

**Universidade Estadual de Campinas**  
**Instituto de Química**

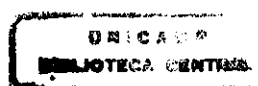
**ESTUDOS VISANDO A**  
**SÍNTESE TOTAL DO AGENTE**  
**IMUNOSSUPRESSOR PIRONETIN**

**Dissertação de Mestrado**

**Aluna: Luciana Gonzaga de Oliveira**

**Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias**

**06 de outubro de 2000**



**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA  
UNICAMP**

OL4e Oliveira, Luciana Gonzaga de  
Estudos visando a síntese total do  
agente imunossupressor pironetin / Luciana  
Gonzaga de Oliveira. – Campinas, SP:  
[s.n], 2000.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

Dissertação (mestrado) – Universidade  
Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. \*Agente antitumoral. 2. \*Condensação aldólica.  
3. \*Regulador de crescimento de plantas. I. Dias,  
Luiz Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas,  
Instituto de Química.  
III. Título.

UNIDADE	I.Q.
N.º CHAMADA	T/ UNICAMP
	OL4e
V.	Ex.
TOMBO BC/	44875
PROC.	16.892101
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREC.	R\$ 11,00
DATA	21/06/01
N.º CPD	

CM00158304-0

*Este trabalho é dedicado aos meus pais,  
Cida e Benjamin, ao Tílucu e a  
minha pequena Luana,  
com muito amor*

### **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Dias, pela orientação, amizade e estímulos sempre constantes. Por me permitir participar destes 4 anos (desde minha iniciação científica) dedicados a construção deste laboratório de forma brilhante, extremamente competente e profissional, por todas as discussões altamente proveitosas, ótimas condições de trabalho e acima de tudo por me mostrar a cada dia como realizar um trabalho com satisfação e amor, muito obrigada.

Aos meus queridos pais Benjamin e Cida, por tudo que puderam me dar, pelo apoio, confiança, amizade durante toda a jornada que percorri até o momento e ultimamente, por todo o cuidado com a Lulu nas horas de aperto.

Às minhas irmãs Adri e Alê, por toda força e amizade. Ao meu cunhado Orlando. Aos meus lindos sobrinhos Mariana, Arthur, Veridiana e Emmanuel.

A todos os amigos da graduação, do coral, e a todos os professores do IQ – UNICAMP que contribuíram para a minha formação.

A todo o pessoal do laboratório: Márcio, Paulo, Aninha, Lu Jardim, Débora, Andréa, Edilson, Rosaninha, Osana, Simone e Valéria pelo ótimo ambiente de trabalho, amizade, ajuda, companheirismo e pelas boas discussões sobre química e divertidos bate papos sobre comida, filhos, futebol, azedadas do Luiz e tantas outras coisas agradáveis...

Aos que marcaram presença por aqui: Helena, Rosana Giacomini, Camila, Priscila, Ana Paula.

À sempre prestativa técnica Valéria, muitíssimo obrigada por toda organização e cuidados com os pepinos do laboratório. Pelos espectros de infra-vermelho, medidas de rotação ótica, pontos de fusão e todo o trabalho que você nos presta com grande competência e principalmente por toda paciência.

A todos os funcionários do IQ que sempre me trataram com muito carinho e muito contribuíram para que este trabalho se realizasse. Muito obrigada Sônia, Soninha e Paula por todos os espectros de RMN e por toda paciência ao longo destes anos; ao Cidão e a Zelinda por todos os massas e CG-MS; às meninas do CHN, Adélia e Luciane; André e Bel da CPG; ao Chicão pelas placas preparativas; Nelson, Toninho e todo o pessoal da BIQ; Paula, Samuel e a saudosa D. Iara do xerox; Fontana, Cláudio e Marcão da vidraria. Muito obrigada também ao Mané, seu Maurinho e Vanderlei (bugrino sofredor...), nossos amigos e seguranças do IQ.

À FAPESP pela bolsa e auxílio financeiro que me permitiram realizar este projeto.

Ao FAEP pelo auxílio-ponte.

Ao Prof. Pili que nos permitiu utilizar o espaço de seu laboratório no início desta jornada, quando eu ainda era aluna de iniciação científica, e também pelo empréstimo de alguns reagentes. Muito obrigada também ao Prof. Carlos Roque e ao Prof. Comasseto pelo empréstimo de alguns reagentes.

Aos meus amigos sempre presentes Renata e João, Sandra e Alê Fort.

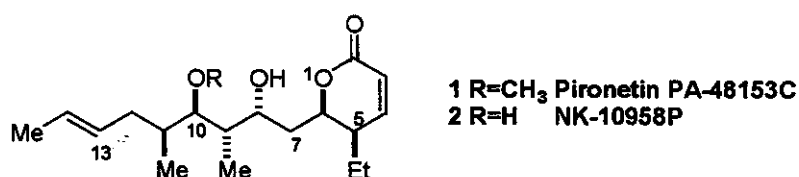
Aos amigos recentes Samísia e Aduino, Valéria e Maurício.

À minha pequenina Luaninha, que chegou para iluminar todos os meus dias com sua alegria, seus sorrisos, gritos, choros... muito obrigada com muito muito amor...

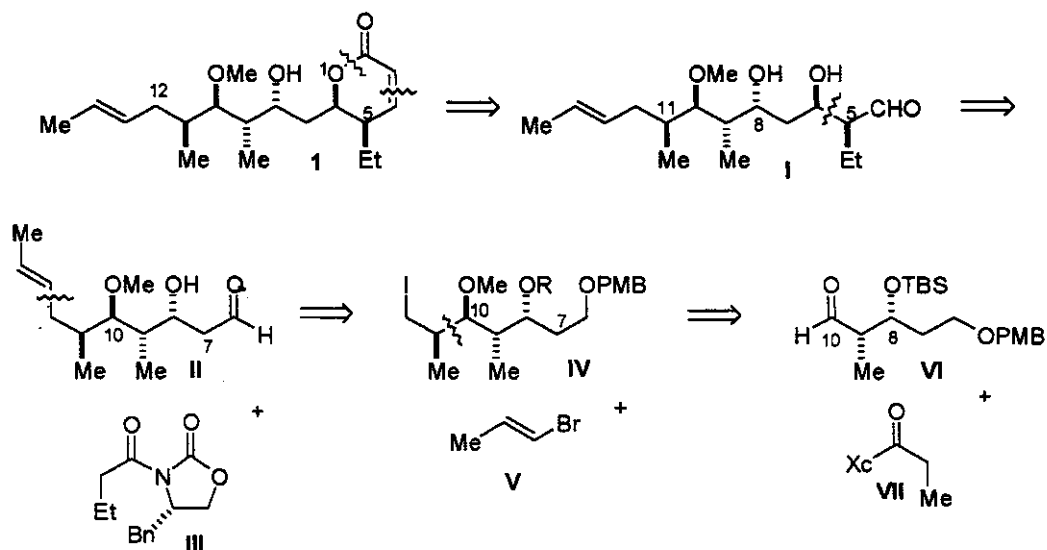
E por fim ao meu Tiluquinha por toda amizade, companheirismo, amor, por toda força na reta final deste trabalho, pelas piadas infames, filmes horripilantes e toda esta alegria de moleque que me cativa cada dia mais. Mil Beijos.

## Resumo

Pironetin (PA-48153C) **1** e seu análogo demetilado NK-10958P **2** são derivados de  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturadas, e foram isolados simultaneamente por dois grupos japoneses a partir da fermentação de culturas de *Streptomyces sp.* NK-10958 e *Streptomyces prunicolor* PA-48153. Pironetin e seu demetilderivado apresentaram importantes atividades biológicas como reguladores de crescimento de plantas, além de uma marcável atividade imunossupressora e antitumoral. Neste trabalho descrevemos a preparação do fragmento C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> da molécula de Pironetin.

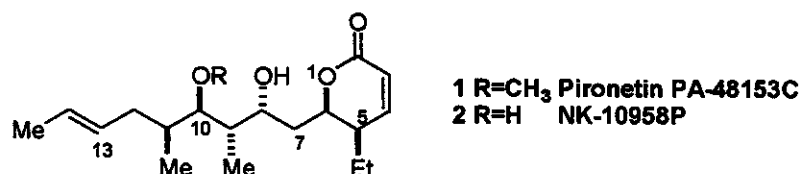


Uma análise estrutural de **1** revela que todos os estereocentros *syn* se apresentam aos pares representados pelas unidades C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> e C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>. Para introduzir os centros estereoquímicos em C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> e C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> foram exploradas reações de condensação aldólica assimétrica de Evans que forneceram os adutos aldol em elevados rendimentos e estereosseletividades. A introdução da metoxila em C<sub>10</sub> foi realizada através da reação do correspondente álcool com Me<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub> na presença de proton sponge. Estudos estão em andamento para introduzir o segmento C<sub>13</sub>-C<sub>15</sub> via um acoplamento de Suzuki entre um brometo vinílico e uma alquilborana para estabelecer a dupla ligação com geometria *E*. A síntese proposta para o segmento C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> é curta, com altos rendimentos, podendo ser utilizada para a preparação de novos derivados do Pironetin.

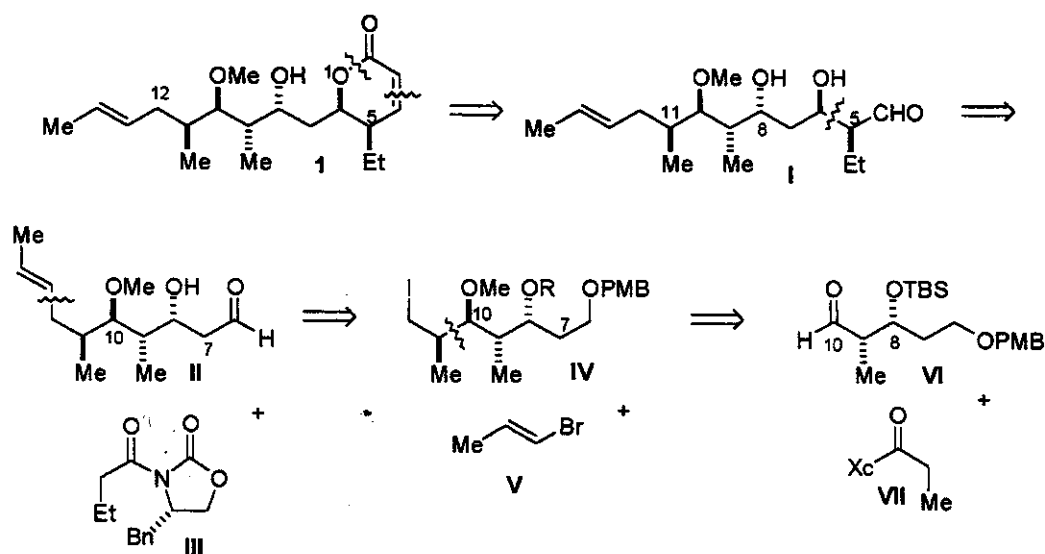


## Abstract

Pironetin (PA-48153C) **1** and its demethyl analogue NK-10958P **2** are novel unsaturated  $\delta$ -lactone derivatives, which were independently isolated by two groups from the fermentation broths of *Streptomyces sp.* NK-10958 and *Streptomyces prunicolor* PA-48153. Pironetin and its demethyl derivative showed remarkable biological activities such plant growth regulatory activity as well as immunosuppressive activity. We wish to report here our initial efforts towards the total synthesis of pironetin and NK-10958P describing the preparation of fragment C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>.



Structural examination of **1** revealed that all *syn* stereocenters are present in pairs represented by C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> and C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> units. For introduction of stereochemical centers at C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> e C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>, we explored two consecutive Evans asymmetric aldol reactions. Introduction of the methoxyl group at C<sub>10</sub> has been done by methylation with Me<sub>3</sub>OBf<sub>4</sub> in the presence of proton sponge. Studies are in underway in order to introduce the C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub> fragment by means of a Suzuki coupling between a vinylic bromide and an alkyl borane.



## *Curriculum Vitae*

### **1. Instrução:**

1.1. Segundo Grau: Curso Técnico em Bioquímica – Escola Técnica Estadual Conselheiro Antônio Prado – Campinas – SP – 1990-1992

1.2. Graduação: Bacharelado em Química – Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas – SP – 1994-1997

1.3. Pós-Graduação: Mestrado em Química – Área de Concentração: Química Orgânica – Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas – SP – 1998-2000

### **2. Atividades Acadêmicas:**

2.1. Iniciação Científica – Bolsa FAPESP – Instituto de Química – UNICAMP - Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias – mar/1996-nov/1997

Título do Trabalho: Utilização de (S)-Tritiloxometil- $\gamma$ -butirolactama em Reações de Adição Conjugada Assimétricas

2.2. Mestrado em Química – Bolsa FAPESP – Instituto de Química – UNICAMP - Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias – mar/1998-set/2000

Título do Trabalho: Estudos Visando a Síntese Total do Agente Imunossupressor Pironetin

### **3. Trabalhos em Congressos:**

3.1. Dias, L. C. and Oliveira, L. G. "Towards the Total Synthesis of Pironetin". 9th Symposium on the Latest Trends in Organic Synthesis". 24 a 29/10/2000. Gainesville - Florida - USA

3.2. Dias, L.C.; Oliveira, L.G. "Síntese do segmento C1-C12 dos Agentes Imunossupressores Pironetin e NK-10958P", 23<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – SBQ – Poços de Caldas – MG – 23 a 26/05/2000. Livro de Resumos: QO-052

3.3. Dias, L.C.; Oliveira, L.G. "Estudos Visando a Síntese Total do Agente Imunossupressor Pironetin", 22<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – SBQ – Poços de Caldas – MG – 25 a 28/05/1999. Livro de Resumos: QO-086



3.4. Oliveira, M. G.; Guerra, S. V.; Perez, E. F.; Oliveira, L. G. "Cinética de Fotodegradação do Verde de Malaquita em Solução Aquosa e em Matriz de Poliestireno", 20<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – SBQ – Poços de Caldas – MG – 24 a 27/05/1997. Livro de Resumos: ED-051

#### **4. Participação em Congressos:**

4.1. 23<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – SBQ – Poços de Caldas – MG – 23 a 26/05/2000

4.2. 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis – 8th BMOS – Hotel Fazenda Fonte Colina Verde – São Pedro – SP – 07 a 11/09/1998

#### **5. Endereço Acadêmico – Contatos:**

Instituto de Química - UNICAMP

Laboratório B-207

C.P. 6154

CEP: 13083-970

E-mail: [luciana@iqm.unicamp.br](mailto:luciana@iqm.unicamp.br)

## Índice

<b>1. Introdução</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Produção, Isolamento e Elucidação Estrutural</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Estudo Biossintético</b>	<b>3</b>
<b>1.3. Atividades Biológicas</b>	<b>4</b>
1.3.1. Pironetin como Regulador de Crescimento de Plantas	4
1.3.2. Pironetin como Agente Imunossupressor	4
1.3.2. Pironetin como Agente Antitumoral	8
<b>1.4. Sínteses Totais do Pironetin</b>	<b>12</b>
1.4.1. Síntese de Kawada e colaboradores	12
1.4.2. Síntese de Alguns Derivados Potentes do Pironetin	15
1.4.3. Síntese de Gurjar e colaboradores – 1 <sup>a</sup> rota sintética	17
1.4.4. Síntese de Gurjar e colaboradores – 2 <sup>a</sup> rota sintética	19
1.4.5. Síntese de Chida e colaboradores	21
1.4.6. Síntese de Kitahara e colaboradores	22
<b>2. Objetivos</b>	<b>25</b>
<b>3. Resultados e Discussão</b>	<b>26</b>
<b>Parte I: Estudos Visando a Síntese Total do Agente Imunossupressor Pironetin</b>	<b>26</b>
3.1. Rota 1	26
3.2. Rota 2	37

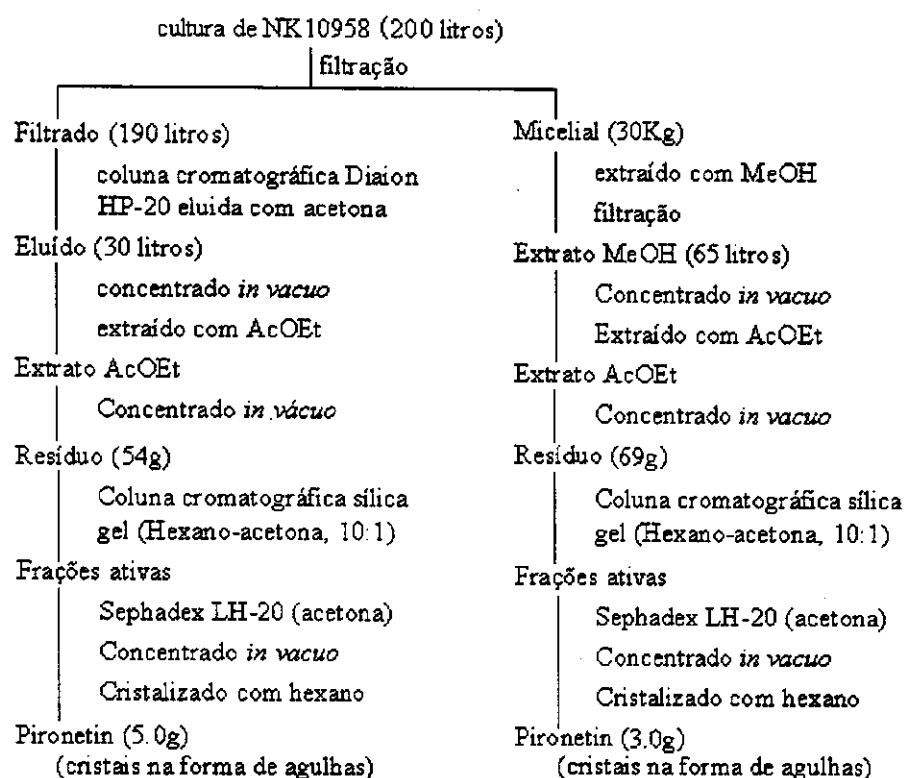
<b>Parte II. Estudo modelo visando a síntese do anel <math>\delta</math>-lactona <math>\alpha,\beta</math>-insaturada</b>	<b>58</b>
<b>4. Conclusões e Perspectivas</b>	<b>62</b>
<b>5. Parte Experimental</b>	<b>64</b>
<b>6. Espectros</b>	<b>98</b>

## 1. Introdução

### 1.1. Produção, Isolamento e Elucidação Estrutural

O Pironetin foi isolado em 1994 a partir da fermentação de culturas de *Streptomyces sp.* NK-10958, por um grupo japonês trabalhando no isolamento (Figura 1) de metabólitos microbiais secundários para regular o crescimento de plantas. O composto foi chamado de Pironetin devido ao anel piranona contido em sua estrutura e apresentou potente atividade como regulador de crescimento de plantas<sup>1</sup>.

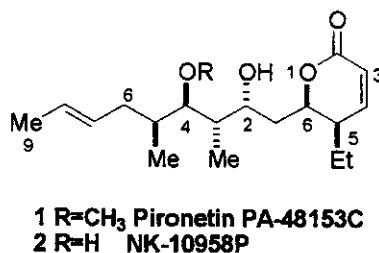
Figura 1: Isolamento do Pironetin<sup>1a</sup>



A estrutura do Pironetin (Figura 2) foi determinada como sendo (5*R*,6*R*)-5-etil-5,6-dihidro-6-[(*E*)-2*R*,3*S*,4*R*,5*S*]-2-hidroxi-4-metoxi-3,5-dimetil-7-nonenil]-2H-piran-2-ona por FAB-MS, RMN-<sup>1</sup>H e

RMN-<sup>13</sup>C, COSY, COLOC, DEPT, IR, análise cristalográfica de raios-X e método adaptado de Mosher<sup>1b</sup>.

**Figura 2. Pironetin e seu demetilderivado NK-10958P**



As propriedades físico-químicas apresentadas por 1 estão sumarizadas na Tabela 1.

**Tabela 1. Propriedades Físico-Químicas do Pironetin<sup>1a</sup>**

Aparência	sólido branco – cristais na forma de agulhas
Ponto de Fusão	78~79°C
[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	-136.6 (c 1.0, CHCl <sub>3</sub> )
Fórmula Molecular	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub>
FAB-MS (m/z)	325 (M+H) <sup>+</sup> , 347 (M+Na) <sup>+</sup>
HRFAB-MS (m/z)	encontrado: 325.2386 (M+H) <sup>+</sup> calculado: 325.2379 para C <sub>19</sub> H <sub>33</sub> O <sub>4</sub>
IR ν <sub>max</sub> (KBr) cm <sup>-1</sup>	3511, 2966, 1728, 964
Valor de Rf*	0.4
Solubilidade	solúvel: MeOH, EtOH, DMSO, Me <sub>2</sub> CO, EtOAc insolúvel: H <sub>2</sub> O

Rf\*: Sílica gel TLC (Kiesigel 60F 0.25mm, Merck); solvente: *n*-hexano/acetona (5:2)

Posteriormente, em 1995, outro grupo japonês trabalhando em um programa de isolamento de novos agentes imunossupressores, isolou um novo derivado de 2-pirano, PA-48153C<sup>2a</sup> a partir da fermentação de *Streptomyces prunicolor* PA-48153. A estrutura de PA-48153C foi estabelecida por dados espectrais, a estereoquímica relativa foi confirmada por análise de raios-X e este composto apresentou características gerais idênticas às do Pironetin<sup>2</sup>.

1. (a) Kobayashi, S.; Tsuchiya, K.; Harada, T.; Nishide, M.; Kurokawa, T.; Nakagawa, T.; Shimada, N.; Kobayashi, K.; *J. Antibiot.* 1994, 47, 697; (b) Kobayashi, S.; Tsuchiya, K.; Kurokawa, T.; Nakagawa, T.; Shimada, N.; Iitaka, Y. *J. Antibiot.* 1994, 47, 703.  
2. (a) Yoshida, T.; Koizumi, K.; Kawamura, Y.; Matsumoto, K.; Itazaki, H. Japan Patent Kokai 5-310726, 1993; (b) idem, European Patent 560389 A1, 1993; (c) Yasui, K.; Tamura, Y.; Nakatani, T.; Kawada, K.; Ohtani, M. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7567.

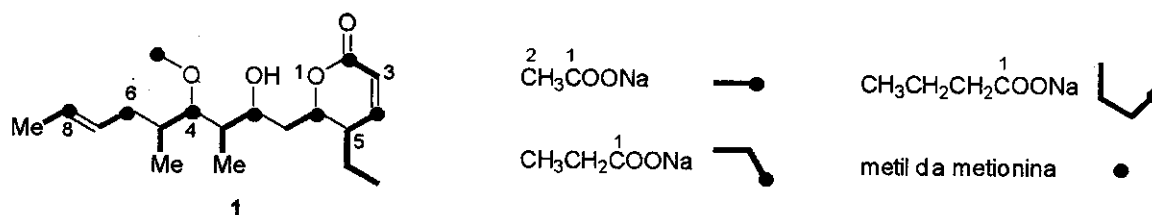
PA-48153C apresentou um potente efeito supressor nas respostas de linfócitos T e B para mitógenos. Entretanto foi observada uma elevada toxicidade em várias células tumorais e PA-48153C se mostrou muito tóxico *in vivo* para uso terapêutico.

Em 1997, estudos adicionais de isolamento a partir da cultura resultante de fermentação por *Streptomyces sp.* NK-10958 levaram ao isolamento de outro composto ativo NK10958P 2 (separação por coluna cromatográfica – Fuji Silysia Chemical Ltd., BW-350, 1Kg – a primeira fração ativa contendo Pironetin foi eluída com *n*-hexano-Me<sub>2</sub>CO 5:2 e a segunda fração ativa contendo NK10958P foi eluída com *n*-hexano-Me<sub>2</sub>CO 2:1), com estrutura relacionada ao Pironetin exceto pela ausência do grupamento metila no oxigênio em C4. A estereoquímica do produto isolado é consistente com àquela atribuída ao Pironetin. Assim como o Pironetin, NK-10958P apresentou potente atividade como regulador do crescimento de plantas<sup>3</sup>.

## 1.2. Estudo Biossintético

Um trabalho muito interessante realizado por Kobayashi e colaboradores<sup>4</sup> relata a origem biossintética dos átomos de carbono no Pironetin através de experimentos de incorporação de precursores marcados. A partir da incorporação de unidades de acetato, propionato e butirato marcados com átomos de <sup>13</sup>C, pôde-se concluir que o Pironetin é derivado de quatro unidades de acetato, duas unidades de propionato e uma unidade de butirato, sugerindo que várias etapas de reações de condensação aldólica participam da biossíntese do Pironetin (Figura 3).

Figura 3. Biossíntese<sup>4</sup>



Este estudo biossintético mostra também que a metila do grupo metoxila é proveniente da metionina e conseqüentemente pode-se considerar o derivado demetilado NK-10958P como um precursor do Pironetin<sup>3,4</sup>.

3. Tsuchiya, K.; Kobayashi, S.; Harada, T.; Nishikiori, T.; Nakagawa, T.; Tatsuta, K. *J. Antibiot.* 1997, 50, 259.

4. Kobayashi, S.; Tsuchiya, K.; Nishide, M.; Nishikiori, T.; Nakagawa, T.; Shimada, N. *J. Antibiot.* 1995, 48, 893.

### 1.3. Atividades Biológicas

#### 1.3.1. Pironetin como Regulador de Crescimento de Plantas<sup>1</sup>

Reguladores de crescimento de plantas para plantações de arroz de várzea são usados para impedir a fixação da planta e conseqüentemente evitar perdas na colheita. Pironetin apresentou potente atividade regulativa de crescimento sobre arroz, mostrando 14-23% de encurtamento do comprimento da planta em uma dose de 10g/a, quando aplicado 5-10 dias anteriores ao título, sem qualquer perda do rendimento da safra (Tabela 2). Pironetin foi superior com relação ao efeito regulativo e rendimento do arroz frente aos reguladores de crescimento de plantas comerciais (pacrobutazol e inabenfide).

**Tabela 2. Atividade regulativa do crescimento de plantas do Pironetin<sup>1</sup>**

Tempo de aplicação (dias anteriores ao título)	Composto	Concentração (g/a)	Comprimento da planta (cm)	Comprimento relativo (%)	Total de plantas (número)	Peso (g/planta)	Peso relativo (%)
9	<b>Pironetin</b>	<b>10.00</b>	<b>57.03</b>	<b>77.14</b>	<b>43</b>	<b>1.55</b>	<b>103.33</b>
		5.00	71.19	96.29	47	1.52	101.33
		2.50	73.02	98.77	45	1.53	102.00
	Pacrobutazol	1.80	59.28	80.18	46	1.40	93.33
		Inabenfide	15.00	67.40	91.17	45	1.44
5	<b>Pironetin</b>	<b>10.00</b>	<b>60.78</b>	<b>82.21</b>	<b>45</b>	<b>1.50</b>	<b>100.00</b>
		5.00	70.75	95.70	39	1.62	108.00
		2.50	75.33	101.89	40	1.68	112.00
	Pacrobutazol	1.80	61.23	82.82	45	1.46	97.33
	Inabenfide	15.00	69.72	94.31	44	1.59	106.00
Controle			73.93	100.00	42	1.50	100.00

#### 1.3.2. Pironetin como Agente Imunossupressor

Agentes imunossupressores são importantíssimos na prevenção à rejeição de órgãos após transplantes cirúrgicos. Desde a introdução de ciclosporina A (CsA) e do potente FK506, muitos laboratórios de síntese orgânica e da indústria farmacêutica têm demonstrado interesse crescente na preparação e desenvolvimento de novas drogas com atividade imunossupressora<sup>5</sup>.

Este interesse levou ao desenvolvimento de novos agentes como a rapamicina, brequinar e 15-deoxyspergualin, entre outros. Além da atividade imunossupressora, estes agentes são potencialmente úteis para o tratamento de doenças como a artrite, diabete do tipo I e psoríases<sup>6</sup>.

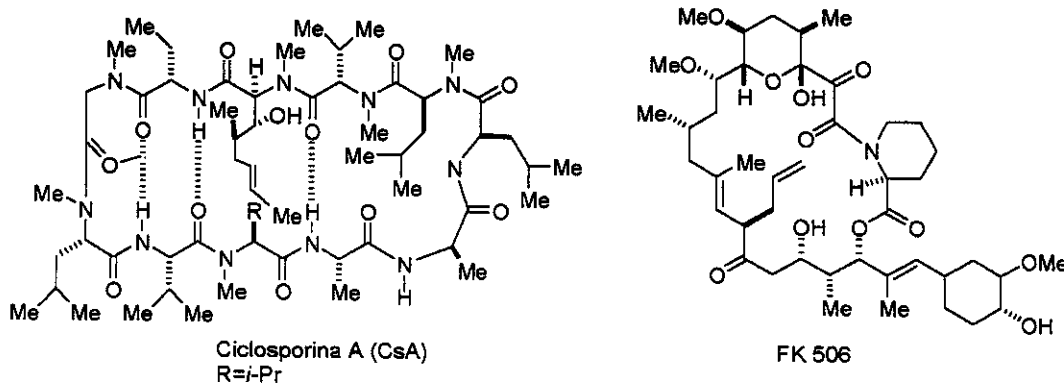
O isolamento do Pironetin e as atividades supressivas nas respostas a células T e B apresentadas por 1 e por alguns derivados tem despertado muito interesse pela possibilidade de aplicar estas substâncias como novas drogas imunossupressoras.

**Estudos Sobre o Mecanismo de Ação:** O sistema imune é composto por duas armas: uma resposta humoral, que consiste predominantemente de anticorpos e uma resposta celular, consistindo de linfócitos T “matadores” ou citotóxicos. Os linfócitos T ditos “ajudantes” controlam ambas as respostas secretando proteínas que estimulam a produção de anticorpos pelos linfócitos B e promove a proliferação de linfócitos B, linfócitos T citotóxicos e linfócitos T ajudantes, os quais reconhecem o organismo invasor. Assim, um importante componente das respostas imunes envolve o conhecimento de mecanismos para regular a proliferação celular, ou seja, regular o ciclo celular<sup>5b</sup>.

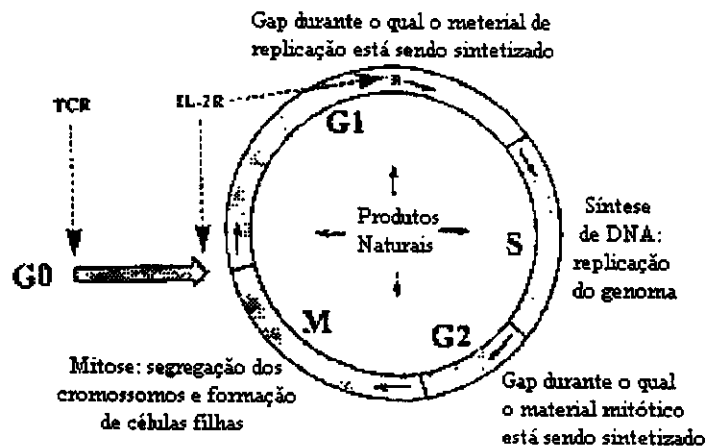
A introdução da Ciclosporina A – CsA e do tacrolimus – FK506 (Figura 4) no mercado levou a um memorável avanço na transplantação de órgãos em humanos. Ambos FK506 e CsA bloqueiam uma etapa de transdução de sinal mediada por receptores de células T, inibindo a proteína calcineurina fosfatase, mas o mecanismo intracelular parece estar relacionado a sua significativa toxicidade renal. Estudos sobre o ciclo celular, transdução de sinais e complexos imunofilinas-ligantes, mostram que CsA e FK506 inibem seletivamente a ativação de células T na interface G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> no ciclo de divisão celular (estágio não-proliferativo – Esquema 1). É conhecido que FK506 e CsA se ligam com alta afinidade em receptores de proteínas citoplasmáticas (TCR) agindo como pró-drogas, ou seja eles não agem eliminando uma função do receptor ao qual se ligam, mas adicionando uma função à proteína e desta forma a espécie imunofilina-ligante é a espécie responsável pela inibição do sinal<sup>5b,d</sup>.

Entretanto como o modo de ação do CsA e FK506 parece estar diretamente ligado a sua elevada toxicidade renal, o que restringe o uso clínico destas substâncias, muitos esforços têm sido feitos para encontrar novos tipos de imunossupressores com diferentes mecanismos de ação e uma variedade de agentes têm sido desenvolvidos.



Figura 4. Estruturas da Ciclosporina A (CsA) e FK506<sup>5d</sup>

Alguns estudos preliminares<sup>7</sup> mostram que PA-48153C promove a inibição de linfócitos T e B para mitógenos, bloqueando a progressão das células no estágio G<sub>2</sub>/M voltando para o estágio G<sub>1</sub>, promovendo o acúmulo das células em G<sub>2</sub>/M (Esquema 1). Entretanto, o modo de ação preciso do Pironetin e seus derivados ainda não é claro, mas parece ser diferente do exercido por CsA e FK506.

Esquema 1. Ciclo Celular<sup>5d</sup>

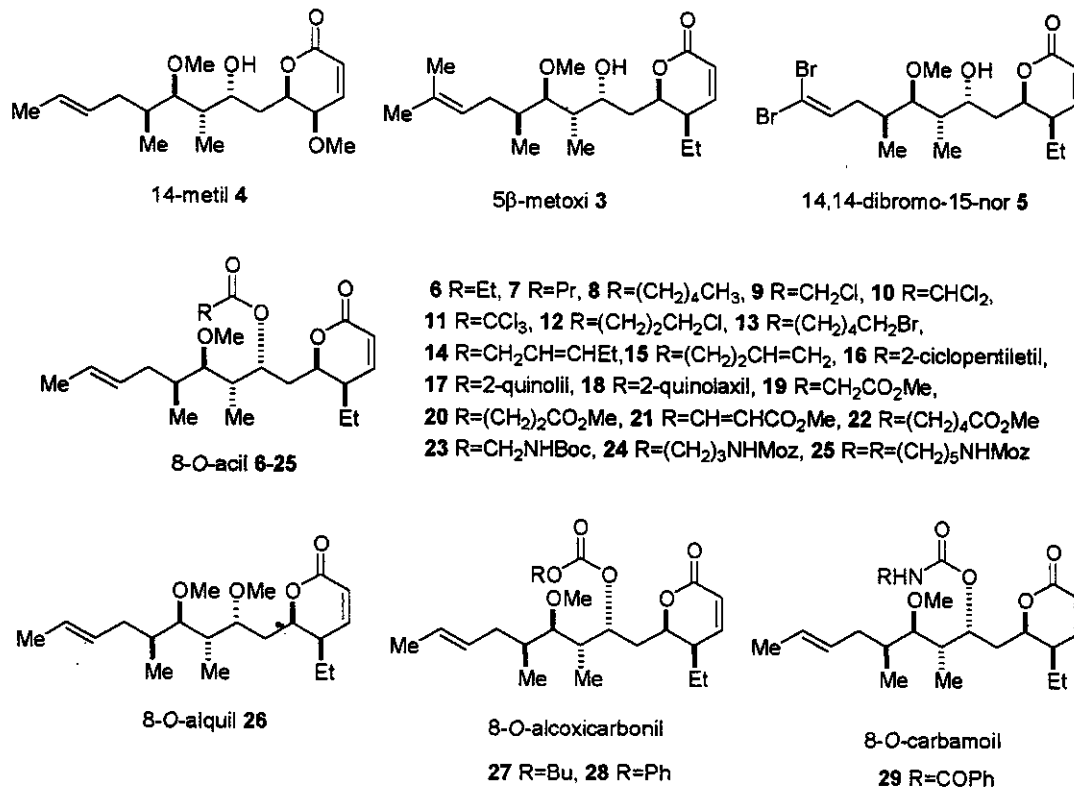
5. (a) Schreiber, S.L.; *Science*, **1989**, *251*, 283; (b) Schreiber, S.L.; Albers, M.W.; Brown, E.J. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 412; (c) Peters, D.H.; Fitton, A.; Plorker, G.L.; Faulds, D. *Drugs*, **1993**, *46*, 746; (d) Rosen, M.K.; Schreiber, S.L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 384.

6. (a) Sehgal, S.N.; Molnar-Kimber, K.; Ocain, T.D.; Weichman, B.M. *Med. Res. Rev.* **1994**, *14*, 1; (b) Montgomery, J.A. *Med. Res. Rev.* **1993**, *13*, 209.

7. Yasui, K.; Tamura, Y.; Nakatani, T.; Horibe, I.; Kawada, K.; Koizumi, K.; Suzuki, R.; Ohtani, M. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 173.

A maior limitação com relação ao uso do Pironetin é a alta citotoxicidade observada em várias células tumorais, mostrando que PA-48153C é ainda muito tóxico para uso terapêutico. Recentemente<sup>7</sup>, resultados muito promissores foram alcançados em esforços para reduzir a toxicidade por modificações químicas do Pironetin a partir da preparação de derivados (Figura 5). Em alguns casos, algumas modificações do anel 2-piranona (3,4-saturado, 3,4-epoxi, 3,4-ciclopropil, 2-metoxi, 5-deetil, ou derivados de abertura do anel) ou cadeia lateral (8 $\beta$ -hidroxi, 8-oxo, 13,14-epoxi, 13,14-*cis*-vinileno, 14-metoxicarbonil-15-nor, ou 13-oxo-derivados) diminuíram a atividade inibitória nas respostas a mitógenos. Em muitos casos, modificações simples do anel 2-piranona (5 $\beta$ -metoxi) ou da cadeia lateral (14-metil, 14,14-dibromo-15-nor, 8-*O*-acil, 8-*O*-alquil, 8-*O*-alcoxicarbonil e 8-*O*-carbamoil) forneceram derivados com a potente atividade inibitória retida nas respostas às células T e B para mitógenos. Especialmente derivados do álcool C-8 $\alpha$  apresentaram atividade enfraquecida com relação às células EL-4\* e o hexanoato **8** foi selecionado para testes *in vivo*.

**Figura 5. Alguns Derivados Potentes do Pironetin<sup>7</sup>**



\*EL-4: linhagens celulares de timoma de camundongo C57BL/6

Os efeitos supressivos do Pironetin e vários derivados nas respostas a proliferação de células T são comparáveis àqueles apresentados pela CsA (Tabela 3). Em adição PA-48153C e derivados inibiram a atividade nas respostas de células B para mitógenos enquanto CsA e FK506 inibem seletivamente a ativação de células T. Uma outra vantagem associada ao Pironetin é que PA-48153C e seus derivados possuem uma estrutura bem mais simples quando comparado ao CsA e FK506.

**Tabela 3. Efeitos do PA-48153C e derivados nas respostas a mitógenos e crescimento de células EL-4<sup>7</sup>.**

Composto	IC <sub>50</sub> (ng/mL)			Con A/EL-4 <sup>c</sup>
	Con A <sup>a</sup>	LPS <sup>b</sup>	EL-4	
<b>1</b>	3.4	3.4	4.8	0.708
<b>8</b>	9.7	9.4	404.5	0.024
<b>14</b>	6.9	7.0	314.1	0.022
<b>15</b>	6.7	6.6	301.6	0.022
<b>21</b>	10.2	7.4	417.9	0.024
<b>29</b>	6.1	4.3	397.9	0.015
<b>CsA</b>	13.1	2800	3600	0.0036

a. atividade inibitória sobre a proliferação de células T estimuladas por Con A (concanavalina A)

b. atividade inibitória sobre a proliferação de células B estimuladas por LPS (polilipossacarídeos)

c. razão de valores IC<sub>50</sub>

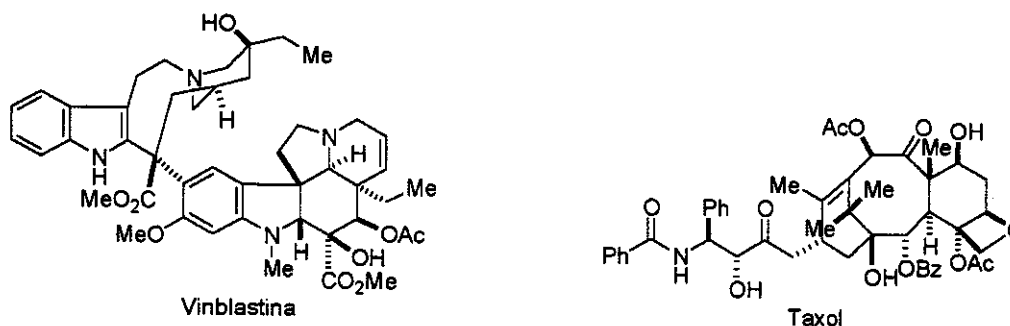
### 1.3.2. Pironetin como Agente Antitumoral

Produtos naturais têm sido uma excelente fonte de novos compostos quimioterápicos. Ligantes de tubulina como a vinblastina (Figura 6), rhizoxina e taxol (Figura 6) apresentam atividade antitumoral<sup>8</sup>. Estes compostos promovem o acúmulo de células na fase-M no ciclo celular, fase na qual as células são mais sensíveis à radiação e compostos alquilantes de DNA.

8. Correia, J. J. *Pharmacol. Ther.* 1991, 52, 127.

9. Magnus, P.; Mendoza, J. S.; Stamford, A.; Ladlow, M.; Willis, P. J. *Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 10232.

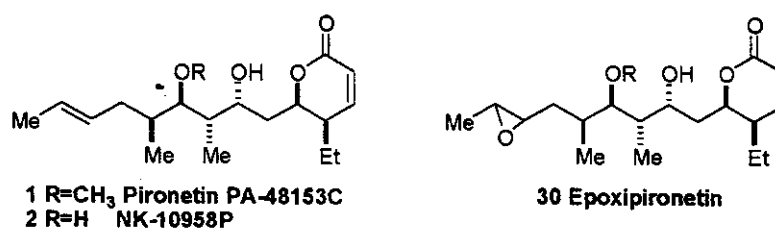
10. Wei, C. Q.; Jiang, X. R.; Ding, Y. *Tetrahedron* 1998, 54, 12623.

Figura 6. Estruturas da Vinblastina<sup>9</sup> e Taxol<sup>10</sup>

Os efeitos biológicos do Pironetin e seus derivados demetilado e epoxipironetin na progressão do ciclo celular além da atividade antitumoral também foram estudados<sup>11</sup>.

Alguns testes de proliferação celular *in vitro*, além de testes relacionados a atividade antitumoral *in vivo* foram realizados. Inicialmente, foi examinado o efeito do Pironetin e seus derivados na distribuição do conteúdo de DNA celular em células 3Y1\*\*. Pironetin e seu demetilderivado foram comparados com o colcemid, um interruptor mitótico que induz a “prisão” da população celular na fase M, e também interromperam o ciclo celular na fase G<sub>2</sub>/M (Esquema 1) em concentrações acima de 20 ng/mL (o ciclo celular também foi interrompido por epoxipironetin 30 (Figura 7) porém em concentrações acima de 200 ng/mL). As células tratadas com Pironetin apresentaram cromossomos condensados sem a membrana nuclear similares àquelas vistas nas células tratadas com colcemid, indicando que o Pironetin inibe o ciclo celular na fase-M. A atividade antiproliferativa foi também avaliada em linhagens celulares como HeLa, A2780 e K-NRK\*\*. Os valores de IC<sub>50</sub> sobre estas linhagens celulares foram de aproximadamente 10 ng/ml.

Figura 7. Pironetin, Demetilpironetin e Epoxipironetin



11. Kondoh, M.; Usui, T.; Kobayashi, S.; Tsuchiya, K.; Nishikawa, K.; Nishikiori, T.; Mayumi, T.; Osada, H. *Cancer Lett.* 1998, 126, 29.

\*\*3Y1: células de fibroblastos normais de ratos; HeLa: linhagens celulares de carcinoma cervical humano; A2780: linhagens celulares de carcinoma de ovário humano; K-NKR: linhagens celulares de rim de camundongos Kirsten sarcomavirus-transformadas.

Os testes *in vivo* da atividade antitumoral do Pironetin foram realizados em ratos inoculados com linhagens de células leucêmicas de comundongos P388. A administração intraperitoneal de uma única dose de Pironetin (6.3mg/Kg) durante 5 dias mostrou um efeito antitumoral moderado (T/C, 128%)<sup>\*\*\*</sup>, entretanto uma elevada perda de peso foi observada como efeito colateral.

**Estudos Sobre o Mecanismo de Ação:** Apoptose é um mecanismo de suicídio celular para eliminar células prejudicadas de organismos multicelulares. É bem conhecido que agentes antitumorais induzem apoptose através de várias etapas sinalizantes em células tumorais. Vários grupos têm reportado que drogas antimicrotúbulos com significante atividade clínica como o paclitaxel e a vinblastina, induzem a apoptose de uma variedade de tumores<sup>12</sup>.

É conhecido que o gene *Bcl-2* é um guardião da integridade de microtúbulos<sup>13</sup>. O gene *Bcl-2* foi descoberto como uma espécie de oncogene e foi codificado como uma proteína antiapoptótica. *Bcl-2* e proteínas antiapoptóticas relacionadas parecem dimerizar com uma molécula pró-apoptótica, inibindo a sua função. Acredita-se que a fosforilação de *Bcl-2* em resíduos serina leva a perda da sua função antiapoptótica e as células então executam apoptose. Vários grupos reportaram que paclitaxel e outros ligantes de microtúbulos induzem a fosforilação de *Bcl-2*, seguida por apoptose em leucemias agudas e linhagens celulares de câncer de próstata<sup>3,13,14</sup>.

Os agentes antitumorais, interagem com as tubulinas, o principal constituinte dos microtúbulos. Paclitaxel e vinblastina se ligam em diferentes sítios de tubulinas e mostram efeitos opostos *in vitro*: paclitaxel induz a agregação dos microtúbulos, enquanto a vinblastina induz a desagregação dos microtúbulos. Isto sugere que as drogas podem se ligar em diferentes sítios nas tubulinas ou proteínas associadas ao microtúbulo, o que indica que novas drogas ligantes de microtúbulos podem ser descobertas.

---

\*\*\* Para avaliar a atividade antitumoral do Pironetin sobre células P388, valores T/C (tratadas/controle, (%)) - média de sobrevivência nos dias de tratamento/média de sobrevivência controle) foram calculados. Valores maiores que 125% são considerados significantes de acordo com o critério do Instituto Nacional do Câncer - USA.

12. (a) Ling, Y. H.; Tornos, C.; Singh, B.; Pérez-Soler, R. *Cancer Res.* 1998, 58, 3633; (b) Srivastava, R. K.; Srivastava, A. R.; Korsmeyer, S. J.; Nesterova, M.; Cho-Chung, Y. S.; Longo, D. L. *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18, 3509; (c) Wang, T. H.; Wang, H. S.; Ichijo, H.; Giannakakou, P.; Foster, J. S.; Fojo, T.; Wimalasena, J. *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 4928; (d) Bagloskonny, M. V.; Giannakakou, P.; el-Deiry, W. S.; Kingston, D. G.; Higgs, P. L.; Neckers, L.; Fojo, L. *Cancer Res.* 1997, 57, 130.

14. (a) Haldar, S.; Jena, N.; Croce, C. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995, 92, 4507; (b) Haldar, S.; Chintapalli, J.; Croce, C. M.; *Cancer Res.* 1996, 56, 1253; (c) Haldar, S.; Basu, A.; Croce, C. M. *Cancer Res.* 1998, 58, 1609.

13. Haldar, S.; Basu, A.; Croce, C. M. *Cancer Res.* 1997, 57, 229.

14. (a) Haldar, S.; Jena, N.; Croce, C. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995, 92, 4507; (b) Haldar, S.; Chintapalli, J.; Croce, C. M.; *Cancer Res.* 1996, 56, 1253; (c) Haldar, S.; Basu, A.; Croce, C. M. *Cancer Res.* 1998, 58, 1609.

15. Kondoh, M.; Usui, T.; Nishikiori, T.; Mayumi, T.; Osada, H. *Biochem. J.* 1999, 340, 411.

Paclitaxel e vinblastina (Figura 6) são drogas anticâncer com significativa atividade clínica sobre uma variedade de tumores. Ambas as drogas induzem a interrupção do ciclo celular na fase G<sub>2</sub>/M, a qual é seguida por fragmentação do DNA e apoptose em várias linhagens de células humanas.

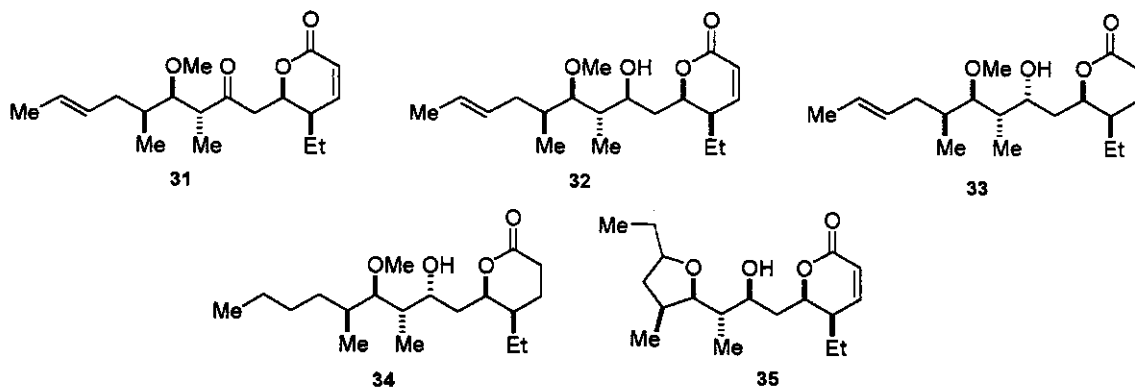
O Pironetin e seus derivados promoveram a inibição do ciclo celular na fase-M e exibiram atividade antitumoral em camundongos. Uma outra investigação da atividade antitumoral do Pironetin em células leucêmicas de rato P388 e células leucêmicas humanas HL-60<sup>4</sup>, mostrou que o Pironetin induz a apoptose após a fosforilação de *Bcl-2*<sup>15</sup>. Estes efeitos assemelham-se aos de outros agentes antitumorais que inibem as funções dos microtúbulos. Os efeitos do Pironetin e seus derivados demetilpironetin e epoxipironetin na agregação de microtubulos e tubulinas *in situ* e *in vitro*, mostrou que estes compostos são inibidores de microtúbulos (50, 50 e 1250 nM) promovendo a desagregação dos microtúbulos, ligando-se diretamente às tubulinas de uma forma bastante semelhante à vinblastina. Como as concentrações apresentadas são semelhantes àquelas requeridas para a interrupção do ciclo celular na fase-M, a inibição específica na fase-M pode estar diretamente relacionada à desagregação dos microtúbulos.

Em um trabalho bastante recente<sup>16</sup>, alguns derivados do Pironetin foram sintetizados e estudos sobre relação estrutura-atividade foram realizados. Todos os derivados sintetizados diminuíram atividades biológicas como inibição da progressão do ciclo celular e desagregação da rede de microtúbulos *in situ*. As diminuições mais drásticas foram observadas em **32**, **33** e **35** (Figura 8). Estes resultados sugeriram que o anel  $\delta$ -lactona- $\alpha,\beta$ -insaturada, a quiralidade na posição C<sub>2</sub> contendo o grupo hidroxila e a porção terminal da cadeia alquílica são importantes para a atividade inibitória dos pironetins.

---

<sup>4</sup>HL-60: células leucêmicas de mielóide humano

16. Watanabe, H.; Watanabe, H. Usui, T.; Kondoh, M.; Osada, H.; Kitahara, T. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 540.

**Figura 8. Derivados do Pironetin**

A atividade do Pironetin foi modesta quando comparada a outros agentes alquilantes sintéticos. Entretanto assim como outros agentes que se ligam ao DNA, o Pironetin bloqueia o ciclo celular na fase-M, na qual as células são mais sensíveis a agentes alquilantes de DNA, e exibe atividade antitumoral por indução de apoptose através de fosforilação de *Bcl-2*, desta forma uma combinação de terapia poderia ser efetiva.

Além disto o Pironetin tem uma estrutura extremamente simples quando comparado a outros bloqueadores mitóticos como a colchicina, vinblastina e taxol, os quais são estruturalmente bastante complexos. Em contraste o Pironetin apresenta apenas um resíduo de pironona e uma cadeia alquílica substituída, sugerindo que seja possível criar novas drogas para a terapia do câncer, derivadas do Pironetin.

#### 1.4. Sínteses Totais do Pironetin

##### 1.4.1. Síntese de Kawada e colaboradores<sup>17</sup>

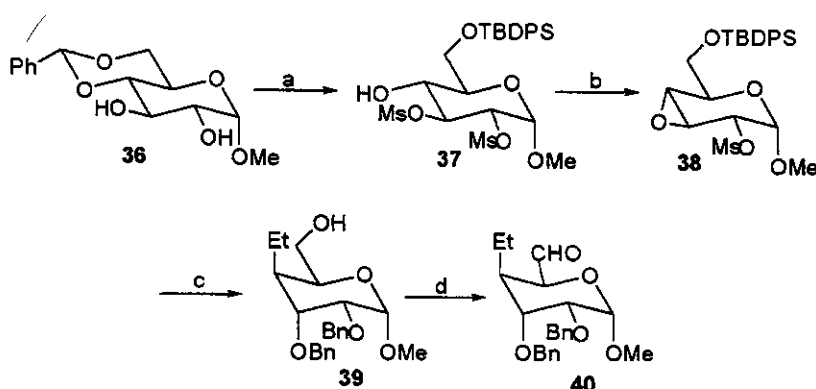
A primeira síntese total do Pironetin foi relatada em 1995 por Kawada e colaboradores<sup>17</sup> e parte do bloco de construção quiral (+)-4,6-*O*-benzilideno- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metila **36** para construir o anel  $\delta$ -lactona- $\alpha,\beta$ -insaturada e do (*S*)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila **41** para obter a cadeia lateral. As etapas chave nesta síntese envolvem a abertura *trans*-diaxial do anel do epóximesilato **38** para introduzir o grupo etil C-5 $\beta$ , reação de Wittig utilizando-se um ílideo de fósforo

17. Yasui, K.; Tamura, Y.; Nakatani, T.; Kawada, K.; Ohtani, M. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7567.

derivado do sal de fosfônio **45** para combinar o segmento cíclico e o segmento acíclico, e uma reação de hidroboração régio e estereosseletiva da olefina *Z*-(**46**) para introduzir o grupo hidroxila C-8 $\alpha$ .

A síntese inicia com a introdução do grupo etil axial na posição C5 do anel sacarídeo. Para isto o dimesilato **37** foi preparado a partir do (+)-4,6-*O*-benzilideno- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metila **36**. Tratamento do dimesilato **37** com metóxido de sódio, forneceu o epóxido **38**, o qual passou por uma reação de abertura com cloreto de etilmagnésio na presença de cloreto de cobre (I), levando a introdução do grupo etil axial em C5 em 59% de rendimento. Após uma seqüência de reações de proteção e desproteção o álcool primário **39** foi obtido em rendimentos moderados. Oxidação de Swern, do álcool **39** forneceu o aldeído **40**, intermediário que foi utilizado na reação de acoplamento com o segmento acíclico (7 etapas, 25% até o intermediário **39**) (Esquema 2).

### Esquema 2. Preparação do intermediário cíclico **40**

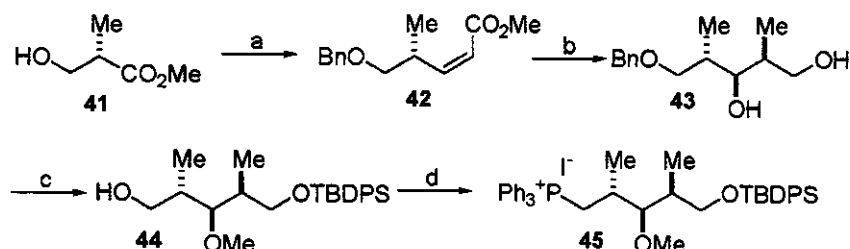


a) i. MsCl, piridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25°C; ii. HCl; iii. TBDPSCI, imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25°C (90% para i, ii, iii); b) NaOMe, MeOH, CHCl<sub>3</sub>, 0°C-25°C (59%); c) i. EtMgCl, CuCl, éter-THF, -30-0°C (59%); ii. BnBr, NaH, DMF, -30°C (81%); iii. Bu<sub>4</sub>NF, THF, 25°C (97%); d. DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C

A síntese do segmento acíclico inicia com a preparação do diol **43** a partir do (*S*)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila **41** utilizando-se metodologia de Nagaoka e Kishi<sup>18</sup>. Nesta seqüência a formação do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **42** se dá com ótimo nível de seletividade (9.7:1) e as etapas seguintes (epoxidação e abertura do epóxido com dimetilcuprato de lítio) foram altamente estereosseletivas. O álcool **44** foi convertido ao correspondente tosilato que tratado com iodeto de sódio, seguido por troca com trifenilfosfina forneceu o sal de fosfônio **45** desejado para a reação de acoplamento (13 etapas, 27% até **45**) (Esquema 3).

18. (a) Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873; (b) Kishi, Y. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1163.



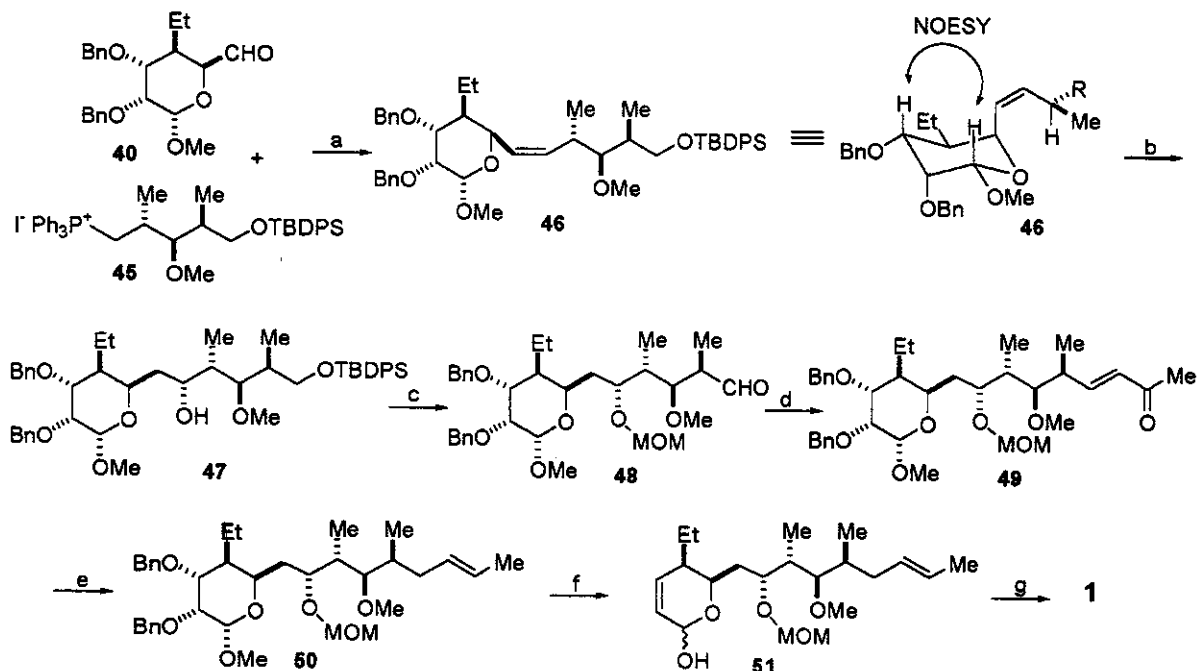
**Esquema 3. Preparação do intermediário fosfônio 45**

a) i.  $\text{PhCH}_2\text{OC(=NH)CCl}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{c-C}_6\text{H}_{11}$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$  (84%); ii.  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $0^\circ\text{C}$  (94%); iii. DMSO,  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; iv.  $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P(=O)CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{KN(TMS)}_2$ , 18-crown-6 (82%  
iii e iv); b) i. DIBALH (95%); ii. MCPBA (93%); iii.  $\text{LiCuMe}_2$  (67%); c) i. TBDPSCI, imidazol, DMF, TA; ii. MeI, NaH, DMF,  $0^\circ\text{C}$  (91% i e ii); iii.  $\text{H}_2$ ,  $\text{PdCl}_2$ , MeOH (86%); d) i. TsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$  (99%); ii. NaI, acetona, refluxo (95%); iii.  $\text{Ph}_3\text{P}$ , acetonitrila, refluxo (97%)

Reação de acoplamento entre os dois intermediários (40 e 45) forneceu estereosseletivamente a olefina (*Z*)-46 (Esquema 4). Os autores não obtiveram sucesso nas tentativas de acoplamento promovendo-se a desprotonação do sal de fosfônio 45 utilizando-se *t*-butóxido de potássio ou bis(trimetilsililamideto) de potássio para formar o ílideo de fósforo. A fosforana intermediária foi formada pelo tratamento do sal de fosfônio 45 com *n*-BuLi em THF à  $-78^\circ\text{C}$ . Hidroboração de 46 seguido por tratamento com peróxido de hidrogênio alcalino forneceu o álcool C-8 $\alpha$  47 régio e estereosseletivamente em 59% de rendimento. A régio e estereosseletividade observadas são explicadas considerando-se que a conformação preferencial para 46 é a indicada no Esquema 4, segundo estudos de NOESY. Desta forma o ataque da borana, complexada ao átomo de oxigênio da piranose ocorre pela face estericamente menos impedida, oposta ao grupo "R", pelo lado da metila (conformação em torno da ligação dupla controlada por tensão alílica  $A_{(1,3)}$ ).

Reação de Horner-Emmons utilizando-se o aldeído 48 e (2-oxopropil)-fosfonato de dimetila forneceu a cetona *trans*- $\alpha,\beta$ -insaturada 49 que foi convertida para a correspondente tosilhidrazona seguida por deoxigenação redutiva com borohidreto de sódio para fornecer a olefina-(*E*) 50, na qual a dupla ligação migrou seletivamente para a posição desejada (Esquema 4).

A síntese foi concluída introduzindo-se a dupla ligação em C<sub>3</sub>, posterior hidrólise seletiva fornece do  $\delta$ -lactol 51, oxidação de Jones e desproteção do grupo MOM na hidroxila em C<sub>8</sub> fornece o Pironetin. Esta é uma rota sintética bastante longa envolvendo 22 etapas a partir do (+)-4,6-*O*-benzilideno- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metila 36 e com rendimento global de 1.11% para a rota mais curta.

**Esquema 4. Síntese do Pironetin**

a) 45, *n*-BuLi, THF, -78°C (61% duas etapas); b) B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, THF, 15-20°C (59%); c) i. MOMCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25-40°C (100%); ii. Bu<sub>4</sub>NF, THF, 25°C (99%); iii. DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C; d) KO<sup>t</sup>Bu, (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, THF, 0-55°C (88%duas etapas); e) i. TsNHNH<sub>2</sub>, MeOH, TA; ii. NaBH<sub>4</sub>, HOAc, 15-20°C (68% i, ii); f) i. Na, NH<sub>3</sub>, THF, -78°C (76%); ii. MsCl, piridina, DMAP, 0°C (96%); iii. KI, Zn(Cu), DMF, refluxo (42%); iv. HOAc 75% (aq.), 40°C; g) i. Jones (68% duas etapas); ii. HOAc 80% (aq.), refluxo (100%).

**1.4.2. Síntese de Alguns Derivados Potentes do Pironetin<sup>19</sup>**

Devido a elevada citotoxicidade apresentada pelo Pironetin em células tumorais, algumas modificações químicas foram propostas por Kawada e colaboradores, com a intenção de se obter derivados com elevada atividade dissociada da citotoxicidade.

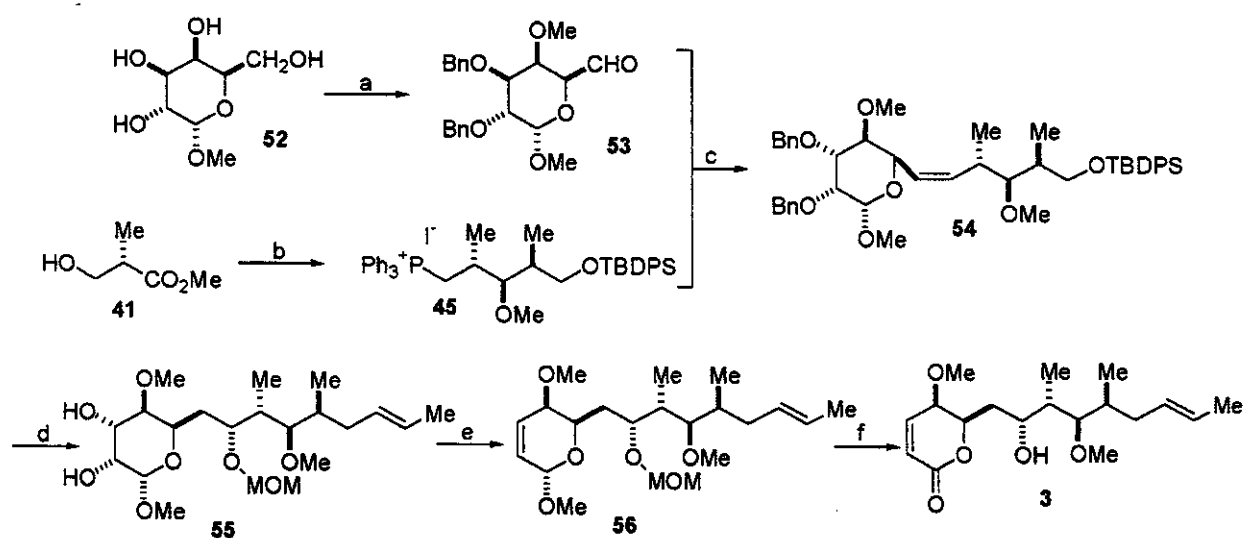
O 5 $\beta$ -metoxi derivado 3 foi preparado por síntese total convergente a partir do  $\alpha$ -D-galactopiranosídeo de metila 52 e (*S*)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila 41 (Esquema 5). O segmento cíclico 53 foi preparado convenientemente a partir de 52, já que o grupo 5 $\beta$ -metoxi pode ser derivado da galactose<sup>20</sup>. O segmento acíclico 45 foi preparado a partir de 41 como mostrado na síntese anteriormente relatada<sup>17</sup>. Os dois segmentos foram então acoplados para fornecer o intermediário chave 54 e o restante da síntese foi conduzida até o intermediário 55 conforme descrito anteriormente. Para

19. Yasui, K.; Tamura, Y.; Nakatani, T.; Horibe, I.; Kawada, K.; Koizumi, K.; Suzuki, K.; Ohtani, M. *J. Antibiot.* 1996, 49, 173.

20. Grishkovets, V. I.; Zemlyakov, A. E.; Chirva, V. Ya. *Chem. Nat. Compd.* 1982, 18, 255.

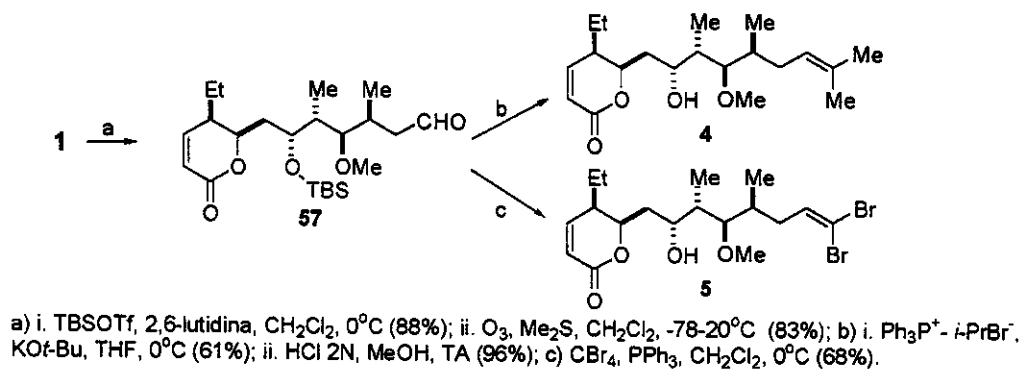
construir o anel  $\delta$ -lactona- $\alpha,\beta$ -insaturada, o diol **55** foi convertido ao correspondente dixantato, que sujeito a dideoxigenação radicalar com difenilsilano e AIBN forneceu a olefina desejada **56**. Hidrólise do  $\delta$ -lactol seguida por oxidação da hidroxila resultante e desproteção do grupo MOM, forneceu o metoxiderivado **3** (Esquema 5).

### Esquema 5. Síntese do 5 $\beta$ -metoxi derivado **3**

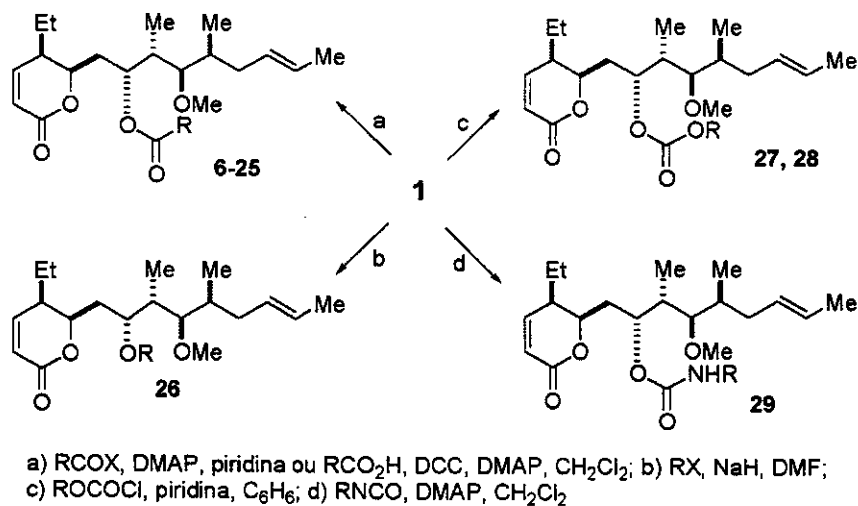


a) i. Ref. 20; ii. DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C; b, c, d) Ref. 18; e) i. CS<sub>2</sub>, NaH, MeI, DMF, 0-20°C (90%); ii. Ph<sub>2</sub>SiH<sub>2</sub>, AIBN, tolueno, 100°C, (45%); f) i. HOAc 75% (aq.), 40°C; ii. PCC, NaOAc (33% i e ii); iii. HOAc 60% (aq.), refluxo (70%).

Outros derivados como 14-metil (**4**) e 14,14-dibromo-15-nor (**5**), foram sintetizados via o aldeído de partida **57** obtido por ozonólise do TBS-éter derivatizado a partir do PA-48153C natural. Reação de Wittig de **57** e desproteção do grupo TBS forneceu o derivado 14-metil **4**. O derivado 14,14-dibromo-15-nor (**5**) foi obtido por reação de **57** com tetrabrometo de carbono-trifenilfosfina (Esquema 6).

**Esquema 6. Preparação dos derivados 14-metil (4) e 14,14-dibromo-15-nor (5)**

Os derivados do C-8 $\alpha$  foram preparados convenientemente a partir do produto natural (Esquema 7).

**Esquema 7. Preparação dos derivados 8-O-acil, 8-O-alkil, 8-O-alcoxicarbonil e 8-O-carbamoil****1.4.3. Síntese de Gurjar e colaboradores – 1<sup>a</sup> rota sintética<sup>21</sup>**

Esta síntese, publicada em 1996 parte do (2*S*,4*E*)-metilhexen-1-ol 58 (Esquema 8), obtido em grande escala a partir do dietilmetilmalonato em 7 etapas (14%)<sup>22</sup>. Duas seqüências de reações de

21. Gurjar, M.K.; Henri Jr., J.T.; Bose, D.S.; Rama Rao, A.V. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 6615.

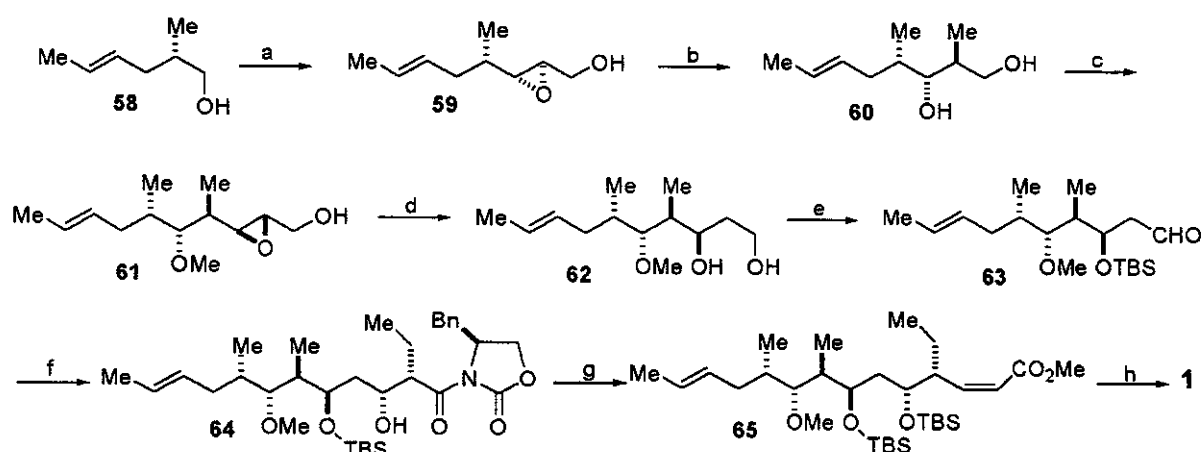
22. Rama Rao, A. V.; Murali Dhar, T. G.; Bose, D. S.; Chakraborty, T. K.; Gurjar, M. K. *Tetrahedron* 1989, 45, 7361.

oxidação, olefinação e redução seguida por epoxidação de Sharpless são utilizadas para construir os fragmentos **59** e **61**. Na primeira seqüência, **59** foi tratado com  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  para fornecer o produto de abertura do anel **60** em uma proporção de 20:1.

As reações de epoxidação de Sharpless utilizando os auxiliares quirais (-)-DIPT (1ª seqüência) e (+)-DIPT (2ª seqüência) ocorreram com bons rendimentos (~80%) e diastereoseletividades na faixa de 92%.

Abertura diastereosseletiva de **61** com Red-Al promoveu a formação do 1,3-diol **62** como único produto. O diol **62** foi convertido ao aldeído **63**, o qual participou de uma reação de condensação aldólica quiral com (*S*)-butanoiloxazolidinona na presença de di-*n*-butilborotriflato para fornecer **64** com alta diastereosseletividade. Posterior clivagem reductiva do auxiliar quiral, oxidação do álcool resultante e *cis*-olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons, forneceu **65** como único produto. Finalmente desproteção da hidroxila em **65** foi acompanhada por lactonização através do tratamento com HCl 1% em etanol para fornecer o Pironetin (Esquema 8). Nesta síntese, envolvendo 23 etapas a partir de **58**, os autores não descrevem a maioria dos rendimentos obtidos nas reações, e por isto não está indicado o rendimento global.

### Esquema 8. Síntese do Pironetin por Gurjar e colaboradores



a) i. IBX, DMSO, 25°C; ii.  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , 25°C; iii. DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -20°C; iv. TBHP,  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ , (-)-DIPT,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -20°C (80% para i,ii, iii e iv); b)  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , -78°C; c) i. TBSCl, imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25°C; ii. KH, MeI,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 25°C; iii.  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF, 25°C; iv. IBX, DMSO, 25°C; v.  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , 25°C; vi. DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -20°C; vii. TBHP,  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ , (+)-DIPT,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -20°C; d) Red-Al, THF, 0°C; e) i. PivCl, piridina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25°C; ii. TBSOTf, 2,6-lutidina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C; iii. DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -20°C; iv. IBX, DMSO, 25°C; f) i. (*S*)-butanoiloxazolidinona, *n*- $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78°C; ii. TBSOTf, 2,6-lutidina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C; g) i.  $\text{LiBH}_4$ , MeOH-THF, 0-25°C; ii. IBX, DMSO, 25°C; iii.  $(\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ , NaH, DMF, -40°C; h) HCl 1%, EtOH, 25°C.

#### 1.4.4. Síntese de Gurjar e colaboradores – 2ª rota sintética<sup>23</sup>

A terceira rota sintética, também realizada pelo grupo do Prof. Gurjar e publicada em 1997<sup>23</sup>, se inicia a partir do (2*S*,3*R*)-epoxiálcool **67** (Esquema 9) preparado a partir do álcool propargílico (6 etapas, 50%)<sup>24</sup>.

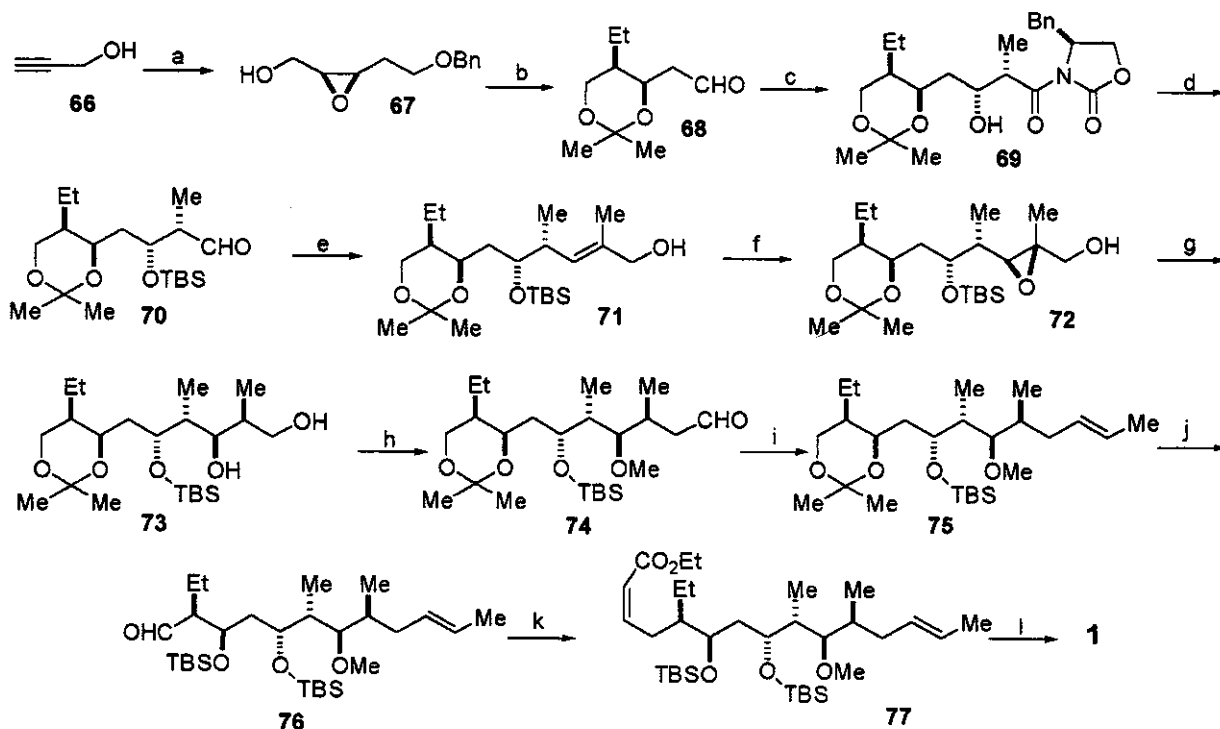
O epoxiálcool **67** foi convertido ao aldeído **68**, o qual participou de uma reação de condensação aldólica quiral empregando-se (*S*)-propioniloxazolidinona e di-*n*-butilborotriurato para fornecer **69** com 95% de pureza diastereoisomérica. O aldol **69** foi convertido ao aldeído **70**, o qual após reação de Wittig com Ph<sub>3</sub>P=C(Me)CO<sub>2</sub>Et e redução com DIBAL-H forneceu o álcool alílico **71**. Tratamento de **71** com *m*-CPBA forneceu o epóxido **72** em 96% de rendimento como único produto. O epóxido **72** sofreu uma redução régio e estereoespecífica na presença de NaBH<sub>4</sub> e BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub> para formar o *syn* derivado **73**. Após conversão do diol **73** ao aldeído **74**, o grupo (*E*)-propenil foi introduzido utilizando-se uma reação de Wittig com Ph<sub>3</sub>P=CHMe sob as condições de Schlosser<sup>25</sup> para fornecer o produto (*E*)-**75** em 56% de rendimento. Conversão de **75** para o aldeído **76**, seguida por reação modificada de Wittig e posterior tratamento com HCl 1%, promoveu a formação do Pironetin em uma síntese total envolvendo 27 etapas a partir de **67** (embora **67** não seja comercialmente disponível), com 4% de rendimento global (Esquema 9).

23. Gurjar, M.K.; Chakrabarti, A.; Rama Rao, A.V. *Heterocycles* 1997, 45, 70.

24. Hirai, Y.; Chintani, M.; Yamazaki, T.; Momose, T. *Chem. Lett.* 1989, 1449.

25. (a) Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1965, 4, 689; (b) Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1966, 5, 126; (c) Rama Rao, A. V.; Gurjar, M. K.; Bose, D. S. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1320.

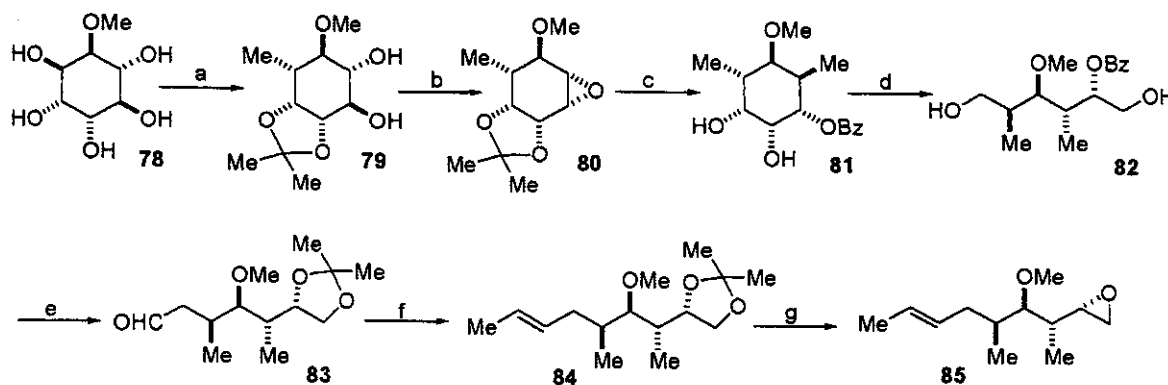
## Esquema 9. Síntese do Pironetin por Gurjar e colaboradores



a) Ref. 24; b) i. EtMgBr, CuI cat., THF-éter (1:5),  $-40^{\circ}\text{C}$ ; ii. NaIO<sub>4</sub>, THF-H<sub>2</sub>O (1:1); iii. Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, MeCOMe, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> cat. (70% i, ii e iii); iv. Ca, NH<sub>3</sub> liq.,  $-33^{\circ}\text{C}$ ; v. (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (85% iv e v); c) (S)-4-benzil-3-propionil-2-oxazolidinona, *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; d) i. TBSOTf, 2,6-lutidina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $0^{\circ}\text{C}$ ; ii. LiBH<sub>4</sub>, MeOH, THF,  $0-25^{\circ}\text{C}$  (45% três etapas); iii. (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; e) i. Ph<sub>3</sub>P=C(Me)CO<sub>2</sub>Et, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>,  $25^{\circ}\text{C}$ ; ii. DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-78^{\circ}\text{C}$  (78% três etapas); f) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-20^{\circ}\text{C}$  (96%); g) NaBH<sub>4</sub>, BH<sub>3</sub>:SMe<sub>2</sub> 2M, THF(81%); h) i. Me<sub>3</sub>CCOCl, piridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $25^{\circ}\text{C}$ ; ii. KH, MeOTf, THF,  $0^{\circ}\text{C}$ ; iii. DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-78^{\circ}\text{C}$  (81% i, ii e iii); iv. Ph<sub>3</sub>P, CBr<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $25^{\circ}\text{C}$ ; v. KCN, 18-crown-6, MeCN,  $\Delta$ ; vi. DIBAL-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Me,  $-78^{\circ}\text{C}$  (71% iv, v e vi); i) Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>EtBr<sup>-</sup>, *n*-BuLi (2eq),  $-78$  a  $-30^{\circ}\text{C}$ , THF, *t*-BuOH, KO<sup>t</sup>-Bu,  $-78-0^{\circ}\text{C}$  (56%); j) i. HCl-MeOH,  $0^{\circ}\text{C}$ ; ii. Me<sub>3</sub>CCOCl, piridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $25^{\circ}\text{C}$ ; iii. TBSOTf, 2,6-lutidina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $0^{\circ}\text{C}$ ; iv. DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-78^{\circ}\text{C}$  (92% i, ii, iii e iv); v. IBX, DMSO,  $25^{\circ}\text{C}$ ; k) i. (CCl<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, NaH, DMF,  $-40^{\circ}\text{C}$  (78% duas etapas); ii. HCl-EtOH,  $25^{\circ}\text{C}$  (90%).

1.4.5. Síntese de Chida e colaboradores<sup>26</sup>

A síntese descrita por Chida e colaboradores parte do 1D-(1,2,3,5/4,6)-1,2-*O*-isopropilideno-3-metil-4-*O*-metilciclohexeno-1,2,4,5,6-pentol **79** preparado estereosseletivamente a partir do L-quebracitol **78** em 5 etapas (29%)<sup>27</sup>, como material de partida para preparação da porção acíclica de **1** (Esquema 10). A rota sintética inicia com a preparação do precursor acíclico **85** a partir de **79**. Após abertura *trans*-diaxial do anel epóxido **80** seguida por *O*-benzilação e remoção do grupo *O*-isopropilideno, o anel ciclohexeno sofreu clivagem oxidativa com periodato para fornecer o segmento acíclico **82**. Após uma sequência de desproteção e proteção, **82** foi funcionalizado até o aldeído **83** que reagiu com MeCHI<sub>2</sub> na presença de CrCl<sub>2</sub> (Condições de Takai<sup>28</sup>) para fornecer a olefina-(*E*) **84** como produto majoritário (*E*:*Z*=11:1, 86% de rendimento). Hidrólise ácida de **85** seguida por tratamento do diol resultante nas condições de Mitsunobu<sup>29</sup> forneceu o epóxido **85** em 71% de rendimento. Este precursor foi obtido em 15 etapas e 15% de rendimento a partir de **79** (Esquema 10).

Esquema 10. Preparação do epóxido **85**

a) Ref. 27; b) i. Bu<sub>2</sub>SnO, MeOH, refluxo, TsCl, DMAP, 1,4-dioxano, 25°C (82%); ii. MeONa, MeOH (93%); c) i. Me<sub>3</sub>Al (10eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexano (1:1), 25°C; ii. BzCl, piridina, DMAP; 25°C (56% i e ii); iii. CSA (0.2eq.), MeOH, 25°C (96%); d) i. NaIO<sub>4</sub>, acetona-H<sub>2</sub>O (1:1), 0°C; ii. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0°C (90% i e ii); e) i. MeONa, MeOH; ii. acetona, CSA, 0°C (89% i e ii); iii. TsCl, piridina; iv. NaCN, 15-crown-5, DMF, 0°C (97% iii e iv); v. DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C; f) i. MeCHI<sub>2</sub> (2eq.), CrCl<sub>2</sub> (8eq), THF, 25°C (73% duas etapas); g) i. CSA, MeOH, 60°C (89%); ii. Ph<sub>3</sub>P, dietilazodicarboxilato, tolueno (71%).

26. Chida, N.; Yoshinaga, M.; Tobe, T.; Ogawa, S. *Chem. Commun.*, 1997, 1043.

27. Chida, N.; Yamada, K.; Ogawa, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1993, 1957.

28. (a) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7408; (b) Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 951.

29. Hughes, L. *Org. React.* 1993, 42, 656.

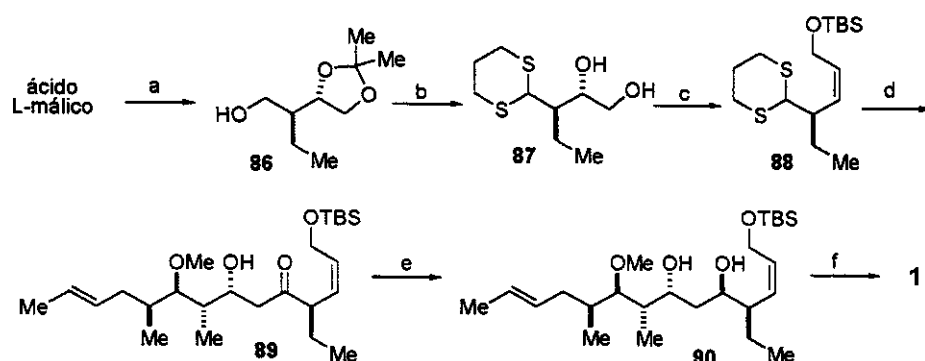
30. (a) Nakata, M.; Ishiyama, T.; Akamatsu, S.; Hirose, Y.; Maruoka, H.; Suzuki, R.; Tatsuta, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1995, 68, 967; (b) Wasmuth, D.; Arigoni, D.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* 1982, 65, 344.



O precursor da porção acíclica 2-piranona de **1** foi preparado a partir do (2*S*,3*S*)-2-etil-3,4-isopropilidenedioxipropan-1-ol **86**, obtido a partir do ácido málico (6 etapas, 17%)<sup>30</sup>. O álcool **86** é então convertido para o diol **87**, que sofre uma reação de clivagem de glicol seguida por reação modificada de Horner-Wittig para fornecer majoritariamente o (*Z*)-alceno (*Z*:*E*/82:18). Redução do éster com DIBAL-H e proteção do álcool primário conduziu ao álcool sililado **88**. Desprotonação de **88** com *t*-BuLi na presença de HMPA, seguida por adição ao epóxido **85**, forneceu o produto de acoplamento **89** em 56% de rendimento (Esquema 11).

Após remoção do protetor tiocetal, a carbonila em **89** foi reduzida na presença de NaBH(OAc)<sub>3</sub> para fornecer o diol *anti* como principal produto em 65% de rendimento isolado (25% isômero *syn*). A etapa final envolve a oxidação de **90** na presença de MnO<sub>2</sub> para fornecer **1**. Esta rota envolve 20 etapas a partir de **79**, com um rendimento global de 3.8%.

### Esquema 11. Preparação do produto de acoplamento **89**



a) Ref 30; b) i. PCC, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25°C; ii. 1,3-propanoditiol (1.5 eq.), BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (0.3 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25°C (63% i e ii); c) i. Pb(OAc)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, benzeno, 25°C; ii. (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 18-crown-6, THF, -78°C (63% i e ii); iii. DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C; iv. TBSOTf, 2,6-lutidina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C (68% iii e iv); d) i. *t*-BuLi, HMPA, THF, -78°C, 30 min., **85** em THF, -78°C (56%); ii. NCS (4 eq.), AgNO<sub>3</sub> (4.5 eq.), 2,4,6-colidina (8 eq.), MeCN-H<sub>2</sub>O (4:1), 0°C (100%); e) i. NaBH(OAc)<sub>3</sub>, MeCN-AcOH (2:1), 0°C (65%); f) i. TBAF, THF, 25°C (82%); ii. MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25°C (87%).

#### 1.4.6. Síntese de Kitahara e colaboradores<sup>31</sup>

Kitahara, em 1998, propôs uma rota convergente usando o bloco de construção quiral e enantiopuro (1*S*, 5*S*, 6*R*)-5-hidroxibiciclo-[4.1.0]-heptan-2-ona **91** (preparado em 7 etapas, 52% de

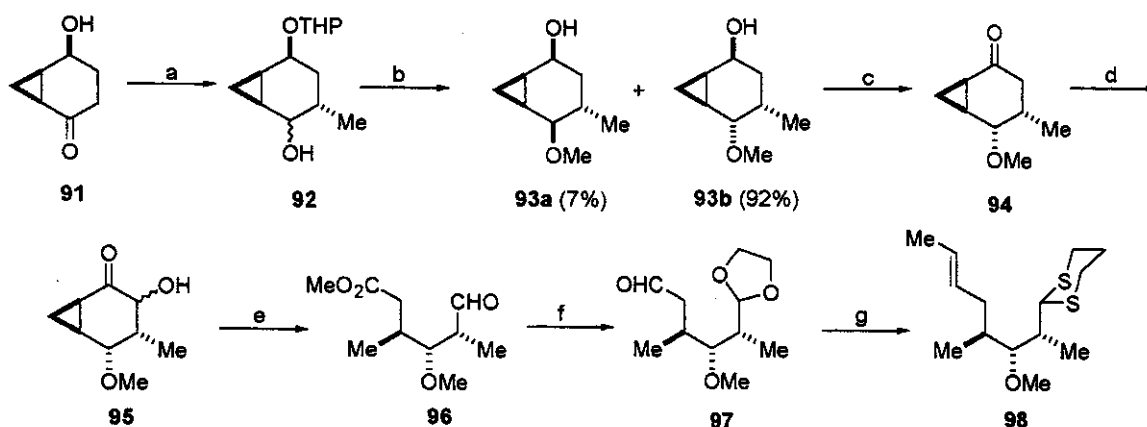
31. Watanabe, H.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 8313.

rendimento a partir da 4,4-etilenodioxo-2-etoxicarbonilciclohexanona<sup>32</sup> – obtida a partir do ácido  $\beta$ -2-furilacrílico<sup>33</sup>. A etapa chave envolve o acoplamento entre o epóxido **101** e a ditiana **98**, derivada de **91**.

A síntese inicia com a obtenção dos quatro diastereoisômeros de **92** a partir de **91** (Esquema 12). Após eterificação e remoção do grupo THP, **92** foi transformado nos isômeros **93a** e **93b** em uma razão de 13:1, mostrando elevada seletividade na redução com hidreto. O cetol **95** foi obtido por oxidação na presença de tetróxido de ósmio via o sililenoléter derivado de **94**. O composto **95** foi obtido como uma mistura inseparável de isômeros  $95\alpha:95\beta=2:3$ .

Abertura do anel ciclopropano na presença de LHMDS,  $\text{Li}^0$  e amônia líquida (condições da reação de redução de Birch) seguida por clivagem oxidativa do cetol **95** levou ao aldéster **96**, o qual após acetalização e redução do grupamento éster com DIBAL-H forneceu o aldeído **97**. Introdução da (*E*)-olefina via reação de Takai, e posterior tioacetalização do etilenolacetal resultante forneceu a unidade C7-C14 (ditiana **98**) do Pironetin (14 etapas 21.4% a partir de **91**).

### Esquema 12. Preparação do segmento C7-C14

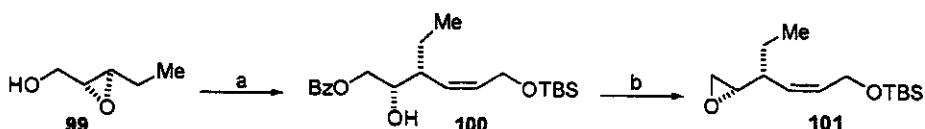


a) i. DHP, PPTS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$  (100%); ii. LDA, HMPA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , MeI (91%); iii. L-Selectride, THF,  $-78^\circ\text{C}$  (100%); b) i. NaH, MeI, TBAI, THF,  $60^\circ\text{C}$  (97%); ii. HCl aq. MeOH,  $0^\circ\text{C}$ ; c) Dess-Martin (85%); d) i. TBSOTf,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  (100%); ii.  $\text{OsO}_4$  cat., NMO, THF,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$  (100%); e) i. 1. LHMDS, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; 2. Li,  $\text{NH}_3$  liq., 3.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (54%); ii.  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , benzeno, MeOH,  $25^\circ\text{C}$  (84%); f) i.  $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ , TsOH, benzeno, refluxo (98%); ii. DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  (91%); g) i.  $\text{CH}_3\text{CHI}_2$ ,  $\text{CrCl}_2$ , THF,  $25^\circ\text{C}$  (80%); ii.  $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  (97%).

32. (a) Kitahara, T.; Mori, K. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 451; (b) Kitahara, T.; Kurata, H.; Mori, K. *Tetrahedron* 1988, 44, 4339.  
33. Mori, Y.; Susuki, M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4383.

A formação da unidade C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> inicia a partir do epoxiálcool **99** obtido a partir do álcool propargílico em 3 etapas<sup>34</sup>. Abertura regioseletiva do epoxiálcool benzoilado utilizando-se um alanato acetilênico, seguido por hidrogenação utilizando-se catalisador de Lindlar, forneceu o (*Z*)-homoalilálcool **100**, o qual foi funcionalizado para o epóxido **101**.

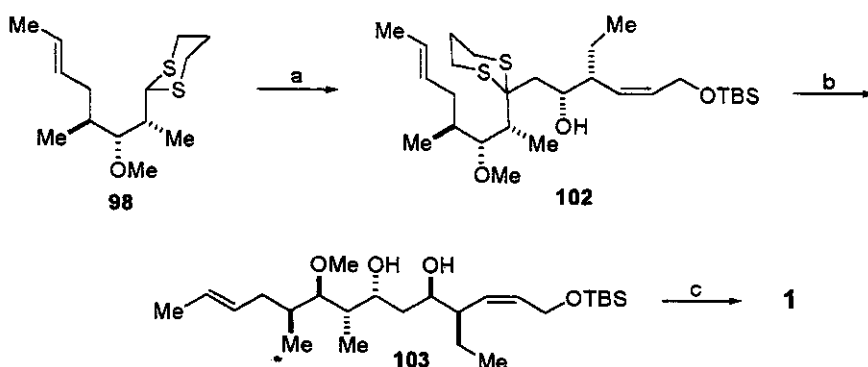
### Esquema 13. Preparação do segmento C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>



a) i. PhCOCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C (100%); ii. TBSO-C≡C-AI Me<sub>3</sub>Li, BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, éter, -78°C (43%), iii. H<sub>2</sub>, cat. de Lindlar, MeOH, 25°C (100%); b) i. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 25°C (99%); TsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C (76%); iii. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 25°C (89%).

O acoplamento entre as unidades **98** e **101** forneceu o esqueleto **102**. Hidrólise do tioacetal em **102** seguido por redução seletiva da β-hidroxicetona resultante pelo método de Mori, forneceu o diol *anti* **103** predominantemente (91:9) Finalmente, dessililação e oxidação com dióxido de manganês forneceu o Pironetin em 19 etapas (12.9% de rendimento global a partir de **91**).

### Esquema 14. Síntese do Pironetin



a) 1. *n*-BuLi, HMPA, THF, -78°C, 2. **101**, (91%); b) i. Hg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, CaCO<sub>3</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, 25°C (83%); ii. LiAlH(O*t*-Bu)<sub>3</sub>, Lil, éter, -78°-0°C (91%); c) i. TBAF, THF, 25°C (100%); ii. MnO<sub>2</sub>, benzeno, 25°C, (88%).

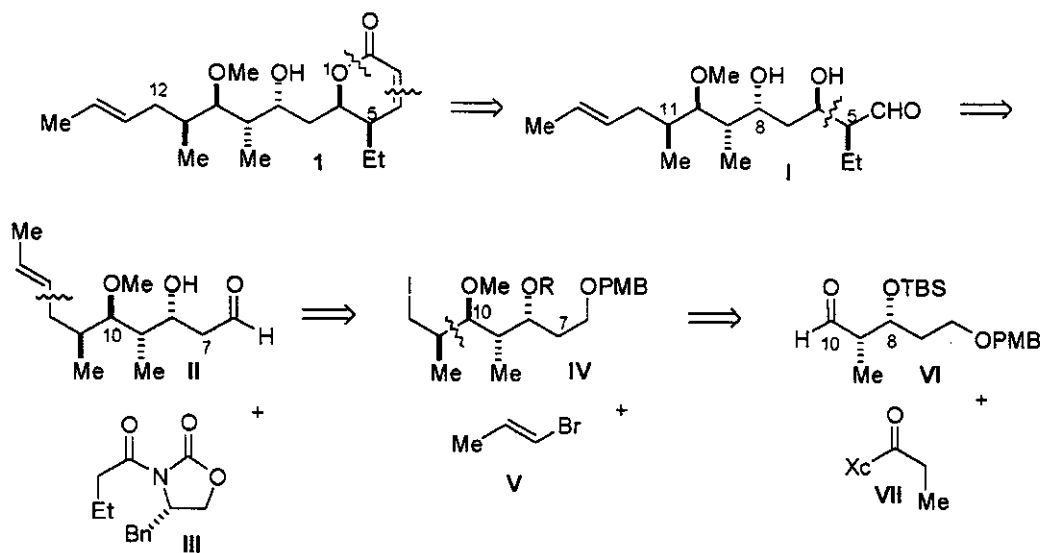
34. (a) Ames, D. E.; Covell, A. N.; Goodburn, T.G. *J. Chem. Soc.* 1963, 5889; (b) Carter, M. J.; Fleming, I.; Percival, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1981, 2415; (c) Honda, M.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3857.

## 2. Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é desenvolver uma rota curta e eficiente para a síntese do Pironetin. É nossa intenção que esta rota possibilite também a preparação de derivados de Pironetin em busca de novos compostos para estudo de propriedades farmacológicas como imunossuppressores, agentes antitumorais e reguladores de crescimento de plantas. A rota representada pela análise retrossintética possibilita que modificações estruturais sejam feitas com este objetivo (Esquema 15).

Clivagem da ligação O<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> e C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> em **1** mostra que o anel 2-pirano pode ser preparado via reação de Horner-Emmons 'Z-seletiva' seguida de lactonização a partir do intermediário avançado **I**. Os estereocentros em C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> podem ser instalados via uma reação aldol assimétrica de Evans. O intermediário **II** pode ser preparado por clivagem da ligação C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub>, através de uma reação de acoplamento de Suzuki entre o iodeto **IV** e o brometo vinílico **V**. Duas reações aldol serão também responsáveis pela formação da ligação C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> e C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>.

### Esquema 15. Análise Retrossintética



OBS: A numeração apresentada acima para o Pironetin será seguida ao longo de todo trabalho, apesar de diferir da nomenclatura utilizada na referência de seu isolamento.

### 3. Resultados e Discussão

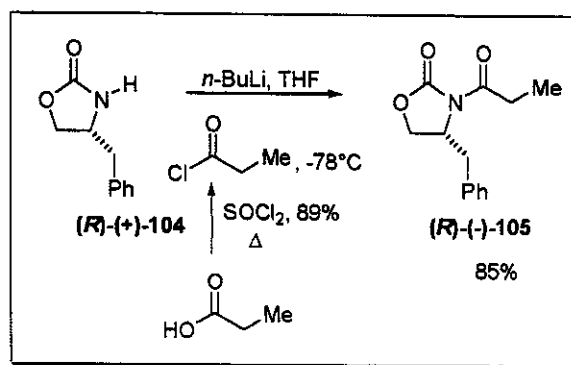
#### Parte I: Estudos Visando a Síntese Total do Agente Imunossupressor Pironetin

##### 3.1. Rota 1

A rota sintética inicia com a preparação da *N*-propioniloxazolidinona (*R*)-(-)-105<sup>35</sup>. Tratamento de (*R*)-4-fenilmetil-2-oxazolidinona (+)-104 com *n*-BuLi (1.48M em hexano) a  $-78^{\circ}\text{C}$  e subsequente adição de cloreto de propionila (preparado deixando-se sob refluxo durante 2 horas ácido propiônico e cloreto de tionila e destilado antes do uso) forneceu, após recristalização com hexano frio, a *N*-propioniloxazolidinona (*R*)-(-)-105 em 85% de rendimento (Esquema 16).

Muitos estudos mostram que oxazolidinonas *N*-aciladas como (*R*)-(-)-105 sofrem enolização altamente estereosseletiva com amidetos de lítio, tetracloreto de titânio ou di-*n*-butilboriltrifluorometanossulfonato para formar enolatos com geometria *Z* (*Z*:*E*≥100). Estes sistemas conferem elevados níveis de seleção diastereofacial em reações aldol, fornecendo adutos com completo stereocontrole<sup>36</sup>.

Esquema 16. Preparação da *N*-propioniloxazolidinona (*R*)-(-)-105



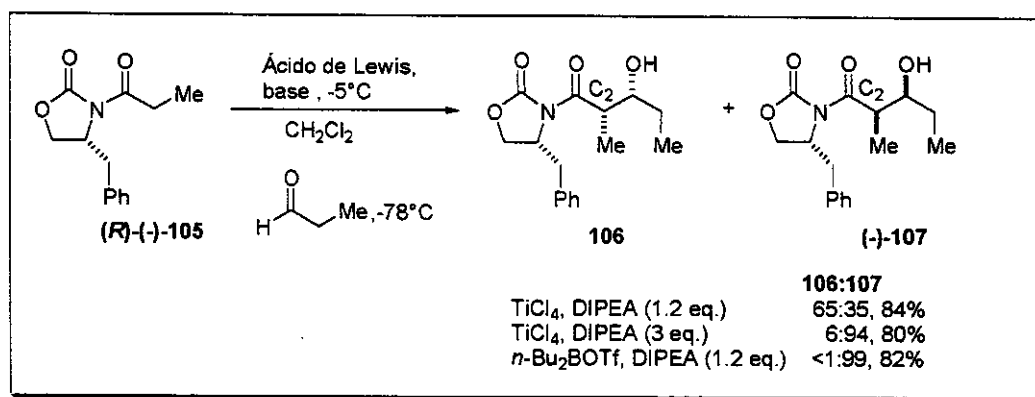
35. Evans, D.A.; Gage, J.R. *Organic Syntheses* 1989, 68, 83.

36. (a) Evans, D.A.; Bartoli, J.; Shih, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 2127 (b) Evans, D.A.; Taber, T.R. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 4675; (c) Evans, D.A.; Takacs, L.R.; McGee, L.R.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J.; Bartoli, J. *Pure & Appl. Chem.* 1981, 53, 1109; (d) Evans, D.A.; Vogel, E.; Nelson, J.V. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 6120; (e) Evans, D.A.; Vogel, E.; Nelson, J.V.; Taber, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3099; (f) Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Taber, T.R. *Top. Stereochem.* 1982, 13, 1; (g) Heathcock, C.H. *Aldrichimica Acta* 1990, 23, 99.

Neste momento, devido à falta dos reagentes necessários para a preparação do di-*n*-butilboriltrifluorometanossulfonato, a reação aldol foi realizada inicialmente promovendo-se a etapa de enolização com  $\text{TiCl}_4$ . Os enolatos de titânio de propioniloxazolidinonas também realizam reações do tipo aldol com o mesmo senso de indução dos processos mediados por dibutilborilenolatos, mas em menor seletividade.<sup>37</sup>

Desta forma  $\text{TiCl}_4$  (1.1 eq) foi adicionado a uma solução 0.2M da propioniloxazolidinona (*R*)-(-)-**105** (1 eq) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$ . A enolização foi promovida pela adição de diisopropiletilamina (1.2 eq). Após uma hora, propionaldeído (previamente destilado) foi adicionado a  $-78^\circ\text{C}$  (Esquema 17)<sup>37</sup>. Dois aldóis foram obtidos em 60 e 24% de rendimento, respectivamente. Entretanto, uma análise detalhada dos espectros de RMN- $^1\text{H}$  e RMN- $^{13}\text{C}$  do produto majoritário, mostrou que os sinais obtidos não condiziam com aqueles descritos na literatura para o aduto aldol “Evans-*syn*” (-)-**107** (centro estereogênico  $\alpha$ -carbonila: RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{C}_2\text{-H}$ , qd): aldol (-)-**107** (lit.)  $\delta$  3.79ppm,  $J=7.0$  e 2.8 Hz; aldol obtido  $\delta$  3.67ppm,  $J=8.1$  e 3.6Hz; RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ): aldol (-)-**107**: (lit.) 10.4ppm; aldol obtido: 14.7ppm).<sup>38</sup>

### Esquema 17. Reações aldol da oxazolidinona (*R*)-(-)-**105**



O aduto aldol obtido foi então submetido à reação de oxidação utilizando-se  $\text{SO}_3$ -piridina/DMSO<sup>38,39</sup> e a  $\beta$ -cetoimida obtida (73%) apresentou características espectroscópicas idênticas às descritas na literatura<sup>38</sup> concordantes com a estrutura **108** (Esquema 18). Este resultado nos levou a estabelecer que o aldol **106** obtido apresentava estereoquímica relativa *syn* entre os grupos  $-\text{Me}$  e  $-\text{OH}$

37. Evans, D.A.; Rieger, D.L.; Bilodeau, M.T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047

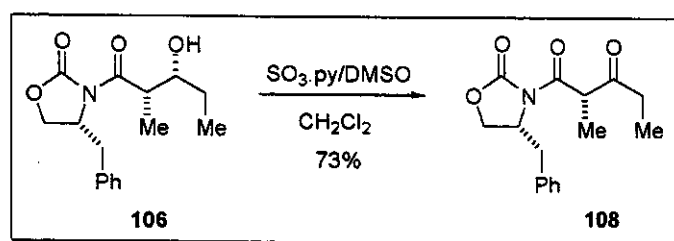
39. Parick, J.R.; Doering, W.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.

38. Evans, D.A.; Ng, H.P.; Clark, J.S.; Rieger, D.L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *48*, 2127.

(produto “não-Evans *syn*”), entretanto com configuração absoluta oposta à desejada. O aldol minoritário correspondia ao isômero (-)-107 desejado. A atribuição da estereoquímica relativa *syn* em 106 também foi baseada na existência de uma correlação bem estabelecida entre as estereoquímicas *syn/anti* e as constantes de acoplamento vicinais dos hidrogênios  $\alpha$  e  $\beta$  nos dois centros quirais dos adutos aldol. Adutos aldol contendo substituintes em  $\alpha$  e  $\beta$  relativamente pequenos dão valores pequenos de  $^3J_{\alpha,\beta}$  (3-5Hz) para diastereoisômeros *syn* e valores grandes (7-10Hz) para diastereoisômeros *anti*<sup>41b</sup>.

Buscando maiores detalhes a respeito destas reações aldol promovidas por enolatos de titânio quirais, chegamos a um material não publicado, escrito por Evans, D.A. e Kim, A.S., no qual é descrito que os enolatos de propioniloxazolidinonas participam de reações aldol com o mesmo senso de indução dos *n*-butilborilenolatos requerendo, entretanto, 2 ou mais equivalentes de base<sup>40</sup>.

### Esquema 18. Obtenção da $\beta$ -cetoimida 108



A reação aldólica foi então repetida utilizando-se 3 equivalentes de DIPEA na etapa de enolização (Esquema 17). O aduto aldol obtido (proporção relativa de 94:6) foi purificado por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano) e posteriormente recristalizado com éter/hexano para fornecer o aldol como um sólido branco cristalino em 80% de rendimento. Análise do espectro de RMN- $^1\text{H}$ , mostrou que os deslocamentos químicos e constantes de acoplamento do produto majoritário eram idênticos aos valores descritos na literatura para o aldol desejado (-)-107<sup>38</sup>.

Pelos resultados obtidos pode-se observar que ambos os adutos aldol podem ser obtidos a partir dos enolatos de titânio derivados de *N*-propioniloxazolidinonas como (*R*)-(-)-105, dependendo das condições específicas empregadas nas reações.

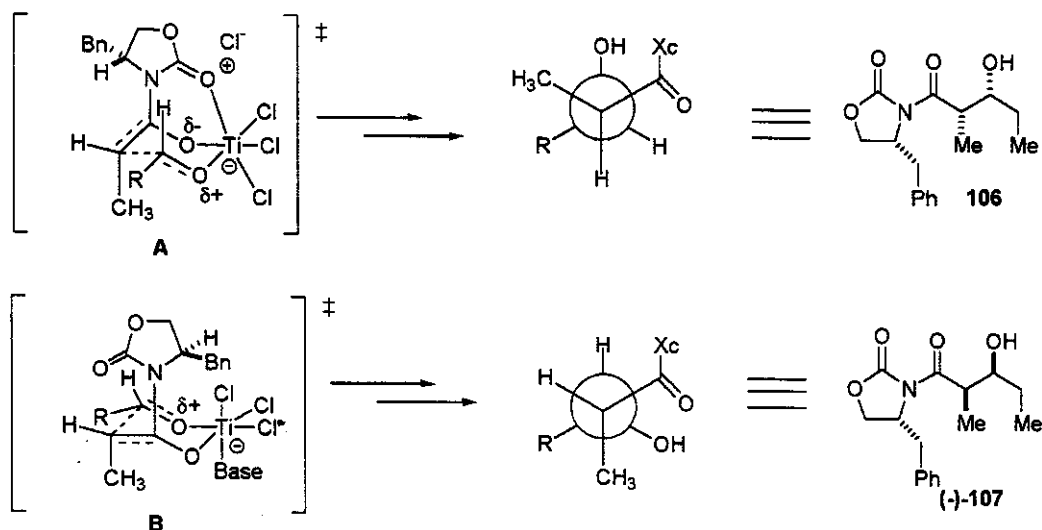
40. Evans, D.A.; Kim, A.S. *Material não publicado*.

Os enolatos de titânio podem promover reações altamente seletivas e os resultados podem ser racionalizados baseados em um controle de quelação. O  $\text{TiCl}_4$  apresenta ligantes no centro metálico e o titânio como um metal de transição possui orbitais  $d$  vazios<sup>41</sup>.

Quando se utiliza 1 equivalente de base, esta desprotona a imida complexada ao titânio formando o enolato de triclortitânio. No estado de transição, o Ti se coordena ao oxigênio do enolato, do aldeído e pode também se coordenar ao oxigênio da carbonila da oxazolidinona formando um sistema tricíclico quelado (Esquema 19). Segundo o trabalho publicado por Thornton *et al*<sup>41b</sup> a preferência pelo posicionamento *anti* das carbonilas e a tensão alílica são sobrepostas pela quelação, a qual induz a rotação do anel de oxazolidinona e reverte a seletividade facial promovida pelo grupo  $-\text{Bn}$  do auxiliar quiral, favorecendo uma estrutura como A no estado de transição, a qual leva ao aduto aldol 106 (Esquema 19).

Quando se utiliza dois ou mais equivalentes de base, aparentemente o primeiro equivalente de DIPEA desprotona a imida complexada formando o enolato de triclortitânio e o segundo se coordena ao complexo de titânio preformado quebrando a quelação interna com a carbonila do auxiliar quiral (estrutura B), levando ao mesmo produto *syn* (-)-107 majoritário obtido com o correspondente enolato de boro (Esquema 19)<sup>41a</sup>.

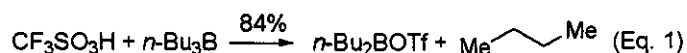
**Esquema 19. Propostas de estados de transição para a formação de 106 e (-)-107**



41. (a) Urpi, F. *Research Report for Prof. David A. Evans*, 1989; (b) Thornton, E.R.; Nerz-Stormes, M. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2489.



Com a chegada de ácido trifílico e tributilborana no laboratório, a reação aldol foi repetida utilizando-se o enolato de boro. Para preparar o di-*n*-butilborotriflato, ácido trifílico foi adicionado a tributilborana e a mistura aquecida a 50°C, seguindo o procedimento de Mukayama<sup>42</sup> (Equação 1). O borotriflato foi isolado por microdestilação a vácuo (84% de rendimento) e imediatamente utilizado na etapa de reação aldólica.



Desta forma a *N*-propioniloxazolidinona (*R*)-(-)-105 na presença de *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf foi utilizada na etapa de reação aldólica com propionaldeído para a preparação de (-)-107 (Esquema 17).

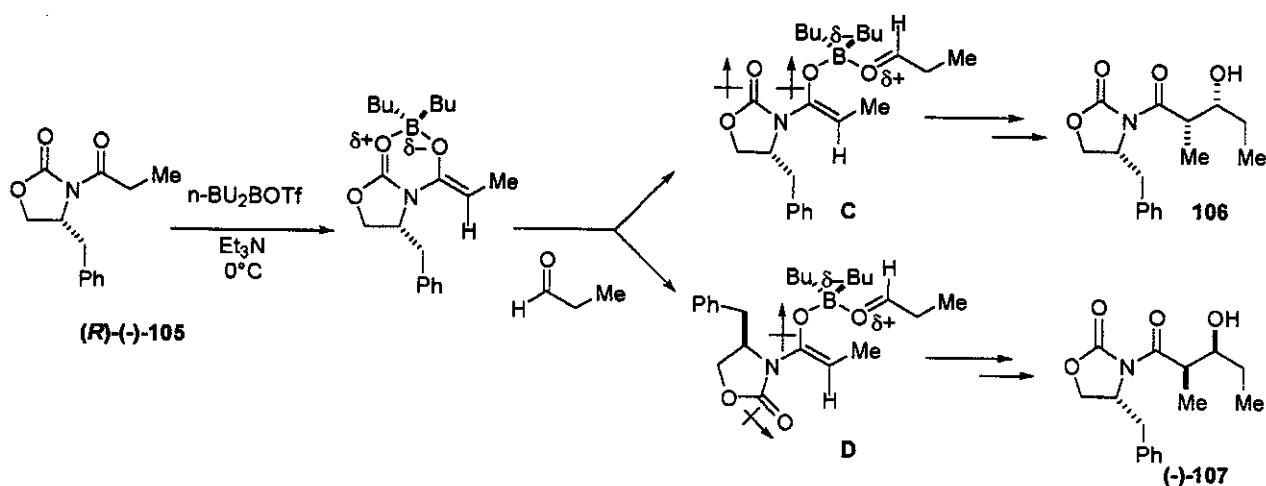
O enolato de boro foi formado a partir do tratamento de (*R*)-(-)-105 com di-*n*-butilborotriflato, seguido de diisopropiletilamina a -5°C. Propionaldeído previamente destilado foi então adicionado a -78°C<sup>35,38</sup>. O aduto aldol obtido foi purificado por recristalização com AcOEt/hexano para fornecer um sólido cristalino branco em 82% de rendimento com proporção relativa entre os diastereoisômeros de >99:1, apresentando características gerais idênticas às descritas na literatura para (-)-107<sup>38</sup>.

Na primeira tentativa de realizar a reação aldol utilizando o enolato de boro, obtivemos um rendimento mais baixo (~62%) e observamos na placa cromatográfica a presença do auxiliar quiral (*R*)-(+)-104, formado através do enolato de boro por eliminação via ceteno quando a enolização foi feita a 0°C<sup>43</sup>. Este problema foi contornado controlando-se a etapa de enolização, mantendo-se a temperatura abaixo de -5°C.

