



Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica

**Adição de Aliltricloroestananas Quirais
a Aldeídos Quirais.
Síntese Total da (+)-Prelactona B.**

Tese de Doutorado

Autor: Leonardo José Steil

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

10 de abril 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**

St33a	Steil, Leonardo José. Adição de aliltricloroestananas quirais a aldeídos quirais. Síntese total da (+)-prelactona B. / Leonardo José Steil. – Campinas, SP: [s.n], 2006. Orientador: Luiz Carlos Dias. Tese – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. 1. Aliltricloroestananas. 2. Diastereosseletividade. 3. Prelactona B. I. Dias, Luiz Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.
-------	--

Título em inglês: Addition of Chiral Allylrichlorostannanes to Chiral Aldehydes. Total Synthesis of (+)-Prelactone B.

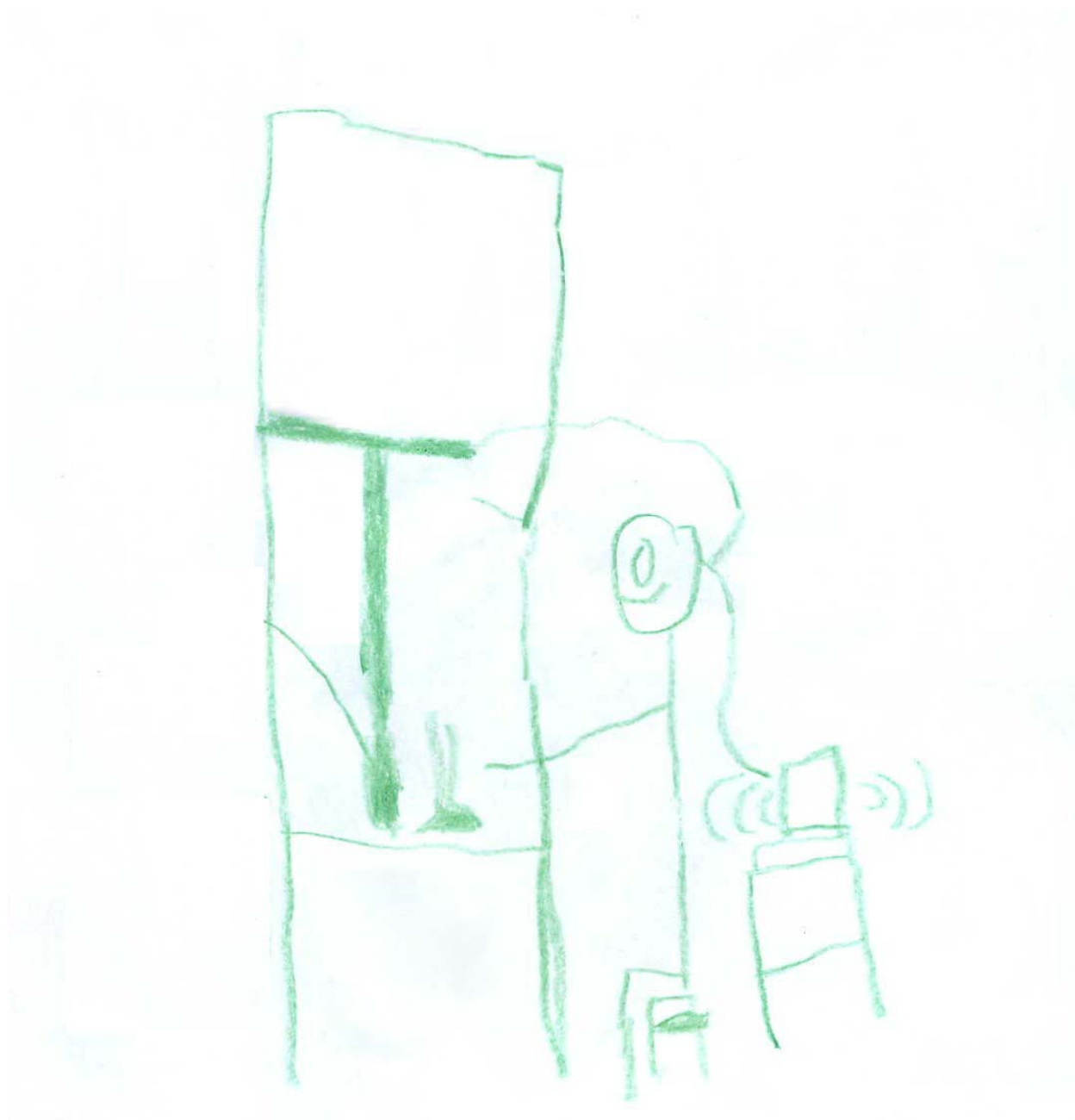
Palavras-chave em inglês: Allylrichlorostannanes, Diastereoselectivity, Prelactone B.

Área de concentração: Química Orgânica.

Titulação: Doutor em Ciências.

Banca examinadora: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (orientador), Prof. Dr. Antonio Luiz Braga, Prof. Dr. Ricardo Andrade Rebelo, Profa. Dra. Lúcia Helena Brito Baptistella, Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho.

Data de defesa: 10/04/2006.



*Este trabalho é dedicado ao meu filho
Victor Hugo e à minha esposa Luanda,
que, com tanta paciência, me acompanharam nesta jornada.*

Agradecimentos

Ao prof. Luiz Carlos Dias pela oportunidade de trabalhar em seu laboratório, pelos desafios lançados constantemente e pela insistência.

A todo o pessoal do laboratório, aos que já saíram: Edilson, Anninha, Andrea, Rosana, Débora, Gaspar, Márcio, Paulo, Florian, Simone, Janaína, Luciana G., Luzinha, Osana, Bruna, Ciro, Ilton e Rafael; aos que ainda resistem: Gliseida, Carol, Airton, Tatiana, Valéria, Fernanda, Andréa e Juliana. À Milene que, apesar de não fazer parte do nosso grupo de pesquisa, sempre esteve ao nosso lado. Pela ótima convivência, discussões, festas, etc, etc, etc... E sem esquecer da ex-técnica Valéria e do técnico Robson.

