

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



**ESTUDO DE REAÇÕES DE ADIÇÃO DIASTEREOSSELETIVA DE
REAGENTES ORGANOZINCO A ALDEÍDOS DERIVADOS DE
CARBOIDRATOS PARA A SÍNTESE DE ÁLCOOIS PROPARGÍLICOS
QUIRAIS E ROTAXANOS**

Maraisa Sachini

Tese de Doutorado

Porto Alegre, Janeiro de 2016.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

MARAISA SACHINI

**ESTUDO DE REAÇÕES DE ADIÇÃO DIASTEREOSSELETIVA DE
REAGENTES ORGANOZINCO A ALDEÍDOS DERIVADOS DE
CARBOIDRATOS PARA A SÍNTESE DE ÁLCOOIS
PROPARGÍLICOS QUIRAIS E ROTAXANOS**

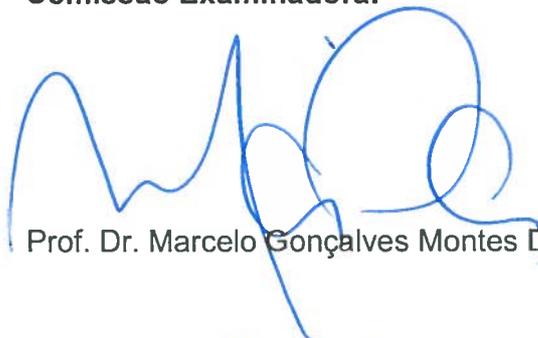
Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor em Química

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke
Orientador

Porto Alegre, Janeiro de 2016.

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre junho/2011 e janeiro/2016, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Diogo Seibert Lüdtkke . A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:



Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca



Prof. Dr. Nilo Zanatta



Prof. Dr. José Eduardo Damas Martins



Prof. Dr. Marco Antônio Ceschi



Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke
Orientador



Doutoranda Maraisa Sachini

***À minha família, que me
forneceu amor, carinho, força,
amizade, compreensão e paciência.
A minha sincera gratidão pelos
esforços realizados.***

***Ao meu namorado Vinícius,
que sempre esteve do meu lado e
não mediu esforços para que eu
conseguisse realizar essa conquista.
Obrigada pelo amor, pelo carinho,
pela amizade, pelo apoio
incondicional e pela paciência.***

AGRADECIMENTOS

À Deus por sempre iluminar o meu caminho e permitir que pessoas maravilhosas cruzem por ele.

Ao Prof. Diogo S. Lüdtke pela acolhida em seu recente grupo de pesquisa, agradeço pela confiança, pela orientação, pela amizade e principalmente, pela compreensão e paciência. Obrigada por oferecer tantas oportunidades de crescimento profissional e pela valiosa colaboração na elaboração deste trabalho. À Prof. Angélica V. Moro, sempre tão atenciosa e disposta, obrigada pela amizade e orientação.

Ao Prof. Steve Goldup e todo o seu grupo de pesquisa pela acolhida, orientação e oportunidade de realizar meu Doutorado Sanduíche na Inglaterra.

Ao instituto de Química da UFRGS, aos Professores e funcionários, pelo empréstimo de reagentes e a disponibilidade dos equipamentos para realizar diversas análises. Em especial ao Prof. Paulo H. Schneider e ao Prof. Aloir A. Merlo, que em inúmeras ocasiões cederam espaço e equipamentos para que eu pudesse conduzir meus experimentos.

Aos meus amigos e colegas de laboratório K200, K202 e LCM302 pela amizade, disponibilidade, ajuda e aprendizado durante toda realização do meu trabalho. Em especial para Jesse, Ricardo, Helena, Bruna, Andressa, Lucas, Maira, Natali, Jaqueline, Luana e Maria Eduarda, pelos momentos memoráveis que deixaram os dias mais leves e muito divertidos.

Aos meus colegas de Doutorado e em especial às minhas amigas Janaina, Patrícia, Cátia e Renata, pela eterna amizade, companheirismo, conversas e apoio durante esses longos anos de química.

Ao CNPQ e a CAPES pelo apoio financeiro. Em especial a CAPES pela concessão da bolsa de Doutorado Sanduíche na Inglaterra.

E a todos aqueles que fizeram parte dessa jornada e de alguma forma contribuíram para que eu realizasse o meu doutorado.

Produção Científica no Período de Doutorado (06/2011 a 01/2016)

Artigos relacionados com a tese publicados em periódicos:

1. Wouters, A. D.; Bessa, A. B.; Sachini, M.; Wessjohann, L. A.; Lüdtkke, D. S. "Boron – Zinc Exchange in The Diastereoselective Arylation of Sugar-Based Aldehydes: Stereoselective Synthesis of (+)-7-*epi*-Goniofufurone and Analogues" *Synthesis* **2013**, *45*, 2222.

Trabalhos resumidos publicados em Anais de eventos:

1. Sachini, M.; Lüdtkke, D. S. "Synthesis of Optically Sugar Alcohols by Diastereoselective Addition of Organozinc Reagents". Em: 15th BMOS – Brazilian Meeting in Organic Synthesis, **2013**, Livro de Resumos, Campos do Jordão, Brasil.

ÍNDICE

Resumo.....	xii
Abstract.....	xiv
Índice de Tabelas.....	xvi
Índice de Figuras.....	xvii
Índice de Esquemas.....	xx
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	xxiii
Capítulo 1: Introdução e Objetivos	1
1.1. Introdução	2
1.1.1. Fenômeno da Quiralidade	2
1.1.2. Os Carboidratos como Substratos em Síntese Esterosseletiva	4
1.1.3. Adição Seletiva de Reagentes Organozinco a Compostos Carbonílicos	6
1.1.4. Rotaxanos	10
1.2. Objetivos	14
Capítulo 2: Revisão da Literatura	15
2.1. Síntese de Álcoois Secundários Quirais	16
2.1.1. Reagentes Organozinco	18
2.1.1.1. Reagentes Dialquilzinco	19
2.1.1.2. Reagentes Arilzinco	21
2.1.1.3. Reagentes Alquinilzinco	26
2.2. Síntese de Rotaxanos	39
Capítulo 3: Resultados e Discussão	53
3.1. Adição Diastereosseletiva de Reagentes Organozinco a Aldeídos Derivados de Carboidratos	54

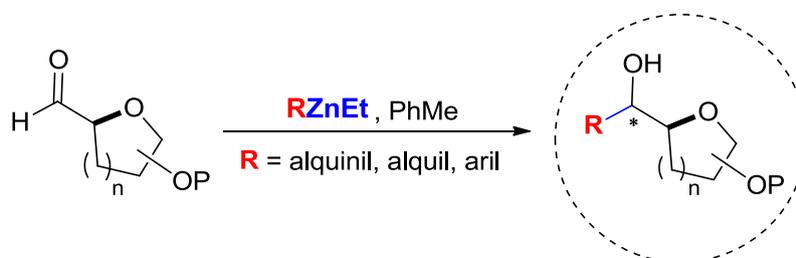
3.1.1. Análise Retrossintética Proposta para a Síntese dos Álcoois Propargílicos Quirais Derivados de Carboidratos	54
3.1.2. Síntese dos Materiais de Partida - Aldeídos Derivados de Carboidratos	56
3.1.2.1. Aldeído 7 Derivado da D-Ribose.....	56
3.1.2.2. Aldeído 1 Derivado da D-Glicose.....	57
3.1.2.3. Aldeído 35 Derivado da D-manose.....	60
3.1.2.4. Aldeído 36 Derivado da D-Galactose.....	61
3.1.2.5. Aldeído 37 Derivado do D-Manitol.....	61
3.1.2.6. Aldeído 38 Derivado da D-Glucono- δ -lactona.....	62
3.1.3. Síntese de Álcoois Propargílicos Quirais a partir de Aldeídos Derivados de Carboidratos	63
3.1.4. Síntese de Arilmetanóis Quirais a partir de Aldeídos Derivados de Carboidratos	84
3.2. Considerações Finais	92
3.3. Síntese de Rotaxanos Utilizando Reagentes Organozinco	94
3.3.1. Análise da Proposta Sintética para Moléculas de Rotaxanos Quirais Sintetizados a partir de Reagentes Organozinco	95
3.3.2. Síntese dos Materiais de Partida	96
3.3.3. Estudo da Reação de Formação de Rotaxanos Utilizando Reagentes Organozinco	103
3.4. Síntese de Rotaxanos via “ <i>Template Ativo</i> ” (AT-CuAAC)	110
3.4.1. Síntese dos Materiais de Partida	112
3.4.2. Estudo da Reação de Rotaxanização via “ <i>Template Ativo</i> ”....	115
3.4.3. Considerações Finais	128
Capítulo 4: Conclusão	131
Capítulo 5: Parte Experimental	133
5.1. Informações Gerais	134
5.2. Procedimentos Gerais para a Síntese dos Aldeídos Derivados de Carboidratos	134

5.2.1. Aldeído 7 Derivado da D-Ribose.....	134
5.2.2. Aldeído 1 Derivado da D-Glicose.....	136
5.2.3. Aldeído 35 Derivado da D-Manose.....	139
5.2.4. Aldeído 36 Derivado da D-Galactose.....	141
5.2.5. Aldeído 37 Derivado do D-Manitol.....	143
5.2.6. Aldeído 38 Derivado da D-Glucono- δ -lactona.....	144
5.3. Procedimentos Gerais para a Síntese de Álcoois Secundários Quirais Derivados de Carboidratos	147
5.3.1. Síntese de Álcoois Propargílicos Quirais a partir de Reagentes Organozinco	147
5.3.2. Síntese de Álcoois Propargílicos Quirais a partir de Reagentes Organomagnésio	148
5.3.3. Síntese de Álcoois Propargílicos Quirais a partir de Reagentes Organolítio	149
5.3.4. Síntese de Álcoois Alquílicos Quirais a partir de Reagentes Organomagnésio	150
5.3.5. Síntese de Álcoois Alquílicos Quirais a partir de Reagentes Organozinco	151
5.3.6. Síntese de Álcoois Arílicos Quirais a partir de Reagentes Organozinco	152
5.4. Procedimentos Gerais para a Síntese de Rotaxanos	153
5.4.1. Procedimento Experimental para a Síntese do Ácido 3,5-di- <i>tert</i> -butil-fenilborônico 52	153
5.4.2. Procedimento Experimental para a Síntese do 3,5-di- <i>tert</i> -butil-benzaldeído 56a	154
5.4.3. Procedimento Experimental para a Síntese do Macrociclo Biphy-4 54a.....	155
5.4.4. Procedimento Experimental para a Síntese do Macrociclo Estra-4 54b.....	159
5.4.5. Procedimento Experimental para a Síntese da Molécula Linear bis-(3,5-di- <i>tert</i> -butil-fenil) Carbinol 66 a partir de Reagentes Organozinco	161

5.4.6. Procedimento Experimental para a Síntese de Moléculas de Rotaxano 57 a partir de Reagentes Arilzinco	162
5.4.7. Procedimento Experimental para a Síntese de Moléculas de Rotaxano 67 a partir de Reagentes Alquínilzinco	163
5.4.8. Procedimento Experimental para a Síntese dos Alcinos Terminais Derivados da L-Prolina	164
5.4.9. Procedimento Experimental para a Síntese dos Triazóis 70 e 82.....	170
5.4.10. Procedimento Experimental para a Síntese de Moléculas de Rotaxano 69 e 83.....	170
Capítulo 6: Referências	172
Capítulo 7: Anexos	182

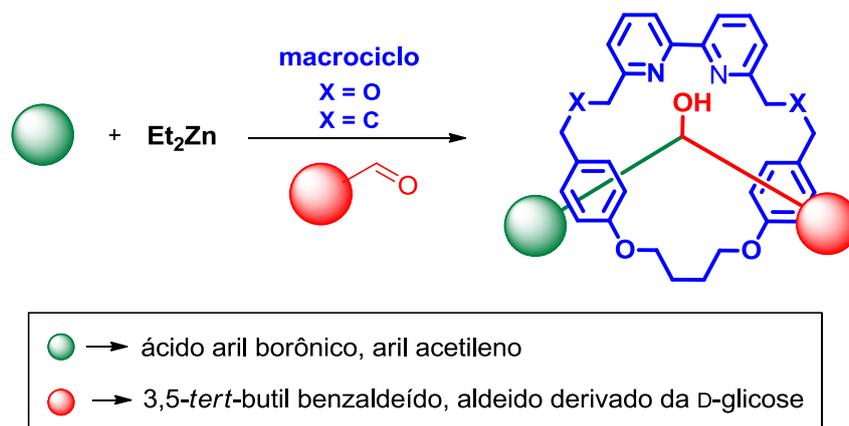
RESUMO

Neste trabalho foi realizado o estudo de síntese de álcoois secundários quirais utilizando nucleófilos organozinco e carboidratos como matérias primas (**Esquema 1**). Primeiramente foram estudadas reações de adição diastereosseletiva de reagentes alquinilzinco aos aldeídos derivados da D-ribose e D-glicose, como substratos quirais. Porém, o produto desejado foi obtido com baixa seletividade [51 % rend., (2,4:1) *r.d.* (*S*:*R*)]. Os mesmos experimentos conduzidos na presença de $ZnCl_2$, forneceram rendimentos mais elevados e uma diastereosseletividade moderada [62% rend., 3,3:1 *r.d.* (*S*:*R*)]. O comportamento da reação também foi avaliado na presença de ligantes quirais, mas este método conduziu aos produtos desejados apenas em baixos rendimentos e seletividade, devido a decomposição dos substratos, evidenciando a instabilidade dos aldeídos de partida. Além disso, estudou-se a possibilidade da adição de grupamento etila a partir de dietilzinco e alguns ligantes, além da arilação de duas novas estruturas de aldeídos derivados de carboidratos a partir de reagentes mistos arilzinco. Os produtos de arilação foram obtidos em bons rendimentos e elevada seletividade [*r.d.* >20:1 (*S*:*R*)].



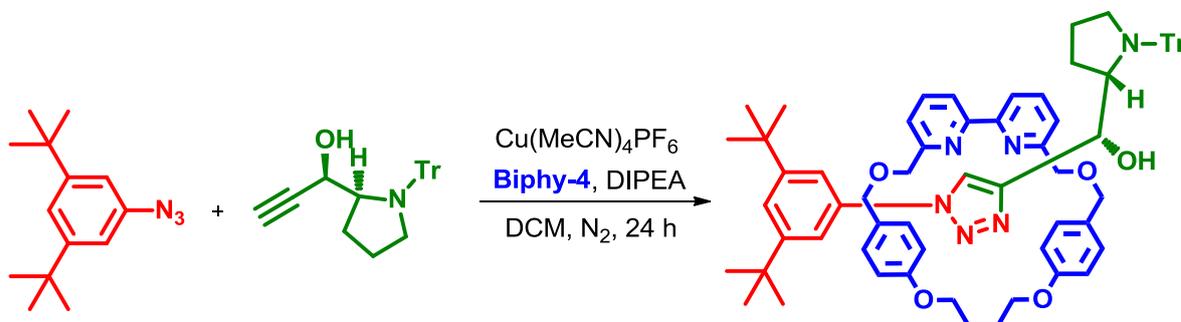
Esquema 1.

Também foi estudada uma metodologia para a síntese de moléculas de rotaxanos a partir da reação de adição diastereosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos aromáticos e derivados de carboidratos, na presença de um macrociclo (**Esquema 2**). Porém, a transferência do grupamento arila não ocorreu através do anel macrocíclico e assim, não foi possível a obtenção do produto desejado.



Esquema 2.

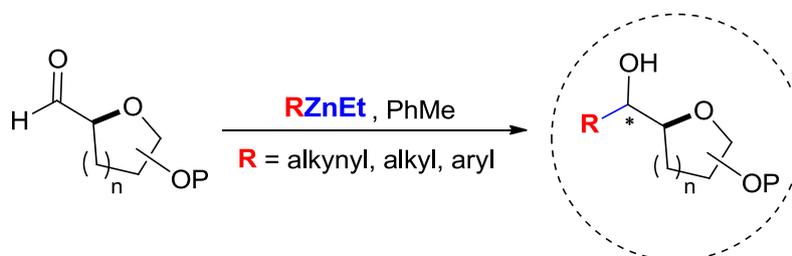
Dessa maneira, foi sintetizada uma nova estrutura de rotaxano a partir de uma metodologia clássica de *Template* ativo (AT-CuAAC), envolvendo uma reação do tipo *click* entre uma azida aromática e um alcino derivado do aminoácido L-prolina, catalisada por Cu (I) (**Esquema 3**). A instabilidade da estrutura exigiu algumas modificações estruturais do alcino terminal, porém este material de partida não forneceu o produto desejado.



Esquema 3.

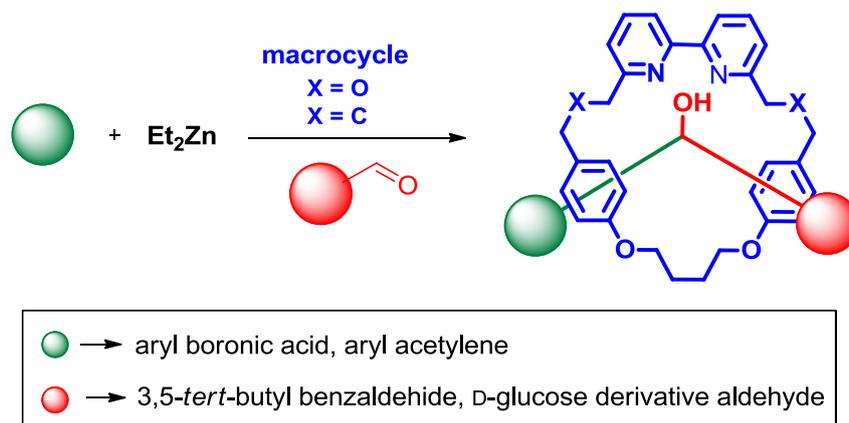
ABSTRACT

In this study, the synthesis of chiral secondary alcohols using organozinc nucleophiles and sugars as raw materials (**Scheme 1**). Initially, a methodology from diastereoselective addition reactions of alkynylzinc reagents to D-ribose and D-glucose derivative sugars, using its structures of synthesized aldehydes as chiral substrates to drive the selectivity of the new stereogenic center formation was studied. But, the desired product with high selectivity [51 % yield (2,4:1) *d.r.* (S:*R*)], was not obtained. Therefore, new experiments were tested in the presence of ZnCl₂ provides increased yields and moderate diastereoselectivity [62% yield, 3,3:1 *d.r.* (S:*R*)]. The reaction behavior was also been evaluated in the presence of chiral ligands, but this method led to the desired product just in low yield and diastereoselectivity which was a result of the aldehydes decomposition and showing the fragility of these starting materials. Also, the possibility of adding ethyl group from diethylzinc and some binders was studied, and two new structures of aldehydes derived from sugars and arylzinc reagents was obtained. The arylation products were obtained in good yields and high selectivity [*d.r.* >20:1 (S:*R*)].



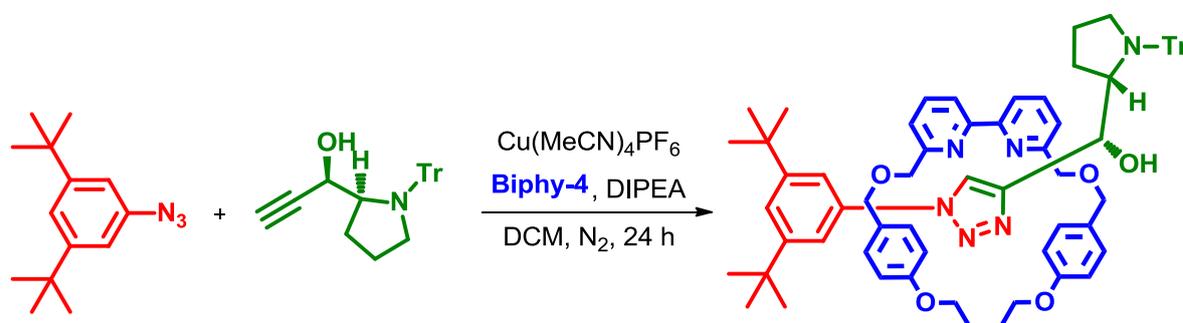
Scheme 1.

Was also studied a method for the synthesis of Rotaxanes from the diastereoselective addition reaction of organozinc reagents to aryl and sugar aldehydes in presence of a macrocycle (**Scheme 2**). However, the transfer of aryl group through the macrocyclic ring was not observed, therefore the product was not obtained.



Scheme 2.

Thus, the conventional method named Active Template (AT-CuAAC), was used for the synthesis of a new rotaxane, involving a click reaction between an aryl azide and an alkyne amino acid derivative, catalyzed by Cu (I) (**Scheme 3**). The instability of the structure demanded a structural change of the starting alkyne, however this new substrate did not lead to the formation of the product.



Scheme 3.

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Reações de otimização das condições reacionais	64
Tabela 2. Reações de otimização das condições reacionais – Aditivos	73
Tabela 3. Reações de alquilação do aldeído 7 via organometálicos	74
Tabela 4. Reações de otimização das condições reacionais - Ligantes.....	77
Tabela 5. Reações de otimização das condições reacionais	80
Tabela 6. Reações de otimização das condições reacionais.....	85
Tabela 7. Estudo da reação de formação de rotaxanos via reagentes ArZnEt.....	105
Tabela 8. Estudo da reação de formação de rotaxanos via reagentes alquil-zinco-etil.....	109

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Configuração absoluta e resposta biológica dos estereoisômeros da Carvona e Aspartame	3
Figura 2. Exemplos de produtos naturais que possuem açúcares como componentes de sua estrutura	5
Figura 3. Aplicação de álcoois propargílicos opticamente ativos como blocos construtores em síntese orgânica	9
Figura 4. Exemplo de uma molécula de [2] rotaxano	10
Figura 5. Representação dos movimentos de rotação e deslocamento do macrociclo ao longo do eixo	11
Figura 6. a) Isômeros <i>cis</i> / <i>trans</i> . b) Isômeros ópticos – quiralidade mecânica	11
Figura 7. a) Estrutura esquemática de um peptídeo com estrutura de nó de sistina, contendo pontes dissulfeto que dão forma a estrutura de um rotaxano. b) Estrutura esquemática da microsina J 25	12
Figura 8. Síntese de [2] rotaxanos via <i>Template</i> ativo	13
Figura 9. Modelos Felkin-Ahn e Cram-quelado	17
Figura 10. Diferenças de eletronegatividade entre o metal e o átomo de carbono	18
Figura 11. Mudança de estrutura do composto R_2Zn por complexação com um ligante apropriado	19
Figura 12. Possíveis estruturas de estados de transição <i>syn</i> e <i>anti</i> com o complexo quiral dinuclear de Zn	21
Figura 13. Comparação do estado de transição para a transferência dos grupos Fenil e Etil.....	23
Figura 14. Justificativa para enantioseletividade na adição de grupamento alquil (ou alquinil) R à um aldeído	27
Figura 15. Produtos naturais peptídeo-nucleosídeos	30
Figura 16. Representação esquemática de moléculas mecanicamente interligadas	40
Figura 17. Representação esquemática dos métodos <i>capping</i> , <i>clipping</i> e <i>slipping</i> - estratégias para a síntese de rotaxanos	42

Figura 18. Representação esquemática do método conhecido como <i>metal ativo</i> - estratégia para a síntese de rotaxanos	43
Figura 19. Representação esquemática do método conhecido como <i>template ativo</i> - estratégia para a síntese de rotaxanos	44
Figura 20. Representação da proposta de obtenção de rotaxanos com quiralidade planar	48
Figura 21. Espectro de RMN ¹ H da mistura diastereoisomérica dos compostos 8a e 8b , em CDCl ₃ a 300 MHz	67
Figura 22. Espectro de RMN ¹³ C da mistura diastereoisomérica dos compostos 8a e 8b , em CDCl ₃ a 75,5 MHz.....	68
Figura 23. (a) Cromatograma gerado pela análise de cromatografia gasosa em coluna β-DEX 120; (b) Integração e ampliação dos picos referentes aos epímeros (8a e 8b); (c) e (d) Espectros de massas idênticos dos epímeros 8a e 8b	69
Figura 24. Estrutura dos ligantes quirais utilizados em combinação com reagentes organozinco	76
Figura 25. Espectro de RMN ¹ H do composto 50 em CDCl ₃ a 300 MHz ...	81
Figura 26. Espectro de RMN ¹³ C do composto 50 em CDCl ₃ a 75,5 MHz..	83
Figura 27. Espectro de RMN ¹ H do composto 51a em CDCl ₃ a 400 MHz..	87
Figura 28. Espectro de RMN ¹³ C do composto 51a em CDCl ₃ a 75,5 MHz	88
Figura 29. Espectro de RMN ¹ H do composto 51b em CDCl ₃ a 400 MHz..	90
Figura 30. Espectro de RMN ¹³ C do composto 58b em CDCl ₃ a 75,5 MHz	91
Figura 31. Espectro de RMN ¹ H do composto 52 em CDCl ₃ , 400 MHz	98
Figura 32. Espectro de RMN ¹ H do composto 56a em CDCl ₃ , 400 MHz ...	99
Figura 33. Espectro de RMN ¹ H do composto 54a em CDCl ₃ , 400 MHz ...	101
Figura 34. Espectro de RMN ¹ H do composto 54b em CDCl ₃ , 400 MHz ...	103
Figura 35. Espectro de RMN ¹ H do composto 69 em CDCl ₃ , 400 MHz	108
Figura 36. Modelo quelado para a interação entre a molécula de aldeído 1 e um reagente organozinco.....	107
Figura 37. Comparação dos RMN's ¹ H em CDCl ₃ , 400 MHz: (A) bruto de reação (experimento descrito na Tabela 7, linha 8); (B) macrociclo Estra-4 54b	108

Figura 38. Comparação entre RMN's ^1H em CDCl_3 , 400 MHz: (A) do composto protegido 75 e (B) do alcino terminal 68	113
Figura 39. Espectro de RMN ^1H do composto 68 em CDCl_3 , 400 MHz	114
Figura 40. Espectro de RMN ^1H do composto 70 em CDCl_3 , 400 MHz – bruto de reação	116
Figura 41. Comparação dos RMN's ^1H em CDCl_3 , 400 MHz: (A) bruto de reação – formação da molécula de rotaxano 69 ; (B) macrociclo livre Biphy-4 54a	118
Figura 42. Espectro de RMN ^1H do composto 79 em CDCl_3 , 400 MHz	120
Figura 43. Espectro de Correlação Bidimensional COSY ^1H - ^1H do composto 79 em CDCl_3 , 400 MHz	121
Figura 44. Espectro de CG-MS do composto 79	122
Figura 45. Espectro de RMN ^1H do composto 81 em CDCl_3 , 400 MHz	124
Figura 46. Cromatograma e Espectro de MS do composto 81	124
Figura 47. Espectro de RMN ^1H do composto 83 em CDCl_3 , 400 MHz – bruto de reação	126
Figura 48. Cromatograma de CL e espectro de MS(ES+) do composto 83 – bruto de reação	131

ÍNDICE DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1.....	xii
ESQUEMA 2.....	xiii
ESQUEMA 3.....	xiii
ESQUEMA 4.....	7
ESQUEMA 5.....	8
ESQUEMA 6.....	8
ESQUEMA 7.....	14
ESQUEMA 8.....	14
ESQUEMA 9.....	17
ESQUEMA 10.....	20
ESQUEMA 11.....	22
ESQUEMA 12.....	24
ESQUEMA 13.....	25
ESQUEMA 14.....	25
ESQUEMA 15.....	26
ESQUEMA 16.....	27
ESQUEMA 17.....	28
ESQUEMA 18.....	28
ESQUEMA 19.....	29
ESQUEMA 20.....	30
ESQUEMA 21.....	31
ESQUEMA 22.....	33
ESQUEMA 23.....	33
ESQUEMA 24.....	34
ESQUEMA 25.....	35
ESQUEMA 26.....	36
ESQUEMA 27.....	36
ESQUEMA 28.....	37
ESQUEMA 29.....	38
ESQUEMA 30.....	38

ESQUEMA 31.....	39
ESQUEMA 32.....	41
ESQUEMA 33.....	44
ESQUEMA 34.....	45
ESQUEMA 35.....	46
ESQUEMA 36.....	48
ESQUEMA 37.....	49
ESQUEMA 38.....	51
ESQUEMA 39.....	51
ESQUEMA 40.....	52
ESQUEMA 41.....	55
ESQUEMA 42.....	55
ESQUEMA 43.....	56
ESQUEMA 44.....	56
ESQUEMA 45.....	57
ESQUEMA 46.....	58
ESQUEMA 47.....	59
ESQUEMA 48.....	60
ESQUEMA 49.....	61
ESQUEMA 50.....	61
ESQUEMA 51.....	62
ESQUEMA 52.....	63
ESQUEMA 53.....	70
ESQUEMA 54.....	71
ESQUEMA 55.....	72
ESQUEMA 56.....	85
ESQUEMA 57.....	89
ESQUEMA 58.....	92
ESQUEMA 59.....	95
ESQUEMA 60.....	96
ESQUEMA 61.....	97
ESQUEMA 62.....	98

ESQUEMA 63.....	100
ESQUEMA 64.....	100
ESQUEMA 65.....	102
ESQUEMA 66.....	104
ESQUEMA 67.....	110
ESQUEMA 68.....	111
ESQUEMA 69.....	111
ESQUEMA 70.....	112
ESQUEMA 71.....	112
ESQUEMA 72.....	115
ESQUEMA 73.....	117
ESQUEMA 74.....	119
ESQUEMA 75.....	123
ESQUEMA 76.....	125
ESQUEMA 77.....	126

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOH – Ácido acético.

AcOEt – Acetato de Etila.

AT-CuAAC – Template Ativo - cicloadição azida-alcino mediada por cobre.

BINOL – Bifenilnaftol.

Bn – Benzila.

Bu – Butila.

CCD – Cromatografia em Camada Delgada.

CG – Cromatografia gasosa.

CL – Cromatografia líquida.

COSY – Espectroscopia de correlação ^1H - ^1H .

d - Dubleto.

DR_{mp} - Diastereoisômero de configuração *R* ($_{mp}$ - quiralidade mecânica planar).

DS_{mp} - Diastereoisômero de configuração *S* ($_{mp}$ - quiralidade mecânica planar).

DBNE - (1*S*,2*R*)-(-)-*N,N*-Dibutilnorefedrina.

DIPEA – *N,N*-Diisopropiletilamina.

DMSO – Dimetil sulfóxido.

DCM – Diclorometano.

ee – Excesso enantiomérico.

EN – Eletronegatividade.

Et – Etila.

EtOH – Etanol.

Equiv. – Equivalente.

HMPA - Hexametilfosforamida.

IBA – Ácido Iodobenzóico.

IBX – Ácido Iodoxibenzóico.

IPA – Isopropanol.

J – Constante de acoplamento.

m – Multipleteo.

Me – Metil.

MeCN – Acetonitrila.

MeOH – Metanol.

MS – (E.M.) Espectrometria de Massas.

n-BuLi – *n*-Butil-Lítio.

PET – Éter de petróleo.

Ph – Fenila.

Pr – Propila.

q – Quarteto.

r.d. – Razão diastereoisomérica.

RMN – Ressonância Magnética Nuclear.

s – Singleto.

sl – Singleto largo.

t – Tripleto.

t.a. – Temperatura ambiente.

THF – Tetraidrofurano.

TMS – Trimetilsilano.

δ - Deslocamento químico.

CAPÍTULO 1

Introdução e Objetivos

1.1. INTRODUÇÃO

1.1.1. FENÔMENO DA QUIRALIDADE

A quiralidade molecular é um fenômeno que tem fascinado químicos e físicos desde sua descoberta em meados do século XIX. Muitas moléculas biologicamente importantes são encontradas em uma única forma enantiomérica na natureza, e isso há muito tempo instiga curiosidade. O fato da origem dessa assimetria permanecer desconhecida, faz com que surjam vários questionamentos como por exemplo, se seria possível existir e se originar vida sem a quiralidade molecular.¹

Nós seres vivos somos formados, em grande parte, por substâncias orgânicas quirais de baixo peso molecular, e por macromoléculas constituídas de monômeros quirais. Como consequência dessa estrutura molecular quiral, também somos capazes de diferenciar pares de enantiômeros. De fato, a importância fundamental que substâncias opticamente ativas assumem na constituição e funcionamento dos seres vivos é evidenciada nos mecanismos de ação enzimática (tipo chave-fechadura), mas diversos outros exemplos podem ser encontrados no estudo de fármacos.²⁻⁴

Enantiômeros podem ser definidos como uma série de substâncias de mesma forma molecular, mas cujos arranjos espaciais dos átomos são tais que suas estruturas são relacionadas entre si como a imagem especular uma da outra, não sendo sobreponíveis. É interessante notar que cada uma das moléculas de um par de enantiômeros pode exercer efeitos completamente diferentes em um organismo vivo. Sabe-se que propriedades organolépticas como o aroma e sabor são extremamente dependentes da quiralidade. Um exemplo interessante é dado pela Carvona. A (*R*)-carvona, um monoterpene natural, tem um odor de hortelã enquanto que (*S*)-carvona tem cheiro de alcavária. Outro exemplo é o Aspartame, um adoçante artificial não calórico, em que uma de suas formas diastereoisoméricas tem sabor adocicado [(*S,S*)-

aspartame], enquanto que o seu diastereoisômero (*S,R*)-aspartame, apresenta sabor amargo (**Figura 1**).²⁻⁴

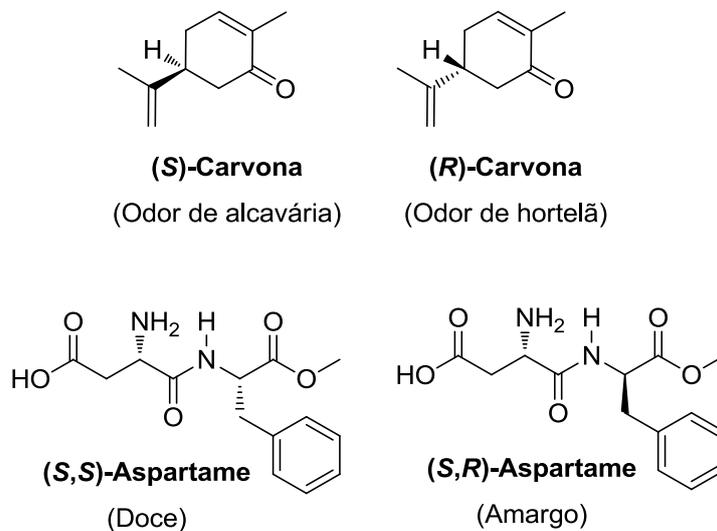


Figura 1. Configuração absoluta e resposta biológica dos estereoisômeros da Carvona e Aspartame.

Além disso, muitos medicamentos têm como princípio ativo apenas uma das formas enantioméricas, cuja substituição por aquela que é sua imagem especular pode levar ao composto biologicamente inativo ou mesmo trazer consequências danosas ao organismo. O desastre da talidomida, na década de 60, é a lembrança mais dolorosa da importância da quiralidade para a atividade biológica. Esse episódio não deixou dúvidas sobre a fundamental importância da quiralidade, e desde então, muita atenção tem sido dedicada ao estudo das correlações entre toxicologia, propriedades farmacológicas e quiralidade.²⁻⁴

Se fizermos uma análise da literatura ao longo dos anos em revistas científicas de química orgânica, química farmacêutica, farmacologia e outras áreas afins, fica evidente o crescente interesse por substâncias enantiomericamente puras. Essa tendência pode ser observada tanto na comunidade acadêmica quanto no setor químico industrial. Visto que segmentos industriais usam principalmente matérias-primas de origem sintética, pode-se constatar, como resposta a esta demanda, um grande

desenvolvimento de metodologias visando a preparação, em laboratório, de substâncias enantiomericamente puras. A origem desta demanda está intrinsecamente ligada ao número crescente de estudos relacionando propriedades biológicas com quiralidade molecular.²⁻⁵

Nesse contexto, para gerar moléculas quirais de uma forma controlada, comumente são utilizadas cinco estratégias sintéticas básicas: o uso de substratos quirais (“chiron approach”), o uso de biocatalisadores, o uso de catalisadores quirais, o uso de auxiliares quirais e o uso de reagentes quirais (base quiral, eletrofilo quiral, etc...). Como substratos quirais, normalmente são empregados produtos naturais como blocos de construção na química orgânica sintética, tais como carboidratos, aminoácidos, terpenos, dentre outros.⁶

Particularmente os carboidratos, perfazem a mais abundante classe de biomoléculas, compondo 75% da biomassa da Terra. Existem difundidos em toda a natureza, ocorrem em todos os seres vivos e são essenciais para a vida. Alguns existem praticamente puros, tais como a sacarose, o amido e a celulose. Os carboidratos também fazem parte de membranas celulares e do DNA e RNA, que carregam importantes informações genéticas nas células, de glicoconjugados com uma variedade de produtos naturais, tais como antibióticos, glicolipídios, e glicoproteínas, sendo estes dois últimos responsáveis por reter informações de reconhecimento supramolecular que formam a base da glicobiologia.⁶

Ainda que seu principal papel esteja relacionado justamente com suas diversas funções na bioquímica dos seres vivos, essa classe de substâncias têm sido amplamente estudada pelos químicos orgânicos nos seus diversos aspectos estereoquímicos, mecanísticos, sintéticos e analíticos.⁶

1.1.2. OS CARBOIDRATOS COMO SUBSTRATOS EM SÍNTESE ESTEREOSELETIVA

A partir de uma perspectiva histórica, nenhuma classe de moléculas orgânicas já dividiu o mesmo impacto na evolução da estereoquímica como as moléculas de açúcar. Comparada com a síntese do primeiro produto natural, a

uréia (Friedrich Wöhler, 1828), a determinação de configurações de monossacarídeos e a síntese total da glicose por Emil Fischer em 1895, são eventos muito marcantes para a síntese orgânica.⁷

Um maior interesse pelo estudo de carboidratos surgiu na década de 60, quando foram estudados métodos de interconversão e manipulação de seus grupos funcionais em conjunto com a elucidação estrutural de antibióticos que continham carboidratos. E como resultado, os carboidratos tornaram-se substratos ideais para se testar novos métodos de formação de ligações, particularmente devido a sua variedade conformacional e estereoquímica. O seu potencial como blocos de construção foi introduzido uma década mais tarde, sendo como componentes da estrutura em si ou utilizados como material de partida para a construção de estruturas mais complexas de produtos naturais e/ou biologicamente ativos, tais como antibióticos e agentes terapêuticos anti-cancerígenos (**Figura 2**).^{7,8}

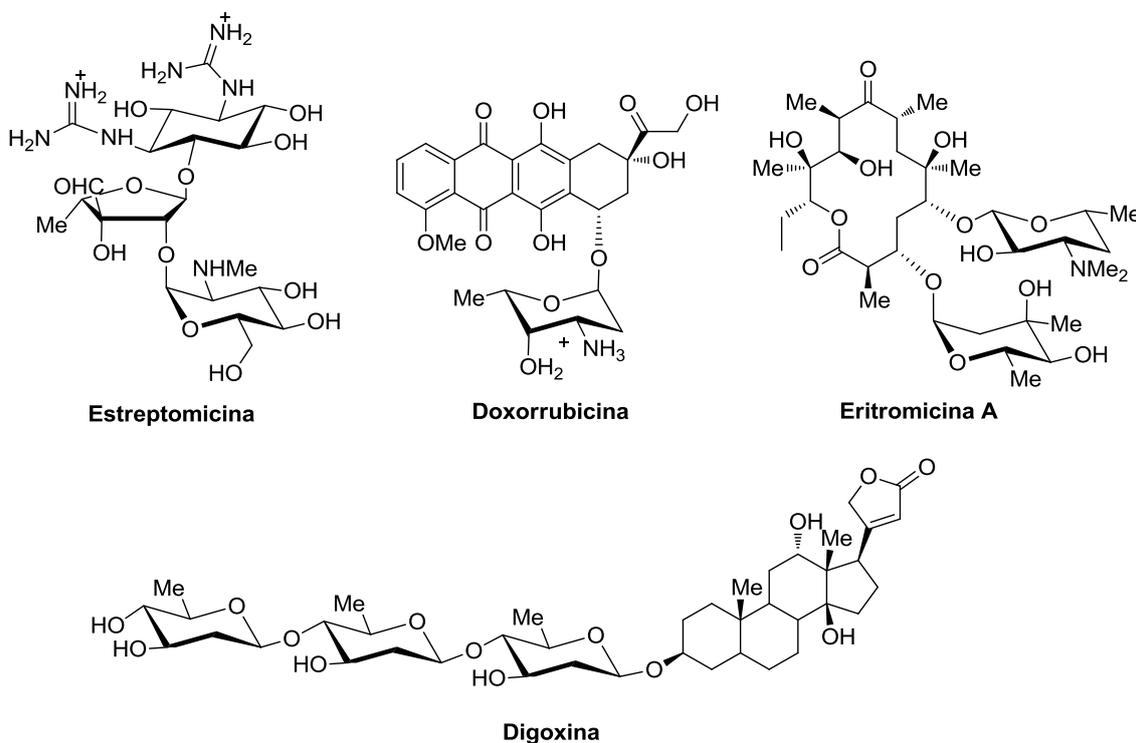


Figura 2. Exemplos de produtos naturais que possuem açúcares como componentes de sua estrutura.

Na **Figura 2** podemos observar a estrutura de produtos naturais que possuem moléculas de açúcar em sua estrutura, bastante conhecidos no mercado devido as suas propriedades farmacológicas. A Estreptomicina e a Eritromicina A são antibióticos potentes, utilizados no tratamento de tuberculose e infecções por bactérias, respectivamente. A Doxorubicina, comercializada com o nome de Adriamicina, é um fármaco quimioterapêutico amplamente utilizado em diversos tratamentos de câncer, enquanto a Digoxina é utilizada no tratamento de doenças cardiovasculares, como taquicardia e insuficiência cardíaca.⁷

Sob o ponto de vista da química orgânica, os carboidratos são interessantes materiais de partida para síntese devido aos seguintes fatos: disponibilidade em grande quantidade, baixo custo, serem enantiomericamente puros, produto oriundo de tecnologia renovável, ecologicamente adequados, configuração absoluta já conhecida, e a possibilidade de um mesmo carboidrato existir em ambas as formas enantioméricas. Também possuem uma cadeia poli-hidroxilada com vários centros quirais, que permite sua manipulação seletiva por meio de métodos químicos e bioquímicos.⁶

Todas essas características, juntamente com as interessantes propriedades biológicas que essas moléculas podem apresentar, fazem com que a química dos carboidratos apresente um grande potencial de exploração como fonte de compostos para a química fina, farmacológica e química medicinal, fazendo assim com que o interesse de grupos de pesquisa, e até mesmo a indústria química, seja crescente.

1.1.3. ADIÇÃO SELETIVA DE REAGENTES ORGANOZINCO A COMPOSTOS CARBONÍLICOS

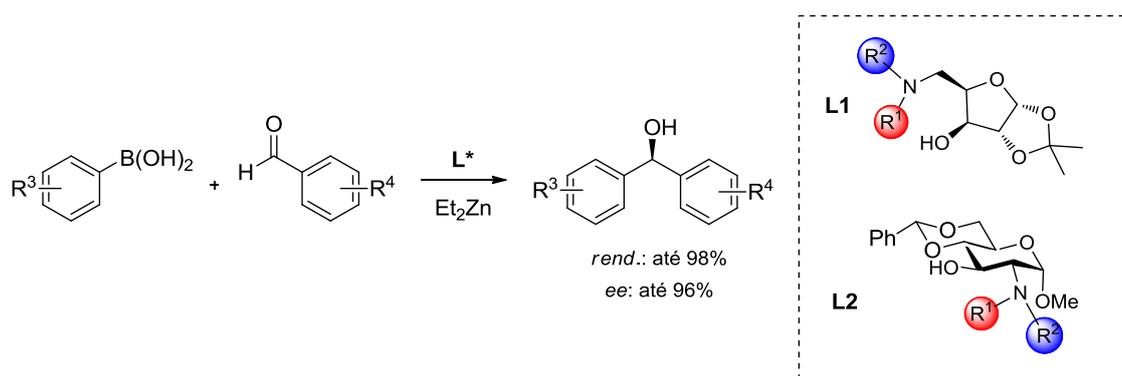
A formação de ligações C-C encontra-se no centro da síntese orgânica, e como tal, o desenvolvimento de novas reações que resultem na formação desse tipo de ligação é de importância fundamental. Um dos métodos mais comuns é a adição de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos.⁹⁻

¹² Apesar de avanços significativos nessa área, um problema de longa data é a

ausência de métodos altamente enantiosseletivos para o preparo de álcoois secundários opticamente ativos, estruturas comumente presentes em produtos naturais e fármacos, além de serem importantes intermediários na preparação de compostos quirais funcionalizados.^{13,14}

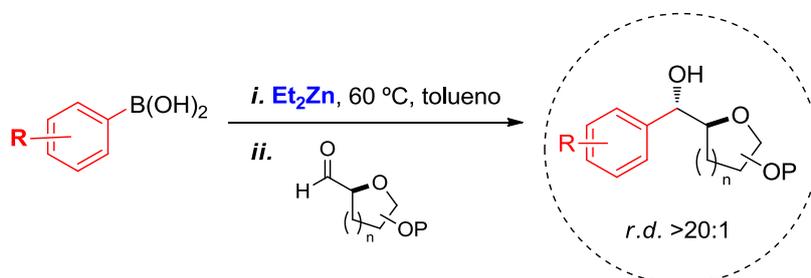
Nesse contexto, grande progresso tem sido alcançado na adição de reagentes organozinco a aldeídos com o desenvolvimento de vários ligantes quirais, capazes de induzir assimetria no novo centro estereogênico formado. As principais vantagens da utilização dos reagentes organozinco, particularmente de organozinco mistos, é a sua baixa reatividade, fazendo com que sejam suscetíveis à catálise assimétrica.

Motivados por essa reatividade peculiar, nosso grupo de pesquisa vem se dedicando ao estudo de reações catalíticas e assimétricas envolvendo espécies mistas de zinco. Em 2010, uma série de amino álcoois derivados dos açúcares D-xilose e D-glucosamina (**L1** e **L2**, respectivamente) foram sintetizados e posteriormente empregados como ligantes quirais na arilação assimétrica de aldeídos (**Esquema 4**). Os melhores resultados foram obtidos para o derivado *xilo*-furanosídico contendo um anel morfolínico em sua estrutura, e sua atividade catalítica resultou na preparação de uma série de diarilmetanóis, em altos rendimentos e excessos enantioméricos de até 96%. Cálculos teóricos modulando o estado de transição da reação de arilação foram realizados e auxiliaram na proposta mecanística.¹⁵



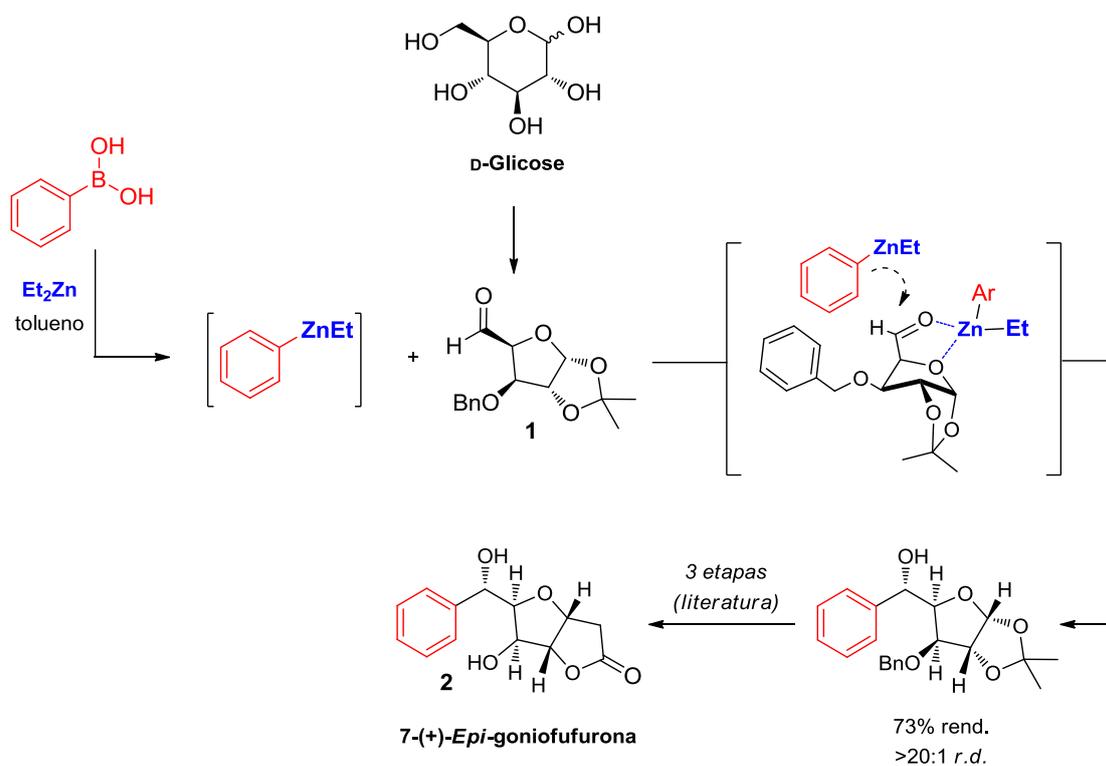
Esquema 4.

Mais recentemente, foram realizados estudos direcionados para a utilização de reagentes mistos do tipo aril-zinco-etil na arilação estereosseletiva de aldeídos quirais, derivados de carboidratos (**Esquema 5**).^{16,17}



Esquema 5.

Altas razões diastereoisoméricas foram observadas para a transferência de uma variedade de grupos arila para os aldeídos furanosídicos e piranosídicos, derivado da D-glicose, D-ribose, D-galactose e D-manose. A estereoquímica dos centros formados foi atribuída como resultado de um processo controlado por quelação (**Esquema 6**). Além disso, essa metodologia foi aplicada na síntese formal da 7-(+)-*epi*-goniofufurona **2**, um produto natural pertencente à família das estirilactonas, a partir da D-glicose.^{16,17}



Esquema 6.

Além da adição de reagentes arilzinco, os derivados alquinilzinco também são espécies úteis do ponto de vista sintético. Os álcoois propargílicos quirais, estruturas resultantes da adição de reagentes alquinilzinco a aldeídos e cetonas, além de estarem frequentemente presentes na estrutura de produtos naturais, são intermediários valiosos para a síntese orgânica. A hidroxila e a fração acetilênica presentes nessa estrutura podem ser uma alavanca para novas transformações, como demonstrado na **Figura 3** abaixo,^{18,19} e por essa razão, podem ser utilizados como eficientes intermediários na construção de moléculas mais complexas, como produtos naturais e compostos farmacologicamente e biologicamente importantes, que podem incluir atividades do tipo antifúngica, antibiótica, antioxidante, antitumoral, carcinogênica, antineoplásica, dentre muitas outras.²⁰⁻³²

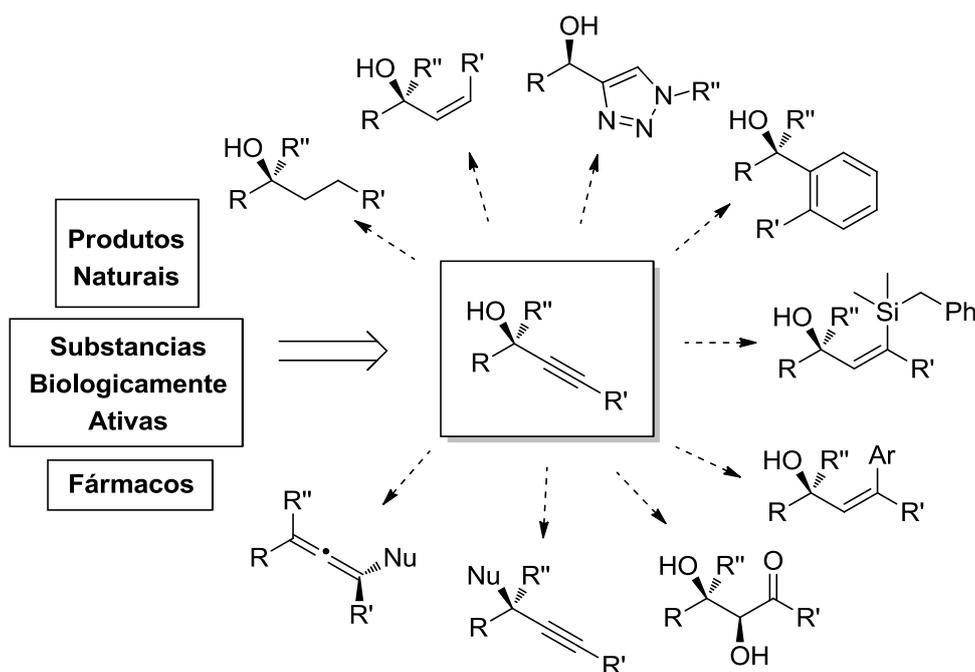


Figura 3. Aplicação de álcoois propargílicos opticamente ativos como blocos construtores em síntese orgânica.

Apesar da sua importância, reações de síntese dessas estruturas envolvendo reagentes organozinco, particularmente organozinco mistos ainda são pouco exploradas. Nesse contexto, interessantes estruturas de álcoois propargílicos quirais poderiam ser convenientemente preparadas a partir de reações de adição de reagentes alquinilínicos mistos a aldeídos derivados de carboidratos.

1.1.4. ROTAXANOS

Rotaxanos (do Latim *rota* e *axis*, que significam roda e eixo, respectivamente), são moléculas constituídas por um componente linear (**eixo**) inserido em um ou mais macrociclos (**rodas**). Essas duas ou mais partes estão mantidas em conjunto por consequência de uma ligação mecânica, onde sua dissociação é dificultada por grupos terminais volumosos presentes no componente linear (**rolhas**) (**Figura 4**). Geralmente existe um número entre colchetes antecedendo a palavra rotaxano, o que representa o número de componentes presentes na molécula. O representado na **Figura 4** abaixo seria [2] rotaxano, pois contém dois componentes: 1 eixo e um macrociclo.³³⁻³⁸

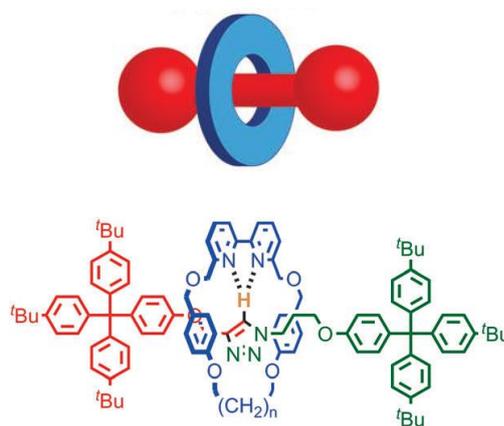


Figura 4. Exemplo de uma molécula de [2] rotaxano.

Quanto às suas estruturas e características, eles possuem propriedades completamente diferentes das estruturas que as compõem separadamente. São estruturas dinâmicas, ou seja, podem demonstrar movimentos relativos

entre seus componentes, tais como rotação e deslocamento do macrociclo pelos diferentes sítios de reconhecimento localizados ao longo do componente linear (**Figura 5**). Ambos os movimentos, podem ser induzidos por estímulos químicos, eletroquímicos ou fotoquímicos.^{37,39,40}



Figura 5. Representação dos movimentos de rotação e deslocamento do macrociclo ao longo do eixo.

Elas podem ainda, exibir estereoisomerismo, ou seja, existir na forma de isômeros *cis* e *trans*, bem como na forma de isômeros ópticos *R* e *S*, características essas inerentes às estruturas, advindas única e exclusivamente da ligação mecânica que une seus componentes (**Figura 6**). A sua quiralidade, conhecida como Quiralidade Mecânica é uma área extremamente nova, ainda muito pouco explorada pela comunidade científica.⁴¹

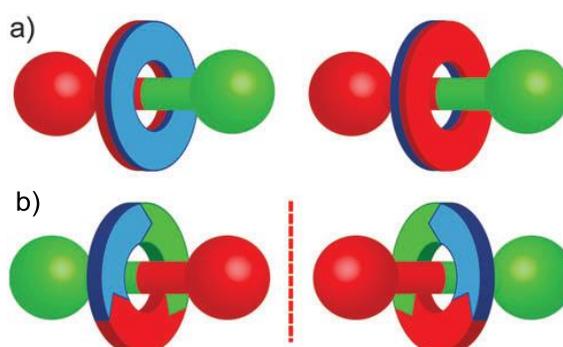


Figura 6. a) Isômeros *cis* / *trans*. **b)** Isômeros ópticos – quiralidade mecânica.

Subestruturas de rotaxanos têm sido encontradas na natureza em peptídeos com estrutura de nó de sistina. Essas estruturas conferem estabilidade às proteínas, e são formadas a partir de pontes de dissulfeto

(Figura 7). Elas aparecem em peptídeos macrocíclicos extraídos de plantas ciclótides, que possuem interessantes atividades biológicas, como a cicloviolacina C1, extraída de violetas. Também podem ser produzidas por bactérias, como a microsina J25, com comprovada atividade antibiótica, ou até mesmo por nós seres humanos, como o peptídeo HCG, produzido por células embrionárias nos líquidos maternos e algumas células cancerosas.⁴²⁻⁴⁶

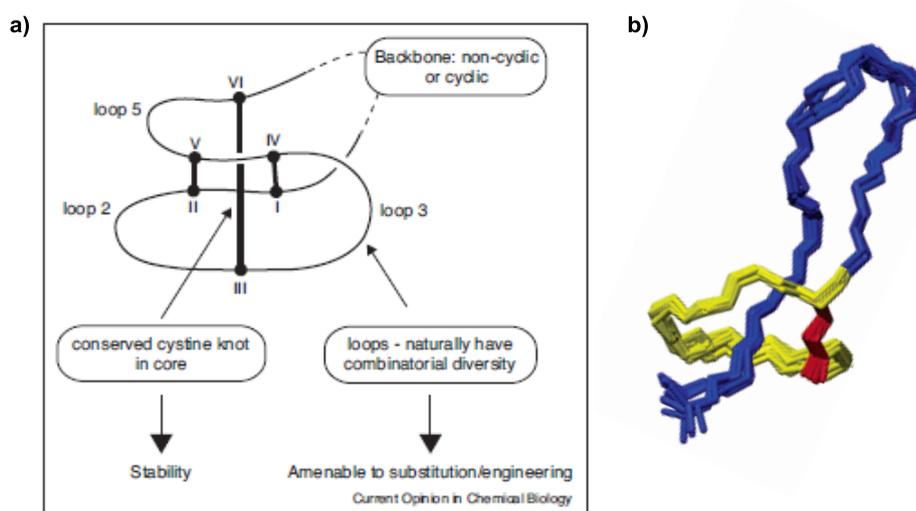


Figura 7. a) Estrutura esquemática de um peptídeo com estrutura de nó de sistina, contendo pontes dissulfeto que dão forma a estrutura de um rotaxano. **b)** Estrutura esquemática da microsina J 25.

Quanto às aplicações dessas moléculas, muitos estudos estão sendo realizados, geralmente relacionados à capacidade dessas moléculas de rearranjo e movimento a partir de estímulos externos. Dentre eles podemos destacar a aplicação como catalisadores em síntese orgânica, dispositivos moleculares, em eletrônica molecular, como interruptores, sensores, materiais inteligentes, sistemas transportadores de fármacos e protótipos de máquinas moleculares. Se pensarmos nesses movimentos sincronizados, realizados por moléculas interligadas em um determinado arranjo, executando uma tarefa específica, acabamos entrando justamente no conceito de máquinas moleculares que, sem dúvida, é a aplicação mais interessante e intrigante desse tipo de molécula.^{35,37,47}

Os métodos utilizados para a síntese de rotaxanos têm sido constantemente aperfeiçoados desde os trabalhos pioneiros que apareceram nos anos 60, baseados puramente em métodos estatísticos com modestos rendimentos.^{48,49} O método conhecido como *Template* ativo (adaptado do termo em inglês “*active template*”) é o mais difundido, e foi relatado pela primeira vez em 2006, e portanto trata-se de uma abordagem conceitualmente nova para a síntese de rotaxanos. Esquemáticamente, ele consiste na utilização de íons metálicos que se coordenam na cavidade de um macrociclo, para mediar a formação de uma ligação covalente entre duas moléculas orgânicas, através do anel (**Figura 8**).⁵⁰

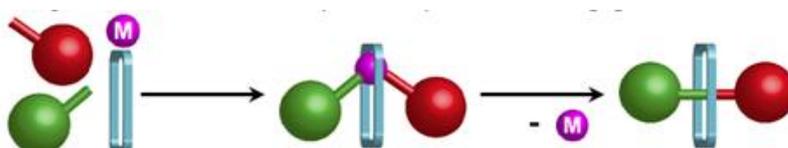


Figura 8. Síntese de [2] rotaxanos via *Template* ativo.

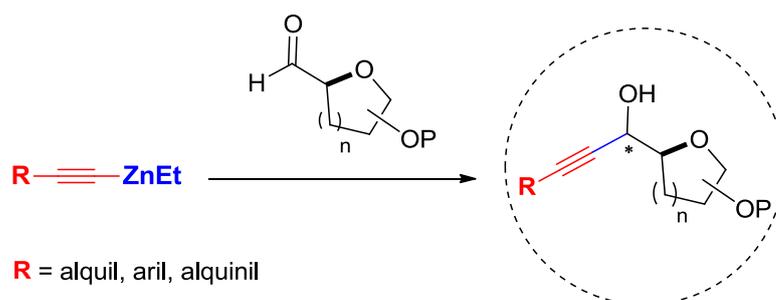
As características cruciais para uma reação de *Template* ativo de sucesso são: *i*) um macrociclo que possa ligar-se cataliticamente ao metal ativo; *ii*) componentes que possuam grupos funcionais reativos adequados para a formação da ligação covalente final. Esse método vem sendo aprimorado e expandido para a síntese eficiente de outras moléculas contendo múltiplas ligações mecânicas,⁵¹ [2] catenanos⁵² e nós moleculares.⁵³

Nesse contexto, a alta eficiência alcançada em nossos estudos de arilação de aldeídos através de reagentes organozinco^{16,54,55} e a possibilidade de complexação do átomo de zinco em determinadas cavidades de macrociclos,⁵⁶ poderiam ser alternativas interessantes para a síntese de novas estruturas de rotaxanos quirais.

1.2. OBJETIVOS

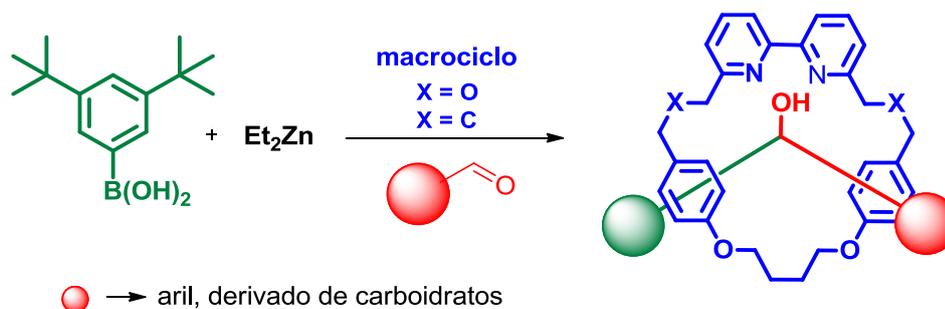
Considerando-se os fatos expostos na literatura e o interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese de compostos orgânicos derivados de carboidratos, os objetivos para esse trabalho são:

1. Sintetizar álcoois propargílicos quirais a partir de reações de adição diastereosseletiva de nucleófilos alquinilzinco a aldeídos quirais furanosídicos e piranosídicos, derivados dos carboidratos D-glicose, D-ribose, D-manose, D-galactose, D-manitol e D-glucono- δ -lactona (**Esquema 7**). Verificar a influência dos grupos protetores presentes nos carboidratos, bem como a utilização ou não de ligantes quirais, no direcionamento do novo centro formado.



Esquema 7.

2. Desenvolver uma metodologia para a síntese de rotaxanos a partir da reação de adição diastereosseletiva de reagentes aril e alquinilzinco a aldeídos aromáticos e derivados de carboidratos, na presença de um macrociclo (**Esquema 8**).



Esquema 8.

CAPÍTULO 2

Revisão da Literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. SÍNTESE DE ÁLCOOIS SECUNDÁRIOS QUIRAIS

Reações de adição enantiosseletiva de reagentes organometálicos à aldeídos proporciona a formação de álcoois secundários opticamente ativos. Essa é uma das mais importantes e fundamentais reações assimétricas. Esses álcoois são estruturas componentes de muitos compostos de ocorrência natural e compostos biologicamente ativos, além de importantes intermediários na síntese de várias funções orgânicas.⁹

Os dois principais métodos utilizados para a síntese dessas estruturas são a redução enantiosseletiva de cetonas e a adição assimétrica de reagentes organometálicos à compostos carbonílicos.^{9,13} Este último é bastante difundido em síntese orgânica, produzindo simultaneamente uma ligação C-C e um centro quiral hidroxilado, e por conseguinte, o efetivo controle da estereosseletividade da adição nucleofílica é uma questão bastante importante.^{10,18}

Os trabalhos originais de Cram, Felkin, e Anh propõem modelos para explicar as estereosseletividades observadas. Em geral, estas reações são altamente dependentes do substrato, e a ausência ou a presença de um agente quelante desempenha um papel crucial na formação preferencial dos produtos. Quando heteroátomos são adjacentes (α e/ou β) ao centro da reação, a quelação e grupos protetores (ou falta de) desempenham um papel importante na determinação da diastereosseletividade, mais do que com exemplos relacionados possuindo simples grupos alquil.¹⁰

No caso de aldeídos contendo grupos oxigenados na posição alfa, a diastereosseletividade da adição de nucleófilos é dependente da natureza do grupo protetor do oxigênio. Em geral, a presença de grupos protetores siliados, resulta em favorecimento da adição segundo o modelo de Felkin-Ahn, enquanto que grupos pouco volumosos como éteres metílicos ou benzílicos

tendem a favorecer a quelação (**Figura 9**). Essa diferença de seletividade é refletida na natureza do produto formado, *syn* ou *anti*.^{57,58}

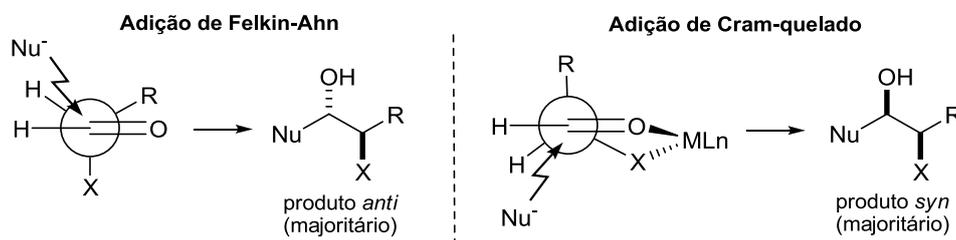
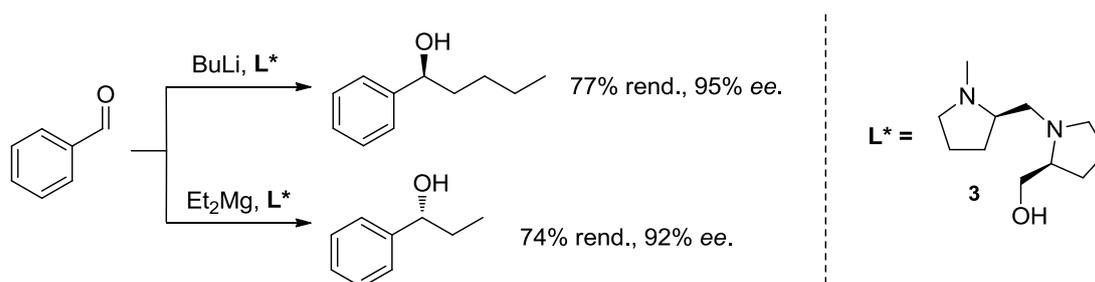


Figura 9. Modelos Felkin-Ahn e Cram-quelado.

Particularmente sobre adição de reagentes organometálicos à aldeídos, as primeiras reações altamente enantiosseletivas foram reportadas nos anos 80, por Mukaiyama e col.^{9,59-61} Eles investigaram a adição assimétrica de reagentes alquil-lítio e dialquil-magnésio à aldeídos na presença de um ligante aminoálcool quiral **3** em quantidades estequiométricas, derivado da (*S*) –prolina (**Esquema 9**). Os álcoois (*S*)-1-fenilpentanol e (*R*)-1-fenilpropanol foram obtidos com 95% e 92% de ee, respectivamente.



Esquema 9.

Com o passar dos anos, vários outros ligantes quirais foram relatados para a aplicação nesse tipo de adição assimétrica, porém, um inconveniente desses métodos é a necessidade de pelo menos, quantidades estequiométricas de ligantes quirais para se obter uma alta enantiosseleção.

Sem a influência de um ligante quiral, reagentes alquil-lítio e de Grignard reagem com os aldeídos gerando álcoois secundários racêmicos.⁹

A reatividade de compostos organometálicos está diretamente relacionada com o caráter iônico da ligação carbono-metal. A reatividade geralmente aumenta conforme o aumento da diferença de eletronegatividade entre o centro metálico e o átomo de carbono. Quanto maior a diferença, mais nucleofílicos são os grupos orgânicos ligados ao metal (**Figura 10**).⁶²

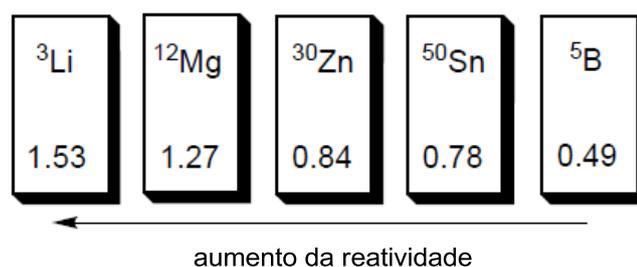


Figura 10. Diferenças de eletronegatividade entre o metal e o átomo de carbono.

As reações de adição de reagentes organozinco a aldeídos são bem mais lentas do que as correspondentes com organolítio e organomagnésio, tornando-os ideais para utilização em catálise assimétrica. Além disso, apresentam uma excelente compatibilidade com muitos grupos funcionais, tornando-os ideais como material de partida na síntese de moléculas mais complexas, altamente funcionalizadas.¹³

2.1.1. REAGENTES ORGANOZINCO

Apesar de o primeiro composto organometálico, o dietilzinco, ter sido obtido em 1849 por Edward Frankland (1825-1899), a aplicação de compostos organozinco em síntese orgânica só se desenvolveu a partir de 1980.^{57,63} De acordo com os objetivos do nosso trabalho, descreveremos de maneira mais detalhada a reatividade peculiar de espécies organozinco, particularmente de

espécies organozinco mistas, bem como suas aplicações em reações de adição nucleofílica à aldeídos.

2.1.1.1. Reagentes Dialquilzinco

Os reagentes do tipo R_2Zn possuem estrutura linear e uma pequena diferença de eletronegatividade entre o Zn (EN = 1,65) e o átomo de carbono (EN = 2,55), e portanto, uma baixa polaridade da ligação Zn-C. Contudo, através da complexação com um ligante adequado, o composto R_2Zn converte sua estrutura linear em uma estrutura tetraédrica, e a ligação entre os átomos Zn-C fica maior (**Figura 11**). Assim, a energia de ligação Zn-C decresce, e a nucleofilicidade do grupo carbonila aumenta. Dessa forma, ligantes quirais não só podem controlar a estereoquímica de uma adição organozinco, mas também ativar os reagentes de zinco.^{11,64}

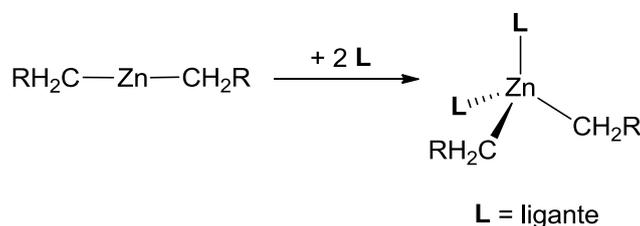
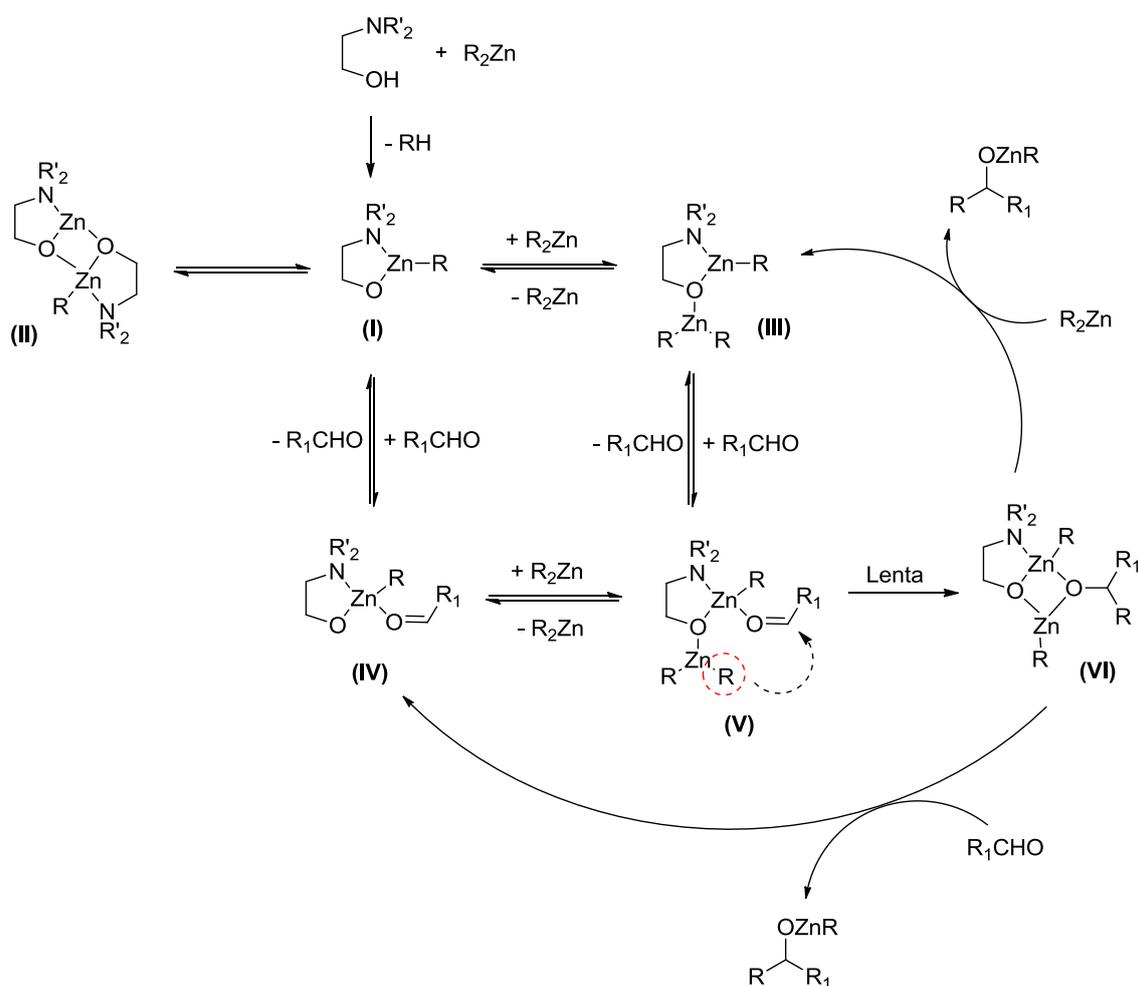


Figura 11. Mudança de estrutura do composto R_2Zn por complexação com um ligante apropriado.

A reação de Et_2Zn com aldeídos acabou tornando-se um teste clássico na concepção de novos ligantes para sínteses catalíticas enantiosseletivas. Começando com os trabalhos de Oguni e Omi em 1984, em uma reação entre dietilzinco e benzaldeído na presença de quantidades catalíticas de (S)-Leucinol (49% ee),^{65,14} e as investigações mecanísticas posteriores de Noyori e col.,^{66,67} uma grande quantidade de catalisadores têm sido relatados para promover essa adição assimétrica com alta enantiosseletividade, sendo uma série desses ligantes derivados de amino álcoois.¹⁴

Segundo os estudos de Noyori e col., os aminoálcoois reagem com compostos dialquilzinco para gerar um complexo ácido - base de Lewis dinuclear de zinco, que coordena com ambos os substratos, o aldeído e os reagentes dialquilzinco, para realizar a adição catalítica (**Esquema 10**). Assim, o complexo de zinco gerado *in situ*, é um catalisador multifuncional. Ele atua como um ácido de Lewis para ativar os substratos carbonílicos, e também como uma base de Lewis, para ativar o reagente de organozinco.⁶⁷



Para explicar a enantiosseletividade na etapa de adição, foram propostas estruturas dos estados de transição possíveis de serem formados a partir da interação das moléculas de aldeído e dialquilzinco com o complexo quiral dinuclear de zinco (**Figura 12**).^{13,14}

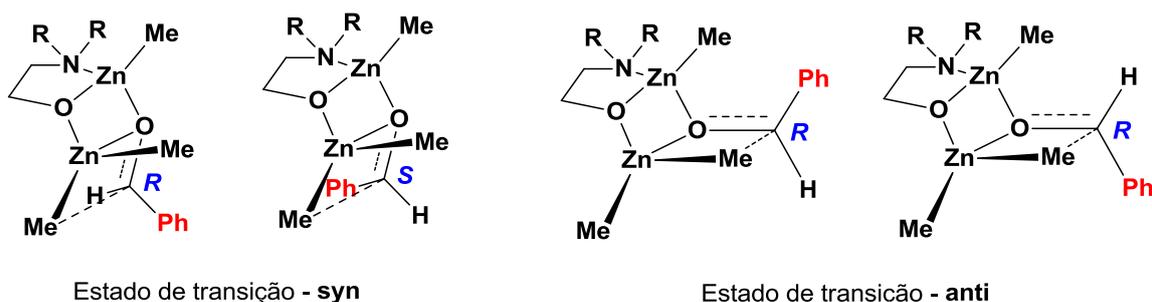


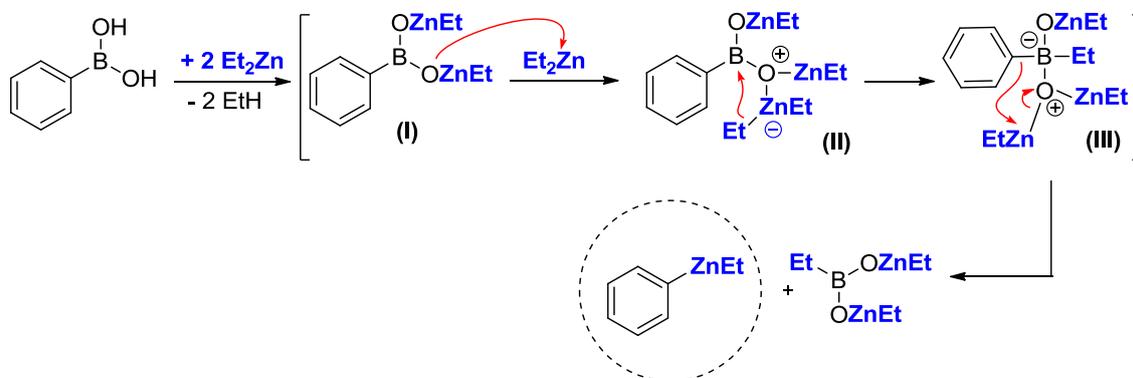
Figura 12. Possíveis estruturas de estados de transição *syn* e *anti* com o complexo quiral dinuclear de Zn.

