



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

FERNANDA CERINO NASCIMENTO

**ABERTURA REGIOSSELETIVA E ESTEREOESPECÍFICA DE  
EPÓXIDOS: UM ESTUDO VISANDO A SÍNTESE  
ASSIMÉTRICA DA ENOQUIPODINA A**

---

Londrina  
2016

FERNANDA CERINO NASCIMENTO

**ABERTURA REGIOSSELETIVA E ESTEREOESPECÍFICA DE  
EPÓXIDOS: UM ESTUDO VISANDO A SÍNTESE  
ASSIMÉTRICA DA ENOQUIPODINA A**

Dissertação de Mestrado em Química  
Apresentada ao Departamento de Química  
da Universidade Estadual De Londrina.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Macedo Jr.

Londrina  
2016

FERNANDA CERINO NASCIMENTO

**ABERTURA REGIOSSELETIVA E ESTEREOESPECÍFICA DE  
EPÓXIDOS: UM ESTUDO VISANDO A SÍNTESE  
ASSIMÉTRICA DA ENOQUIPODINA A**

Dissertação de Mestrado em Química  
Apresentada ao Departamento de Química  
da Universidade Estadual De Londrina.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Fernando Macedo Jr.  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Profa. Dra. Anna Paola Buttera  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof. Dr. Armando Mateus Pamini  
Universidade Estadual de Maringá - UEL

Londrina, 22 de Julho de 2016.

### Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

N244a Nascimento, Fernanda Cerino.

Abertura regioselectiva e estereoespecífica de epóxidos por sililenol éter: um estudo visando a síntese assimétrica da enoquipodina A / Fernanda Cerino Nascimento. – Londrina, 2016.

100 f. : il.

Orientador: Fernando Macedo Jr.

Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2016.

Inclui bibliografia.

1. Síntese orgânica – Teses. 2. Química orgânica – Teses. 3. Sesquiterpenos – Teses. 4. Olefinas – Teses. 5. Enoquipodina - Síntese assimétrica – Teses. 6. Estereoquímica – Teses. I. Macedo Jr, Fernando. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em química. III. Título.

CDU 547

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe Eva, que sempre serviu de alicerce para tudo em minha vida e por ser uma mulher forte em que posso me espelhar.

À minha família, Jorge, Jéssica e Marina pela união e amor que torna toda batalha mais simples de ser vencida.

Ao João, por me incentivar, por tornar minha alma mais tranquila e me ensinar a cada dia o que é companherismo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Macedo Jr. pelas aulas sensacionais que fizeram despertar o meu amor pela química orgânica e por ser um profissional que me estimula a querer ser sempre melhor.

À minha amiga Marjorie Báccaro, por se fazer presente em todos os bons e maus momentos e por saber o real significado da amizade.

Aos companheiros de síntese, Me. Henrique Esteves, Me. Ismael Rodrigues, Me. Jéseka Schirmann, Me. Jonathan Baumi, Me. Marcio Oliveira, Bela. Priscila Camargo, Dr. Renato Viana, Lic. Simone Birkheur e Me. Tiago Brito pelo companheirismo, em especial aos meus parceiros de projeto, Gabriel Messias pela amizade sincera e a Me. Camila Bernardes pela solicitude.

Ao Dr. Jurandir por ter se tornado um amigo querido e por toda a sua imensa ajuda e à Profa. Dra. Carla Cristina Perez, pelo impacto positivo na minha vida e em minha pesquisa.

À Profa. Dra. Anna Paola Butera por compartilhar seu conhecimento de forma tão humilde e receptiva.

À Profa. Dra. Maria Cristina Solci, Prof. Dr. Sérgio A. Fernandes (UFV), Prof. Dr. Mario Killner, Prof. Dr. César Tarley pela colaboração.

À Ana Pereti, Cristina Lopes, Vanessa Liberatti, Yasmin Tadayozzi e Sandra por serem profissionais tão dedicadas e facilitarem a pesquisa.

À CNPq pelo auxílio financeiro.

Aos laboratórios de espectroscopia (LAB ESPEC) e de análise de moléculas e materiais (LAMM) pelos dados espectroscópicos.

À Deus por guiar minha vida por caminhos que nem eu mesma imaginava ser capaz de trilhar.

Dedicado em memória de Maria Clenia Gomes Cirino, suas batalhas do passado se refletem em minhas conquistas do presente.

"Sim, só falo de sonhos, prole ociosa de um cérebro vadio, a qual de nada provém senão da inútil fantasia, que é tão firme como o ar, mais inconstante do que o vento que faz corte ao frio seio do norte e sendo repelido, volta de lá bufando e o rosto vira para o sul orvalhoso."

William Shakespeare

NASCIMENTO, Fernanda Cerino. **Abertura regioselectiva e estereoespecífica de epóxidos por silil-enol éter**: um estudo visando a síntese assimétrica da enoquipodina A. 2016. 100 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2016.

## RESUMO

A estrutura de diversas moléculas bioativas provenientes de produtos naturais é composta por centros quaternários, este fato acarreta o aumento na demanda do desenvolvimento de novas metodologias para a síntese enantioselectiva destes centros. Para esta finalidade, a reação de abertura de epóxidos quirais não simétricos por nucleófilos de carbono se mostrou uma proposta eficiente. A reação tem regioselectividade dependente do meio em que é realizado. Em meio ácido, a abertura do anel apresenta o estado de transição catiônico com carga parcial positiva especialmente desenvolvida sobre o carbono mais substituído por grupos capazes de estabilizar a deficiência eletrônica. Para a obtenção de epóxidos quirais que serviram como materiais de partida para a formação de centros quaternários foram utilizados dioxiranas quirais geradas *in situ*, método que se destaca como particularmente brando. Quando aplicado a olefinas benzílicas geminais como substrato, mostrou uma diminuição gradual, tanto no rendimento quanto no excesso enantiomérico, conforme o aumento de substituintes doadores de elétrons sobre o anel. As reações de abertura dos epóxidos, utilizando 1,5 equivalentes de  $TiCl_4$ , 1,0 equivalente de silil-enol éter e variando a temperatura de  $-78$  a  $0$  °C, resultaram na formação dos produtos de abertura desejados com únicos regioisômeros na forma de seus correspondentes hemiacetais. Para nossa surpresa, o epóxido não ativado sofreu racemização durante a reação de abertura, sugerindo um mecanismo de abertura com formação de carbocátion. Porém, para a abertura do epóxido mais ativado, o produto formado manteve a pureza enantiomérica proveniente do substrato, sugerindo um mecanismo de abertura pentacoordenado. Estes resultados sugerem que a reação de abertura de epóxidos quirais sob catálise ácida pode ser aplicado à síntese assimétrica da Enoquipodina A e B.

**Palavras-chave:** Centros quaternários. Abertura regioselectiva de epóxidos. Abertura estereoespecífica de epóxidos. Epoxidação por dioxiranas. Enoquipodina A.

NASCIMENTO, Fernanda Cerino. **Regioselective and stereospecific opening of epoxides by silyl enol ether**: a study aiming at the asymmetric synthesis of Enokipodin A. 100 pp. Work of conclusion (Master's in chemistry) – Londrina State University, Londrina, 2016.

### ABSTRACT

The structure of several bioactive molecules from natural products is composed of quaternary centers. This fact leads a increasing of demand for developing new methods for the enantioselective synthesis of these centers. The opening of unsymmetrical chiral epoxides by carbon nucleophiles proved to be efficient. The regioselectivity of reaction is dependent of the environment in which it is held. In acidic medium, the ring-opening shows a transition state with partial cationic charge specially developed on carbon with a greater number of substituents capable of stabilizing the electron deficiency. To obtain the chiral epoxides which serve as starting materials for the formation of quaternary centers were used dioxiranes generated *in situ*, a method that stands out as particularly mild. When applied to benzylic geminal olefins as substrate, showed a gradual decrease in both the yield and the enantiomeric excess as increasing a number of electron donor substituents on the ring. The opening of epoxides reactions using 1.5 equivalents  $\text{TiCl}_4$ , 1.0 equivalent of silyl enol ether and varying the temperature from  $-78$  to  $0^\circ\text{C}$ , resulted in the formation of the desired opening products with a single regioisomer in the form of their corresponding hemiketals. To our surprise, the not activated epoxide suffered racemization during the reaction opening, suggesting an opening mechanism with a carbocation formation. However, for the product of most active epoxide opening, maintained the enantiometric purity from the substrate, suggesting a pentacoordinated opening mechanism. These results suggest that the opening reaction of chiral epoxides with acid catalysis can be applied to asymmetric synthesis of Enokipodin A and B.

**Key words:** Quaternary centers. Regioselective opening of epoxides. Stereospecific epoxide opening. Epoxidation by chiral dioxirane. Enokipodin A.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Esquema 1</b>	– Alquilação diastereosseletiva presente na rota das enoquipidinas A e B .....	17
<b>Esquema 2</b>	– Reação aldólica enantiosseletiva com aldeído dialquilado .....	18
<b>Esquema 3</b>	– Ciclização enantiosseletiva de Diels-Alder visando a síntese do (+)-Cassiol.....	19
<b>Esquema 4</b>	– Síntese do (-)-Capneleno via reação de Heck catalisada por complexo de paládio .....	19
<b>Esquema 5</b>	– Síntese de centros quaternários através de adição conjugada a centros eletrofílicos .....	20
<b>Esquema 6</b>	– Abertura de epóxidos por enolatos .....	20
<b>Esquema 7</b>	– Regioquímica da reação de abertura de epóxidos não simétricos.....	16
<b>Esquema 8</b>	– Metanólise do óxido de ( <i>R</i> )-estireno catalisada por SnCl <sub>4</sub> .....	21
<b>Esquema 9</b>	– Abertura de epóxidos descrito por Lalic <i>et al.</i> ....	21
<b>Esquema 10</b>	– Estudo da reação de abertura de epóxidos obtidos por Nascimento (2013).....	22
<b>Esquema 11</b>	– Primeira síntese enantiosseletiva das Enoquipodinas A e B .....	23
<b>Esquema 12</b>	– Rota de síntese proposta para a obtenção do intermediário <b>39</b> .....	22
<b>Esquema 13</b>	– Reação de metilação de hidroxilas .....	39
<b>Esquema 14</b>	– Reação de acilação ao anel aromático .....	39
<b>Esquema 15</b>	– Reação de olefinação com sal de Wittig .....	40
<b>Esquema 16</b>	– Reação de epoxidação de olefinas através de dioxiranas .....	41
<b>Esquema 17</b>	– Rota sintética para a obtenção da cetona quiral <b>47</b> (SHI, WANG e WONG, 2008). .....	42
<b>Esquema 18</b>	– Reação de Amadri (1926).....	43
<b>Esquema 19</b>	– Síntese do 2-(trimetilsiloxi)propeno ( <b>36</b> ) .....	47
<b>Esquema 20</b>	– Reação de abertura de epóxidos opticamente ativos .....	48
<b>Esquema 21</b>	– Reação de redução do composto <b>37d'</b> .....	49
<b>Esquema 22</b>	– Oxidação do composto <b>48d</b> pela metodologia de Swern.....	50
<b>Esquema 23</b>	– Oxidação do composto <b>48d</b> pela metodologia com PCC-Alumina.....	51

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Exemplos de moléculas bioativas compostas por centros quaternário .....	16
<b>Figura 2</b> – Estados de transição propostos para a reação de epoxidação .....	46
<b>Figura 3</b> – Comparação entre o espectro RMN de $^1\text{H}$ de <b>37d'</b> ( <b>B</b> ) com o obtido por Nascimento (2013) ( <b>A</b> ) .....	48
<b>Figura 4</b> – Espectro de massas do produto bruto obtido da oxidação de <b>39</b> por PCC-Alumina. ....	52
<b>Figura 5</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 1,4-dimetoxibenzeno <b>40c</b> .....	58
<b>Figura 6</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 1,4-dimetoxibenzeno <b>40c</b> .....	58
<b>Figura 7</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 2-metil-1,4-dimetoxibenzeno <b>40d</b> .....	59
<b>Figura 8</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 2-metil-1,4-dimetoxibenzeno <b>40d</b> .....	59
<b>Figura 9</b> – Espectro de infravermelho da 4-metoxiacetofenona <b>41b</b> .....	60
<b>Figura 10</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 4-metoxiacetofenona <b>41b</b> .....	60
<b>Figura 11</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 4-metoxiacetofenona <b>41b</b> .....	61
<b>Figura 12</b> – Espectro de infravermelho da 2,5-dimetoxiacetofenona <b>41c</b> .....	61
<b>Figura 13</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2,5-dimetoxiacetofenona <b>41c</b> .....	62
<b>Figura 14</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2,5-dimetoxiacetofenona <b>41c</b> .....	62
<b>Figura 15</b> – Espectro de infravermelho da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona <b>41d</b> .....	63
<b>Figura 16</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona <b>41d</b> .....	63
<b>Figura 17</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona <b>41d</b> .....	64
<b>Figura 18</b> – Espectro de infravermelho do isopropenilbenzeno <b>42a</b> .....	64

<b>Figura 19</b> – Espectro de massas do isopropenilbenzeno <b>42a</b> .....	65
<b>Figura 20</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do isopropenilbenzeno <b>42a</b> .....	65
<b>Figura 21</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do isopropenilbenzeno <b>42a</b> .....	66
<b>Figura 22</b> – Espectro de infravermelho do 1-isopropenil-4-metoxibenzeno <b>42b</b> ....	66
<b>Figura 23</b> – Espectro de massas do 1-isopropenil-4-metoxibenzeno <b>42b</b> .....	67
<b>Figura 24</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 1-isopropenil-4-metoxibenzeno <b>42b</b> .....	67
<b>Figura 25</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 1-isopropenil-4-metoxibenzeno <b>42b</b> .....	68
<b>Figura 26</b> – Espectro de infravermelho do 1-isopropenil-2,5-dimetoxibenzeno <b>42c</b> .....	68
<b>Figura 27</b> – Espectro de massas do 1-isopropenil-2,5-dimetoxibenzeno <b>42c</b> .....	69
<b>Figura 28</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 1-isopropenil-2,5-dimetoxibenzeno <b>42c</b> .....	69
<b>Figura 29</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 1-isopropenil-2,5-dimetoxibenzeno <b>42c</b> .....	70
<b>Figura 30</b> – Espectro de infravermelho do 1-isopropenil-3-metil-2,5-dimetoxitolueno <b>42d</b> .....	70
<b>Figura 31</b> – Espectro de massas do 1-isopropenil-3-metil-2,5-dimetoxitolueno <b>42d</b> .....	71
<b>Figura 32</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 1-isopropenil-3-metil-2,5-dimetoxitolueno <b>42d</b> .....	71
<b>Figura 33</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 1-isopropenil-3-metil-2,5-dimetoxitolueno <b>42d</b> .....	72
<b>Figura 34</b> – Espectro de infravermelho do produto <b>44</b> .....	72
<b>Figura 35</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do produto <b>44</b> .....	73
<b>Figura 36</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do produto <b>44</b> .....	73
<b>Figura 37</b> – Espectro de infravermelho do produto <b>45</b> .....	74
<b>Figura 38</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do produto <b>45</b> .....	74
<b>Figura 39</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do produto <b>45</b> .....	75
<b>Figura 40</b> – Espectro de infravermelho do produto <b>46</b> .....	75
<b>Figura 41</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do produto <b>46</b> .....	76

<b>Figura 42</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do produto <b>46</b> .....	76
<b>Figura 43</b> – Espectro de infravermelho da cetona quiral <b>47</b> .....	77
<b>Figura 44</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da cetona <b>47</b> .....	77
<b>Figura 45</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da cetona <b>47</b> .....	78
<b>Figura 46</b> – Espectro de infravermelho da 2-fenil-2-metiloxirana <b>35a</b> .....	78
<b>Figura 47</b> – Separação cromatográfica dos enantiômeros da 2-fenil-2-metiloxirana <b>35a</b> .....	79
<b>Figura 48</b> – Espectro de massas da 2-fenil-2-metiloxirana <b>35a</b> .....	79
<b>Figura 49</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2-fenil-2-metiloxirana <b>35a</b> .....	80
<b>Figura 50</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2-fenil-2-metiloxirana <b>35a</b> .....	80
<b>Figura 51</b> – Espectro de infravermelho da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana <b>35b</b> ....	81
<b>Figura 52</b> – Separação cromatográfica dos enantiômeros da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana <b>35b</b> .....	81
<b>Figura 53</b> – Espectro de massas da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana <b>35b</b> .....	82
<b>Figura 54</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana <b>35b</b> .....	83
<b>Figura 55</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana <b>35b</b> .....	83
<b>Figura 56</b> – Espectro de infravermelho da 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana <b>35c</b> .....	84
<b>Figura 57</b> – Separação cromatográfica dos enantiômeros da 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana <b>35c</b> .....	84
<b>Figura 58</b> – Espectro de massas da 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana <b>35c</b> .....	85
<b>Figura 59</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana <b>35c</b> .....	85
<b>Figura 60</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana <b>35c</b> .....	86
<b>Figura 61</b> – Espectro de infravermelho da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana quiral <b>35d</b> .....	86
<b>Figura 62</b> – Separação cromatográfica dos enantiômeros da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana <b>35d</b> .....	87
<b>Figura 63</b> – Espectro de massas da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana <b>35d</b> .....	88

<b>Figura 64</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana <b>35d</b> .....	88
<b>Figura 65</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana <b>35d</b> .....	89
<b>Figura 66</b> – Espectro de infravermelho do 2-(trimetilsiloxi)propeno <b>36</b> . ....	89
<b>Figura 67</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 2-(trimetilsiloxi)propeno <b>36</b> .....	90
<b>Figura 68</b> – Espectro de infravermelho de <b>37d'</b> .....	90
<b>Figura 69</b> – Espectro de massas de <b>37d'</b> 917	
<b>Figura 70</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) de <b>37d'</b> .....	91
<b>Figura 71</b> – Espectro de RMN 2D HMBC ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) de <b>37d'</b> .....	92
<b>Figura 72</b> – Espectro de RMN 2D HSQC ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) de <b>37d'</b> .....	93
<b>Figura 73</b> – Espectro de massas de <b>37a'</b> .....	94
<b>Figura 74</b> – Separação cromatográfica dos enantiômeros do produto de abertura reduzido <b>37a'</b> .....	94
<b>Figura 75</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) de <b>37a'</b> .....	95
<b>Figura 76</b> – Espectro de RMN 2D HMBC ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) de <b>37a'</b> .....	96
<b>Figura 77</b> – Espectro de massas do produto de abertura reduzido <b>48d</b> .....	97
<b>Figura 78</b> – Separação cromatográfica dos enantiômeros do produto de abertura reduzido <b>48d</b> .....	97
<b>Figura 79</b> – Cromatograma obtido por CG-EM para o produto da oxidação de Swern .....	98
<b>Figura 80</b> – Espectro de massas obtido por CG-EM do ácido carboxílico <b>55</b> , produto de oxidação de Swern.....	98
<b>Figura 81</b> – Cromatograma obtido por CG-EM para o produto de oxidação com PCC-Alumina.....	99
<b>Figura 82</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) para o produto de oxidação com PCC-Alumina .....	99
<b>Figura 83</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) para o produto de oxidação com PCC-Alumina .....	100

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** – Epoxidação assimétrica de olefinas geminais com a cetona **47**...44

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	16
1.1	CENTROS ESTEREOGÊNICOS QUATERNÁRIOS	16
1.1.1	Métodos Enantiosseletivos de Contrução de Centros Quaternários	16
1.2	SÍNTESE DE CENTROS QUATERNÁRIOS ATRAVÉS DA ABERTURA DE EPÓXIDOS	19
1.3	ENOQUIPODINA A E B	19
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	24
2.1	OBJETIVOS GERAIS	24
2.1.1	Objetivos Específicos	24
<b>3</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	25
3.1	MÉTODOS DE SEPARAÇÃO	25
3.2	MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO	25
3.3	MÉTODOS DE SECAGEM E PURIFICAÇÃO DE SOLVENTES	26
3.4	REAÇÃO DE METILAÇÃO DE HIDROXILAS (PADURARU <i>et al.</i> , 2008)	26
3.5	REAÇÃO DE ACILAÇÃO (FUGANTI e SERRA, 2000; MACEDO, et al. 2011)	26
3.6	REAÇÃO DE WITTIG (BERENS e SCHARF, 1995)	28
3.7	OBTENÇÃO DO CATALISADOR QUIRAL DE SHI (SHI, WANG e WONG, 2008)	29
3.8	REAÇÃO DE EPOXIDAÇÃO (SHI, WANG e WONG, 2008)	32
3.8.1	Metodologia de Epoxidação 1 (ME1)	32
3.8.2	Metodologia de Epoxidação 2 (ME2)	33
3.8.3	Metodologia de Epoxidação 3 (ME3)	30
3.8.4	Metodologia de Epoxidação 4 (ME4)	34
3.9	OBTENÇÃO DO 2-(TRIMETILSILOXI)PROPENO	35
3.10	REAÇÃO DE ABERTURA DE EPÓXIDOS (WANG, NG e OOI, 1998)	35
3.11	METODOLOGIA DE REDUÇÃO (LIU, A. et al., 2014)	36
3.12	METODOLOGIA DE OXIDAÇÃO	37
3.12.1	Oxidação de Swern (MAHRWALD e SCHICK, 1990)	37
3.12.2	Oxidação com PCC-Alumina (BHAR e CHAUDHURI, 2003)	37
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	39
4.1	SÍNTESE DAS OLEFINAS (42a-42d)	39

4.1.1	Reação de Metilação de Hidroxilas .....	39
4.1.2	Reação de Acilação .....	39
4.1.3	Reação de Wittig .....	40
4.2	EPOXIDAÇÃO ASSIMÉTRICA .....	41
4.2.1	Síntese do Catalisador Quiral de Shi.....	42
4.2.2	Obtenção dos Epóxidos.....	40
4.3	ABERTURA DOS EPÓXIDOS <b>35a</b> E <b>35d</b> PELO 2-(TRIMETILSILOXI)PROPENO ( <b>36</b> ) .....	47
4.4	ESTUDOS VISANDO A OXIDAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO ( <b>48d</b> ) .....	50
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>53</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>55</b>

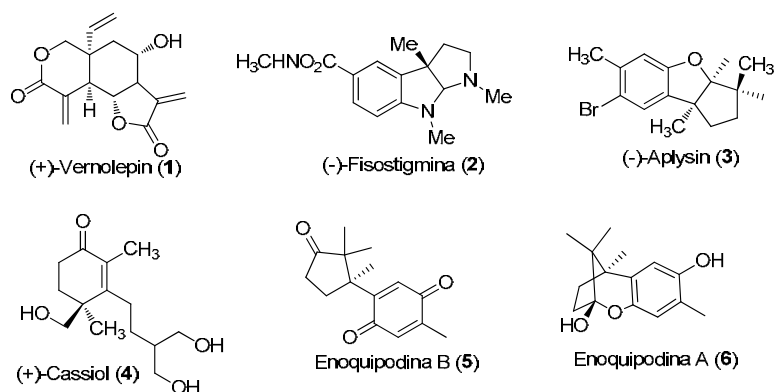
## INTRODUÇÃO

### 1.1 CENTROS ESTEREOGÊNICOS QUATERNÁRIOS

Centros estereogênicos quaternários compõem a estrutura de diversas moléculas bioativas provenientes de produtos naturais (Figura 1). Assim, a construção enantiosseletiva de centros quaternários é um tema de grande interesse e o desenvolvimento de novas metodologias são objetivos sintéticos de destaque. No entanto, a sua obtenção é de considerável desafio devido à repulsão estérica entre os substituintes de carbono (COREY e GUZMAN-PEREZ, 1998).

Dentre as metodologias assimétricas mais utilizadas para a obtenção de centros quaternários enantiosseletivos, se destacam a utilização de catalisadores quirais em reações de alquilação, reações aldólicas, reações de adição conjugada, reações de Diels-Alder e nas reações de Heck conforme apresentado mais detalhadamente nos itens a seguir (PRAKASH e MAREK, 2011; LONG, R. *et al.*, 2015).

**Figura 1** - Exemplos de moléculas bioativas compostas por centros quaternários.



#### 1.1.1 Métodos Enantiosseletivos de Construção de Centros Quaternários

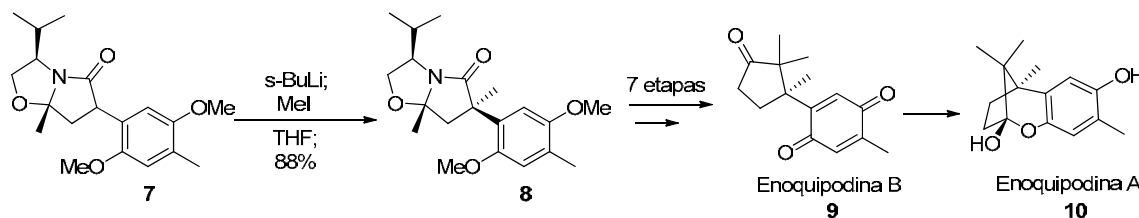
As reações de alquilação por nucleófilos de carbono são reações amplamente utilizadas para a síntese de centros quaternários. A versão enantiosseletiva dessa metodologia pode ser realizada a partir da reação entre

enolatos e haletos de alquila terciários, com o auxílio de um auxiliar ou catalisador quiral.

Para se obter boas estereosseletividades, o controle da configuração do enolato é essencial, tornando-se um desafio para esta metodologia.

Kuwahara e Saito (2004) obtiveram bons resultados na formação do centro quaternário benzílico a partir da alquilação do enolato cíclico **7**, visando a síntese total enantiosseletiva das enoquipodinas A e B (Esquema 1).

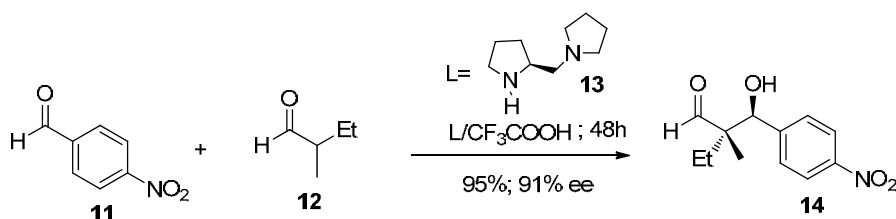
**Esquema 1** - Alquilação diastereosseletiva presente na rota das enoquipodinas A e B.



Um exemplo clássico de formação de centros quaternários são as reações aldólicas. Novamente, o controle da geometria de enolatos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos limita esta metodologia (COREY e GUZMAN-PEREZ, 1998).

Uma das estratégias bem sucedidas para este propósito é relatada por Barbas e colaboradores (2004). Neste exemplo, a reação aldólica ocorreu de forma intermolecular entre um aldeído dialquilado e um aldeído benzílico. A reação ocorreu na presença do catalisador quiral **13**/ $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  e a formação do produto foi possível com 96% de rendimento e alta enantiosseletividade (Esquema 2).

**Esquema 2** - Reação aldólica enantiosseletiva com aldeído dialquilado.

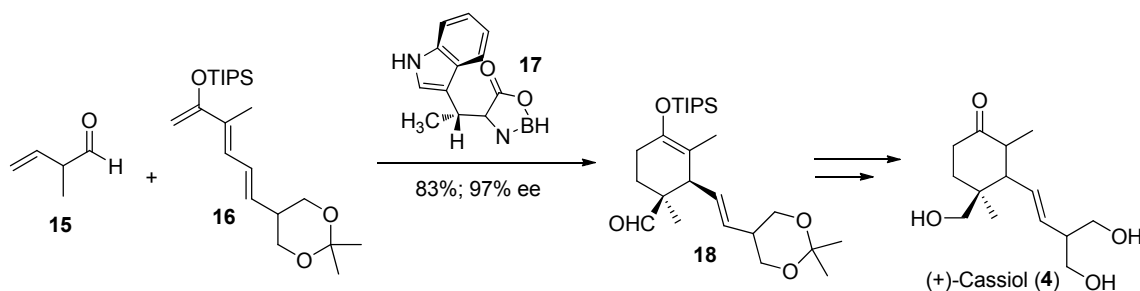


As reações de Diels-Alder são uma das transformações mais

importantes em síntese orgânica, capazes de formar em uma única etapa mais de um centro estereogênico em seu processo de ciclicização (PRAKASH e MAREK, 2011). A adaptação da metodologia para a versão enantiosseletiva pode ser realizada com uma ampla variedade de ácidos de Lewis quirais como catalisadores.

Um exemplo aplicado a síntese total é a obtenção do (+)-Cassiol (COREY, GUZMAN-PEREZ e LOH, 1994). Foi utilizado um dieno rico em elétrons, a 2-metilacroleína (**15**) como dienófilo e oxazaborolidina como catalisador, assim foi obtido o produto de ciclicização em bons rendimentos e 97% de excesso enantiomérico. (Esquema 3).

**Esquema 3** - Ciclicização enantiosseletiva de Diels-Alder visando a síntese do (+)-Cassiol.

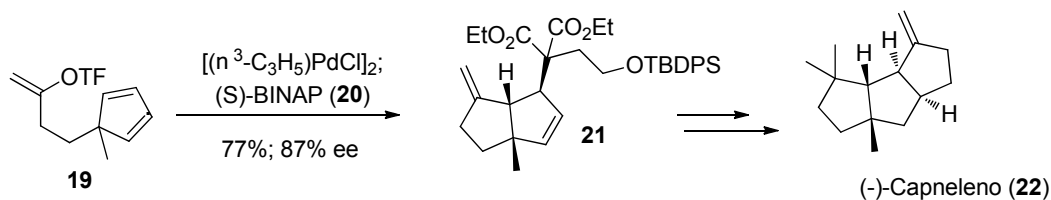


O uso de complexos metálicos em síntese orgânica teve sua ascensão com as reações de Heck. Elas se destacam por serem amplamente versáteis e eficientes para a formação de ligações C-C.

Catalisadas por um complexo de paládio, a reação de Heck é capaz de introduzir grupos vinila e arila à estrutura de olefinas desativadas por haletos, triflatos, etc. Dois aspectos são responsáveis pelo sucesso desta reação, as reações de Heck podem ser regioseletivas para um dos carbonos olefínicos e quando conduzida na presença de ligantes quirais adequados, é capaz de diferenciar as faces enantiotópicas da insaturação C=C. Essas vantagens tornam seu uso geralmente bem sucedido quando aplicado as síntese de produtos naturais (COREY e GUZMAN-PEREZ, 1998).

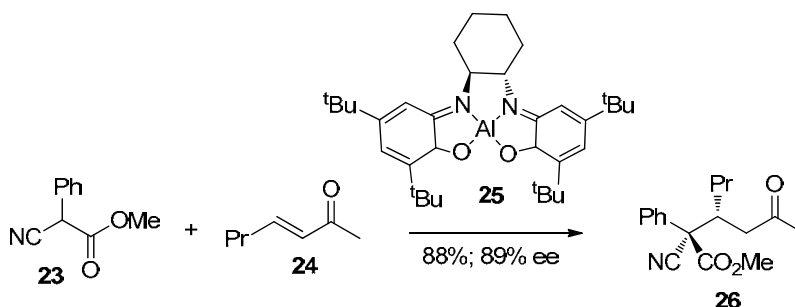
A síntese total do (-)-Capneleno (SHIBASAKI M. et al., 1996) foi realizada pela reação de Heck na presença de (S)-BINAP para a formação de dois anéis fundidos de cinco membros com 87% de excesso enantiomérico e com controle diastereo- e regioquímico da reação (Esquema 4).

**Esquema 4** - Síntese do (-)-Capneleno via reação de Heck catalisada por complexo de paládio.



A adição de nucleófilos de carbono em olefinas conjugadas a grupos capazes de retirar elétrons é uma metodologia regioseletiva para síntese de centros quaternários. Um estudo realizado por Jacobsen e colaboradores (JACOBSEN et al, 2005) demonstrou bons resultados na adição de uma série de vinil cetonas a centros eletrofílicos utilizando um complexo quiral de alumínio-salen (Esquema 5).

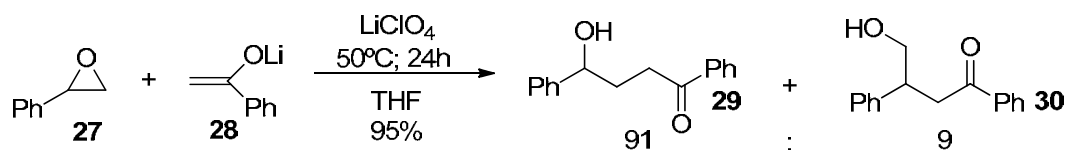
**Esquema 5** - Síntese de centros quaternários através de adição conjugada a centros eletrofílicos.



## 1.2 SÍNTESE DE CENTROS QUATERNÁRIOS ATRAVÉS DA ABERTURA DE EPÓXIDOS

A abertura de epóxidos utilizando nucleófilos aniônicos é uma estratégia de funcionalização versátil e amplamente empregada em sínteses orgânicas. A utilização de enolatos de cetonas como nucleófilos tem sido empregada na formação de novas ligações C-C para a síntese de adutos do tipo homoaldol. Chini e colaboradores, obtiveram alta regioseletividade em favor do carbono menos substituído para abertura do óxido de estireno com enolato de lítio (Esquema 6) (SCHREIBER, 1980; TAYLOR, 2000; CHINI, *et al.* 1991).

### Esquema 6 - Abertura de epóxidos por enolatos.

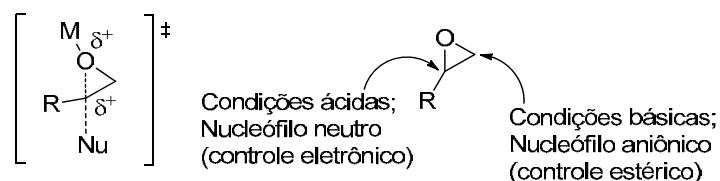


Por outro lado, o uso de espécies enólicas eletricamente neutras sob catálise ácida representa uma estratégia não explorada para a síntese enantiosseletiva de centros quaternários (TAYLOR, 2000).

A abertura de epóxidos não-simétricos é em geral acompanhada de regioselectividade. O carbono menos impedido estericamente é mais susceptível ao ataque por nucleófilos aniônicos. Entretanto, utilizando nucleófilos neutros na presença de catálise ácida, o controle eletrônico predomina favorecendo o ataque do nucleófilo ao carbono mais substituído.

Para esta condição, a abertura do anel apresenta o estado de transição catiônico com carga parcial positiva especialmente desenvolvida sobre o carbono mais substituído. Assim, a substituição nucleofílica concertada no carbono mais substituído é acelerada por grupos doadores de elétrons (Esquema 7).

### Esquema 7 - Regioquímica da reação de abertura de epóxidos não simétricos.



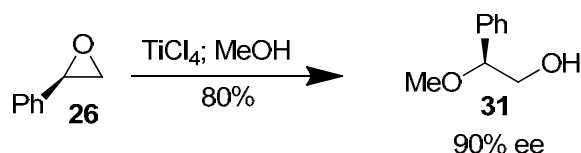
A abertura de epóxidos não simétricos tanto em meio básico como em meio ácido além de regioselectiva é comumente estereoespecífica.

Para garantir a estereoespecificidade das reações de abertura de epóxidos quirais, o envolvimento de um estado de transição pentacoordenado com inversão de configuração através de um mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$  naturalmente esperado para nucleófilos aniônicos, também é essencial para nucleófilos neutros sob catálise ácida.

Moberg e colaboradores (1992), obtiveram alto índice de inversão de configuração para a metanólise regioseletiva e estereoespecífica do óxido de (*R*)-estireno utilizando  $\text{TiCl}_4$  como catalisador. Além disso, o regioisômero resultante da clivagem da ligação C-O da posição benzílica foi produzido exclusivamente, demonstrando a influência eletrônica do substituinte arila sobre o curso regioquímico da reação (Esquema 8).

O potencial do estudo estereoquímico da abertura de epóxidos por éteres enólicos de silício em meio ácido pode ser aplicado a diversas transformações, incluindo a construção de centros estereogênicos visando a síntese de moléculas bioativas.

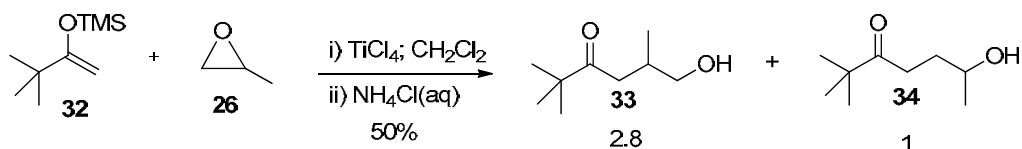
**Esquema 8** - Metanólise do óxido de (*R*)-estireno catalisada por  $\text{SnCl}_4$ .



Na metodologia desenvolvida por Mukayama (1974) para reações aldólicas, são utilizados éteres enólicos de silício como equivalentes sintéticos de enolatos e ácidos de Lewis como catalisadores, a fim de aumentar a reatividade desses éteres enólicos na reação com aldeídos e cetonas.

Aplicando as condições descritas por Mukayama a epóxidos não simétricos, Lalic e colaboradores (2000; 2001) obtiveram modestas regioseletividades em favor do carbono mais substituído para a abertura de epóxidos alifáticos monossustituídos (Esquema 9).

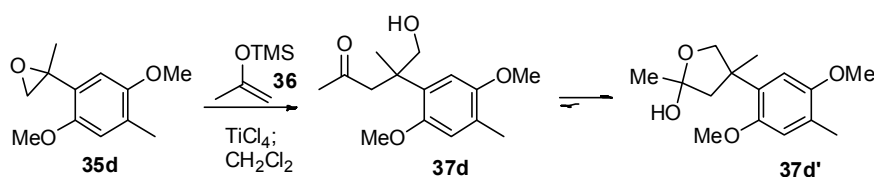
**Esquema 9** - Estudo de abertura de epóxidos descrito por Lalic et al.<sup>12a</sup>



Os resultados de Lalic e colaboradores (2000; 2001) serviram como fundamentação dos estudos de Nascimento (2013) sobre a construção de centros

estereogênicos quaternários através da abertura de epóxidos benzílicos 1,1-dissubstituídos eletronicamente ativados. Os resultados obtidos mostraram a formação do produto **37d** como único regioisômero na forma do hemicetal correspondente (**37d'**) em bons rendimentos a partir do epóxido **35d**, utilizando 1,5 equivalentes de  $\text{TiCl}_4$  e 1,0 equivalente do silil-enol éter **36** (Esquema 10).

**Esquema 10** - Estudo da reação de abertura de epóxidos obtidos por Nascimento (2013).



Diante da alta regioseletividade obtida por Nascimento (2013) para a abertura de (+/-)-**35d** (Esquema 10) o mapeamento do potencial de uma versão enantiosseletiva deste protocolo surge como um atraente tema de investigação no sentido do desenvolvimento de um método geral para síntese enantiosseletiva de centros quaternários a partir de epóxidos trissubstituídos opticamente ativos.