A todos os funcionários do IQ que sempre colaboraram com as análises realizadas e serviços prestados. Em especial a Sônia, Soninha e Paula do RMN, e ao Sr. Fontana, sempre tão prestativos e companheiros.

Ao Instituto de Química pelas excelentes condições de trabalho.

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

Ao prof. Ricardo Andrade Rebelo, por ter me apresentado a esta fantástica face da ciência chamada Síntese Orgânica.

Aos meus pais José e Gorete, por todo amor, carinho e apoio dispensados em todas as circunstâncias, incondicionalmente. Aos meus irmãos Zé e Fernanda, por todo companheirismo e amizade ao longo destes anos.

Ao meu filho Victor Hugo, fonte inesgotável de alegrias, de orgulho e de carinho. Por tantas noites me fazendo companhia no laboratório ao som de baladas.

E acima de tudo à minha esposa, companheira e amiga Luanda, que sempre esteve ao meu lado, pelo apoio, compreensão e constante incentivo, principalmente nas horas mais difíceis... “Na pobreza e na tristeza, na miséria e na doença...”.

Curriculum Vitae

Leonardo José Steil

Formação Acadêmica

2001-2006 Instituto de Química – UNICAMP

Doutorado em Química Orgânica

Projeto: Adição de Aliltricloroestanas Quirais a Aldeídos Quirais.

Síntese Total da (+)-Prelactona B.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

Agência Financiadora: FAPESP (Processo No. 01/10103-4)

1999-2001 Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Mestrado em Ciências

Projeto: Quinolinas 4,8-dissubstituídas: Estudos Espectroscópicos de Ressonância Magnética Nuclear e Correlação a Cálculos Teóricos.

Orientador: Prof. Dr. Miguel Soriano Balparda Caro

Agência Financiadora: Capes

1995-1998 Universidade Regional de Blumenau – FURB

Bacharelado em Química

Iniciação Científica:

Projeto 1: Estudos Nova Metodologia de Síntese para Policiclos Aromáticos Nitrogenados.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Andrade Rebelo

Agência Financiadora: FURB

Projeto 2: Estudos para a Síntese Total do Alcalóide Eilatina.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Andrade Rebelo

Agência Financiadora: PIPE/FURB

Publicações em Periódicos Internacionais

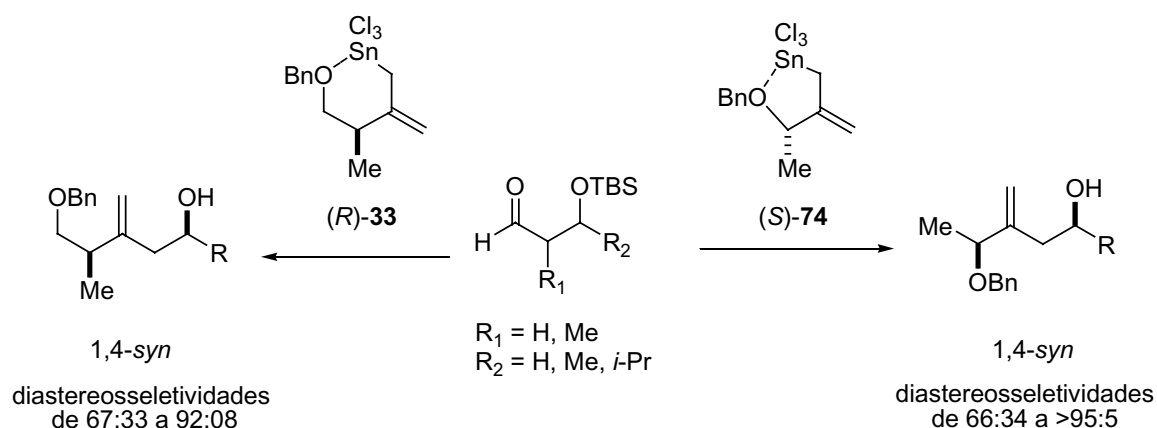
1. Dias, L.C.; Castro, I.B.D.; Steil, L.J.; Augusto, T. “*A Short Approach to Trisubstituted γ -Butyrolactones.*” *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 213.
2. Dias, L.C.; Aguilar, A.M.; Salles Jr., A.G.; Steil, L.J.; Roush, W.R. “*Concerning the Application of the ^1H NMR ABX Analysis for Assignment of Stereochemistry to Aldols Deriving from Aldehydes Lacking β -Branches.*” *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10461.
3. Dias, L.C.; Steil, L.J. “*Addition of Lactate-derived Chiral Allyltrichlorostannanes to Chiral Aldehydes.*” *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8835.
4. Dias, L.C.; Steil, L.J.; Vasconcelos, V.A. “*A Short and Efficient Synthesis of (+)-Prelactone B.*” *Tetrahedron: Asymmetry.* **2004**, 15, 147.
5. Dias, L.C.; Giacomini, R.; Meira, P.R.R.; Ferreira, E.; Ferreira, A.A.; Diaz, G.; Santos, D.R.; Steil, L.J. “*High 1,4-syn-induction in the Addition of Chiral Allyltrichlorostannanes to Chiral Aldehydes.*” *Arkivok.* **2003**, (x), 240.
6. Dias, L.C.; Santos, D.R.; Steil, L.J. “*Allyltrichlorostannane Additions to Chiral Aldehydes.*” *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6861.