Extensivas investigações baseadas em estudos teóricos e observações experimentais apontam os estados de transição *anti* como mais estáveis, e portanto mais favoráveis que *syn*. Isso se deve às repulsões estéricas existentes para os estados de transição *syn*, entre o ligante e o aldeído, bem como entre o ligante e o grupamento alquil a ser transferido. Logo, a estereoquímica final dos produtos é dependente da estrutura do ligante quiral utilizado, que será responsável pelas pequenas alterações estéricas e pela estabilidade dos estados de transição, que levam a formação dos produtos.^{11,13,67,68}

2.1.1.2. Reagentes Arilzinco

Em contraste com a adição de dialquilzinco, extremamente lenta na ausência de um catalisador, a reação de adição de reagentes do tipo difenilzinco a aldeídos, pode ocorrer mesmo sem a presença de catalisador. Portanto há uma competição da adição de Ph_2Zn não catalisada, que é um processo rápido e pouco enantiosseletivo. Uma estratégia promissora para contornar esse problema é a geração de reagentes organozinco mistos (RZnX), de reatividade intermediária, fazendo com que sejam suscetíveis a catálise assimétrica. Além disso, uma limitação da adição enantiosseletiva de diorganozinco a aldeídos é a pequena variedade de reagentes disponíveis comercialmente (Me, Et, *i*-Pr, Ph).^{11,69}

Nesse contexto, vários grupos de pesquisa têm trabalhado nessa estratégia de gerar espécies mistas nas quais o átomo de zinco está ligado simultaneamente a um carbono sp^2 e a um carbono sp^3 , apresentando uma reatividade intermediária entre os dialquil e diarilzinco. Um dos métodos mais atraentes para a geração de tais espécies é a partir de uma reação de troca B-Zn entre ácidos borônicos e dietilzinco.⁶⁹ O estudo teórico e experimental do mecanismo dessa transmetalização foi descrito em 2008 por Maseras e Pericàs,⁷⁰ e baseia-se na gradual transmetalização sequencial de Boro-Zinco e Zinco-Boro, em duas trocas Boro-Zinco, conforme ilustrado no **Esquema 11**.



Esquema 11.

O ácido borônico reage com dois equivalentes de Et_2Zn levando a formação do intermediário **I**. Este intermediário reage com uma terceira molécula de Et_2Zn , formando a espécie **II**. Uma troca Zn-Boro com a transferência de um grupamento etila forma o intermediário **III**. A segunda troca Boro-Zinco com a transferência do grupo fenil, leva a formação do produto, a espécie mista de zinco $PhZnEt$.

As principais vantagens da utilização dessa metodologia são a diversidade de ácidos arilborônicos comercialmente disponíveis, a facilidade de preparação dos mesmos, a fácil troca B-Zn para gerar o reativo $ArZnEt$, e a alta preferência pela transferência do grupo arila versus alquila. Essa preferência pode ser explicada pela diferença de energias de ativação, relacionadas aos estados de transição, necessárias para que ocorram as transferências. Norrby

e col.,⁷¹ em um estudo publicado em 2003, calcularam o valor dessas energias, e encontraram uma diferença de 40 KJ.mol⁻¹ para a transferência de etila, em relação a transferência da fenila. Essa diferença de energia pode ser compreendida através da análise das estruturas no estado de transição (**Figura 13**). Na transferência de um grupamento PhZnEt a um composto carbonílico, a geometria do estado de transição está altamente relacionada ao ânion a ser transferido, com o orbital preenchido localizado entre o átomo de zinco e o carbono carbonílico.

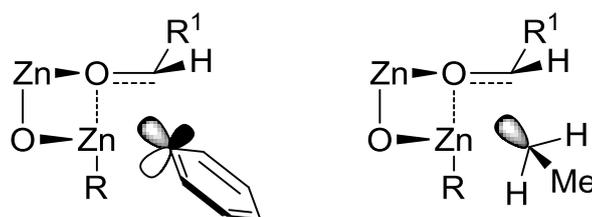


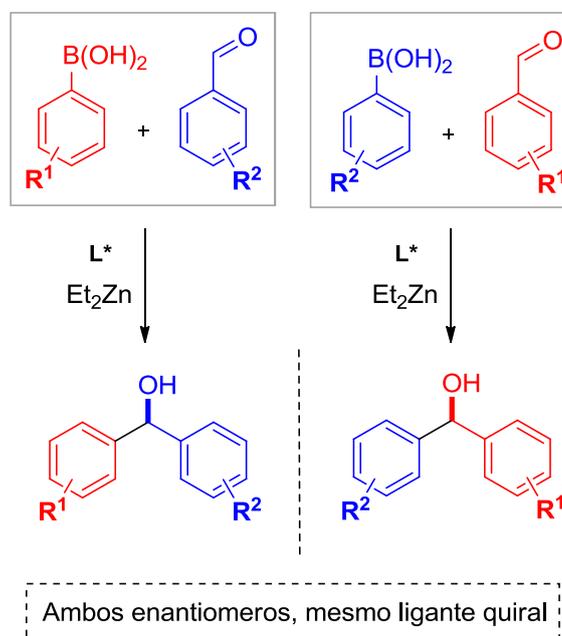
Figura 13. Comparação do estado de transição para a transferência dos grupos Fenil e Etil.

O estado de transição é o ponto de mínima sobreposição do ânion com o acceptor de elétrons. No entanto, para o grupo fenila o orbital π aromático sobrepõe-se também ao átomo de zinco, deficiente de elétrons, e isso contribui para uma maior estabilização do estado de transição. Enquanto que para o grupo etila, a distorção correspondente é um processo altamente energético, assim, mesmo na presença de um grande excesso do reagente Et₂Zn, a transferência do grupo fenil é favorecida.⁷¹

Ainda mais interessante é o recurso que essa metodologia permite, ambos os enantiômeros de um dado produto podem ser preparados utilizando-se o mesmo ligante quiral, apenas pela escolha apropriada dos dois componentes da reação, o ácido borônico e o aldeído (**Esquema 12**).^{69,72}

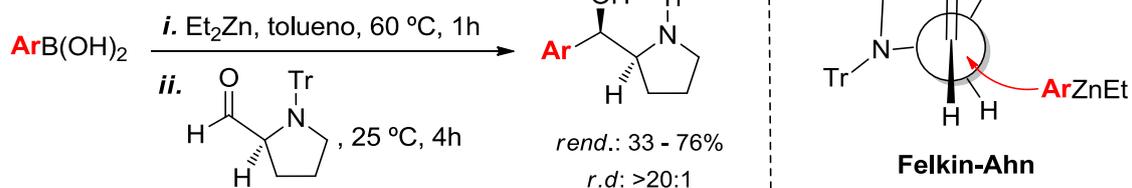
Interessados por esse padrão peculiar de reatividade, nosso grupo de pesquisas vem se dedicando ao estudo de reações catalíticas e assimétricas, de arilação de aldeídos utilizando a reação de permuta de boro-zinco para a geração de grupos arila transferíveis. Como mencionado no capítulo anterior, foram sintetizados aminoálcoois quirais derivados de carboidratos e aplicados como ligantes em reações de arilação assimétrica de aldeídos aromáticos,¹⁵

bem como aldeídos derivados de carboidratos, que foram utilizados como substratos quirais nas reações de arilação, metodologia esta aplicada na síntese da (+)-7-*epi*-goniofufurona **2**.¹⁶



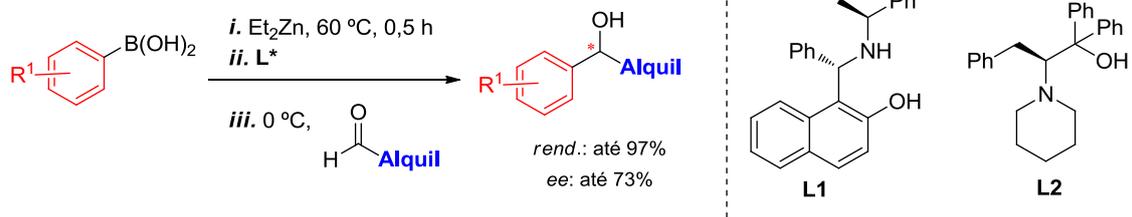
Esquema 12.

Mais recentemente, a reação de permuta de boro-zinco também foi aplicada com bastante sucesso em reações de arilação diastereosseletiva de um aminoaldeído quiral, derivado da L-prolina (**Esquema 13**). Os aminoálcoois correspondentes foram obtidos com excelente diastereosseletividade, >20:1, independentemente do ácido arilborônico utilizado. Nesta reação, a estereoquímica dos produtos formados é resultado de um estado de transição previsto pelo modelo de Felkin-Ahn. A presença do substituinte tritil volumoso ligado ao átomo de nitrogênio, impede a quelação do substrato com o átomo de Zn, favorecendo uma adição direta *trans* ao átomo de nitrogênio, energeticamente mais favorável.⁵⁴



Esquema 13.

A troca boro-zinco permitiu ainda, pela primeira vez, uma investigação sistemática de reações de arilação de aldeídos alifáticos, pouco abordada na literatura (**Esquema 14**). Todos os ligantes testados nesse trabalho, oito aminoálcoois quirais com diferentes estruturas químicas, haviam sido usados anteriormente na arilação de aldeídos aromáticos, proporcionando os correspondentes diarilmetanóis em ee's superiores a 90%.⁵⁵



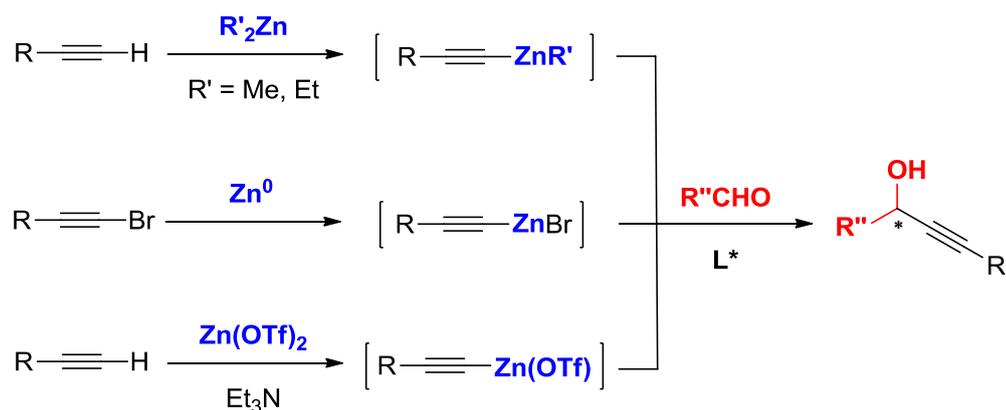
Esquema 14.

Para este trabalho, os correspondentes álcoois secundários quirais foram obtidos em até 73% de ee, sendo **L1** e **L2** os ligantes com melhor desempenho. Esse resultado confirmou que a arilação de eletrófilos conformacionalmente mais flexíveis está longe de ser apenas uma mera extensão do âmbito do substrato. Essa reatividade inferior observada para adição nucleofílica, juntamente com a maior flexibilidade conformacional da cadeia alquílica lateral, impôs obstáculos adicionais que foram refletidos em

pequenas diferenças energéticas nos estados de transição diastereoisoméricos que levam a formação dos enantiômeros do álcool secundário quiral.⁵⁵

2.1.1.3. Reagentes Alquinilzinco

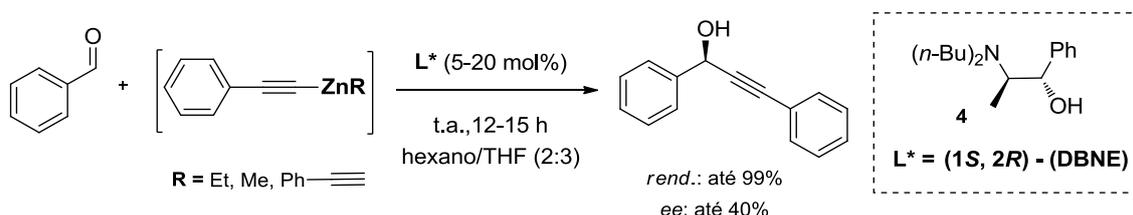
Reagentes alquinilzinco não estão disponíveis comercialmente, mas podem ser obtidos através da reação de Me_2Zn ou Et_2Zn com alcinos terminais. A desprotonação de 1-alcinos é facilmente obtida através da ativação do alcino pelo reagente de zinco, que aumenta a sua basicidade. A reação de permuta cria uma espécie mista alquil-alquinil-zinco, que é de caráter nucleofílico e capaz de alquinilar aldeídos e cetonas na presença de um catalisador (**Esquema 15**).¹²



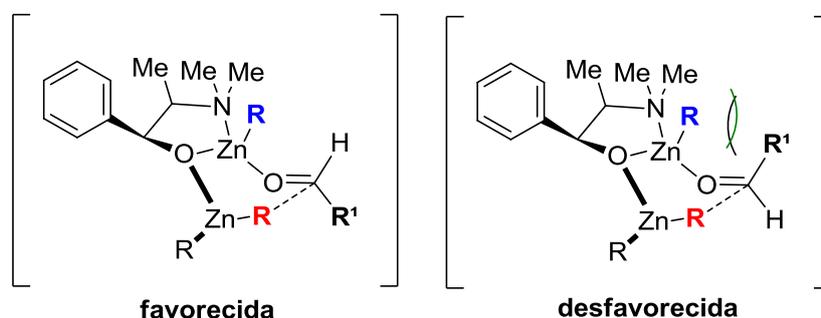
Esquema 15.

Dois processos alternativos incluem a síntese de brometos de alquinilzinco através da reação com brometos de alquinila (preparados separadamente) e Zn^0 ativado, e a síntese de alquinilzinco triflatos, através da reação de alcinos terminais *in situ*, na presença de triflato de zinco e de trietilamina. Estes reagentes têm um elevado grau de tolerância à grupos funcionais e reagem lentamente com compostos carbonílicos na ausência de uma base de Lewis.¹²

A utilização de reagentes alquinilzinco ou alquil-alquinil-zinco para a adição de alcinos à aldeídos, foi desenvolvido sobre os ombros das aquilações, já bem estabelecidas na literatura. A primeira análise desse processo foi realizada por Soai e col. em 1990. Eles utilizaram (1*S*,2*R*)-(-)-*N,N*-dibutilnorefedrina (DBNE) **4** como catalisador na adição de reagentes alquinilzinco ao benzaldeído, e obtiveram o álcool propargílico correspondente com excelentes rendimentos de até 99%, porém com baixa enantiosseletividade de até 40% (**Esquema 16**).^{19,73}

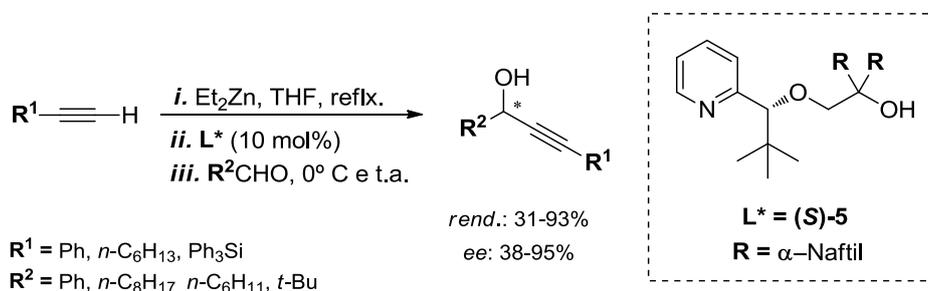


Este trabalho demonstrou a viabilidade das espécies alquinilzinco como nucleófilos para a adição assimétrica à aldeídos. A justificativa para enantiosseletividade estava de acordo com o modelo proposto por Noyori para a adição de grupos alquil, a partir de reagentes dialquilzinco à aldeídos, catalisada por derivados da efedrina (**Figura 14**).¹⁹

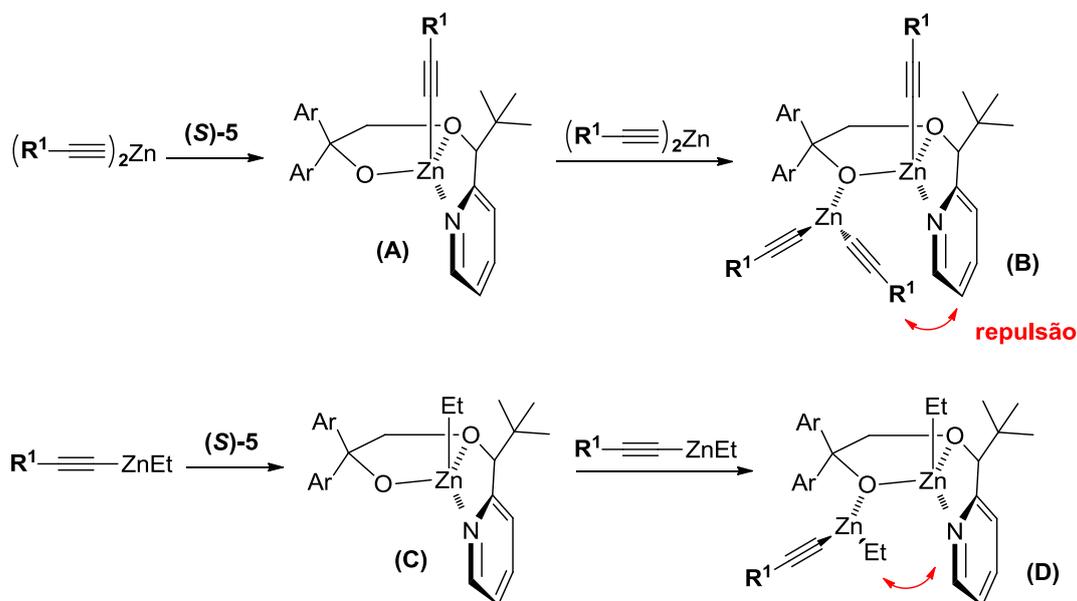


Neste modelo, um átomo de zinco se liga ao grupo aminoalcoól e outro equivalente de organozinco liga-se ao oxigênio. O aldeído, por sua vez, liga-se ao átomo de zinco (ácido de Lewis) e a transferência do grupo alquila (ou alquinil) **R** fornece o produto. A enantiosseletividade é governada pelo impedimento estérico entre os grupos **R** do átomo de Zn e o grupo **R**¹ do aldeído.¹⁹

Em 1994, Hoshino e col. obtiveram melhor enantiosseletividade na alquinilação de aldeídos via reagentes alquinilzinc mistos (38 - 95% ee), promovida pelo ligante quiral **(S)-5** (Esquema 17).⁷⁴



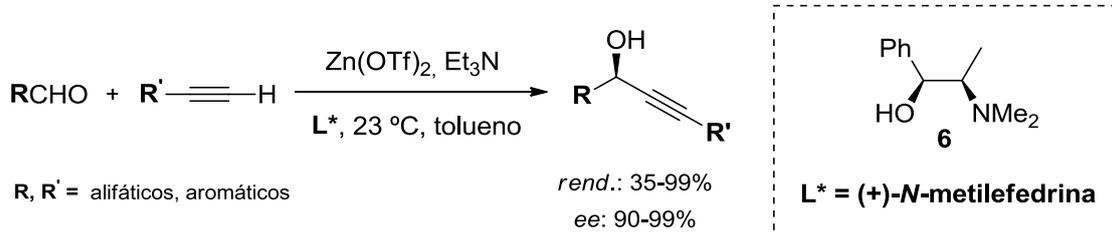
Esquema 17.



Esquema 18.

Experimentos comparativos de adição dos reagentes *bis*(2-feniletinil)zinco e etil(2-feniletinil)zinco tanto a aldeído aromático como alifático, conduzidas à t.a., mostraram que a espécie organozinco mista era mais seletiva. Esse fato foi atribuído às prováveis interações entre o grupo alquinil e a porção piridínica do ligante (**S**)-**5**, que se encontrariam muito próximas com a utilização de dialquinilzinco como agente de transferência de grupamento alquinil (**Esquema 18**). Essa proximidade causaria indesejadas mudanças conformacionais do complexo de zinco **B**, acarretando na perda de seletividade.⁷⁴

Em 1999, Carreira e col. descobriram um novo processo para a geração de acetiletos de zinco, usando uma combinação de $Zn(OTf)_2$ e aminas terciárias. O acetileto é gerado *in situ*, analogamente a química conhecida para alcinos terminais e sais de Cu(I), e na presença de um ligante quiral, como o aminoácido *N*-metil-efedrina, conduz a um processo de adição à compostos carbonílicos altamente seletivo (**Esquema 19**).^{75,76}



Esquema 19.

Na presença de quantidades estequiométricas de (+)-*N*-metil-efedrina **6** e $Zn(OTf)_2$, a reação de uma ampla variedade de aldeídos e acetilenos levou a formação dos álcoois propargílicos quirais correspondentes em altos rendimentos e seletividade (até 99% de rend. e ee). Quando o enantiômero (-)-*N*-metil-efedrina foi utilizado como ligante, como produto final foram isolados os enantiômeros opostos, em comparável rendimento e seletividade. A otimização das condições reacionais mostrou que a reação podia ser conduzida sem atmosfera inerte, a 23 °C e que não sofria alterações significativas a mudanças de concentração ou solvente.⁷⁶⁻⁷⁸ A reação também foi conduzida a

temperatura de 60 °C, o que permitiu a utilização de quantidades catalíticas de metal e ligante.⁷⁹

O uso dessa metodologia foi demonstrada por Finney e col. na síntese do esqueleto principal da polioxina C (**Figura 15**), membro de uma larga classe de peptideo-nucleosídeos, produtos naturais híbridos utilizados na síntese de drogas antifúngicas.⁸⁰

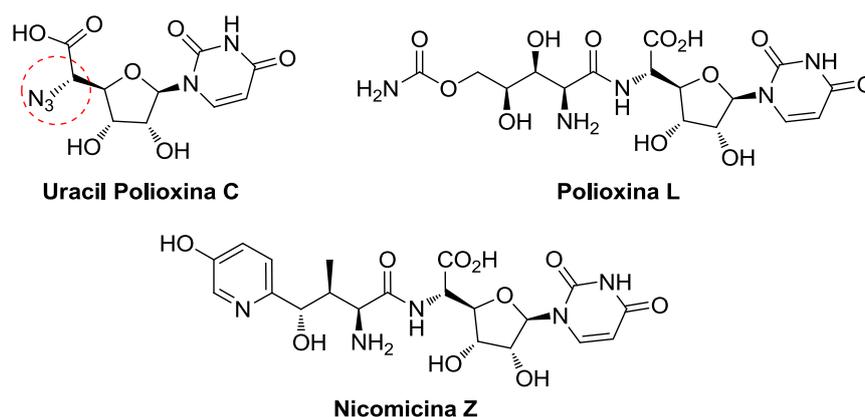
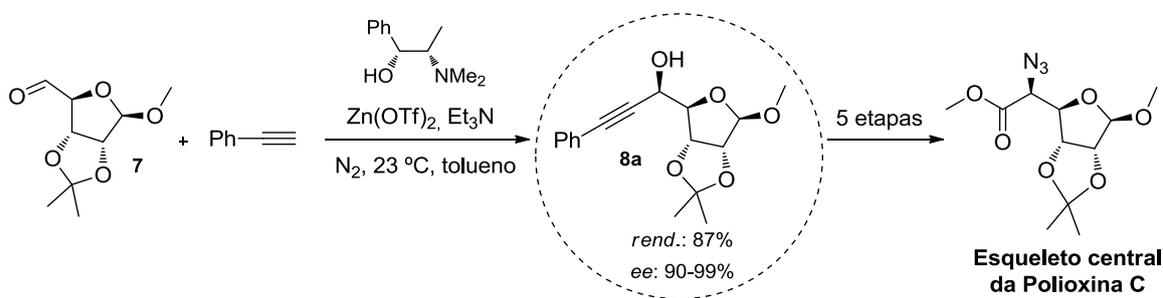


Figura 15. Produtos naturais peptideo-nucleosídeos.

Eles utilizaram as suaves condições de Carreira para gerar o estereocentro C5, de configuração *R*, a partir da adição assimétrica de fenilacetileno a um aldeído derivado do açúcar D-ribose (**Esquema 20**).⁸⁰

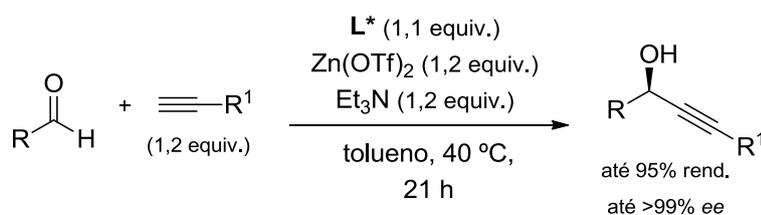


Esquema 20.

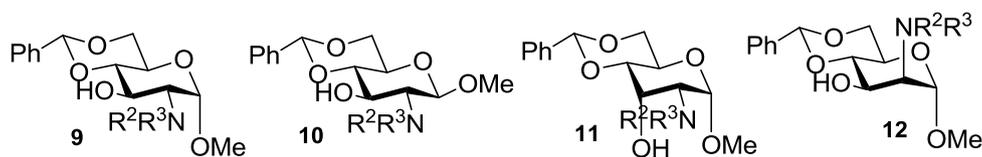
Devido a estrutura altamente instável do aldeído **7**, a reação foi conduzida sob atmosfera inerte de N_2 , e sob condições otimizadas (aproximadamente 2 equiv. de acetilato de zinco e ligante, e 18 hs de reação), o álcool propargílico **8a** enantiomericamente enriquecido foi obtido com sucesso, em 87% de rendimento.⁸⁰

Os autores também observaram que a utilização do isômero (+)-*N*-metil-efedrina **6** como ligante quiral resultou em uma reação extremamente lenta, que levou a formação do produto em uma mistura diastereoisomérica de 3:1, com formação preferencial do isômero *S*, juntamente com uma variedade de produtos de decomposição.⁸⁰

Muitos grupos de pesquisa visaram a utilização de novos ligantes e condições reacionais com o intuito de aumentar o escopo de substratos para essas reações. Em 2006, Davis e col. investigaram a influência da estrutura de uma série de ligantes derivados de carboidratos, em reações de alquinição de aldeídos, catalisadas por $Zn(OTf)_2$ (**Esquema 21**). Os autores partiram das condições de Carreira, numa reação entre fenilacetileno e cicloexano carboxaldeído, o aminoálcool **9** como ligante, Et_3N como base e tolueno como solvente. Após 21 hs de reação à 40 °C, o produto desejado foi isolado com 95% de rend. e 97% de ee.⁸¹



$R = i\text{-Pr}, c\text{-Pr}, t\text{-Bu}, n\text{-C}_6\text{H}_{12}, \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, \text{Ph}, p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, p\text{-CH}_3\text{-O-C}_6\text{H}_4, p\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{PhCH}=\text{CH}$ $R^1 = \text{Ph}$
 $R = c\text{-C}_6\text{H}_{11}$ $R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, \text{Me}_2\text{COH}, \text{Me}_2\text{COTMS}, \text{HO}(\text{CH}_2)_2, \text{Et}_3\text{Si}$

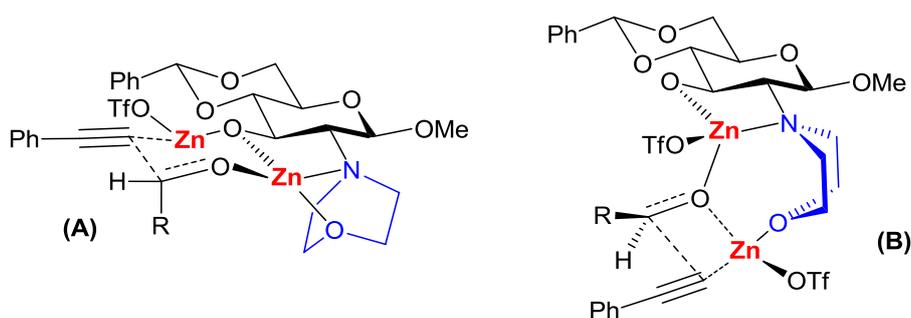


$L^* = R^2 = R^3 =$ (a) $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, (b) $-(\text{CH}_2)_4-$, (c) Et, (d) Pr, (e) Bn

Esquema 21.

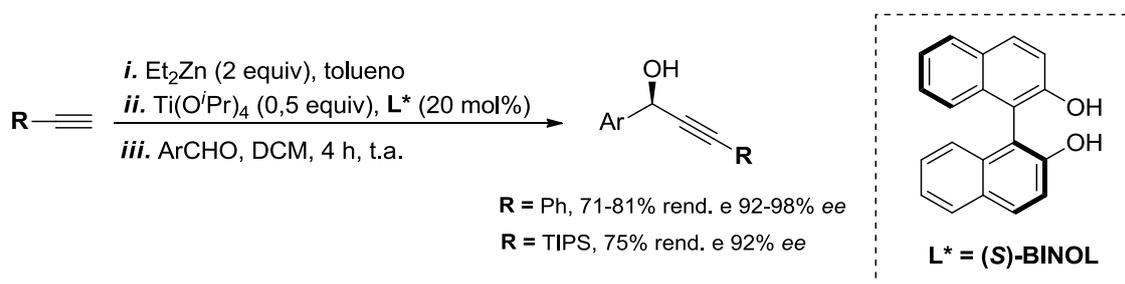
O estudo prosseguiu com a variação do ligante quiral com diferentes grupos C-2 amino substituintes (**9a-e**), bem como com inversão dos centros estereogênicos C-1, C-2 e C-3 (**10a**, **11a** e **12a** respectivamente). Os melhores resultados foram obtidos para os ligantes **9a** (95% rend. e 97% ee), **9b** (53% rend. e 99% ee) e **10a** (94% rend. e 99% ee). Numa tentativa de desenvolver uma versão catalítica para essa reação, foi encontrada uma razão de 2:1 para Zn (II) e ligante a serem utilizados, sem que houvesse perdas significativas de rendimento e seletividade (estudo realizado com o ligante **9a**, 86% rend. e 93% ee). Para a aplicação do escopo reacional, **9a** e **10a** foram testados na reação de fenilacetileno com uma variedade de aldeídos alifáticos, de cadeia linear e ramificada, bem como aldeídos aromáticos *p*-substituídos (4-80% rend. e 26-98% ee). Nos exemplos com aldeídos alifáticos não ramificados os autores alcançaram altos excessos enantioméricos, porém apenas rendimentos baixos a moderados. Já nos exemplos envolvendo aldeídos aromáticos, muitos excessos enantioméricos não puderam ser determinados. Além disso, **10a** foi testado na reação de cicloexano carboxaldeído com acetilenos terminais de diferentes funcionalidades, tais como álcoois primários e secundários e Et₃Si (8-89% rend. e 94->99% ee).⁸¹

De acordo com os resultados, os autores especulam que o oxigênio morfolínico, presente em algumas das estruturas dos ligantes testados, desempenha um papel importante na coordenação do reagente de Zn, e propõem dois mecanismos possíveis: um formando uma espécie de estado de transição tridentado **A**, e outro bifuncional, onde o oxigênio pode agir como uma base de Lewis, ativando o acetileno de zinco, em um estado de transição **B**, como ilustrado no **Esquema 22**.⁸¹



Esquema 22.

Outra estratégia de sucesso para a alquinição enantiosseletiva de aldeídos envolve o uso de ligantes quirais ligados ao titânio. O sistema catalítico formado pela combinação de titânio e BINOL foi estudada de forma independente pelos pesquisadores Pu e Chan. Em 2002, Pu e col. utilizaram complexos de (*S*)-BINOL e $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ combinados com reagentes mistos de zinco do tipo alquini-etil-zinco, gerados *in situ*, para catalisar a alquinição de uma variedade de aldeídos aromáticos (**Esquema 23**).⁸²



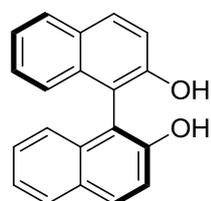
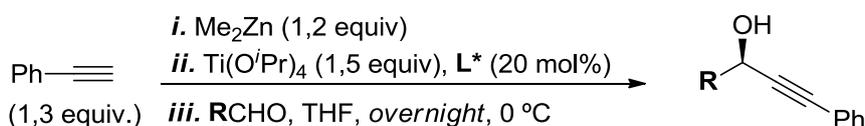
Esquema 23.

A formação do reagente organozinco misto foi feita pela mistura do alcino terminal com Et_2Zn , sob atmosfera inerte de N_2 , aquecida sob refluxo pelo período de 5 h. Durante esse período, observou-se a formação de um precipitado branco no meio reacional, uma evidencia visual da formação de um alquini-etil-zinco. A subsequente adição de BINOL e DCM, seguida de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ e do aldeído, à temperatura ambiente, produziram os álcoois propargílicos correspondentes, de configuração *R*, em altos rendimentos e seletividade (até 98% ee). Durante a otimizações das condições reacionais, os autores observaram que quando a etapa de formação do reagente organozinco era conduzida sob temperaturas mais amenas, com variação de solventes, na presença ou ausência de BINOL e $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, a reação conduzia preferencialmente a formação do produto de adição de etila ao benzaldeído.⁸²

Mais tarde, a adição de 2 equivalentes de hexametilfosforamida (HMPA) permitiu que esta etapa fosse executada à t.a., permitindo a utilização de alcinos funcionais, que se decompõem quando aquecidos a temperatura de refluxo em tolueno, na presença de Et_2Zn .⁸³ Além disso, o aumento da

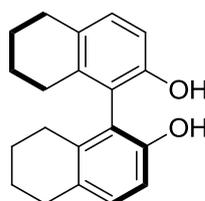
quantidade de catalisador (BINOL 40 mol%) e a utilização de 1 equivalente de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ se fez necessária para a alquinição de aldeídos alifáticos e α - β -insaturados com elevada enantiosseletividade (91-99% ee).^{19,84}

Embora o trabalho experimental de Chan tenha sido bastante semelhante ao de Pu, as principais diferenças estão na utilização de Me_2Zn para gerar o reagente misto de zinco, formado na presença de um complexo de titânio-BINOL, depois de 15 min à 0 °C (**Esquema 24**). Além disso, foram utilizados apenas fenilacetileno como doador de grupamento alquínico, na quantidade de 1,3 equivalentes, juntamente com 1,2 equivalentes de Me_2Zn (em contraste com os 2 equiv. utilizados por Pu). Essas condições reacionais produziram os álcoois propargílicos a partir de aldeídos aromáticos (derivados do benzaldeído) com altos rendimentos e enantiosseletividade (até 96% ee). Já para aldeídos alifáticos e benzaldeídos *o*-substituídos, a enantiosseletividade foi apenas moderada (até 82% ee).^{19,85}



L* = (S)-BINOL

R = Ar
83-88% rend.
64-92% ee



L* = (S)-H₈-BINOL

R = Ar
75-91% rend.
76-96% ee

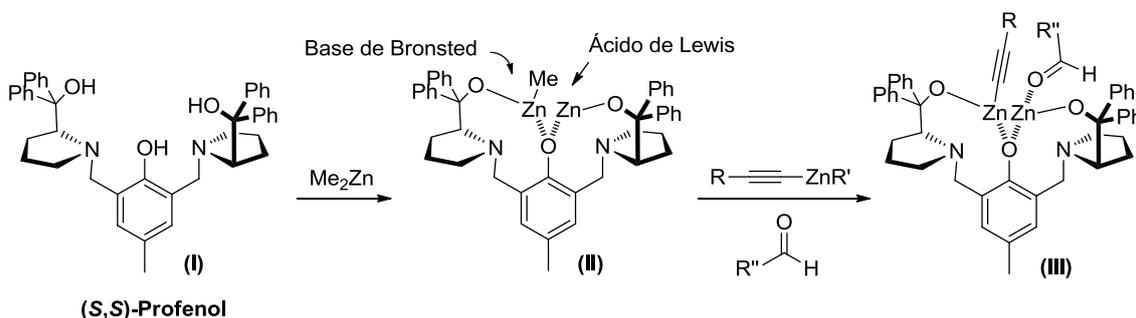
R = alifáticos
84-87% rend.
74-82% ee

Esquema 24.

Chan conseguiu aumentar a enantiosseletividade das suas reações de alquinição através da combinação de (*R*) ou (*S*)-BINOL com aditivos ou outros ligantes quirais. Quando a sulfonamida *N*-tosil-norefedrina (10 mol%) combinada com BINOL (10 mol%) e $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (15 mol%), aldeídos aromáticos foram alquínidos com >99% de ee. É interessante salientar que a

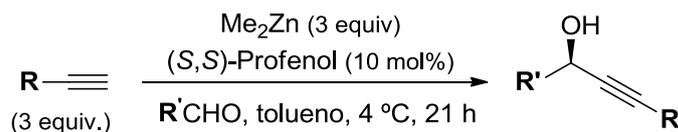
enantiosseletividade das reações foi dirigida pelo BINOL, e o outro ligante atuou como um ativador do sistema catalítico. A utilização de (*R*)-BINOL produziu álcoois propargílicos de configuração *S*, e (*S*)-BINOL, álcoois propargílicos de configuração *R*.⁸⁶ A adição de fenol (10 mol%), combinado com (*R*)-BINOL (10 mol%) e $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (30 mol%), também aumentou a seletividade em até 96% de ee, e permitiu a alquinilação de aldeídos alifáticos com excessos enantioméricos de até 90%.⁸⁷

Outro trabalho de destaque é o de Trost e col., que desenvolveram um sistema catalítico dinuclear de zinco **II**, derivado da prolina, altamente eficiente para reações de adição enantiosseletiva de alcinos terminais à aldeídos (**Esquema 25**). Esse sistema consiste no tratamento do ligante Profenol **I** com dimetilzinco, gerando um catalisador dinuclear **II**, capaz de se ligar tanto ao nucleófilo quanto ao eletrófilo envolvidos na reação, dentro do espaço quiral da espécie **III**.¹⁹



Esquema 25.

Este sistema foi aplicado com sucesso na reação entre aldeídos aromáticos e α - β -insaturados, e uma variedade de alcinos, incluindo alquilalcinos e TMS-acetileno (**Esquema 26**). Através dos estudos de otimização, foi escolhido tolueno como solvente, a temperatura de 4°C e a presença de 10 mol% do ligante **I**. Depois de 21 h de reação, os produtos desejados foram obtidos em elevados rendimentos e seletividade (até 99% ee).⁸⁸

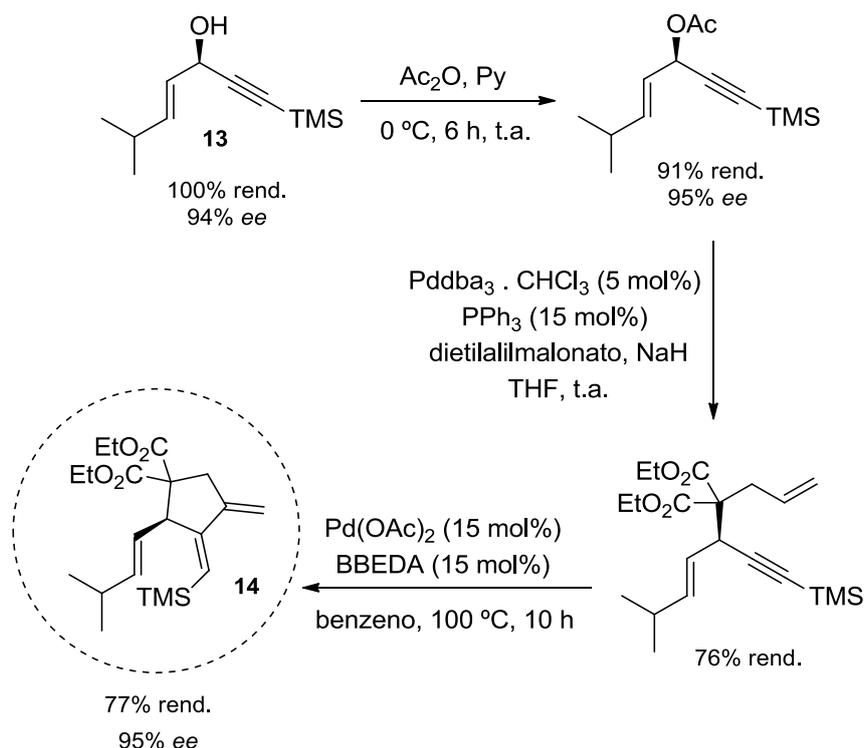


R = Ar, R' = Ph, TMS, CH₂OCH₃, CO₂Et (74-95% rend. e 68-99% ee)

R = insaturados, R' = TMS, CH₂OCH₃, CH(OEt)₂, SiMeBn, C₆H₁₃ (66-100% rend. e 36-97% ee)

Esquema 26.

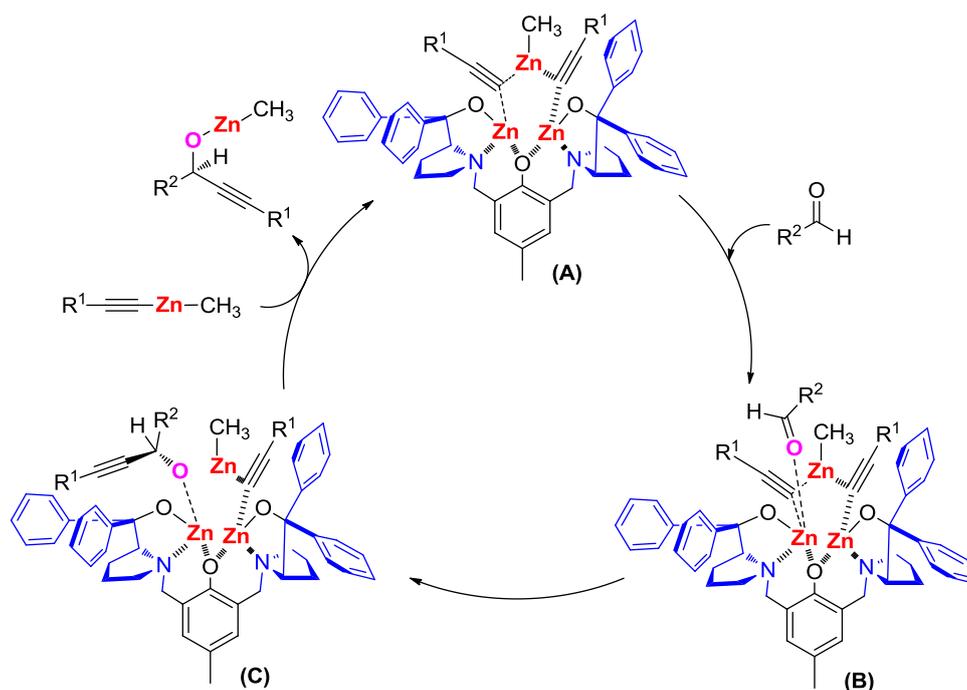
De maneira a atestar a aplicabilidade dos compostos sintetizados, nesse mesmo trabalho, também foi realizada a síntese de um intermediário mais avançado utilizado em reações de Diels-Alder, o 1,3-dieno **14**, a partir do álcool propargílico **13** (Esquema 27).⁸⁸



Esquema 27.

Segundo o mecanismo proposto pelos autores para a formação dos álcoois propargílicos, o ciclo catalítico representado no Esquema 28 abaixo, o

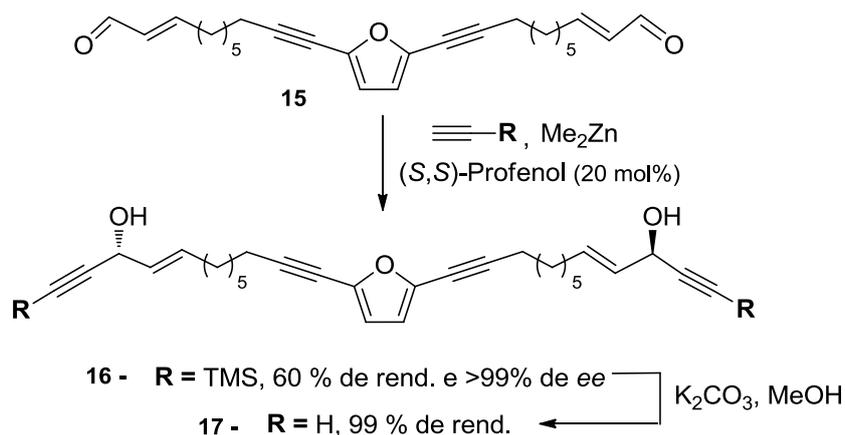
primeiro passo seria a coordenação de 2 equivalentes de alquínil-zinco-metil ao complexo dinuclear de zinco **A**, seguida pela coordenação do aldeído, pelo lado mais estericamente acessível, formando o intermediário **B**. A transferência do alcino ao aldeído define a estereoquímica do novo centro formado **C**, e a transmetalção de outro equivalente de alquínil-zinco-metil forma o alcóxido do produto, recomeçando o ciclo catalítico.⁸⁸



Esquema 28.

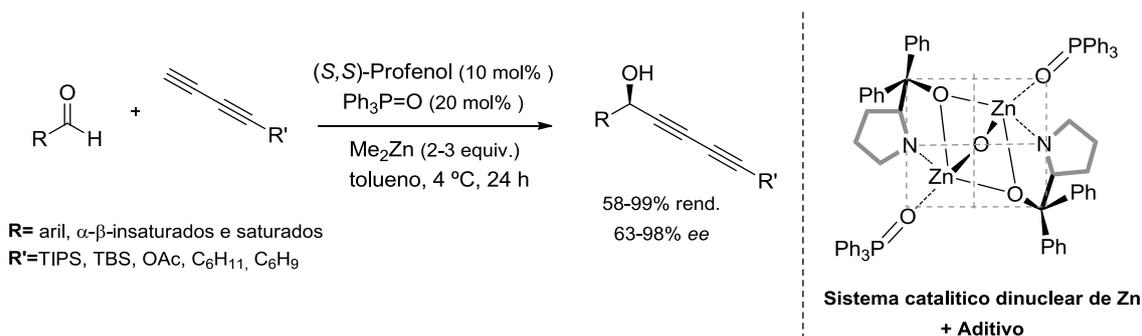
Essa metodologia também foi utilizada na síntese total de vários produtos naturais, incluindo o adociacetileno **17** (Esquema 29), pertencente a uma família de poliacetilenos isolados de uma esponja marinha, e que exibem uma variedade de atividades biológicas. O substrato **15** foi tratado com (*S,S*)-Profenol, TMS-acetileno e Me_2Zn , fornecendo o diol **16** em 61% de rendimento e 99% de ee, e este desprotegido com K_2CO_3 em metanol, provendo o composto **17** em 99% de rendimento.⁸⁹

Recentemente, Trost e col. exploraram essa metodologia para a adição de 1,3 diinos a aldeídos aromáticos, alifáticos e α - β -insaturados (Esquema 30).⁹⁰



Esquema 29.

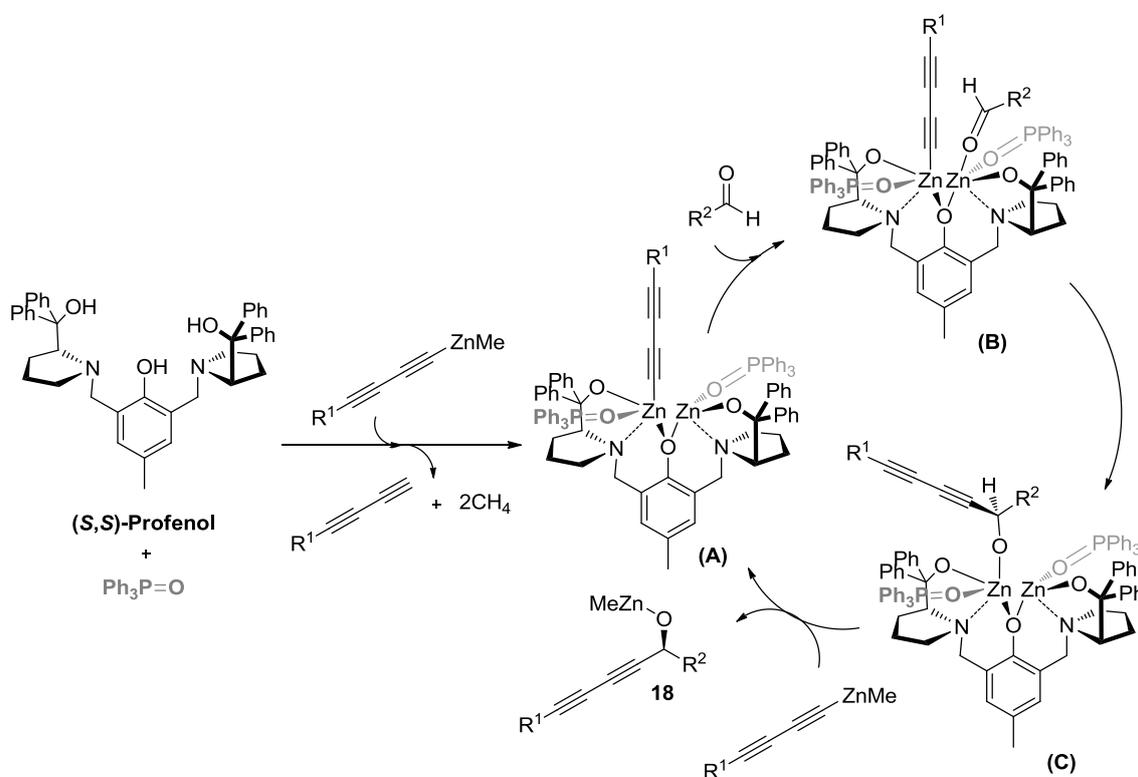
Para essa transformação, os autores precisaram utilizar o aditivo óxido de trifenilfosfina para interagir com o catalisador e aumentar o reconhecimento quiral, na proporção de 2:1 (aditivo:ligante). Dessa maneira, os produtos desejados foram obtidos com rendimentos de até 99% e alta seletividade de até 98%. Para demonstrar a sua aplicabilidade, alguns exemplos foram utilizados como blocos construtores na síntese total de quatro produtos naturais contendo diinóis em sua estrutura.⁹⁰



Esquema 30.

Os autores acreditam que a formação desses compostos, passa por um mecanismo cíclico catalítico semelhante ao proposto para as reações de alquinição, e encontra-se ilustrado no **Esquema 31**. O ligante quiral Profenol reage com 2 equiv. de uma espécie diinil-zinco-metil, gerando o acetilato

dinuclear de zinco **A**. No intermediário **A**, o Zn está coordenado tanto ao nitrogênio da unidade do prolinol quanto ao oxigênio da unidade de fenol (e cada átomo de zinco, coordenado com uma molécula do aditivo, a trifenilfosfina). Estas interações hipervalentes dão ao acetileno um caráter mais aniônico, formando uma espécie nucleofílica diinil zincato activada. O aldeído se liga ao alcóxido de Zn (ácido de Lewis) formando o intermediário **B**. A reorganização do diino e do aldeído permitem uma reação de adição dirigida para formação de um alcóxido propargílico de zinco **C**. A transmetalacão entre **C** e outra molécula de diinil-metil-zinco libera o produto desejado **18** e **A** recomeça o ciclo catalítico.⁹⁰



Esquema 31.

2.2. SÍNTESE DE ROTAXANOS

Em 1961, os pesquisadores Frisch e Wasserman sintetizaram uma molécula de estrutura bem diferente, composta por dois anéis entrelaçados a qual eles nomearam de catenano,³⁸ e pela primeira vez, a estrutura de uma

molécula não pôde ser absolutamente descrita a partir dos conceitos existentes, pois o “catenano” não diferenciava-se em nada das estruturas que o formavam separadamente, ou seja, dois anéis não entrelaçados. Esse foi o ponto de partida para o surgimento de novos conceitos sobre ligações e moléculas, a partir principalmente, da evolução dos estudos topológicos e da química supramolecular, definidas como a "química além da molécula", e relacionadas a entidades organizadas de alta complexidade.³³

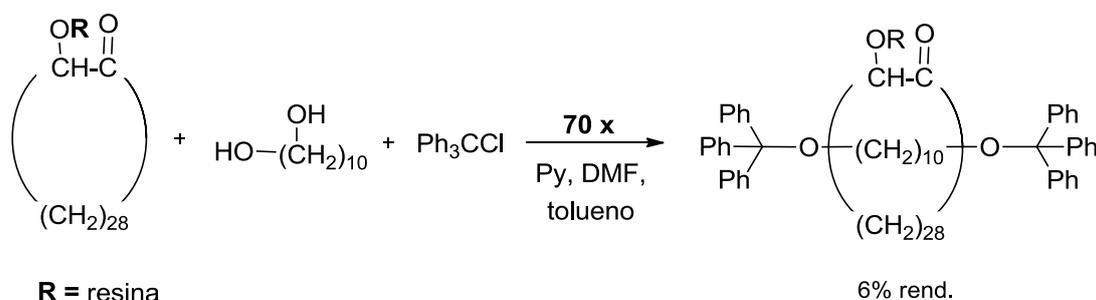
Nesse contexto surgiram as definições de Moléculas Mecanicamente Interligadas e de Ligação Mecânica. Elas compreendem a interconexão mecânica de moléculas, que acontece quando duas ou mais espécies se conectam não por ligações químicas, mas quando estão enroscadas umas nas outras, entrelaçadas, formando uma única entidade. Essa classe de moléculas têm sido objeto de muito estudo durante os últimos anos, essencialmente devido as suas estruturas fascinantes e os desafios que envolvem a sua síntese. Esse grande interesse recentemente despertado nessa área da química, permitiu o avanço nas pesquisas, e conseqüentemente, a construção de uma grande variedade de estruturas cada vez mais complexas.³⁴

Rotaxanos, Catenanos e Nós Moleculares são exemplos típicos de compostos mecanicamente interligados (**Figura 16**). A existência de uma considerável biblioteca dessas novas estruturas, também têm estimulado a investigação de aplicações bastante interessantes. Estas compreendem desde catalisadores em reações orgânicas que imitam o comportamento de enzimas, sistemas de transporte de fármacos, protótipos em nanossistemas funcionais (sensores, válvulas, amplificadores, transistores moleculares, portas lógicas em dispositivos de memória), até complexas máquinas moleculares (nanoválvulas, músculos moleculares, nanoelevadores, motores de rotação, dentre outros).^{35,37,47}



Figura 16. Representação esquemática de moléculas mecanicamente interligadas.

Nesse contexto, os rotaxanos são moléculas promissoras que têm sido investigadas como protótipos de dispositivos e máquinas moleculares. Tratam-se de estruturas dinâmicas compostas por um anel molecular e um eixo molecular, ambos mecanicamente interligados. O primeiro relato da síntese dessa molécula data 1967, quando Harrison, através de uma abordagem puramente estatística trataram um macrociclo ligado a uma resina com decanodiol e cloreto de trifenilmetila, na tentativa de que uma pequena percentagem dessa ligação acontecesse através do anel macrocíclico. Para se obter uma quantidade razoável de rotaxano, o macrociclo foi tratado com ambos substratos por 70 vezes, e a molécula de rotaxano então obtida com 6% de rendimento.⁴⁸



Esquema 32.

Fica claro que abordagens baseadas na probabilidade de uma ligação mecânica acontecer entre três moléculas ou mais é altamente improvável, e com o avanço da química supramolecular, na metade do século XX nasceram novas estratégias de síntese. Elas ficaram conhecidas como *template-directed*, que traduzido para o português refere-se a uma pré-organização dos componentes. Estas continuam sendo desenvolvidas e constantemente aprimoradas até hoje. Dentre as mais utilizadas, pode-se destacar: *stopping*, *clipping*, *slipping*, metal ativo e *template* ativo.⁹¹⁻⁹³

Capping,^I também conhecido pelo termo *stopping*,^{II} como a própria tradução do inglês já diz, é o método baseado em prender o anel, bloqueando

^I Cobrir, rematar.

^{II} Tapar, selar.

as extremidades da cadeia linear (**Figura 17**). A cadeia linear é primeiramente conduzida através do macrociclo através de interações não covalentes, formando o chamado pseudo-rotaxano, que é convertido em rotaxano por reação das extremidades da molécula linear com grupos volumosos, que previnem a dissociação da molécula.^{91–93}

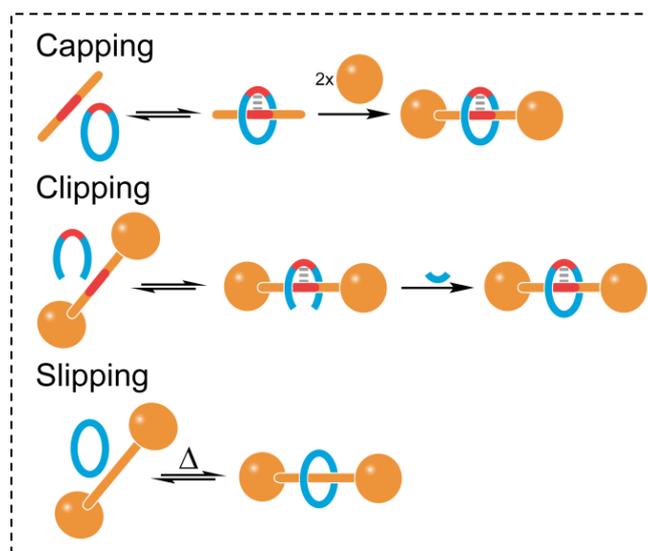


Figura 17. Representação esquemática dos métodos *capping*, *clipping* e *slipping* - estratégias para a síntese de rotaxanos.

O método *clipping*,^{III} consiste na formação do macrociclo em torno da molécula linear, previamente sintetizada (**Figura 17**). O inconveniente dessa metodologia é a dificuldade de aproximação das moléculas devido ao impedimento estérico causado pelos grupos volumosos que as compõem.^{91–93}

Slipping,^{IV} segundo a própria tradução do inglês, significa um deslizamento. Esse método explora a estabilidade cinética do rotaxano, e envolve o aquecimento de uma mistura dos seus componentes (sintetizados separadamente), a fim de provocar o deslizamento do macrociclo pela molécula linear. Para que esse procedimento tenha sucesso é importante que os grupos terminais da molécula linear sejam de tamanho adequado, em

^{III} Grampear, prender.

^{IV} Escorregar, deslizar.

relação a cavidade do macrociclo. Ao arrefecer esse complexo dinâmico, as moléculas ficam cineticamente presas, na forma de um rotaxano (**Figura 17**).⁵³

Na década de 80, um avanço fundamental foi feito na síntese de moléculas mecanicamente interligadas, quando Sauvage e col. utilizaram íons metálicos para moldar rotaxanos.⁹⁴ Trata-se do método hoje conhecido como “*passive metal template*”, expressão que traduzida para o português refere-se a um modelo com metal passivo, ou seja, onde um íon metálico se coordena com a cavidade do macrociclo e é utilizado para mediar a formação da ligação covalente entre duas moléculas através do anel (molécula linear) (**Figura 18**).^{50,95}

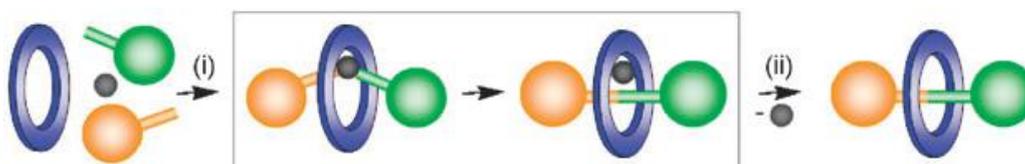


Figura 18. Representação esquemática do método conhecido como *metal ativo* - estratégia para a síntese de rotaxanos.

Ele se utiliza da geometria de coordenação tetraédrica do átomo de cobre para prender um par de ligantes bidentados em uma orientação mutuamente ortogonal, criando um ponto de cruzamento que direciona a formação da molécula linear. Com a utilização dessa técnica, Sauvage conseguiu sintetizar um [2] catenano com 27% de rendimento, uma descoberta surpreendente, visto que essas estruturas eram obtidas por longas rotas sintéticas em aproximadamente 1% de rendimento. A evolução desta técnica ampliou consideravelmente a eficiência dessa técnica e a biblioteca de estruturas mecanicamente interligadas, bem como a sua complexidade.^{50,95}

Apesar desta diversidade, todos os sistemas de modelos passivos desenvolvidos até à data possuíam duas características comuns: (i) eles exigiam, pelo menos, uma quantidade estequiométrica do metal e (ii) e a necessidade de locais de coordenação permanentes em cada um dos componentes, para que a estrutura fosse montada.^{50,95}

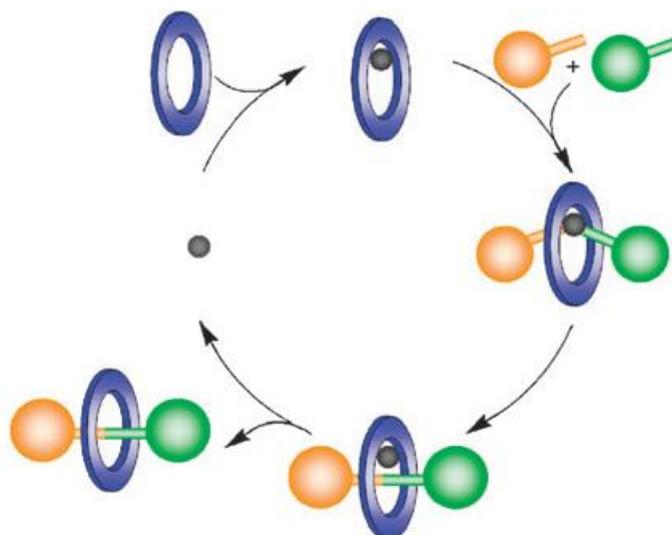
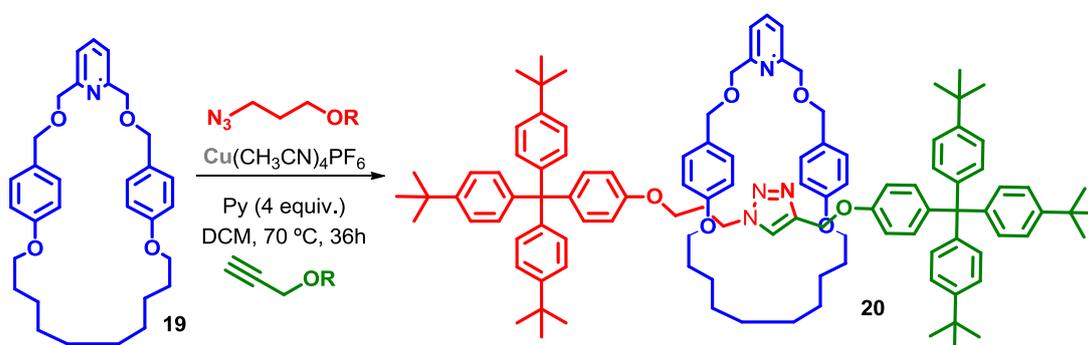


Figura 19. Representação esquemática do método conhecido como *template ativo* - estratégia para a síntese de rotaxanos.

Mais tarde, com base nos princípios da catalise de metais de transição, foi desenvolvida uma nova estratégia que ficou conhecida como “*active metal template*”, expressão que traduzida para o português refere-se a um modelo em que o metal é ativo. Ou seja, nela o íon metálico é agora modelador e catalisador da reação, podendo ser utilizado muitas vezes em quantidades subestequiométricas (**Figura 19**).⁵⁰ A primeira reação de síntese utilizando esse conceito de *metal-template* ativo foi reportada em 2006 por Leigh e col. (**Esquema 33**).⁹⁵

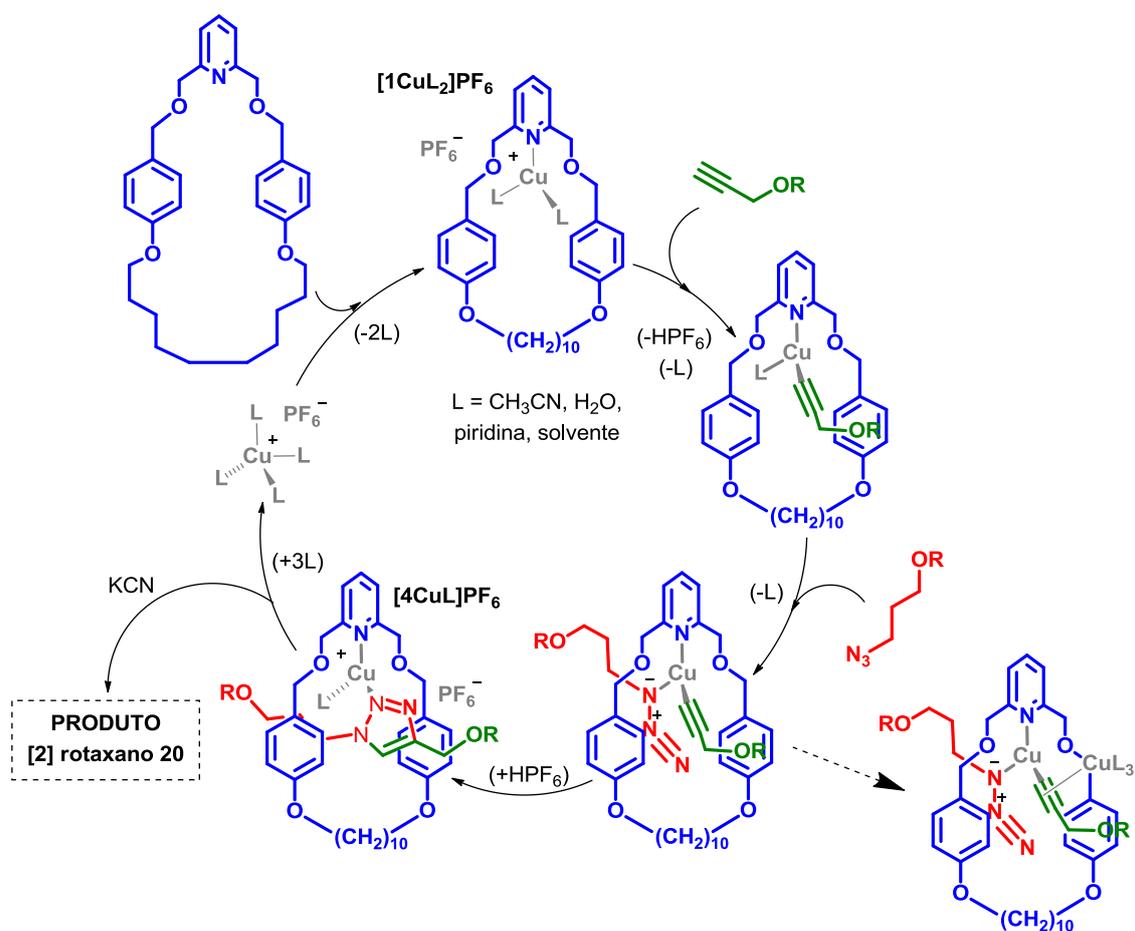


Cu (1 equiv.) = 92% de conversão, **20** = 94% rend.

Cu (0,2 equiv.) + Py = 94% de conversão, **20** = 82% rend.

Esquema 33.

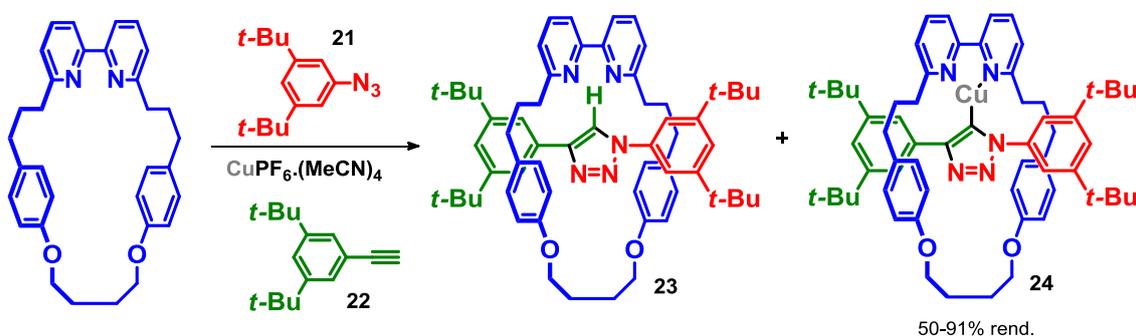
Eles utilizaram um macrociclo piridínico 2,6-di-substituído **19**, já utilizado em trabalhos anteriores como ligante mono e bidentado coordenado com metais, e o complexo $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ como fonte de Cu (I), para catalisar uma reação de cicloadição do tipo *click* entre uma azida e um alcino terminal, na síntese de uma molécula de [2] rotaxano **20** (Esquema 33). Após otimização das condições reacionais, e a utilização de 1 equivalente de catalisador e um excesso de alcino e azida (5 equiv.), o rotaxano **20** foi obtido com 94% de rendimento, depois de 72 h de reação. A adição de piridina como um ligante competitivo, a fim de remover o catalisador metálico do rotaxano formado, possibilitou que o íon de Cu (I) participasse da formação de outra molécula, e conseqüentemente, utilizado na reação em quantidades substequiométricas. Dessa forma, o rotaxano **20** pôde ser obtido com 82% de rendimento, após 36 h de reação à uma temperatura de 70 °C, na presença de piridina (4 equiv.) e de apenas 4 mol% de Cu (I).⁹⁵



Esquema 34.

O mecanismo proposto pelos autores envolve um ciclo catalítico, começando com a coordenação do íon de Cu (I) tetraédrico à cavidade piridínica do macrociclo (mono ou bidentada), forçando a coordenação da azida e do alcino terminal com o cobre por faces opostas do macrociclo (**Esquema 34**). A subsequente reação de cicloadição, gera uma molécula de [2] rotaxano **20**.^{91,95,96} Em 2007, esse trabalho foi ampliado através da utilização de macrociclos mono e bidentados, e durante os estudos, a utilização de um grande excesso de macrociclo no meio reacional, conduziu a formação de moléculas de [3] rotaxanos (uma molécula linear contendo um anel triazólico inserida em dois macrociclos). Essa observação levou os autores a acreditar que o mecanismo envolve um intermediário reativo que possui pelo menos dois íons metálicos.⁹⁶

O Prof. Stephen Goldup tem sido pioneiro no desenho, otimização e aplicação de novos métodos para a síntese de moléculas mecanicamente interligadas, tais como rotaxanos e catenanos, com uma ênfase particular no desenvolvimento de métodos de *template* ativo para a síntese de alvos contendo ligações interligadas de difícil conectividade. Recentemente têm se dedicado a construção de uma família de pequenos macrociclos para aplicação em reações de cicloadição azida-acetileno, mediadas por cobre, voltados para a síntese de pequenas moléculas de catenanos e rotaxanos.⁹⁷ Uma delas foi reportada em 2013, através da síntese de um complexo rotaxano- triazólida de cobre (I) **22** (**Esquema 35**).⁹⁸



Esquema 35.

Nesse trabalho, foi utilizado o complexo $\text{CuPF}_6 \cdot (\text{MeCN})_4$ como fonte de cobre, íon metálico utilizado como catalisador e mediador para uma reação do tipo *click* entre uma azida orgânica (**21**) e um alcino (**22**), além de um macrociclo de cavidade pequena. O objetivo inicial era a síntese da molécula **23** porém durante as otimizações das condições reacionais, o complexo **24** foi isolado preferencialmente, com excelente rendimento de 91%. Essa estrutura, confirmada por Raio-X, foi obtida a temperatura ambiente, na presença de $^i\text{PrEt}_2\text{N}$, e tanto nos solventes DCM, MeCN, THF, EtOH quanto em meio aquoso. Em testes de estabilidade, a estrutura foi exposta a reação com AcOH, $^i\text{PrCO}_2\text{H}$, $^t\text{BuCO}_2\text{H}$, e ácido 1-adamantanocarboxílico, o complexo levou de 2 à 18 hs para ser consumido completamente, o que demonstrou a natureza estericamente restrita da ligação mecânica. Ácidos mais fortes como TFA e $\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{H}$ degradaram a estrutura em menos de 5 min. Essa foi a primeira espécie de rotaxano organometálica mononuclear de Cu (I) estável isolada até então.⁹⁸

Os autores acreditam que o íon de cobre ficou preso na estrutura do rotaxano em função do impedimento estérico causado pela ligação mecânica entre os componentes da estrutura, impedindo a reprotonação da ligação C-Cu. Eles comentam ainda o potencial desse tipo de ligação mecânica futuramente, para o isolamento e caracterização de intermediários reativos, capturados em solução.⁹⁸

Outro trabalho de destaque, publicado em 2014, descreve uma estratégia para a síntese de um par enantiomérico de rotaxanos com quiralidade mecânica planar, em excelente enantiopureza, ilustrada na **Figura 20**. Baseada na resolução de misturas racêmicas, ela possibilitou a atribuição da estereoquímica absoluta dos enantiômeros formados, o que até então não havia sido reportado na literatura.⁴¹

Primeiramente, o estudo envolveu a aplicação de moléculas de açúcar como fonte de assimetria, originando uma mistura diastereoisomérica de rotaxanos. Para esta transformação, os autores submeteram o macrociclo assimétrico **27** a uma reação de cicloadição azida-alcino catalisada por cobre, do tipo “*template* ativo”, com o alcino **22** e a azida quiral **28** (**Esquema 36**).⁴¹

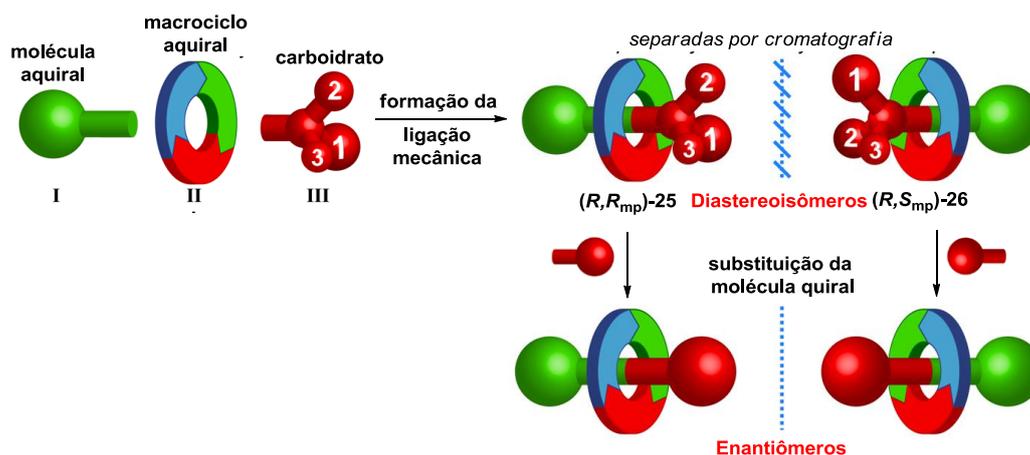
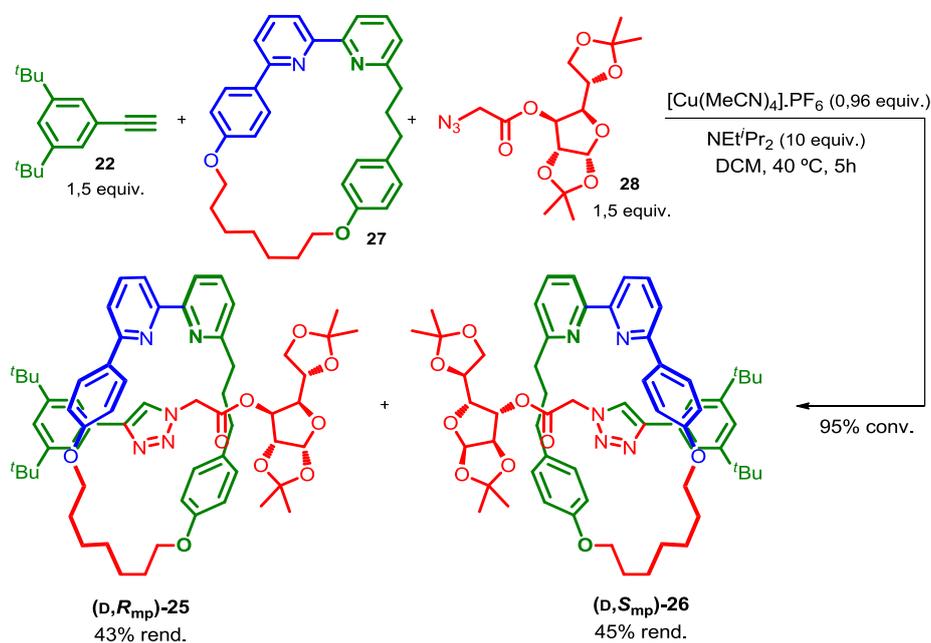


Figura 20. Representação da proposta de obtenção de rotaxanos com quiralidade planar.