Os dibutilboratos de aciloxazolidinonas quirais como (*R*)-(-)-105 fornecem os adutos aldol *syn* com completo stereocontrole, com o senso de indução entretanto oposto ao previsto para as reações de alquilação análogas<sup>36c,f,40</sup>. Essas reações passam por um estado de transição cíclico quelado do tipo cadeira em que o boro se encontra coordenado ao átomo de oxigênio do enolato e ao átomo de oxigênio do aldeído. A coordenação do boro no oxigênio do aldeído é fundamental para que a reação ocorra devido a diminuição de energia do LUMO do sistema carbonílico, tornando-o mais reativo. Neste estado de transição a orientação da carbonila do auxiliar quiral é oposta à do oxigênio do enolato para minimização dos efeitos de dipolo. Com isto a conformação **D** seria favorecida frente a conformação **C**, levando à formação do diastereoisômero (-)-107 (Esquema 20)<sup>36c,f</sup>.

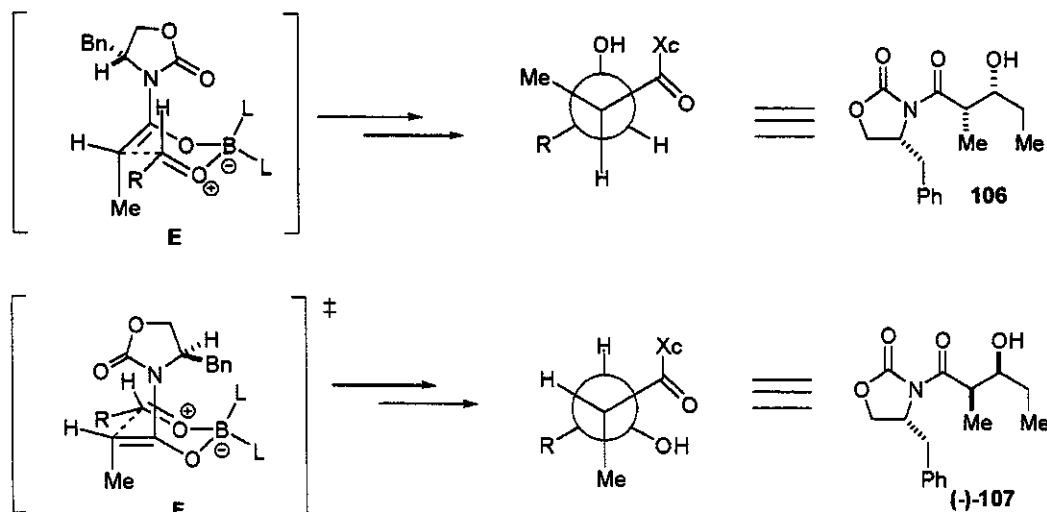
42. Mukaiyama, T.; Inoue, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1980, 53, 174.

43. (a) Hoekstra, M.S.; Sobieray, D.M.; Schwindt, M.A.; Mulhern, T.A.; Grote, T.M.; Huckabee, B.K.; Hendrickson, V.S.; Franklin, L.C.; Granger, E.J.; Karrick, G.L. *Organic Process Research & Development* 1997, 1, 26; (b) Evans, D.A.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 1737.

Esquema 20. Reação Aldólica com *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf

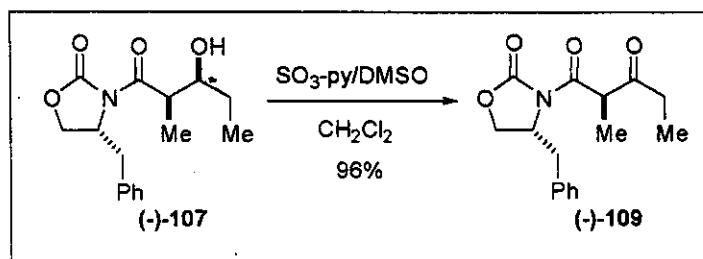
Esta orientação também é favorecida por um efeito de interação alílica  $A_{(1,3)}^{36c}$  entre a porção do anel oxazolidinona  $-\text{CHCH}_2\text{Bn}$  e o  $-\text{H}$  do enolato, o que desfavorece E (Esquema 21). O aldeído então se aproxima do enolato pela face menos impedida, oposta ao grupo benzil do auxiliar quiral, deixando seu grupo  $-\text{R}$  ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) em uma posição pseudoequatorial como representado em F (Esquema 21).

Os parâmetros estéricos influenciam fortemente na formação de estados de transição diastereoisoméricos e conseqüentemente na estereoquímica dos produtos obtidos (a geometria do enolato se transfere para o produto em um processo altamente diastereosseletivo). Os dialquilboril enolatos têm se mostrado excelentes na promoção de reações de condensação aldólicas altamente seletivas devido à formação de um estado de transição mais compacto (ligações O-B, B-L mais curtas (M-O: 1.9-2.2 Å, B-O: 1.4-1.5 Å e M-C: 2.0-2.2 Å, B-C: 1.5-1.6 Å; M=Li, MgL, ZnL,  $\text{AlL}_2$ )), o que intensifica as interações mais severas no estado de transição<sup>36d</sup>.

**Esquema 21. Estados de transição envolvendo enolatos de boro**

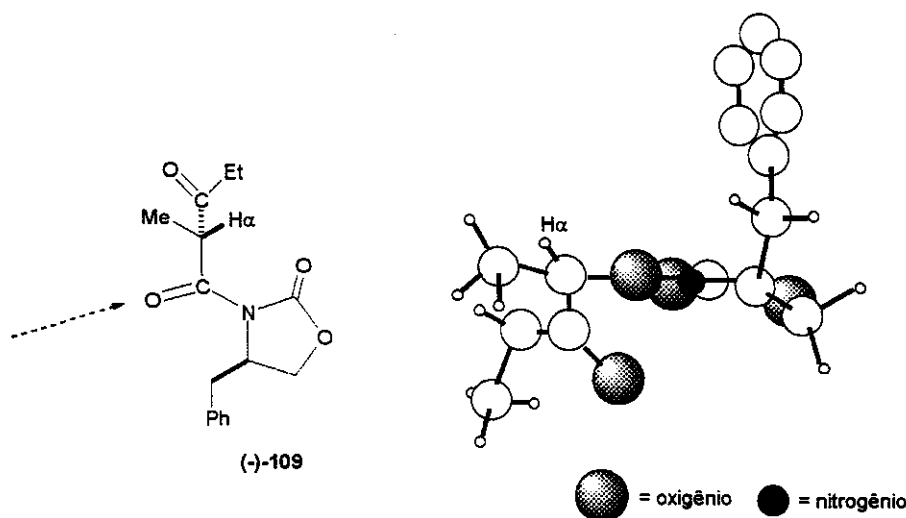
A próxima etapa envolve a preparação da  $\beta$ -cetoimida quiral (-)-109 promovendo a oxidação do álcool secundário no aldol (-)-107, conduzindo a uma cetona contendo um grupo metil  $\alpha$  a duas carbonilas. Estas reações de oxidação são efetuadas utilizando o complexo  $\text{SO}_3$ -piridina/DMSO<sup>38,39</sup>, e segundo a literatura resulta em <1% de epimerização do estereocentro que contém o grupo metil.

O aduto aldol (-)-107 em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /DMSO, foi tratado com trietilamina e uma solução do complexo trióxido de enxofre-piridina em DMSO. O sólido amarelo bruto obtido foi recristalizado com éter/pentano para fornecer a  $\beta$ -cetoimida (-)-109 em 96% de rendimento como um sólido branco cristalino (Esquema 22), apresentando características gerais idênticas às descritas na literatura<sup>38</sup> para (-)-109.

**Esquema 22. Obtenção da  $\beta$ -cetoimida (-)-109**

$\beta$ -cetoimididas como (-)-109 exibem baixa acidez cinética e uma possível explicação está associada aos efeitos conformacionais de tensão alílica  $A_{(1,3)}$ . A partir de análise de estruturas de raios-X, o hidrogênio metínico ( $H\alpha$ ) encontra-se posicionado quase que ortogonal ao sistema  $\pi$  da função carbonila da imida adjacente, minimizando as interações não ligantes entre o auxiliar quiral e os substituintes metil e propionil. Desta forma, os estados de transição nos quais as duas funções carbonila estariam estereoeletronicamente dispostas de maneira a contribuir para a acidificação de  $H\alpha$ , seriam desestabilizados pelo desenvolvimento de interações  $A_{(1,3)}$  entre os substituintes metil ou propionil e os substituintes no nitrogênio da imida, associados com o auxiliar quiral. Estes efeitos estéricos atenuam a influência da carbonila imídica exocíclica frente a acidificação de  $H\alpha$  pela desestabilização da conformação que alinha  $H\alpha$  e o sistema carbonílico (sistema  $\pi$ ) (Esquema 23).<sup>44</sup>

**Esquema 23. Conformação preferencial para a  $\beta$ -cetoimida (-)-109<sup>44</sup>**

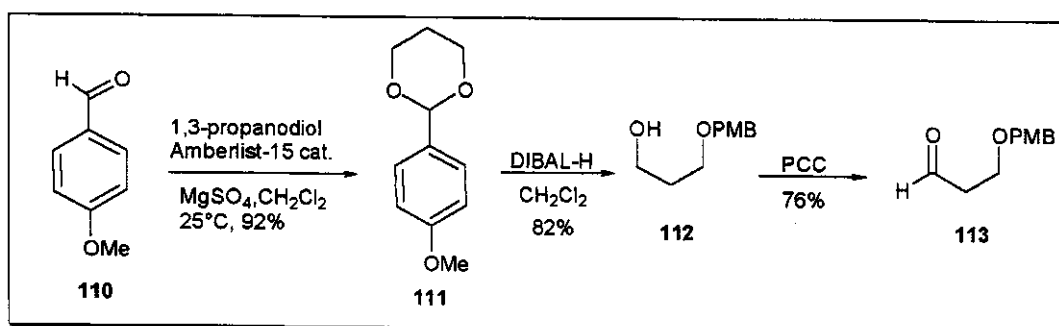


O aldeído **113**, necessário para a etapa de reação aldol com a  $\beta$ -cetoimida (-)-109, foi preparado conforme as etapas descritas a seguir: tratamento do *p*-anisaldeído (1 eq.) com 1,3-propanodiol (1.5 eq.), resina ácida Amberlist 15 (cat.) e  $MgSO_4$  em THF, a 25°C, forneceu após purificação por coluna cromatográfica o acetal **111** em 92% de rendimento. Abertura reductiva do *p*-metoxibenzilidenoacetal **111** com DIBAL-H (1.2 eq.) em  $CH_2Cl_2$ , forneceu o álcool bruto protegido com *p*-metoxibenzil (PMB) **112** em 82% de rendimento. Oxidação de **112** utilizando-se clorocromato de piridina (PCC) em  $CH_2Cl_2$

44. Evans, D.A.; Ennis, M.D.; Le, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 1154.

forneceu o aldeído **113** após purificação por coluna cromatográfica como um óleo incolor em 76% de rendimento (Esquema 24) (Oxidação de **112** utilizando-se as condições de Swern forneceu o aldeído **113** em 90% de rendimento).

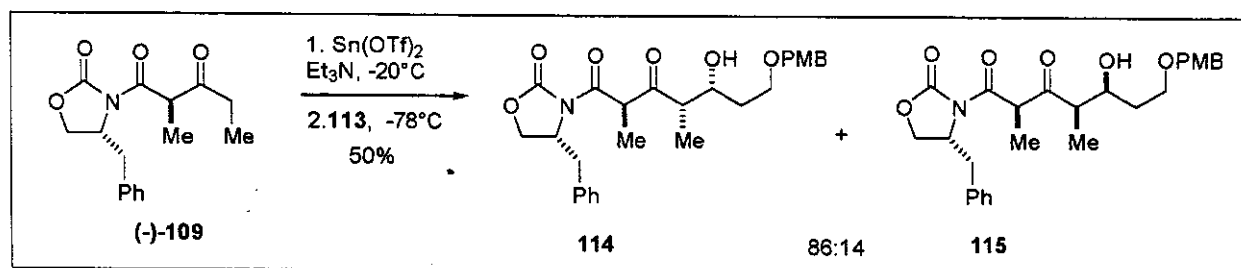
### Esquema 24. Obtenção do aldeído **113**



O próximo passo envolve uma segunda reação aldol entre a  $\beta$ -cetoimida (-)-**109** e o aldeído **113** para chegar ao aduto **114**, o qual contém três centros assimétricos controlados (C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> e C<sub>11</sub>-numeração do Pironetin) e possui os carbonos de C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub> da molécula de Pironetin (Esquema 25).

A reação foi então conduzida tratando-se uma suspensão 0.25M de Sn(OTf)<sub>2</sub> (1.05 eq.) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com trietilamina (1.05 eq) e imediatamente resfriada a -20°C. Após 5 minutos, uma solução 0.5M (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) da  $\beta$ -cetoimida (-)-**109** (1.00 eq.) foi adicionada. Após uma hora o aldeído **113** foi adicionado a -78°C (solução 0.5M (1.1 eq.) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sup>45</sup> e a reação acompanhada por placa cromatográfica.

### Esquema 25. Reação Aldol mediada por Sn(OTf)<sub>2</sub>

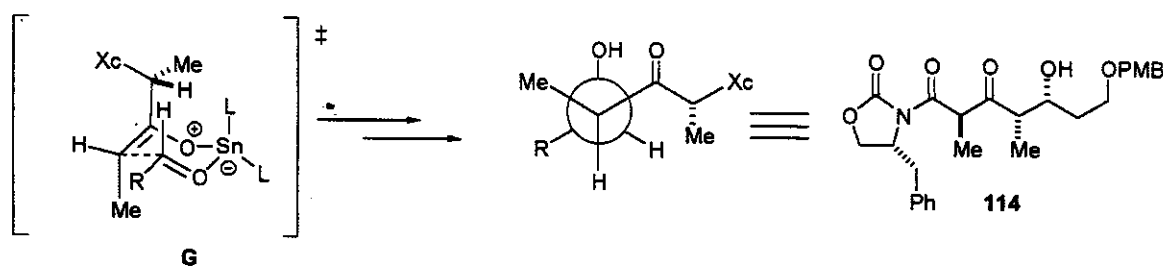


Nas primeiras tentativas de realizarmos a reação aldol, não foi observada a formação de produto, sendo recuperados apenas os materiais de partida. Com isto resolvemos fazer a lavagem do sal

de estanho com éter anidro sob atmosfera de argônio. Este procedimento é utilizado visando a obtenção do  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  livre de ácido trifílico, o que é imprescindível nesta reação<sup>45</sup>. A reação foi repetida várias vezes procedendo-se a lavagem do  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ , sendo observada a formação do produto **114** mas sempre em baixo rendimento (10-30%) e recuperando-se aldeído e  $\beta$ -cetoimida. Em uma tentativa, conseguimos isolar o aduto aldol **114** em 50% de rendimento com proporção relativa entre os diastereoisômeros de 86:14, determinada pela análise do espectro de RMN-<sup>1</sup>H do bruto de reação. Encontramos uma grande dificuldade para purificar o material obtido e separá-lo dos materiais de partida restantes. Em algumas tentativas de efetuar a purificação utilizando coluna cromatográfica ou mesmo através de placas preparativas, observamos a epimerização do centro  $\alpha$ -carbonila. O material mais puro foi obtido lavando-se o bruto de reação com hexano. Desta forma conseguimos separar uma boa quantidade do material de partida restante da  $\beta$ -hidroxicetona **114** desejada para realizar a próxima etapa e obter os espectros necessários para fazermos a caracterização e confirmação da stereoquímica relativa.

O estado de transição que leva a formação de **114** é cíclico quelado do tipo cadeira, no qual o estanho encontra-se coordenado às carbonilas do enolato (*Z*-enolato) e do aldeído (Esquema 26). Alguns experimentos de controle realizados por Evans *et al*<sup>45</sup> indicam que a stereoquímica da reação é dominada pelo estereocentro que contém o grupo -Me, com o auxiliar quiral desempenhando um papel secundário, mas que também deve influenciar na stereoquímica do produto resultante. Entretanto, as informações sobre a transferência de quiralidade são ainda poucos concretas<sup>38,45</sup>. O estado de transição representado no Esquema 26 é consistente com a stereoquímica do produto majoritário formado na reação, cuja confirmação será apresentada posteriormente.

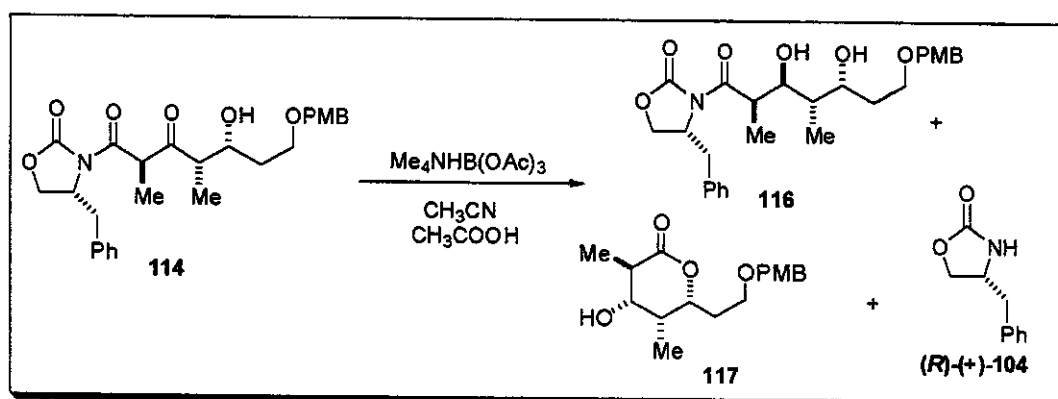
### Esquema 26. Estado de transição para a condensação com $\text{Sn}(\text{OTf})_2$



45. Evans, D.A.; Clark, S.; Metternich, R.; Novack, V.J.; Sheppard, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 866.

A próxima etapa envolve a redução diastereosseletiva da carbonila em C<sub>10</sub> para a formação do diol **116** 1,3-*anti*. Triacetoxiborohidreto de tetrametilamônio reduz  $\beta$ -hidroxicetonas aos seus correspondentes diois 1,3-*anti* com alta diastereosseletividade<sup>46</sup>. Para uma solução de triacetoxiborohidreto de tetrametilamônio em acetonitrila e ácido acético anidro, a -40°C, foi adicionado uma solução da  $\beta$ -hidroxicetona **114** em acetonitrila. A mistura foi agitada por 18 horas a -20°C em câmara fria e 2 horas à temperatura ambiente. Purificação por coluna cromatográfica forneceu o diol *anti* **116** juntamente com a correspondente lactona **117** e o auxiliar quiral (*R*)-(+)-**104** (Esquema 27).

**Esquema 27. Redução diastereosseletiva com Me<sub>4</sub>NHB(OAc)<sub>3</sub> visando a obtenção do diol 1,3-*anti***



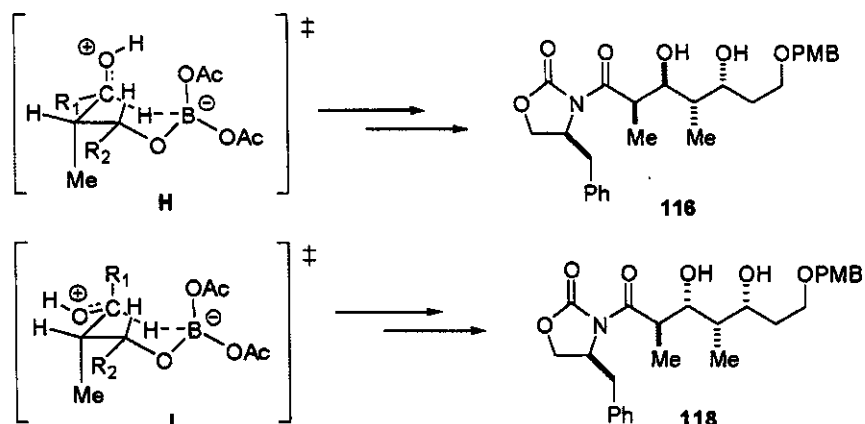
Infelizmente não foi possível separar por coluna cromatográfica estes 3 compostos, os quais apresentam índices de retenção muito próximos.

O curso estereoquímico destas reações de redução pode ser racionalizado via os estados de transição diastereoisoméricos representado no Esquema 28. Precedendo a etapa de redução propriamente dita, presume-se que ocorra uma troca entre um dos ligantes acetoxi no agente redutor com a função hidroxila do substrato. Uma evidência que suporta esta proposição é que a presença de um grupo hidroxila no substrato<sup>46</sup> é um requerimento para a redução da carbonila<sup>46</sup>. A diastereosseletividade desta reação reflete uma competição entre os estados de transição do tipo cadeira **H** e **I**, os quais envolvem a transferência intramolecular de hidreto. A interação 1,3 diaxial R<sub>1</sub>↔OAc

46. Evans, D.A.; Chapman, K.T.; Carreira, E.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.

parece desestabilizar I em maior extensão que a interação  $^+OH \leftrightarrow OAc$  desestabiliza o estado de transição H, o qual leva ao diol anti 116.

### Esquema 28. Proposta de estado de transição envolvido na redução de 114

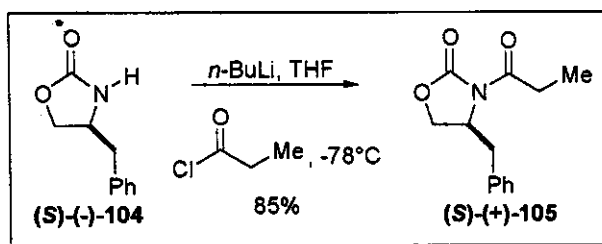


### 3.2. Rota 2

Em vista dos problemas encontrados na etapa de reação aldol para a obtenção de 114 e na purificação de 116, resolvemos testar uma rota alternativa visando a obtenção do fragmento C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> da molécula de Pironetin. Esta rota se mostrou extremamente eficiente, apresentando bons rendimentos e boas seletividades.

A primeira etapa consiste na preparação da (*S*)-propioniloxazolidinona (+)-105 a partir da (*S*)-4-fenilmetil-2-oxazolidinona (-)-104, *n*-BuLi e cloreto de propionila, procedendo-se de maneira análoga à metodologia utilizada para a obtenção de seu enantiômero (*R*)-(-)-105 (Esquema 29)<sup>35</sup>.

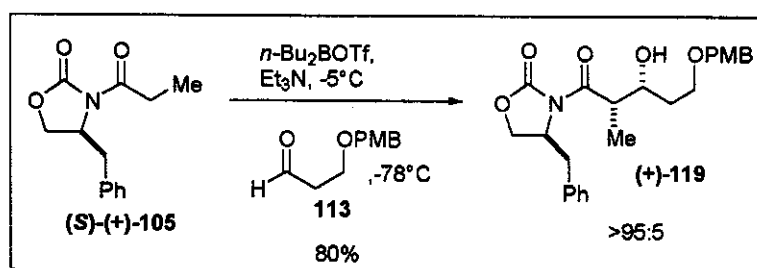
### Esquema 29. Obtenção da *N*-propioniloxazolidinona (*S*)-(+)-105





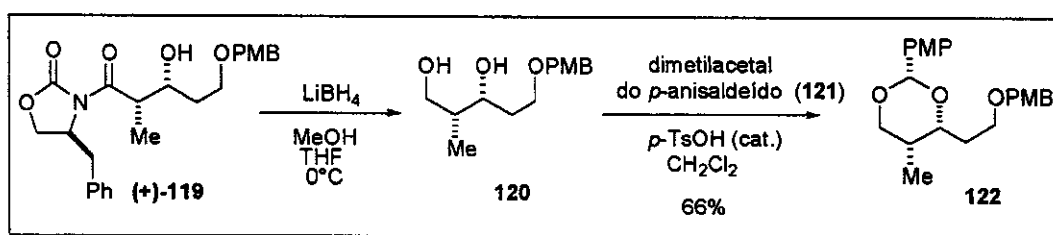
A (*S*)-propioniloxazolidinona (+)-105 tratada com *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf, trietilamina e o aldeído 113<sup>35,38</sup>, forneceu o aduto aldol (+)-119 em 80% de rendimento, com proporção relativa entre os diastereoisômeros de >95:5 (Esquema 30), determinada pela análise dos espectros de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C.

### Esquema 30. Reação Aldol

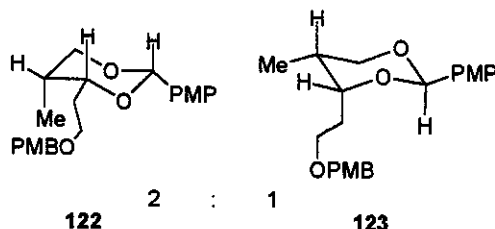


Neste ponto foi realizada uma tentativa de determinação da estereoquímica relativa do produto majoritário. Para isto o aduto aldol (+)-119 em MeOH (1 eq.) e THF a 0°C, foi tratado com uma solução 2.0M de LiBH<sub>4</sub> em THF (1 eq.) para obtenção do diol 120, o qual na presença de quantidade catalítica de ácido *p*-toluenosulfônico e do dimetilacetal do *p*-anisaldeído (1.1 eq.) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> forneceu o acetal cíclico 122 em 66% de rendimento para as duas etapas (Esquema 31).

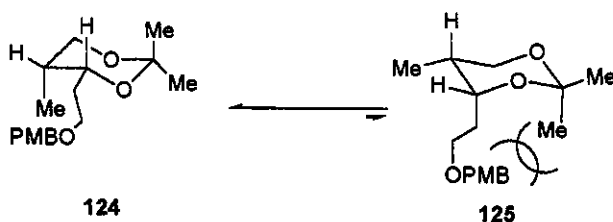
### Esquema 31. Obtenção do Acetal Cíclico 122



A análise do espectro de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C do material obtido mostrou a presença de dois isômeros, resultantes da formação dos dois acetais cíclicos diastereoisoméricos 122 e 123, na proporção de 2:1 favorecendo 122 (Esquema 32).

**Esquema 32. Acetais Cíclicos Diastereoisoméricos**

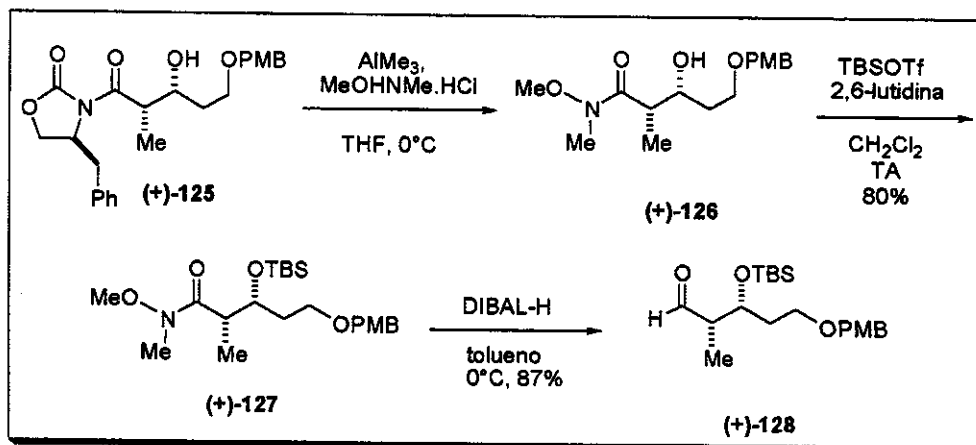
Uma opção para a determinação da estereoquímica relativa neste ponto seria a obtenção do acetal cíclico utilizando-se o dimetilacetal da acetona. Neste caso somente a conformação **124** das duas conformações possíveis no equilíbrio representado no Esquema 33 seria favorecida devido a interação desestabilizante 1,3-diaxial entre os grupos  $\text{-Me}$  e  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OPMB}$  presente em **125**.

**Esquema 33. Conformações Possíveis para o Acetal Cíclico 124/125**

A  $\beta$ -hidroxicetoimida (+)-**119** foi tratada com hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (2.6 eq) e  $\text{Me}_3\text{Al}$  (3.0 eq.) em THF para a obtenção da amida de Weinreb (+)-**126**<sup>47</sup>, utilizada na etapa posterior sem prévia purificação (Esquema 34). A amida obtida nesta etapa tem o mesmo  $R_f$  do auxiliar quiral (*S*)-(-)-**105**, o qual é formado na reação, desta forma não conseguimos separá-la por cromatografia em coluna. Fazendo a reação em uma escala de cerca de 500mg parte do auxiliar quiral formado na reação pôde ser recristalizado (~50%) e separado da amida de Weinreb e o material obtido foi então utilizado para a etapa de proteção com TBSOTf.

47. (a) Levin, J.I.; Turos, E.; Weinreb, S. *Synth. Commun.* 1982, 12, 989; (b) Sibi, M.P. *Organic Preparations and Procedures Int.* 1993, 25, 15.

## Esquema 34. Obtenção do aldeído (+)-128



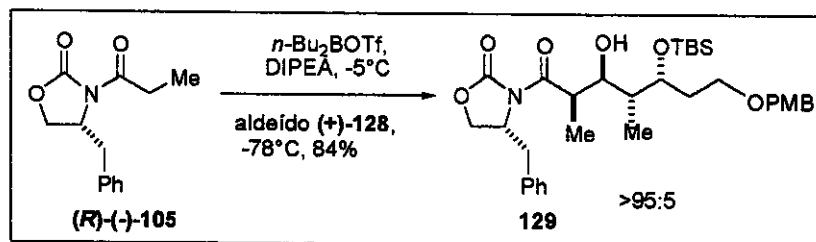
A hidroxila em C<sub>3</sub> da amida de Weinreb (+)-126 foi então protegida com o grupamento *t*-butildimetilsilil utilizando-se 2,6-lutidina (1.2 eq.) e TBSOTf (1.04 eq.) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para fornecer o material sililado (+)-127 em 80% de rendimento correspondente às etapas de obtenção da amida de Weinreb e proteção do grupo  $-\text{OH}$  (Esquema 34). Tentativas de proteção utilizando-se TBSCl, DMF e imidazol não conduziram ao produto desejado, mesmo sob aquecimento.

A amida sililada (+)-127 foi reduzida para o aldeído (+)-128 utilizando-se uma solução 1.0M de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno, em tolueno como solvente. O produto (+)-128 foi obtido em 87% de rendimento bruto e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação (Esquema 34).

Esta rota alternativa utiliza uma segunda etapa chave de reação aldólica para obter o intermediário avançado 129, o qual possui quatro centros quirais com estereoquímica relativa definida.

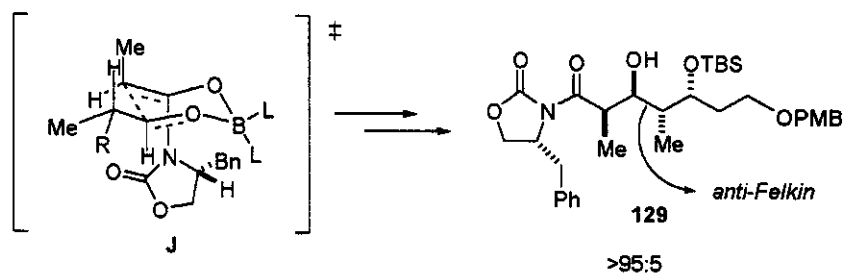
Desta forma a segunda reação aldol foi realizada preparando-se o enolato de boro da (*R*)-propioniloxazolidinona (-)-105 e reagindo-se com o aldeído (+)-128 para obtenção do aduto aldol 129 em 84% de rendimento (Esquema 35), com proporção relativa entre os diastereoisômeros de >95:5 determinada pela análise dos espectros de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C.

## Esquema 35. Obtenção do Intermediário Avançado 129



Nesta reação, a quiralidade do auxiliar é efetiva no controle da estereosseletividade da reação, sobrepondo a preferência facial do aldeído quiral pela adição *Felkin* e levando ao produto resultante de um ataque *anti-Felkin* (Esquema 36). O ataque *anti-Felkin* também é reforçado pelo fato de enolatos (*Z*) preferirem uma adição *anti-Felkin*, conformação na qual interações do tipo 1,3-*syn*-pentano estão ausentes<sup>48</sup>. Neste caso, como os elementos de controle presentes na reação aldólica duplamente assimétrica, aldeído e auxiliar quiral, exibem preferências diastereofaciais opostas na indução assimétrica, a reação é dita *mismatched*.

## Esquema 36. Modelo de Estado de Transição que leva ao Intermediário 129



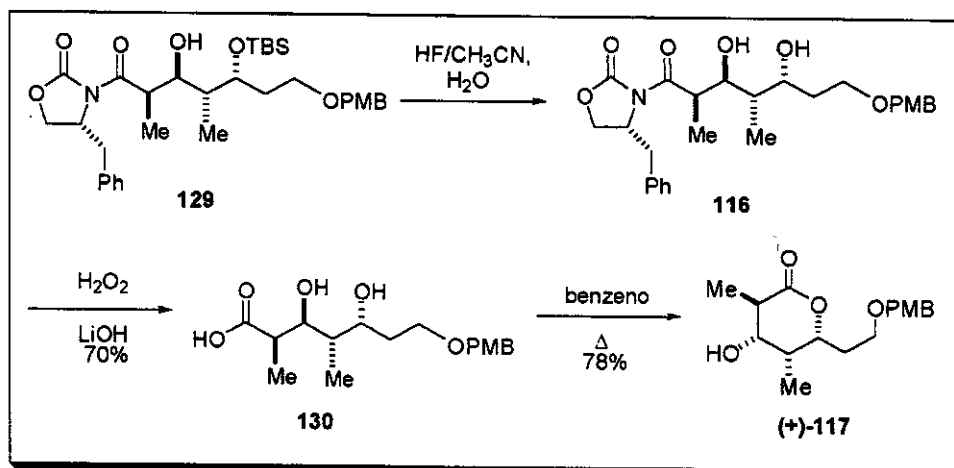
A estereoquímica relativa do produto 129 foi determinada através da conversão do mesmo na lactona correspondente. Tratamento de 129 com solução de HF em CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, promoveu desproteção do grupo TBS secundário conduzindo ao diol 116<sup>49</sup>. Neste ponto observamos que este diol, passível de lactonização, apresentava espectro de RMN-<sup>1</sup>H praticamente idêntico ao diol formado após redução do composto 114 (Esquema 27), confirmando que tratam-se do mesmo isômero (116).

48. Evans, D.A. *Material não Publicado*.

49. Evans, D.A.; Ratz, A.M.; Huff, B.E.; Sheppard, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 3448.

Clivagem oxidativa do auxiliar quiral utilizando-se  $\text{HOOLi}^{50}$  e desidratação do ácido carboxílico **130** resultante, forneceu a lactona (+)-**117** em 78% de rendimento (Esquema 37).

### Esquema 37. Obtenção da lactona (+)-**117**



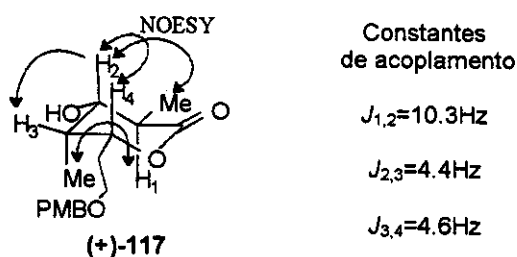
A estereoquímica relativa de **129** foi determinada através da análise das constantes de acoplamento da lactona (+)-**117** (Figura 9) nos espectros de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  resultantes das irradiações dos hidrogênios  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$  e da metila em  $\text{C}_2$  além de interações no espectro de NOESY. Irradiando-se o sinal em 2.99ppm ( $\text{H}_2$ ) verifica-se que  $\text{H}_3$  aparece como um quarteto de dubletos em 1.44ppm, com constantes de acoplamento  $J_{\text{H}_3,\text{Me}}=7.0\text{Hz}$  e  $J_{\text{H}_3,\text{H}_4}=4.6\text{Hz}$ . Fazendo-se a irradiação do sinal em 4.08ppm ( $\text{H}_4$ ),  $\text{H}_3$  aparece como um quarteto de dubletos em 1.39ppm com constantes  $J_{\text{H}_3,\text{Me}}=7.1\text{Hz}$  e  $J_{\text{H}_2,\text{H}_3}=4.4\text{Hz}$ . Com a irradiação do sinal em 0.59ppm referente aos hidrogênios da metila em  $\text{C}_2$  o sinal de  $\text{H}_1$  apresenta-se como um dubleto em 2.20 ppm com constante de acoplamento  $J_{\text{H}_1,\text{H}_2}=10.5\text{Hz}$ . Com a irradiação do sinal em 1.39ppm ( $\text{H}_3$ ) os sinais de  $\text{H}_2$  aparecem como um dubleto com constante de acoplamento  $J_{\text{H}_1,\text{H}_2}=10.3\text{Hz}$  e os de  $\text{H}_4$  como um duplo dubleto com constantes  $J_{\text{H}_4,\text{H}_5}=9.0\text{Hz}$  e  $J_{\text{H}_4,\text{H}_5}=2.2\text{Hz}$ . Com os resultados obtidos pode-se estabelecer a relação *trans*-diaxial entre os hidrogênios  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_2$  ( $J_{1,2}=10.3\text{Hz}$ ), axial-equatorial entre  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_3$  ( $J_{2,3}=4.4\text{Hz}$ ) e equatorial-axial entre  $\text{H}_3$  e  $\text{H}_4$  ( $J_{3,4}=4.6\text{Hz}$ ).

Pelo espectro de interações de NOESY é possível perceber interação entre os hidrogênios  $\text{H}_1$  e da metila em  $\text{C}_4$ ,  $\text{H}_2$  e da metila em  $\text{C}_2$ ,  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_3$  e  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_4$ , indicando que estes grupos estão próximos espacialmente.

50. Evans, D.A.; Britton, T.C.; Ellman, J.A. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 6141.

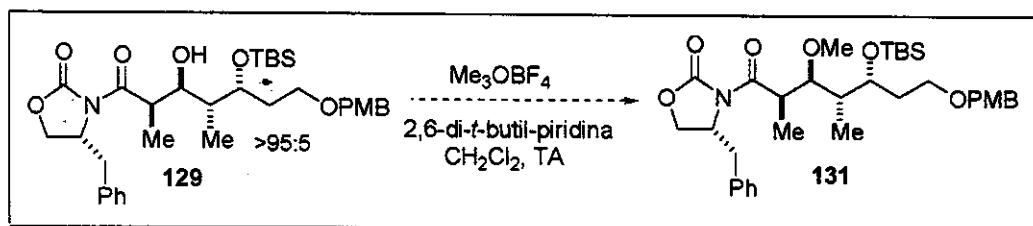
Estes resultados confirmam a estereoquímica 1,2-*syn* entre os grupos -Me em C2 e -OH em C3, 1,2-*syn* entre os grupos -Me em C4 e -OTBS em C5, 1,3-*anti* entre as metilas em C2 e C4 e 1,3-*anti* entre os grupos -OH em C3 e -OTBS em C5 no aldol **129**.

**Figura 9. Lactona 117**



Dando continuidade à rota sintética, realizamos algumas tentativas de metilação da hidroxila em C3. As condições normalmente utilizadas para metilação de compostos análogos envolvem a utilização de trimetiloxônio tetrafluoroborato e proton sponge como base ou então triflato de metila com 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina<sup>50</sup>. Neste ponto, devido a não disponibilidade de todos os reagentes necessários para a alquilação seguindo os métodos descritos na literatura foram realizadas algumas tentativas utilizando-se trimetiloxônio tetrafluoroborato e 2,6-di-*t*-butilpiridina (Esquema 38). Estas tentativas não resultaram no produto de alquilação desejado, sendo observado a formação de vários compostos conforme análise por placa cromatográfica. Acreditamos que o produto desejado seja formado nesta reação juntamente com produtos de alquilação do auxiliar quiral. Várias tentativas foram realizadas sem sucesso.

**Esquema 38. Tentativa de alquilação de 129.**



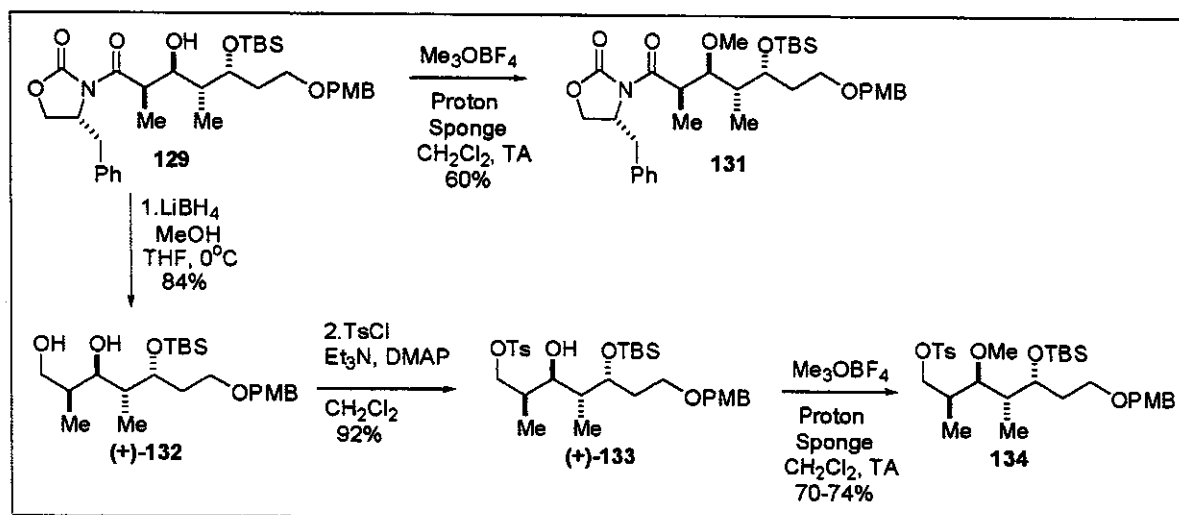
Esta reação de metilação foi também estudada no intermediário (+)-**133**. Desta forma prosseguimos com a reação de clivagem redutiva do auxiliar quiral oxazolidinona no composto **129**

utilizando-se  $\text{LiBH}_4$  e MeOH em THF a  $0^\circ\text{C}^{51,\dagger}$  para fornecer o diol (+)-132 em 84% de rendimento. Reação com cloreto de toсила e piridina em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  forneceu o álcool primário tosilado (+)-133 em 87% de rendimento (Esquema 39).

Neste ponto foi realizada uma nova tentativa de alquilação em (+)-133 utilizando-se trimetiloxônio tetrafluoroborato e 2,6-di-*t*-butilpiridina, a qual também não resultou no produto de alquilação desejado.

Com a chegada de Proton Sponge e triflato de metila no laboratório, foi então realizada a reação de alquilação do aduto aldol 129 em escala de 90 mg utilizando-se Proton Sponge e trimetiloxônio tetrafluoroborato em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , a qual forneceu o produto de alquilação 131 desejado em 60% de rendimento (Esquema 39). Recentemente, promovemos a alquilação de 129 na presença de triflato de metila e 2,6-di-*t*-butilpiridina fornecendo 131 em 72% de rendimento, entretanto a alquilação foi realizada utilizando-se o aldol 129 bruto e se mostrou inviável devido a grande quantidade de reagente que é necessária para realizar a alquilação utilizando-se estas condições (15 equivalentes de MeOTf e 30 equivalentes da amina).

### Esquema 39. Tentativas de metilação em 129 e (+)-133



O tosilato (+)-133 foi submetido às condições de metilação utilizando-se  $\text{Me}_3\text{OBF}_4$  e Proton Sponge. O tosilato metilado foi isolado em 70-74% de rendimento, sempre sendo recuperado cerca de

51. Evans, D.A.; Ratz, A.M.; Huff, B.E.; Sheppard, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 3448.

† em uma das reações de condensação aldólica realizadas parte do aldeído (+)-128 que não reagiu foi reduzido com  $\text{LiBH}_4$  (etapa subsequente) para o respectivo álcool (+)-128P, o qual foi novamente oxidado para o aldeído via oxidação de Swern.

5% de material de partida. Observamos que esta reação de metilação é bastante sensível a uma série de fatores. Na primeira tentativa de metilação, acompanhamento por placa cromatográfica revelou, após 24 horas, que ainda havia material de partida. O procedimento descrito na literatura para reações de metilação nesta condição relatava uma pausa de até 48 horas para que a reação se completasse. Entretanto após 48 horas de reação, a placa cromatográfica nos revelou que não havia sinal do possível produto de metilação aparecendo várias outras manchas de possíveis subprodutos e ausência de material de partida. Desta forma, novas tentativas foram realizadas dando maior atenção ao tempo necessário para finalizar a reação e o produto resultante de metilação foi isolado, porém em baixo rendimento.

Resolvemos então realizar a montagem da reação, inclusive a pesagem dos reagentes, sob atmosfera inerte em uma glovebox plástica, já que o reagente metilante é altamente higroscópico e a Proton Sponge é também bastante sensível a umidade e a luminosidade. Desta forma após 12 horas de reação e acompanhamento contínuo por placa cromatográfica conseguimos isolar o tosilato metilado desejado. Observamos que a partir de um determinado momento a degradação do material metilado parece ser mais rápida que a sua formação. Com isto podemos concluir que apesar da dificuldade associada a montagem da reação, a metilação no tosilato **134** parece mais viável do que no aldol avançado **129**, já que obtemos o material metilado em maior rendimento (Esquema 39).

O maior problema associado a metilação direta do aldol **129** é que este precisa estar puro para ser utilizado. A reação de metilação ocorre limpa e em rendimento moderado, mas há a dificuldade de se obter o aldol puro, pois o mesmo sofre reação de retro-aldol na tentativa de purificação por coluna cromatográfica. Evans tem descrito a formação de subprodutos resultantes de retroaldol, desidratação ou ainda alquilação do auxiliar quiral<sup>50</sup> quando utiliza  $\text{Me}_3\text{OBF}_4$  (sal de Meerwein) e excesso de Proton Sponge em alquilação de substratos similares a **129**.

A próxima etapa consiste na tentativa de acoplamento da cadeia alquílica utilizando o tosilato **134** e o cuprato correspondente ao *trans*-1-bromo-1-propeno.

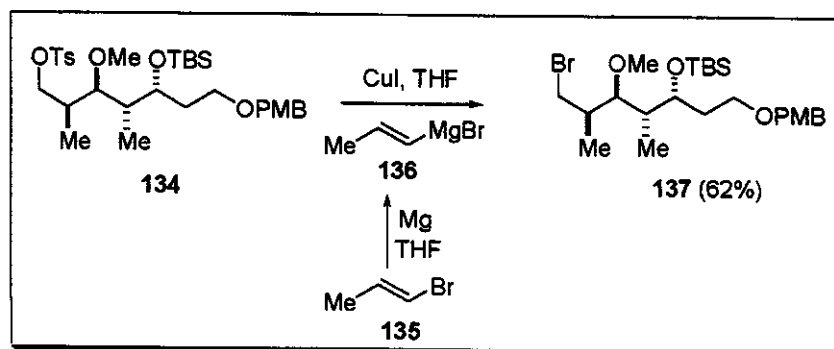
A primeira tentativa de acoplamento foi realizada promovendo-se a formação do reagente de Grignard e posteriormente do correspondente cuprato (utilizando-se CuI) e adicionando-se ao tosilato. Desta forma *trans*-1-bromo-1-propeno foi adicionado ao magnésio metálico em THF e a suspensão resultante aquecida a 45°C. A solução resultante foi transferida via cânula para um balão contendo CuI em THF a -78°C e o material resultante agitado durante um período de 15 minutos. A esta solução adicionou-se então o tosilato **134** em THF e a agitação foi mantida durante 5 minutos a -78°C e posteriormente aquecida a 0°C. Como não observamos nenhuma mudança por placa cromatográfica, a



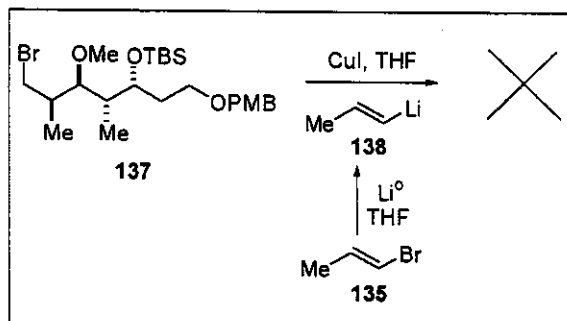
reação foi mantida a 25°C por 2 horas e à 50°C durante 48 horas. Entretanto, após análise dos espectros de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, DEPT e espectrometria de massa, observamos apenas a formação do brometo 137 em 62% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 40).

Acreditamos que o brometo seja proveniente do *trans*-1-bromo-1-propeno, o que mostra que o reagente de Grignard foi formado ficando a dúvida quanto a formação do correspondente cuprato de baixa ordem.

**Esquema 40. Tentativa de acoplamento com o tosilato 134**

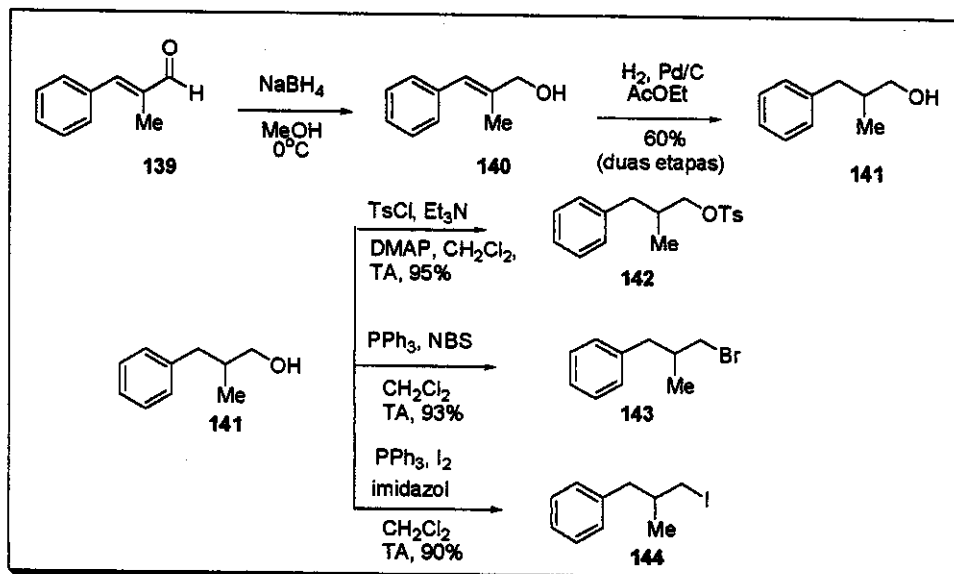


Uma segunda reação foi realizada formando-se o vinil-lítio correspondente ao brometo vinílico. *Trans*-1-bromo-1-propeno em THF foi então colocado na presença de lítio metálico e deixou-se formar o vinil-lítio utilizando-se banho de ultrassom. O vinil-lítio foi então adicionado a um balão contendo CuI em THF a -78°C e o brometo 137 foi então adicionado à suspensão resultante. Após 48 horas o material de partida pareceu não reagir não fornecendo então o produto resultante de acoplamento (Esquema 41). É conhecido que uma vez que se adiciona o reagente de lítio ou magnésio aos sais de cobre, normalmente ocorre a formação de uma solução homogênea. Como não observamos a formação de uma solução homogênea após a adição dos reagentes de lítio ou magnésio ao CuI, passamos a desconfiar se estávamos realmente obtendo o cuprato desejado.

**Esquema 41. Tentativa de acoplamento com o brometo 137**

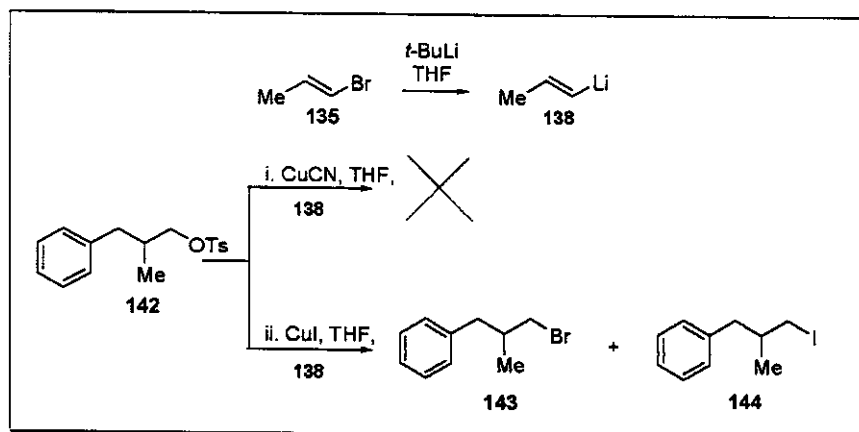
Desta forma, visando otimizar uma metodologia de acoplamento na presença de sais de cobre ( $\text{CuCN}$ ,  $\text{CuI}$  e  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ ) resolvemos testar as reações utilizando-se um modelo e com isto evitar que o nosso material avançado fosse danificado. Para isto resolvemos preparar compostos modelo contendo um grupo metila vizinho ao grupo de saída. Como grupos de saída resolvemos testar qual, entre tosilato, brometo e iodeto, forneceria os melhores resultados e rendimentos no acoplamento com o correspondente cuprato.

Para isto o álcool **141** foi obtido a partir das reações de redução utilizando-se  $\text{NaBH}_4$  e posterior hidrogenação catalítica do aldeído **139** disponível em nosso laboratório. O álcool resultante **141** foi então evoluído para os correspondentes brometo, iodeto e tosilato para definir quais as melhores condições para realizar o acoplamento no nosso substrato. Tratamento do álcool **141** com  $\text{TsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  e  $\text{DMAP}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , forneceu o tosilato **142** em 95% de rendimento. Tratamento de **141** com  $\text{PPh}_3$  e  $\text{NBS}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $25^\circ\text{C}$ , conduziu ao brometo **143** em 93% de rendimento. O iodeto **144** foi obtido em 90% de rendimento após reação de **141** com  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{I}_2$  e imidazol em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Esquema 42).

**Esquema 42. Obtenção do álcool 141 e dos correspondentes tosilato, brometo e iodeto**

Inicialmente a reação de substituição foi testada utilizando-se o tosilato 142, o qual foi adicionado aos cupratos resultantes da adição de *t*-BuLi (confiando no título indicado na garrafa-1.7M) ao *trans*-1-bromo-1-propeno e posterior adição do vinil-lítio a CuI (i) e CuCN (ii). Na reação com o cuprato formado a partir do CuCN não foi observada nenhuma mudança, sendo recuperado somente o material de partida. Já na reação realizada utilizando-se CuI foi observada após análise do espectro de RMN-<sup>1</sup>H, a formação do brometo 143 e iodeto 144 em uma proporção de 1:3 sem observarmos a formação do material resultante de acoplamento (Esquema 43).

Em nenhum dos casos acima observamos a formação de uma solução homogênea após adição do vinil-lítio ao sal de cobre. A formação do brometo 143 mostra que pelo menos em parte, houve a transformação do *trans*-1-bromo-1-propeno no correspondente vinil-lítio.

**Esquema 43. Tentativas de acoplamento utilizando o tosilato 142**

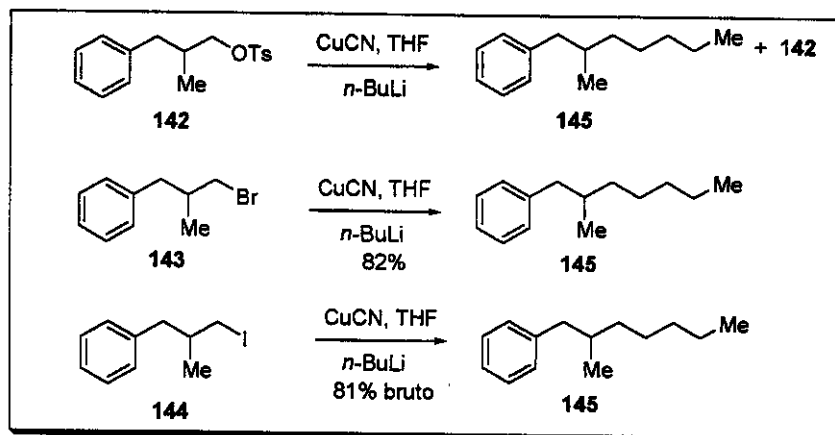
Após estas tentativas de acoplamento resolvemos testar a reação dos nossos substratos utilizando *n*-BuLi, disponível no laboratório e cujo título é conhecido (*n*-BuLi foi titulado com *n*-pivaloil *o*-toluidina - 1.15M). Foram realizadas as reações do tosilato 142, brometo 143 e iodeto 144 com *n*-BuLi na presença de CuCN (Esquema 44).

Desta forma, *n*-BuLi (4eq) foi adicionado ao CuCN (2eq) em THF (1mL/mmol de CuCN) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , após agitação por 15 minutos a reação foi levada a  $0^{\circ}\text{C}$  e deixada por mais 15 minutos e novamente levada a  $-78^{\circ}\text{C}$  para adição do brometo, tosilato ou iodeto (1eq) em THF (1mL/mmol). Após adição do *n*-BuLi ao CuCN, observamos a formação de uma solução homogênea amarela após 15 minutos a  $0^{\circ}\text{C}$ .

Para o brometo a reação foi agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos e como julgamos que ainda havia material de partida por placa cromatográfica e também por CG, levamos a reação à temperatura ambiente e após 2 horas, todo material de partida havia sido consumido. O produto 145 resultante do acoplamento entre o brometo 143 e *n*-BuLi foi isolado em 82% de rendimento.

Com o tosilato 142, a reação foi mais lenta e mesmo após 5 horas a temperatura ambiente foi possível observar material de partida e o produto de acoplamento foi obtido com o tosilato de partida em uma proporção de 5:1 segundo análise por cromatografia gasosa.

Para o iodeto 144, após agitação por 5 horas à temperatura ambiente, observamos acompanhando por cromatografia gasosa que todo material de partida havia sido consumido e o produto de acoplamento, juntamente com outros subprodutos em menor proporção foi isolado em 81% de rendimento bruto (Esquema 44).

**Esquema 44. Tentativas de acoplamento entre *n*-BuLi e 142, 143, 144**

Estes resultados serviram para podermos averiguar a qualidade do CuCN utilizado na reação, além de mostrar que a reação de acoplamento é possível tanto com o brometo como com o tosilato visto que foram reações mais limpas que com o correspondente iodeto. Estes resultados mostram também que provavelmente o vinilcuprato que nós estamos utilizando está inativo, ou até mesmo que o próprio vinil-lítio não esteja sendo formado devido a qualidade de um dos reagentes utilizados para a sua formação.

Por garantia, refizemos a titulação do *t*-BuLi utilizando *N*-pivaloil-*o*-toluidina em THF a 0°C e usamos como reagente teste uma mistura de (*E*)- e (*Z*)-1-bromo-1-propeno (destilado sob argônio).

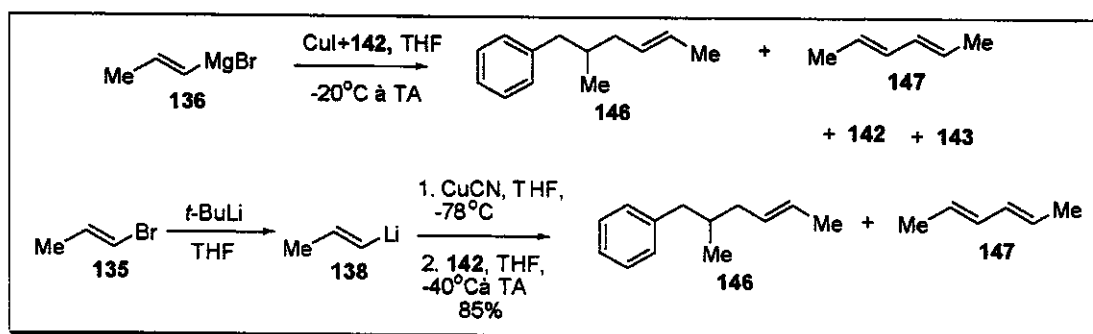
As tentativas de acoplamento foram então refeitas utilizando o tosilato **142** e o brometo **143** nas seguintes condições:

- o vinil-lítio formado a partir de *t*-BuLi e 1-bromo-1-propeno foi adicionado ao CuCN e à solução resultante adicionados **142** e **143**;
- o reagente de Grignard formado a partir de 1-bromo-1-propeno e  $\text{Mg}^0$  foi adicionado ao CuCN e à mistura resultante adicionou-se **142**;
- o reagente de Grignard formado a partir de 1-bromo-1-propeno e  $\text{Mg}^0$  foi adicionado ao CuI e à mistura resultante adicionou-se **143**.

Nenhuma destas tentativas resultou na formação do produto de acoplamento. Desta forma resolvemos promover a secagem e ativação dos sais de cobre (CuI e CuCN) sob vácuo e argônio. CuI foi então ativado a 80°C sob vácuo durante 5 horas e periodicamente purgado com argônio para ser utilizado na reação e CuCN foi ativado a 60°C durante 3-4 horas e periodicamente purgado com argônio.

As primeiras tentativas foram realizadas formando-se o reagente de Grignard do *trans*-1-bromo-1-propeno em THF, o qual foi transferido para um balão contendo CuI ativado e **142** ou **143** em THF a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Na reação com o brometo **143** observamos por placa cromatográfica apenas material de partida, entretanto na reação com o tosilato **142**, observamos a formação de uma mancha mais apolar, cujo  $R_f$  não coincidia com o brometo ou iodeto como observado anteriormente, dando indícios de possível formação do produto resultante de acoplamento. Mesmo assim após 12 horas de reação podíamos observar por CG, outros subprodutos, incluindo o brometo **143** e material de partida. Análise do espectro de RMN- $^1\text{H}$  do bruto de reação mostrou a presença de sinais na região entre  $\delta$  5-6 ppm, revelando a possível formação de **146** (Esquema 45).

**Esquema 45. Tentativas de formação de 146**



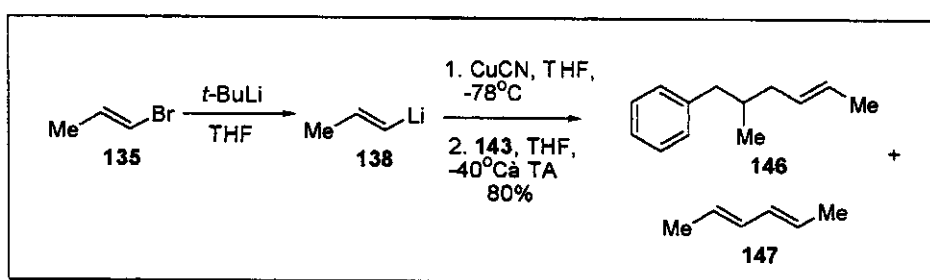
Uma outra tentativa foi realizada formando-se o vinil-lítio do *trans*-1-bromo-1-propeno com *t*-BuLi em THF, o qual foi transferido para um balão contendo CuCN ativado a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Ocorreu a formação de uma solução límpida amarelada, não observada nas reações anteriores com este vinil-lítio, e esta solução foi agitada por 30 minutos a  $0^{\circ}\text{C}$ . Adicionou-se então o tosilato **142** a  $-40^{\circ}\text{C}$  e a reação foi deixada por agitação inicialmente a  $0^{\circ}\text{C}$  e posteriormente por 6 horas a temperatura ambiente. Acompanhamento por cromatografia gasosa e cromatografia em placa (TLC) mostrou que todo material de partida havia sido consumido e a presença de apenas dois compostos novos foi detectada. Purificação por coluna cromatográfica finalmente forneceu segundo análise de RMN- $^1\text{H}$ , o produto resultante de acoplamento **146** em 85% de rendimento. Acreditamos que o subproduto observado por placa cromatográfica seja o hexadieno **147** resultante de dimerização devido à instabilidade desses cupratos vinílicos, conforme descrito por Whitesides<sup>52</sup> (Esquema 45). Acompanhando esta reação por CG e placa cromatográfica, nós observamos a formação do brometo **143** a partir do tosilato,

52. Whitesides, G.M.; Casey, C.P.; Krieger *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1379.

competindo com a reação de acoplamento. É interessante observar que este brometo intermediário também acoplou com o cuprato, pois ao final da reação não isolamos o mesmo e nem observamos o sinal correspondente a **143** no cromatograma do bruto de reação.

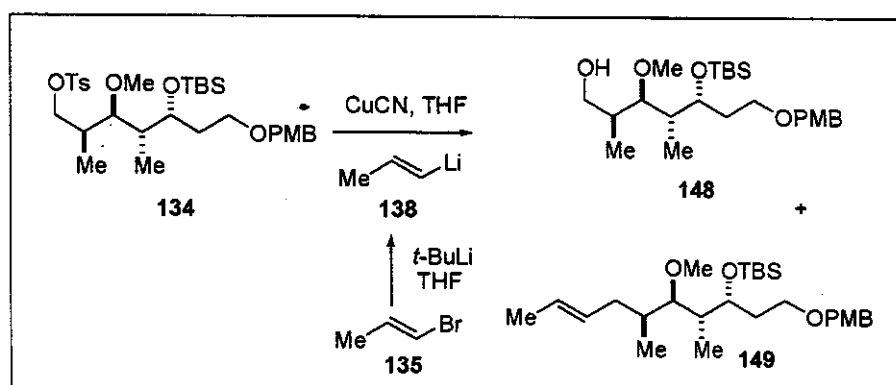
Esta reação foi repetida com o correspondente brometo **143**, fornecendo o produto de acoplamento desejado **146** em 80% de rendimento (Esquema 46).

#### Esquema 46. Obtenção de **146** a partir do brometo **143**

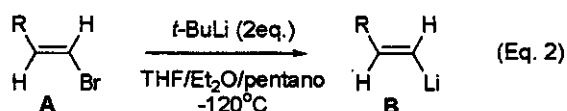


Com os resultados obtidos partimos para a tentativa de obter o produto de acoplamento utilizando o tosilato metilado avançado **134**. Utilizando as condições acima, não conseguimos isolar o produto de acoplamento **149**. Fazendo-se a reação utilizando-se um grande excesso de cuprato (100 equivalentes – proveniente de 200 equivalentes de brometo vinílico) conseguimos isolar **149** mas em baixo rendimento (15%) juntamente com o álcool **148** proveniente da desproteção do grupo tosilato, formado provavelmente por ataque de hidróxido formado na reação devido a presença de água no sistema, a qual pode reagir com o *t*-BuLi utilizado. Como fizemos a reação em pequena escala (20mg de **35**), qualquer traço de umidade pode ter influenciado no andamento da reação (Esquema 47).

#### Esquema 47. Reação com o tosilato metilado **134**



Recentemente, fazendo uma busca mais detalhada na literatura, chegamos a um artigo do Prof. Seebach e colaboradores<sup>53</sup> intitulado “*Stereospecific Preparation of Terminal Vinylithium Derivatives by Br/Li-Exchange with *t*-Butyllithium*” que relata: “To avoid acetylene formation, however the bath temperature during the exchange step A→B, must not be above -110°C” (Equação 2).

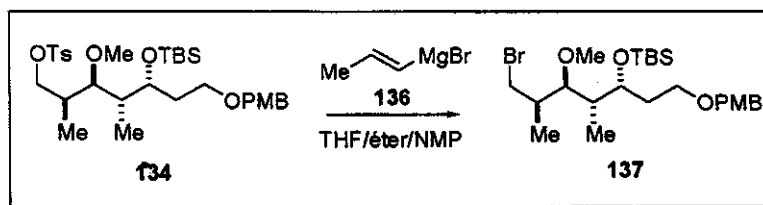


Desta forma nós concluímos que provavelmente quando realizávamos a reação a  $-78^\circ\text{C}$ , estávamos perdendo o reagente devido à formação de propileno e isto explica também a difícil reprodutibilidade da reação. De fato quando gotejávamos o *t*-BuLi sobre a solução contendo o brometo, observávamos o desprendimento bastante violento de gás.

Ainda assim fizemos mais uma reação a  $-78^\circ\text{C}$  em éter, adicionando o *trans*-1-bromo-1-propeno ao *t*-BuLi, seguindo um procedimento utilizado recentemente por Koert e colaboradores na síntese da apoptolidina<sup>54</sup> e não obtivemos sucesso.

Realizamos mais uma tentativa utilizando uma metodologia recentemente descrita na literatura<sup>55</sup> que relata a adição de uma grande variedade de brometos alquílicos e também vinílicos utilizando-se o reagente de Grignard formado a partir do brometo na presença de sais de  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{LiCl}$  em uma mistura de éter/THF/*N*-metilpirrolidona, entretanto, nesta reação isolamos somente o brometo 137 (Esquema 48).

#### Esquema 48. Reação com o tosilato metilado 134



53. Neumann, H.; Seebach, D. *Tetrahedron Lett.* 1976, 4839.

54. Schupan, J.; Ziemer, B.; Koert, U. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 621.

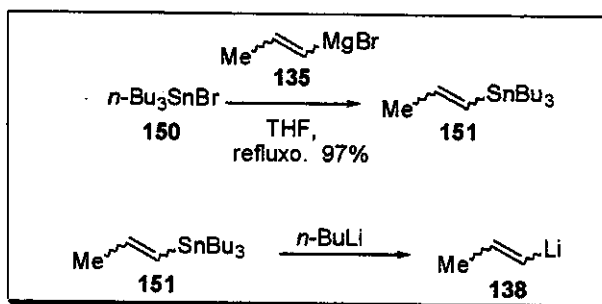
55. Cahiez, G.; Chaboche, C.; Jézéquel, M. *Tetrahedron* 2000, 56, 2733.



Ainda como uma alternativa para obtenção do produto de acoplamento, preparamos a vinilestanana **151** utilizando o procedimento de Seyferth<sup>56</sup>, que foi modificado utilizando-se brometo de tri-*n*-butilestanho e o brometo de propenilmagnésio obtido a partir da mistura de (*E*)- e (*Z*)-1-bromo-1-propeno (~1:4) e Mg<sup>0</sup> utilizando-se banho de ultrassom. A vinilestanana **151** foi obtida em 97% de rendimento, em uma proporção de 4:1 em favor do isômero *Z* segundo análise de RMN-<sup>1</sup>H e cromatografia gasosa (Esquema 49). É conhecido na literatura que estas vinilestananas podem sofrer transmetalção na presença de MeLi ou *n*-BuLi<sup>57</sup>, por exemplo, dando formação ao vinil-lítio desejado.

Utilizando estas mesmas condições preparamos a vinilestanana a partir do (*E*)-1-bromo-1-propeno e observamos a formação de uma mistura de aproximadamente 1.2:1 de (*E*)/(*Z*)-vinilestanana, segundo análise por RMN-<sup>1</sup>H e cromatografia gasosa indicando uma alta porcentagem de isomerização. Mesmo com estes resultados, nós realizamos uma tentativa de transmetalção da vinilestanana na presença de *n*-BuLi a 0°C, e observamos a formação de *n*-Bu<sub>4</sub>Sn, fazendo acompanhamento por cromatografia gasosa, mas mesmo assim, após adição do tosilato **134**, não observamos a formação do produto resultante de acoplamento.

#### Esquema 49. Formação da vinilestanana **151**



Fizemos ainda uma tentativa promovendo-se a transmetalção entre a vinilestanana **152**<sup>‡</sup> e *n*-BuLi e da mesma forma observamos a formação de *n*-Bu<sub>4</sub>Sn por CG e, após adição do tosilato **134** também não observamos qualquer traço de formação do produto resultante de acoplamento (Esquema 50).

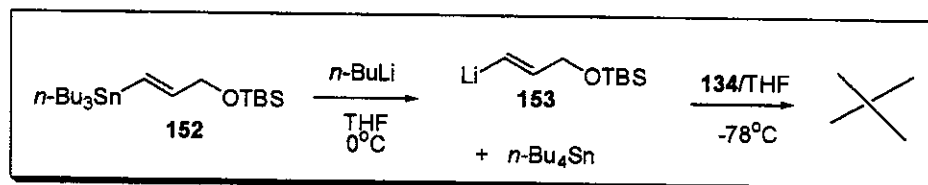
56. Seyferth, D.; Vaughan, L.G. *J. Organometal. Chem* **1963**, *1*, 138.

57. Seyferth, D.; Vaughan, L.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 883.

‡ preparada em duas etapas a partir do álcool propargílico:

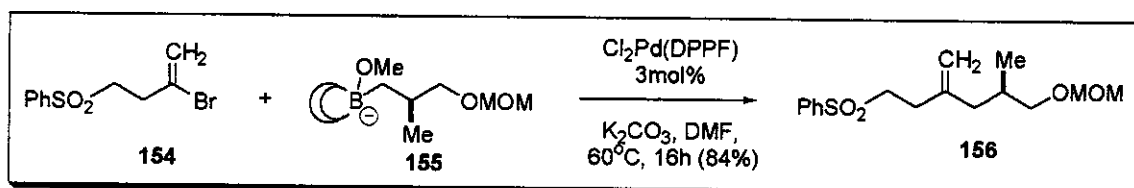
(a)  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$ , TBSCl, imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (98%),

(b)  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OTBS})\text{CH}_3$ , *n*-Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, benzeno, Δ (85%)

**Esquema 50. Tentativa de reação com a vinilestanana 152**

Com estes resultados resolvemos modificar a rota para obtenção da dupla (*E*) entre C<sub>13</sub>-C<sub>14</sub>. Em uma das estratégias, nos baseamos nos procedimentos utilizados por Williard e O'Connor na síntese da porção C<sub>10</sub>-C<sub>19</sub> do Anfidinolídeo A<sup>58</sup> (Esquema 51) e por Marshall e Johns na síntese total do (+)-Discodermolídeo<sup>59</sup> (Esquema 52).

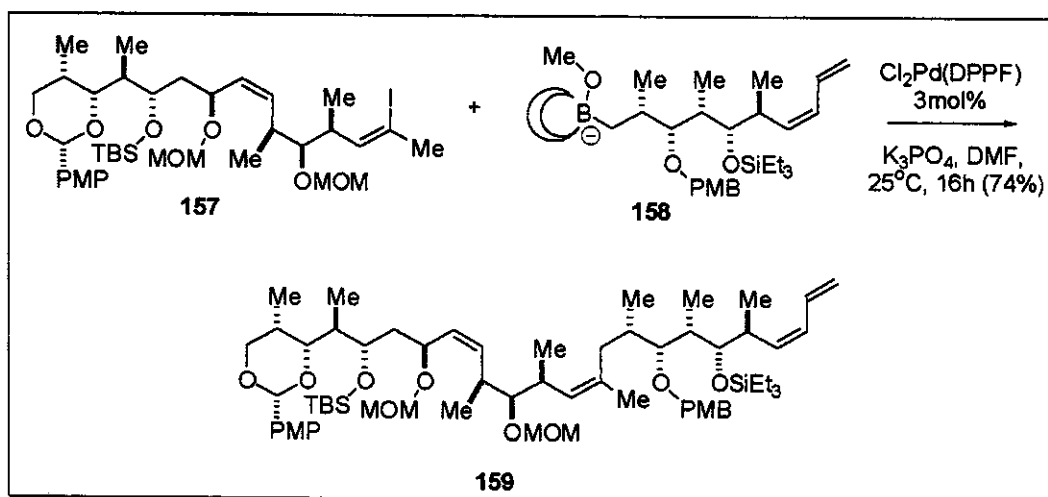
Na síntese do Anfidinolídeo A, os autores empregam o procedimento de Suzuki<sup>60</sup>, o qual utiliza complexos de paládio para efetuar acoplamentos regioespecíficos entre alquilboranas e brometos e iodetos vinílicos. Para isto, a borana **155** derivada a partir do tratamento do respectivo iodeto com 2 equivalentes de *t*-BuLi em éter/pentano a  $-78^{\circ}\text{C}$  (originando o reagente de lítio) e posterior adição de *B*-metoxi-9-BBN ( $-78 - 0^{\circ}\text{C}$ ) em DMF, na presença de 3mol% do catalisador dicloro-[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno] paládio (II) ( $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{DPPF})$ ) a  $60^{\circ}\text{C}$  por 16 horas forneceu a sulfona desejada **156** em 84% de rendimento.

**Esquema 51. Acoplamento de Suzuki – Síntese da porção C<sub>10</sub>-C<sub>19</sub> do Anfidinolídeo A por Williard e O'Connor<sup>58</sup>**

Na síntese do Discodermolídeo, Marshall e Johns empregam a metodologia de Suzuki para promover o acoplamento entre o alquilboronato **158** o iodeto **157** na presença do catalisador ( $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{DPPF})$ ) para fornecer o produto **159** em 74% de rendimento.

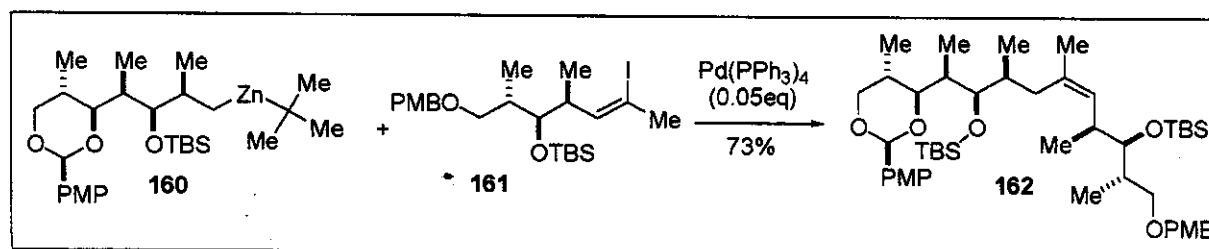
58. O'Connor, S. J.; Williard, P. G. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4637.

**Esquema 52. Acoplamento de Suzuki – Síntese Total do (+)-Discodermolídeo por Marshall e Johns<sup>59</sup>**



Uma alternativa à esta rota seria promover o acoplamento de Suzuki via o iodeto ou brometo vinílico e o correspondente reagente de zinco obtido a partir do iodeto alquílico, como utilizado na síntese do (+)-Discodermolídeo por Amos B. Smith III e colaboradores. Neste trabalho, o alquil zinco 160 gerado a partir do tratamento do correspondente iodeto na presença de  $\text{ZnCl}_2$  (1.15eq.) em éter e posterior tratamento com *t*-BuLi (3.45eq.,  $-78 - 0^\circ\text{C}$ ) é acoplado com o iodeto vinílico 161 utilizando-se  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.05eq.). O produto resultante 162 foi obtido em 73% de rendimento (Esquema 53).

**Esquema 53. Acoplamento de Suzuki – Síntese Total do (+)-Discodermolídeo por Amos B. Smith III e colaboradores**



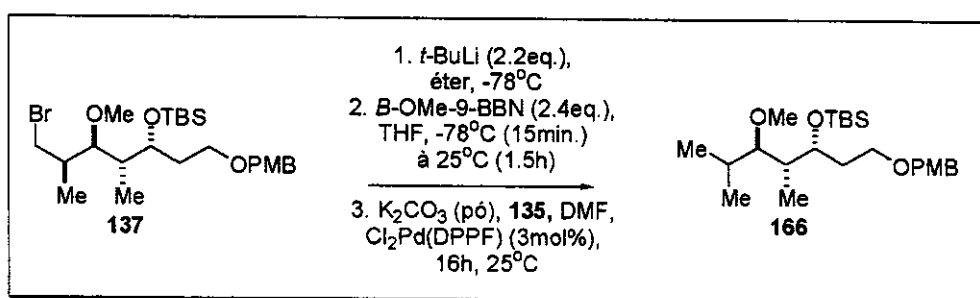
59. Marshall, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 7885.

60. (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457; (b) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 314.

61. Smith III, A. B.; Kaufman, M. D.; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Arimoto, H. *Org. Letters* 1999, 1, 1823.

A partir destes exemplos resolvemos tentar empregar a metodologia de Suzuki, para obtenção da dupla (*E*) entre C<sub>13</sub>-C<sub>14</sub>. Inicialmente fizemos uma tentativa de acoplamento utilizando o brometo **137** isolado das reações anteriores. A reação foi realizada tratando-se o brometo **137** com 2 equivalentes de *t*-BuLi em éter/pentano a -78°C, e posterior adição de *B*-metoxi-9-BBN (-78 – 0°C), visando a obtenção da alquilborana intermediária. À reação foi posteriormente adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (em pó) e o brometo vinílico **135** em DMF seguido por 3mol% do catalisador dicloro-[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paládio (II) (Cl<sub>2</sub>Pd(DPPF)) e deixada por 16 horas a 25°C. Entretanto, após análise do espectro de RMN-<sup>1</sup>H, observamos que o único produto obtido (composto **166**) foi resultante da troca Br/H mostrando que o alquilítio foi formado mas entrou em competição com o *t*-BuLi pela reação com o brometo de *t*-butila (eliminação e formação de isobutileno).

#### Esquema 54. tentativa de acoplamento

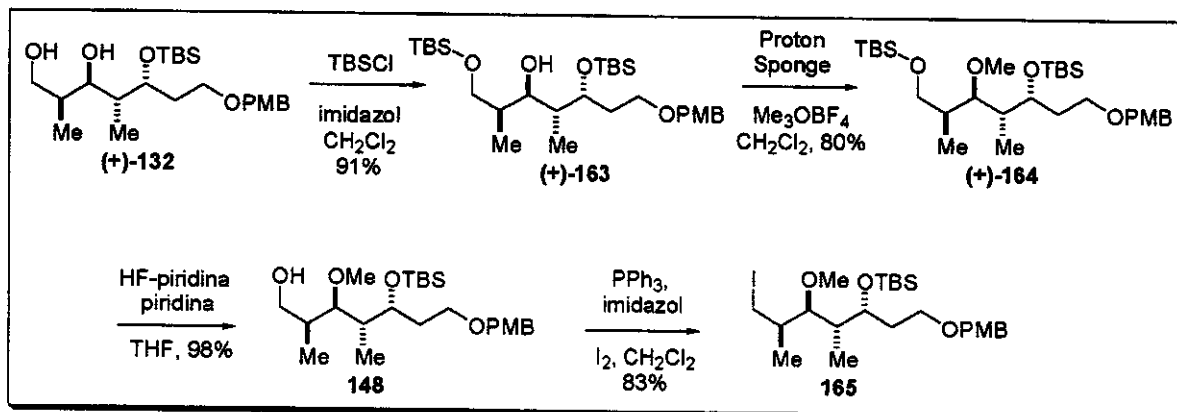


Com o objetivo de investigar com mais detalhes esta alternativa promissora, nós preparamos o iodeto **165** a partir da rota descrita abaixo. a hidroxila primária no diol (+)-**132** foi seletivamente sililada na presença de TBSCl e imidazol em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, fornecendo o álcool secundário sililado (+)-**163** em 91% de rendimento. A hidroxila secundária livre em (+)-**163** foi metilada utilizando-se proton sponge e Me<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub> para fornecer (+)-**164** em 80% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica. Remoção seletiva do grupo protetor TBS da hidroxila primária na presença do complexo HF-piridina e piridina em THF levou ao álcool primário **148** em 98% de rendimento. Conversão de **148** para o iodeto **165** na presença de trifenilfosfina, I<sub>2</sub> e imidazol<sup>62</sup> ocorreu em 83%.

Alternativas para otimizar o acoplamento visando inserir os carbonos C<sub>13</sub>-C<sub>15</sub> do Pironetin estão sendo testadas no momento.

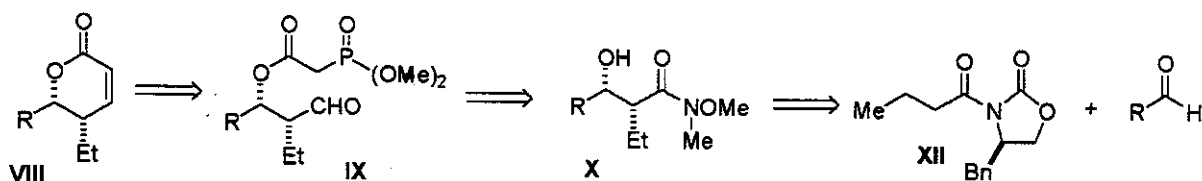
62. Hu, T.; Takenaka, N.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 9229

## Esquema 55. Obtenção do iodeto 165

Parte II. Estudo modelo visando a síntese do anel  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada

$\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (5,6-dihidro-2H-piran-2-onas) são facilmente encontradas em muitos produtos naturais e largamente distribuídas em plantas e microorganismos apresentando espectro de atividades biológicas bastante amplo<sup>63</sup>. Este anel de lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada faz parte da molécula de Pironetin e na tentativa de desenvolver uma metodologia para obtê-lo, iniciamos um estudo modelo que seria aplicado na última etapa da rota sintética.

Uma grande variedade de métodos sintéticos tem sido aplicados à síntese de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas<sup>64</sup>. A análise retróssintética para a preparação deste anel é baseada na formação do anel através de uma reação intramolecular de Horner-Emmons do intermediário IX. O precursor X para esta ciclização vem de uma reação aldol quiral.

Esquema 56. Lactona- $\alpha,\beta$ -insaturada

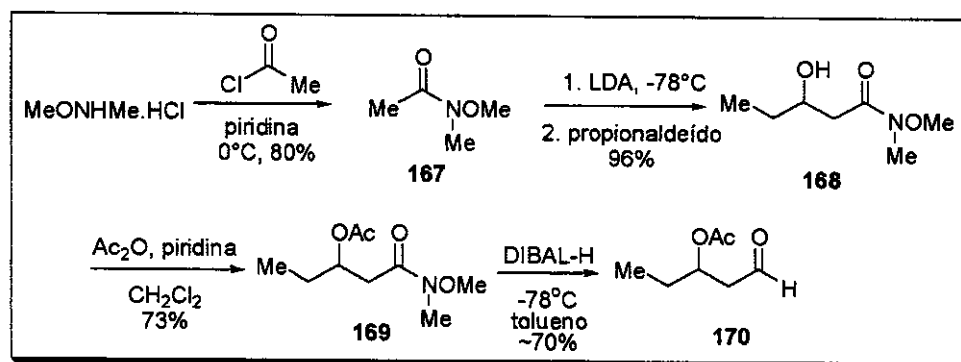
63. (a) Abe, K.; Yoshida, M.; Nauki, H.; Horinouchi, S.; Beppu, T. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 735; (b) Fu, X.; Sévenet, T.; Haruid, A.; Remy, F.; Pais, M. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 1272.

64. (a) Yang, Z.; Zhou, W. *Tetrahedron* **1994**, *51*, 1429; (a) Ogliaruso, M.A.; Wolfe, J.F.; In *Synthesis of Lactones and Lactams*; Patai, S.; Rappoport, Z.; Eds.; John Wiley and Sons, Inc.; New York, **1993**; pp. 3-131, 271-396.

Iniciamos um estudo paralelo visando a obtenção da amida de Weinreb X contendo uma função éster na posição  $\beta$ . Estes compostos foram tratados com DIBAL-H e  $\text{LiAlH}(\text{O}i\text{-Bu})_3$  a fim de encontrarmos as melhores condições para efetuar a redução ao aldeído desejado IX, sem afetar a função éster.

Desta forma *N,O*-dimetilhidroxilamina hidrocloreto foi tratada com cloreto de acetila e piridina a  $0^\circ\text{C}$  para fornecer a amida de Weinreb 167 em 80% de rendimento. Tratamento de 167 com LDA, gerada a partir da adição de *n*-BuLi à diisopropilamina em THF e, posterior adição de propionaldeído a  $-78^\circ\text{C}$  forneceu o aduto aldol 168 em 96% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica. Reação com anidrido acético e piridina forneceu a amida acetilada 169 em 73% de rendimento (Esquema VIII). A próxima etapa envolve um estudo sobre a viabilidade da utilização de DIBAL-H e  $\text{LiAlH}(\text{O}i\text{-Bu})_3$  com o objetivo de obter a função aldeído na presença do grupo acetato. Os primeiros resultados mostraram que é possível a redução seletiva da função amida na presença da função éster, sendo que o aldeído 170 bruto foi obtido em  $\sim 70\%$  de rendimento (Esquema 57).

#### Esquema 57. Obtenção do aldeído 170

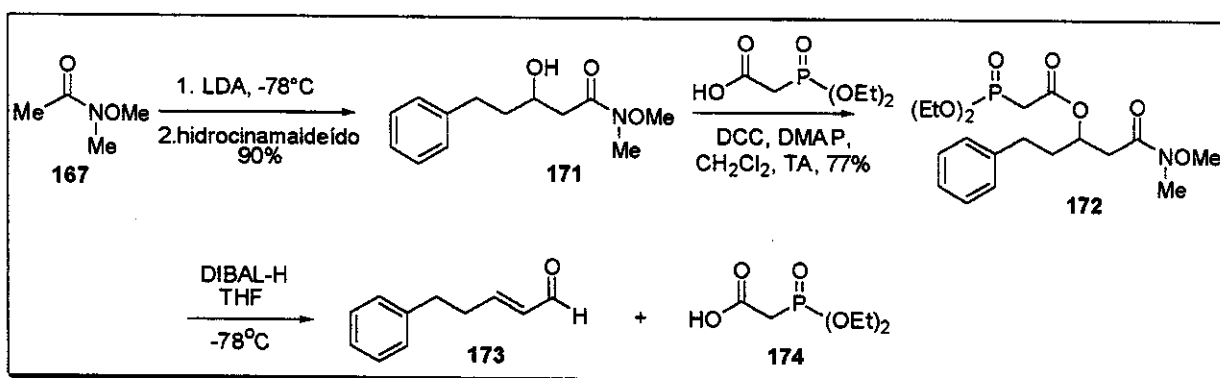


A segunda parte deste estudo modelo envolve a redução da função amida na presença do ésterfosfonato e posterior tentativa de formação da correspondente  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada utilizando-se cloreto de lítio e trietilamina.

O aduto aldol 171 foi obtido em 90% de rendimento a partir de uma reação aldol, utilizando-se LDA, entre a amida de Weinreb 167 e hidrocinamaldeído. Reação de 171 com ácido dietilfosfonoacético na presença de DCC e DMAP em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>65</sup> forneceu, após purificação por coluna cromatográfica, o fosfonoéster 172 em 77% de rendimento (Esquema 58).

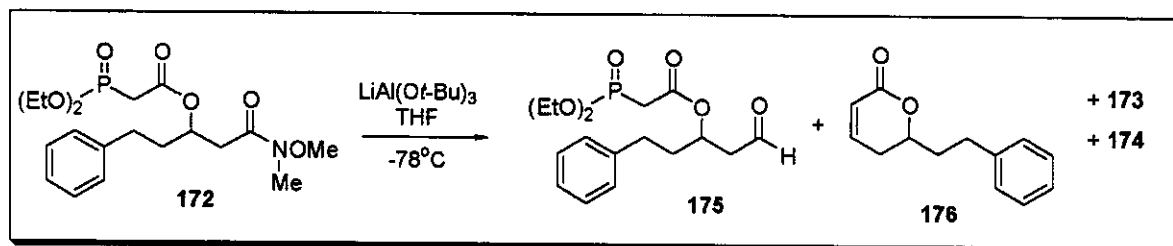
As primeiras tentativas foram realizadas utilizando-se 1 e 2 equivalentes de DIBAL-H como agente redutor em THF. Utilizando-se 1 equivalente de DIBAL-H, observamos pelo espectro de RMN-<sup>1</sup>H a presença de material de partida e traços do aldeído 173 formado a partir da remoção do hidrogênio  $\alpha$ -carbonila e eliminação do grupo éster (Esquema 58).

**Esquema 58. Tentativa de redução seletiva da amida de Weinreb 172 na presença do éster fosfonato**



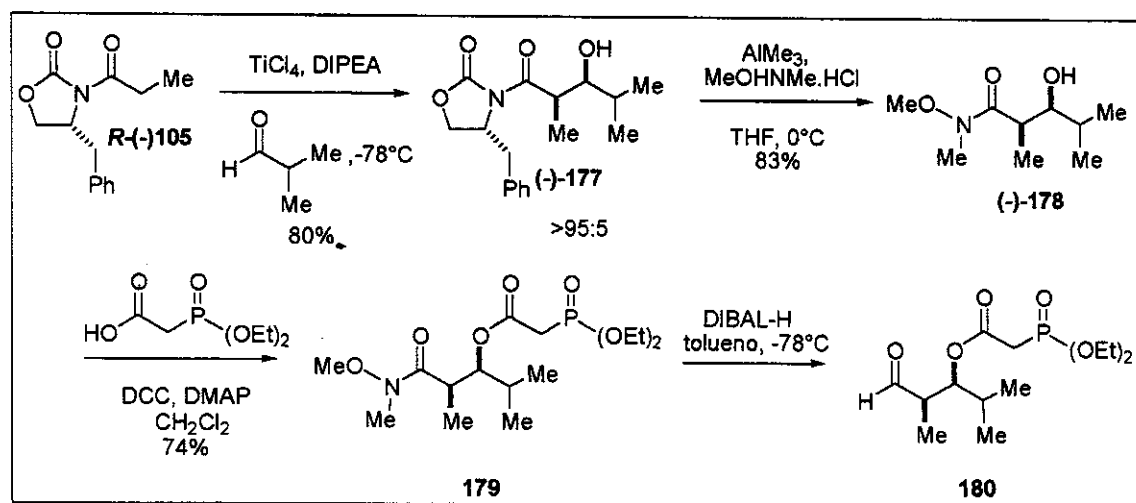
Na reação com 2 equivalentes de DIBAL-H, pudemos observar pelo espectro de RMN-<sup>1</sup>H apenas a formação do aldeído 173 e do ácido dietilfosfonoacético 174 (Esquema 58). Estes resultados mostraram que DIBAL-H não é um bom agente redutor para este tipo de sistema, com a posição  $\alpha$ -carbonila não substituída.

A redução de 172 foi então testada utilizando-se  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ . Inicialmente a reação foi realizada na presença de 1 equivalente do agente redutor. Desta forma  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$  foi adicionado a amida 172 em THF a 0°C, e a reação mantida nesta temperatura durante 30 minutos. Entretanto, após tratamento da reação apenas material de partida foi isolado. A reação foi repetida com 1 equivalente de agente redutor e após 12 horas, só observamos a presença de material de partida. A reação foi então testada utilizando-se 2 equivalentes do agente redutor e deixada por um período de 8 horas. Análise do espectro de RMN-<sup>1</sup>H apresentou sinais correspondentes ao aldeído 173 e do ácido 174 além de traços do possível produto de ciclização 175 assim como do aldeído intermediário 176 (Esquema 59).

**Esquema 59. Tentativa de redução seletiva de 172 com  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$** 

A terceira parte deste estudo envolveu a tentativa de obtenção da  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada envolvendo um substrato quiral, mais semelhante ao sistema real. A metodologia para a preparação do anel envolve uma condensação aldólica quiral como primeira etapa.

Desta forma, adição de isopropionaldeído ao enolato de titânio da propioniloxazolidinona (*R*)-(-)-105 forneceu o aduto aldol (-)-177 com estereoquímica relativa 1,2-*syn*, após purificação por coluna cromatográfica, em 80% de rendimento. Tratamento de (-)-177 com *N,O*-dimetilhidroxilamina e trimetilalumínio em THF a 0°C forneceu a amida de Weinreb (-)-178 (83%), a qual foi esterificada utilizando-se ácido dietilfosfonoacético, DCC e DMAP em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para fornecer o fosfonoéster 179 em 74% de rendimento. Redução seletiva da função amida em 179 com DIBAL-H forneceu o aldeído 180 desejado, embora em baixos rendimentos (~30% de rendimento bruto – Esquema 60). Análise do bruto reacional mostra sinais correspondentes ao aldeído 180 desejado. Tentativas de promover a ciclização através do tratamento de 180 com  $\text{Et}_3\text{N}$  e  $\text{LiCl}$  não conduziram ao produto desejado.

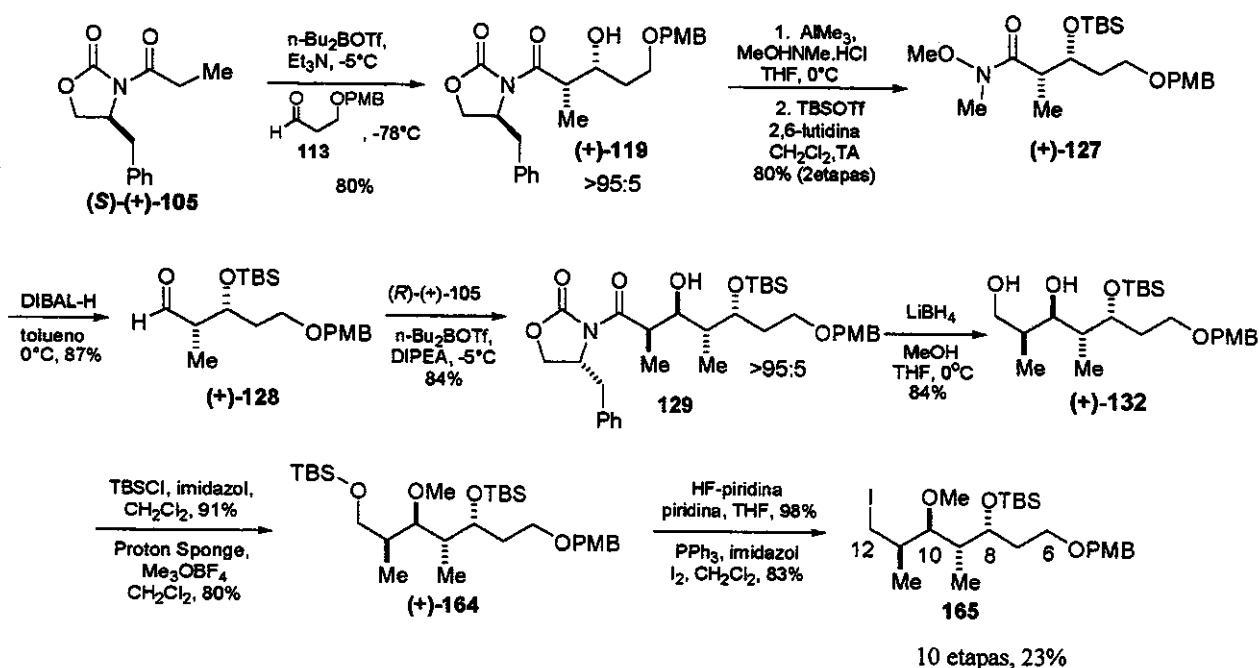
**Esquema 60. Aplicação do estudo modelo a um sistema quiral**



#### 4. Conclusões e Perspectivas

O iodeto **165**, intermediário importantíssimo para a síntese do Pironetin foi obtido em 23% de rendimento total após 10 etapas a partir da *N*-propionil oxazolidinona (*S*)-(+)-**105**. Este iodeto, que pode ser facilmente preparado em escala de gramas, corresponde ao fragmento C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> do Pironetin e contém 4 centros estereogênicos com estereoquímica relativa controlada, grupos protetores diferenciados nas hidroxilas em C<sub>6</sub> e C<sub>8</sub> e a metoxila instalada em C<sub>10</sub>.

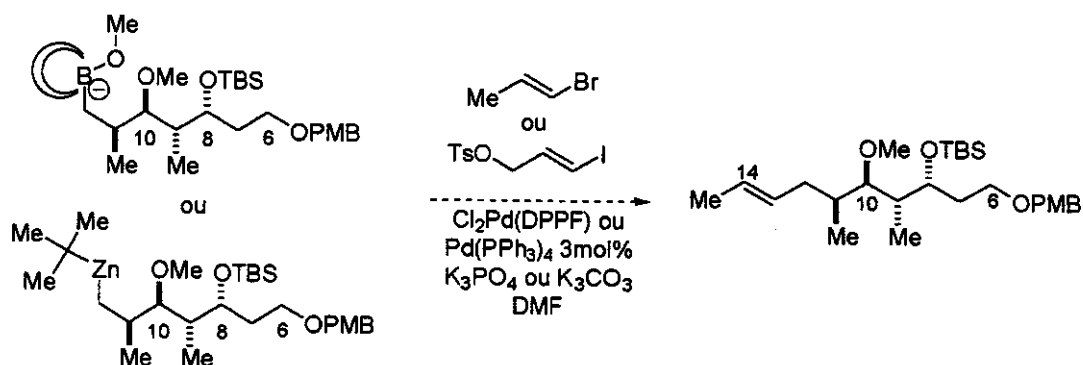
Esquema 61. Rota Geral para obtenção do iodeto **165**



A proposta inicial de instalação da ligação dupla com geometria *E* utilizando acoplamento com cupratos vinílicos não foi bem sucedida. Como alternativa bastante promissora, estamos testando acoplamentos de Suzuki e Negishi. Verificamos que troca I/Li ocorre, apesar da competição do alquilítio primário com o *t*-BuLi na reação de eliminação com o iodeto de *t*-butila. Mudanças estão sendo feitas na ordem de adição dos reagentes no sentido de promover a colocação da ligação dupla com geometria *E*. Baseado em trabalhos recentes da literatura, acreditamos que esta seja a melhor alternativa. Caso o acoplamento com brometo vinílico não funcione a contento, há a alternativa viável de se utilizar um iodeto vinílico derivado do álcool propargílico contendo a hidroxila funcionalizada

com grupo tosil, que após acoplamento de Suzuki seria tratado com agente redutor ( $\text{LiEt}_3\text{BH}$ ) para conduzir à olefina desejada.

**Esquema 62. Alternativas para instalação dos carbonos C<sub>13</sub>-C<sub>15</sub>**



As próximas etapas envolverão remoção do protetor PMB na hidroxila em C<sub>6</sub> e oxidação de Swern para o aldeído. Embora seja nossa intenção finalizar a síntese total, neste ponto já teríamos uma síntese formal do Pironetin, visto que as próximas etapas a partir deste aldeído já foram descritas por Gurjar e colaboradores<sup>21</sup>. E finalmente promover a formação do anel  $\delta$ -lactona- $\alpha,\beta$ -insaturada.

## 5. Parte Experimental

### 5.1. Reagentes e Solventes

Trietilamina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, piridina, diclorometano, dimetilsulfóxido, diisopropilamina, acetonitrila, dimetilformamida e tetracloreto de titânio foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Metanol foi seco com  $Mg/I_2$  e destilado de  $(MeO)_2Mg$ . Ácido acético foi refluxado com  $CrO_3$  e destilado antes do uso. Anidrido acético foi destilado antes do uso. Tetrahydrofurano, éter e tolueno foram tratados com sódio e benzofenona e destilado antes do uso. Os cloretos de *n*-propanoila e *n*-butanoila foram preparados a partir dos respectivos ácidos e  $SOCl_2$  e destilados imediatamente antes do uso. Triflato de estanho foi lavado com pequenas quantidades de éter anidro em uma glovebox plástica, sob atmosfera de argônio, para eliminar traços de ácido trifílico antes do uso. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio.

### 5.2. Métodos Cromatográficos

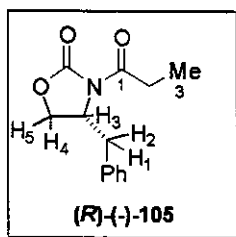
As cromatografias de adsorção (cromatografia flash) em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (230 - 400 mesh). Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações. As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando-se placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck). As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP6890, utilizando-se coluna semicapilar HP-5 (5% PhMe silicone, 30mX0.53mmX1.3 $\mu$ m). As análises foram realizadas utilizando-se a condição padrão descrita a seguir (os casos nos quais esta condição for alterada, serão citados individualmente): T(injetor)=T(detector)=300°C; T(inicial)=100°C; Tempo(inicial)=2min.; taxa=100°C/min.; T(final)=250°C; Tempo(final)=9min.; gás de arraste: N<sub>2</sub>; detector=FID.

### 5.3. Métodos Espectrométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-<sup>1</sup>H) e de carbono (RMN-<sup>13</sup>C) foram obtidos nos aparelhos Bruker AC 300/P, Varian Gemini 300 e Varian Inova 500. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna o clorofórmio deuterado (7.26ppm) e o tetrametilsilano (0ppm) para RMN-<sup>1</sup>H (e 7.15ppm para

os casos nos quais  $C_6D_6$  foi empregado como solvente) e o clorofórmio deuterado (77.0ppm) para RMN- $^{13}C$  (e 128.0ppm para os casos nos quais  $C_6D_6$  foi empregado como solvente). A multiplicidade das bandas de absorção dos prótons nos espectros de RMN- $^1H$  foram indicadas segundo a convenção: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto), dd (duplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto), dt (duplo tripleto), td (tripleto de dubletos), ddt (duplo duplo tripleto), dq (duplo quarteto), qd (quarteto de dubletos), qt (quinteto), st (sexteto), sp (septeto), dsp (duplo septeto) e m (multipletto). Os dados espectrométricos referentes aos espectros de RMN- $^1H$  estão organizados segundo a convenção:  $\delta$  deslocamento químico (multiplicidade; constante de acoplamento em Hz, número de prótons, atribuição). Os espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho Bomem MB-series FTIR-Hartmann & Braun Michelson. As medidas de rotação óptica foram obtidas nos Polarímetros Carl Zeiss Jene Polamat A (lâmpada de Hg) e LEP A2 (lâmpada de Na). As análises elementares foram obtidas a partir de um analisador elementar Perkin Elmer PE2400 Series II. As medidas de ponto de fusão foram feitas em um aparelho MQAPF 301-Microquímica Ind. e Com. Ltda. Os espectros de massa e massa de alta resolução foram obtidos de um Espectrômetro de Massa VGAutoespec-Micromass. Os espectros de massa acoplado a cromatografia gasosa foram obtidos de um GC-MS HP5988A, utilizando-se coluna ultra 2 (PhMe silicone 25mX0.2mmX0.33 $\mu$ m). As análises foram realizadas utilizando o seguinte programa de temperatura do forno: T(injetor)=250°C; T(detector)=270°C; T(inicial)=100°C; Tempo(inicial)=0min.; taxa=10°C/min.; T(final)=300°C; Tempo(final)=10min.; gás de arraste: N<sub>2</sub>; detector=FID.

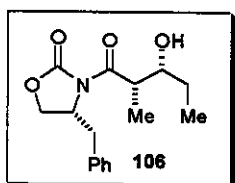
#### 5.4. Procedimentos



#### (4R)-4-benzil-3-propionil-1,3-oxazolan-2-ona (105)

Em um balão de 100mL equipado com um agitador magnético colocou-se 5.27g (29.9mmol) de (R)-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona (+)-104 sob atmosfera de argônio. Adicionou-se então 70mL de tetrahidrofurano anidro e a solução resultante foi resfriada a -78°C em banho de gelo seco e acetona. Uma solução de 20.4mL (30.2mmol) de *n*-butillítio em hexano (1.48M), foi adicionada gota a gota durante um período de aproximadamente 15 minutos (a solução tornou-se amarela e levemente turva). Adicionou-se então 2.86mL (32.9mmol) de cloreto de propanoila previamente destilado. A solução foi deixada sob agitação por 30 minutos a -78°C e posteriormente a temperatura ambiente por mais 30 minutos. O excesso de cloreto de

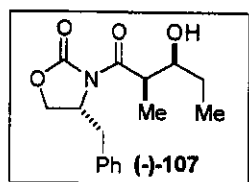
propanoila foi consumido pela adição de 20mL de solução aquosa de cloreto de amônio saturado. A fase orgânica foi removida em rotaevaporador e a solução resultante foi extraída com duas porções de 20mL de diclorometano. O extrato orgânico foi lavado com 15mL de NaOH 1M e 15mL de NaCl saturado, secado com sulfato de magnésio anidro e filtrado. O solvente foi removido em rotaevaporador e o óleo amarelo resultante deixado em refrigerador para cristalizar. O sólido cristalino resultante foi lavado com hexano frio para fornecer 5.20g da oxazolidinona (*R*)-(-)-**105** como um sólido branco cristalino em 85% de rendimento. PF: 44-45°C (lit. 44-46°C)<sup>35</sup>;  $[\alpha]_D -100.5$  (*c* 1.01, EtOH) (lit.  $[\alpha]_D -92.9$  (*c* 1.01, EtOH))<sup>35</sup>; IV (KBr) 3530, 3382, 3084, 2986, 2942, 1782, 1702, 1497, 1361, 1219, 1126, 1082, 1014, 964, 877, 759, 736, 698, 630, 574, 488cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29 (m, 5H, aromáticos, C-H), 4.69 (ddd, *J*=13.2, 6.9 3.3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.20 (dd, *J*=18.1 e 9.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.20 (dd, *J*=18.2 e 7.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.32 (dd, *J*=13.3 e 3.2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.98 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H), 2.76 (dd, *J*=13.3 e 9.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.59 (t, *J*= 7.3 Hz, 3H, C<sub>3</sub>-H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.1, 153.5, 135.3, 129.4, 128.9, 127.3, 66.2, 55.1, 37.9, 29.2, 8.26; TLC (AcOEt/hexano 40%) *R*<sub>f</sub> 0.57; EM (*m/z*) 233 (8), 142 (15), 117 (2), 91 (11), 65 (6), 57 (100), 42 (4); Massa de Alta Resolução (*m/z*) Calculado: 233.10519; Encontrado: 233.10523.



(*2S,3R*)-1-[(*4R*)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl]-3-hidroxi-2-metilpentan-1-ona  
(**106**)

Uma solução de 3.28g (14.1mmols) de (*4R*)-4-benzil-3-propionil-1,3-oxazolan-2-ona (-)-**105** em 70mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (solução 0.2M), foi resfriada a 0°C sob atmosfera de argônio e, a esta solução adicionado gota a gota 1.70mL (15.5mmols) de TiCl<sub>4</sub> puro. A suspensão amarela resultante foi agitada durante 5 minutos e então 2.94mL (42.8mmols) de diisopropiletilamina foi adicionada lentamente. A solução vermelho sangue formada foi agitada a 0°C durante 1 hora. A solução de enolato de tetracloreto de titânio foi então resfriada a -78°C e 1.70mL (28.2mmol) de propionaldeído foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada durante 10 minutos a -78°C e levada a 0°C. Após 3 horas a reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa de NH<sub>4</sub>Cl saturada. As duas fases foram separadas e a fase aquosa extraída com duas porções de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica combinada foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, secada com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 15-20%) forneceu 3.10g do aldol **106** (60%) como um sólido branco cristalino e 0.98g (24%) do aldol **107** (proporção relativa entre os diastereoisômeros de ~65:35). IV (KBr) 3510, 2930, 2346, 1784, 1685,

1388, 1351, 1295, 1207, 1120, 1022, 965, 759, 692, 501 $\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (m, 5H, aromáticos, C-H), 4.69 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.19 (m, 2H,  $\text{H}_4$  e  $\text{H}_5$ ), 3.90 (m, 1H, C $_3$ -H), 3.67 (qd,  $J=8.1$  e 3.6 Hz, 1H, C $_2$ -H), 3.32 (dd,  $J=3.5$  e 13.4 Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.78 (dd,  $J=9.5$  e 13.5 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.63 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H, O-H), 1.68 (m, 1H, C $_4$ - $\text{H}_1$ ), 1.51 (m, 1H, C $_4$ - $\text{H}_2$ ), 1.22 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H, C $_2$ - $\text{CH}_3$ ), 1.03 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H, C $_5$ -H); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.0, 153.7, 135.3, 129.5, 129.0, 127.4, 75.9, 66.0, 55.5, 42.7, 37.7, 27.6, 14.5, 9.6; TLC (AcOEt/hexano 40%)  $R_f$  0.57 (106) e 0.47 (107); EM ( $m/z$ ) 291 (6), 273 (7), 244 (31), 233 (18), 178 (27), 158 (17), 134 (26), 115 (43), 86 (100), 69 (28), 57 (77), 45 (26).



(2*R*,3*S*)-1-[(4*R*)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-3-hidroxi-2-metilpentan-1-ona (107)

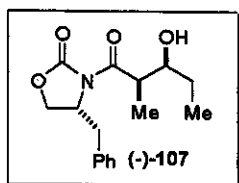
Uma solução de 3.33g (14.3mmols) de (4*R*)-4-benzil-3-propionil-1,3-oxazolan-2-ona (-)-105 em 72mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (solução 0.2M), foi resfriada a 0°C sob atmosfera de argônio e, a esta solução adicionado gota a gota 1.72mL (15.7mmols) de  $\text{TiCl}_4$  puro. A suspensão amarela resultante foi agitada durante 5 minutos e então 7.46mL (42.8mmols) de diisopropiletilamina foi adicionada lentamente. A solução vermelho sangue formada foi agitada a 0°C durante 1 hora. A solução de enolato de tetracloreto de titânio foi então resfriada a -78°C e 3.10mL (42.8mmol) de propionaldeído foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada durante 10 minutos a -78°C e levada a 0°C. Após 3 horas a reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada. As duas fases foram separadas e a fase aquosa extraída com duas porções de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A fase orgânica combinada foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, secada com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 25-30%) forneceu 3.32g do produto de condensação aldólica (-)-107 em 80% de rendimento com proporção relativa entre os diastereoisômeros de 94:6. PF: 84°C (lit. 82-83°C)<sup>38</sup>;  $[\alpha]_D -133.2$  ( $c$  1.08, EtOH) (lit.  $[\alpha]_D -111.2$  ( $c$  1.01, EtOH))<sup>38</sup>; IV (KBr) 3525, 2977, 2938, 2879, 2849, 1758, 1699, 1457, 1373, 1343, 1264, 1215, 1111 $\uparrow$ , 1067, 968, 924, 850, 759, 692, 588 $\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (m, 5H, aromáticos, C-H), 4.71 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.22 (m, 2H,  $\text{H}_4$  e  $\text{H}_5$ ), 3.87 (m, 1H, C $_3$ -H), 3.80 (qd,  $J=7.1$  e 2.6 Hz, 1H, C $_2$ -H), 3.26 (dd,  $J=13.5$  e 3.5 Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.89 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H, O-H), 2.80 (dd,  $J=9.5$  e 13.5 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 1.59 (m, 1H, C $_4$ - $\text{H}_2$ ), 1.47 (m, 1H, C $_4$ - $\text{H}_2$ ), 1.26 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H, C $_2$ - $\text{CH}_3$ ), 0.99 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H, C $_5$ -H); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.8, 153.2, 135.2, 129.6, 129.1,

127.6, 73.0, 66.2, 55.1, 41.7, 37.8, 26.7, 10.4, 10.2; TLC (AcOEt/hexano 40%)  $R_f$  0.47; EM ( $m/z$ ) 291 (1), 158 (100), 146 (4), 134 (45), 92 (52), 78 (10), 69 (45), 57 (14), 41 (26).

$n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$

### Di-*n*-butilboriltrifluorometanossulfonato

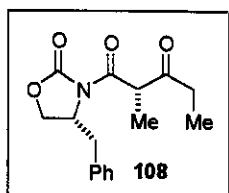
A terça parte do volume total (6.1mL; 68.94mmol) de ácido trifílico foi adicionada à tributilborana (16.8mL; 68.94mmol) e a mistura de reação aquecida à 50°C, observando-se a evolução de *n*-butano. O restante do ácido foi adicionado gota a gota mantendo a temperatura da reação entre 25 e 50°C. Após agitação por duas horas, o borotriflato foi isolado por destilação a vácuo (PE: 60°C a 2mmHg). OBS. Se o ácido trifílico é combinado com a tributilborana de uma só vez, resulta em uma reação fortemente exotérmica.



**(2*R*,3*S*)-1-[(4*R*)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl]-3-hidroxi-2-metilpentan-1-ona (107) (Correlação)**

1.16g (4.98mmol) de (4*R*)-4-benzil-3-propionil-1,3-oxazolan-2-ona 105 foi dissolvida em diclorometano e um fio de NiCr-NiAl conectado a um termômetro digital (Type K Thermocouple) foi introduzido pelo septo de borracha. A solução foi resfriada a -5°C e posteriormente adicionado lentamente, via seringa 1.48mL (5.9mmol) de dibutilborotriflato seguido por 1.14 mL (6.6mmol) de diisopropiletilamina, gota a gota, tendo-se o cuidado de manter a temperatura interna abaixo de +3°C (a solução tornou-se esverdeada durante a adição do dibutilborotriflato e, amarela durante a adição da diisopropilamina). O banho foi então substituído por um banho de gelo seco e acetona. Quando a temperatura interna estava abaixo de -65°C, 0.40mL (5.53mmol) de propionaldeído foi adicionado gota a gota durante um período de 5 minutos. A solução foi deixada sob agitação a -78°C durante 20 minutos e durante 1 hora em banho de gelo. A reação foi interrompida pela adição de 6.0mL de tampão fosfato pH 7.0 e 19.0mL de metanol. À solução turva resultante foi adicionado 25.0mL de metanol-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% na proporção de 2:1 mantendo a temperatura interna abaixo de +10°C. A solução resultante foi deixada sob agitação durante 1 hora e o material volátil removido em rotaevaporador (25-30°C). O material resultante foi extraído com três porções de 40mL de éter etílico e o extrato orgânico lavado com 75mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio saturado e 75mL de salmoura, secado com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 25-30%) forneceu 1.18g do aldol (-)-107 como um sólido branco

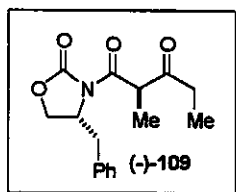
cristalino em 82% de rendimento, com proporção relativa entre os diastereoisômeros de >99:1. PF: 84°C (lit. 82-83°C)<sup>38</sup>;  $[\alpha]_D -133.2$  (*c* 1.08, EtOH) (lit.  $[\alpha]_D -111.2$  (*c* 1.01, EtOH))<sup>38</sup>; IR (KBr) 3525, 2977, 2938, 2879, 2849, 1758, 1699, 1457, 1373, 1343, 1264, 1215, 1111, 1067, 968, 924, 850, 759, 692, 588 cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28 (m, 5H, aromáticos, C-H), 4.71 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 4.22 (m, 2H, H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>), 3.87 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.80 (dq, *J*=7.1 e 2.6 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 3.26 (dd, *J*=13.5 e 3.5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.89 (d, *J*=3.0 Hz, 1H, O-H), 2.80 (dd, *J*=13.5 e 9.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.59 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H<sub>1</sub>), 1.47 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>), 1.26 (d, *J*=7.1 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.99 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H, C<sub>5</sub>-H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.8, 153.2, 135.2, 129.6, 129.1, 127.6, 73.0, 66.2, 55.1, 41.7, 37.8, 26.7, 10.4, 10.2; TLC (AcOEt/hexano 40%) *R<sub>f</sub>* 0.47; EM (*m/z*) 291 (1), 158 (100), 146 (4), 134 (45), 92 (52), 78 (10), 69 (45), 57 (14), 41 (26).



