

SIMETRIA MOLECULAR E REAÇÕES DE DESSIMETRIZAÇÃO EM SÍNTESE ORGÂNICA#

Bruno Matos Paz^{a,*}, Emilio C. de Lucca Júnior^a e Ronaldo A. Pilli^a^aInstituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, 13083-970 Campinas – SP, Brasil

Recebido em 29/11/2020; aceito em 29/03/2021; publicado na web em 28/04/2021

MOLECULAR SYMMETRY AND DESYMMETRIZATION REACTIONS IN ORGANIC SYNTHESIS. Molecular Symmetry has found several applications in Organic Chemistry. The aim of this article is to showcase its relevance as a tool for synthetic planning. Natural Products and synthetic compounds with pharmaceutical applications were selected to highlight desymmetrization reactions that make use of organocatalysis, biocatalysis or by transition metals. The recognition of structural patterns in retrosynthetic analysis is discussed for compounds that exhibit explicit or hidden symmetry. Limitations of the aforementioned strategies are also described, as well as the untapped potential, challenges and frontiers yet to be explored regarding these concepts.

Keywords: molecular symmetry, desymmetrization, pattern recognition, pseudo C_2 -symmetry, hidden symmetry, total synthesis

INTRODUÇÃO

Precursora do que viria a ser a definição moderna de Ciência, a Filosofia Natural preocupou-se com a estrutura da matéria desde os tempos dos filósofos pré-socráticos. A disposição espacial das unidades fundamentais da matéria foi associada a suas propriedades macroscópicas, mesmo no âmbito de correntes de pensamento que partiram de perspectivas distintas, como as de Leucipo e Empédocles.¹

Na filosofia atomística de Leucipo e Demócrito, a matéria seria composta por entidades minúsculas e indivisíveis – átomos – que poderiam adotar geometrias diversas. Em *Timeu* (360 A.C.), Platão associou a existência dos elementos primordiais sugeridos por Empédocles aos poliedros regulares, hoje conhecidos como sólidos platônicos: tetraedro (fogo), octaedro (ar), cubo (terra) e icosaedro (água). Como parte da tentativa de desenvolver o que hoje seria chamada de uma “teoria de tudo”,² Platão associou a geometria às transformações que um elemento poderia sofrer. Como o tetraedro, octaedro e icosaedro apresentam faces triangulares, Platão deduziu que os elementos correspondentes eram interconvertíveis. Já o cubo, que representava o elemento terra, não poderia ser transformado em fogo, água ou ar por não possuir faces triangulares.

O dodecaedro, sólido platônico de faces pentagonais, foi o elo entre a teoria de partículas fundamentais e a cosmologia de Platão³ e seria o que, posteriormente, Aristóteles associou ao “éter”. Embora a noção clássica de quatro elementos tenha entrado em descrédito com a contínua descoberta de novos elementos, teorias envolvendo o conceito de éter permaneceram populares até os experimentos de Michelson–Morley, em 1887.⁴

Nos primeiros anos do século XX, antes das revoluções no campo da Física que levariam ao modelo atômico atual, Lewis colocou em cena mais um sólido platônico ao propor um modelo de ligação baseado em um átomo cúbico.⁵ Com o advento da Mecânica Quântica, finalmente foram desenvolvidas as teorias sobre a ligação química capazes de descrever adequadamente o arranjo tridimensional de átomos em moléculas pequenas⁶ e macromoléculas,⁷ balizadas pelo descobrimento e refinamento da cristalografia de raios X⁸ e técnicas espectroscópicas.⁹

No âmbito da Síntese Orgânica, arranjos tridimensionais desafiadores¹⁰ sempre estiveram entre os alvos da comunidade

sintética.¹¹ Inspirado no dodecaedro – a quintessência, segundo Platão – o hidrocarboneto de estrutura esteticamente bela, representada pelo dodecaedro (1), foi sintetizado em 1982, por Paquette e colaboradores.¹² O biciclo[3.3.3]undecano (2) que lembra as pás de uma hélice e a estrutura 3, denominada de superfano, que remete às pás de uma roda d’água, foram sintetizados pelos grupos de Doyle, em 1970,¹³ e Boekelheide, em 1979,¹⁴ respectivamente. O alótropo de carbono C_{60} (4), conhecido como buckminsterfulereno apresenta um arranjo formado por 20 hexágonos e 12 pentágonos (60 átomos de carbono) que remete a uma bola de futebol, tendo sido sintetizado pela primeira vez em 1984, por Rohlfing, Cox e Kaldor¹⁵ através de vaporização a laser de uma amostra de carbono e sua estrutura foi determinada, em 1985, por Kroto, Heath, Curl e Smalley (Figura 1).¹⁶ Em particular, os fulerenos apresentam simetria icosaédrica e têm sido extensamente estudados nas últimas décadas.¹⁷

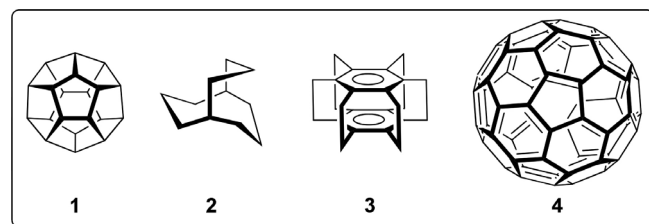


Figura 1. Compostos de simetria elevada. Dodecaedro (1), biciclo[3.3.3]undecano (2), Superfano (3), Fulereño C_{60} (4)

Muitos dos praticantes da Síntese Química associam essa área do conhecimento a uma forma de arte que a remete à arquitetura e, de fato, alguns notáveis cientistas do passado lograram combinar aspectos das duas culturas em suas contribuições mais relevantes. Justus von Liebig, por exemplo, projetou os laboratórios de Química das universidades de Giessen e Munique e, posteriormente, atraiu para a área de Química o jovem talento August Kekulé que havia se mudado para Giessen para estudar arquitetura¹⁸ enquanto Robert Burns Woodward foi agraciado com o Prêmio Nobel de Química em 1965 por seus “feitos excepcionais na arte da síntese orgânica”.¹⁹

Além da simples observação de padrões triviais na estrutura de objetos tridimensionais, o estudo da simetria tem um enfoque nas operações de simetria: operações realizadas no espaço tridimensional que, após aplicadas, não resultam em alteração observável na disposição espacial do objeto.²⁰ Pode tratar-se de uma rotação em

*e-mail: brunopaz@unicamp.br

#Dedicamos esse artigo à memória do prof. José Augusto Rosário Rodrigues

torno de um eixo ou reflexão em relação a um plano (Figura 2A), inversão em relação a um centro (Figura 2B) ou uma combinação delas (Figura 2C). Um plano de simetria pode estar coplanar (σ_v) ao eixo de rotação principal (C_n) ou perpendicular a ele (σ_h). Uma molécula apresenta um centro de inversão (i) quando os átomos em posições opostas a esse centro são idênticos. Ele pode, ou não, estar localizado sobre um átomo. Já um eixo de rotação impróprio (S_n) corresponde à combinação de uma rotação em torno de um eixo, seguida por uma reflexão em um plano perpendicular a este eixo. A teoria de grupos é a mais utilizada para descrever a simetria molecular. O conjunto de elementos de simetria obtido através da aplicação dessas operações de simetria determina o seu grupo pontual e possui uma descrição matemática rigorosa que está além do escopo desta revisão.²¹

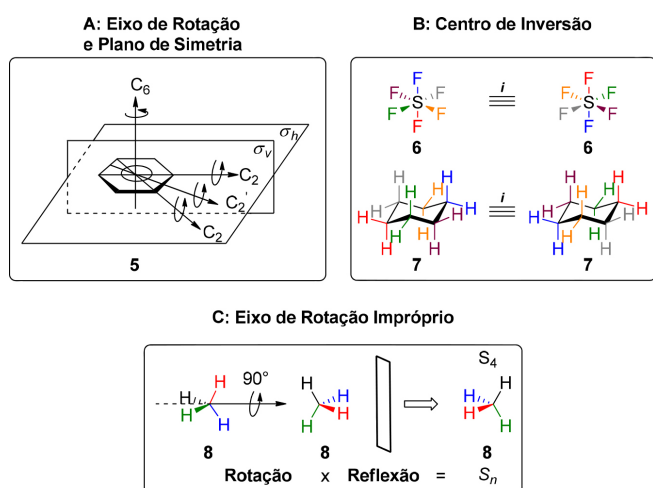


Figura 2. Operações e elementos de simetria em moléculas selecionadas: benzeno (5), hexafluoreto de enxofre (6), ciclohexano (7) e metano (8). **Nota:** O uso de cores tem uma finalidade estritamente didática, uma vez que operações de simetria, quando aplicadas, não deixam alteração observável na disposição espacial do objeto

O estudo de simetria molecular possui aplicações e implicações em diversos ramos da Química: em espectroscopia eletrônica²² e vibracional (Infravermelho e Raman)²³ a simetria é um fator determinante da quantidade de sinais esperados devido a sua influência nas regras de seleção. Em Ressonância Magnética Nuclear o número de sinais observados pode aumentar ou diminuir dependendo da presença de núcleos heterotópicos, diastereotópicos, enantiotópicos ou homotópicos.²⁴ Ainda em uma perspectiva estrutural, a simetria de orbitais é fundamental na compreensão das ligações químicas, seja para determinar que orbitais podem se combinar ou para se avaliar a estabilidade relativa de diferentes arranjos geométricos.²⁵ Quando aplicada aos orbitais de fronteira,²⁶ as regras de simetria viabilizaram grandes avanços na compreensão de reações pericíclicas através do princípio da conservação da simetria de orbitais²⁷ que entrou no léxico dos químicos orgânicos através das regras de Woodward–Hoffmann.²⁸ Apesar de fundamentais para os praticantes de nossa disciplina, esses usos da simetria molecular estão além do escopo deste texto, uma vez que este trabalho tem como focos as aplicações de simetria às áreas de estereoisomeria, análise conformacional e planejamento sintético.

ELEMENTOS DE SIMETRIA EM ESTEREOISOMERIA E ANÁLISE CONFORMACIONAL

Simetria e quiralidade

A molécula de metano (8), o composto orgânico mais simples,

possui um átomo de carbono ligado a quatro substituintes idênticos e pertence ao grupo pontual tetraédrico (T_d , Figura 3A). Outros compostos que apresentam simetria tetraédrica são o adamantano (9) e o tetraedrano (10). Enquanto o primeiro é um composto estável, o segundo é termodinamicamente instável (10a, R = H) e ainda não foi sintetizado. Entretanto, derivados contendo substituintes volumosos (10b, R = CMe_3 ²⁹ ou 10c, R = $SiMe_3$)³⁰ são cineticamente estáveis e já foram sintetizados. O cubano (11, simetria octaédrica, O_h)³¹ e o dodecaedrano (1, simetria icosaédrica, I_h)¹² são hidrocarbonetos inspirados em dois outros sólidos platônicos e também já tiveram suas sínteses totais concluídas. Derivados de cubano apresentam aplicação em Química Medicinal³² e na química de materiais com alta densidade energética.³³

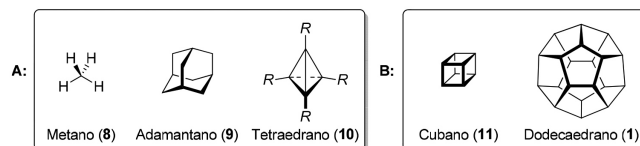


Figura 3. A: Compostos de simetria tetraédrica T_d . B: Hidrocarbonetos inspirados em sólidos platônicos. Para o tetraedrano: 10a, R = H, 10b, R = CMe_3 e 10c, R = $SiMe_3$

Apesar de apresentarem carbonos tetraédricos devido a sua hibridização sp^3 , o agente alquilante iodometano (12), pertencente ao grupo pontual C_{3v} , e o diclorometano (13), um solvente orgânico de simetria C_{2v} , são mais rigorosamente descritos por outros grupos pontuais por não possuírem exatamente os mesmos elementos de simetria que um tetraedro perfeito, como o metano (8, Figura 4). O clorofluorometano (14, C_s), um gás refrigerante conhecido como Freon 31, possui como único elemento de simetria um plano que passa pelos dois halogênios e pela bissetriz do ângulo formado pelas ligações H–C–H. Já um carbono ligado a quatro substituintes diferentes, como no bromoclorofluorometano (15), é um centro estereogênico e possui dois possíveis arranjos espaciais distintos (grupo pontual C_1) que são imagens espaciais um do outro por não possuírem um plano de simetria, centro de inversão ou eixo de rotação impróprio, sendo descritos como R ou S, segundo as regras de Cahn–Ingold–Prelog.³⁴

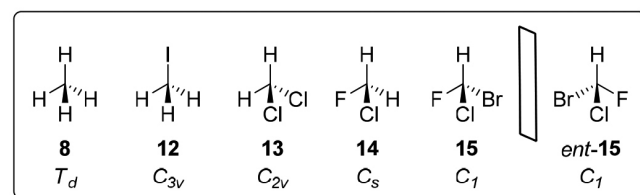


Figura 4. Compostos contendo carbono sp^3 com diferentes padrões de substituição

Um objeto quiral não possui um eixo de rotação impróprio, centro de inversão ou plano de simetria em nenhuma de suas conformações. Vários arranjos satisfazem esta definição, seja em moléculas orgânicas ou complexos de metais de transição (Figura 5).³⁵ Utilizando-se uma definição visualmente simples, o termo quiralidade foi cunhado por W. Thomson (Lord Kelvin), ainda no século XIX: um objeto é quiral caso não coincida exatamente com sua imagem especular.³⁶

Em uma perspectiva histórica, a constatação da presença de quiralidade em compostos de origem biológica pode ser atribuída às observações de Biot e Pasteur.³⁷ Em 1817, Biot observou o desvio da luz plano polarizada quando estudava amostras de produtos naturais e, em 1832, que a forma natural do ácido tartárico, hoje denominado de ácido (*R,R*)-tartárico (16), era opticamente ativa em solução aquosa

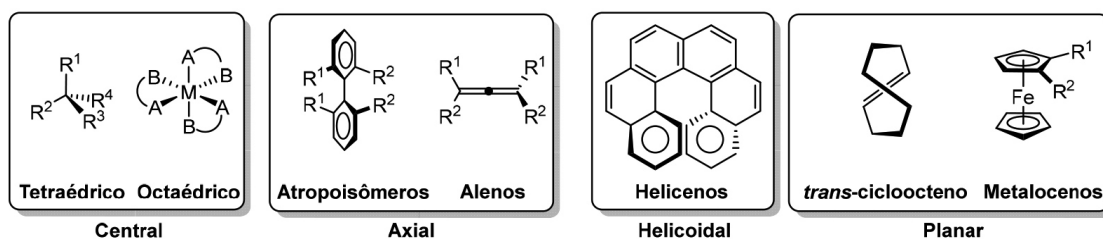


Figura 5. Compostos contendo diferentes elementos de quiralidade

(dextrorrotatória) mas o ácido paratartárico, hoje denominado de mistura racêmica do ácido tartárico (± 16), não.

Em 1848, Pasteur observou que o paratartarato de sódio e amônio tetraidratado era composto por dois tipos distintos de cristais que eram imagens especulares não-sobreponíveis um do outro. Após a separação manual dos cristais, Pasteur percebeu que ambas as soluções desses sais eram opticamente ativas, desviando a luz com a mesma magnitude, porém para sentidos opostos. Ao preparar os ácidos a partir dos sais de paratartarato, Pasteur descobriu que um deles era idêntico ao ácido tartárico natural (dextrorrotatório) em todos os aspectos e o outro desviava o plano da luz no sentido anti-horário (levorotatório).

Na nomenclatura atual, classificamos os cristais formados a partir das formas racêmicas dos tartaratos duplos de sódio e amônio (e de sódio e potássio) como conglomerados (i.e., uma mistura equimolar de dois tipos de cristais enantioméricos, cada um deles formado por um único enantiômero, correspondendo a uma resolução espontânea) enquanto as misturas racêmicas de outros sais do ácido tartárico cristalizavam-se na forma de compostos racêmicos nos quais ambos os enantiômeros estão presentes em quantidades idênticas nos cristais formados. O modelo em cortiça feito por Pasteur mostrado na Figura 6D permite uma melhor visualização de que, nos próprios cristais, as faces menores dos cristais dextro- e levorotatórios guardam relação de imagens especulares entre si.

Em realidade, além de sua capacidade aguçada de observação, Pasteur teve a sorte de encontrar dois racematos (tartaratos duplos de sódio e amônio e de sódio e potássio) que se cristalizam na forma de conglomerados o que permitiu que ele estabelecesse, de forma inequívoca, a existência da quiralidade molecular, isso em um momento histórico em que, apesar de existir, a teoria atômica da matéria ainda não era amplamente aceita pela comunidade científica.³⁸

As consequências em nível molecular de tais observações macroscópicas não são triviais e tiveram um amplo alcance na

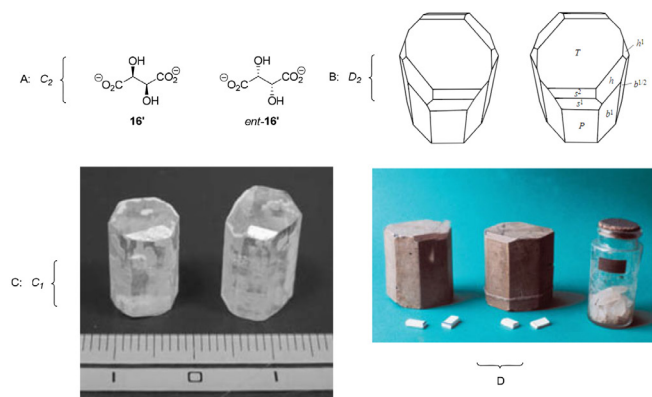


Figura 6. A: Diânions dos ácidos (-) e (+)-tartárico (ent-16' e 16'); B: Hemiedros enantiomórficos esquematizados por Pasteur; C: Hemiedros imperfeitos cristalizados de tartarato de sódio e amônio;³⁹ D: Modelo em cortiça confeccionado por Pasteur e cristais dos enantiômeros do tartarato de sódio e amônio³⁸

Ciência. Quando colocadas ao lado dos avanços na química estrutural⁴⁰ proporcionadas por Kekulé,⁴¹ Couper⁴² e Butlerov,⁴³ como a tetravalência do carbono, por exemplo, deram suporte às proposições de van't Hoff⁴⁴ e Le Bel,⁴⁵ em 1874, sobre a disposição tetraédrica em torno do átomo de carbono em compostos orgânicos saturados.

Exceto pelas interações com a luz plano polarizada, dois enantiômeros possuem propriedades físicas e químicas idênticas quando não estão em um ambiente quiral. A quase onipresença de compostos de origem biológica⁴⁶ enantiomericamente puros é um fenômeno ainda não completamente elucidado⁴⁷ mas central para a compreensão da química pré-biótica. Isso implica que todos os organismos - e suas respectivas biomacromoléculas - constituem ambientes quirais, de modo que dois enantiômeros podem ter propriedades biológicas completamente diferentes dentro de um mesmo organismo. Essa é uma consequência macroscópica das diferentes interações (diastereoméricas) que cada enantiômero tem com diversas biomacromoléculas do organismo em questão.

Análise conformacional e simetria

É possível que compostos com conectividade consideravelmente distintas pertençam ao mesmo grupo pontual. Na Figura 7A, temos vários exemplos de compostos que pertencem ao grupo pontual C_{2v} . Entretanto, caso os dois hidrogênios das moléculas de água, formaldeído ou diclorometano sejam substituídos por grupos metila (Figura 7B), temos compostos com múltiplas conformações. O mesmo vale caso os grupos metila vierem a substituir os átomos de halogênio nos demais exemplos. A rigor, a simetria de cada rotâmero precisa ser analisada separadamente. Como a barreira rotacional em torno da ligação σ_{C-C} é de 12–40 kJ mol⁻¹ (Figura 7C),⁴⁸ a interconversão entre os rotâmeros é extremamente rápida, o suficiente para que os sinais dos hidrogênios dos grupos metílicos de diferentes conformêros coalesçam quando observados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio.⁴⁹ Isso simplifica a análise, viabilizando, em uma primeira aproximação,⁵⁰ considerar a média dos rotâmeros⁵¹ desses compostos como uma descrição satisfatória do sistema.

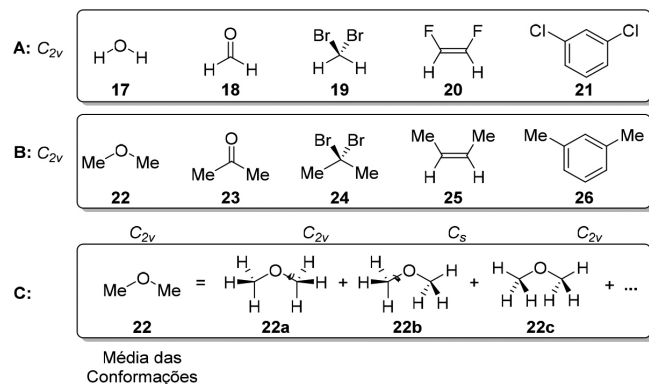
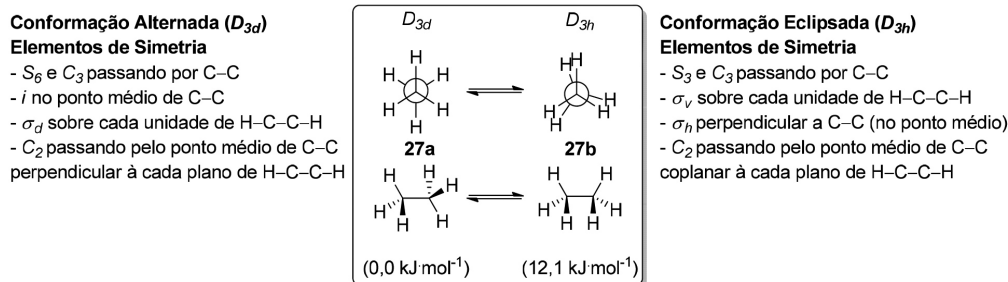


Figura 7. A: Compostos de simetria C_{2v} . B: Compostos em que a média de seus rotâmeros pertencem ao grupo pontual C_{2v} . C: conformações discretas para os rotâmeros do éter dimetílico 22



Esquema 1. Simetria e energias das conformações do etano (27)

Quando diferentes arranjos espaciais de um mesmo composto precisam ser levados em consideração é necessário recorrer à análise conformacional. A importância da simetria para um estudo de análise conformacional reside no fato de as principais evidências espectroscópicas para estudar as espécies envolvidas serem as espectroscopias de Infravermelho e Raman. As absorções de diferentes rotâmeros - e confôrmeros - de uma mesma molécula são distintas nesse tipo de espectroscopia, justamente por não apresentarem o mesmo tipo de simetria, ou seja, pertencerem a grupos pontuais diferentes.⁵² Começemos com o etano, o hidrocarboneto de estrutura flexível mais simples.

Para o etano (27) existem vários rotâmeros que se encontram em equilíbrio dinâmico. O rotâmero de mais baixa energia é o de conformação alternada 27a (D_{3d}), 12,1 kJ mol⁻¹ mais estável que o rotâmero de mais alta energia de conformação eclipsada 27b (D_{3h} , Esquema 1).

Essa barreira energética foi determinada por cálculos *ab initio*, a partir da aplicação da Termodinâmica Estatística à análise espectroscópica vibracional do etano.⁵³ Uma intensa discussão na comunidade de Química Teórica foi dedicada à origem dessa barreira rotacional atribuída às contribuições de efeitos estéricos e estereoeletrônicos.⁵⁴ O componente estérico deriva da repulsão entre as nuvens eletrônicas das ligações σ_{C-H} vicinais (repulsão de Pauli) que é maximizada na conformação eclipsada 27b (D_{3h}). Já o componente estereoeletrônico estabilizante deriva da interação entre um orbital σ_{C-H} e o orbital σ^*_{C-H} vicinal (hiperconjugação).⁵⁵ Uma vez que essa interação é máxima quando ambas as ligações estão em uma conformação anti-periplanar (180° em relação uma a outra), esse efeito estabilizante é maximizado na conformação alternada do etano (27a, D_{3d} , Esquema 1 e Figura 8).

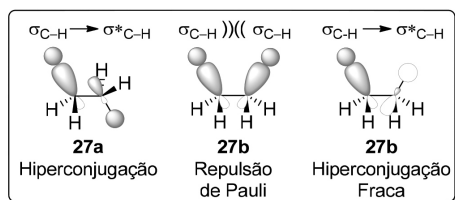
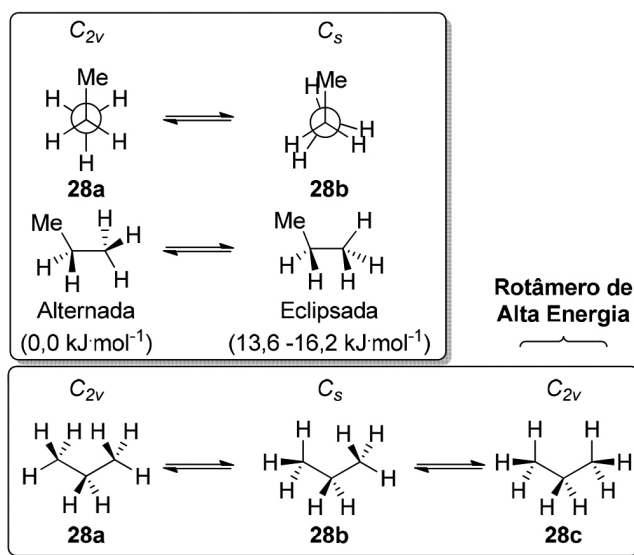


Figura 8. Efeitos estérico e estereoeletrônico nas conformações do etano (27).⁵⁶ Representação localizada dos orbitais moleculares σ_{C-H} e σ^*_{C-H} . Os hidrogênios dos orbitais σ e σ^* da ligação σ_{C-H} foram omitidos por clareza

Rigorosamente, os efeitos estéricos e estereoeletrônicos não são “observáveis físicas” *per se*.⁵⁷ A dificuldade de se avaliar experimentalmente a influência relativa dos dois efeitos em um mesmo sistema é consequência de os resultados experimentais tipicamente só expressarem a resultante. Isso vale mesmo para experimentos realizados na escala de tempo das rotações em torno das ligações σ (fentossegundos).⁵⁸ Entretanto, o balanço desses efeitos é de extrema relevância para a química estrutural por ser fundamental para a compreensão das conformações de compostos

mais complexos.⁵⁹ Para compostos polares, efeitos eletrostáticos também são relevantes.⁶⁰

A análise conformacional para o propano (28) é similar à do etano (27), sendo a principal diferença os grupos pontuais dos rotâmeros envolvidos (Esquema 2). O rotâmero de conformação alternada 28a (C_{2v}) é 13,6-16,2 kJ mol⁻¹ mais estável que o rotâmero de conformação eclipsada 28b (C_s), dependendo da técnica experimental utilizada para obter o valor da barreira rotacional (Esquema 2).⁶¹



Esquema 2. Simetria e energias das conformações do propano (28)

A barreira rotacional para o propano (28) é um pouco mais elevada que para o etano (27, 12-35%), já que o rotâmero eclipsado apresenta repulsão entre um grupo metila e uma ligação σ_{C-H} . Em princípio, há ainda a possibilidade de um rotâmero de alta energia adotar uma conformação duplamente eclipsada 28c (C_{2v}) mas, até onde sabemos, não há evidências espectroscópicas para o mesmo.⁶² As conformações eclipsadas correspondem a máximos na superfície de energia potencial.

O *n*-butano (29) é o primeiro alcano linear a ter o que podemos chamar de confôrmeros, rotâmeros de conformação alternadas correspondentes a mínimos na superfície de energia potencial, mas que apresentam energias diferentes (Esquema 3). A população relativa de um dado confôrmero é determinada por uma distribuição de Boltzmann. Assim, o confôrmero presente em maior proporção no equilíbrio corresponde à estrutura de menor energia livre de Gibbs.

