



Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Departamento de Química Orgânica



Síntese Total dos Ácidos Pterídicos A e B

Tese de Doutorado

Autor: Airton Gonçalves Salles Junior

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

04 de dezembro de 2009

Campinas – SP – Brasil

LQOS

**Laboratório de Química
Orgânica Sintética
<http://lqos.iqm.unicamp.br>**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP

Sa34s Salles Junior, Airton Gonçalves.
Síntese total dos ácidos pterídicos A e B / Airton
Gonçalves Salles Junior. -- Campinas, SP: [s.n], 2009.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

Tese - Universidade Estadual de Campinas, Instituto
de Química.

1. Antitumoral. 2. Enolatos de lítio. 3. Estereoindução
dupla. 4. Espirocetais. I. Dias, Luiz Carlos.
II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Química. III. Título.

Título em inglês: Total synthesis of pteridic acids A and B

Palavras-chaves em inglês: Anti-tumoral, Lithium enolates, Double stereoinduction, Spiroketal

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Luiz Carlos Dias (orientador), Simon John Garden (IQ-UFRJ), Vitor Francisco Ferreira (IQ-UFF), Fernando Antônio Santos Coelho (IQ-UNICAMP), Carlos Roque Duarte Correia (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 04/12/2009

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Prof. Luiz Carlos Dias pela persistência e dedicação para comigo, foi uma honra ter servido ao lado do senhor neste campo de batalha. Espero continuar me espelhando no senhor pelos dias que virão. Muito obrigado!! Do fundo do coração...

Agradeço à minha família, pois sem ela não teria feito nada mesmo!

Agradeço aos alunos do passado, que a cada reação se fazem presentes: Márcio, Paulo, Leonardo, Lu, Gliseida, Gaspar, Rosana Zanetti, Osana, Simone, Andréa, Ilton, Janaína, Florian, Valéria, Tatiana, Bruna, Lucy, Ciro, Fer, Juliana, Vanda, Anderson, o saudoso Demuner e a ex-técnica Valéria.

Agradeço aos alunos do presente, que a cada reação descrevem um pouco do futuro: Carla, Marco Antônio, Marco Aurélio, Danilo carioca, Ellen, Emílio, João, Danilo IC e Adriano.

Agradecimento especial para Leila e Carol, pelas alegrias do dia-a-dia.

Agradecimento especial para o Sávio, pela ajuda em ressonância.

Agradecimento especial para o Robson, pelos favores prestados.

Agradecimento especial para o Dimas, por sempre lembrar meu aniversário.

Agradecimento especialíssimo para Gabriela, pela ajuda em todos os passos deste caminho.

Agradeço a todos os funcionários do IQ que sempre colaboraram em todos os momentos.

Agradeço a FAPESP e CNPq pela bolsa e auxílio financeiro concedidos para a viabilização deste projeto de pesquisa e ao FAEP pelo auxílio-ponte.

Curriculum Vitae

Airton Gonçalves Salles Jr.

Formação Acadêmica

- 2006-2009 Instituto de Química – UNICAMP
Doutorado em Química Orgânica
Projeto: Síntese Total dos Ácidos Pterídicos A e B
Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias
Agência Financiadora: FAPESP (Processo No. 06/00930-4)
- 2003-2006 Instituto de Química – UNICAMP
Mestrado em Química Orgânica
Projeto: Síntese do Segmento C29-C39 da Sangliferina A
Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias
Agência Financiadora: FAPESP (Processo No. 02/10518-2)
- 2001-2002 Instituto de Química – UNICAMP
Iniciação Científica
Projeto: Determinação cinética de fenóis visando desenvolvimento de análise simultânea de misturas
Orientadora: Adriana Vitorino Rossi (UNICAMP)
Agência Financiadora: FAPESP (Processo No. 01/04504-6)
- 2001-2001 Instituto de Química – UNICAMP
Iniciação Científica
Projeto: Criação de site educacional sobre química e avaliação de seu impacto didático
Orientadora: Adriana Vitorino Rossi (UNICAMP)
Agência Financiadora: CNPq
- 1999-2002 Instituto de Química – UNICAMP
Bacharelado em Química

1997-1998 IMECC– UNICAMP

Bacharelado em Matemática Aplicada e Computacional - Incompleto

Publicações em Periódicos

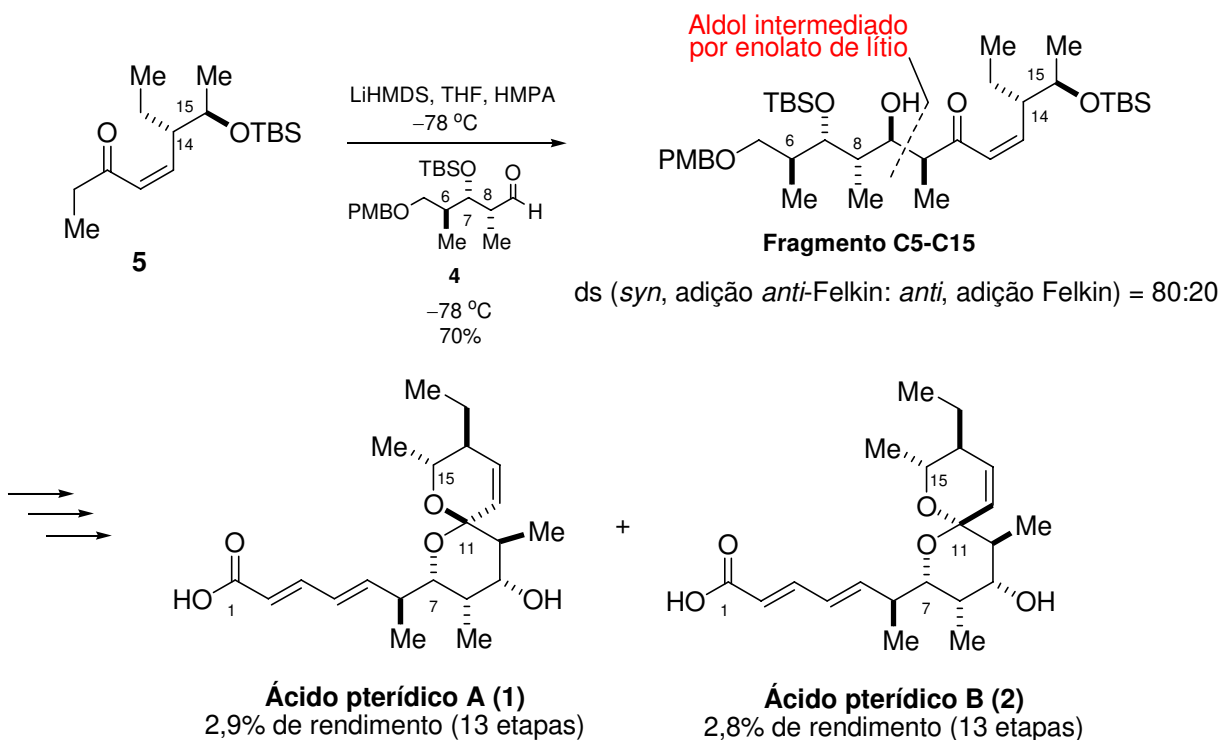
1. Dias, L.C.; Salles Jr., A.G. “*Total Synthesis of Pteridic Acids A and B*”. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5584.
2. Dias, L.C.; Salles Jr., A.G. “*Studies on the total synthesis of sanglifehrin A: stereoselective synthesis of the C29-C39 fragment*”. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2213.
3. Dias, L.C.; Aguilari, A.M.; Salles Jr., A.G.; Steil, L.J.; Roush, W.R. “*Concerning the application of the ¹H NMR ABX analysis for assignment of stereochemistry to aldols deriving from aldehydes lacking β-branches*”. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10461.

Resumos em Congressos

1. Salles Jr., A.G.; Rossi, A.V. “*Criação de site educacional sobre química e avaliação de seu impacto didático*”. IX Congresso Interno de Iniciação Científica da UNICAMP, 2001, Campinas, São Paulo, Brasil.
2. Salles Jr., A.G.; Rossi, A.V. “*Determinação cinética de fenóis visando desenvolvimento de análise simultânea de misturas*”. 25^a Reunião Anual da SBQ , 2002, Poços de Caldas, Minas Gerais, Brasil. *Caderno de resumos da 25^a RASBQ – QA037*.
3. Salles Jr., A.G.; Rossi, A.V. “*Determinação cinética de fenóis visando desenvolvimento de análise simultânea de misturas*”. X Congresso Interno de Iniciação Científica da UNICAMP, 2002, Campinas, São Paulo, Brasil.
4. Salles Jr., Dias, L.C. “*Estudos visando a síntese do fragmento espirolactama da sangliferina A*”. 28^a Reunião Anual da SBQ, 2005, Poços de Caldas, Minas Gerais, Brasil. *Caderno de resumos da 28^a RASBQ - QO136*.

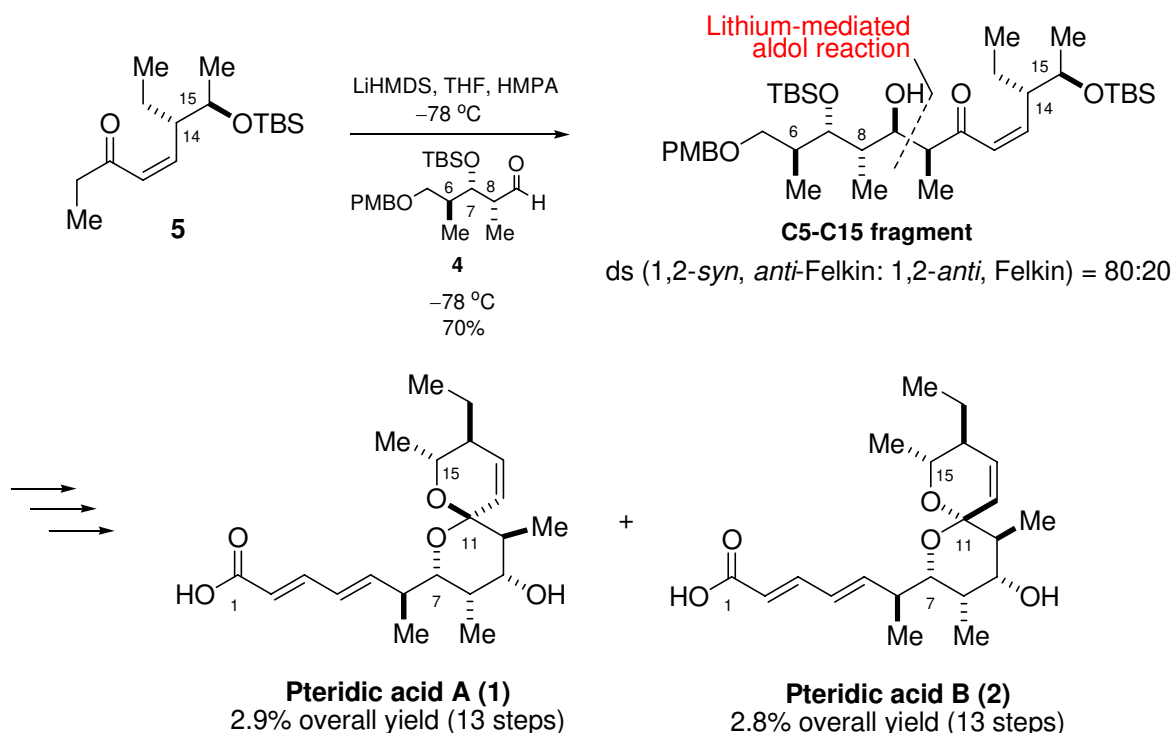
Resumo

Este trabalho relata a síntese total dos ácidos pterídicos A e B. O plano sintético utiliza como etapa-chave a reação aldólica *syn* com adição *anti*-Felkin intermediada por enolato de lítio entre a etil cetona α,β -insaturada de geometria *Z* **5** e o aldeído **4** para obtenção do fragmento C5-C15. Até onde sabemos este é o primeiro exemplo da utilização de um enolato de uma etil cetona α,β -insaturada quiral com geometria *Z* em uma reação aldólica. Uma eficiente reação de espirocetalização seguida de transformações adicionais conduziu ao ácido pterídico A em 2,9% de rendimento global para 13 etapas e ao ácido pterídico B em 2,8% de rendimento global também para 13 etapas. Em relação às outras sínteses totais, esta rota sintética apresenta um rendimento global comparável, mas chama a atenção pela nova e interessante abordagem na obtenção do fragmento C5-C15 via reação aldólica intermediada por lítio.



Abstract

This work describes the convergent stereoselective synthesis of pteridic acids A and B. Our strategy involved a lithium enolate-mediated aldol reaction between ethyl ketone **5** and aldehyde **4** as the key step to set up C5-C15 fragment favoring 1,2-*syn anti*-Felkin adduct. As far we know, this is the first example of an aldol reaction between a chiral enolate of a (*Z*) enone and a chiral aldehyde. Efficient spiroketalization followed by additional transformations provided pteridic acids A and B in 2.9% and 2.8% overall yields, respectively. This approach compares very well with previously published routes and attracts attention to the novel and interesting C9-C10 bond construction to obtain C5-C15 fragment.



Sumário

	Pág.
Lista de Convenções	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Figuras	xix
1. Introdução	1
1.1. Isolamento	1
1.2. Rota biossintética	2
1.3. Elucidação estrutural	3
1.4. Atividade biológica	6
1.5. Enolatos de lítio	8
1.6. Aplicação de enolato de lítio em síntese	15
1.7. Diferentes abordagens na síntese de espirocetais	21
1.8. Atividade biológica associada a espirocetais	27
1.9. Sínteses totais dos ácidos pterídicos A e B	29
2. Objetivos	36
3. Resultados e Discussão	37
3.1. Rota sintética para obtenção do aldeído 4 (fragmento C5-C9)	37
3.2. Rota sintética para obtenção da etil cetona 5 (fragmento C10-C15)	38
3.3. Rota sintética visando a obtenção do fragmento C5-C15 e correspondentes espirocetais dos ácidos pterídicos A e B	42
3.4. Obtenção dos ácidos pterídicos A e B	62
3.5. Conclusão parcial	69
3.6. Determinação da estereoquímica do aldol secundário <i>via</i> derivatização	69
3.7. Estereoindução simples envolvendo a etil cetona 5	72
3.8. Estudos de atividade biológica	84
3.9. Tentativa de obtenção da etil cetona 5 por rota alternativa	87

4. Conclusão geral	92
5. Parte experimental	95
5.1. Informações gerais	96
5.2. Procedimentos e caracterizações	97
6. Espectros	123

Lista de Convenções

BAIB: Bis-acetóxi iodobenzeno

Bn: Benzil

CCD: Cromatografia em camada delgada

CSA: Ácido 10-canforsulfônico

DMSO: Dimetilsulfóxido

ds: Diastereosseletividade

DDQ: 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DIBALH: Hidreto de di-*i*-butilalumínio

DIPEA: Di-*i*-propiletilamina

DMP: Periodinana de Dess-Martin

HMPA: Hexametilfosforamida

HRMS: High Resolution Mass Spectrometry

LDA: Amideto de di-*i*-propilalumínio

LiHMDS: Hexametildisilazida de lítio

MTPA: Ácido metóxitrifluorometilfenilacético

NMO: *N*-metilmorfolina-*N*-óxido

NOE: Efeito Overhauser nuclear

PDC: Dicromato de piridina

PMB: *p*-Metóxi benzil

PPTS: 4-Toluenosulfonato de piridínio

TBAF: Fluoreto de *n*-tetrabutilamônio

TBDPSCI: Cloreto de *t*-butildifenilsilila

TBSCl: Cloreto de *t*-butildimetilsilila

TBSOTf: Triflato de *t*-butildimetilsilila

TEMPO: 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina-1-oxil

TESCl: Cloreto de trietilsilila

TMSCl: Cloreto de trimetilsilila

TPAP: Perrutenato de tetra-*n*-propilamônio

Lista de Tabelas

	Pág.
Tabela 1. Propriedades físico-químicas dos ácidos pterídicos A (1) e B (2).	3
Tabela 2. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para os ácidos pterídicos A (1) e B (2).	4
Tabela 3. Reação aldólica entre o isobutiraldeído e a etil cetona 5 intermediada por boro	44
Tabela 4. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (62,5 MHz; C_6D_6) para o aldol principal e para o aldol secundário.	52
Tabela 5. Comparação entre os dados de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) para o espirocetal 20 e os dados existentes na literatura	55
Tabela 6. Dados de RMN de ^1H para hidrogênios olefínicos e carbinólicos em 22 e 22' .	59
Tabela 7. Comparação entre os dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o ácido pterídico B sintético e natural.	65
Tabela 8. Comparação entre os dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o ácido pterídico A sintético e natural.	67
Tabela 9. Dados de RMN de ^1H para hidrogênios H9, H10 e H15 em 29 .	71
Tabela 10. Condição reacional I utilizada para enolização da etil cetona 5 .	73
Tabela 11. Condição reacional II utilizada para enolização da etil cetona 5 .	75
Tabela 12. Condição reacional III utilizada para enolização da etil cetona 5 .	77
Tabela 13. Deslocamentos químicos para determinados hidrogênios em isômeros de ambas as geometrias.	80
Tabela 14. Resultado do ensaio <i>wound healing</i> em comparação ao padrão evodiamina na linhagem MBA-MB-231.	86

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Ácidos pterídicos A e B.	1
Figura 2. <i>Pteridium Aquilinum</i> (Samambaia-das-taperas).	2
Figura 3. Azalomicina B.	2
Figura 4. Correlações DQF-COSY e HMBC observadas para 1 . Parte da figura extraída da referência 1.	5
Figura 5. Correlações observadas para os ácidos pterídicos A (1) e B (2). Figura extraída da referência 1	5
Figura 6. Determinação da configuração absoluta do ácido pterídico A.	6
Figura 7. Auxina	7
Figura 8. Mecanismo geral de ação da auxina. Parte da figura extraída da referência 8.	8
Figura 9. Conformações de mínima energia para os ácidos pterídicos A e B obtidas por modelagem molecular. Parte da figura extraída da referência 33.	27
Figura 10. Sinais de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) para os hidrogênios olefínicos das etil cetonas 5' e 5 .	42
Figura 11. Sinais referentes às duas metilas da provável espécie obtida e um sinal residual de TBS. Espectro obtido em C_6D_6 (250 MHz).	45
Figura 12. Sinais de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) na região de 2,55-2,70 ppm e 3,95-4,10 ppm referente aos hidrogênios carbinólico (H_a) e α -carbonílico (H_b) para o aldol principal.	49
Figura 13. Sinal de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) na região de 2,65-2,80 ppm referente ao hidrogênio α -carbonílico (H_b) para o aldol obtido em menor proporção considerado de estereoquímica relativa <i>anti</i> entre os carbonos C9 e C10.	50
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H para o ácido pterídico B.	66
Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C para o ácido pterídico B.	66
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H para o ácido pterídico A.	68
Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C para o ácido pterídico A	68
Figura 18. Gráfico mostrando a dependência entre a porcentagem de silil enol éter Z e a condição reacional.	82
Figura 19. Sinais referentes a hidrogênios α -carbonílicos para mistura de isômeros	

(500 MHz, C ₆ D ₆).	83
Figura 20. Sinais referentes à carbonila para a mistura de isômeros (500 MHz, C ₆ D ₆).	83
Figura 21. Visualização do ensaio <i>wound healing</i> sem padrão de inibição.	85
Figura 22. Visualização do ensaio <i>wound healing</i> com padrão de inibição evodiamina.	85

1. Introdução

1.1. Isolamento

Os ácidos pterídicos A e B (Figura 1) são policetídeos espirocíclicos isolados em pequenas quantidades por Igarashi e colaboradores a partir da fermentação de uma cultura da bactéria *Streptomyces hygroscopicus* TP-A0451 obtida das raízes da planta *Pteridium aquilinum*.¹

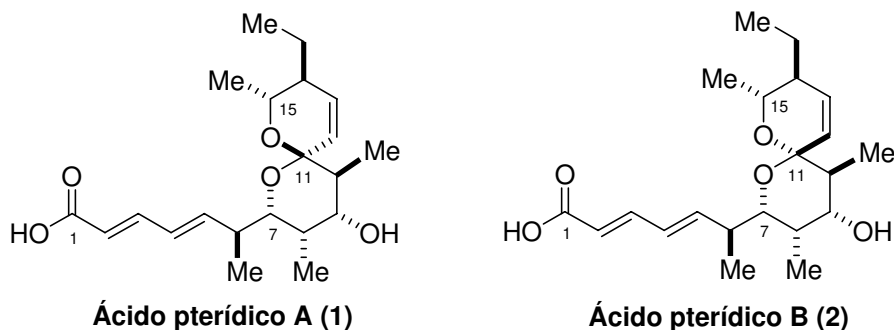


Figura 1- Ácidos pterídicos A e B.

A planta *Pteridium aquilinum*, também conhecida como samambaia-das-taperas (Figura 2), é uma pteridófito que pode atingir até 2 m de altura sendo comumente encontrada em solos ácidos. Esta planta apresenta efeitos tóxicos relacionados com problemas neurológicos, cardíacos e hemorrágicos em humanos. Outro efeito tóxico atribuído a esta espécie consiste na carcinogenicidade. Esta última característica foi demonstrada em ratos através da ingestão prolongada de *pellets* contendo *P. Aquilinum* o que ocasionou múltiplos adenocarcinomas intestinais naqueles animais.² Deste modo, pode-se perceber uma possível relação entre os ácidos pterídicos e o câncer. As maiores concentrações de substâncias tóxicas encontram-se nos caules subterrâneos e nos brotos aéreos.³

¹ Ygarashi, Y.; Yoshida, R.; Furumai, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 764. A numeração para os carbonos dos ácidos pterídicos segue a mesma adotada nesta referência.

² Evans, I. A.; Mason, J. *Nature*, **1965**, *208*, 913.

³ Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul, <http://www.cit.rs.gov.br>, acessado em agosto de 2009.



Figura 2- *Pteridium Aquilinum* (Samambaia-das-taperas).

O processo de isolamento dos ácidos pterídicos envolveu sequências de etapas cromatográficas e extrações onde foi possível obter, a partir de 3 L de extrato bruto, 11,2 mg de ácido pterídico A e 3,5 mg de ácido pterídico B.

1.2. Rota biossintética

Provavelmente, os ácidos pterídicos são produzidos por uma rota biossintética similar a do antibiótico macrocíclico azalomicina B (Figura 3), pois muitas das configurações absolutas dos grupos hidroxila e metila (destacados em vermelho e comparados com os centros C8, C9 e C10 dos ácidos pterídicos) em ambas as moléculas são coincidentes.⁴

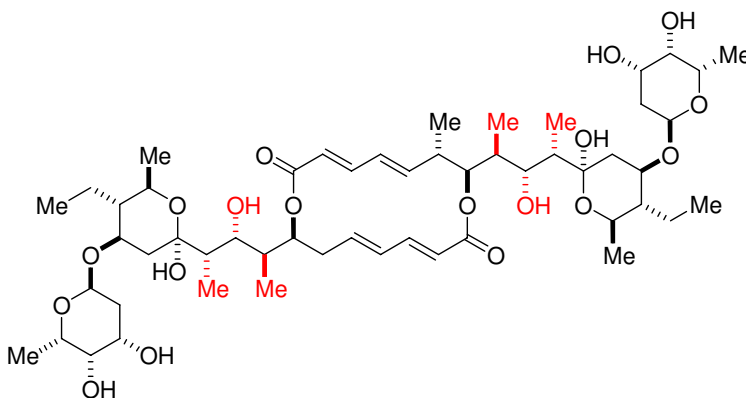
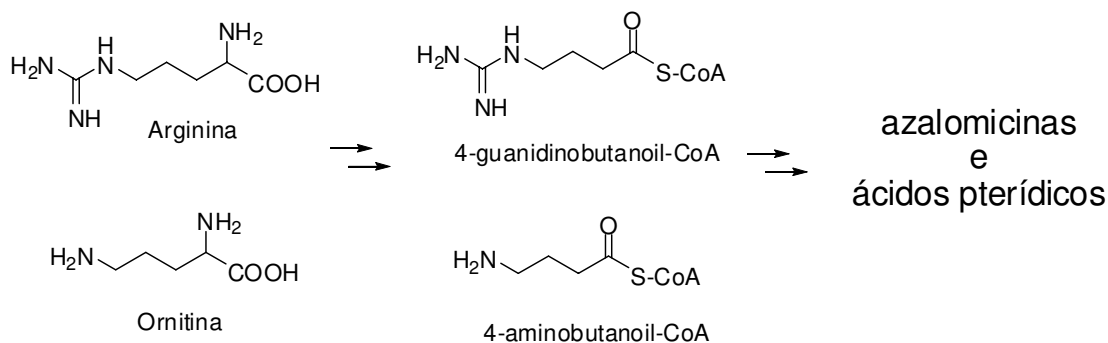


Figura 3- Azalomicina B.

Alguns policetídeos podem utilizar, como subunidades iniciadoras, derivados da ornitina ou arginina, como a 4-aminobutanoil-CoA ou o análogo guanidino, respectivamente. No caso das azalomicinas e, por extensão, dos

⁴ Ygarashi, Y. *Actinomycetol.* **2004**, *18*, 63.

ácidos pterídicos, a subunidade iniciadora pode derivar tanto da arginina como da ornitina via deaminação oxidativa e descarboxilação (Esquema 1).⁵



Esquema 1

As subunidades resultantes podem participar de processos típicos para formação de policetídeos em sistemas vivos, como reações do tipo Claisen. Posteriores reações de redução e eliminação conduziriam a aldóis e/ou compostos carbonílicos insaturados.⁶

1.3. Elucidação estrutural

A arquitetura molecular dos ácidos pterídicos A e B é um tanto complexa e compreende uma unidade [6,6]-espirocetal altamente substituída contendo 7 centros estereogênicos, uma cadeia lateral insaturada em C7 a qual contém outro centro estereogênico e um ácido carboxílico terminal. As propriedades físico-químicas do ácido pterídico A e do ácido pterídico B são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Propriedades físico-químicas dos ácidos pterídicos A (1) e B (2).

	1	2
Aparência	Óleo amarelo claro	Óleo amarelo claro
$[\alpha]_D^{24}$	+22,3 (c 1,0; CHCl ₃)	-20,8 (c 0,68; CHCl ₃)
HRFAB-MS		
Encontrado:	365,2327 [M+H] ⁺	365,2326 [M+H] ⁺
Calculado:	365,2328 (C ₂₁ H ₃₃ O ₅)	365,2328 (C ₂₁ H ₃₃ O ₅)
Fórmula molecular	C ₂₁ H ₃₂ O ₅	C ₂₁ H ₃₂ O ₅
UV (MeOH) λ_{max} (nm)	256	256
IV ν_{max} (cm ⁻¹)	3420, 1690, 1640	3425, 1695, 1640
CCD (R _f) ^a	0,52	0,50
HPLC (T _r) ^b	7,9 min	5,2 min

a- Silica gel CCD (Merck Art 5715), (CHCl₃:MeOH = 10:1) b- Condições HPLC: Cosmosil AR-II (250x4,6 mm), fase móvel→CH₃CN-0,15%:KH₂PO₄ pH 3,5 (50:50), fluxo→10 mL/min, detecção→UV-254 nm

⁵ Zerlin, M.; Thiericke, R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6986.

⁶ Moore, B. S.; Hertweck, C. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 70.

A fórmula molecular de **1** e **2** foi determinada como sendo $C_{21}H_{32}O_5$ com base em HRFAB-MS e dados de RMN de 1H e ^{13}C . A presença de um ácido carboxílico $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado terminal pôde ser verificado por espectroscopia no IV ($1690, 1640\text{ cm}^{-1}$) e por espectroscopia no UV ($\lambda_{\text{máx}} 256\text{ nm}$). Os dados de RMN de 1H e ^{13}C para **1** e **2** encontram-se na tabela 2.

Tabela 2. Dados de RMN de 1H e ^{13}C para os ácidos pterídicos A (**1**) e B (**2**).

Posição	Ácido pterídico A natural ($CDCl_3$, 400 MHz)		Ácido pterídico B natural ($CDCl_3$, 400 MHz)	
	1H	^{13}C	1H	^{13}C
1		171,97		171,85
2	5,77 (1H, d, 15,4 Hz)	118,37	5,76 (1H, d, 15,4Hz)	118,28
3	7,25 (1H, dd, 10,0; 15,4 Hz)	147,47	7,26 (1H, dd, 10,5 e 15,4 Hz)	147,57
4	6,18 (1H, dd, 9,8; 15,4 Hz)	126,84	6,24 (1H, dd, 10,5 e 15,4 Hz)	127,44
5	6,25 (1H, dd, 6,8; 15,4 Hz)	150,11	6,14 (1H, dd, 7,5 e 15,4 Hz)	149,33
6	2,48 (1H, ddq, 9,8; 6,8; 6,8 Hz)	38,49	2,53 (1H, ddq, 10,0; 6,8 e 6,8 Hz)	38,37
7	3,75 (1H, dd, 2,2; 10,0 Hz)	74,48	3,26 (1H, dd, 2,0 e 9,8 Hz)	75,57
8	2,06 (1H, ddq, 2,2; 4,6; 6,8 Hz)	36,24	2,07 (1H, ddq, 1,7; 4,9 e 6,8 Hz)	36,24
9	3,85 (1H, dd, 2,2; 10,0 Hz)	72,48	3,70 (1H, dd, 4,6 e 11,2 Hz)	74,25
10	1,62 (1H, quint, 6,9 Hz)	40,86	1,78 (1H, dq, 11,4 e 6,8 Hz)	40,74
11		96,86		97,87
12	5,51 (1H, dd, 1,2; 10,2 Hz)	127,52	5,92 (1H, dd, 1,9 e 10,7 Hz)	134,00
13	5,96 (1H, ddd, 1,0; 5,8; 10,2 Hz)	130,25	5,89 (1H, d, 10,7 Hz)	123,43
14	1,61 (1H, dq, 11,0; 6,8 Hz)	40,35	1,86 (1H, m)	42,26
15	3,91 (1H, q, 6,8 Hz)	71,60	3,89 (1H, dq, 9,8 e 6,1 Hz)	68,13
16	1,24 (3H, d, 6,8 Hz)	22,87	1,22 (3H, d, 6,1 Hz)	19,51
17	1,00 (3H, d, 6,8 Hz)	15,17	0,97 (3H, d, 6,8 Hz)	15,29
18	0,91 (3H, d, 7,0 Hz)	4,51	0,97 (3H, d, 6,8 Hz)	4,85
19	0,90 (3H, d, 6,8 Hz)	12,48	0,91 (3H, d, 6,8 Hz)	11,48
20	1,45 (2H, quint, 7,3 Hz)	26,20	1,20 (1H, m) e 1,49 (1H, m)	23,34
21	0,93 (3H, t, 7,3 Hz)	11,88	0,87 (3H, t, 7,6 Hz)	9,92

Ambos os espectros de RMN de ^{13}C exibem um total de 21 sinais relacionados a 5 grupos metila, 1 grupo metileno, 13 grupos metino e 2 carbonos quaternários *via* experimentos de DEPT e HMQC. A determinação das estruturas dos ácidos pterídicos iniciou-se pela análise das correlações presentes nos espectros de DQF-COSY e HMBC do ácido pterídico A (Figura 4). A presença da unidade espirocetal foi revelada por acoplamentos entre H7, H12, H13, H15, H19 e C11. Acoplamentos entre H2, H3 e C1 confirmam a presença de um ácido carboxílico $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado terminal.

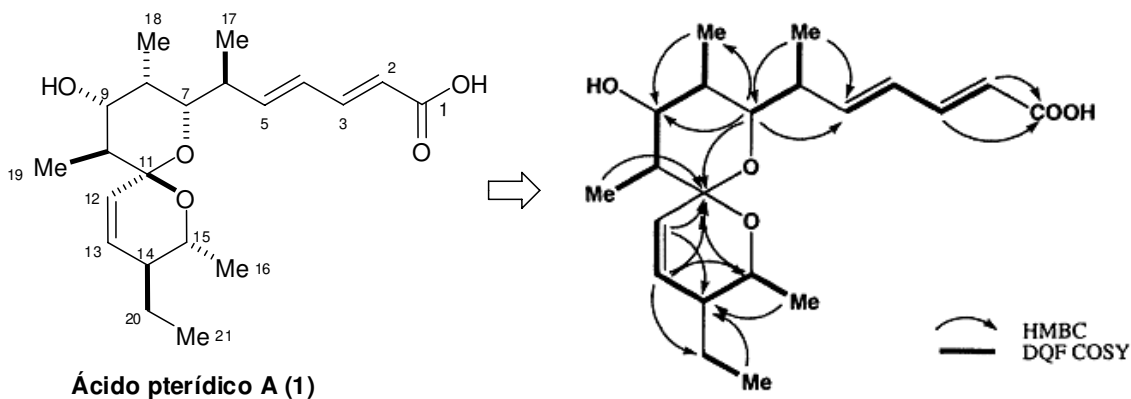


Figura 4- Correlações DQF-COSY e HMBC observadas para 1. Parte da figura extraída da referência 1.

A geometria *E* para as duplas ligações na cadeia lateral em C7 foi confirmada pelas constantes de acoplamento típicas observadas entre os hidrogênios olefínicos (15,4 Hz).¹

A conformação cadeira do anel de 6 membros formado pelos carbonos C7 a C11 foi deduzida considerando os valores de constantes de acoplamento típicos para esta situação. A estereoquímica em C11 foi determinada pelo NOE observado entre H10 e H12, H7 e H16. A observação de NOE entre H16 e H5, H16 e H14 permitiu a dedução da estereoquímica em C6 e C14, respectivamente (Figura 5). Os ácidos pterídicos A e B foram confirmados como sendo epímeros em C11 através de experimentos de NOE diferencial, nos quais foi observado NOE entre H7, H9 e H12, mas não entre H10 e H12.

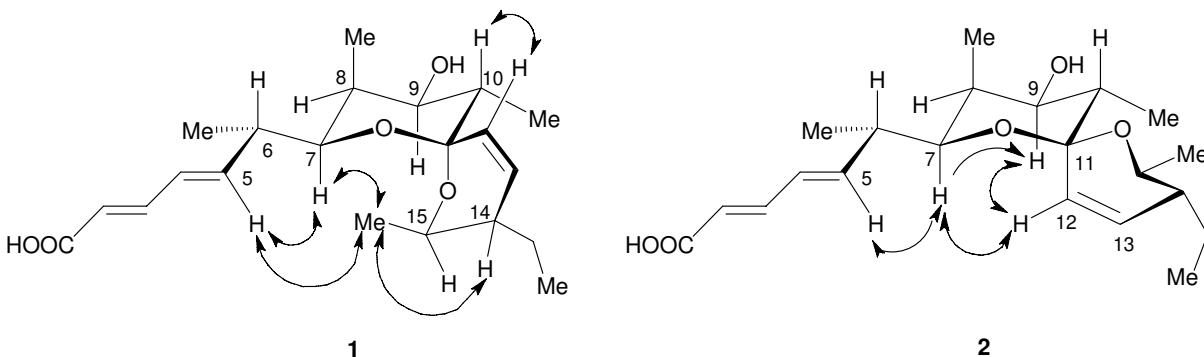


Figura 5- Correlações observadas para os ácidos pterídicos A (1) e B (2). Figura extraída da referência 1.

A configuração absoluta dos ácidos pterídicos foi determinada utilizando-se o método de Mosher modificado.⁷ Após a proteção da função carboxila de **1** por metilação, a hidroxila em C9 foi esterificada com (*R*) e (*S*)-MTPA. No espectro de RMN de ¹H para os ésters obtidos, valores positivos e negativos de $\Delta\delta$ ($\delta_S - \delta_R$) encontravam-se bem definidos em ambos os lados de C9. A tendência geral para os valores de $\Delta\delta$ (valores negativos para o lado esquerdo e valores positivos para o lado direito do plano do éster MTPA) indicam a configuração 9*R* (Figura 6).

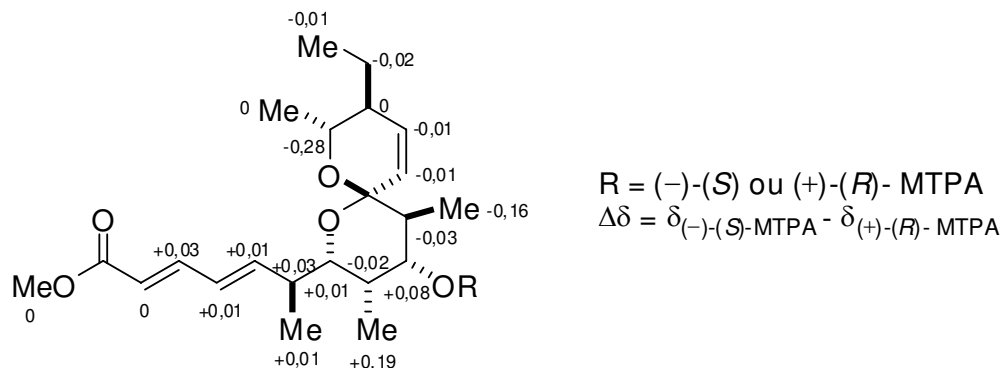


Figura 6- Determinação da configuração absoluta do ácido pterídico A.

1.4. Atividade biológica

A atividade biológica atribuída a estes ácidos relaciona-se com a promoção do crescimento de raízes adventícias em plantas com eficiência comparável à do ácido 3-indolacético (auxina, figura 7). A concentração efetiva para que estes ácidos exerçam atividade também é comparável à da auxina (da ordem de 1 nM). Os ácidos pterídicos são, na verdade, metabólitos secundários da bactéria *Streptomyces hygroscopicus*. Provavelmente, uma relação simbiótica entre a planta e a bactéria esteja presente nestes casos para que seja justificada a existência de uma rota metabólica secundária na bactéria. Um fato interessante é que não existem relatos de nenhum outro metabólito secundário que exerça atividade de promoção do crescimento em concentrações tão baixas, excetuando-se os próprios hormônios de crescimento das plantas.⁴

⁷ Kusumi, T.; Fujita, Y.; Ohtani, I.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2923.

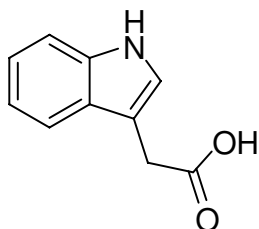


Figura 7- Auxina

Aparentemente, o mecanismo de ação dos ácidos pterídicos é semelhante ao da auxina ao menos no que se relaciona com o nível no qual ocorre a inibição/estimulação (síntese de proteínas, transcrição, etc.) de uma cascata de eventos.

A auxina está presente em quase todos os processos de crescimento e desenvolvimento das plantas assim como na defesa contra agressões do meio externo. A distribuição da auxina ocorre por meio de um sofisticado sistema de transporte célula-para-célula. As proteínas carreadoras de auxina permitem, através do controle do fluxo da mesma, o surgimento de concentrações máximas da substância em determinados pontos da planta. Deste modo, são iniciados processos localizados de crescimento e desenvolvimento.⁸

A auxina age em nível de transcrição através de duas famílias de proteínas denominadas Aux/IAA e ARF (*Auxine Response Factor*) (Figura 8, **a**). A ARF se liga diretamente ao DNA e em conjunto com a Aux/IAA e um co-repressor denominado TPL inibem o processo de transcrição. A degradação da Aux/IAA ativa o processo de transcrição e para tanto é necessária uma rota proteolítica envolvendo a ubiquitina. Proteínas que interagem com a ubiquitina são reconhecidas e degradadas por complexos proteolíticos. A ubiquitina se liga covalentemente à proteína em questão através de uma seqüência de reações envolvendo um conjunto de enzimas (E1, E2 e SCF) (Figura 8, **b**). A interação com a ubiquitina se completa após o aumento da afinidade entre a proteína em questão (Aux/IAA) e a SCF. Este aumento ocorre apenas quando a auxina se liga à SCF. Então, após a ubiquitinação, o processo de degradação da Aux/IAA é iniciado permitindo que a proteína ARF promova a transcrição.

⁸ Santner, A.; Calderon-Villalobos, L. I. A.; Estelle, M. *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 301.

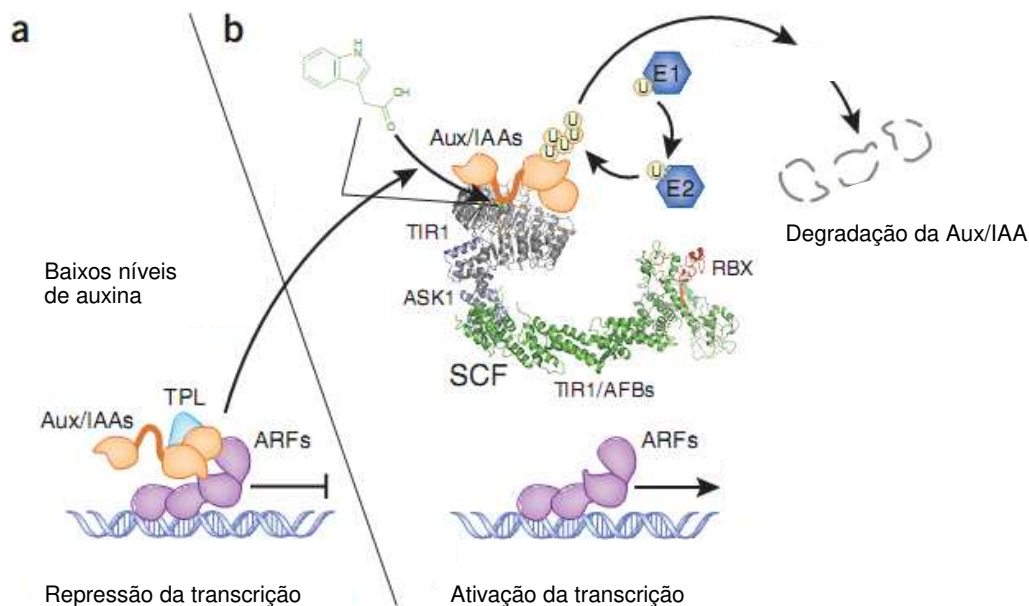


Figura 8- Mecanismo geral de ação da auxina. Parte da figura extraída da referência 8.

De forma semelhante, os ácidos pterídicos podem também agir em nível de transcrição, estimulando a síntese de *mRNA* necessário para “disparar” uma cascata de eventos que culminaria no crescimento de raízes adventícias. As proteínas envolvidas na rota biosinalizadora ainda não são conhecidas.

1.5. Enolatos de lítio

O uso de enolatos metálicos na formação de ligações carbono-carbono é imensamente conhecido e de importância central na síntese orgânica. Em grande parte, esta importância se deve ao desenvolvimento de amidetos de lítio como bases fortes e não-nucleofílicas em reações de enolização.⁹ Somente após o surgimento de enolatos de lítio, formados pela reação de enolização de compostos carbonílicos por bases de lítio, as reações aldólicas viram-se livres dos problemas de quimioseletividade associados às auto-reações aldólicas e auto-condensações aldólicas.¹⁰

⁹ Heathcock, C. H. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, 2, 181.

¹⁰ Revisões sobre reações aldólicas: (a) Martins, D. L. *Rev. Virtual Quim.* **2009**, 1, 3, 186. (b) Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, 51, 1. (c) Franklin, A. S.; Paterson, I. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, 1, 317. (d) Heathcock, C. H. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. Pergamon Press, New York, **1991**, Vol. 2, 181. (e) Kim, B. M.; Williams, S. F.; Masamune, S. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. Pergamon Press, New York, **1991**, Vol. 2, 239. (f) Paterson, I. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. Pergamon Press, New York, **1991**, Vol. 2, 301. (g) Braun, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 24. (h) Heathcock, C. H. *Asymm. Synth.* **1984**, 3, 111. (i) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 1.

Talvez, a característica mais marcante dos enolatos de lítio seja a capacidade de se apresentar em estados de agregação variados. É interessante perceber que tais estados podem influenciar a seletividade e a velocidade das reações nas quais estes enolatos participam.^{11,12}

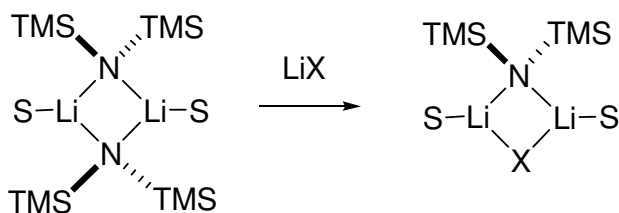
Uma das formas de controle sobre os estados de agregação em enolatos de lítio, além da molaridade, envolve o emprego do co-solvente altamente coordenante HMPA (hexametilfosforamida). De um modo geral, o HMPA é 100 vezes mais coordenante do que o THF. O enolato de lítio da ciclopentanona em THF normalmente se apresenta como dímeros e tetrâmeros em equilíbrio. A adição de HMPA reduz o estado de agregação a dímeros ligados a moléculas de THF e HMPA em proporções variadas e dependentes das quantidades de solvente e co-solvente utilizados.¹³ Devido à redução dos estados de agregação por HMPA, a velocidade de alquilação do enolato da ciclopentanona por Mel (iodeto de metila) foi aumentada em 7.000 vezes. Além disto, a polialquilação do enolato foi reduzida drasticamente devido à inibição da troca de prótons entre o produto já alquilado e o enolato remanescente. Os próprios amidetos de lítio também se apresentam em estados de agregação variáveis. Geralmente, o amideto hexametildisilazida de lítio (LiHMDS) se apresenta como um homo-dímero ligado à duas moléculas de THF (Esquema 2). A adição de HMPA a soluções de amidetos em THF parece não ocasionar mudanças consideráveis relativas ao estado de agregação havendo apenas troca de moléculas de THF por HMPA. A esperada formação de monômeros dos amidetos, neste caso, é prevista por cálculos, mas não foi comprovada experimentalmente. A adição de haletos de lítio a soluções de amidetos tem um efeito estrutural interessante ocasionando a formação de dímeros mistos contendo amideto e haleto (Esquema 2).¹⁴

¹¹ Para um memorável *review* sobre estados de agregação em enolatos de lítio: Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1624.

¹² Williard, P. G.; Liu, Q. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3380.

¹³ Suzuki, M.; Koyama, H.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 259.

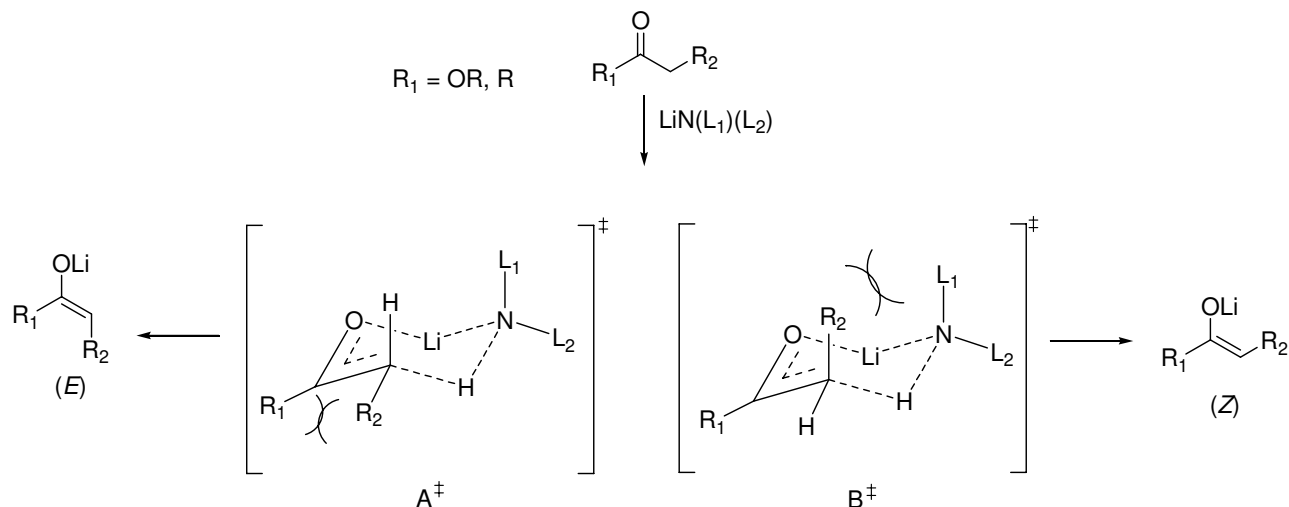
¹⁴ Henderson, K. W.; Dorigo, A. E.; Liu, Q. Y.; Williard, P. G.; Von Ragu Schleyer, P.; Bernstein, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1339.



TMS: Trimetilsilil
 S: THF, HMPA
 X: Haletos

Esquema 2

Desta forma, a racionalização geralmente aceita para se explicar a enolização de ésteres e cetonas, assim como as geometrias *E/Z*¹⁵ dos enolatos, *via* modelo de Ireland^{16,17} pode ser considerada incompleta. Essencialmente, este modelo considera apenas as interações estéricas entre os substituintes do amideto e o composto carbonílico em um estado de transição cíclico de seis membros, desconsiderando o estado de agregação do amideto e possíveis influências eletrônicas ocasionadas pelos substituintes do mesmo (Esquema 3).



Esquema 3

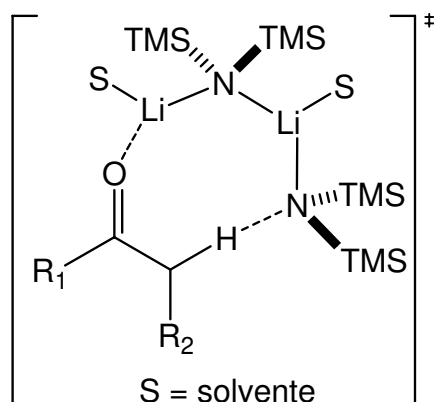
¹⁵ Neste caso, o oxigênio do enolato é sempre considerado como substituinte de maior prioridade na determinação do descritor *E* ou *Z*.

¹⁶ Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.

¹⁷ Modificações propostas para o estado de transição original: (a) Moreland, D. W.; Dauben, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2264. (b) Narula, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4119.

O balanço entre as interações não-ligantes R_1 , R_2 em A^\ddagger e R_2 , L_1 em B^\ddagger é responsável por determinar por qual estado de transição o caminho reacional ocorre. Substituintes volumosos em R_1 e/ou R_2 desestabilizam o estado de transição que leva ao enolato E , enquanto que substituintes volumosos em L_1 e/ou R_2 desestabilizam o estado de transição que conduz ao enolato Z . O emprego de HMPA em enolizações visando obtenção do enolato Z com seletividade é uma prática comum. Este co-solvente se complexa eficientemente ao Li e rompe o estado de transição cíclico favorecendo estados de transição abertos. Estes, por sua vez, conduzem preferencialmente a enolatos Z devido a redução da tensão alílica $A_{1,3}$ no estado de transição para desprotonação.¹⁸

Considerando a existência de amidetos de lítio como homo-dímeros e dímeros mistos pode-se invocar um estado de transição cíclico de oito membros para a enolização de compostos carbonílicos (Esquema 4).



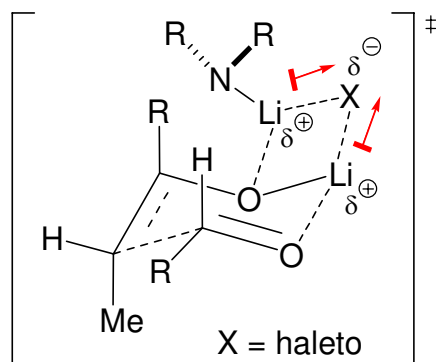
Esquema 4

Desta forma, a descrição da reação de enolização adquire um caráter mais realístico, envolvendo, agora, possíveis estados de agregação relacionados aos amidetos de lítio. Uma possibilidade interessante associada a esta consideração está relacionada com a variação da estereosseletividade em função dos estados de agregação em reações de enolização ou em reações subsequentes a esta (essencialmente reações aldólicas).

A presença de dímeros mistos de amidetos associados à enolatos parece estar relacionada a maiores níveis de seletividade em algumas reações

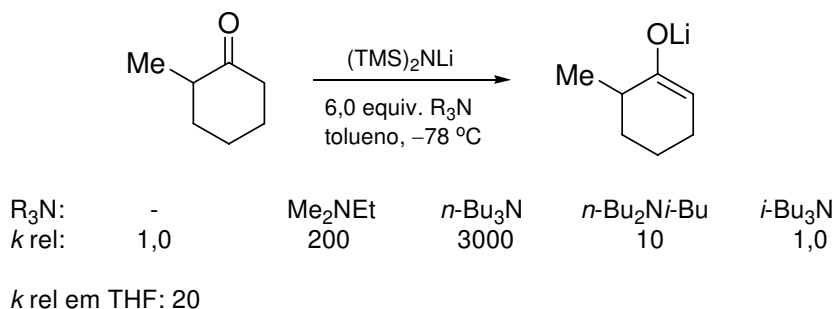
¹⁸ Smith, M. B.; *Organic Synthesis*, 2nd ed., McGraw-Hill, New York, 2002.

aldólicas.¹⁹ Através de cálculos, pôde-se demonstrar que tais espécies apresentam menores comprimentos de ligação Li–O devido à transferência de carga do oxigênio do enolato para o haleto (Esquema 5). Esta redução no comprimento de ligação Li–O conduz a um estado de transição mais compacto intensificando as interações estéreas com os substituintes do amideto e aumentando a seletividade na reação aldólica (Esquema 5).



Esquema 5

A estereosseletividade e a velocidade das reações de enolização também parecem ser afetadas por alterações nas formas de agregação dos amidetos de lítio. Em tolueno, a reação de enolização da 2-metil-ciclohexanona por LiHMDS fornece resultados um tanto inesperados. O aumento da velocidade da reação de enolização com a adição de ligantes fracamente coordenantes como aminas terciárias representa um destes resultados (Esquema 6). As enolizações realizadas em tolueno na presença de certas aminas terciárias podem até ser mais rápidas do que as enolizações realizadas em solventes altamente coordenantes como o THF (Esquema 6).²⁰

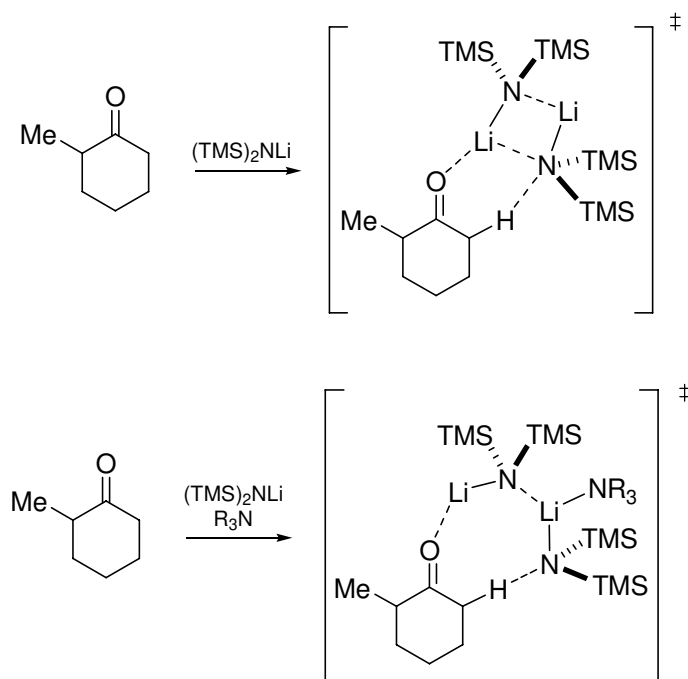


Esquema 6

¹⁹ Yamamoto, Y.; Yamada, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 802.

²⁰ Zhao, P.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14411.

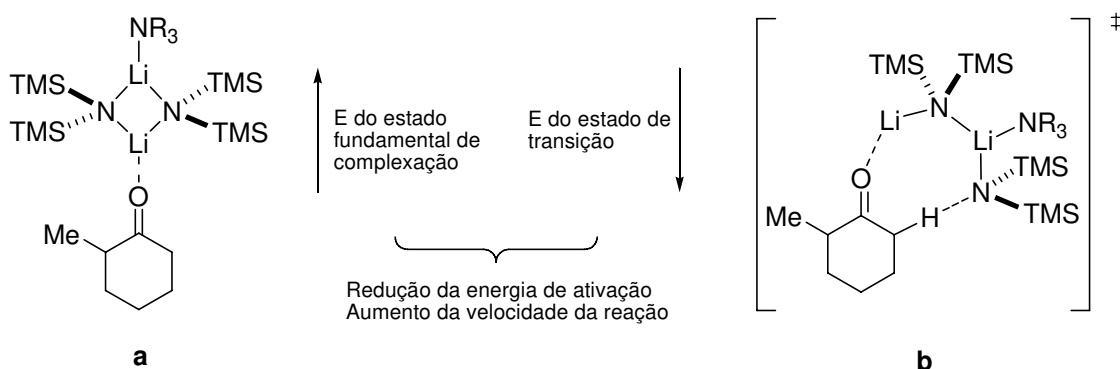
Aparentemente, em solventes apolares como o tolueno a enolização da 2-metil-ciclohexanona também ocorre via estado de transição cíclico de oito membros envolvendo, porém, uma interação extra entre o Li e o nitrogênio do amideto (Esquema 7). Esta interação extra, apesar de inicialmente estabilizadora, gera uma tensão estérea devido à presença de um anel de quatro membros geminado a um anel de seis membros o que aumenta a energia do estado de transição e torna mais lento o caminho reacional associado. Na presença de certas aminas terciárias, ocorre uma interação preferencial entre estas e o átomo de Li anteriormente ligado ao nitrogênio do amideto. Desta forma, o estado de transição em questão perde a interação extra Li–N e se torna menos tensionado e com menor energia associada aumentando, assim, a velocidade da reação (Esquema 7).



Esquema 7

A variação da velocidade da reação de enolização em função do tipo de amina utilizada parece ser um contra-senso. O emprego de aminas mais congestionadas ocasiona um aumento na velocidade de enolização até certo ponto. Este resultado pode ser considerado incomum, pois com o aumento do volume dos substituintes da amina deveria haver maior dificuldade na interação

com o Li. No entanto, a situação parece estar relacionada com o balanço correto entre a capacidade de interação da amina com o Li e o efeito estérico associado. Apesar do volume estérico considerável de aminas terciárias como a $n\text{Bu}_3\text{N}$, a interação com o Li ainda ocorre com certa eficiência. Tal interação é suficiente para desestabilizar o estado fundamental de complexação (**a**, esquema 8) devido à tensão estérica. Esta tensão é aliviada no estado de transição cíclico para desprotonação (**b**, esquema 8) aproximando as energias do estado fundamental **a** e do estado de transição **b**. Desta forma, ocorre a redução da energia de ativação e o conseqüente aumento na velocidade da reação.



Esquema 8

Aminas terciárias mais impedidas resistem em se complexar ao Li fazendo-o de forma transiente. Esta situação não remove de maneira efetiva a interação extra Li–N conduzindo, novamente, ao estado de transição tensionado do esquema 7 e tornando a reação mais lenta. Aminas secundárias, naturalmente menos impedidas, se complexam com o Li, mas não acarretam aumento considerável da energia associada ao estado fundamental de complexação. Desta forma, não ocorre redução da energia de ativação e conseqüentemente a velocidade de enolização é diminuída.

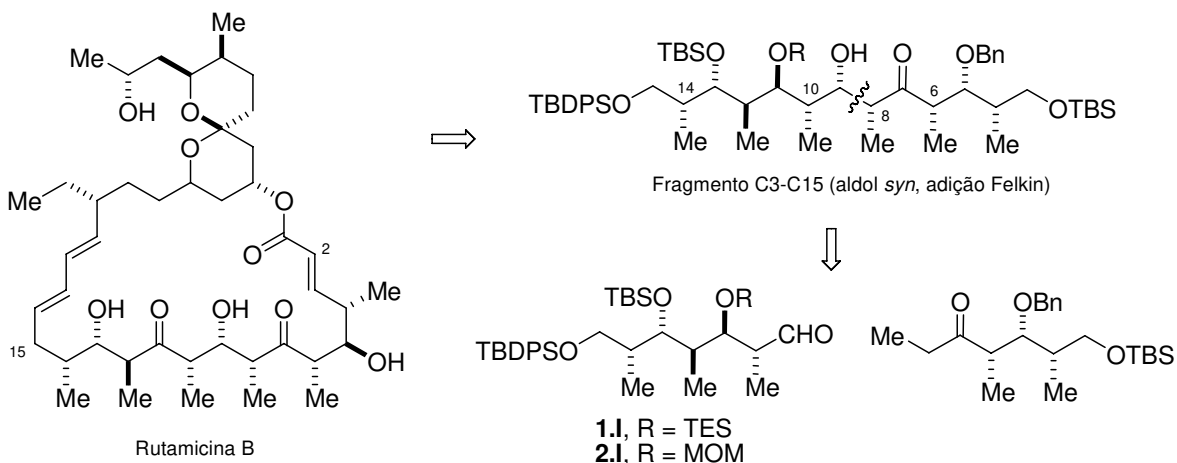
Além da influência exercida pela forma de agregação na velocidade das reações de enolização, a estereosseletividade destas também pode variar segundo a mesma função.²¹ A adição de trietilamina parece possuir um efeito marcante na seletividade *E/Z* para a formação de enolatos em tolueno. A enolização da 2-pentanona em THF utilizando-se LiHMDS fornece os isômeros

²¹ Godenschwager, P. F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8726.

E/Z em proporção de 1:4, respectivamente. A mesma reação, em tolueno, na presença de três equivalentes de trietilamina conduz aos isômeros *E/Z* em uma proporção extraordinária de 140:1 favorecendo o isômero *E*. Nesta situação, a relação entre a concentração de LiHMDS e a concentração de cetona mostrou-se de grande importância para a obtenção de altos níveis de seletividade sendo necessários dois ou mais equivalentes de LiHMDS por mol de cetona.

1.6. Aplicação de enolatos de lítio em síntese

Durante os estudos visando a síntese da rutamicina B, Roush e colaboradores utilizaram enolatos de vários metais em reações aldólicas para a construção do fragmento C3-C15 (Esquema 9). Neste estudo, foi determinada a dependência entre o metal do enolato e a seletividade obtida na reação.²² Resultados interessantes envolvendo enolatos de lítio foram descritos, apesar destes não apresentarem seletividade adequada na obtenção do fragmento de estereoquímica desejada, a saber, o aldol *syn*²³ com adição Felkin²⁴.



Esquema 9

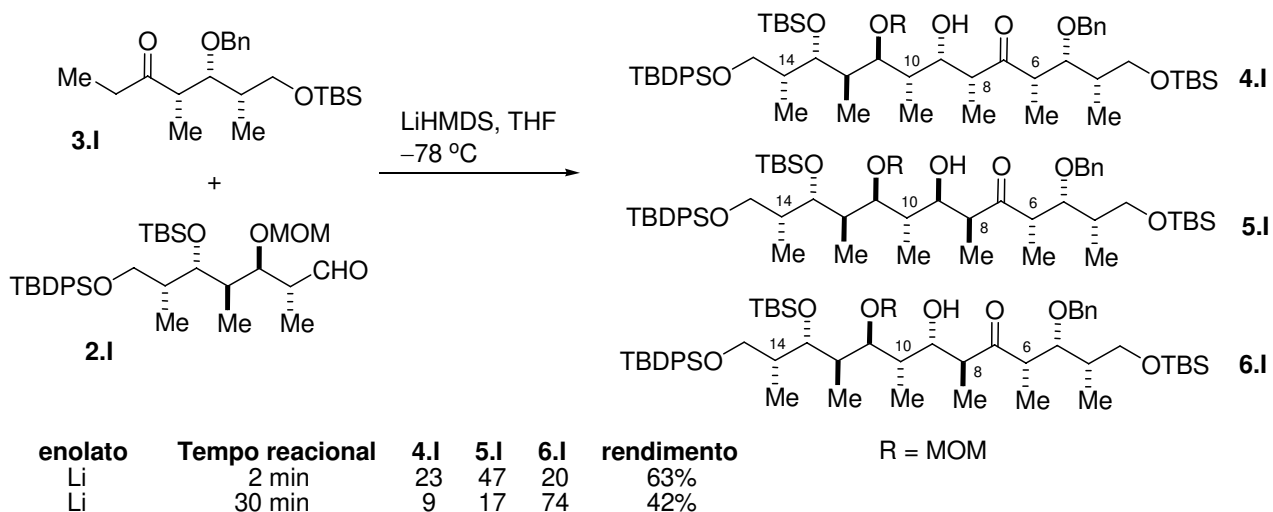
Dentre todas as possibilidades testadas, o enolato de titânio mostrou-se mais seletivo, conduzindo ao fragmento de estereoquímica desejada em bom rendimento (60%) e diastereosseletividade de 91:9. Os enolatos de lítio foram moderadamente seletivos em curtos tempos reacionais, favorecendo o aldol *syn*

²² Gustin, D. J.; VanNieuwenhze, M. S.; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3447.

²³ Originalmente, a nomenclatura *syn* e *anti* refere-se à estereoquímica relativa entre centros em uma mesma molécula acíclica, conforme sistema proposto por Masamune: Masamune, S.; Ali, S. A.; Snitman, D. L.; Garvey, D. S. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1980**, *19*, 557.

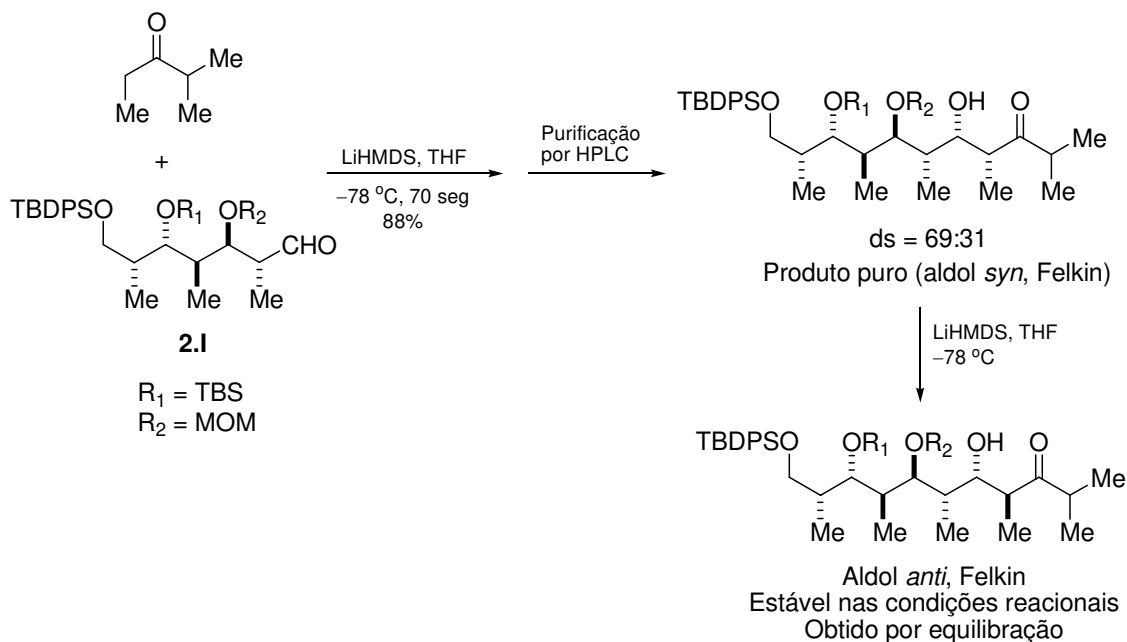
²⁴ (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199. (b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 61.

com adição *anti*-Felkin. Em tempos reacionais mais longos, obteve-se significativa seletividade para o aldol *anti* com adição Felkin (Esquema 10).