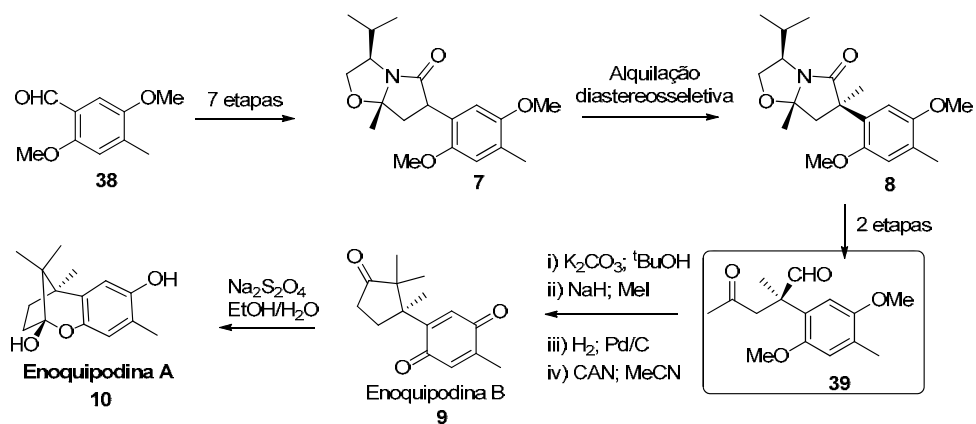
### 1.3 ENOQUIPODINA A E B

As enoquipodinas A e B são substâncias naturais, isoladas de um cogumelo (*Flammulina velutipes*), popularmente conhecido no Japão como *enokitake*. Estes compostos apresentaram resultados significativos quanto a sua atividade antimicrobiana (ISHIKAWA, 2000). Estruturalmente, as enoquipodinas A e B apresentam um sistema ciclopentano contendo um centro estereogênico quaternário benzílico de desafio sintético relevante.

Dentre as metodologias existentes para a síntese das Enoquipodinas A e B (NASCIMENTO e MACEDO, 2014), a estratégia adotada por Kuwahara e Saito (2004) se destaca como a primeira síntese enantiosseletiva (Esquema 11). A rota de Kuwahara e Saito (2004) parte do 2,5-dimetoxi-4-metilbenzaldeído, para sintetizar o intermediário quiral **39** em 10 etapas.

Entre as etapas sintéticas, se destacam a formação do intermediário quiral **7** em 7 etapas, na formação da ciclopentanona **9** enantiomericamente pura, por uma condensação aldólica intra-molecular. O centro quaternário benzílico é criado a partir da alquilação diastereosseletiva de **7**.

**Esquema 11** - Primeira síntese enantiosseletiva das Enoquipodinas A e B.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS GERAIS

Investigar o curso estereoquímico da abertura regioseletiva de epóxidos opticamente ativos por sililenóis éteres sob catálise ácida e avaliar seu potencial para a síntese assimétrica de centros estereogênicos quaternários benzílicos.

#### 2.1.1 Objetivos Específicos

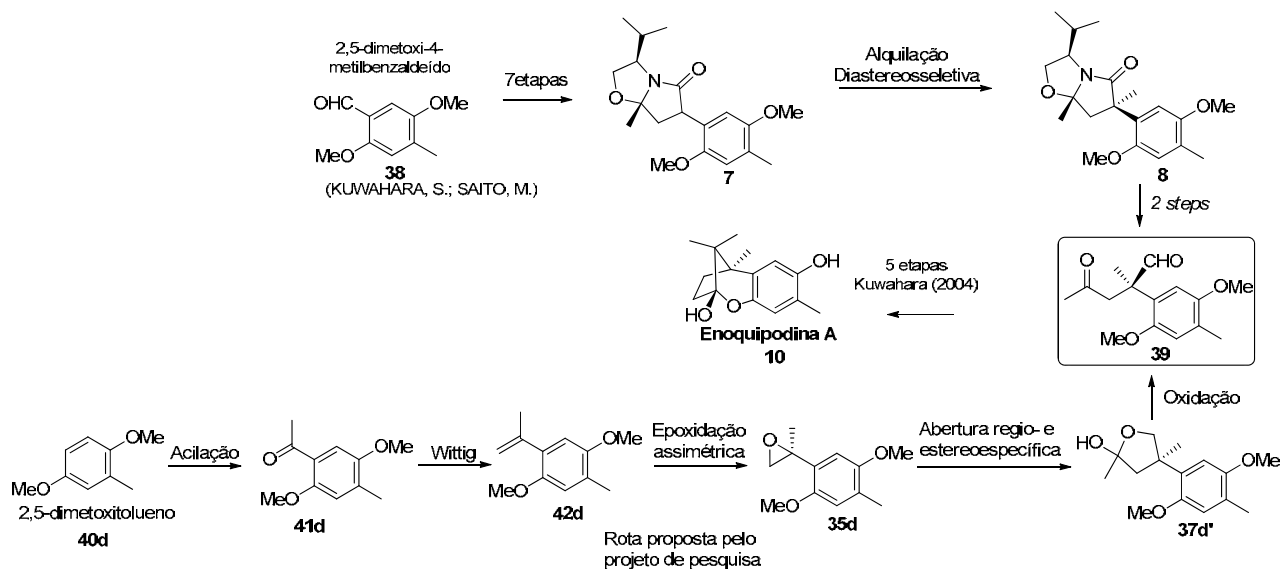
Avaliar a utilização do catalisador quiral de Shi (2008) para a obtenção enantiosseletiva de epóxidos benzílicos trissubstituídos a partir de olefinas geminais dissustituídas.

Avaliar a metodologia (NASCIMENTO, 2013) para criação de centros quaternários benzílicos pela reação de abertura regioseletiva e estereoespecífica de epóxidos quirais por sililenol éter utilizando tetracloreto de titânio como catalisador.

Investigar a influência dos substituintes ligados ao anel benzílico dos epóxidos sobre o curso estereoquímico da reação de abertura.

Avaliar o potencial da metodologia para a síntese da Enoquipodina A através de uma rota sintética alternativa para preparação do intermediário **39** descrito por Kuwahara e Saito (2004) (Esquema 12).

**Esquema 12** - Rota de síntese proposta para a obtenção do intermediário **39**.



### 3 PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1 MÉTODOS DE SEPARAÇÃO

Os procedimentos de purificação por cromatografia de adsorção em coluna (CC) foram realizados utilizando-se gel de sílica como fase estacionária. O diâmetro e o comprimento das colunas variaram em função da massa de sílica que, por sua vez, foi calculada com base nas massas das amostras a serem purificadas (20 a 100 vezes a massa da amostra).

As placas de cromatografia de adsorção em camada delgada (CCD) de sílica foram reveladas por luz ultravioleta e solução de vanilina sulfúrica ou de ácido fosfomolibdico.

#### 3.2 MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO

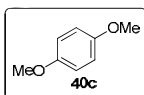
Os pontos de fusão (P.f.) dos compostos foram determinados em aparelho digital da Microquímica Ltda. mod. MQAPF-302. As reações de epoxidação foram realizadas utilizando uma bomba peristáltica multicanais da marca Gilson modelo Miniplus 2. Os espectros na região do infravermelho foram obtidos no Laboratório Multiusuário de Espectroscopia (Lab Espec) da Universidade Estadual de Londrina no espectrofotômetro infravermelho por transformada de Fourier, marca Shimadzu, modelo IR PRESTIGE-21. Os números de onda das absorções foram expressos em  $\text{cm}^{-1}$ . Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram adquiridos no Laboratório Multiusuário de Espectroscopia (Lab Espec) da Universidade Estadual de Londrina em espectrômetro BRUKER AVANCE III operando a 400 MHz para  $^1\text{H}$  e 400 MHz para  $^{13}\text{C}$ , equipado com sondas multinucleares de 5 mm. Os cromatogramas e espectros de massas foram obtidos em sistema de cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) da marca Shimadzu, modelo GCMS-QP2010SE e em Cromatógrafo Gasoso com detetor FID da marca Agilent, Modelo 7890A do Laboratório de Análise de Moléculas e Materiais (LAMM) utilizando uma coluna quiral da marca Supelco, modelo  $\beta$ -DEX 120 (30 m  $\times$  0.25 mm  $\times$  0.25  $\mu\text{m}$ ). As deconvoluções foram realizadas utilizando o programa MATLAB<sup>®</sup>.

### 3.3 MÉTODOS DE SECAGEM E PURIFICAÇÃO DE SOLVENTES

Os solventes utilizados foram purificados e secos (quando necessário) conforme metodologias descritas por Armarego e Chai (2003).

### 3.4 REAÇÃO DE METILAÇÃO DE HIDROXILAS (PADURARU *et al.*, 2008)

Em um balão de fundo redondo foram adicionados carbonato de potássio pulverizado (806,0 mmol) e acetona (160,0 mL) previamente seca. A suspensão formada foi mantida sob agitação vigorosa em atmosfera de argônio por 2 horas. Em seguida, foram adicionados o material de partida (hidroquinona ou 2-metilhidroquinona) (80,6 mmol) e o iodeto de metila (242,0 mmol). Um condensador foi acoplado ao balão e a mistura foi mantida sob agitação e refluxo por 24 horas. A mistura obtida foi filtrada a vácuo e a solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi diluído com éter etílico e lavado com NaOH 2 mol.L<sup>-1</sup>. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, concentrada e purificada.

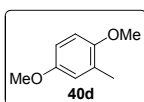


Purificação: eluente (hexano/acetato de etila (1:1)), 80% de rendimento (5,03 g de **40c**, 36,43 mmol).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 6,83 (4H; s); 3,75 (6H; s).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 153.72; 114.59; 55.66.

P.f (°C): 52-54.



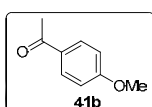
Purificação: eluente (hexano/acetato de etila (1:1)), 80% de rendimento (9,8 g de **40d**, 64,44 mmol).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 6,80 (1H; d; J 3,1 Hz); 6,67 (1H; dd; J 3,1, 8,8 Hz); 6,50 (1H; d; J 8,8 Hz); 3,39 (3H; s); 3,36 (3H; s); 2,26 (3H; s).

### 3.5 REAÇÃO DE ACILAÇÃO (FUGANTI e SERRA, 2000; MACEDO, *et al.* 2011)

Foi adicionado cloreto de acetila destilado (63,7 mmol) a uma solução do material de partida (**40b-d**) (63,7 mmol) em diclorometano (78,0 mL). Em seguida, o balão foi submetido a um banho de gelo e tetracloreto de estanho (52,5

mmol) foi adicionado gota a gota à mistura. Após mantido sob agitação a temperatura ambiente por duas horas, a mistura reacional foi transferida para um béquer contendo água destilada e gelo. A mistura foi extraída com éter etílico (2 x 50,0 mL) e a fase orgânica lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> (5%; 2 x 50,0 mL), seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel.

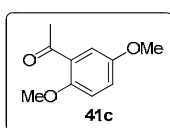


Purificação: eluente (hexano/acetato de etila (1:8)), 62% de rendimento (6,8 g de **41b**, 45,31 mmol).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 7,91 (2H; d; J 8,9 Hz); 6,90 (2H; d; J 8,9 Hz); 3,84 (3H; s) 2,53 (3H; s).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 196.74; 163.42; 130.52; 130.26; 113.61; 55.39; 26.27.

IV [KBr] (cm<sup>-1</sup>): 2937, 2844, 1678, 1605, 1595, 1573, 1504, 1456, 1415, 1360, 1277, 1253, 1169, 1115, 1076, 1019, 958, 831, 591, 571, 495, 456.

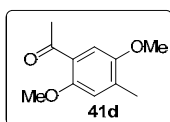


Purificação: eluente (hexano/acetato de etila (2:1)), 96% de rendimento (6,26 g de **41c**, 34,76 mmol).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 7,23 (1H; d, J 3,25); 6,97 (1H; dd; J 9,0, 3,25); 6,85 (1H; d; J 9,0); 3,81 (3H; s); 3,73 (3H; s) 2,56 (3H; s).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 199,35; 153,45; 153,29; 128,24; 120,28; 113,71; 113,10; 55,94; 55,94; 55,72; 31,77.

IV [KBr] (cm<sup>-1</sup>): 3005, 2941, 2834, 1670, 1611, 1495, 1463, 1417, 1358, 1319, 1282, 1260, 1216, 1181, 1043, 1020, 977, 872, 819, 749, 700, 683, 591, 544.



Purificação: eluente (hexano/acetato de etila (3:1)), 82% de rendimento (5,8 g de **41d**, 29,88 mmol).

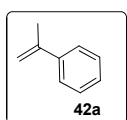
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 7,26 (1H; s); 6,77 (1H; d, J 0,24); 3,85 (3H; s); 3,80 (3H; s); 2,58 (3H; s); 2,25 (3H; d, J 0,56).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 198,74; 153,59; 151,58; 133,69; 125,29; 114,74; 110,92; 55,96; 55,75; 32,00; 16,73.

IV [KBr] (cm<sup>-1</sup>): 2996, 1660, 1469, 1397, 1213, 1036, 885.

## 3.6 REAÇÃO DE WITTIG (BERENS e SCHARF, 1995)

Em um balão de fundo redondo e sob atmosfera inerte, o *tert*-butóxido de potássio (45,8 mmol) foi adicionado a uma solução de iodeto de trifenilmetilfosfônio (45,8 mmol) em tetraidrofurano seco (120,0 mL) e mantido sob agitação por 6 horas. O sistema foi resfriado em banho de gelo para a lenta adição da cetona correspondente (29,9 mmol) e mantido sob agitação a temperatura ambiente durante uma noite. A reação foi interrompida pela adição de acetona (15,0 mL), concentrada e então foi adicionado éter de petróleo (150,0 mL). Após 30 minutos sob agitação, a mistura foi filtrada a vácuo. O sólido resultante foi lavado com éter de petróleo/éter etílico (85:15; 200,0 mL), a mistura foi filtrada a vácuo e as fases orgânicas obtidas nas etapas anteriores foram reunidas e concentradas. O material obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.



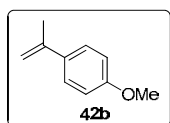
Purificação: eluente (éter de petróleo), 54% de rendimento (2,663 g de **42a**, 22,52 mmol) .

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,48-7,43 (2H; m); 7,35-7,22 (3H; m); 5,36 (1H; sext;  $J$  2,6; 0,80); 5,08 (1H; quint;  $J$  1,5); 2,15 (3H; dd;  $J$  1,5; 0,8).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) (ppm): 143,26; 141,20; 128,20; 127,37; 125,47; 112,38; 21,79.

IV [KBr] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1630, 1494, 1441, 1374, 1301, 775, 705.

EM (m/e): 118 ( $\text{M}^+$ ) (100%), 117 (83%), 103 (50%), 91(17%), 78 (30%), 58 (10%).



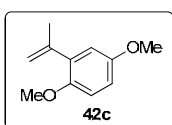
Purificação: eluente (hexano/acetato de etila (9:1)), 22% de rendimento (1,3 g do produto **42b**, 8,77 mmol).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,21 (2H; m); 6,86 (2H; m); 5,28 (1H; sext;  $J$  2,3; 0,8 Hz); 4,98 (1H, quint;  $J$  3,0; 1,5 Hz); 3,81 (3H, s); 2,13 (3H; dd;  $J$  1,5, 0,8 Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 159,03; 142,53; 133,72; 126,57; 113,51; 110,64; 55,25; 21,89.

IV [KBr] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1627, 1605, 1502, 1450, 1438.

EM (m/e): 148 ( $\text{M}^+$ ) (2%), 134 (100%), 119 (62%), 103 (4%), 91(60%), 77 (7%).



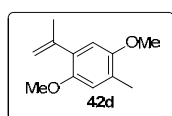
**Purificação:** eluente (hexano/acetato de etila (6:1)), 77% de rendimento (7,4g de **42c**, 41,55 mmol).

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm):** 6,84-6,72 (3H, m); 5,16-5,13 (1H, m); 5,08-5,06 (1H, m); 3,77 (3H, s); 3,76 (3H, s); 2,13-2,09 (3H, m).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,38; 150,79; 144,03; 133,71; 115,45; 115,15; 112,37; 112,00; 56,07; 55,58; 23,03.

**IV [KBr] ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1495, 1460, 1416, 1262, 759, 703.

**EM ( $m/e$ ):** 178 ( $\text{M}^+$ ) (100%), 163 (60%), 148 (7%), 135 (60%), 120 (13%), 91 (26%).



**Purificação:** eluente (hexano/acetato de etila (3:1)), 95% de rendimento (5,5 g de **42d**, 30,37 mmol).

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm):** 6,73 (1H; s); 6,72 (1H; s); 5,16 (1H; m); 5,10 (1H; m); 3,82 (3H; d;  $J$  1,05 Hz); 3,80 (3H; d;  $J$  1,05); 2,25 (3H; m); 2,15 (3H; m).

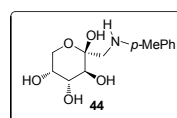
**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm):** 151,46; 150,17; 144,32; 130,47; 126,10; 114,74 ; 114,52 ; 111,87; 56,22 ; 55,88 ; 23,22 ; 16,10.

**IV [KBr] ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1463, 1393, 1209, 1046, 735.

**EM ( $m/e$ ):** 192 ( $\text{M}^+$ ) (100%), 177 (72%), 162 (14%), 149 (35%), 119 (21%), 91 (38%).

### 3.7 OBTENÇÃO DO CATALISADOR QUIRAL DE SHI (SHI, WANG e WONG, 2008)

Em um balão reacional foram adicionados D-glicose (10,0 g; 55,66 mmol), *p*-toluidina (8,0 g; 74,65 mmol) e ácido acético (0,056 mL; 0,99 mmol) em água (2,97 mL). A mistura foi mantida sob refluxo por 1 hora. Em seguida, adicionou-se etanol (100 mL) e o balão reacional foi mantido no freezer por 48 h. O sólido obtido foi filtrado e recristalizado.



**Purificação:** recristalização (éter/etanol (3:1)), 58% de rendimento (18,58 g de **44**, 104,39 mmol).

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm):** 6.87 (d; 2H;  $J$  8.4 Hz), 6.54 (d; 2H;  $J$  8.4 Hz), 5.50 (s; 1H), 4.89 (s; 1H), 4.45 (s; 3H), 3.84 (d; 1H;  $J$  11 Hz), 3.72-3.33 (m; 4H), 3.27 (d; 1H;  $J$  12 Hz), 2.98 (d; 1H; 12 Hz) 2.14 (s, 3H).

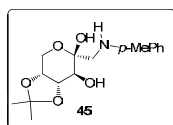
**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO } d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm):** 146.96; 129.34; 124.22; 112.56; 98.18;

70.11; 69.33; 68.81; 63.39; 49.75; 20.19.

IV [KBr] (cm<sup>-1</sup>): 3543, 3395, 3353, 3302.

P.f (°C): 142,0-143,5.

Em um balão reacional sob atmosfera inerte, ortoformato de trimetila (3,9 mL; 35,7 mmol) foi adicionado a uma mistura de **44** (5,0 g; 18,6 mmol), em acetona (260 mL). Após a mistura ser homogeneizada e resfriada em banho de gelo (0°C), ácido sulfúrico (2,9 mL; 55,1 mmol) foi adicionado gota a gota ao meio reacional. A reação foi mantida sob agitação nesta temperatura até total consumo do material de partida, conforme monitoramento por CCD (Cromatografia em Camada Delgada). Após cerca de 3 horas a reação foi interrompida com NH<sub>4</sub>OH concentrado (15mL), filtrada e concentrada. O resíduo extraído foi dissolvido em diclorometano, seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado, concentrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.



Purificação: recristalização (hexano aquecido), 99% de rendimento (6,06g de **45**, 27,9 mmol).

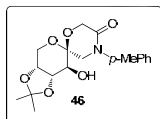
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 6,98 (d; 2H; *J* 8,3 Hz), 6,68 (d; 2H; *J* 8,3 Hz), 4,26-4,08 (m; 3H), 3,98 (d; 1H, *J* 13,4 Hz), 3,59 (s; 1H), 3,56 (d; 1H; *J* 5,4 Hz), 3,19 (d; 1H; *J* 13,0 Hz), 2,22 (s; 3H), 1,56 (s; 3H), 1,36 (s; 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 145,56; 129,64; 128,25; 114,49; 96,37; 77,10; 71,77; 59,35; 50,50; 27,98; 26,00; 20,28.

IV [KBr] (cm<sup>-1</sup>): 3414.

P.f (°C): 113,5-115,0.

Em atmosfera inerte, foi adicionado durante 2 horas uma solução de 2-bromoacetilbrometo (1,38 mL; 16,01 mmol) em THF seco (14,2 mL) a uma mistura de **45** (4,5 g; 14,55 mmol) e trietilamina (2,46 mL; 17,61 mmol) em THF seco (72,8 mL). A mistura foi mantida sob agitação por uma noite. Foi adicionado NaH (0,83 g; 34,48 mmol) ao meio reacional e a reação permaneceu em agitação por mais 1 hora para então ser interrompida com a adição de metanol (0,4 mL). A mistura foi filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna.



Purificação: eluente (hexano/acetato (1:4)), 30% de rendimento (1,60 g de **46**, 6,20 mmol).

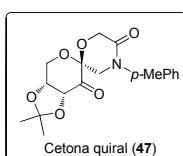
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,22-7,15 (m; 4H), 4,42-4,19 (m; 5H), 4,12 (d; 1H,  $J$  13,4 Hz), 3,97 (dd; 1H,  $J$  13,4; 2,5 Hz), 3,64 (t; 1H;  $J$  6,3 Hz), 3,54 (d; 1H;  $J$  12,7 Hz), 2,34 (s; 3H), 2,17 (s, 3H), 1,51 (s; 3H), 1,38 (s; 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 165,35, 138,22; 137,27; 129,95; 125,65; 109,64; 95,89; 76,89; 76,29; 73,62; 71,62; 62,63; 60,41; 54,19; 30,90; 27,94; 25,96; 21,04.

IV [KBr] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3395, 1659.

P.f ( $^\circ\text{C}$ ): 200-201.

Em um balão reacional e sob atmosfera inerte, ácido acético (0,03 mL) foi adicionado em uma solução de **46** (0,66g, 2,57 mmol), dicromato de piridínio (PDC) (1,9 g; 5,15 mmol) e peneira molecular (1,22 g) em diclorometano seco (56,0 mL). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 3 dias, em seguida a mistura foi filtrada em coluna de sílica e lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado e submetido a uma coluna de sílica gel. para a obtenção da cetona quiral **47** com.



Purificação: eluente (hexano/acetato (1:6)), 63% de rendimento (0,42 g de **47**, 1,62 mmol).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,23-7,17 (m; 4H), 4,84 (d; 1H;  $J$  5,5), 4,64 (ddd; 1H;  $J$  5,5; 1,0 Hz), 4,48-4,21 (m; 5H), 3,62 (d; 1H;  $J$  13,5 Hz), 3,34 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 197,45; 164,99; 137,93; 137,44; 129,96; 127,54; 110,73; 95,89; 78,19; 75,45; 62,98; 59,66; 51,64; 27,10; 26,01; 21,04.

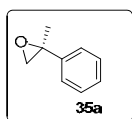
IV [KBr] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1754, 1671.

P.f ( $^\circ\text{C}$ ): 134-135.

### 3.8 REAÇÃO DE EPOXIDAÇÃO (SHI, WANG e WONG, 2008)

#### 3.8.1 Metodologia de Epoxidação 1 (ME1)

A uma solução contendo a olefina (**42a-c**) (1,4 mmol), hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (0,07 mmol) e a cetona **47** (0,43 mmol) em 1,4-dioxano (15 mL), foi adicionado lentamente uma solução tampão de 0,1 mol.L<sup>-1</sup> de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-AcOH em Na<sub>2</sub>(EDTA) (4x10<sup>-4</sup> mol.L<sup>-1</sup>) (10,5 mL) em pH 9. O sistema foi resfriado em banho de gelo para adição simultânea (com o auxílio de uma bomba peristáltica de 2 canais) por 2 horas de uma solução de monopersulfato de potássio (oxona) (8,4 mL; 2,3 mmol) em Na<sub>2</sub>(EDTA) (4x10<sup>-4</sup> mol.L<sup>-1</sup>) e uma solução carbonato de potássio (8,4 mL; 9,63 mmol) em Na<sub>2</sub>(EDTA) (4x10<sup>-4</sup> mol.L<sup>-1</sup>). A reação é interrompida com hexano, extraída com acetato de etila, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada.



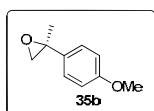
Purificação: O material obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com 1% de trietilamina em solvente orgânico. Eluente (hexano/éter etílico (5:1)), 79% de rendimento (0,1 g de **35a**, 0,74 mmol).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 7,40-7,23 (5H; m); 2,97 (1H; d; *J* 5,4 Hz); 2,8 (1H; dq; *J* 5,4; 1,45; 0,8 Hz); 1,72 (3H, d; *J* 0,8 Hz).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 141,13; 128,30; 127,42; 125,26; 57,02; 56,72; 21,77.

IV [KBr] (cm<sup>-1</sup>): 1255, 888, 761, 699.

EM (m/e): 134 (M<sup>+</sup>) (19%); 133 (100%); 105 (39%); 103 (62%); 91 (18%); 79 (14%).



Purificação: a purificação de **35b** não foi possível devido a sua alta reatividade diante a acidez da sílica cromatográfica, portando o rendimento foi estimado através da relação entre a área do pico do

epóxido e dos resíduos formados na reação por CG-EM, com um rendimento aproximado de 30% para **35b**.

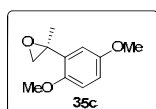
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 7,36-7,29 (2H; m); 6,98-6,89 (2H; m); 3,84 (3H, s); 3,0(1H; d; *J* 5,3 Hz); 2,85 (1H; dd; *J* 5,3; 0,5 Hz); 1,74 (3H; s).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 158,98; 133,21; 126,55; 113,69; 57,01;

56,54; 55,26; 21,96.

IV [KBr] (cm<sup>-1</sup>): 1245; 1248; 1178; 1115; 1031; 829; 750.

EM (m/e): 164 (M<sup>+</sup>) (10%); 135 (100%); 105 (26%); 91(14%).



Purificação: a purificação de **35c** não foi possível devido a sua alta reatividade diante a acidez da sílica cromatográfica, portando o rendimento foi estimado através da relação entre a área do pico do epóxido e dos resíduos formados na reação por CG-EM, com um rendimento aproximado de 15% para **35c**.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 6,89 (1H; dd; *J* 2,1; 1,3 Hz); 6,73-6,69 (2H; m); 3,75 (3H; s); 3,70 (3H; s); 2,86 (1H, d; *J* 5,3Hz); 2,69 (1H; dd; *J* 5,3; 0,5 Hz); 1,55 (3H; s).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 150,46; 151,01; 130,97; 113,47; 112,89; 111,44; 56,73; 55,82; 55,74; 55,25; 22,77.

IV [KBr] (cm<sup>-1</sup>): 1216; 1045; 844; 806; 732.

EM (m/e): 194 (M<sup>+</sup>) (49%); 165 (100%); 150 (60%); 135 (19%); 105 (20%); 91 (15%).

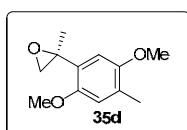
### 3.8.2 Metodologia de Epoxidação 2 (ME2)

Em um balão de fundo redondo, a olefina **42d** (0,24; 1,4 mmol) foi adicionada sob agitação a uma solução de borato de sódio (0,92; 2,4 mmol) em Na<sub>2</sub>(EDTA) (4x10<sup>-4</sup> mol.L<sup>-1</sup>) (48,4 mL), acetonitrila (68,9 mL), hidrogenossulfato de tetrabutylamônio (0,062 g; 0,18 mmol) e a cetona **47** (0,15; 0,43 mmol). O sistema foi resfriado em banho de gelo para adição simultânea (com o auxílio de uma bomba peristáltica de 2 canais) por 2 horas de uma solução de oxona (3,95; 33,0 mL; 6,4 mmol) em Na<sub>2</sub>(EDTA) (4x10<sup>-4</sup> M) e uma solução de carbonato de potássio (33,85 g; 3,0 mL; 27,88 mmol) em água destilada. A reação foi interrompida com água destilada gelada, extraída com hexano, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada.

Purificação: recristalização (éter de petróleo), 51% de rendimento (0,15 g de **35d**, 0,72 mmol).

### 3.8.3 Metodologia de Epoxidação 3 (ME3)

Em um balão de fundo redondo, a olefina **42d** (0,11g; 0,58 mmol) foi adicionada sob agitação a uma solução de borato de sódio (0,37 g; 0,98 mmol) em Na<sub>2</sub>(EDTA) (4x10<sup>-4</sup> M) (19,8 mL), acetonitrila (27,8 mL), hidrogenossulfato de tetrabutylamônio (0,025 g; 0,075 mmol) e a cetona **47** (0,2 g; 0,58 mmol). O sistema foi resfriado em banho de gelo e mantido a -5°C para adição simultânea (com o auxílio de uma bomba peristáltica de 2 canais) por 2 horas de uma solução de oxona (0,49 g; 13,3 mL; 0,8 mmol) em Na<sub>2</sub>(EDTA) (4x10<sup>-4</sup> M) e uma solução de carbonato de potássio (1,55 g; 13,3 mL; 11,23 mmol) em água ultrapura. A reação foi interrompida com água gelada, extraída com hexano, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada.



Purificação: recristalização (éter de petróleo), 10% de rendimento  
0,025 g de **35d**, 0,12 mmol).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 6.87 (1H; s); 6.68 (1H; s); 3.80 (3H; s); 3.78 (3H; s); 2.92 (1H; d; *J* 5.4 Hz); 2.74 (1H; dq; *J* 5.4; 0.65 Hz); 2.20 (3H; d; *J* 0.35); 1.60 (3H; d; *J* 0.5).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 151.48; 150.32; 127.80; 126.42; 113.73; 109.53; 56.73; 55.96; 55.91; 55.50; 23.0; 16.27.

IV [KBr] (cm<sup>-1</sup>): 1208; 1041; 862; 806; 770.

EM (*m/e*): 208 (M<sup>+</sup>) (40%); 179 (100%); 164 (33%); 149 (13%); 119 (11%); 91 (26%).

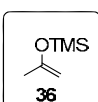
### 3.8.4 Metodologia de Epoxidação 4 (ME4)

Em um balão de fundo redondo, a olefina **42d** (0,11g; 0,58 mmol) foi adicionada sob agitação a uma solução de borato de sódio (0,37 g; 0,98 mmol) em Na<sub>2</sub>(EDTA) (4x10<sup>-4</sup> M) (19,8 mL), acetonitrila (27,8 mL), hidrogenossulfato de tetrabutylamônio (0,025 g; 0,075 mmol) e a cetona **47** (0,2 g; 0,58 mmol). O sistema foi resfriado em banho de gelo e mantido a -10°C para adição simultânea (com o auxílio de uma bomba peristáltica de 2 canais) por 2 horas de uma solução de oxona (1,59 g; 13,3 mL; 2,61 mmol) em Na<sub>2</sub>(EDTA) (4x10<sup>-4</sup> M) e uma solução de carbonato de potássio (1,55 g; 13,3 mL; 11,23 mmol) em água ultrapura. A reação foi interrompida com

água gelada, extraída com hexano, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. Não foi observado a formação do produto.

### 3.9 OBTENÇÃO DO 2-(TRIMETILSILOXI)PROPENO

Em um balão de fundo redondo e sob atmosfera inerte, foram adicionados trietilamina (10,31 mL; 74,4 mmol) e acetona (4,41 mL; 60 mmol). A mistura foi agitada e aquecida a 30-35°C e o clorotrimetilsilano (9,4 g; 74,4 mmol) foi adicionado gota-a-gota por 15 minutos com o auxílio de um funil de adição. Após isso, o sistema foi agitado a mesma temperatura por mais 30 minutos. Posteriormente, através de um funil de adição, uma solução de iodeto de sódio (11,1 g; 74,4 mmol) em acetonitrila (70 mL) foi adicionada ao sistema por 30 minutos. A mistura foi agitada por mais uma hora. Em seguida, o sistema foi aquecido a 40-45°C e continuou sob agitação por mais 2 horas. Por fim, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e o hexano (30 mL) foi adicionado. Após isso, a mistura foi lavada com água gelada (60 mL) e extraída com hexano (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em rota-evaporador.



Purificação: destilação, 52% de rendimento (1,2 mL de **36**).

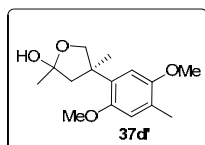
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 4,05 (2H; m); 1,77 (3H; d; *J* 0,01); 0,21 (9H; s).

IV [KBr] (cm<sup>-1</sup>): 3113, 2961, 1652, 1634, 1443, 1374, 1279, 1253, 1046, 989, 899, 849, 756, 685.

### 3.10 REAÇÃO DE ABERTURA DE EPÓXIDOS (WANG, NG e OOI, 1998)

Em um balão de fundo redondo e sob atmosfera de argônio, o 2-(trimetilsiloxi)propeno **36** (0,062 mL; 0,48 mmol) foi adicionado lentamente a uma solução do epóxido (**35a** ou **35d**) (0,1 g; 0,48 mmol) em diclorometano seco. Posteriormente, a mistura foi submetida a um banho de gelo seco em etanol (-78°C) e após alguns minutos a solução de tetracloreto de titânio 1 mol.L<sup>-1</sup> (0,72 mL; 0,72 mmol) foi adicionada gota a gota à mistura. Após 2 horas o banho de gelo seco em

etanol foi substituído por banho de gelo comum. Quando estabilizado a temperatura a aproximadamente 0°C, foi adicionada água destilada ao balão reacional (10 mL). A mistura foi extraída com diclorometano, seca com sulfato de sódio e evaporada sobre pressão reduzida.



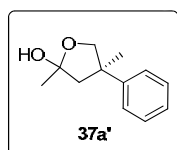
Purificação: o produto **37d'** foi obtido com 98% de rendimento bruto (0,12 g, 0,47 mmol).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 6,70 (1H, s); 6,63 (1H, s); 4,25 (1H, dd, J 8,5; 0,6 Hz); 3,98 (1H, d, J 8,5; 0,4 Hz); 3,80-3,75 (16H, m); 2,49 (1H, d, J 13,6 Hz); 2,21-2,18 (9H, m); 1,61 (3H, s); 1,40 (3H, s).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 151,44; 150,79; 133,22; 125,43; 114,50; 110,61; 105,31; 76,43; 56,16; 55,38; 51,99; 46,53; 27,94; 27,38; 15,78.

IV [KBr] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 2977, 2934, 1502, 1462, 1391, 1211, 1043.

EM ( $m/e$ ): 148 (M-18) (21%); 133 (M-18, M-15) (100%); 218 (12%); 175 (11%).



Purificação: o produto **37a'** foi obtido com 70% de rendimento bruto (0,1 g, 0,52 mmol).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,32-7,18 (5H, m); 4,08 (3H, d, J 3,9 Hz); 2,32 (2H, s); 1,70 (3H, s); 1,25 (3H, s).

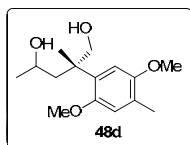
RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 147,10; 129,10; 128,33; 127,60; 126,30; 108,30; 71,00; 48,60; 29,90; 25,60; 21,20.

EM ( $m/e$ ): 174 (M-18) (14%); 159 (M-18, M-15) (100%); 131 (24%); 91 (26%).

### 3.11 METODOLOGIA DE REDUÇÃO (LIU, A. *et al.*, 2014)

Em um balão de fundo redondo, uma solução de boroidreto de sódio (0,047 g, 1,26 mmol) em MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1) (0,1 mL) foi adicionada lentamente a uma solução de **37d'** (0,113g, 0,43 mmol) em metanol (0,8 mL) a 0°C. Depois da adição, a mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente e acompanhada por cromatografia de coluna delgada (CCD) até que todo material de partida fosse consumido. A solução foi interrompida com ácido acético (0,012 mL), o solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi tratado com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com

MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O material obtido foi purificado por coluna de sílica-gel. O material obtido foi purificado por coluna de sílica-gel.



Purificação: eluente (hexano/acetato de etila (1:1)), 42% de rendimento (0,1 g de **48d**, 0,52 mmol).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 6.70 (1H, s); 6.63 (1H, s); 4.25 (1H, dd, J 8.5; 0.6 Hz); 3.98 (1H, d, J 8.5; 0.4 Hz); 3.80-3.75 (16H, m); 2.49 (1H, d, J 13.6 Hz); 2.21-2.18 (9H, m); 1.61 (3H, s); 1.40 (3H, s).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm): 151.30; 150.60; 132.10; 125.40; 114.70; 105.20; 76.30; 57.10; 52.25; 29.72; 28.10; 16.03.

EM (m/e): 268 (M<sup>+</sup>) (25%), 193 (14%), 180 (100%), 179 (83%), 165 (48%), 149 (20%), 91 (19%), 45 (30%).

### 3.12 METODOLOGIA DE OXIDAÇÃO

#### 3.12.1 Oxidação de Swern (MAHRWALD e SCHICK, 1990)

Foi adicionado dimetilsulfóxido (0,025 mL, 0,35 mmol) á uma solução contendo cloreto de oxalila (0,022 mL, 0,25 mmol) em diclorometano (1,2 mL) sob banho de gelo seco e etanol (-78°C), que permaneceu sob agitação por 30 minutos em atmosfera inerte. Em seguida foi adicionado uma solução do material de partida (**48d**) (12,8 mg, 0,05 mmol) em diclorometano (0,18mL). Após 30 minutos sob agitação foi adicionado trietilamina (0,079 mL, 0,58 mmol) e a solução foi mantida sob agitação e a -78°C por 1.5 horas. Após este tempo, foi adicionado ao meio reacional uma solução saturada cloreto de amônio. O material obtido foi extraído com éter etílico e a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. Não foi possível observar a formação de produto no espectro de CG-EM e RMN.

Purificação: Foi obtido 5,4 mg de produto com 42% de rendimento bruto.

#### 3.12.2 Oxidação com PCC-Alumina (BHAR e CHAUDHURI, 2003)

Uma solução do material de partida (**48d**) (0,012 mg, 0,045 mmol) em diclorometano (0,5 mL) foi adicionada a uma solução de (clorocromato de

piridínio) PCC-Alumina (26/11 mg) em diclorometano (1 mL) sob banho de gelo. A reação foi mantida a temperatura ambiente e sob agitação por uma noite. Após o término da reação, o produto foi filtrado em uma coluna mista de florisil e sílica e eluído com diclorometano e em seguida foi concentrado sob pressão reduzida.

Purificação: Foi obtido 7,8 mg de produto com 65% de rendimento bruto.

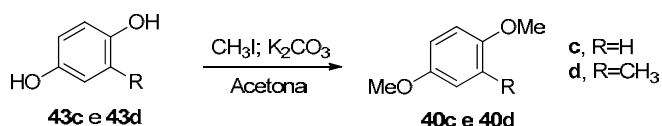
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 SÍNTESE DAS OLEFINAS (42a-42d)

As olefinas geminais benzílicas **42a-d** utilizadas como substratos para as reações de epoxidação foram sintetizadas em 3 etapas, a metilação das hidroxilas, a acilação dos anéis aromáticos e as olefinações de Wittig das cetonas formadas cujos resultados são discutidos detalhadamente nos itens subsequentes.

#### 4.1.1 Reação de Metilação de Hidroxilas

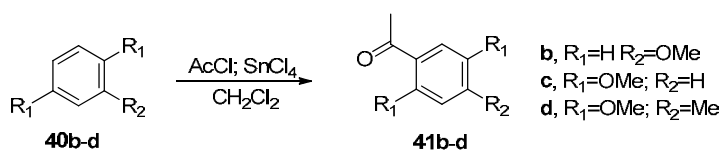
**Esquema 13** - Reação de metilação de hidroxilas.