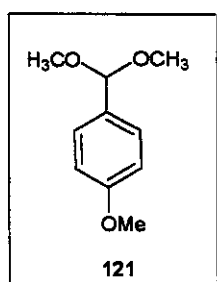
**(2S)-1-[(4R)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl]-2-metilpentan-1,3-diona (108)**

Uma solução de 3.10g (10.6mmol) do aduto aldol **106** em 55.0mL de diclorometano e 55.0mL de DMSO foi resfriada a -5°C e 4.45mL (31.8mmol) de trietilamina foi adicionada gota a gota com uma seringa. Uma solução de 5.08g (31.8mmol) do complexo trióxido de enxofre-piridina em DMSO foi transferida via cânula de forma a manter a temperatura interna em torno de 0°C. Três horas após a adição a reação foi julgada completa por cromatografia em camada delgada (AcOEt:hexano 2:1). A mistura de reação foi diluída com 100mL de éter, extraída com porções sucessivas de soluções aquosas de NaHSO<sub>4</sub> 1M, NaHCO<sub>3</sub> saturado e salmoura (100mL de cada) e secada com MgSO<sub>4</sub>. Após a remoção do solvente foi obtido um óleo amarelo que solidificou no freezer. Recristalização com éter-pentano forneceu 2.24g de **108** como um sólido cristalino em 73% de rendimento. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28 (m, 5H, aromáticos, C-H), 4.68 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 4.54 (q, *J*=7.0 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 4.20 (m, 2H, H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>), 3.47 (dd, *J*=13.5 e 3.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.76 (dd, *J*=13.5 e 3.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.65 (m, 3H, C<sub>4</sub>-H), 1.42 (d, *J*=7.5 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.11 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H, C<sub>5</sub>-H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  208.3, 170.2, 153.8, 135.6, 129.5, 129.0, 127.3, 66.4, 55.3, 52.3, 37.4, 33.9, 12.6, 7.4; TLC (AcOEt/hexano 33%) *R<sub>f</sub>* 0.38; EM (*m/z*) 289 (5), 260 (11), 233 (6), 178 (5), 142 (16), 133 (10), 117 (38), 113 (38), 91 (30), 57 (100), 42 (5).

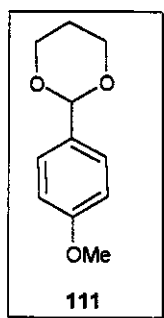


**(2S)-1-[(4R)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl]-2-metilpentan-1,3-diona (109)**

Uma solução de 1.19g (4.1mmol) do aduto aldol (-)-107 em 20.0mL de diclorometano e 20.0mL de DMSO foi resfriada a  $-5^{\circ}\text{C}$  e 1.73mL (12.4mmol) de trietilamina foi adicionada gota a gota com uma seringa. Uma solução de 1.98g (12.4mmol) do complexo trióxido de enxofre-piridina em 20.0mL de DMSO foi transferida via cânula de forma a manter a temperatura interna em torno de  $0^{\circ}\text{C}$ . Três horas após adição a reação foi julgada completa por cromatografia em camada delgada (AcOEt:hexano 2:1). A mistura de reação foi diluída com éter (50mL), extraída com porções sucessivas de soluções aquosas de  $\text{NaHSO}_4$  1M,  $\text{NaHCO}_3$  saturado e salmoura (50mL de cada) e secada com  $\text{MgSO}_4$ . Após a remoção do solvente foi obtido um óleo amarelado que solidificou no freezer. Recristalização com éter-pentano forneceu 1.15g de (-)-109 como um sólido branco cristalino em 96% de rendimento. PF:  $76^{\circ}\text{C}$  (lit.  $76-77^{\circ}\text{C}$ );  $[\alpha]_D -150.7$  ( $c$  1.01,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (lit.  $[\alpha]_D -149.0$  ( $c$  0.97,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )); IV (KBr) 3536, 3031, 1959, 1779, 1717, 1697, 1454, 1388, 1351,  $1212\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (m, 5H, aromáticos, C-H), 4.75 (ddt,  $J=9.5$ , 7.7 e 3.2 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.61 (q,  $J=7.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4.25 (dd,  $J=16.8$  e 9.1 Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.17 (dd,  $J=9.2$  e 2.9 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.32 (dd,  $J=13.3$  e 3.0 Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.78 (dd,  $J=13.4$  e 9.8 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.65 (dq,  $J=11.3$  e 7.3 Hz, 2H,  $\text{C}_4\text{-H}_1$  e  $\text{C}_4\text{-H}_2$ ), 1.44 (d,  $J=7.3$  Hz, 3H,  $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ), 1.08 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.4, 170.3, 154.0, 135.2, 129.5, 129.1, 127.5, 66.5, 55.2, 52.7, 37.9, 33.9, 12.8, 7.4; TLC (AcOEt/hexano 33%)  $R_f$  0.24; EM ( $m/z$ ) 289 (4), 260 (9), 233 (5), 178 (4), 142 (15), 133 (10), 117 (27), 113 (26), 91 (20), 57 (100), 42 (5).

**1-Dimetoximetil-4-metoxibenzeno (121)**

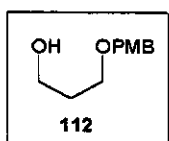
Uma solução de 27,5mL de 4-metoxibenzaldeído (0,226mmol), 27,2mL de trimetilortoformato (0,249mmol) e 0,215g de ácido *p*-toluenosulfônico monohidratado (1,13mmol), foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 17 horas. Adicionou-se carbonato de sódio e a mistura foi deixada sob agitação durante mais 1 hora. O resíduo foi filtrado e o formiato de metila retirado em rotaevaporador sob pressão, sem aquecimento. Destilação do produto final forneceu o dimetilacetal do 4-metoxibenzaldeído 121 em 88% de rendimento (33,6mL; 35,6g) PE  $110^{\circ}\text{C}/4\text{mmHg}$ . IV (filme) 2988, 2935, 2830, 1612, 1586, 1511, 1464, 1438, 1352, 1302, 1249, 1208, 1170, 1101, 1052, 982, 911, 883, 823, 785,  $578\text{cm}^{-1}$ .



### 2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxano (111)

**Procedimento 1:** Deixou-se sob agitação durante 20 horas, a temperatura ambiente, 10.7mL (148.0mmol) de 1,3-propanodiol, 12.0mL (99.0mmol) de *p*-anisaldeído, 20mg de resina Amberlist 15 (catalítico) e 23.7g (198mmol) de MgSO<sub>4</sub> em 75mL de THF. A solução resultante foi filtrada em um disco de ~1cm de sílica gel em uma coluna de filtração para retenção da resina (AcOEt puro) e o filtrado foi evaporado, diluído em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavado com solução aquosa de NaCl saturado. A fase orgânica foi secada com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O produto puro foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 5%) para fornecer 17.5g de 111 como um óleo incolor em 92% de rendimento.

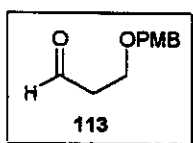
**Procedimento 2:** Para 5mL (5.30g; 29.26mmol) de *p*-anisaldeído dimetilacetal 110, em 30mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, adicionou-se 2.54mL (2.67g; 35.11mmol) de 1,3-propanodiol e 10mg de resina Amberlist 15 (catalítico). A reação foi deixada sob agitação durante 12 horas e destilada sob vácuo (129°C/3mmHg) para fornecer 5.4g (94%) do acetal cíclico 111 como um óleo incolor. IV (filme) 2962, 2840, 2733, 1684, 1600, 1578, 1511, 1459, 1426, 1389, 1314, 1259, 1161, 1102, 1102, 1031, 983, 831, 779, 597cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 6.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 5.47 (s, 1H, O-CH-Ph), 4.26 (ddd, *J*=12.1, 4.9, 1.3 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H<sub>a</sub>), 3.98 (td, *J*=12.3 e 2.4 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H<sub>e</sub>), 3.80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.22 (aparente ddt, *J*=25.6, 12.4, 5.0 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H<sub>a</sub>), 1.44 (aparente dsp, *J*= 13.5 e 1.2 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H<sub>e</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.8, 153.0, 82.4, 81.1, 65.9, 61.2, 24.7, 20.4; TLC (AcOEt/hexano 20%) *R*<sub>f</sub> 0.53; EM (*m/z*) 194 (32), 193 (66), 163 (9), 152 (3), 136 (47), 135 (100), 121 (3), 108 (12), 92 (10), 77 (21), 65 (8), 59 (4), 51 (7), 42 (7).



### 3-(4-metoxibenziloxi)-1-propanol (112)

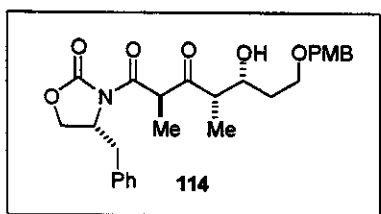
A 0°C, sob atmosfera de argônio, deixou-se sob agitação em 100mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 13.3g (68.7mmol) do produto 111 e adicionou-se lentamente 14,9mL (82.4mmol) de DIBAL-H puro. Após 1 hora de reação, adicionou-se cuidadosamente 50mL de AcOEt e 50mL de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio. A reação foi extraída com 3 porções de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e o extrato orgânico extraído com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. As porções orgânicas foram secadas com MgSO<sub>4</sub> e evaporadas sob pressão reduzida para fornecer, após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 15%), 11.08g de 112 como um óleo incolor em 82% de rendimento. IV (filme) 3380, 2937, 2864, 1612, 1585, 1513, 1462, 1421, 1364, 1301, 1247, 1174, 1087, 1033, 819, 755cm<sup>-1</sup>; RMN-

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 6.87 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.44 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -Ph), 3.79 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 3.74 (t,  $J=5.5$  Hz, 2H,  $\text{C}_1$ -H), 3.62 (t,  $J=5.9$  Hz, 2H,  $\text{C}_3$ -H), 2.55 (sl, 1H,  $\text{C}_1$ -OH), 1.83 (qt,  $J=5.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_2$ -H); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.5, 130.3, 129.4, 113.9, 72.8, 68.9, 61.6, 55.1, 31.8; TLC (AcOEt/hexano 50%)  $R_f$  0.32; EM ( $m/z$ ) 196 (8), 137 (93), 121 (100), 77 (15).



### 3-(4-metoxibenziloxi)-propanal (113)

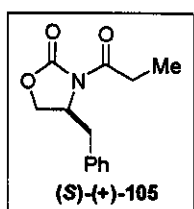
Em um balão de 500mL foi adicionado 9 g de peneira molecular em pó de 3Å ativada à 350°C por 4 horas, 150mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2.93g (14.9mmol) do álcool 112 e 3.86g (17.9mmol) de clorocromato de piridina. A reação permaneceu 3 horas sob agitação e então foi filtrada em florissil utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluente. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 5%) forneceu 2.15g do aldeído 113 como um óleo incolor em 76% de rendimento. IV (filme) 3005, 2870, 2738, 2055, 1891, 1727, 1612, 1584, 1514, 1465, 1365, 1289, 1246, 1175, 1093, 1037, 819 $\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.78 (t,  $J=1.8$  Hz, 1H,  $\text{C}_1$ -H), 7.25 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 6.88 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.46 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -Ph), 3.80 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 3.78 (t,  $J=5.9$  Hz, 2H,  $\text{C}_3$ -H), 2.68 (td,  $J=6.2$  e 1.8 Hz, 2H,  $\text{C}_2$ -H); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.5, 159.5, 130.1, 129.5, 114.0, 73.0, 63.5, 55.3, 43.9; TLC (AcOEt/hexano 40%)  $R_f$  0.39; EM ( $m/z$ ) 194 (13), 137 (82), 121 (100), 109 (12), 91 (16), 77 (23), 65 (6), 51 (9), 41 (3).



### (2R,4S,5R)-1-[(4R)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl]-5-hidroxi-7-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilheptan-1,3-diona (114)

Uma suspensão de 1.66g (3.97mmol) de  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ , livre de ácido, em 15.9mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (solução 0.25M) foi tratada com 0.55mL (3.97mmol) de trietilamina e imediatamente resfriada a  $-20^\circ\text{C}$ . Após 5 minutos, uma solução de 1.09g (3.78mmol) da  $\beta$ -cetoimida (-)-109 em 6.9mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (solução 0.55M) foi adicionada gota a gota durante um período de 5 minutos. A suspensão resultante foi deixada sob agitação durante 1 hora, resfriada a  $-78^\circ\text{C}$  e então 0.77g (4.15mmol) do aldeído 113 em 8mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (solução 0.5M) foi adicionado lentamente. A mistura de reação foi agitada a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 horas e então transferida rapidamente para 500mL de uma solução 1:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaHSO}_4$  1N a  $0^\circ\text{C}$ , sob agitação vigorosa. Após 10 minutos de agitação, a

mistura foi diluída com 100mL adicionais da solução 1:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaHSO}_4$  1N e a fase aquosa extraída com 3 porções de 200mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O extrato orgânico combinado foi lavado com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , secado com  $\text{MgSO}_4$  e concentrado sob vácuo para fornecer 0.90g do aduto aldol **114** em 50% de rendimento. IV (filme) 3030, 2984, 1940, 2880, 1776, 1716, 1699, 1453, 1393, 1247, 1220, 1124, 1081, 1008, 968, 762,  $702\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (m, 7H, aromáticos, C-H), 6.88 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.93 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 4.74 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 4.44 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.18 (m, 2H, H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>), 4.05 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H), 3.81 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.63 (m, 2H, C<sub>7</sub>-H<sub>1</sub> e C<sub>7</sub>-H<sub>2</sub>), 3.30 (dd,  $J=13.2$  e 3.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.22 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H, C<sub>5</sub>-OH), 2.88 (qd,  $J=7.1$  e 4.1 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 2.78 (dd,  $J=13.2$  e 9.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.73 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H), 1.46 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.22 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); TLC (AcOEt/hexano 50%)  $R_f$  0.11.

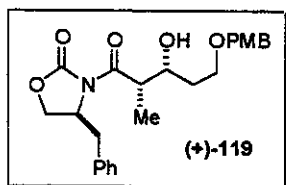


**(4S)-(+)-4-benzil-3-propionil-1,3-oxazolan-2-ona (105)**

Em um balão de 50mL equipado com um agitador magnético colocou-se 2.63g (14.9mmol) de (S)-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona (-)-**104** sob atmosfera da argônio.

Adicionou-se então 35mL de tetrahidrofurano anidro e a solução resultante foi resfriada a  $-78^\circ\text{C}$  em banho de gelo seco e etanol. Uma solução de 10.2mL (15.1mmol) de *n*-butillítio em hexano 1.48M, foi adicionada gota a gota durante um período de aproximadamente 10 minutos (a solução tornou-se amarela e levemente turva). Adicionou-se então 1.43mL (16.4mmol) de cloreto de propanoila previamente destilado. A solução foi deixada sob agitação por 30 minutos a  $-78^\circ\text{C}$  e posteriormente à temperatura ambiente por mais 30 minutos. O excesso de cloreto de propanoila foi consumido pela adição de 10mL de solução aquosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  amônio saturado. A fase orgânica foi removida em evaporador rotatório e a solução resultante, extraída com duas porções de 15mL de diclorometano. O extrato orgânico foi lavado com 10 mL de solução aquosa de  $\text{NaOH}$  1M e 10 mL de solução aquosa  $\text{NaCl}$  saturado, secado com  $\text{MgSO}_4$  anidro e filtrado. O solvente foi removido em evaporador rotativo e o óleo amarelo resultante deixado em refrigerador para cristalizar. O sólido resultante foi lavado com hexano frio para fornecer 2.94g de (S)-(+)-**105** como um sólido branco cristalino em 85% de rendimento. PF  $44-45^\circ\text{C}$  (lit.  $44-46^\circ\text{C}$ )<sup>35</sup>;  $[\alpha]_D +100.5$  ( $c$  1.01, EtOH) (lit.  $[\alpha]_D +99.5$  ( $c$  1.01, EtOH))<sup>35</sup>; IV (KBr) 3530, 3382, 3084, 2986, 2942, 1782, 1702, 1497, 1361, 1219, 1126, 1082, 1014, 964, 877, 759, 736, 698, 630, 574,  $488\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (m, 5H, aromáticos, C-H), 4.69 (ddd,  $J=13.2, 6.9, 3.3$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.20 (dd,  $J=18.1$  e 9.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.20 (dd,  $J=18.2$  e 7.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.32 (dd,  $J=13.3$  e 3.2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.98 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H), 2.76 (dd,  $J=13.3$  e 9.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.59

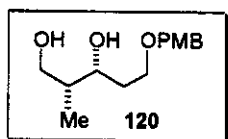
(t,  $J=7.3$  Hz, 3H, C<sub>3</sub>-H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.1, 153.5, 135.3, 129.4, 128.9, 127.3, 66.2, 55.1, 37.9, 29.2, 8.26; TLC (AcOEt/hexano 40%)  $R_f$  0.50; EM ( $m/z$ ) 233 (8), 142 (15), 117 (2), 91 (11), 65 (6), 57 (100), 42 (4); Massa de Alta Resolução ( $m/z$ ) Calculado: 233.10519; Encontrado: 233.10523.



**(+)-(2*S*,3*R*)-1-[(4*R*)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-3-hidroxi-5-(4-metoxibenziloxi)-2-metilheptan-1-ona (119)**

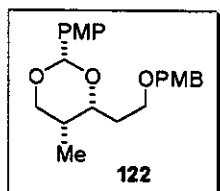
Uma solução de 0.61g (2.62mmol) de (4*S*)-4-benzil-3-propionil-1,3-oxazolan-2-ona (+)-105 foi dissolvida em diclorometano, sob atmosfera de argônio e um fio de NiCr-NiAl conectado a um termômetro digital (Type K Thermocouple) foi introduzido pelo septo de borracha. A solução foi resfriada a -5°C e a esta solução adicionado via seringa 0.78mL (3.15mmol) de di-*n*-butilborotriurato seguido por 0.48mL (3.41mmol) de trietilamina, gota a gota tendo-se o cuidado de manter a temperatura interna abaixo de +3°C (a solução tornou-se esverdeada durante a adição do dibutilborotriurato e amarela durante a adição da trietilamina). O banho foi então substituído por um banho de gelo seco e acetona. Quando a temperatura interna estava abaixo de -65°C, 0.56g (2.89mmol) do aldeído 113 em 5.80mL de diclorometano (solução 0.5M), foi adicionado gota a gota durante um período de 5 minutos. A solução foi deixada sob agitação a -78°C durante 20 minutos e durante 1 hora em banho de gelo. A reação foi interrompida pela adição de 3.0mL de tampão fosfato pH 7.0 e 9.0mL de metanol. À solução turva resultante foi adicionado 12.0mL de metanol-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% 2:1 mantendo a temperatura interna abaixo de +10°C. A solução resultante foi deixada sob agitação durante 1 hora e o material volátil removido em evaporador rotativo (25-30°C). O material resultante foi extraído com três porções de 15mL de éter etílico e o extrato orgânico lavado com 30mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 30mL de salmoura, secado com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrado e concentrado sob vácuo para fornecer após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 30%) 0.896g do aduto aldol (+)-119 como um óleo incolor em 80% de rendimento, com proporção relativa entre os diastereoisômeros de >95:5.  $[\alpha]_D^{25} +51.5$  ( $c$  1.15, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IV (filme) 3489, 3031, 2938, 2866, 1774, 1691, 1609, 1511, 1454, 1382, 1300, 1243, 1207, 1104, 1032, 970, 821, 750, 697cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28 (m, 7H, aromáticos, C-H), 6.87 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.58 (ddd,  $J=12.8, 7.0$  e 3.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.44 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.18 (m, 3H, C<sub>3</sub>-H, H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>), 3.80 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 3.80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.68 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H<sub>1</sub>), 3.63 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>), 3.34 (sl, 1H, O-H), 3.25 (dd,  $J=13.4$  e 3.1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.78 (dd,  $J=13.4$  e 9.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.86 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>), 1.72 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H<sub>1</sub>), 1.28 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.6, 159.2, 153.1, 135.1, 130.2,

129.4, 129.3, 129.0, 127.4, 113.8, 72.9, 70.5, 68.1, 66.1, 55.3 (55.278), 55.3 (55.271), 42.5, 37.8, 33.7, 11.1; TLC (AcOEt/hexano 50%)  $R_f$  0.34; Análise Elementar Calculada para  $C_{24}H_{29}NO_6$ : C 67.43, H 6.84, N 3.28; Encontrado: C 66.51, H 6.88, N 3.35; Massa de Alta Resolução ( $m/z$ ) Calculado: 427.19949; Encontrado: 427.19937.



**(2*R*,3*R*)-5-(4-metoxibenzióxi)-2-metilpentano-1,3-diol (120)**

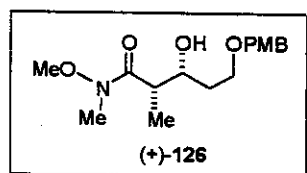
Para uma solução de 109mg (0.256mmol) do aduto aldol (+)-119 e 10.4 $\mu$ L (0.256mmol) de MeOH em 1.40mL de THF a 0°C, foi adicionado vagarosamente 6.23 $\mu$ L (0.256mmol) de uma solução 2.0M de  $LiBH_4$  em THF, observando-se a evolução de gás. Após agitação por 45 minutos a 0°C, a reação foi terminada pela adição de 1mL de uma solução saturada de tartarato de sódio e potássio e deixada sob agitação por mais 10 minutos. A mistura resultante foi então diluída com 5mL de  $CH_2Cl_2$  e mais 5mL da solução saturada de tartarato de sódio e potássio. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com duas porções de 5mL de  $CH_2Cl_2$ . O extrato orgânico foi lavado com salmoura, secado com  $MgSO_4$ , filtrado e evaporado sob vácuo. Este procedimento resultou em 97.1mg de uma mistura do auxiliar quiral (*S*)-(-)-104 e do diol 120 desejado.



**(4*R*,5*R*)-4-[2-(4-metoxibenzióxi)-etil]-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxano (122)**

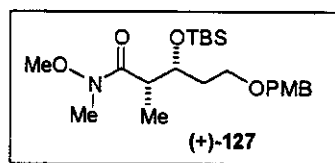
Para uma solução de 97.1mg do material obtido na reação de redução (120 + (*S*)-(+)-104) e 42.5 $\mu$ L do dimetilacetal do *p*-anisaldeído em 1.5mL de  $CH_2Cl_2$ , à temperatura ambiente, foi adicionado ácido *p*-toluenosulfônico em quantidade catalítica. Após três horas a reação foi diluída com 5mL de  $CH_2Cl_2$  e 5mL de solução aquosa saturada de  $NaHCO_3$ . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5mL de  $CH_2Cl_2$ . O extrato orgânico combinado foi lavado com salmoura, secado com  $MgSO_4$ , filtrado e evaporado sob vácuo. O material obtido foi purificado por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 5%) para fornecer 62mg de 122 em 66% de rendimento (2 etapas). RMN- $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.40 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 7.39 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 7.27 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 7.26 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 6.89 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 6.88 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 6.87 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 5.45 (s, 1H, O-CH-O), 5.44 (s, 1H, O-CH-O), 4.44 (4.445) (s, 2H, O-CH $_2$ -

Ph), 4.44 (4.442) (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.07 (m, 4H, C<sub>3</sub>-H e C<sub>1</sub>-H), 3.81 (3.806) (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.80 (3.798) (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.80 (3.797) (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.80 (3.796) (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.75 (m, 2H, C<sub>1</sub>-H), 3.57 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H<sub>1</sub>), 3.37 (dd, *J*=5.5 e 9.1 Hz, 2H, C<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>), 1.89 (m, 4H, C<sub>4</sub>-H e C<sub>2</sub>-H), 1.71 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.17 (d, *J*=6.7 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.04 (d, *J*=7.1 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.8, 159.7, 159.2 (159.168), 159.2 (159.210), 131.7, 131.5, 130.7, 130.6, 129.3, 129.2, 127.3 (127.333), 127.3 (127.263), 113.8, 113.7, 113.6, 113.5, 101.7, 100.9, 77.6, 76.4, 73.4, 72.7, 72.6, 71.6, 68.3, 67.9, 67.1, 66.0, 55.3, 55.2, 38.5, 33.2, 32.0, 29.7, 28.5, 25.6, 12.2, 11.2; TLC (AcOEt/hexano 40%) *R<sub>f</sub>* 0.69. OBS: Os valores de deslocamento químico nos espectros de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C colocados entre parênteses referem-se aos deslocamentos mais específicos para sinais dos dois diastereoisômeros.



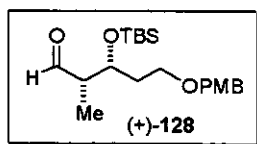
(+)-*N,O*-dimetilhidroxi-(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-5-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpentanamida-1 (126)

Para uma suspensão de 0.401g (4.11mmol) de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina em 3.2mL de THF a 0°C, foi adicionado 2.10mL (4.15mmol) de uma solução 2.0M de trimetilalumínio em tolueno, observando-se a evolução de gás. A solução resultante foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente e então resfriada a -15°C (gelo seco e etilenoglicol). Uma solução de 0.585g (1.37mmol) da β-hidroxiimida (+)-119 em 2.5mL de THF foi adicionada lentamente e a mistura resultante foi agitada a 0°C por duas horas e meia. Esta solução foi transferida para uma mistura de 15mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 30mL de HCl aquoso 0.5N sob agitação vigorosa. Após uma hora a 0°C a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com três porções de 25mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e evaporado sob vácuo. Parte do auxiliar quiral formado na reação (cerca de 50%) pôde ser recristalizado após o bruto de reação ficar no freezer e lavagem com solução de éter/hexano 5%. [α]<sub>D</sub> +4.48 (*c* 1.26, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IV (filme) 3440, 2934, 2868, 1747, 1634, 1514, 1462, 1301, 1253, 1175, 1086, 1032, 991, 817cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, aromáticos, C-H), 6.87 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.45 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.03 (dt, *J*=9.2 e 3.7 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.93 (s, 1H, C<sub>3</sub>-OH), 3.80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3H, NO-CH<sub>3</sub>), 3.64 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H<sub>1</sub> e C<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>), 3.18 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.91 (sl, 1H, C<sub>2</sub>-H), 1.82 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H<sub>1</sub>), 1.68 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>), 1.19 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.8, 159.1, 130.3, 129.3, 113.7, 72.8, 70.4, 68.0, 61.5, 55.2, 39.5, 34.0, 31.9, 11.2; TLC (AcOEt/hexano 40%) *R<sub>f</sub>* 0.25.



(+)-*N,O*-dimetilhidroxi-(2*S*,3*R*)-3-*t*-butildimetilsiloxi-5-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpentanamida-1 (127)

Para uma solução de 0.743g (2.39mmol) da  $\beta$ -hidroxiimida (+)-126 (bruto) em 5mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente, foi adicionado 0.38mL (3.34mmol) de 2,6-lutidina e 0.69mL (2.87mmol) de trifluorometanossulfonato de *t*-butildimetilsilila. Após 15 minutos, 10mL de H<sub>2</sub>O foi adicionado para interromper a reação e a mistura foi extraída com três porções de 10mL de éter. O extrato orgânico foi lavado com 5mL de solução aquosa de HCl 1% gelado, 5mL de solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e 5 mL de salmoura. O extrato aquoso proveniente das lavagens foi extraído com éter. O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt:hexano 15%) forneceu 0.737g da  $\beta$ -hidroxiimida protegida (+)-127 como um óleo amarelado em 80% de rendimento (2 etapas).  $[\alpha]_D +4.27$  (*c* 1.17, EtOH); IV (filme) 3488, 2954, 2936, 2862, 1658, 1616, 1503, 1461, 1379, 1299, 1249, 1175, 1100, 1038, 996, 835, 773, 667cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.24 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, aromáticos, C-H), 6.86 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.42 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.39 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.02 (dt, *J*=7.8 e 5.0 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 3H, NO-CH<sub>3</sub>), 3.56 (dt, *J*=9.0 e 7.1 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H<sub>1</sub>), 3.49 (dt, *J*=9.3 e 7.0 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>), 3.14 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.01 (sl, 1H, C<sub>2</sub>-H), 1.83, 2H, C<sub>4</sub>-H), 1.13 (d, *J*=7.1 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9H, SiC-CH<sub>3</sub>), 0.054 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.042 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.6, 159.0, 130.6, 129.3, 113.7, 72.5, 71.3, 66.2, 61.2, 55.2, 41.2, 35.4, 32.0, 25.9, 18.0, 14.5, -4.4, -4.5; TLC (AcOEt/hexano 33%) *R*<sub>f</sub> 0.39; Análise Elementar Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub>Si: C 62.08, H 9.24, N 3.29; Encontrado: C 61.93, H 9.31, N 3.38; Massa de Alta Resolução (*m/z*) Calculado: 425.25975; Encontrado: 425.25977.



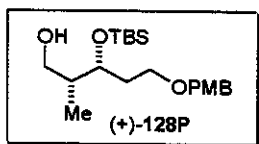
(+)-(2*S*,3*R*)-3-*t*-butildimetilsiloxi-5-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpentanal (128)

**Procedimento 1:** Uma solução 1.0M de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno (2.77mL, 2.77mmol) foi adicionada a uma solução de 0.587g (1.39mmol) da *N*-metoxi-*N*-metilamida (+)-127 em 5mL de tolueno a 0°C. Após 30 minutos, 3mL de AcOEt foi adicionado cuidadosamente para destruir o excesso de hidreto, seguido pela adição de 5mL de H<sub>2</sub>O. Esta solução foi diluída com 30mL de Et<sub>2</sub>O e 15mL de H<sub>2</sub>O. Então HCl aquoso 1N gelado (40mL) foi adicionado para dissolver os sais de alumínio e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com duas



porções de 10mL de éter. O extrato orgânico combinado foi lavado com 20mL de solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e 20mL de salmoura, secado com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e evaporado sob vácuo. O aldeído (+)-128 resultante foi obtido em 87% de rendimento bruto (0.44g) como um óleo incolor e utilizado na etapa de condensação aldólica sem prévia purificação.

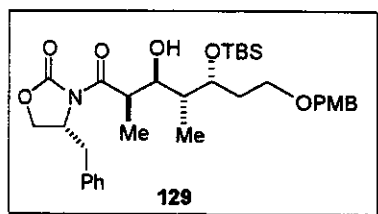
**Procedimento 2:** Para uma solução de 0.21mL (2.92mmol) de dimetilsulfóxido em 7mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, foi adicionado 0.20mL (2.25mmol) de cloreto de oxalila a -78°C. Após agitação por 10 minutos, uma solução de 0.350g (0.949mmol) do álcool proveniente da redução de (+)-128 em 5.0mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, foi adicionado. A solução foi agitada por 30 minutos a -78°C e então 0.66mL (4.77mmol) de trietilamina foi adicionado. A mistura foi deixada aquecer a 0°C e após 20 minutos diluída com água e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com água, secada e evaporada sob vácuo para fornecer o aldeído bruto (+)-128, o qual foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação.  $[\alpha]_D +44.7$  (*c* 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IV (filme) 2953, 2850, 2711, 1773, 1614, 1583, 1511, 1459, 1366, 1299, 1248, 1171, 1093, 1037, 836, 774cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  9.61 (s, 1H, O=CH), 7.20 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, aromáticos, C-H), 6.81 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.28 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 4.30 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.24 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.33 (dt, *J*=9.5 e 6.4 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H<sub>1</sub>), 3.29 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.24 (dt, *J*=9.5 e 5.7 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>), 2.15 (ddd, *J*=14.1, 7.0 e 3.5 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 1.67 (q, *J*=6.2 Hz, 2H, C<sub>4</sub>-H), 0.97 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.036 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.008 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  203.9, 160.3, 131.4, 129.9, 114.6, 73.2, 69.7, 66.6, 55.1, 51.9, 35.4, 26.3, 18.5, 8.0, -4.1, -4.3; TLC (AcOEt/hexano 20%) *R*<sub>f</sub> 0.47; Análise Elementar Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si: C 65.53, H 9.35; Encontrado: C 66.0, H 9.33; Massa de Alta Resolução (*m/z*) (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O) Calculado: 348.21207; Encontrado: 348.21453.



**(+)-3-*t*-butildimetilsiloxi-5-(4-methoxybenzyloxy)-2-methyl-1-pentanol (128P)**

$[\alpha]_D +7.9$  (*c* 1.26, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IV (filme) 3432, 2954, 2856, 1616, 1516, 1467, 1355, 1299, 1249, 1175, 1088, 1032, 835, 779, 667cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  7.18 (d, 2H, *J*=8.5 Hz, aromáticos, C-H), 6.77 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.37 (d, *J*=11.5 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.32 (d, *J*=11.5 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.86 (dt, *J*=7.8 e 3.9 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.72 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.60 (dd, *J*=8.8 e 10.5 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H<sub>1</sub>), 3.44 (m, 3H, 3.24, C<sub>1</sub>-H<sub>1</sub>, C<sub>5</sub>-H<sub>1</sub> e C<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>), 2.72 (sl, 1H, C<sub>1</sub>-OH), 1.88 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 1.72 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H<sub>1</sub> e C<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>), 0.81 (s, 9H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.73 (d, *J*=7.1 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.019 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), -0.019 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  159.1, 130.4,

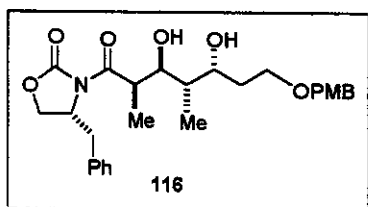
129.2, 113.7, 72.7, 72.6, 66.7, 65.6, 55.2, 39.9, 32.3, 25.8, 17.9, 12.3, -4.5, -4.8; TLC (AcOEt/hexano 50%)  $R_f$  0.55.



**(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-1-[(4*R*)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-3-hidroxi-5-*t*-butildimetilsiloxi-7-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilheptan-1-ona (129)**

Uma solução de 0.415mg de (4*R*)-4-benzil-3-propionil-1,3-oxazolan-2-ona (-)-105 foi dissolvida em diclorometano e um termômetro foi introduzido pelo septo de borracha. A solução resultante foi resfriada a -5°C e então adicionou-se via seringa 0.53mL (2.14mmol) de dibutilborotriurato seguido por 0.40mL (2.31mmol) de diisopropiletilamina, gota a gota tendo-se o cuidado de manter a temperatura interna abaixo de +3°C (a solução tornou-se esverdeada durante a adição do dibutilborotriurato e, amarela durante a adição da diisopropiletilamina). O banho foi então substituído por um banho de gelo seco e acetona (-78°C). Quando a temperatura interna estava abaixo de -65°C, 0.50g do aldeído (+)-128 em solução 0.5M em diclorometano, foi adicionado gota a gota durante um período de 5 minutos. A solução foi deixada sob agitação a -78°C durante 20 minutos e durante 1 hora em banho de gelo. A reação foi interrompida pela adição de 3.0mL de tampão fosfato pH 7.0 e 9.0mL de metanol. À solução turva resultante foi adicionado 12mL de metanol-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% 2:1 mantendo a temperatura interna abaixo de +10°C. A solução resultante foi deixada sob agitação durante 1 hora e o material volátil removido em evaporador rotativo (25-30°C). O material resultante foi extraído com três porções de 20mL de éter etílico e o extrato orgânico lavado com 30mL de solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado e 30mL de salmoura, secado com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 35%) forneceu 0.69g do aduto aldol 129 em 84% de rendimento, com proporção relativa entre os diastereoisômeros de >95:5. IV (filme) 3463, 3036, 2928, 2856, 1784, 1701, 1608, 1511, 1454, 1387, 1294, 1243, 1212, 1078, 836, 696cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (m, 7H, aromáticos, C-H), 6.87 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.67 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 4.44 (d,  $J=11.7$  Hz, 1H, O-GH-Ph), 4.38 (d,  $J=11.7$  Hz, 1H, O-CH-Ph), 4.27 (sl, 1H, O-H), 4.17 (m, 2H, H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>), 4.05 (dt,  $J=9.1$  e 3.2 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 4.01 (dt,  $J=10.2$  e 1.7 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.86 (qd,  $J=6.8$  e 1.6 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 3.80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.49 (m, 2H, C<sub>7</sub>-H<sub>1</sub> e C<sub>7</sub>-H<sub>2</sub>), 3.35 (dd,  $J=13.2$  e 3.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.74 (dd,  $J=13.4$  e 9.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.83 (m, 3H, C<sub>4</sub>-H e C<sub>6</sub>-H), 1.20 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9H, Si-C-CH<sub>3</sub>), 0.86 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.12 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.065 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.0, 159.2, 153.3, 135.6, 130.5, 129.5, 129.3, 129.0, 127.3,

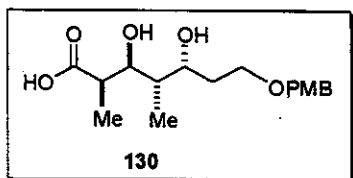
113.8, 73.4, 73.0, 72.5, 66.6, 66.1, 55.8, 55.2, 40.6, 39.7, 37.6, 31.9, 25.7, 17.8, 12.1, 8.2, -4.6, -5.1; TLC (AcOEt/hexano 30%)  $R_f$  0.44.



**(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-1-[(4*R*)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-3,5-dihidroxi-7-(4-metoxibenzi-oxi)-2,4-dimetilheptan-1-ona (116)**

**Procedimento 1:** À uma solução de 0.89g (3.39mmol) de triacetoxiborohidreto de tetrametilamônio em 1.9mL de acetonitrila anidra e 1.9mL de ácido acético anidro, a  $-40^{\circ}\text{C}$ , foi adicionada uma solução de 0.21g (0.42mmol) do aduto aldol 114 em 0.6mL de acetonitrila. O balão contendo 114 foi lavado com duas porções adicionais de 0.6mL de acetonitrila, as quais foram adicionadas à reação. A mistura foi aquecida a  $-20^{\circ}\text{C}$  e deixada sob agitação durante 48 horas, e então aquecida à temperatura ambiente e agitada por mais 2 horas. A reação foi concluída pela adição de 5mL de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio. A mistura foi diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A fase aquosa foi extraída quatro vezes com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e o extrato orgânico combinado secado com  $\text{MgSO}_4$  e concentrado sob vácuo. O espectro de RMN- $^1\text{H}$  do bruto reacional apresentou características idênticas ao composto 116 obtido via o Procedimento 2.

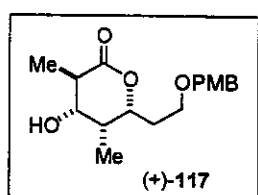
**Procedimento 2:** Para uma solução de 235mg (0.393mmol) do aduto aldol 129 em 4.2mL de acetonitrila, a  $0^{\circ}\text{C}$  foi adicionado 4.2mL de uma solução de HF previamente preparada (solução estoque preparada a partir de 0.50mL de HF 48%, 8.6mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  e 0.90mL de  $\text{H}_2\text{O}$ ). Após um tempo total de reação de 5 horas de reação a solução foi diluída com 10mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 10mL de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . A fase aquosa foi extraída com 3 porções de 10mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e o extrato orgânico combinado foi secado com  $\text{MgSO}_4$ , filtrado, concentrado sob vácuo para fornecer 180mg de produto bruto 116 como um óleo amarelado que foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação.



**Ácido (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,5-dihidroxi-7-(4-metoxibenzi-oxi)-2,4-dimetilheptanóico (130)**

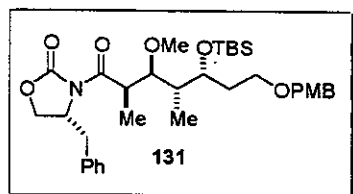
Para uma solução de 180mg (0.372mmol) de 116 em 6.0mL de THF a  $0^{\circ}\text{C}$  foram adicionados 5.3mL de peróxido de hidrogênio aquoso 30% e 43mg (0.744mmol) de hidróxido de lítio (solução 0.2M em água). A mistura foi agitada por 15 minutos a  $0^{\circ}\text{C}$  e a reação terminada pela adição de 5mL de solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  1.5M. Após 5 minutos a mistura de reação

foi transferida para um frasco contendo 50mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 50mL de H<sub>2</sub>O. A fase aquosa foi acidificada para um pH 3.0 com HCl 0.1M e extraída com três porções de 50mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O extrato orgânico foi secado com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em 25mL de uma solução 3:1 de acetona/H<sub>2</sub>O, e NaOH 0.5M foi cuidadosamente adicionado até pH 9.0. A solução foi extraída com três porções de 50 mL de benzeno e o extrato orgânico secado com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado sob vácuo para fornecer 85mg do ácido carboxílico **130** bruto como um óleo amarelado (70% de rendimento - 2 etapas), o qual foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação.



**(+)-(4*S*,3*R*,5*R*,6*R*)-4-hidroxi-6-[2-(4-metoxibenziloxi)etil]-3,5-dimetiltetrahidro-2*H*-2-piranona (117)**

Uma solução de 85mg de **130** em 5mL de benzeno foi deixada sob refluxo. Após 6 horas de reação o solvente foi removido em rotaevaporador e o óleo amarelado resultante purificado por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 45%) para fornecer 63mg da lactona (+)-**117** como um óleo incolor em 55% de rendimento (3 etapas).  $[\alpha]_D^{25} +66.6$  (*c* 1.05, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IV (filme) 3432, 2916, 2848, 1716, 1612, 1516, 1464, 1361, 1299, 1253, 1099, 1031, 979, 818, 732cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  7.19 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 6.80 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.28 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, O-CH-Ph), 4.23 (d, *J*=11.5 Hz, 1H, O-CH-Ph), 4.08 (ddd, *J*=2.4, 3.9 e 9.3 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 3.47 (dt, *J*=4.5 e 9.1 Hz, 1H, C<sub>7</sub>-H<sub>1</sub>), 3.31 (m, 1H, C<sub>7</sub>-H<sub>2</sub>), 3.28 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.99 (dd, *J*=3.8 e 10.4 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 2.15 (dq, *J*=7.1 e 10.3 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 1.73 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.46 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H<sub>1</sub>), 1.39 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H<sub>2</sub>), 1.34 (sl, 1H, O-H), 1.23 (d, *J*=6.8 Hz, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.59 (d, *J*=7.1 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  172.1, 159.9, 131.0, 129.5, 114.1, 75.8, 73.5, 72.9, 65.8, 54.6, 39.8, 33.4, 33.1, 14.1, 4.3; TLC (AcOEt/hexano 50%) *R<sub>f</sub>* 0.21; EM (*m/z*) 308 (4), 203 (4), 176 (43), 137 (74), 121 (100), 109 (10), 91 (10), 69 (28), 57 (19), 41 (9); Massa de Alta Resolução (*m/z*) Calculado: 308.16237; Encontrado: 308.16238.

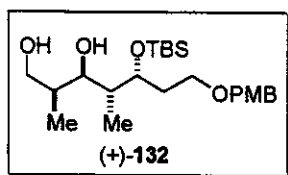


**(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-1-[(4*R*)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-5-etoxi-3-metoxi-7-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilheptan-1-ona (131)**

**Procedimento 1:** Para uma solução de 90mg (0,150mmol) do aídol **129** em 5mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à temperatura ambiente, foi adicionado 161.3mg (0,752mmol) de proton sponge e 111,3mg (0,752mmol) de Me<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub> (esta reação foi montada em uma glovebox plástica, sob atmosfera

de argônio) e a mistura heterogênea de reação foi agitada sob proteção da luz por 48 horas. À mistura de reação marrom clara foi adicionado 25mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a solução resultante foi lavada com 3 porções de HCl 1M gelado. A fase orgânica foi secada com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 15%) forneceu o aldol metilado 131 em 60% de rendimento.

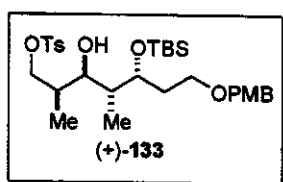
**Procedimento 2:** Para uma solução de 124mg (bruto) do aldol 129 em 2mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente foi adicionado 1.40 mL (6.24 mmol) de 2,6-di-*t*-butilpiridina e 0.35 mL (3.12mmol) de triflato de metila reação foi agitada por 30 horas a temperatura ambiente. À mistura de reação foi adicionado 10mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a solução resultante foi lavada com 3 porções de HCl 1% gelado. A fase orgânica foi secada com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O bruto reacional foi diretamente utilizado na etapa de clivagem reductiva do auxiliar quiral. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 (m, 7H, aromáticos, C-H), 6.87 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.56 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 4.44 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, O-CH-Ph), 4.38 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, O-CH-Ph), 4.15 (dt, *J*=9.0 e 2.0 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 4.12 (m, 2H, H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>), 3.95 (qd, *J*=6.8 e 2.8 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 3.80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.60 (dd, *J*=9.1 e 2.9 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.38 (m, 3H, C<sub>7</sub>-H<sub>1</sub>, C<sub>7</sub>-H<sub>2</sub> e H<sub>1</sub>), 3.35 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.78 (dd, *J*=13.4 e 9.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.82 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H<sub>1</sub> e C<sub>6</sub>-H<sub>2</sub>), 1.58 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.19 (d, *J*=6.6 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, SiC-CH<sub>3</sub>), 0.86 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.057 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.046 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.5, 135.6, 129.5, 129.2, 129.0, 127.4, 113.9, 82.9, 72.6, 69.1, 67.1, 65.9, 59.7, 56.1, 55.2, 41.1, 40.2, 37.6, 35.9, 29.6, 25.9, 18.2, 9.6, 9.0, -3.6, -4.6; TLC (AcOEt/hexano 50%) *R*<sub>f</sub> 0.65.



(+)-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-*t*-butildimetilsiloxi-7-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetil-1,3-heptanodiol (132)

Para uma solução de 110mg (0,184mmol) da imida 129 e 8μL (0,184mmol) de MeOH em 1,0ml de THF a 0°C, foi lentamente adicionado 0,1mL (0,184mmol) de uma solução 1M de LiBH<sub>4</sub> em THF, sendo observado a evolução de gás. Após agitação por 45 minutos a 0°C a reação foi concluída pela adição de 1,5mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio e agitada por mais 10 minutos. A mistura foi então diluída com 5mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 1,5mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O extrato orgânico combinado foi lavado com 5mL de salmoura, secado com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 25%) forneceu 68mg do

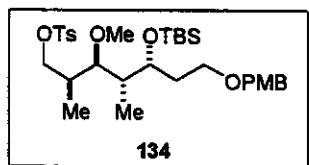
diol (+)-132 em 84% de rendimento como um óleo incolor.  $[\alpha]_D +31.4$  (*c* 1.11,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IV (filme) 3421, 2956, 2929, 2858, 1721, 1612, 1514, 1465, 1382, 1361, 1300, 1250, 1175, 1087, 1032, 836, 780,  $738\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 6.88 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.56 (sl, 1H,  $\text{C}_1\text{-OH}$ ), 4.45 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H, O- $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.39 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H, O- $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 3.97 (dt,  $J=9.0$  e 3.2 Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 3.93 (dd,  $J=10.3$  e 1.7 Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 3.81 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 3.79 (dd,  $J=10.5$  e 3.6 Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}_1$ ), 3.67 (dd,  $J=10.6$  e 5.5 Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}_2$ ), 3.53 (m, 2H,  $\text{C}_7\text{-H}_1$  e  $\text{C}_7\text{-H}_2$ ), 2.81 (sl, 1H,  $\text{C}_3\text{-OH}$ ), 1.91 (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 1.85 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{-H}_1$  e  $\text{C}_6\text{-H}_2$ ), 1.65 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 0.95 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H,  $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ), 0.89 (s, 9H, Si-C- $\text{CH}_3$ ), 0.73 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{C}_4\text{-CH}_3$ ), 0.12 (s, 3H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.066 (s, 3H, Si- $\text{CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2, 130.5, 129.3, 113.8, 76.3, 75.1, 72.6, 68.0, 66.6, 55.3, 39.7, 36.2, 31.0, 25.7, 17.8, 13.5, 8.3, -4.4, -5.1; TLC (AcOEt/hexano 50%) *Rf* 0.50; Massa de Alta Resolução (*m/z*) Calculado: 426.28015; Encontrado: 426.15544; ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ) Calculado: 408.26958; Encontrado: 408.27442.



**(+)-1-[(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-3-*t*-butildimetilsiloxi-5-hidroxi-4,6-dimetil-7-(4-metilfenilsulfoniloxi)heptiloximetil]-4-metoxibenzeno (133)**

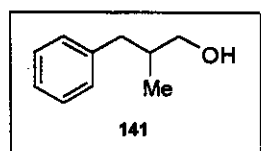
Para uma solução de 36mg de (+)-132 (0,082mmol) em 1,0mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foram adicionados 114 $\mu\text{L}$  (0,82mmol) de trietilamina, e 1mg de DMAP (10mol%) e 17,2mg (0,090mmol) de cloreto de tosila. A solução resultante foi agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente e a reação concluída pela adição de 2mL de solução aquosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e extraída com duas porções de 3mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 15%) forneceu 42mg do tosilato (+)-133 como um óleo incolor em 87% de rendimento.  $[\alpha]_D +19.9$  (*c* 1.00, EtOH); IV (filme) 3465, 2956, 2929, 2858, 1721, 1612, 1514, 1465, 1361, 1300, 1246, 1175, 1099, 1033, 962, 835, 781, 737,  $667\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 7.32 (d,  $J=7.7$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 7.25 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 6.88 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.44 (d,  $J=11.3$  Hz, 1H, O- $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.38 (d,  $J=11.3$  Hz, 1H, O- $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.14 (sl, 1H,  $\text{C}_3\text{-OH}$ ), 4.09 (dd,  $J=9.5$  e 7.3 Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 3.93 (m, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 3.81 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 3.68 (dd,  $J=10.1$  e 1.3 Hz, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 3.50 (m, 2H,  $\text{C}_7\text{-H}_1$  e  $\text{C}_7\text{-H}_2$ ), 2.43 (s, 3H, Ph- $\text{CH}_3$ ), 1.81 (m, 4H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$  e  $\text{C}_6\text{-H}_1$  e  $\text{C}_6\text{-H}_2$ ), 0.86 (s, 9H, Si-C- $\text{CH}_3$ ), 0.83 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H,  $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ), 0.68 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $\text{C}_4\text{-CH}_3$ ), 0.084 (s, 3H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.046 (s, 3H, Si- $\text{CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2, 144.5, 133.3, 130.5, 129.7, 129.3, 127.9, 113.7, 74.8, 73.7, 72.5, 72.0, 66.5, 55.3, 39.4, 35.4, 31.1, 25.7,

21.6, 17.8, 13.3, 8.23, -4.46, -5.12; TLC (AcOEt/hexano 50%) *R<sub>f</sub>* 0.69; Análise Elementar Calculada para C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>7</sub>SSi: C 62.04, H 8.33; Encontrado: C 61.89, H 8.41; Massa de Alta Resolução (*m/z*) Calculado: 580.28900; Encontrado: 580.28819.



**1-[(3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3-*t*-butildimetilsiloxi-5-metoxi-4,6-dimetil-7-(4-metilfenilsulfoniloxi)heptiloximetil]-4-metoxibenzeno (134)**

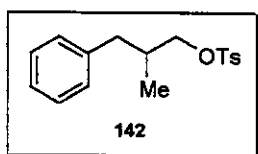
Para uma solução de 176mg (0.30mmol) do tosilato (+)-133 em 3mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à temperatura ambiente, foram adicionados 382mg (1.78mmol) de proton sponge e 219mg (1.48mmol) de Me<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub> (esta reação foi montada em uma glovebox plástica, sob atmosfera de argônio), e a mistura heterogênea foi agitada ao abrigo da luz por 12 horas. A mistura de reação alaranjada resultante foi diluída com 5mL de éter e lavada com três porções de HCl 1% gelado. A fase orgânica separada foi secada com MgSO<sub>4</sub> anidro evaporada e concentrada sob vácuo. Purificação por coluna flash (AcOEt/hexano 15%) forneceu 133 mg do material metilado 134 como um óleo incolor em 74% de rendimento. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, *J*=8.3 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 7.34 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 7.24 (d, *J*=8,6 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 6.86 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.43 (d, *J*=11.5 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.38 (d, *J*=11.5 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.06 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H), 4.04 (aparente dubleto, *J*=8.6 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H<sub>1</sub>), 3.96 (dd, *J*=9.3 e 6.4 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, ArO-CH<sub>3</sub>), 3.40 (m, 2H, C<sub>7</sub>-H), 3.32 (s, 3H, C<sub>3</sub>O-CH<sub>3</sub>), 3.25 (dd, *J*=9.5 e 1.7 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 2.45 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 2.00 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.81 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H), 1.51 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 0.87 (s, 9H, Si-C-CH<sub>3</sub>), 0.76 (d, *J*=6.9 Hz, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.67 (d, *J*=6.9 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.061 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.054 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.0, 144.7, 133.2, 130.5, 129.8, 129.1, 127.9, 113.7, 80.4, 72.7, 72.6, 69.2, 67.0, 60.8, 55.2, 40.2, 35.6, 35.1, 26.0, 21.6, 18.3, 9.3, 9.1, -3.35 -4.2; TLC (AcOEt/hexano 33%) *R<sub>f</sub>* 0.56.



**2-metil-3-fenil-1-propanol (141)**

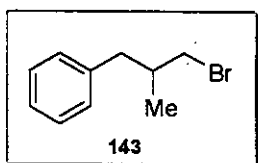
Para uma solução de 6.17mL (6.46g; 44.2mmol) de  $\alpha$ -metil-*trans*-cinamaldeído 139 em 60mL de MeOH, foi adicionado a 0°C, 1.84g (48.6mmol) de NaBH<sub>4</sub> e a mistura de reação foi agitada nesta temperatura durante 6 horas. O bruto de reação foi filtrado em sílica, lavado com AcOEt e utilizado para a reação de hidrogenação catalítica (purgando com H<sub>2</sub> e retirando o ar em bomba de vácuo, repetidas vezes) em 50 mL de AcOEt na presença de Pd/C (5mol%). O bruto de reação foi

purificado por coluna flash (AcOEt/hexano 10%) para fornecer 3.97g do álcool **141** como um óleo incolor em 60% de rendimento, correspondente a duas etapas. IV (filme) 3340, 3065, 3022, 2959, 2916, 2869, 1944, 1869, 1804, 1604, 1490, 1457, 1379, 1238, 1085, 1032, 985, 909, 744, 697  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (m, 2H, aromáticos, C-H), 7.17 (m, 3H, aromáticos, C-H), 3.54 (dd,  $J=10.6$  e 5.9 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H<sub>1</sub>), 3.47 (dd,  $J=10.4$  e 6.0 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H<sub>2</sub>), 2.75 (dd,  $J=13.4$  e 6.4 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H<sub>1</sub>), 2.42 (dd,  $J=13.5$  e 8.1 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>), 1.95 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 1.48 (s, 1H, C<sub>1</sub>-OH), 0.92 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.6, 129.1, 128.2, 125.8, 67.6, 39.7, 37.7, 16.4; TLC (AcOEt/hexano 50%)  $R_f$  0.50.



### 2-metil-3-fenilpropil 4-metil-1-benzenesulfonato (**142**)

Para uma solução de 1.37g de **141** (9.13mmol) em 30,0mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foram adicionados 12.7mL (91.33mmol) de trietilamina, 112mg (10mol%) de DMAP e 2.61g (13.7mmol) de cloreto de tosila. A solução resultante foi agitada durante 12 horas a temperatura ambiente e terminada pela adição de 20mL de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . O extrato orgânico foi lavado com 3 porções de HCl 1N, separado, secado com  $\text{MgSO}_4$  e concentrado em rotaevaporador. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 2%) forneceu 2.64g do tosilato **142** como um óleo incolor em 95% de rendimento. IV (filme) 3066, 3028, 2966, 2930, 2737, 2583, 2527, 2284, 1919, 1814, 1740, 1658, 1597, 1497, 1453, 1361, 1293, 1175, 1094, 1020, 964, 809, 741, 661  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H, aromáticos, C-H); 7.34 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H, aromáticos, C-H); 7.21 (m, 2H, aromáticos, C-H), 7.05 (m, 3H, aromáticos, C-H), 3.89 (dd,  $J=9.3$  e 5.7 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H<sub>1</sub>), 3.84 (dd,  $J=9.3$  e 5.7 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H<sub>2</sub>), 2.68 (dd,  $J=13.6$  e 6.6 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H<sub>1</sub>), 2.46 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 2.40 (dd,  $J=13.5$  e 7.7 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>), 2.07 (aparente sexteto, 1H, C<sub>2</sub>-H), 0.89 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.7, 139.2, 133.3, 129.8, 129.1, 128.3, 127.9, 126.1, 74.1, 38.9, 34.8, 21.6, 16.2; TLC (AcOEt/hexano 50%)  $R_f$  0.62.

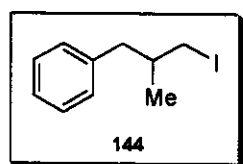


### 1-(3-brômo-2-metilpropil)benzeno (**143**)

Para uma solução de 1.15g de **141** (5.42mmol) em 30,0mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foram adicionados 1.16g (6.5mmol) de *N*-bromosuccinimida e 1.7g (6.5mmol) de  $\text{PPh}_3$ . A solução resultante foi agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. O bruto de reação foi concentrado em rotaevaporador e purificado por coluna cromatográfica flash (AcOEt/hexano 5%) para fornecer 1.51g

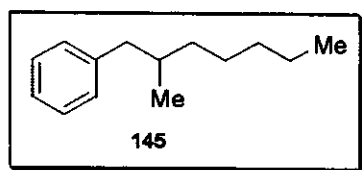


do brometo **143** como um óleo incolor em 93% de rendimento. IV (filme) 3065, 3022, 2959, 2922, 1945, 1868, 1803, 1603, 1497, 1450, 1379, 1244, 1032, 820, 738, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (m, 2H, aromáticos, C-H), 7.17 (m, 3H, aromáticos, C-H), 3.37 (dd,  $J=9.9$  e 4.8 Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}_1$ ), 3.30 (dd,  $J=9.9$  e 5.5 Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}_2$ ), 2.76 (dd,  $J=13.5$  e 6.9 Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}_1$ ), 2.54 (dd,  $J=13.6$  e 6.9 Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}_2$ ), 2.09 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 1.03 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H,  $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.7, 129.1, 128.3, 126.1, 40.9, 40.7, 37.1, 18.7; TLC (hexano 100%)  $R_f$  0.38.



#### 1-(3-iodo-2-metilpropil)benzeno (**144**)

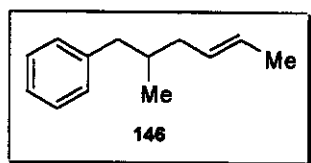
Para uma solução de 1.27g de **141** (4.88mmol) em 30,0mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foram adicionados 1.49g (5.86mmol) de  $\text{I}_2$ , 1.54g (5.86mmol) de  $\text{PPh}_3$  e 399mg (5.86mmol) de imidazol. A solução resultante foi agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. O bruto de reação foi concentrado em rotaevaporador e purificado por coluna cromatográfica flash (AcOEt/hexano 5%) para fornecer 1.98g do iodeto **144** como um óleo de coloração levemente rósea em 90% de rendimento. IV (filme) 3085, 3060, 3022, 2960, 2924, 2842, 1945, 1876, 1801, 1603, 1491, 1453, 1373, 1311, 1269, 1191, 1150, 1032, 915, 797, 738, 703  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (m, 2H, aromáticos, C-H), 7.20 (m, 3H, aromáticos, C-H), 3.22 (dd,  $J=9.5$  e 4.8 Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}_1$ ), 3.11 (dd,  $J=9.5$  e 5.5 Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}_2$ ), 2.67 (dd,  $J=13.5$  e 7.3 Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}_1$ ), 2.58 (dd,  $J=13.4$  e 6.8 Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}_2$ ), 1.74 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 1.01 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H,  $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.8, 129.1, 128.4, 126.2, 42.5, 36.7, 20.7, 17.1; TLC (hexano 100%)  $R_f$  0.38.



#### 1-(2-metilheptil)benzeno (**145**)

**Procedimento Geral:**  $n\text{-BuLi}$  (1.7M em hexano, 4eq) foi adicionado ao cianeto de cobre (2eq) em THF (1mL/mmol de  $\text{CuCN}$ ) a  $-78^\circ\text{C}$  e a solução amarela límpida resultante foi agitada nesta temperatura por 15 minutos, aquecida a  $0^\circ\text{C}$  e agitada por mais 15 minutos. O tosilato, brometo ou iodeto foi adicionado em THF (1mL/mmol) a  $-78^\circ\text{C}$  e mistura de reação agitada por um período de 3 a 6 horas a temperatura ambiente. A reação foi terminada pela adição de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado e a fase aquosa foi extraída 3 vezes com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O extrato orgânico combinado foi secado com  $\text{MgSO}_4$ , evaporado e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna flash (hexano puro) forneceu o produto de acoplamento **145** como um óleo incolor em rendimentos em torno de 81%. IV (filme) 3059, 3022, 2959, 2853, 1603, 1479, 1450, 1379, 1156,

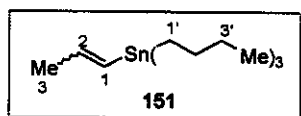
1032, 744, 697  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27 (m, 2H, aromáticos, C-H), 7.15 (m, 3H, aromáticos, C-H), 2.64 (dd,  $J=13.4$  e 6.0 Hz, 1H, C $_1$ -H $_1$ ), 2.34 (dd,  $J=13.2$  e 8.4 Hz, 1H, C $_1$ -H $_2$ ), 1.71 (m, 1H, C $_2$ -H), 1.31 (m, 8H, C $_3$ -H a C $_6$ -H), 0.88 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H, C $_7$ -H), 0.84 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H, C $_2$ -CH $_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.7, 129.2, 128.0, 125.5, 43.7, 36.7, 35.0, 32.1, 26.7, 22.7, 19.4, 14.1; TLC (hexano 100%)  $R_f$  0.67.



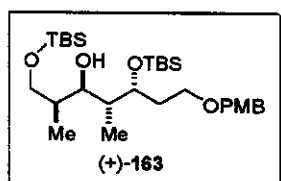
1-[(*E*)-2-metil-4-hexenil]benzeno (146)

**Com reagente de Grignard:** Brometo de propenilmagnésio foi obtido deixando-se em banho de ultrassom 0.21mL (2.47mmol) de *trans*-1-bromo-1-propeno e 71.9mg (2.96mmol) de  $\text{Mg}^0$  em THF (1ml/mmol de brometo). O Grignard foi adicionado via cânula a um balão contendo 150mg (0.49mmol) de 142 e 188.5mg (0.99mmol) de  $\text{CuI}$  ativado em THF (1ml/mmol de tosilato) a  $-40^\circ\text{C}$  sob argônio e a mistura de reação foi deixada aquecer a temperatura ambiente por 12 horas. A reação foi terminada pela adição de solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e a fase aquosa foi extraída com três porções de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O extrato orgânico combinado foi secado com  $\text{MgSO}_4$ , evaporado e concentrado sob vácuo.

**Com vinillítio:** *t*-BuLi (21.7 eq, 1.6M em pentano) foi adicionado a uma solução de *trans*-1-bromo-1-propeno (10.3eq) em THF (1mL/mmol de brometo) a  $-78^\circ\text{C}$ . Após 30 minutos a solução amarela foi aquecida a  $25^\circ\text{C}$  por 1 hora, novamente resfriada a  $-78^\circ\text{C}$  e transferida para a suspensão de  $\text{CuCN}$  (5.15eq) em THF (1mL/mmol de  $\text{CuCN}$ ) a  $-78^\circ\text{C}$ . A suspensão resultante foi agitada por 1 hora a  $0^\circ\text{C}$ , temperatura na qual ocorreu a formação de uma solução límpida amarelada. A solução do tosilato 142 ou brometo 143 em THF (1mL/mmol) foi adicionada a  $-40^\circ\text{C}$  e a mistura resultante agitada por 6 horas a temperatura ambiente. A reação foi terminada pela adição de solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e a fase aquosa foi extraída com três porções de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O extrato orgânico combinado foi secado com  $\text{MgSO}_4$ , evaporado e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (hexano puro) forneceu o produto de acoplamento 146 como um óleo incolor com rendimentos em torno de 84%. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27 (m, 2H, aromáticos, C-H), 7.16 (m, 3H, aromáticos, C-H), 5.43 (m, 2H, C $_4$ -H e C $_5$ -H), 2.65 (dd,  $J=13.4$  e 6.0 Hz, 1H, C $_1$ -H $_1$ ), 2.34 (dd,  $J=13.4$  e 8.1 Hz, 1H, C $_1$ -H $_2$ ), 2.03 (m, 1H, C $_3$ -H $_1$ ), 1.85 (m, 1H, C $_3$ -H $_2$ ), 1.76 (m, 1H, C $_2$ -H), 1.67 (m, 3H, C $_6$ -H), 0.84 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H, C $_2$ -CH $_3$ ); TLC (hexano 100%)  $R_f$  0.67.

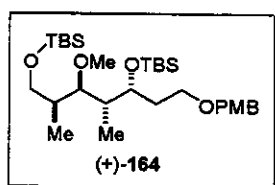
tributil[(*E*)-1-propenil]estananina (151)

Brometo de propenilmagnésio foi obtido deixando-se em banho de ultrassom 0.8mL (9.30mmol) de uma mistura de *cis*- e *trans*-1-bromo-1-propeno e 287.6 mg (11.84mmol) de Mg<sup>0</sup> em THF (1ml/mmol de brometo). A esta solução foi adicionado 1.1mL (4mmol) de Bu<sub>3</sub>SnBr em 1mL de THF por um período de 15 minutos. A reação foi deixada sob refluxo por 2 horas e então concluída pela adição de solução aquosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado. Purificação por coluna cromatográfica (hexano puro) forneceu a vinilestanana 151 em 97% de rendimento. Análise por cromatografia gasosa revelou a formação de uma mistura 3.3:1 (*Z:E*)-vinilestanana. Esta reação repetida utilizando-se o *trans*-1-bromo-1-propeno forneceu uma mistura de 1:1 (*Z:E*)-vinilestanana. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.59 (dq, *J*=12.4 e 6.3 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H *cis*), 5.91 (m, 2H, C<sub>1</sub>-H e C<sub>2</sub>-H *trans*), 5.82 (dq, *J*=12.3 e 1.5 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H *cis*), 1.84 (aparente d, *J*=4.8 Hz, 3H, C<sub>3</sub>-H *trans*), 1.76 (dd, *J*=6.6 e 1.5 Hz, 3H, C<sub>3</sub>-H *cis*), 1.49 (m, 6H, C<sub>2</sub>'-H), 1.31 (aparente st, *J*=7.2 Hz, 6H, C<sub>1</sub>'-H), 0.91 (t, *J*=7.6 Hz, 6H, C<sub>3</sub>'-H), 0.89 (t, *J*=7.3 Hz, 9H, C<sub>4</sub>'-H); TLC (hexano 100%) *R*<sub>f</sub> 0.85.

(+)-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-1,5-*t*-butildimetilsiloxi-7-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilheptan-3-ol (163)

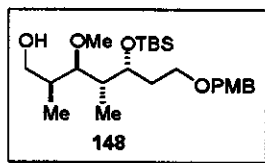
Para uma solução de 0.444g (1.04mmol) do diol (+)-132 em 5mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, foram adicionados 0.182g (1.25mmol) de cloreto de *t*-butildimetilsilila, 0.103g (1.56mmol) de imidazol e 12.7mg (10mol%) de DMAP. A suspensão resultante foi agitada por 12 horas à temperatura ambiente, diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavada com porções sucessivas de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e salmoura. A fase aquosa foi extraída com 3 porções de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e o extrato orgânico combinado secado com MgSO<sub>4</sub>, evaporado e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 5%) forneceu 506mg do álcool (+)-163 como um óleo incolor em 91% de rendimento. [α]<sub>D</sub> +18.8 (*c* 1.06, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IV (filme) 3494, 2959, 2928, 2859, 1734, 1615, 1516, 1463, 1385, 1363, 1250, 1173, 1091, 1032, 938, 838, 779, 667cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 6.88 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.45 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.39 (d, *J*=11.3 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.05 (dt, *J*=6.2 e 2.6 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 3.91 (sl, 1H, C<sub>3</sub>-OH), 3.80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.77 (sl, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.68 (dd, *J*=9.7 e 6.0 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H<sub>1</sub>), 3.58 (dd, *J*=9.9 e 5.9 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H<sub>2</sub>), 3.51 (m, 2H, C<sub>7</sub>-H<sub>1</sub> e C<sub>7</sub>-H<sub>2</sub>), 1.84 (q, *J*=6.5 Hz, 2H, C<sub>6</sub>-H<sub>1</sub> e C<sub>6</sub>-H<sub>2</sub>), 1.76 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.68 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 0.90 (s, 9H, Si-C-CH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9H, Si-C-CH<sub>3</sub>), 0.85 (d, *J*=6.6 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.73

(d,  $J=7.0$  Hz, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.059 (s, 9H, Si-CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.1, 130.6, 129.2, 113.7, 73.2, 73.1, 72.5, 67.4, 66.9, 55.2, 39.9, 37.4, 32.3, 25.9, 25.8, 18.3, 18.0, 12.3, 8.6, -4.5, -4.9, -5.4, -5.5; TLC (AcOEt/hexano 20%)  $R_f$  0.69; Análise Elementar Calculada para C<sub>29</sub>H<sub>56</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>: C 64.39, H 10.43; Encontrado: C 62.11, H 10.15; Massa de Alta Resolução ( $m/z$ ) Calculado: 540.36663; Encontrado: 540.34031.



**(+)-1-[(3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-metoxi-3,7-*t*-butildimetilsiloxi-4,6-dimetilheptiloximetil]-4-metoxibenzeno (164)**

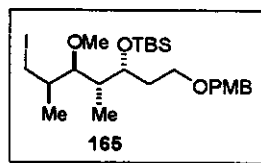
Para uma solução de 0.664g (1.23mmol) do álcool (+)-163 em 6mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à temperatura ambiente, foram adicionados 2.108g (9.84mmol) de proton sponge e 1.273g (8.61mmol) de Me<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub> (esta reação foi montada em uma glovebox plástica, sob atmosfera de argônio), e a mistura heterogênea foi agitada ao abrigo da luz por 12 horas. A mistura de reação alaranjada resultante foi diluída com 10mL de éter e lavada com três porções de HCl 1% gelado. A fase orgânica separada foi secada com MgSO<sub>4</sub> anidro evaporada e concentrada sob vácuo. Purificação por coluna flash (AcOEt/hexano 5%) forneceu 0.545g do material metilado (+)-164 como um óleo incolor em 80% de rendimento.  $[\alpha]_D +4.54$  ( $c$  1.10, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IV (filme) 2950, 2927, 2855, 1615, 1586, 1514, 1462, 1390, 1361, 1307, 1253, 1074, 1045, 937, 836, 776, 669cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.26 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 6.87 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.44 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.40 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.11 (ddd,  $J=8.1, 5.5$  e 1.4 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 3.80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.55 (t,  $J=9.4$  Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.47 (dd,  $J=9.5$  e 6.0 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H<sub>1</sub>), 3.46 (s, 3H, C<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.43 (m, 3H, C<sub>1</sub>-H<sub>1</sub>, C<sub>7</sub>-H<sub>1</sub> e C<sub>7</sub>-H<sub>2</sub>), 1.84 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H<sub>1</sub> e C<sub>6</sub>-H<sub>2</sub>), 1.80 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.51 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 0.90 (s, 9H, Si-C-CH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9H, Si-C-CH<sub>3</sub>), 0.73 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.73 (d,  $J=6.93$  Hz, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.080 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.072 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.050 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.046 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.1, 130.7, 129.1, 113.7, 80.4, 72.6, 69.3, 67.3, 66.0, 60.7, 55.2, 40.4, 37.8, 35.9, 26.0, 25.9, 18.3 (18.296), 18.3 (18.264), 9.5, 9.3, -3.3, -4.2, -5.3, -5.4; TLC (AcOEt/hexano 10%)  $R_f$  0.50; Massa de Alta Resolução ( $m/z$ ) Calculado: 554.38228; Encontrado: 554.38295.



(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-*t*-butildimetilsiloxi-3-metoxi-7-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetil-1-heptanol (148)

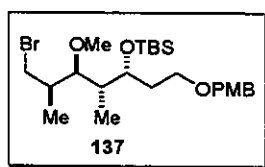
**Procedimento 1:** Para uma solução de 73mg (0.104mmol) da imida 131 bruta e 11 $\mu$ L (0.261mmol) de MeOH em 1.0ml de THF a 0°C, foi vagarosamente adicionado 0.13mL (0.261mmol) de uma solução 1M de LiBH<sub>4</sub> em THF, sendo observado a evolução de gás. Após agitação por 45 minutos a 0°C a reação foi terminada pela adição de 1.5mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio e agitada por mais 10 minutos. A mistura foi então diluída com 5mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 1,5mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O extrato orgânico combinado foi lavado com 5mL de salmoura, secados com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica forneceu 39mg do álcool 148 em 84% de rendimento correspondente às duas etapas.

**Procedimento 2:** Para uma solução de 0.457g (0.824mmol) de (+)-164 em 8.7mL de THF a 0°C em um frasco de polietileno, foi adicionado 7.1mL de solução estoque de HF-piridina (1mL de HF-piridina, 2mL de piridina e 5mL de THF). Após agitação por 30 minutos a reação foi aquecida à temperatura ambiente e deixada sob agitação por mais 4 horas. A reação foi neutralizada pela adição vagarosa de solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (~30mL) e deixada sob agitação por mais 10 minutos. A mistura foi então diluída com AcOEt (30mL) e a fase orgânica separada. A fase aquosa foi extraída com duas porções de AcOEt e o extrato orgânico combinado secado com MgSO<sub>4</sub> anidro, evaporado e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 20%) forneceu 0.356g do álcool 148 como um óleo incolor em 98% de rendimento. IV (filme) 3438, 2928, 2860, 2064, 1996, 1882, 1728, 1613, 1585, 1510, 1460, 1361, 1305, 1253, 1031, 938, 835, 767, 678cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.26 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 6.87 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.56 (sl, 1H, C<sub>1</sub>-OH), 4.45 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.39 (d, *J*=11.4 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.11 (ddd, *J*=7.7, 5.9 e 1.8 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 3.80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.79 (dd, *J*=10.5 e 3.6 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H<sub>1</sub>), 3.67 (dd, *J*=10.6 e 5.5 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H<sub>2</sub>), 3.45 (s, 3H, C<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.43 (m, 2H, C<sub>7</sub>-H<sub>1</sub> e C<sub>7</sub>-H<sub>2</sub>), 3.36 (dd, *J*=11.7 e 9.5 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 1.84 (m, 3H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>-H<sub>1</sub> e C<sub>6</sub>-H<sub>2</sub>), 1.62 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 0.88 (s, 9H, Si-C-CH<sub>3</sub>), 0.86 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.76 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.079 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.074 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.1, 130.6, 129.2, 113.7, 82.6, 72.6, 69.4, 67.1, 66.7, 60.2, 55.2, 40.2, 37.3, 35.7, 26.0, 18.3, 10.0, 9.6, -3.4, -4.2; TLC (AcOEt/hexano 50%) *R*<sub>f</sub> 0.49.



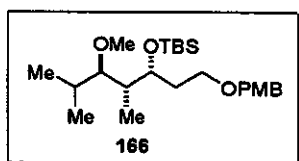
**1-[(3R,4S,5S,6R)-3-*t*-butildimetilsiloxi-7-iodo-5-metoxi-4,6-dimetilheptiloximetil]-4-metoxibenzeno (165)**

Para uma solução de 117mg (1.72mmol) de imidazol e 164.5mg (0.63mmol) de PPh<sub>3</sub> em 1.0mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C, foi adicionado 159.5mg (0.63mmol) de I<sub>2</sub>. Após 10 minutos, uma solução de 55.5mg do álcool **148** em 1.0mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado e a solução resultante agitada a 0°C por 15 minutos e deixada a 25°C por 16 horas. A reação foi então diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavada com solução aquosa saturada de NaCl. A fase aquosa foi extraída com duas porções de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e o extrato orgânico combinado secado com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 5%) forneceu 57.6mg do iodeto **165** em 83% de rendimento. IV (filme) 2957, 2922, 2860, 1613, 1516, 1460, 1299, 1253, 1173, 1087, 1041, 944, 835, 779cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 6.87 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.45 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.39 (d, *J*=11.4 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.13 (ddd, *J*=7.9, 5.9 e 1.6 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 3.82 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 3H, C<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.43 (m, 2H, C<sub>7</sub>-H<sub>1</sub>, C<sub>7</sub>-H<sub>2</sub> e C<sub>3</sub>-H), 3.31 (dd, *J*=10.5 e 5.9 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H<sub>1</sub>), 3.23 (dd, *J*=9.6 e 6.6 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H<sub>2</sub>), 1.97 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.85 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H<sub>1</sub> e C<sub>6</sub>-H<sub>2</sub>), 1.53 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 0.94 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, Si-C-CH<sub>3</sub>), 0.72 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.085 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.1, 130.6, 129.1, 113.7, 83.2, 72.6, 69.3, 67.1, 61.4, 51.2, 41.0, 39.4, 35.8, 26.0, 18.3, 13.6, 13.5, 9.3, -3.3, -4.1; TLC (AcOEt/hexano 10%) *R*<sub>f</sub> 0.49.



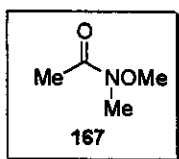
**1-[(3R,4S,5S,6R)-3-(*t*-butildimetilsiloxi)-7-bromo-5-metoxi-4,6-dimetilheptiloximetil]-4-metoxibenzeno (137)**

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 6.87 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.45 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.39 (d, *J*=11.3 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.13 (ddd, *J*=8.0, 5.8 e 1.7 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 3.80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 3H, C<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.45 (m, 5H, C<sub>7</sub>-H<sub>1</sub>, C<sub>7</sub>-H<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-H, C<sub>1</sub>-H<sub>1</sub> e C<sub>1</sub>-H<sub>2</sub>), 2.02 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.85 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H<sub>1</sub> e C<sub>6</sub>-H<sub>2</sub>), 1.54 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 0.93 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9H, Si-C-CH<sub>3</sub>), 0.73 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.081 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.1, 130.6, 129.1, 113.7, 81.9, 72.6, 69.3, 67.1, 61.3, 55.3, 40.8, 38.8, 38.4, 35.8, 35.8, 26.0, 18.3, 12.2, 9.3, -3.3, -4.2.



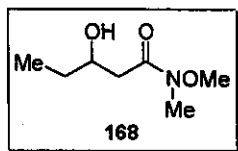
**1-[(3R,4S,5R)-3-(*t*-butildimetilsiloxi)-5-metoxi-4,6-dimetilheptiloximetil]-4-metoxibenzeno (166)**

IV (filme) 2956, 2929, 2853, 1705, 1612, 1514, 1465, 1365, 1300, 1175, 1093, 1037, 835, 775 $\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 6.86 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H, aromáticos, C-H), 4.44 (d,  $J=11.7$  Hz, 1H, O- $\text{CH}_2$ -Ph), 4.39 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H, O- $\text{CH}_2$ -Ph), 4.10 (td,  $J=6.77, 1.83$  Hz, 1H, C $_3$ -H), 3.80 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 3.46 (s, 3H, C $_5$ - $\text{OCH}_3$ ), 3.43 (m, 2H, C $_1$ -H $_1$  e C $_1$ -H $_2$ ), 2.98 (dd,  $J=9.1$  e 2.2 Hz, 1H, C $_5$ -H), 1.82 (m, 3H, C $_2$ -H $_1$ , C $_2$ -H $_2$  C $_4$ -H), 1.45 (m, 1H, C $_6$ -H), 1.02 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H, C $_4$ - $\text{CH}_3$ ), 0.88 (s, 9H, Si-C- $\text{CH}_3$ ), 0.82 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H, C $_6$ - $\text{CH}_3$ ), 0.75 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H, C $_7$ - $\text{H}_3$ ), 0.075 (s, 3H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.069 (s, 3H, Si- $\text{CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.1, 130.7, 129.1, 113.7, 86.6, 72.6, 69.4, 67.2, 61.2, 55.2, 40.9, 35.9, 29.8, 26.0, 18.3, 9.6, -3.4, -4.3; TLC (AcOEt/hexano 10%)  $R_f$  0.52; Massa de Alta Resolução ( $m/z$ ) Calculado: 424.30089; Encontrado: 424.30048.



**N1-metoxi-N1-metilacetamida (167)**

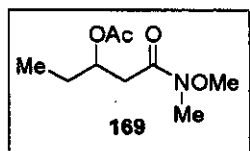
À uma solução de 3.75g (38.44mmol) de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina em 80mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0°C, foi adicionado 2.74mL (34.95mmol) de cloreto de acetila, seguido pela adição de 6.23mL (76.88mmol) de piridina gota a gota. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e evaporada sob vácuo. A amida resultante foi destilada no Kugelhor para fornecer 3.17g de 167 como um óleo levemente amarelado em 80% de rendimento. IV (filme) 1667, 1632, 1469, 1419, 1385, 968 $\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.65 (s, 3H, NO- $\text{CH}_3$ ), 3.15 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 2.09 (s, 3H, C $_2$ -H); TLC (AcOEt/hexano 70%)  $R_f$  0.34.



**N1-metoxi-N1-metil-3-hidroxipentanamida (168)**

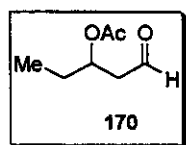
LDA foi gerada a partir da adição de 3.19mL (4.95mmol) de *n*-BuLi (1.55M em hexano) a uma solução de 0.65mL (4.95mmol) de diisopropilamina em 25 mL de THF a -78°C. Após 15 minutos uma solução de 0.511g da amida de Weinreb 167 (4.95mmol) em 1.0mL de THF foi adicionada gota a gota. A solução resultante foi deixada sob agitação a -78°C por 30 minutos. Adicionou-se então 0.54mL de propionaldeído (7.42mmol) gota a gota durante 10 minutos. Após 15 minutos foi adicionado 20 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a -78°C e a mistura deixada

chegar à temperatura ambiente. Após separação das fases a mistura foi diluída com éter etílico e lavada com solução aquosa de NaCl saturado. A fase aquosa foi extraída com duas porções de éter etílico. A fase orgânica combinada foi secada com MgSO<sub>4</sub>, evaporada e concentrada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 70%) em sílica gel forneceu 0.767g de **168** como um óleo amarelado em 96% de rendimento. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.96 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.80 (sl, 1H, O-H), 3.70 (s, 3H, NO-CH<sub>3</sub>), 3.20 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.68 (dl, *J*=17.1 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>), 2.44 (dd, 1H, *J*=17.1 e 9.5 Hz, C<sub>2</sub>-H<sub>1</sub>), 1.57 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H), 0.98 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H, C<sub>5</sub>-H); TLC (AcOEt/hexano 70%) *R<sub>f</sub>* 0.28.



#### 1-metoxi(metil)carbamoilmetilpropilacetato (**169**)

Para uma solução de 0.403g (2.50mmol) do aldol **168** em 5.0mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à temperatura ambiente, adicionou-se 0.36mL (3.75mmol) de anidrido acético, 0.56mL (3.97mmol) de trietilamina e 30.5mg de DMAP (10mol%). A solução foi deixada sob agitação durante 2 horas, diluída com 10mL de éter etílico e extraída com duas porções de 10mL de solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase aquosa foi separada e extraída com mais uma porção de 10mL de éter etílico. O extrato orgânico combinado foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl, secado com MgSO<sub>4</sub> anidro e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 30%) forneceu 0.371g do produto acetilado **169** como um óleo amarelado em 73% de rendimento. IV (filme) 2972, 2940, 2883, 1739, 1664, 1463, 1427, 1375, 1243, 1181, 1116, 1025, 967cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.21 (ddd, *J*=12.6, 7.1, 5.5 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.69 (s, 3H, NO-CH<sub>3</sub>), 3.16 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.75 (dd, *J*=16.8 e 7.4 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>), 2.61 (dd, *J*=16.8 e 5.4 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H<sub>1</sub>), 2.03 (s, 3H, C<sub>7</sub>-H), 1.66 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H), 0.92 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H, C<sub>5</sub>-H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.3, 170.5, 71.9, 61.2, 36.3, 32.0, 27.1, 21.1, 9.5; TLC (AcOEt/hexano 50%) *R<sub>f</sub>* 0.41; EM (*m/z*) 203 (3), 201 (24), 183 (12), 143 (10), 141 (34), 123 (53), 95 (23), 83 (63), 43 (100).

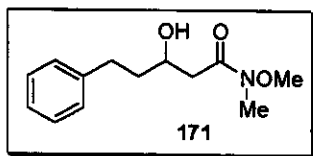


#### 1-formilmetilpropilacetato (**170**)

**Procedimento Geral:** Para 1mmol de uma solução 0.1M (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e THF) do material acetilado **169** adicionou-se 1.05mmols de DIBAL-H (1.0M em solução) a -78°C. Após aproximadamente 30 minutos a reação foi julgada completa e adicionou-se acetato de etila e após 10 minutos, solução saturada de tartarato de sódio e potássio. Após uma hora em agitação a solução

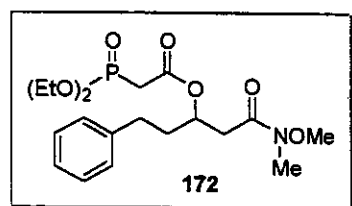


resultante foi extraída com diclorometano. O extrato orgânico foi secado com  $\text{MgSO}_4$ , evaporado e concentrado sob vácuo. Rendimento médio de aldeído obtido ~70%.



### **N1-metoxi-N1-metil-3-hidroxi-5-fenilpentanamida (171)**

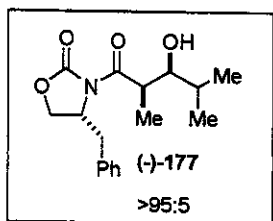
LDA foi gerada a partir da adição de 3.84mL (5.38mmol) de *n*-BuLi (1.55M em hexano) a uma solução de 0.70mL (5.38mmol) de diisopropilamina em 25 mL de THF a  $-78^\circ\text{C}$ . Após 15 minutos uma solução de 0.555g da amida de Weinreb 167 (5.38mmol) em 1.0mL de THF foi adicionada gota a gota. A solução resultante foi deixada sob agitação a  $-78^\circ\text{C}$  por 30 minutos. Adicionou-se então 1.08mL de hidrocinamaldeído (8.07mmol) gota a gota durante 10 minutos. Após 15 minutos foi adicionado 20 mL de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a  $-78^\circ\text{C}$  e a mistura deixada chegar a temperatura ambiente. Após separação das fases a mistura foi diluída com éter etílico e lavada com solução aquosa de NaCl saturado. A fase aquosa foi extraída com duas porções de éter etílico. A fase orgânica combinada foi secada com  $\text{MgSO}_4$ , evaporada e concentrada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 60%) forneceu 0.725g do aldol 171 como um óleo amarelado em 90% de rendimento. IV (filme) 3426, 3022, 2927, 2855, 1643, 1495, 1454, 1387, 1179, 1108,  $700\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (m, 5H, aromáticos, C-H), 4.05 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.91 (sl, 1H, O-H), 3.67 (s, 3H, NO-CH<sub>3</sub>), 3.19 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.84 (dd,  $J=9.5$  e 5.1 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>), 2.74 (dd,  $J=9.5$  e 7.0 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H<sub>1</sub>), 2.70 (dd,  $J=9.5$  e 7.0 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>), 2.48 (dd,  $J=16.6$  e 9.5 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H<sub>1</sub>), 1.89 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>), 1.74 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H<sub>1</sub>); TLC (AcOEt/hexano 50%) *R*<sub>f</sub> 0.22.



### **1-metoxi(metil)carbamoilmetil-3-fenilpropil dietilfosfonoacetato (172)**

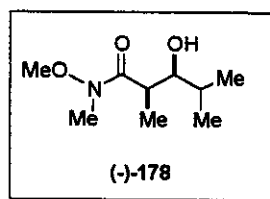
Deixou-se sob agitação durante 12 horas em 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.806g (3.41mmol) do aldol 171, 0.704g (3.41mmol) de dicitlohexilcarbodiimida, 0.038g (0.31mmol) de DMAP e 0.608g (3.10mmol) de ácido dietilfosfonoacético. A reação foi terminada pela adição de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e a fase aquosa extraída com duas porções de éter etílico. O extrato orgânico combinado foi secado com  $\text{MgSO}_4$  anidro e o solvente da reação evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 70%) em sílica gel forneceu 1.13g do éster fosfonato 172 em 77% de rendimento. IV (KBr) 2977, 2931, 2855, 1734, 1654, 1457, 1388, 1267, 1114, 1050, 1024, 973,  $701\text{cm}^{-1}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (m, 5H, aromáticos, C-H), 5.37 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 4.18 (q, 2H, OC-H<sub>2</sub>), 4.17 (q,

2H, OC-H<sub>2</sub>), 3.66 (s, 3H, NO-CH<sub>3</sub>), 3.16 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.00 (d,  $J=4.0$  Hz, 2H, C<sub>7</sub>-H<sub>2</sub>), 2.93 (d,  $J=4.0$  Hz, 2H, C<sub>7</sub>-H<sub>1</sub>), 2.75 (m, 4H, C<sub>5</sub>-H e C<sub>2</sub>-H), 2.03 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H), 1.35 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.34 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); TLC (AcOEt/MeOH 99%)  $R_f$  0.31; EM ( $m/z$ ) 415 (1.4), 384 (7.5), 355 (10), 219 (89), 197 (100), 179 (49), 159 (46), 123 (21), 109 (8.5), 91 (49).



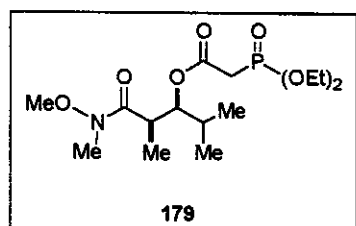
**(-)-(2*S*,3*R*)-1-[(4*S*)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl]-3-hidroxi-2,4-dimetilpentan-1-ona (177)**

Uma solução de 3.33g (14.3mmols) de (4*S*)-(+)-4-benzil-3-propionil-1,3-oxazolan-2-ona (*R*)-(-)-105 em 72mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (solução 0,2M), foi resfriada a 0°C sob atmosfera de argônio e, a esta solução adicionado gota a gota 1.72mL (15.7mmols) de TiCl<sub>4</sub> puro. A suspensão amarela resultante foi agitada durante 5 minutos e então 7.46mL (42.8mmols) de diisopropiletilamina foi adicionada lentamente. A solução vermelho sangue formada foi agitada a 0°C durante 1 hora. A solução de enolato de tetracloreto de titânio foi então resfriada a -78°C e 3.10mL (42.8mmol) de isobutiraldeído foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada durante 10 minutos a -78°C e levada a 0°C. Após 3 horas a reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa de NH<sub>4</sub>Cl saturada. As duas fases foram separadas e a fase aquosa extraída com duas porções de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica combinada foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, secada com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 25-30%) forneceu 3.32g do produto de condensação aldólica (-)-177 como um sólido branco em 80% de rendimento com proporção relativa entre os diastereoisômeros de 94:6.  $[\alpha]_D -54.9$  ( $c$  0.93, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IV (KBr) 3518, 3065, 3028, 2965, 2875, 1951, 1775, 1685, 1444, 1385, 1209, 1109, 976, 844, 761, 703, 644cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 (m, 2H, aromáticos, C-H), 7.28 (m, 1H, aromáticos, C-H), 7.21 (m, 2H, aromáticos, C-H), 4.70 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 4.33 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.19 (dd,  $J=9.0$  e 2.8 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.96 (qd,  $J=7.0$  e 2.7 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 3.54 (dl,  $J=8.5$  Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.26 (dd,  $J=13.4$  e 3.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.90 (sl, 1H, C<sub>3</sub>-OH), 2.79 (dd,  $J=13.4$  e 9.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.73 (m, 1H; C<sub>4</sub>-H), 1.24 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.04 (d,  $J=6.5$  Hz, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.91 (d,  $J=6.7$  Hz, 3H, C<sub>5</sub>-H); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.8, 152.8, 135.0, 129.4, 128.9, 127.4, 76.6, 66.1, 55.1, 39.6, 37.7, 30.7, 19.2, 18.8, 9.9; TLC (AcOEt/hexano 35%)  $R_f$  0.27; Massa de Alta Resolução ( $m/z$ ) Calculado: 305.16271; Encontrado: 305.16277.



**(-)-N1-metoxi-N1,2,4-trimetil-(2S,3R)-3-hidroxi-pentanamida (178)**

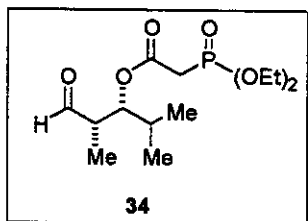
Para uma suspensão de 0.401g (4.11mmol) de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina em 3.2mL de THF a 0°C, foi adicionado 2.10mL (4.15mmol) de uma solução 2.0M de trimetilalumínio em tolueno, observando-se a evolução de gás. A solução resultante foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente e então resfriada a -15°C. Uma solução de 0.585g (1.37mmol) da  $\beta$ -hidroxiimida (-)-177 em 2.5mL de THF foi adicionada lentamente e a mistura resultante foi agitada a 0°C por duas horas e meia. Esta solução foi transferida para uma mistura de 15mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 30mL de HCl aquoso 0.5N sob agitação vigorosa. Após uma hora a 0°C a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com três porções de 25mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 35%) forneceu 0.300g de (-)-178 como um óleo incolor em 83% de rendimento. IV (filme) 3477, 2962, 2877, 1779, 1636, 1458, 1386, 1179, 992cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.88 (s, 1H, O-H), 3.66 (s, 3H, NO-CH<sub>3</sub>), 3.38 (dd, *J*=8.4 e 2.6 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.15 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.06 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 1.66 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.08 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.98 (d, *J*=6.6 Hz, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.83 (d, *J*=6.6 Hz, 3H, C<sub>5</sub>-H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.5, 76.6, 61.4, 35.7, 31.9, 30.3, 19.2, 18.9, 9.8; TLC (AcOEt/hexano 35%) *R*<sub>f</sub> 0.26; Massa de Alta Resolução (*m/z*) Calculado: 189.13649; Encontrado: 189.13659.



**(1R,2S)-2-etil(metil)carbamoil-1-isopropilpropil dietilfosfonoacetato (179)**

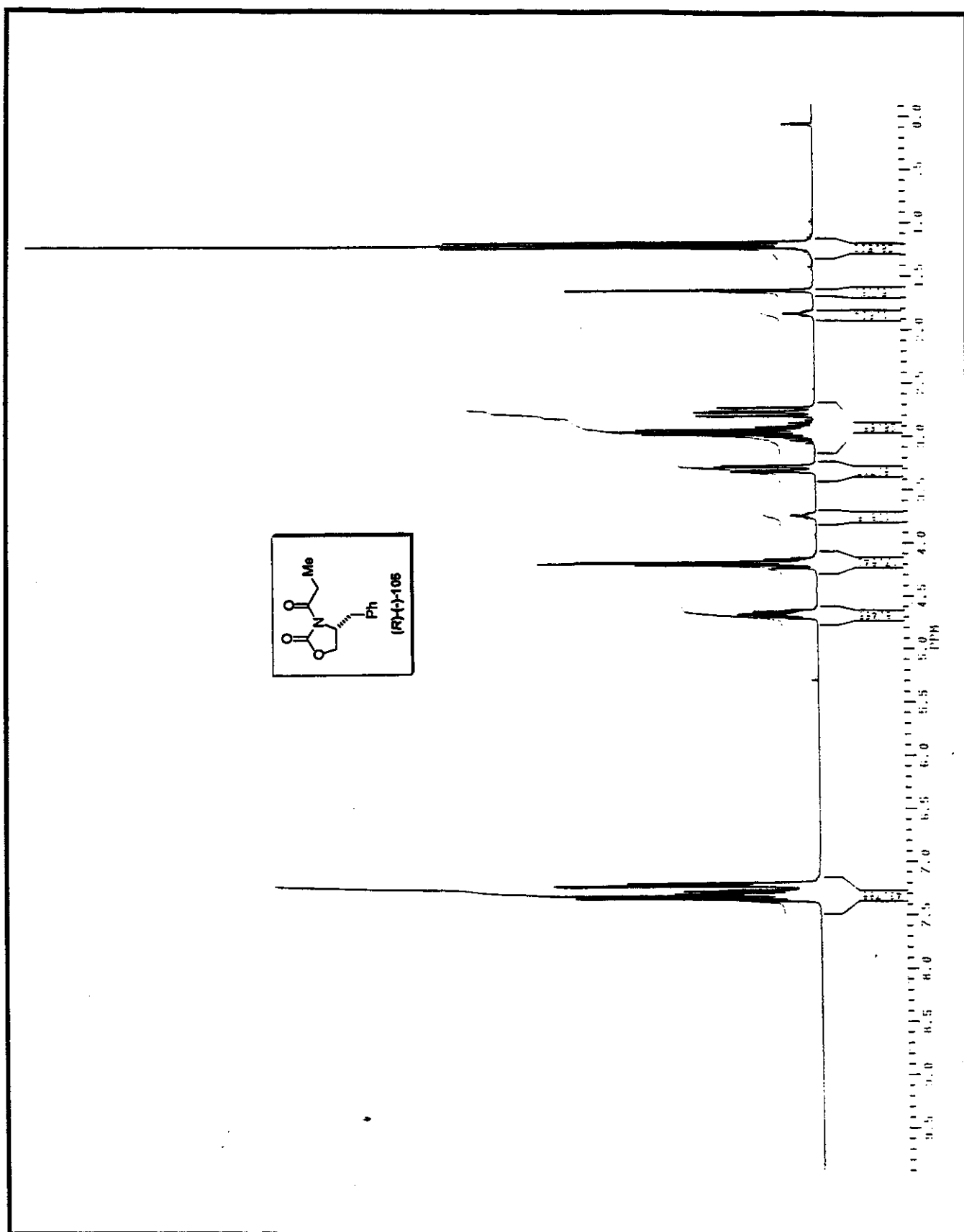
Deixou-se sob agitação durante 12 horas em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.182g (0.963mmol) da amida de Weinreb (-)-178, 0.397g (1.926mmol) de dicitlohexilcarbodiimida, 0.012g (0.096mmol) de DMAP e 0.172g (0.876mmol) de ácido dietilfosfonoacético. A reação foi terminada pela adição de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e a fase aquosa extraída com duas porções de éter etílico. O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO<sub>4</sub> anidro e o solvente da reação evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 60%) em sílica gel forneceu 0.249g de 179 em 74% de rendimento. IV (filme) 2974, 2933, 1736, 1656, 1465, 1390, 1270, 1115, 1044, 1025, 974, 916, 838, 783, 622cm<sup>-1</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.15 (dd, *J*=12.0 e 5.9 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 4.18 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.16 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, NO-CH<sub>3</sub>), 3.16 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.03 (d, *J*=7.3 Hz, 1H, C=O-

$\text{CH}_2\text{-P=O}$ ), 2.95 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H,  $\text{C=O-CH}_2\text{-P=O}$ ), 1.89 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$  e  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 1.34 (t,  $J=7.1$  Hz, 6H,  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.14 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ), 0.94 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H,  $\text{C}_4\text{-CH}_3$ ), 0.93 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ); TLC (AcOEt/hexano 70%)  $R_f$  0.35.

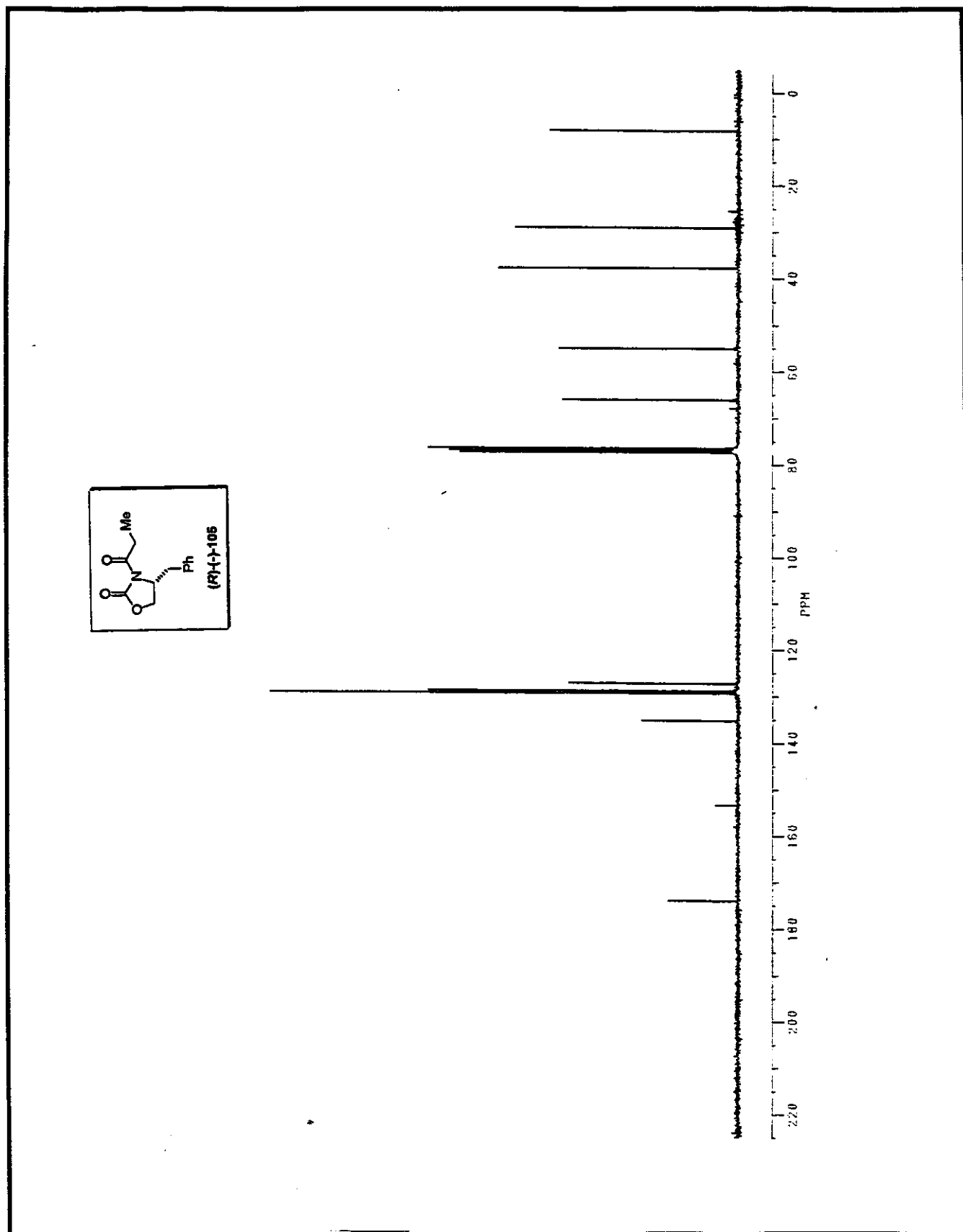


**(1R,2S)-2-formil-1-isopropilpropil dietilfosfonoacetato**

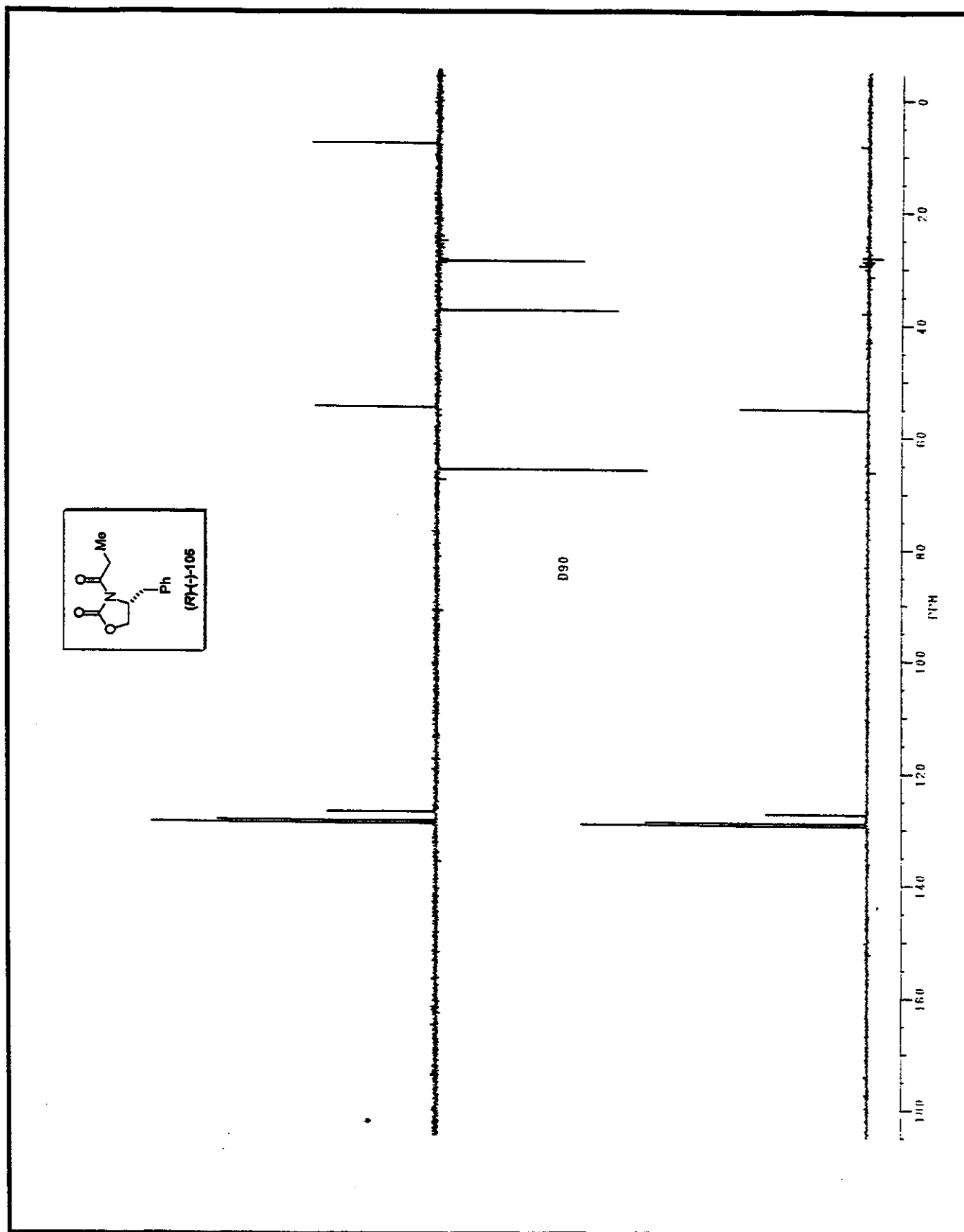
A  $-78^\circ\text{C}$ , sob atmosfera de argônio, uma solução de 49.6mg (0.135mmol) de 33 em 2mL THF foi tratada com 0.18mL (0.135mmol) de solução de DIBAL-H 1M em tolueno. Após agitação por 2 horas a reação foi terminada pela adição de 2 mL de acetato de etila e 5 mL de uma solução saturada de tartarato de sódio e potássio. As fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A fase aquosa foi extraída com duas porções de éter etílico e o extrato orgânico combinado extraído com salmoura, secado com  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e evaporado sob vácuo para fornecer o produto bruto como um óleo incolor. RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.60 (d,  $J=0.98$  Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 5.12 (dd,  $J=7.8$  e 4.1 Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 4.10 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 4.08 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 2.91 (s, 1H,  $\text{C=O-CH}_2\text{-P=O}$ ), 2.86 (s, 1H,  $\text{C=O-CH}_2\text{-P=O}$ ), 2.64 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 1.89 (m, 2H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 1.28 (t,  $J=7.1$  Hz, 6H,  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.06 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H,  $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ), 0.91 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H,  $\text{C}_4\text{-CH}_3$ ), 0.90 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ).