Esquema 10

Considerando que o processo de enolização ocorre de maneira *Z*-seletiva através da utilização de LiHMDS, a formação do aldol *anti*, provavelmente, deve-se à equilibração dos produtos inicialmente obtidos. Nos estudos de estereoindução simples empregando o aldeído **2.1** e o enolato de lítio da etil isopropil cetona foi obtido o aldol *syn* com adição Felkin em diastereosseletividade de 69:31 e rendimento de 88% em tempos reacionais extraordinariamente curtos (Esquema 11). O tratamento deste aduto aldol puro nas condições reacionais utilizadas para sua obtenção mostrou equilibração entre os possíveis produtos sendo o aldol *anti* com adição Felkin obtido em proporção de 53:47. Este resultado corrobora a hipótese de que o processo de equilibração pode ter favorecido a formação do aldol *anti* com adição Felkin na tentativa de síntese do fragmento C3-C15 da Rutamicina B via enolato de lítio (Esquema 11).



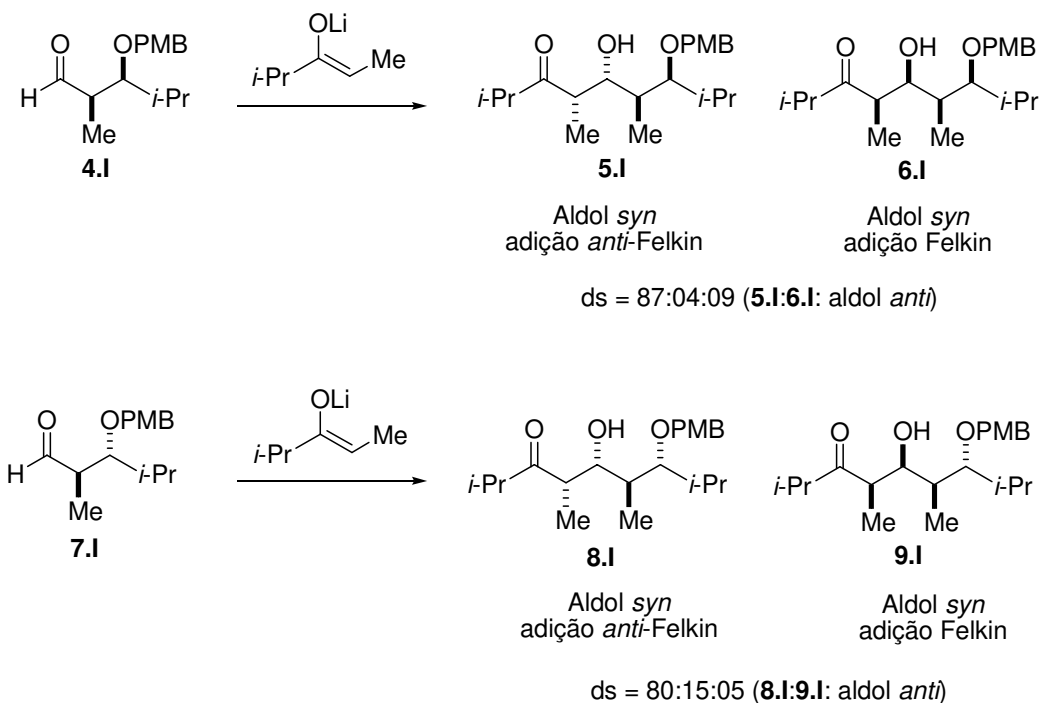
Esquema 11

Evans e colaboradores também descreveram resultados interessantes envolvendo enolatos de lítio na síntese de polipropionatos. Nestes estudos, o centro β -oxigenado do aldeído parece possuir influência modesta na estereosseletividade da reação. A adição do enolato de lítio *Z* da 2-metil-3-pentanona ao aldeído **4.1** (com relação *syn* entre os centros α e β -carbonílicos) forneceu o aldol *syn* com adição *anti*-Felkin **5.1** e diastereosseletividade de 87:13 (Esquema 12).²⁵ Neste caso, a indução 1,3-*anti* por parte do centro β -oxigenado parece reforçar a preferência de enolatos com geometria *Z* pela adição *anti*-Felkin.²⁶ Quando empregado o aldeído **7.1** (com relação *anti* entre os centros α e β -carbonílicos) obteve-se o mesmo aldol *syn* com adição *anti*-Felkin **8.1** da situação anterior e com seletividade comparável ($\text{ds} = 80:20$, esquema 12). Este resultado mostra que, apesar da relação 1,3-*syn* existente entre o novo centro carbinólico formado e o centro β -oxigenado do aldeído, não houve redução significativa na seletividade da reação mostrando uma influência muito limitada do centro β -oxigenado no caminho estereosseletivo da mesma. Aparentemente, neste caso, apenas a garantia de uma enolização *Z* seletiva seria suficiente para

²⁵ Evans, D. A.; Yang, M. G.; Dart, M. J.; Duffy, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1957.

²⁶ Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4151.

conduzir a reação por um caminho que favoreça o aldol *syn* com adição *anti*-Felkin.²⁵



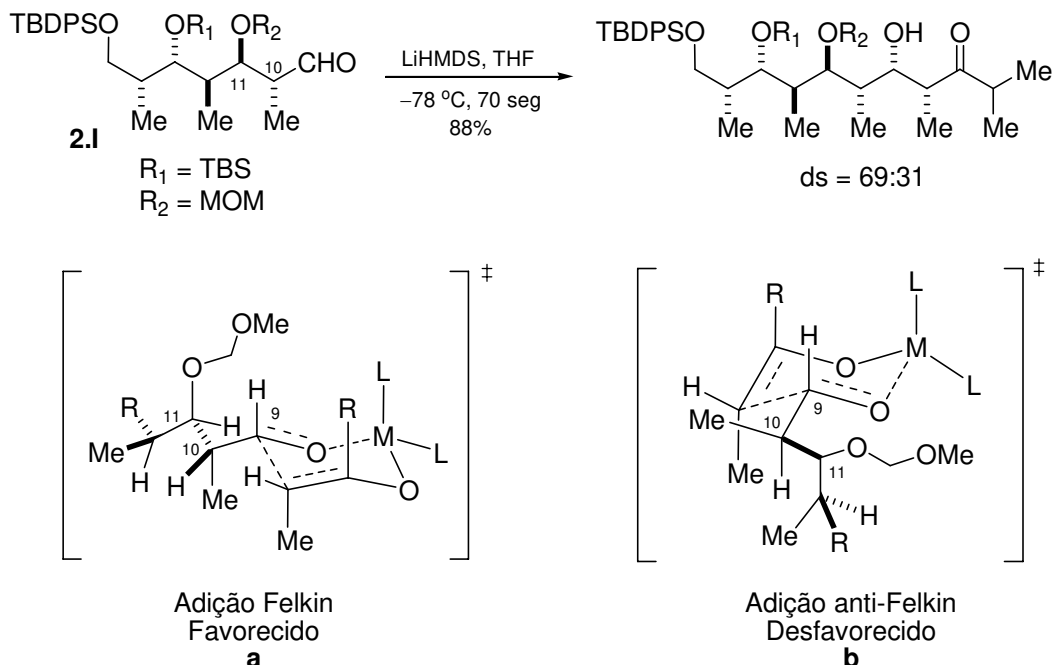
Esquema 12

Apesar da influência do centro β -oxigenado do aldeído ser considerada modesta em sistemas cíclicos, a natureza do grupo protetor deste centro parece interferir no caminho estereosseletivo.^{27,22} Roush e colaboradores relataram, ainda nos estudos sobre a rutamicina B, que o emprego do aldeído **1.1**, cujo centro β -oxigenado encontrava-se protegido com TES, nas reações aldólicas com enolatos de lítio forneceu uma mistura de todos os possíveis produtos.

A racionalização empregada pelos autores para a erosão da seletividade se assenta sobre fatores estéreos e eletrônicos associados ao centro β -oxigenado. O estado de transição **a** (Esquema 13) referente a uma adição Felkin é favorecido quando se utiliza o grupo protetor MOM. O volume deste grupo protetor é reduzido em relação ao grupo protetor de silício. Neste caso, a interação desestabilizadora entre o grupo protetor e os ligantes do metal é diminuída o suficiente para favorecer este estado de transição, mesmo considerando a possibilidade de rotação da ligação C-OMOM. Além disto, o estado de transição que conduz ao

²⁷ Gustin, D. J.; VanNieuwenhze, M. S.; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3443.

produto Felkin apresentaria a minimização dos efeitos de dipolo em C11 e C9 enquanto que o estado de transição *anti*-Felkin não apresenta tal minimização (Esquema 13).²⁸

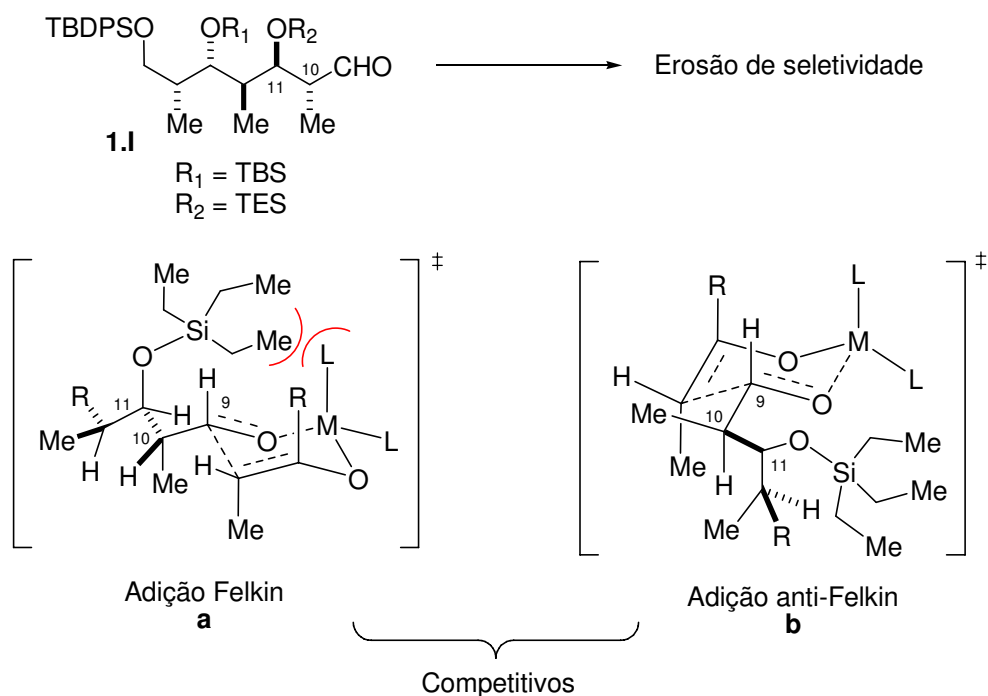


Esquema 13

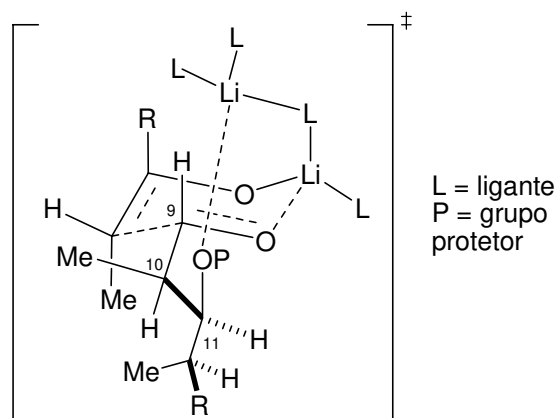
Apesar da restrição imposta pela geometria do enolato ao tipo de adição à carbonila (enolato *Z*, adição *anti*-Felkin), nesta situação, a menor “compactação” dos estados de transição envolvendo lítio pode reduzir as interações 1,3-*syn* pentano entre a metila do enolato e a metila em C10 permitindo a formação do produto de adição Felkin.

Com o emprego do grupo protetor TES no centro β-oxigenado, o volume deste se torna consideravelmente maior e acaba por interagir com os ligantes do metal desestabilizando o estado de transição **a** (Esquema 14) e tornando o estado de transição **b** (Esquema 14) para adição *anti*-Felkin competitivo. Este último não apresentaria a minimização dos efeitos de dipolo em C11 e C9, mas atenderia à restrição imposta pela geometria do enolato quanto ao tipo de adição à carbonila. Deste ponto surgiria a erosão da seletividade com o emprego de um grupo protetor volumoso no centro β-oxigenado.

²⁸ Evans, D. A.; Duffy, J. L.; Dart, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537.



Deve-se atentar ao fato do aldeído em questão possuir uma relação *anti* entre os centros α e β -carbonílicos. Podemos imaginar que no caso de uma relação *syn* entre estes centros, o estado de transição que conduz ao produto de adição *anti*-Felkin pode se tornar um tanto favorecido. O estado de transição no esquema 15 se refere a uma adição *anti*-Felkin a qual evitaria interações desestabilizantes entre os ligantes do metal e o grupo protetor do centro β -oxigenado conforme já discutido (*vide supra*). No entanto, a disposição das ligações C–O em C11 e C9 acaba por minimizar os efeitos de dipolo e reduzir a energia associada a este estado de transição (Esquema 15).



Adição anti-Felkin
Favorecido

Esquema 15

Além destas características que favorecem o estado de transição para uma adição *anti*-Felkin, podemos até mesmo imaginar a possibilidade de quelação, quando o grupo protetor permitir, entre o oxigênio em C11 e o centro metálico, o que favoreceria ainda mais este caminho estereosseletivo (Esquema 15). Esta quelação faz completo sentido quando é considerado o estado de agregação do amideto de lítio associado ao enolato. Com a presença de mais um centro metálico, a distância entre este e o centro β -oxigenado é diminuída e torna-se possível considerar tal interação (Esquema 15).

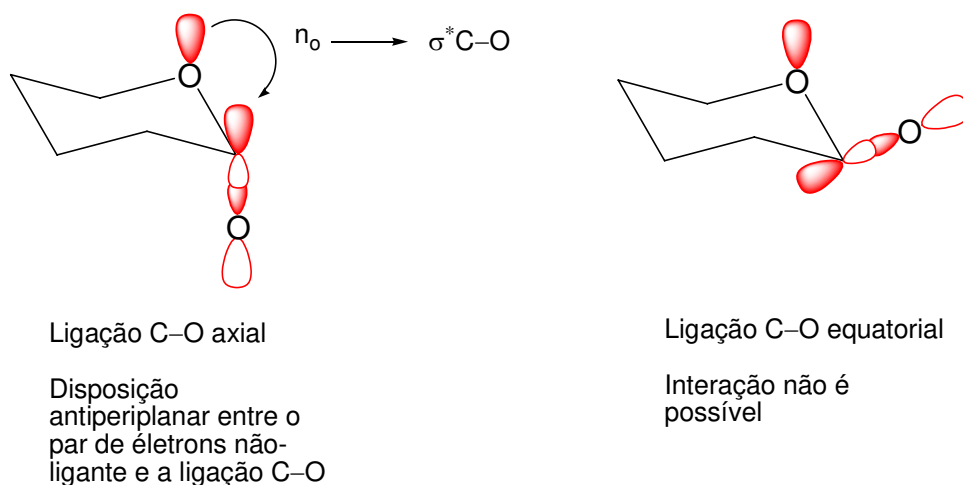
Todos estes elementos aqui discutidos acabam por justificar o emprego da reação aldólica intermediada por lítio a ser apresentada na síntese total dos ácidos pterídicos A e B. Naturalmente, ainda existe espaço para avanços no que diz respeito à seletividade da reação, essencialmente, quando se considera a influência dos grupos protetores no centro β -oxigenado e os diferentes estado de agregação envolvidos. Desta forma, acreditamos que os enolatos de lítio podem representar um potencial ainda não completamente explorado em síntese orgânica.

1.7. Diferentes abordagens na síntese de espirocetais

Espirocetais são unidades comumente encontradas em substâncias naturais de diversas origens. A estabilidade de sua estrutura está relacionada

essencialmente com o efeito anomérico e com a interação entre os substituintes do anel.

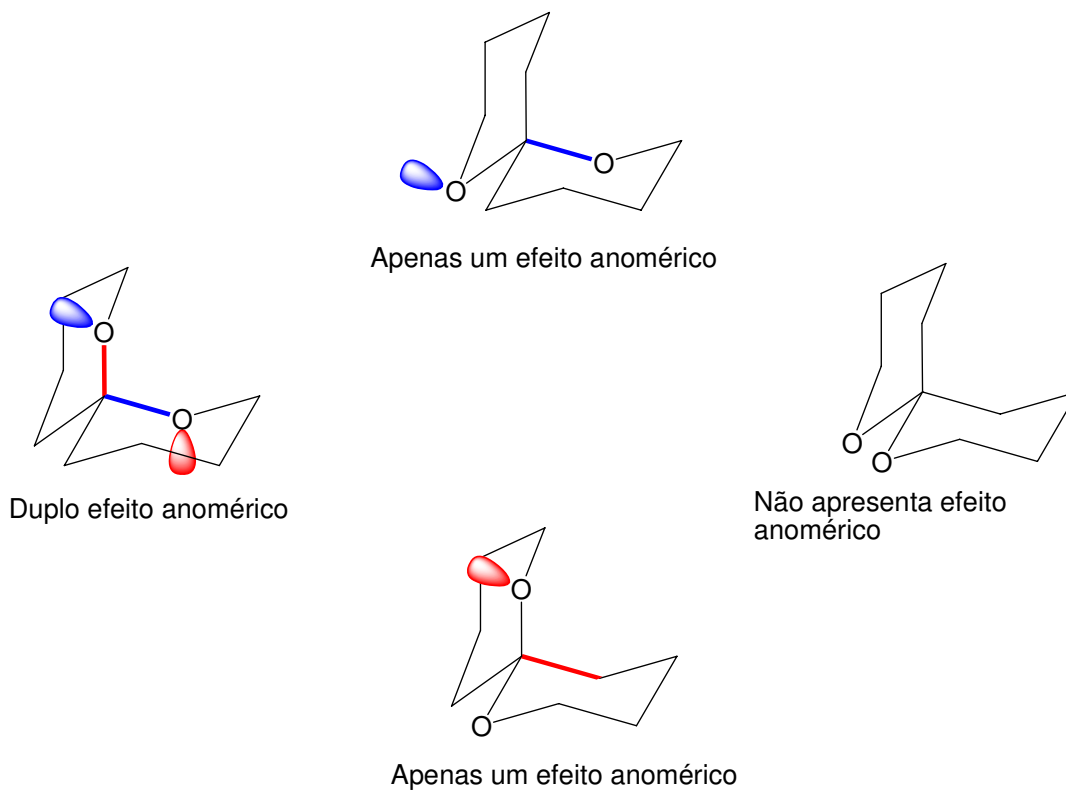
O efeito anomérico parece surgir de uma interação estabilizante entre um orbital não-ligante do oxigênio e o orbital σ^* da ligação C–O. A sobreposição entre estes orbitais é eficiente apenas quando o orbital não-ligante está antiperiplanar a ligação C–O (Esquema 16). A contribuição do efeito anomérico na estabilização do sistema é estimada em 1,4-2,4 kcal mol⁻¹ por interação. Além do efeito anomérico, outros elementos como interações estéreas, ligações de hidrogênio e quelação com metais podem influenciar na conformação do espirocetal.²⁹



Esquema 16

Naturalmente, a conformação mais estável é aquela onde é maximizado o número de interações anoméricas e minimizadas as interações estéreas desfavoráveis. Desta forma, em [6,6]-espirocetais, quatro diferentes unidades podem ser formadas, uma com dois efeitos anoméricos, duas com apenas um efeito anomérico e uma sem nenhum efeito anomérico (Esquema 17).

²⁹ Reviews sobre espirocetais: (a) Aho, J. E.; Pihko, P. M.; Rissa, T. K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406. (b) Mead, K. T.; Brewer, B. N. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1. (c) Francke, W.; Kitching, W. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 233. (d) Perron, F.; Albizzati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617.

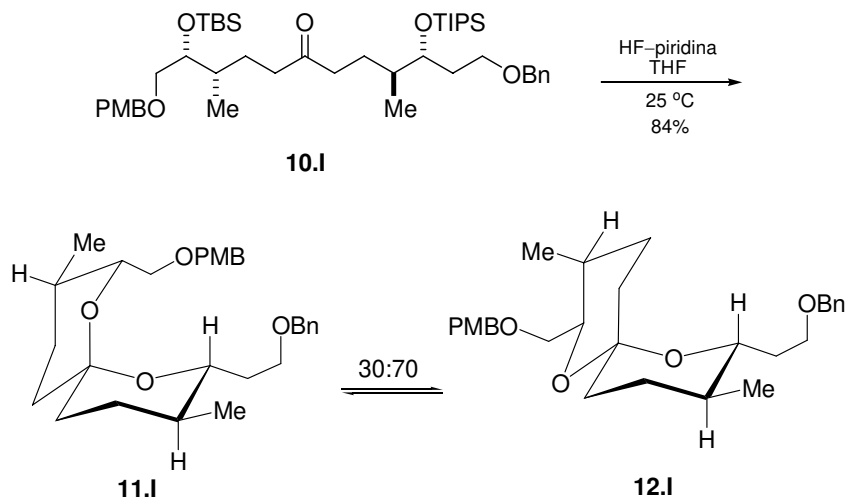


Esquema 17

A obtenção de espirocetais com duplo efeito anomérico é comumente realizada através de reações de ciclização catalisadas por ácido. Quando uma determinada molécula-alvo possui esta unidade como parte da estrutura, grandes variações reacionais são desnecessárias e a etapa de ciclização ocorre sem maiores complicações. Neste caso, o fato do produto termodinâmico estar normalmente relacionado ao espirocetal com duplo efeito anomérico exige apenas a equilibração dos produtos. No entanto, quando se faz necessária a síntese de uma unidade espirocetal com apenas um efeito anomérico, novas abordagens podem ser aplicadas. Naturalmente, as interações estéreas entre os substituintes, a quelação com metais e ligações de hidrogênio podem representar elementos de auxílio na obtenção desta configuração alternativa.

Dias e colaboradores apresentaram um modo eficiente de se acessar ambos os espirocetais da espirofungina. Tratamento do intermediário **10.I** com HF-piridina permitiu a desproteção dos éteres de silício e posterior ciclização para

os espirocetais **11.I** e **12.I** em uma proporção de 30:70, respectivamente (Esquema 18).³⁰



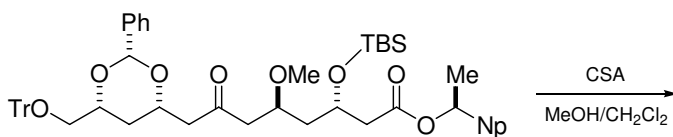
Esquema 18

Fato marcante é que nestas condições o espirocetal com apenas um efeito anomérico foi obtido como principal produto. Cada um dos espirocetais puros, quando submetidos a um meio levemente ácido (CDCl_3), conduziu à mesma mistura de produtos anterior e em mesma proporção.

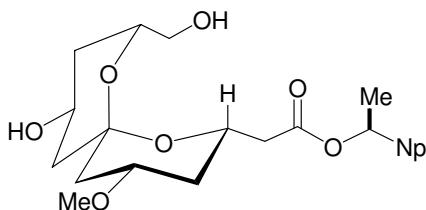
Evans e colaboradores utilizaram a quelação com metais para a obtenção do espirocetal com apenas um efeito anomérico na primeira síntese total da espongiatrina. A remoção dos grupos protetores dos oxigênios foi realizada com CSA em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ e conduziu a uma mistura de espirocetais na proporção de 6:1 favorecendo o produto com duplo efeito anomérico (Esquema 19).³¹

³⁰ (a) Dias, L. C.; Oliveira, L. G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2587. (b) Oliveira, L. G.; Dias, L. C.; Sakauchi, H.; Kiyota, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2413. (c) Dias, L. C.; Correia, V. G.; Finelli, F. G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7683.

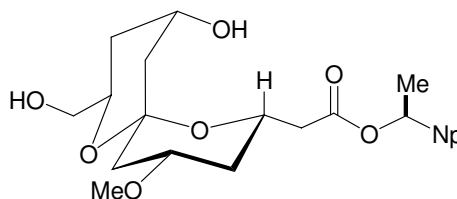
³¹ (a) Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Dias, L. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2737. (b) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Côté, B.; Coleman, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2741. (c) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Côté, B.; Coleman, P. J.; Dias, L. C.; Tyler, A. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2744.



13.I

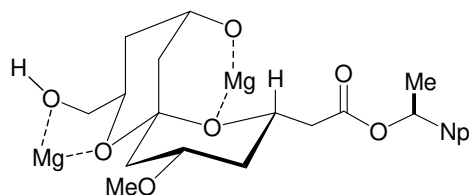


14.I



15.I

Condições	14.I : 15.I
CSA, MeOH/CH ₂ Cl ₂ , 24 h	6:1
CSA, CH ₂ Cl ₂ , 22 °C, 3 h	1:1
ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 22 °C, 1 h	1:2,3
Mg(O ₂ CCF ₃) ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 22 °C, 3 h	1:2,6
ZnCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 22 °C, 3 h	1:4,3

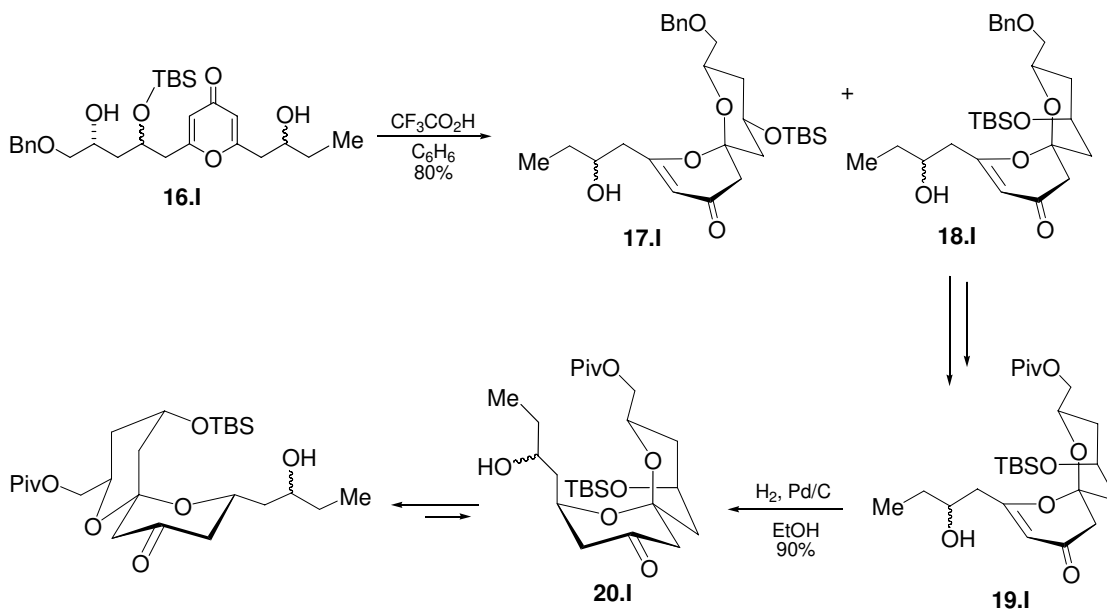


Esquema 19

A equilibração do espirocetal com duplo efeito anomérico para o espirocetal secundário foi testada através da adição de vários ácidos de Lewis. O emprego de Mg²⁺ se mostrou mais promissor permitindo a inversão da proporção em favor do espirocetal com apenas um efeito anomérico (Esquema 19). Neste caso, a formação de um complexo envolvendo dois cátions magnésio foi invocada na racionalização do resultado (Esquema 19).

Outra estratégia muito interessante é a hidrogenação estereosseletiva de pironas na obtenção da estereoquímica relativa correta de espirocetais. Crimmins e colaboradores, evitando complicações na seletividade dos espirocetais formados em controle termodinâmico, empregaram esta abordagem na síntese total da espongistatina. O ponto chave desta estratégia consiste na obtenção do

espirocetal desejado sob controle cinético através da hidrogenação estereosseletiva (Esquema 20).³²



O tratamento de uma mistura de pironas **16.I** com quantidades catalíticas de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ forneceu uma mistura de espiroenonas separáveis por cromatografia em coluna em proporção de 1,5:1 favorecendo **17.I** (Esquema 20). Clivagem do protetor benzila e introdução de novo protetor no álcool primário em **18.I** forneceram **19.I** como um pivalato (Esquema 20). A hidrogenação estereosseletiva de **19.I** ocorre apenas pela face *exo* conduzindo ao espirocetal diaxialmente substituído **20.I**. A inversão de anel em **20.I** fornece o espirocetal desejado (apenas um efeito anomérico) em rendimento de 90%.

Os ácidos pterídicos A e B possuem unidades espirocetal em suas estruturas que demonstram de que forma efeito anomérico e efeito estéreo podem atuar em sentidos opostos e determinar a estabilidade de uma configuração.

Em um artigo recente, Paterson e colaboradores mostraram que a unidade espirocetal do ácido pterídico A apresenta duplo efeito anomérico, o qual é balanceado pelas posições pseudo-axiais dos grupos etila e metila em C14 e C15, respectivamente. Por outro lado, o ácido pterídico B apresenta apenas um efeito anomérico enquanto que os substituintes alquílicos em C14 e C15 se dispõem em

³² Crimmins, M. T.; Katz, J. D.; Washburn, D. G.; Allwein, S. P.; McAtee, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5661.

posições pseudo-equatoriais. Empregando modelagem molecular (MacroModel, MM2), os autores encontraram que os mínimos globais de energia para os espirocetais epiméricos são similares, justificando a existência de ambos na natureza (Figura 9).³³

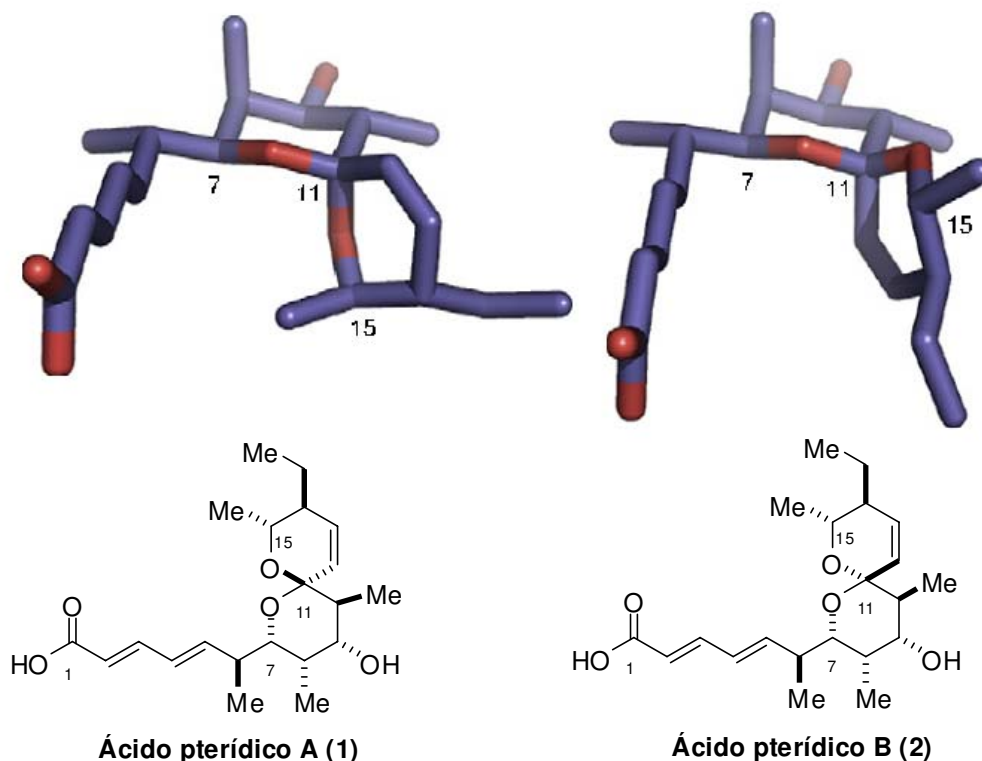


Figura 9- Conformações de mínima energia para os ácidos pterídicos A e B obtidas por modelagem molecular. Parte da figura extraída da referência 33.

1.8. Atividade biológica associada a espirocetais

Em artigo recente, Ley e colaboradores³⁴ demonstraram a importância biológica de espirocetais e acetais bicíclicos como possíveis agentes terapêuticos no tratamento da leucemia linfocítica crônica das células B. Este é o tipo de leucemia mais comum e apesar de todos os avanços nos conhecimentos sobre a doença e na forma de tratamento, não houve nenhuma mudança na sobrevivência de pacientes portadores deste câncer.³⁵

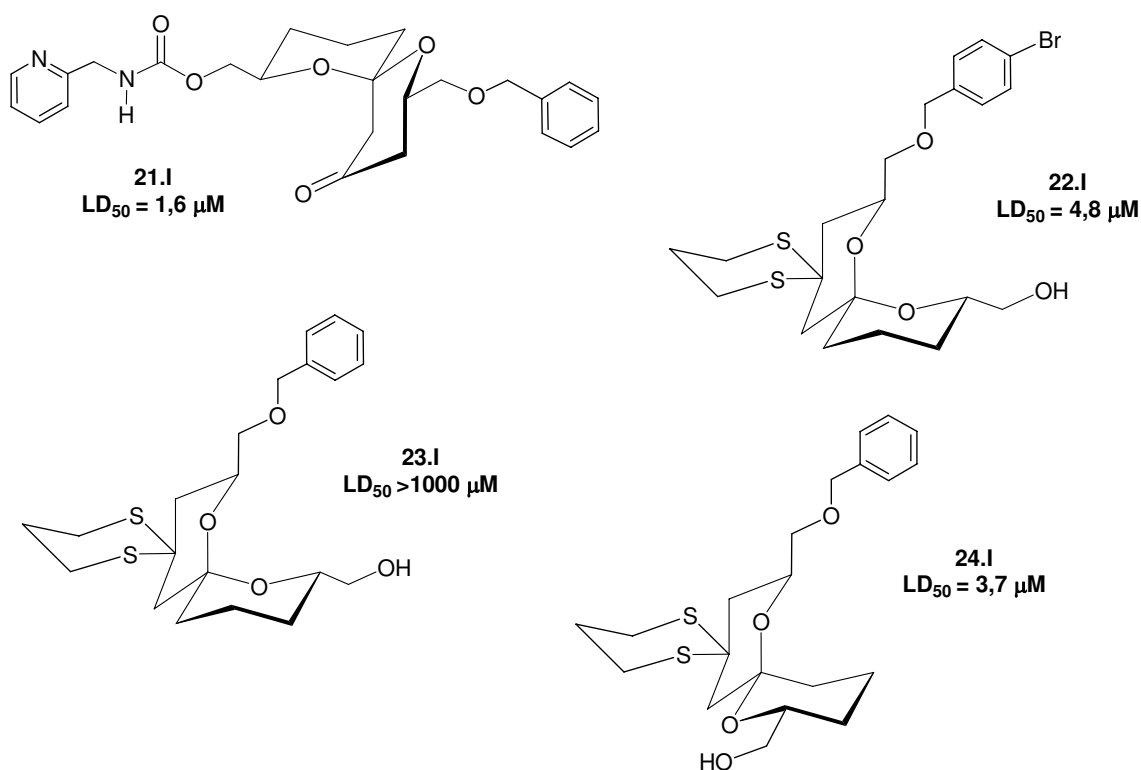
³³ Paterson, I.; Anderson, E. A.; Findlay, A. D.; Knappy, C. S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4768.

³⁴ Milroy, L. G.; Zinzalla, G.; Loiseau, F.; Qian, Z.; Prencipe, G.; Pepper, C.; Fegan, C.; Ley, S. V. *Chem. Med. Chem.* **2008**, *3*, 1922.

³⁵ Sociedade Brasileira de Cancerologia, <http://www.sbcancer.org.br>, acessado em setembro de 2009.

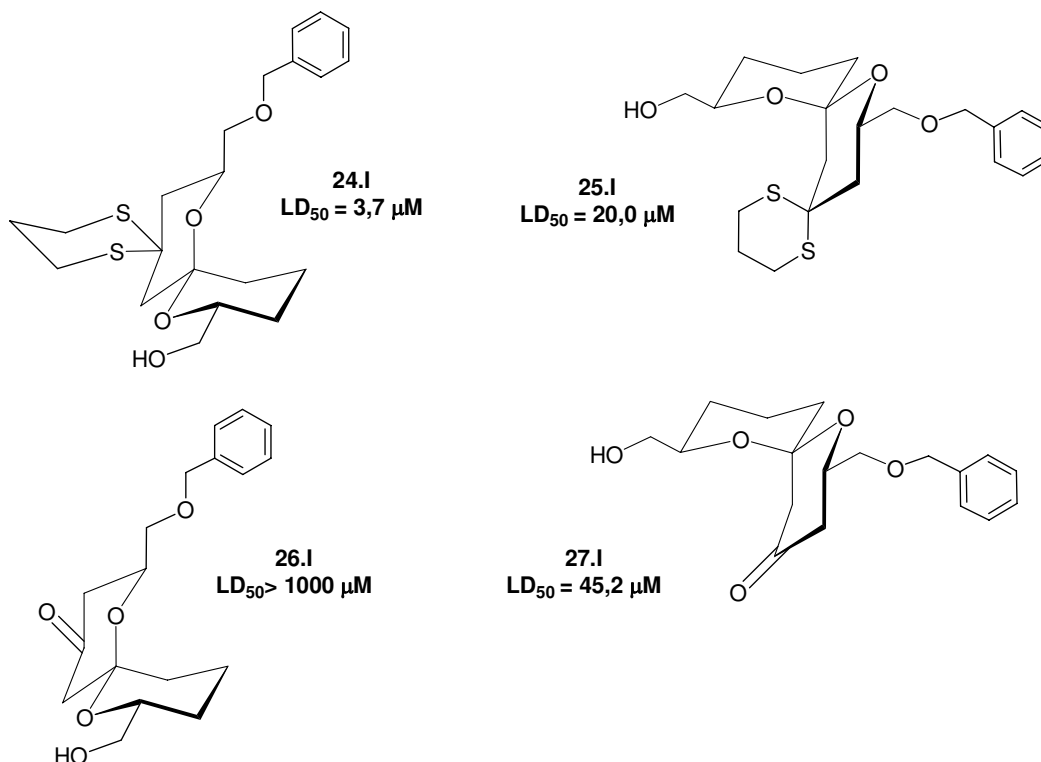
Espirocetais e acetais bicíclicos são unidades recorrentes em muitos produtos naturais com atividade anticâncer e variações estruturais em torno destas funções têm grande chance de identificar novos agentes quimioterapêuticos.

Na série dos espirocetais, a molécula mais ativa foi **21.I** (Esquema 21) apresentando um valor de LD₅₀ de 1,6 µM. A substituição aromática do grupo éter benzílico ocasionou um aumento considerável na atividade (Comparar **22.I** e **23.I**, esquema 21). Alteração na estereoquímica do carbono espiro também provocou uma variação marcante na atividade (Comparar **23.I** e **24.I**, esquema 21).³⁴



Esquema 21

A presença de um anel 1,3-ditianil parece influenciar significativamente na potência da molécula, uma vez que as correspondentes cetonas apresentam menor atividade (Comparar **24.I**, **25.I** e **26.I**, **27.I**, esquema 22).



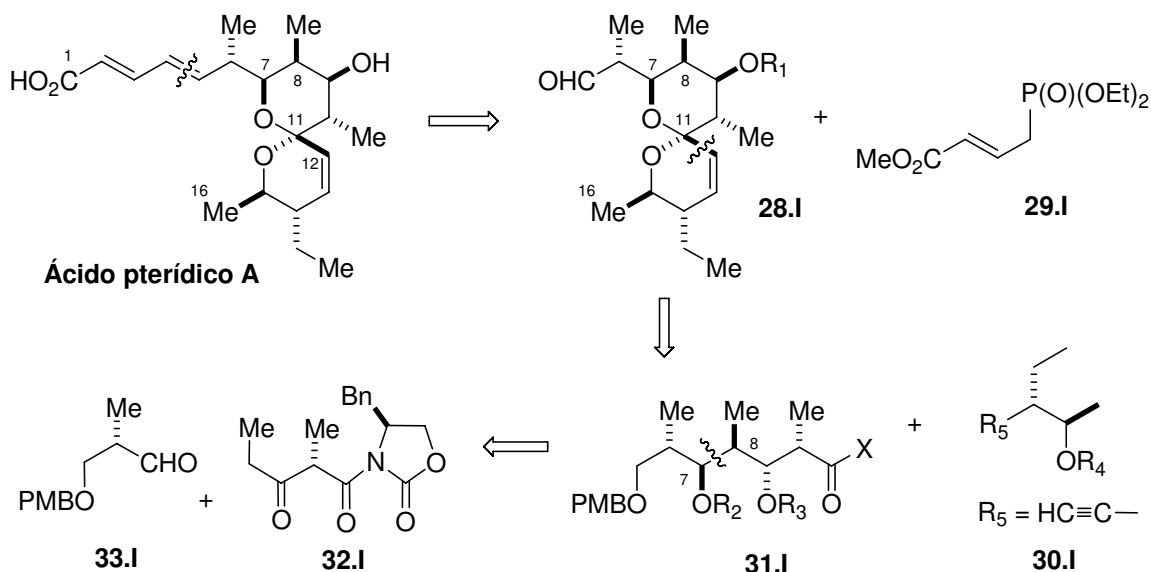
Esquema 22

Os autores demonstraram também que as células afetadas na presença de moléculas ativas são induzidas à morte através de um mecanismo apoptótico e não por necrose.

1.9. Sínteses totais dos ácidos pterídicos A e B

Em 2006, Kuwahara e colaboradores descreveram a primeira síntese total dos ácidos pterídicos A e B.³⁶ O planejamento sintético idealizado pelos autores (Esquema 23) indica a possibilidade de se instalar o dieno e o ácido carboxílico terminal através de uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons entre o aldeído **28.I** e o fosfonocrotonato **29.I**. A unidade espirocetal foi obtida pelo acoplamento entre o acetileno terminal **30.I** e o composto carbonílico **31.I** seguido de transformações adicionais. A ligação C7–C8 em **31.I**, por sua vez, foi construída através de uma reação aldólica assimétrica entre a cetona **32.I** e o aldeído **33.I** (Esquema 23).

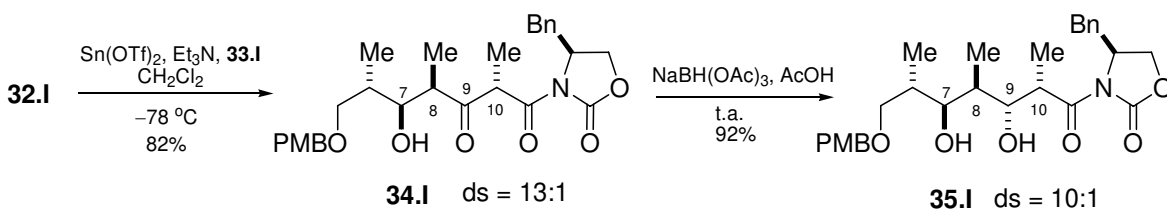
³⁶ (a) Nakahata, T.; Kuwahara, S. *Chem. Commun.* **2005**, 1028. (b) Nakahata, T.; Fujimura, S.; Kuwahara, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4584.



A síntese do ácido pterídico B foi considerada, pelos autores, mais complicada devido à presença de apenas um efeito anomérico em sua unidade espirocetal. A dificuldade foi contornada pela epimerização do ácido pterídico A promovida por MgBr_2 .

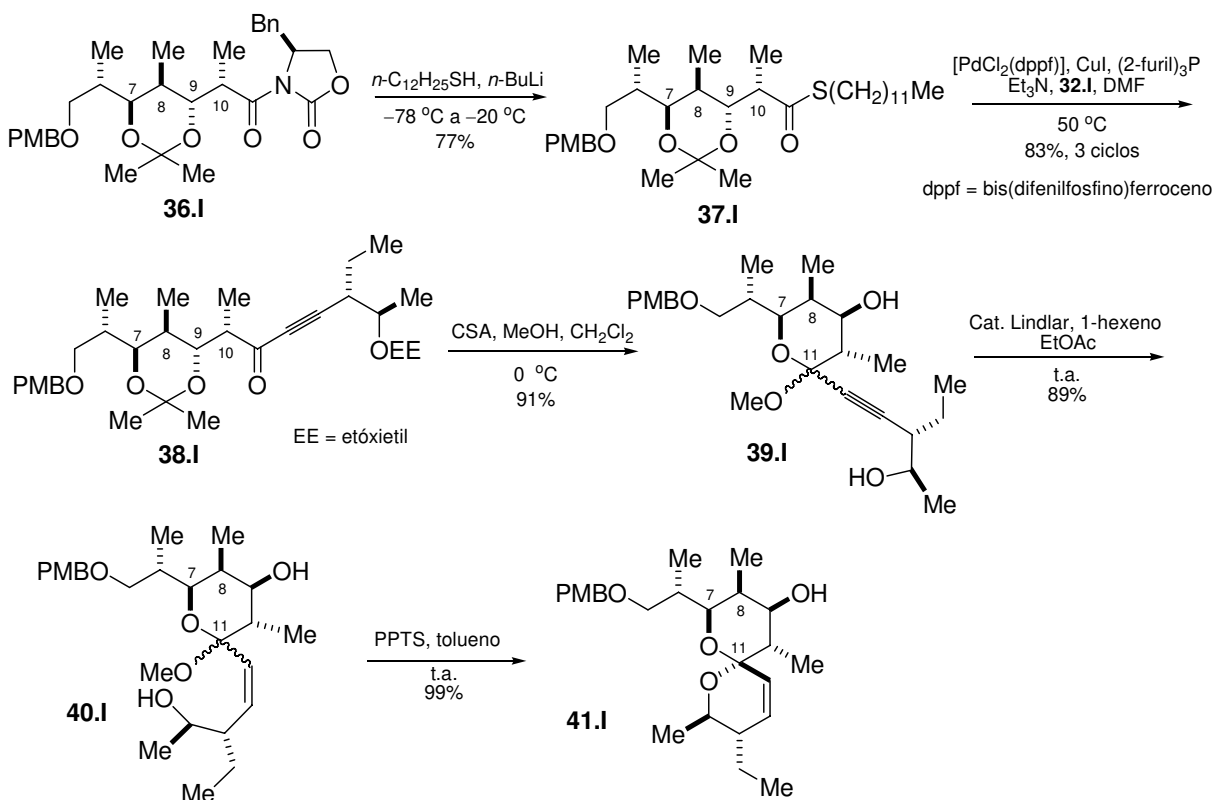
As etapas que conduzem à formação da estereoquímica relativa *syn* entre C9 e C10 e à obtenção da unidade espirocetal serão destacadas visando úteis comparações entre estratégias a serem apresentadas.

A reação aldólica entre a β -ceto imida **32.I** e o aldeído **33.I** na presença de $\text{Sn}(\text{OTf})_2/\text{Et}_3\text{N}$ forneceu uma mistura inseparável de adutos aldol com diastereosseletividade de 13:1 favorecendo o aldol **34.I** mostrado (Esquema 24). Redução diastereosseletiva de **34.I** com $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ conduziu ao diol **35.I** em seletividade considerável (10:1) favorecendo o produto mostrado (Esquema 24).



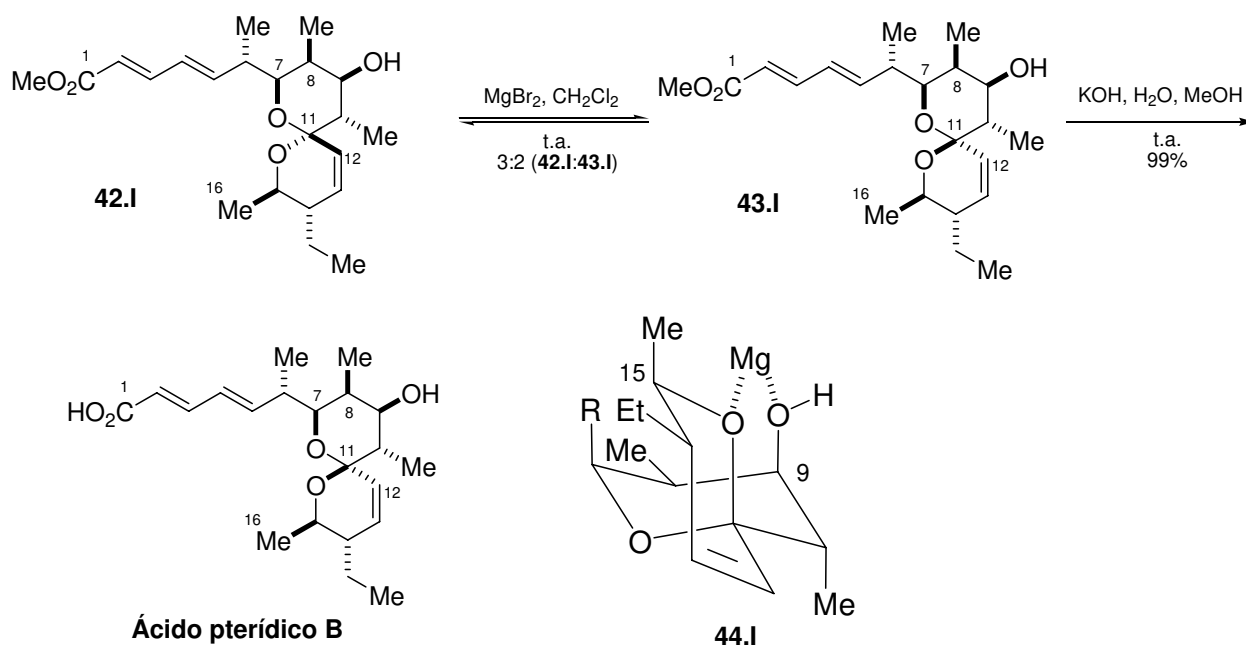
A etapa de redução diastereosseletiva garante a obtenção da estereoquímica relativa *syn* entre os centros C9 e C10.

Para a aquisição da unidade espirocetal, o intermediário **36.I** foi inicialmente convertido no correspondente duodecanotiol éster **37.I** através do tratamento com duodecanotiolato de lítio em THF. Acoplamento catalisado por paládio entre **37.I** e o acetileno terminal **32.I** conduziu a **38.I** com eficiência moderada sendo necessária a repetição da reação em três ciclos. De posse da cetona **38.I** (fragmento C5-C16), os autores procederam à remoção simultânea dos grupos protetores acetal utilizando metanol em meio ácido a 0 °C. É interessante perceber que o tempo reacional necessário foi extremamente longo (três dias). Concomitantemente, ocorreu a formação do acetal cíclico **39.I** como uma mistura inseparável em 91% de rendimento. Tratamento de **39.I** em condições de semihidrogenação catalítica seguido de tratamento ácido da olefina **40.I** forneceu o espirocetal **41.I** como um único estereoisômero (Esquema 25). Transformações adicionais conduziram ao ácido pterídico A de maneira diastereosseletiva.



Esquema 25

Com a obtenção do éster do ácido pterídico A de maneira seletiva, os autores procederam à epimerização deste visando a obtenção do ácido pterídico B. Esta reação empregou MgBr_2 , o qual já havia sido utilizado como catalisador na epimerização do intermediário espirocetal na síntese da pinatoxina A realizada por Kishi e colaboradores³⁷ Tratamento de **42.I** em CH_2Cl_2 com 3-4 equivalentes de MgBr_2 anidro à temperatura ambiente promoveu a equilibração desejada fornecendo uma mistura separável de **42.I** e seu epímero **43.I** na proporção de 3:2, respectivamente. Hidrólise subsequente de **43.I** conduziu ao ácido pterídico B (Esquema 26). Os autores assumem a participação do cátion Mg^{2+} na formação do epímero em C11 do ácido pterídico A. Provavelmente, espécies queladas como **44.I** (Esquema 26) possam ser obtidas a partir de **42.I**. Diante da disposição axial dos grupos R e metila em **44.I**, o equilíbrio conformacional passa a favorecer o espirocetal com apenas um efeito anomérico e os referidos substituintes na posição equatorial (espirocetal do ácido pterídico B).

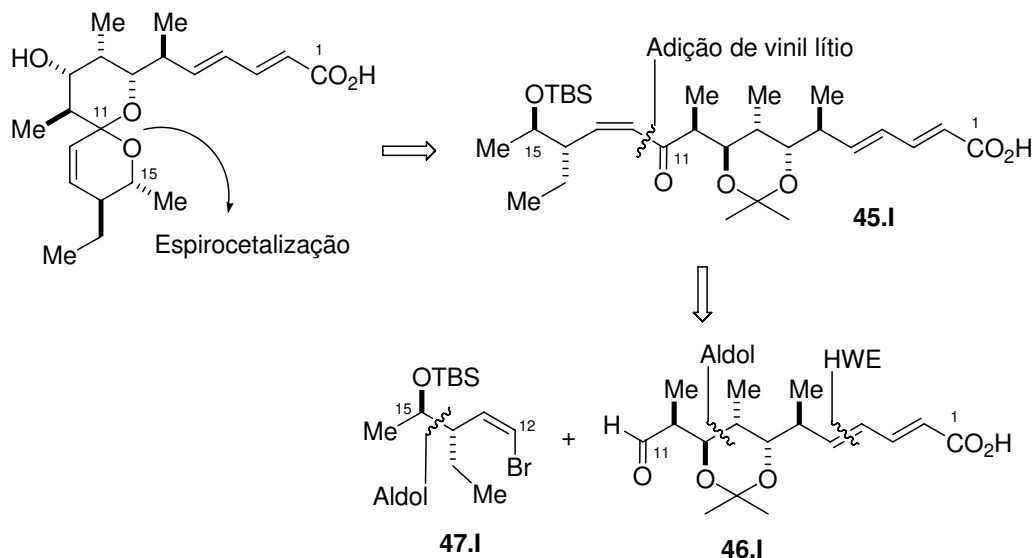


A síntese total do ácido pterídico A foi realizada em 14 etapas com rendimento global de 2,4%. Deve-se considerar que houve a necessidade de se

³⁷ McCauley, J. A.; Nagasawa, K.; Lander, P. L.; Mischke, S. G.; Semones, M. A.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7647.

realizar três ciclos reacionais na obtenção de **38.I**. Além disto, o ácido pterídico B só pôde ser obtido através da reação de epimerização do ácido pterídico A em uma situação na qual ainda existe o favorecimento do isômero com duplo efeito anomérico.

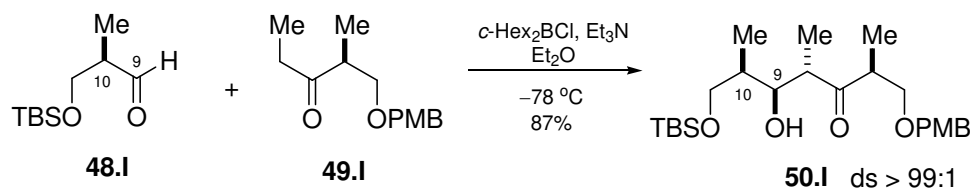
Em 2008, Paterson e colaboradores descreveram outra síntese total dos ácidos pterídicos A e B. Segundo a proposta dos autores (Esquema 27), ambos os ácidos seriam obtidos em uma única etapa através da reação de ciclização da enona **45.I**. Esta seria proveniente do acoplamento entre o aldeído **46.I** e brometo de vinila **47.I**. Estas duas unidades seriam obtidas pelos autores em alta seletividade e rendimento utilizando-se reações aldólicas intermediadas por boro, metodologia bem desenvolvida no grupo de Paterson (Esquema 27). A cadeia lateral insaturada e o ácido carboxílico terminal também seriam instalados em C7 *via* reação de Horner-Wadsworth-Emmons com fosfonocrotonato.



Esquema 27

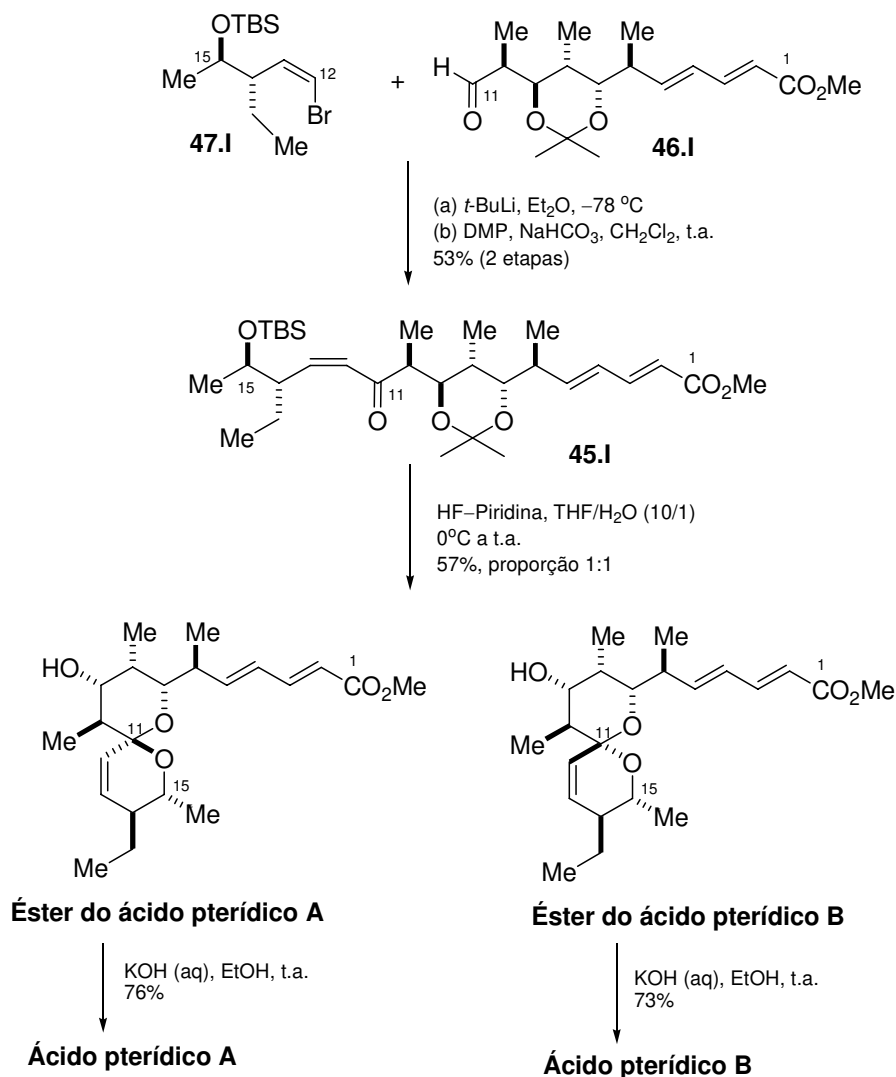
Novamente, apenas as etapas que conduzem à obtenção da estereoquímica relativa *syn* entre C9 e C10 e à formação da unidade espirocetal serão destacadas. A reação aldólica entre o aldeído **48.I** e a etil cetona **49.I** na presença de *c*-Hex₂BCl/Et₃N forneceu o aduto aldol *anti* **50.I** esperado em 87% de rendimento e diastereosseletividade maior que 99:1. A formação altamente seletiva da estereotriade (C8, C9 e C10) *anti, syn* em **50.I** garante a presença da

estereoquímica relativa *syn* entre os centros C9 e C10 assim como as corretas configurações absolutas em ambos (Esquema 28).



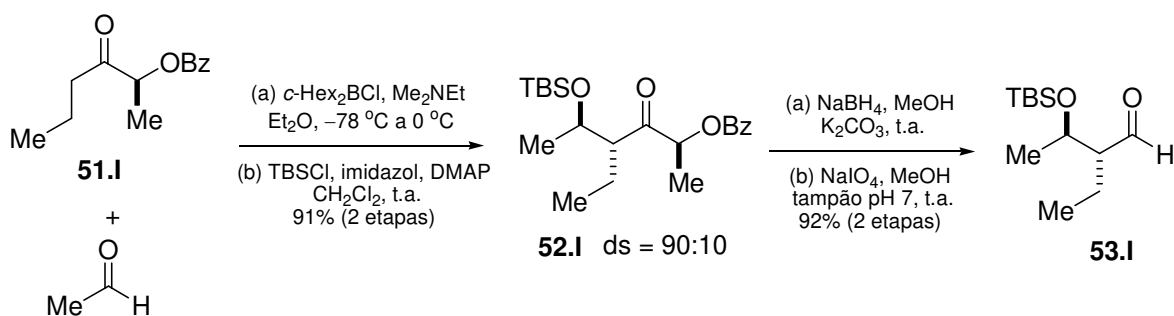
Esquema 28

O tratamento do brometo **47.I** com *t*-butil lítio em Et₂O a -78 °C, seguido da adição do aldeído **46.I** forneceu dois alcoóis epiméricos, os quais foram submetidos à oxidação de Dess-Martin conduzindo a enona **45.I** em 53% de rendimento total. De posse da enona, os autores procederam à remoção dos grupos protetores da molécula visando posterior espirocetalização. Após várias tentativas mal sucedidas de remoção dos grupos protetores, o tratamento com HF-piridina em THF/H₂O a 0 °C mostrou-se uma boa escolha fornecendo os ésteres dos ácidos pterídicos em 57% de rendimento e em proporção de 1:1. A reação de hidrólise de cada éster forneceu os respectivos ácidos pterídicos (Esquema 29).



Esquema 29

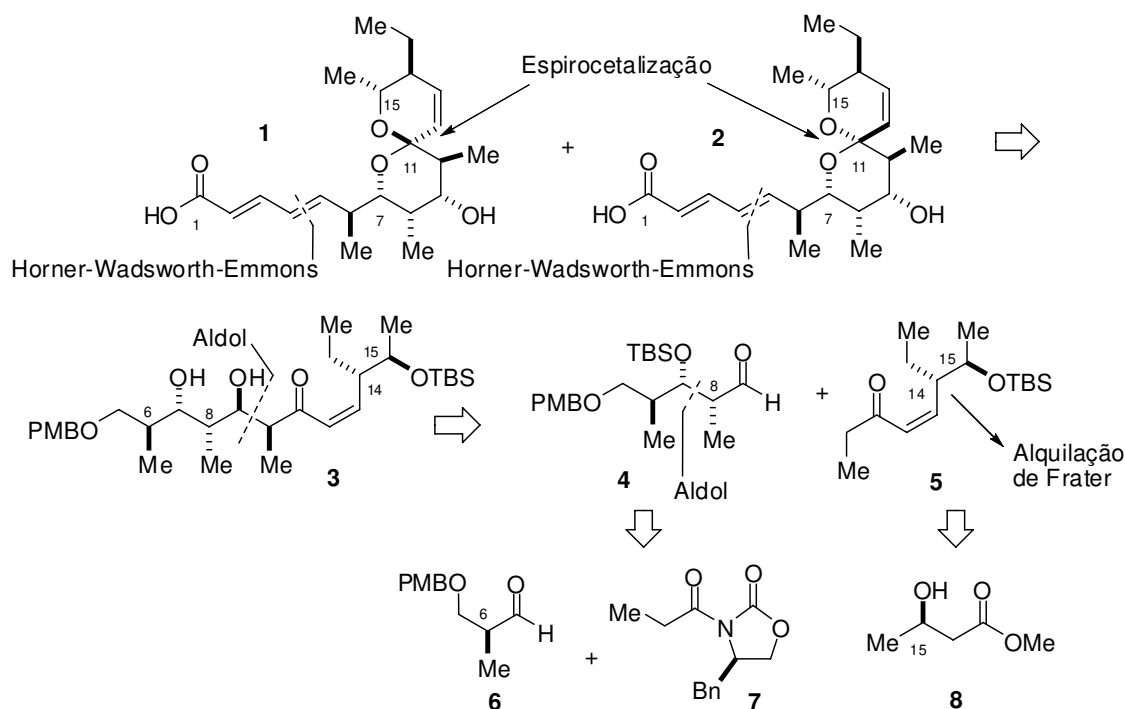
A síntese dos ácidos pterídicos A e B foi realizada em 12 etapas com rendimento global combinado de 10,6%. Até o momento esta é a rota mais curta, porém apresenta um inconveniente relacionado ao “desperdício de carbonos estereogênicos”. A obtenção do aldeído **53.I**, o qual dará origem ao brometo de vinila **47.I**, envolve uma reação aldólica *anti* intermediada por boro entre a propil cetona **51.I** e o acetaldeído seguido de proteção com TBSCl fornecendo **52.I** em alta seletividade e rendimento (Esquema 30). No entanto, é necessária a remoção de um dos centros estereogênicos para a aquisição do aldeído, decorre daí o desperdício de um centro estereogênico que funciona como um auxiliar quiral não-recuperável (Esquema 30).



Esquema 30

2. Objetivos

Como o suplemento natural é extremamente restrito, iniciamos estudos visando a síntese total dos ácidos pterídicos A e B de forma eficiente e flexível de modo a fornecer material para estudos biológicos adicionais e permitir a preparação de análogos estruturais. Em nossa análise retrossintética de **1** e **2** (Esquema 31), foi revelado que a cadeia lateral em C7 pode ser obtida via reação de Horner-Wadsworth-Emmons utilizando-se 4-fosfonocrotonato de trietila. A unidade espirocetal seria formada pela desproteção total de **3** o qual seria proveniente de uma reação aldólica *syn* com adição *anti*-Felkin entre o aldeído **4** e o enolato *Z* da etil cetona **5** em uma rota convergente. O aldeído **4** seria obtido explorando-se a reação aldólica assimétrica de Evans entre o aldeído **6** e a *N*-propioniloxazolidinona **7**. Empregando-se uma alquilação assimétrica de Frater do éster comercial (*R*)-3-hidróxibutanoato de metila **8**, planejamos a obtenção do estereocentro em C14 na etil cetona **5**.



Esquema 31

3. Resultados e Discussão

3.1. Rota sintética para obtenção do aldeído 4 (fragmento C5-C9)

Reação aldólica entre o enolato de boro³⁸ da *N*-propioniloxazolidinona-(*R*)-**(7)** e o aldeído **6**³⁹ conduziu ao aldol **9** em 75% de rendimento e diastereosseletividade maior que 95:05 determinada por RMN de ¹H. A confirmação da configuração relativa e absoluta do aldol **9** foi realizada por comparação com os dados existentes na literatura (Esquema 32).⁴⁰

Proteção da hidroxila secundária de **9** com TBSOTf forneceu o aldol protegido **10** em 92% de rendimento.⁴¹ Clivagem redutiva de **10** utilizando-se LiBH₄/metanol conduziu ao álcool **11** em 65% de rendimento.⁴² Oxidação do

³⁸ (a) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83. (b) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. (c) Evans, D. A.; Taber, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4675.

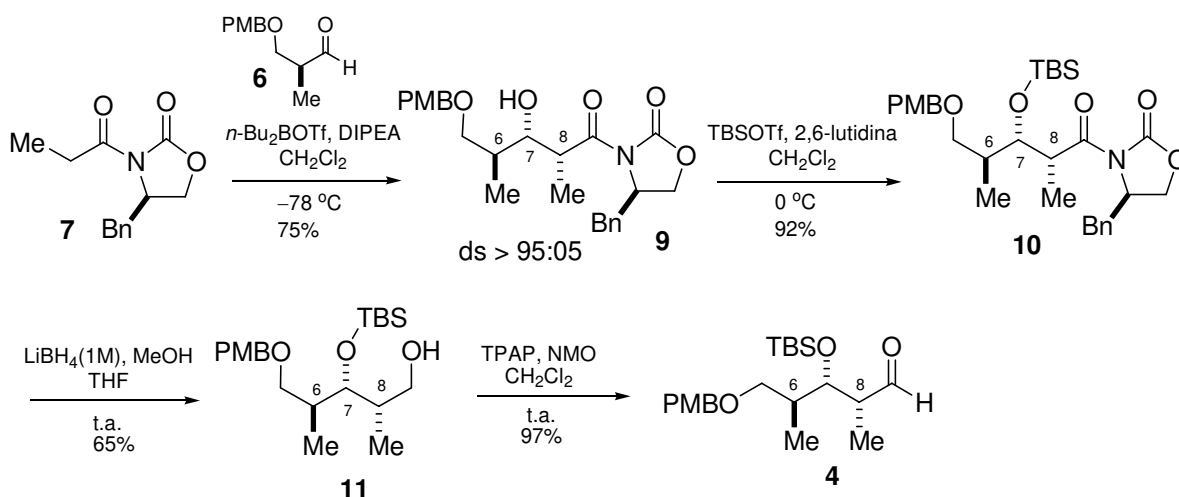
³⁹ O aldeído **6** foi preparado a partir do éster de Roche comercial (*S*) através da seqüência: 1. Proteção com acetimidato de *p*-metóxi-benzila, 2. Redução ao álcool com DIBAL-H e 3. Oxidação de Swern. Rendimento global para 3 etapas: 83%.