Para o *n*-butano (29), a conformação anticlinal (C_2) é observada na forma de um par de enantiômeros 29b e *ent*-29b e corresponde a um máximo de energia de 16,0 kJ mol⁻¹ em relação ao confôrmero anti-periplanar 29a (C_{2h}), o mais estável.⁶³ Esse valor é comparável à barreira rotacional do propano (28) uma vez que corresponde ao mesmo tipo de repulsão: entre um grupo metila e uma ligação σ_{C-H} vicinal.

O confôrmere anti-periplanar do *n*-butano (**29**) é 2,8 kJ mol⁻¹ mais estável que os confôrmere enantioméricos *gauche* **29c** e *ent-29c* (Esquema 3). Já a conformação *syn*-periplanar **29d** corresponde a um máximo de energia de 27,1 kJ mol⁻¹ em relação ao confôrmere mais estável **29a** (*C*_{2h}). Esse valor relativamente elevado se deve à repulsão entre dois grupos metila vicinais.⁶⁴

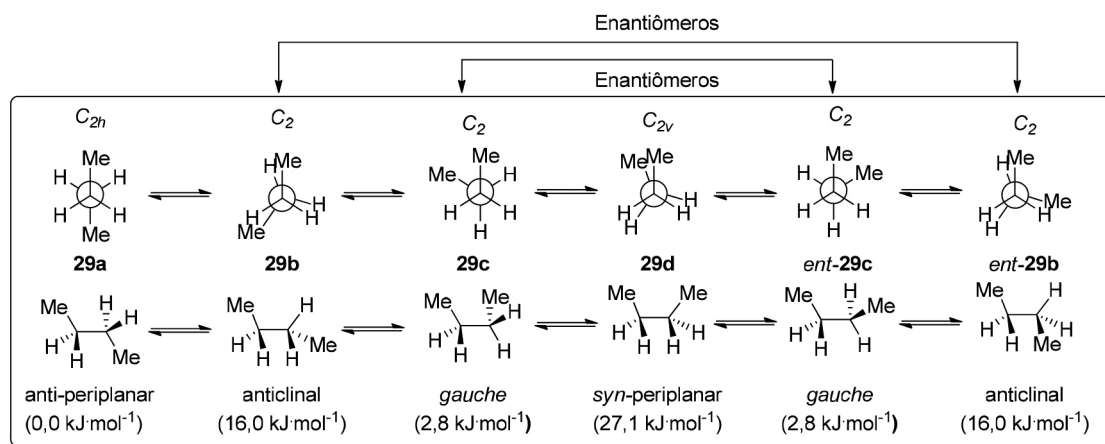
Para o *n*-pentano (**30**) temos uma análise conformacional focada em conformações alternadas (Esquema 4). O confôrmere mais estável é o *anti-anti* **30a** (*C*_{2v}) no qual todas as ligações C–C são anti-periplanares entre si, correspondendo a uma conformação em “zig-zag”. Essa é a conformação de mais baixa energia para alcanos lineares de até 17 carbonos.⁶⁵

Para analisar os demais confôrmere do *n*-pentano (**30**) é preciso tomar o metileno central como ponto de referência e observar a variação de energia ao se mudar a disposição espacial relativa das ligações σ_{C-C}(CH₂-CH₃) após uma rotação de 60° em torno de outra ligação σ_{C-C}(CH₂-CH₂). Quando uma ligação σ_{C-C}(CH₂-CH₃) apresenta relação *anti* e uma segunda encontra-se em relação *gauche*, temos os confôrmere enantioméricos *anti-gauche* **30b** e *ent-30b* (*C*₁) que são 1,2 kJ mol⁻¹ menos estáveis em relação ao confôrmere mais estável **30a** (*C*_{2v}).⁶⁶ A transição correspondente ao equilíbrio entre estas duas conformações pôde ser observada experimentalmente.⁶⁷ Quando ambas as ligações σ_{C-C}(CH₂-CH₃) estão em relação *gauche* em um arranjo de simetria *C*₂, temos o par de enantiômeros *gauche-gauche* **30c** e *ent-30c*, 6,1 kJ mol⁻¹ menos estável que o confôrmere *anti-anti*. Na conformação em que ambas as ligações σ_{C-C}(CH₂-CH₃) estão em relação *gauche* em um arranjo de simetria *C*_s, temos as chamadas interações *syn*-pentano presentes no confôrmere de mais alta energia **30d**, 12,2 kJ mol⁻¹ acima em relação à energia do confôrmere mais estável **30a** (*C*_{2v}).

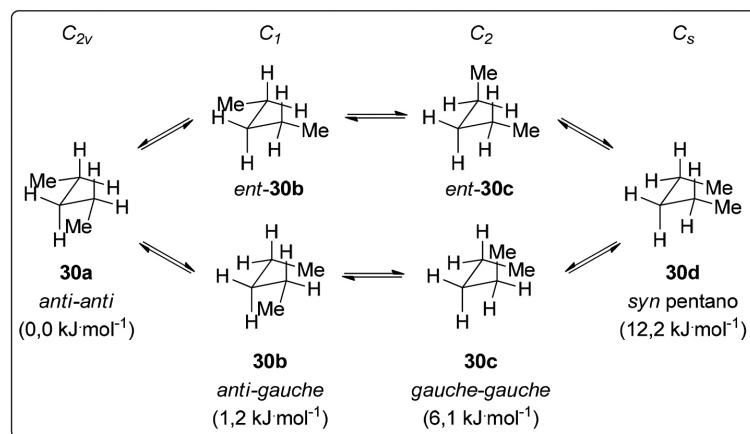
Nos alcanos lineares os ângulos entre as ligações σ_{C-C} e σ_{C-H} são próximos do ângulo observado em um tetraedro (~109,5°), esperado para carbonos de hibridização *sp*³. Entretanto, em cicloalcanos o ângulo entre essas ligações é extremamente dependente do tamanho do anel. Caso os cicloalcanos adotassem uma estrutura planar, ou seja, se todas as ligações σ_{C-C} estivessem coplanares, o ângulo entre elas seria igual ao observado no respectivo polígono equilátero. O desvio em relação ao ângulo tetraédrico decorrente da tensão angular é de 49,5° para o ciclopropano (**31**), 19,5° para o ciclobutano (**32**) e apenas de 1,5° para o ciclopentano (**33**). Nessa disposição espacial, todas as ligações σ_{C-H} estariam eclipsadas (tensão torsional), o que aumentaria ainda mais sua energia relativa. Essa conformação só corresponde a um mínimo de energia para o ciclopropano (**31**, *D*_{3h}, Esquema 5), respondendo pela sua alta reatividade quando comparada a outros cicloalcanos.

Para o ciclobutano (**32**), a conformação planar **32b** (*D*_{4h}) corresponde a um máximo de energia em relação à conformação mais estável **32a** de simetria *D*_{2d},⁶⁹ onde um dos carbonos do anel está acima do plano formado pelos três outros carbonos em uma inclinação de aproximadamente 30°, adotando uma conformação 6,0 kJ mol⁻¹ mais estável que a conformação planar **32b** (Esquema 5).⁷⁰

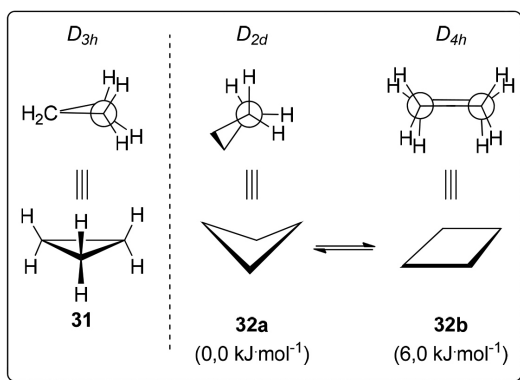
Apesar do ciclopentano (**33**) possuir uma tensão angular muito pequena, a tensão torsional é suficiente para fazer com que a diferença de energia entre a conformação planar **33c** e suas conformações mais estáveis seja de 25,1 kJ mol⁻¹ (Esquema 6).⁷¹ O ciclopentano (**33**) possui duas conformações estáveis, a primeira denominada de envelope **33b** (*C*₂), em que quatro átomos de carbono estão coplanares e um deles está ligeiramente acima (ou abaixo) do plano (*D*_{3h}). A outra conformação é chamada de meia-cadeira (*C*₂) na qual um carbono está ligeiramente



Esquema 3. Simetria e energias das conformações do *n*-butano (**29**). Nível de teoria utilizado para os cálculos de ΔG° : QCISD(T)/6-311+G(3df,2pd)⁶³

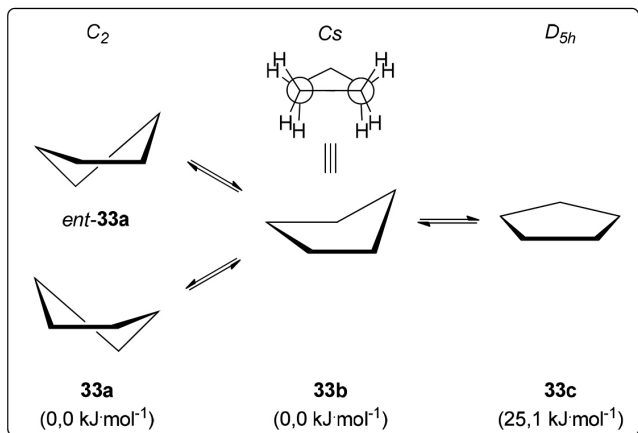


Esquema 4. Simetria e energias das conformações do *n*-pentano (**30**). Nível de teoria utilizado para os cálculos de ΔG° : CCSD(T)(full)/cc-pVTZ⁶⁴



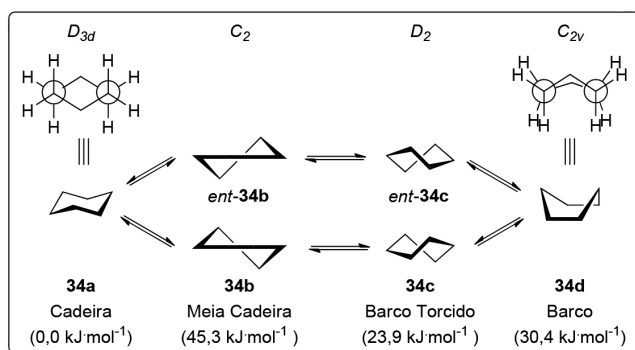
Esquema 5. Simetria e energias das conformações do ciclopropano (31) e do ciclobutano (32). Nível de teoria utilizado para os cálculos da barreira rotacional do ciclobutano (32) CCSD(T)/cc-pVQZ.⁶⁸

acima e outro ligeiramente abaixo do plano formado pelos outros três carbonos do anel. Essa conformação (C_2) existe na forma de dois enantiômeros **33a** e *ent*-**33a**. As energias dos conformêros meia-cadeira e envelope são praticamente idênticas e a barreira de interconversão (pseudorotação) entre os dois é quase nula.⁷²



Esquema 6. Simetria e energias das conformações do ciclopentano (33). Nível de teoria utilizado para os cálculos da barreira rotacional do ciclopentano CCSD(T)/cc-pVTZ⁷¹

Diferente dos cicloalcanos menores, o ciclohexano (**34**) não apresenta tensão angular na sua conformação cadeira **34a** (D_{3d}) que é a mais estável (Esquema 7). Neste conformêro, todos os carbonos apresentam uma conformação alternada o que minimiza a tensão torsional. À temperatura ambiente, praticamente todas as moléculas de ciclohexano se encontram na conformação cadeira (> 99,9%).⁷³ O outro conformêro que corresponde a um mínimo de energia é o barco torcido (D_2), observado na forma de dois enantiômeros, **34c** e *ent*-**34c**, sendo 23,9 kJ mol⁻¹ mais elevado em energia que a conformação cadeira **34a** (D_{3d}).⁷⁴ A interconversão entre os conformêros cadeira **34a** e barco torcido (**34c** e *ent*-**34c**) passa por um máximo de energia (45,3



Esquema 7. Simetria e energias das conformações do ciclohexano (34). Nível de teoria utilizado para os cálculos de ΔG° : CCSD(T)/CBS-aTQ limit (xB97X-D/cc-pVTZ)⁷⁴

kJ mol⁻¹) referente à conformação meia cadeira, **34b** e *ent*-**34b**, de simetria C_2 .⁷⁵ Nessa conformação, quatro carbonos estão coplanares enquanto os dois carbonos restantes se encontram acima e abaixo deste plano.⁷⁶ A conformação barco **34d**, de simetria C_{2v} , corresponde a um máximo de energia (30,4 kJ mol⁻¹) referente à barreira de interconversão entre os conformêros barco torcido **34c** e *ent*-**34c** (D_2).

Os hidrogênios no ciclohexano (**34**) não são todos equivalentes. A -90°C , dois sinais são observados no espectro de RMN ¹H do ciclohexano-*d*₁₁ (**34-d**₁₁) referentes aos hidrogênios em posição axial e equatorial (Esquema 8).⁷⁷ Entretanto, à medida que a temperatura aumenta, os sinais coalescem, uma vez que a escala de tempo do experimento é muito longa em relação à taxa de interconversão entre os conformêros (cadeira **34a** e cadeira invertida **34a'**). Em ciclohexanos monossustituídos (**34e**), a repulsão 1,3-diaxial faz com que o conformêro em que o substituinte está em posição equatorial seja mais estável. Essa preferência conformacional devida a efeitos estéricos pode ser parcial ou completamente revertida na presença de efeitos estereoeletrônicos.⁷⁸

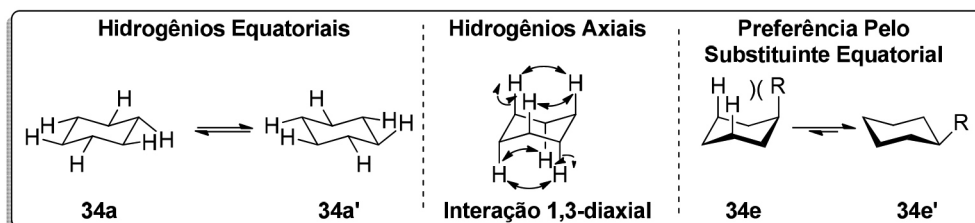
DESSIMETRIZAÇÃO EM SÍNTESE ORGÂNICA

Fundamentos de reações de dessimetrização

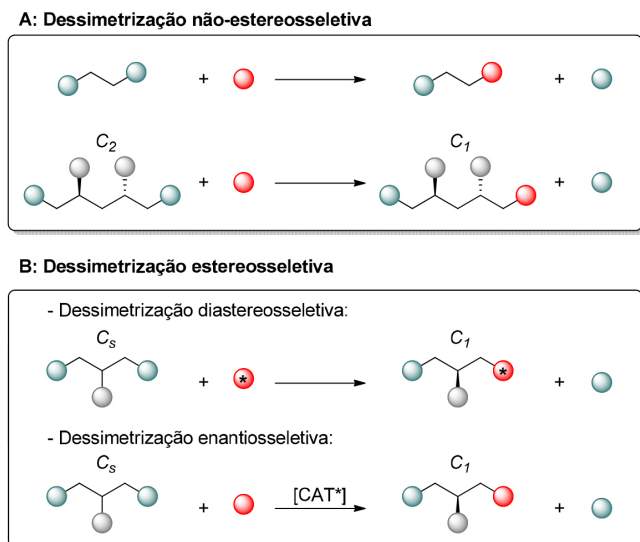
A IUPAC define dessimetrização como sendo a “modificação de um objeto que resulta na perda de um ou mais elementos de simetria, como aqueles que impedem a quiralidade (plano de simetria, centro de inversão e eixo de rotação-reflexão), como ocorre na conversão de uma entidade molecular proquiral em uma quiral.”⁷⁹

A partir dessa definição, entende-se que a dessimetrização não se limita à remoção de elementos de simetria que impedem a quiralidade. Dessa forma, podemos dividir a dessimetrização em dois diferentes tipos: a dessimetrização não-estereosseletiva e a dessimetrização estereosseletiva, essa última podendo ainda ser subdividida em dessimetrização diastereo- e enantiosseletiva (Esquema 9).

Enquanto as reações de dessimetrização apresentadas no esquema 9B são facilmente classificadas como estereosseletivas,⁷⁹ ou seja, são reações em que há a formação preferencial de um



Esquema 8. Posições axial e equatorial no ciclohexano (34)



Esquema 9. Diferentes tipos de dessimetração. “*” se refere a um reagente ou catalisador quiral

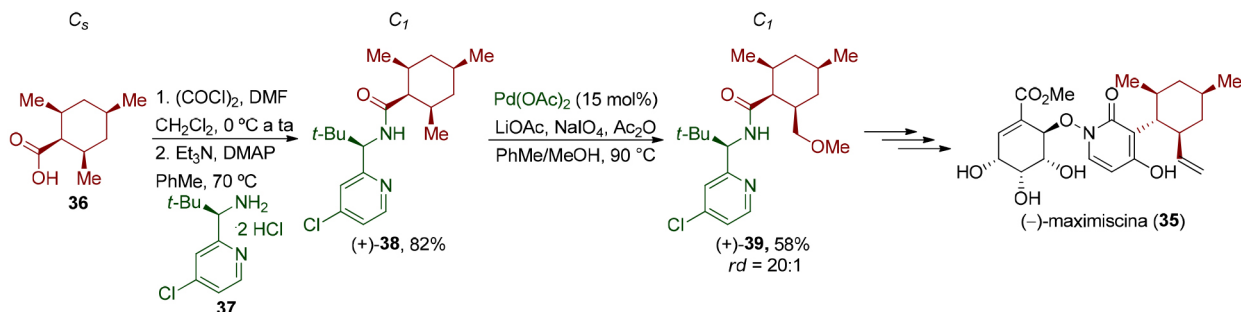
estereoisômero (diastereoisômero ou enantiômero) em detrimento do outro, as reações apresentadas no esquema 9A não. Essas reações não podem ser classificadas como regioseletivas,⁷⁹ uma vez que não há direção de formação ou quebra preferencial de ligação. Além disso, elas também não podem ser classificadas como quimiosseletivas,⁷⁹ pois essas transformações não implicam em preferência por um grupo funcional em detrimento de outro.

Um ponto que merece atenção é o uso inadvertido da expressão dessimetração. Na síntese total da (–)-maximiscina (**35**), Baran e colaboradores tratam a conversão de (+)-**38** em (+)-**39** como uma metoxilação dessimetrizante via ativação C-H. É inquestionável que a etapa de diferenciação das duas metilas no composto (+)-**38** é desafiadora, no entanto, uma vez que tanto a molécula (+)-**38** quanto a molécula (+)-**39** pertencem ao grupo pontual C_1 , essa transformação não corresponde a uma etapa de dessimetração (Esquema 10).⁸⁰ Vale a pena destacar que a conversão do ácido carboxílico *meso* **36** (C_s) na amida (+)-**38** (C_1) é, de fato, uma etapa de dessimetração diastereosseletiva que não foi apreciada pelos autores.

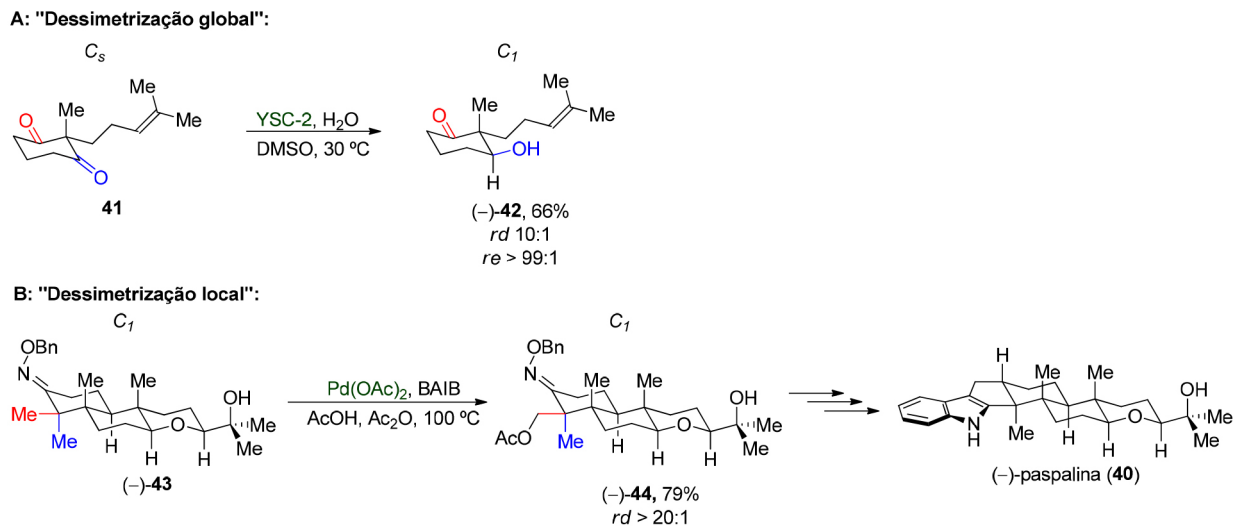
Outro ponto que merece ser destacado é o uso da expressão dessimetração local. Sharpe e Johnson, na síntese total da (–)-paspalina (**40**),⁸¹ fazem uso da expressão “dessimetração global” para se referir a dessimetração enantiosseletiva e “dessimetração local” para uma etapa de diferenciação de duas metilas diastereotópicas (Esquema 11). Como na segunda etapa substrato e produto apresentam simetria C_1 , o emprego de tal terminologia não está de acordo com a definição da IUPAC e, portanto, o seu uso não é recomendado.

Na dessimetração não-estereosseletiva, encontramos situações onde a quebra de simetria de uma molécula aquiral não leva à formação de uma molécula quirale como, por exemplo, na monoproteção do 1,3-propanodiol (**45**), (grupo pontual C_{2v}), com TBSCl levando à formação do álcool **46** (grupo pontual: C_s , Esquema 12A).⁸²

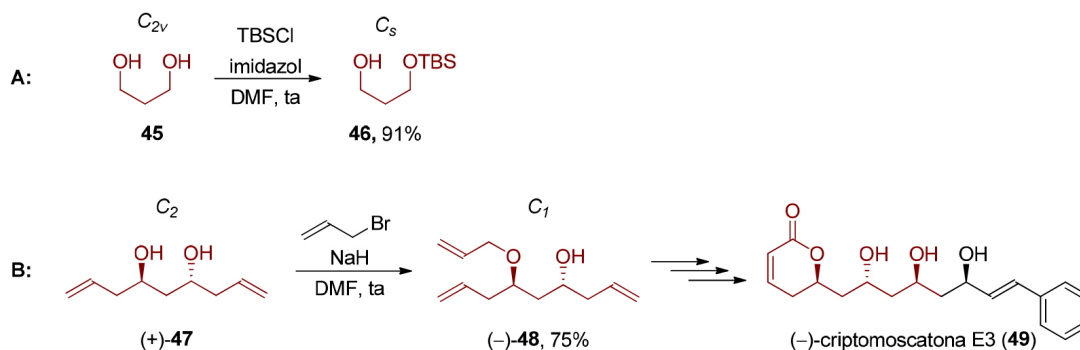
Outra possibilidade é a diferenciação⁸³ de sítios homotópicos em moléculas quirais. A monofuncionalização do diol **47**⁸⁴ que possui eixo de simetria C_2 , com brometo de alila, forneceu o composto **48** que pertence ao grupo pontual C_1 , um intermediário na síntese total da (–)-criptomoscatona E3 (**49**), em 75% de rendimento (Esquema 12B).⁸⁵



Esquema 10. Funcionalização estereosseletiva na síntese da (–)-maximiscina (**35**) por Baran e colaboradores⁸⁰



Esquema 11. Terminologia adotada por Sharpe e Johnson na síntese da (–)-paspalina (**40**)⁸¹



Esquema 12. Exemplos de dessimetrizações não-estereosseletivas. A: Carreira,⁸² B: Pilli⁸⁵

As reações de dessimetrização não-estereosseletivas são processos de monofuncionalização e, portanto, não serão abordadas neste artigo.

Já nas dessimetrizações estereosseletivas, a quebra de simetria leva à transformação de uma molécula aquiral em uma molécula quiral. Este tipo de processo pode envolver o emprego de quantidades estequiométricas de um agente de dessimetrização quiral (dessimetrização diastereosseletiva) ou de quantidade estequiométrica de um reagente aquiral na presença de um catalisador quiral (dessimetrização enantiosseletiva, Esquema 9).

A dessimetrização estereosseletiva de compostos *meso*, aquirais devido à presença de um elemento de simetria (σ , i ou S_n), por catálise metálica, organocatálise ou mediante o uso de enzimas aumenta significativamente a brevidade e a eficiência de uma rota sintética.

Em uma típica síntese estereosseletiva, um processo enantiosseletivo precede às etapas diastereosseletivas que instalam os centros estereogênicos remanescentes na estrutura desejada. A dessimetrização de compostos *meso* (C_s ou C_i) inverte a sequência típica dessas etapas (Esquema 13). Por outro lado, a dessimetrização de compostos proquirais ocorre, geralmente, em etapas iniciais da síntese.

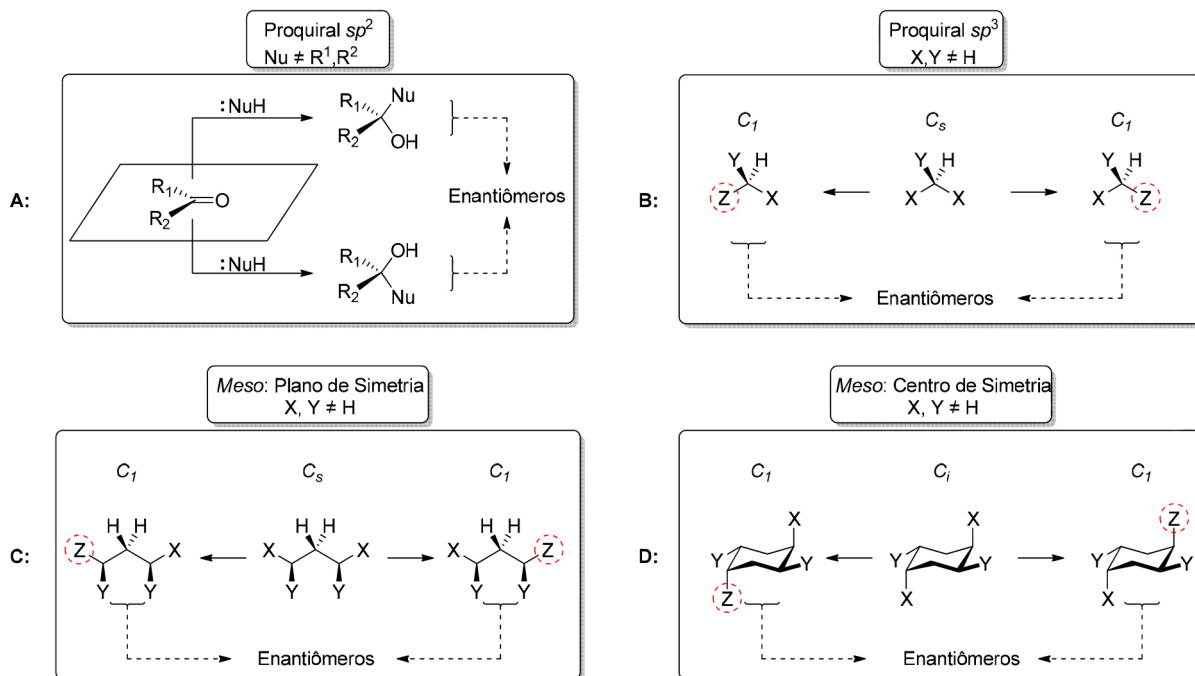
Os compostos proquirais incluem aqueles que apresentam um carbono sp^2 ou carbono sp^3 proquiral. Por exemplo, cetonas contendo

dois substituintes diferentes ligados à carbonila ou alcenos com dois substituintes distintos ligados ao carbono sp^2 são proquirais. Já compostos em que o centro proquiral situa-se em um carbono sp^3 ligado a dois grupos enantiotópicos são aquirais devido à presença de um plano de simetria.

