



**Universidade Estadual de Campinas**

**Instituto de Química**

**Departamento de Química Orgânica**

**Síntese do Fragmento C29-C39  
da Sangliferina A**

**Dissertação de Mestrado**

**Autor: Ailton Gonçalves Salles Jr.**

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

**22 de fevereiro de 2006**

**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 Júnior, Airton Gonçalves.  
Síntese do fragmento C29-C39 da sangliferina A / Airton  
Gonçalves Salles Júnior. -- Campinas, SP: [s.n], 2006.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

Dissertação – Universidade Estadual de Campinas, Instituto  
de Química.

1. Imunossupressão. 2. Aldol. 3. Indução assimétrica. I.  
Dias, Luiz Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas.  
Instituto de Química. III. Título.

**Título em inglês:** Synthesis of the C29-C39 fragment of sanglifehrin A

**Palavras-chaves em inglês:** Immunosuppressant, Aldol, Asymmetric induction

**Área de concentração:** Química Orgânica

**Titulação:** Mestre em Química na Área de Química Orgânica

**Banca examinadora:** Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (Orientador), Prof. Dr. Antonio Cláudio Herrera Braga e Prof. Dr. Simon John Garden

**Data de defesa:** 22/02/2006

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer ao Prof. Luiz Carlos Dias pela persistência e dedicação para comigo, mesmo nos momentos em que eu não merecia. Assim, foi me dada a chance de mostrar que é possível um projeto ser concretizado apesar dos contratemplos. Obrigado também pela ajuda financeira dos últimos meses, veio em boa hora. Valeu mesmo!

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

Obrigado aos amigos do laboratório: Márcio, Paulo, Leonardo, Lu, Gliseida, Carol, Rosana Zanetti, Osana, Simone, Andréa, Ilton, Janaína, Florian, Valéria, Tatiana, Bruna, Lucy, Ciro, Fer, Juliana, a ex-técnica Valéria e o Robson. Valeu pela boa convivência!

Agradecimento especial para o Leonardo, pelas bizarrices do dia-dia.

Agradecimento especial para o Robson, pelo humor sarcástico de todas as horas.

Agradecimento especial para Andréa, pelas valiosas discussões sobre as reações.

Agradecimento especial para Milene, pelo empréstimo de reagentes e idéias.

Agradecimento especial para a Carol, por ter me aturado por 7 anos.

Agradecimento especial para Elaine pela ajuda providencial nos momentos de aperto.

Agradecimento especial para Janaina, pelo grande apoio dado, principalmente no início.

Agradecimento especialíssimo para Gabriela, pela ajuda nos últimos passos deste caminho.

Aos Professores Herrera e Lúcia pelas sugestões dadas no exame de qualificação.

Aos funcionários do IQ que sempre colaboraram para que as coisas funcionassem. Em especial, muito obrigado a Sônia, Soninha e Paula do RMN e perdoem se eu incomodei muito vocês com meus pedidos para fazer espectros.

A FAPESP e CNPq pela bolsa e auxílio financeiro concedidos para a viabilização deste projeto de pesquisa.

## ***Curriculum Vitae***

**Airton Gonçalves Salles Jr.**

### **Formação Acadêmica**

- 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.; Aguilar, A.M.; Salles Jr., A.G.; Steil, L.J.; Roush, W.R. *“Concerning the application of the  $^1\text{H}$  NMR ABX analysis for assignment of stereochemistry to aldols deriving from aldehydes lacking  $\beta$ -branches”*. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10461.
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, aceito. *In Press*.

### 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<sup>a</sup> Reunião Anual da SBQ, 2002, Poços de Caldas, Minas Gerais, Brasil. *Caderno de resumos da 25<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Reunião Anual da SBQ, 2005, Poços de Caldas, Minas Gerais, Brasil. *Caderno de resumos da 28<sup>a</sup> RASBQ - QO136*.

**Monitorias**

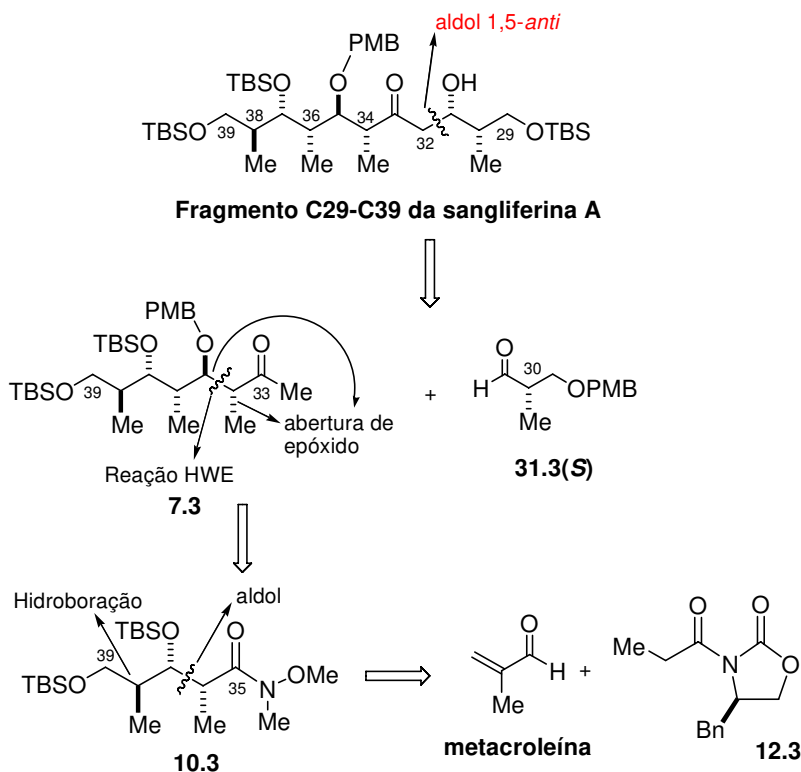
- 08/2002-12/2002 Instituto de Química – UNICAMP  
Responsável pela disciplina: Prof. Dr. Fred Fujiwara  
Departamento de Físico-Química  
QG102- Química Experimental I
- 03/2005-07/2005 Instituto de Química – UNICAMP  
Responsável pela disciplina: Prof. Dr. José A. R. Rodrigues  
Departamento de Química Orgânica  
QG564- Química Orgânica e Inorgânica Experimental

**Cursos científicos**

- 09-16/02/ 2000 Instituto de Química-UNESP.  
Programa Químicas Integradas  
“Metrologia Química como Ferramenta para a Qualidade Total”  
Carga horária: 30 horas

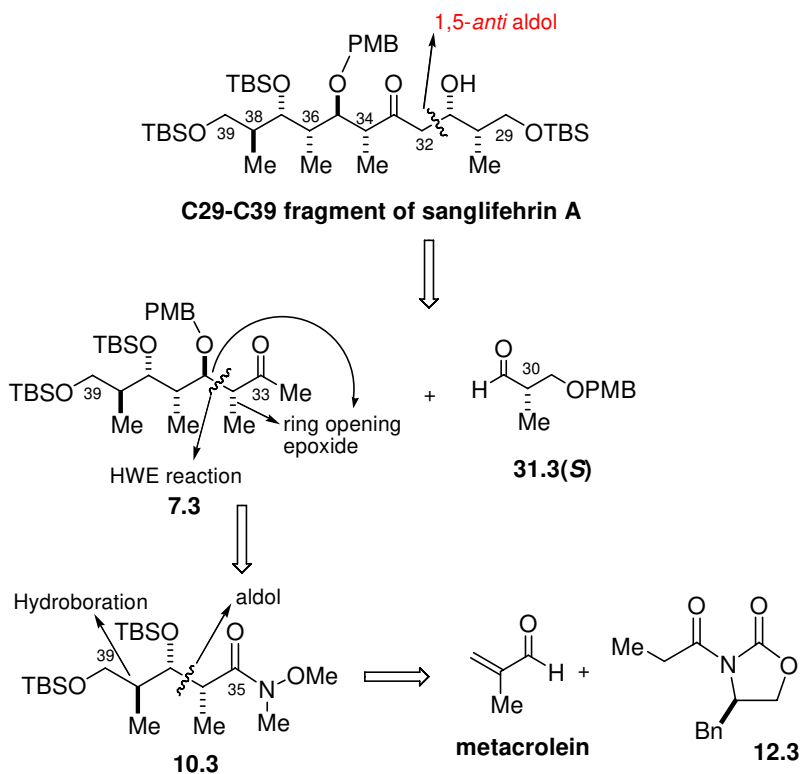
## Resumo

Este trabalho relata a síntese assimétrica do fragmento C29-C39 do potente imunossupressor sangliferina A. O plano sintético utiliza como etapa-chave a reação aldólica com indução 1,5-*anti* entre a metil cetona **7.3** e o aldeído **31.3(S)**. A metil cetona **7.3** foi obtida a partir da amida de Weinreb **10.3** utilizando como etapas principais, reação de Horner-Wadsworth-Emmons, epoxidação régio- e diastereosseletiva e abertura de epóxido com cuprato de alta ordem. A amida **10.3** foi obtida a partir da reação aldólica entre *N*-propioniloxazolidinona **12.3** e a metacroleína mediada por titânio e hidroboração diastereosseletiva. O rendimento total para obtenção do fragmento C29-C39 foi de 18% para 16 etapas.



## Abstract

This work describes the stereoselective synthesis of the C29-C39 fragment of the immunosuppressant sanglifehrin A. Our strategy involved a diastereoselective boron-mediated 1,5-*anti* aldol reaction of methyl ketone **7.3** with chiral aldehyde **31.3(S)** as the key step. Methyl ketone **7.3** is viewed as arising from Weinreb amide **10.3**. Key steps in this approach are Horner-Waddsworth-Emmons homologation, selective epoxidation and epoxide ring opening with a higher order cuprate. The Weinreb amide **10.3** is available from a titanium mediated aldol reaction of N-propionyloxazolidinone **12.3** with metacrolein followed by a diastereoselective hydroboration. This approach to the C29-C39 fragment of sanglifehrin A requires 16 steps and produced the desired molecule in 18% overall yield.



## Sumário

|                                                                        | Pág.       |
|------------------------------------------------------------------------|------------|
| Lista de Abreviaturas                                                  | x          |
| Lista de Tabelas                                                       | xi         |
| Lista de Figuras                                                       | xi         |
| <b>1. Introdução</b>                                                   | <b>1</b>   |
| 1.1. Sangliferinas : Isolamento e Avaliação Biológica                  | 1          |
| 1.2. Elucidação Estrutural                                             | 4          |
| 1.2.1. Macrolídeo                                                      | 7          |
| 1.2.2. Segmento C24-C32                                                | 7          |
| 1.2.3. Espirolactama                                                   | 8          |
| 1.3. Propriedades Biológicas                                           | 8          |
| 1.4. Indução assimétrica em sistemas acíclicos                         | 16         |
| 1.4.1. Indução assimétrica 1,2                                         | 16         |
| 1.4.2. Indução assimétrica 1,3 em sistemas acíclicos                   | 23         |
| 1.4.3. Indução assimétrica 1,4 em sistemas acíclicos                   | 28         |
| 1.4.4. Indução assimétrica 1,5 em sistemas acíclicos                   | 33         |
| 1.5. Sínteses totais da Sangliferina A                                 | 37         |
| 1.5.1. Síntese do fragmento espirolactama por Nicolaou e colaboradores | 37         |
| 1.5.2. Síntese do fragmento espirolactama por Paquette e colaboradores | 39         |
| <b>2. Objetivos</b>                                                    | <b>40</b>  |
| <b>3.Resultados e Discussão</b>                                        | <b>42</b>  |
| 3.1. Proposta de síntese para o aldeído 8.3 (Fragmento C27-C31)        | 42         |
| 3.2. Síntese do fragmento C29-C39                                      | 46         |
| <b>4. Conclusões</b>                                                   | <b>76</b>  |
| <b>5. Parte Experimental</b>                                           | <b>77</b>  |
| 5.1. Reagentes e Solventes                                             | 78         |
| 5.2. Métodos Cromatográficos                                           | 78         |
| 5.3. Métodos Espectrométricos                                          | 78         |
| 5.4. Procedimentos e Caracterizações                                   | 80         |
| <b>6. Espectros</b>                                                    | <b>107</b> |

## Lista de Abreviaturas

Bn: benzil

CCD: cromatografia em camada delgada

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: cloreto de metileno

CSA: ácido 10-canforsulfônico

dba: dibenzilidenoacetona

DMSO: dimetilsulfóxido

ds: diastereosseletividade

DIPCl: diisopinocanfeilcloroborana

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

DIBALH: hidreto de di-*i*-butilalumínio

DIPEA: di-*i*-propiletilamina

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

*E*: *entgegen* – descritor de estereoquímica para alcenos

HMPA: hexametilfosforamida

HOMO: orbital molecular ocupado de maior energia

HRMS: High Resolution Mass Spectrometry

IV: infra-vermelho

LDA: amideto de di-*i*-propilalumínio

LUMO: orbital molecular desocupado de menor energia

*m*-CPBA: ácido 3-cloroperbenzóico

NBS: *N*-bromosuccinimida

NMO: *N*-metilmorfolina-*N*-óxido

NOE: efeito Overhouser nuclear

PMB: *p*-metóxibenzil

PPTS: 4-toluenosulfonato de piridínio

*Re*: descritor para faces heterotópicas

RMN: ressonância magnética nuclear

*Si*: descritor para faces heterotópicas

TBAF: fluoreto de *n*-tetrabutylamônio

TBDPSCI: cloreto de *t*-butildimetilsilila

TBSCl: cloreto de *t*-butildimetilsilila  
 TBSOTf: triflato de *t*-butildimetilsilila  
 TESCl: cloreto de trietilsilila  
 THF: tetraidrofurano  
 TMS: trimetilsilil  
 TPAP: perrutenato de tetra-*n*-propilamônio  
 UV: ultra-violeta  
*Z*: *zusammen* – descritor de estereoquímica para alcenos

## Lista de Tabelas

|                                                                                                           | Pág. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Tabela 1.</b> IC <sub>50</sub> relativo das sangliferinas na interação com ciclofilinas A, B e C       | 3    |
| <b>Tabela 2.</b> Propriedades físico-químicas das sangliferinas                                           | 4    |
| <b>Tabela 3.</b> Dados de RMN de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C e <sup>15</sup> N para a sangliferina A. | 5    |

## Lista de Figuras

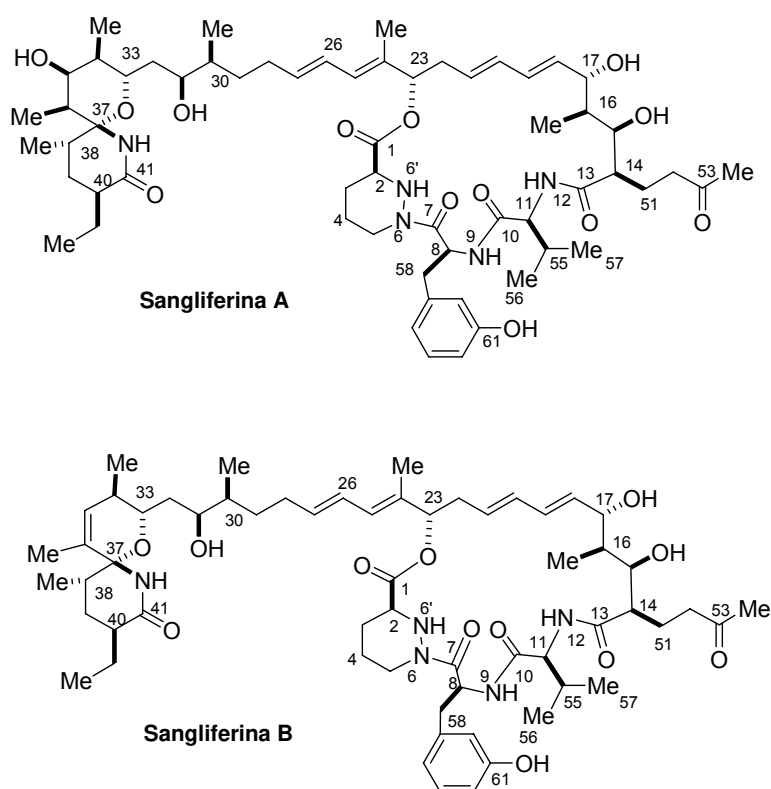
|                                                                                                                                                                | Pág. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Figura 1.</b> Estruturas da SFA A e SFA B                                                                                                                   | 1    |
| <b>Figura 2.</b> Estruturas da SFA C e SFA D.                                                                                                                  | 2    |
| <b>Figura 3.</b> Imunossuppressores ciclosporina A (CsA), FK506 e rapamicina.                                                                                  | 10   |
| <b>Figura 4.</b> Mecanismos gerais de ação imunossupressora para CsA, FK506 e rapamicina.                                                                      | 11   |
| <b>Figura 5.</b> Ciclo celular com a duração média de cada etapa em horas.                                                                                     | 12   |
| <b>Figura 6.</b> Mecanismo de ação da SFA.                                                                                                                     | 13   |
| <b>Figura 7.</b> Desenho esquemático das ligações de hidrogênio intermoleculares entre o macrociclo da SFA e aminoácidos da ciclofilina no sítio de interação. | 15   |
| <b>Figura 8.</b> Análise retrossintética para as espirolactamas 1.3 e 2.3.                                                                                     | 41   |

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 9.</b> Modelo de Ireland.                                                                                                        | 44 |
| <b>Figura 10.</b> Confôrmere mais estável para a lactona 18.3 e constantes de acoplamento obtidas experimentalmente por RMN $^1\text{H}$ . | 50 |
| <b>Figura 11.</b> Confôrmers da lactona 18.3.                                                                                              | 51 |
| <b>Figura 12.</b> Padrões característicos para $\text{H}_a$ e $\text{H}_b$ em aldóis Felkin e anti-Felkin.                                 | 63 |
| <b>Figura 13.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a $\beta$ -hidróxi cetona 32.3                                                         | 64 |
| <b>Figura 14.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) para os produtos 39.3 e 40.3.                                    | 68 |
| <b>Figura 15.</b> Sinais para $\text{H}_a$ e $\text{H}_b$ nos produtos Felkin e anti-Felkin.                                               | 69 |
| <b>Figura 16.</b> Conformações preferenciais para os produtos Felkin e anti-Felkin.                                                        | 70 |
| <b>Figura 17.</b> Equilíbrio conformacional para produtos Felkin e anti-Felkin derivados de aldeídos sem substituinte $\beta$ -ramificado. | 71 |
| <b>Figura 18.</b> Determinação da estereoquímica relativa para o aduto aldol.                                                              | 73 |

## 1- Introdução

### 1.1. Sangliferinas: Isolamento e Avaliação Biológica

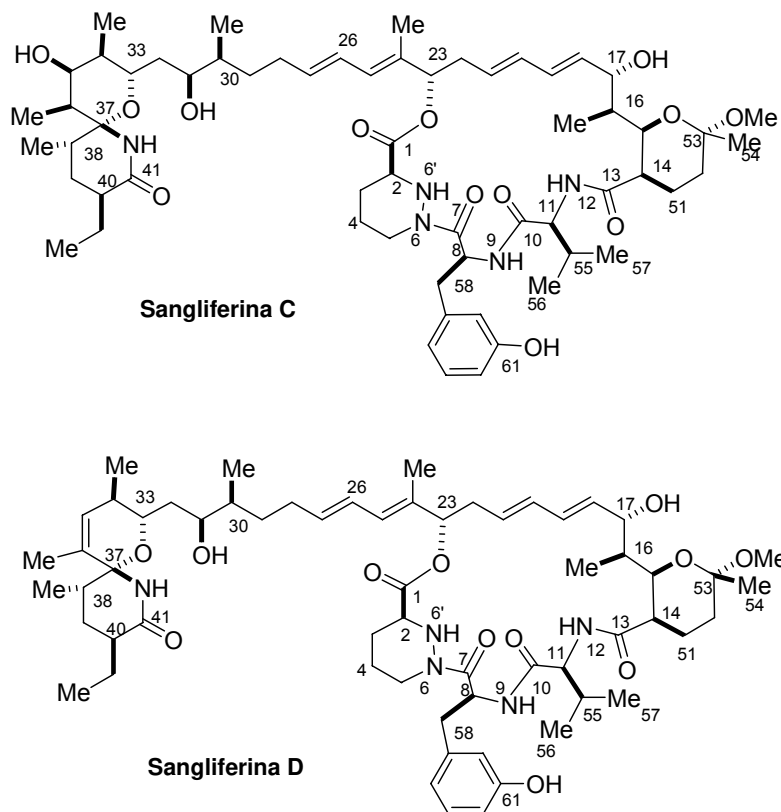
As sangliferinas foram isoladas por cientistas da NOVARTIS a partir de culturas de *Streptomyces flaveous*, uma bactéria encontrada originalmente em amostras de solo coletadas em Dembo-Bridge (Malawi-África).<sup>1</sup> O processo de isolamento das sangliferinas envolveu sequências de passos cromatográficos e de extrações onde foi possível obter, a partir de 4 Kg de extrato bruto, 324 mg de sangliferina A (SFA A), 90 mg de sangliferina B (SFA B), 480 mg de sangliferina C (SFA C) e 140 mg de sangliferina D (SFA D).<sup>2</sup> As estruturas correspondentes a cada composto são apresentadas nas figuras 1 e 2.



**Figura 1-** Estruturas da SFA A e SFA B.

<sup>1</sup> Fehr, T.; Kallen, J.; Oberer, L.; Sanglier, J.J.; Schilling, W. *J.Antibiot.* **1999**, 52, 474.

<sup>2</sup> Fehr, T.; Kallen, J.; Oberer, L.; Sanglier, J.J.; Schilling, W. *J.Antibiot.* **1999**, 52, 466



**Figura 2-** Estruturas da SFA C e SFA D.

A característica estrutural que diferencia a sangliferina A da sangliferina B (Figura 1) consiste na presença de uma dupla ligação entre os carbonos C35-C36 do sistema espiro bicíclico na SAF B. A sangliferina C e sangliferina D diferem das sangliferinas A e B pela formação de um anel cetral no carbono C53.

Atualmente, são conhecidos mais de 20 tipos de sangliferinas.<sup>3</sup> A SFA A e SFA B são produtos naturais formados durante o processo de fermentação enquanto a SFA C e SFA D são formadas no processo de isolamento a partir das primeiras, respectivamente, pela adição de metanol.<sup>2</sup>

<sup>3</sup> Sedrani, R.; Kallen, J.; Cabrejas, L.M.M.; Papageorgiou, C.D.; Senia, F.; Rohrbach, S.; Wagner, D.; Thai, B.; Jutzi, A.M.; France, J.; Oberer, L.; Rihs, G.; Zenke, G.; Wagner, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3849.

A configuração absoluta da sangliferina A foi determinada por cristalografia de raio-X do complexo ciclofilina A/sangliferina A.

Todas estas diferenças têm conseqüências sobre a atividade biológica destas moléculas.

A importância das sangliferinas assenta-se na sua capacidade de interação com as ciclofilinas. Estas proteínas são elementos fundamentais do sistema imunológico e sua interação com determinadas moléculas leva a uma ação imunossupressora. Além desta importância terapêutica, moléculas como estas constituem um instrumento poderoso de estudo sobre a transmissão de informações entre proteínas em nível molecular.<sup>4</sup>

A afinidade relativa das sangliferinas com as ciclofilinas foi determinada em ensaios que tomaram como referência a ciclosporina A (CsA)<sup>5</sup>, um imunossupressor bem comum e eficiente. Os resultados expressos em IC<sub>50</sub> relativo (razão entre IC<sub>50</sub> sangliferina e IC<sub>50</sub> ciclosporina A) encontram-se na tabela 1.<sup>2</sup>

**Tabela 1-** IC<sub>50</sub> relativo das sangliferinas na interação com ciclofilinas A, B e C.

| Composto       | Ciclofilina A | Ciclofilina B | Ciclofilina C |
|----------------|---------------|---------------|---------------|
| Sangliferina A | 0,05±0,02     | 0,09±0,02     | 0,07±0,03     |
| Sangliferina B | 0,05±0,01     | 0,56±0,23     | 0,12±0,03     |
| Sangliferina C | 0,61±0,19     | 2,69±0,74     | 0,33±0,01     |
| Sangliferina D | 0,71±0,14     | 2,63±0,62     | 0,62±0,03     |

<sup>4</sup> (a) Schreiber, S.L.; Albers, M.W.; Brown, E.J. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 412. (b) Schreiber, S.L.; Crabtree, G.R. *Immunol. Today* **1992**, 13, 136.

<sup>5</sup> Para um artigo de revisão sobre a ciclosporina: Kallen, J.; Mikol, V.; Quesniaux, V.F.J.; Walkinshaw, M.D.; Schneider-Scherzer, E.; Schorgendorfer, K.; Weber, G.; Fliri, H.G. *Biotechnology*, Vol. 7; VCH: Weinheim, Germany, **1997**.

As sangliferinas A e B se ligam fortemente a ciclofilina A, suas afinidades chegam a ser 20 vezes maiores quando comparadas a da ciclosporina A ( $IC_{50}$  absoluto para a CsA nos experimentos: 80-160 ng/mL). A SFA A é o composto que melhor interage com as ciclofilinas A, B e C com  $IC_{50}$  relativo de 0,05-0,09 para as três ciclofilinas. Nenhuma das sangliferinas mostrou interação com FKBP, uma outra imunofilina.

## 1.2. Elucidação estrutural

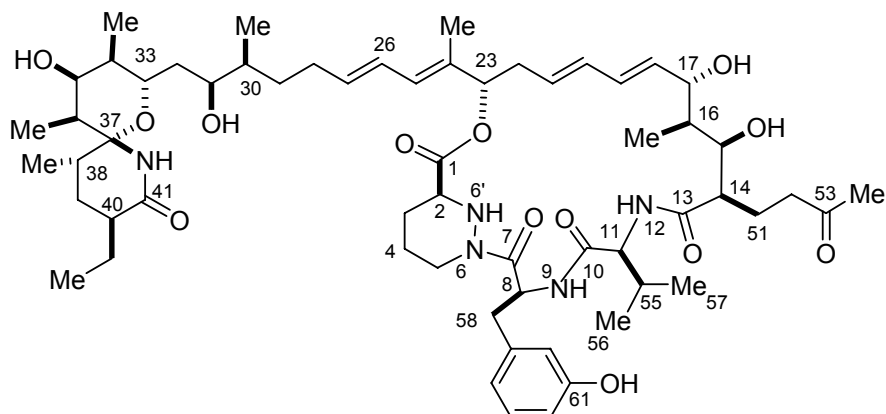
As fórmulas moleculares das sangliferinas foram reveladas por FAB-MS e análise elementar. Para a sangliferina A,  $C_{60}H_{91}N_5O_{13}$ ; para a sangliferina B,  $C_{60}H_{89}N_5O_{12}$ ; para a sangliferina C,  $C_{61}H_{93}N_5O_{13}$  e para a sangliferina D,  $C_{61}H_{91}N_5O_{12}$ . Os espectros de IV e UV para os 4 compostos indicam similaridade estrutural sendo que o espectro de IV exhibe bandas características em 1645-1650  $cm^{-1}$  devido às funções amida existentes. As propriedades físico-químicas das sangliferinas são mostradas na tabela 2.<sup>1</sup>

**Tabela 2-** Propriedades físico-químicas das sangliferinas.

|                                                | A                                                     | B                                                     | C                                                     | D                                                     |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Aparência                                      | Sólido branco                                         | Sólido branco                                         | Cristais brancos                                      | Sólido branco                                         |
| $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH)                       | -67,3° (c=0,99)                                       | -52,8° (c = 1,1)                                      | -35,6° (c = 0,7)                                      | -23,2° (c = 1,0)                                      |
| P.F. (°C)                                      | 142-145                                               | 117-121                                               | 165-170                                               | 137-142                                               |
| F. M.                                          | $C_{60}H_{91}N_5O_{13}$                               | $C_{60}H_{89}N_5O_{12}$                               | $C_{61}H_{93}N_5O_{13}$                               | $C_{61}H_{91}N_5O_{12}$                               |
| M. M.                                          | 1090,42                                               | 1072,40                                               | 1104,45                                               | 1086,43                                               |
| FAB-MS (m/z)                                   | 1096(M+Li) <sup>+</sup><br>1102(M+2Li-H) <sup>+</sup> | 1078(M+Li) <sup>+</sup><br>1084(M+2Li-H) <sup>+</sup> | 1110(M+Li) <sup>+</sup><br>1116(M+2Li-H) <sup>+</sup> | 1092(M+Li) <sup>+</sup><br>1098(M+2Li-H) <sup>+</sup> |
| UV (MeOH)<br>$\lambda_{max}$ nm ( $\epsilon$ ) | 275 (1962)<br>242 (54500)                             | 273 (4395)<br>242 (50600)                             | 275 (1876)<br>242 (51557)                             | 273 (3194)<br>242 (47584)                             |
| IV (KBr) $\nu_{max}$ $cm^{-1}$                 | 1734, 1718, 1645,<br>1521, 1458, 1236,<br>1164, 986   | 1734, 1718, 1648,<br>1519, 1457, 1236,<br>1163, 990   | 1735, 1646, 1522,<br>1458, 1236, 1227,<br>1164, 983   | 1735, 1650, 1522,<br>1457, 1379, 1226,<br>1164, 989   |

Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  para a sangliferina A são apresentados na tabela 3 juntamente com sua estrutura numerada.<sup>1</sup>

**Tabela 3-** Dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$  para a sangliferina A.

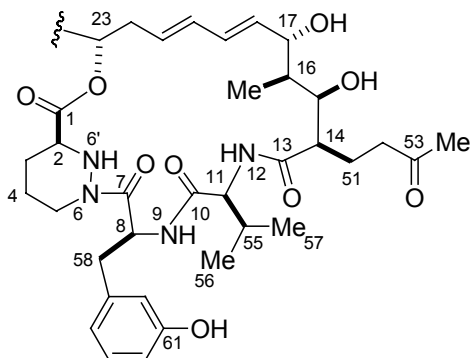


| Deslocamentos químicos para a sangliferina A<br>$^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ : 10 mg/0,5 mL DMSO |                 |                                                  |                           |                       |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|--------|
| Pos.                                                                                               | Grupo           | $\delta^{13}\text{C}^*$<br>$\delta^{15}\text{N}$ | $\delta^{1\text{H}}^{**}$ | Multiplicidade<br>*** | J (Hz) |
| 1                                                                                                  | CO              | 170,6                                            |                           |                       |        |
| 2                                                                                                  | CH              | 58,0                                             | 1,92                      | m                     |        |
| 3                                                                                                  | CH <sub>2</sub> | 27,4                                             | 1,45                      | m                     |        |
| 4                                                                                                  | CH <sub>2</sub> | 22,5                                             | 1,65/1,30                 | m                     |        |
| 5                                                                                                  | CH <sub>2</sub> | 40,5                                             | 4,20/2,65                 | m                     |        |
| 6                                                                                                  | N               | $^{15}\text{N}$ : 140,8                          |                           |                       |        |
| 6                                                                                                  | NH              | $^{15}\text{N}$ : 83,0                           | 4,82                      | d                     | 12     |
| 7                                                                                                  | CO              | 172,0                                            |                           |                       |        |
| 8                                                                                                  | CH              | 48,9                                             | 5,70                      | m                     |        |
| 9                                                                                                  | NH              | $^{15}\text{N}$ : 125,0                          | 8,15                      | d                     | 8,2    |
| 10                                                                                                 | CO              | 170,1                                            |                           |                       |        |
| 11                                                                                                 | CH              | 57,8                                             | 4,35                      | dd                    |        |
| 12                                                                                                 | NH              | $^{15}\text{N}$ : 116,5                          | 7,50                      | d                     | 9      |
| 13                                                                                                 | CO              | 174,7                                            |                           |                       |        |
| 14                                                                                                 | CH              | 51,4                                             | 2,18                      | m                     |        |
| 15                                                                                                 | CH              | 71,5                                             | 3,80                      | m                     |        |
| 15                                                                                                 | OH              |                                                  | 5,43                      |                       |        |
| 16                                                                                                 | CH              | 40,8                                             | 1,64                      | m                     |        |
| 17                                                                                                 | CH              | 74,4                                             | 3,92                      | m                     |        |
| 17                                                                                                 | OH              |                                                  | 4,78                      |                       |        |
| 18                                                                                                 | CH              | 134,4                                            | 5,75                      | dd                    | 15/6   |
| 19                                                                                                 | CH              | 130,6                                            | 6,35                      | dd                    | 15/11  |
| 20                                                                                                 | CH              | 131,3                                            | 6,10                      | dd                    | 15/11  |
| 21                                                                                                 | CH              | 129,7                                            | 5,72                      | dt                    | 15/7/8 |
| 22                                                                                                 | CH <sub>2</sub> | 36,5                                             | 2,55/2,30                 | m                     |        |
| 23                                                                                                 | CH              | 77,8                                             | 5,03                      | dd                    | 11/2   |
| 24                                                                                                 | C <sub>q</sub>  | 132,9                                            |                           |                       |        |

|    |                 |                        |           |    |        |
|----|-----------------|------------------------|-----------|----|--------|
| 25 | CH              | 126,1                  | 5,95      | d  | 11     |
| 26 | CH              | 125,6                  | 6,20      | dd | 15/11  |
| 27 | CH              | 136,3                  | 5,70      | dt | 15/7/7 |
| 28 | CH <sub>2</sub> | 30,9                   | 2,10/1,90 | m  |        |
| 29 | CH <sub>2</sub> | 32,8                   | 1,50/1,12 | m  |        |
| 30 | CH              | 38,7                   | 1,35      | m  |        |
| 31 | CH              | 69,6                   | 3,52      | m  |        |
| 31 | OH              |                        | 4,05      | d  |        |
| 32 | CH <sub>2</sub> | 38,1                   | 1,50/1,20 | m  |        |
| 33 | CH              | 66,6                   | 3,70      | m  |        |
| 34 | CH              | 40,8                   | 1,35      | m  |        |
| 35 | CH              | 73,3                   | 3,57      | m  |        |
| 35 | OH              |                        | 5,58      | d  |        |
| 36 | CH              | 37,6                   | 1,72      | m  |        |
| 37 | C <sub>q</sub>  | 86,9                   |           |    |        |
| 38 | CH              | 30,7                   | 1,90      | m  |        |
| 39 | CH <sub>2</sub> | 28,7                   | 1,90/1,40 | m  |        |
| 40 | CH              | 41,0                   | 2,05      | m  |        |
| 41 | CO              | 174,1                  |           |    |        |
| 42 | NH              | <sup>15</sup> N: 129,1 | 7,90      | s  |        |
| 43 | CH <sub>2</sub> | 25,8                   | 1,65/1,45 | m  |        |
| 44 | CH <sub>3</sub> | 12,4                   | 0,85      | d  |        |
| 45 | CH <sub>3</sub> | 15,2                   | 0,80      | d  |        |
| 46 | CH <sub>3</sub> | 13,5                   | 0,85      | d  |        |
| 47 | CH <sub>3</sub> | 14,8                   | 0,75      | d  |        |
| 48 | CH <sub>3</sub> | 14,6                   | 0,80      | d  |        |
| 49 | CH <sub>3</sub> | 13,0                   | 1,68      | s  |        |
| 50 | CH <sub>3</sub> | 15,4                   | 0,85      | d  |        |
| 51 | CH <sub>2</sub> | 23,2                   | 1,75/1,70 | m  |        |
| 52 | CH <sub>2</sub> | 40,4                   | 2,33/2,25 | m  |        |
| 53 | C <sub>q</sub>  | 208,1                  |           |    |        |
| 54 | CH <sub>3</sub> | 30,1                   | 2,05      | d  |        |
| 55 | CH              | 30,5                   | 1,95      | m  |        |
| 56 | CH <sub>3</sub> | 20,2                   | 0,85      | d  |        |
| 57 | CH <sub>3</sub> | 17,9                   | 0,75      | d  |        |
| 58 | CH <sub>2</sub> | 39,3                   | 2,80/2,70 | m  |        |
| 59 | C <sub>q</sub>  | 138,4                  |           |    |        |
| 60 | CH              | 116,7                  | 6,52      | s  |        |
| 61 | C <sub>q</sub>  | 157,4                  |           |    |        |
| 61 | OH              |                        | 9,21      | s  |        |
| 62 | CH              | 113,3                  | 6,60      | d  |        |
| 63 | CH              | 130,0                  | 7,07      | t  |        |
| 64 | CH              | 120,2                  | 6,58      | d  |        |

- Deslocamentos de <sup>13</sup>C relativos ao DMSO-d<sub>6</sub> = 39,9 ppm. \*\* Deslocamentos de <sup>1</sup>H relativos ao DMSO-d<sub>6</sub> = 2,5 ppm. \*\*\* s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, dt = duplo tripleto, m = multipeto.

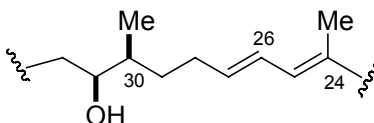
### 1.2.1. Macrolídeo



Na porção macrocíclica das sangliferinas pode-se reconhecer a parte peptídica composta pelos aminoácidos valina, meta-tirosina e ácido piperázico.

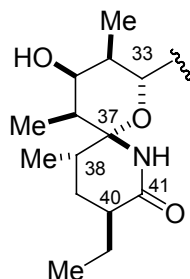
Esta sequência baseia-se em estudos de NOE. Um deslocamento no  $^{15}\text{N}$  para NH-6' em 83 ppm evidencia o grupo hidrazina do ácido piperázico. Todos os outros deslocamentos para NH têm deslocamentos típicos de amida com valores entre 115-130 ppm. O sistema C13-C23 consiste em um dieno conjugado (*E,E*), dois OH ligados a carbonos secundários, uma metila ligada a um carbono secundário e um grupo metileno, o que conclui o macrolídeo. A carbonila em C13 forma uma amida com a valina e o oxigênio de C23 forma um éster com o grupo acil do ácido piperázico. A porção 2-butanona em C14 na SFA A e SFA B forma um cetel com metanol e OH15 na SFC e SFA D.

### 1.2.2. Segmento C24-C32<sup>1</sup>



O segmento C24-C32 liga o macrolídeo à espirolactama. Um dieno conjugado metil-substituído é seguido do segmento alifático C28-C32, no qual existem substituintes metil e hidroxil nas posições 30 e 31, respectivamente.

### 1.2.3. Espirolactama<sup>1</sup>



A espirolactama consiste de dois anéis de 6 membros fundidos como um biciclo em C37 o qual apresenta deslocamento no espectro de  $^{13}\text{C}$  de 86,9 ppm. Um destes anéis apresenta-se como um éter e o outro como uma lactama. Nas sangliferinas A e C o éter cíclico está em uma conformação cadeira com dois substituintes metil na posição equatorial e um substituinte hidroxil na posição axial. As sangliferinas B e D possuem uma dupla ligação em C35-C36 surgida da desidratação da hidroxila em C35 nas sangliferinas A e C, respectivamente. Sugere-se que o anel da lactama esteja em uma conformação bote que permite a colocação dos grupos metil em C38 e etil em C40 na posição pseudo-equatorial.

## 1.3. Propriedades biológicas

Todos os vertebrados possuem mecanismos para identificar e eliminar elementos estranhos ao organismo que possam interferir no funcionamento normal do mesmo. Estes mecanismos fazem parte do sistema imunológico, o qual

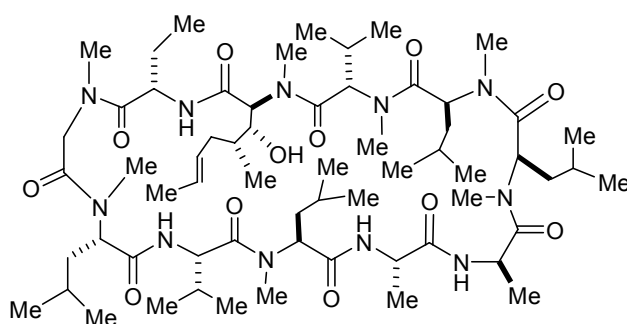
é dividido em dois sub-sistemas complementares: o sistema imunológico humoral e o sistema imunológico celular<sup>6</sup>. O primeiro é responsável pela resposta imunológica no meio extracelular e o último, pela resposta no interior das células. Considera-se resposta imunológica o conjunto de ações executadas pelas diversas células do sistema imunológico visando identificar e destruir um determinado corpo estranho. Os agentes fundamentais do sistema imunológico humoral são proteínas solúveis denominadas anticorpos ou imunoglobulinas produzidas pelas células B; estas proteínas se ligam aos vírus, bactérias e outros elementos estranhos tornando-os alvos em potencial para destruição. Já os agentes principais do sistema imunológico celular são as células T que exercem um papel de comando no sistema imunológico. Os vários tipos destas células realizam a interação com células infectadas através de receptores existentes em sua superfície. Possuem uma interface com os macrófagos (células-soldado que fagocitam partículas estranhas) e secretam interleucinas que estimulam a formação de novas células T. Cada proteína do sistema imunológico é capaz de se ligar a um tipo específico de estrutura química, distinguindo-a de outra. O organismo humano é capaz de produzir  $10^8$  tipos diferentes de anticorpos cada um com uma especificidade distinta e esta extraordinária variedade faz com que toda estrutura química na superfície do invasor seja reconhecida. O sistema imunológico é capaz de discriminar uma determinada molécula não só pela sua natureza química, mas também pela sua massa. Seria improdutivo se o sistema respondesse a pequenas moléculas que são intermediários ou produtos do

---

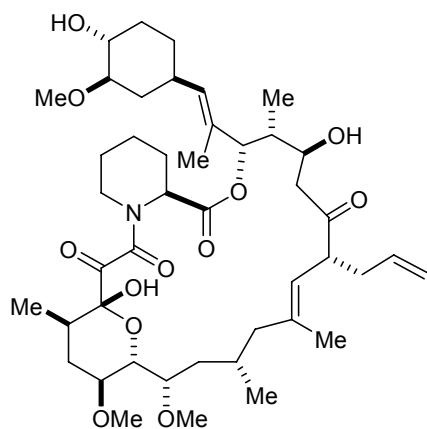
<sup>6</sup> Voet, D.; Voet, J.G.; Pratt, C.W.; *Biochemistry*, 3<sup>th</sup> ed., John Wiley & sons, New York, 2000.

metabolismo celular, desta forma, moléculas com massa abaixo de um valor não são consideradas antigênicas (estranhas ao organismo).

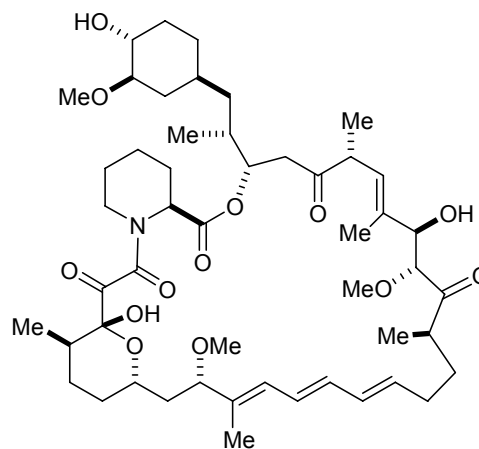
Os imunossupressores são moléculas que inibem a ação de elementos do sistema imunológico celular e interferem na resposta do mesmo. Sua importância se mostra na área de transplantes de órgãos nos quais é necessária a supressão parcial da atividade imunológica. A figura 3 mostra as estruturas moleculares de alguns potentes imunossupressores.<sup>7</sup>



**Ciclosporina A (CsA)**



**FK506**

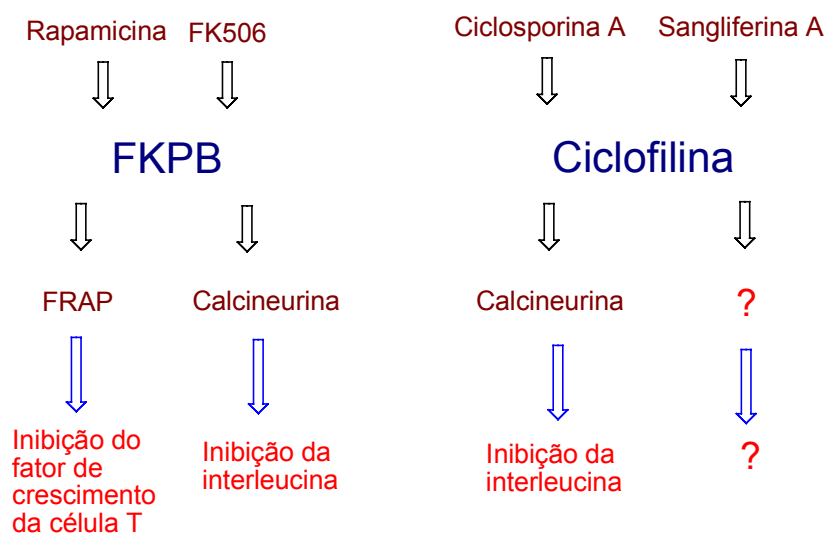


**Rapamicina**

**Figura 3-** Imunossupressores ciclosporina A (CsA), FK506 e rapamicina.

<sup>7</sup> Mann, J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 417.

Estas moléculas agem sobre o sistema imunológico celular, interferindo na ativação ou proliferação das células T.<sup>8</sup> O mecanismo de interação com as células T varia com o imunossupressor. A ciclosporina A liga-se a ciclofilina enquanto a rapamicina e FK506 ligam-se ao FKBP (Figura 4). Estas proteínas (ciclofilina e FKBP) são imunofilinas participantes do conjunto de sinalizadores responsáveis pela ativação e proliferação das células T. No entanto, apesar da interação com as imunofilinas ser necessária, não é suficiente para a ação imunossupressora.<sup>9</sup> Os efeitos biológicos são observados apenas após a interação com outra proteína. Os pares CsA-ciclofilina e FK506-FKBP interagem com a calcineurina. Alternativamente, o par rapamicina-FKBP interage com a FRAP.<sup>10</sup> Estas tríades exercem, então, a função imunossupressora.



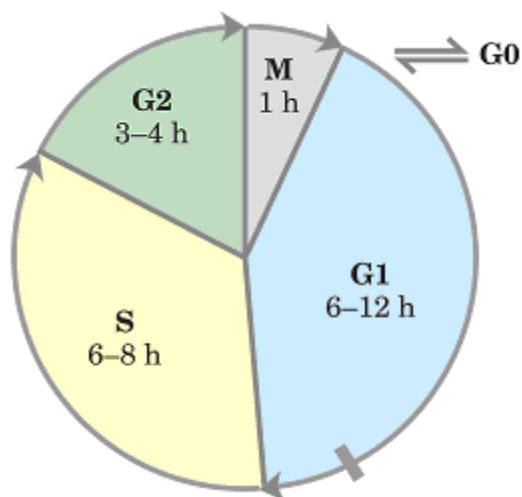
**Figura 4-** Mecanismos gerais de ação imunossupressora para CsA, FK506 e rapamicina.

<sup>8</sup> Crabtree, G.R.; Clipstone, N.A. *Annu. Rev. Biochem.* **1994**, 63, 1045.

<sup>9</sup> (a) Liu, J.; Farmer, J.D., Jr.; Lane, W.S.; Friedman, J.; Weissman, I.; Schreiber, S.L. *Cell* **1991**, 66, 807. (b) Friedman, J.; Weissman, I. *Cell* **1991**, 66, 799.

<sup>10</sup> (a) Brown, E.J.; Albers, M.W.; Shin, T.B.; Ichikawa, K.; Keith, C.T.; Lane, W.S.; Schreiber, S.L. *Nature* **1994**, 369, 756. (b) Sabers, C.J.; Martin, M.M.; Brunn, G.J.; Williams, J.M.; Dumont, F.J.; Wiederrecht, G.; Abraham, R.T. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 815. (c) Sabatini, D.M.; Erdjument Bromage, H.; Lui, M.; Tempst, P.; Snyder, S.H. *Cell* **1994**, 78, 35.

No entanto, existem variações na forma de supressão de acordo com a molécula. A figura 5 mostra o ciclo de vida de uma célula T.



**Figura 5-** Ciclo celular com a duração média de cada etapa em horas. Figura extraída da referência 6.

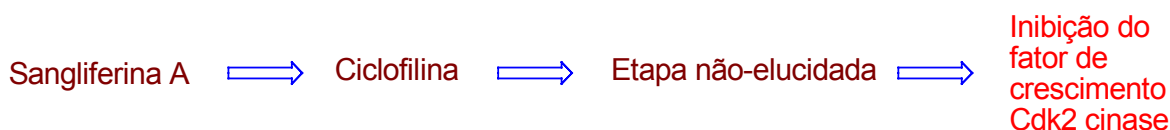
A fase **G0** consiste na fase de “descanso” da célula na qual ela exerce suas funções e não está em processo de divisão. Na fase **G1** ocorre a síntese de proteínas e RNA. Na fase **S** ocorre a síntese de DNA além da continuação da síntese de RNA e proteínas. Na fase **G2**, o DNA deixa de ser sintetizado, mas RNA e proteínas continuam sendo produzidos. Finalmente, na fase **M**, ocorre a divisão do núcleo e a divisão física da célula o que fornece duas células-filha.

Imunossupressores como a ciclosporina e o FK506, após formarem as respectivas tríades, inibem a produção de interleucina responsável por dar a “ordem” para a célula T se dividir.<sup>11</sup> Desta forma, novas células T deixam de ser produzidas levando à supressão imunológica. Já imunossupressores como a

<sup>11</sup> Zhang, L.H.; Liu, J.O. *J. Immunol.* **2001**, *156*, 5611.

rapamicina, após a formação da tríade, inibem um fator de crescimento da célula T denominado p70S6 cinase, mas não impedem a produção de interleucina.<sup>12</sup> Isto faz com que a “ordem” para a célula se dividir exista, no entanto, a execução da mesma fica comprometida e novas células T deixam de ser produzidas levando à imunossupressão. No que se refere ao ciclo de vida da célula, os imunossupressores que inibem a produção de interleucina fazem com que as células T estacionem na fase **G0** sem iniciar o processo de divisão celular. Já os imunossupressores que inibem um fator de crescimento da célula, como a rapamicina, permitem o início da divisão celular, mas provocam a estagnação da célula na fase **G1**.<sup>13</sup>

A SFA A, por sua vez, possui um mecanismo de ação diferenciado na qual existe a interação com a ciclofilina, mas a terceira proteína ainda é desconhecida. A tríade formada inibe um fator de crescimento da célula T denominado Cdk2 cinase e impede que novas células T sejam formadas levando à ação imunossupressora (Figura 6).<sup>11</sup>



**Figura 6-** Mecanismo de ação da SFA.

O fator de crescimento da célula a ser inibido não é o alvo direto do par SFA-ciclofilina, este fato foi comprovado por testes *in vitro* nos quais a SFA não

<sup>12</sup> Dumont, F.J.; Staruch, M.J.; Koprak, S.L.; Melino, M.R.; Sigal, N.H. *J. Immunol.* **1990**, *144*, 251.

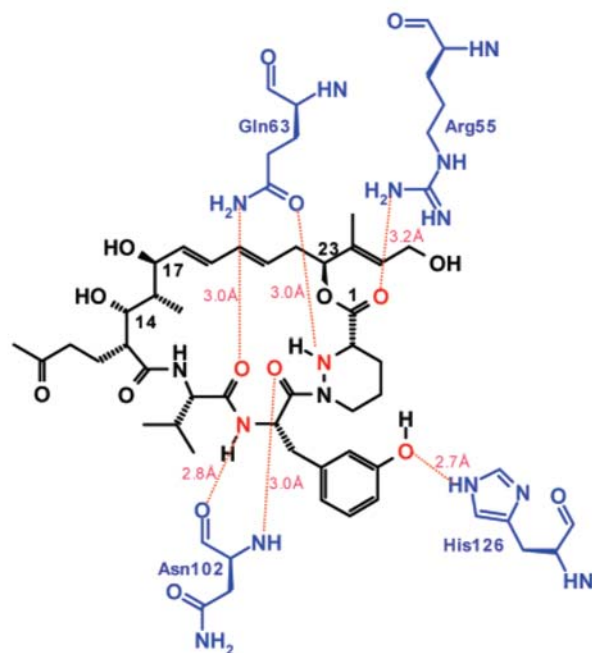
<sup>13</sup> Lane, H.A.; Fernandez, A.; Lamb, N.J.; Thomas, G. *Nature*, **1993**, *363*, 170.

exerceu efeitos sobre a Cdk2 cinase o que sugere que a ação sobre esta proteína seja indireta. Provavelmente, a terceira proteína seja o alvo direto da SFA-ciclofilina restando elucidar esta etapa do mecanismo de ação.

É interessante perceber que o mecanismo de ação da SFA é um misto dos mecanismos de ação da rapamicina e da ciclosporina. Assim como esta última, a SFA interage com a ciclofilina, no entanto, da mesma forma que a rapamicina, a tríade interage com um fator de crescimento da célula bloqueando a progressão do ciclo celular na fase **G1**.

A porção macrocíclica da SFA é a responsável pela interação com a ciclofilina. A porção espirolactama não participa da interação, mas a ação imunossupressora só ocorre quando estão presentes ambas as porções demonstrando sinergismo entre ambas. A interação da CsA e da SFA com a mesma imunofilina (ciclofilina) não ocorre por acaso. A região da SFA responsável pela ligação com a ciclofilina é o macrociclo de 22 membros. Se forem comparadas as estruturas da CsA e da região macrocíclica da SFA é possível perceber certas similaridades que permitem a interação com a mesma imunofilina. Ambas possuem seqüências de funções nitrogenadas que respondem pela interação. Já a rapamicina e FK506 apresentam em grande parte funções oxigenadas que respondem pela interação com a mesma imunofilina (FKBP).

A figura 7 indica os pontos de interação entre a porção macrocíclica da SFA e a ciclofilina, com destaque para o importante papel das funções nitrogenadas.<sup>3</sup>



**Figura 7-** Desenho esquemático das ligações de hidrogênio intermoleculares entre o macrociclo da SFA e aminoácidos da ciclofilina no sítio de interação. Figura extraída da referência 3.

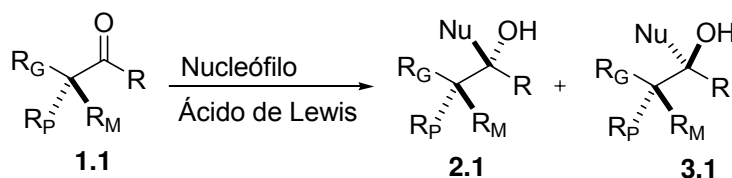
Várias modificações foram realizadas na cadeia lateral em C23 sendo que estas exerceram pouco efeito na afinidade com a ciclofilina. Espaço suficiente está disponível para acomodar cadeias laterais de diferentes tamanhos e contendo outras funcionalidades. Este fato está em acordo com a conclusão de que a remoção da porção espirolactama da SFA resulta na perda da ação imunossupressora, mas não no comprometimento da afinidade com a ciclofilina. Por outro lado, a hidrogenação completa das duplas ligações ocasiona perda considerável da afinidade. O sistema de duplas ligações parece ser importante para determinar uma conformação mais rígida do macrociclo. Derivados nos quais o nitrogênio  $\alpha$  do ácido piperázico foi metilado não apresentaram afinidade com a ciclofilina. Esta observação confirma que a interação existente entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio em questão e o oxigênio do aminoácido Gln63 é crucial para a afinidade com a ciclofilina.

## 1.4. Indução assimétrica em sistemas acíclicos

A influência de um centro estereogênico sobre um centro reativo pró-quiral em uma mesma molécula é uma das características estereoquímicas de maior impacto na síntese orgânica.<sup>14</sup> Desde o modelo criado por D.J. Cram para explicar a seletividade na adição de nucleófilos a compostos carbonílicos com centro quiral na posição alfa a carbonila, o qual se tornou conhecido como regra de Cram, grandes avanços vêm sendo obtidos na elucidação dos fundamentos que controlam a diastereosseletividade em sistemas acíclicos.<sup>14</sup> Nesta parte não se pretende realizar uma revisão exhaustiva dos modelos de indução assimétrica, mas apenas discutir os exemplos mais importantes.

### 1.4.1. Indução assimétrica 1,2

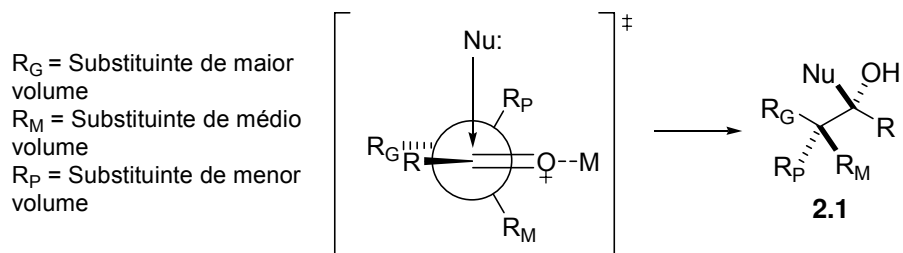
A adição de nucleófilos a compostos carbonílicos com centro quiral na posição alfa a carbonila (**1.1**) pode conduzir aos produtos diastereoisoméricos **2.1** e **3.1** (Esquema 1.1).



Esquema 1.1

<sup>14</sup> Para revisões gerais sobre indução assimétrica: (a) Bartlett, P.A. *Tetrahedron* **1980**, 36, 2. (b) Mcgarvey, G.J.; Kimura, M.; Oh, T.; Williams, J.M. *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, 3, 125. (c) Nógrádi, M. *Stereoselective Synthesis*, VCH: New York, **1986**. (d) Ager, D.J.; East, M.B. *Tetrahedron* **1993**, 48, 2803. (e) Mikami, K.; Shimizu, M.; Zhang, H.-C.; Maryanoff, B.E. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2917. (f) Reiser, O.; Mengel, A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191. (g) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J.M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 65. (h) Kolodiazhnyi, O.I. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5953.

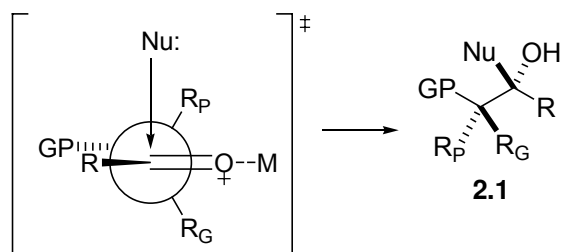
O modelo de Cram, proposto em 1952<sup>15</sup>, é um dos instrumentos mais confiáveis para racionalização das seletividades obtidas em adições de nucleófilos a carbonilas quando nenhum substituinte polar encontra-se presente no centro estereogênico  $\alpha$ -carbonílico. O modelo baseia-se na diferença de volume estereo entre os substituintes do centro  $\alpha$ -carbonílico em relação ao nucleófilo. O substituinte de maior volume ( $R_G$ ) adota uma conformação *anti* a carbonila para evitar interações não-ligantes com a mesma. Esta disposição coloca os substituintes de médio volume ( $R_M$ ) e de menor volume ( $R_P$ ) em lados opostos do plano da carbonila. O nucleófilo ataca preferencialmente o lado menos impedido (lado do substituinte  $R_P$ ) fornecendo **2.1** como produto favorecido (Esquema 2.1).