⁴⁰ (a) Dias, L. C.; Lima, D. J. P.; Gonçalves, C. C. S.; Andricopulo, A. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1491. (b) Smith, A. B. III; Beauchamp, T. J.; La March, M. J.; Kaufman, M. D.; Qiu, Y.; Arimoto, H.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654. (c) Dias, L. C.; de Sousa, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5625.

⁴¹ (a) Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Dias, L. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2737. (b) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Côté, B.; Coleman, P. J.; Dias, L. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2744. (c) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Coleman, P. J.; Côté, B.; Dias, L. C.; Rajapakse, H. A.; Tyler, A. N. *Tetrahedron* **1999**, *29*, 8671.

⁴² Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**; *114*, 9434.

álcool **11** com TPAP/NMO à temperatura ambiente forneceu o aldeído **4** em 97% rendimento (Esquema 32).^{43,44} Comparação com os dados existentes na literatura para o aldeído **4** demonstrou a manutenção das configurações relativa e absoluta de todos os centros estereogênicos durante a sequência de reações incluindo a etapa de oxidação. Para a continuação da rota sintética, o produto bruto foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.



Esquema 32

3.2. Rota sintética para obtenção da etilcetona **5** (fragmento C10-C15)

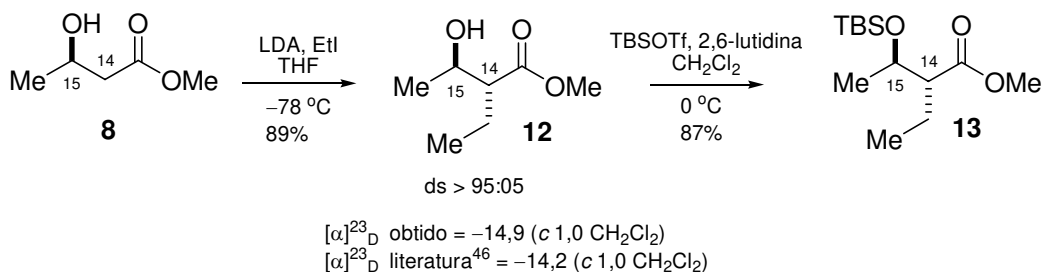
A alquilação de Frater do (*R*)-3-hidróxibutanoato de metila **8** segundo o procedimento de Seebach⁴⁵ forneceu o éster **12** em 89% de rendimento e razão entre diastereoisômeros, determinada por RMN de ^1H , maior que 95:05 favorecendo o isômero com estereoquímica relativa *anti* entre C14 e C15. A confirmação da configuração relativa e absoluta do éster **12** foi possível comparando-se os dados de RMN de ^1H , ^{13}C e $[\alpha]_D$ com os disponíveis na literatura⁴⁶: $[\alpha]_D^{23}$ obtido: $-14,9$ (*c* 1,0 CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{23}$ literatura: $-14,2$ (*c* 1,0 CH_2Cl_2) (Esquema 33). Proteção da hidroxila secundária do éster **12** com TBSOTf conduziu ao éster protegido **13** em 87% de rendimento (Esquema 33).

⁴³ (a) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639. (b) Bloch, R.; Brillet, C. *Synlett* **1991**, 829.

⁴⁴ Rendimento total para 4 etapas: 43%.

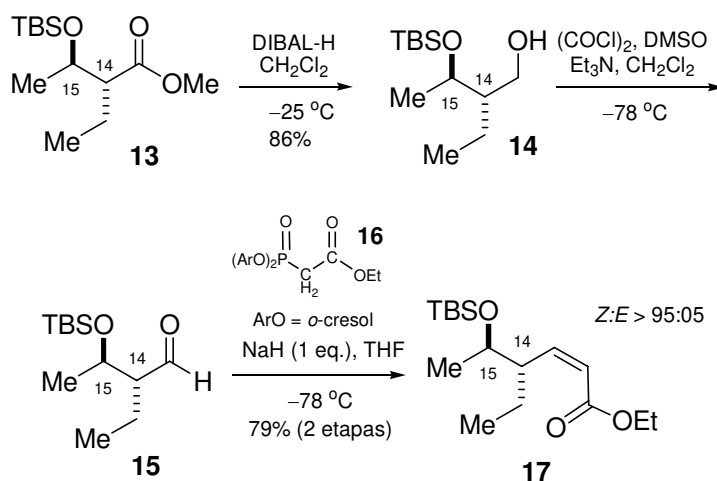
⁴⁵ (a) Seebach, D.; Chow, H. F.; Jackson, R. F. W.; Sutter, M. A.; Thaisrivongs, S.; Zimmerman, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281. (b) Frater, G.; Müller, U.; Günther, W. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269.

⁴⁶ Evans, D. A.; Fitch, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 454.



Esquema 33

Redução do éster protegido **13** com DIBAL-H forneceu o álcool **14** em 86% de rendimento. Oxidação de **14** nas condições de Swern⁴⁷ conduziu ao aldeído **15**. A mesma sequência de reações que conduz até este aldeído também foi utilizada por Evans e colaboradores na síntese da elaiofilina.⁴⁶ Desta forma, foi possível a comparação com os dados existentes na literatura para o aldeído **15**, o que demonstrou a manutenção das configurações relativa e absoluta para todos os centros estereogênicos até este ponto. O aldeído **15** foi utilizado sem prévia purificação na reação de Horner-Wadsworth-Emmons com o fosfonato *Z*-seletivo **16**⁴⁸ fornecendo o éster α,β -insaturado **17** em 79% de rendimento para 2 etapas (*Z*:*E* > 95:05, Esquema 34). O valor de 11,7 Hz para a constante de acoplamento entre os hidrogênios da dupla ligação confirma a geometria (*Z*) da mesma.

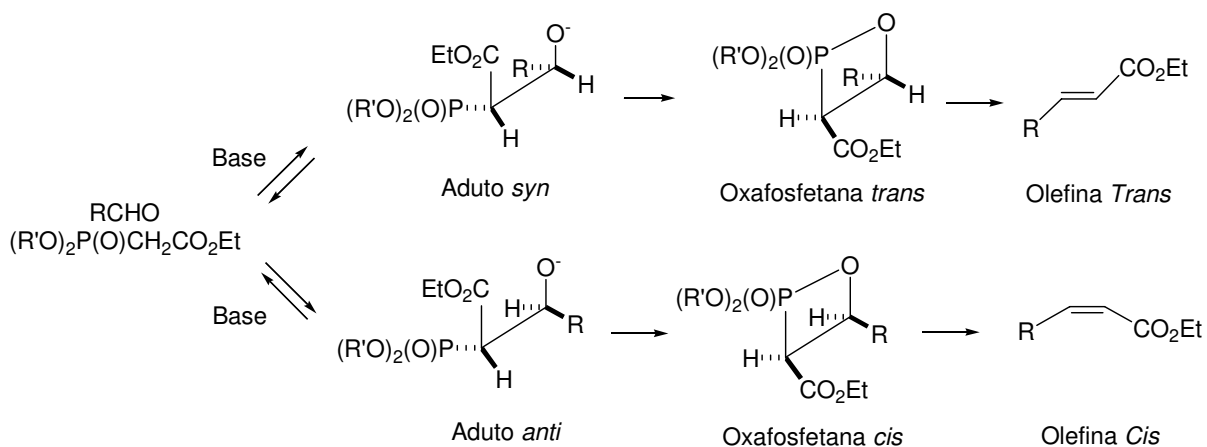


Esquema 34

⁴⁷ (a) Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480. (b) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.

⁴⁸ (a) Ando, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4105. (b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934. (c) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411.

A estereosseletividade nas reações de Horner-Wadsworth-Emmons pode ser justificada por fatores cinéticos e termodinâmicos controlando a formação reversível de adutos *cis* e *trans*^{49,50} (Esquema 35).



Esquema 35

A formação predominante das olefinas *trans* no caso dos reagentes dialquilfosfonoacetatos pode ser explicada como resultado da formação de um aduto *syn* (relação entre o grupo fosfonato e o grupo R do aldeído) que conduz à oxafosfetana *trans* (relação entre o grupo éster e o grupo R do aldeído) termodinamicamente mais estável. Já a formação predominante de olefinas *cis* pode ser resultado do aumento da eletrofilicidade do fósforo⁴⁹ devido ao caráter retirador de elétrons dos grupos substituintes como nos casos envolvendo fosfonatos de Still-Gennari⁵¹ [bis(trifluoroetil)fosfonoacetatos] e fosfonatos de Ando (diarilfosfonoacetatos). Estes fosfonatos (*Z*)-seletivos tornam a formação do aduto *anti* irreversível conduzindo rapidamente à oxafosfetana *cis*, a qual evolui para a olefina *cis*.

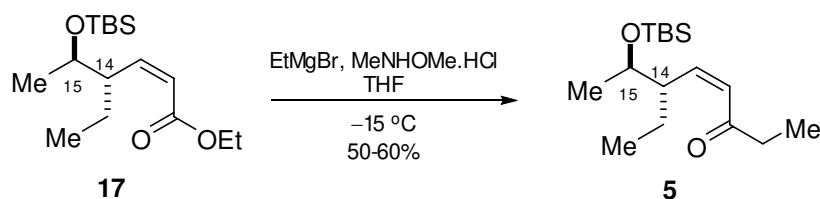
Adição de $EtMgBr$ ao éster α,β -insaturado **17** na presença de cloridrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina segundo procedimento descrito por Kinder Jr. e colaboradores⁵² para outros sistemas conduziu à etil cetona α,β -insaturada **5** em uma única etapa porém em rendimentos moderados (50-60%) (Esquema 36).

⁴⁹ (a) Ando, K.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6815. (b) Bestmann, H. J. *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 515. (c) Brandt, P.; Norrby, P. O.; Martin, I.; Rein, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1280.

⁵⁰ Para um interessante *review* sobre o tema: Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

⁵¹ Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405.

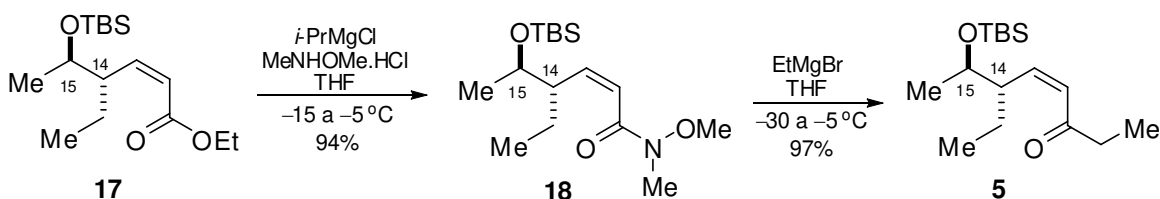
⁵² Francavilla, C.; Chen, W.; Kinder Jr., F. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1233.



Esquema 36

Provavelmente, a dificuldade de se controlar a adição do reagente de Grignard ao grupo carbonila do éster pode ter ocasionado a formação do respectivo álcool terciário, o que justificaria os rendimentos moderados.

Diante dos resultados obtidos, realizou-se a mesma reação, porém em duas etapas. Adição de cloridrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina ao éster α,β -insaturado **17** na presença de *i*-PrMgCl⁵³ forneceu a amida de Weinreb α,β -insaturada **18** em 94% de rendimento.^{54,55} Posterior adição de EtMgBr à amida α,β -insaturada **18** conduziu à etil cetona **5** como único isômero, determinado por RMN de ¹H, em 97% de rendimento (Esquema 37).



Esquema 37

Em todas as situações nas quais foi realizada a purificação da etil cetona **5** por coluna cromatográfica houve notável isomerização da dupla ligação, mesmo quando utilizado Et₃N para redução da acidez da sílica (Figura 10).

⁵³ Tsuchiya, Y.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4851.

⁵⁴ (a) Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171. (b) Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989.

⁵⁵ Para uma referência recente sobre preparação de amidas de Weinreb diretamente de ácidos carboxílicos: Niu, T.; Zhang, W.; Huang, D.; Xu, C.; Wang, H.; Hu, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4474.

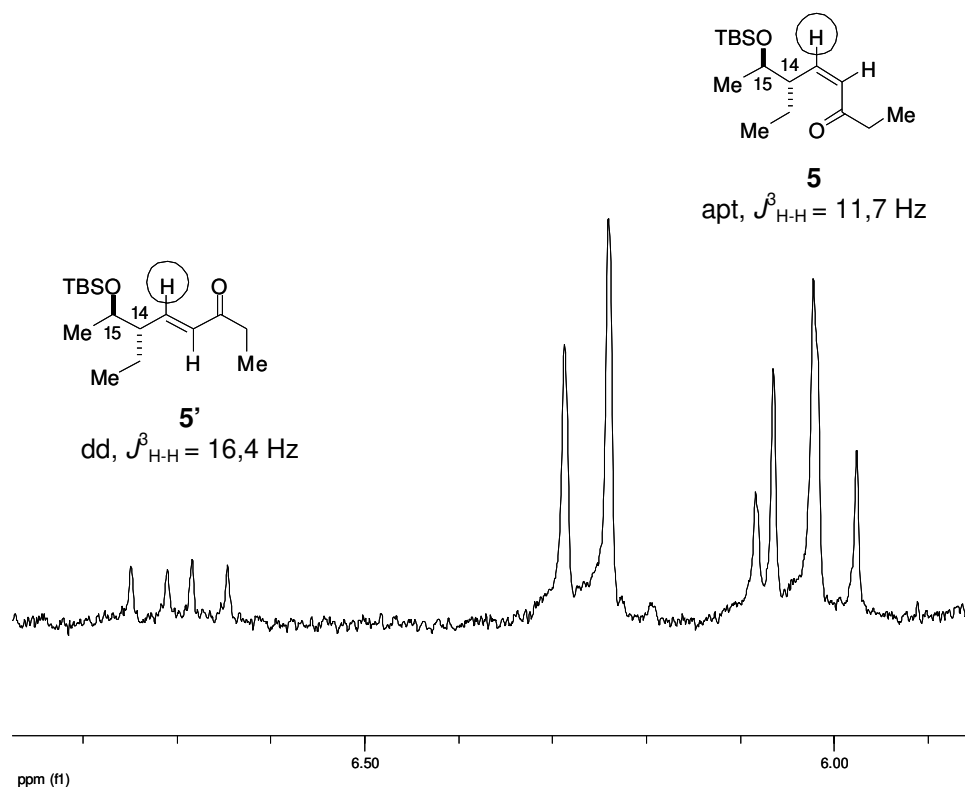


Figura 10- Sinais de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) para os hidrogênios olefínicos das etil cetonas **5'** e **5**.

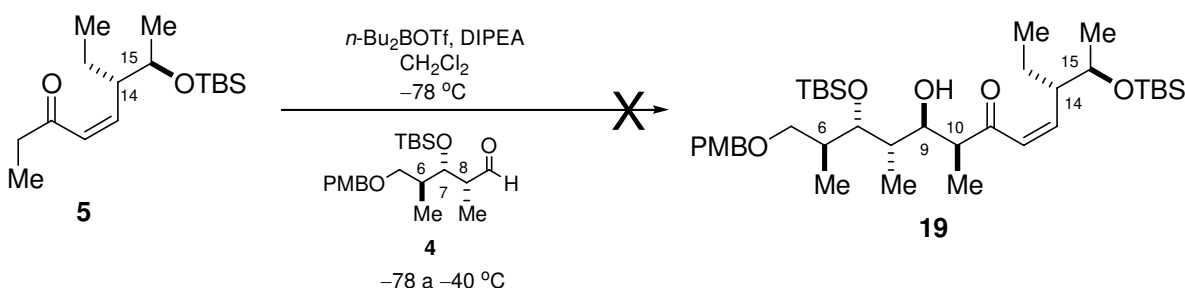
Esta observação encontra suporte no trabalho de Jin e colaboradores⁵⁶. Desta forma, a etil cetona **5**, após verificação de sua pureza por RMN de ^1H , foi utilizada sem prévia purificação.

3.3. Rota sintética visando a obtenção do fragmento C5-C15 e correspondentes espirocetais dos ácidos pterídicos A e B.

Em acordo com a rota sintética proposta, a reação aldólica entre o aldeído **4** e o enolato de boro da etil cetona **5** seria realizada visando a obtenção do aldol **19**. A estereoquímica desejada para **19** seria resultante da formação do aldol *syn* em uma adição *anti*-Felkin ao aldeído **4**. É possível considerar uma modesta preferência para a relação 1,3-*anti* entre o centro β -alcóxido do aldeído (em C7) e a hidroxila em C9, exatamente a situação desejada. Além disto, uma vez que enolatos *Z* preferem adição *anti*-Felkin e sendo possível utilizar condições de enolização que favoreçam este enolato e o aldol *syn* subsequente, tais elementos de estereosseletividade estariam agindo em favor da formação do aldol **19**. Apesar

⁵⁶ Yu, W.; Su, M.; Jin, Z.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6725.

das previsões serem favoráveis (o que naturalmente não descarta uma indução remota por parte dos outros centros da etil cetona), surpreendentemente, não foi possível obter o aldol **19** (Esquema 38), sendo isolada apenas uma mistura complexa de produtos. A análise da mistura reacional bruta, por RMN de ^1H , não indicou a presença de nenhum produto contendo dupla ligação, o que nos levou a imaginar uma provável adição de Michael ao aldol **19** ou à própria etil cetona **5**, na etapa de oxidação ou enolização, respectivamente.



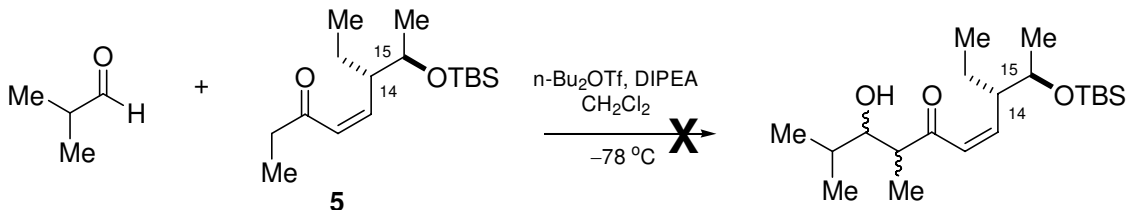
Esquema 38

Tentativa de reação aldólica utilizando-se enolato de titânio também não foi bem sucedida sendo recuperados apenas os materiais de partida.⁵⁷

Uma busca mais cuidadosa na literatura mostrou pouquíssimos resultados envolvendo reações aldólicas intermediadas por boro com etil cetonas α,β -insaturadas de geometria *E* e nenhum resultado para aquelas de geometria *Z*. As reações que empregavam etil cetonas α,β -insaturadas com geometria *E*⁵⁸ não envolviam duplas estereoinduções, mas poderiam fornecer evidências de que seria possível realizar a reação aldólica em questão utilizando enolatos de boro. Foi então realizado um estudo-modelo para reações aldólicas entre a etil cetona **5** e o isobutiraldeído visando otimização das condições reacionais. Os dados da tabela 3 mostram os resultados obtidos com enolatos de boro em uma determinada ordem de adição.

⁵⁷ Evans, D. A.; Clark J. S.; Metternich, R.; Novak, V. J.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866.

⁵⁸ Reiter, M.; Turner, H.; Mills-Webb, R.; Gouverneur, V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8478.

Tabela 3. Reação aldólica entre o isobutiraldeído e a etil cetona **5** intermediada por boro.^(a) Ordem de adição: 1° – cetona, 2° – Ácido de Lewis, 3° – Base, 4° – Aldeído.

Entrada	Nº de equivalentes de isobutiraldeído	Nº de equivalentes da etil cetona 5	Temperatura de enolização (°C)	Aldol
1	1,0 eq.	1 eq.	0	-
2	1,0 eq.	1 eq.	-78	-
3	2,5 eq.	1 eq.	-78	-

(a) Tempo enolização para todas as entradas: 1 hora

Em todos os casos, não foi possível obter o produto desejado sendo isolada uma mistura de produtos os quais não apresentavam sinais de dupla ligação pela análise de RMN de ¹H da mistura reacional bruta. Neste ponto, acreditávamos que o problema estava na etapa de hidrólise. No entanto, nesta nova seqüência de reações não foi utilizado o tratamento usual (envolvendo peróxido de hidrogênio) e sim a simples agitação com o tampão fosfato pH = 7 segundo descrito por Paterson e colaboradores⁵⁹. Desta forma, o problema parecia não estar relacionado à etapa de hidrólise. Concentrando-se, agora, na reação aldólica percebemos que a ordem de adição utilizada por Gouverneur e colaboradores, a qual se baseou em um antigo trabalho de Paterson e colaboradores⁶⁰, utilizava uma seqüência de adição pouco usual em nosso laboratório. Eram adicionados em primeiro lugar o ácido de Lewis, em segundo lugar a base, em terceiro lugar a etil cetona e por fim o aldeído. A repetição da reação entre o aldeído **4** e a etil cetona **5** intermediada por boro empregando-se esta ordem e tempo de enolização de 2 horas não conduziu ao aldol **19**, mas mostrou algumas pistas interessantes do que possivelmente estava acontecendo.

A inspeção da reação por CCD indicava a presença de uma mancha bem polar, a qual, após isolamento e análise por RMN de ¹H mostrou sinais que pareciam ser da etil cetona, mas não apresentava o sinal típico de dupla ligação. A

⁵⁹ Paterson, I.; Findlay, A. D.; Florence, G. J. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5806.⁶⁰ Paterson, I.; Osborne, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2213. (b) Paterson, I.; Wallace, D. J.; Cowden, C. J. *Synthesis* **1998**, 639.

ausência dos sinais para a dupla ligação indicava que, como anteriormente discutido, uma adição de Michael por um nucleófilo (Nu, figura 11) poderia ter ocorrido. Não foram observados sinais do protetor TBS. Esta última observação pode ser explicada por alguma acidez acentuada do meio reacional. Talvez a presença de ácido trifílico originado da hidrólise do borotriflato possa responder por esta acidez. A partir desta última suposição o quadro geral se torna mais claro. A figura 11 mostra um sinal pertencente aos hidrogênios de metila **A** na etil cetona **5**. O sinal referente aos hidrogênios do TBS deveria estar junto ao tripleto mostrado.

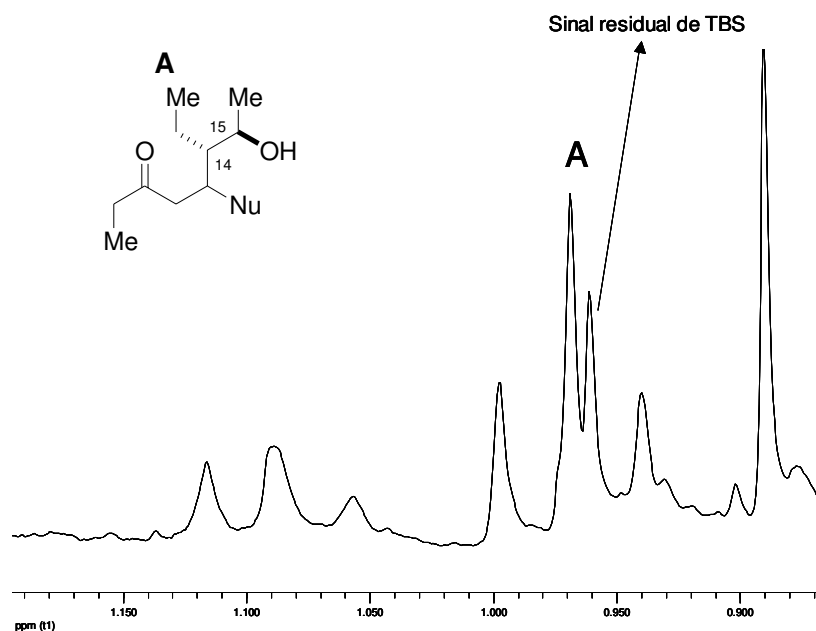


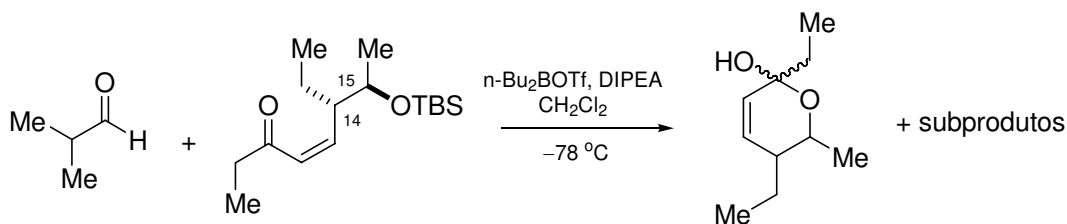
Figura 11- Sinal referente à metila **A** da provável espécie obtida e um sinal residual de TBS. Espectro obtido em C_6D_6 (250 MHz).

O espectro completo da figura 11 apresenta outros sinais possivelmente referentes a outras espécies, mas o que realmente chama a atenção é a ausência dos sinais referentes ao protetor TBS e a presença de sinais típicos da etil cetona **5**.

Infelizmente, a repetição da reação aldólica entre o isobutiraldeído e a etil cetona **5** utilizando-se borotriflato preparado no dia da reação não permitiu a obtenção do aldol **19**. O espectro do bruto não apresentou, novamente, os sinais de dupla ligação.

Em outra ocasião, foi obtido para esta mesma reação o produto de desproteção da etil cetona **5** e posterior ciclização na carbonila em C11. Neste caso, foi possível observar a presença da dupla ligação no espectro de RMN de

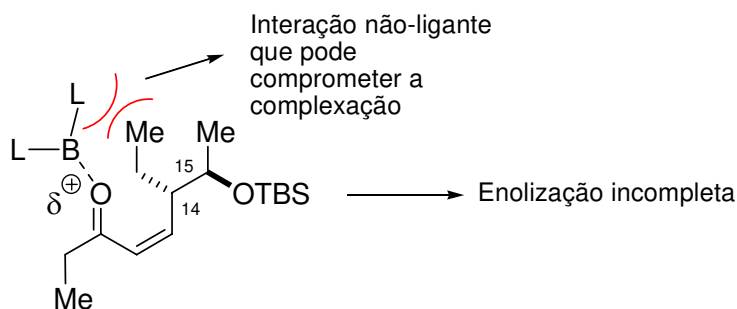
^1H da mistura bruta, mas esta se encontrava em menor deslocamento químico, condizente com a perda da conjugação com a carbonila (Esquema 39).



Esquema 39

Mesmo o emprego de condições reacionais alternativas através da adição da cetona, do ácido de Lewis, da base e do aldeído simultaneamente (situação que vem funcionando em muitos casos em nosso laboratório) não conduziu ao produto desejado.

Aparentemente, a geometria da dupla ligação parece ser o elemento chave para o entendimento dos resultados. Como já mencionado, Gouverneur e colaboradores realizaram reações aldólicas envolvendo enolatos de boro de etil cetonas α,β -insaturadas com geometria *E*, o que mostra a possibilidade de se obter adutos aldóis por esta metodologia. Em nosso caso, a geometria *Z* da dupla ligação pode dispor a cadeia alquílica de modo a interferir na complexação do ácido de Lewis sobre a carbonila da enona (Esquema 40).

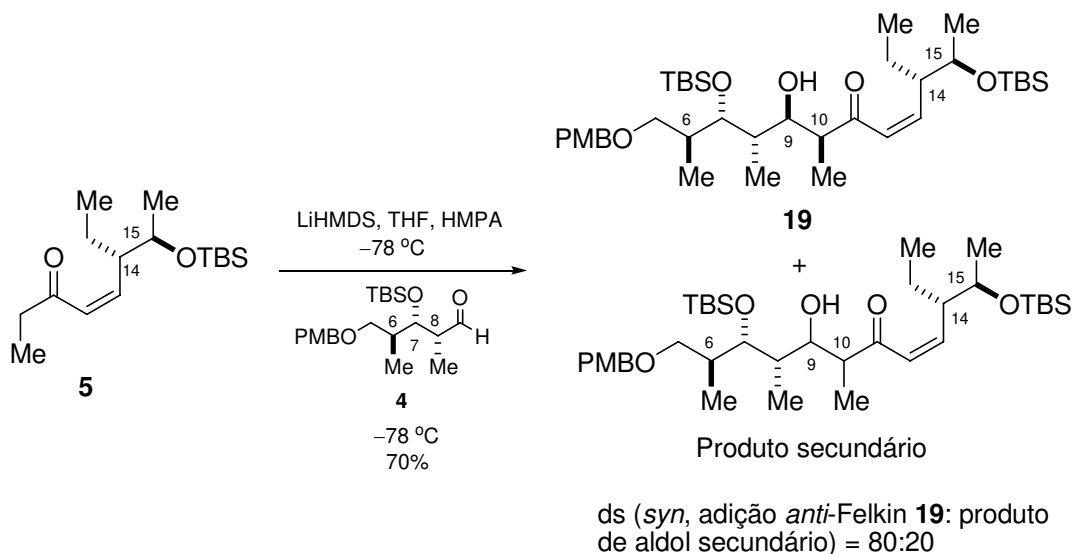


Esquema 40

O comprometimento da complexação reduziria a acidez do hidrogênio α -carbonílico o que pode impedir uma enolização completa. Desta forma, o aduto aldol não seria obtido e surgiriam caminhos reacionais competitivos gerando produtos laterais.

Considerando-se os vários exemplos na literatura⁶¹ envolvendo reações aldólicas com enolatos de lítio em seletividades razoáveis (diastereosseletividades de cerca de 85:15) e o fato descrito por Evans e colaboradores de que a influência relativa do aldeído ou do enolato pode ser aumentada dependendo do metal coordenante utilizado na reação, fomos levados a investir em uma alternativa. Em reações envolvendo duplas estereoinduções empregando-se boro, a importância do enolato é aumentada com grande influência do centro α -carbonílico enquanto que com enolatos de lítio a maior importância é para os centros estereogênicos do aldeído. Uma vez que a etil cetona **5** não apresenta centros nas posições α e β -carbonila, seria interessante aumentar a influência dos centros estereogênicos do aldeído de modo a obter maiores seletividades, justificando o emprego do enolato de lítio.

Desta forma, a reação aldólica otimizada entre a etil cetona **5** e o aldeído **4** intermediada por LiHMDS/HMPA foi realizada em 70% de rendimento (Esquema 41). Após purificação por coluna cromatográfica, o aldol **19** *syn* com adição *anti*-Felkin, inédito na literatura, foi obtido em 56% de rendimento como um único produto. Outro produto de aldol secundário também foi isolado em 14% de rendimento.



Esquema 41

⁶¹ (a) Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066. (b) Wu, B.; Liu, Q.; Jin, B.; Qu, T.; Sulikowski, G. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 277. (c) Lister, T.; Perkins, M. V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1827. (d) Gillingham, D. G.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3860. (e) Ghidu, V. P.; Wang, J.; Wu, B.; Liu, Q.; Jacobs, A.; Marnett, L. J.; Sulikowski, G. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4949.

Pela análise dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C do produto bruto, não foi possível determinar a diastereosseletividade devido à baixa definição dos sinais. A razão entre os isômeros formados foi obtida após a purificação por coluna cromatográfica e separação dos aldóis envolvidos (Esquema 41). A determinação da estereoquímica relativa e absoluta em **19** deve ser realizada mediante derivatização e, neste caso, este procedimento já é parte da rota sintética, uma vez que o espirocetal formado a partir de **19** permitirá a obtenção de tais informações. No entanto, é possível acumular algumas evidências sobre a estereoquímica relativa *anti* ou *syn* entre os centros C9 e C10 em **19**.

A possibilidade da existência de uma ligação de hidrogênio entre a hidroxila e a carbonila de um aldol e a conseqüente formação de um anel de 6 membros relativamente rígido já foi descrita na literatura.⁶² A partir das constantes de acoplamento entre os hidrogênios carbinólico e α -carbonílico é possível inferir a estereoquímica relativa do aldol. Em situações onde é possível a formação de um anel de 6 membros em conformação meia-cadeira, os valores típicos para constantes de acoplamento entre hidrogênios *trans*-diaxiais situam-se entre 7 e 12 Hz e para hidrogênios em relação equatorial-axial situam-se entre 0 e 5 Hz.^{62(a)}

O aldol principal apresenta um quarteto de dubletos para o hidrogênio α -carbonílico (H_b) centrado em 2,64 ppm com constantes de acoplamento de 1,6 e 7,2 Hz (Figura 11). O hidrogênio carbinólico (H_a), por sua vez, apresenta-se como um duplo dubleto em 4,00 ppm com constantes de acoplamento de 1,6 e 7,2 Hz (Figura 12).

⁶² (a) Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4294. (b) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1. (c) Dias, L. C.; Aguilar, A. M.; Salles Jr., A. G.; Steil, L. J.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10461.

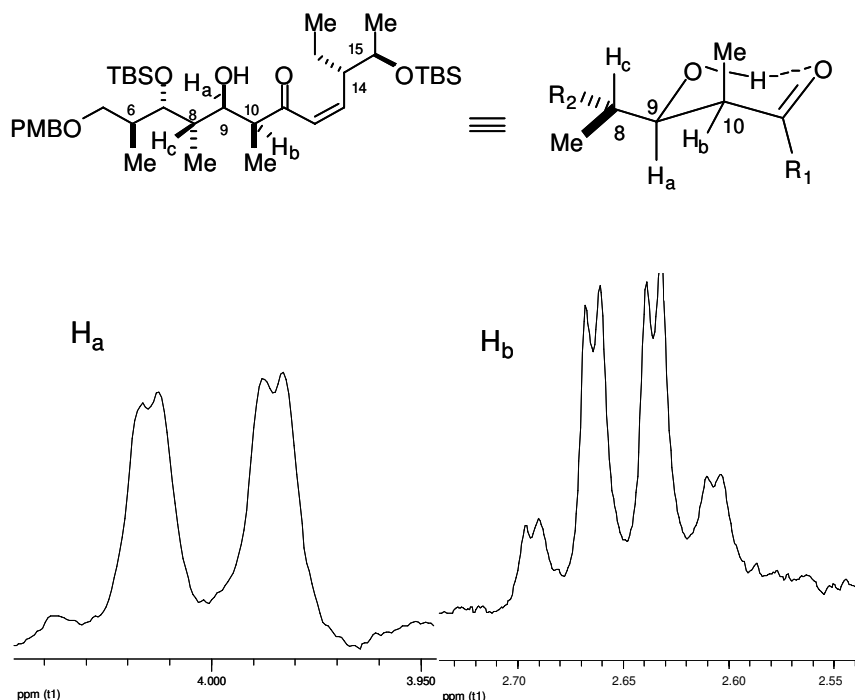


Figura 12- Sinais de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) na região de 2,55-2,70 ppm e 3,95-4,10 ppm referente aos hidrogênios carbinólico (H_a) e α -carbonílico (H_b) para o aldol principal.

O valor de 1,6 Hz indicaria o acoplamento entre os hidrogênios carbinólico (H_a) e α -carbonílico (H_b) segundo uma relação aproximadamente axial-equatorial na meia-cadeira indicada na figura 12, em acordo com os valores observados na literatura (0-5 Hz) para outros adutos aldol.^{62(a)} Desta forma, o aldol principal possuiria estereoquímica *syn* entre os carbonos C10 e C9. Deve-se entender que tais informações não são suficientes para determinar com certeza a estereoquímica relativa obtida nesta reação aldólica, mas servem como características interessantes a serem mostradas.

O aldol obtido em menor proporção apresenta um duplete de quartetos para o hidrogênio α -carbonílico (H_b) centrado em 2,73 ppm com constantes de acoplamento nos valores de 7,0 e 6,9 Hz (Figura 13). O hidrogênio carbinólico (H_a) não pôde ser atribuído devido à sobreposição de sinais. Aparentemente, pode-se invocar a presença de um aldol *anti* (relação entre os carbonos C9 e C10) com adição Felkin para explicação dos resultados (Figura 13).

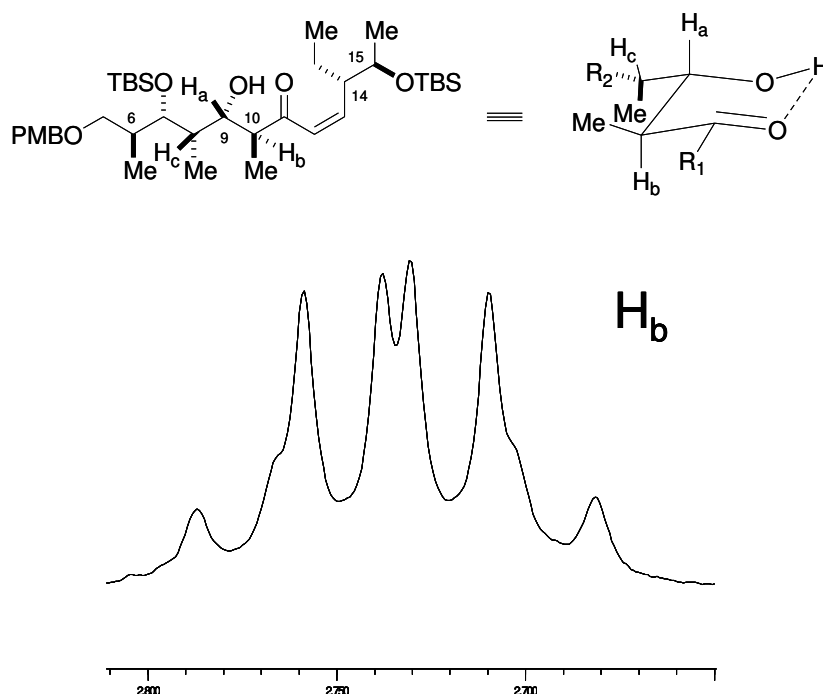


Figura 13- Sinal de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) na região de 2,65-2,80 ppm referente ao hidrogênio α -carbonílico (H_b) para o aldol obtido em menor proporção considerado de estereoquímica relativa *anti* entre os carbonos C9 e C10.

O valor para a constante de acoplamento *trans*-diaxial entre H_a e H_b , apesar de estar em concordância com a literatura^{62(a)} (7,0 Hz), apresenta-se relativamente baixo. Este fato somado à impossibilidade de atribuição para o hidrogênio carbinólico lança dúvidas sobre a correta estereoquímica relativa do produto secundário.

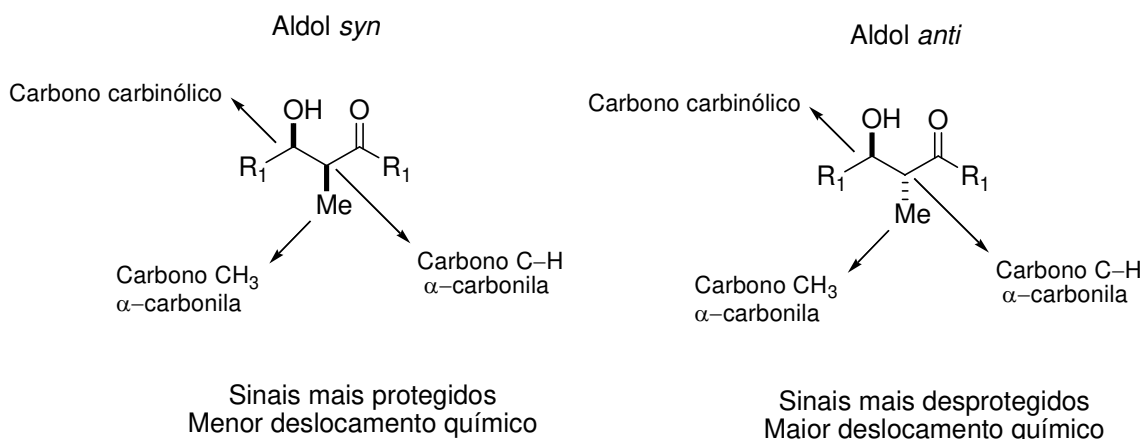
Naturalmente, dependendo do volume dos substituintes alquílicos do anel, podem ocorrer flutuações nos ângulos de diedro entre os hidrogênios H_a e H_b o que justificaria valores pouco usuais para uma determinada relação espacial. Além disto, existe a possibilidade da formação de ligações de hidrogênio intermoleculares o que removeria o requisito básico para análise da estereoquímica relativa por este método.⁶³ No entanto, mesmo considerando estas situações, é possível a utilização de informações provenientes de acoplamentos heteronucleares C–H como complemento à análise dos acoplamentos homonucleares H–H na determinação da estereoquímica relativa.⁶³

Particularmente, em nosso caso, é possível perceber algumas características neste sistema que apontam para a existência do aldol *anti* como

⁶³ Williamson, R. T.; Marquez, B. L.; Barrios Sosa, A. C.; Koehn, F. E. *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 379.

produto secundário. É conhecido que, nestas condições reacionais, existe a possibilidade de equilíbrio do produto de aldol inicialmente obtido favorecendo o aldol *anti*. Este mesmo processo pode estar ocorrendo nesta situação, permitindo a formação de uma certa quantidade do aldol *anti* com adição Felkin (adição prevista pela geometria do enolato). Além disto, o deslocamento químico do hidrogênio α -carbonílico (H_b) no produto secundário é maior que no produto principal (2,73 ppm e 2,65 ppm, respectivamente). Isto pode ser relacionado ao fato do hidrogênio H_b no aldol *anti* estar disposto de modo aproximadamente perpendicular ao plano da carbonila (Figura 13) e estar sujeito, portanto, à interação com o orbital π^* da mesma. Esta interação ocasionaria uma ligeira desproteção do hidrogênio em questão e o conseqüente aumento do deslocamento químico. Essencialmente, estas duas colocações se mostram em favor da presença do aldol *anti* como produto secundário, porém, a correta determinação e confirmação da estereoquímica relativa será mostrada no item 3.6 através da derivatização para o correspondente espirocetal.

Alternativamente, a análise dos dados de RMN de ^{13}C pode trazer mais informações sobre a estereoquímica relativa do aldol secundário. Na verdade, este método foi desenvolvido e amplamente utilizado por Heathcock e colaboradores para determinação da estereoquímica relativa de vários outros aldóis, sendo mais confiável do que a análise por RMN de 1H . Comparando-se os dados de RMN de ^{13}C dos aldóis obtidos e considerando a tendência observada por aqueles autores, mais evidências em favor do aldol *anti* pode ser obtidas. De acordo com esta análise, aldóis com estereoquímica relativa *syn* apresentam menor deslocamento químico (sinais mais protegidos) para os carbonos apontados no esquema 42. Aldóis com estereoquímica relativa *anti* apresentam maior deslocamento químico (sinais mais desprotegidos) para os mesmos carbonos.



Esquema 42

Os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para o aldol principal e para o aldol secundário encontram-se na tabela 4.

Tabela 4. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (62,5 MHz; C₆D₆) para o aldol principal e para o aldol secundário.

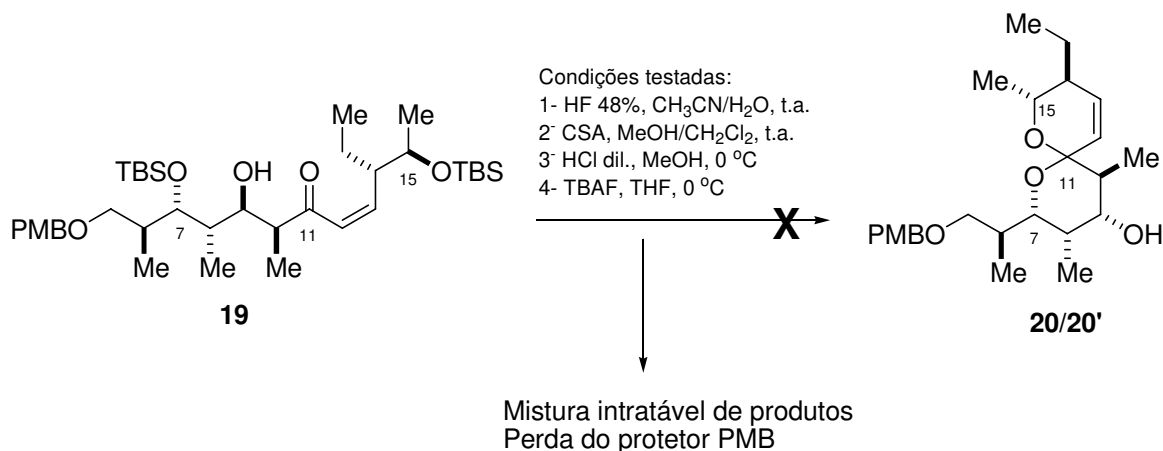
	Aldol principal (δ , ppm)	Aldol secundário (δ , ppm)
CH ₃ α-carbonila	8,3	12,2
C-H α-carbonila	47,8	49,8
C-H carbinólico	71,1	75,2

É possível observar nitidamente que os deslocamentos químicos dos carbonos em questão para o aldol secundário são maiores do que para o aldol principal. A desproteção dos sinais indicados segue a tendência observada por Heathcock e colaboradores para o aldol com estereoquímica relativa *anti* entre os centros C9 e C10. Em contrapartida, valores relativos menores para os deslocamentos químicos no aldol principal indicam a presença de um aldol com estereoquímica relativa *syn* entre os centros C9 e C10.

A estereoquímica do aldol **19** no que diz respeito ao tipo de adição ao aldeído (Felkin ou *anti*-Felkin) só foi definitivamente determinada baseando-se na reação de espirocetalização e por comparação com dados de RMN de ^1H da literatura após a seqüência de reações que conduz aos ácidos pterídicos.

De posse do aldol *syn* **19** procedemos à reação de ciclização em meio ácido para obtenção do correspondente espirocetal. Tentativa de remoção dos protetores de silício em C7 e C15 utilizando-se HF 48% em acetonitrila/H₂O a

temperatura ambiente conduziu a uma mistura de produtos sem a possibilidade de recuperação do material de partida (Esquema 43). Tentativa de desproteção utilizando-se ácido canforsulfônico em metanol/diclorometano a temperatura ambiente também conduziu a uma mistura intratável de produtos (Esquema 43). Neste caso, foi notada a presença de uma mancha de coloração vermelho-claro em CCD (revelado com ácido fosfomolibdico) que após purificação e análise por RMN de ^1H mostrou ser um produto da remoção do protetor PMB. Tentativa de remoção dos protetores TBS com HCl diluído/MeOH a 0°C ⁶⁴ conduziu a uma mistura de produtos não-identificados (Esquema 43). Diante dos problemas envolvendo reações em meio ácido optou-se por realizar a desproteção com TBAF em THF a 0°C .⁶⁵ Novamente, o resultado foi uma mistura de produtos sem possibilidade de purificação (Esquema 43).

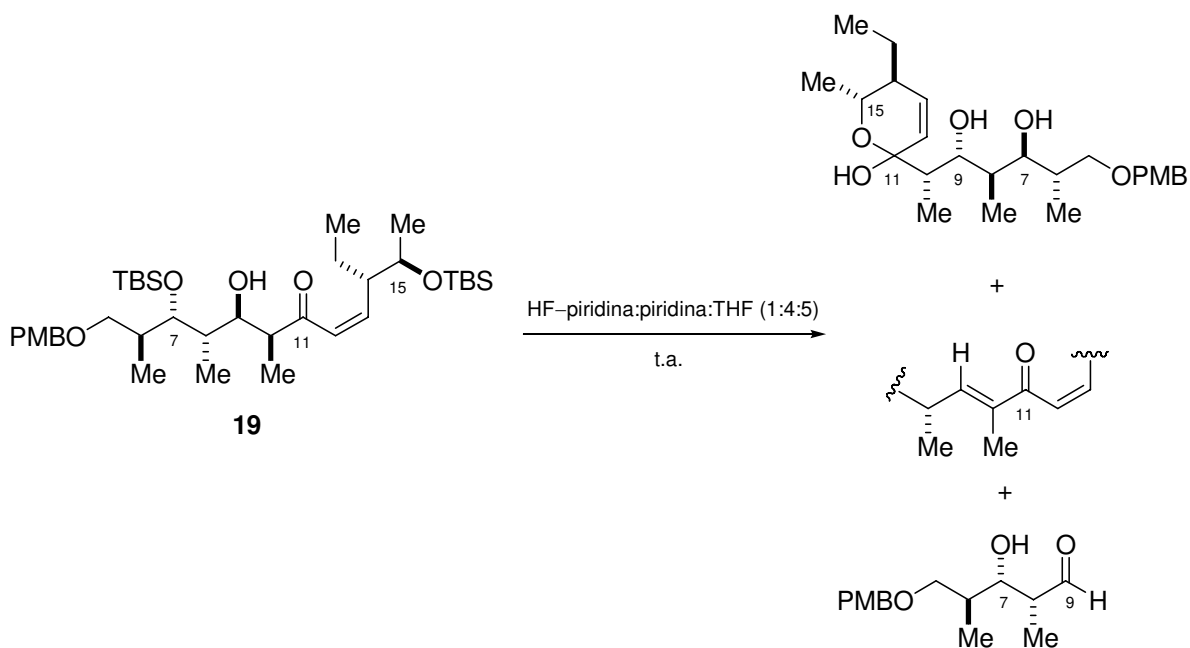


Esquema 43

Utilizando-se da espirocetalização em meio ligeiramente básico, foi testada a remoção dos protetores de silício empregando-se HF–piridina:piridina:THF (1:4:5). Desta forma, três possíveis espécies foram identificadas resultantes desta condição reacional, a saber, o hemicetal proveniente de uma ciclização parcial, o produto duplamente insaturado resultante da desidratação em C13 e o aldeído **4** parcialmente desprotegido, produto de uma provável reação de retro-aldol (Esquema 44).

⁶⁴ Paterson, I.; Bower, S.; Mcleod, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 175.

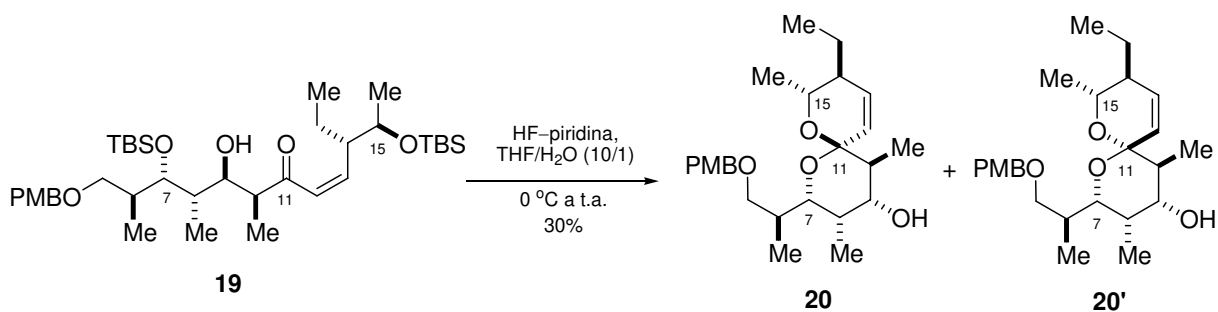
⁶⁵ Hanessian, S.; Ugolini, A.; Therien, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4427.



Esquema 44

Aparentemente, utilizando-se piridina como co-solvente, a concentração de íons H^+ é insuficiente para promover a formação completa do espirocetal através da desidratação do hemicetal, mas suficiente para criar outros caminhos reacionais relativamente competitivos.

Com base nas informações obtidas com esta condição experimental, procedemos ao ajuste das condições reacionais. Paterson e colaboradores também relataram a formação do produto de desidratação em C13 em condições semelhantes, porém, em um sistema diferente e a forma com a qual resolveram a questão foi utilizando água como co-solvente. Uma mistura de água:THF em proporção de 1:10 e a utilização de HF-piridina permitiram a formação do produto desejado. A diferença entre a nossa situação e a de Paterson é a presença da cadeia lateral conjugada para este último enquanto que possuímos em C5 um álcool primário protegido com PMB. Desta forma, a mesma condição reacional utilizada por Paterson e colaboradores foi testada em nosso substrato e, finalmente, foi possível obter uma mistura de epímeros do espirocetal **20** (**20** e **20'**) em razão de aproximadamente 1:1 (determinada pela análise do espectro de RMN de ^{13}C do produto bruto) e rendimento de 30% para **20** e **20'** (Esquema 45).



Esquema 45

Esta mesma razão entre epímeros havia sido citada por Paterson e colaboradores em sua síntese recente do ácido pterídico A e B. A comparação entre os dados de RMN de ^{13}C com os dados existentes na literatura^{36(b)} na qual havia o mesmo intermediário **20** obtido, porém, por outra rota, permitiu a determinação da estereoquímica relativa e absoluta em todos os centros do espirocetal isolado (Tabela 5). Devido à reduzida definição dos sinais, a análise por RMN de ^1H não permitiu conclusões.

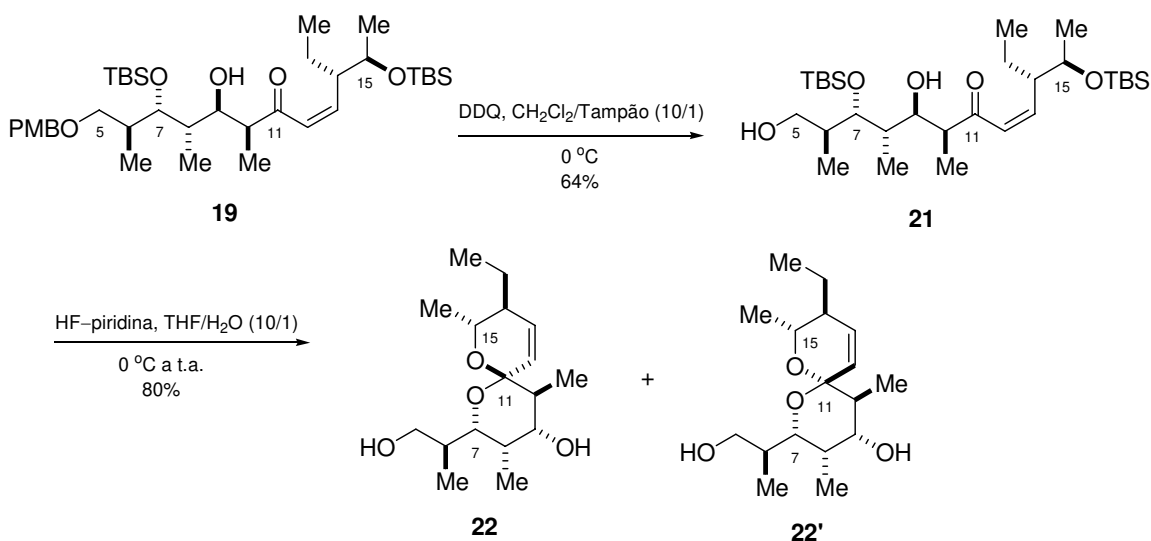
Tabela 5. Comparação entre os dados de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) para o espirocetal **20** e os dados existentes na literatura^(a).

Espirocetal 20 (δ)	Literatura (δ)
4,5	4,3
11,8	11,8
12,6	12,4
13,2	13,3
21,9	21,7
26,2	26,1
35,4	35,3
36,1	36,0
40,3	40,2
40,9	40,9
55,2	55,2
71,3	71,2
71,9	71,9
72,6	72,5
96,8	96,8
113,6	113,7
127,9	127,9
129,2	129,3
130,1	130,1
131,0	131,0
159,0	159,1

(a) Nakahata, T.; Fujimura, S.; Kuwahara, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4584.

Diante do baixo rendimento, procedemos à análise dos subprodutos formados nesta reação. Fato muito interessante percebido foi a presença,

novamente, de uma mancha de coloração vermelho-claro em CCD. Esta mancha se referia ao subproduto proveniente da remoção do protetor PMB, a saber, álcool *p*-metóxi benzílico. Aparentemente, esta reação lateral ocorre e pode ser responsável pelo baixo rendimento. Esta é uma situação na qual o grupo de proteção que deveria permitir uma determinada quimioseletividade na reação parece mais atrapalhar do que ajudar. Esta observação também pode ser encontrada em um artigo recente da revista *Nature*⁶⁶ onde os autores afirmam: “*In practice, however, these artificial devices add at least two steps each to a synthetic sequence and sometimes dramatically lower the efficiency of a synthesis owing to unforeseen difficulties encountered during their removal or unintended side reactions initiated by their presence*”. Desta forma, a remoção do protetor PMB do aldol **19** utilizando-se DDQ em CH₂Cl₂/tampão⁶⁷ conduziu ao aldol parcialmente desprotegido **21** em 64% de rendimento. Desproteção do aldol **21** com HF–piridina em THF/H₂O (10/1) finalmente forneceu uma mistura, separável por cromatografia *flash*, de epímeros do espirocetal desprotegido (**22** e **22'**) em razão de 1:1 (determinada pela análise de RMN de ¹³C do produto bruto) e rendimento de 80% (Esquema 46). Os compostos **21**, **22** e **22'** são inéditos na literatura.

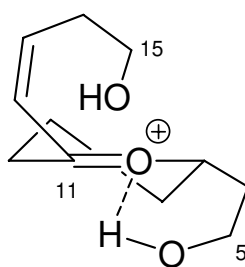


Esquema 46

⁶⁶ Baran, P. S.; Maimone, T. J.; Richter, J. M. *Nature* **2007**, *446*, 404.

⁶⁷ Caroline da Costa Silva Gonçalves, Dissertação de Mestrado: “*Síntese dos Fragmentos C1-C5 e C7-C13 da (-)-Ebelactona A*” – IQ – Unicamp – Julho/2005, Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

Com este resultado, fica claro que a fonte principal de reações laterais e redução no rendimento, nesta situação em particular, era a presença do protetor PMB. O efeito de sua remoção foi notavelmente dramático, visto que o rendimento da reação foi melhorado e o tempo reacional reduzido (de 18 horas na situação anterior para 8 horas na reação em questão). Este último fato é um tanto intrigante. A redução do tempo reacional provavelmente se deve a um auxílio anquimérico da hidroxila livre em C5 via ligação de hidrogênio com o orbital não-ligante do oxigênio do íon oxônio (Esquema 47).



Esquema 47

Esta interação extra tornaria o oxônio mais reativo devido ao aumento de sua eletrofilicidade e justificaria a diminuição do tempo de reação. Alternativamente, a remoção de um protetor volumoso como o grupo PMB pode também contribuir para o fato através da redução do impedimento estéreo na ciclização.

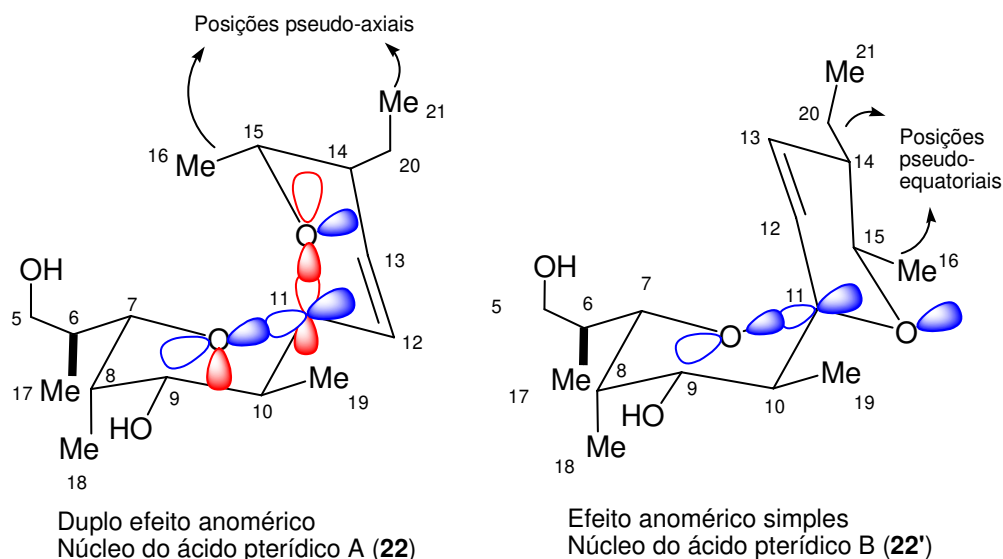
Apesar de não existirem dados na literatura que caracterizem os epímeros do espirocetal em questão, a análise das constantes de acoplamento no espectro de RMN de ^1H em conjunto com os dados obtidos para os ácidos pterídicos A e B por Paterson³³ permitiu a determinação das estereoquímicas relativas dos epímeros. Este espirocetal pode existir como dois diastereoisômeros os quais podem ser classificados como epímeros em C11 (**22** e **22'**). É comum em [6,6]-espirocetais a formação de isômeros com número de efeitos anoméricos diferentes, a situação mais estável apresentaria dois efeitos anoméricos enquanto a situação menos estável apresentaria apenas um efeito anomérico.⁶⁸

⁶⁸ Aho, J. E.; Pihko, P. M.; Rissa, T. K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406.

Naturalmente, existe a possibilidade do espirocetal não apresentar nenhum efeito anomérico, mas estes são casos relativamente raros nos quais ocorre sua formação devido a fatores estéreos particulares ou condições reacionais bem específicas. A seqüência de ciclizações em etapas separadas utilizada por Kuwahara e colaboradores aparentemente conduziu a apenas um epímero do espirocetal **20**. Neste caso, a fonte de seletividade é a ciclização inicial da porção alquílica saturada. O intermediário oxônio formado desta maneira passa por uma segunda ciclização (agora, da porção alquílica insaturada) em condição cinética que permite acesso apenas ao estado de transição que conduz ao espirocetal do ácido pterídico A.

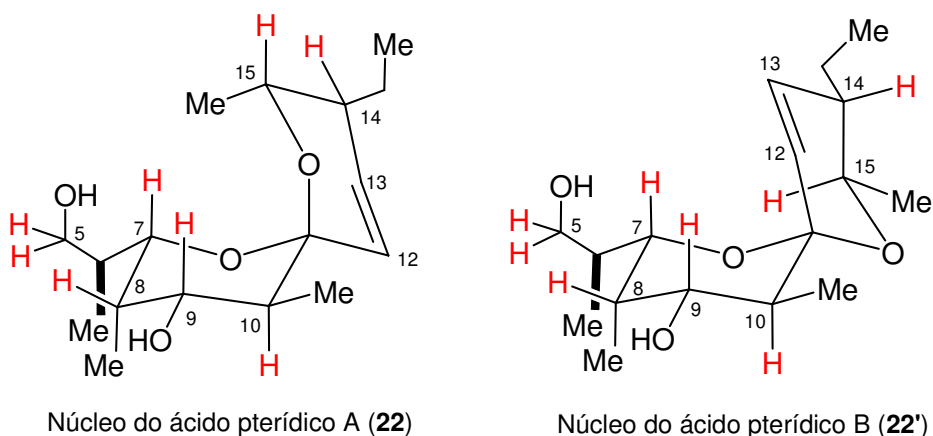
Por outro lado, a completa ciclização em apenas uma etapa utilizada por Paterson e colaboradores e também utilizada por nós conduziu a uma mistura de epímeros em C11. Aqui, a ciclização inicial pode ocorrer tanto na porção alquílica saturada como na insaturada o que gera intermediários oxônio distintos permitindo acesso aos estados de transição que conduzem aos espirocetais de ambos os ácidos.

Esta ausência de seletividade já era esperada, apesar do isômero que conduz ao ácido pterídico A apresentar duplo efeito anomérico, devido à competição com fatores estéreos uma vez que os grupos etila e metila em C14 e C15, respectivamente, estariam em posições pseudo-axiais (Esquema 48). Já o isômero que conduz ao ácido pterídico B apresentaria efeito anomérico simples, mas os grupos alquílicos em C14 e C15 estariam em posições pseudo-equatoriais (Esquema 48). Estas conclusões foram baseadas em estudos de modelagem molecular realizados por Paterson e colaboradores para os ácidos pterídicos A e B e por inspeção via modelo físico dos epímeros do espirocetal.


Esquema 48

A análise dos dados de RMN de ^1H e de ^{13}C para os espirocetais **22** e **22'** permitiu a dedução da estereoquímica relativa dos mesmos (Tabela 6).

Tabela 6. Dados de RMN de ^1H para hidrogênios olefínicos e carbinólicos em **22** e **22'**.



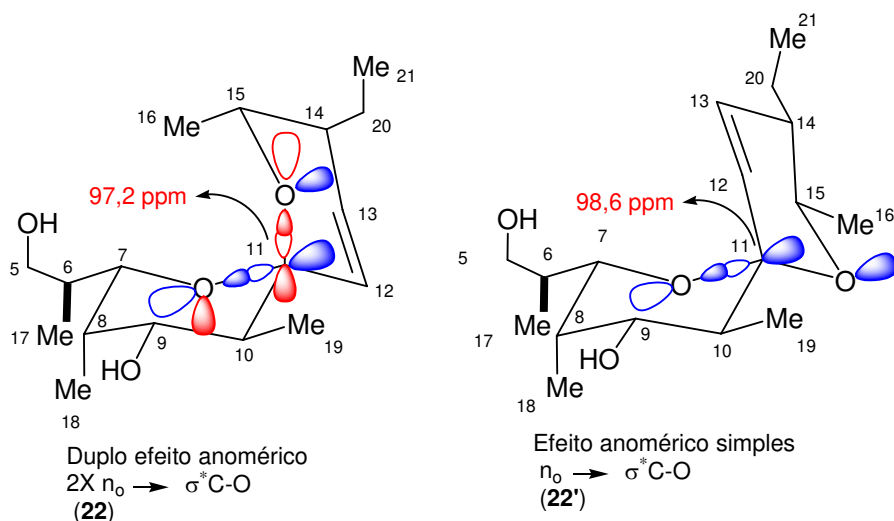
Posição	Núcleo do ácido pterídico A (22) δ (C_6D_6 , 500 MHz)	Núcleo do ácido pterídico B (22') δ (C_6D_6 , 500 MHz)
5	3,72 (1H, dd, 7,8 e 10,7 Hz)	3,72 (1H, apt, 11,1 e 10,8 Hz)
5	3,57 (1H, dd, 3,8 e 10,7 Hz)	3,61 (1H, dd, 6,8 e 10,6 Hz)
7	3,87 (1H, dd, 2,2 e 10,1 Hz)	3,18 (1H, dd, 2,0 e 9,8 Hz)
9	3,77 (1H, dd, 4,8 e 11,0 Hz)	3,25 (1H, dd, 4,7 e 11,4 Hz)
12	5,33 (1H, dd, 1,3 e 10,2 Hz)	5,70-5,75 (1H, em sobreposição)
13	5,62 (1H, dd, 5,5 e 10,2 Hz)	5,70-5,75 (1H, em sobreposição)
15	3,88 (1H, q, 7,1 Hz)	3,96 (1H, dq, 6,1 e 9,8 Hz)

Os hidrogênios em C5 devem apresentar como relação marcante um acoplamento geminal entre si com constantes de alto valor relativo. Os valores de 10,7 Hz em **22** e 10,7 Hz em **22'** confirmam tal disposição espacial. O hidrogênio em C7 apresenta um acoplamento axial-equatorial com o hidrogênio em C8. Esta disposição espacial é concordante com o valor de 2,2 Hz para **22** e 2,0 Hz para **22'**. Além disto, valores de constante de acoplamento de magnitude similar foram obtidos por Paterson e colaboradores para os ácidos pterídicos A e B (2,2 Hz para o ácido pterídico A e 1,8 Hz para o ácido pterídico B, CDCl₃). Os valores das constantes de acoplamento para o hidrogênio em C9 são de grande importância neste estudo, pois confirmam a estereoquímica relativa obtida na reação aldólica via enolato de lítio. O hidrogênio em C9 apresenta um acoplamento axial-equatorial com o hidrogênio em C8 (4,8 Hz para **22** e 4,7 Hz para **22'**) e um acoplamento *trans*-diaxial com o hidrogênio em C10 (11,0 Hz para **22** e 11,4 Hz para **22'**). Esta relação espacial entre os hidrogênios em C8, C9 e C10 no anel é consequência da disposição dos hidrogênios no aldol **19** o que confirma a seletividade *syn* para a reação aldólica. Novamente, valores muito similares são encontrados para o hidrogênio em C9 nos ácidos pterídicos A e B obtidos por Paterson e colaboradores (4,7 e 10,9 Hz para o ácido pterídico A; 4,9 e 11,4 Hz para o ácido pterídico B, CDCl₃). Os hidrogênios olefínicos em C12 e C13 apresentam um acoplamento típico para uma relação *cis* com valor de 10,2 Hz em **22**. Os mesmos hidrogênios em **22'** não puderam ser determinados com clareza uma vez que os sinais encontram-se sobrepostos. Um certo grau de comprometimento na definição destes sinais também foi observado por Paterson e colaboradores onde o hidrogênio em C12 surge como um duplo dubleto bem definido mas o hidrogênio em C13 aparece como um amplo dubleto para o ácido pterídico B. O hidrogênio em C15 apresenta uma interessante peculiaridade. Para **22**, é possível encontrar apenas um quarteto com constante de acoplamento de 7,1 Hz e não um duplo quarteto como seria previsto em teoria. Provavelmente a conformação adotada pelo anel insaturado (meia-cadeira) não permite uma interação consistente entre os hidrogênios em C15 e C14, mas permite uma interação normal com os hidrogênios em C16. Deve-se ressaltar que, novamente,

Paterson e colaboradores relataram a presença do mesmo quarteto (6,9 Hz, CDCl_3)³³ para este hidrogênio no ácido pterídico A. Para **22'**, foi possível determinar um duplo quarteto de 6,1 e 9,8 Hz conforme o previsto em teoria sendo que este resultado encontra suporte, mais uma vez, no trabalho de Paterson e colaboradores onde os autores obtêm um duplo quarteto com constantes de 6,0 e 9,9 Hz, em CDCl_3 .