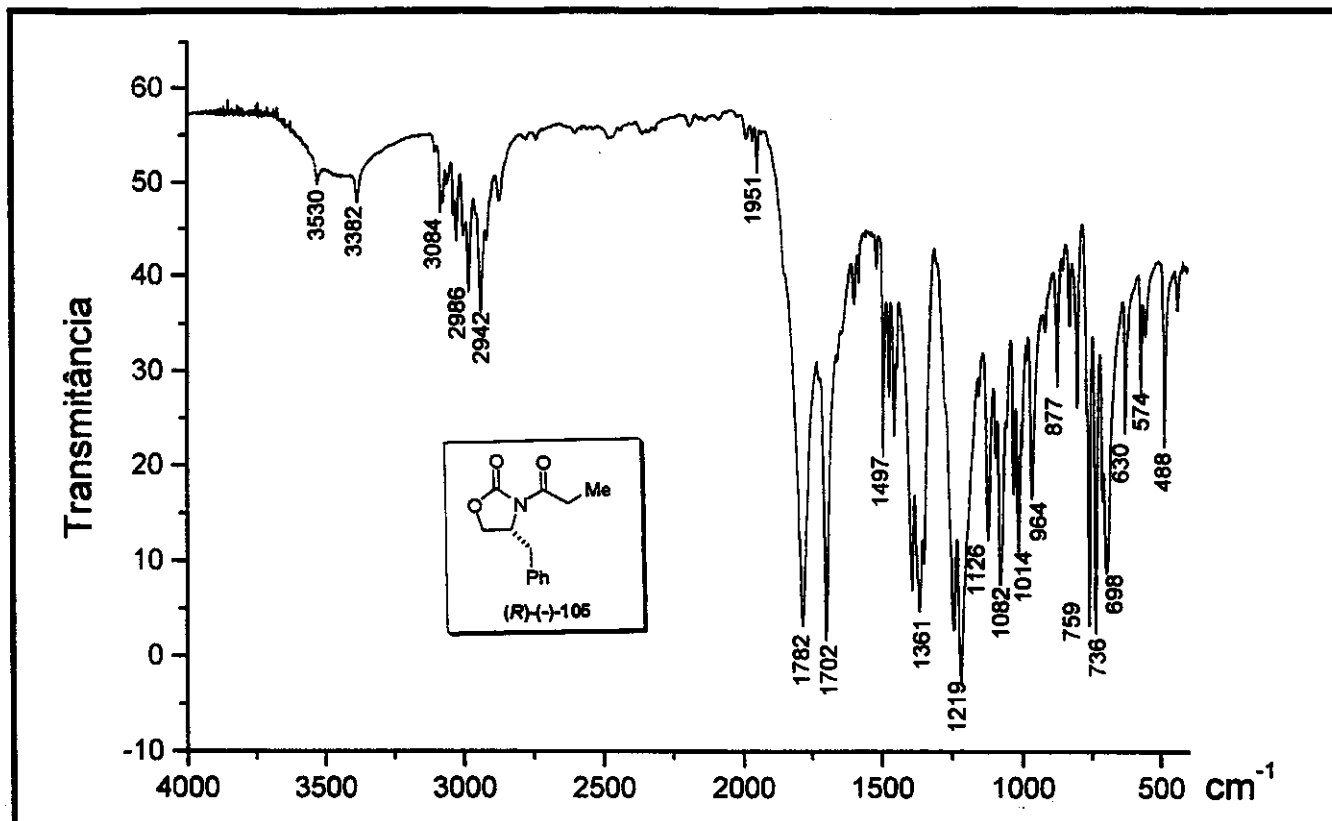
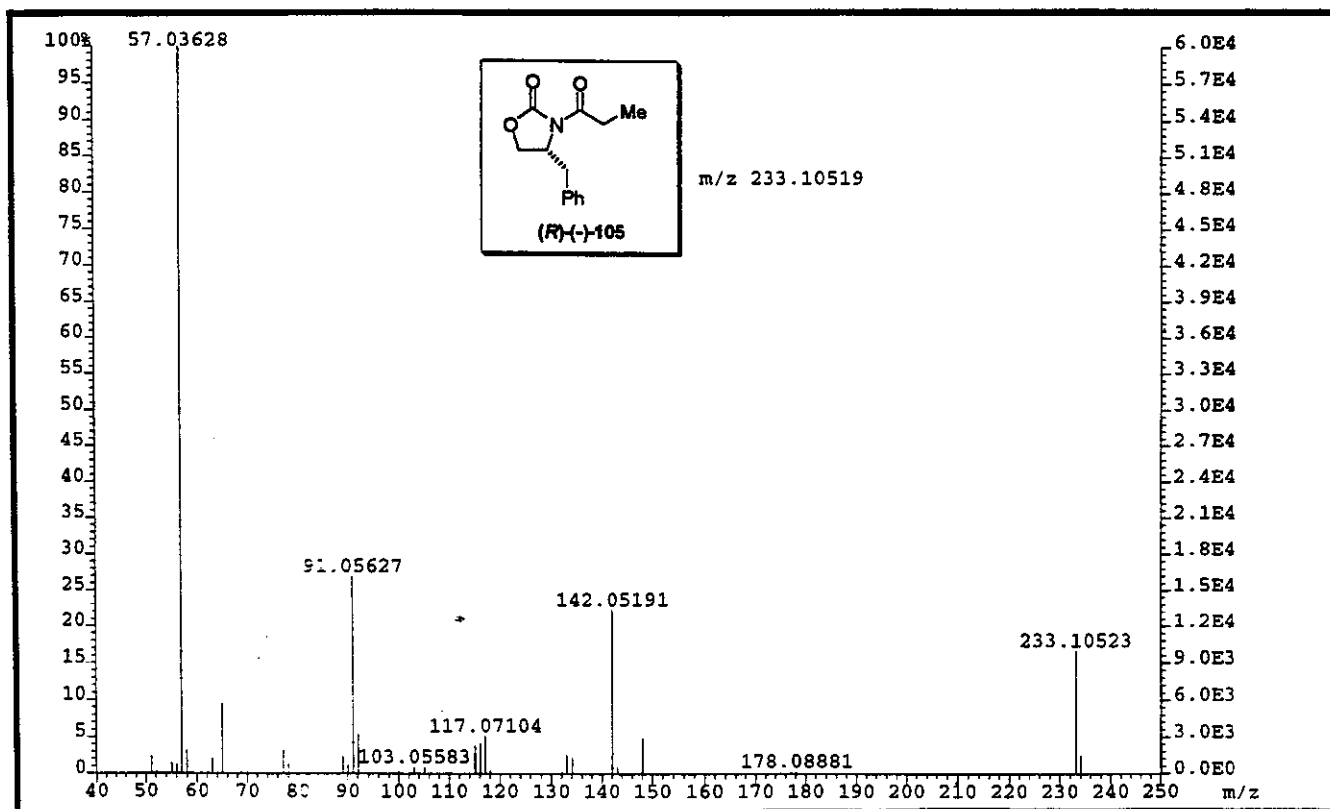
Anexo 1. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto *R*-(-)-105



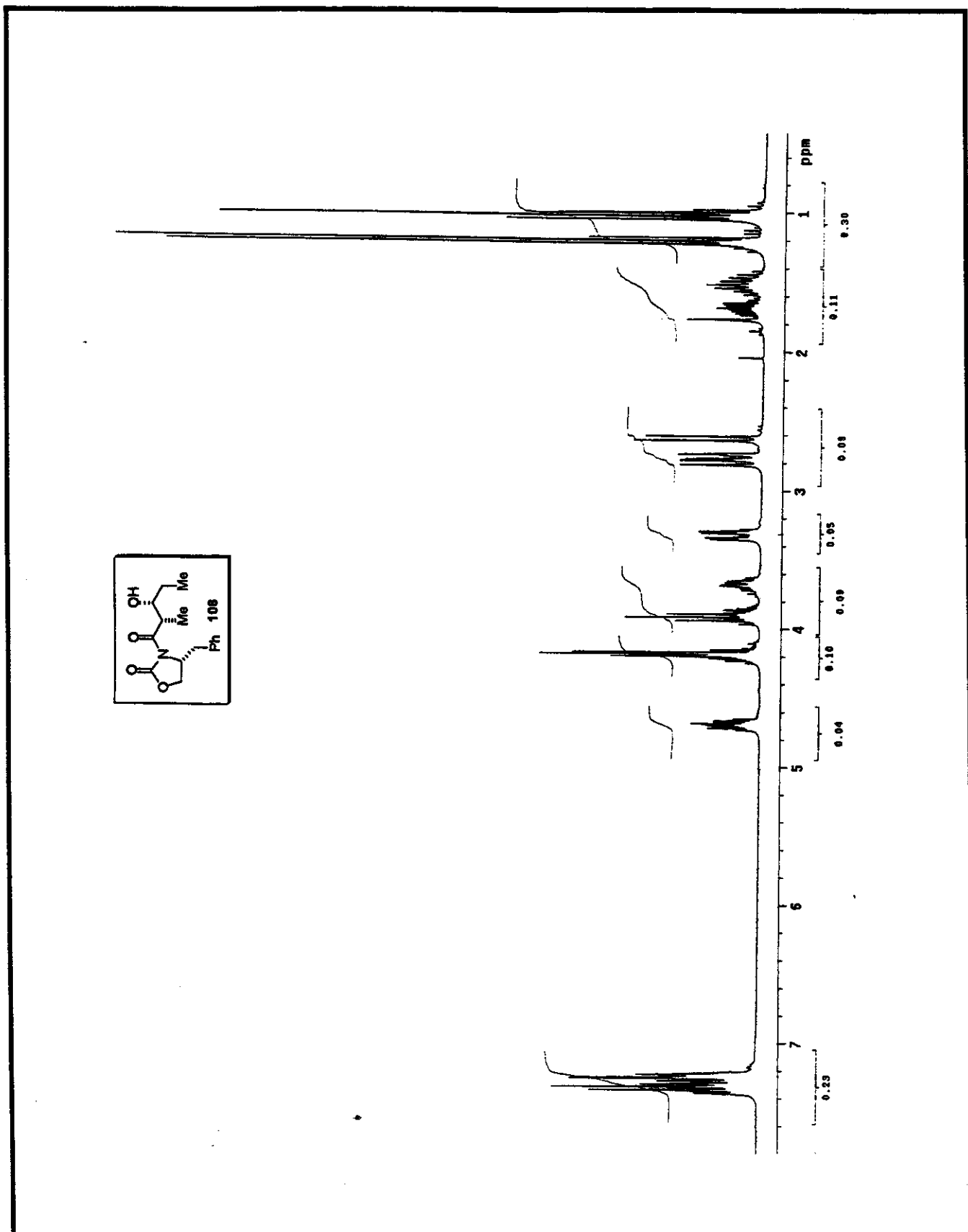
Anexo 2. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz, 25°C) para o composto *R*-(-)-105



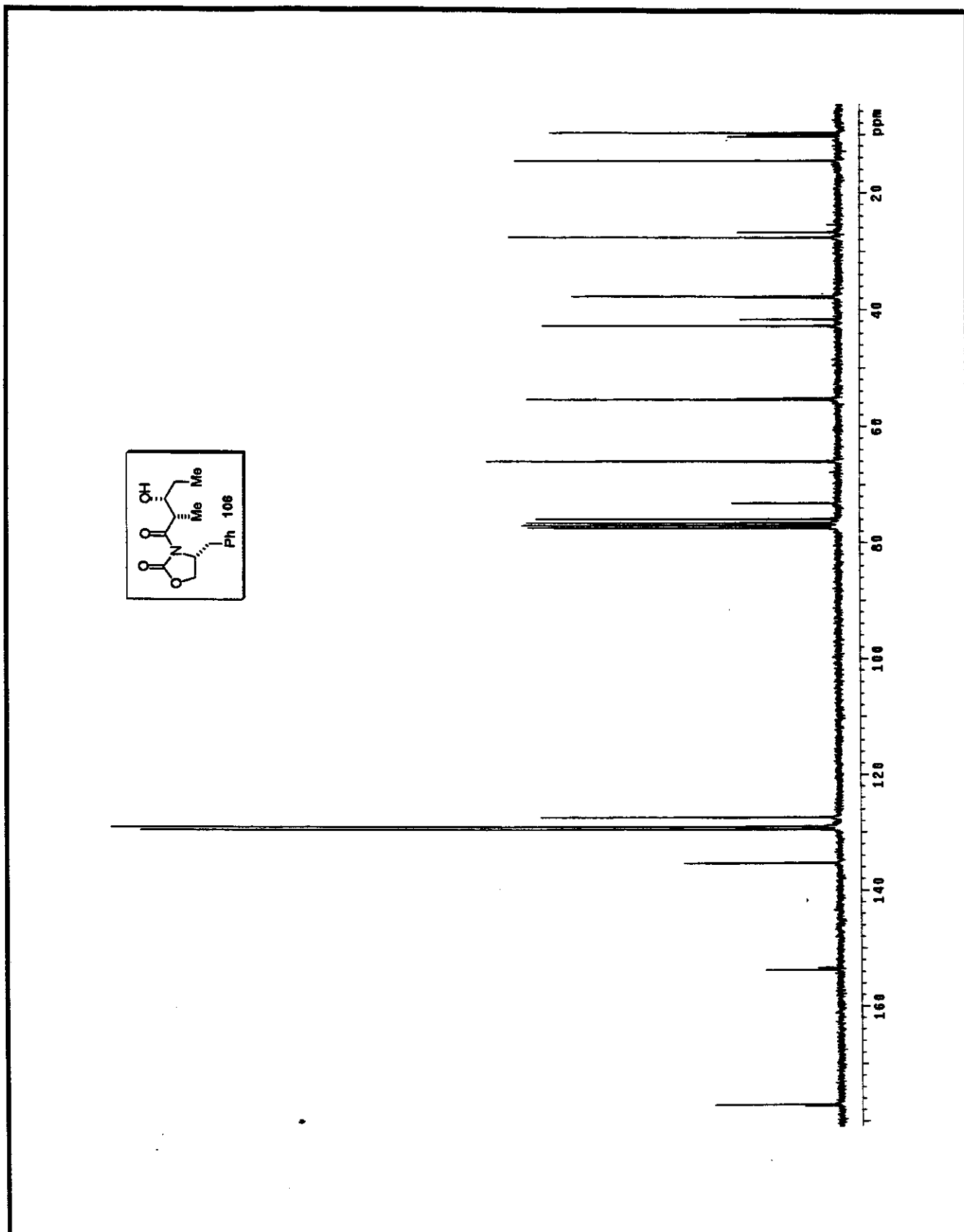
Anexo 3. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C/DEPT 135°, 90° (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz, 25°C) para o composto R(-)-105

Anexo 4. Espectro de IV (KBr) para o composto *R*-(-)-105Anexo 5. Espectro de massa de alta resolução (impacto de e⁻ a 70eV) para o composto *R*-(-)-105

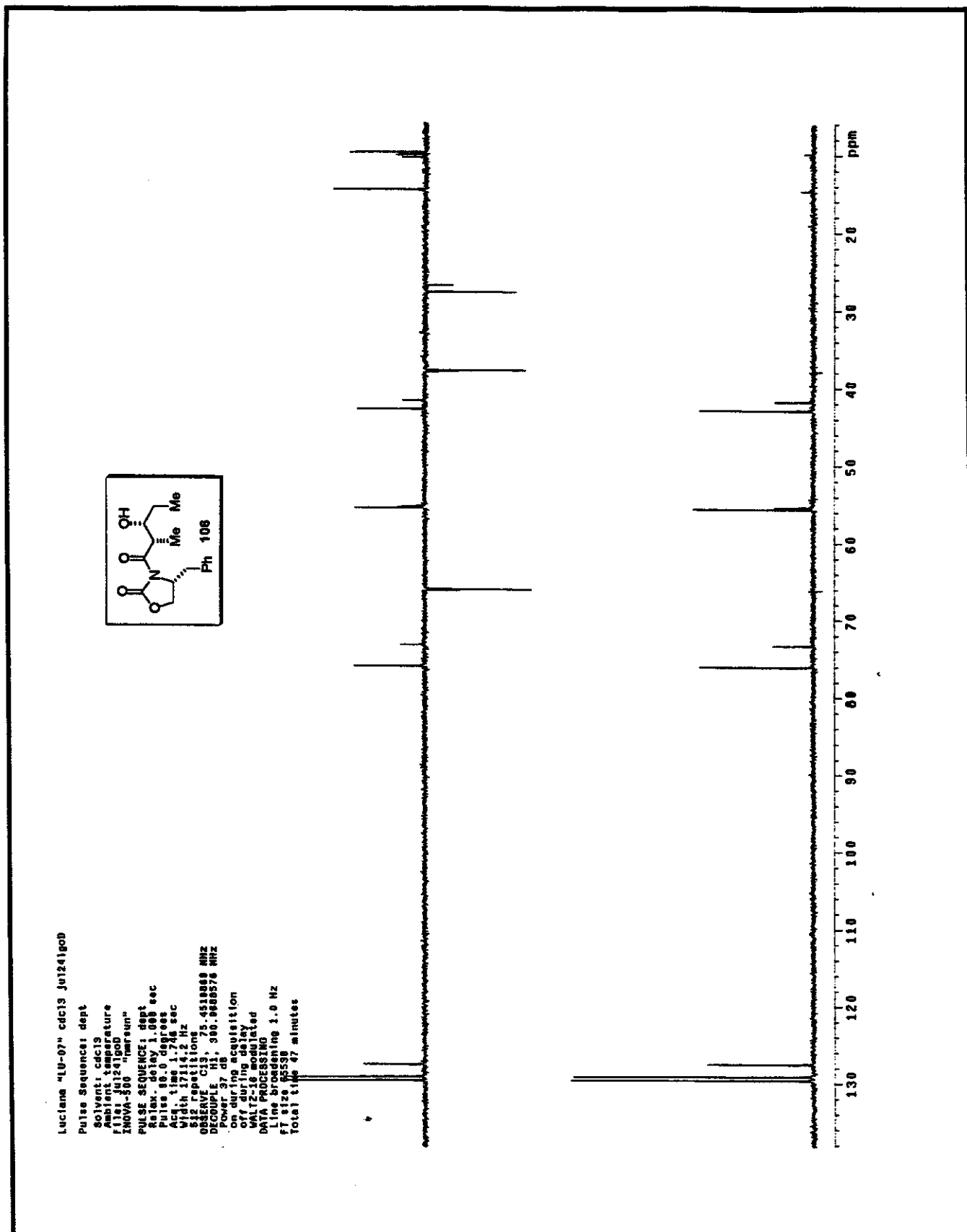




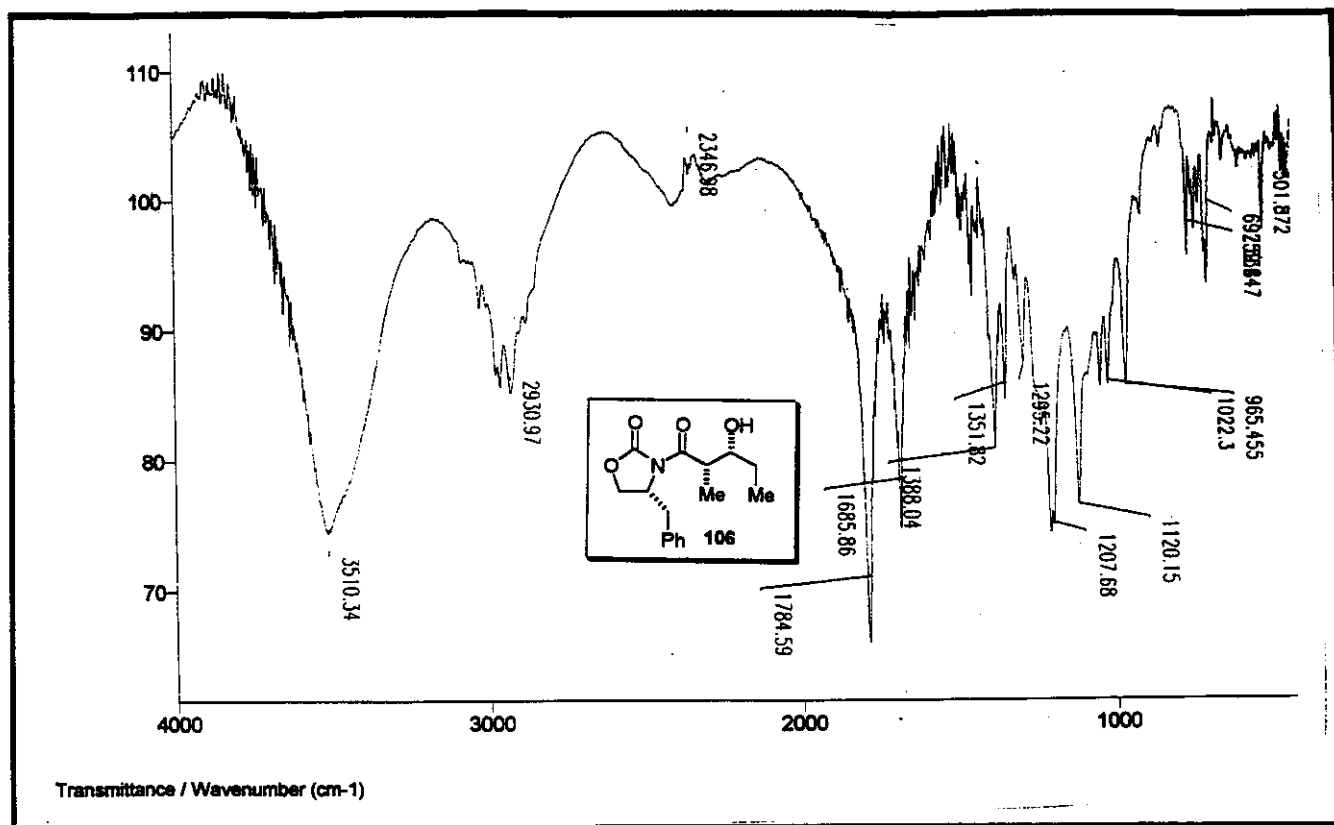
Anexo 6. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 106



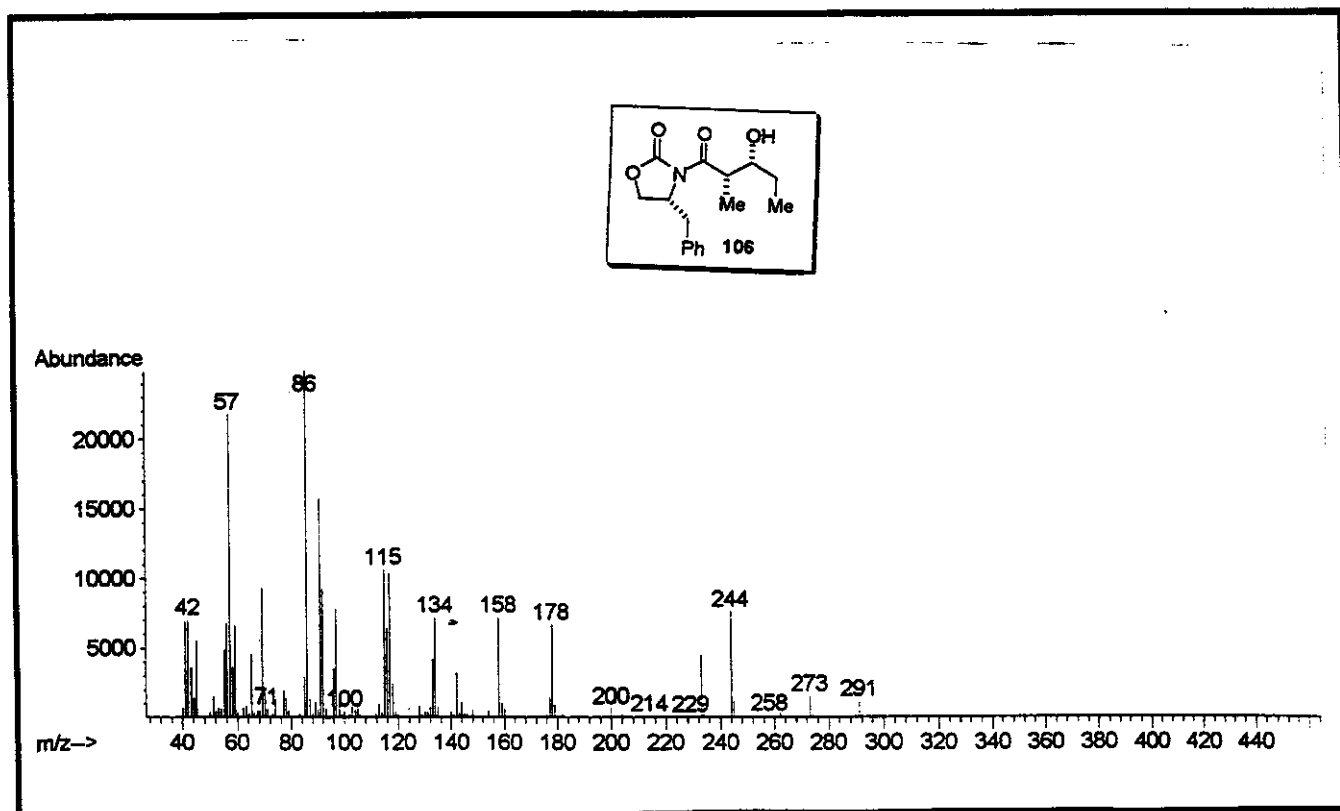
Anexo 7. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz, 25°C) para o composto 106

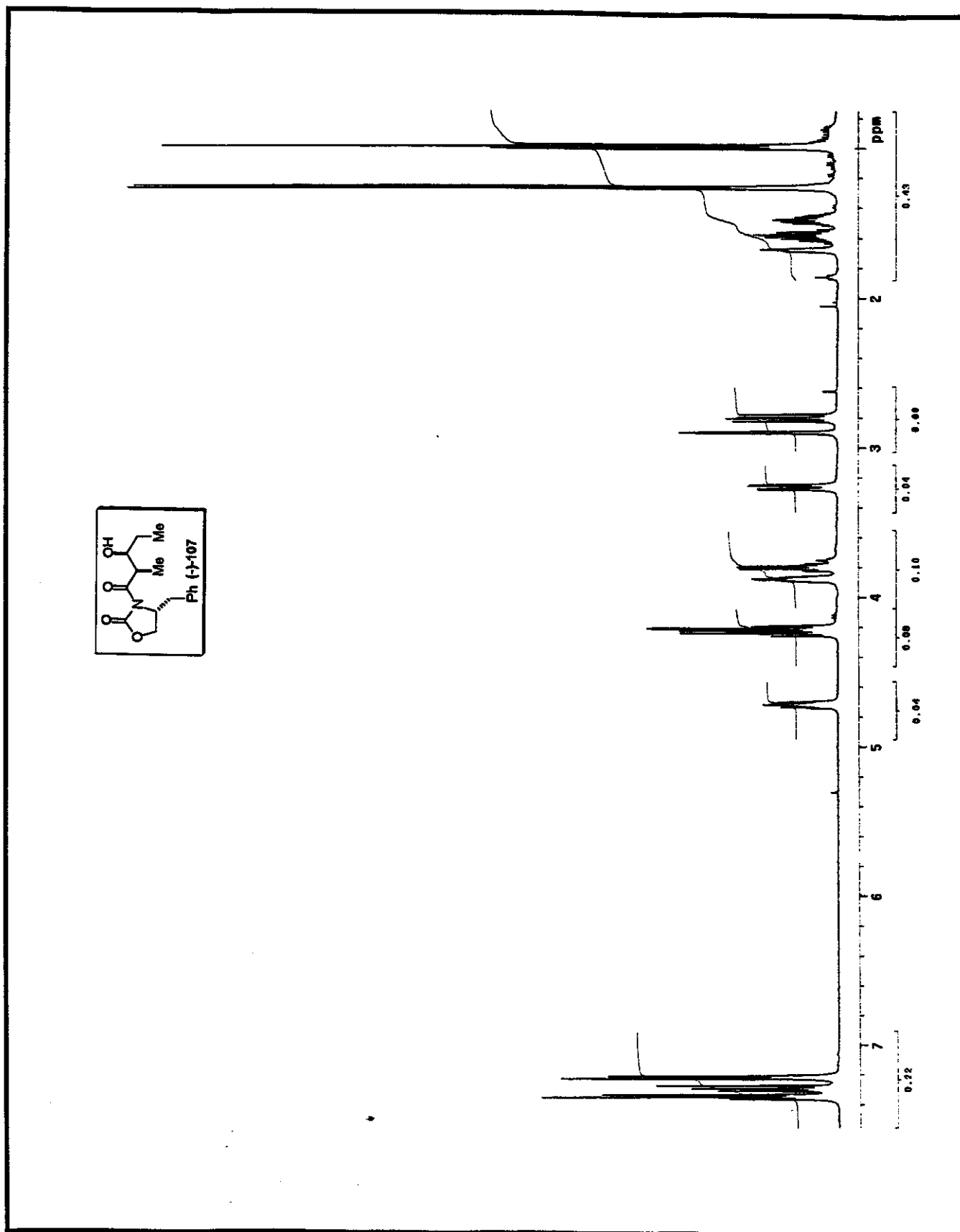


Anexo 8. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C/DEPT 135°, 90° (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz, 25°C) para o composto 106

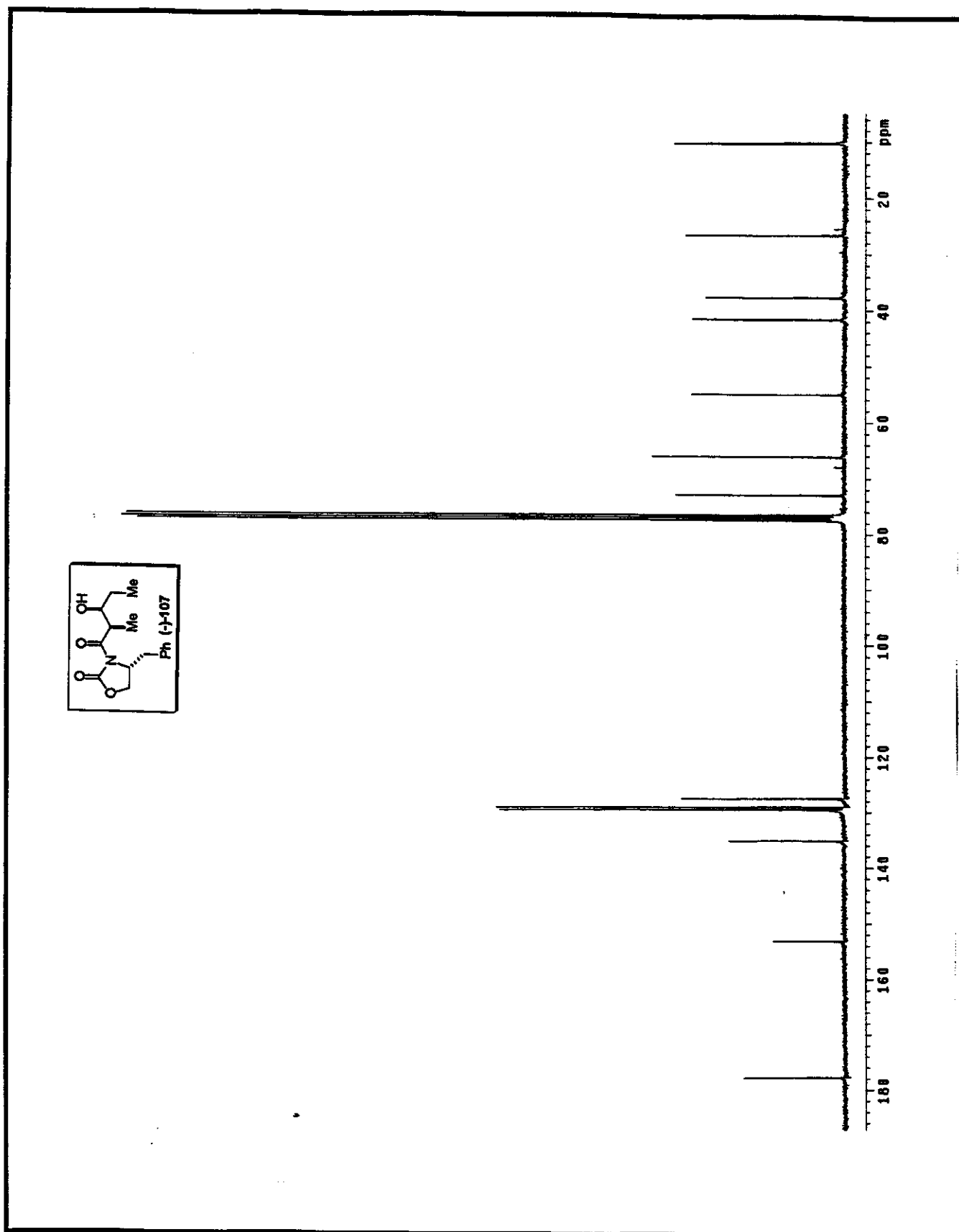


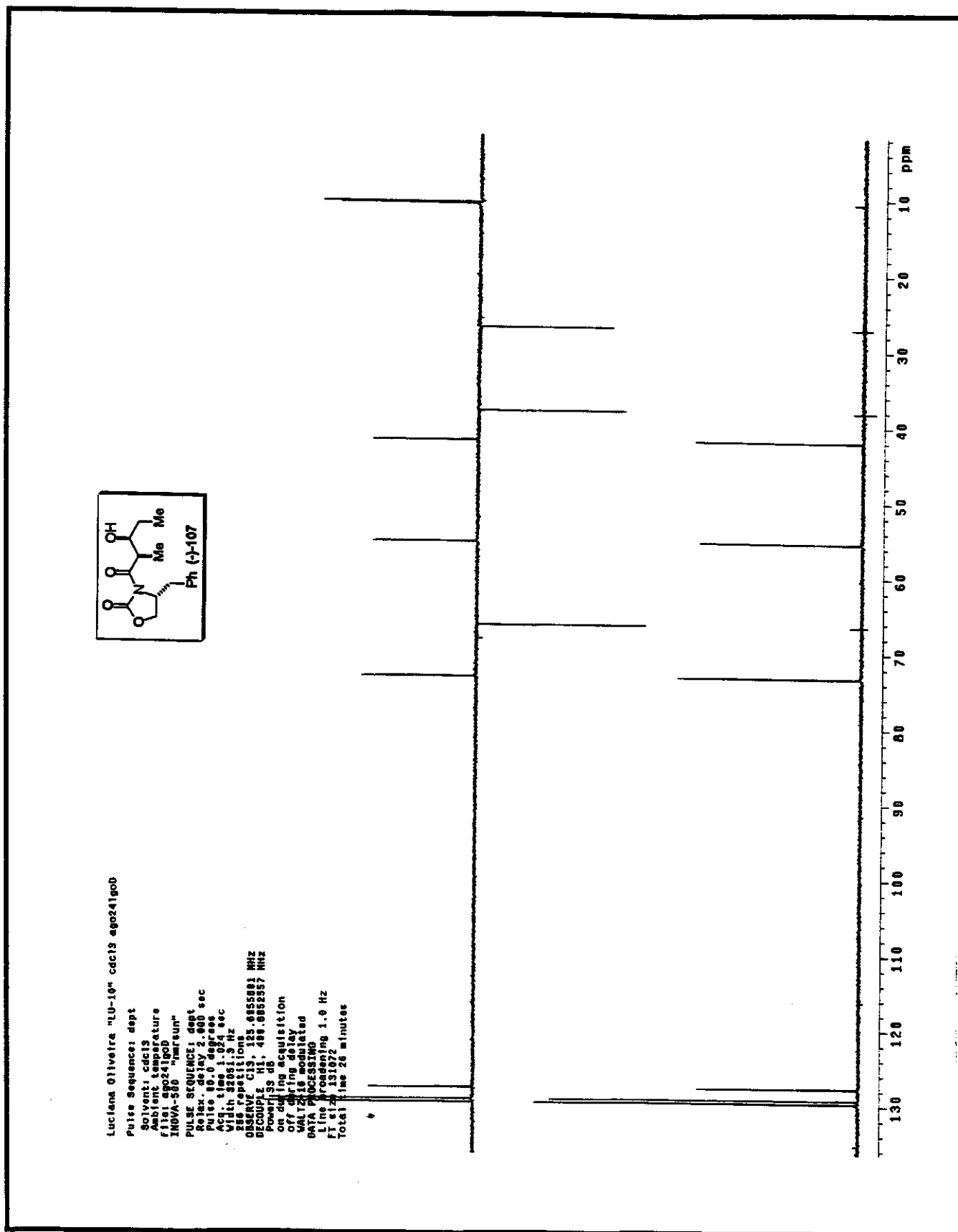
Anexo 9. Espectro de IV (filme) para o composto 106

Anexo 10. Espectro de massa (impacto de e<sup>-</sup> a 70eV) para o composto 106

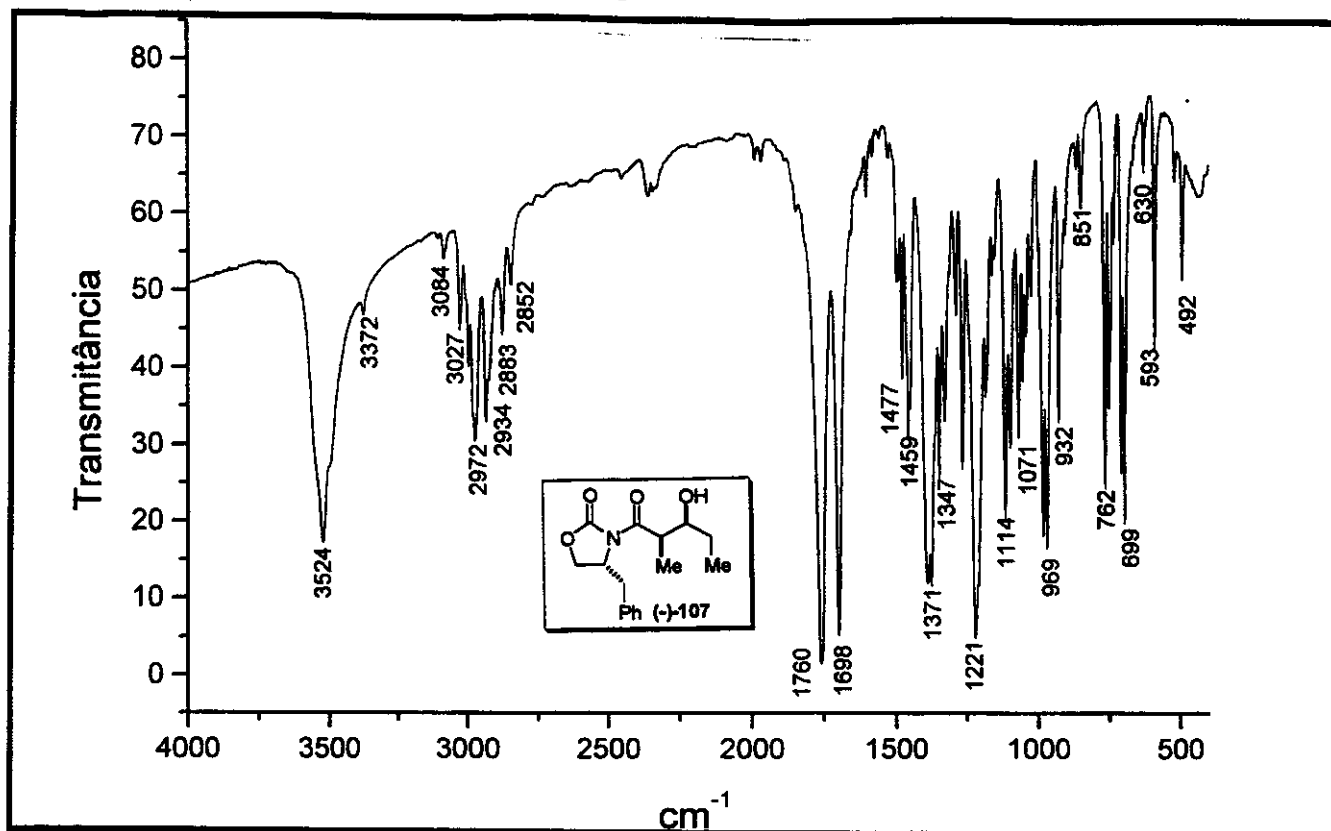


Anexo 11. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz, 25°C) para o composto (-)-107

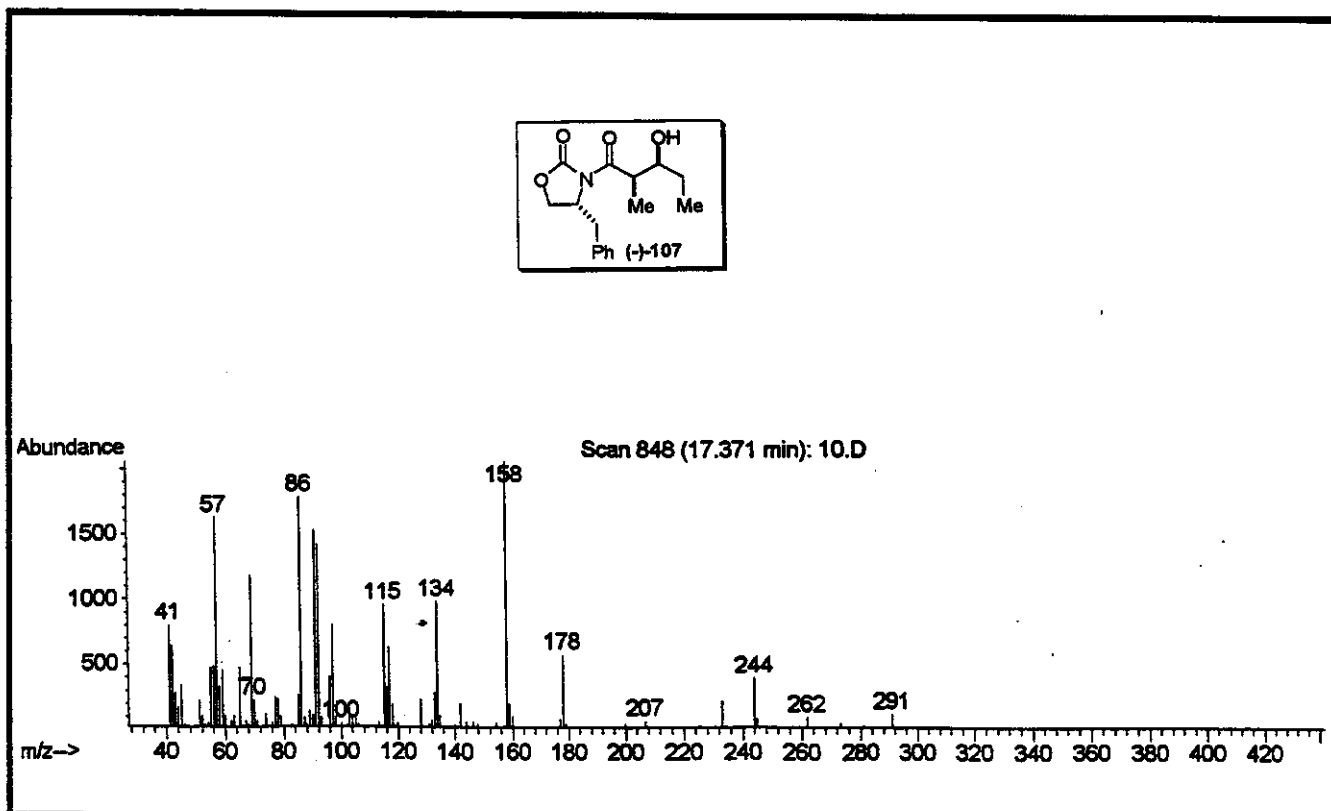
Anexo 12. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz, 25°C) para o composto (-)-107



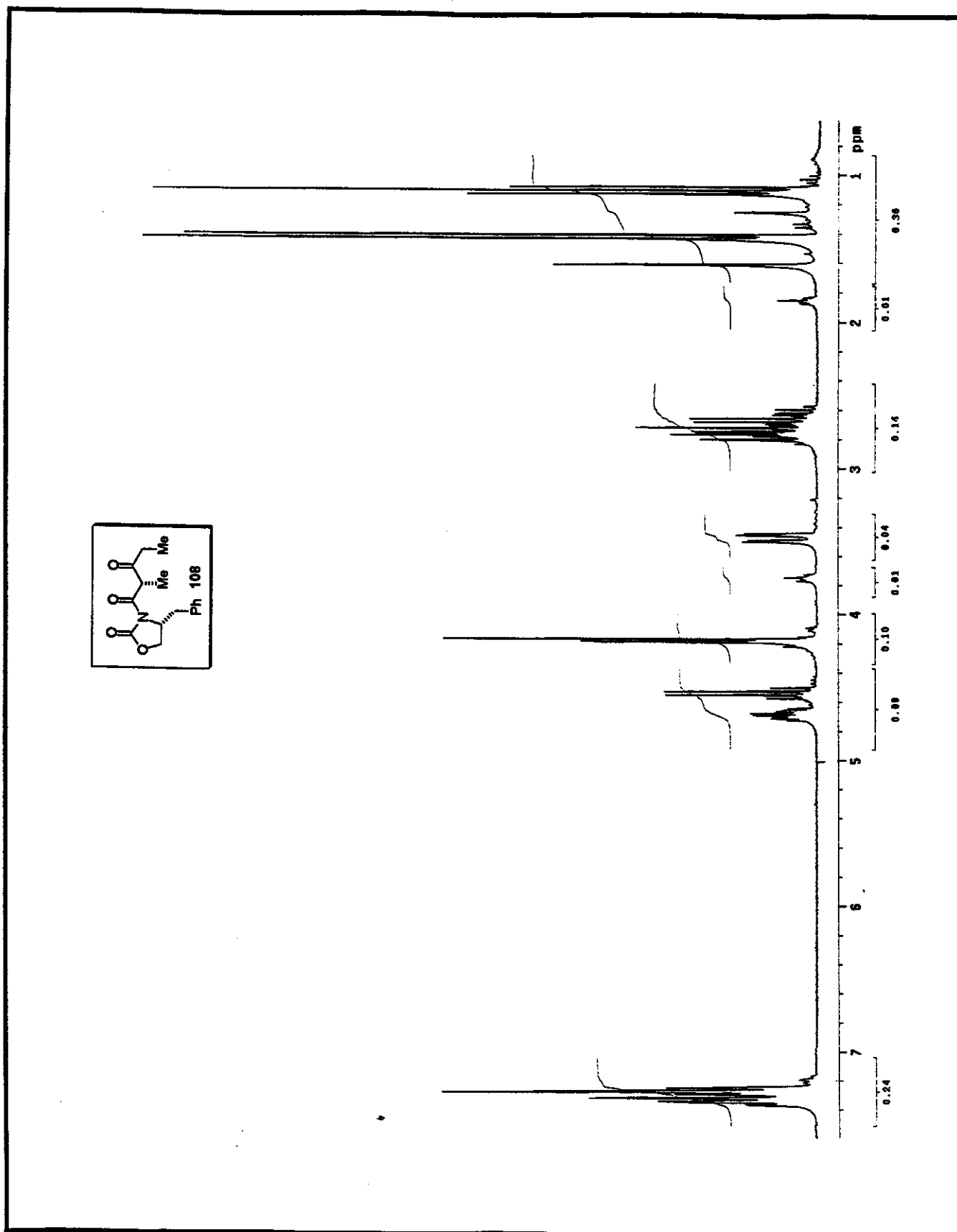
Anexo 13. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C/DEPT 135°, 90° (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz, 25°C) para o composto (-)-107



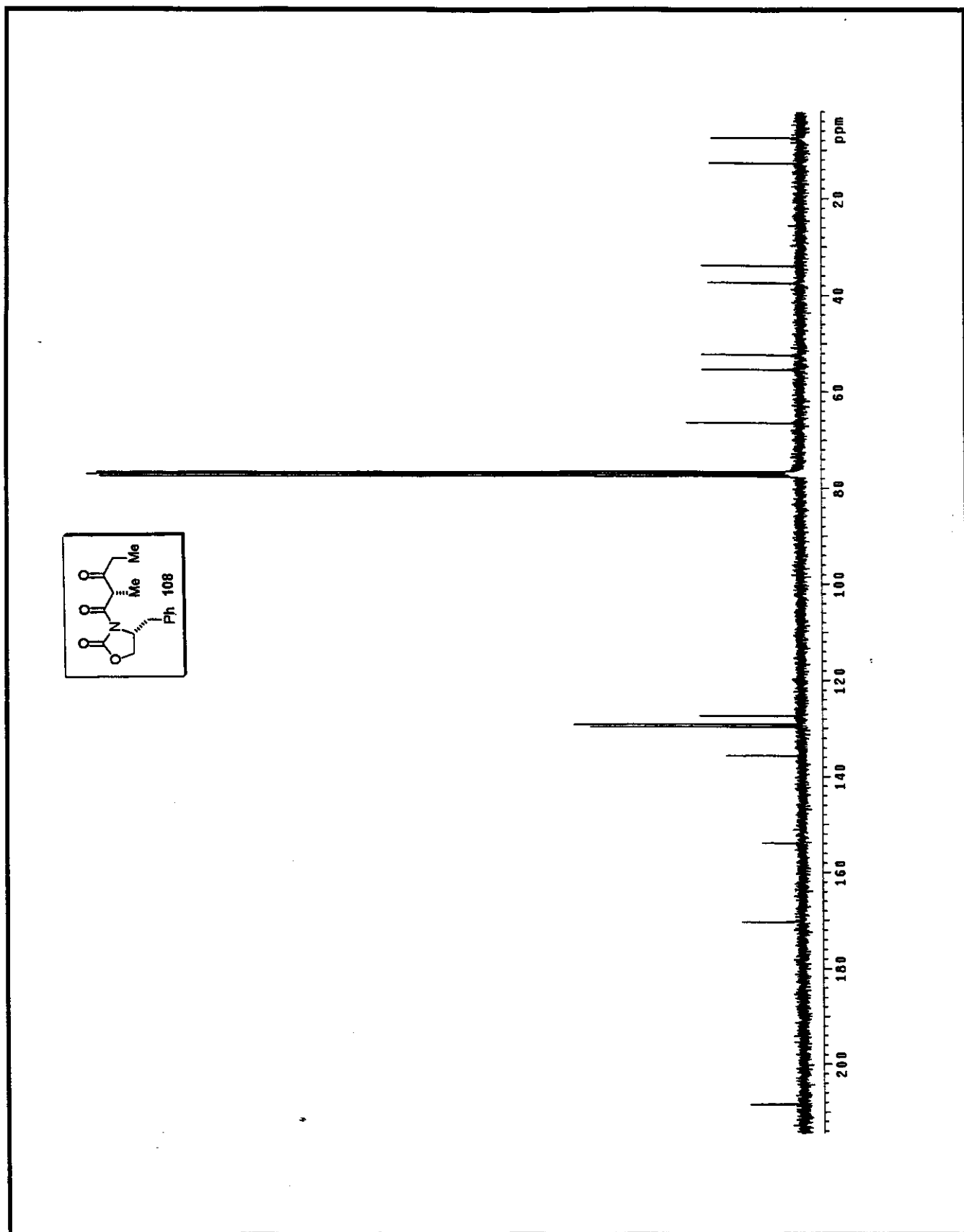
Anexo 14. Espectro de IV (KBr) para o composto (-)-107

Anexo 15. Espectro de massa (impacto de  $e^-$  a 70eV) para o composto (-)-107

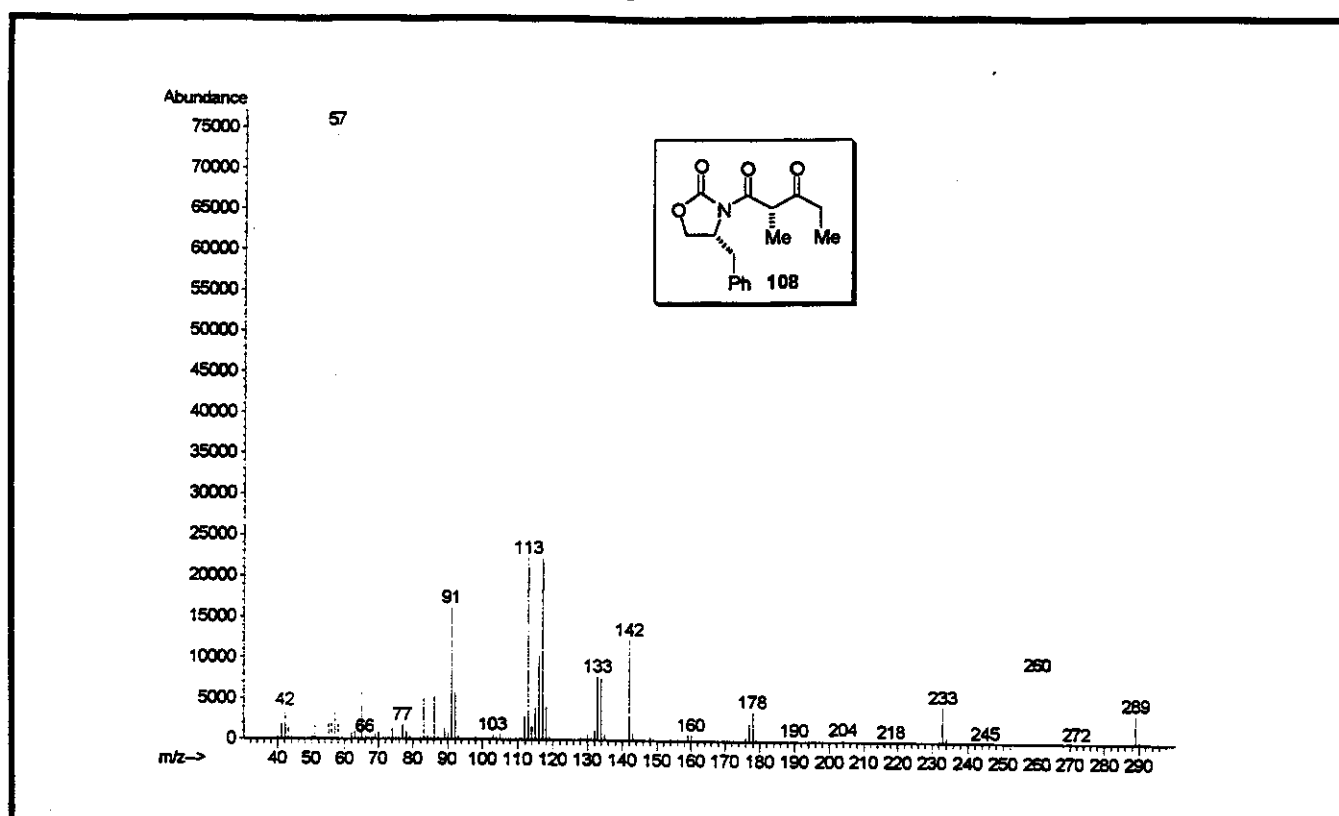




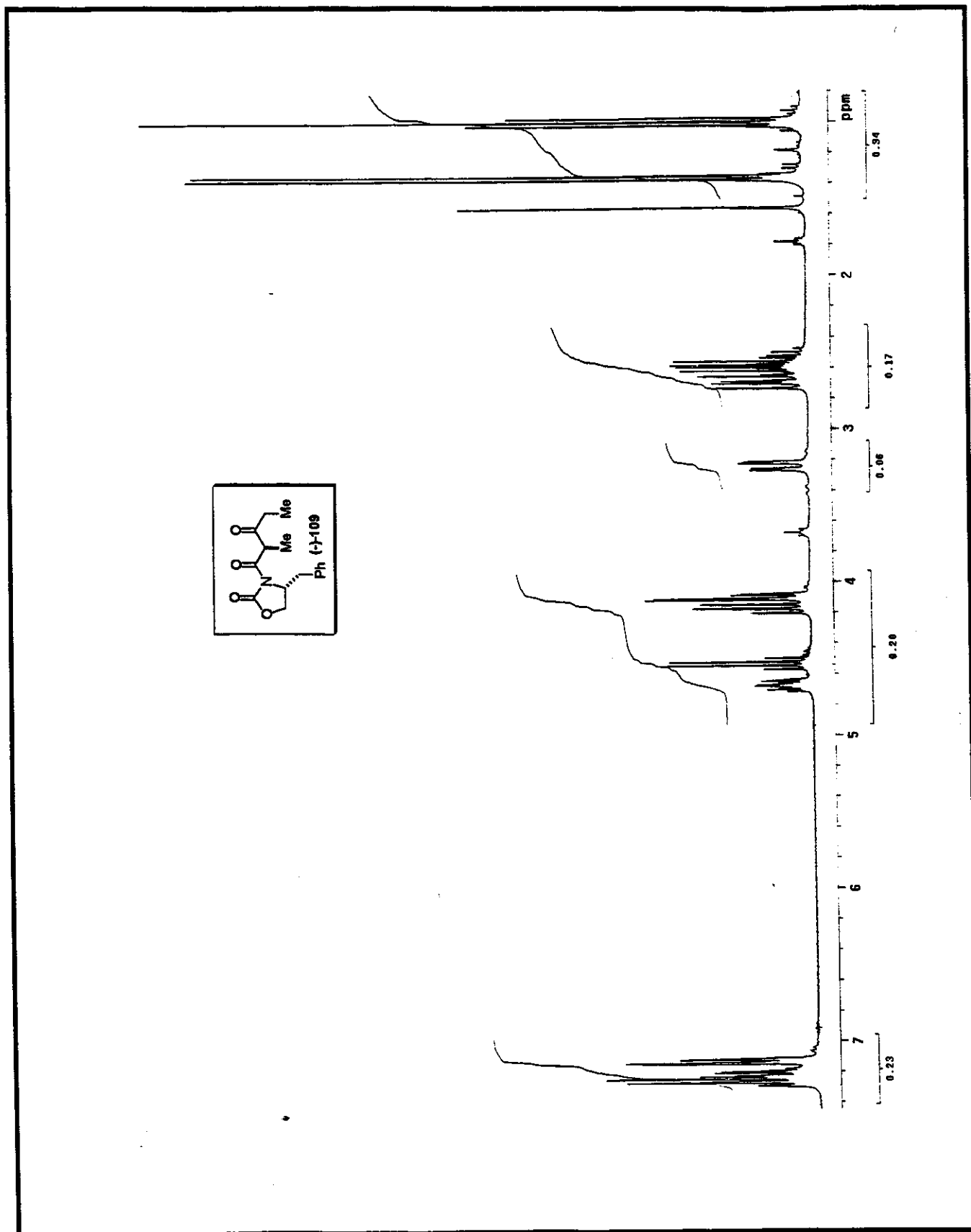
Anexo 16. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz, 25°C) para o composto 108

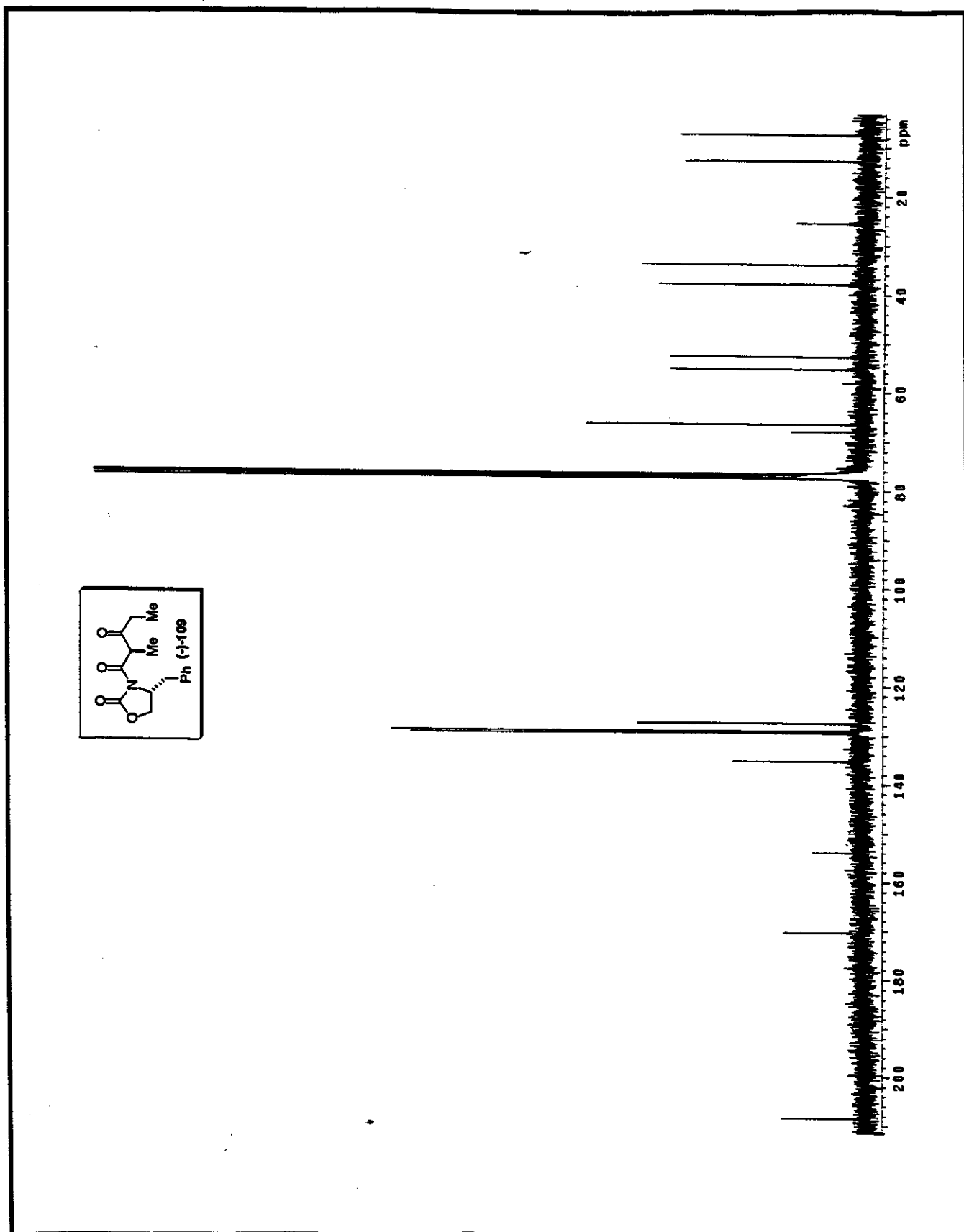


Anexo 17. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto 108

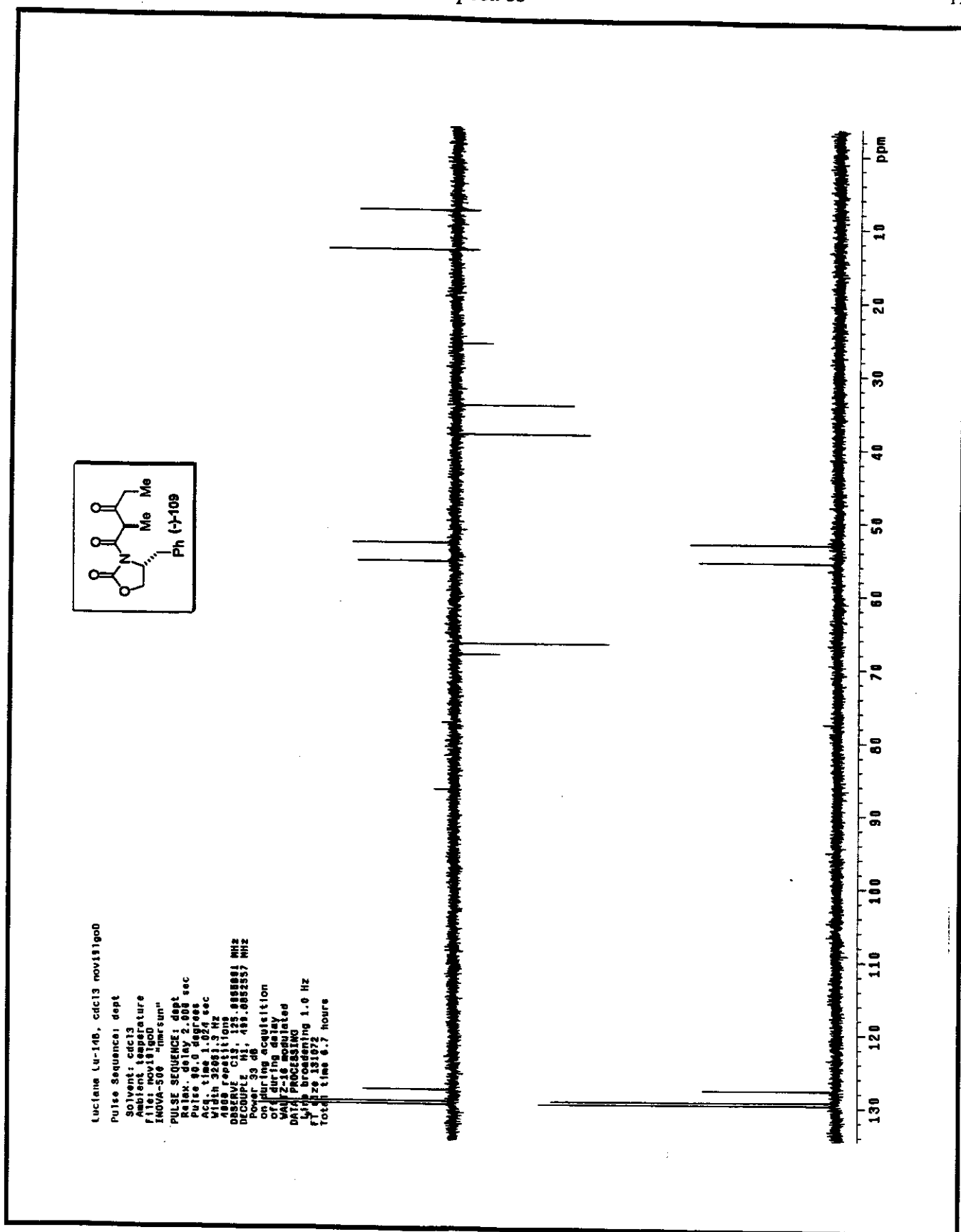


Anexo 18. Espectro de massa (impacto de e<sup>-</sup> a 70eV) para o composto 108

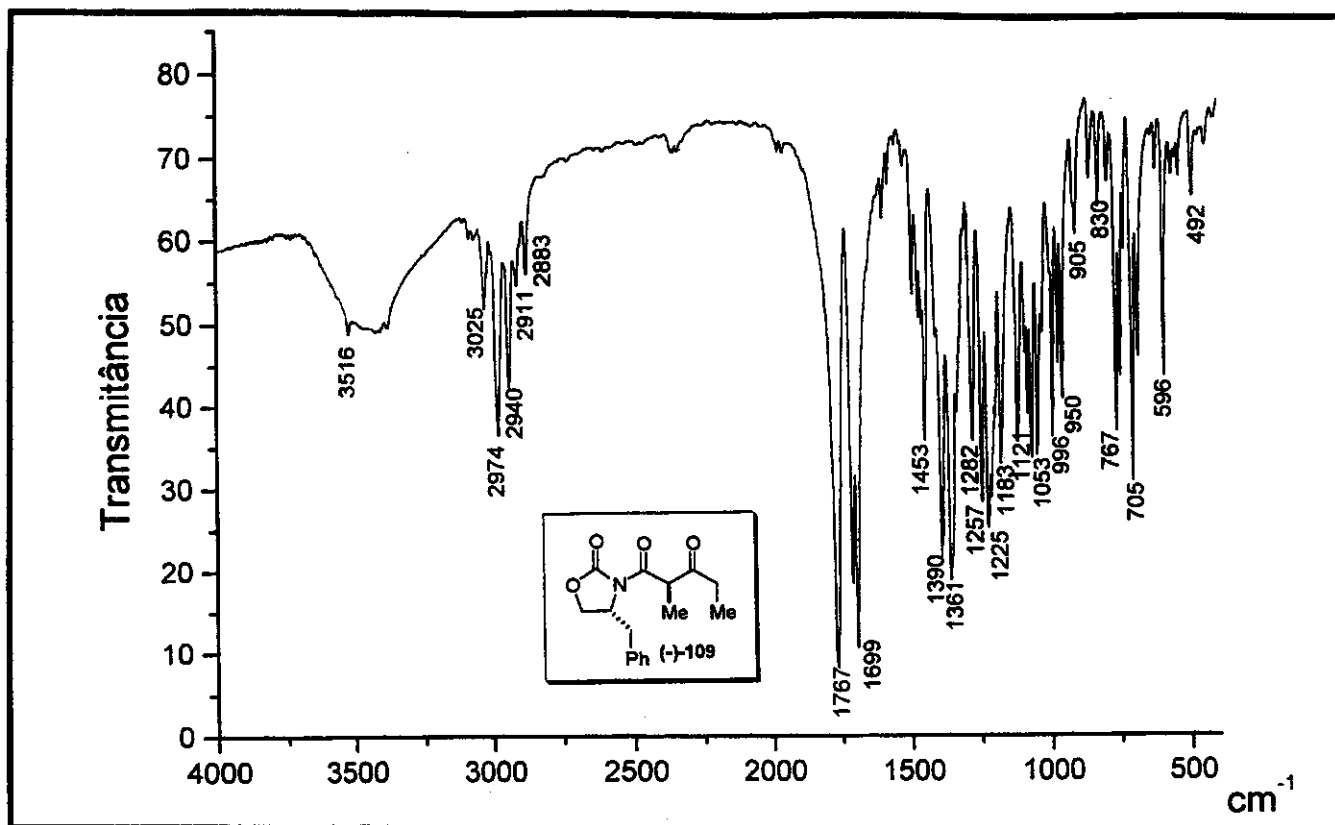
Anexo 19. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto (-)-109



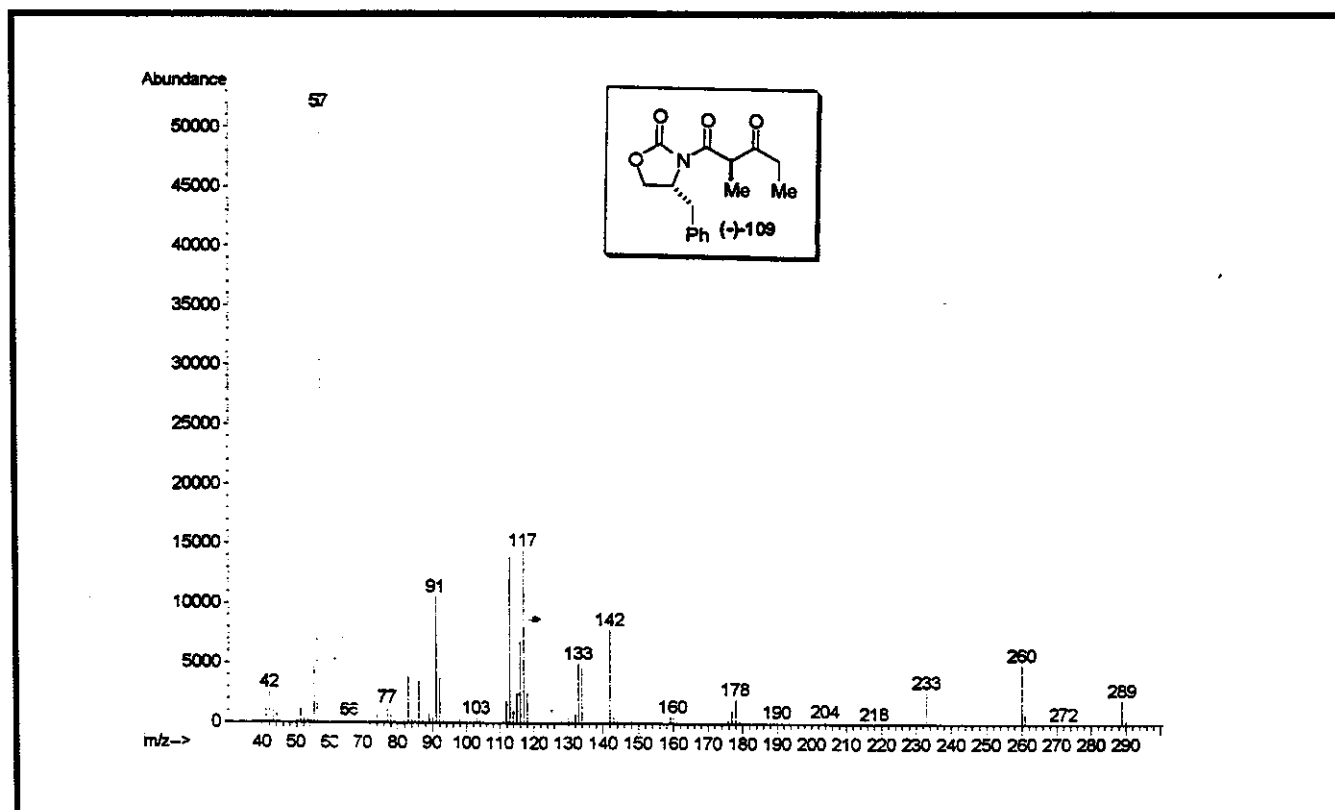
Anexo 20. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto (-)-109



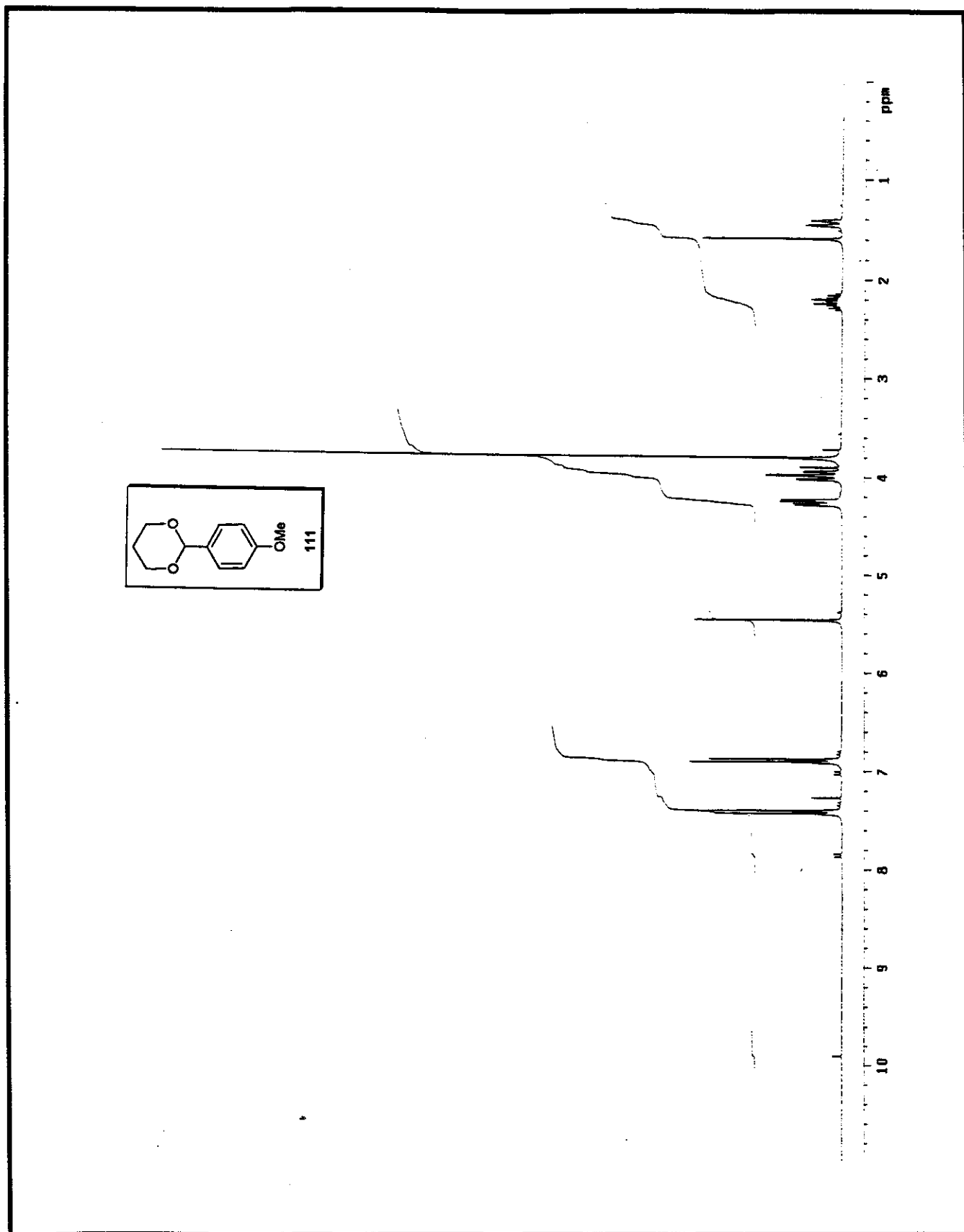
Anexo 21. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C/DEPT 135°, 90° (CDCl<sub>3</sub>, 125MHz, 25°C) para o composto (-)-109



Anexo 22. Espectro de IV (KBr) para o composto (-)-109

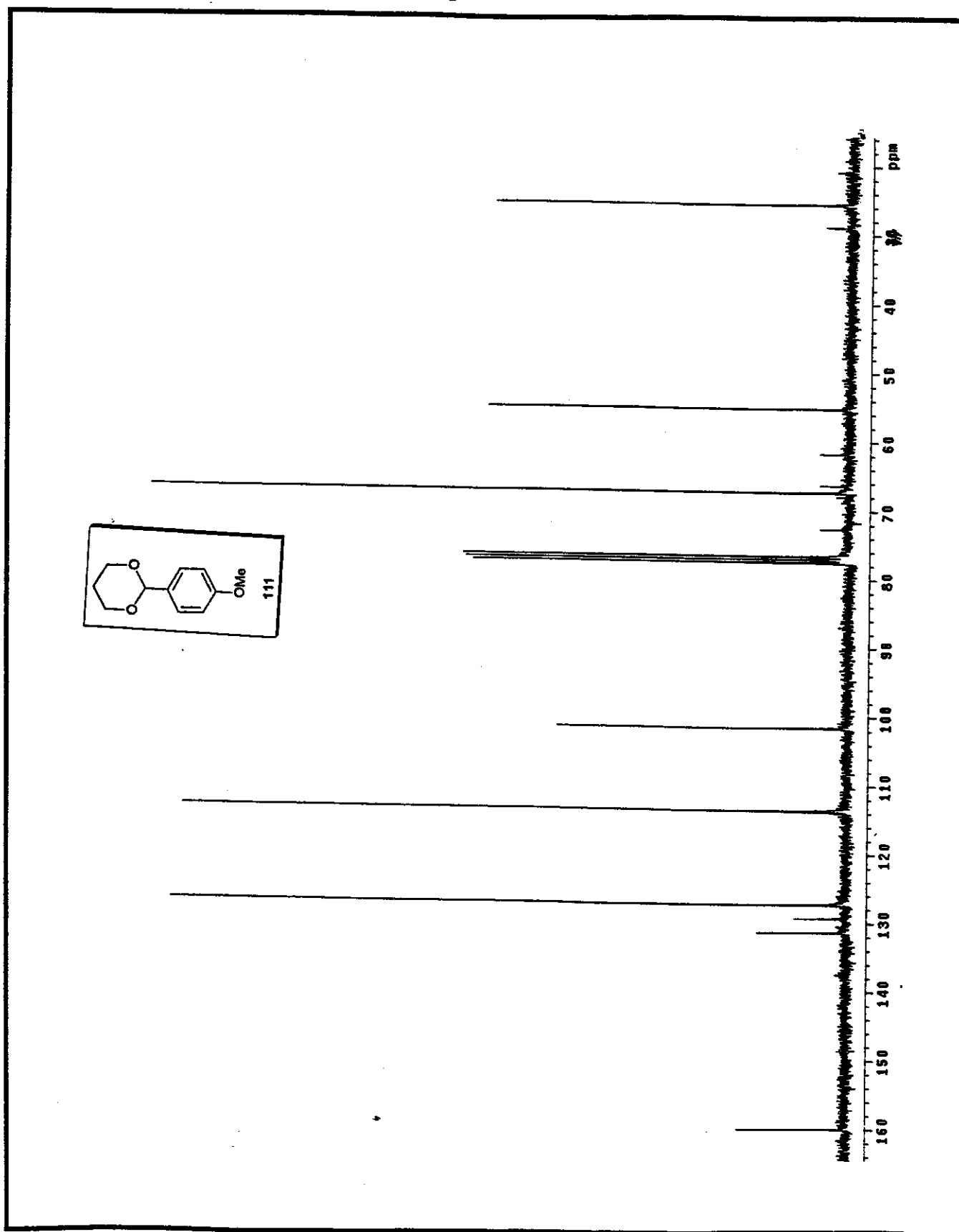


Anexo 23. Espectro de massa (impacto de e⁻ a 70eV) para o composto (-)-109

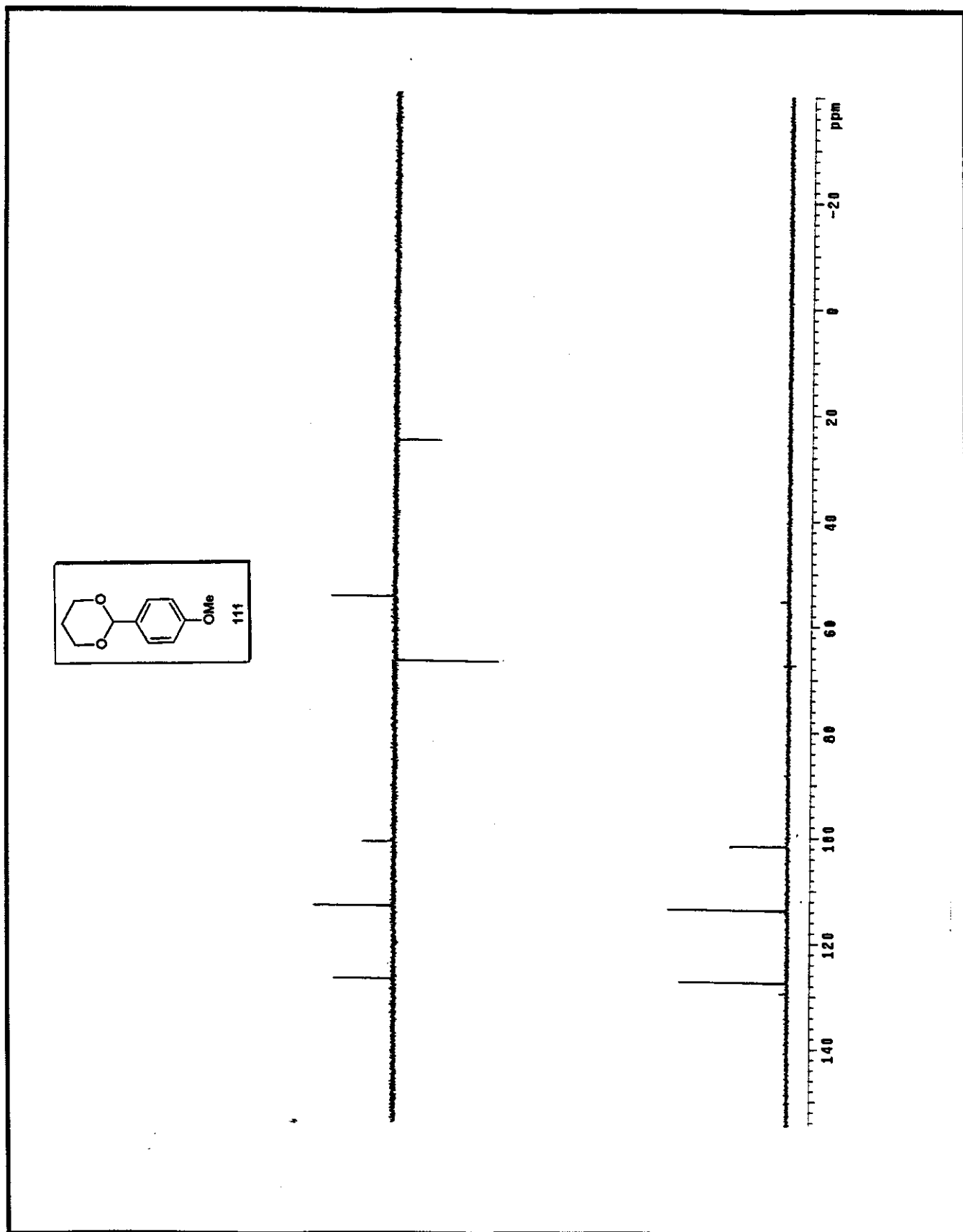


Anexo 24. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 111

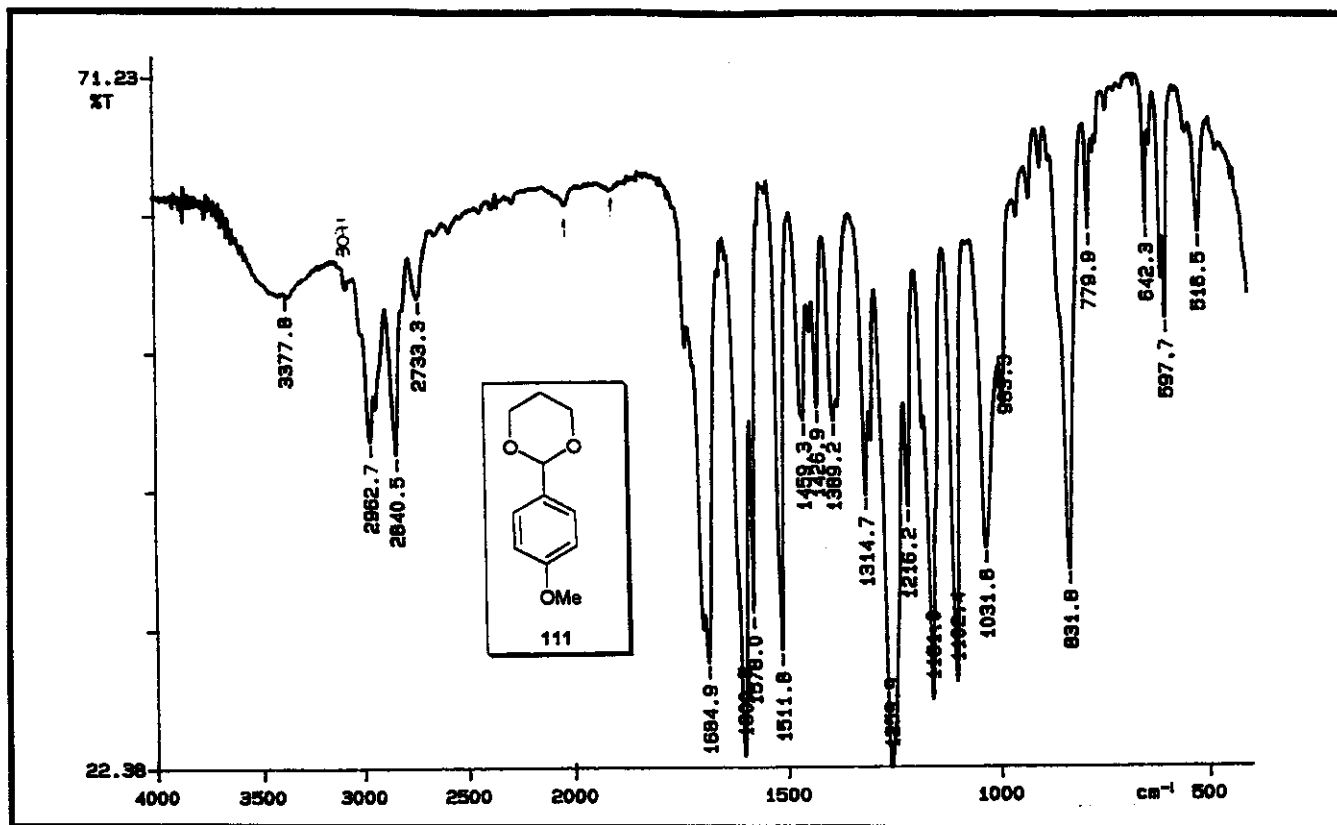




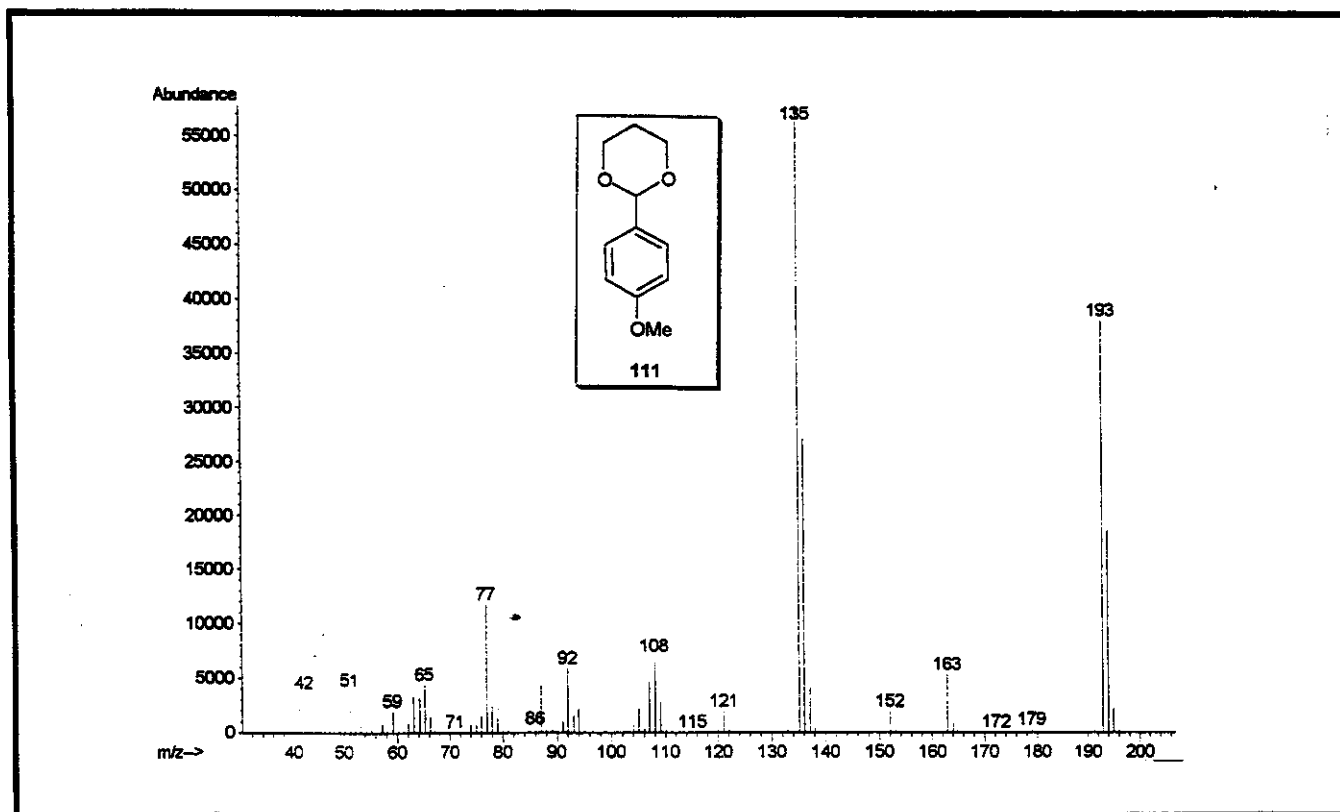
Anexo 25. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto 111



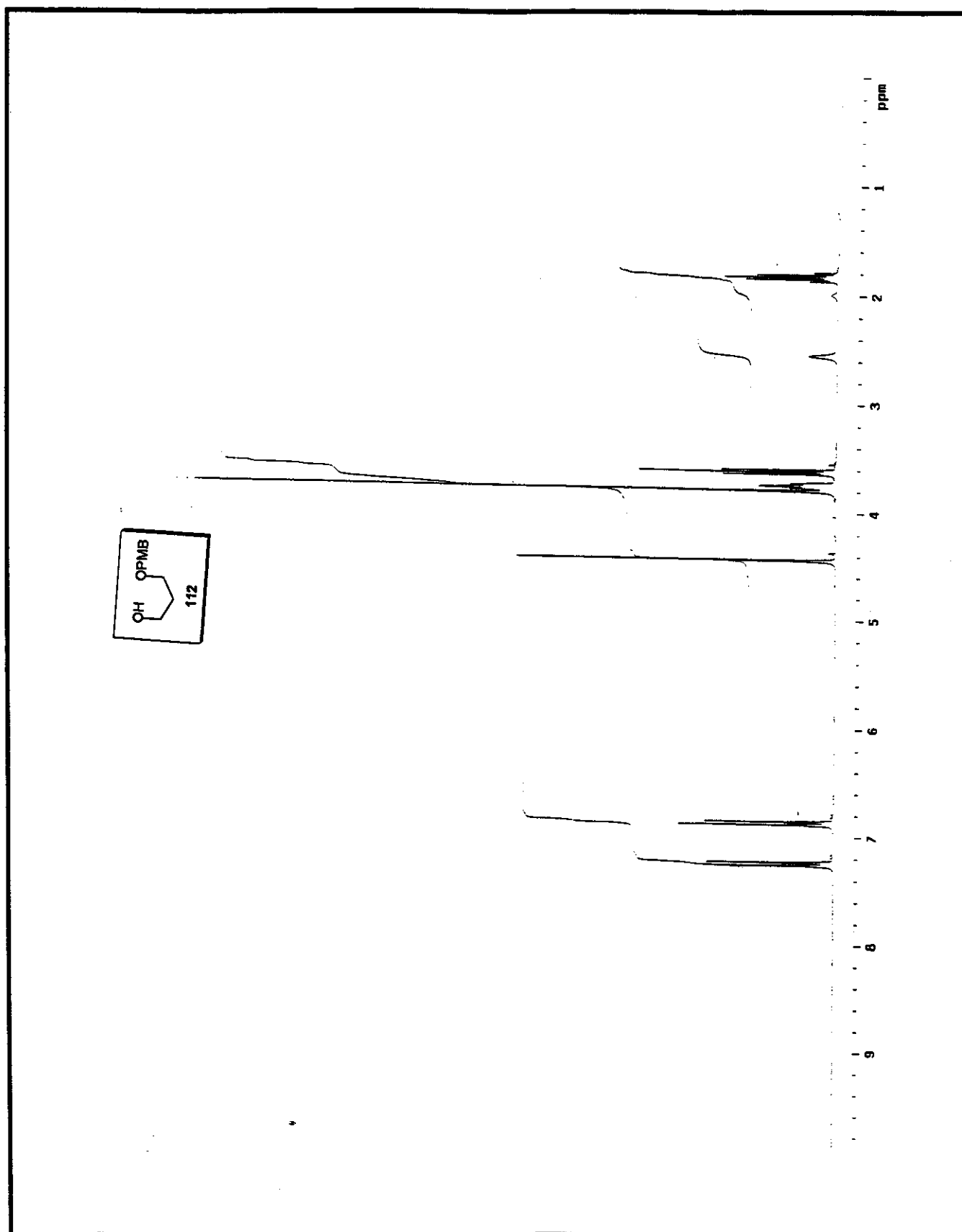
Anexo 26. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ /DEPT 135°, 90° (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz, 25°C) para o composto 111



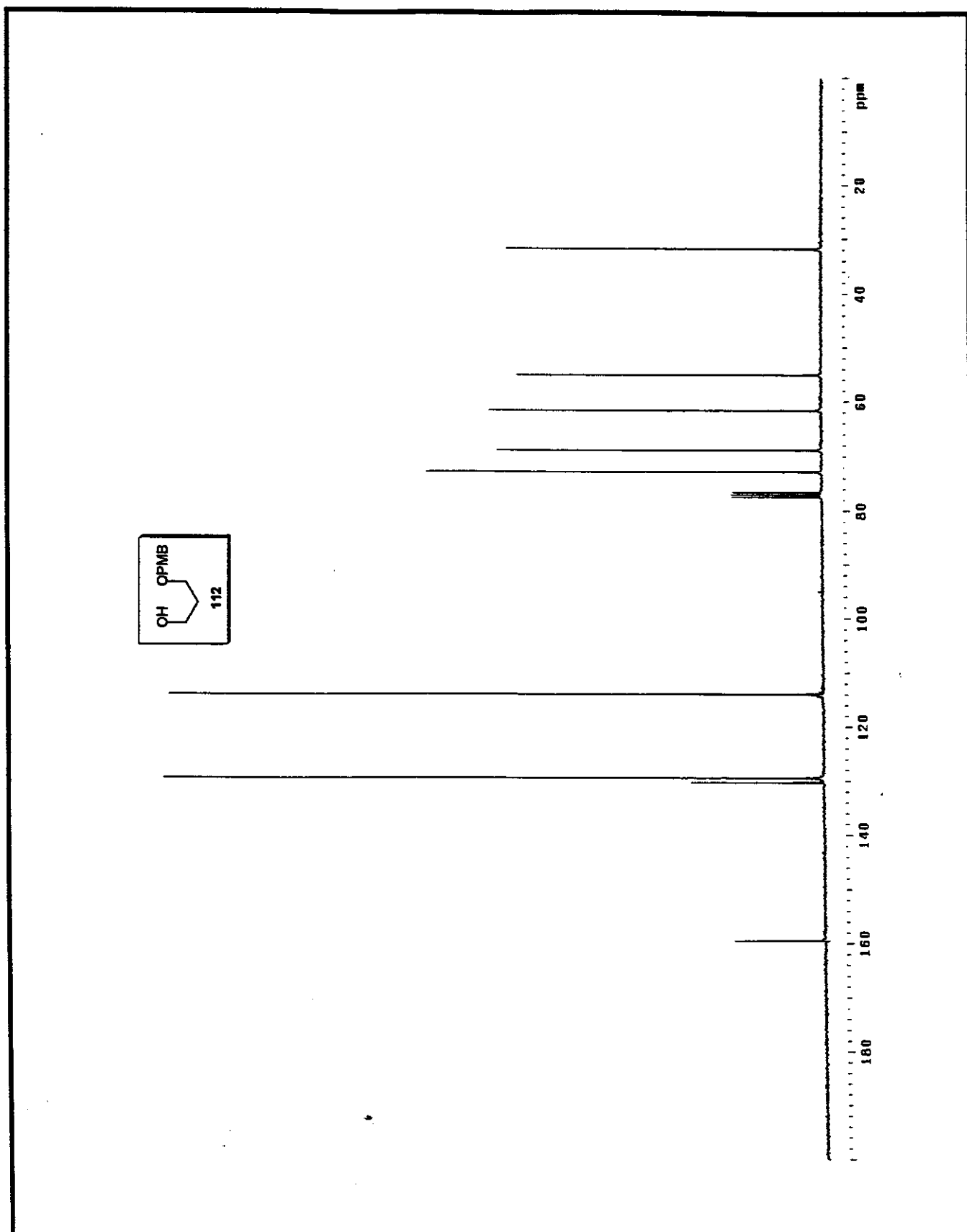
Anexo 27. Espectro de IV (filme) para o composto 111



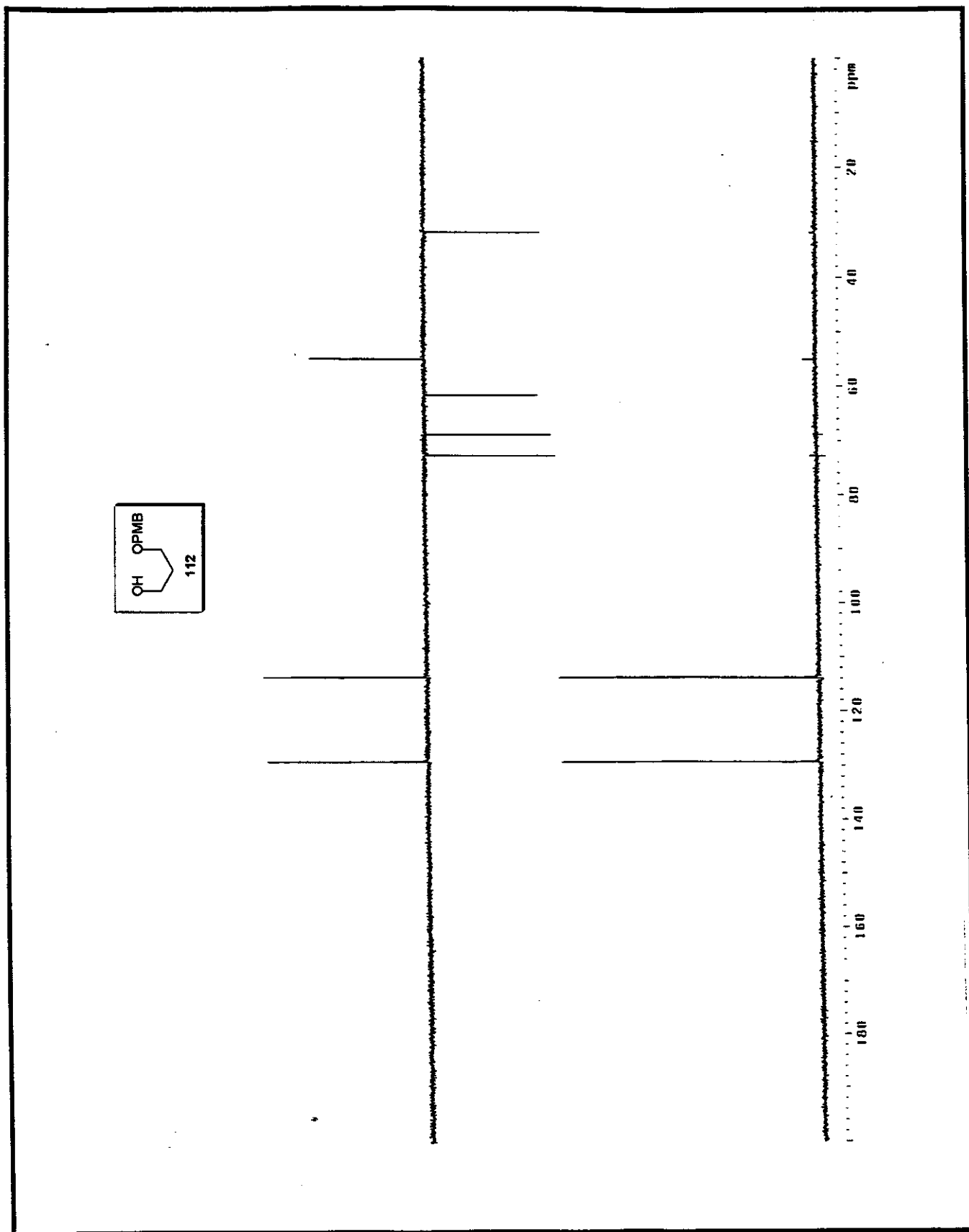
Anexo 28. Espectro de massa (impacto de e⁻ a 70eV) para o composto 111



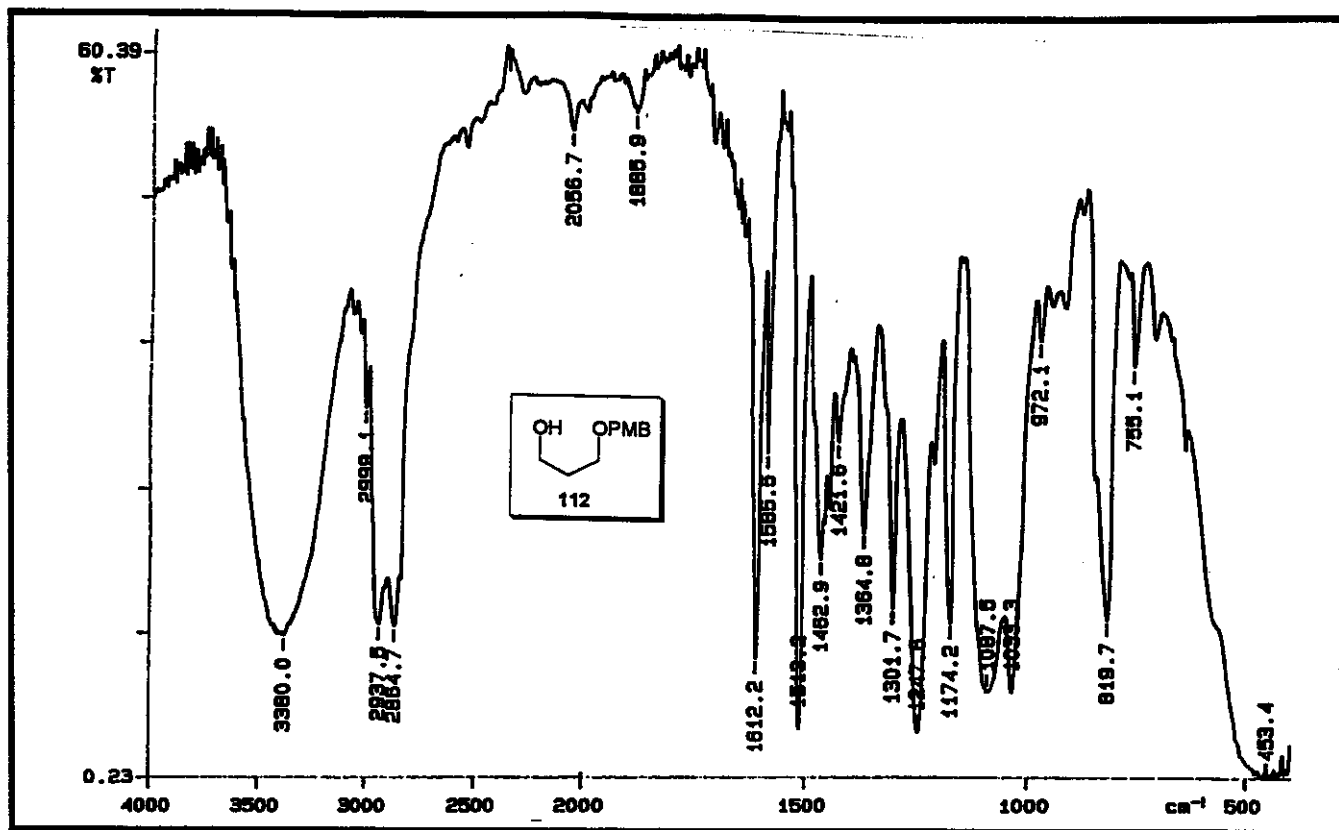
Anexo 29. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 112



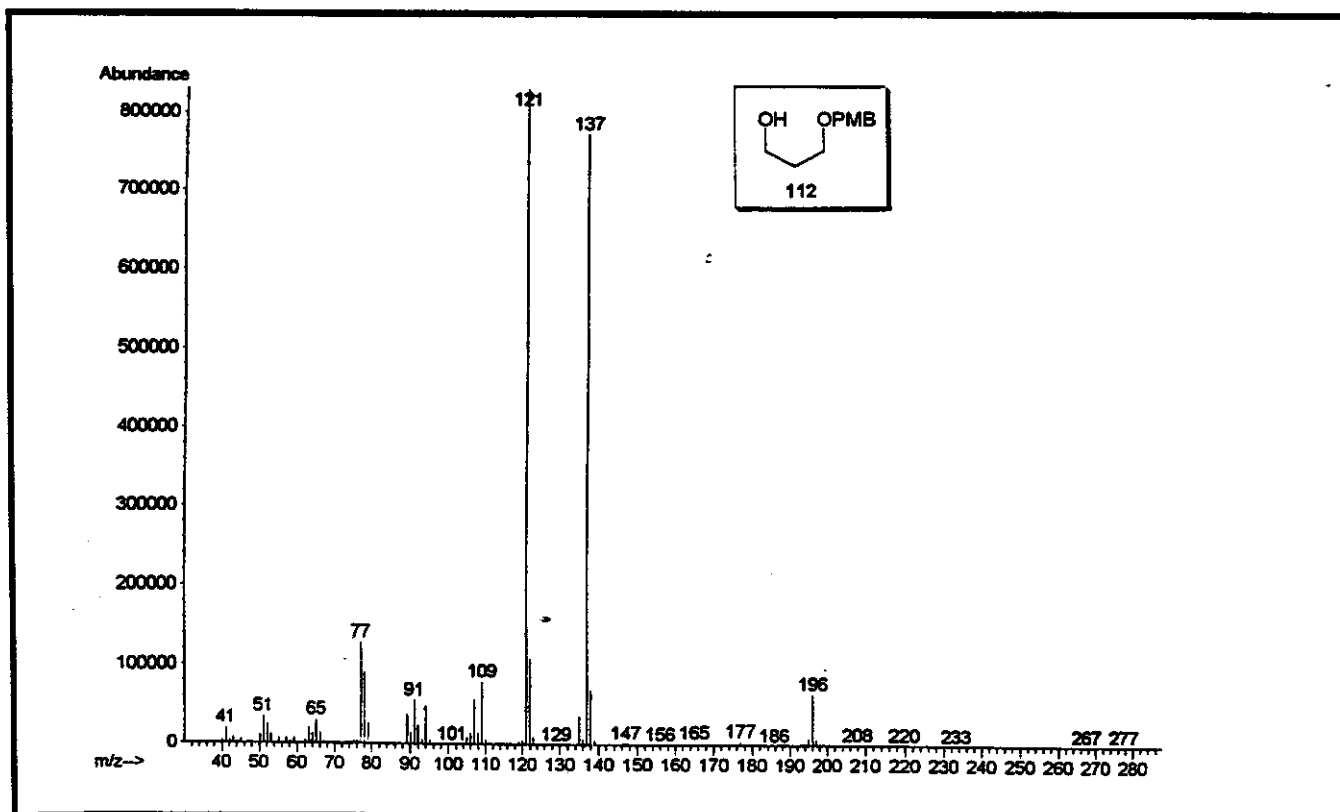
Anexo 30. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz, 25°C) para o composto 112



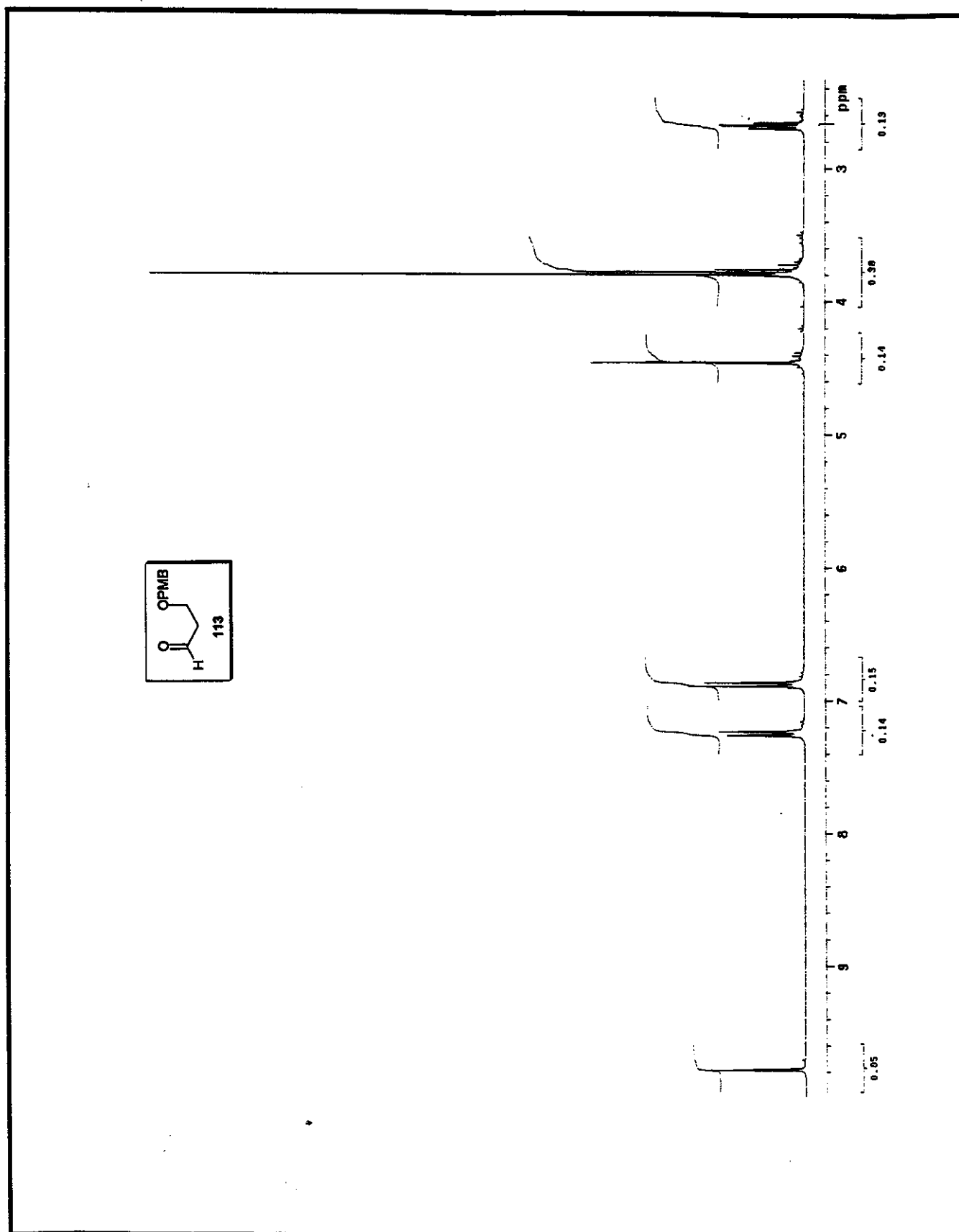
Anexo 31. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ /DEPT 135°, 90° ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto 112



Anexo 32. Espectro de IV (filme) para o composto 112

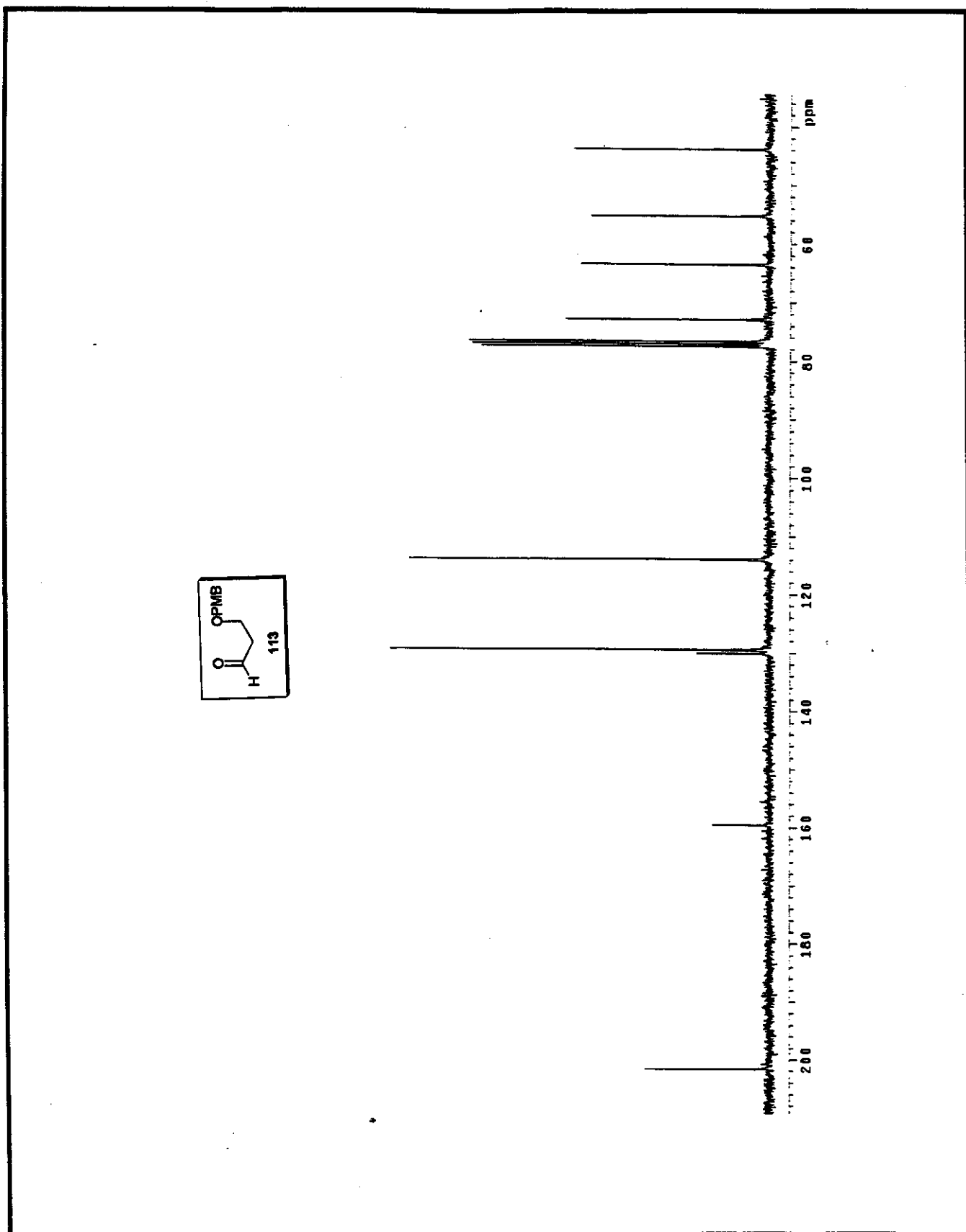


Anexo 33. Espectro de massa (impacto de e<sup>-</sup> a 70eV) para o composto 112

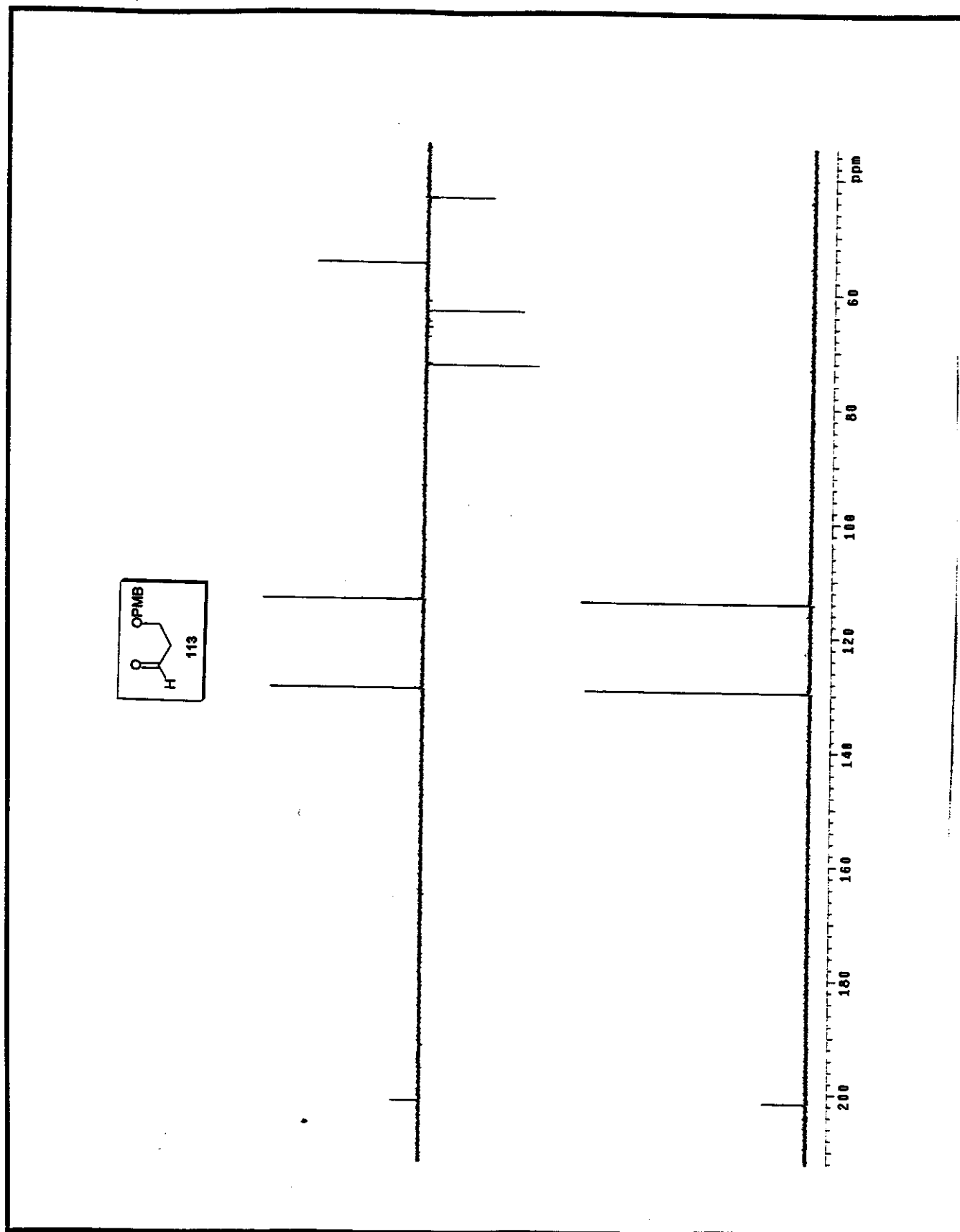


Anexo 34. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 113

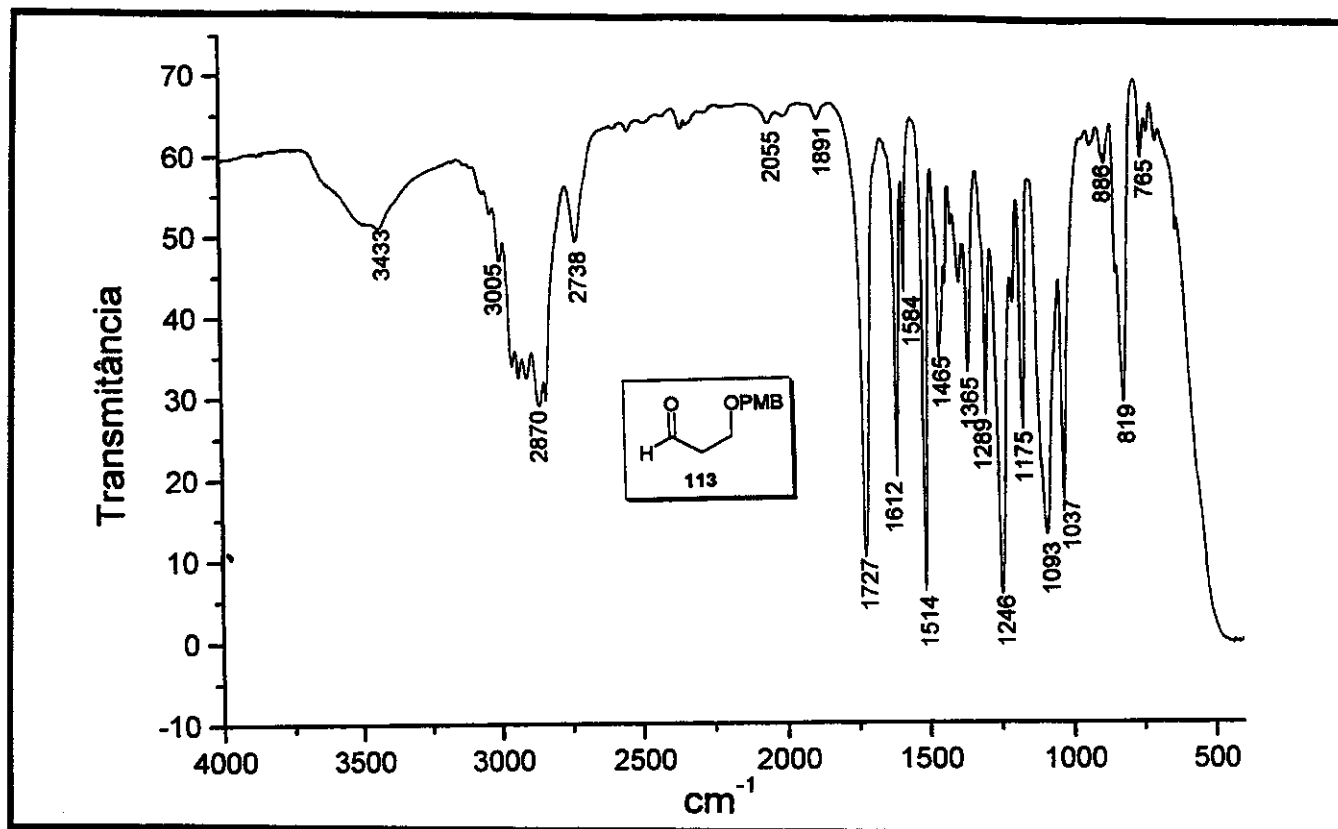




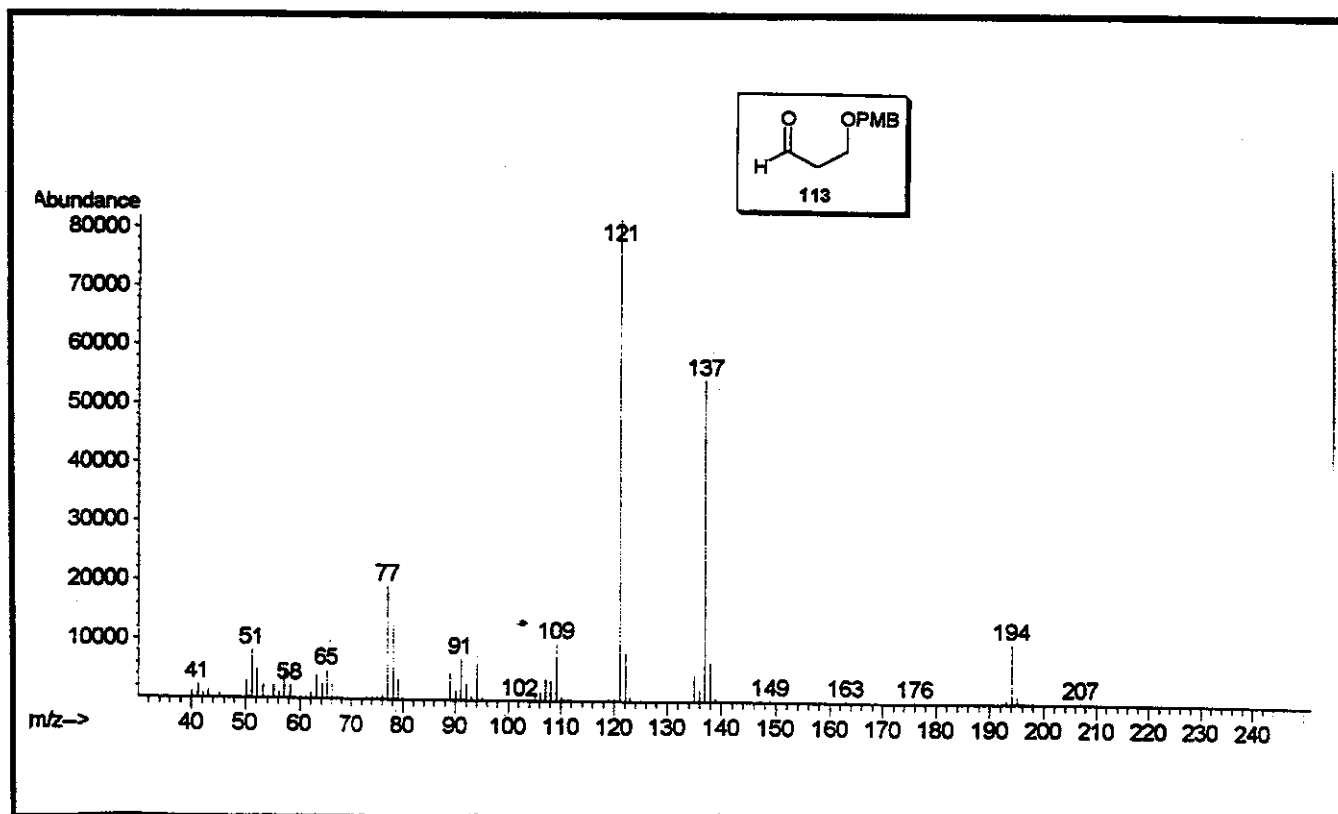
Anexo 35. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto 113

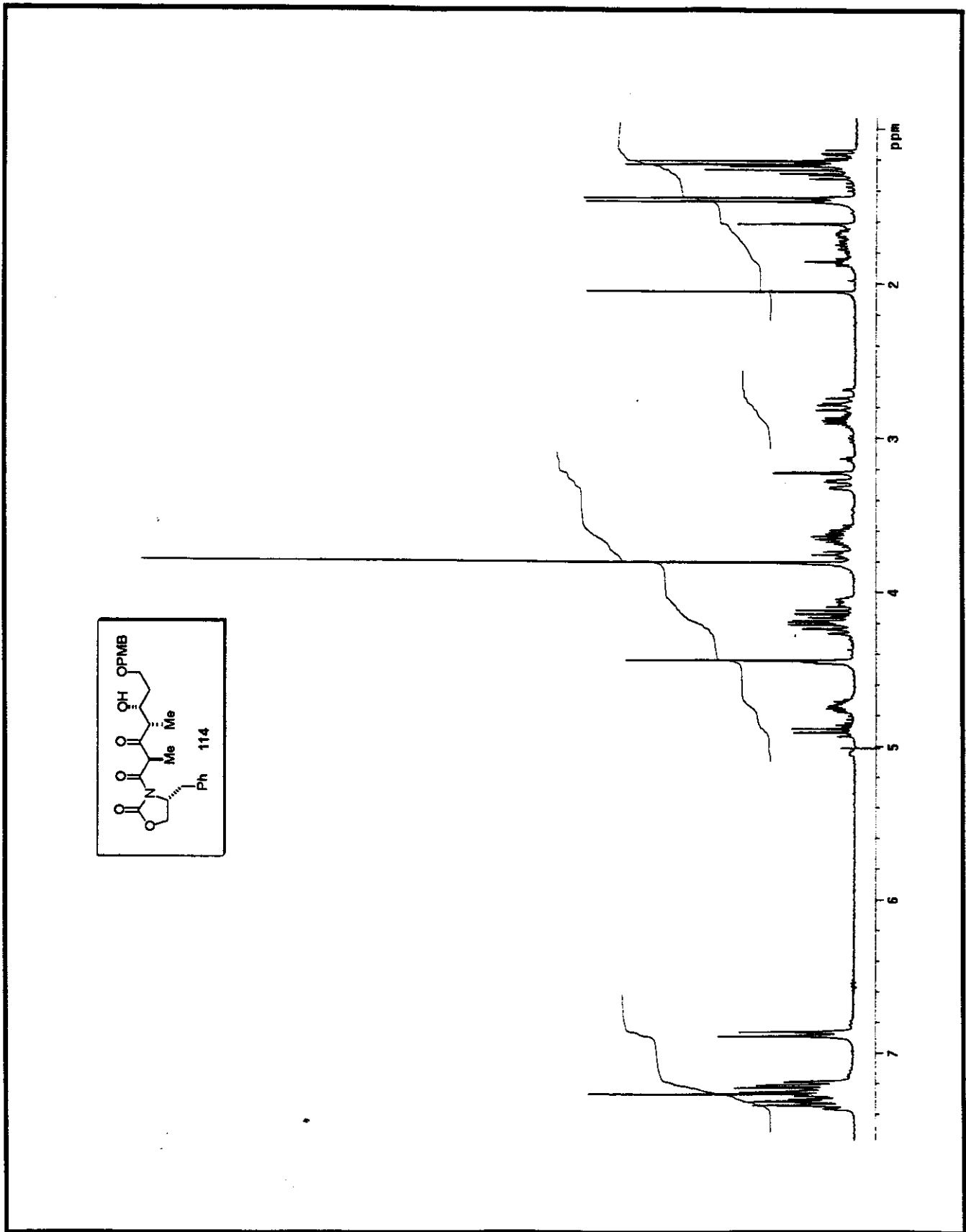


Anexo 36. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ /DEPT 135°, 90° (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz, 25°C) para o composto 113