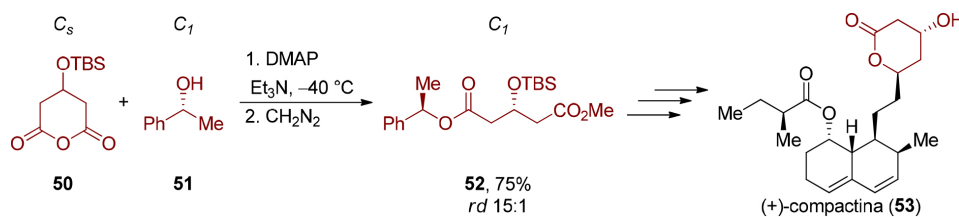
Enquanto a quebra de simetria em compostos com carbono sp^3 proquiral leva à formação de um centro estereogênico onde antes residia o carbono sp^3 (Esquema 13B), a dessimetrização de um composto *meso* remove os elementos de simetria que impediam a quiralidade, mesmo o composto já possuindo centros estereogênicos (Esquema 13C-D). Esses dois casos diferenciam-se da situação de obtenção de compostos quirais a partir de reações entre compostos com faces proquirais em carbono sp^2 que não serão tratados neste trabalho (Esquema 13A).⁸⁶

Visando familiarizar o leitor com as recomendações mais recentes, será adotada a denominação de *re* para descrever a razão enantiomérica e *rd* para a razão diastereomérica em processos estereosseletivos.⁸⁷

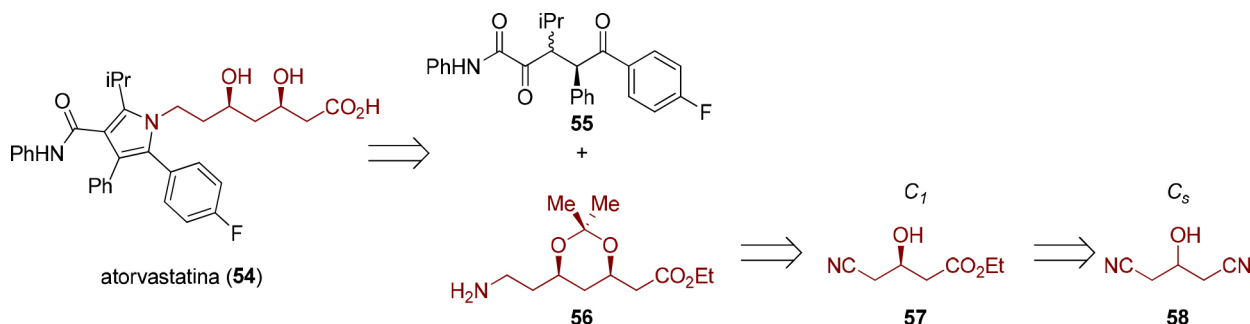
A título de exemplo de um processo de dessimetrização diastereosseletiva (Esquema 14) podemos citar a dessimetrização do anidrido cíclico **50** que apresenta carbono sp^3 proquiral (C_s) pelo álcool (*R*)-feniletílico (**51**), empregado como agente de esterificação do anidrido glutárico nos estágios iniciais da síntese da



Esquema 13. Dessimetrizações. A: Compostos proquirais sp^2 (não tratados neste trabalho); B: Compostos proquirais sp^3 ; C: Compostos *meso* contendo plano de simetria (σ); D: Compostos *meso* contendo centro de inversão (i)



Esquema 14. Dessimetração aplicada à síntese da (+)-compactina (53), por Heathcock e Rosen⁸⁸



Esquema 15. Dessimetração aplicada à síntese da atorvastatina (54)

(+)-compactina (53), por Heathcock e colaboradores, em 1985.⁸⁸ Esse processo forneceu preferencialmente o composto 52 de configuração *R* como produto principal (75%, *rd* 15:1).

Desde a descoberta que metabólitos de fungos como, por exemplo, compactina⁸⁹ e lovastatina (Mevinolin[®] ou Mevacor[®]),⁹⁰ juntamente com a estatina semissintética sinvastatina (Zocor[®]),⁹¹ eram capazes de inibir a enzima 3-Hidroxi-3-Metilglutarato redutase (HMG-CoA), responsável pela redução da (*S*)-HMG-CoA a (*R*)-mevalonato e, dessa maneira, inibir a biossíntese de colesterol, essa família de fármacos, conhecida como estatinas, passou a ser amplamente empregada no controle da hipercolesteremia e na dislipidemia. Posteriormente, estatinas sintéticas mais potentes foram desenvolvidas, culminando com a introdução no mercado da atorvastatina (54, Lipitor[®]), em 1997.

Do ponto de vista estrutural, todos esses compostos apresentam uma unidade relacionada ao ácido (*R*)-3-hidroxi-glutárico que é o grupo farmacofórico responsável pela inibição enzimática. A síntese industrial da atorvastatina (54) emprega a reação de Paal-Knorr entre uma 1,4-dicetona 55 e uma amina primária 56 contendo os dois centros estereogênicos presentes na estrutura do fármaco. Uma das rotas de preparação da amina 56 envolve a dessimetração enzimática da 3-hidroxi-glutaronitrila 58 para fornecer o ácido (*R*)-4-ciano-3-hidroxi-butírico que foi transformado no éster etílico correspondente 57, permitindo obter a amina primária 56 necessária para a condensação de Paal-Knorr (Esquema 15).⁹²

A atorvastatina (54), patenteada como Lipitor[®] pela Pfizer em 1997, acumulou um total de US\$130 bilhões em vendas ao longo de 14 anos, antes de a patente expirar, chegando a ocupar o posto de fármaco mais vendido no mundo.⁹³

Dessimetração de compostos contendo carbonos *sp*³ proquirais

O glicerol (59) é uma molécula que apresenta um carbono *sp*³ proquiral com potencial de uso industrial como matéria-prima para a obtenção de compostos quirais uma vez que é um subproduto da reação de transesterificação utilizada para a produção de biodiesel (Figura 9A). Apesar de possuir diversas aplicações industriais, no Brasil a demanda é consideravelmente inferior à quantidade produzida, uma vez que a produção nacional já alcança centenas de milhares de toneladas ao ano.⁹⁴

Diversos intermediários sintéticos (60-62) utilizados em sínteses

assimétricas podem ser facilmente obtidos, de forma racêmica, a partir do glicerol o que tem incentivado o desenvolvimento de metodologias de dessimetração desse composto (Figura 9B).⁹⁵

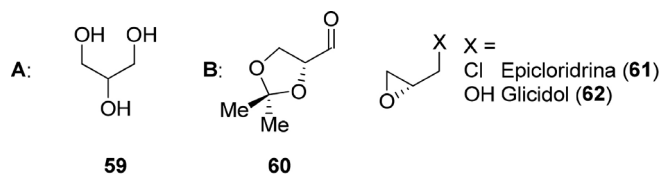
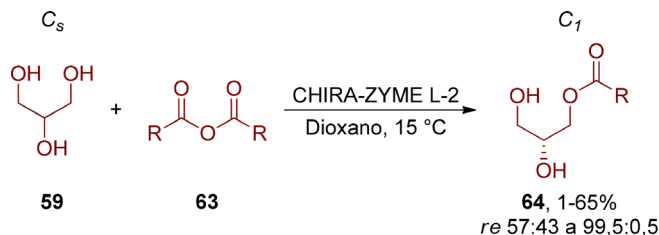


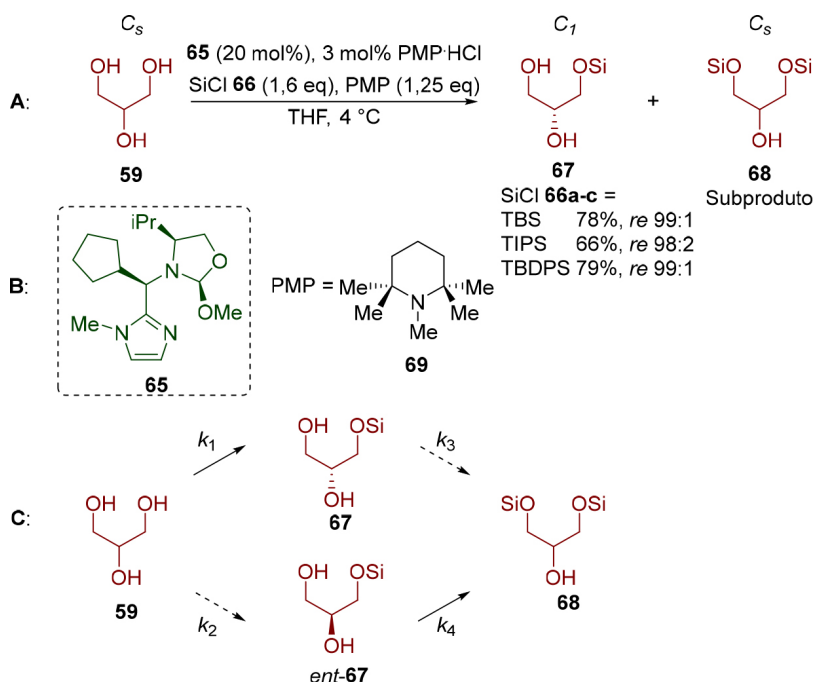
Figura 9. A: Glicerol (59). B: Derivados (60-62) do glicerol (59) mais utilizados em síntese orgânica

Várias estratégias foram desenvolvidas para dessimetração de 1,3-dióis proquirais através de reação de acilação⁹⁶ ou de proteção via grupos de silício.⁹⁷ A dessimetração do próprio glicerol (59) se mostrou desafiadora, tipicamente necessitando funcionalização prévia.⁹⁸ A dessimetração direta do glicerol (59) foi obtida de forma enantiosseletiva por Asano, Ubukata e colaboradores⁹⁹ através de uma reação de acilação enzimática (Esquema 16), utilizando anidridos de ácidos carboxílicos 63 contendo cadeias laterais aromáticas ou estirênicas. Quando anidridos derivados de ácidos carboxílicos alifáticos foram utilizados, o enantiômero oposto foi obtido, porém em baixa enantiosseletividade.



Esquema 16. Dessimetração enzimática enantiosseletiva do glicerol (59) via acilação

Tan e colaboradores¹⁰⁰ desenvolveram uma reação de dessimetração enantiosseletiva do glicerol (59, Esquema 17A) utilizando um organocatalisador capaz de se ligar reversivelmente a umas das hidroxilas do glicerol (59, Esquema 17B) e dirigir a etapa de silação de forma intramolecular. A etapa de dessimetração



Esquema 17. A: Dessimetização enantioselectiva de glicerol (**59**). B: Estrutura do catalisador **65** e da 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (**69**). C: Dessimetização seguida por resolução cinética

fornece o enantiômero **67** com uma seletividade de aproximadamente 9:1 (já que k_1 é maior do que k_2), mas que pode ser enriquecido por uma resolução cinética na qual o enantiômero minoritário (*ent-67*) é parcialmente consumido (já que k_4 é maior do que k_3 , Esquema 17C), formando o subproduto bis-sililado **68**.

Os ácidos (*R*)- e (*S*)- β -hidroxi isobutíricos (**70** e *ent-70*) são compostos muito utilizados como materiais de partida na síntese de produtos naturais e fármacos, sendo que suas preparações a partir da dessimetização enzimática do ácido isobutírico (**71**) foram adaptadas à escala industrial (Esquema 18).

A reação mediada por *Candida rugosa* IFO 0750 fornece o enantiômero (*R*)-**70**,¹⁰¹ utilizado na síntese do Captopril® (**72**),¹⁰² um fármaco mundialmente conhecido no tratamento de hipertensão arterial. Seu mecanismo de ação, descoberto por Sir John R. Vane, ganhador do Prêmio Nobel de Medicina ou Fisiologia em 1982, envolve a inibição da enzima conversora de angiotensina I (ECA I).¹⁰³ Deve-se ressaltar que os estudos de Vane só foram possíveis graças a descoberta do fator de potenciação da bradicinina, um peptídeo extraído do veneno da *Bothrops jararaca*, por Sérgio Henrique Ferreira.¹⁰⁴

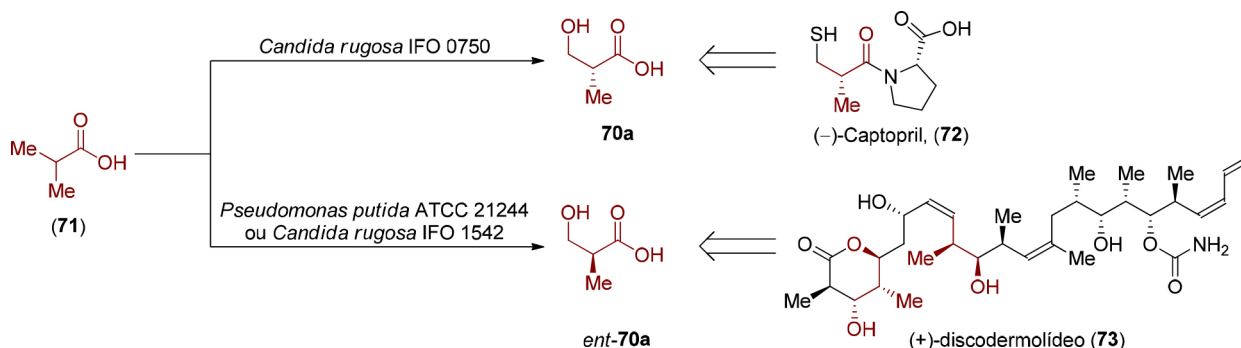
Já a dessimetização das metilas do ácido isobutírico (**71**) por *Pseudomonas putida* ATCC 21244 ou *Candida rugosa* IFO 1542 leva à formação do ácido (*S*)- β -hidroxi isobutírico (*ent-70a*),¹⁰⁵ precursor

do éster de Roche de configuração *S* (*ent-70b*), utilizado com sucesso, entre outros, no memorável escalonamento realizado pela Novartis, em 2004, que culminou com a preparação de 60 gramas do produto natural (+)-discodermolídeo (**73**).¹⁰⁶ Graças à quantidade obtida, o (+)-discodermolídeo (**73**) chegou à fase de ensaios clínicos I, sendo descartado devido a sua toxicidade.

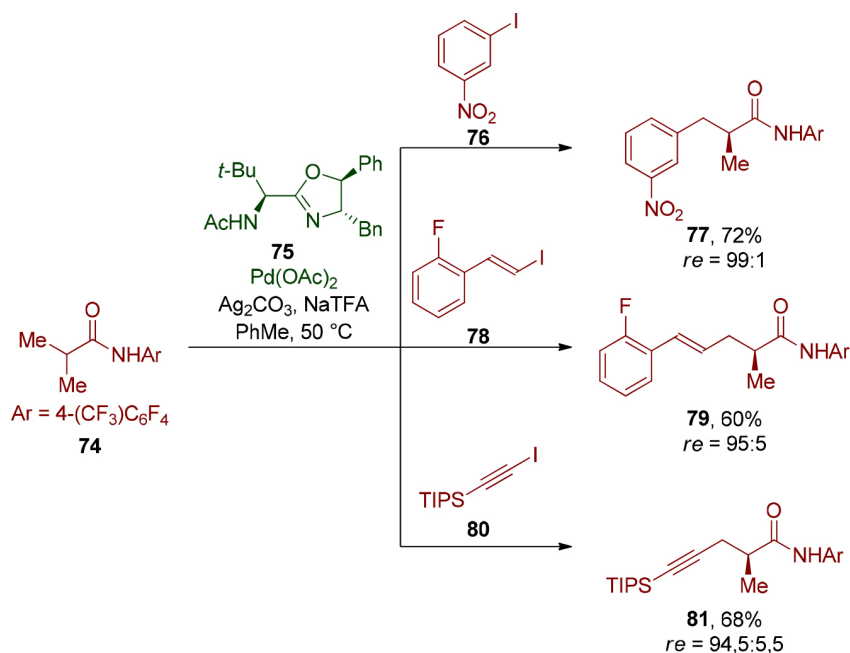
A hidroxilação enzimática do ácido isobutírico (**71**), formalmente uma reação de oxidação de ligação σ_{C-H} , tem inspirado grupos de pesquisa dedicados ao desenvolvimento de métodos catalíticos baseados em metais de transição. Em 2017, Yu e colaboradores reportaram reações de arilação, alquenilação e alquinilação, catalisadas por paládio, de um derivado do ácido isobutírico (**71**) levando à formação de compostos com razão enantiomérica de até 99:1 (Esquema 19).¹⁰⁷

Em 2018, Correia e colaboradores relataram uma dessimetização enantioselectiva do álcool proquiral **82** através de uma reação de Heck–Matsuda (Esquema 20A).¹⁰⁸ O produto **86** foi obtido como o diastereoisômero *cis* (*rd* = 7:1-20:1), em excelente enantioselectividade (*re* = 89,5:10,5-98:2). Cálculos DFT (M06/6-31+G(d,p),SDD(Pd)) sugerem que a diastereoseletividade *cis* observada resulta de uma interação não-covalente entre a hidroxila do substrato e o centro metálico do catalisador de paládio catiônico (Esquema 20B).

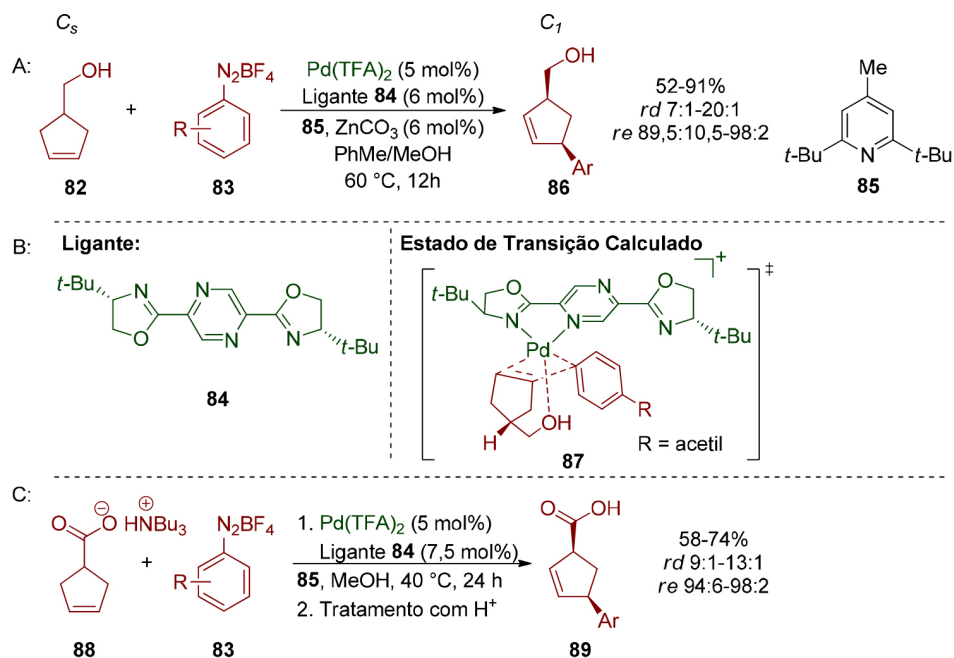
O grupo de Correia também demonstrou que a interação



Esquema 18. Dessimetização enzimática do ácido isobutírico (**71**)^{105,106}



Esquema 19. Dessimetração organometálica de um derivado do ácido isobutírico (**71**), por Yu e colaboradores¹⁰⁷



Esquema 20. Dessimetração através de catálise via paládio, por Correia e colaboradores¹⁰⁸

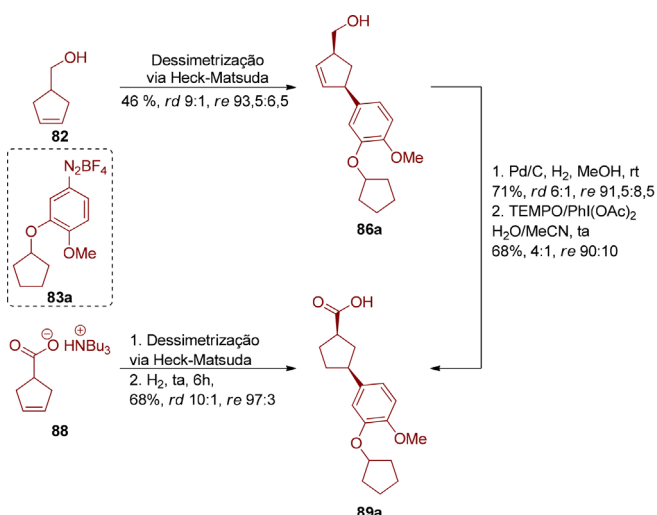
eletrostática de carboxilatos com complexos catiônicos de paládio torna esses grupos diretores viáveis para dessimetração via reação de Heck–Matsuda (Esquema 20C). O diastereoisômero *cis* ($re = 9:1\text{-}13:1$) também foi majoritário e alta enantiosseletividade ($re = 94:6\text{-}98:2$) foi observada.

A aplicabilidade e complementaridade das duas transformações foi demonstrada na síntese do inibidor de fosfodiesterase **4 89a** (Esquema 21). O inibidor foi obtido através de uma hidrogenação da dupla ligação de **86a**, seguida por oxidação do álcool primário ao ácido carboxílico, sendo, no entanto, observada uma erosão da estereosseletividade a cada etapa. Essa limitação pôde ser contornada empregando-se o carboxilato **88** como substrato na dessimetração via reação de Heck–Matsuda.

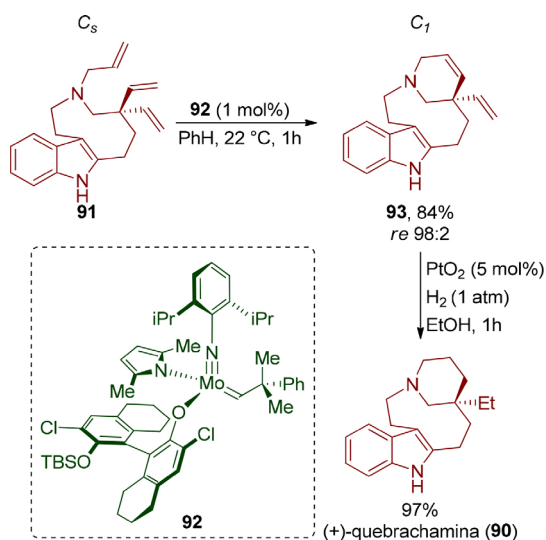
Em 2008, Hoveyda, Schrock e colaboradores utilizaram uma reação de dessimetração baseada em metátese intramolecular

de olefinas na síntese total do alcaloide da família *Aspidosperma*, (+)-quebrachamina (**90**, Esquema 22).¹⁰⁹ O catalisador de molibdênio utilizado (**92**) possui quiralidade no metal e no ligante. A metátese de fechamento de anel enantiosseletiva do trieno **91** forneceu o dieno tetracíclico **93** (84%), em excelente enantiosseletividade (re 98:2). Reação de hidrogenação das duplas ligações (97%), empregando-se o catalisador de Adams (PtO_2), forneceu o produto natural (+)-quebrachamina (**90**).

Mesmo reações fundamentais, como a enolização, podem ser utilizadas para viabilizar reações de dessimetração. Em 2005, Aggarwal e Olofsson demonstraram que a cicloexanona proquiral **94** poderia sofrer desprotonação enantiosseletiva (Esquema 23),¹¹⁰ na presença de uma amida de lítio quiral **95**, e o enolato formado **96** interceptado *in situ*, utilizando-se o sal de diariliodônio **97**, resultando no produto de α -arilação **98** (41%), em alta



Esquema 21. Dessimetração através de catálise via paládio aplicada à síntese de um inibidor de fosfodiesterase 4 (**89a**), pelo grupo de Correia¹⁰⁸

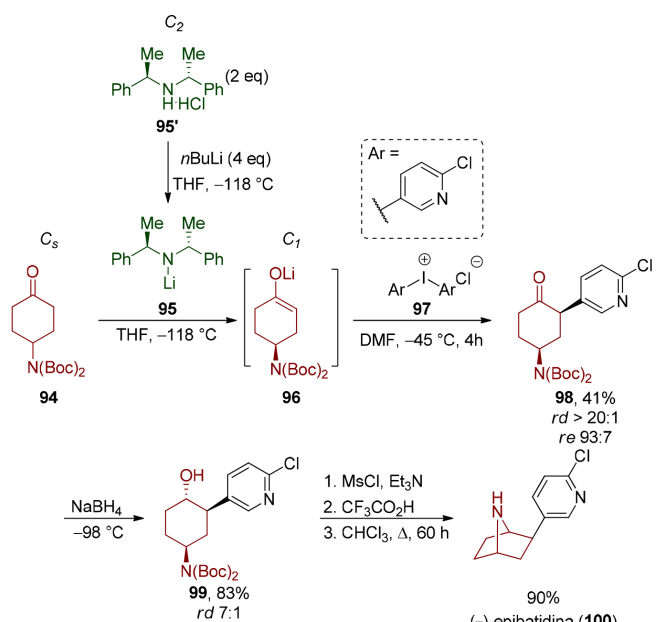


Esquema 22. Síntese total da (+)-quebrachamina (**90**) através de uma reação de dessimetração via metátese de olefinas pelo grupo de Schrock e Hoveyda¹⁰⁹

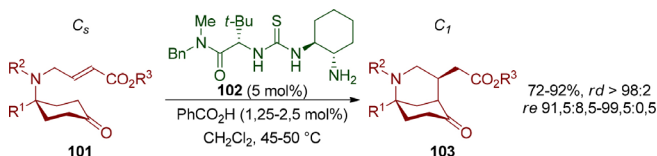
estereosseletividade ($rd > 20:1$, re 93:7), que foi submetido a uma redução diastereosseletiva da carbonila (rd 7:1, 83%). A conversão do álcool **99** em um mesilato, seguida por uma clivagem ácida do grupo de proteção, viabilizou a formação de uma amina livre. Uma reação de substituição nucleofílica transanular (90%) completou a síntese da (-)-epibatidina (**100**).

Em 2015, o grupo de Dixon desenvolveu uma reação de dessimetração enantiosseletiva, via catálise por enamina, na aminocetona cíclica proquiral **101** (Esquema 24).¹¹¹ A etapa de dessimetração consistiu em uma adição de Michael de uma enamina, formada *in situ*, a um éster α,β -insaturado levando à construção de três estereocentros ($rd > 98:2$ e $re > 91,5:8,5$). O heterociclo **103** formado apresenta o esqueleto 2-azabicyclo[3.3.1]nonano, fragmento estrutural presente em vários produtos naturais como os da família dos morfanos. É interessante notar que quando um éster α,β -insaturado de geometria *Z* foi utilizado, o mesmo diastereoisômero foi obtido, porém na forma racêmica. Apesar desse controle do substrato, a enantiosseletividade é resultado das múltiplas interações covalentes e não-covalentes com o catalisador **102**.