Os dados de RMN de ^{13}C são bem claros no que diz respeito ao sinal referente aos espirocetais. Para **22**, obteve-se um sinal em 97,2 ppm para o carbono C11 e para **22'** obteve-se um sinal em 98,6 ppm para o mesmo carbono. Esta diferença de deslocamento químico se deve ao número de efeitos anoméricos presentes na molécula.⁶⁹ Um espirocetal com apenas um efeito anomérico (efeito anomérico simples) apresenta apenas uma interação $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^* \text{C-O}$ (transferência de carga entre o orbital não-ligante do oxigênio e o orbital antiligante da ligação C-O) e desta forma, tem-se uma determinada densidade eletrônica no carbono da ligação C-O conferindo ao mesmo um deslocamento químico típico (em torno de 100 ppm) (Esquema 49). Um espirocetal com duplo efeito anomérico apresenta duas interações do tipo $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^* \text{C-O}$ o que aumenta a densidade eletrônica do carbono da ligação C-O em relação à situação anterior. Como conseqüência, tem-se a proteção do sinal deste carbono no RMN de ^{13}C (Esquema 49). O espirocetal **22** apresentaria, de acordo com os estudos de modelagem, duplo efeito anomérico e assim o carbono C11 estaria mais protegido em deslocamento químico menor (97,2 ppm). O espirocetal **22'**, por sua vez, apresentaria apenas um efeito anomérico simples e o carbono C11 estaria mais desprotegido em deslocamento químico maior (98,6 ppm) (Esquema 49).

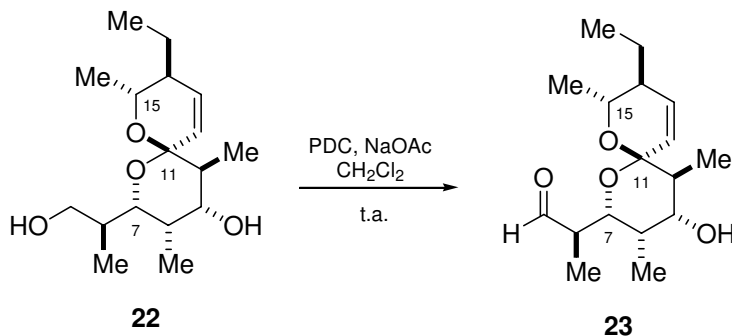
⁶⁹ Zanatta, S. D.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1041.



Esquema 49

3.4. Obtenção dos ácidos pterídicos A e B

A possibilidade de oxidação seletiva de hidroxilas primárias em presença de uma hidroxila secundária utilizando-se PDC como agente oxidante em meio tamponado com NaOAc foi demonstrada por Paquette e colaboradores em outro sistema.⁷⁰ Utilizando esta metodologia, a oxidação seletiva de **22** empregando-se PDC(1 equiv.)/NaOAc conduziu ao aldeído **23**, inédito na literatura, o qual foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação (Esquema 50).



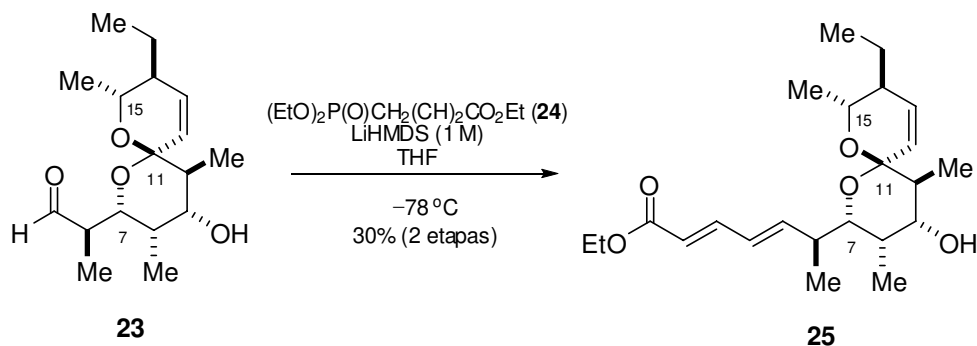
Esquema 50

Foi observada a presença de material de partida em CCD indicando que a oxidação não foi completa mesmo após 24h de reação. Diante da impraticabilidade de purificação do aldeído devido ao risco de epimerização, não sabíamos, a princípio, se apenas a hidroxila primária havia sido oxidada. A

⁷⁰ Paquette, L. A.; Combrink, K. D.; Elmore, S. W.; Mangzhu, Z. *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1772.

confirmação só viria depois da reação de Horner-Wadsworth-Emmons com o composto comercial 4-fosfonocrotonato de trietila **24**.

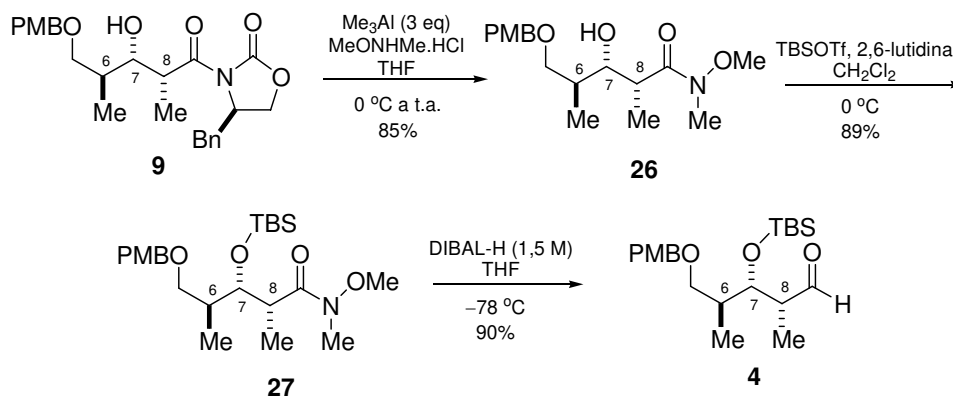
A reação de Horner-Wadsworth-Emmons entre o aldeído **23** e 4-fosfonocrotonato de trietila **24** forneceu o éster do ácido pterídico A **25** em 30% de rendimento para 2 etapas (Esquema 51).



Esquema 51

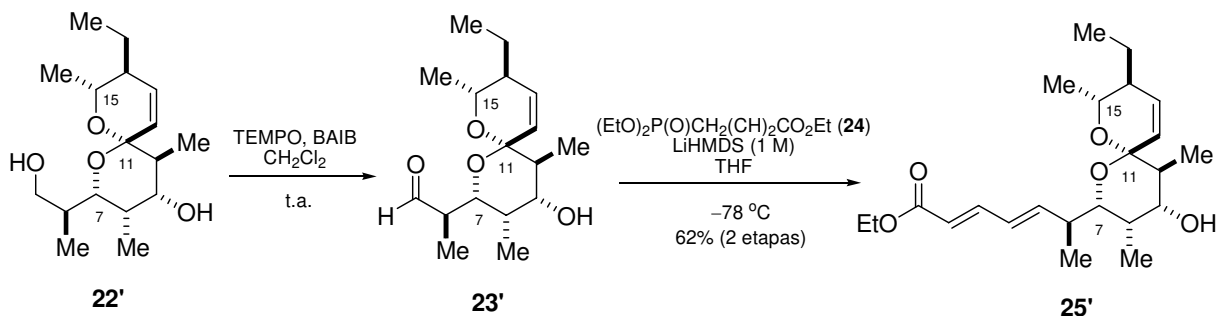
A obtenção do éster **25** foi confirmada pela comparação com os dados de RMN de ^1H existentes na literatura para este mesmo composto, obtido, porém por estratégia sintética diferente.

Após repetição de toda a rota sintética visando a obtenção de uma maior quantidade de espirocetal **22**, optamos por redesenhar a seqüência de reações que conduz ao aldeído **4** na tentativa de melhorar o rendimento total deste. A transaminação de **9** intermediada por Me_3Al forneceu a respectiva amida de Weinreb **26**. Esta, por sua vez, foi protegida com TBSOTf e reduzida ao aldeído **4** utilizando-se DIBAL-H. Tal modificação tem como objetivo a substituição da reação de clivagem reductiva do aldol **10** a qual possui rendimento moderado (Esquema 52). O rendimento total para esta seqüência de reações foi de 51% enquanto a seqüência anterior possuía rendimento total de 43%.



Esquema 52

Alternativamente, a utilização de TEMPO (2,2,6,6-Tetrametilpiperidina-1-oxil) como agente oxidante seletivo para hidroxilas primárias tornou-se uma possibilidade viável e considerando os melhores rendimentos relatados na literatura para esta reação optamos por testá-lo.⁷¹ Oxidação seletiva da hidroxila primária do espirocetal **22'** utilizando-se o sistema TEMPO/BAIB (bis-acetóxi iodobenzeno) conduziu ao aldeído **23'** o qual foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. A reação de Horner-Wadsworth-Emmons entre o aldeído **23'** e 4-fosfonocrotonato de trietila **24** forneceu o éster do ácido pterídico B **25'** em 62% de rendimento para 2 etapas (Esquema 53).



Esquema 53

Reação de hidrólise em meio básico do éster **25'** utilizando-se KOH em etanol/H₂O (2/1) forneceu o ácido pterídico B em 65% de rendimento. Dados de RMN de ¹H e ¹³C para o produto sintético e natural (Tabela 7) e espectro de RMN de ¹H e ¹³C para o produto sintético (Figuras 14 e 15, esquema 54).

⁷¹ Paterson, I.; Florence, G. J.; Gerlach, K.; Scott, J. P.; Sereining, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535.

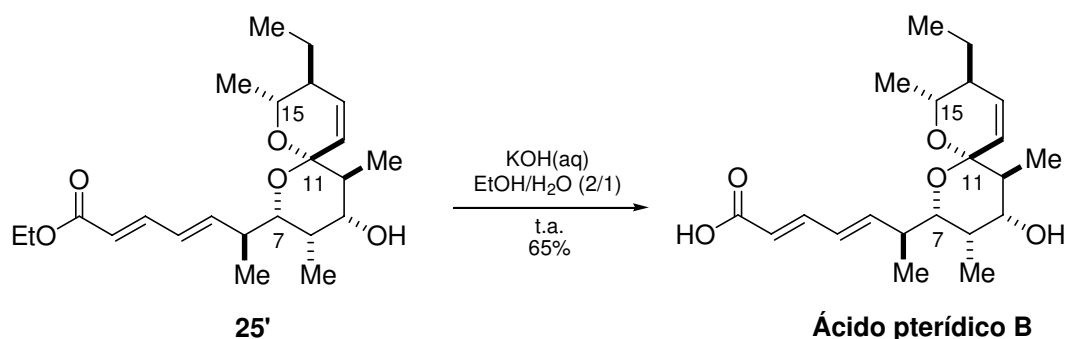


Tabela 7. Comparação entre os dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o ácido pterídico B sintético e natural.

Posição	Ácido pterídico B sintético (CDCl_3 , 500 MHz)	Ácido pterídico B natural (CDCl_3 , 400 MHz) ^(a)	Ácido pterídico B sintético (CDCl_3 , 500 MHz)	Ácido pterídico B natural (CDCl_3 , 400 MHz) ^(a)
	^1H	^1H	^{13}C	^{13}C
1			171,30	171,85
2	5,76 (1H, d, 15,3 Hz)	5,76 (1H, d, 15,4 Hz)	118,10	118,28
3	7,26 (obsc.)	7,26 (1H, dd, 10,5 e 15,4 Hz)	147,50	147,57
4	6,23 (1H, dd, 10,5 e 15,2 Hz)	6,24 (1H, dd, 10,5 e 15,4 Hz)	127,40	127,44
5	6,14 (1H, dd, 7,1 e 15,3 Hz)	6,14 (1H, dd, 7,5 e 15,4 Hz)	149,40	149,33
6	2,53 (1H, m)	2,53 (1H, ddq, 10,0; 6,8 e 6,8 Hz)	38,40	38,37
7	3,26 (1H, dd, 1,8 e 9,9 Hz)	3,26 (1H, dd, 2,0 e 9,8 Hz)	75,60	75,57
8	2,05 (1H, m)	2,07 (1H, ddq, 1,7; 4,9 e 6,8 Hz)	36,30	36,24
9	3,69 (1H, dd, 4,8 e 11,2 Hz)	3,70 (1H, dd, 4,6 e 11,2 Hz)	74,30	74,25
10	1,76 (1H, dq, 11,4 e 6,6 Hz)	1,78 (1H, dq, 11,4 e 6,8 Hz)	40,80	40,74
11			97,90	97,87
12	5,92 (1H, dd, 1,8 e 10,5 Hz)	5,92 (1H, dd, 1,9 e 10,7 Hz)	134,00	134,00
13	5,89 (1H, dl, 11,1 Hz)	5,89 (1H, d, 10,7 Hz)	123,50	123,43
14	1,85 (1H, m)	1,86 (1H, m)	42,30	42,26
15	3,89 (1H, dq, 10,0 e 6,1 Hz)	3,89 (1H, dq, 9,8 e 6,1 Hz)	68,10	68,13
16	1,21 (3H, d, 6,1 Hz)	1,22 (3H, d, 6,1 Hz)	19,60	19,51
17	0,96 (3H, d, 6,9 Hz)	0,97 (3H, d, 6,8 Hz)	15,30	15,29
18	0,96 (3H, d, 6,9 Hz)	0,97 (3H, d, 6,8 Hz)	4,90	4,85
19	0,92 (3H, d, 6,7 Hz)	0,91 (3H, d, 6,8 Hz)	11,50	11,48
20	1,20 (1H, m) e 1,48 (1H, m)	1,20 (1H, m) e 1,49 (1H, m)	23,40	23,34
21	0,87 (3H, t, 7,5 Hz)	0,87 (3H, t, 7,6 Hz)	10,00	9,92

(a) Ygarashi, Y.; Yoshida, R.; Furumai, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 764.

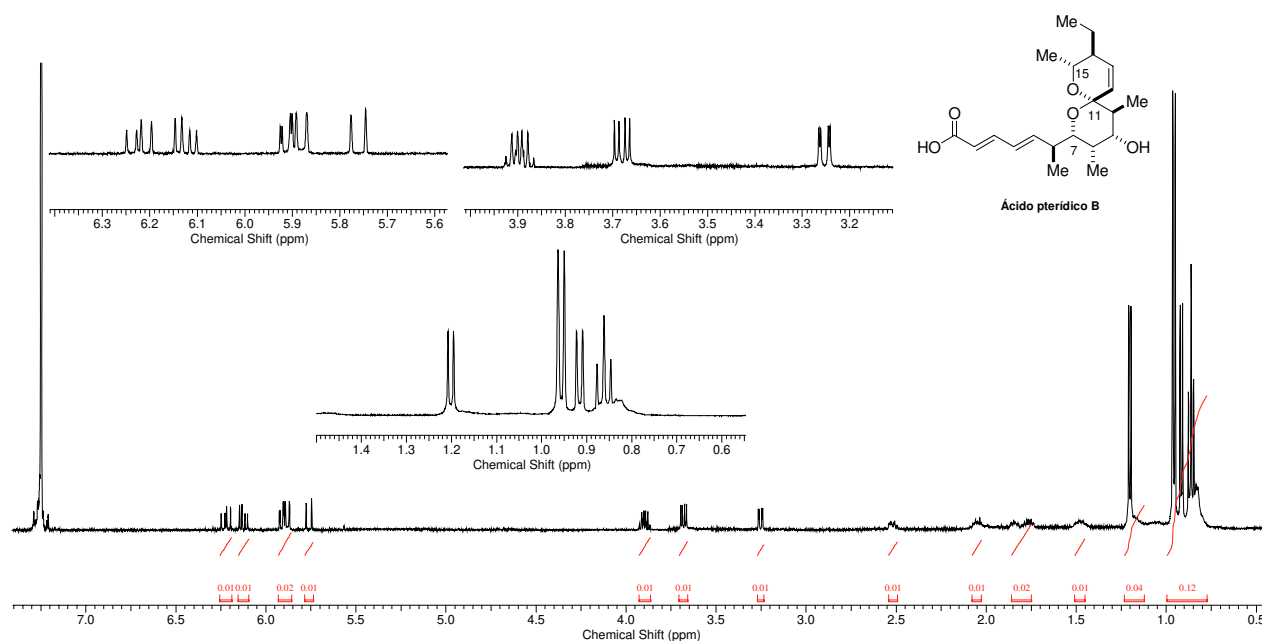


Figura 14- Espectro de RMN de ^1H para o ácido pterídico B.

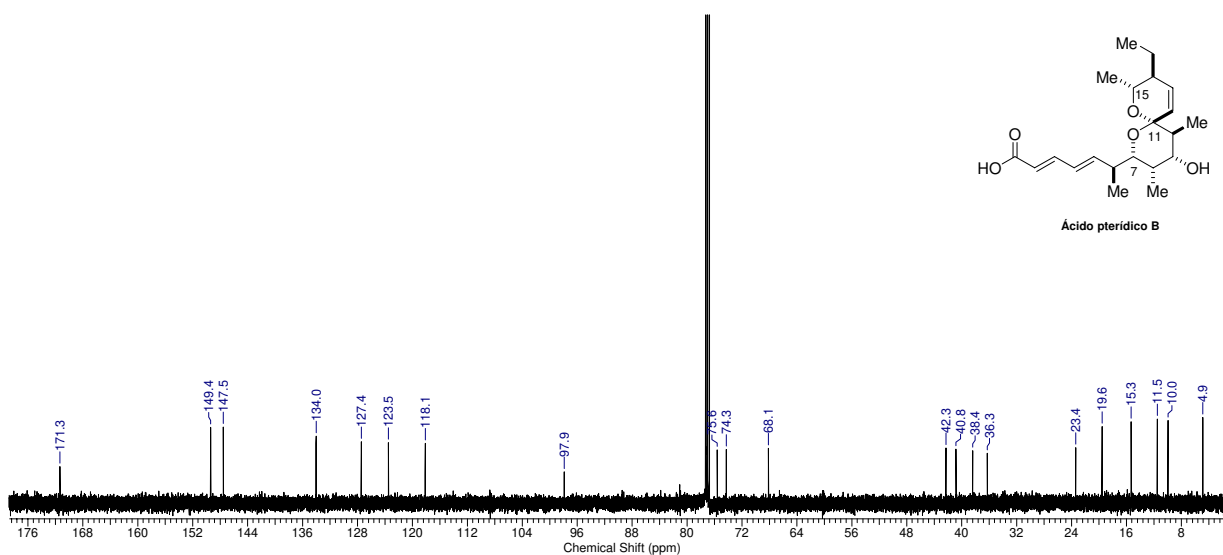


Figura 15- Espectro de RMN de ^{13}C para o ácido pterídico B.

Esquema 54

Após a obtenção de uma maior quantidade do espirocetal **22**, foi realizada a oxidação seletiva da hidroxila primária deste utilizando-se o sistema TEMPO/BAIB o que conduziu ao aldeído **23** utilizado na próxima etapa sem purificação. Reação de Horner-Wadsworth-Emmons entre o aldeído **23** e trietil-4-fosfonocrotonato **24** forneceu o éster do ácido pterídico A **25** em 60% de rendimento para 2 etapas. Finalmente, a hidrólise do éster **25** utilizando-se KOH em etanol/ H_2O (2/1)

forneceu o ácido pterídico A em 70% de rendimento. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto sintético e natural (tabela 8) e espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto sintético (Figuras 16 e 17, esquema 55).

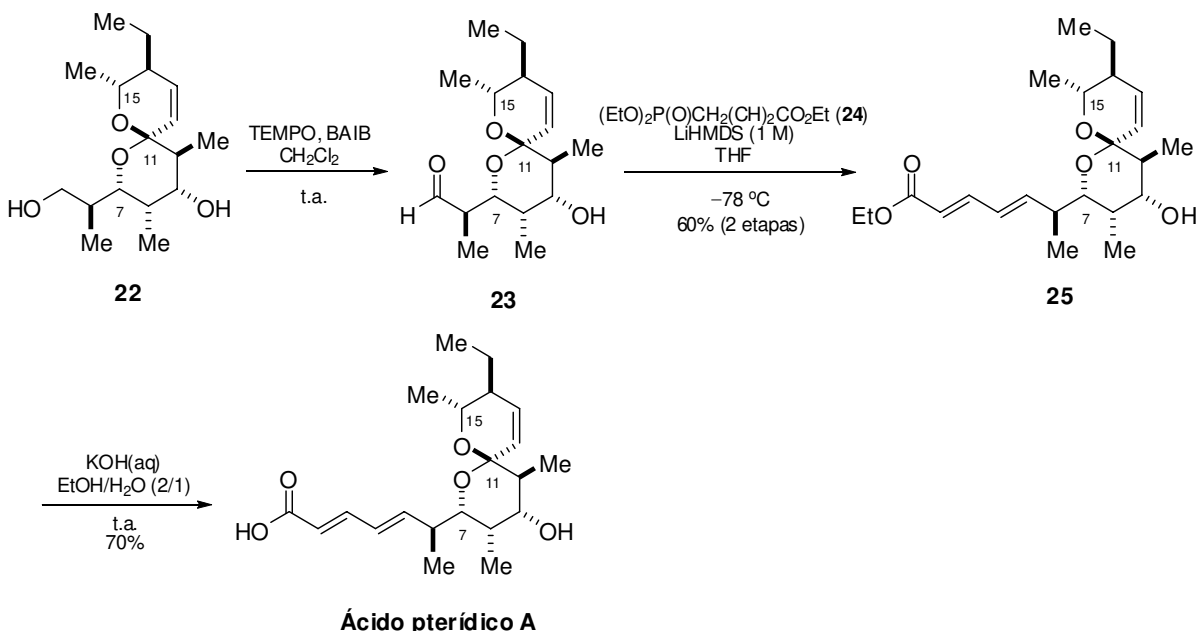


Tabela 8. Comparação entre os dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o ácido pterídico A sintético e natural.

Posição	Ácido pterídico A sintético (CDCl ₃ , 500 MHz)	Ácido pterídico A natural (CDCl ₃ , 400 MHz) ^(a)	Ácido pterídico A sintético (CDCl ₃ , 500 MHz)	Ácido pterídico A natural (CDCl ₃ , 400 MHz) ^(a)
	^1H	^1H	^{13}C	^{13}C
1			171,50	171,97
2	5,77 (1H, d, 15,1 Hz)	5,77 (1H, d, 15,4 Hz)	118,20	118,37
3	7,23 (1H, dd, 10,3; 15,1 Hz)	7,25 (1H, dd, 10,0; 15,4 Hz)	147,40	147,47
4	6,17 (1H, dd, 10,0; 15,4 Hz)	6,18 (1H, dd, 9,8; 15,4 Hz)	126,80	126,84
5	6,24 (1H, dd, 6,6; 15,2 Hz)	6,25 (1H, dd, 6,8; 15,4 Hz)	150,10	150,11
6	2,50 (1H, m)	2,48 (1H, ddq, 9,8; 6,8; 6,8 Hz)	38,50	38,49
7	3,74 (1H, dd, 2,2; 10,0 Hz)	3,75 (1H, dd, 2,2; 10,0 Hz)	74,50	74,48
8	2,05 (1H, m)	2,06 (1H, ddq, 2,2; 4,6; 6,8 Hz)	36,30	36,24
9	3,83 (1H, dd, 4,9; 10,9 Hz)	3,85 (1H, dd, 2,2; 10,0 Hz)	72,40	72,48
10	1,60 (1H, dq, 11,0; 6,8 Hz)	1,62 (1H, quint, 6,9 Hz)	40,90	40,86
11			96,80	96,86
12	5,50 (1H, dd, 1,2; 10,3 Hz)	5,51 (1H, dd, 1,2; 10,2 Hz)	127,50	127,52
13	5,95 (1H, dd, 5,8; 10,3 Hz)	5,96 (1H, ddd, 1,0; 5,8; 10,2 Hz)	130,20	130,25
14	1,63 (1H, q, 6,1 Hz)	1,61 (1H, dq, 11,0; 6,8 Hz)	40,40	40,35
15	3,90 (1H, q, 6,6 Hz)	3,91 (1H, q, 6,8 Hz)	71,60	71,60
16	1,23 (3H, d, 7,0 Hz)	1,24 (3H, d, 6,8 Hz)	22,80	22,87
17	0,99 (3H, d, 6,8 Hz)	1,00 (3H, d, 6,8 Hz)	15,20	15,17
18	0,91 (3H, d, 6,8 Hz)	0,91 (3H, d, 7,0 Hz)	4,50	4,51
19	0,90 (3H, d, 6,8 Hz)	0,90 (3H, d, 6,8 Hz)	12,50	12,48
20	1,44 (2H, quint, 7,6 Hz)	1,45 (2H, quint, 7,3 Hz)	26,20	26,20
21	0,92 (3H, t, 7,4 Hz)	0,93 (3H, t, 7,3 Hz)	11,90	11,88

(a) Ygarashi, Y.; Yoshida, R.; Furumai, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 764.

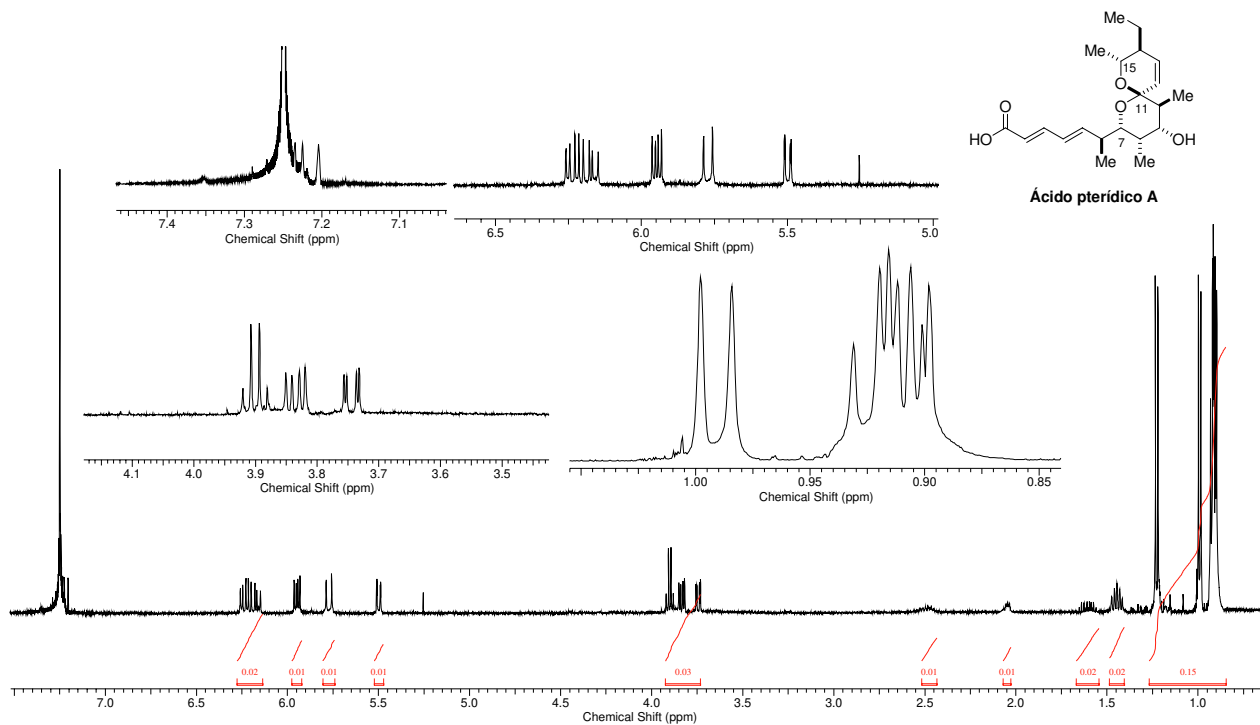


Figura 16- Espectro de RMN de ^1H para o ácido pterídico A.

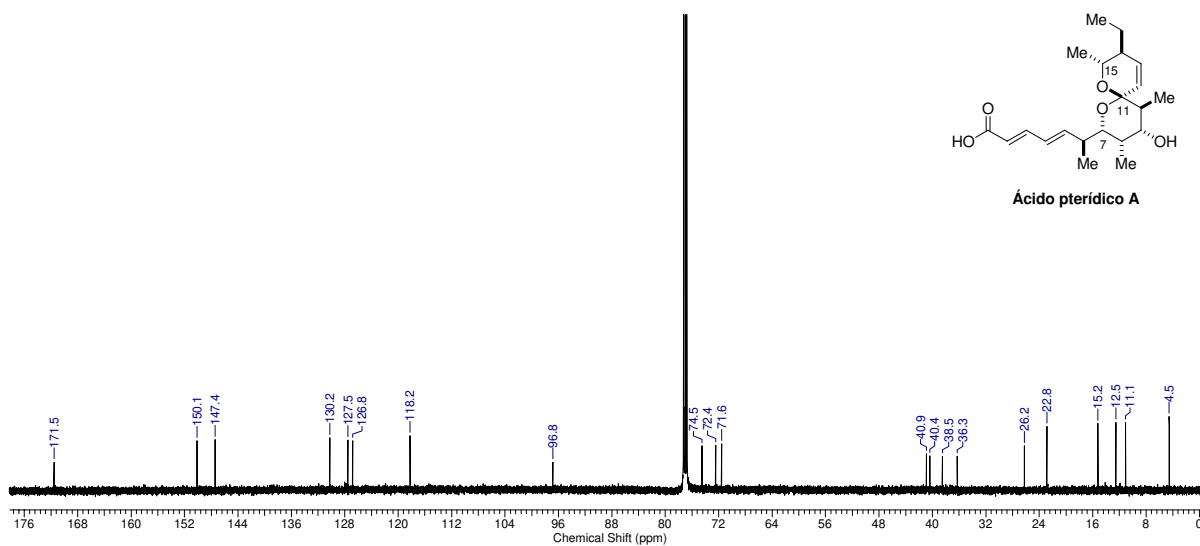


Figura 17- Espectro de RMN de ^{13}C para o ácido pterídico A.

Esquema 55

Ao verificarmos com mais cuidado os dados relatados na literatura para o RMN de ^1H do ácido pterídico A, percebemos que provavelmente os hidrogênios

10 e 14 (tabela 8) foram erroneamente atribuídos nos artigos originais de Igarashi e colaboradores (Igarashi, Y.; Iida, T.; Yoshida, R.; Furumai, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 764) e Paterson e colaboradores (Paterson, I.; Anderson, E. A.; Findlay, A. D.; Knappy, C. S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4768). Acreditamos que o hidrogênio 10 deve ser atribuído como 1,60 ppm (1H, dq, 11,0 e 6,8 Hz) e o hidrogênio 14 deve ser atribuído como 1,63 ppm (1H, q, 6,1 Hz) e não como descrito nas referências citadas.

3.5. Conclusão parcial

A síntese total dos ácidos pterídicos A e B foi completada. A rota sintética planejada conduziu ao ácido pterídico A em 2,9% de rendimento global para 13 etapas e ao ácido pterídico B em 2,8% de rendimento global também para 13 etapas. Em relação às outras sínteses totais^{33,36}, esta rota sintética apresenta um rendimento global comparável, mas chama a atenção pela nova e interessante abordagem na obtenção do fragmento C5-C15 via reação aldólica intermediada por lítio. Até onde sabemos este é o primeiro exemplo da utilização de um enolato de uma etil cetona α,β -insaturada quiral com geometria *Z* em uma reação aldólica.

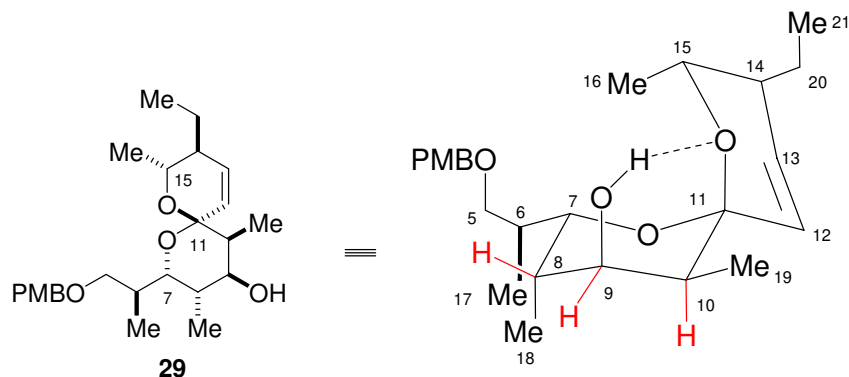
As características marcantes da rota sintética incluem a convergência, a reação aldólica mediada por lítio e a reação de espirocetalização.

Os resultados obtidos neste trabalho foram submetidos para publicação na revista *The Journal of Organic Chemistry* no dia 18/05/2009.⁷² O artigo, dedicado ao Prof. Vítor F. Ferreira (IQ-UFF), foi aceito para publicação em 19/06/2009 e publicado *on line* no site do JOC em 02/07/2009. “*Total Synthesis of Pteridic Acids A and B*”. Dias, L. C.; Salles Jr., A. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5584. Este artigo também foi destaque na *Revista Virtual de Química*: “Avanços em síntese total: Uma nova abordagem para a síntese dos ácidos pterídicos A e B”. Rocha, D. R. *Rev. Virtual Quim.* **2009**, *1* (3), 182. <http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq>.

3.6. Determinação da estereoquímica relativa do aldol secundário *via* derivatização

Diante da incerteza quanto a estereoquímica relativa do produto secundário obtido na reação aldólica intermediada por lítio procedemos a derivatização do mesmo através da ciclização para o correspondente espirocetal. O espectro de

⁷² Dias, L. C.; Salles Jr., A. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5584.

Tabela 9. Dados de RMN de ^1H para hidrogênios H9, H10 e H15 em **29**.

Posição	Espirocetal 29 δ (C_6D_6 , 500 MHz)
9	3,50 (1H, dl, 5,1 Hz)
10	1,76-1,64 (1H, qd, 6,8 e 5,1 Hz)
15	3,93 (1H, q, 6,3 Hz)

O hidrogênio H15, de modo semelhante ao núcleo do ácido pterídico A (espirocetal **22**), pode ser atribuído como um quarteto com constante de 6,3 Hz referente ao acoplamento com os hidrogênios da metila 16. Neste caso, a relação equatorial-equatorial entre H15 e H14 não pôde ser determinada provavelmente por ser de valor muito reduzido. Situação semelhante ocorre com o hidrogênio H9, este, pode ser atribuído como um dubleto largo com constante de 5,1 Hz. Este valor concorda com a relação equatorial-axial existente entre H9 e H10 sendo que a relação equatorial-equatorial entre H9 e H8 não pôde ser determinada também devido ao valor reduzido. O hidrogênio H10 se apresenta como um quarteto de dubletos com constantes de 6,8 Hz e 5,1 Hz. A primeira constante refere-se ao acoplamento com os hidrogênios da metila 19, enquanto que a segunda constante está relacionada ao acoplamento com o hidrogênio H9. O conjunto de constantes de acoplamento relacionadas aos hidrogênios H9 e H10 indica uma relação *cis* entre os substituintes do carbono C9 e C10 em **29**, o que por sua vez, remonta ao aldol *anti* com adição Felkin **28**. Os dados referentes aos outros hidrogênios condizem com conformação e configuração indicada no espirocetal **29**.

A análise dos dados de RMN de ^{13}C mostra a presença de um sinal típico de espirocetal com duplo efeito anomérico (97,4 ppm). Este valor se aproxima bastante do valor já mencionado para o espirocetal **22** (97,2 ppm), o qual também apresenta duplo efeito anomérico. As similaridades entre os espirocetais **29** e **22**

se estendem à disposição pseudo-axial dos substituintes em C14 e C15. Um fato interessante foi a obtenção de apenas um espirocetal como produto. Uma análise espacial mais detalhada revelou a possibilidade de ligação de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila em C9 e o oxigênio do anel insaturado formando um anel de seis membros (Tabela 9). Esta interação, existente apenas na conformação indicada e possível apenas no espirocetal proveniente do aldol *anti* com adição Felkin, responderia pela formação de um único espirocetal favorecido termodinamicamente.

3.7. Estereoindução simples envolvendo a etil cetona 5

Apesar dos elementos de estereoindução mencionados até o momento envolverem apenas os centros estereogênicos do aldeído e a geometria do enolato da etil cetona **5** pode-se imaginar a possibilidade de um determinado controle do caminho estereosseletivo por parte dos centros estereogênicos da etil cetona. Estes centros estariam um tanto distantes do centro reacional, mas diante da comprovação da existência de induções remotas⁷³ e mesmo ultra-remotas⁷⁴ esta possibilidade adquire um realismo a se considerar. Além disto, a etil cetona **5** não foi, até o momento, descrita na literatura, assim, acreditamos que ainda existam características muito particulares a esta a serem determinadas que podem esclarecer alguns resultados obtidos.

Inicialmente, foi investigada a causa da obtenção de um aldol *anti* como produto secundário na reação intermediada por lítio. Estaria esta relacionada à equilibração entre os produtos de aldol? Ou estaria esta relacionada à seletividade na etapa de enolização da etil cetona **5**? Para tanto, procedemos à derivatização da etil cetona **5** para o correspondente silil enol éter. Visando a determinação da seletividade *E/Z* inerente à etil cetona **5** realizamos a enolização sem o emprego de HMPA e em molaridade diferente da utilizada na reação aldólica. O objetivo é, além de determinar a geometria do enolato formado, mostrar como a variação das condições de enolização pode afetar intensamente a seletividade *E/Z* do processo.

⁷³ Indução 1,5-*anti*: (a) Dias, L. C.; Pinheiro, S. M.; de Oliveira, V. M.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F.; Aguilar, A. M.; Zuckerman-Schpector, J.; Tiekink, E. R. T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8714. (b) Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 451. (c) Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 2007. (d) Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1. (e) Franklin, A. S.; Paterson, I. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 317.

⁷⁴ Clayden, J.; Lund, A.; Vallverdú, L.; Helliwell, M. *Nature* **2004**, *431*, 966.

Enolização da etil cetona **5** utilizando-se LiHMDS ($1,0 \text{ mol L}^{-1}$) seguido de reação com TMSCl nas condições descritas por Xie e colaboradores⁷⁵ (Condição reacional **I**, Tabela 10) forneceu o silil enol éter **30**, o qual foi analisado por RMN de ^1H sem prévia purificação (Esquema 57).

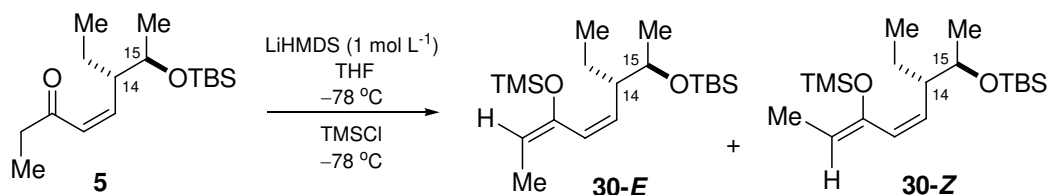


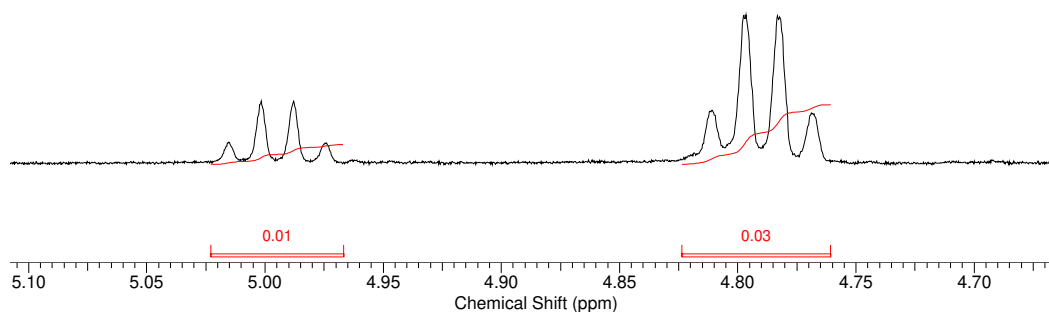
Tabela 10. Condição reacional **I** utilizada para enolização da etil cetona **5**.

Condição reacional I	
Cetona	1 equiv.
LiHMDS	1,1 equiv.
Molaridade da mistura reacional	$0,16 \text{ mol L}^{-1}$
TMSCl	1,2 equiv.
HMPA	-

Esquema 57

Os dados de RMN de ^1H para **30** mostraram a presença de dois quartetos em 4,79 ppm e 4,99 ppm. Estes sinais seriam referentes ao hidrogênios vinílicos H10 nos silil enol éteres de ambas as geometrias. A relação, obtida por integração dos picos, entre o sinal mais protegido e o mais desprotegido é de 3:1, respectivamente (Esquema 58). Apenas considerando este resultado é possível perceber que o processo de enolização desta etil cetona em particular não é altamente seletivo, mesmo considerando a utilização do amideto LiHMDS o qual, notoriamente, permite enolizações *Z*-seletivas. A estrutura desta etil cetona parece interferir ativamente na seletividade da enolização. É importante salientar que esta condição de enolização não é a mesma utilizada na reação aldólica para síntese dos ácidos pterídicos.

⁷⁵ Xie, L.; Isenberger, K. M.; Held, G.; Dahl, L. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7516.

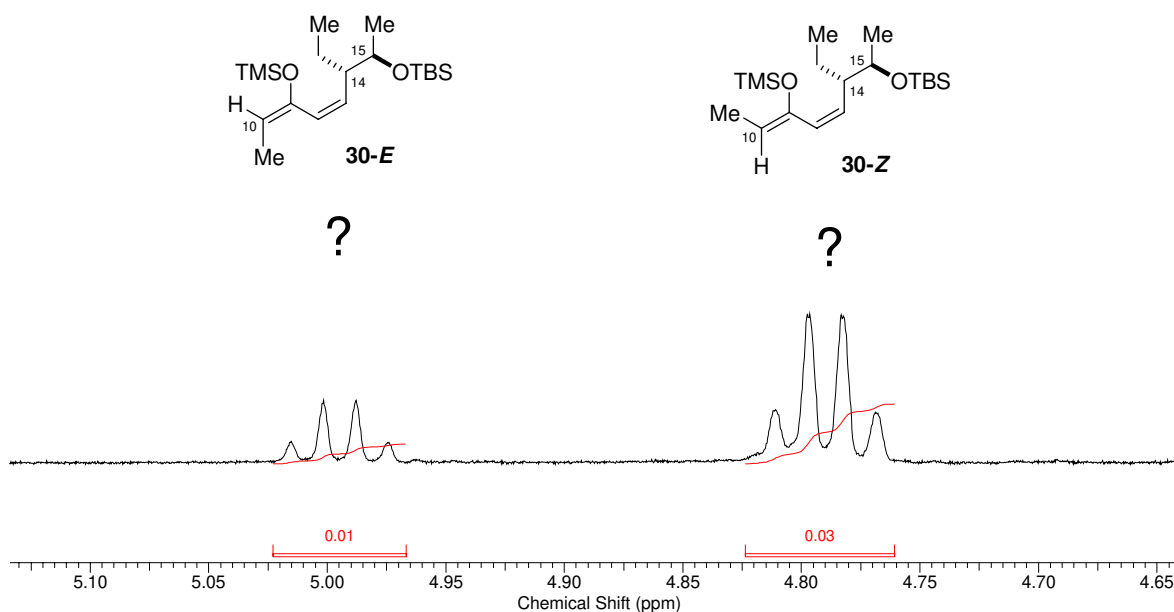


Esquema 58

Comumente, o método utilizado para a determinação da geometria de um silil enol éter é o NOE diferencial⁷⁶ e a análise do espectro de RMN de ^{13}C ^{61(a)}. No entanto, diante da separação clara entre os sinais do hidrogênio vinílico H10 em ambos os silil enol éteres, optamos por investigar a reação, a princípio, utilizando apenas a análise de RMN de ^1H . Aplicando o método descrito por House e colaboradores⁷⁷ para tal análise podemos obter informações interessantes. Estes autores investigaram vários outros silil enol éteres e apontam que o próton vinílico em um diastereoisômero *Z*, geralmente, aparece em menor deslocamento químico (mais protegido) que o correspondente em um diastereoisômero *E*. Desta forma, o sinal em 4,79 ppm seria referente ao hidrogênio vinílico H10 do silil enol éter **30-Z**. O sinal em 4,99 ppm, por sua vez, corresponderia ao hidrogênio vinílico H10 do silil enol éter **30-E** (Esquema 59).

⁷⁶ Keller, T. H.; Neeland, E. G.; Weiler, L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1870.

⁷⁷ House, H. O.; Czuba, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324.



Esquema 59

Aparentemente, a enolização foi moderadamente seletiva favorecendo o silil enol éter de geometria Z em razão de 3:1. Considerando que o emprego de HMPA como co-solvente pode tornar a enolização mais seletiva favorecendo o silil enol éter de geometria Z, repetimos a reação nas mesmas condições apontadas, porém, na presença de HMPA (Condição reacional II, tabela 11, esquema 60).

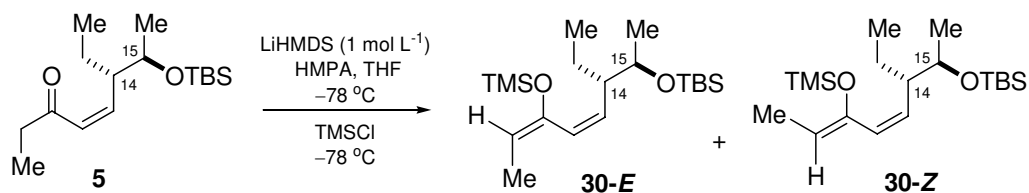
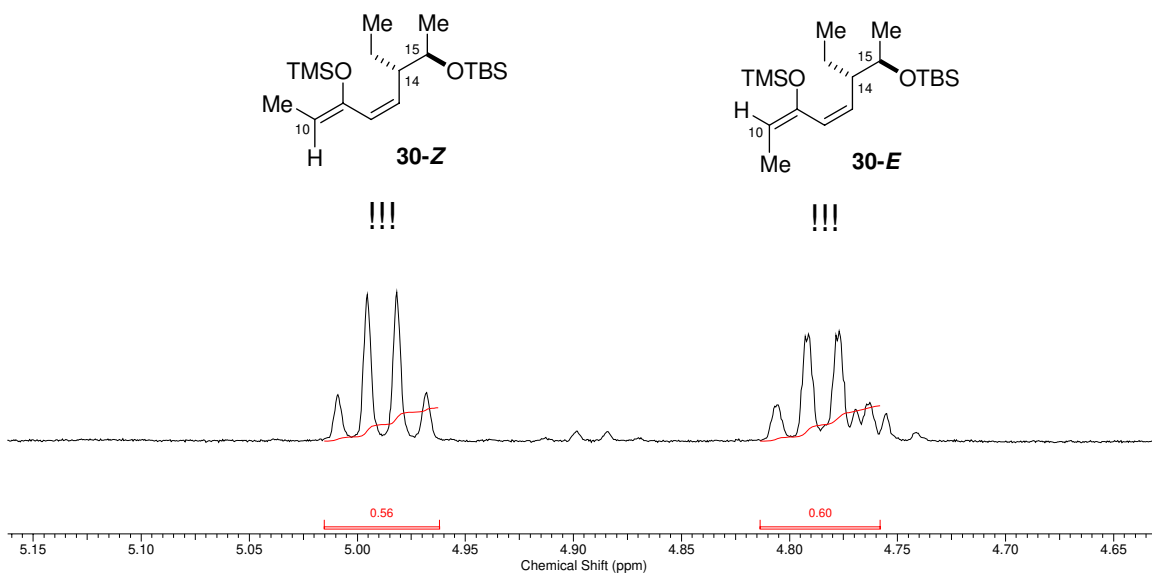


Tabela 11. Condição reacional II utilizada para enolização da etil cetona 5.

Condição reacional II	
Cetona	1,0 equiv.
LiHMDS	1,1 equiv.
Molaridade da mistura reacional	0,16 mol L ⁻¹
TMSCl	1,2 equiv.
HMPA	3,0 equiv.

Esquema 60

Surpreendentemente, a análise dos dados de RMN de ^1H mostrou um resultado interessantíssimo. O quarteto em 4,99 ppm aumentou sua área de integração em relação ao quarteto em 4,79 ppm (Esquema 61). No entanto, este sinal mais desprotegido deveria ser atribuído ao hidrogênio vinílico H10 para o silil enol éter de geometria *E* segundo a regra de House. Sabendo que o emprego de HMPA favorece enolizações *Z*-seletivas, este fato nos levou a imaginar que o sinal mais desprotegido (4,99 ppm) deveria ser do silil enol éter de geometria *Z* e não de geometria *E*, violando, assim, o padrão determinado por House e colaboradores. A relação, obtida por integração dos picos, entre o sinal mais protegido e o mais desprotegido agora é de aproximadamente 1:1 mostrando uma enolização não-seletiva (Esquema 61).



Esquema 61

A perda de seletividade, neste caso, pode ter sido ocasionada pelo favorecimento da enolização *Z*-seletiva em HMPA. Seguindo uma linha lógica, repetimos a reação nas mesmas condições de enolização da reação aldólica utilizada na síntese dos ácidos pterídicos (Condição reacional **III**, tabela 12, esquema 62).

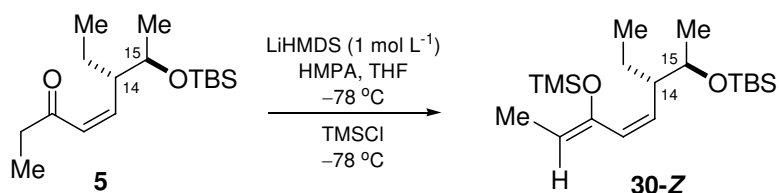
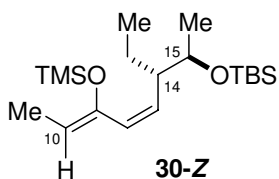


Tabela 12. Condição reacional **III** utilizada para enolização da etil cetona **5**.

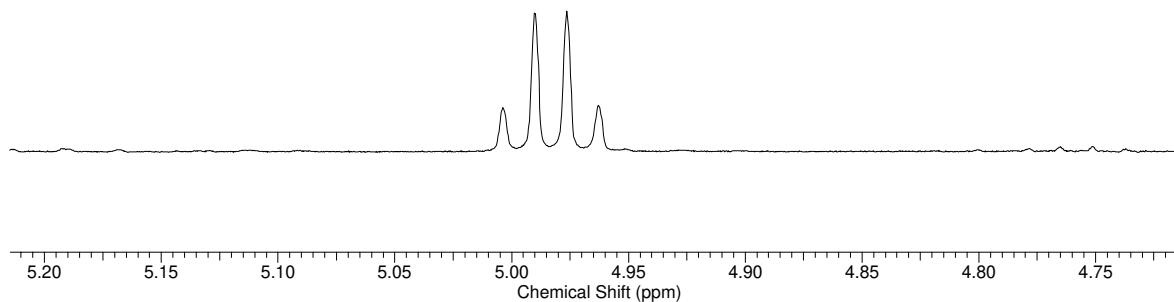
Condição reacional III	
Cetona	1,0 equiv.
LiHMDS	1,2 equiv.
Molaridade da mistura reacional	0,030 mol L ⁻¹
TMSCl	1,2 equiv.
HMPA	3,0 equiv.

Esquema 62

Nesta situação, a molaridade da solução foi alterada drasticamente sendo reduzida de 0,20 mol L⁻¹ para 0,03 mol L⁻¹. A análise dos dados de RMN de ¹H mostrou que o processo de enolização foi altamente seletivo. Apenas o quarteto em 4,99 ppm surgiu no espectro de RMN de ¹H (Esquema 63).



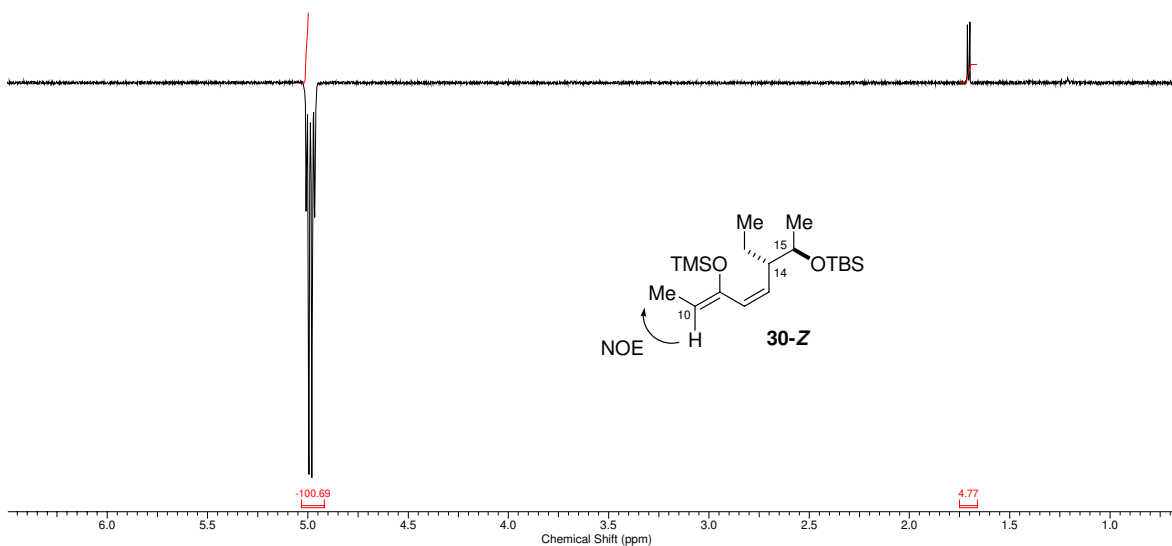
!!!



Esquema 63

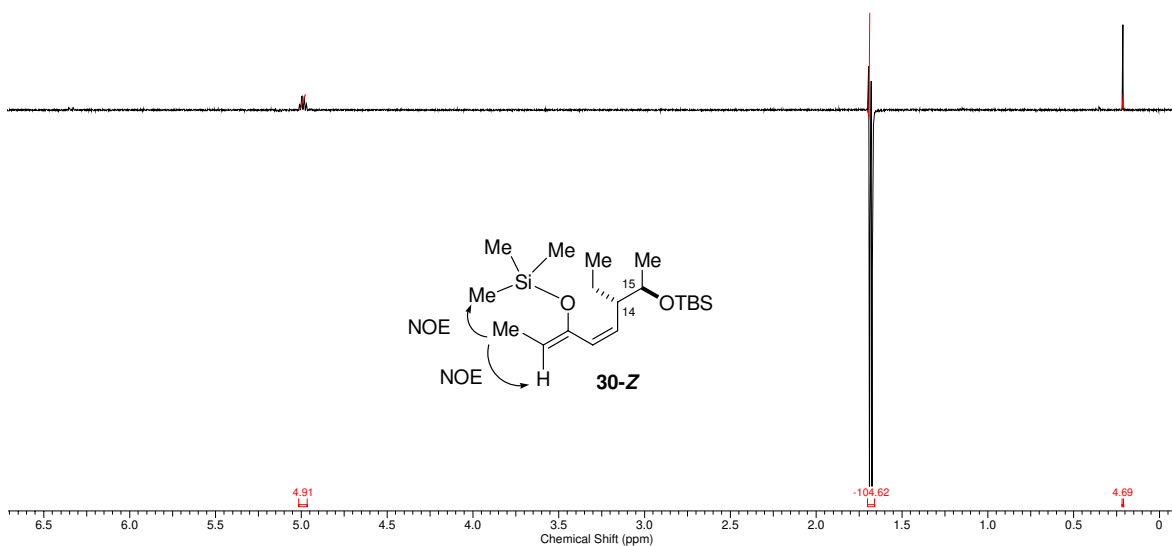
Esta pequena seqüência de experimentos mostrou como a reação de enolização intermediada por lítio é extremamente sensível às variações das condições reacionais. Aparentemente, na condição reacional **III**, pudemos obter o silil enol éter de geometria *Z* seletivamente, o que explica a formação preferencial do aldol *syn* na reação aldólica utilizada na síntese dos ácidos pterídicos. Daí, conclui-se que o aldol *anti* obtido na mesma reação só pode ser proveniente de um processo de equilibração, como destacado por Roush e colaboradores.

Naturalmente, a confirmação da geometria do silil enol éter deve ser feita por métodos mais confiáveis. Para tanto, obtivemos espectros de NOE diferencial para o silil enol éter **30-Z** obtido na condição reacional **III**. Neste experimento, a irradiação do hidrogênio vinílico H10 (4,99 ppm) conduziu a um incremento de aproximadamente 5% nos hidrogênios da metila vinílica (1,69 ppm) e nenhum incremento associado aos hidrogênios das metilas ligadas ao silício (0,21 ppm) (Esquema 64).



Esquema 64

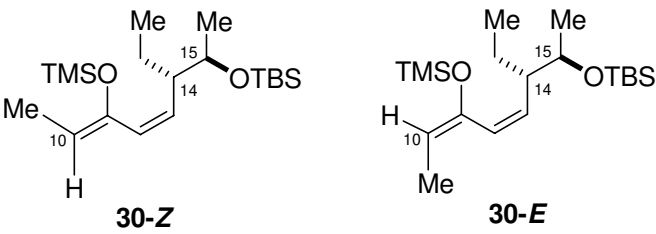
A irradiação dos hidrogênios da metila vinílica (1,69 ppm) também conduziu a um incremento de aproximadamente 5% nos sinais dos hidrogênios das metilas do grupo TMS (0,21 ppm) e no sinal do próton vinílico H10 (4,99 ppm) (Esquema 65).



Este resultado está em acordo com o previsto nos estudos de Keller e colaboradores sobre a determinação da geometria de silil enol éteres por NOE diferencial. Segundo estes autores, a irradiação do hidrogênio vinílico no diastereoisômero *Z* ocasiona um incremento apenas no sinal da metila vinílica, enquanto que, incrementos nesta mesma metila e nos hidrogênios da metila do grupo TMS são observados no diastereoisômero *E*.⁷⁶ De maneira correspondente, a irradiação dos hidrogênios da metila vinílica ocasiona um incremento no sinal do hidrogênio vinílico e dos hidrogênios do grupo TMS.

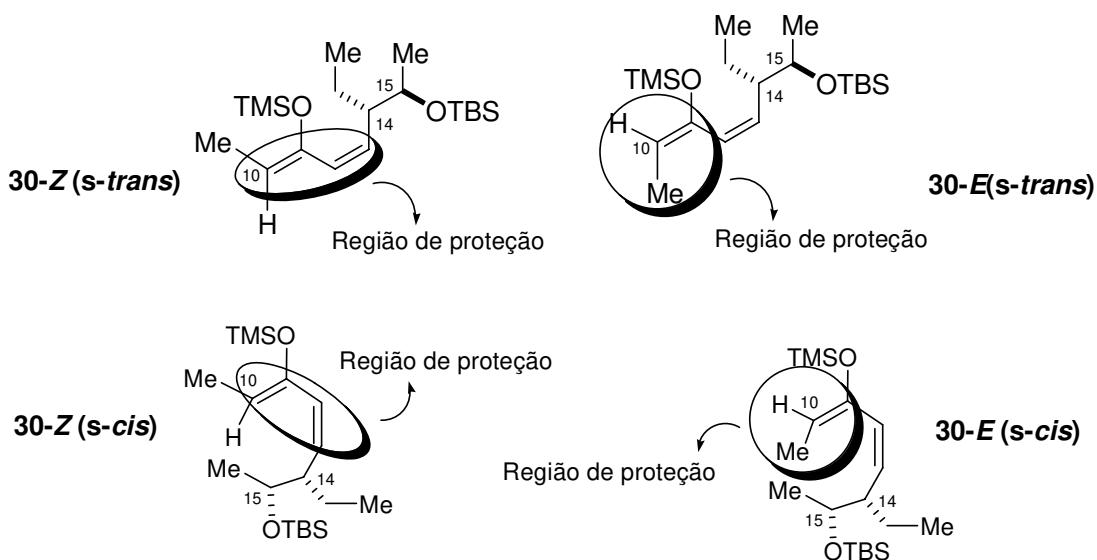
Desta forma, percebe-se que, neste tipo de sistema, as generalizações feitas por House e colaboradores não se aplicam. Talvez, silil enol éteres como estes, os quais apresentam uma porção dieno conjugado, possuam características muito peculiares.

Não apenas os hidrogênios vinílicos H10 nestas espécies apresentam comportamento diferenciado. Ao observarmos os deslocamentos químicos das metilas vinílicas e dos hidrogênios H12 e H13 na dupla ligação também foi possível perceber interessantes variações. Confrontando os dados de RMN de ¹H obtidos na condição III e na condição II é possível determinar quais hidrogênios pertencem a cada isômero. Assim, a metila vinílica do isômero *Z* apresenta-se mais desprotegida quando comparada a do isômero *E*. Os hidrogênios H12 e H13 do isômero *Z* seguem tendência oposta da descrita até agora e apresentam-se mais protegidos quando comparados ao isômero *E* (Tabela 13).

Tabela 13. Deslocamentos químicos para determinados hidrogênios em isômeros de ambas as geometrias.


	30-Z (δ)	30-E (δ)
Metila vinílica	1,70	1,55
H12	5,94	6,20
H13	5,36	5,58

É possível imaginar que a anisotropia diamagnética associada ao sistema conjugado possa criar uma região de proteção que se estenda ao longo da cadeia alquílica no isômero de geometria *Z*, tanto para a conformação *s-cis* como para *s-trans*. Então, o hidrogênio vinílico H10 e a metila vinílica estariam fora desta região de proteção e, portanto em maior deslocamento químico em relação ao isômero *E* (Esquema 66). Os hidrogênios H12 e H13, ao contrário, estariam dentro da região de proteção e, portanto em menor deslocamento químico quando comparado ao isômero *E* (Esquema 66). No entanto, as características parecem ser opostas para o isômero *E*. Talvez, a modificação na geometria desta espécie possa ocasionar uma distorção na região de proteção, tornando-a mais circular, tanto para a conformação *s-cis* quanto para a *s-trans*. Assim, o hidrogênio vinílico H10 e a metila vinílica estariam dentro da região de proteção e, portanto em menor deslocamento químico (Esquema 66). Os hidrogênios H12 e H13, por sua vez, estariam fora da região de proteção, em maior deslocamento químico quando comparado ao isômero *Z*. (Esquema 66).



Esquema 66

A participação da conformação *s-cis*, em ambos os casos, deve ser considerada reduzida uma vez que interações estéricas severas desfavorecem esta conformação.

Claramente, estas questões são de natureza especulativa e se trata mais de uma descrição do que de uma racionalização. É necessário um estudo mais abrangente sobre silil enol éteres similares na tentativa de se observar algum padrão.

A figura 18 resume visualmente os resultados obtidos e confirma como enolatos de lítio podem ser extremamente sensíveis às condições reacionais. Caminhamos de uma extremidade à outra no processo de enolização estereosseletiva essencialmente alterando a molaridade e/ou adicionando um co-solvente. Sem dúvida, interessantes perspectivas podem surgir ao considerarmos esta notável relação entre seletividade e condições reacionais neste sistema.

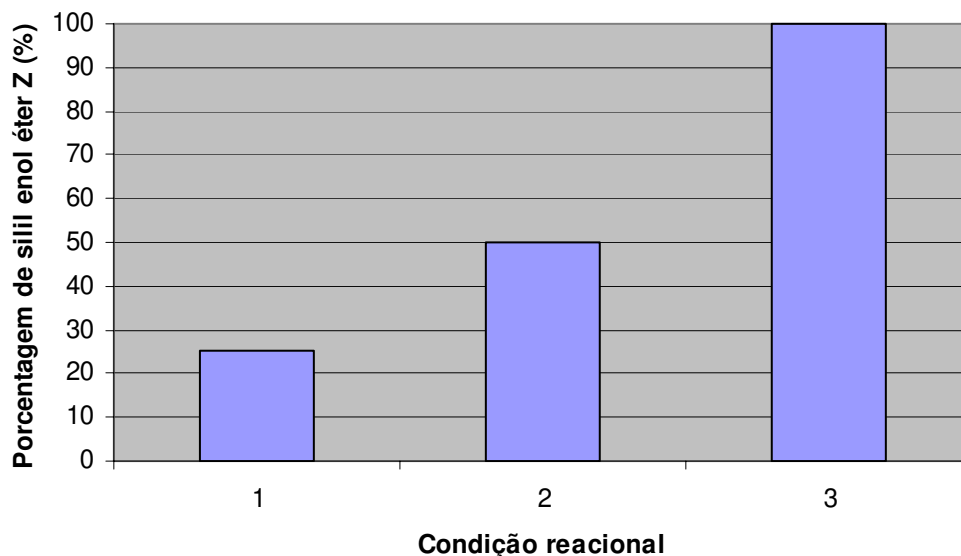
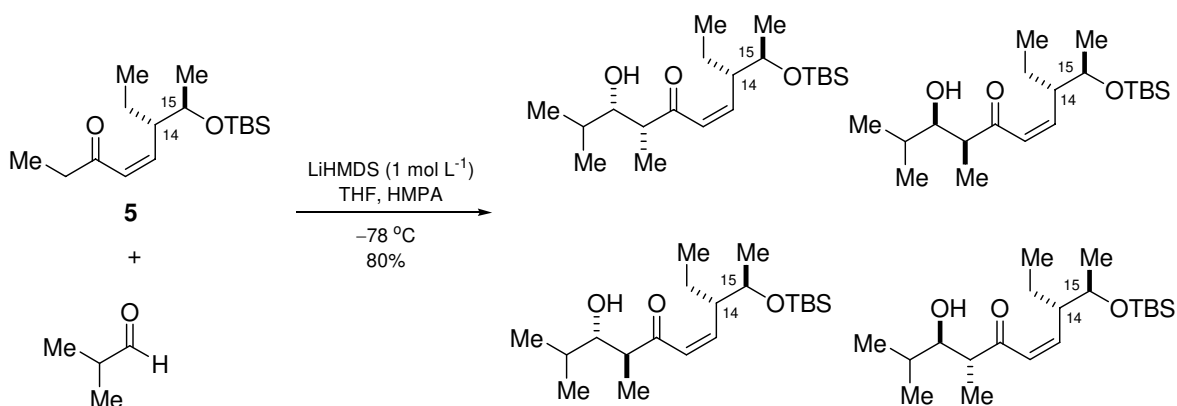


Figura 18- Gráfico mostrando a dependência entre a porcentagem de silil enol éter Z e a condição reacional.