No entanto, este modelo não leva em consideração a repulsão estérica entre os substituintes  $R$  e  $R_G$  e assume um ângulo de  $90^\circ$  entre a trajetória do nucleófilo e o plano da carbonila (Esquema 2.1). Este modelo parece não funcionar satisfatoriamente quando existe um grupo polar no centro  $\alpha$ -carbonílico. Neste caso, o grupo polar adota conformação *anti* a carbonila não importando o volume estereo do mesmo. Desta observação, o modelo evoluiu para a

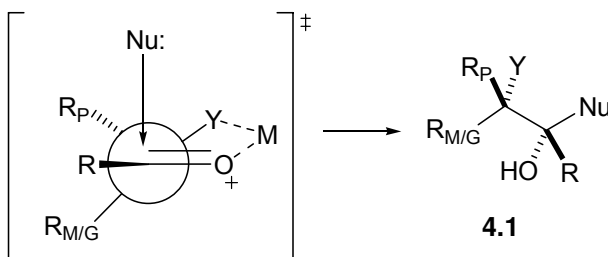
<sup>15</sup> Cram, D.J.; Elhafez, F.A.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828.

interpretação de Cornforth<sup>16</sup>, onde a disposição *anti* entre o grupo polar (GP) e a carbonila ocorreria para minimização dos efeitos de dipolo total da molécula (Esquema 3.1). O produto favorecido também é **2.1**.



**Esquema 3.1**

Nas situações onde pode ocorrer quelação (presença de um grupo doador de densidade eletrônica no centro  $\alpha$ -carbonílico (Y) e um metal no meio reacional) tem-se a extensão do modelo de Cram para Cram-quelado.<sup>17</sup> Neste, a formação de um complexo quelado (Esquema 4.1) dispõe o grupo doador de densidade eletrônica *syn* a carbonila e os substituintes de médio/maior volume e menor volume situam-se em faces opostas no plano da carbonila. O nucleófilo ataca a face menos impedida conduzindo ao produto **4.1**.

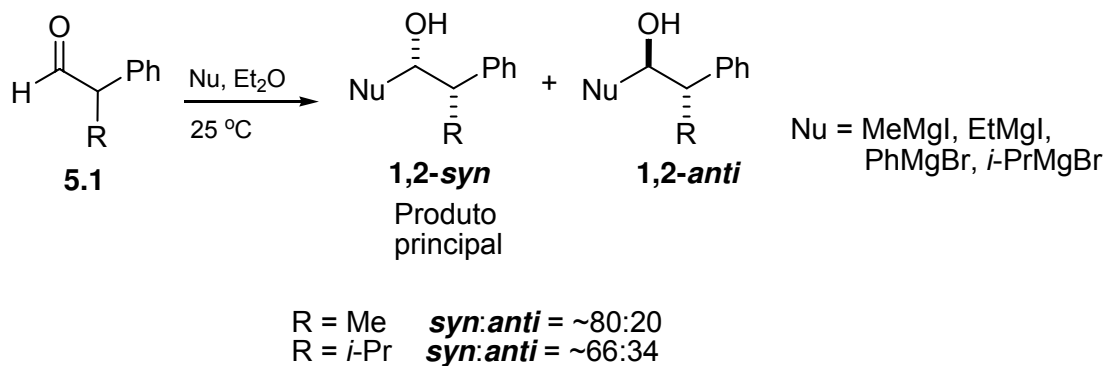


**Esquema 4.1**

<sup>16</sup> Cornforth, J.W.; Cornforth, M.R.H.; Mathew, K.K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.

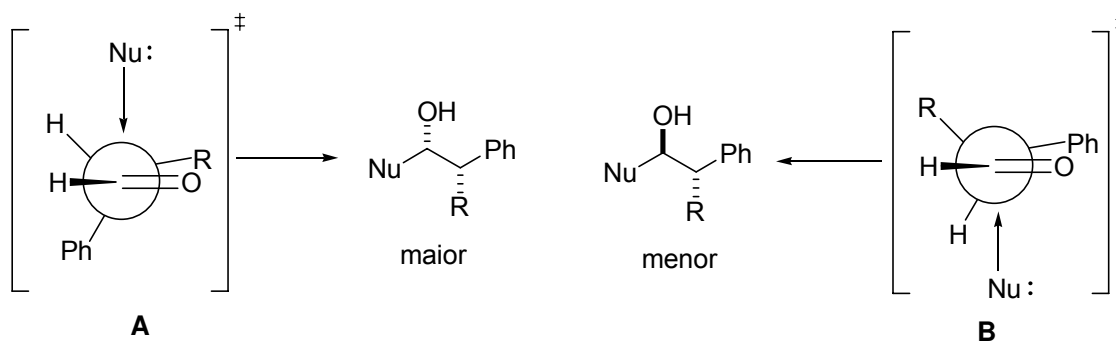
<sup>17</sup> Cram, D.J.; Kopecky, K.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2748.

O modelo de Karabatsos<sup>18</sup> é outra alternativa para racionalização de alguns resultados que não podem ser explicados pelo modelo de Cram. No caso de ataques nucleofílicos em compostos carbonílicos **5.1**, a seletividade é maior quando o grupo R é igual a metil (Esquema 5.1).



**Esquema 5.1**

Karabatsos propôs que as conformações realmente importantes levam em consideração a interação *syn* entre o grupo carbonila e os grupos R e Ph (Esquema 6.1).



**Esquema 6.1**

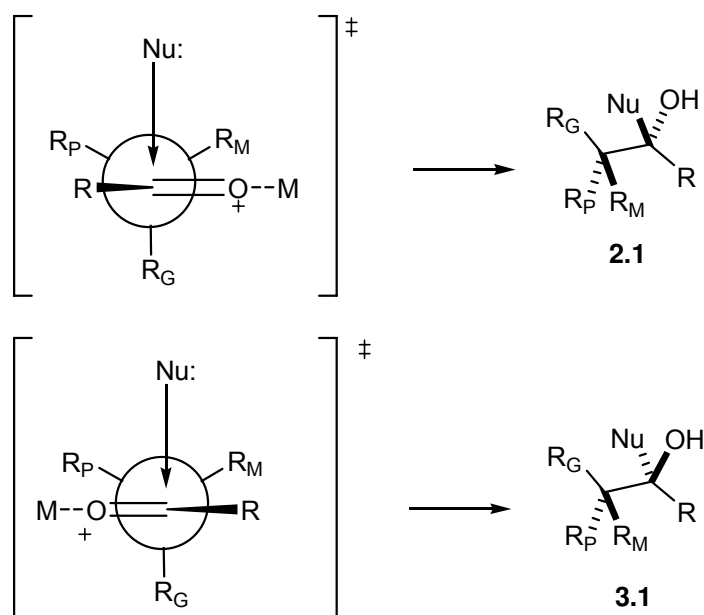
<sup>18</sup> (a) Karabatsos, G.J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 52, 5289. (b) Karabatsos, G. J.; Althuis, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 49, 4911. (c) Karabatsos, G.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1367.

O ataque do nucleófilo na conformação **A** é favorecido devido à ausência de eclipsamento entre os grupos carbonila e Ph. No entanto, quando R é igual a isopropil o eclipsamento entre este e a carbonila começa a se tornar desfavorável e a conformação **B** tem maior participação no caminho reacional, diminuindo a seletividade.

Finalmente, a racionalização mais freqüente decorre do modelo de Felkin<sup>19</sup>. Neste, o substituinte mais volumoso adota uma disposição perpendicular ao plano da carbonila permitindo o surgimento de uma conformação estrela. Nesta conformação, ocorre a redução dos efeitos torcionais na aproximação entre o nucleófilo e os substituintes do centro  $\alpha$ -carbonílico. Além disto, o ataque do nucleófilo ocorre na região oposta ao substituinte de maior volume reduzindo, assim, a repulsão estérea. Os produtos formados são diastereoisoméricos e denominados Felkin para o produto mais favorecido **2.1** e anti-Felkin para **3.1** (Esquema 7.1).

---

<sup>19</sup> Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 18, 2199.

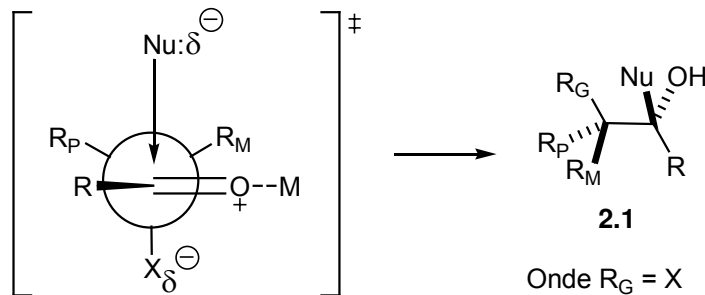


Esquema 7.1

A redução de interações não-ligantes entre os substituintes R e R<sub>P</sub> torna o estado de transição que conduz ao produto Felkin mais favorável. O estado de transição que conduz ao produto anti-Felkin apresenta uma interação não-ligante maior entre os substituintes R e R<sub>M</sub>. No entanto, o modelo apresenta certa deficiência quando são considerados aldeídos e então R = H. Nestas situações, a interação não-ligante R e R<sub>P</sub>/R<sub>M</sub> não é suficiente para explicar algumas seletividades obtidas.

O modelo de Felkin incorpora ainda um efeito polar para sistemas carbonílicos contendo um grupo eletronegativo (X) ligado ao centro alfa a carbonila (Esquema 8.1). Independente do volume estérico dos substituintes, a presença de um grupo eletronegativo altera a conformação do substrato de modo a acomodá-lo na posição ortogonal ao plano da carbonila. Este efeito polar maximiza a separação de densidades de carga de mesmo sinal entre o nucleófilo

e o substituinte eletronegativo na posição alfa a carbonila.



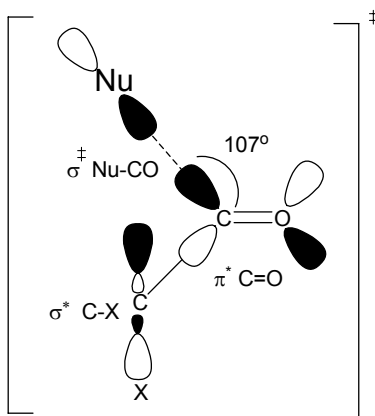
**Esquema 8.1**

Um refinamento deste modelo surgiu com os cálculos de Burgi e Dunitz<sup>20</sup> que determinaram o ângulo de ataque de um nucleófilo sobre a carbonila ( $\sim 107^\circ$ , Esquema 9.1). Este ângulo evita interações não-ligantes entre o HOMO do nucleófilo e o LUMO da carbonila além de permitir a sobreposição mais eficiente entre lóbulos de mesmo sinal dos orbitais mencionados (Esquema 9.1). A disposição perpendicular do grupo eletronegativo em relação a carbonila encontra justificativa nas interações entre os orbitais envolvidos.<sup>21</sup> A presença de um grupo eletronegativo (X) implica na existência de um orbital antiligante de baixa energia  $\sigma^* \text{C-X}$ , este orbital possui maior sobreposição com o orbital ligante da ligação que está se formando ( $\sigma^\ddagger \text{Nu-CO}$ ) quando perpendicular ao plano da carbonila. A interação estabiliza o estado de transição e favorece o caminho reacional para o produto Felkin (Esquema 9.1). Além desta última interação, existe outra entre o orbital antiligante de baixa energia  $\sigma^* \text{C-X}$  e o LUMO da carbonila. Em consequência ocorre diminuição da energia do LUMO da carbonila facilitando a

<sup>20</sup> (a) Burgi, H.B.; Dunitz, J.D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065. (b) Burgi, H.B.; Dunitz, J.D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1561. (c) Burgi, H.B.; Dunitz, J.D. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 153.

<sup>21</sup> Anh, N.T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 61.

interação com o HOMO do nucleófilo. O modelo ficou conhecido como modelo de Felkin-Anh.



**Esquema 9.1**

Além dos fatores eletrônicos discutidos, o favorecimento do produto Felkin-Anh deve-se também a fatores estéreos. A aproximação do nucleófilo pela região do substituinte de menor volume, conduzindo ao produto Felkin, gera um estado de transição com menores interações não-ligantes entre o nucleófilo e  $R_P$ .

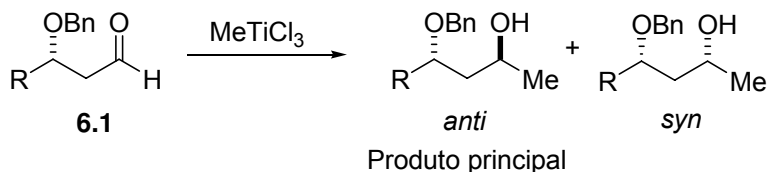
#### 1.4.2. Indução assimétrica 1,3 em sistemas acíclicos

A formação de novos centros quirais em sistemas carbonílicos pode ser induzida por centros estereogênicos mais distantes. Neste contexto, a indução 1,3 é um representante de grande importância.<sup>22</sup> Existem dois modos complementares de se obter indução 1,3 em sistemas quelados. No primeiro caso, o centro estereogênico e o centro reacional participam da quelação com um determinado metal e ocorre um ataque externo do nucleófilo sobre a carbonila. No segundo caso, o nucleófilo passa a fazer parte do complexo quelado juntamente

<sup>22</sup> Indução 1,3 em síntese total: (a) Nakatsuka, M.; Ragan, J.A.; Sammakia, T.; Smith, D.B.; Uehling, D.E.; Schreiber, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5583. (b) Yamamoto, Y.; Chouman, Y.; Nishii, S.; Ibuka, T.; Kitahara, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7652.

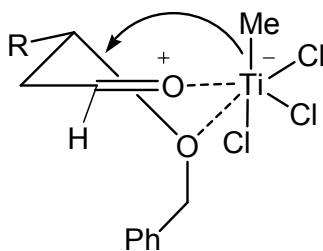
com o centro reacional e o centro estereogênico ocorrendo um ataque interno do nucleófilo.

O modelo de Reetz<sup>23</sup> é a racionalização do segundo caso para ataques nucleofílicos em **6.1**, sendo o produto 1,3-*anti*<sup>24</sup> (no caso de aldeídos) obtido preferencialmente (Esquema 10.1).



**Esquema 10.1**

O modelo caracteriza-se basicamente pela necessidade de quelação entre a carbonila e o centro  $\beta$ -carbonílico. O nucleófilo é, então, incorporado ao complexo quelado ocorrendo posteriormente um ataque pseudo-intramolecular (Esquema 11.1).



**Esquema 11.1**

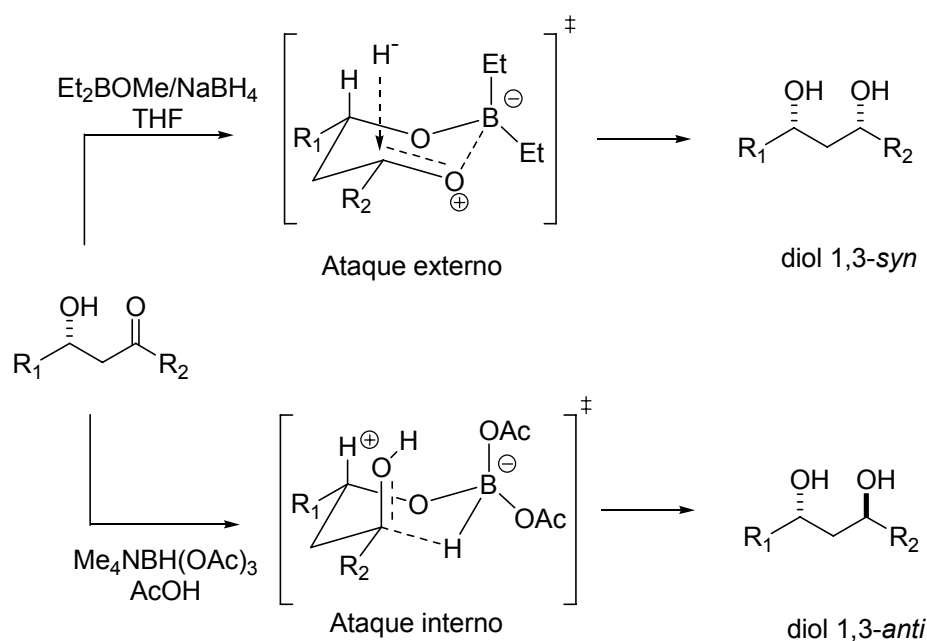
Diante da necessidade de quelação com o centro  $\beta$ -carbonila, o grupo protetor neste deve possibilitar a complexação e, portanto, protetores de silício

<sup>23</sup> Reetz, M. T.; Jung, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4833.

<sup>24</sup> Originalmente, a nomenclatura *syn* e *anti* refere-se à estereoquímica relativa entre centros em uma mesma molécula, conforme sistema proposto por Masamune: Masamune, S.; Ali, S.A.; Snitman, D.L.; Garvey, D.S. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1980**, *19*, 557.

que não permitem tal interação, não devem ser utilizados.<sup>25</sup> Por fim, o ácido de Lewis responsável pela quelação precisa possuir ao menos dois sítios vagos para existir a interação. O ataque do nucleófilo (no caso, “Me”) ocorre pela face menos impedida da carbonila.

Outra situação na qual se observa indução 1,3 é na redução de  $\beta$ -hidróxicetonas para 1,3-dióis. A estereoquímica relativa obtida depende do reagente utilizado. Nas reduções com  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$  são formados dióis 1,3-*anti* enquanto nas reduções com  $\text{Et}_2\text{BOMe}/\text{NaBH}_4$  são formados dióis 1,3-*syn*. A racionalização destes resultados é feita através dos modelos de redução propostos por Evans<sup>26</sup> (Esquema 12.1).



**Esquema 12.1**

<sup>25</sup> Schreiber, S.L.; Shambayati, S.; Blake, J.F.; Wierschke, S.G.; Jorgensen, W.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 697.

<sup>26</sup> Evans, D.A.; Hoveyda, A.H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5190.

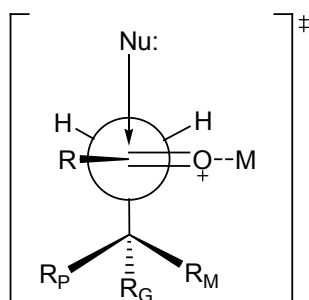
Utilizando-se  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ , o ataque do nucleófilo é interno ao sistema cíclico, sendo que as ligações C-OH e C=O estão dispostas de modo a minimizar os efeitos dipolares e os substituintes volumosos  $\text{R}_1$  e  $\text{R}_2$  encontram-se em posição equatorial reduzindo a repulsão estérea entre ambos. O produto formado possui a relação *anti* entre as hidroxilas.<sup>27</sup> Utilizando-se o sistema  $\text{Et}_2\text{BOMe}/\text{NaBH}_4$ , ocorre quelação inicial do ácido de Lewis ( $\text{Et}_2\text{BOMe}$ ) com C-OH e C=O e ataque externo do nucleófilo ao sistema cíclico, o produto formado apresenta relação *syn* entre as hidroxilas.<sup>28</sup>

O modelo de indução 1,3 proposto por Jacques<sup>29</sup>, em 1968, para reações na ausência de quelação interna, considera a conformação estrela proposta por Felkin, mantendo o substituinte mais volumoso na posição antiperiplanar em relação à trajetória de ataque do nucleófilo. Também propõe uma minimização das interações estéreas entre R e os substituintes na posição  $\beta$ -carbonila (Esquema 13.1). A trajetória proposta para o nucleófilo é de  $90^\circ$  em relação ao plano da carbonila, pois antes das considerações feitas por Bürgi e Dunitz, acreditava-se no favorecimento desta trajetória. Este modelo de indução é adequado para explicar a formação de produtos com estereoquímica relativa 1,3-*anti* (entre -OH e - $\text{R}_G$ ) para adições a aldeídos e 1,3-*syn* para redução de cetonas.

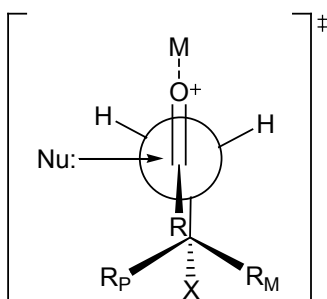
<sup>27</sup> Outros exemplos envolvendo dióis 1,3-*anti*: (a) Evans, D.A.; Chapman, K.T.; Carreira, E.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560. (b) Anwar, S.; Davis, A.P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3761. (c) Evans, D.A.; Hoveyda, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447.

<sup>28</sup> Outros exemplos envolvendo dióis 1,3-*syn*: (a) Chen, K.M.; Hardtmann, G.E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M.J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155. (b) Narasaka, K.; Pai, F.C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233. (c) Hanamoto, T.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6467. (d) Chen, K.M.; Gunderson, K.G.; Hardtmann, G.E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. J. *Chem Lett.* **1987**, 1923. (e) Bonadies, F.; DiFabio, R.; Gubioti, A.; Mecozzi, S.; Bonini, C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 703. (f) Kiyooka, S.; Kuroda, H.; Shimasaki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3009. (g) Kathawala, F.G.; Prager, B.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M.J.; Stabler, R.S.; Widler, L. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 803. (h) Narasaka, K.; Pai, F.C. *Chem. Lett.* **1980**, 1415.

<sup>29</sup> Brienne, M.-J.; Ouannès, C.; Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, *3*, 1036.

**Esquema 13.1**

Também em 1968, Cram<sup>30</sup> propôs um modelo para explicar a indução 1,3 onde a minimização do dipolo entre a carbonila e o substituinte mais eletronegativo ligado à posição  $\beta$ -carbonila é a característica fundamental. Com a cadeia carbônica eclipsada com o grupo “R”, o nucleófilo se aproximaria pela face menos impedida da carbonila, ou seja, próximo de  $R_P$  (Esquema 14.1). Novamente, a trajetória proposta para o nucleófilo é de  $90^\circ$  em relação ao plano da carbonila. Este modelo de indução é adequado para explicar a formação de produtos com estereoquímica relativa 1,3-*anti* (entre  $-OH$  e  $-X$ ) para adições a aldeídos e 1,3-*syn* para redução de cetonas.

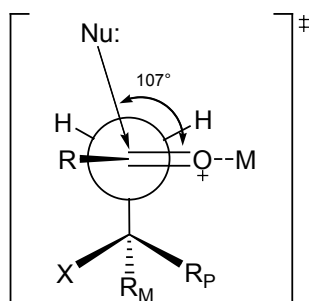
**Esquema 14.1**

Ao propor uma conformação eclipsada entre o grupo “R” e a cadeia

<sup>30</sup> Leitereg, T.J.; Cram, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4011.

carbônica, este modelo se torna inconsistente na previsão das seletividades em reações envolvendo cetonas.

O modelo de Evans para indução assimétrica 1,3<sup>31</sup> caracteriza-se pela minimização de dipolo entre o grupo mais eletronegativo ligado à posição  $\beta$ -carbonila e a carbonila, conformação estrela proposta por Felkin, trajetória de Bürgi-Dunitz e minimização das interações estéricas entre  $R_M$  ligado na posição  $\beta$  e a carbonila (Esquema 15.1).



**Esquema 15.1**

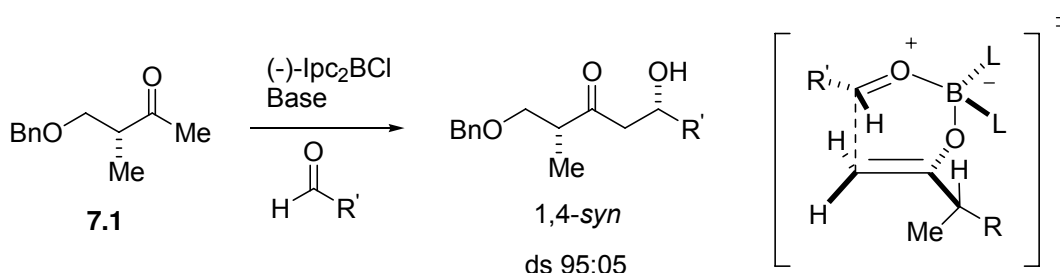
Assim como o modelo de Jacques e o modelo de Cram, o modelo de Evans racionaliza a estereoquímica relativa 1,3-*anti* para adições a aldeídos em condições de Mukaiyama e 1,3-*syn* para redução de cetonas.

#### 1.4.3. Indução assimétrica 1,4 em sistemas acíclicos

<sup>31</sup> (a) Evans, D.A.; Duffy, J.L.; Dart, M.J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8537. (b) Evans, D.A.; Dart, M.J.; Duffy, J.L.; Yang, M.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322.

A discussão sobre a indução 1,4 neste trabalho concentra-se nas reações envolvendo enolatos de cetonas. No entanto, este tipo de indução também pode ser obtida quando são utilizadas alilestananas.<sup>32,33,34</sup>

Uma das situações na qual é observada a indução 1,4 ocorre quando se tem o controle do caminho estereosseletivo pelo reagente de boro. Paterson e colaboradores<sup>35</sup> utilizaram (-)-Ipc<sub>2</sub>BCl, que leva a um enolato de boro quiral, para obter produtos de indução 1,4-*syn* com a metil cetona **7.1** (Esquema 16.1). O outro enantiômero da borana também conduz ao mesmo produto de indução 1,4-*syn*.



**Esquema 16.1**

A ausência do reagente quiral também conduz ao produto de indução 1,4-*syn*, mas com menor seletividade o que demonstra uma tendência intrínseca ao substrato de estereoidução 1,4-*syn*. O estado de transição indicado no Esquema 16.1 confere ao centro  $\alpha$ -carbonílico a função de induzir a formação do produto

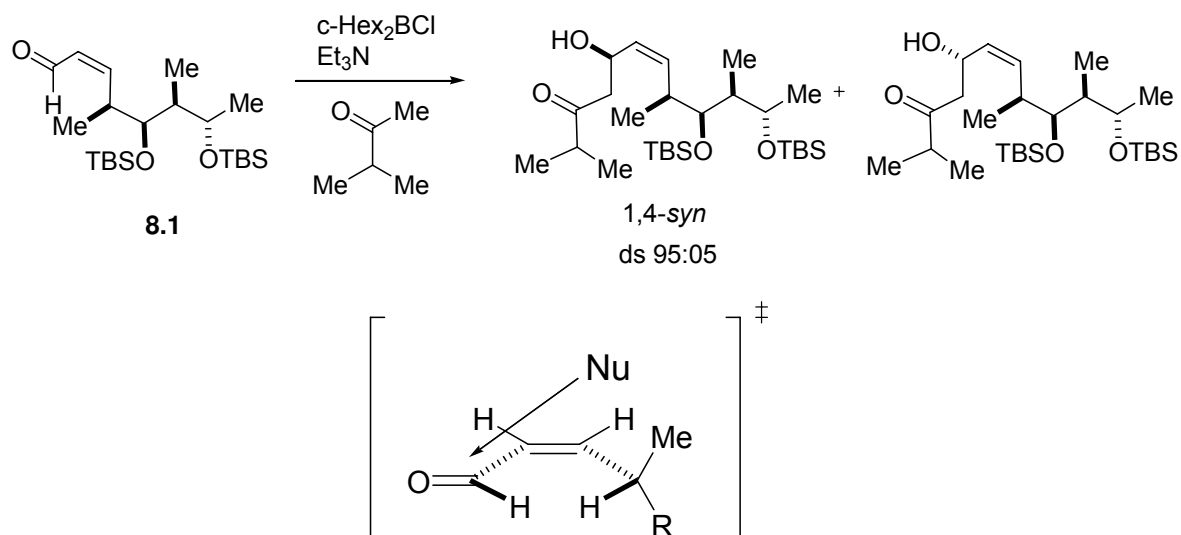
<sup>32</sup> (a) Nishigaichi, Y.; Kuramoto, H.; Takuwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3353. (b) Nishigaichi, Y.; Ueda, H.; Tamura, K.; Takuwa, A. *Synlett* **2005**, 2519. (c) Gruttadauria, M.; Thomas, E.J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 1469. (d) Almendros, P.; Gruttadauria, M.; Helliwell, M.; Thomas, E.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 2549.

<sup>33</sup> (a) Dias, L.C.; Giacomini, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5343. (b) Dias, L.C.; Giacomini, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 357. (c) Dias, L.C.; Meira, P.R.R. *Synlett* **2000**, 37. (d) Dias, L.C.; Meira, P.R.R.; Ferreira, E. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1335. (e) Dias, L.C.; Steil, L.J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8835. (f) Dias, L.C.; Steil, L.J.; Vasconcelos, V.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 147. (g) Dias, L.C.; Giacomini, R.; Meira, P.R.R.; Ferreira, E.; Ferreira, A.A.; Diaz, G.; Santos, D.R.; Steil, L.J. *Arkivok* **2003**, 10, 240. (h) Dias, L.C.; Santos, D.R.; Steil, L.J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6861.

<sup>34</sup> (a) Rosana Giacomini, Dissertação de Mestrado: "Adição de Alilsilano Quiral a Aldeídos Quirais  $\alpha$ -metil- $\beta$ -alcóxi Substituídos" – IQ – Unicamp – Agosto/1998, Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias. (b) Débora Ribeiro dos Santos, Dissertação de Mestrado: "Adição de Alilsilanos a Aldeídos Quirais  $\alpha,\beta$ -disubstituídos" – IQ – Unicamp – Dezembro/2002, Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias. (c) Paulo Roberto Rodrigues Meira, Dissertação de Mestrado: "Adição de Alilsilanos a Aldeídos Derivados de  $\alpha$ -aminoácidos Quirais" – IQ – Unicamp – Junho/1999, Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

<sup>35</sup> Paterson, I.; Goodman, J.M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7121.

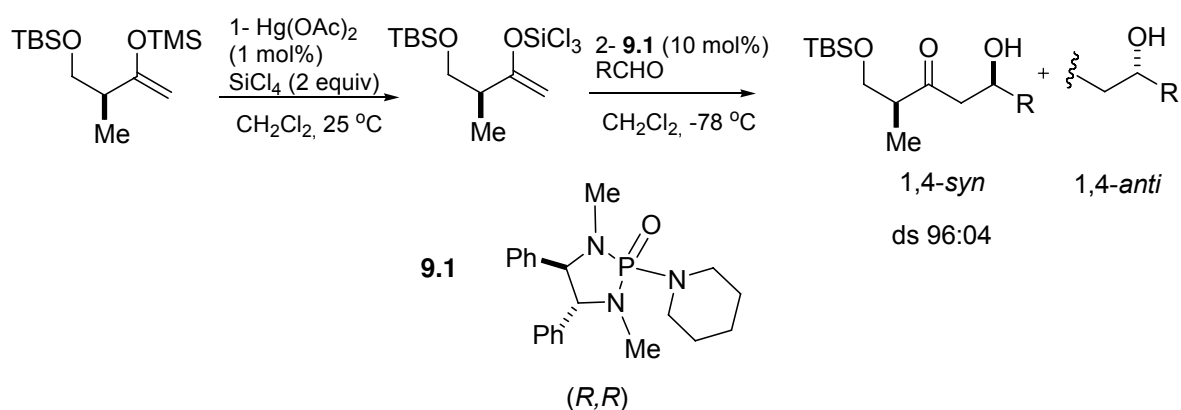
1,4-*syn*. A utilização de enais quirais pode conduzir a interessantes resultados. Segundo Paterson e colaboradores<sup>36</sup>, a reação entre a isopropilmetil cetona e o aldeído **8.1** intermediada por *c*-Hex<sub>2</sub>BCl conduz ao produto de indução 1,4-*syn* com alta seletividade (Esquema 17.1).



O estado de transição indicado no Esquema 17.1 atribui a seletividade ao controle estéreo no ataque do enolato sobre a face *re* do aldeído  $\gamma$ -quiral, o qual adota conformação *s-trans* para minimizar interações alílicas A(1,3). A utilização de (-)-Ipc<sub>2</sub>BCl realça a seletividade já obtida. No entanto, a utilização de seu enantiômero leva ao produto de indução 1,4-*anti*. Segundo Paterson, este foi o primeiro exemplo de inversão na seletividade intrínseca ao substrato através do uso de (-)-Ipc<sub>2</sub>BCl.

<sup>36</sup> Paterson, I.; Florence, G.J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6935.

Outro exemplo de indução 1,4 controlada por reagente surge dos estudos realizados por Denmark e colaboradores<sup>37</sup>. A reação entre silil enol éteres de metil cetonas e aldeídos aquirais intermediada por fosforamidas quirais leva a produtos de indução 1,4-*syn* e 1,4-*anti* (dependendo da quiralidade da fosforamida) com alta seletividade (Esquema 18.1). O catalisador de configuração (*R,R*) leva ao produto de indução 1,4-*syn*.



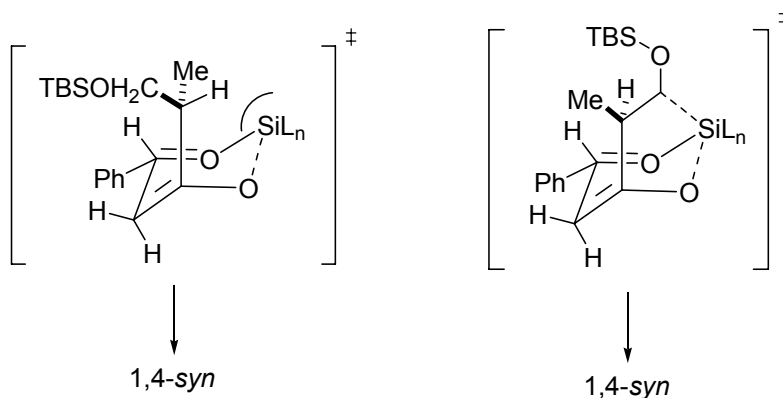
Esquema 18.1

Existe uma tendência inerente ao centro  $\alpha$ -estereogênico que permite a formação do produto 1,4-*syn* mas com modesta seletividade. O catalisador tem um efeito intensificador sobre esta tendência favorecendo amplamente o produto 1,4-*syn*.

O estado de transição envolvido nesta reação considera duas possibilidades. Em uma delas, o grupo menos volumoso (hidrogênio) está direcionado para o silício evitando problemas estéreis (Esquema 19.1). Este modelo prevê a aproximação do aldeído pela face contendo o grupo metil e oposta

<sup>37</sup> (a) Denmark, S.E.; Pham, S.M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 220. (b) Denmark, S.E.; Xiping, S.; Nichigaychi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12990. (c) Denmark, S.E.; Fujimori, S.; Pham, S.M. *J. Org. Chem.* **2005**, artigo ASAP em 24/01/2006.

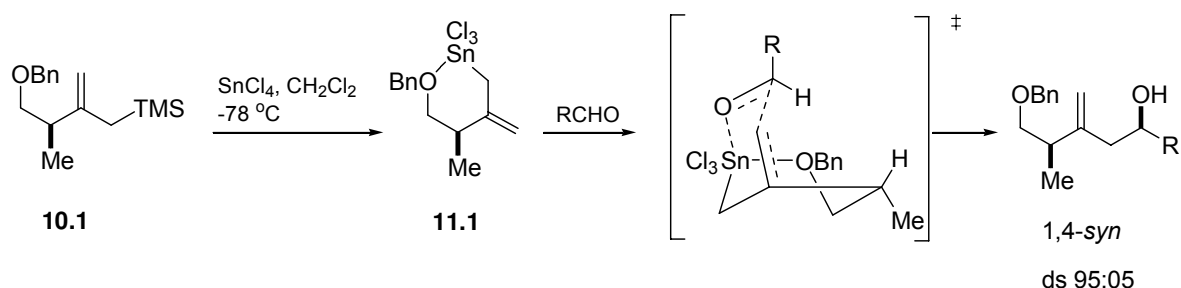
ao substituinte oxigenado. Outro modelo prevê a coordenação do silício com o oxigênio do grupo OTBS (Esquema 19.1). Apesar da consideração geral de que este grupo não tem capacidade quelante, a natureza eletrofílica do silício é pouco conhecida neste caso e esta possibilidade deve ser investigada.



**Esquema 19.1**

Nestes casos, o catalisador quiral comanda o curso estereoquímico da reação aldólica permitindo a preparação de ambos os diastereoisômeros simplesmente trocando a configuração do catalisador.

Nos resultados obtidos em adições da aliltricloroestannana **11.1**, obtida a partir da troca de ligantes entre o alilsilano **10.1** e  $\text{SnCl}_4$ , Dias e colaboradores observaram uma indução dominante 1,4-*syn*. O intermediário **11.1** é estabilizado por uma coordenação interna entre o ácido de Lewis ( $-\text{SnCl}_3$ ) e a função éter ( $-\text{OBn}$ ), sendo esta coordenação de grande importância para garantir bons níveis de seletividade facial ao substrato (Esquema 20.1).

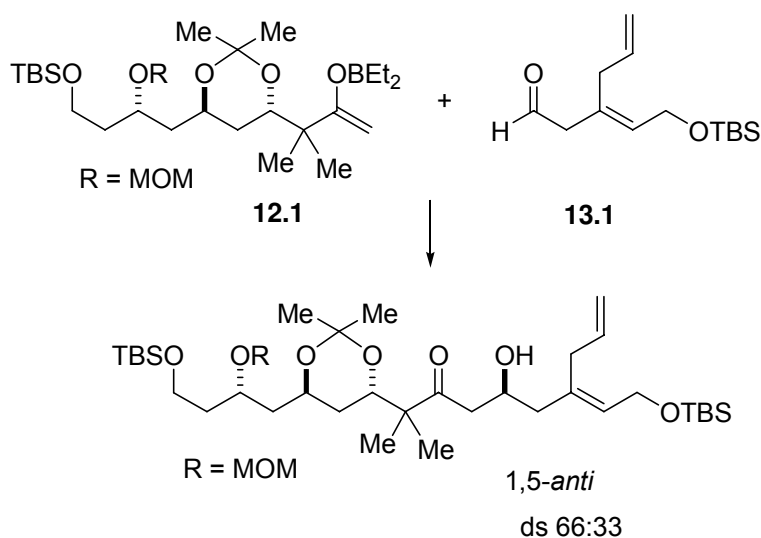


### Esquema 20.1

No estado de transição proposto para estas reações, a quelação interna confere ao substrato uma conformação mais rígida na qual a metila em posição  $\alpha$  à dupla ligação exerce impedimento estéreo em uma das faces do substrato, assim, a aproximação do aldeído ocorre pela face oposta à metila.

#### 1.4.4. Indução assimétrica 1,5 em sistemas acíclicos

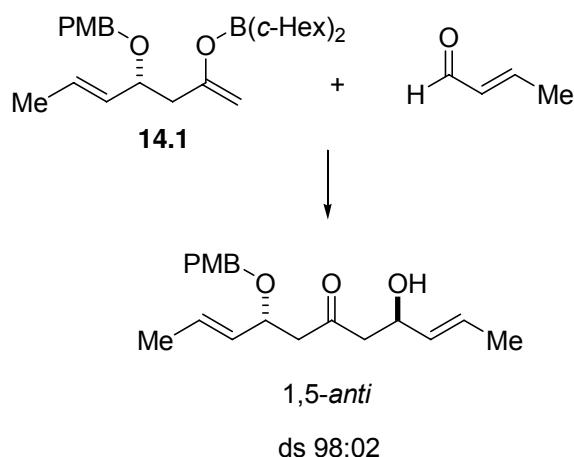
Uma das primeiras evidências de indução 1,5 foi observada nos estudos de Masamune para síntese da briostatina<sup>38</sup>. Nestes, foi obtido o produto de indução 1,5-*anti* com modesta seletividade de 66:33 após a adição do enolato de boro **12.1** ao aldeído **13.1** (Esquema 21.1).



<sup>38</sup> Blanchette, M.A.; Malamas, M.S.; Nantz, M.H.; Roberts, J.C.; Somfai, P.; Whritenour, D.C.; Masamune, S.; Kageyama, M.; Tamura, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2817.

### Esquema 21.1

Paterson e colaboradores obtiveram, nos estudos visando a síntese da altohirtina<sup>39</sup>, o produto de indução 1,5-*anti* com alta seletividade (98:02) investigando a reação entre o enolato de boro **14.1** e crotonaldeído (Esquema 22.1).



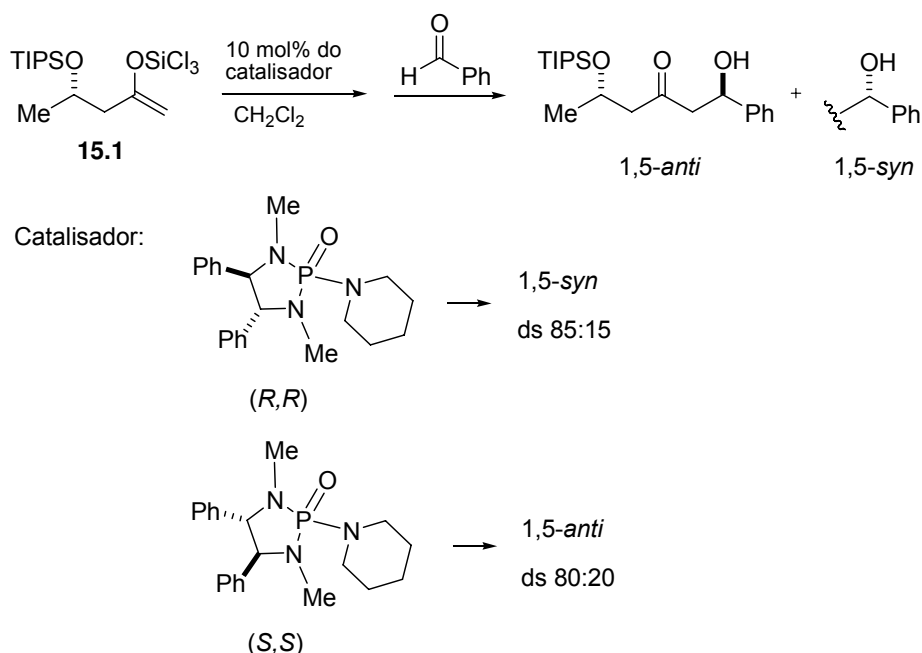
### Esquema 22.1

Nestes mesmos estudos, Paterson também verificou a relação entre a seletividade nesta reação e o protetor no centro β-estereogênico da metil cetona. Com protetores PMB ou Bn a seletividade obtida é alta enquanto com protetores de silício como TBS observa-se perda da seletividade.

Denmark e colaboradores também obtiveram resultados de indução 1,5 envolvendo o triclorosilil enolato **15.1** derivado de uma metil cetona em reação aldólica com benzaldeído catalisada pelas fosforamidas já mencionadas na parte de indução 1,4 (Esquema 23.1).<sup>40</sup>

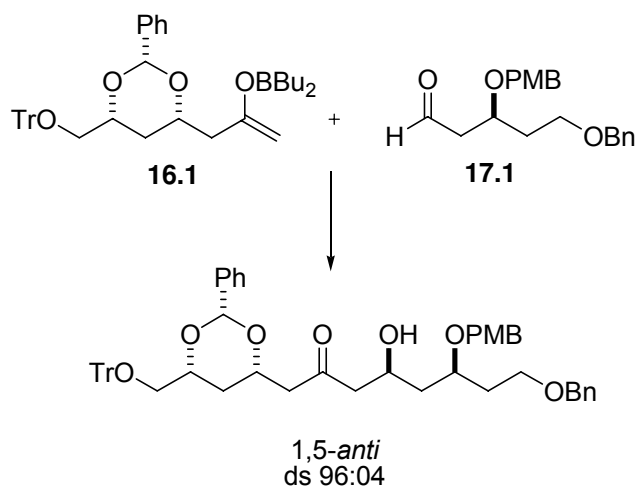
<sup>39</sup> Paterson, I.; Gibson, K.R.; Oballa, R.M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8585.

<sup>40</sup> Denmark, S.E.; Fujimori, S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3477.



Esquema 23.1

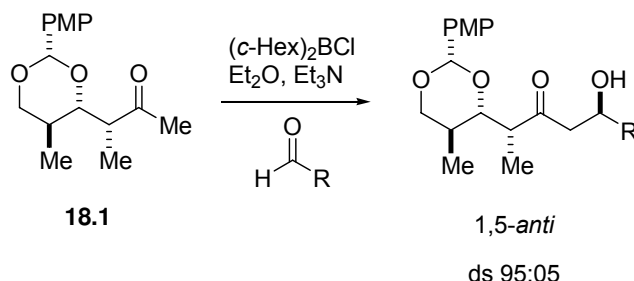
Evans e colaboradores obtiveram o produto de indução 1,5-*anti* com alta seletividade nas reações entre o enolato de boro **16.1** e o aldeído **17.1** visando a síntese da altohirtina (Esquema 24.1).<sup>41</sup>



Esquema 24.1

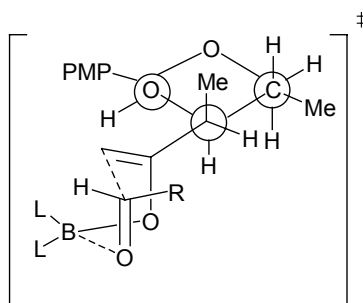
<sup>41</sup> (a) Evans, D.A.; Coleman, P.J.; Côté, B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 788. (b) Evans, D.A.; Coleman, P.J.; Dias, L.C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2737. (c) Evans, D.A.; Trotter, B.W.; Côté, B.; Coleman, P.J.; Dias, L.C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2744. (d) Evans, D.A.; Trotter, B.W.; Coleman, P.J.; Côté, B.; Dias, L.C.; Rajapakse, H.A.; Tyler, A.N. *Tetrahedron* **1999**, 29, 8671.

Dias e colaboradores<sup>42</sup> também obtiveram produtos de indução 1,5-*anti* com alta seletividade utilizando enolatos de boro da metil cetona **18.1** e aldeídos aquirais (Esquema 25.1).



**Esquema 25.1**

Neste caso, é interessante perceber que o centro  $\alpha$ -estereogênico não tem efeito marcante na seletividade da reação mesmo quando o centro  $\beta$ -estereogênico está protegido com TBS o que ocasionaria degeneração da indução 1,5. O papel secundário do centro  $\alpha$ -estereogênico permite que todo o controle estereosseletivo seja realizado pelo centro  $\beta$ -estereogênico. O estado de transição proposto para esta situação (Esquema 26.1) envolve uma conformação bote no qual existe a minimização das interações alílicas A(1,3) no enolato de boro.



**Esquema 26.1**

<sup>42</sup> (a) Dias, L.C.; Baú, R.Z.; Souza, M.A.; Zukerman-Schpector, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4325. (b) Rosana Z. Baú, Dissertação de Mestrado: "Indução 1,5-*anti* na Adição de Enolatos de Boro de Metilcetonas Quirais a Aldeídos Visando a Síntese das Oscilatoxinas A e D" – IQ – Unicamp – Dezembro/2002, Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

O centro  $\alpha$ -estereogênico do enolato adota o rotâmero mais favorável no qual o grupo metil está eclipsado com a dupla ligação do enolato. A conformação bote evita interações estéreas com o resíduo quiral do enolato, o grupo "R" do aldeído e os ligantes volumosos do boro. Além disto, a disposição *anti* entre o centro  $\beta$ -estereogênico, a ligação C-O do enolato e a ligação C=O do aldeído minimiza o dipolo total da molécula favorecendo este estado de transição. A aproximação do enolato pela face *re* do aldeído conduz ao produto 1,5-*anti*.

## 1.5. Sínteses totais da Sangliferina A

As propriedades biológicas significantes da sangliferina A têm resultado em numerosos estudos direcionados para sua síntese.<sup>43</sup> Nicolaou e colaboradores descreveram a primeira síntese total da sangliferina A, a qual foi seguida pela síntese de Paquette e colaboradores. Muitos outros grupos de pesquisa têm relatado estudos visando a síntese de fragmentos da sangliferina A.<sup>44</sup>

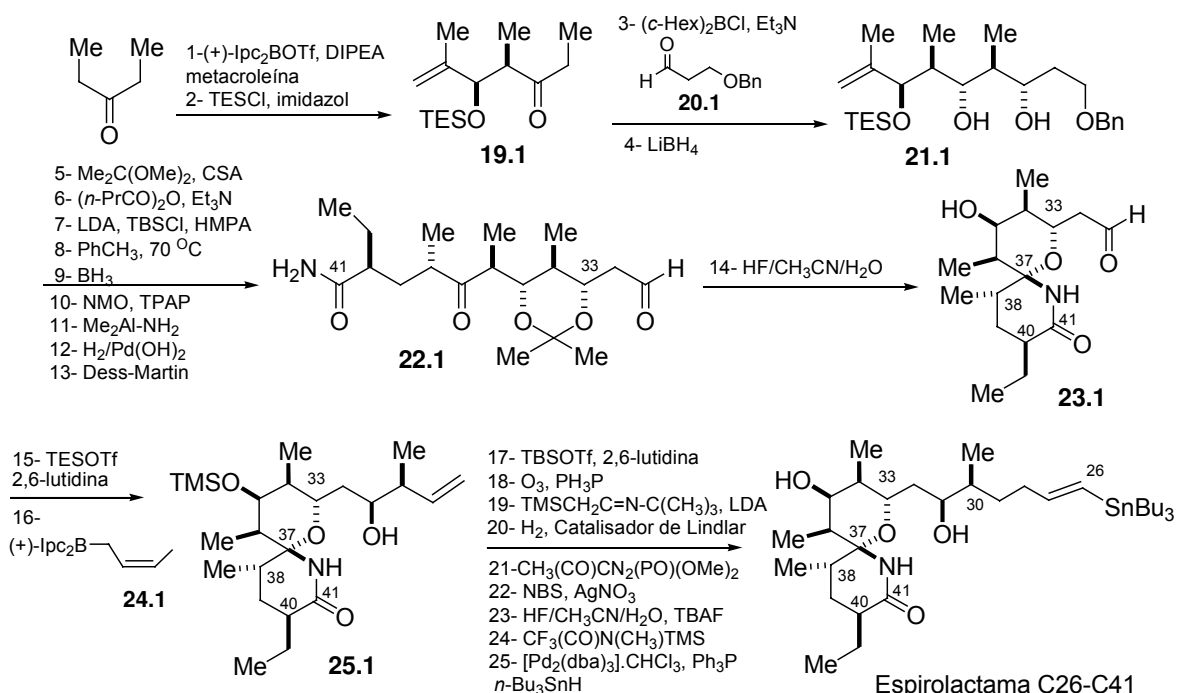
### 1.5.1. Síntese do fragmento espirolactama por Nicolaou e colaboradores.<sup>43</sup>

Em 1999, Nicolaou e colaboradores descreveram a primeira síntese total da sangliferina A. A primeira parte do planejamento sintético consistia na obtenção do fragmento espirolactama C26-C41. A rota inicia-se com a reação aldólica entre a

<sup>43</sup> Sínteses totais: (a) Nicolaou, K.C.; Xu, J.; Murphy, F.; Barluenga, S.; Baudoin, O.; Wei, H.; Gray, D.L.F.; Ohshima, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2447; (b) Nicolaou, K.C.; Murphy, F.; Barluenga, S.; Ohshima, T.; Wei, H.; Xu, J.; Gray, D.L.F.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3830; (c) Duan, M.; Paquette, L.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3632; (d) Paquette, L.A.; Duan, M.; Konetzki, I.; Kempmann, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4257.

<sup>44</sup> Fragmentos e análogos: (a) Banteli, R.; Wagner, J.; Zenke, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1609. (b) Wagner, J.; Cabrejas, L.M.M.; Grossmith, C.E.; Papageorgiou, C.; Senia, F.; Wagner, D.; France, J.; Nolan, S.P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9255. (c) Metternich, R.; Denni, D.; Thai, B.; Sedrani, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9632. (d) Cabrejas, L.M.M.; Rohrbach, S.; Wagner, D.; Kallen, J.; Zenke, G.; Wagner, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2443. (e) Paquette, L.A.; Konetzki, I.; Duan, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7441. (f) Banteli, R.; Brun, I.; Hall, P.; Metternich, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2109. (g) Nicolaou, K.C.; Ohshima, T.; Murphy, F.; Barluenga, S.; Xu, J.; Winssinger, N. *Chem. Commun.* **1999**, 809. (h) Duan, M.; Paquette, L.A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3789. (i) Gurjar, M.K.; Chaudhuri, S.R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2435. (j) Wagner, J.; Andres, H.; Rohrbach, S.; Wagner, D.; Oberer, L.; France, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9588.

diethylcetona e a metacroleína intermediada por (+)-Ipc<sub>2</sub>BOTf para obtenção do fragmento **19.1**. Nova reação aldólica entre **19.1** e o aldeído **20.1** intermediada por (c-Hex)<sub>2</sub>BCl, seguida de redução da carbonila, conduziu ao fragmento **21.1**, o qual possui cinco dos nove centros estereogênicos da espirolactama C26-C41. Sucessivas etapas permitiram a obtenção da amida **22.1** na qual foi removido o cetel ocorrendo a formação da espirolactama **23.1** com sete centros estereogênicos. A cadeia lateral do álcool **25.1** foi instalada através do tratamento de **23.1** com a *cis*-crotilborana de Brown **24.1**. Sucessivas reações finalizadas por hidroestanição catalisada por paládio conduziu a espirolactama C26-C41 em 4% de rendimento total para 25 etapas (Esquema 27.1).



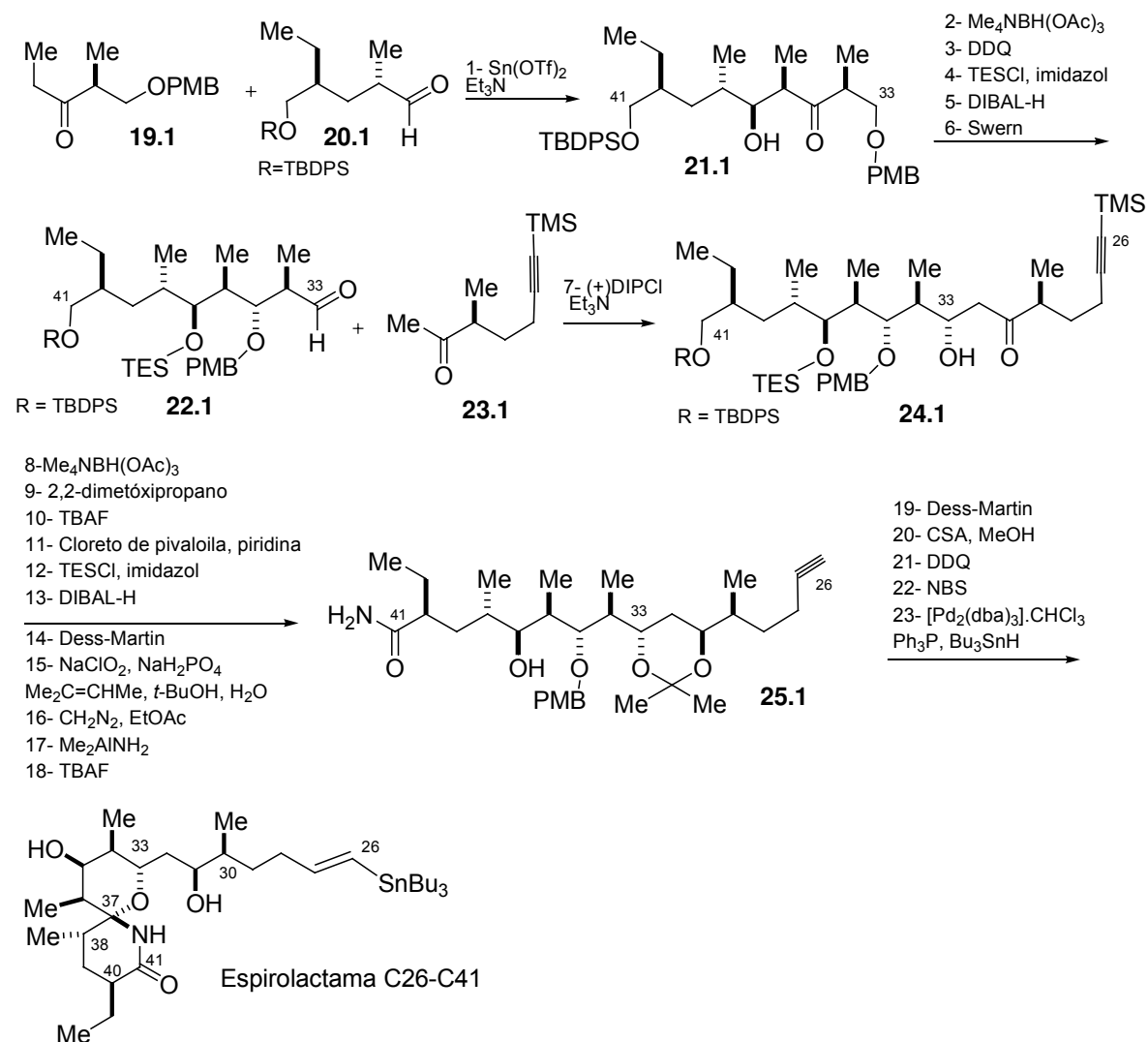
### Esquema 27.1

### 1.5.2. Síntese do fragmento espirolactama por Paquette e colaboradores.<sup>43</sup>

Em 2001, Paquette e colaboradores relataram a rota sintética que permitiu a obtenção da sangliferina A. A parte inicial desta rota, assim como na de Nicolaou, consiste na síntese do fragmento espirolactama C26-C41.

A estratégia adotada para construção do fragmento é baseada em uma seqüência de reações aldólicas seletivas. A primeira etapa-chave consiste na reação aldólica intermediada por estanho entre a etil cetona **19.1** e o aldeído **20.1** onde é criado o fragmento **21.1** contendo cinco dos nove centros estereogênicos da espirolactama.

Redução diastereosseletiva de **21.1** e reação aldólica intermediada por diisopinocaneilcloroborana entre o aldeído **22.1** e a metil cetona **23.1** conduz ao fragmento C26-C41 **24.1** contendo oito centros estereogênicos. Sucessivas transformações envolvendo redução diastereosseletiva de **24.1** conduziram ao fragmento **25.1** com os nove centros estereogênicos da espirolactama C26-C41. Uma seqüência de reações de desproteção e ciclização forneceu a espirolactama C26-C41 em 4% de rendimento total para 23 etapas (Esquema 28.1).



Esquema 28.1

## 2- Objetivos

Com a intenção de fornecer material para posteriores estudos biológicos e permitir a preparação de novos análogos, iniciamos os estudos visando a síntese do sistema espirobiciclo oxaazaespiro[5,5]undecanona da sangliferina A (espirolactama).

O objetivo inicial deste trabalho consistia na síntese do fragmento espirolactama **1.3** ou **2.3**, o qual contém 9 dos 17 centros estereogênicos da

sangliferina A (Figura 8). Em nossa avaliação, este fragmento pode ser obtido através dos intermediários **3.3** ou **4.3**, que por sua vez, podem ser provenientes de **5.3** ou **6.3**, respectivamente, obtido a partir de uma reação aldol 1,5-*anti* entre a metil cetona **7.3** e os aldeídos **8.3** ou **9.3**. A metil cetona **7.3** seria proveniente da amida de Weinreb **10.3** obtida a partir de **11.3** e **12.3**.

A numeração dos átomos de carbono em todos os intermediários segue a adotada na Figura 8, que segue o padrão descrito na referência 1.