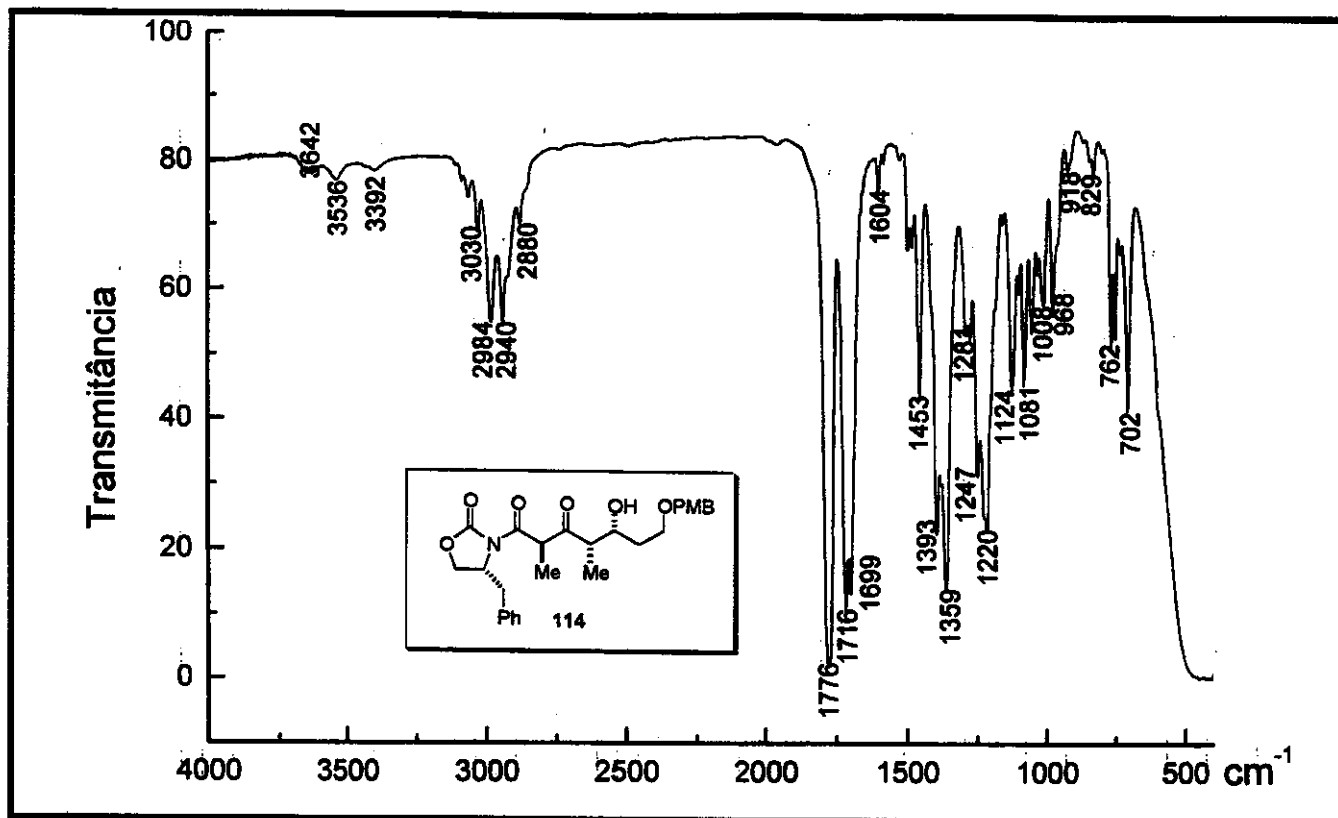


Anexo 37. Espectro de IV (filme) para o composto 113

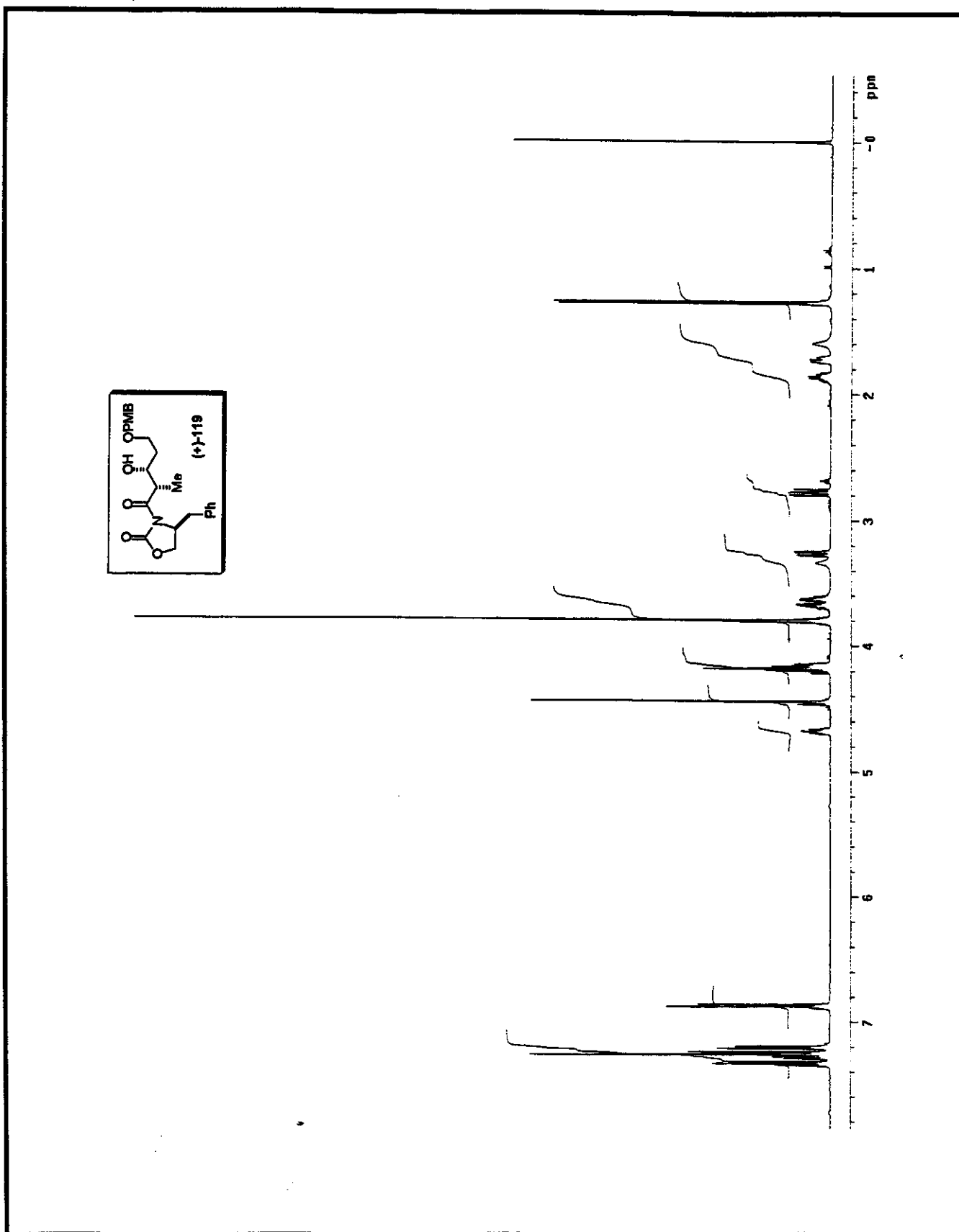
Anexo 38. Espectro de massa (impacto de e<sup>-</sup> a 70eV) para o composto 113



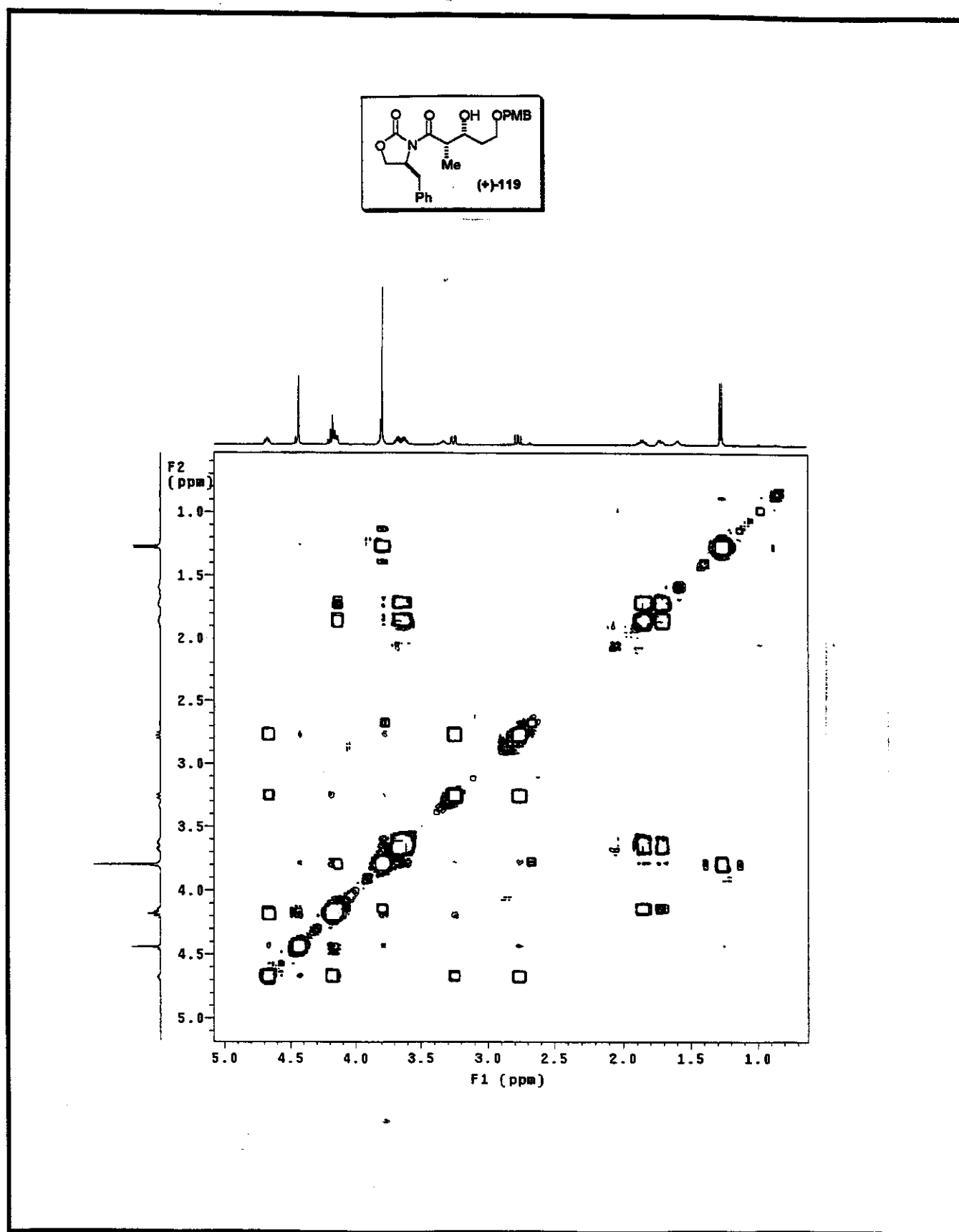
Anexo 39. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 114



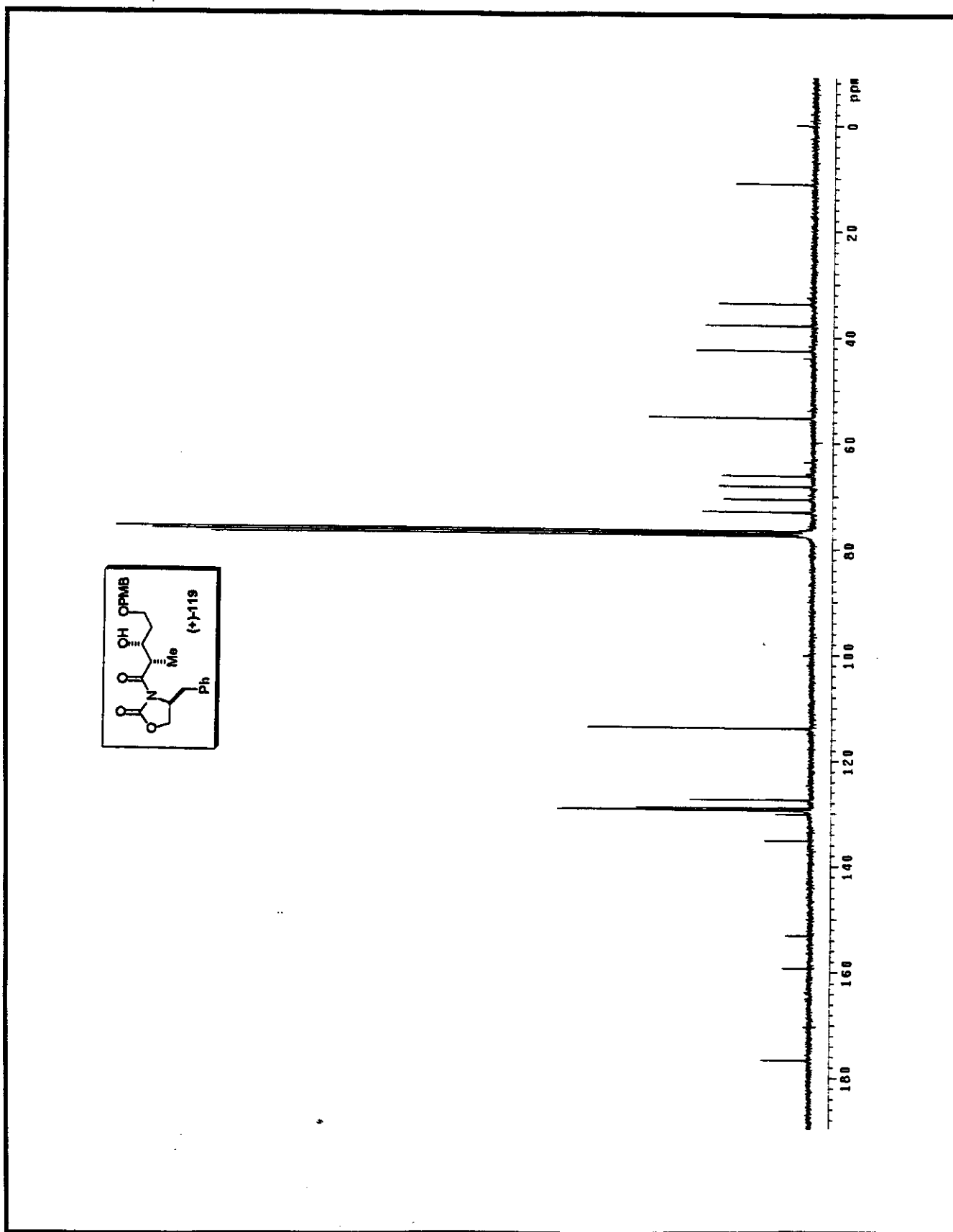
Anexo 40. Espectro de IV (filme) para o composto 114



Anexo 41. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz, 25°C) para o composto (+)-119

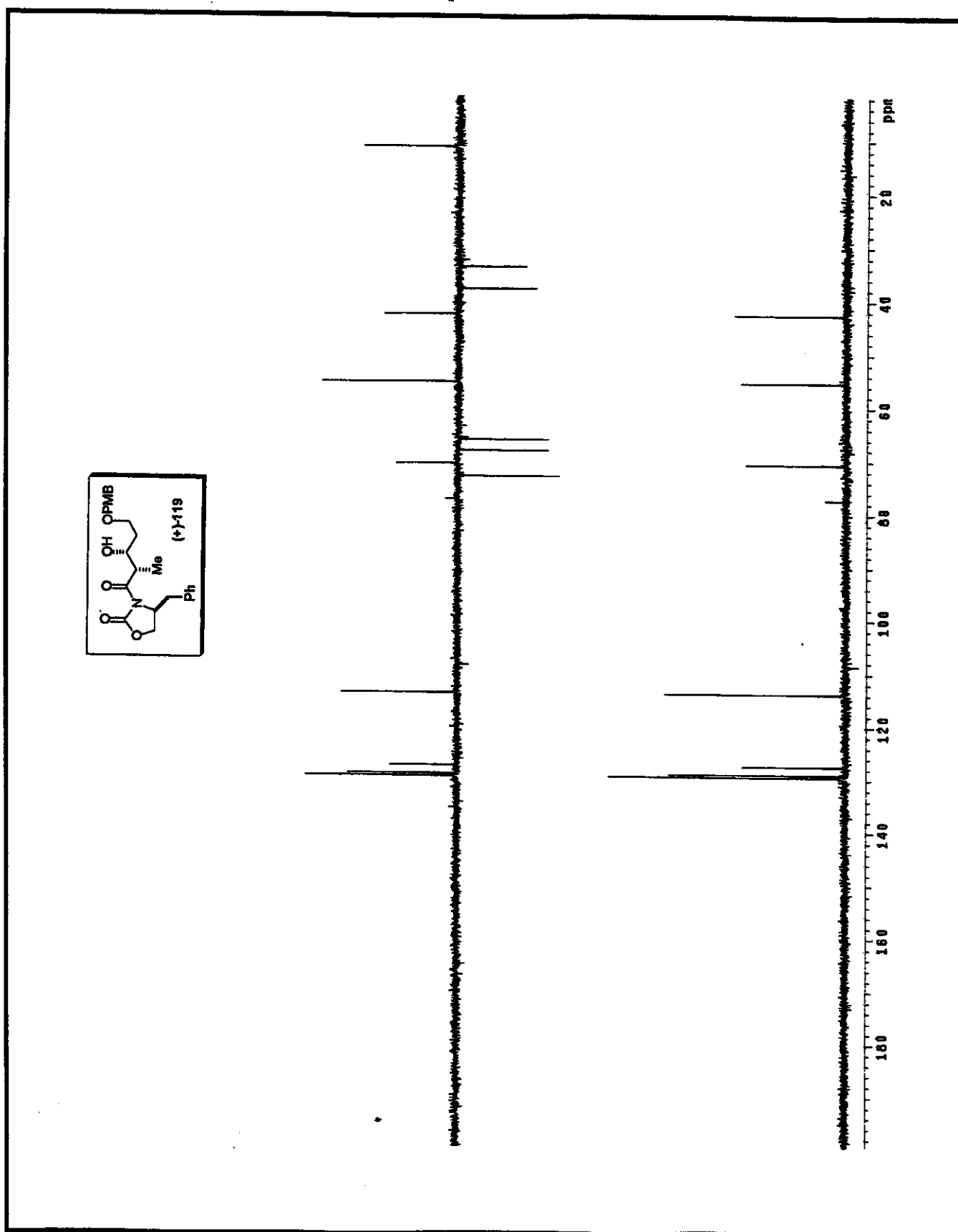


Anexo 42. Mapa de Contorno do espectro de RMN de 2D de  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -gCOSY ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) para o composto (+)-119

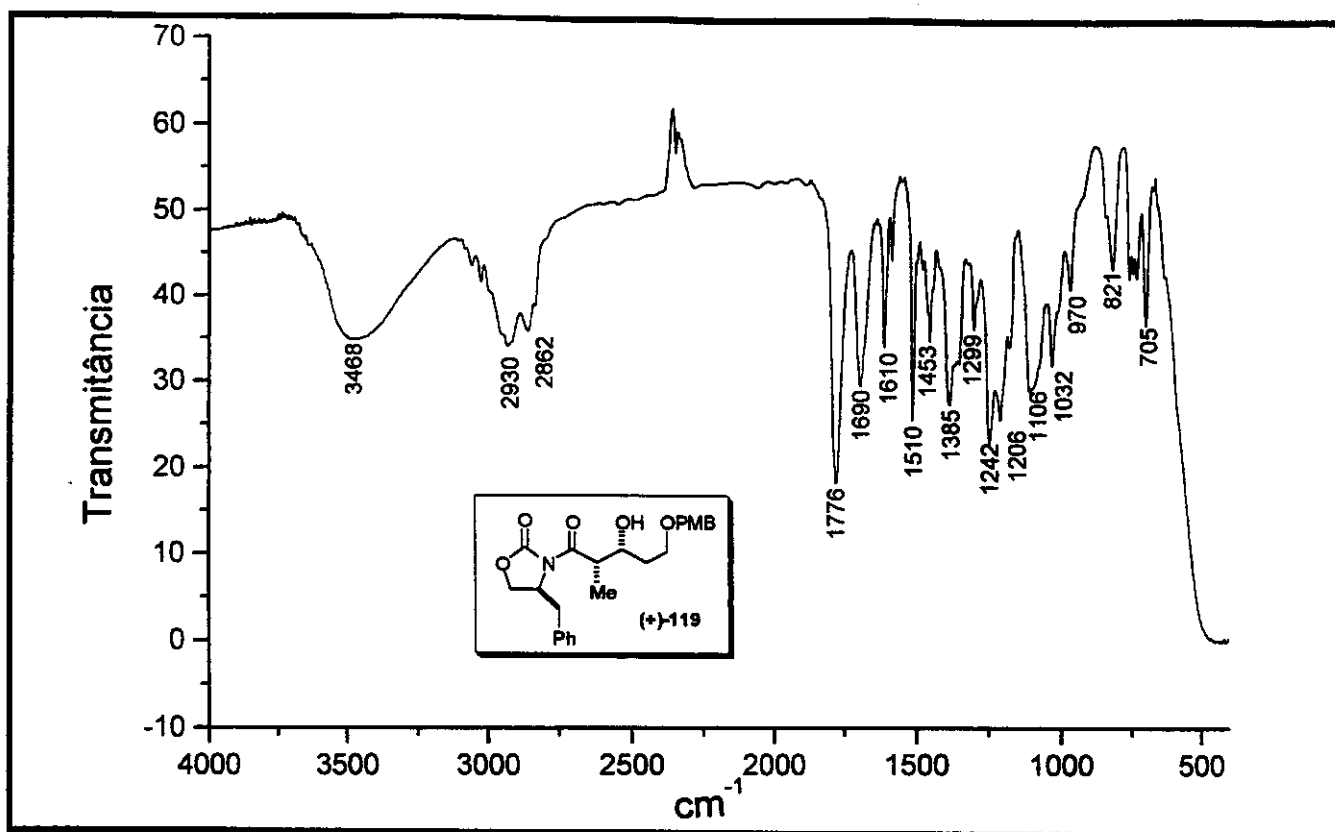


Anexo 43. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto (+)-119

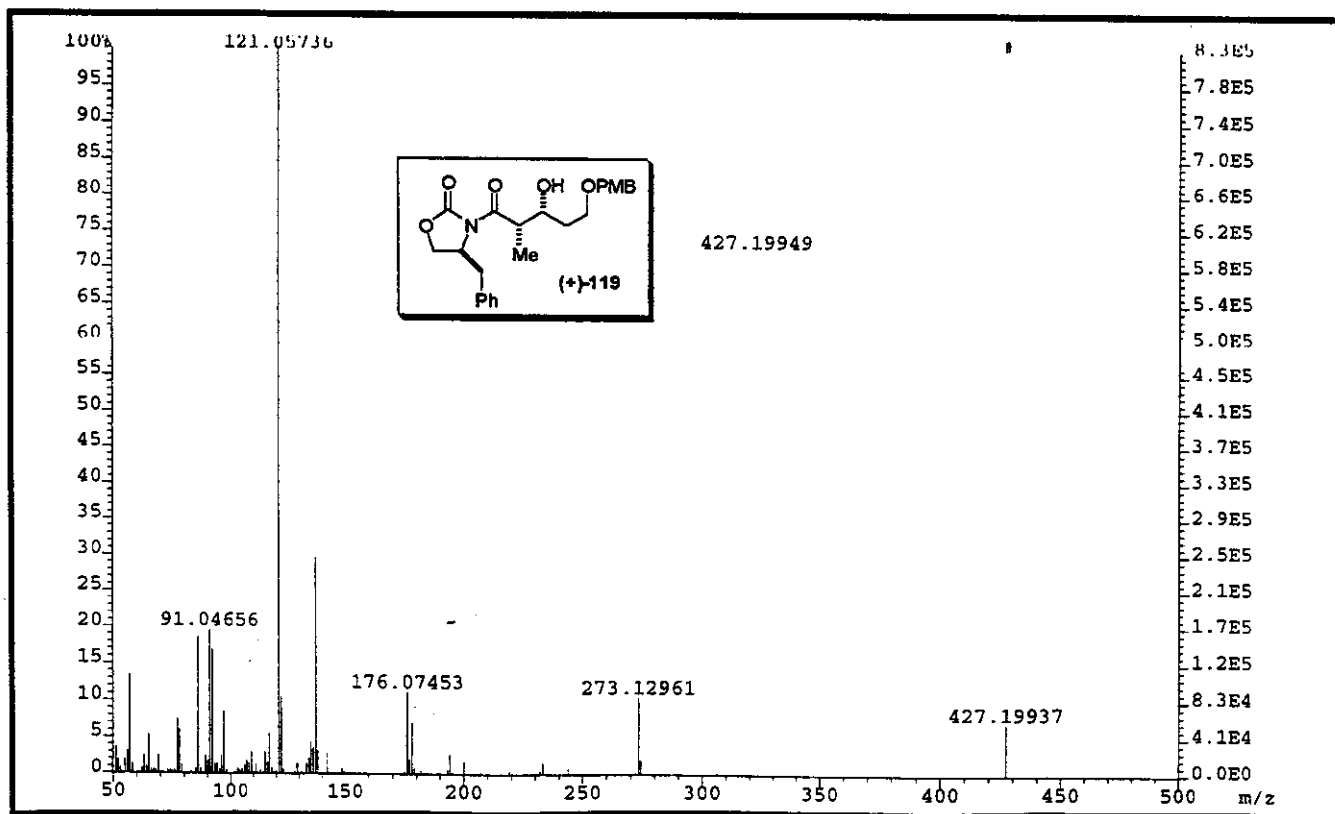


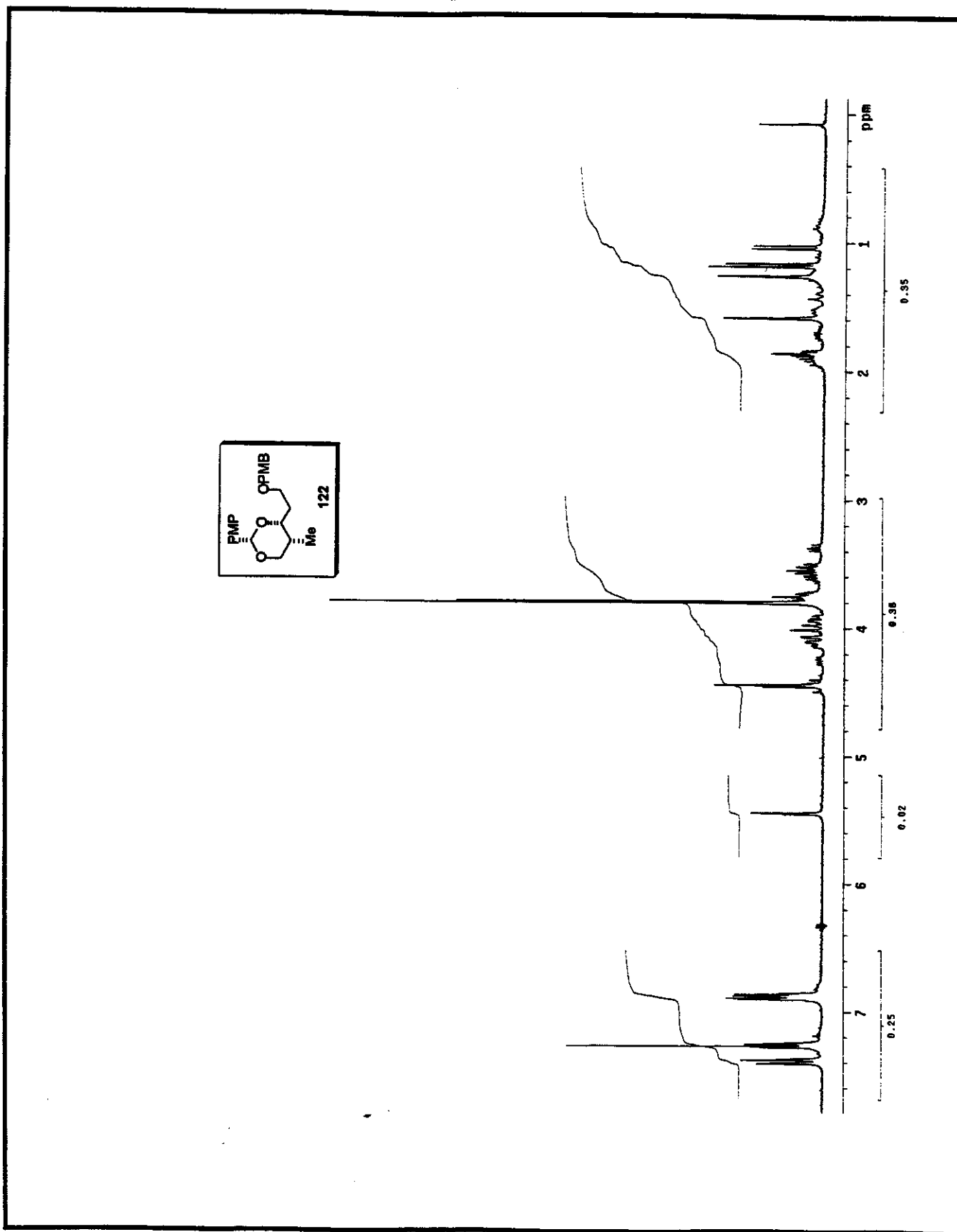


Anexo 44. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ /DEPT 135°, 90° ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto (+)-119

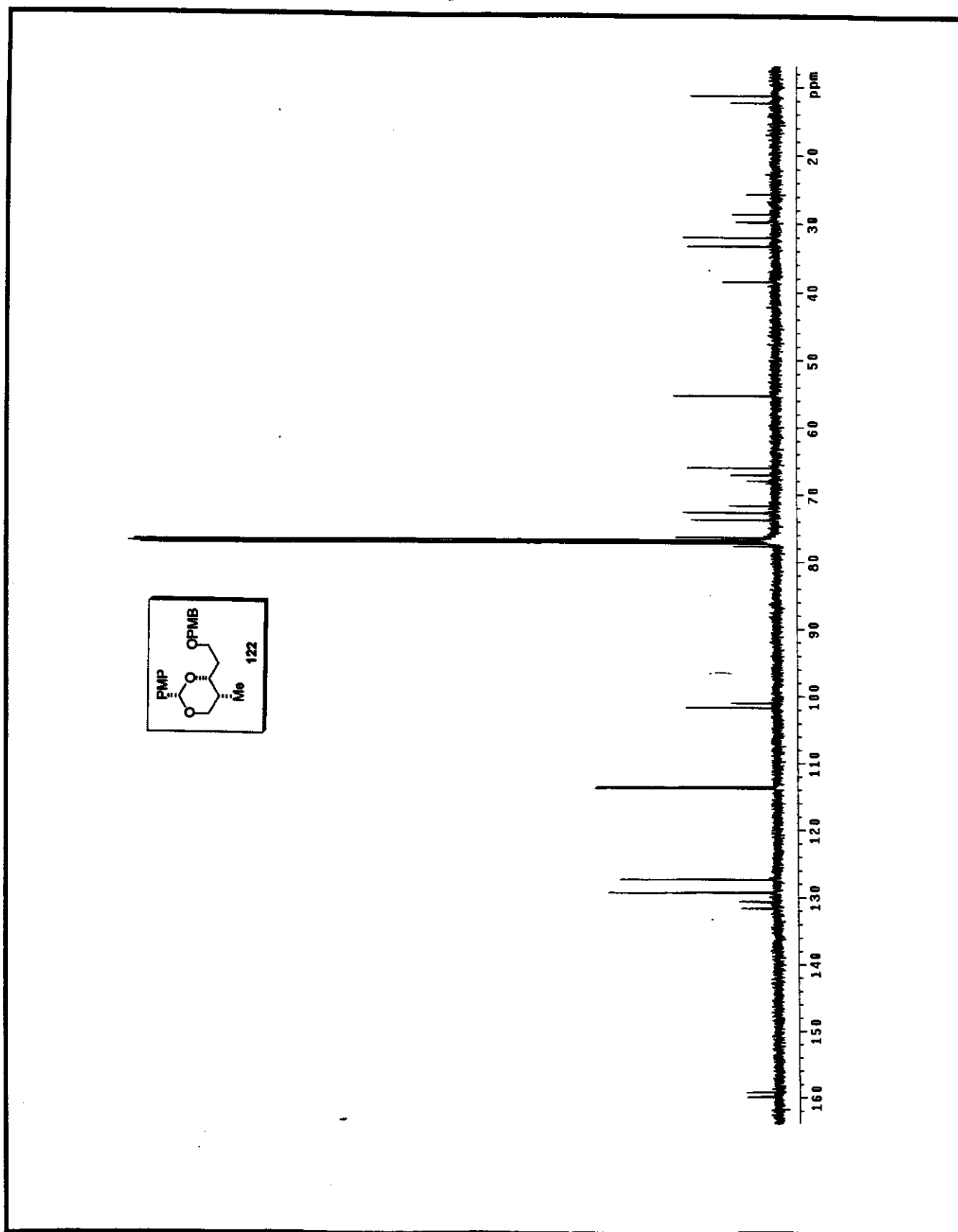


Anexo 45. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-119

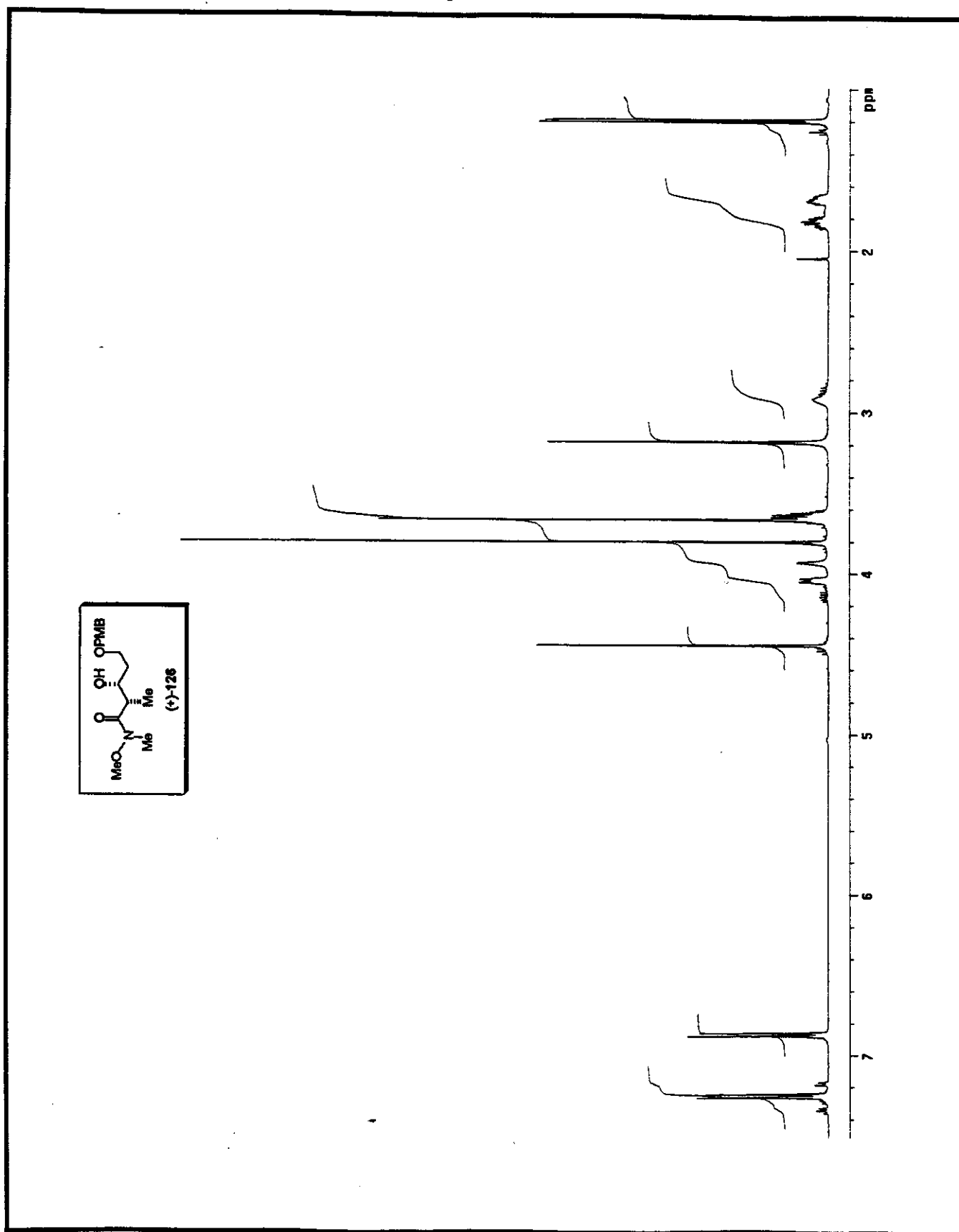
Anexo 46. Espectro de massa de alta resolução (impacto de e<sup>-</sup> a 70eV) para o composto (+)-119



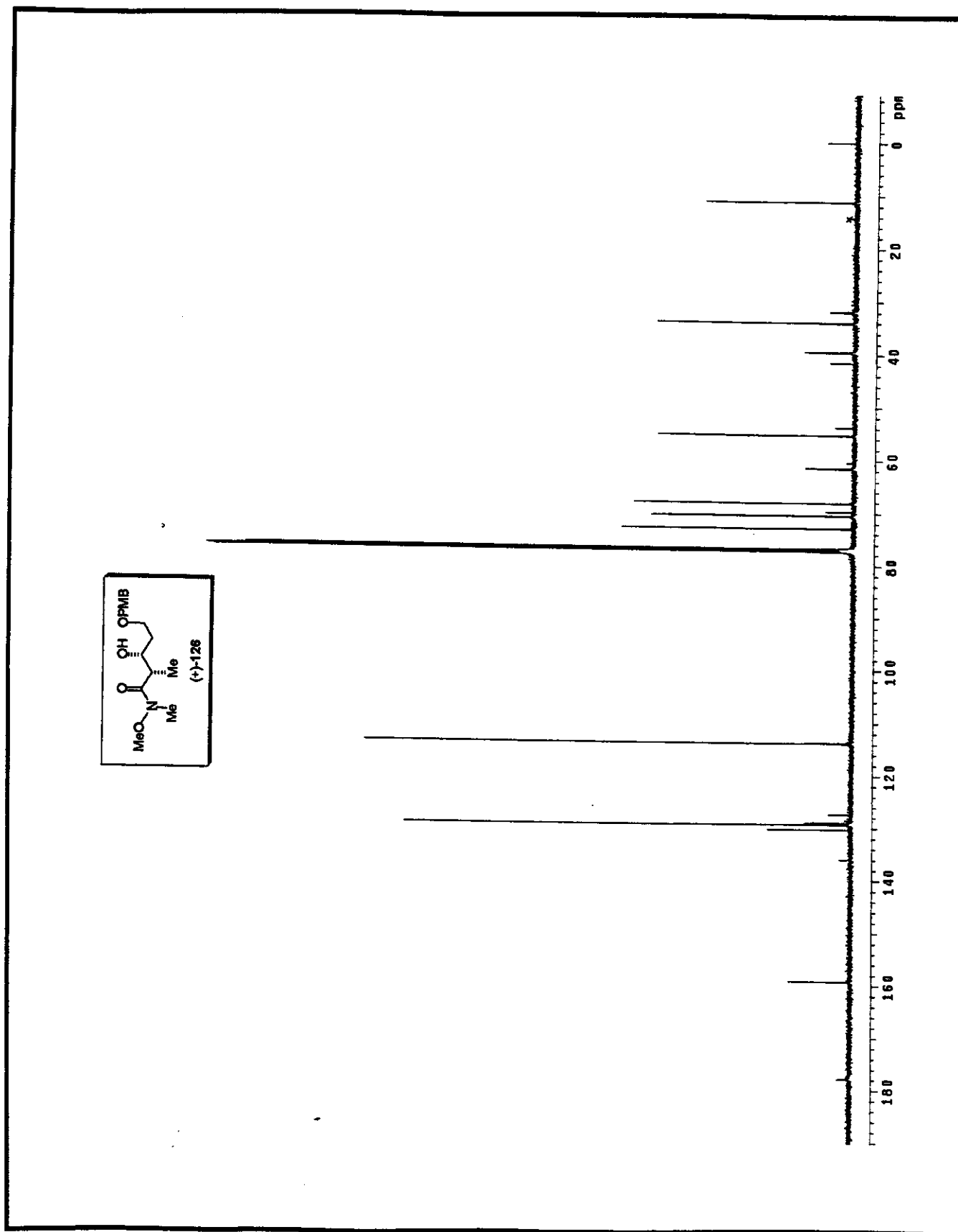
Anexo 47. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 122

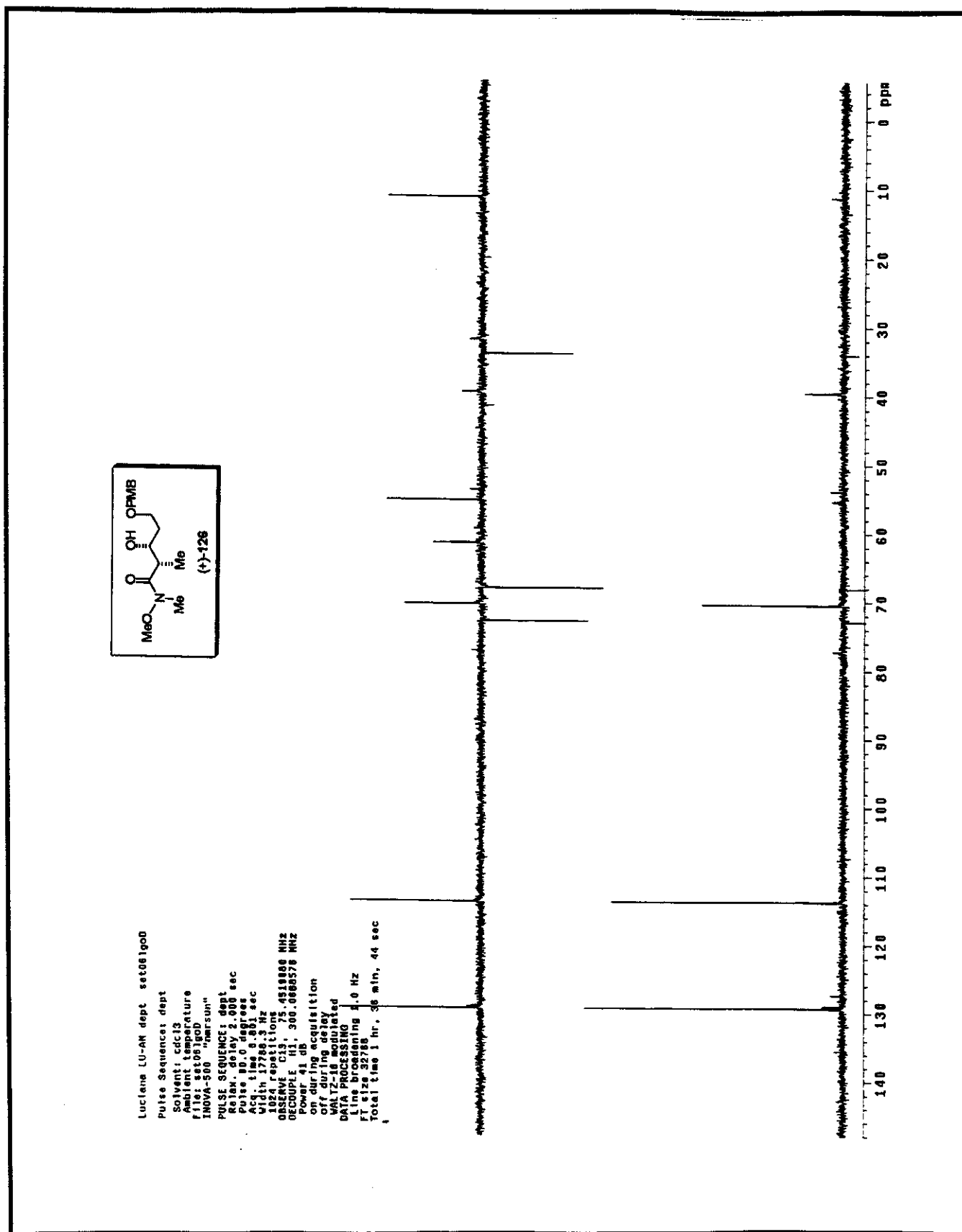


Anexo 48. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz, 25°C) para o composto 122

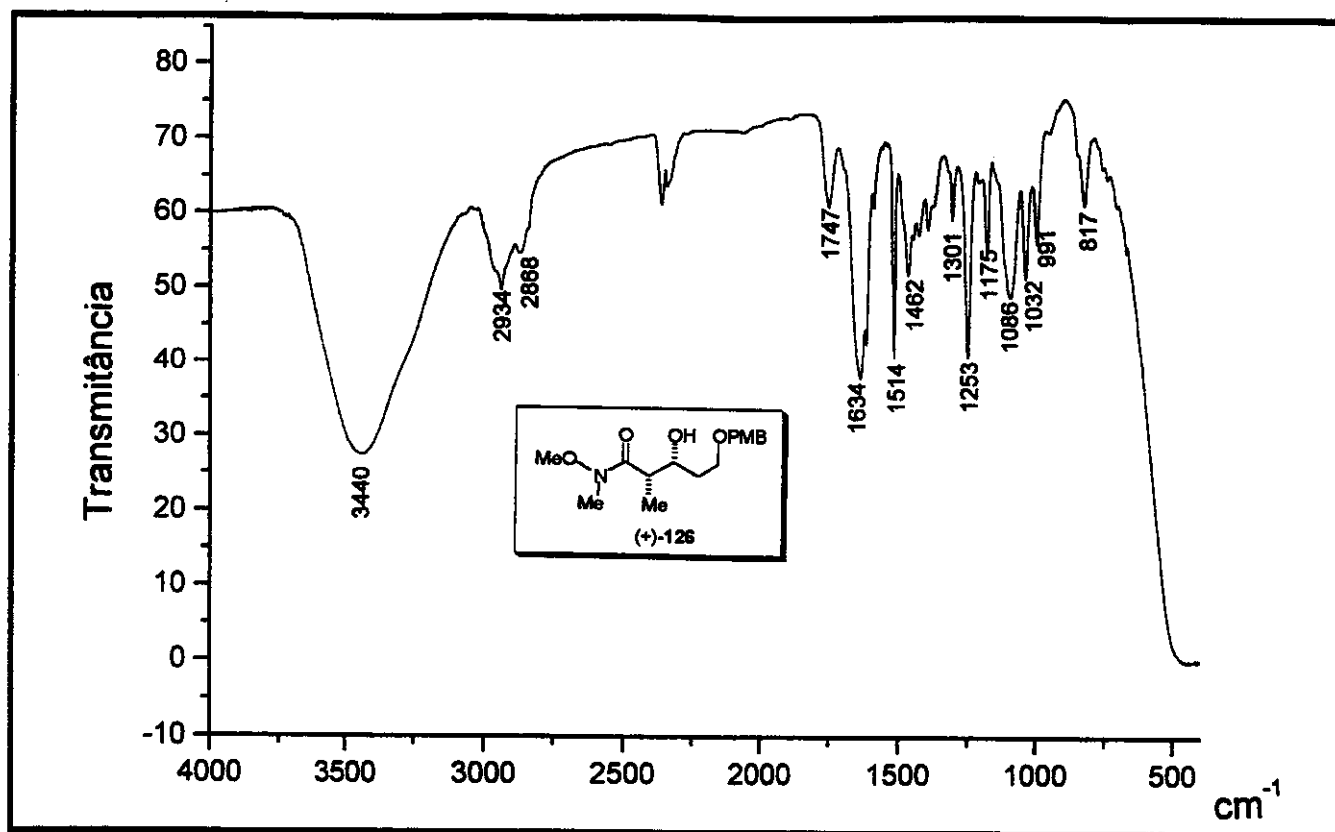


Anexo 49. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz, 25°C) para o composto (+)-126

Anexo 50. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz, 25°C) para o composto (+)-126

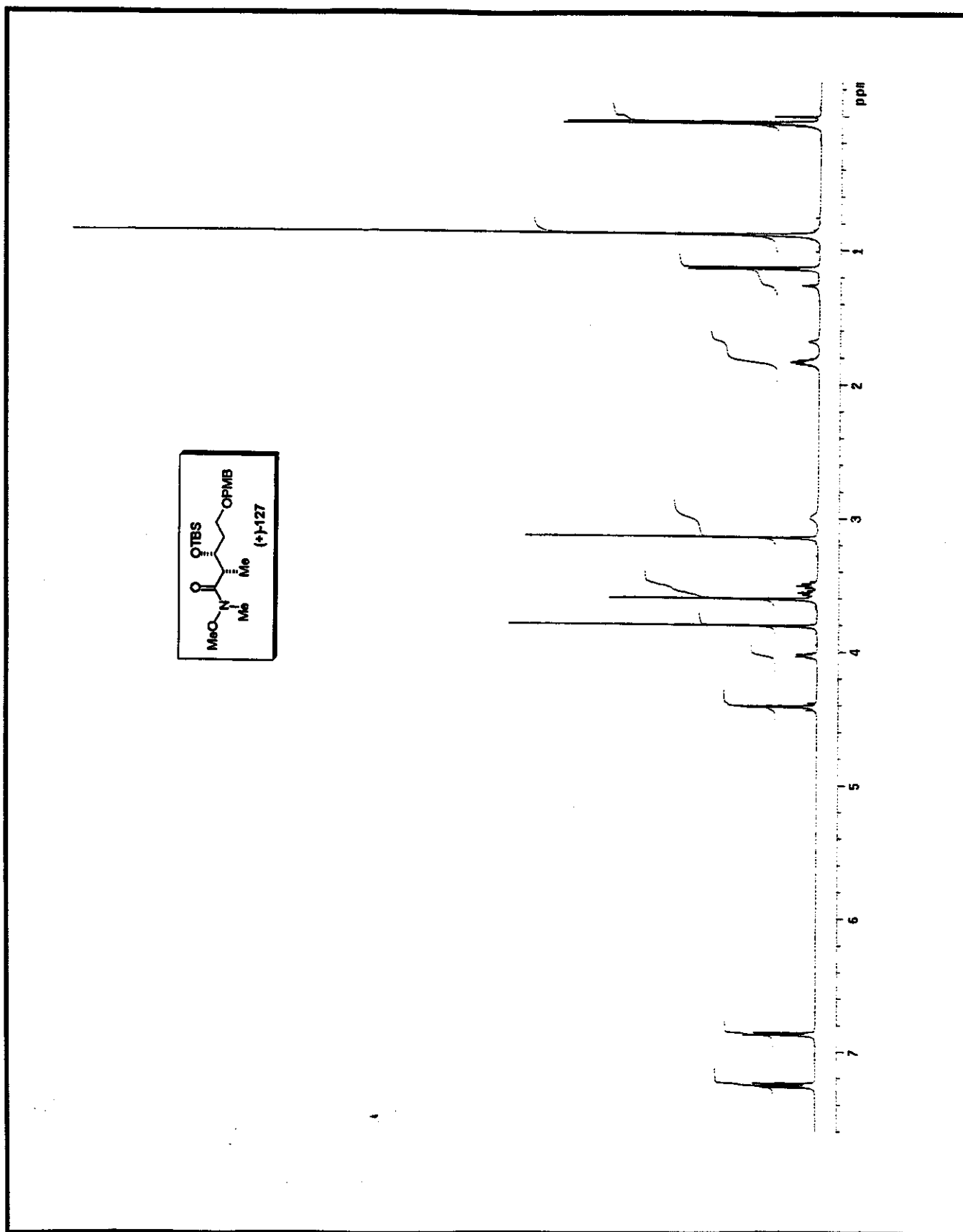


Anexo 51. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C/DEPT 135°, 90° (CDCl<sub>3</sub>, 125MHz, 25°C)  
 para o composto (+)-126

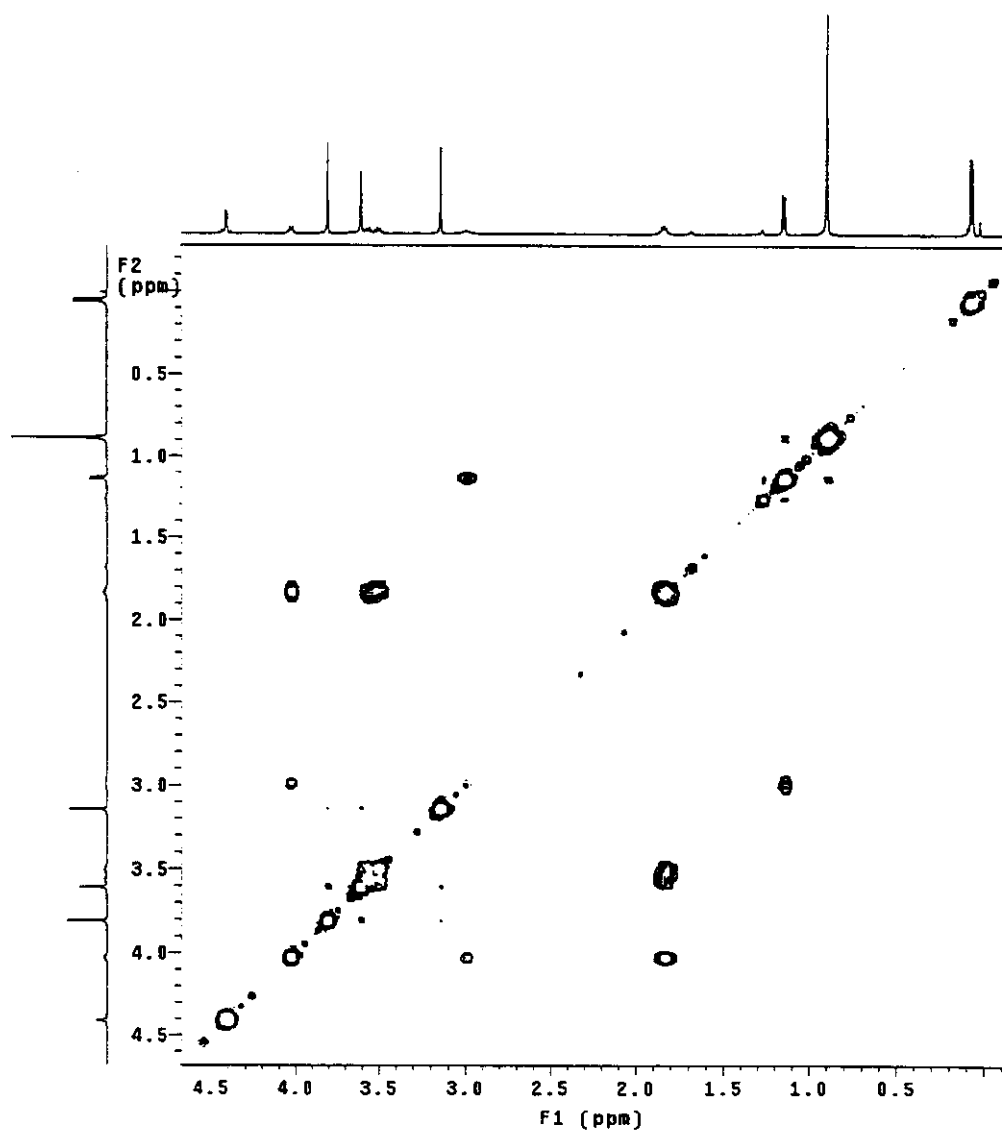
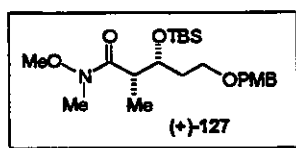


Anexo 52. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-126

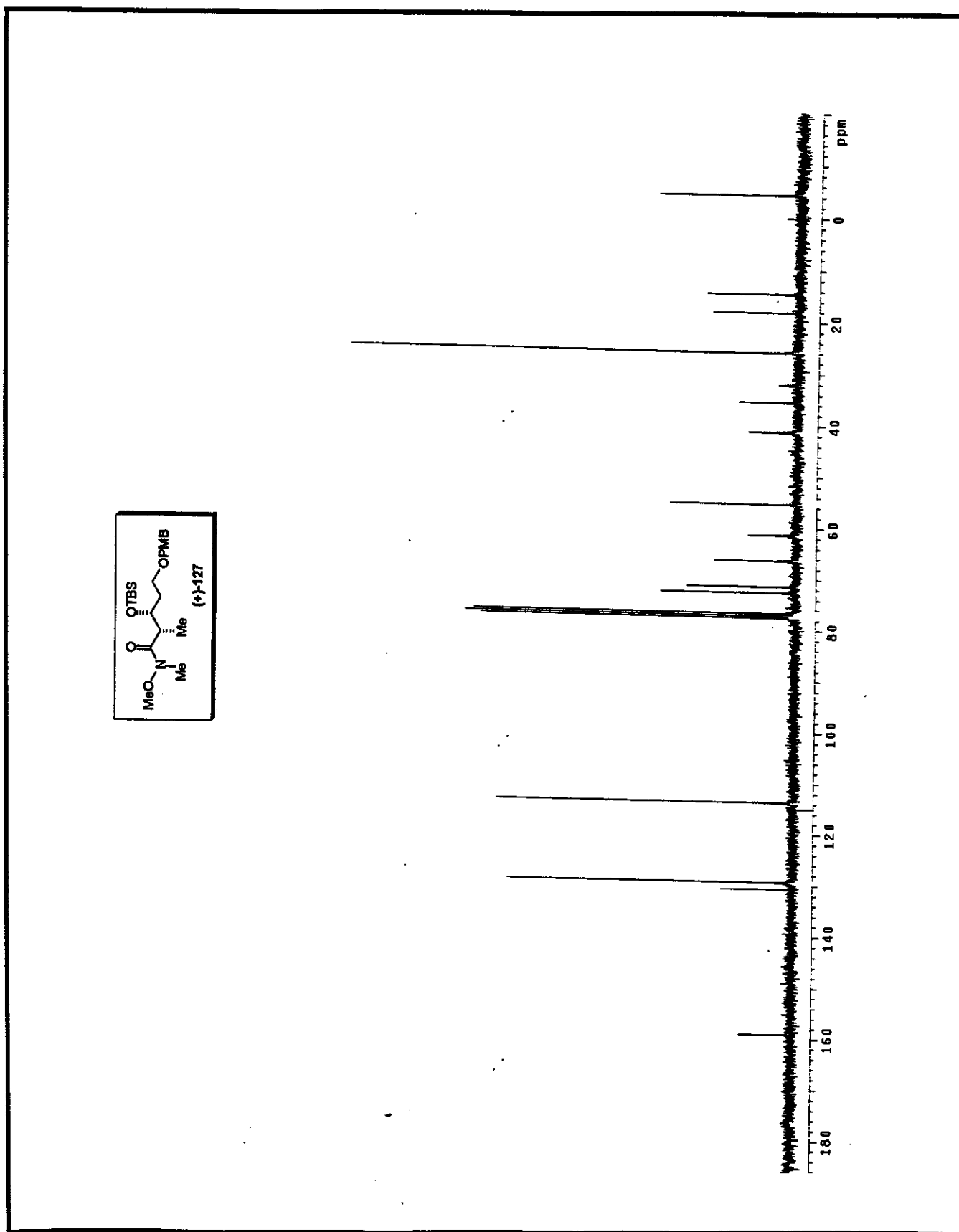




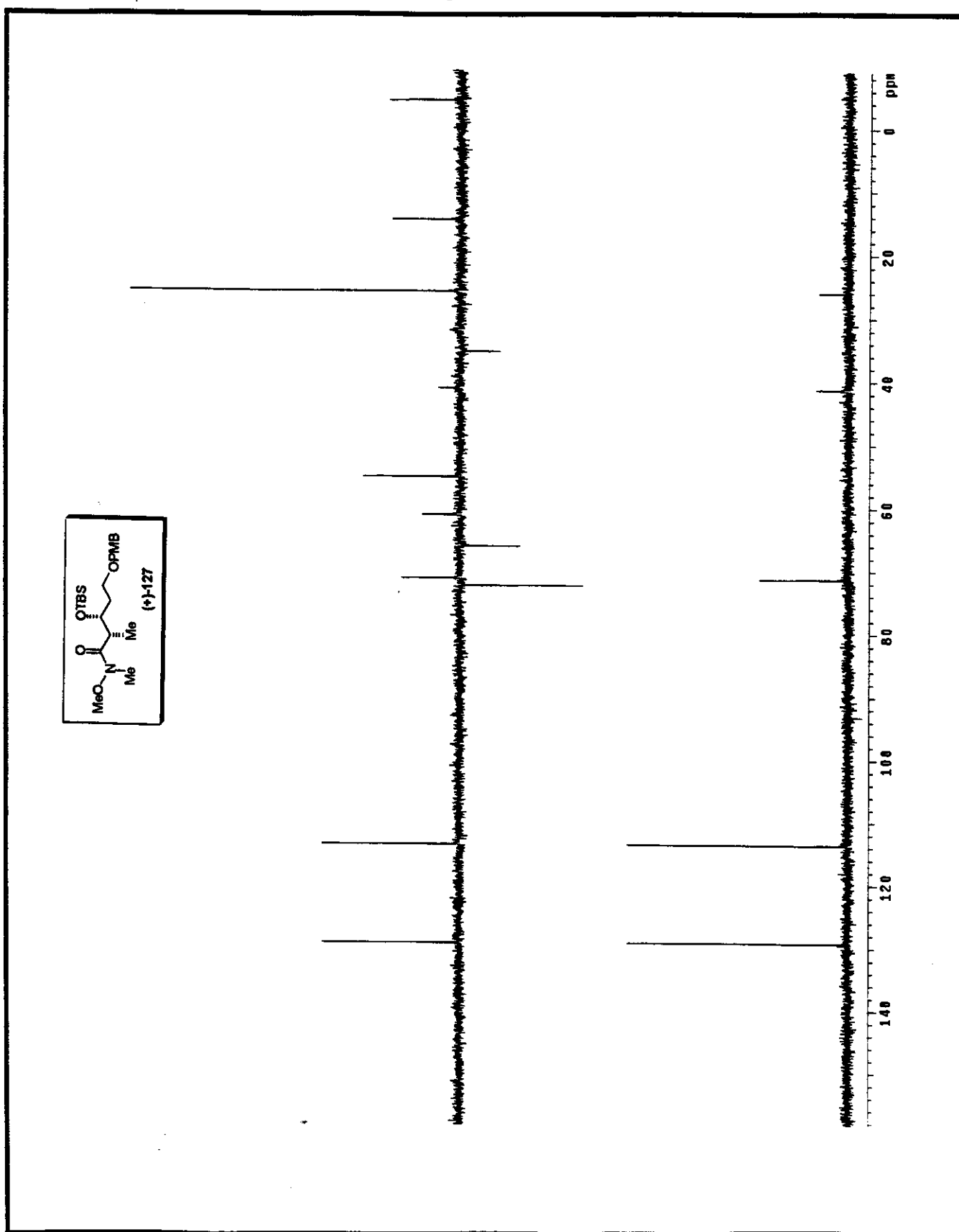
Anexo 53. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz, 25°C) para o composto (+)-127



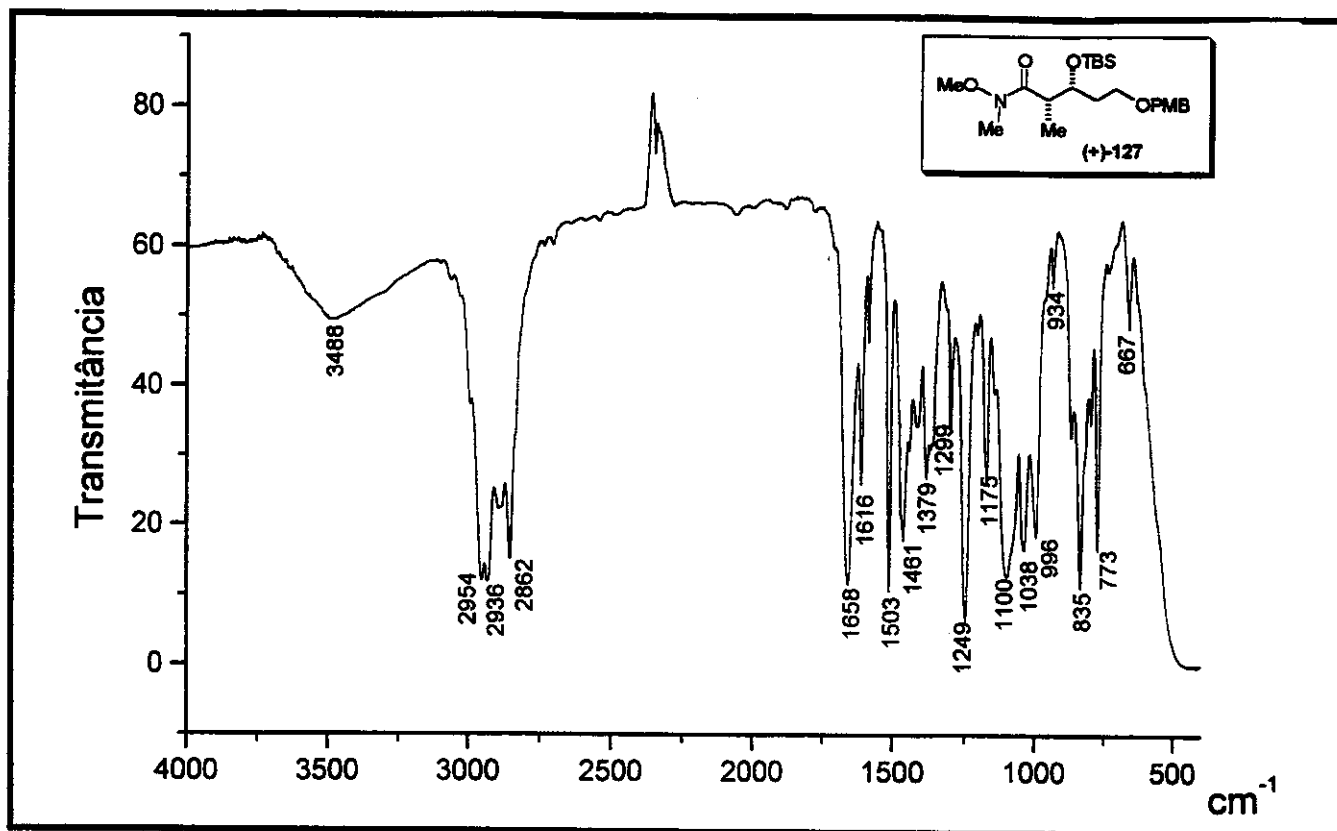
Anexo 54. Mapa de Contorno do espectro de RMN de 2D de  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -gCOSY ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz, 25°C) para o composto (+)-127



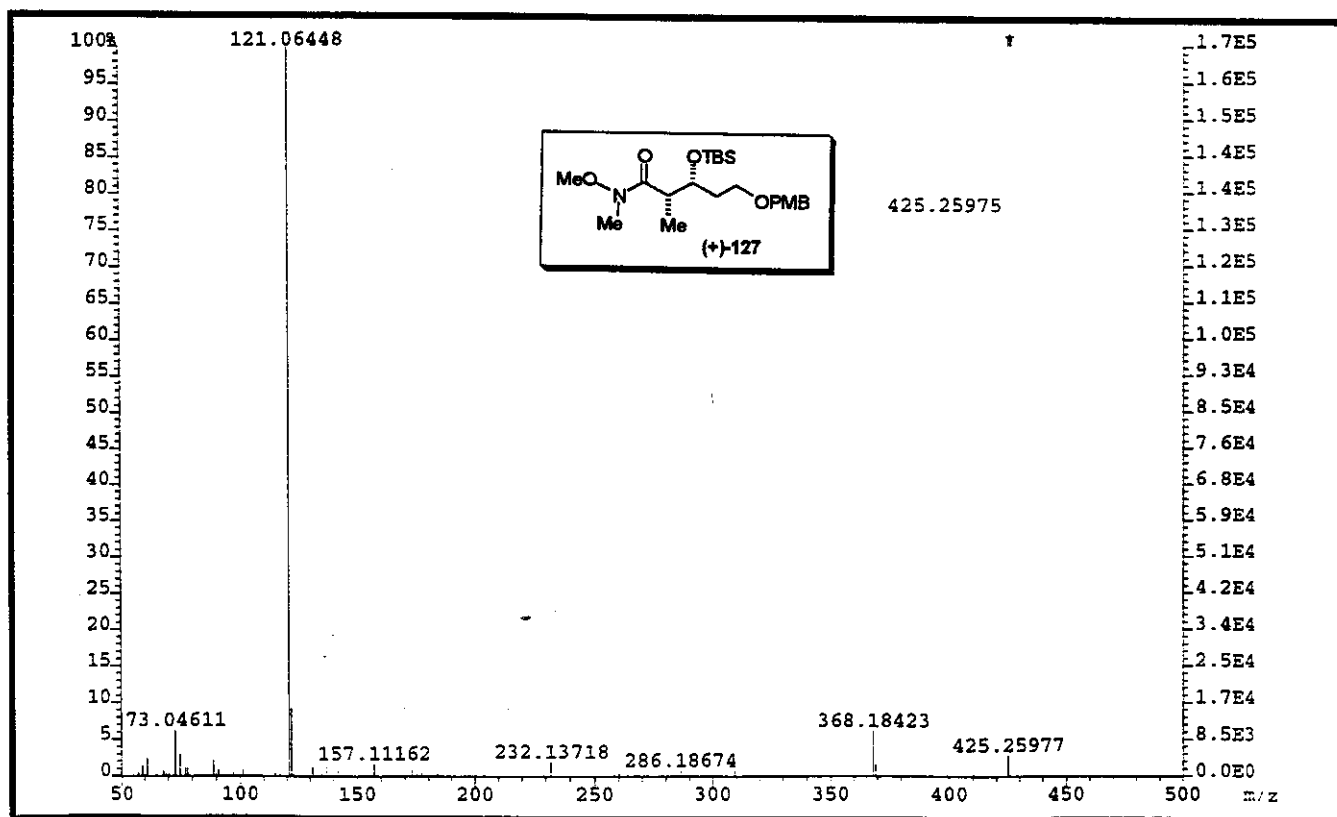
Anexo 55. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto (+)-127

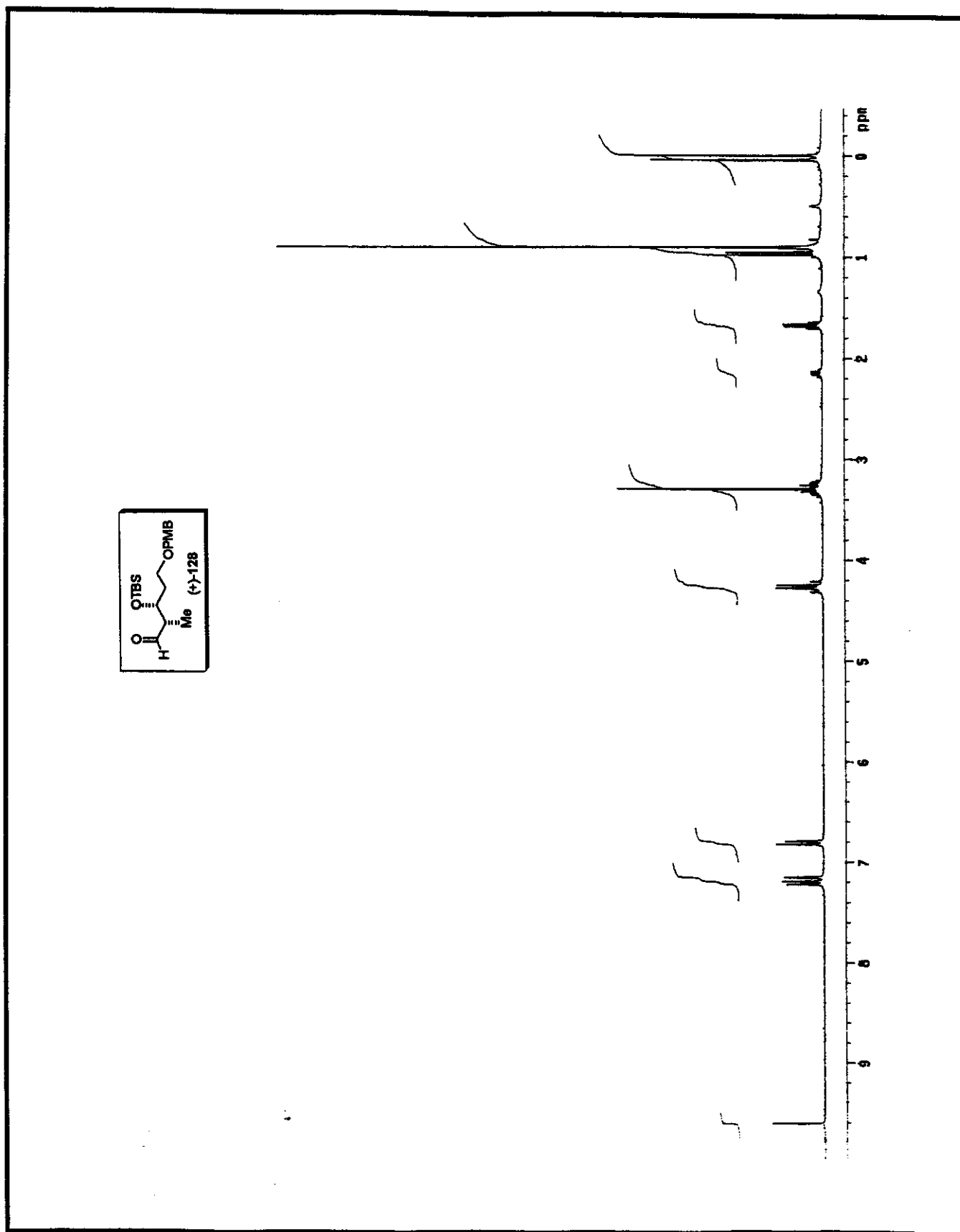


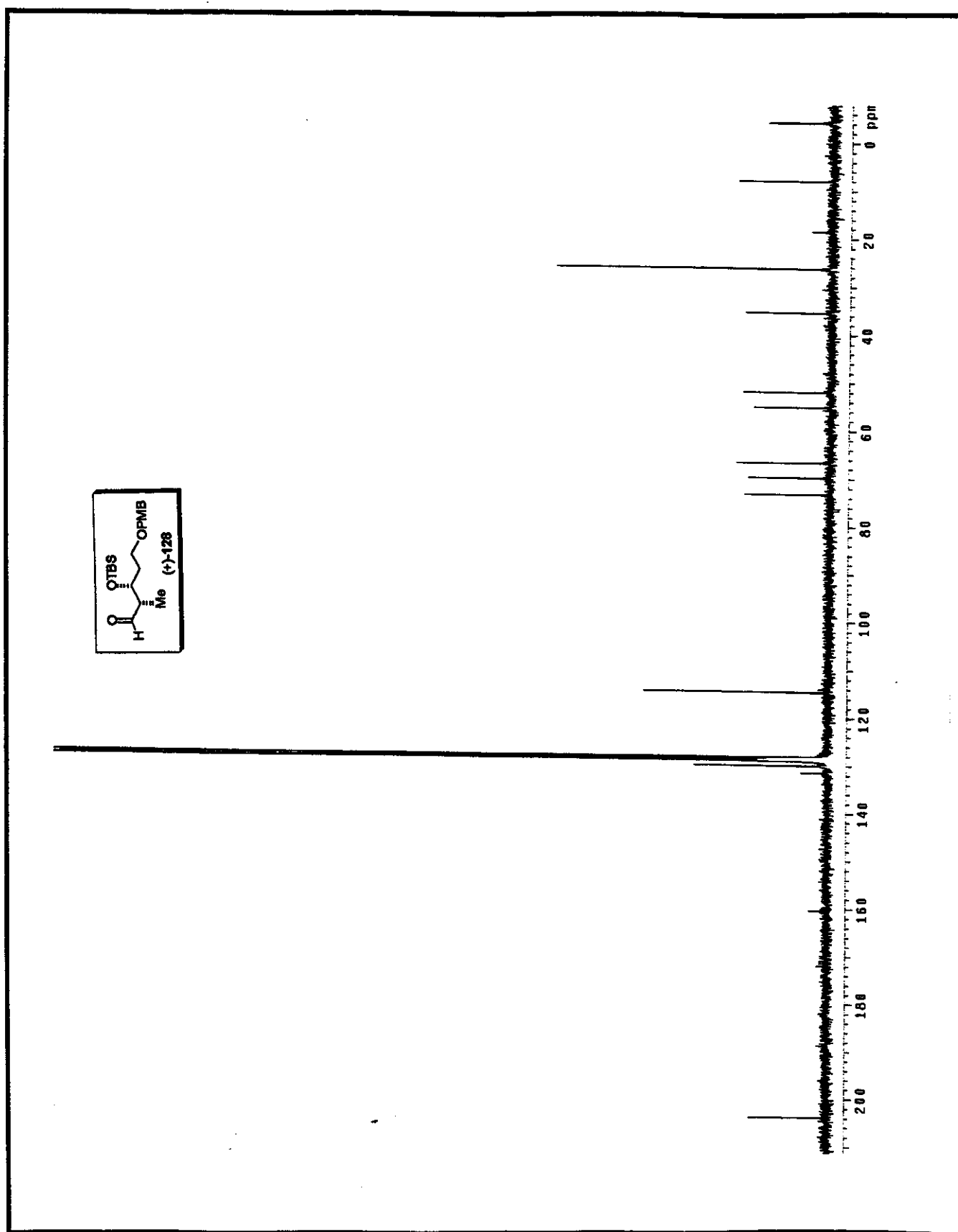
Anexo 56. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C/DEPT 135°, 90° (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz, 25°C) para o composto (+)-127



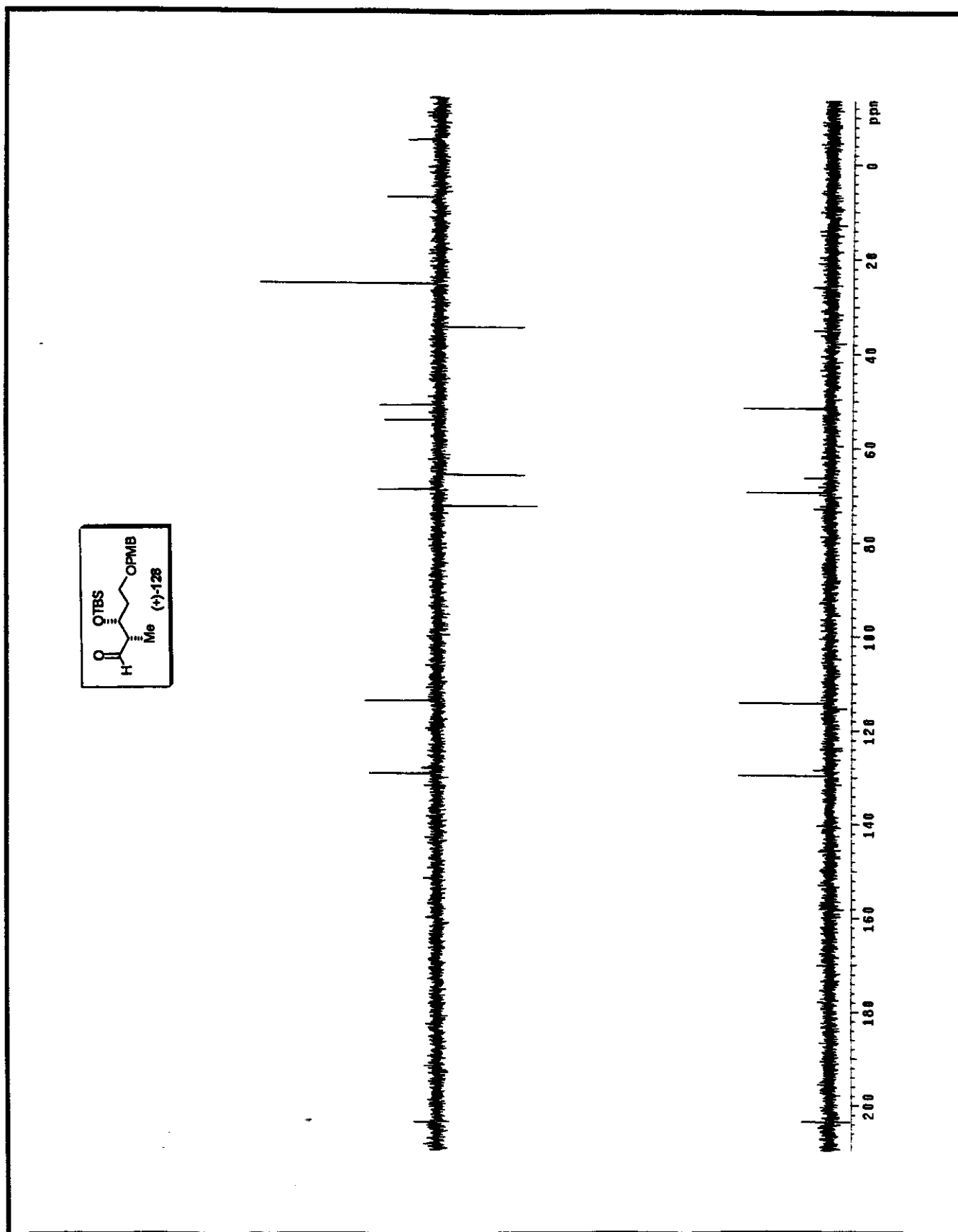
Anexo 57. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-127

Anexo 58. Espectro de massa de alta resolução (impacto de e<sup>-</sup> a 70eV) para o composto (+)-127

Anexo 59. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300MHz, 25°C) para o composto (+)-128

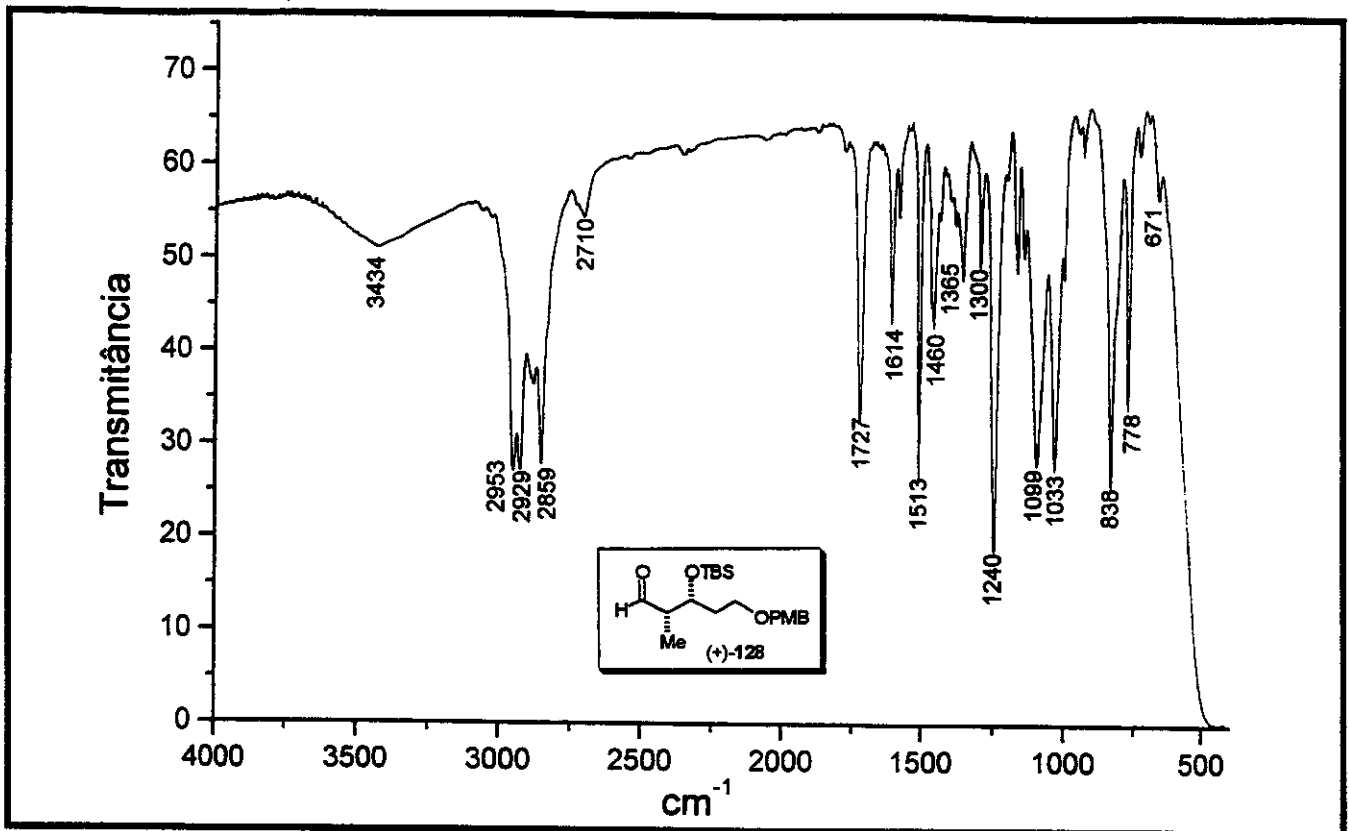


Anexo 60. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 75MHz, 25°C) para o composto (+)-128

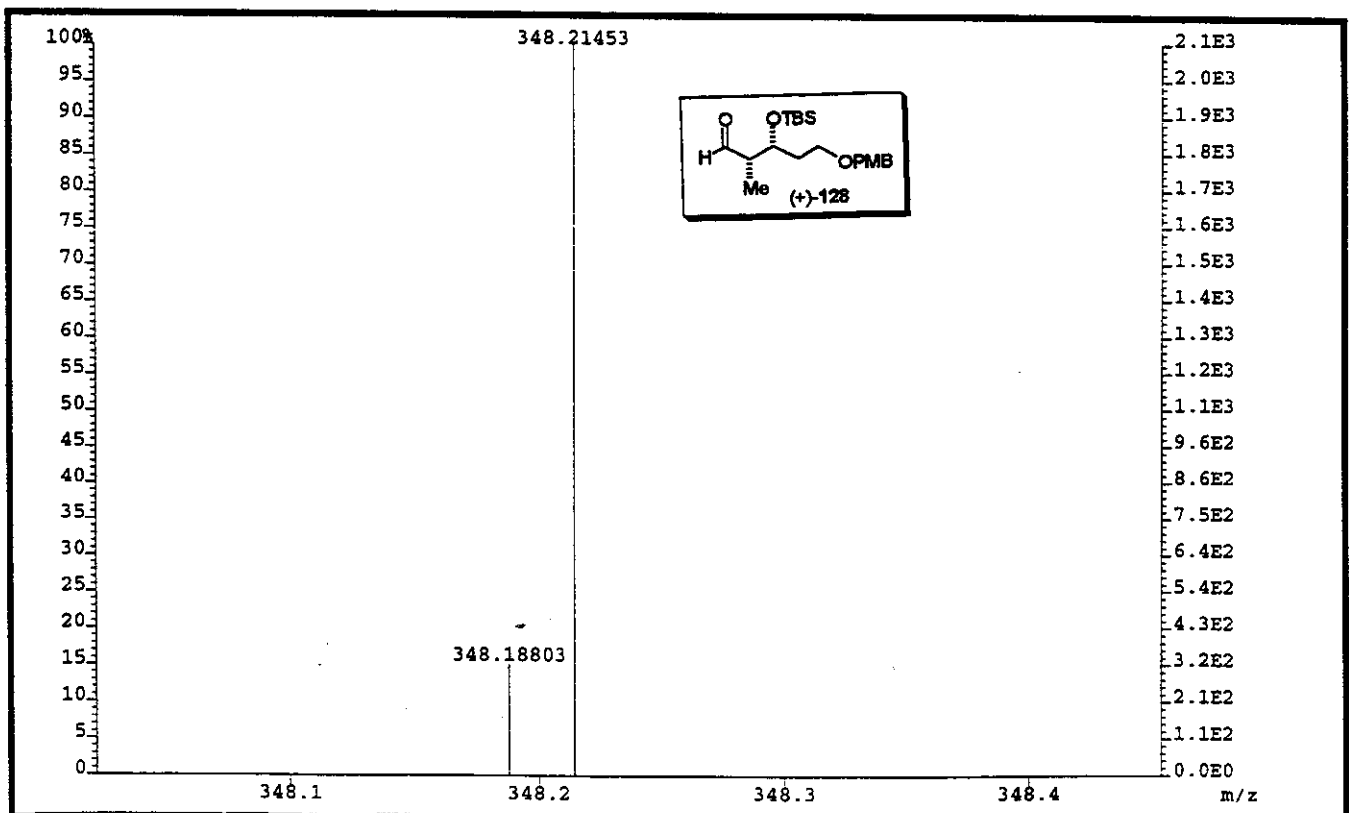


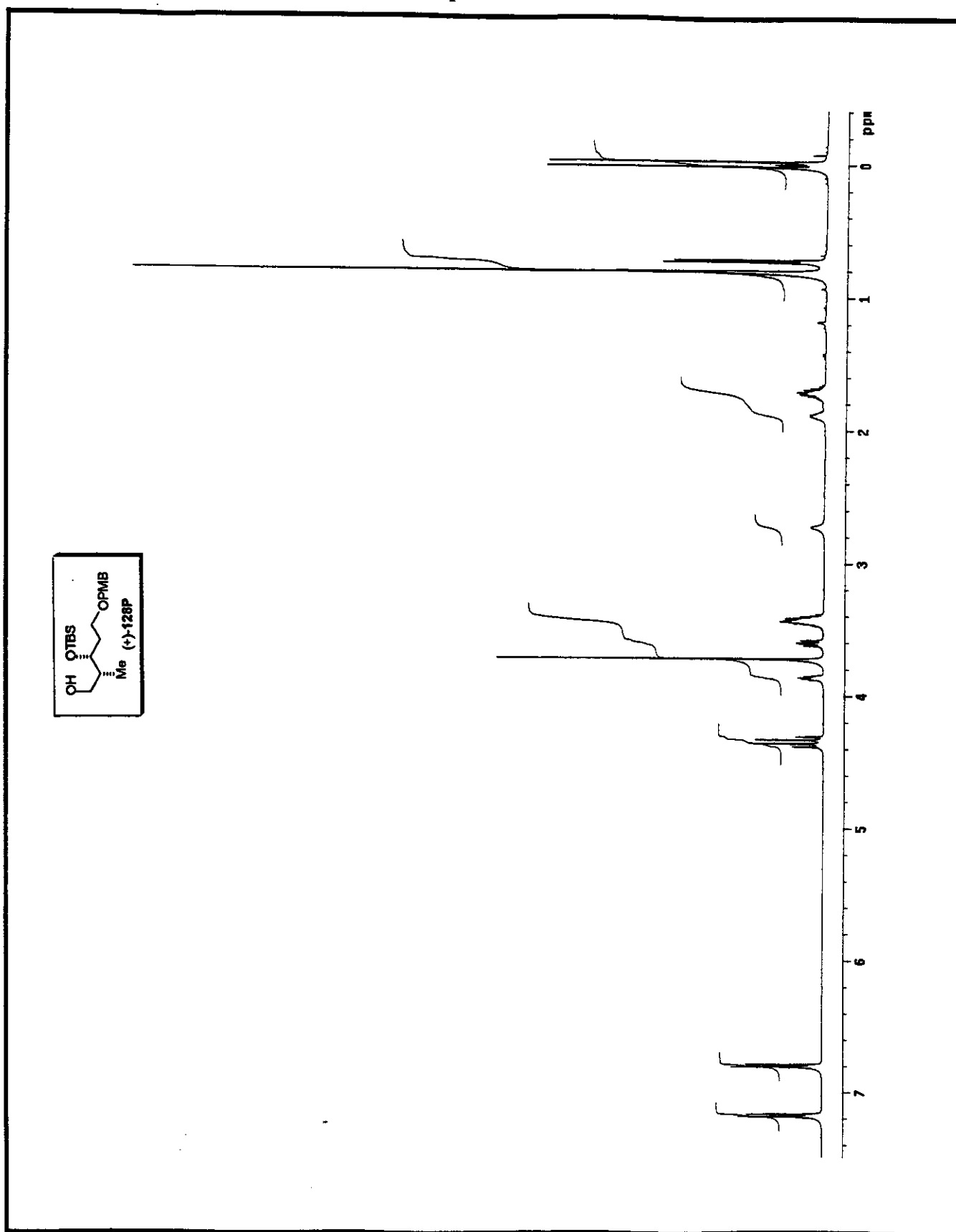
Anexo 61. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ /DEPT 135°, 90° ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 75MHz, 25°C) para o composto (+)-128



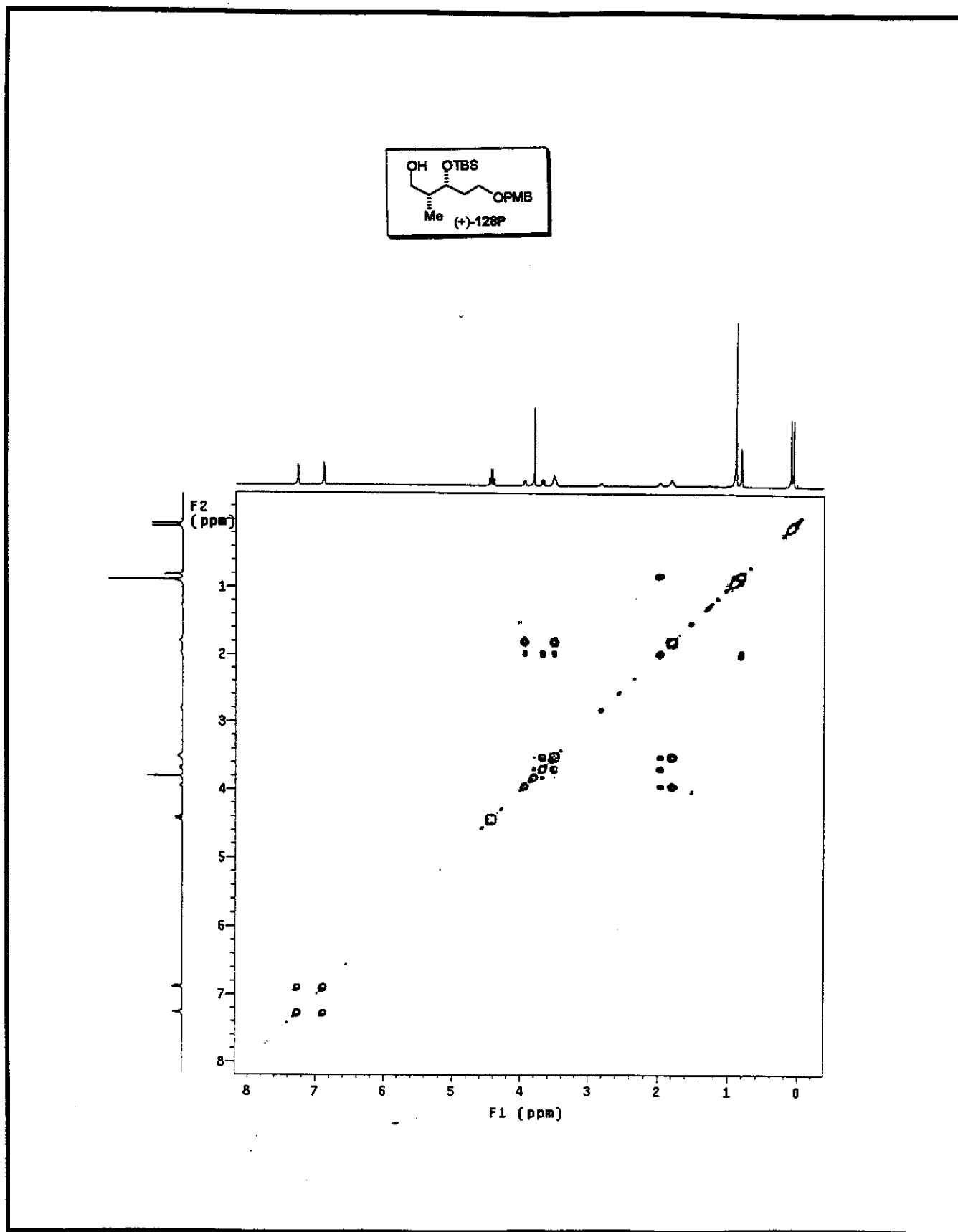


Anexo 62. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-128

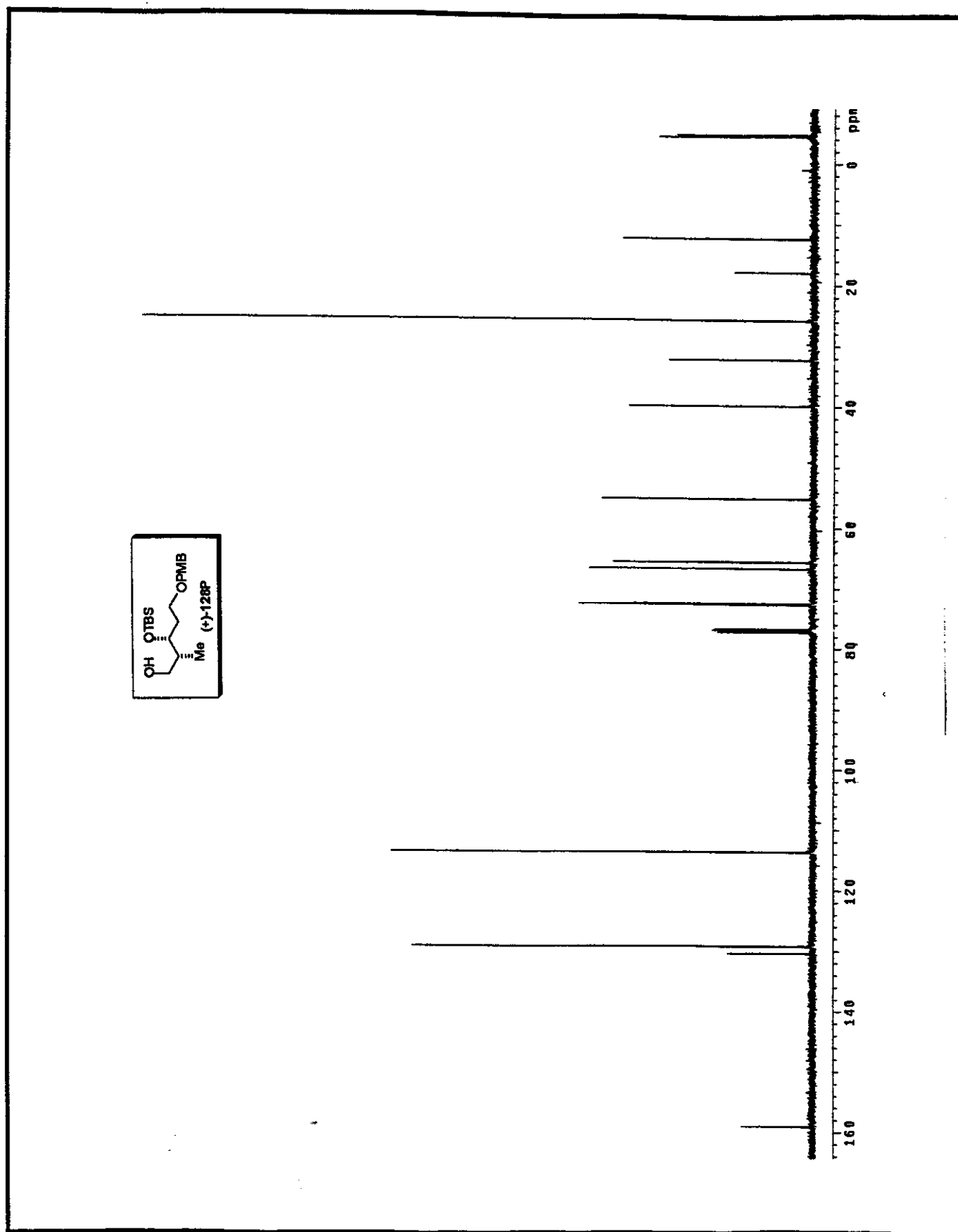
Anexo 63. Espectro de massa de alta resolução impacto de  $e^-$  a 70eV) para o composto (+)-128

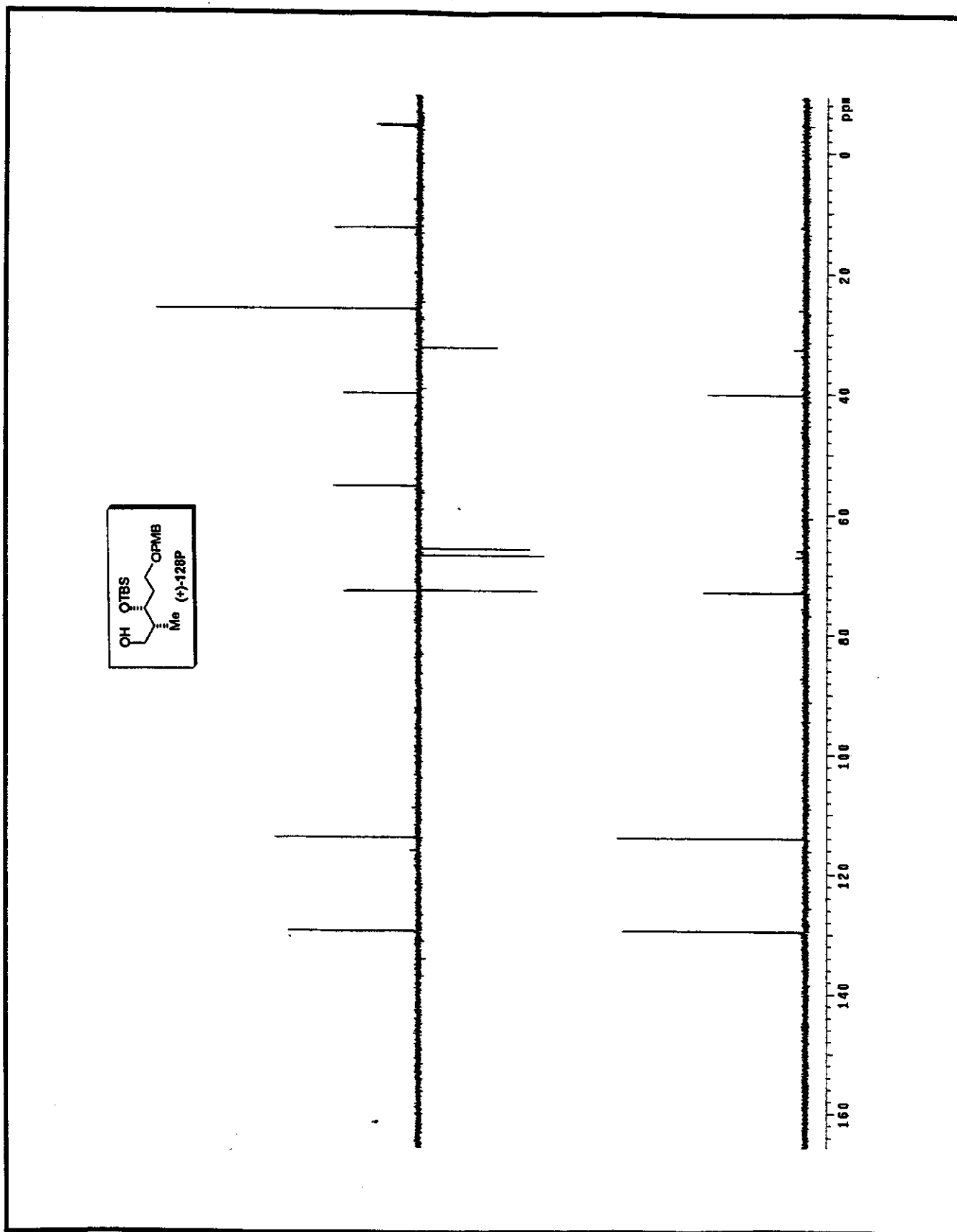


Anexo 64. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz, 25°C) para o composto (+)-128P

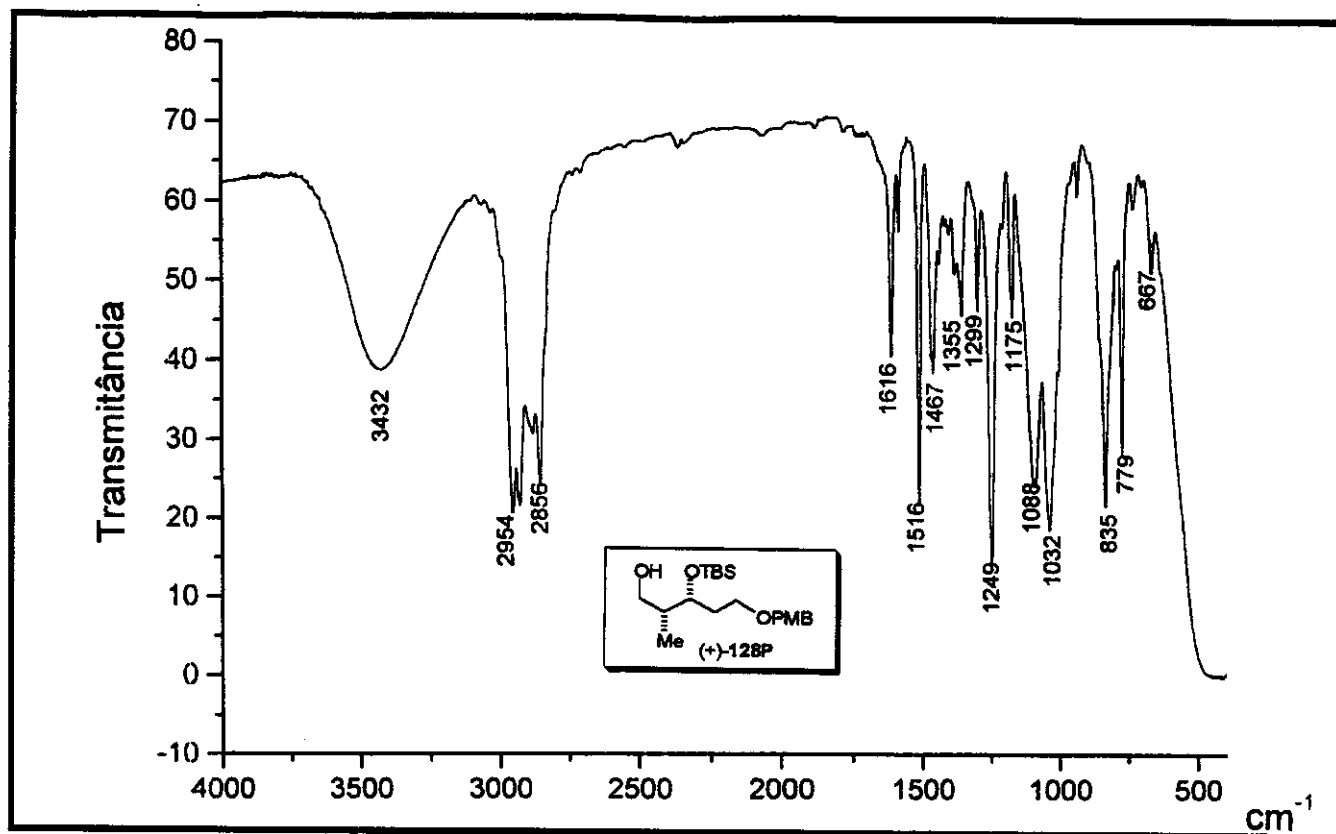


Anexo 65. Mapa de Contorno do espectro de RMN de 2D de  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -gCOSY ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz, 25°C) para o composto (+)-128P

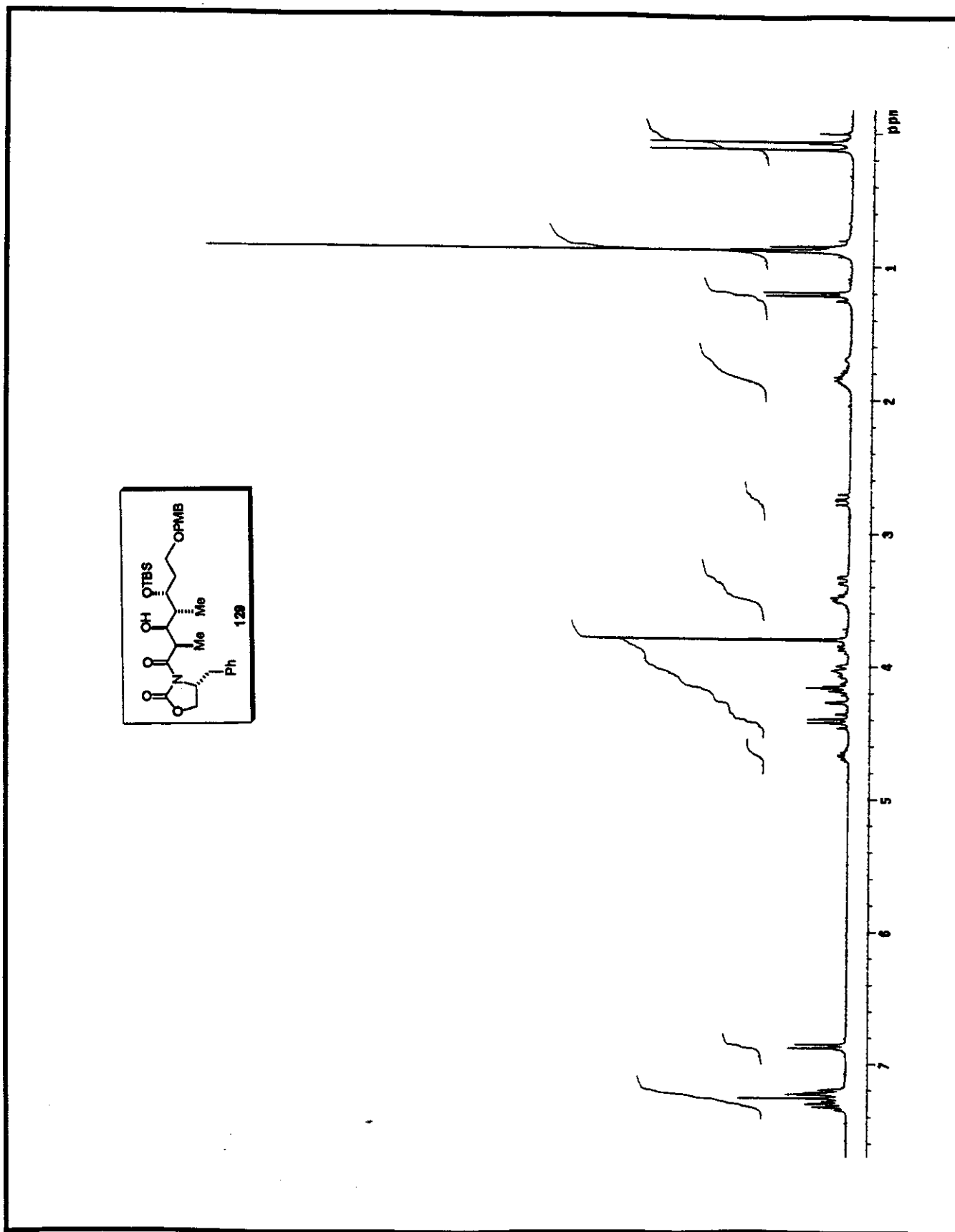
Anexo 66. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz, 25°C) para o composto (+)-128P



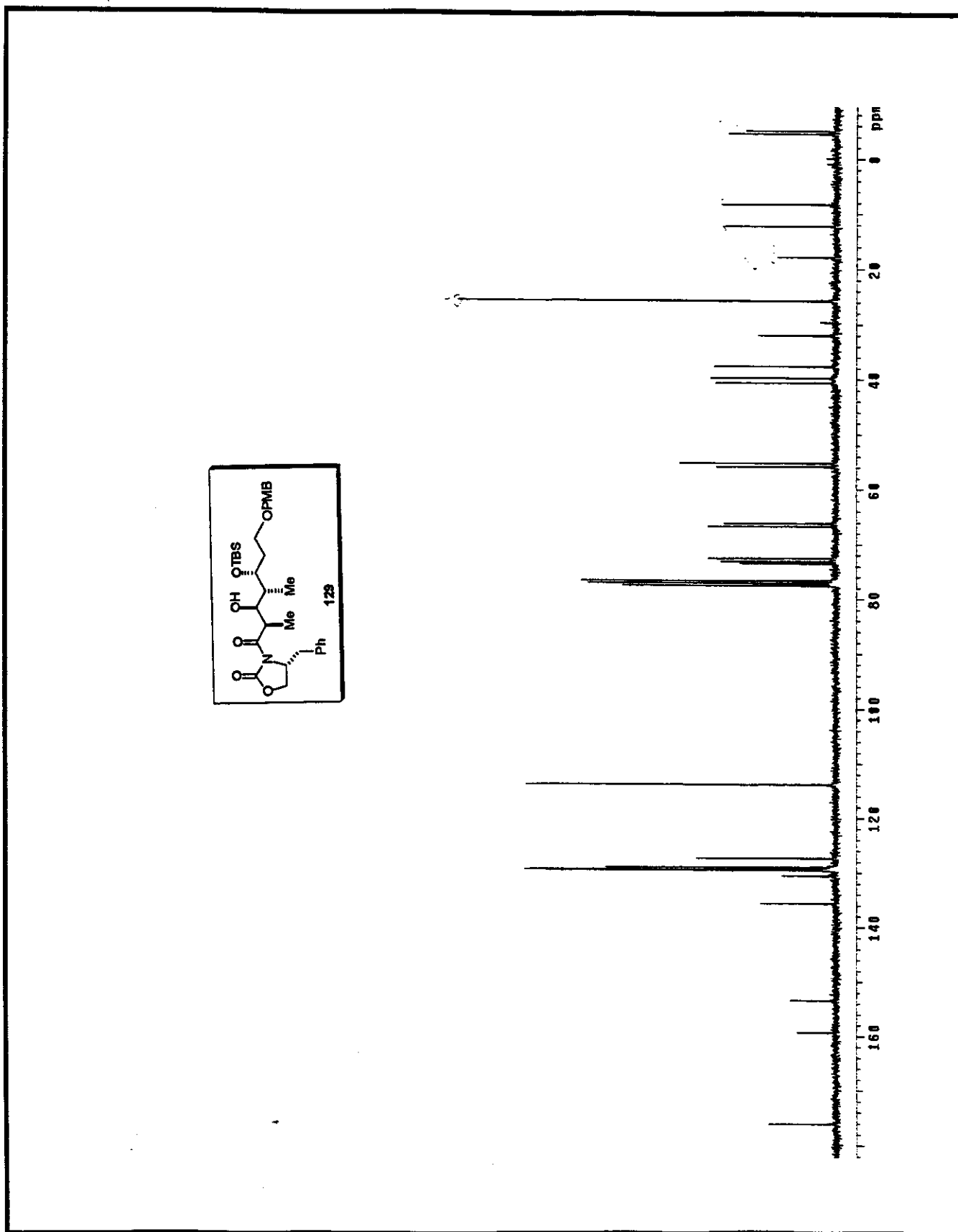
Anexo 67. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ /DEPT 135°, 90° ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz, 25°C) para o composto (+)-128P