Após determinarmos a possível causa da obtenção do aldol *anti* nas condições reacionais utilizadas para a reação aldólica, realizamos uma pequena investigação visando observar alguma indução associada à etil cetona **5**. Desta forma, a reação entre isobutiraldeído e a etil cetona **5** intermediada por lítio foi executada (Esquema 67). A condição reacional III (Esquema 67), seletiva para o enolato Z, foi utilizada neste caso.



Esquema 67

Foram obtidos quatro possíveis adutos aldol em rendimento de 80% para a mistura de isômeros, sendo recuperado material de partida. As manchas referentes aos isômeros possuíam R_f muito próximos em CCD e foram isoladas em conjunto. A análise dos dados de RMN de 1H da mistura de isômeros mostrou

a aparente presença de apenas dois isômeros como pode ser observado pelos sinais dos hidrogênios α -carbonílicos (Figura 19).

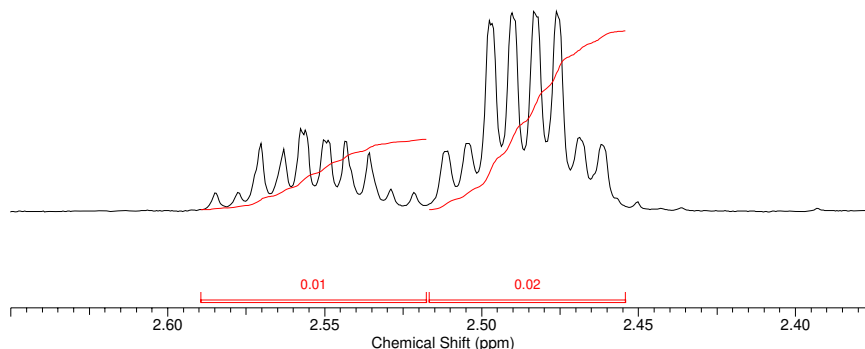


Figura 19- Sinais referentes a hidrogênios α -carbonílicos para mistura de isômeros (500 MHz, C_6D_6).

No entanto, os dados de RMN de ^{13}C mostraram a presença de quatro sinais referentes à carbonila indicando a existência dos quatro possíveis isômeros (Figura 20).

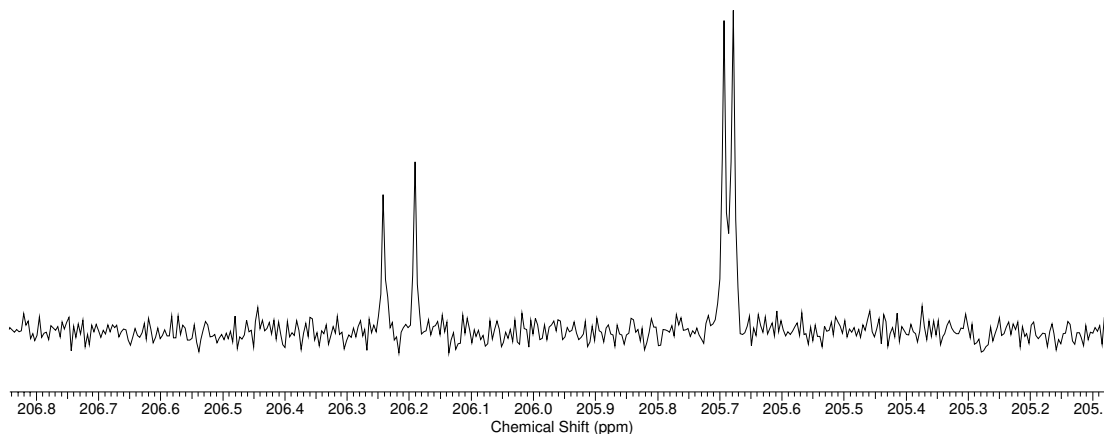


Figura 20- Sinais referentes à carbonila para a mistura de isômeros (500 MHz, C_6D_6).

Provavelmente, estes são dois aldóis com estereoquímica relativa *syn* e dois aldóis com estereoquímica relativa *anti* mostrando que não houve indução por parte da etil cetona **5**. A diferença de proporção (2:1) entre os sinais no espectro de RMN de 1H e ^{13}C (Figura 19 e Figura 20) pode se dever à presença de uma maior quantidade de aldol *syn*, uma vez que a enolização é *Z*-seletiva. O sinal em menor proporção pode ser referente ao aldol *anti* obtido por equilíbrio, visto que a condição reacional utilizada permite este processo. Estes resultados mostram

que não há preferência facial significativa por parte do enolato e o aldeído deve desempenhar um papel importante neste processo.

3.8. Estudos de atividade biológica

Alternativamente, quatro compostos sintéticos foram submetidos a ensaios biológicos de migração celular no laboratório do Prof. Adriano Andricopulo, do IF-USP de São Carlos. O modelo *wound healing* ou modelo de cicatrização *in vitro* foi empregado e consiste em uma avaliação semi-quantitativa muito útil para seleção de concentrações apropriadas para a determinação dos valores de IC₅₀.

A linhagem celular MDA-MB-231 utilizada é proveniente de carcinoma humano derivado da metástase pleural decorrente de neoplasia mamária e possui alto poder de migração e invasão.⁷⁸

Estes testes podem identificar inibidores da migração celular que estariam diretamente relacionados com a possibilidade de se evitar a metástase.

Neste ensaio, células são cultivadas em placas com 12 poços contendo meio de cultura. Após seu crescimento, realiza-se uma lesão na camada celular com o auxílio de uma ponteira, criando, assim, uma fenda sobre esta. A cultura é lavada para remoção de resíduos celulares e então é adicionado meio de cultura com concentrações variáveis dos compostos em estudo. Imagens fotográficas são capturadas no início do experimento e após 22h de incubação a 37 °C. A média das distâncias totais das áreas das fendas são calculadas e atribuídas em valores percentuais em relação ao controle.

Na ausência de qualquer padrão inibitório, o processo de migração celular ocasiona a redução gradual da fenda sendo que após 22h a camada celular está completamente recuperada (Figura 21).

⁷⁸ Stevanatto, K. B.; "Identificação de novos inibidores da migração celular em células de câncer de mama e próstata", Programa de Pós-Graduação em Física – Dissertação de Mestrado – USP São Carlos, **2008**, Orientador: Prof. Dr. Adriano D. Andricopulo.

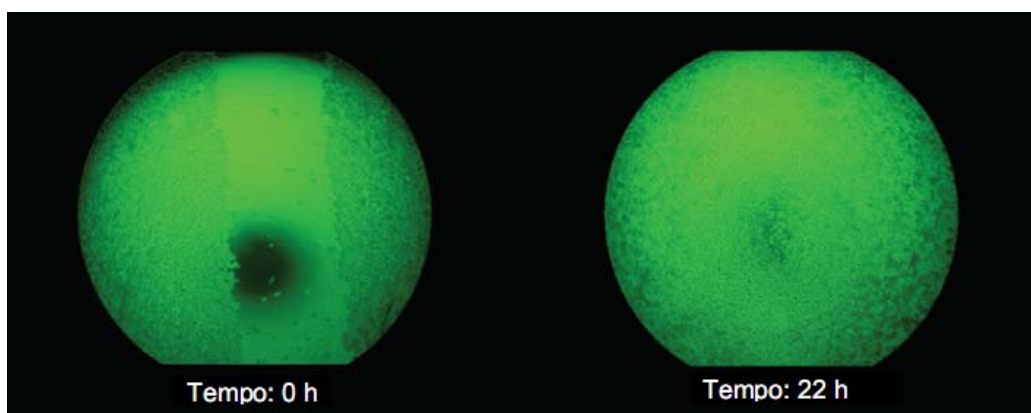


Figura 21- Visualização do ensaio *wound healing* sem padrão de inibição.

O mesmo ensaio utilizando-se como padrão de inibição 1 μ M de evodiamina ocasiona redução no processo de migração celular, sendo possível observar a presença da fenda inicial mesmo após 22h (Figura 22).⁷⁸ A evodiamina (tabela 14) é um alcalóide isolado da *Evodiae fructus*, uma espécie de fruta conhecida como “Goshuyu” em japonês, bastante utilizada na medicina tradicional chinesa.⁷⁹ Dentre as várias atividades biológicas apresentadas por este composto, ele apresenta um excelente efeito inibitório de migração de células tumorais *in vitro*.

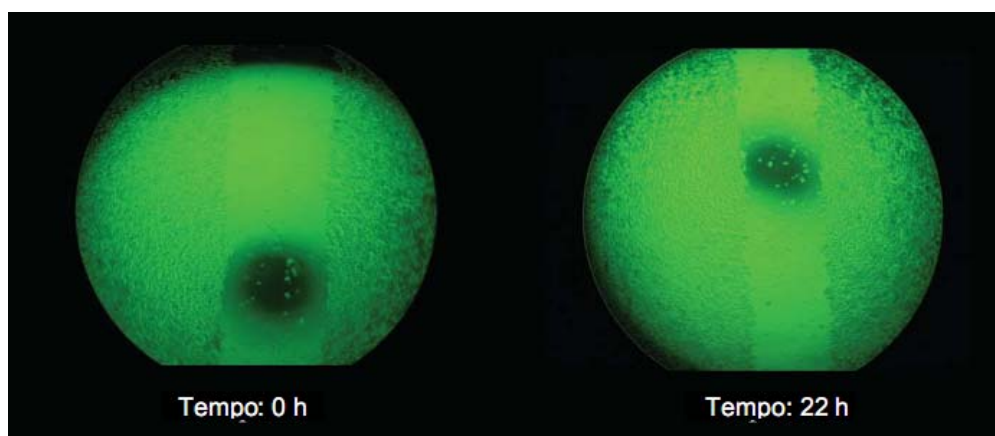


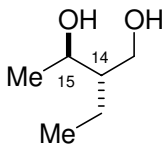
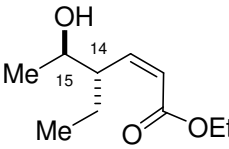
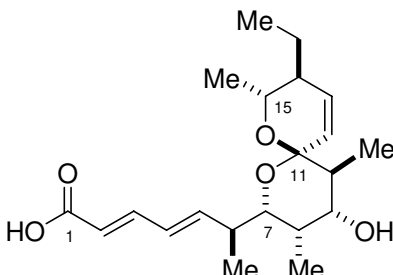
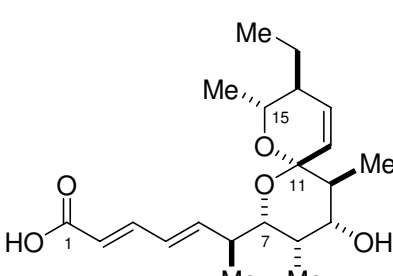
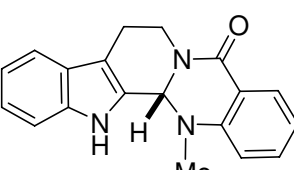
Figura 22- Visualização do ensaio *wound healing* com padrão de inibição evodiamina.

Os compostos avaliados por este modelo foram o diol **31**, o éster **32**, o ácido pterídico A e o ácido pterídico B. As porcentagens de inibição foram consideradas satisfatórias apenas para diol **31** (Tabela 14) e, posteriormente, este

⁷⁹ (a) Ogasawara, M.; Matsubara, T.; Suzuki, H. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 917; (b) Fei, X. F.; Wang, B. X.; Li, T. J.; Tashiro, S.; Minami, M.; Xing, D. J.; Ikejima, T. *Câncer Sci.* **2003**, *94*, 92.

intermediário foi selecionado para ensaio em câmara de migração celular. Todos os compostos testados apresentaram atividade inferior ao do padrão evodiamina.

Tabela 14. Resultado do ensaio *wound healing* em comparação ao padrão evodiamina na linhagem MBA-MB-231.

Composto	Concentração ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Inibição (%)
 <p>31</p>	1	63
 <p>32</p>	1	50
 <p>Ácido pterídico A (1)</p>	1	25
 <p>Ácido pterídico B (2)</p>	1	25
 <p>Evodiamina</p>	0,3	50

O ensaio em câmara de migração consiste num método quantitativo e é utilizado para determinação formal do IC₅₀ (concentração do composto requerida para inibir 50% de migração) dos compostos candidatos a inibidores de migração celular. Nesta avaliação, o diol **31** apresentou valor de IC₅₀ igual a 1250 nmol L⁻¹ (1,25 μmol L⁻¹). Aqui podemos perceber que, realmente, a avaliação semi-quantitativa por ensaio de cicatrização *in vitro* fornece informações úteis para a seleção de compostos a serem testados em câmara de migração. Essencialmente, é possível se ter uma idéia do valor de IC₅₀ antes de recorrer a um teste mais elaborado e de custo mais elevado como a câmara de migração. É interessante perceber que estruturas tão complexas como os ácidos pterídicos não apresentaram atividade significativa e moléculas pequenas, com poucos centros estereogênicos, apresentaram atividade biológica considerável. Este pequeno experimento tem como função mostrar exatamente esta perspectiva, chamando a atenção para compostos considerados apenas intermediários ou residuais. Outros compostos provenientes de outros projetos também foram enviados para testes e apresentaram excelentes resultados.⁸⁰

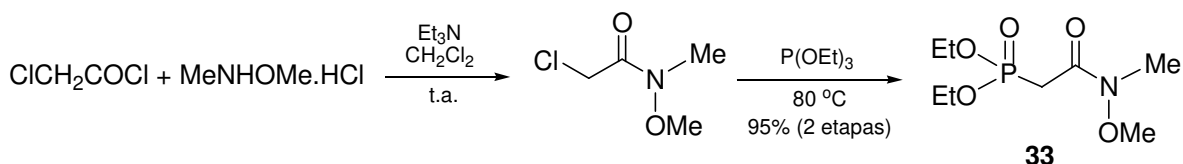
3.9. Tentativa de obtenção da etil cetona **5** por rota alternativa

Inicialmente, ainda nos primórdios do projeto, foram realizados testes visando à formação de um cetofosfonato *Z*-seletivo que contivesse o grupo etil cetona em sua estrutura. Deste modo a reação de Horner-Wadsworth-Emmons envolvendo este cetofosfonato e o aldeído **15** conduziria à etil cetona **5** diretamente sem a necessidade de conversão do grupo éster para o grupo cetona como apresentado na rota original. Deste modo, foi planejada a preparação da *N*-metóxi *N*-metil dietilfosfonoacetamida.⁸¹ A substituição dos grupos alquil por aril visando a preparação de um cetofosfonato *Z*-seletivo e a adição de etil lítio para a formação da etil cetona seriam realizados posteriormente. Reação entre cloreto de cloroacetila e cloridrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina intermediada por trietilamina forneceu o respectivo cloreto, o qual foi adicionado ao trietilfosfito gerando a

⁸⁰ Fernanda Gadini Finelli, Tese de doutorado: “Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo. Sínteses e aplicações de novos substratos em reações de RCAM catalisadas por [Mo].” – IQ – Unicamp – Junho/2009, Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

⁸¹ Nuzillard, J. M.; Boumendjel, A; Massiot, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3779.

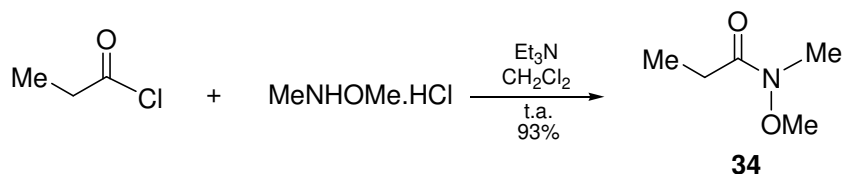
fosfonoacetamida **33** correspondente em 95% de rendimento para 2 etapas (Esquema 68)



Tratamento de **33** com PCl_5 segundo o procedimento descrito por Ando visando a troca dos grupos alquil por aril levou à completa degradação da fosfonoacetamida.⁸²

Diante do resultado obtido, tentamos obter o cetofosfonato *Z*-seletivo de maneira alternativa.

Reação entre cloreto de propionila e *N,O*-dimetilhidroxilamina na presença de Et_3N conduziu à amida **34** em 93% de rendimento (Esquema 69).⁸³



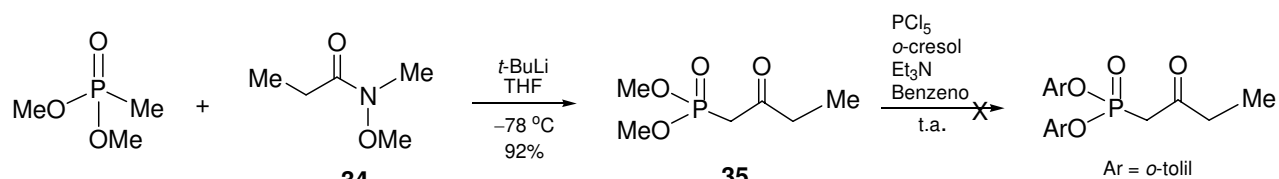
Desprotonação do metil dimetilfosfonato utilizando-se *t*-butil lítio e posterior reação com a amida **34** conduziu ao cetofosfonato **35** em 92% de rendimento.⁸⁴

Troca dos grupos metil por *o*-tolil empregando-se PCl_5 levou à completa degradação de **35** de forma semelhante à ocorrida com a fosfonoacetamida **33** (Esquema 70).

⁸² Este resultado também foi observado no trabalho de Deslogchamps e colaboradores: Fortin, S.; Dupont, F.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5437.

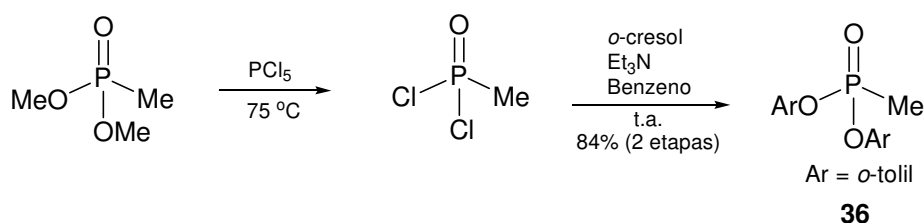
⁸³ Kang, Fu-An; Jain, Nareshkumar; Sui, Zhihua. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9021.

⁸⁴ Ghosh, A. K.; Gong, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1085.



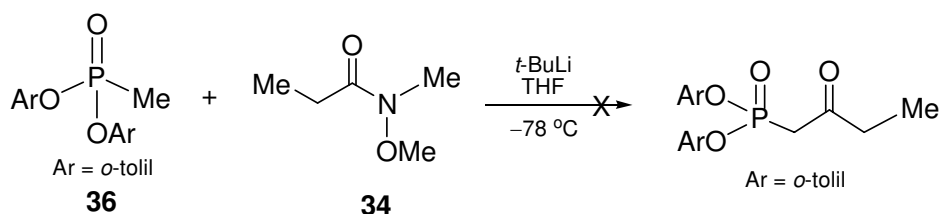
Esquema 70

Foi decidido, então, realizar a reação de troca dos grupos alquil ainda no metil dimetilfosfonato segundo o procedimento de Ando. O metil diarilfosfonato **36** foi obtido em 84% de rendimento para 2 etapas (Esquema 71).



Esquema 71

Desprotonação do metil diarilfosfonato **36** utilizando-se *t*-butil lítio e posterior reação com a amida **34** não conduziu ao produto desejado sendo recuperado, aparentemente, *o*-cresol (Esquema 72).



Esquema 72

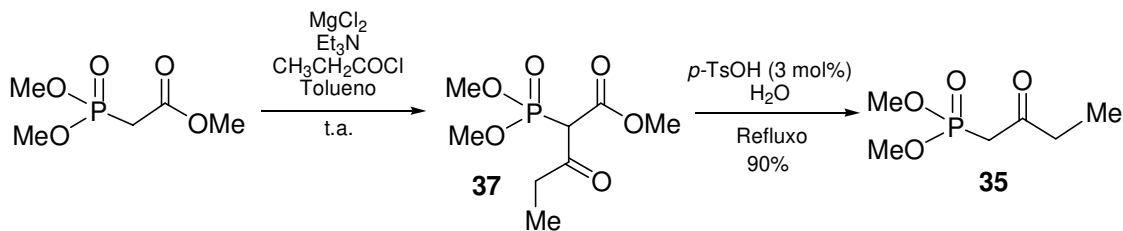
A eletrofilicidade pronunciada do fósforo quando substituído por grupos aril pode explicar o resultado obtido. Assim como no trabalho de Stawinski e Kraszewski⁸⁵, os quais observaram e estudaram o mecanismo de desproporção de difenil H-fosfonatos, o produto principal obtido pode ser formado a partir da substituição nucleofílica entre **36** e o ânion de **36** com liberação de *o*-cresol.⁸⁶ Como no espectro de RMN de ¹H do material bruto não foi

⁸⁵ Kers, A.; Kers, I.; Stawinski, J.; Sobkovski, M.; Kraszewski, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9931.

⁸⁶ Recentemente, outro estudo confirmou esta suposição: Maloney, K. M.; Chung, J. Y. L. *J. Org. Chem.* **2009**, Artigo ASAP em outubro de 2009.

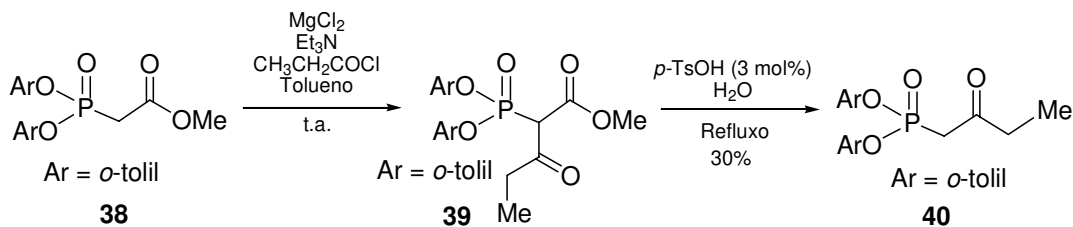
observada a presença de sinais indicando acoplamento entre os hidrogênios do grupo metil e o fósforo, é possível que outros intermediários também estejam envolvidos e tenham sido removidos na etapa de extração.

Outra metodologia interessante visando a obtenção do cetofosfonato desejado envolve a reação entre trimetil fosfonoacetato e cloreto de ácido seguido de descarboxilação.⁸⁷ As condições são mais brandas e envolvem um fosfonato comercial para o qual a troca dos grupos alquil já é bem estabelecida. Desprotonação do trimetil fosfonoacetato pela Et₃N em presença de MgCl₂, seguida da reação com cloreto de propionila conduziu ao éster intermediário **37**. Este foi hidrolisado em meio ácido na presença de quantidade catalítica de *p*-TsOH e descarboxilado sob refluxo conduzindo ao cetofosfonato **35** em 90% de rendimento (Esquema 73).



Esquema 73

A realização desta reação teve como objetivo a verificação das condições reacionais antes de se proceder empregando um arilfosfonato. Desprotonação do arilfosfonoacetato **38** (Ar = *o*-tolil) pela Et₃N em presença de MgCl₂, seguida da reação com cloreto de propionila conduziu ao éster intermediário **39**. Este foi hidrolisado em meio ácido na presença de quantidade catalítica de *p*-TsOH e descarboxilado sob refluxo conduzindo ao cetofosfonato **40** em 30% de rendimento (Esquema 74).



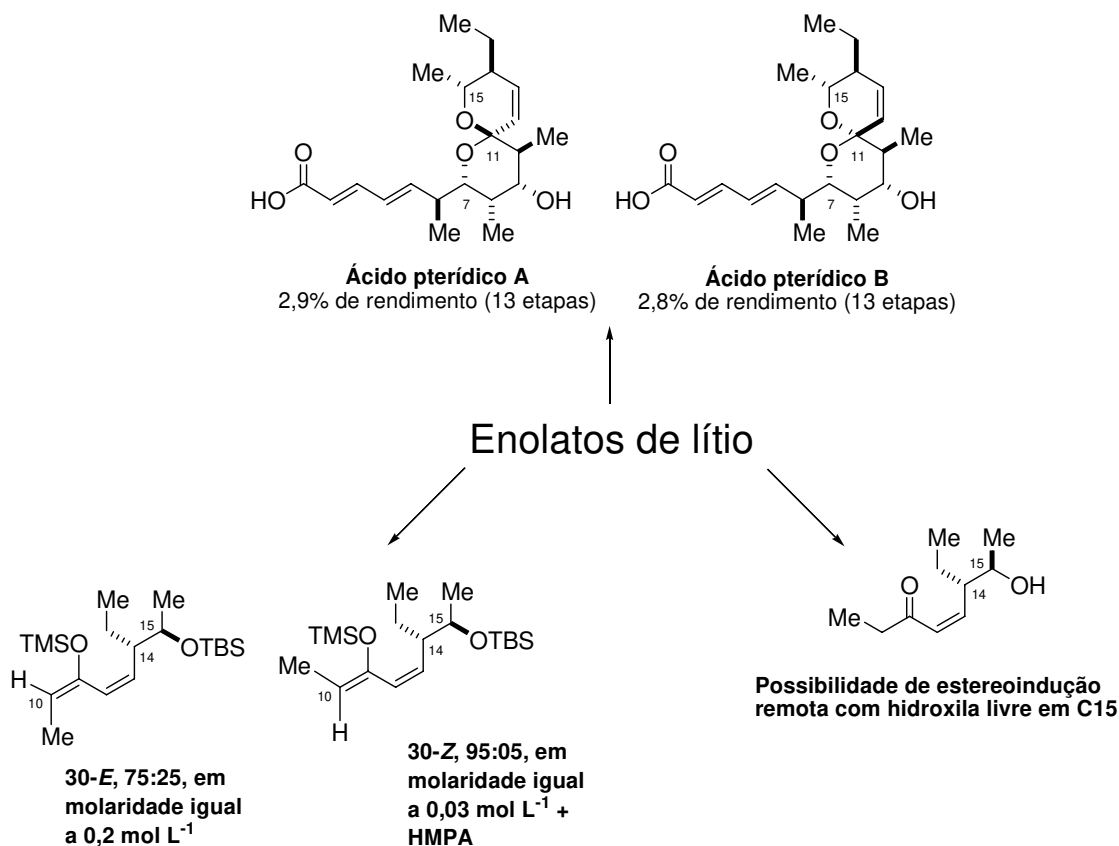
Esquema 74

⁸⁷ Kim, D. Y.; Kong, M. S.; Kim, T. H.; *Synth. Comm.* **1996**, *26*, 2487.

Diferentemente do cetofosfonato **35**, não foi possível obter o cetofosfonato **40** em rendimento adequado. Uma investigação mais cuidadosa mostrou que a etapa problemática consistia na hidrólise-descarboxilação de **39**. Após purificação por coluna cromatográfica, foram isoladas quantidades consideráveis do éster fosfonato **38** com grupos hidroxila substituindo os grupos *o*-tolil indicando que a hidrólise havia acontecido na porção fosfonato e não na porção éster. Alterações nas condições experimentais foram realizadas, principalmente, modificando-se a temperatura na etapa de hidrólise-descarboxilação. Variações nas quantidades de *p*-TsOH não trouxeram nenhuma melhoria para o rendimento. A temperatura da etapa de hidrólise-descarboxilação foi então reduzida para 70 °C. Com tal modificação, foi possível diminuir a quantidade de produto lateral proveniente da hidrólise na porção fosfonato, mas, em contrapartida, havia uma maior quantidade de éster fosfonato **38** indicando que esta temperatura não era suficiente para auxiliar a hidrólise de nenhuma das porções do intermediário (éster ou fosfonato). A melhor condição obtida foi a realização da etapa de hidrólise-descarboxilação a uma temperatura de 80 °C na qual obteve-se o cetofosfonato **40** em 50% de rendimento. Esta é uma situação na qual existe uma competição severa entre duas funções orgânicas na mesma molécula por uma mesma reação. No caso em que foi utilizado o éster fosfonato derivado do trimetil fosfonoacetato não foram identificados problemas relativos à competição entre as funções orgânicas. Naquele caso, a velocidade de hidrólise da porção éster era maior que a da porção fosfonato, provavelmente, devido ao maior pKa dos grupos alquílicos (OEt) frente aos grupos arílicos (*o*-tolil) na porção fosfonato, o que os torna grupos abandonadores de menor eficiência. Diante das dificuldades apresentadas pela rota, esta foi abandonada.

4. Conclusão geral

Este trabalho se apoiou, essencialmente, sobre um tipo de química extremamente interessante, porém um pouco esquecida, sob nosso ponto de vista, nos últimos anos: A química dos enolatos de lítio. Estas espécies despontaram nos anos 70 como intermediários úteis em síntese orgânica, principalmente em reações de alquilação. As primeiras reações aldólicas com utilidade sintética continham em seu cerne, enolatos de lítio. No entanto, reações envolvendo estas espécies foram cedendo espaço para outras metodologias, porém sem esgotar todo o seu potencial. Provavelmente, um grande empecilho que pode se transformar, no futuro, em uma fonte de variabilidade metodológica é a considerável influência da molaridade e do tipo de solvente utilizado nos resultados. Sem um estudo sistemático para este tema, a tendência é o abandono do método uma vez que a sintonia fina das condições reacionais se torna difícil assim como a previsão dos produtos obtidos. O esquema 75 mostra como, no presente trabalho, a química dos enolatos de lítio foi versátil. Permitiu a conclusão de uma síntese, um estudo metodológico sobre seletividade na enolização e abriu caminho para possibilidades envolvendo novas estereoinduções. Neste último caso, apesar da possível ausência de indução por parte da etil cetona **5**, deve-se considerar que a remoção do protetor de silício em C15 pode trazer resultados inesperados, afinal, uma interação entre a hidroxila em C15 e o centro metálico não pode ser descartada. Os níveis de agregação nos enolatos de lítio também merecem destaque. O controle sobre esta característica supramolecular é sem dúvida um desafio, mas pode trazer como frutos, variações na estereosseletividade dependentes apenas do estado de agregação. A viagem pelo universo dos enolatos de lítio não pode ser depreciada e pede por mais participação nos planejamentos sintéticos.



Esquema 75

Os estudos biológicos, por sua vez, foram necessários para demonstração da atividade de moléculas pequenas e com poucos centros estereogênicos. Muitos dos intermediários de rotas sintéticas podem mostrar atividade igual ou até mesmo superior à molécula-alvo e isto também deve ser considerado no planejamento sintético.

A tentativa de preparação da etil cetona **5** por uma rota alternativa, apesar de frustrada, permitiu a obtenção de cetofosfonato *Z*-seletivo **40** ainda inédito na literatura até onde sabemos. Pode-se citar como cetofosfonatos similares apenas aqueles descritos por Jin e colaboradores que utilizam fosfonatos de Still-Gennari como material de partida. Naturalmente, para se ter alguma utilidade sintética é necessário que o rendimento seja melhorado, mas um pequeno caminho pode ter sido aberto em direção à preparação e utilização deste tipo de cetofosfonato.

5. Parte Experimental

5.1. Informações gerais

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e de carbono (RMN ^{13}C) foram obtidos em espectrômetros de 250 MHz (Bruker 250 Advance), 300 MHz (Varian Gemini 300), 400 MHz (Bruker 400 Advance II) e 500 MHz (Varian INOVA 500).

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna para o RMN de ^1H , clorofórmio deuterado (7,26 ppm) e benzeno deuterado (7,16 ppm) e para RMN de ^{13}C , clorofórmio deuterado (77,0 ppm) e benzeno deuterado (128,0 ppm). A multiplicidade dos sinais nos espectros de RMN de ^1H foram indicadas segundo a convenção: ap (aparente), s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), dl (dubleto largo), t (tripleto), tdd (tripleto de dubletos de dubletos), q (quarteto), dd (duplo dubleto), dt (dubleto de tripletos), ddd (duplo duplo dubleto), dtd (dubleto de tripletos de dubletos), qd (quarteto de dubletos), dq (dubleto de quartetos), quint (quinteto), m (multiplete), sext (sexteto).

Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN de ^1H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios).

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho Bomem MB-series FTIR-Hartmann & Braun Michelson. As medidas de rotação óptica foram obtidas em um polarímetro 341 Pelkin Elmer utilizando celas de 1 cm de diâmetro, as concentrações são expressas em g/100 mL.

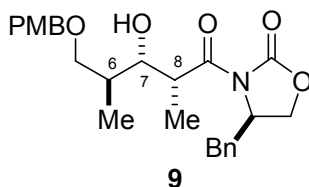
Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um espectrômetro Waters Micromass Q-TOF, ionização por *eletrospray* e detecção por TOF.

Para a análise de RMN de ^1H e ^{13}C dos ácidos pterídicos A e B, clorofórmio deuterado (CDCl_3) foi passado por uma pequena coluna (2 cm de altura por 2 cm de diâmetro) de alumina básica e armazenado em K_2CO_3 antes do uso.

As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando-se placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas

com sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck). As visualizações foram auxiliadas por lâmpada de UV, imersão em ácido fosfomolibdico e/ou solução de permanganato de potássio e posterior aquecimento. As cromatografias de adsorção em coluna (cromatografia *flash*) foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (230 - 400 mesh) e pressão. Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações.

5.2. Procedimentos e Caracterizações

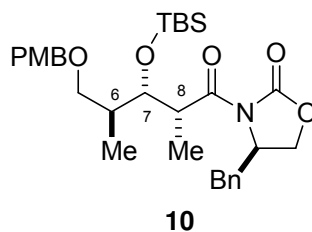


(*R*)-3-((2*R*,3*S*,4*S*)-5-(4-metóxi-benzilóxi)-3-hidróxi-2,4-dimetilpentanoil)-4-benziloxazolidin-2-ona

A uma solução da *N*-propioniloxazolidinona-(*R*)-(7) (0,2330g; 1,000 mmol) em CH₂Cl₂ (2,00 mL) a –25 °C foi adicionado di-*n*-butilborotri-flato (0,22 mL; 1,000 mmol) seguido da adição lenta de diisopropilamina (0,19 mL; 1,100 mmol). A mistura reacional foi agitada por 1 hora a 0 °C e após este intervalo de tempo a mistura foi levada a –78 °C. Uma solução do aldeído 6 (0,2080g; 1,000 mmol) em CH₂Cl₂ (1,00 mL) foi adicionada sendo a mistura agitada por 3 horas a –78 °C. Então, o sistema foi levado à temperatura de 0 °C e foram adicionados, em seqüência, solução tampão pH = 7 (1,00 mL), metanol (0,50 mL) e solução de água oxigenada 30% (0,10 mL), mantendo a agitação por 2 horas à temperatura ambiente. Após este período, foi adicionada solução aquosa saturada de NaCl (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (1 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (40% AcOEt/Hexano) fornecendo 0,3310g (0,750 mmol) do aldol 9 como um óleo incolor em 75% de rendimento. Ds = 95:05.

R_f 0,50 (50% EtOAc/hexano); **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)** δ 7,38-7,14 (m, 7H), 6,85 (d, *J* 8,5 Hz, 2H), 4,72-4,60 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,19-4,13 (m, 2H), 3,98-

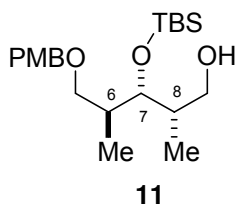
3,81 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,60-3,47 (m, 2H), 3,31 (dd, J 13,3 e 3,2 Hz, 1H), 2,75 (dd, J 13,3 e 9,5 Hz, 1H), 1,89-2,02 (m, 1H), 1,24 (d, J 6,6 Hz, 3H), 0,93 (d, J 6,9 Hz, 3H); **RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3)** δ 9,6; 13,5; 35,9; 37,7; 40,7; 55,2; 55,6; 66,1; 73,2; 74,7; 75,5; 113,8; 127,3; 128,9; 129,3; 129,4; 129,8; 135,3; 153,1; 159,2; 176,1; $[\alpha]_D^{23}$ -21,0° (c 1,24; CHCl_3).



(*R*)-3-((2*R*,3*S*,4*S*)-5-(4-metóxi-benzilóxi)-3-(*terc*-butildimetilsililóxi)-2,4-dimetilpentanoil)-4-benziloxazolidin-2-ona

A uma solução do aldol **9** (0,8600g; 1,950 mmol) em CH_2Cl_2 (5,00 mL) à temperatura ambiente, foi adicionado, seqüencialmente, 2,6-lutidina (0,30 mL; 2,730 mmol) e TBSOTf (0,70 mL; 2,920 mmol). A mistura reacional foi agitada por 3 horas a 0 °C. Então, a reação foi tratada com solução aquosa saturada de NH_4Cl (15 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (1 x 40 mL), secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A massa obtida foi purificada por coluna cromatográfica *flash* (10% AcOEt /Hexano) fornecendo 0,9970g (1,794 mmol) do aldol protegido **10** em 92% de rendimento como um óleo incolor.

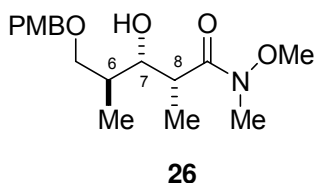
RMN ^1H (300MHz, C_6D_6) δ 7,24-6,73 (m, 9H), 4,48-4,16(m, 5H), 3,63 (dd, J 8,9 e 6,1 Hz, 1H), 3,42 (dd, J 8,9 e 2,0 Hz, 1H), 3,31 (dd, J 9,1 e 5,1 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,12 (ap, J 8,3 Hz, 1H), 2,97 (dd, J 13,2 e 2,8 Hz, 1H), 2,29 (dd, J 13,3 e 9,6 Hz, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,47 (d, J 6,1 Hz, 3H), 1,18 (d, J 7,0 Hz, 3H + m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,10 (s, 3H).



**(2S,3R,4S)-5-(4-metóxi benzilóxi)-3-(terc-butildimetilsililóxi)-
2,4-dimetilpentan-1-ol**

A uma solução do aldol protegido **10** (0,5170g; 0,930 mmol) em THF (3,10 mL) à temperatura ambiente, foi adicionado, em seqüência, metanol (0,20 mL) e solução de LiBH₄ em THF (2,0 mol L⁻¹; 1,40 mL; 2,800 mmol). A solução resultante foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. A reação foi tratada com solução saturada de tartarato de sódio e potássio (5 mL). A mistura foi agitada por 2 horas, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (25% AcOEt/hexano) forneceu 0,2310g (0,604 mmol) do álcool **11** em 65% de rendimento como um óleo incolor.

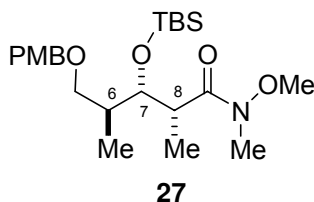
RMN ¹H (300MHz, C₆D₆) δ 7,23 (d, *J* 8,5 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* 8,5 Hz, 2H), 4,37 (d, *J* 11,6 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* 11,6 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* 2,5 e 6,2 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* 5,4 e 8,9 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (s+m+m, 5H), 2,08 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 0,99 (d, *J* 7,0 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,86 (d, *J* 6,8 Hz, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆)** δ -3,9; 11,6; 14,8; 18,6; 26,4; 38,7; 38,9; 54,8; 65,9; 72,9; 73,0; 73,7; 114,1; 129,4; 131,2; 159,7.



**(2R,3S,4S)-5-(4-metóxi benzilóxi)-3-hidróxi-N-metóxi-
N,2,4-trimetilpentanamida**

A uma suspensão de cloridrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,9160g; 9,400 mmol) THF (6,90 mL) a 0 °C foi adicionada uma solução de Me₃Al em tolueno (2,0 mol L⁻¹; 4,60 mL; 9,200 mmol) por um período de 5 minutos. Após a adição, o

o sistema foi levado à temperatura ambiente e agitado por 30 minutos. A solução foi resfriada a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ e uma solução do aldol **9** (1,3850g; 3,140 mmol) em THF (6,90 mL) foi adicionada via cânula. A mistura foi levada à temperatura de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e agitada por 3 horas. Após este período, adicionou-se solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (15 mL) e a mistura foi agitada por mais 3 horas. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 15 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (1 x 30 mL), secas com MgSO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica *flash* (50% AcOEt/Hexano) forneceu 0,8680g (2,670 mmol) da amida **26** em 85% de rendimento.

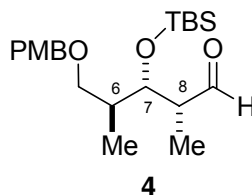


(2R,3S,4S)-3-(*tert*-butildimetilsililóxi)-*N*-metóxi-5-(4-metóxi-benzilóxi)-*N*,2,4-trimetilpentanamida

A uma solução da amida **26** (0,8680g; 2,670 mmol) em CH_2Cl_2 (8,60 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionado, seqüencialmente, 2,6-lutidina (0,89 mL; 8,055 mmol) e TBSOTf (1,13 mL; 5,340 mmol). A mistura reacional foi agitada por 3 horas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após este intervalo de tempo, a reação foi tratada com solução aquosa saturada de NH_4Cl (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (5 mL) e secas com MgSO_4 anidro. As fases orgânicas combinadas foram filtradas e concentradas sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia *flash* (30% AcOEt/Hexano) forneceu 1,0450 (2,376 mmol) da amida protegida **27** em 89% de rendimento.

R_f 0,45 (40% EtOAc/hexano); **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,24 (d, *J* 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* 8,4 Hz, 2H), 4,41 (d, *J* 12,0 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* 12,0 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* 8,3 e 3,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,07-3,19 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,12 (d, *J* 7,0 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* 7,0 Hz, 3H), 0,90

(s, 9H), 0,07 (s, 6H); **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ -3,90; -3,86; 15,0; 15,4; 18,4; 26,1; 32,1; 38,8; 39,3; 55,3; 61,2; 71,9; 72,6; 76,1; 113,6; 129,2; 130,9; 159,0; 176,7; [α]_D²³ -9,2° (c 1,84; CHCl₃).



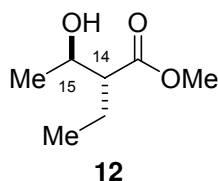
(2R,3S,4S)-3-(*tert*-butildimetilsililóxi)-5-(4-metóxi-benzilóxi)-2,4-dimetilpentanal

1ª Condição (via redução): A uma solução da amida **27** (0,5500g; 1,250 mmol) em THF (9,78 mL) a -78 °C foi adicionada uma solução de DIBAL-H em tolueno (1,1 mol L⁻¹; 1,70 mL; 1,875 mmol). Após 2 horas de reação a -78 °C, foi adicionado, seqüencialmente, metanol (1,37 mL) e solução saturada de tartarato de sódio e potássio (10 mL). A agitação vigorosa foi mantida por 3 horas. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com uma mistura Et₂O:EtOAc (1:1, 3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A massa obtida foi purificada por cromatografia *flash* (10% EtOAc/hexano) fornecendo 0,4280 g (1,125 mmol) do aldeído **4** como um óleo incolor em 90% de rendimento.

2ª Condição (via oxidação): A uma solução do álcool **11** (0,2100g; 0,550 mmol) em CH₂Cl₂ (14,00 mL) à temperatura ambiente, foi adicionado, em seqüência, NMO (0,1010g; 0,920 mmol), peneira molecular 4Å (0,1010g) e TPAP (0,0200g; 0,0570 mmol). A mistura reacional foi agitada por 2 horas, colocada em uma coluna de sílica (5 cm de altura por 2 cm de diâmetro) e eluída com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (10% AcOEt/hexano) forneceu 0,2020g (0,530 mmol) do aldeído **4** em 97% de rendimento.

R_f 0,55 (10% EtOAc/hexano); **RMN ¹H (250 MHz, C₆D₆)** δ 9,50 (s, 1H), 7,23 (d, *J* 8,8 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* 8,8 Hz, 2H), 4,35 (d, *J* 11,7 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* 11,7 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* 6,6 e 3,5 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,09-2,20 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H),

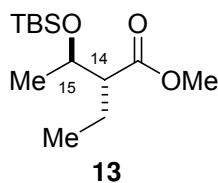
1,03 (d, J 6,9 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,85 (d, J 7,3 Hz, 3H), 0,05 (s, 3H), -0,01 (s, 3H); $[\alpha]^{23}_D$ -22,3° (c 1,5; CHCl_3).



(2*R*,3*R*)-metil 2-etil-3-hidróxibutanoato

A uma solução de diisopropilamina (1,80 mL; 12,500 mmol) em THF (11,00 mL) a -78 °C foi adicionada uma solução de *n*-BuLi em hexano ($1,7 \text{ mol L}^{-1}$; 6,00 mL; 10,200 mmol). A mistura foi agitada por 15 minutos e uma solução de (*R*)-3-hidróxibutanoato de metila (0,5000g; 4,250 mmol) em THF (1,20 mL) foi adicionada. Após 30 minutos de agitação a temperatura foi elevada para -20 °C e a mistura agitada por 3,5 horas. A mistura foi novamente resfriada a -78 °C e então foi adicionado iodeto de etila (1,20 mL). Após 3 horas, a reação foi tratada com solução saturada de NH_4Cl (20 mL). Após a separação das fases, a fase aquosa foi extraída com Et_2O (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (30% AcOEt/hexano) forneceu 0,5520g (3,780 mmol) do éster **12** como um óleo incolor em 89% de rendimento.

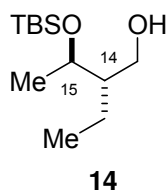
R_f 0,39 (30% EtOAc/hexano); **RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6)** δ 3,79 (sext, J 6,5 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,27 (dd, J 7,0 e 2,5 Hz, 1H), 2,17 (dt, J 9,3 e 5,2 Hz, 1H), 1,54-1,70 (m, 1H), 1,35-1,50 (m, 1H), 1,03 (d, J 6,4 Hz, 3H), 0,79 (t, J 7,4 Hz, 3H); **RMN ^{13}C (75 MHz, C_6D_6)** δ 12,0; 21,7; 22,8; 51,0; 54,8; 68,2; 175,4; $[\alpha]^{23}_D$ $-14,9^\circ$ (c 1,0; CH_2Cl_2).



(2*R*,3*R*)-metil-3-(*terc*-butildimetilsililóxi)-2-etilbutanoato

A uma solução do éster **12** (0,4200g; 2,873 mmol) em CH₂Cl₂ (9,30 mL) à temperatura ambiente, foi adicionado, seqüencialmente, 2,6-lutidina (0,96 mL; 8,667 mmol) e TBSOTf (1,22 mL; 5,746 mmol). A mistura reacional foi agitada por 2 horas a 0 °C. Então, a reação foi tratada com solução aquosa saturada de NH₄Cl (15 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (1 x 30 mL), secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A massa obtida foi purificada por coluna cromatográfica *flash* (10% AcOEt/Hexano) fornecendo 0,6508g (2,499 mmol) do éster protegido **13** em 87% de rendimento como um óleo incolor.

R_f 0,25 (10% EtOAc/hexano); **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 3,96 (quint, *J* 6,4 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,31 (ddd, *J* 9,2; 8,1 e 5,1 Hz, 1H), 1,45-1,62 (m, 2H), 1,13 (d, *J* 6,1 Hz, 3H), 0,90-0,85 (t+s, *J* 7,3 Hz, 12H), 0,05 (s, 3H), 0,02 (s, 3H); **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ -5,1; -4,1; 12,2; 17,9; 21,4; 21,5; 25,7; 51,2; 56,5; 69,8; 174,9; **IV_v max (filme)** 3052, 2955, 2858, 1736, 1464, 1371, 1265, 1119; **[α]_D²³** -82,0° (*c* 1,0; CH₂Cl₂).

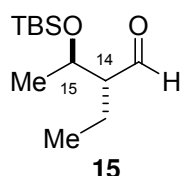


(2S,3R)-3-(*tert*-butildimetilsililóxi)-2-etilbutan-1-ol

A uma solução do éster **13** (0,5580g; 2,400 mmol) em CH₂Cl₂ (18,00 mL) a -25 °C foi adicionada uma solução de DIBAL-H em tolueno (1,0 mol L⁻¹; 5,10 mL; 5,100 mmol). Após 1 hora, a solução foi diluída com Et₂O (25 mL) e foi adicionada solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (18 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação vigorosa por 1 hora. As fases foram deixadas em repouso, *overnight*, para separação. A fase aquosa foi extraída com Et₂O (2 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (1 x 20 mL), secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A massa obtida foi purificada por coluna cromatográfica *flash* (25%

AcOEt/Hexano) fornecendo 0,4797g (2,064 mmol) do éster protegido **13** em 86% de rendimento como um óleo incolor.

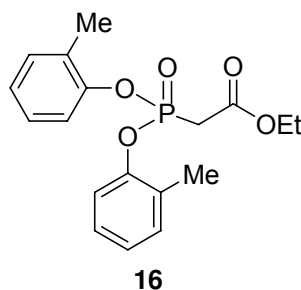
R_f 0,25 (25% EtOAc/hexano); **RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆)** δ 3,86 (dt, *J* 10,9 e 2,3 Hz, 1H), 3,76 (qd, *J* 6,2 e 3,9 Hz, 1H), 3,57 (dt, *J* 10,9 e 5,1 Hz, 1H), 2,31-2,40 (m, 1H), 1,45-1,60 (m, 1H), 1,31-1,43 (m, 1H), 1,05 (d, *J* 6,3 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,88 (t, *J* 7,5 Hz, 3H), 0,01 (s, 3H), -0,01 (s, 3H); **RMN ¹³C (125 MHz, C₆D₆)** δ -4,9; -4,2; 12,2; 18,1; 21,7; 22,0; 25,9; 48,7; 61,8; 72,1; **IV v_{max} (filme)** 3433, 2960, 2958, 2852, 1464, 1373, 1255, 1080, 835, 773; **[α]²³_D** -47,8° (*c* 1,0; CH₂Cl₂).



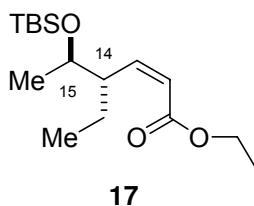
(2*R*,3*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililóxi)-2-etilbutanal

A uma solução de cloreto de oxalila (0,27 mL; 3,000 mmol) em CH₂Cl₂ (12,00 mL) a -78 °C foi adicionado DMSO (0,43 mL; 6,000 mmol). Após 30 minutos, foi adicionada uma solução do álcool **14** (0,3470g; 1,500 mmol) em CH₂Cl₂ (8,00 mL) permanecendo sob agitação por mais 30 minutos. Transcorrido este período, foi adicionado, lentamente, Et₃N (1,50 mL; 12,000 mmol) e a suspensão resultante foi levada a 0 °C, permanecendo sob agitação nesta temperatura, por 2 horas. A mistura reacional foi diluída com Et₂O (5 mL) e, então, foi adicionada solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O aldeído **15** resultante foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

R_f 0,60 (10% EtOAc/hexano); **RMN ¹H (250 MHz, C₆D₆)** δ 9,62 (d, *J* 3,5 Hz, 1H), 3,76 (qd, *J* 6,3 e 5,1 Hz, 1H), 1,90 (dtd, *J* 9,2; 4,7 e 3,5 Hz, 1H), 1,45-1,60 (m, 1H), 1,21-1,30 (m, 1H), 0,98 (d, *J* 6,3 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,74 (t, *J* 7,6 Hz, 3H), -0,03 (s, 6H); **[α]²³_D** -63,9° (*c* 1,0; CH₂Cl₂).

etil 2-((bis(*o*-tolilóxi))fosforil)acetato

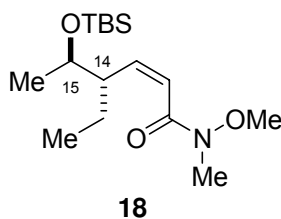
PCl₅ (15,6000g; 75,000 mmol) foi adicionado ao trietil fosfonoacetato (5,95 mL; 30,000 mmol) a 0 °C. Após a reação exotérmica se completar, a mistura foi aquecida a 75 °C por 10 horas e posteriormente levada para o alto vácuo. O resíduo formado foi dissolvido em benzeno (30,00 mL) e tratado com uma solução de *o*-cresol (5,6500g; 60,000 mmol) e Et₃N (10,10 mL; 73,000 mmol) em benzeno (10,00 ml) a 0 °C. Após 1 hora de agitação a 25 °C, a mistura foi diluída com AcOEt (30 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaOH 1N (3 x 20 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL). Purificação por coluna cromatográfica *flash* (25% AcOEt/Hexano) forneceu 5,8000g (18,000 mmol) de **16** em 60% de rendimento.

(4*S*,5*R*,*Z*)-etil 5-(*tert*-butildimetilsililóxi)-4-etilhex-2-enoato

A uma suspensão de NaH (0,1600g; 4,000 mmol) em THF (4,00 mL) a -78 °C foi adicionada uma solução do ésterfosfonato **16** (1,5000g; 4,500 mmol) em THF (1,00 mL). Após 15 minutos, uma solução do aldeído **15** (0,3450g; 1,500 mmol) em THF (3,00 mL) foi adicionada lentamente. A mistura reacional foi agitada por 2 horas a 0 °C. A reação foi tratada com solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (3 x

15 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (5% AcOEt/Hexano) forneceu 0,3380g (1,180 mmol) de **17** em 79% de rendimento para 2 etapas.

R_f 0,66 (10% EtOAc/hexano); **RMN** ¹H (300 MHz, C₆D₆) δ 6,11 (dd, *J* 11,7 e 10,3 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* 11,7 Hz, 1H), 3,98 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,70-3,89 (m, 2H), 1,50-1,65 (m, 1H), 1,30-1,45 (m, 1H), 1,10 (d, *J* 6,2 Hz, 3H), 0,96 (s+t, 12H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); **RMN** ¹³C (125 MHz, C₆D₆) δ -4,7; -4,1; 12,1; 14,2; 18,3; 22,2; 25,0; 26,1; 47,0; 59,6; 70,6; 121,8; 151,0; 166,2; **IV** v_{\max} (filme) 3058, 2961, 2929, 2858, 1716, 1643, 1464, 1413, 1265, 1186, 1033; $[\alpha]_D^{23}$ +38,0° (c 3,0; CH₂Cl₂).

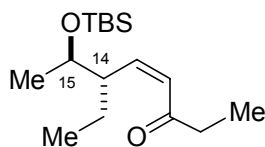


(4S,5R,Z)-5-(terc-butildimetilsililóxi)-4-etil-N-metóxi-N-metilhex-2-enoamida

A uma solução do éster **17** (0,2030g; 0,670 mmol) e cloridrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,1300g; 1,340 mmol) em THF (1,50 mL) a -15 °C, foi adicionada, lentamente, uma solução de *i*-PrMgCl (2,0 mol L⁻¹; 1,51 mL; 3,010 mmol). A temperatura foi elevada para -5 °C e a mistura reacional foi agitada por 30 minutos. A reação foi tratada com solução aquosa saturada de NH₄Cl (2 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O:EtOAc (1:1; 3 x 15 mL). A fase orgânica combinada foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (4% AcOEt/Hexano) forneceu 0,2000g (0,630 mmol) da amida **18** em 94% de rendimento como um óleo incolor.

R_f 0,26 (4% EtOAc/hexano); **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 6,38 (dl, *J* 12,0 Hz, 1H), 6,12 (apt, *J* 11,7 e 11,8 Hz, 1H), 3,91 (qd, *J* 6,3 e 2,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,23-3,32 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,32-1,62 (m, 2H), 1,08 (d, *J* 6,3 Hz, 3H), 0,88 (s+t, 12H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); **RMN** ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ -4,9; -4,1; 11,9;

18,4; 24,7; 24,9; 25,9; 34,9; 46,6; 61,9; 69,9; 120,7; 149,0; 159,1; $\text{IV}_{\text{v max}}$ (filme)
2960, 2931, 2858, 1656, 1463, 1255, 835; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +39,0^{\circ}$ (c 2,0; CH_2Cl_2).



5

(6S,7R,Z)-7-(*tert*-butildimetilsililóxi)-6-etiloct-4-en-3-ona

1ª condição: A uma solução do éster **17** (0,2030g; 0,670 mmol) e cloridrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,1020g; 1,050 mmol) em THF (1,20 mL) a -10°C , foi adicionada, lentamente, uma solução de EtMgBr (1,0 mol L^{-1} ; 3,35 mL; 3,350 mmol). A temperatura foi elevada para -5°C e a mistura reacional foi agitada por 1 hora. A reação foi tratada com solução aquosa saturada de NH_4Cl (2 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com $\text{Et}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (1:1; 3 x 15 mL). A fase orgânica combinada foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (4% $\text{AcOEt}/\text{Hexano}$) forneceu 0,1140g (0,400 mmol) da etil cetona **5** em 60% de rendimento como um óleo incolor.

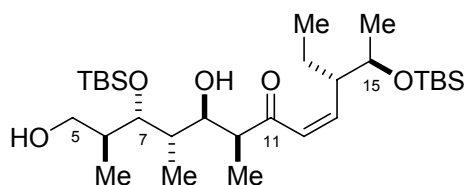
2ª condição: A uma solução da amida **18** (0,2020g; 0,640 mmol) em THF (1,40 mL) a -30°C , foi adicionado, lentamente, uma solução de EtMgBr (1,0 mol L^{-1} ; 1,28 mL; 1,280 mmol). A temperatura foi elevada para -5°C e a mistura reacional foi agitada por 30 minutos. A reação foi tratada com solução aquosa saturada de NH_4Cl (2 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com $\text{Et}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (1:1; 3 x 15 mL). A fase orgânica combinada foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A pureza do produto foi verificada por RMN de ^1H . Foram obtidos 0,1780g (0,630 mmol) da etil cetona **5** em 97% de rendimento.

R_f 0,46 (4% $\text{EtOAc}/\text{hexano}$); **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3)** δ 6,26 (dl, J 11,8 Hz, 1H), 6,04 (apt, J 11,6 e 11,7 Hz, 1H), 3,88 (qd, J 6,2 e 2,9 Hz, 1H), 3,31 (tdd, J 8,1; 5,3 e 2,6, 1H), 2,48 (q, J 7,3 Hz, 2H), 1,22-1,62 (m, 2H), 1,07 (t, J 7,3 Hz, 3H), 1,05 (d, J 6,3 Hz, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,84 (t, J 7,5 Hz, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); **RMN**

(s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H); **RMN ^{13}C (62,5 MHz, C_6D_6)** δ -4,7; -4,1; -3,9; -3,7; 8,3; 9,8; 12,1; 14,7; 18,3; 18,8; 22,3; 25,0; 26,1; 26,5; 38,4; 39,3; 47,2; 47,8; 54,7; 70,6; 71,1; 72,5; 73,1; 73,3; 114,0; 129,4; 131,4; 151,0; 159,6; 207,6; **IV v_{max} (filme)** 3472, 3053, 2959, 2932, 2856, 1674, 1612, 1514, 1462, 1265, 1036, 837; $[\alpha]^{23}_{\text{D}}$ +21,0° (c 1,4; CH_2Cl_2); HRMS (ESI TOF-MS): calcd para $\text{C}_{37}\text{H}_{69}\text{O}_6\text{Si}_2$: 665,4633; encontrado: 665,4546.

Aldol 28:

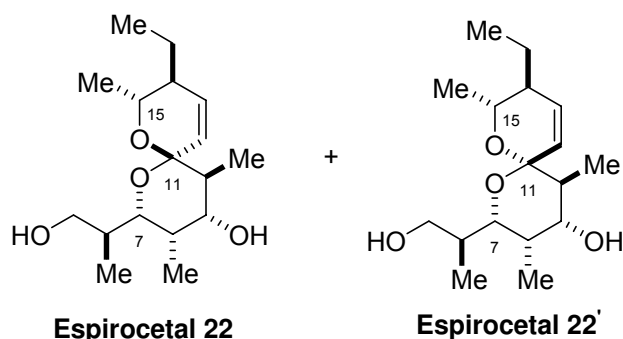
R_f 0,30 (10% EtOAc/hexano); **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3)** δ 7,24 (d, *J* 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* 8,8 Hz, 2H), 6,22 (d, *J* 11,7 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* 11,7 e 10,1 Hz, 1H), 4,40 (sl, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, *J* 5,7 e 2,8 Hz, 1H), 3,43 (dd, *J* 9,2 e 6,6 Hz, 1H), 3,27 (dd, *J* 9,2 e 6,3 Hz, 1H + m, 1H), 3,04 (d, *J* 2,8 Hz, 1H), 2,73 (dq, *J* 7,0 e 6,9 Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,77-1,22 (m, 3H), 1,10 (d, *J* 7,3 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* 6,3 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* 6,9 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* 7,3 Hz, 3H), 0,87 (sl, 18H), 0,83 (t, *J* 7,3 Hz, 3H), 0,04 (s, 6H), 0,03 (s, 3H), 0,01 (s, 3H). **RMN ^{13}C (62,5 MHz, C_6D_6)** δ -4,7; -4,1; -3,9; -3,7; 10,0; 12,18; 12,20; 14,2; 18,3; 18,6; 22,4; 25,1; 26,1; 26,3; 38,2; 39,2; 47,2; 49,8; 54,8; 70,6; 72,8; 73,1; 73,4; 75,2; 114,1; 128,3; 129,5; 150,3; 159,8; 205,2.



Aldol 21

A uma solução do aldol **19** (0,0800g; 0,120 mmol) em CH_2Cl_2 /tampão fosfato pH = 7 (10/1; 2,50 mL) a 0 °C, foi adicionado DDQ (0,0410g; 0,180 mmol). A mistura foi agitada por 2h a esta temperatura e a reação foi tratada pela adição água destilada (1 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 5 mL), secas com MgSO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida. Purificação por coluna cromatográfica *flash*

(20% de AcOEt/Hexano) forneceu 0,042g (0,08 mmol) do aldol **21** em 64% de rendimento. $R_f = 0,66$ (30% de AcOEt/Hexano).



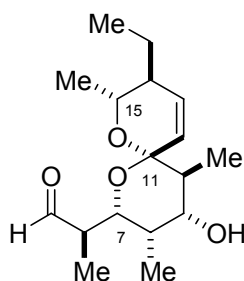
A uma solução do aldol **21** (0,0420g; 0,080 mmol) em THF/H₂O (10/1; 9,30 mL) a 0 °C foi adicionado HF–Piridina (1,70 mL). Depois de 8 horas a temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL). A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A massa obtida foi purificada por cromatografia *flash* (40% EtOAc/hexano) fornecendo 0,0090g (0,030 mmol) do espirocetal **22** em 40% de rendimento e 0,0090g (0,030 mmol) do espirocetal **22'** também em 40% de rendimento como óleos incolores. Rendimento combinado: 80%. Ds = 50:50.

Espirocetal **22**:

R_f 0,31 (40% EtOAc/hexano); **RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆)** δ 5,62 (ddd, J 10,2; 5,5 e 1,0 Hz, 1H), 5,33 (dd, J 10,2 e 1,3 Hz, 1H), 3,85-3,90 (q, J 7,1 Hz, 1H + dd, J 10,1 e 2,2 Hz, 1H), 3,77 (dd, J 11,0 e 4,8 Hz, 1H), 3,72 (dd, J 10,7 e 7,8 Hz, 1H), 3,57 (dd, J 10,7 e 3,8 Hz, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,58 (dq, J 11,0 e 6,6 Hz, 1H), 1,38 (d, J 6,8 Hz, 3H), 1,37-1,28 (quint, J 7,3 Hz, 2H + m, 1H), 0,98 (d, J 6,7 Hz, 3H), 0,92 (d, J 6,9 Hz, 3H), 0,74 (t, J 7,4 Hz, 3H), 0,56 (d, J 6,9 Hz, 3H); **RMN ¹³C (125 MHz, C₆D₆)** δ 4,9; 11,8; 12,9; 13,0; 21,6; 26,4; 37,01; 37,02; 40,7; 41,0; 68,3; 71,7; 71,9; 77,1; 97,2; 128,3; 130,4; $[\alpha]_D^{23} +2,8^\circ$ (c 0,4; CH₂Cl₂); HRMS (ESI TOF-MS): calcd para C₁₇H₃₁O₄: 299,2222; Encontrado: 299,2192.

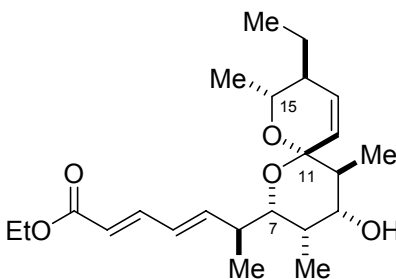
Espirocetal **22'**:

R_f 0,20 (40% EtOAc/hexano); **RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆)** δ 5,73 (ap t, *J* 11,6 Hz, 1H + d, *J* 11,9 Hz, 1H), 3,96 (dq, *J* 9,8 e 6,1 Hz, 1H), 3,72 (ap t, *J* 11,1 e 10,8 Hz, 1H), 3,61 (dd, *J* 10,6 e 6,8 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* 11,4 e 4,7 Hz, 1H), 3,18 (dd, *J* 9,8 e 2,0 Hz, 1H), 1,99 (dq, *J* 11,4 e 6,6 Hz, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,32-1,17 (m, 2H), 1,12 (d, *J* 6,2 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* 6,7 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* 6,9 Hz, 3H), 0,76 (t, *J* 7,5 Hz, 3H), 0,56 (d, *J* 6,9 Hz, 3H); **RMN ¹³C (125 MHz, C₆D₆)** δ 5,0; 10,2; 11,9; 12,8; 19,5; 23,5; 36,85; 36,92; 41,0; 42,7; 68,4; 69,0; 73,7; 77,9; 98,6; 124,0; 133,7; **[α]_D²³** -2,0° (*c* 0,3; CH₂Cl₂); HRMS (ESI TOF-MS): calcd para C₁₇H₃₁O₄: 299,2222; encontrado: 299,2198.



Aldeído 23'

A uma solução do espirocetal **22'** (0,0160g; 0,050 mmol) em CH₂Cl₂ (0,50 mL) à temperatura ambiente foi adicionado TEMPO (0,0016g; 0,010 mmol) seguido de bis-acetóxi iodobenzeno (0,0480g; 0,150 mmol). Após 2 horas de reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e posteriormente sob alto vácuo, a mistura bruta foi utilizada na próxima reação sem prévia purificação.

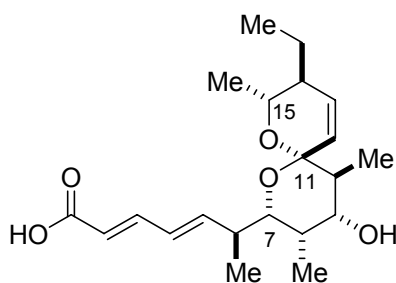


Éster 25'

A uma solução de 4-fosfonocrotonato de trietila (0,0310g; 0,123 mmol) em THF (0,50 mL) a -78 °C foi adicionada uma solução de LiHMDS em

THF/Etilbenzeno (1,0 mol L⁻¹; 0,12 mL; 0,120 mmol) sendo a solução resultante agitada por 10 minutos. Uma solução do aldeído **23'** (0,050 mmol) em THF (0,25 mL) foi então adicionada lentamente e a mistura reacional foi levada a -25 °C e agitada por 1,5 horas. A reação foi levada à temperatura ambiente e tratada com solução aquosa saturada de NH₄Cl (1 mL). A fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia *flash* (20% AcOEt/Hexano) forneceu 0,0120g (0,031 mmol) do éster **25'** em 62% de rendimento para 2 etapas.

R_f 0,20 (30% EtOAc/Éter de petróleo); **RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆)** δ 7,54 (dd, *J* 15,4 e 10,6 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J* 15,4 e 10,6 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* 15,2 Hz, 1H), 5,91 (dd, *J* 14,5 e 6,2 Hz, 1H), 5,67 (br d, *J* 10,3 Hz, 1H), 5,65 (ddd, *J* 10,3; 5,6 e 1,1 Hz, 1H), 4,13 (dd *J* 9,8 e 6,1 Hz, 1H), 4,07 (q, *J* 7,0 Hz, 2H), 3,29 (dt, *J* 11,2 e 5,0, 1H), 2,97 (dd, *J* 9,8 e 2,2 Hz, 1H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,78-1,63 (m, 3H), 1,32-1,23 (m, 1H), 1,15-1,09 (em sobreposição, 1H), 1,14 (d, *J* 6,2 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* 6,7 Hz, 3H), 0,99 (t, *J* 7,0 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* 6,9 Hz, 3H), 0,82 (t, *J* 7,5 Hz, 3H), 0,76 (d, *J* 6,2 Hz, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, C₆D₆)** δ 4,9; 10,1; 11,8; 14,3; 15,3; 19,6; 23,6; 36,7; 38,7; 41,0; 42,6; 60,0; 68,0; 73,9; 75,7; 98,1; 119,9; 124,6; 128,5; 133,8; 145,6; 148,2; 166,9; **[α]²³_D** -18,7 (c 0,12; MeOH); HRMS (ESI TOF-MS): calcd para C₂₃H₃₇O₅: 393,2641; encontrado: 393,2598.