As reações da hidroquinona (**43c**) e da metilidroquinona (**43d**) com iodeto de metila na presença de base forneceram os compostos **40c** e **40d** respectivamente, ambos em 80% de rendimento (Esquema 13). Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos produtos purificados por coluna cromatográfica apresentaram os sinais atribuídos as metoxilas em  $\delta$  3.75 para **40c** e  $\delta$  3.39 e 3.36 para **40d**. Os sinais dos hidrogênios aromáticos se mostraram de acordo com os padrões de substituição esperados.

#### 4.1.2 Reação de Acilação

**Esquema 14** - Reação de acilação ao anel aromático.

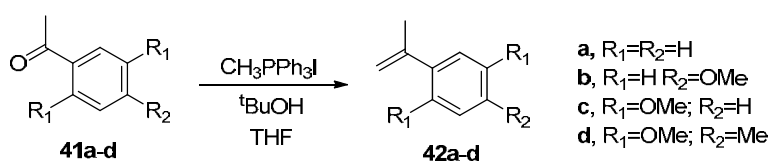


O tratamento dos compostos **40b-d** com cloreto de acetila e SnCl<sub>4</sub> (FUGANTI e SERRA, 2000; MACEDO, *et al.* 2011) forneceram, respectivamente, as cetonas **41b-d**, que foram isolados por coluna cromatográfica em bons rendimentos, 62% para **41b**, 96% para **41c** e 82% para **41d** (Esquema 14). Bandas intensas características de carbonila foram verificadas em 1678, 1670 e 1660 cm<sup>-1</sup> para **41b**, **41c** e **41d**, respectivamente, em seus espectros de infravermelho.

Os sinais de RMN dos carbonos carbonílicos foram observados em  $\delta$  196,74 para **41b**,  $\delta$  199,35 para **41c** e  $\delta$  198,74 para **41d**. Já os sinais dos hidrogênios das metilas  $\alpha$ -carbonilas foram verificados em  $\delta$  2,53, 2,56 e 2,59, (s, 3H) para **41b**, **41c** e **41d** respectivamente.

#### 4.1.3 Reação de Wittig

**Esquema 15** - Reação de olefinação com sal de Wittig.



As olefinas **42a-d** foram formadas através da reação entre as cetonas **41a-d** com iodeto de trifenilmetilfosfônio na presença de *tert*-butóxido de potássio (BERENS e SCHARF, 1995). Após purificação através de coluna cromatográfica, os adutos de Wittig foram isolados em rendimentos de 54%, 22%, 77% e 95% para **42a**, **42b**, **42c** e **42d**, respectivamente (Esquema 15).

A formação das olefinas foram comprovadas através da observação dos picos dos íons moleculares por CG-EM (m/e 118, 148, 178 e 172 para **42a**, **42b**, **42c** e **42d** respectivamente). Os sinais de RMN dos hidrogênios geminais foram observados em  $\delta$  5.36 e 5.08 para **42a**,  $\delta$  5.28 e 4.98 para **42b**,  $\delta$  5.16-5.13 e 5.08-5.06 para **42c**,  $\delta$  5.16 e 5.10 para **42d**.

Os sinais das metilas alílicas por sua vez, foram verificadas em  $\delta_{\text{H}}$  2.15, 2.13, 2.13-2.09 e 2.15 para **42a-d** respectivamente. Os hidrogênios dos anéis aromáticos foram atribuídos aos sinais entre  $\delta$  6.72 a 7.48 nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H.

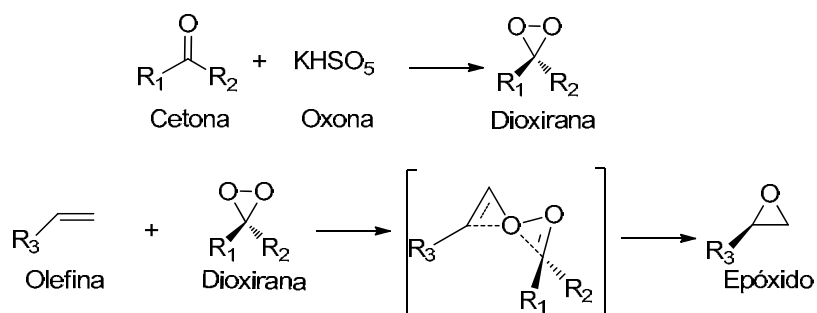
## 4.2 EPOXIDAÇÃO ASSIMÉTRICA

Epóxidos são considerados intermediários de síntese versáteis para diversas transformações devido a sua alta reatividade associada a tensão do ciclo de 3 membros composto por um átomo de oxigênio e dois átomos de carbono.

Dentre as metodologias existentes para a conversão de olefinas em epóxidos quirais, aquela desenvolvida por Shi e colaboradores (SHI, Y. *et al.*, 1997; SHI, Y. *et al.*, 2004) utiliza dioxiranas geradas *in situ* como catalisador, a partir da reação das cetonas correspondentes com monopersulfato de potássio (oxona) e se destaca como um método particularmente brando.

Estruturalmente, dioxiranas são caracterizadas por um anel de três membros (dois átomos de oxigênio e um de carbono), capazes de transferir um oxigênio a ligações  $\pi$  ou pares de elétrons não compartilhados, devido à baixa força da ligação O-O aliada a tensão do anel (Esquema 16).

**Esquema 16** - Reação de epoxidação de olefinas através de dioxiranas.

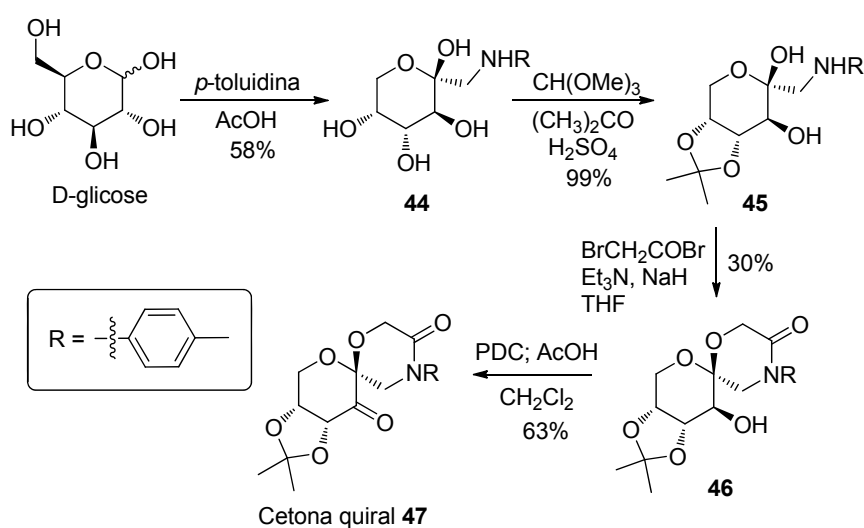


Shi e colaboradores desenvolveram a versão assimétrica da metodologia através da utilização de cetonas quirais derivadas de carboidratos enantiomericamente puros como catalisadores. Em 2008, os mesmos autores (SHI, WANG e WONG, 2008) publicaram um estudo utilizando uma cetona quiral derivada da D-glicose (**47**, Esquema 17) aplicada á olefinas dissustituídas geminais para a formação de epóxidos quirais com excessos enantioméricos elevados.

#### 4.2.1 Síntese do Catalisador Quiral de Shi

O catalisador **47** indicado para obtenção enantiosseletiva de epóxidos trissubstituídos (SHI, WANG e WONG, 2008) foi obtido em quatro etapas a partir da D-glicose, com 10,9% de rendimento total (Esquema 17).

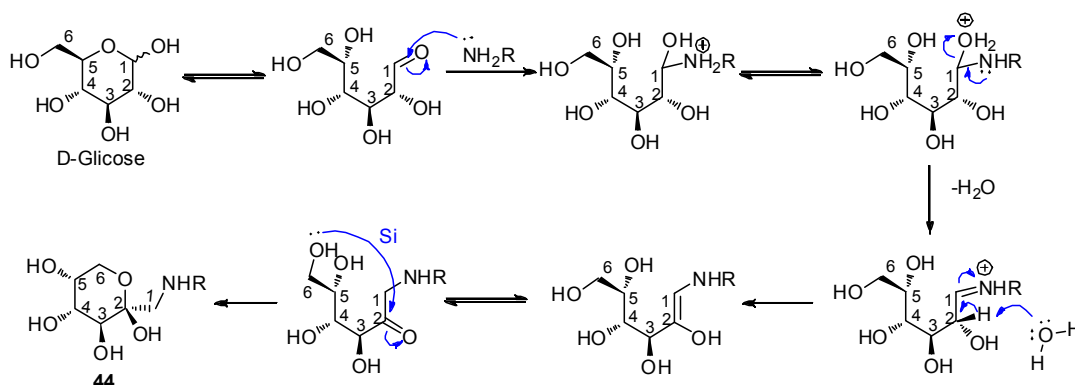
**Esquema 17** - Rota sintética para a obtenção da cetona quiral **47** (SHI, WANG e WONG, 2008).



A reação da D-glicose com *p*-toluidina na presença de ácido acético pelo rearranjo de Amadori (1925) (Esquema 18) forneceu o produto **44** com 58% de rendimento. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou os sinais dos hidrogênios aromáticos em  $\delta$  6.87 (d, 2H) e 6.54 (d, 2H) e o sinal da metila ligada ao anel em  $\delta$  2.14 (s, 3H). O hidrogênio ligado ao grupo amino foi observado em  $\delta_{\text{H}}$  3.84.

O tratamento de **44** com acetona e ortoformato de trimetila na presença de ácido sulfúrico forneceu **45**, purificado por recristalização com 99% de rendimento. A presença de duas metilas do grupo acetal foi confirmada pelos sinais em  $\delta$  1.56 e 1.36 no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi verificado o sinal em  $\delta$  109.23 atribuído ao carbono do grupo acetal.

**Esquema 18** – Rearranjo de Amadori (1925).



A reação de **45** com 2-bromoacetilbrometo e trietilamina em tetraidrofurano forneceu o produto **46**, isolado com 30% de rendimento por coluna cromatográfica de sílica-gel.

As bandas em 3419 cm<sup>-1</sup> e 1660 cm<sup>-1</sup> presentes no espectro de infravermelho de **46**, foram atribuídas à hidroxila e à carbonila, respectivamente. Foi possível observar os sinais em δ 3.54 e δ 3.64 referentes aos hidrogênios ligados ao nitrogênio amídico, no espectro de RMN de <sup>1</sup>H. Os sinais em δ<sub>H</sub> 4.12 (d, 1H) e δ<sub>C</sub> 62.63 nos espectros de RMN foram atribuídos ao hidrogênio carbinólico e ao carbono correspondente. O sinal do carbono carbonílico pode ser verificado em δ 165.35 no espectro de RMN de <sup>13</sup>C.

O tratamento de **46** com dicromato de piridínio em diclorometano forneceu o produto **47**, purificado por coluna de sílica com 63% de rendimento.

A obtenção da cetona quiral **47** foi comprovada pelas bandas intensas presentes no espectro de infravermelho em 1754 e 1671 cm<sup>-1</sup> referentes ao grupo C=O da cetona e da amida, respectivamente. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C, os sinais dos carbonos carbonílicos de cetona e amida foram observados, respectivamente, em δ 197.45 e 164.99.

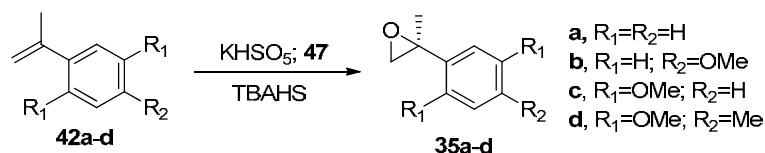
O espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **47** apresentou os hidrogênios aromáticos em δ 7.23-7.17 (m, 4H) e os sinais de hidrogênio α-carbonila amídica como um multiplete em δ 4.48-4.21. O sinal do hidrogênio α-carbonila da cetona foi detectado em δ 4.84 (d, 1H) e das duas metilas do grupo acetal foram observados em δ 1.47 e 1.43 (s, 3H).

#### 4.2.2 Obtenção dos Epóxidos

Inicialmente, as epoxidações das olefinas **42a-d** foram realizadas seguindo a metodologia original proposta por Shi (SHI, WANG e WONG, 2008) (metodologia ME1). Resumidamente: 1.6 equivalente de oxona, 0.3 equivalentes da cetona **47** e 1,4-dioxano como solvente, a  $-10^{\circ}\text{C}$ .

O aumento do número de substituintes doadores de elétrons sobre o anel aromático, a partir do uso desta metodologia, conduziu a uma diminuição gradual dos rendimentos, conforme observado nas Entradas (1- 4) na Tabela 1.

**Tabela 1** - Epoxidação assimétrica de olefinas geminais com a cetona **47**.



Entrada	Substrato	Cetona(eq.)	Oxona(eq.)	Temp.( $^{\circ}\text{C}$ )	Rend.(%)	ee(%) <sup>i</sup>
1	<b>42a<sup>a</sup></b>	0.3	1.6	-10	79 <sup>e</sup>	61.6
2	<b>42b<sup>a</sup></b>	0.3	1.6	-10	30 <sup>f</sup>	27.6
3	<b>42c<sup>a</sup></b>	0.3	1.6	-10	15 <sup>f</sup>	11.9
4	<b>42d<sup>a</sup></b>	0.3	1.6	-10	- <sup>g</sup>	-
5	<b>42d<sup>b</sup></b>	0.3	4.5	0	51 <sup>h</sup>	12.4
6	<b>42d<sup>c</sup></b>	1.0	1.6	-5	10 <sup>h</sup>	20.0
7	<b>42d<sup>d</sup></b>	1.0	4.5	-10	- <sup>g</sup>	-

<sup>a</sup>Realizado a partir da metodologia ME1. <sup>b</sup>Realizado a partir da metodologia ME2. <sup>c</sup>Realizado a partir da metodologia ME3. <sup>d</sup>Realizado a partir da metodologia ME4. <sup>e</sup>Rendimento obtido por purificação em coluna de sílica-gel. <sup>f</sup>Rendimento estimado através das áreas dos picos do cromatograma (CG-EM). <sup>g</sup>Não foi detectada a formação do produto. <sup>h</sup>Rendimento obtido por recristalização. <sup>i</sup>O excesso enantiomérico foi determinado por cromatografia gasosa quiral.

A fim de se obter o epóxido **35d** com rendimentos apreciáveis, foi testada uma metodologia modificada (ME2), onde se utilizou-se 4.5 equivalentes de oxona, 0.3 equivalentes de **47** em acetonitrila a  $0^{\circ}\text{C}$ . A aplicação destas alterações sobre o alceno **42d** resultou na obtenção do epóxido correspondente (**35d**) com 51% de rendimento (Entrada 5).

A presença dos picos dos íons moleculares nos espectros de CG-

EM (m/e 134, 164, 194 e 208 para **35a**, **35b**, **35c** e **35d**, respectivamente) comprovou a formação dos epóxidos. Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , os sinais dos dois hidrogênios diastereotópicos do grupo epóxido foram observados em 2.80 (1H, dq) e 2.97 (1H, d) para **35a**, 2.85 (1H, dd) e 3.00 (1H, d) para **35b**, 2.69 (1H, dd) e 2.86 (1H, d) para **35c** e 2.74 (1H, dq) e 2.92 (1H, d) para **35d**. Os sinais dos hidrogênios metilênicos dos epóxidos foram verificados em  $\delta_{\text{H}}$  1.74 para ambos os epóxidos **35a** e **35b**, 1.55 para **35c** e 1.60 para **35d**. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , os sinais dos carbonos estereogênicos foram conferidos em 57.0, 57.0, 56.7 e 56.7 para **35a**, **35b**, **35c** e **35d**, respectivamente.

As medidas dos excessos enantioméricos por GC-EM que apresentaram sobreposição parcial de picos (**35b** e **35d**), foram obtidas por deconvolução.

Os excessos enantioméricos obtidos foram de 61.6%, 27.6%, 11.9% e 12.4% para **35a**, **35b**, **35c** e **35d**, respectivamente (Entradas 1, 2, 3 e 5, Tabela 1). O resultado obtido para o epóxido **35a** (Entrada 1) foi compatível com o rendimento e o excesso enantiomérico obtidos por Shi e colaboradores (60%, 62% ee), demonstrando a eficiência da cetona **47** sintetizada como catalisador quiral.

Na tentativa de aumentar o excesso enantiomérico para **35d**, intermediário da rota sintética proposta para a obtenção da enoquipodina A, a proporção do catalisador quiral foi elevado de 0.3 para 1.0 equivalente, em relação a olefina, e a temperatura a  $-5^\circ\text{C}$  (Entrada 6). A quantidade de oxona foi reduzida de 4.5 equivalente para 1.6 equivalente para inibir a eventual oxidação direta da olefina pela oxona em um mecanismo não catalisado (ME3).

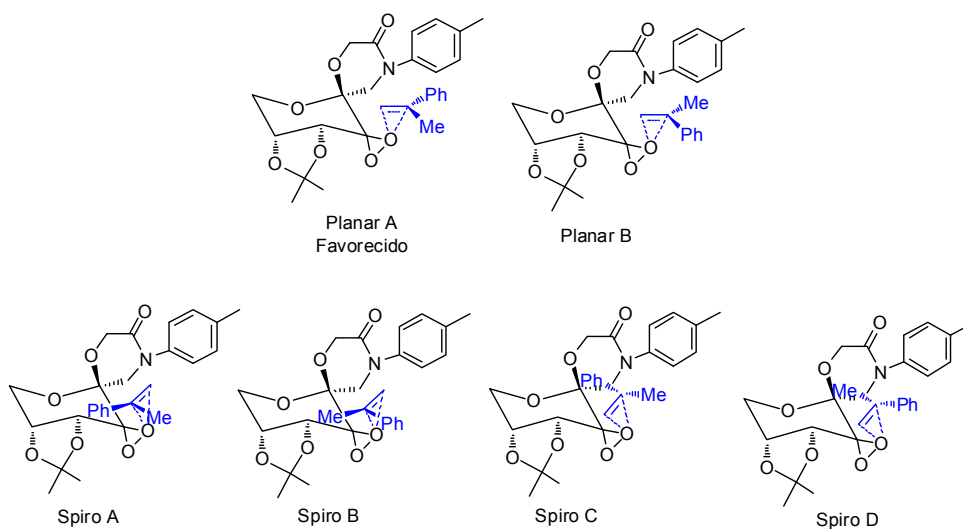
A partir dessas alterações foi observado o aumento do excesso enantiomérico de 12.4% para 20.0%, entretanto acompanhado por uma expressiva diminuição do rendimento de 51% para 10%, (Entradas 5 e 6, Tabela 1).

Um teste foi realizado a fim de se identificar o fator causador da diminuição do rendimento na metodologia ME3 (Entrada 7). Foram utilizados 1.0 equivalente de catalisador quiral **47**, a concentração de oxona foi alterada de 4.5 para 1.6 equivalentes e a temperatura a  $-10^\circ\text{C}$  (ME4). Para esta metodologia não foi possível observar a formação do produto, sugerindo que a diminuição da temperatura pode ter causado a diminuição da reatividade para a reação com este substrato (Entradas 4 e 7).

Shi e colaboradores (2008) postularam um mecanismo onde a aproximação favorável entre a dioxirana e a olefina é a chamada de planar A. Os autores alegam que a porção lactama de seis membros da dioxirana proporciona uma interação estabilizadora com o grupo fenila da olefina (Esquema 18) embora não deixem clara a natureza desta interação.

Aplicando esta proposta aos resultados descritos acima, a diminuição do excesso enantiomérico poderia ser explicada pela dificuldade de aproximação entre os dois substratos pela aproximação planar A quando há o aumento no volume pela presença dos substituintes adicionais do anel. Conseqüentemente, haveria um aumento na competição entre os dois mecanismos planares, fazendo com que a aproximação B acontecesse de forma mais freqüente.

**Figura 2** - Estados de transição propostos para a reação de epoxidação.



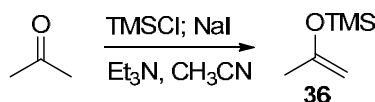
O efeito eletrônico causado pelos grupos ligados ao anel, no entanto, parece ter uma influência mais clara sobre os excessos enantioméricos obtidos. A introdução gradual de grupos fortemente doadores de elétrons no anel, que não foi avaliada sistematicamente no conjunto de estudos realizados por Shi (2008), pode deslocar a tendência para as aproximações planares para outras possibilidades incluindo, por exemplo as aproximações spiro.

### 4.3 ABERTURA DOS EPÓXIDOS **35a** E **35d** PELO 2-(TRIMETILSILOXI)PROPENO (**36**)

O 2-(trimetilsiloxi)propeno **36** utilizado como nucleófilo para a reação de abertura de epóxidos foi sintetizado a partir da metodologia de Wang (2008), utilizando acetona e clorotrimetilsilano na presença trietilamina, seguidos da adição de uma solução de iodeto de sódio em acetonitrila (Esquema 19). O composto foi purificado por destilação e obtido em 52% de rendimento.

A ligação Si-CH<sub>3</sub> foi caracterizada pelas bandas em 1253 cm<sup>-1</sup> e 849 cm<sup>-1</sup> presentes no espectro de infravermelho de **36**. O sinal dos hidrogênios olefínicos foram observados em  $\delta$  4.05 (2H; m) por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H. O sinal dos hidrogênios metila alílica, por sua vez, foi verificada em  $\delta$ <sub>H</sub> 1.77 (3H; d; *J* 0.01) e o sinal das três metilas da porção silano em  $\delta$  0.21 (9H; s).

**Esquema 19** - Síntese do 2-(trimetilsiloxi)propeno (**36**).



Os epóxidos **35a** (61,6 % ee) e **35d** (12,4 % ee), foram selecionados como substratos para a reação de abertura, pois representam os extremos estruturais quanto aos efeitos eletrônico e estérico atribuídos aos substituintes do anel aromático.

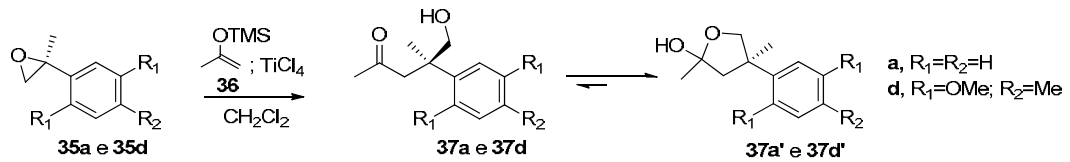
As reações de abertura, foram conduzidas na presença de 1.5 equivalentes do TiCl<sub>4</sub>, 1.0 equivalente de **36**, diclorometano e sob temperatura variável entre -78 a 0°C (NASCIMENTO, 2013).

Estas condições resultaram na formação dos produtos de abertura desejados como únicos regioisômeros nas formas dos seus correspondentes hemicetais **37a'** e **37d'** (Esquema 20).

A purificação dos produtos de abertura por coluna cromatográfica se mostrou complexa, devido ao equilíbrio **37a/37a'** e **37d/37d'**. Apesar da pureza apenas parcial e da baixa concentração dos produtos obtidos, a caracterização inequívoca de **37d'** foi possível pela comparação dos dados obtidos nos espectros de HMBC e HSQC com os dados relatados por Nascimento (2013) para versão

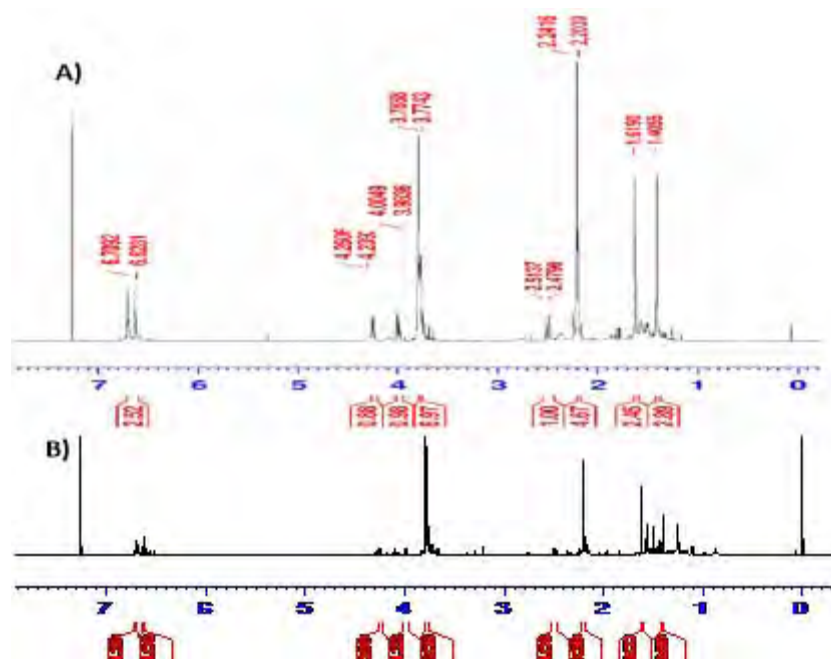
racêmica da síntese da Enoquipodina A (Figura 3).

**Esquema 20** - Reação de abertura de epóxidos opticamente ativos.



Pela comparação com dados de Nascimento (2013), destacam-se as evidências da formação de **37d'**, a ausência de picos referentes a carbonila no espectro de IV e RMN. Pelos espectros de HMBC e HSQC foi observado a presença do sinal de um carbono quaternário em 105.25. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H, os sinais dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos foram conferidos como dois dupletos em  $\delta_H$  2.49 e 2.20,  $J$  13.6 com o carbono correspondente em  $\delta$  51.99. Um sinal de carbono sp<sup>3</sup> quaternário foi verificado em  $\delta_C$  46.44.

**Figura 3** - Comparação entre o espectro RMN de <sup>1</sup>H de **37d'** (B) com o obtido por Nascimento (2013) (A).



Além disso, foi observado a presença de um singlete em  $\delta_H$  1.40 (3H), atribuído a metila ligada ao centro estereogênico quaternário da estrutura **37d'**. Um sinal em  $\delta$  1.61 (3H) no espectro de RMN de  $^1H$  foi atribuído a metila ligada ao carbono carbinólico.

Por associação aos dados obtidos para **37d'** foi possível caracterizar a formação do produto **37a'**. No espectro de RMN de  $^1H$ , o sinal em  $\delta$  1.70 foi atribuído a metila ligada ao carbono carbinólico para **37a'**. O sinal em  $\delta_H$  1.25 atribuído aos hidrogênios da metila ligada ao centro estereogênico quaternário. Nos espectros de HMBC e HSQC, o sinal do carbono quaternário foi observado em  $\delta$  108.3 e o sinal do carbono  $sp^3$  em  $\delta$  48.6.

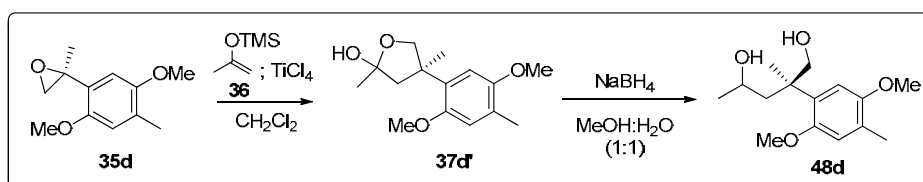
Além disso, nossos espectros de massas dos produtos **37a'** e **37d'** apresentaram os picos do fragmento M-18, correspondente a perda de uma molécula de água e um fragmento referente a perda de uma molécula de água mais a perda de uma metila (M-19, M-15), (m/e 174, 159 para **37a'** e m/e 248, 233 para **37d'**).

Os dados obtidos por cromatografia gasosa quiral, para medida do excesso enantiomérico do epóxido **35a** (4.2:1; 61.6% ee) e seu correspondente produto de abertura **37a'** (1:1) demonstraram racemização de **37a'** sugerindo um mecanismo de abertura via intermediário carbocatiônico para este substrato (Esquema 7).

A separação dos enantiômeros por CG-EM, para o produto de abertura **37d'** se mostrou complexa, necessitando de uma derivatização com o intuito de suprimir o equilíbrio **37d/37d'** e aumentar a interação do produto sob análise com a coluna, visando uma melhor separação.

Assim, **37d'** foi tratado com 3.0 equivalentes de boroidreto de sódio em MeOH/H<sub>2</sub>O (Esquema 21). O produto (**39d**) foi obtido com 42% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna em sílica-gel.

### Esquema 21 – Reação de redução do composto **37d'**.



A baixa concentração do material analisado comprometeu a análise conclusiva por RMN, devido a baixa razão sinal/ruído observados nos espectros. Entretanto, o pico do íon molecular esperado para o diol **39d** (m/e 268) foi observado por CG-EM. A partir da derivatização com boridreto de sódio, foi possível melhorar a separação dos enantiômeros, obtendo-se 21.74% de excesso enantiomérico para **48d** partindo do epóxido **35d** (12.4% ee).

O dado da área obtido por deconvolução para este composto teve  $r^2 = 0.9477$ , demonstrando a dificuldade em descrever precisamente a curva obtida. Portanto, a inconsistência entre os excessos enantioméricos do material de partida (**35d**) e determinado para o produto (**48d**), pode ser parcialmente atribuído a este erro de ajuste do programa matemático.

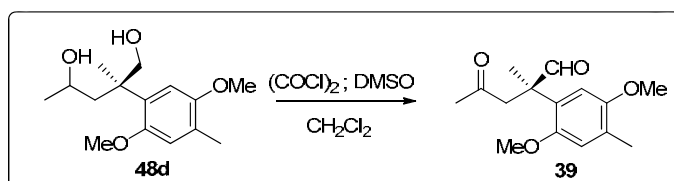
Entretanto, pode-se presumir a conservação pelo menos parcial da atividade óptica proveniente do substrato, sugerindo, surpreendentemente que o mecanismo carbocatiônico da abertura para o epóxido **35d** ocorre em menor extensão em comparação ao que se verifica para o produto **37a'**, que sofreu racemização.

Apesar da necessidade de confirmação experimental complementar, este resultado aponta para a viabilidade de aplicação da metodologia de abertura para este substrato na síntese assimétrica da Enoquipodina A.

#### 4.4 ESTUDOS VISANDO A OXIDAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO (**48d**)

As sínteses formais das enoquipodinas A e B foram tentadas através da oxidação do composto **48d** para obtenção do intermediário **39** da rota sintética proposta pelo grupo de pesquisa. Conforme mencionado no Esquema 12, Kuwahara e Saito (2004) demonstraram a partir de **39** a obtenção da Enoquipodina B e A através de quatro e cinco etapas adicionais, respectivamente

**Esquema 22** - Oxidação do composto **48d** pela metodologia de Swern.

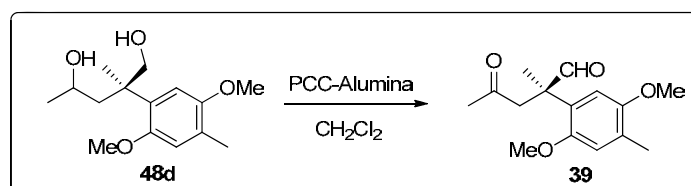


.Assim, foi realizada uma tentativa de oxidação com a clássica reação de Swern (MAHRWALD e SCHICK, 1990) pelo tratamento do diol **48d** com cloreto de oxalila, DMSO e trietilamina em diclorometano (Esquema 22).

A análise por CG-EM do produto bruto, forneceu um cromatograma com cinco picos principais. Não foi detectada a presença de material de partida e nenhum deles apresentou o pico do íon molecular ou fragmentos compatíveis com o produto desejado. Porém, um destes picos, obtido com 21% da área do cromatograma, apresentou o pico do íon molecular em 280 m/e, correspondente a massa do ácido carboxílico, resultante da oxidação do grupo formila de **39**, evidenciando que houve uma oxidação, provavelmente pelo ar durante manipulação, posterior às condições reacionais da metodologia de Swern.

Assim, foi realizada uma tentativa de oxidação pelo tratamento do composto **48d**, por PCC-Alumina em diclorometano (Esquema 23).

**Esquema 23** - Oxidação do composto **48d** pela metodologia com PCC-Alumina.



O emprego desta metodologia (BHAR e CHAUDHURI, 2003) gerou um produto

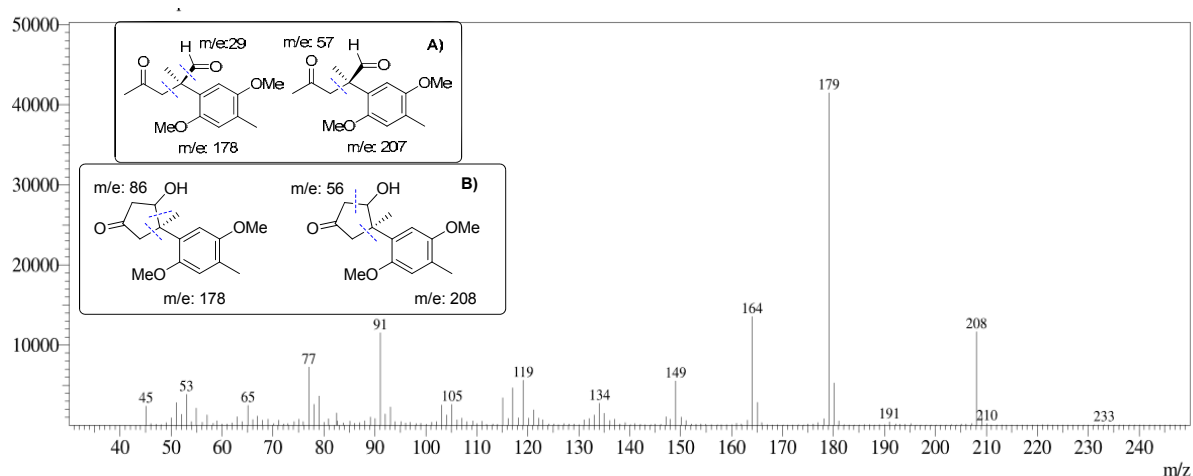
O espectro obtido por RMN de <sup>13</sup>C e RMN de <sup>1</sup>H foi comparado com a literatura (KUWAHARA e SAITO, 2004) para o produto desejado. Esta análise não pôde confirmar a formação de **39**, devido ao grande número de sinais presentes nos espectros do produto não purificado. Porém, através do espectro de RMN de <sup>13</sup>C foi possível observar sinais referentes à carbonilas e o padrão de distribuição destes sinais no espectro é compatível com o obtido na literatura.

A análise por CG-EM mostrou um cromatograma com três picos principais, o espectro de massas obtido em um deles (t=42,29 min) gerou fragmentações coerentes ao produto desejado (Figura 4). Foi observada uma fragmentação (m/e 207) condizente ao fragmento iônico M<sup>+</sup> – 57 a estrutura **39** (MM 264) e M<sup>+</sup> – 86 (m/e 178) referente à perda das carbonilas presentes na molécula (Figura 4A).

Outro padrão de fragmentação que condiz com o espectro de massas obtido é para o produto de condensação aldólica intramolecular que pode ter ocorrido a partir da estrutura **39** (Figura 4B). Para esta hipótese, um fragmento com  $m/e$  208 ( $M^+ - 58$ ) seria esperado pela perda da carbonila presente na molécula e um fragmento em  $M^+ - 86$  ( $m/e$  178) gerado pela fragmentação do anel de cinco membros da estrutura analisada.

Este resultado mostra a provável formação do produto **39** a partir de **48d** pela oxidação com PCC-Alumina, porém o sucesso desta metodologia deve ser confirmada.

**Figura 4** – Espectro de massas do produto bruto obtido da oxidação de **39** por PCC-Alumina.



## 5 CONCLUSÃO

A utilização do catalisador quiral de Shi (**47**) (SHI, WANG e WONG, 2008) na epoxidação do  $\alpha$ -metilestireno resultou na oxirana correspondente nos mesmos níveis de rendimento e excessos enantioméricos que os descritos por Shi para o mesmo substrato. Este resultado demonstra a confiabilidade para o procedimento experimental utilizado para as epoxidações deste estudo além de consistir em uma caracterização funcional da pureza óptica do catalisador sintetizado.

Entretanto, os rendimentos e excessos enantioméricos obtidos para os epóxidos mais ativados por grupo doadores de elétrons no anel aromático sofreram uma grande diminuição, sugerindo limitações da racionalização postulada por Shi em que a aproximação planar com o grupo arila voltado para a porção lactama é favorecida.

A metodologia de abertura dos epóxidos opticamente ativos sintetizados por silil-enól éter na presença de tetracloreto de titânio mostrou a formação dos produtos de abertura como únicos regioisômeros predominantemente na forma de seus correspondentes hemicetais (**37a'** e **37d'**). O equilíbrio **37a'**/**37d'** além da presença de produtos laterais não caracterizados comprometeu a obtenção de valores de rendimento, mas ainda assim, confirma o potencial da metodologia de abertura de Nascimento (2013) como novo método geral de construção de centros estereogênicos.

A natureza eletrônica e a quantidade de grupos substituintes ligados ao anel aromático dos substratos influenciaram o curso estereoquímico da reação de abertura. Surpreendentemente, os resultados obtidos sugerem manutenção da atividade óptica ao longo da abertura do epóxido mais ativado **35d** e por outro lado, um mecanismo essencialmente carbocatiônico para a conversão do óxido de  $\alpha$ -metilestireno (**35a**) no produto de abertura correspondente (**37a'**) obtido como um racemato.

Sendo assim, os resultados obtidos demonstram também o potencial da aplicação da metodologia como estratégia inédita para a síntese formal enantiosseletiva das Enoquipodinas A e B ainda que as tentativas preliminares de

obtenção do intermediário avançado **39** a partir do álcool primário **48d** precisem ser aprimoradas.

Estudos subseqüentes, entretanto, mostram-se necessários para confirmação e melhor compreensão destes resultados uma vez que a sobreposição parcial dos picos dos produtos enantioméricos nos cromatogramas prejudicou a aquisição de valores precisos de excessos enantioméricos.

## REFERÊNCIAS

AMADORI, M. **Atti R. Accad. Lincei**, v. 2, p. 337-342, 1925.

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C.L.L. **Purification of laboratory chemicals**, 5. ed. Burlington: Butterworth-Heinemann, 2003.

BARBAS III C. F.; MASE N., TANAKA F. Synthesis of  $\beta$ -hydroxyaldehydes with stereogenic quaternary carbon centers by direct organocatalytic asymmetric Aldol reactions. **Angewandte Chemie**, v.116, p. 2474–2477, 2004.

BERENS, U.; SCHARF, H. The first stereoselective synthesis of racemic  $\beta$ -multistriatin: a pheromone component of the european elm bark beetle scolytus multistriatus. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, p. 5127-5134, 1995.

BHAR, S., CHAUDHURI, S. K., Remarkable reactivity of pyridinium chlorochromate adsorbed on neutral alumina under solvent-free conditions. **Tetrahedron**, v.59, p. 3493-3498, 2003.

CHINI, M.; CROTTI, P.; FAVERO, L.; PINESCHI, M.; Synthesis of  $\gamma$ -Hydroxy Ketones by  $\text{LiClO}_4$  Catalyzed: Addition of Lithium Enolates to 1,2-Epoxides. **Tetrahedron Letter**, v. 32, n. 50, p. 7583-7586, 1991.