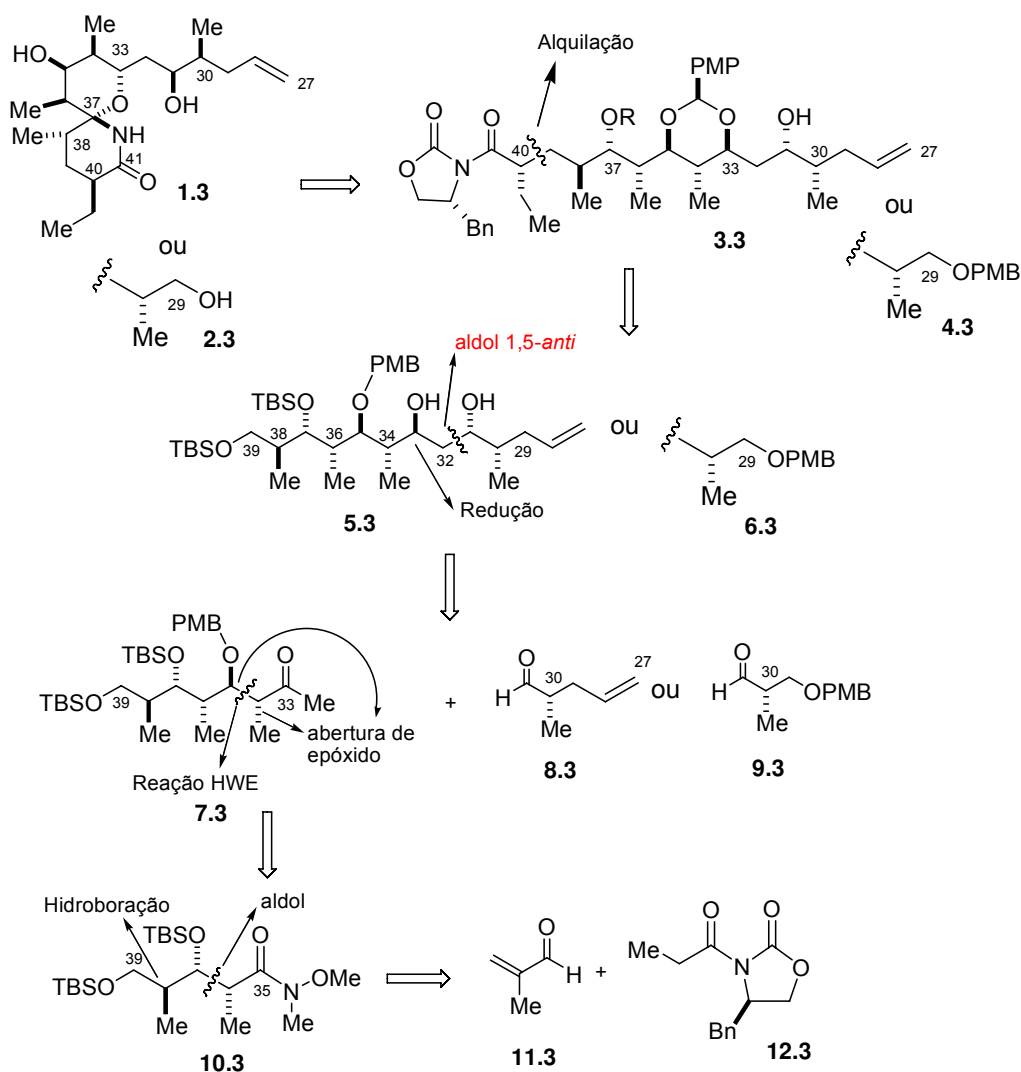
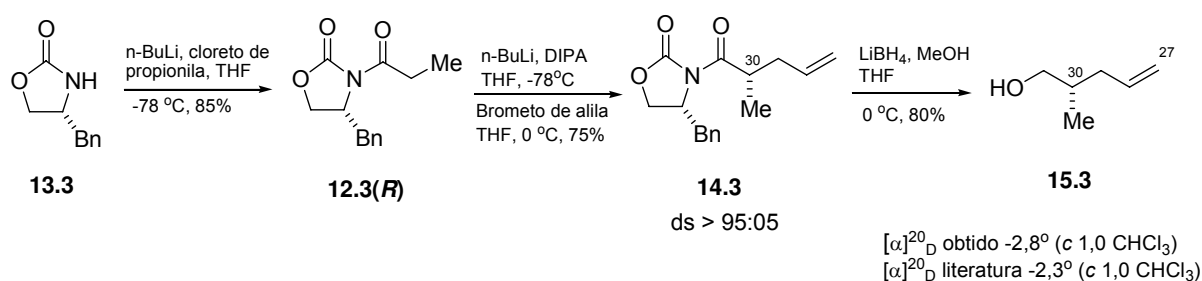


Figura 8- Análise retrossintética para as espirolactamas **1.3** e **2.3**.

### 3- Resultados e Discussão

#### 3.1. Proposta de síntese para o aldeído 8.3 (Fragmento C27-C31)

O tratamento de **13.3** com *n*-butil-lítio e cloreto de propionila forneceu a *N*-propioniloxazolidinona **12.3(R)** em 85% de rendimento após recristalização em hexano à baixa temperatura.<sup>45</sup> Posteriormente, foi realizada a reação de alquilação assimétrica da *N*-propioniloxazolidinona **12.3(R)** utilizando-se LDA (diisopropil amideto de lítio) e brometo de alila, a qual forneceu a imida **14.3** em 75% de rendimento e relação entre diastereoisômeros, determinada por RMN de <sup>1</sup>H, maior que 95:05 favorecendo **14.3**.<sup>46</sup> A imida **14.3** foi submetida a uma reação de redução com LiBH<sub>4</sub>/MeOH fornecendo o álcool **15.3** em 80% de rendimento, sendo que o auxiliar quiral **13.3** foi recuperado após recristalização em *n*-hexano, podendo ser reutilizado (Esquema 1.3).<sup>47</sup>



Esquema 1.3

<sup>45</sup> Gage, J.R.; Evans, D.A. *Org. Synth.* **1989**, 68, 83.

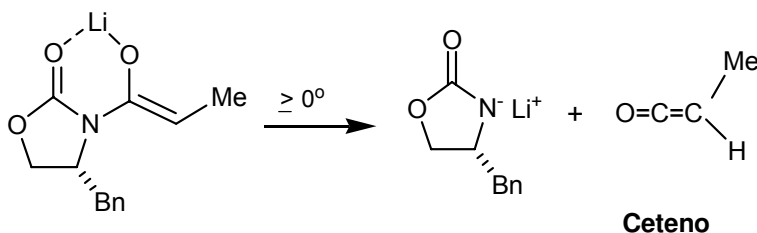
<sup>46</sup> Evans, D.A.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737.

<sup>47</sup> Evans, D.A.; Gage, J.R.; Leighton, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**; 114, 9434.

A confirmação da configuração absoluta do álcool **15.3** foi possível comparando-se os dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $[\alpha]_{\text{D}}$  com os disponíveis na literatura<sup>48</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  obtido  $-2,8^\circ$  (c 1,0  $\text{CHCl}_3$ );  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  literatura  $-2,3^\circ$  (c 1,0  $\text{CHCl}_3$ ).

Na reação de alquilação de **12.3(R)**, a concentração da solução do enolato de lítio em THF precisa ser controlada. Segundo o procedimento proposto por Evans, a concentração ideal para a solução do enolato de lítio em THF seria de 0,2-0,5 M. Para esta reação foi utilizada uma solução de concentração 0,3 M. O controle da concentração da solução do enolato em THF está relacionado com os diferentes estados de agregação que este pode adquirir em diferentes concentrações. A reatividade destes enolatos em reações de alquilação depende dos estados de agregação, assim, se o enolato apresenta-se como um hexâmero ou um tetrâmero sua reatividade é diminuída em comparação ao monômero.

A temperatura de enolização foi mantida inferior ou igual a  $0^\circ\text{C}$ , pois em temperaturas maiores que esta enolatos de oxazolidinonas podem se decompor via ceteno (Esquema 2.3).



**Esquema 2.3**

Fatores estéreos tornam-se marcantes quando se utiliza o modelo de Ireland<sup>49</sup> para racionalizar a geometria do enolato. Segundo este modelo, a

<sup>48</sup> Evans, D.A.; Bender, S.L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506.

remoção do H alfa carbonílico ocorre através de um estado de transição pericíclico envolvendo LDA e o substrato carbonílico (Figura 9).

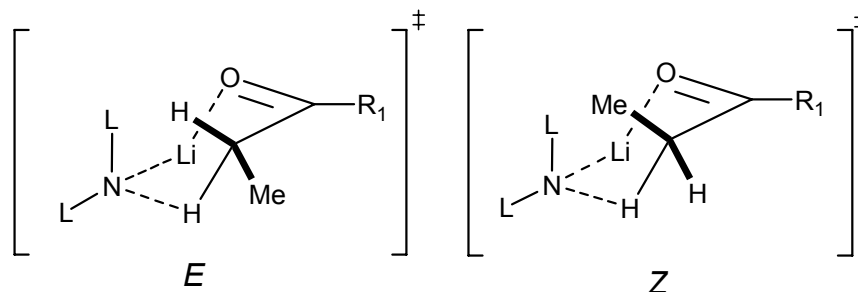


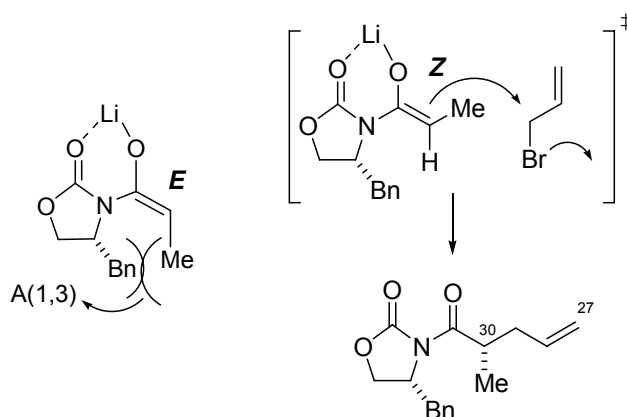
Figura 9- Modelo de Ireland.

Quando  $R^1$  não é um grupo volumoso, a interação não-ligante entre H e L é menor do que entre Me e L e mais do isômero (*E*) é produzido. Quando  $R^1$  é impedido, a interação não-ligante entre Me e  $R^1$  é maior do que a interação não-ligante entre  $R^1$  e H e em geral maior do que a interação entre Me e L, então a geometria (*Z*) para o enolato é favorecida.

As oxazolidinonas como a *N*-propioniloxazolidinona **12.3(R)** não formam enolatos de geometria (*E*) devido a interação alílica A(1,3) entre a porção do anel de oxazolidinona contendo o grupo benzil (-CHBn) e a metila ligada à dupla ligação do enolato (Esquema 3.3).<sup>50</sup> O correspondente enolato com geometria *Z* não apresenta esta interação.

<sup>49</sup> M.B. Smith, *Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed., McGraw-Hill, New York, **2002**.

<sup>50</sup> Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Vogel, E.; Taber, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.

**Esquema 3.3**

É notável a existência de uma preferência facial no ataque do enolato de lítio ao haleto de alquila nesta reação. O eletrófilo aproxima-se do enolato sempre pela face oposta àquela onde se encontra o substituinte C4 do anel de oxazolidinona. Este fato torna clara a participação de um enolato (Z) quelado ao lítio que restringe a liberdade rotacional e gera uma discriminação facial na dupla ligação do enolato. Então, a seleção diastereofacial é controlada pelo substituinte benzil do anel de oxazolidinona (Esquema 3.3).

Na clivagem redutiva de **14.3** (Esquema 4.2), a presença de MeOH é responsável pela formação de uma espécie mais estável e fortemente redutora representada pelo ânion metóxi-borohidreto ( $\text{BH}_3\text{OMe}^-$ )<sup>47</sup>. Na maioria dos casos a utilização apenas de  $\text{LiBH}_4$  fornece produtos com baixo rendimento, sendo que a adição de MeOH aumenta consideravelmente a eficiência da reação.

Este álcool é obtido facilmente após 3 etapas e 51% de rendimento total e a reação de oxidação de **15.3** ao aldeído **8.3** seria realizada apenas no momento do acoplamento com a metil cetona **7.3**, pois se tratando de um aldeído com um

centro quiral  $\alpha$ -carbonílico pode ocorrer racemização e comprometimento de sua quiralidade, além da provável volatilidade do mesmo.

### 3.2. Síntese do fragmento C29-C39

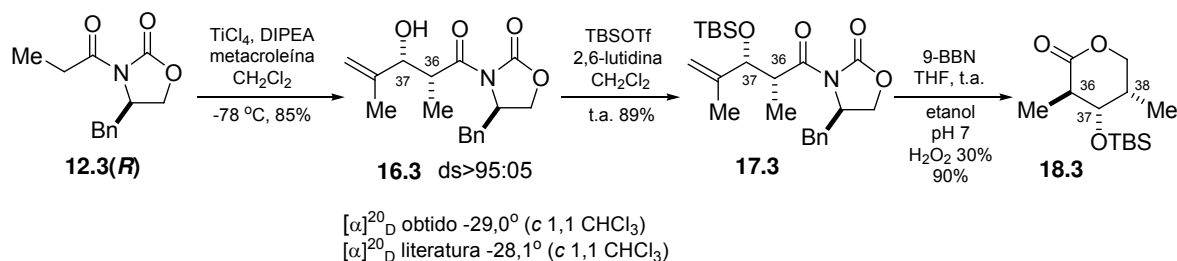
Embora o objetivo traçado inicialmente fosse a obtenção do fragmento espirolactama, neste trabalho conseguimos obter com sucesso o fragmento C29-C39. Foram testadas várias outras rotas alternativas para a obtenção desse fragmento, no entanto, sem sucesso. Optamos por descrever neste trabalho apenas a rota que, mesmo sofrendo pequenas modificações, conduziu ao fragmento desejado.

A reação aldólica entre a metacroleína e o enolato de titânio da *N*-propioniloxazolidinona **12.3(R)**<sup>51</sup> conduziu ao aldol **16.3** em 85% de rendimento, contendo a relação 1,2-*syn* desejada entre os centros C36 e C37 (Esquema 4.3). A relação entre os diastereoisômeros, determinada por RMN de <sup>1</sup>H, foi maior que 95:05 favorecendo o aldol **16.3**. A estereoquímica relativa e a configuração absoluta foram confirmadas pela comparação com dados espectroscópicos e de  $[\alpha]_D$  encontrados na literatura<sup>51,52,53</sup>:  $[\alpha]_D^{20}$  obtido +29,0° (c 1,07 CHCl<sub>3</sub>);  $[\alpha]_D^{20}$  literatura +28,1° (c 1,07 CHCl<sub>3</sub>). Proteção da hidroxila secundária de **16.3** com TBSOTf conduziu ao aldol protegido **17.3** em 89% de rendimento. A hidroboração do aldol sililado **17.3** consistiu na etapa mais difícil desta parte do projeto. Foram várias tentativas de se realizar e otimizar a reação que conduz a lactona **18.3** (Esquema 4.3) sendo esta obtida após modificações no processo.

<sup>51</sup> Evans, D.A.; Clark J.S.; Metternich, R.; Novak, V.J.; Sheppard, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866.

<sup>52</sup> Dias, L.C.; Baú, R.Z. Dissertação de Mestrado **2002**, Instituto de Química, UNICAMP.

<sup>53</sup> Dias, L.C.; Baú, R.Z.; Souza, M.A.; Zukerman-Schpector, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4325.



Esquema 4.3

O procedimento utilizado para a hidroboração de **17.3** foi extraído do trabalho de Day e colaboradores na síntese dos fragmentos C1-C7 e C17-C24 do (+)-discodermolídeo.<sup>54</sup> A reação forneceu uma mistura complexa de produtos que tornaram a purificação inviável.

Em todas as primeiras tentativas, o tratamento oxidativo, até então ignorado como possível etapa de problema, foi realizado utilizando-se as quantidades de co-solvente, tampão e  $\text{H}_2\text{O}_2$  indicadas no procedimento de Day e colaboradores. Neste, são utilizados 0,36 mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% por mmol da olefina. No entanto, o procedimento utilizado por Evans e colaboradores<sup>55</sup> para hidroborações em geral utiliza 2,17 mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% por mmol da olefina. Foi, então, adotada parte do procedimento de Day e parte do procedimento de Evans. A etapa de adição da borana utilizou 3 equivalentes de 9-BBN conforme o procedimento de Day, já a etapa de oxidação utilizou 2,17 mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% por mmol da olefina conforme o procedimento de Evans. Uma outra modificação interessante consistiu na realização da etapa oxidativa sob atmosfera inerte o que não havia sido feito nas tentativas anteriores. Este detalhe experimental está descrito nos procedimentos

<sup>54</sup> Day, B.W.; Kangani, C.O.; Avor, K.S. *Tetrahedron:Asymmetry* **2002**, 13, 1161.

<sup>55</sup> Evans, D.A.; Fitch, D.M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 454.

de Brown<sup>56</sup> onde as oxidações são realizadas sob argônio ou nitrogênio. A razão para esta precaução reside no fato de que as organoboranas são prontamente oxidadas pelo oxigênio do ar formando hidroperóxidos e álcoois.<sup>56</sup> As oxidações realizadas em atmosfera de oxigênio podem ter ocasionado a formação de subprodutos diastereoisoméricos que acabaram por dificultar a purificação do substrato desejado.

Após a oxidação sob atmosfera inerte durante 12 horas, foi possível observar que a placa cromatográfica de CCD (30% AcOEt/Hexano) tornava-se bem mais simplificada quando comparada com as situações anteriores o que dava indícios de que a purificação seria possível. Após todas estas modificações, finalmente, conseguiu-se isolar a lactona **18.3** pura em 90% de rendimento como apenas um diastereoisômero determinado por RMN de <sup>1</sup>H.

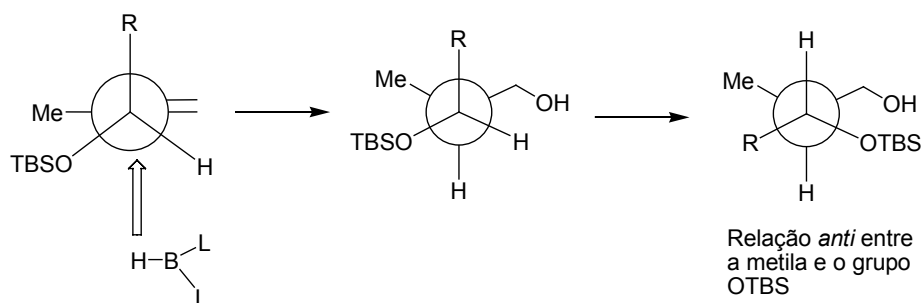
Apesar do sucesso nas modificações realizadas para obtenção da lactona, não foi possível tornar o procedimento reprodutível. Observou-se grandes flutuações no rendimento o que voltou a ser um problema. A atenção foi concentrada novamente na etapa da oxidação e em suas características. Quando foi medido o pH da solução após a adição de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% percebeu-se que este índice estava muito baixo, em torno de 4. Esta constatação foi a solução para o problema. O ânion hidroperóxido responsável pela oxidação do composto com boro é formado em pH igual ou maior que 7, obviamente, o tampão empregado não estava controlando o pH e o meio adquiriu caráter muito ácido comprometendo a formação do hidroperóxido. Desta forma, nos procedimentos

---

<sup>56</sup> Brown, H.C. *Organic Synthesis via boranes*, 1<sup>st</sup> ed., John Wiley & sons, New York, 1975.

posteriores, foram adicionadas algumas gotas de solução concentrada de NaOH até o pH atingir o valor 7. Nestas condições, foi possível tornar reprodutível a obtenção da lactona em rendimentos que variam em torno de 90%.

A racionalização da estereoquímica relativa obtida na hidroboração com 9-BBN pode ser feita através do estado de transição proposto por Burgess e Ohlmeyer<sup>57</sup> para reações análogas (Esquema 5.3).

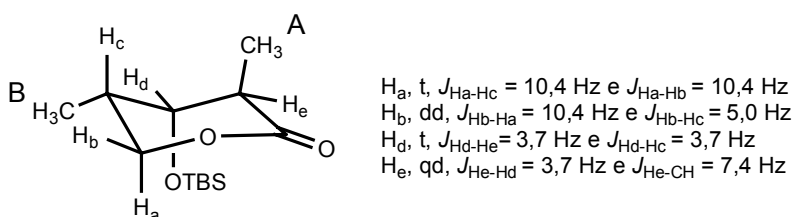


**Esquema 5.3**

Neste estado de transição percebe-se a presença de fatores eletrônicos e estéreos no controle da seletividade. O grupo doador de densidade eletrônica (grupo mais volumoso) adota uma conformação perpendicular ao plano da carbonila. Desta forma, através da interação entre o orbital  $\sigma$  C-R e  $\pi$  C=C, ocorre um aumento na energia do HOMO da olefina e a interação com o orbital “p” vazio do boro é intensificada. Além disto, o grupo (OTBS) adota uma conformação na qual são reduzidas as interações estéreas com a borana. Esta, por sua vez, aproxima-se da ligação dupla pelo lado oposto ao grupo “R”.

<sup>57</sup> Burgess, K.; Ohlmeyer, M.J. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1179.

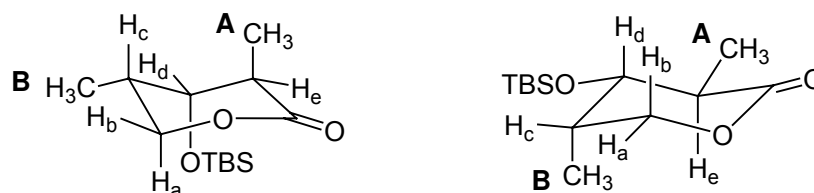
Foi possível, por comparação com os dados de RMN de  $^1\text{H}$  da literatura, determinar a estereoquímica relativa da lactona **18.3**. Esta consiste em uma meia-cadeira na qual consegue-se confirmar a estereoquímica relativa através da análise das constantes de acoplamento (Figura 10).



**Figura 10-** Confômero mais estável para a lactona **18.3** e constantes de acoplamento obtidas experimentalmente por RMN  $^1\text{H}$ .

O confômero indicado no esquema acima condiz com as constantes de acoplamento obtidas. Além de indicar uma relação *anti* entre a metila  $\alpha$ -carbonila e OTBS e uma relação *syn* entre este último e a metila  $\gamma$ -carbonila, é possível também notar qual é a conformação mais estável para a lactona. Nesta situação, existe a necessidade de  $H_c$  estar na posição axial para que  $H_a$  apresente uma constante geminal com  $H_b$  (10,4 Hz) e uma constante *trans*-pseudodiaxial com  $H_c$  (10,4 Hz). Se  $H_c$  estivesse na posição equatorial haveria apenas uma constante alta devido ao acoplamento geminal e uma constante pequena devido ao acoplamento pseudoaxial-pseudoequatorial. No entanto, para  $H_c$  ocupar a posição pseudoaxial é necessário que se tenha um confômero no qual OTBS encontra-se também nesta posição. Desta forma, a constante entre  $H_d$  e  $H_e$  adquire magnitude reduzida (3,7 Hz) devido ao acoplamento pseudoequatorial-pseudoequatorial, o mesmo acontecendo com a constante entre  $H_d$  e  $H_c$  (3,7 Hz) devido ao acoplamento pseudo-equatorial-pseudo-axial. O confômero com OTBS

pseudoequatorial apresenta uma interação butano-gauche com a metila B e uma interação butano-gauche com a metila A. Esta interação com a metila A, não existente no outro confôrmere, pode explicar o desfavorecimento do confôrmere com OTBS pseudoequatorial. Aparentemente, a interação 1,3 diaxial com  $H_a$  não têm um grande peso relativo na energia dos confôrmers.

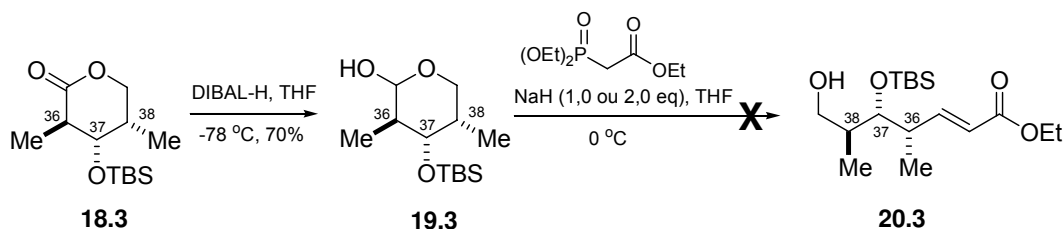


**Figura 11-** Confôrmers da lactona **18.3**.

A lactona **18.3** foi reduzida ao lactol **19.3** em 70% de rendimento utilizando-se 2 equivalentes de DIBAL-H, a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , sob adição lenta (Esquema 6.3).<sup>58</sup> Pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foi possível perceber a presença de dois isômeros em uma proporção de 86:14 na carbonila da lactona. Nesta etapa, foram tomados tais cuidados para evitar a abertura da lactona e a formação do diol (Esquema 6.3).

O lactol **19.3** se tratado com o ânion do trietil fosfonoacetato sob as condições de Horner-Emmons poderia conduzir ao éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **20.3** (Esquema 6.3).

<sup>58</sup> (a) Schuster, H.F.; Coppola, G.M. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, 31, 1381. (b) Maryanoff, B.E.; Reitz, A.B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.



Esquema 6.3

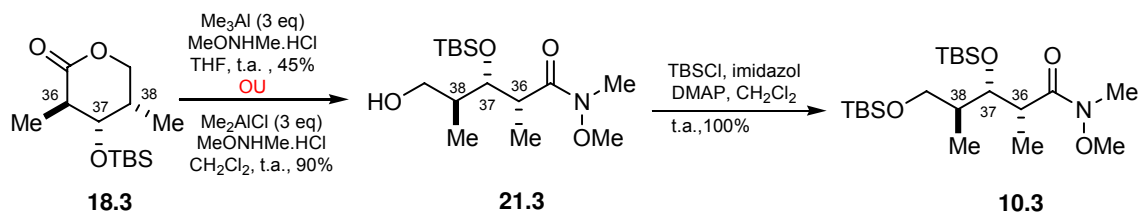
Inicialmente foi utilizado apenas 1 equivalente de NaH sob temperatura de 0 °C não sendo observada a formação do produto desejado. Ocorreu, na verdade, a recuperação de todo o material de partida. Posteriormente, utilizaram-se 2 equivalentes de NaH a temperatura ambiente. Esta modificação deve-se ao fato do primeiro equivalente de NaH ser responsável pela remoção do H da hidroxila e formação do hidróxi-aldeído aberto e o segundo pela formação do ânion do fosfonoacetato. A modificação não resultou em sucesso sendo recuperado apenas o material de partida. Não foram realizadas novas tentativas de formação de **20.3** envolvendo outros reagentes.

Assim sendo, decidiu-se abrir a lactona **18.3** e convertê-la à respectiva amida de Weinreb utilizando-se  $\text{Me}_3\text{Al}$  (3 equivalentes) e hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina<sup>59</sup> o que forneceu o intermediário **21.3** em 45% de rendimento (Esquema 7.3). Surpreendentemente, o rendimento para esta reação continuou baixo mesmo após o aumento do número de equivalentes de  $\text{Me}_3\text{Al}$ . Com a utilização de 5 equivalentes de  $\text{Me}_3\text{Al}$  foi possível obter a amida **21.3** em apenas 50% de rendimento. Baseado em um trabalho de T. Shimizu e colaboradores<sup>60</sup> onde é empregado o reagente  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  e *N,O*-dimetilhidroxilamina para a

<sup>59</sup> (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.

<sup>60</sup> Shimizu, T.; Osako, K.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2685.

amidação de lactonas de cinco membros com excelentes rendimentos, foi realizada a amidação da lactona **18.3** utilizando-se este novo procedimento. Com a utilização do reagente  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ , a espécie reativa é o  $\text{Cl}_2\text{AlNMe(OMe)}$ , formada *in situ* e nesta situação, o alumínio apresenta-se como um centro ácido mais forte quando comparado à espécie  $\text{ClMeAlNMe(OMe)}$  formada no procedimento padrão. Assim, é possível que a complexação do alumínio com o oxigênio exocíclico seja praticamente irreversível conduzindo à abertura da lactona e amidação desta em melhores rendimentos. Esta metodologia permitiu a abertura da lactona **18.3** com posterior formação da amida de Weinreb, conduzindo ao intermediário **21.3** em 90% de rendimento (Esquema 7.3). Proteção da hidroxila primária do intermediário **21.3** com  $\text{TBSCl}$ <sup>61</sup> forneceu a amida protegida **10.3** em rendimento quantitativo (Esquema 7.3).



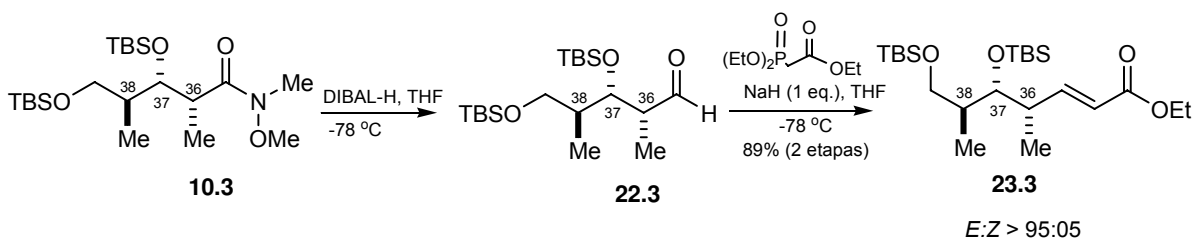
Esquema 7.3

Redução da amida **10.3** ao respectivo aldeído **22.3** utilizando-se DIBAL- $\text{H}$ <sup>54,62</sup> e posterior acoplamento de Horner-Wadsworth-Emmons com trietil fosfonoacetato forneceu o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **23.3** em 89% de rendimento para duas etapas ( $E:Z > 95:5$ , Esquema 8.3). O valor de 15,7 Hz para a constante de

<sup>61</sup> Hernandez, O.; Chaudhary, S.K. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 99.

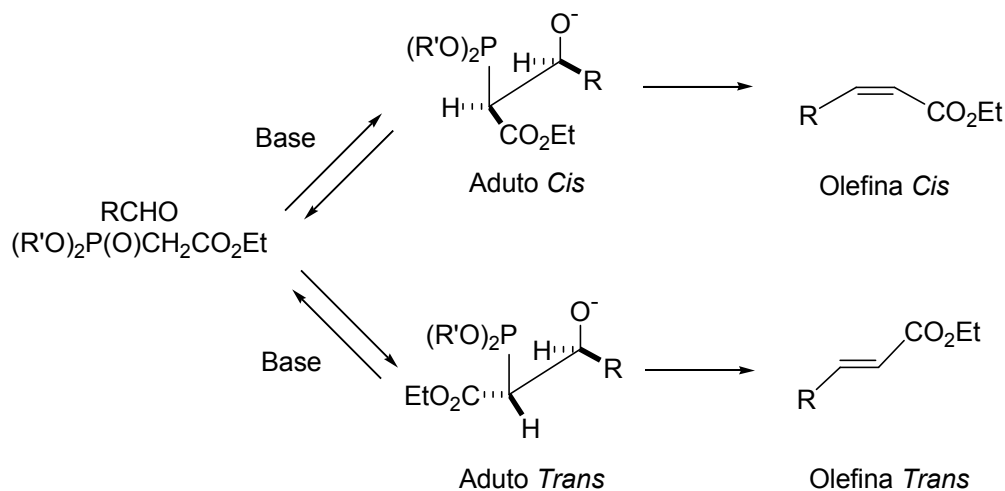
<sup>62</sup> Nahm, S.; Weinreb, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.

acoplamento entre os hidrogênios da dupla ligação confirma a geometria (*E*) da mesma.



**Esquema 8.3**

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*<sup>63</sup> (Esquema 9.3).



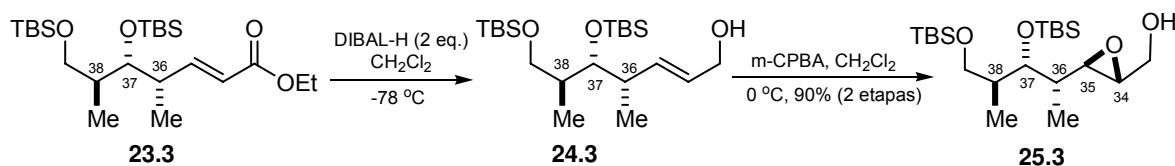
**Esquema 9.3**

A formação predominante das olefinas *trans* no caso dos reagentes dialquilfosfonoacetatos pode ser explicada como resultado da formação de adutos

<sup>63</sup> (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. Para recentes discussões sobre a origem da seletividade em reações de Wittig: (a) Robiette, R.; Richardson, J.; Aggarwal, V.K.; Harvey, J.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13468. (b) Robiette, R.; Richardson, J.; Aggarwal, V.K.; Harvey, J.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, artigo ASAP em 01/02/2006.

*trans* que são termodinamicamente mais estáveis. Já a formação predominante de olefinas *cis* pode ser resultado do aumento da eletrofilicidade do fósforo<sup>63</sup> devido ao caráter retirador de elétrons dos grupos substituintes como nos casos envolvendo fosfonatos de Still-Gennari<sup>64</sup> [bis(trifluoroetil)fosfonoacetatos] e fosfonatos de Ando<sup>65</sup> (diarilfosfonoacetatos). Estes fosfonatos (*Z*)-seletivos tornam a formação dos aduto intermediário *cis* irreversível e levam a decomposição para olefina *cis*.

Redução do éster **23.3** utilizando-se DIBAL-H conduziu ao álcool alílico **24.3**, o qual foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. Reação de epoxidação de **24.3** com *m*-CPBA<sup>66,67</sup> forneceu o epoxi-álcool **25.3** em 90% de rendimento (2 etapas) e diastereosseletividade maior que 95:05 determinada por RMN <sup>1</sup>H (Esquema 10.3).



Esquema 10.3

Miyashita e colaboradores<sup>66</sup> investigaram esta reação de epoxidação altamente eficiente e diastereosseletiva para sistemas do tipo 4-metil-5-(trietilsilil)-oxoalil álcoois no qual a epoxidação ocorre do lado oposto ao grupo OTBS. Este, serve não apenas como grupo protetor, mas também como grupo direcionador

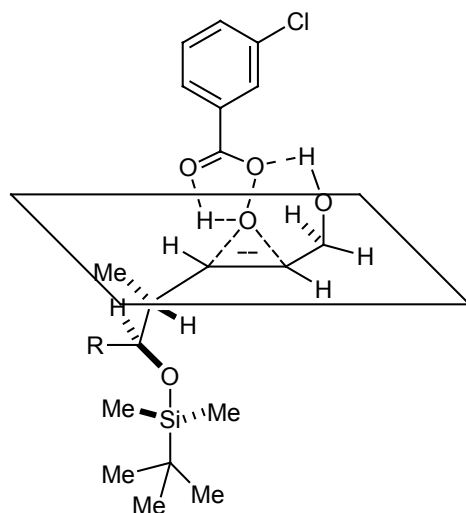
<sup>64</sup> Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405.

<sup>65</sup> (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.

<sup>66</sup> Maruyama, K.; Ueda, M.; Sasaki, S.; Iwata, Y.; Miyasawa, M.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4517.

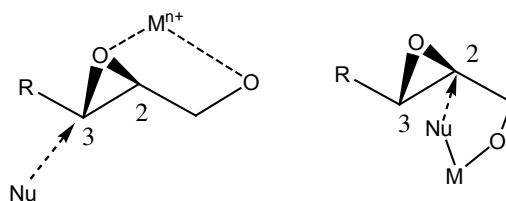
<sup>67</sup> (a) Dias, L.C.; Meira, P.R.R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4762. (b) Dias, L.C.; Oliveira, L.G.; Vilcachagua, J.D.; Nigsch, F. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2225. (c) Dias, L.C.; Oliveira, L.G. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3951. (d) Dias, L.C.; Oliveira, L.G. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2587.

para a epoxidação. O grupo sililoxi volumoso em C5 não permite a aproximação do peróxíácido *syn* a ele devido a fatores estéreos, deste modo, a conformação *anti* linear (Esquema 11.3) é mais favorável conduzindo ao epóxido **25.3**.



**Esquema 11.3**

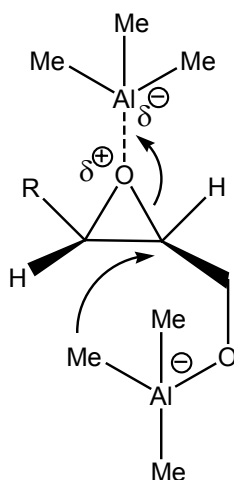
A próxima etapa envolveu a abertura regioseletiva do epóxi álcool **25.3**. Em princípio, existem dois sítios reativos nos epóxidos funcionalizados relacionados à abertura nucleofílica (C2 e C3). O controle por quelação vem sendo utilizado para dirigir a abertura na posição C3 através de um ataque intermolecular, enquanto a abertura na posição C2 deve-se a um ataque intramolecular em condições não-quelantes<sup>68</sup> (Esquema 12.3).



**Esquema 12.3**

<sup>68</sup> Righi, G.; Pescatore, G.; Bonadies, F.; Bonini, C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5649.

Assim, a utilização de reagentes organoalumínio conduz ao 1,2-diol via substituição na posição C3.<sup>69</sup> É interessante notar que o uso apenas de Me<sub>3</sub>Al leva a um ataque na posição C3 enquanto que o prévio tratamento do epóxido com *n*-BuLi para geração do alcóxido de lítio resulta em uma mudança notável na regioseletividade levando a um ataque em C2. Este resultado sugere um caminho alternativo de reação envolvendo um complexo de alumínio que prefere uma reação de substituição tipo 5-exo na posição C2 (Esquema 13.3).



**Esquema 13.3**

Tentativa de abertura do epóxido **25.3** com Me<sub>3</sub>Al e *n*-BuLi não conduziu ao produto desejado sendo recuperado apenas material de partida. Posteriormente, a reação de abertura do epóxido **25.3** foi realizada, utilizando-se cuprato de alta ordem (Me<sub>2</sub>CuCNLi<sub>2</sub>).<sup>70</sup> Este reagente pode ser formado *in situ* utilizando-se MeLi e CuCN a 78 °C.<sup>71</sup> Assim, foi possível obter o diol **26.3** em 87% de rendimento

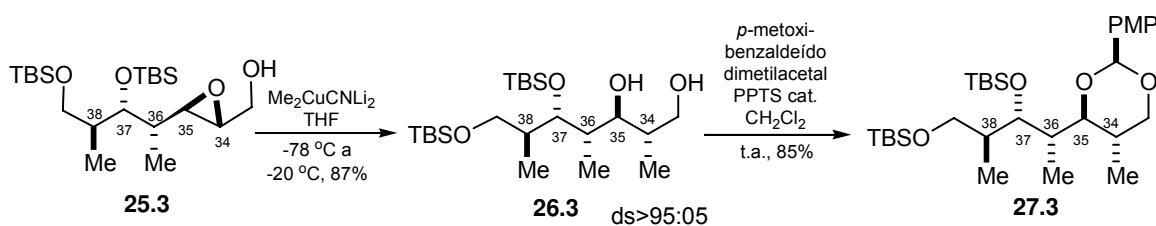
<sup>69</sup> Sasaki, M.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1765.

<sup>70</sup> (a) Lipshutz, B.H.; Wilhelm, R.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4696. (b) Lipshutz, B.H.; Wilhelm, R.S.; Koslowski, J.A. *Tetrahedron* **1984**, 40, 5005. (c) Lipshutz, B.H.; Wilhelm, R.S.; Koslowski, J.A.; Parker, D. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3928.

<sup>71</sup> (a) Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3873. (b) Dias, L.C.; Souza, M.A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5625. (c) Dias, L.C.; Meira, P.R.R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8883. (d) Dias, L.C.; Meira, P.R.R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 185.

com razão entre os diastereoisômeros maior que 95:05 determinado por RMN  $^1\text{H}$  (Esquema 14.3). Uma outra alternativa para realizar a abertura de epóxidos seria utilizar um reagente de Grignard, no entanto, os resultados geralmente são insatisfatórios devido à formação de produtos de eliminação e outras reações laterais. Estas reações devem-se ao caráter básico acentuado apresentado pelo reagente de Grignard. No caso dos cupratos de baixa ordem como  $\text{R}_2\text{CuLi}$ , este caráter é reduzido devido a menor característica iônica da ligação cobre-carbono e os produtos laterais não se formam. No entanto, os cupratos de baixa ordem são menos reativos e termicamente instáveis podendo degradar no meio reacional. Por outro lado os cupratos de alta ordem como  $\text{R}_2\text{CuCNLi}_2$  são mais reativos devido ao seu estado de agregação reduzido (apresenta-se como um monômero) e têm estabilidade considerável. Esta última característica surge da possibilidade de retrodoação para o orbital  $\pi^*$  do ligante CN.<sup>70</sup>

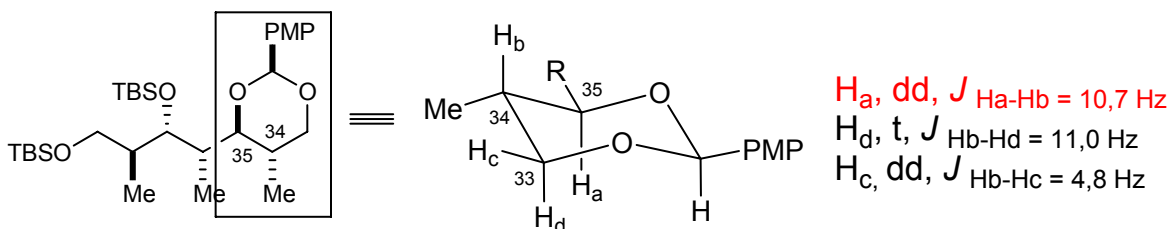
Tratamento do diol **26.3** com *p*-metoxibenzaldeído dimetilacetal e quantidade catalítica de PPTS<sup>72</sup> conduziu ao benzilidenoacetal **27.3** em 85% de rendimento (Esquema 14.3).



Esquema 14.3

<sup>72</sup> Burke, S.D.; Cobb, J.E.; Takeushi, K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2138.

Neste ponto foi possível a determinação da estereoquímica relativa dos centros C34 e C35 do intermediário **27.3** através da análise dos valores das constantes de acoplamento (Esquema 15.3).

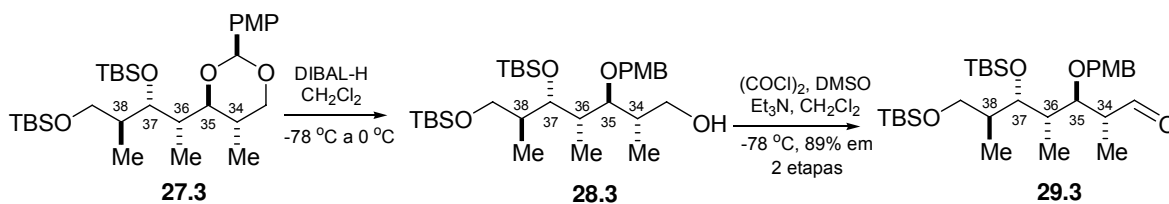


O alto valor para constante de acoplamento  $H_b-H_d$  (11,0 Hz) caracteriza uma relação *anti* entre os hidrogênios *trans*-diaxiais  $H_b$  e  $H_d$ . O baixo valor para constante de acoplamento entre os hidrogênios  $H_b$  e  $H_c$  (4,8 Hz) caracteriza uma relação axial-equatorial, respectivamente. O valor de 10,7 Hz para a constante de acoplamento entre  $H_a$  e  $H_b$  caracteriza, por sua vez, uma relação *trans*-diaxial entre estes hidrogênios. Desta forma, os centros C34 e C35 detêm uma relação *anti* gerada na abertura regio e diastereosseletiva do epóxido **25.3**.

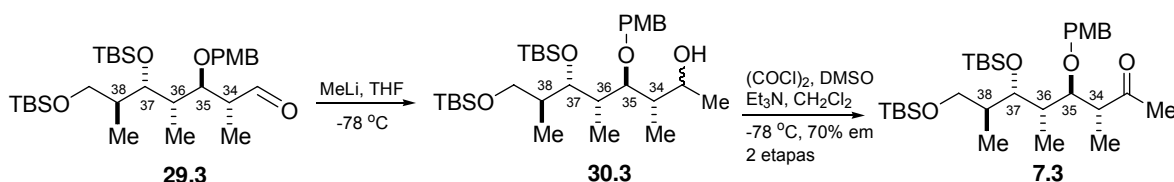
Abertura do benzilidenoacetal **27.3** com DIBAL- $H$ <sup>73</sup> seguido de oxidação do álcool **28.3** nas condições de Swern<sup>74</sup> forneceu o aldeído **29.3** em 89% de rendimento para 2 etapas (Esquema 16.3).

<sup>73</sup> Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1983**, 10, 1593-1596.

<sup>74</sup> (a) Mancuso, A.J.; Huang, S.L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480. (b) Mancuso, A.J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.



Adição de MeLi<sup>75</sup> ao aldeído **29.3** forneceu o álcool **30.3** que seguido de oxidação nas condições de Swern<sup>74</sup> conduziu a metil cetona **7.3**, correspondente ao fragmento C32-C39, em 70% de rendimento para 2 etapas (Esquema 17.3).



Com a obtenção da metil cetona **7.3** foram iniciados os estudos sobre a reação aldólica 1,5-*anti* visando a preparação do fragmento C29-C39. Segundo resultados obtidos em nosso grupo<sup>42,76</sup> as melhores seletividades para esta reação aldólica foram conseguidas a partir de metil cetonas com o acetal PMP. No entanto, existem resultados muito bons utilizando-se protetores como PMB e Bn.<sup>77</sup> Deste modo, foi realizado um estudo-modelo envolvendo a metil cetona **7.3** e o aldeído de teste **31.3(S)**.<sup>33,34</sup>

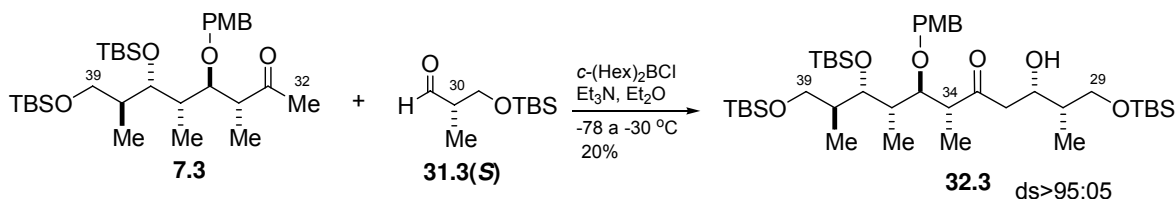
Inicialmente, a reação aldólica entre a metil cetona **7.3** e o aldeído **31.3(S)** utilizando-se (c-Hex)<sub>2</sub>BCl e Et<sub>3</sub>N conduziu à β-hidróxi cetona **32.3** correspondente

<sup>75</sup> Barbero, A.; Blanco, Y.; Garcia, C.; Pulido, F.J. *Synthesis* **2000**, 9, 1223.

<sup>76</sup> Dias, L.C.; Aguilar, A.M. Trabalho de pós-doutorado, **2005**, Processo Fapesp 04/02663-8, Instituto de Química, UNICAMP.

<sup>77</sup> (a) Paterson, I.; Gibson, K.R.; Oballa, R.M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 47, 8585. (b) Gustin, D.J.; VanNieuwenhze, M.S.; Roush, W.R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 26, 3443.

ao fragmento C29-C39 em apenas 20% de rendimento e relação entre diastereoisômeros, determinada por RMN  $^1\text{H}$ , maior que 95:05 (Esquema 18.3).<sup>42,76,78</sup>



**Esquema 18.3**

O baixo rendimento desta reação também havia sido obtido em outras situações estudadas no grupo e acreditávamos que algum problema na etapa de enolização era responsável por este resultado. A otimização das condições experimentais para esta reação será discutida adiante.

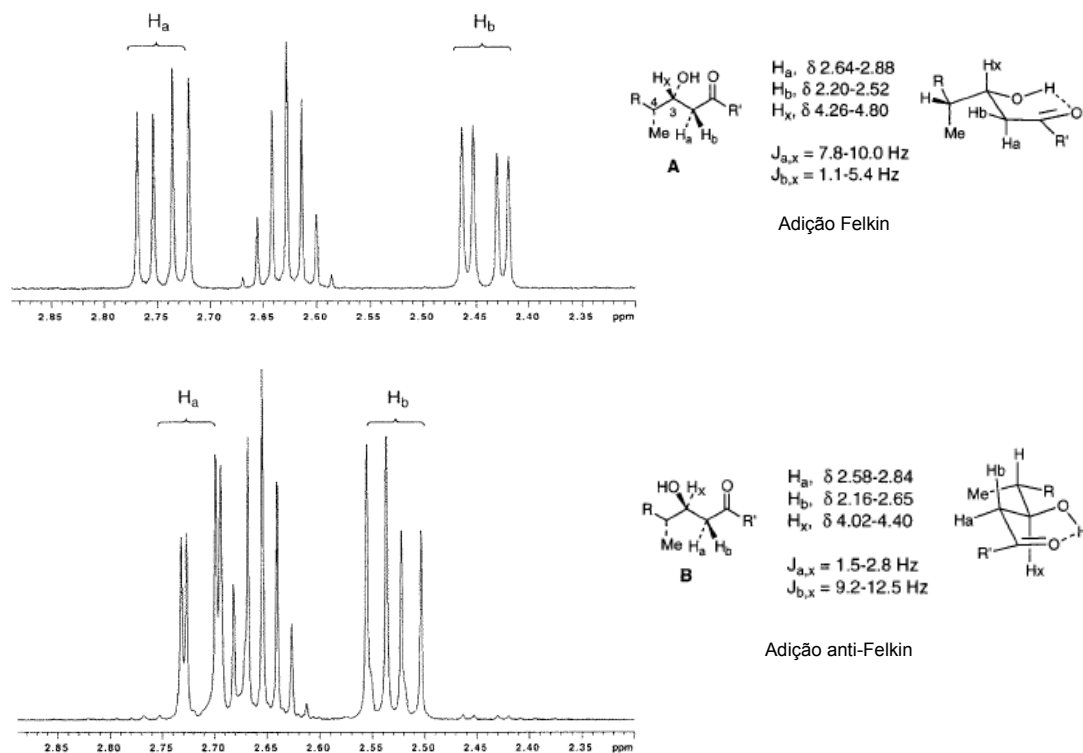
A determinação da estereoquímica relativa entre os centros C30 e C31 seria realizada utilizando a metodologia aplicada em outros estudos realizados no grupo.<sup>42,76</sup> Nestes estudos, foram executadas reações aldólicas, nas mesmas condições, entre enolatos de boro de metil cetonas quirais e aldeídos quirais e aquirais. Após derivatização, foi possível através das constantes de acoplamento obtidas dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , confirmar a estereoquímica 1,5-*anti* para vários adutos de aldol. No entanto, antes de realizar as derivatizações para um composto cíclico que permitisse a análise das constantes de acoplamento, tentamos utilizar as interessantes conclusões de Roush e colaboradores para

<sup>78</sup> Revisões sobre reações aldólicas: (a) Cowden, C.J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1. (b) Franklin, A.S.; Paterson, I. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 317. (c) Heathcock, C.H. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. Pergamon Press, New York, **1991**, Vol. 2, 181. (d) Kim, B.M.; Williams, S.F.; Masamune, S. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. Pergamon Press, New York, **1991**, Vol. 2, 239. (e) Paterson, I. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. Pergamon Press, New York, **1991**, Vol. 2, 301. (f) Braun, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 24. (g) Heathcock, C.H. *Asymm. Synth.* **1984**, *3*, 111. (h) Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Taber, T.R. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1.

determinação da estereoquímica relativa em  $\beta$ -hidróxicetonas análogas a nossa.<sup>79</sup>

No trabalho de Roush e colaboradores, realizaram-se reações aldólicas envolvendo aldeídos quirais e uma variedade de metil cetonas quirais e aquirais. A partir da análise direta dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foi possível determinar a estereoquímica relativa dos centros  $\beta$  e  $\gamma$ -carbonila das  $\beta$ -hidróxi cetonas obtidas. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  para estes substratos seguem um padrão de deslocamento químico e constantes de acoplamento para os hidrogênios  $\text{H}_a$ ,  $\text{H}_b$  e  $\text{H}_x$  segundo a adição Felkin ou anti-Felkin (Figura 12). Segundo Roush, para adutos Felkin “A”, o sinal de  $\text{H}_a$  aparece mais desprotegido que o sinal de  $\text{H}_b$ . Ambos aparecem como duplos dubletos. No entanto,  $\text{H}_a$  apresenta constante de acoplamento na faixa de 7,8-10,0 Hz com  $\text{H}_x$ . Já  $\text{H}_b$  apresenta constantes de acoplamento com  $\text{H}_x$  na faixa de 1,1-5,1 Hz. Para adutos anti-Felkin “B” observa-se que o sinal de  $\text{H}_a$  aparece mais desprotegido, no entanto, com constantes de acoplamento na faixa de 1,5-2,8 Hz. Já o sinal de  $\text{H}_b$  apresenta constantes de acoplamento na faixa de 9,2-12,5 Hz.

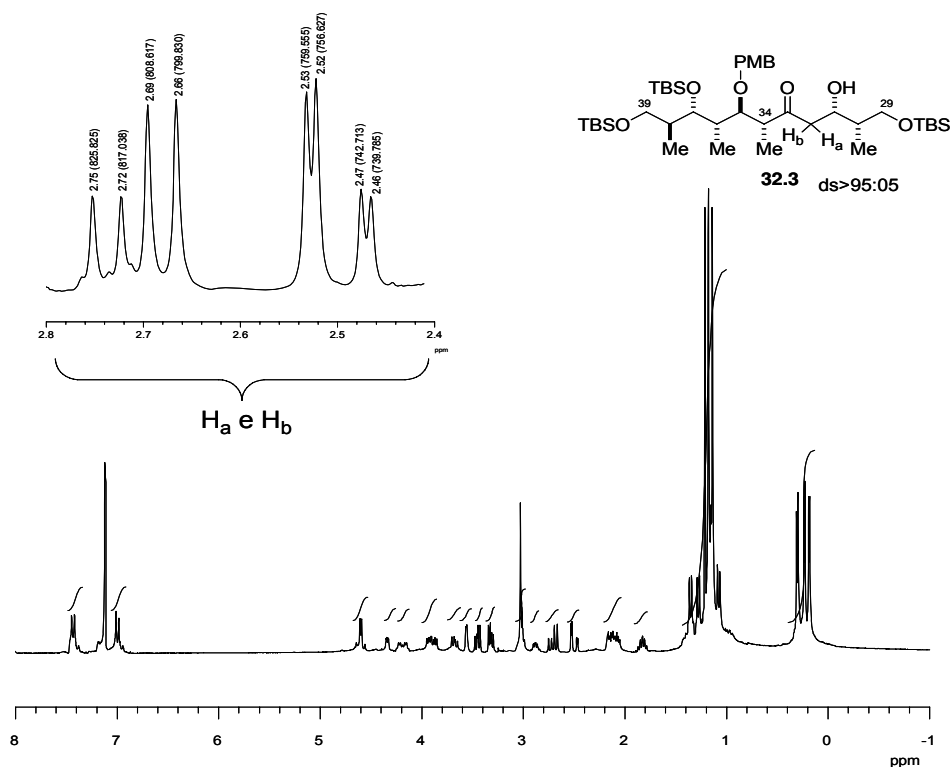
<sup>79</sup> Roush, W.R.; Bannister, T.D.; Wendt, M.D.; VanNieuwenhze, M.S.; Gustin, D.J.; Dilley, G.J.; Lane, G.C.; Scheidt, K.A.; Smith III, W.J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4284.



**Figura 12-** Padrões característicos para  $H_a$  e  $H_b$  em aldóis Felkin e anti-Felkin.

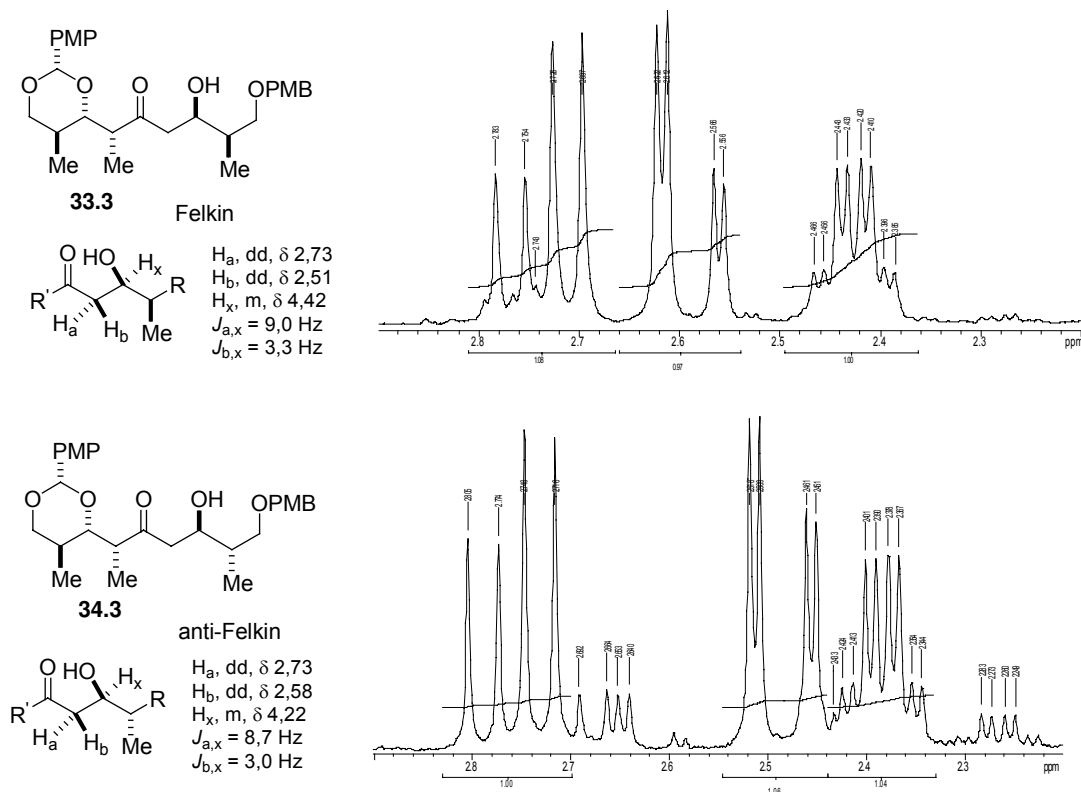
Também é possível perceber que os adutos Felkin apresentam os sinais de  $H_a$  e  $H_b$  mais separados que em adutos anti-Felkin.

Pela análise do espectro de RMN de  $^1H$  para a  $\beta$ -hidróxi cetona **32.3** (Figura 13), é possível perceber a presença de sinais característicos para  $H_a$  e  $H_b$ , em 2,71 e 2,49, respectivamente, que seguem o padrão para adição Felkin. As constantes de acoplamento  $J_{a,x}$  e  $J_{b,x}$  são 8,7 e 2,9 Hz, respectivamente, valores que se enquadram nos descritos para o produto Felkin segundo Roush. Os sinais de maior constante encontram-se em um deslocamento químico maior que os sinais de menor constante, também de acordo com o previsto por Roush. Estas observações evidenciariam a adição Felkin e a indução 1,5-*anti* na reação de formação de **32.3**.