A reação de ciclização entre uma 1,3-dicetona cíclica **105** e uma cetona α,β -insaturada **104**, um caso particular de uma anelação

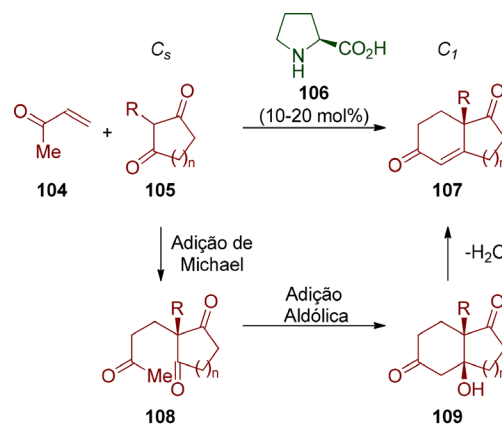


Esquema 23. Síntese da (-)-epibatidina (**100**) por Aggarwal e Olofsson¹¹⁰



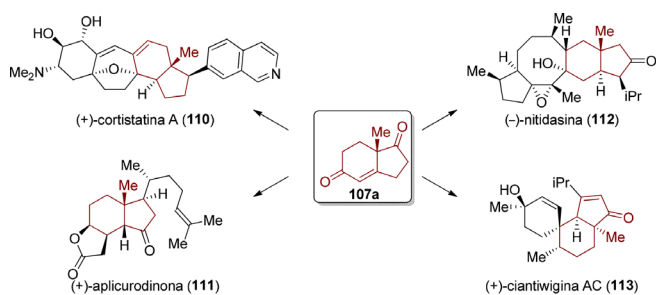
Esquema 24. Dessimetração organocatalisada por Dixon e colaboradores¹¹¹

de Robinson que envolve uma adição de Michael, seguida por uma condensação aldólica intramolecular para formar o sistema bicíclico **107** contendo um estereocentro quaternário que oferece a oportunidade de dessimetração.¹¹² Em 2000, Barbas e colaboradores demonstraram a generalidade de uma anelação de Robinson assimétrica catalisada por prolina (**106**, Esquema 25).¹¹³



Esquema 25. Anelação de Robinson assimétrica organocatalisada na síntese da cetona de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert ($n = 1$) e de Wieland-Miescher ($n = 2$)¹¹³

Para $n=1$ (Esquema 26), a cetona obtida é conhecida como cetona de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (**107a**)¹¹⁴ e foi empregada na síntese total de diversos produtos naturais, especialmente terpenóides como, por exemplo, (+)-cortistatina A (**110**),¹¹⁵ aplicurodinona-1 (**111**),¹¹⁶ (-)-nitidasina (**112**),¹¹⁷ (+)-ciantiwigina AC (**113**),¹¹⁸ entre vários outros.¹¹⁹ Uma razão para tamanha aplicabilidade é a presença do sistema de anéis de cinco e seis membros fundidos em um vasto número de produtos naturais.



Esquema 26. Aplicações sintéticas da cetona de Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert (**107a**)

As várias aplicações sintéticas da cetona de Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert (**107a**) motivaram estudos acerca do mecanismo da sua formação via organocatálise. Um estudo realizado por List e colaboradores utilizando marcação isotópica *in situ* (H_2O^{18}), ressonância magnética nuclear e espectrometria de massas deu suporte à presença de catálise via enaminas,¹²⁰ em contraposição às especulações iniciais acerca desta reação.¹²¹ Cálculos DFT (B3LYP/6-31+G(d,p)) realizados pelo grupo de Houk identificaram que a formação da ligação $\sigma_{\text{C-C}}$ é a etapa estereodeterminante,¹²² ou seja, é a etapa responsável pela dessimetração observada (Esquema 27). Foi identificado um estado de transição 14 kJ mol⁻¹ menos energético em relação ao que leva à formação do enantiômero minoritário, coerente com a alta enantiosseletividade observada experimentalmente. Estudos de efeitos isotópicos em abundância natural também dão suporte a este mecanismo.¹²³

Para $n=2$ (Esquema 27), obtém-se a chamada cetona de Wieland–Miescher (**107b**) que foi utilizada na síntese total de vários produtos

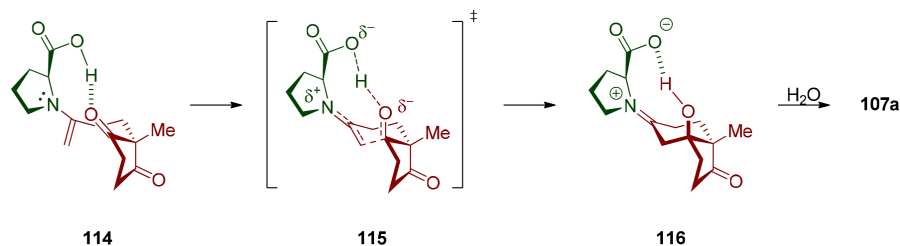
naturais como o (-)-penitrem D (**117**),¹²⁴ (+)-halenaquinol (**118**),¹²⁵ (-)-glaucarubolona (**119**),¹²⁶ a (-)-escabronina G (**120**)¹²⁷ e o Taxol® (**121**).^{128,129} A presença de sub-estruturas decalínicas em vários desses produtos naturais e a disposição das carbonilas na cetona de Wieland–Miescher **107b** viabilizou a conversão desta em sistemas tri-, tetra- ou pentacíclicos (Esquema 28).

Dessimetração de compostos *meso*

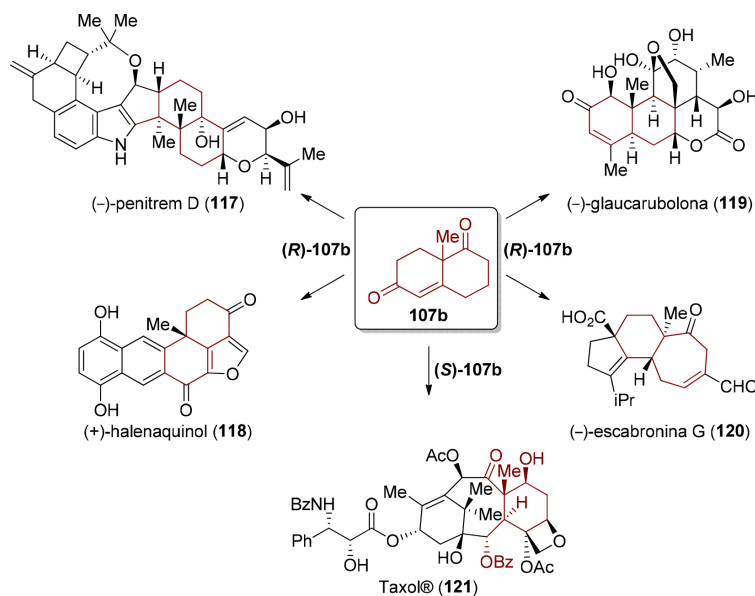
A dessimetração de anidridos cíclicos é uma estratégia importante para a formação enantiosseletiva de monoésteres de ácidos dicarboxílicos que pode ser levada a cabo, de forma diastereosseletiva, mediante o uso de nucleófilos quirais como álcoois e amins (ver Esquema 14). Em 2000, Bolm e colaboradores utilizaram os alcaloides quinina (**122**) e quinidina (**123**) em uma reação de alcoólise enantiodivergente (*re* 99,5:0,5) do aduto *endo* **124** obtido da reação de Diels–Alder entre ciclopentadieno e anidrido maleico (Esquema 29).¹³⁰ O reagente quiral pôde ser recuperado ao final deste processo.

Processos catalíticos também foram desenvolvidos para a abertura de anidridos cíclicos *meso* mediante o uso de nucleófilos aquirais. Em 1998, Seebach e colaboradores desenvolveram o uso de complexos de Ti(IV)-TADDOL (**126**), tanto em quantidades estequiométricas quanto catalíticas, para a dessimetração de anidridos cíclicos (Esquema 30).¹³¹ Apesar de ser altamente enantiosseletiva (*re* 98:2), a versão catalítica ainda sofre com longos tempos reacionais (24 dias de reação).

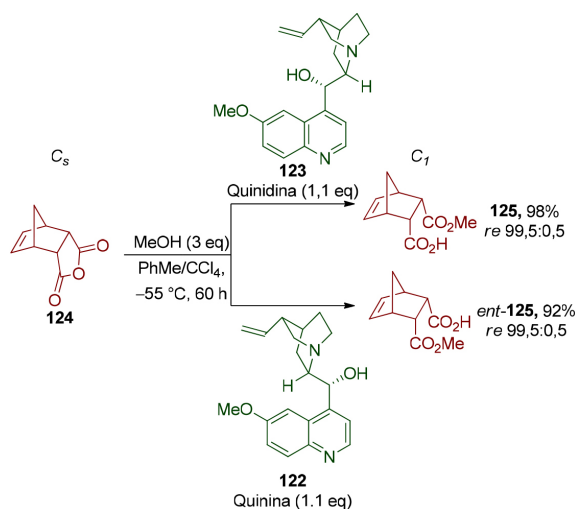
Em 2018, Baran e colaboradores¹³² empregaram a dessimetração de Bolm para a preparação enantiosseletiva de um intermediário da síntese da (+)-asenapina (**128**) descrita por Chandrasekhar.¹³³ A



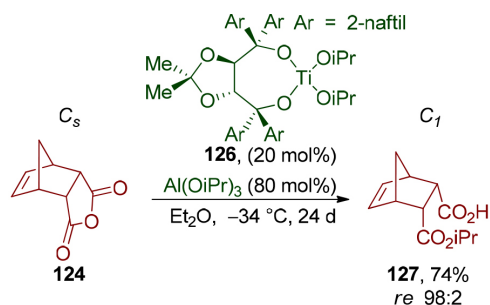
Esquema 27. Etapa estereodeterminante para formação organocatalisada da cetona de Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert (**107a**). Nível de teoria utilizado para os cálculos das energias do estado de transição (B3LYP/6-31+G(d,p))¹²²



Esquema 28. Aplicações sintéticas da cetona de Wieland–Miescher (**107b**)



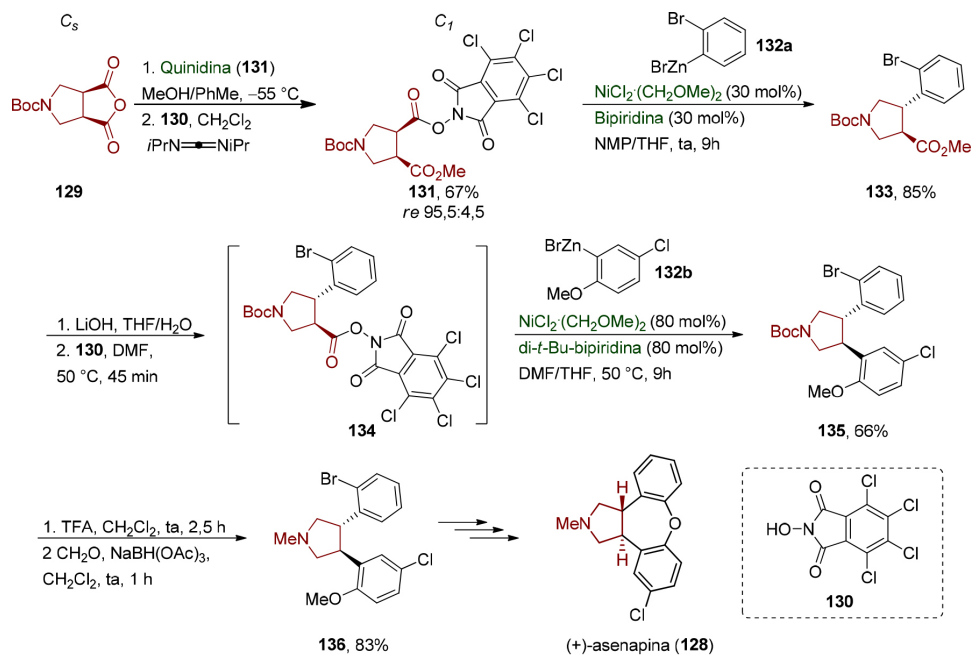
Esquema 29. Dessimetização de anidridos cíclicos pelo grupo de Bolm³⁰



Esquema 30. Dessimetização de anidridos cíclicos pelo grupo de Seebach³¹

(+)-asenapina (**128**) é um agente antipsicótico aprovado para uso clínico em sua forma racêmica, embora o isômero dextrorrotatório apresente propriedades farmacocinéticas superiores (Esquema 31).

O grupo carboxílico do monoéster metílico enantiopuro obtido por dessimetização do anidrido **129** foi convertido no éster redoxativo **131** (67%). Dois acoplamentos descarboxilativos mediados por níquel (85% e 66% de rendimento) viabilizaram a incorporação estereosseletiva dos dois substituintes arila. Desproteção, seguida por



Esquema 31. Dessimetização utilizada na síntese formal da (+)-asenapina (**128**), por Baran e colaboradores³²

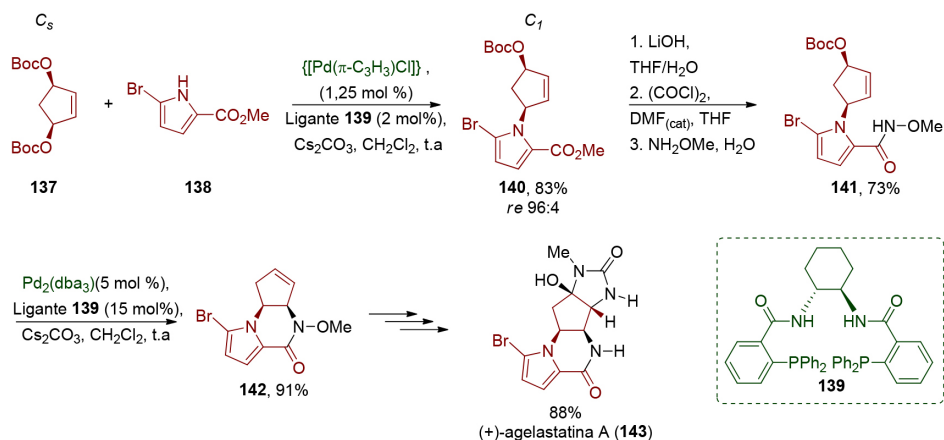
uma amina reductiva (83%), permitiu obter o intermediário **136** em oito etapas e 31% de rendimento global, completando uma síntese formal enantiosseletiva da (+)-asenapina (**128**).³³

Em 2006, Trost e colaboradores³⁴ utilizaram uma reação de substituição alílica enantiosseletiva, via catálise de paládio, na dessimetização do carbonato duplo do *meso*-1,3-ciclopentendiol (**137**, Esquema 32). O éster pirrólico **138** foi utilizado como nucleófilo e o produto **140** foi obtido em excelente enantiosseletividade (83%, *re* 96:4). O éster **140** foi convertido em um derivado de ácido hidroxâmico **141** (73%) de forma a viabilizar uma etapa de substituição alílica intramolecular (91%). O produto tricíclico **142** obtido foi então convertido em quatro etapas na (+)-agelastatina A (**143**).

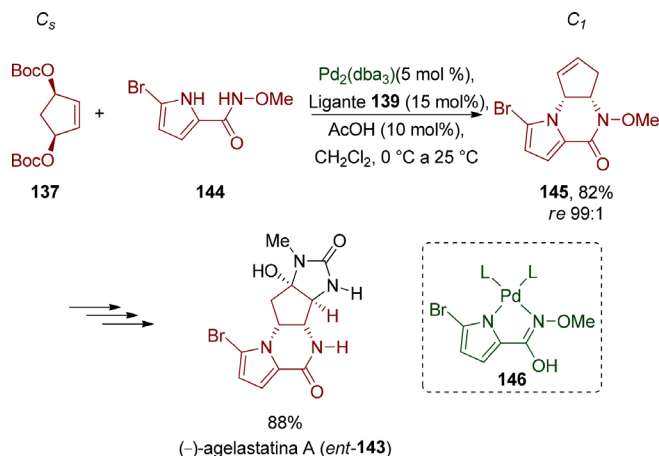
O grupo de Trost também demonstrou uma variação desse processo de dessimetização ao utilizar o éster do ácido hidroxâmico **144** (Esquema 33).³⁵ Nesse processo, mediado pelo intermediário **146**, ocorrem duas substituições alílicas *one-pot* (82%, *re* 99:1) formando-se **145**, um isômero de posição do produto obtido no procedimento em duas etapas (**142**). O produto tricíclico **145** foi convertido na (-)-agelastatina A (*ent*-**143**) em cinco etapas.

Em 2015, Hoveyda, Schrock e colaboradores utilizaram a dessimetização enantiosseletiva do composto **148** na síntese de um tetraidropirano trissubstituído **150** (Esquema 34).³⁶ Essa estratégia de dessimetização utiliza o catalisador de molibdênio **149** em uma reação de metátese de olefinas que a um só tempo apresenta as características de um metátese cruzada, de abertura de anel e *Z*-seletiva (88%, *>Z/E* 99:1, *re* 99:1). O éter vinílico do tetraidropirano **150** formado foi hidrolisado e o aldeído correspondente foi oxidado nas condições de Pinnick (86%). O ácido carboxílico **151** foi então aplicado na síntese total do (+)-neopeltolídeo (**152**).

Esterificação de **151** com o álcool secundário **153** (88%) viabilizou a formação do éster **154** contendo todos os carbonos do macrociclo presente no produto final **152** (Esquema 34). Visando otimizar uma reação de macrociclicação via metátese de fechamento de anel, os grupos de pesquisa de Hoveyda e Schrock desenvolveram um novo catalisador de molibdênio **155** que permitiu reduzir a carga de catalisador mesmo frente à baixa reatividade da olefina *gem*-dissubstituída de **154**. O produto de macrociclicação **156** (*Z/E* >99:1, 89%) foi então convertido no (+)-neopeltolídeo (**152**).



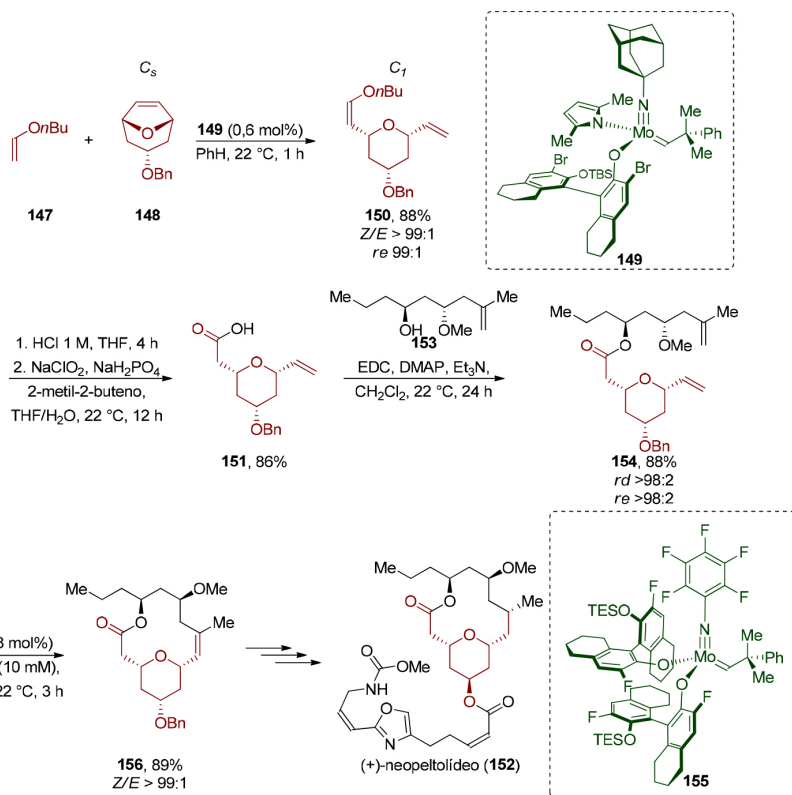
Esquema 32. Dessimetração através de catálise via paládio aplicada à síntese da (+)-agelastatina A (**143**), por Trost e colaboradores¹³⁴



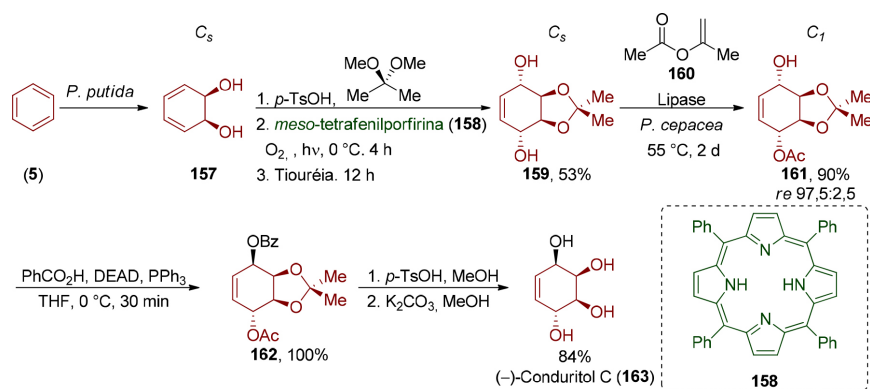
Esquema 33. Dessimetração através de catálise via paládio aplicada à síntese da (-)-agelastatina A (ent-**143**), pelo grupo de Trost¹³⁵

A reação de di-hidroxilação enzimática de anéis aromáticos permite a obtenção de blocos de construção quirais de grande utilidade sintética. Em 1991, Johnson e colaboradores utilizaram o diol obtido por di-hidroxilação do benzeno (**5**) através de um processo quimioenzimático, promovido por *Pseudomonas putida* (Esquema 35).¹³⁷ Após a conversão do diol **157** no acetonídeo *meso* **159** (53%), este foi submetido a uma quebra de simetria por acetilação promovida por *P. cepacia* (Amano P-30) que forneceu **161** (90%, *re* > 97,5:2,5). Esterificação de Mitsunobu (100%), seguida por hidrólise do acetonídeo e dos ésteres de **162** (84%), completou a síntese do (-)-conduiritol C (**163**), um representante de uma família de produtos naturais que apresentam propriedade de inibição de glicosidasas.

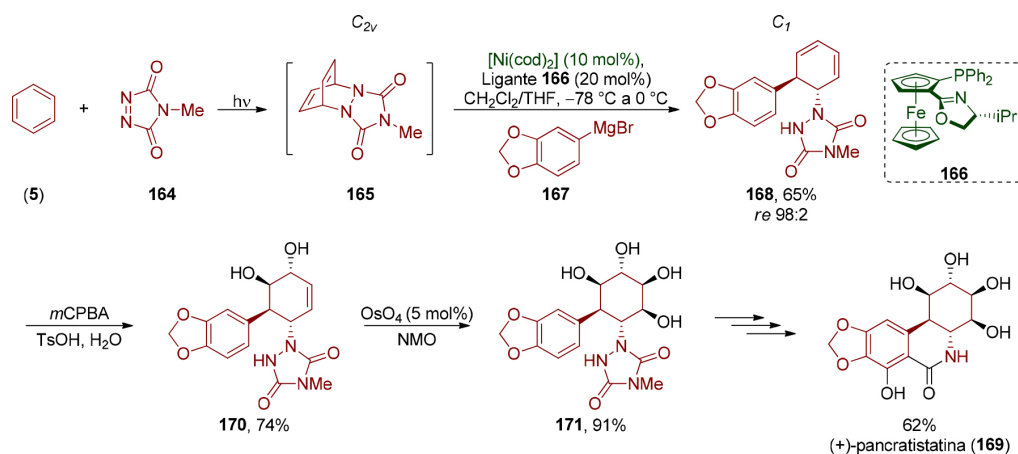
A dessimetração enantiosseletiva de compostos aromáticos também pode ser realizada por métodos não-enzimáticos. Em 2017, Sarlah e colaboradores desenvolveram uma dessimetração do cicloaduto *meso* **165**,¹³⁸ formado *in situ* através de uma cicloadição



Esquema 34. Síntese total do (+)-neopeltolideo (**152**) através de uma dessimetração via metátese de olefinas, por Hoveyda, Schrock e colaboradores¹³⁶



Esquema 35. Síntese do (-)-conduritol C (163), pelo grupo de Johnson¹³⁷



Esquema 36. Síntese da (+)-pancratistatina (169), por Sarlah e colaboradores¹³⁸

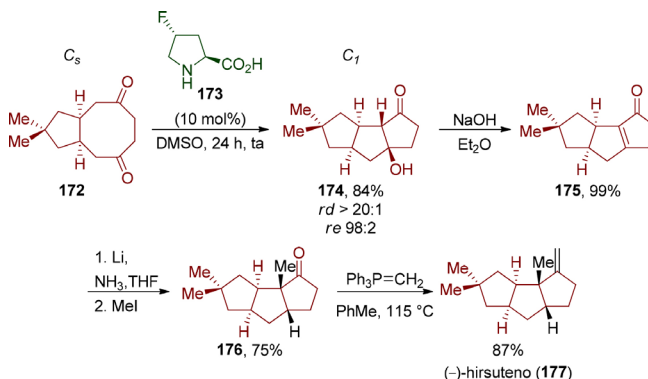
[4+2] fotoquímica entre benzeno (5) e 4-Metil-1,2,4-TriAzolin-3,5-Diona (MTAD, 164, Esquema 36).¹³⁹ Na presença do ligante 166, foi realizada uma reação de substituição alílica via catalise de níquel utilizando um reagente organomagnésio 167 como nucleófilo (65%, *re* 98:2). O processo como um todo consiste em uma *trans*-carboaminação enantiosseletiva.¹⁴⁰

Esta sequência de dearomatização-dessimetriação foi aplicada pelo grupo de Sarlah na síntese da (+)-pancratistatina (169). Reação de epoxidação de 168, seguida por abertura de epóxido em meio ácido, viabilizou uma reação de *trans*-di-hidroilação (74%) seguida de reação de *cis*-di-hidroilação (91%), para fornecer o tetraol 171 que foi convertido na (+)-pancratistatina (169). Esta sequência de dearomatização-dessimetriação via catalise metálica pode ser diretamente comparada à via biocatalítica, mesmo considerando-se a diferença de quase duas décadas entre elas. Em 1995, Hudlicky e colaboradores realizaram a primeira síntese total da (+)-pancratistatina (169),¹⁴¹ em 13 etapas a partir do diol obtido por dessimetriação quimioenzimática do bromobenzeno.

Em 2008, o grupo de List desenvolveu uma versão assimétrica de reações aldólicas transanulares (Esquema 37).¹⁴² Vários dos exemplos estudados por esse grupo se baseiam na ciclização transanular de ciclooctanos formando biciclo[3.3.0]octanos, uma estratégia muito utilizada para a síntese de di-, tri- e tetraquinanos,¹⁴³ produtos naturais policíclicos que contém anéis de ciclopentano fundidos em sua estrutura.

Utilizando o composto *meso* bicíclico 172, List e colaboradores conseguiram realizar uma dessimetriação via reação aldólica transanular formando o composto 174, contendo um sistema tricíclico presente em triquinanos lineares, em excelente estereosseletividade (84%, *rd* > 20:1, *re* 98:2). Reação de eliminação via mecanismo E₁cB (99%), redução com lítio em amônia líquida, seguida por uma reação

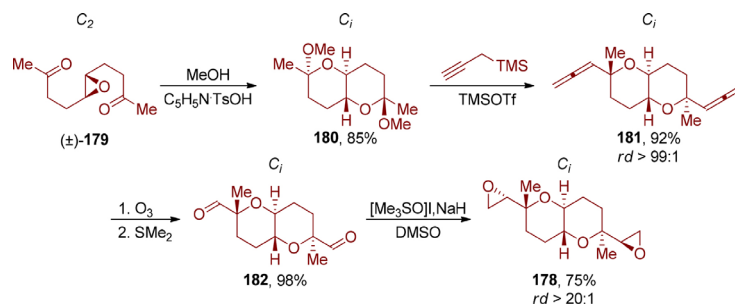
de alquilação (75%) e reação de olefinação de Wittig (87%), levaram ao produto natural (-)-hirsuteno (177).