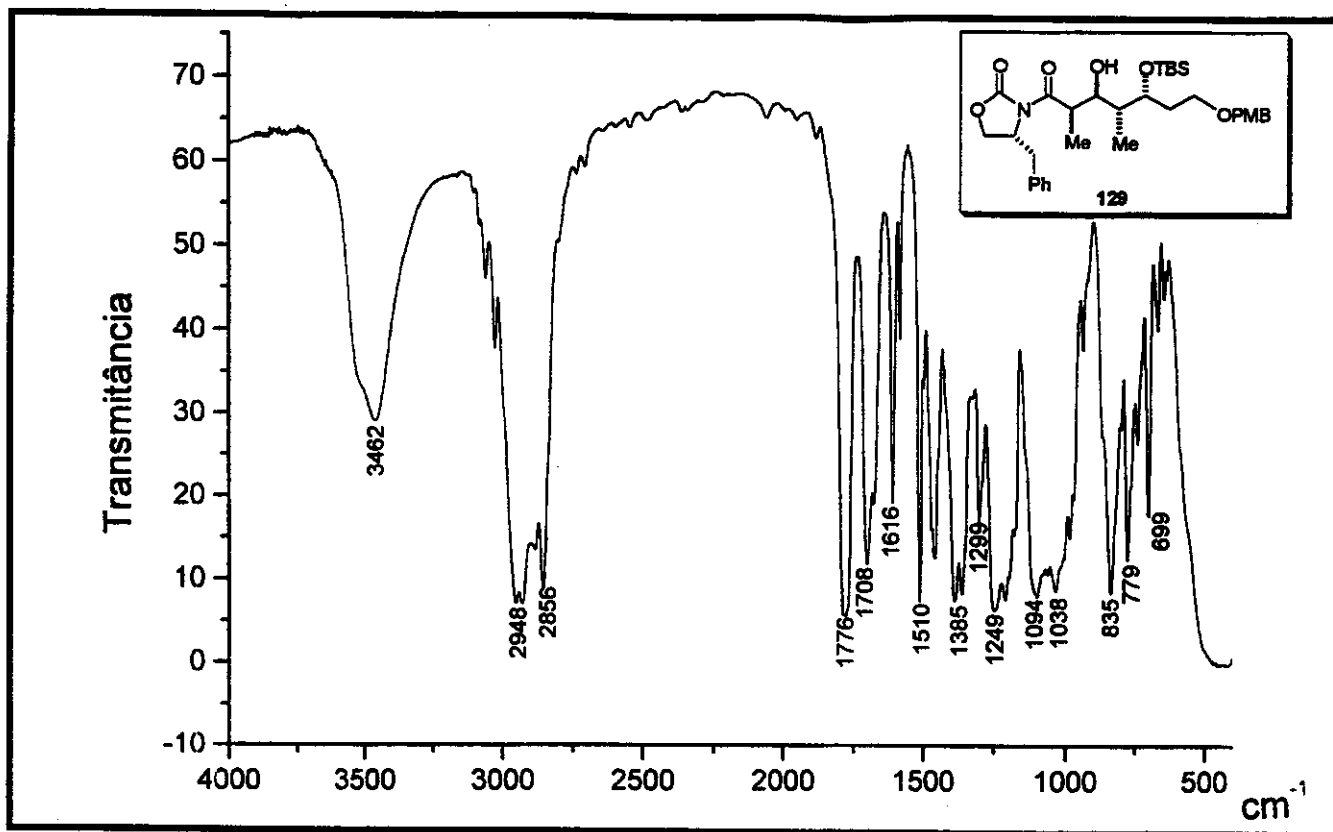
Anexo 68. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-128P



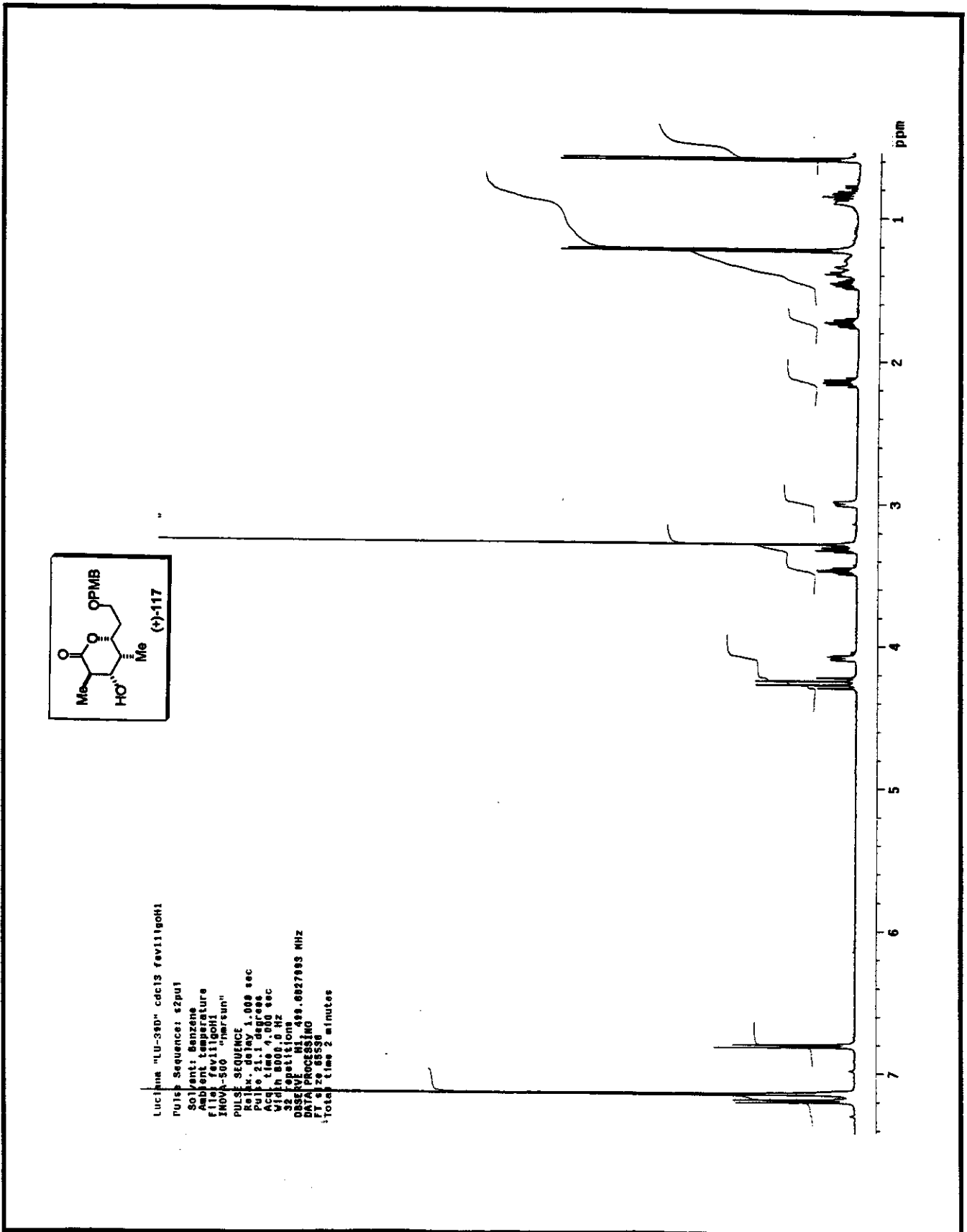
Anexo 69. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 129

Anexo 70. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto 129

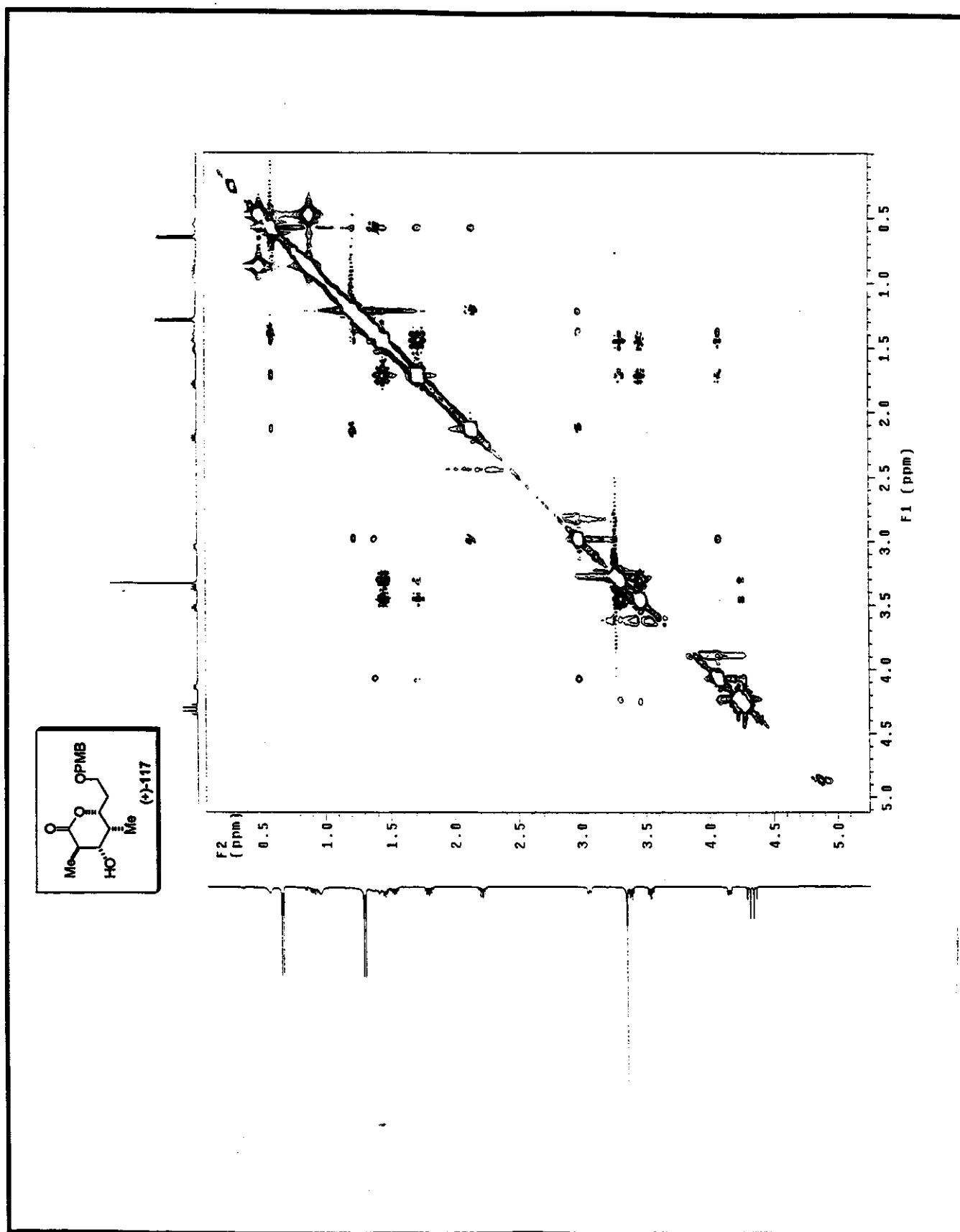




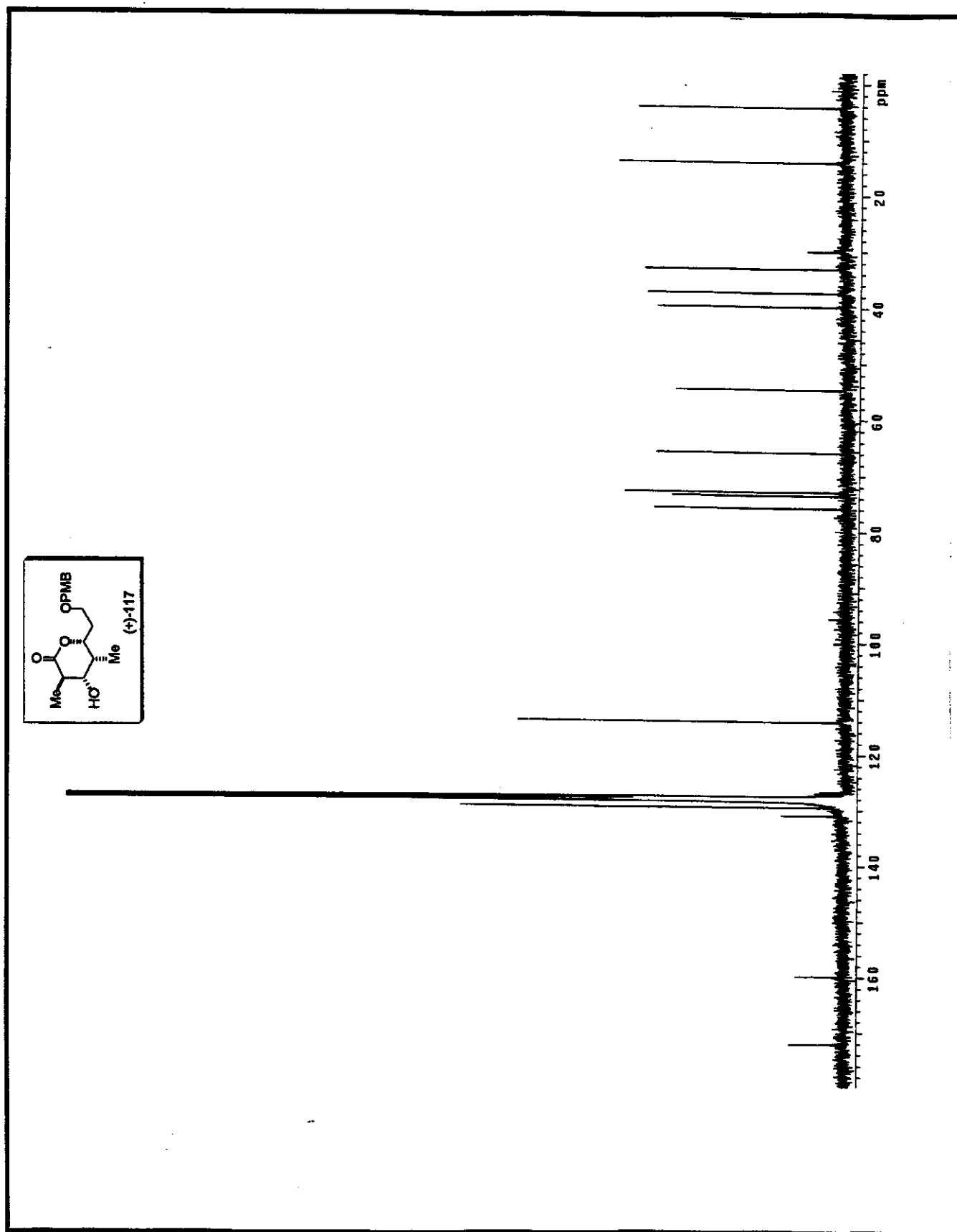
Anexo 71. Espectro de IV (filme) para o composto 129



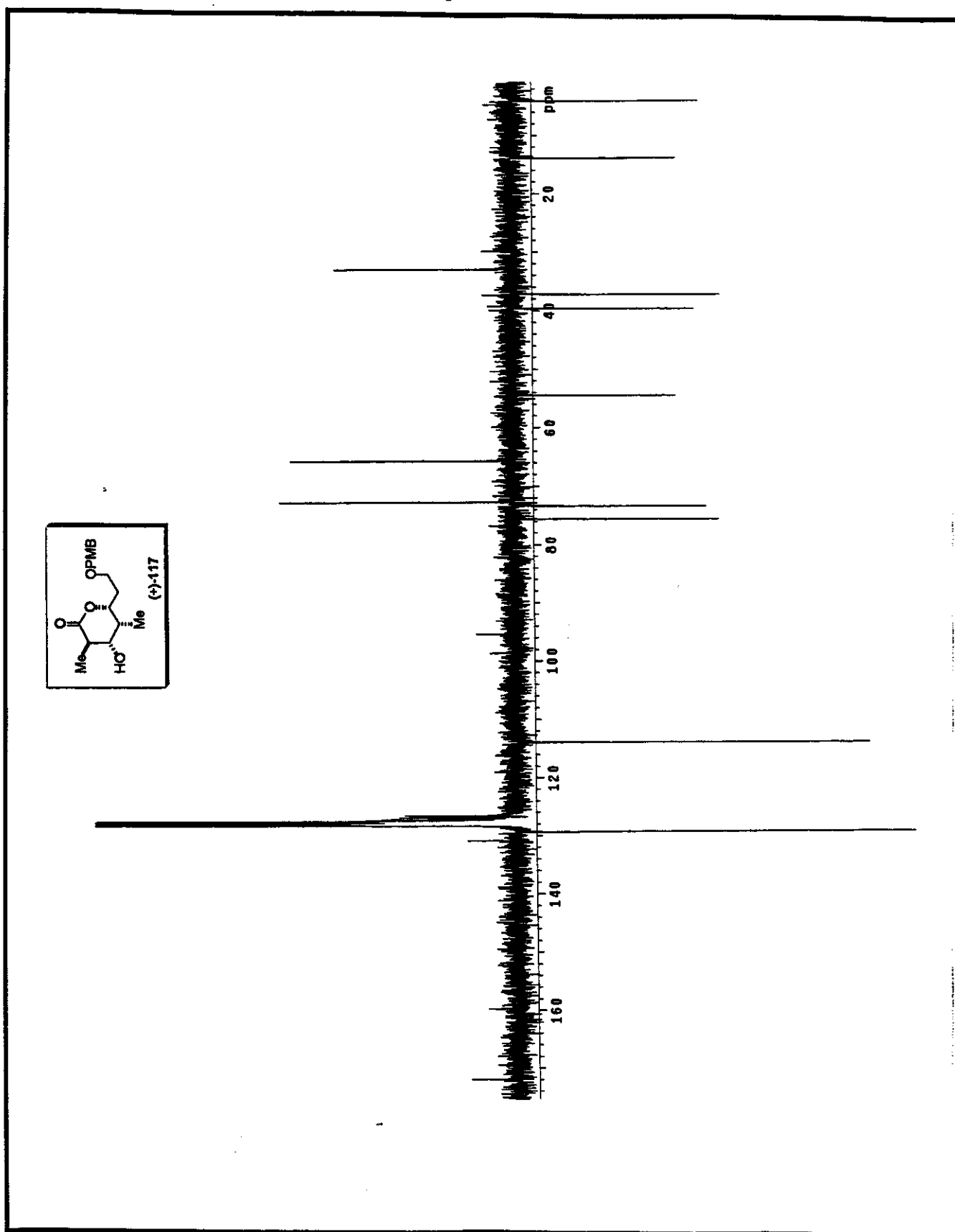
Anexo 72. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500MHz, 25°C) para o composto (+)-117



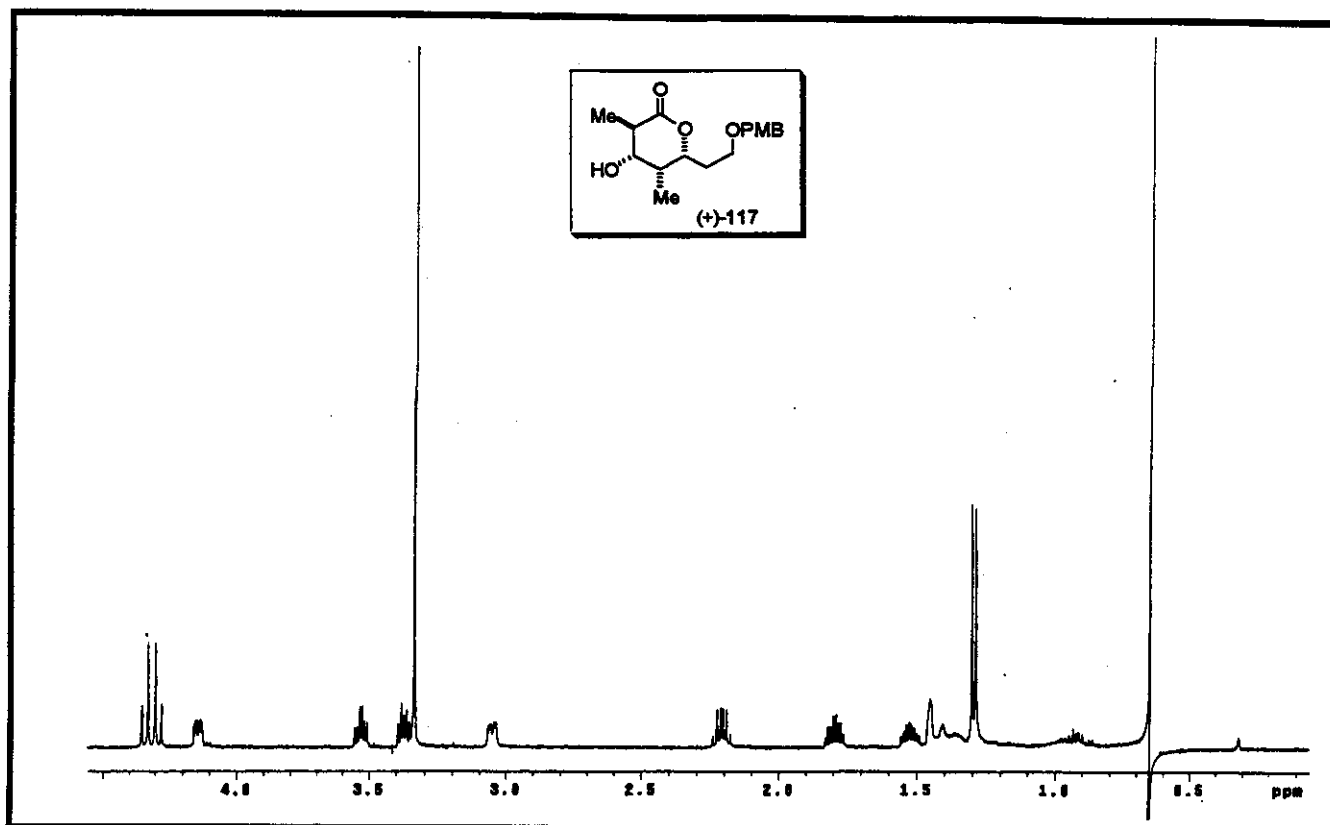
Anexo 73. Mapa de Contorno do espectro de RMN de 2D de  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500MHz, 25°C) para o composto (+)-117



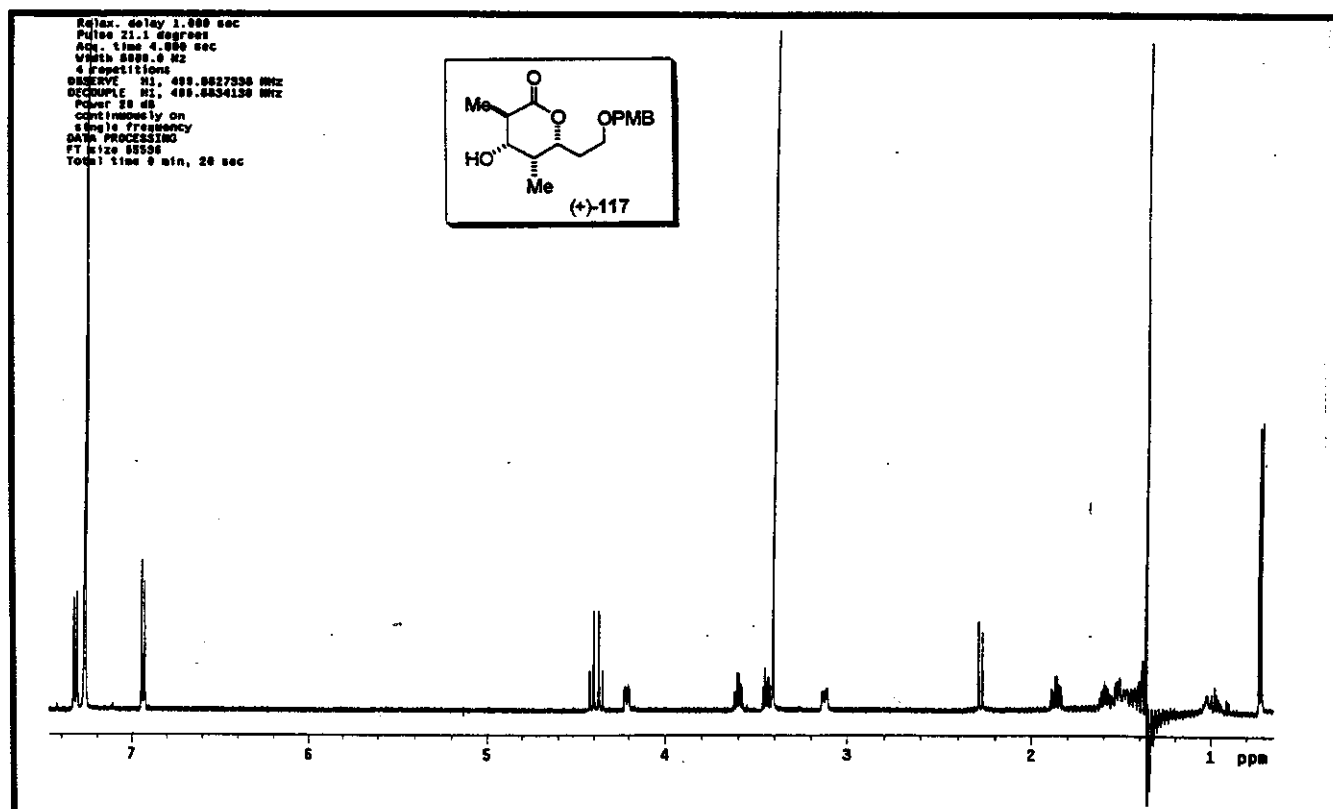
Anexo 74. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 75MHz, 25°C) para o composto (+)-117



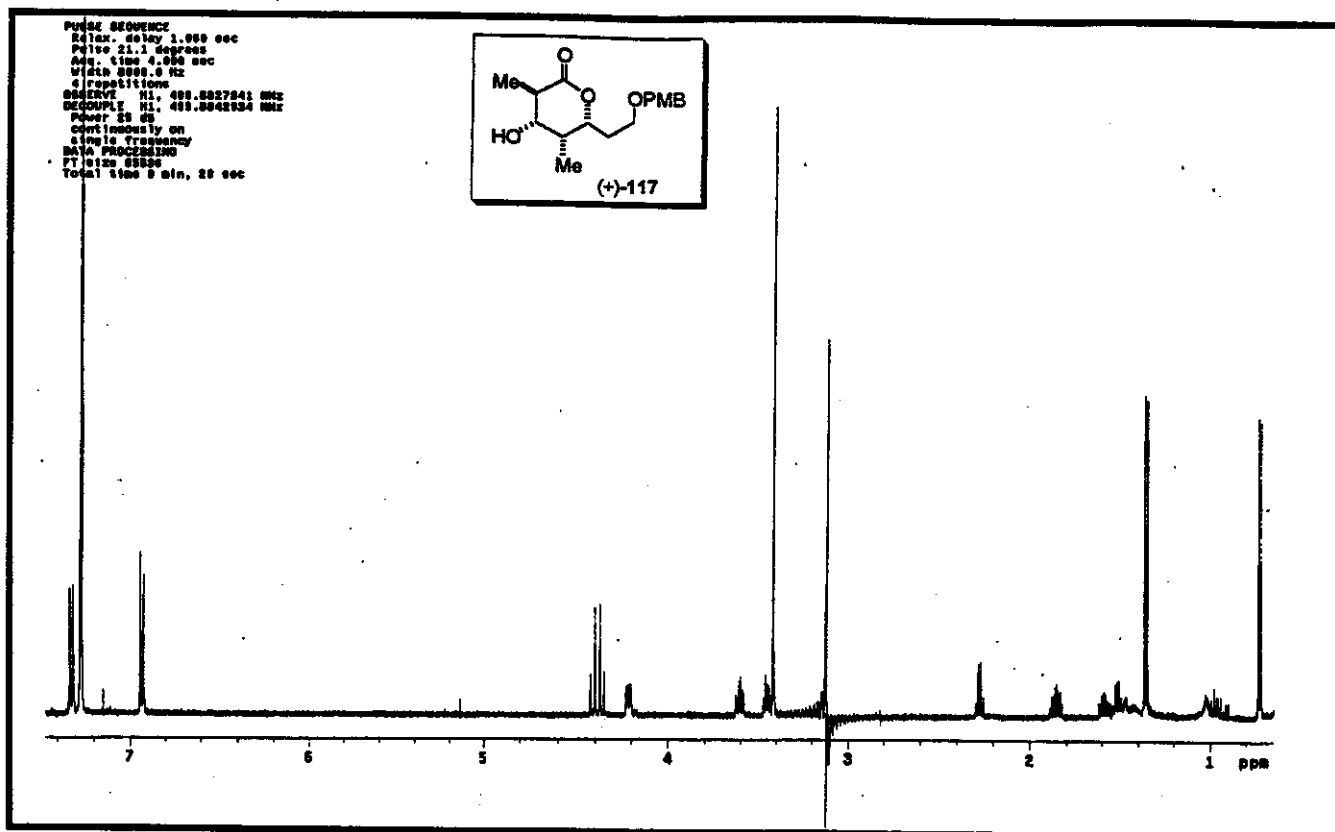
Anexo 75. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ /APT ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 75MHz, 25°C) para o composto (+)-117



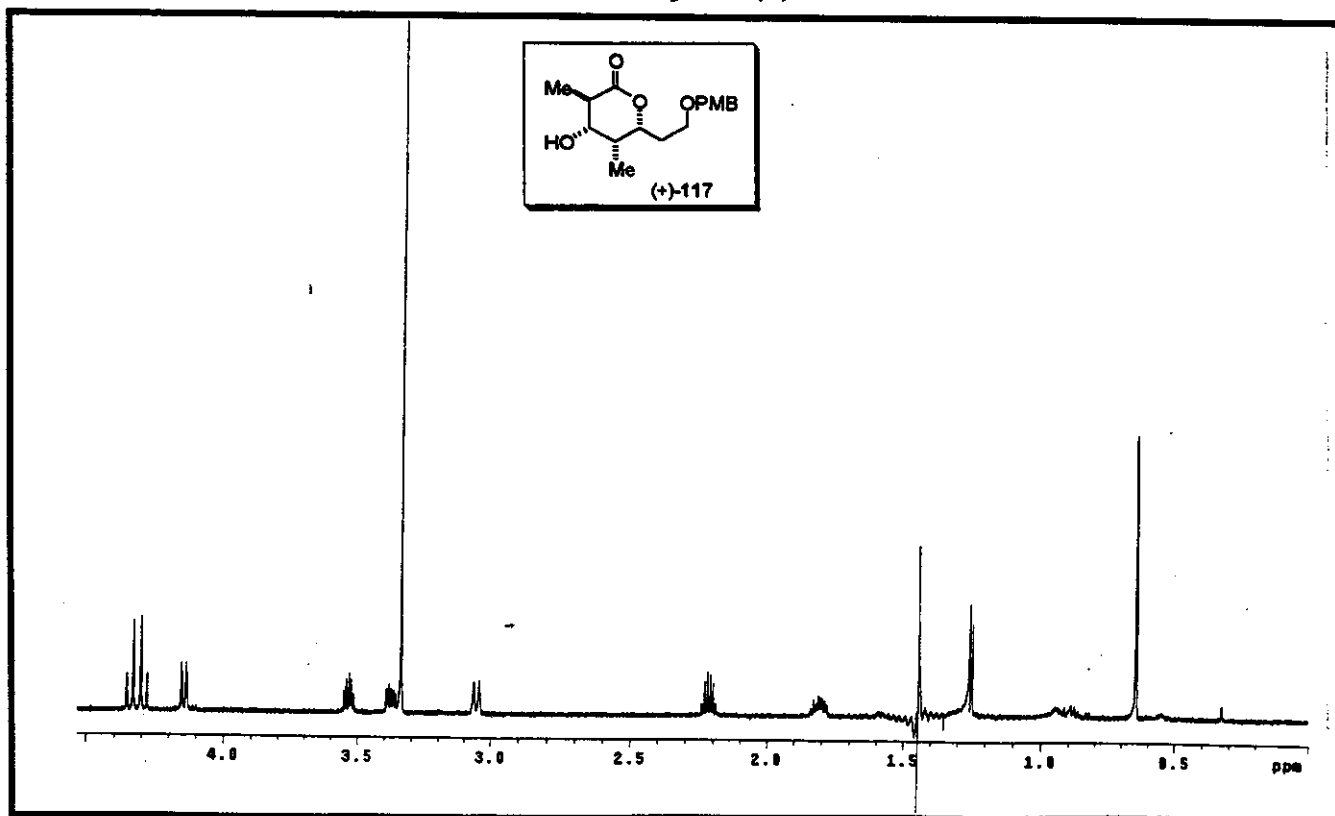
Anexo 76. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H - Irradiação Seletiva de C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub> (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500MHz, 25°C) para o composto (+)-117



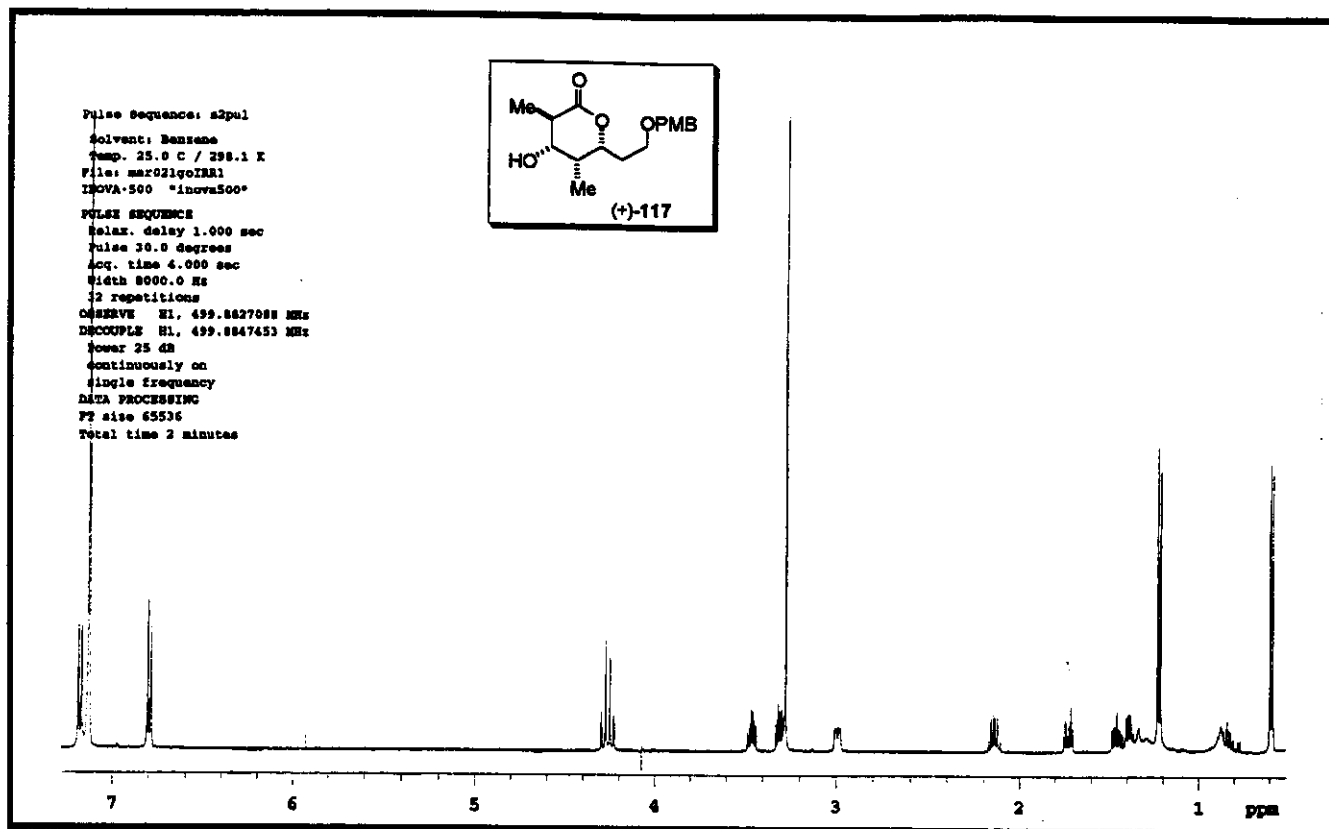
Anexo 77. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H - Irradiação Seletiva de C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500MHz, 25°C) para o composto (+)-117



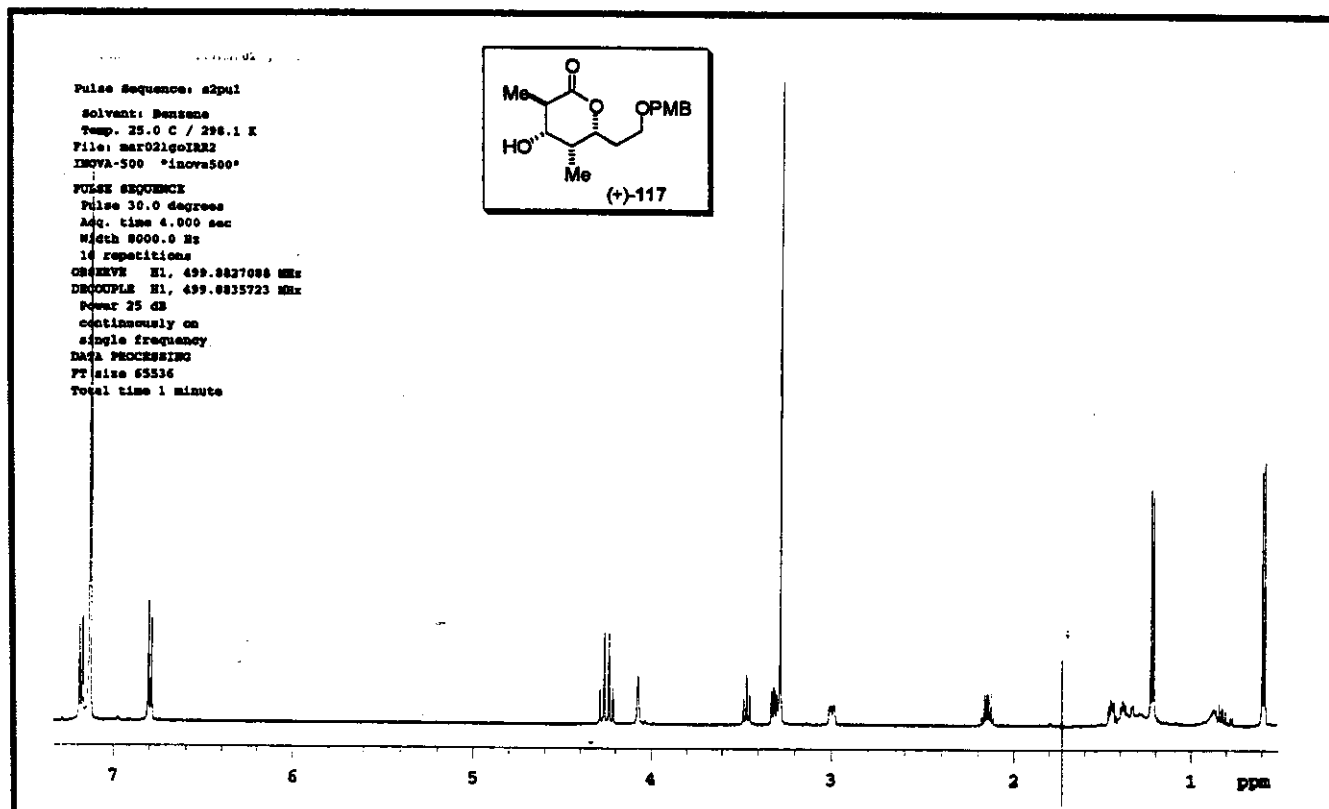
Anexo 78. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H - Irradiação Seletiva de C<sub>3</sub>-H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500MHz, 25°C) para o composto (+)-117



Anexo 79. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H - Irradiação Seletiva de C<sub>4</sub>-H e C<sub>6</sub>-H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500MHz, 25°C) para o composto (+)-117

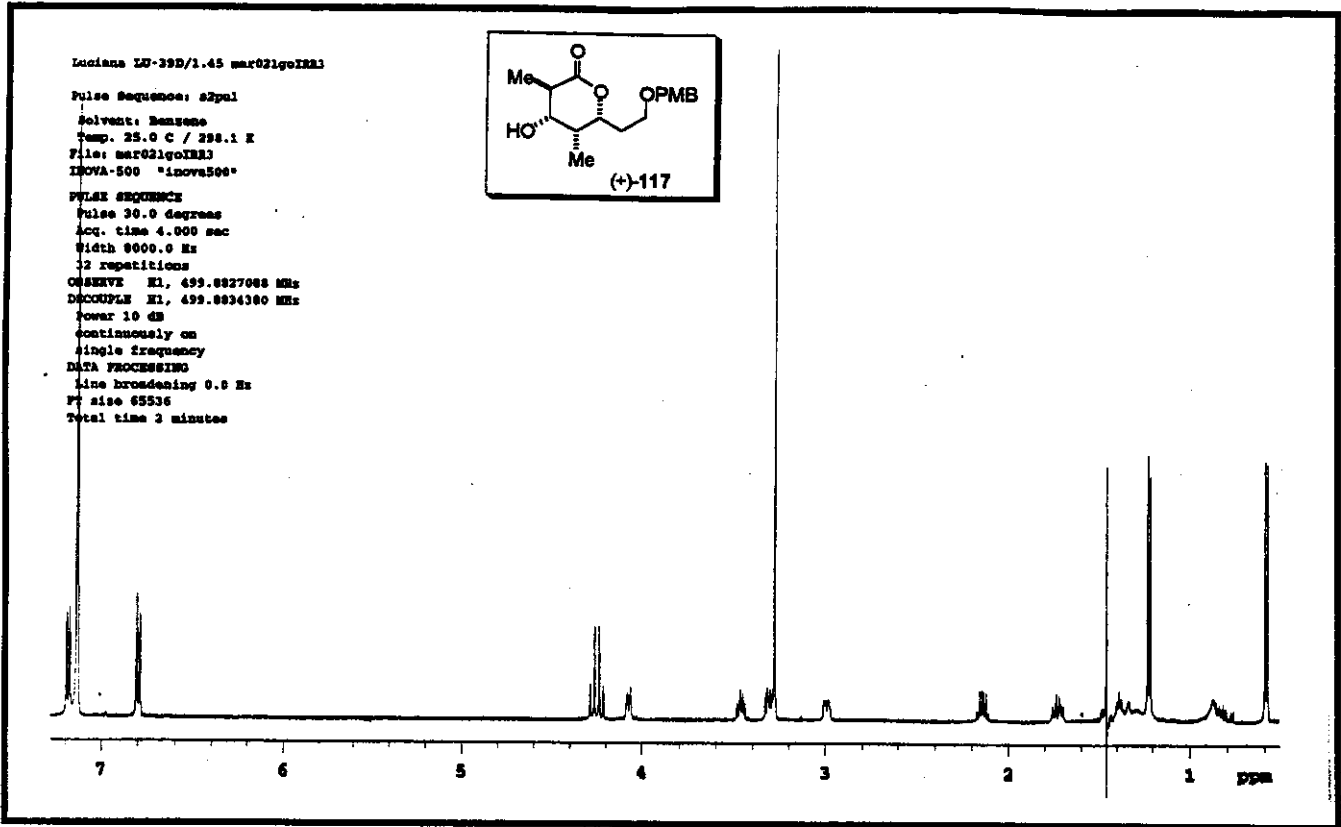


Anexo 80. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H - Irradiação Seletiva de C<sub>5</sub>-H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500MHz, 25°C) para o composto (+)-117

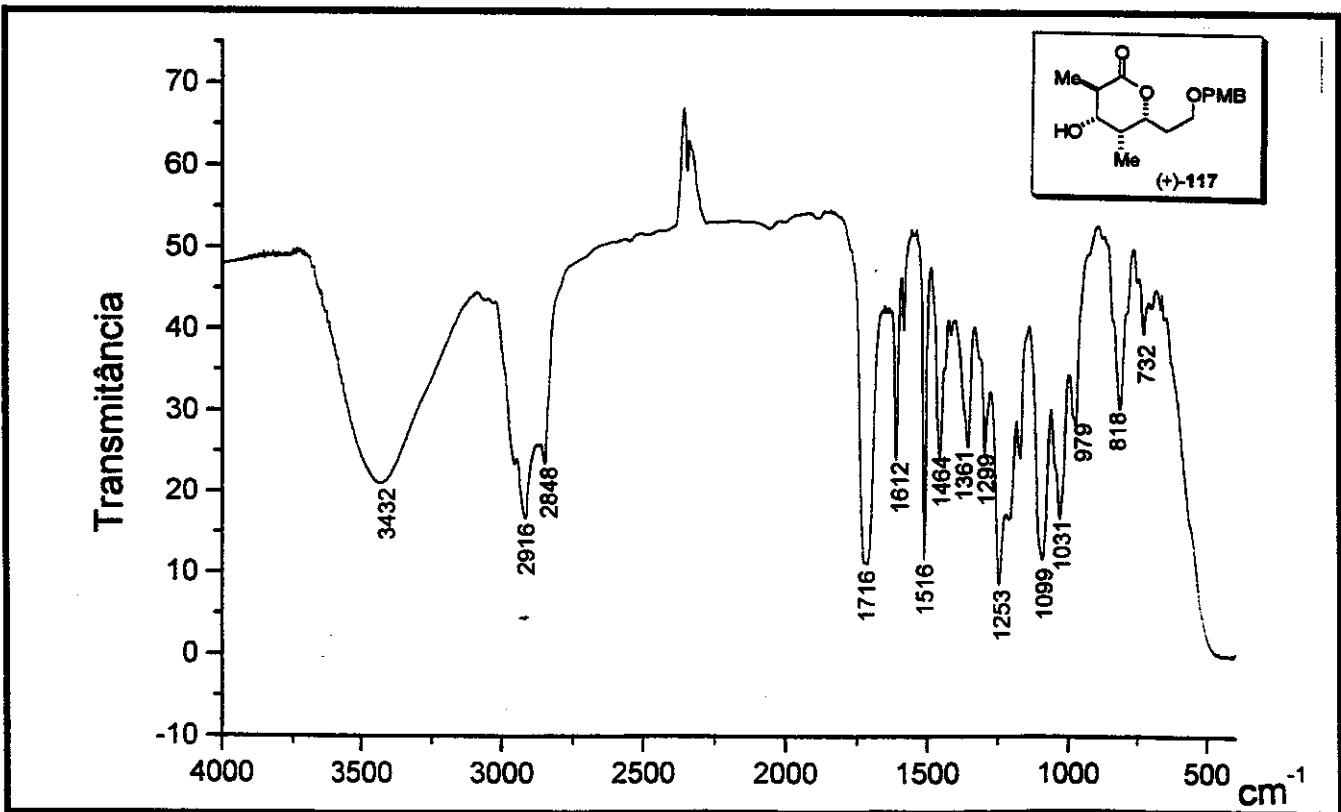


Anexo 81. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H - Irradiação Seletiva de C<sub>6</sub>-H<sub>1</sub> (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500MHz, 25°C) para o composto (+)-117

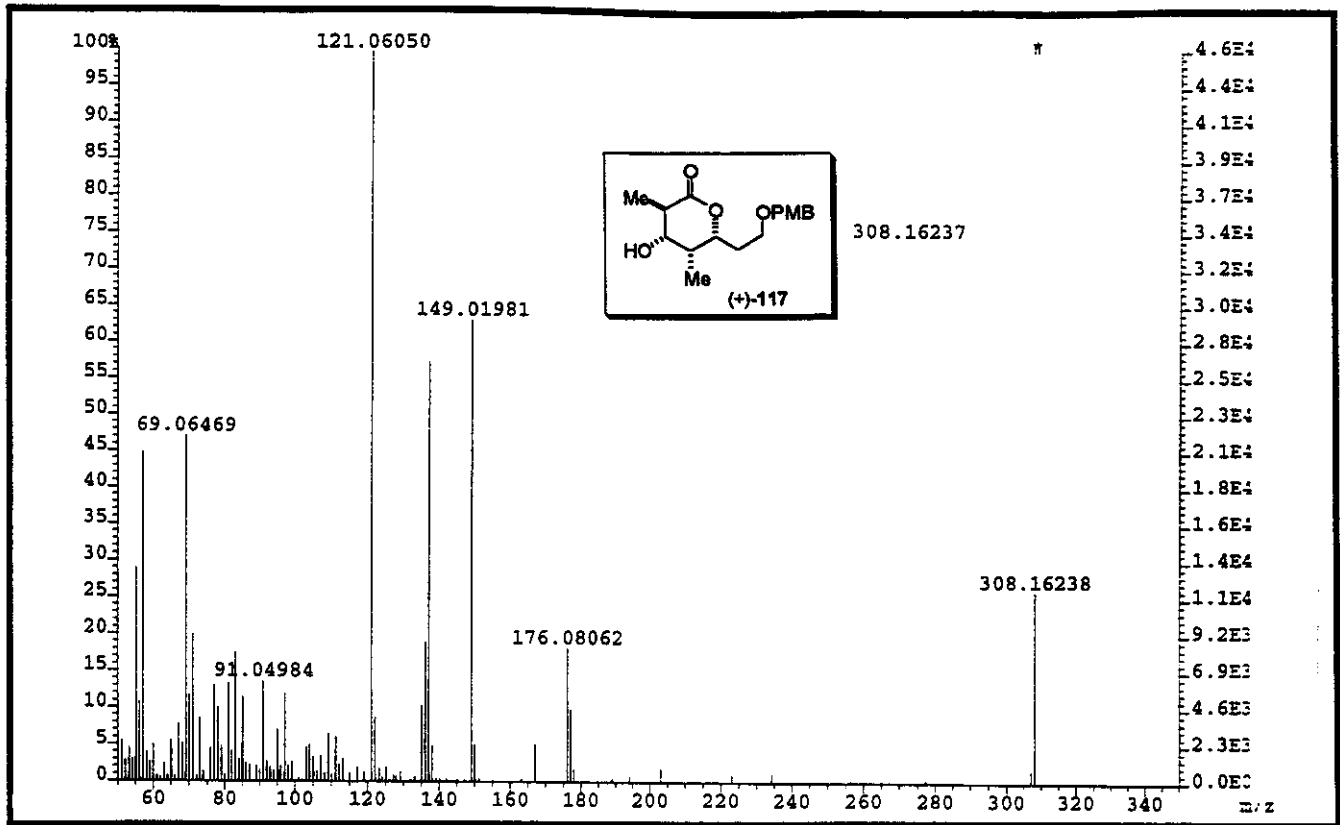




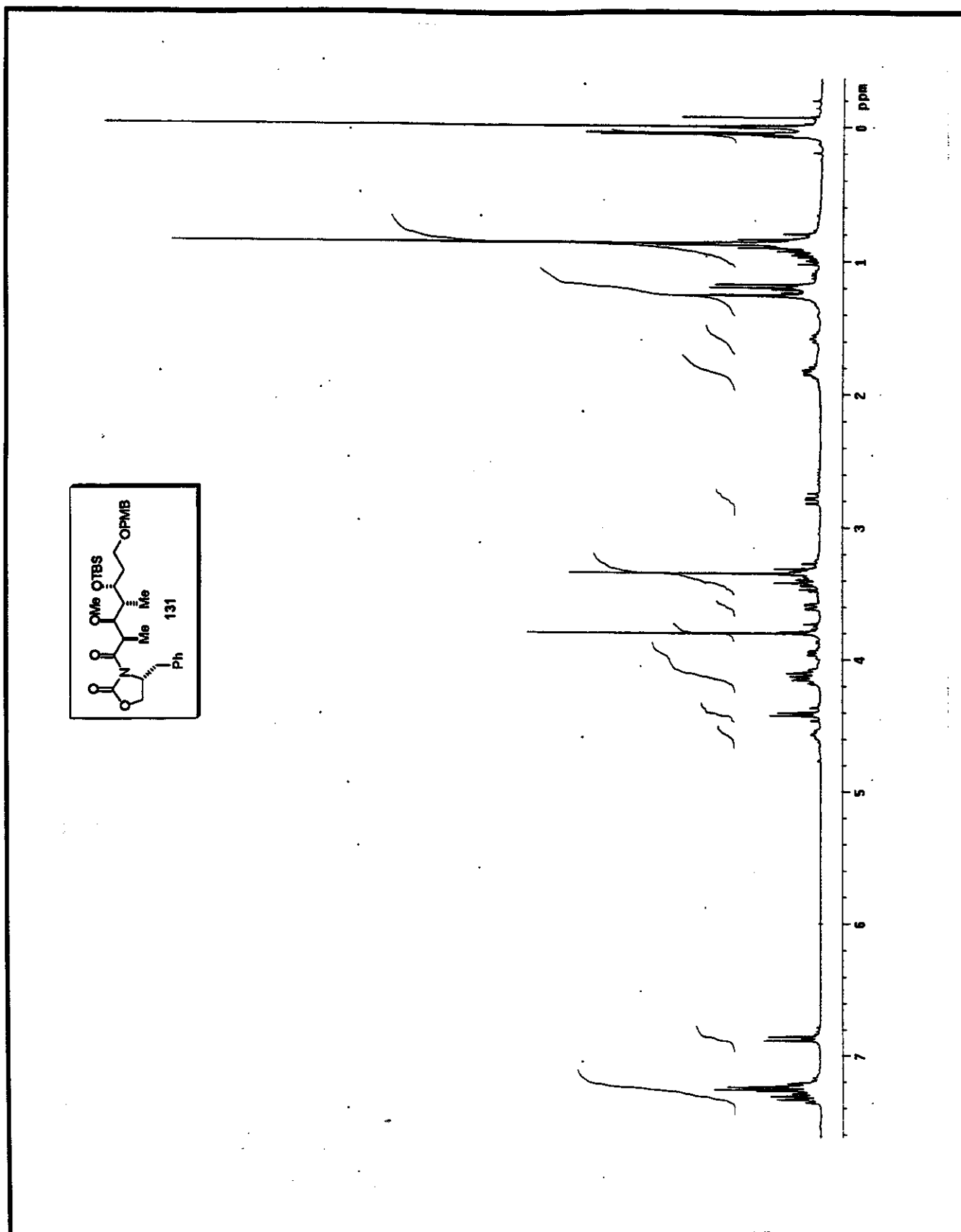
Anexo 82. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H - Irradiação Seletiva de C<sub>6</sub>-H<sub>2</sub> (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500MHz, 25°C) para o composto (+)-117



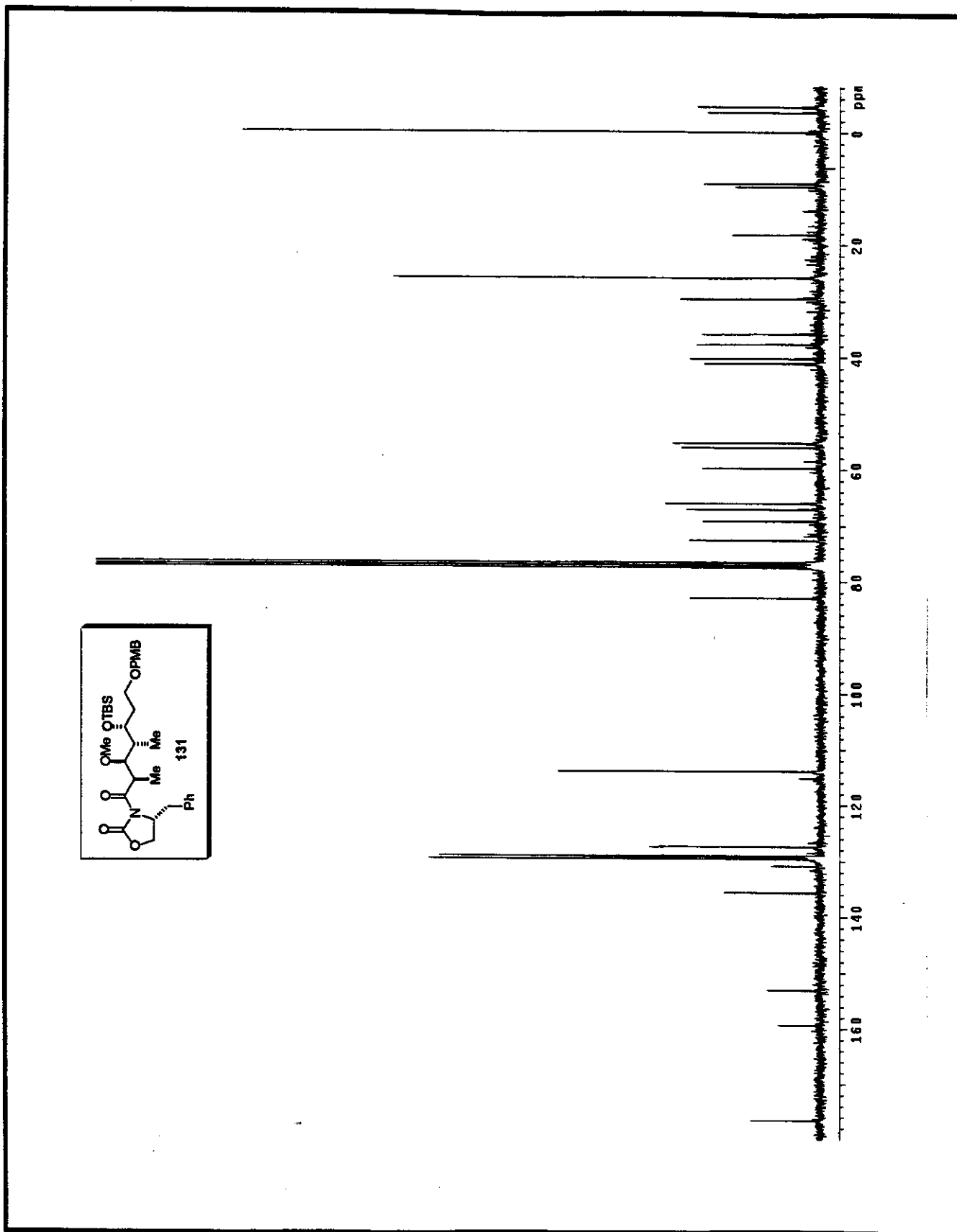
Anexo 83. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-117

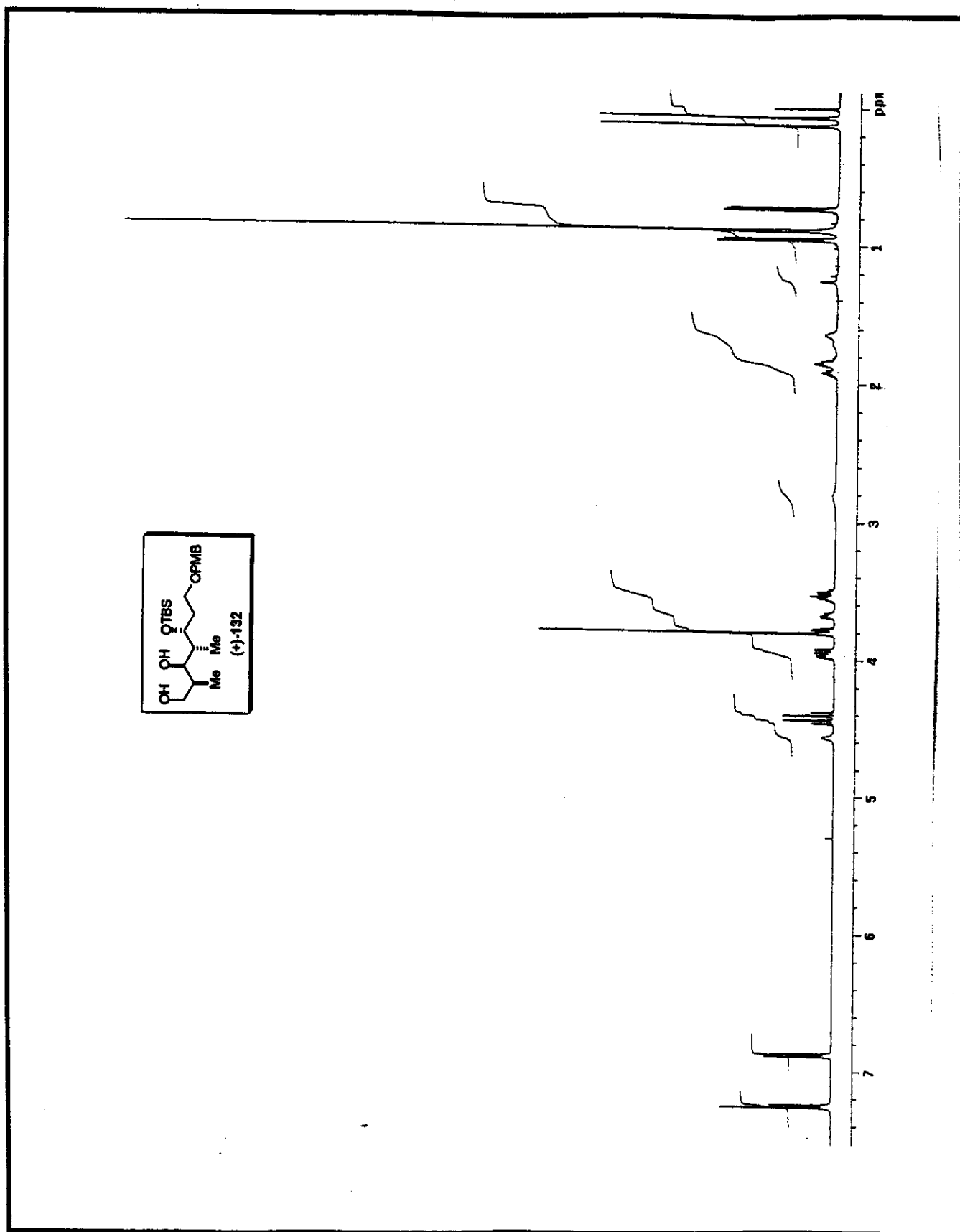


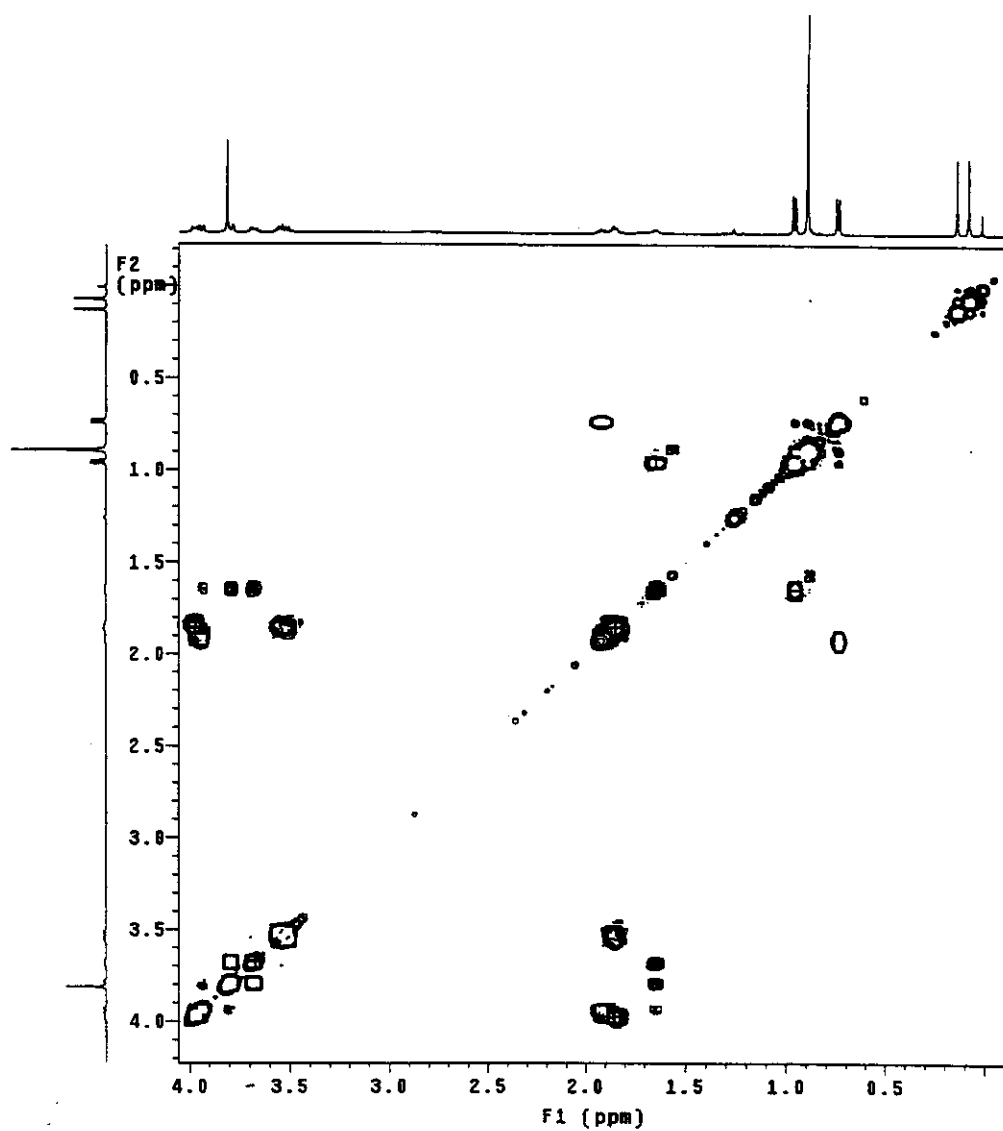
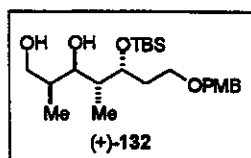
Anexo 84. Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e^-$  a 70eV) para o composto (+)-117



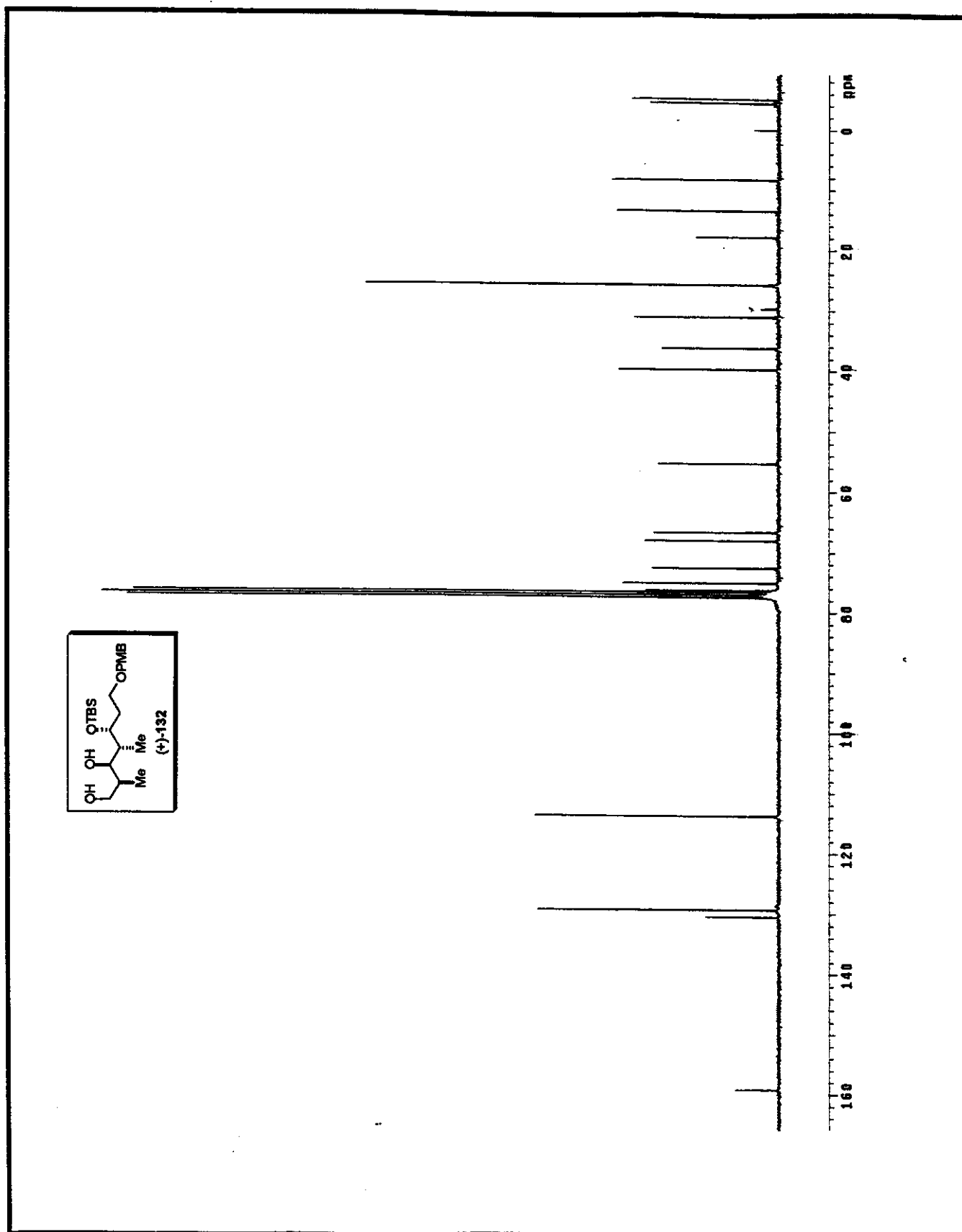
Anexo 85. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz, 25°C) para o composto 131

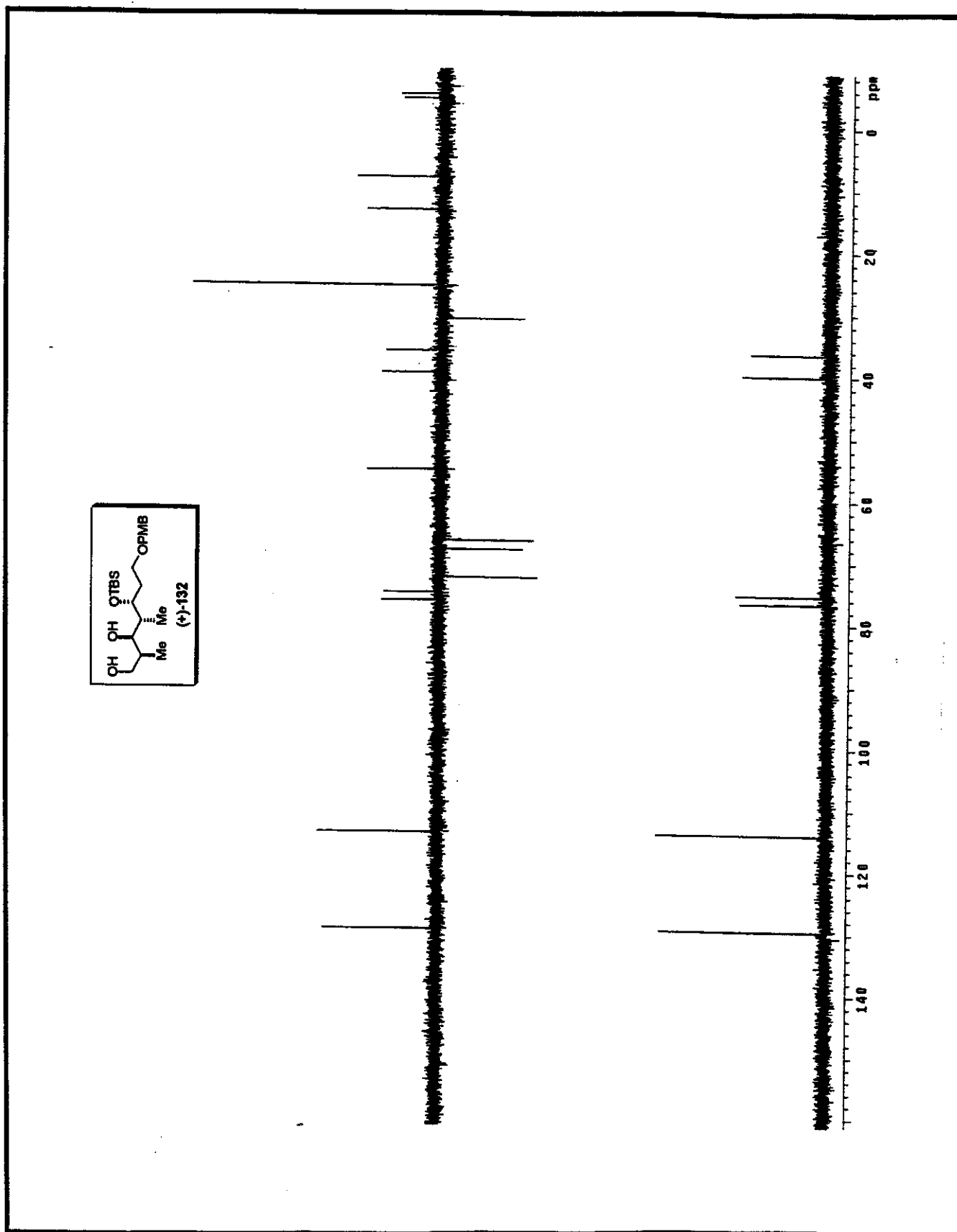
Anexo 86. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz, 25°C) para o composto 131

Anexo 87. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz, 25°C) para o composto (+)-132



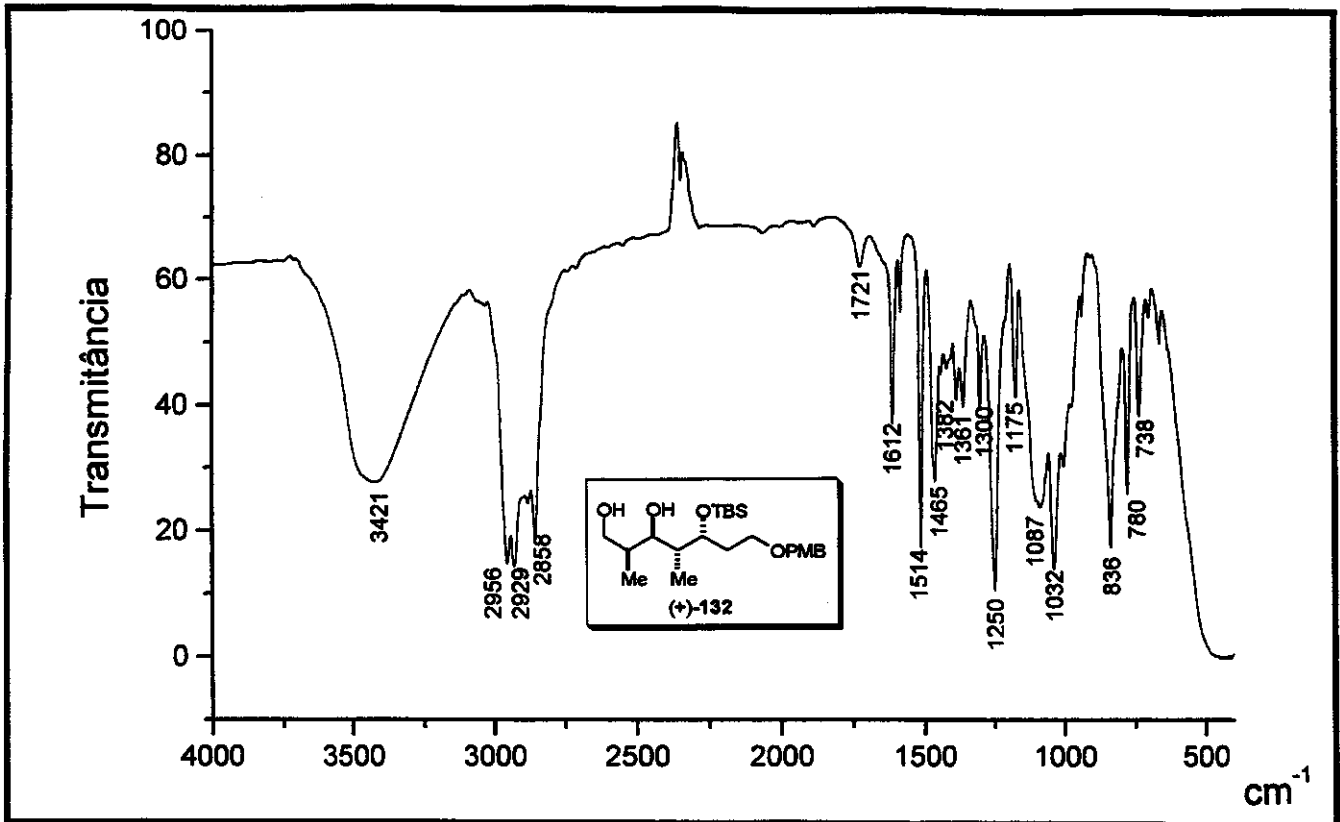
Anexo 88. Mapa de Contorno do espectro de RMN de 2D de  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -gCOSY ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz, 25°C) para o composto (+)-132

Anexo 89. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto (+)-132

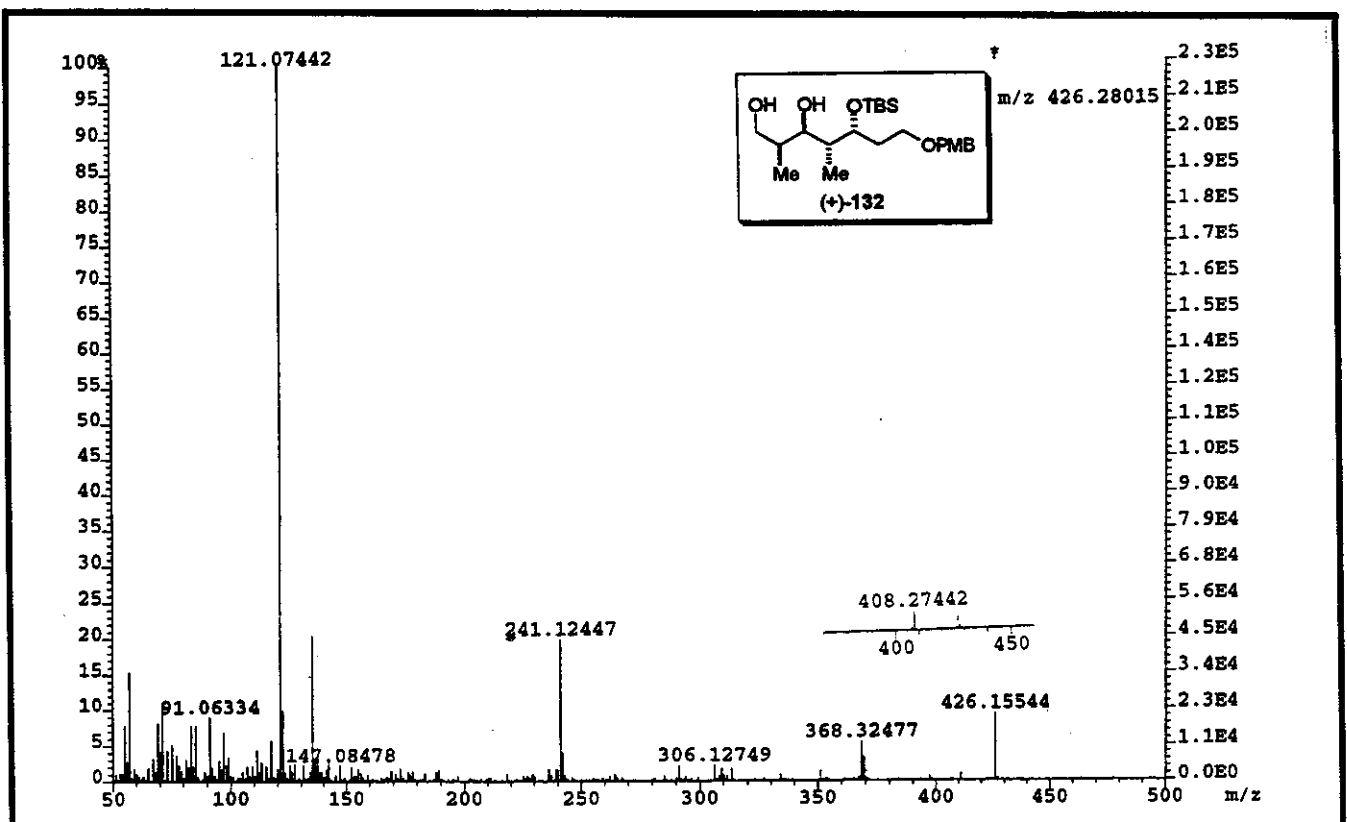


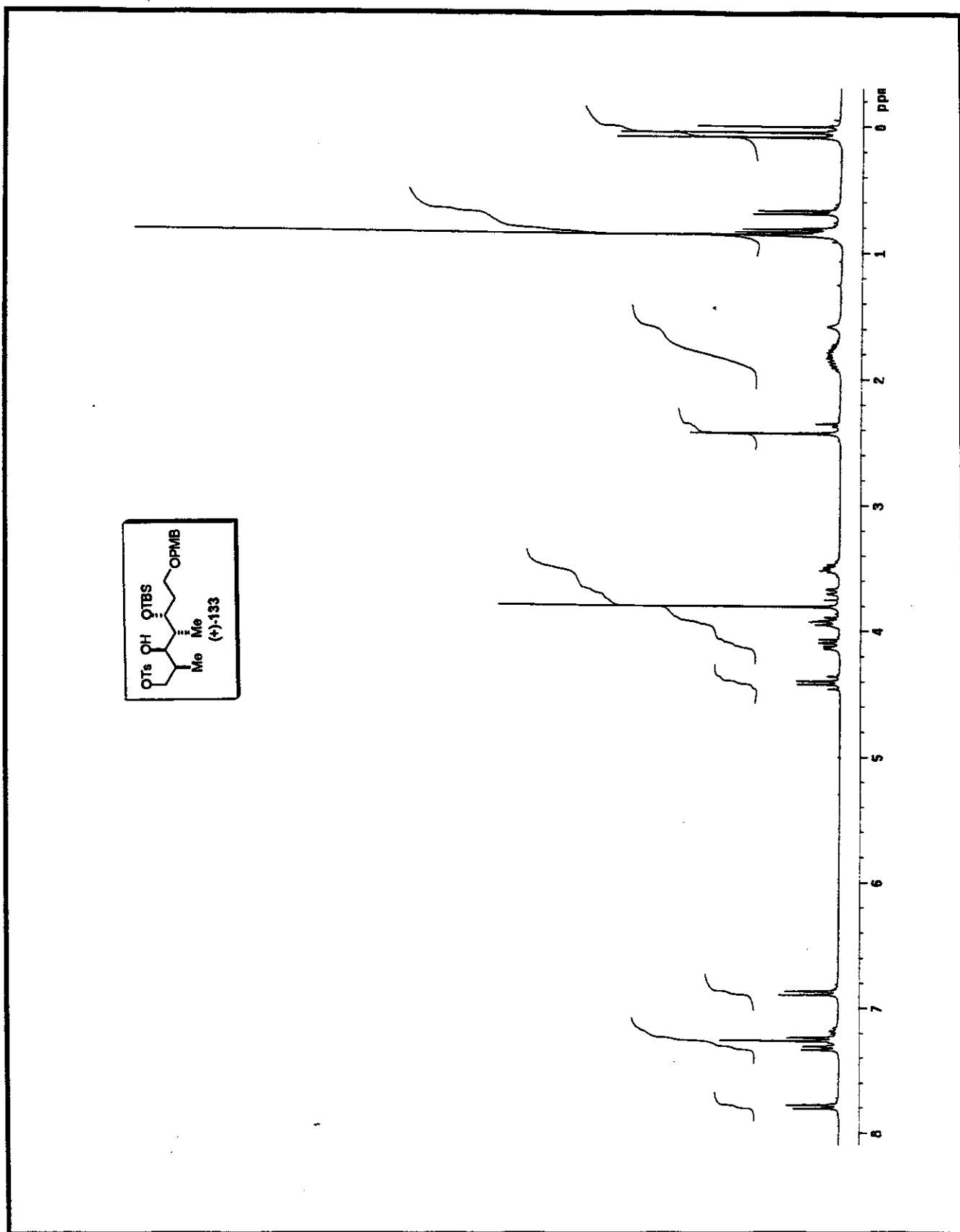
Anexo 90. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ /DEPT 135°, 90° ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto (+)-132



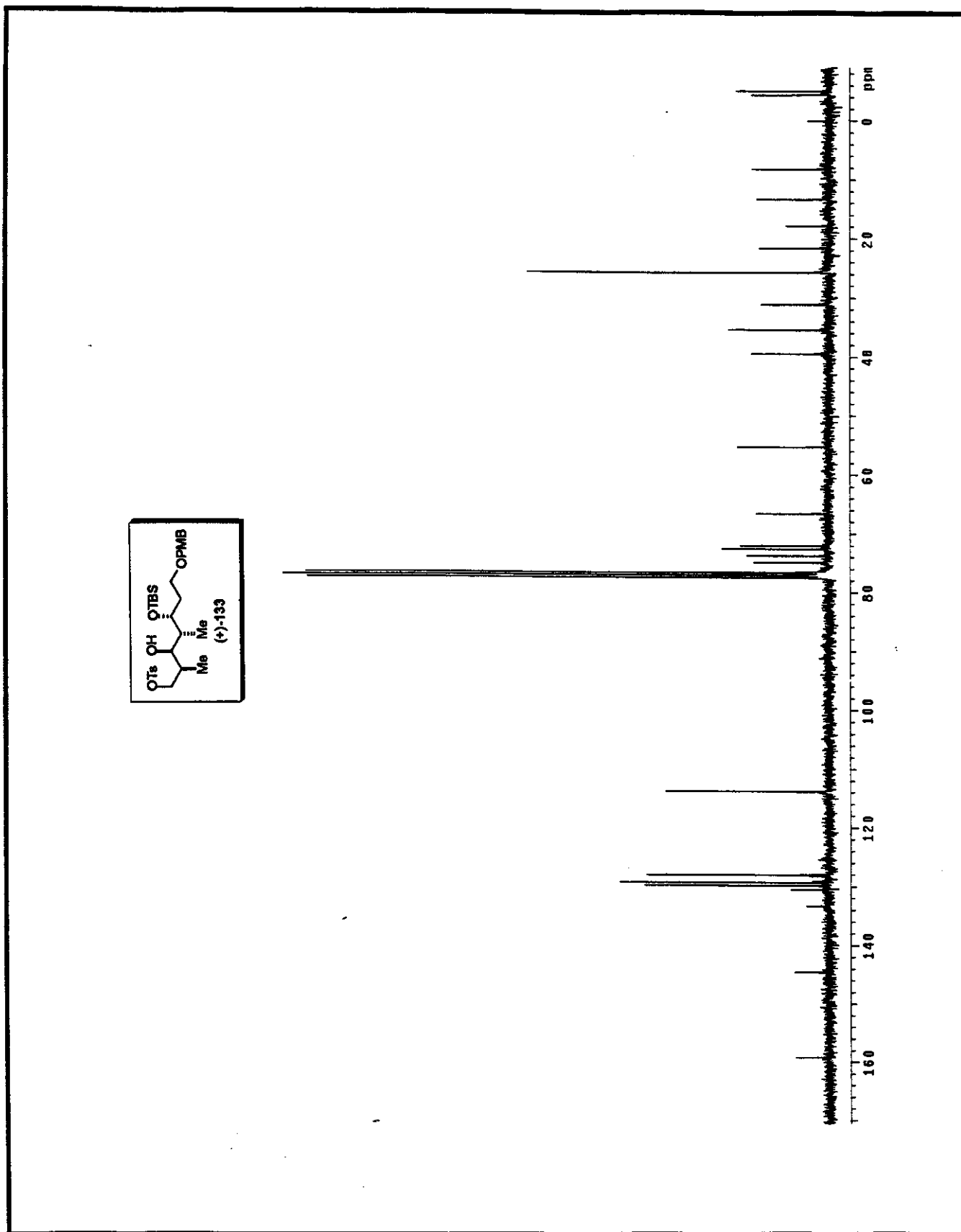


Anexo 91. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-132

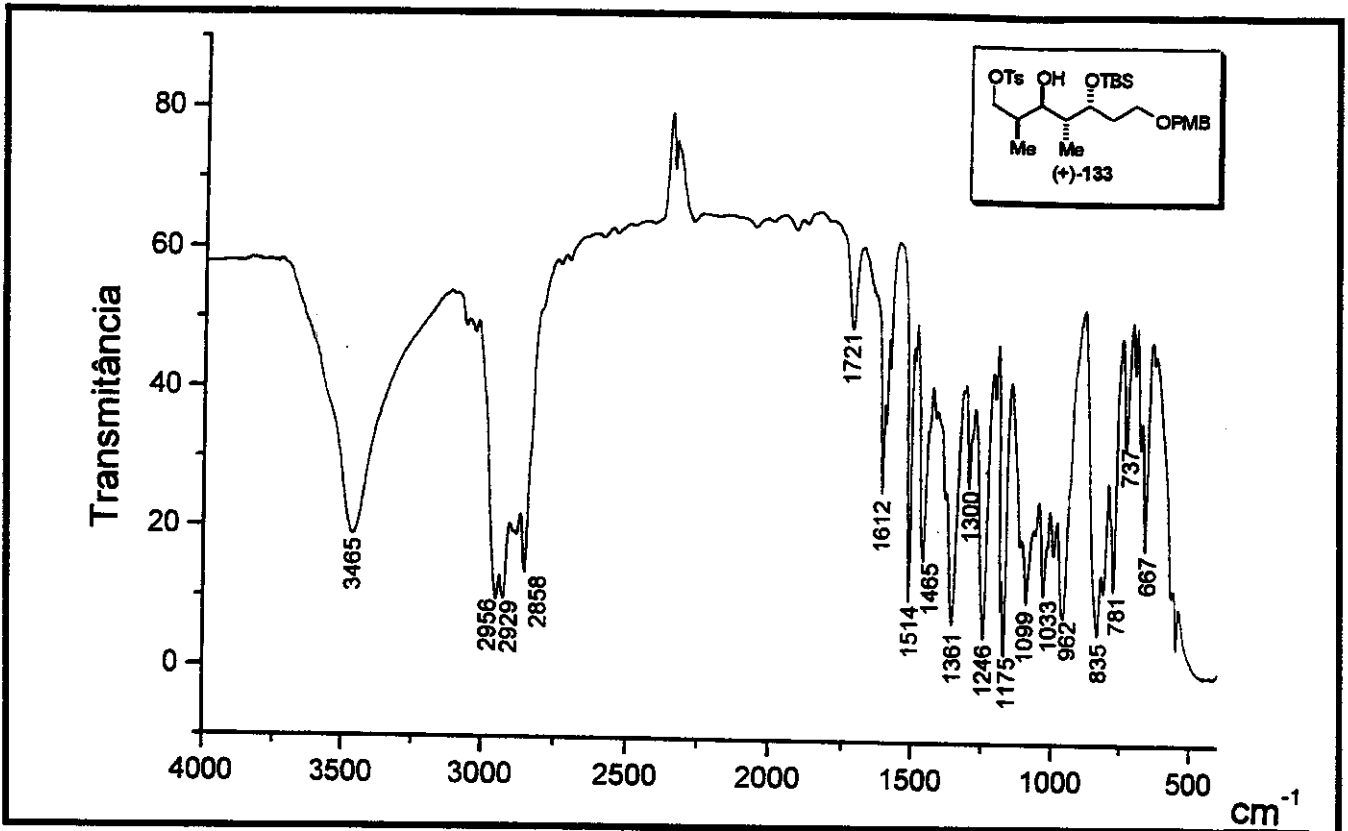
Anexo 92. Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e^-$  a 70eV) para o composto (+)-132



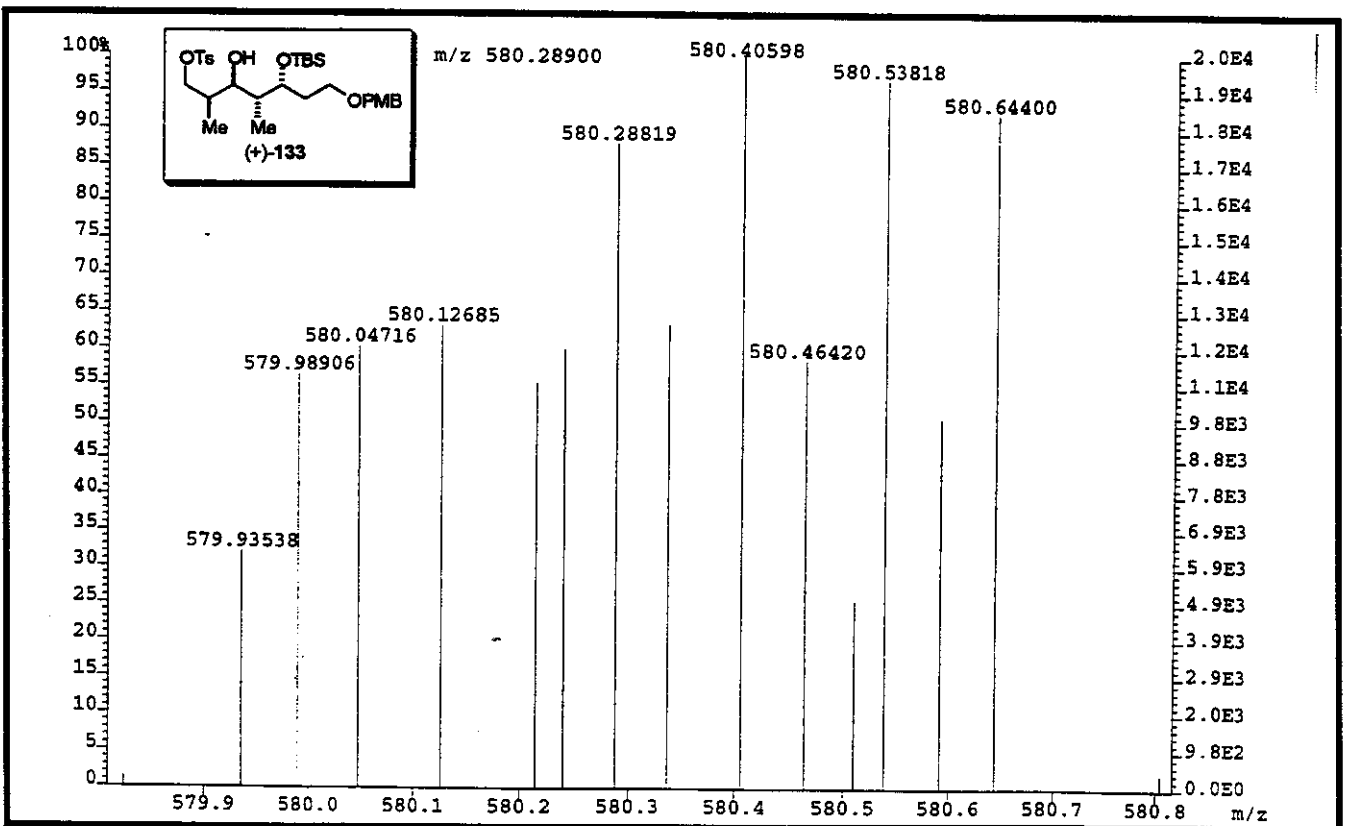
Anexo 93. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto (+)-133

Anexo 94. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto (+)-133

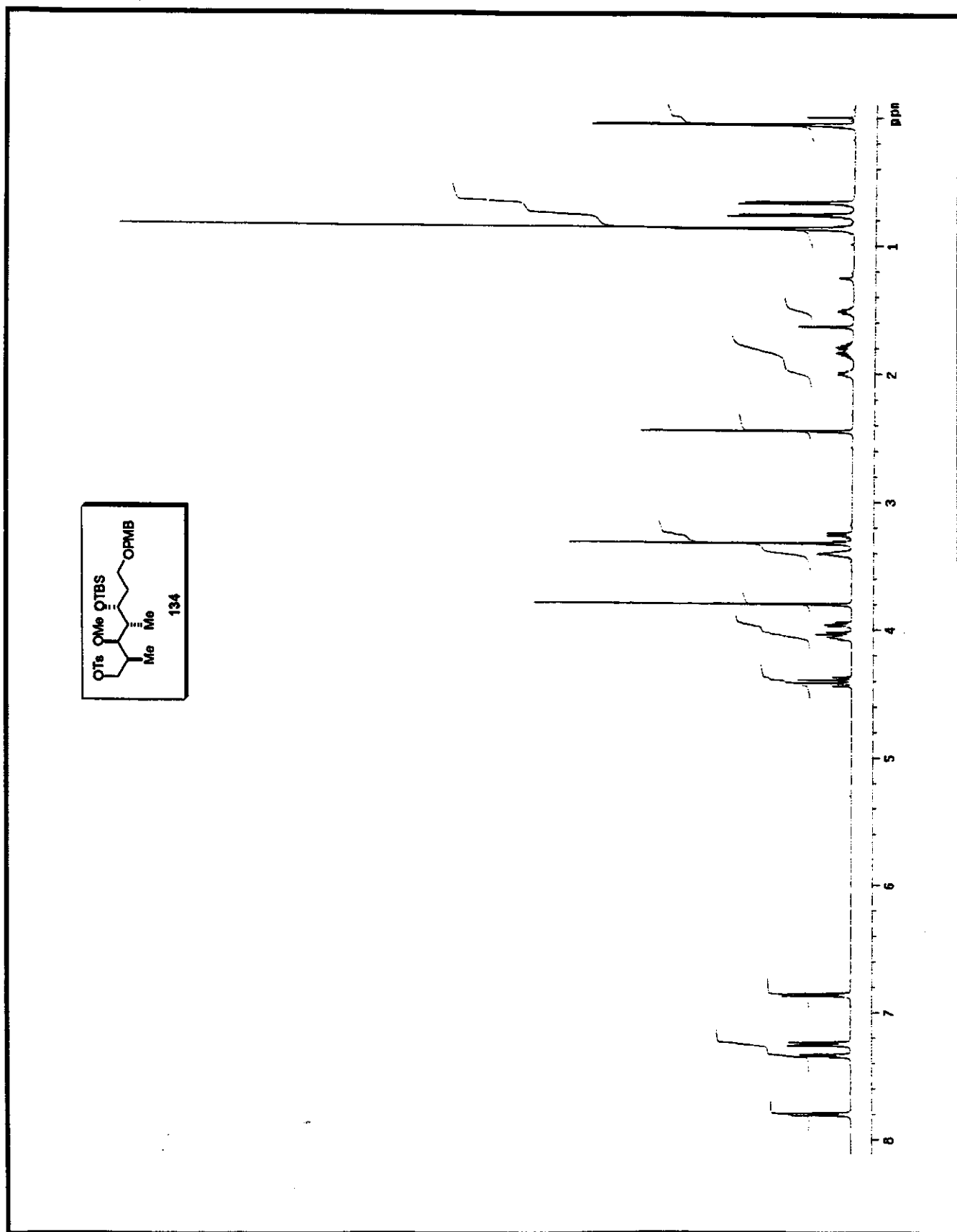




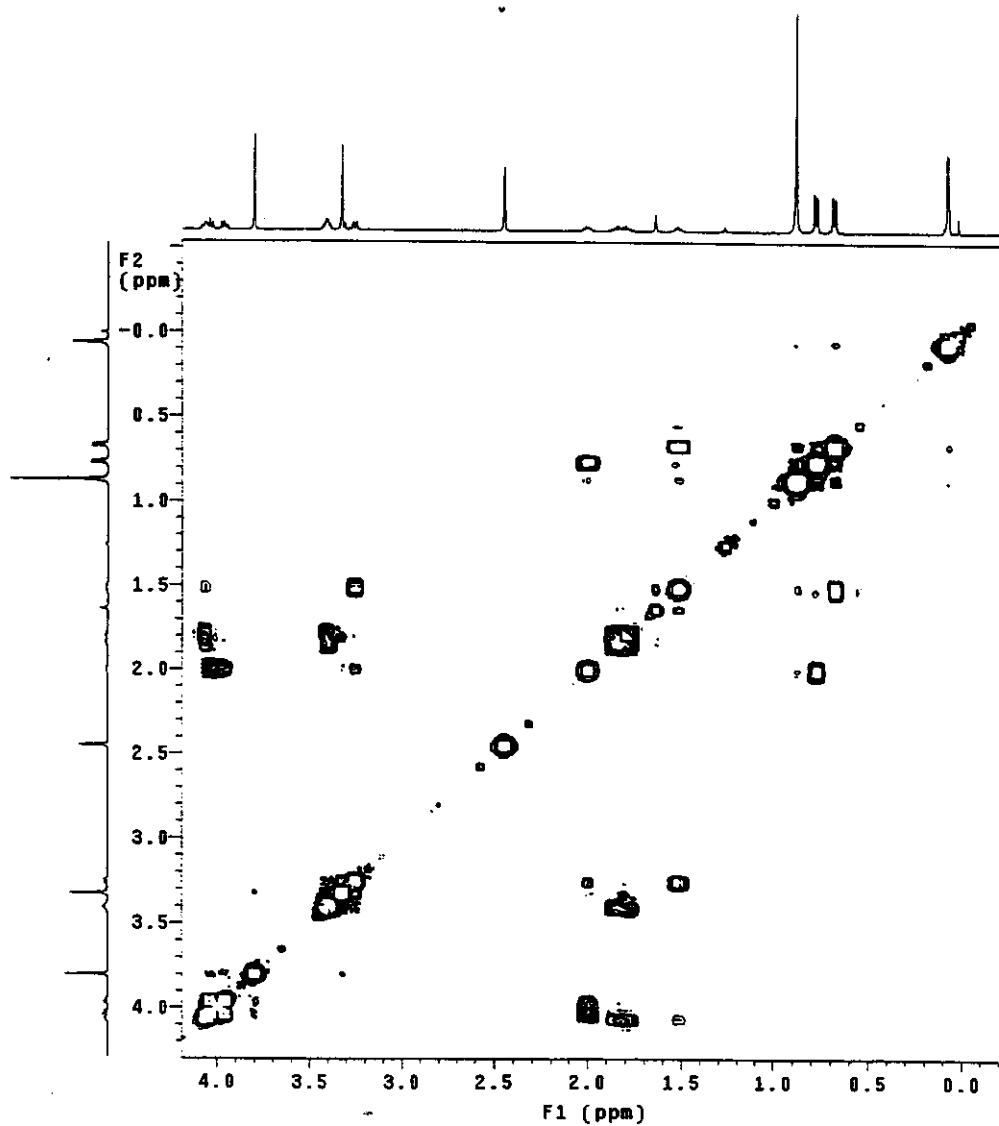
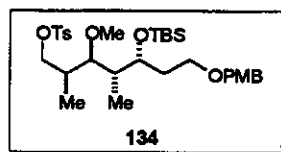
Anexo 96. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-133



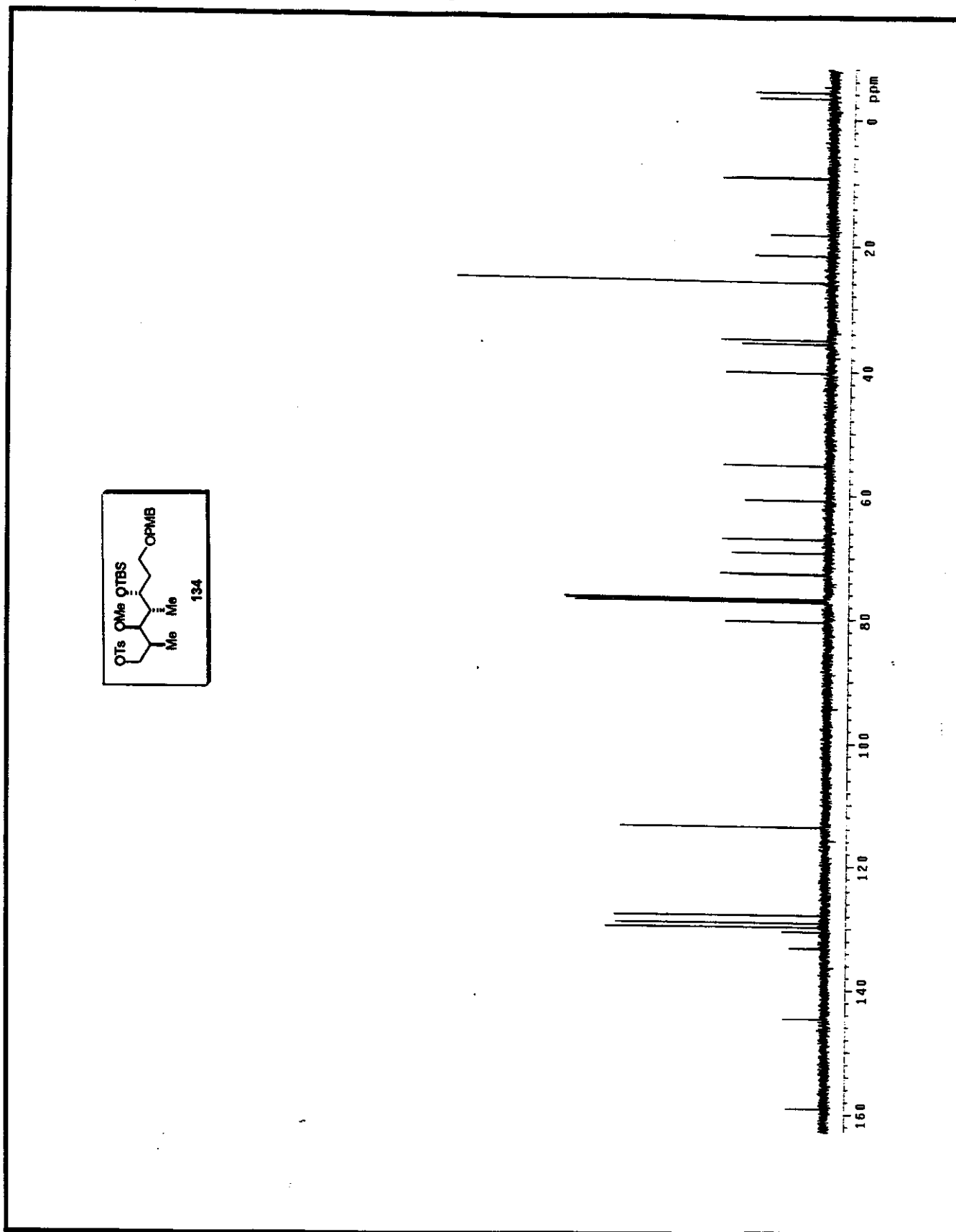
Anexo 97. Espectro de massa de alta resolução (impacto de e⁻ a 70eV) para o composto (+)-133



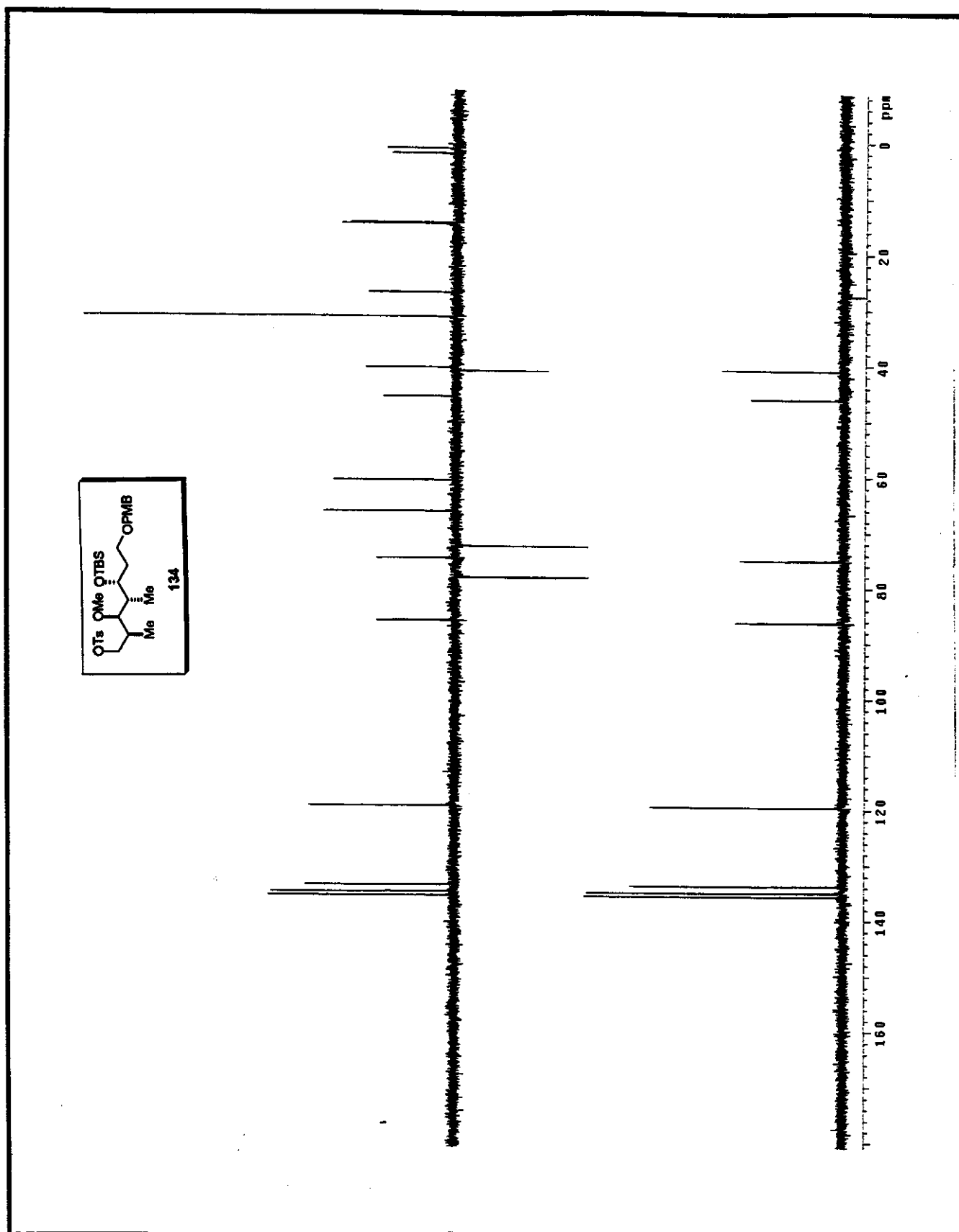
Anexo 98. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz, 25°C) para o composto 134



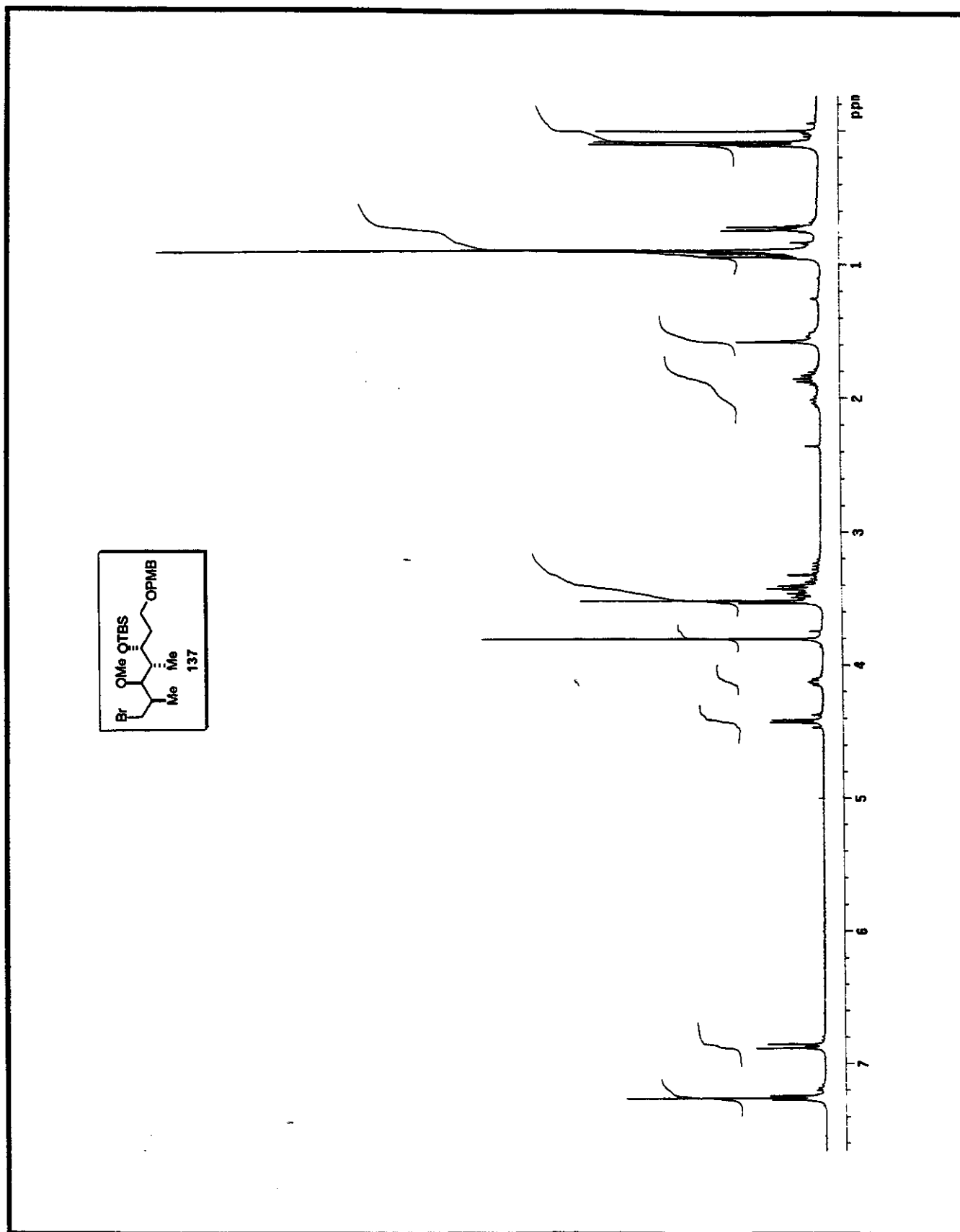
Anexo 99. Mapa de Contorno do espectro de RMN de 2D de  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -gCOSY ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz, 25°C) para o composto 134

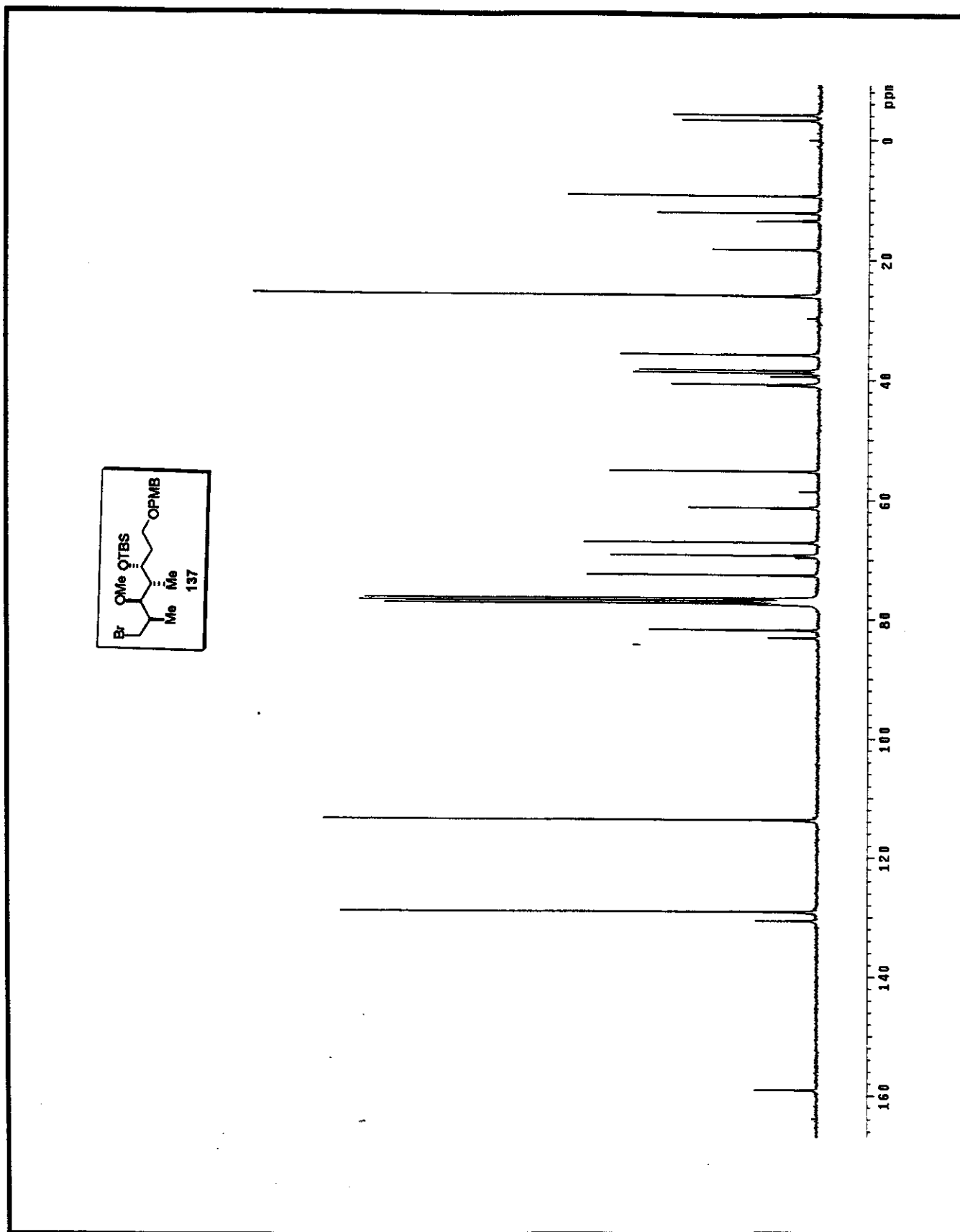
Anexo 100. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz, 25°C) para o composto 134



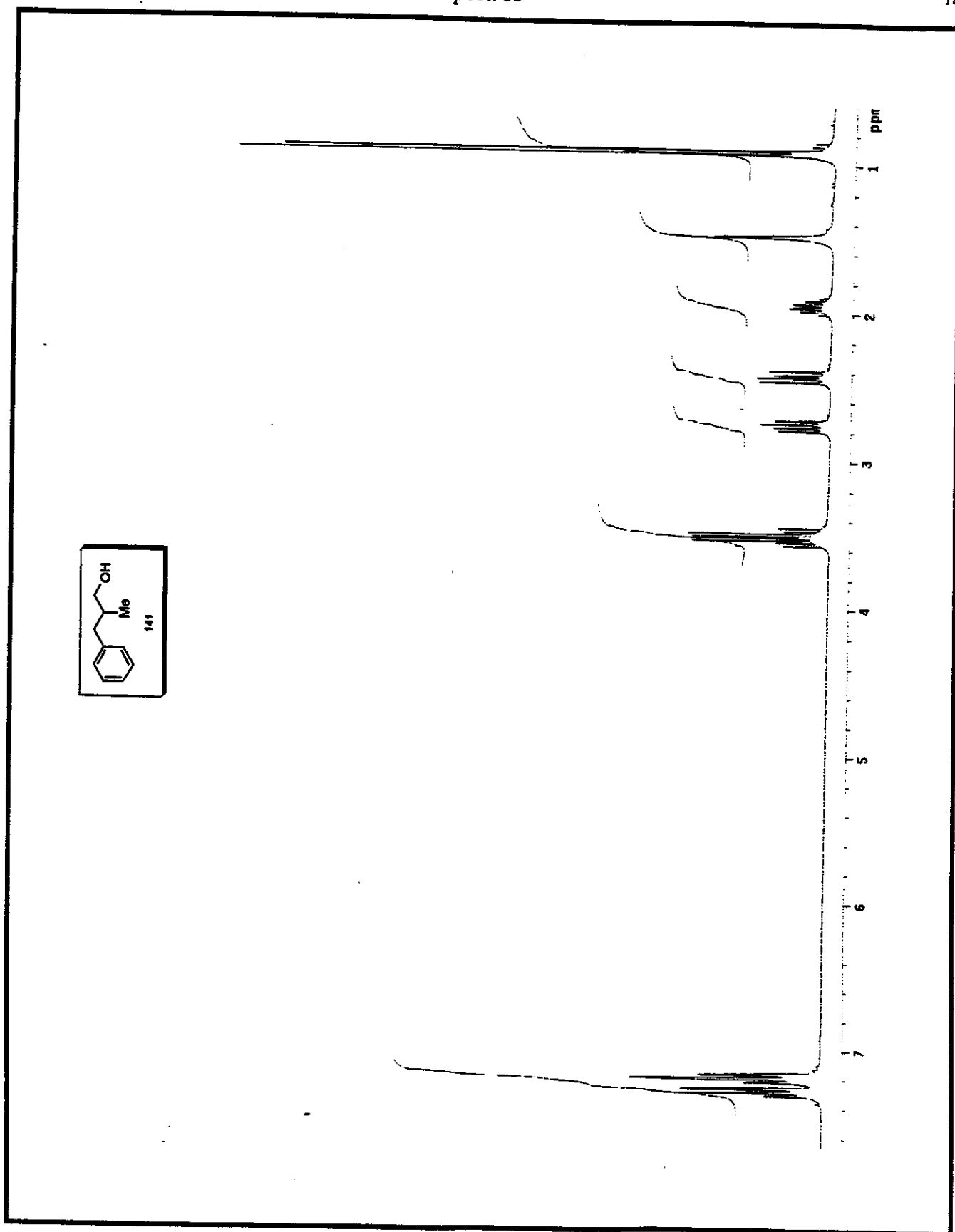


Anexo 101. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C/DEPT 135°, 90° (CDCl<sub>3</sub>, 125MHz, 25°C) para o composto 134