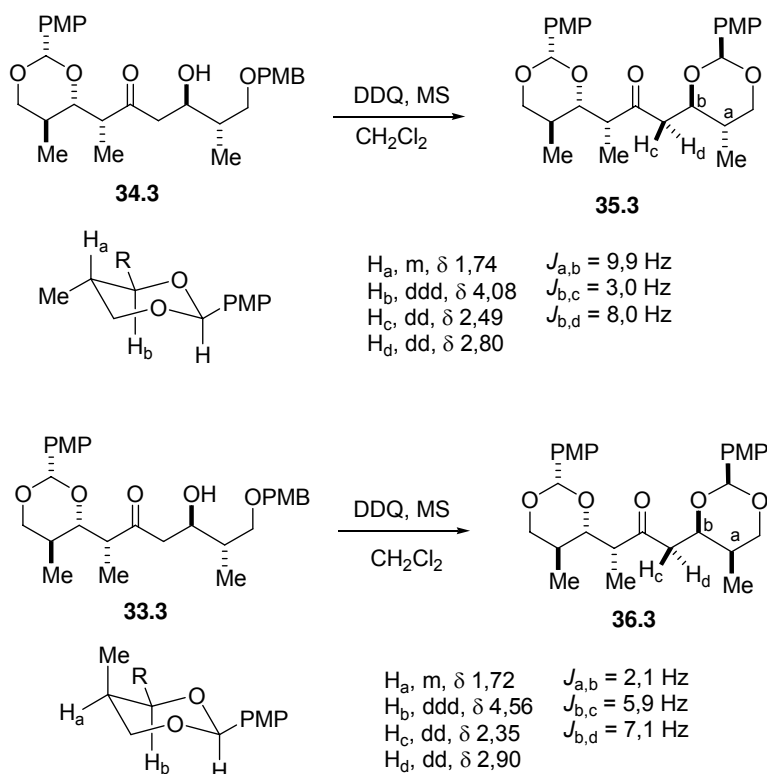
**Figura 13-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a  $\beta$ -hidróxi cetona **32.3**

No entanto, outros exemplos para esta reação obtidos recentemente em nosso laboratório não puderam ser analisados segundo o modelo de Roush. Para os aldóis **33.3** e **34.3**, os sinais mais desprotegidos referentes a  $H_a$  apresentam-se como duplo dubletos de constante de acoplamento alta. Considerando as conclusões de Roush e colaboradores não há como diferenciar os produtos Felkin e anti-Felkin (Esquema 19.3).



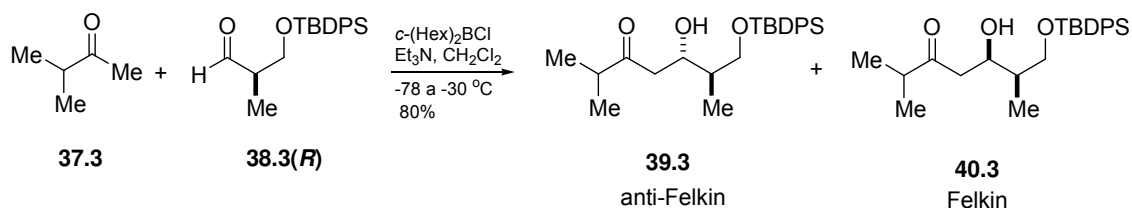
### Esquema 19.3

No caso do aldol **34.3**, foi preparado o correspondente benzilideno acetal **35.3** por tratamento com DDQ (Esquema 20.3). A análise das constantes de acoplamento obtidas no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , especificamente  $J = 9,9$  Hz, comprovaram que  $H_a$  e  $H_b$  são ambos axiais em **35.3**. Este resultado indica que o benzilideno acetal **35.3** deriva de um produto de aldol anti-Felkin (Esquema 20.3). De modo similar, o aldol **33.3** foi convertido no benzilideno acetal **36.3** por tratamento com DDQ e a constante de acoplamento medida entre  $H_a$  e  $H_b$  ( $J = 2,1$  Hz) em **36.3** confirma a estereoquímica Felkin para este caso (Esquema 20.3).



### Esquema 20.3

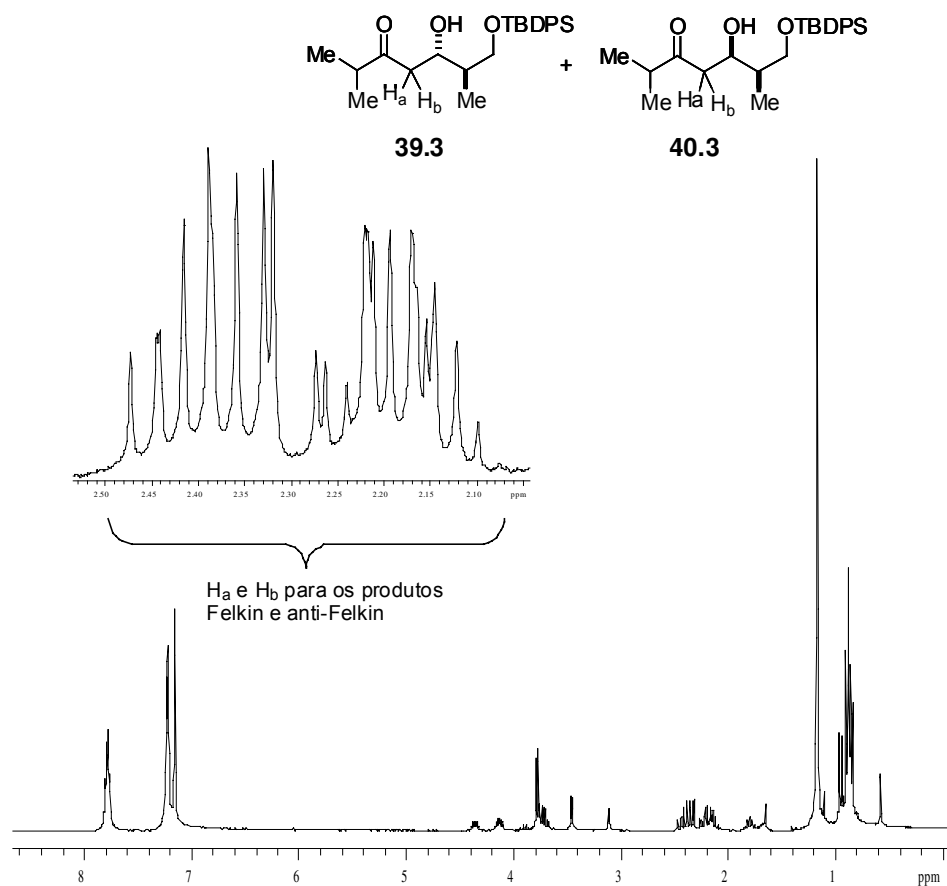
Os resultados descritos nos Esquemas 19.3 e 20.3 foram obtidos pela pesquisadora de pós-doutorado, Dra. Andrea Maria Aguilar. Voltando a este trabalho, outro exemplo que é inconsistente com o modelo descrito por Roush foi obtido a partir da reação de **37.3** com o aldeído **38.3(R)** utilizando-se  $(c\text{-Hex})_2\text{BCl}$  e  $\text{Et}_3\text{N}$  (Esquema 21.3). Nesta situação foi possível determinar a preferência facial do aldeído nas condições de reação com enolato de boro aquiral. O aldeído apresenta uma leve preferência para adição anti-Felkin (ds = 52:48).



### Esquema 21.3

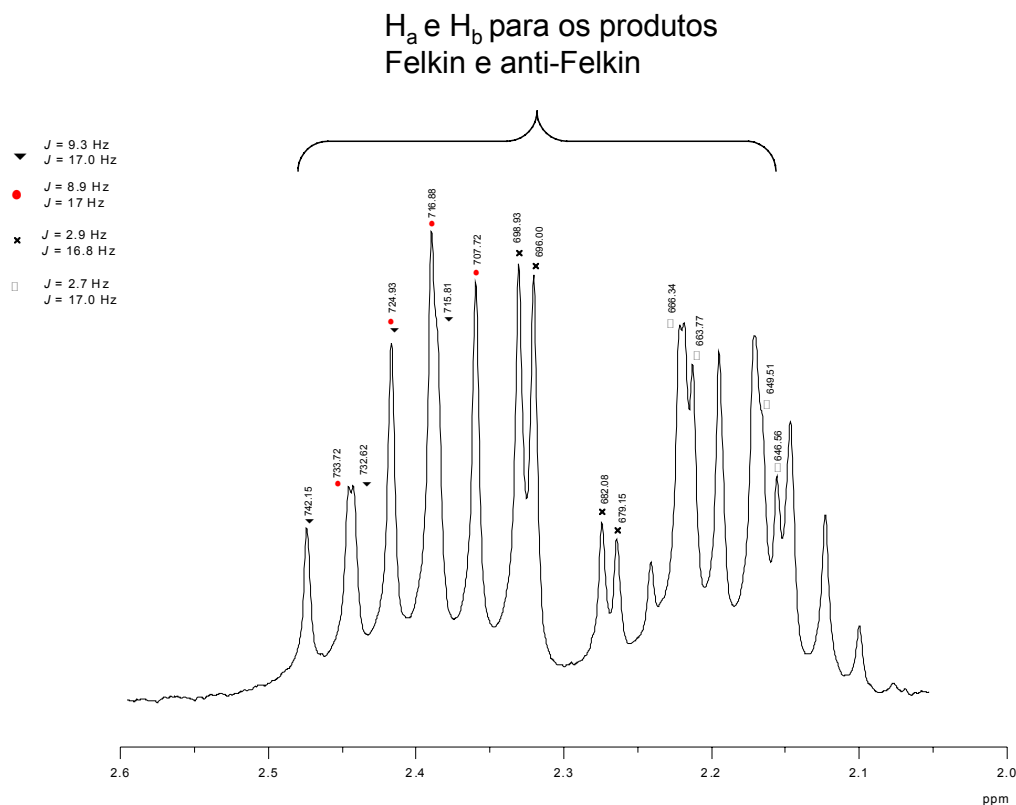
A reação descrita no Esquema 21.3 proporcionou a otimização das condições reacionais. Anteriormente, a ordem de adição dos reagentes consistia em adicionar primeiro a borana, seguido da amina e, por fim, a adição da solução da metil cetona em éter. Nesta situação, ocorre a formação de um complexo reversível da borana com a amina. A adição da metil cetona provoca a troca da amina pela metil cetona neste complexo e propicia a formação do enolato de boro. O solvente utilizado na reação foi  $\text{Et}_2\text{O}$ . A temperatura de enolização foi  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  com tempo de enolização de 1 h. As novas condições reacionais consistiram na inversão da ordem de adição dos reagentes. Inicialmente, a uma solução de metil cetona foi adicionada a borana e, por fim, a amina. A complexação do substrato com a borana torna os hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos mais ácidos e passíveis de serem removidos por uma amina terciária. A adição desta base dá continuidade ao processo de enolização. A temperatura de enolização foi, então, alterada para  $0\text{ }^\circ\text{C}$  e o tempo de enolização para 1,5 h. O solvente utilizado foi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  uma vez que este é menos susceptível à absorção de água o que garante a integridade dos reagentes. Estas modificações permitiram a obtenção do produto em 80% de rendimento (Esquema 21.3).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtido para os produtos **39.3** e **40.3** (Figura 14) mostra na região dos hidrogênios  $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$  (2,00-2,50 ppm) a presença dos hidrogênios para o produto Felkin e para o produto anti-Felkin uma vez que não houve notável preferência por um produto em relação ao outro (Felkin/anti-Felkin:42/58).



**Figura 14-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) para os produtos **39.3** e **40.3**.

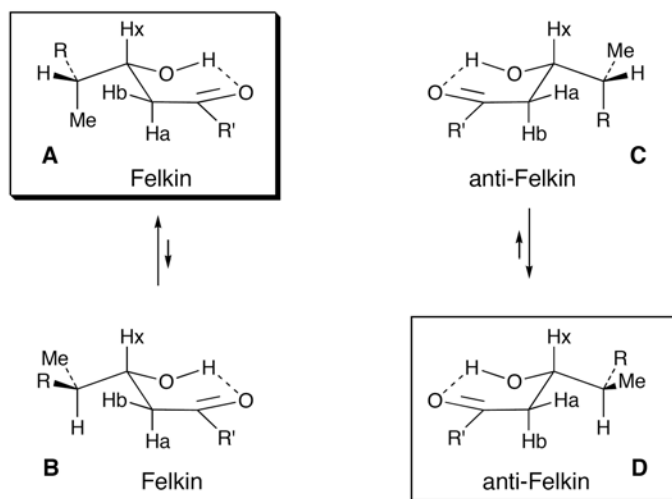
A figura 15 explicita os dois conjuntos de dubletos referentes aos produtos Felkin (**40.3**) e anti-Felkin (**39.3**). É possível perceber que os sinais com maior valor de  $J$  estão mais desprotegidos tanto para o produto Felkin como para o produto anti-Felkin o que impossibilita a aplicação do modelo de Roush.



**Figura 15-** Sinais para  $H_a$  e  $H_b$  nos produtos Felkin e anti-Felkin. Cada símbolo da legenda refere-se a um duplo duplete.

Estes resultados nos levaram a entrar em contato com o Professor Roush para obtermos outros detalhes sobre seu trabalho publicado. Essa tentativa foi bastante interessante, pois concluímos que realmente os adutos **34.3**, **35.3**, **39.3** e **40.3** não seguem o modelo de Roush. Uma explicação proposta relaciona-se com o volume da cadeia alquílica do aldeído quiral. Os compostos examinados por Roush são aldóis que derivam de aldeídos  $\beta$ -ramificados com um grupo “R” volumoso (Figura 16). Nestes casos, a conformação **A** (Figura 16) pode ser preferencial para adutos Felkin uma vez que o substituinte “R” está posicionado *anti* à ligação  $C_\alpha-C_\beta$ . Pela mesma razão, a conformação **D** (Figura 16) é

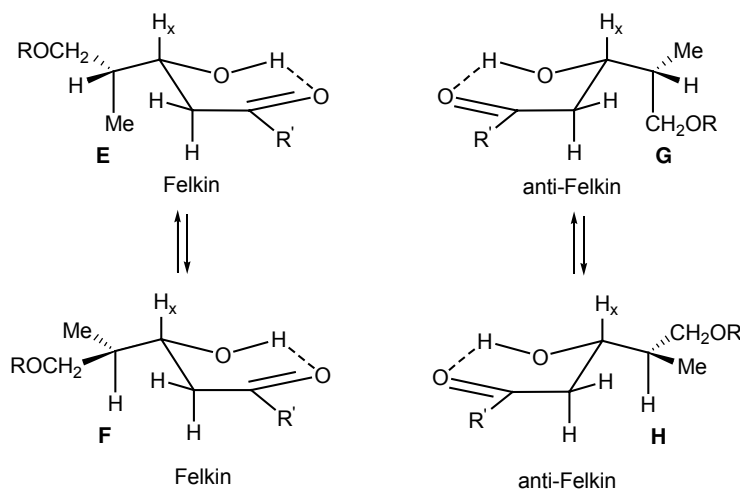
preferencial para produtos anti-Felkin quando o substituinte “R” é ramificado. Já as conformações **B** e **C** caracterizam-se por uma relação *gauche* entre o substituinte “R” e a ligação C<sub>α</sub>-C<sub>β</sub> e são desfavorecidas. Este fato cria uma restrição da liberdade rotacional do centro α-carbonílico e faz com que H<sub>a</sub> e H<sub>b</sub> nos aldóis Felkin e anti-Felkin estejam em ambientes magnéticos bem diferentes permitindo a verificação visual dos sinais de RMN <sup>1</sup>H segundo os padrões de Roush.



**Figura 16-** Conformações preferenciais para os produtos Felkin e anti-Felkin.

A situação é um tanto diferente em aldóis que derivam de aldeídos que não possuem ramificação na posição β (como nos casos em que não se verificou a validade do modelo de Roush). Neste, o volume estérico entre ROCH<sub>2</sub>- e Me- é comparável (Figura 17) e como resultado, a diferença de energia entre as conformações **E** e **F** (Figura 17) para os aldóis Felkin e entre **G** e **H** (Figura 17) para os aldóis anti-Felkin é pequena permitindo uma liberdade rotacional para o

centro  $\alpha$ -carbonílico. Deste modo, o ambiente químico para os hidrogênios  $H_a$  e  $H_b$  nos produtos Felkin e anti-Felkin é semelhante e não permite distinção entre ambos.

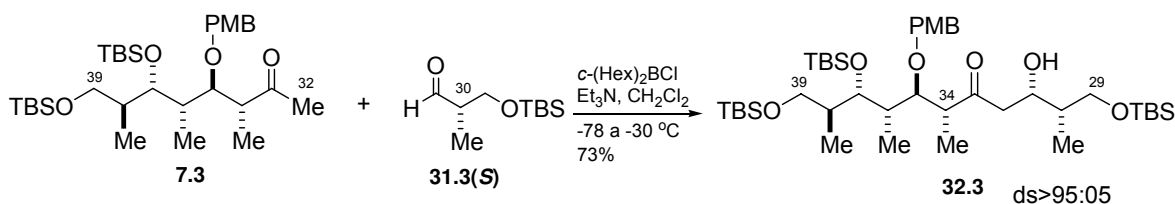


**Figura 17-** Equilíbrio conformacional para produtos Felkin e anti-Felkin derivados de aldeídos sem substituinte  $\beta$ -ramificado.

Os resultados deste trabalho, juntamente com outros resultados do grupo, foram publicados no *Journal of Organic Chemistry* no final de 2005<sup>80</sup> (“Concerning the Application of the  $^1H$  NMR ABX Analysis for Assignment of Stereochemistry to Aldols Deriving from Aldehydes Lacking  $\beta$ -Branches” Dias, L.C.; Aguilar, A.M.; Salles Jr., A.G.; Steil, L.J.; Roush, W.R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10461.)

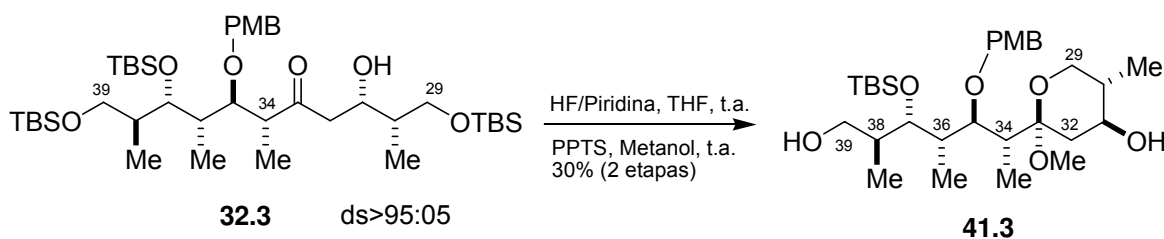
A aplicação das modificações realizadas com a isopropil metil cetona (**37.3**) na reação do enolato de boro da metil cetona **7.3** com o aldeído **31.3(S)** tornou possível a obtenção otimizada da  $\beta$ -hidróxicetona **32.3** em 73% de rendimento (Esquema 22.3).

<sup>80</sup> Dias, L.C.; Aguilar, A.M.; Salles Jr., A.G.; Steil, L.J.; Roush, W.R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10461.



### Esquema 22.3

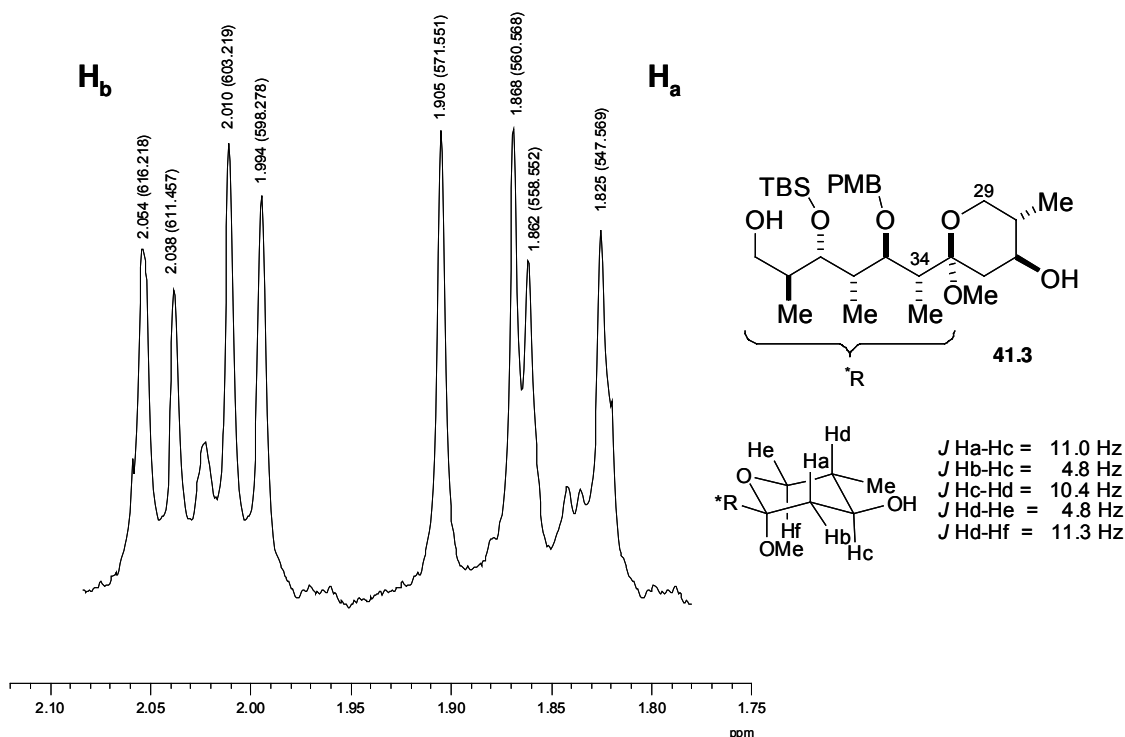
Diante da impossibilidade de se aplicar o modelo proposto por Roush e colaboradores, a determinação da estereoquímica relativa de **32.3** foi realizada através da derivatização para um intermediário cíclico. Desproteção das hidroxilas primárias de **32.3** com HF/Piridina em THF seguido de reação do triol resultante com PPTS em metanol<sup>79,81</sup> conduziu ao cetala **41.3** em 30% de rendimento para 2 etapas (Esquema 23.3).



### Esquema 23.3

Através do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do cetala **37.3** foi possível determinar a estereoquímica relativa entre os centros  $\beta$  e  $\gamma$  carbonílicos de **32.3** e confirmar a indução 1,5-*anti* obtida na reação aldólica entre o enolato de boro da metil cetona **7.3** e o aldeído **31.3(S)** (Figura 18).

<sup>81</sup> Liu, C.M.; Smith, W.J., III; Gustin, D.J.; Roush, W.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5770.

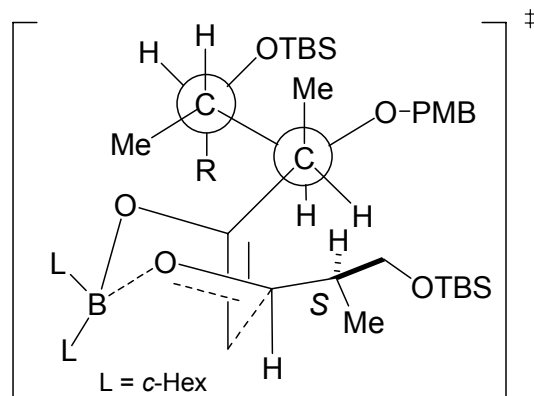


A análise das constantes de acoplamento obtidas no RMN de  $^1\text{H}$  para o cetel **41.3**, especificamente  $J_{\text{H}_a-\text{H}_c} = 11.0$  Hz,  $J_{\text{H}_c-\text{H}_d} = 10.4$  Hz, and  $J_{\text{H}_d-\text{H}_f} = 11.3$  Hz, comprovam que os hidrogênios  $\text{H}_a$ ,  $\text{H}_c$ ,  $\text{H}_d$  e  $\text{H}_f$  são todos axiais em **41.3**. Este resultado indica que o cetel em questão deriva de um produto de aldol 1,5-*anti* (Felkin).

A origem da indução 1,5-*anti* em reações aldólicas envolvendo enolatos de boro de metil cetonas ainda é objeto de investigações.<sup>82</sup> O modelo proposto para racionalizar a seletividade na reação entre o enolato de boro da metil cetona **7.3** e

<sup>82</sup> Para uma recente discussão sobre a origem da indução 1,5-*anti*: Stocker, B.L.; Teesdale-Spittle, P.; Hoberg, J.O. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 330.

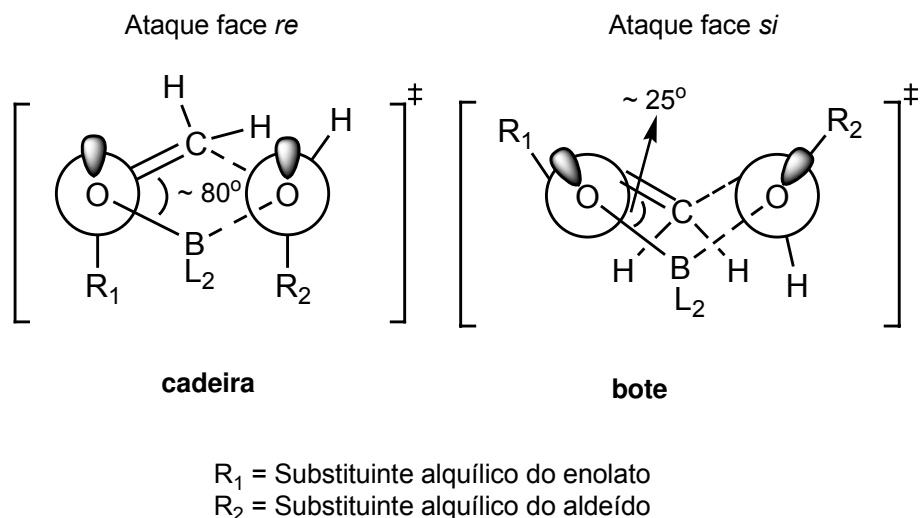
o aldeído **31.3(S)** tem como principal característica um estado de transição cíclico em conformação tipo bote (Esquema 24.3).<sup>83,42</sup>



**Esquema 24.3**

Para este caso, a conformação bote possui vantagens notáveis em relação à conformação cadeira. O hidrogênio no centro  $\alpha$ -carbonílico do enolato adquire conformação eclipsada com a dupla ligação C=C do mesmo para minimização da tensão alílica A(1,3). A conformação bote diminui as interações não-ligantes entre o substituinte do carbono  $\alpha$ -carbonílico no enolato e os ligantes do boro. O ângulo torcional C=C-O-B em uma conformação bote é de cerca de  $25^\circ$  enquanto este mesmo ângulo em uma conformação cadeira é de cerca de  $80^\circ$ . Esta diferença angular ocasiona um afastamento entre o substituinte alquílico do aldeído e o substituinte alquílico do enolato diminuindo as interações estéreas entre ambos (Esquema 25.3).

<sup>83</sup> (a) Li, Y.; Paddock-Row, M.N.; Houk, K.N. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1535. (b) Bernardi, F.; Robb, M.A.; Suzzi-Vall, G.; Tagliavini, E.; Trombin, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6472. (c) Braun, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 24. (d) Paterson, I.; Goodman, J.M.; Lister, M.A.; Schumann, R.C.; McClure, C.K.; Norcross, R.D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663.



### Esquema 25.3

De forma semelhante, os pares de elétrons não-ligantes dos átomos de oxigênio também se distanciam um do outro reduzindo a repulsão eletrostática entre ambos.

A preferência facial do aldeído (ataque pela face *si*) conduz ao produto de aldol 1,5-*anti* em um ataque Felkin. A disposição das ligações  $C_\beta$ -O e  $C_\delta$ -O do enolato,  $C=O$  do aldeído e  $C-OBL_2$  também do enolato permitem uma minimização efetiva do momento de dipolo total do estado de transição visto que estas ligações estão aproximadamente *anti* uma em relação à outra quando tomadas aos pares.

Os resultados obtidos neste trabalho foram submetidos para publicação na revista *Tetrahedron Letters* no dia 02/01/2006:<sup>84</sup> “*Studies on the total synthesis of sangliferin A: stereoselective synthesis of the C29-C39 fragment*”. Dias, L.C.; Salles Jr., A.G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2213. O artigo foi aceito para publicação em 20/01/2006.

<sup>84</sup> Dias, L.C.; Salles Jr., A.G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2213.

## 4. Conclusões

A síntese do fragmento C29-C39 da sangliferina A requer 16 etapas e conduziu à  $\beta$ -hidróxicetona **32.3** em 18% de rendimento total.

Dos 17 centros estereogênicos da sangliferina A, foram preparados 7 centros com alto esterocontrole.

Como etapas mais importantes na rota sintética destacam-se a reação aldólica do enolato de titânio derivado da *N*-propioniloxazolidinona **12.3(R)** com metacroleína fornecendo o aduto aldol **16.3** em 85% de rendimento e *ds*>95:05. Hidroboração do aduto aldol protegido **17.3** com 9-BBN conduzindo a lactona **18.3** em 90% de rendimento e *ds*>95:05. Epoxidação do álcool alílico **24.3** com *m*-CPBA fornecendo o *anti*-epóxi álcool **25.3** em 90% de rendimento para 2 etapas e *ds*>95:05. Abertura do epóxi álcool **25.3** com  $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2$  conduzindo ao diol **26.3** em 87% de rendimento com alta regiosseletividade. Neste ponto, foi determinada a estereoquímica relativa do diol após conversão para PMP-acetal **27.3**. A etapa chave desta síntese envolveu a reação aldólica 1,5-*anti* mediada por boro da metil cetona **7.3** com o aldeído **31.3(S)**. A otimização das condições desta reação permitiram a obtenção da  $\beta$ -hidróxicetona **32.3** em 73% de rendimento. Determinação da estereoquímica relativa de **32.3** através da derivatização para o cetel **41.3** comprovou a relação 1,5-*anti* obtida no produto de aldol.

Como resultado, a rota sintética para o fragmento C29-C39 da sangliferina A pode vir a ser aplicada na preparação do fragmento espirolactama assim como de análogos adicionais.

## **5. Parte Experimental**

## 5.1. Reagentes e Solventes

Todas as reações foram realizadas em atmosfera de argônio, balões flambados e utilizando agitador magnético. Trietilamina, 2,6-lutidina, diisopropiletilamina, diisopropilamina, dimetilsulfóxido, diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Metanol foi seco com  $\text{Mg/I}_2$  e destilado de  $\text{Mg}(\text{MeO})_2$ . Tetrahidrofurano foi tratado com hidreto de cálcio, sódio e destilado antes do uso. Cloreto de oxalila, tetracloreto de titânio, brometo de alila e metacroleína foram destilados imediatamente antes do uso. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio.

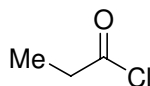
## 5.2. Métodos Cromatográficos

As cromatografias de adsorção em coluna (cromatografia “*flash*”) foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (230 - 400 mesh) e pressão com bomba de vácuo. Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações. As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando-se placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck). As visualizações foram auxiliadas por lâmpada de UV, imersão em ácido fosfomolibdico e/ou solução de permanganato de potássio e posterior aquecimento.

### 5.3. Métodos Espectrométricos

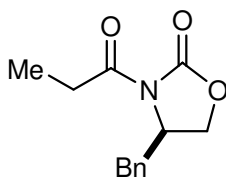
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN- $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN- $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos no aparelho Varian Gemini 300. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna para o RMN de  $^1\text{H}$ , clorofórmio deuterado (7.25 ppm) e benzeno deuterado (7.16 ppm) e para RMN de  $^{13}\text{C}$ , clorofórmio deuterado (77.0 ppm) e benzeno deuterado (128.0 ppm). A multiplicidade das bandas de absorção dos prótons nos espectros de RMN- $^1\text{H}$  foram indicadas segundo a convenção: ap. (aparente), s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), t (triplete), q (quarteto), dd (duplo dubleto), ddt (duplo duplo triplete), ddd (duplo duplo dubleto), qd (quarteto de dubletos), qt (quinteto), m (multiplete). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN- $^1\text{H}$  estão organizados segundo a convenção:  $\delta$  deslocamento químico (multiplicidade, número de hidrogênios, constante de acoplamento em Hz). Os espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho Bomem MB-series FTIR-Hartmann & Braun Michelson. As medidas de rotação óptica foram obtidas nos Polarímetros Carl Zeiss Jene Polamat A (lâmpada de Hg) e LEP A2 (lâmpada de Na), utilizando celas de 1 cm de diâmetro, as concentrações são expressas em g/100 mL. As medidas de ponto de fusão foram feitas em um aparelho MQAPF 301—Microquímica Ind. e Com. Ltda. Os espectros de massa e massa de alta resolução foram obtidos de um Espectrômetro de Massa VGAutoespec—Micromass.

## 5.4. Procedimentos e Caracterizações



cloreto de propionila

Em um balão de duas bocas flambado e sob atmosfera de argônio, equipado com um condensador de refluxo e funil de adição, foram adicionados 11,6 mL (158,0 mmol) de cloreto de tionila, mantendo-se o sistema sob refluxo. Adicionaram-se, durante um período de 30 minutos, 10,0 mL (134,0 mmol) de ácido propiônico por meio de um funil de adição. Os gases liberados foram absorvidos em água. Ao término da adição do ácido propiônico, a mistura reacional foi mantida sob refluxo por 2 horas. O produto foi purificado por microdestilação, P.E.: 76-79 °C (P.E. lit.<sup>45</sup>: 77-79 °C).

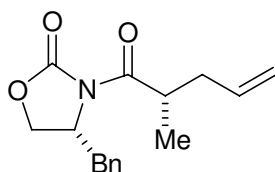


**12.3(R)**

(R)-4-benzil-3-propioniloxazolidin-2-ona

Em um balão de 150 mL flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 4,750g (26,80 mmol) da oxazolidinona **13.3** seguidos de 85,0 mL de THF. O sistema foi levado à temperatura de -78 °C e então se adicionaram, gota a gota, 18,8 mL (27,10 mmol) de uma solução 1,48M de *n*-BuLi em hexano, por um período de aproximadamente 15 minutos, seguido pela adição de 2,6 mL (29,50

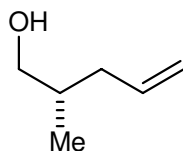
mmol) de cloreto de propionila. A solução resultante foi mantida sob agitação por 30 minutos a  $-78^{\circ}\text{C}$  e posteriormente a temperatura ambiente por mais 2 horas. O excesso de cloreto de propionila foi consumido pela adição de 17 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador a pressão reduzida e a mistura resultante extraída com duas porções de 25 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A fase orgânica foi lavada com 20 mL de solução aquosa de  $\text{NaOH}$  1,0 M e 20 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$ . As fases orgânicas reunidas foram secas com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtradas e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. Obtiveram-se 5,29g do produto, após recristalização em n-hexano, em um rendimento de 85%.  $R_f = 0,43$  (40% de  $\text{AcOEt}$ /hexano). P.F.:  $44-45^{\circ}\text{C}$  (P.F. lit.<sup>45</sup>:  $44-46^{\circ}\text{C}$ ).  $[\alpha]_D^{20} = +100,5$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{EtOH}$ ),  $[\alpha]_D^{20}$  lit.<sup>45</sup> =  $+99,5$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{EtOH}$ ). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,21 (m, 5H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,24-4,16 (m, 2H), 3,32 (dd, 1H,  $J = 13,3$  Hz,  $J = 3,2$  Hz), 3,02-2,92 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H,  $J = 13,3$  Hz,  $J = 9,7$  Hz), 1,21 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174,0; 153,5; 135,2; 129,3; 128,9; 127,3; 66,1; 55,1; 37,8; 29,1; 8,3

**14.3**

(*R*)-4-benzil-3-((*S*)-2-metilpent-4-enoil)oxazolidin-2-ona

Em um balão de 15 mL flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 0,3 mL de diisopropilamina (2,40 mmol) em 2,0 mL de THF. O sistema foi levado a temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  e então adicionaram-se

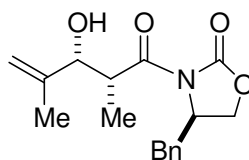
cuidadosamente 0,9 mL de *n*-Butil lítio (2,28M em hexano, 2,20 mmol). Após a solução ser agitada por 15 minutos nesta temperatura, 0,500g (2,14 mmol) de **12.3(R)** em 6,0 mL de THF foram adicionados gota a gota. A solução foi agitada por 30 minutos e então 0,6 mL (6,00 mmol) de brometo de alila foram adicionados vagarosamente, a mistura reacional foi agitada nesta temperatura por 2 horas. A reação foi interrompida com solução aquosa de NH<sub>4</sub>Cl e extraída com 3 porções de 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. As fases orgânicas foram reunidas e secas com MgSO<sub>4</sub> anidro. Purificação por coluna cromatográfica “flash” (20% de AcOEt/hexano) forneceu 0,435g (1,60 mmol) de **14.3** como um óleo incolor em 75% de rendimento. *R*<sub>f</sub> = 0,45 (25% de AcOEt/hexano). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,21 (m, 5H), 5,81 (ddt, 1H, *J* = 17,00; 9,89 e 6,96 Hz), 5,06 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,85 (st, 1H, *J* = 6,60 Hz), 3,27 (dd, 1H, *J* = 13,30 e 3,20 Hz), 2,69 (dd, 1H, *J* = 13,3 e 9,7 Hz), 2,52 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,20 (d, 3H, *J* = 6,96 Hz). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176,4; 153,1; 135,4; 135,2; 129,4; 129,0; 127,3; 117,1; 66,0; 55,3; 38,1; 37,9; 37,1; 16,4.

**15.3**

(*S*)-2-metilpent-4-en-1-ol

Em um balão de 25 mL flambado e sob atmosfera de argônio adicionaram-se 0,256g (0,93 mmol) de **14.3** seguido de 3,1 mL de THF. O sistema foi levado à temperatura de 0 °C e foi adicionado 0,2 mL de metanol e 1,4 mL (2,80 mmol) de

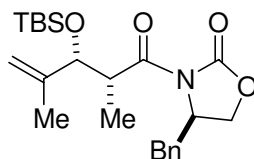
solução de  $\text{LiBH}_4$  em THF (2,0 M). A solução resultante foi agitada por 2 horas a temperatura ambiente. A reação foi interrompida pela adição de 15 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio. A mistura foi agitada por 2 horas e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com 3 porções de 15 mL de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas, secas com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtradas e evaporadas. Purificação por coluna cromatográfica “flash” (25% de AcOEt/hexano) forneceu 0,034g (0,34 mmol) do álcool **15.3** como um óleo incolor em 80% de rendimento.  $R_f = 0,35$  (25% de AcOEt/hexano).  $[\alpha]_D^{20} = +2,8$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{20} \text{ lit.}^{47} = +2,3$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5,81 (ddt, 1H,  $J = 17,03$ ; 9,89 e 7,30 Hz), 5,03 (m, 2H), 3,47 (ddd, 2H,  $J = 14,65$ ; 7,51 e 6,23 Hz), 2,18 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,52 (sl, 1H), 0,92 (d, 3H,  $J = 6,80$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137,0; 116,1; 67,9; 38,0; 35,8; 16,0.

**16.3**

(*R*)-4-benzil-3-((2*R*,3*R*)-3-hidroxi-2,4-dimetilpent-4-enoil)oxazolidin-2-ona

Em um balão de 50 mL flambado e sob atmosfera de argônio contendo uma solução de 0,636g (2,73 mmol) da oxazolidinona **12.3(R)** em 28,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , à temperatura de 0 °C, adicionaram-se 0,3 mL (2,91 mmol) de  $\text{TiCl}_4$  recentemente destilado, gota a gota. Observou-se a formação de uma suspensão amarela, a qual foi agitada por 5 minutos e então foi adicionado 0,9 mL (5,51 mmol) de DIPEA. A solução marrom escura foi agitada por 1 hora a 0 °C. Resfriou-se à

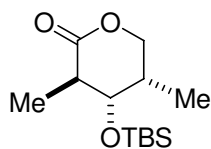
temperatura de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  e adicionaram-se 0,9 mL (10,9 mmol) de metacroleína previamente destilada. Depois de 30 minutos de agitação a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a temperatura foi elevada para  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  e agitada por 3 horas. Foram adicionados 5 mL de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A mistura reacional foi filtrada em celite, utilizando-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluente. A fase orgânica foi lavada com 1 porção de 5 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , 1 porção de 5 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  e seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro. Purificação por coluna cromatográfica “flash” (30% de  $\text{AcOEt}$ /Hexano) forneceu 0,702g (2,32 mmol) do aldol **16.3** como um óleo amarelado em 85% de rendimento.  $R_f = 0,35$  (30 % de  $\text{AcOEt}$ /Hexano).  $[\alpha]_D^{20} = +29,0$  ( $c = 1,1$ ;  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{20}$  lit.<sup>52</sup> =  $+28,1$  ( $c = 1,1$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). I.V. (Filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3508, 3056, 2985, 2920, 1780, 1697, 1454, 1384, 1265, 1209, 741, 703. RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37-7,20 (m, 5H), 5,13 (sl, 1H), 4,98 (d, 1H,  $J = 1,50\text{ Hz}$ ), 4,71 (m, 1H), 4,42 (sl, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,97 (qd, 1H,  $J = 6,90$  e  $3,30\text{ Hz}$ ), 3,28 (dd, 1H,  $J = 13,20$  e  $3,30\text{ Hz}$ ), 2,80 (dd, 1H,  $J = 13,20$  e  $9,00\text{ Hz}$ ), 2,57 (sl, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,20 (d, 3H,  $J = 6,90\text{ Hz}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176,8; 152,8; 143,6; 134,9; 129,3; 128,8; 127,3; 111,7; 73,9; 66,2; 55,2; 40,1; 37,8; 19,5; 10,1.

**17.3**

(*R*)-4-benzil-3-((2*R*,3*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-2,4-dimetilpent-4-enoil)oxazolidin-2-ona

Em um balão de 25 mL flambado e sob atmosfera de argônio contendo uma solução de 0,591g (1,95 mmol) do aldol **16.3** em 5,0 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> adicionaram-se 0,3 mL (2,73 mmol) de 2,6-lutidina à temperatura ambiente. Agitou-se o sistema por 5 minutos e então foram adicionados 0,7 mL (2,92 mmol) de TBSOTf. Agitou-se por 3 horas à temperatura ambiente. Foram adicionados 15 mL de solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, as fases foram separadas e então extraiu-se a fase aquosa com 3 porções de 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com 1 porção de 40 mL de solução aquosa saturada de NaCl e seca com MgSO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (10% de AcOEt/Hexano) fornecendo 0,721g (1,73 mmol) do aldol protegido **17.3** em 89% de rendimento como um óleo incolor.  $R_f = 0,35$  (10% de AcOEt/Hexano).  $[\alpha]_D^{20} = -40,0$  ( $c = 1,2$ ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). I.V. (Filme, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3058, 2956, 2929, 2863, 1782, 1703, 1381, 1265, 1207, 1087, 846, 744. RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,36-7,20 (m, 5H), 4,93 (sl, 1H), 4,84 (sl, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,35 (d, 1H,  $J = 6,60$ ), 4,15 (m, 2H), 4,02 (qt, 1H), 3,28 (dd, 1H,  $J = 13,50$  e 3,30 Hz), 2,77 (dd, 1H,  $J = 13,50$  e 9,90 Hz), 1,72 (s, 3H); 1,21 (d, 3H,  $J = 6,60$  Hz), 0,91 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174,8; 153,1;

145,7; 135,3; 129,4; 128,9; 127,3; 112,6; 76,9; 65,9; 55,7; 42,4; 37,7; 25,8; 18,1; 17,8; 12,3; -4,8; -5,4.

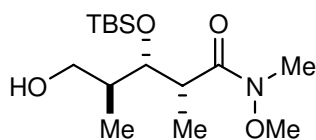


**18.3**

(3*R*,4*S*,5*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxy)-3,5-dimetiltetrahidropiran-2-ona

Em um balão flambado de 15 mL sob atmosfera de argônio foram adicionados 3,9 mL (1,95 mmol) de solução de 9-BBN em THF (0,5 M). Adicionou-se, então, uma solução de 0,272g (0,65 mmol) do produto sililado **17.3** em 2,0 mL de THF. Manteve-se a agitação por 48 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi tratada seqüencialmente com 2,8 mL de EtOH, 2,8 mL de solução de tampão fosfato pH 7 e 2,8 mL de solução de água oxigenada 30%. Foram adicionadas algumas gotas de solução aquosa de NaOH até o pH atingir valor 7. Agitou-se por 24 horas à temperatura ambiente. A mistura foi extraída com 3 porções de 15 mL de éter etílico, as fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl e secas com MgSO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (20% de AcOEt/Hexano), fornecendo 0,151g (0,58 mmol) do composto **18.3** em 90% de rendimento como um sólido branco. P.F.: 53,0-54,0 °C (P.F. lit.<sup>54</sup>: 55,0-55,5 °C) R<sub>f</sub> = 0,25 (20% de AcOEt/Hexano).  $[\alpha]_D^{20} = +22,0$  ( $c = 0,2$ ; CHCl<sub>3</sub>),  $[\alpha]_D^{20}$  lit.<sup>54</sup> = +20,4 ( $c = 0,2$ ; CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,24 (t, 1H, J = 10,40 Hz), 4,11 (dd, 1H, J = 5,00 e 10,40 Hz); 3,68 (ap. t, 1H, J = 3,70 Hz), 2,62 (qd, 1H, J = 7,40 e 3,70 Hz), 2,19 (m, 1H) 1,29 (d, 3H, J = 7,20 Hz), 0,96 (d, 3H, J = 6,60 Hz), 0,89 (s,

9H); 0,08 (s, 3H); 0,07 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,8; 73,5; 70,1; 43,6; 30,3; 25,6; 17,9; 16,2; 12,0; -4,6; -4,8.

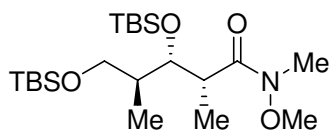


**21.3**

(2*R*,3*S*,4*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-5-hidroxi-*N*-metoxi-*N*,2,4-trimetilpentanamida

**1ª condição:** Em um balão de 15 mL flambado sob atmosfera de argônio contendo uma suspensão de 0,113g (1,16 mmol) de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina em 1,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C foram adicionados 2,3 mL (1,16 mmol) de solução de  $\text{Me}_3\text{Al}$  em tolueno (0,5 M) por um período de 5 minutos. Após a adição, o sistema foi levado à temperatura ambiente e agitado por 30 minutos. A solução foi resfriada a -15 °C e uma solução de 0,100g (0,39 mmol) da lactona **18.3** em 3,9 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionada via cânula. A mistura foi levada à temperatura de 0 °C e agitada por 24 horas. Após este período, adicionaram-se 5 mL de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio e a mistura foi agitada por 3 horas. As fases foram, então, separadas e a fase aquosa foi extraída com 3 porções de 15 mL de éter etílico. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com 1 porção de 30 mL de solução aquosa saturada de NaCl, secas com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica “*flash*” (50% AcOEt/Hexano) forneceu 0,054g (0,17 mmol) da amida **21.3** em 45% de rendimento.

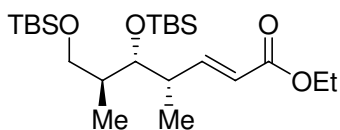
**2ª condição:** Em um balão de 15 mL flambado sob atmosfera de argônio contendo uma suspensão de 0,113g (1,16 mmol) de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina em 1,5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C foram adicionados 1,16 mL (1,16 mmol) de solução de Me<sub>2</sub>AlCl em tolueno (1,0 M) por um período de 5 minutos. Após a adição, o sistema foi levado à temperatura ambiente e agitado por 30 minutos. A solução foi resfriada à -15 °C e uma solução de 0,100g (0,39 mmol) da lactona **18.3** em 3,9 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionada via cânula. A mistura foi levada à temperatura de 0 °C e agitada por 24 horas. Após este período, adicionaram-se 5 mL de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio e a mistura foi agitada por 3 horas. As fases foram, então, separadas e a fase aquosa foi extraída com 3 porções de 15 mL de éter etílico. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com 1 porção de 30 mL de solução aquosa saturada de NaCl, secas com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica “*flash*” (50% AcOEt/Hexano) forneceu 0,112g (0,35 mmol) da amida **21.3** em 90% de rendimento. I.V. (Filme, cm<sup>-1</sup>): ν 3461, 2962, 2930, 2855, 1643, 1470, 1388, 1260, 1052, 836, 740.

**10.3**

(2*R*,3*S*,4*S*)-3,5-bis(*tert*-butildimetilsililoxy)-*N*-metoxi-*N*,2,4-trimetilpentanamida

Em um balão de 20 mL flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 0,500g (1,56 mmol) da amida **21.3** em 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Em seguida,

0,400g (5,92 mmol) de imidazol foram adicionados sob agitação até a completa dissolução, quando 0,760g (5,08 mmol) de cloreto de *t*-butildimetilsilila foram adicionados seguido da adição de quantidade catalítica de *N,N*-dimetilaminopiridina (0,015 g; 0,078 mmol). A reação foi deixada em agitação por 2 horas a temperatura ambiente, e então, foram adicionados 10 mL solução aquosa saturada de cloreto de amônio, as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com 3 porções de 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado. Purificação por coluna cromatográfica “flash” (25% de AcOEt/Hexano) forneceu 0,677g (1,56 mmol) da amida **10.3** como um óleo incolor em rendimento quantitativo.  $R_f = 0,78$  (50% de AcOEt/hexano).  $[\alpha]_D^{20} = -16,0$  ( $c = 1,2$ ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). I.V. (Filme, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  2966, 2932, 2854, 1643, 1465, 1383, 1251, 1080, 833, 769. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  4,24 (dd, 1H,  $J = 6,96$  e 4,39 Hz), 3,87 (dd, 1H,  $J = 9,89$  e 4,76 Hz), 3,52 (dd, 1H,  $J = 9,80$  e 8,24 Hz), 3,16 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,31 (d, 3H,  $J = 6,96$  Hz), 1,13 (d, 3H,  $J = 6,90$  Hz), 1,02 (s, 9H), 1,00 (s, 9H), 0,15 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,10 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  176,8; 75,8; 65,9; 61,2; 42,9; 39,6; 32,7; 27,0; 26,7; 19,2; 19,1; 15,1; 14,9; -3,2; -4,5. HRMS: Massa exata calculada = 433,30437; massa encontrada = 433,30413.

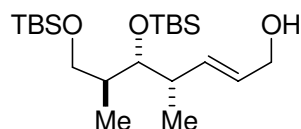
**23.3**

(4*S*,5*R*,6*S*,*E*)-etil 5,7-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-4,6-dimetilhept-2-enoato

Em um balão de 50 mL flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 5,1 mL (5,10 mmol) de solução de DIBAL-H em tolueno (1,0 M) a uma solução de 1,025g (2,40 mmol) da amida **10.3** em 18,0 mL de THF a -78 °C. Após 1 hora, 36 mL de AcOEt foram adicionados cuidadosamente para consumir o excesso de hidreto. Esta solução foi diluída com 25 mL de éter etílico, seguido pela adição de 18 mL de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio. A solução permaneceu sob agitação por 1 hora. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 porções de 15 mL de éter etílico. O extrato orgânico foi lavado com 1 porção de 20 mL de solução saturada de NaCl, seco com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrado e evaporado sob vácuo. O aldeído resultante foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação.

Em um balão flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 1,4 mL (7,20 mmol) de trietil fosfonoacetato a uma suspensão de 0,256g (6,40 mmol) de NaH em 7,0 mL de THF, à temperatura de -78 °C. Após 30 minutos, 0,899g (2,40 mmol) do aldeído em 5,0 mL de THF foram adicionados gota a gota. Após 12 horas de reação à temperatura de 0 °C, a reação foi terminada com a adição de 6 mL de solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com 3 porções de 15 mL de éter etílico. O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl, seco com MgSO<sub>4</sub> anidro e

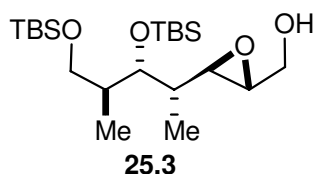
concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica “flash” (5% de AcOEt/Hexano) forneceu 0,951g (2,14 mmol) de **23.3** em 89% de rendimento para 2 etapas.  $R_f = 0,53$  (10% AcOEt/Hexano).  $[\alpha]_D^{20} = +37,8$  ( $c = 2,5$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). I.V. (Filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2951, 2931, 2860, 1725, 1653, 1255, 1088, 1027, 834, 773. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,03 (dd, 1H,  $J = 15,70$  e  $7,70$  Hz), 5,82 (dd, 1H,  $J = 15,70$  e  $1,46$  Hz), 4,22 (q, 2H,  $J = 6,96$  Hz), 3,67 (m, 2H), 3,46 (dd, 1H,  $J = 9,90$  e  $6,96$  Hz), 2,60 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,31 (t, 3H,  $J = 7,30$  Hz), 1,08 (d, 3H,  $J = 6,90$  Hz), 0,94 (s+d, 18H+3H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s+s, 3H+3H), 0,07 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  166,4; 153,0; 120,4; 65,0; 60,1; 40,5; 40,1; 30,0; 26,1; 26,0; 22,8; 18,4; 14,4; 14,1; -3,9; -5,2. HRMS: Massa exata calculada = 430,29346; massa encontrada = 430,29330.

**24.3**

(4*S*,5*R*,6*S*,*E*)-5,7-bis(*tert*-butildimetilsililoxy)-4,6-dimetilhept-2-en-1-ol

Em um balão de 15 mL flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 0,7 mL (0,66 mmol) de solução de DIBAL-H em tolueno (1,0 M) a 0,129g (0,30 mmol) do éster **23.3** em 3,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-23^\circ\text{C}$ . Após 2 horas de agitação a reação foi terminada pela adição de 2,1 mL de AcOEt a  $0^\circ\text{C}$  e mantida sob agitação por 30 minutos nesta temperatura. Após este tempo, foram adicionados 4,6 mL de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio e a mistura reacional foi mantida sob agitação por mais 2 horas. As fases foram

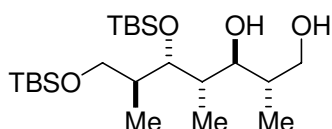
separadas e a fase aquosa foi extraída três porções de 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O extrato orgânico foi seco com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica “flash” (10% AcOEt/Hexano) forneceu 0,109g (0,27 mmol) do álcool **24.3** em 90% de rendimento.  $R_f = 0,37$  (15% AcOEt/Hexano).  $[\alpha]_D^{20} = -13,0$  ( $c = 1,50$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). I.V. (Filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3379, 2959, 2927, 2857, 1662, 1472, 1256, 1089, 836. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,69 (dd, 1H,  $J = 15,56$  e  $7,14$  Hz), 5,59 (dt, 1H,  $J = 15,38$  e  $5,49$  Hz), 4,09 (d, 2H,  $J = 5,49$  Hz), 3,68 (dd, 1H,  $J = 9,89$  e  $5,13$  Hz), 3,51 (ap. t, 1H,  $J = 5,13$  e  $5,13$  Hz), 3,38 (dd, 1H,  $J = 9,89$  e  $7,69$  Hz), 2,40 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,55 (sl, 1H), 0,98 (d, 3H,  $J = 6,59$  Hz), 0,89 (s, 3H), 0,88 (s+d, 9H+3H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s+s, 3H+3H), 0,01 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  137,2; 127,9; 77,5; 65,2; 63,9; 40,4; 40,0; 26,2; 26,1; 18,5; 18,4; 15,4; 14,5; -3,6; -3,9; -5,1; -5,2. HRMS: Massa exata calculada = 402,29855; massa encontrada = 402,29864.



**25.3**  
((2*R*,3*R*)-3-((2*S*,3*S*,4*S*)-3,5-bis(*tert*-butildimetilsililoxy)-4-metilpentan-2-il)oxiran-2-il)metanol

Em um balão de 15 mL flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 0,134g (0,60 mmol) de *m*-CPBA 77% em massa a uma solução de 0,121g (0,30 mmol) do álcool **24.3** em 3,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C. A suspensão resultante foi agitada por 1 hora (formação de um precipitado branco). A reação foi

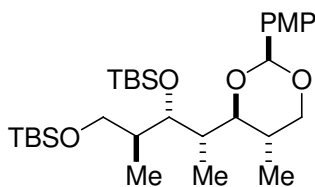
terminada pela adição de 2,4 mL de solução aquosa saturada de sulfito de sódio e mantida sob agitação por 30 min. Após este tempo, foram adicionados 1,8 mL de solução aquosa 5% de  $\text{NaHCO}_3$ . As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com 3 porções de 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O extrato orgânico foi seco com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (AcOEt/hexano 20%) fornecendo 0,105g (0,25 mmol) do epóxido **25.3** em 84% de rendimento.  $R_f = 0,36$  (20% AcOEt/Hexano).  $[\alpha]_D^{20} = +7,0$  ( $c = 0,56$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). I.V. (Filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3438, 2961, 2932, 2860, 1471, 1387, 1257, 1087, 1029, 837, 741. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  3,98 (dd, 1H,  $J = 6,96$  e 2,56 Hz), 3,78 (dd, 1H,  $J = 9,71$  e 4,95 Hz), 3,51 (dd, 1H,  $J = 9,71$  e 7,14 Hz), 3,48 (dd, 1H,  $J = 12,27$  e 2,75 Hz), 3,29 (dd, 1H,  $J = 12,27$  e 3,84 Hz), 2,93 (dd, 1H,  $J = 8,42$  e 1,83 Hz), 2,58 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,03 (s, 9H), 1,02 (s, 9H), 0,97 (d, 3H,  $J = 6,96$  Hz), 0,95 (d, 3H,  $J = 6,96$  Hz), 0,23 (s, 3H), 0,18 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,11 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  73,5; 65,3; 61,8; 59,1; 58,4; 40,3; 38,9; 26,2; 26,0; 18,5; 18,4; 13,9; 10,2; -3,8; -4,2; -5,1; -5,2. HRMS: Massa exata calculada = 418,29347; massa encontrada = 418,29311.

**26.3**

(2S,3S,4S,5S,6S)-5,7-bis(*tert*-butildimetilsiloxi)-  
2,4,6-trimetilheptane-1,3-diol

Em um balão de 15 mL flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 1,3 mL (3,60 mmol) de uma solução de MeLi em THF (1,4 M) a uma

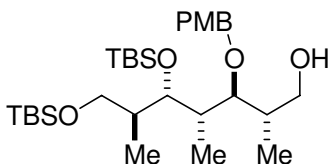
suspensão de 0,163g (1,80 mmol) de cianeto de cobre(I) em 2,5 mL de THF à temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ . Após agitação por 30 minutos, uma solução de 0,075g (0,18 mmol) de **25.3** em 0,7 mL de THF foi adicionada e a mistura reacional deixada em câmara fria a temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  por 20 horas. A reação foi terminada pela adição de 3,7 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e  $\text{NH}_4\text{OH}$  (8:2) e a mistura aquosa agitada a temperatura ambiente por 2 horas. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 3 porções de 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A fase orgânica reunida foi seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada e evaporada sob vácuo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (20% de AcOEt/Hexano) fornecendo 0,070g (0,16 mmol) de **26.3** em 87% de rendimento.  $R_f = 0,30$  (20% AcOEt/Hexano).  $[\alpha]_D^{20} = -6,0$  ( $c = 0,32$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). I.V. (Filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3414, 2956, 2929, 2857, 1472, 1388, 1257, 1074, 1022, 836, 774. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,00 (dd, 1H,  $J = 5,86$  e  $2,20$  Hz), 3,88 (dd, 1H,  $J = 10,62$  e  $2,93$  Hz), 3,66 (dd, 1H,  $J = 10,07$  e  $5,86$  Hz), 3,61 (dd, 1H,  $J = 7,50$  e  $4,03$  Hz), 3,58 (dd, 1H,  $J = 10,81$  e  $4,39$  Hz), 3,47 (dd, 1H,  $J = 10,25$  e  $6,60$  Hz), 2,62 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,09 (d, 3H,  $J = 6,96$  Hz), 0,94 (d, 3H,  $J = 6,96$  Hz) 0,90 (s+d, 18H+3H), 0,12 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  80,1; 75,9; 65,5; 65,1; 39,8; 39,2; 35,7; 25,9; 25,8; 18,2; 18,1; 15,2; 14,4; 13,2; -4,0; -4,4; -5,3; -5,4. HRMS: Massa exata calculada = 434,32476; massa encontrada = 434,32442.