COREY E. J., GUZMAN-PEREZ A., LOH T. P., Demonstration of the synthetic power of oxazaborolidine-catalyzed enantioselective Diels-alder reactions by very efficient routes to Cassiol and Gibberellic acid. **Journal of the American Chemistry Society**, v. 116, p. 3611-3612, 1994.

COREY, E. J.; GUZMAN-PEREZ, A. I. The catalytic enantioselective construction of molecules with quaternary carbon stereocenters. **Angewandte Chemie**, v. 37, p. 388 – 401, 1998.

FUGANTI, C.; SERRA, S. Baker's enantioselective synthesis of the bisabolane sesquiterpenes (+)-curcuphenol, (+)-xanthorrhizol, (-)-curcuquinone and (+)-curcuhydroquinone. **Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions 1**, p.3758-3764, 2000.

ISHIKAWA, N. K. *et al.* Highly oxidized cuparene-type sesquiterpenes from a mycelial culture of *Flammulina velutipes*. **Phytochemistry**, v. 54, p. 777-782, 2000.

ISHIKAWA, N. K. *et al.* Antimicrobial cuparene-type Sesquiterpenes, Enokipodins C and D, from a mycelial culture of *Flammulina velutipes*. **Journal of Natural Products**, v. 64, p. 932-234, 2001.

JACOBSEN E. N. *et al.* Highly enantioselective conjugate additions to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones catalyzed by a (Salen)Al complex. **Journal of the American Chemistry Society**, v. 127, p. 1313-1317, 2005.

KUWAHARA, S.; SAITO, M. Enantioselective total synthesis of enokipodins A-D. **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 5047-5049, 2004.

LALIC, G. *et al.* Alkylation of carbonyl compounds in the TiCl<sub>4</sub>-promoted reaction of trimethylsilyl enol ethers with ethylene oxide. **Tetrahedron Letters**, v.41, p. 763–766, 2000.

LALIC, G. *et al.* Alkylation of carbonyl compounds in the TiCl<sub>4</sub>-promoted reaction of trimethylsilyl enol ethers with epoxides. **Tetrahedron**, v. 57, p. 583-591, 2001.

LIU, A. *et al.* L-Fucose from vitamin C with only acetonide protection. **Organic Letters**, v. 16, p. 5663-5665, 2014.

LONG, R. *et al.* Direct construction of vicinal all-carbon quaternary stereocenters in natural product synthesis. **Natural Product Reports**, v. 32, p. 1584-1601, 2015.

MACEDO Jr , F. *et al.* Regioselectivity in the acylation of methylhydroquinone dimethyl ether: an unprecedented case of indirect steric hindrance. **Tetrahedron Letters**, v.52, p. 1612-1614, 2011.

MAHRWALD, R., SCHICK, H., Synthesis of PGF<sub>2</sub> intermediates by addition of 1-metalated hept-1-ynes to a substituted cyclopentanecarbaldehyde bearing already the complete carboxylic side chain. **Journal Fur Praktische Chemie**, v.2, p. 169-175, 1990.

MOBERG, C., RAIKOS, L., TOTTIE, L. Stereospecific lewis acid catalyzed methanolysis of styrene oxide. **Tetrahedron Letters**, v. 33, p. 2191-2194, 1992.

MUKAIYAMA T., BANNO K., NARASAKA K., New Cross-Aldol reactions. reactions of silyl enol ethers with carbonyl compounds activated by titanium tetrachloride, **Journal of the American Chemistry Society**, p. 7503-7509, 1974.

NASCIMENTO, C. B. **Construção de centro quaternário benzílico via abertura regioseletiva da 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana sob catálise ácida: uma estratégia para a síntese da enoquipodina A.** Dissertação de Mestrado em Química—Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2013.

NASCIMENTO, C. B., MACEDO Jr., F. Sínteses totais das Enoquipodinas. **Química Nova**, v. 37, p. 1377-1381, 2014.

PADURARU, P. M. *et al.* Synthesis of substituted alkoxy benzene minilibraries, for the discovery of new insect olfaction or gustation inhibitors. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 10, p. 123-134, 2008.

PRAKASH DAS, J., MAREK, I. Enantioselective synthesis of all-carbon quaternary stereogenic centers in acyclic systems. **Chemical Communications**, v. 47, p. 4593–4623, 2011.

SCHREIBER, S. L.; Fragmentation Reactions of  $\alpha$ -Alkoxyhydroperoxides and Application to the Synthesis of the Macrolide ( $\pm$ )-Recifeiolide. **Journal of the American Chemistry Society**, v. 102, p. 6163–6165, 1980.

SHI, Y. *et al.* A dramatic pH effect leads to a catalytic asymmetric epoxidation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, p. 2328-2329, 1997.

SHI, Y. *et al.* Organocatalytic Asymmetric Epoxidation of Olefins by Chiral Ketones; **Accounts of Chemical Research**, v. 37, p. 488-496, 2004.

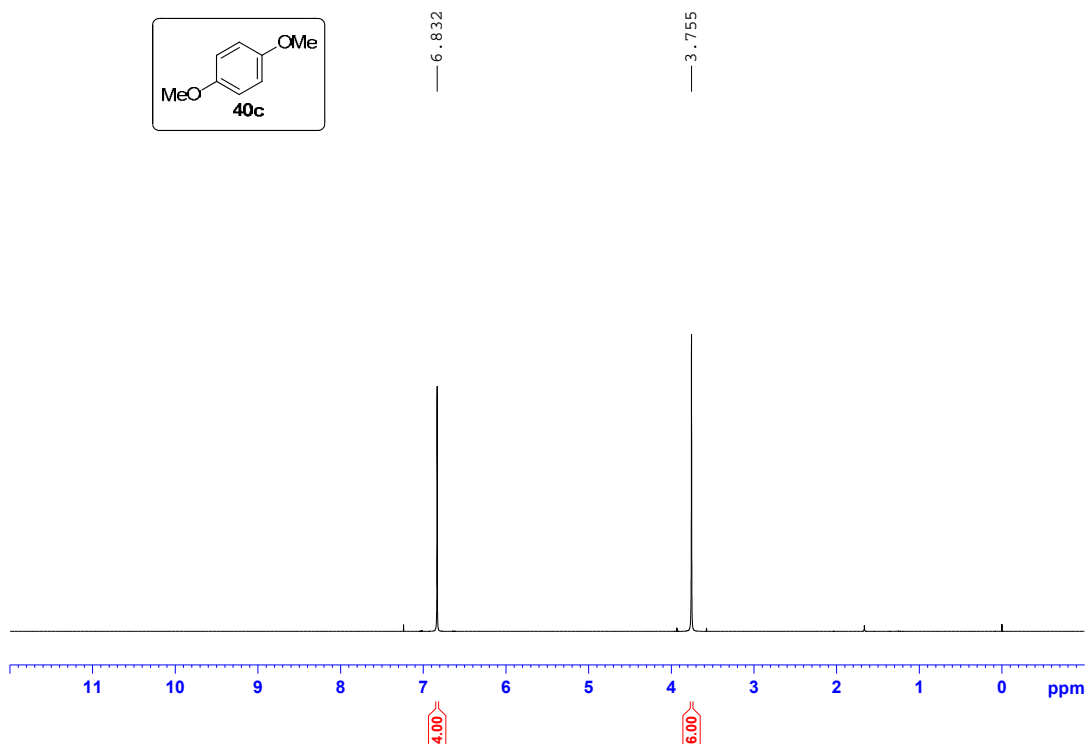
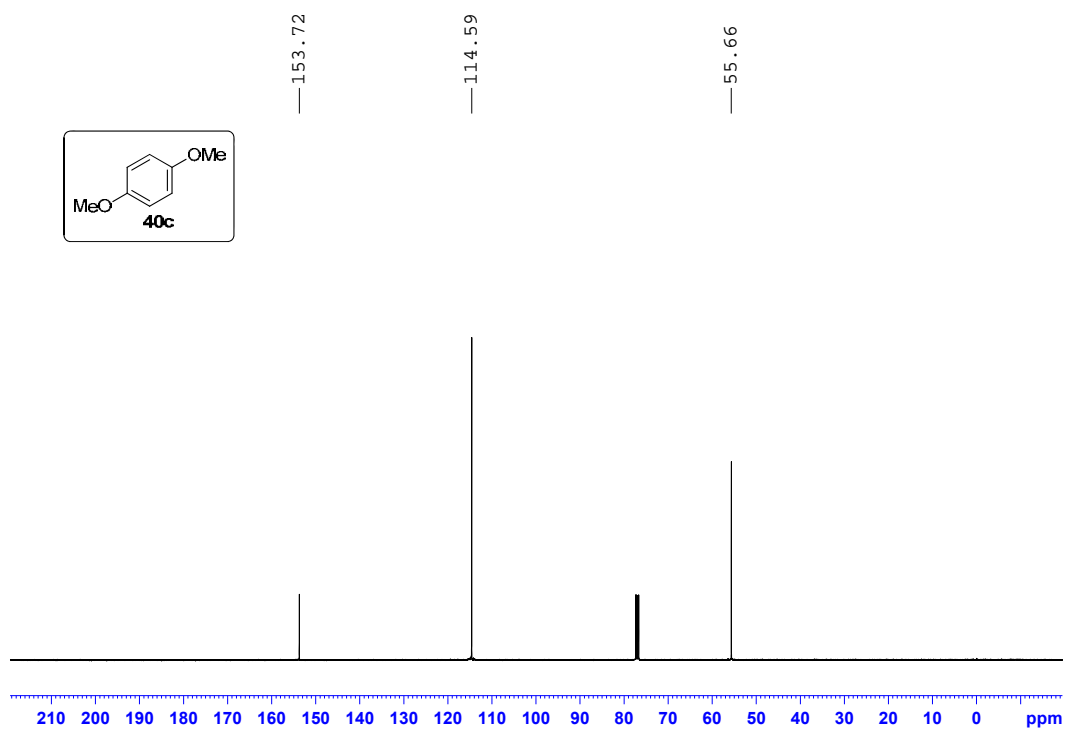
SHI, Y.; WANG, B.; WONG, O. A. Asymmetric epoxidation of 1,1-disubstituted terminal olefins by chiral dioxirane via a planar-like transition state. **The Journal Of Organic Chemistry**, p. 9539-9543, 2008.

SHIBASAKI M. *et al.*, Asymmetric Heck reaction-carbanion capture process. catalytic asymmetric total synthesis of (-)- $\Delta^{9(12)}$ -Capnellene. **Journal of the American Chemistry Society**, v. 118, p. 7108- 7116, 1996.

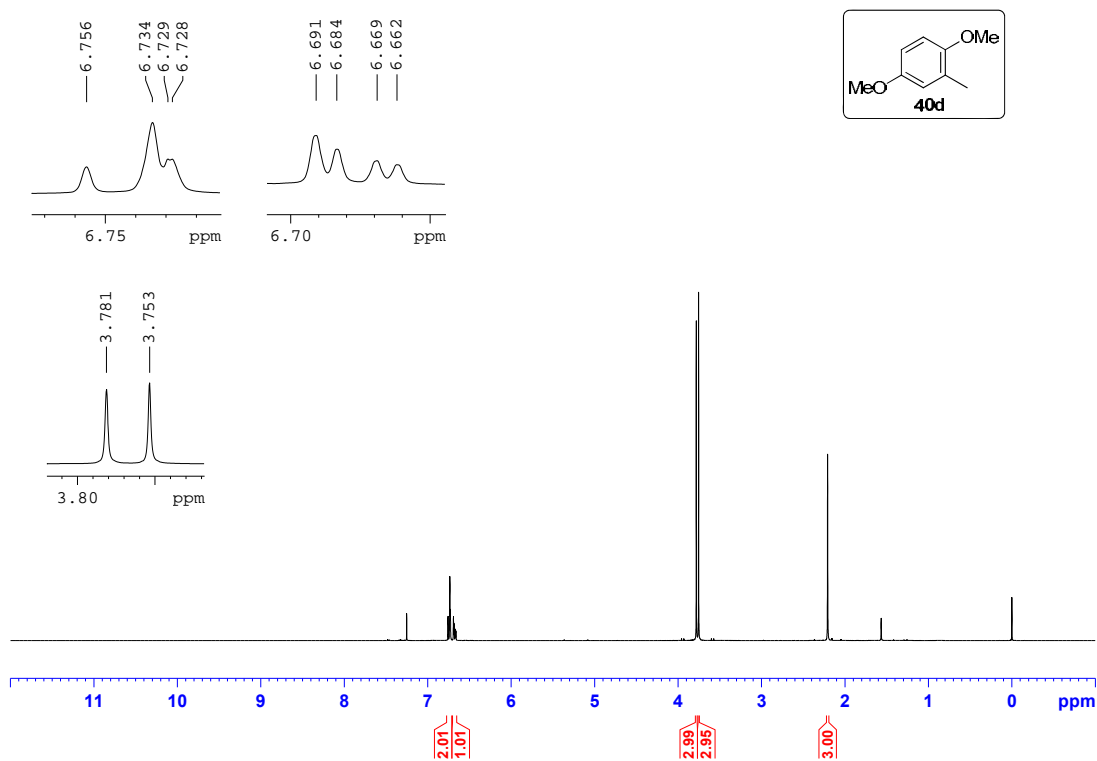
TAYLOR, S. K.; Reactions of Epoxides with Ester, Ketone and Amide Enolates. **Tetrahedron**, v. 56, p. 1149, 2000.

WANG, H.; NG, T. B.; OOI, V. E. C. Lectins from mushrooms. **Mycological Research**, v. 102, p. 897-906, 1998.

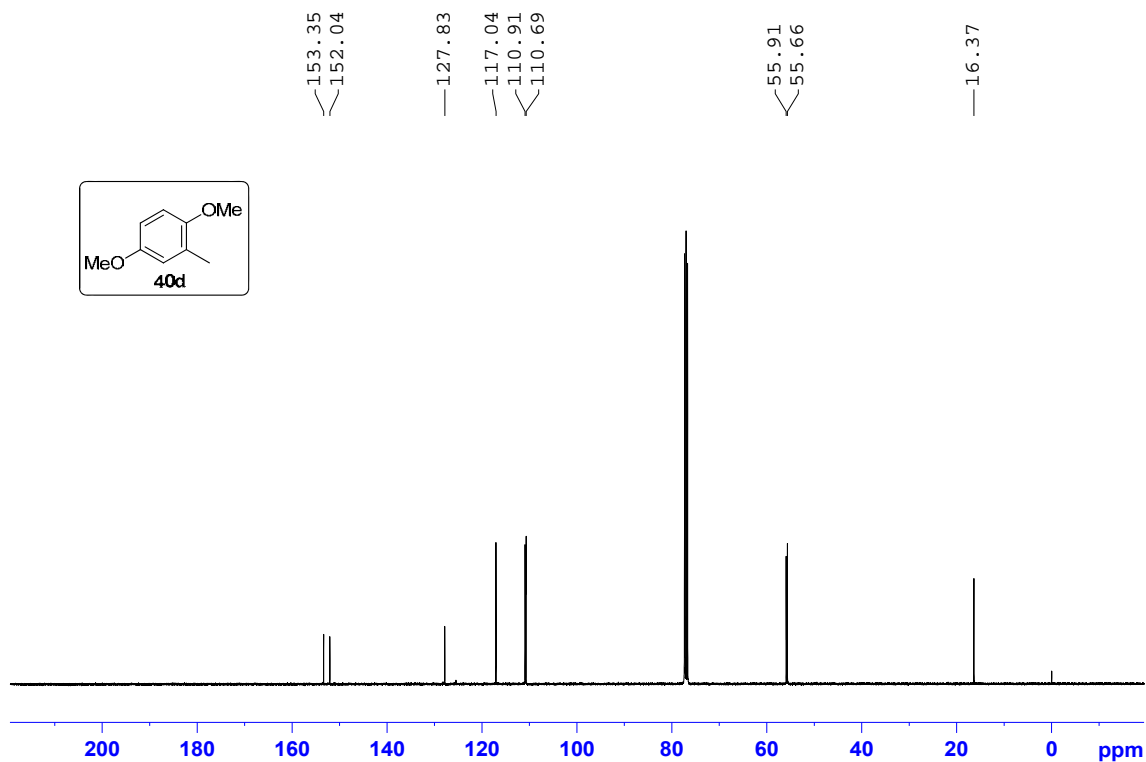
## ANEXOS

Figura 5 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 1,4-dimetoxibenzeno **40c**.Figura 6 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 1,4-dimetoxibenzeno **40c**.

**Figura 7** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 2-metil-1,4-dimetoxibenzeno **40d**.



**Figura 8** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 2-metil-1,4-dimetoxibenzeno **40d**.



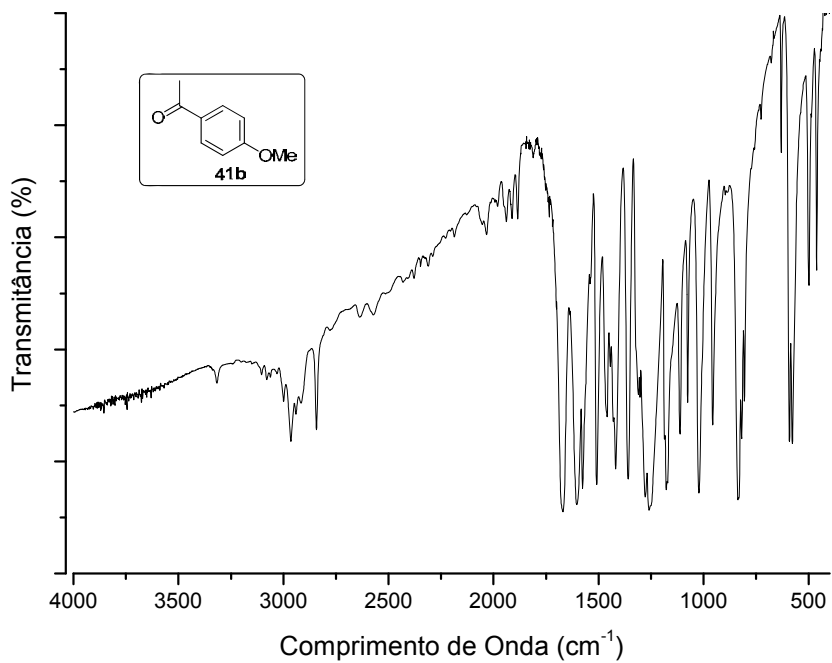
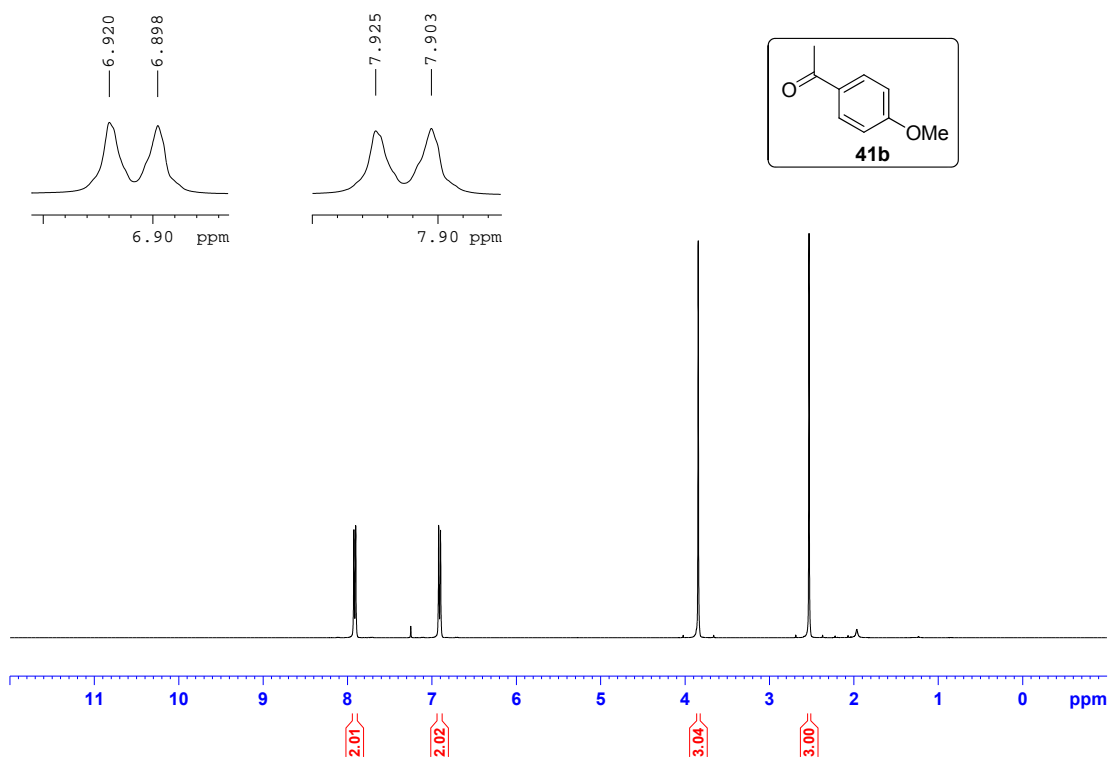
**Figura 9** - Espectro de infravermelho da 4-metoxiacetofenona **41b**.**Figura 10** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 4-metoxiacetofenona **41b**.

Figura 11 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 4-metoxiacetofenona **41b**.

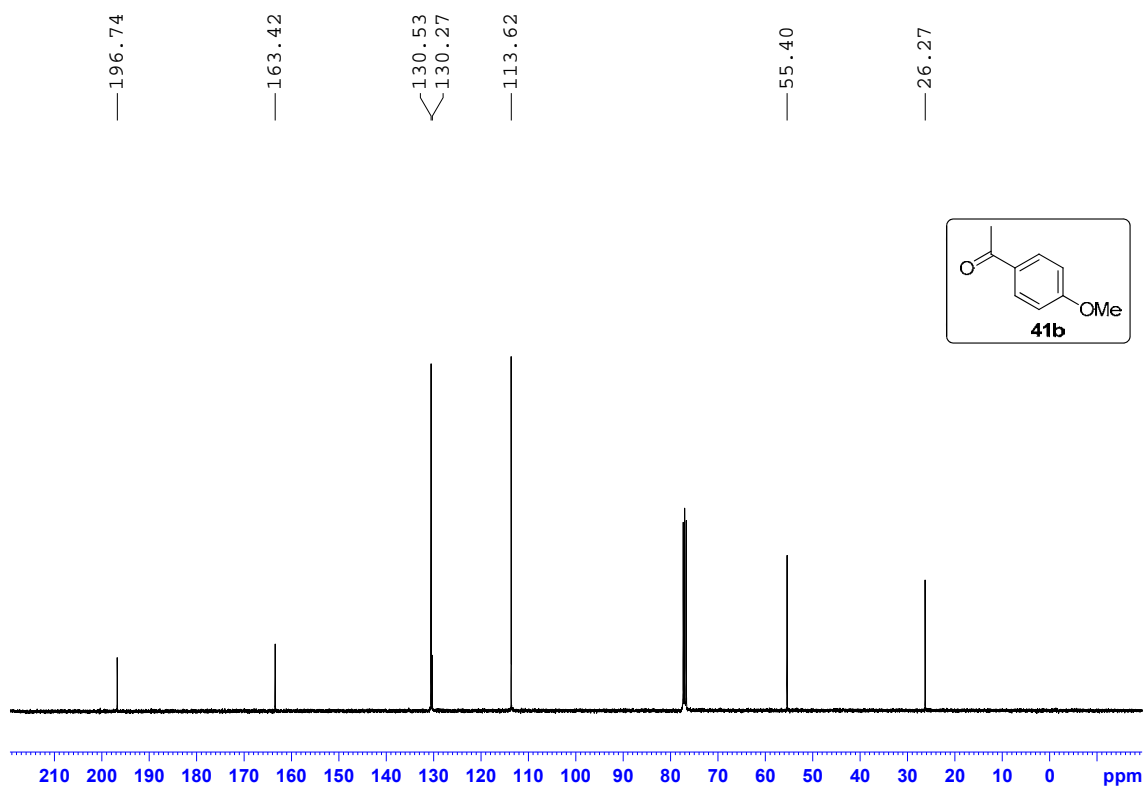
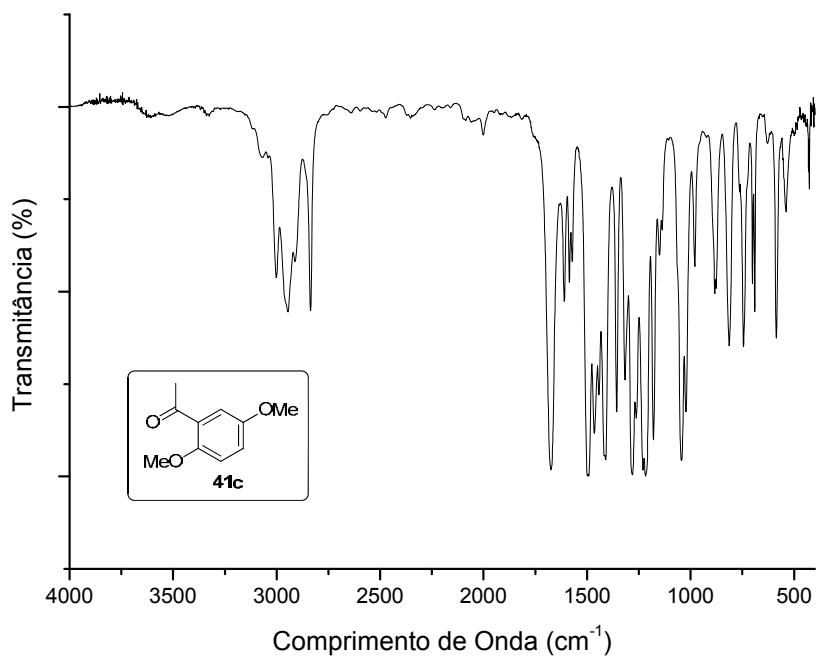
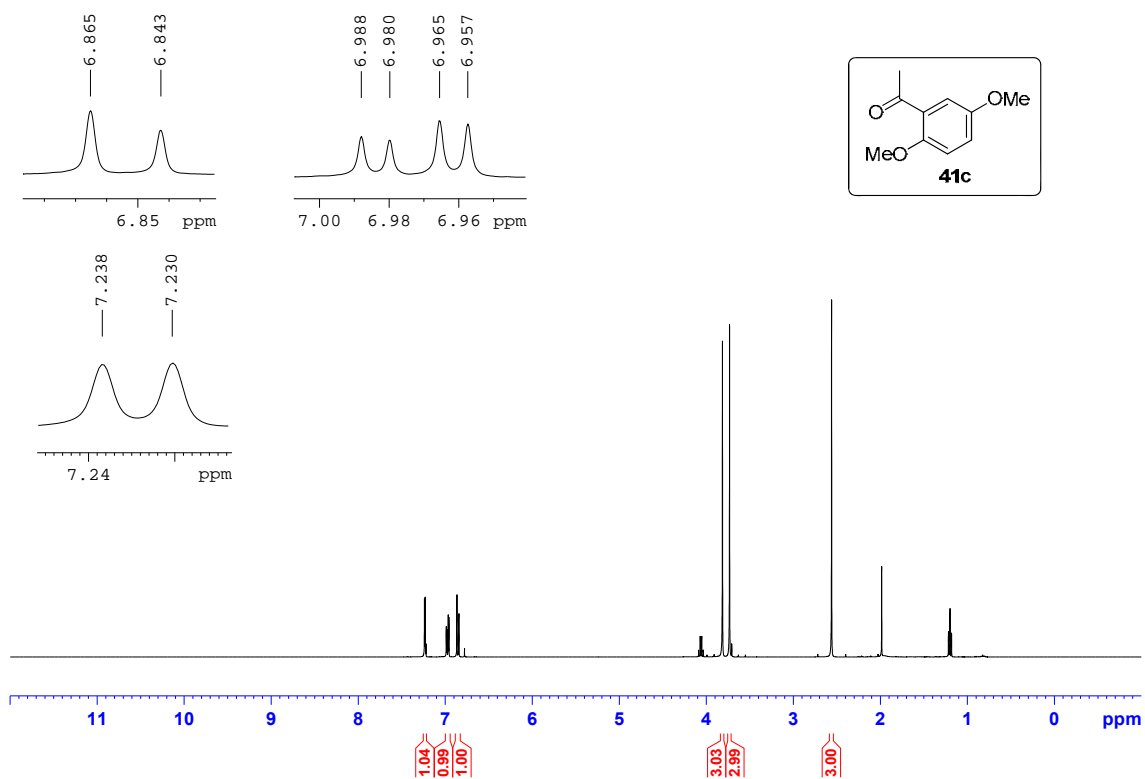


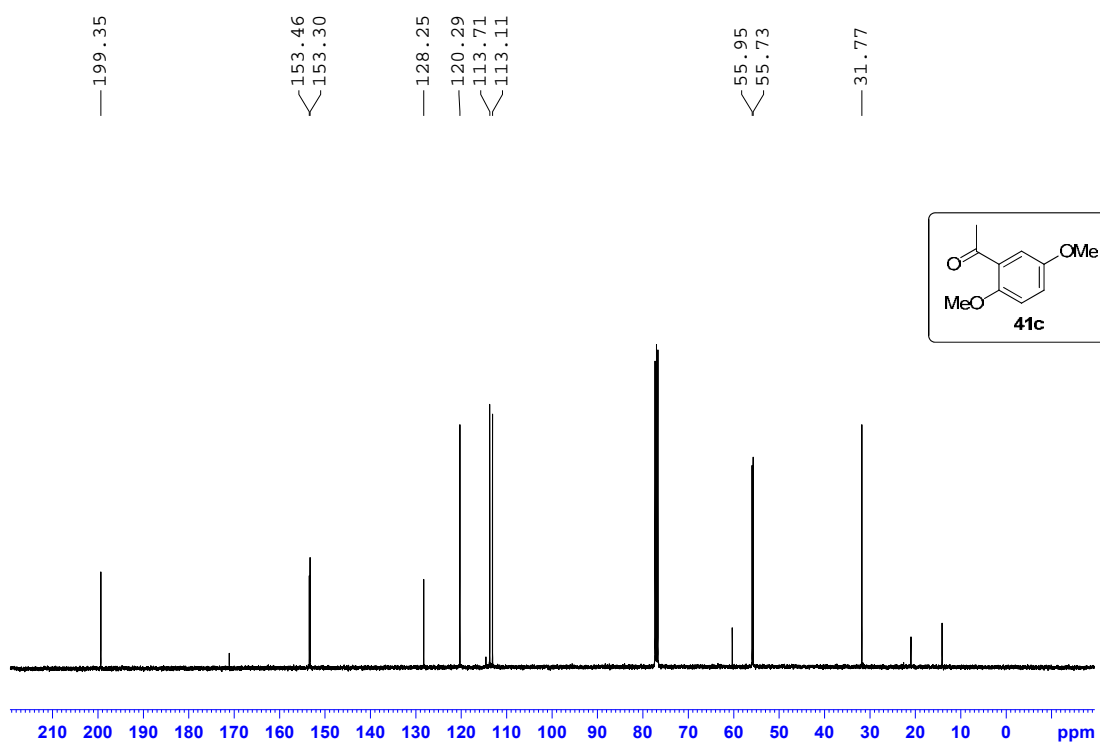
Figura 12 - Espectro de infravermelho da 2,5-dimetoxiacetofenona **41c**.

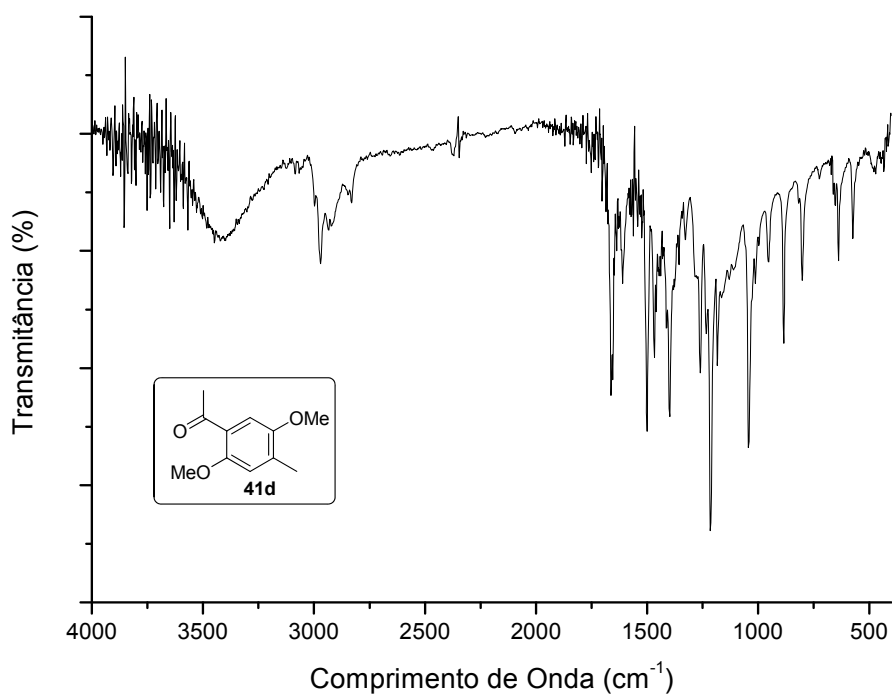
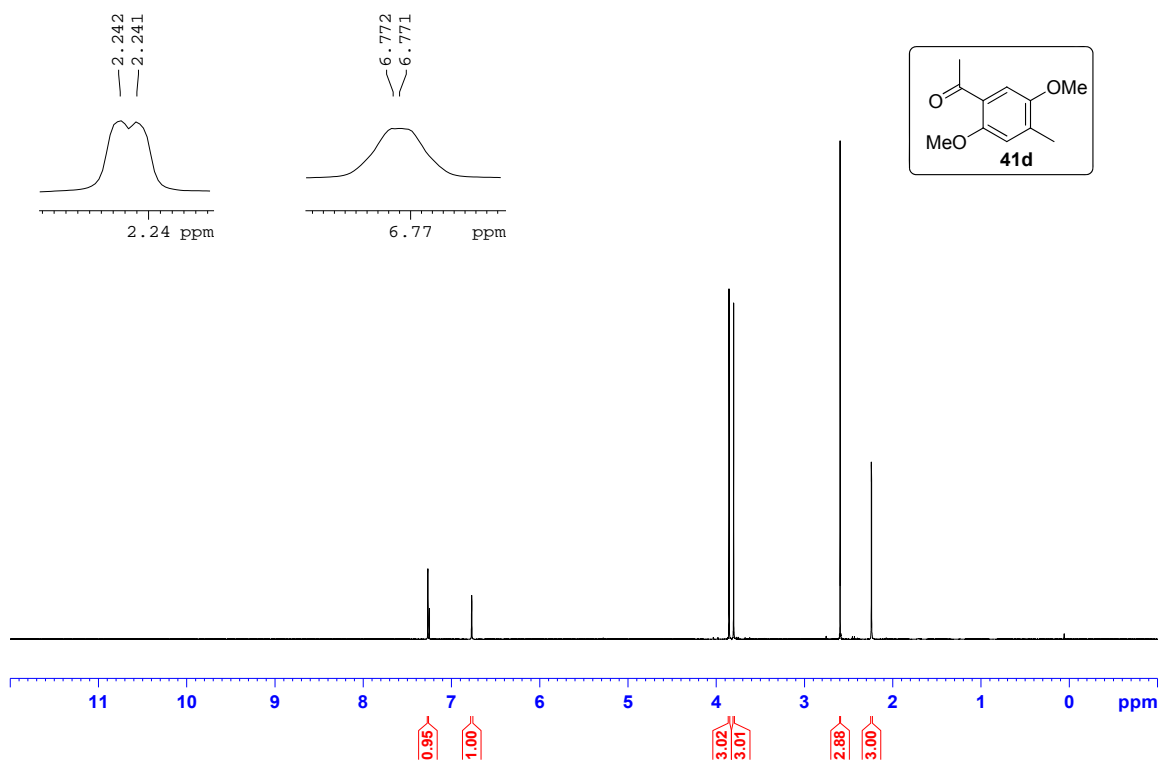


**Figura 13** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2,5-dimetoxiacetofenona **41c**.

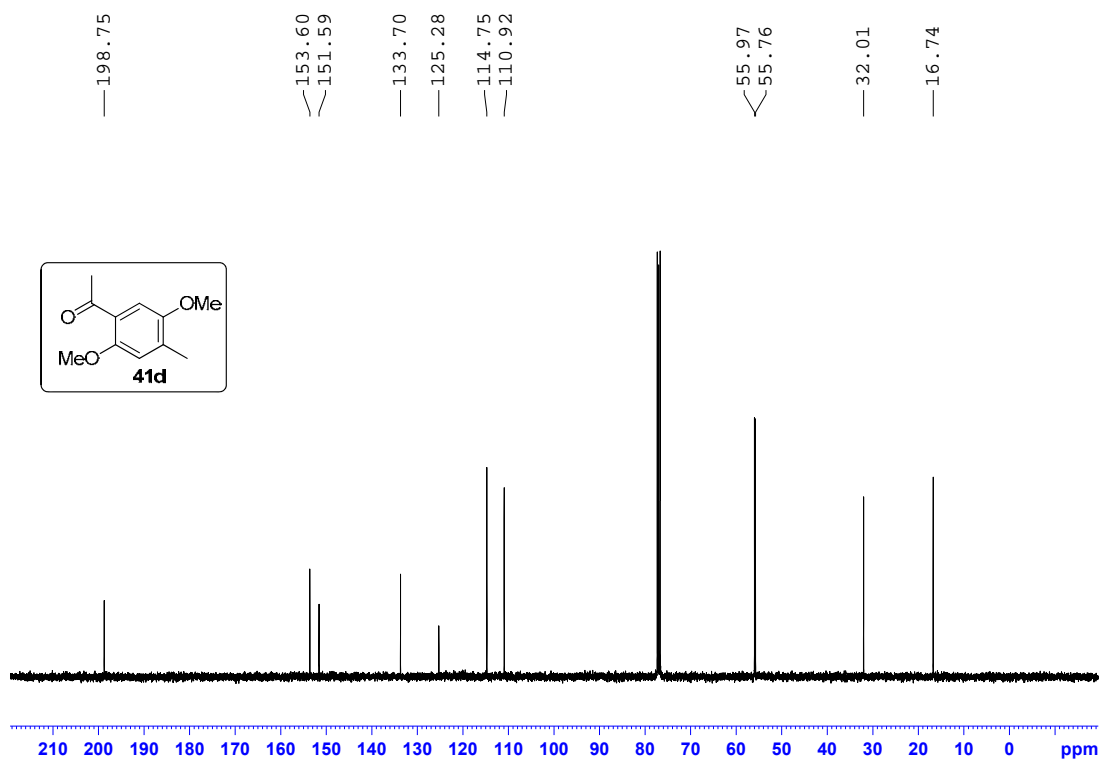


**Figura 14** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2,5-dimetoxiacetofenona **41c**.



**Figura 15** - Espectro de infravermelho da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona **41d**.**Figura 16** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona **41d**.