Esta reação foi realizada a uma temperatura de a 40 °C, em DCM, na presença de NEt^tPr_2 , durante 5 h, levando a formação dos diastereoisômeros (DR_{mp}) -25^V e (DS_{mp}) -26^{VI} isolados por cromatografia em coluna, em 43% e 45% de rend. (respectivamente).⁴¹

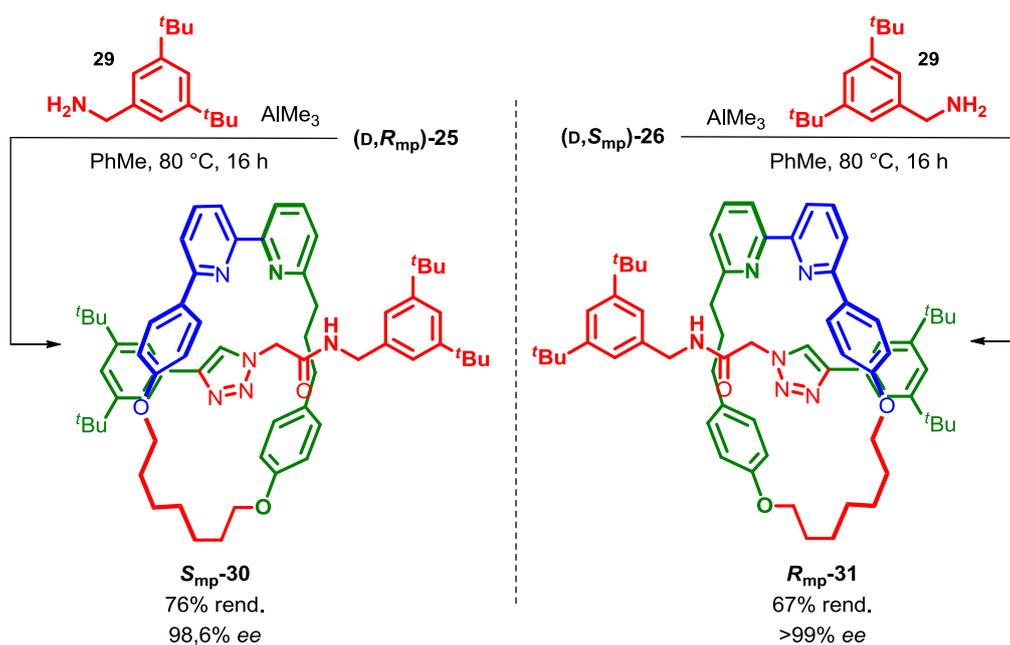


Esquema 36.

^V DR_{mp} - Diastereoisômero de configuração R , onde D refere-se a nomenclatura do carboidrato, e $_{mp}$ refere-se a quiralidade mecânica planar.

^{VI} DS_{mp} - Diastereoisômero de configuração S .

Posteriormente, cada diastereoisômero foi submetido a uma reação de adição nucleofílica-eliminação da porção do carboidrato por uma amina desprovida de assimetria, para a formação de amidas. A reação entre os rotaxanos (D,R_{mp})-**25** e (D,S_{mp})-**26** com a amina aquiral **29**, pré-ativada com AlMe_3 , sob aquecimento de $80\text{ }^\circ\text{C}$, em tolueno, durante 16 h, originou os respectivos enantiômeros (S_{mp})-**30** e (R_{mp})-**31** com 76% e 67% de rendimento, respectivamente (**Esquema 37**).⁴¹



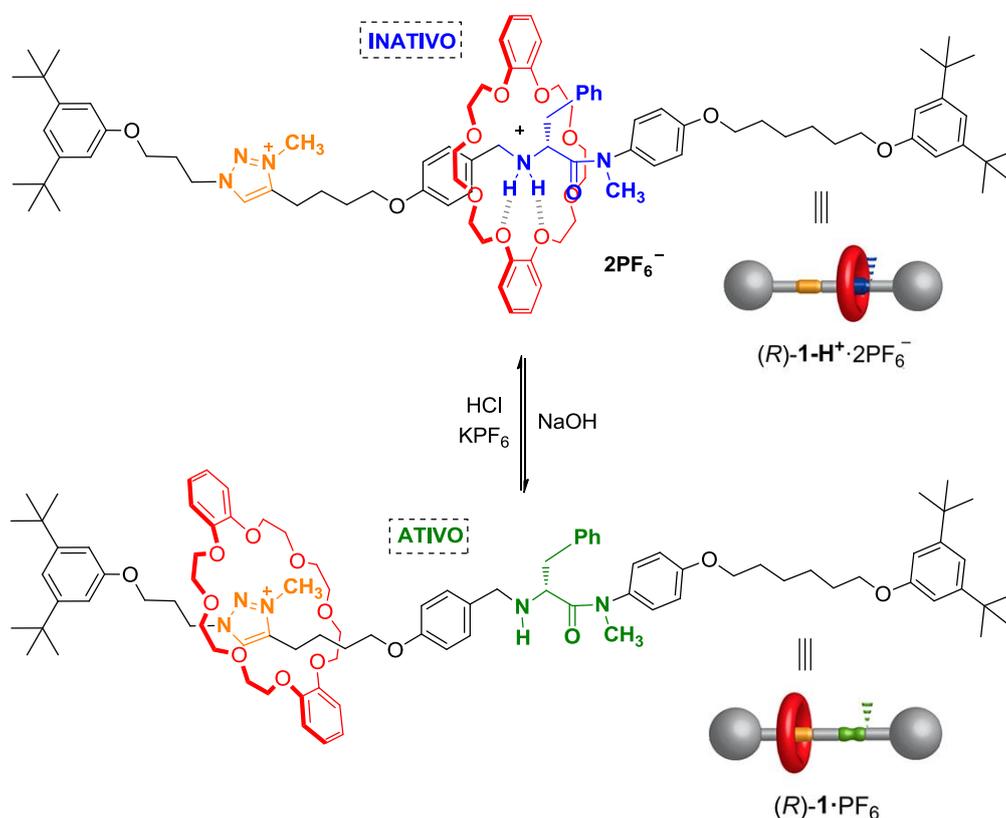
Esquema 37.

A pureza óptica foi confirmada por análise de HPLC, e (S_{mp})-**30** e (R_{mp})-**31** foram obtidos com 98,6% e >99% de ee, respectivamente. Como a substituição da unidade de glicose não afetou a orientação relativa da molécula linear nem do macrociclo, a configuração da ligação mecânica de cada enantiômero pôde ser atribuída inequivocamente.⁴¹

Outro foco atual de estudos envolvendo estruturas de rotaxanos, está voltado para aplicação destes como catalisadores em transformações sintéticas. Embora os estudos sejam bastante recentes, os resultados já demonstram um caminho promissor e abrangente para investigações futuras

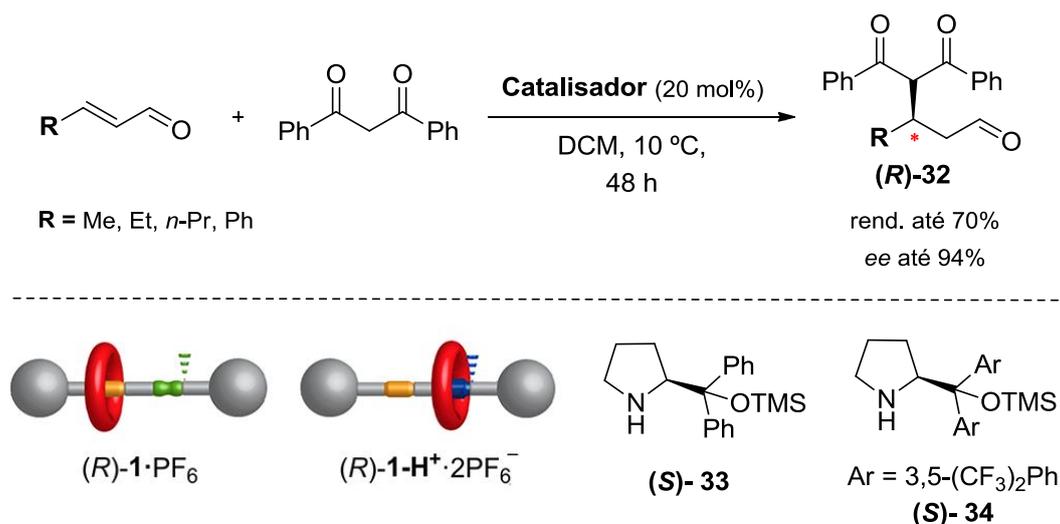
nessa área. Um exemplo é o trabalho elaborado por Leigh e col., em 2014, que consiste na síntese de uma molécula de rotaxano capaz de imitar uma das funções essenciais de uma enzima, a catálise, ou seja, a habilidade de regular sua atividade em resposta a estímulos externos (**Esquema 38**).⁴⁰

A estrutura do organocatalisador é constituída de um macrociclo dibenzo-24-coroa-8 e um eixo (molécula linear) contendo um anel triazólico e uma amina secundária derivada do aminoácido D-fenilalanina. A sua atividade catalítica pode ser ligada e desligada através da mudança de posição dos componentes de sua estrutura, que acontece pela mudança de pH do meio reacional. Isso acontece através do impedimento estérico fornecido pelo macrociclo para reversivelmente, cobrir e revelar o sítio catalítico contido na molécula linear, a amina secundária quiral, através do movimento de deslocamento desse anel ao longo do eixo. Quando a amina protonada está cercada pelo macrociclo, o rotaxano não demonstra nenhuma atividade catalítica. Em contraste, quando o rotaxano é submetido a uma solução de NaOH, a amina é desprotonada e o macrociclo se desloca, interagindo com o triazol e revelando o sítio catalítico.⁴⁰



Esquema 38.

Os autores testaram a atividade desse organocatalisador em uma reação de adição de Michael entre a 1,3-difenil-1,3-propanodiona e o α -crotonaldeído (**Esquema 39**). Para essa transformação, foi utilizado DCM como solvente, 20 mol% de catalisador na sua forma desprotonada, a uma temperatura de 10 °C. Após 48 h de reação o produto esperado **32** foi obtido com 60% de rendimento e proporção enantiomérica de 90:10 (*R*:*S*).⁴⁰

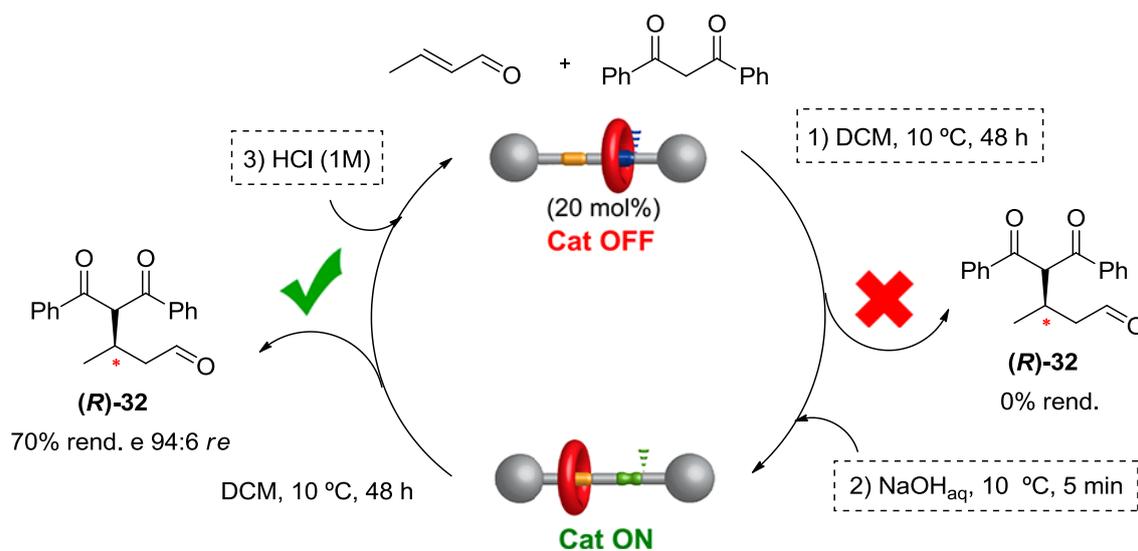


Esquema 39.

Para a utilização do catalisador na sua forma protonada, não foi observada nenhuma formação de produto. Foram testados outros aldeídos α - β -insaturados, de cadeias mais longas e foram observados bons resultados (até 90% de rend. e 94% ee). No entanto nenhuma reação foi observada quando foi utilizado um aldeído aromático. De maneira comparativa, foi testada a mesma reação com dois catalisadores comercialmente disponíveis derivados do prolinol (**S**)-**33** e (**S**)-**34**. Ambos apresentaram conversão superior ao rotaxano, porém, inferior seletividade (produto de configuração *S*, com 100 % de rend. e 68 e 92% ee respectivamente).⁴⁰

Além disso, o progresso da reação de adição de Michael pôde ser controlado através de uma mutação *in situ* do organocatalisador (**Esquema 40**). Depois de 48 h de reação de uma mistura dos materiais de partida e 20 mol% do catalisador inativo (rotaxano protonado), a formação do produto não

foi observada. Após uma breve lavagem da mistura com uma solução de NaOH 1M, o catalisador ativado (rotaxano desprotonado), e depois de mais 48 h de reação, o produto esperado foi obtido com 70% de rendimento e proporção enantiomérica de 94:6 (*R:S*). O catalisador ainda pôde ser desativado *in situ*, através da adição de 20 mol% de uma solução de HCl 1M, parando a formação do produto.⁴⁰



Esquema 40.

CAPÍTULO 3

Resultados e Discussão

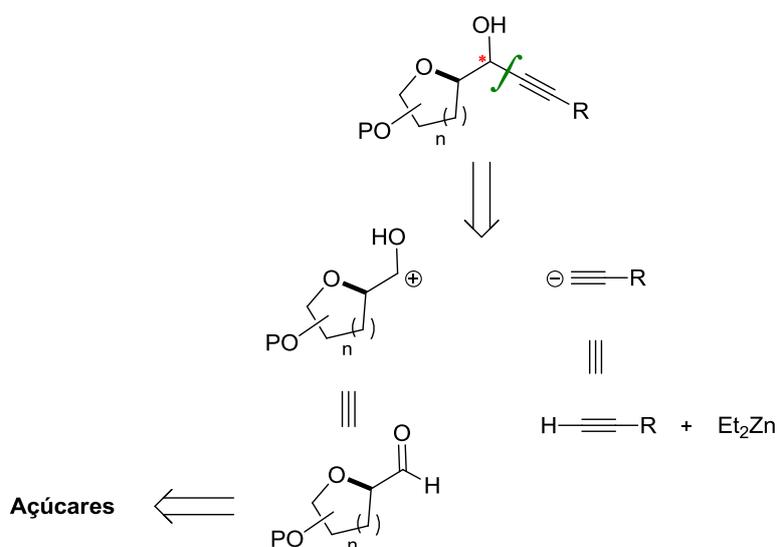
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. ADIÇÃO DIASTEREOSSELETIVA DE REAGENTES ORGANOZINCO A ALDEÍDOS DERIVADOS DE CARBOIDRATOS

Neste trabalho procurou-se desenvolver uma metodologia seletiva para síntese de álcoois propargílicos quirais a partir da adição de reagentes do tipo alquilzinco à aldeídos derivados de carboidratos. Idéia inspirada nos excelentes resultados obtidos anteriormente em nosso grupo de pesquisa, na construção de arilmetanóis quirais.^{15,17}

Devido às dificuldades encontradas em torno da seletividade na adição do reagente escolhido, também ampliou-se os estudos para a utilização de diferentes reagentes organozinco e os clássicos reagentes de Grignard. Isso permitiu uma melhor avaliação do comportamento dessas moléculas frente à diferentes condições reacionais. Os resultados obtidos serão apresentados e discutidos a seguir.

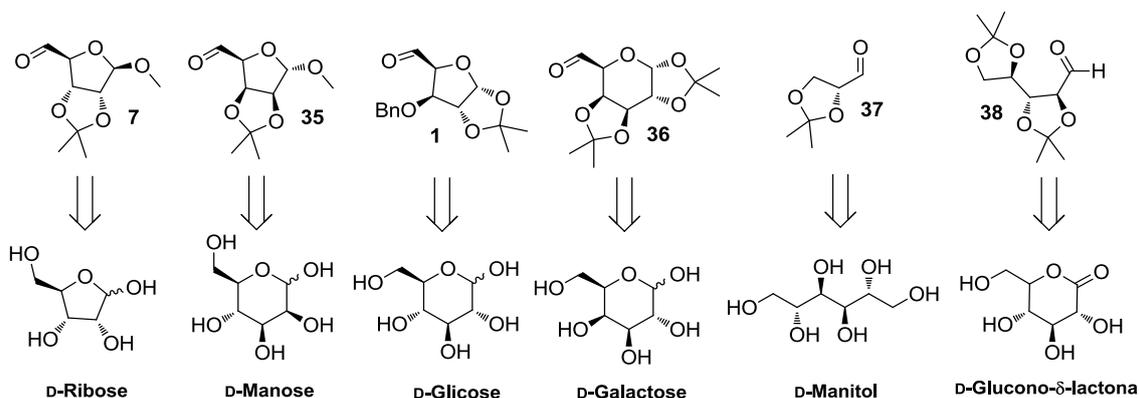
3.1.1. Análise Retrossintética Proposta para a Síntese dos Álcoois Propargílicos Quirais Derivados de Carboidratos



Esquema 41.

O **Esquema 41** apresenta a análise retrossintética para a preparação dos álcoois propargílicos quirais derivados de açúcares. Essa metodologia foi sugerida uma vez que na literatura, não existem muitos trabalhos de síntese dessas estruturas a partir de reagentes do tipo organozinco. Além disso, nossa proposta visa estudar o potencial das próprias estruturas dos aldeídos sintetizados como substratos quirais capazes de direcionar a seletividade sobre a formação do novo centro estereogênico. Dentre os trabalhos descritos na literatura, apenas um relata a síntese de um álcool propargílico enantiomericamente enriquecido a partir de um aldeído derivado da D-ribose, utilizando-se um alquiltriflato de zinco combinado com um ligante quiral.⁸⁰

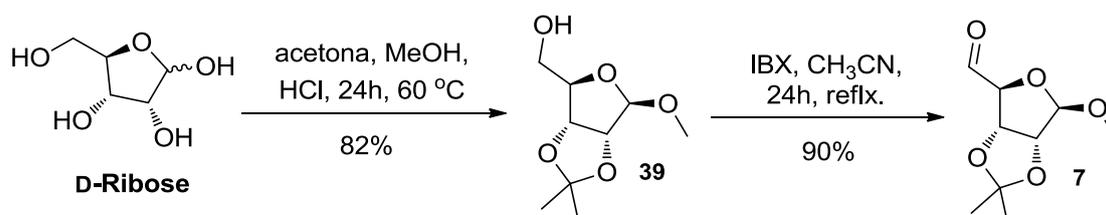
Inicialmente, os trabalhos foram direcionados para a síntese de uma variedade de aldeídos de partida preparados a partir de carboidratos, considerando-se diferentes padrões estruturais e estereoquímicos. Optou-se pela utilização de D-ribose, D-glicose, D-manose, D-galactose, D-manitol e da D-glucono- δ -lactona. Todas as estruturas foram preparadas de acordo com procedimentos encontrados na literatura, e envolvem basicamente estratégias quimiosseletivas, de proteção, desproteção seletiva e oxidação (**Esquema 42**).



Esquema 42.

3.1.2. Síntese dos Materiais de Partida - Aldeídos Derivados de Carboidratos

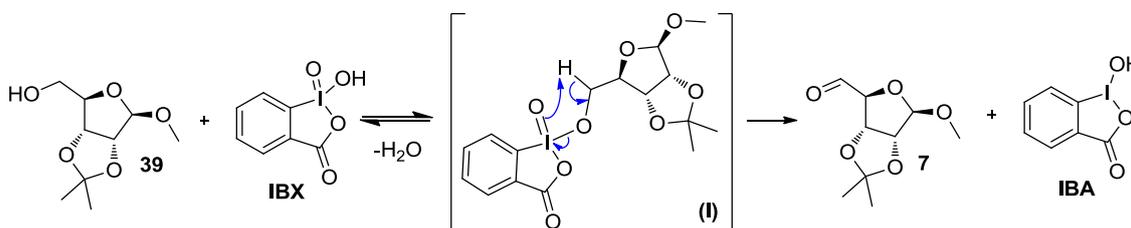
3.1.2.1. Aldeído 7 Derivado da D-Ribose



Esquema 43.

O aldeído **7** foi preparado através de duas etapas reacionais partindo-se do açúcar D-ribose (**Esquema 43**). Na primeira etapa, foram feitas duas modificações estruturais envolvendo catálise ácida. As hidroxilas das posições 2 e 3 são protegidas numa reação com acetona, e a hidroxila em posição anomérica é substituída por um grupo metoxila proveniente do metanol.⁹⁹

A segunda etapa envolveu a oxidação do álcool **39** na presença de ácido iodoxibenzóico (IBX),^{100,101} e o aldeído **7** foi obtido com excelente rendimento de 90%.



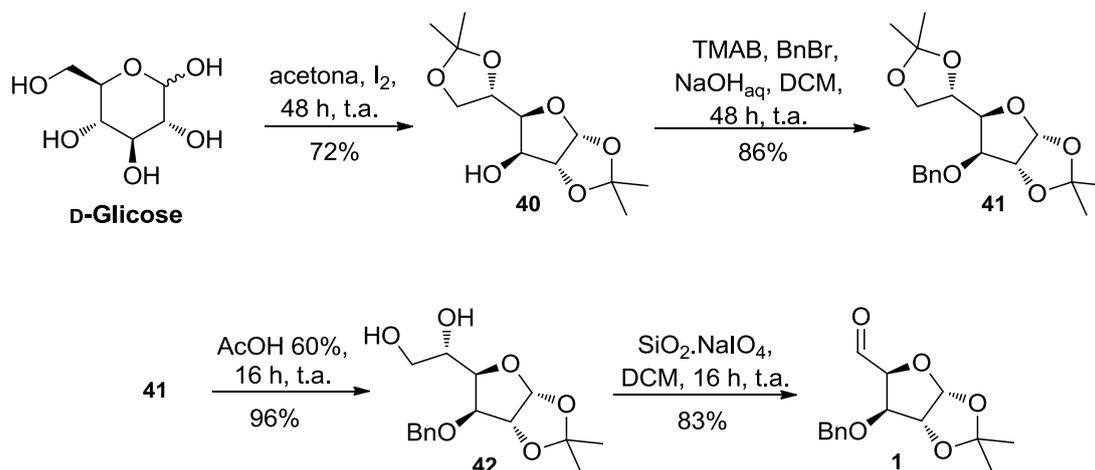
Esquema 44.

O mecanismo dessa reação passa pela formação do intermediário **I**, etapa conhecida como torção hipervalente. Ela acontece através de uma troca

reversível de ligantes, o álcool primário assume o lugar anteriormente ocupado por uma hidroxila, no átomo de iodo eletrofílico da molécula de IBX, com a eliminação de uma molécula de água (**Esquema 44**). O produto da oxidação é liberado através da eliminação de uma molécula de iodo trivalente, o ácido iodobenzoico (IBA).¹⁰²

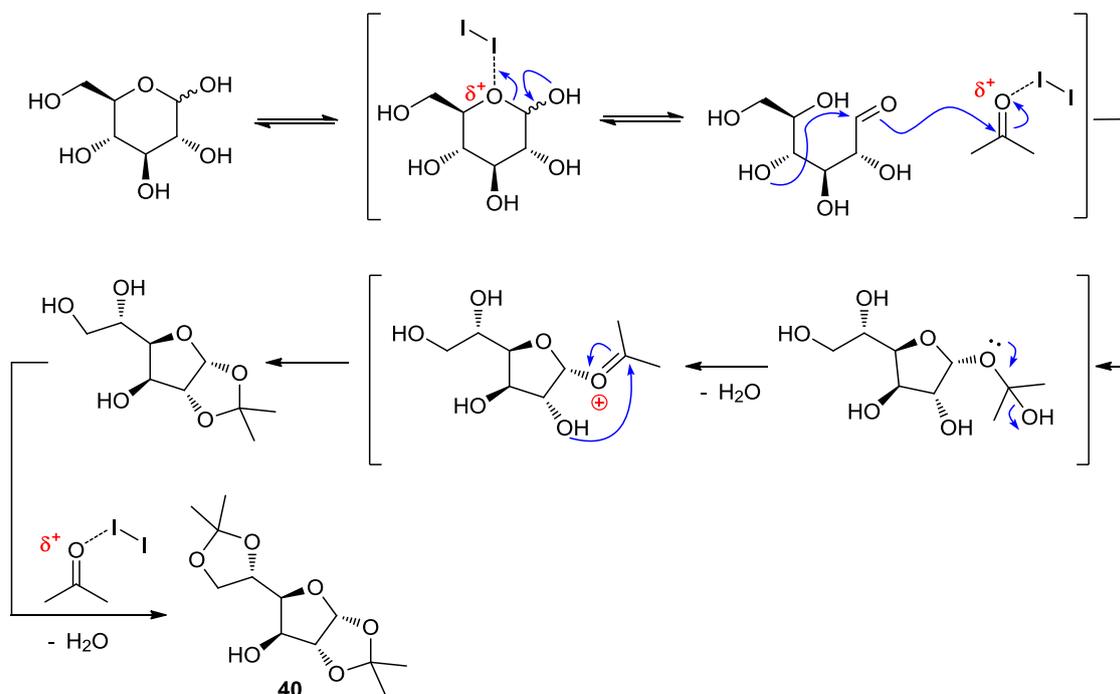
Cabe salientar a importância do acompanhamento da evolução da reação, pois o álcool precisa ser totalmente consumido devido a dificuldade de purificação de uma mistura das duas substâncias. Quanto a instabilidade do composto **7**, uma consideração deve ser salientada. Pelo período de no máximo 15 dias, o composto permanece razoavelmente estável em solução de tolueno seco e armazenado no freezer. Sob baixas temperaturas, a solubilidade do produto é baixa e um precipitado sólido esbranquiçado é observado ao fundo do recipiente. Trata-se do aldeído **7** puro, e apenas as impurezas decorrentes da sua decomposição, que torna-se mais lenta devido a temperatura de armazenamento, permanecem solúveis no tolueno.

3.1.2.2. Aldeído 1 Derivado da D-Glicose



Esquema 45.

Para a obtenção do aldeído **1** derivado da D-glicose foram necessárias 4 etapas reacionais, conforme ilustrado no **Esquema 45**. A primeira etapa desta síntese envolveu a acetalização da D-glicose utilizando acetona na presença de quantidades catalíticas de iodo (**Esquema 46**).¹⁰³

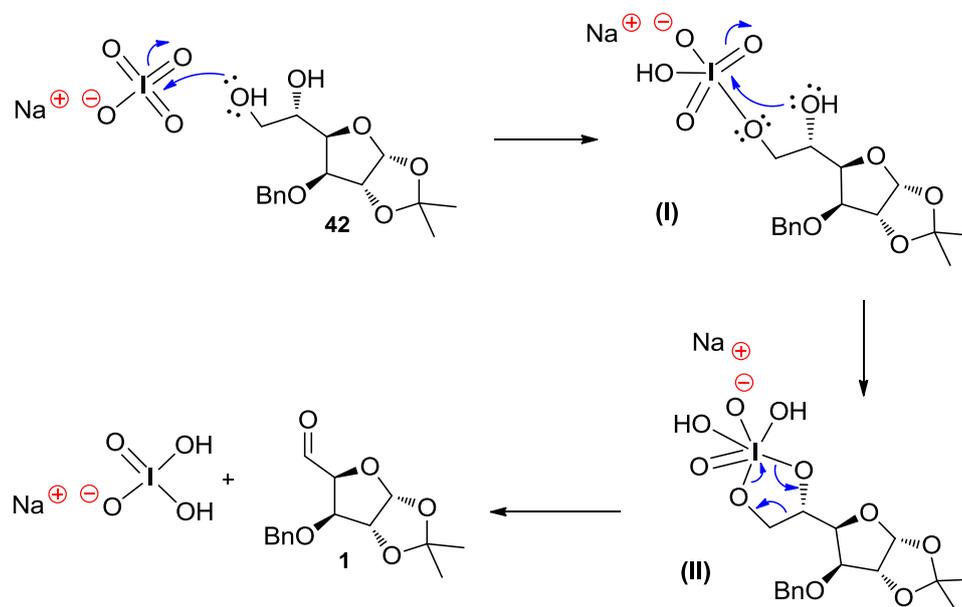


Esquema 46.

A complexação da estrutura do açúcar com I_2 acarreta na reorganização estrutural da D-glicose através da abertura do anel tetraidropirano formando o açúcar de cadeia aberta. Quando a reação de ciclização ocorre novamente, há a formação de um anel de 5 membros simultaneamente a formação dos acetonídeos pela reação das hidroxilas com acetona. Esse procedimento deu origem ao *bis*-acetonídeo **40** (**Esquema 46**).

Voltando ao **Esquema 45**, o composto **40** teve sua hidroxila secundária protegida pela reação com brometo de benzila, na presença de hidróxido de sódio e brometo de tetrametilamônio¹⁰⁴ na segunda etapa. Na sequência, o composto devidamente benzilado **41** foi hidrolisado seletivamente em solução aquosa de ácido acético,¹⁰⁵ o que levou a formação do diol **42**. Por fim, na quarta e última etapa desta síntese, a clivagem oxidativa utilizando-se $NaIO_4$

suportado em sílica, levou a formação do aldeído **1** com excelente rendimento de 83 %.¹⁰⁶ O mecanismo para essa etapa, envolve a formação de um complexo de iodo cíclico **II** (Esquema 47).



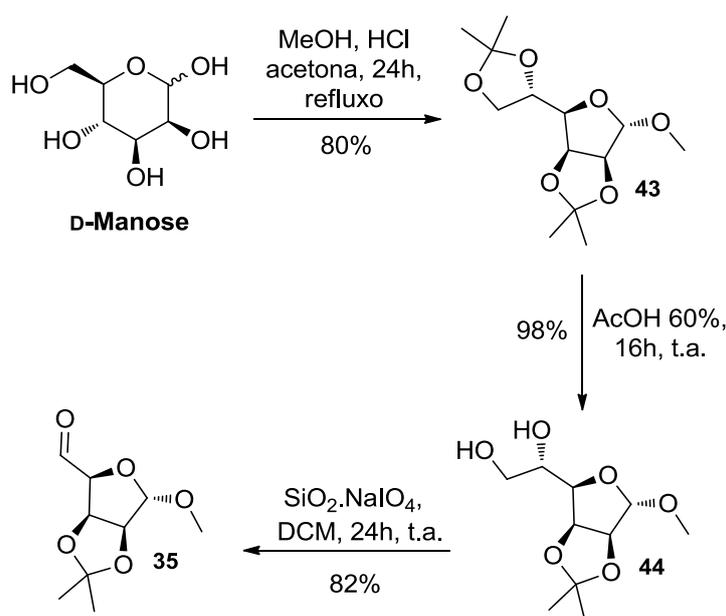
Esquema 47.

Devido a eficiência desta oxidação e a posterior filtração da mistura, através da própria sílica suportada com periodato de sódio, o produto foi obtido em alto grau de pureza, sem a necessidade de purificações. Outro aspecto importante a ser ressaltado é a alta instabilidade do composto **1**. Assim como os outros aldeídos derivados de carboidratos, deve ser utilizado logo após ser sintetizado, pois em poucos dias mesmo conservado no freezer, concentrado ou em solução de tolueno, alguns produtos provenientes da sua decomposição começam a ser observados. Neste estágio, uma purificação acarreta uma perda de massa bastante significativa, inviabilizando o procedimento.

Com relação a conservação do oxidante $\text{NaIO}_4 \cdot \text{SiO}_2$, que é preparado previamente no laboratório, o armazenamento deve ser feito em geladeira pelo período de no máximo 15 dias. Depois desse período a sua reatividade fica comprometida, e sua decomposição pode ser observada na reação pelo

surgimento de uma coloração rosada. Isso implica na utilização de quantidades maiores de oxidante, em relação às aquelas descritas no procedimento experimental original da literatura, para que a reação seja completa e a necessidade de purificação do produto final em coluna cromatográfica.

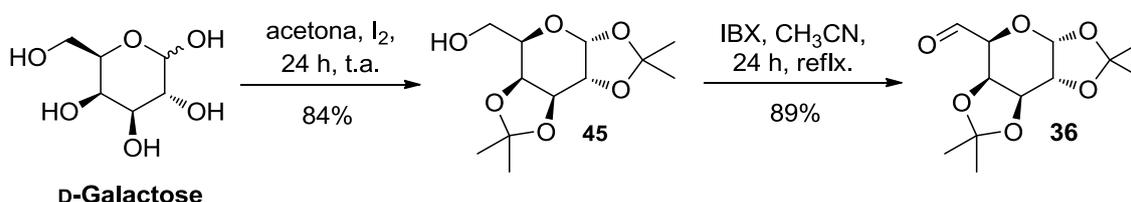
3.1.2.3. Aldeído 35 Derivado da D-Manose



Esquema 48.

O aldeído **35** derivado da D-manose foi sintetizado através de 3 etapas reacionais, que encontram-se ilustradas no **Esquema 48**. Assim como para o aldeído **7**, duas modificações estruturais são realizadas na primeira etapa, ambas catalisadas em meio ácido: a *bis*-acetalização e a substituição da hidroxila na posição anomérica.¹⁰⁷ A etapa seguinte envolve a desproteção seletiva do *bis*-acetonídeo **43** com a utilização de uma solução aquosa de ácido acético, que conduz ao diol **44**. Este é por fim oxidado, utilizando-se NaIO₄ suportado em sílica,¹⁰⁶ levando ao aldeído **35** com excelente rendimento de 82%.

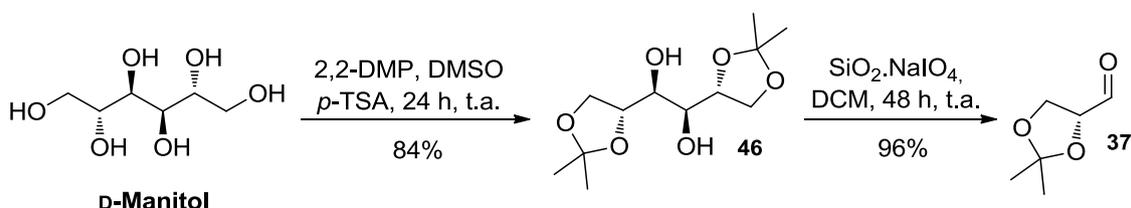
3.1.2.4. Aldeído 36 Derivado da D-Galactose



Esquema 49.

A síntese do aldeído **36** ocorre em duas etapas a partir da D-galactose, como ilustrado pelo **Esquema 49**. A primeira envolve a proteção da D-galactose na forma de um *bis*-acetonídeo **45**, utilizando-se acetona e I₂ em quantidades catalíticas. Em seguida **45** é oxidado utilizando-se como agente oxidante o IBX, e o aldeído **36** é obtido com 89 % de rendimento.^{100,101,103}

3.1.2.5. Aldeído 37 Derivado do D-Manitol

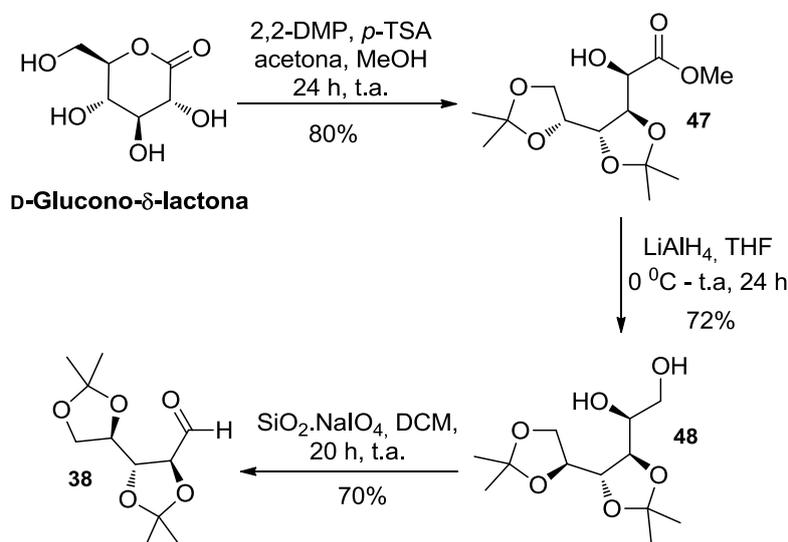


Esquema 50.

A construção do aldeído opticamente puro **37** foi feita a partir do D-manitol em apenas duas etapas (**Esquema 50**).^{108–111} Inicialmente, o açúcar é tratado com 2,2-dimetoxipropano (DMP), DMSO seco e quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenosulfônico para gerar o *bis*-acetonídeo **46** em 84% de rendimento. Como sub-produto dessa reação é formado o *tris*-acetonídeo, que pode ser removido após a etapa de recristalização de **46**, através de uma

lavagem com hexano. Na sequência, a clivagem oxidativa do *bis*-acetonídeo é feita na presença de sílica impregnada de NaIO_4 , dando origem ao gliceraldeído **37** em excelente rendimento de 96 %. Nesta etapa, a purificação por cromatografia em coluna só se faz necessária se ainda restarem traços da presença do *tri*-acetonídeo. Um cuidado importante é a ausência de umidade na etapa de oxidação. O aldeído **37** na presença de umidade pode formar um hidrato altamente solúvel em água, interferindo consideravelmente no rendimento final da reação.

3.1.2.6. Aldeído **38** Derivado da *D*-Glucono- δ -lactona



Esquema 51.

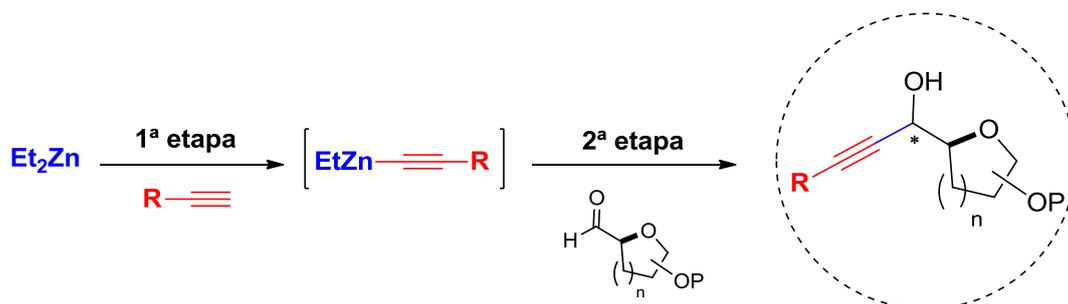
A *D*-glucono- δ -lactona que em solução, encontra-se em equilíbrio com o ácido *D*-glucônico, é obtida industrialmente a partir da *D*-glicose e foi utilizada como material de partida para a síntese do aldeído **38** (Esquema 51).¹¹² Na primeira etapa reacional, a *D*-glucono- δ -lactona, na presença de MeOH, *p*-TSA e DMP sofre uma reação de esterificação concomitante com a *bis*-acetalização de suas hidroxilas, dando origem ao éster **47** em 80% de rendimento. Na etapa seguinte, o éster **47** é reduzido com LiAlH_4 , gerando o diol **48**, que finalmente é

convertido no aldeído **38** através de uma clivagem oxidativa com a utilização de $\text{NaIO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ em DCM, com 70% de rendimento.

Uma vez obtidos os aldeídos de partida, iniciaram-se os estudos visando a síntese dos álcoois propargílicos de interesse.

3.1.3. Síntese de Álcoois Propargílicos Quirais a Partir de Aldeídos Derivados de Carboidratos

Os estudos de síntese dos álcoois propargílicos quirais foram realizados com base em metodologias de adição diastereosseletiva de reagentes organozinco à aldeídos, descritas no capítulo anterior, na revisão de literatura.^{12,19,73,74,82,84} Esses estudos iniciais visaram a otimização das condições reacionais e a avaliação da influência da estrutura dos aldeídos sobre a diastereosseletividade da reação (indução assimétrica).



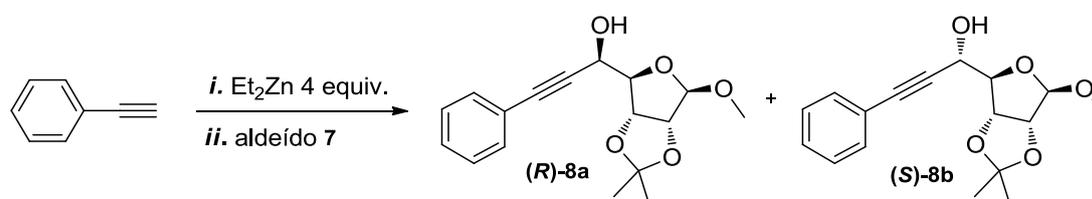
Esquema 52.

O esquema genérico da reação é descrito acima, e como pode ser observado, divide-se em duas etapas. A primeira é responsável pela formação do reagente alquinilzinco, e a segunda pela adição ao aldeído e formação do álcool propargílico quiral (**Esquema 52**).

Depois de uma triagem inicial, foram elaboradas as condições para a formação *in situ* do reagente alquinilzinco por desprotonação de fenilacetileno com Et_2Zn , seguido de adição do aldeído **7** derivado da D-ribose (**Tabela 1**). Para isso, Et_2Zn (em solução de tolueno 1,5 M, 2 mmol) foi adicionado em tolueno seco, seguido de fenilacetileno (2 mmol). Essa mistura permaneceu

sob agitação e aquecimento de 60 °C por 1 h, e ao final desse período observou-se a formação de uma solução turva. A mistura foi então resfriada à temperatura ambiente, e o aldeído **7** (0,5 mmol) solubilizado previamente em tolueno seco foi adicionado lentamente. O progresso da reação foi acompanhado por CCD, e após 4 h de reação foi observada a formação do produto **8** em 32% de rendimento na forma de uma mistura diastereoisomérica de razão 2,3:1, observada por RMN ¹H (Tabela 1, linha 1). Posteriormente, aumentou-se o tempo reacional para 22 h nas mesmas condições, porém não foi obtido o produto desejado com melhor rendimento ou seletividade (Tabela 1, linha 2).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais.



#	1 ^a etapa		2 ^a etapa		Solvente	Rend. ^a	<i>r.d.</i> (<i>S</i> : <i>R</i>) ^{b,c}
	Temp.	Tempo	Temp.	Tempo			
1	60 °C	1h	25 °C	4 h	PhMe, 4 mL	32 %	2,3:1
2	60 °C	1h	25 °C	22 h	PhMe, 4 mL	30 %	1,5:1
3	60 °C	1h	25 °C	4 h	Hexano/ PhMe, 4 mL	15 %	1,1:1
4	60 °C	1h	25 °C	4 h	DCM/ PhMe, 4 mL	19 %	1,4:1
5	60 °C	1h	0 °C	4 h	PhMe, 4 mL	15 %	1,1:1
6	60 °C	1h	60 °C	4 h	PhMe, 4 mL	55 %	1,9:1
7	60 °C	1h	60 °C	24 h	PhMe, 4 mL	56 %	1,7:1
8	110 °C	1h	25 °C	4 h	PhMe, 4 mL	25 %	1,7:1
9	110 °C	5h	25 °C	4 h	PhMe, 4 mL	25 %	1,5:1
10	110 °C	1h	25 °C	4 h	PhMe, 10 mL	50 %	1,7:1
11	60 °C	1h	25 °C	4 h	PhMe, 10 mL	51 %	2,4:1

^a Rendimento isolado. ^b *r.d.* estabelecida através de RMN ¹H. ^c Atribuição dos centros baseada na literatura, ref. 79.

Tendo como objetivo a otimização das condições reacionais, algumas variações foram avaliadas no intuito de investigar os fatores que poderiam afetar potencialmente a estereosseletividade do sistema. Quanto a escolha do solvente da reação, foram testadas duas misturas com diferentes polaridades,

levando-se em consideração a solubilidade do aldeído **7**. A primeira tratava-se da mistura de hexano e tolueno, e a segunda de uma mistura de diclorometano com tolueno (**Tabela 1, linhas 3 e 4**). Em ambos os casos observou-se uma queda no rendimento e seletividade para esta reação, confirmando que o tolueno é o solvente mais adequado.

Em relação à temperatura de adição do aldeído, quando ela foi conduzida à 0 °C, observamos uma diminuição de rendimento e seletividade (**Tabela 1, linha 5**). Em contrapartida, o aumento da temperatura para 60 °C elevou o rendimento reacional para 55%, mas diminuiu a seletividade para uma razão de 1,9:1 (**Tabela 1, linha 6**). Mesmo estendendo-se o tempo reacional deste último experimento pelo período de 24 h, não foi possível obter o produto desejado em rendimentos ou diastereosseletividade superiores (**Tabela 1, linha 7**). Esses dados nos mostram que a mudança de temperatura claramente afeta a eficiência da transferência do grupamento alquilil ao aldeído **7**, mas não a seletividade com que ela ocorre.

Partiu-se então para a investigação da primeira etapa desta reação, com o intuito de verificar se de fato o reagente alquililzinco estava sendo formado de maneira eficiente no meio reacional. Encontramos referências na literatura que mencionam a formação de um precipitado branco, quando essa etapa é mantida sob temperaturas de refluxo.^{82,83} Uma evidência visual da formação efetiva da espécie alquililzinco no meio de reação. Então, uma mistura de fenilacetileno (2 mmol) e Et₂Zn (em solução de tolueno 1,5 M, 2 mmol) em tolueno seco (2 mL) foi submetida à agitação e temperatura de 110 °C pelo período de 5h (**Tabela 1, linha 8**). E a formação de um precipitado branco foi de fato observada. A reação foi arrefecida até a temperatura ambiente, e o aldeído **7** (0,5 mmol) foi adicionado lentamente. Nestas condições, observou-se que mesmo após 4 h de reação, o produto desejado **8** foi obtido com apenas 25% de rendimento e diastereosseletividade de 1,7:1. Resultados semelhantes se aplicaram às mesmas condições de reação, onde o refluxo na primeira etapa é mantido por um tempo reduzido de 1 h (**Tabela 1, linha 9**). Atribuímos esse resultado à baixa solubilidade do reagente alquililzinco formado no meio reacional. O sólido branco, mesmo após 24 h, permaneceu insolúvel na mistura.

Com o intuito de melhorar a solubilidade dos reagentes envolvidos, decidiu-se aumentar a quantidade total de solvente da reação. Reações mais diluídas poderiam dificultar a proximidade das espécies reativas, reduzindo a velocidade de reação e assim contribuindo com o aumento de seletividade em reações de adição.¹¹³ Para isso, utilizamos um total de 10 mL de tolueno seco e reproduzimos as condições reacionais da reação anterior. Mais uma vez, obtivemos um acréscimo no rendimento de 50% mas não na seletividade, que manteve-se na razão de 1,7:1 (**Tabela 1, linha 10**). A quantidade de 10 mL de tolueno também foi aplicada para uma reação, em que a primeira etapa foi conduzida a temperatura de 60 °C e agitação por 1 h (**Tabela 1, linha 11**). Finalmente obtivemos um pequeno acréscimo em seletividade (2,4:1 *r.d.*, 51% rend.). Sendo este o melhor resultado alcançado até o momento, percebemos que a velocidade da reação não parece ter grande influência sobre a seletividade da adição.

As razões diastereoisoméricas foram deduzidas a partir dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H). A **Figura 21** mostra o RMN ¹H da mistura diastereoisomérica dos compostos **8a** e **8b**, e as expansões representadas no espectro são relativas às regiões dos sinais dos hidrogênios da estrutura da molécula de açúcar, sendo os hidrogênios referentes à metila do grupo metoxil denominados pela letra **g**. Pela integração destes sinais definiu-se a razão diastereoisomérica, que é de 1,5:1. De acordo com os dados de RMN ¹H e ¹³C encontrados na literatura,⁸⁰ concluiu-se que o composto obtido preferencialmente nas reações de adição de alquilzínco, apresenta configuração absoluta *S* (**8b**) no novo centro formado.

Muitos dos sinais no espectro na **Figura 21** aparecem sobrepostos ou duplicados, devido a presença da mistura diastereoisomérica. Pode-se observar em 1,34 e 1,50 ppm quatro singletos sobrepostos referentes aos hidrogênios das metilas do acetonídeo. Na região de 3,47 e 3,52 ppm, observam-se os dois singletos referentes aos hidrogênios das metoxilas. Os hidrogênios da hidroxila, representados pela letra **f**, são observados na forma de singletos em 3,99 e 4,02 ppm. Na região entre 4,5 e 4,66 ppm observa-se alguns sinais sobrepostos referentes aos hidrogênios representados pela **d**, e possivelmente (**S**) - **e**. Os hidrogênios representados pela letra **c**, aparecem

como um duplete em 4,62 ppm com $J = 5,9$ Hz. Em 4,7 ppm observa-se um duplete de $J = 2$ Hz referente ao hidrogênio (*R*) - **e**. O hidrogênio (*S*) - **b** aparece na forma de um duplete em 4,88 ppm com $J = 5,90$ Hz, e os hidrogênios anoméricos **a**, aparecem como dois singletos em 5,03 e 5,04 ppm. O hidrogênio (*R*) - **b** pode ser observado em 5,08 ppm como um duplete de $J = 5,90$ Hz. Finalmente os hidrogênios do anel aromático aparecem na forma de dois multipletos na região de aproximadamente 7,46 e 7,32 ppm.

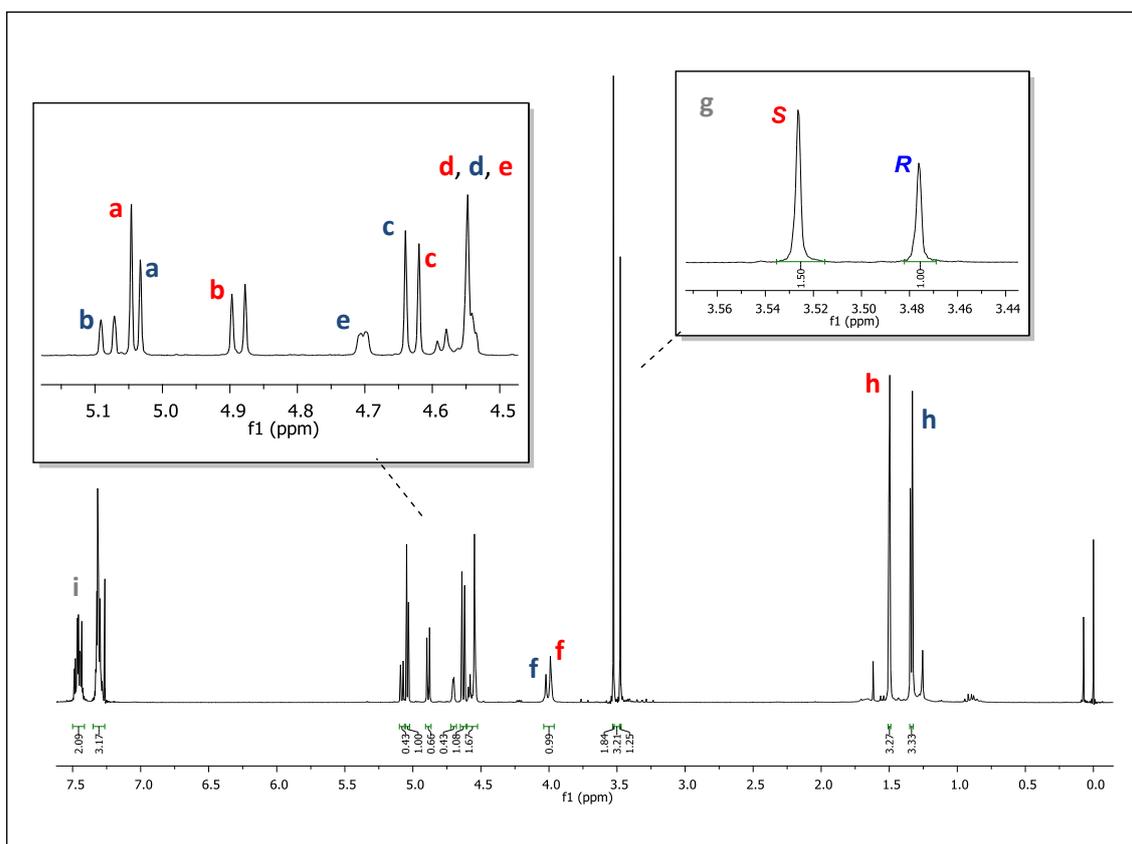
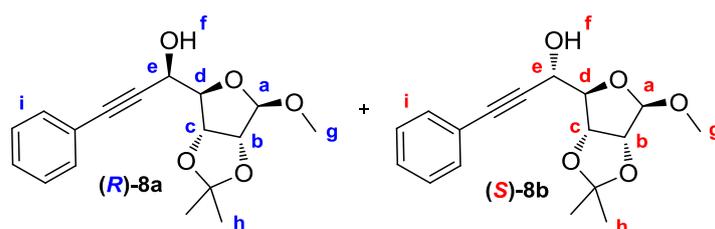


Figura 21. Espectro de RMN ^1H da mistura diastereoisomérica dos composto **8a** e **8b**, em CDCl_3 a 300 MHz.

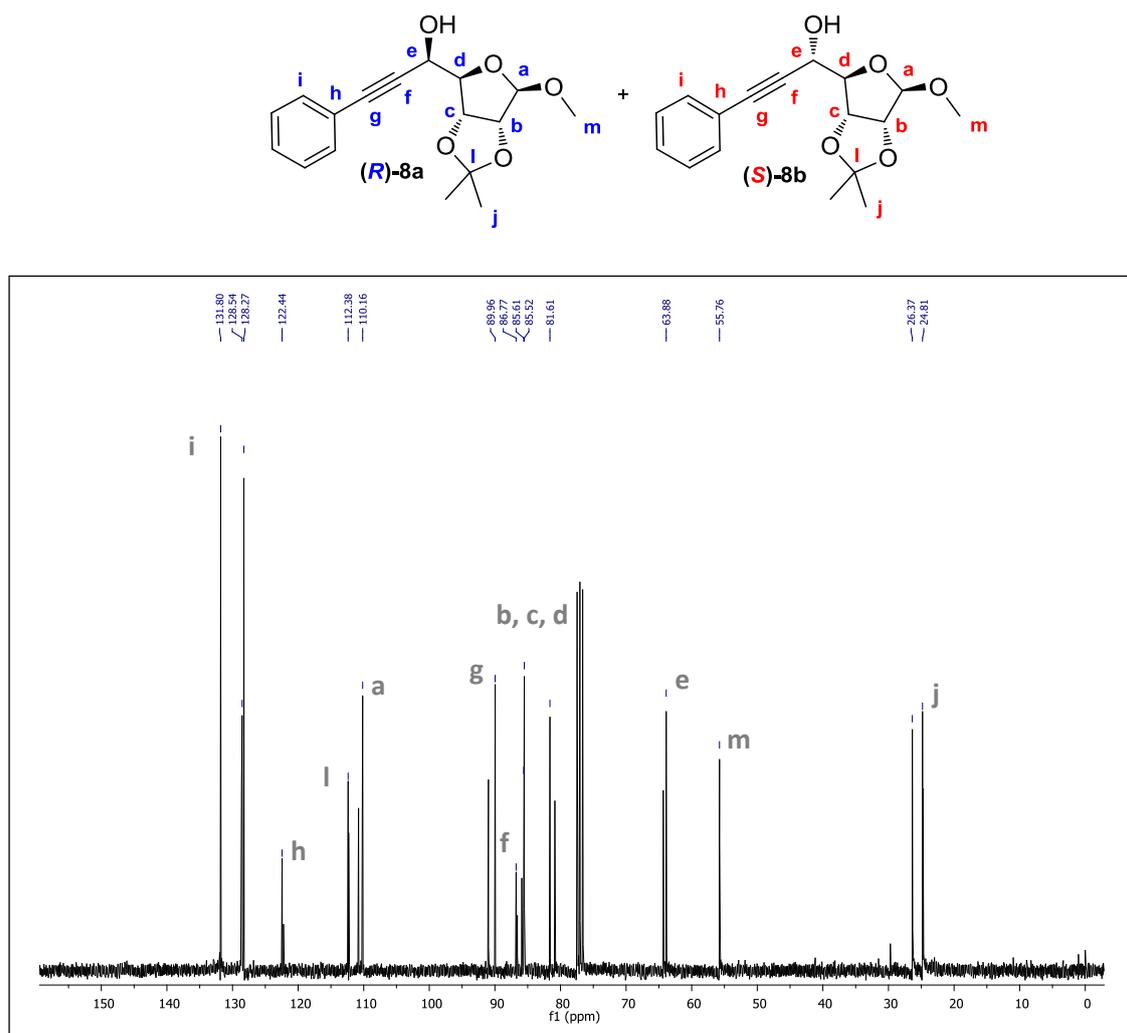


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C da mistura diastereoisomérica dos composto **8a** e **8b**, em CDCl_3 a 75,5 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C (**Figura 22**) podemos confirmar a presença de 15 sinais principais da estrutura do composto **8**, onde mais uma vez alguns aparecem sobrepostos ou duplicados, consequência da mistura dos epímeros **8a** e **8b**. Na região entre 131,8 e 122,4 ppm, observam-se sinais referentes aos carbonos hidrogenados do anel aromático, sendo o sinal em 122,4 ppm referente ao carbono quaternário representado pela letra **h**. Em 112,3 ppm aparece o carbono quaternário do acetonídeo **l**, e em 110,1 ppm o carbono anomérico **a**. Os carbonos da tripla ligação **f** e **g** se encontram em 86,7 e 89,9 ppm. Em 85,6, 85,5 e 81,6 ppm encontram-se os sinais referentes aos demais carbonos da estrutura do açúcar **b**, **c** e **d**. O carbono assimétrico **e** ligado à

hidroxila se encontra em 63,8 ppm e o carbono metilênico **m** se encontra em 55,7 ppm. Finalmente, os carbonos metilênicos **j** do acetonídeo encontram-se em 26,3 e 24,8 ppm.

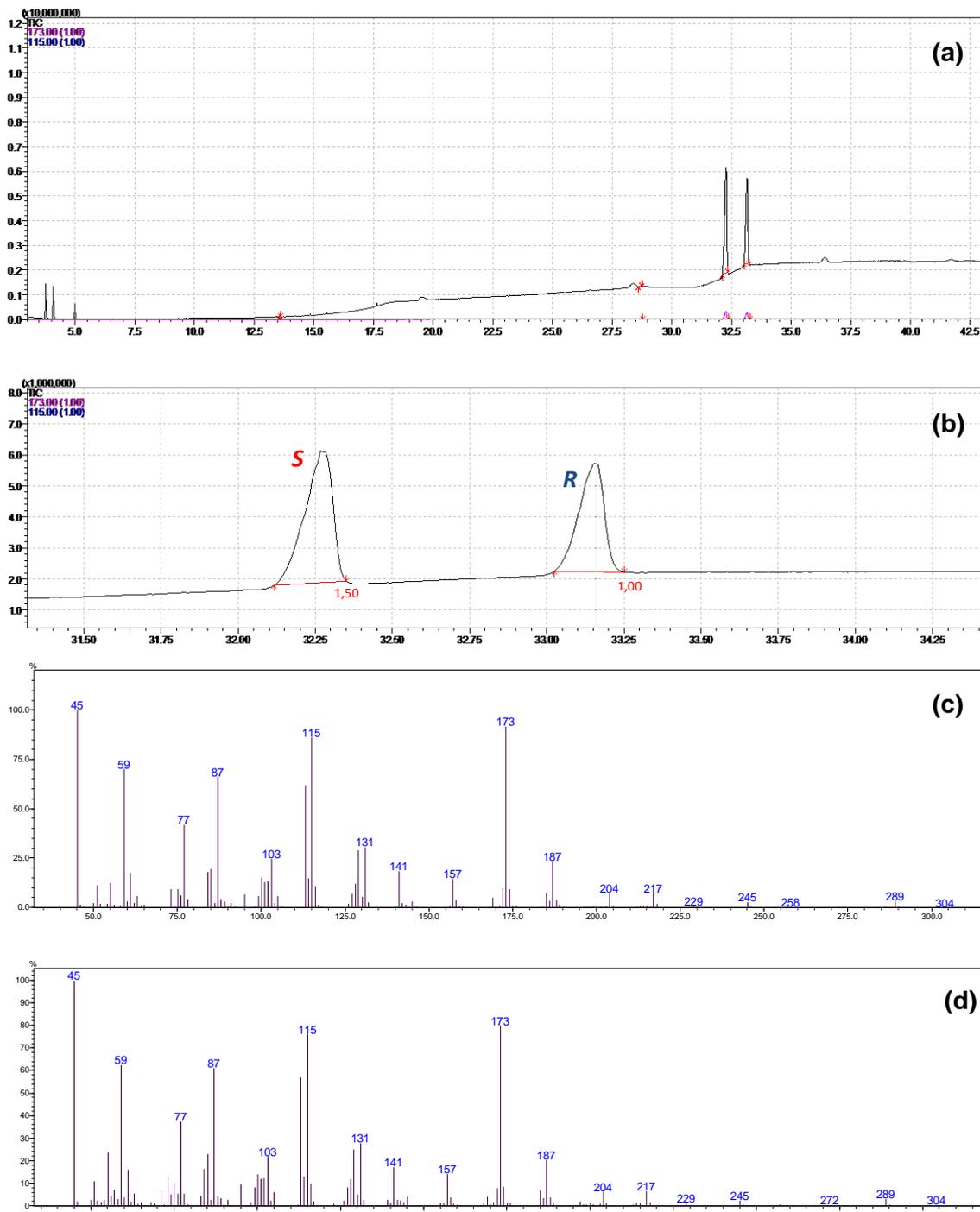
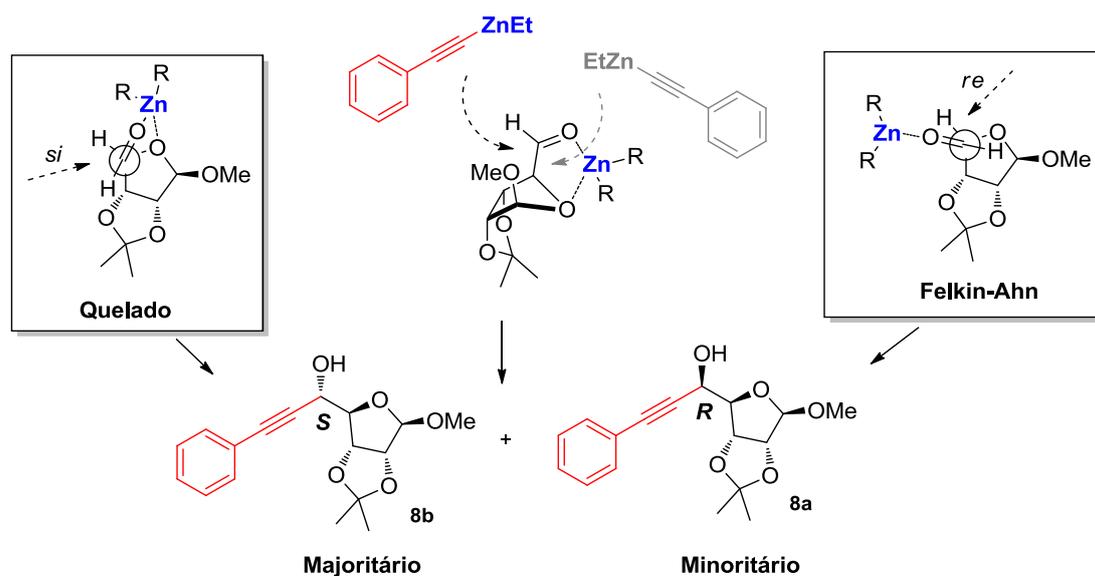


Figura 23. (a) Cromatograma gerado pela análise de cromatografia gasosa em coluna β -DEX 120; (b) Integração e ampliação dos picos referentes aos epímeros **8a** e **8b**; (c) e (d) Espectros de massas idênticos dos epímeros **8a** e **8b**.

Adicionalmente, realizou-se a análise de cromatografia gasosa acoplada em espectrômetro de massas (CG - MS), utilizando-se uma coluna quiral do tipo β -DEX 120, recomendada para separações enantioméricas de uma vasta gama de compostos quirais, dentre eles álcoois. Através dela foi possível separar os epímeros e pela integração dos sinais gerados, confirmar a razão diastereoisomérica da mistura (**Figura 23**).

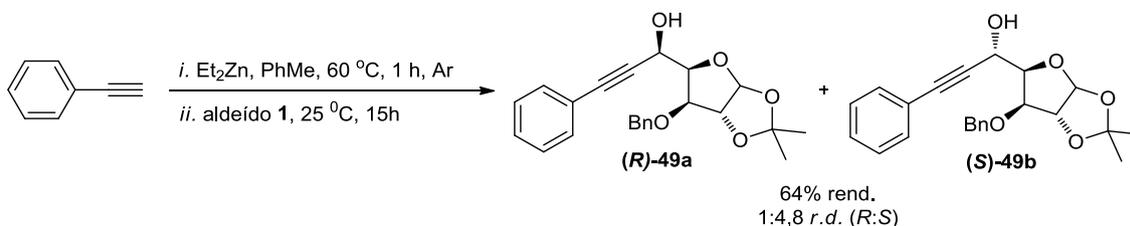
No cromatograma (**a** e **b**) observamos o aparecimento dos sinais referentes aos diastereoisômeros **8a** e **8b**, sendo que o de configuração *S* (**8b**) apresentou um menor tempo de retenção na coluna, aparecendo após 32,25 min. Os espectros de massas aparecem idênticos para os dois compostos (**Figura 23, c e d**), mostrando que não há diferenças de fragmentação para cada diastereoisômero. Têm-se como sinais principais o íon molecular M^+ de M/Z 304 e o pico base da molécula M/Z 45. O íon molecular pouco intenso sugere a fragilidade da molécula, que se fragmenta rapidamente em extensão muito alta. Já os íons de M/Z 45 e M/Z 59 intesos, são característicos de cadeias lineares. Destacam-se também os íons de M/Z 173, referente a perda da fração hidroxi-acetilênica (íon de M/Z 131), seguido pelo íon de M/Z 141, referente a perda da metoxila. O íon de M/Z 115 representa, provavelmente, a fragmentação do acetonídeo, e o de M/Z 77 ao anel aromático.



Esquema 53.

Uma proposta para o mecanismo dessa reação é proposto no **Esquema 53** abaixo. Dados da literatura e trabalhos de pesquisa anteriores nos levam a acreditar que, após a mistura do fenilacetileno e dietilzinco, uma troca de grupos ocorre e o equilíbrio é composto predominantemente pela espécie alquinil-zinco-etil. Este reagente misto, na presença de uma molécula de aldeído derivado de açúcar, coordena com os átomos de oxigênio da estrutura, formando um complexo quelado de zinco substituído com o grupo etil. Outra molécula de alquinil-zinco-etil se aproxima e transfere o grupamento alquinila ao aldeído, formando um álcool propargílico quiral.

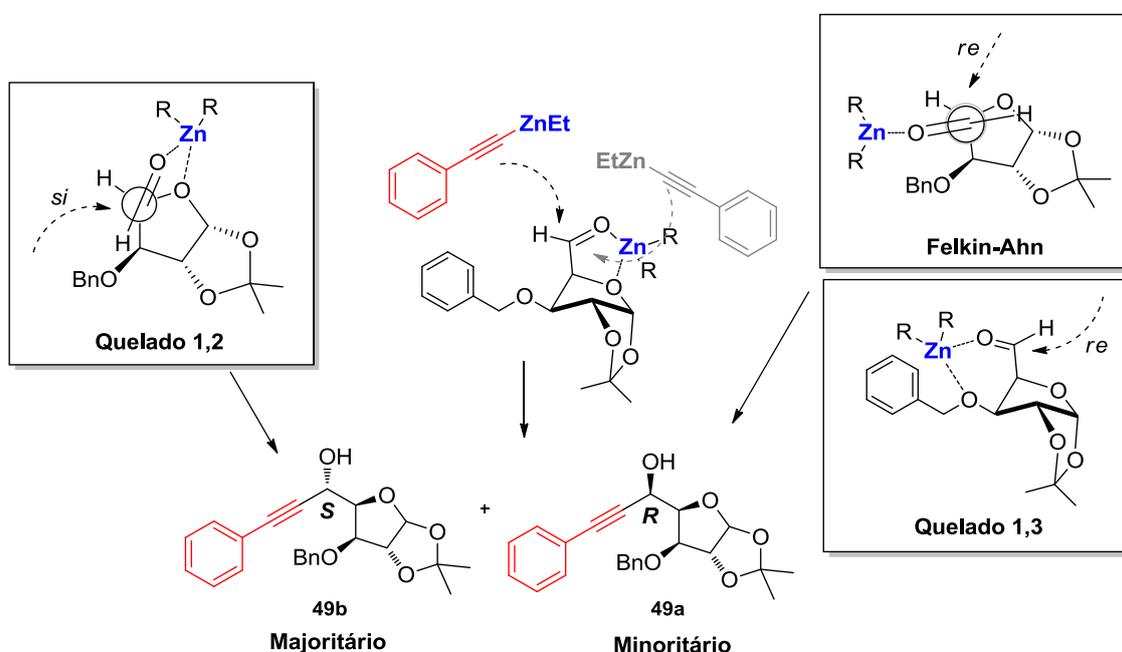
Esta adição deveria ocorrer via indução assimétrica, preferencialmente via modelo quelado 1,2, resultando na formação de um novo estereocentro preferencialmente de configuração *S* (**8b**) por ataque da face *si* do aldeído. Mas devido a alta deatividade e a natureza estérica pouco impedida dos acetilenos (geometria linear, α 180°), a adição não acontece preferencialmente nesta face, e o produto de configuração *R* **8a**, resultado de um ataque pela face *re* do aldeído, também é observado em proporções significativas. Trata-se de um controle não-quelado previsto pelo modelo de Felkin-Ahn (**Esquema 53**).



Esquema 54.

Decidiu-se testar o aldeído derivado da D-glicose **1**, frente as mesmas condições reacionais descritas na **Tabela 1**, **linha 11**, por possuir a estrutura mais estericamente impedida dentre os aldeídos de partida anteriormente sintetizados. Nesse experimento o produto **49** foi obtido com 64% de rendimento na forma de uma mistura diastereoisomérica na razão de 4,8:1 (**Esquema 54**).

De forma similar ao mecanismo de adição nucleofílica proposto anteriormente para o aldeído **7**, a adição de reagentes alquilzinco ao aldeído **1** derivado da D-glicose deve ocorrer preferencialmente via modelo quelato 1,2, formando um anel de 5 membros. Este modelo prevê o ataque pela face *si* e a formação de um novo estereocentro de configuração *S* (**49b**) (**Esquema 55**). Provavelmente a presença de um grupamento benzila, mais volumoso, interferiu na aproximação do reagente alquilzinco e elevou, mesmo que modestamente, a seletividade dessa adição. O produto de configuração *R* **49a**, segue um modelo de adição do tipo quelado 1,3 formando um anel de 6 membros ou ainda o modelo não-quelado de Felkin-Ahn (**Esquema 55**).



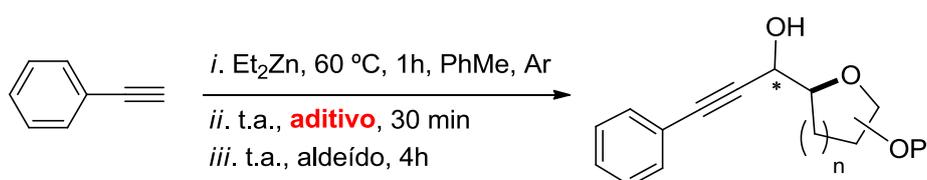
Esquema 55

Com o intuito de favorecer a quelação e aumentar a seletividade da reação, foram realizados novos experimentos utilizando alguns aditivos como ZnCl₂, EtZnCl e Ti(Pr^{*i*}O)₄, todos bons agentes quelantes. Os resultados encontram-se listados na **Tabela 2**. A partir das condições reacionais pré-estabelecidas (**Tabela 1**, linha 11), fenilacetileno (2 mmol) e Et₂Zn (2 mmol) foram solubilizados em tolueno seco (6 mL) e a mistura aquecida pelo período

de 1 h à 60 °C. Após, a reação foi ambientada à temperatura ambiente e 1 equivalente de ZnCl_2 (previamente seco em bomba de alto-vácuo) foi adicionado. A mistura permaneceu sob agitação magnética durante 30 min, e só então o aldeído **7** (0,5 mmol), previamente solubilizado em tolueno seco (4 mL), foi adicionado lentamente. O produto foi obtido em 62% de rendimento e *r.d.* de 3,3:1 (**Tabela 2, linha 1**). Observou-se que quantidades inferiores de ZnCl_2 não alteraram significativamente o rendimento da reação, mas diminuem a sua seletividade (**Tabela 2, linha 3**). Por outro lado, quando a reação foi realizada usando 1,2 equiv. de ZnCl_2 , o produto foi obtido em apenas 11% e *r.d.* de 1,7:1 (**Tabela 2, linha 2**).

Na presença de EtZnCl como aditivo, a reação simplesmente não acontece (**Tabela 2, linha 4**). E a utilização de $\text{Ti}(\text{Pr}^i\text{O})_4$ claramente conduz a decomposição dos reagentes, fato observado através da brusca mudança de coloração do bruto de reação durante o processo de evaporação, após purificação em coluna e até mesmo em solução de CDCl_3 . Nesse caso, o produto foi obtido numa razão diastereoisomérica de 1:2,4, com a formação preferencial do produto não-quelado de configuração *R* (**Tabela 2, linha 6**).

Tabela 2. Otimização das condições reacionais – Aditivos.



#	Tempo	Aditivo	Aldeído	Rend. ^a	<i>r.d.</i> (S:R) ^b
1	4 h	ZnCl_2 , 1 equiv.	7	62 %	3,3:1
2	4 h	ZnCl_2 , 1,2 equiv.	7	11 %	1,7:1
3	4 h	ZnCl_2 , 0,8 equiv.	7	60 %	2,6:1
4	4 h	EtZnCl , 1 equiv.	7	-	-
5	4 h	$\text{Ti}(\text{Pr}^i\text{O})_4$, 1 equiv.	7	30 %	1:2,4
6	15 h	ZnCl_2 , 1 equiv.	1	80 %	3,4:1

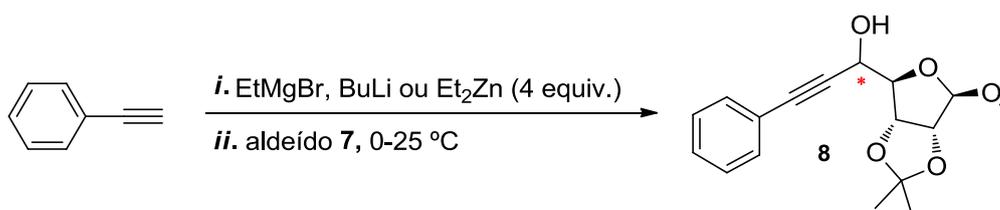
^a Rendimento isolado. ^b *r.d.* estabelecida através de RMN ¹H.

A reação de adição diastereosseletiva conduzida com o aldeído derivado da D-glicose **1**, na presença de 1 equiv. de $ZnCl_2$, conduziu o produto desejado em 80% de rendimento e *r.d.* de 3,4:1 (*S*:*R*) (Tabela 2, linha 5).

Esses resultados sugerem que somente a estrutura do complexo formado entre o reagente organozinco e os aldeídos não é de fato capaz de induzir a seletividade desejada. Para que a reação aconteça de maneira seletiva, se faz necessário a presença de grupos mais volumosos ou ligantes que possam auxiliar na complexação do estado de transição das moléculas envolvidas, modelando e controlando a reatividade do reagente misto de zinco para reforçar a preferência facial, ou até mesmo inverter a seletividade e resultar em um processo de adição mais seletivo.

Com o propósito de comparar a reatividade de diferentes espécies organometálicas na síntese dos álcoois propargílicos almejados, e certificar-se de que a utilização de reagentes organozinco combinados com ligantes quirais seriam a melhor escolha para a alquinilação seletiva dos aldeídos derivados de açúcares, testamos a reatividade de reagentes do tipo alquinil-magnésio e alquinil-lítio (Tabela 3).

Tabela 3. Reações de alquinilação do aldeído **7** via organometálicos.



#	Tempo	Organometálico	Rend. ^a	<i>r.d.</i> ^b
1	4 h	Ph—C≡C—MgBr	65 %	1:1,4
2	4 h	Ph—C≡C—Li	12 %	1:1
3	4 h	Ph—C≡C—ZnEt	15%	1:1

^a Rendimento isolado. ^b Relação diastereoisomérica estabelecida através de RMN.

A preparação do reagente alquinil-magnésio seguiu protocolo clássico de Grignard, onde o fenilacetileno foi desprotonado com EtMgBr, gerado *in situ*

a partir de Mg^0 e brometo de etila em THF. Porém, quando esse reagente alquil-magnésio foi adicionado a uma solução do aldeído **7** em THF, a $0\text{ }^\circ\text{C}$ o produto esperado **8** não se formou no meio reacional, mesmo depois de 16 h de reação. Somente quando a ordem de adição dos reagentes foi invertida foi observada a formação do produto, ou seja, uma solução do aldeído **7** em THF adicionado à uma solução do reagente alquil-magnésio. O composto **8** foi obtido na forma de uma mistura distereoisomérica, com 65% de rendimento (**Tabela 3, linha 1**). Curiosamente, o mesmo acontece para a reação em que foi utilizada a espécie alquilítio. Gerada por desprotonação de fenilacetileno na presença de BuLi, essa espécie organometálica somente transfere o grupamento alquila para o aldeído **7** quando este é adicionado à uma solução de THF contendo o reagente alquilítio formado. Nesse experimento, o produto foi obtido como uma mistura distereoisomérica em apenas 12% de rendimento (**Tabela 3, linha 2**), provavelmente consequência da decomposição do aldeído de partida, observada por análise de cromatografia em camada delgada (CCD).

Uma vez que o reagente organolítio conduziu a decomposição do aldeído de partida, comparamos a reatividade da espécie organomagnésio com a espécie organozinco, em um exemplo de semelhantes condições reacionais (**Tabela 3, linha 3**). De fato o composto orgânico de zinco é menos reativo, e portanto mais suscetível a catálise assimétrica. Sua combinação com os ligantes quirais adequados pode conduzir a excessos enantioméricos elevados. Portanto, o reagente alquilzinco permanece como reagente mais adequado para a continuação de nossos estudos.

Desta maneira, o comportamento da reação na presença de ligantes também foi avaliado. Com base na literatura, selecionamos diferentes aminoálcoois e os clássicos (*R*) e (*S*) - Binol, todos capazes de coordenar com reagentes alquilzinco e formar um estado de transição organizado, com a estrutura do aldeído derivado de açúcar (**Figura 24**).