**27.3**

(2*S*,4*S*,5*S*)-4-((2*S*,3*S*,4*S*)-3,5-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-metilpentan-2-il)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxano

Em um balão de 10 mL flambado e sob atmosfera de argônio contendo uma solução de 0,031g (0,07 mmol) de **26.3** em 2,1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foram adicionados 43,0 μL (0,18 mmol) de *p*-metóxi-benzaldeído dimetilacetal e quantidade catalítica (0,001g; 0,004 mmol) de *p*-toluenossulfonato de piridina. A mistura reacional foi mantida sob agitação a 25 °C por 6 horas. Transcorrido este período, a reação foi diluída com 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e adicionaram-se 10 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com 3 porções de 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub> anidro e evaporadas à pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (10% AcOEt/Hexano) fornecendo 0,033g (0,06 mmol) de **27.3** em 85% de rendimento. R<sub>f</sub> = 0,53 (20% AcOEt/Hexano). [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -3,0 (*c* = 1,1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). I.V. (Filme, cm<sup>-1</sup>): ν 2956, 2931, 2856, 1616, 1517, 1463, 1388, 1249, 1114, 1078, 835, 740. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39 (d, 2H, *J* = 8,79 Hz), 6,85 (d, 2H, *J* = 8,79 Hz), 5,37 (s, 1H), 4,09 (dd, 1H, *J* = 4,80 e 2,90 Hz), 4,07 (dd, 1H, *J* = 10,70 e 4,80 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,64 (dd, 1H, *J* = 10,26 e 5,86 Hz), 3,43 (ap. t, 1H, *J* = 11,00 Hz), 3,42 (dd, 1H, *J* = 9,70 e 7,14 Hz), 3,35 (dd, 1H, *J* = 10,0 e 4,39 Hz), 2,00 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 0,99 (d, 3H, *J* = 6,95 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,87 (d, 3H, *J* = 6,95 Hz), 0,84 (s, 9H), 0,81 (d, 3H,

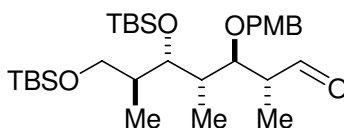
$J = 6,95$  Hz), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), -0,14 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,7; 132,0; 127,5; 113,4; 101,2; 86,0; 73,3; 71,6; 55,3; 42,3; 38,9; 31,8; 26,2; 25,9; 18,5; 18,2; 13,8; 13,6; 13,3; -4,1; -4,2; -5,3; -5,4. HRMS: Massa exata calculada = 552,36663; massa encontrada = 552,36002.

**28.3**

(2S,3S,4S,5S,6S)-3-(4-metoxibenziloxi)-5,7-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4,6-trimetilheptan-1-ol

Em um balão de 25 mL flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 1,2 mL (1,15 mmol) de solução de DIBAL-H em tolueno (1,0 M) a uma solução de 0,202g (0,36 mmol) de **27.3** em 6,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78$  °C. Após 1 hora de agitação a mistura com levada à temperatura de  $0$  °C e mantida sob agitação por 24 horas. Após este período, 5 mL de AcOEt foram adicionados cuidadosamente para consumir o excesso de hidreto. Esta solução foi diluída com 10 mL de éter etílico, seguido pela adição de 8 mL de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio. A solução permaneceu sob agitação por 1 hora. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 porções de 15 mL de éter etílico. O extrato orgânico foi lavado com 1 porção de 20 mL de solução saturada de NaCl, seco com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica “*flash*” (15% AcOEt/Hexano) forneceu 0,179g (0,32 mmol) do álcool **28.3** em 82% de rendimento.  $R_f = 0,25$  (15%

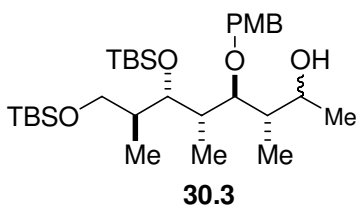
AcOEt/Hexano). I.V. (Filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3436, 2956, 2929, 2858, 1614, 1515, 1463, 1251, 1080, 1037, 835, 773. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23 (d, 2H,  $J = 8,80$  Hz), 6,86 (d, 2H,  $J = 8,80$  Hz), 4,62 (d, 1H,  $J = 10,60$  Hz), 4,58 (d, 1H,  $J = 10,60$  Hz), 3,92 (dd, 1H,  $J = 2,20$  e  $5,49$  Hz), 3,83 (dd, 1H,  $J = 3,30$  e  $11,35$  Hz), 3,79 (s, 3H), 3,63 (dd, 1H,  $J = 5,13$  e  $9,89$  Hz), 3,53 (dd, 1H,  $J = 4,58$  e  $11,17$  Hz), 3,41 (dd, 1H,  $J = 6,96$  e  $9,89$  Hz), 3,38 (dd, 1H,  $J = 3,30$  e  $8,06$  Hz), 2,30 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,17 (d, 3H,  $J = 6,96$  Hz), 0,91 (s+d, 9H+3H), 0,88 (s+d, 9H+3H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,02 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,2; 130,3; 129,1; 113,9; 87,6; 74,8; 73,2; 65,3; 65,0; 55,3; 42,2; 39,1; 36,0; 26,2; 26,0; 18,7; 18,4; 16,8; 13,8; 11,8; -3,2; -3,5; -5,2; -5,3.

**29.3**

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3-(4-metoxibenziloxi)-5,7-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)-2,4,6-trimetilheptanal

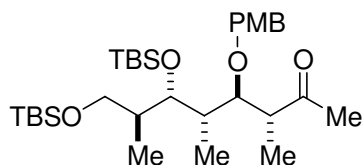
Em um balão de 10 mL flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 32,0  $\mu\text{L}$  (0,37 mmol) de cloreto de oxalila em 1,2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura de  $-78^\circ\text{C}$ . Adicionou-se, então, 52,0  $\mu\text{L}$  (0,74 mmol) de DMSO destilado previamente. Após 30 minutos, foi adicionada uma solução de 0,173g (0,31 mmol) de **28.3** em 1,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , permanecendo sob agitação magnética por mais 30 minutos. Transcorrido este período, adicionou-se, gota a gota, 0,2 mL (1,55 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  e a suspensão resultante foi lentamente levada a  $0^\circ\text{C}$ , permanecendo sob agitação nesta temperatura, por 2 horas. A mistura reacional

foi diluída com 1 mL de éter etílico e 5 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com 3 porções de 10 mL de éter etílico. As fases orgânicas reunidas foram secas com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. O aldeído **29.3** resultante foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.



(3*S*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-4-(4-metoxibenziloxi)-6,8-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)-3,5,7-trimetiloctan-2-ol

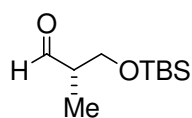
Em um balão de 20 mL flambado e sob atmosfera de argônio contendo 0,170g (0,30 mmol) do aldeído **29.3** em 2,2 mL de THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  foram adicionados 0,5 mL (0,46 mmol) de solução de MeLi em éter etílico (1 M). A mistura reacional foi agitada por 1 hora e então foram adicionados 1 mL de MeOH. O sistema foi levado à temperatura ambiente e então, 7 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  foram adicionados. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 3 porções de 15 mL de éter etílico. As fases orgânicas reunidas foram secas com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentradas sob pressão reduzida. O álcool **30.3** resultante foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

**7.3**

(3*R*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-4-(4-metoxibenziloxy)-6,8-bis(*tert*-butildimetilsililoxy)-3,5,7-trimetiloctan-2-ono

Em um balão de 10 mL flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 64,0  $\mu$ L (0,72 mmol) de cloreto de oxalila em 3,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura de  $-78^\circ\text{C}$ . Adicionou-se, então, 0,1 mL (1,42 mmol) de DMSO destilado previamente. Após 30 minutos, foi adicionada uma solução de 0,205g (0,36 mmol) de **30.3** em 2,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , permanecendo sob agitação magnética por mais 30 minutos. Transcorrido este período, adicionou-se, gota a gota, 0,4 mL (2,96 mmol) de trietilamina e a suspensão resultante foi lentamente levada a  $0^\circ\text{C}$ , permanecendo sob agitação nesta temperatura, por 2 horas. A mistura reacional foi diluída com 5 mL de éter etílico e 10 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com 3 porções de 15 mL de éter etílico. As fases orgânicas reunidas foram secas com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (10%  $\text{AcOEt}$ /Hexano) fornecendo 0,124g (0,22 mmol) da metil cetona **7.3** em 70% de rendimento para 3 etapas.  $R_f = 0,25$  (10%  $\text{AcOEt}$ /Hexano).  $[\alpha]_D^{20} = -12,0$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). I.V. (Filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2956, 2929, 2856, 1712, 1614, 1514, 1463, 1249, 1070, 835, 773. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  7,27 (d, 2H,  $J = 8,79$  Hz), 6,84 (d, 2H,  $J = 8,79$  Hz), 4,47 (d, 1H,  $J = 10,6$  Hz), 4,42 (d, 1H,  $J = 10,6$  Hz), 4,18 (dd, 1H,  $J = 5,49$  e  $2,20$  Hz), 3,77 (dd, 2H,  $J = 8,24$  e

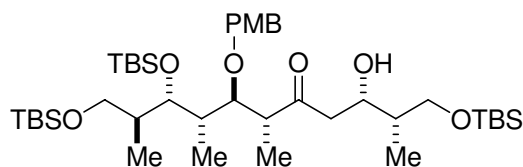
4,57 Hz), 3,72 (dd, 1H, J = 9,89 e 5,49 Hz), 3,52 (dd, 1H, J = 10,07 e 6,77 Hz), 3,33 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 1,99 (s+m, 3H+2H), 1,12 (d, 3H, J = 6,96 Hz), 1,02 (s, 9H), 0,98 (s+d, 9H+3H), 0,92 (d, 3H, J = 6,96 Hz), 0,15 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  208,6; 160,1; 131,4; 129,8; 114,5; 83,7; 73,4; 73,1; 66,1; 55,2; 49,5; 43,1; 39,4; 30,1; 27,0; 26,7; 19,3; 19,0; 14,5; 12,4; 12,3; -2,7; -3,2; -4,6. HRMS: Massa exata calculada = 566,38228; massa encontrada = 566,38214.

**31.3(S)**

(*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-2-metilpropanal

Em um balão de 25 mL flambado, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 3,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , seguido de 0,1 mL (1,50 mmol) de cloreto de oxalila. A solução foi resfriada a temperatura de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  e adicionaram-se 0,3 mL de dimetilsulfóxido. A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Após esse período, foi adicionada uma solução de 0,200g (0,98 mmol) de (*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-2-metilpropan-1-ol em 2,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A reação foi deixada sob agitação por 30 minutos, então foram adicionados 0,7 mL (5,00 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  e a mistura reacional foi agitada por 2 horas a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Após este período, a reação foi tratada com a adição de 10 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 3 porções de 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . As fases orgânicas reunidas foram lavadas com 1 porção de solução aquosa

saturada de NaCl, secas com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi passado por uma coluna de 4 cm de alumina neutra, utilizando-se como eluente éter etílico e empregado na próxima etapa.  $R_f = 0,61$  (15% AcOEt/Hexano).  $[\alpha]_D^{20} = -27,4$  ( $c = 2,2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,73 (d, 1H,  $J = 1,50$  Hz), 3,80 (dd, 1H,  $J = 10,25$  e  $6,23$ ), 3,86 (dd, 1H,  $J = 10,25$  e  $5,13$ ), 2,53 (m, 1H), 1,09 (d, 3H,  $J = 6,90$  Hz), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -5,9; 10,0; 18,0; 25,6; 48,7; 63,4; 205,2.

**32.3**

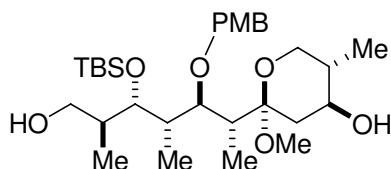
(2*S*,3*S*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*,10*S*)-7-(4-metoxibenziloxi)-1,9,11-tris(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-hidroxi-2,6,8,10-tetrametilundecan-5-ona

**1ª condição:** Em um balão de 10 mL flambado e sob atmosfera de argônio, foram adicionados 11,0  $\mu\text{L}$  (0,05 mmol) de  $(c\text{-Hex})_2\text{BCl}$  em 1,0 mL de éter etílico anidro, a  $-78^\circ\text{C}$ . Foi adicionado lentamente, 7,0  $\mu\text{L}$  (0,05 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$ , seguido da adição de uma solução de 0,020g (0,04 mmol) de metil cetona **7.3** em 1,0 mL de éter etílico, formando-se um precipitado branco. Após 3 horas de enolização a temperatura de  $-78^\circ\text{C}$ , uma solução de 0,014g (0,07 mmol) do aldeído **31.3(S)** em 0,5 mL de éter etílico foi adicionada sendo a mistura reacional mantida sob agitação por 3 horas a temperatura de  $-78^\circ\text{C}$ , seguida de 24 horas a  $-30^\circ\text{C}$ . Após este período, a mistura foi diluída com éter etílico e foram adicionados 0,4 mL de solução tampão pH = 7. A mistura foi extraída com 3 porções de 10 mL de éter

etílico e o extrato orgânico combinado foi concentrado à pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido em 0,1 mL de metanol e 0,1 mL de solução tampão pH = 7 e resfriado a 0 °C. Foram adicionados, então, 0,1 mL de solução de água oxigenada 30% e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente. Após este período, a mistura foi lavada com água destilada e extraída com 3 porções de 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O extrato orgânico combinado foi lavado com 1 porção de 10 mL de solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, 1 porção de 10 mL de solução aquosa saturada de NaCl, seco com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrado e concentrado à pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (10% de AcOEt/Hexano) fornecendo 0,006g (0,008 mmol) do aldol **32.3** como um óleo incolor em 20% de rendimento.

**2ª condição:** Em um balão de 10 mL flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 1,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seguidos de 0,050g (0,09 mmol) da metil cetona **7.3**. O sistema foi resfriado a 0 °C e adicionaram-se 20,1 µL (0,09 mmol) de (c-Hex)<sub>2</sub>BCl mantendo-se agitação vigorosa por 5 minutos. Foram adicionados 16,3 µL (0,10 mmol) de Et<sub>3</sub>N sendo a mistura reacional agitada por 1,5 horas para enolização. Após este período, o sistema foi resfriado a -78 °C e foram adicionados 0,016g (0,08 mmol) do aldeído **31.3(S)** em 1,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mantendo-se a agitação por 3 horas a esta temperatura. Após este período, a temperatura foi elevada para -18 °C e manteve-se a agitação por 24 horas. O sistema foi levado à temperatura de 0 °C e adicionou-se 1,0 mL de solução tampão pH = 7 seguido de 0,4 mL de metanol. Os voláteis foram removidos a vácuo e ao resíduo foi adicionado 0,1 mL de solução de água oxigenada 30%

mantendo a agitação por 2 horas à temperatura ambiente. Após este período, adicionou-se 1 mL de solução aquosa saturada de NaCl, as fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com 3 porções de 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O extrato orgânico combinado foi lavado com 1 porção de 10 mL de solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, 1 porção de 10 mL de solução aquosa saturada de NaCl, seco com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrado e concentrado à pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (10% de AcOEt/Hexano) fornecendo 0,044g (0,058 mmol) do aldol **32.3** como um óleo incolor em 73% de rendimento.  $R_f = 0,35$  (10% de AcOEt/Hexano).  $[\alpha]_D^{20} = -2,0$  ( $c = 0,5$ ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). I.V. (Filme, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3492, 2956, 2929, 2860, 1702, 1516, 1251, 835. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  7,40 (d, 2H,  $J = 7,40$  Hz), 7,00 (d, 2H,  $J = 8,60$  Hz), 4,62 (d, 1H,  $J = 10,98$  Hz), 4,57 (d, 1H,  $J = 10,98$  Hz), 4,33 (dd, 1H,  $J = 5,34$  e  $2,19$  Hz), 4,19 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H,  $J = 8,24$  e  $4,39$  Hz), 3,88 (dd, 1H,  $J = 10,25$  e  $5,49$  Hz), 3,67 (dd, 1H,  $J = 9,88$  e  $6,59$  Hz), 3,56 (sl, 1H), 3,45 (dd, 1H,  $J = 8,97$  e  $6,59$  Hz), 3,32 (dd, 1H,  $J = 9,00$  e  $5,12$  Hz), 2,88 (m, 1H), 2,71 (dd, 1H,  $J = 17,2$  e  $8,75$  Hz), 2,50 (dd, 1H,  $J = 16,90$  e  $2,93$  Hz), 2,12 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,36 (d, 3H,  $J = 6,96$  Hz), 1,28 (d, 3H,  $J = 6,96$  Hz), 1,21 (s, 9H), 1,18 (s+d, 9H+3H), 1,14 (s, 9H), 1,08 (d, 3H,  $J = 6,96$  Hz), 0,31 (s, 3H), 0,30 (s, 3H), 0,24 (s, 3H), 0,23 (s, 3H), 0,19 (s, 3H), 0,18 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  208,2; 159,7; 131,0; 129,4; 114,1; 83,4; 73,0; 72,7; 65,7; 63,9; 60,2; 54,9; 49,2; 47,1; 43,5; 42,7; 39,0; 27,6; 27,0; 26,3; 19,3; 19,0; 18,7; 14,1; 12,1; 12,0; 9,6; -3,6; -4,4; -5,0. HRMS: Massa exata calculada = 768,52118; massa encontrada = 768,52034.

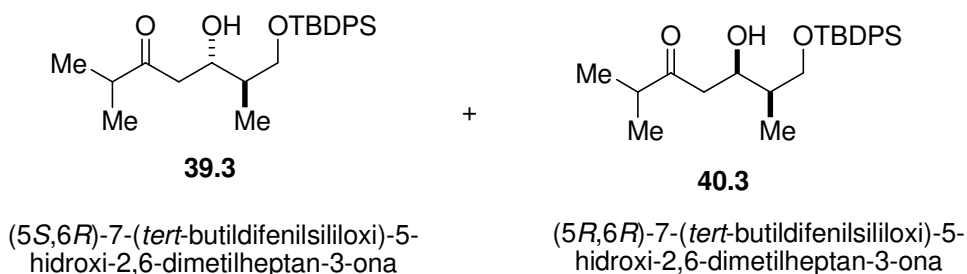
**41.3**

(2*R*,4*S*,5*S*)-2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3-(4-methoxybenzyloxy)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,6-dimethylheptan-2-yl)-2-methoxy-5-methyl-tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol

Em um frasco plástico de 10,0 mL foram adicionados 0,044g (0,06 mmol) do aldol **32.3**, seguido de 1,0 mL de THF, a temperatura ambiente. Foi então adicionado 0,4 mL de solução estoque de HF-piridina/piridina/THF (1:4:5), mantendo agitação por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com 2,0 mL de acetato de etila e então foi adicionada uma ponta de espátula de NaHCO<sub>3</sub> em pó. O sistema foi agitado por 30 minutos, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto da desproteção foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

Em um balão de 5,0 mL flambado e sob atmosfera de argônio foi adicionado 1,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido de 0,005g (0,02 mmol) de *p*-toluenosulfonato de piridínio, a temperatura de 0 °C. A mistura reacional foi mantida sob agitação vigorosa e então uma solução contendo toda a massa referente ao produto da desproteção em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionada. Posteriormente, 0,4 mL de metanol foram acrescentados e a mistura foi agitada por 2 horas, a temperatura de 0 °C. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (10% AcOEt/Hexano) fornecendo o 0,011g (0,02 mmol) do cetol **41.3** em 30% de rendimento para 2 etapas. R<sub>f</sub> = 0,25 (10% de AcOEt/Hexano). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -5,0 (c = 0,5; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). I.V. (Filme, cm<sup>-1</sup>): ν 3492,

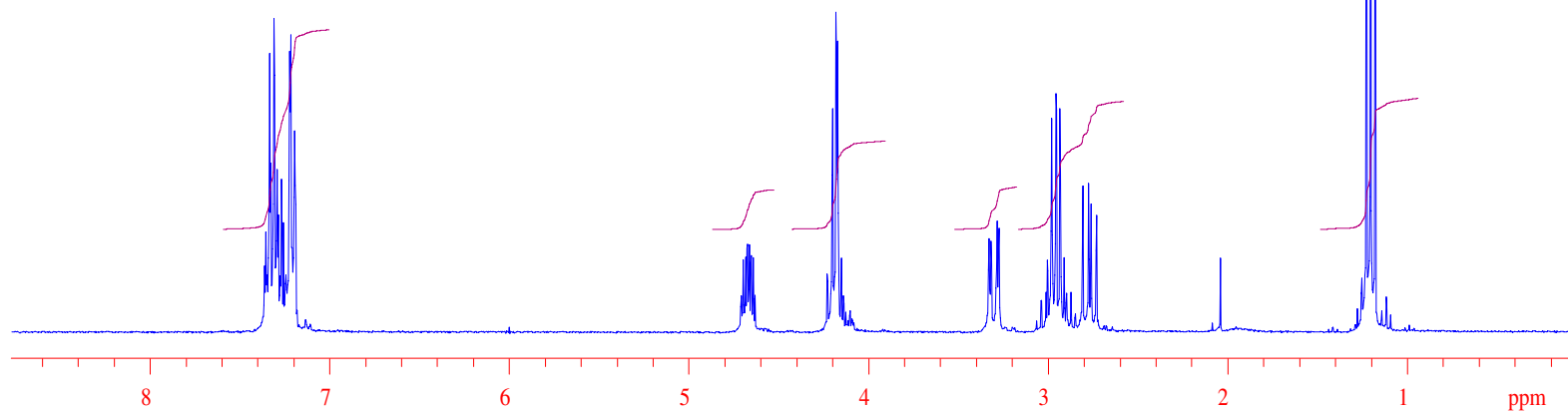
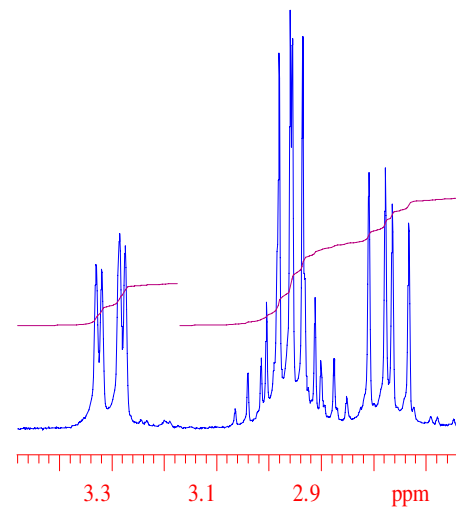
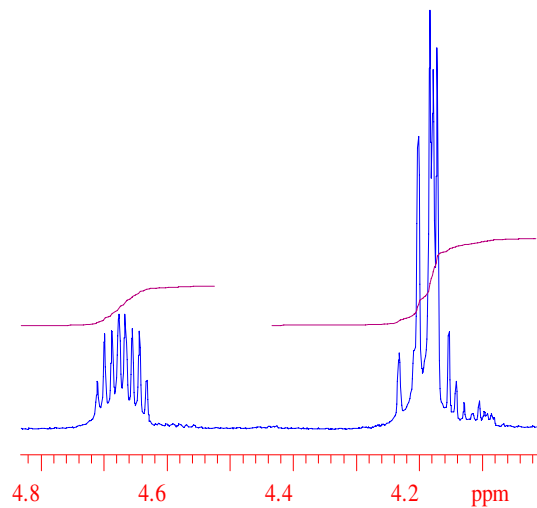
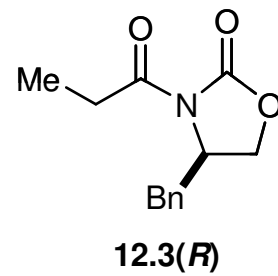
2956, 2929, 2860, 1614, 1516, 1251, 835. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  7,28 (d, 2H,  $J = 8,40$  Hz), 6,84 (d, 2H,  $J = 8,60$  Hz), 5,11 (d, 1H,  $J = 10,98$  Hz), 5,05 (d, 1H,  $J = 10,98$  Hz), 4,82 (dd, 1H,  $J = 5,30$  e  $2,14$  Hz), 4,70 (sl, 1H), 4,44 (dd, 1H,  $J = 8,23$  e  $4,40$  Hz), 4,39 (dd, 1H,  $J = 10,28$  e  $5,51$  Hz), 4,16 (dd, 1H,  $J = 11,26$  e  $4,85$  Hz), 3,98 (dd, 1H,  $J = 9,89$  e  $6,80$  Hz), 3,76 (ddd, 1H,  $J = 11,00$ ;  $10,40$  e  $4,80$  Hz), 3,65 (sl, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,02 (dd, 1H,  $J = 13,09$  e  $4,85$  Hz), 1,87 (dd, 1H,  $J = 13,00$  e  $11,00$  Hz)), 1,54 (m, 1H), 1,28 (d, 3H,  $J = 6,59$  Hz), 1,24 (d, 3H,  $J = 6,59$  Hz), 1,15 (s, 9H), 1,08 (d, 3H,  $J = 6,59$  Hz), 1,03 (d, 3H,  $J = 6,59$  Hz), 0,23 (s, 3H), 0,22 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  159,7; 131,0; 129,4; 114,1; 105,6; 73,0; 72,3; 71,1; 70,8; 63,9; 60,2; 54,9; 51,3; 43,8; 41,2; 40,4; 39,0; 37,3; 26,3; 18,7; 12,0; 11,9; 9,6; 4,3; -3,6. HRMS: Massa exata calculada = 554,36388; massa encontrada = 554,36421.

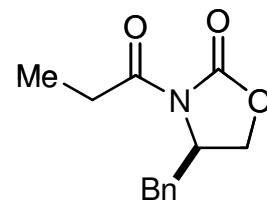


Em um balão de 20 mL flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 5,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seguidos de 0,1 mL (0,93 mmol) de isopropilmetil cetona. O sistema foi resfriado a 0 °C e adicionaram-se 214,0 µL (1,00 mmol) de (c-Hex)<sub>2</sub>BCl mantendo-se agitação vigorosa por 5 minutos. Foram adicionados 172,0 µL (1,11 mmol) de Et<sub>3</sub>N sendo a mistura reacional agitada por 1,5 horas para enolização. Após este período, o sistema foi resfriado a -78 °C e foram

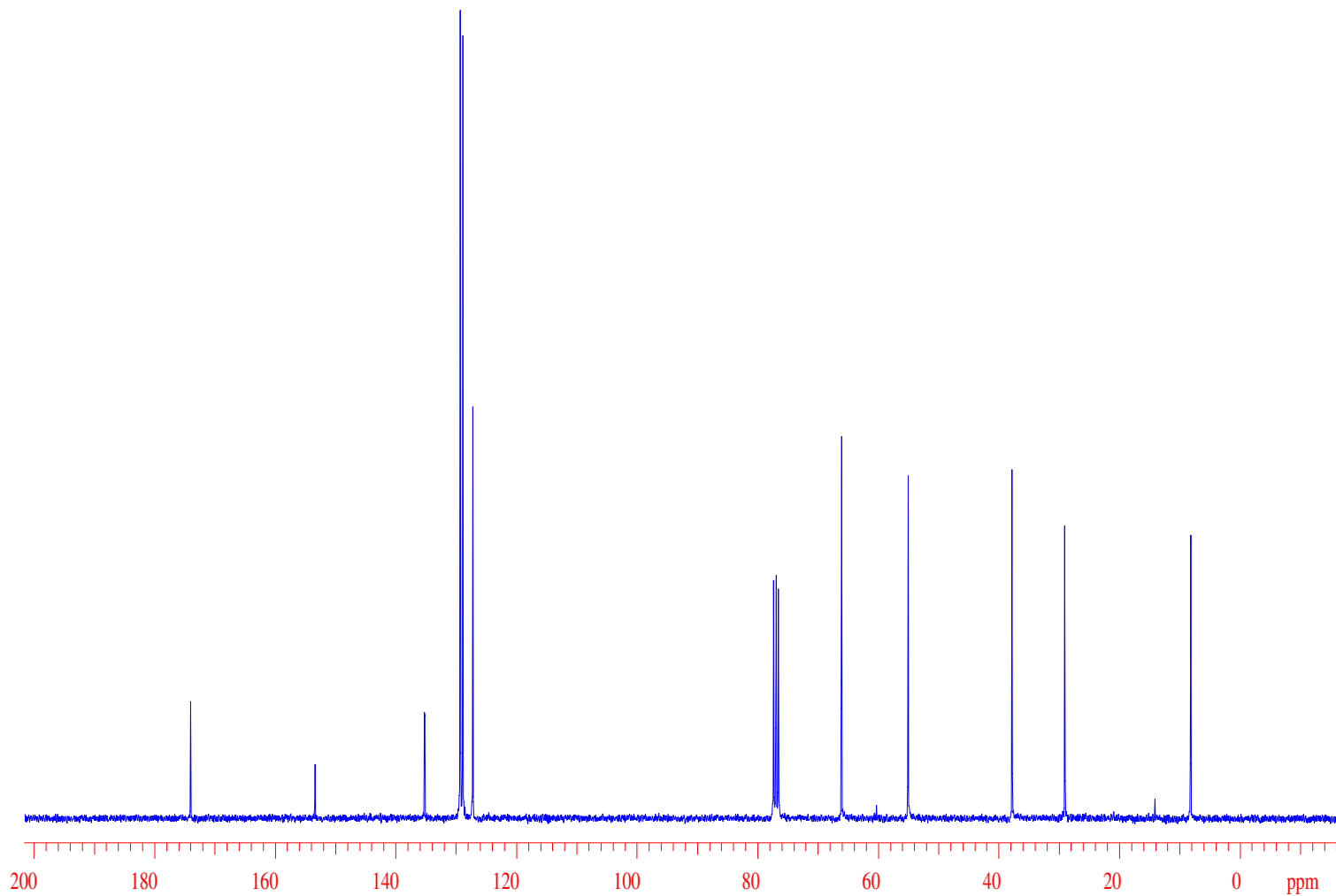
adicionados 0,274g (0,84 mmol) do aldeído **38.3(R)** em 1,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mantendo-se a agitação por 3 horas a esta temperatura. Após este período, a temperatura foi elevada para -18 °C e manteve-se a agitação por 24 horas. O sistema foi levado à temperatura de 0 °C e adicionou-se 8,4 mL de solução tampão pH = 7 seguido de 4,2 mL de metanol. Os voláteis foram removidos a vácuo e ao resíduo foi adicionado 1,0 mL de solução de água oxigenada 30% mantendo a agitação por 2 horas à temperatura ambiente. Após este período, adicionou-se 1 mL de solução aquosa saturada de NaCl, as fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com 3 porções de 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O extrato orgânico combinado foi lavado com 1 porção de 15 mL de solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, 1 porção de 15 mL de solução aquosa saturada de NaCl, seco com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrado e concentrado à pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (20% de AcOEt/Hexano) fornecendo 0,277g (0,67 mmol) dos aldóis **39.3** e **40.3** como um óleo incolor em 80% de rendimento. R<sub>f</sub> = 0,25 (20% AcOEt/Hexano). I.V. (Filme, cm<sup>-1</sup>): ν 3502, 2964, 2927, 2858, 1707, 1471, 1427, 1113, 702. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 7,85-7,20 (m, 20H), 4,36 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,76 (dd, 2H, J = 10,00 e 6,00 Hz), 3,69 (dd, 2H, J = 9,90 e 5,50 Hz), 3,46 (d, 1H, J = 3,30 Hz), 3,11 (d, 1H, J = 3,30Hz), 2,43 (dd, 1H, J = 17,00 e 9,30 Hz), 2,40 (dd, 1H, J = 17,00 e 8,90 Hz), 2,30 (dd, 1H, J = 16,80 e 2,90 Hz), 2,18 (dd, 1H, J = 17,00 e 2,70 Hz), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,18 (s, 9H), 1,17 (s, 9H), 0,95 (d, 3H, J = 6,96 Hz), 0,89 (d, 3H, J = 6,96 Hz), 0,86 (d, 3H, J = 6,96 Hz).

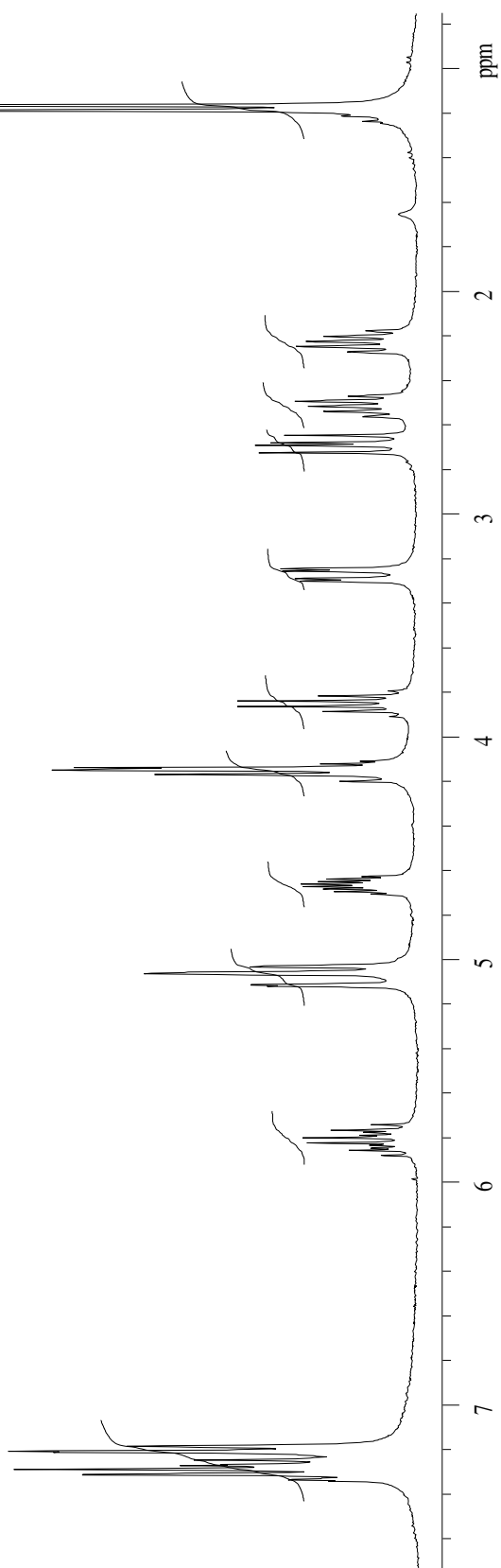
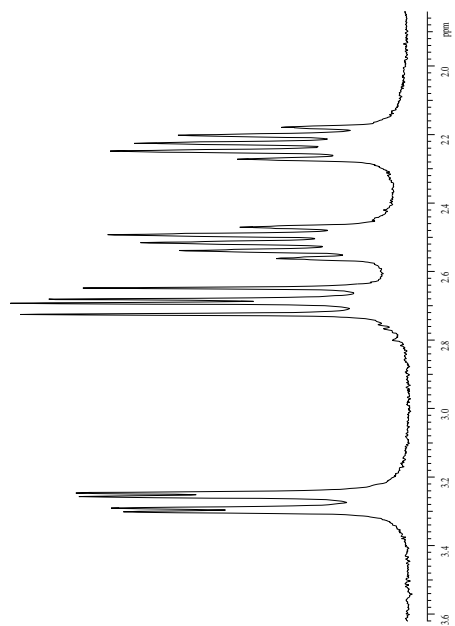
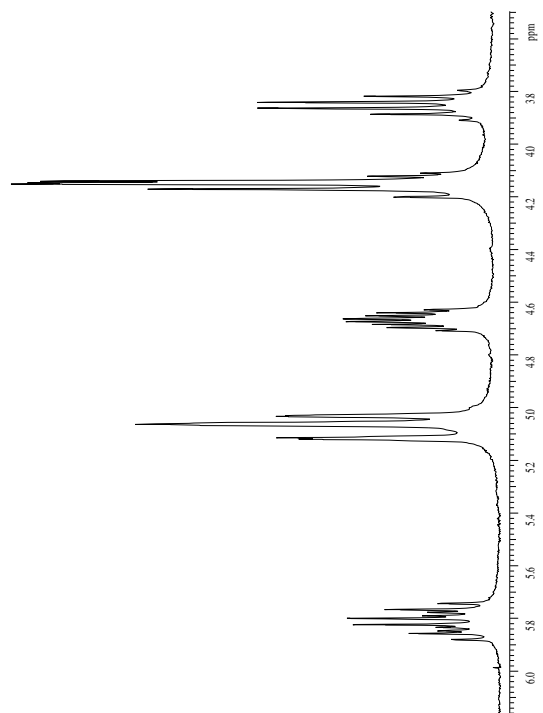
## Espectros

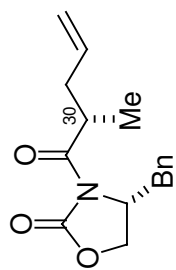




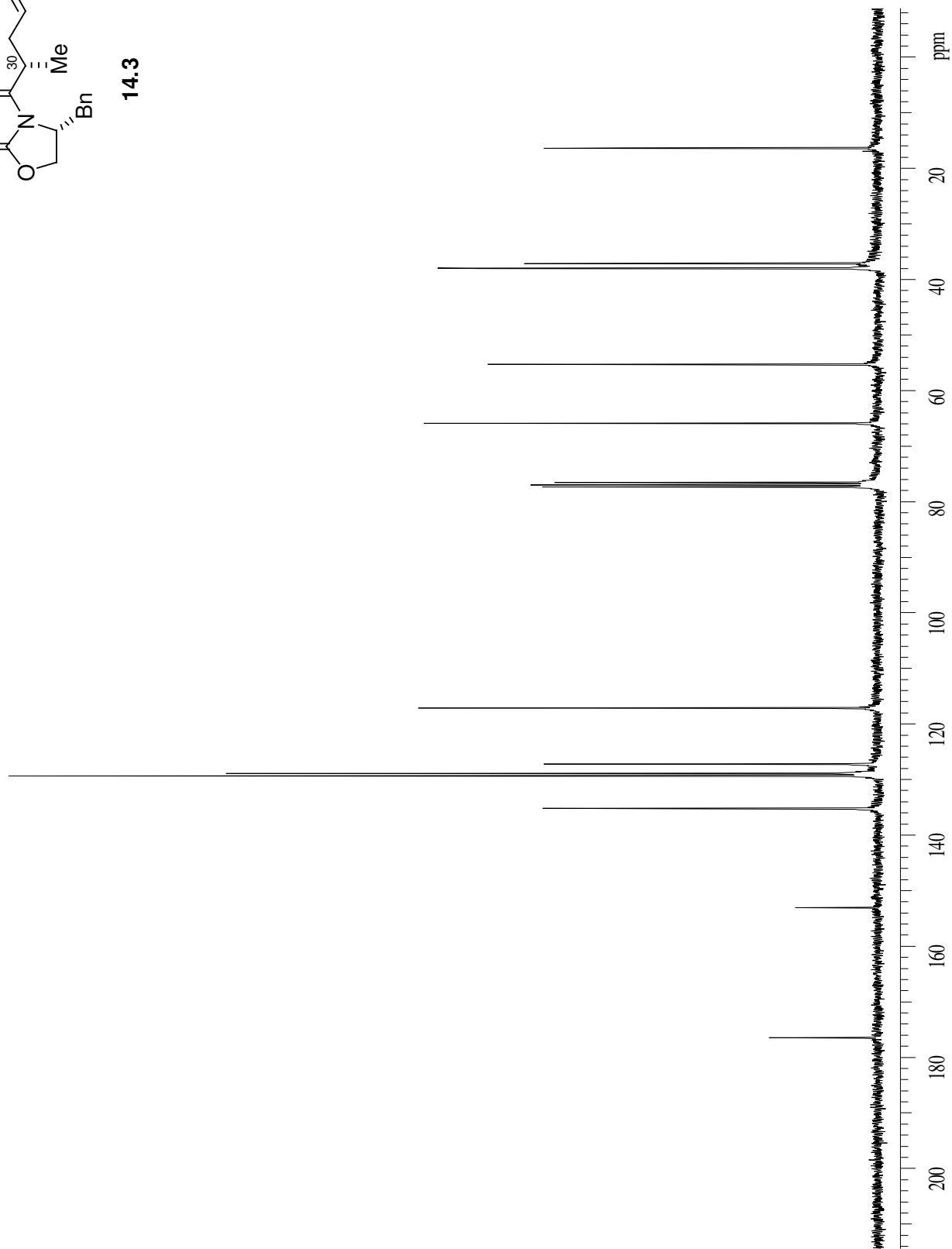
**12.3**(*R*)

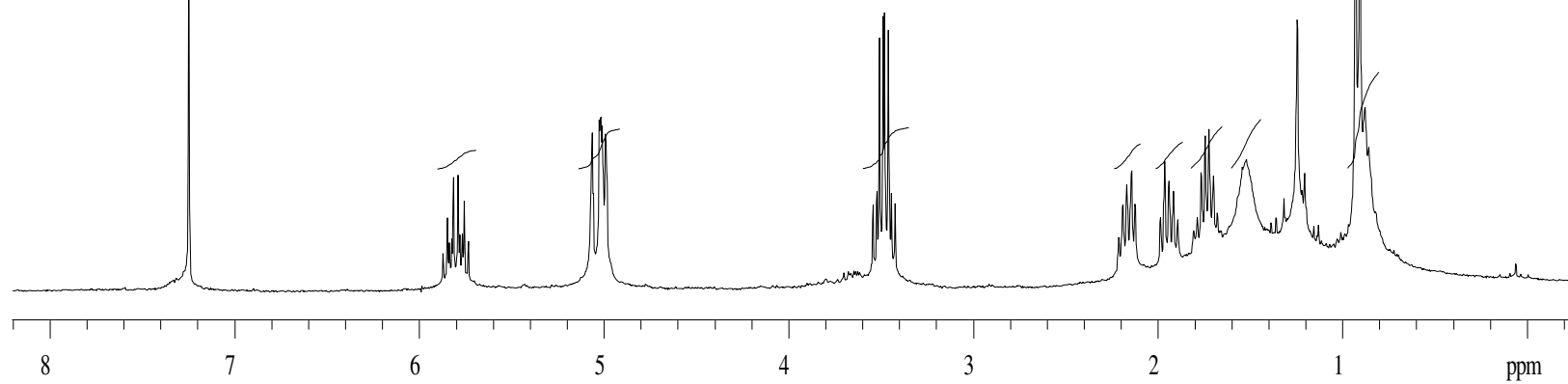
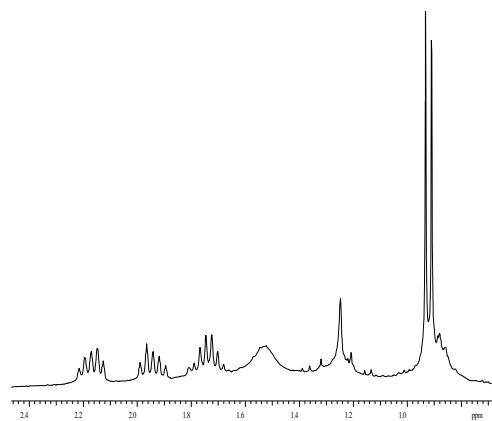
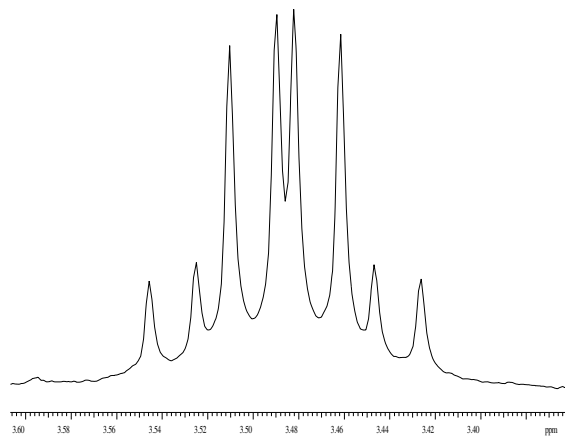
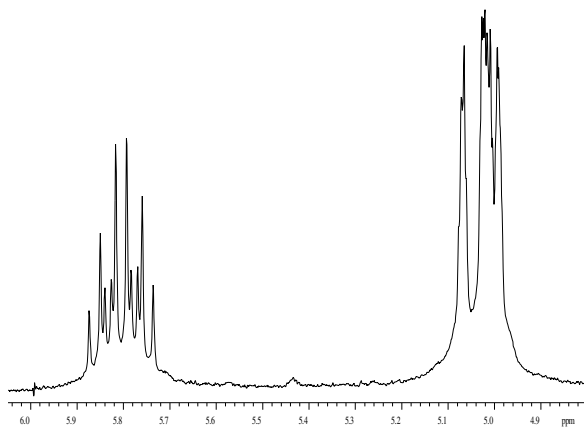
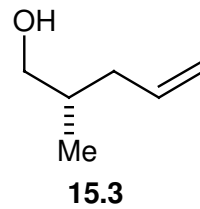


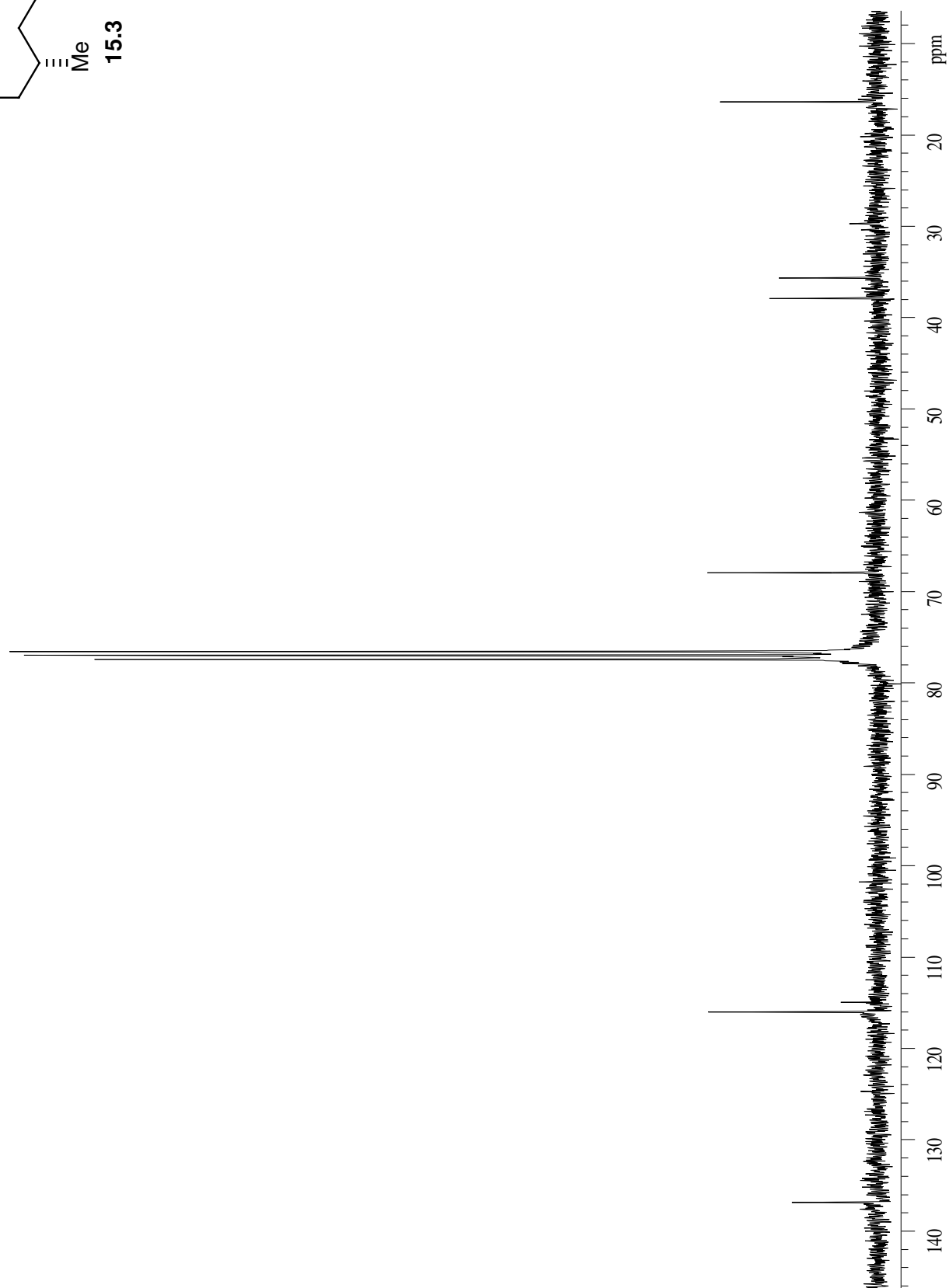
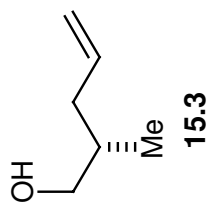


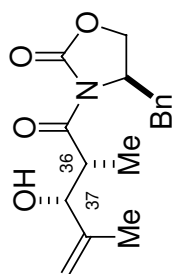


14.3

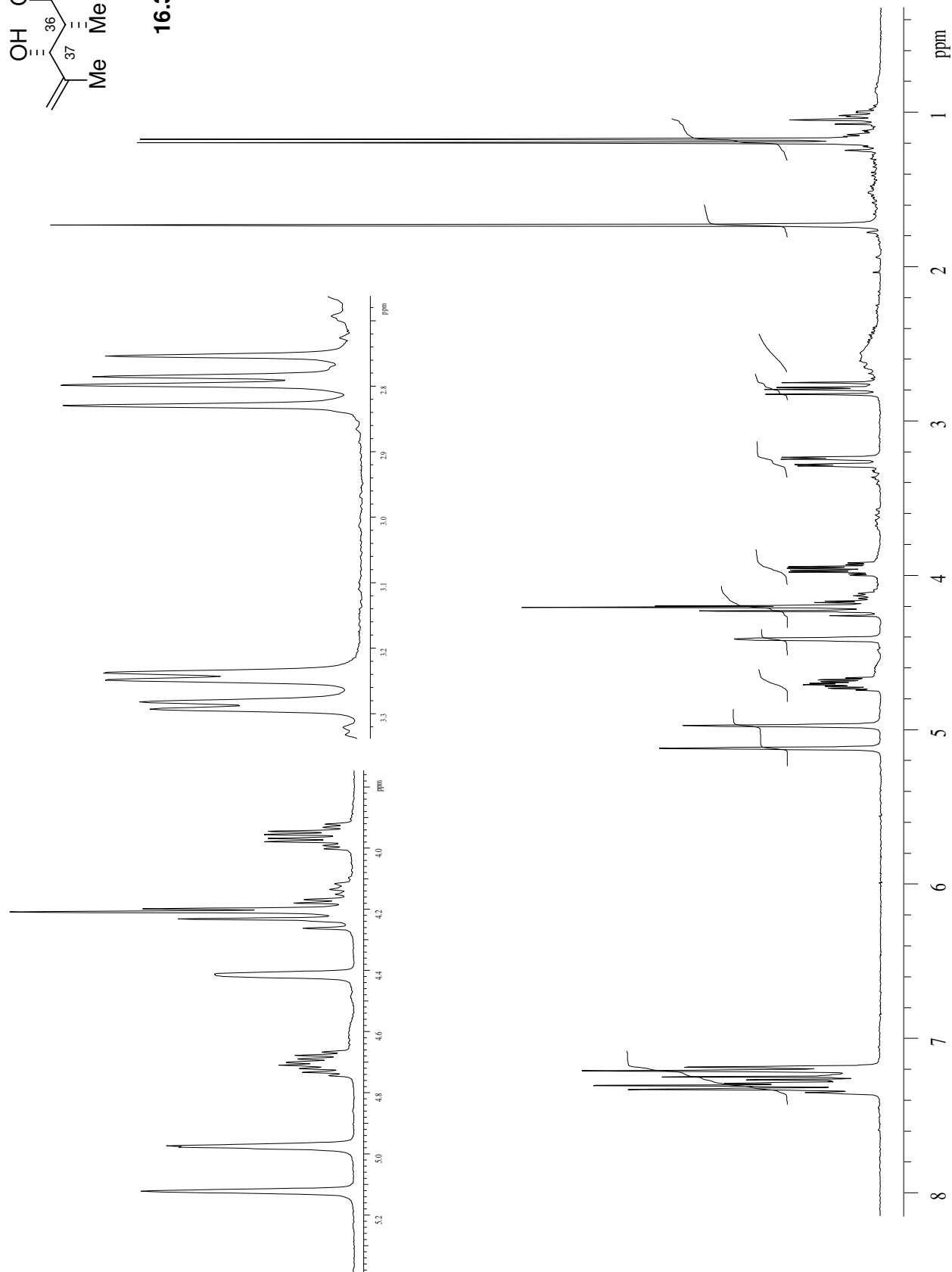


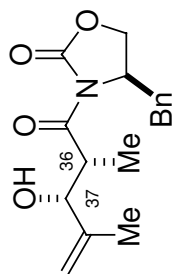




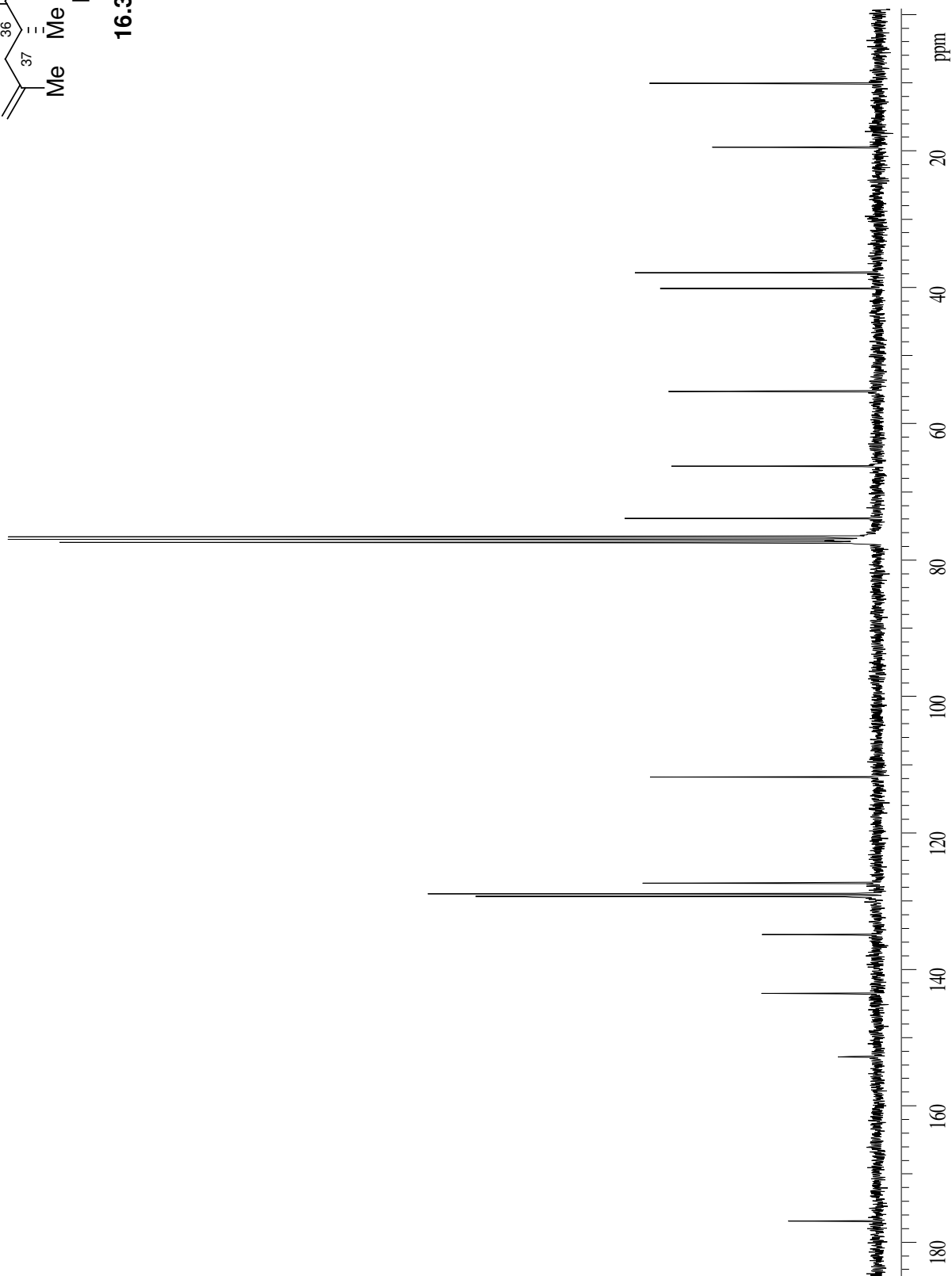


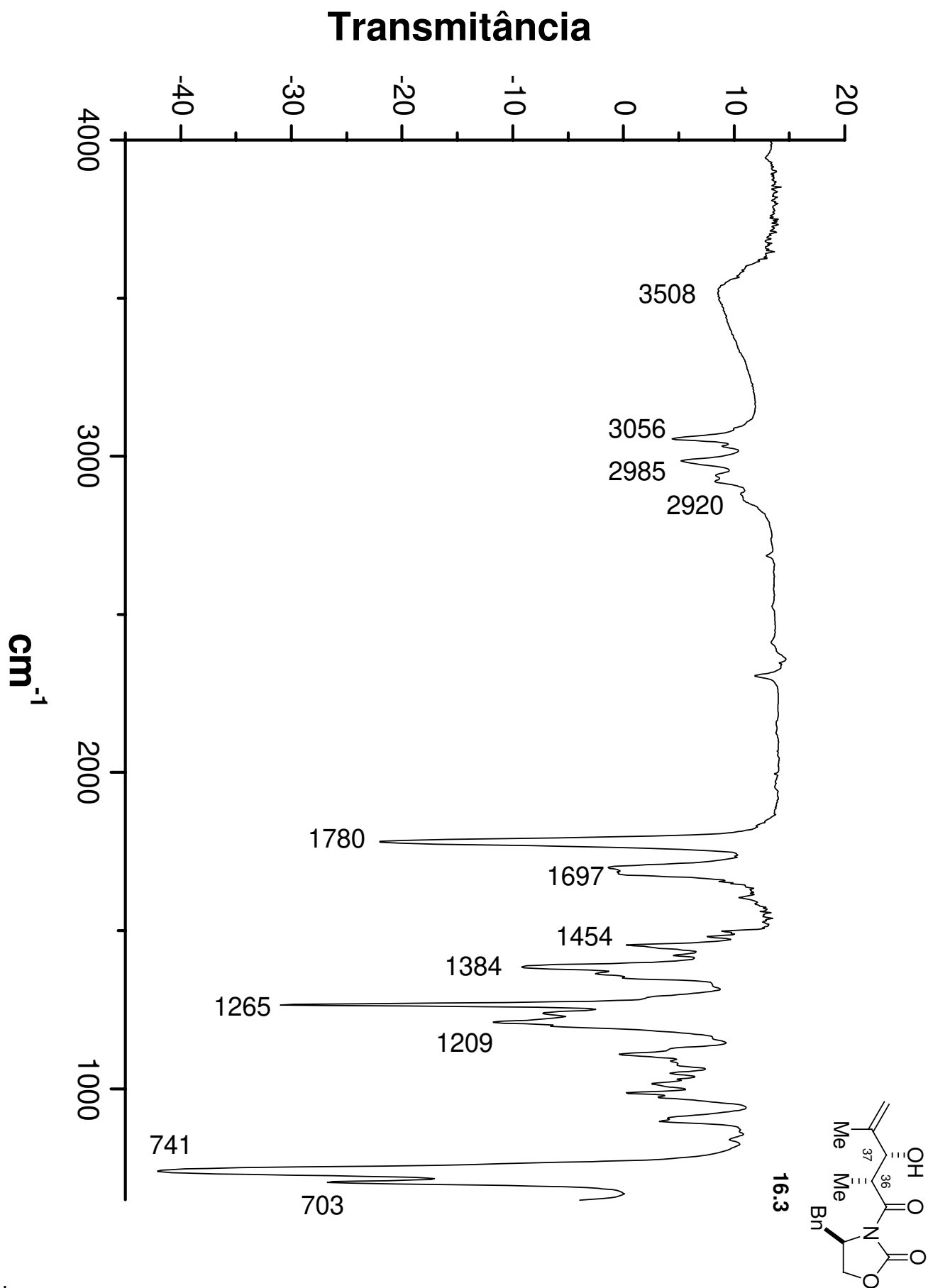
16.3

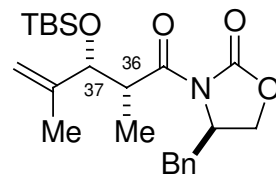




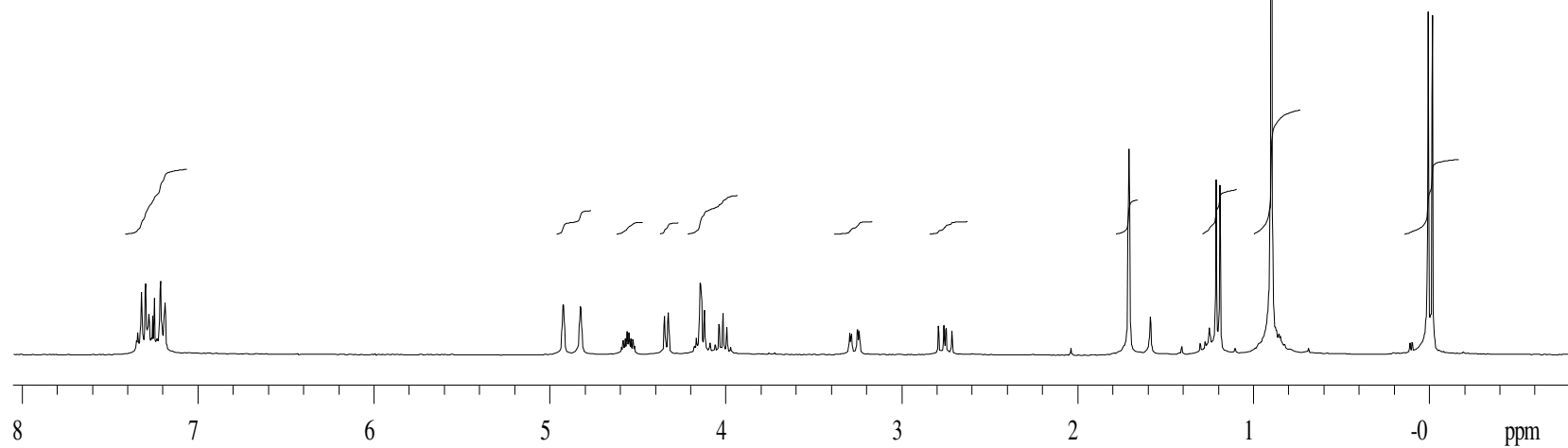
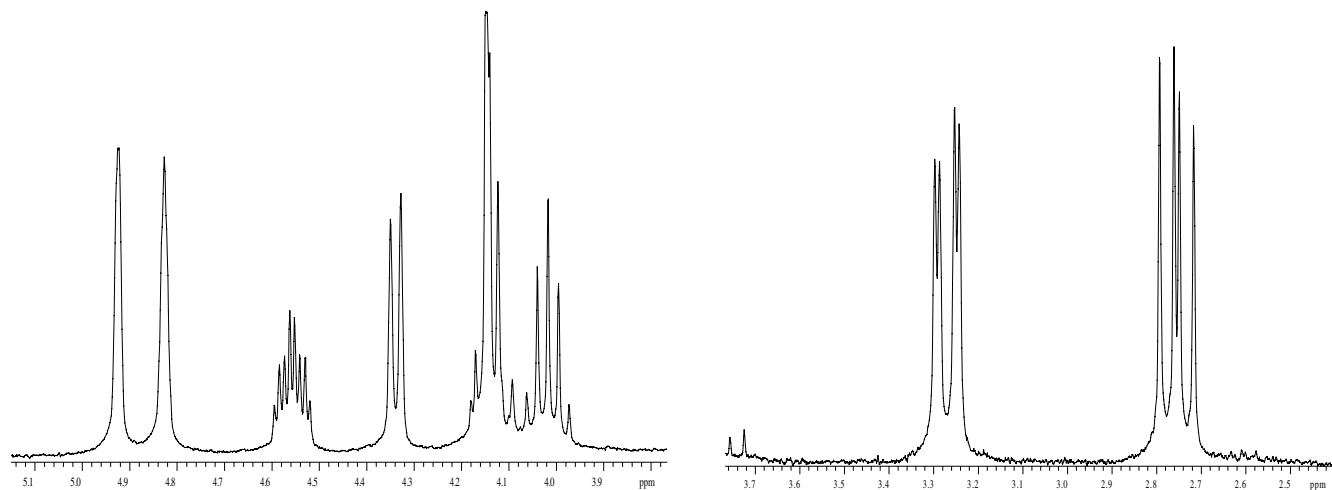
16.3