**Figura 17** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona **41d**.



**Figura 18** - Espectro de infravermelho do isopropenilbenzeno **42a**.

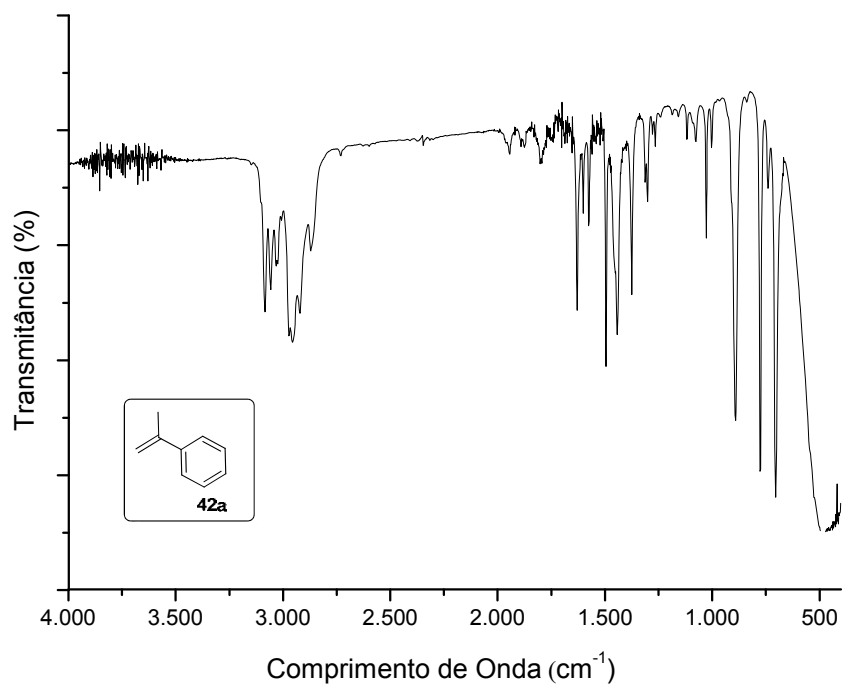


Figura 19 - Espectro de massas do isopropenilbenzeno **42a**.

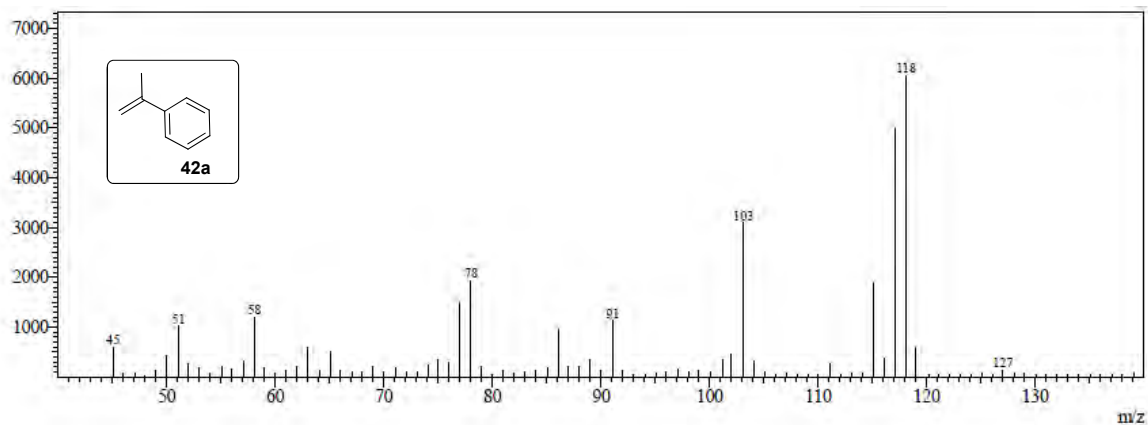


Figura 20 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do isopropenilbenzeno **42a**.

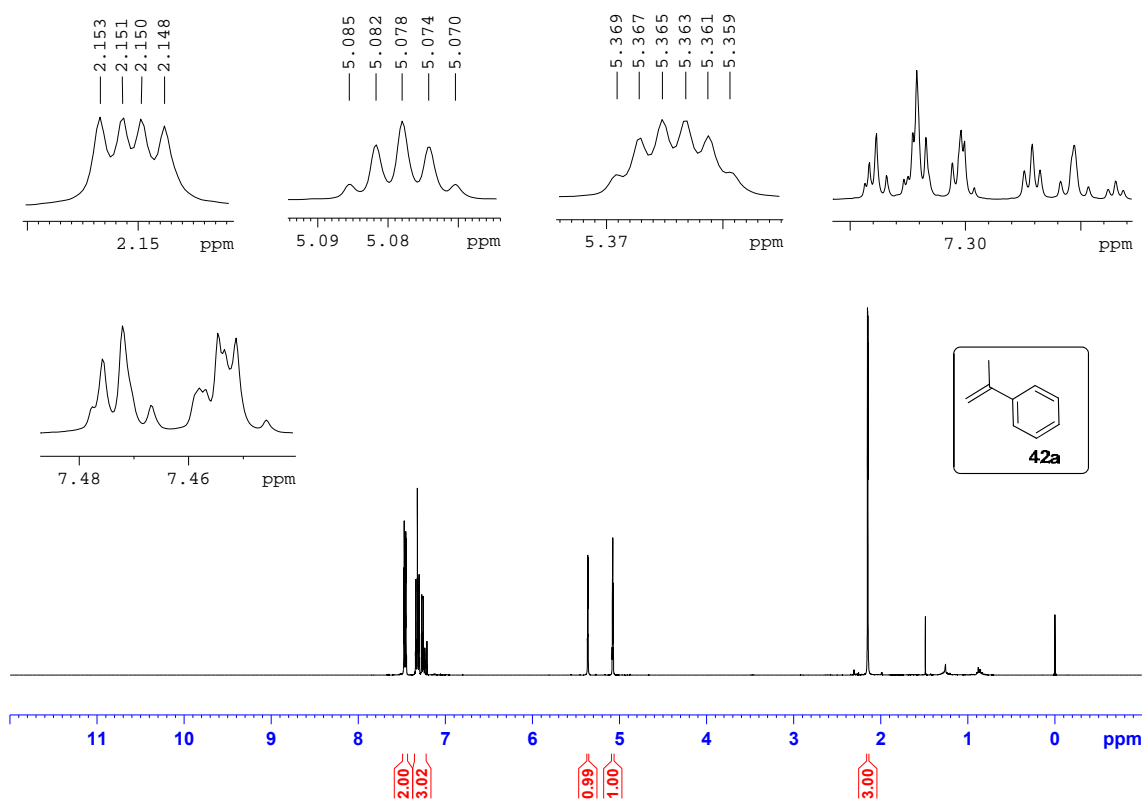


Figura 21 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do isoprenilbenzeno **42a**.

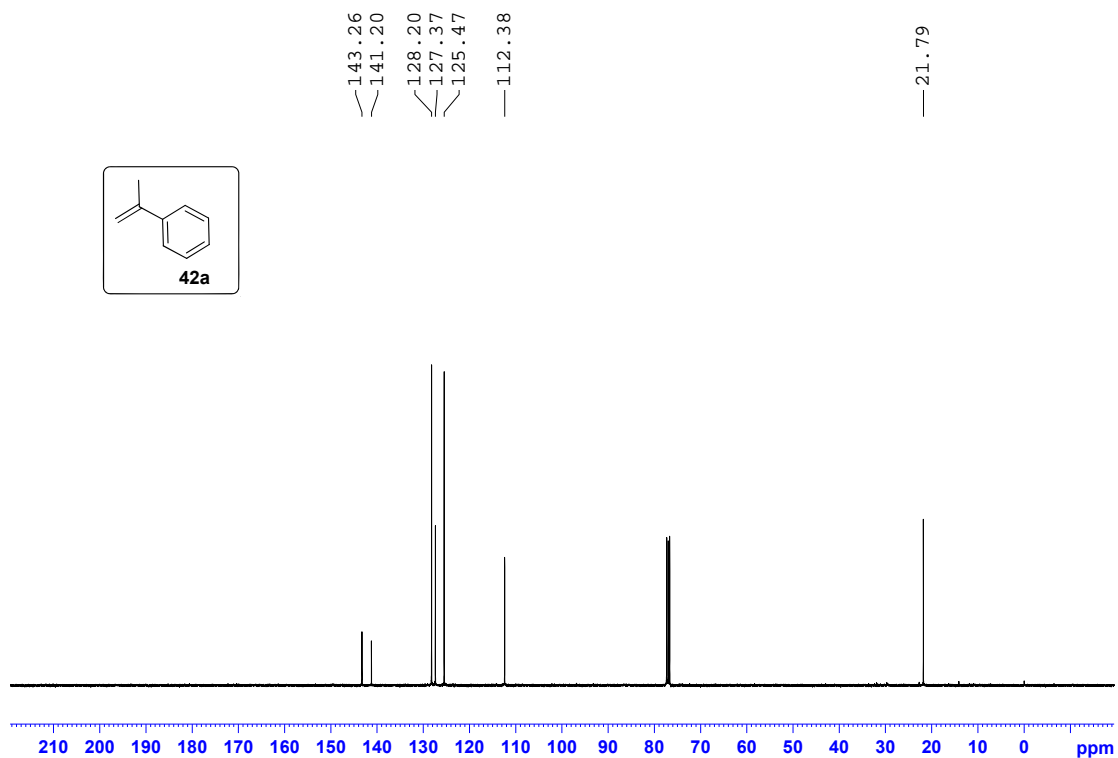
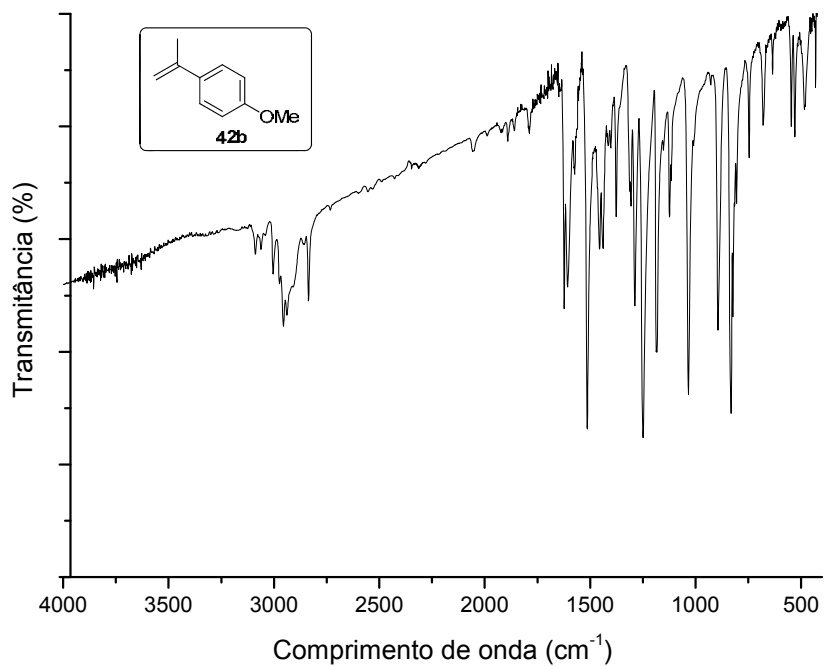
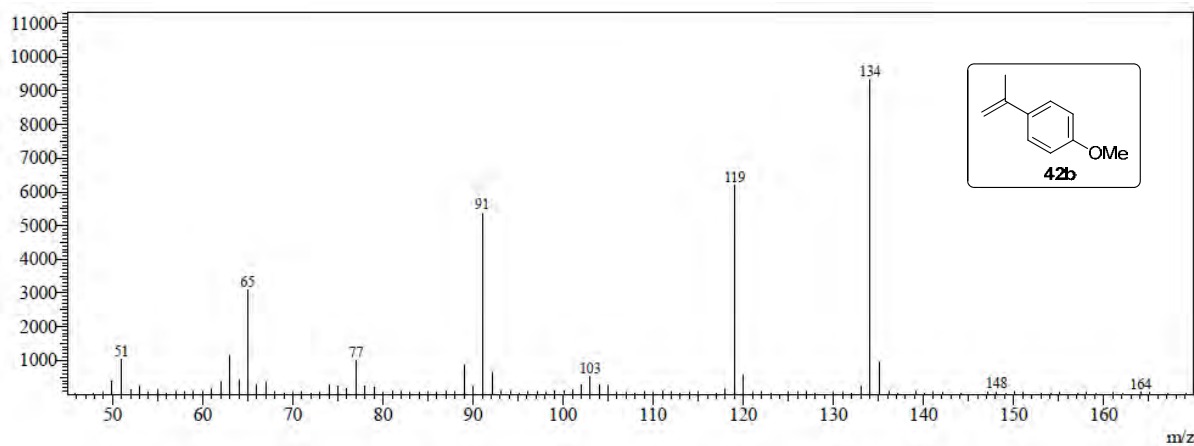


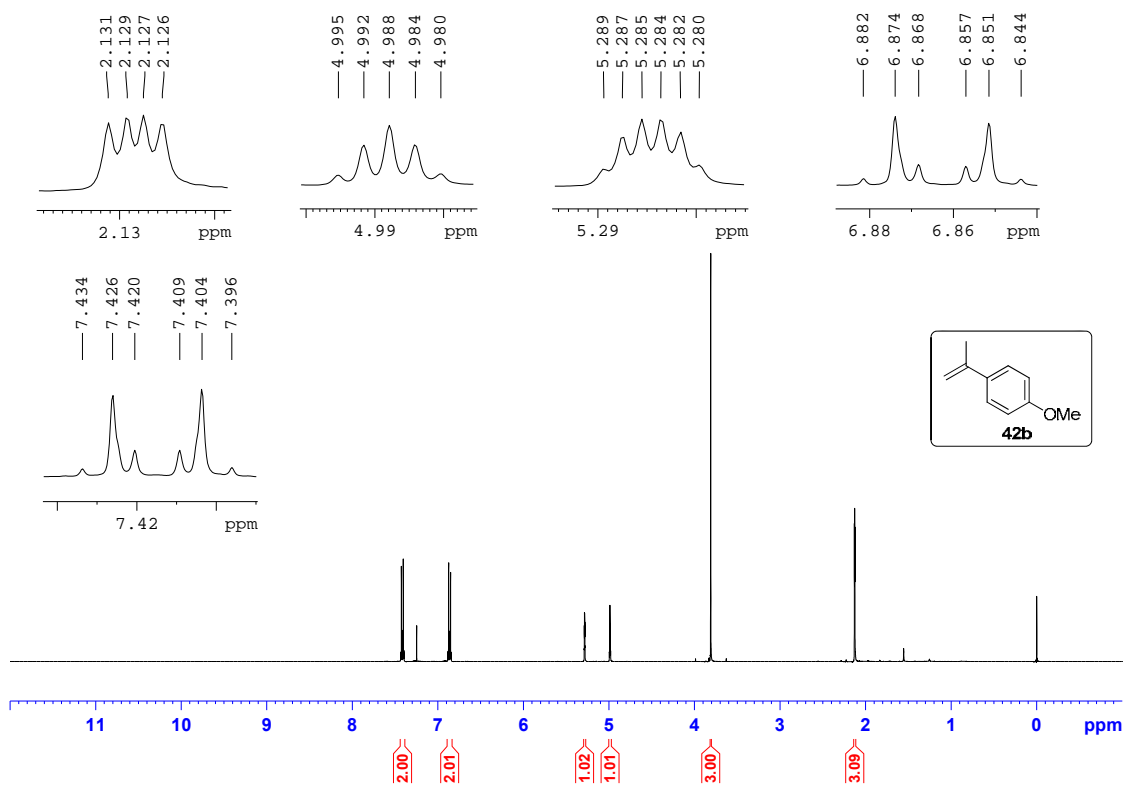
Figura 22 - Espectro de infravermelho do 1-isoprenil-4-metoxibenzeno **42b**.



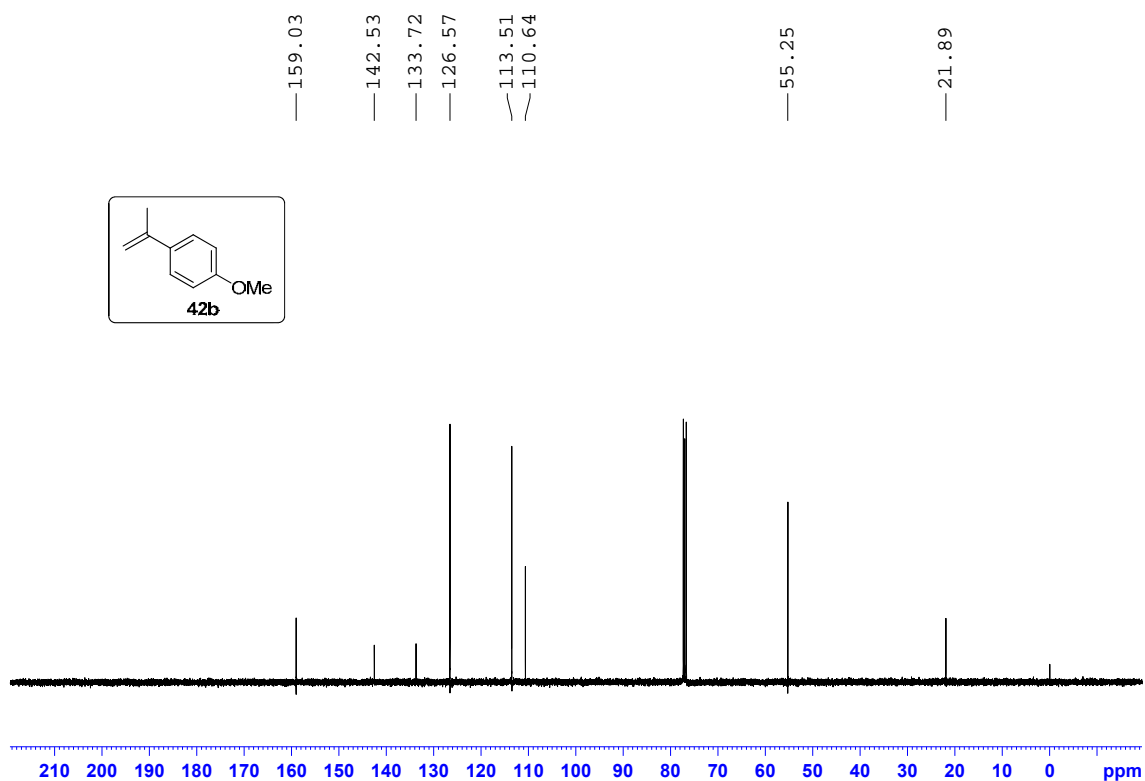
**Figura 23** - Espectro de massas do 1-isopropenil-4-metoxibenzeno **42b**.



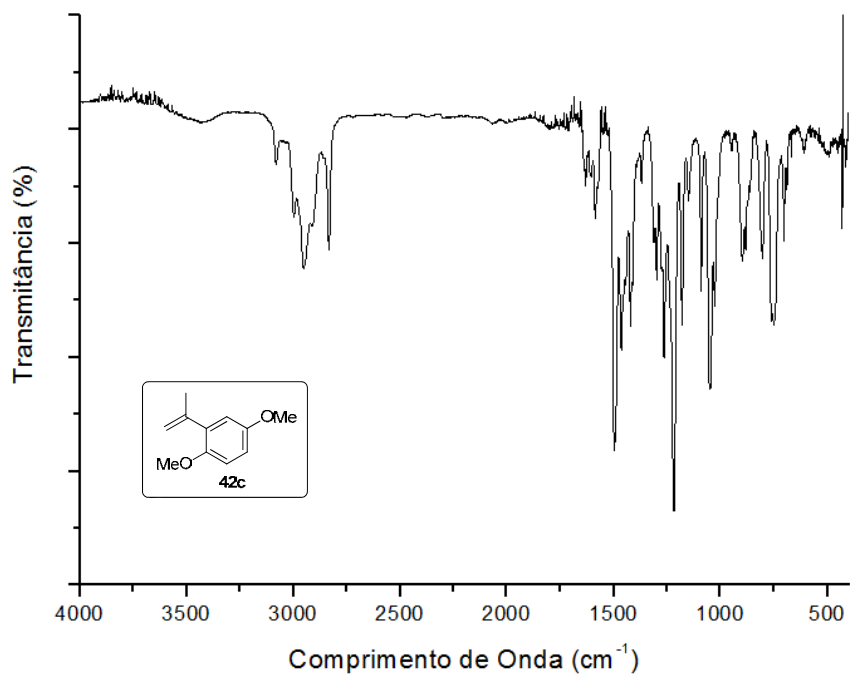
**Figura 24** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 1-isopropenil-4-metoxibenzeno **42b**.

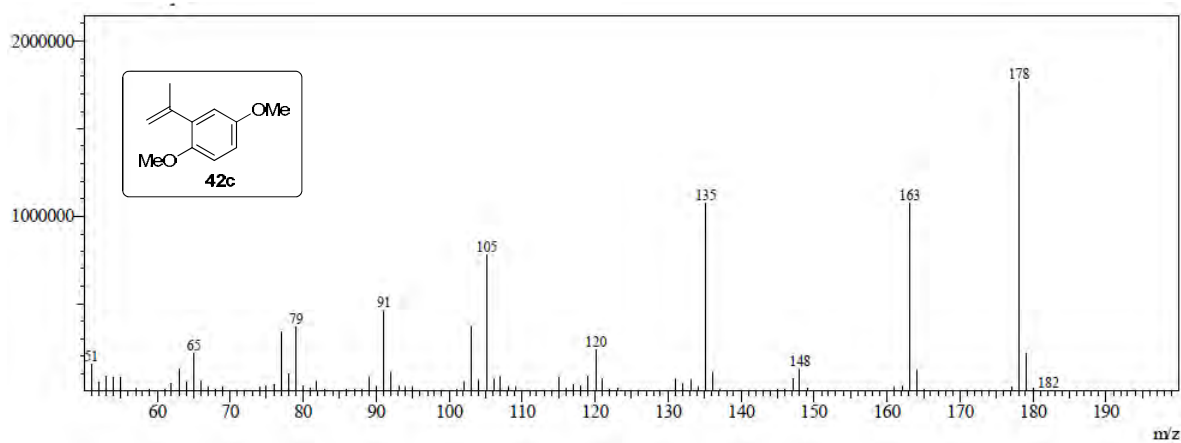
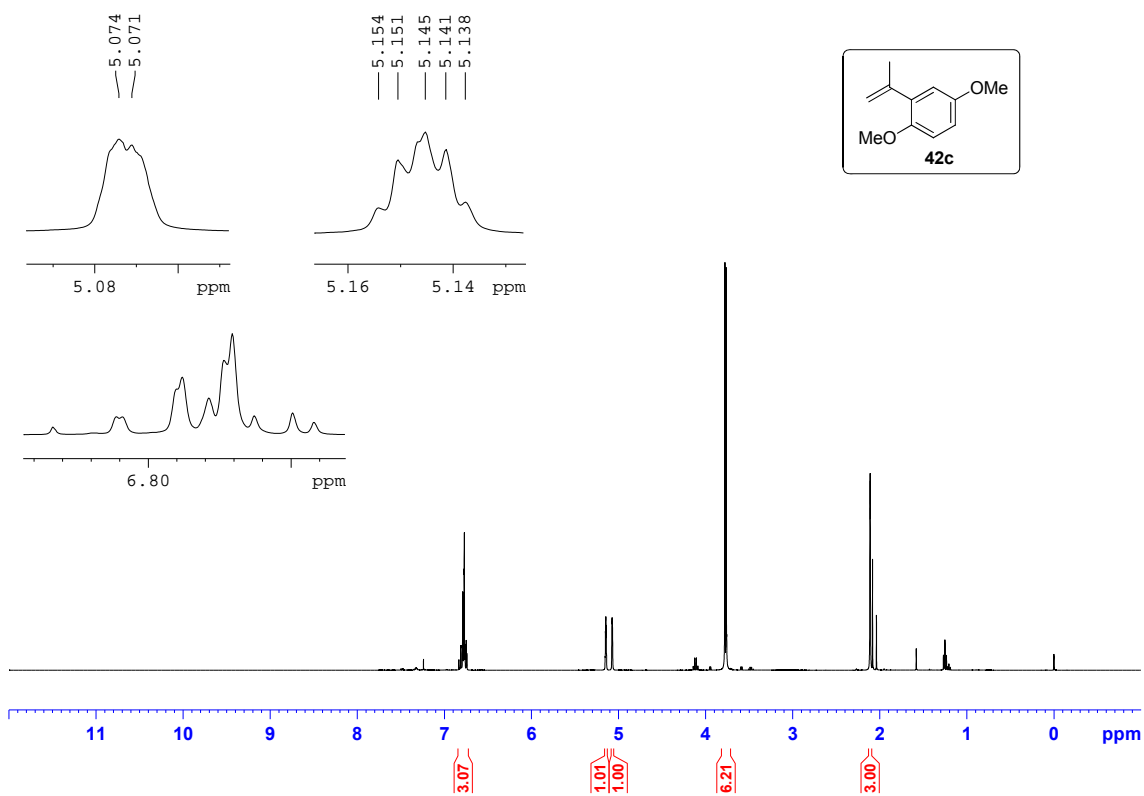


**Figura 25** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 1-isopropenil-4-metoxibenzeno **42b**.

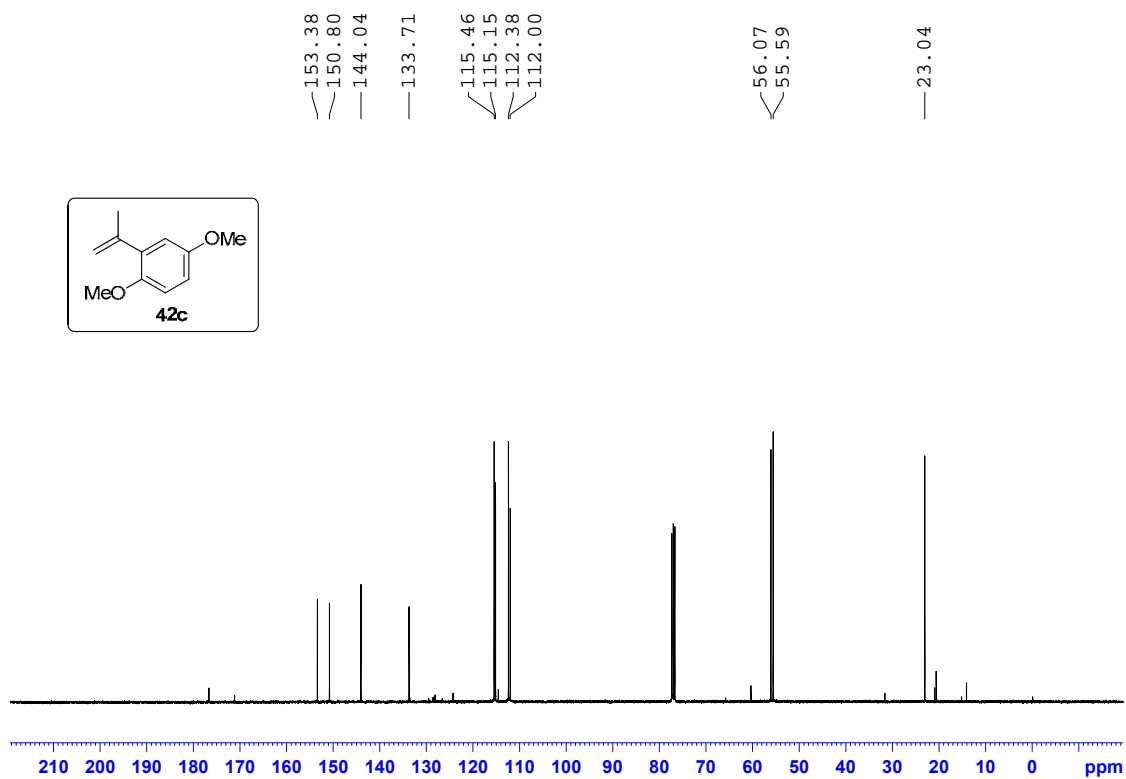


**Figura 26**- Espectro de infravermelho do 1-isopropenil-2,5-dimetoxibenzeno **42c**.

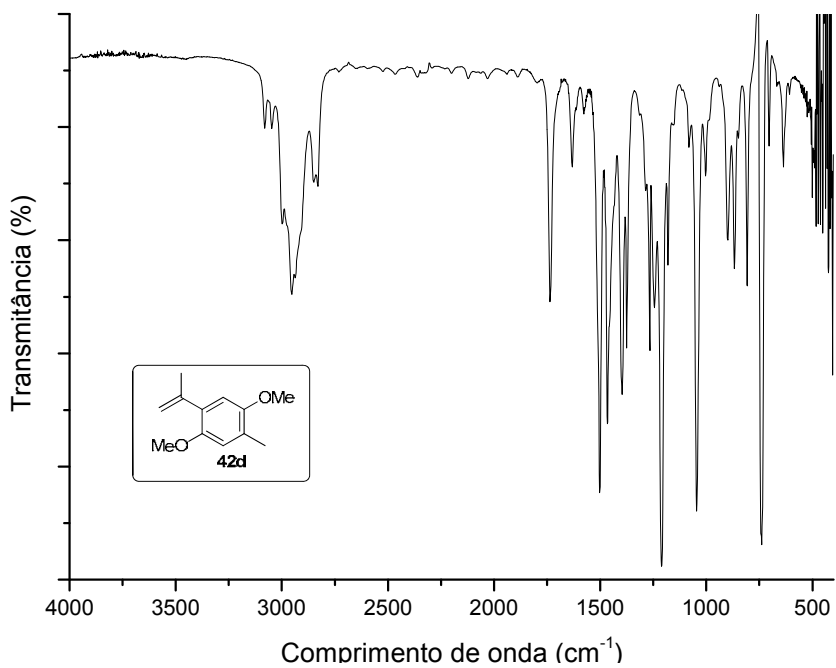


**Figura 27 - Espectro de massas do 1-isopropenil-2,5-dimetoxibenzeno 42c.****Figura 28 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 1-isopropenil-2,5-dimetoxibenzeno 42c.**

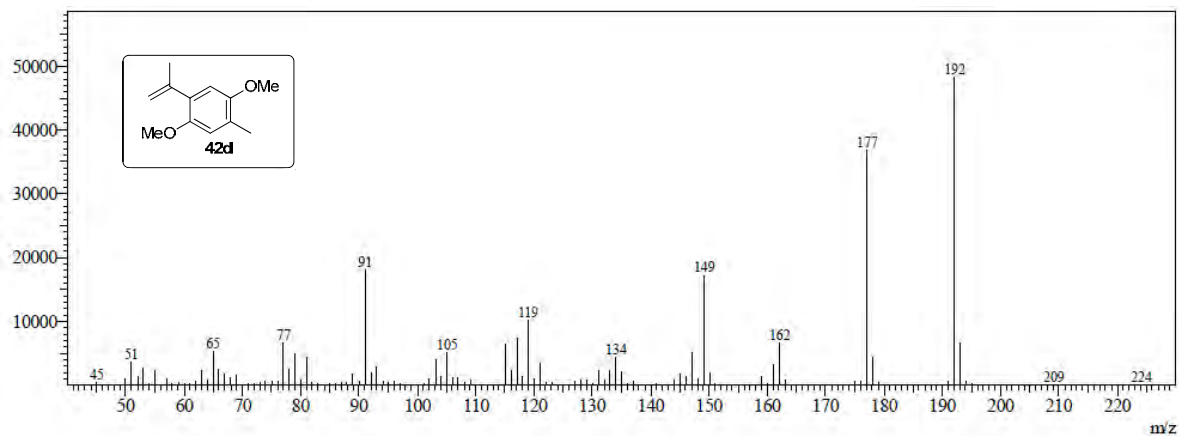
**Figura 29** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 1-isopropenil-2,5-dimetoxibenzeno **42c**.



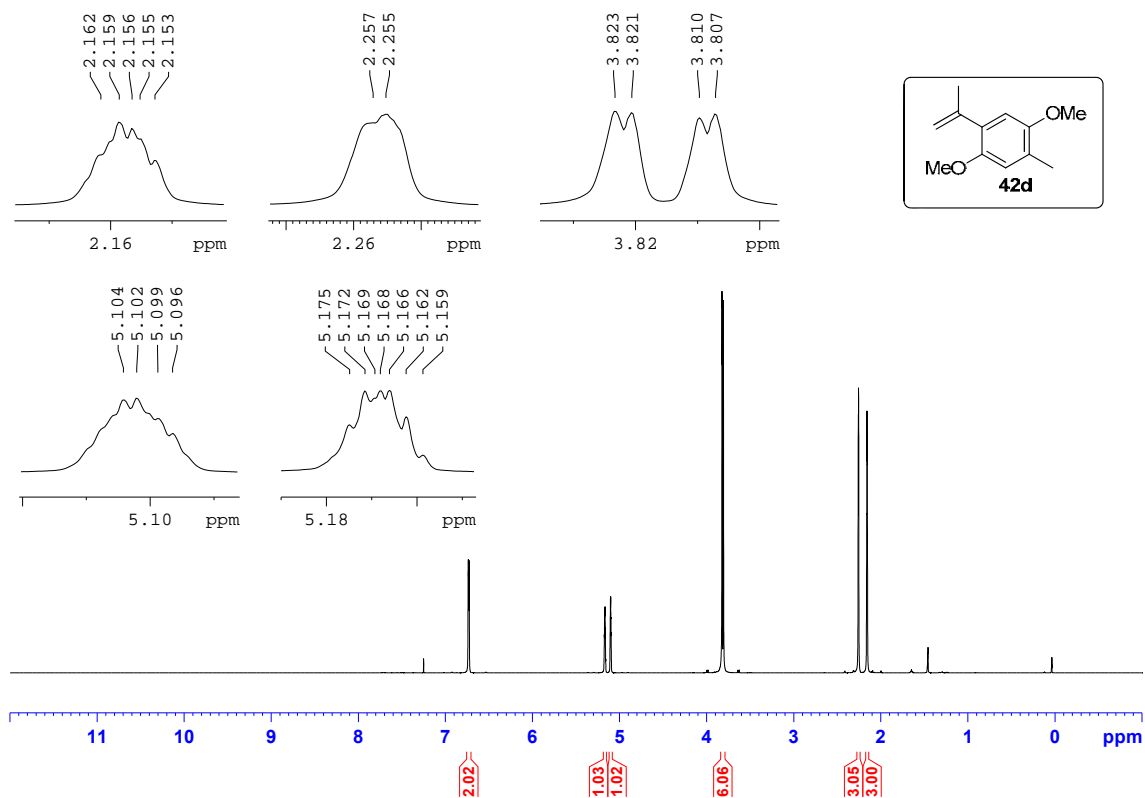
**Figura 30** - Espectro de infravermelho do 1-isopropenil-3-metil-2,5-dimetoxitolueno **42d**.



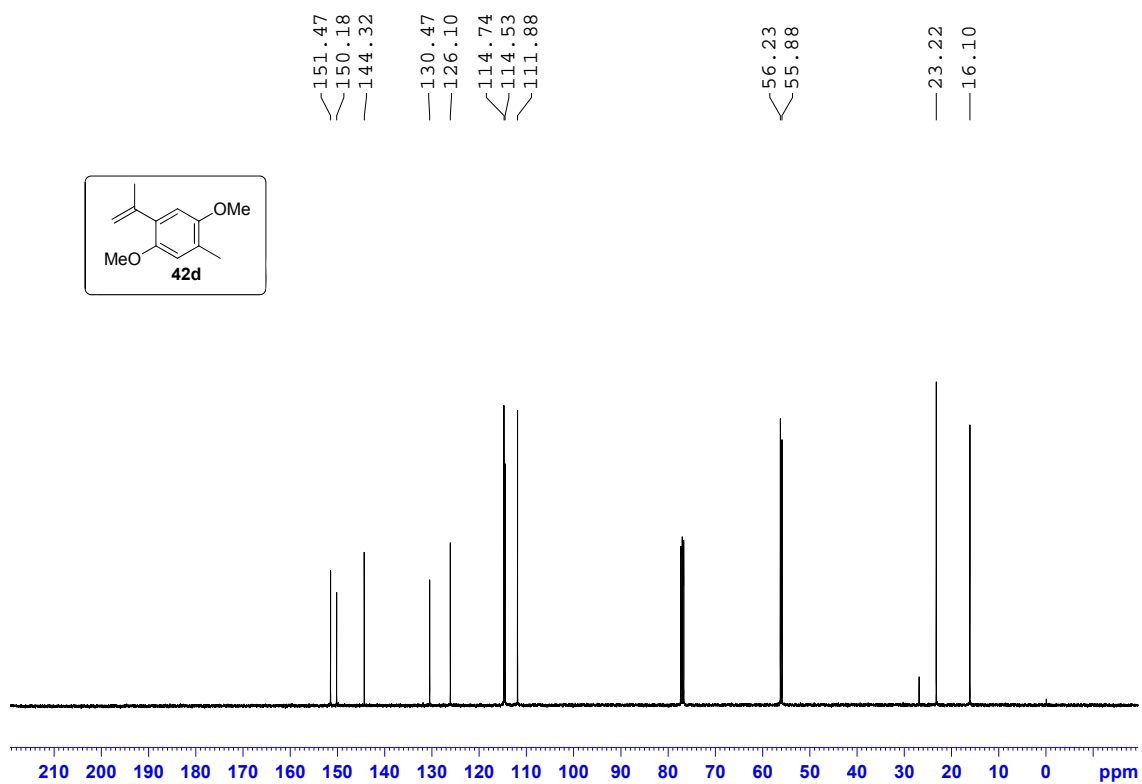
**Figura 31** - Espectro de massas do 1-isopropenil-3-metil-2,5-dimetoxitolueno **42d**.



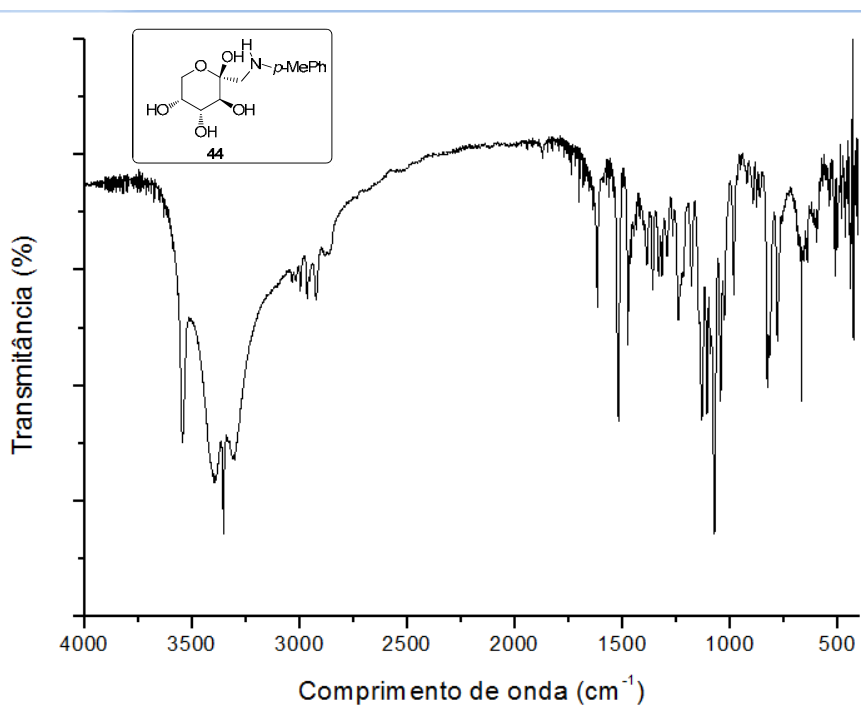
**Figura 32** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 1-isopropenil-3-metil-2,5-dimetoxitolueno **42d**.