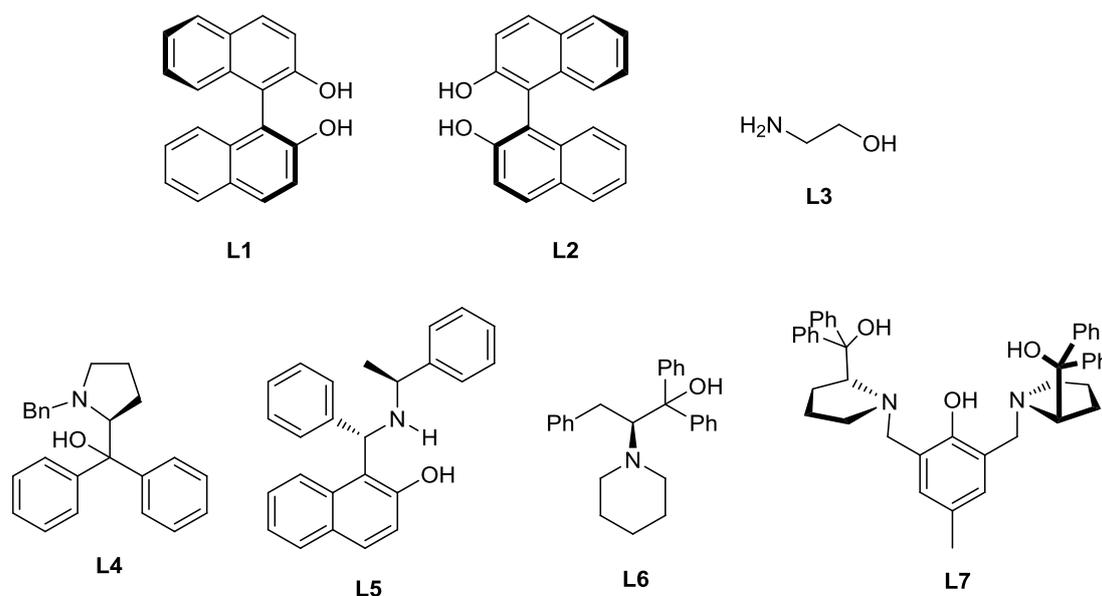
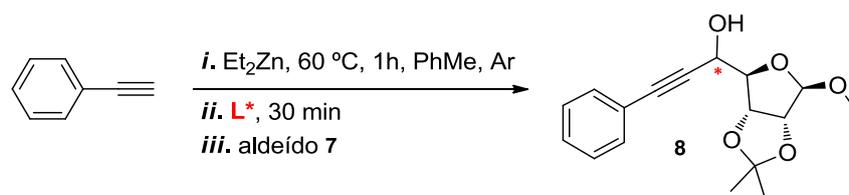


Figura 24. Estrutura dos ligantes quirais utilizados em combinação com reagentes organozinco.

O aldeído **7** foi escolhido como substrato em função da sua maior estabilidade e fácil preparo, se comparado aos demais aldeídos sintetizados, e o procedimento reacional adotado foi o mesmo para as reações descritas anteriormente, na presença de aditivos. A principal diferença entre os dois procedimentos se dá na reação que deve ocorrer entre o reagente organozinco e o ligante na primeira etapa de reação, para a formação de um complexo quiral de zinco, que será o catalisador para a alquinição seletiva do aldeído **7**. Os resultados obtidos para esses experimentos encontram-se resumidos na **Tabela 4** abaixo.

Os primeiros ligantes a serem testados foram o (*R*) e (*S*)-Binol, combinados com $\text{Ti}(\text{Pr}^i\text{O})_4$ ¹⁵, ligantes quirais comumente utilizados em reações de adição para transferência de grupamentos alquinila (**Tabela 4, linhas 1 e 2**). Em ambos os casos o produto foi obtido em baixo rendimento e diastereosseletividade. A decomposição produto pode ser observada em ambos experimentos, pela brusca mudança de coloração da solução ao decorrer do processo de extração e evaporação, bem como a grande quantidade de sinais observada no espectro de RMN ¹H, mesmo após a purificação por coluna cromatográfica.

Tabela 4. Otimização das condições reacionais - Ligantes.

#	2º Etapa Temperatura	Tempo	Ligante (mol%)	Aditivo (equiv.)	Rend. ^a	<i>r.d.</i> (S:R) ^b
1	25 °C	4 h	L1 (20)	Ti(Pr ⁱ O) ₄ (1)	15 %	3,6:1
2	25 °C	4 h	L2 (20)	Ti(Pr ⁱ O) ₄ (1)	11 %	1:1
3	25 °C	45 h	L3 (20)	-	-	-
4	60 °C	20 h	L3 (20)	-	tr	-
5	25 °C	4 h	L4 (20)	-	50 %	1:1,7
6	25 °C	4 h	L5 (20)	-	30 %	1,5:1
7	25 °C	24 h	L5 (20)	-	42 %	1,7:1
8	0 °C	4 h	L5 (20)	-	-	-
9	0 °C	45 h	L5 (20)	-	65 %	1,2:1
10	0 °C	16 h	L5 (10)	-	46 %	1,2:1
11	60 °C	16 h	L5 (20)	-	20 %	2,6:1
12	25 °C	4 h	L6 (20)	-	60 %	2,5:1
13	25 °C	4 h	L7 (20)	-	-	-
14	25 °C	4 h	L7 (20)	Ph ₃ P=O (1)	-	-
15 ^c	25 °C	24 h	L7 (20)	-	15 %	2:1

^a Rendimento isolado. ^b *r.d.* estabelecida através de RMN ¹H. ^c Segue metodologia de Trost, ref. 90.

Na sequência, o 2-aminoetanol **L3**, aminoálcool de estrutura simples e aquiral, foi testado frente a alquinição assimétrica do aldeído **7**, utilizando fenilacetileno como fonte de grupamento alquínil. Esta reação não conduziu a formação do produto desejado (**Tabela 4, linha 3**). Durante o procedimento, foi observada a formação de cristais na primeira etapa de reação, que se dissolveram logo após a adição do aldeído, indicando a formação de uma estrutura estável e organizada. Em uma tentativa de aumentar a temperatura na segunda etapa de reação para 60 °C, apenas traços da obtenção do produto foram observados (**Tabela 4, linha 4**).

Segundo mecanismo mencionado na revisão da literatura, proposto por Noyori e col.,⁶⁷ (**Esquema 10**, pág. 21), a interação entre um aminoetanol e um

reagente organozinco ocorre para a formação de um complexo quirál de zinco, um aminoalcóxido de zinco **I**, que está em equilíbrio com o seu dímero **II**. Essa interação que acontece entre os átomos de Zn e O seria do tipo ácido-base de Lewis, onde o Zinco seria o ácido e o oxigênio a base, doadora de elétrons. Estes complexos **I** e **II** podem ser estabilizados pela reação com outro equivalente de organozinco, gerando o complexo **III**, que em seguida reage com um uma molécula de aldeído, gerando o complexo **V**. A adição de um equivalente de aldeído ao complexo **I**, seguida pela coordenação com mais um equivalente de organozinco também leva a formação de **V**. Finalmente, a transferência intramolecular do grupamento **R** do organozinco ao aldeído leva a formação do complexo **VI**, sendo esta a etapa lenta e determinante da estereosseletividade da reação. Na presença de um equivalente de organozinco ou aldeído, o complexo **VI** gera etóxido de zinco como produto e retorna ao ciclo catalítico na forma dos complexos **III** e **IV**.

Com base nesse estudo mecanístico, acreditamos que as estruturas **I** e **II** formadas com o reagente alquinilzinco e o ligante aminoálcool aquiral possam ser bastante estáveis, e o equilíbrio esteja deslocado para os reagentes, pois a transferência do grupamento alquinil para a molécula de aldeído **7**, mesmo à temperaturas mais elevadas, não acontece. Partiu-se então para a aplicação dos ligantes **L4**, **L5** e **L6**, aminoálcoois de estruturas mais complexas e quirais, sintetizados e aplicados com sucesso anteriormente em nosso grupo de pesquisa em reações de arilação enantiosseletiva de aldeídos via reagentes organozinco.⁵⁵

Utilizando-se o ligante **L4**, o produto foi obtido com 50% de rendimento e *r.d.* de 1:1,7 (**Tabela 4, linha 5**). Nas análises de RMN ¹H do bruto de reação desse experimento, foram observados traços da possível adição de grupamento etila ao aldeído **7**. Para a adição de grupamento alquinila, embora com baixa diastereosseletividade, obtivemos a formação preferencial do produto **8a** de configuração *R*, o que difere dos resultados obtidos até o momento.

A reação realizada na presença do ligante **L5**, levou a formação do produto com 30% de rendimento e *r.d.* de 1,5:1 (**Tabela 4, linha 6**). Com base nos resultados publicados anteriormente sobre a eficiência de **L5** em reações

de arilação de aldeídos alifáticos, decidimos investigar alguns parâmetros desta reação especificamente, como tempo e temperatura de adição do aldeído **7**. Quando o tempo reacional foi aumentado para 24 h, observamos o aumento do rendimento reacional para 42%, mas a *r.d.* não foi alterada (**Tabela 4, linha 7**). Quando diminuimos a temperatura de adição do aldeído de 25 °C para 0 °C, e o tempo reacional de 48 h, a reação formou o produto em 65% de rendimento, na *r.d.* de 1:1,2 (**Tabela 4, linhas 8 e 9**). A diminuição da quantidade de ligante para 10 mol% também não mostrou um resultado interessante, uma vez que levou a um decréscimo no rendimento (**Tabela 4, linha 10**). O aumento da temperatura de adição do aldeído para 60 °C acarretou no decréscimo do rendimento, porém num pequeno aumento da diastereosseletividade, com razão de 1:2,6 (**Tabela 4, linha 11**). Assim como para **L4**, durante as análises desses experimentos com o ligante **L5**, foram observados traços da possível adição de grupamento etila ao aldeído **7**.

A utilização do **L6**, nas condições anteriormente estabelecidas de tempo e temperatura, conduziu a formação do produto **8** em 60% de rendimento e *r.d.* de 2,5:1 (**Tabela 4, linha 12**), o melhor resultado obtido para esse estudo.

Adicionalmente, foram realizados dois experimentos utilizando-se o ligante Profenol **L7** (**Tabela 4, linhas 13 - 15**). Este catalisador foi desenvolvido por Trost e col.^{90,114,115} e teve sua eficiência reportada em diversos trabalhos envolvendo arilação e alquinilação de aldeídos. Infelizmente a tentativa de sintetizar a molécula **8** não foi bem sucedida. Dois métodos de reação foram testados, o primeiro utilizando as condições reacionais pré estabelecidas (**Tabela 4, linhas 13 e 14**), onde não foi observada a formação do produto desejado. A adição de óxido de trifenilfosfina, aditivo comumente utilizado nos trabalhos de Trost, não alterou o resultado. Durante os dois experimentos, o aldeído parece ser consumido totalmente e uma grande quantidade de substâncias se forma no meio reacional, sendo que nenhuma delas é o produto **8**. O segundo método utilizado é o mesmo descrito por Trost e col. num trabalho publicado em 2010.⁹⁰ Nestas condições formou-se o produto **8** em apenas 15% de rendimento e *r.d.* de 1:2 (**Tabela 4, linha 15**).

A possibilidade de se preparar álcoois alquílicos secundários utilizando-se aldeídos derivados de açúcares a partir da combinação dos ligantes **L4** e **L5**

com Et_2Zn , nos pareceu bastante atrativa, uma vez que essas estruturas ainda não estão descritas na literatura. Então, foram realizados alguns experimentos envolvendo a alquilação do aldeído **7** (Tabela 5, linhas 1 a 7). Partimos de uma reação de alquilação com reagente de Grignard, que devido a sua alta reatividade conduziu sem a presença de ligantes, à formação do produto desejado na forma de uma mistura diastereoisomérica na proporção de 1:1, um ponto de referência para nosso estudo (Tabela 5, linhas 1 a 3).

Tabela 5. Otimização das condições reacionais.



#	2º Etapa Temperatura	Tempo	Organometálico	Ligante	Solvente	Rend. ^a
1 ^b	0 - 25 °C	10 h	EtMgBr, 4 equiv.	-	THF	-
2	0 - 25 °C	4 h	EtMgBr, 4 equiv.	-	THF	50 %
3	0 - 25 °C	4 h	EtMgBr, 2 equiv.	-	THF	64 %
4	60 °C	48 h	Et_2Zn , 4 equiv.	-	Tolueno	-
5	25 °C	24 h	Et_2Zn , 4 equiv.	L3	Tolueno	-
6	60 °C	24 h	Et_2Zn , 4 equiv.	L3	Tolueno	-
7	25 °C	48 h	Et_2Zn , 4 equiv.	L4	Tolueno	5 %
8	25 °C	48 h	Et_2Zn , 4 equiv.	L4	Tolueno/hexano	6 %
9	25 °C	45 h	Et_2Zn , 4 equiv.	L5	Tolueno	23 %
10	60 °C	48 h	Et_2Zn , 4 equiv.	L5	Tolueno	25 %
11	0 °C	45 h	Et_2Zn , 4 equiv.	L5	Tolueno	30 %

^a Rendimento isolado. ^b Procedimento clássico para uma reação de Grignard, onde o reagente alquilmagnésio foi canulado a uma solução do aldeído de partida (**7**).

O progresso da reação foi acompanhado por CCD e de maneira semelhante aos experimentos conduzidos com a utilização de um reagente alquilmagnésio ilustrados anteriormente na Tabela 4, a adição do grupamento etil só ocorreu quando uma solução do aldeído **7** foi adicionada à uma solução do reagente alquilmagnésio (Tabela 5, linhas 1 a 3). Quatro

equivalentes do reagente alquilmagnésio conduziram a formação do produto **50** em 50% de rendimento (**Tabela 5, linha 2**), porém uma grande quantidade de subprodutos foi observada, parecendo se tratar da decomposição do material de partida. Assim, testou-se a mesma reação com menos equivalentes do reagente alquilmagnésio e obteve-se o produto **50** em 64% de rendimento (**Tabela 5, linha 3**), com a formação de subprodutos em menor quantidade.

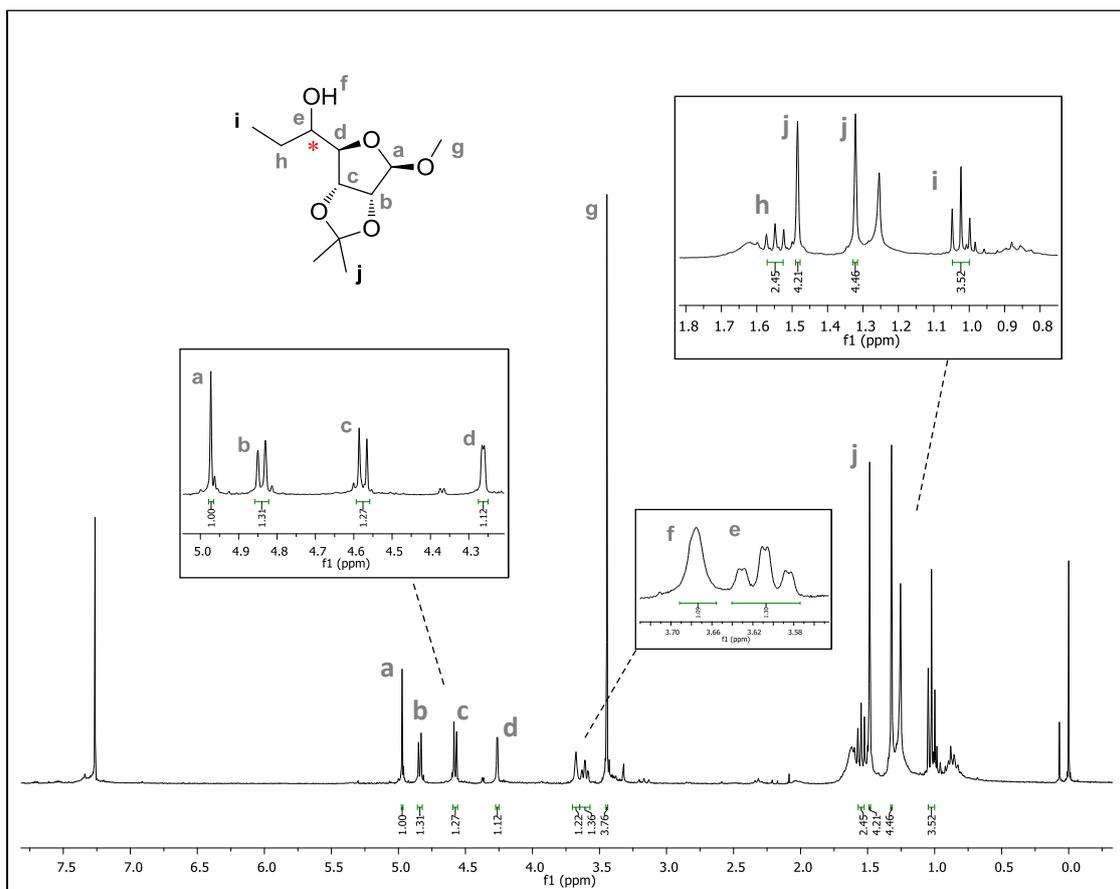


Figura 25. Espectro de RMN ^1H do composto **50** em CDCl_3 a 300 MHz.

Essa mistura dificultou bastante o processo de purificação desses compostos. No espectro de RMN ^1H (**Figura 25**), pode-se observar em 4,97 ppm a presença de um singlete, o mais desblindado, referente ao hidrogênio ligado ao carbono anomérico **a**. Na região de 4,84 e 4,58 ppm observam-se dois singletos com $J = 6$ Hz, referentes aos hidrogênios representados pelas letras **b** e **c**, respectivamente. O hidrogênio representado pela letra **d**, aparece

na forma de um dubleto com $J = 1,8$ Hz em 4,26 ppm. O hidrogênio da hidroxila **f** aparece na forma de um singleto largo em 3,68 ppm, seguido por um tripleto com $J = 6$ Hz em 3,61 ppm, sinal referente ao hidrogênio **e** ligado ao carbono assimétrico. Os hidrogênios da metoxila (**g**) aparecem na forma de um singleto em 3,44 ppm. Na região entre 1,58 – 1,52 ppm observa-se um multipletto referente aos dois hidrogênios alifáticos, representados pela letra **h**. Os hidrogênios das metilas do acetônio (**j**) aparecem como dois singletos em 1,48 e 1,32 ppm, seguidos de outro multipletto na região entre 1,06 – 0,98 ppm, que representa os três hidrogênios representados na figura pela letra **i**. As expansões criadas permitem uma visualização mais clara dos sinais. Na região em torno de 1 e 2 ppm, aglomerados com os hidrogênios alifáticos da molécula, também podem ser observados sinais que pertencem provavelmente, a algumas impurezas ou produtos de decomposição da molécula **50**.

Entretanto, diferente dos resultados obtidos anteriormente, não foi observado no espectro de RMN ^1H uma duplicação clara de sinais, em que suas integrais pudessem ser utilizadas para calcular a razão diastereoisomérica da mistura. Tratando-se de uma reação de Grignard, o produto **50** é esperado na forma de uma mistura diastereoisomérica na razão de 1:1.

Já o espectro de RMN ^{13}C (**Figura 26**), revela a mistura dos epímeros, uma vez que a maioria dos sinais aparecem duplicados. Em 130,9 e 128,8 ppm aparecem dois sinais pouco intensos, referentes ao carbono quaternário **a**. Na sequência, em 112 e 109,9 ppm aparecem dois sinais referentes ao carbono anomérico **b**. Os carbonos representados pelas letras **c**, **d** e **e**, encontram-se respectivamente em 91,4, 85,9 e 79,8 ppm. O carbono assimétrico **f** encontra-se em 73,7 ppm, e o carbono da metoxila **g**, em 55,5 ppm. Na região de 25 ppm, encontram-se os carbonos das metilas representados pela letra **i**, juntamente com o carbono representado pela letra **h**. Finalmente em 10,4 ppm, observa-se o carbono **j**.

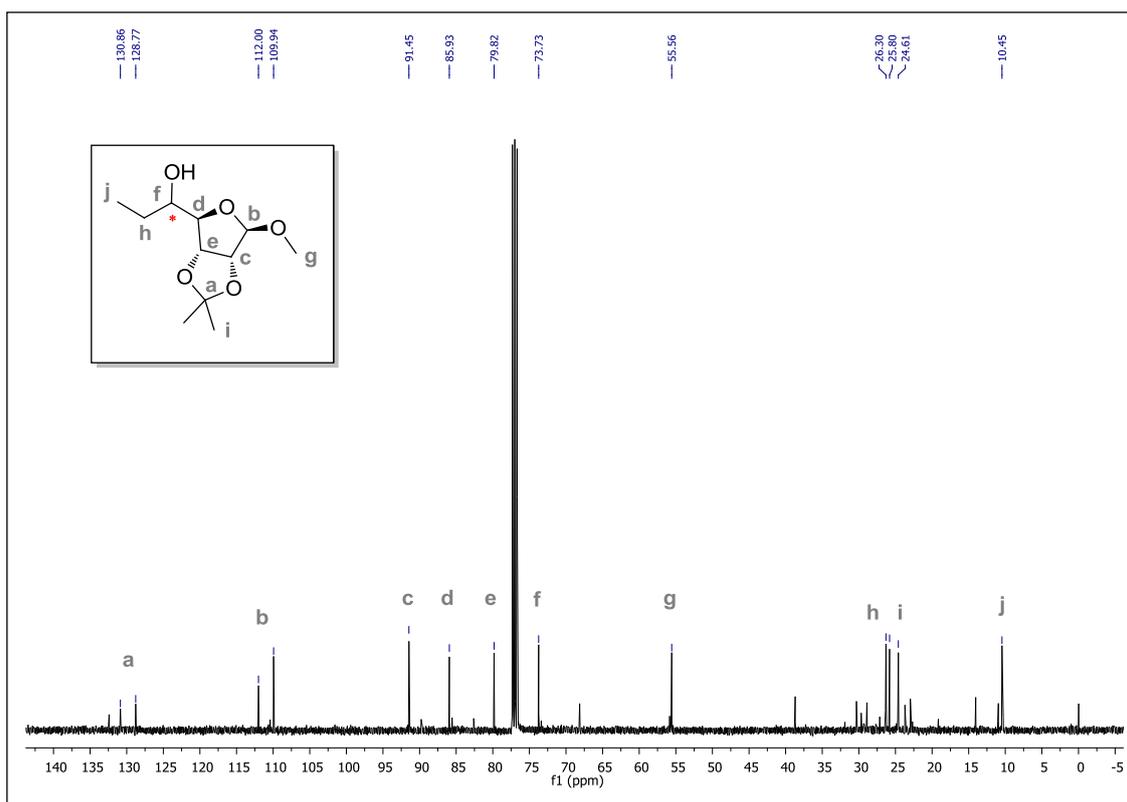


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C do composto **50** em CDCl_3 a 75,5 MHz.

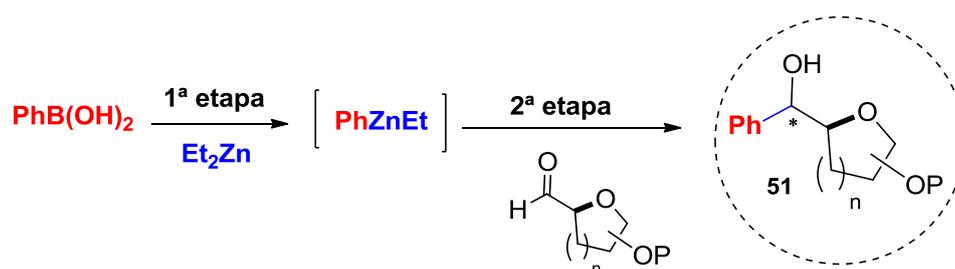
Uma vez confirmada a síntese do composto **50**, a reação de Et_2Zn com os ligantes **L3**, **L4** e **L5** e o aldeído **7** foi investigada. Como esperado, a espécie organozinco foi incapaz de transferir o grupamento etila ao aldeído **7** sem a presença de um catalisador (**Tabela 5, linha 4**), assim como o ligante **L3** (**Tabela 5, linhas 5 e 6**). Quando o ligante **L4** foi utilizado, o produto desejado (**50**) foi obtido com rendimento de apenas 5%, mesmo após um tempo reacional longo de 48 h (**Tabela 5, linha 7**). Uma tentativa de mudança de polaridade do meio reacional com a utilização de uma mistura de tolueno e hexano, não surtiu os efeitos esperados (**Tabela 5, linha 8**). Infelizmente, as reações conduzidas na presença do ligante **L5** levaram a resultados moderados, com a formação do produto **50** em rendimentos de 23 a 30% (**Tabela 5, linha 9 a 11**). Além disso, a etapa de purificação foi bastante dificultada devido à proximidade dos r_f 's dos produtos e do ligante **L5**. A instabilidade e fragilidade da estrutura dos substratos utilizados, principalmente do ligante, que entraram em decomposição muitas vezes frente as condições

reacionais impostas, mostrou-se um obstáculo difícil de ser contornado. A possível instabilidade do produto **50** também impediu a determinação da seletividade nos exemplos testados.

Infelizmente, a utilização de uma variedade de ligantes, em sua maioria aminoálcoois, tanto na alquilação como na alquinilação assimétrica dos aldeídos derivados de açúcares, mostrou-se um desafio complexo, que conduziu aos álcoois secundários quirais desejados apenas em baixos rendimentos e diastereosseletividade. E todos esses resultados afirmam mais uma vez a dificuldade de se transferir grupamentos alquinila e alquila de uma maneira seletiva.

3.1.4. Síntese de Arilmetanóis Quirais a partir de Aldeídos Derivados de Carboidratos

Considerando-se a reatividade e seletividade das espécies orgânicas de zinco do tipo aril-zinco-etil, e o sucesso obtido em trabalhos anteriores desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa, foram estudadas reações de arilação enantiosseletiva de dois novos aldeídos derivados de carboidratos. Trabalho este, desenvolvido paralelamente aos estudos de alquilação e alquinilação aqui reportados.



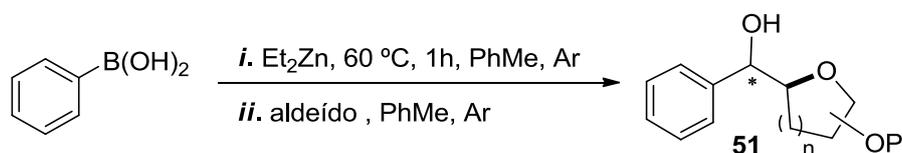
Esquema 56.

A abordagem utilizada para a preparação do reagente aril-zinco-metil seguiu protocolo desenvolvido anteriormente por nosso grupo de pesquisa (**Esquema 56**).^{16,17} Ela consiste na troca boro-zinco utilizando ácidos arilborônicos como a fonte de grupos arila transferíveis, mediante reação com

dietilzínco em tolueno (1^a etapa de reação). Uma vez obtido o reagente PhZnEt, o aldeído foi adicionado resultando na formação do álcool arílico **51** (2^a etapa de reação).

Os estudos foram conduzidos utilizando-se o ácido fenilborônico e os aldeídos **37** e **38** derivados do D-manitol e da D-glucono- δ -lactona, como materiais de partida, e os resultados encontram-se descritos na **Tabela 6**.

Tabela 6. Otimização das condições reacionais.



#	Organozínco (equiv.)	2 ^o Etapa Temperatura	Tempo	Aldeído	Rend. ^a	<i>r.d.</i> (S:R) ^b
1	1,2	25 °C	4 h	37	35%	5:1
2	1,2	25 °C	10 h	37	43 %	7:1
3	1,2	60 °C	4 h	37	59%	5:1
4	1,2	60 °C	10 h	37	60%	5:1
5	1,2	0 °C	4 h	37	20 %	11:1
6	1,2	0 °C	10 h	37	40 %	11:1
7	1,2	0 °C	48 h	37	50 %	12:1
8	1,7	0 °C	10 h	37	36 %	8:1
9	1,2	-20 °C	4 h	37	50 %	9:1
10	1,2	25 °C	4 h	38	-	-
11	1,2	25 °C	48 h	38	62%	>20:1

^a Rendimento isolado. ^b *r.d.* estabelecida através de RMN ¹H.

Em um primeiro experimento, foi realizada a reação do ácido fenilborônico (0,6 mmol) e Et₂Zn (3,5 mmol) em tolueno seco (4 mL), à 60 °C pelo período de 1 h. A reação foi resfriada a t.a. e uma solução do aldeído **37** (0,5 mmol em 4 mL de tolueno seco) foi adicionada lentamente. Após 4 horas de reação, o produto **51a** foi obtido na forma de uma mistura diastereoisomérica em 35% de rendimento e *r.d.* de 1:5 (**Tabela 6, linha 1**). No

intuito de investigar fatores que poderiam afetar potencialmente o rendimento e diastereosseletividade desse sistema, algumas variações nas condições reacionais foram avaliadas, dentre elas a mudança de temperatura, tempo e estequiometria da reação. Aumentando o tempo de reação para 10 h, o produto **51a** foi obtido com rendimento de 43% e *r.d.* de 1:7 (**Tabela 6, linha 2**). Quando a temperatura de adição do aldeído foi aumentada para 60 °C, e a reação mantida pelo período de 4 h, o produto **51a** foi obtido em rendimento de 59% e *r.d.* de 1:5 (**Tabela 6, linha 3**). Nesse caso, o aumento do tempo de reação para 10 h não conduziu a mudanças significativas no resultado do experimento (**Tabela 6, linha 4**). Para nossa satisfação, quando a temperatura da segunda etapa foi reduzida para 0°C, observou-se um acréscimo na seletividade da adição (*r.d.* 1:11, **Tabela 6, linha 5**). Nesse caso, um tempo maior de reação acarretou num acréscimo de rendimento. Depois de 10 horas de reação, o rendimento passou de 20 para 40% sem perda de seletividade. Já num tempo superior de 48 h, o rendimento aumentou para 50%, e a seletividade numa *r.d.* de 1:12 (**Tabela 6, linha 6 e 7**).

Quanto a estequiometria da reação, um aumento da quantidade de reagente organozinco no meio reacional, acarretou em menor rendimento e seletividade (**Tabela 6, linha 8**). Sob temperaturas ainda mais baixas, de -20 °C, esse experimento conduziu a formação do produto esperado em 50% de rendimento e *r.d.* 1:9, num tempo reacional de apenas 4 h (**Tabela 6, linha 9**). Com base nesses dados, podemos concluir que a relação diastereoisomérica obtida, bem como o tempo de reação estavam diretamente relacionados à temperatura na qual a reação foi conduzida. Temperaturas mais baixas combinadas à um tempo maior de reação, conduziram a um aumento de rendimento e seletividade.

A **Figura 27** mostra o espectro de RMN ¹H dos epímeros **51a**, e nela pode-se observar em 1,32 ppm e 1,50 ppm, dois singletos referentes aos hidrogênios das metilas (**d**). Na região de 2,80 ppm observa-se um singlete largo referente ao hidrogênio da hidroxila. Os dois hidrogênios representados pelas letras **b** e **c**, aparecem na forma de um multipletos na região entre 3,74 e 4,57 ppm. Na região de aproximadamente 4,7 ppm, pode-se melhor observar na expansão criada no espectro os sinais dos hidrogênios representados pela

letra **a**, ligados ao carbono assimétrico, e pela integração desses sinais, a razão observada é 1:12. Por fim, na região de aproximadamente 7,34 ppm, aparecem multipletos referentes aos hidrogênios do anel aromático.

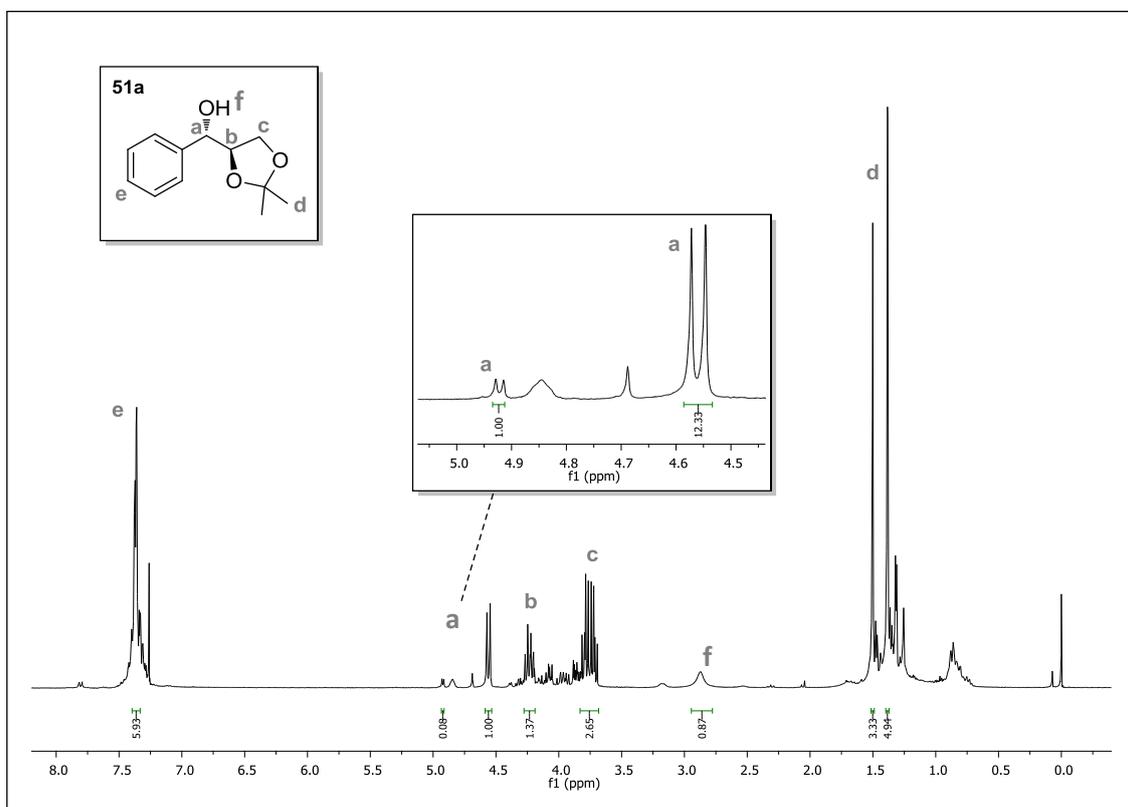


Figura 27. Espectro de RMN ^1H do composto **51a** em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C , **Figura 28**, podemos observar mais claramente a mistura dos epímeros, através da duplicação da maioria dos sinais dos carbonos do composto **51a**. Na região de 140,7 e 139,7 ppm, encontram-se os sinais referentes aos carbonos do anel aromático, representados pela letra **a**. Em 128,6 ppm aparecem os carbonos aromáticos representados pela letra **b**, em 128,4 e 128,2 ppm os carbonos aromáticos representados pela letra **c** e em 126,8 e 126,9 ppm os carbonos **d**. Os carbonos quaternários **e** se encontram em 110,1 e 109,8 ppm. Já os carbonos assimétricos **f** ligados às hidroxilas, se encontram em 83,3 e 80,2 ppm. Os carbonos representados pela letra **g** encontram-se em 75,9 e 72,8 ppm, e os carbonos representados pela letra **h** encontram-se em 67,4 e 66,0 ppm.

Finalmente, os carbonos metilênicos **i** encontram-se em 27,0, 26,4, 25,4 e 25,2 ppm.

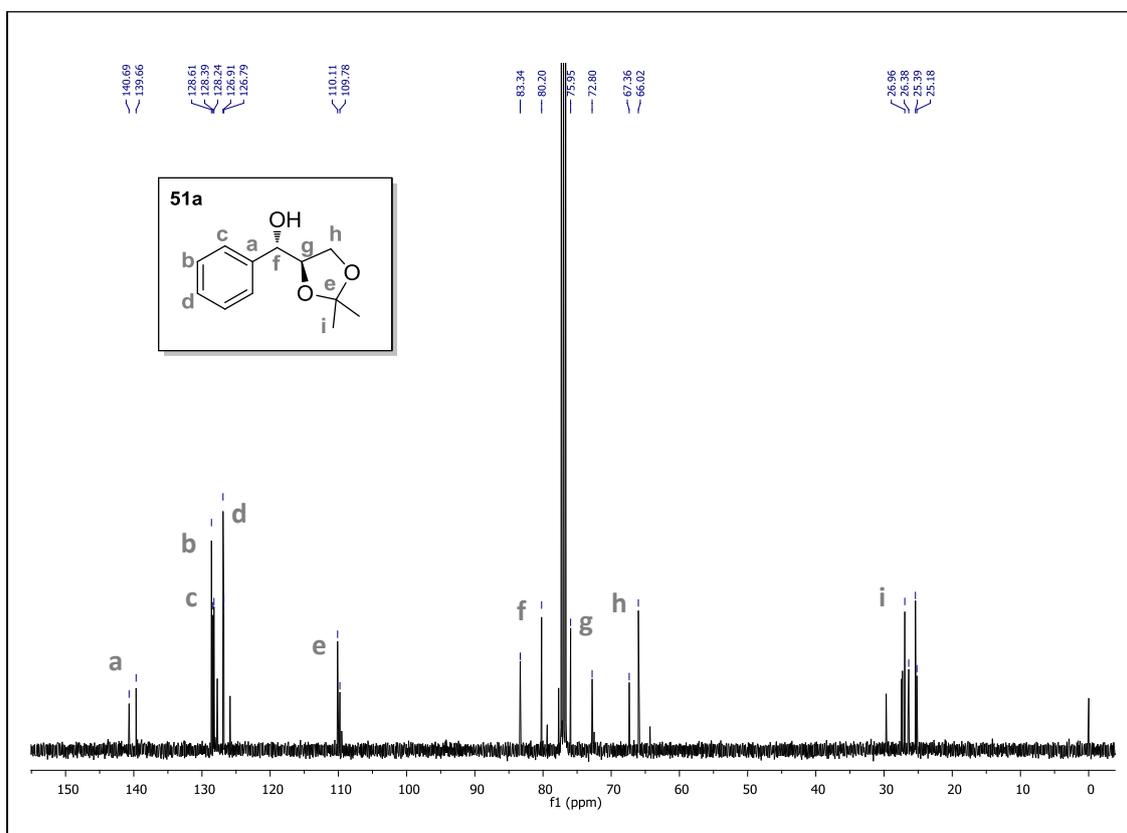
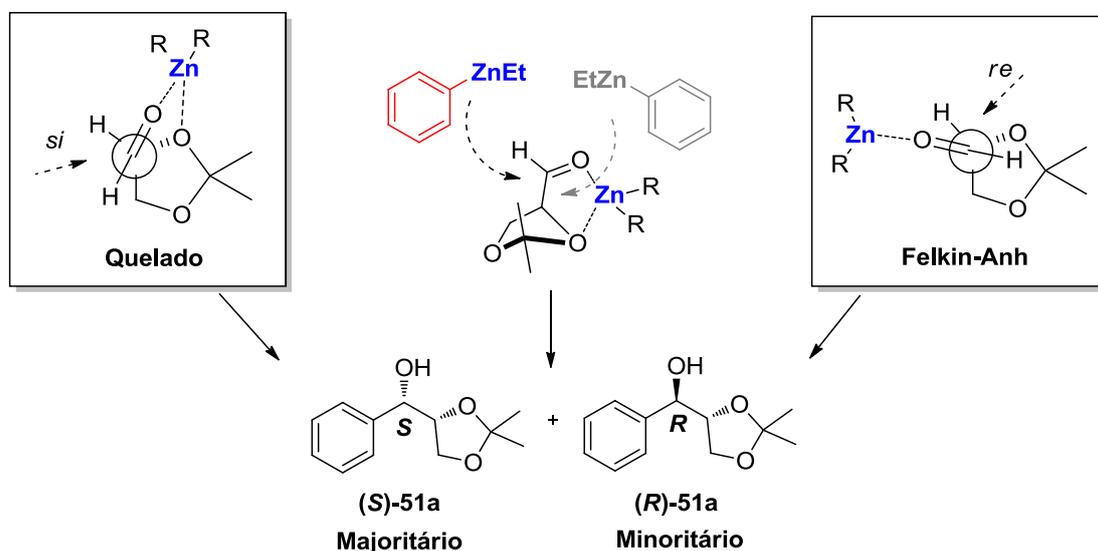


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C do composto **51a** em CDCl_3 a 75,5 MHz.

Neste caso, diferentemente das adições de grupamento alquínica discutidas anteriormente, o grupamento arila é transferido ao aldeído **37** de maneira mais seletiva. Isto provavelmente deve estar relacionado a reatividade e ao volume da fenila, que é estericamente mais impedida e menos reativa que um alcino. Uma racionalização dos resultados para a adição desse nucleófilo ao aldeído **37** leva em consideração a possibilidade de coordenação do reagente misto de zinco através de um complexo quelado 1,2, formando um anel de 5 membros (**Esquema 57**), que leva a formação de um novo centro estereogênico preferencialmente de configuração *S*, previsto pelo modelo quelado. Sendo a estrutura do aldeído pequena e desimpedida, o controle não quelante, previsto pelo modelo de Felkin-Anh¹¹⁶ também deve ser considerado,

levando ao produto de configuração *R*. Para melhor visualização dessa transferência, é mostrada a imagem especular do complexo aqui discutido.



Esquema 57.

A mesma estratégia empregada anteriormente foi estendida para a adição de ArZnEt ao aldeído **38**. O progresso da reação foi acompanhado por CCD e após 4 h não foi observada a formação de produto (**Tabela 6, linha 10**). Surpreendentemente, quando o tempo de reação foi estendido para 48 h, o processo conduziu a formação de essencialmente um único diastereoisômero, em 62% de rendimento (*r.d.* >20:1 - **Tabela 6, linha 11**). A **Figura 29** mostra o espectro de RMN ^1H do composto **51b**, e a expansão no espectro permite uma melhor visualização da razão diastereoisomérica obtida através da integração dos sinais dos hidrogênios ligados ao carbono assimétrico. O duplo dubleto **a** com deslocamento químico em 4,84 ppm é referente ao hidrogênio ligado ao novo centro estereogênico formado de configuração *S*. Quanto aos demais sinais da molécula, em 1,31 e 1,32 ppm, observam-se dois singletos referentes aos 12 hidrogênios das metilas (**g**). O sinal referente ao hidrogênio da hidroxila **b** aparece como um dubleto de $J = 7,8$ Hz em 3,13 ppm. Na região de 3,86, observa-se um duplo duplo dubleto com $J = 8,1, 6,1$ e $2,3$ Hz, referente aos dois hidrogênios representados pela letra **f**. Os hidrogênios

representados pela letra **e**, aparecem na forma de um multipletto na região entre 3,93 e 3,98 ppm. Já os hidrogênios **c**, um pouco mais desblindados aparecem como um duplo dubleto em 4,08 ppm com $J = 8,5$ e $6,1$ Hz. Os hidrogênios representados pela letra **d**, também aparecem como um duplo dubleto, mas na região de 4,21 ppm e com $J = 6,9$ e $4,0$ Hz. Por fim, na região entre 7,45 e 7,22 ppm observam-se os multipletos referentes aos hidrogênios do anel aromático (**h**).

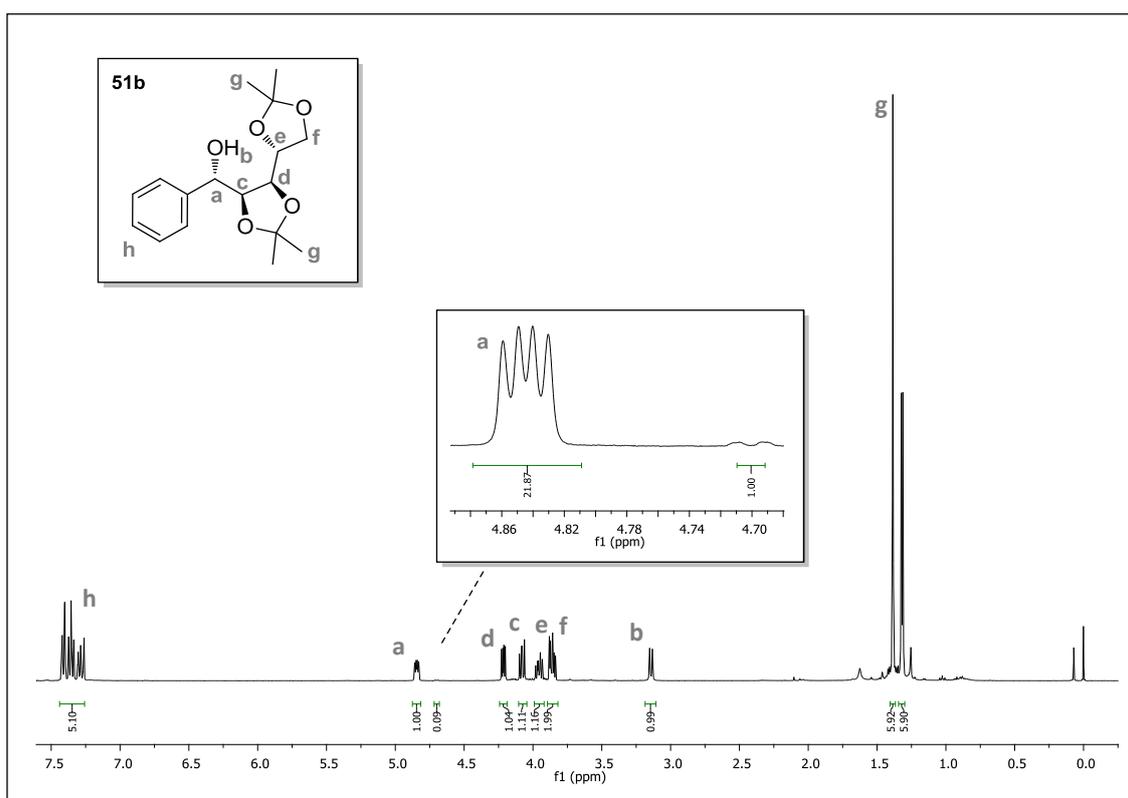


Figura 29. Espectro de RMN ^1H do composto **51b** em CDCl_3 a 400 MHz.

Através do espectro de RMN ^{13}C , ilustrado na **Figura 30**, podemos observar os sinais dos carbonos do composto **51b**. Diferentemente dos espectros obtidos anteriormente para mistura diastereoisomérica, este não apresenta duplicação dos sinais, evidenciando a presença de apenas um composto. Em 140,7 ppm observa-se o sinal referente ao carbonos aromático mais desblindado, representado pela letra **a**. Em seguida, aparecem os carbonos **b**, **c** e **d** em 128,2, 126,8 e 127,7 ppm, respectivamente. Os carbonos

quaternários **e** e **f** se encontram em 110,0 e 109,8 ppm. Em 83,3, 77,9 e 76,7 ppm encontram-se os demais sinais referentes aos carbonos da estrutura do açúcar representados pelas letras **g**, **h** e **i**, respectivamente, sendo o sinal em 67,3 ppm referente ao carbono **l**. O carbono assimétrico **j** ligado à hidroxila, se encontra em 72,8 ppm e os carbonos metilênicos **m** encontram-se em 27,4, 27,3, 26,4 e 25,1 ppm.

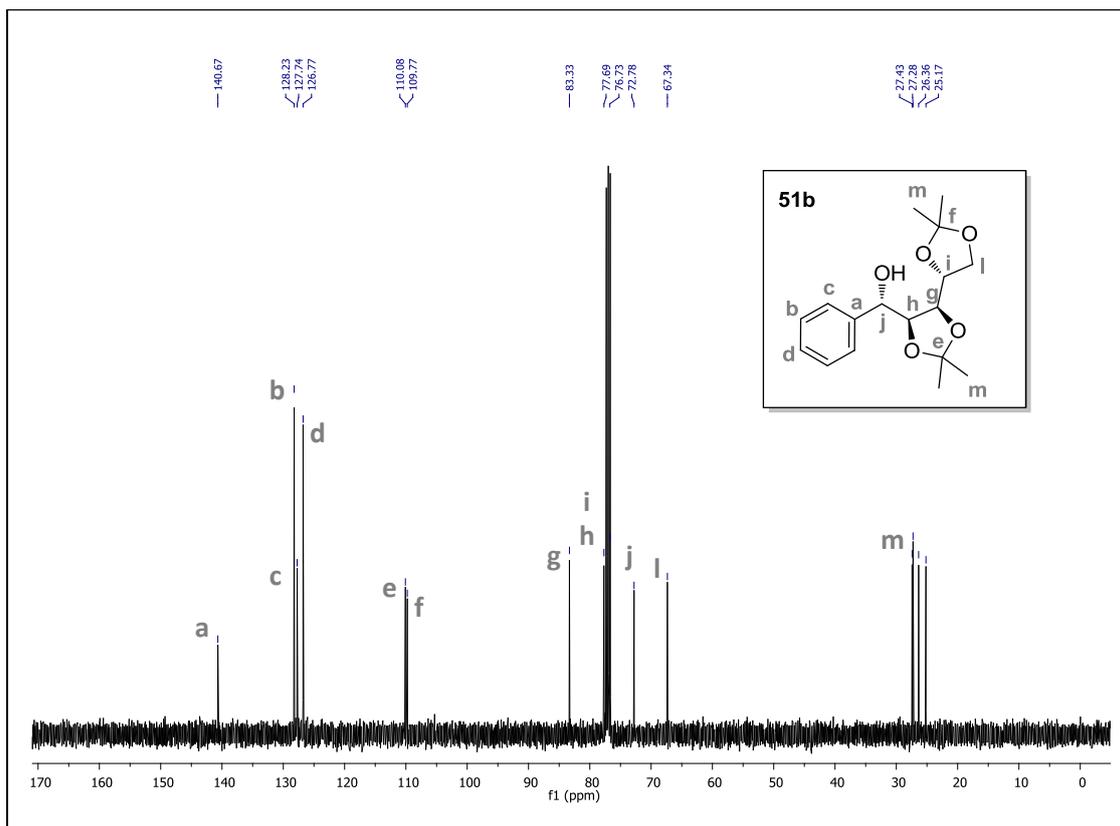
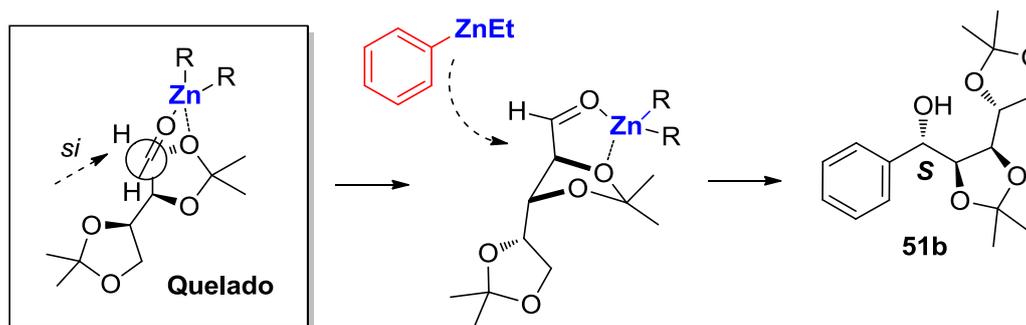


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C do composto **51b** em CDCl_3 a 75,5 MHz.

A adição nucleofílica de reagentes arilzinco ao aldeído **38** parece seguir a indução assimétrica controlada pelo modelo quelato 1,2 preferencialmente, modelo que prevê a formação de um novo estereocentro de configuração *S*. O mecanismo proposto para a formação do composto **51b** pode ser observado no Esquema 58.



Esquema 58.

3.2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse trabalho, foi apresentado um estudo para a síntese de álcoois propargílicos quirais a partir da alquinilação de aldeídos derivados de carboidratos utilizando reagentes organozinco mistos. Através das condições reacionais testadas foi possível a obtenção dos produtos desejados com rendimentos e excessos diastereoisoméricos moderados.

Nos primeiros experimentos foram realizadas reações que visavam avaliar a capacidade da estrutura do próprio aldeído, composta por vários centros estereogênicos derivados da estrutura dos carboidratos, em direcionar a adição dos reagentes alquinilzinco, para originar predominantemente, um dos diastereoisômeros. Porém essa hipótese não mostrou-se possível, provavelmente devido a natureza pouco impedida do grupamento alquinil, e os produtos foram obtidos com baixas razões diastereoisoméricas. Acreditando na possibilidade de complexação do átomo de zinco com os oxigênios da estrutura do aldeído, conduzindo assim a uma adição preferencial via modelo quelado, testamos a reação de adição na presença de alguns aditivos, que também se coordenassem com a estrutura do substrato, favorecendo assim a quelação. Os melhores resultados obtidos foram para a combinação do reagente alquinilzinco com $ZnCl_2$, que renderam bons rendimentos e razões diastereoisoméricas moderadas de aproximadamente 3:1.

Além disso, o comportamento da reação também foi analisado na presença de alguns ligantes quirais. Porém, na maioria dos exemplos, observamos a decomposição dos substratos e do produto formado. A partir desses resultados foi possível atestar que a principal dificuldade dessa metodologia era a instabilidade dos substratos escolhidos como aldeídos de partida frente as condições de reação estudadas. Também durante esses experimentos foram observados traços da adição do grupo etila, o que nos motivou a realizar alguns experimentos com esses ligantes em reações de alquilação do mesmo aldeído a partir da reação de adição diastereosseletiva de dietilzinco. Mais uma vez, a instabilidade dos substratos dificultaram a análise dos resultados obtidos para esse estudo, e as razões diastereoisoméricas não puderam ser determinadas.

Por fim, foram testadas reações de arilação de duas novas estruturas de aldeídos com reagentes organozinco mistos, baseadas em protocolos anteriormente estudados em nosso grupo de pesquisa. Como esperado, a adição de reagentes arilzinco a essas novas estruturas derivadas de açúcares, mostrou-se uma metodologia altamente eficiente no controle da diastereosseletividade na formação do novo centro estereogênico, promovendo a formação dos produtos sem traços de decomposição das substâncias envolvidas. Um dos exemplos apresentou uma razão diastereoisomérica maior <20:1.

Assim, podemos destacar que dentre os benefícios desse estudo desenvolvido, sem dúvida, está a utilização de açúcares como substratos quirais, e a aplicação de reagentes organozinco mistos em reações de adição a esses compostos carbonílicos na construção de álcoois secundários quirais, método ainda pouco explorado na literatura. Como principal inconveniente, destacamos a instabilidade das estruturas perante as condições reacionais testadas, e a dificuldade em se obter os produtos desejados em excessos diastereoisoméricos elevados. Todavia, acreditamos na importância da tentativa de desenvolvimento de novas metodologias envolvendo esses reagentes, mesmo que os resultados obtidos não sejam exatamente os esperados. Elas podem vir a fornecer muitas informações e conhecimento científico em torno das dificuldades encontradas, importantes para a busca de

novos caminhos no desenvolvimento de processos assimétricos, que conduzam à formação de ligações C-C para a construção de novas e estruturas interessantes.

3.3. SÍNTESE DE ROTAXANOS UTILIZANDO REAGENTES ORGANOZINCO

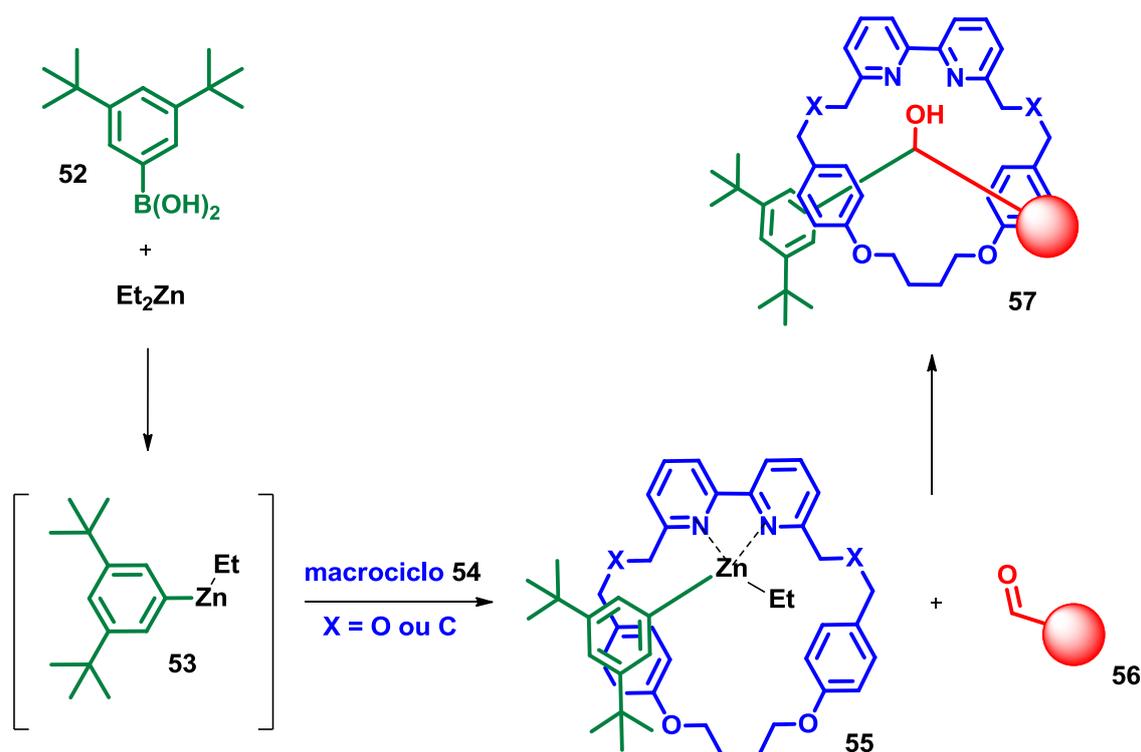
Neste trabalho, desenvolvido no grupo de pesquisa do Professor Steve Goldup na Universidade de Southampton, Inglaterra, procuramos sintetizar pequenos rotaxanos quirais a partir da adição de reagentes organozinco à aldeídos aromáticos e derivados de carboidratos, na presença de um macrociclo. Essa idéia foi inspirada nos excelentes resultados obtidos anteriormente em nosso grupo de pesquisa para reações de arilação de aldeídos via organozinco, bem como na possibilidade de complexação de reagentes de zinco nas cavidades de macrociclos, sintetizados pelo grupo de pesquisa do professor S. Goldup.

Devido às dificuldades que encontramos em torno da adição dos reagentes organozinco através do anel macrocíclico, também realizamos paralelamente a síntese de um rotaxano quiral a partir de uma metodologia mais clássica, envolvendo catalisador de Cu e reações do tipo *click*. Como materiais de partida foram utilizados um alcino terminal derivado de um aminoácido (sintetizado no grupo de pesquisa do Professor Diogo Lüdtkke no Brasil), um macrociclo e uma azida aromática (sintetizados pelos alunos do Prof. S. Goldup, na Inglaterra). A combinação destas moléculas resulta na estrutura de um rotaxano quiral, que possuindo um grupo amino e uma hidroxila, pode ter potencial como ligante em reações de adição à compostos carbonílicos, particularmente àquelas envolvendo reagentes organozinco. Os resultados obtidos em ambos os estudos serão apresentados e discutidos a seguir.

3.3.1. Análise da Proposta Sintética para Moléculas de Rotaxanos Quirais Sintetizadas a partir de Reagentes Organozinco

O **Esquema 59** apresenta a proposta sintética para a preparação de rotaxanos quirais. As reações envolvem a formação de moléculas de rotaxano através da adição de um reagente aril-zinco-etil **53** à um aldeído **56**, na presença de um macrociclo **54**. Os estudos foram direcionados para que essa adição ocorresse através do anel macrocíclico (**55**), suportados pela hipótese de que as moléculas do reagente organozinco geradas *in situ* **53** sejam capazes de se complexar na cavidade piridínica do macrociclo **55**.⁵⁶

Em sua maioria, os trabalhos descritos envolvem reações clássicas do tipo *click* entre uma azida e um alcino terminal catalisadas por Cu, condicionando a estrutura a possuir um centro triazólico.

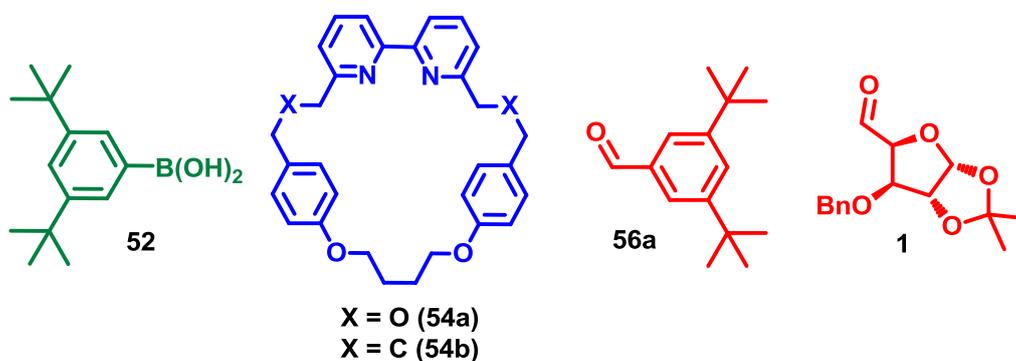


Esquema 59.

Os primeiros testes realizados, envolveram a síntese dos materiais de partida necessários para dar início ao estudo das reações propostas. Escolhemos trabalhar com o ácido fenilborônico aromático **52**, um aldeído também aromático (**56a**) e outro derivado de açúcar (**1**), além de dois macrociclos de estrutura semelhante (**54a** e **54b**). Todas essas moléculas foram sintetizadas a partir de procedimentos descritos na literatura, e os resultados encontram-se descritos a seguir.

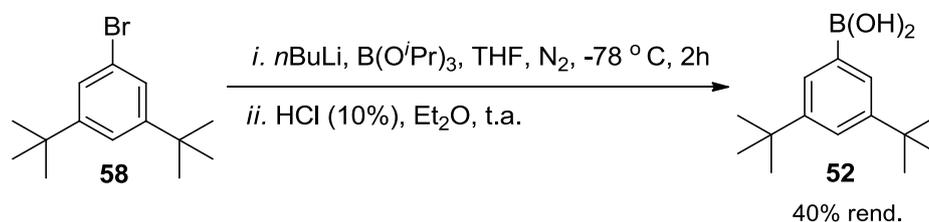
3.3.2. Síntese dos Materiais de Partida

Como substratos para a reação, foram escolhidos duas estruturas de macrociclos simétricos semelhantes **54a** e **54b**, de cavidade pequena e que continham dois anéis piridínicos adjacentes, capazes de se ligar a metais e cátions metálicos por ligações coordenadas¹¹⁷. A escolha dos componentes na estrutura linear foi feita, levando-se em consideração o volume das estruturas dos componentes da molécula linear e a cavidade dos macrociclos escolhidos (**Biphy-4 - 54a** e **Estra-4 - 54b**), de maneira atuassem como rolhas, impedindo o deslizamento dos anéis ao longo da molécula linear formada. Foram então escolhidos o ácido 3,5-di-*tert*-butil fenilborônico **52** e o 3,5-di-*tert*-butil benzaldeído **56a**, devido aos volumosos grupos *tert*-butila presentes em suas estruturas; o aldeído **1** derivado do açúcar D-glicose, devido a sua conformação e a presença de um grupo benzila como protetor de uma de suas hidroxilas (**Esquema 60**).



Esquema 60.

O composto **52** foi preparado a partir do brometo de arila **58** via litiação, inserção de borato e posterior hidrólise, levando ao ácido borônico **52** em 40% de rendimento (**Esquema 61**).^{118,119}



Esquema 61.

Essa reação ocorre pois o *n*-butillítio é capaz de efetuar a troca metal-halogênio com o brometo **58**. Como em muitos processos organometálicos esse mecanismo não é claro, mas pode ser representado pelo ataque nucleofílico do organolítio ao bromo. Essa reação é governada pelo pK_a , pois o arillítio gerado como intermediário é menos básico, ou mais estável, que o organolítio de partida (*n*-BuLi).¹²⁰ Após ocorre o ataque nucleofílico do arillítio ao tri-isopropil borato, fornecendo após hidrólise com solução HCl (10%), o ácido borônico **52**. Sua estrutura foi confirmada por RMN ^1H (**Figura 31**), e os dados espectrais estavam de acordo com a literatura.

No espectro de RMN ^1H (**Figura 31**), pode-se observar em 8,15 ppm a presença de um singlete referente ao hidrogênio aromático de posição *para* (**d**). Na região de 7,60 ppm observa-se um singlete referente aos outros dois hidrogênios do anel aromático de posição *orto* (**c**). Os hidrogênios das hidroxilas ligadas ao boro (**b**), aparecem na forma de um singlete em 4,55 ppm. Os hidrogênios das metilas dos grupos *t*-butila (**a**) aparecem como singletos na região entre 1,56 e 1,39 ppm. Os outros singletos que encontram-se nessa região do espectro provavelmente sejam resquícios de hexano, usado na recristalização desse composto.

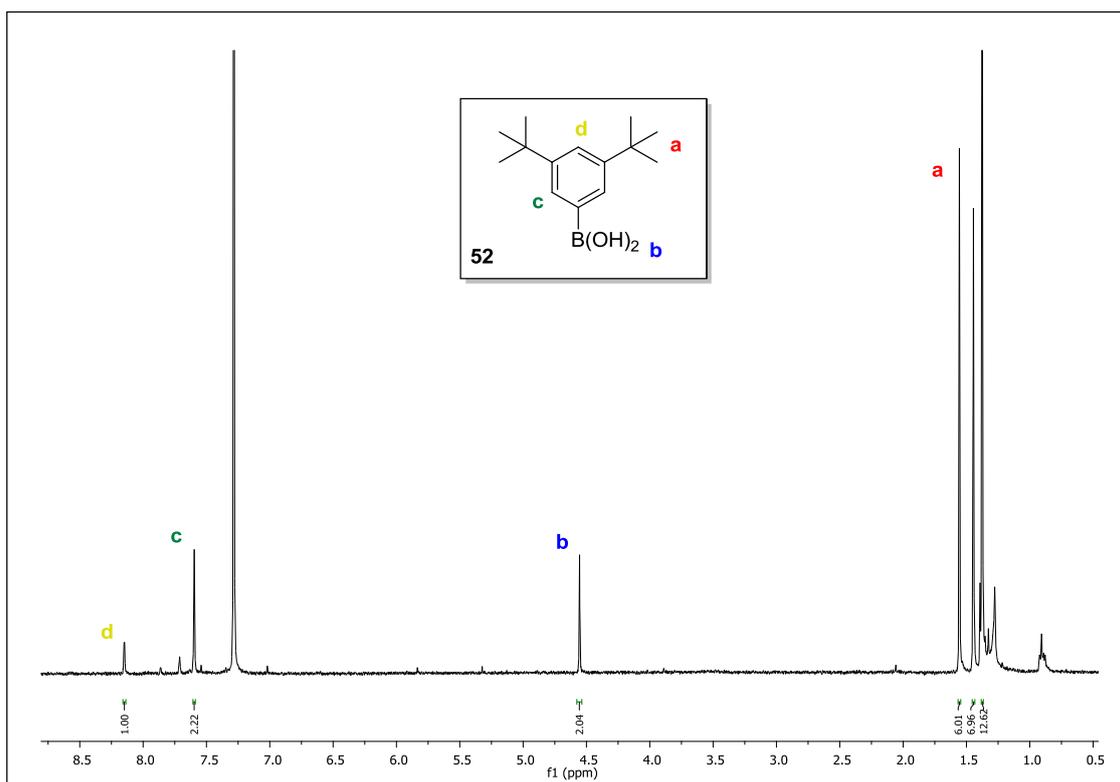
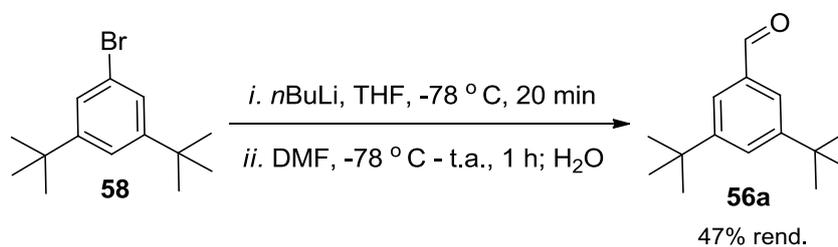


Figura 31. Espectro de RMN ^1H do composto **52** em CDCl_3 , 400 MHz.

O aldeído **56a** também foi preparado a partir do brometo de arila **58**, via litiação e posterior reação com DMF, levando à substituição nucleofílica do grupo carbonílico e a formação do 3,5-di-*tert*-butil-benzaldeído **56a** em 47% de rendimento (**Esquema 62**).¹²¹ A estrutura do composto foi confirmada por RMN ^1H (**Figura 32**), e os dados obtidos estavam de acordo com a literatura.



Esquema 62.

No espectro de RMN ^1H (**Figura 32**), pode-se observar em 9,94 ppm a presença de um singlete mais desblindado referente ao hidrogênio carbonílico,

representado pela letra **d**. Na região entre 7,84 - 7,53 ppm, observa-se um multipletto referente aos dois hidrogênios aromáticos de posição *orto*, e hidrogênio aromático de posição *para*, aparece na forma de um multipletto em 7,19 ppm (**b**, **c**). Os hidrogênios das metilas dos grupamentos *t*-butila (**a**) aparecem juntos, como um singletto em 1,30 ppm.

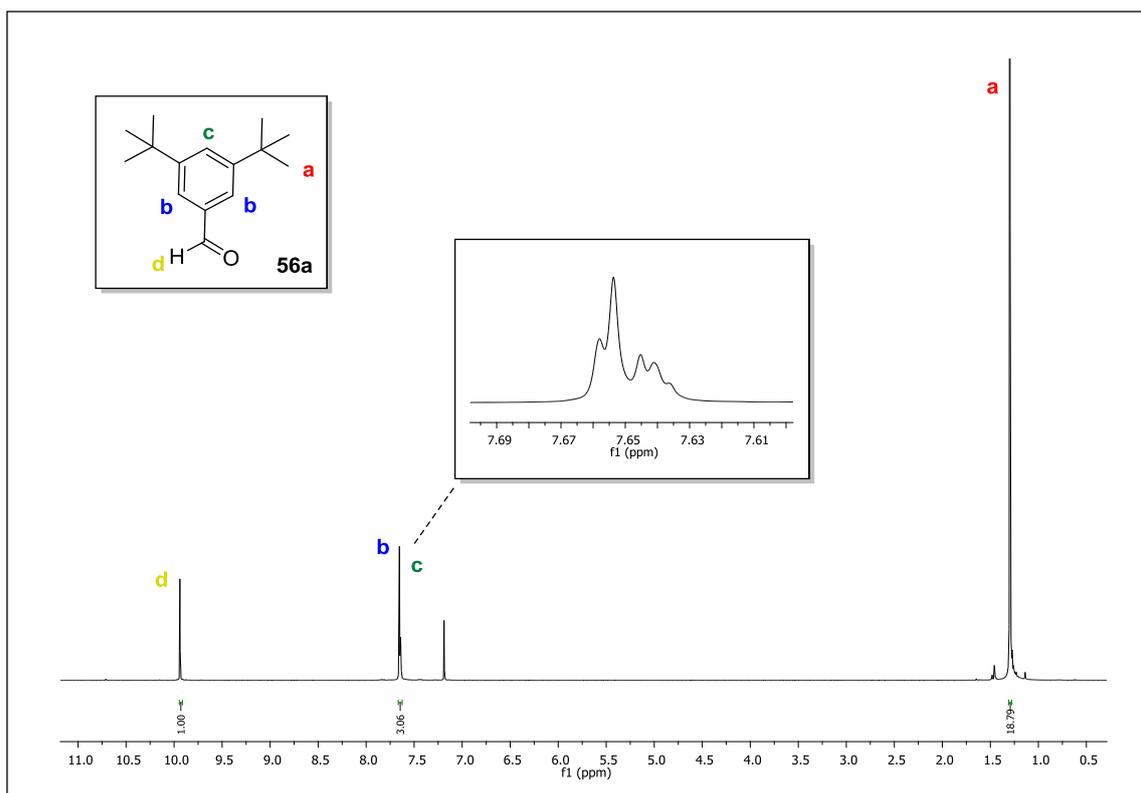
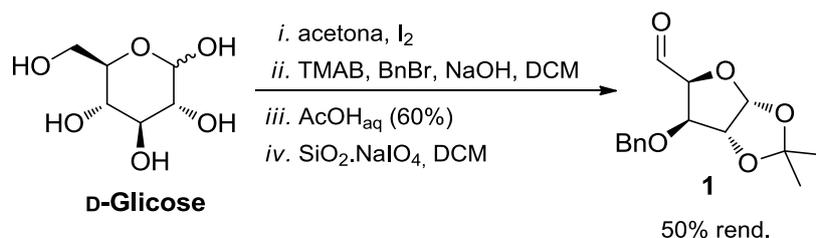
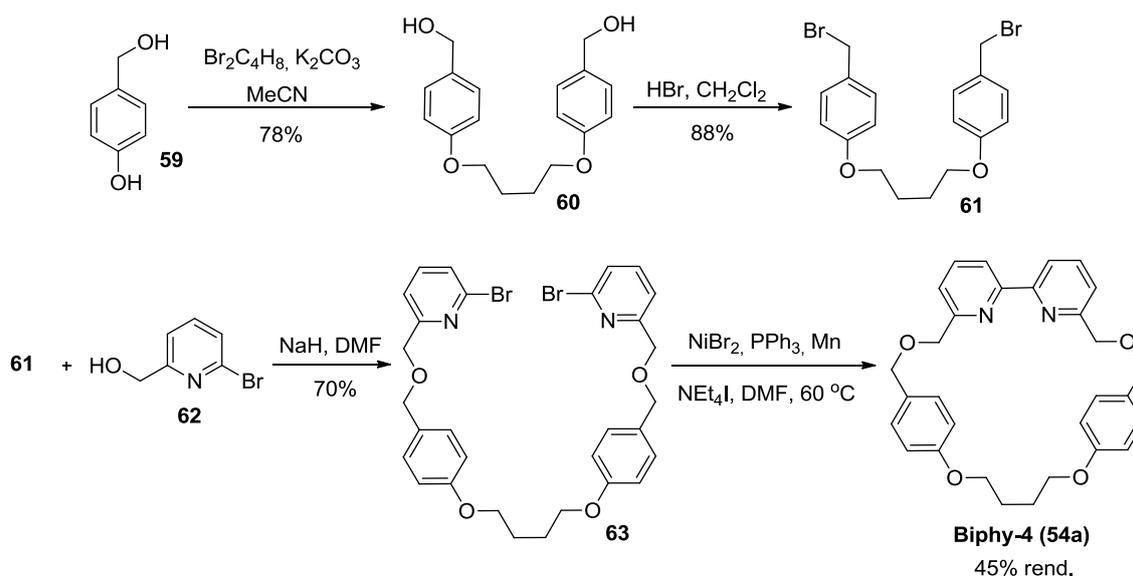


Figura 32. Espectro de RMN ¹H do composto **56a** em CDCl₃, 400 MHz.

O composto **1** foi preparado a partir da metodologia descrita anteriormente nesse capítulo (pág. 57),^{103–106} partindo-se da D-glicose, via proteção e desproteção seletivas das hidroxilas, seguidas de clivagem oxidativa com periodato de sódio suportado em sílica, levando ao aldeído **1** em 50% de rendimento (**Esquema 63**).

**Esquema 63.**

Os macrociclos **54a** e **54b** foram sintetizados a partir de rotas sintéticas desenvolvidas pelo grupo de pesquisa do Prof. S. Goldup. O macrociclo Biphy-4 **54a** foi sintetizado numa sequência de 4 etapas reacionais como mostra o **Esquema 64** abaixo.^{97,122}

**Esquema 64.**

Primeiramente, a reação de substituição nucleofílica (S_N2) entre dois equivalentes do alcóxido **59** e o dibromobutano, gerou o diol **60**, que reage com HBr produzindo o composto **61**. Após, a reação do *bis*-benzilbrometo representado em uma conformação em formato de U, com dois equivalentes de metóxido bromopiridina **62** resulta na formação do composto **63**, que finalmente

é ciclizado por reação de acoplamento catalisada por um complexo de metal de transição de Ni,¹²³ levando ao macrociclo **54a** em 45% de rendimento.

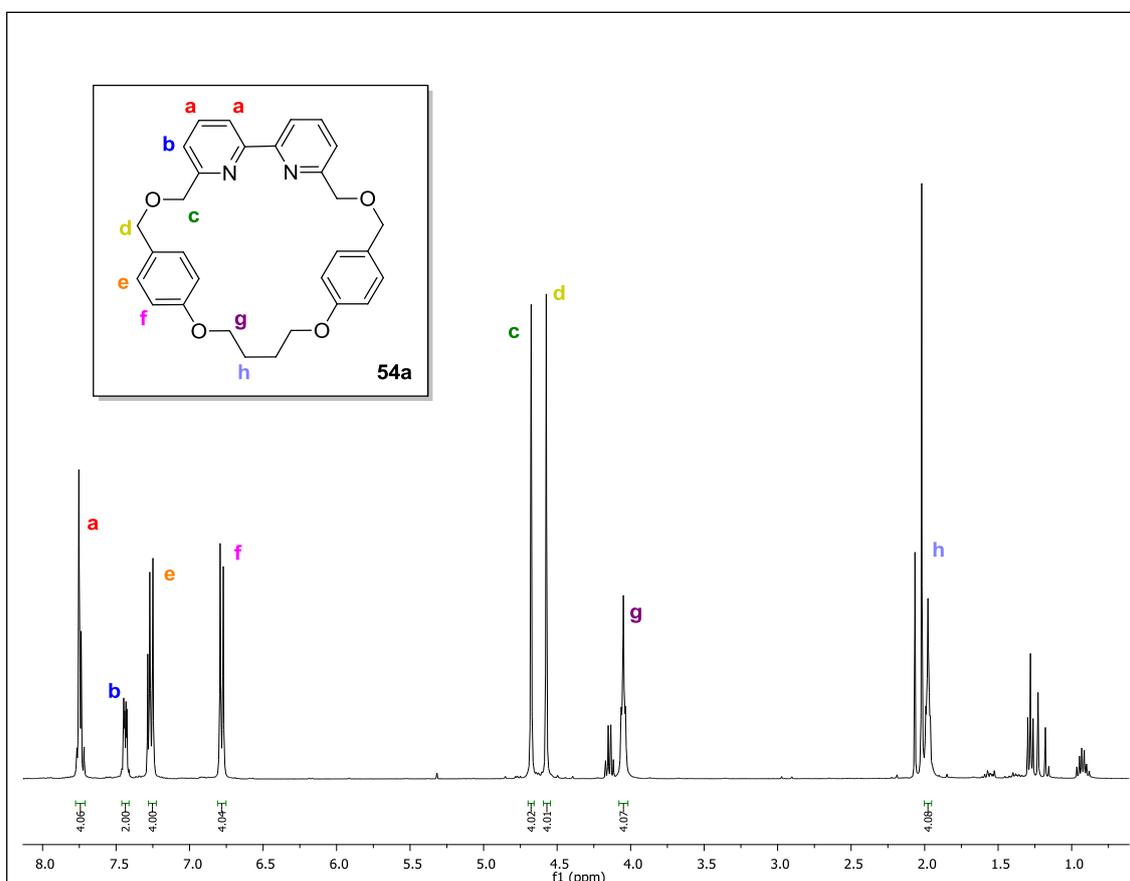
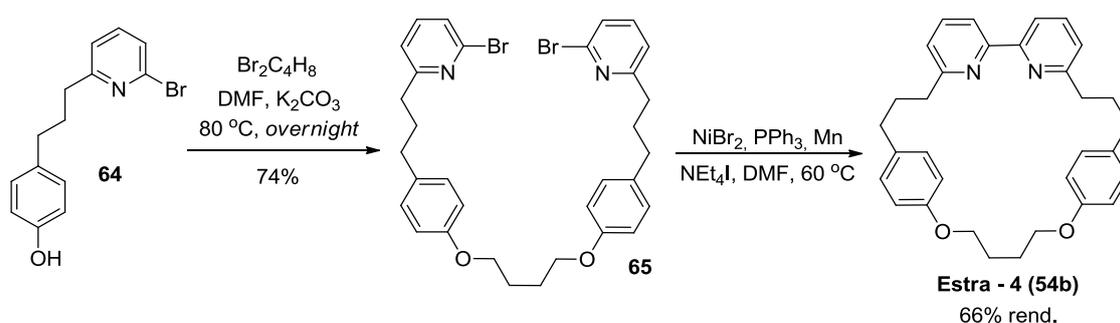


Figura 33. Espectro de RMN ¹H do composto **54a** em CDCl₃, 400 MHz.