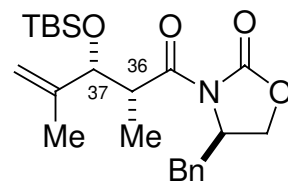




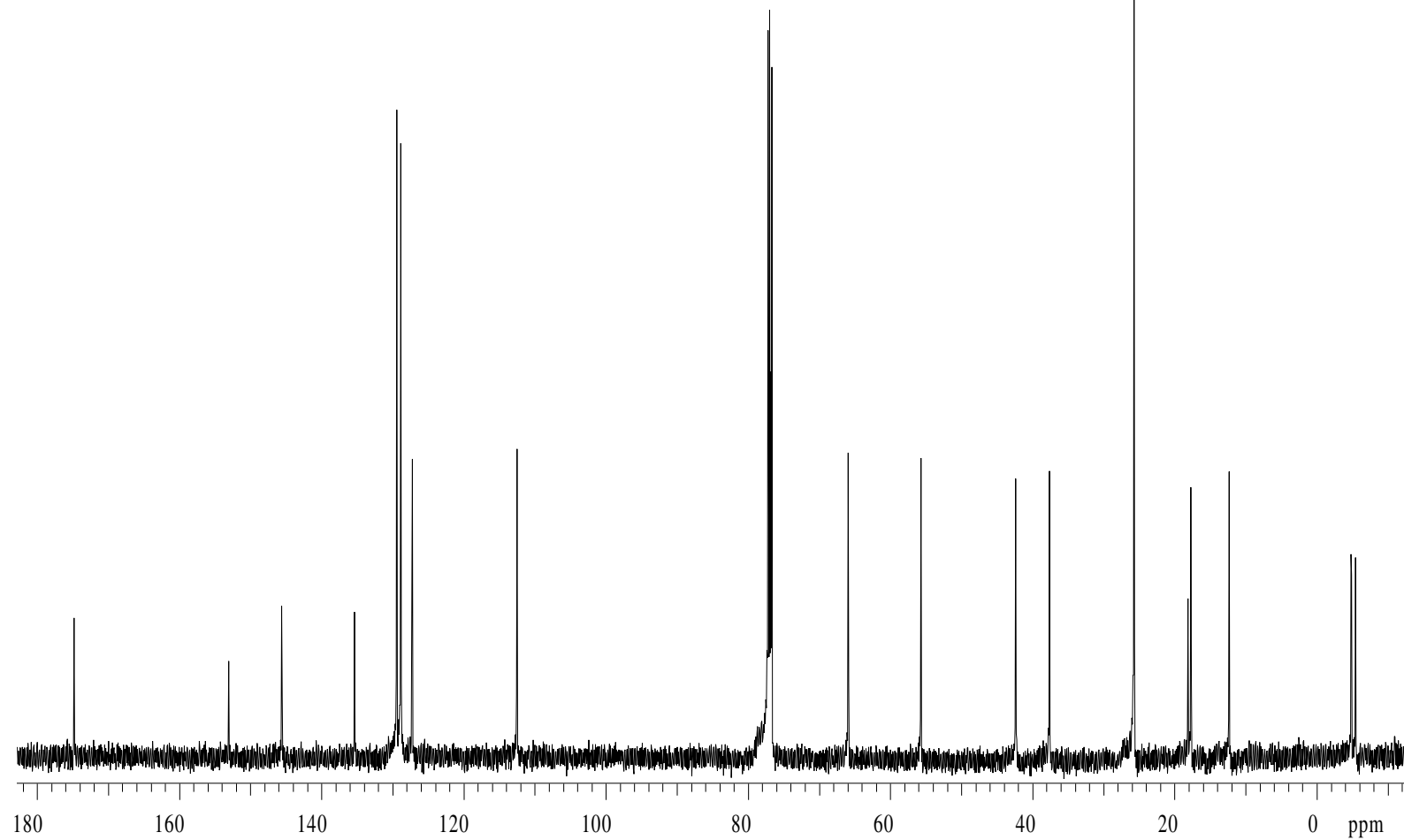


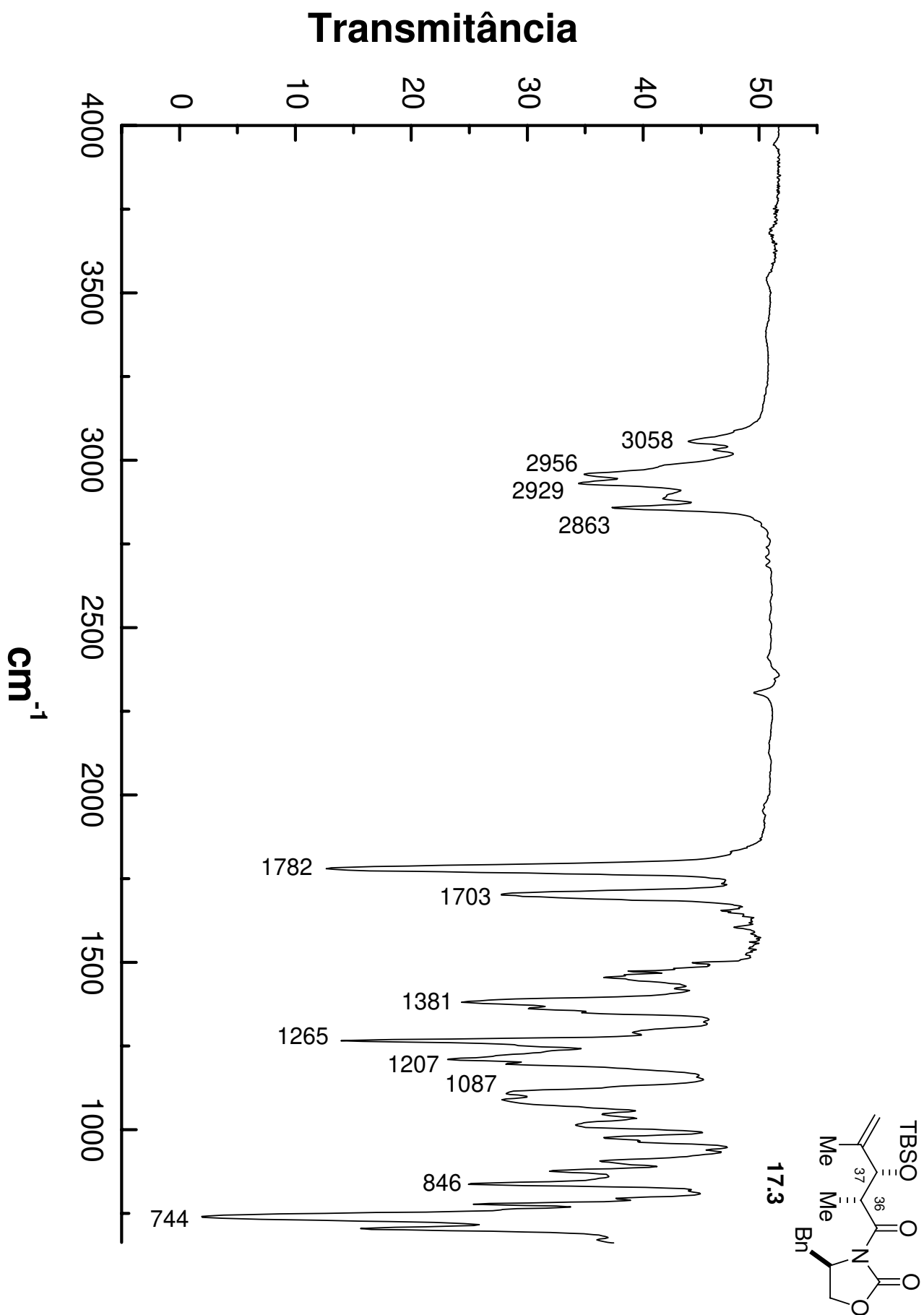
**17.3**

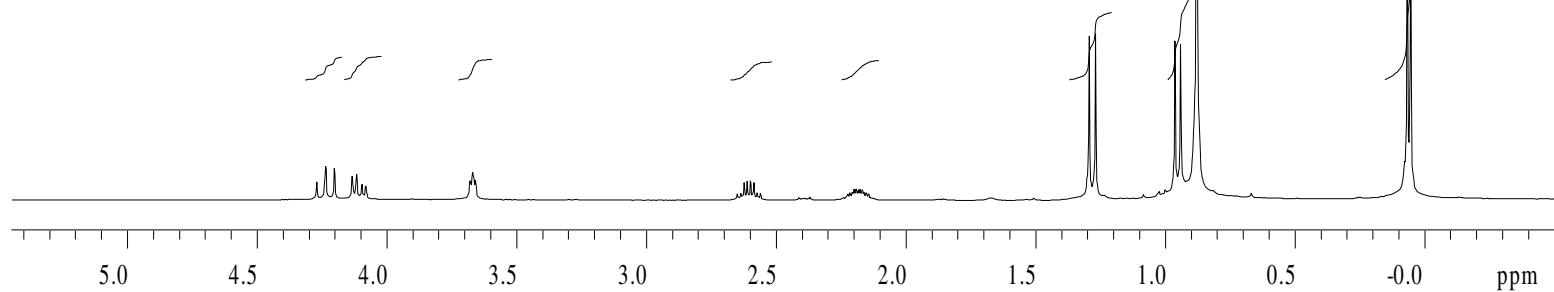
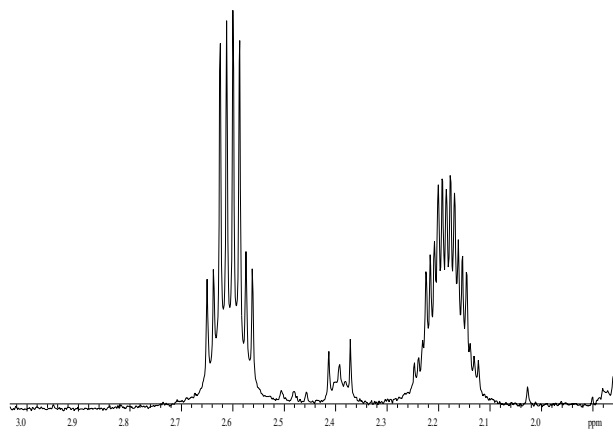
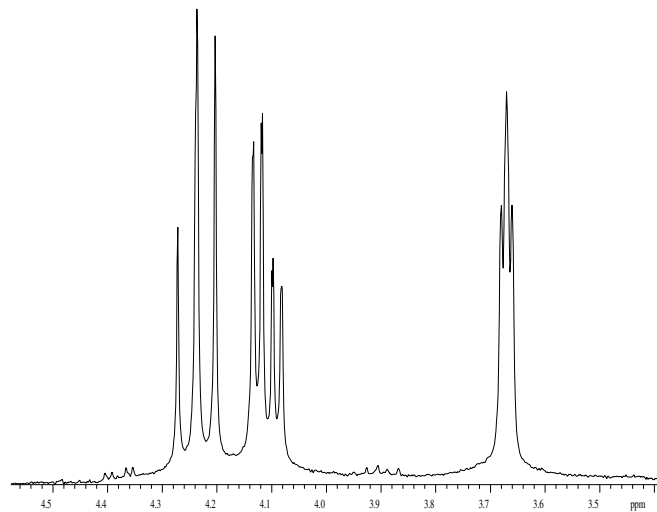
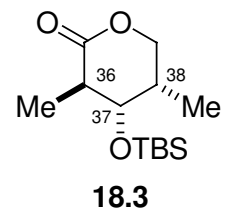


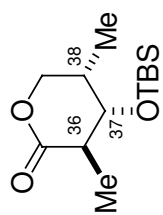


**17.3**

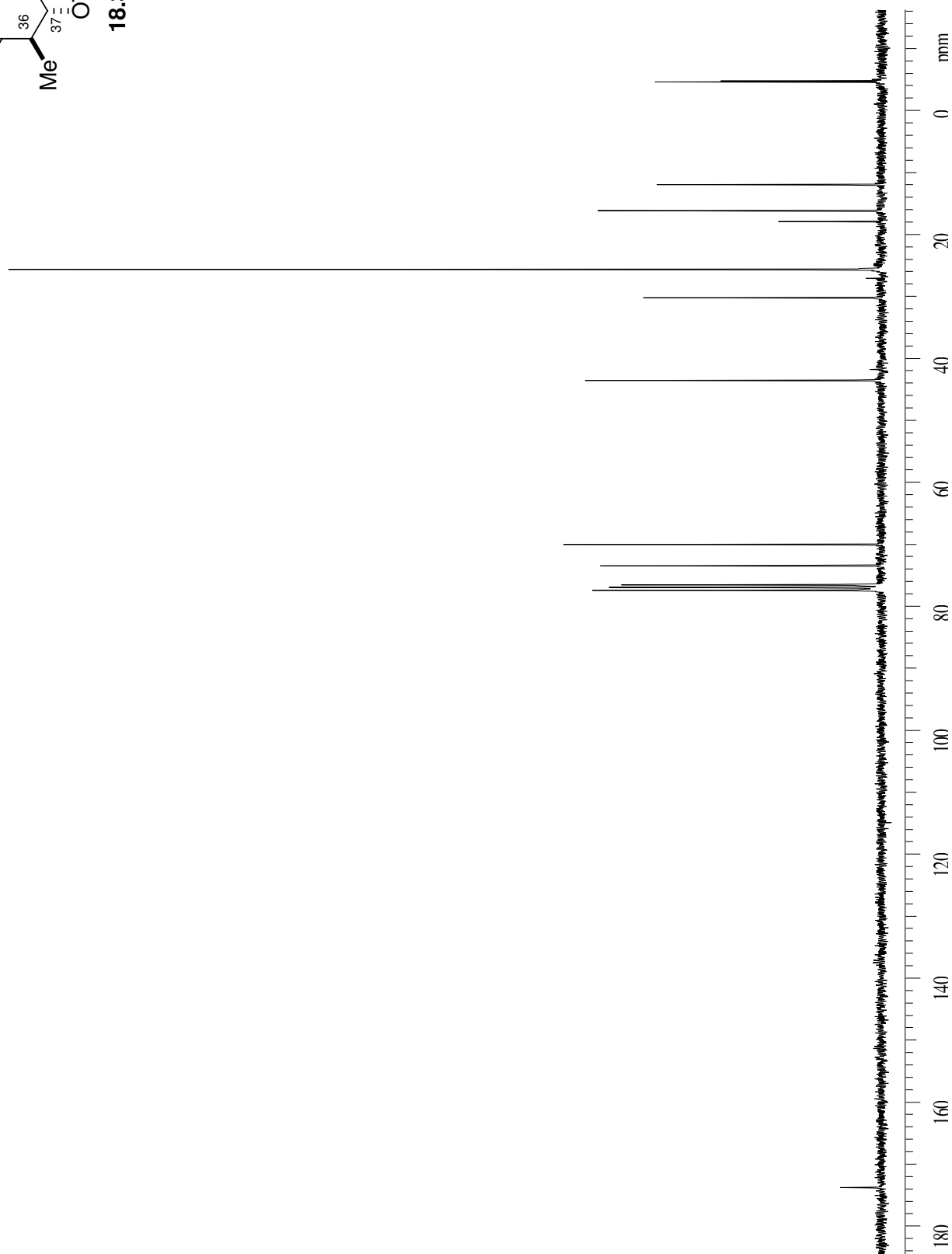


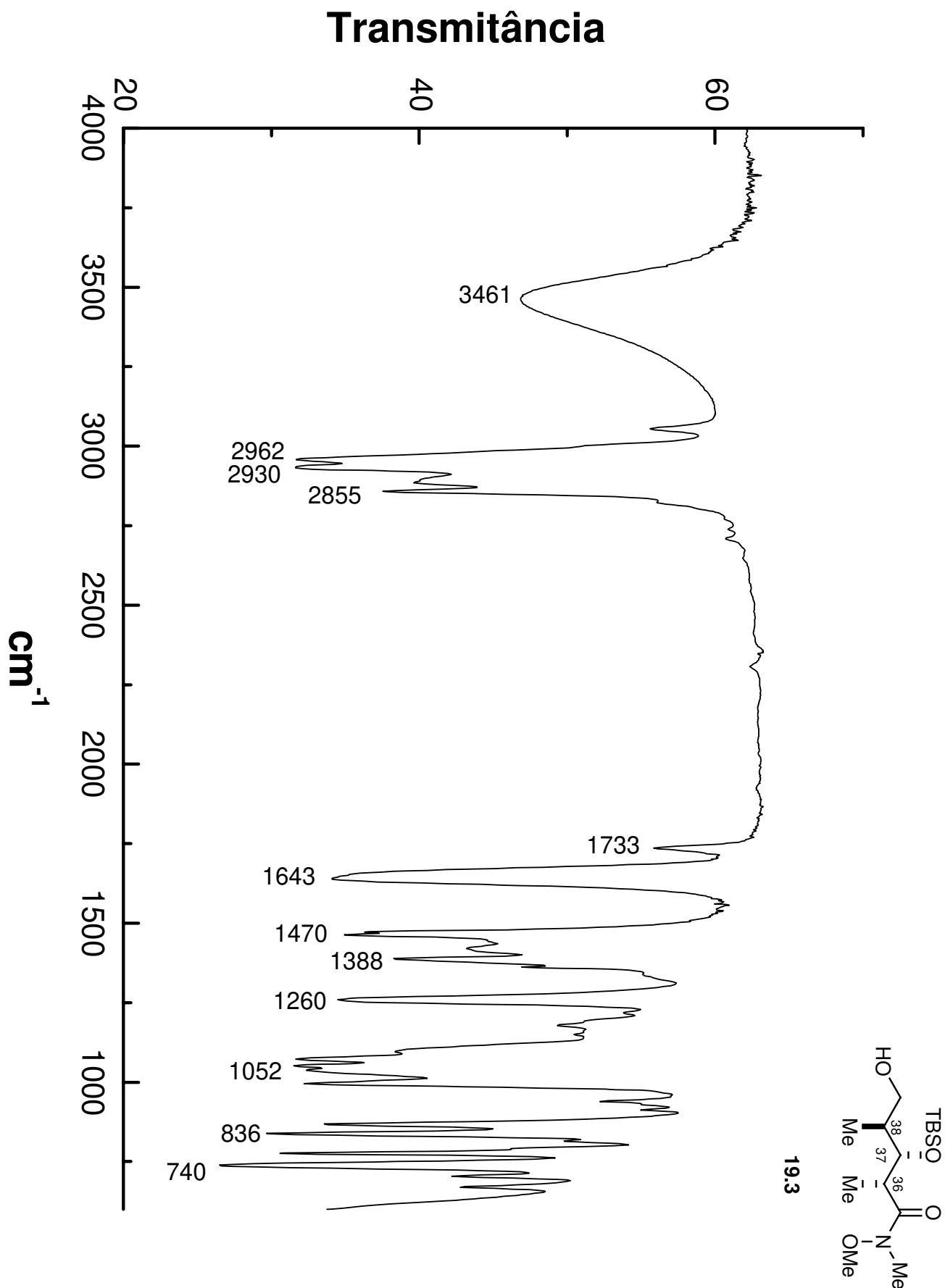


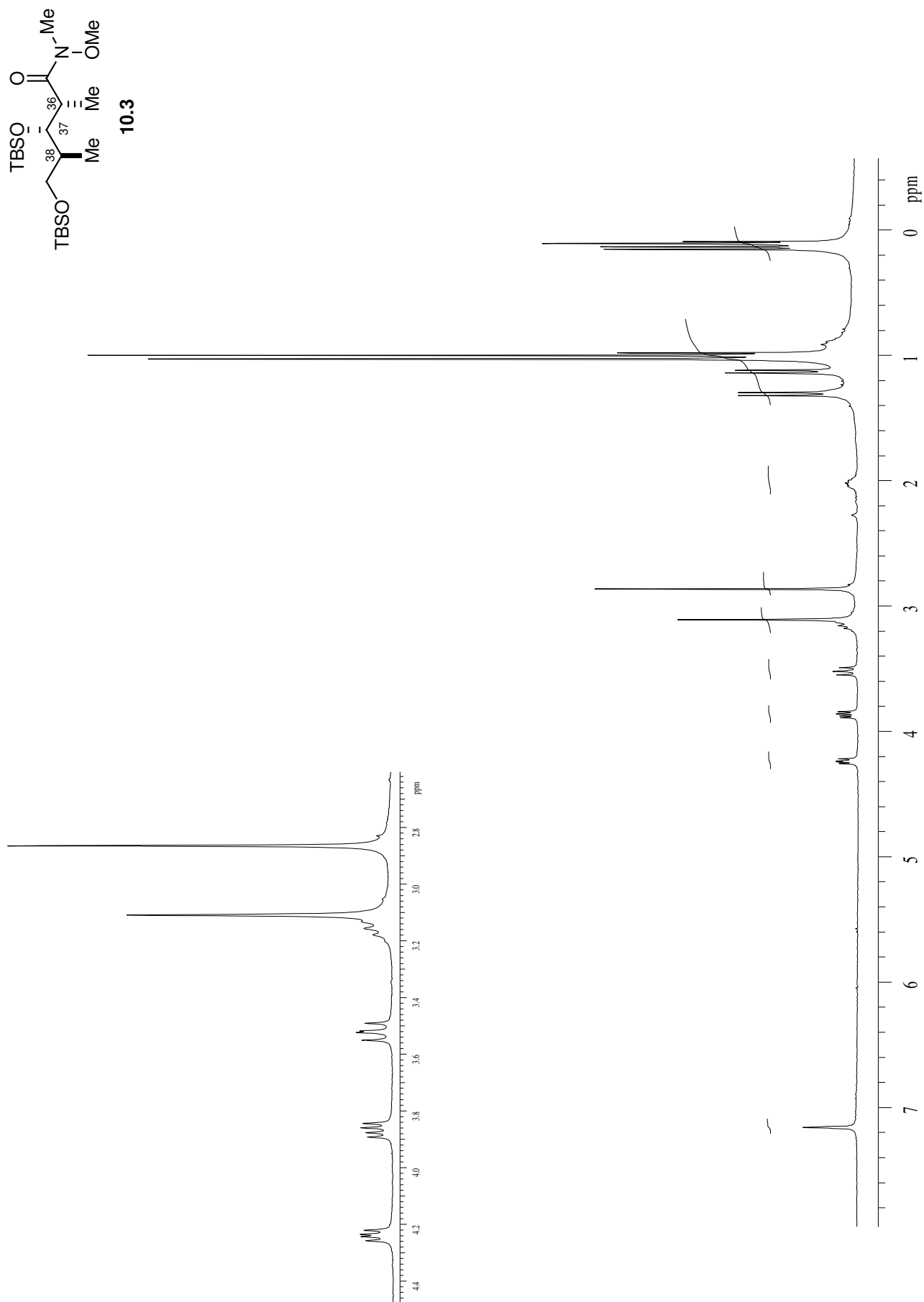




18.3







[illegible]

**10.3**

C[C@H](C)C(=C)C(=O)N(C)C

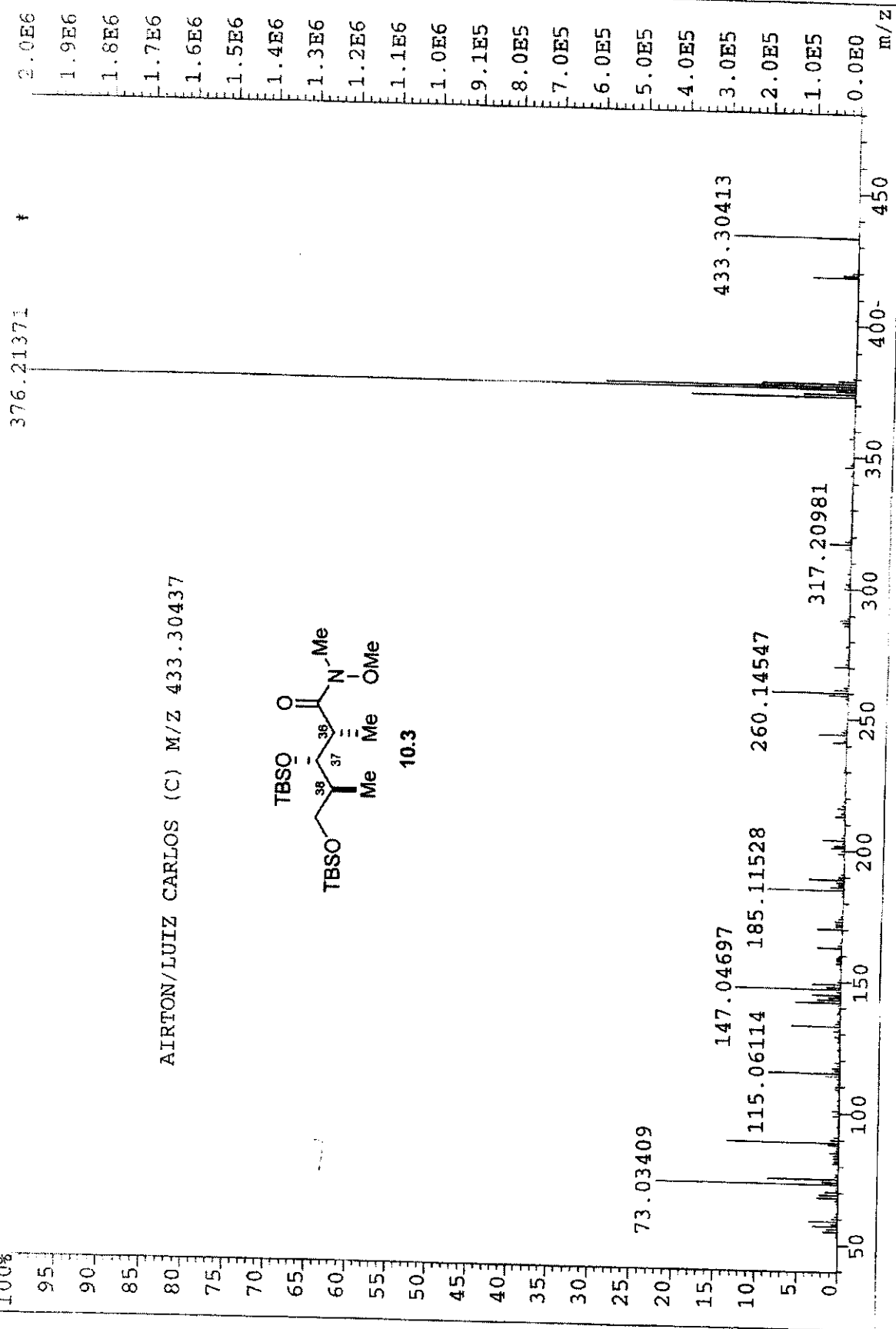
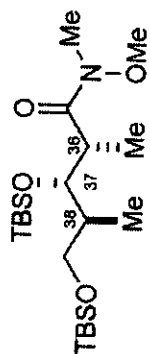
Chemical structure of 2-methyl-2-methyl-3-methyl-3-oxobutylamine (10.3) is shown. The structure includes a quaternary carbon (C37) bonded to two methyl groups (C38 and C39) and a methine carbon (C36). The methine carbon (C36) is double-bonded to a carbonyl carbon (C35) and single-bonded to a nitrogen atom (N34). The nitrogen atom (N34) is bonded to a methyl group (C33) and a methoxy group (O32).

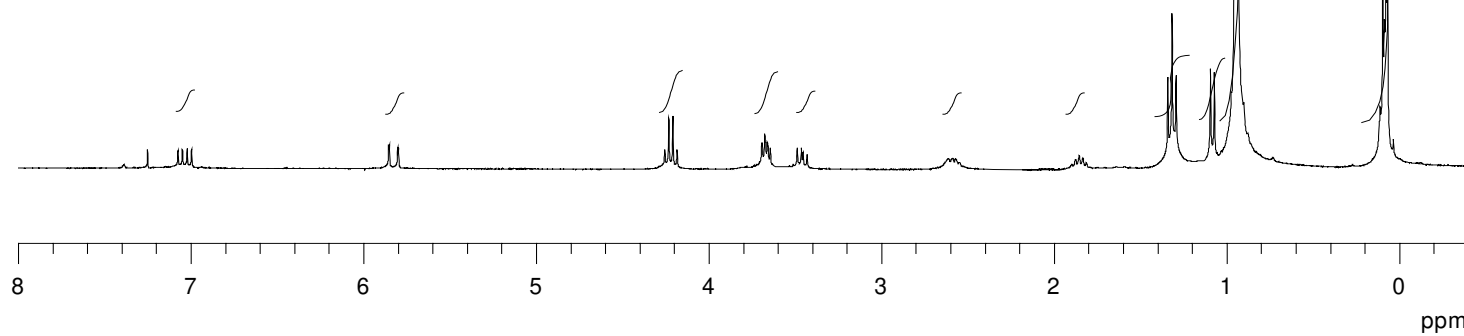
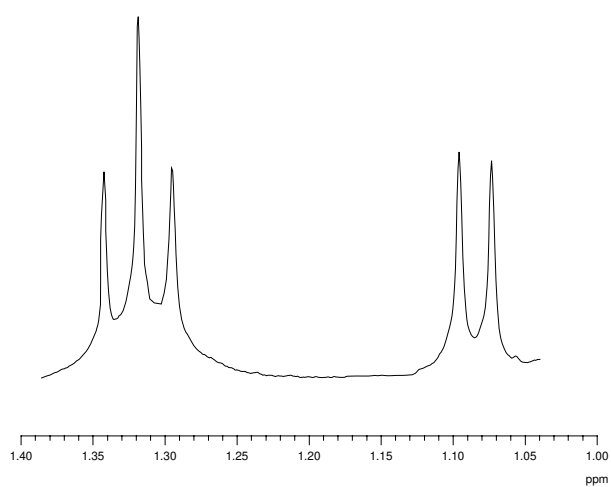
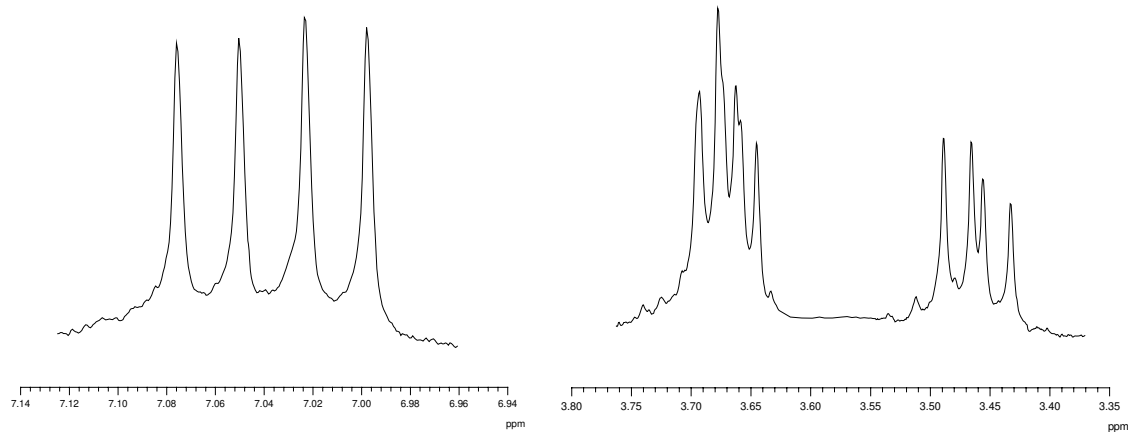
The <sup>13</sup>C NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) shows the following chemical shifts (ppm): 15.1, 15.2, 15.3, 15.4, 15.5, 15.6, 15.7, 15.8, 15.9, 16.0, 16.1, 16.2, 16.3, 16.4, 16.5, 16.6, 16.7, 16.8, 16.9, 17.0, 17.1, 17.2, 17.3, 17.4, 17.5, 17.6, 17.7, 17.8, 17.9, 18.0, 18.1, 18.2, 18.3, 18.4, 18.5, 18.6, 18.7, 18.8, 18.9, 19.0, 19.1, 19.2, 19.3, 19.4, 19.5, 19.6, 19.7, 19.8, 19.9, 20.0, 20.1, 20.2, 20.3, 20.4, 20.5, 20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 21.0, 21.1, 21.2, 21.3, 21.4, 21.5, 21.6, 21.7, 21.8, 21.9, 22.0, 22.1, 22.2, 22.3, 22.4, 22.5, 22.6, 22.7, 22.8, 22.9, 23.0, 23.1, 23.2, 23.3, 23.4, 23.5, 23.6, 23.7, 23.8, 23.9, 24.0, 24.1, 24.2, 24.3, 24.4, 24.5, 24.6, 24.7, 24.8, 24.9, 25.0, 25.1, 25.2, 25.3, 25.4, 25.5, 25.6, 25.7, 25.8, 25.9, 26.0, 26.1, 26.2, 26.3, 26.4, 26.5, 26.6, 26.7, 26.8, 26.9, 27.0, 27.1, 27.2, 27.3, 27.4, 27.5, 27.6, 27.7, 27.8, 27.9, 28.0, 28.1, 28.2, 28.3, 28.4, 28.5, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 30.0, 30.1, 30.2, 30.3, 30.4, 30.5, 30.6, 30.7, 30.8, 30.9, 31.0, 31.1, 31.2, 31.3, 31.4, 31.5, 31.6, 31.7, 31.8, 31.9, 32.0, 32.1, 32.2, 32.3, 32.4, 32.5, 32.6, 32.7, 32.8, 32.9, 33.0, 33.1, 33.2, 33.3, 33.4, 33.5, 33.6, 33.7, 33.8, 33.9, 34.0, 34.1, 34.2, 34.3, 34.4, 34.5, 34.6, 34.7, 34.8, 34.9, 35.0, 35.1, 35.2, 35.3, 35.4, 35.5, 35.6, 35.7, 35.8, 35.9, 36.0, 36.1, 36.2, 36.3, 36.4, 36.5, 36.6, 36.7, 36.8, 36.9, 37.0, 37.1, 37.2, 37.3, 37.4, 37.5, 37.6, 37.7, 37.8, 37.9, 38.0, 38.1, 38.2, 38.3, 38.4, 38.5, 38.6, 38.7, 38.8, 38.9, 39.0, 39.1, 39.2, 39.3, 39.4, 39.5, 39.6, 39.7, 39.8, 39.9, 40.0, 40.1, 40.2, 40.3, 40.4, 40.5, 40.6, 40.7, 40.8, 40.9, 41.0, 41.1, 41.2, 41.3, 41.4, 41.5, 41.6, 41.7, 41.8, 41.9, 42.0, 42.1, 42.2, 42.3, 42.4, 42.5, 42.6, 42.7, 42.8, 42.9, 43.0, 43.1, 43.2, 43.3, 43.4, 43.5, 43.6, 43.7, 43.8, 43.9, 44.0, 44.1, 44.2, 44.3, 44.4, 44.5, 44.6, 44.7, 44.8, 44.9, 45.0, 45.1, 45.2, 45.3, 45.4, 45.5, 45.6, 45.7, 45.8, 45.9, 46.0, 46.1, 46.2, 46.3, 46.4, 46.5, 46.6, 46.7, 46.8, 46.9, 47.0, 47.1, 47.2, 47.3, 47.4, 47.5, 47.6, 47.7, 47.8, 47.9, 48.0, 48.1, 48.2, 48.3, 48.4, 48.5, 48.6, 48.7, 48.8, 48.9, 49.0, 49.1, 49.2, 49.3, 49.4, 49.5, 49.6, 49.7, 49.8, 49.9, 50.0, 50.1, 50.2, 50.3, 50.4, 50.5, 50.6, 50.7, 50.8, 50.9, 51.0, 51.1, 51.2, 51.3, 51.4, 51.5, 51.6, 51.7, 51.8, 51.9, 52.0, 52.1, 52.2, 52.3, 52.4, 52.5, 52.6, 52.7, 52.8, 52.9, 53.0, 53.1, 53.2, 53.3, 53.4, 53.5, 53.6, 53.7, 53.8, 53.9, 54.0, 54.1, 54.2, 54.3, 54.4, 54.5, 54.6, 54.7, 54.8, 54.9, 55.0, 55.1, 55.2, 55.3, 55.4, 55.5, 55.6, 55.7, 55.8, 55.9, 56.0, 56.1, 56.2, 56.3, 56.4, 56.5, 56.6, 56.7, 56.8, 56.9, 57.0, 57.1, 57.2, 57.3, 57.4, 57.5, 57.6, 57.7, 57.8, 57.9, 58.0, 58.1, 58.2, 58.3, 58.4, 58.5, 58.6, 58.7, 58.8, 58.9, 59.0, 59.1, 59.2, 59.3, 59.4, 59.5, 59.6, 59.7, 59.8, 59.9, 60.0, 60.1, 60.2, 60.3, 60.4, 60.5, 60.6, 60.7, 60.8, 60.9, 61.0, 61.1, 61.2, 61.3, 61.4, 61.5, 61.6, 61.7, 61.8, 61.9, 62.0, 62.1, 62.2, 62.3, 62.4, 62.5, 62.6, 62.7, 62.8, 62.9, 63.0, 63.1, 63.2, 63.3, 63.4, 63.5, 63.6, 63.7, 63.8, 63.9, 64.0, 64.1, 64.2, 64.3, 64.4, 64.5, 64.6, 64.7, 64.8, 64.9, 65.0, 65.1, 65.2, 65.3, 65.4, 65.5, 65.6, 65.7, 65.8, 65.9, 66.0, 66.1, 66.2, 66.3, 66.4, 66.5, 66.6, 66.7, 66.8, 66.9, 67.0, 67.1, 67.2, 67.3, 67.4, 67.5, 67.6, 67.7, 67.8, 67.9, 68.0, 68.1, 68.2, 68.3, 68.4, 68.5, 68.6, 68.7, 68.8, 68.9, 69.0, 69.1, 69.2, 69.3, 69.4, 69.5, 69.6, 69.7, 69.8, 69.9, 70.0, 70.1, 70.2, 70.3, 70.4, 70.5, 70.6, 70.7, 70.8, 70.9, 71.0, 71.1, 71.2, 71.3, 71.4, 71.5, 71.6, 71.7, 71.8, 71.9, 72.0, 72.1, 72.2, 72.3, 72.4, 72.5, 72.6, 72.7, 72.8, 72.9, 73.0, 73.1, 73.2, 73.3, 73.4, 73.5, 73.6, 73.7, 73.8, 73.9, 74.0, 74.1, 74.2, 74.3, 74.4, 74.5, 74.6, 74.7, 74.8, 74.9, 75.0, 75.1, 75.2, 75.3, 75.4, 75.5, 75.6, 75.7, 75.8, 75.9, 76.0, 76.1, 76.2, 76.3, 76.4, 76.5, 76.6, 76.7, 76.8, 76.9, 77.0, 77.1, 77.2, 77.3, 77.4, 77.5, 77.6, 77.7, 77.8, 77.9, 78.0, 78.1, 78.2, 78.3, 78.4, 78.5, 78.6, 78.7, 78.8, 78.9, 79.0, 79.1, 79.2, 79.3, 79.4, 79.5, 79.6, 79.

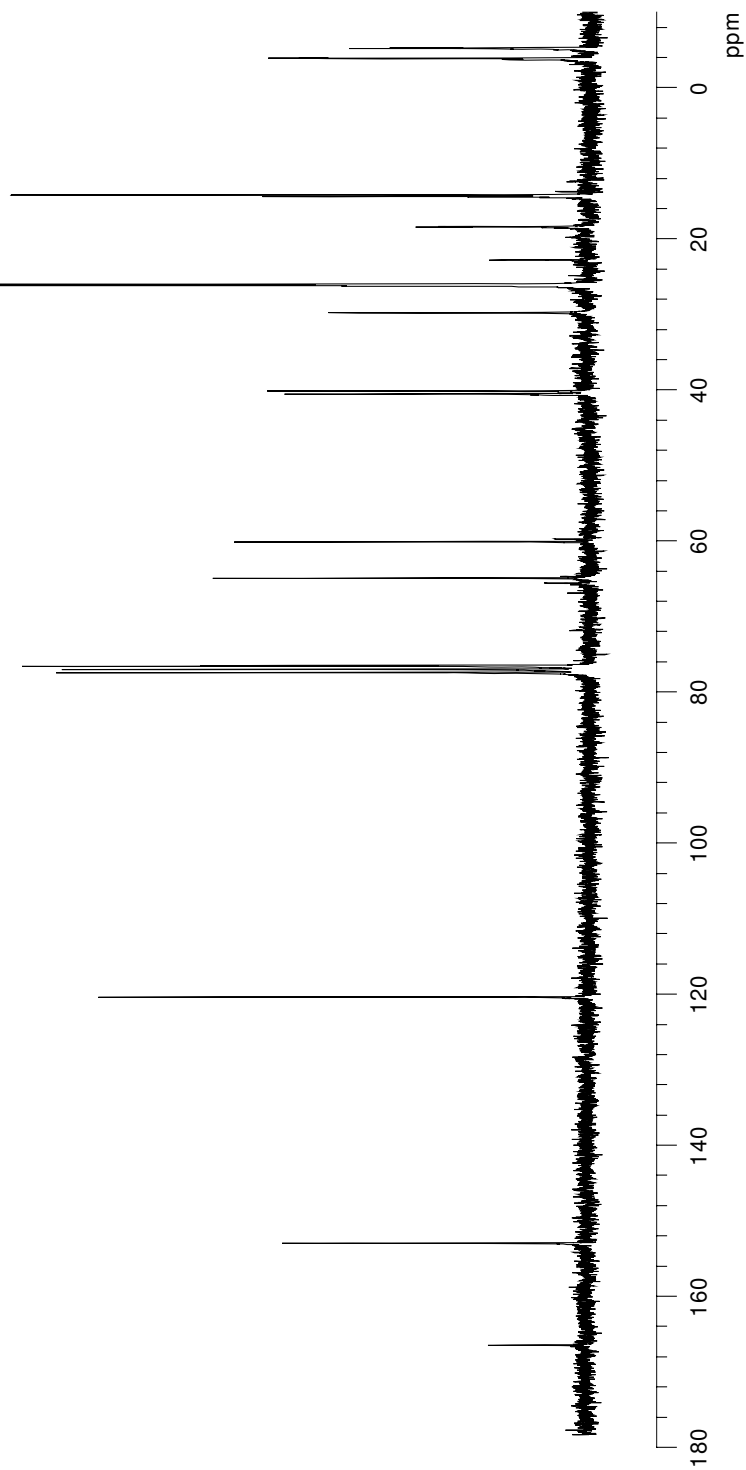
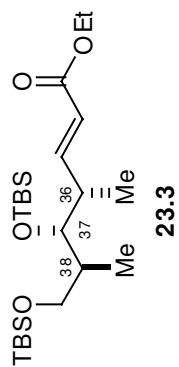


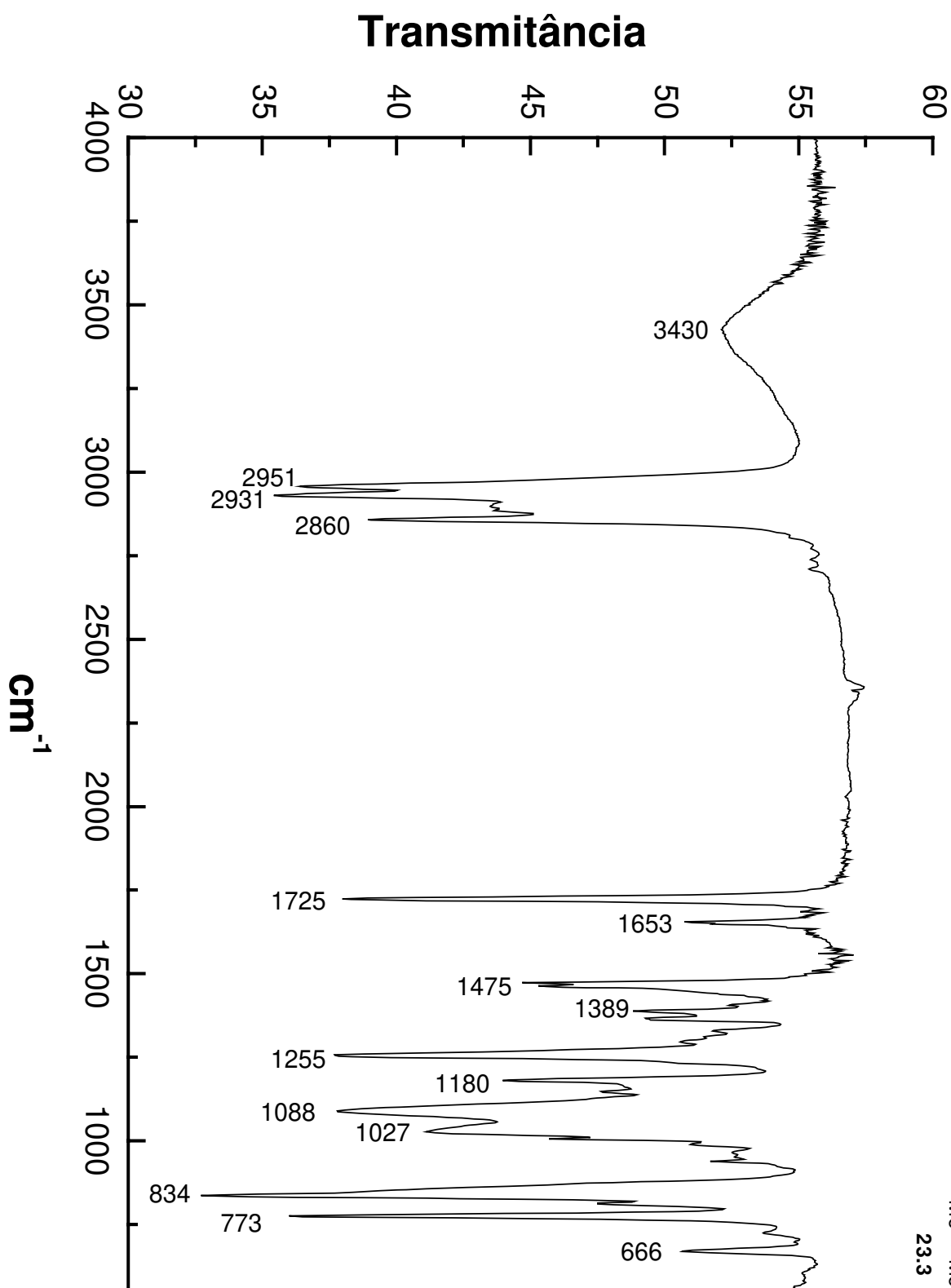
100%

### 10.3

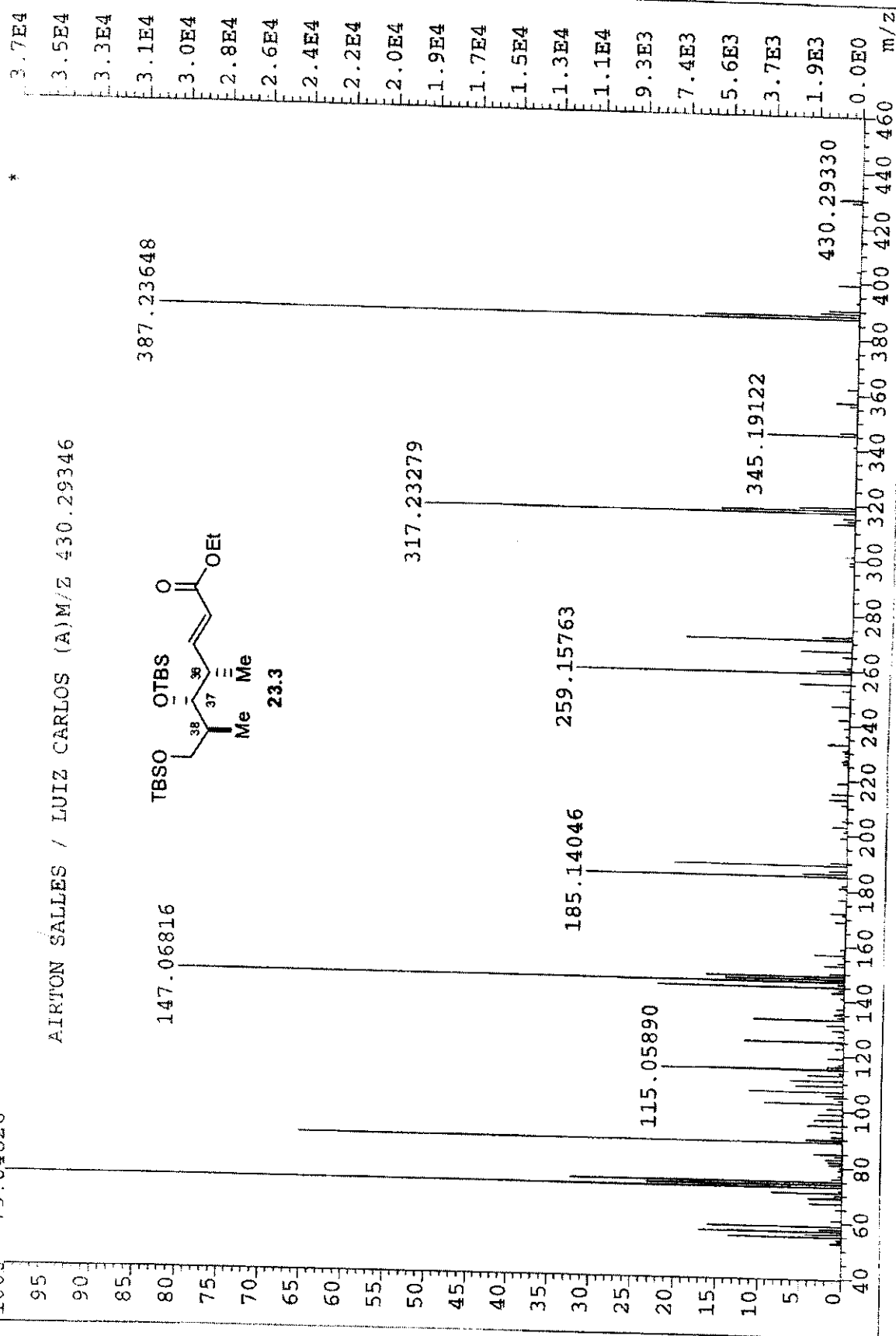




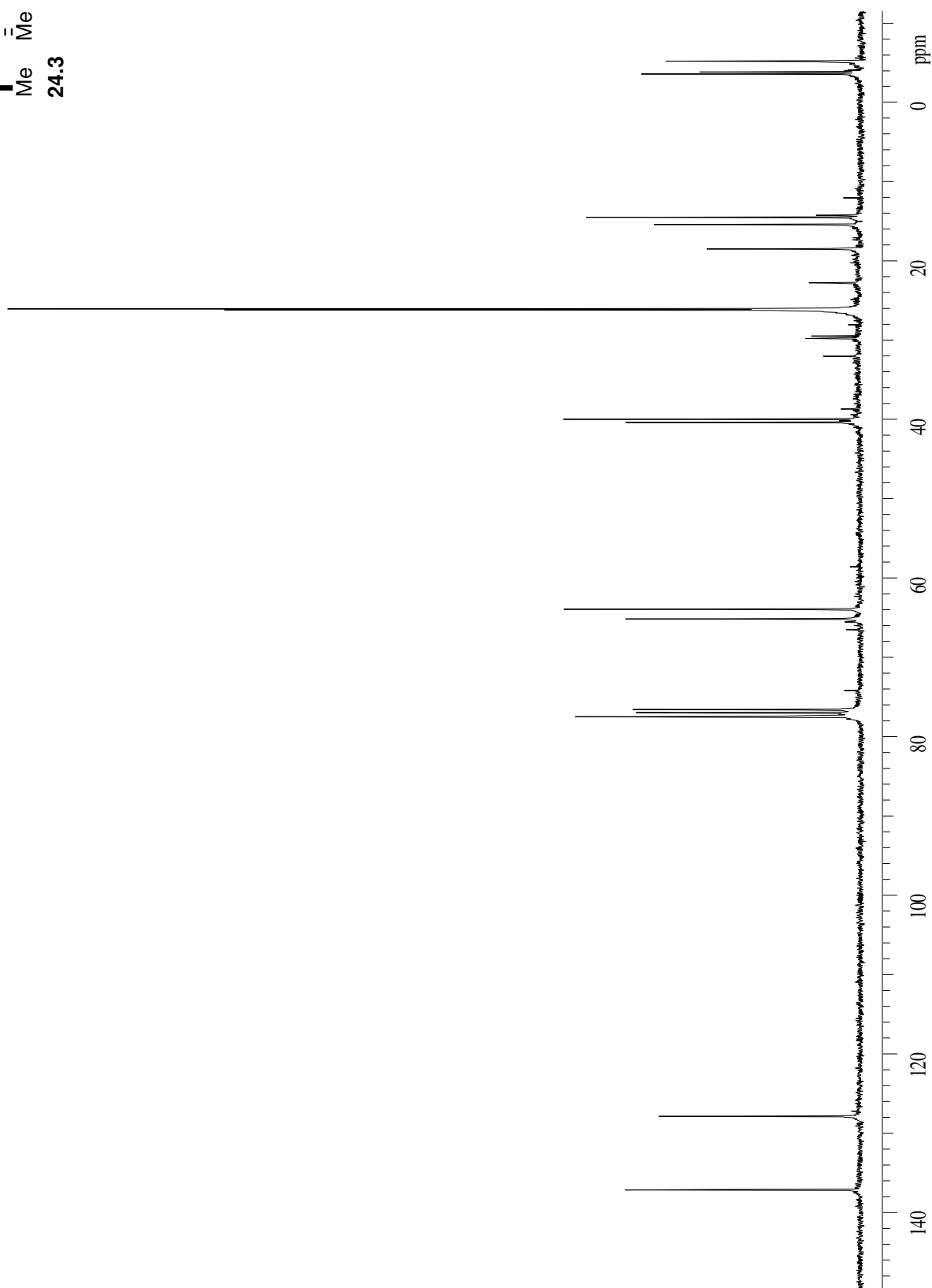


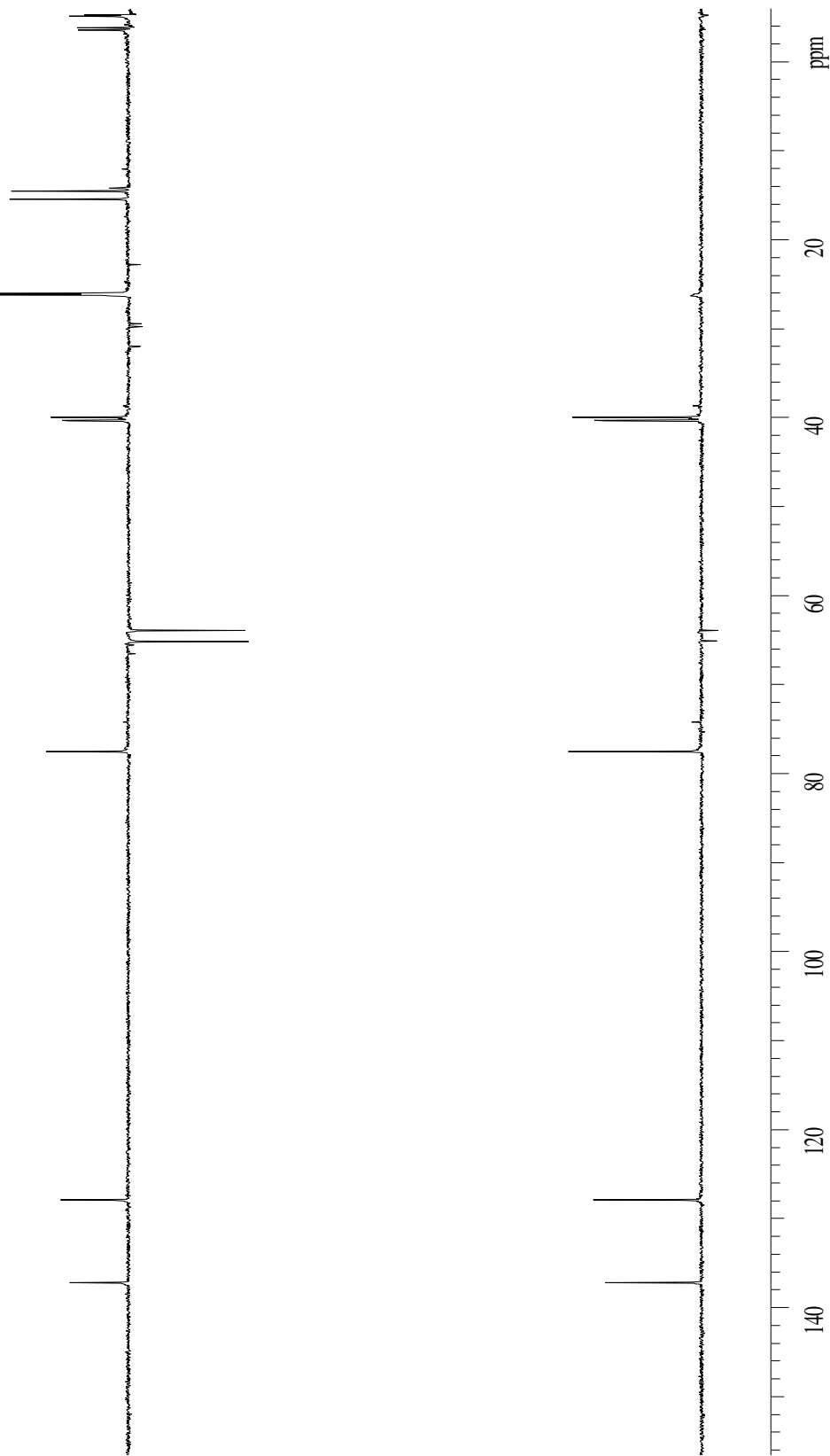


File:MAI2405 Ident:138 Acq:24-JAN-2005 09:52:10 +19:20 Cal:MAI2405  
 AutoSpecE EI+ Magnet BpI:37009 TIC:395765 Flags:HALL  
 File Text:Aparecido  
 100% 73.04826