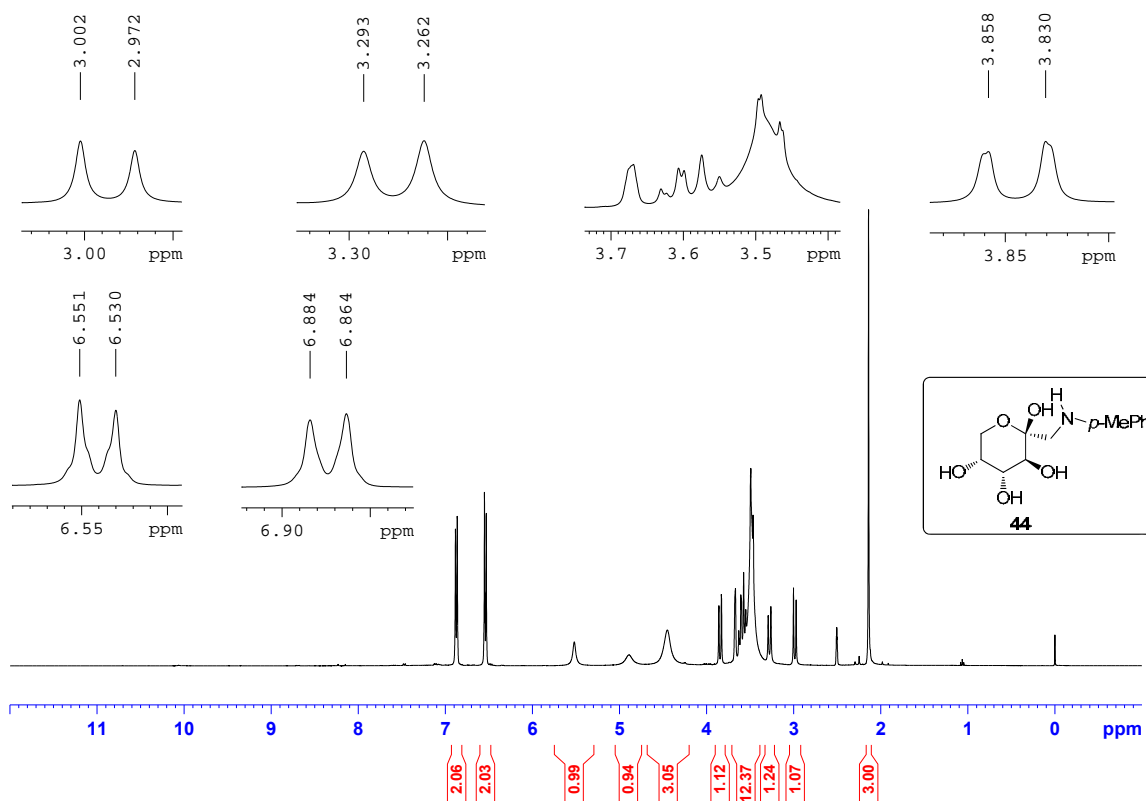
**Figura 33** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 1-isopropenil-3-metil-2,5-dimetoxitolueno **42d**.



**Figura 34** - Espectro de infravermelho do produto **44**.



**Figura 35** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do produto **44**.



**Figura 36** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do produto **44**.

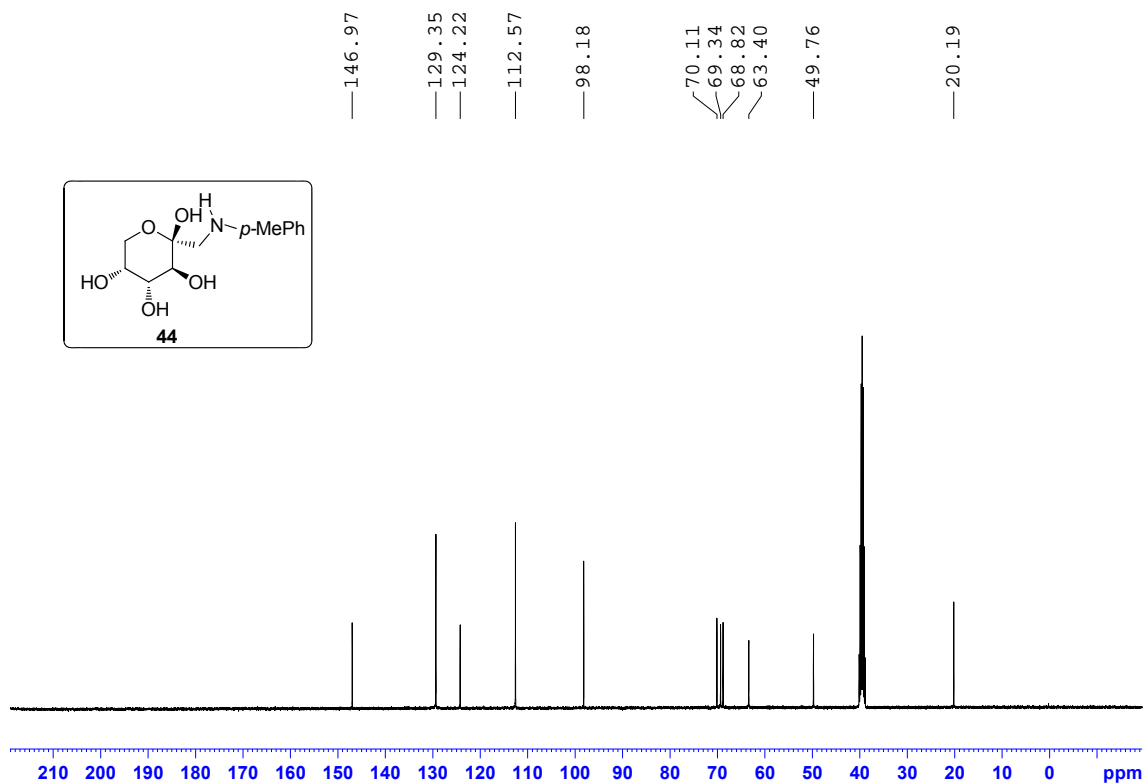


Figura 37 - Espectro de infravermelho do produto 45.

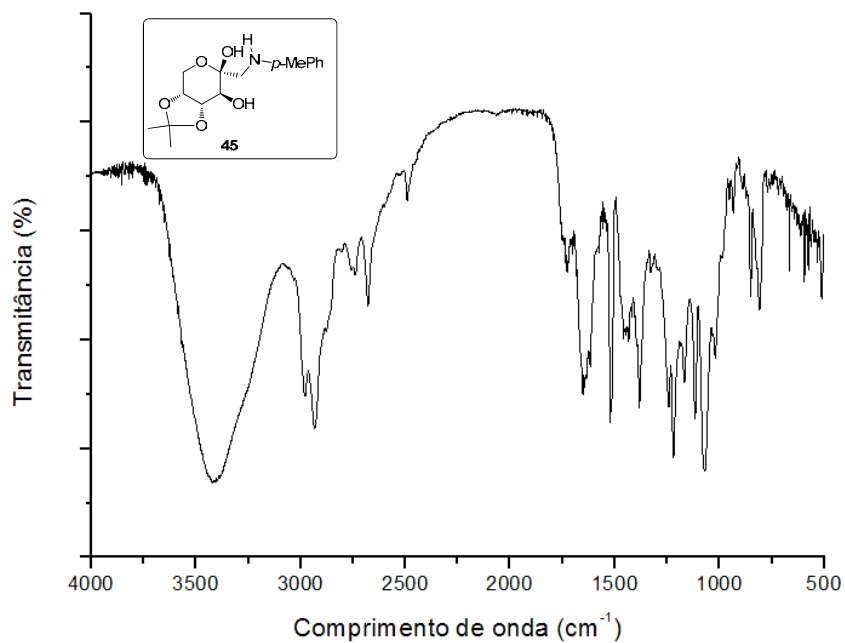


Figura 38 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do produto 45.

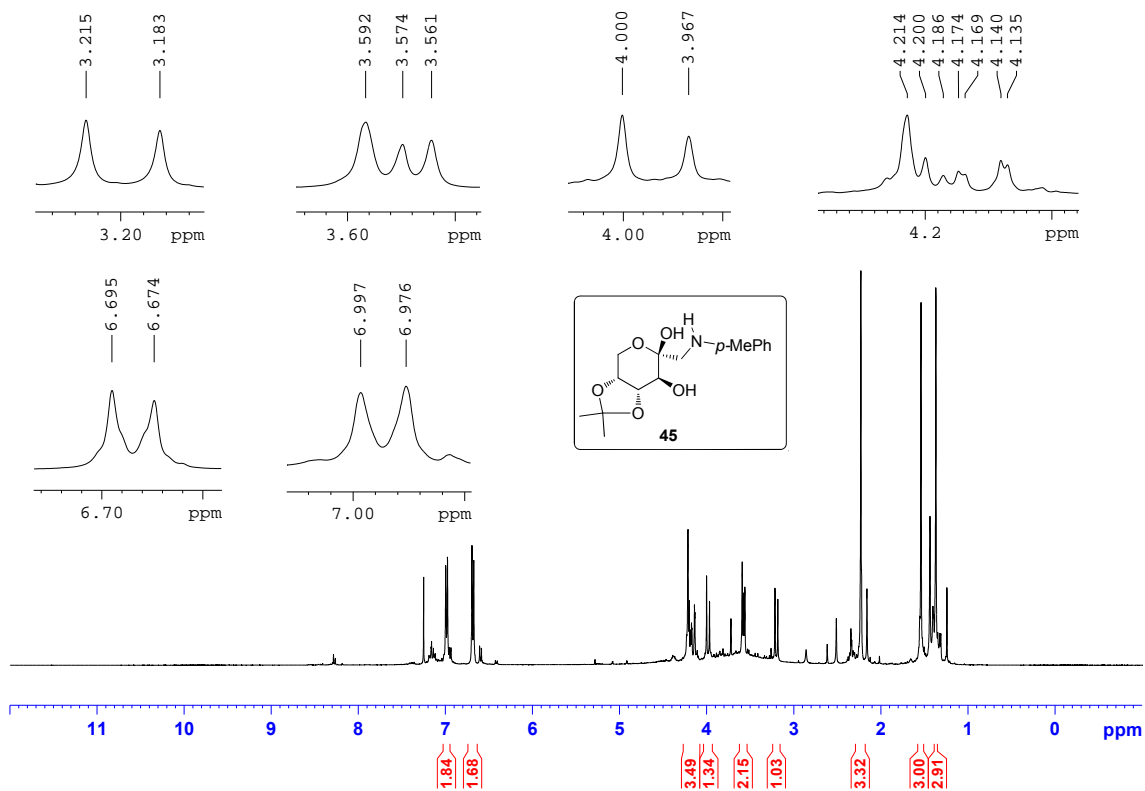


Figura 39 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do produto **45**.

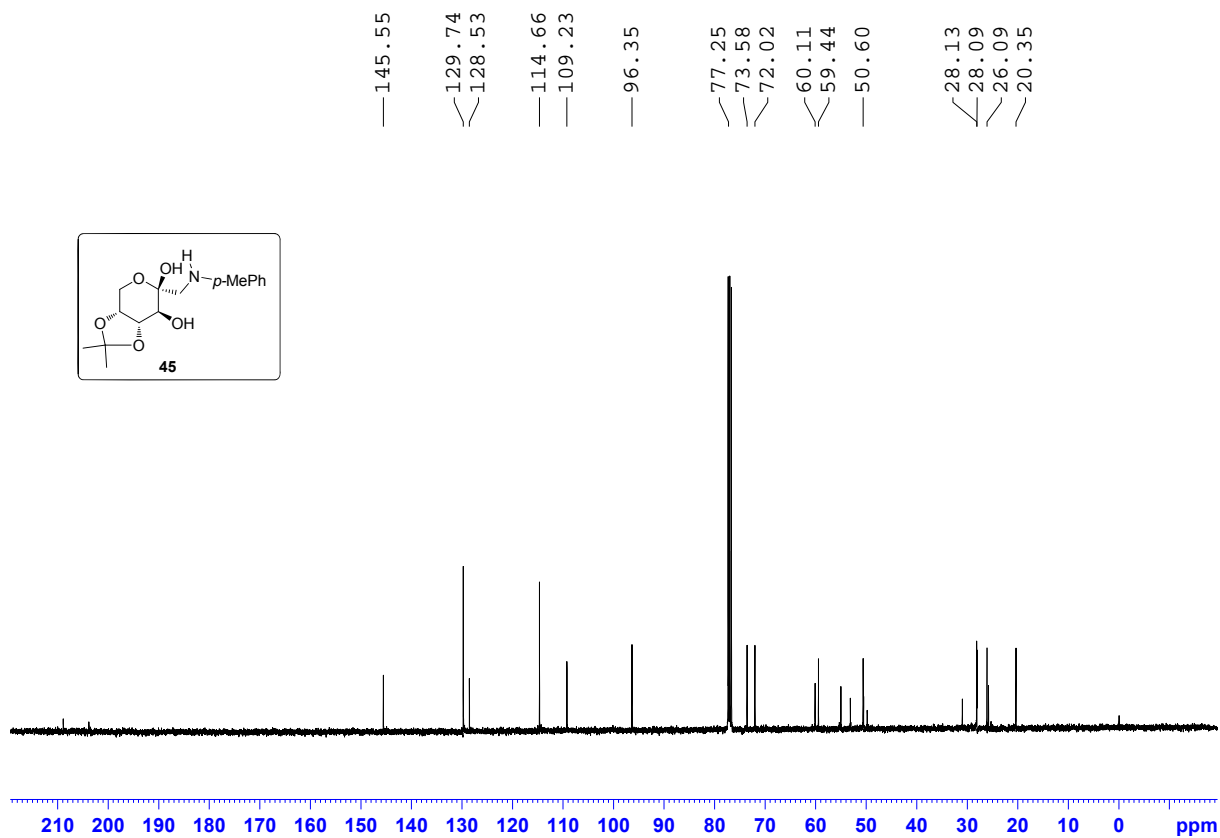


Figura 40 - Espectro de infravermelho do produto **46**.

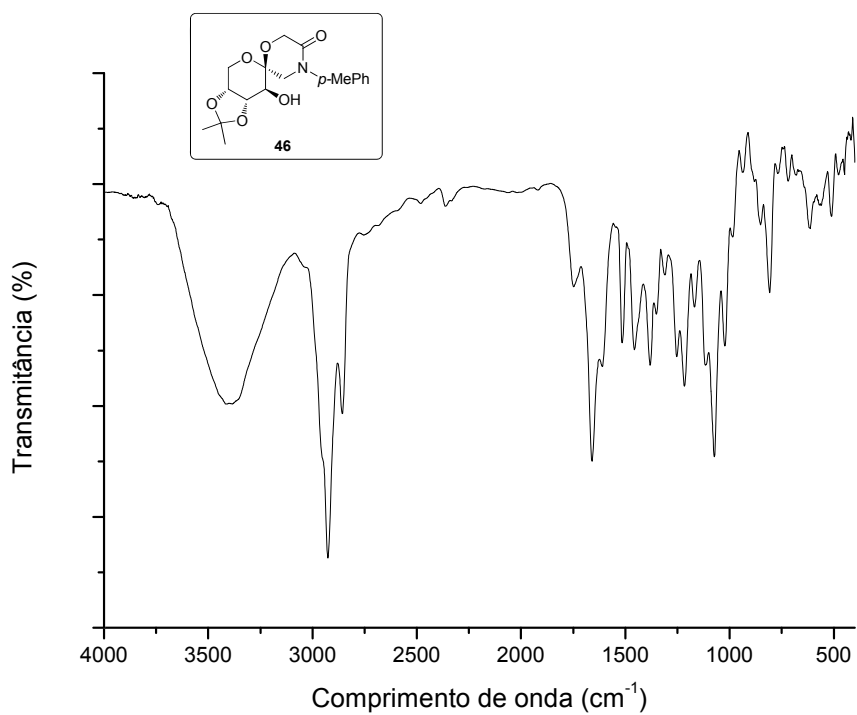


Figura 41 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do produto **46**.

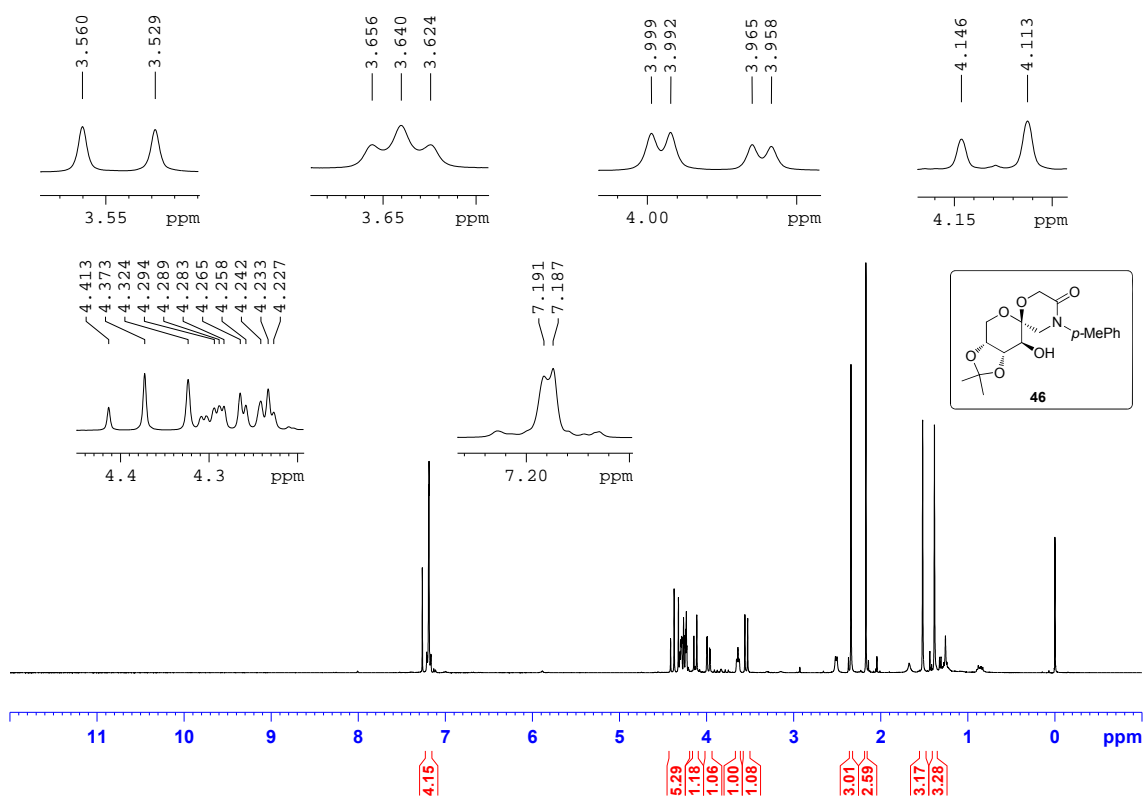


Figura 42 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do produto **46**.

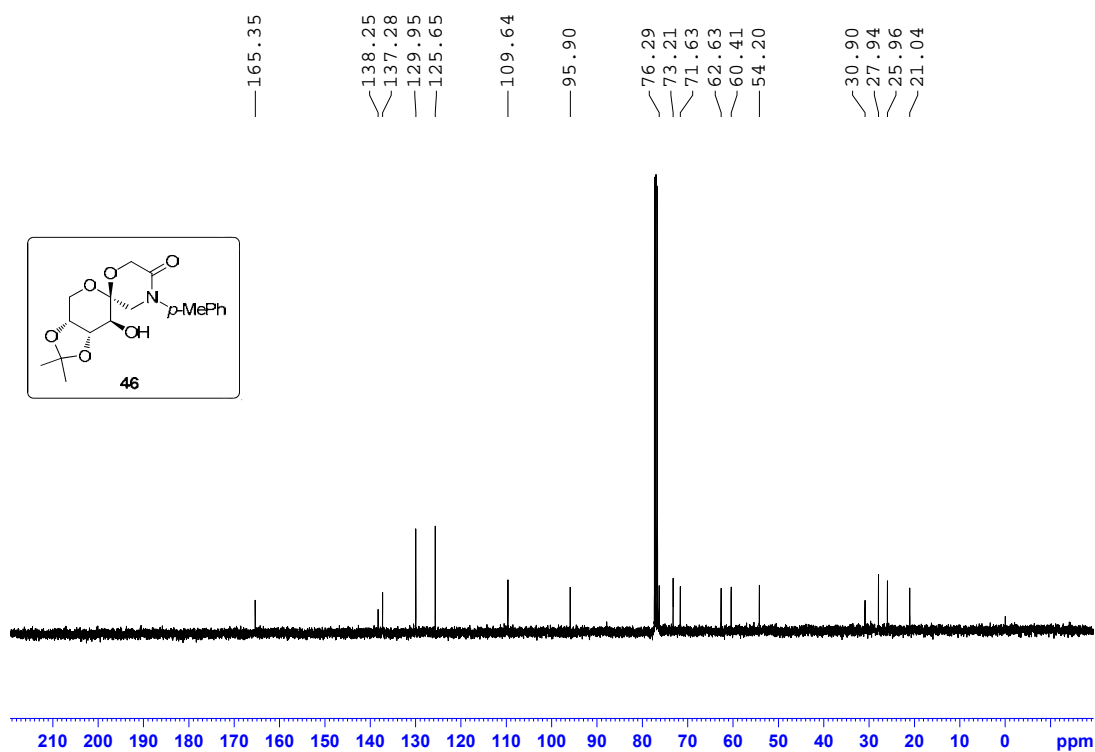


Figura 43 - Espectro de infravermelho da cetona quiral **47**.

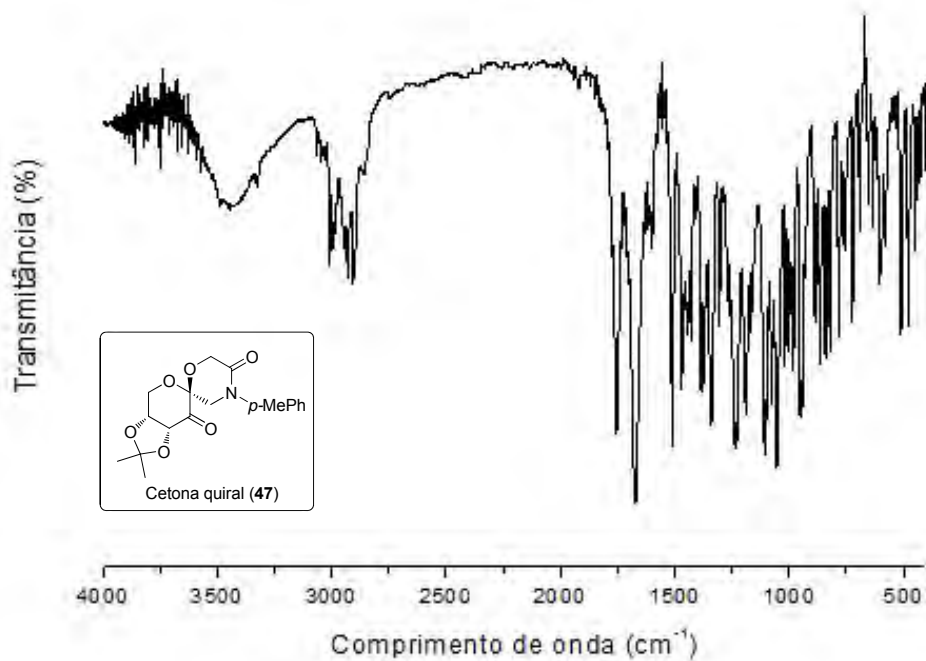


Figura 44 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da cetona **47**.

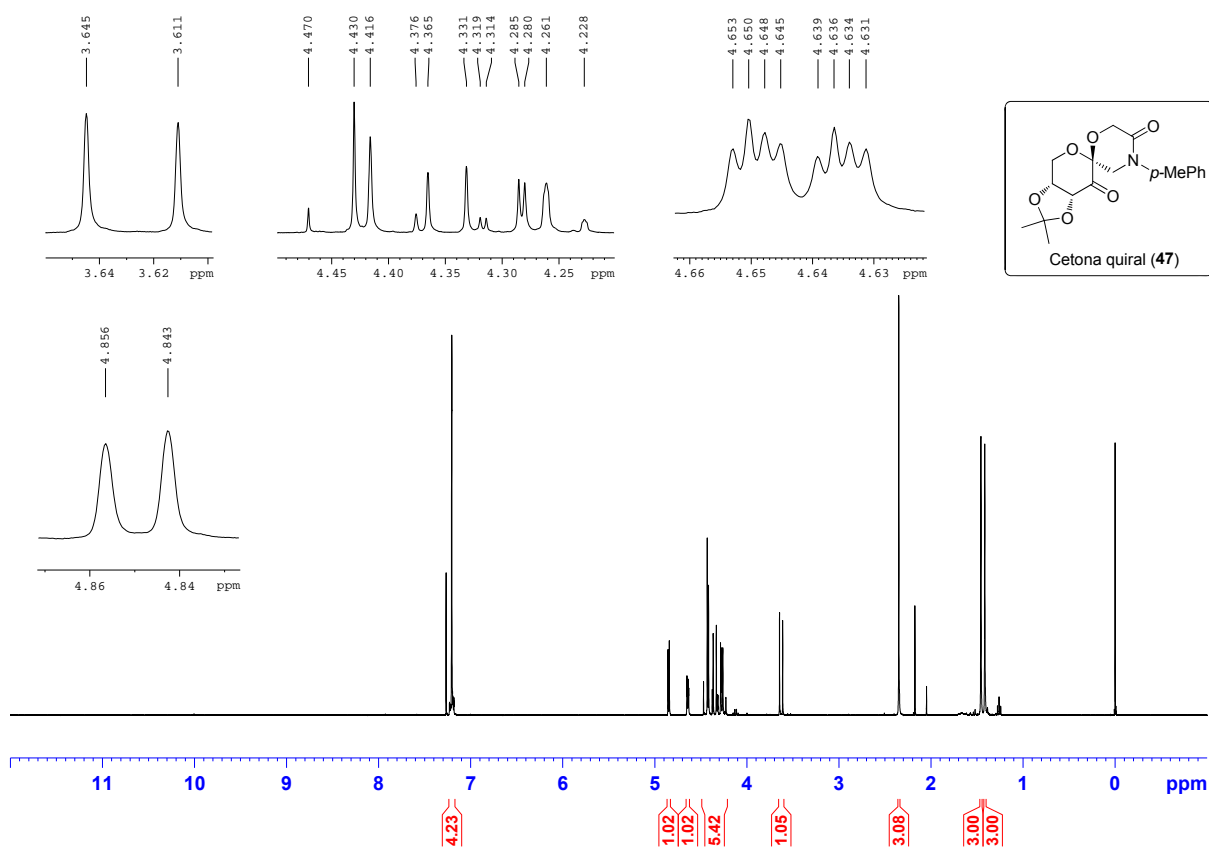


Figura 45 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da cetona 47.

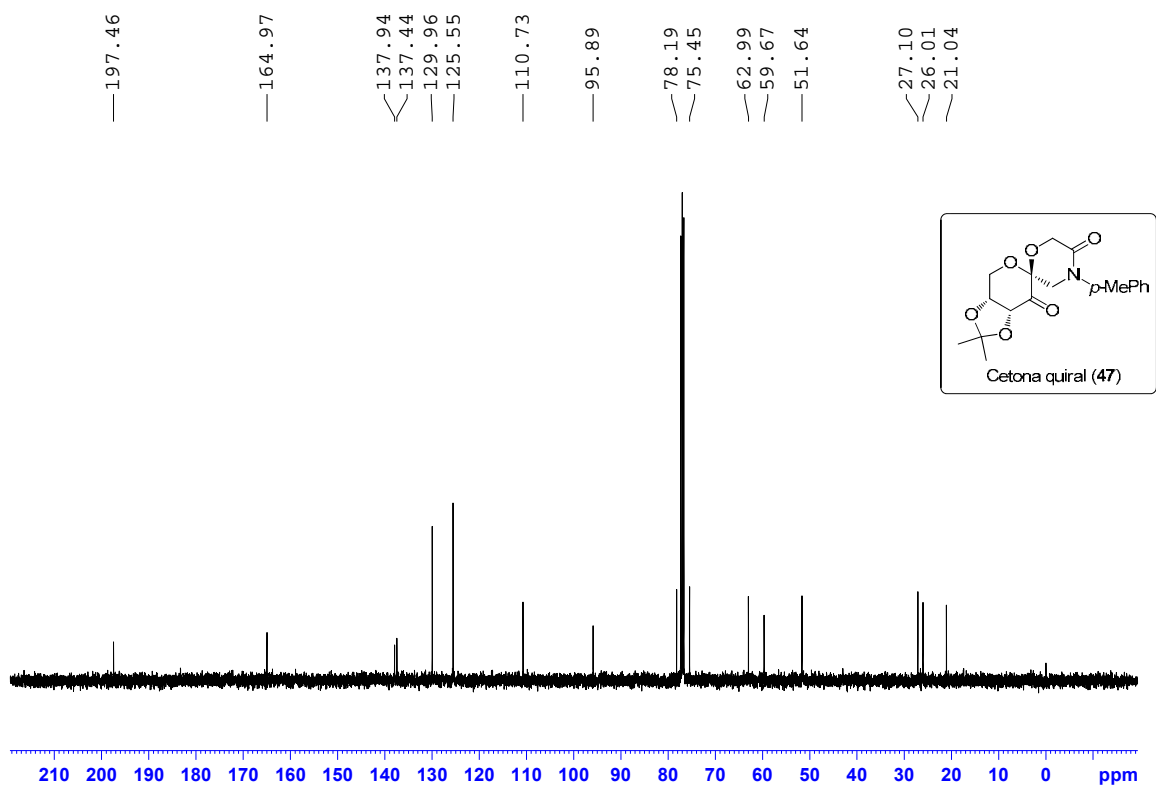
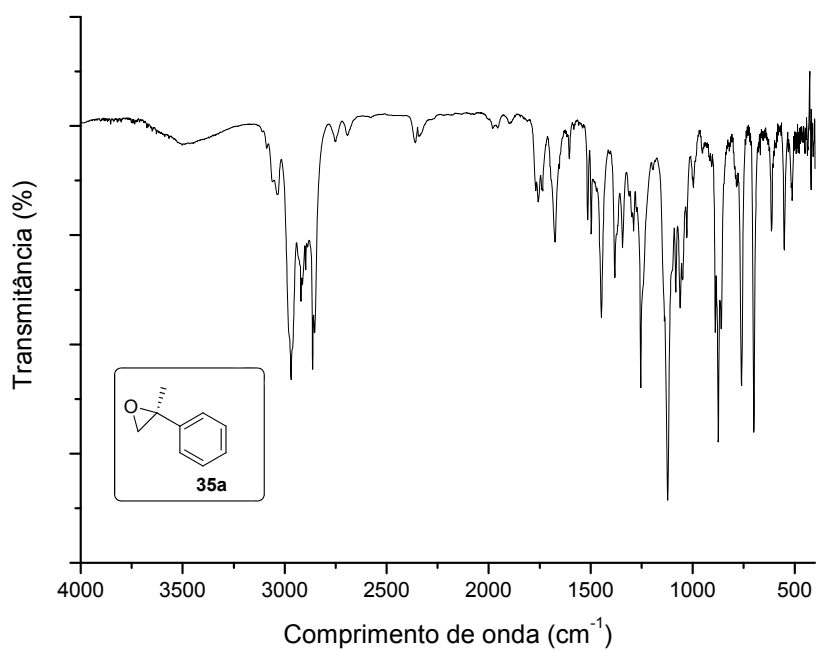
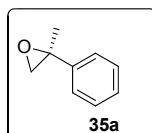


Figura 46 - Espectro de infravermelho da 2-fenil-2-metiloxirana 35a.

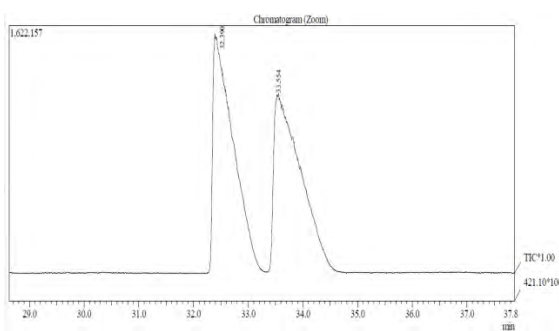


**Figura 47 - Separação cromatográfica dos enantiômeros da 2-fenil-2-metiloxirana 35a.**

Condição de separação CG-MS/CG-FID: Supelco  $\beta$ -DEX 120 (30 m  $\times$  0.25 mm Id  $\times$  0.25  $\mu$ m) Detector: 300°C; Pressão da coluna: 78.8 kPa, Fluxo He: 1.0 mL/min; split ratio 10/1; Método: 80°C por 30 min; 15°C/min até 220°C por 5 min.; Racêmico:  $t_1$  = 32.390 min,  $t_2$  = 33.554 min; Assimétrico:  $t_1$  = 32.381 min,  $t_2$  = 33.170 min. 61.6% ee.

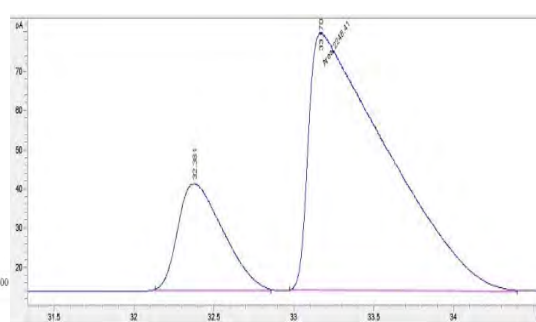


Padrão racêmico



Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height	Height%
1	32.390	39903209	50.44	1554125	57.34
2	33.554	39211987	49.56	1156210	42.66

Tabela 1 (Entrada 1)



#	Time	Area	Height	Width	Area%
1	32.381	533.4	27.2	0.2318	19.176
2	33.17	2248.4	65.6	0.571	80.824

**Figura 48 - Espectro de massas da 2-fenil-2-metiloxirana 35a.**

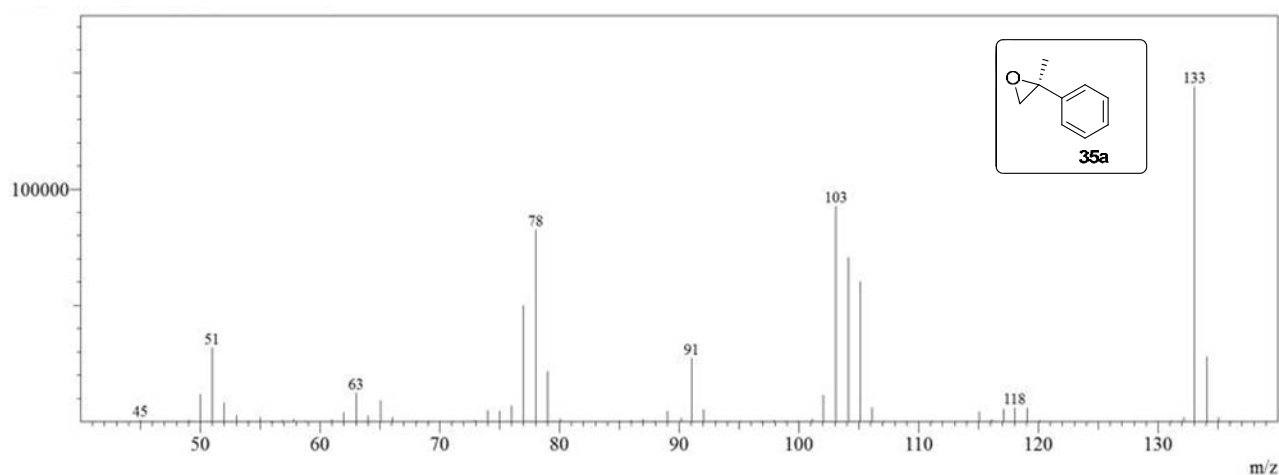


Figura 49 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2-fenil-2-metiloxirana **35a**.