A estrutura deste macrociclo foi confirmada por RMN ¹H (**Figura 33**), e como pode ser observado no espectro, quatro dos hidrogênios dos anéis aromáticos piridínicos aparecem em sinais sobrepostos em aproximadamente 7,74 ppm, representados na figura pela letra **a**. Os dois hidrogênio restantes, representado pela letra **b**, aparecem como um duplodoubleto em 7,44 ppm. Em 7,27 (**e**) e 6,78 (**f**) ppm, aparecem dois dubletos referentes aos demais 8 hidrogênios aromáticos presentes na molécula. Em 4,68 e 4,57 ppm, aparecem dois singletos referentes aos hidrogênios dos carbonos ligados ao átomo de oxigênio representados pelas letras **c** e **d**. Em 4,05 ppm aparece um tripleto largo, referente aos hidrogênios dos carbonos ligados ao outro átomo de

oxigênio, representados pela letra **g**, e finalmente, em 1,98 ppm podemos observar um tripleto referente aos quatro hidrogênios restantes, representados pela letra **h**.

A síntese do macrociclo Estra-4 **54b** é mais simples e acontece através de duas etapas reacionais, semelhantes a da síntese mostrada anteriormente (**Esquema 65**).⁹⁷ Inicialmente, uma reação de substituição nucleofílica (S_N2) entre dois equivalentes do alcóxido **64** e o dibromobutano gera o bis-benzilbrometo representado na conformação em formato de U **65**, que é posteriormente ciclizado por reação de acoplamento catalisada por um complexo de metal de transição de Ni,¹²³ levando ao macrociclo **54b** em 66% de rendimento.



A estrutura desse macrociclo foi confirmada por RMN ¹H (**Figura 34**). Como pode ser observado no espectro, quatro dos hidrogênios dos anéis aromáticos piridínicos aparecem como um multipletto em aproximadamente 7,61 ppm, representados na figura pela letra **a**. O sinal referente aos outros dois hidrogênio desses anéis aromáticos, representado pela letra **b**, aparece como um dubleto em 7,14 ppm. Em 7,05 (**f**) e 6,70 (**g**) ppm, observamos dois dubletos referentes aos demais hidrogênios aromáticos presentes na molécula. Em seguida, na região de 4,06 ppm, observamos um singletto largo referente aos hidrogênios dos carbonos ligados ao átomo de oxigênio, representados pela letra **h**. Em 2,89 ppm, observamos um multipletto, referente aos hidrogênios representados pela letra **c**, seguido de um tripleto em 2,69 ppm referente aos hidrogênios representados pela letra **e**. Finalmente em

aproximadamente 2,15 ppm um multipletto referente aos hidrogênios marcados pela letra **d**, e em 1,96 ppm, os hidrogênios representados pela letra **i** podem ser observados como um triplete.

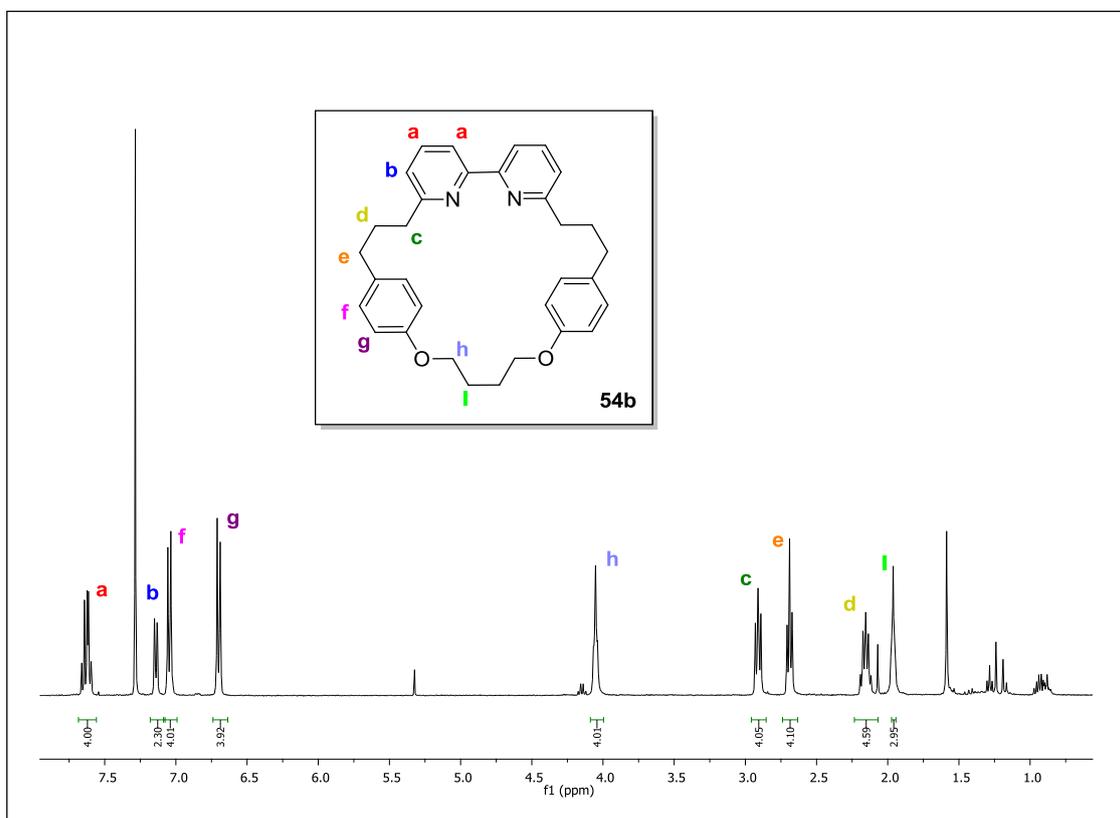


Figura 34. Espectro de RMN ¹H do composto **54b** em CDCl₃, 400 MHz.

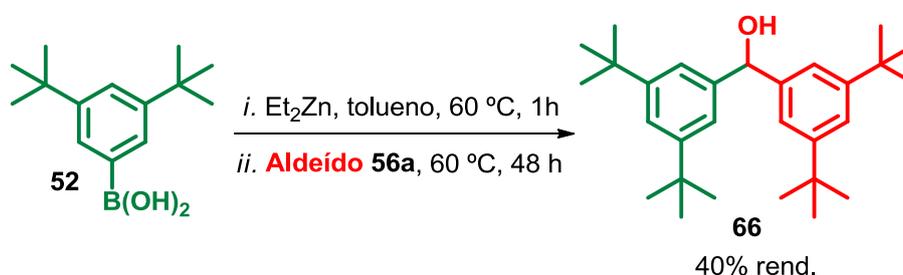
Uma vez obtidos os materiais de partida, iniciaram-se os estudos visando a síntese dos rotaxanos de interesse.

3.3.3. Estudo da Reação de Formação de Rotaxanos Utilizando Reagentes Organozinco

Uma vez sintetizados e purificados os materiais de partida, deu-se início aos primeiros estudos para a reação de formação de rotaxanos. Para isso, solubilizou-se o ácido borônico **52** (0,025 mmol) em tolueno, e em seguida

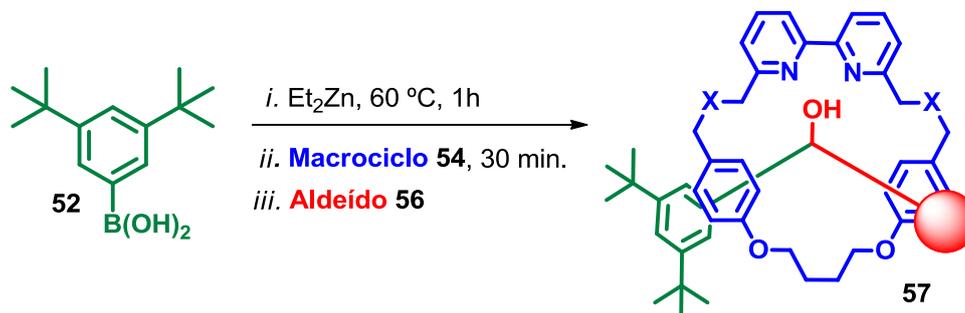
adicionou-se o Et_2Zn (0,025 mmol), mantendo-se a agitação por 1 h à temperatura de 60°C . Após, arrefeceu-se a temperatura até 25°C e adicionou-se o macrociclo Biphy-4 (**54a**) (0,025 mmol). Durante 30 min, observou-se a mudança de coloração da reação, que passou de incolor para laranja, uma possível indicação da complexação do reagente organozinco com o macrociclo. Por fim, adicionou-se o aldeído **56a** (0,025 mmol) e o progresso da reação de síntese do rotaxano **57** foi monitorado por RMN ^1H . Após 4 hs (**Tabela 7, linha 1**), observou-se a presença de uma grande quantidade de aldeído, mas também a presença de um pequeno dubleto na região dos aromáticos, mais blindado que os sinais correspondentes aos hidrogênios do macrociclo livre. Esse foi um indício de que o rotaxano poderia estar sendo formado. Porém, na tentativa de purificação por cromatografia em coluna, apenas os materiais de partida foram isolados. Posteriormente, aumentou-se o tempo reacional para 48h nas mesmas condições, porém não foi observada a formação do produto desejado (**Tabela 7, linha 2**).

Para melhor compreensão dos dados espectrais das reações descritas acima, também foi sintetizada a molécula linear, o bis(3,5-di-*t*-butil-fenil)metanol **66** (**Esquema 66**). O procedimento utilizado para esta reação foi bastante semelhante àquele utilizado na tentativa de síntese da molécula de rotaxano **57**, diferenciando-se apenas pela ausência do macrociclo no meio reacional. O produto desejado só foi obtido em 40% de rendimento, quando a reação foi conduzida a uma temperatura de 60°C durante 48 h. O produto não se formou quando a reação foi conduzida a t.a., mesmo após 48 h.



Esquema 66.

Tabela 7. Estudo da reação de formação de rotaxanos via reagentes ArZnEt.



#	Aldeído	Macrociclo	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	56a	54a - 1 equiv.	25	4	-
2	56a	54a - 1 equiv.	25	48	-
3	56a	54a - 1 equiv.	60	48	-
4	56a	54b - 1 equiv.	60	48	-
5	56a	54b - 1 equiv.	60	72	-
6 ^a	56a	54b - 1 equiv.	60	72	-
7	56a	54b – 1.5 equiv.	60	72	-
8	1	54b – 1.5 equiv.	60	72	-

^a Etapa de formação do reagente misto de zinco foi mantida sob refluxo pelo tempo de 1h.

O composto **66** foi isolado e caracterizado por RMN ¹H, a partir de dados encontrados na literatura¹²⁴ (**Figura 35**). No espectro pode-se observar em 7,33 ppm a presença de um tripleto com $J = 1,7$ Hz, referente aos hidrogênios aromáticos de posição *para*, representados pela letra **a**. Em 7,26 ppm observa-se um dubleto com $J = 2,1$ Hz, referente aos 4 hidrogênios aromáticos de posição orto (**b**). O hidrogênio ligado ao carbono assimétrico aparece em 5,84 como um dubleto de $J = 3,2$ Hz (**c**), e o hidrogênio da hidroxila aparece como um dubleto com $J = 3,5$ Hz, em 2,22 ppm (**d**). Por fim, os hidrogênios das metilas dos grupos tert-butila aparecem juntos na forma de um singleto em 1,31 ppm (**e**).

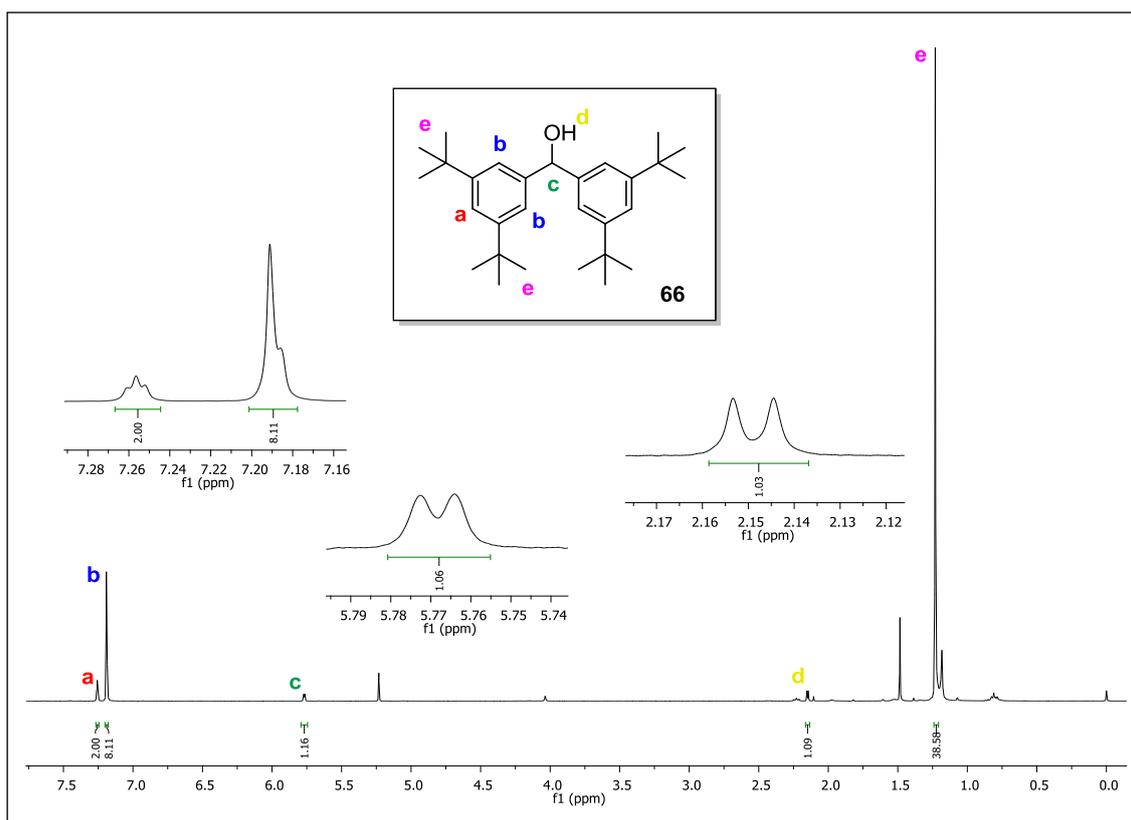


Figura 35. Espectro de RMN ^1H do composto **66** em CDCl_3 , 400 MHz.

Devido a dificuldade de formação da molécula linear **66**, aumentou-se a temperatura da reação de formação do rotaxano **57** para 60 °C (**Tabela 7, linha 3**). Nesse experimento, todo o material de partida foi consumido, e foram observados sinais claros da formação da molécula **66** na mistura. Porém, durante o processo de purificação foram isolados separadamente, apenas a molécula **66** e uma pequena quantidade do macrociclo **54a**. Esse dado nos levou a considerar a possibilidade de decomposição do macrociclo **54a** no meio reacional, e os experimentos seguintes foram conduzidos na presença do macrociclo **54b**.

Nas próximas tentativas aumentou-se o tempo reacional e a quantidade de macrociclo **54b** em relação ao aldeído e o ácido borônico de partida (**Tabela 7, linhas 3-7**). Em todos os casos observou-se apenas a formação da molécula linear **66**, e nenhum sinal da formação da molécula de rotaxano desejada. Nos espectros de RMN ^1H , os sinais referentes ao macrociclo não sofreram alteração de deslocamento, indicando apenas a presença do macrociclo livre.

Em outra tentativa, a temperatura da formação do reagente organozinco foi conduzida à temperatura de refluxo pelo período de 1 h, de modo a garantir sua formação no meio reacional (**Tabela 7, linha 6**). Porém, esse experimento não levou a formação da molécula de rotaxano, mesmo depois de 72 horas de reação.

Como não foi possível a obtenção do produto desejado **57** a partir do aldeído **56a**, testou-se a possibilidade de sintetizá-lo a partir do composto **1**, um aldeído derivado da D-glicose (**Tabela 7, linha 8**). Essa molécula possui átomos de oxigênio na sua estrutura que aumentam a interatividade com moléculas de organozinco através da quelação (**Figura 36**). Essa interação poderia facilitar a aproximação entre a molécula de aldeído e o reagente organozinco complexado ao macrociclo, aumentando a chance da adição do grupamento arila ocorrer através do anel.

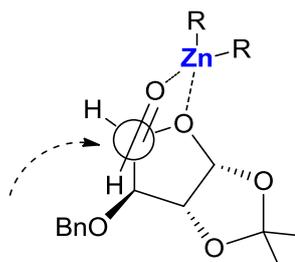


Figura 36. Modelo quelado para a interação entre a molécula de aldeído **1** e um reagente organozinco.

Entretanto, foram observados no espectro de RMN ^1H apenas sinais referentes a formação da molécula **66**, e não de uma molécula de rotaxano (**Figura 37**). No do RMN ^1H do bruto de reação (**A**) observou-se o consumo completo do aldeído pelo desaparecimento do sinal referente ao hidrogênio carbonílico em, aproximadamente, 9 ppm. Os hidrogênios referentes a estrutura do açúcar permanecem no bruto da reação de rotaxanização, porém com desdobramentos diferentes. Na região de 5,9 ppm, podemos observar dois dubletos, um deslocamento característico de hidrogênios anoméricos das moléculas de açúcar. E finalmente, através da comparação entre o RMN ^1H do bruto de reação (**A**) e do macrociclo **54b** (**B**), observamos a presença de sinais

na região dos aromáticos com deslocamentos iguais dos hidrogênios do macrociclo livre.

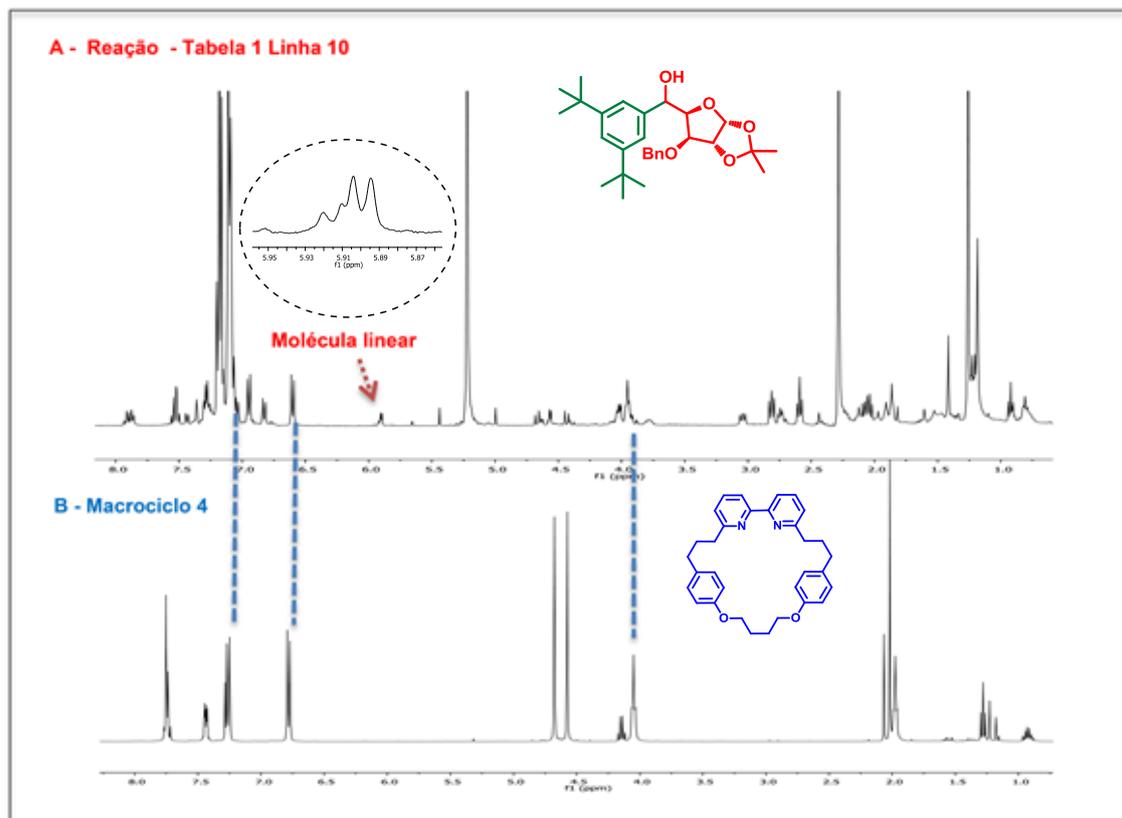


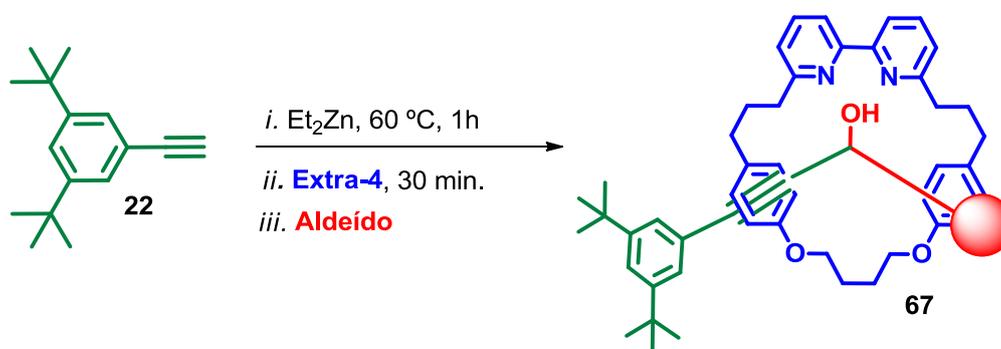
Figura 37. Comparação dos RMN's ¹H em CDCl₃, 400 MHz: **(A)** bruto de reação (experimento descrito na **Tabela 7**, linha 8); **(B)** macrociclo Estra-4 (**54b**).

Devido à dificuldade na formação do rotaxano através da adição de reagentes arilzínco, decidimos alterar a estratégia e avaliar a reação de uma espécie alquilzínco (**Tabela 8**). O grupo alquil aumentaria consideravelmente o comprimento da molécula linear e conseqüentemente, a distância entre os grupos aromáticos volumosos das extremidades. Essa distância poderia diminuir as forças de repulsão entre a molécula linear e o macrociclo, aumentando a possibilidade de formação da molécula de rotaxano.

De maneira semelhante às reações conduzidas com aril-zínco-etil, o reagente alquilzínco-etil foi gerado *in situ* a partir da mistura de 3,5-di-*tert*-butil fenilacetileno **22** e dietilzínco, a 60°C por 1 h. A reação foi conduzida a 60 °C na presença de 1.5 equivalentes do macrocilo **54b**, e seu progresso

acompanhado por RMN ^1H . Nestas condições, mesmo após 48 h, não houve a formação do produto desejado. Mais uma vez foi observado o consumo do aldeído de partida, a possível formação da molécula linear, mas nenhum sinal indicativo da formação da molécula de rotaxano **67** (Tabela 8, linha 1). Nas mesmas condições reacionais, foi variado o aldeído, utilizando-se o composto **1** derivado da D-glicose, porém novamente obteve-se apenas a molécula linear e o macrociclo separadamente (Tabela 8, linha 2).

Tabela 8. Estudo da reação de formação de rotaxanos via reagentes alquil-zinco-etil.



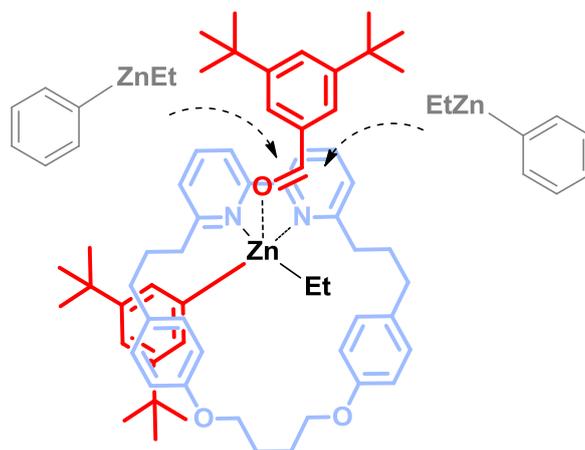
#	Aldeído	Macrociclo	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	56a	54b – 1.5 equiv.	60	48	-
2	1	54b – 1.5 equiv.	60	48	-
3 ^a	1	54b – 1.5 equiv.	60	48	-

^a Etapa de formação do reagente misto de zinco foi mantida sob refluxo pelo tempo de 1h.

O aumento de temperatura na primeira etapa de reação, com o objetivo de garantir a formação do reagente misto de zinco no meio reacional, não promoveu mudanças nos resultados (Tabela 8, linha 3).

Com base em todos os experimentos realizados e uma breve revisão da literatura,¹²⁵ pode-se concluir que a adição do grupamento aril ou alquinil pelo reagente organozinco não acontece através do macrociclo. Os resultados nos

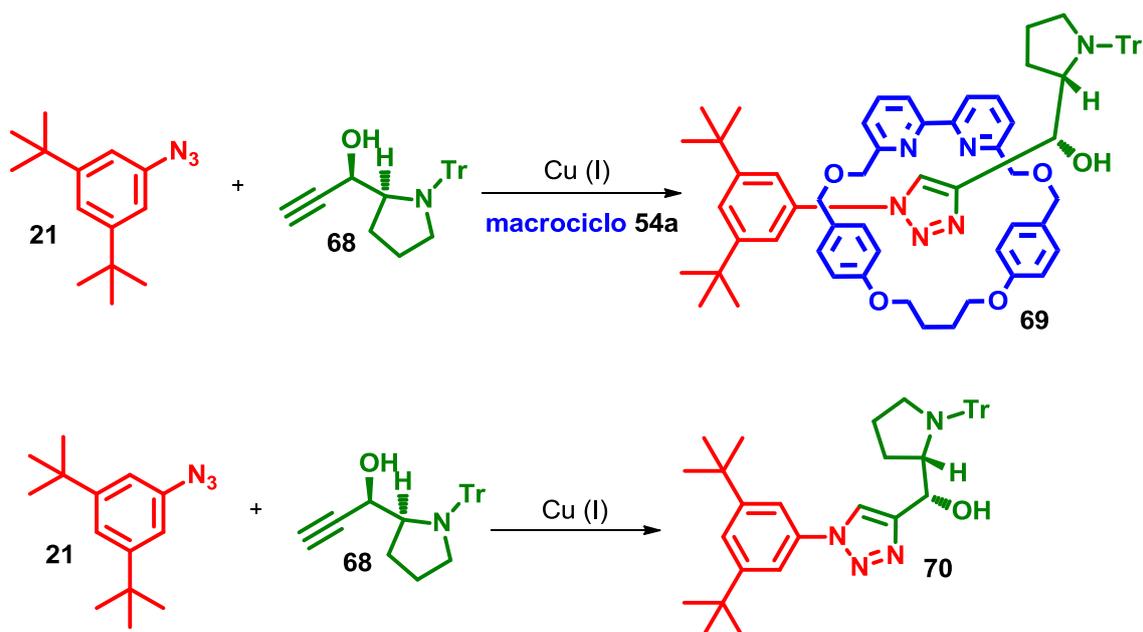
levam a considerar a possibilidade de coordenação do reagente organozinco ao macrociclo e aproximação do aldeído a esse complexo, mas a reação de adição deve ocorrer a partir de outra molécula de reagente organozinco, conduzindo somente à formação da molécula linear, e não do rotaxano (**Esquema 67**).



Esquema 67.

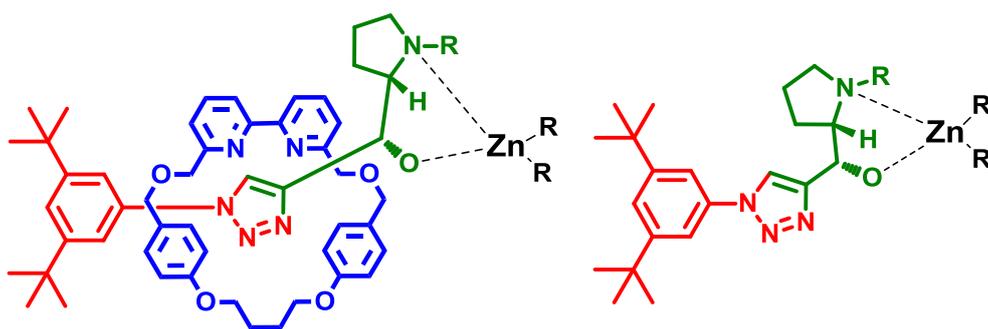
3.4. SÍNTESE DE ROTAXANOS VIA “*TEMPLATE ATIVO*” (AT-CuAAC)

Neste trabalho, continuamente destacamos a importância do desenvolvimento de reagentes, auxiliares e catalisadores quirais dentro da química orgânica sintética, e que as ferramentas utilizadas para esse fim, frequentemente, baseiam-se na utilização de produtos naturais enantiomericamente puros, como aminoácidos, terpenos, alcalóides e carboidratos.^{126–129} Nesse contexto, planejamos a síntese de uma molécula de rotaxano a partir de uma reação do tipo *click* entre uma azida aromática e um alcino derivado de aminoácido, catalisadas por Cu (AT-CuAAC), na presença de um macrocilo (**Esquema 68**).



Esquema 68.

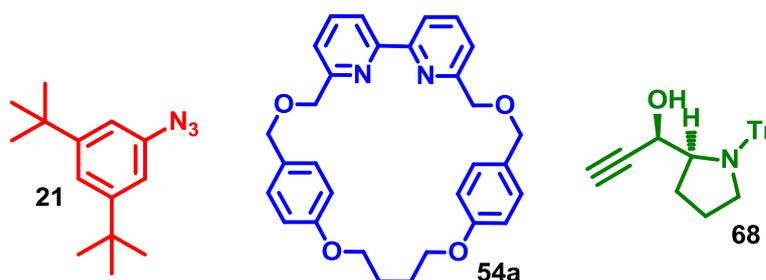
Além disso, planejou-se a avaliação do potencial dessa nova estrutura como ligante quiral em reações de adição de reagentes organozinco a aldeídos, através da comparação de sua atividade catalítica com uma molécula linear equivalente **70**, ou seja, o triazol formado a partir da mesma reação, sem a presença do macrociclo (**Esquema 69**).



Esquema 69.

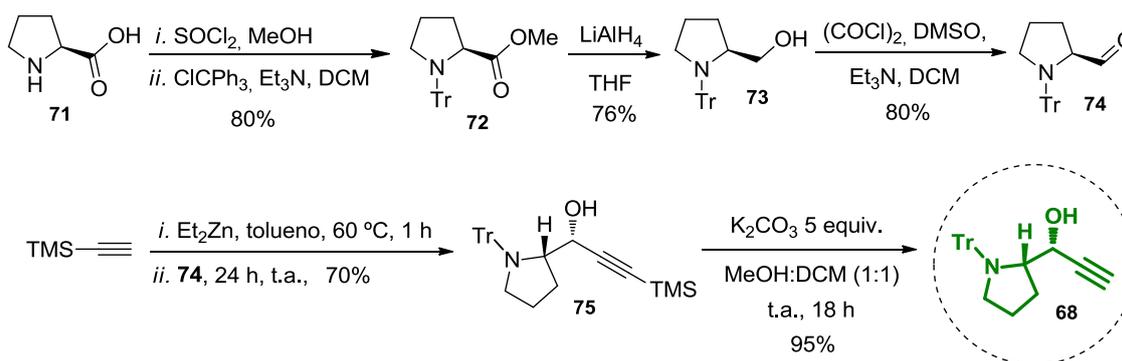
3.4.1. Síntese dos Materiais de Partida

Como substratos para as reações pretendidas, foram escolhidos o macrociclo simétrico Biphy-4 **54a**^{VII}, e os componentes da molécula linear, a azida aromática 3,5-di-*tert*-butil fenilazida **21**^{VIII} e o alcino terminal **68**^{IX} derivado de aminoácido (**Esquema 70**).



Esquema 70.

O composto **68** foi preparado em 6 etapas reacionais a partir do aminoácido *L*-prolina **71**, como mostra o **Esquema 71**.^{21,130}



Esquema 71.

^{VII} Preparado na primeira proposta sintética para moléculas de rotaxano (pág. 100).

^{VIII} Fornecida pelo grupo de pesquisa do Prof. Goldup.

^{IX} Preparado de acordo com procedimento desenvolvido e otimizado pela aluna de doutorado Bruna Simões, no grupo de pesquisa do Prof. Lüttke.

Inicialmente, a esterificação de **71** via formação de cloreto de acila, seguida de proteção do nitrogênio com cloreto de tritila, gerou o composto **72**, que foi reduzido ao álcool **73** com hidreto de alumínio e lítio, e posteriormente oxidado à aldeído, através de uma oxidação de Swern. O aldeído **74** foi submetido a uma reação de adição diastereosseletiva via reagente organozinco, para formar o composto **75** numa *r.d.* de >20:1 (*R:S*), que finalmente foi submetido a uma reação de desproteção do grupo TMS para gerar o alcino terminal **68**, obtido nesta etapa final com 95% de rendimento.^{21,130,131}

A estrutura do composto **68** foi confirmada através de uma comparação de espectros de RMN ¹H (Figura 38), entre (A) o RMN ¹H do composto protegido **75** e (B) o RMN ¹H do alcino terminal **68**. Primeiramente pode ser observado o desaparecimento completo do sinal atribuído aos hidrogênios das metilas do grupo TMS em 0 ppm, bem como o aparecimento e um duplete de $J = 2,2$ Hz, em 2,31 ppm, referente ao hidrogênio acetilênico do composto **68**.

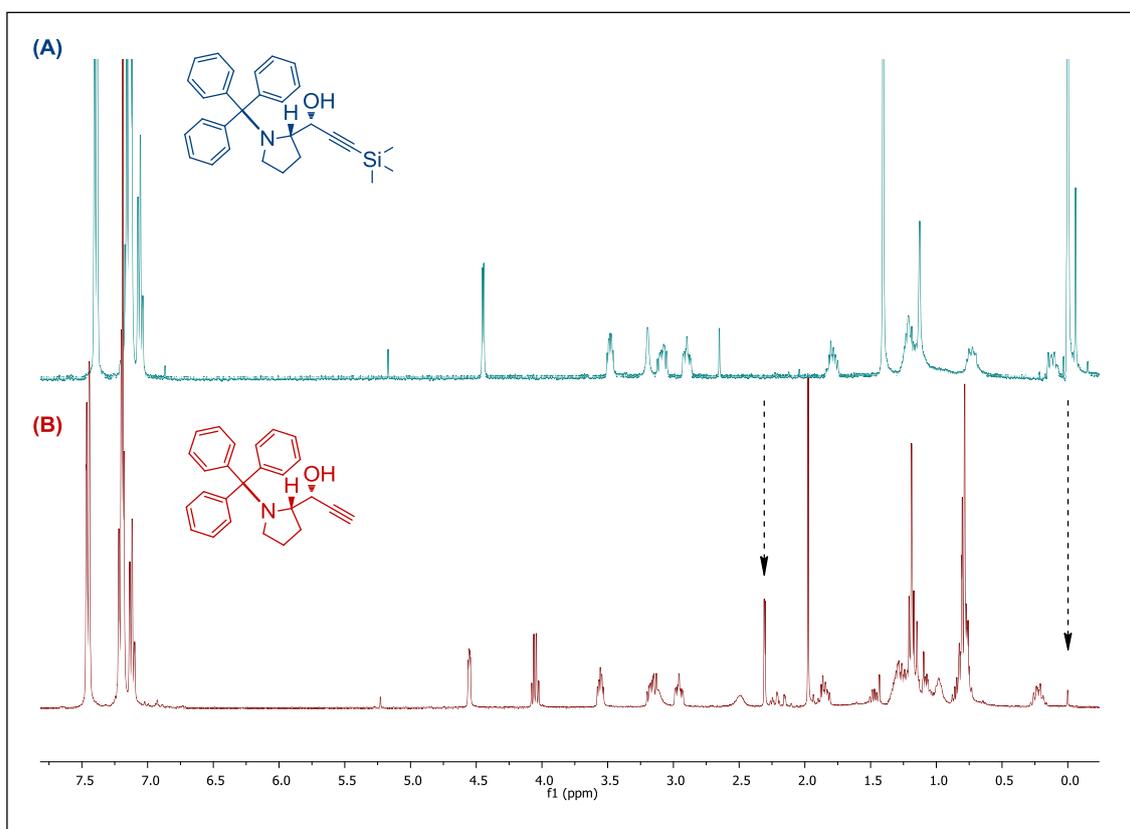


Figura 38. Comparação entre RMN's ¹H em CDCl₃, 400 MHz: (A) do composto protegido **75** e (B) do alcino terminal **68**.

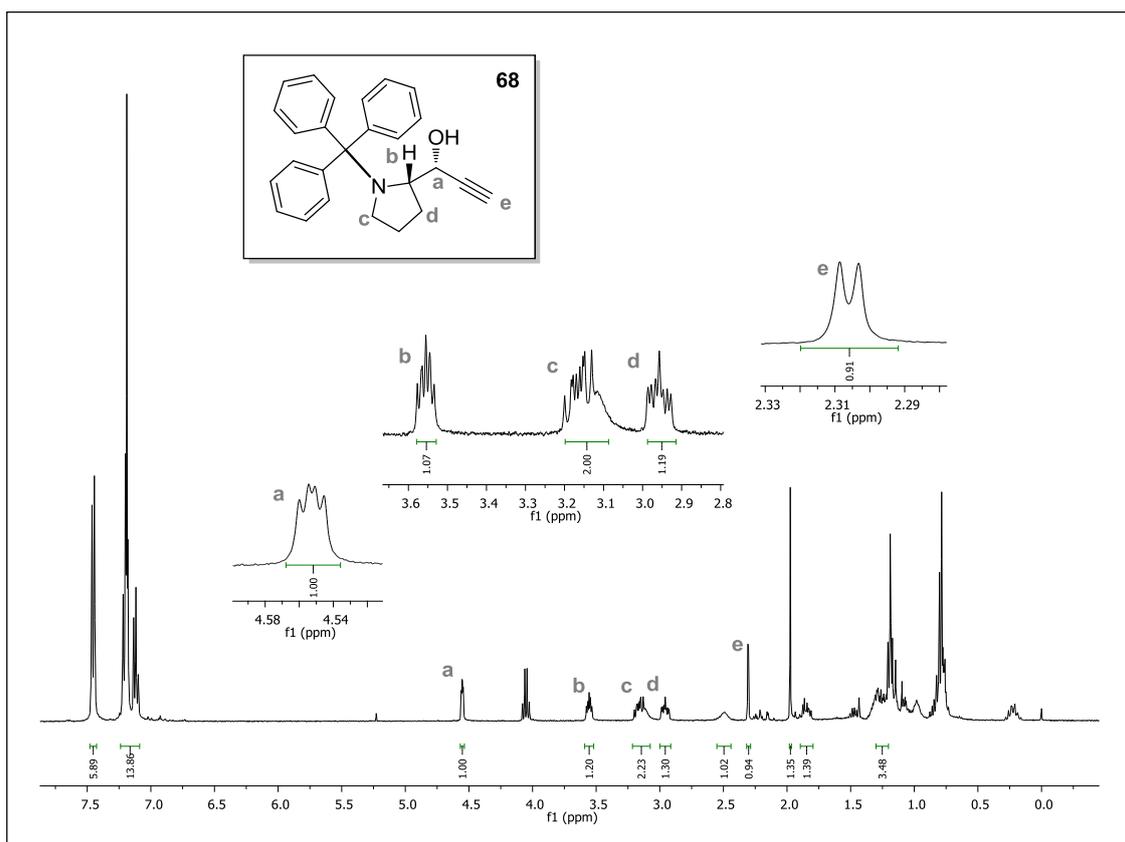


Figura 39. Espectro de RMN ^1H do composto **68** em CDCl_3 , 400 MHz.

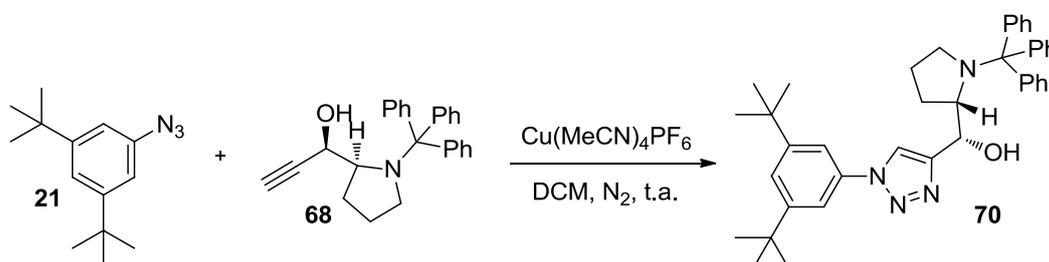
Quanto aos demais sinais da estrutura do composto **68**, no espectro de RMN ^1H (**Figura 39**), pode-se observar em 7,45 ppm a presença de um dubleto mais desblindado com $J = 7,6$ Hz referente a 5 hidrogênios aromáticos. Na região entre 7,23 – 7,09 ppm observa-se um multipeto referente aos outros hidrogênios dos dois anéis aromáticos. O hidrogênio (**a**) ligado ao novo centro quiral da molécula, aparece na forma de um duplo dubleto com $^3J_{\text{OH}} = 3,6$ e $^3J_{\text{HF}} = 2,2$ Hz em 4,55 ppm. O hidrogênio (**b**) ligado ao outro centro quiral aparece na forma de um multipeto entre 3,59 e 3,52 ppm. Os dois hidrogênios representados pela letra **c** aparecem como um multipeto na região entre 3,21 e 3,08 ppm, assim como um dos hidrogênios representado pela letra **d** que aparece como um multipeto entre 3,00 e 2,91 ppm. Em 2,56 ppm observa-se um singlete alargado, provavelmente referente ao hidrogênio da hidroxila. Os demais hidrogênios do anel aparecem na forma de multipetos na região que compreende 1,90 à 1,05 ppm. Em aproximadamente 4,20, 2,0 e 0,80 ppm,

também podem ser observados alguns sinais referentes a impurezas provenientes do processo de extração, como acetato de etila.

Uma vez obtido o material de partida **68**, iniciaram-se os estudos visando a síntese do rotaxano de interesse.

3.4.2. Estudo da Reação de Rotaxanização via “Template Ativo”

Os estudos de síntese do rotaxano **69** foram realizados com base na metodologia *Template ativo*, via reação de ciclização entre um alcino terminal e uma azida, catalisada por cobre (*AT-CuAAC*), conforme descrito no capítulo anterior, na revisão da literatura.^{41,50,91,95-98} De acordo com trabalhos de Goldup e col., que reportaram a síntese de moléculas de rotaxanos a partir desse método, iniciamos nossos estudos de síntese usando condições reacionais semelhantes. Partimos da síntese da molécula linear, o triazol **70** (Esquema 72).



Esquema 72.

Para isso, solubilizou-se 1 equiv. do alcino terminal **68**, da azida aromática **21** e o catalisador de cobre $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ em DCM, fazendo-se o acompanhamento da reação por RMN ^1H . Após 12 h de reação à t.a., através de uma análise de RMN ^1H , foram observados sinais que indicavam a formação da molécula de triazol **70** pretendida (Figura 40). Como pode ser observado no espectro do bruto desta reação, em 8,00 ppm, aparece um singlete referente ao hidrogênio do anel triazólico formado (destacado em vermelho).

Duas tentativas de cromatografia em coluna foram realizadas, uma utilizando-se sílica gel neutralizada com trietilamina, como fase estacionária, e outra utilizando-se alumina básica (especial para cromatografia). Como eluente, em ambos os casos, foi utilizada uma mistura de solventes, composta de éter de petróleo, didlorometano e acetonitrila nas proporções de [4% Acetonitrila/ PET:DCM (1:1)]. Porém, essa molécula mostrou-se extremamente instável perante aos testes de purificação, decompondo-se totalmente, e por esse motivo não foi isolada.

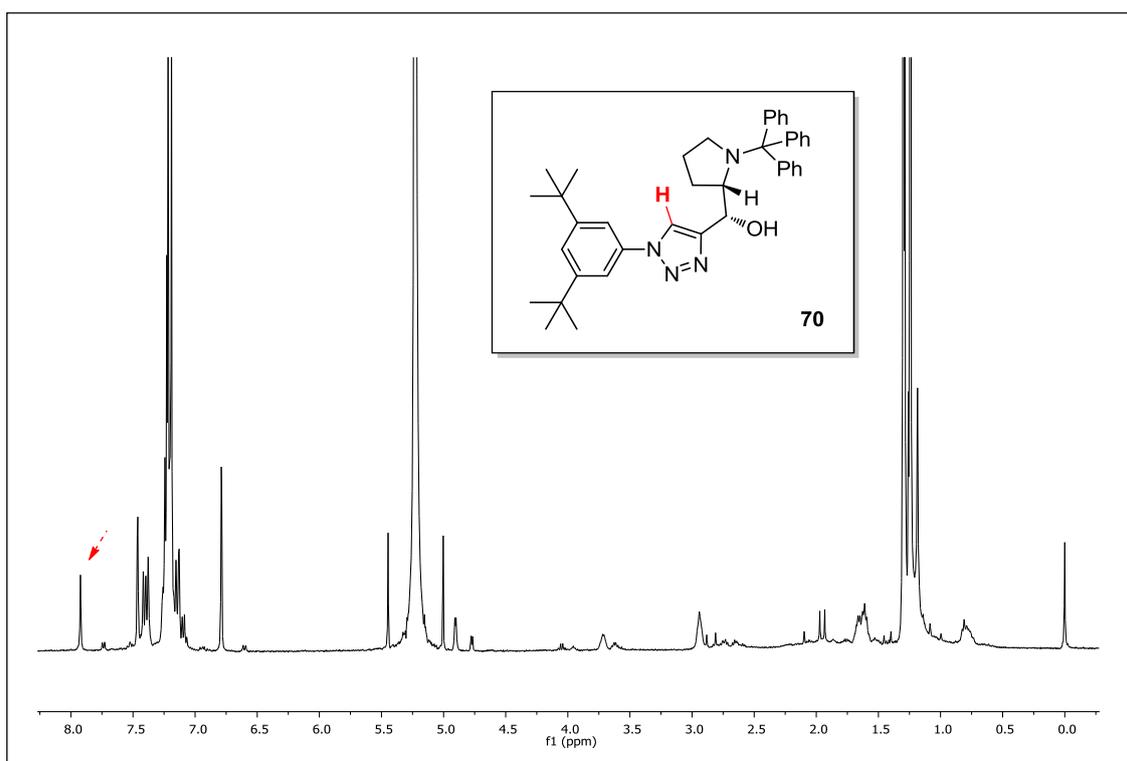
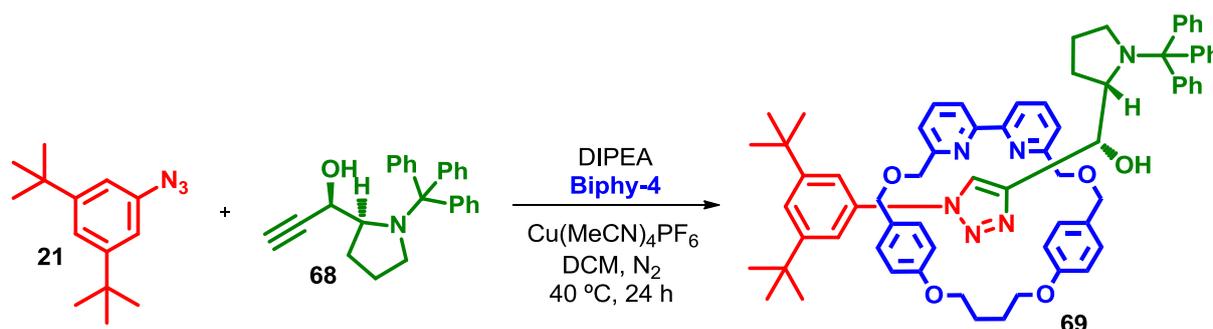


Figura 40. Espectro de RMN ¹H do composto **70** em CDCl₃, 400 MHz – bruto de reação.

Na sequência, foi realizado o teste de síntese da molécula de rotaxano **69** (Esquema **73**). Para isso, foram misturados 1 equiv. do macrociclo Biphy-4 **54a**, 1,5 equiv. do alcino terminal **68** e da azida aromática **21**, juntamente com 0,96 equiv. do catalisador de cobre Cu(MeCN)₄PF₆. Essa mistura foi submetida à agitação e aquecimento de 40 °C em DCM juntamente com DIPEA. O progresso da reação foi monitorado por RMN ¹H.



Esquema 73 .

Nestas condições de reação, após 24 h, foi observado o consumo dos materiais de partida e o aparecimento de sinais característicos da formação do produto **69** (Figura 41). Estes ficaram mais evidentes através de uma comparação de RMN's de ¹H do bruto de reação (A) com o macrociclo livre **54a** (B). Na região dos aromáticos, observa-se o desaparecimento dos dupletos referentes aos hidrogênios aromáticos do macrociclo livre (B), bem como o surgimento de quatro dupletos mais blindados em 6,60, 6,49, 6,40 e 6,28 ppm, com $J = 8,3$ Hz e integral de 2H cada. Essa diferença de deslocamento demonstra a provável proximidade e interação entre os hidrogênios aromáticos do macrociclo e os átomos que compõem a molécula linear, oriunda da ligação mecânica da estrutura de um rotaxano. Essa ligação também provoca o deslocamento do sinal referente ao hidrogênio do anel triazólico, que nesse caso, pode ser observado como um singlete em 9,72 ppm. Ele é mais desblindado que o sinal referente ao hidrogênio triazólico da molécula linear livre **70**, que como observado na Figura 39 da página anterior, aparece em aproximadamente 8,00 ppm.

Porém, a molécula de rotaxano **69** também apresentou sinais de decomposição durante os processos de purificação a que foi submetida. Foram testadas purificações através de coluna cromatográfica de sílica gel neutralizada com trietilamina, e coluna cromatográfica de alumina básica (especial para cromatografia). Como eluente, em ambos os casos, foi utilizada uma mistura de solventes composta de éter de petróleo, diclorometano e acetonitrila, nas proporções de [4% Acetonitrila/ PET:DCM (1:1)]. Apenas algumas poucas alíquotas foram retiradas parcialmente puras, e estas foram submetidas a alguns testes de estabilidade.

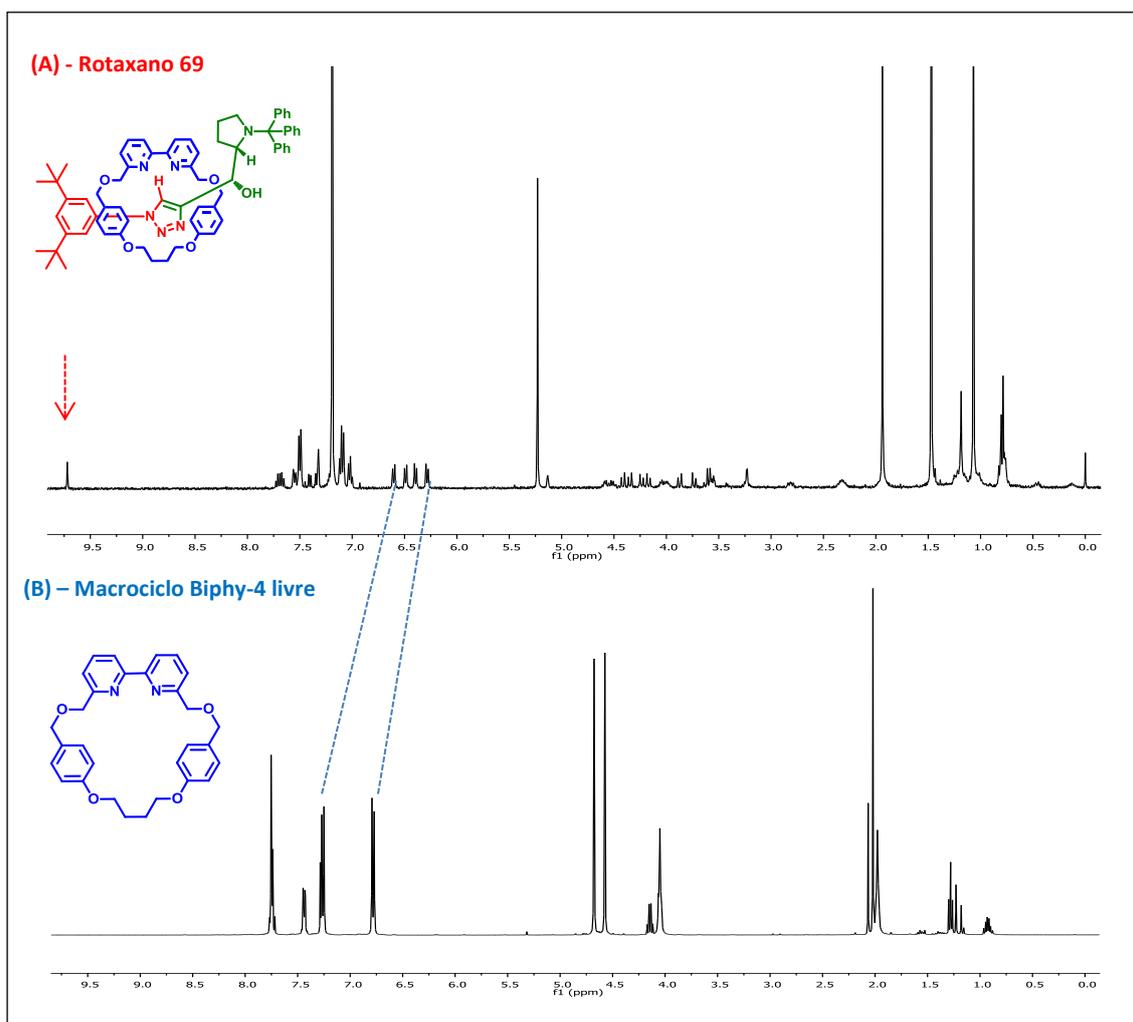


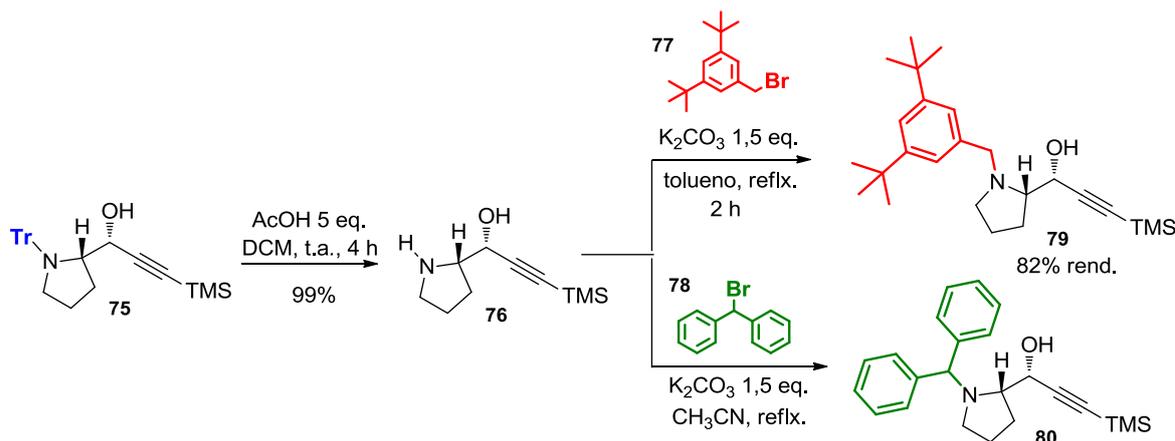
Figura 41. Comparação dos RMN's ^1H em CDCl_3 , 400 MHz: **(A)** bruto de reação – formação da molécula de rotaxano **69**; **(B)** macrociclo livre Biphy-4 **54a**.

Tanto o bruto de reação, como o rotaxano **69** sem a presença de solvente e armazenados em recipiente fechado à t.a., permaneceram estáveis sem sinais de decomposição por um período de até 4 dias. Quando foram submetidos a uma pequena filtração tanto em sílica neutralizada com trietilamina, quanto em alumina básica (especial para cromatografia), decompuseram instantaneamente. Além disso, quando em solução de [4% Acetonitrila/ PET:DCM (1:1)] ou clorofórmio, apresentaram decomposição de aproximadamente 50%, durante o mesmo período de 4 dias.

A partir destes resultados, pôde ser concluído que a molécula de rotaxano **69** tem uma estabilidade razoavelmente maior que a molécula linear

70, mostrando que a presença do macrociclo Biphy-4 **54a** presente na estrutura, deve conferir maior estabilidade à molécula. Porém, sabe-se que o grupamento tritil presente em ambas as estruturas é bastante sensível a meios ácidos, e provavelmente instável perante aos métodos de purificação a que foi submetido.

Para resolver esse problema, decidiu-se modificar a estrutura do alcino de partida **68** fazendo a substituição do grupo tritil por outro, que conferisse maior estabilidade à molécula de rotaxano (**Esquema 74**). Várias possibilidades foram avaliadas, com auxílio de modelos moleculares, e duas foram escolhidas levando-se em consideração a disponibilidade de reagentes e o volume necessário para que a molécula linear e o macrociclo se mantivessem entrelaçados. Partindo-se da molécula **75**, foi planejada a síntese das moléculas **79** e **80**, utilizando-se metodologias encontradas na literatura.^{132–134}



Esquema 74.

Inicialmente, o composto **75** foi submetido a uma reação de desproteção do grupo tritila, conduzida à t.a. na presença de ácido acético, levando ao composto **76** em 99% de rendimento. Apesar de não ser possível observar a formação da ligação N-H através de RMN ¹H, ele nos mostrou algumas alterações importantes a respeito da estrutura do composto **76**. O desdobramento dos sinais dos hidrogênios da molécula apareceram mais alargados devido a maior flexibilidade conformacional e com diferente deslocamento daqueles observados para seu material de partida **75**. Além disso, a remoção do grupo tritila conferiu aspecto diferente ao produto, seu

estado físico passou de um sólido amarelado cristalino para um óleo viscoso de cor alaranjada.

Na etapa seguinte, o composto **79** foi preparado a partir da reação de **76** com 1-bromometil-3,5-di-*tert*-butilbenzeno **77** em meio básico (**Esquema 74**). Após 2 h sob temperatura de refluxo, observou-se através do espectro de RMN ^1H o consumo total dos materiais de partida, e o produto desejado **79** foi obtido 82% de rendimento.

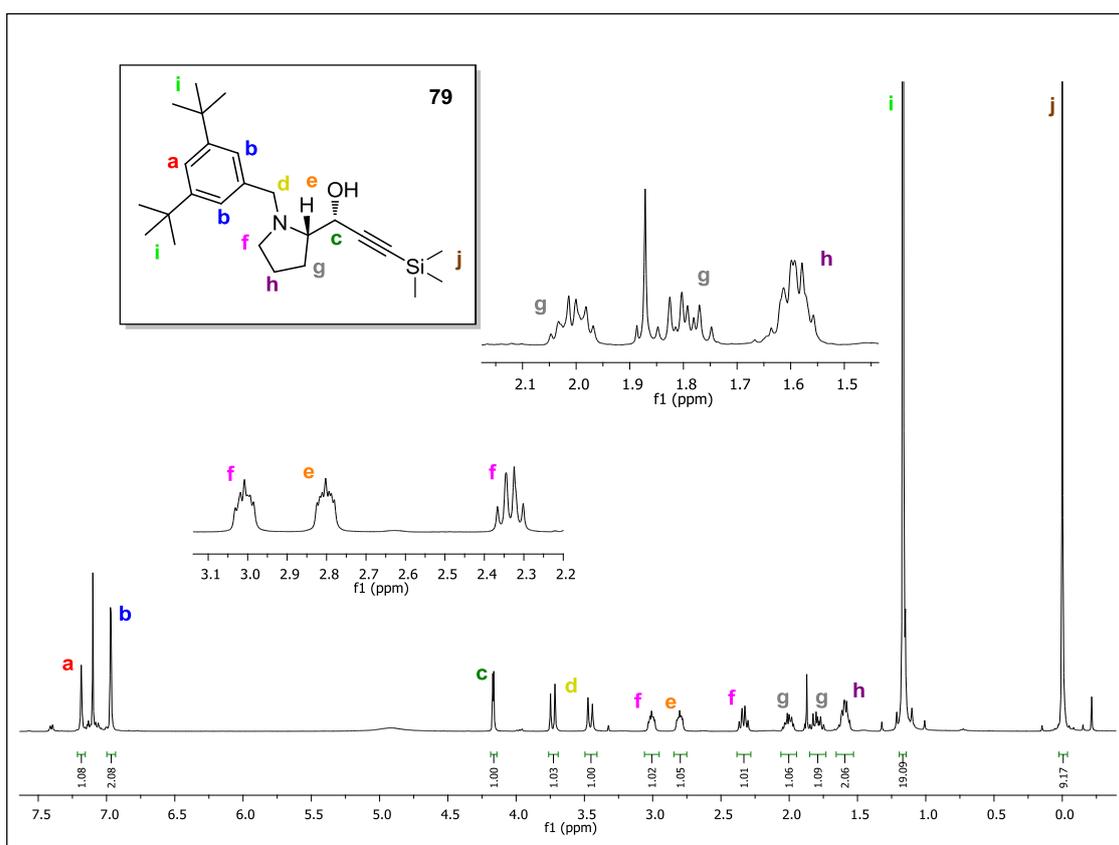


Figura 42. Espectro de RMN ^1H do composto **79** em CDCl_3 , 400 MHz.

No espectro de RMN ^1H da **Figura 42**, podemos observar na região dos aromáticos, dois singletos, um mais desblindado em 7,34 ppm referente ao hidrogênio representado pela letra **a**, e outro em 7,13 ppm referente aos dois hidrogênios representados pela letra **b**. Na região de 4,33 ppm, observa-se um dubleto com $J = 3.0$ Hz referente ao hidrogênio **c** ligado a um dos carbonos assimétricos da molécula. Os dois hidrogênios do carbono ligado ao átomo de

nitrogênio aparecem na forma de dois dubletos com $J = 13.0$ Hz em 3,89 e 3,62 ppm (**d**). Os outros hidrogênios do anel aparecem na sequência, na forma de dois multipletos em 3,17 e 2,96 ppm, representados pela letra **f** e **e**, respectivamente. Em 2,49 ppm aparece um duplo dubleto com $J = 17.0$ e 9.0 Hz, provavelmente referente ao outro hidrogênio representado pela letra **f**. Em 2,17 ppm, temos um duplo triplete com $J = 13.0$ e 5.0 Hz, e em 1,97 ppm um multipletto provavelmente referentes aos hidrogênios representados pela letra **g**. E finalmente em 1,76 ppm observamos um multipletto referente aos hidrogênios representados na figura pela letra **h**. Os dois singletos em 1,33 e 0,16 ppm representam os hidrogênios das metilas dos grupamentos *t*-butila (**i**) e àquelas ligadas ao átomo de silício (**j**), respectivamente.

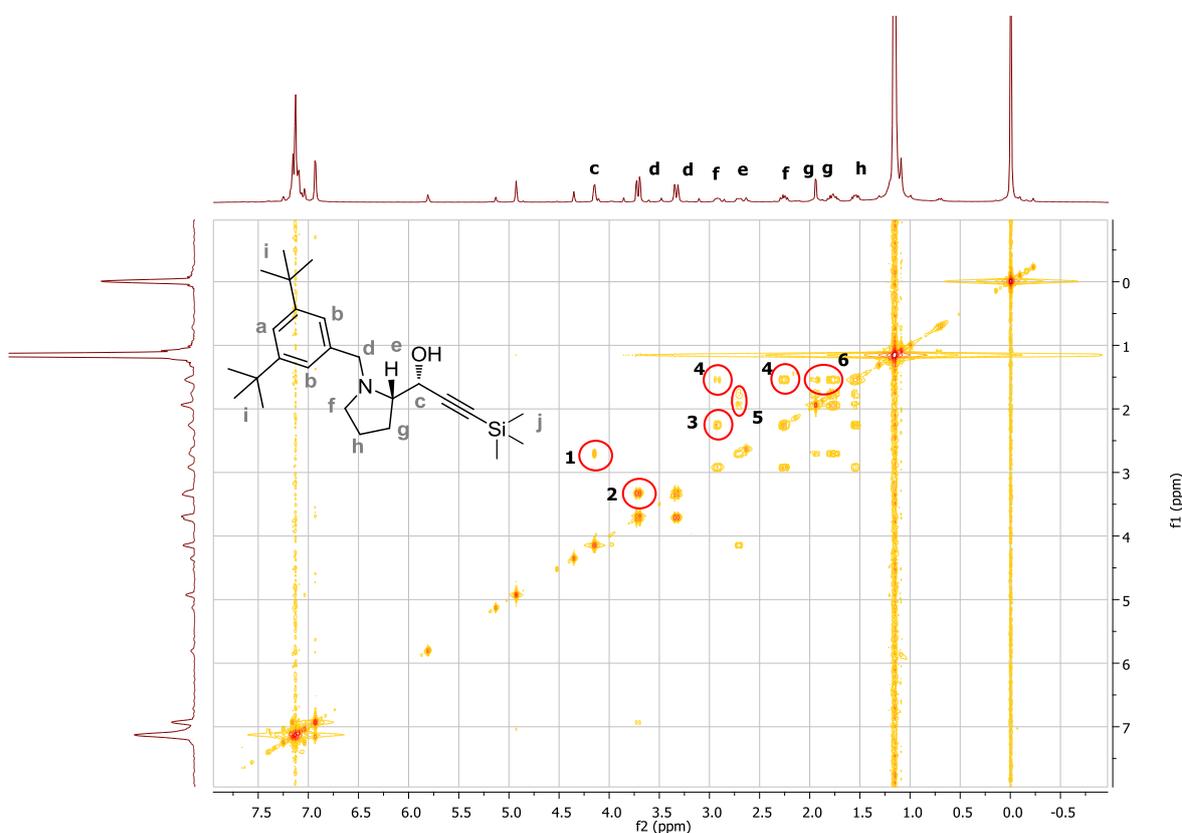


Figura 43. Espectro de Correlação Bidimensional COSY ^1H - ^1H do composto **79** em CDCl_3 , 400 MHz.

Algumas das atribuições de RMN ^1H feitas podem ser confirmadas através do espectro de correlação bidimensional COSY ^1H - ^1H . A **Figura 43** apresenta o espectro bidimensional COSY do composto **79**. Neste experimento

podemos observar a correlação entre os hidrogênios, os acoplamentos próton-próton dentro da molécula circuladas em vermelho. Na região circulada **1**, o sinal do espectro de RMN ^1H em 4,33 ppm, referente ao hidrogênio **c**, apresenta uma correlação com o multipeto na região de 2,96 ppm, referente ao hidrogênio **e**. Na região circulada **2**, os dubletos em 3,89 e 3,62 ppm, atribuídos aos hidrogênios **d**, estão correlacionados entre si. Em **3**, observamos a correlação entre os hidrogênios representados pela letra **f** em 3,17 e 2,49 ppm, e na região circulada **4**, as suas correlações com o multipeto em 1,76 ppm, referente aos hidrogênios **h**. Em 5, mais uma vez o hidrogênio **e**, em 2,96 ppm faz uma correlação com os dois multipetos em 2,17 e 1,97 ppm, referentes aos hidrogênios representados pela letra **g**. Finalmente, na região circulada **6**, estes mesmos sinais, apresentam correlação com os hidrogênios **h**, em 1,76 ppm.

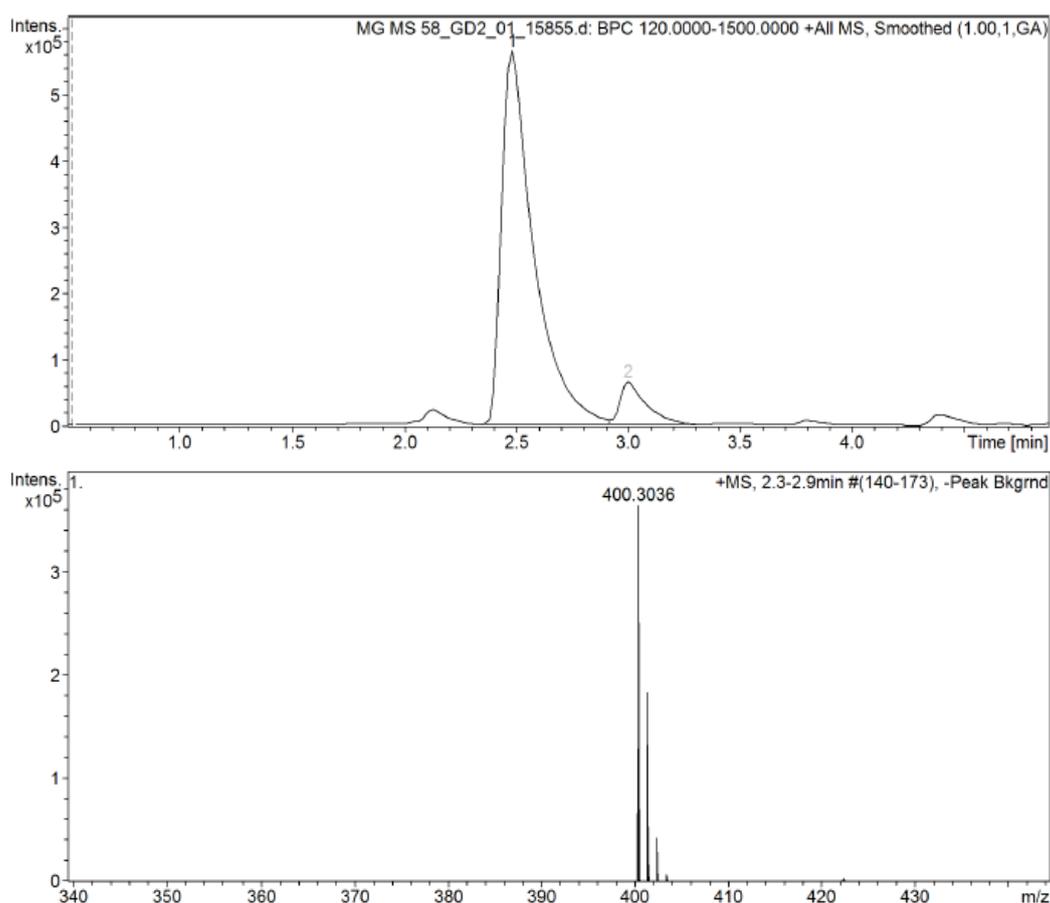
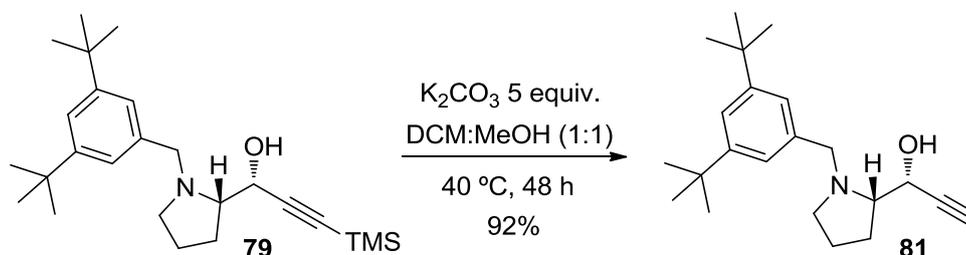


Figura 44. Espectro de CG-MS do composto **79**.

Adicionalmente, realizou-se uma análise de CGMS para a confirmação da massa final da molécula **79**. E como pode ser observado na **Figura 44**, o espectro de massas nos mostrou um fragmento principal o íon molecular M^+ de m/z 400, como esperado.



Esquema 75.

Uma vez confirmada a estrutura da molécula **79**, foi realizada a desproteção do grupo TMS para a obtenção do alcino terminal, sob as mesmas condições reacionais utilizadas anteriormente (**Esquema 75**). Para verificar a formação do produto desejado, a reação foi acompanhada por análise de RMN 1H , e após 48 h de reação, o alcino terminal **81** foi obtido com 92% de rendimento.

No RMN 1H (**Figura 45**), observa-se claramente o gradual desaparecimento do singleto em 0,16 ppm, característico dos hidrogênios das metilas ligadas ao átomo de silício. Além disso, também observamos o surgimento de um dubleto em 2,32 ppm com integral para 1 H, referente ao hidrogênio propargílico.

Adicionalmente, também realizou-se uma análise de CGMS para a confirmação da massa final da molécula **81**, e como pode ser observado na **Figura 46** abaixo, o espectro de massas nos mostrou um fragmento principal o íon molecular M^+ de m/z 328, como esperado para a molécula **81**.

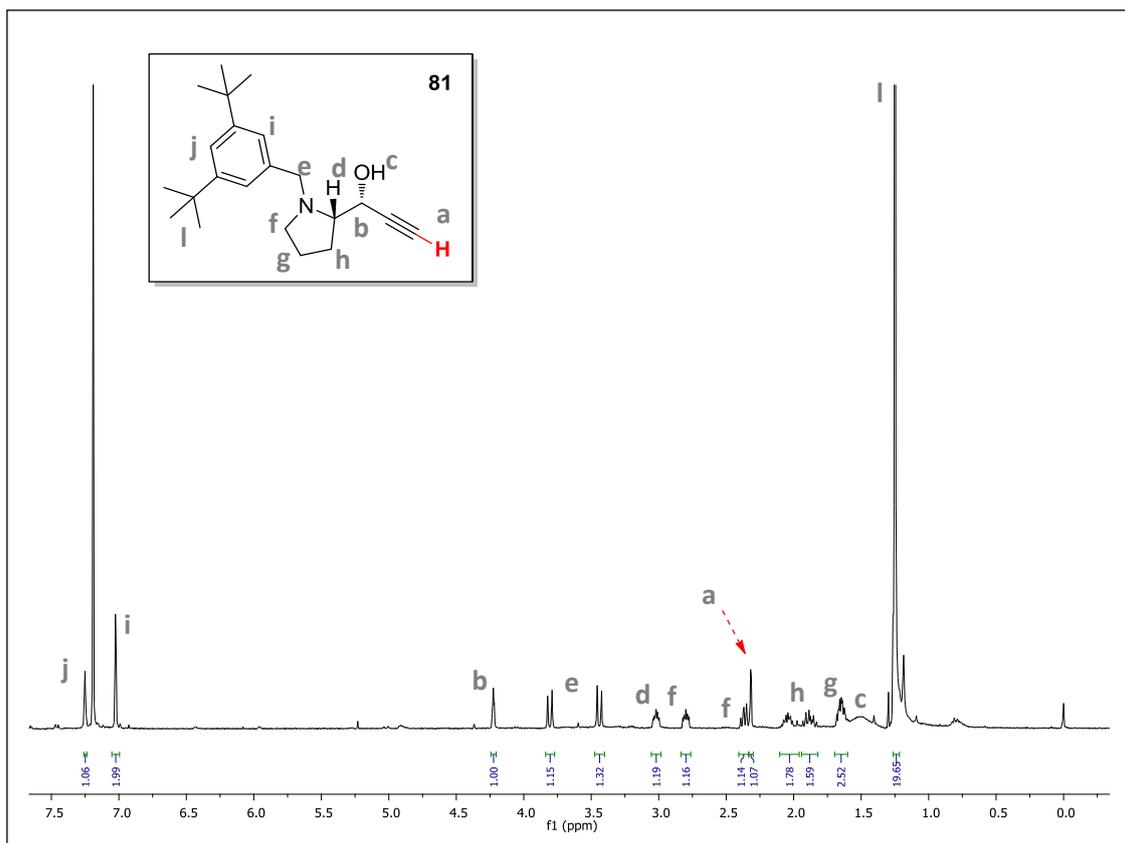


Figura 45. Espectro de RMN ^1H do composto **81** em CDCl_3 , 400 MHz.