Resumos em Congressos

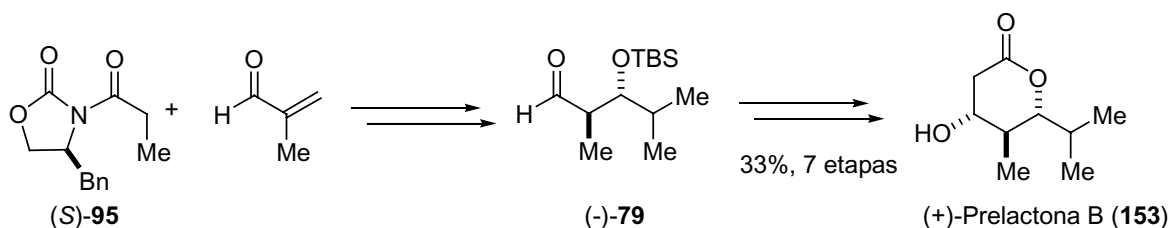
1. Dias, L.C.; Steil, L.J. “*Addition of (S)-Lactate-derived Allyltrichlorostannane to Chiral Aldehydes.*” 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2003, São Pedro, São Paulo, Brasil.
2. Dias, L.C.; Steil, L.J.; Santos, D.R. “*Allyltrichlorostannane Additions to Chiral Aldehydes.*” 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2003, São Pedro, São Paulo, Brasil.
3. Caro, M.S.B.; Steil, L.J. “*Quinolininas 4,8-dissubstituídas: Estudos Espectroscópicos de RMN e Correlação com Cálculos Teóricos.*” IV Jornada Brasileira de Ressonância Magnética, 2000, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.
4. Rebelo, R.A.; Steil, L.J. “*Estudos para a Síntese Total do Alcalóide Citotóxico Eilatina.*” VI Encontro de Química da Região Sul, 1998, Maringá, Paraná, Brasil.
5. Rebelo, R.A.; Steil, L.J. “*Studies Towards the Total Synthesis of Eilatin and Related Compounds.*” 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 1998, São Pedro, São Paulo, Brasil.
6. Rebelo, R.A.; Steil, L.J.; Hastreiter, D.A. “*Nova Metodologia de Síntese para Policiclos Aromáticos Nitrogenados.*” V Encontro de Química da Região Sul, 1997, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Resumo

ADIÇÃO DE ALILTRICLOROESTANANAS QUIRAIS A ALDEÍDOS QUIRAIS. SÍNTESE TOTAL DA (+)-PRELACTONA B. As reações de alilsilanos e alilestananas com aldeídos, promovidas por ácido de Lewis, é uma metodologia bem estabelecida para a obtenção de álcoois homoalílicos. Aliltricloroestananas quirais reagem com aldeídos quirais α -metil, β -alcóxi e *syn* e *anti* α -metil- β -alcóxi, conduzindo aos respectivos álcoois homoalílicos com moderadas a altas diastereosseletividades 1,4-*syn*

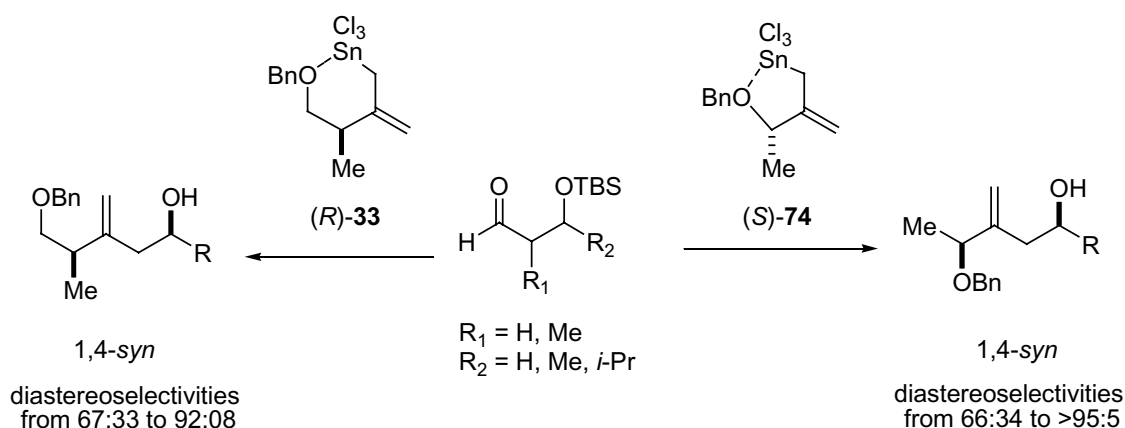


A síntese total assimétrica da (+)-prelactona B, um derivado β -hidróxi- δ -lactona de origem natural com importância biológica que contém um sistema anelar tipo 2,3-*trans*-dialquilpirano, foi realizada em 7 etapas e 33% de rendimento total. Esta síntese envolve a utilização de uma reação aldólica *anti* empregando a oxazolidinona (*S*)-95 e um acoplamento diastereosseletivo entre um silil ceteno acetal com o aldeído (-)-79, seguido de lactonização.

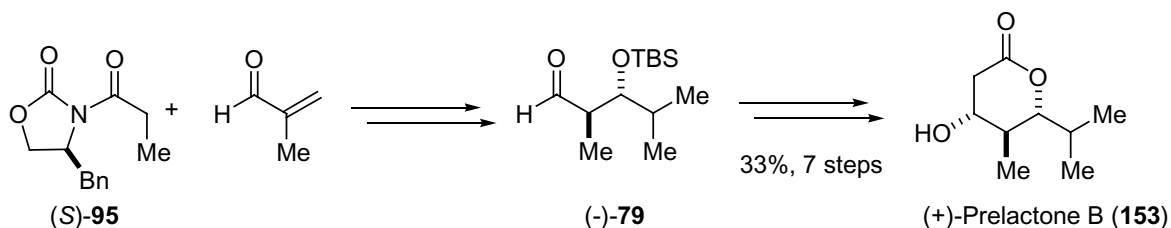


Abstract

ADDITION OF CHIRAL ALLYLTRICHLOROSTANNANES TO CHIRAL ALDEHYDES. TOTAL SYNTHESIS OF (+)-PRELACTONE B. The Lewis-acid mediated reaction of allylsilanes and allylstannanes with aldehydes is a well-known procedure for the preparation of homoallylic alcohols. Chiral allyltrichlorostannanes react with chiral α -methyl, β -alkoxy and *syn* and *anti* α -methyl- β -alkoxy aldehydes to give the corresponding homoallylic alcohols with moderate to high 1,4-*syn*-diastereoselectivities.



The asymmetric total synthesis of (+)-prelactone B, a biologically important natural β -hydroxy- δ -lactone derivative that contains a 2,3-*trans*-dialkylpyran ring system, has been achieved in seven steps and 33% overall yield. This approach involves the use of a very efficient oxazolidinone-mediated *anti*-aldol reaction, and a diastereoselective coupling between a ketene silyl acetal with the aldehyde (-)-79 followed by lactonization.