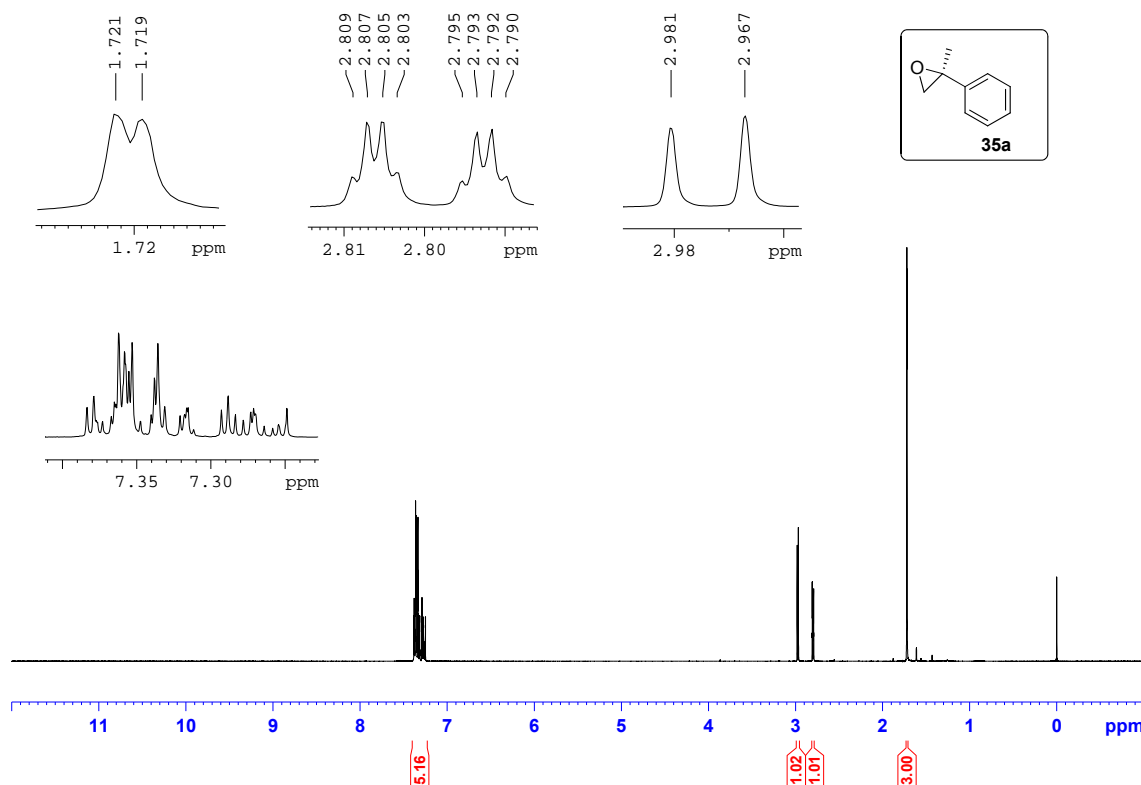
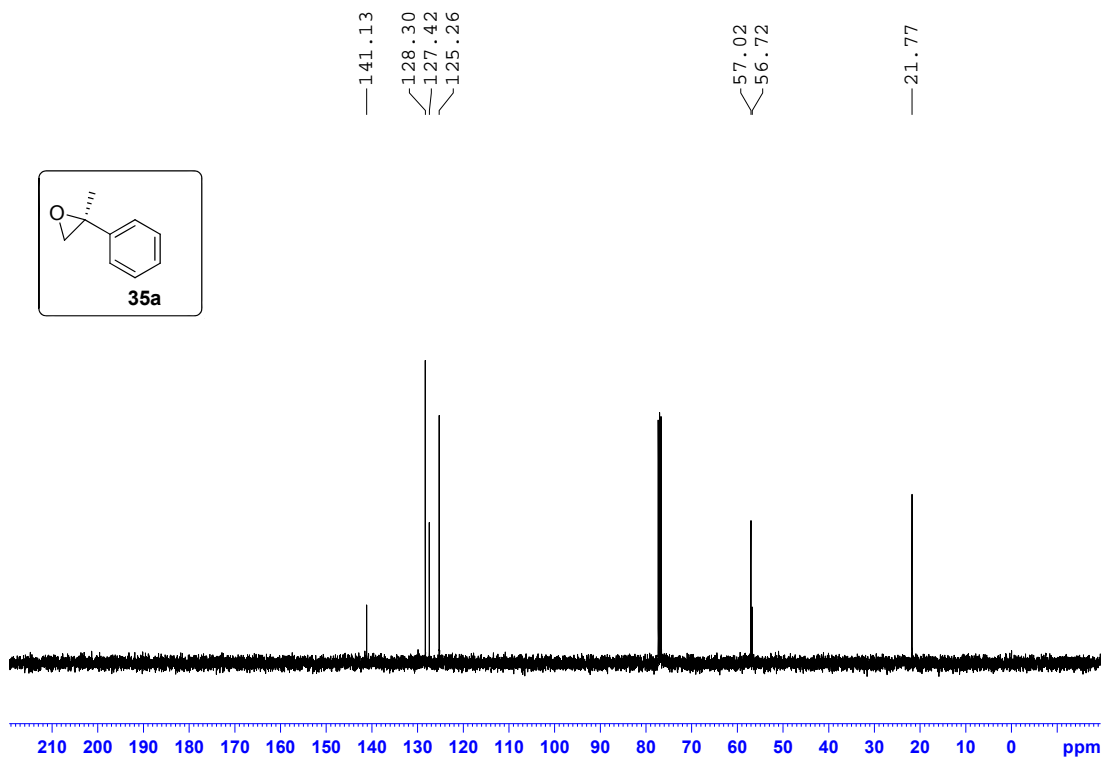
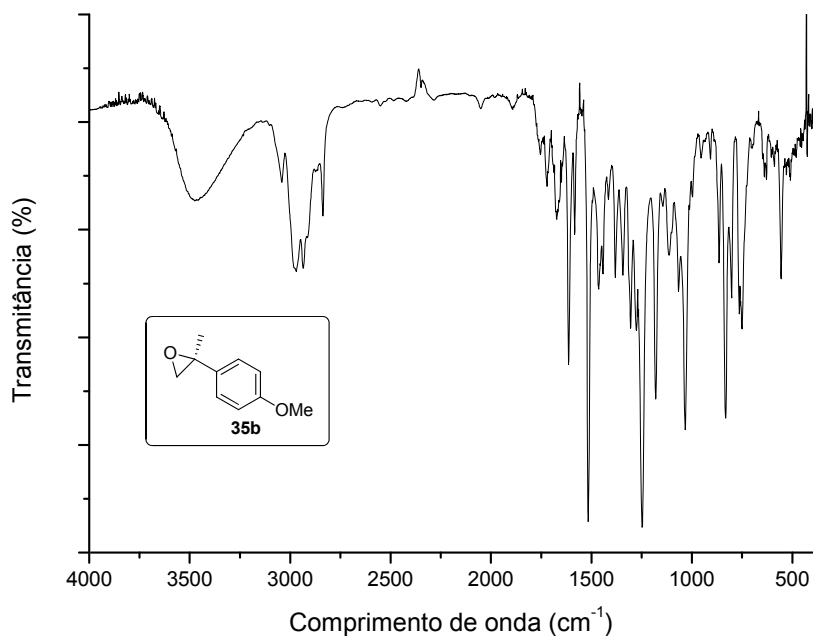


Figura 50 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2-fenil-2-metiloxirana **35a**.



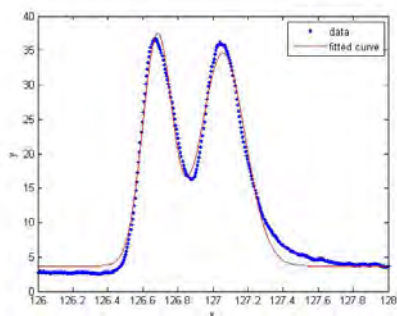
**Figura 51** - Espectro de infravermelho da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana **35b**.



**Figura 52** - Separação cromatográfica dos enantiômeros da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana **35b**.

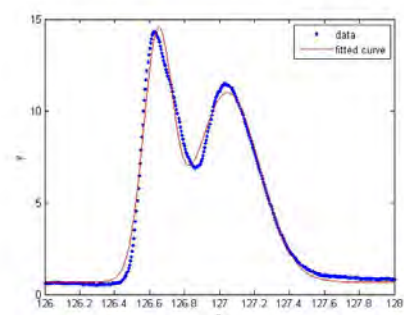
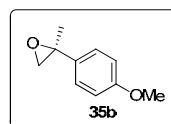
Condição de separação CG-MS: Supelco  $\beta$ -DEX 120 (30 m  $\times$  0.25 mm Id  $\times$  0.25  $\mu$ m) Detector: 300°C; Pressão da coluna: 78.8 kPa, Fluxo He: 1.5 mL/min; split ratio 10/1; Método: 90°C por 120 min; 5°C/min até 220°C por 5 min.; Racêmico:  $t_1$ = 126.68 min,  $t_2$ = 127.05 min; Assimétrico:  $t_1$ = 126.64 min,  $t_2$ = 127.04 min; (Dados de áreas obtidos por deconvolução); 27.64% ee.

Padrão Racêmico

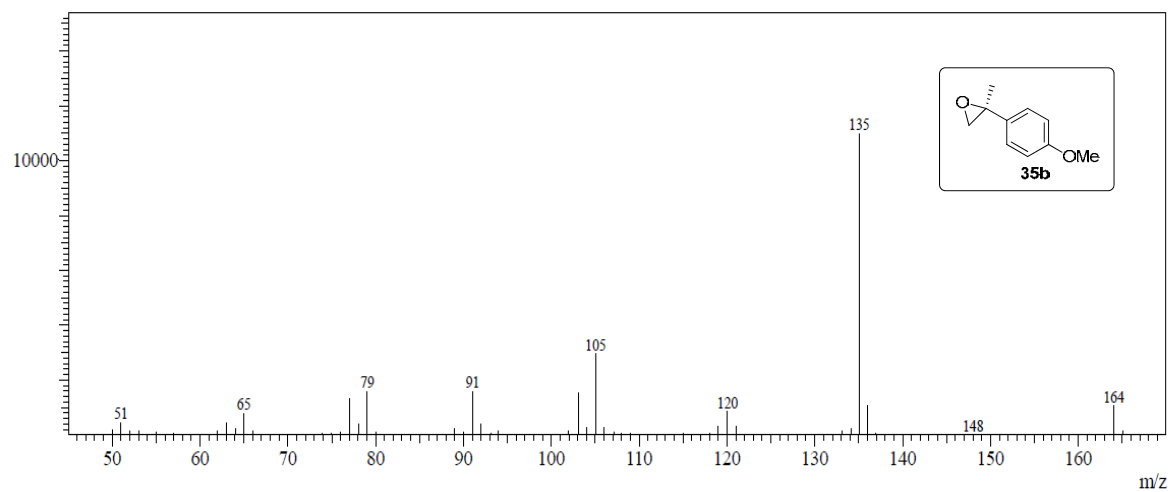


Peak	Time	Area	Area %
1	126.68	7.0631	47.23
2	127.05	7.8727	52.77
$r^2=0.988$			

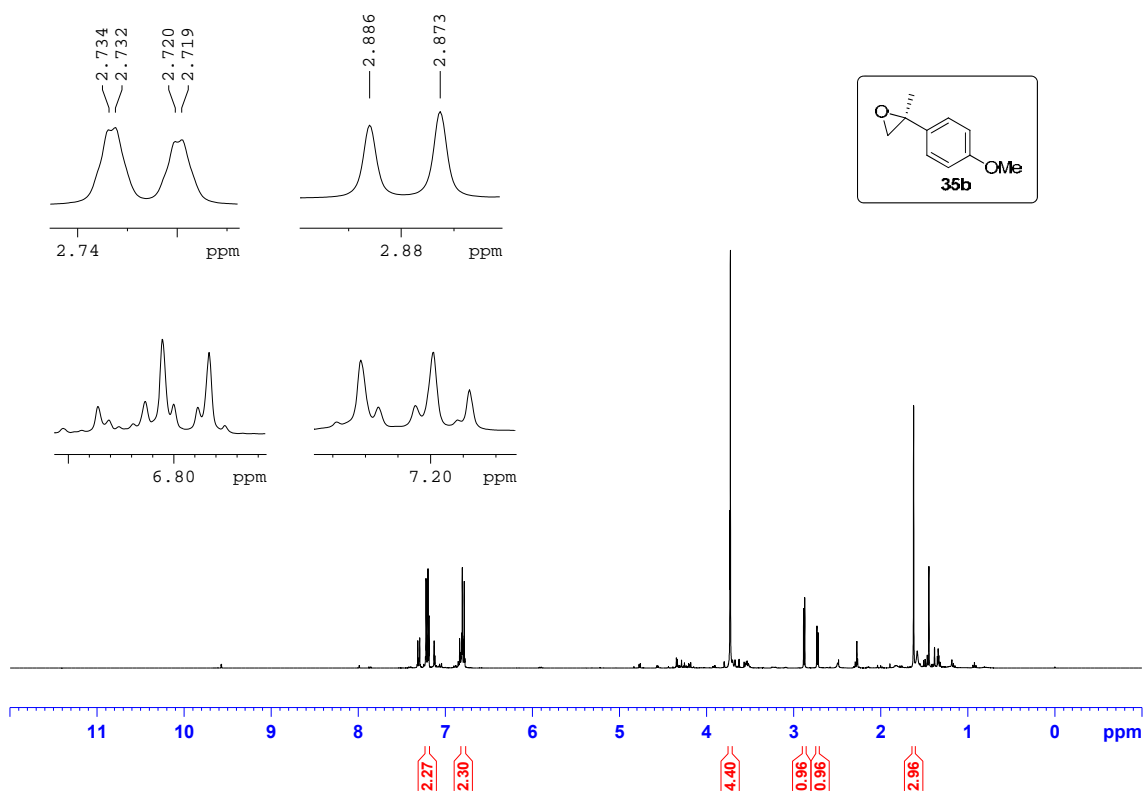
Tabela 1 (Entrada 2)



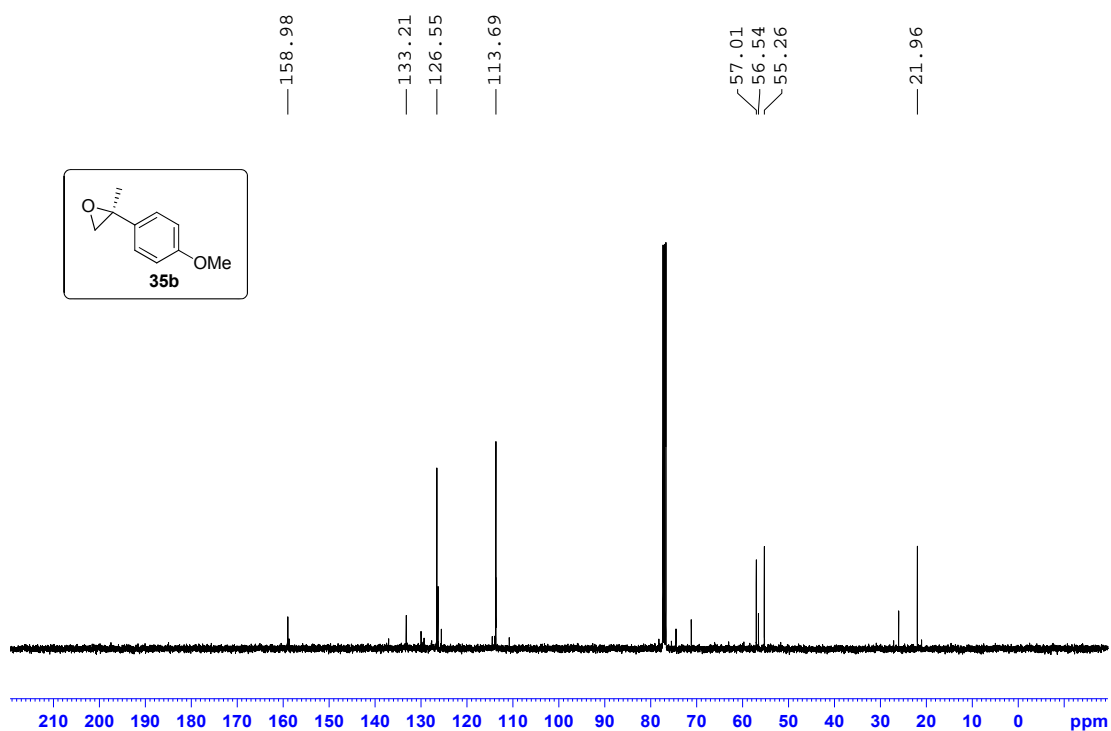
Peak	Time	Area	Area %
1	126.64	2.6979	36.18
2	127.05	4.7592	63.82
$r^2=0.989$			

Figura 53 - Espectro de massas da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana **35b**.

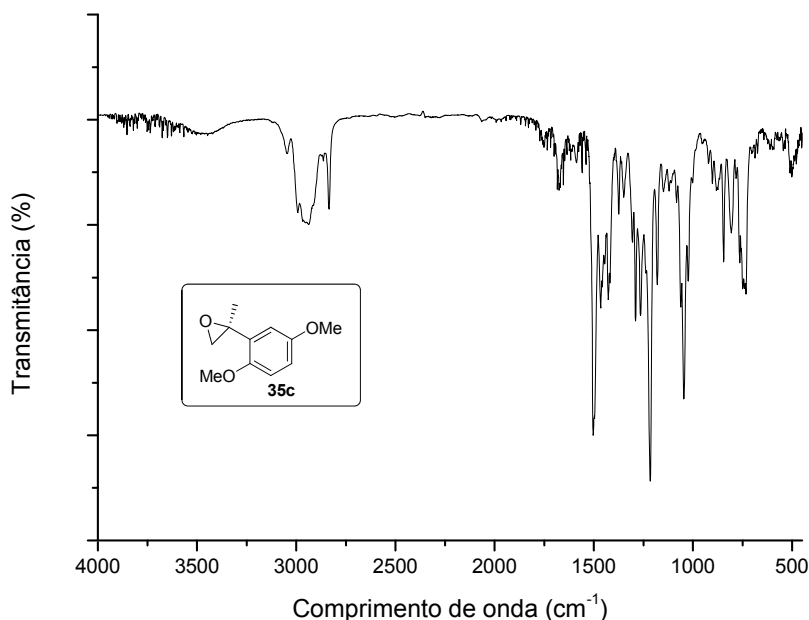
**Figura 54** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana **35b**.



**Figura 55** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana **35b**.



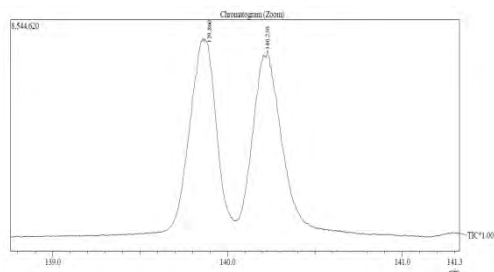
**Figura 56** - Espectro de infravermelho da 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana **35c**.



**Figura 57** - Separação cromatográfica dos enantiômeros da 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana **35c**.

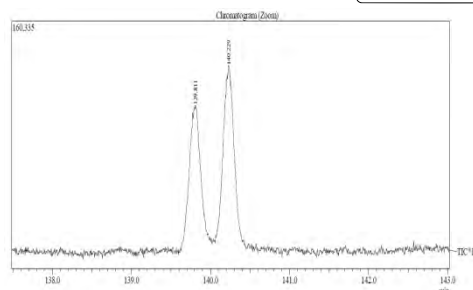
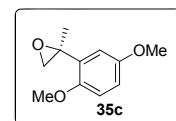
Condição de separação CG-MS: Supelco  $\beta$ -DEX 120 (30 m  $\times$  0.25 mm Id  $\times$  0.25  $\mu$ m) Detector: 300°C; Pressão da coluna: 78.8 kPa, Fluxo He: 1.0 mL/min; split ratio 10/1; Método: 110°C por 125 min; 3°C/min até 220°C por 5 min.; Racêmico:  $t_1$ = 139.860 min,  $t_2$ = 140.230 min; Assimétrico:  $t_1$ =139.811 min,  $t_2$ = 140.229 min. 11.9% ee.

Padrão Racêmico

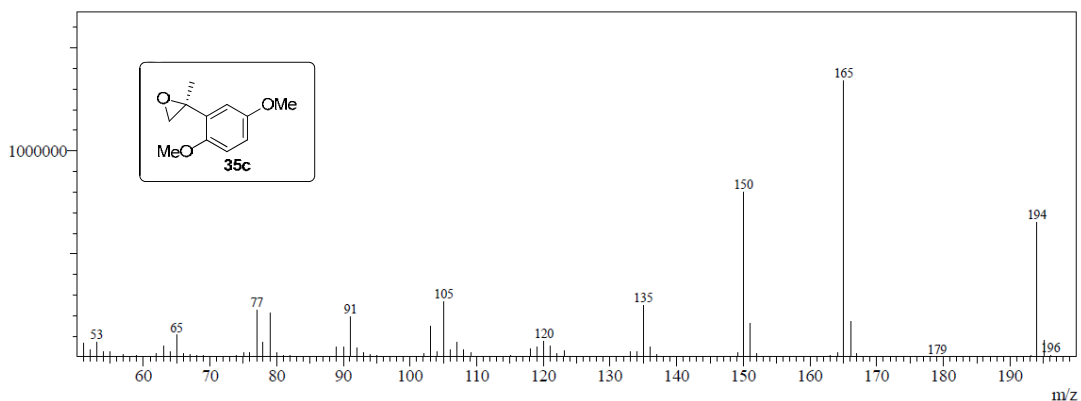
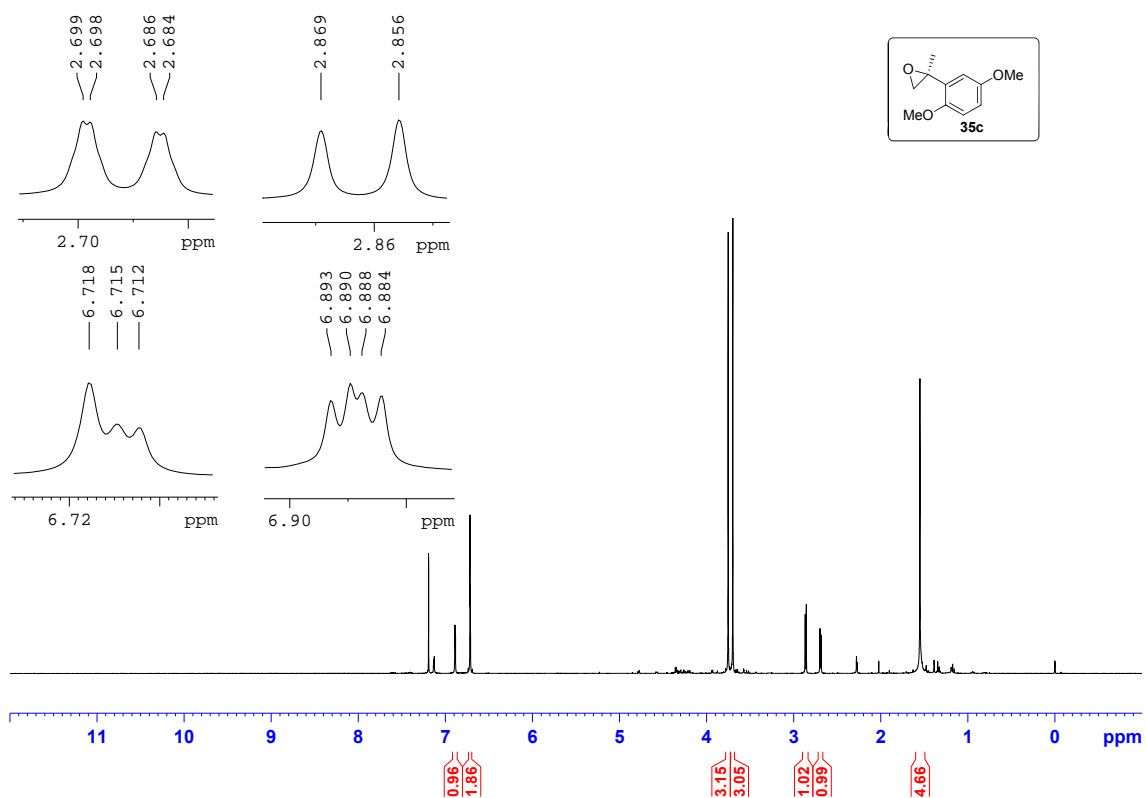


Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	139.860	64820023	50.77
2	140.230	62863672	49.23

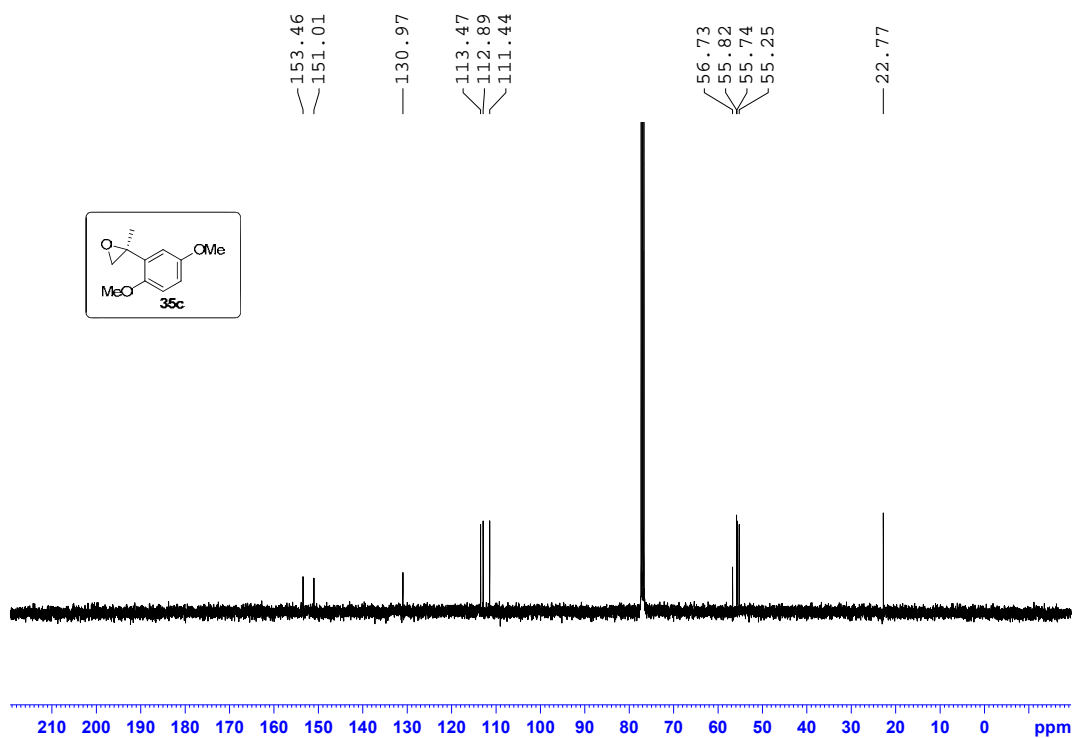
Tabela 1 (Entrada 3)



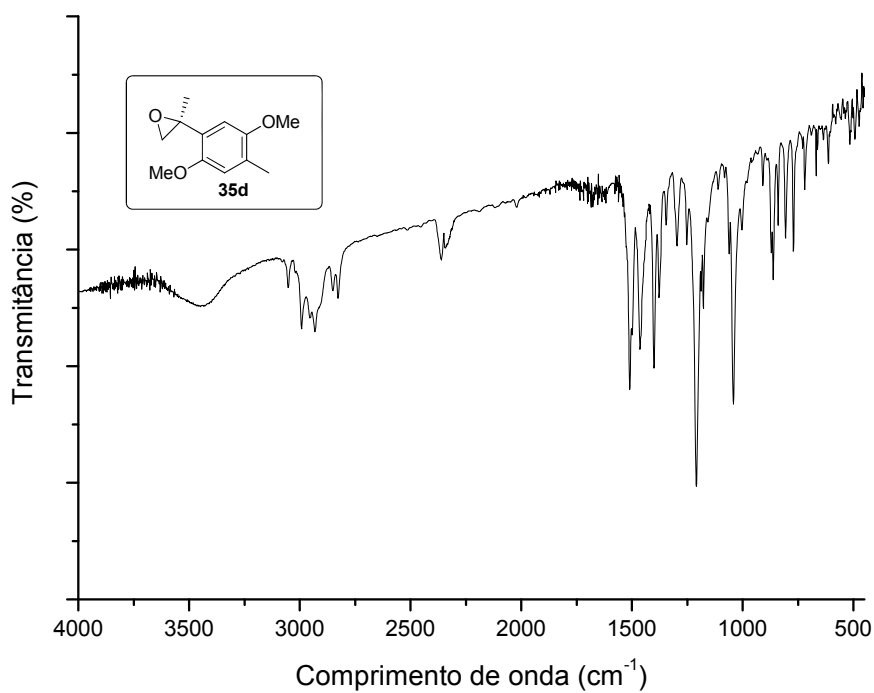
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	139.811	792605	44.02
2	140.229	1007965	55.98

**Figura 58** - Espectro de massas da 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana **35c**.**Figura 59** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana **35c**.

**Figura 60** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana **35c**.



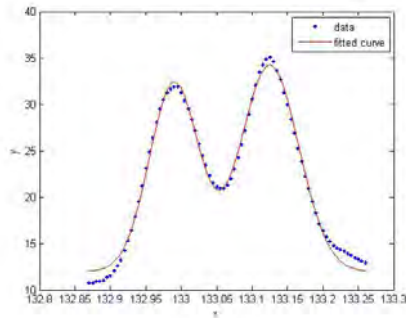
**Figura 61** - Espectro de infravermelho da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana quiral **35d**.



**Figura 62** - Separação cromatográfica dos enantiômeros da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana **35d**.

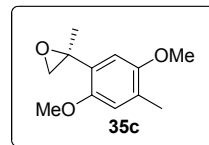
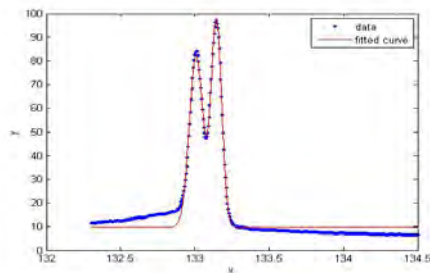
Condição de separação CG-MS: Supelco  $\beta$ -DEX 120 (30 m  $\times$  0.25 mm Id  $\times$  0.25  $\mu$ m) Detector: 300°C; Pressão da coluna: 78.8 kPa, Fluxo He: 1.0 mL/min; split ratio 10/1; Método: 110°C por 120 min; 5°C/min até 220°C por 5 min.; Racêmico:  $t_1$ = 133.01min,  $t_2$ = 133.14 min; Assimétrico ME2:  $t_1$ =132.99 min,  $t_2$ = 133.12 min, Assimétrico ME3:  $t_1$ =133.19 min,  $t_2$ = 133.32 min. (Dados de áreas obtidos por deconvolução); ME2 12.4% ee. ME3 20% ee.

Padrão Racêmico



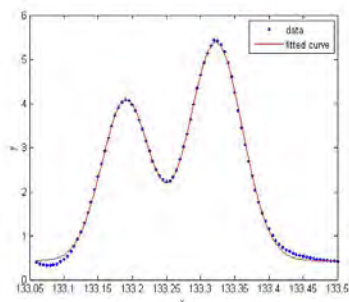
Peak	Time	Area	Area %
1	133.01	8.3747	51.5
2	133.14	7.8807	48.48
$r^2=0.99183$			

Tabela 1(Entrada 5) (ME2)



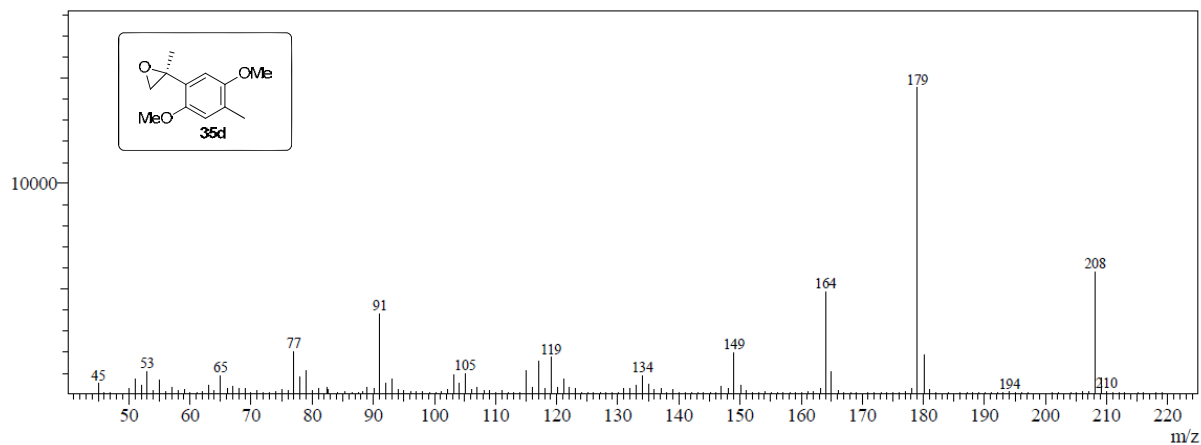
Peak	Time	Area	Area %
1	132.99	1.7825	43.82
2	133.12	2.2853	56.18
$r^2=0.97998$			

Tabela 1 (Entrada 6) (ME3)

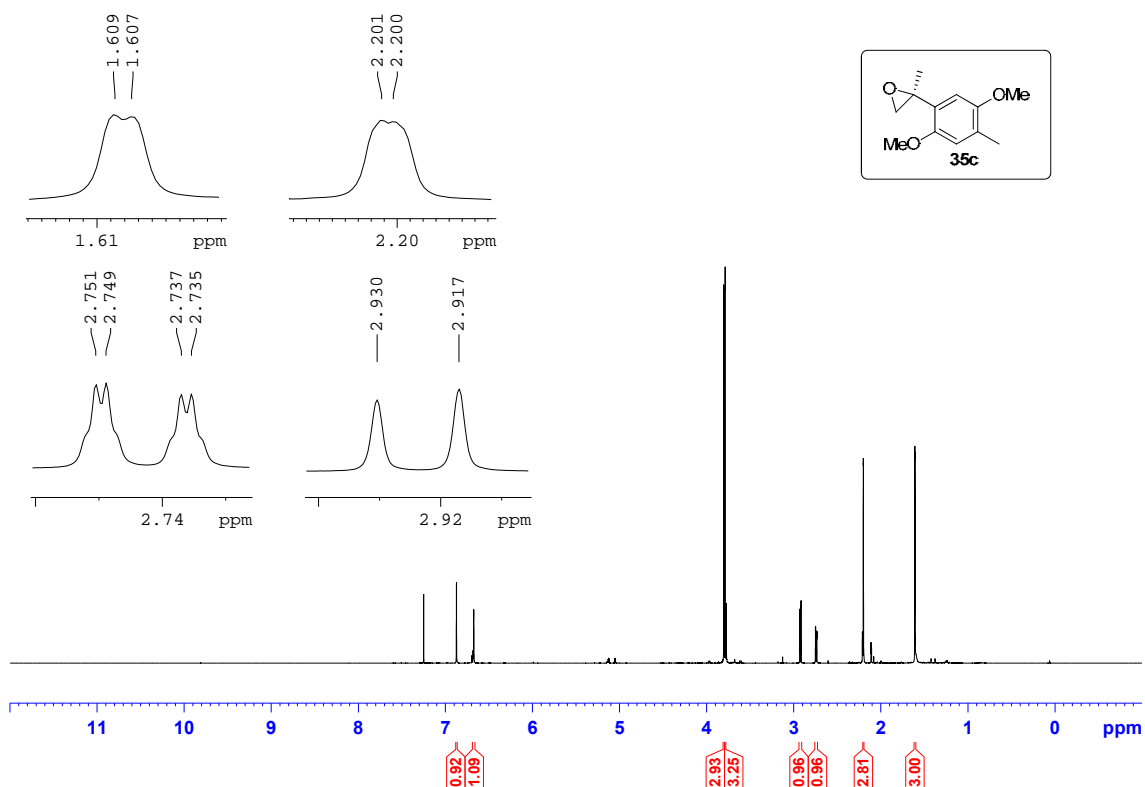


Peak	Time	Área	Área %
1	133.19	0.32196	40
2	133.32	0.48194	60
$r^2=0.9989$			

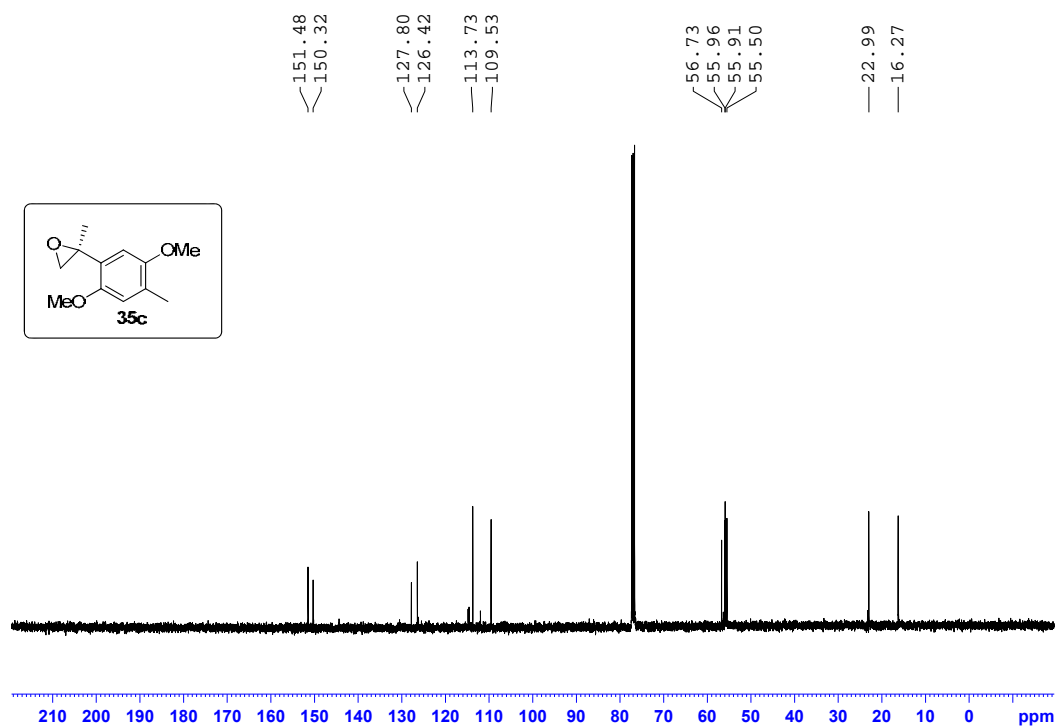
**Figura 63** - Espectro de massas da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana **35d**.



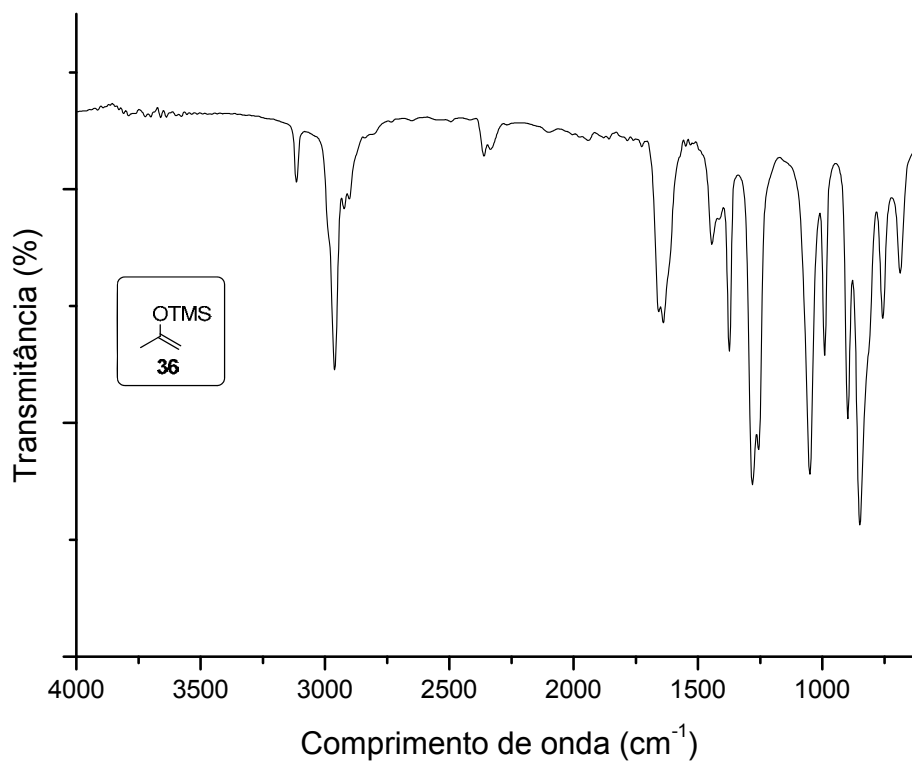
**Figura 64** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana **35d**.



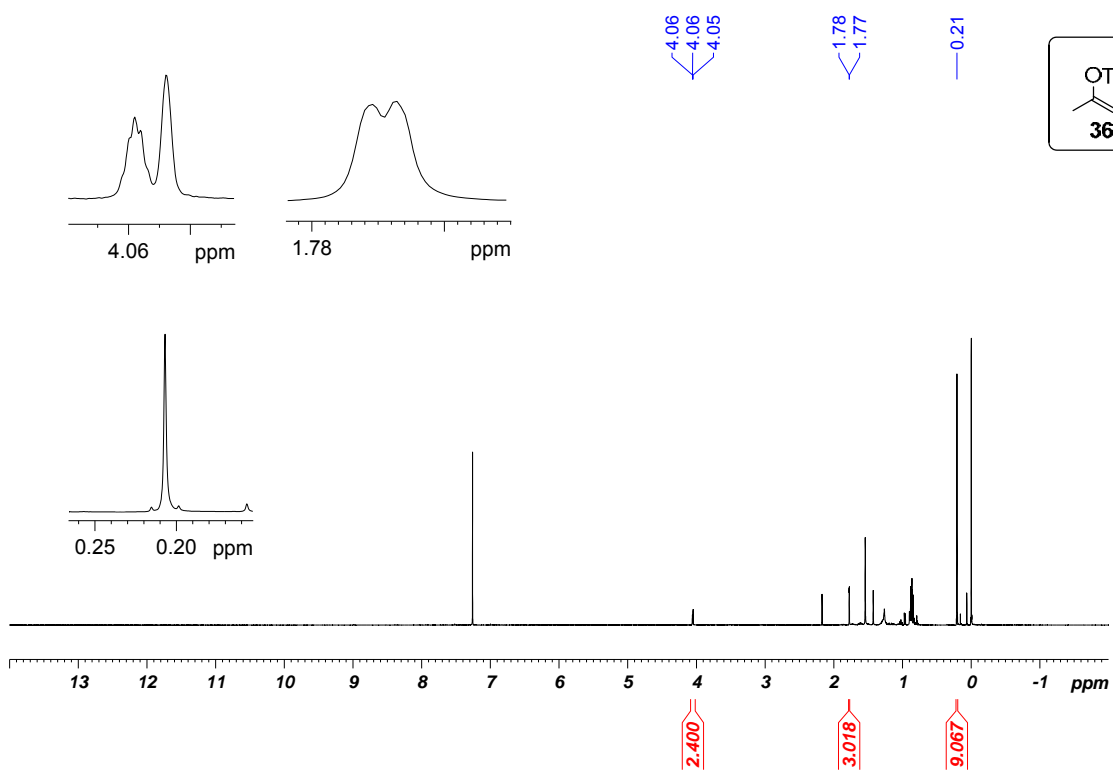
**Figura 65** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) da 2-(4-metoxifenil)-2-metiloxirana **35d**.