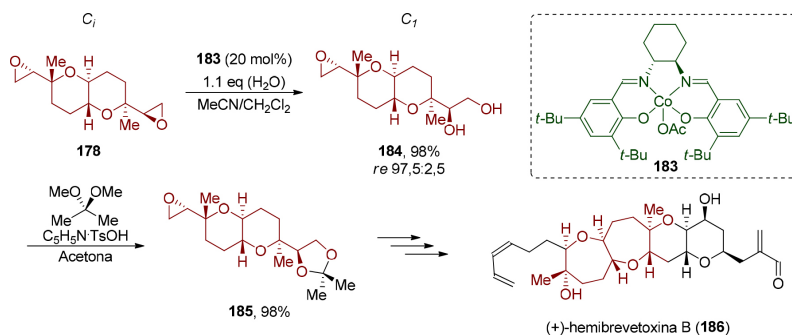
Esquema 37. Dessimetriação aplicada à síntese do (-)-hirsuteno (177), por List e colaboradores¹⁴²

Enquanto compostos *meso* contendo um plano de simetria foram amplamente estudados, a dessimetriação de compostos contendo um centro de inversão recebeu uma atenção consideravelmente menor por parte da comunidade sintética.¹⁴⁴

Em 2001, o grupo de Nelson demonstrou a aplicação da dessimetriação de um bis-epóxido centrossimétrico em uma síntese total (Esquema 38).¹⁴⁵ O substrato centrossimétrico 178 pôde ser preparado através de uma síntese bidirecional a partir do epóxido C₂-simétrico (±)-179. Uma dupla ciclização através de uma acetalização em meio ácido (85%), seguida por uma adição de propargilsilano na presença de TMSOTf (92%, *rd* > 99:1), viabilizou a incorporação de dois grupos alenos terminais de 181. Ozonólise do aleno 181 (98%)



Esquema 38. Preparação do substrato centrossimétrico **178**, pelo grupo de Nelson¹⁴⁵



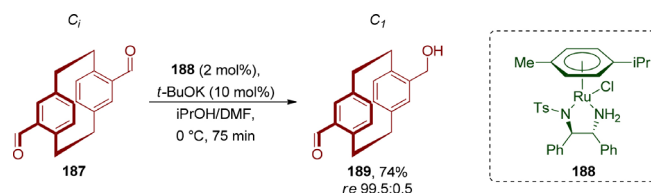
Esquema 39. Dessimetração aplicada à síntese do (+)-hemibrevetoxina (**186**), por Nelson e colaboradores¹⁴⁵

e epoxidação de carbonila de **182** utilizando ílideo de enxofre (75% $rd > 20:1$) completou a preparação do substrato centrossimétrico **178** desejado.

O complexo de cobalto **183** contendo um ligante do tipo Salen foi o ácido de Lewis utilizado pelo grupo de Nelson como catalisador para abertura do epóxido *meso* centrossimétrico **178** (Esquema 39). A mono-hidratação do substrato centrossimétrico deu-se em excelente enantiosseletividade (98%, re 97,5:2,5), viabilizando a obtenção do composto bicíclico **184** contendo seis centros estereogênicos. A dessimetração de epóxidos *meso* contendo um plano de simetria é muito utilizada em Síntese Orgânica,¹⁴⁶ mas esse é o primeiro exemplo de uma dessimetração de um bis-epóxido centrossimétrico. O produto **184** foi então utilizado em uma síntese formal da (+)-hemibrevetoxina B (**186**).

Em 2018, Benedetti, Micouin e colaboradores demonstraram uma dessimetração de um dialdeído centrossimétrico **187** através de uma transferência de hidrogênio assimétrica utilizando o catalisador de Noyori **188** (Esquema 40).¹⁴⁷ As duas unidades formilas estão em posição *pseudo-para* no [2.2]-paraciclofano **187**. Ao realizar uma redução em somente um dos grupos formilas do substrato **187**, obteve-se o hidroxi-aldeído **189** de quiralidade planar em excelente enantiosseletividade (74%, re 99,05:0,5).

Em 2006, Nelson e colaboradores desenvolveram a dessimetração de uma piperazina centrossimétrica **190** (Esquema 41).¹⁴⁸ A dessimetração catalítica dessa classe de compostos é desafiadora e, devido a sua relevância em química medicinal,¹⁴⁹ é tipicamente realizada via resolução através de formação de um sal com ácido



Esquema 40. Dessimetração do dialdeído centrossimétrico **187**, pelo grupo de Benedetti e Micouin. O produto **189** apresenta quiralidade planar¹⁴⁷

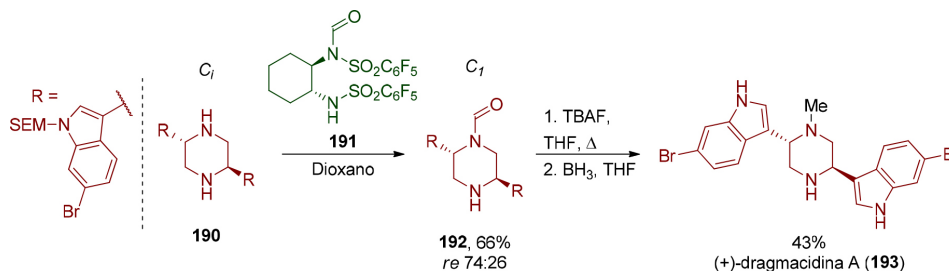
enantiomericamente puro como, por exemplo, ácido canforsulfônico ou ácido tartárico.

O grupo de Nelson utilizou o reagente de formilação quiral **191** para a dessimetração da piperazina centrossimétrica **190**. Infelizmente o produto **192** foi obtido com baixa enantiosseletividade (66%, re 74:26). Uma etapa de desproteção seguida por uma redução do grupo formila viabilizou uma síntese concisa da (+)-dragmacidina A (**193**). As limitações desse tipo de dessimetração sugerem que investigações nessa direção ainda se fazem necessárias.

RECONHECIMENTO DE PADRÕES EM SÍNTESE ORGÂNICA

Aspectos conceituais

O reconhecimento de padrões é um aspecto importante do planejamento sintético na medida em que correlaciona a molécula-alvo a uma subestrutura mais simples ou a uma matéria-prima



Esquema 41. Dessimetração da piperazina centrossimétrica **190** aplicada à síntese da (+)-dragmacidina A (**193**), por Nelson e colaboradores¹⁴⁸

disponível que seja passível de ser convertida à molécula-alvo.¹⁵⁰

Em uma análise retrossintética convencional, realiza-se um processo iterativo sobre o alvo sintético através de sucessivas desconexões de ligações carbono-carbono, carbono-heteroátomo ou carbono-hidrogênio.¹⁵¹ Nesse processo, tem-se como guia reações capazes de formar estas mesmas ligações e, como objetivo, identificar um material de partida e intermediários de estrutura mais simples que a molécula-alvo. Diferentemente da análise retrossintética convencional, no reconhecimento de padrões busca-se a identificação de padrões estruturais presentes tanto no alvo sintético como no material de partida a ser utilizado.¹⁵² De forma geral (Figura 10), esses padrões estruturais podem apresentar uma determinada conectividade (ex. o sistema bicíclico do tropano (**194**), presente em vários alcaloides)¹⁵³ ou um arranjo estereoquímico específico (ex. a estereotriade **195a-d** que pode estar presente em um policetídeo).¹⁵⁴

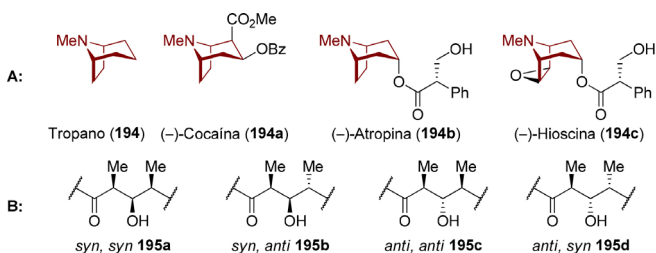
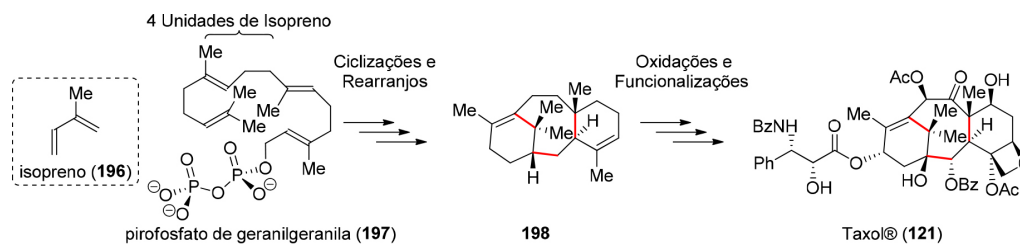
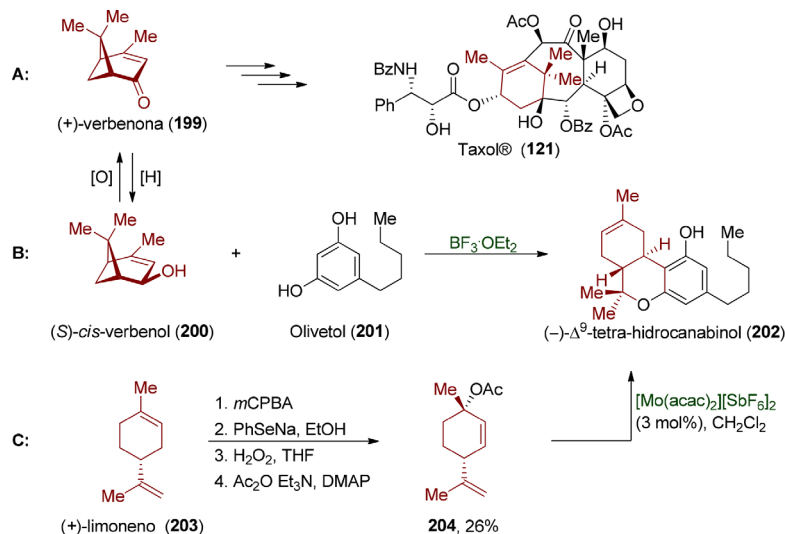


Figura 10. Padrões estruturais identificáveis. A: Alcaloides tropano (**194**); B: Estereotriades **195a-d** presentes em policetídeos

Historicamente, o reconhecimento de determinados padrões estruturais em produtos naturais foi de grande importância para estudos de biossíntese, como a “regra do isopreno (**196**)” para terpenoides.¹⁵⁵ Por exemplo, a origem biossintética do Taxol® (**121**) apresenta duas seqüências reacionais distintas (Esquema 42): as



Esquema 42. Biossíntese simplificada do Taxol® (**121**)



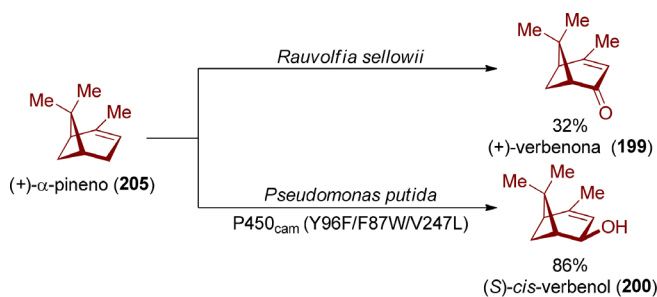
Esquema 43. Reconhecimento de padrão em síntese total. A: (+)-verbenona (**199**) utilizada na síntese do Taxol® (**121**). Síntese do (-)- Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (**202**) a partir do (*S*)-*cis*-verbenol (**200**) (B) e do (+)-limoneno (**203**) (C)

etapas de ciclização (fase das ciclases) em que as ligações carbono-carbono são formadas e a fase de ajuste dos estados de oxidação dos carbonos (fase das oxidases).¹⁵⁶

Várias sínteses totais foram realizadas utilizando monoterpenos quirais como material de partida.¹⁵⁷ Este tipo de reconhecimento de padrão ainda é amplamente utilizado, principalmente para a síntese total de terpenoides.¹⁵⁸ Apesar do advento de metodologias baseadas em catálise enantiosseletiva,¹⁵⁹ muitas sínteses que partem de um substrato quiral ainda são vantajosas uma vez que ambos os enantiômeros de muitos monoterpenos podem ser obtidos de forma enantiopura a um custo relativamente baixo.

Em 1997, Wender e colaboradores realizaram uma síntese total do Taxol® (**121**, Esquema 43A).¹⁶⁰ Nesta síntese, a (+)-verbenona (**199**) foi utilizada como material de partida para construção de um anel de seis membros contendo um substituinte *gem*-dimetila presente no produto natural **121**. Em 1967, o (*S*)-*cis*-verbenol (**200**) foi utilizado pelo grupo de Mechoulam¹⁶¹ na síntese total do (-)- Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (**202**, Esquema 43B),¹⁶² o princípio psicoativo presente em *C. sativa*. Trata-se de um processo em cascata, promovido por ácido de Lewis, que ocorre através de uma reação de Friedel-Crafts, seguida de um rearranjo de carbocátion e interceptação intramolecular por uma hidroxila fenólica. Em 2001, Malkov e Kocovsky, demonstraram a aplicação do (+)-limoneno (**203**) na síntese do (-)- Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (**202**, Esquema 43C).¹⁶³

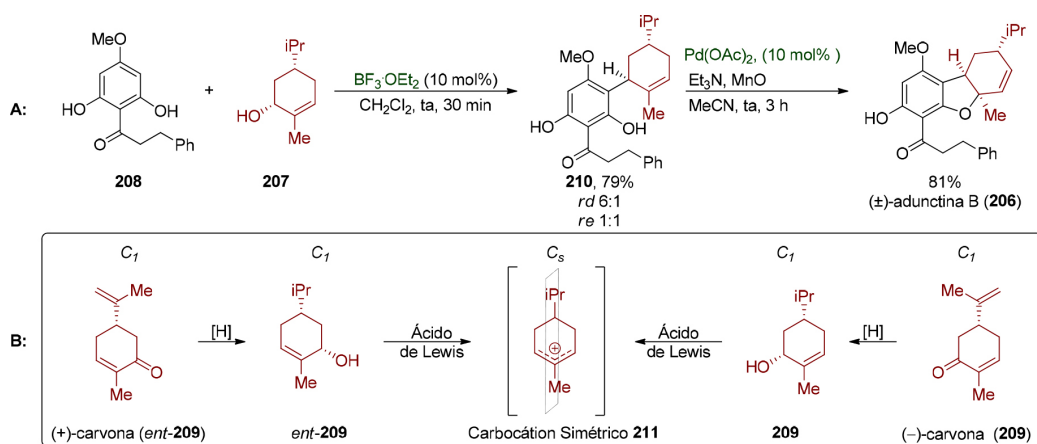
A (+)-verbenona (**199**)¹⁶⁴ e o (*S*)-*cis*-verbenol (**200**)¹⁶⁵ podem ser produzidos através da oxidação biocatalítica do (+)- α -pineno (**205**, Esquema 44), presente na terebintina, óleo extraído de coníferas abundantes no Brasil como os pinheiros. O mesmo é válido para seus enantiômeros. Dentro da realidade nacional, sínteses utilizando (+)- ou (-)-limoneno (**203** ou *ent*-**203**) como material de partida são interessantes por ele ser o componente majoritário do óleo extraído



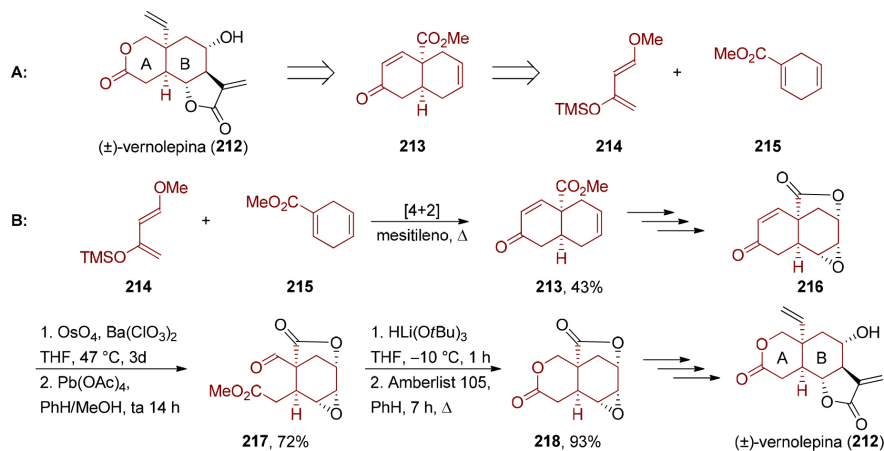
Esquema 44. Conversão biocatalisada de (+)-α-pineno (**205**) em (+)-verbenona (**199**)¹⁶⁸ e (S)-cis-verbenol (**200**)¹⁶¹

da casca de frutas cítricas¹⁶⁶ cuja produção, a nível mundial, é liderada pelo Brasil.¹⁶⁷

A síntese total da (±)-adunctina B (**206**), por Dethe e colaboradores (Esquema 46),¹⁶⁸ exemplifica de forma representativa como a simetria molecular permite antecipar limitações no uso de reconhecimento de padrões. Ambos os enantiômeros da carvona (**207**) foram utilizados em várias sínteses totais.¹⁶⁹ Partindo-se de **207**, um derivado enantiopuro da (-)-carvona (**209**), o grupo de Dethe realizou a síntese da (±)-adunctina B (**206**) em duas etapas: uma substituição eletrofílica aromática (79%, *rd* 6:1, *re* 1:1), mediada por ácido de Lewis, seguida de uma ciclização oxidativa do tipo Wacker, catalisada por paládio (Esquema 45A). Apesar de ser uma síntese extremamente concisa, o carbocátion alílico **211** formado na presença do ácido de Lewis apresenta um plano de simetria (Esquema 45B) de modo que a quiralidade presente no material de partida é perdida no processo, dando origem a um produto racêmico.



Esquema 45. A: Racemização observada na síntese da (±)-adunctina B **206**. B: Mecanismo da racemização¹⁶⁸



Esquema 46. Reconhecimento de padrões aplicado à (±)-vernolepina (**212**). A: Análise retrossintética. B: Síntese total, por Danishefsky e colaboradores¹⁷²

Produtos de reações bem estabelecidas como a reação de Diels-Alder¹⁷⁰ e a anelação de Robinson¹⁷¹ apresentam conectividades e arranjos estereoquímicos importantes de serem reconhecidos. Uma aplicação do reconhecimento de padrões cuja visualização exige desconexões adicionais é encontrada na síntese da (±)-vernolepina (**212**, Esquema 46A), uma bislactona de origem natural que apresentou atividade antitumoral *in vitro* contra células de carcinoma nasofaríngeo.

Na síntese da (±)-vernolepina (**212**) realizada pelo grupo de Danishefsky, a origem dos anéis A e B foi traçada ao cicloaduto **213** resultante da reação de Diels-Alder entre o dieno **214** e o dienófilo cíclico **215**.¹⁷² Deve-se observar que, para a instalação da lactona presente no anel A da (±)-vernolepina (**212**), foi necessária uma clivagem oxidativa de **216** (Esquema 46B), seguida por uma redução e uma transesterificação (67%).

Ainda que não conheçamos o mecanismo neural pelo qual o reconhecimento de padrões opera, pode-se afirmar que ele se beneficia de um acúmulo de informações prévias sobre possíveis padrões estruturais e do processo cognitivo de superposição de imagens. Representar uma mesma estrutura de vários ângulos diferentes é um recurso simples e acessível que facilita a identificação de tais padrões. Isso permite comparar cada uma das múltiplas perspectivas representadas com estruturas guardadas na memória – ou em anotações pessoais – e eleger o material de partida ou intermediário sintético mais apropriado para a síntese em questão. Sempre se deve ter em mente que a escolha da matéria-prima é um dos aspectos mais importantes de um planejamento sintético, inseparável do custo operacional, eficiência e escalabilidade de uma rota sintética.

A morfina (**219**) é um alcaloide pentacíclico (Figura 11) para o qual

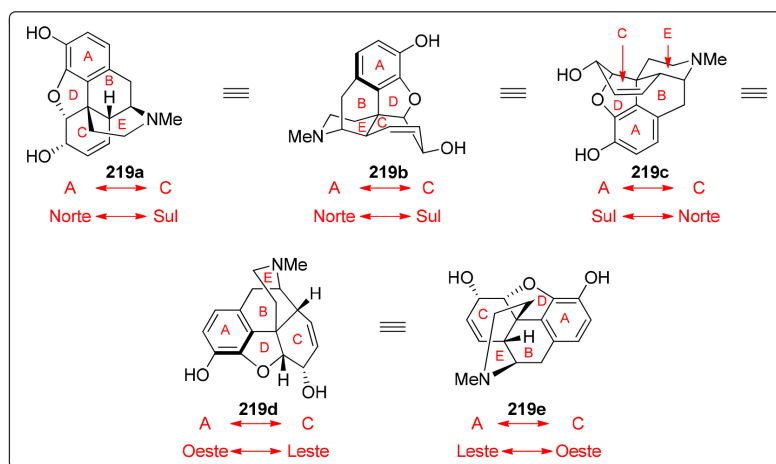


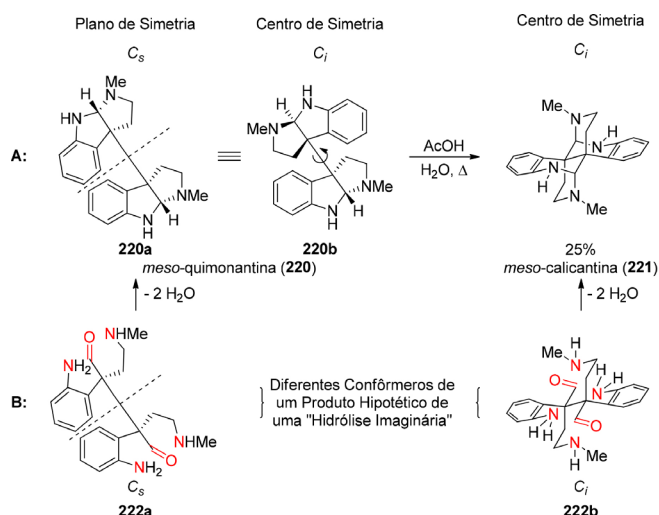
Figura 11. Diferentes perspectivas para a morfina (219, adaptado de Trauner, 2018)¹⁸²

mais de 30 sínteses totais já foram descritas.¹⁷³ Um ícone do esforço da comunidade sintética em sua busca por aperfeiçoar estratégias e aplicar novas reações, constituindo-se em um campo de provas para avaliação de novas metodologias sintéticas. A morfina (219) foi selecionada para ilustrar como diferentes maneiras de representar uma estrutura tridimensional complexa permitem visualizar aspectos que seriam difíceis de ver de outro modo (Figura 11).¹⁷⁴

As duas primeiras representações (219a e 219b) mostram os anéis A e C da morfina (219) na direção Norte-Sul (Figura 11). Enquanto 219a é a representação mais usual, 219b destaca a conformação cadeira do anel E e barco torcido do anel C. Essas mesmas informações estão presentes na representação bidimensional 219c em que os anéis A e C estão orientados nas direções Sul-Norte. As duas últimas representações, 219d e 219e, apresentam os anéis A e C na direção Oeste-Leste e Leste-Oeste, respectivamente, e reforçam a conformação cadeira do anel E.

Modelos moleculares, como o de Dreiding, apresentam elevado grau de precisão no que se refere a comprimentos, ângulos de ligação e interações estéricas e oferecem perspectivas que não podem ser facilmente apreciadas com o uso de modelos computacionais. Tais modelos permitem que um arquiteto de moléculas aprecie diferentes vistas de uma obra da natureza, tal qual arquitetos de edifícios e obras de arte apreciam seus objetivos de estudo e trabalho. Com a popularização de técnicas de impressão 3D, os químicos sintéticos em breve poderão apreciar seus objetos de interesse em modelos construídos sob demanda.

A relação do reconhecimento de padrão com simetria molecular pode se expressar de várias formas. Em 1996, Overman e colaboradores desenvolveram uma síntese estereosseletiva para o alcaloide bis-pirrolindólico *meso*-quimonantina (220, Esquema 47A)¹⁷⁵ que apresenta um plano de simetria em um de seus conformêros. Em meio ácido, este produto natural pode ser convertido na *meso*-calicantina (221),^{176,177} um isômero que contém um centro de simetria. Uma maneira de visualizar tal isomerização é considerar uma “hidrólise imaginária” de cada amina (Esquema 47B), onde as carbonilas do dialdeído 222 estariam diante de grupos amina de aminas primárias e secundárias. Na reação de formação de hemiaminal a partir do intermediário dicarbonílico hipotético 222, tem-se então uma permuta entre os grupos amina que reagem com cada carbonila de 222. Esse não é o mecanismo real dessa isomerização que, provavelmente, deve envolver diferentes hemiaminais e íons imínio, mas apenas uma simplificação daquele. Este tipo de isomerização também está presente nos estereoisômeros quirais de simetria C_2 dessa família de alcaloides.¹⁷⁸ A síntese de compostos com esse tipo de simetria será discutida a seguir, na sessão 4.2.



Esquema 47. Isomerização da *meso*-quimonantina (220) na *meso*-calicantina (221). A: Condições reacionais. B: Visualização simplificada do processo de isomerização¹⁷⁷

Planejamento sintético de moléculas simétricas

Em um estudo de 2004, Greer e colaboradores, estimaram que o número de produtos naturais que possuem simetria bilateral, ou seja, compostos que pertencem aos grupos pontuais C_2 , C_s e C_{2v} , corresponde a 7% dentro do espaço amostral de 3000 artigos analisados (Figura 12).¹⁷⁹ Além disso, os autores estimam que cerca de outros 10% dos artigos investigados apresentam moléculas cuja biossíntese passa por intermediários com simetria bilateral que sofreriam modificações estruturais posteriores com perda de simetria.

Enquanto os compostos com simetria C_2 são quirais, os produtos naturais que pertencem aos grupos pontuais C_s e C_{2v} são aquirais e estão fora do escopo deste artigo.

A existência de um eixo de simetria C_2 em produtos naturais abre a possibilidade de aumentar a convergência da estratégia sintética ao permitir a preparação simultânea de duas partes iguais da molécula-alvo.¹⁸⁰ Uma série de reações como, por exemplo, esterificações, acoplamentos cruzados, alquilações, metátese cruzada de olefinas e cicloadições podem ser empregadas para conectar os dois fragmentos.