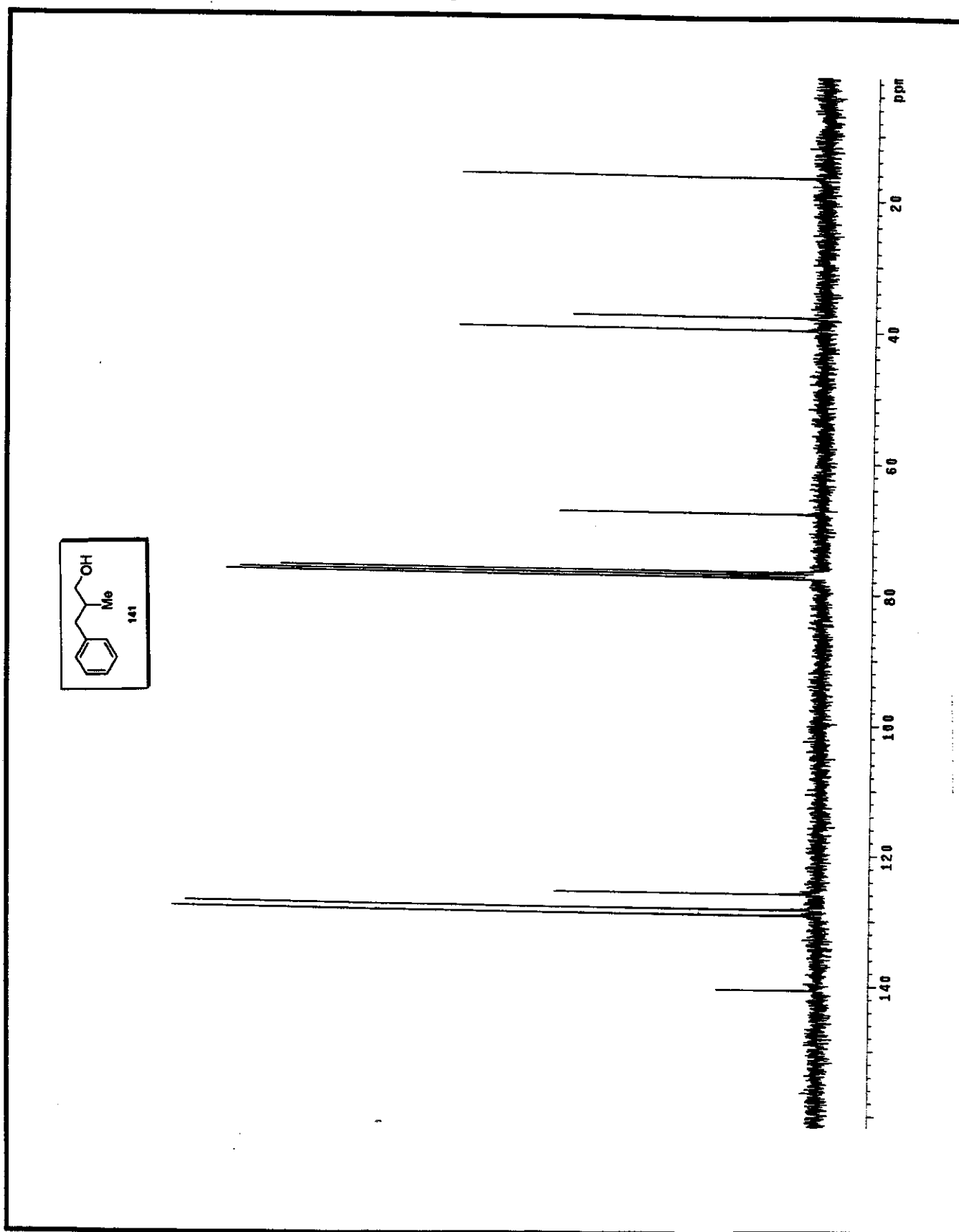
Anexo 102. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 137



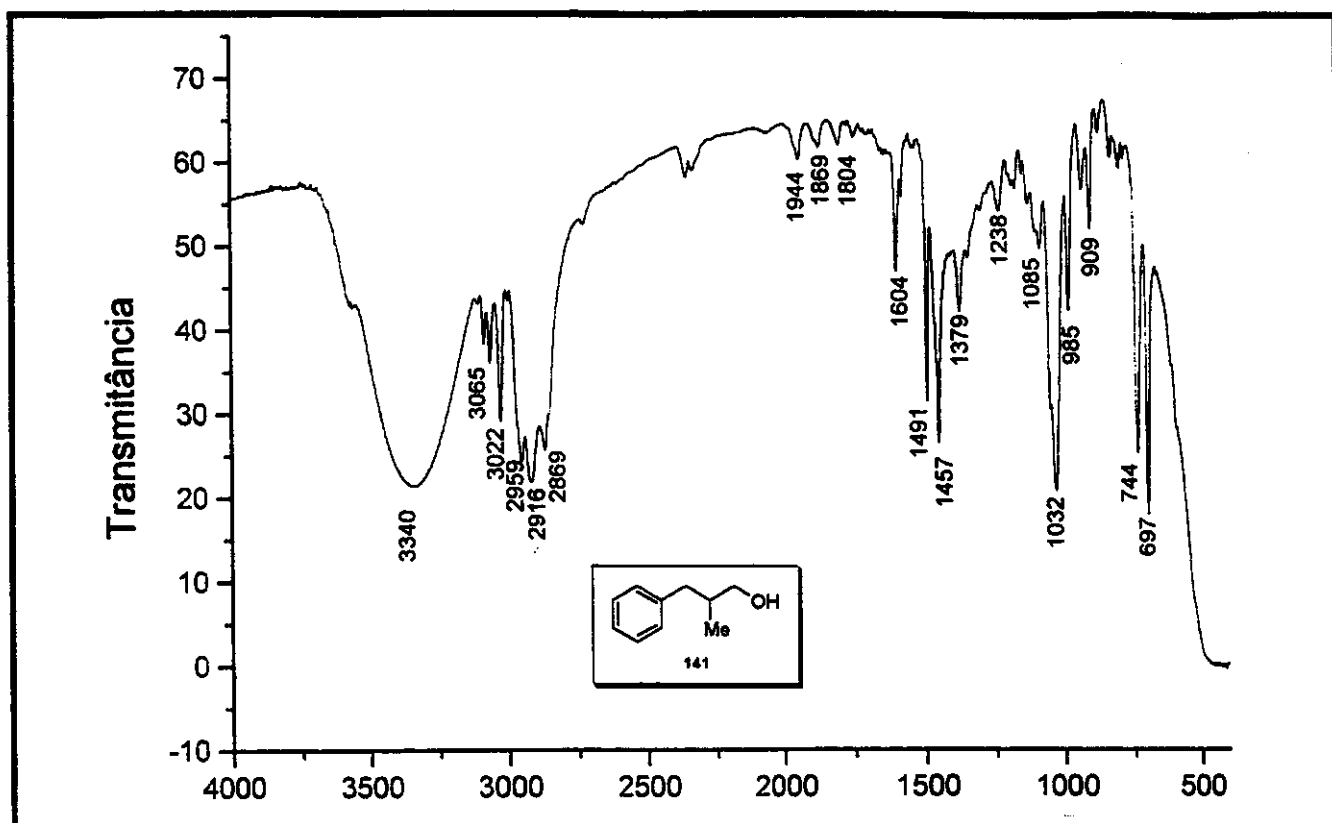
Anexo 103. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto 137



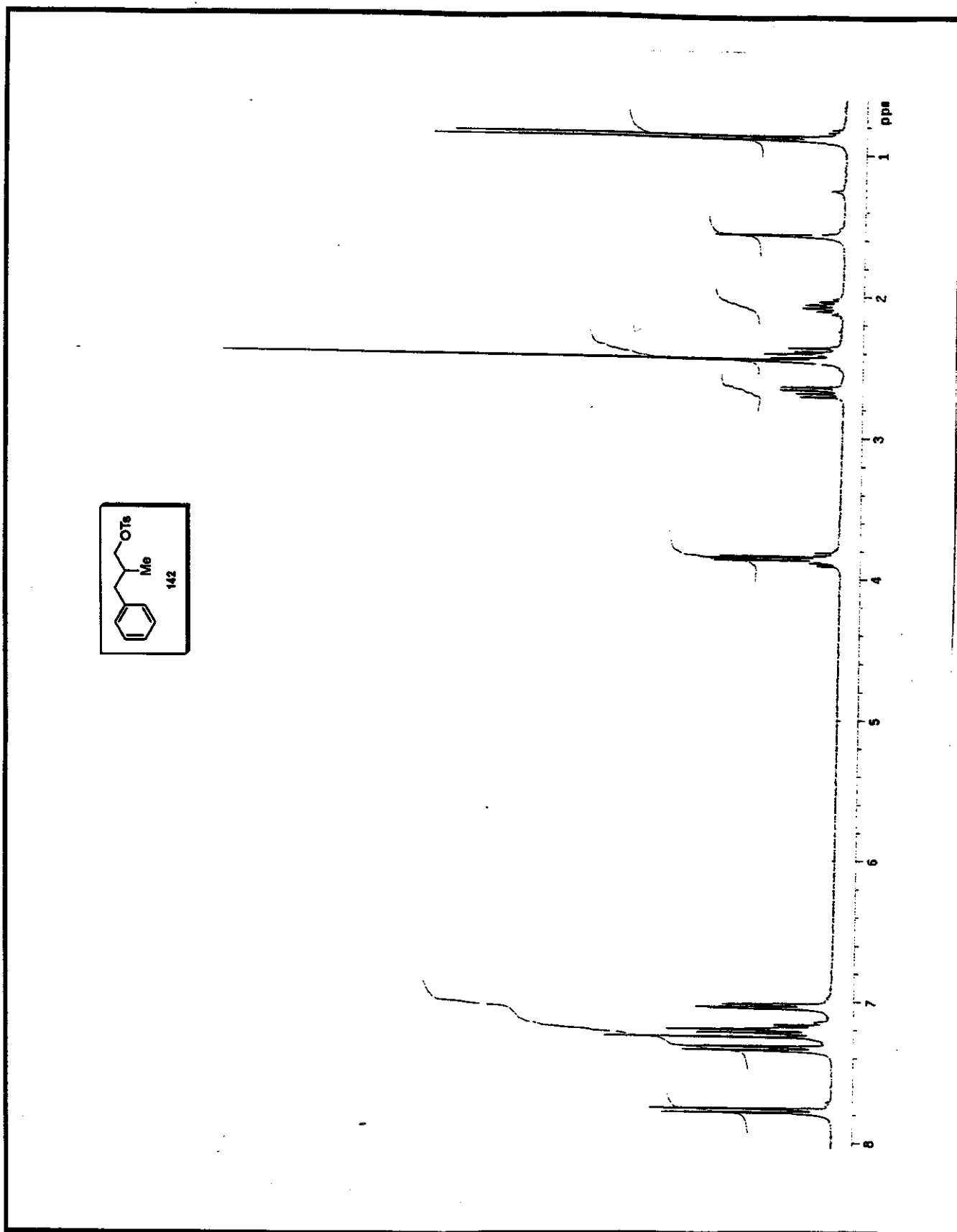
Anexo 104. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 141



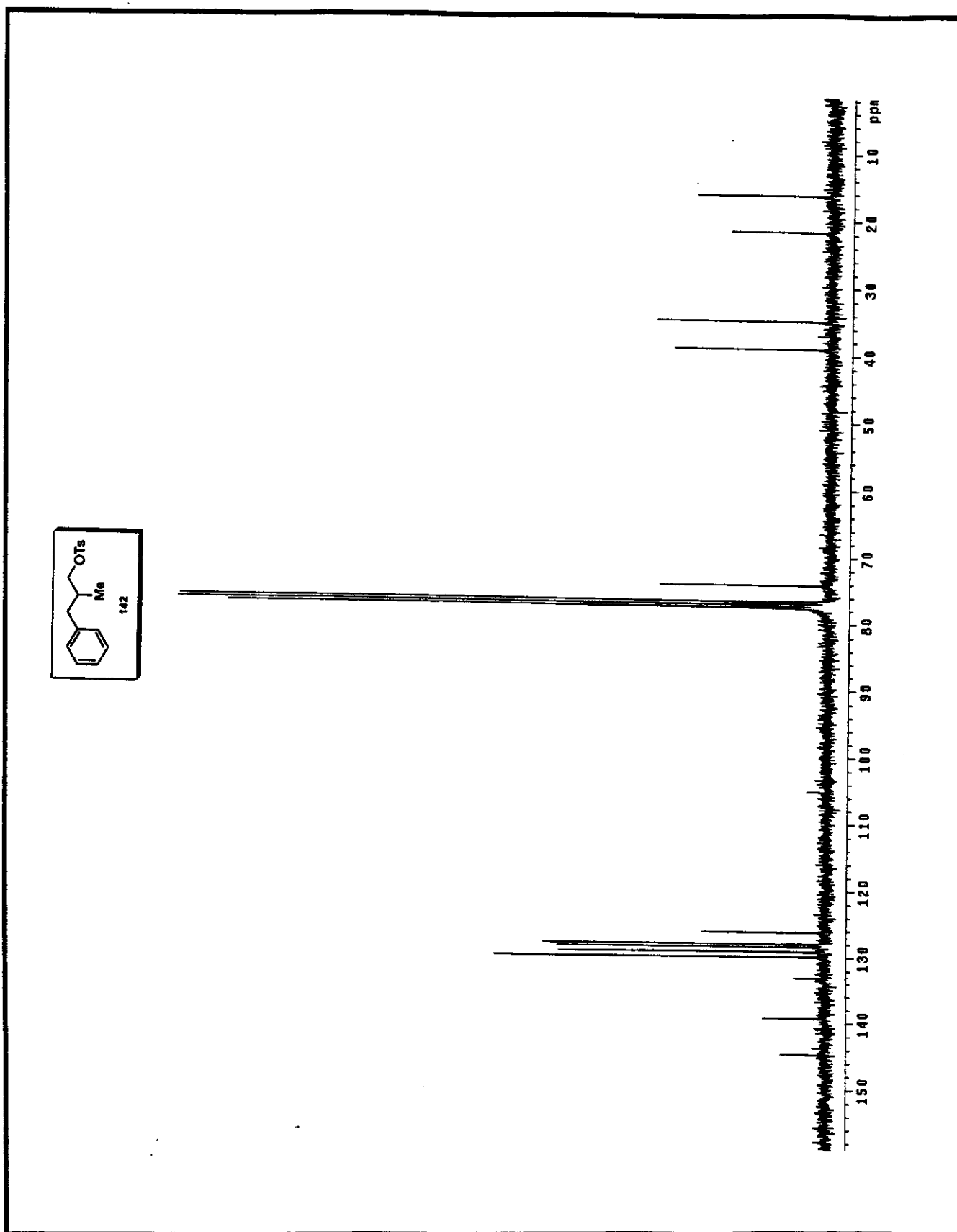
Anexo 105. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto 141



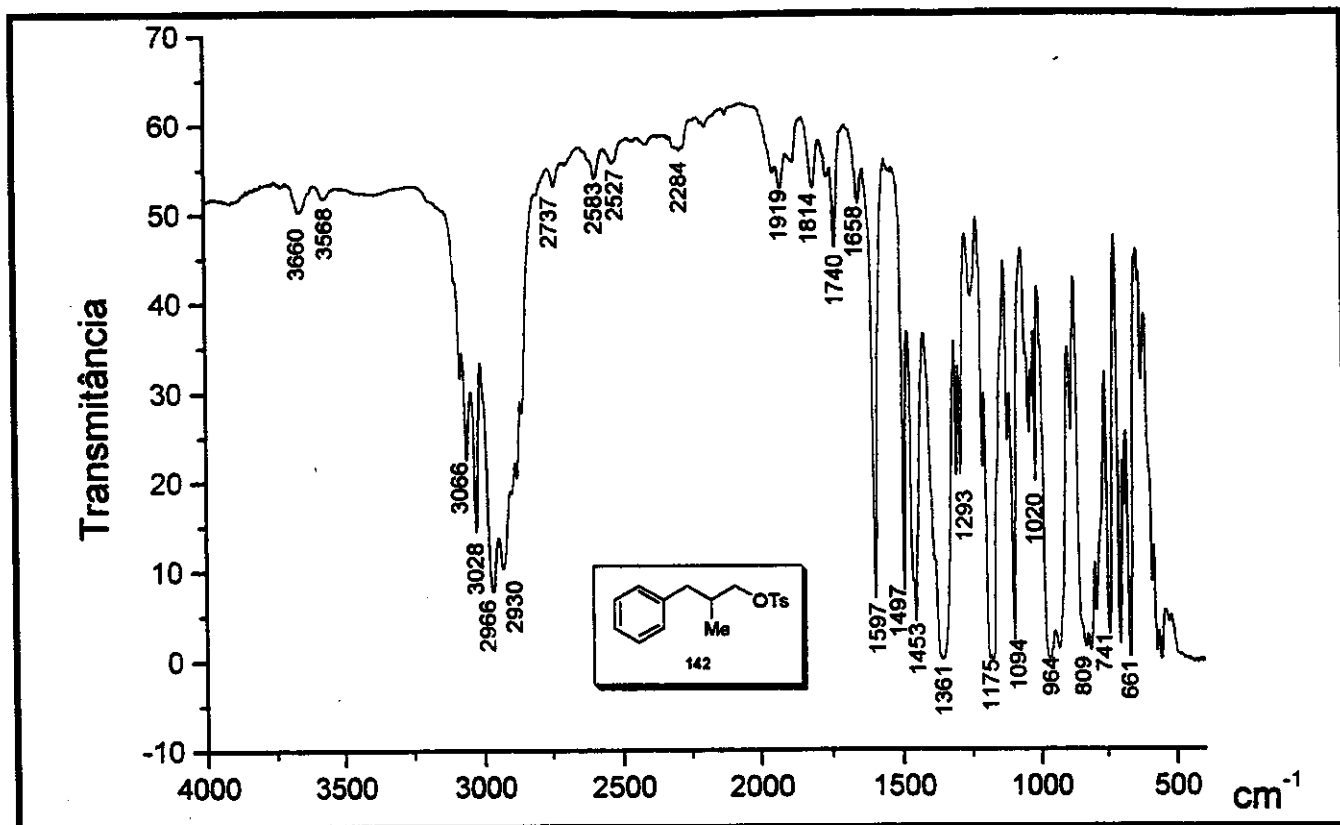
Anexo 106. Espectro de IV (filme) para o composto 141



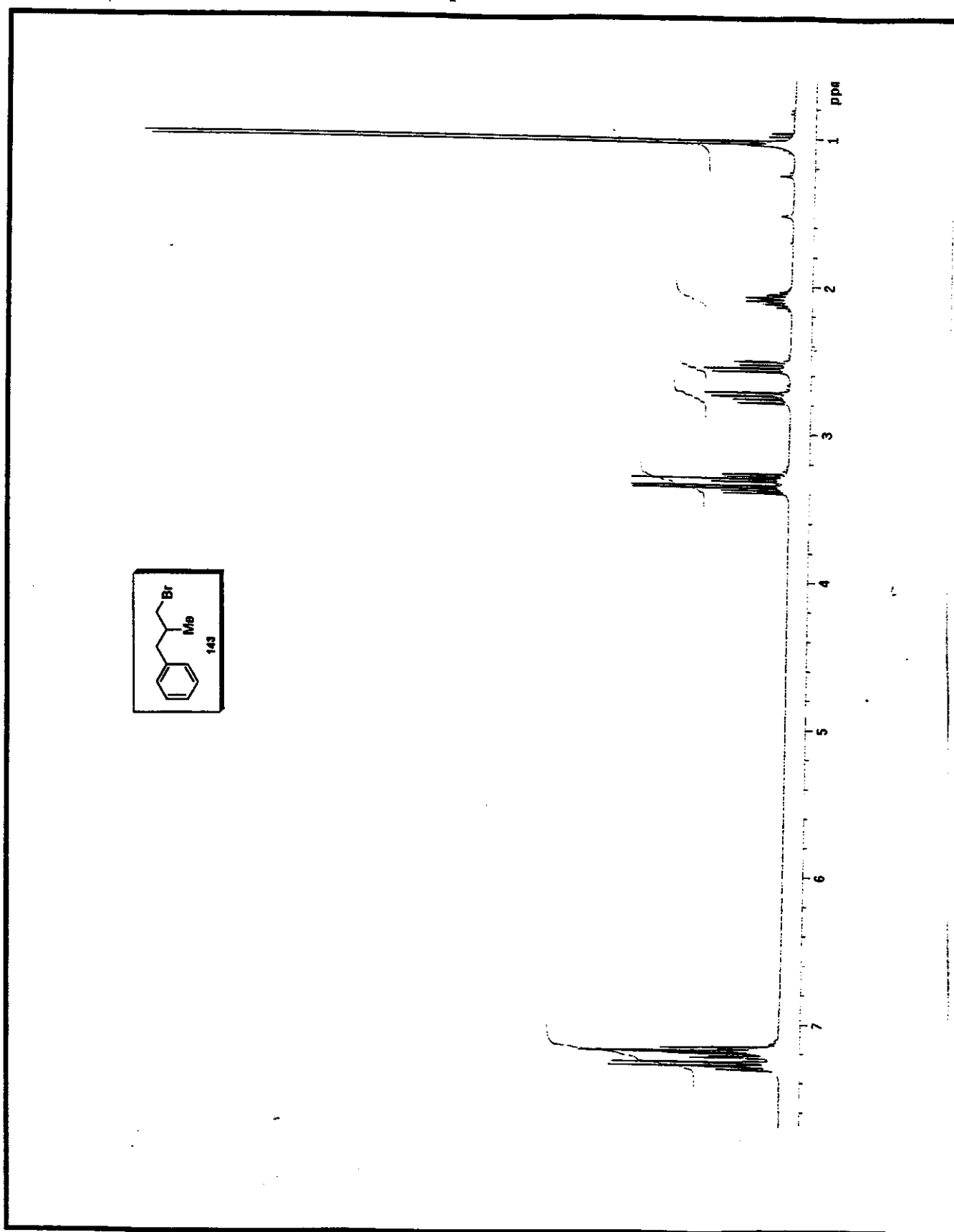
Anexo 107. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 142

Anexo 108. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto 142

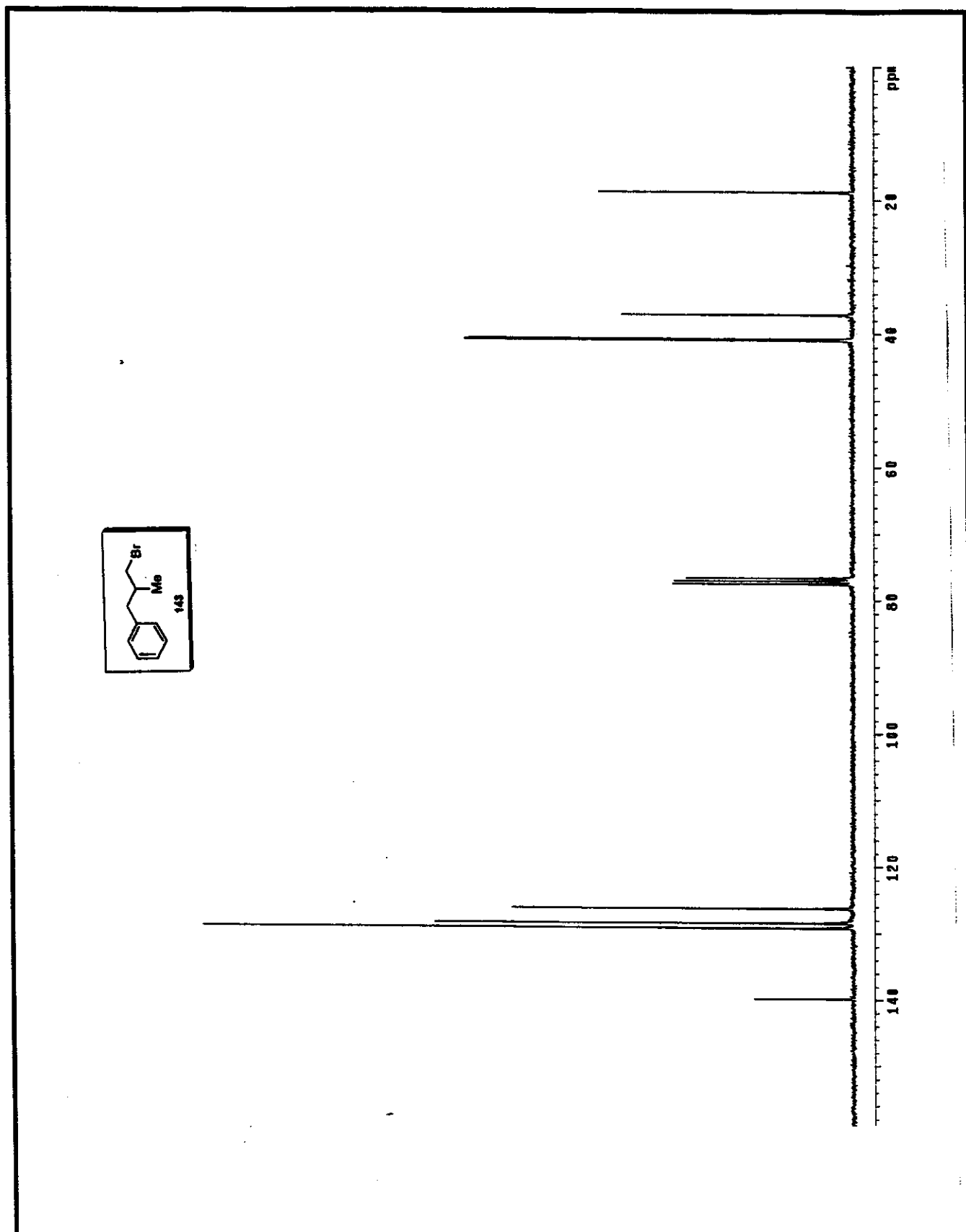




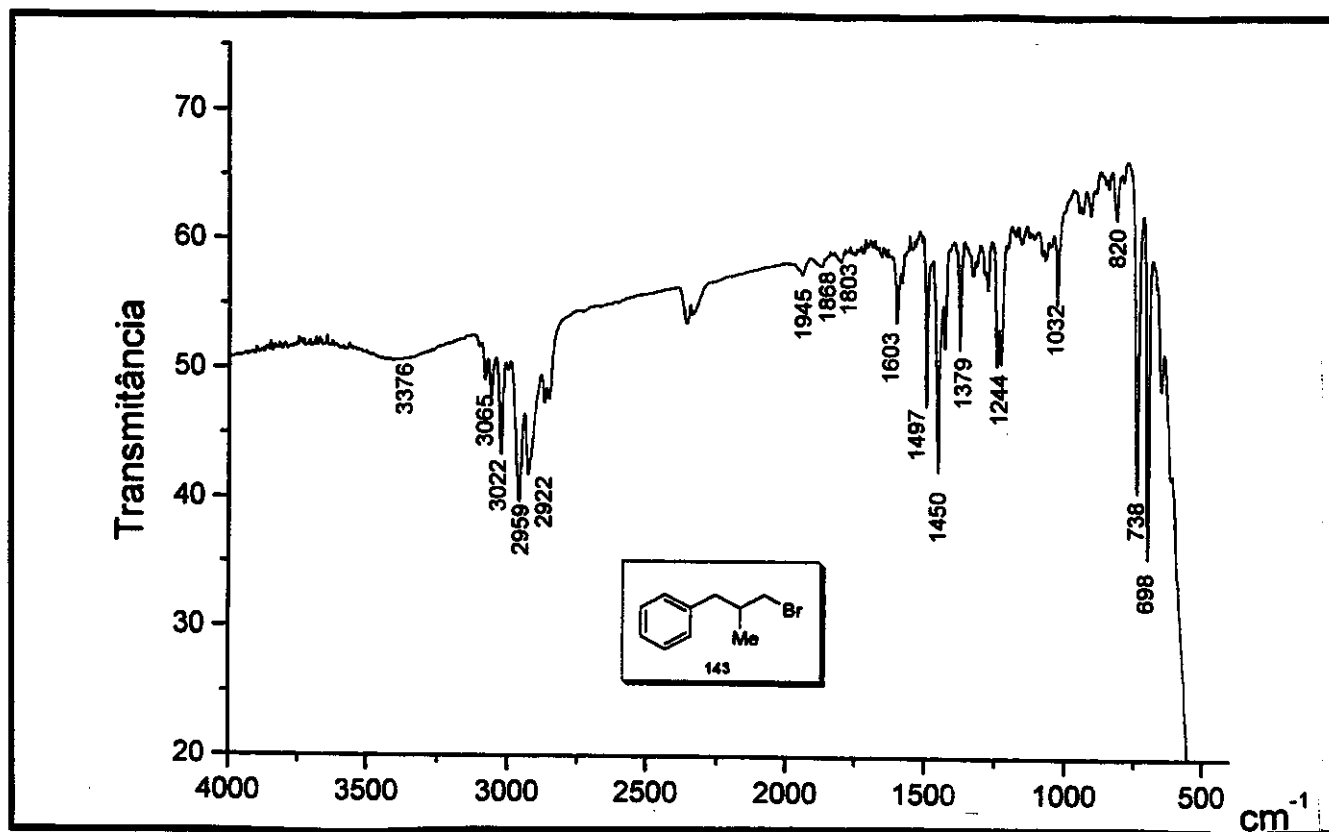
Anexo 109. Espectro de IV (filme) para o composto 142



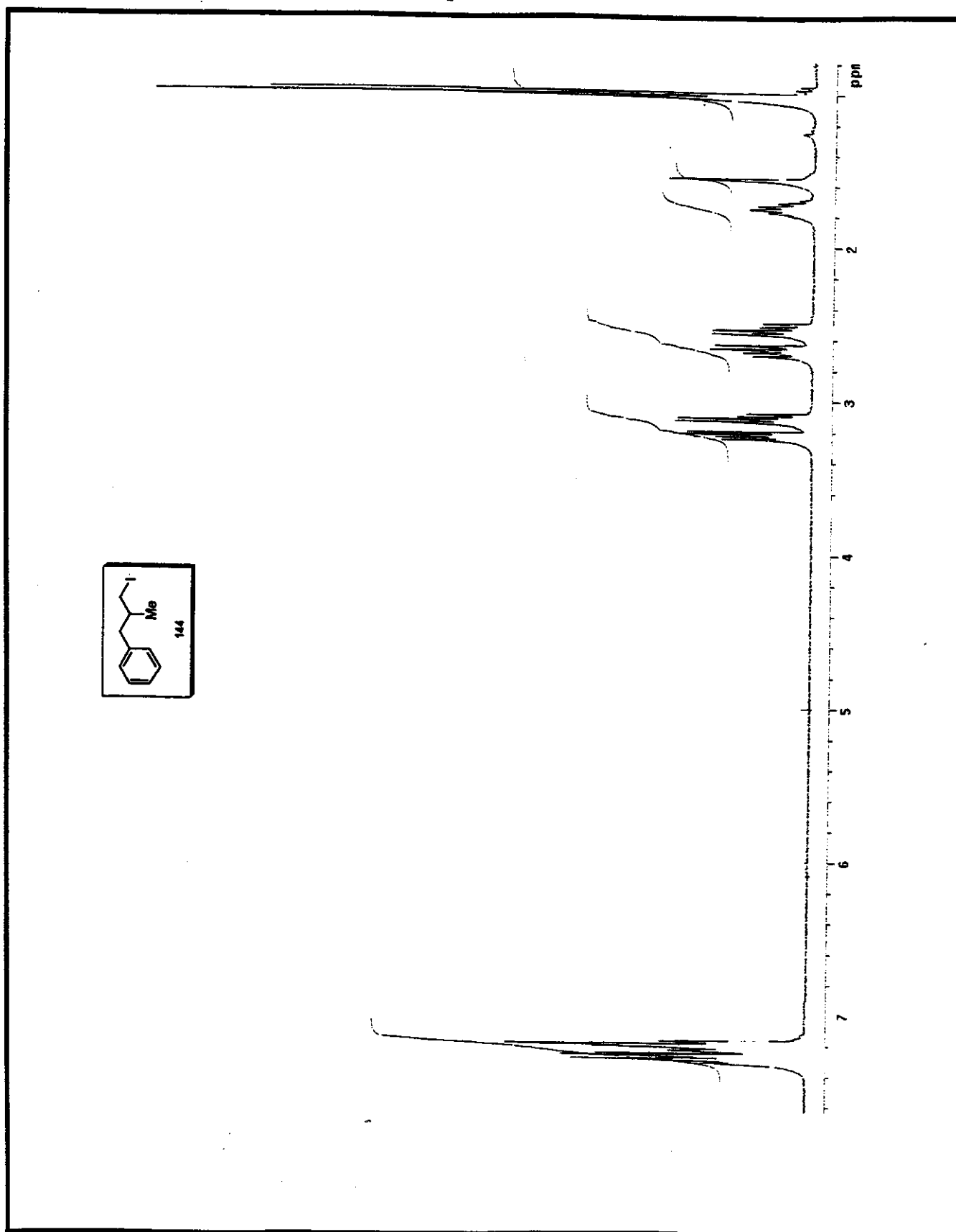
Anexo 110. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 143



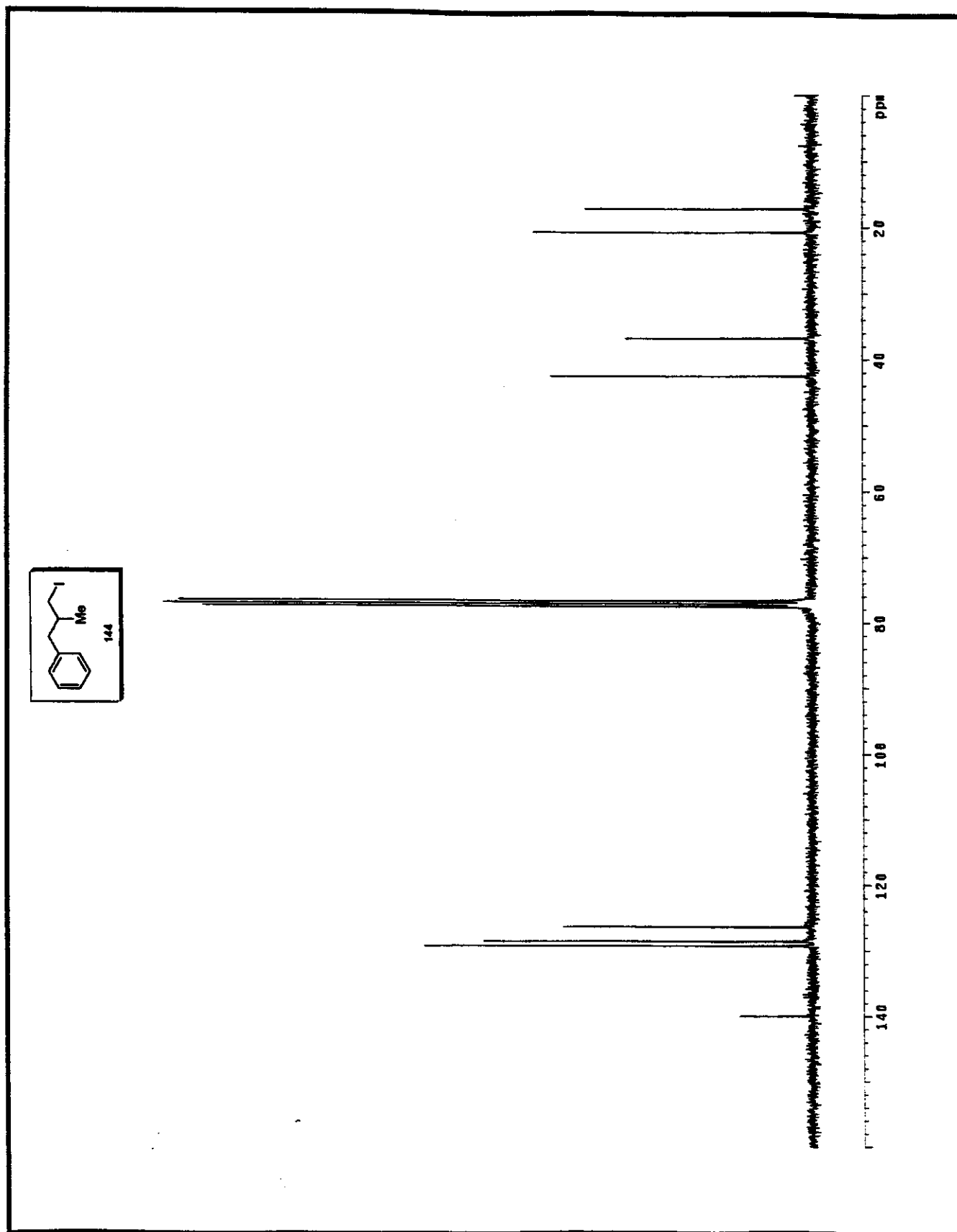
Anexo 111. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto 143



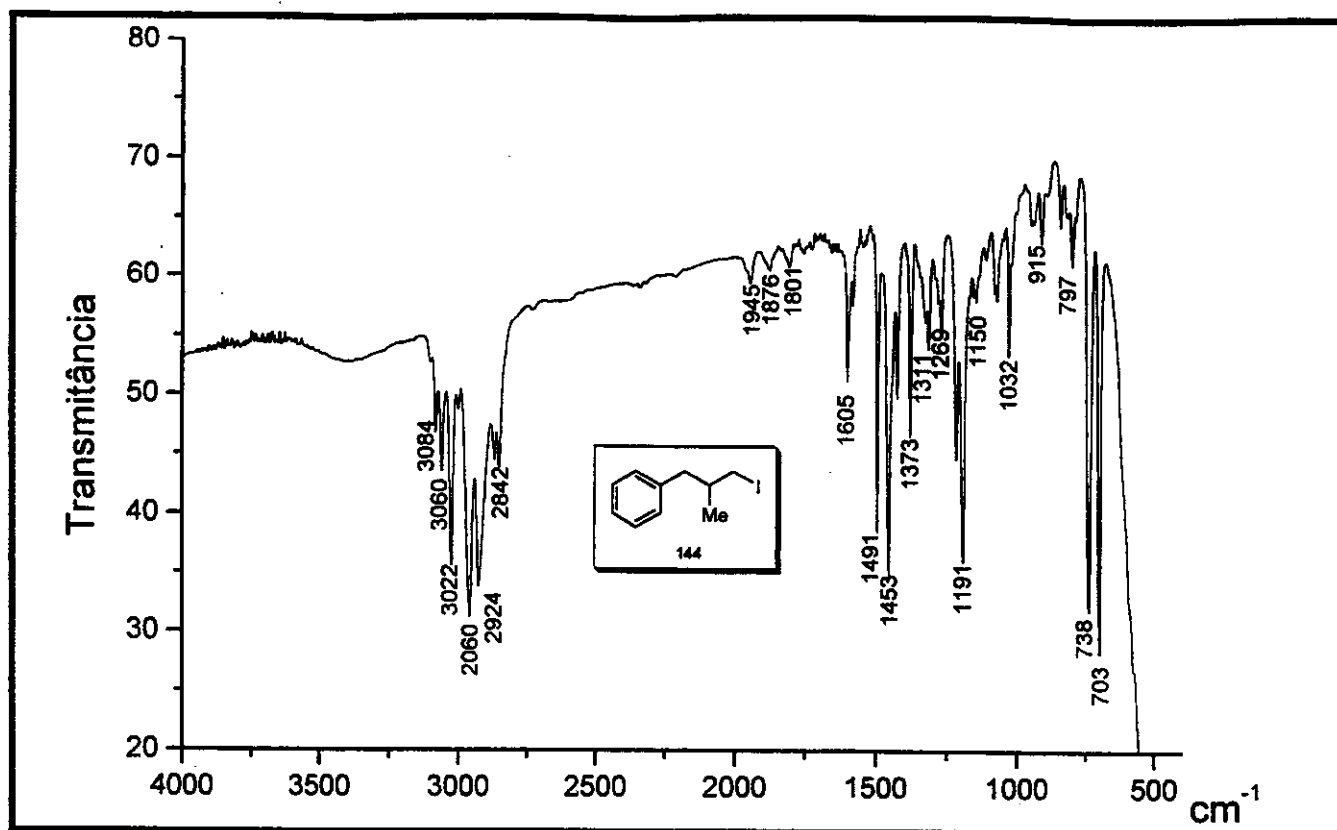
Anexo 112. Espectro de IV (filme) para o composto 143



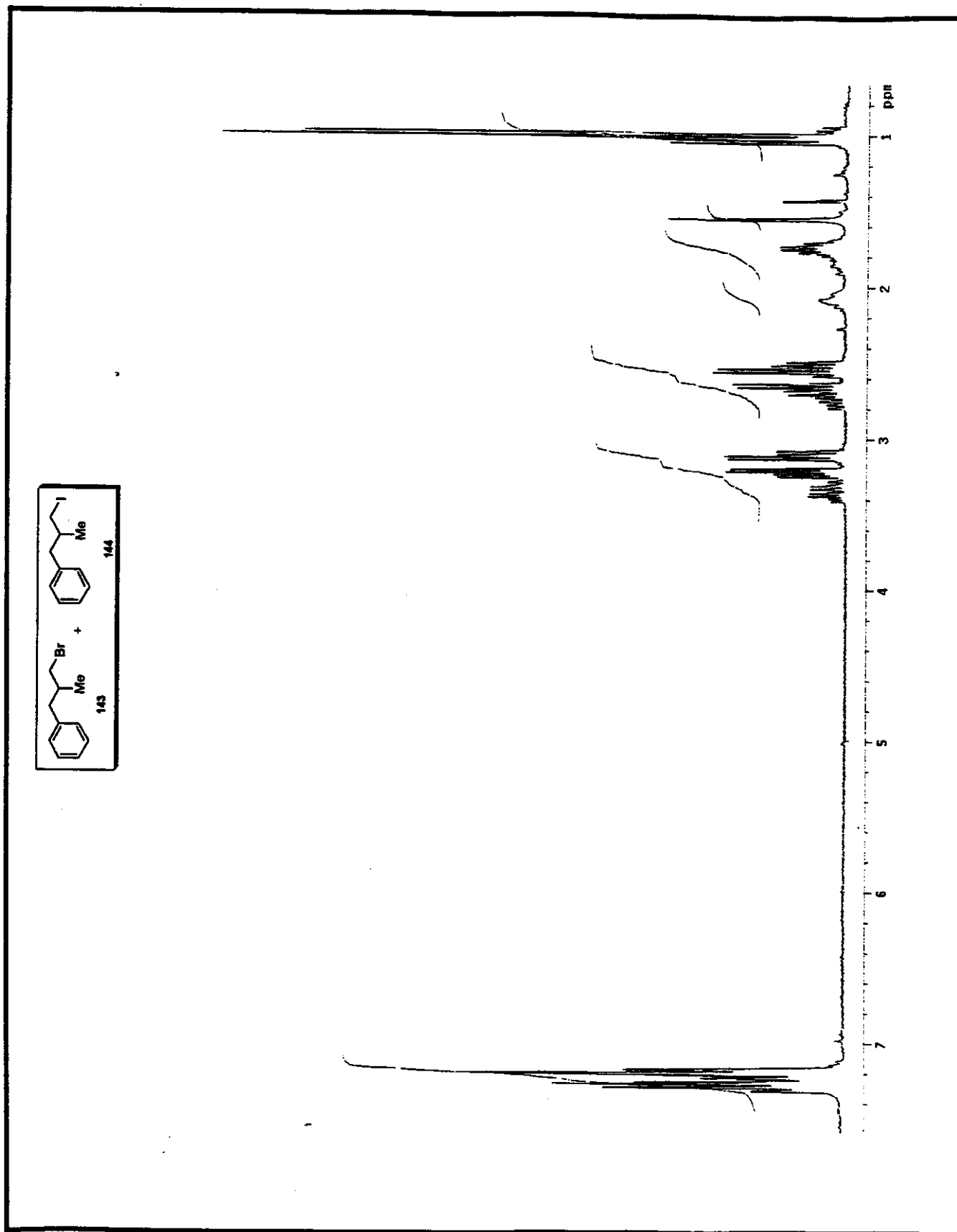
Anexo 113. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 144



Anexo 114. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto 144

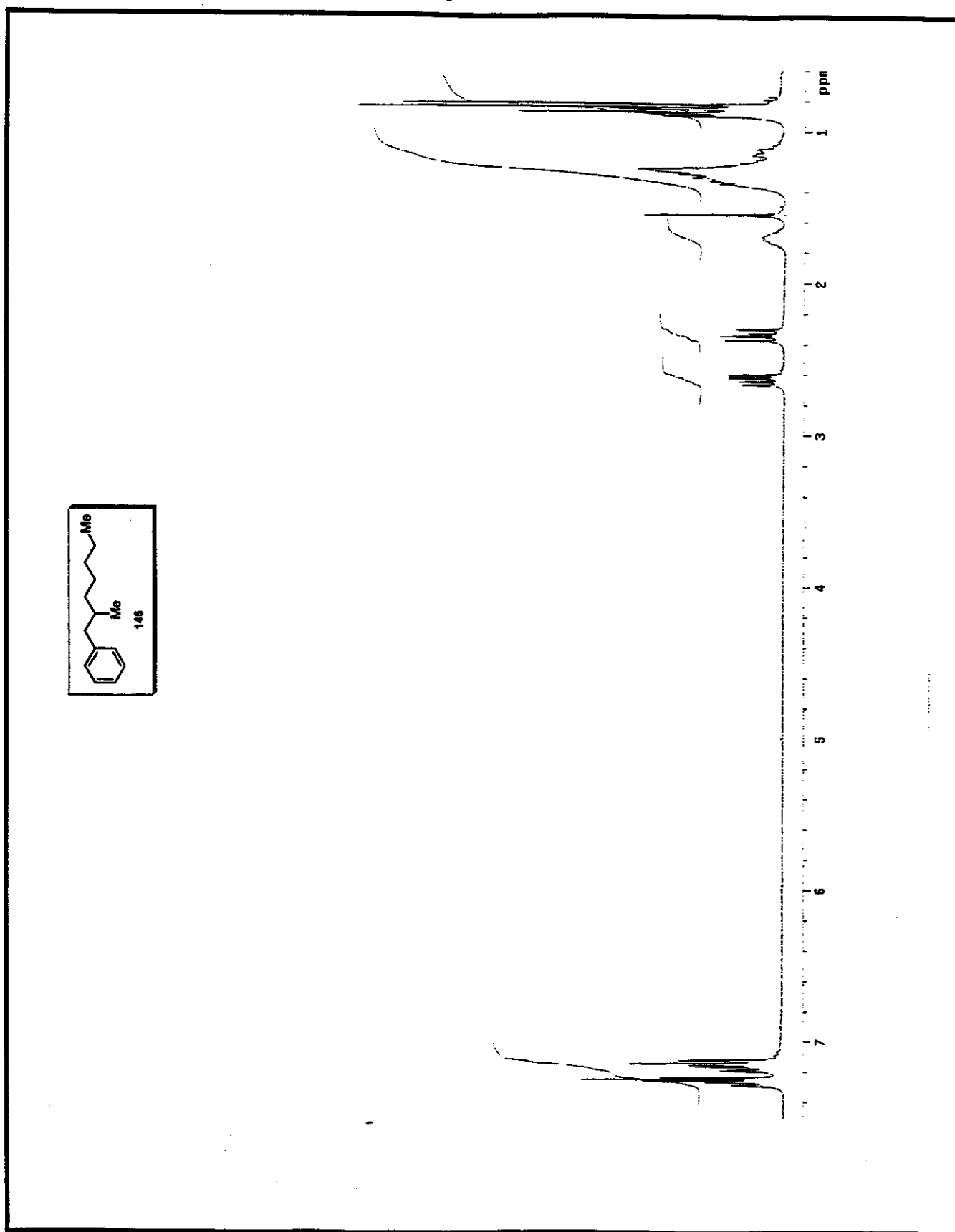


Anexo 115. Espectro de IV (filme) para o composto 144

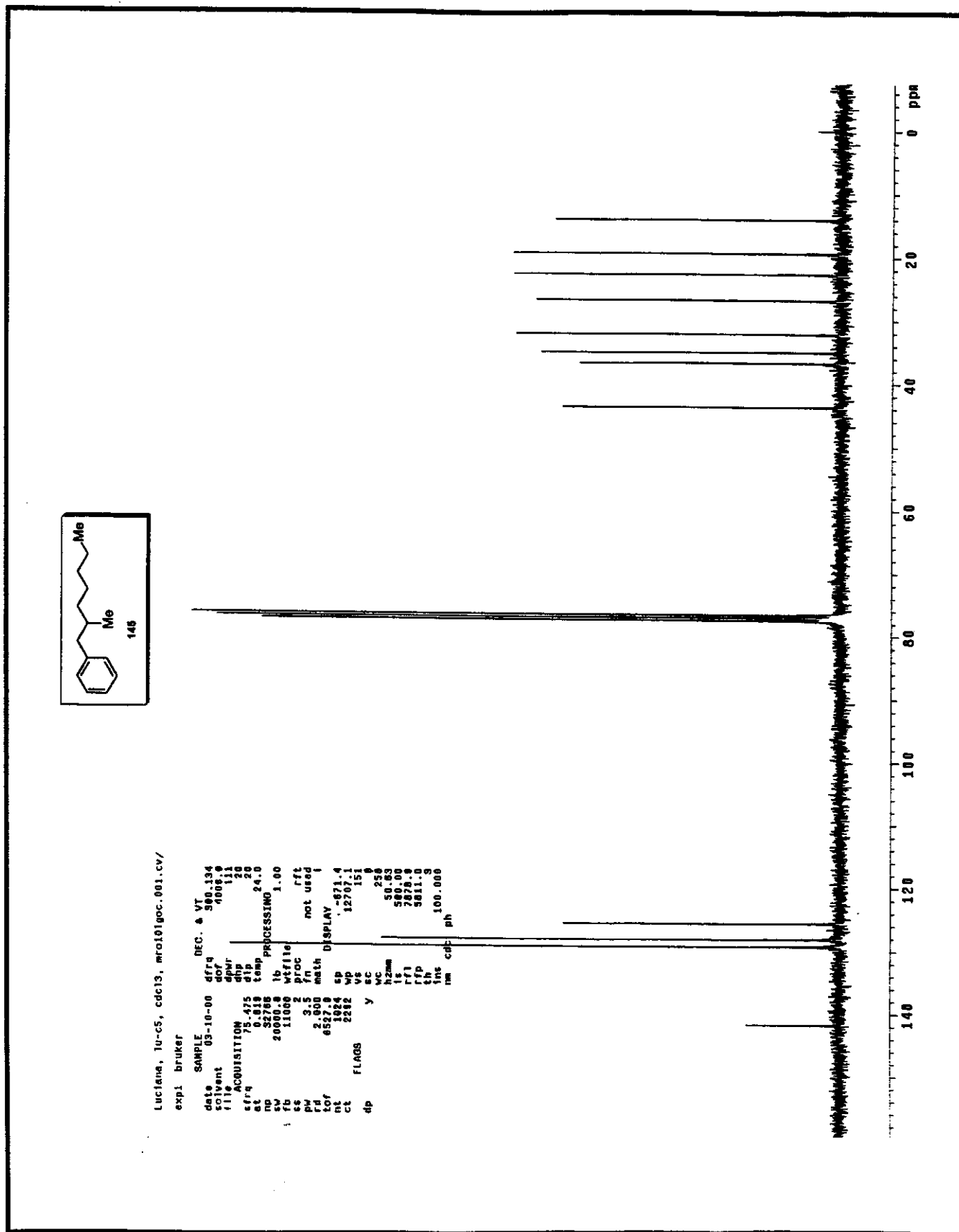


Anexo 116. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para os compostos 143+144

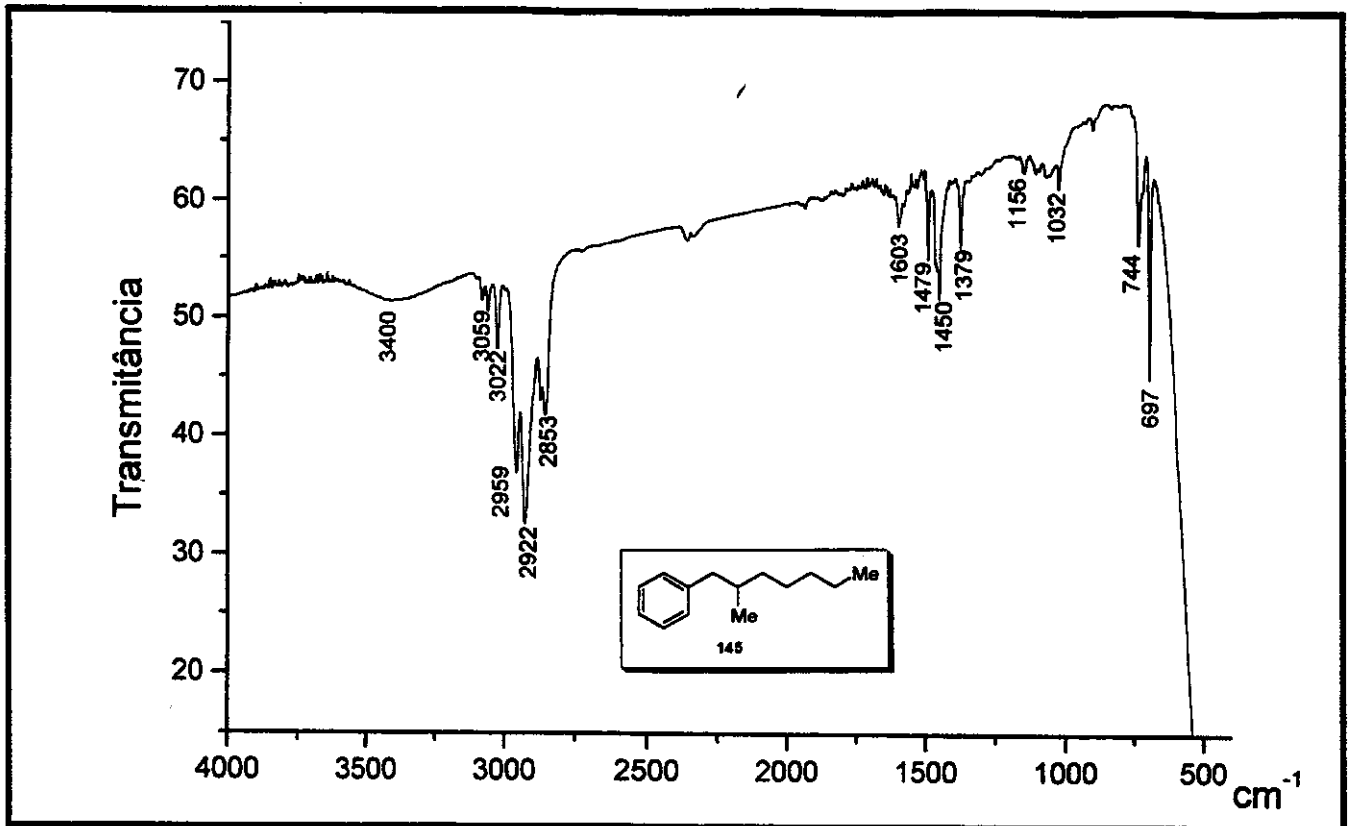




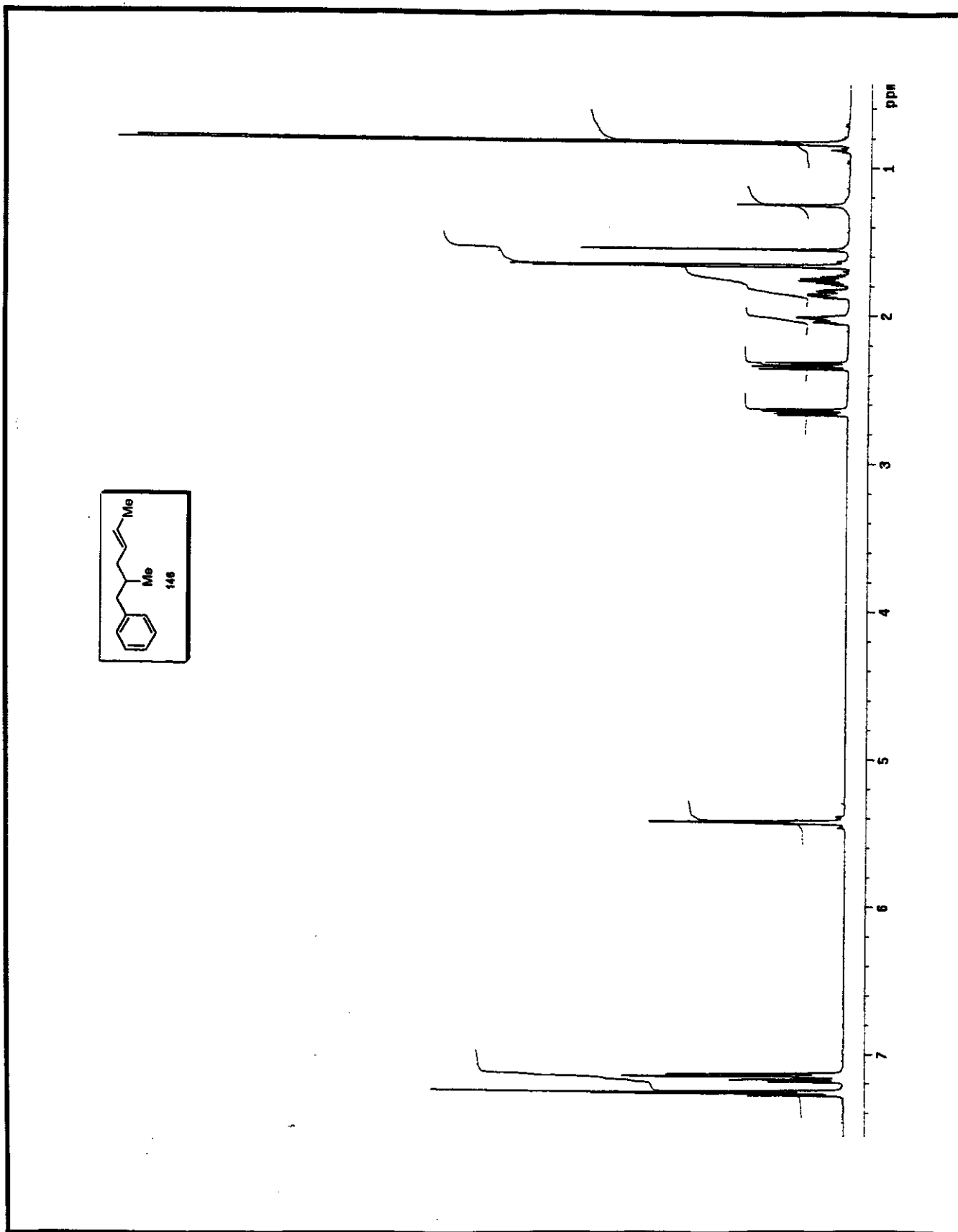
Anexo 117. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 145



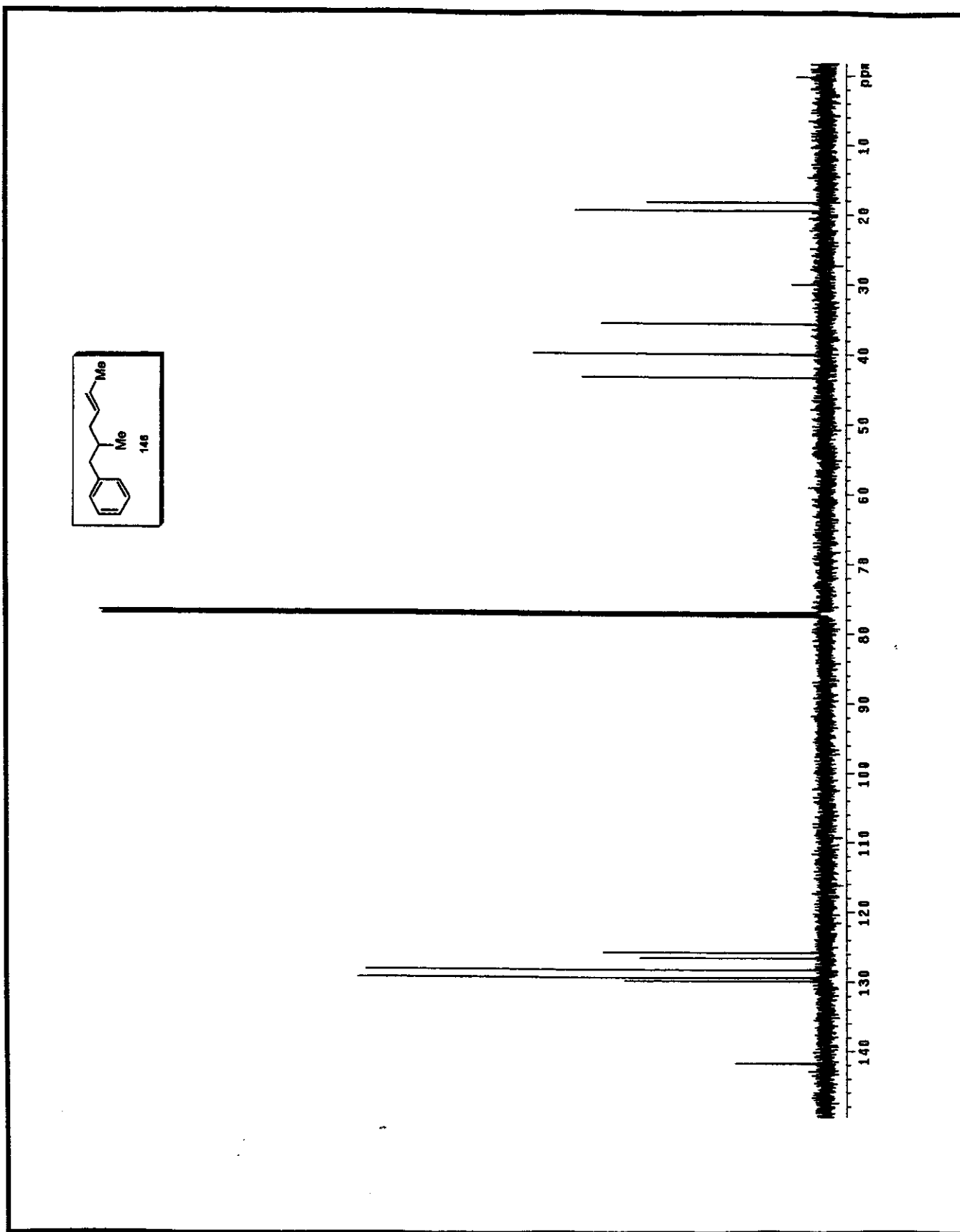
Anexo 118. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz, 25°C) para o composto 145



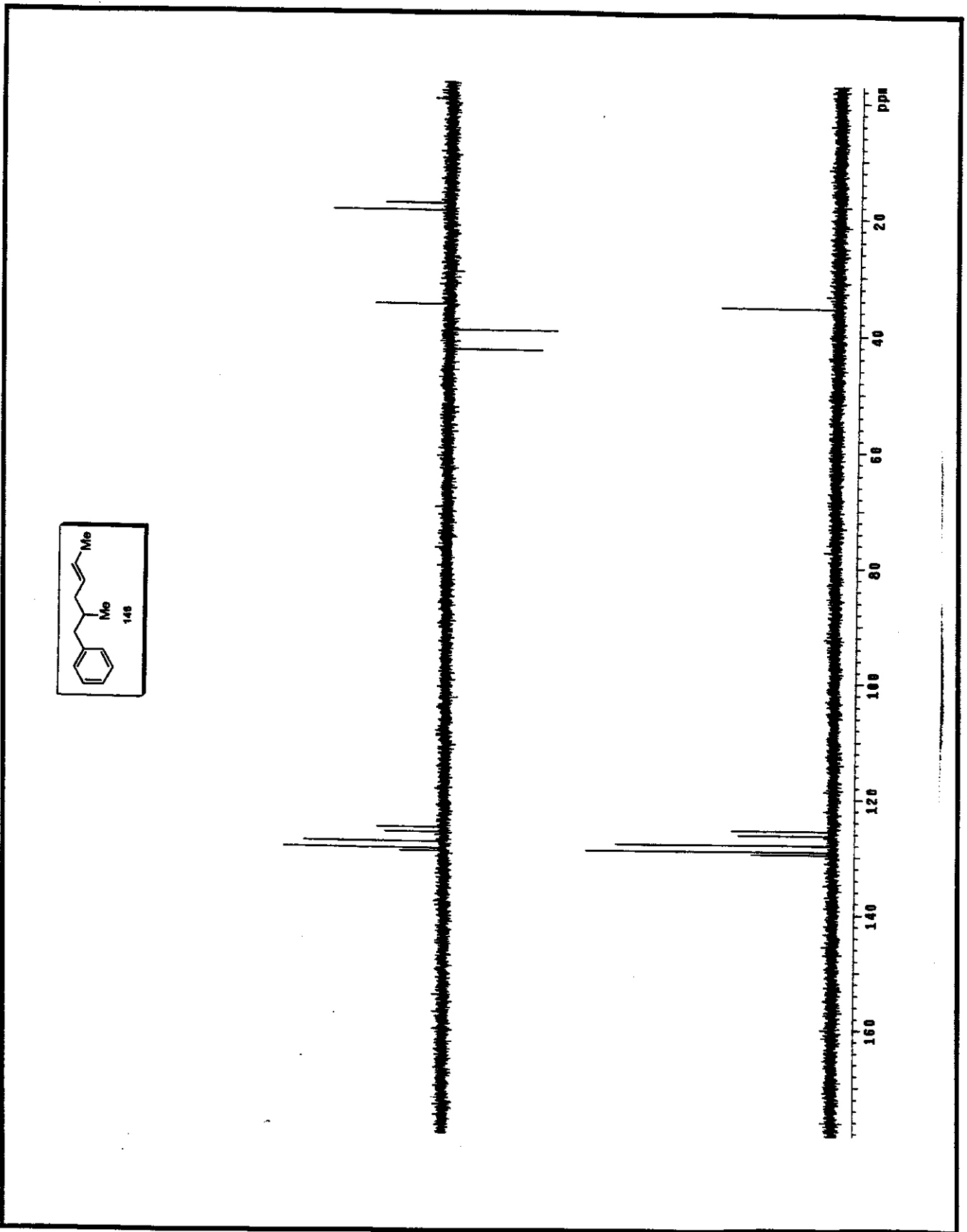
Anexo 119. Espectro de IV (filme) para o composto 145



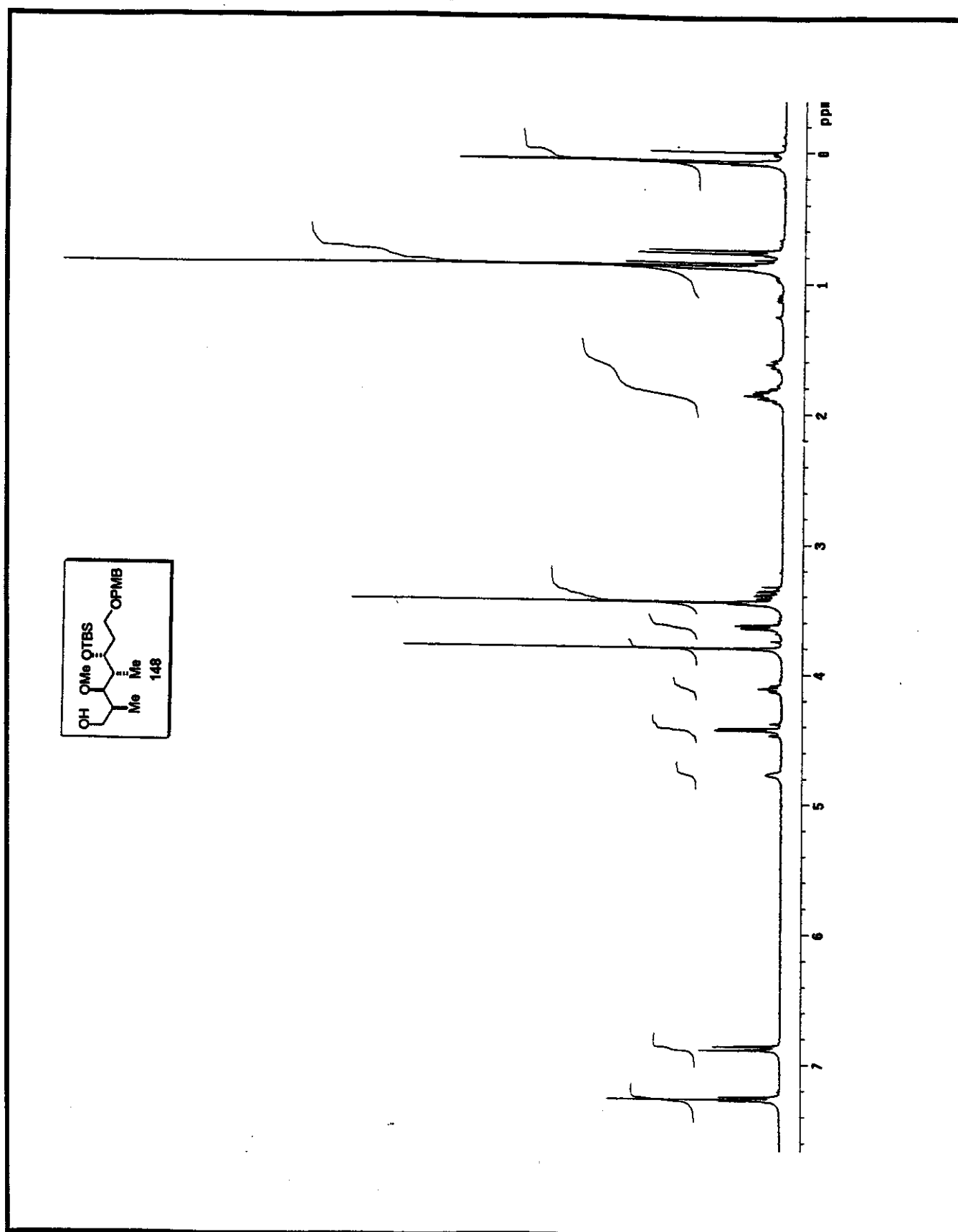
Anexo 120. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz, 25°C) para o composto 146



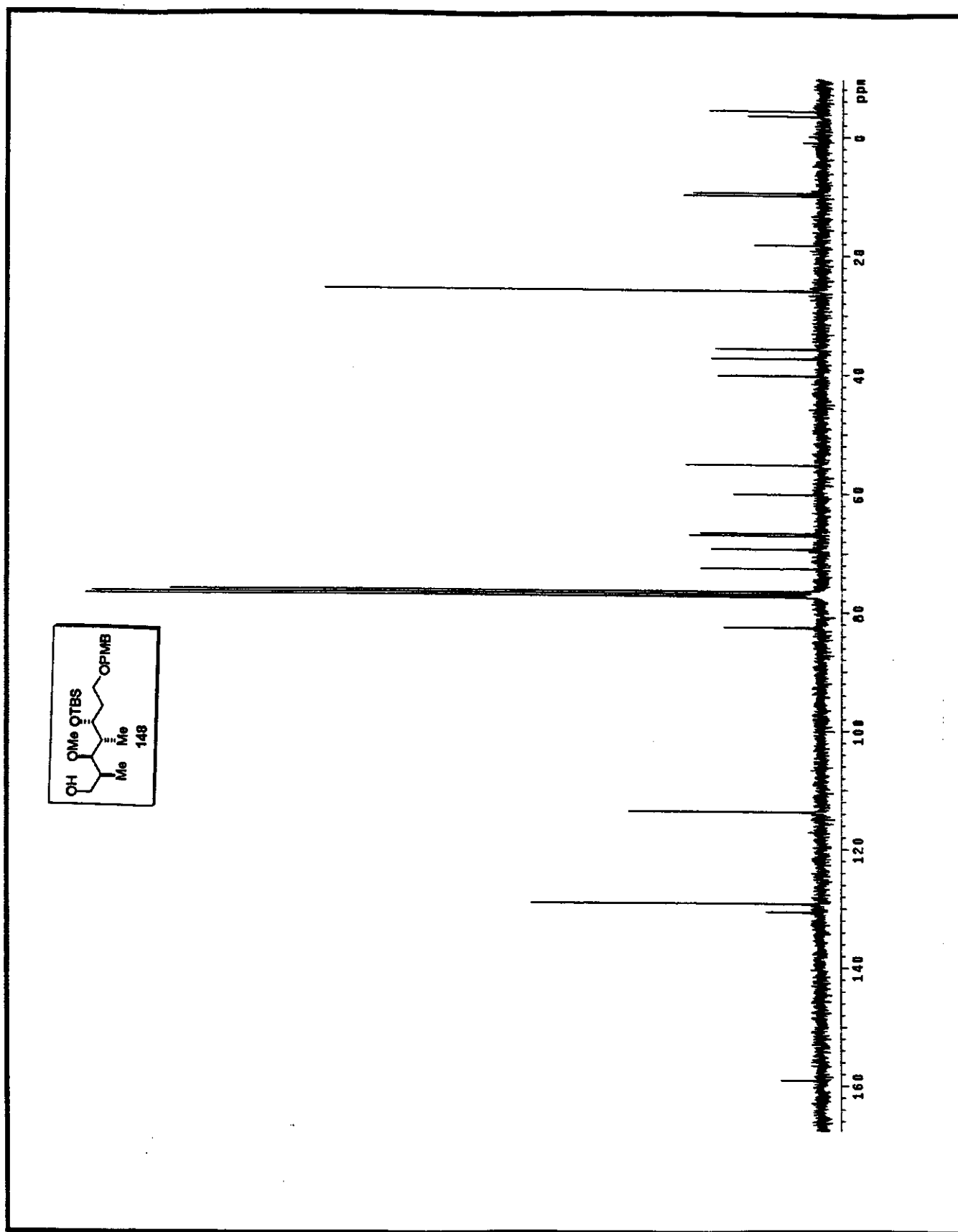
Anexo 121. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz, 25°C) para o composto 146



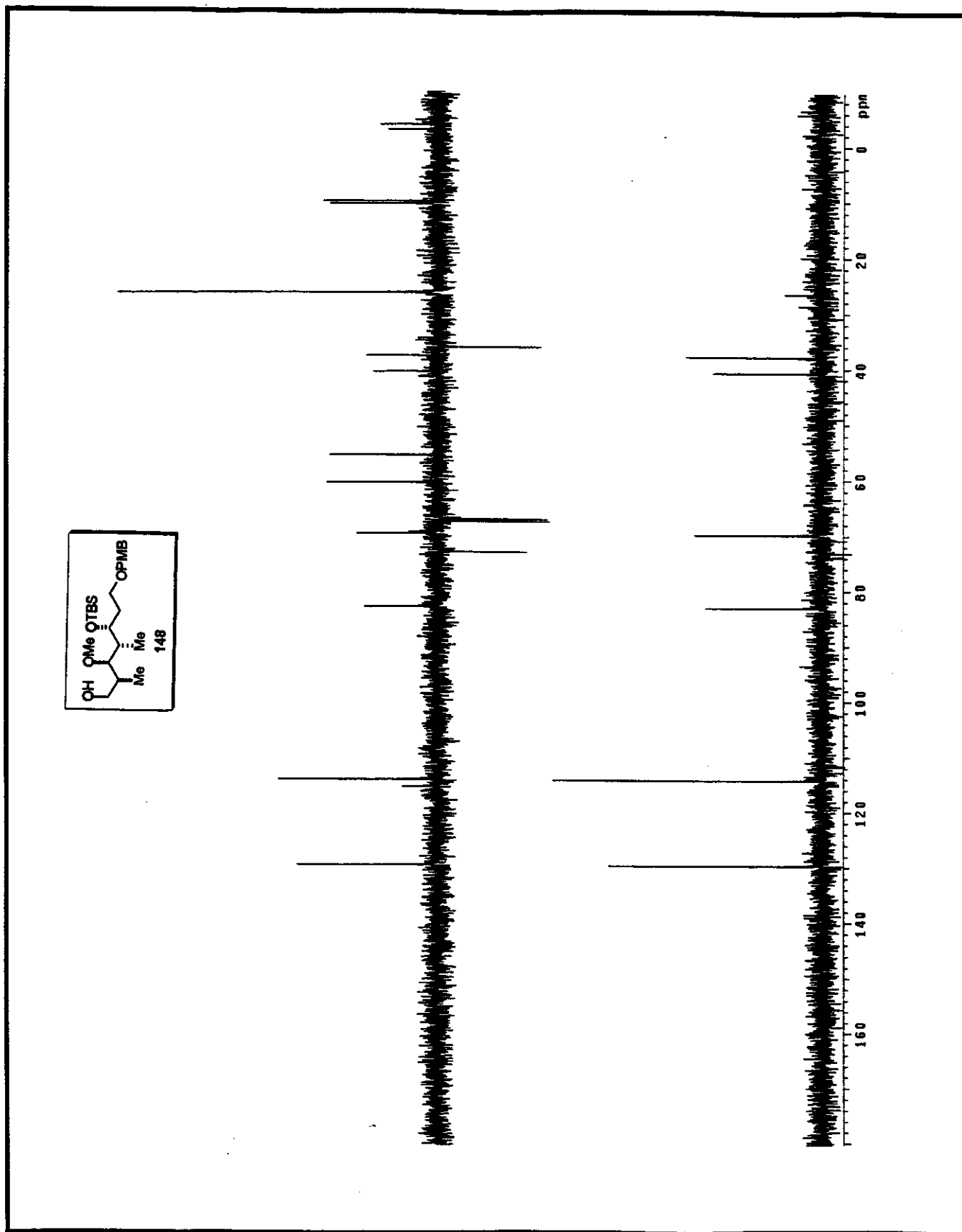
Anexo 122. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ /DEPT 135°, 90° ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz, 25°C) para o composto 146



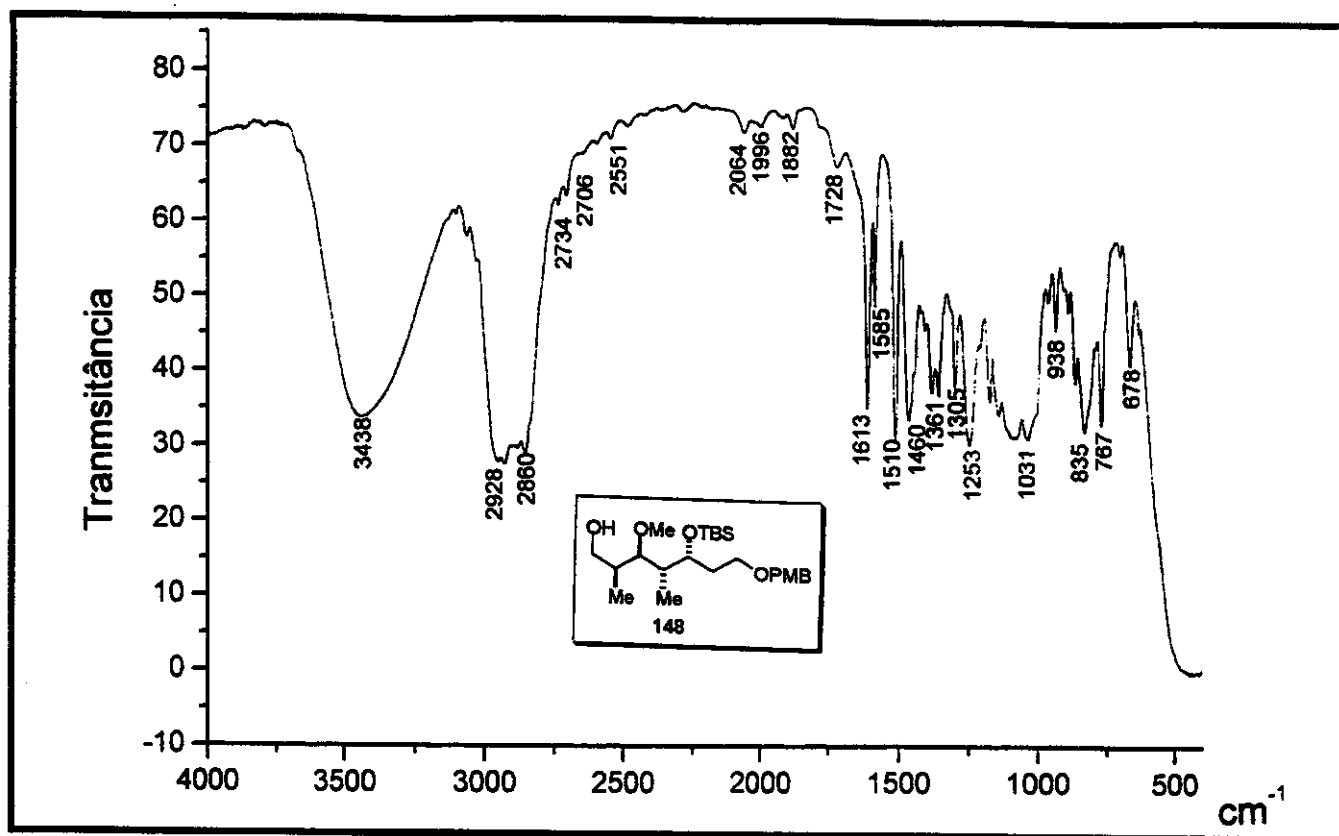
Anexo 123. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 148

Anexo 124. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz, 25°C) para o composto 148

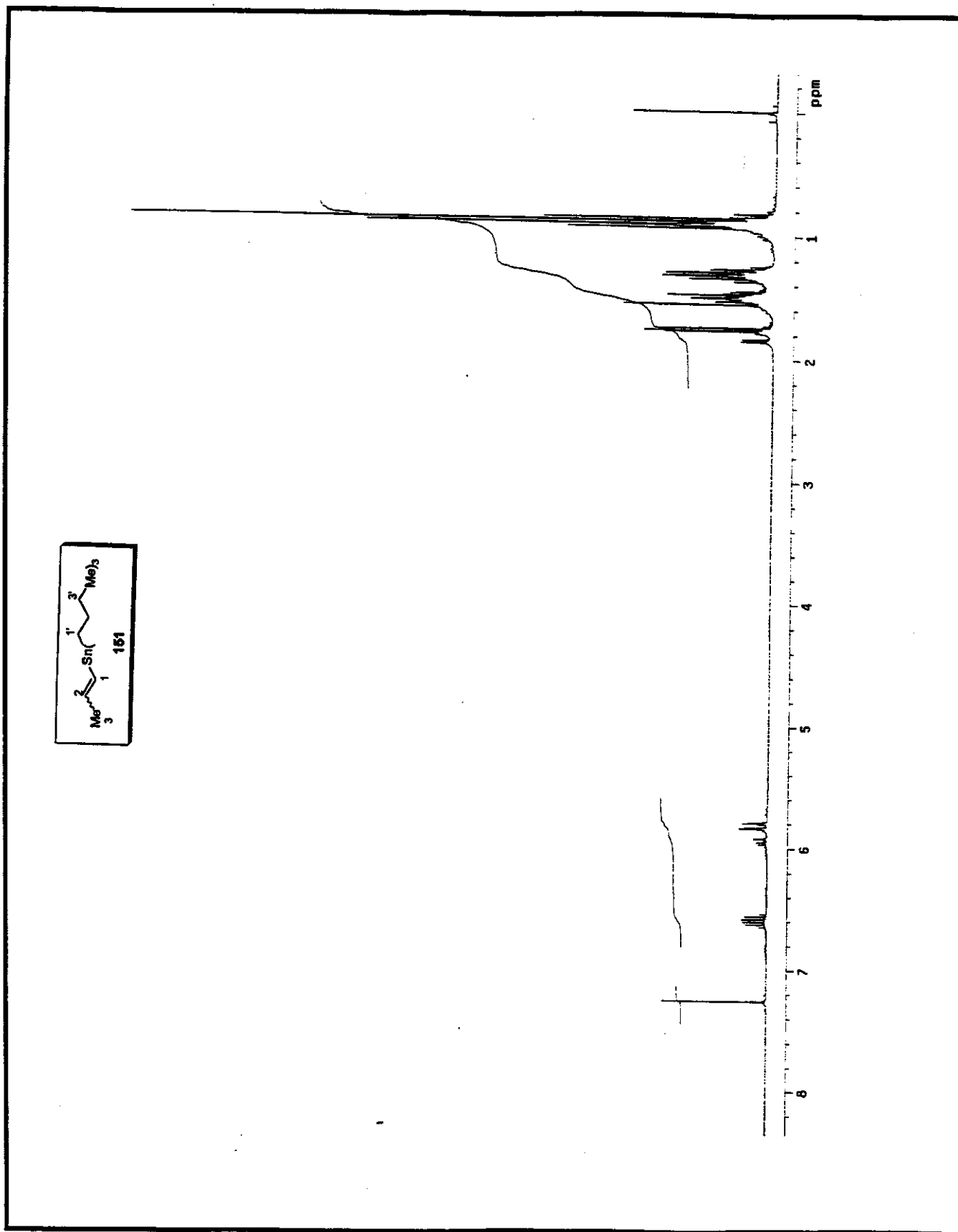




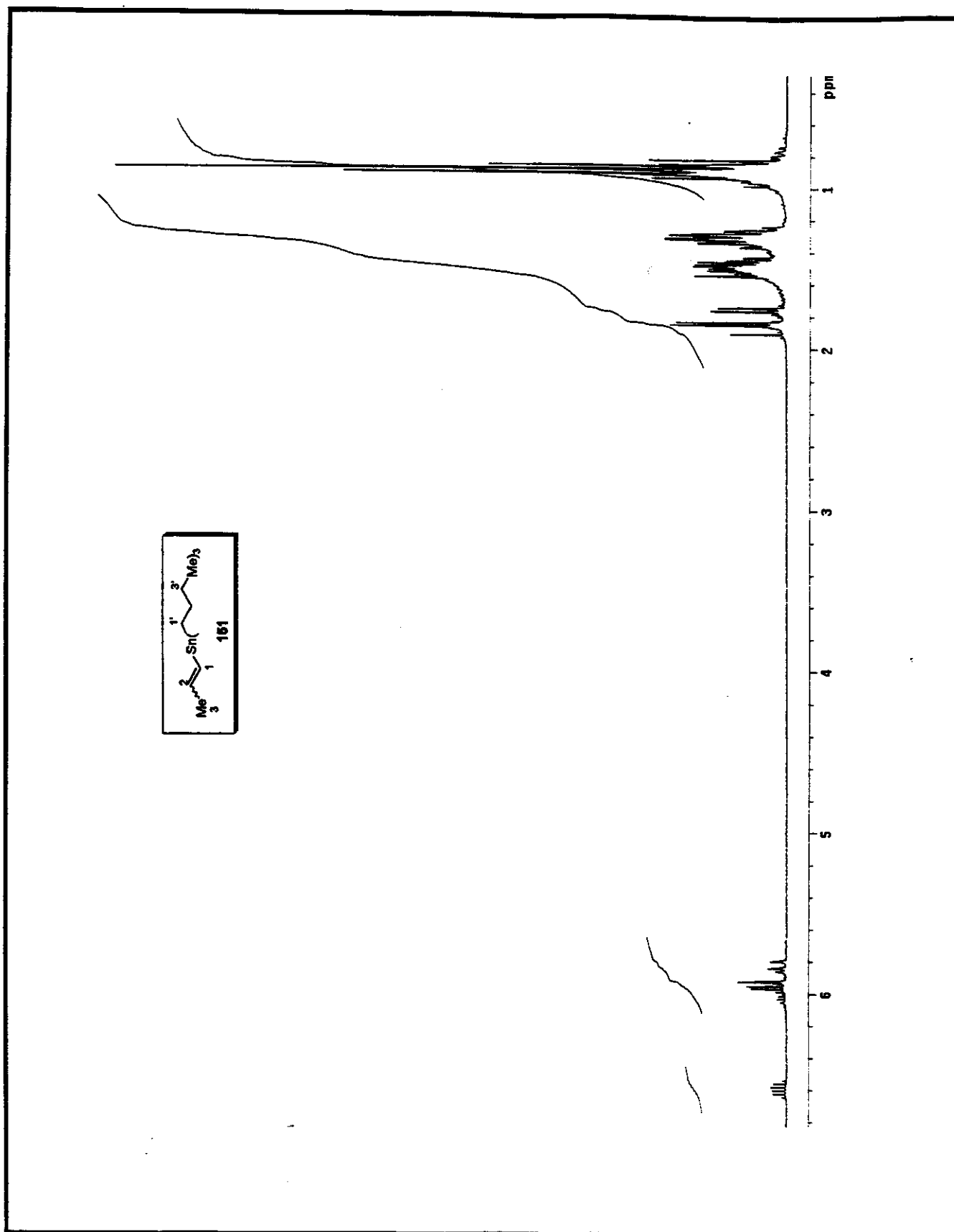
Anexo 125. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ /DEPT 135°, 90° ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto 148



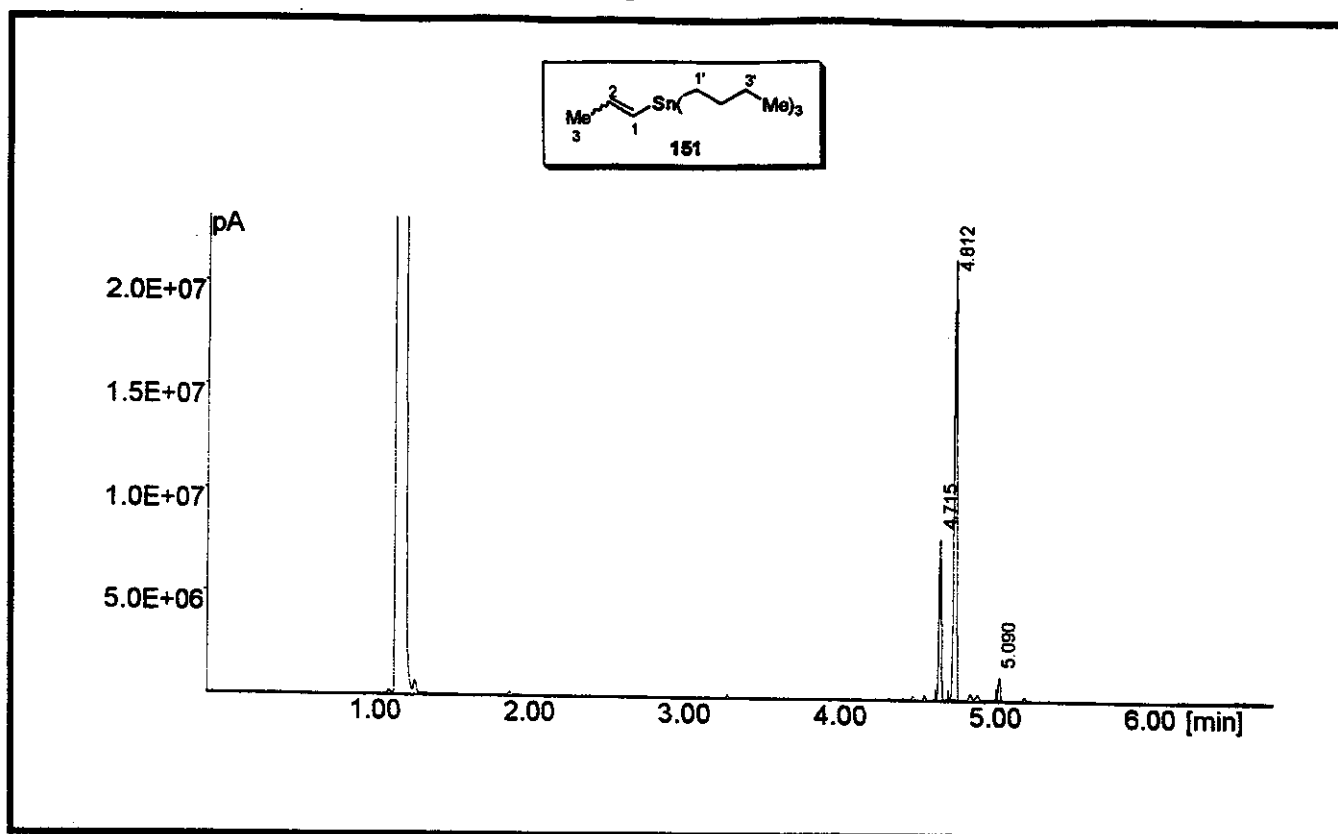
Anexo 126. Espectro de IV (filme) para o composto 148



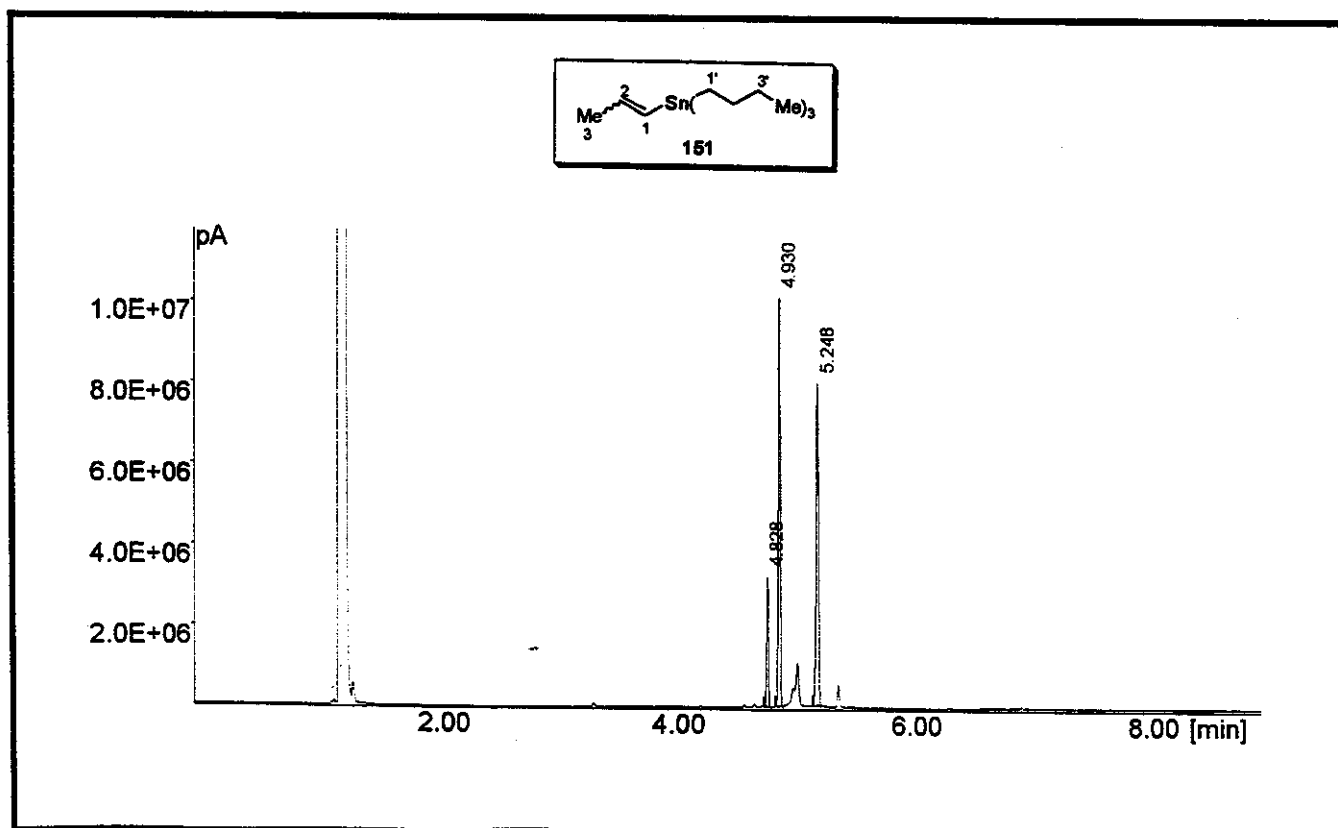
Anexo 127. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 151 (3.3:1)



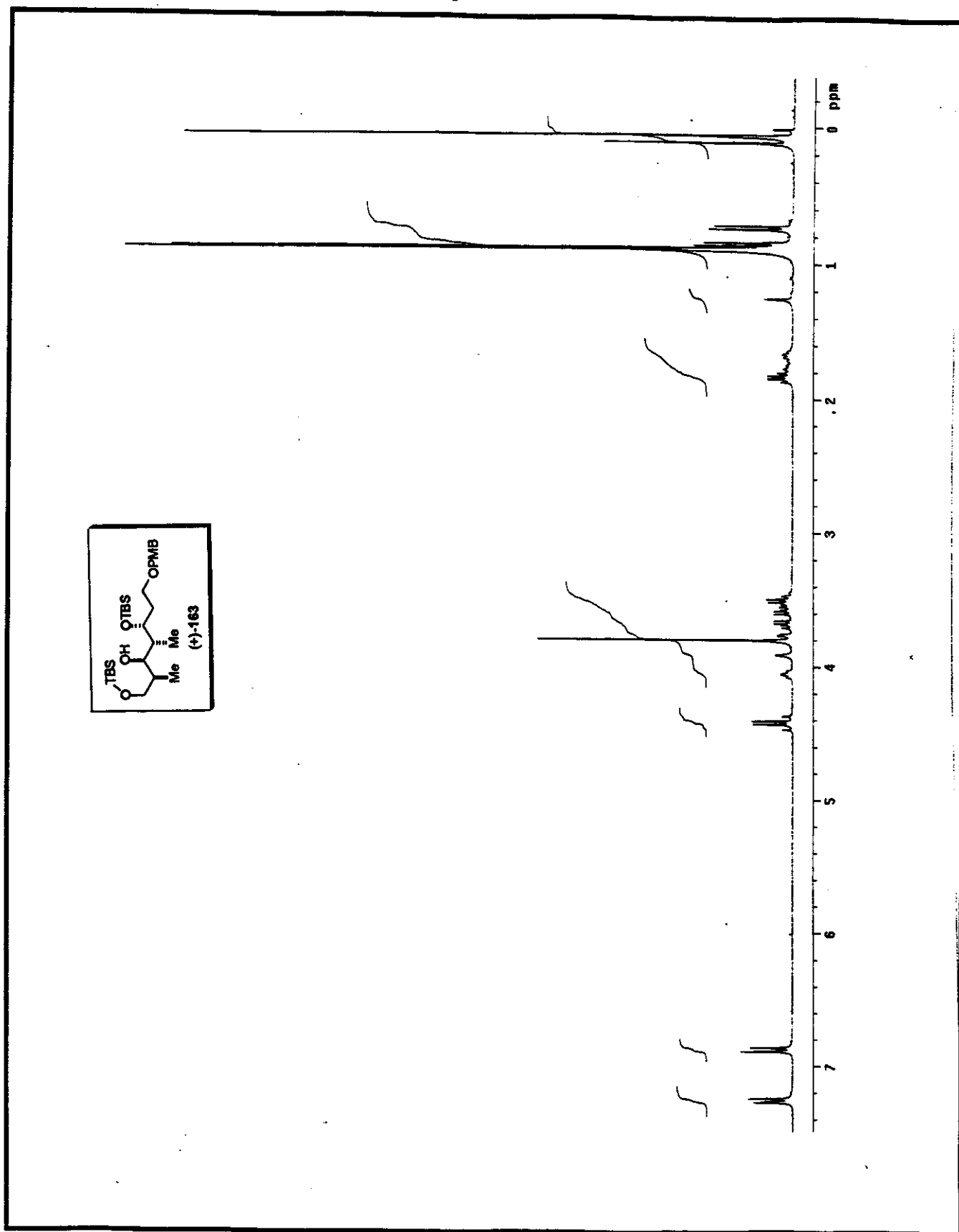
Anexo 128. Espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 151 (1:1)

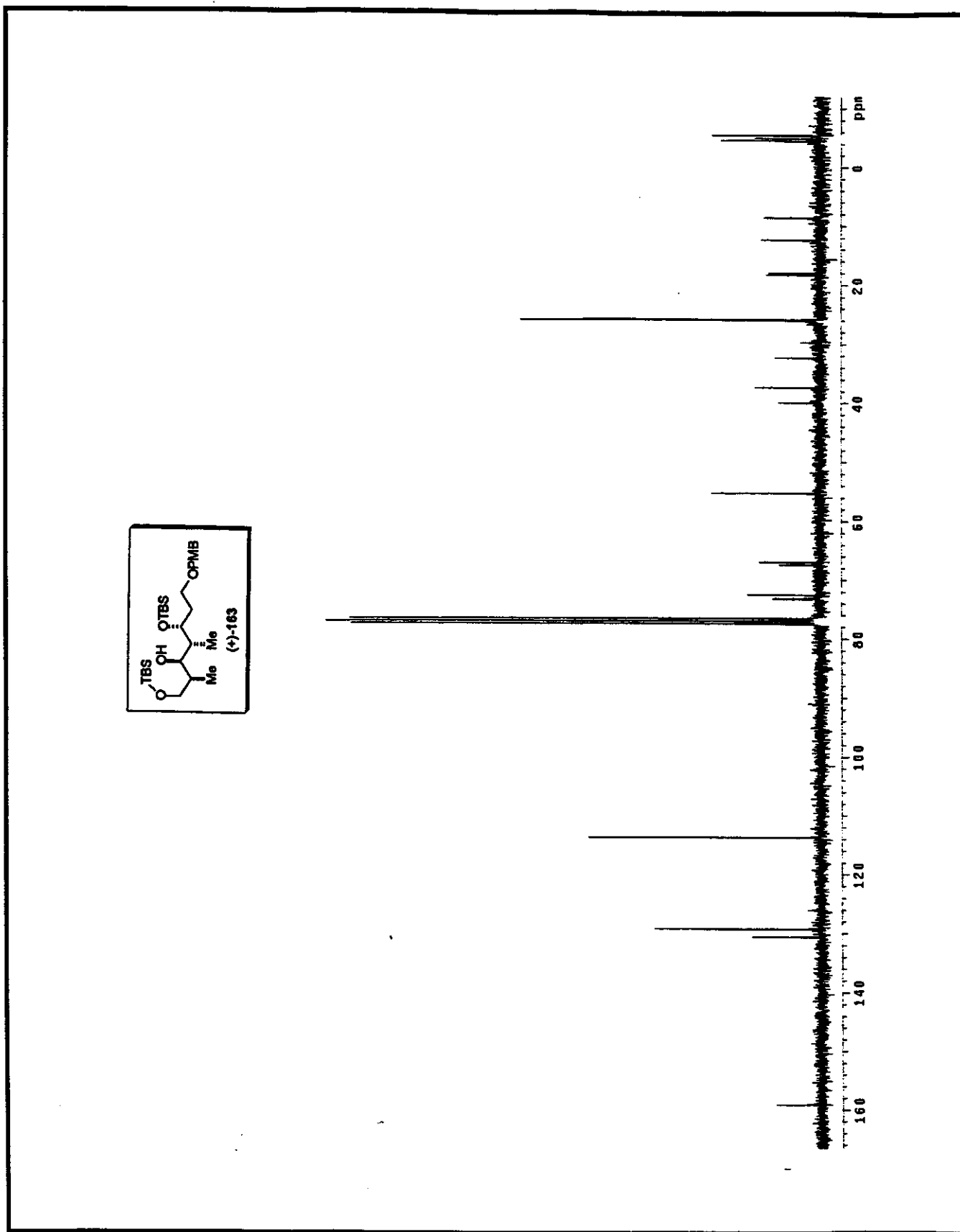


Anexo 129. Cromatograma para o composto 151 (3.3:1)

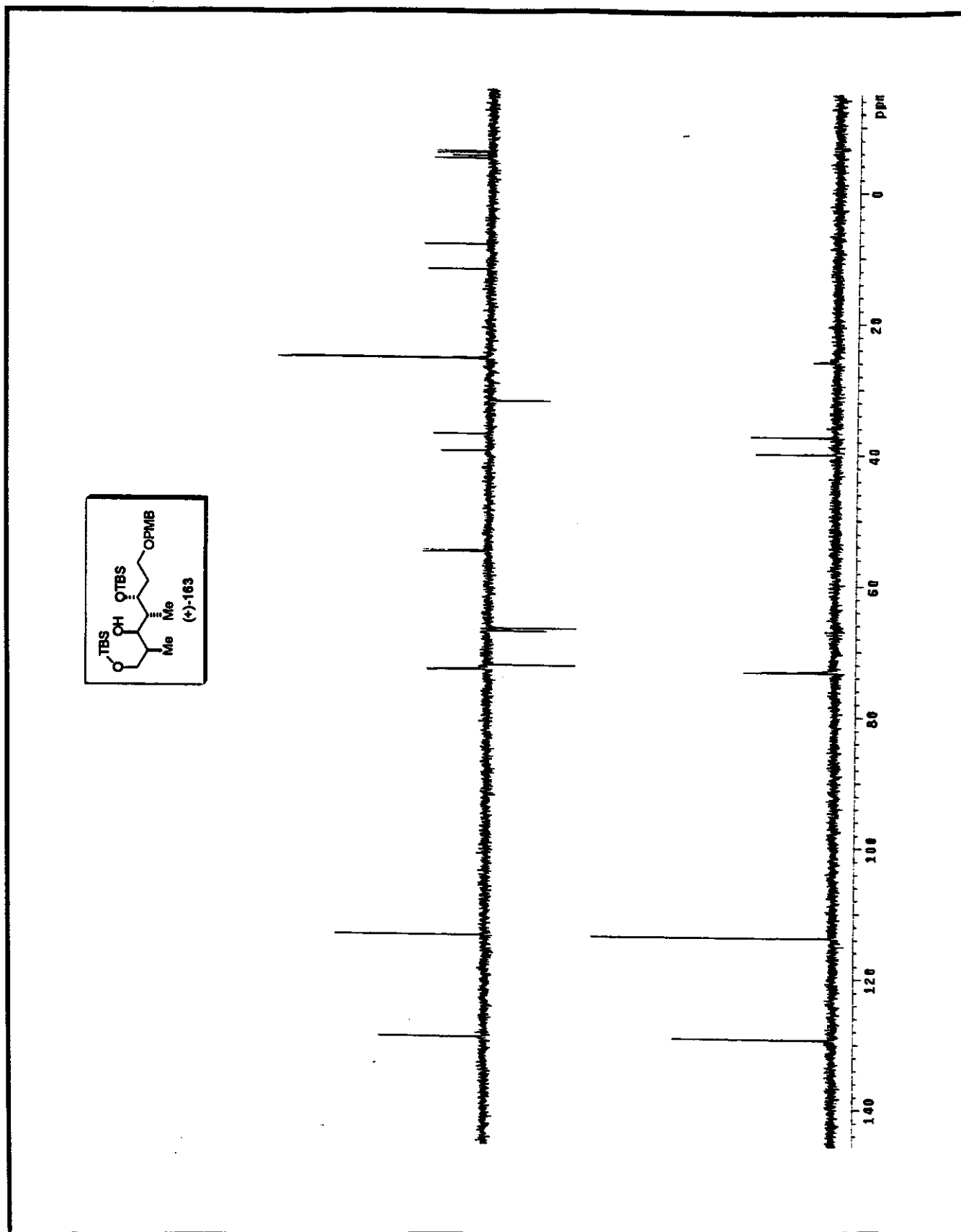


Anexo 130. Cromatograma para o composto 151 (1:1)

Anexo 131. Espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) para o composto (+)-163

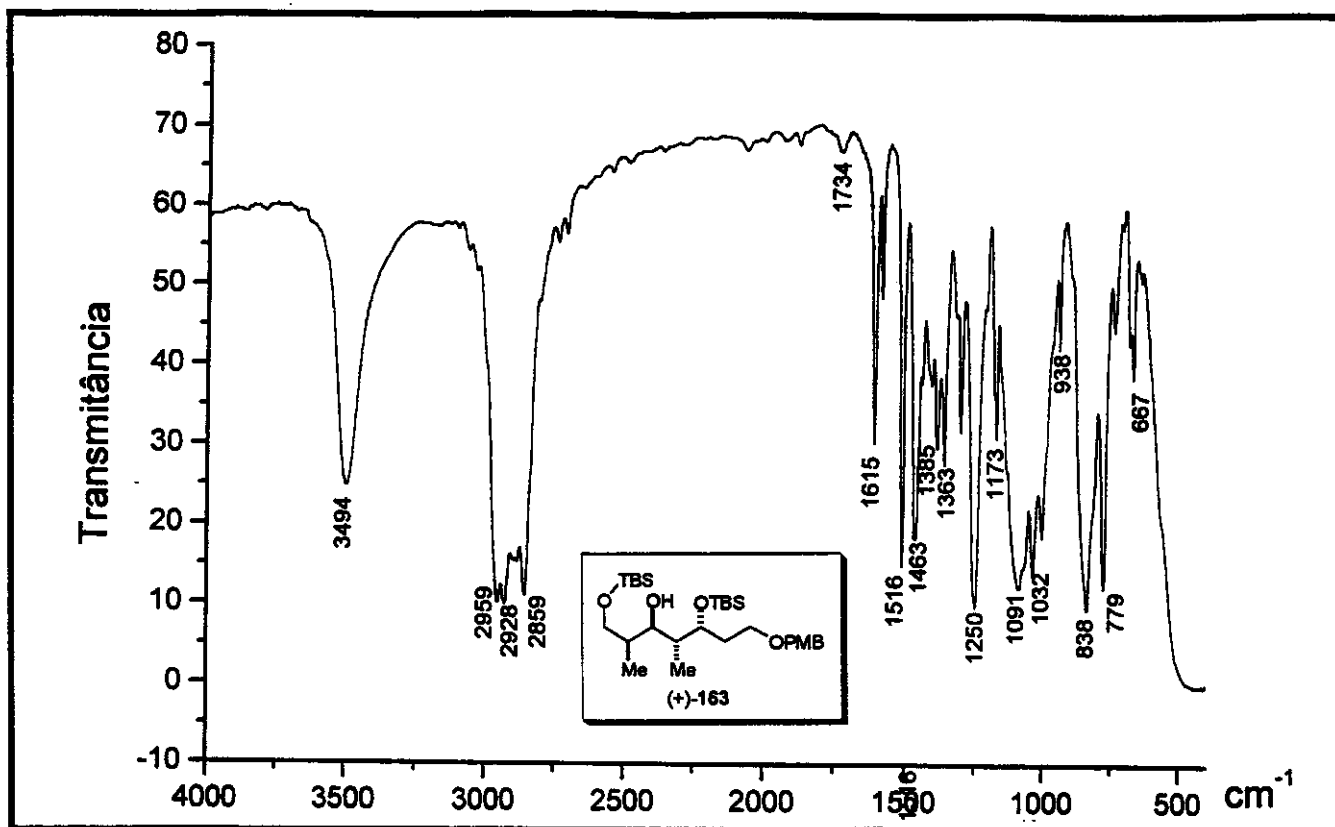


Anexo 132. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto (+)-163

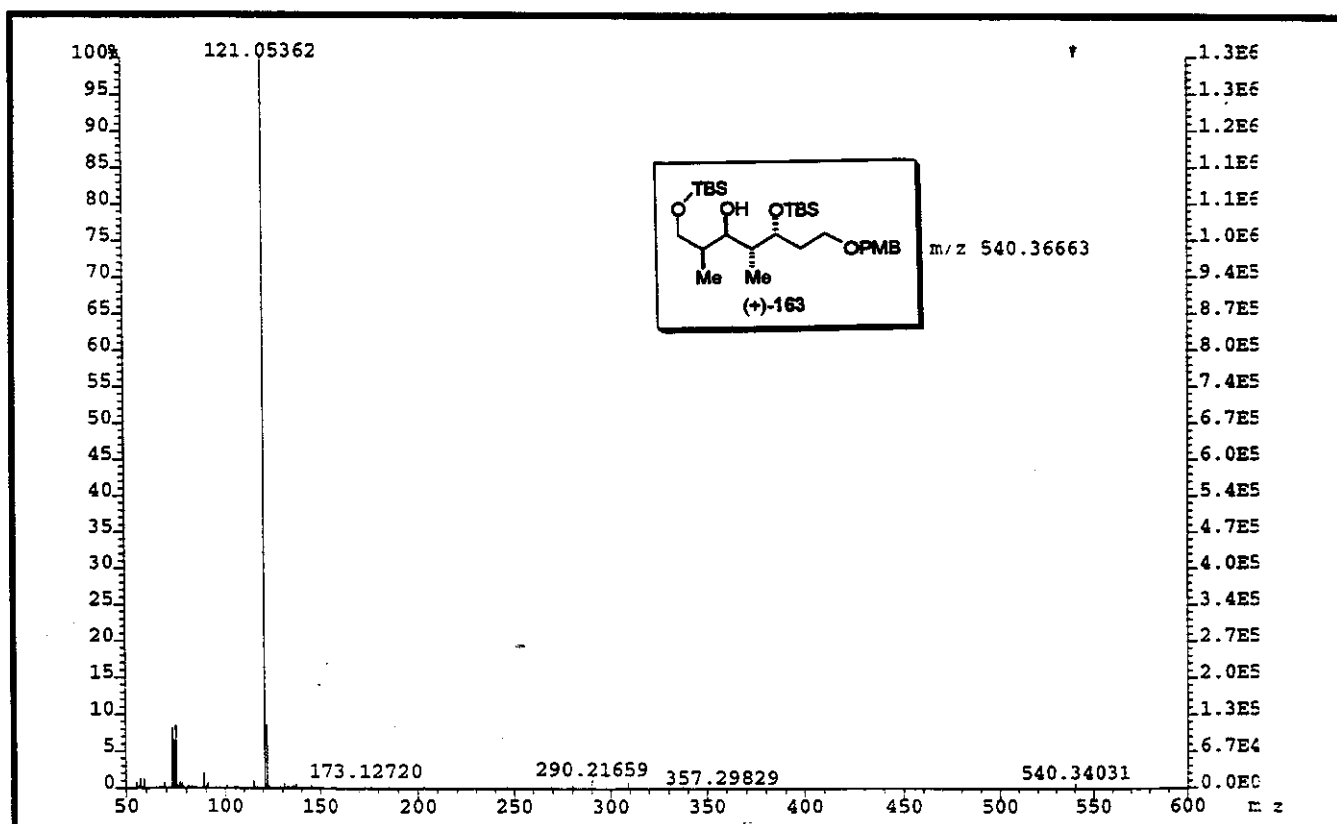


Anexo 133. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ /DEPT 135°, 90° ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto (+)-163