2

Ácido pterídico B

A uma solução do éster **25'** (0,0125g; 0,031 mmol) em EtOH/H₂O (2/1; 1,50 mL) à temperatura ambiente, foi adicionada, lentamente, solução aquosa de KOH 10% (0,12 mL). Após 24 horas, foi adicionado tampão pH = 4 (1 mL) e CH₂Cl₂ (3

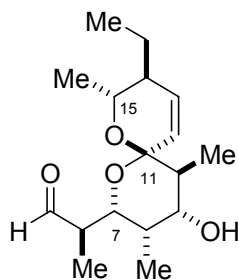
mL). A mistura reacional foi levada diretamente para purificação por cromatografia *flash* (8% MeOH/CH₂Cl₂) e forneceu 0,0075g (0,020 mmol) do ácido pterídico B em 65% de rendimento como um sólido branco.

R_f 0,52 (8% MeOH/CH₂Cl₂); **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ 7,26 (1H, em sobreposição), 6,23 (dd, *J* 15,2 e 10,5 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* 15,3 e 7,1 Hz, 1H), 5,92 (dd, *J* 10,5 e 1,8 Hz, 1H), 5,89 (dl, *J* 11,1 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* 15,3 Hz, 1H), 3,89 (dq, *J* 10,0 e 6,1 Hz, 1H), 3,69 (dd *J* 11,2 e 4,8 Hz, 1H), 3,26 (dd, *J* 10,0 e 1,8 Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,21 (d, *J* 6,1 Hz, 3H), 1,20 (m, 1H), 0,96 (d, *J* 6,9 Hz, 6H), 0,92 (d, *J* 6,7 Hz, 3H), 0,87 (t, *J* 7,5 Hz, 3H); **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ 4,9; 10,0; 11,5; 15,3; 19,6; 23,4; 36,3; 38,4; 40,8; 42,3; 68,1; 74,3; 75,6; 97,9; 118,1; 123,5; 127,4; 134,0; 147,5; 149,4; 171,3; **[α]_D²³** –20,0 (*c* 0,10; CHCl₃); HRMS (ESI TOF-MS): calcd para C₂₁H₃₃O₅: 365,2328; encontrado: 365,2295.

Tabela 1. Comparação entre os dados de RMN de ¹H e ¹³C para o ácido pterídico B sintético e natural.

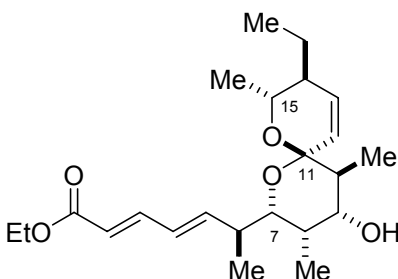
Posição	Ácido pterídico B sintético (CDCl ₃ , 500 MHz)	Ácido pterídico B natural (CDCl ₃ , 400 MHz) ^(a)	Ácido pterídico B sintético (CDCl ₃ , 500 MHz)	Ácido pterídico B natural (CDCl ₃ , 400 MHz) ^(a)
	¹ H	¹ H	¹³ C	¹³ C
1			171,30	171,85
2	5,76 (1H, d, 15,3 Hz)	5,76 (1H, d, 15,4 Hz)	118,10	118,28
3	7,26 (Em sobreposição)	7,26 (1H, dd, 10,5 e 15,4 Hz)	147,50	147,57
4	6,23 (1H, dd, 10,5 e 15,2 Hz)	6,24 (1H, dd, 10,5 e 15,4 Hz)	127,40	127,44
5	6,14 (1H, dd, 7,1 e 15,3 Hz)	6,14 (1H, dd, 7,5 e 15,4 Hz)	149,40	149,33
6	2,53 (1H, m)	2,53 (1H, ddq, 10,0; 6,8 e 6,8 Hz)	38,40	38,37
7	3,26 (1H, dd, 1,8 e 9,9 Hz)	3,26 (1H, dd, 2,0 e 9,8 Hz)	75,60	75,57
8	2,05 (1H, m)	2,07 (1H, ddq, 1,7; 4,9 e 6,8 Hz)	36,30	36,24
9	3,69 (1H, dd, 4,8 e 11,2 Hz)	3,70 (1H, dd, 4,6 e 11,2 Hz)	74,30	74,25
10	1,76 (1H, m)	1,78 (1H, dq, 11,4 e 6,8 Hz)	40,80	40,74
11			97,90	97,87
12	5,92 (1H, dd, 1,8 e 10,5 Hz)	5,92 (1H, dd, 1,9 e 10,7 Hz)	134,00	134,00
13	5,89 (1H, dl, 11,1 Hz)	5,89 (1H, d, 10,7 Hz)	123,50	123,43
14	1,85 (1H, m)	1,86 (1H, m)	42,30	42,26
15	3,89 (1H, dq, 10,0 e 6,1 Hz)	3,89 (1H, dq, 9,8 e 6,1 Hz)	68,10	68,13
16	1,21 (3H, d, 6,1 Hz)	1,22 (3H, d, 6,1 Hz)	19,60	19,51
17	0,96 (3H, d, 6,9 Hz)	0,97 (3H, d, 6,8 Hz)	15,30	15,29
18	0,96 (3H, d, 6,9 Hz)	0,97 (3H, d, 6,8 Hz)	4,90	4,85
19	0,92 (3H, d, 6,7 Hz)	0,91 (3H, d, 6,8 Hz)	11,50	11,48
20	1,20 (1H, m) e 1,48 (1H, m)	1,20 (1H, m) e 1,49 (1H, m)	23,40	23,34
21	0,87 (3H, t, 7,5 Hz)	0,87 (3H, t, 7,6 Hz)	10,00	9,92

(a) Ygarashi, Y.; Yoshida, R.; Furumai, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 764.

**Aldeído 23**

1ª Condição: A uma solução do espirocetal **22** (0,0045g; 0,015 mmol) em CH₂Cl₂ (0,50 mL) à temperatura ambiente foi adicionado TEMPO (0,0010g; 0,006 mmol) seguido de bis-acetóxi iodobenzeno (0,0130g; 0,042 mmol). Após 2 horas de reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e posteriormente sob alto vácuo, a mistura bruta foi utilizada na próxima reação sem prévia purificação.

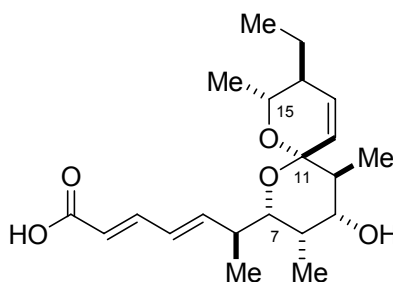
2ª Condição: A uma solução do espirocetal **22** (0,0045g; 0,015 mmol) em CH₂Cl₂ (0,50 mL) contendo AcONa (aprox. 0,0010g) foi adicionado PDC (0,0060g; 0,015 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas, diluída com Et₂O e filtrada em uma pequena coluna de celite. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e posteriormente sob alto vácuo. O produto obtido foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação.

**Éster 25**

A uma solução de 4-fosfonocrotonato de trietila (0,0093g; 0,037 mmol) em THF (0,30 mL) a -78 °C foi adicionada uma solução de LiHMDS em THF/Etilbenzeno (1,0 mol L⁻¹; 0,035 mL; 0,035 mmol) sendo a solução resultante agitada por 10 minutos. Uma solução do aldeído **23** (0,015 mmol) em THF (0,10 mL) foi então adicionada lentamente e a mistura reacional foi levada a -25 °C e

agitada por 1,5 horas. A reação foi levada à temperatura ambiente e tratada com solução aquosa saturada de NH_4Cl (1,0 mL). A fase aquosa foi extraída com Et_2O (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia *flash* (20% AcOEt /Hexano) forneceu 0,0035g (0,009 mmol) do éster **25** em 60% de rendimento para 2 etapas.

R_f 0,30 (30% EtOAc /Éter de petróleo); **RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6)** δ 7,53 (dd, J 15,4 e 10,3 Hz, 1H), 6,06 (dd, J 15,4 e 7,5, 1H), 5,97 (dd, J 15,4 e 10,4 Hz, 1H), 5,90 (d, J 15,6 Hz, 1H), 5,65 (ddd, J 10,3; 5,6 e 1,1 Hz, 1H), 5,42 (dd, J 10,3 e 0,8 Hz, 1H), 4,06 (q, J 7,0, 2H), 3,85 (br q, J 6,9, 1H), 3,78 (dt, J 10,9 e 4,7, 1H), 3,66 (dd, J 9,8 e 2,2 Hz, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,39-1,27 (m, 3H), 1,21 (d, J 6,9 Hz, 3H), 1,01 (d, J 6,4 Hz, 3H), 0,99 (t, J 7,3 Hz, 3H), 0,93 (d, J 6,7 Hz, 3H), 0,77 (t, J 7,5 Hz, 3H), 0,71 (d, J 6,9 Hz, 3H); **RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6)** δ 4,8; 11,9; 12,9; 14,4; 15,1; 23,1; 26,7; 36,8; 38,8; 40,7; 41,1; 59,9; 71,7; 72,2; 74,7; 97,0; 120,0; 127,3; 127,8-128,8 (em sobreposição); 129,6; 145,3; 148,7; 166,8; **IV v_{max} (filme)** 3454, 2964, 2928, 1713, 1641, 1618, 1460, 1421, 1265, 1144, 1030, 1003; $[\alpha]^{23}_{\text{D}}$ +20,5 (c 0,14; MeOH); HRMS (ESI TOF-MS): calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}_5$: 393,2641; encontrado: 393,2593.



1

Ácido pterídico A

A uma solução do éster **25** (0,0100g; 0,025 mmol) em $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2/1; 1,20 mL) à temperatura ambiente, foi adicionada, lentamente, solução aquosa de KOH 10% (0,10 mL). Após 24 horas, foi adicionado tampão $\text{pH} = 4$ (1 mL) e CH_2Cl_2 (3 mL). A mistura reacional foi levada diretamente para purificação por cromatografia

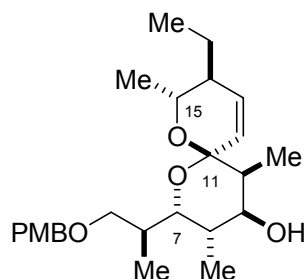
flash (8% MeOH/CH₂Cl₂) e forneceu 0,0066g (0,018 mmol) do ácido pterídico B em 70% de rendimento como um sólido branco.

R_f 0,54 (8% MeOH/CH₂Cl₂); **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ 7,23 (dd, *J* 15,1 e 10,3 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* 15,2 e 6,6 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* 15,4 e 10,0 Hz, 1H), 5,95 (dd, *J* 10,3 e 5,6 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* 15,1 Hz, 1H), 5,50 (dd, *J* 10,3 e 1,2 Hz, 1H), 3,90 (q, *J* 6,6 Hz, 1H), 3,83 (dd *J* 10,9 e 4,9 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* 10,0 e 2,2 Hz, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,63 (q, *J* 6,7 Hz, 1H), 1,60 (dq, *J* 11,0 e 6,4 Hz, 1H), 1,44 (quint, *J* 7,6 Hz, 2H), 1,23 (d, *J* 7,0 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* 6,8 Hz, 6H), 0,92 (t, *J* 7,4 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* 6,8 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* 6,8 Hz, 3H); **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ 4,5; 11,9; 12,5; 15,2; 22,8; 26,2; 36,3; 38,5; 40,4; 40,9; 71,6; 72,4; 74,5; 96,8; 118,2; 126,8; 127,5; 130,2; 147,4; 150,1; 171,5; **[α]²³_D** +19,1 (c 0,10; CHCl₃); HRMS (ESI TOF-MS): calcd para C₂₁H₃₃O₅: 365,2328; encontrado: 365,2291.

Tabela 2. Comparação entre os dados de RMN de ¹H e ¹³C para o ácido pterídico A sintético e natural.

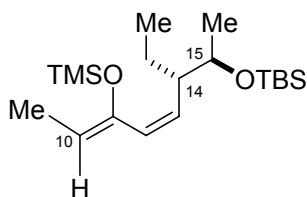
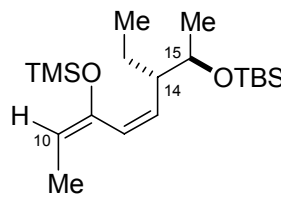
Posição	Ácido pterídico A sintético (CDCl ₃ , 500 MHz)	Ácido pterídico A natural (CDCl ₃ , 400 MHz) ^(a)	Ácido pterídico A sintético (CDCl ₃ , 500 MHz)	Ácido pterídico A natural (CDCl ₃ , 400 MHz) ^(a)
	¹ H	¹ H	¹³ C	¹³ C
1			171,50	171,97
2	5,77 (1H, d, 15,1 Hz)	5,77 (1H, d, 15,4 Hz)	118,20	118,37
3	7,23 (1H, dd, 10,3; 15,1 Hz)	7,25 (1H, dd, 10,0; 15,4 Hz)	147,40	147,47
4	6,17 (1H, dd, 10,0; 15,4 Hz)	6,18 (1H, dd, 9,8; 15,4 Hz)	126,80	126,84
5	6,24 (1H, dd, 6,6; 15,2 Hz)	6,25 (1H, dd, 6,8; 15,4 Hz)	150,10	150,11
6	2,50 (1H, m)	2,48 (1H, ddq, 9,8; 6,8; 6,8 Hz)	38,50	38,49
7	3,74 (1H, dd, 2,2; 10,0 Hz)	3,75 (1H, dd, 2,2; 10,0 Hz)	74,50	74,48
8	2,05 (1H, m)	2,06 (1H, ddq, 2,2; 4,6; 6,8 Hz)	36,30	36,24
9	3,83 (1H, dd, 4,9; 10,9 Hz)	3,85 (1H, dd, 2,2; 10,0 Hz)	72,40	72,48
10	1,60 (1H, dq, 11,0; 6,8 Hz)	1,62 (1H, quint, 6,9 Hz)	40,90	40,86
11			96,80	96,86
12	5,50 (1H, dd, 1,2; 10,3 Hz)	5,51 (1H, dd, 1,2; 10,2 Hz)	127,50	127,52
13	5,95 (1H, dd, 5,8; 10,3 Hz)	5,96 (1H, ddd, 1,0; 5,8; 10,2 Hz)	130,20	130,25
14	1,63 (1H, q, 6,1 Hz)	1,61 (1H, dq, 11,0; 6,8 Hz)	40,40	40,35
15	3,90 (1H, q, 6,6 Hz)	3,91 (1H, q, 6,8 Hz)	71,60	71,60
16	1,23 (3H, d, 7,0 Hz)	1,24 (3H, d, 6,8 Hz)	22,80	22,87
17	0,99 (3H, d, 6,8 Hz)	1,00 (3H, d, 6,8 Hz)	15,20	15,17
18	0,91 (3H, d, 6,8 Hz)	0,91 (3H, d, 7,0 Hz)	4,50	4,51
19	0,90 (3H, d, 6,8 Hz)	0,90 (3H, d, 6,8 Hz)	12,50	12,48
20	1,44 (2H, quint, 7,6 Hz)	1,45 (2H, quint, 7,3 Hz)	26,20	26,20
21	0,92 (3H, t, 7,4 Hz)	0,93 (3H, t, 7,3 Hz)	11,90	11,88

(b) Ygarashi, Y.; Yoshida, R.; Furumai, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 764.

**Espirocetal 29**

A uma solução do aldol **28** (0,0300g; 0,045 mmol) em THF (3,50 mL) a 0 °C foi adicionado HF–Piridina (0,64 mL). Depois de 12 horas a temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (15 mL). A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A massa obtida foi purificada por cromatografia *flash* (40% EtOAc/hexano) fornecendo 0,0120g (0,029 mmol) do espirocetal **29** em 65% de rendimento como único produto.

R_f 0,50 (40% EtOAc/hexano); **RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆)** δ 7,24 (d, *J* 8,6 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* 8,1 Hz, 2H), 5,67 (dl, *J* 10,3 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* 10,5; 2,6 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* 11,2 Hz, 2H), 4,37 (d, *J* 11,4 Hz, 2H), 3,93 (q, *J* 6,3 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* 10,0; 2,7 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* 10,3; 3,2 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* 10,3; 7,8 Hz, 1H), 3,50 (dl, *J* 5,1 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H + qd, *J* 6,8; 5,1 Hz, 1H), 1,39-1,26 (m, 3H), 1,17 (d, *J* 7,1 Hz, 9H), 1,01 (d, *J* 6,8 Hz, 3H), 0,76 (t, *J* 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C (500 MHz, C₆D₆)** δ 3,7; 10,4; 13,5; 13,6; 19,4; 23,7; 36,0; 40,3; 41,8; 42,2; 54,7; 67,6; 72,8; 73,0; 75,1; 76,7; 97,4; 113,9; 128,3; 129,2; 130,2; 130,6; 159,5.

**Silil enol éter 30-Z****Silil enol éter 30-E**

Condição reacional I: A uma solução de LiHMDS em THF/Etilbenzeno (1,0 mol L⁻¹; 0,33 mL; 0,330 mmol) em THF (1,00 mL) a -78 °C foi adicionada uma solução da etil cetona **5** (0,0850g; 0,300 mmol) em THF (0,50 mL). A mistura reacional foi agitada a -78 °C por 2 horas e então foi adicionado clorotrimetilsilano (0,05 mL; 0,360 mmol). A agitação foi mantida por 30 minutos a -78 °C. Então, a reação foi levada a temperatura ambiente e a agitação mantida por mais 1 hora. A mistura reacional foi tratada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (1 mL). As fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com uma mistura Et₂O:EtOAc (1:1, 3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi analisado por RMN de ¹H utilizando-se benzeno deuterado (C₆D₆) como solvente. Foi possível determinar uma razão de 75:25 entre o silil enol éter **30-E** e o silil enol éter **30-Z**, respectivamente.

Condição reacional I, RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆) δ 6,21 (d, *J* 12,2 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* 11,9 Hz, 1H), 5,58 (apt, *J* 11,1 Hz, 1H), 5,37 (apt, *J* 10,8 Hz, 1H), 4,99 (q, *J* 6,73 Hz, 1H), 4,79 (q, *J* 7,13 Hz, 1H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,69 (d, *J* 6,70 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,55 (d, *J* 7,13 Hz, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,21 (d, *J* 6,34 Hz, 3H), 1,13 (d, *J* 6,83 Hz, 3H), 1,06-0,95 (t, 3H + t, 3H + s, 9H + s, 9H), 0,23-0,20 (s, 9H + s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

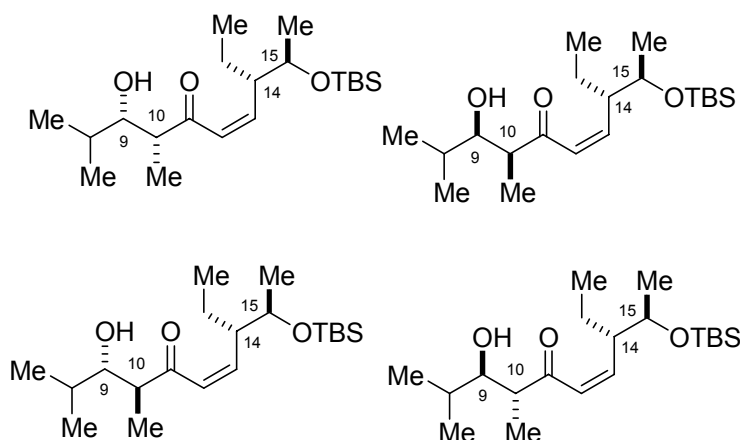
Condição reacional II: A uma solução de LiHMDS em THF/Etilbenzeno (1,0 mol L⁻¹; 0,47 mL; 0,470 mmol) em THF (1,70 mL) a -78 °C foi adicionada uma solução da etil cetona **5** (0,1210g; 0,427 mmol) e HMPA (0,04 mL) em THF (0,50 mL). A mistura reacional foi agitada a -78 °C por 2 horas e então foi adicionado clorotrimetilsilano (0,07 mL; 0,510 mmol). A agitação foi mantida por 30 minutos a -78 °C. Então, a reação foi levada a temperatura ambiente e a agitação mantida por mais 1 hora. A mistura reacional foi tratada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (1 mL). As fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com uma mistura Et₂O:EtOAc (1:1, 3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas

com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi analisado por RMN de ¹H utilizando-se benzeno deuterado (C₆D₆) como solvente. Foi possível determinar uma razão de 50:50 entre o silil enol éter **30-E** e o silil enol éter **30-Z**, respectivamente.

Condição reacional II, RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆) δ 6,21 (d, *J* 12,2 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* 11,9 Hz, 1H), 5,58 (apt, *J* 11,1 Hz, 1H), 5,37 (apt, *J* 10,8 Hz, 1H), 4,99 (q, *J* 6,73 Hz, 1H), 4,79 (q, *J* 7,13 Hz, 1H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,69 (d, *J* 6,70 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,55 (d, *J* 7,13 Hz, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,21 (d, *J* 6,34 Hz, 3H), 1,13 (d, *J* 6,83 Hz, 3H), 1,06-0,95 (t, 3H + t, 3H + s, 9H + s, 9H), 0,23-0,20 (s, 9H + s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

Condição reacional III: A uma solução de LiHMDS em THF/Etilbenzeno (1,0 mol L⁻¹; 0,46 mL; 0,460 mmol) em THF (3,30 mL) a -78 °C foi adicionada uma solução da etil cetona **5** (0,1090g; 0,390 mmol) e HMPA (0,22 mL) em THF (8,00 mL). A mistura reacional foi agitada a -78 °C por 2 horas e então foi adicionado clorotrimetilsilano (0,06 mL; 0,460 mmol). A agitação foi mantida por 30 minutos a -78 °C. Então, a reação foi levada a temperatura ambiente e a agitação mantida por mais 1 hora. A mistura reacional foi tratada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (1 mL). As fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com uma mistura Et₂O:EtOAc (1:1, 3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi analisado por RMN de ¹H utilizando-se benzeno deuterado (C₆D₆) como solvente. Foi possível determinar uma razão de 95:05 entre o silil enol éter **30-Z** e o silil enol éter **30-E**, respectivamente.

Condição reacional III, RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆) δ 5,94 (d, *J* 11,9 Hz, 1H), 5,37 (apt, *J* 10,8 Hz, 1H), 4,99 (q, *J* 6,73 Hz, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,69 (d, *J* 6,70 Hz, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,13 (d, *J* 6,83 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,95 (t, *J* 7,30 Hz, 3H), 0,21 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

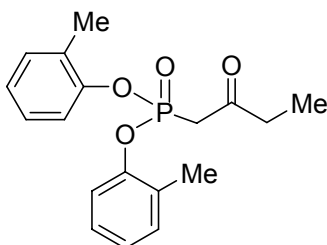


Mistura de aldóis proveniente da estereoindução simples entre a etil cetona 5 e isobutiraldeído

A uma solução de LiHMDS em THF/Etilbenzeno ($1,0 \text{ mol L}^{-1}$; 0,95 mL; 0,950 mmol) em THF (6,50 mL) a $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionada uma solução da etil cetona 5 (0,2240g; 0,800 mmol) e HMPA (0,41 mL) em THF (16,00 mL). A mistura reacional foi agitada a $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ por 2 horas e então uma solução de isobutiraldeído (0,06 mL; 0,610 mmol) em THF (2,30 mL) foi adicionada lentamente pela parede do balão. A agitação foi mantida por 2 horas a $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ e então a reação foi tratada com solução aquosa saturada de NH_4Cl (20 mL) e deixada em agitação até atingir a temperatura ambiente. A fase aquosa foi extraída com uma mistura $\text{Et}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (1:1, 3 x 15 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A massa obtida foi purificada por cromatografia *flash* (10% EtOAc /hexano) fornecendo 0,2280 g (0,640 mmol) de uma mistura de isômeros em 80% de rendimento.

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 6,08-5,97 (m, 8H), 3,83-3,75 (qd, J 6,30 e 2,90 Hz, 4H), 3,56-3,47 (m, 7H), 3,39 (quint, J 6,10 Hz, 1H), 2,81 (apt, J 6,60 Hz, 2H), 2,77 (apt, J 2,70 Hz, 2H), 2,55 (qd, J 7,30 e 3,70 Hz, 2H), 2,49 (qd, J 7,10 e 3,20 Hz, 2H), 1,69-1,51 (m, 8H), 1,41 (m, 4H), 1,11-0,86 (sl, 36H + m, 54H), 0,69 (d, J 6,83 Hz, 3H), 0,68 (d, J 6,60 Hz, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H). **RMN ^{13}C (500 MHz, C_6D_6)** δ -4,72; -4,71; -4,10; 9,99; 10,06; 12,16; 12,17; 12,19; 14,62; 14,65; 16,76; 16,82; 18,27; 18,96; 19,00; 19,12; 20,16; 20,18; 22,24;

22,28; 22,30; 25,01; 25,09; 25,10; 26,09; 31,05; 31,34; 31,38; 47,17; 47,18; 47,21; 48,75; 49,24; 70,58; 70,64; 70,71; 70,72; 76,32; 76,35; 78,54; 78,58; 128,15; 128,94; 129,00; 149,85; 149,88; 150,23; 205,68; 205,69; 206,19; 206,24.



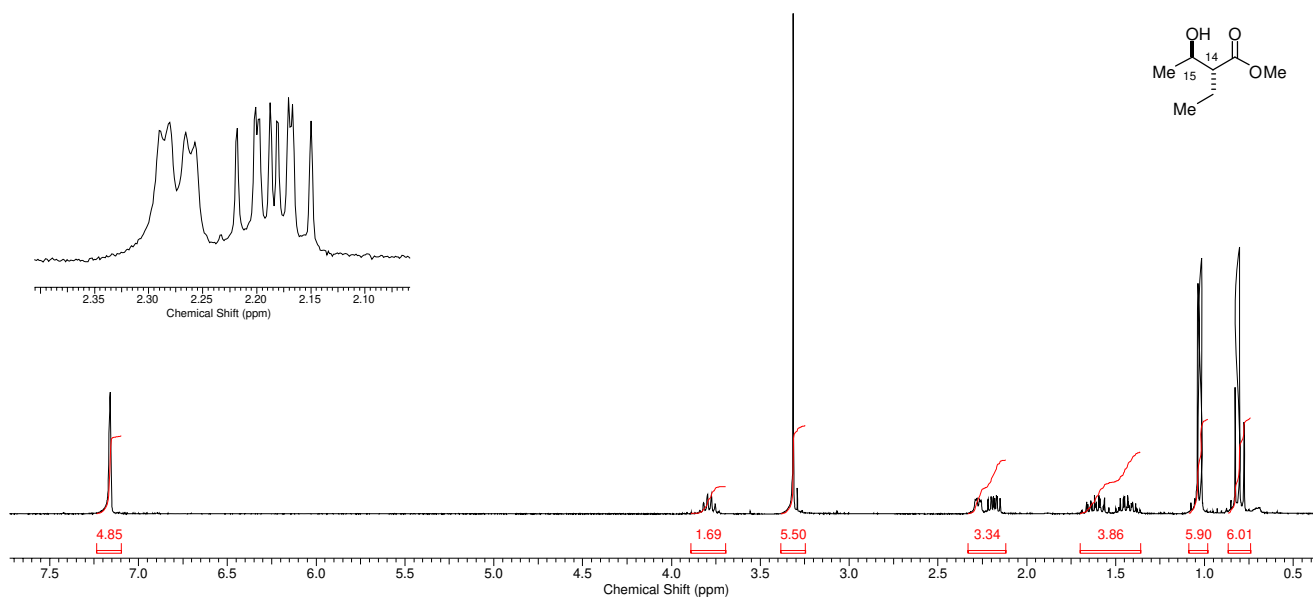
40

dio-tolil 2-oxobutilfosfonato

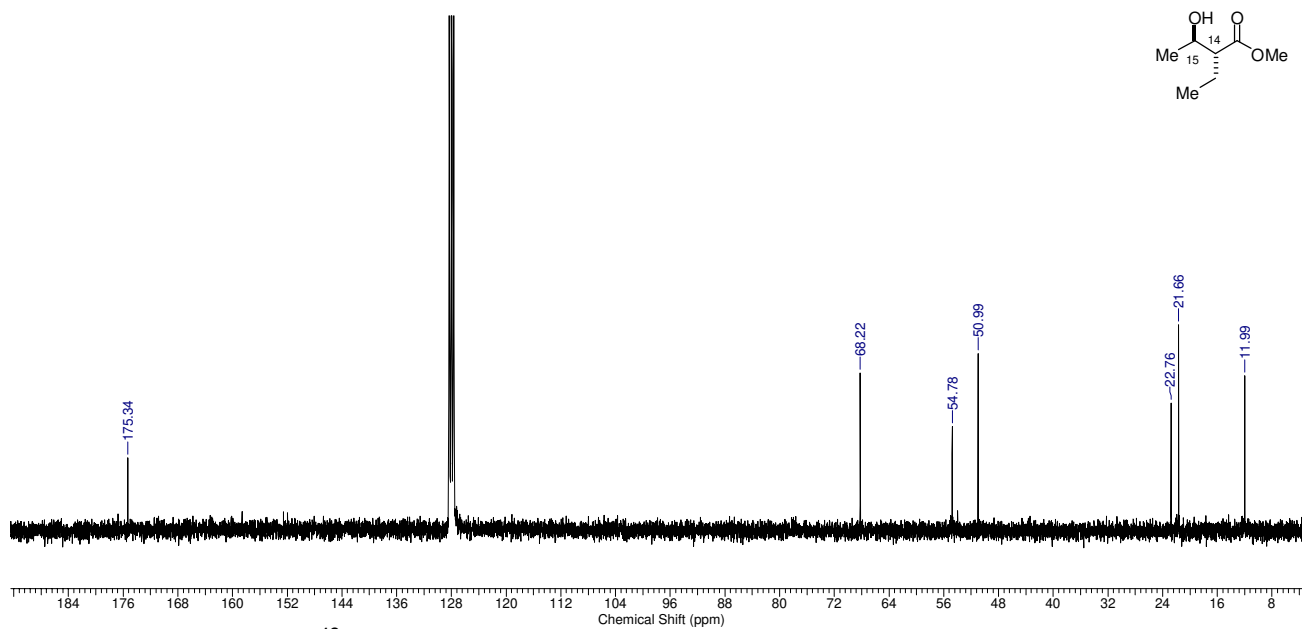
A uma solução do ésterfosfonato **16** (1,0500g; 3,010 mmol) em tolueno (27 mL) à temperatura ambiente, foi adicionado, seqüencialmente, $MgCl_2$ (0,2860g; 3,010 mmol) e Et_3N (1,25 mL; 9,030 mmol). A mistura foi agitada a esta temperatura por 1 hora. Então, o sistema foi levado a 0 °C e foi adicionado, lentamente, cloreto de propionila (0,30 mL; 3,610 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas. Após este período, foi adicionada solução aquosa gelada de H_2SO_4 5% (15 mL), as fases foram separadas e a fase orgânica extraída com AcOEt (3 x 15 mL). As fases orgânicas reunidas foram concentradas sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado uma solução de *p*-TsOH (0,015g) em água (15 mL). A mistura foi aquecida por 6 horas à temperatura de 80 °C. Após este período, a mistura foi extraída com Et_2O :AcOEt (1:1; 3 x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com $MgSO_4$ anidro e concentradas sob pressão reduzida. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (15% AcOEt/Hexano) forneceu 0,502g (1,51 mmol) do cetofosfonato **31** em 50% de rendimento.

R_f 0,63 (30% AcOEt/Hexano); **RMN 1H (250 MHz, C_6D_6)** δ 7,50 (m, 2H), 6,84 (m, 6H), 2,96 (d, J 22,8 Hz, 2H), 2,29 (q, J 7,2 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H), 0,87 (t, J 7,2 Hz, 3H).

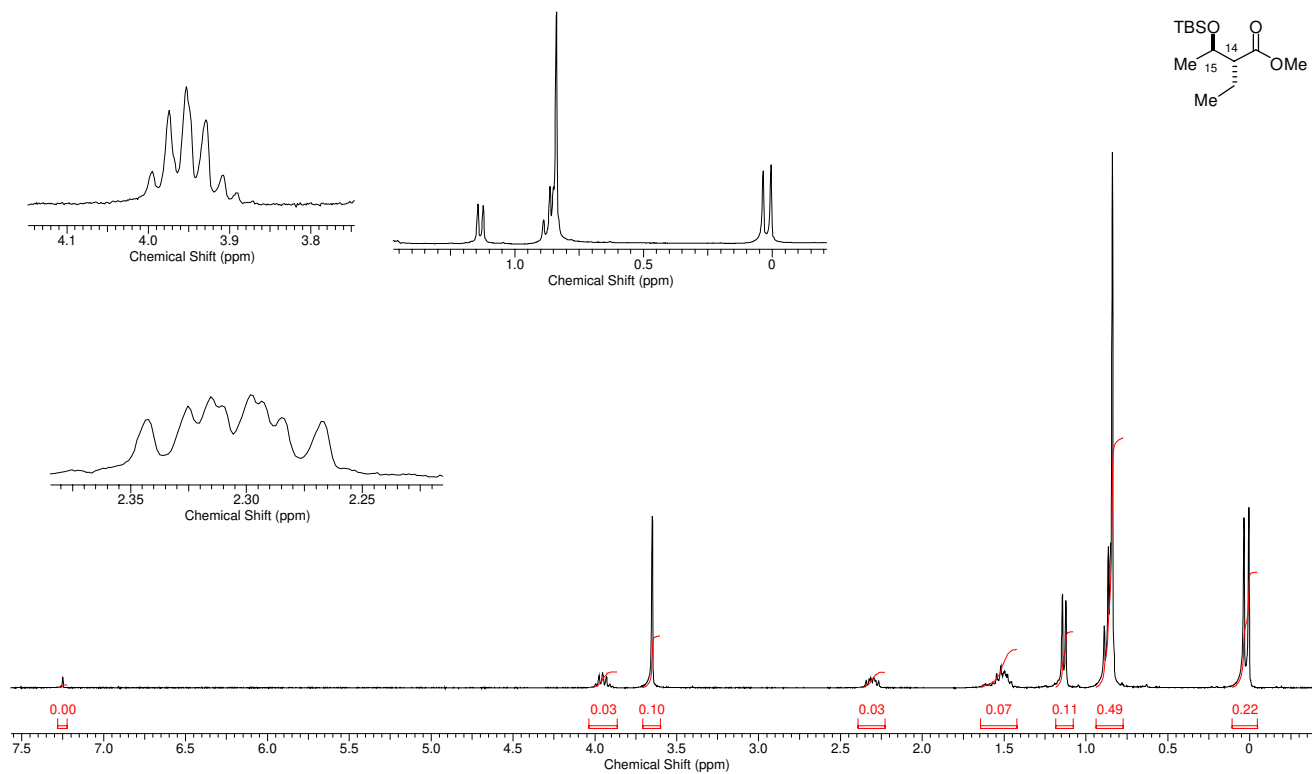
6. Espectros



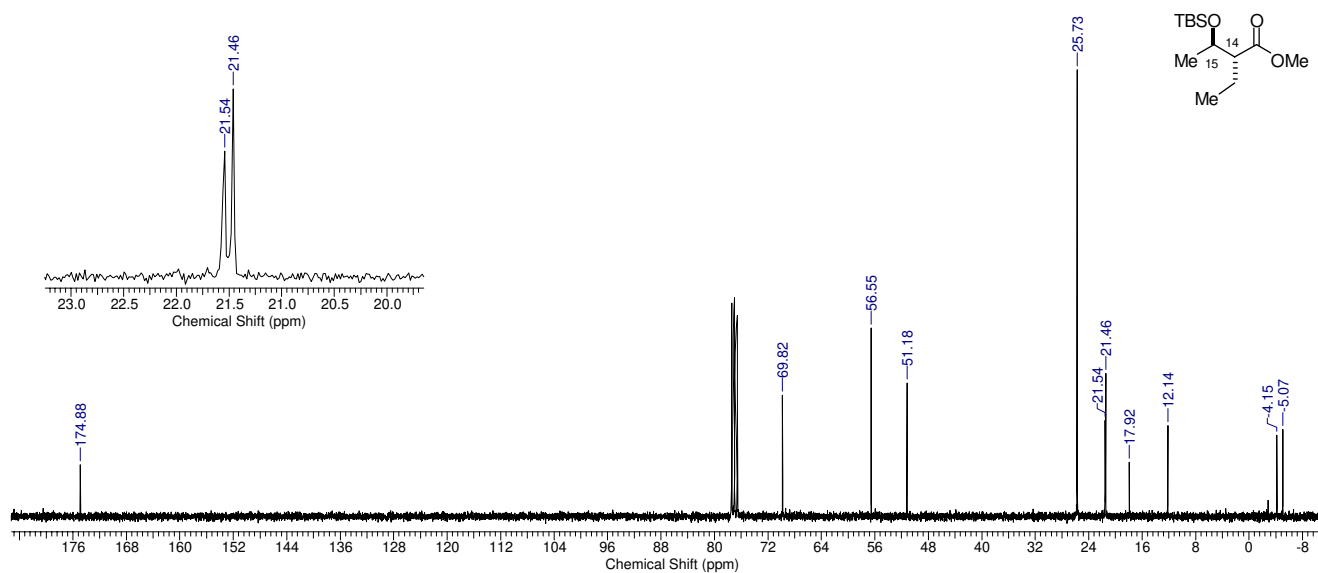
RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6): (2*R*,3*R*)-metil 2-etil-3-hidróxibutanoato (12)



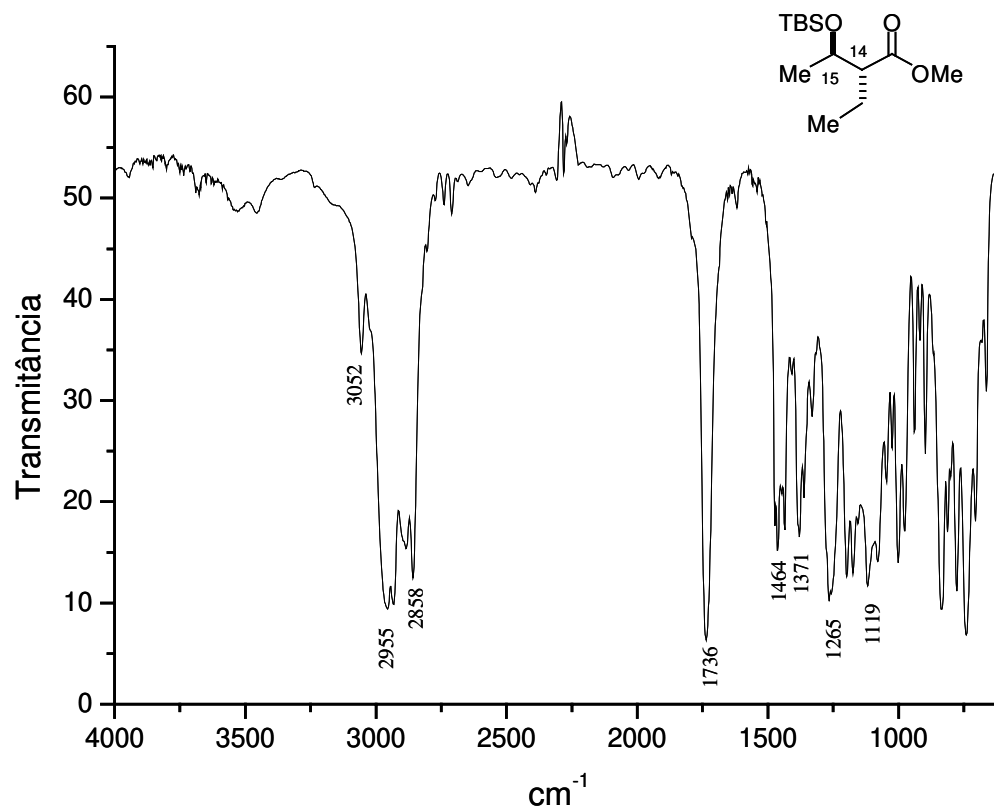
RMN ^{13}C (75 MHz, C_6D_6): (2*R*,3*R*)-metil 2-etil-3-hidróxibutanoato (12)



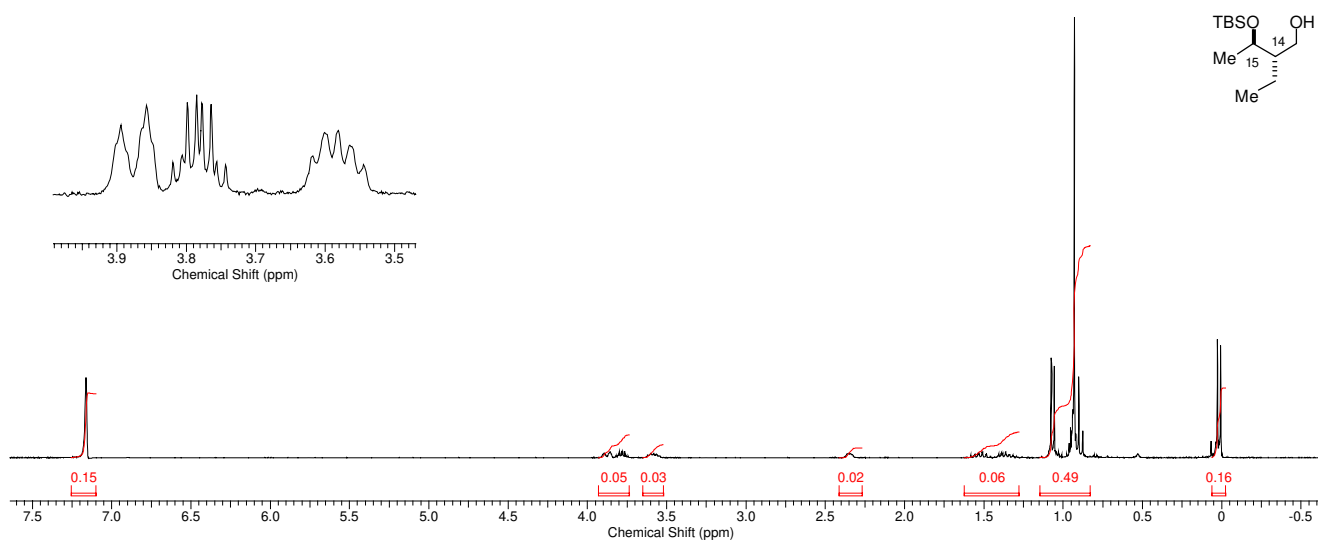
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): (2R,3R)-metil-3-(*tert*-butildimetilsililóxi)-2-etilbutanoato (13)



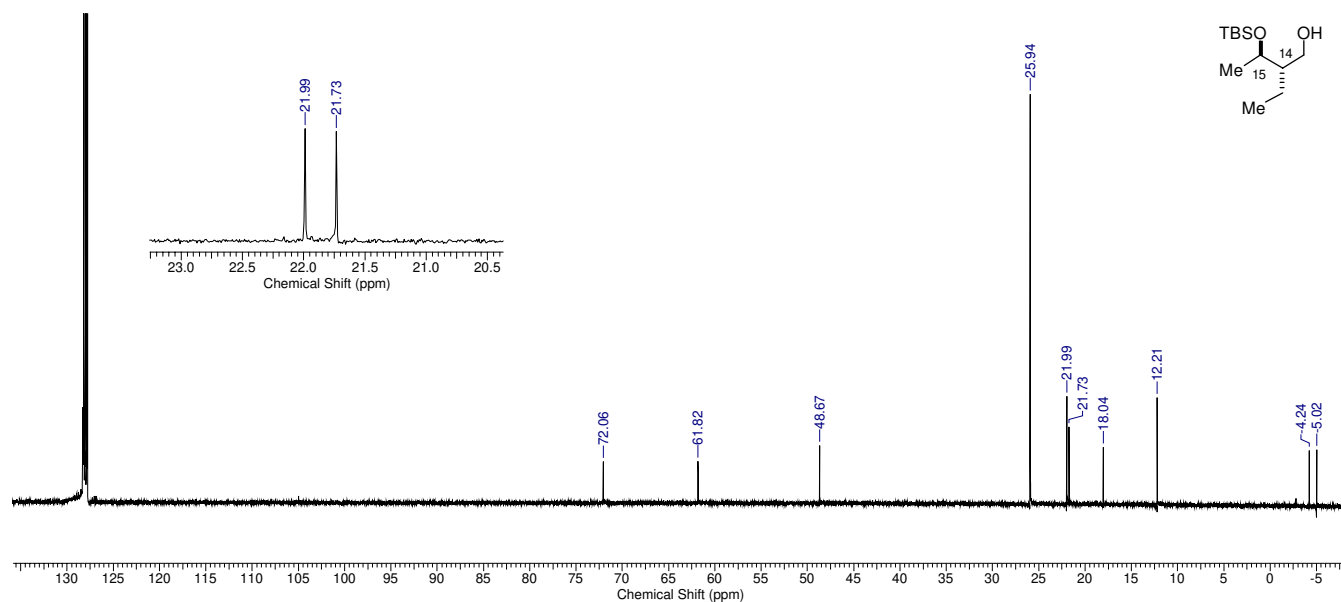
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): (2R,3R)-metil-3-(*tert*-butildimetilsililóxi)-2-etilbutanoato (13)



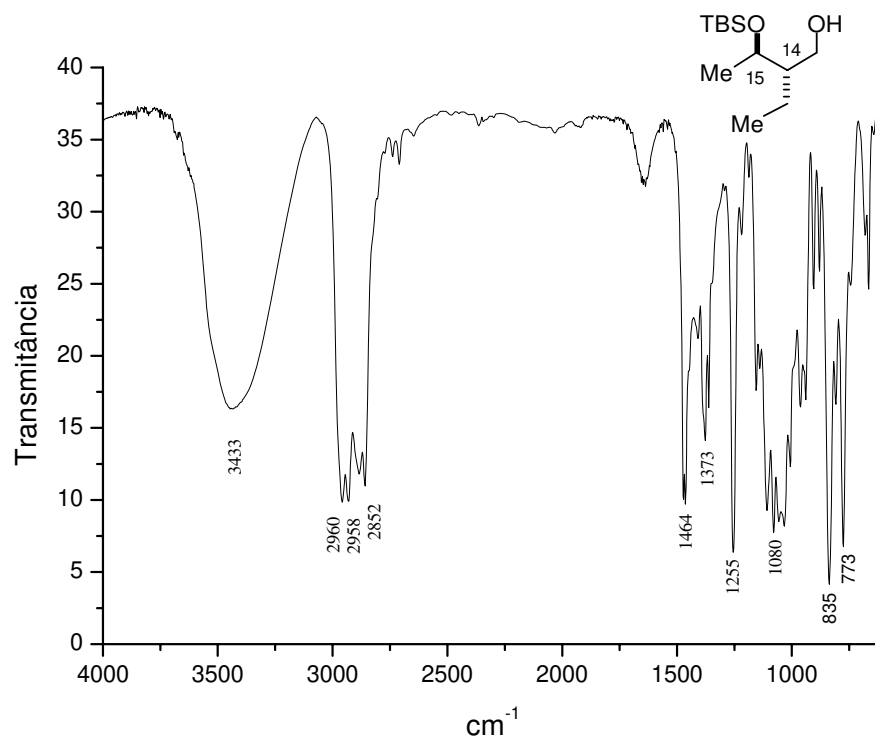
IV (filme): (2R,3R)-metil-3-(*terc*-butildimetilsililóxi)-2-etilbutanoato (13)



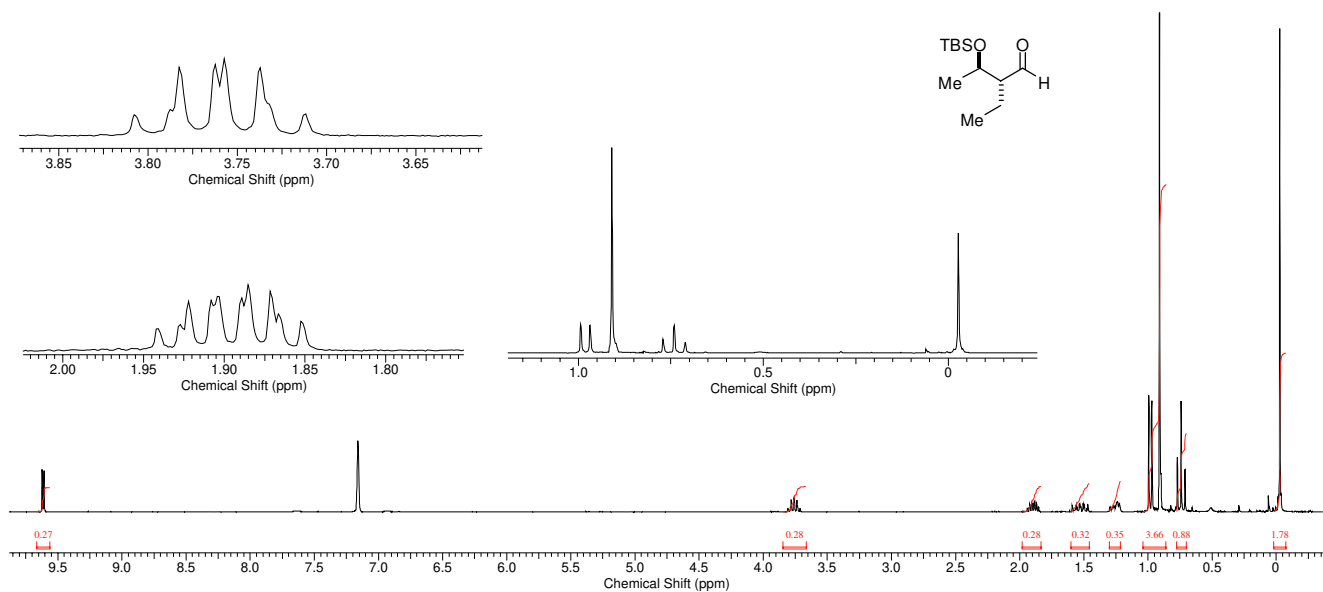
RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6): (2S,3R)-3-(*terc*-butildimetilsililóxi)-2-etilbutan-1-ol (14)



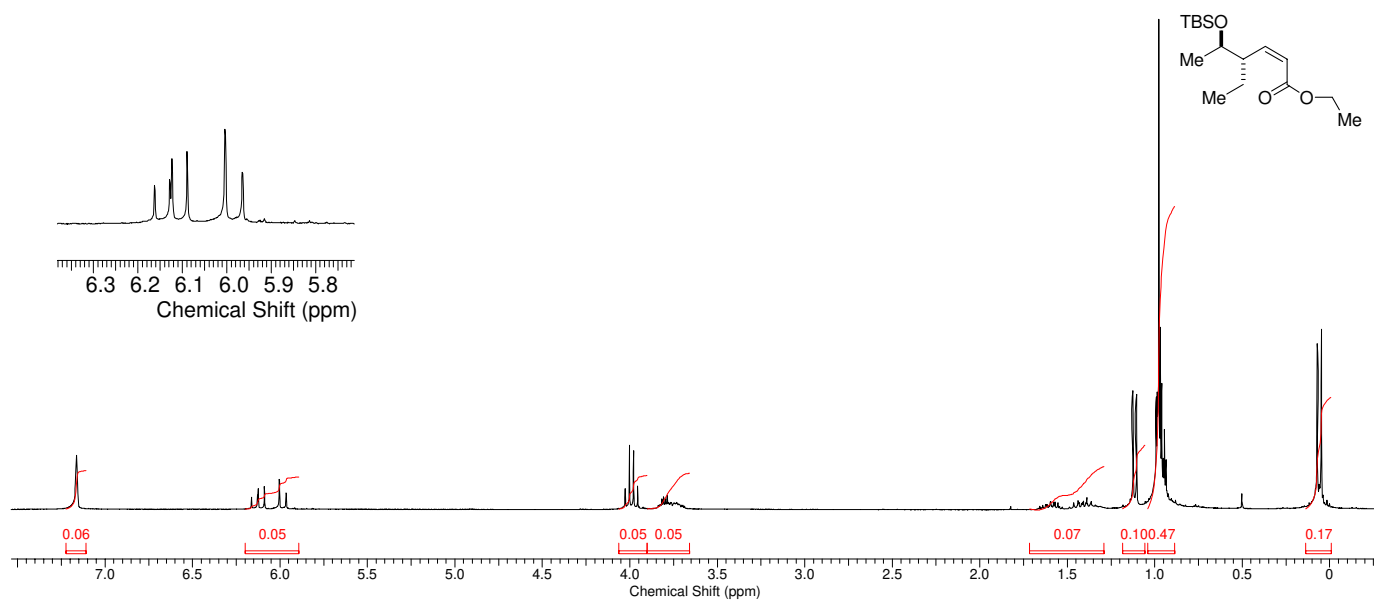
RMN ¹³C (125 MHz, C₆D₆): (2*S*,3*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililóxi)-2-etilbutan-1-ol (14)



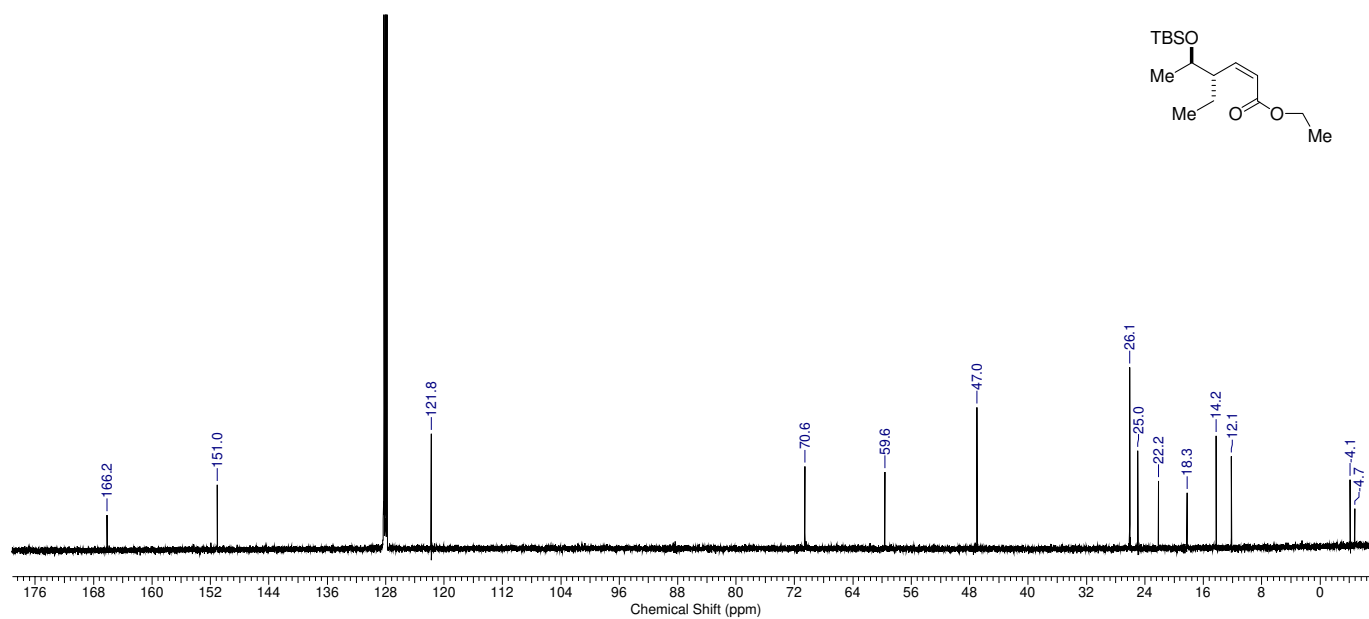
IV (filme) : (2*S*,3*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililóxi)-2-etilbutan-1-ol (14)



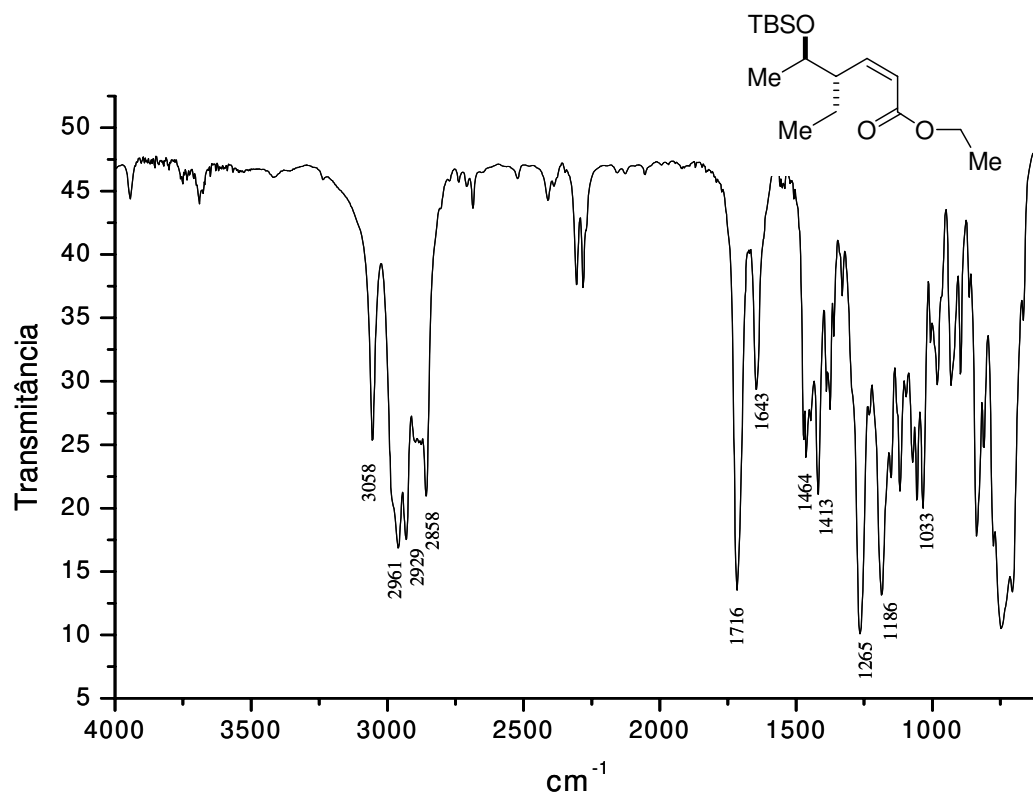
RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6): (2*R*,3*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililóxi)-2-etilbutanal (15)



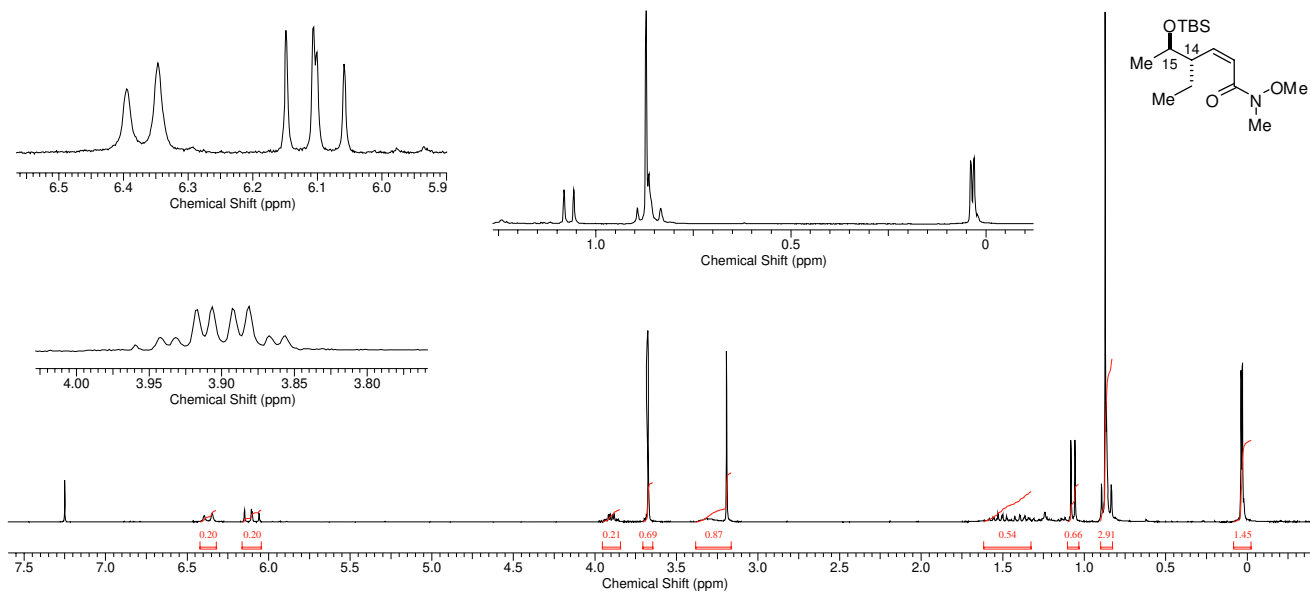
RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6): (4*S*,5*R*,*Z*)-etil 5-(*tert*-butildimetilsililóxi)-4-etilhex-2-enoato (17)



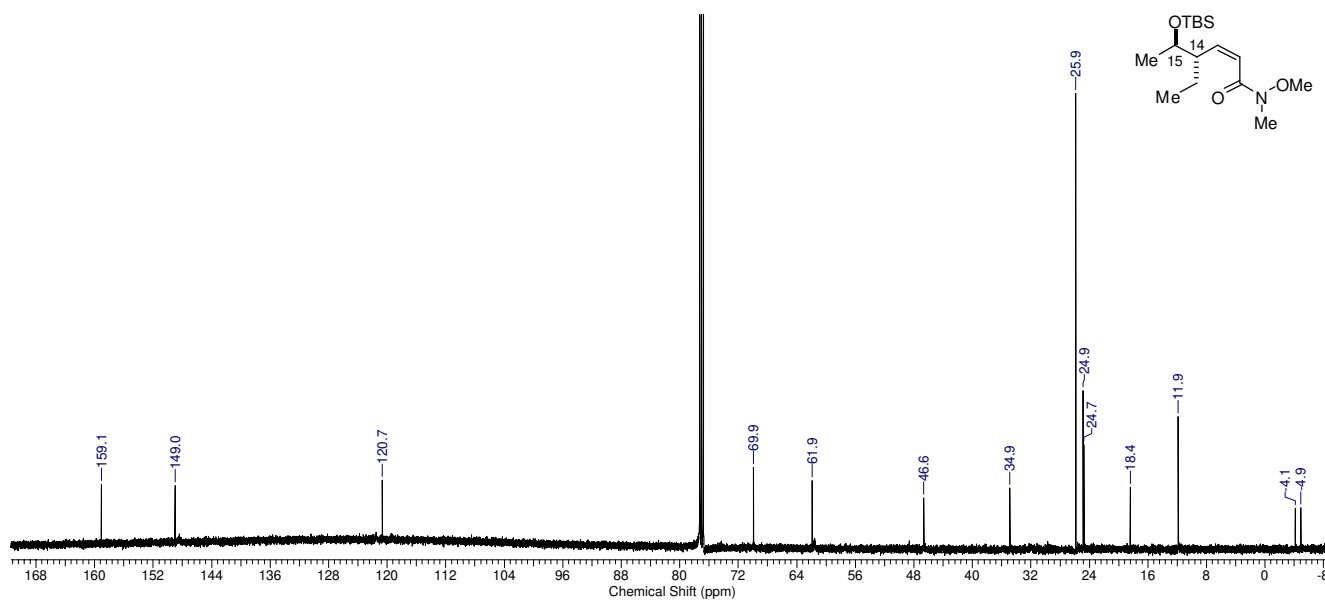
RMN ^{13}C (125 MHz, C_6D_6): (4*S*,5*R*,*Z*)-etil 5-(*tert*-butildimetilsilóxi)-4-etilhex-2-enoato (17)



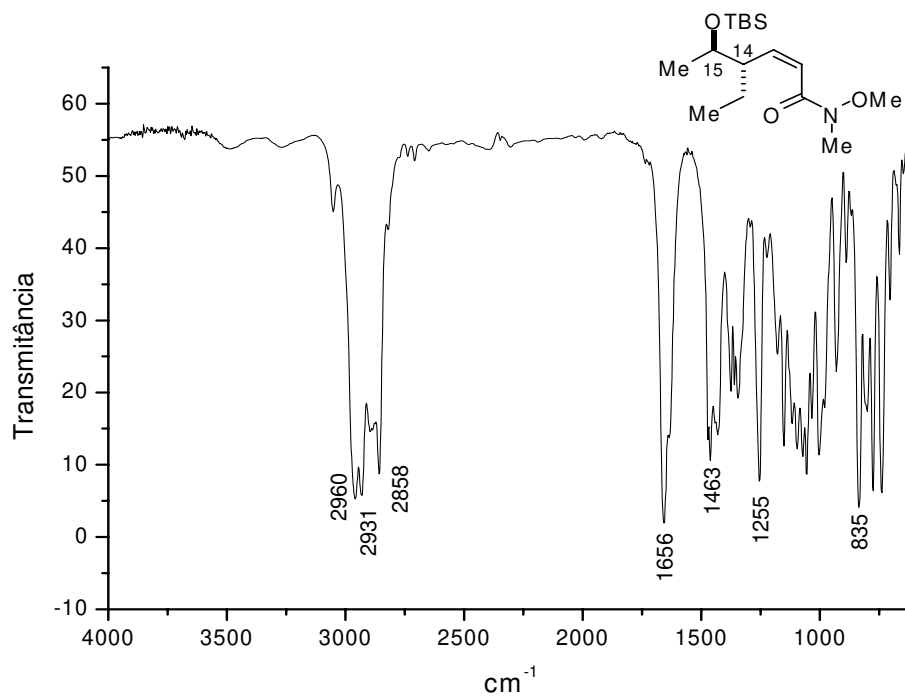
IV (filme): (4*S*,5*R*,*Z*)-etil 5-(*tert*-butildimetilsilóxi)-4-etilhex-2-enoato (17)



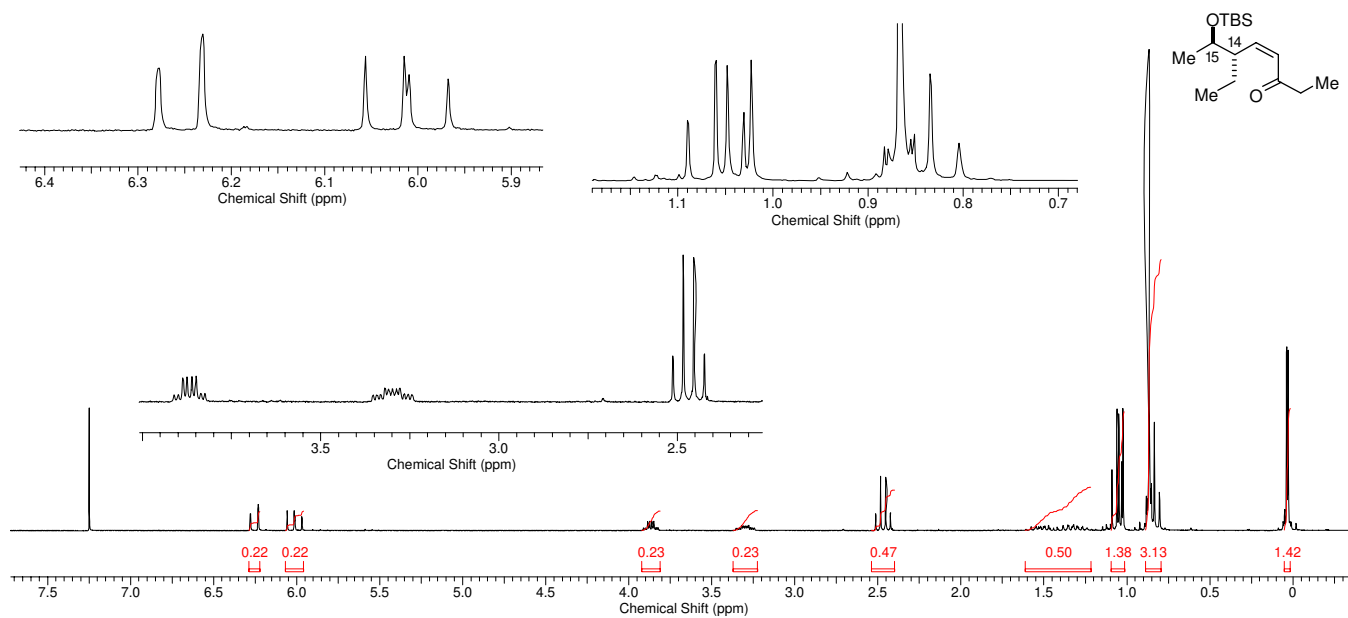
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): (4*S*,5*R*,*Z*)-5-(*tert*-butildimetilsililóxi)-4-etil-*N*-metóxi-*N*-metilhex-2-enoamida (**18**)