Sumário

Lista de Abreviaturas	xxi
Lista de Tabelas	xxiii
Lista de Figuras	xxv
Lista de Esquemas	xxvii
 Primeira Parte: Adição de Aliltricloroestanas a Aldeídos Quirais	 1
1. Introdução	3
1.1. Indução assimétrica 1,2 em adições a sistema carbonílicos	3
1.1.1. Modelo de Cram para moléculas acíclicas (1952)	4
1.1.2. Modelo de Cram quelado (1959)	6
1.1.3. Modelo de Cornforth (1959)	8
1.1.4. Modelo de Karabatsos (1967)	9
1.1.5. Modelo de Felkin (1968)	11
1.1.6. Modelo de Felkin-Ahn (1977)	12
1.1.7. Modelo de Cieplak (1981)	14
1.1.8. Modelo de Tomoda (1997)	15
1.1.9. Modelo de Cornforth modificado (2003)	17
1.2. Indução assimétrica 1,3 em adições a sistemas carbonílicos	17
1.2.1. Modelo estéreo de Jacques	18
1.2.2. Modelo polar de Cram	19
1.2.3. Modelo polar de Evans	20
1.3. Indução assimétrica remota	21
1.3.1. Indução assimétrica 1,4	22
1.3.2. Indução assimétrica 1,5	29

1.3.3. Indução assimétrica 1,7	35
1.4. Álcoois homoalílicos	36
2. Objetivos	41
3. Resultados e Discussão	43
3.1. Preparação das aliltricloroestananas	43
3.2. Preparação dos aldeídos quirais	47
3.3. Reações de Acoplamento	53
3.3.1. Estudo da diastereosseletividade facial dos aldeídos (<i>S</i>)- 76 , (<i>S</i>)- 77 , (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 78 e (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 79	54
3.3.2. Estudos de dupla diastereosseletividade	67
3.3.3. Estudos de diastereosseletividade facial da aliltricloroestanana 74	72
3.3.4. Estudos de dupla diastereosseletividade envolvendo a aliltricloroestanana 74	77
3.4. Estudos Espectroscópicos de RMN da aliltricloroestanana 74	87
4. Considerações Finais e Conclusões	95
 Segunda Parte: Síntese Total da (+)-Prelactona B	 97
1. Introdução	99
1.1. Isolamento da prelactona B	100
1.2. Elucidação estrutural	100
1.3. Importância das prelactonas	100
1.4. Sínteses totais da prelactona B	102
1.4.1. Síntese de Staunton e colaboradores	103
1.4.2. Síntese de Pons e colaboradores	104
1.4.3. Síntese de Chakraborty e Tapadar	106
1.4.4. Síntese de Pihko e Erkkilä	108

1.4.5. Síntese de Csákÿ e colaboradores	109
1.4.6. Síntese de Enders e Haas	111
1.4.7. Síntese de Yadav e colaboradores	112
1.4.8. Síntese de Aggarwal e colaboradores	113
1.4.9. Segunda síntese de Yadav e colaboradores	115
1.4.10. Síntese de Chattopadhyay e colaboradores	116
2. Objetivos	119
3. Análise Retrossintética	121
4. Resultados e Discussão	123
5. Conclusões	131
6. Experimental da Primeira Parte	133
6.1. Reagentes e solventes	133
6.2. Métodos cromatográficos	133
6.3. Métodos espectrométricos	133
7. Experimental da Segunda Parte	201
8. Espectros Seleccionados da Primeira Parte	211
9. Espectros da Segunda Parte	329
10. Anexos	347

Lista de Abreviaturas

δ : deslocamento químico

Anti: descritor de estereoquímica relativa

Bn: benzil

Boc: *tert*-butoxicarbonil

CCD: cromatografia em camada delgada

CSA: ácido ($\pm$)-10-canforsulfônico

DIBAL-H: hidreto de di-*i*-butilalumínio

DIPEA: di-*i*-propiletilamina

DMAP: 4-*N,N*-dimetilaminopiridina

DMF: *N,N*-dimetilformamida

E: *entgegen* – descritor de estereoquímica para alcenos

HOMO: Orbital ocupado de maior energia

HPLC: Cromatografia líquida de alta eficiência

HRMS: Espectro de massas de alta resolução

HSQC: Correlação heteronuclear a um quantum

IBX: ácido *o*-iodoxibenzóico

IV: infra-vermelho

KHMDS: bis(trimetilsilil)amideto de potássio

LDA: di-*i*-propilamideto de lítio

LiHMDS: bis(trimetilsilil)amideto de lítio

LUMO: Orbital desocupado de menor energia

MOM: metoximetil

NMO: *N*-metil-*N*-óxidomorfolina

NOE: efeito nuclear de Overhouser

NOESY: Espectroscopia de efeito nuclear de Overhouser

PCC: clorocromato de piridínio

PMB: *p*-metoxibenzil

Ppm: partes por milhão

Re: descritor para faces heterotópicas

Rf: índice de retenção

RMN: ressonância magnética nuclear

SEM: trimetilsililetoximetil

Si: descritor para faces heterotópicas

Syn: descritor de estereoquímica relativa

TBAF: fluoreto de *n*-tetrabutylamônio

TBDPS: *tert*-butildimetilsilil

TBS: *tert*-butildimetilsilil

TFA: ácido trifluoracético

THF: tetraidrofurano

TMS: trimetilsilil

Ts: *p*-toluenosulfonil

UV: ultra-violeta

Z: *zusammen* – descritor de estereoquímica para alcenos

Lista de Tabelas

Tabela 1. Adição de aliltricloroestana quiral (<i>S</i>)- 74 a aldeídos aquirais.	73
Tabela 2. Comparação entre os dados de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C (CDCl_3) obtidos para (+)- 132 e os disponíveis na literatura para o seu enantiômero (–)- 132 e para o diastereoisômero <i>anti</i> 133 .	76
Tabela 3. Comparação entre os dados de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C (CDCl_3) obtidos para (+)-Prelactona B sintética (153) e (+)-Prelactona B natural.	129