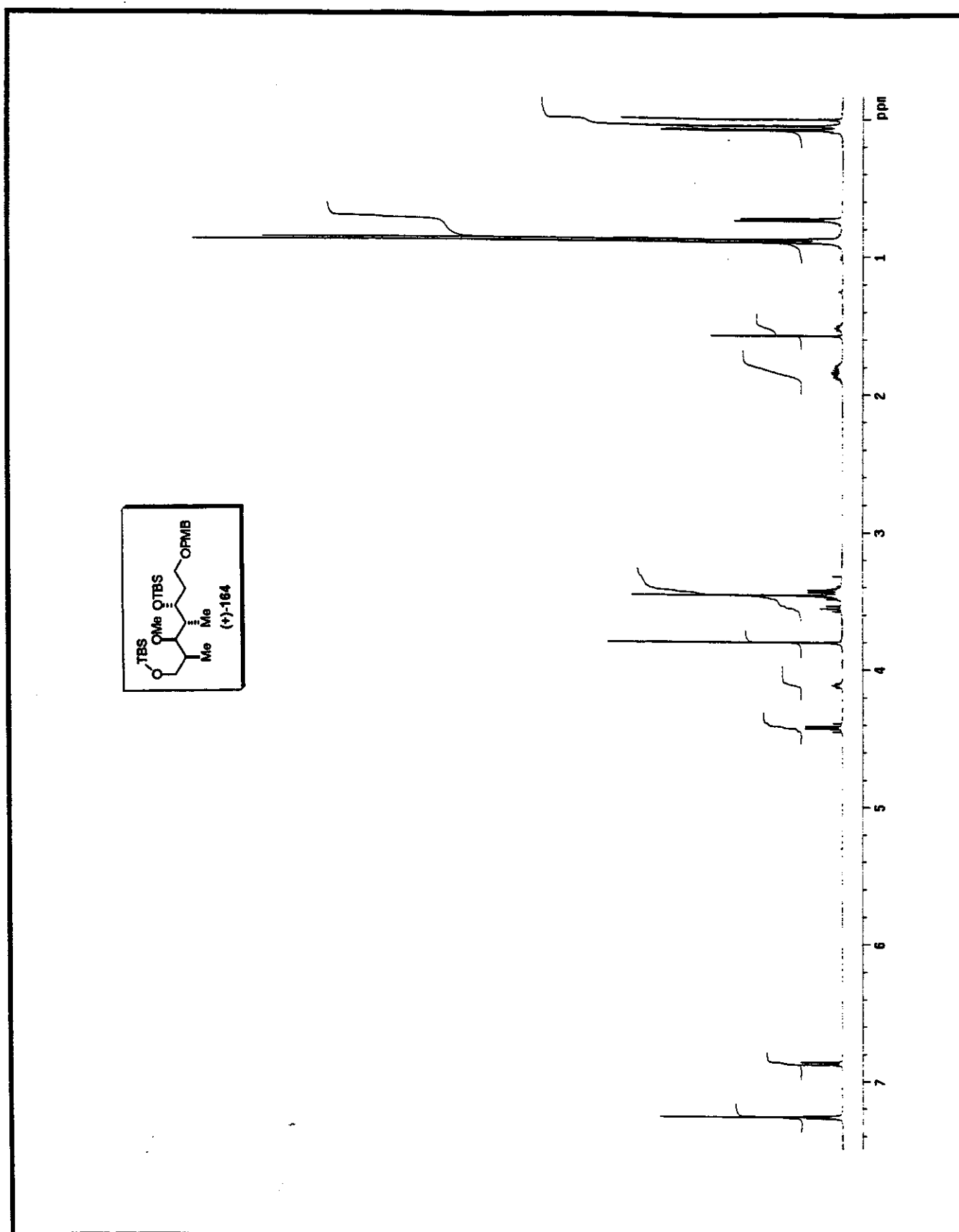




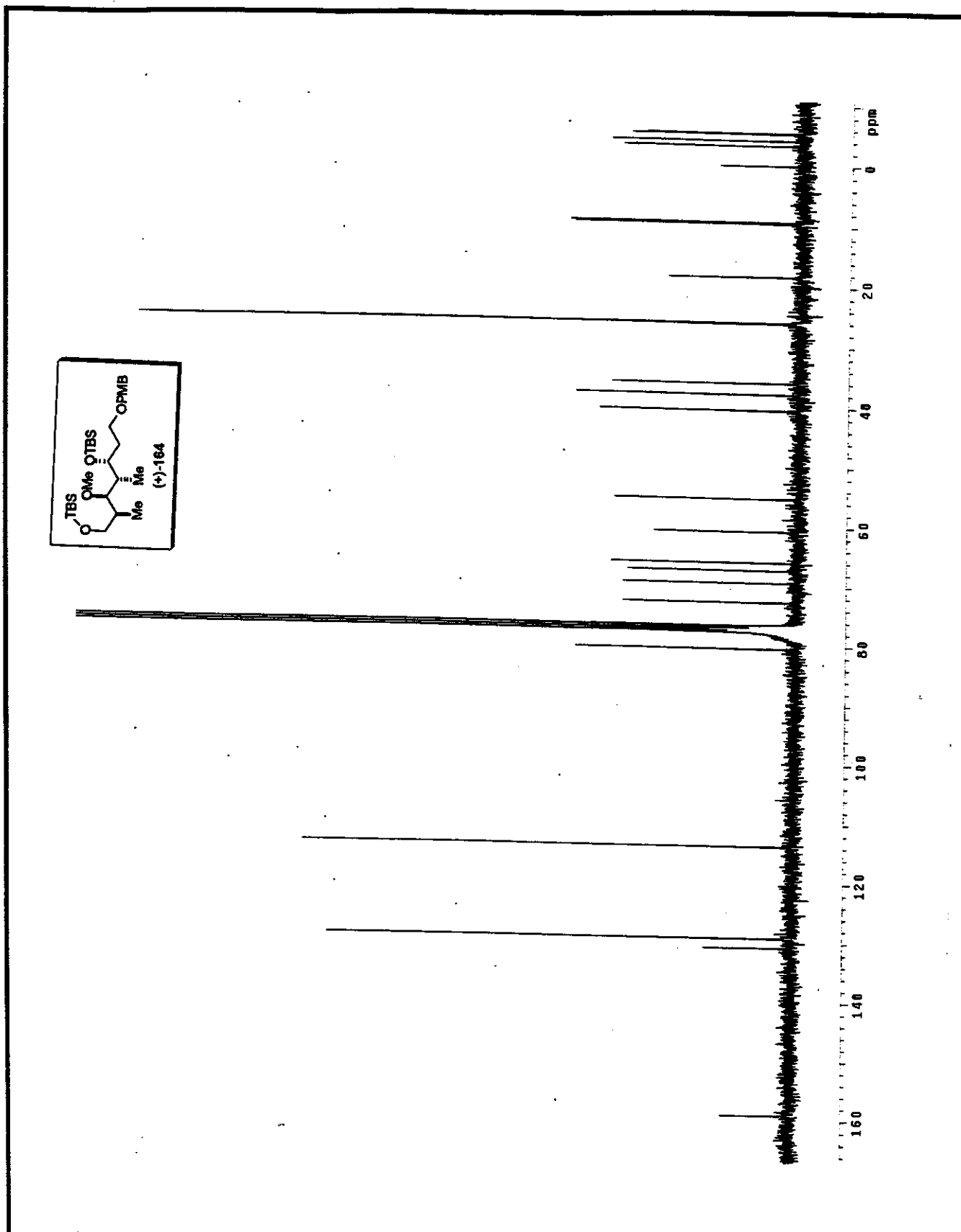
Anexo 134. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-163

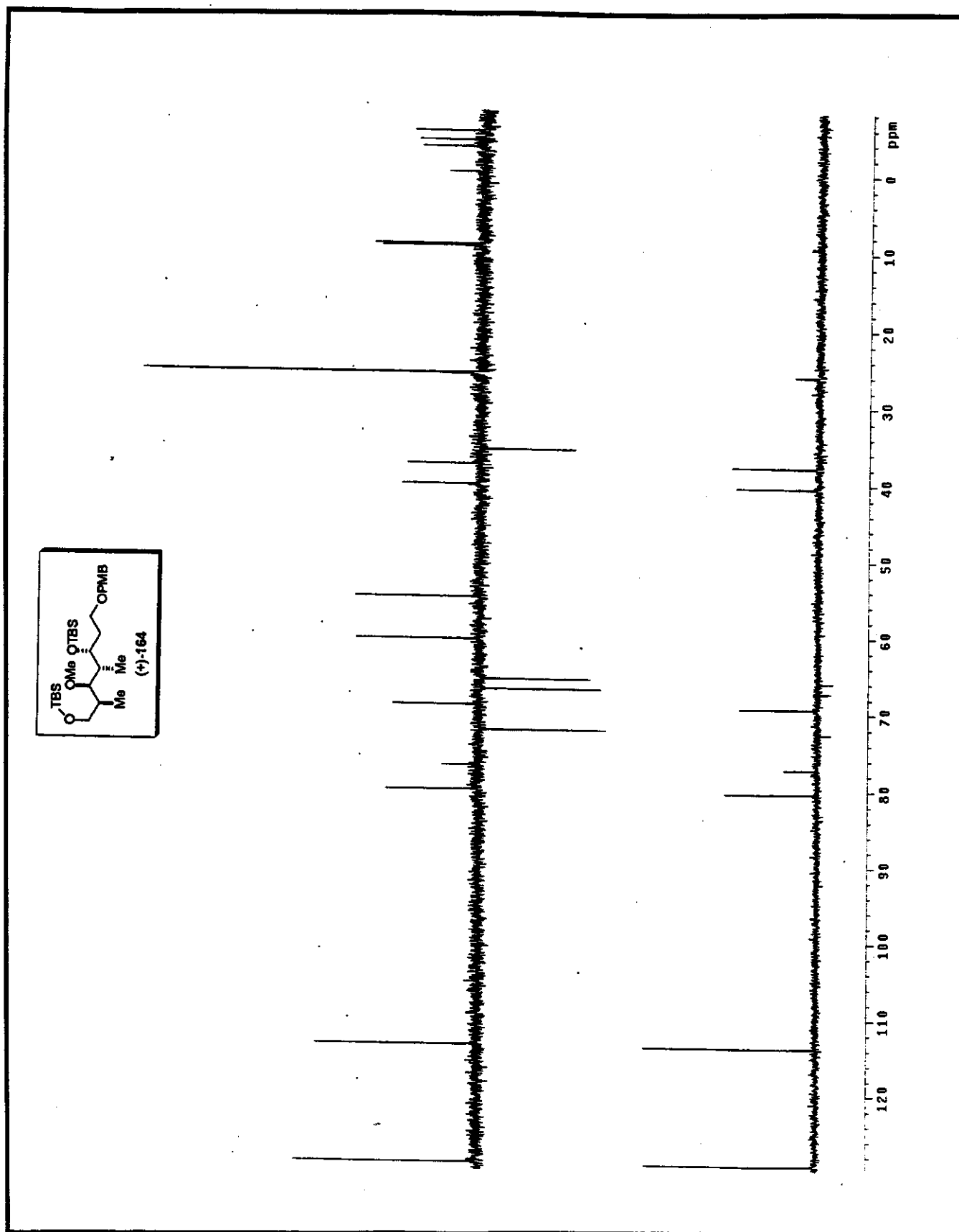


Anexo 135. Espectro de massa de alta resolução (impacto de e⁻ a 70eV) para o composto (+)-163

Anexo 136. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz, 25°C) para o composto (+)-164

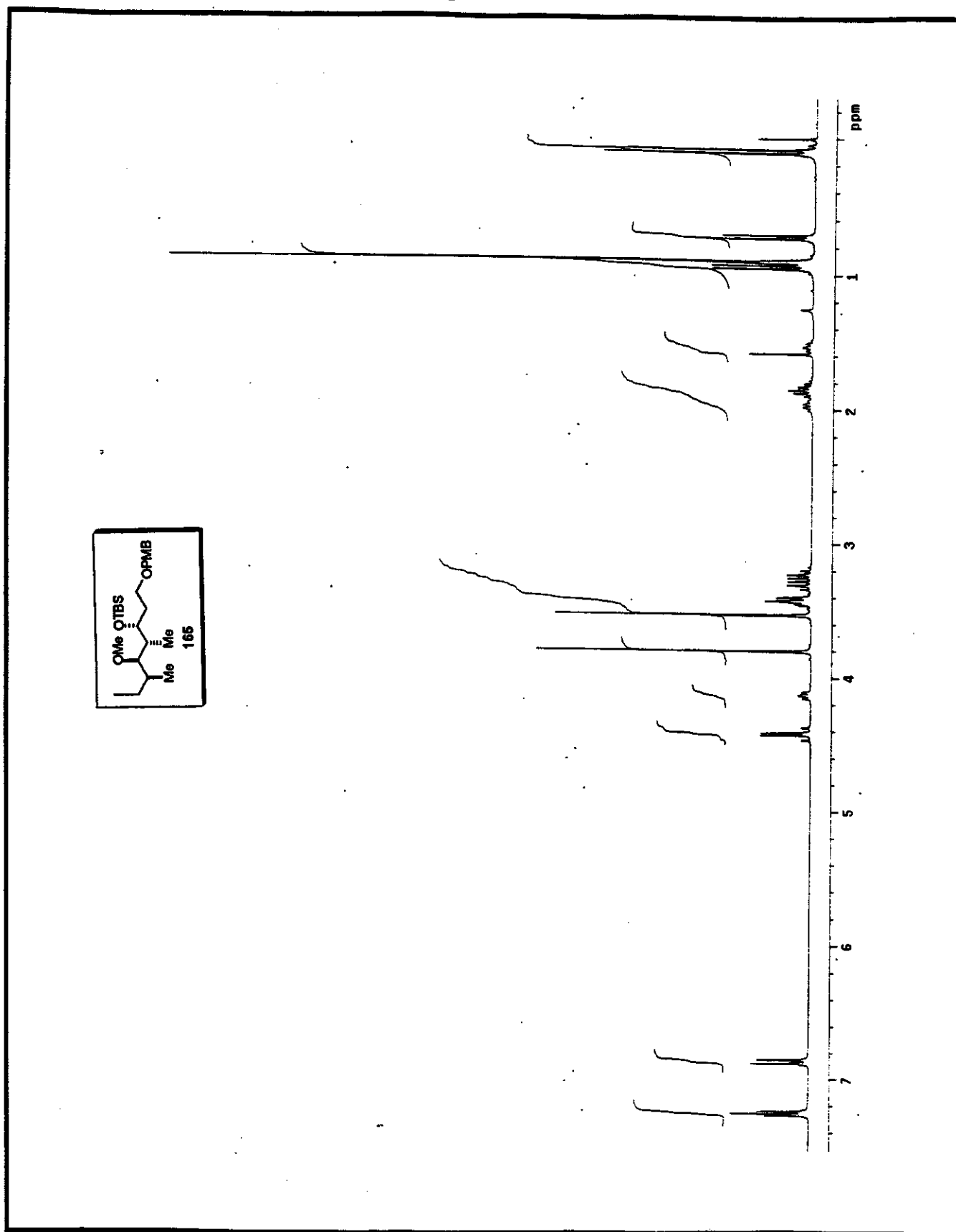


Anexo 138. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto (+)-164

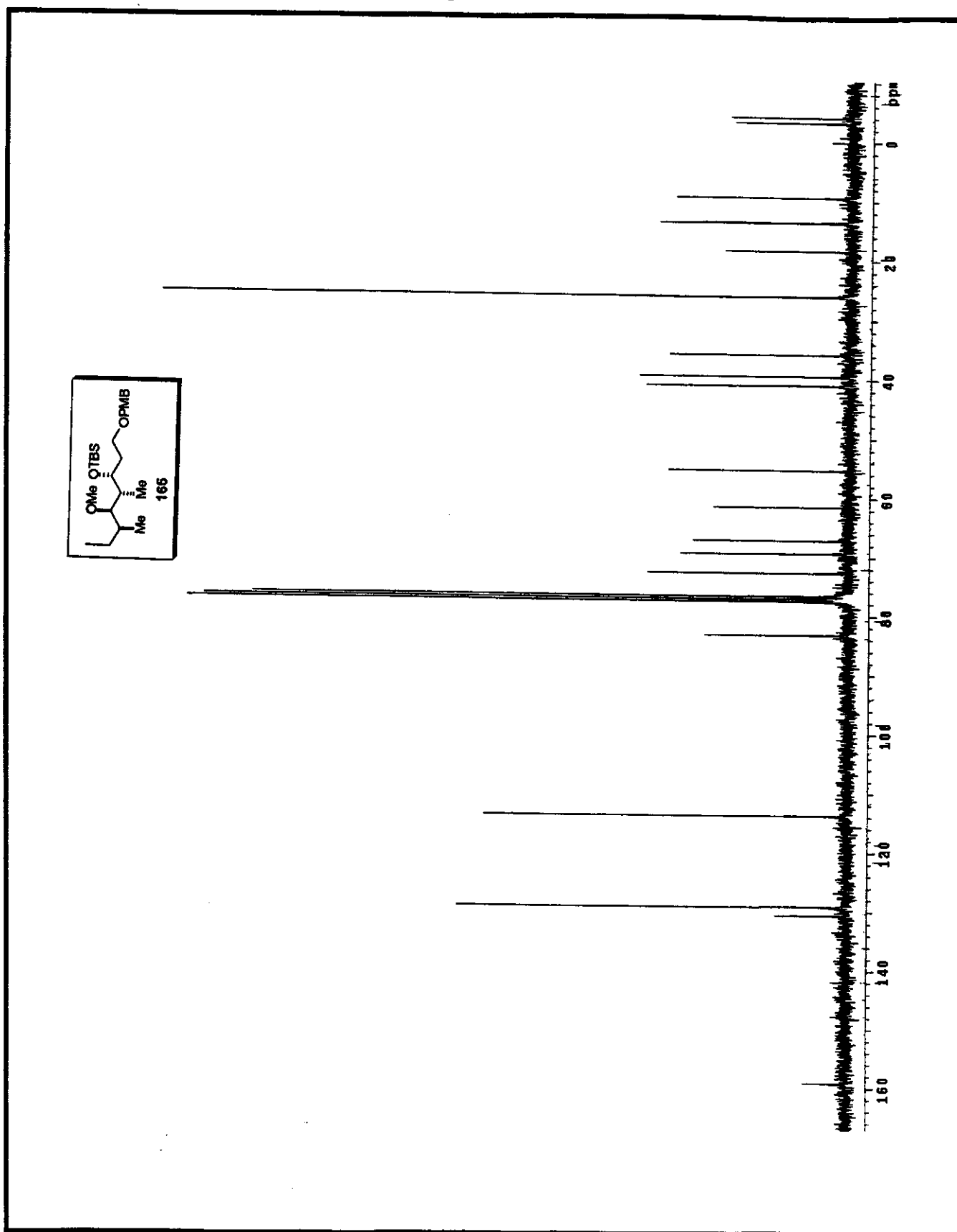


Anexo 139. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ /DEPT 135°, 90° ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto (+)-164



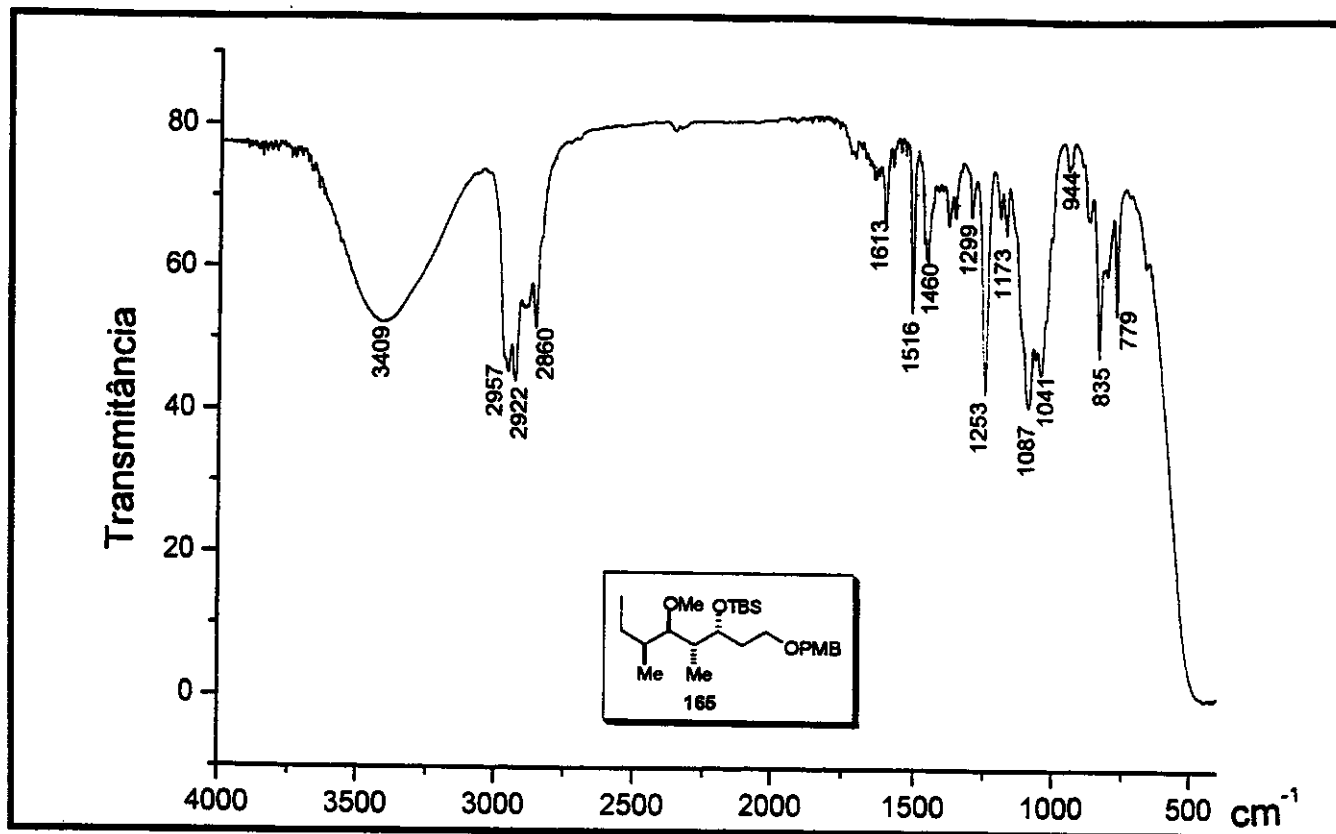


Anexo 142. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 165



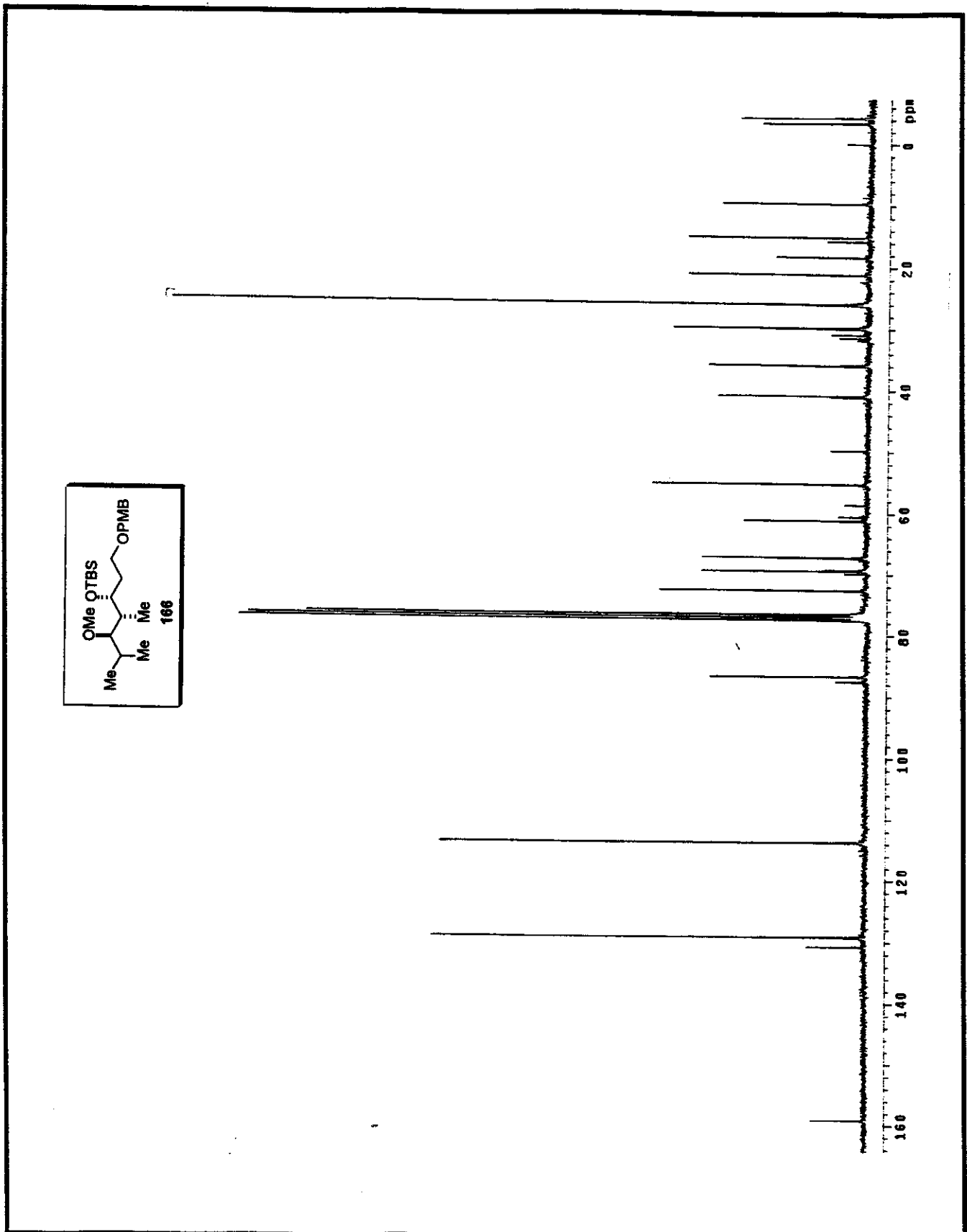
Anexo 143. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto 165



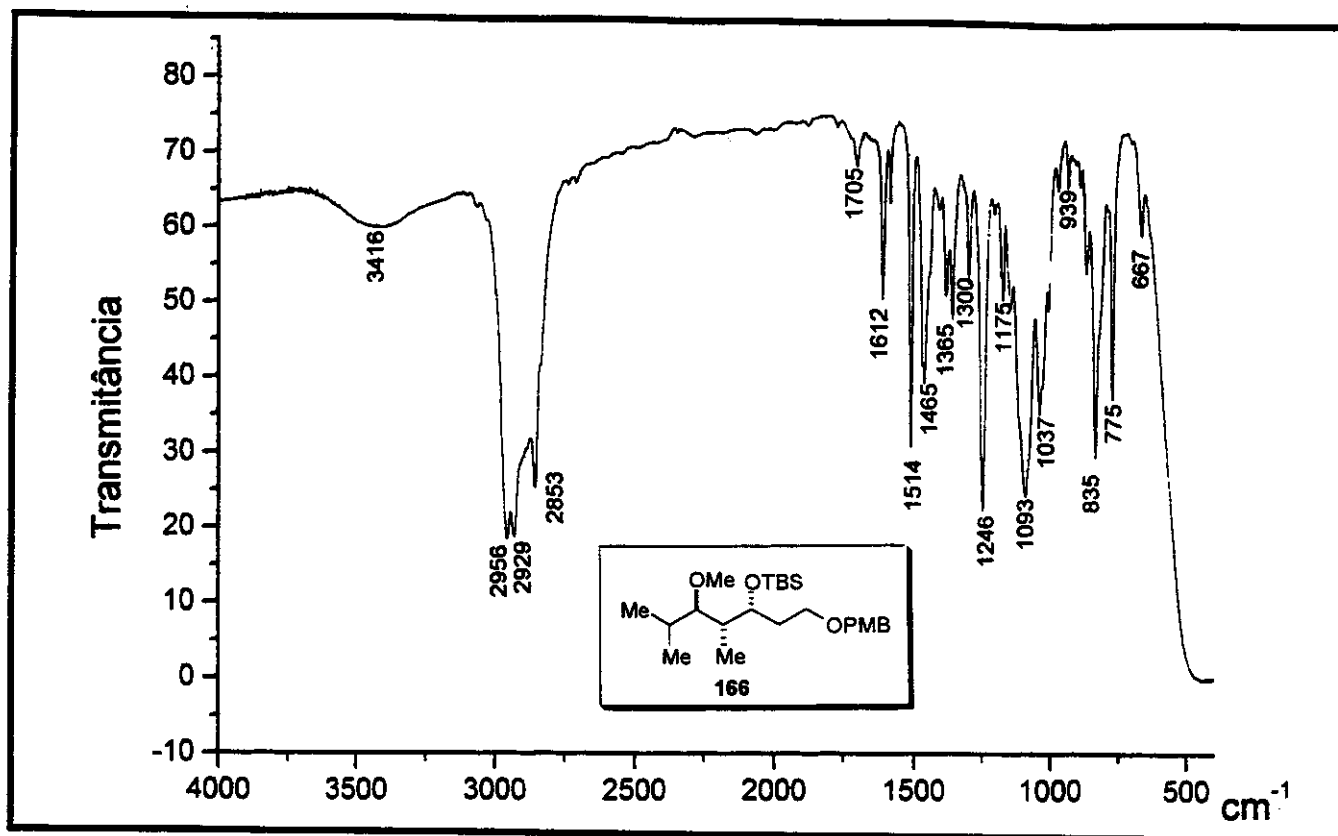


Anexo 144. Espectro de IV (filme) para o composto 165

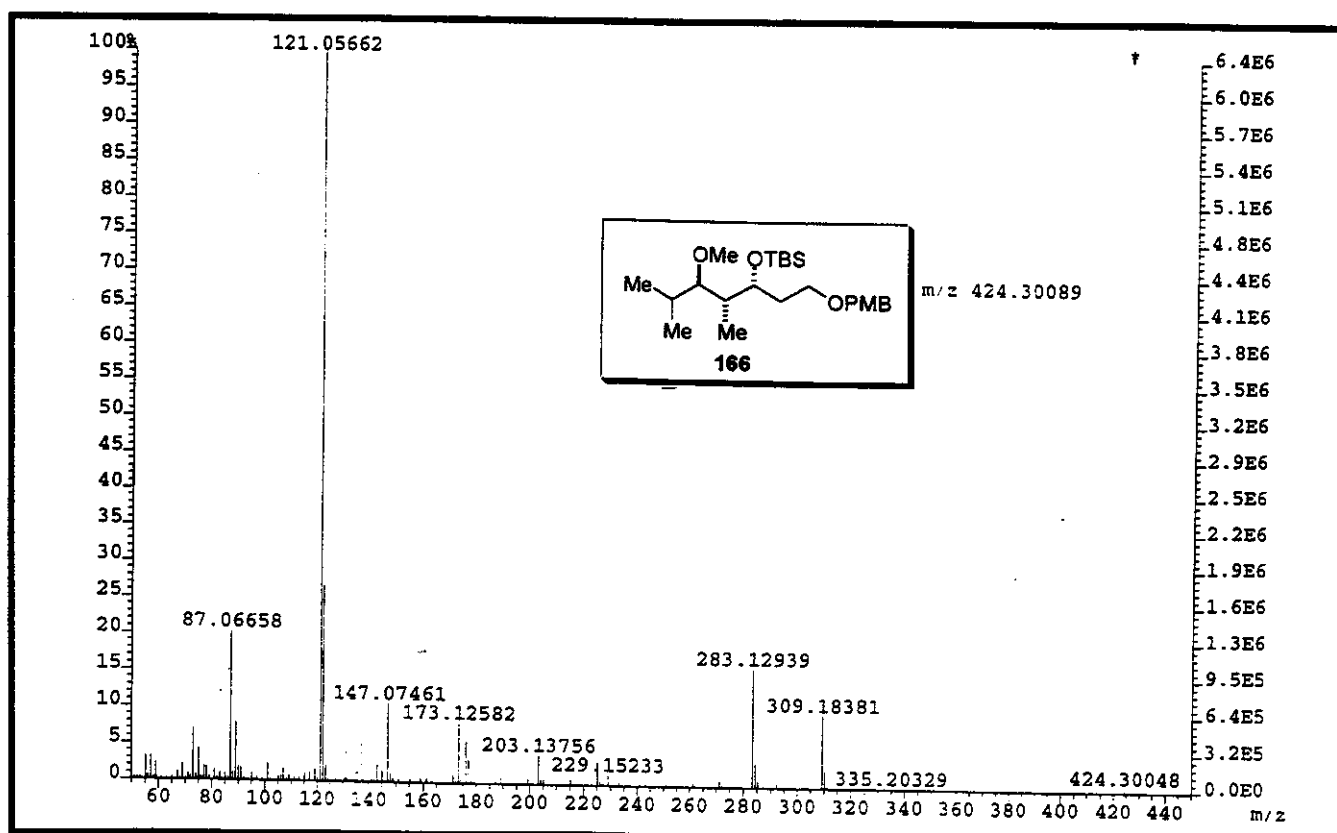




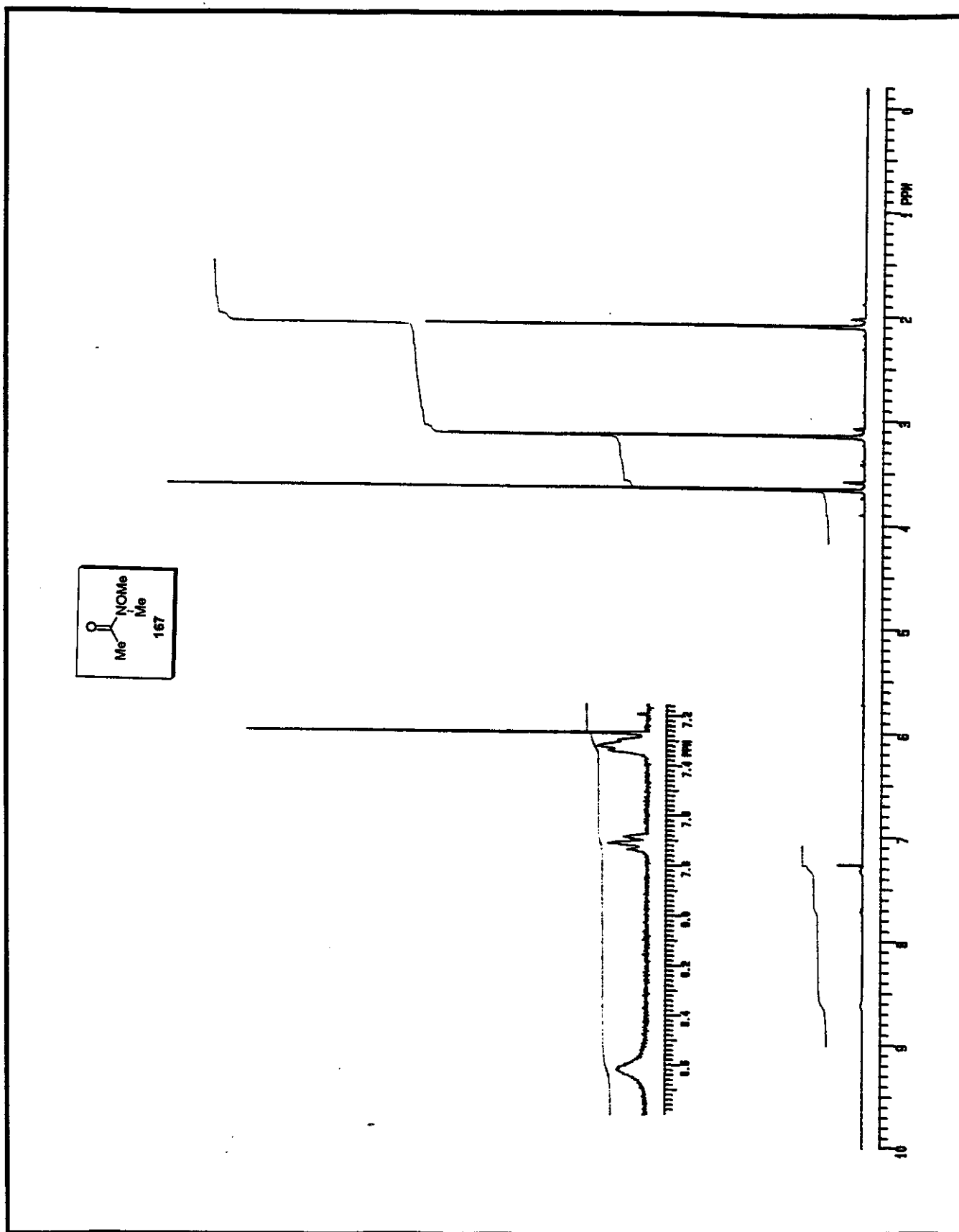
Anexo 146. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto 166

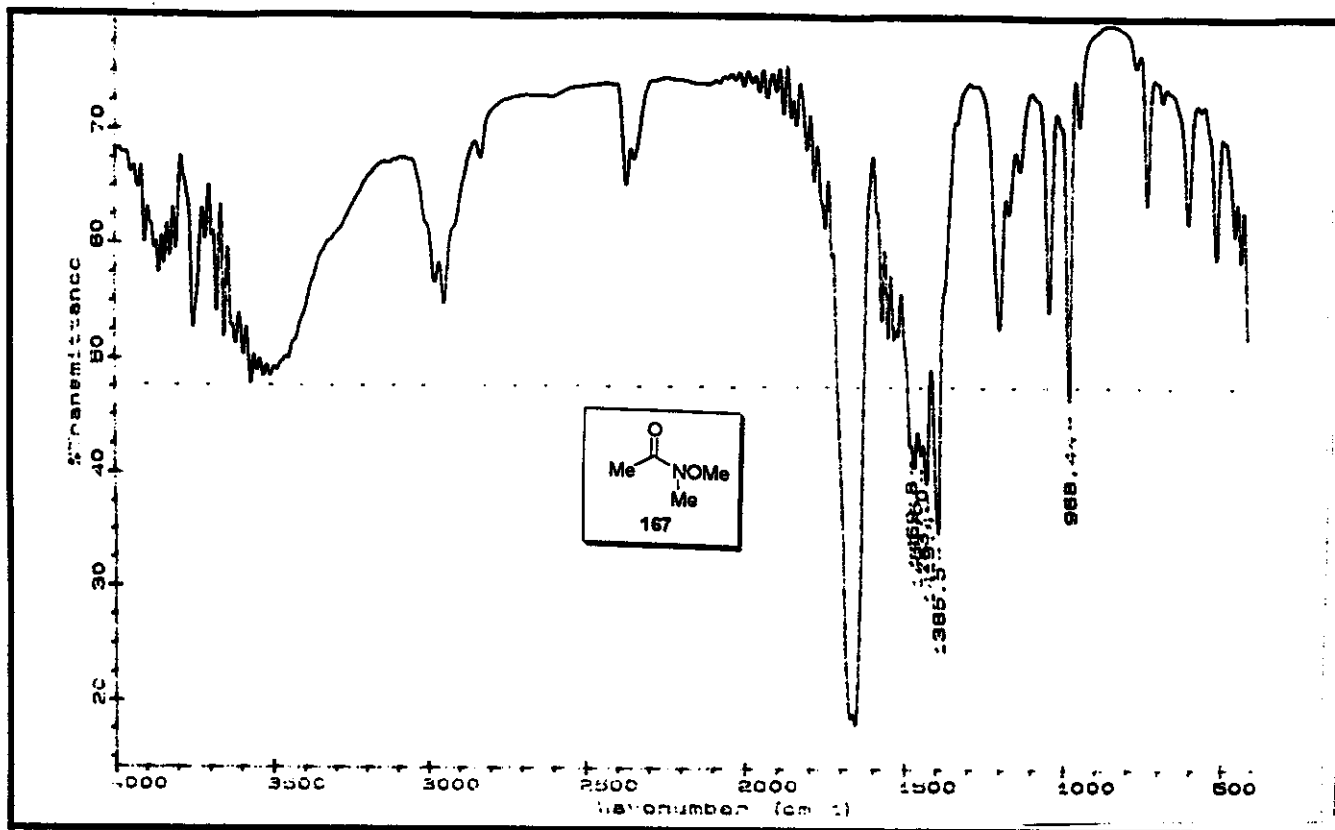


Anexo 147. Espectro de IV (filme) para o composto 166

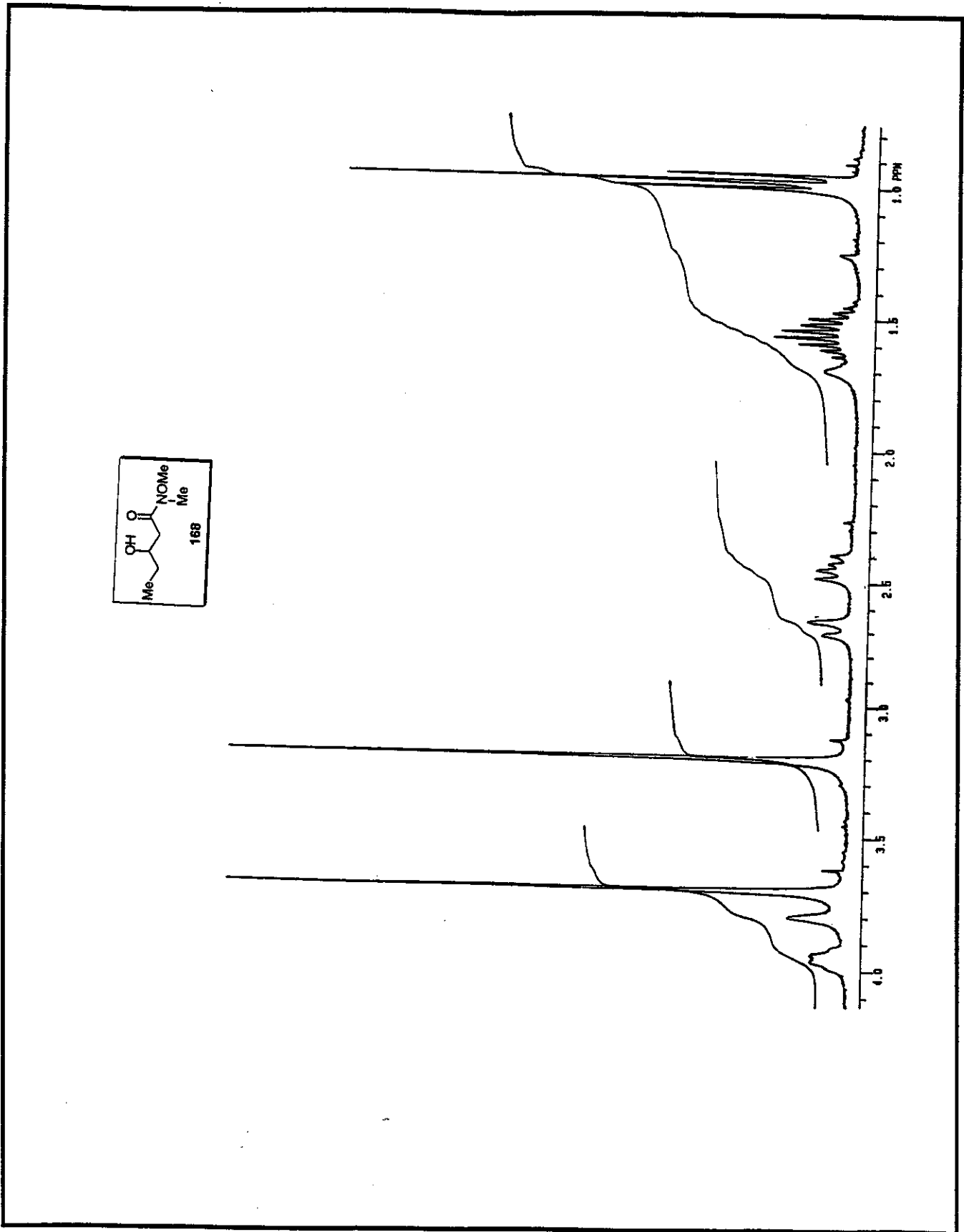


Anexo 148. Espectro de massa de alta resolução (impacto de e⁻ a 70eV) para o composto 166

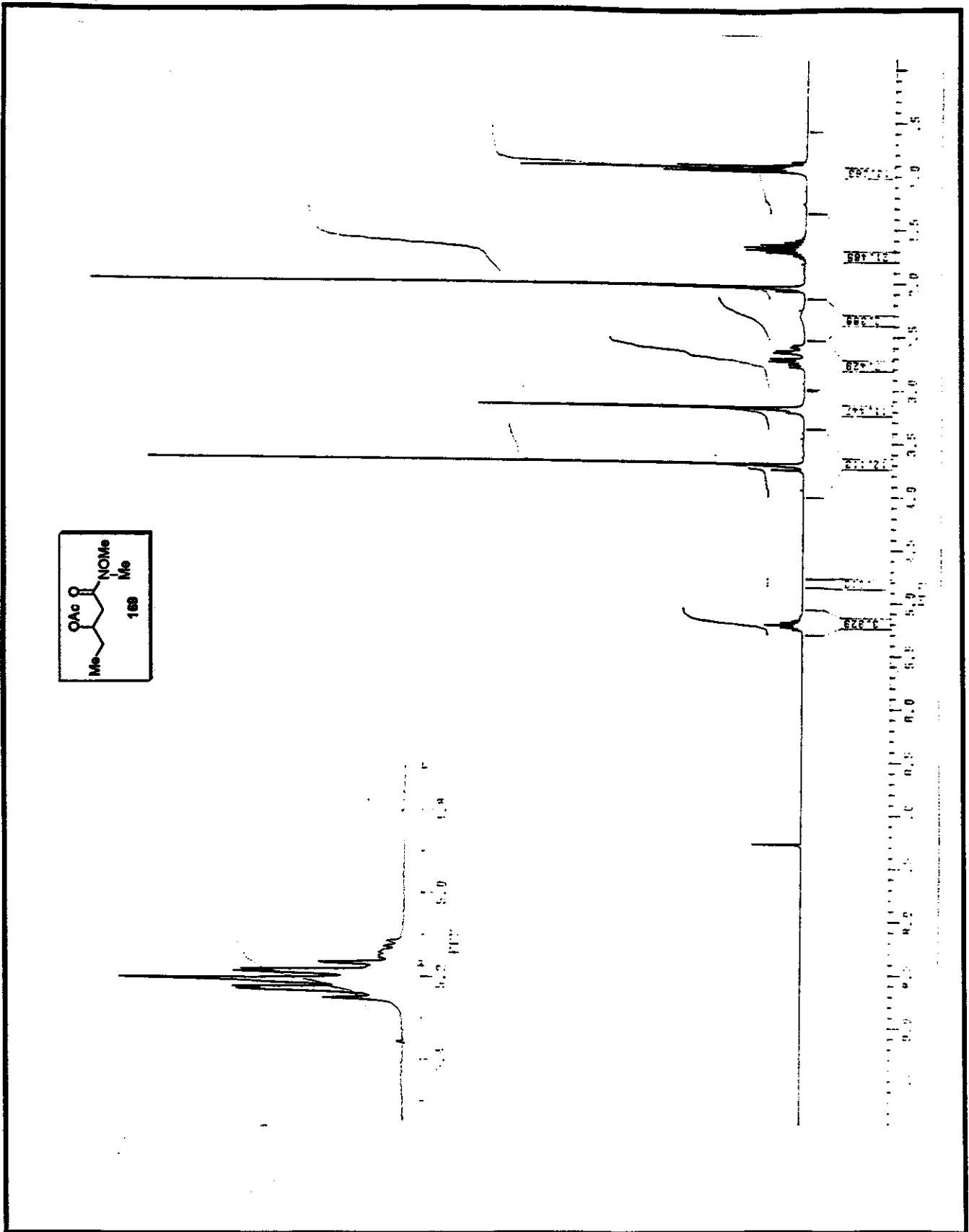
Anexo 149. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 167



Anexo 150. Espectro de IV (filme) para o composto 167

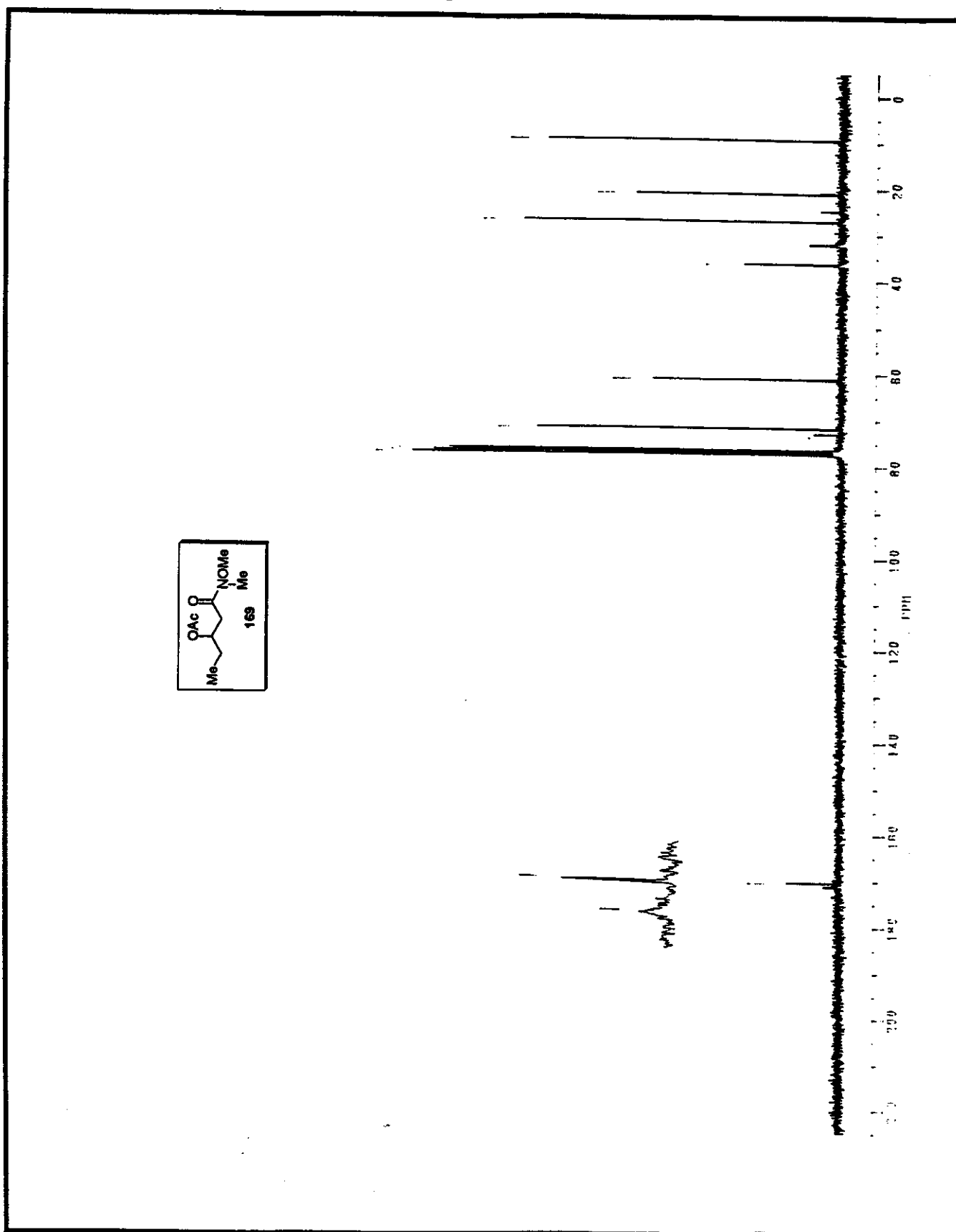


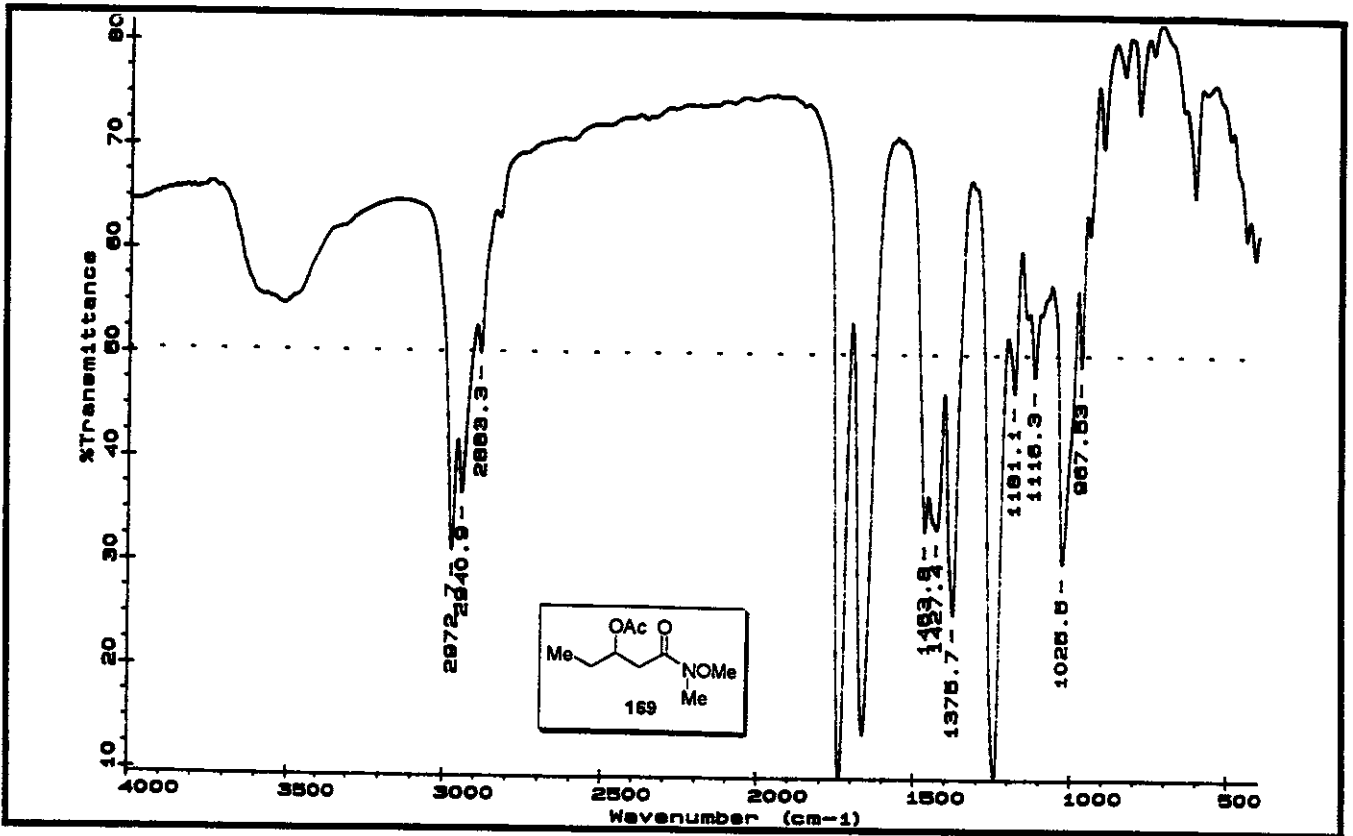
Anexo 151. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 168



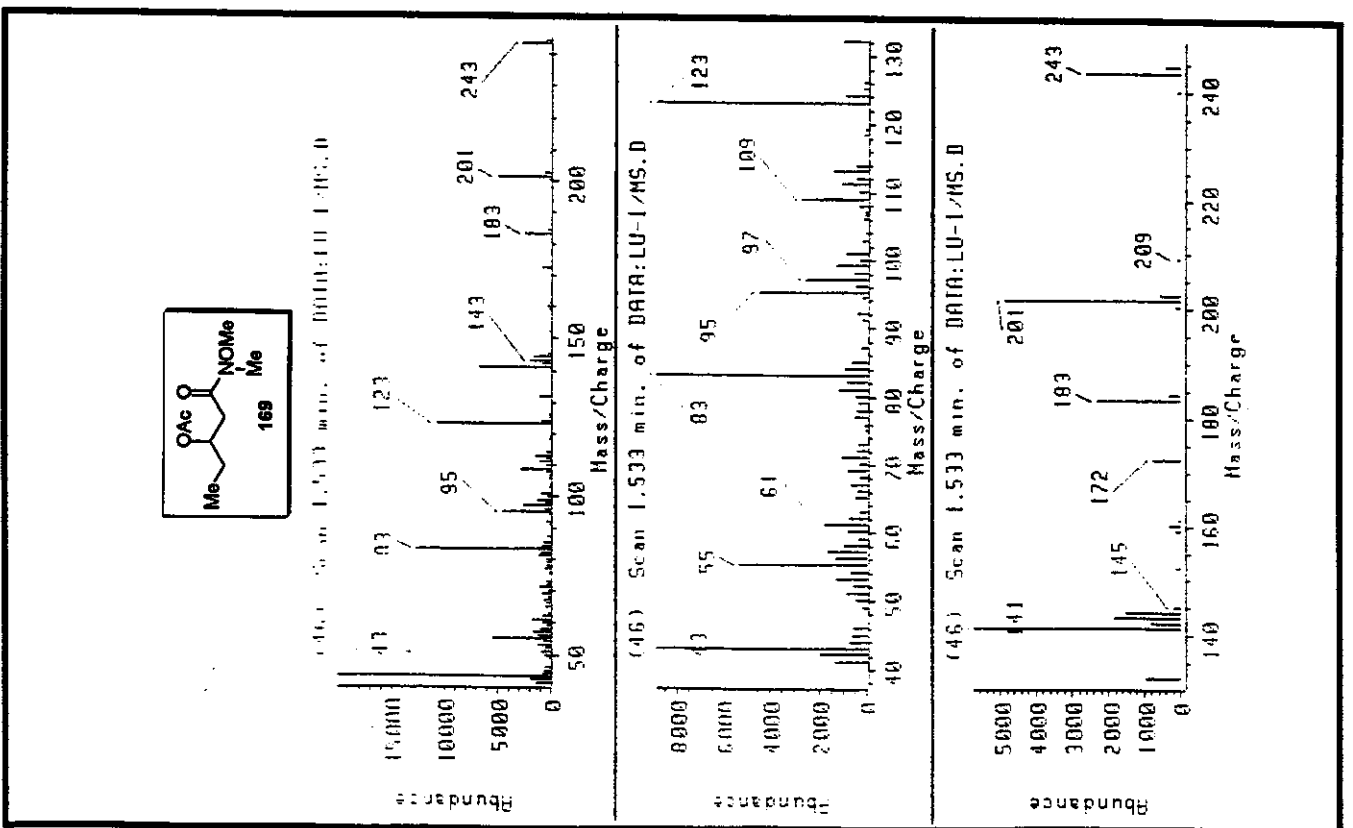
Anexo 152. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz, 25°C) para o composto 169



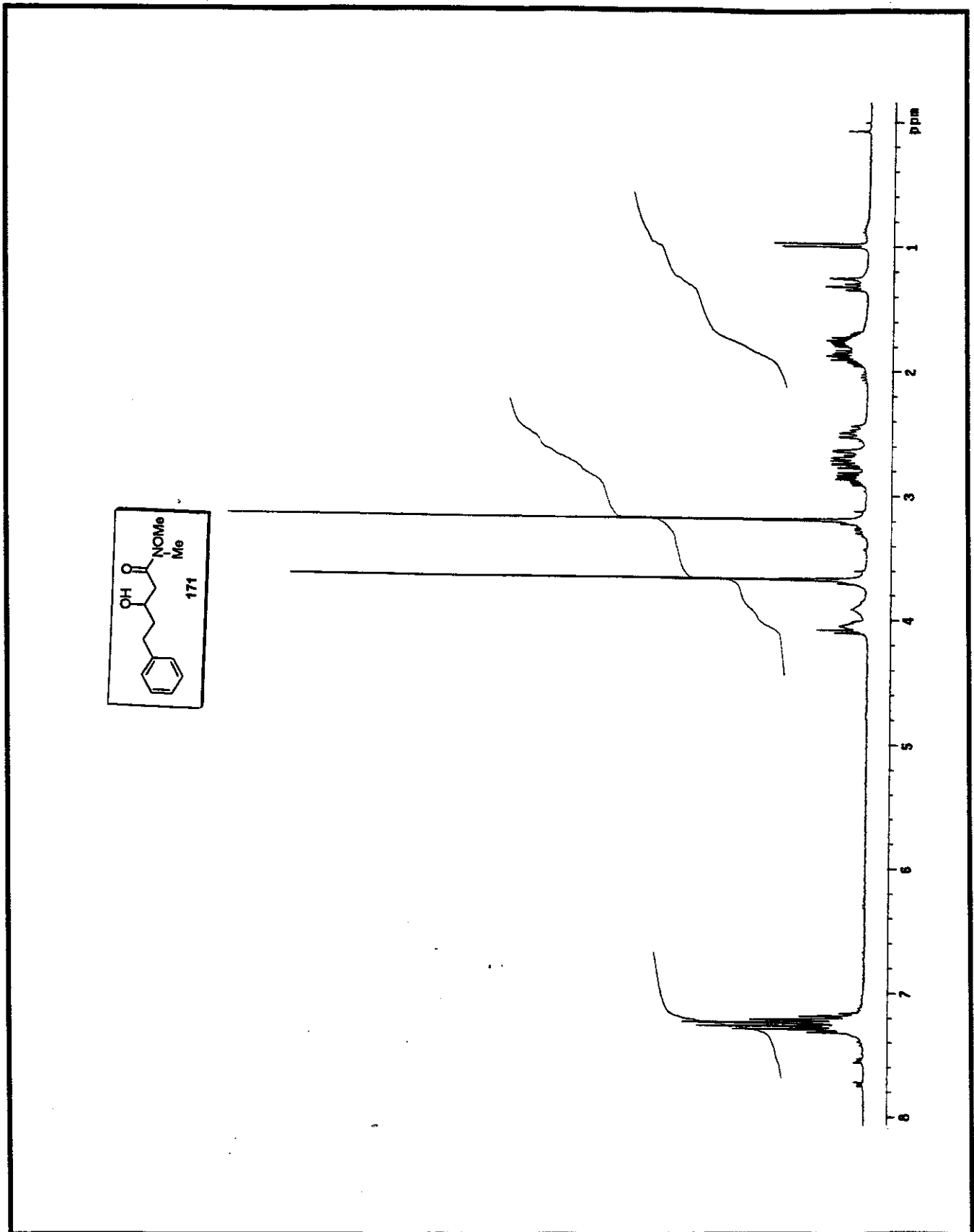
Anexo 153. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto 169



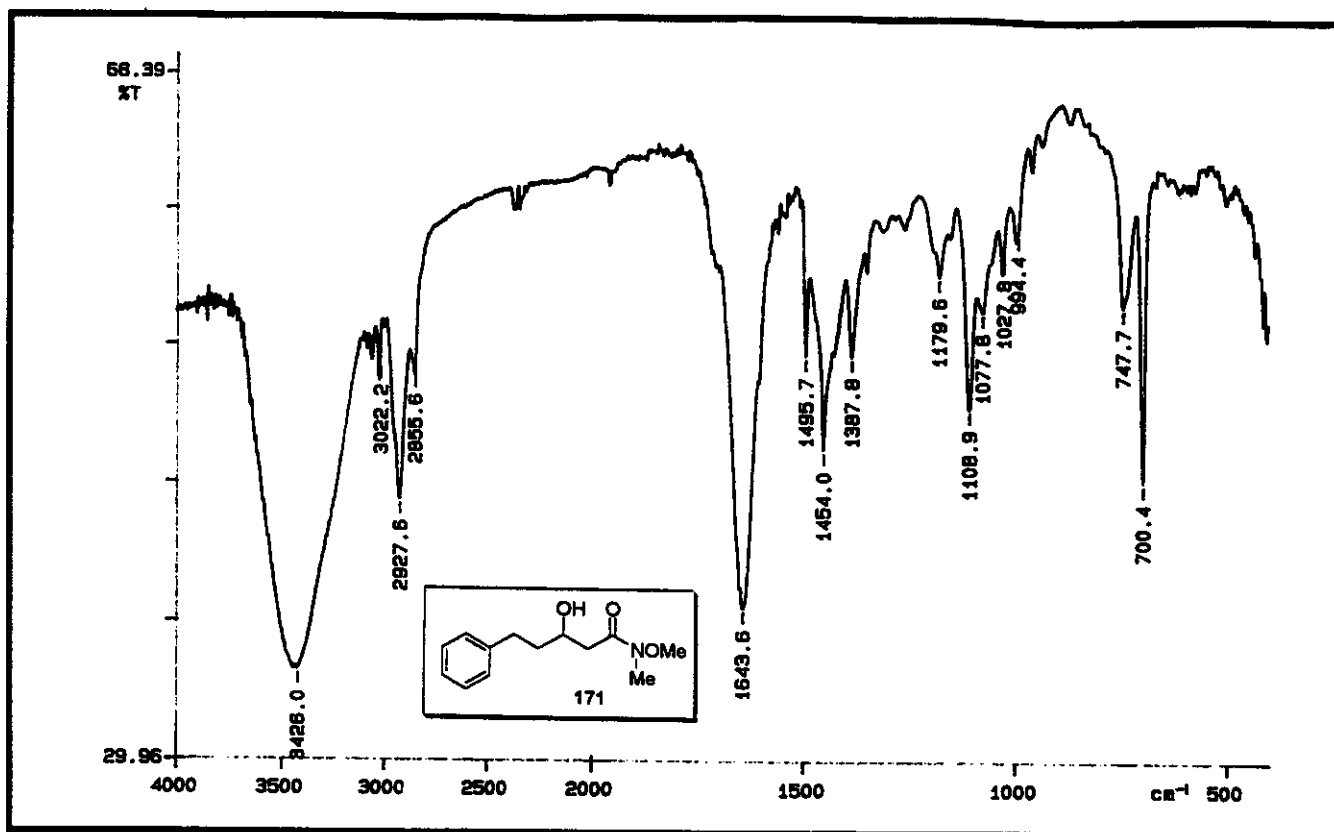
Anexo 154. Espectro de IV (filme) para o composto 169



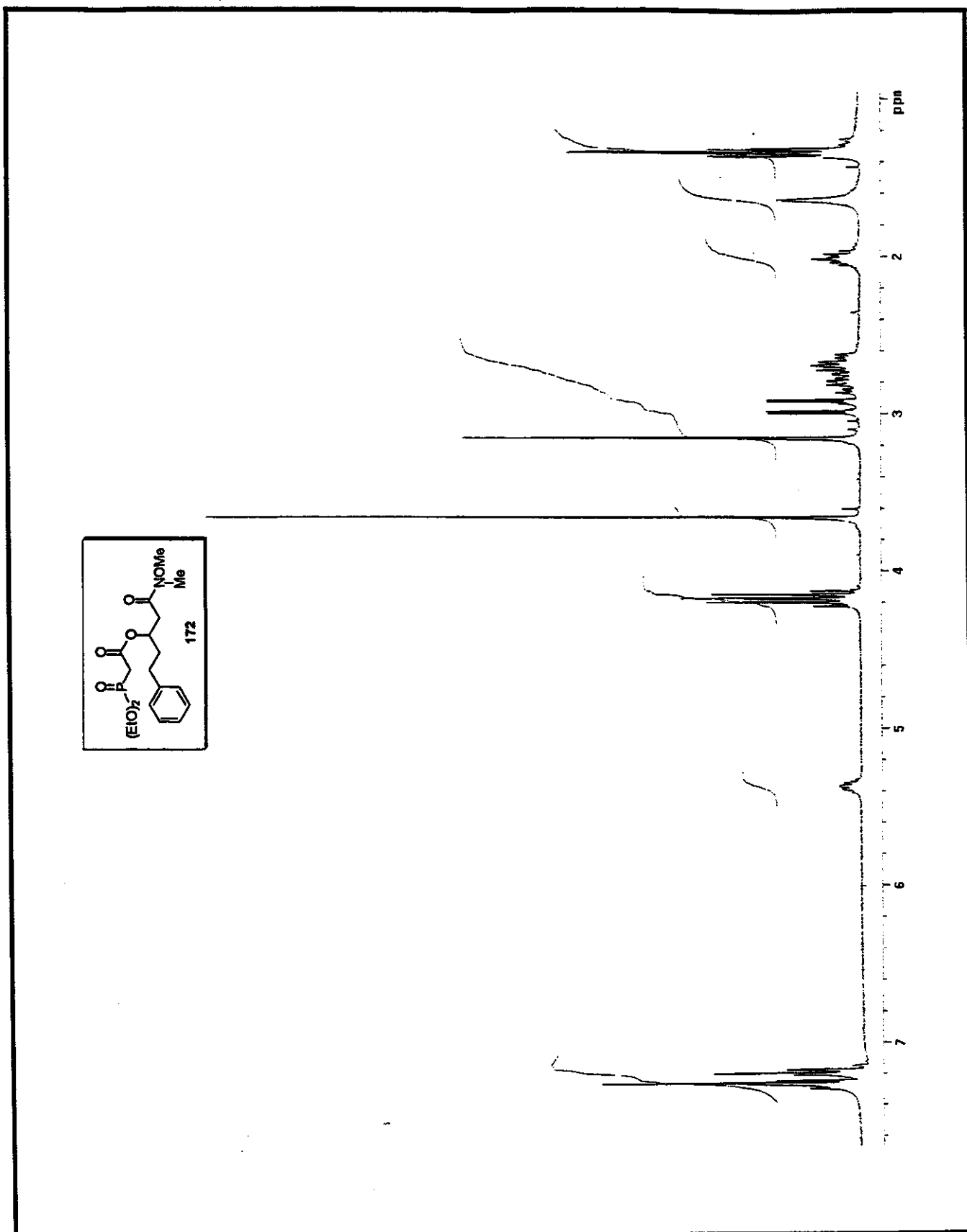
Anexo 155. Espectro de massa (impacto de e⁻ a 70eV) para o composto 169



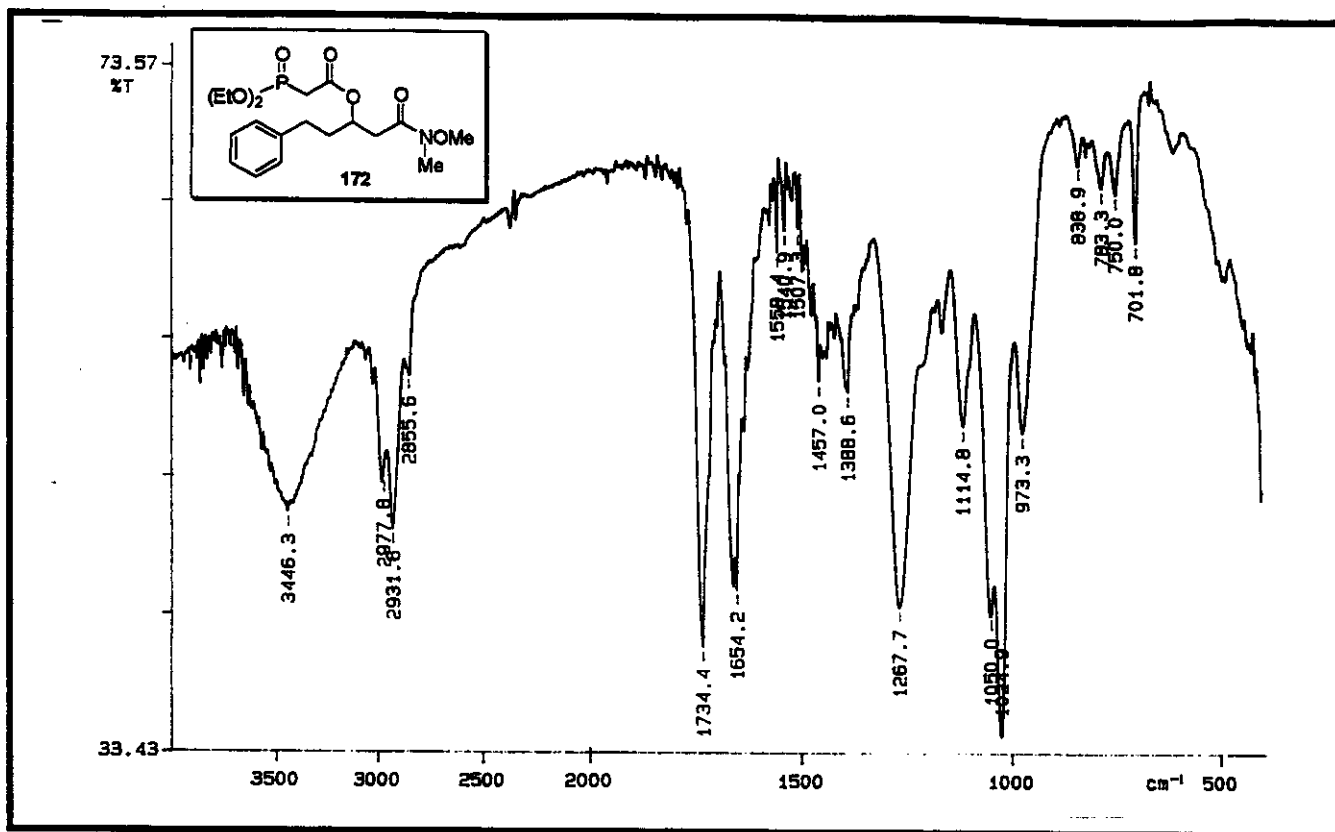
Anexo 156. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 171



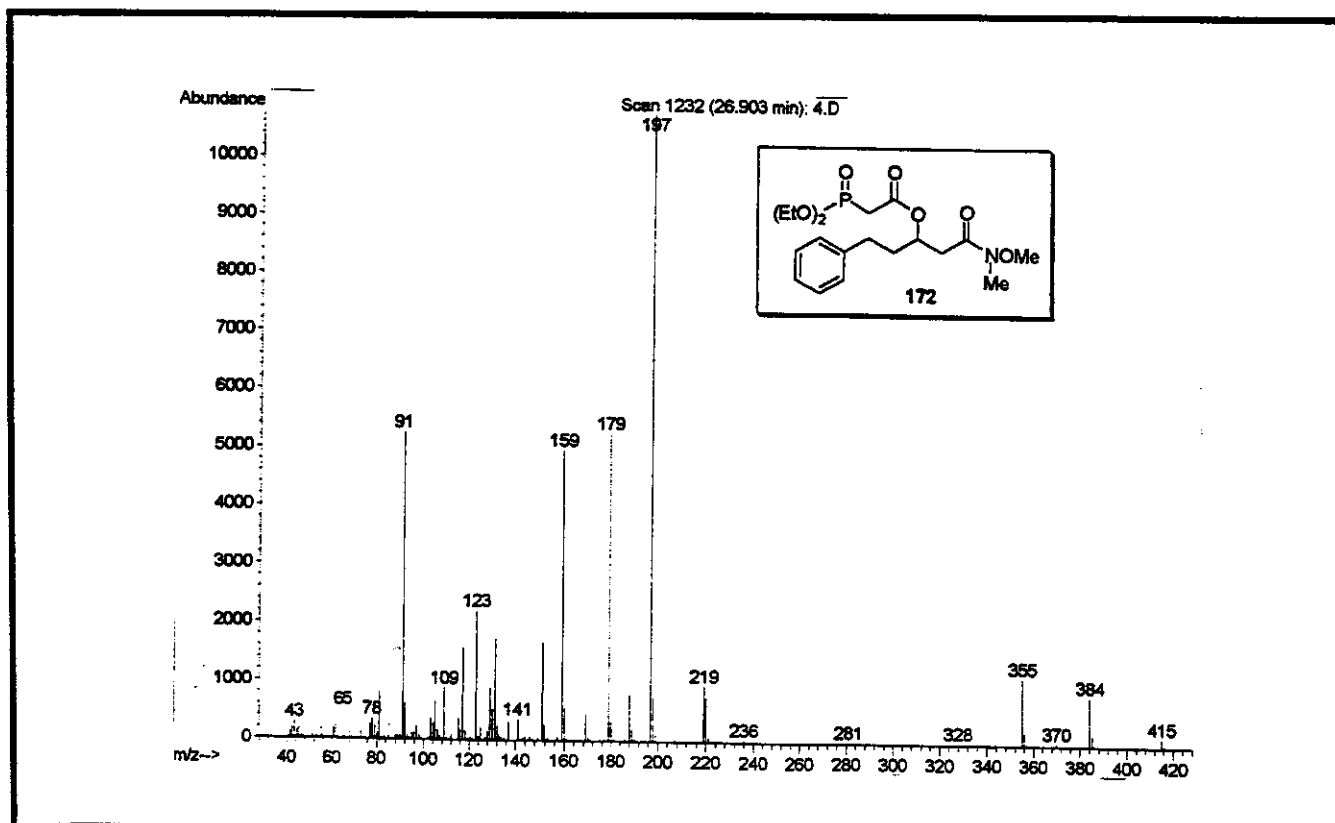
Anexo 157. Espectro de IV (filme) para o composto 171



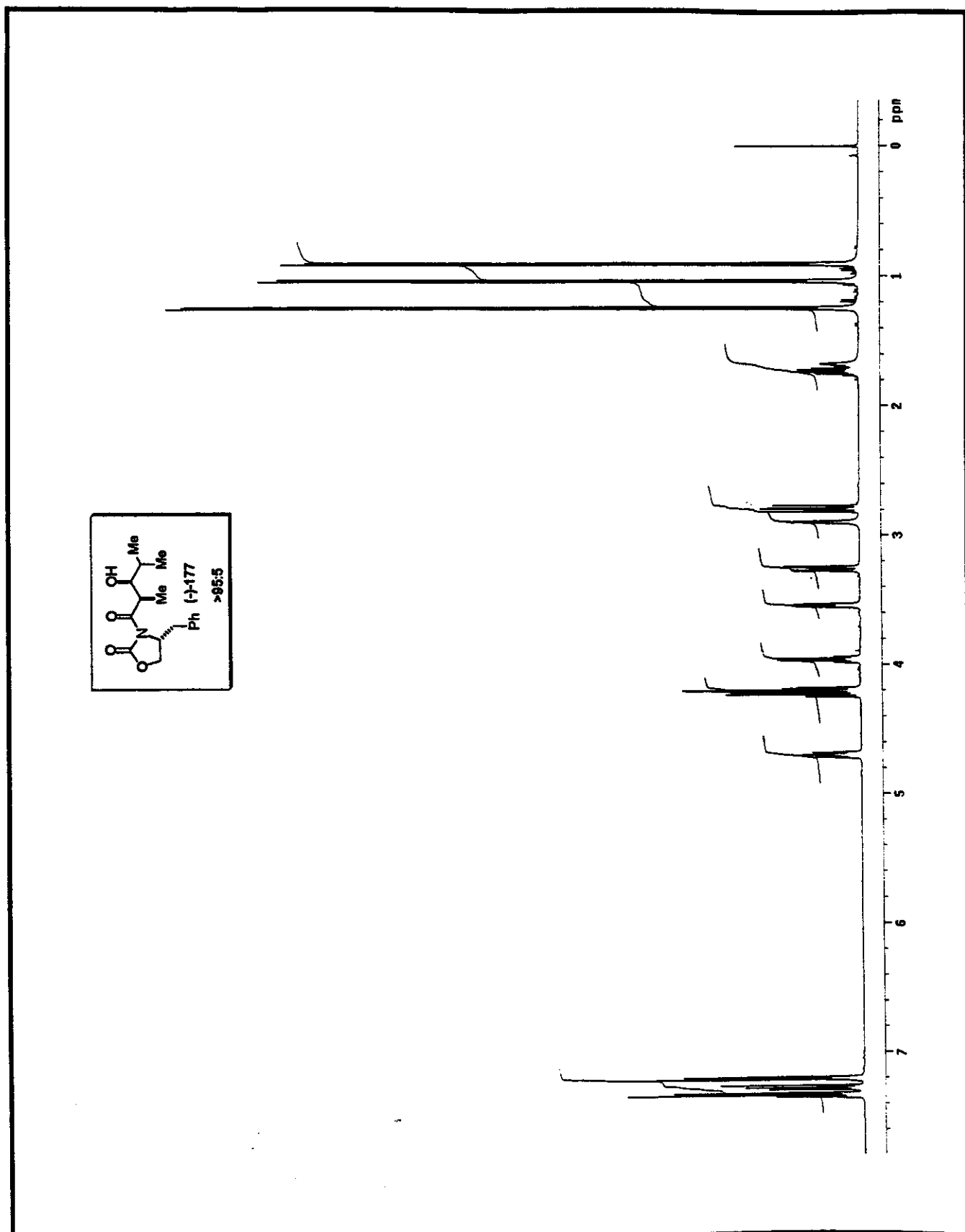
Anexo 158. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 25°C) para o composto 172



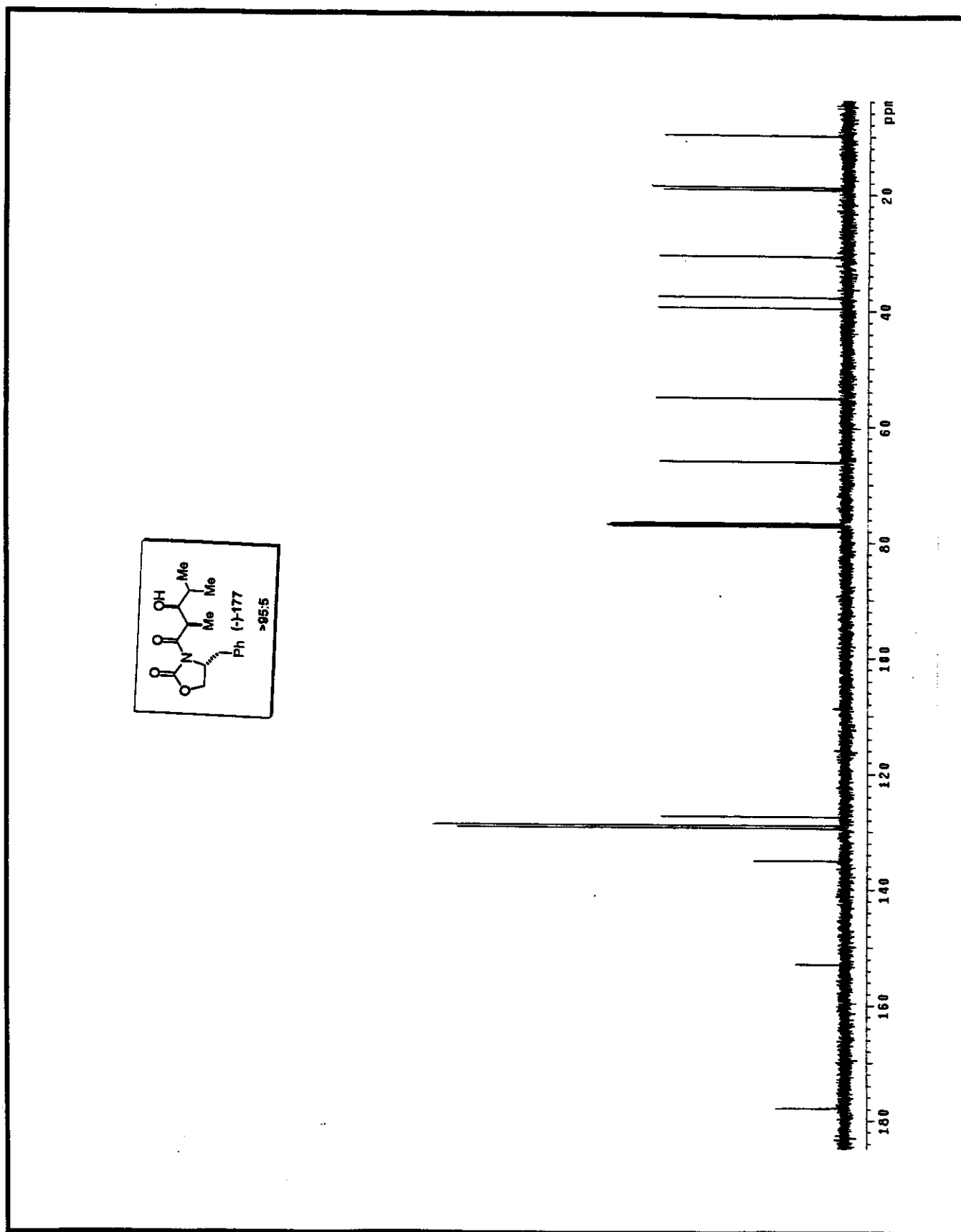
Anexo 159. Espectro de IV (filme) para o composto 172



Anexo 160. Espectro de massa (impacto de e<sup>-</sup> a 70eV) para o composto 172

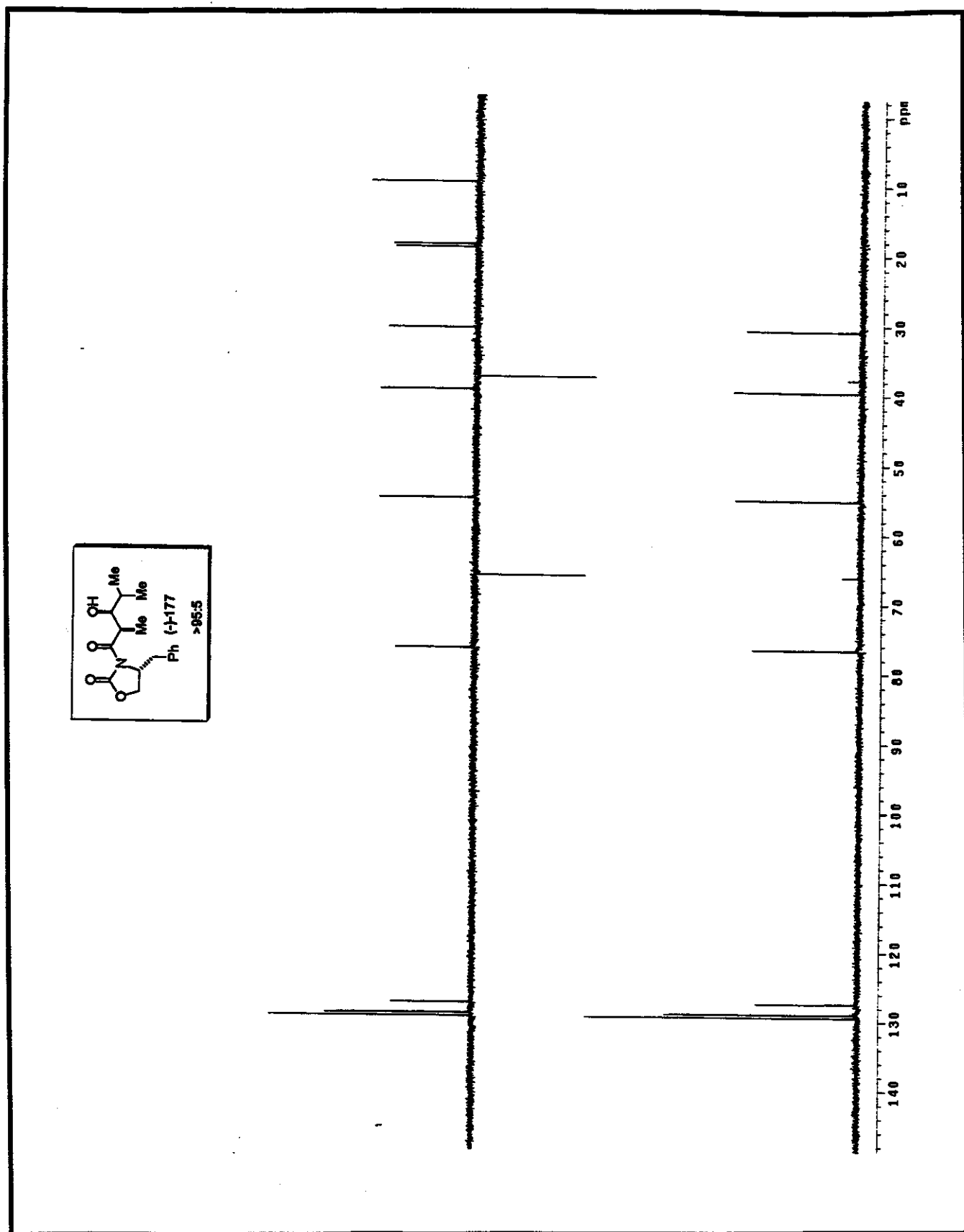


Anexo 161. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz, 25°C) para o composto (-)-177

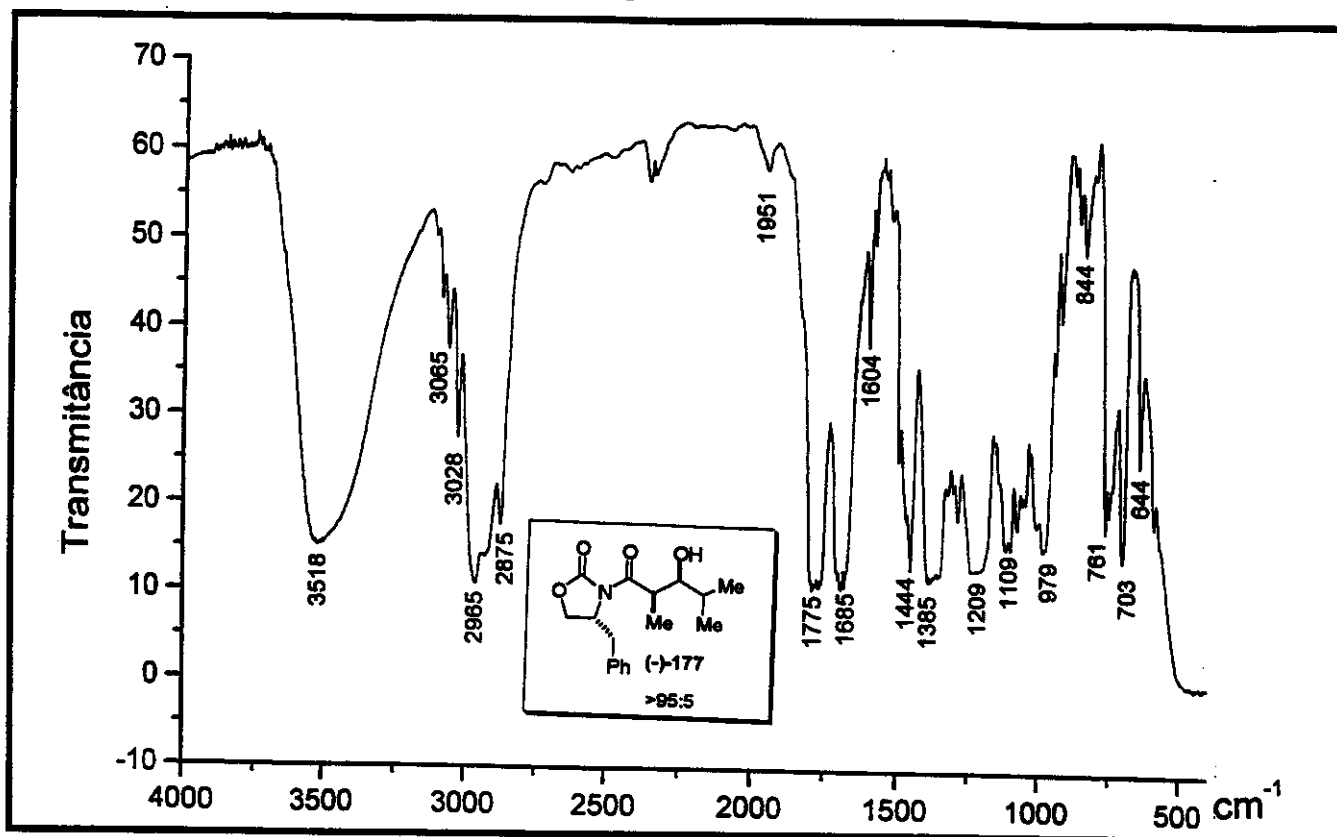


Anexo 162. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz, 25°C) para o composto (-)-177

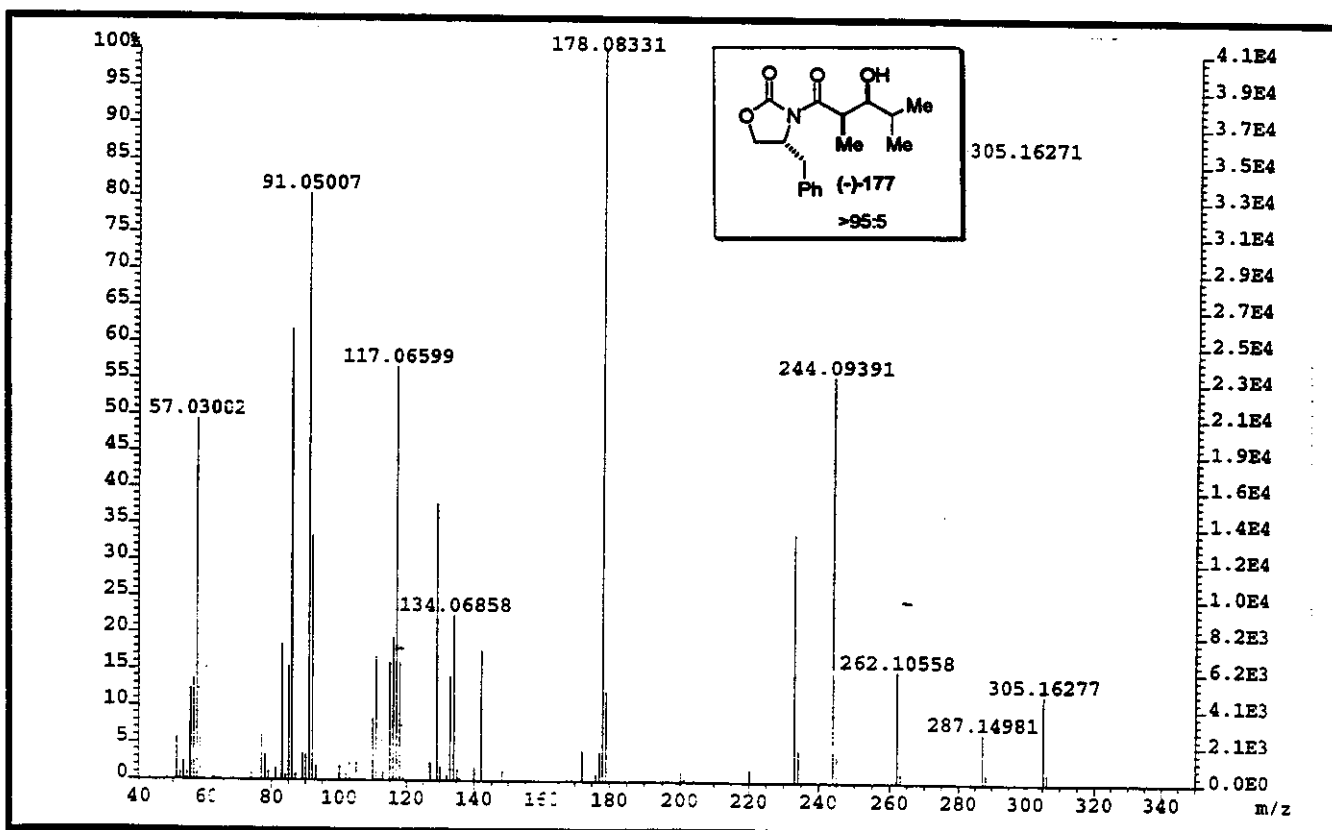




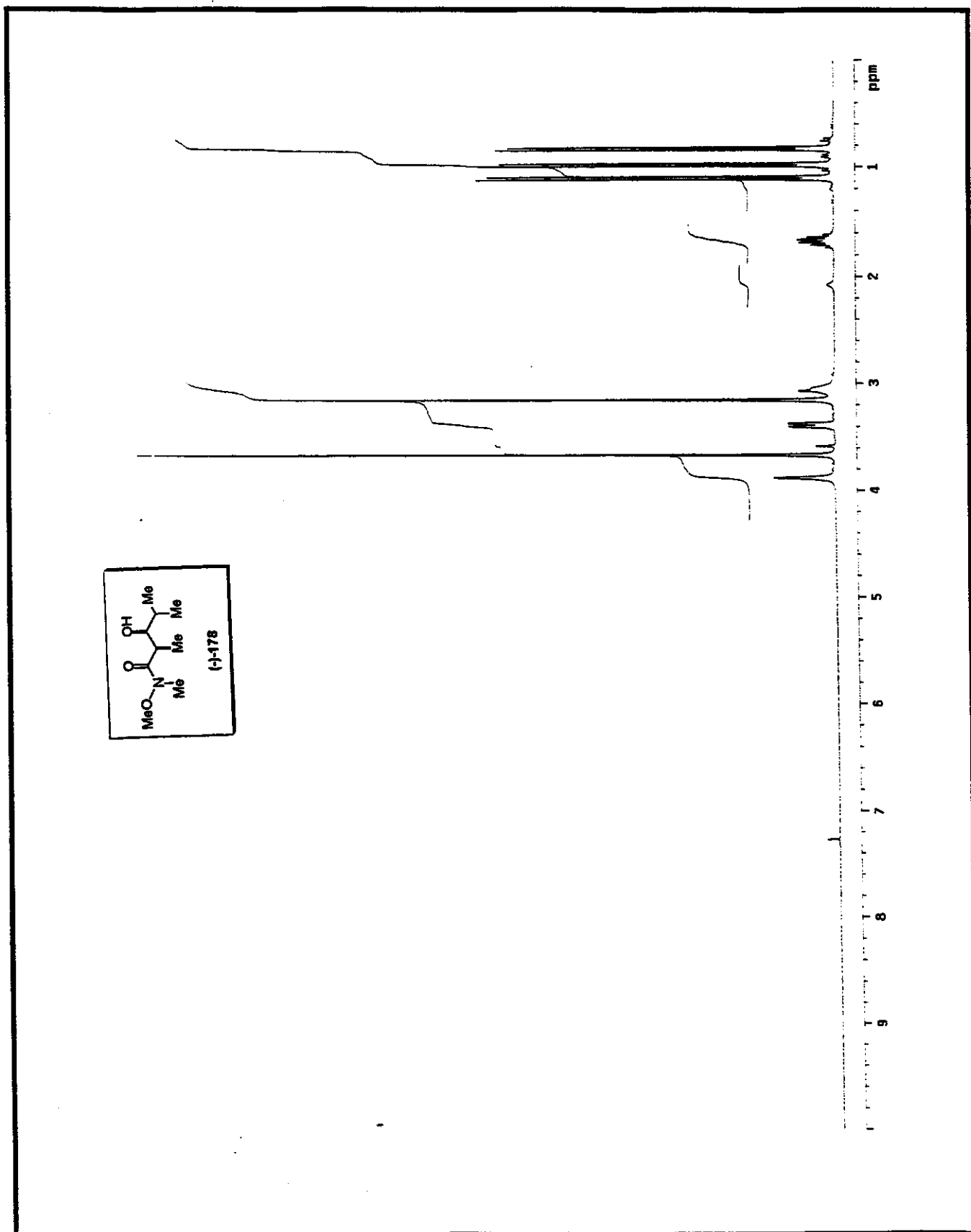
Anexo 163. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ /DEPT 135°, 90° ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz, 25°C) para o composto (-)-177



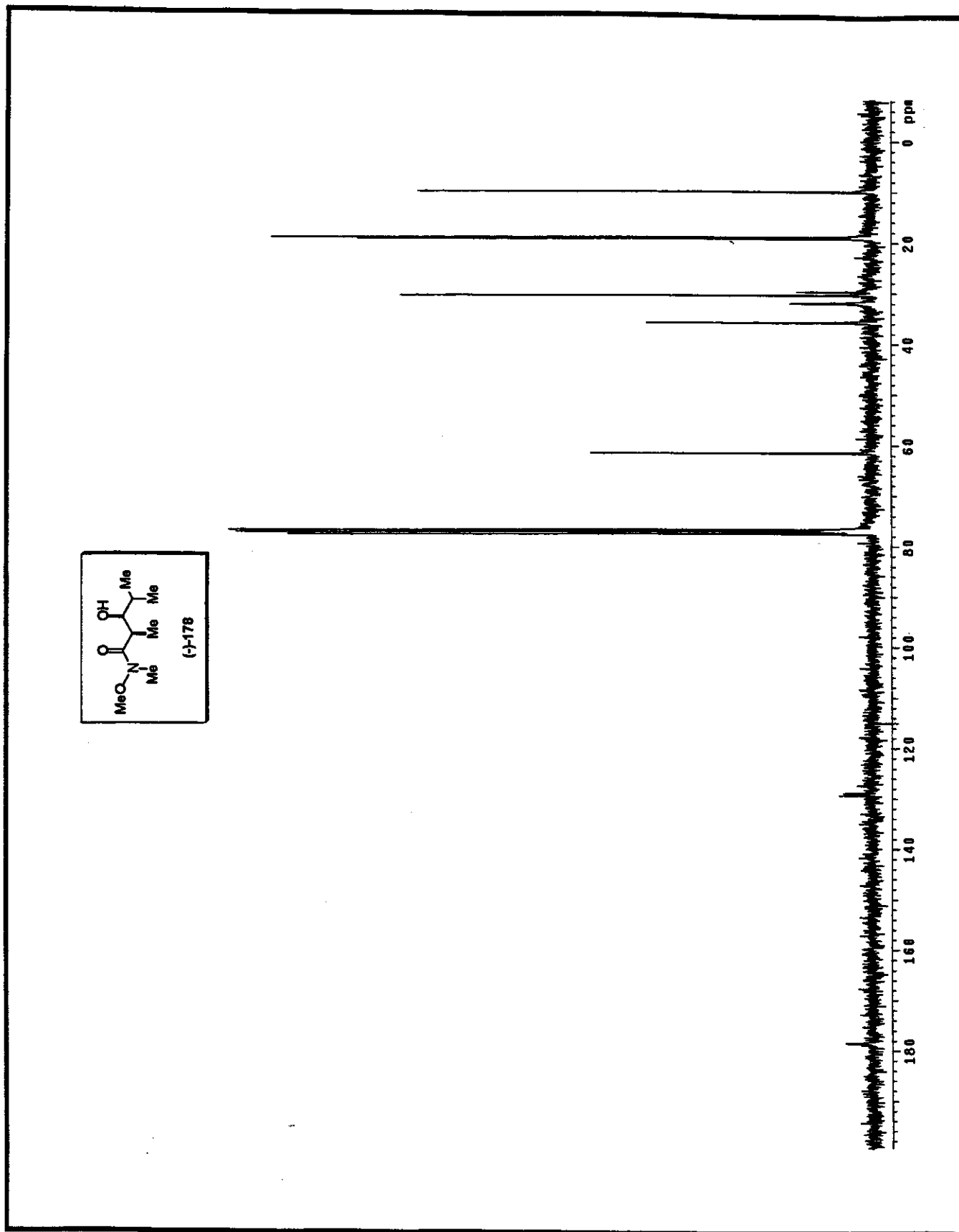
Anexo 164. Espectro de IV (KBr) para o composto (-)-177

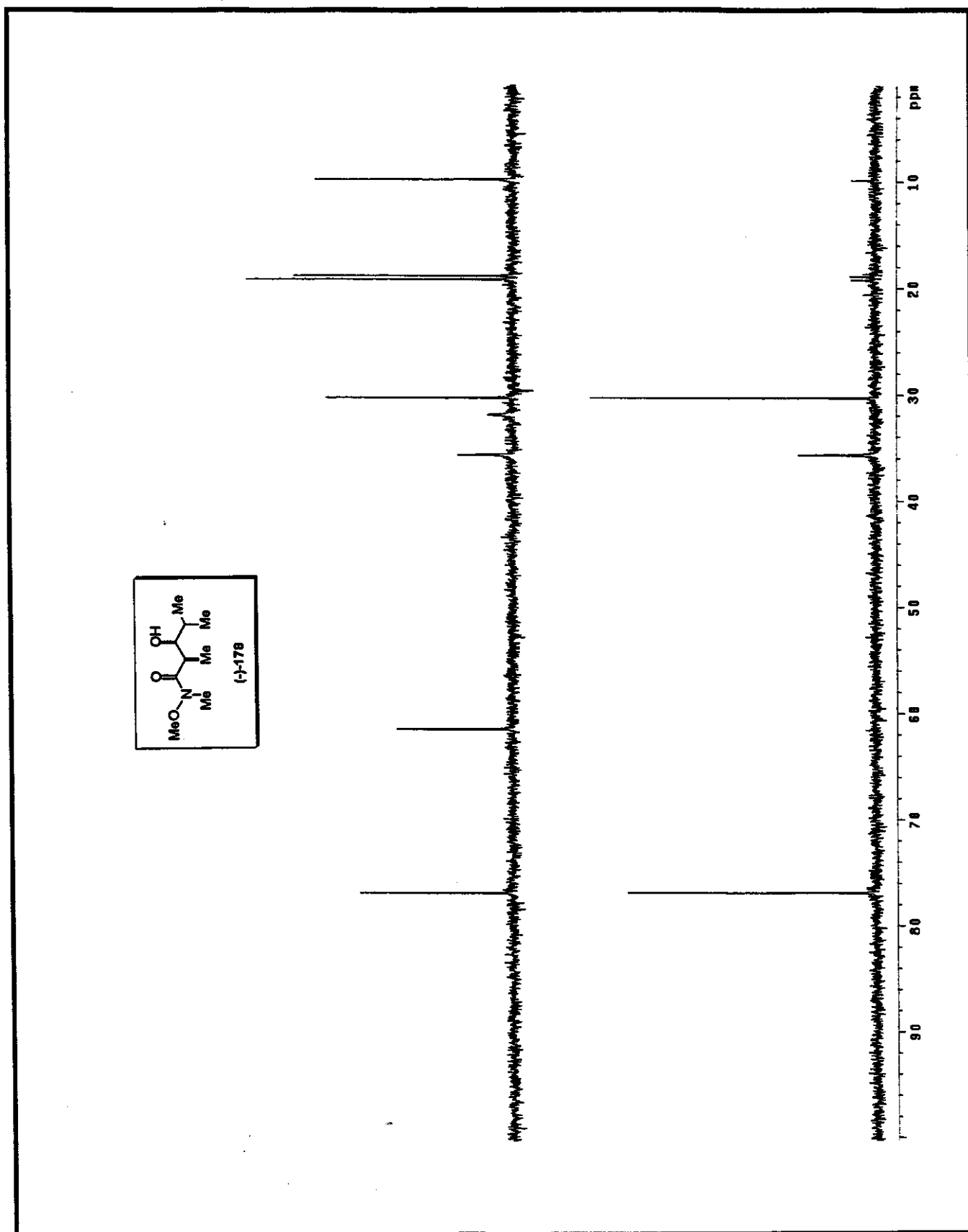


Anexo 165. Espectro de massa de alta resolução (impacto de e⁻ a 70eV) para o composto (-)-177

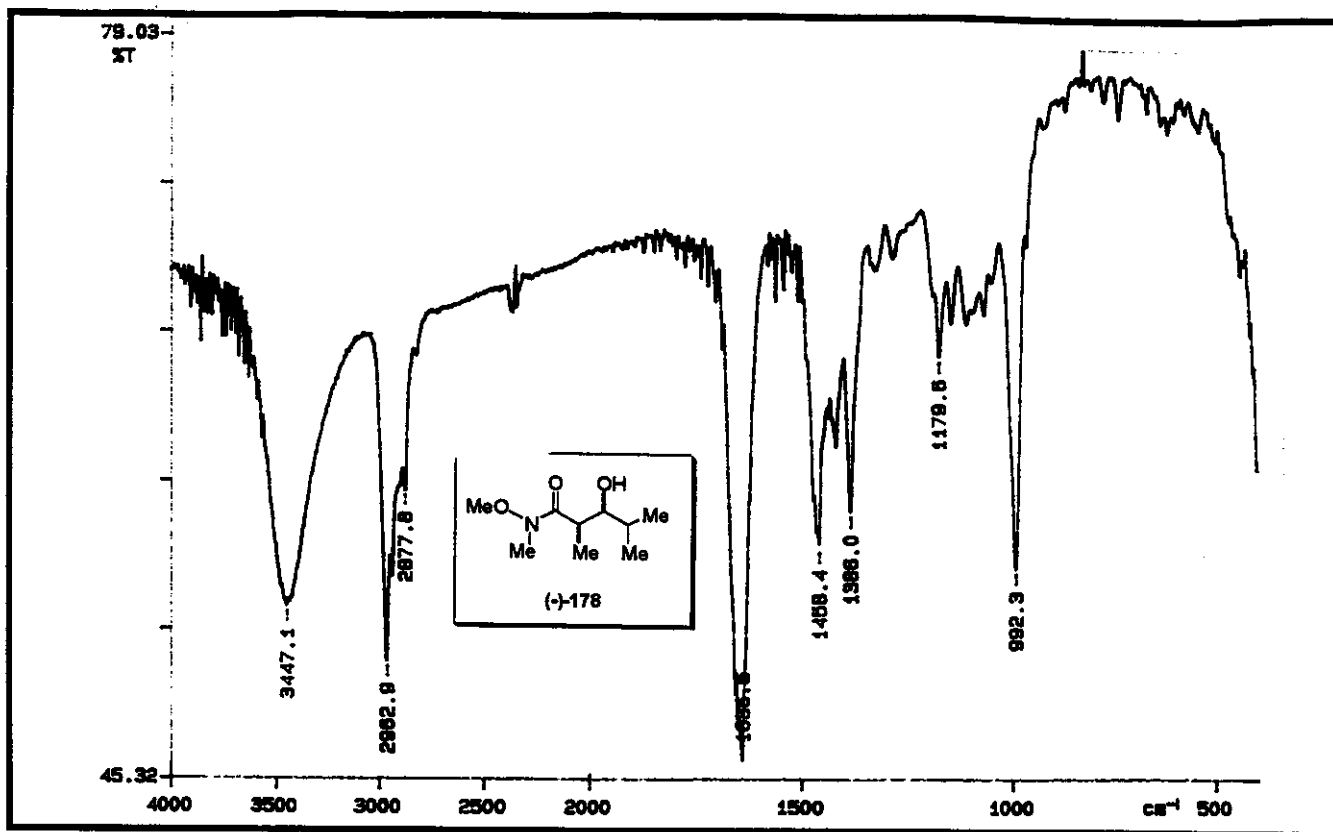


Anexo 166. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz, 25°C) para o composto (-)-178

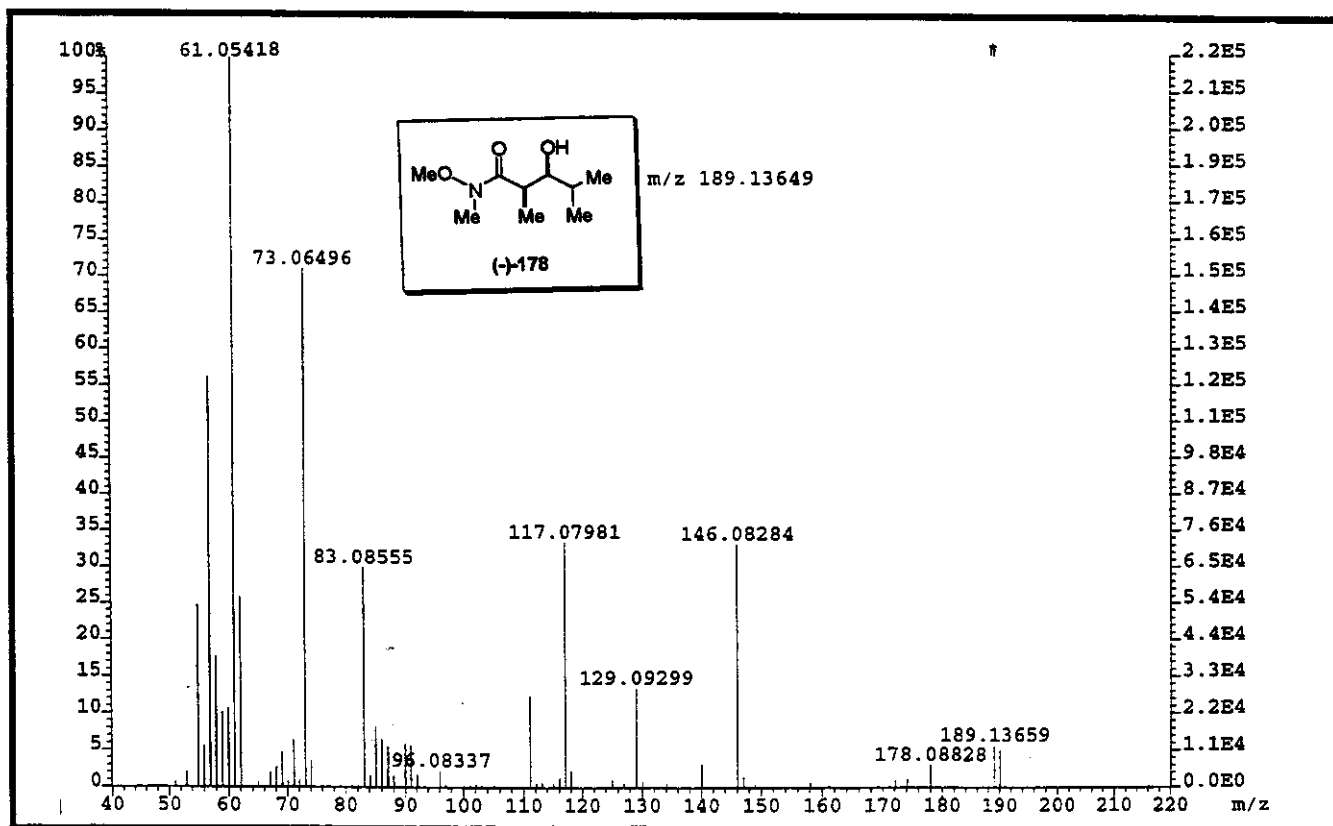
Anexo 167. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz, 25°C) para o composto (-)-178



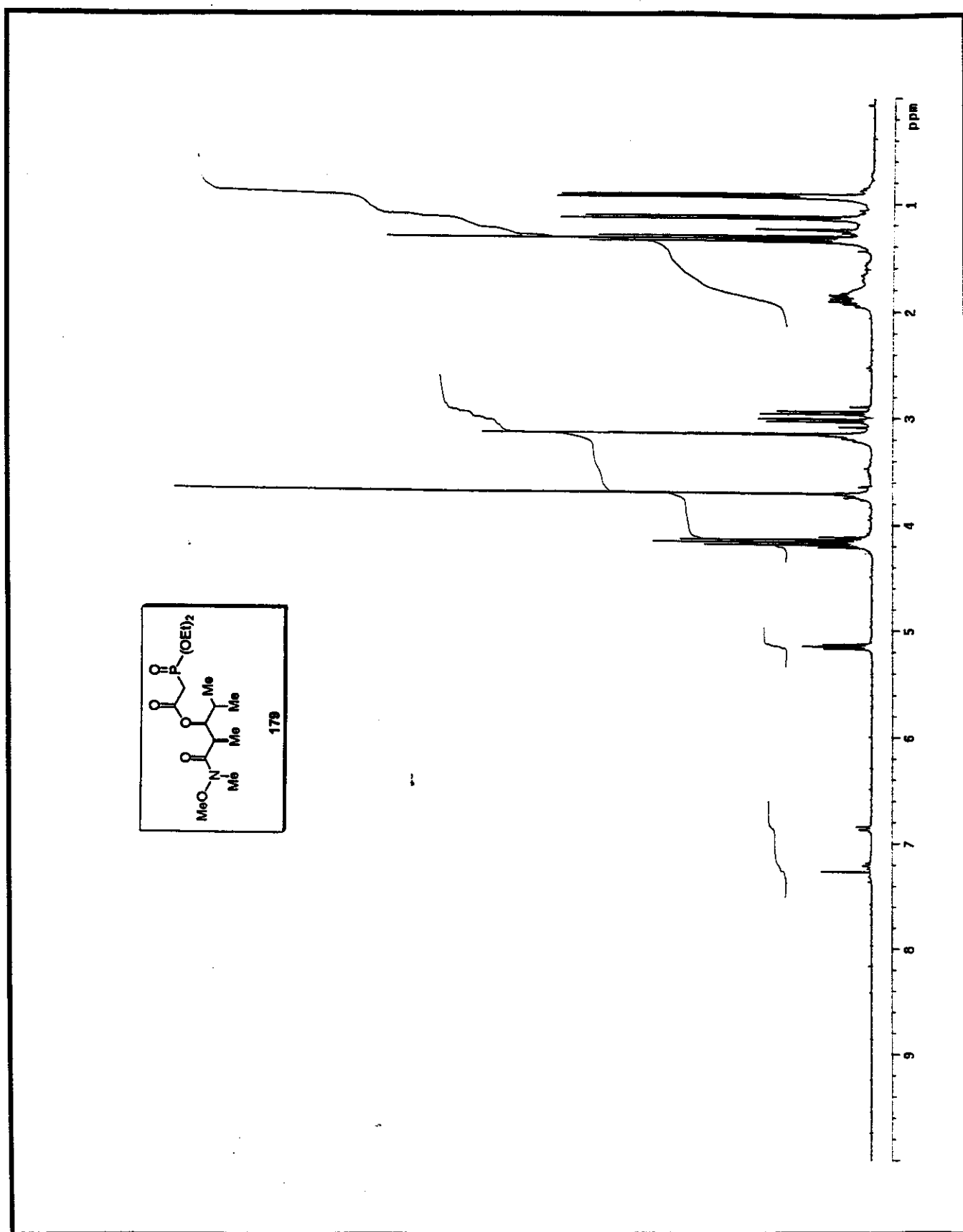
Anexo 168. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ /DEPT 135°, 90° ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz, 25°C) para o composto (-)-178



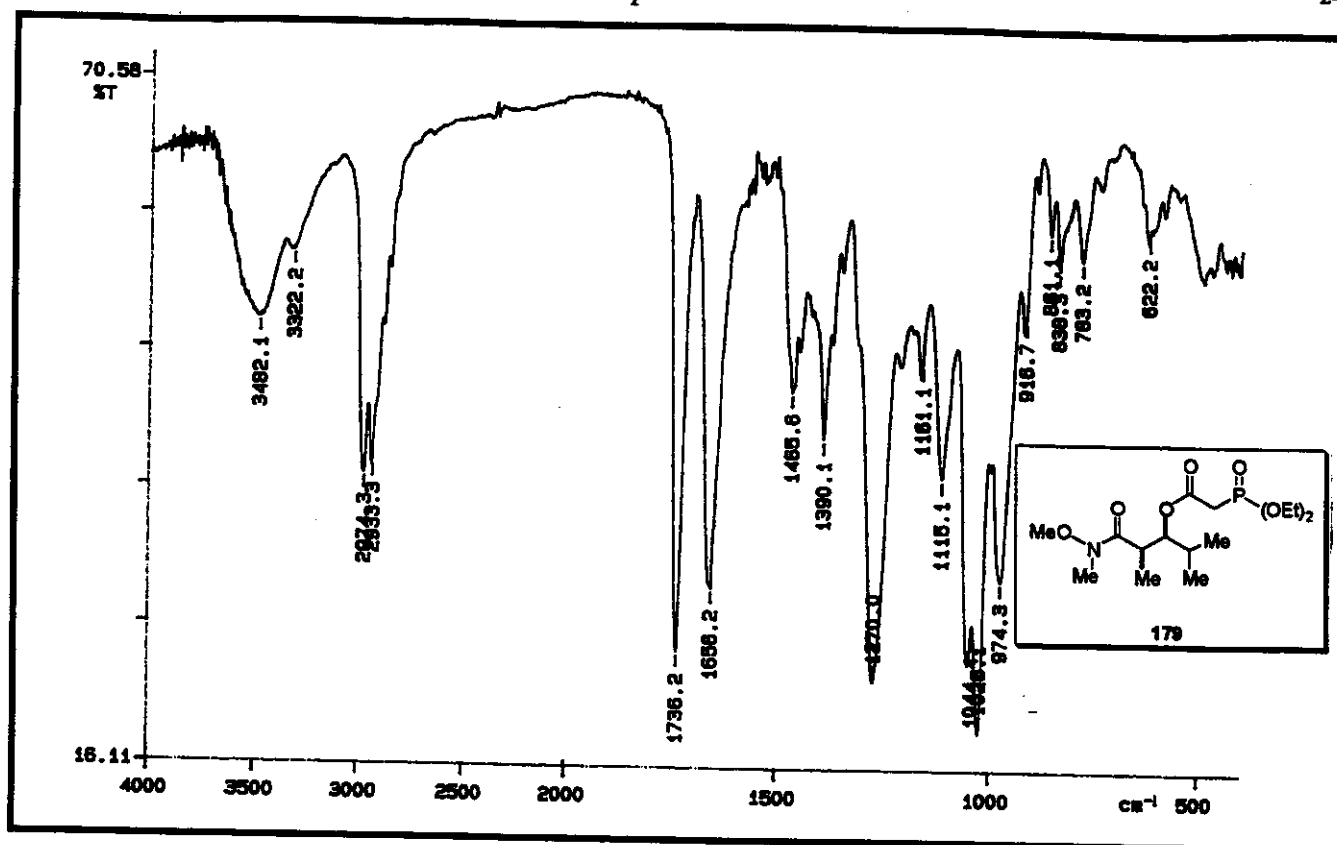
Anexo 169. Espectro de IV (filme) para o composto (-)-178



Anexo 170. Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e^-$  a 70eV) para o composto (-)-178



Anexo 171. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz, 25°C) para o composto 179



Anexo 172. Espectro de IV (filme) para o composto 179