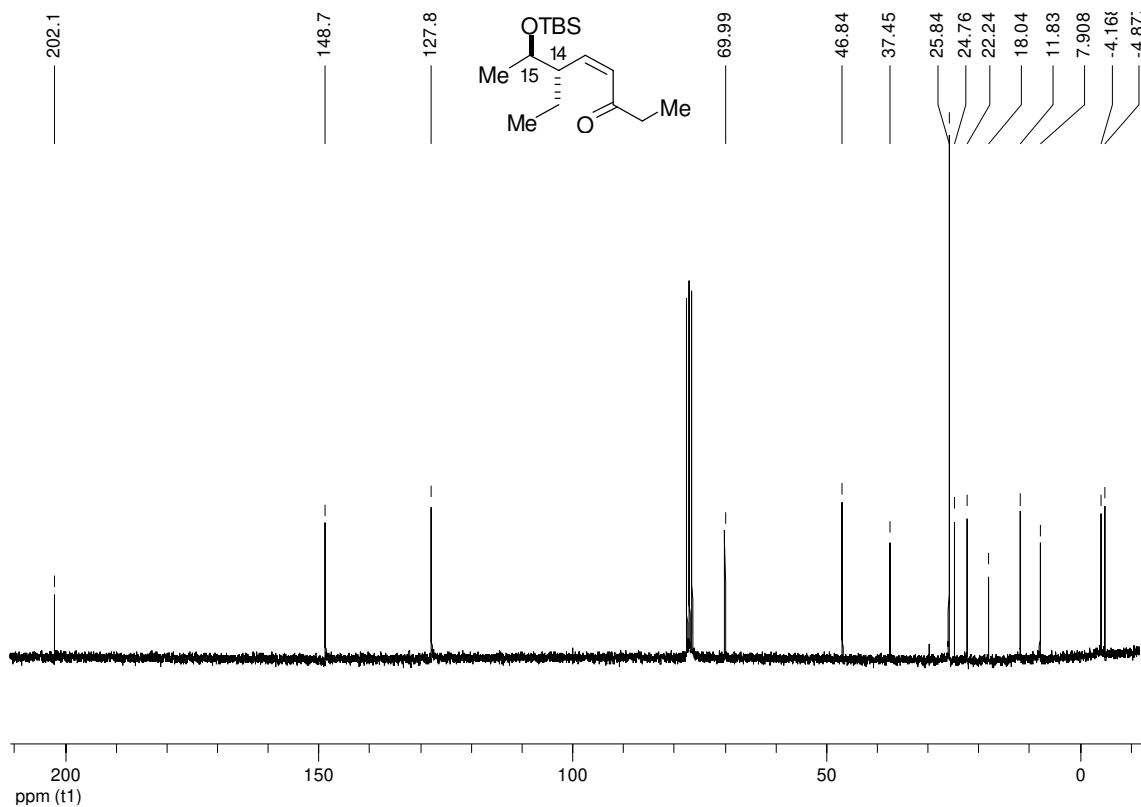
RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): (4*S*,5*R*,*Z*)-5-(*tert*-butildimetilsililóxi)-4-etil-*N*-metóxi-*N*-metilhex-2-enoamida (**18**)



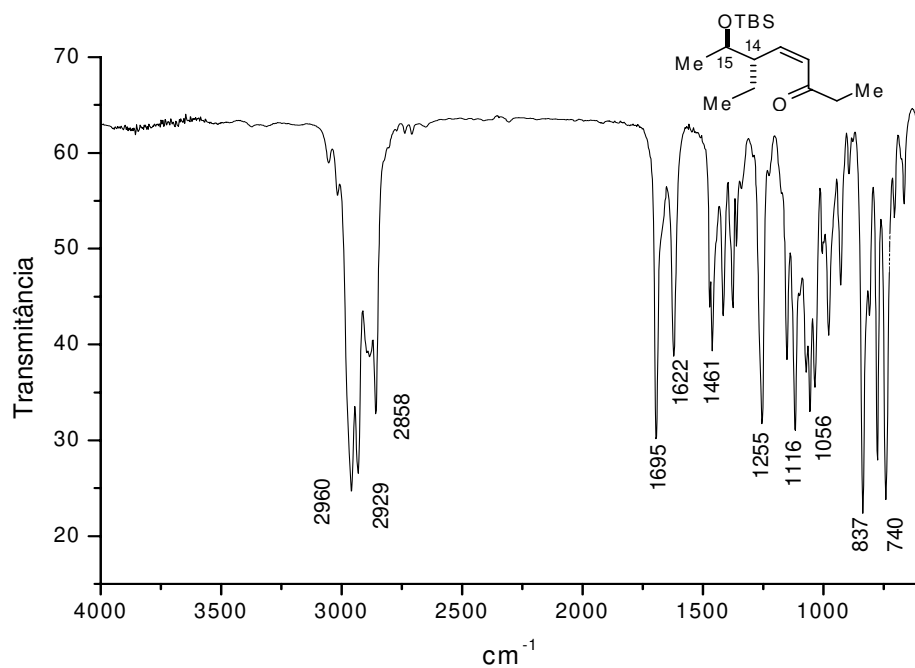
IV (filme): (4*S*,5*R*,*Z*)-5-(*tert*-butildimetilsililóxi)-4-etil-*N*-metóxi-*N*-metilhex-2-enoamida (**18**)



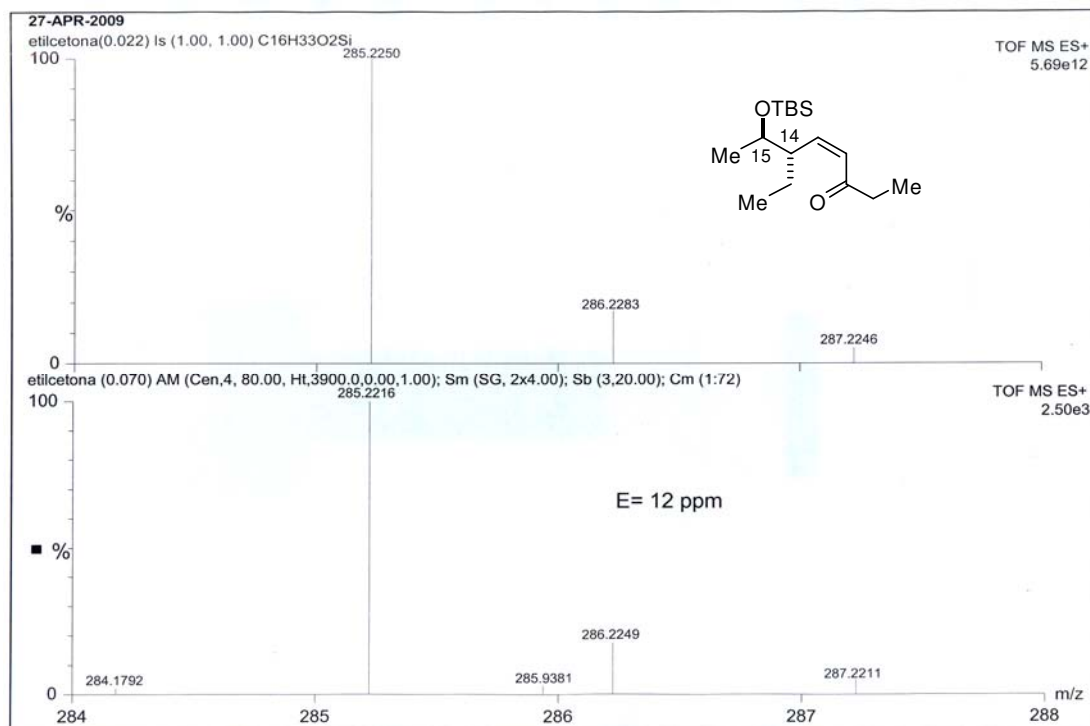
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): (6*S*,7*R*,*Z*)-7-(*tert*-butildimetilsililóxi)-6-etiloct-4-en-3-ona (**5**)



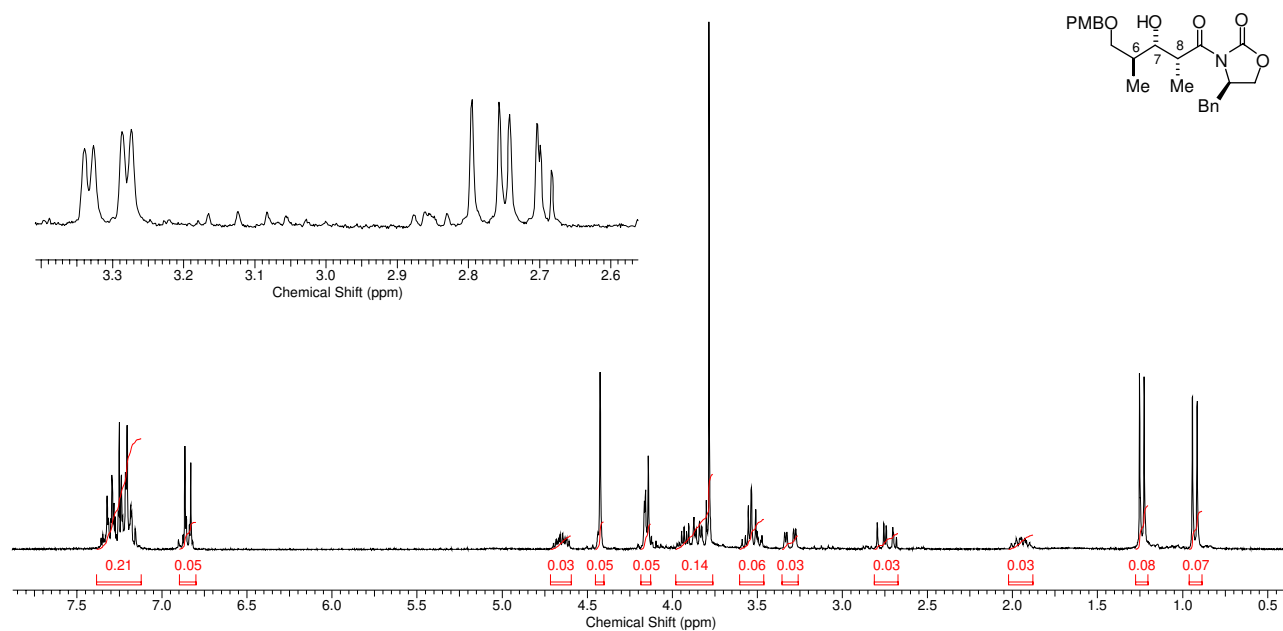
RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): (6S,7R,Z)-7-(*tert*-butildimetilsililóxi)-6-etiloct-4-en-3-ona (5)



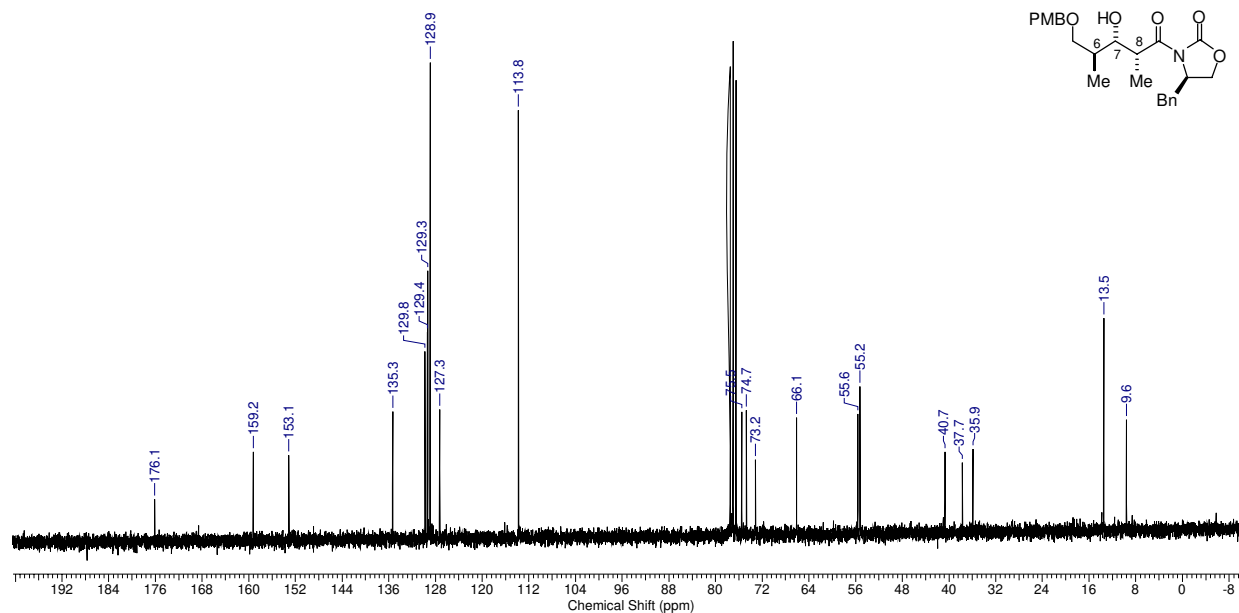
IV (filme): (6S,7R,Z)-7-(*tert*-butildimetilsililóxi)-6-etiloct-4-en-3-ona (5)



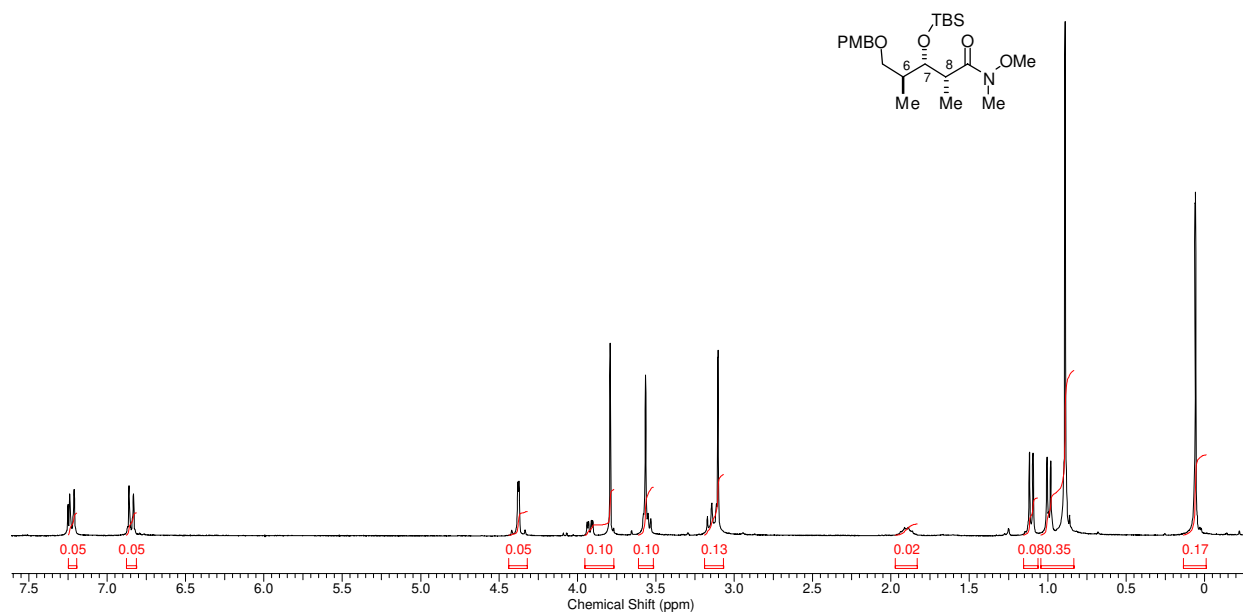
HRMS (ESI TOF-MS): (6*S*,7*R*,*Z*)-7-(*tert*-butildimetilsililóxi)-6-etiloct-4-en-3-ona (**5**)



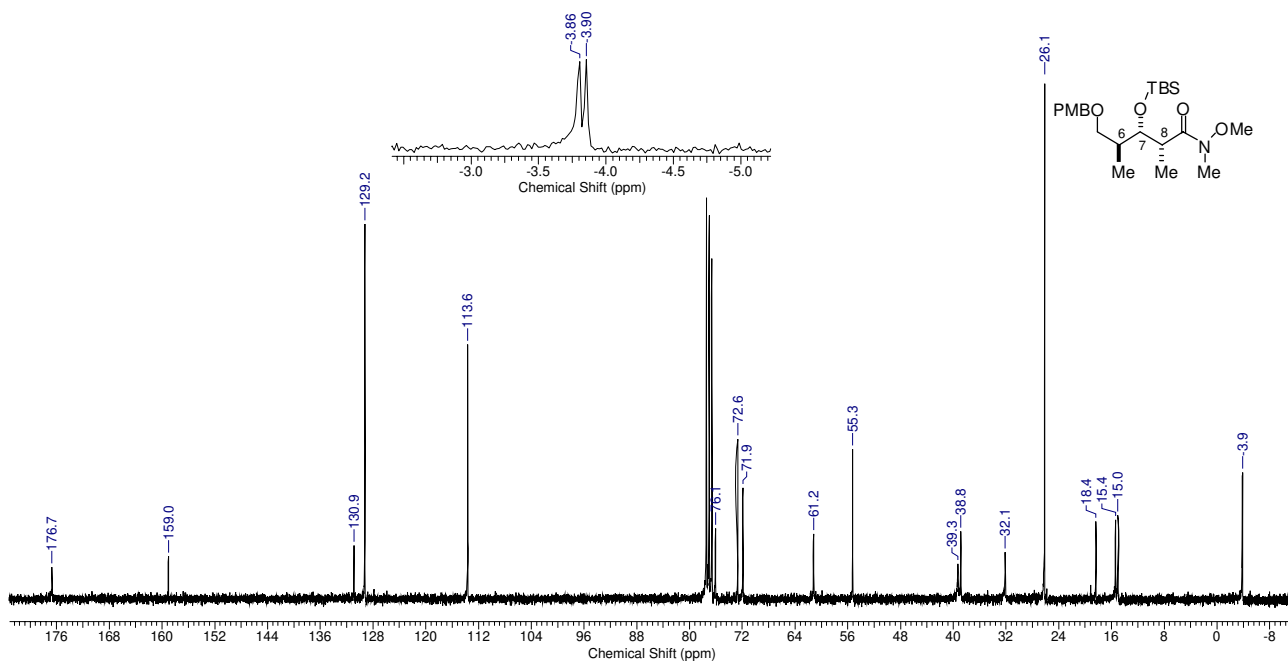
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): (*R*)-4-benzil-3-((2*R*,3*S*,4*S*)-3-hidróxi-5-(4-metóxi-benzilóxi)-2,4-dimetilpentanoil)oxazolidin-2-ona (**9**)



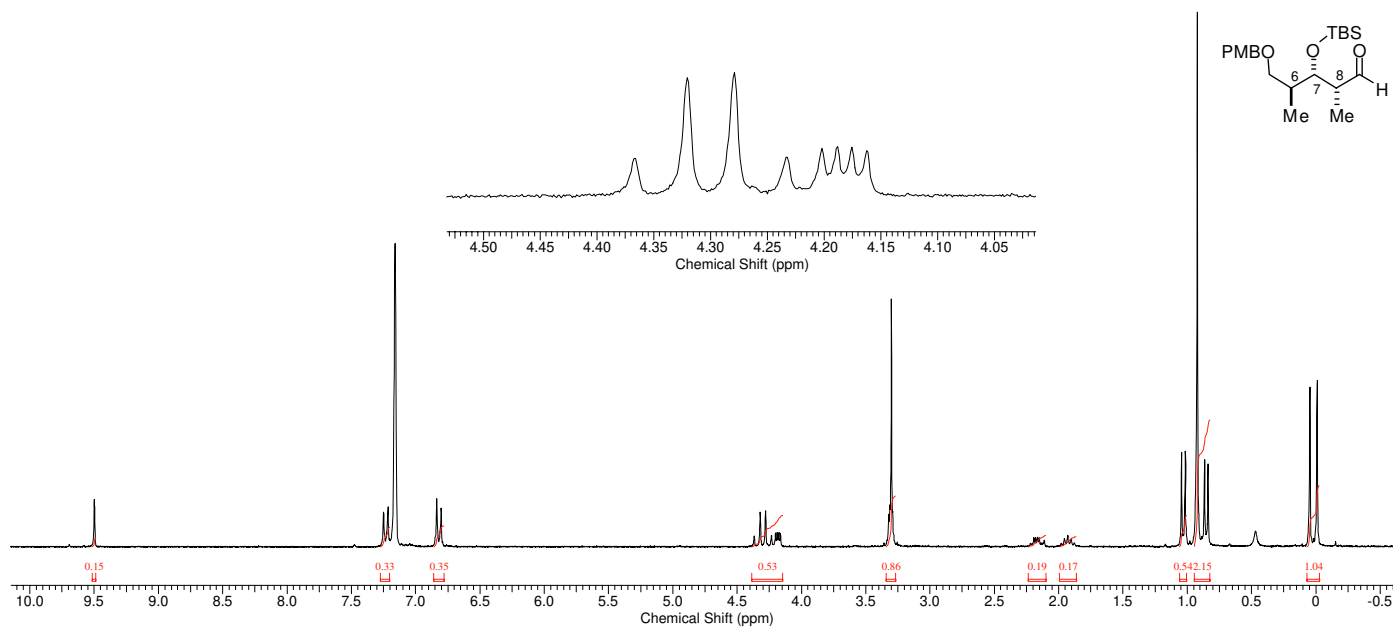
RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): (*R*)-4-benzil-3-((*2R,3S,4S*)-3-hidroxi-5-(4-metóxi benzilóxi)-2,4-dimetilpentanoil)oxazolidin-2-ona (**9**)



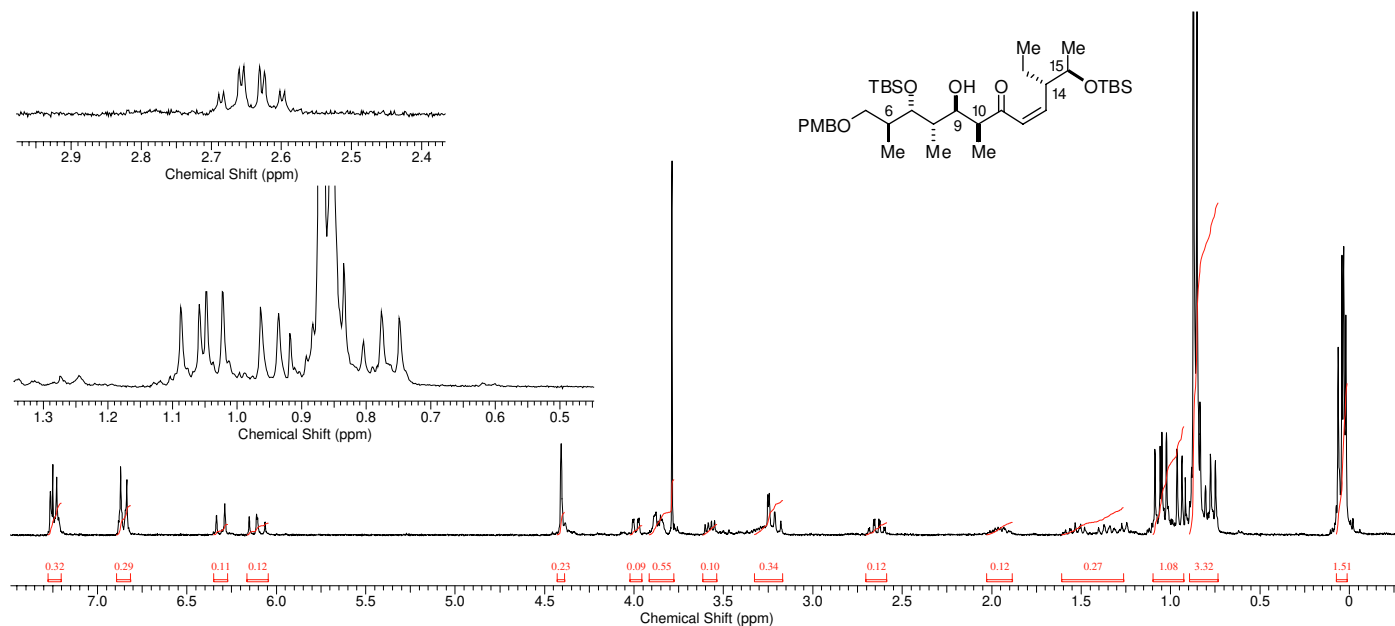
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): (*2R,3S,4S*)-3-(*tert*-butildimetilsililóxi)-*N*-metóxi-5-(4-metóxi benzilóxi)-*N,2,4*-trimetilpentanamida (**27**)



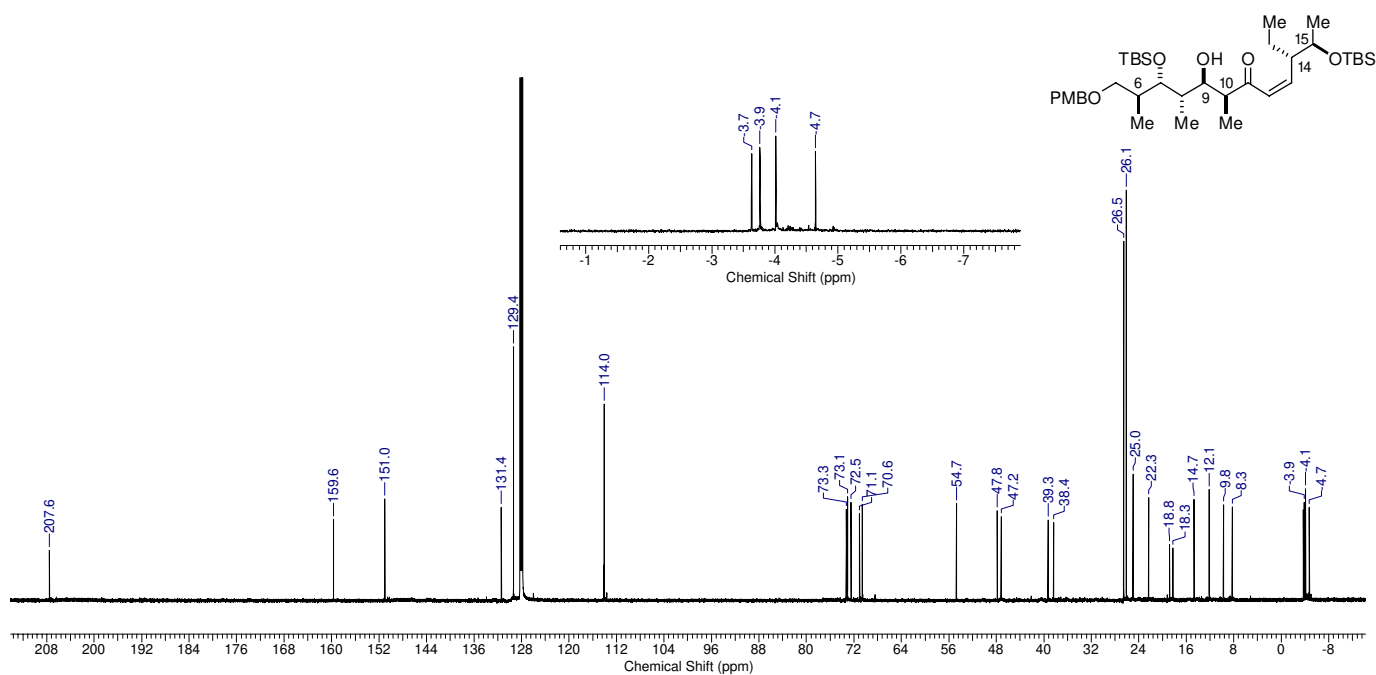
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): (2*R*,3*S*,4*S*)-3-(*tert*-butildimetilsilóxi)-*N*-metóxi-5-(4-metóxi-benzilóxi)-*N*,2,4-trimetilpentanamida (**27**)



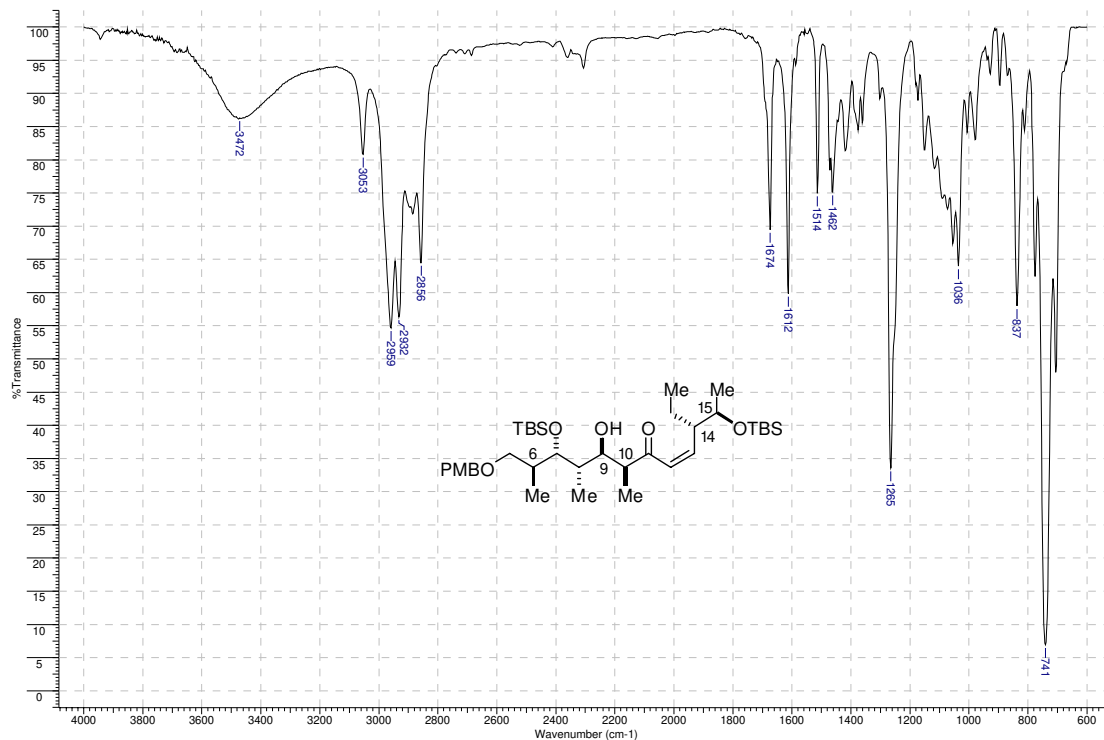
RMN ^1H (250 MHz, C_6D_6): (2*R*,3*S*,4*S*)-3-(*tert*-butildimetilsilóxi)-5-(4-metóxi-benzilóxi)-2,4-dimetilpentanal (**4**)



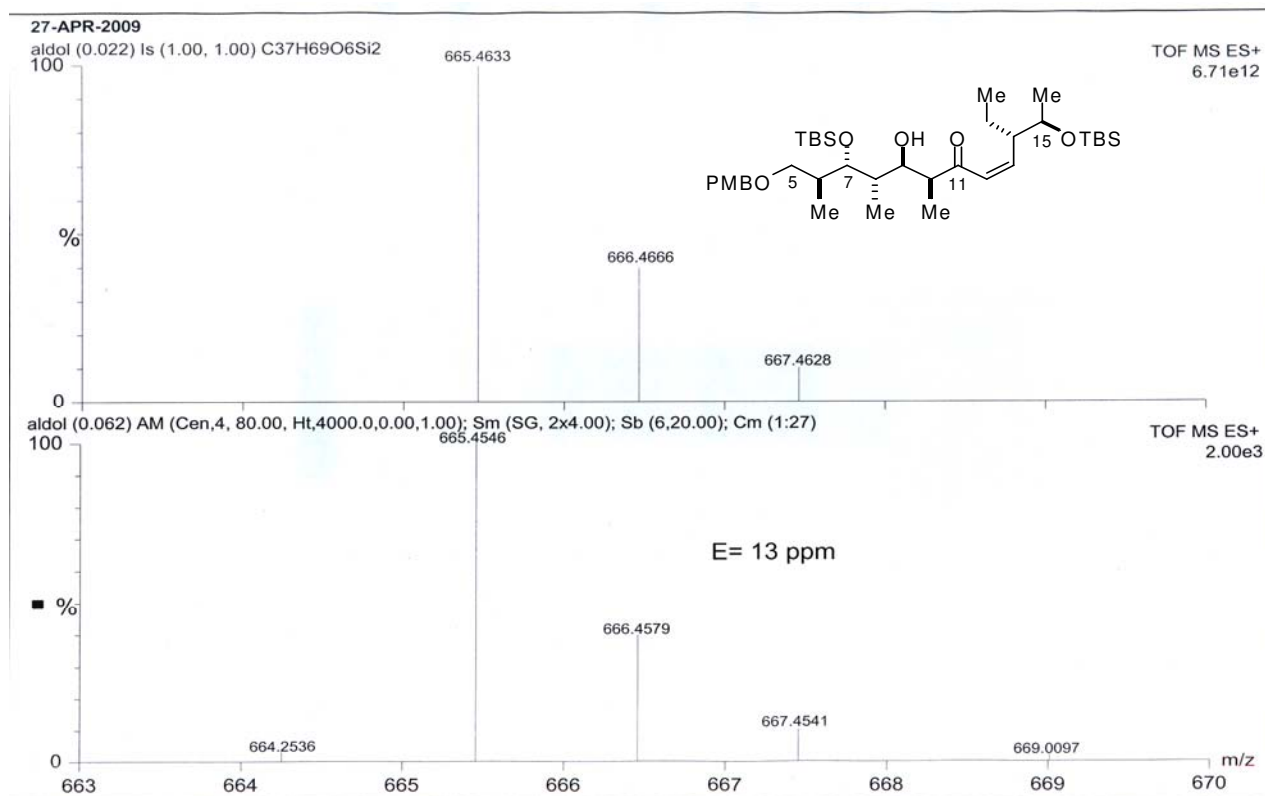
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): (5*R*,6*S*,10*S*,11*R*,12*S*,13*S*,*Z*)-6-etil-11-hidróxi-13-((*S*)-1-(4-metóxi-benzilóxi)propan-2-il)-2,2,3,3,5,10,12,15,15,16,16-undecametil-4,14-dioxa-3,15-disililaheptadec-7-en-9-ona (**19**)



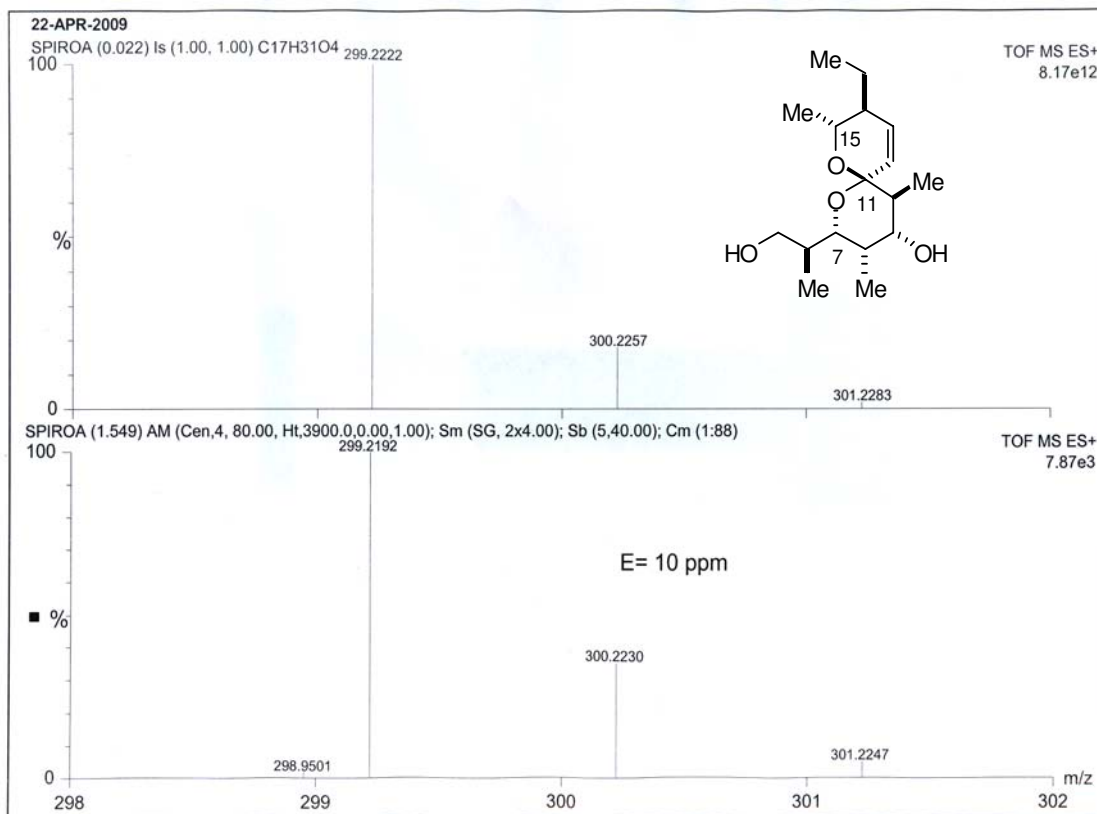
RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃): (5*R*,6*S*,10*S*,11*R*,12*S*,13*S*,*Z*)-6-etil-11-hidróxi-13-((*S*)-1-(4-metóxi-benzilóxi)propan-2-il)-2,2,3,3,5,10,12,15,15,16,16-undecametil-4,14-dioxa-3,15-disililaheptadec-7-en-9-ona (**19**)



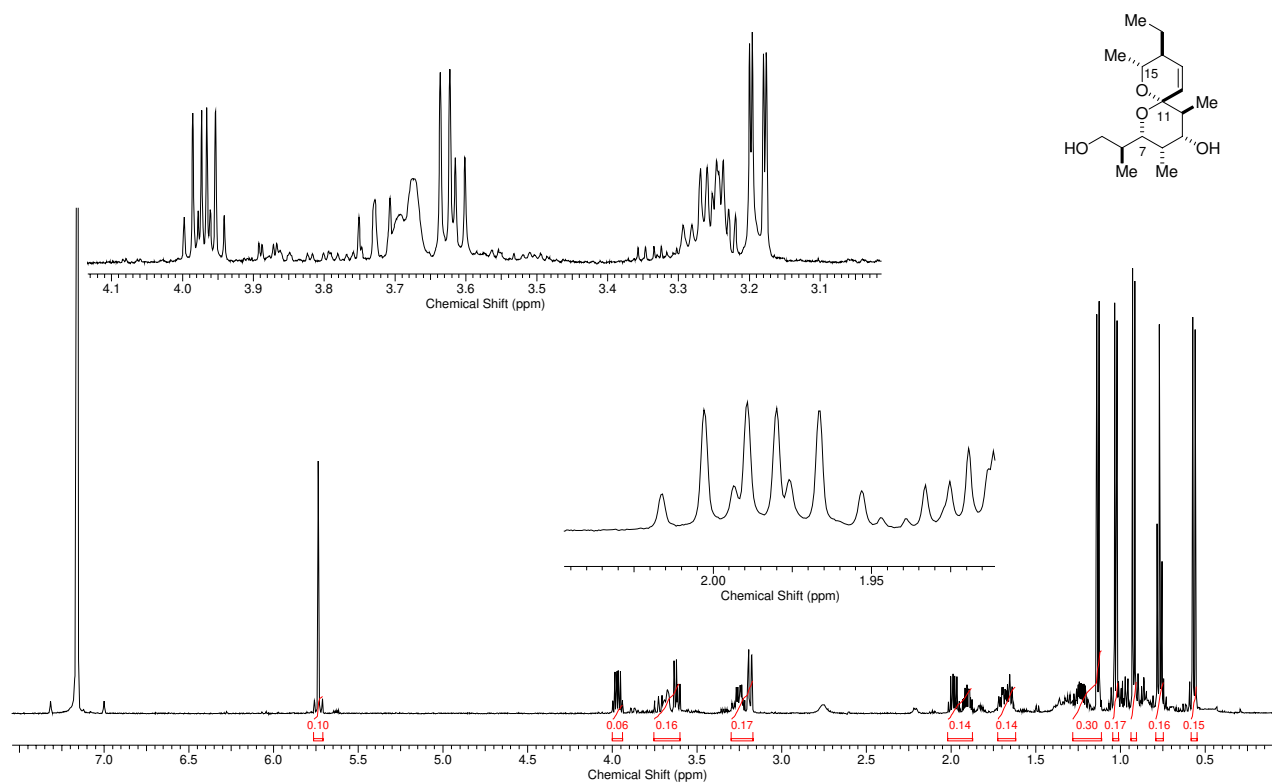
IV (filme): (5*R*,6*S*,10*S*,11*R*,12*S*,13*S*,*Z*)-6-etil-11-hidróxi-13-((*S*)-1-(4-metóxi-benzilóxi)propan-2-il)-2,2,3,3,5,10,12,15,15,16,16-undecametil-4,14-dioxa-3,15-disililaheptadec-7-en-9-ona (**19**)



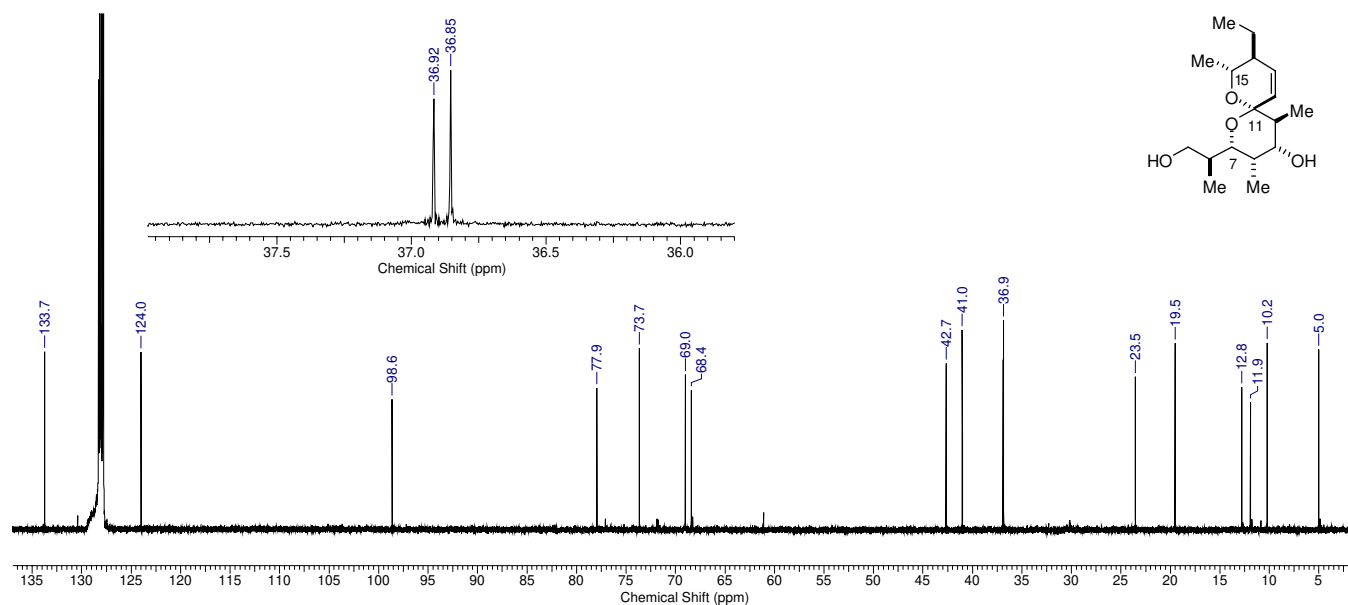
HRMS (ESI TOF-MS): (5*R*,6*S*,10*S*,11*R*,12*S*,13*S*,*Z*)-6-etil-11-hidróxi-13-((*S*)-1-(4-metóxi-benzilóxi)propan-2-il)-2,2,3,3,5,10,12,15,15,16,16-undecametil-4,14-dioxa-3,15-disililaheptadec-7-en-9-ona (**19**)



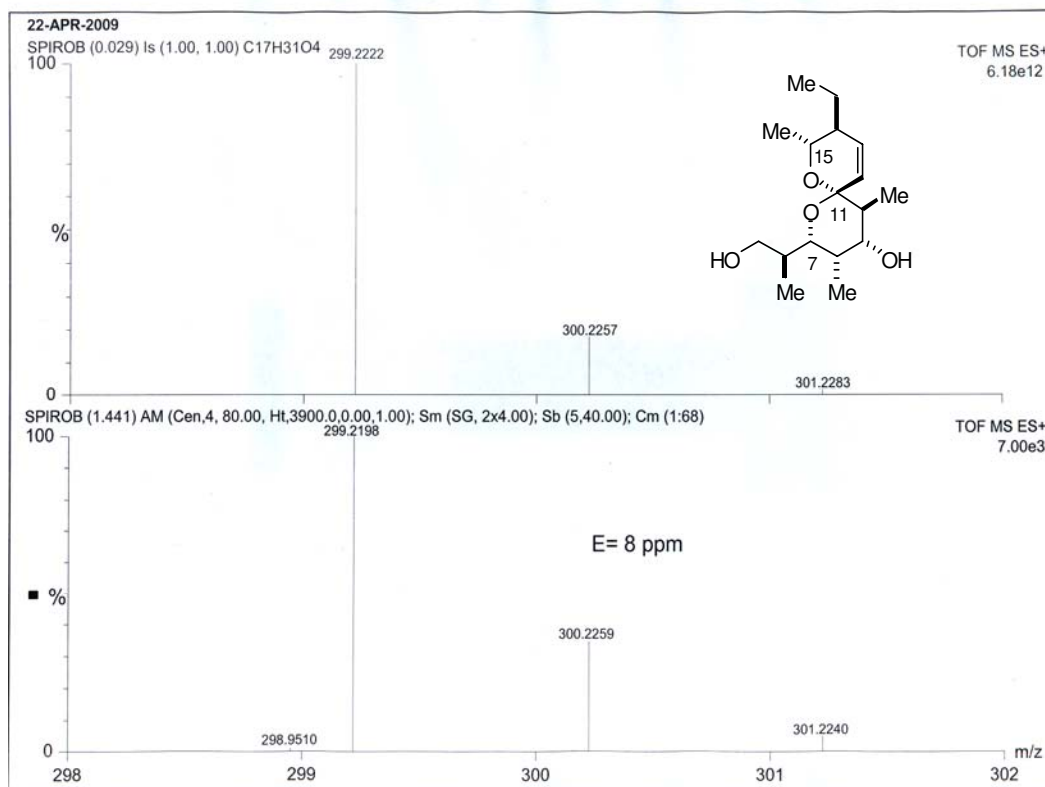
HRMS (ESI TOF-MS): Spirocetal 22



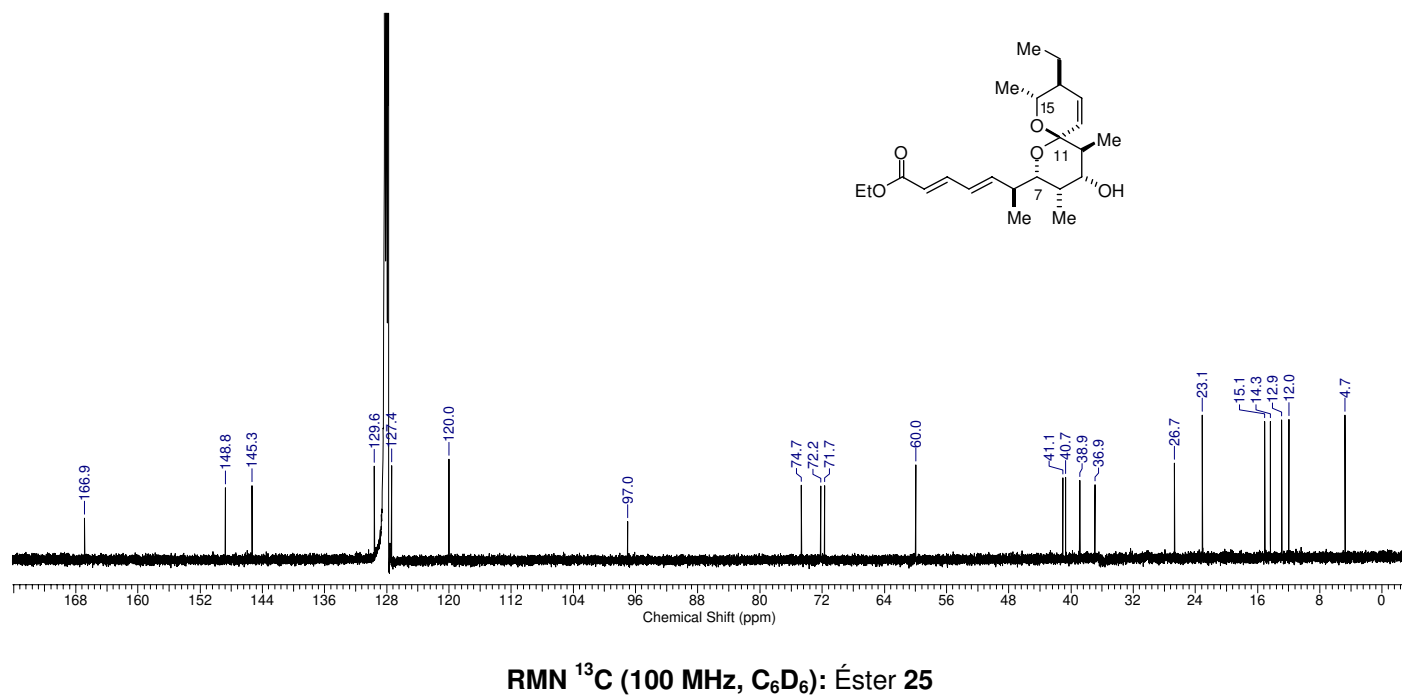
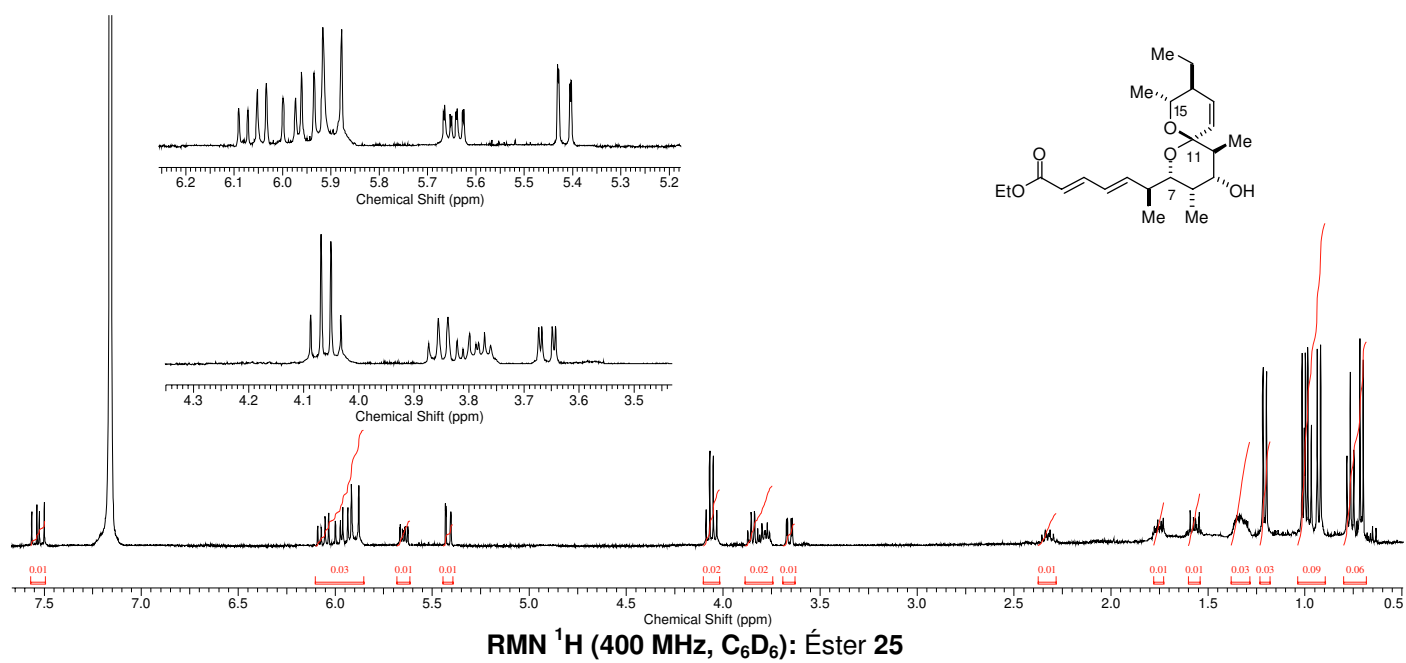
RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆): Spirocetal 22'

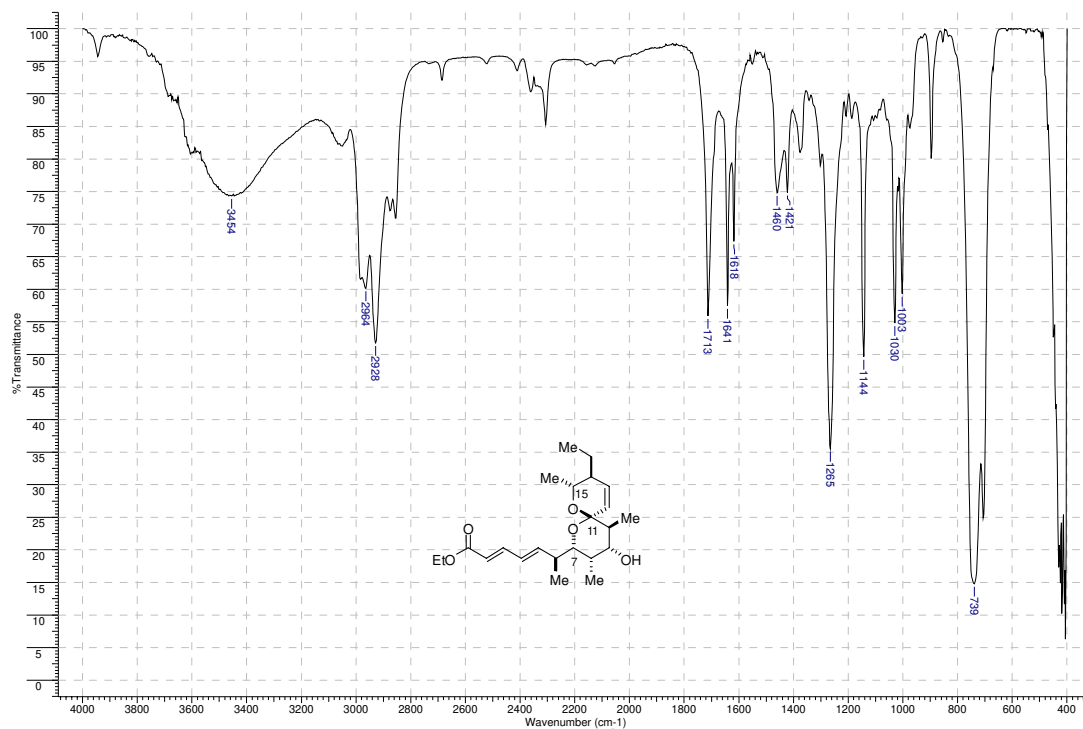


RMN ^{13}C (125 MHz, C_6D_6): Spirocetal 22'

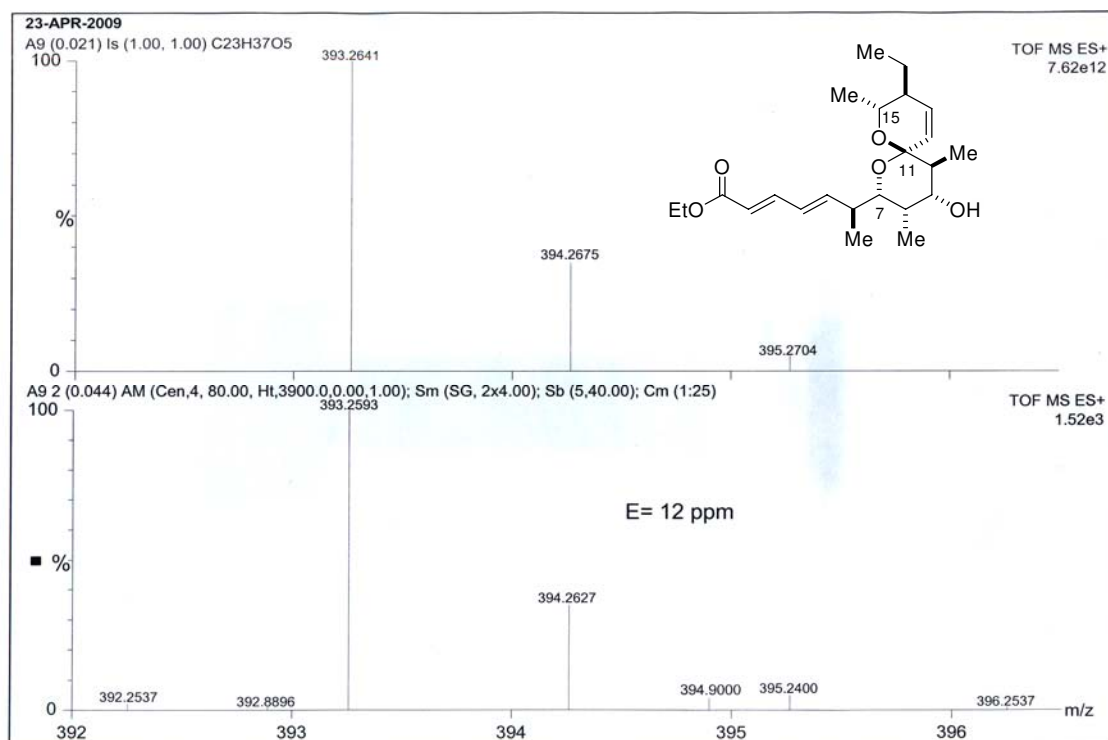


HRMS (ESI TOF-MS): Spirocetal 22'

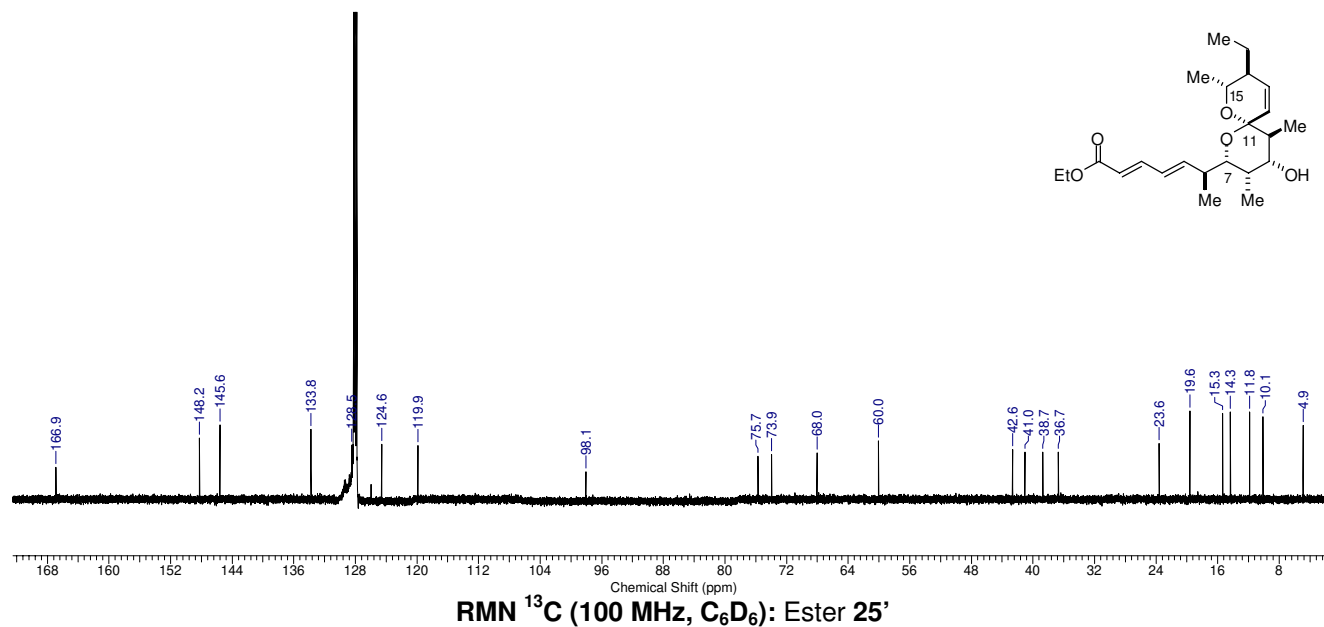
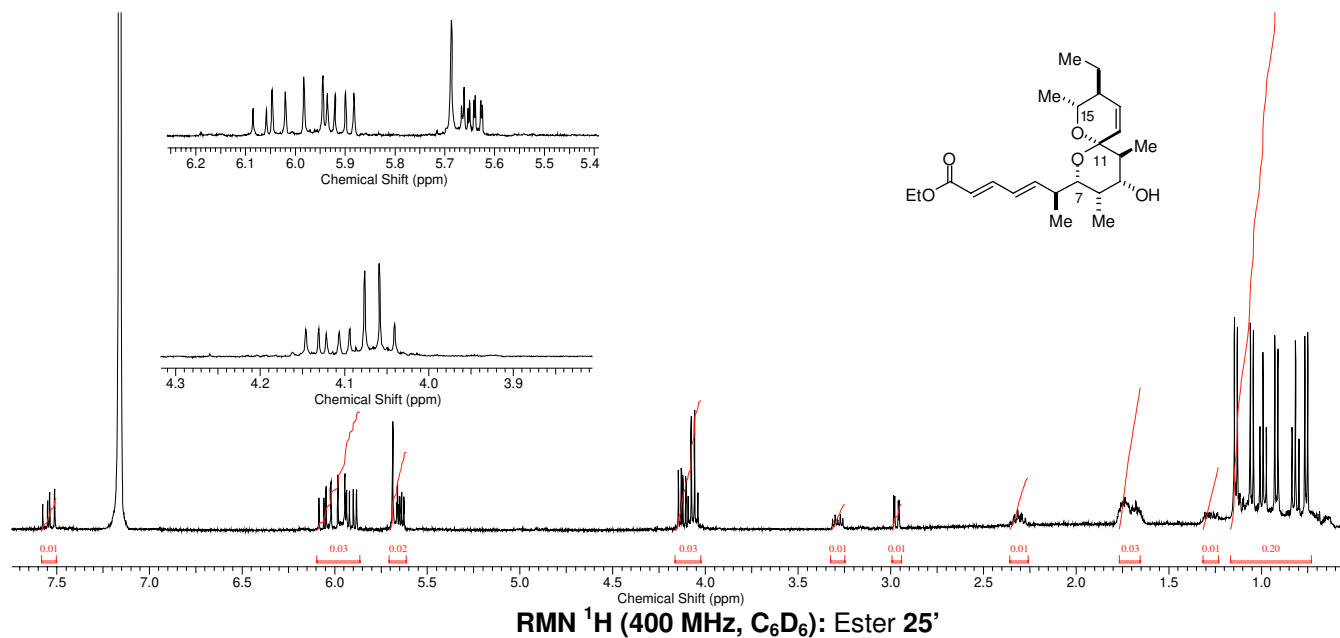