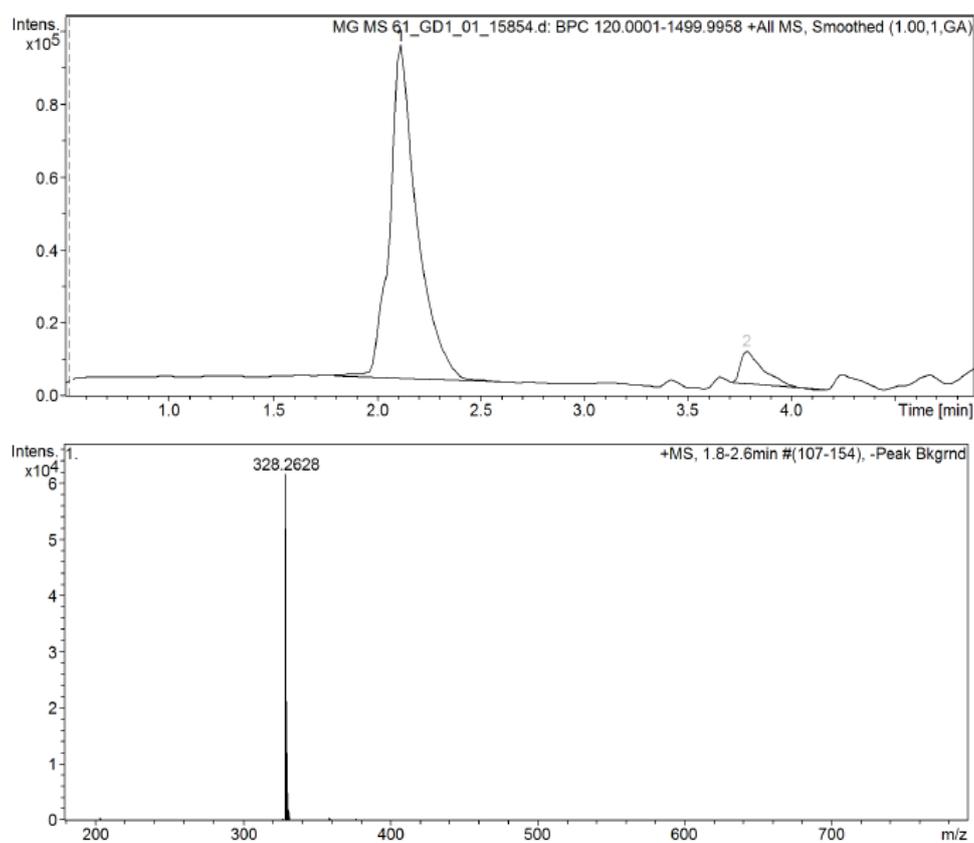
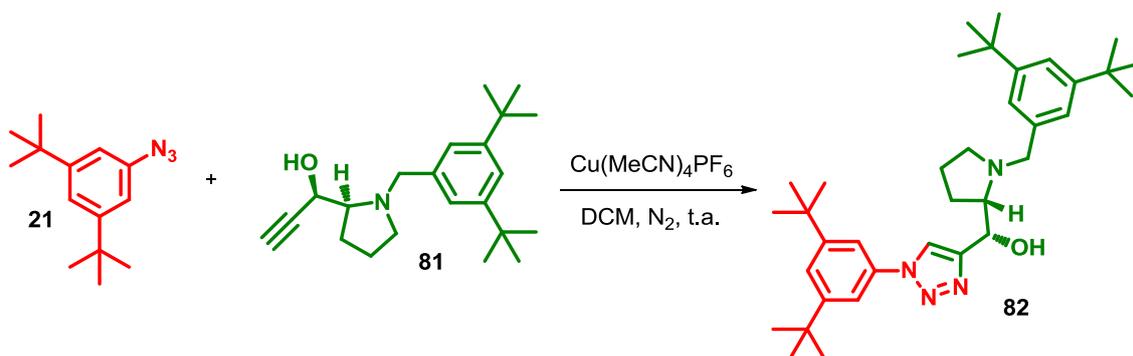


Figura 46. Cromatograma e Espectro de MS do composto **81**.

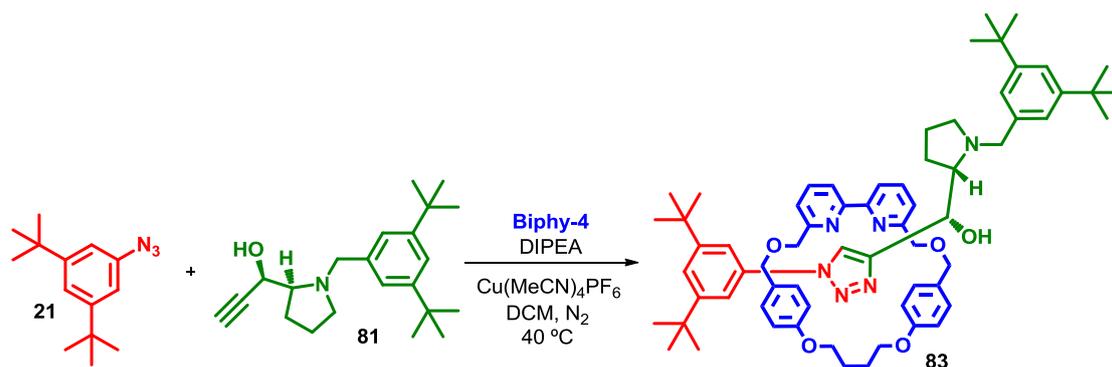
Dando continuidade ao estudo da formação de moléculas de rotaxano, o alcino **81** foi aplicado como substrato para a síntese da molécula linear **82** e do rotaxano **83**, como mostram os **Esquemas 76** e **77**. Primeiramente, solubilizou-se 1 equivalente da azida aromática **21**, do alcino terminal **81** e do catalisador de cobre em diclorometano, fazendo-se o acompanhamento da síntese da molécula de triazol **82** por RMN ^1H (**Esquema 76**).



Esquema 76.

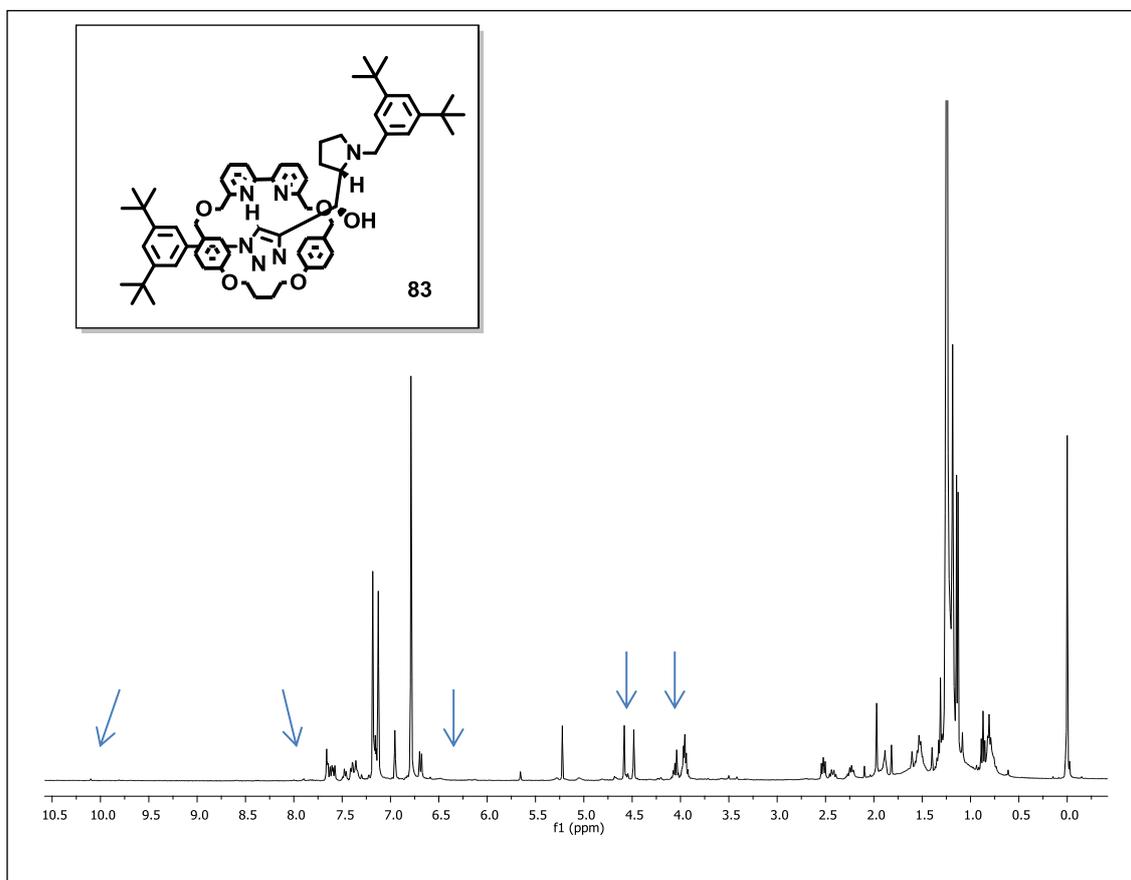
Após 24 h de reação à temperatura ambiente, observou-se apenas traços da formação do produto desejado. Posteriormente, aumentou-se progressivamente a quantidade dos substratos, o alcino e a azida (até 4 x), porém mesmo após 10 hs de reação, não foi obtido o produto desejado. Em outra tentativa, utilizou-se reagentes recentemente preparados, nas mesmas condições reacionais, porém novamente não houve a formação do triazol **82**.

Apesar dos resultados não se mostrarem satisfatórios, testou-se a possibilidade de síntese da molécula de rotaxano **83** (**Esquema 77**). Para isso, foram solubilizados 1 equivalente do macrociclo Biphy-4 **54a**, 1,5 equiv. do alcino terminal **81** e da azida **21**, juntamente com 0,96 equiv. do catalisador de cobre $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$. Essa mistura foi submetida à agitação e aquecimento de $40\text{ }^\circ\text{C}$ em DCM juntamente com DIPEA. O progresso da reação foi monitorado por RMN ^1H .



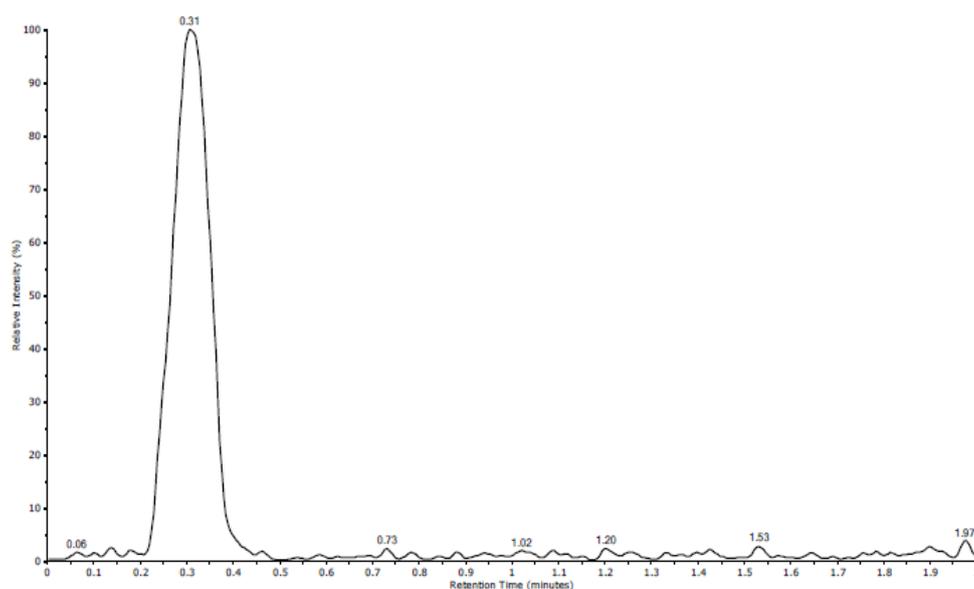
Esquema 77.

Entretanto, após 24 h de reação à temperatura de $40\text{ }^\circ\text{C}$, não foi observada a formação do produto. Também aumentou-se progressivamente as quantidades de equivalentes do alcino e azida de partida (em até 4 x), e foram observados apenas traços da molécula de rotaxano. Em outra tentativa foram utilizados novos materiais de partida e catalisador, porém novamente não foi observado a formação do produto.



No espectro de RMN ^1H do bruto de reação (**Figura 47**), embora a azida e o alcino estivessem em grande excesso em relação ao macrociclo **54a**, não observa-se nitidamente seus sinais quanto aos do macrociclo livre. Na região de 10 ppm ou 8 ppm, também não é observado o singlete característico do hidrogênio triazólico, nem para a molécula de rotaxano, nem para a molécula linear.

TIC, NL 1.022E06, MS2 (150:1500) ES+



Peak 1, RT 0.307, Scan 71, NL 9.550E04, MS2 (150:1500) ES+

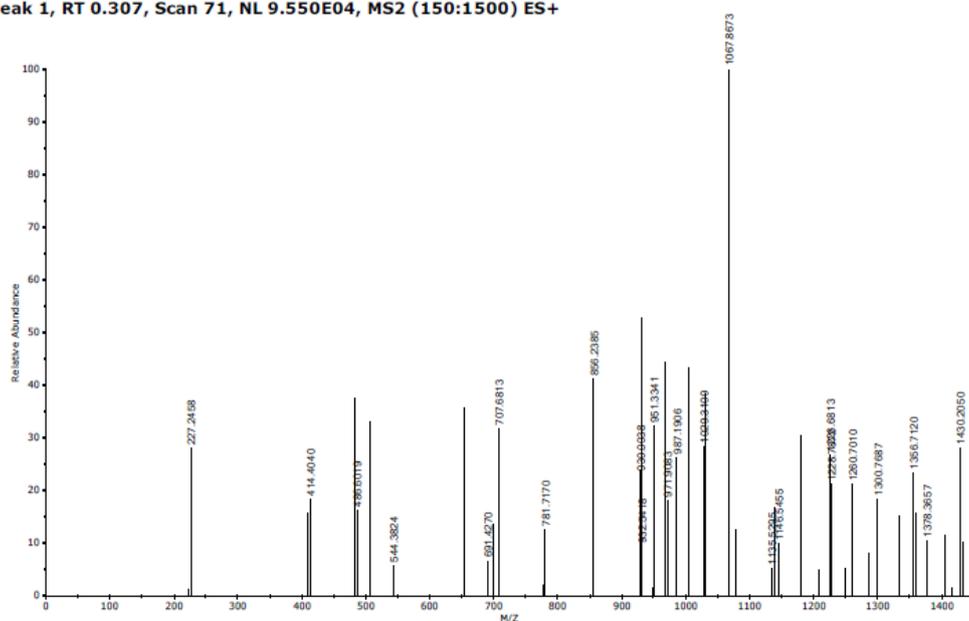


Figura 48. Cromatograma de CL e espectro de MS (ES+) do composto **83** – bruto de reação.

Adicionalmente, realizou-se uma análise de CL-MS (ES+) do bruto de reação a fim de confirmar a massa final da mistura, que porventura poderia estar se perdendo no processo de extração. E como pode ser observado na **Figura 48**, o espectro de massas nos mostrou o pico base da molécula de m/z 1.067,9, além de outros fragmentos com m/z superior a 1.041, confirmando a presença dos substratos na mistura.

Além disso, foi realizada uma lavagem do agente secante remanescente após a etapa de filtração, durante a extração da reação, com uma solução de $\text{Cl}_3\text{CH}/\text{IPA}$ na proporção de (3:1). Porém, o produto **83** não foi identificado nesta solução.

Por fim, uma maior investigação dos substratos dessa reação se faz necessária para que as observações sejam mais conclusivas. Infelizmente o tempo de estágio mostrou-se demasiadamente curto para dar continuidade a essas investigações e ao projeto em si, e mais análises ou exemplos desses experimentos não puderam ser realizados.

3.4.3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foi proposta uma nova metodologia para a síntese de moléculas de rotaxano, através de reações de adição diastereosseletiva de reagentes organozinco mistos a aldeídos aromáticos e derivados de carboidratos. A partir dos dados experimentais, pôde-se concluir que a reação de adição de grupamentos arila ou alquinila a aldeídos envolve mais de uma espécie de reagente organozinco, e na presença de um macrociclo, essa transferência não ocorre através do anel, embora tenham sido observadas evidências da complexação da espécie de zinco e o macrociclo. Reagentes organozinco apresentarem-se potencialmente como opções para a construção de novas ligações C-C, sob condições suaves e com alta tolerância a grupos funcionais, contudo, nesse estudo eles não se mostraram eficientes para a síntese de rotaxanos.

Hoje, ainda existem limitações no que se diz respeito a síntese dessas moléculas e portanto, trabalhos de investigação de novas metodologias são

essenciais para o avanço dessa área da pesquisa. Assim nosso estudo representa uma importante contribuição para a química de rotaxanos, embora os objetivos originais deste trabalho não tenham sido alcançados.

Frente a esses resultados, fez-se necessário a elaboração de uma segunda proposta de trabalho, envolvendo uma nova abordagem. Utilizamos uma metodologia já estabelecida na literatura para a síntese de rotaxanos, conhecida como *template* ativo, e reações do tipo *click* catalisadas por cobre entre uma azida e um alcino terminal (AT-CuAAC), para a síntese de uma molécula de rotaxano quiral, com possível aplicação em catálise assimétrica. Primeiramente foi utilizado como material de partida um alcino derivado do aminoácido L-prolina, que levou a formação do produto desejado. Apesar do sucesso obtido na síntese, o produto demonstrou-se instável perante aos métodos de purificação utilizados.

Com o objetivo de conferir maior estabilidade ao produto final, modificou-se a estrutura do alcino de partida, através da substituição do grupo tritil ligado ao nitrogênio, por outro de maior estabilidade, o 3,5-di-*tert*-butilbenzil. A reação *click* entre este novo alcino e uma azida aromática na presença de um macrociclo não ocorreu, e o mesmo resultado foi observado para a reação conduzida sem a presença do macrociclo. Mesmo aumentando a quantidade de equivalentes dos substratos azida e alcino em até 4 equivalentes, não foram observados traços na formação do produto desejado. Por fim, a síntese de diferentes estruturas de alcinos terminais derivados da L-prolina não pode ser realizada, bem como uma maior investigação a respeito dos parâmetros desta reação devido ao tempo de estágio no exterior, que apresentou-se demasiadamente curto frente aos desafios impostos por esse trabalho.

A síntese de moléculas mecanicamente interligadas, particularmente a de pequenos rotaxanos, é ainda pouco explorada e permanece um desafio para nós químicos. A cada dia surgem novas pesquisas que possibilitam a construção de novas estruturas com funcionalidades muito interessantes e por isso é que acredito na importância desse estudo e na continuidade desse trabalho. Através de uma investigação mais detalhada a respeito da estabilidade da nova molécula de rotaxano formada, bem como nas modificações estruturais almejadas para conferir mais estabilidade, podem-se chegar a resultados bastante interessantes, visto que muitas dessas moléculas

sintetizados ao longo do trabalho, incluindo alguns substratos quirais, tratam-se de estruturas inéditas com características estruturais interessantes, promissoras quanto a sua aplicabilidade em catálise e reações assimétricas.

CAPÍTULO 4

Conclusão

4. CONCLUSÃO

Neste trabalho, procurou-se desenvolver metodologias seletivas para a síntese de moléculas quirais, mais especificamente álcoois secundários quirais e rotaxanos, utilizando reagentes organozinco mistos em reações de adição diastereosseletiva a aldeídos aromáticos e derivados de carboidratos.

Sem dúvida o uso de carboidratos como material de partida em síntese orgânica mostrou-se um desafio interessante. Apesar da instabilidade de algumas estruturas perante as condições reacionais trabalhadas, são matérias primas naturalmente abundantes, baratas, de estrutura rica, altamente funcionalizada e muitas vezes capaz de conferir seletividade durante a construção de novas ligações C-C, além de contemplarem um dos princípios da Química Verde, no que se diz respeito a utilização de matérias primas renováveis.

Algumas tentativas na síntese dos compostos almejados foram frustradas e outras não muito promissoras se levarmos em consideração apenas a seletividade dos processos. Porém a investigação de reações de adição de reagentes arilzinco e alquilzinco a substratos quirais, nos proporcionou a exploração de uma variedade de estruturas, algumas delas nunca antes preparadas. Desde diarilmetanóis e álcoois propargílicos secundários, ferramentas importantes para a construção de moléculas orgânicas de estruturas mais complexas, até moléculas de rotaxanos, complexas e de potencial ainda pouco conhecido pela comunidade científica. Além de todo conhecimento científico envolvido em cada uma das etapas e na busca para a solução dos problemas que surgiram ao longo do processo.

Uma parte desses estudos gerou a publicação de um trabalho no *Synthesis*, **2013**, 2222-2233. E os demais resultados abrem caminho para estudos posteriores na investigação de novos processos seletivos para a construção de estruturas químicas inéditas e bastante interessantes.

CAPÍTULO 5

Parte Experimental

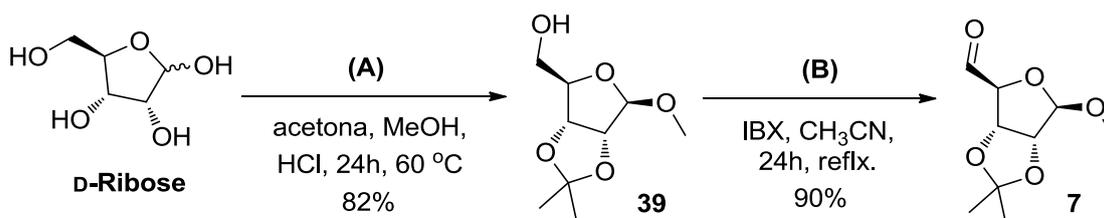
5. PARTE EXPERIMENTAL

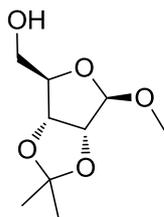
5.1. INFORMAÇÕES GERAIS

Os reagentes foram adquiridos comercialmente, sendo que os solventes foram secos através de métodos clássicos¹³⁵ e os reagentes convenientemente purificados quando se fez necessário. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) de sílica gel ou alumina neutra, e RMN de ¹H. Como métodos de revelação foram utilizados cuba de iodo, luz ultravioleta, solução alcoólica ácida de vanilina e ácido fosfomolibdico 7%. A cromatografia em coluna foi realizada utilizando sílica gel (60-100 e 400-600 mesh), ou alumina básica para cromatografia. Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos de espectrômetros INOVA 300, Bruker 400 MHz, Bruker AVII400 e AVIIIHD400 MHz. Os deslocamentos químicos são dados em partes por milhão (ppm) e são referenciados a partir de tetrametilsilano (TMS) e CDCl₃. Os espectros de massas foram obtidos em um CG/MS Shimadzu QP5050 equipado com coluna capilar quiral β-DEX120, e CG/MS Green apolar (B27:1011) equipado com uma coluna capilar RTX5 (Southampton-UK).

5.2. PROCEDIMENTOS GERAIS PARA A SÍNTESE DOS ALDEÍDOS DERIVADOS DE CARBOIDRATOS

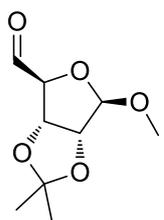
5.2.1. Aldeído 7 Derivado da D-Ribose⁹⁹⁻¹⁰²





(A): Em um balão de 200 mL acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se HCl (0,30 mL) à uma solução do açúcar D-ribose (20 mmol, 3 g, 1 equiv.) em MeOH (10 mL) e acetona (10 mL). A reação foi aquecida à temperatura de refluxo e agitada por 1 h, ou até que a solução ficasse homogênea. Após este período, resfriou-se o sistema e neutralizou-se a reação com NaHCO₃ anidro. Concentrou-se a mistura no rota-evaporador até ficar com aproximadamente 1/3 da quantidade de solvente, e em seguida, extraiu-se com AcOEt (3 x 100 mL), lavou-se com solução saturada de NaCl (1 x 100 mL) e por último com H₂O destilada (1 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, depois foi filtrada, evaporada em rota-evaporador e concentrada em bomba de alto-vácuo. O produto **39** foi obtido como um óleo amarelo em 82% de rendimento, sem necessidade de purificação para uso posterior.

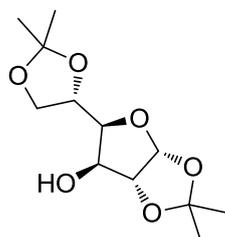
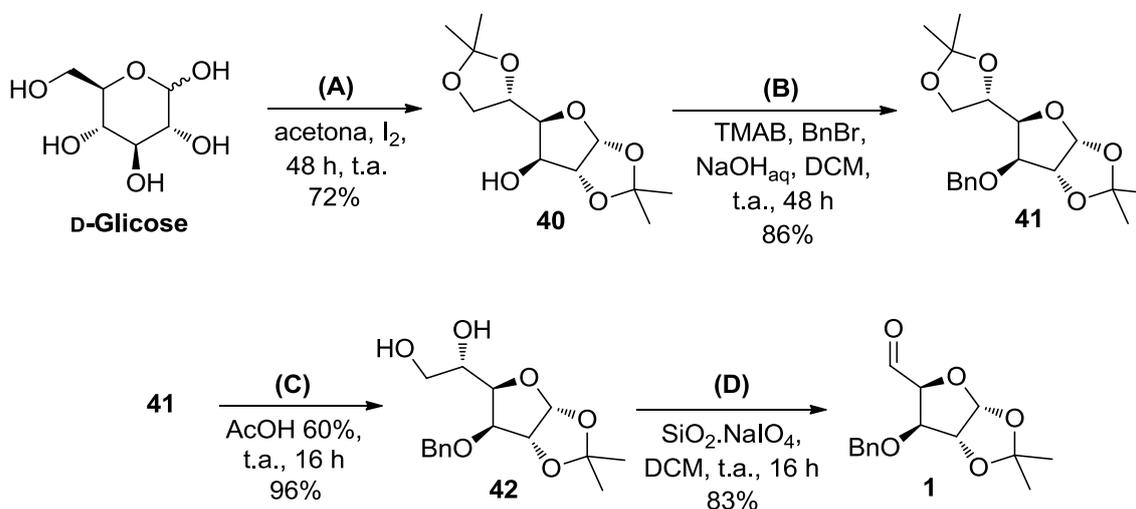
DADOS EXPERIMENTAIS: (2R, 3R, 4R, 5R) - (3,4 - isopropilidenedioxi-5-metoxi-2-tetraidrofuranil) metano 39 – Obtido como um óleo amarelado. Rend. 3,34 g (82%). Número de Registro CAS: 4099-85-8. $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) $\delta = 1,33$ (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 3,33 (sl, 1H); 3,44 (s, 3H), 3,65 - 3,73 (dt, $J = 10,3$ e $5,1$ Hz, 2H); 4,44 (s, 1H); 4,60 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,84 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,98 (s, 1H).



(B): Em um balão de 100 mL acoplado a um condensador de refluxo, o acetonídeo **39** (6 mmol, 1,20 g, 1 equiv.) foi solubilizado em CH₃CN (25 mL). A essa mistura foi adicionado o oxidante IBX (ácido iodoxibenzóico - 21 mmol, 5,9 g, 3,5 equiv.) e a reação foi agitada vigorosamente a 80 °C durante 24 horas, ou até que todo o material de partida fosse consumido. Após este período, o sistema reacional foi resfriado à t.a. e filtrado sob funil sinterizado contendo 3 cm de sílica gel. O filtrado foi seco com MgSO₄, novamente filtrado e então evaporado em rota-evaporador e concentrado sob pressão reduzida. O produto **7** foi recristalizado e armazenado em tolueno seco no freezer, e obtido como um óleo amarelo muito viscoso e instável em 90% de rendimento.

DADOS EXPERIMENTAIS: (2S, 3R, 4R, 5R) - (3,4 - isopropilidenodioxi - 5 - metoxi - 2 - tetraidrofuranil) carbaldeído 7 – Obtido como um sólido amarelado. Rend. 1,09 g (90%). Número de Registro CAS: 33985-40-9. $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (7:3)]. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 1,30$ (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 3,40 (s, 3H), 4,40 (m, 2H); 5,00 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 5,07 (s, 1H); 9,50 (s, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 24,7$; 26,0; 55,6; 80,6; 83,8; 89,3; 108,9; 112,5; 200,6.

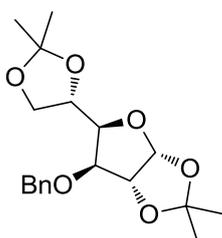
5.2.2. Aldeído 1 Derivado da D-Glicose^{103–106}



(A): Em um balão de 200 mL foram adicionados acetona (100 mL), iodo (0,2 mmol, 0,05 g, 0,01 eq.) e por último o açúcar D-glicose (20 mmol, 3,6 g, 1 equiv.). A mistura foi agitada a t.a. pelo período de 48 horas. Após, concentrou-se a mistura em rota-evaporador (até aproximadamente 1/3 do volume inicial), e adicionou-se uma solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ até que a mistura ficasse incolor (remoção do iodo remanescente na reação). A mistura foi então extraída com DCM (4 x 100 mL), e a fase orgânica seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada em rota-evaporador. O produto **40**, depois de concentrado em bomba de alto-vácuo, foi obtido como um sólido branco em 72% de rendimento.

DADOS EXPERIMENTAIS: (2S, 3S, 4S, 5R, 6R) Diacetona D-glicose 40 –

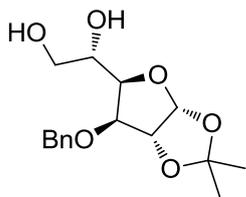
Obtido como um sólido amarelado. Rend. 3,74 g (72%). Número de Registro CAS: 582-52-5. $R_f = 0,6$ {[hexano/AcOEt (1:1)] / MeOH (99:1)}. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 1,32$ (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 2,56 (d, $J = 3,72$ Hz, OH); 3,97 (dd, $J = 9,0$ Hz; $J = 1,2$ Hz, 1H); 3,99 (dd, $J = 8,4$ e 1,2 Hz, 1H); 4,06 (dd, $J = 7,8$ e 2,7 Hz, 1H); 4,16 (dd, $J = 8,5$ e 6,3 Hz, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,53 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 5,93 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 26,1$; 26,1; 26,7; 26,8; 67,6; 73,3; 75,0; 81,1; 85,0; 105,2; 109,5; 111,7.



(B): Em balão de 100 mL, o *bis*-acetoneídeo **40** (15 mmol, 3,90 g, 1 equiv.) foi solubilizado em DCM (30 mL), e adicionados a essa mistura, uma solução de NaOH (16 mL, 50% m/v), brometo de tetrametilamônio (1,5 mmol, 0,23 g, 0,1 equiv.) e brometo de benzila (22,5 mmol, 2,67 mL, 1,5 eq.). O sistema foi mantido sob agitação vigorosa durante 48 horas. A extração foi conduzida com DCM (200 mL), e a fase orgânica lavada com H_2O (3 x 100 mL). Esta foi seca com MgSO_4 , filtrada, evaporada em rota-evaporador e concentrada sob vácuo. O produto **41** foi purificado por cromatografia *flash* utilizando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt na razão de 8:2, e obtido como óleo amarelo em 86% de rendimento.

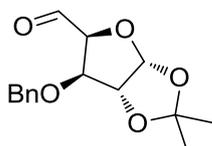
DADOS EXPERIMENTAIS: (2S, 3R, 4S, 5R, 6R) 4-O-benzil-1,2:5,6-di-O-isopropilideno-α-D-glicofuranose 41 –

Obtido como um óleo amarelo viscoso. Rend. 4,51 g (86%). Número de Registro CAS: 101475-83-6. $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (85:15)]. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 1,31$ (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 3,90 (m, 2H); 4,10 (m, 2H); 4,30 (dd, $J = 6$ e 1,8 Hz, 1H); 4,50 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H); 4,60 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H); 5,80 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H); 7,30 (m, 5H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 25,0$; 26,2; 26,7; 26,8; 67,0; 72,3; 72,5; 81,3; 81,7; 82,6; 105,2; 108,0; 111,0; 127,5; 127,7; 128,0; 137,0.



(C): Em balão de 100 mL, o composto **41** (5 mmol, 1,75 g, 1 equiv.) foi solubilizado em uma solução de AcOH (40 mL, 60% v/v). Agitou-se a solução vigorosamente pelo período de 16 horas. O solvente foi então evaporado e co-evaporado com H₂O (2 x de 25 mL) e tolueno (2 x de 20 mL) em rota-evaporador. O produto **42**, depois de concentrado em bomba de alto-vácuo, foi obtido como um óleo amarelo em 96% de rendimento.

DADOS EXPERIMENTAIS: (2S, 3R, 4S, 5R, 6R) 5,6-O-isopropilideno-4-O-benzil- α -D-glicofuranose 42 – Obtido como um óleo amarelo viscoso. Rend. 1,49 g (96%). Número de Registro CAS: 42926-89-6. $R_f = 0,4$ [AcOEt/MeOH (98:2)]. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) $\delta = 1,32$ (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 3,60 – 3,45 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,10 (m, 2H); 4,50 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H); 4,70 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H); 4,60 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 5,90 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 7,30 – 7,34 (m, 5H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 26,1$; 26,6; 64,0; 69,0; 72,3; 79,0; 81,3; 82,0; 105,2; 111,0; 127,0; 128,5; 128,9; 137,2.

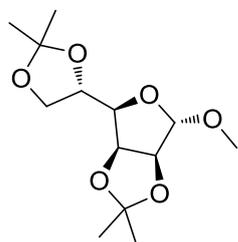
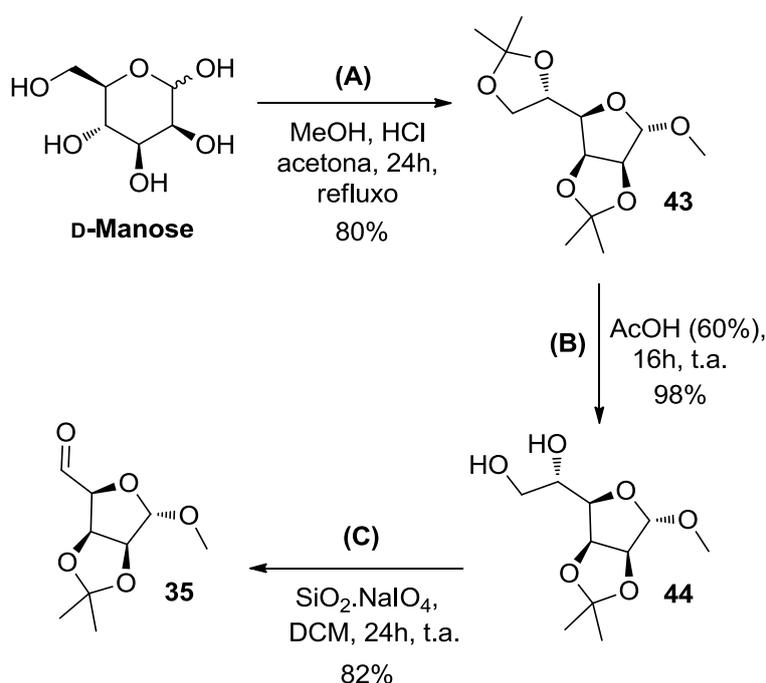


(D): Em um balão de 100 mL, solubilizou-se o diol **42** (5 mmol, 1,55 g, 1 equiv.) em DCM (15 mL) e foi adicionado à essa mistura, lentamente e em pequenas porções, o periodato de sódio suportado em sílica (10 mmol, 9 g, 2 equiv. - NaIO₄.SiO₂ 21% m/m). A reação foi monitorada por CCD e agitada vigorosamente à t.a, durante 16 h. A mistura foi então filtrada em funil sinterizado, e posteriormente evaporada em rota-evaporador e concentrada em bomba de alto-vácuo. O produto **1** foi obtido como um óleo amarelo viscoso em 83% de rendimento e com alto grau de pureza, quando necessário, realizou-se uma purificação por cromatografia *flash* empregando como eluentes hexano/AcOEt na proporção de 7:3.

DADOS EXPERIMENTAIS: (2S, 3S, 4R, 5R) 3-O-benzil-4,5-O-isopropilideno-1,5-D-xilo-dialdofuranose 1 – Obtido como um óleo amarelo

viscoso. Rend. 1,15 g (83%). Número de Registro CAS: 23558-05-6. $R_f = 0,5$ [hexano / EtOAc (7:3)]. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 1,30$ (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 4,30 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,50 (m, 4H); 6,10 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 7,30 (m, 5H); 9,60 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 26,3$; 26,9; 72,4; 82,2; 83,7; 84,6; 106,2; 112,5; 127,7; 128,1; 128,5; 136,6; 199,8.

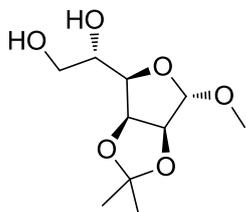
5.2.3. Aldeído 35 Derivado da D-Manose^{106,107}



(A): Em um balão de 200mL, adicionou-se ácido clorídrico (0,3 mL) a uma solução do carboidrato D-manose (20 mmol, 3,6 g, 1 equiv.) em MeOH (60 mL) e acetona (60 mL). O sistema foi aquecido à temperatura de refluxo e deixado sob agitação por 24 h. Após este período, a reação foi resfriada à t.a. e neutralizada com NaHCO_3 anidro. Em seguida concentrou-se a mistura no rota-evaporador (até aproximadamente 1/3 do volume inicial), para posterior extração da fase orgânica com AcOEt (4 x 100 mL) e lavagem com solução saturada de NaCl (1 x 100 mL) e H_2O (1 x 100 mL). Após, adicionou-se à fase orgânica MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se em rota-evaporador. Depois

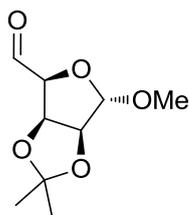
de concentrado em bomba de alto-vácuo, o produto **43** foi obtido como um óleo amarelado claro em 80% de rendimento, e utilizado nas etapas seguintes sem a necessidade de purificação.

DADOS EXPERIMENTAIS: (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) Metil 1,2:4,5-di-O-isopropilideno-β-L-glucofuranosídeo 43 – Obtido como um óleo amarelado. Rend. 4,38 g (80%). Número de Registro CAS: 50692-29-0. $R_f = 0,6$ [hexano/EtOAc (7:3)]. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 4,87$ (s, 1H); 4,76 (dd, $J = 5,9$ e 3,6, 1H); 4,56 (d, $J = 5,9$, 1H); 4,40 (ddd, $J = 7,7$, 6,3 e 4,4, 1H); 4,11 (dd, $J = 8,7$ e 6,3, 1H); 4,04 (dd, $J = 8,7$ e 4,4, 1H); 3,90 (dd, $J = 7,7$ e 3,6, 1H); 3,31 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,32 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 112,6$; 107,1; 84,7; 80,0; 79,1; 70,2; 64,4; 54,5; 25,9; 24,7.



(B): Em um balão de 100 mL, o *bis*-acetonídeo **43** (10 mmol, 2,74 g, 1 equiv.) foi solubilizado em solução aquosa de AcOH (50 mL, 60% v/v). A solução resultante foi agitada vigorosamente pelo período de 16 horas. Após, o solvente foi evaporado e co-evaporado com H_2O (3 x de 50 mL) e tolueno (3 x de 25 mL) em rota-evaporador. O produto **44** foi concentrado em bomba de alto-vácuo e obtido como um óleo incolor com 98% de rendimento, e utilizado nas etapas posteriores sem a necessidade de purificação.

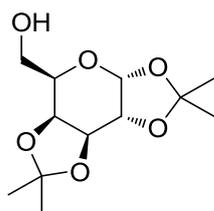
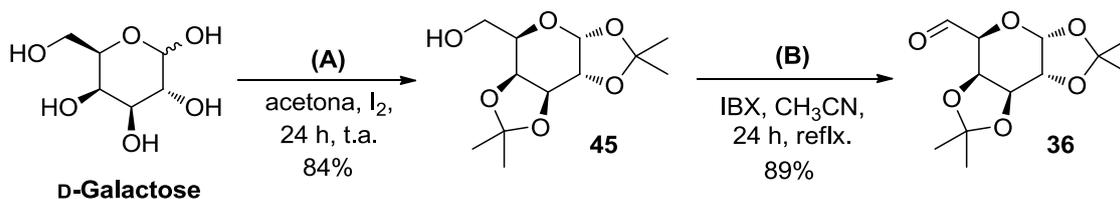
DADOS EXPERIMENTAIS: (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) Metil 4,5-O-isopropilideno-β-L-manofuranosídeo 44 – Obtido como um óleo incolor. Rend. 2,29 g (98%). Número de Registro CAS: 50692-26-7. $R_f = 0,3$ [DCM/EtOAc (1:1)]. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 5,77$ (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,74 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); 4,70 – 4,65 (m, 2H); 4,24 – 4,13 (m, 3H); 4,06 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 3,43 (s, 3H); 1,58 (s, 3H); 1,36 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 112,7$; 107,1; 84,7; 80,0; 79,1; 70,3; 64,5; 54,6; 25,9; 24,7.



(C): Em balão de 100 mL, solubilizou-se o composto **44** (10 mmol, 2,34 g, 1 equiv.) em DCM e adicionou-se aos poucos periodato de sódio suportado em sílica (20 mmol, 18 g, 2 equiv. - NaIO₄.SiO₂ 21% m/m). O sistema permaneceu sob agitação vigorosa durante 24 horas à t.a. e foi monitorado por CCD. Depois de consumido o material de partida, a solução foi filtrada em funil de vidro sinterizado e o solvente evaporado em rota-evaporador. O produto **35** foi concentrado em bomba de alto-vácuo e obtido como um óleo incolor com 82% de rendimento, sem a necessidade de purificação.

DADOS EXPERIMENTAIS: (2S,3S,4S,5S)-5-metoxi-3,4-O-isopropilideno-2-tetraidrofuranil carbaldeído 35 – Obtido como um óleo incolor. Rend. 1,66 g (82%). Número de Registro CAS: 63029-10-7. $R_f = 0,5$ [hexano/EtOAc (7:3)]. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) $\delta = 1,20$ (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 3,30 (s, 3H), 4,30 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H); 4,60 (d, $J = 5,8$; 1H); 5,00 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H); 5,08 (s, 1H); 9,60 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 24,5$; 25,8; 54,9; 80,8; 83,8; 84,5; 107,8 113,4; 197,0.

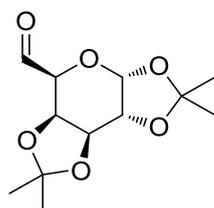
5.2.4. Aldeído 36 Derivado da D-Galactose^{100,101,103}



(A): Em balão de 200 mL acoplado a um condensador de refluxo, solubilizou-se I₂ (0,2 mmol, 0,05 g, 0,01 eq.) em acetona (120 mL) e em seguida adicionou-se a D-galactose (20 mmol, 3,6 g, 1 equiv.). Aquecido à temperatura de refluxo, esse sistema foi deixado sob agitação por 24 h. Após este período, concentrou-se a mistura em rota-evaporador (até aproximadamente 1/3 do

volume inicial) e em seguida adicionou-se uma solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ até que a solução resultante ficasse incolor (para que o iodo remanescente fosse consumido). A mistura foi então extraída com DCM (3 x 100 mL) e a fase orgânica lavada com H_2O (100 mL), seca com MgSO_4 , filtrada, evaporada em rota-evaporador e concentrada em bomba de alto-vácuo. O produto **45** foi obtido como um óleo amarelo em 84% de rendimento e foi utilizado na próxima etapa sem a necessidade de purificação.

DADOS EXPERIMENTAIS: (2R, 3S, 4S, 5R, 6R) 3,4:5,4-di-isopropilideno-d6- α -D-galactopiranosose 45 – Obtido como um óleo amarelo viscoso. Rend. 4,37 g (84%). Número de Registro CAS: 4064-06-6. $R_f = 0,5$ [hexano/EtOAc (7:3)]. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 1,26$ (d, $J = 13,8$; 6H); 1,46 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 3,74 (m, 1H); 3,77 – 3,88 (m, 2H); 4,27 (d, $J = 7,8$; 1H); 4,33 – 4,35 (m, 1H); 4,06 – 4,63 (m, 1H); 5,57 (d, $J = 5,0$; 1H).

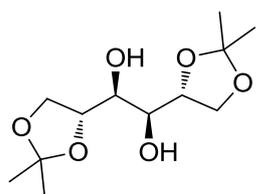
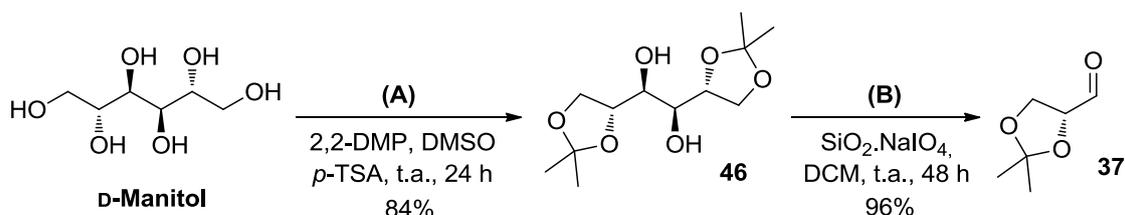


(B): Em um balão de 100 mL acoplado a um condensador de refluxo, o *bis*-acetonídeo **45** (6 mmol, 1,56 g, 1 equiv.) foi solubilizado em CH_3CN (25 mL). Adicionou-se à essa mistura o IBX (ácido iodoxibenzóico - 21 mmol, 5,9 g, 3,5 eq.) e a reação foi agitada vigorosamente a 80 °C. O consumo do material de partida foi monitorado por CCD. Depois de 24 h, o sistema reacional foi resfriado à t.a. e filtrado sob funil sinterizado contendo 3 cm de sílica gel. O filtrado foi seco com MgSO_4 , filtrado, evaporado sob rota-evaporador e concentrado sob pressão reduzida. O produto **36** foi obtido como um óleo amarelado muito viscoso, em 89% de rendimento.

DADOS EXPERIMENTAIS: (2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,4:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-galacto-hexadialdo-2,3-piranosose 36 – Obtido como um óleo amarelado viscoso. Rend. 1,38 g (89%). Número de Registro CAS: 4933-77-1. $R_f = 0,5$ [hexano/EtOAc (7:3)]. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 1,30$ (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 4,10 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 4,30 (dd, $J = 4,7$ e 2,1

Hz, 1H); 4,60 (m, 2H); 5,6 (d, $J = 4,80$ Hz, 1H); 9,60 (s, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 24,1; 24,7; 25,7; 25,9; 70,3; 70,4; 71,6; 73,1; 96,1; 108,9; 109,9; 200,0$.

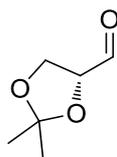
5.2.5. Aldeído 37 Derivado do D-Manitol^{108–111}



(A): Num balão de 50 mL, munido de agitação magnética e sob atmosfera inerte de Ar, uma mistura do açúcar D-manitol (20 mmol, 3,64 g, 1 equiv.), do *p*-TSA (0,09 mmol, 0,0156 g, 0,004 equiv.) e do 2,2-dimetoxipropano (41,46

mmol, 5,14 mL, 2,07 equiv.) foi dissolvida em DMSO seco (5 mL). Essa solução foi agitada à t.a, durante o período de 24 h. Em seguida, a mistura foi neutralizada com uma solução aquosa de NaHCO_3 (3%), extraída com AcOEt (4 x 50mL) e lavada com H_2O (1 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, evaporada no rota-evaporador e concentrada sob vácuo. O sólido obtido foi purificado por recristalização em uma solução de hexano/AcOEt na proporção de 8:2, e posteriormente agitado com hexano por aproximadamente 30 min. (para remoção do sub-produto *tri*-acetil). O sólido resultante foi filtrado e seco sob vácuo, e o diacetal livre **46** foi obtido como um sólido branco em 84% de rendimento.

DADOS EXPERIMENTAIS: (2R, 3S, 4S, 5R) 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-manitol 46 – Obtido como um sólido branco. Rend. 4,40 g (84%). Número de Registro CAS: 1707-77-3. $R_f = 0,3$ [hexano/EtOAc (1:1)]. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 4,14 - 4,04$ (m, 4H); 3,97 (dd, $J = 8,4$ e $5,4$ Hz, 2H); 3,75 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H); 2,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H); 1,42 (s, 6H); 1,36 (s, 6H).

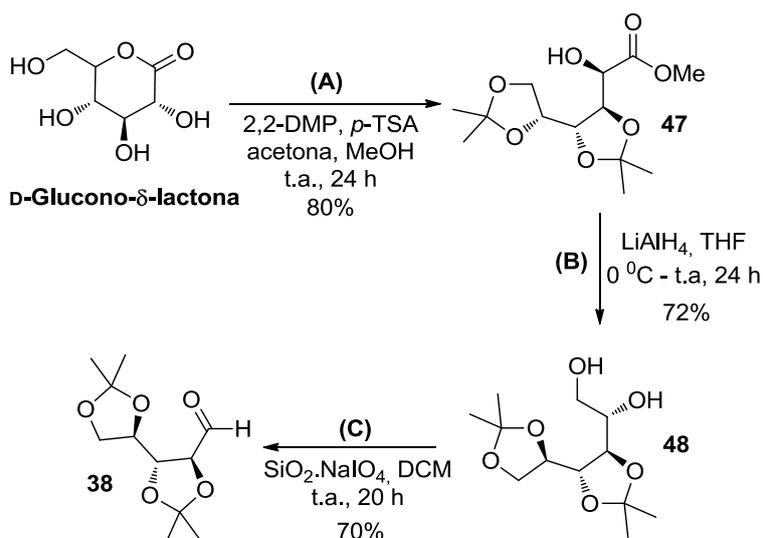


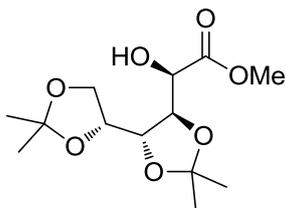
(B): Em um balão de 250 mL, dissolveu-se o diacetal **46** (10 mmol, 2,62 g, 1 equiv.) em DCM (100 mL). A esta solução adicionou-se aos poucos, periodato de sódio suportado em sílica (23 mmol, 20,7 g, 2,3 equiv. - NaIO₄.SiO₂ 21% m/m). Manteve-se a mistura sob agitação vigorosa, e monitorou-se por CCD até o consumo total do material de partida. Depois de aproximadamente 48 h, a reação foi filtrada, evaporada em rota- evaporador e concentrada em bomba de alto-vácuo. O produto **37** foi obtido como um óleo incolor viscoso com 92% de rendimento, sem a necessidade de purificação para uso posterior.

DADOS EXPERIMENTAIS: (2R)-2,3-O-isopropilideno-2-carboxaldeído **37** –

Obtido como um óleo incolor viscoso. Rend. 2,39 g (92%). Número de registro CAS: 15186-48-8. $R_f = 0,5$ [hexano/EtOAc (7:3)]. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) $\delta = 9,71$ (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,39 (ddd, $J = 7,7, 4,9$ e 1,7 Hz; 1H); 4,10 (dd, $J = 8,5$ Hz; 4,9 Hz, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 201,7; 119,2; 79,8; 65,5; 26,1; 25,0$.

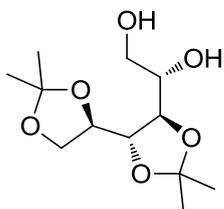
5.2.6. Aldeído **38** Derivado da D-Glucono- δ -lactona¹¹²





(A): Em um balão de 50 mL, adicionou-se D-glucono- δ -lactona (5 mmol, 0,89 g, 1 equiv.), 2,2-dimetoxipropano (16 mmol, 2 mL, 3,2 equiv.), acetona seca (0,6 mL), metanol absoluto (0,2 mL), e por último, ácido *p*-TSA previamente seco em bomba de alto-vácuo (0,05 mmol, 0,009 g, 0,01 equiv.). Manteve-se a mistura sob agitação vigorosa durante 24 h, e observou-se a formação de uma solução homogênea. Esta foi neutralizada com NaHCO₃ anidro, filtrada e evaporada em rota-evaporador. O resíduo resultante desses processos, foi extraído com DCM (3 x 50 mL), lavado com solução saturada de NaCl (1 x 50 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Filtrou-se e evaporou-se a fase orgânica em rota-evaporador e concentrou-se em bomba de alto-vácuo. O produto **47** foi obtido como um óleo amarelado claro com 80% de rendimento.

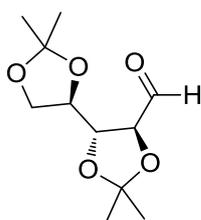
DADOS EXPERIMENTAIS: (2R, 3R, 4R, 5R) Metil 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconato 47 – Obtido como um óleo amarelo claro. Rend. 1,16 g (80%). $R_f = 0,5$ [hexano/EtOAc (8:2)]. Número de registro CAS: 114743-85-0. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) $\delta = 4,25$ (d, $J = 8,2$ Hz; 1H), 4,15 -3,94 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 2,89 (d, $J = 8,3$ Hz; 1H); 1,41 (s, 1H); 1,37 (s, 1H); 1,34 (s, 1H); 1,32 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 25,5$; 26,9; 27,0; 27,5; 53,0; 68,1; 70,0; 75,5; 77,3; 81,0; 110,5; 110,7; 174,1.



(B): Num balão de 50 mL, sob atmosfera inerte de Ar e agitação magnética, a 0 °C, solubilizou-se LiAlH₄ (7,5 mmol, 0,24 g, 1,5 equiv.) em THF anidro (7 mL). À essa suspensão adicionou-se o hidroxi-éster **47** (5 mmol, 1,45 g, 1 equiv.) previamente dissolvido em THF anidro (2,5 mL). Agitou-se a mistura resultante durante 24 h à t.a., e depois desse período, novamente resfriou-se o sistema à 0 °C, e a ele adicionou-se lentamente, uma solução de NaOH (2M), até que todo o LiAlH₄ remanescente fosse consumido. Como resultado foi obtida uma solução transparente, que foi filtrada em funil sinterizado, extraída com AcOEt (3 x 50 mL), lavada com solução saturada de NaCl (1 x 50 mL) e seca com MgSO₄. A fase orgânica foi filtrada, evaporada em rota-evaporador e

concentrada em bomba de alto-vácuo. O produto **48** foi purificado por cromatografia flash, utilizando como eluente uma solução de hexano/AcOEt na proporção de 1:1, e finalmente obtido como um sólido amarelado, em 72% de rendimento.

DADOS EXPERIMENTAIS: (2S, 3R, 4R, 5R) - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucitol 48 – Obtido como um sólido amarelo. Rend. 0,94 g (72%). Número de Registro CAS: 58846-25-6. $R_f = 0,3$ {[hexano/EtOAc (1:1)] / MeOH (99:1)}. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 4,17 - 3,90$ (m, 5H); 3,74 - 3,70 (m, 3H); 2,62 (s, 1H); 2,44 (s, 1H); 1,41 (s, 1H), 1,39 (s, 1H), 1,36 (s, 1H) e 1,32 (s, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 135,2$; 116,9; 96,2; 60,0; 51,1; 49,0; 38,9; 32,4; 23,5; 23,0.

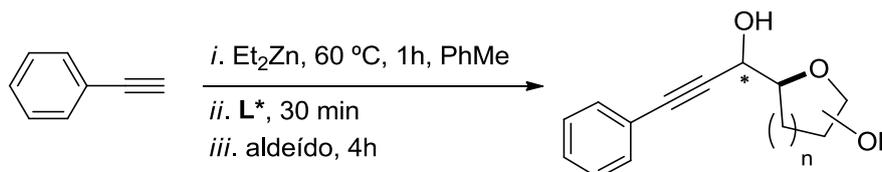


(C): Num balão de 250 mL, munido de agitação magnética, solubilizou-se o diol **48** (10 mmol, 2,6 g, 1 equiv.) em DCM (100 mL), e adicionou-se aos poucos NaIO_4 suportado em sílica (23 mmol, 20,7 g, 2,3 equiv. - $\text{NaIO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ 21% m/m). A mistura foi mantida sob agitação vigorosa, e monitorada por CCD até que todo o material de partida fosse consumido. Depois de 20 h, a reação foi filtrada em funil sinterizado, evaporada em rota-evaporador e concentrada em bomba de alto-vácuo. O produto **38** foi obtido como um óleo incolor com 70% de rendimento, sem a necessidade de purificação para uso posterior.

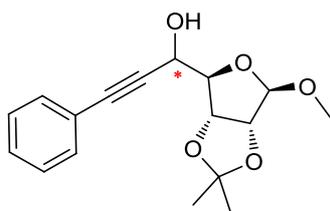
DADOS EXPERIMENTAIS: (2S, 3R, 4R)-di-O-isopropilideno-aldeído-D-arabinose 38 – Obtido como um óleo amarelo viscoso. Rend. 1,61 g (70%). Número de Registro CAS: 13039-93-5. $R_f = 0,3$ (hexano / EtOAc 7:3). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 1,35$ (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 3,98 – 4,16 (m, 4H); 4,42 (dd, $J = 6,1$ e 1,1 Hz, 1H); 9,76 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 112,0$; 110,1; 83,5; 77,6; 76,5; 67,1; 26,4; 26,5; 26,0; 25,0.

5.3. PROCEDIMENTOS GERAIS PARA A SÍNTESE DE ÁLCOOIS SECUNDÁRIOS QUIRAIS DERIVADOS DE CARBOIDRATOS

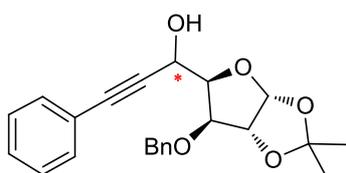
5.3.1. Síntese de Álcoois Propargílicos Quirais a partir de Reagentes Organozinco



Em um sistema anidro, flambado sob vácuo e sob atmosfera inerte de Ar, adicionou-se tolueno seco (4mL), seguido de uma solução de Et_2Zn (2 mmol, 1,33mL, 4 equiv, $C = 1,5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em tolueno) e fenilacetileno (2 mmol, 0,22 mL, 4 equiv.) gota à gota. A mistura foi aquecida a 60°C e mantida sob agitação pelo período de 1 h. Em seguida, o sistema foi ambientado à temperatura de interesse, e a ele, adicionado o ligante (ou aditivo, $\text{L}^* = 20 \text{ mol}\%$) dissolvido previamente em tolueno seco (aproximadamente 2 mL). Essa mistura foi agitada por 30 min e só então o aldeído (0,5 mmol, 1 equiv.) previamente solubilizado em tolueno seco (aproximadamente 4 mL), foi adicionado gota-a-gota (tolueno seco – total de 10 mL). A mistura foi mantida sob agitação e monitorada por CCD, até que não se observasse mais o consumo do material de partida. Só então a reação foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL) e lavada com solução saturada de NaCl. Quando houve dificuldades na extração devido a formação de emulsão, adicionou-se 3 mL de solução saturada de NH_4Cl . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, evaporada em rota-evaporador e concentrada em bomba de alto-vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash utilizando-se uma solução de hexano/EtOAc na proporção de 7:3.

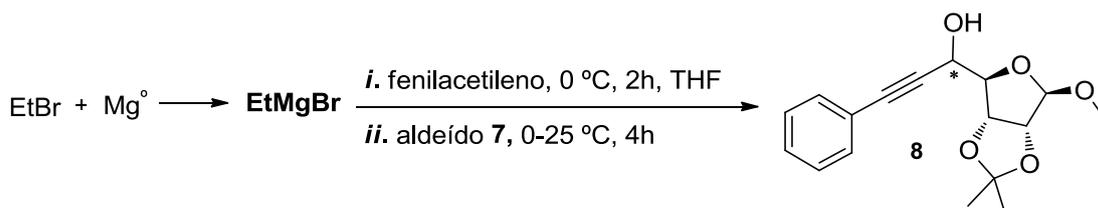


DADOS EXPERIMENTAIS: Composto 8 – Obtido como um óleo amarelo viscoso. Rend. 0,09 g [62%, *r.d.* 3:1 (*S*:*R*)]. Número de Registro CAS (isômero *R*): 643024-90-2. $R_f = 0,7$ [hexano/EtOAc (7:3)]. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 7,43 - 7,49$ (m, 2 H); 7,28 - 7,35 (m, 3 H); 5,08 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,4 H); 5,05 (s, 1 H); 5,03 (s, 0,6 H); 4,89 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,6 H); 4,70 (sl, 1 H); 4,63 (d, 6,0 Hz, 1 H); 4,55 (s, 1 H); 3,99 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H); 3,52 (s, 1,8 H); 3,47 (s, 1,2 H); 1,50 (d, 3 H); 1,34 (d, 3 H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm): $\delta = 131,8$; 131,8; 128,5; 128,6; 128,2; 128,2; 122,2; 122,4; 112,3; 112,3; 110,7; 110,1; 90,9; 89,9; 86,7; 86,5; 85,9; 85,6; 85,5; 81,6; 80,8; 55,9; 55,7; 26,3; 26,3; 24,8; 24,7.



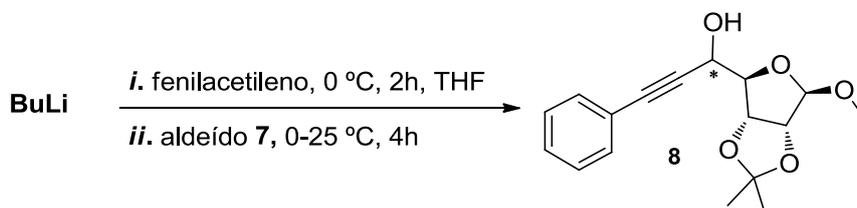
DADOS EXPERIMENTAIS: Composto 49: Obtido como um óleo amarelo viscoso. Rend. 0,15 g [80%, *r.d.* 3,4:1 (*S*:*R*)]. $R_f = 0,7$ [hexano/ EtOAc (7:3)]. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 1,32$ (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,51 (s, 3H); 2,9 0(sl, 1H); 3,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 4,16 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H); 4,38 - 4,44 (m, 2H); 4,55 - 4,59 (m, 1H); 4,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,00 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 6,07 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 7,24 - 7,42 (m, 10H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm): $\delta = 26,3$; 26,4; 26,9; 61,8; 62,3; 72,8; 80,9; 81,8; 82,3; 83,9; 85,8; 86,3; 87,5; 105,6; 112,0; 112,2; 122,2; 127,9; 128,0; 128,1; 128,3; 128,5; 128,6; 128,7; 131,8; 136,5; 137,1.

5.3.2. Síntese de Álcoois Propargílicos Quirais a partir de Reagente Organomagnésio



Em um sistema anidro, munido de balão de duas bocas e condensador de refluxo e sob atmosfera inerte de Ar, adicionou-se Mg^0 ativado (2 mmol, 0,052 g, 4 equiv.). O sistema foi flambado e purgado sob argônio, e uma quantidade muito pequena de I_2 foi adicionada ao sistema, seguida de THF seco (4 mL). Após adicionou-se lentamente, brometo de etila (2 mmol, 0,1 mL, 4 equiv.) e a reação permaneceu sob agitação a t.a. até o consumo total do magnésio, quando foi observada uma solução de aspecto turvo. Na sequência, a reação foi resfriada a 0 °C. Nesse momento, adicionou-se fenilacetileno (2 mmol, 0,22 mL, 4 equiv.) e a reação permaneceu sob agitação pelo período de 2 h. Só então foi adicionado lentamente, o aldeído **7** (0,5 mmol, 0,101 g, 1 equiv.) previamente dissolvido em THF seco (4 mL). O *quench* da reação foi conduzido com uma mistura de solução saturada de NH_4Cl (5 mL) e NaCl (50 mL), e a extração foi feita com EtOAc (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada, evaporada em rota-evaporador e posteriormente concentrada sob pressão reduzida. A purificação foi feita por cromatografia flash, usando como eluentes uma mistura de hexano/EtOAc na proporção de 7:3, e o produto **8** foi obtido na forma de uma mistura racêmica com 65% de rendimento.

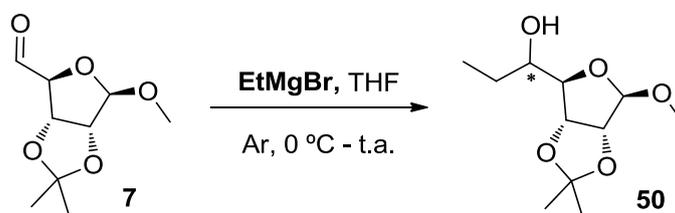
5.3.3. Síntese de Álcoois Propargílicos Quirais a partir de Reagente Organolítico



Em um balão de duas bocas flambado sob atmosfera inerte de Ar, adicionou-se THF seco (4 mL) e BuLi (2 mmol, 4 equiv.). O sistema foi resfriado à temperatura de 0 °C, e a ele adicionado lentamente, fenilacetileno (2 mmol, 0,22 mL, 4 equiv.). Depois de um período de 2 h, adicionou-se lentamente o aldeído **7** (0,5 mmol, 0,101 g, 1 equiv.) previamente diluído em THF seco (4

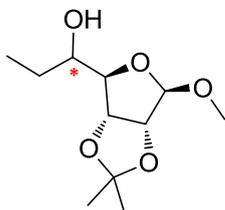
mL). O *quench* da reação foi feito com uma mistura de solução saturada de NH_4Cl (3 mL) e NaCl (50 mL), e a reação extraída com EtOAc (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, evaporada em rota-evaporador e posteriormente concentrada sob pressão reduzida. A purificação foi feita por cromatografia flash, usando uma solução de hexano/ EtOAc numa proporção de 7:3. O produto **8** foi obtido na forma de uma mistura racêmica, com 12% de rendimento.

5.3.4. Síntese de Álcoois Alquílicos Quirais a partir de Reagente Organomagnésio



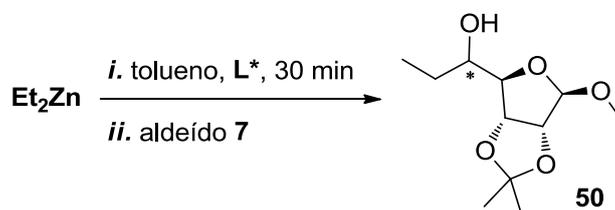
Em um sistema anidro sob atmosfera inerte de Ar , munido de balão de duas bocas e condensador de refluxo, adicionou-se Mg^0 ativado (2 mmol, 0,052 g, 4 equiv.). O sistema foi flambado e purgado com argônio, e uma quantidade substequiométrica de I_2 foi adicionada ao sistema, seguida de THF seco (4 mL). A reação foi colocada sob agitação magnética e adicionou-se, lentamente, brometo de etila (2 mmol, 0,1 mL, 4 equiv.). Nesse momento observou-se uma mudança de coloração da reação, que passou de alaranjado para incolor (início da formação do reagente de Grignard). Depois de consumido todo o magnésio, a solução adquiriu um aspecto turvo, e foi resfriada a temperatura de 0 °C. Nesse momento, adicionou-se lentamente o aldeído **7** (0,5 mmol, 0,101 g, 1 equiv.) previamente dissolvido em THF seco (4 mL). O *quench* da reação foi conduzido com uma mistura de solução saturada de NH_4Cl (5 mL) e NaCl (50 mL), e a extração foi feita com EtOAc (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, evaporada em rota-evaporador e posteriormente concentrada sob pressão reduzida. A purificação foi feita com cromatografia flash, usando como eluentes uma mistura de hexano/ EtOAc na proporção de

7:3, e o produto **50** foi obtido na forma de uma mistura racêmica com 64% de rendimento.



DADOS EXPERIMENTAIS: Composto 50 – Obtido como um óleo amarelo. Rend. 0,07 g (64%). $R_f = 0,7$ [hexano / EtOAc (7:3)]. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 4,97$ (s, 1H); 4,84 (d, $J = 6$ Hz, 1H); 4,58 (d, $J = 6$ Hz, 1H); 4,26 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 3,68 (sl, 1H); 3,61 (t, $J = 6$ Hz, 1H); 3,44 (s, 3H); 1,58 – 1,52 (m, 2H); 1,48 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,06 – 0,98 (m, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm): $\delta = 130,9$; 128,8; 112,0; 109,9; 91,4; 85,9; 79,8; 73,7; 55,5; 26,3; 25,8; 24,6; 10,45.

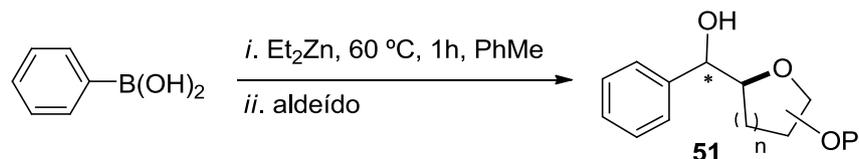
5.3.5. Síntese de Álcoois Alquílicos Quirais a partir de Reagentes Organozínco



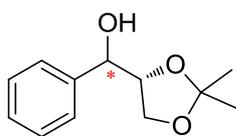
Em balão de duas bocas, flambado sob vácuo e sob atmosfera inerte de Ar, adicionou-se tolueno seco (4 mL) e uma solução de Et_2Zn (2 mmol, 1,33 mL, 4 equiv., $C = 1,5\text{M}$ em tolueno). A esta solução, adicionou-se o ligante ($\text{L}^* = 20$ mol%) dissolvido previamente em tolueno seco, e a reação foi mantida sob agitação por 30 min. A reação foi ambientada à temperatura de interesse, e o aldeído **7** (0,5 mmol, 0,101 g, 1 equiv.), previamente solubilizado em tolueno seco (aproximadamente 4mL) foi adicionado gota-a-gota. A reação foi monitorada por CCD até que não fosse mais observado o consumo do material de partida. O *quench* foi feito com solução saturada de NH_4Cl (3 mL) e NaCl (50 mL), e extraída com EtOAc (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, evaporada em rota evaporador e concentrada sob pressão

reduzida. A purificação foi feita por cromatografia flash, usando como eluente uma solução de hexano/EtOAc numa proporção de 8:2.

5.3.6. Síntese de Álcoois Arílicos Quirais a partir de Reagentes Organozinco



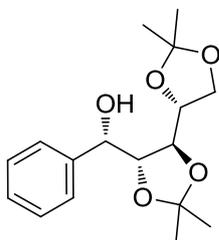
A um balão de duas bocas, flambado sob vácuo e sob atmosfera inerte de Ar, adicionou-se ácido fenilborônico (1,2 mmol, 0,146 g, 2,4 equiv.) e tolueno seco (4 mL). Sob agitação magnética, adicionou-se lentamente uma solução de Et_2Zn (3,5 mmol, 2,33 mL, 7 equiv., $C = 1,5 \text{ mol.L}^{-1}$ em tolueno). A mistura foi mantida sob agitação e aquecimento de $60 \text{ }^\circ\text{C}$ pelo período de 1 h, e em seguida, arrefecida até a temperatura ambiente (ou ambientada à temperatura de interesse). Nesse momento uma solução do aldeído (0,5 mmol, 1 equiv.) solubilizado previamente em tolueno seco (4 mL) foi adicionada gota-à-gota. A reação foi monitorada por CCD até que não fosse mais observado o consumo do material de partida. O *quench* foi feito com solução de NH_4Cl saturado (1 mL) e a extração com EtOAc (3 x 100 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e posteriormente evaporada em rota-evaporador e concentrada sob pressão reduzida. A purificação foi feita por cromatografia flash, usando hexano e EtOAc como eluentes, numa proporção de 7:3.



DADOS EXPERIMENTAIS: [(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il](fenil)metanol 51a – Obtido como um óleo incolor. Rend. 0,05 g [50%, *r.d.* 1:12 (*R:S*)]. Número de Registro

CAS: 201420-74-8. $R_f = 0,4$ [hexano/EtOAc (8:2)]. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 1,32$ (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 3,19 (sl, 1H); 3,74 - 4,07 (m, 3H); 4,57 (d, *J*

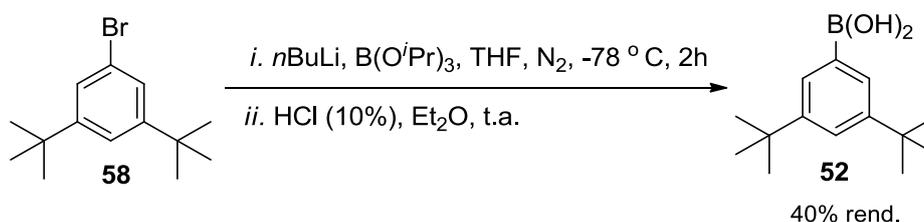
= 7,6 Hz, 1H); 4,80 (d, $J = 4,4$, 0,1H), 7,38 (m, 5H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm): $\delta = 140,7$; 139,7; 128,6; 128,4; 128,2; 126,9; 128,8; 110,1; 109,8; 83,3; 80,2; 75,9; 72,8; 67,4; 66,0; 27,0; 26,4; 25,4; 25,2.



DADOS EXPERIMENTAIS: (1S, 2R, 3R, 4R) - 2,3:4,5-di-O-isopropilideno-1-phenil-D-arabitol 51b: Obtido como um óleo esbranquiçado. Rend. 0,09 g [62%, *r.d.* >20:1 (*S*:*R*)]. Número de Registro CAS: 20715-42-8. $R_f = 0,5$ [hexano/EtOAc (8:2)]. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) $\delta = 1,30$ (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,37 (s, 6H); 3,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 3,84 (ddd, $J = 8,1$; 6,1 e 2,3 Hz, 2H); 3,93 - 3,99 (m, 1H); 4,08 (dd, $J = 8,5$ e 6,1 Hz, 1H); 4,21 (dd, $J = 6,9$ e 4,0 Hz, 1H); 4,70 (d, 0,1H); 4,84 (dd, $J = 7,6$ e 4,0 Hz, 1H); 7,27 - 7,42 (m, 5H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm): $\delta = 140,7$; 128,2; 127,7; 126,8; 110,0; 109,8; 83,3; 77,9; 76,7; 72,8; 67,3; 27,4; 27,3; 26,4; 25,1.

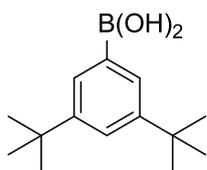
5.4. PROCEDIMENTOS GERAIS PARA A SÍNTESE DE ROTAXANOS

5.4.1. Procedimento Experimental para a Síntese do Ácido 3,5-di-*tert*-butilfenilborônico 52^{118,119}



Num balão de 25 mL, munido de agitação magnética e fluxo de N_2 , adicionou-se o brometo de arila **58** (1,19 mmol, 0,320 g, 1 equiv.) e THF (5 mL). Após alguns minutos e a completa solubilização, a reação foi resfriada à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e então à ela, adicionada uma solução de *n*-BuLi em hexano, gota-à-gota (1,2 mmol, 0,48 mL de uma solução de 2,5 mol/L). Depois de agitada à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pelo período de 1 h, foi adicionada através de uma seringa, uma solução de tri-

isopropilborato (2,9 mmol, 0,66 mL, 2,4 equiv.) em THF (1 mL), resultando numa solução transparente. O banho foi removido, e a reação aquecida até a temperatura ambiente, originando uma solução turva. Depois de 1 h de agitação, foi adicionada uma solução de HCl 10% (30 mL) e éter etílico (40 mL), e a agitação foi mantida por mais alguns minutos. Ambas as fases formadas eram límpidas e transparentes. A fase orgânica foi removida, lavada com H₂O (30 mL), seca com MgSO₄ e filtrada. O solvente foi completamente removido no rota-evaporador, e o bruto de reação foi obtido como um sólido branco. Sua purificação foi feita através de uma recristalização em hexano no freezer, e o produto puro **52** foi obtido como um sólido branco em 40% de rendimento.



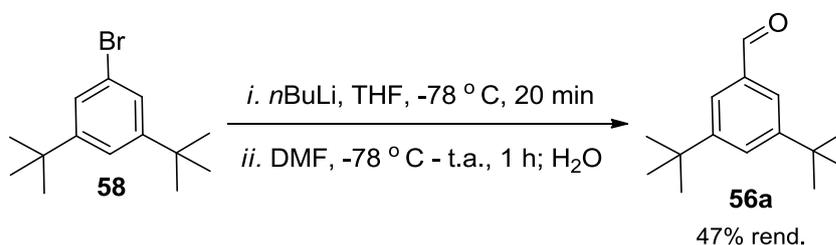
DADOS EXPERIMENTAIS: Ácido 3,5-di-tert-butilborônico

52 – Obtido como um sólido branco. Rend. 0,11 g (40%).

Número de Registro CAS: 197223-39-5. $R_f = 0,5$ (DCM). RMN

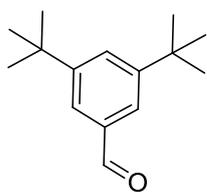
¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) $\delta = 8,15$ (s, 1H); 7,60 (s, 2H); 4,55 (s, 2H); 1,56 (s, 4H); 1,44 (s, 4H); 1,39 (s, 10H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm): $\delta = 32,0$; 35,0; 127,8; 130,0; 150,6.

5.4.2. Procedimento Experimental para a Síntese do 3,5-di-tert-Benzaldeído 56a¹²¹



Num balão de 25 mL, munido de agitação magnética e fluxo de N₂, à temperatura de -78 °C, solubilizou-se 1-bromo-3,5-di-tert-butilbenzeno **58** (1 mmol, 0,27 g, 1 equiv.) em THF (4 mL). A essa mistura adicionou-se lentamente *n*-BuLi (1,2 mmol, 0,75 mL, 1,6 M em hexano, 1,2 equiv.), durante aproximadamente 20 min. Após mais 20 min de agitação, adicionou-se DMF (1,4 mmol, 0,11 mL, 1,4 equiv.). A reação permaneceu sob agitação pelo

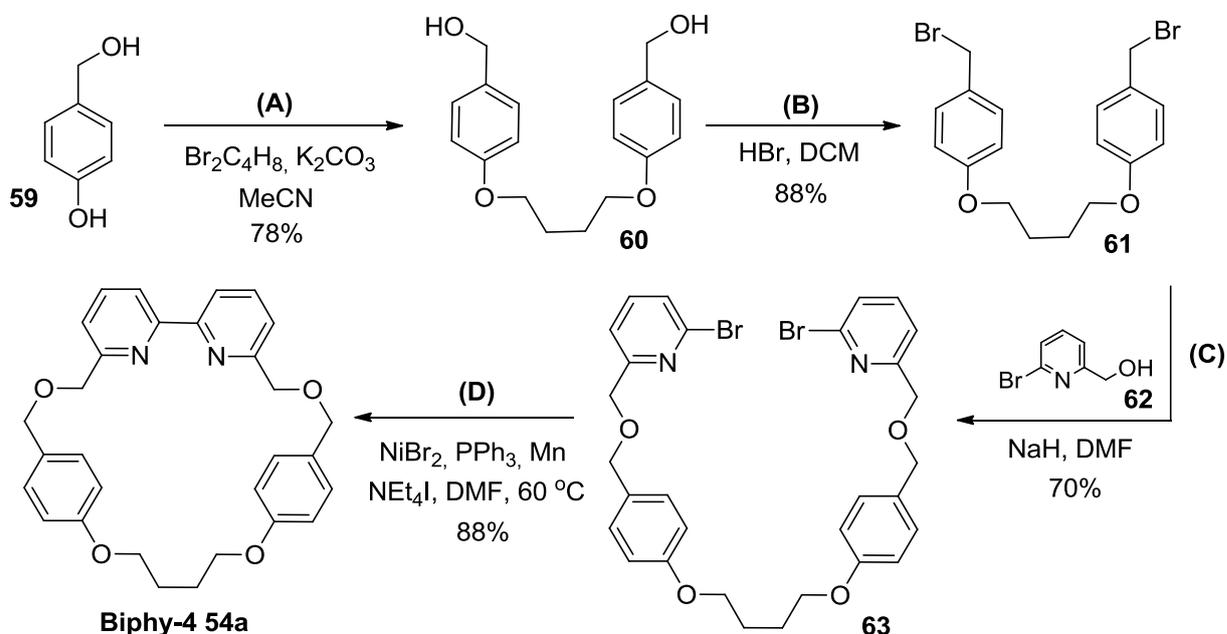
período de 1h, e em seguida adicionou-se H₂O (25 mL) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com Et₂O (1 x 40 mL), e as fases orgânicas combinadas, foram secas com MgSO₄ e filtradas. O solvente foi removido em rota-evaporador e concentrado sob vácuo. O bruto de reação foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente DCM, e o produto **56a** foi obtido como um sólido branco, em 47% de rendimento.