Uma maneira de se preparar produtos naturais diméricos é a reação de formação de ligação σ_{N-N} através de uma oxidação eletroquímica desenvolvida por Baran e colaboradores.¹⁸¹ Nesse trabalho, os autores prepararam o produto natural (+)-xiamicina A (226), em 9 etapas, a partir do álcool 227. A oxidação anódica de 226

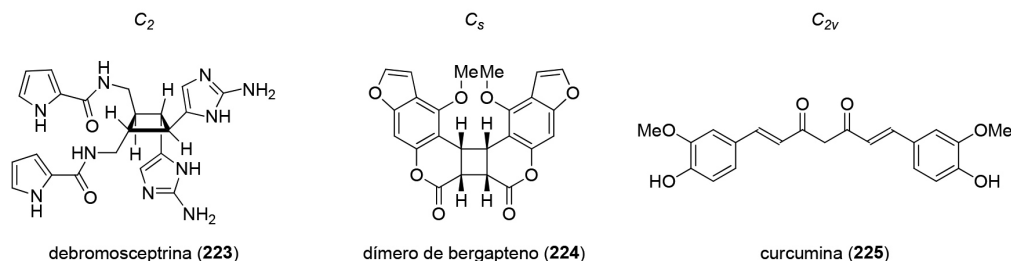
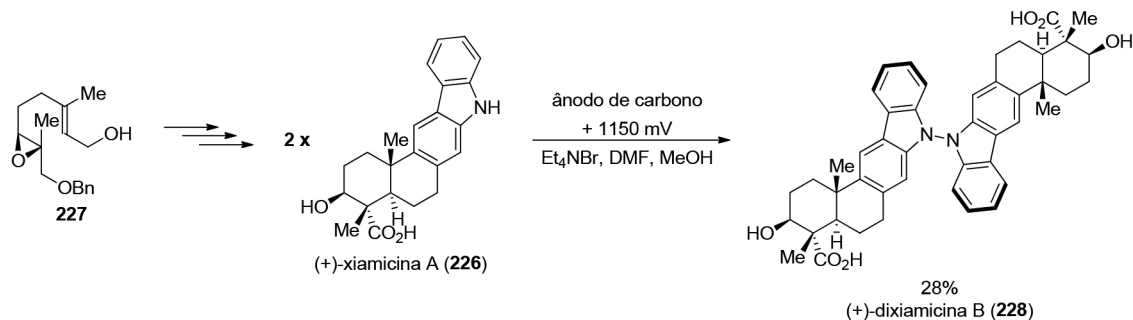
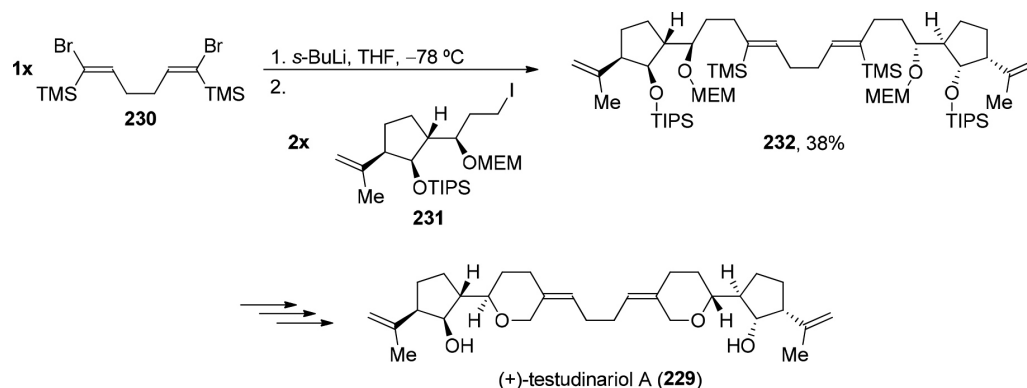


Figura 12. Exemplos selecionados de produtos naturais contendo simetria bilateral



Esquema 48. Síntese total da (+)-dixiamicina B (**228**) por Baran e colaboradores¹⁸¹



Esquema 49. Síntese total do (+)-testudinariol A (**229**), por Amarasinghe e Montgomery¹⁸²

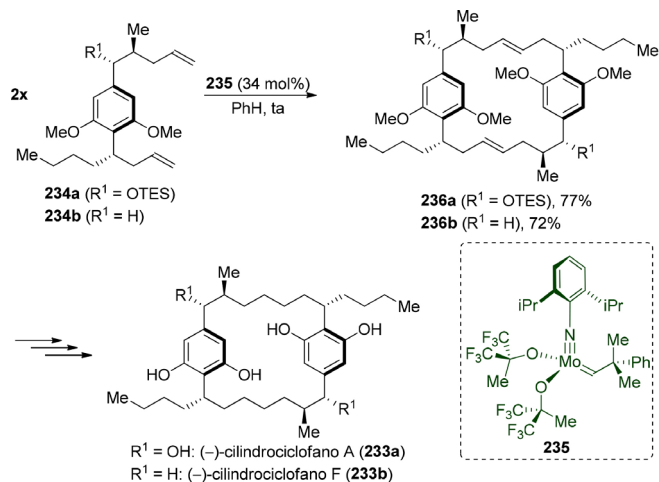
levou à formação do alcaloide indólico (+)-dixiamicina B (**228**), em 28% de rendimento (Esquema 48).

O (+)-testudinariol A (**238**) é um triterpeno de origem marinha que possui em sua estrutura dimérica um anel ciclopentânico densamente funcionalizado ligado a um 3-tetraidropirano alquilidênico. Cada uma das partes possui quatro centros estereogênicos contíguos. Em 2002, Amarasinghe e Montgomery completaram a síntese total do testudinariol A (**229**) a partir de uma reação de alquilação bidirecional envolvendo o diânion do composto **230** de simetria C_{2v} . Uma reação de troca de halogênio-metal em **230** permitiu uma reação de dupla alquilação utilizando dois equivalentes do iodeto **231**, levando à formação do composto **232** (38%) de simetria C_2 (Esquema 49).¹⁸² Após algumas transformações bidirecionais, o (+)-testudinariol A (**229**) foi obtido.

Os cilindrociclofanos são [7,7]-paraciclofanos de 22 membros que possuem atividade citotóxica.¹⁸³ Alguns deles como, por exemplo, os (-)-cilindrociclofanos A e F (**233a** e **233b**) possuem simetria C_2 . Em 2000, Smith e colaboradores reportaram a síntese total dos (-)-cilindrociclofanos A e F (**233a** e **233b**) através de uma reação de metátese cruzada de olefinas, seguida por uma reação de metátese de fechamento de anel *one-pot* (Esquema 50).¹⁸⁴ A exposição de dois equivalentes das bisolefinas **234a** ou **234b** ao catalisador de molibdênio **235** levou à formação dos compostos **236a** ou **236b** em 77% e 72% de rendimento, respectivamente. Excelentes níveis de

seletividade foram observados em favor do produto de acoplamento cabeça-cauda que apresenta simetria C_2 .

O (-)-cianolídeo A (**237**) é um macrodiolídeo glicosídico de 16 membros contendo 16 centros estereogênicos e que apresenta potente atividade moluscicida. Em 2013, Waldeck e Krische completaram a



Esquema 50. Síntese total dos (-)-cilindrociclofanos A e F (**233a** e **233b**) por Smith e colaboradores¹⁸⁴

síntese total deste produto natural utilizando as condições reacionais de Yamaguchi¹⁸⁵ para a síntese do macrodiolídeo de simetria C_2 (Esquema 51).¹⁸⁶

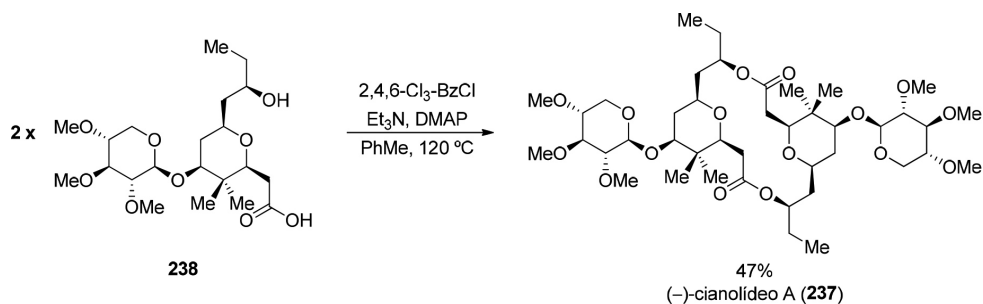
O (-)-clavosolídeo A (**239**), um macrodiolídeo semelhante ao (-)-cianolídeo A (**238**), possui 18 centros estereogênicos e estrutura dimérica com simetria C_2 . Em 2015, Haydl e Breit completaram a síntese total dessa molécula utilizando como etapa chave uma reação de “dimerização”¹⁸⁷ do composto **240**. Ela se deu a partir de uma reação de adição de ácido carboxílico ao aleno terminal catalisada por ródio levando à formação do macrodiolídeo **242** (72%, *rd* 92:8, Esquema 52).¹⁸⁸ Após algumas transformações bidirecionais, o (-)-clavosolídeo A (**239**) foi obtido.

Em situações nas quais encontramos problemas de quimiosseletividade ainda não resolvidos ou a reatividade necessária

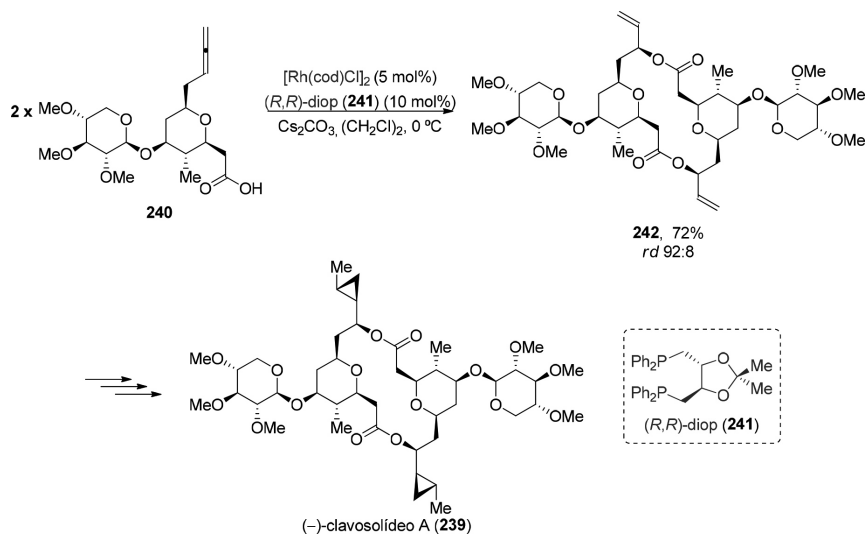
não foi plenamente desenvolvida, o produto natural dimérico não pode ser preparado a partir de dois fragmentos idênticos. Nesses cenários, pequenas modificações precisam ser feitas em um dos equivalentes para que o acoplamento possa ser realizado.

Em 2017, Neumeyer e Brückner completaram a síntese total da (+)- γ -actinorodina (**243**), uma γ -lactona naftoquinonônica dimérica (Esquema 53).¹⁸⁹ Neste trabalho, os autores converteram um equivalente do brometo arílico **244** no correspondente boropinacolato **245**. O intermediário formado **245** participa então de um acoplamento de Suzuki–Miyaura *in situ* com um segundo equivalente do brometo **244** levando à formação do produto dimérico **246**, em 52% de rendimento. Após algumas transformações, a (+)- γ -actinorodina (**243**) foi obtida.

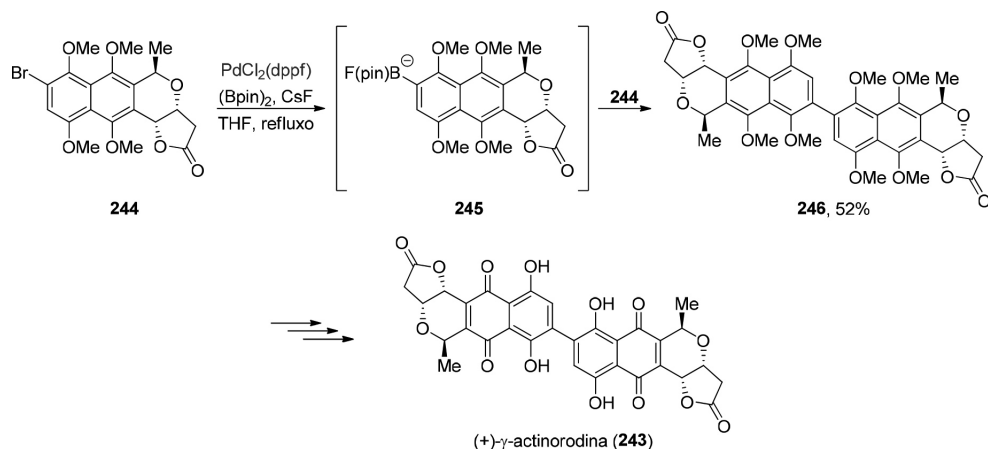
O reconhecimento de padrão faz da “dimerização” de dois



Esquema 51. Síntese total do macrolídeo (-)-cianolídeo A (**237**) por Waldeck e Krische¹⁸⁶



Esquema 52. Síntese total do macrolídeo (-)-clavosolídeo A (**239**) por Haydl e Breit¹⁸⁸



Esquema 53. Síntese total da (+)- γ -actinorodina (**243**), por Neumeyer e Brückner¹⁸⁹

fragmentos idênticos a estratégia mais lógica para sintetizar moléculas com eixo de simetria C_2 . Em muitos casos, não há seletividade envolvida na etapa de acoplamento, em outros é possível utilizar a reação de “dimerização” para criar centros estereogênicos e, por fim, nos casos em que há problemas de seletividade não-solucionados ou reatividade incipiente, os fragmentos a serem acoplados não são exatamente iguais.

Reconhecimento de simetria escondida no planejamento sintético

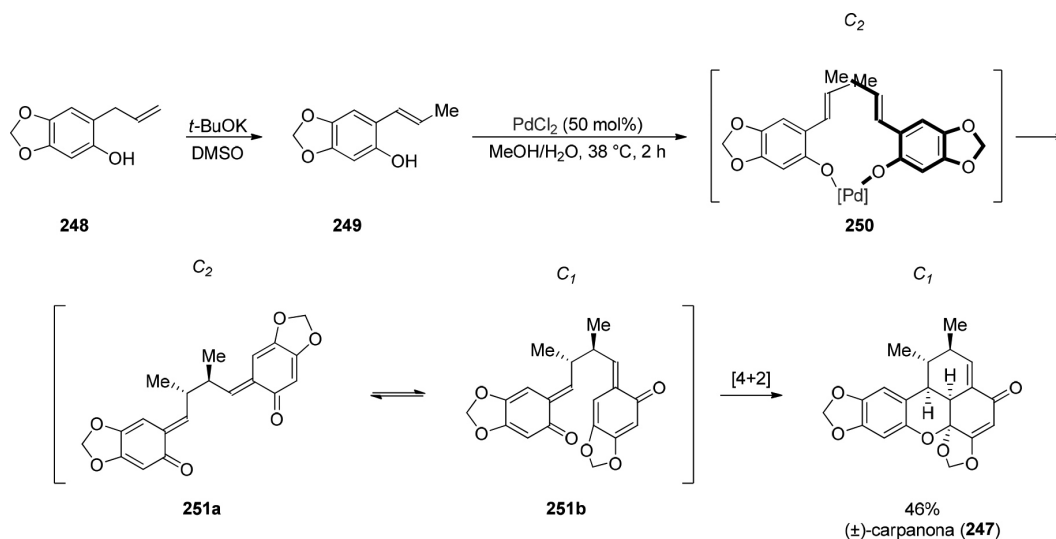
Enquanto a simetria presente em um alvo sintético viabiliza diversas estratégias para reduzir o número de etapas da rota sintética, essa não é a única aplicação do reconhecimento de simetria no planejamento sintético.

Uma análise retrossintética cuidadosa de um alvo sintético pertencente ao grupo pontual C_1 pode viabilizar o reconhecimento de uma relação de simetria ausente no produto final. Os exemplos discutidos a seguir são de sínteses convergentes onde um mesmo intermediário avançado foi utilizado para formar dois ou mais fragmentos do alvo sintético. Esse reconhecimento de padrão pode ser chamado de “simetria escondida”, uma vez que a simetria em questão é virtual, resulta exclusivamente da retrossíntese.

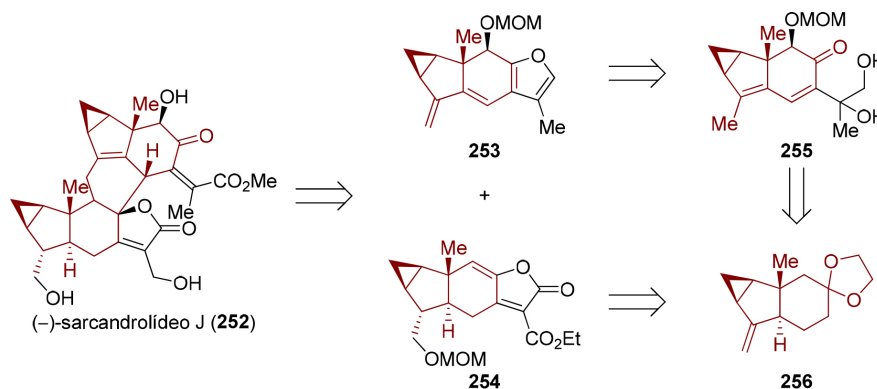
Em 1971, o grupo de Chapman¹⁹⁰ realizou a síntese da (\pm)-carpanona (**247**), uma lignana tetracíclica dimérica (benzoxantenonas) contendo cinco estereocentros, isolada na forma de um racemato. Essa síntese foi um dos primeiros exemplos descritos de reconhecimento de simetria escondida (Esquema 54), realizada

através de uma dimerização oxidativa biomimética. A isomerização da dupla ligação do grupo alila de **248** (rendimento não reportado) forneceu o monômero **249**. Na presença de PdCl_2 estequiométrico, Chapman e colaboradores propõem que as hidroxilas fenólicas de **249** se coordenam ao paládio, formando o intermediário chave **250**. A dimerização desejada acontece através de um processo redox resultando na formação de $\text{Pd}(0)$ e o bis-orto-quinometino (\pm)-**251**, de simetria C_2 , altamente reativo. Através de uma reação de hetero-Diels-Alder intramolecular, o conformero **251b**, de simetria C_1 , é convertido na (\pm)-carpanona (**247**) em 46% de rendimento. Esse processo biomimético recebeu diversos estudos posteriores visando realizar a dimerização oxidativa de forma catalítica pelos grupos de Kuroda,¹⁹¹ Lindsley,¹⁹² Poli,¹⁹³ e Kozlowski¹⁹⁴ para obtenção de benzoxantenonas naturais assim como análogos sintéticos. Os grupos de Ley¹⁹⁵ e Shair¹⁹⁶ investigaram essa transformação utilizando síntese em fase sólida. Em 2006, Shair e colaboradores utilizaram síntese em fase sólida para o preparo de 10.000 análogos inspirados na estrutura da (\pm)-carpanona (**247**).¹⁹⁷ Em 2020, Kozlowski¹⁹⁴ e colaboradores descreveram a primeira versão enantiosseletiva dessa reação, porém com baixa enantiosseletividade (re 75:25).

Em 2017, Liu e colaboradores aplicaram o conceito de simetria escondida na síntese do sesquiterpeno dimérico (–)-sarcandrolídeo J (**252**)¹⁹⁸ cuja estrutura contém oito anéis e 11 estereocentros, três dos quais são tetrassubstituídos e dois quaternários. Eles identificaram que o anel central do sistema octacíclico deste produto natural poderia ser sintetizado através de uma cicloadição [4+2] entre o dieno presente no furano tetracíclico **253** e o γ -alquilideno butenolídeo **254** que age como dienófilo (Esquema 55). Apesar da instabilidade observada



Esquema 54. Síntese total da (\pm)-carpanona (**247**) por Chapman e colaboradores¹⁹⁰



Esquema 55. Análise retrossintética para o (–)-sarcandrolídeo J (**252**), evidenciando a simetria escondida¹⁹⁸

para o furano **253**, ele pôde ser formado *in situ* via desidratação da di-hidroxicetona tricíclica **255** em meio ácido. Tanto **254** como **255** puderam ser sintetizados a partir de um mesmo intermediário avançado, o acetal da cetona tricíclica **256**.

Para a síntese do intermediário avançado **256** (Esquema 56), o grupo de Liu¹⁹⁹ utilizou a (+)-verbenona (**199**) como material de partida. Uma adição 1,4 diastereosseletiva (*rd* > 20:1) de cuprato de vinila (78%) gerado *in situ* deu origem ao centro quaternário em **257**. A abertura de ciclobutano (75%), seguida pela formação de um acetal (77%) e oxidação alílica (75%), formou o aldeído **260**. A conversão deste na hidrazona **261** (77%) viabilizou o preparo do intermediário avançado **256** através de uma reação de ciclopropanação intramolecular catalisada por paládio (94%).²⁰⁰

O intermediário **256** foi então utilizado na síntese dos fragmentos **254** e **255** (Esquema 57). A reação de cicloadição [4+2] necessária para a formação do anel central pôde ser realizada na presença de excesso de PhCO₂H, em um tubo selado a 170 °C (83%). Devido à instabilidade do dieno **253**, necessariamente formado *in situ*, excesso (5 equiv.) do seu precursor, o ceto-diol **255**, teve que ser utilizado. Após remoção do grupo de proteção e redução do éster (62%), uma reação de oxidação fotocatalisada do furano, seguida por uma esterificação (47%), forneceu o (-)-sarcandrolídeo J (**252**).

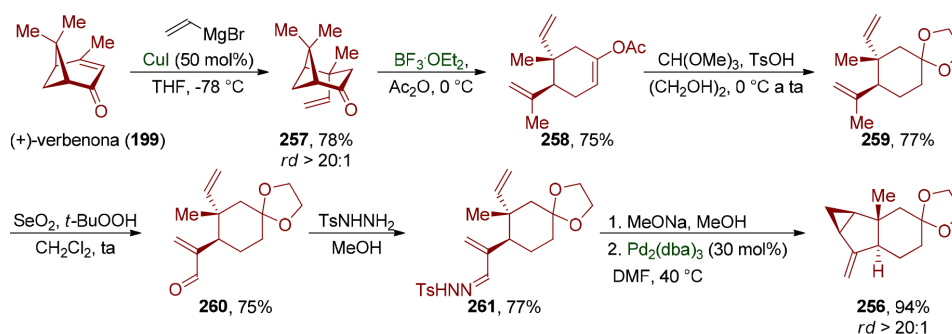
O reconhecimento de simetria escondida não está limitado à presença de dímeros (ou oligômeros) uma vez que não é necessário que tenha uma interdependência direta com a origem biossintética da molécula-alvo. Em 2013, Carter e colaboradores realizaram a síntese total do (-)-anfidinolídeo F (**264**),²⁰¹ um macrolídeo de 25 membros

contendo 11 estereocentros e duas unidades tetraidrofuranicas. A análise retrossintética identificou uma simetria escondida ao reconhecer que as unidades tetraidrofuranicas presentes em cada um dos fragmentos (**265** e **266**) de uma síntese convergente podem ser sintetizadas a partir do mesmo intermediário avançado **267** (Esquema 58).

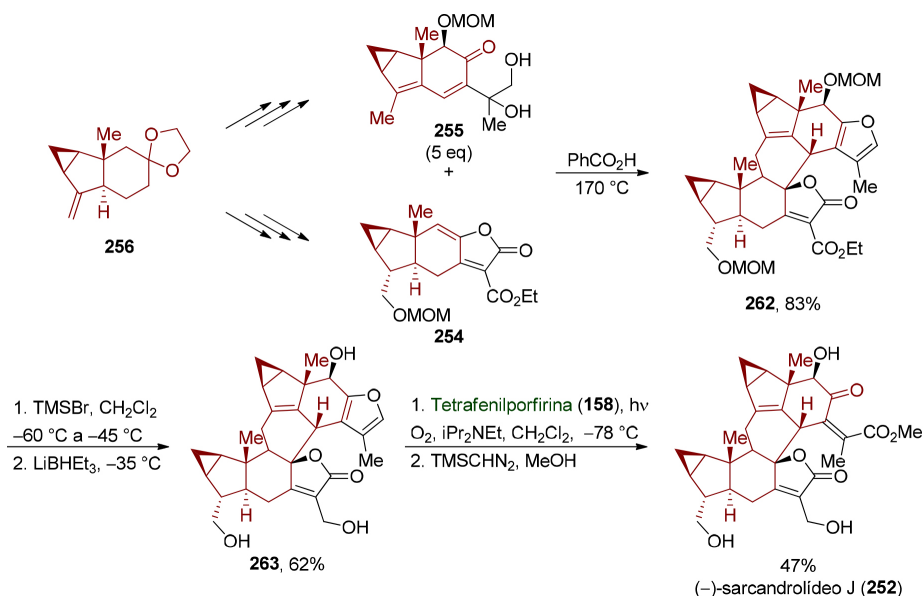
Em sua síntese do intermediário avançado **267** (Esquema 59), o grupo de Carter introduziu o primeiro estereocentro através de uma reação de alquilação enantiosseletiva de **268**, seguida de uma reação de benzoilação (35%, *re* 95:5).²⁰² Uma reação de di-hidroilação de Sharpless em **271** introduziu outros dois estereocentros (87%, *rd* > 20:1) e foi seguida pela formação do di-hidrofurano **274**, através de uma ciclização catalisada por prata (67%, *rd* > 20:1). Proteção da hidroxila livre de **274** (85%), seguida por uma hidrólise do benzoato de vinila **275** (81%), forneceu o intermediário avançado **267**.

O intermediário **267** foi então aplicado na síntese de ambos os fragmentos **265** e **266** (Esquema 60). Uma α -desprotonação da sulfona de **265** viabilizou uma reação de alquilação via substituição nucleofílica em **276** (74%). A α -desprotonação da sulfona em **276** viabilizou a etapa de dessulfurização oxidativa (42%), realizada na presença de um dieno facilmente oxidável. Após uma série de etapas, **277** foi convertido no (-)-anfidinolídeo F (**264**).

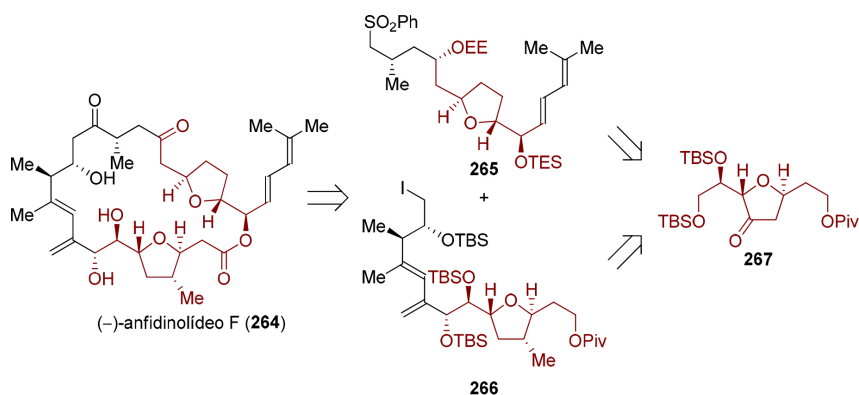
Em 2005, Ley e colaboradores realizaram uma das sínteses totais da (+)-espongistatina 1 (**278**),²⁰³ um macrolídeo de 42 membros, contendo 24 estereocentros, dois anéis tetraidropirânicos e dois acetais espirocíclicos. A análise retrossintética (Esquema 61) indica que o fragmento contendo os dois acetais espirocíclicos **280** pode



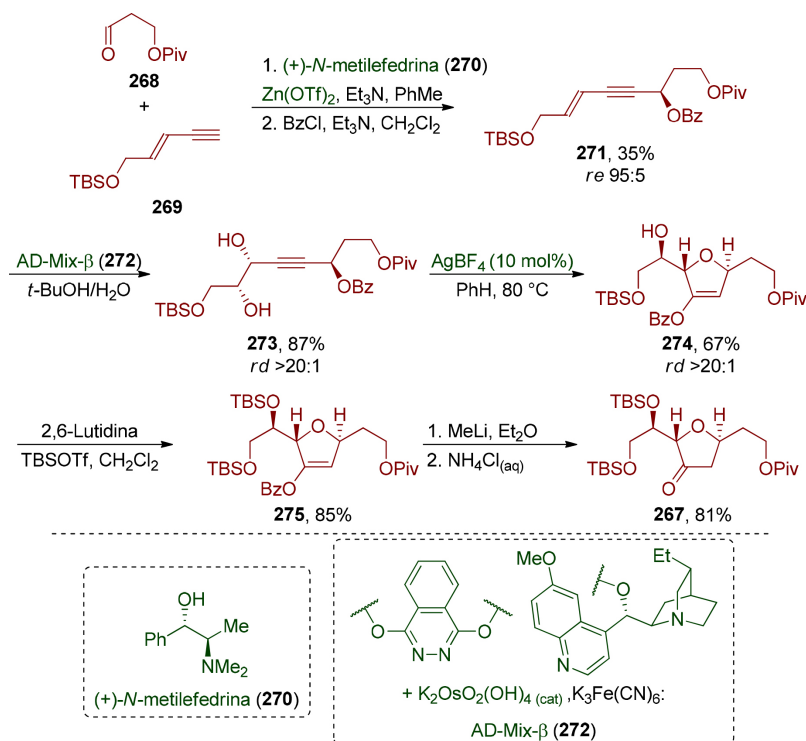
Esquema 56. Preparação de um intermediário avançado utilizado em uma síntese convergente do (-)-sarcandrolídeo J (**252**), segundo Liu e colaboradores¹⁹⁸



Esquema 57. Síntese convergente do (-)-sarcandrolídeo J (**252**) através do acoplamento de dois fragmentos oriundos do mesmo intermediário avançado, por Liu e colaboradores¹⁹⁸



Esquema 58. Análise retrossintética para o (-)-anfidinolídeo F (264), evidenciando a simetria escondida²⁰¹



Esquema 59. Preparação de um intermediário avançado utilizado na síntese convergente do (-)-anfidinolídeo F (264), segundo Carter e colaboradores²⁰²

ser preparado de forma convergente, a partir de dois intermediários avançados **281** e **282**, cada um contendo um acetal espirocíclico. A simetria escondida foi identificada ao se reconhecer que cada espirociclo pode ser preparado a partir de diferentes epímeros do intermediário **283**.