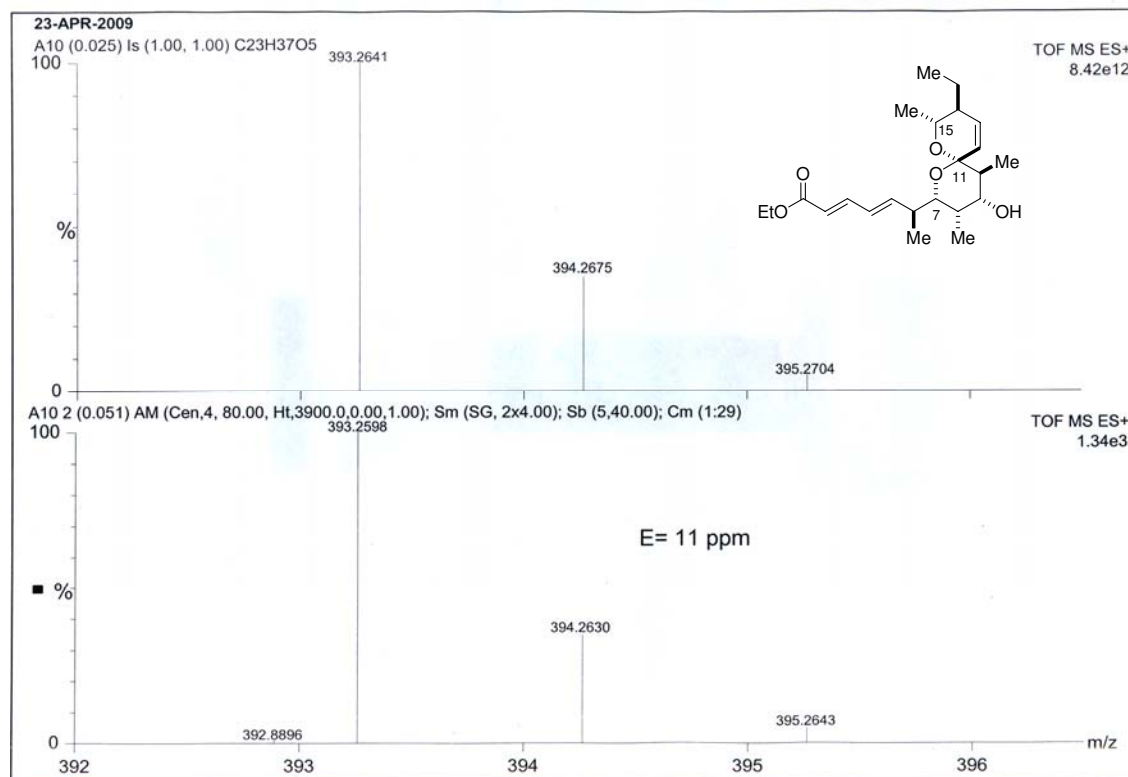


IV (filme): Éster 25

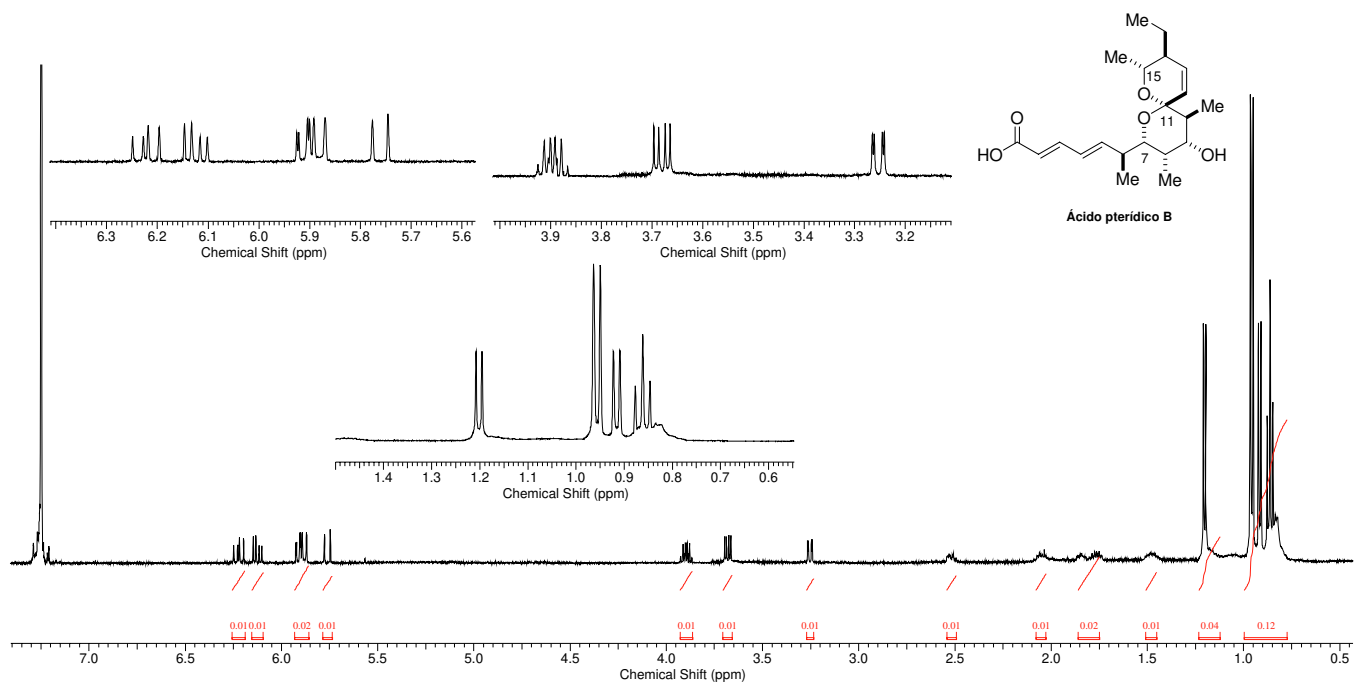


HRMS (ESI TOF-MS): Éster 25

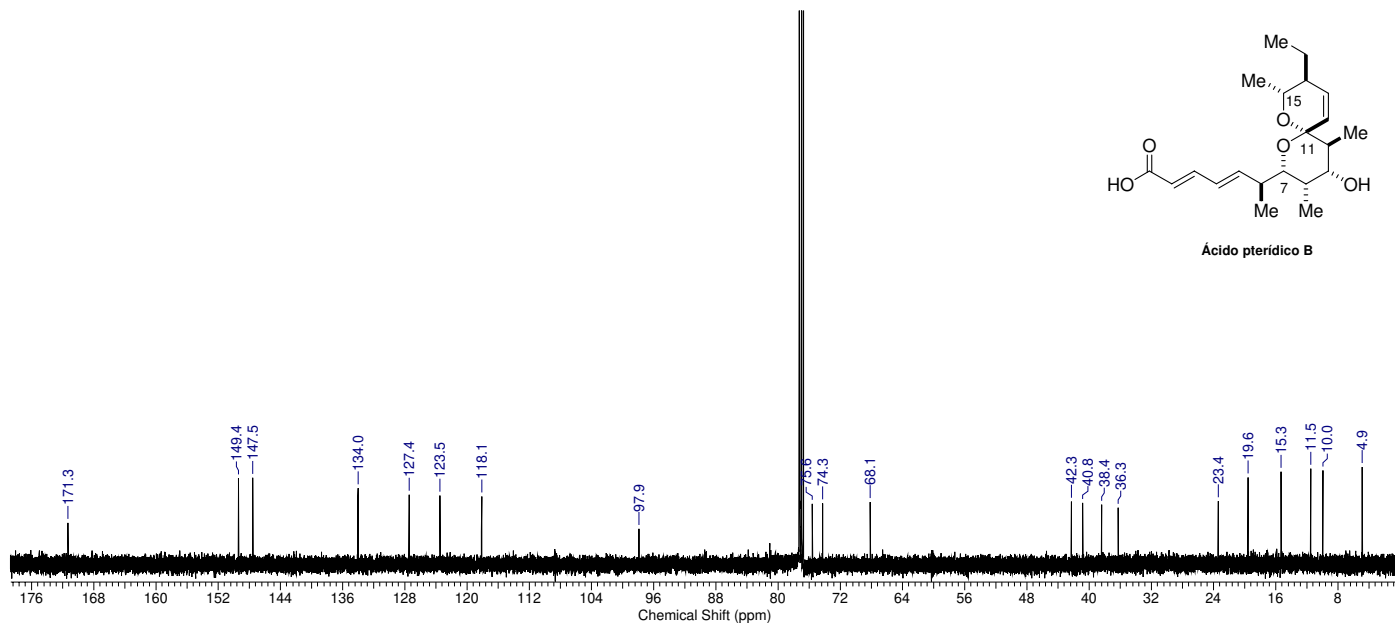




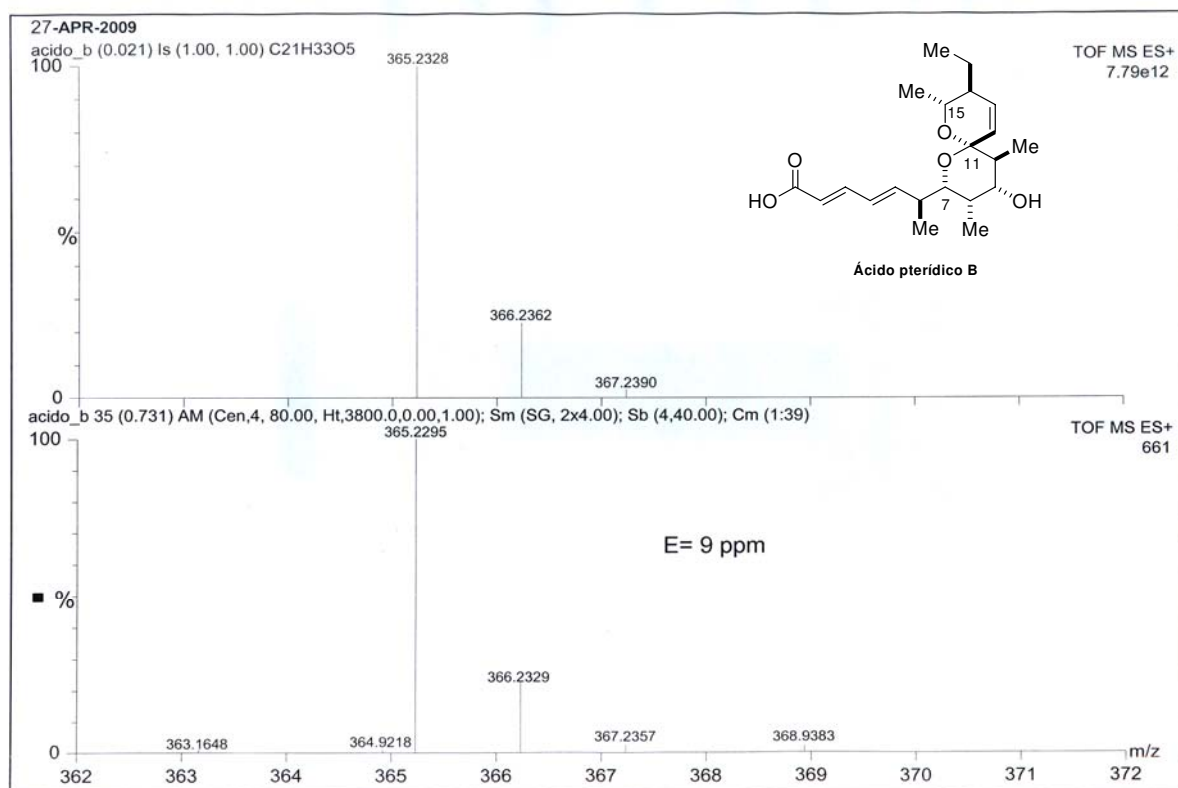
HRMS (ESI TOF-MS): Ester 25'



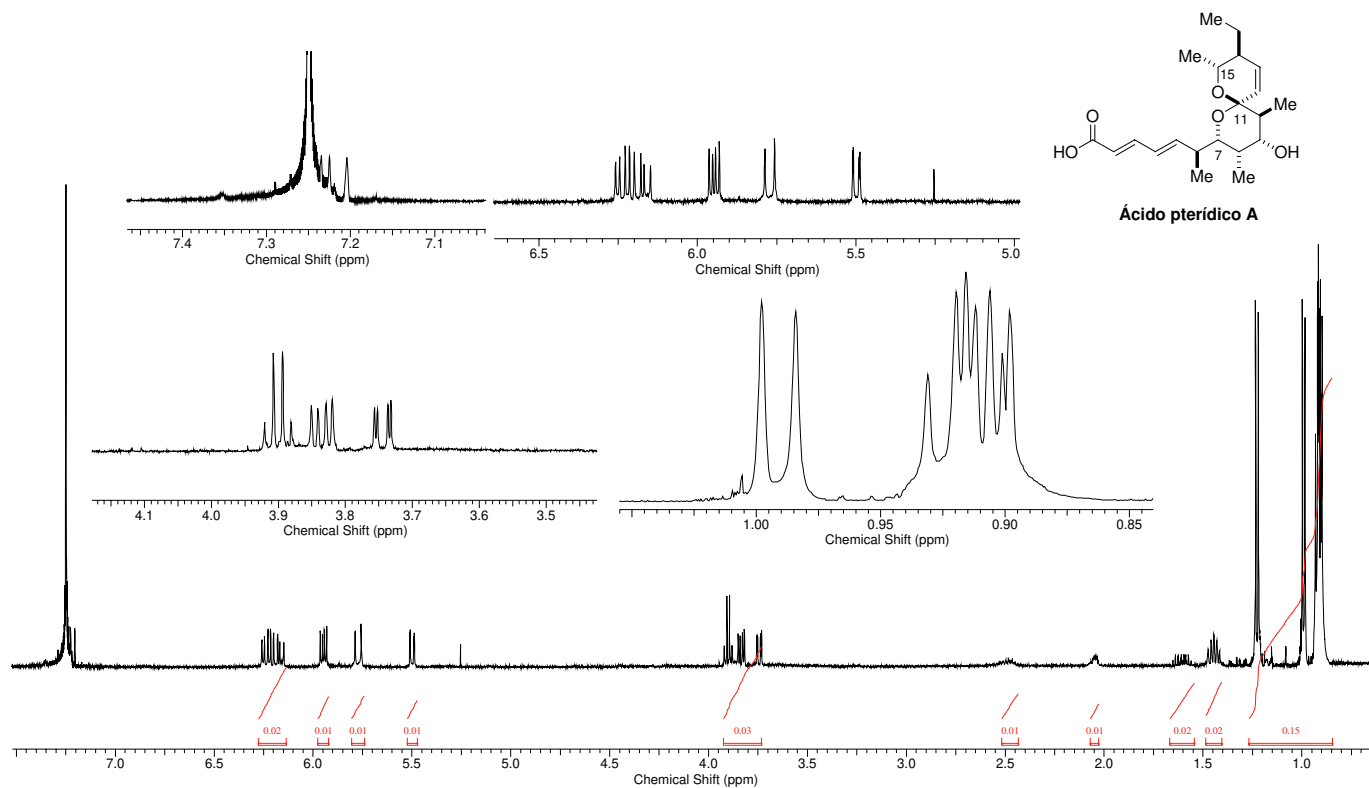
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): Ácido pterídico B



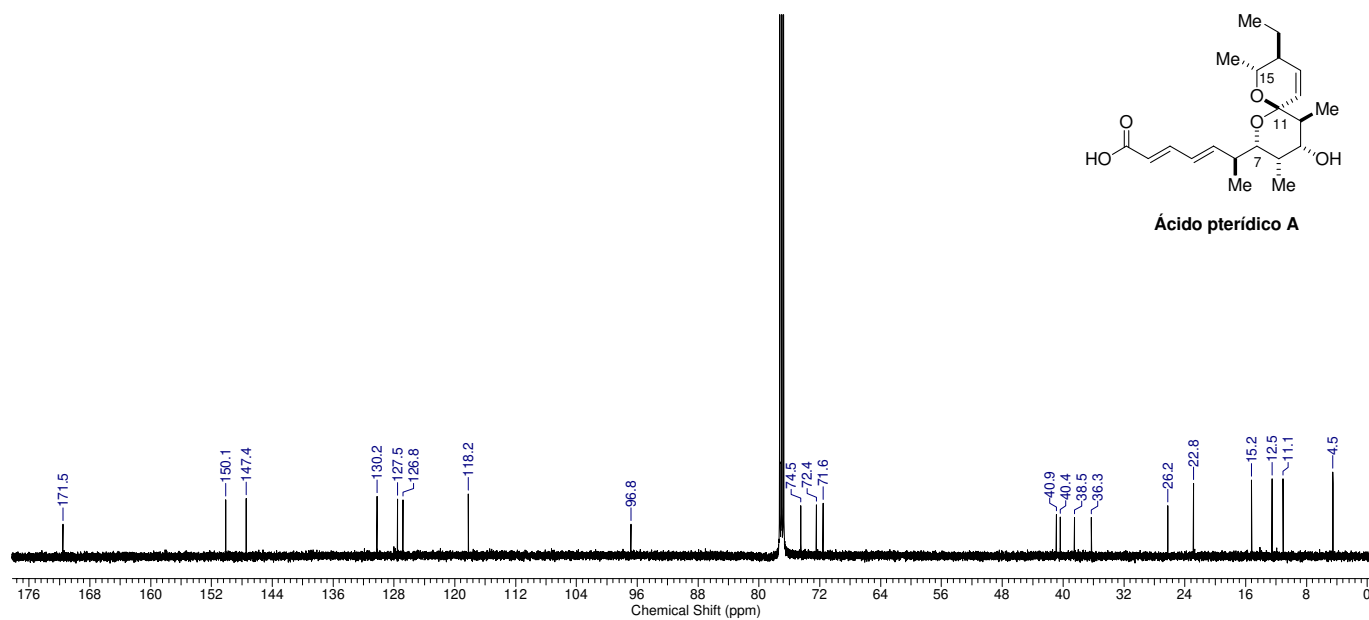
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): Ácido pterídico B



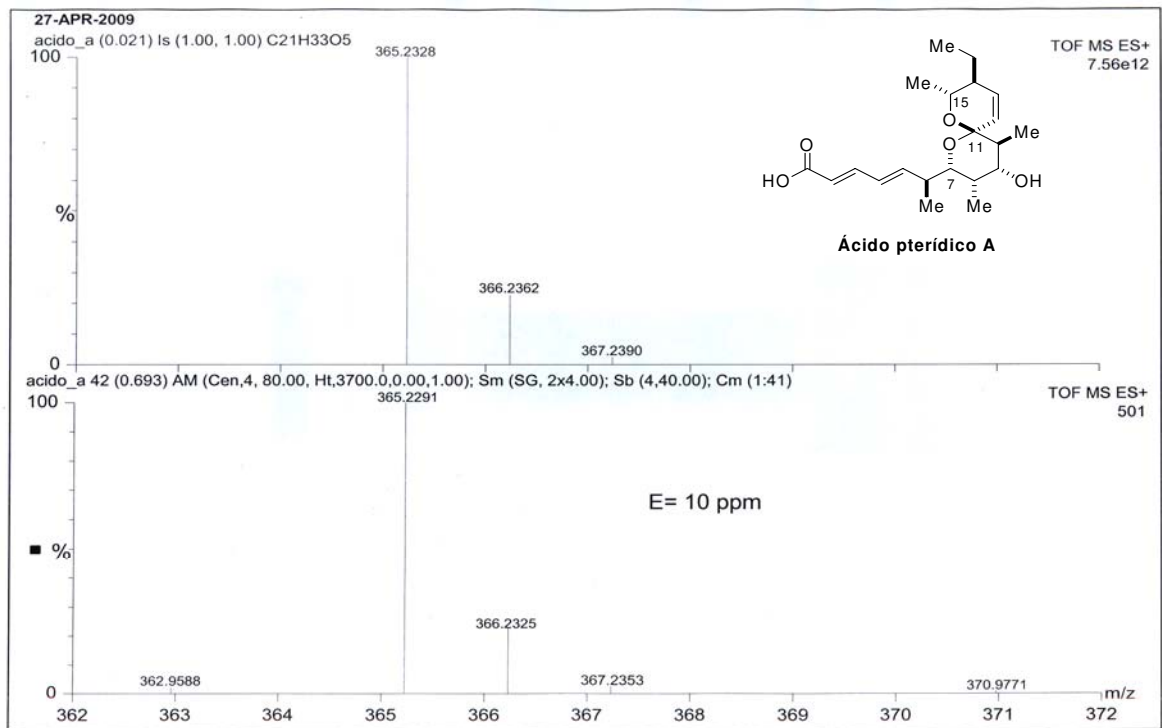
HRMS (ESI TOF-MS): Ácido pterídico B



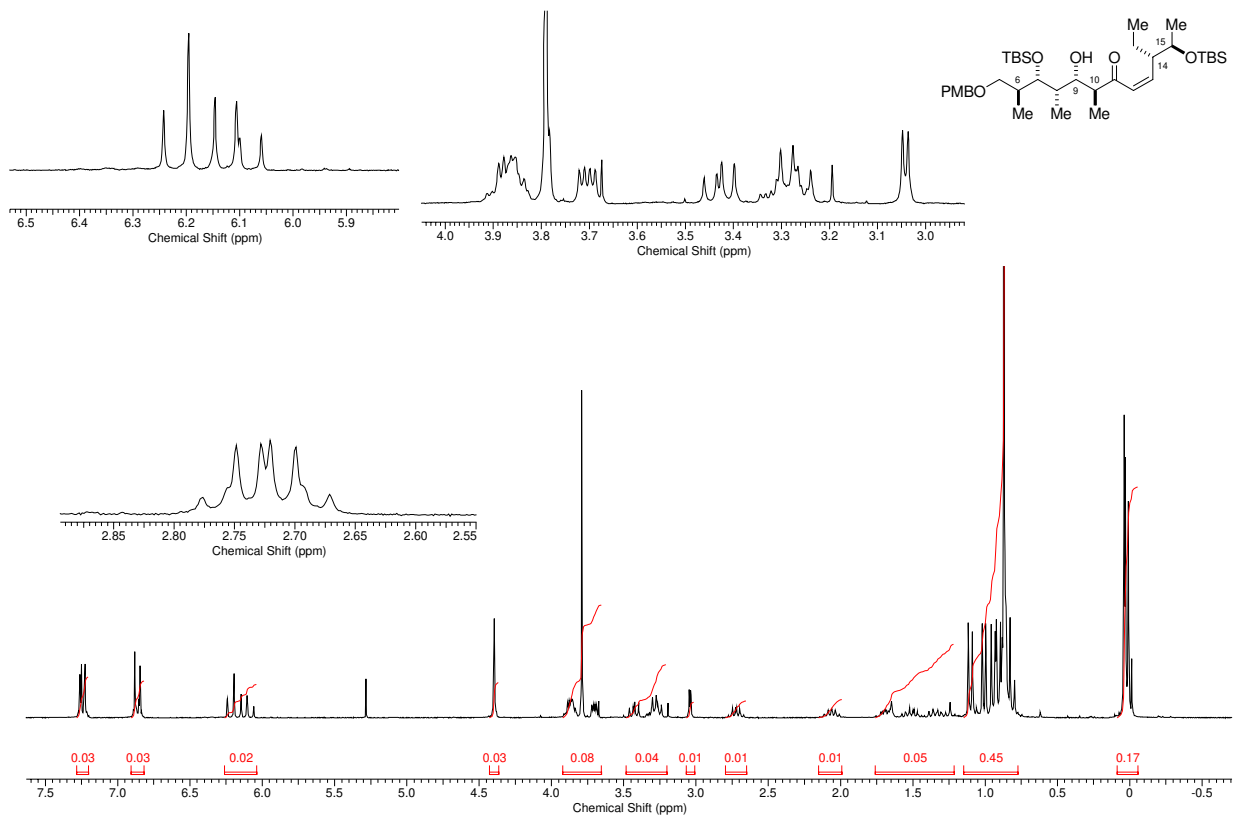
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): Ácido pterídico A



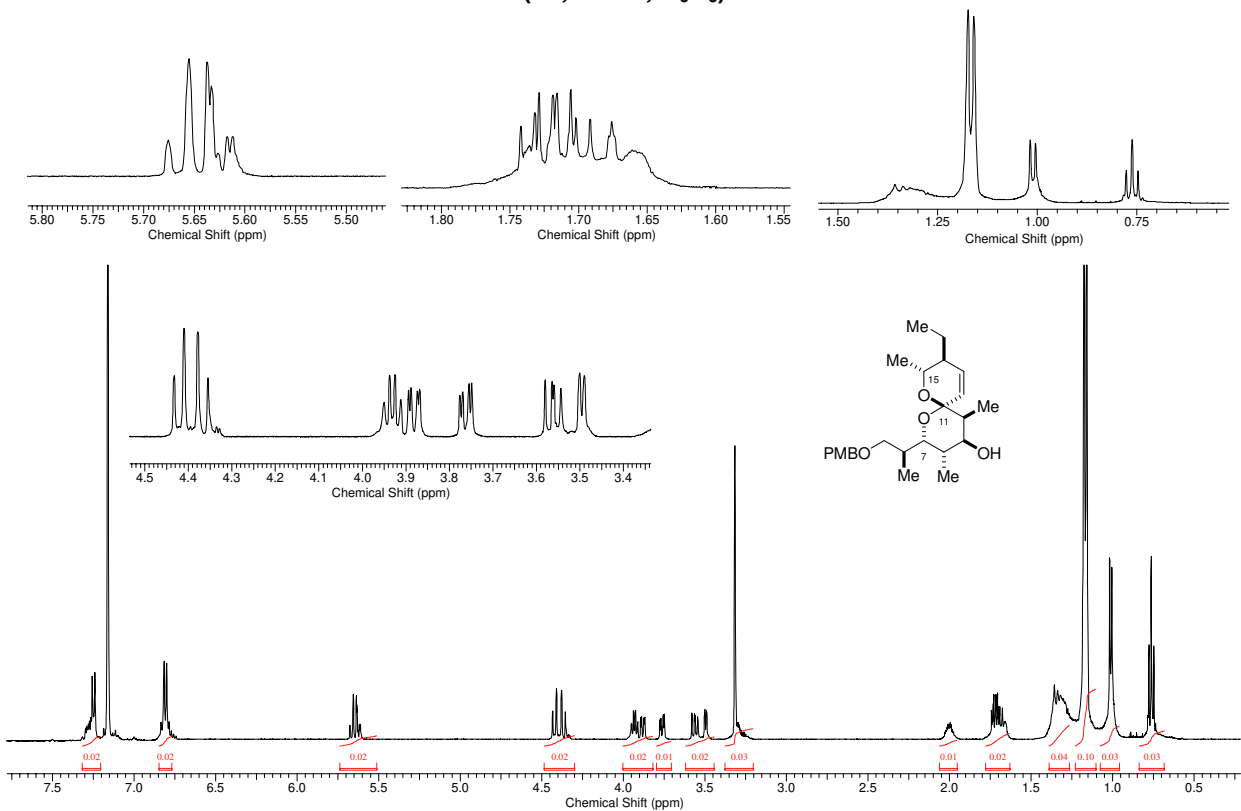
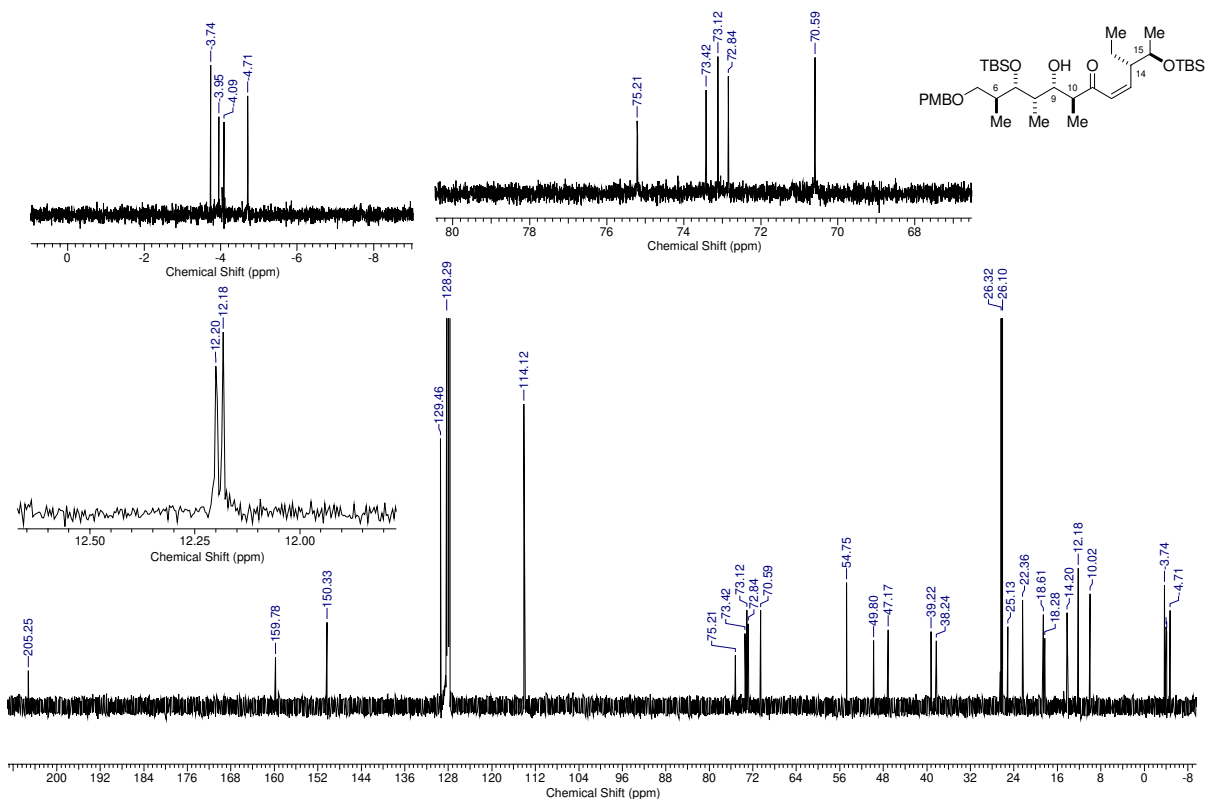
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): Ácido pterídico A

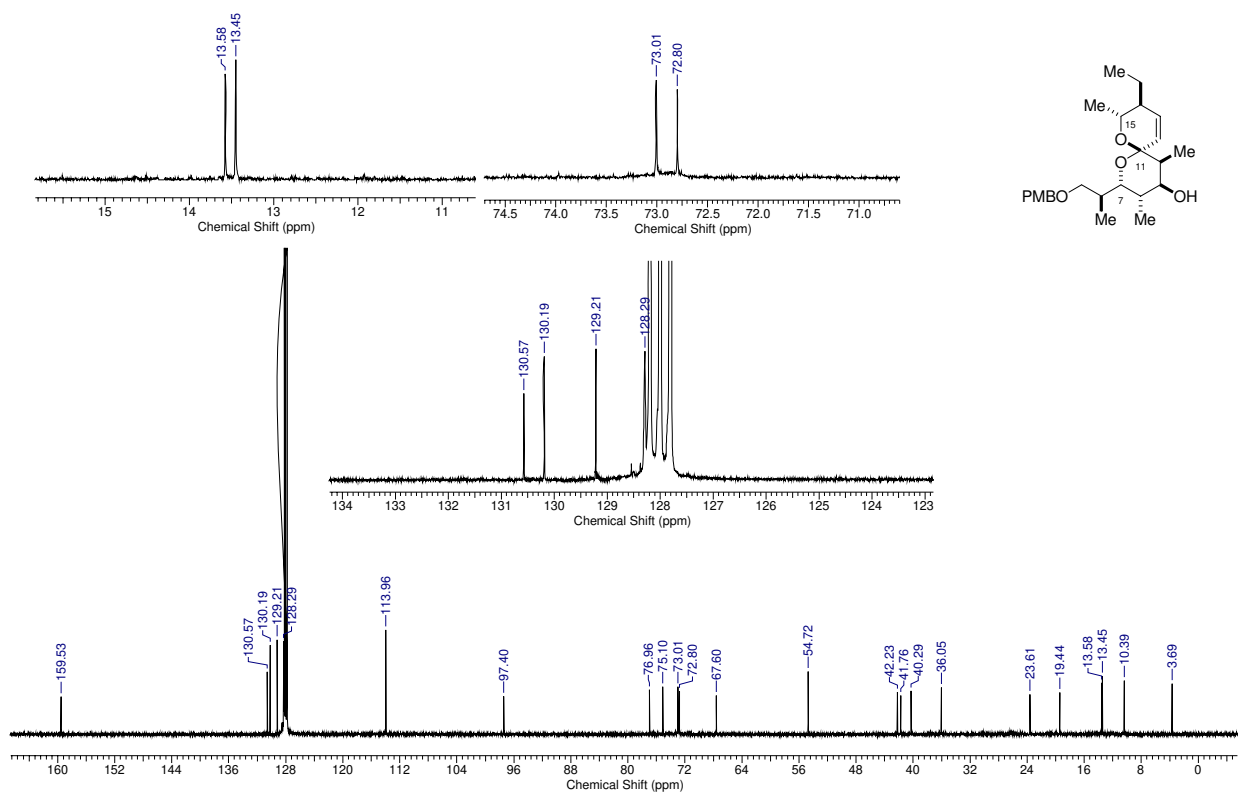


HRMS (ESI TOF-MS): Ácido pterídico A

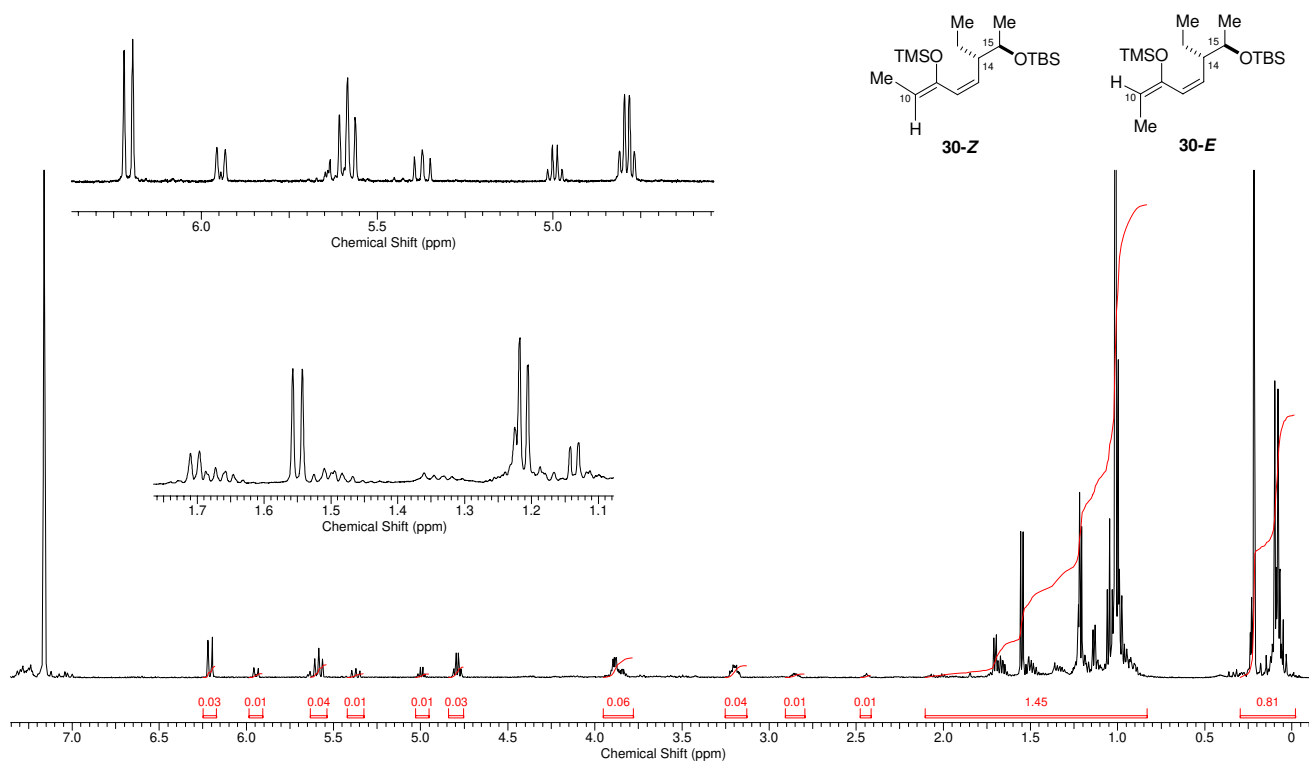


RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): Aldol 28

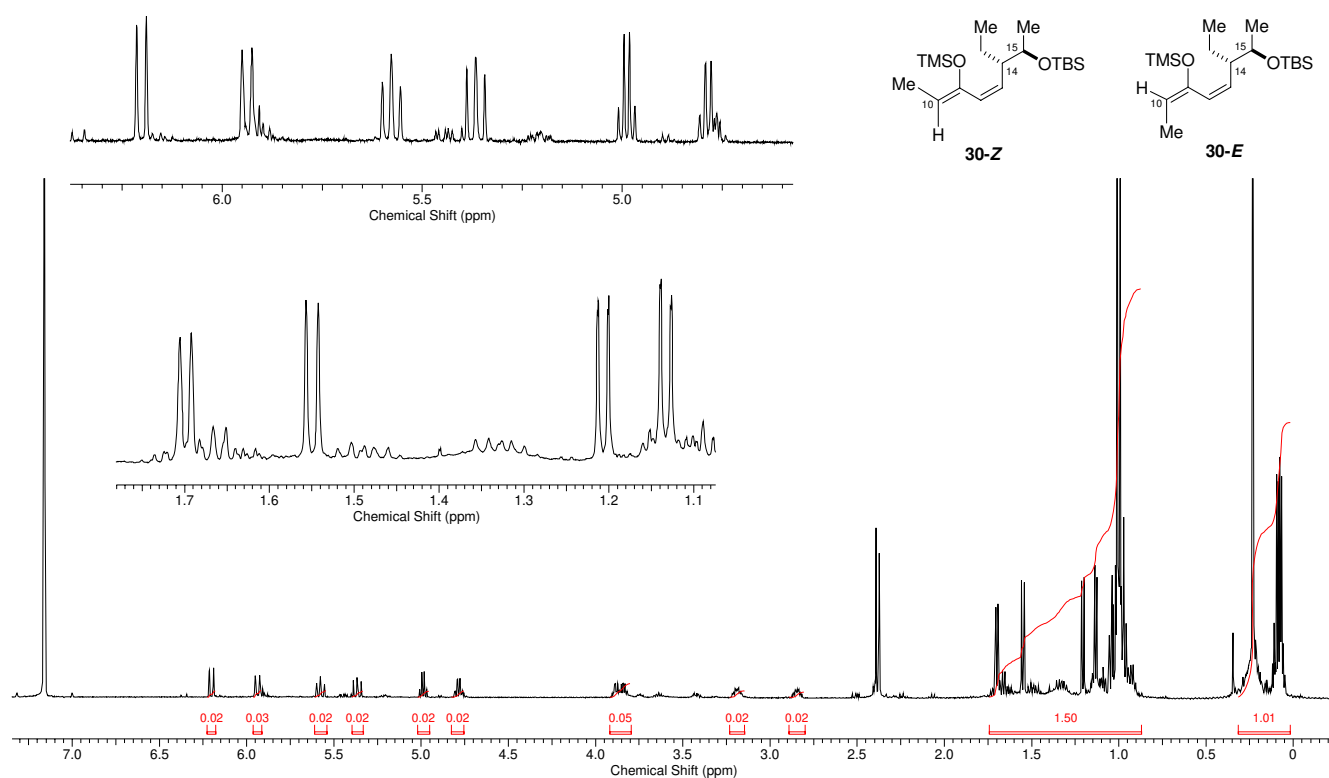




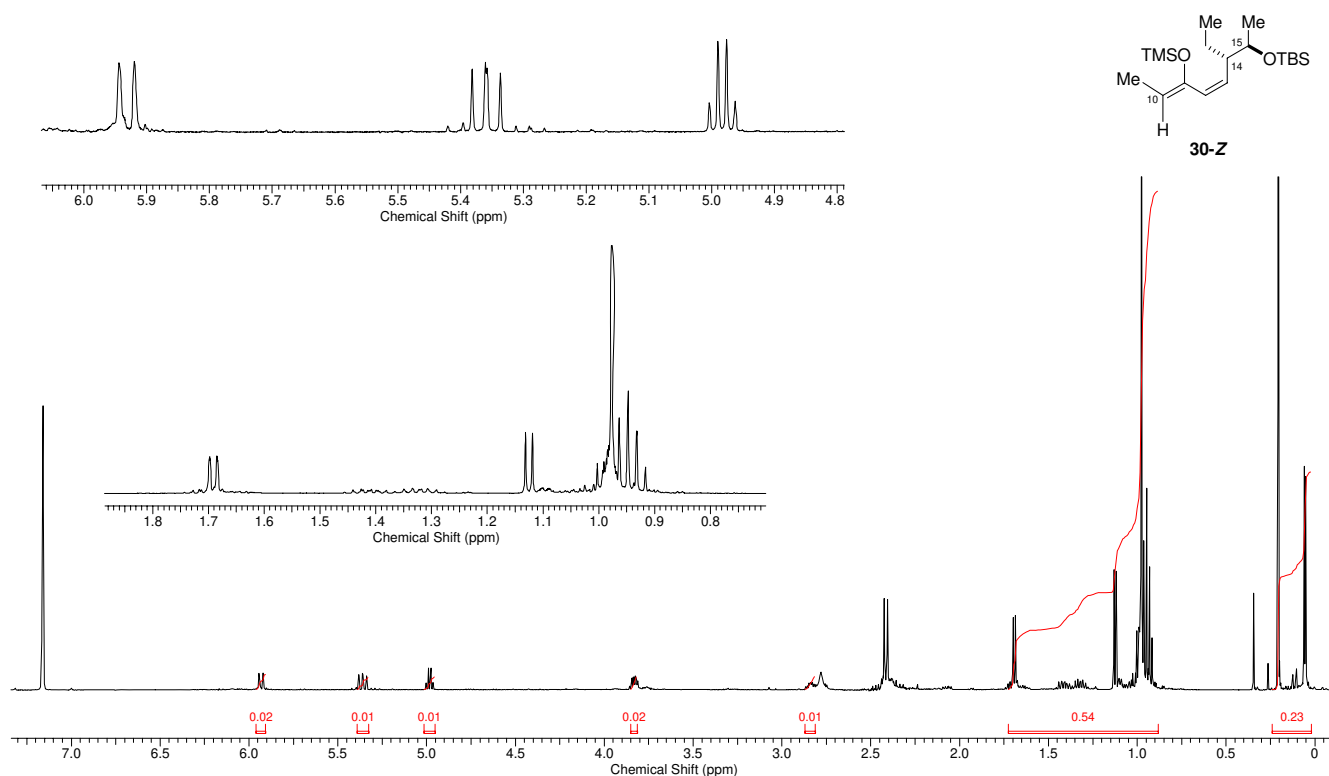
RMN ^{13}C (500 MHz, C_6D_6): Spirocetal 29



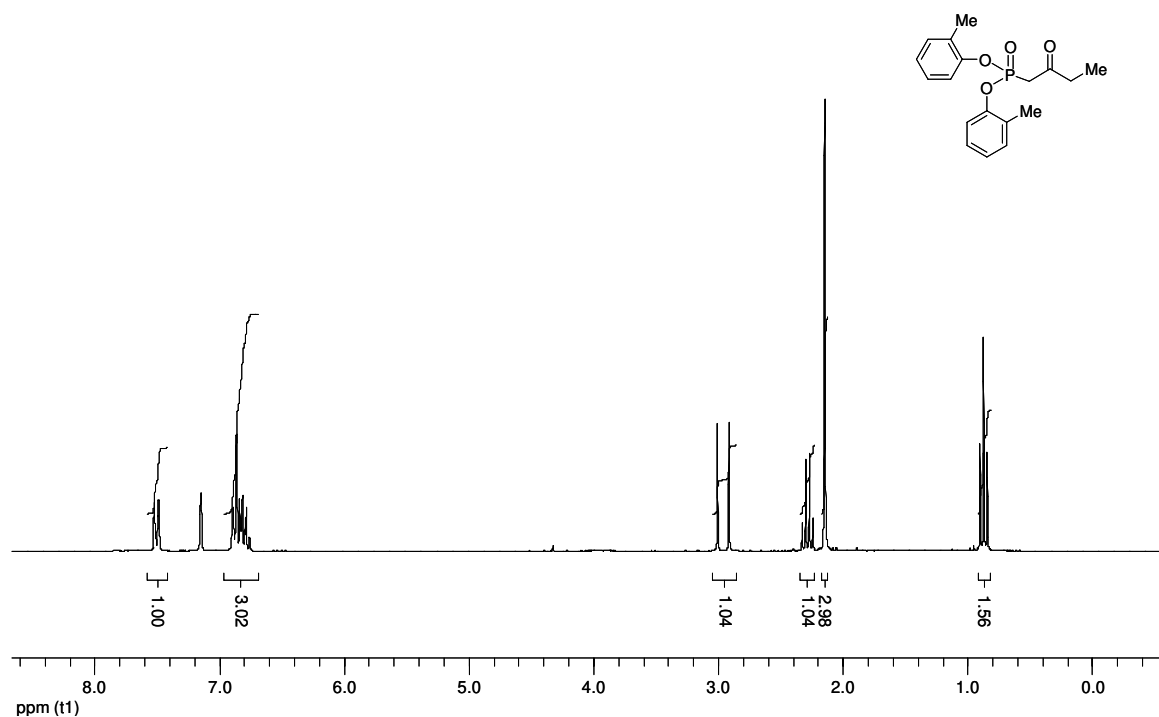
RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6): Silil enol éter 30-Z e Silil enol éter 30-E (Condição reacional I)



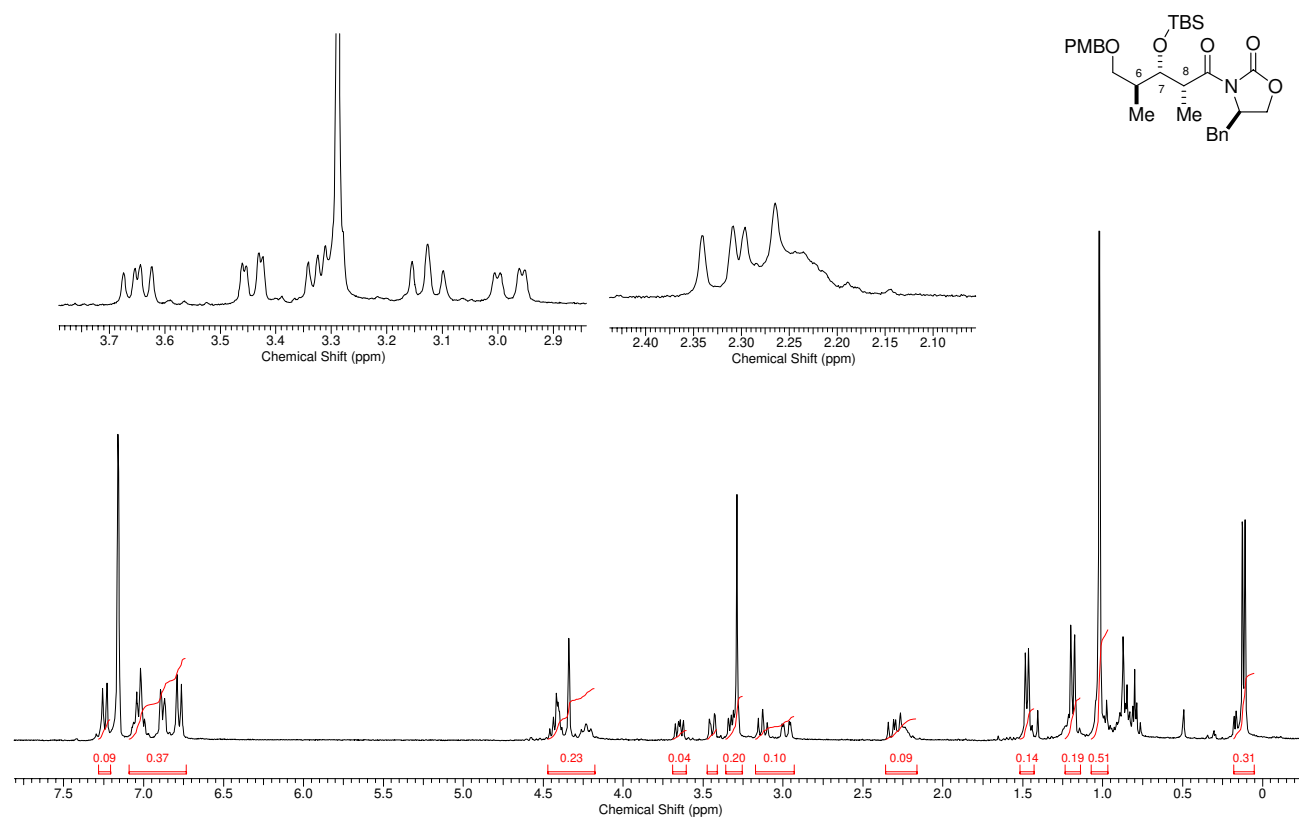
RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6): Silil enol éter **30-Z e Silil enol éter **30-E** (Condição reacional II)**



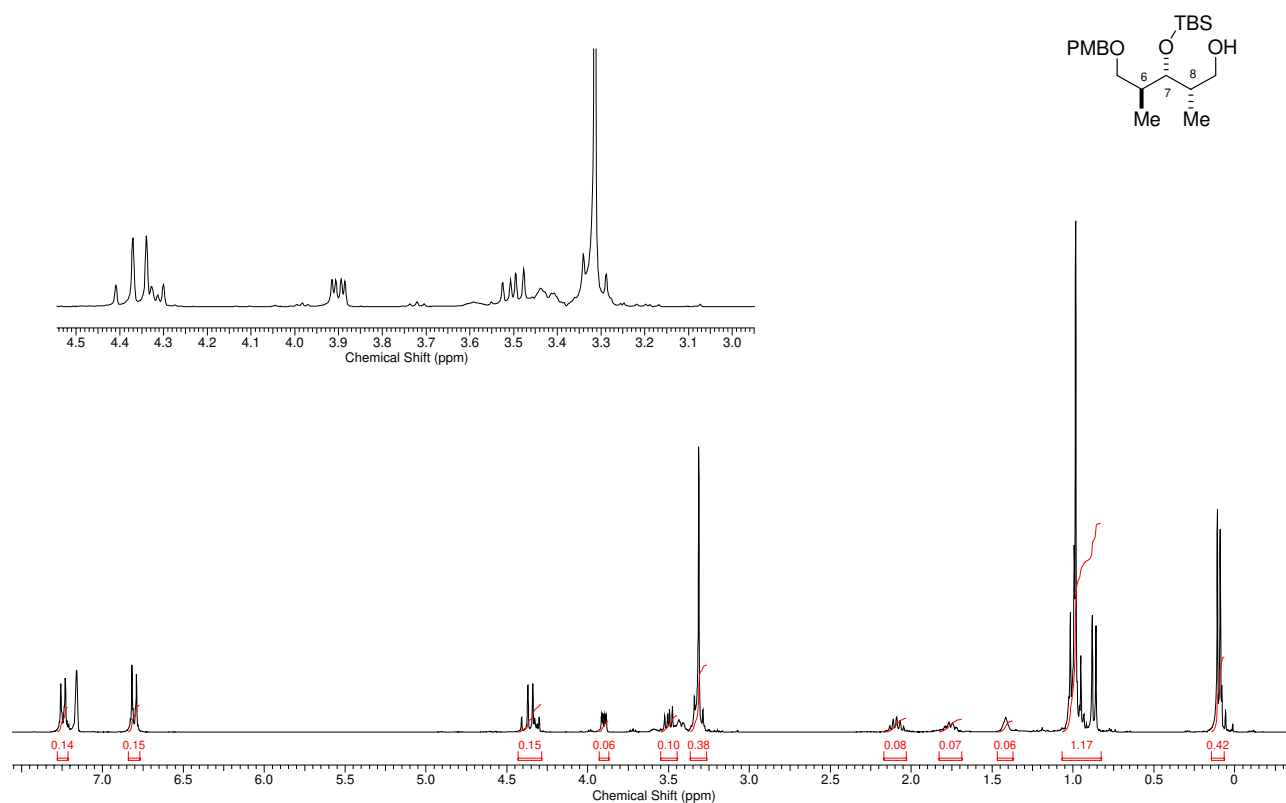
RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6): Silil enol éter **30-Z (Condição reacional III)**



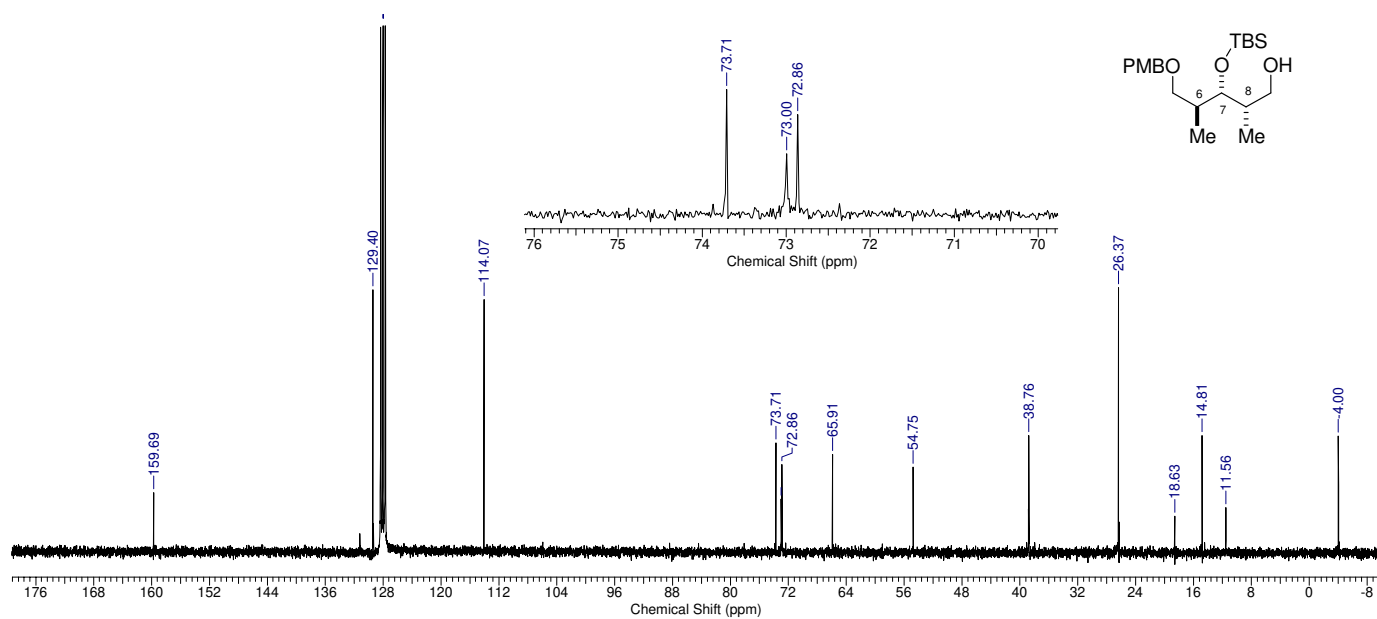
RMN ^1H (250 MHz, C_6D_6): dio-tolil 2-oxobutilfosfonato (40)



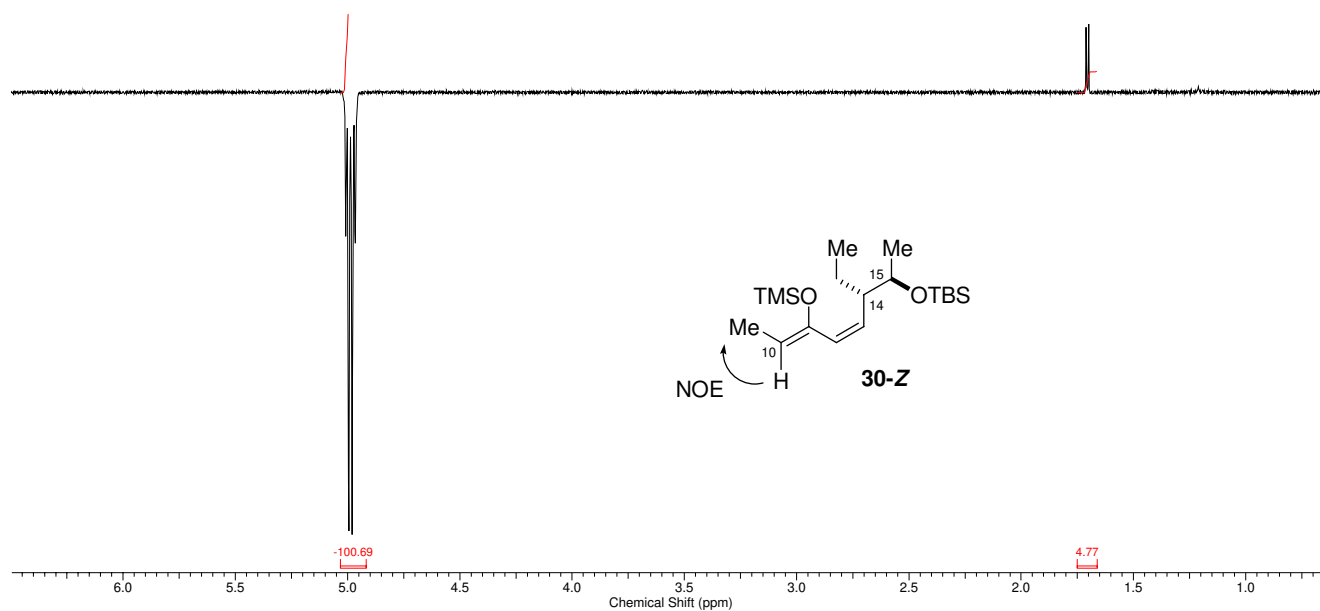
RMN ^1H (250 MHz, C_6D_6): (R)-3-((2R,3S,4S)-5-(4-metóxi benzilóxi)-3-(terc-butildimetilsililóxi)-2,4-dimetilpentanoil)-4-benziloxazolidin-2-ona (10)



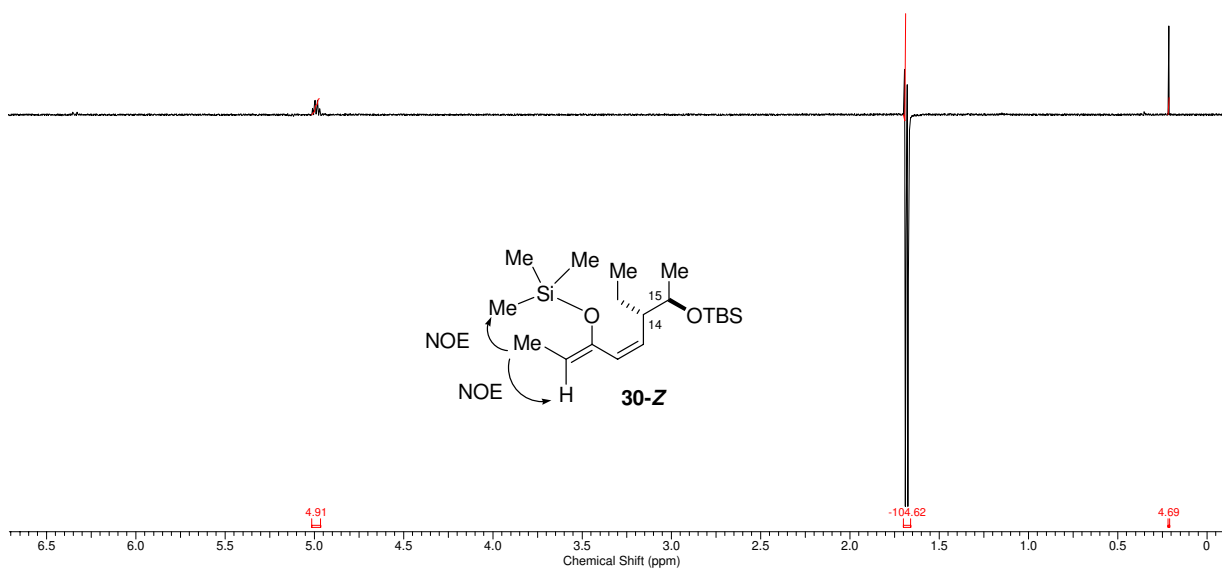
RMN ^1H (250 MHz, C_6D_6): (2*S*,3*R*,4*S*)-5-(4-metóxi benzilóxi)-3-(*terc*-butildimetilsililóxi)-2,4-dimetilpentan-1-ol (**11**)



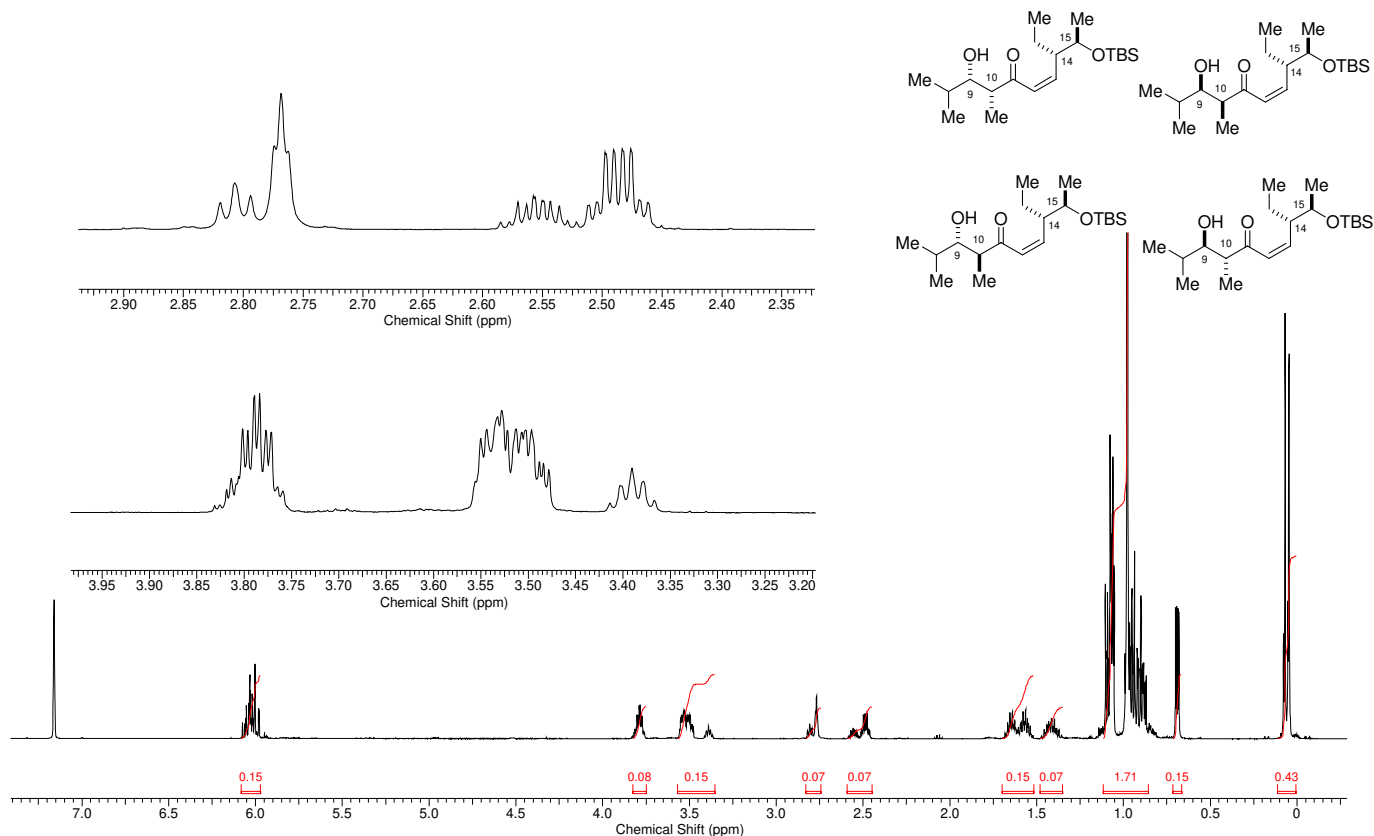
RMN ^{13}C (75 MHz, C_6D_6): (2*S*,3*R*,4*S*)-5-(4-metóxi benzilóxi)-3-(*terc*-butildimetilsililóxi)-2,4-dimetilpentan-1-ol (**11**)



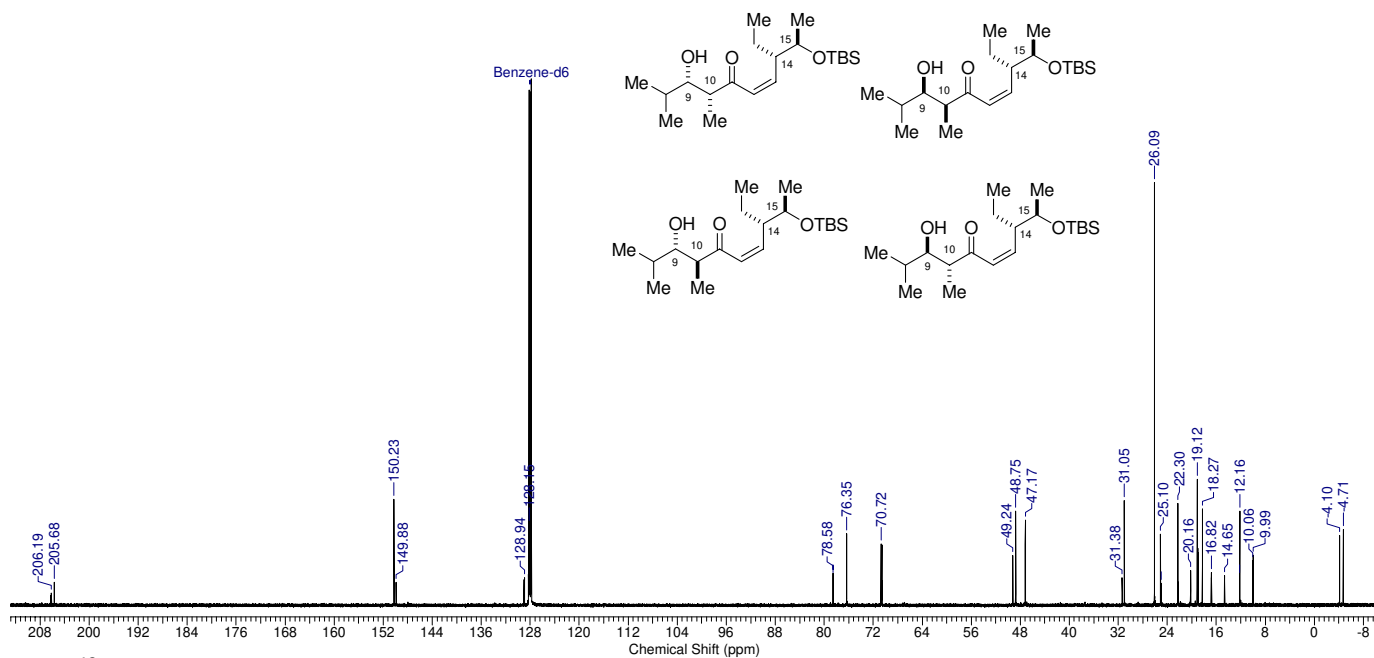
Espectro de NOE diferencial para o silil enol éter **30-Z**: Irradiação no hidrogênio vinílico (**4,99 ppm**).



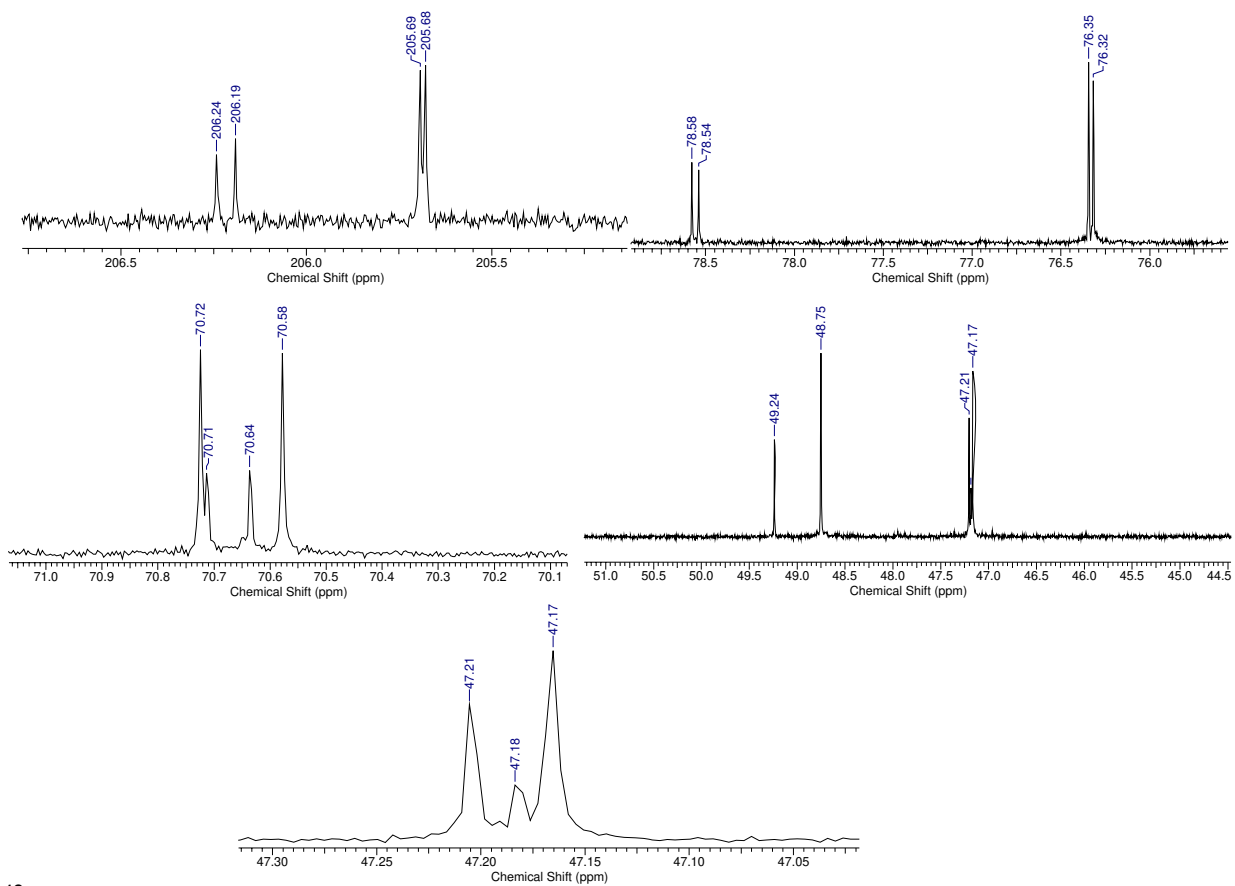
Espectro de NOE diferencial para o silil enol éter **30-Z**: Irradiação nos hidrogênios da metila vinílica (**1,69 ppm**).



RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6): Mistura de aldóis proveniente da estereoindução simples entre a etil cetona **5** e isobutiraldeído



RMN ^{13}C (125 MHz, C_6D_6): Mistura de aldóis proveniente da estereoindução simples entre a etil cetona **5** e isobutiraldeído.



RMN ^{13}C (125 MHz, C_6D_6): Mistura de aldóis proveniente da estereoindução simples entre a etil cetona **5** e isobutiraldeído. Expansões.