**Figura 66** - Espectro de infravermelho do 2-(trimetilsiloxi)propeno **36**.



**Figura 67** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do 2-(trimetilsiloxi)propeno **36**.



**Figura 68** - Espectro de infravermelho de **37d'**.

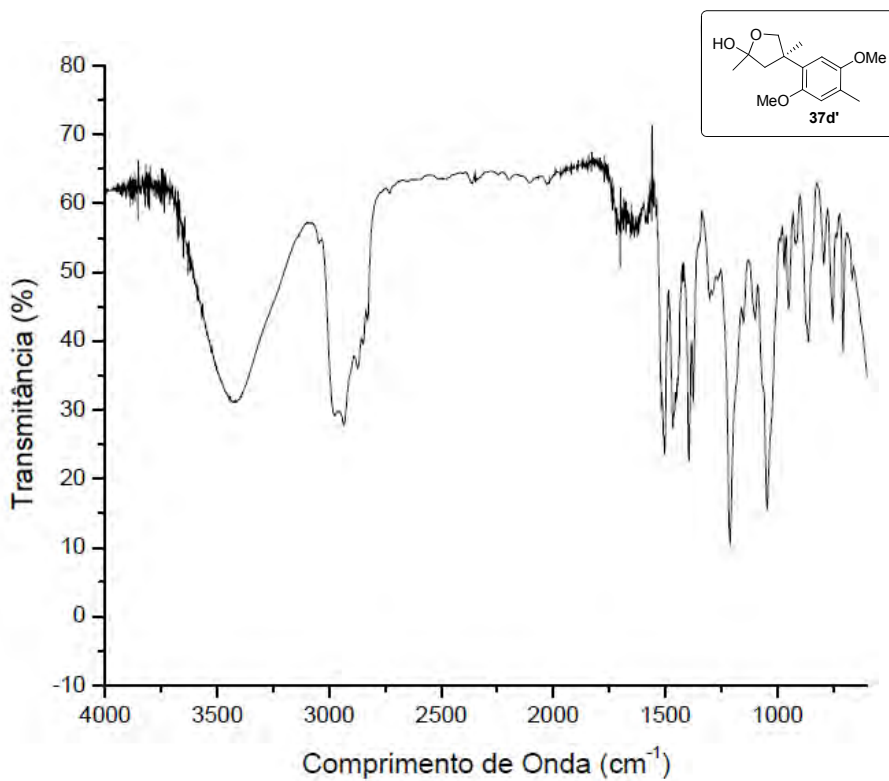


Figura 69 - Espectro de massas de **37d'**.

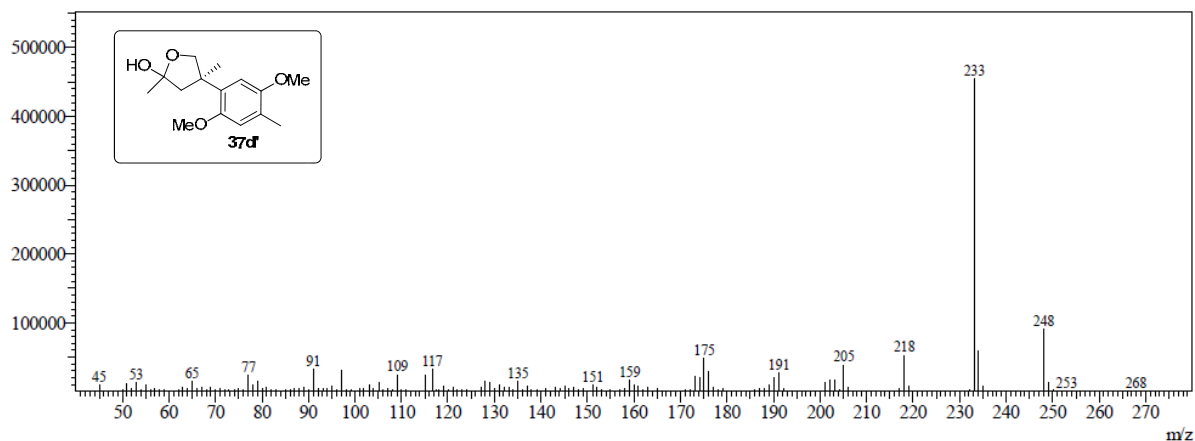


Figura 70 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) de **37d'**.

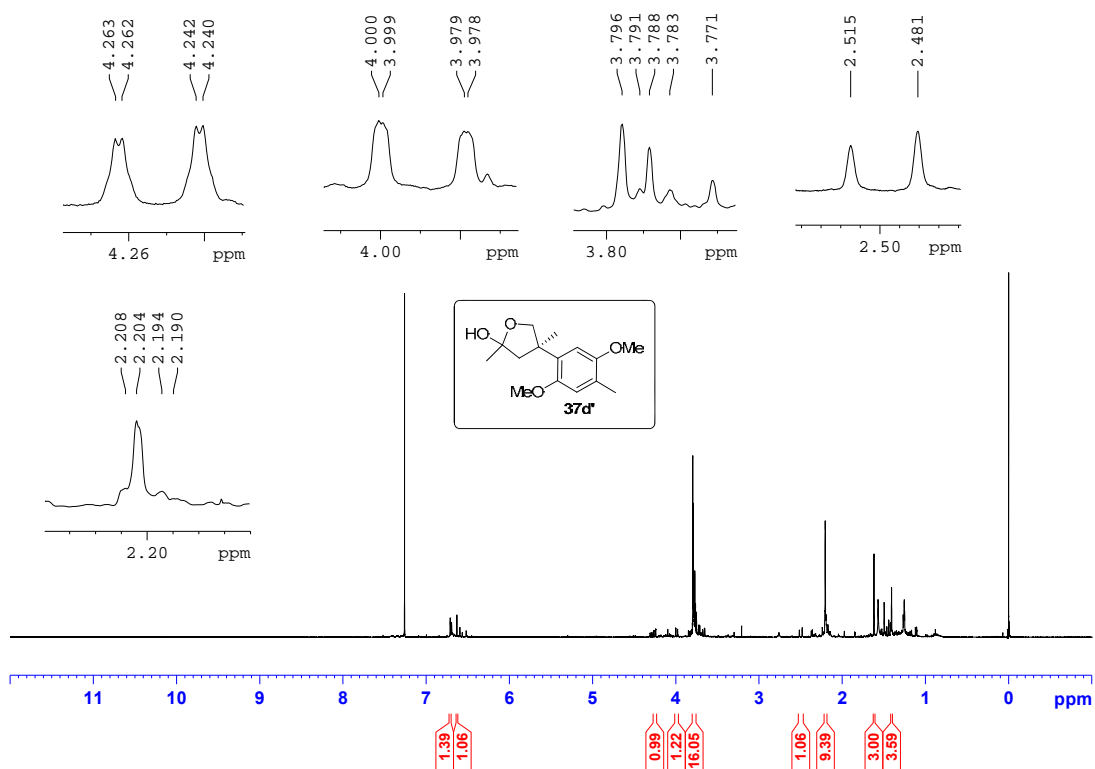


Figura 71 - Espectro de RMN 2D HMBC ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) de **37d'**.

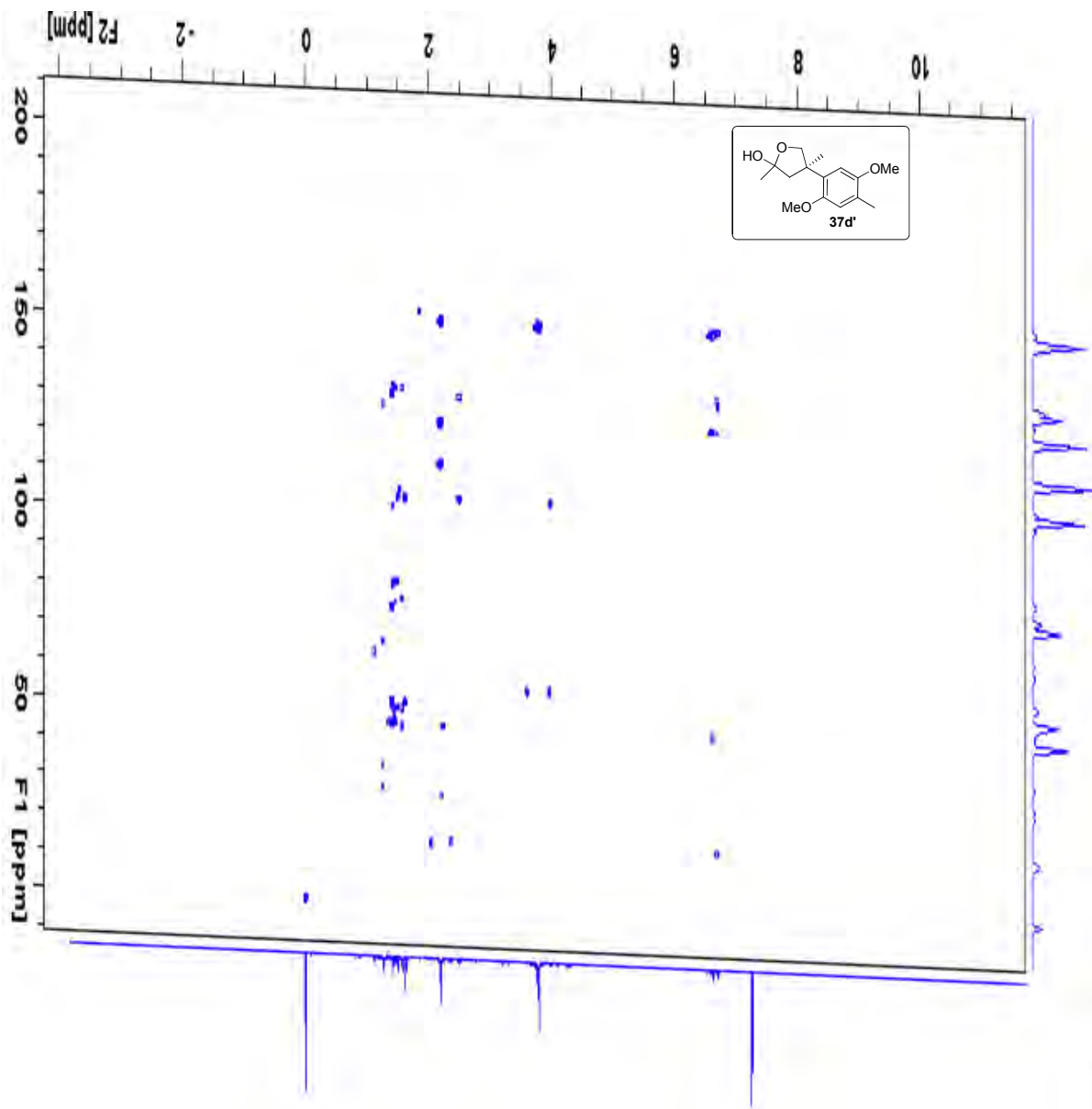
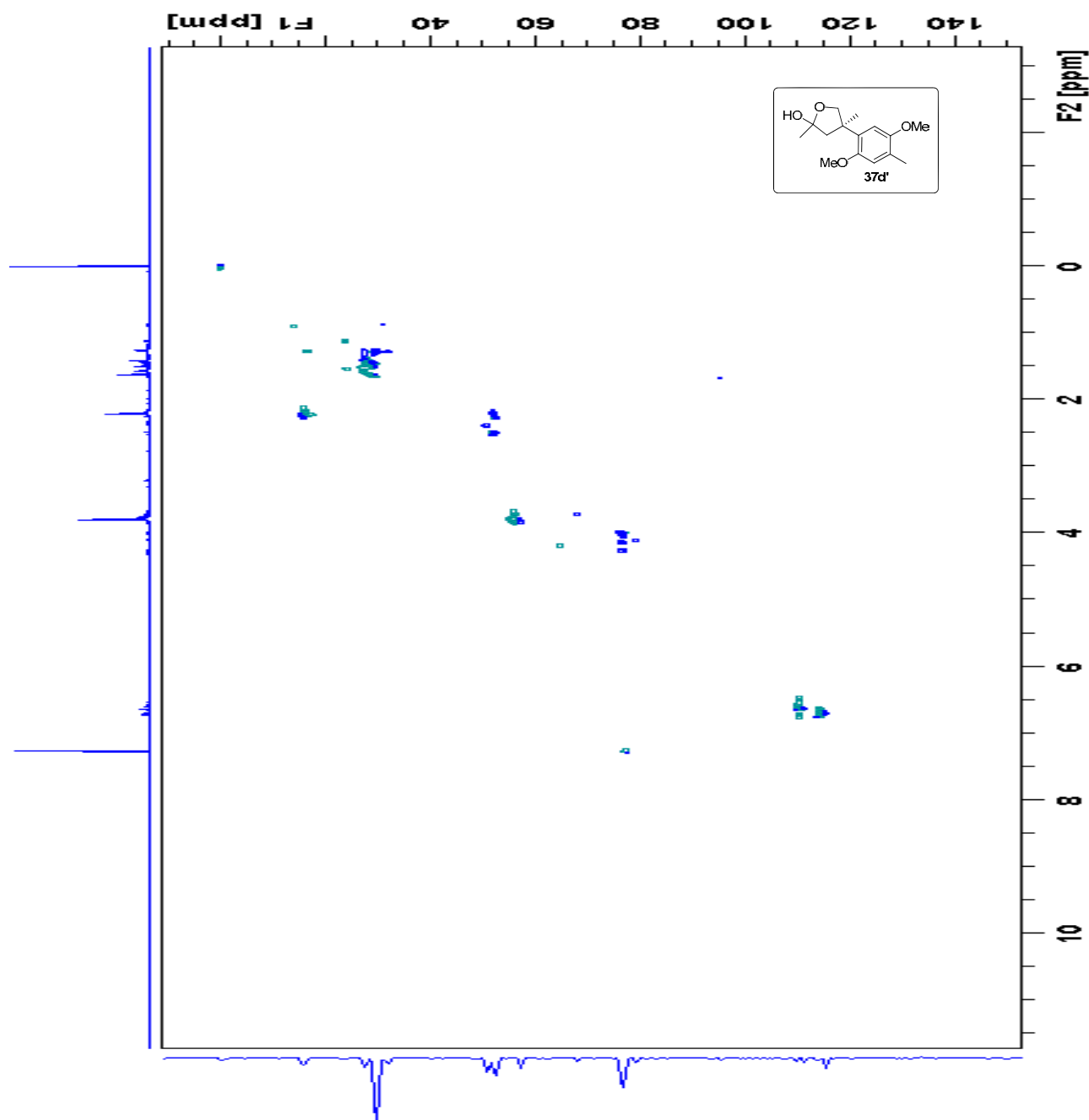
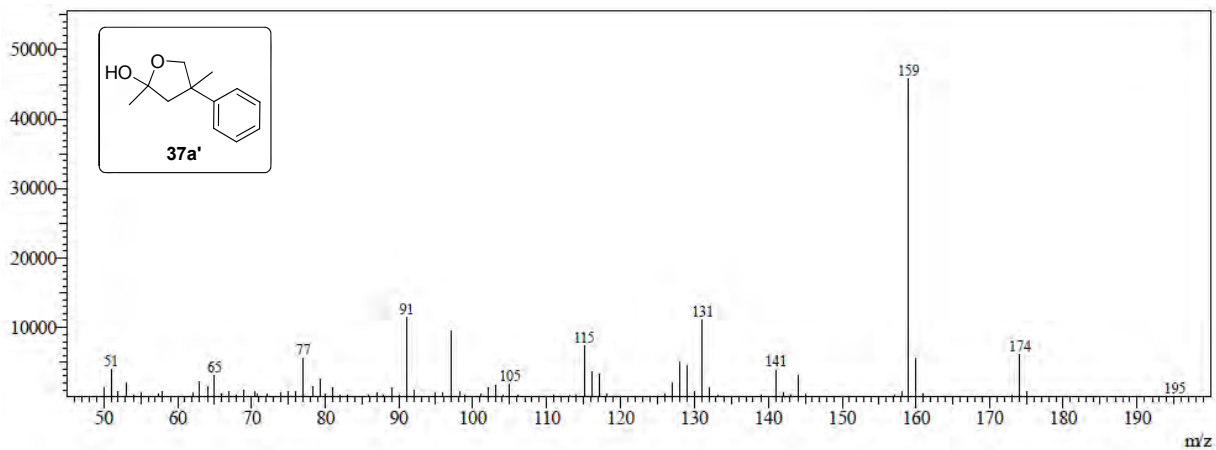


Figura 72 - Espectro de RMN 2D HSQC ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) de **37d'**.

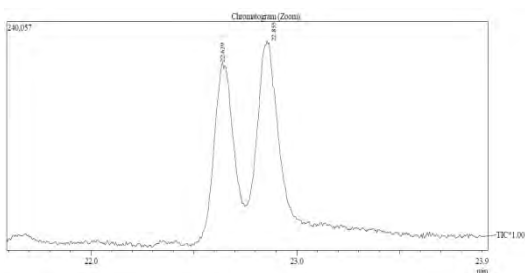
**Figura 73** - Espectro de massas de **37a'**.



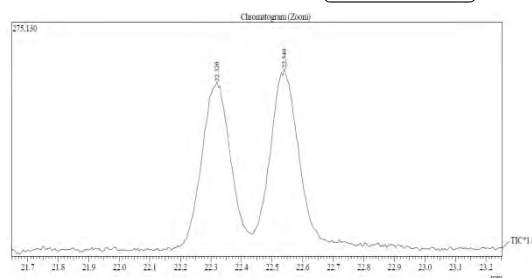
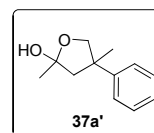
**Figura 74** - Separação cromatográfica dos enantiômeros do produto de abertura reduzido **37a'**.

Condição de separação CG-MS/CG-FID: Supelco  $\beta$ -DEX 120 (30 m  $\times$  0.25 mm Id  $\times$  0.25  $\mu$ m) Detector: 300°C; Pressão da coluna: 78.8 kPa, Fluxo He: 1.0 mL/min; split ratio 10/1; Método: 110°C por 20 min; 5°C /min até 220 °C por 5 min.; Racêmico:  $t_1$ = 22.639 min,  $t_2$ = 22.855 min; Assimétrico:  $t_1$ = 22.320 min,  $t_2$ = 22.540 min; 0% ee.

Padrão Racêmico



Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	22.639	1106347	49.46
2	22.855	1130428	50.54



Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	22.320	938544	49.10
2	22.540	972873	50.90

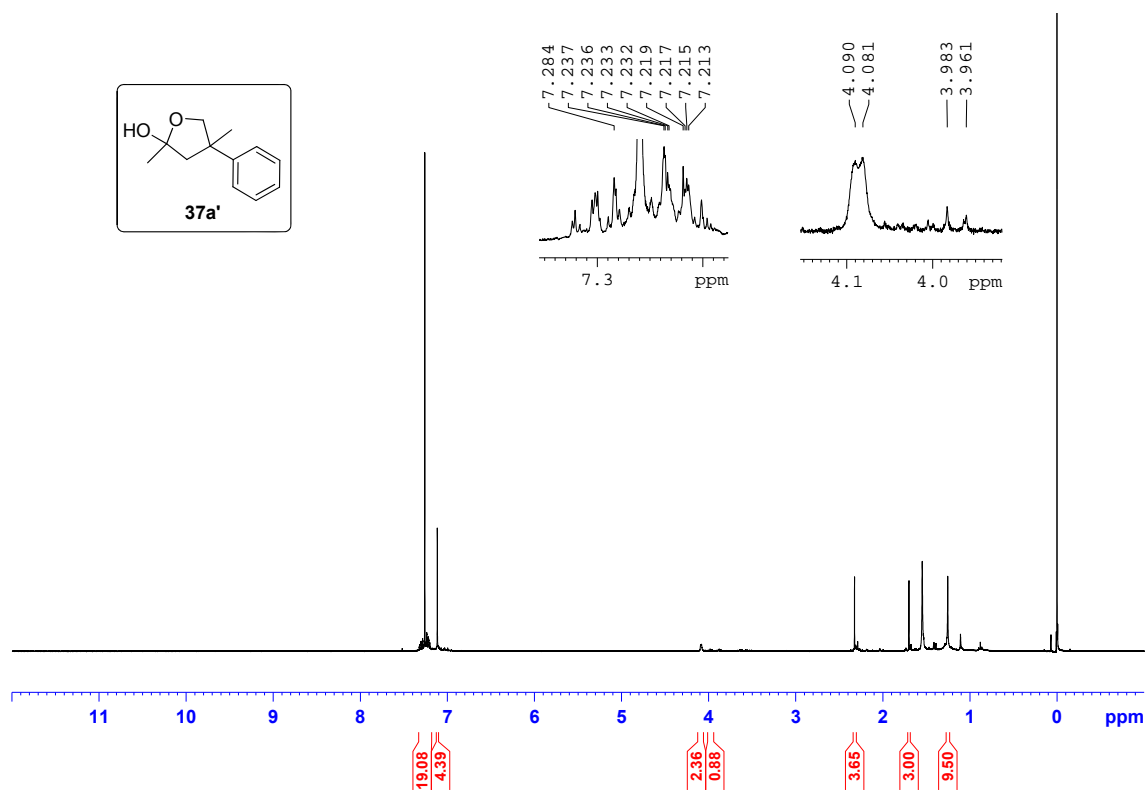
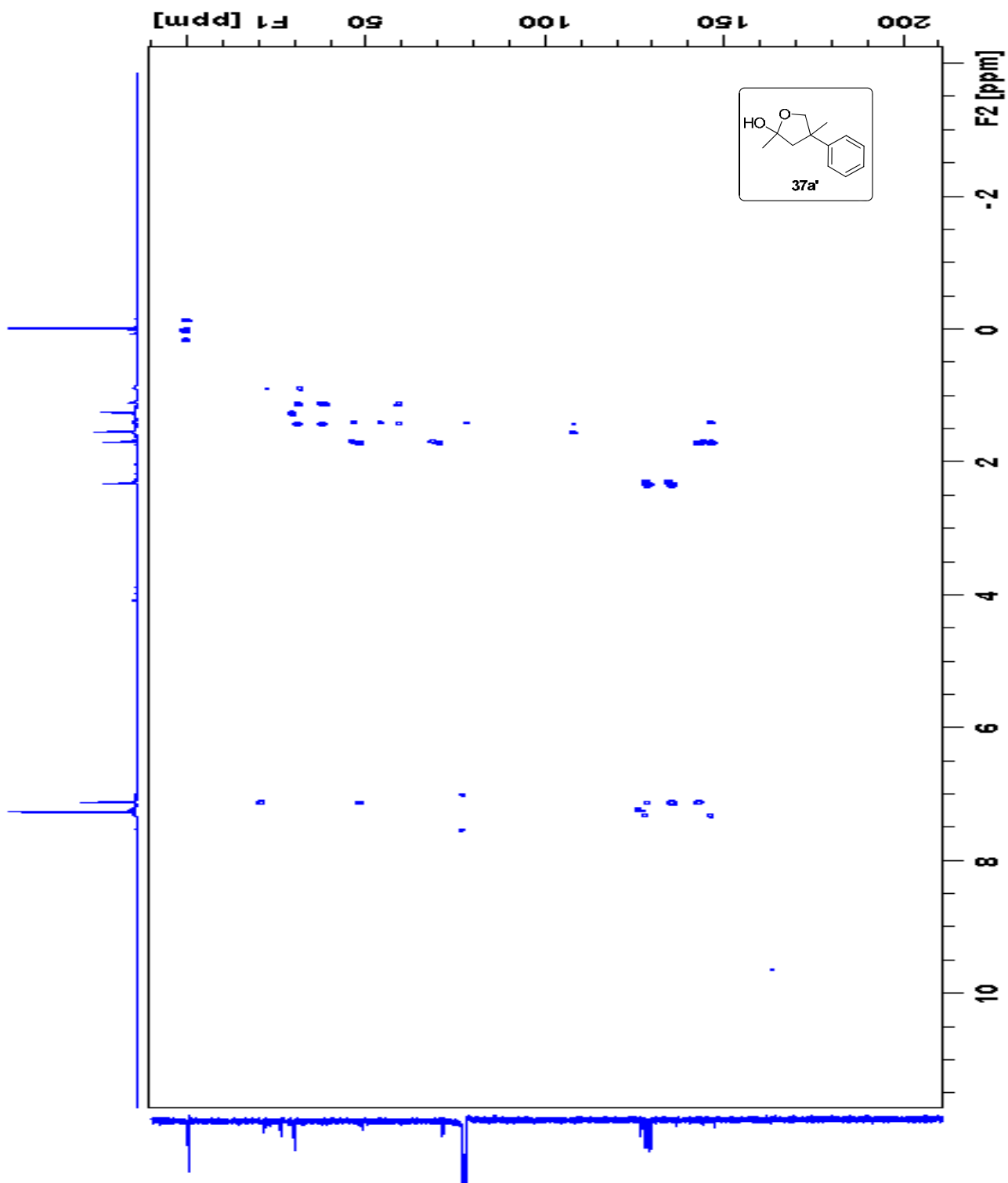
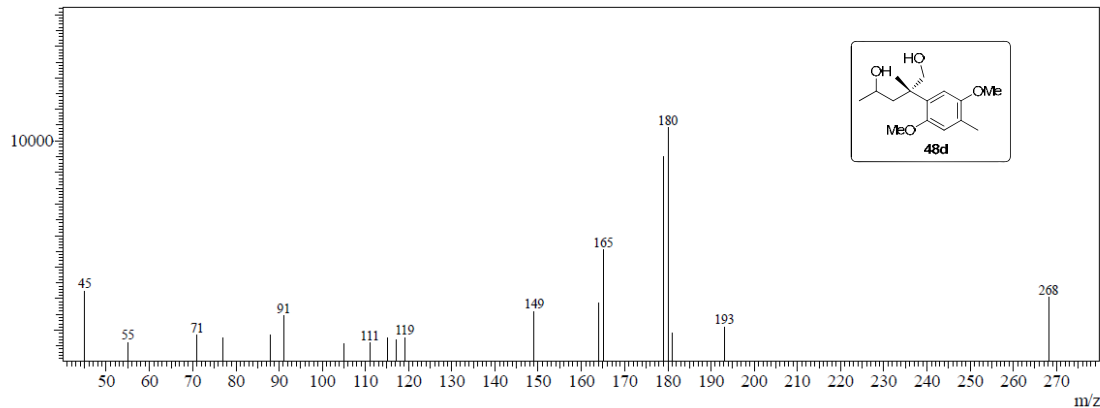
Figura 75 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) de **37a'**.

Figura 76 - Espectro de RMN 2D HMBC ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) de **37a'**.



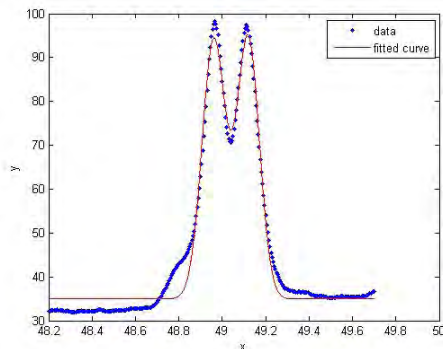
**Figura 77** - Espectro de massas do produto de abertura reduzido **48d**.



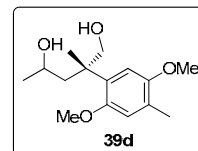
**Figura 78** - Separação cromatográfica dos enantiômeros do produto de abertura reduzido **48d**.

Condição de separação CG-MS/CG-FID: Supelco  $\beta$ -DEX 120 (30 m  $\times$  0.25 mm Id  $\times$  0.25  $\mu$ m) Detector: 300°C; Pressão da coluna: 78.8 kPa, Fluxo He: 1.0 mL/min; split ratio 10/1; Método: 180°C por 40 min; 5°C /min até 220 °C por 5 min.; Racêmico:  $t_1$ = 48.96 min,  $t_2$ = 49.12 min; Assimétrico:  $t_1$ =49.22 min,  $t_2$ =49.39 min; (Dados de áreas obtidos por deconvolução); 21.7% ee.

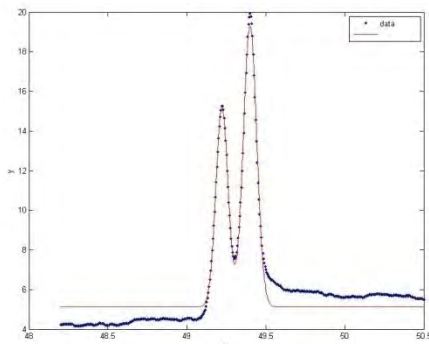
Padrão Racêmico



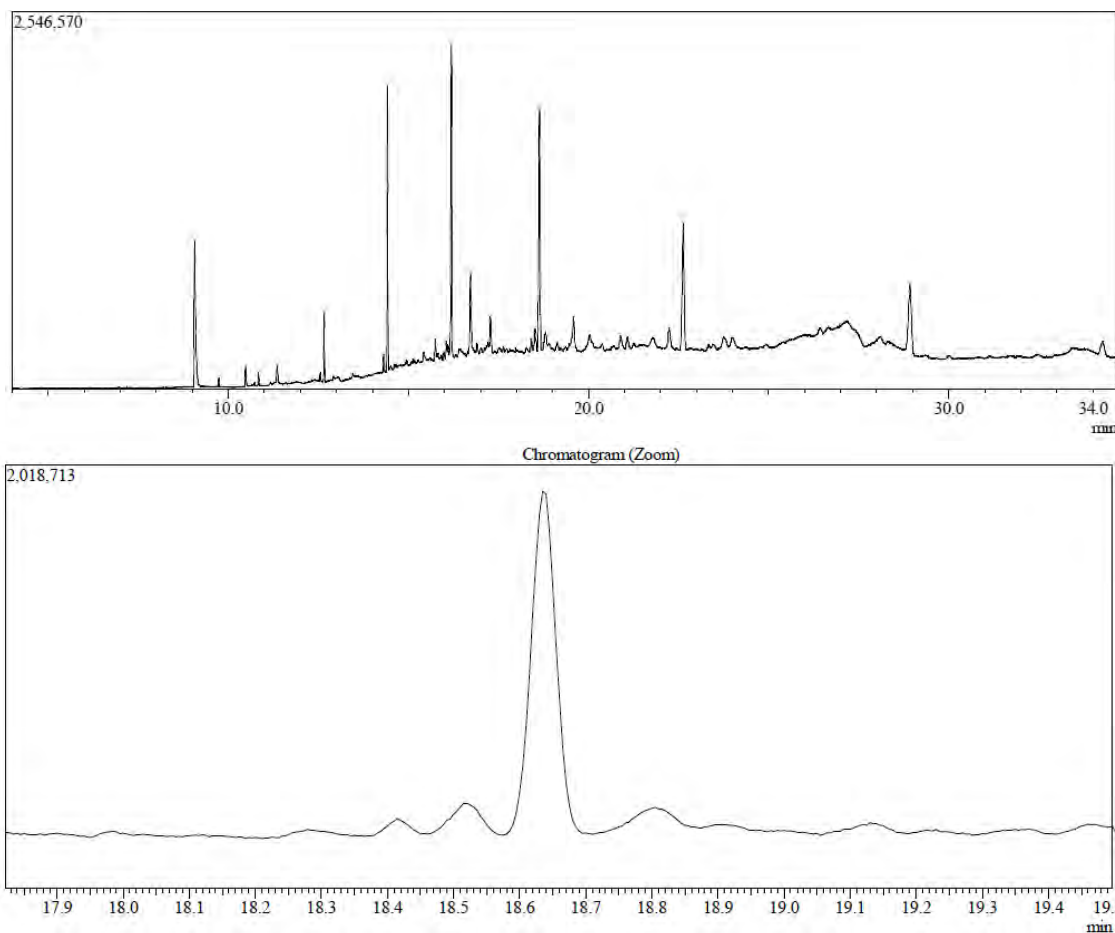
Peak	Time	Area	Area %
1	48.96	7.9655	50.7
2	49.12	7.7486	49.3
$r^2=0.982$			



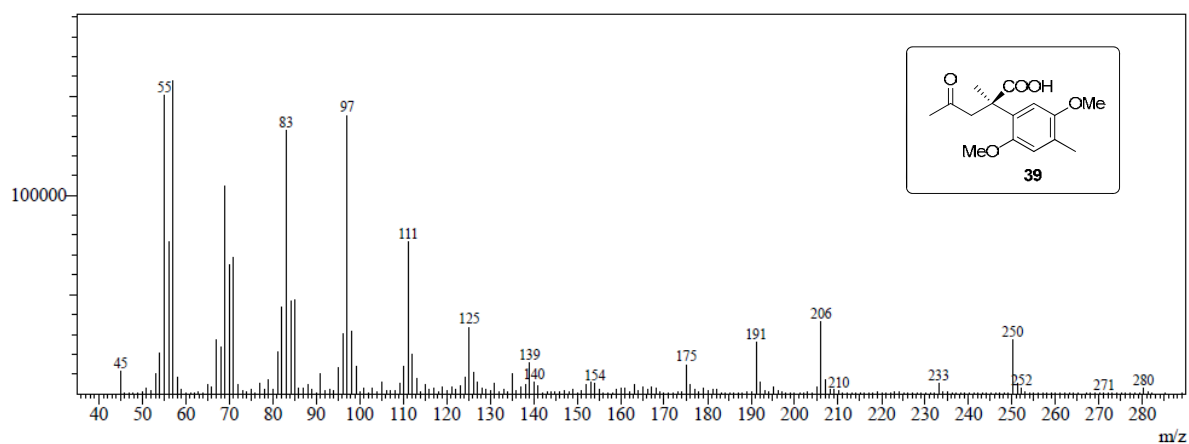
Peak	Time	Area	Area %
1	49.22	7.9655	39.13
2	49.39	7.7486	60.87
$r^2=0.94772$			



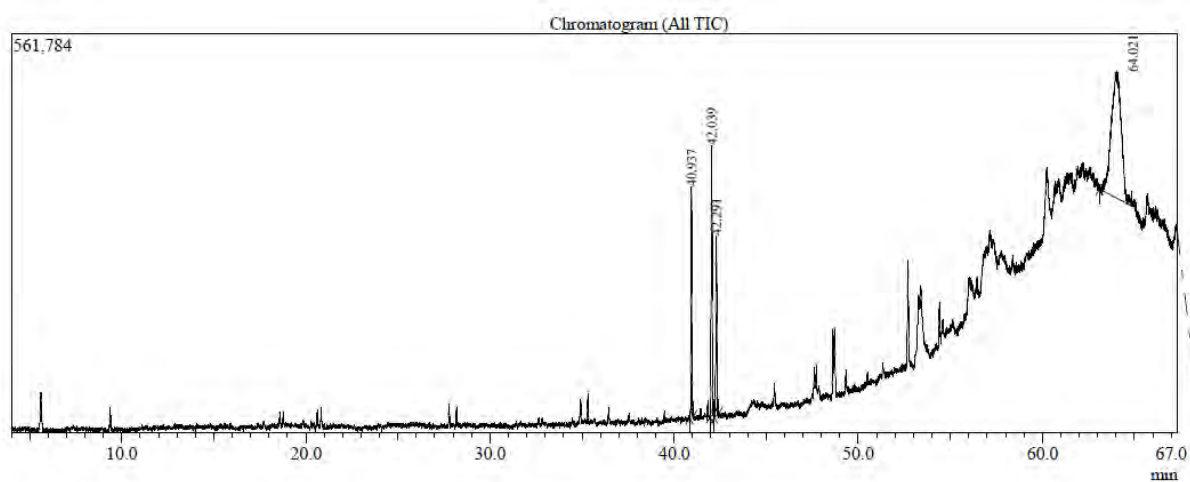
**Figura 79** - Cromatograma obtido por CG-EM para o produto da oxidação de Swern.



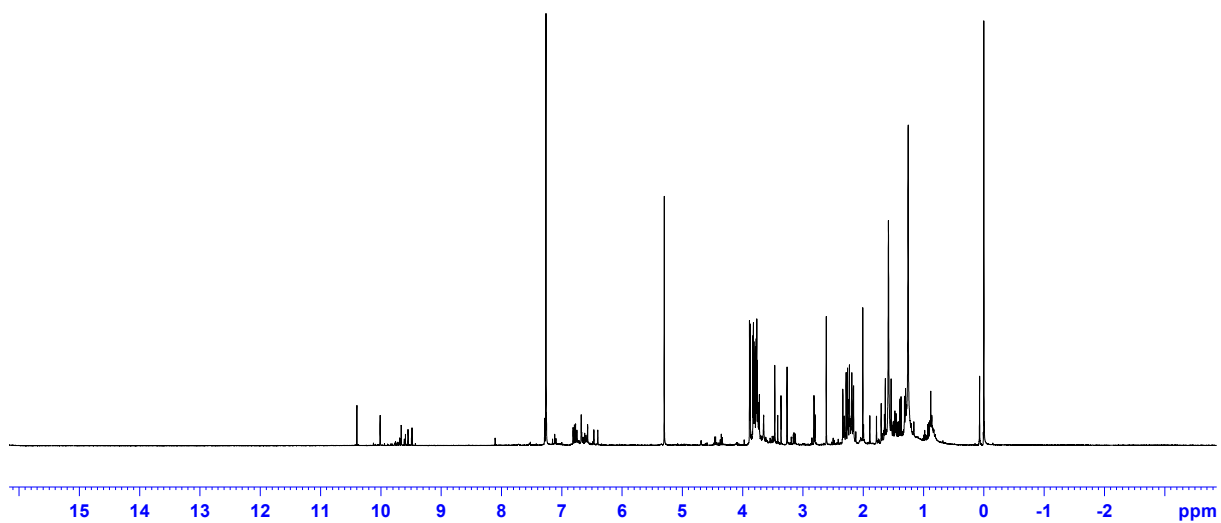
**Figura 80** – Espectro de massas obtido por CG-EM do ácido carboxílico 55, produto de oxidação de Swern.



**Figura 81** - Cromatograma obtido por CG-EM para o produto de oxidação com PCC-Alumina.



**Figura 82** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) para o produto de oxidação com PCC-Alumina.



**Figura 83** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) para o produto de oxidação com PCC-Alumina.