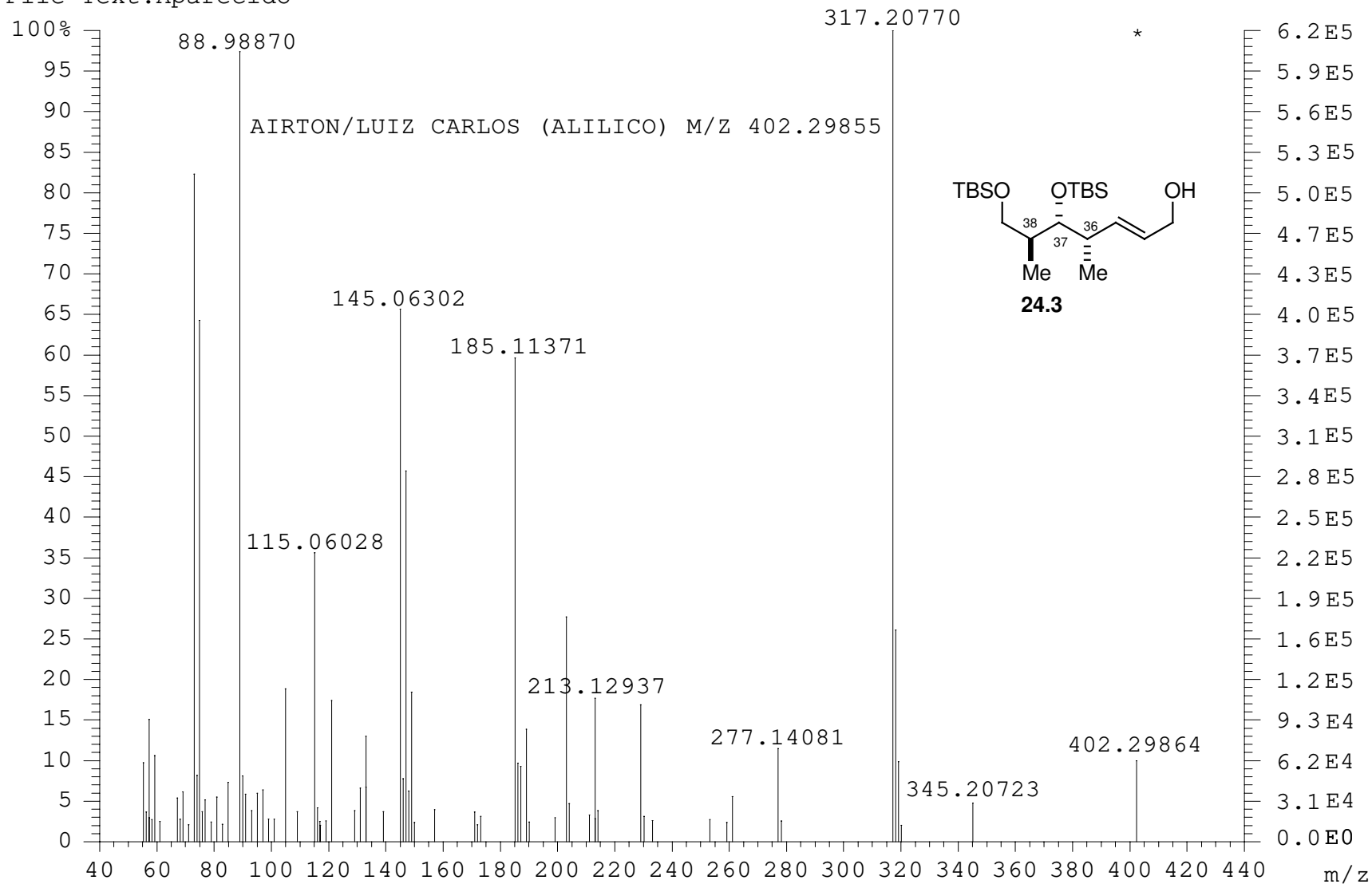


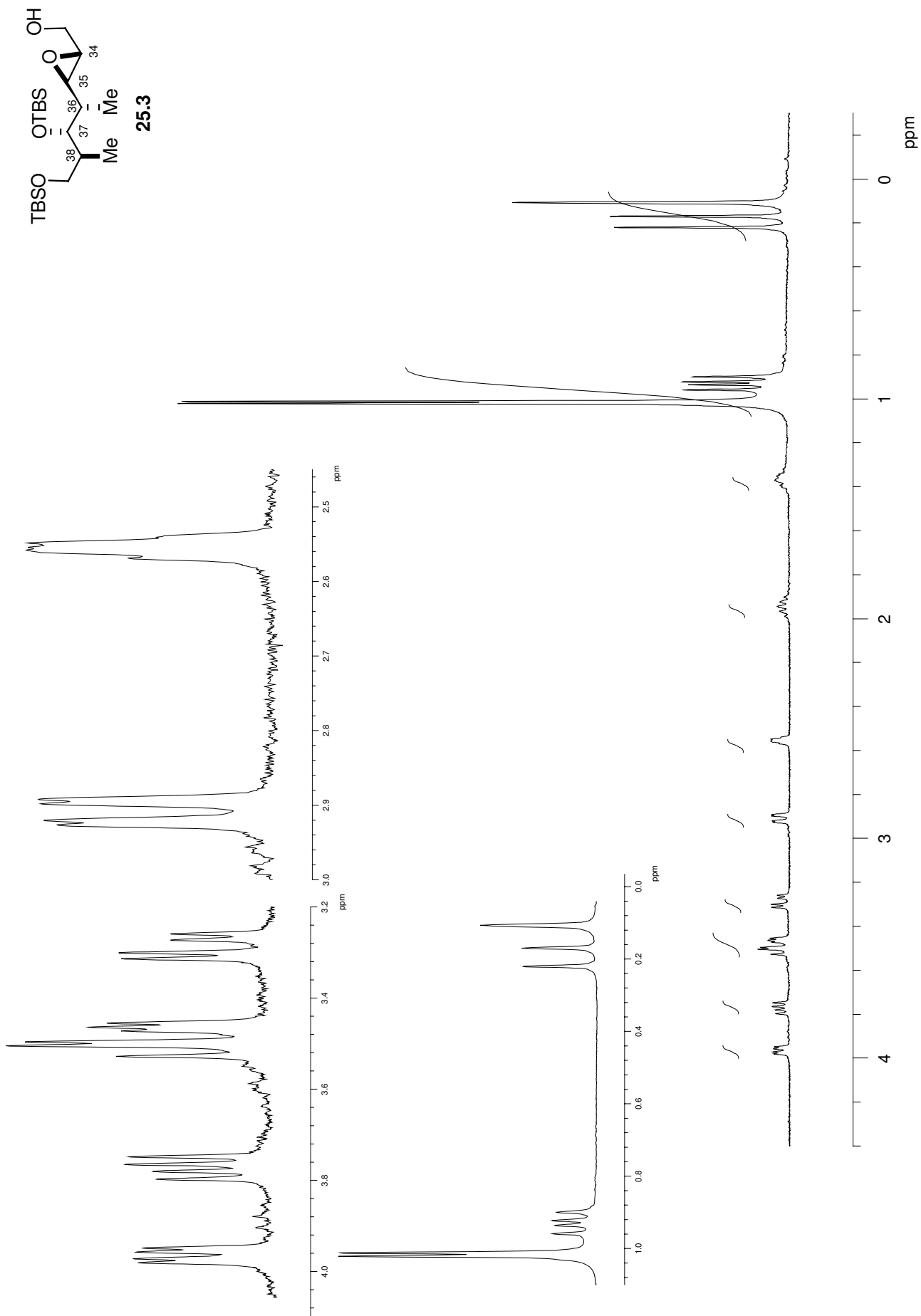


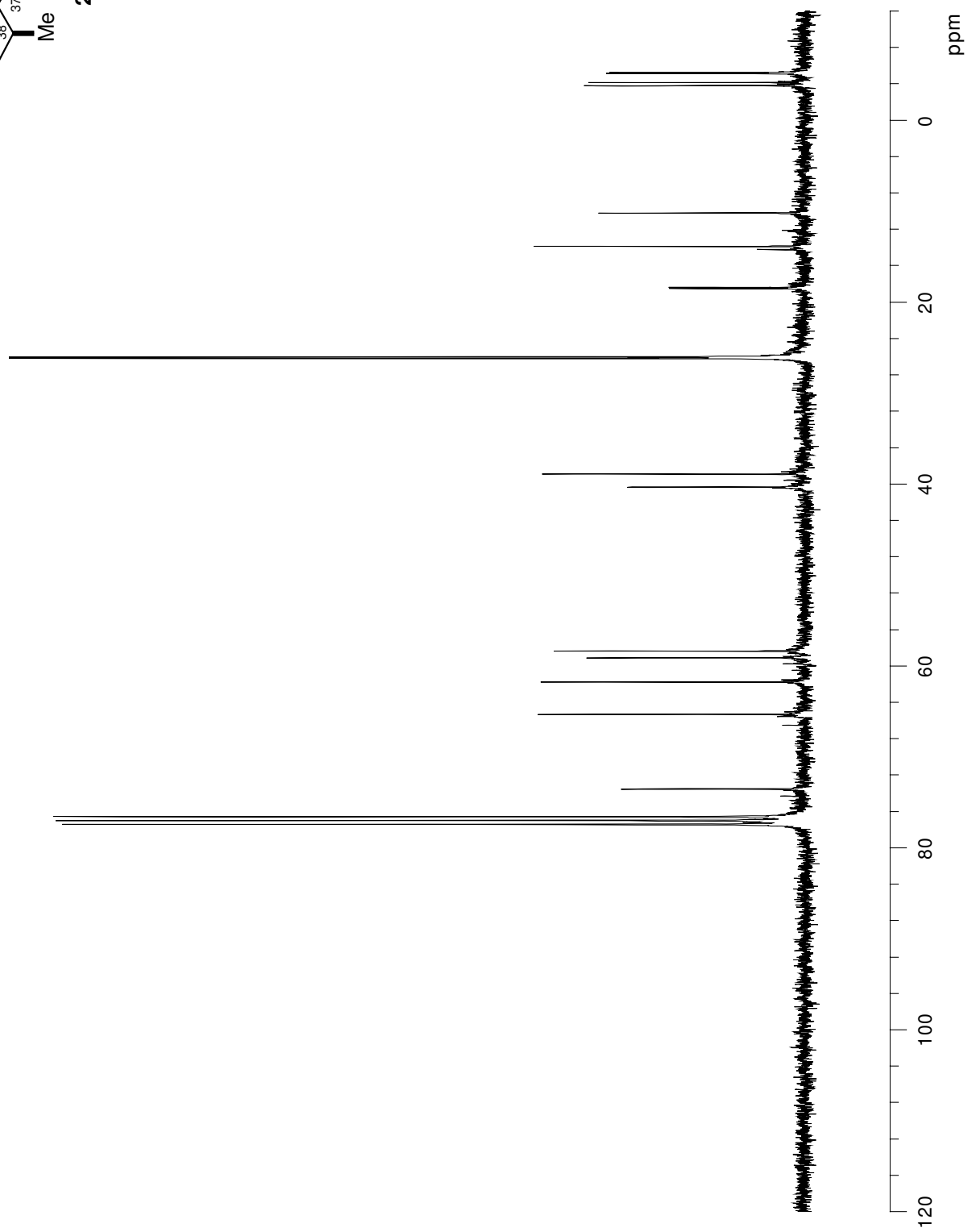
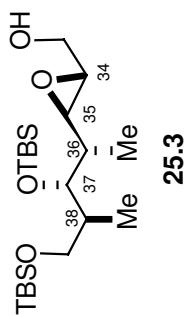


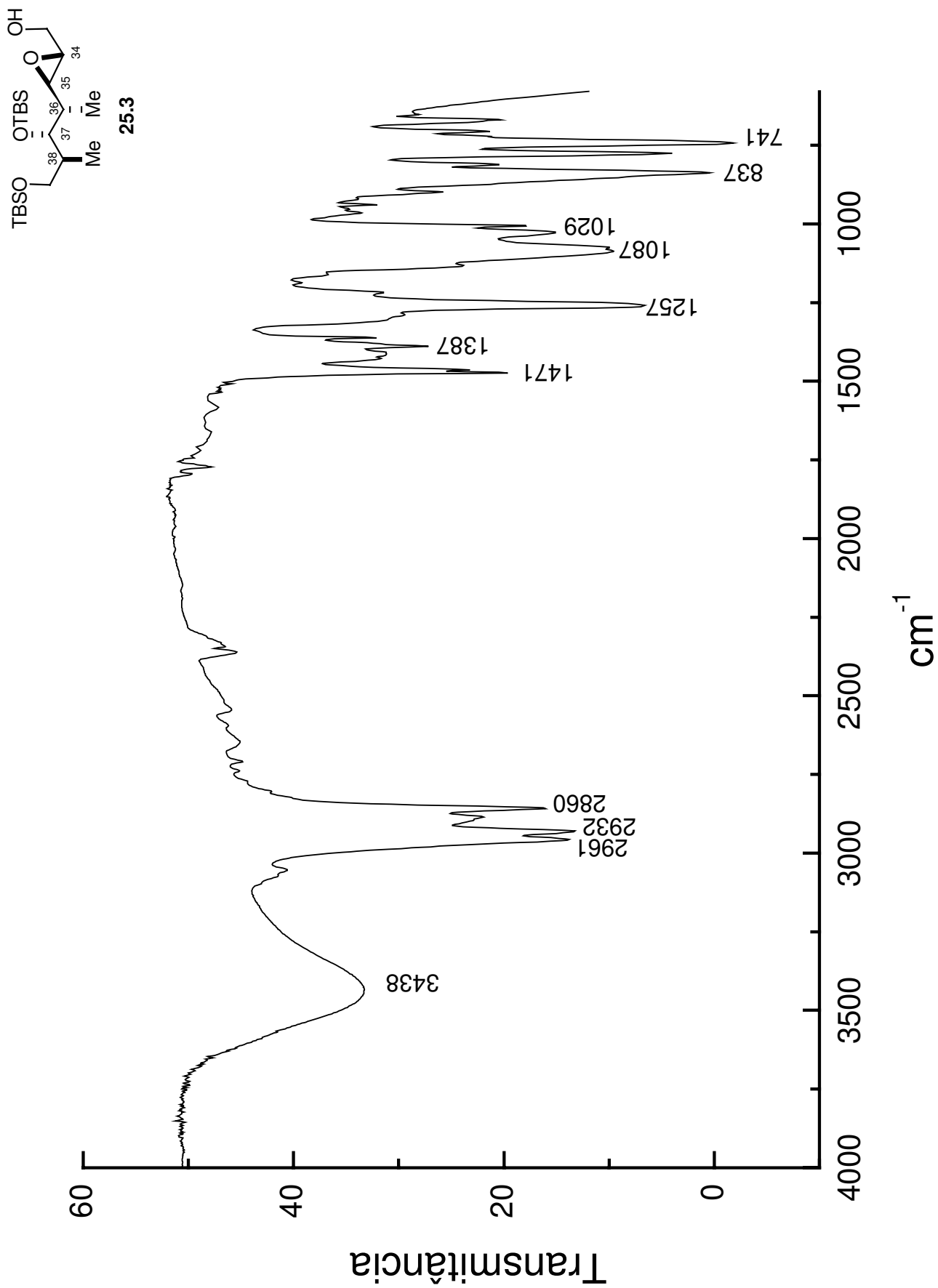


File:JUN2005A Ident:95+100+104 Win 1000PPM Acq:20-FEB-2005 10:55:35 +14:24 Cal:JUN2005A  
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:317 BpI:622350 TIC:6977968 Flags:NORM  
File Text:Aparecido

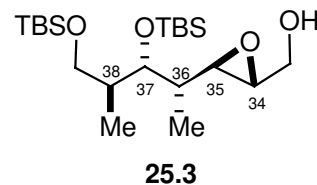


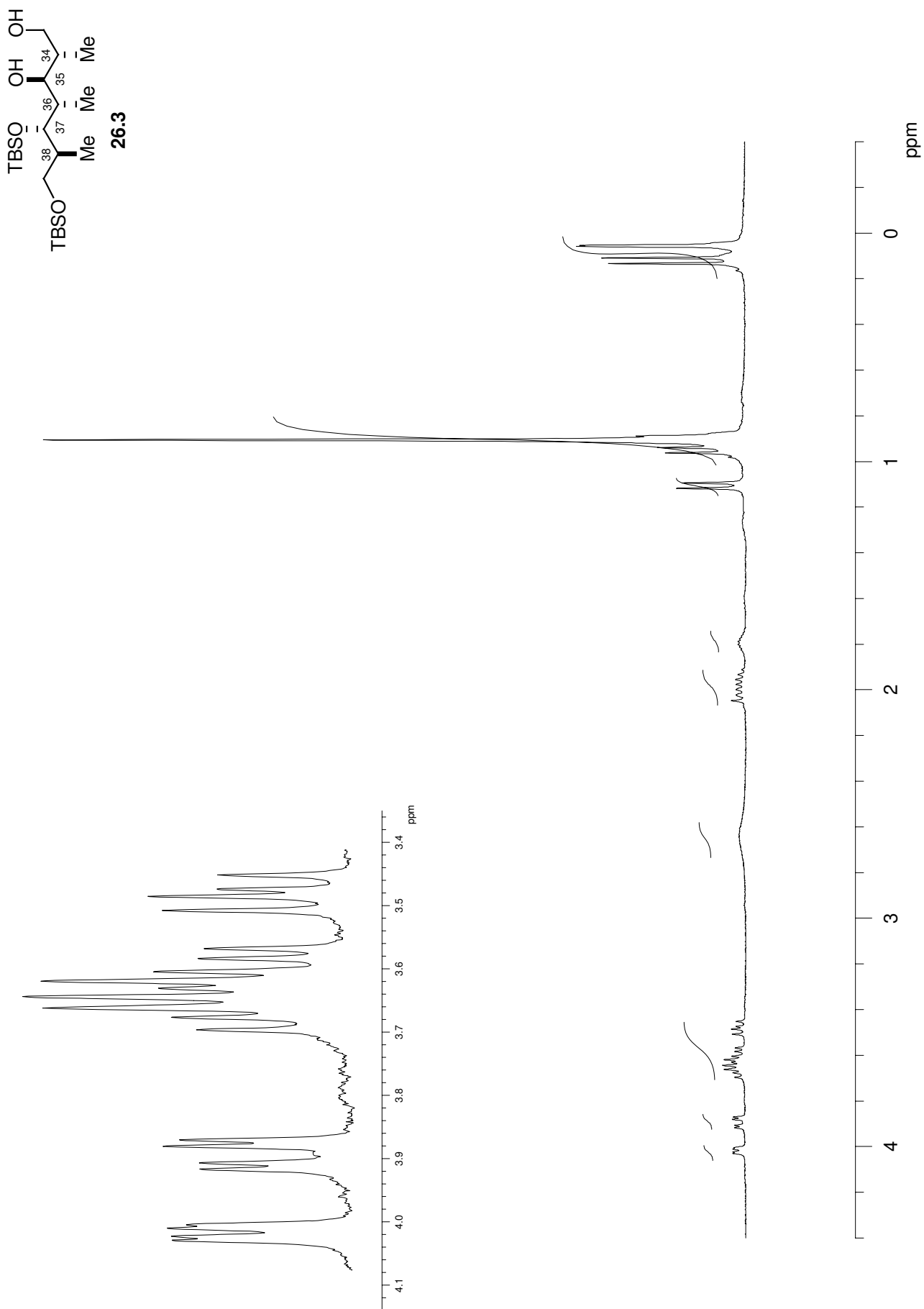


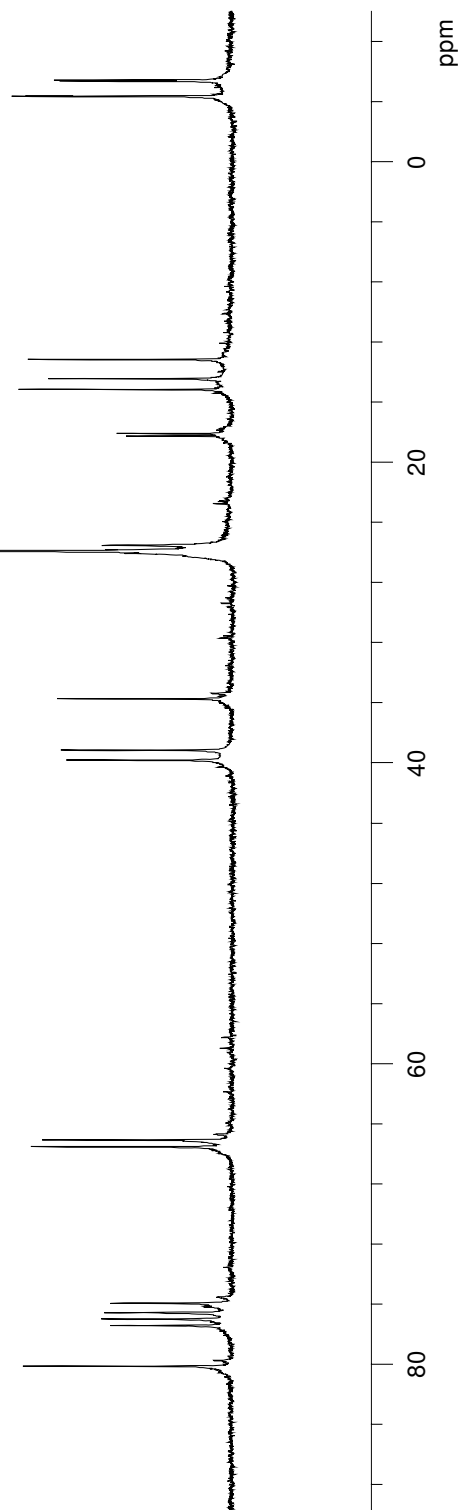


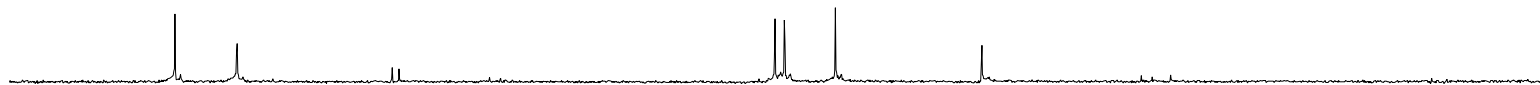
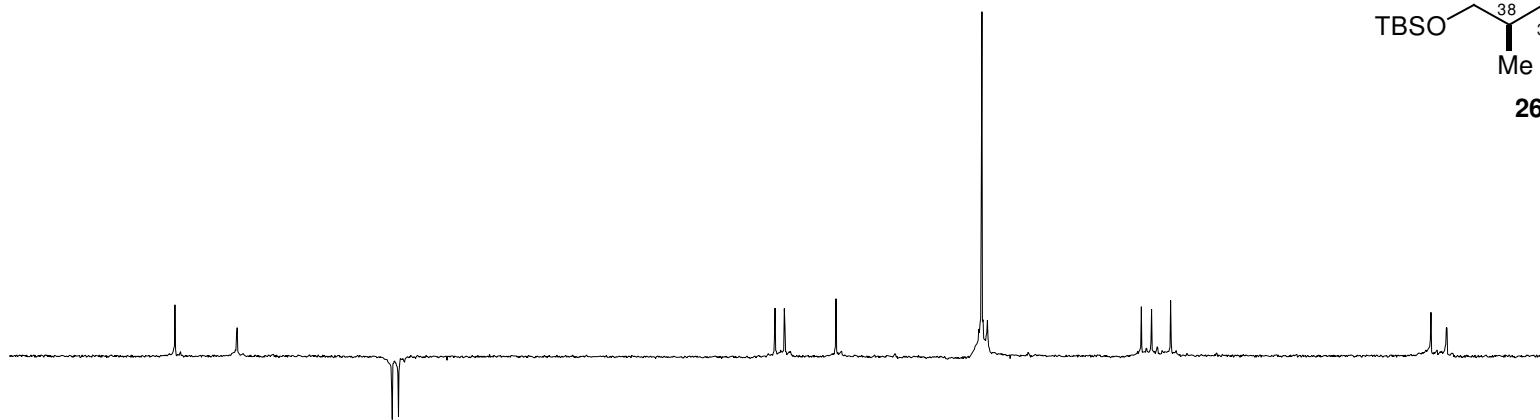


File Text:Aparecido



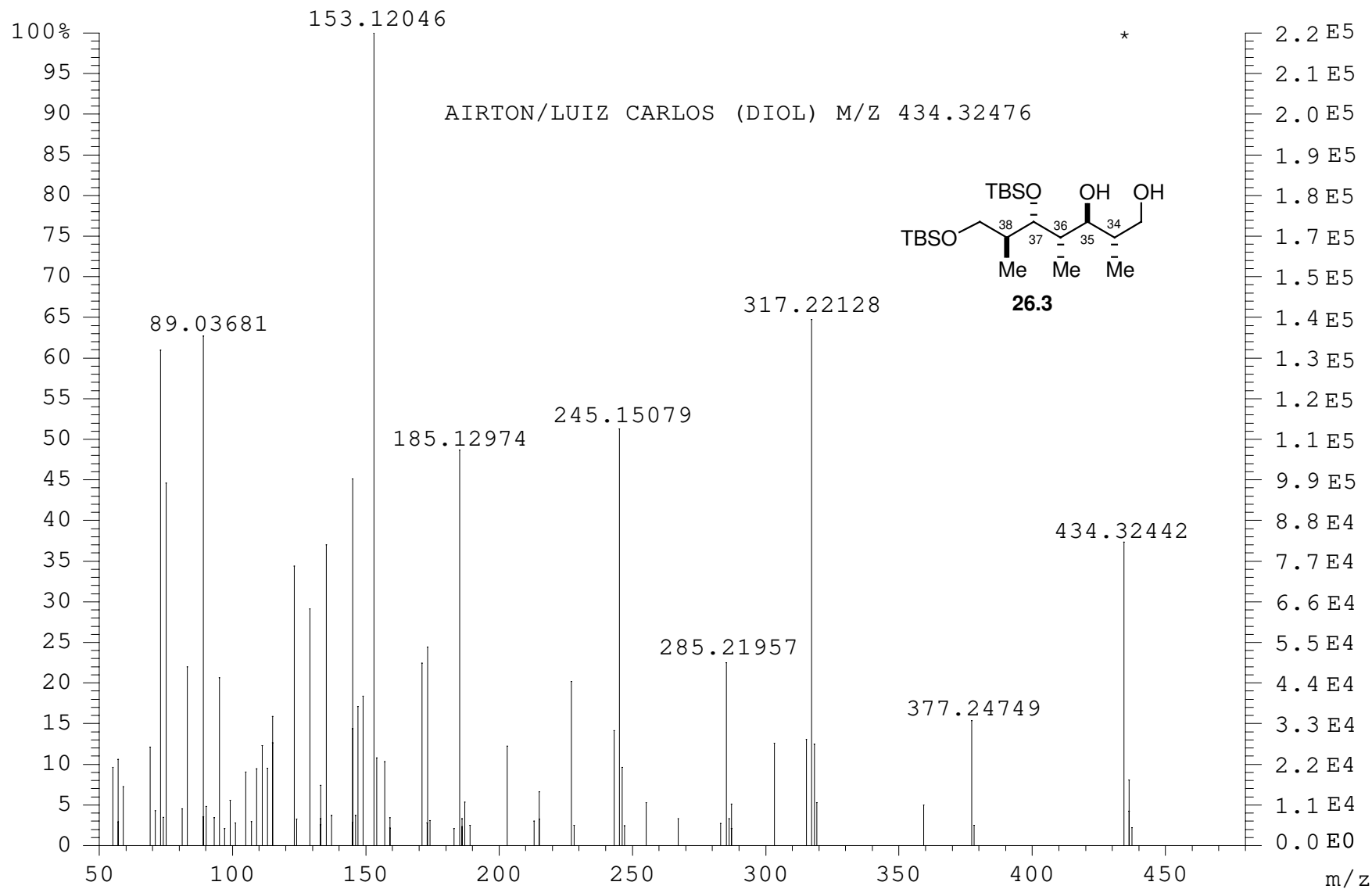


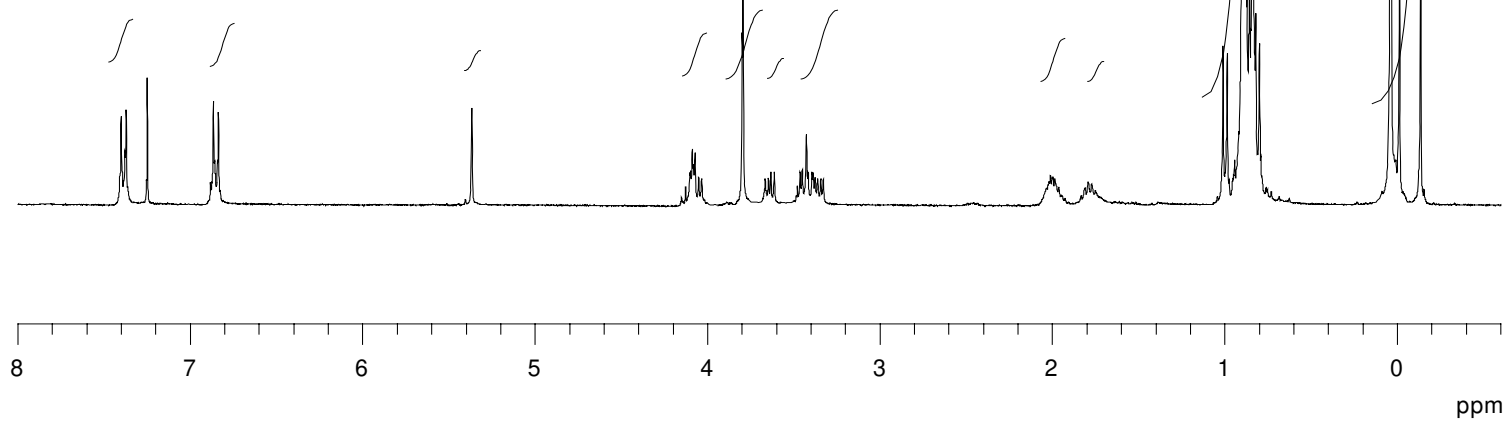
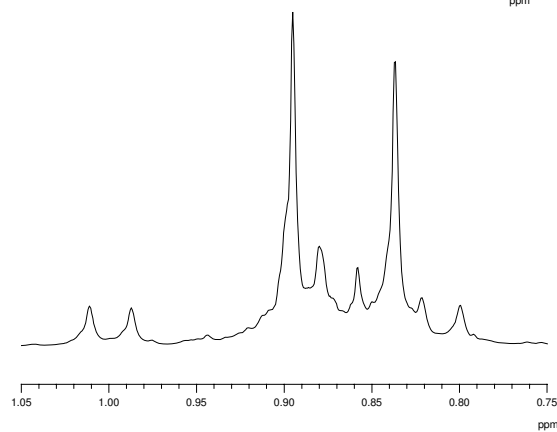
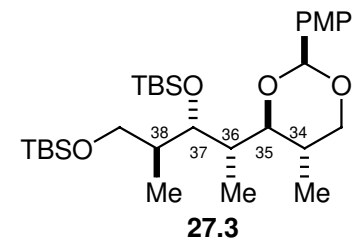
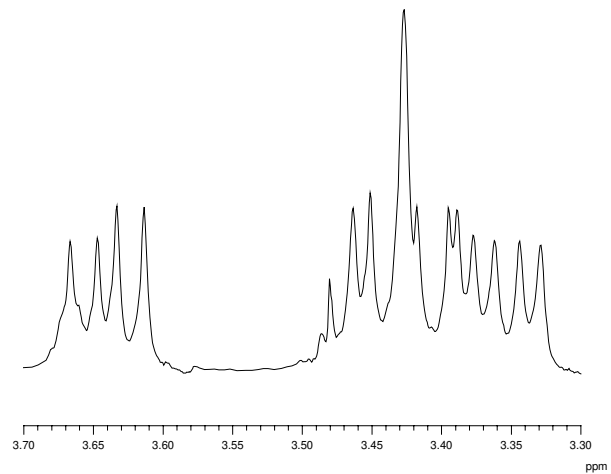


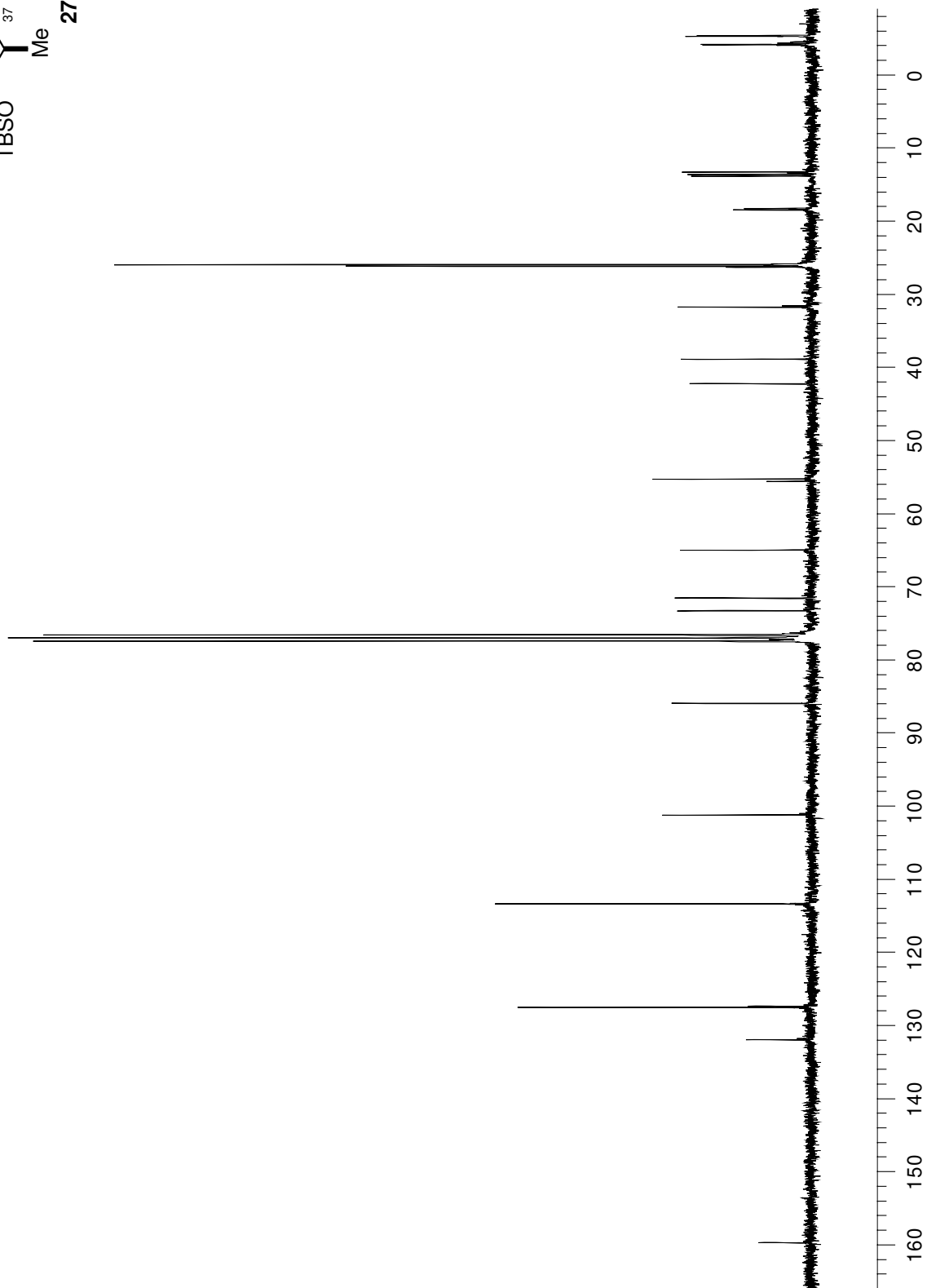




File:JAN1106 Ident:40 Acq:11-JAN-2006 09:14:56 +6:56 Cal:JAN11-06  
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:153 BpI:222528 TIC:3008373 Flags:NORM

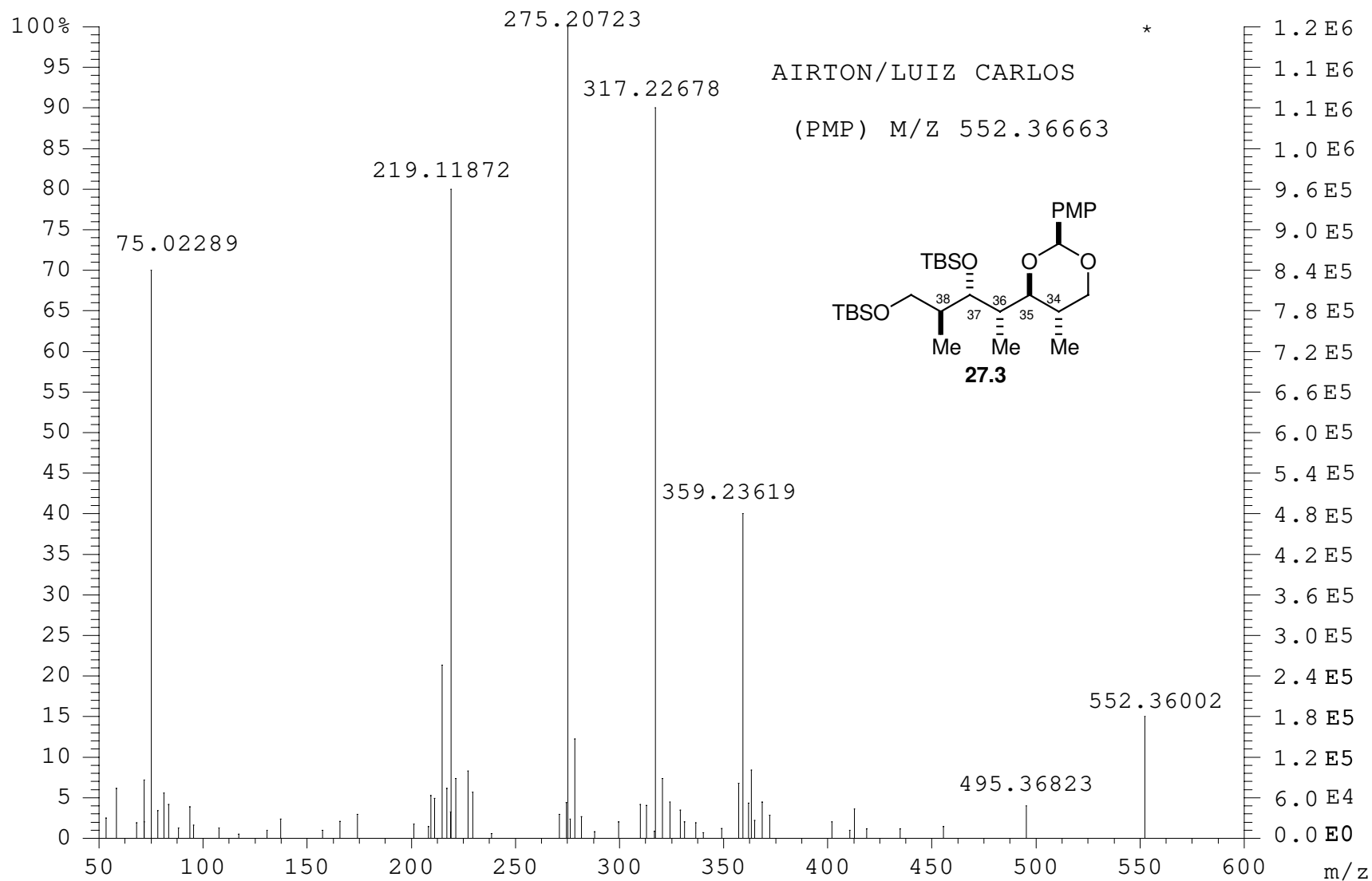


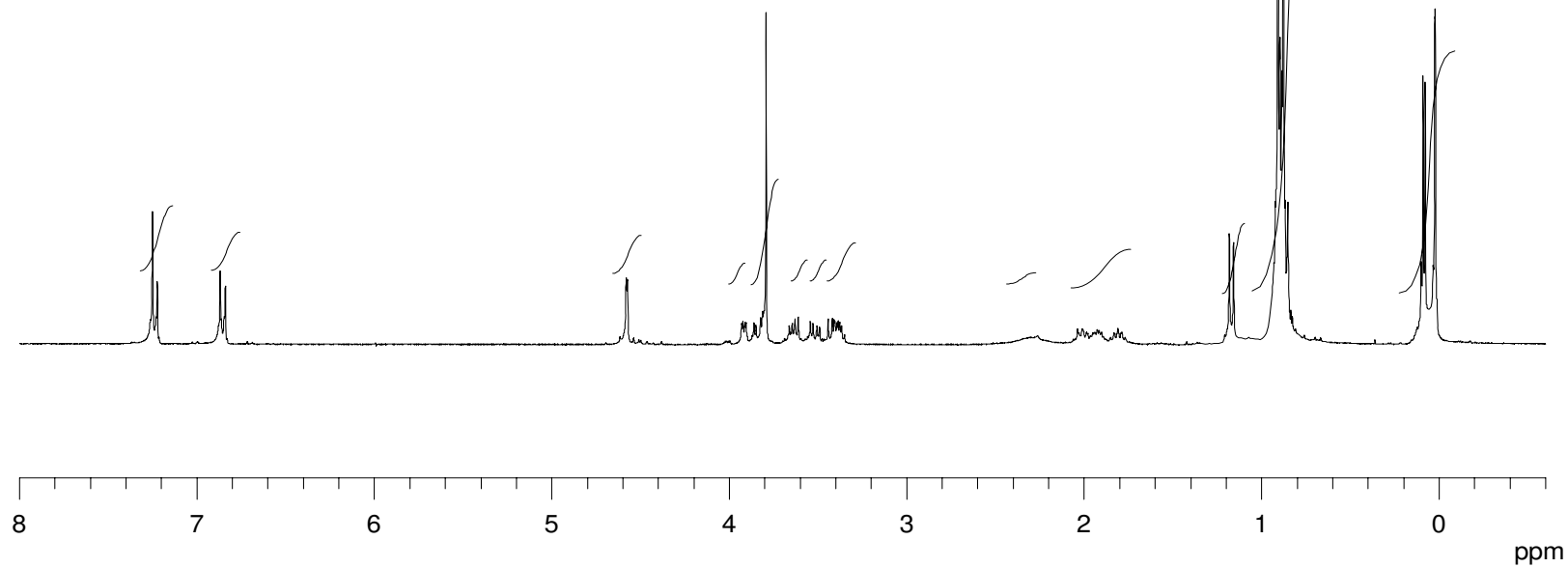
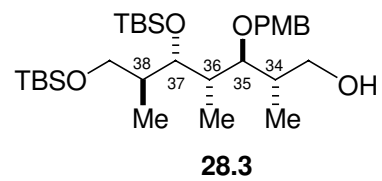
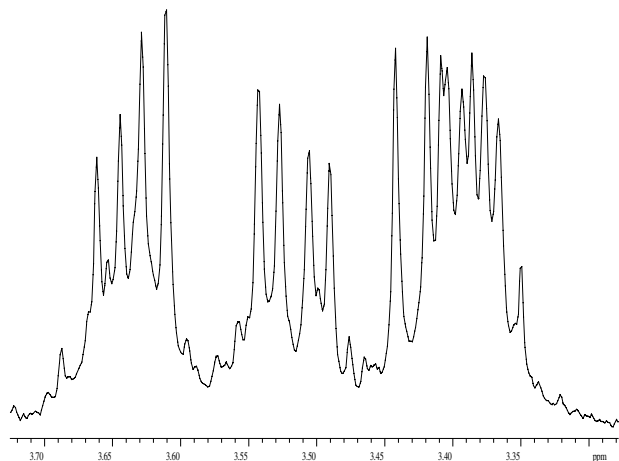
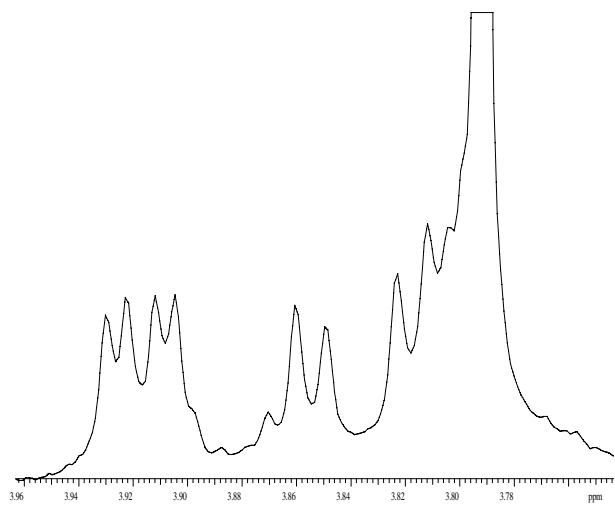


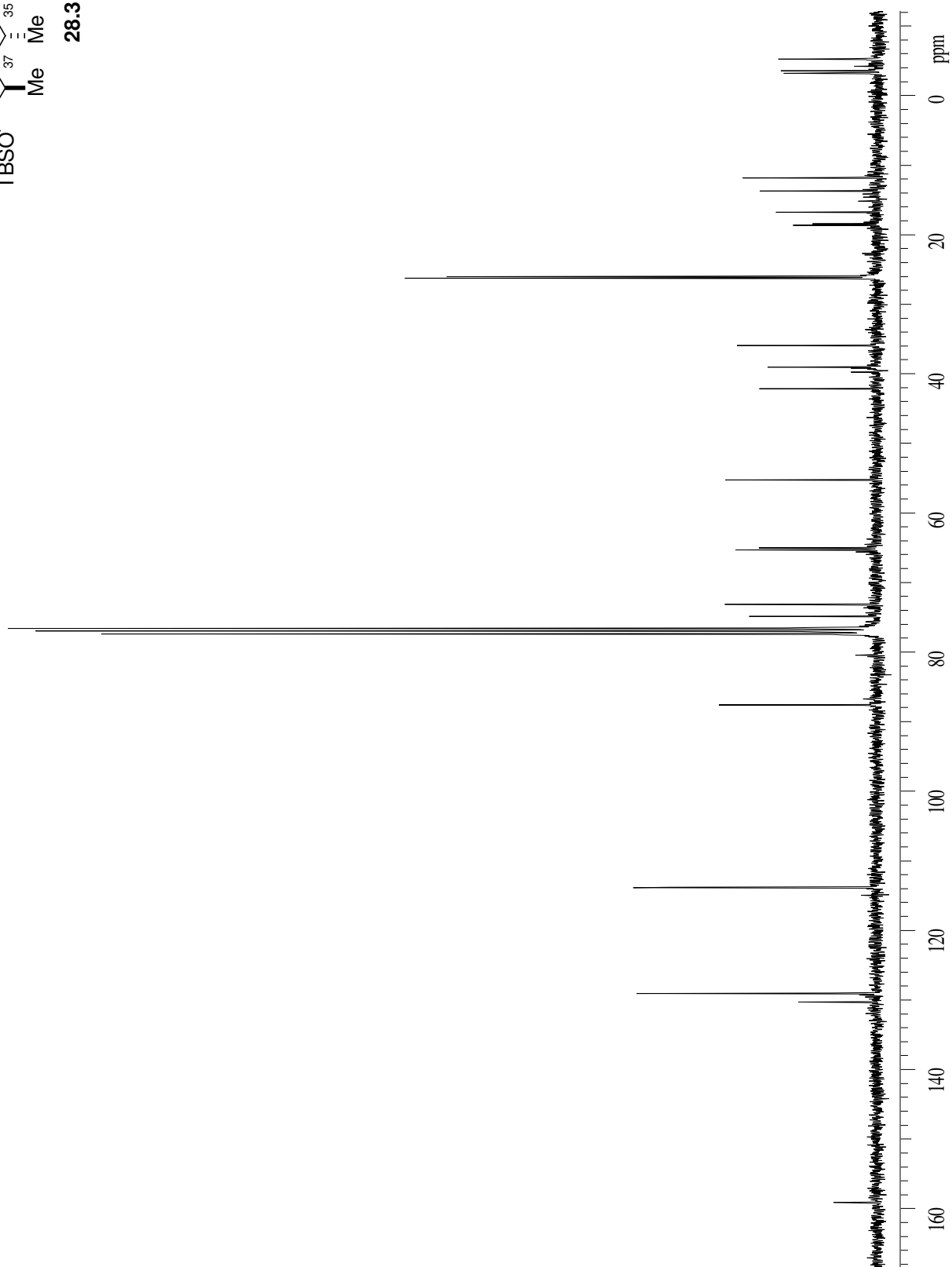




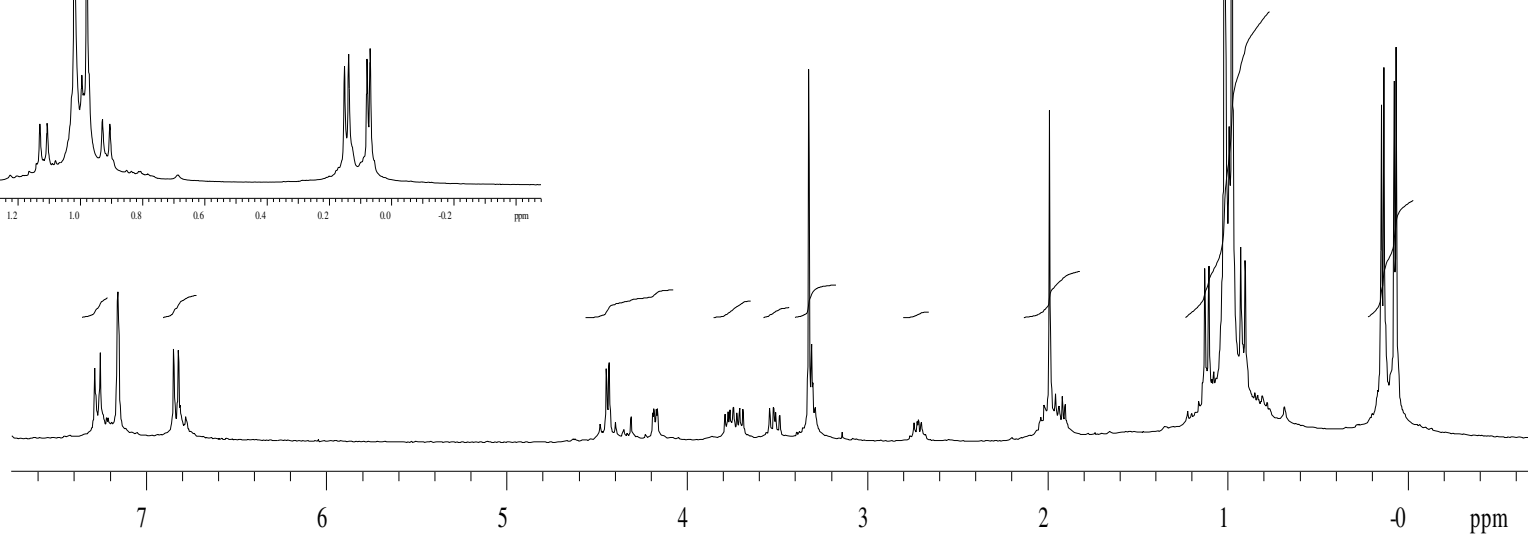
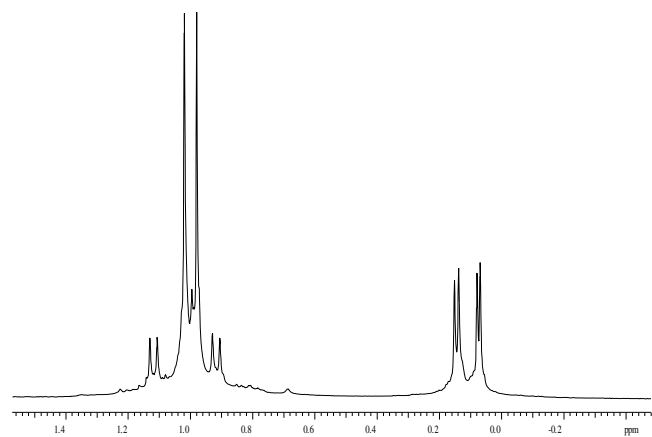
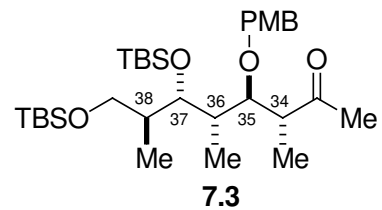
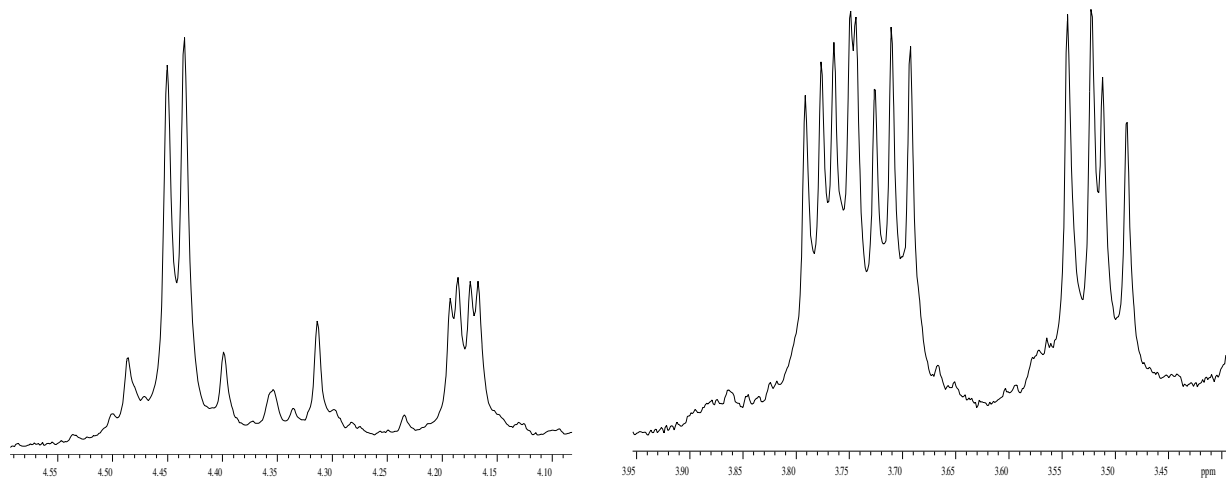
File:JAN1706 Ident:1395 Acq:17-JAN-2006 13:56:23 +27:11 Cal:JAN17-06  
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:133 BpI:434816 TIC:4318337 Flags:NORM