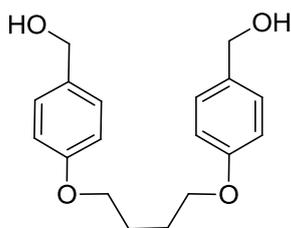


DADOS EXPERIMENTAIS: 3,5-Di-tert-butilbenaldeído 56a

– Obtido como um sólido branco. Rend. 0,10 g (47%). Número de Registro CAS; 17610-00-3. $R_f = 0,4$ (DCM). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) $\delta = 9,94$ (s, 1H); 7,84 – 7,53 (m, 2H); 7,19 (s, 1H); 1,30 (s, 18H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm): $\delta = 193,3$; 152,0; 136,2; 128,9; 124,3; 35,2; 31,4.

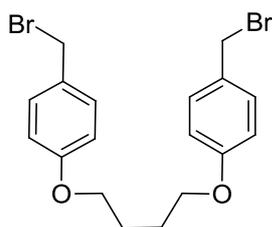
5.4.3. Procedimento Experimental para a Síntese do Macrociclo Biphy-4 54a^{97,122,123}





(A): Em um balão de fundo redondo, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, foram adicionados 4-hidroxibenzilálcool **59** (200 mmol, 24,8 g, 2 equiv.), K_2CO_3 (400 mmol, 55 g, 4 equiv.) e acetonitrina (500 mL), e essa mistura foi agitada vigorosamente. Em seguida, adicionou-se 1,4-dibromobutano (100 mmol, 11,9 mL, 1 equiv.) e o sistema foi aquecido à temperatura de refluxo ($\approx 82\text{ }^\circ\text{C}$) por aproximadamente 16 h. O progresso da reação foi monitorado por RMN ^1H . Depois desse período, a maior parte do solvente foi removido sob vácuo ($\approx 100\text{ mL}$) e em seguida, adicionou-se aproximadamente 500 mL de H_2O . A suspensão foi filtrada em funil de büchner e lavada com H_2O (30 mL). O produto **60** foi obtido como um sólido amarelado em 78% de rendimento, e utilizado nas etapas seguintes sem a necessidade de purificação.

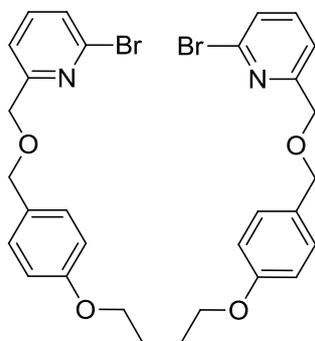
DADOS EXPERIMENTAIS: 1,4-di-(4-hidroximetilfenoxi) butano 60 – Obtido como um sólido amarelado. Rend. bruto 23,57 g (78%). Número de Registro CAS: 111285-12-2. $R_f = 0,4$ [DCM/PET (1:1)]. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm) $\delta = 7,34$ (d, $J = 8,6$ Hz, 4H); 6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H); 4,53 (s, 4H); 4,09 – 4,02 (m, 4H); 2,03 – 1,96 (m, 4H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): $\delta = 158,5$; 133,0; 127,9; 114,5; 67,7; 64,9; 26,0.



(B): O diol **60** obtido na etapa (A) (62,5 mmol, 18,87 g, 1 equiv.) foi suspenso em HBr (48%, 250 mL) e diclorometano (250 mL), e esta suspensão resultante foi agitada vigorosamente por aproximadamente 3 h (durante esse período, o sólido deve ser totalmente dissolvido). A mistura foi diluída com H_2O (200 mL) e $CHCl_3$ (200 mL) e as fases separadas. A fase aquosa foi extraída com $CHCl_3$ (2 x 100 mL), e as fases orgânicas combinadas lavadas com uma solução saturada de NaCl, secas com Na_2SO_4 e evaporadas em rota evaporador (a temperatura do banho deve ser mantida em $\approx 40\text{ }^\circ\text{C}$). O produto **61** foi obtido como um sólido branco com 88% de

rendimento e utilizado nas próximas etapas sem a necessidade de purificação. Devido à sua instabilidade, foi armazenado no freezer.

DADOS EXPERIMENTAIS: 1,4-di-(4-bromometil-fenoxi)-butano 61 – Obtido como um sólido branco. Rend. bruto 23,43 g (88%). Número de Registro CAS: 111284-99-2. $R_f = 0,5$ (DCM/PET 3:7). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) $\delta = 7,34$ (d, $J = 8,6$ Hz, 4H); 6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H); 4,53 (s, 4H); 4,06 (s, 4H); 2,00 (s, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm): $\delta = 158,8$; 121,5; 130,1; 115,0; 67,5; 34,0; 26,1.

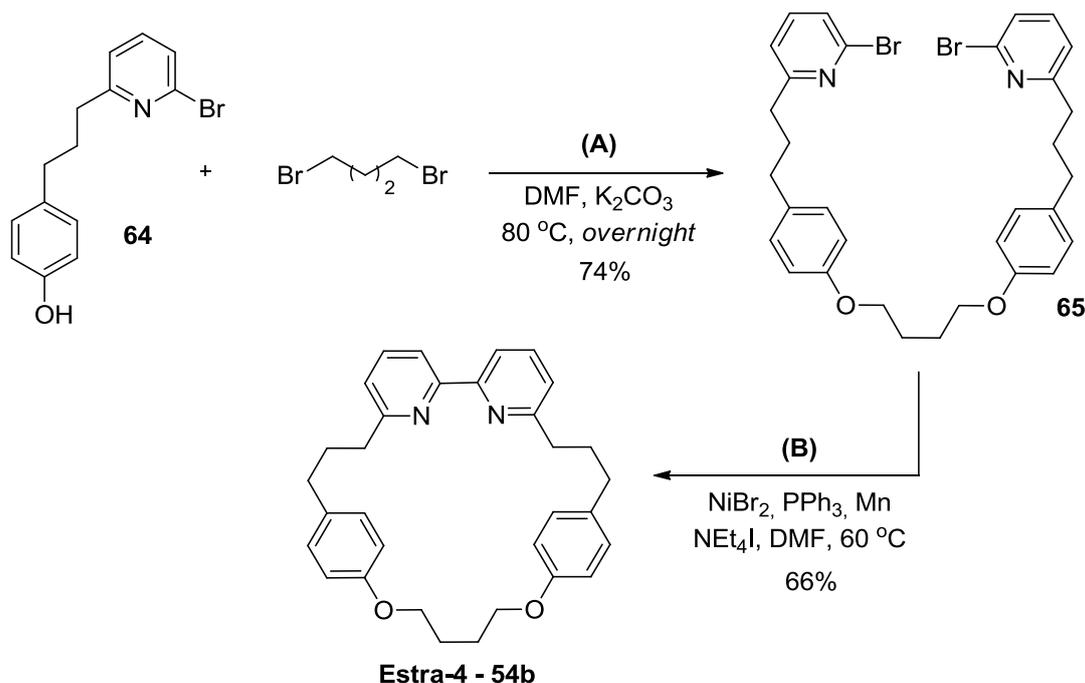


(C): Em um balão de fundo redondo, munido de agitação magnética, sob banho de gelo e atmosfera inerte de N_2 , adicionou-se 2-bromopiridina-6-metanol **62** (20,7 g; 110 mmol, 2,2 equiv.). Passados 10 min, adicionou-se DMF seco (250 mL) e a mistura foi agitada por mais 10 min. Na sequência, adicionou-se lentamente ao sistema NaH (60% em óleo mineral, 165 mmol, 6,6 g, 3,3 equiv.), e essa mistura foi agitada por 30 min. O bis-benzilbrometo em formato de U **61** (50,0 mmol, 21,4 g, 1 equiv.) foi adicionado em pequenas porções e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente. Depois de 1 h, o *quench* da mistura foi realizado com MeOH (10 mL) e H_2O (≈ 800 mL). O resíduo foi dissolvido em CHCl_3 (400 mL) e lavado com solução saturada de NaCl (2 x 200 mL). A fase aquosa foi extraída com CHCl_3 (2 x 100 mL), e as fases orgânicas combinadas, secas com Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas no rota-evaporador. O produto **63** foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel [6% de Acetonitrila em DCM:PET (1:1)] e obtido com 70% de rendimento.

DADOS EXPERIMENTAIS: Composto 63 – Obtido como um sólido amarelado. Rend. 22,40 g (70%). $R_f = 0,6$ [DCM/Pet (1:1) / MeCN 94:6]. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) $\delta = 7,57$ (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H);

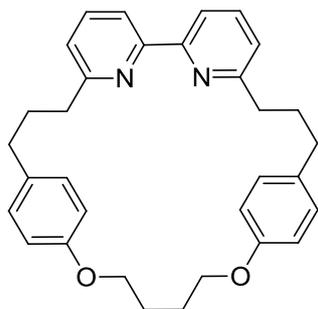
Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm): δ = 159,1; 158,9; 156,1; 137,2; 130,5; 129,5; 122,0; 120,8; 114,5; 71,6; 71,9; 67,4; 25,5.

5.4.4. Procedimento Experimental para a Síntese do Macrociclo Estra-4 54b^{97,123}



(A): A uma solução do fenol **64** (4,83 g, 16,6 mmol, 2 equiv.) em DMF (83 mL) foi adicionado K_2CO_3 (9,18 g, 66,4 mmol, 8 equiv.) e 1,4-dibromobutano (1,79 g, 8,30 mmol, 1 equiv.). A mistura reacional foi aquecida à 80 °C e agitada *overnight*. A suspensão resultante foi diluída com DCM (500 mL) e lavada com H_2O (2 x 250 mL). As fases aquosas combinadas foram novamente extraídas com DCM (2 x 100 mL) e as fases orgânicas combinadas, secas com Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas no rota-evaporador. O produto **65** foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel [0-10% MeCN em solução de PET-DCM - 1:1]) e obtido puro com 74% de rendimento.

DADOS EXPERIMENTAIS: Composto 65 – Obtido como um sólido amarelado. Rend. 0,47 g (74%). $R_f = 0,6$ [DCM/Pet (1:1) / MeCN 95:5]. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) $\delta = 7,45$ (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,33 – 7,27 (m, 2H); 7,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H); 6,86 – 6,81 (m, 4H); 4,06 – 3,98 (m, 4H); 2,83 – 2,77 (m, 4H); 2,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H); 2,08 – 1,99 (m, 4H); 1,98 (t, $J = 4,1$ Hz, 4H).

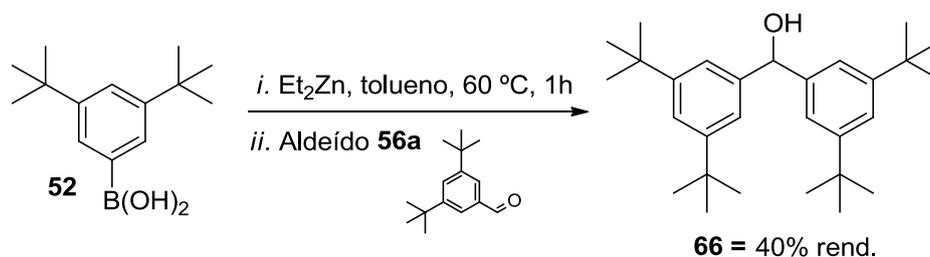


(B): Em um balão de fundo redondo, munido de agitação magnética e sob fluxo constante de N_2 , solubilizou-se NiBr_2 (1 mmol, 0,22 g, 1 equiv.) e PPh_3 (4 mmol, 1,04 g, 4 equiv.) em DMF (seco, 10 mL/mmol, 10 mL). A mistura foi aquecida a 60°C , e mantida sob agitação pelo período de 30 min. Nesta etapa, a reação deve adquirir coloração verde. Em seguida adicionou-se Mn^0 (10 mmol, 0,54 g, 10 equiv.) e NEt_4I (1 mmol, 0,26 g, 1 equiv.), sólidos, sob fluxo forte de N_2 . A solução resultante foi sonicada por 10 min e em seguida, reaquecida a 60°C e agitada pelo período de 1 h. Neste momento, a reação deve mudar a coloração para vermelho. O precursor **65** (1 mmol, 0,64 g, 1 equiv.), previamente dissolvido em DMF (seco, e a solução borbulhada por N_2 durante 5 min em balão fechado, 10 mL), foi adicionado via seringa lentamente, durante 4 h. Depois desse período, a reação foi aquecida por mais 1 h (somente nesta etapa pôde-se manter a reação sob atmosfera de N_2 com menor fluxo). A mistura reacional foi então dissolvida em DCM (50 mL) e lavada com NH_4Cl (1 x 50 mL), H_2O (1 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (1 x 50 mL). As fases aquosas foram novamente extraídas com DCM (2 x 20 mL), e as fases orgânicas combinadas secas com Na_2SO_4 e filtradas. O solvente foi removido em rota-evaporador, e o produto **54b** purificado por coluna cromatográfica de sílica gel [0-4% de AcOEt em solução de DCM:PET (1:1)]. O rendimento foi de 66%.

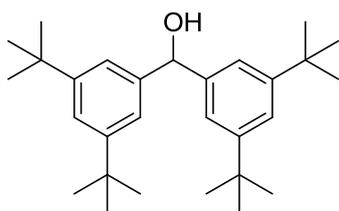
DADOS EXPERIMENTAIS: Macrociclo Estra-4 54b – Obtido como um sólido branco. Rend. 0,31 g (66%). Número de Registro CAS: 1452768-95-4. $R_f = 0,3$ [DCM/Pet (1:1) / MeCN 98:2]. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) $\delta = 7,67 - 7,59$

(m, 4H); 7,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H); 6,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H); 4,06 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H); 2,94 – 2,88 (m, 4H); 2,69 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H); 2,21 – 2,11 (m, 4H); 1,96 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 162,6$; 157,5; 157,1; 136,9; 134,5; 129,9; 122,5; 119,6; 115,0; 67,6; 37,7; 34,8; 31,6; 25,6.

5.4.5. Procedimento Experimental para a Síntese da Molécula Linear bis-(3,5-di-*tert*-butil-fenil)-Carbinol **66** a partir de Reagentes Organozinco



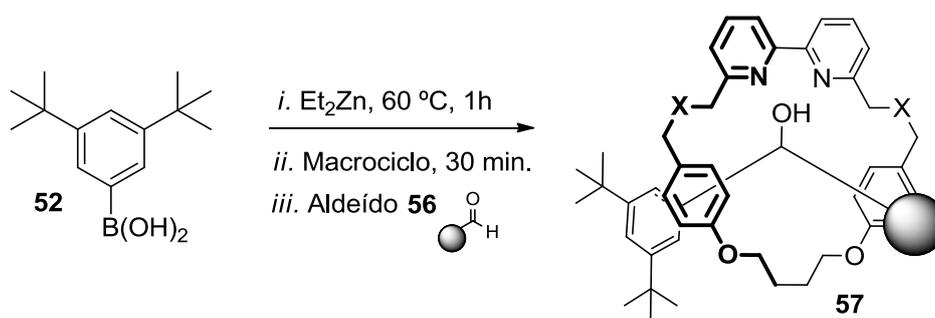
A um balão munido de agitação magnética e sob atmosfera inerte de N_2 , solubilizou-se o ácido 3,5-di-*tert*-butil fenilborônico **52** (1 mmol, 0,234 g, 1 equiv.) em tolueno seco (3 mL). Após, adicionou-se lentamente Et_2Zn (1 mmol, 0,6 mL, solução em tolueno 1,5 M), e a reação foi aquecida à 60 °C, permanecendo sob agitação pelo período de 1 h. Após esse período, a solução foi resfriada à t.a. (ou ambientada à temperatura de interesse) e o aldeído **56a** (1,2 mmol, 0,15 g, 1,2 equiv.), previamente solubilizado em tolueno seco (1 mL), foi adicionado gota-à-gota. A evolução da reação foi monitorada por RMN ^1H . O *quench* foi feito com H_2O (10 mL), NaCl (10 mL) e NH_4Cl saturado (1 mL), e a extração feita com EtOAc (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e posteriormente filtrada, evaporada em rota-evaporador e concentrada sob pressão reduzida. A purificação foi feita por coluna de sílica gel, usando como eluentes uma mistura de PET/EtOAc , numa proporção de 7:3. O produto puro **66** foi obtido com um sólido branco em 40% de rendimento.



DADOS EXPERIMENTAIS: Bis(3,5-di-*tert*-butilfenil)carbinol 66 – Obtido como um sólido branco. Rend. 0,163 g (40%). Número de Registro CAS: 62907-83-9. $R_f = 0,5$ [hexano/EtOAc (5:1)].

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) $\delta = 7,33$ (t, $J = 1,7$ Hz, 2H); 7,26 (d, $J = 2,1$ Hz, 4H); 5,84 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 2,22 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 1,31 (s, 36H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 151,0$; 142,8; 121,5; 121,2; 77,6; 35,1; 31,9.

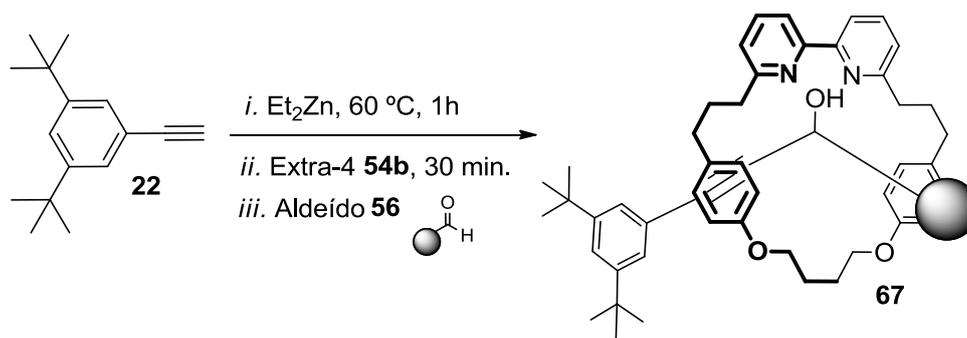
5.4.6. Procedimento Experimental para a Síntese de Moléculas de Rotaxano 57 a partir de Reagentes Arilzinco



Num balão sob atmosfera inerte de N_2 , solubilizou-se o ácido 3,5-di-*tert*-butil fenilborônico **52** (1 mmol, 0,234 g, 1 equiv.) em tolueno seco (3 mL). Sob agitação, adicionou-se lentamente Et_2Zn (1 mmol, 0,6 mL, solução em tolueno 1,5 M). A reação foi aquecida à 60 °C e permaneceu sob agitação pelo período de 1 h. Após esse período, adicionou-se o macrociclo (1mmol, 1 equiv.) e a solução permaneceu sob agitação por mais 30 min. Nesse momento, observa-se a mudança da coloração, que passa de incolor para laranja. Em seguida, a solução foi resfriada à t.a. (ou ambientada à temperatura de interesse) e o aldeído (1 mmol, 1 equiv.), previamente solubilizado em tolueno seco (1 mL), foi adicionado gota-à-gota. A evolução da reação foi monitorada por RMN ^1H . O *quench* foi feito com H_2O (10 mL) e solução saturada de NaCl (10 mL), e a extração com EtOAc (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, posteriormente evaporada em rota-evaporador e concentrada sob

pressão reduzida. A purificação foi feita por coluna de sílica gel, utilizando-se uma mistura de PET/EtOAc como eluentes.

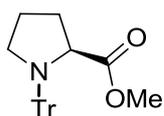
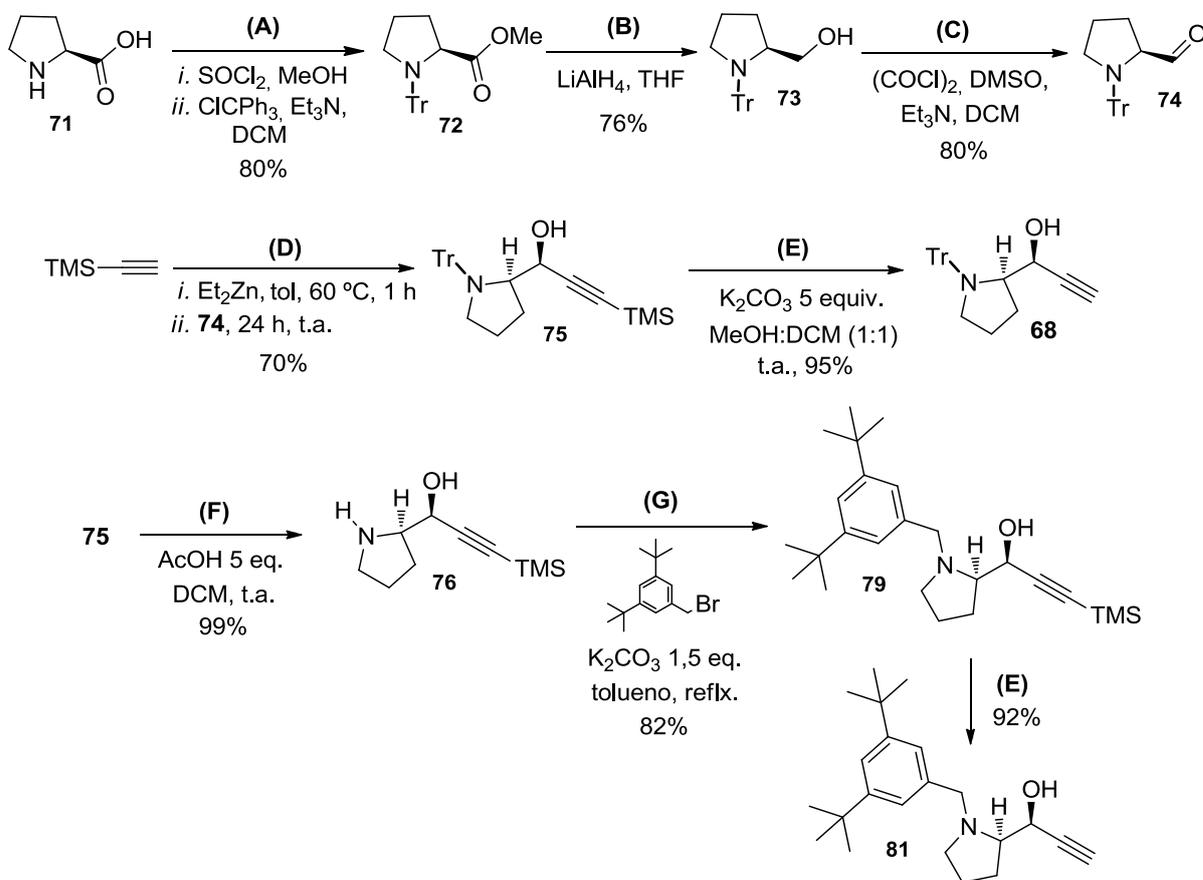
5.4.7. Procedimento Experimental para a Síntese de Moléculas de Rotaxano **67** a partir de Reagentes Alquinilzinco



Num balão sob atmosfera inerte de N_2 , solubilizou-se o 3,5-di-*tert*-butil fenilacetileno **22** (1 mmol, 0,234 g, 1 equiv.) em tolueno seco (3 mL). Sob agitação, adicionou-se lentamente Et_2Zn (1 mmol, 0,6 mL, solução em tolueno 1,5 M). A reação foi aquecida à 60 °C e permaneceu sob agitação pelo período de 1 h. Após esse período, adicionou-se o macrociclo (1mmol, 1 equiv.) e a solução permaneceu sob agitação por mais 30 min. Nesse momento, observou-se a mudança da coloração da reação, que passou de incolor para laranja. Em seguida, a solução foi resfriada à t.a. (ou ambientada à temperatura de interesse) e o aldeído (1 mmol, 1 equiv.), previamente solubilizado em tolueno seco (1 mL), foi adicionado gota-à-gota. A evolução da reação foi monitorada por RMN ^1H . O *quench* foi feito com (10 mL) e solução saturada de NaCl (10 mL), e a extração foi feita com EtOAc (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e posteriormente evaporada em rota-evaporador e concentrada sob pressão reduzida. A purificação foi feita por coluna de sílica gel, utilizando-se uma mistura de PET/EtOAc como eluentes.

5.4.8. Procedimento Experimental para a Síntese dos Alcinos Terminais

Derivados da L-Prolina^{21,130-134}

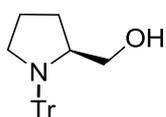


(A): *i.* Em um balão de duas bocas adicionou-se o aminoácido L-prolina **71** (20 mmol, 2,3 g, 1 equiv.), seguida do solvente MeOH (25 mL). O sistema foi submetido à agitação magnética e resfriado à 0 °C. Na sequência, adicionou-se lentamente cloreto de tionila (40 mmol, 4,72 g, 2 equiv.), previamente destilado. Após de completa a adição, a reação foi ambientada à t.a. e a agitação mantida pelo período de 12 h. Por fim, o solvente foi evaporado e co-evaporado com clorofórmio (3 x 30 mL) em rota-evaporador, e o produto obtido, foi utilizado sem purificação prévia para a próxima etapa sintética.

ii. À uma solução do éster metílico (10 mmol, 1,29 g, 1 equiv.) obtido na etapa anterior, em DCM seco (30 mL), sob atmosfera inerte de N₂, agitação e temperatura de 0 °C, foi adicionado Et₃N seca (30 mmol, 6,6 g, 3 equiv.). Posteriormente adicionou-se lentamente, e de forma fracionada (tempo total

estimado de 30 min), cloreto de tritila (10 mmol, 2,78 g, 1 equiv.). A temperatura do sistema foi elevada até a t.a. e a agitação mantida por 18h. O *quench* da reação foi feito com ácido cítrico (30 mL, 10% m/v), e as fases separadas. A fase orgânica foi lavada com ácido cítrico (2 x 30 mL) e posteriormente com H₂O (2 x 30 mL), seca com MgSO₄ e evaporada em rota-evaporador. O produto **72** foi obtido como um sólido amarelado e utilizado na próxima etapa sintética sem a necessidade de purificação (rend. bruto de 80 %).

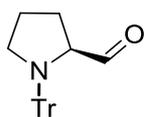
DADOS EXPERIMENTAIS: (2S)-N-tritilprolina metil éster 72 – Obtido como um sólido amarelado. Rend. bruto 2,048 g (80%). Número de Registro CAS: 13515-74-7. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ = 7,63 - 7,60 (m, 6H); 7,33 - 7,27 (m, 6H); 7,20 - 7,16 (m, 3H); 3,99 (dd, J = 9,0 e 2,6 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,52 - 3,47 (m, 1H); 2,92 - 2,90 (m, 1H); 1,72 - 1,53 (m, 2H); 1,15 - 1,00 (m, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 177,1; 145,2; 130,1; 128,0; 126,2; 77,5; 63,5; 52,0; 44,1; 31,3; 24,5.



(B): Em um balão de duas bocas sob atmosfera inerte de N₂, adicionou-se LiAlH₄ (15 mmol, 1,89 g, 5 equiv.) e THF (15 mL). O sistema reacional foi resfriado a 0 °C e foi adicionada lentamente uma solução do precursor éster **72**, obtido na etapa anterior **(A)** (5 mmol, 1,85 g, 1 equiv.), solubilizado em THF (5 mL). A reação permaneceu sob agitação por 12 h à t.a.. Após este período, o sistema foi novamente resfriado a 0 °C, e então adicionou-se lentamente, uma solução de NaOH (10 mol % m/v), até que todo o hidreto remanescente na reação fosse consumido, formando uma pasta branca. Em seguida, a reação foi filtrada sob celite e lavada com DCM (30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada em rota-evaporador. O produto **73** foi obtido como uma espuma branca com elevada pureza, em 76% de rendimento. Cabe ressaltar que, em alguns casos em que a pureza obtida não foi satisfatória, foi necessário a sua purificação através de uma coluna cromatográfica, utilizando-se como fase estacionária

alumina básica (especial para cromatografia), e como eluente uma mistura de hexano/EtOAc na proporção de 85:15 respectivamente.

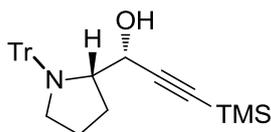
DADOS EXPERIMENTAIS: (2S)-1-tritil-2-pirrolidina-metanol 73 – Obtido como uma espuma branca. Rend. 0,076 g (76%). Número de Registro CAS: 179918-60-6. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) δ = 7,63 - 7,60 (m, 6H); 7,30 - 7,22 (m, 6H); 7,20 - 7,22 (m, 3H); 3,68 - 3,60 (m, 1H); 3,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 3,55 - 3,50 (m, 1H); 3,25 - 3,20 (m, 1H); 3,11 - 3,01 (m, 1H); 2,20 (sl, 1H); 1,45 - 1,42 (m, 2H); 1,11 - 1,05 (m, 1H); 0,75 - 0,67 (m, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 146,6; 130,2; 128,8; 126,3; 79,0; 66,5; 61,1; 52,0; 30,4; 24,2.



(C): Em um balão munido de agitação magnética e atmosfera inerte de N_2 , solubilizou-se o cloreto de oxalila (6 mmol, 0,51 mL, 1,2 equiv.) em DCM seco (2 mL). Resfriou-se o sistema a uma temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$, e adicionou-se lentamente DMSO seco (10 mmol, 0,71 mL, 2 equiv.). Após 30 minutos, adicionou-se uma solução do álcool **73** obtido na etapa **(B)** (5 mmol, 0,50 g, 1 equiv.) em DCM (1 mL). Transcorridas 1,5 h de agitação magnética nesta temperatura, adicionou-se ao sistema Et_3N seca (25 mmol, 2,27 mL, 5 equiv.), e a agitação foi mantida por mais 1,5 h. Posteriormente, ambientou-se a reação para t.a., e então adicionou-se lentamente, uma mistura de NH_4Cl saturado e NH_4OH (≈ 12 mL, na proporção de 2:1 (v/v)). Separaram-se as fases, e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e evaporadas em rota-evaporador. A purificação foi feita por coluna cromatográfica utilizando-se alumina básica (especial para cromatografia) como fase estacionária, e como eluentes uma mistura de hexano/EtOAc na proporção de 9:1, respectivamente. O produto **74** foi obtido como um sólido levemente amarelado, em 80% de rendimento.

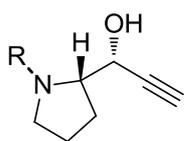
DADOS EXPERIMENTAIS: (2S)-1-tritil-pirrolidina-2-carbaldeído 74– Obtido como um sólido amarelado. Rend. 0,078 g (80%). Número de Registro CAS:

628292-12-6. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) δ = 9,77 (s, 1H); 7,54 – 7,43 (m, 5H); 7,24 – 7,00 (m, 10H); 3,68 (d, J = 9 Hz, 1H); 3,27 – 3,11 (m, 1H); 2,89 – 2,77 (m, 1H); 1,53 – 1,49 (m, 1H); 1,40 – 1,25 (m, 1H); 1,25 – 1,12 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 204,5; 145,6; 130,1; 127,6; 1266,5; 77,2; 68,3; 52,0; 28,5; 24,5.

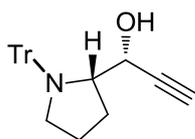


(D): Em um balão sob atmosfera inerte de N_2 , adicionou-se tolueno seco (6 mL), seguido de trimetilsililacetileno (2,63 mmol, 0,26 g, 5,26 equiv.) e Et_2Zn (2,0 mmol, 1,33 mL, 4 equiv., 1,5 M em tolueno). A solução foi aquecida à 60 °C por 1 hora. Ao final deste período, observou-se formação de uma suspensão branca. Em seguida a reação foi resfriada à 0 °C e então adicionou-se uma solução do aldeído N-Tr prolinal **74** obtido na etapa **(C)** (0,5 mmol, 0,1707 g, 1 equiv.) em tolueno seco (1 mL). A reação foi mantida sob agitação magnética e à t.a. por 24 h. Transcorrido esse tempo, resfriou-se o sistema reacional à 0 °C e adicionou-se lentamente H_2O (10 mL). As fases foram separadas, e a fase aquosa misturada a uma solução saturada de NaCl e NH_4Cl (1 mL, 2:1 v/v), foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e evaporadas em rota-evaporador. O produto final **75** foi purificado através de coluna cromatográfica utilizando-se alumina básica (especial para cromatografia) como fase estacionária, e uma mistura de hexano/ EtOAc na proporção de 85:15 como eluente, e obtido como um sólido amarelado em 60% de rendimento.

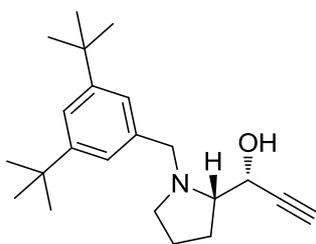
DADOS EXPERIMENTAIS: (2S, 3R)-(3-trimetilsililetinil)-1-tritil-2-pirrolidinametanol 75– Obtido como um sólido amarelado. Rend. 0,12 g (60%). Número de Registro CAS: 628292-18-2. R_f = 0,6 [AcOEt/PET (9:1)]. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) δ = 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 5H); 7,34 – 7,23 (m, 10H); 4,45 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 3,51 – 3,45 (m, 1H); 3,20 (sl, 1H); 3,08 (ddd, J = 17, 8,8 e 6,5 Hz, 1H); 2,94 – 2,86 (m, 1H); 1,84 – 1,74 (m, 1H); 1,25 – 1,15 (m, 3H); 0,00 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 144,5; 130,2; 127,6; 126,2; 104,4; 92,0; 78,2; 66,7; 64,0; 54,6; 28,7; 24,3; 0,0.



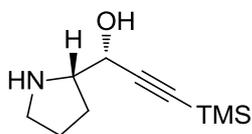
(E): Em um balão munido de agitação magnética, solubilizou-se o álcool propargílico **75** ou **79** obtido na etapa (**D** ou **G**) (1 mmol, 1 equiv.) em uma mistura de solventes MeOH/DCM (2 mL, proporção de 1:1). A essa mistura adicionou-se K_2CO_3 anidro (5 mmol, 0,69 g, 5 equiv.) e manteve-se a agitação vigorosa, à t.a. pelo período de 48 h. Após, os solventes foram evaporados em rota-evaporador, e o resíduo lavado com H_2O (30 mL) e extraído com DCM (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$, filtradas e evaporadas em rota-evaporador. O produto **68** ou **81** foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando uma mistura de solventes PET/EtOAc/ NEt_3 na proporção de 90:9:1.



DADOS EXPERIMENTAIS: Composto 68 – Obtido como um óleo turvo. Rend. 0,12 g (99%). $R_f = 0,3$ [PET/EtOAc (9:1)]. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm) $\delta = 7,45$ (d, $J = 7,6$ Hz, 5H); 7,23 – 7,09 (m, 10H); 4,55 (dd, $J = 3,6$ e 2,2 Hz, 1H); 3,59 – 3,52 (m, 1H); 3,21 – 3,08 (m, 2H); 3,00 – 2,91 (m, 1H); 2,56 (sl, 1H); 2,31 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 1,90 – 1,80 (m, 1H); 1,32 – 1,05 (m, 2H).



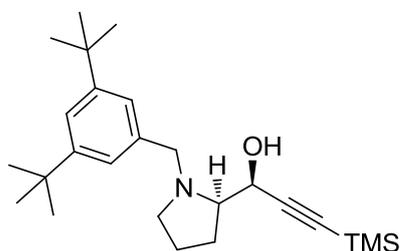
DADOS EXPERIMENTAIS: Composto 81 – Obtido como um óleo turvo. Rend. 0,23 g (72%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm) $\delta = 7,32$ (s, 1H); 7,10 (s, 2H); 4,32 – 4,27 (m, 1H); 3,88 (d, $J = 13$ Hz, 1H); 3,51 (d, $J = 13$ Hz, 1H); 3,09 (dd, $J = 9,3$ e 5,1 Hz, 1H); 2,90 – 2,83 (m, 1H); 2,43 (dd, $J = 17$ e 9,4 Hz, 1H); 2,39 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 2,18 – 2,04 (m, 1H); 2,01 – 1,89 (m, 1H); 1,76 – 1,66 (m, 2H); 1,32 (s, 18H).



(F): Em um balão munido de agitação magnética, o composto **75** (1 mmol, 0,438 g, 1 equiv.) foi solubilizado em DCM (2 mL), e à essa solução adicionou-se ácido acético (10 mmol, 0,0567 mL, 10 equiv.). A agitação foi mantida à t.a. pelo

período de 4 horas. Depois desse período, os solventes foram evaporados em rota-evaporador, e o produto **76** foi obtido como um óleo alaranjado em 99% de rendimento, utilizado nas próximas etapas sem a necessidade de purificação.

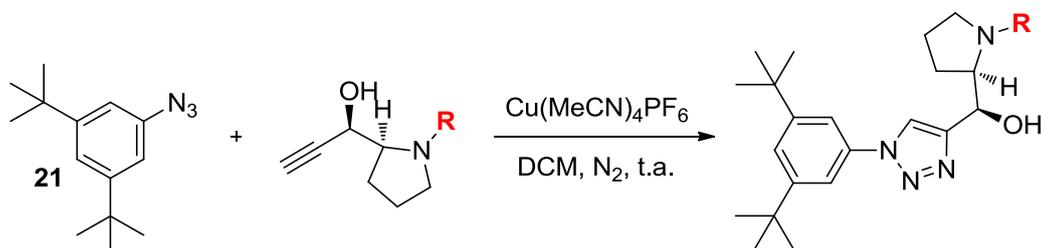
DADOS EXPERIMENTAIS: Composto 76 – Obtido como um óleo alaranjado viscoso. Rend. bruto 0,19 g (99%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) δ = 7,22 – 7,04 (m, 22H - impurezas do grupo tritila); 4,50 (sl, 1H); 3,52 (sl, 1H); 2,99 (sl, 2H); 2,00 (s, 2H); 1,69 (sl, 2H); 0,00 (s, 9H).



(G): Em um balão munido de agitação magnética, adicionou-se o composto **76** (1 mmol, 0,197 g, 1 equiv.), brometo de 3,5-di-*tert*-butil-benzila (1 mmol, 0,282 g, 1 equiv.), K_2CO_3 anidro (1 mmol, 0,14 g, 1 equiv.) e tolueno (2 mL). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura de refluxo ($\approx 110\text{ }^\circ\text{C}$) pelo período de 18 h. O *quench* da reação foi feito com H_2O (1 mL) e solução saturada de NH_4Cl (1 mL), e extraída com DCM (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada em rota-evaporador. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de DCM/EtOAc (1:1) / MeOH na proporção de 99:1. O produto **79** foi obtido com 82% de rendimento.

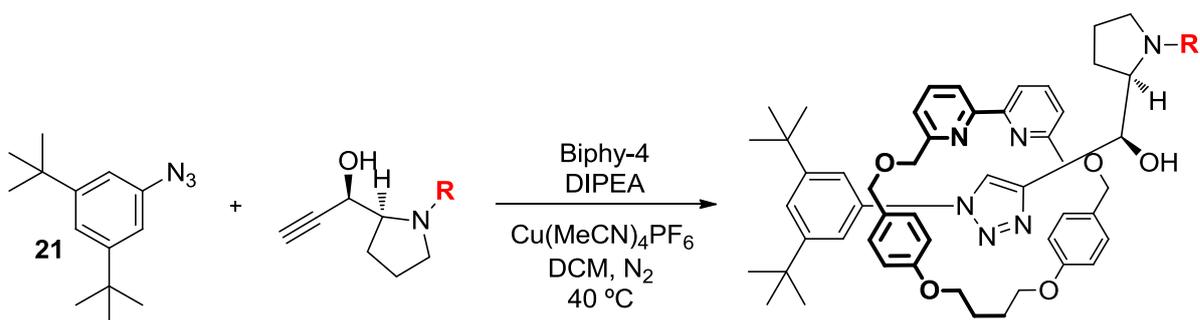
DADOS EXPERIMENTAIS: Composto 79 – Rend. 0,315 g (82%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) δ = 7,34 (s, 1H); 7,13 (s, 2H); 4,33 (d, J = 3.0 Hz, 1H); 3,89 (d, J = 13.0 Hz, 1H); 3,62 (d, J = 13.0 Hz, 1H); 3,17 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 2,49 (dd, J = 17.0 e 9.0 Hz, 1H); 2,17 (dt, J = 13.0 e 5.0 Hz, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,76 (m, 2H); 1,33 (s, 18H); 0,16 (s, 9H).

5.4.9. Procedimento Experimental para a Síntese dos Triazóis **70** e **82**



Num balão de fundo redondo, munido de agitação magnética e atmosfera inerte de N_2 , foram adicionados o alcino terminal **68** ou **81** (0,025 mmol, 1 equiv.) e a azida aromática **21** (0,025 mmol, 0,0058 g, 1 equiv.). Após 15 min sob fluxo forte e contínuo de N_2 , adicionou-se o catalisador de cobre $Cu(MeCN)_4PF_6$ (0,025 mmol, 0,009 g, 1 equiv.) e o solvente DCM (seco, 1 mL). A agitação foi mantida à t.a. por 12 h, e a reação foi monitorada por RMN 1H . O *quench* foi feito com uma solução de EDTA/ NH_3 (3 mL, 0,1 M) e a extração conduzida com DCM (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada, e o solvente foi evaporado em rota-evaporador.

5.4.10. Procedimento Experimental para a Síntese das Moléculas de Rotaxano **69** ou **83**



Num balão de fundo redondo, munido de agitação magnética e atmosfera inerte de N_2 , foram adicionados o macrociclo Biphy-4 **54a** (0,025 mmol, 0,01205g, 1 equiv.), o alcino terminal **68** ou **81** (0,0375 mmol, 1,5 equiv.), a azida aromática **21** (0,0375 mmol, 0,0087 g, 1,5 equiv.) e o

catalisador de cobre $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (0,024 mmol, 0,008928 g, 0,96 equiv.). Após 15 min sob fluxo forte e contínuo de N_2 , adicionou-se o solvente DCM (seco, 0,63 mL) e DIPEA (0,25 mmol, 0,04 mL, 10 equiv.). A mistura foi aquecida à 40 °C e mantida sob agitação magnética. A coloração da reação mudou de laranja para vermelho, indicando a complexação do cobre à cavidade do macrociclo. O progresso da reação foi monitorado por RMN ^1H . O *quench* foi feito com uma solução de EDTA/ NH_3 (3 mL, 0,1 M) e a extração conduzida com DCM (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado em rota-evaporador.

CAPÍTULO 6

Referências

6. REFERÊNCIAS

1. Rodrigues, J. A. R. *Quim. Nova* **2010**, *33*, 1175.
2. (a) Rowe, D. J. *Chemistry and Technology of Flavors and Fragrances*. Blackwell Publishing Ltd. **2005**. (b) Geithe, C.; Krautwurst, D. *Importance of Chirality to Flavor Compounds*. ACS Symposium Series. **2015**. vol. 1212, chapter 12, pp. 161.
3. Guijarro, A.; Yusi, M. *The Origin of Chirality in the Molecules os Life*. RSC Publishing. **2009**.
4. (a) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T. *Molecules that Changed the World*. Willey-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA. **2008**. (b) Carvalho, C. C. C. R.; Fonseca, M. M. R. *Food Chemistry* **2006**, *95*, 413. (c) Ager, D. J.; Pantaleone, D. P.; Henderson, S. A.; Katritzky, A. R.; Prakash, I.; Walters, D. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1802.
5. Cremasco, M. A. *Cienc. Cult.* **2013**, *65*, 4.
6. Ferreira, V. F. *Quim Nova* **1994**, *18*, 267.
7. Levy, D. E.; Fügedi, P. *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press, Boca Raton, **2006**.
8. Varki, A., Cummings, R. D.; Esko, J. D. *Essentials of Glycobiology*. 2nd edition. Cold Spring Harbor Laboratory Press (NY), **2009**. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1895/>).
9. Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.
10. Guillarme, S.; Plé, K.; Banchet, A.; Liard, A.; Haudrechy, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2355.
11. Dimitrov, V.; Kamenova-Nacheva, M. *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy* **2009**, *44*, 317.
12. Binder, C. M.; Singaram, B. *Org. Prep. Proced. Int.* **2011**, *43*, 139.
13. Jeon, S.; Li, H.; García, C.; LaRochele, L. K.; Walsh, P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 448.

14. Pu, L.; Yu, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.
15. Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtke, D. S. *European J. Org. Chem.* **2010**, *12*, 2351.
16. Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873.
17. Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963.
18. Midland, M. M.; Lee, P. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3933.
19. Bach, J.; Berenguer, R.; Garcia, J.; Loscertales, T.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9021.
20. Mukai, C.; Kataoka, O.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *9*, 2946.
21. Ohmori, K.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6519.
22. Welsch, T.; Tran, H.; Witulski, B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 10.
23. Chan, K.; Cohen, N.; Noble, J. P.; Specian, A. C.; Saucy, G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3497.
24. Druais, V.; Hall, M. J.; Corsi, C.; Wendeborn, S. V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 935.
25. Trost, B. M.; Ameriks, M. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1745.
26. Crimmins, M. T.; She, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12790.
27. Szpilman, A. M.; Cereghetti, D. M.; Wurtz, N. R.; Manthorpe, J. M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4335.
28. Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734.
29. Holmes, A. B.; Tabor, A. B.; Bakerb, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **1991**, *13*, 3301.
30. More, J. D.; Finney, N. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2236.
31. Netto, A. V. G.; Frem, R. C. G.; Mauro, E. A. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 1208.
32. Romuald, C.; Ardá, A.; Clavel, C.; Jiménez-Barbero, J.; Coutrot, F. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1851.

33. Ma, X.; Tian, H. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 70.
34. Dichtel, W. R.; Miljanic, O. S.; Zhang, W.; Spruell, J. M.; Patel, K.; Aprahamian, I.; Heath, J. R.; Stoddart, J. F. *Accounts of Chemical Research* **2008**, 41, 1750.
35. Neal, E. A.; Goldup, S. M. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5128.
36. Breault, G. A.; Hunter, C. A.; Mayers, P. C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 5265.
37. Wurpel, G. W. H.; Brouwer, A. M.; Van Stokkum, I. H. M.; Farran, A.; Leigh, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11327.
38. Blanco, V.; Leigh, D. A.; Marcos, V.; Morales-Serna, J. A.; Nussbaumer, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4905.
39. Bordoli, R. J.; Goldup, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4817.
40. Delgado, M. A.; Rintoul, M. R.; Farías, R. N.; Salomón, R. A. *Journal of Bacteriology* **2001**, 183, 4543.
41. Wilson, K.; Kalkum, M.; Ottesen J.; Yuzenkova, J.; Chait, B. T.; Landick, R.; Muir, T.; Severinov, K.; Darst, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12475.
42. Daly, N. L.; Craik, D. J. *Curr Opin Chem Biol.* **2011**, 15, 362.
43. Wu, H.; Lustbader, J. W.; Liu, Y.; Canfield, R. E.; Hendricksonl, W. A. *Structure* **1994**, 2, 545.
44. Craik, D. J.; Daly, N. L.; Bond, T.; Waine, C. *J. Mol. Biol.* **1999**, 294, 1327.
45. Guterres, M. F. A. N.; Ronconi, C. M. *Rev. Virtual Chem.* **2009**, 1, 104.
46. Harrison, I. T.; Harrison, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5723.
47. Wasserman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4433.
48. Crowley, J. D.; Goldup, S. M.; Lee, A.; Leigh, D. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1530.
49. Goldup, S. M.; Leigh, D. A.; Mcgonigal, P. R.; Ronaldson, V. E.; Slawin, A. M. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 315.

50. Goldup, S. M.; Leigh, D. A.; Long, T.; Mcgonigal, P. R.; Symes, M. D.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15924.
51. Barran, P. E.; Cole, H. L.; Goldup, S. M.; Leigh, D. A.; McGonigal, P. R.; Symes, M. D.; Wu, J.; Zengerle, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12280.
52. Wouters, A. D.; Bessa, A. B.; Sachini, M.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. *S. Synthesis* **2013**, *45*, 2222.
53. Martins, B. S.; Lüdtke, D. S. *European J. Org. Chem.* **2014**, *24*, 5364.
54. Carlos, A. M. M.; Contreira, M. E.; Martins, B. S., Immich, M. F.; Moro, A. V.; Lüdtke D. S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1202.
55. Fabicon, R. M.; Richey, H. G. *Organometallics* **2001**, *20*, 4018.
56. Carreira, E. M.; Kvaerno, L. E. *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
57. Stanton, G. R.; Johnson, C. N.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4399.
58. Sato, T.; Soai, K.; Suzuki, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1978**, *6*, 601.
59. Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455.
60. Mukaiyama, T.; Suzuki, K. *Chem. Lett.* **1980**, *3*, 255.
61. Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4414.
62. Enthaler, S.; Wu, X. *Introduction: Zinc Catalysts for Organic Transformations* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2015**.
63. Hursthouse, M. B.; Motevalli, M.; O'Brien, P.; Walsh, J. R.; Jones, A. C. *J. Mater. Chem.* **1991**, *1*, 139.
64. Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823.
65. Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.

66. Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327.
67. Noyori R. Ry 0 --. *Angew Chem Int Ed Engl.* 1991;30:49-69.
68. Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813.
69. Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.
70. Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3002.
71. Paixão, M. W.; De Godoi, M.; Rhoden, C. R. B.; Westermann, B.; Braga, A. L. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2007**, *261*, 120.
72. Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **1990**, *1*, 937.
73. Ishizaki, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1901.
74. Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245.
75. Frantz, D. E.; Fässler, R.; Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373.
76. Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806.
77. Boyall, D.; López, F.; Sasaki, H.; Frantz, D.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4233.
78. Anand, N. K.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687.
79. More, J. D.; Finney, N. S. *Synlett* **2003**, *9*, 1307.
80. Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P.; Davis, B. G. *Org Lett.* **2006**, *8*, 207.
81. Moore, D.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1855.
82. Gao, G.; Xie, R.; Pu, L. *PNAS* **2004**, *101*, 5417.
83. Gao, G.; Moore, D.; Xie, R.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 6457.
84. Lu, G.; Li, X.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2002**, 172.

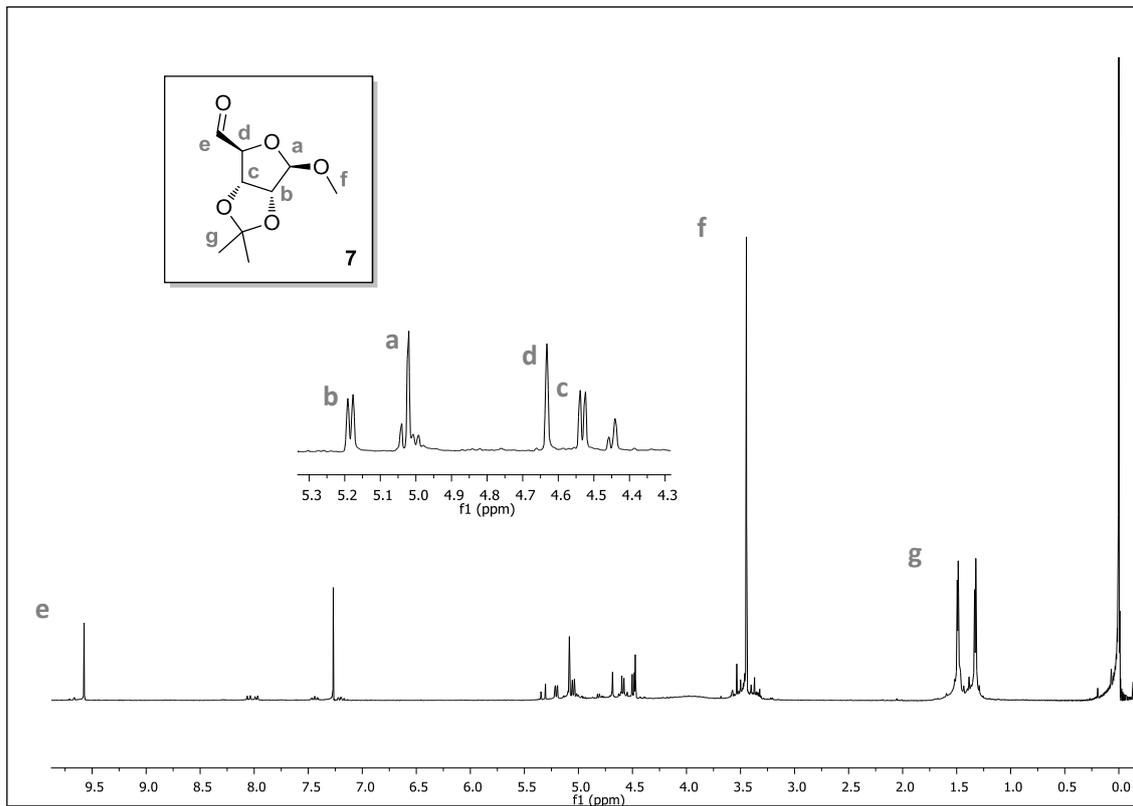
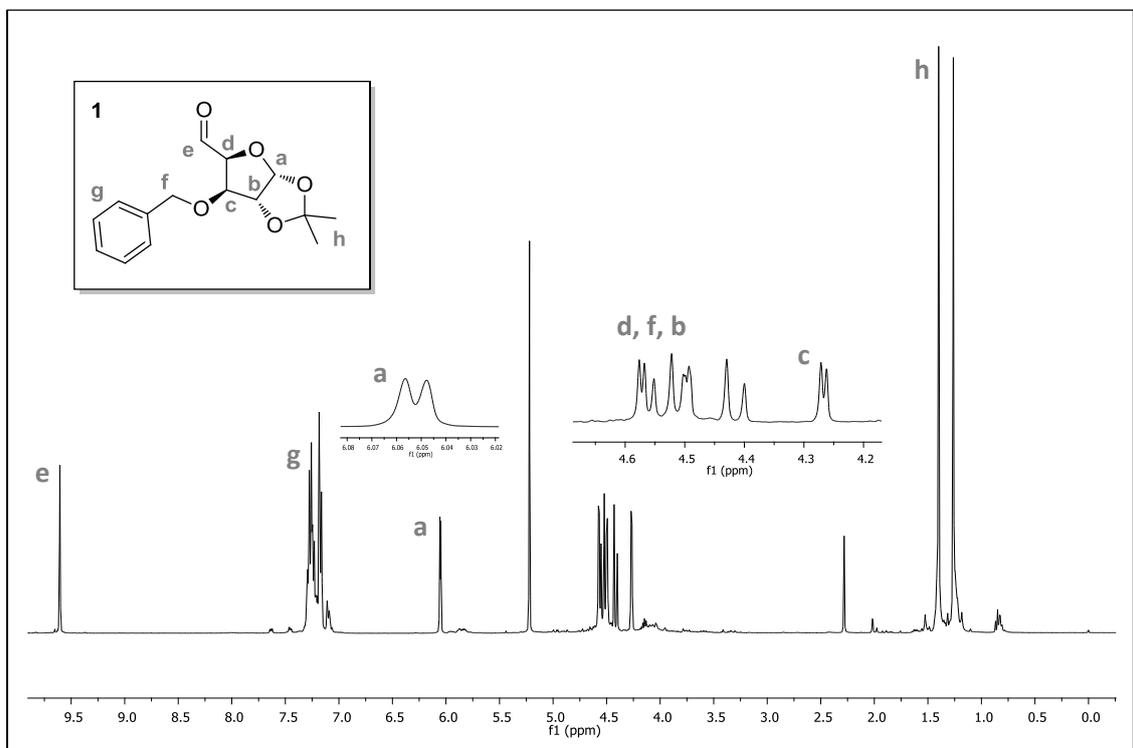
85. Li, X.; Lu, G.; Kwok, W. H.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12636.
86. Lu, G.; Li, X.; Chen, G.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 449.
87. Trost, B. M.; Weiss, A. H.; von Wangelin, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8.
88. Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4461.
89. Trost, B. M.; Chan, V. S.; Yamamoto, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5186.
90. Hänni, K. D.; Leigh, D. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1240.
91. Aricó, F.; Badjic, J. D.; Cantrill, S. J.; Flood, A. H.; Leung, K. C.; Liu, Y.; Stoddart, J. F. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *249*, 203.
92. Berná, J. *An. Quím.* **2010**, *106*, 285.
93. Sauvage, J. *Ace. Chem. Res.* **1990**, *23*, 319.
94. Aucagne, V.; Hänni, K. D.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Walker, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2186.
95. Aucagne, V.; Berná, J.; Crowley, J. D.; Goldup, S. M.; Hänni, K. D.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Ronaldson, V. E.; Slawin, A. M. Z.; Viterisi, A.; Walker, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11950.
96. Lahlali, H.; Jobe, K.; Watkinson, M.; Goldup, S. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4151.
97. Winn, J.; Pinczewska, A.; Goldup, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13318.
98. Wouters, A. D.; Lüdtke, D. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3962.
99. Ramana, C. V.; Narute, S. B.; Gonnade, R. G.; Patil, R. S. *Synthesis* **2008**, *11*, 1783.
100. More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001.
101. Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
102. Duschek, A.; Kirsch, S. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1524.

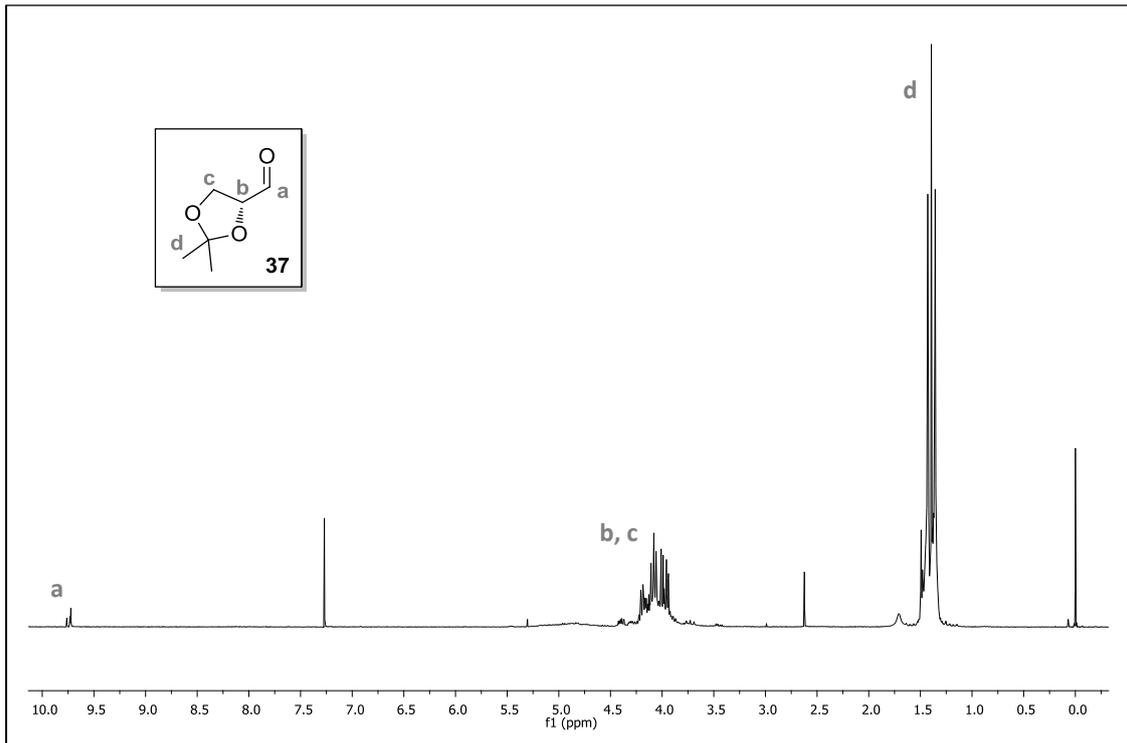
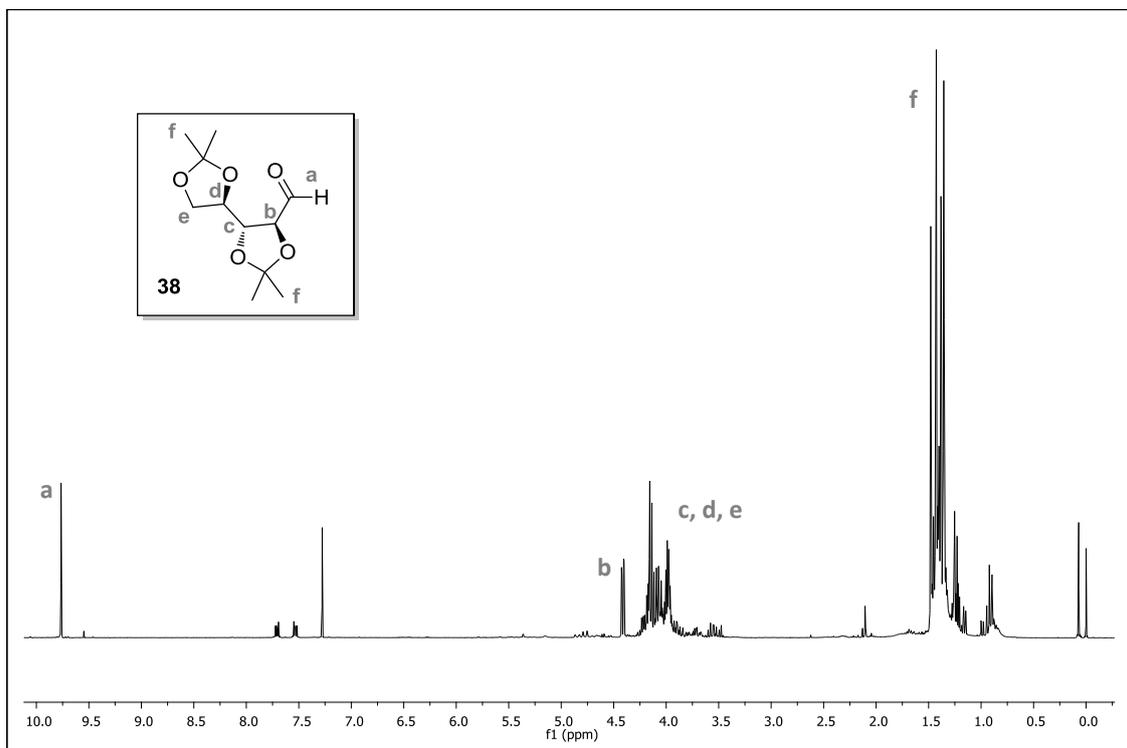
103. Kartha, K. P. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3415.
104. Roy, A.; Achari, B.; Mandal, S. B. *Synthesis* **2006**, 6, 1035.
105. Gautam, D.; Kumar, D. N.; Rao, B. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 819.
106. Zhong, Y.; Shing, T. K. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2622.
107. Evans, M. E.; Parrish, F. W. *Carbohydrate Research* **1973**, 28, 359.
108. Raju, O. V. S.; Reddy, Y. V. R. *Der Pharma Chemica*, **2011**, 3, 39.
109. Ferreira, V. F.; da Rocha, D. R. *Quim Nova*. **2009**, 32, 623.
110. Schmid, C. R.; Bryant, J. D.; Dowlatzedah, M.; Phillips, J. L.; Prather, D. E.; Schantz, R. D.; Sear, N. L.; Vianco, C. S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4056.
111. Hubschwerlen, C.; Specklin, J.; Higelin, J. *Org Synth Coll.* **1998**, 9, 454.
112. Yadav, J. S.; Rao, B. M.; Rao, K. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1725.
113. Moore, D.; Pu, L. *Org Lett.* **2002**, 4, 1855.
114. Trost, B. M.; Weiss, A. H.; von Wangelin, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8.
115. Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org Lett.* **2002**, 4, 2621.
116. Handa, S.; Hawes, J. E.; Pryce, R. J.; *Synthetic Communications* **1995**, 25, 2837.
117. Uenishi, J.; Tanaka, T.; Nishiwaki, K.; Wakabayashi, S.; Oae, S.; Tsukube, H. 4382 *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4382.
118. Bruns, S.; Sinnwell, V.; Voss, J. *Magn. Reson. Chem.* **2003**; 41, 269.
119. Heller, D. P.; Goldberg, D. R.; Wu, H.; Wulff, W. D. *Can. J. Chem.* **2006**, 84, 1487.
120. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. 2nd ed., Oxford University Press., **2012**.

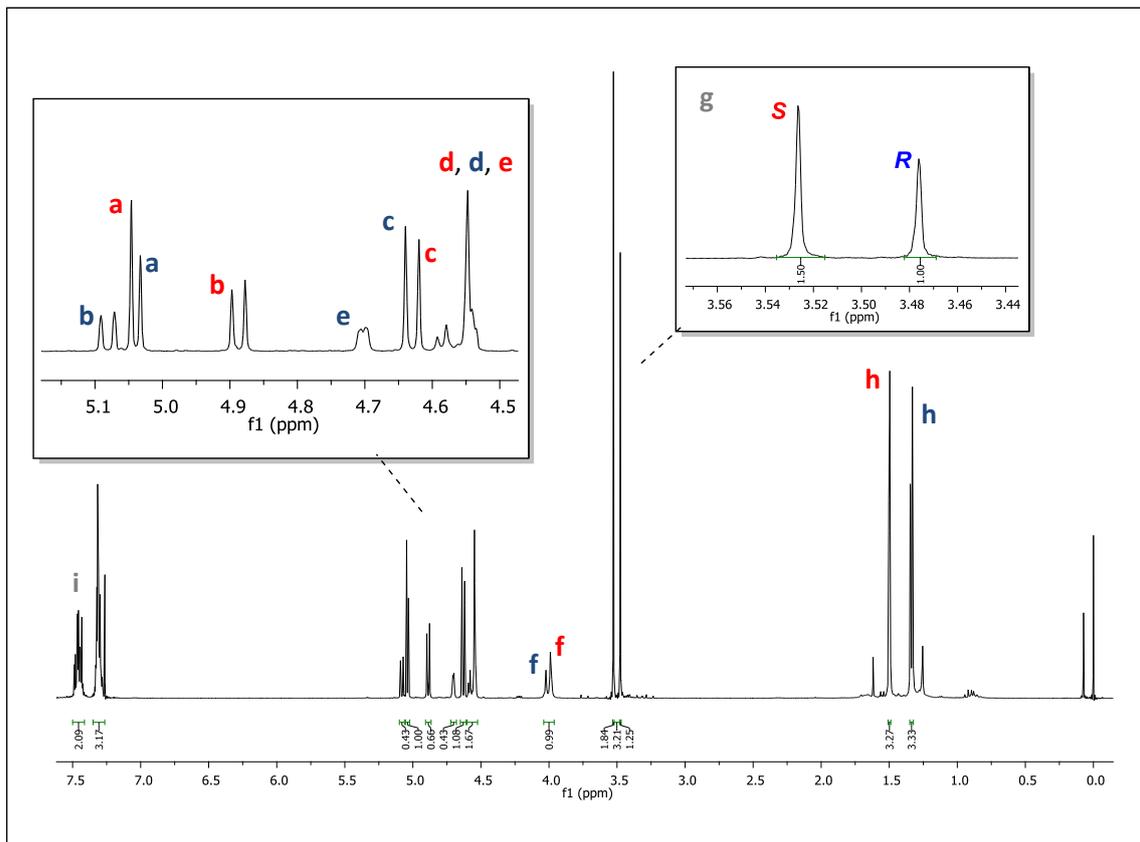
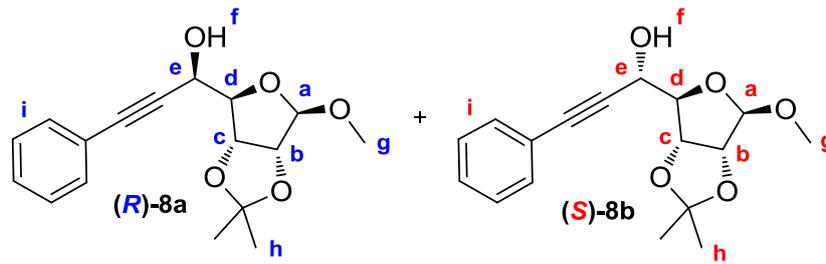
121. Ebner, C.; Müller, C. A.; Markert, C.; Pfaltz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4710.
122. Doorn, A. R.; Bos, M.; Harkema, S.; Van Eerden, J.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2371.
123. Iyoda, M.; Otsuka, H.; Sato, K.; Nisato, N.; Oda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 80.
124. Januszewski, J. A.; Wendinger, D.; Methfessel, C. D.; Hampel, F.; Tykwinski, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1817.
125. Gajewy, J.; Kwit, M.; Gawronski, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1055.
126. Hanessian S. *Preparative Carbohydrate Chemistry*, 1 Ed., CRC Press, Jan 2, **1997**.
127. Stick, R. V.; Williams SJ. *Carbohydrates: The Essential Molecules of Life*; 2 ed., Elsevier Science, **2009**.
128. Boysen, M. M. K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8648.
129. Li, H.; Huang, Y.; Jin, W.; Xue, F.; Wan, B. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 1686.
130. Nicolaou, K. C.; Brenzovich, W. E.; Bulger, G. P.; Francis, T. M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2119.
131. Bejjani, J.; Chemla, F.; Audouin, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9747.
132. Pattanayak, S.; Sinha, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 34.
133. Thompson, L. A.; Boy, K. M.; Shi, J.; Macor, J. E. Patente: US2006/46984 A1, **2006**.
134. Karaca, H.; Sezer, S.; Tanyeli, C. *Dyes and Pigments* **2011**, *90*, 100.
135. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. In *Purification of Laboratory Chemicals*. 4 th. ed.; Eds.; Elsevier; **1996**.

CAPÍTULO 7

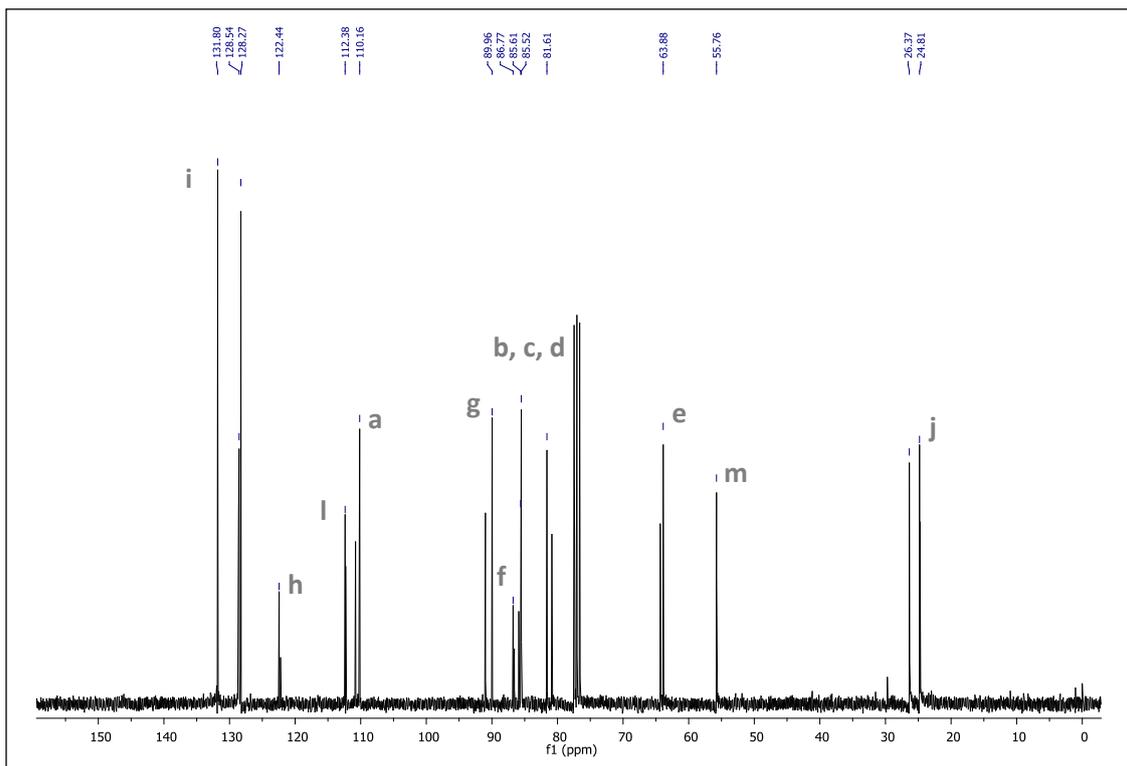
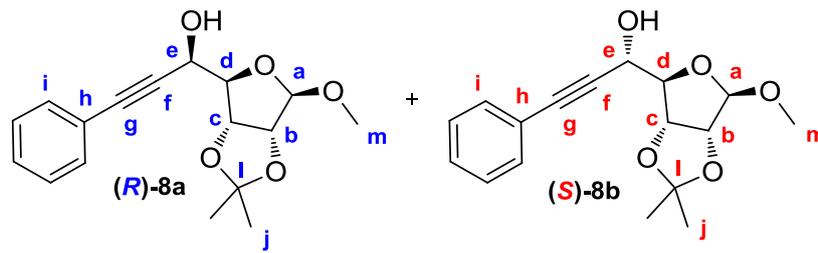
Anexos

Espectro de RMN ^1H do composto **7** em CDCl_3 a 300 MHz.Espectro de RMN ^1H do composto **1** em CDCl_3 a 300 MHz.

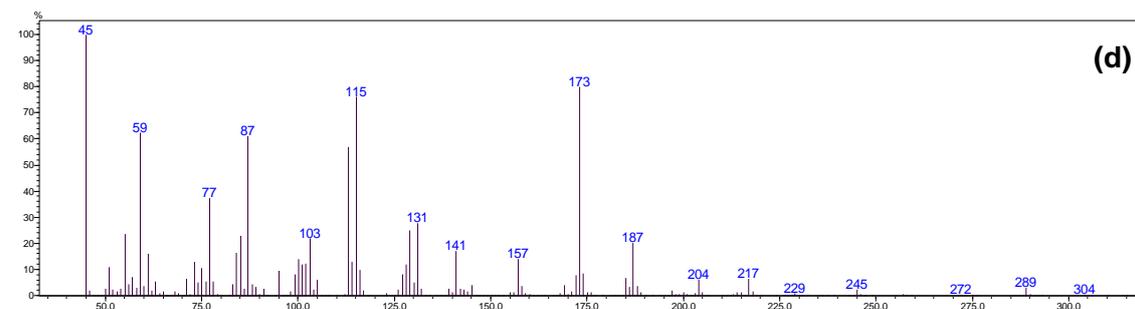
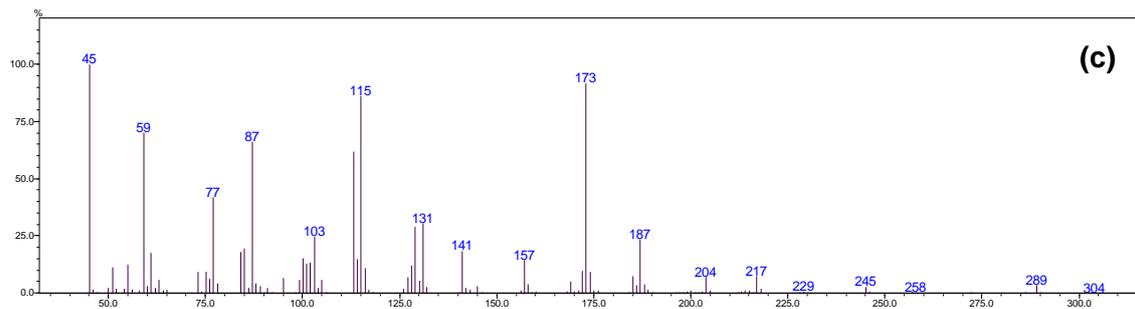
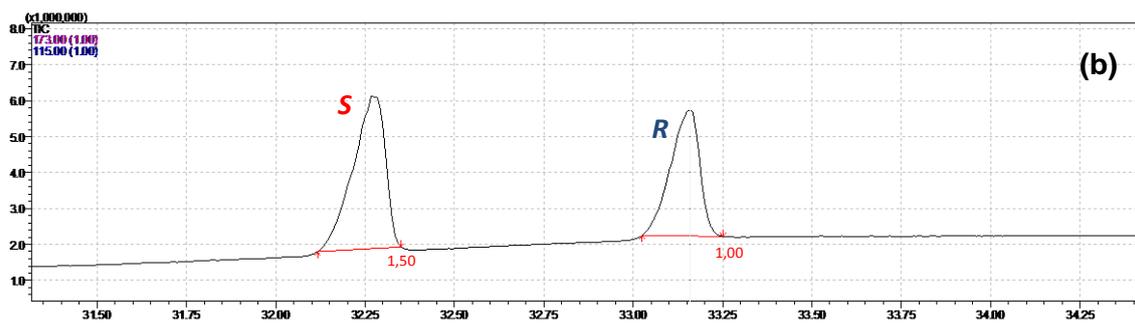
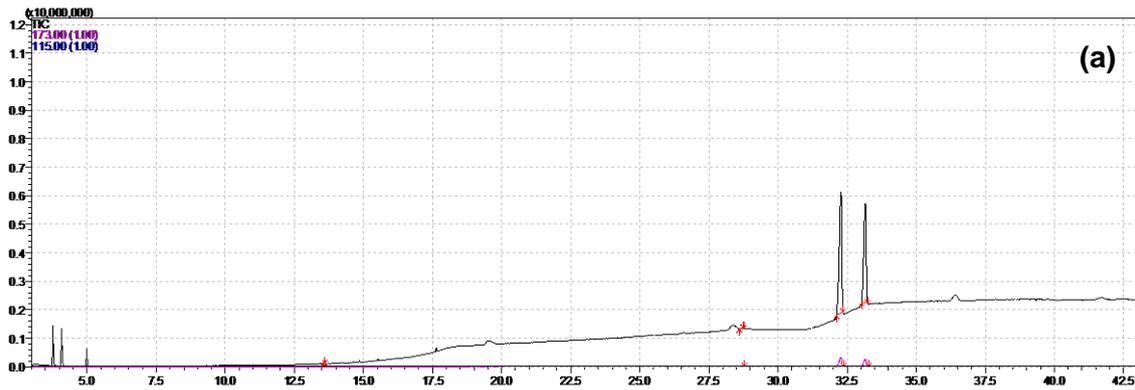
Espectro de RMN ¹H do composto **37** em CDCl₃ a 300 MHz.Espectro de RMN ¹H do composto **38** em CDCl₃ a 300 MHz.