Lista de Figuras

Figura 1. Modelo de Cram para moléculas acíclicas.	5
Figura 2. Deficiências do modelo de Cram.	6
Figura 3. Modelo de Cram quelado.	7
Figura 4. Modelo de Cornforth.	9
Figura 5. Deficiências do modelo de Cornforth.	9
Figura 6. Modelo de Karabatsos.	10
Figura 7. Modelo de Felkin.	11
Figura 8. Deficiências do modelo de Felkin.	12
Figura 9. Modelo de Felkin-Ahn.	13
Figura 10. Proposta de Anh para o efeito polar.	13
Figura 11. Modelo de Cieplak.	14
Figura 12. Espaço acessível dividido pelo plano π (PDAS).	16
Figura 13. Modelo de Cornforth modificado.	17
Figura 14. Modelo estéreo de Jacques.	18
Figura 15. Modelo polar de Cram.	19
Figura 16. Modelo polar de Evans.	20
Figura 17. Estados de transição possíveis para a obtenção de 48 .	31
Figura 18. Alilsilanos estudados por Thomas.	32
Figura 19. Bafilomicina A ₁ e fragmento C17-C25.	38
Figura 20. Tautomicina e fragmento C18-C26.	39
Figura 21. Ansamicinas e fragmento C5-C10.	40
Figura 22. Substratos estudados neste trabalho.	41
Figura 23. Interações tipo hiperconjugativas anoméricas.	58
Figura 24. Expansão da região das metilas do espectro de RMN de ¹ H de 115 e 116 .	60

Figura 25. Representação de 115 e 116 na conformação cadeira.	61
Figura 26. Expansão da região das metilas do espectro de RMN de ^{13}C de 115 e 116 .	62
Figura 27. Expansão da região das metilas do espectro de HSQC de 115 e 116 .	62
Figura 28. Representação de 139 na conformação cadeira.	81
Figura 29. Representação de 141 na conformação cadeira.	82
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H do alilsilano (<i>S</i>)- 84 .	90
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H da alilestanana (<i>S</i>)- 74 .	90
Figura 32. Dados de RMN de ^1H para o alilsilano (<i>S</i>)- 84 e para alilestanana (<i>S</i>)- 74 .	91
Figura 33. Espectro de RMN de ^{119}Sn da alilestanana (<i>S</i>)- 74 .	92
Figura 34. Valores de δ de RMN de ^{119}Sn para alguns compostos.	93
Figura 35. Espectro de RMN de ^{119}Sn de (<i>S</i>)- 74 e 2 equivalentes de SnCl_4 .	93
Figura 36. Prelactonas e bafilomicina A_1 .	99
Figura 37. Organização modular de uma PKS.	102

Lista de Esquemas

Esquema 1. Conversão de <i>L</i> -arabinose (1) em ácido <i>L</i> -manônico (2) e ácido <i>L</i> -glucônico (3).	4
Esquema 2. Indução observada por Cram para adição a aldeídos e cetonas.	5
Esquema 3. Indução observada para adição a α -aminocetonas (6).	7
Esquema 4. Comparação entre adições a α -cloro e α -metilcicloexanonas.	8
Esquema 5. Resultados para sistemas contendo apenas substituintes não-polares.	10
Esquema 6. Estereoquímica relativa prevista pelos modelos de indução 1,3.	21
Esquema 7. Indução realizada pelo nucleófilo.	22
Esquema 8. Indução 1,4- <i>anti</i> observada para a aliltricloroestanana quiral 21 .	23
Esquema 9. Indução 1,4- <i>anti</i> observada para a aliltricloroestanana quiral 24 .	24
Esquema 10. Indução 1,4- <i>syn</i> observada para a aliltricloroestanana quiral 27 .	24
Esquema 11. Indução 1,4- <i>syn</i> observada para a aliltricloroestanana quiral 30 .	25
Esquema 12. Reação de formação do fragmento C8-C15 (35) da altoirtina C.	26
Esquema 13. Indução 1,4- <i>syn</i> observada para a aliltricloroestanana quiral 33 .	27
Esquema 14. Acoplamento da aliltricloroestanana (<i>R</i>)- 33 aos aldeídos (<i>R</i>)- 37 e (<i>S</i>)- 37 .	28
Esquema 15. Acoplamento das aliltricloroestananas (<i>R</i>)- 33 e (<i>S</i>)- 33 ao aldeído 40 .	28
Esquema 16. Acoplamento da aliltricloroestanana (<i>R</i>)- 33 aos aldeídos (<i>R</i>)- 43 e (<i>S</i>)- 43 .	29
Esquema 17. Indução 1,5- <i>syn</i> observada para a aliltricloroestanana quiral 47 .	30
Esquema 18. Indução 1,5- <i>anti</i> observada para a aliltricloroestanana quiral 50 .	32
Esquema 19. Perda de seletividade 1,5- <i>anti</i> observada para a aliltricloroestanana quiral 50 , quando obtida a partir de alilsilanos.	33

Esquema 20. Reação da aliltricloroestanana quiral 47 com iminas.	34
Esquema 21. Reação da aliltricloroestanana quiral 50 com iminas.	35
Esquema 22. Indução 1,7- <i>syn</i> observada para a aliltricloroestanana quiral 60 .	36
Esquema 23. Formação de 1,3-dióis <i>syn</i> ou <i>anti</i> a partir de álcoois homoalílicos.	37
Esquema 24. Preparação da aliltricloroestanana (<i>R</i>)- 33 .	44
Esquema 25. Preparação da aliltricloroestanana (<i>S</i>)- 74 .	45
Esquema 26. Preparação da aliltricloroestanana aquiral 75 .	45
Esquema 27. Reações de troca de ligantes entre alilsilanos e SnCl ₄ .	47
Esquema 28. Preparação do aldeído (<i>S</i>)- 76 .	48
Esquema 29. Preparação do aldeído (<i>S</i>)- 77 .	48
Esquema 30. Formação de aldóis <i>syn</i> a partir de enolatos de titânio.	49
Esquema 31. Preparação do aldeído 78 .	51
Esquema 32. Preparação do aldeído <i>anti</i> - 79 .	52
Esquema 33. Reação de protodessililação.	54
Esquema 34. Determinação da seletividade facial do aldeído (<i>S</i>)- 77 .	55
Esquema 35. Dados de RMN de ¹³ C para acetonídeos 1,3- <i>syn</i> e 1,3- <i>anti</i> .	57
Esquema 36. Determinação da seletividade facial do aldeído (<i>S</i>)- 76 .	59
Esquema 37. Determinação da seletividade facial do aldeído 78 .	64
Esquema 38. Determinação da seletividade facial do aldeído 79 .	66
Esquema 39. Estudo de dupla diastereosseletividade entre as aliltricloroestananas 33 e o aldeído (<i>S</i>)- 77 .	68
Esquema 40. Estudo de dupla diastereosseletividade entre as aliltricloroestananas 33 e o aldeído 79 .	70
Esquema 41. Determinação dos níveis de seletividade facial para a aliltricloroestanana 74 em reação com aldeídos aquirais.	73
Esquema 42. Reação de desproteção do éter benzílico 131a .	75