A preparação do intermediário avançado **283** pelo grupo de Ley²⁰⁴ utilizou o éster de Roche *ent*-**70b** de configuração *S* como precursor quiral (Esquema 62). Proteção da hidroxila livre de *ent*-**70b** e etapas redox (87%), seguidas por formação de 1,3-ditiana e reaproteção (84%), levaram à formação do intermediário **285**. Litição da 1,3-ditiana **285** viabilizou uma abertura de epóxido da epicloridrina racêmica, acompanhada por uma reação S_N2 intramolecular, que formou o epóxido terminal **286** (81%). Abertura do epóxido **286** utilizando o ânion de lítio do TIPS-acetileno litiado (**287**, 87%), etapas de proteção e desproteção e uma olefinação de Tebbe resultaram na formação do enino **290** (56%). Adição do alcino terminal em **290** ao aldeído **291** formando **292** (86%, *rd* 1:1), seguida de oxidação via periodinana de Dess-Martin e formação de β-ceto-1,3-ditiana²⁰⁵ (87%), completaram a preparação da mistura de epímeros **283**.

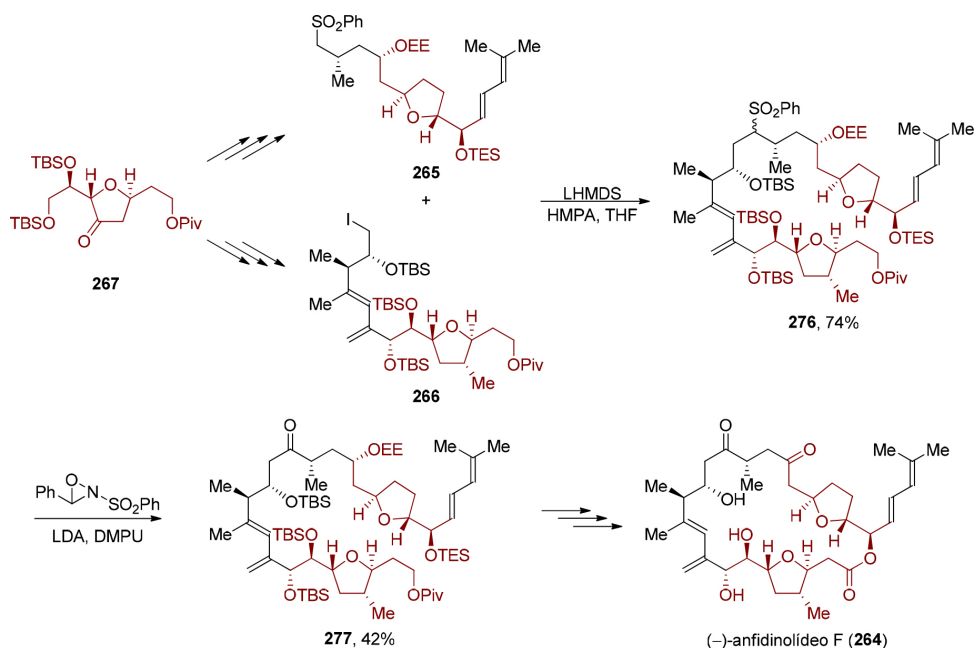
Em meio ácido, **283** foi convertido a uma mistura de três acetais espirocíclicos **293a-c**. (86%, *rd* 4:1:3) que foram separados por CLAE

preparativa (Esquema 63). Em meio ácido, o acetal indesejado **293c** foi convertido no acetal desejado **293b** (*rd* 3:1, 87% em três ciclos). Após várias etapas, **293a** foi convertido no aldeído **281** e **293b** na etilcetona **282**.

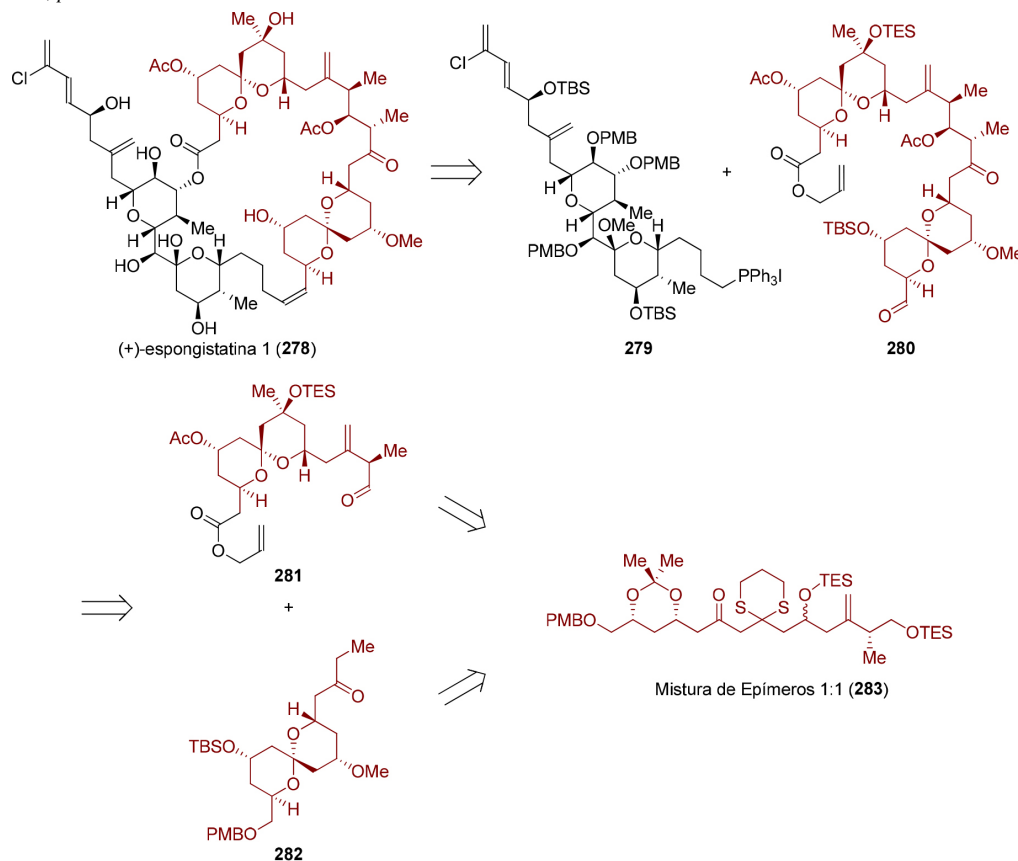
Os dois fragmentos espirocíclicos **281** e **282** (Esquema 64) foram combinados através de uma reação aldólica *anti*-seletiva mediada por enolato de boro (*rd* 5:1), seguida por acetilação e desproteção (51%). O fragmento **280** foi então conectado ao fragmento altamente funcionalizado²⁰⁶ **279** através de uma reação de olefinação de Wittig *Z*-seletiva (50%). Para completar a síntese, foram necessárias as desproteções dos éteres *p*-metoxibenzila (65%) e do éster alílico, seguida por macrolactonização de Yamaguchi (56%). A (+)-espongistatina I (**278**) foi finalmente obtida após a remoção dos grupos de proteção de silício em 57% de rendimento.

Para fins de consistência conceitual, é preciso mencionar que Ley e colaboradores se referem à identificação de um pseudo-eixo C₂ na estrutura da (+)-espongistatina I (**278**). Entretanto, na literatura de síntese orgânica o uso desse termo é tipicamente associado a um arranjo estereoquímico diferente.²⁰⁷

De acordo com nossa compreensão,²⁰⁸ uma estrutura de simetria pseudo-C₂ se refere a um composto quiral que possui um centro



Esquema 60. Síntese convergente do (-)-anfidinólido F (264), através do acoplamento de dois fragmentos (265 e 266) sintetizados a partir do mesmo intermediário avançado 267, por Carter e colaboradores²⁰²

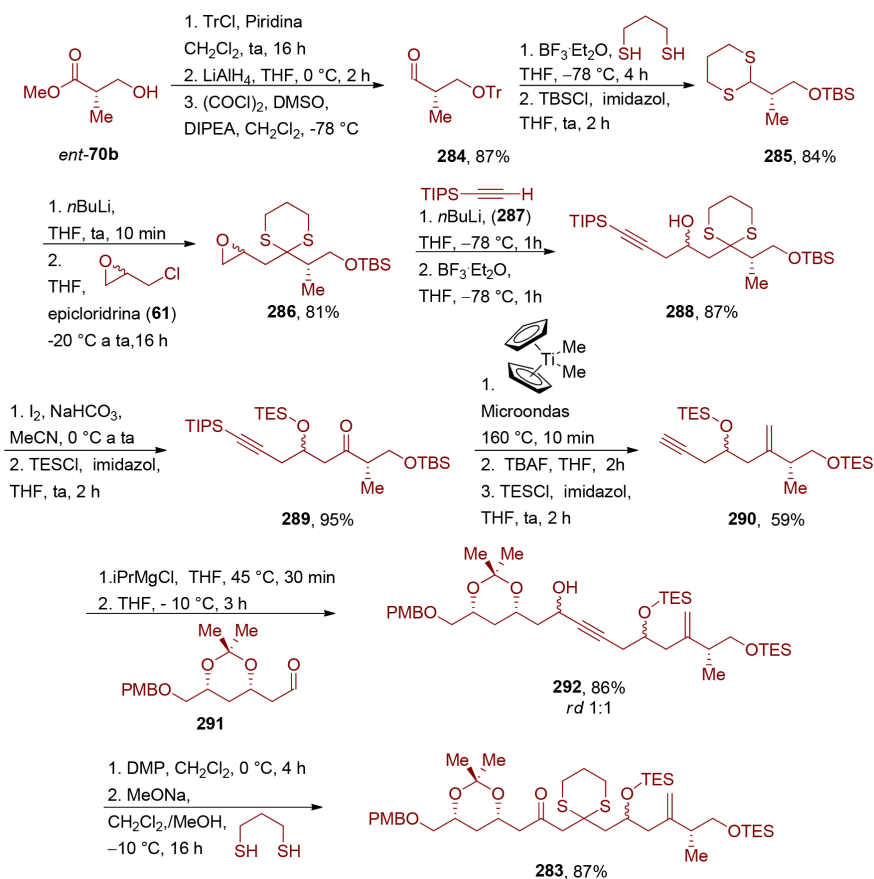


Esquema 61. Análise retrossintética para a (+)-espongistatina 1 (278) evidenciando a simetria escondida, por Ley e colaboradores²⁰³

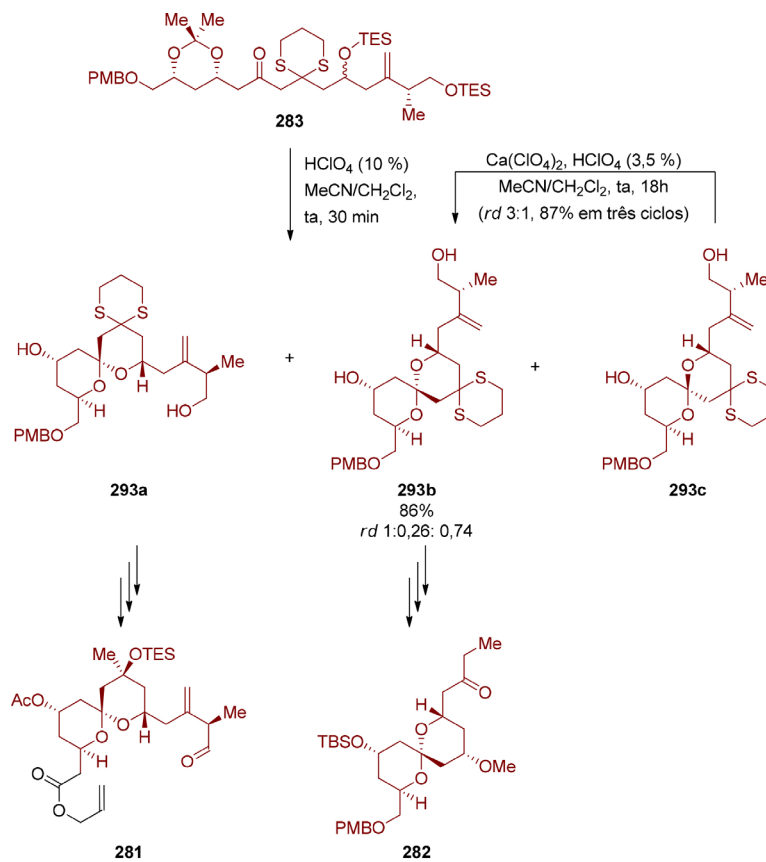
proquiral ligado a dois grupos enantiotópicos (Figura 12).^{209,210} Essa disposição espacial²¹¹ foi utilizada não só em estratégias sintéticas^{212,213} como no planejamento e síntese de catalisadores.²¹⁴

Para facilitar a compreensão desta disposição espacial, compostos contendo um eixo C_2 (Figura 13A), um centro pseudo-assimétrico (Figura 13B) e um pseudo-eixo C_2 (Figura 13C) estão representados lado a lado. Por definição, uma rotação em torno de um eixo C_2 verdadeiro resulta em uma disposição espacial equivalente à original

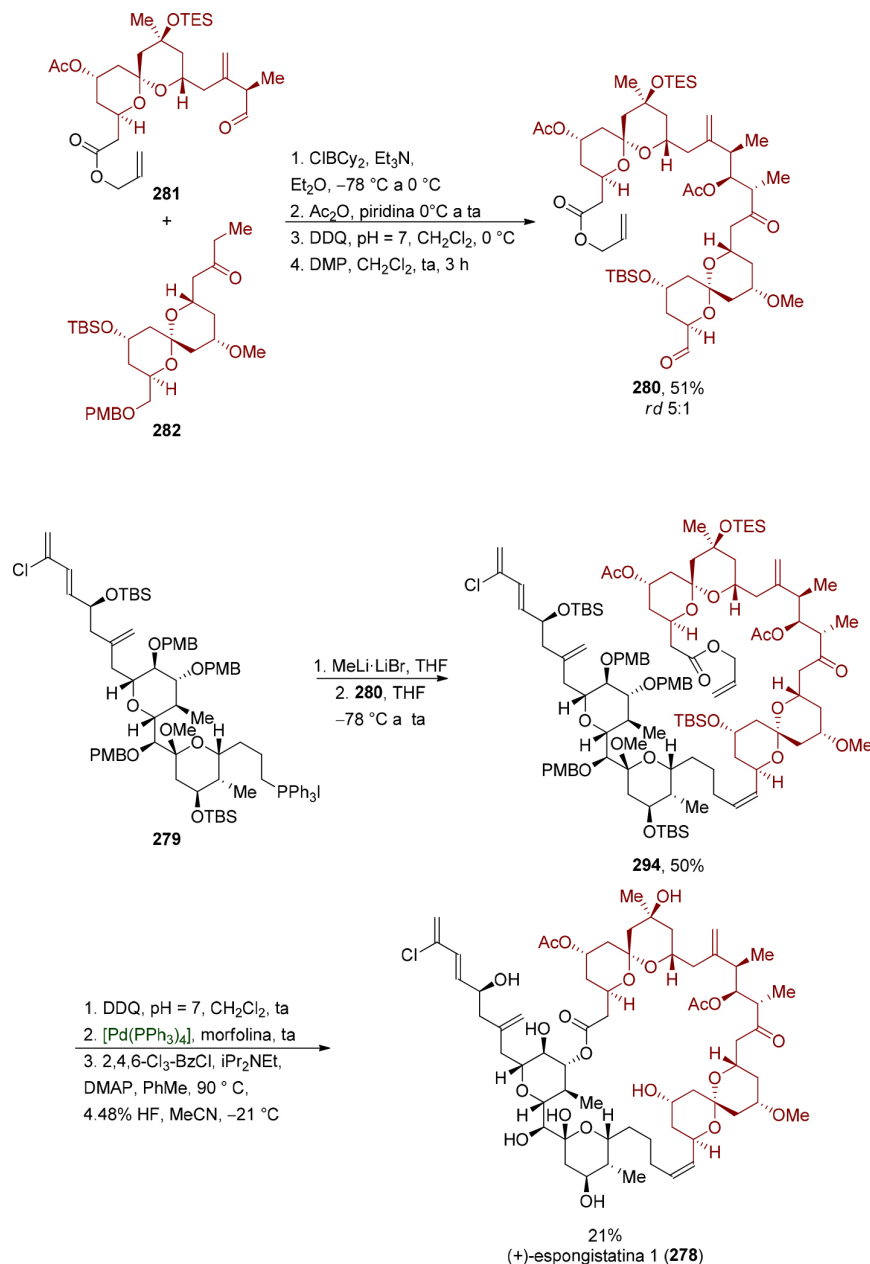
(Figura 13A). Diferente de um centro assimétrico, um composto contendo um carbono pseudo-assimétrico é *meso* devido a presença de um plano de simetria (Figura 13B). Ao se comparar com as estruturas das figuras 13A e 13B, o pseudo-eixo C_2 pode ser compreendido como o eixo que coincide com um eixo C_2 hipotético que estaria presente caso o carbono sp^3 proquiral não estivesse presente ou não fosse proquiral. Diferente de um eixo C_2 verdadeiro, uma rotação em torno de um pseudo-eixo C_2 resulta em uma disposição espacial



Esquema 62. Preparação do intermediário avançado **283** utilizado na síntese da (+)-espongistatina **1** (**278**) utilizando simetria escondida, por Ley e colaboradores²⁰⁴



Esquema 63. Preparação de dois fragmentos da (+)-espongistatina **1** (**278**) a partir do mesmo intermediário avançado, por Ley e colaboradores²⁰³



Esquema 64. Síntese convergente da (+)-espongistatina 1 (278), através do acoplamento de dois fragmentos sintetizados do mesmo intermediário avançado, por Ley e colaboradores²⁰³

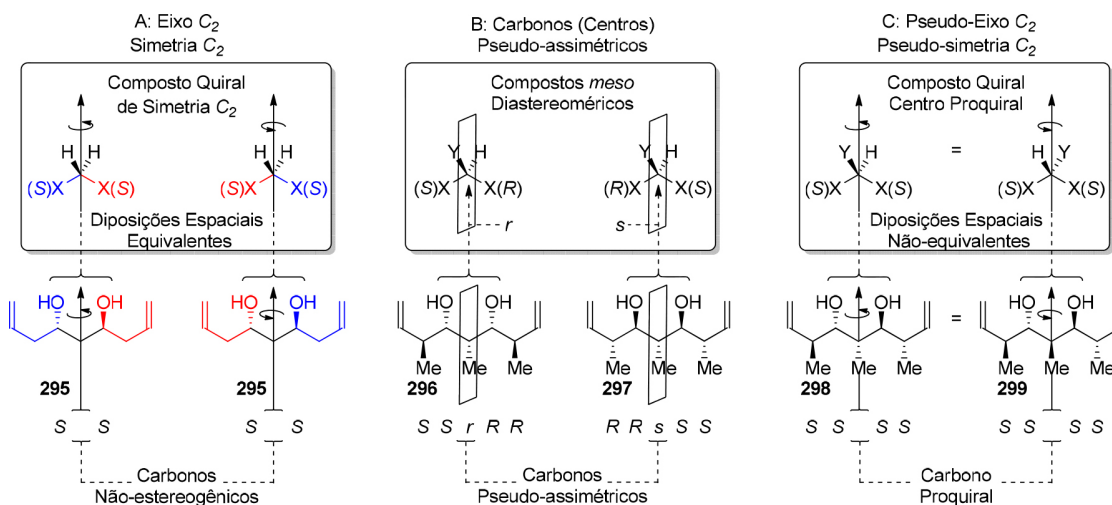


Figura 13. Comparação entre compostos contendo eixos C₂ (A), centros pseudo-assimétricos (B) e pseudo-eixo C₂ (C)

não-equivalente à original, o que é perceptível ao se observar a posição dos substituintes no carbono proquiral.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conceito de simetria encontra uma definição precisa no âmbito da Matemática e refere-se à propriedade de objetos que permanecem invariantes mediante uma transformação como reflexão em relação a um plano ou rotação em torno de um eixo. Essa definição refere-se tanto a objetos reais, como as moléculas orgânicas abordadas neste trabalho, como a objetos imaginários como as letras de nosso alfabeto (por exemplo, a letra “A” apresenta eixo de simetria C_2 e planos de simetria (σ_v e σ_h) pertencendo ao grupo pontual C_{2v} , enquanto a letra “J” não tem eixo de simetria mas apenas um plano de simetria, podendo ser classificada como pertencente ao grupo pontual C_s).

No âmbito da Química Orgânica, a relação entre simetria e quiralidade assume várias possibilidades distintas: 1) a molécula apresenta um único átomo de carbono sp^3 com quatro substituintes diferentes (grupo pontual C_1) e é quiral; 2) a molécula é simétrica como o *trans*-1,2-dimetilciclopropano (grupo pontual C_2) e é quiral; e 3) a molécula é simétrica como o *cis*-1,2-dimetilciclopropano (grupo pontual C_s) e é aquiral.

Um processo de dessimetriação estereosseletivo envolve a perda de um ou mais elementos de simetria de uma molécula (plano de simetria, centro de inversão ou eixo de rotação impróprio) e viabiliza a conversão de um composto proquiral ou *meso* em quiral. A incorporação de tais processos ao planejamento sintético constitui uma estratégia valiosa para a construção de compostos orgânicos enantiomericamente puros ou enriquecidos. Em compostos *meso*, um processo de dessimetriação permite estabelecer a estereoquímica de vários centros estereogênicos simultaneamente, mesmo que em sítios distantes do sítio reativo da molécula, aumentando assim a brevidade e a eficiência de uma rota sintética.

A dessimetriação de um composto *meso* inverte a ordem tradicional de controle de centros estereogênicos, de modo que as etapas diastereosseletivas ocorrem no início da rota sintética. Em certo sentido, uma dessimetriação é um processo que se assemelha a uma resolução clássica que emprega um reagente quiral para converter uma mistura racêmica em uma mistura de diastereoisômeros para então viabilizar sua separação. No entanto, ao contrário de uma resolução clássica, o rendimento máximo teórico de uma dessimetriação é de 100%.

Neste trabalho procuramos destacar a utilidade desses processos na síntese de produtos naturais e insumos farmacêuticos ativos de diferentes graus de complexidade. Vários desafios e oportunidades associados à dessimetriação são descritos, como o aproveitamento do glicerol (**59**) e do ácido isobutírico (**71**) e a dificuldade da dessimetriação de *meso*-piperazinas (**190**). Aplicações de produtos de dessimetriação são descritas para as sínteses totais de produtos naturais com estruturas relativamente complexas, como o Taxol® (**121**), a (-)-agelastatina (**143**), o (+)-neopeltólido (**152**) e a (+)-hemibrevetoxina (**186**).

A aplicação de reconhecimento de padrões em análise retrossintética foi exemplificada com as sínteses do Taxol® (**121**) e do (-)- Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (**202**) partindo de monoterpenos acessíveis como materiais de partida. A constatação de simetria C_2 na estrutura de produtos naturais permite realizar sínteses convergentes ou bidirecionais, como representado pelas sínteses totais do (+)-dixiamicina B (**228**), do (+)-testudinariol A (**229**) e do clavosólido A (**239**).

Enquanto a desconexão de unidades monoméricas presentes em estruturas simétricas é uma estratégia auto-evidente de simplificação do planejamento sintético, o reconhecimento de elementos de

simetria escondidos em moléculas com simetria C_1 requer um nível mais elaborado de abstração cognitiva. Ao procurar reconhecer características comuns (ou sinteticamente equivalentes) em partes distintas de um alvo sintético, essa estratégia viabiliza sínteses convergentes nas quais dois fragmentos podem ser preparados a partir de um mesmo intermediário. Tal estratégia foi empregada nas sínteses totais da (\pm)-carpanona (**247**), do (-)-sarcandrolídeo J (**252**), do (-)-anfidinolídeo F (**264**) e da (+)-espongistatina 1 (**278**).

Considerados em conjunto, os conceitos expostos neste trabalho têm a finalidade de evidenciar o potencial do reconhecimento de simetria e do uso de processos de dessimetriação a fim de agregar convergência e eficiência ao planejamento e à execução da síntese de moléculas orgânicas, ao mesmo tempo que procura expor desafios e oportunidades para expandir o emprego dessas estratégias na área de síntese de produtos naturais e interesse da indústria farmacêutica.