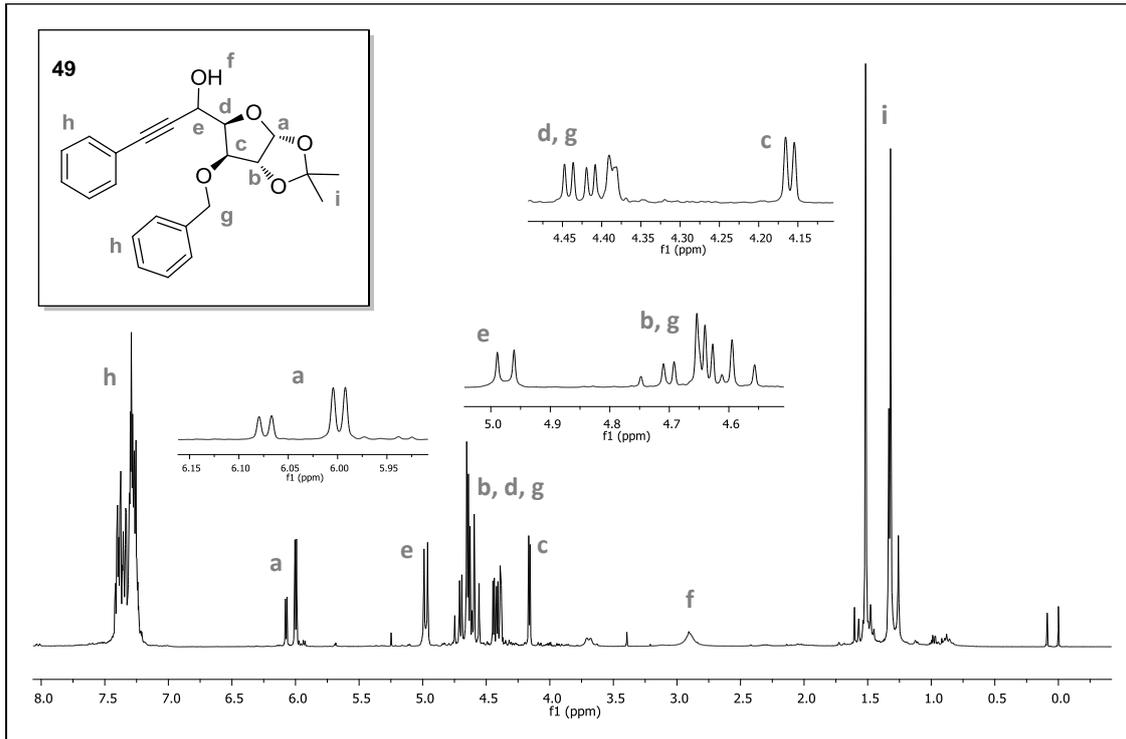
Espectro de RMN ^1H da mistura diastereoisomérica dos composto **8a** e **8b**, em CDCl_3 a 300 MHz.



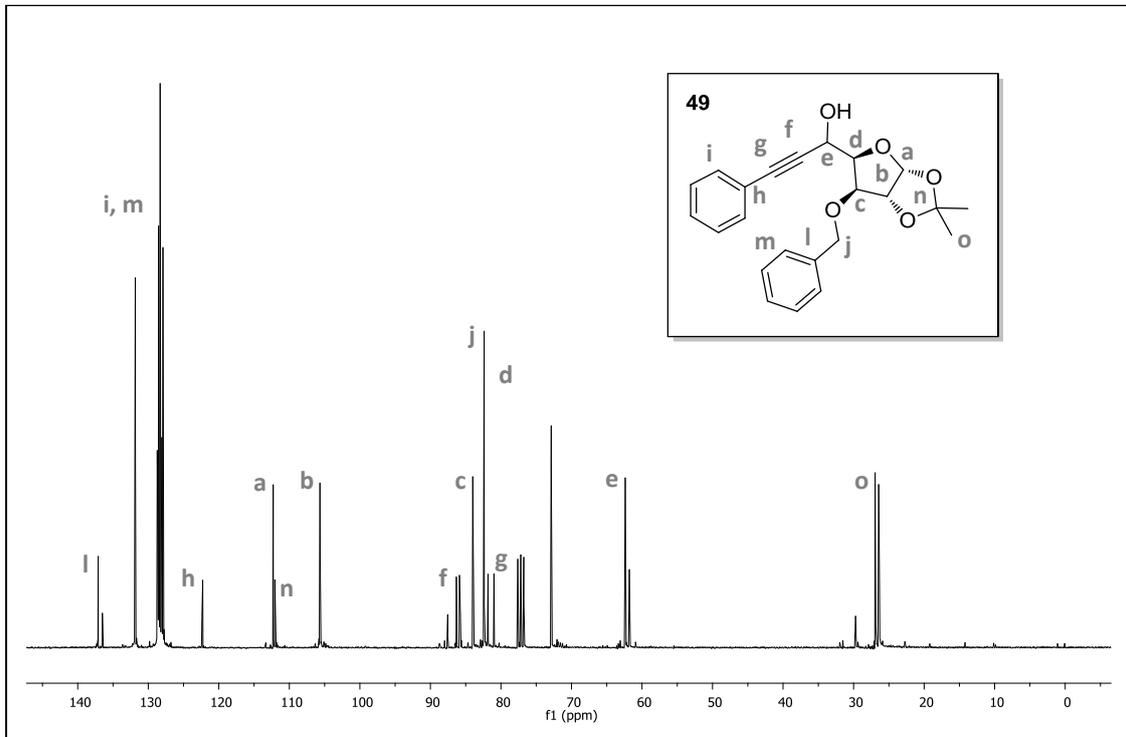
Espectro de RMN ^{13}C da mistura diastereoisomérica dos composto **8a** e **8b**, em CDCl_3 a 75,5 MHz.



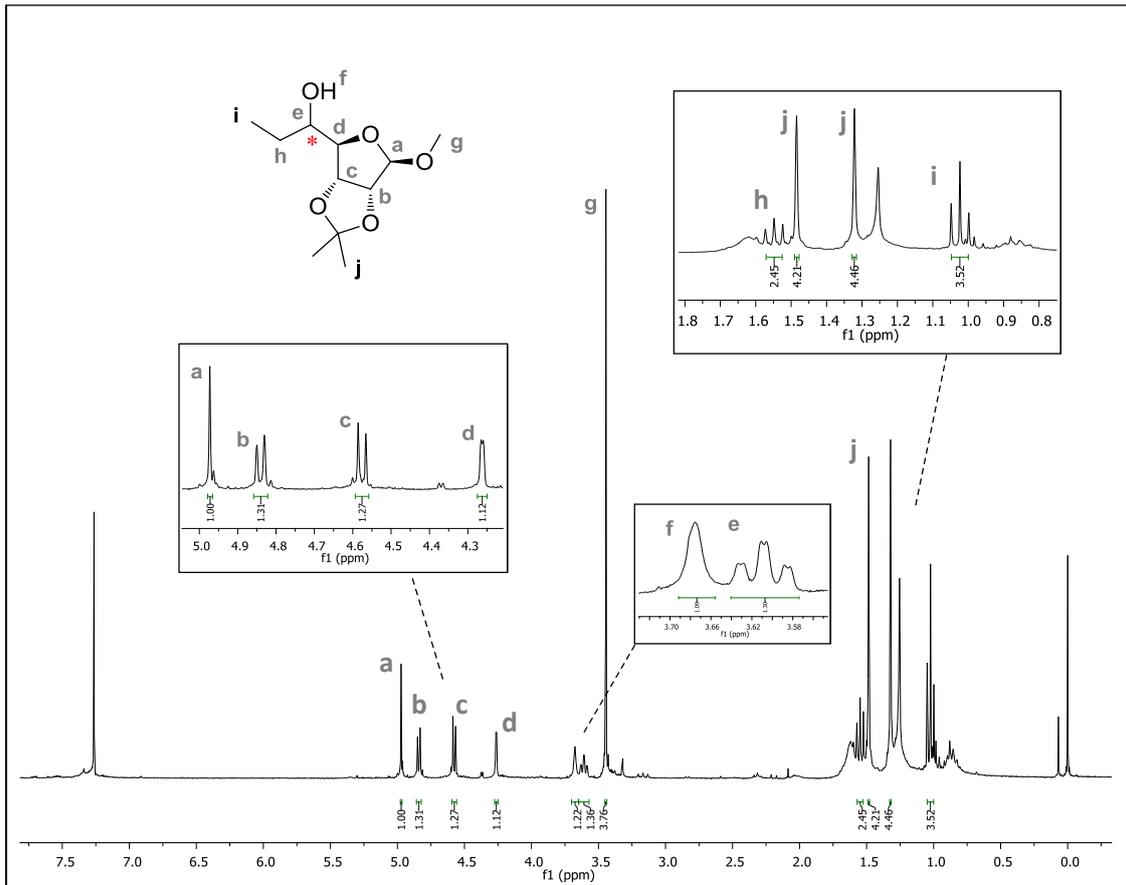
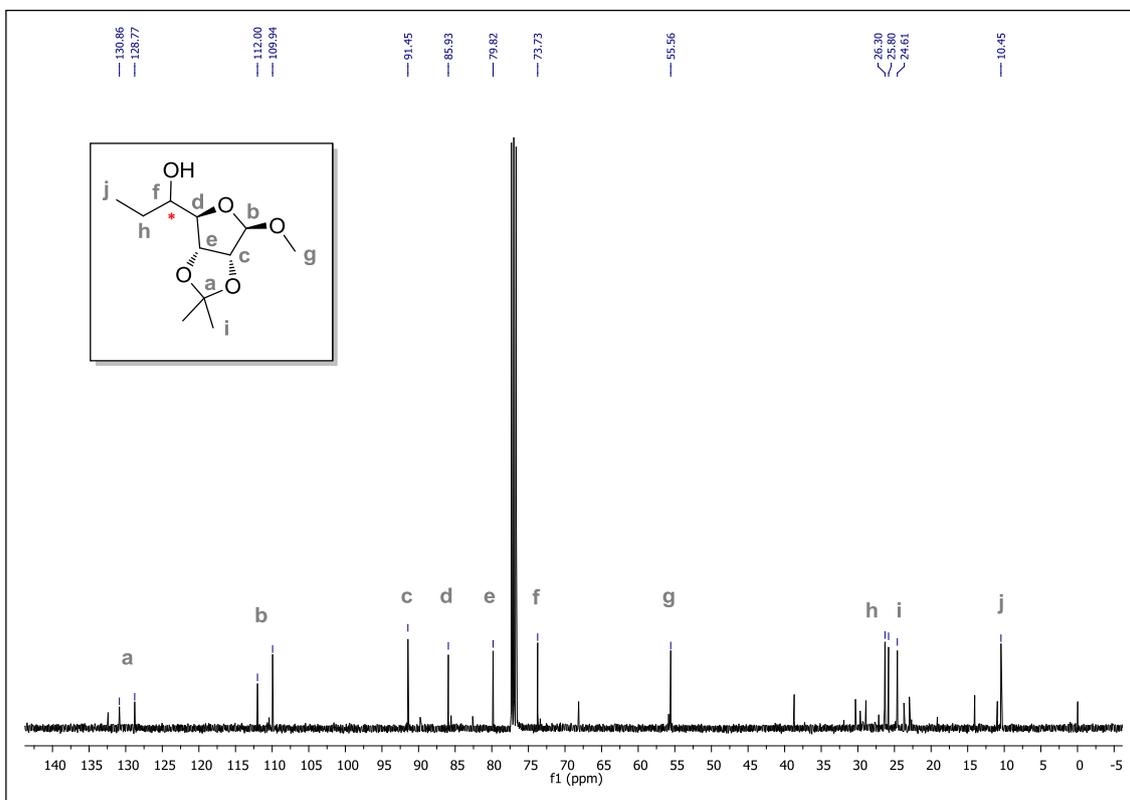
(a) Cromatograma gerado pela análise de cromatografia gasosa em coluna β -DEX 120; (b) Integração e ampliação dos picos referentes aos epímeros **8a** e **8b**; (c) e (d) Espectros de massas idênticos dos epímeros **8a** e **8b**.

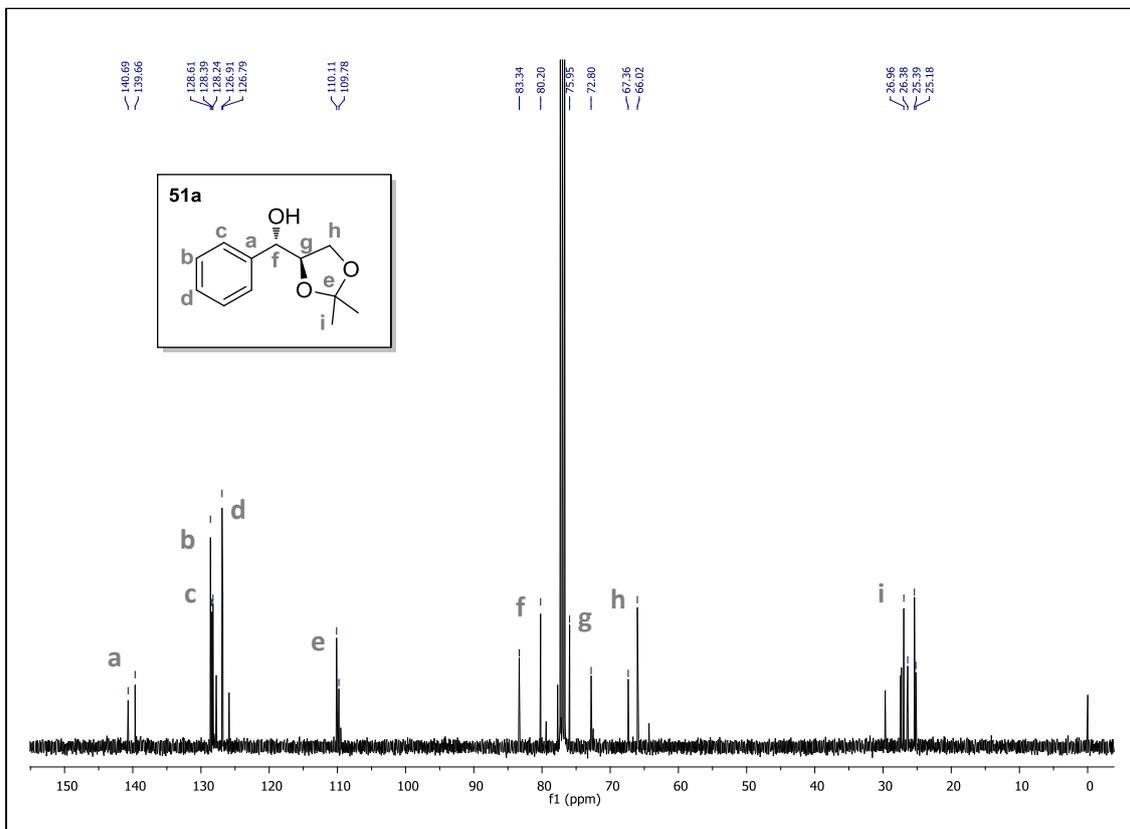
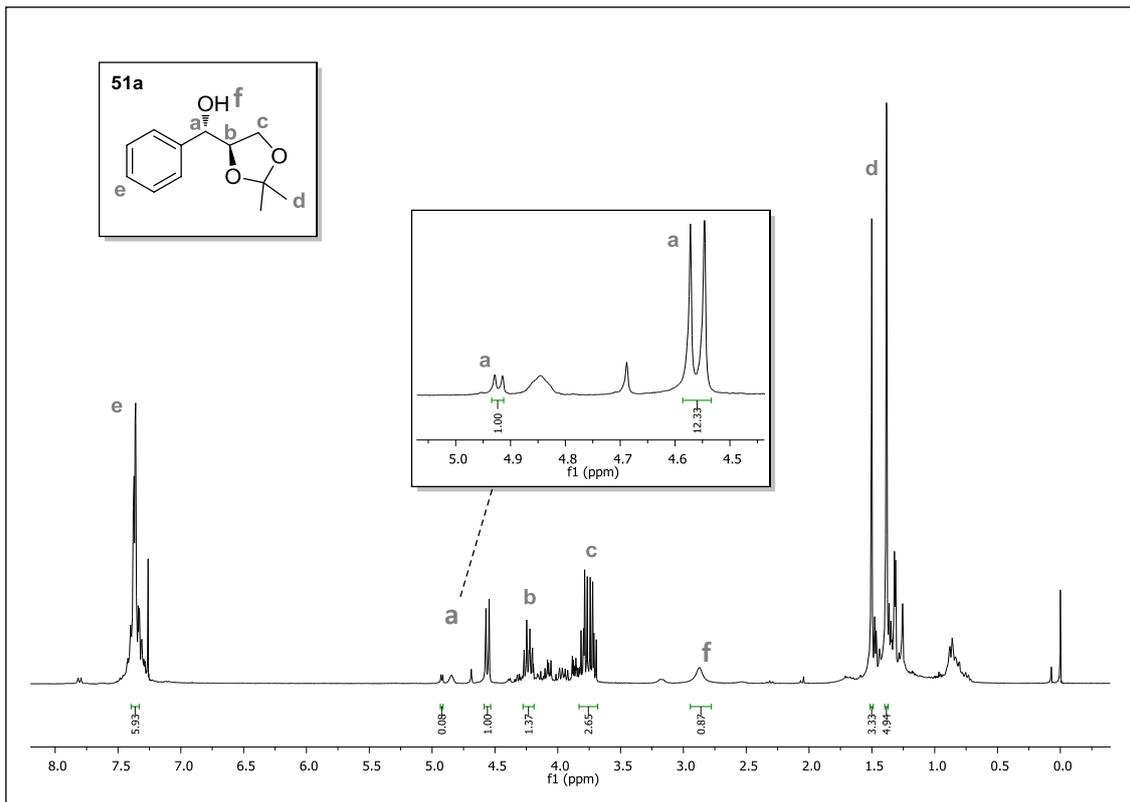


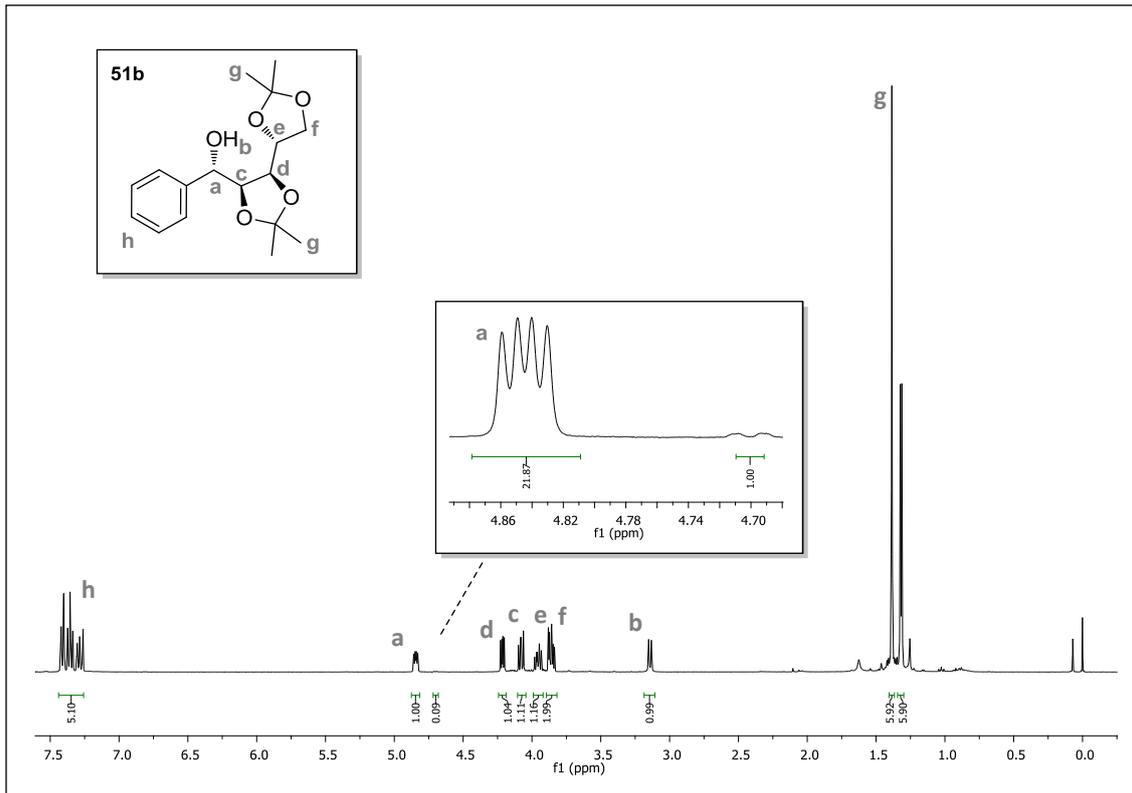
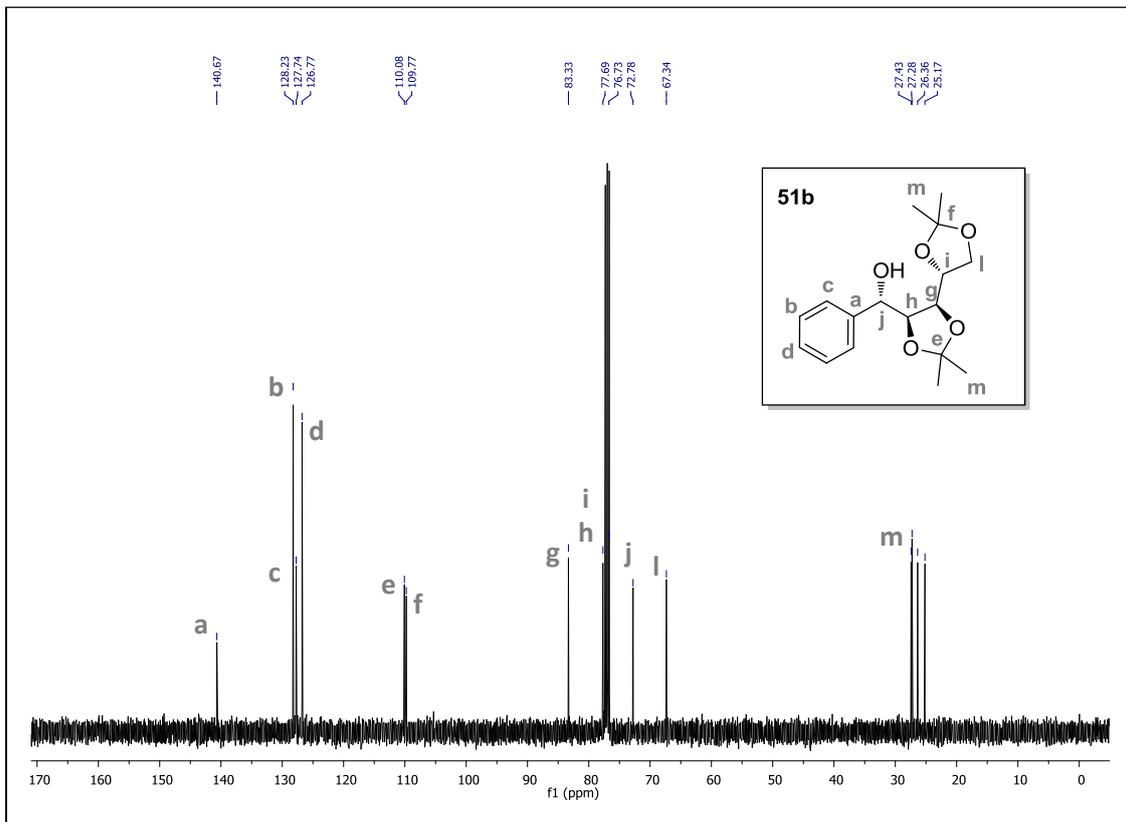
Espectro de RMN ^1H do composto **49** em CDCl_3 a 300 MHz.

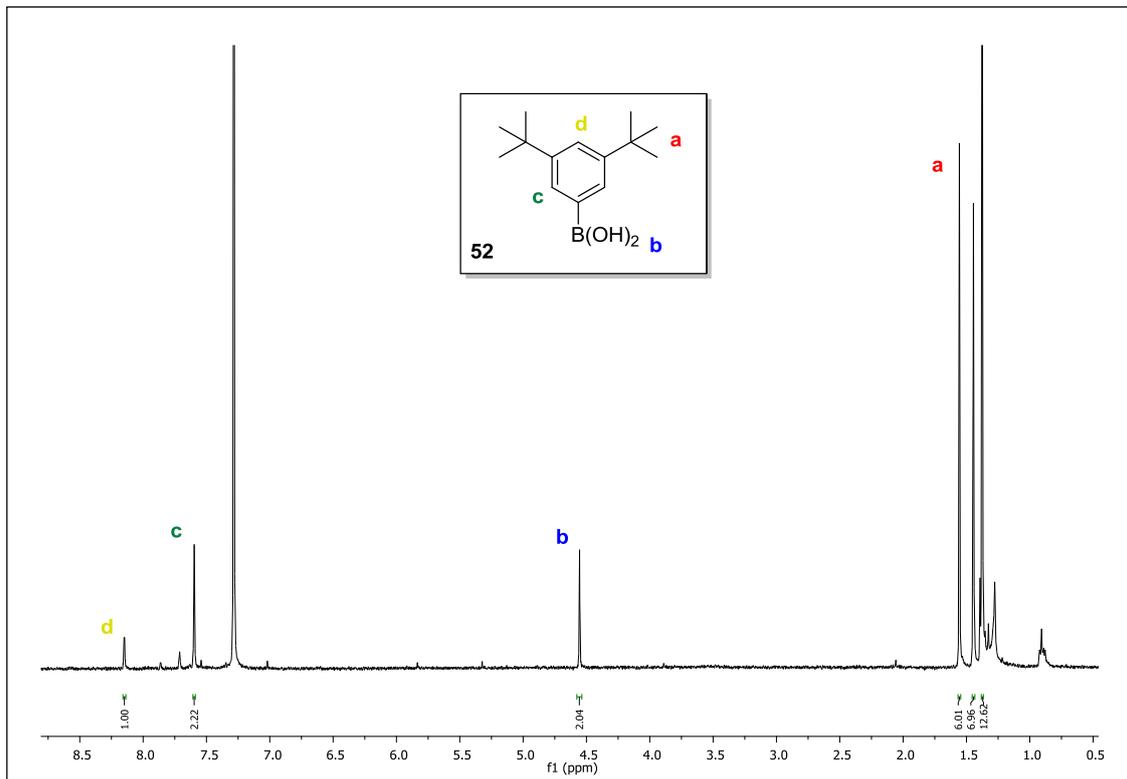
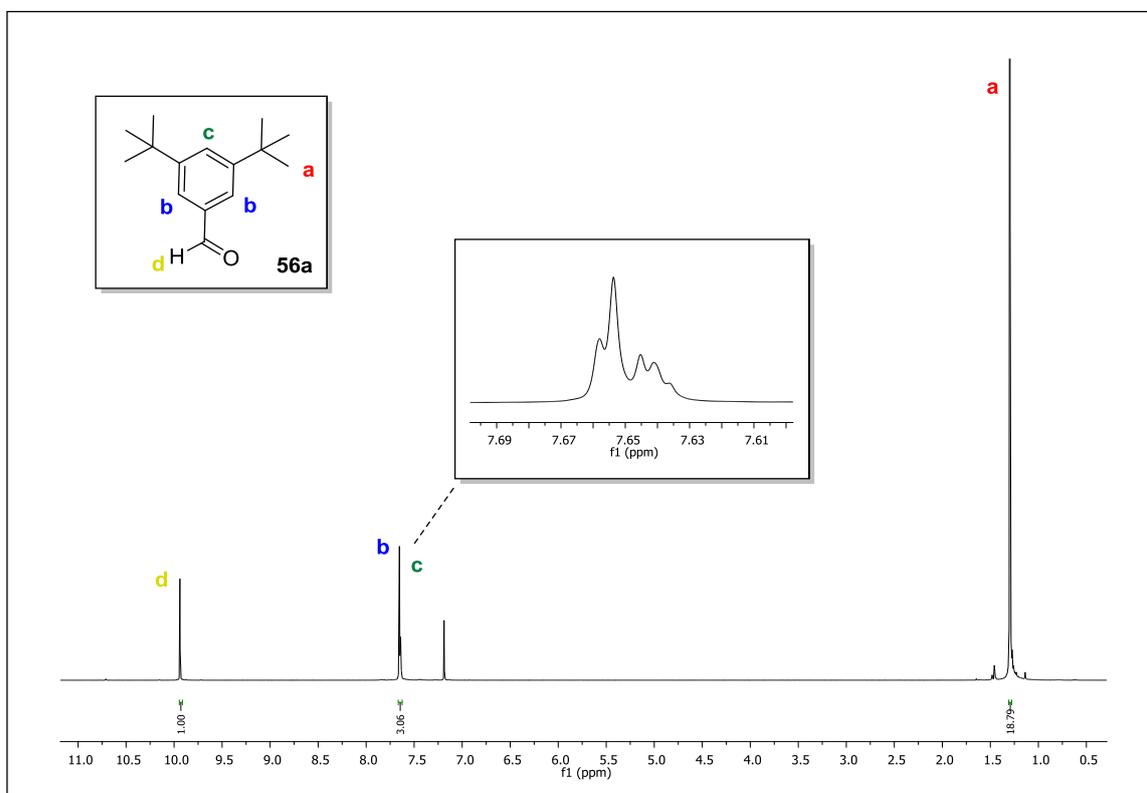


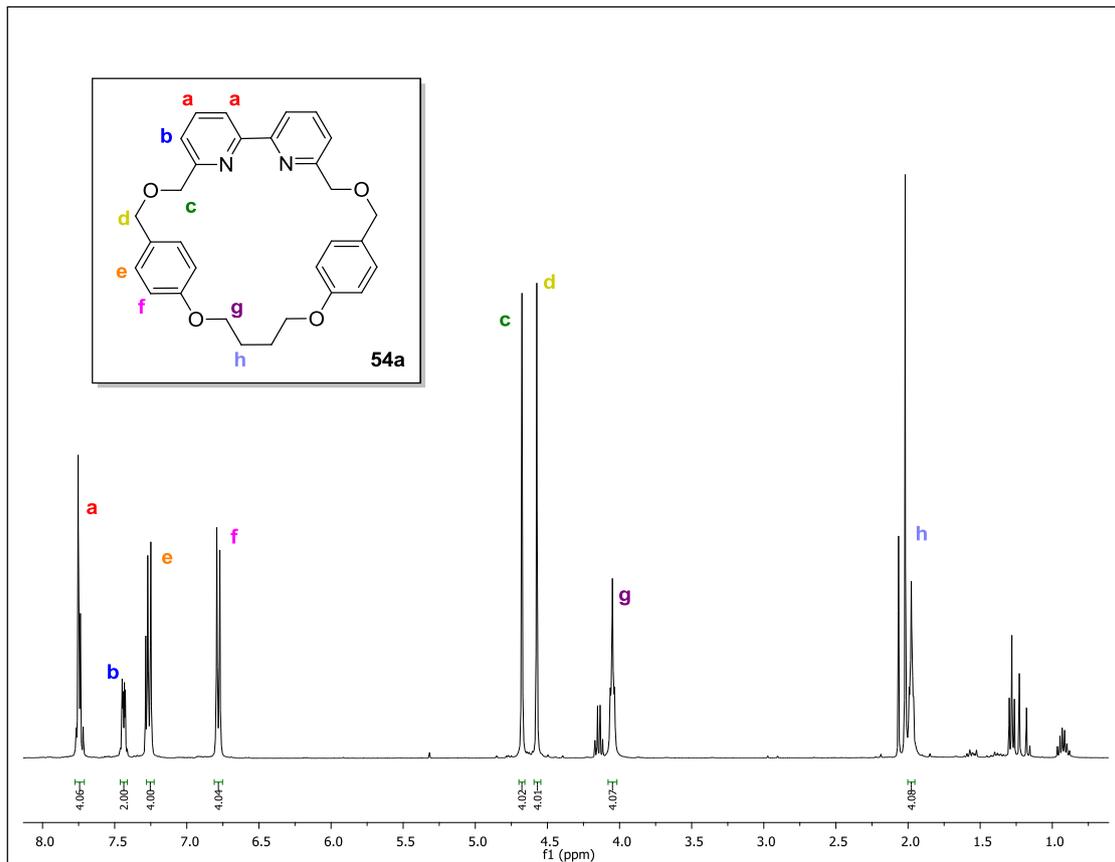
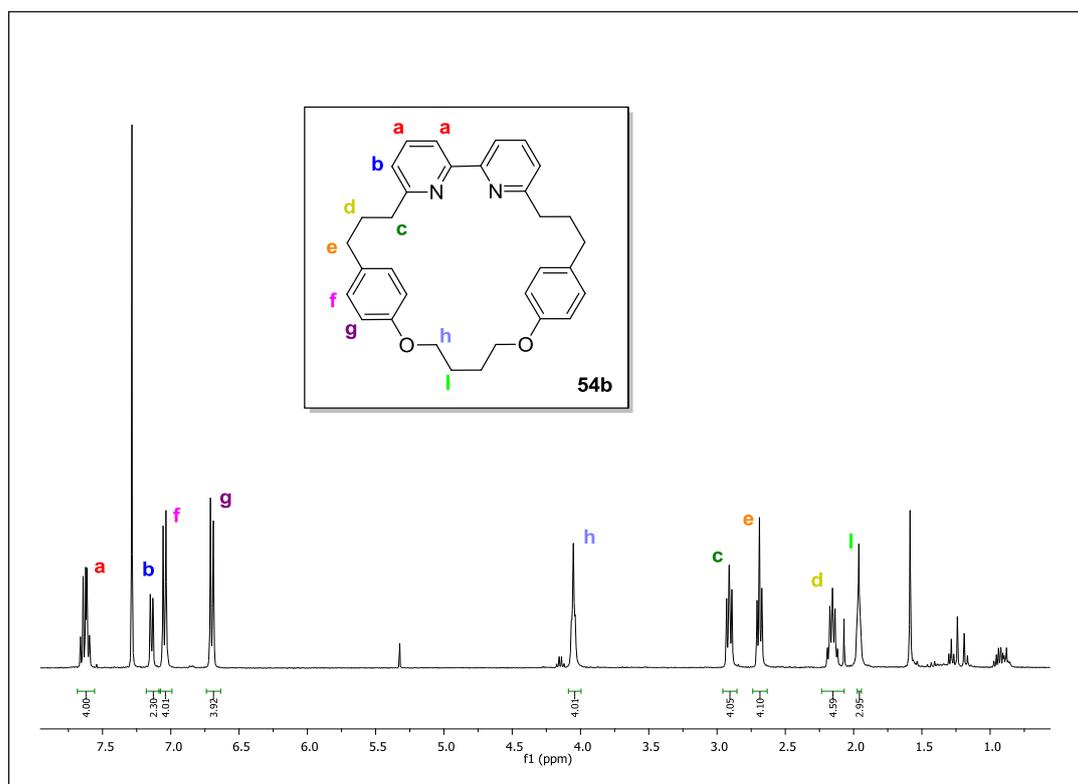
Espectro de RMN ^{13}C do composto **49** em CDCl_3 a 75,5 MHz.

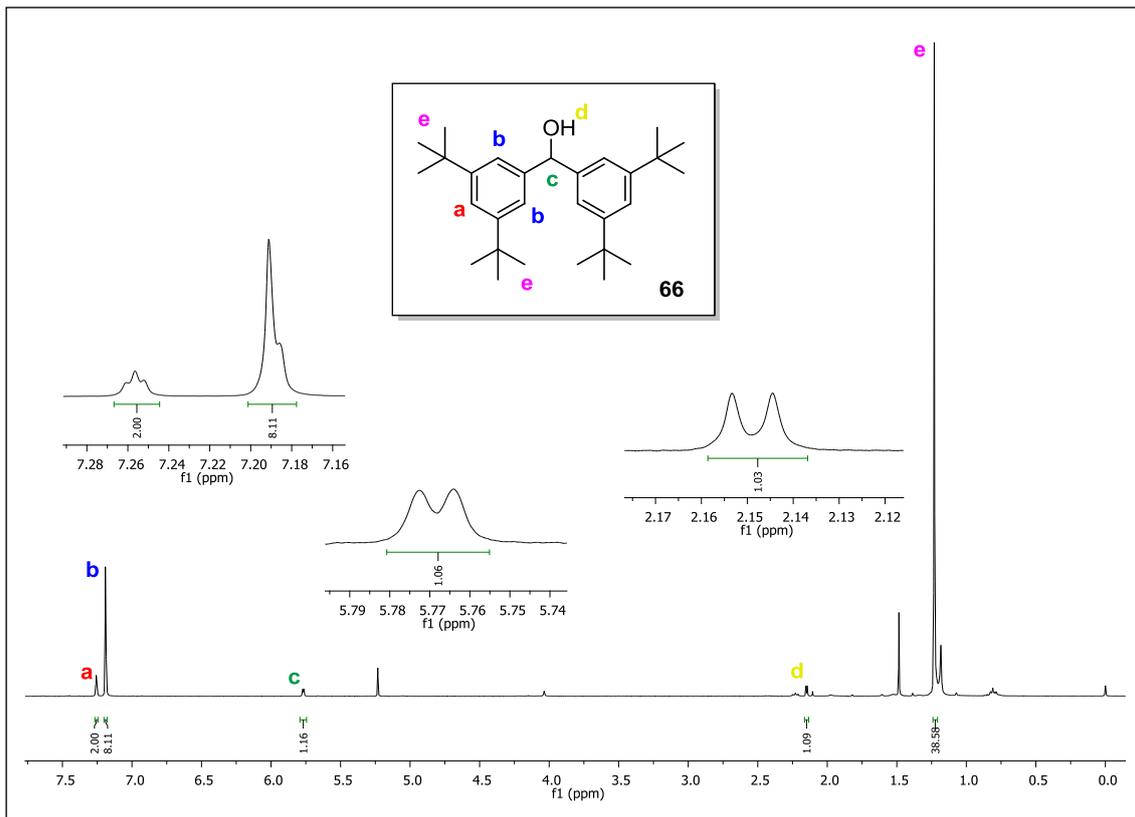
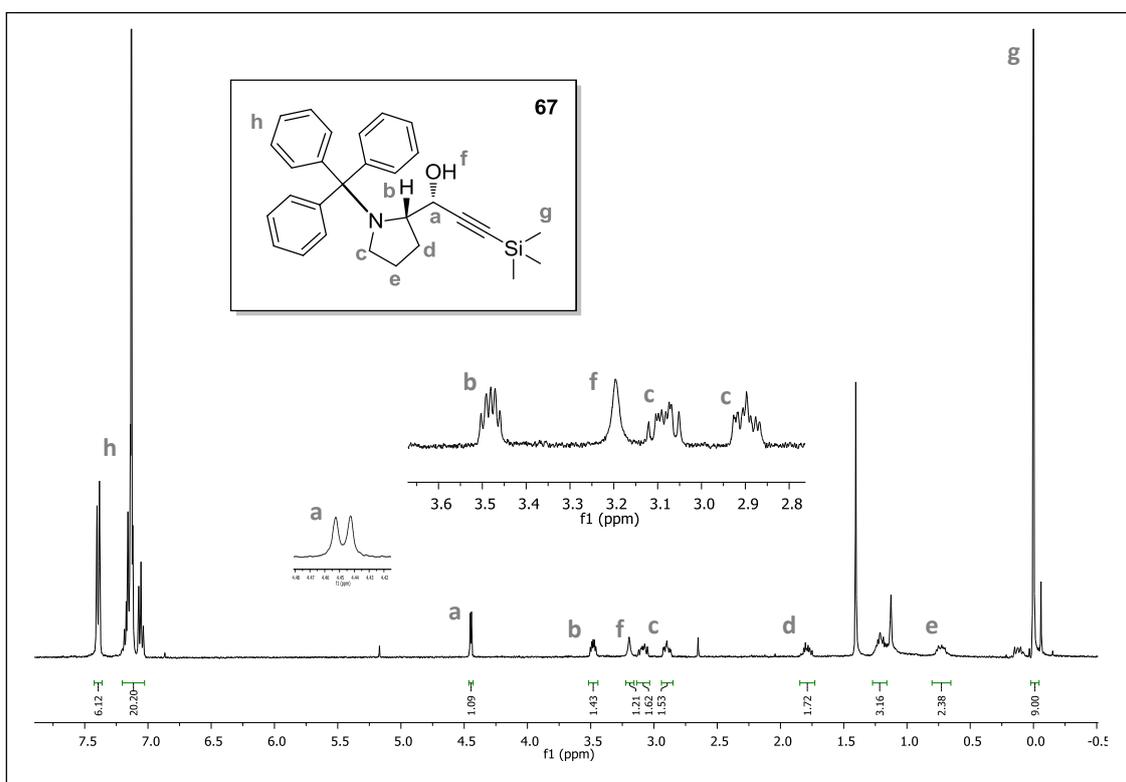
Espectro de RMN ^1H do composto **50** em CDCl_3 a 300 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **50** em CDCl_3 a 75,5 MHz.

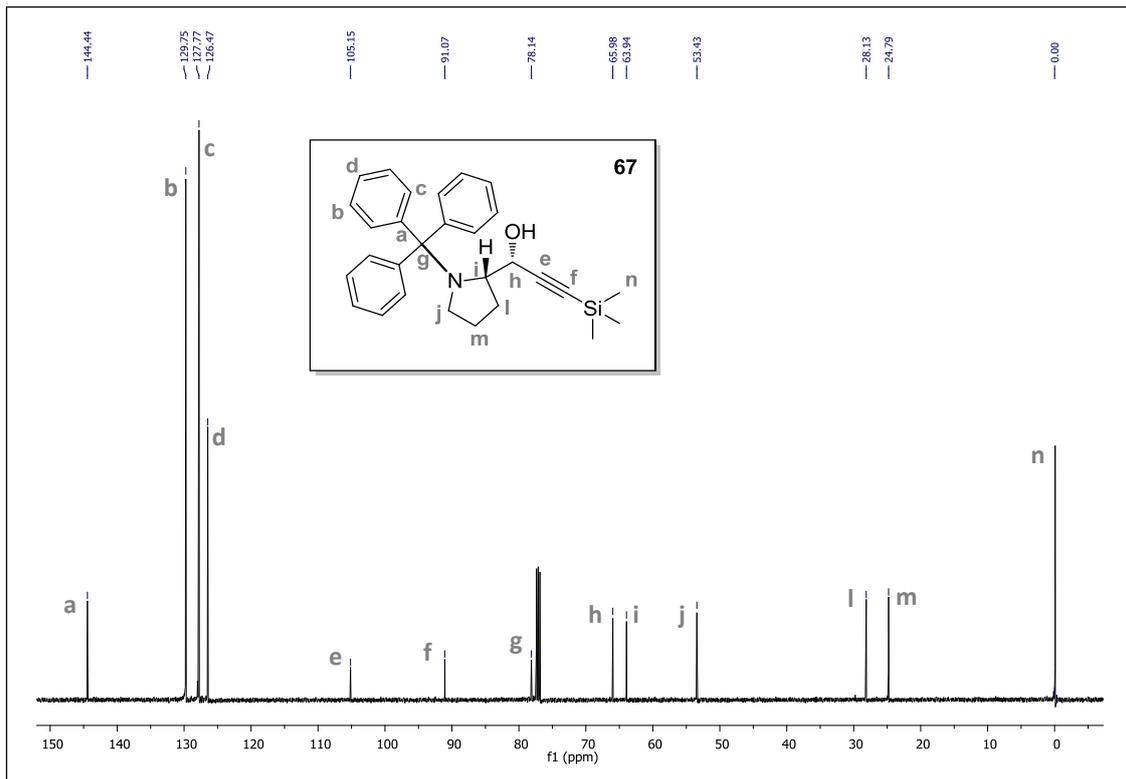
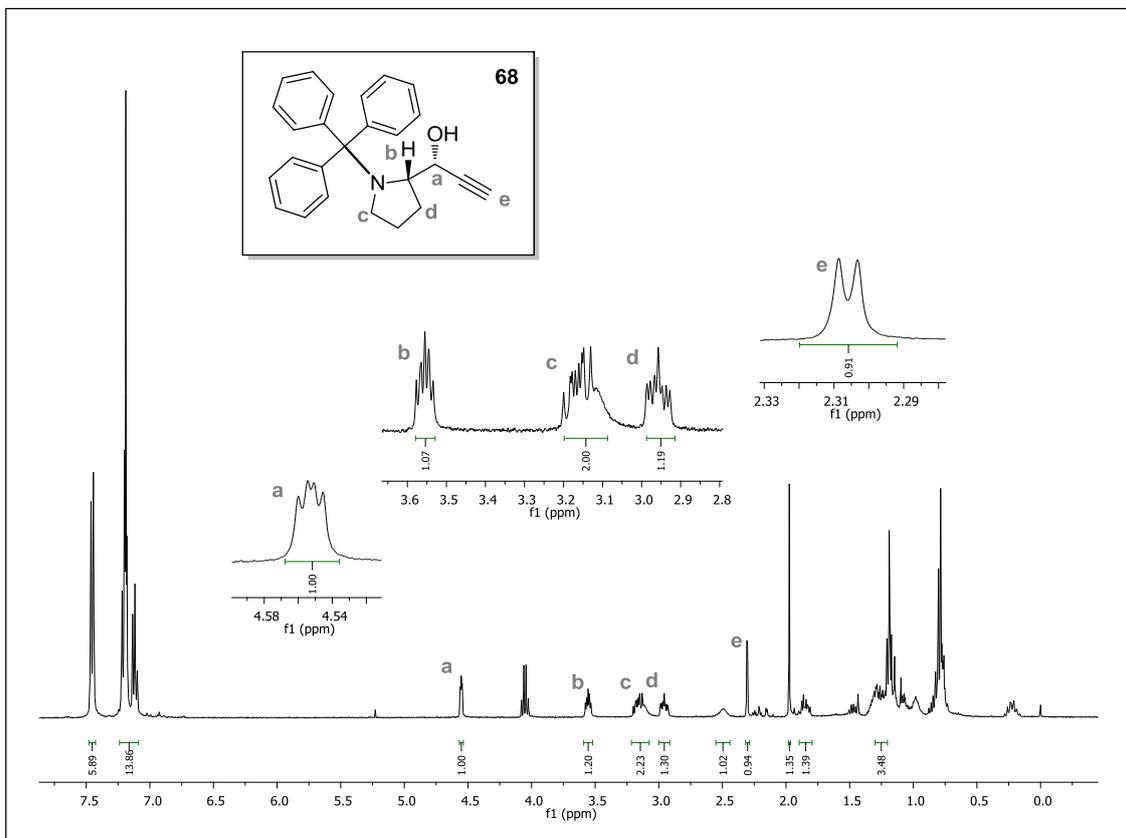


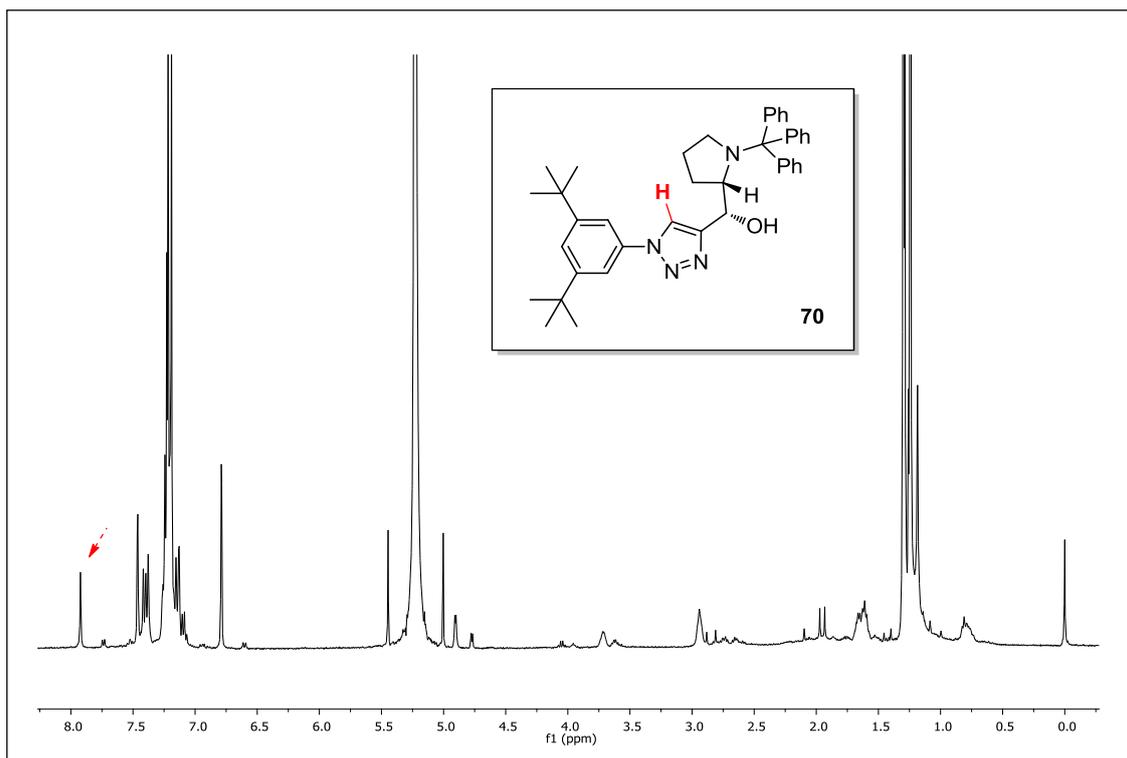
Espectro de RMN ^1H do composto **51b** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **51b** em CDCl_3 a 75,5 MHz.

Espectro de RMN ^1H do composto **52** em CDCl_3 , 400 MHz.Espectro de RMN ^1H do composto **56a** em CDCl_3 , 400 MHz.

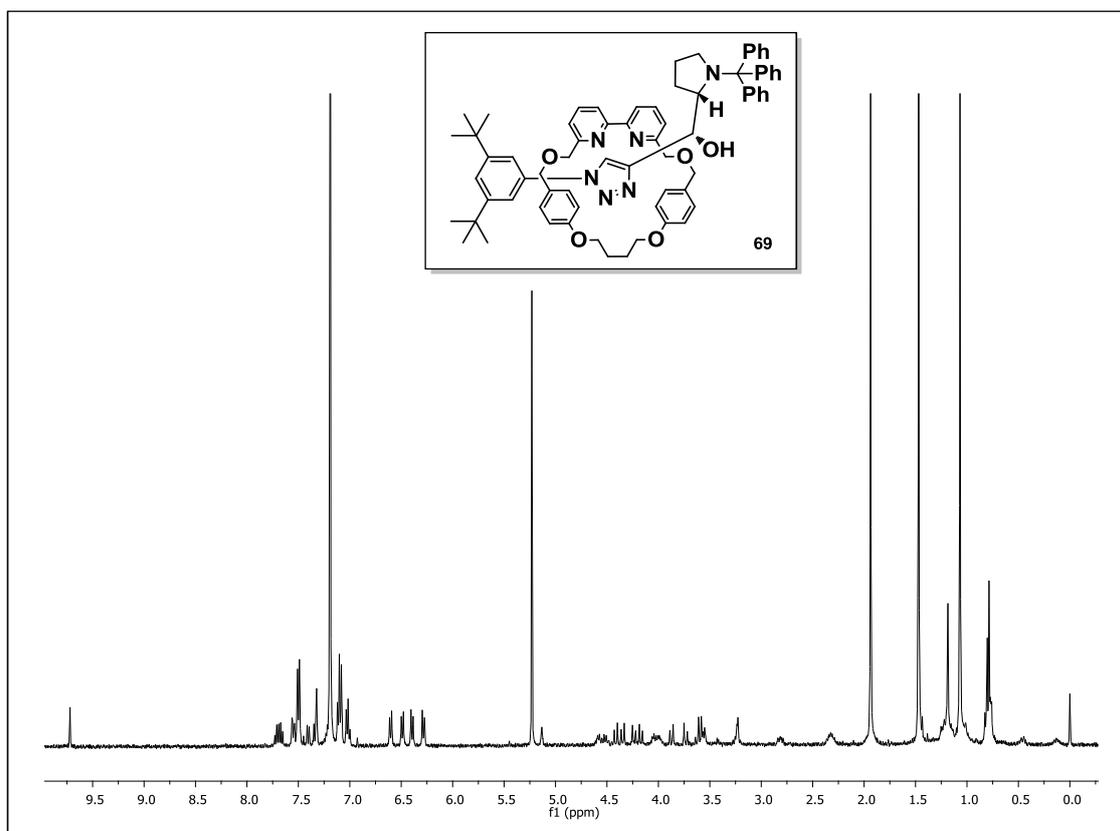
Espectro de RMN ^1H do composto **54a** em CDCl_3 , 400 MHz.Espectro de RMN ^1H do composto **54b** em CDCl_3 , 400 MHz.

Espectro de RMN ¹H do composto **66** em CDCl₃, 400 MHz.Espectro de RMN ¹H do composto **67** em CDCl₃, 400 MHz.

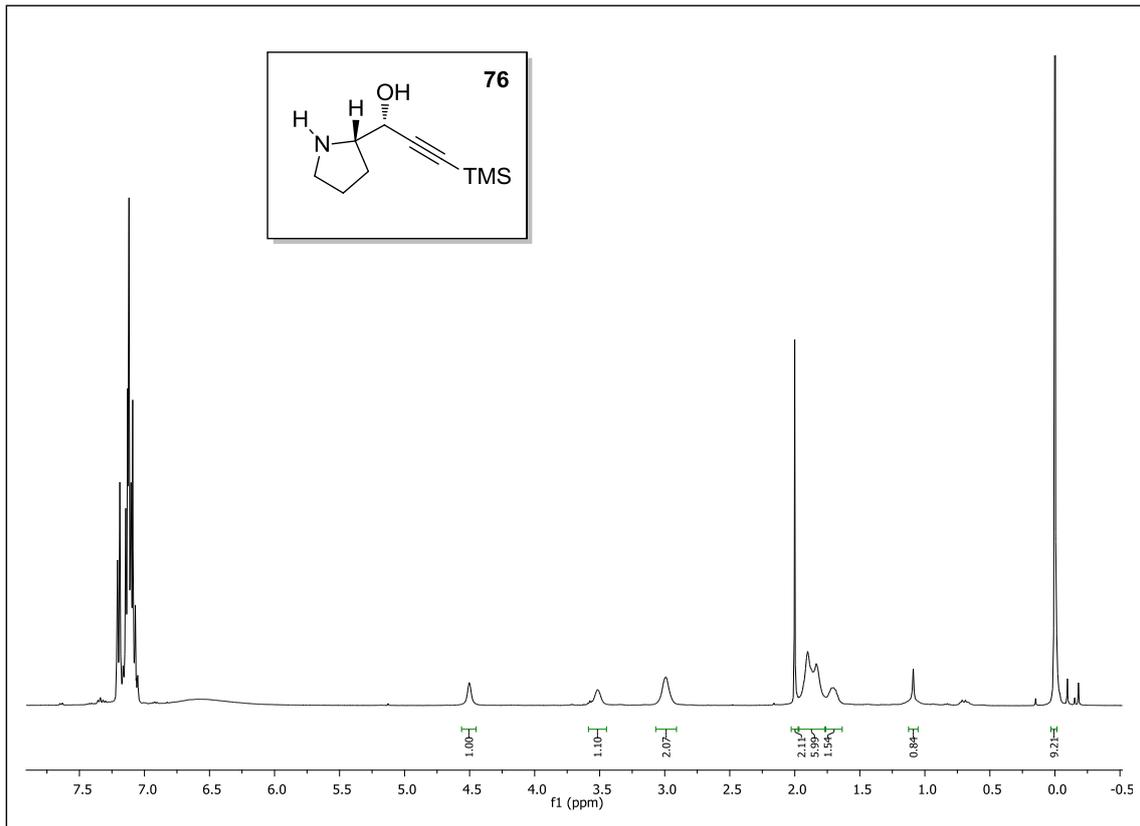
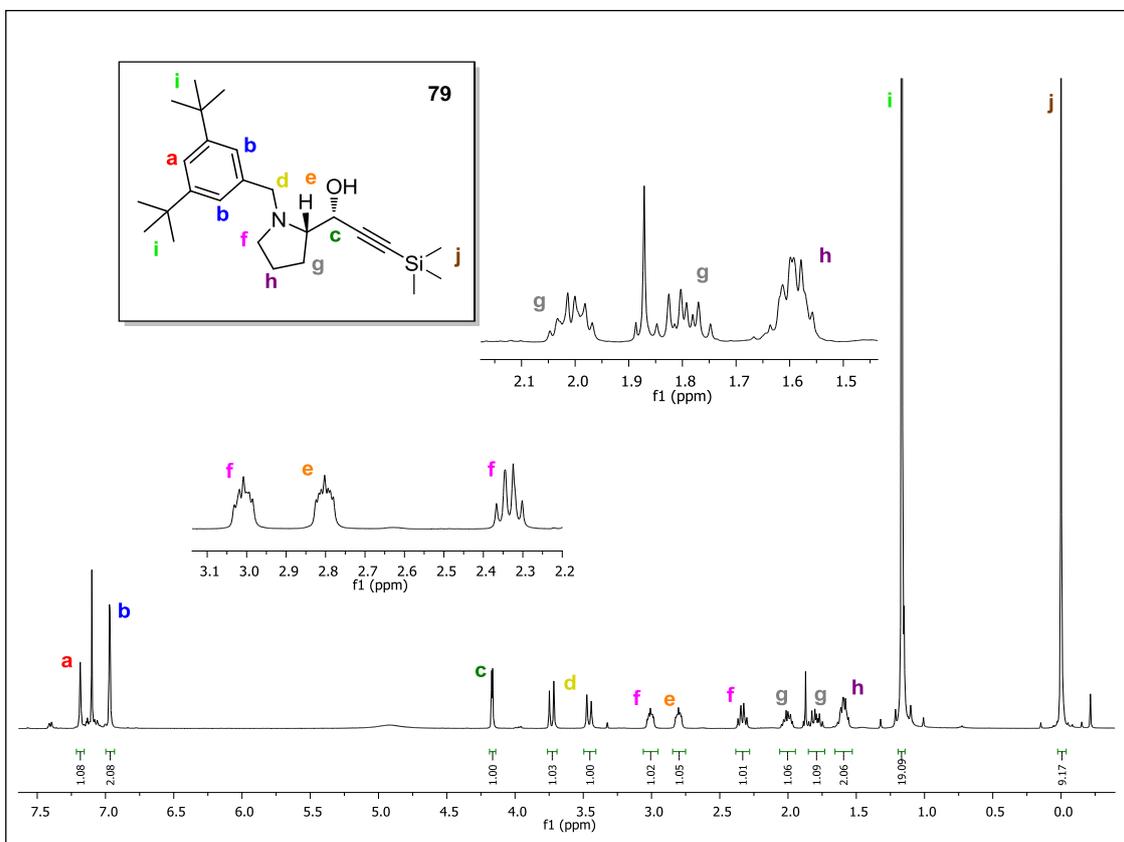
Espectro de RMN ^{13}C do composto **67** em CDCl_3 a 75,5 MHz.Espectro de RMN ^1H do composto **68** em CDCl_3 , 400 MHz.

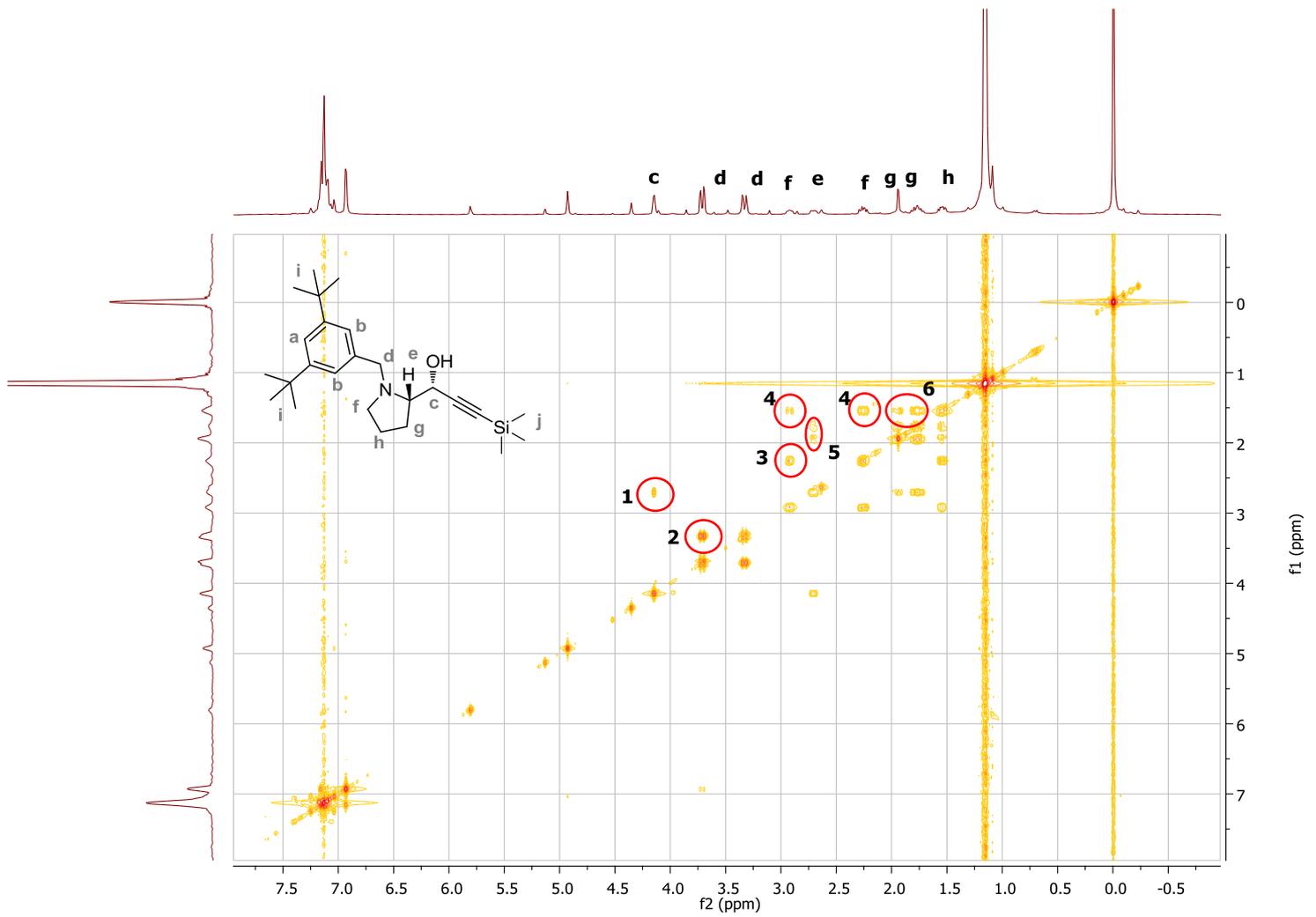


Espectro de RMN ^1H do composto **70** em CDCl_3 , 400 MHz – bruto de reação.

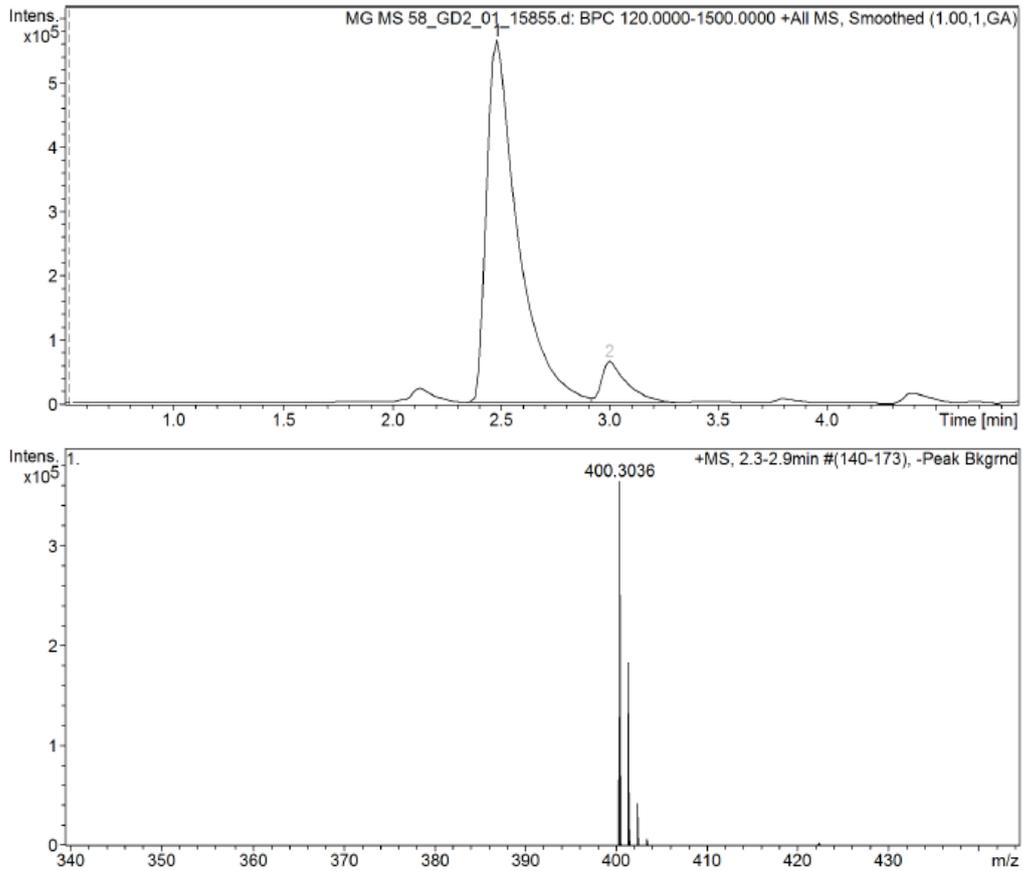
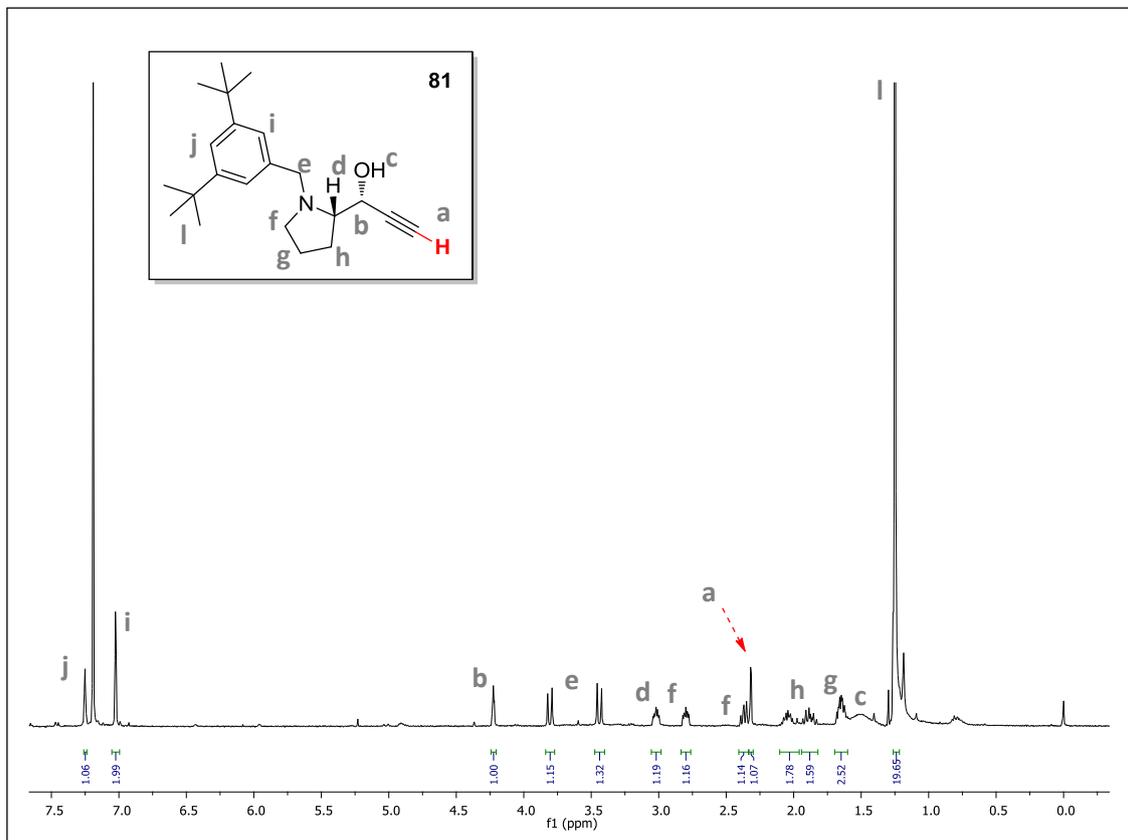


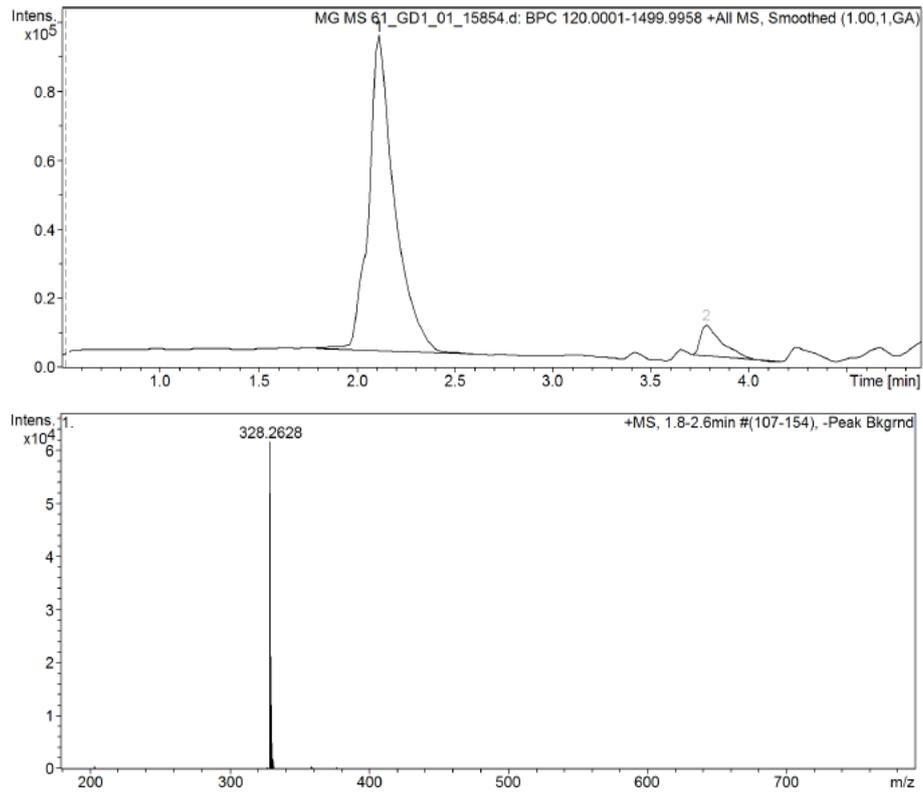
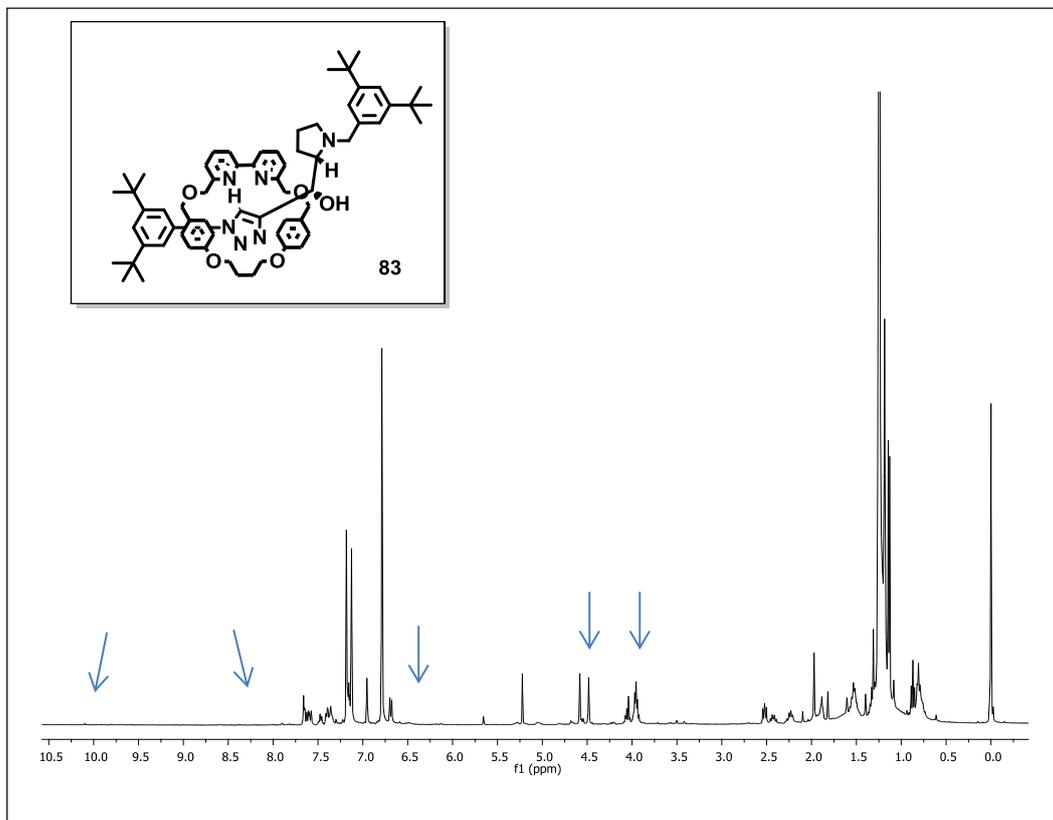
Espectro de RMN ^1H do composto **69** em CDCl_3 , 400 MHz.

Espectro de RMN ^1H do composto **76** em CDCl_3 , 400 MHz – brutoEspectro de RMN ^1H do composto **79** em CDCl_3 , 400 MHz.

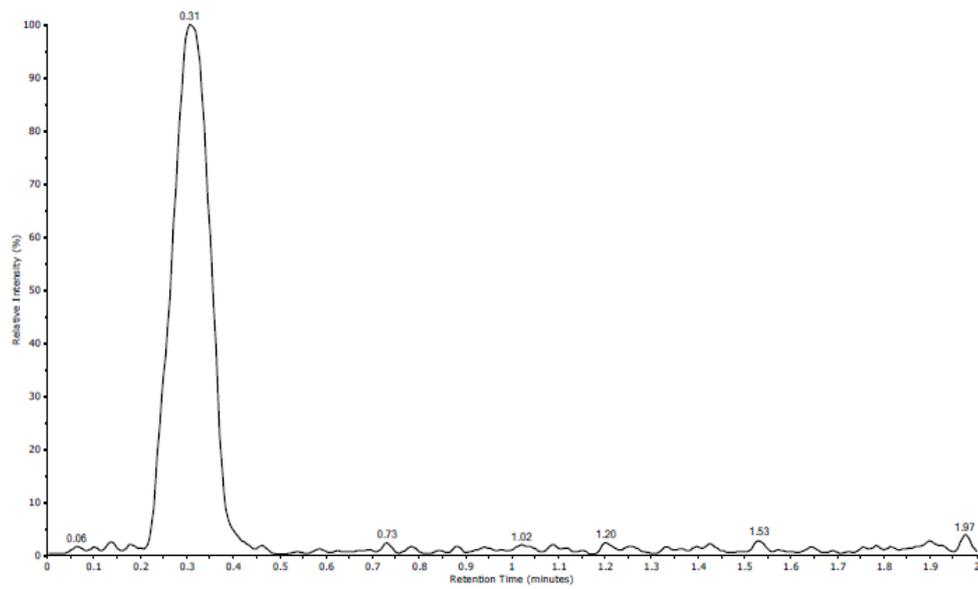


Espectro de Correlação Bidimensional COSY ^1H - ^1H do composto **79** em CDCl_3 , 400 MHz.

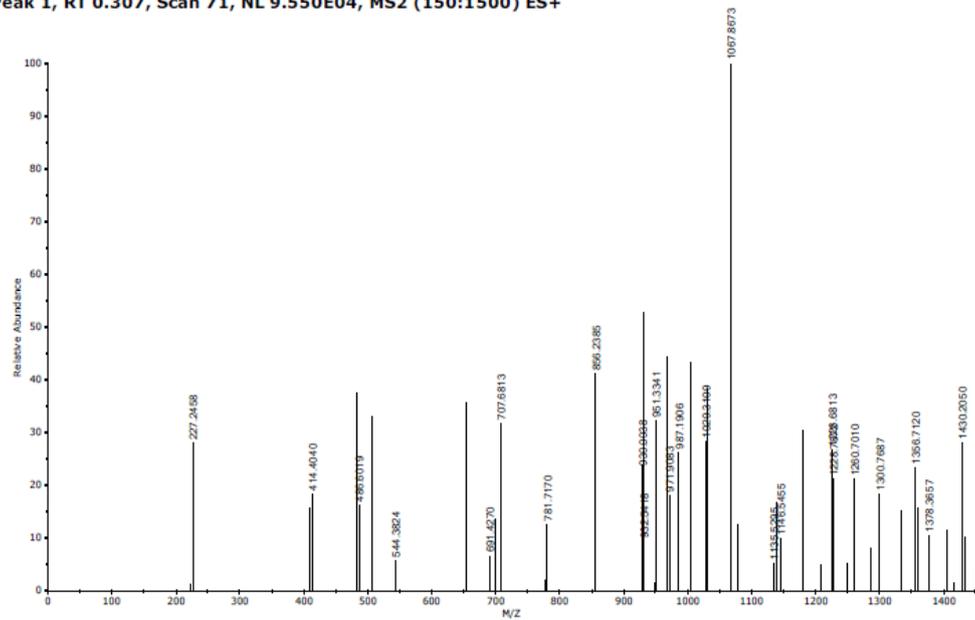
Espectro de CG-MS do composto **79**.Espectro de RMN ¹H do composto **81** em CDCl₃, 400 MHz.

Cromatograma e Espectro de MS do composto **81**.Espectro de RMN ¹H do composto **83** em CDCl₃, 400 MHz – bruto de reação.

TIC, NL 1.022E06, MS2 (150:1500) ES+



Peak 1, RT 0.307, Scan 71, NL 9.550E04, MS2 (150:1500) ES+



Cromatograma de CL e espectro de MS (ES+) do composto **83** – bruto de reação.