Esquema 43. Estudo de dupla diastereosseletividade entre as aliltricloroestananas (<i>R</i>)-74 e (<i>S</i>)-74 e o aldeído (<i>S</i>)-77.	78
Esquema 44. Estudo de dupla diastereosseletividade entre as aliltricloroestananas (<i>S</i>)-74 e (<i>R</i>)-74 e o aldeído (<i>S</i>)-76.	80
Esquema 45. Estudo de dupla diastereosseletividade entre as aliltricloroestananas (<i>S</i>)-74 e (<i>R</i>)-74 e o aldeído 78.	84
Esquema 46. Estudo de dupla diastereosseletividade entre aliltricloroestanana 74 e o aldeído 79.	87
Esquema 47. Preparação da aliltricloroestanana (<i>R</i>)-33.	87
Esquema 48. Reação de formação da aliltricloroestanana (<i>S</i>)-74.	88
Esquema 49. Produto observado após a degradação da aliltricloroestanana (<i>S</i>)-74.	89
Esquema 50. Rota sintética da síntese total da prelactona B (153), por Staunton e colaboradores.	104
Esquema 51. Síntese racêmica realizada por Pons e colaboradores.	105
Esquema 52. Síntese da prelactona B, por Chakraborty e Tapadar.	107
Esquema 53. Síntese da (-)-prelactona B, por Pihko e Erkkilä.	109
Esquema 54. Rota sintética para a (+)-prelactona B, por Csáký e colaboradores.	110
Esquema 55. Síntese da prelactona B, por Enders e Haas.	111
Esquema 56. Síntese da (+)-prelactona B por Yadav e colaboradores.	113
Esquema 57. Síntese da (+)-prelactona B, por Aggarwal e colaboradores.	114
Esquema 58. Segunda síntese da (+)-prelactona B, por Yadav e colaboradores.	116
Esquema 59. Síntese da (-)-prelactona B, por Chattopadhyay e colaboradores.	117
Esquema 60. Análise retrosintética da (+)-prelactona B.	121
Esquema 61. Obtenção do aldeído (-)-79.	124
Esquema 62. Obtenção do silil ceteno acetal 227.	125
Esquema 63. Reação aldólica entre o aldeído (-)-79 e o silil ceteno acetal 227.	126

Esquema 64. Obtenção da (+)-prelactona B.

128

Primeira Parte: Adição de Aliltricloroestanas a Aldeídos Quirais

1. Introdução

O sucesso de uma síntese estereosseletiva está diretamente relacionado à eficiência de reações estereosseletivas, que consistem na transformação de um grupo proquiral em um grupo quiral.¹ Esta transformação pode ser alcançada pelo uso de um indutor ou catalisador quiral (controle da estereoquímica pelo reagente) ou como uma consequência da indução assimétrica realizada pelos centros estereogênicos já presentes no substrato (controle da diastereosseletividade pelo substrato).

Nos últimos anos, o desafio do controle da estereoquímica relativa tem merecido muito destaque no campo da química orgânica sintética, especialmente em sistemas acíclicos. Inserida neste tema, está a indução assimétrica resultante da adição de nucleófilos a carbonilas de aldeídos e cetonas.²

1.1. Indução assimétrica 1,2 em adições a sistema carbonílicos

A adição diastereosseletiva de um nucleófilo a uma carbonila de aldeído nos remete ao século XIX, quando Emil Fischer, em seus estudos buscando a identificação e caracterização de açúcares, publicou a conversão de *L*-arabinose (**1**) em ácido *L*-manônico (**2**) e ácido *L*-glucônico (**3**) (Esquema 1), pelo tratamento de **1** com HCN seguido de hidrólise.³ Inicialmente, após recristalização, Fischer havia isolado apenas cristais de ácido *L*-manônico (**2**), mas depois o ácido *L*-glucônico (**3**)

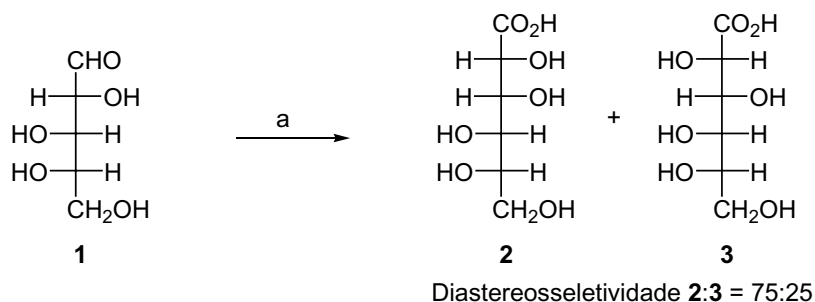
1. Para uma discussão recente, embora de difícil assimilação, a respeito da relação entre estereogenicidade e quiralidade: Fujita, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3158.

2. Nesta introdução, não se pretende realizar uma revisão exaustiva sobre os modelos de indução assimétrica, mas apenas citar os mais relevantes para este trabalho. Reviews de grande importância: (a) Bártoli, G.; Bartolacci, M.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2867. (b) Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191. (c) Gung, B. W. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5263. (d) Ager, D. J.; East, M. B. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2803. (e) Lodge, E.P.; Heathcock, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353. (f) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556.

3. (a) Fischer, E. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 2611. (b) Fischer, E. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 3189.

foi encontrado em solução.