AGRADECIMENTOS

Os autores expressam agradecimento à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro. (Processos Nº 2018/05742-9, 2018/04837-6, 2019/13104-5)

REFERÊNCIAS E NOTAS

- Tavakoli, A.; Gisin, N.; *Quantum* **2020**, *4*, 293.
- Lloyd, D. R.; *Symmetry* **2010**, *2*, 455.
- Dunitz, J. D.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1996**, *93*, 14260.
- Consoli, M.; Pluchino, A.; *Michelson–Morley Experiments: An Enigma for Physics and the History of Science*, 1st ed., World Scientific Publishing: Singapore, 2018.
- Silvi, B.; *Theoretical Chemistry Accounts* (2017), doi:10.1007/s00214-017-2146-3.
- Pauling, L.; *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals*, 1st ed., Cornell University Press: Cornell, 1939; Gillespie, R. J.; Robinson, E. A.; *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 396.
- Senn, H. M.; Thiel, W.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1198.
- Schwarzenbach, D.; *Acta Crystallogr., Sect. A* **2012**, *A68*, 57.
- Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; *Introduction to Spectroscopy*, 5th ed., Cengage Learning: Stamford, 2014.
- Em 2017, Bizzini, Mayor e colaboradores sintetizaram o tetraciclo[5.2.2.0^{1,6}.0^{4,9}]-undecano, o “trinorbornano”, de simetria C_2 . Durante anos, este esteve entre os três hidrocarbonetos saturados hipotéticos contendo 11 carbonos que ainda não haviam sido sintetizados: Bizzini, L. D.; Müntener, T.; Häussinger, D.; Neuburger, M.; Mayor, M.; *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11399.
- Hoffmann, R.; *Journal of Aesthetics and Art Criticism* **1990**, *48*, 191.
- Ternansky, R. J.; Balogh, D. W.; Paquette, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4503.
- Doyle, M.; Parker, W.; Gunn, P.A.; Martin, J.; Macnicol, D. D.; *Tetrahedron Lett.* **1970**, *42*, 3619.
- Sekine, Y.; Brown, M.; Boekelheide, V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3126.
- Rohlfing, E. A.; Cox, D. M.; Kaldor, A.; *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 3322.
- Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O'Brien, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E.; *Nature* **1985**, *318*, 162.
- Castro, E.; Garcia, A. H.; Zavala, G.; Echegoyen, L.; *J. Mater. Chem. B* **2017**, *5*, 6523.
- Trauner, D.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 4177.
- Benfrey, O. T.; Morris, P. J. T.; *Robert Burns Woodward: Architect and Artist in the World of Molecules*, 1st ed., Chemical Heritage Foundation, 2001.
- Bishop, D. M.; *Group Theory and Chemistry*, 2nd ed., Dover Publications: Mineola, 1993; Kettle, S. A.; *Symmetry and Structure:*

- Readable Group Theory for Chemists*, 3rd ed., John Wiley & Sons: West Sussex, 2007.
21. Lesk, A. M.; *Introduction to Symmetry and Group Theory for Chemists*, 1st ed., Kluwer Academic Publishers: Norwell, 2004; Wolfram, T.; Ellialtıoglu, S.; *Applications of Group Theory to Atoms, Molecules and Solids*, 1st ed., Cambridge University Press: Cambridge, 2014.
 22. Bunker, P. R.; Jensen, P.; *Fundamentals of Molecular Symmetry*, 1st ed., IOP Publishing: Bristol, 2005.
 23. Housecroft, C. E.; Sharpe, A. G.; *Inorganic Chemistry*, 4th ed., Pearson: Harlow, 2012.
 24. McGlinchey M. J.; *Symmetry* **2014**, *6*, 622.
 25. Molloy, K. C.; *Group Theory for Chemists: Fundamental Theory and Applications*, 2nd ed., Woodhead Publishing: Sawston, 2011.
 26. Fukui, K.; Yonezawa, T., Shingu, H.; *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 722; Fukui, K.; *Science* **1982**, *218*, 747.
 27. Woodward, R. B.; Hoffmann, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395; Longuet-Higgins, H. C.; Abrahamson, E. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2045; Woodward, R. B.; Hoffmann, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2046; Hoffmann, R.; Woodward, R. B.; *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 17; Halevi, E. A.; *Orbital Symmetry and Reaction Mechanism: The OCAMS View*, 3rd ed., Springer-Verlag: Berlin, 1992.
 28. Woodward, R. B.; Hoffmann, R.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781; Geerlings, P.; Ayers, P. W.; Toro-Labbé, A.; Chattaraj, P. K.; De Proft, F.; *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 683.
 29. Maier, G.; Pfiem, S.; Schäfer, U.; Matusch, R.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 520.
 30. Maier, G.; Neudert, J.; Wolf, O.; Pappusch, D.; Sekiguchi, A.; Tanaka, M.; Matsuo, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13819.
 31. Eaton, P. E.; Cole, T. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3157.
 32. Reekie, T. A.; Williams, C. M.; Rendina, L. M.; Kassiou, M.; *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 1078.
 33. Biegasiewicz, K. F.; Griffiths, J. R.; Savage, G. P.; Tsanaktisidis, J.; Priefer, R.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6719.
 34. Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385; Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; *Stereochemistry of Organic Compounds*, 1st ed., Wiley: New York, 1994.
 35. North, M.; *Principles and Applications of Stereochemistry*, 1st ed., CRC Press: Boca Raton, 2017.
 36. Kelvin, W. T.; *The Molecular Tactics of a Crystal*, 1st ed., Clarendon Press: Oxford, 1894.
 37. Gal, J.; *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1617.
 38. Flack, H. D.; *Acta Cryst.* **2009**, *A65*, 371.
 39. Tobe, Y.; *Mendeleev Commun.* **2003**, *13*, 93.
 40. Lewis, D. E.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 3694.
 41. Kekulé, A.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1857**, *104*, 129; Kekulé, A.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1858**, *106*, 129.
 42. Couper, A. S.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *110*, 46.
 43. Butlerov, A.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *110*, 51; Hargittai, I.; *Struct. Chem.* **2011**, *22*, 243.
 44. van't Hoff, J. H.; *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.* **1874**, *9*, 445.
 45. Le Bel, J. A.; *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1874**, *22*, 337.
 46. Fletcher S. P.; *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 692.
 47. Bada, J. L.; *Nature* **1995**, *374*, 594; Wagner, A. J.; Blackmond D. G.; *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 775; Hawbaker, N. A.; Blackmond, D. G.; *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 957.
 48. Mo, Y.; *Wires Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 164.
 49. Lesot, P.; Luz, Z.; Aroulanda, C.; Zimmermann, H.; *Magn. Reson. Chem.* **2014**, *52*, 581; Lesot, P.; Aroulanda, C.; Zimmermann, H.; Luz, Z.; *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2330.
 50. Longuet-Higgins H. C.; *Mol. Phys.* **1963**, *6*, 445; Altmann, S. L.; *Proc. R. Soc. London, Ser. A* **1967**, *298*, 184.
 51. Gilson, M. K.; Irikura, K. K.; *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 16304.
 52. de Oliveira, G. M.; *Simetria de Moléculas e Cristais: Fundamentos da Espectroscopia Vibracional*, 1^o ed., Bookman: Porto Alegre, 2009.
 53. Ercolani, G.; *J. Chem. Educ.* **2005**, *82*, 1703.
 54. Liu, S.; *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 962.
 55. Pophristic, V.; Goodman, L.; *Nature* **2001**, *411*, 565.
 56. Schreiner, P. R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3579.
 57. Pendás, A. M.; Blanco, M. A.; Francisco, E.; *J. Comp. Chem.* **2009**, *30*, 98.
 58. Dantus, M.; Bowman, R. M.; Zewail, A. H.; *Nature* **1990**, *343*, 737.
 59. Liu, S.; Schauer, C. K.; *J. Chem. Phys.* **2015**, *142*, 054107.
 60. Yang, M. T.; Woerpel, K. A.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 545; Siebler, C.; Maryasian, B.; Kuemin, M.; Erdmann, R. S.; Rigling, C.; Grünenfelder, C.; Ochsenfeld, C.; Wennemers, H.; *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6725.
 61. Villa, M.; Senent, M. L.; Carvajal, M.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 10258; Perrin, A.; Flaud, J. M.; Kwabia-Tchana, F.; Manceron, L.; Groner, P.; *Mol. Phys.* **2019**, *117*, 323; Drouin, B. J.; Pearson, J. C.; Walters, A.; Lattanzi, V.; *J. Mol. Spectrosc.* **2006**, *240*, 227.
 62. Testa, B.; Vistoli, G.; Pedretti, A.; *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 564.
 63. Murcko, M. A.; Castejon, H.; Wiberg, K. B.; *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16162.
 64. Stojanović, M.; Aleksić, J.; Baranac-Stojanović, M.; *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5119.
 65. Lüttschwager, N. O. B.; Wassermann, T. N.; Mata, R. A.; Suhm, M. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 463.
 66. Tóbiás, R.; Császár, A. G.; Gyevi-Nagy, L.; Tasi, G.; *J. Comput. Chem.* **2018**, *39*, 424.
 67. Balabin, R. M.; *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 1012.
 68. Blake, T. A.; Xantheas, S. S.; *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10487.
 69. Li, H.; Miller, C. C.; Phillips, L. A.; *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 8590.
 70. Kummlı, D. S.; Frey, H. M.; Leutwyler, S.; *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 11936.
 71. Kowalewski, P.; Frey, H.-M.; Infanger, D.; Leutwyler, S.; *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 11215.
 72. Ocola, E. J.; Bauman, L. E.; Laane, J.; *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 6531.
 73. Brügger, G.; Frey, H.-M.; Steinegger, P.; Balmer, F.; Leutwyler, S.; *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 9567.
 74. Kang, Y. K.; Park, H. S.; *Chem. Phys. Lett.* **2018**, *702*, 82.
 75. Hasha, D. L.; Eguchi, T.; Jonas, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2290.
 76. Nelson, D. J.; Brammer, C. N.; *J. Chem. Educ.* **2011**, *88*, 292.
 77. O'Leary, B. M.; Grotzfeld, R. M.; Rebek, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11701.
 78. Alabugin, I. V.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3910; Weldon, A. J.; Vickrey, T. L.; Tschumper, G. S.; *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 11073.
 79. IUPAC; *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. (the "Gold Book"); McNaught, A. D., Wilkinson, A., comp.; Blackwell Scientific Publications: Oxford, 1997. Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8.
 80. McClymont, K. S.; Wang, F.-Y.; Minakar, A.; Baran, P. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8608.
 81. Sharpe, R. J.; Johnson, J. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4968.
 82. Nilewski, C.; Deprez, N. R.; Fessard, T. C.; Li, D. B.; Geisser, R. W.; Carreira, E. M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7940.
 83. Poss, C. S.; Schreiber, S. L.; *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 9.
 84. Lu, Y.; Woo, S. K.; Krische, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13876.
 85. Novaes, L. F. T.; Sarotti, A. M.; Pilli, R. A.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12027.
 86. Merad, J.; Candy, M.; Pons, J.-M.; Bressy, C.; *Synthesis* **2017**, *49*, 1938.
 87. Historicamente, o conceito de excesso enantiomérico (*ee*) foi designado para estabelecer a pureza ótica de um determinado composto, diretamente relacionado às quantidades relativas entre os enantiômeros presentes na amostra. Entretanto, esta medida apresenta inconveniências quando aplicada à estereosseletividade. Do ponto de vista analítico, as

- quantidades relativas entre dois enantiômeros não são mais determinadas utilizando-se polarímetros. O método moderno de determinação consiste na separação analítica dos enantiômeros em uma coluna cromatográfica (fase estacionária quiral) que permite obter as razões entre os enantiômeros; Gawley, R. E.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2411.
88. Rosen, T.; Heathcock, C. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3731; Heathcock, C. H.; Hadley, C. R.; Rosen, T.; Theisen, P. D.; Hecker, S. J.; *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1858.
89. Brown, A. G.; Smale, T. C.; King, T. J.; Hasenkamp, R.; Thompson, R. H.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1976**, 1165; Endo, A.; Kuroda, M.; Tsujita, Y.; *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 1346.
90. Alberts, A. W.; Chen, J.; Kuron, G.; Hunt, V.; Huff, J.; Hoffman, C.; Rothrock, J.; Lopez, M.; Joshua, H.; Harris, E.; Patchett, A.; Monaghan, R.; Currie, S.; Stapley, E.; Albers-Schonberg, G.; Hensens, O.; Hinshfield, J.; Hoogsteen, K.; Liesch, J.; Springer, J.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1980**, *77*, 3957.
91. Scandinavian Simvastatin Survival Group; *Lancet* **1994**, *344*, 1383.
92. Bergeron, S.; Chaplin, D. A.; Edwards, J. H.; Ellis, B. S. W.; Hill, C. L.; Holt-Tiffin, K.; Knight, J. R.; Mahoney, T.; Osborne, A. P.; Ruecroft, G.; *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 661.
93. *Lessons from Lipitor and the broken blockbuster drug model*, Editorial, *Lancet* **2011**, *378*, 1976.
94. Umpierre, A.; Machado, F.; *Rev. Virtual Quim.* **2013**, *5*, 106.
95. Beatriz, A.; Araújo, Y. J. K., de Lima, D. P.; *Quim. Nova* **2011**, *34*, 306.
96. Mandai, H.; Ashihara, K.; Mitsudo, K.; Suga, S.; *Chem. Lett.* **2018**, *47*, 1360.
97. You, Z.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 547.
98. Sakakura, A.; Umemura, S.; Ishihara, K.; *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1938; Lewis, C. A.; Sculimbrene, B. R.; Xu, Y.; Miller, S. J.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3021.
99. Batovska, D. I.; Tsubota, S.; Kato, Y.; Asano, Y.; Ubukata, M.; *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 3551.
100. Giustra, Z. X.; Tan, K. L.; *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4370.
101. Hasegawa, J.; Ogura, M.; Hamaguchi, S.; Shimazaki, M.; Kawaharada, H.; Watanabe, K.; *J. Ferment. Technol.* **1981**, *59*, 203.
102. Shimazaki, M.; Hasegawa, J.; Kan, K.; Nomura, K.; Nose, Y.; Kondo, H.; Ohashi, T.; Watanabe, K.; *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3139.
103. Ng, K. K. F.; Vane, J. R.; *Nature* **1967**, *216*, 762.
104. Ferreira, S. H.; *Brit. J. Pharmacol.* **1965**, *24*, 163.
105. Goodhue, C. T.; Schaeffer, J. R.; *Biotechnol. Bioeng.* **1971**, *13*, 203.
106. Mickel, S. J.; Sedelmeier, G. H.; Niederer, D.; Schuerch, F.; Grimler, D.; Koch, G.; Daefler, R.; Osmani, A.; Hirni, A.; Schaer, K.; Gamboni, R.; Bach, A.; Chaudhary, A.; Chen, S.; Chen, W.; Hu, B.; Jagoe, C. T.; Kim, H.-Y.; Kinder, F. R., Jr.; Liu, Y.; Lu, Y.; McKenna, J.; Prashad, M.; Ramsey, T. M.; Repic, O.; Rogers, L.; Shieh, W.-C.; Wang, R.-M.; Waykole, L.; *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 101.
107. Wu, Q.-F.; Shen, P.-X.; He, J.; Wang, X.-B.; Zhang, F.; Shao, Q.; Zhu, R.-Y.; Mapelli, C.; Qiao, J. X.; Poss, M. A.; Yu, J.-Q.; *Science* **2017**, *355*, 499.
108. Oliveira, J. M.; Angnes, R. A.; Khan, I. U.; Polo, E. C.; Heerdt, G.; Servilha, B. M.; da Silva, V. H. M.; Braga, A. A. C.; Correia, C. R. D.; *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 11738.
109. Malcolmson, S. J.; Meek, S. J.; Sattely, E. S.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H.; *Nature* **2008**, *456*, 933.
110. Aggarwal, V. K.; Olofsson, B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5516.
111. Yamagata, A. D. G.; Datta, S.; Jackson, K. E.; Stegbauer, L.; Paton, R. S.; Dixon, D. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4899.
112. Gallier, F.; Martel, A.; Dujardin, G.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12424.
113. Bui, T.; Barbas, C. F., III; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951.
114. Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496; Hajos, Z. G.; Parrish, D. R.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
115. Lee, H. M.; Nieto-Oberhuber, C.; Shair, M. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16864.
116. Tang, Y.; Liu, J.-t.; Chen, P.; Lv, M.-C.; Wang, Z.-Z.; Huang, Y.-K.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11729.
117. Hog, D. T.; Huber, F. M. E.; Jiménez-Osés, G.; Mayer, P.; Houk, K. N.; Trauner, D.; *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13646.
118. Reddy, T. J.; Bordeau, G.; Trimble, L.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5585.
119. Para mais exemplos, ver: Eagan, J. M.; Hori, M.; Wu, J.; Kanyiva, K. S.; Snyder, S. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7842.
120. List, B. Hoang, L.; Martin, H. J.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5839.
121. List, B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730.
122. Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911; Clemente, F. R.; Houk, K. N.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 576.
123. Zhu, H.; Clemente, F. R.; Houk, K. N.; Meyer, M. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1632.
124. Smith, A. B., III; Kanoh, N.; Ishiyama, H.; Minakawa, N.; Rainier, J. D.; Hartz, R. A.; Cho, Y. S.; Cui, H.; Moser, W. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8228.
125. Harada, N.; Sugioka, T.; Ando, Y.; Uda, H.; Kuriki, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8483.
126. Grieco, P. A.; Collins, J. L.; Moher, E. D.; Fleck, T. J.; Gross, R. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6078.
127. Waters, S. P.; Tian, Y.; Li, Y.-M.; Danishefsky, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13514.
128. Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723.
129. Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843.
130. Bolm, C.; Schiffrers, I.; Dinter, C. L.; Gerlach, A.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6984.
131. Seebach, D.; Jaeschke, G.; Wang, Y. M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2395; Jaeschke, G.; Seebach, D.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1190.
132. Chen, T.-G.; Barton, L. M.; Lin, Y.; Tsien, J.; Kossler, D.; Bastida, I.; Asai, S.; Bi, C.; Chen, J. S.; Shan, M.; Fang, H.; Fang, F. G.; Choi, H.-w.; Hawkins, L.; Qin, T.; Baran, P. S.; *Nature* **2018**, *560*, 350.
133. Anugu, R. R.; Mainkar, P. S.; Sridhar, B.; Chandrasekhar, S.; *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1332.
134. Trost, B. M.; Dong, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6054.
135. Trost, B. M.; Dong, G.; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6910.
136. Yu, M.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 215.
137. Johnson, C. R.; Plé, P. A.; Adams, J. P.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1006.
138. Hamrock, S. J.; Sheridan, R. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9247.
139. Hernandez, L. W.; Pospech, J.; Klöckner, U.; Bingham, T. W.; Sarlah, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15656.
140. Apesar desse processo ser altamente estereosseletivo e escalonável, as condições reacionais foram otimizadas para poder utilizar um precursor de níquel estável ao ar e diminuir a carga de catalisador: Hernandez, L. W.; Klöckner, U.; Pospech, J.; Hauss, L.; Sarlah, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4503.
141. Tian, X.; Hudlicky, T.; Koenigsberger, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3643.
142. Chandler, C. L.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6737.
143. Wender, P. A.; Correia, C. R. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2523; Mehta, G.; Rao, K. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8015; Whitesell, J. K.; Matthews, R. S.; Solomon, P. A.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1549.
144. Anstiss, M.; Holland, J. M.; Nelson, A.; Titchmarsh, J. R.; *Synlett* **2003**, 1213.

145. Holland, J. M.; Lewis, M.; Nelson, A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4082; Holland, J. M.; Lewis, M.; Nelson, A.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 747.
146. Schneider, C.; *Synthesis* **2006**, 3919.
147. Delcourt, M.-L.; Felder, S.; Benedetti, E.; Micouin, L.; *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6612.
148. Anstiss, M.; Nelson, A.; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4135.
149. Calderon, S. N.; Rice, K. C.; Rothman, R. B.; Porreca, F.; Flippen-Anderson, J. L.; Xu, H.; Becketts, K.; Smith, L. E.; Bilsky, E. J.; Davis, P.; Horvath, R.; *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 695; Katsura, Y.; Zhang, X.; Homma, K.; Rice, K. C.; Calderon, S. N.; Rothman, R. B.; Yamamura, H. I. Davis, P.; Flippen-Anderson, J. L.; Xu, H.; Becketts, K.; Foltz, E. J.; Porreca, F.; *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2936.
150. Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4293; Gerlinger, C. K. G.; Gaich, T.; *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 10782.
151. A síntese do (±)-longifoleno por Corey e colaboradores em 1961 é considerada o primeiro exemplo de aplicação explícita da análise retrossintética na síntese de produtos naturais: Corey, E. J.; Ohno, M.; Vatakencherry, P. A.; Mitra, R. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1251; Em 1917, em sua síntese total da tropinona, Robinson introduziu o conceito de “hidrólise imaginária”. Este pode ser visto como um precedente para o conceito de desconexão: Robinson, R.; *J. Chem. Soc., Trans.* **1917**, *111*, 762.
152. Corey, E. J.; Cheng, X.-M.; *The Logic of Chemical Synthesis*, 1st ed., John Wiley: New York, 1989. De acordo com a filosofia de Síntese desenvolvida por Corey, a análise retrossintética convencional à qual nos referimos se encaixaria na lógica associada ao “target-goal”. Já a estratégia de reconhecimento de padrões, descrita por Danishefsky, e parcialmente adotada desde os tempos da semissíntese, seria a estratégia que Corey definiu como “substrate-goal”.
153. Afewerki, S.; Wang, J.-X.; Liao, W.-W.; Córdova, A.; *The Alkaloids: Chemistry and Biology* **2019**, *81*, 151.
154. Koskinen, A. M. P.; Karisalmi, K.; *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 677.
155. Ruzicka, L.; *Experientia* **1953**, *9*, 357.
156. Croteau, R.; Ketchum, R. E. B.; Long, R. M.; Kaspera, R.; Wildung, M. R.; *Phytochem. Rev.* **2006**, *5*, 75.
157. Brill, Z. G.; Condakes, M. L.; Ting, C. P.; Maimone, T. J.; *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11753.
158. Harmange, C. S.; Thach, D. Q.; Haelsig, K. T.; Maimone, T. J.; *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 949.
159. Caprio, V.; Williams, J. M. J.; *Catalysis in Asymmetric Synthesis*, 2nd ed., Wiley: Hoboken, 2009.
160. Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Houze, J. B.; Krauss, N. E.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757.
161. Mechoulam, R.; Braun, P.; Gaoni, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4552.
162. Em 2020, a Anvisa concedeu autorização para a comercialização de fitofármaco contendo até 0,2% de THC, além de outros canabinoides como o canabidiol e que pode ser prescrito para o tratamento de algumas doenças neurodegenerativas depois de esgotadas outras opções terapêuticas: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-autoriza-primeiro-produto-a-base-de-cannabis>, acessada em outubro 2020.
163. Malkov, A. V.; Kocovsky, P.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2001**, *66*, 1257.
164. Limberger, R. P.; Aleixo, A. M.; Fett-Neto, A. G.; Henriques, A. T.; *Electron. J. Biotechnol.* (2007), doi: 10.2225/vol10-issue4-fulltext-8.
165. Bell, S. G.; Chen, X.; Sowden, R. J.; Xu, F.; Williams, J. N.; Wong, L.-L.; Rao, Z.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 705.
166. Pires, T. C. M.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C.; *Quim. Nova* **2018**, *41*, 355.
167. Erpen, L.; Muniz, F. R.; Moraes, T. S.; Tavano, E. C. R.; *Rev. iPecege* **2018**, *4*, 33.
168. Dethle, D. H.; Dherange, B. D.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3392.
169. Hagiwara, H.; *Nat. Prod. Commun.* **2016**, *11*, 1391.
170. Peng, F.; Grote, R. E.; Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2013**, *110*, 10904.
171. Peng, F.; Dai, M.; Angeles, A. R.; Danishefsky, S. J.; *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3076.
172. Danishefsky, S.; Kitahara, T.; Schuda, P. F.; Etheredge, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3028; Danishefsky, S.; Schuda, P. F.; Kitahara, T.; Etheredge, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6066.
173. Reed, J. W.; Hudlicky, T.; *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 674.
174. Trauner, D.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 4177.
175. Link, J. T.; Overman, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8166.
176. Hendrickson, J. B.; Göschke, R.; Rees, R.; *Tetrahedron* **1964**, *20*, 565.
177. Hall, E. S.; McCapra, F.; Scott, A. I.; *Tetrahedron* **1967**, *23*, 4131.
178. Movassaghi, M.; Schmidt, M. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3725.
179. Voloshchuk, T.; Farina, N. S.; Wauchope, O. R.; Kiprowska, M.; Haberfeld, P.; Greer, A.; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1141.
180. Vrettou, M.; Gray, A. A.; Brewer, A. R. E.; Barrett, A. G. M.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1487.
181. Rosen, B. R.; Werner, E. W.; O'Brien, A. G.; Baran, P. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5571.
182. Para o isolamento, ver: Spinella, A.; Mollo, E.; Trivellone, E.; Cimino, G.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16891; Para a síntese total, ver: Amarasinghe, K. K. D.; Montgomery, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9366.
183. Para o isolamento, ver: Moore, B. S.; Chen, J. L.; Patterson, G. M. L.; Moore, R. E.; Brinen, L. S.; Kato, Y.; Clardy, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4061; Moore, B. S.; Chen, J.-L.; Patterson, G. M. L.; Moore, R. E.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3001; Bobzin, S. C.; Moore, R. E.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7615.
184. Para a síntese total, ver: Smith, A. B., III; Kozmin, S. A.; Adams, C. M.; Paone, D. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4984.
185. Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
186. Para o isolamento, ver: Pereira, A. R.; McCue, C. F.; Gerwick, W. H.; *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 217; Para a síntese total, ver: Waldeck, A. R.; Krische, M. J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4470.
187. Segundo a IUPAC, dimerização é uma transformação de uma entidade molecular A para fornecer a entidade molecular A₂, ou seja, uma reação de adição aonde todos os átomos do material de partida devem ser encontrados no produto. Como, neste caso, nem todos os átomos são conservados no produto final, mas este conserva uma boa semelhança com o material de partida, optamos por colocar a expressão dimerização entre aspas. <https://goldbook.iupac.org/terms/view/D01744>, acessada em abril 2021.
188. Para o isolamento, ver: Rao, M. R.; Faulkner, D. J.; *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 386; Erickson, K. L.; Gustafson, K. R.; Pannell, L. K.; Beutler, J. A.; Boyd, M. R.; *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1303; Para a síntese total, ver: Haydl, A. M.; Breit, B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15530.
189. Neumeyer, M.; Brückner, R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3383.
190. Chapman, O. L.; Engel, M. R.; Springer, J. P.; Clardy, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6696.
191. Matsumoto, M.; Kuroda, K.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4437.
192. Daniels, R. N.; Fadeyi, O. O.; Lindsley, C. W.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4097.
193. Liron, F.; Fontana, F.; Zirimwabagabo, J.-O.; Prestat, G.; Rajabi, J.; Rosa, C. L.; Poli, G.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4378.
194. Neuhaus, W. C.; Kozlowski, M. C.; *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 1039.
195. Baxendale, I. R.; Lee, A.-L.; Ley, S. V.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 1850.
196. Lindsley, C. W.; Chan, L. K.; Goess, B. C.; Joseph, R.; Shair, M. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 422.

197. Goess, B. C.; Hannoush, R. N.; Chan, L. K.; Kirchhausen, T.; Shair, M. D.; *J. Am. Chem. Soc. Rev.* **2006**, *128*, 5391.
198. Yuan, C.; Du, B.; Deng, H.; Man, Y.; Liu, B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 637.
199. Yuan, C.; Du, B.; Yang, L.; Liu, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9291.
200. Yang, Y.; Li, J.; Du, B.; Yuan, C.; Liu, B.; Qin, S.; *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6179.
201. Mahapatra, S.; Carter, R. G.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7948.
202. Mahapatra, S.; Carter, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10792.
203. Ball, M.; Gaunt, M. J.; Hook, D. F.; Jessiman, A. S.; Kawahara, S.; Orsini, P.; Scolaro, A.; Talbot, A. C.; Tanner, H. R.; Yamanoi, S.; Ley, S. V.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5433.
204. Gaunt, M. J.; Jessiman, A. S.; Orsini, P.; Tanner, H. R.; Hook, D. F.; Ley, S. V.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4819.
205. Gaunt, M. J.; Sneddon, H. F.; Hewitt, P. R.; Orsini, P.; Hook, D. F.; Ley, S. V.; *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 15.
206. Kraus, H.; François, A.; O'Brien, M.; Frost, J.; Diéguez-Vázquez, A.; Polara, A.; Baricordi, N.; Horan, R.; Hsu, D.-S.; Tsunoda, T.; Ley, S. V.; *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1989.
207. Para uma perspectiva mais ampla de pseudosimetria, ver: Glaser, R.; *Symmetry, Spectroscopy and Crystallography: The Structural Nexus*, 1st ed., Wiley: Hoboken, 2015.
208. O termo simetria pseudo- C_2 tem sido amplamente utilizado na literatura de forma inconsistente. Para exemplos onde simetria pseudo- C_2 é chamada de simetria C_2 , ver: Erickson, J.; Neidhart, D. J.; VanDrie, J.; Kempf, D. J.; Wang, X. C.; Norbeck, D. W.; Plattner, J. J.; Rittenhouse, J. W.; Turon, M.; Wideburg, N.; Kohlbrenner, W. E.; Simmer, R.; Helfrich, R.; Paul, D. A.; Knigge, M.; *Science* **1990**, *249*, 527; Randolph, J. T.; Voight, E. A.; Greszler, S. N.; Uno, B. E.; Newton, J. N.; Gleason, K. M.; Stolarik, D.; Handel, C. V.; Bow, D. A. J.; DeGoey, D. A.; *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 11034. Para referências onde simetria pseudo- C_2 foi atribuída a compostos sem um pseudoeixo- C_2 , ver: Perron, Q.; Alexakis, A.; *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 2503; Bouhrara, M.; Jeanneau, E.; Veyre, L.; Copéret, C.; Thieuleux, C.; *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 2995; Ma, D.-Y.; Xiao, Z.-Y.; Etxabe, J.; Wärnmark, K.; *ChemCatChem* **2012**, *4*, 1321; Borrego, L. G.; Recio, R.; Álvarez, E.; Sánchez-Coronilla, A.; Khiar, N.; Fernández, I.; *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6513.
209. Gao, X.; Han, H.; Krische, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12795.
210. Kasun, Z. A.; Gao, X.; Lipinski, R. M.; Krische, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8900.
211. Yamazaki e colaboradores se referem a pseudo-simetria C_2 ao descrever um composto que nesta revisão seria classificado como proquiral sp^3 : Inoue, Y.; Hatayama, T.; Kawasaki-Takasuka, T.; Agou, T.; Kubota, T.; Yamazaki, T.; *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9913.
212. Tanis, P. S.; Infantine, J. R.; Leighton, J. L.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5464.
213. Ishikawa, T.; Kawasaki-Takasuka, T.; Kubota, T.; Yamazaki, T.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2473.
214. Whitesell, J. K.; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.