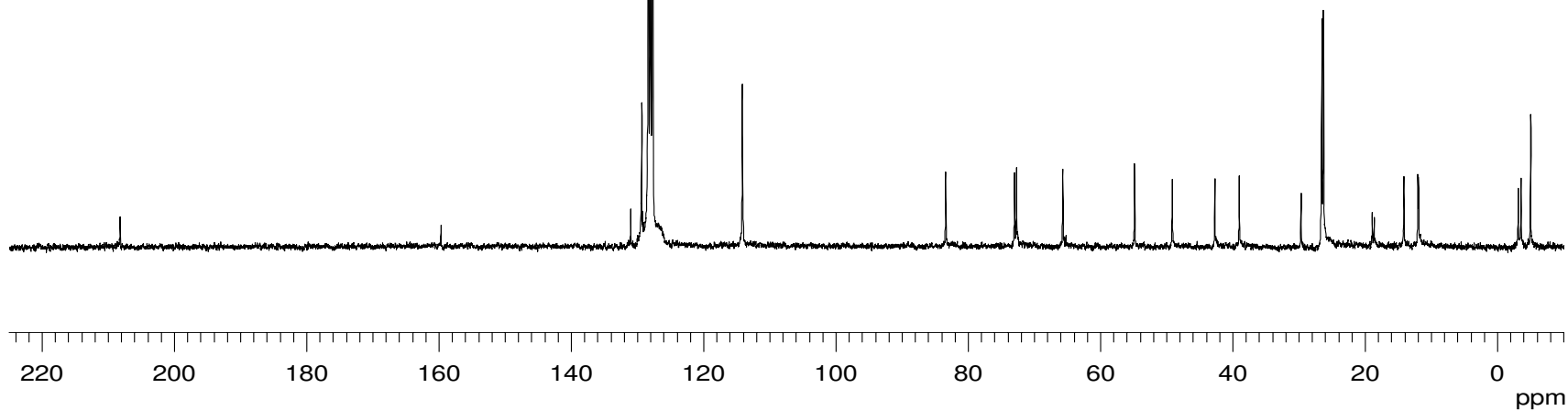
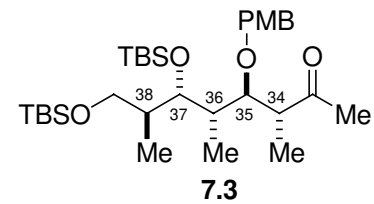
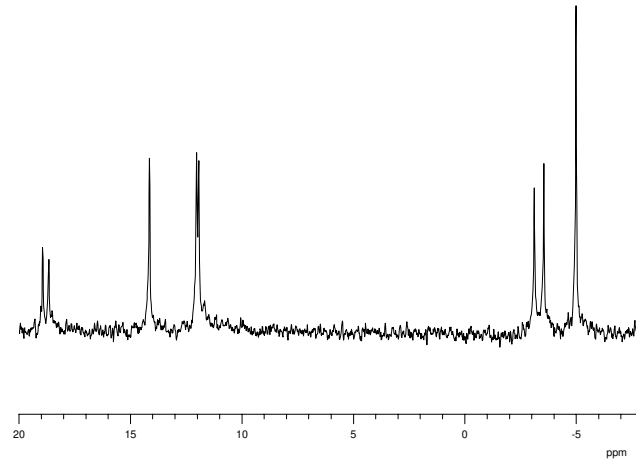
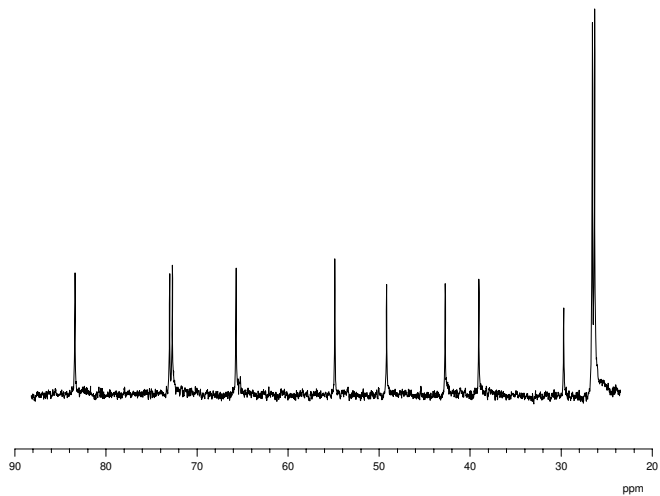


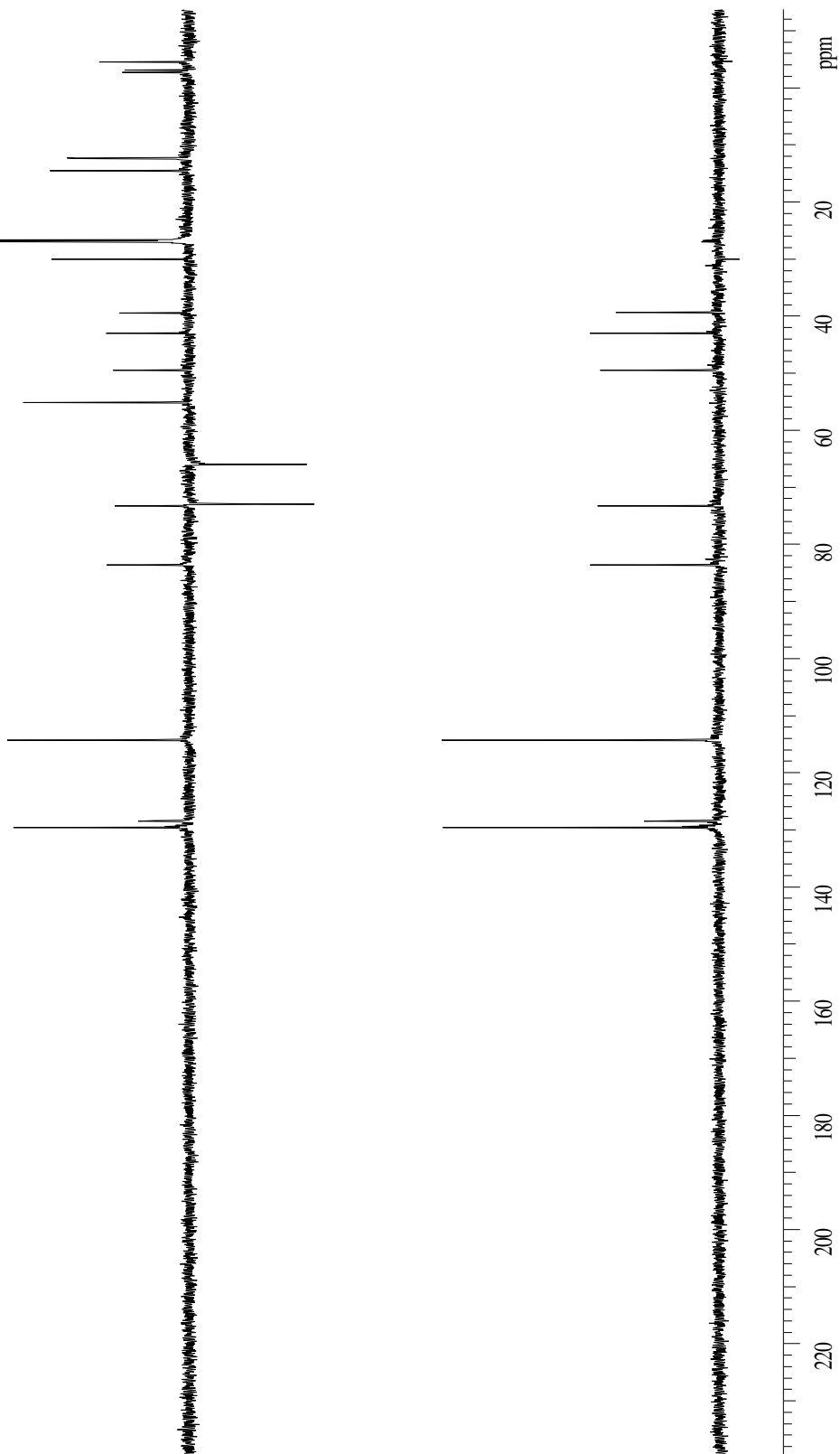






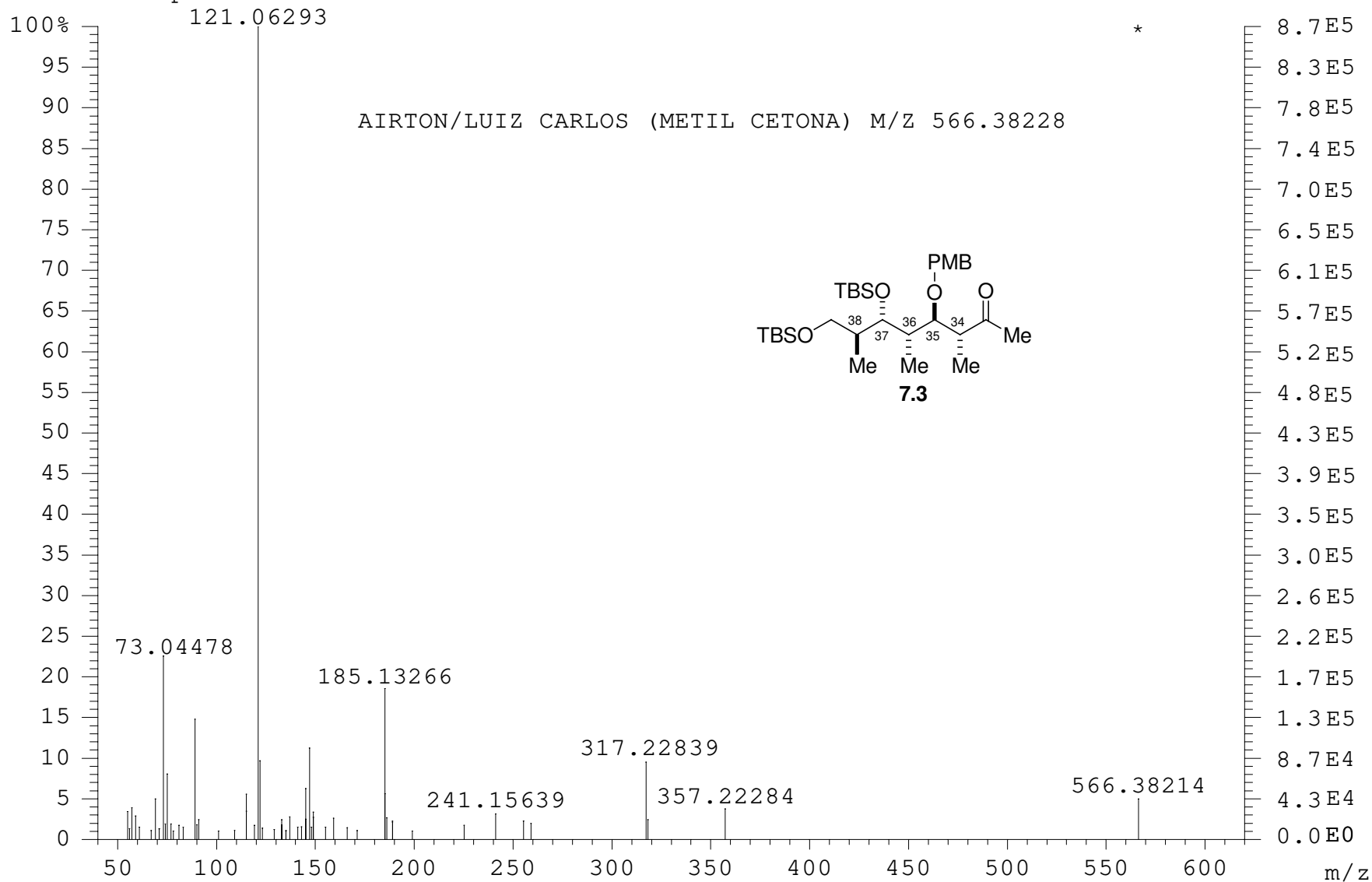


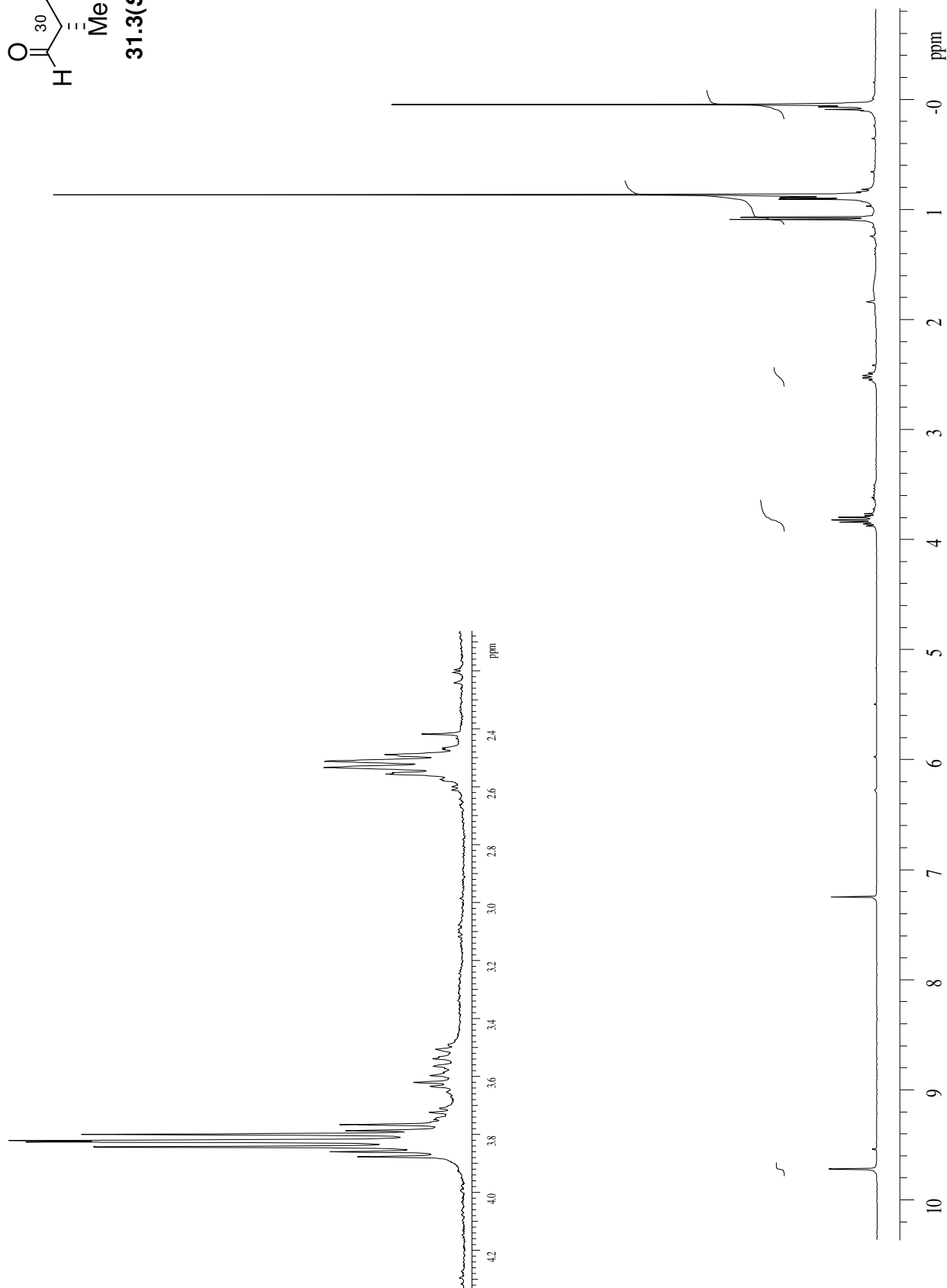
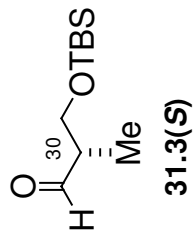


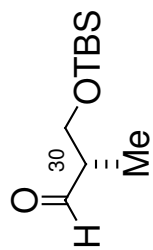




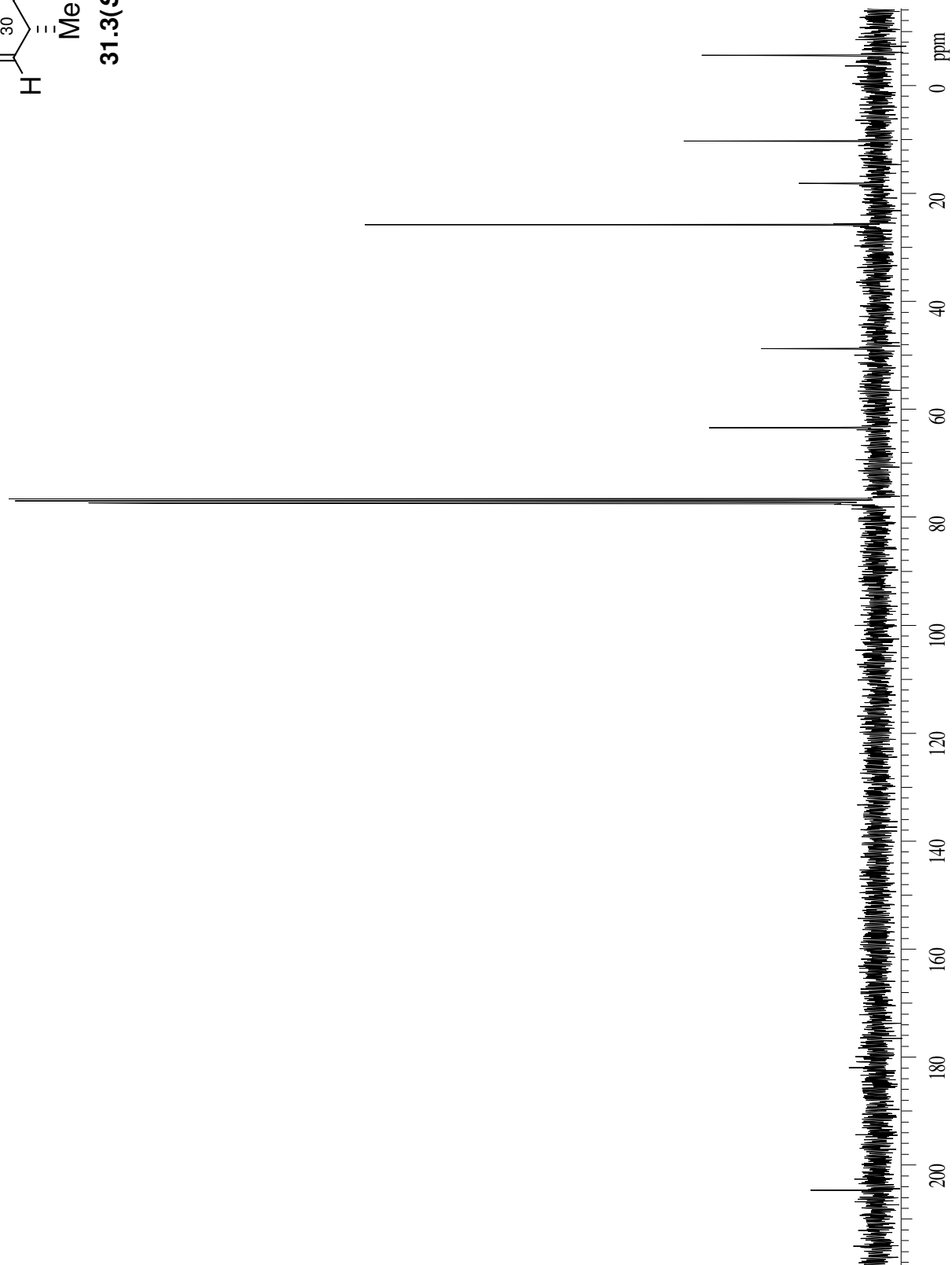
File:JUN2005A Ident:22 Acq:20-FEB-2005 10:55:35 +3:17 Cal:JUN2005-A  
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:121 BpI:865792 TIC:3563167 Flags:NORM  
File Text:Aparecido

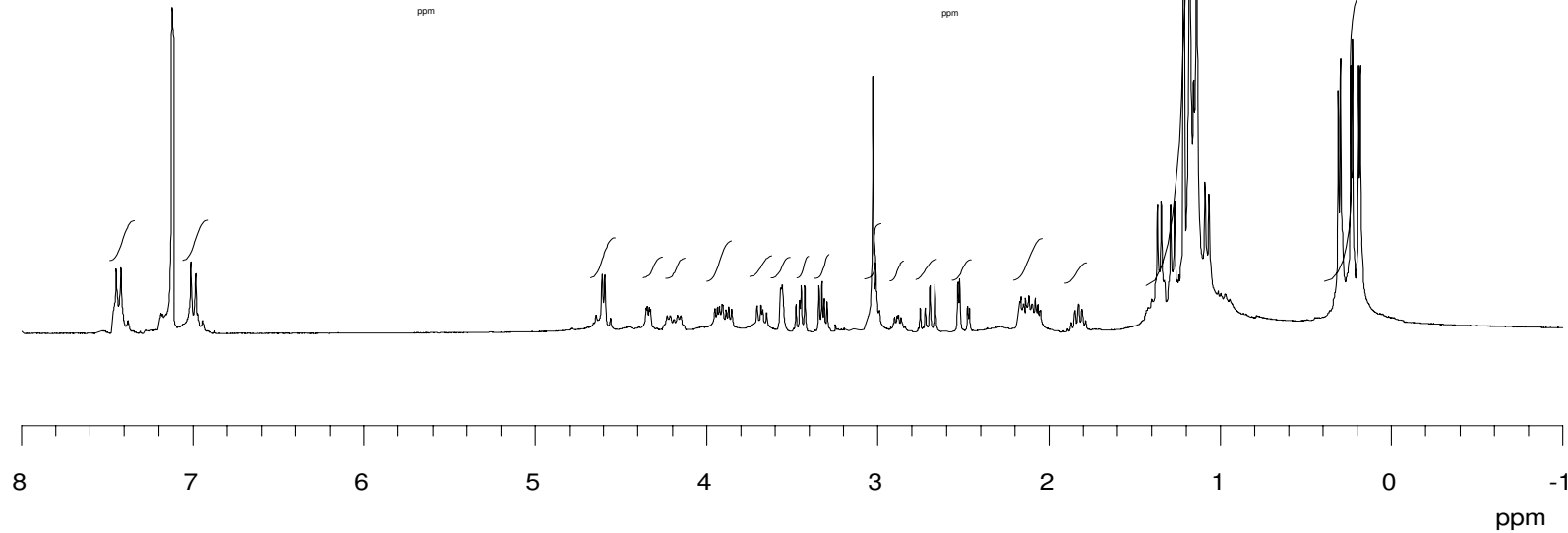
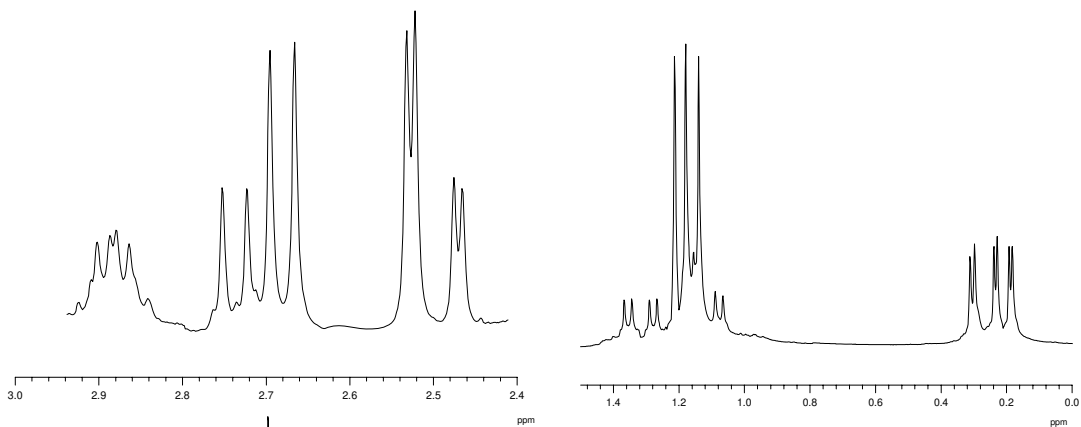
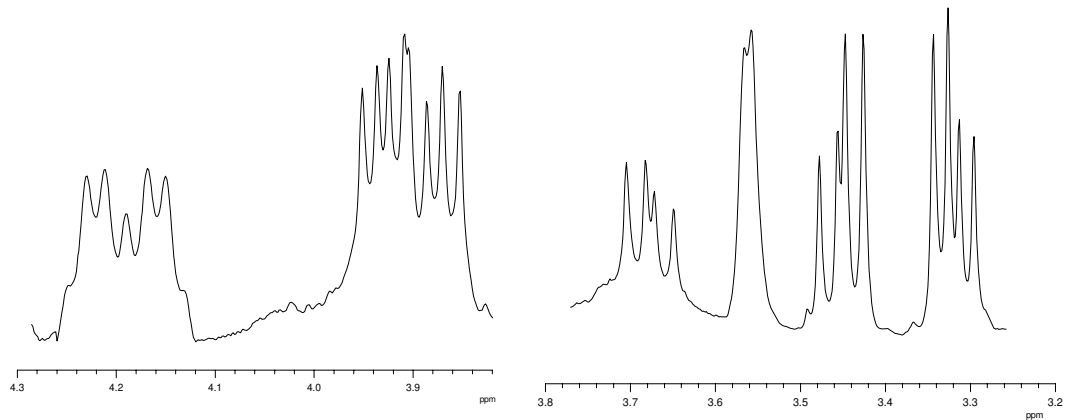
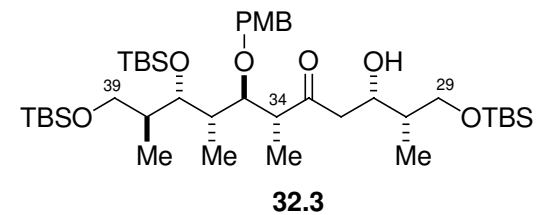


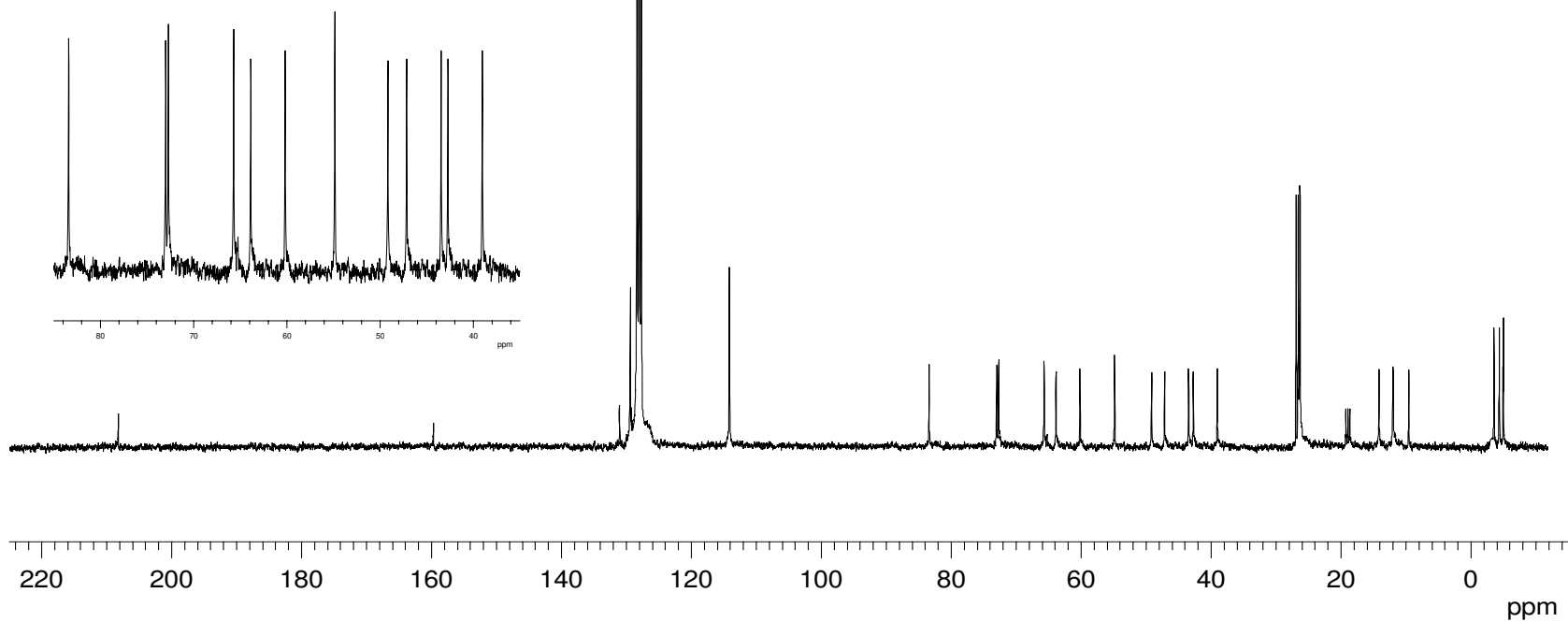
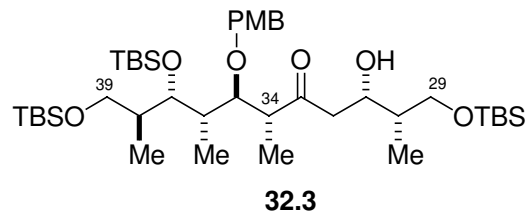
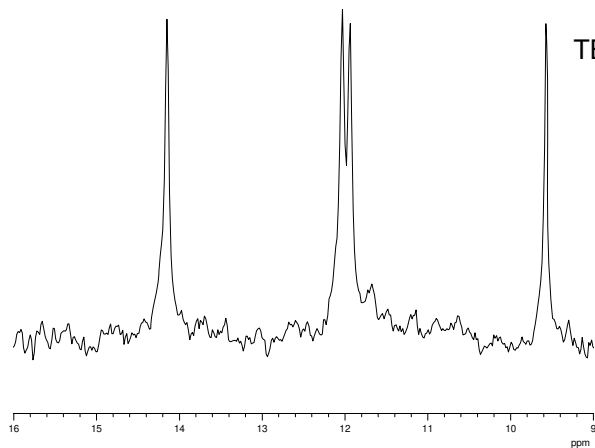
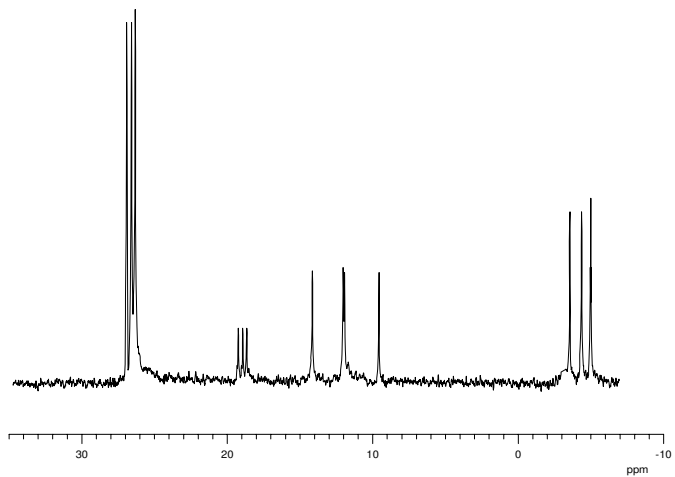




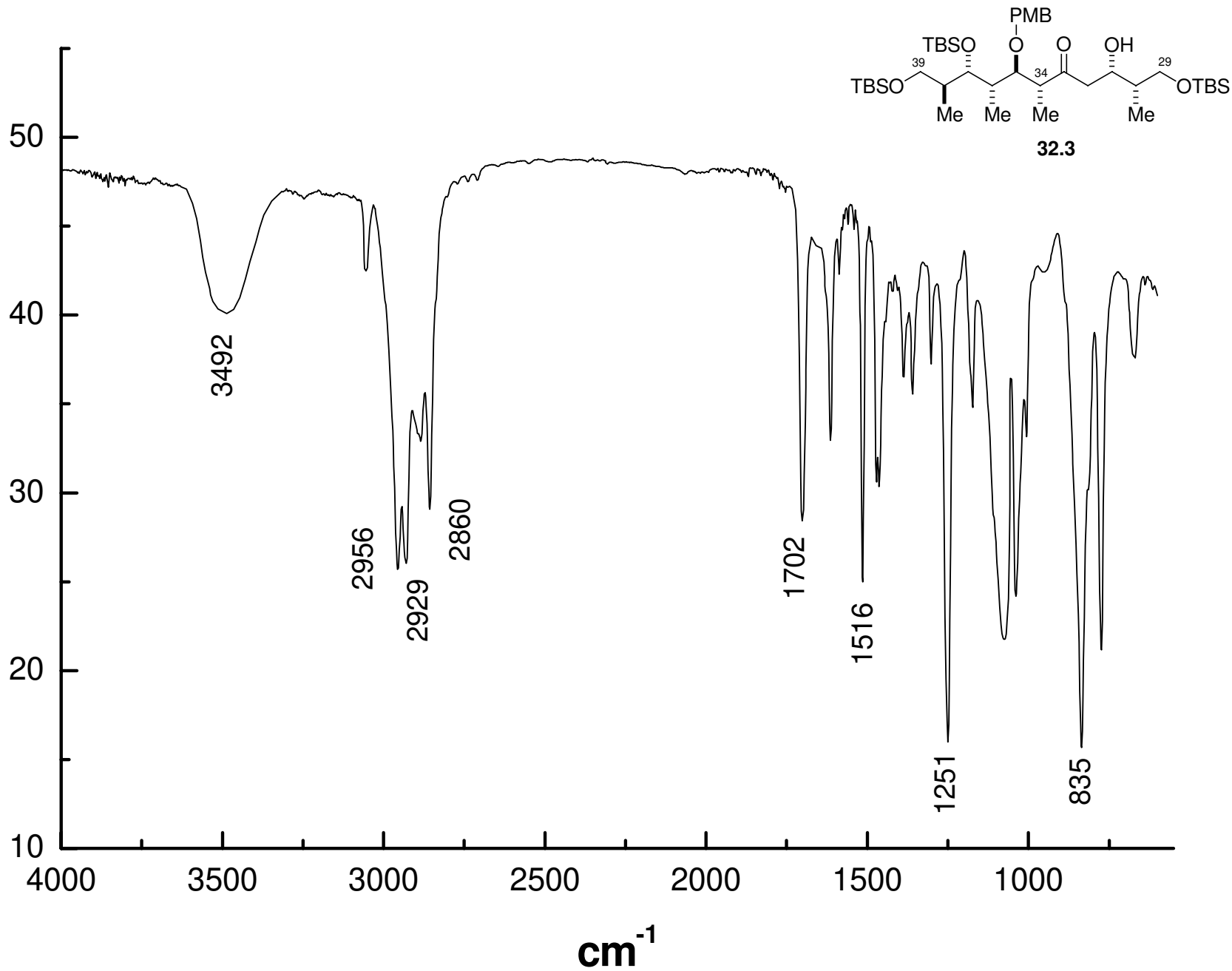
31.3(S)







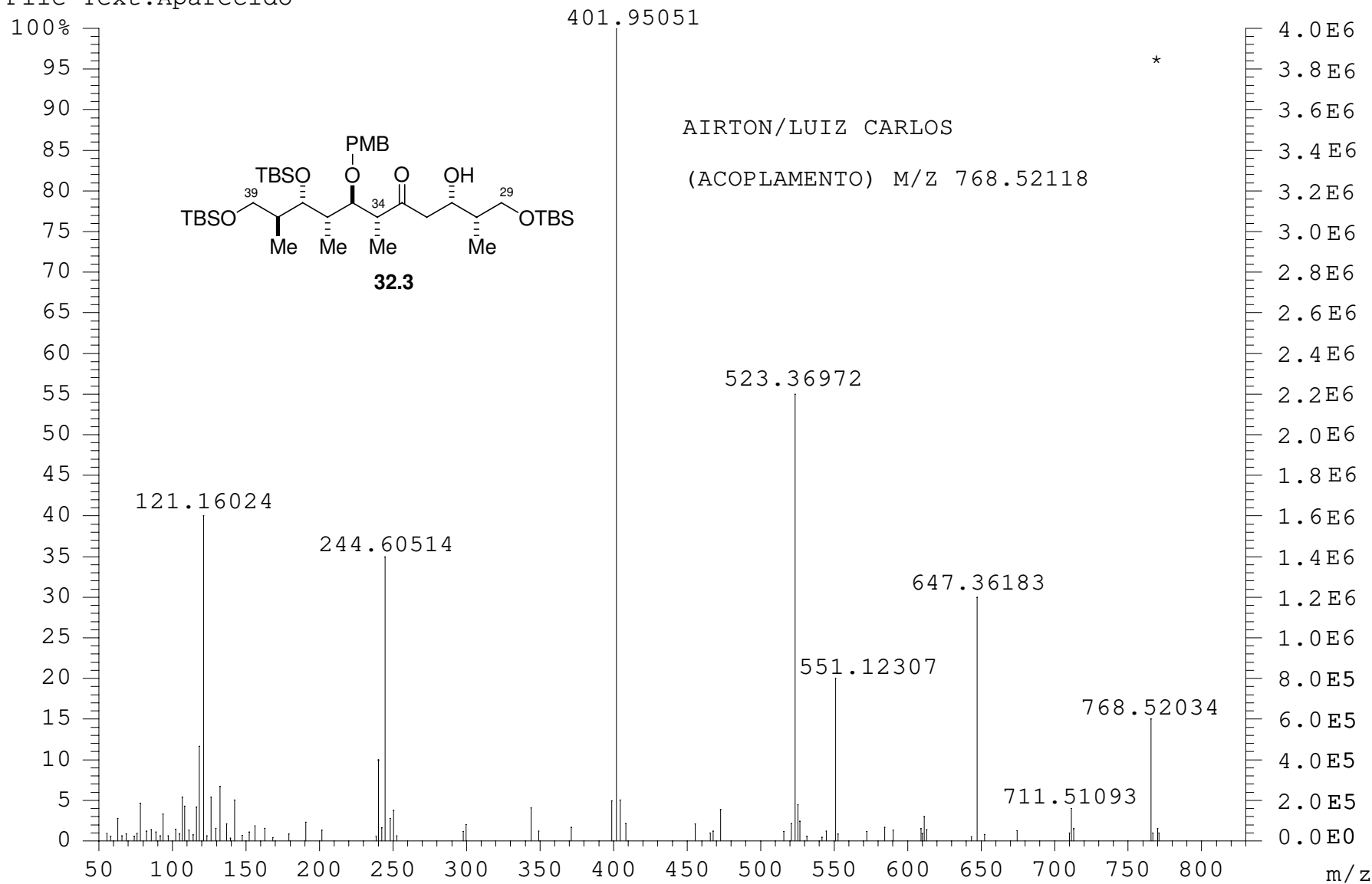
Transmitância

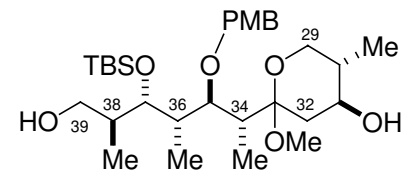


File:DEC1505 Ident:90 Acq:28-FEB-2005 14:05:20 +12:50 Cal:DEC15-05

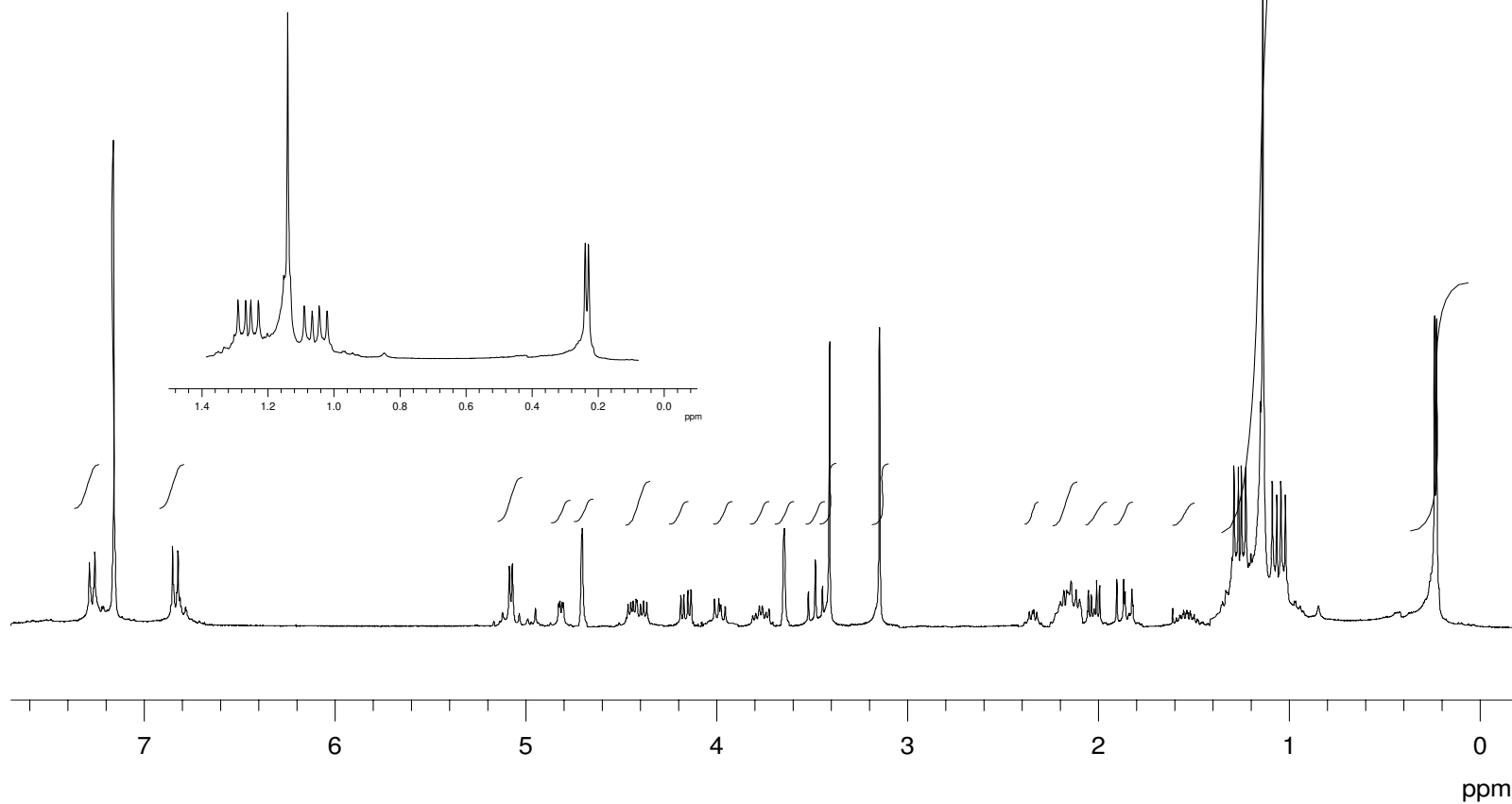
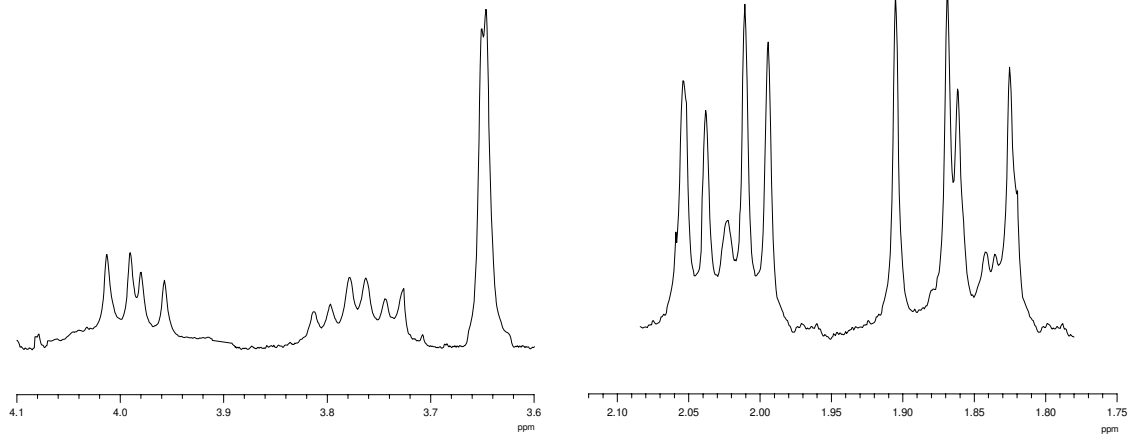
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:145 BpI:4065280 TIC:21128510 Flags:NORM

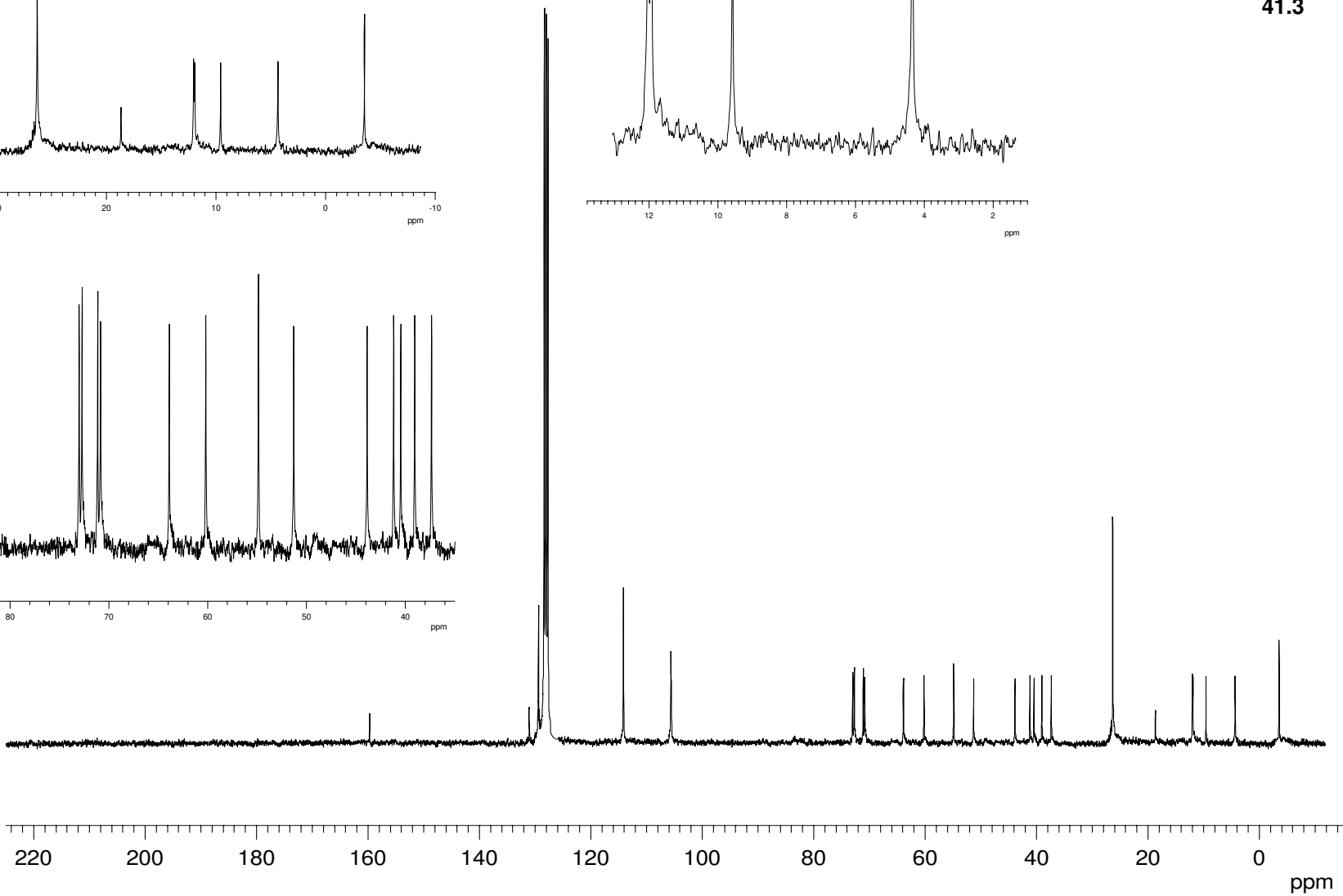
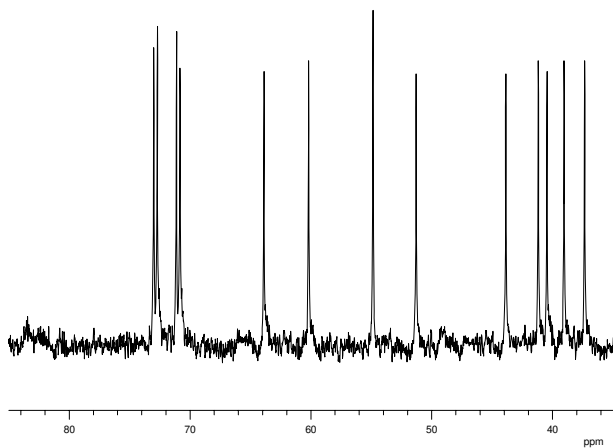
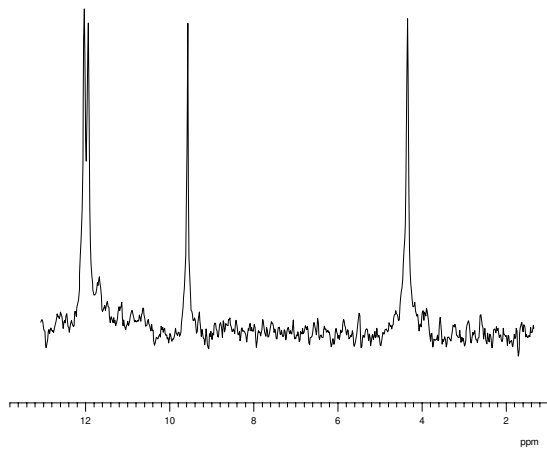
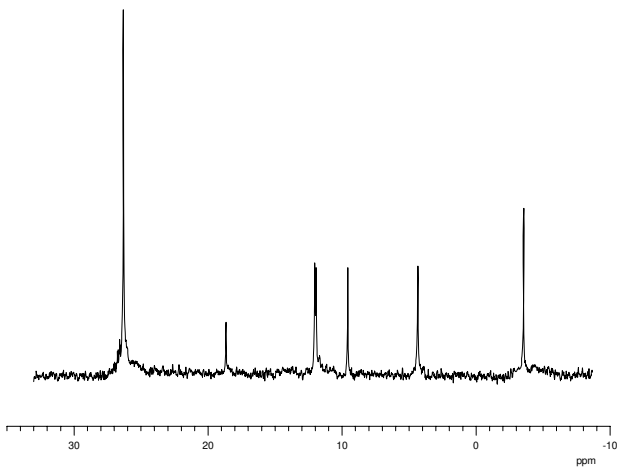
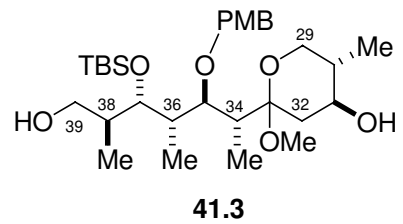
File Text:Aparecido

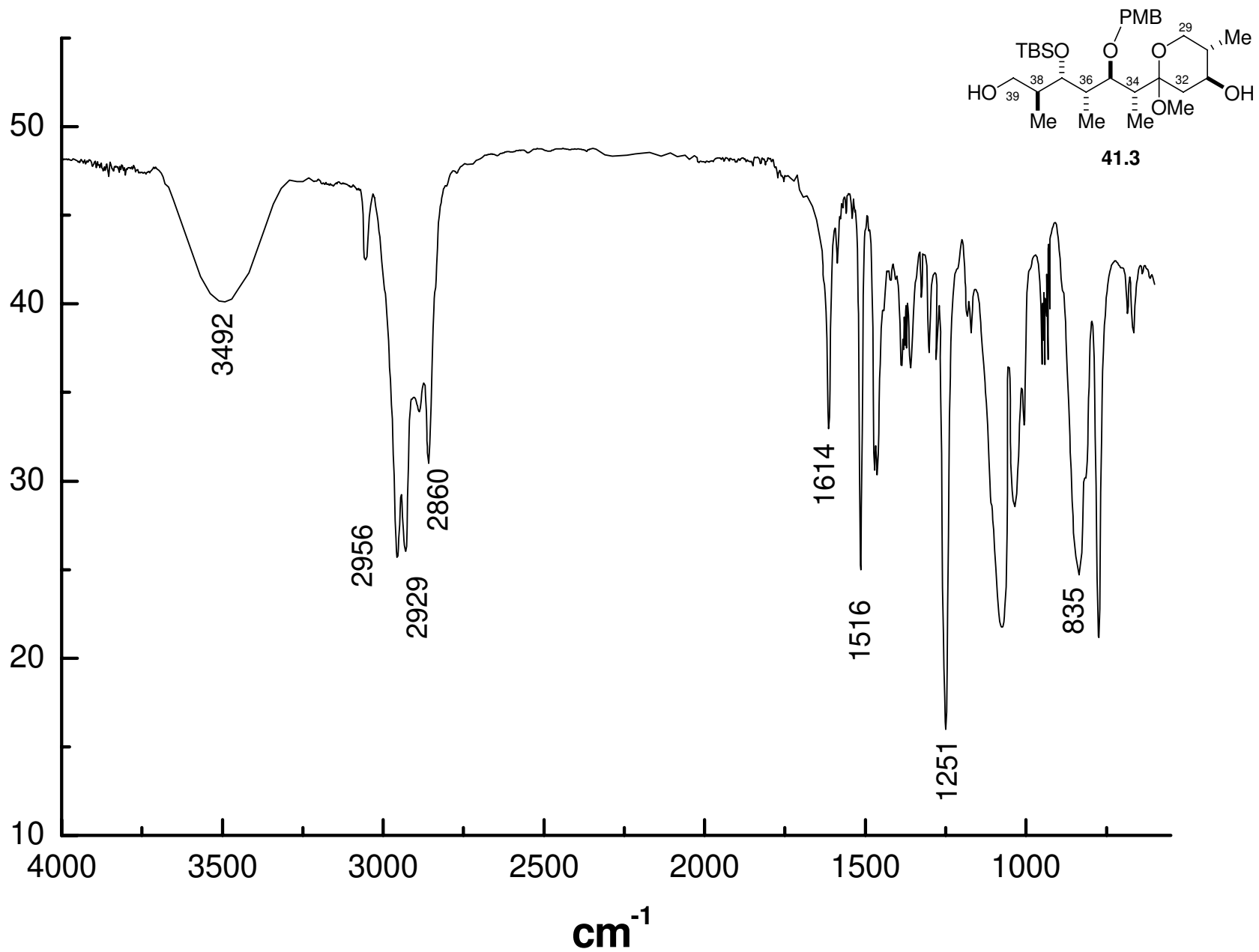




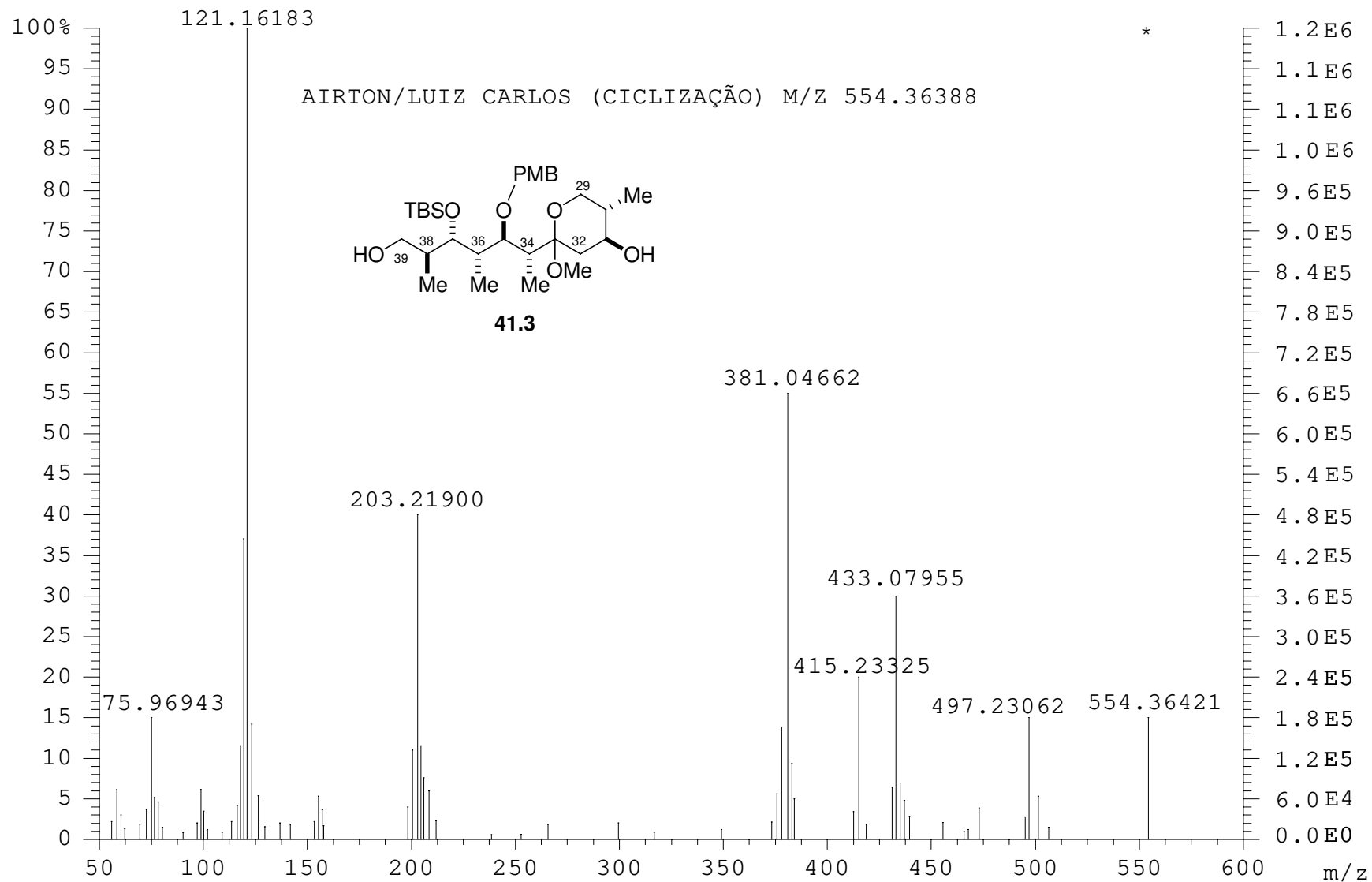
**41.3**

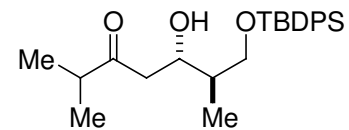
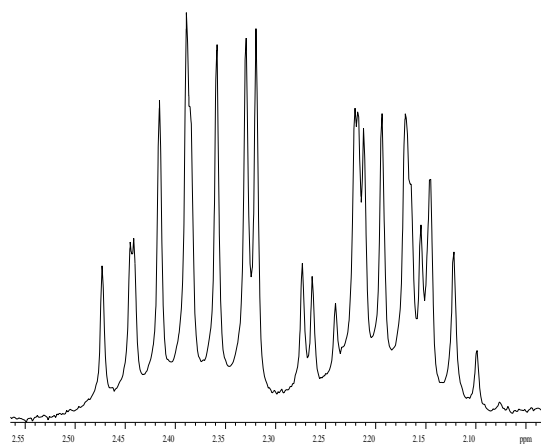






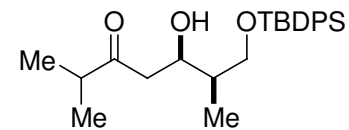
File:DEC1505 Ident:196 Acq:5-DEC-2005 13:33:05 +27:11 Cal:DEC15-05  
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:136 BpI:1213952 TIC:9263669 Flags:NORM





### 39.3

+



### 40.3