Esquema 1. Conversão de *L*-arabinose (**1**) em ácido *L*-manônico (**2**) e ácido *L*-glucônico (**3**).



a. HCN, água, 25 °C

Estes resultados forneceram a primeira evidência clássica de que reações realizadas com sistemas assimétricos ocorrem de forma assimétrica.³ Desta forma, ao longo dos anos, foi necessário o desenvolvimento de modelos teóricos que auxiliem na compreensão e na previsão da indução assimétrica nas reações de adição a sistemas carbonílicos.

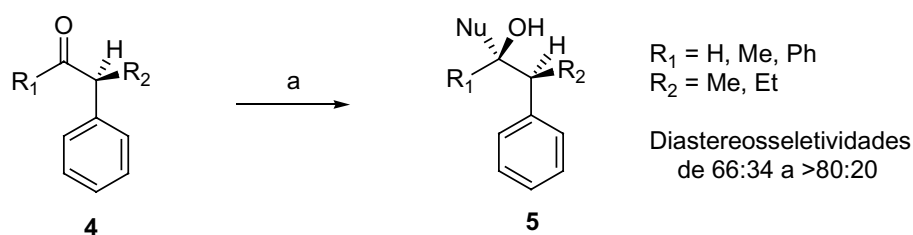
1.1.1. Modelo de Cram para moléculas acíclicas (1952)

A análise da seletividade facial em sistemas carbonílicos tem atraído grande interesse desde que Cram publicou, em 1952, um modelo para explicar as seletividades observadas em adições a sistemas carbonílicos acíclicos contendo um centro quiral na posição alfa à carbonila, que ficou conhecido como a regra de Cram.⁴ Neste trabalho, a reação de adição de nucleófilos (Reagente de Grignard, LiAlH₄) a aldeídos e cetonas (**4**) apresentou um comportamento que pôde ser racionalizado

4. Cram, D.J.; Elhafez, F.A.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828.

através de um modelo de indução assimétrica (Esquema 2).

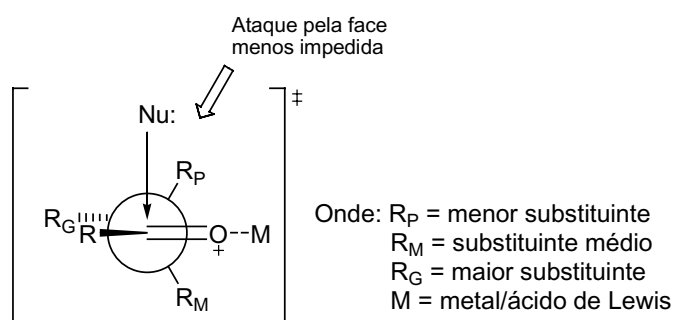
Esquema 2. Indução observada por Cram para adição a aldeídos e cetonas.



a. Nucleófilo, Et_2O , 25 °C.

A proposta de Cram sugere que a conformação reativa do aldeído ou cetona é definida por razões estéricas. O diastereoisômero formado em maior proporção é aquele resultante do ataque do nucleófilo à face menos impedida da carbonila, na conformação em que esta se acha localizada entre os dois menores grupos ligados ao centro assimétrico adjacente (Figura 1).

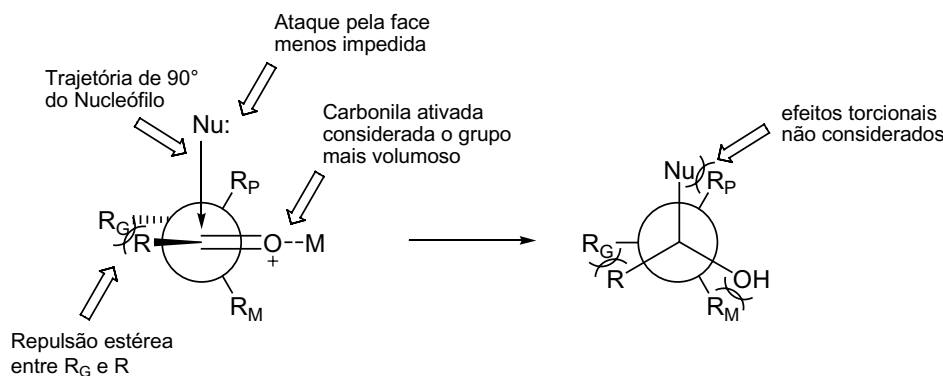
Figura 1. Modelo de Cram para moléculas acíclicas.



A regra de Cram se mostrou uma ferramenta útil para explicar a seletividade facial observada em reações de adição a carbonilas, caso não haja substituintes polares ligados ao centro alfa. Entretanto, este modelo não leva em consideração a

repulsão estérea entre os grupos R e R_G , considera que a carbonila ativada (complexada com M) apresenta uma interação stereoeletrônica maior que R , e assume um ângulo de 90° entre a trajetória do nucleófilo e o plano da carbonila (Figura 2). Além disso, não são considerados os efeitos torcionais no estado de transição que conduz ao produto observado (Figura 2).

Figura 2. Deficiências do modelo de Cram.

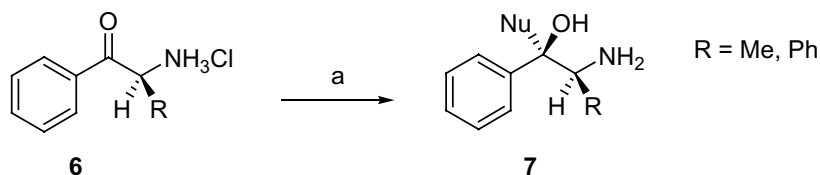


1.1.2. Modelo de Cram quelado (1959)

Em 1951, Curtin relatou a formação preferencial do produto de indução contrária à prevista pela regra de Cram, em reações de α -aminocetonas (**6**) com diversos nucleófilos (Esquema 3).^{5,6} Para que a regra de Cram seja aplicável a reações de compostos carbonílicos contendo um substituinte heteroátomo na posição α à carbonila, este substituinte necessariamente deve ser considerado como o substituinte médio, mesmo se comparado a grupos metila ou fenila. Deste modo seria necessário afirmar que uma metila oferece um impedimento estéreo maior que o grupo $-NH_2$.

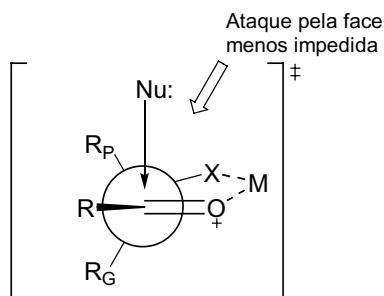
5. Curtin, D.Y.; Pollak, P.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 992.

6. A referência 5 não faz menção à diastereosseletividade, apenas relata que os produtos racêmicos foram isolados por recristalização em baixo rendimento.

Esquema 3. Indução observada para adição a α -aminocetonas (**6**).

a. 8-10 eq. de Reagente de Grignard ou LiAlH_4 , Et_2O , 25°C .

Para estes casos, Cram formulou um novo modelo, prevendo a quelação do ácido de Lewis entre a carbonila e o α -heteroátomo, conhecido como regra de Cram quelado (Figura 3).⁷ Neste modelo, a coordenação do ácido de Lewis ao heteroátomo e à carbonila mantém o substrato numa conformação bastante rígida, permitindo que o nucleófilo ataque pelo mesmo lado em que se encontra o grupo menos volumoso ligado à posição α .

Figura 3. Modelo de Cram quelado.

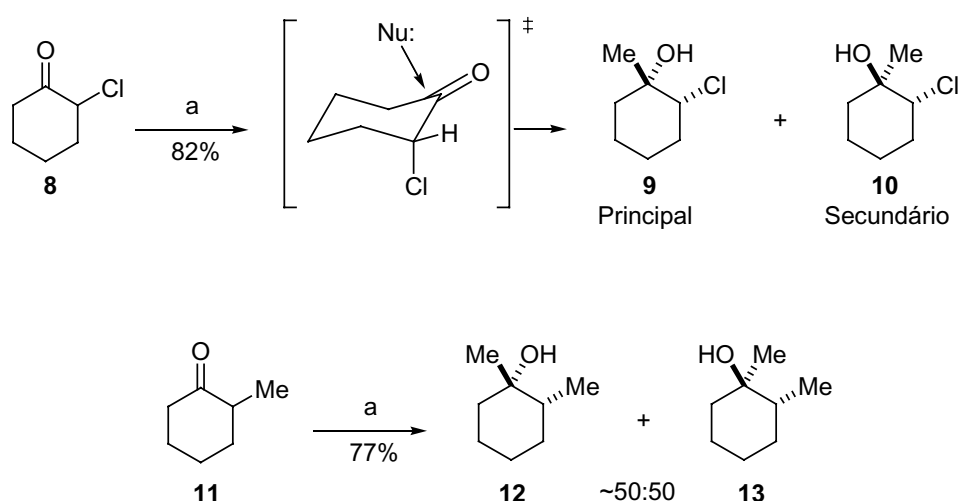
A regra de Cram quelado (quando aplicável) se mostra como um dos mais eficazes modelos de indução, podendo ser constatado em inúmeros exemplos na literatura, tanto que até agora não houve necessidade de modificações.

7. Cram, D.J.; Kopeccky, K.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748.

1.1.3. Modelo de Cornforth (1959)

Em sistemas contendo no α -estereocentro um grupo elétron aceptor como cloro ou trimetilsililóxi, a regra de Cram é falha. Comparando resultados observados para adições a α -clorocicloexanona⁸ (**8**) e α -metilcicloexanona⁹ (**11**) (Esquema 4), Cornforth propôs que a conformação reativa da α -clorocicloexanona (**8**) seria aquela na qual o substituinte cloro se encontra em posição axial, o que levaria a uma minimização de dipolos.

Esquema 4. Comparação entre adições a α -cloro e α -metilcicloexanonas.



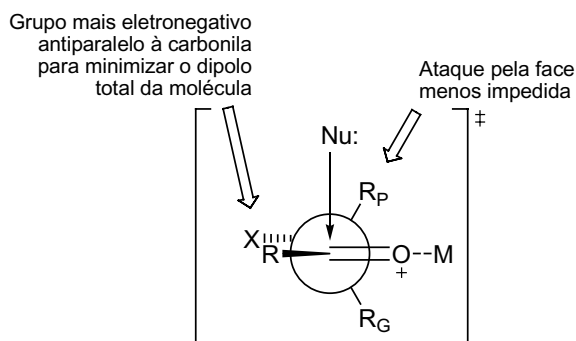
a. MeMgBr, Et₂O, 0 °C.

Baseado nestes resultados, Cornforth sugeriu que, para modelos acíclicos quando os dipolos estão antiparalelos, a polarização da carbonila é atenuada, levando a um estado de transição de menor energia (Figura 4).¹⁰

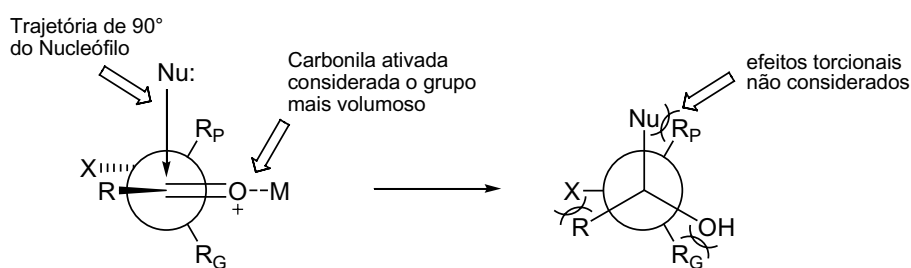
8. Bartlett, P.D.; Rosenwald, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 1990.

9. Chiurdoglu, G. *Bull. Soc. Chim. Belges* **1938**, 47, 241.

10. Cornforth, J.W.; Cornforth, R.H.; Mathew, K.K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.

Figura 4. Modelo de Cornforth.

Assim como na regra de Cram, o modelo de Cornforth considera a carbonila ativada como sendo mais volumosa que **R** e assume um ângulo de 90° entre a trajetória do nucleófilo e o plano da carbonila, além de não considerar os efeitos torcionais no estado de transição que conduz ao produto observado (Figura 5).

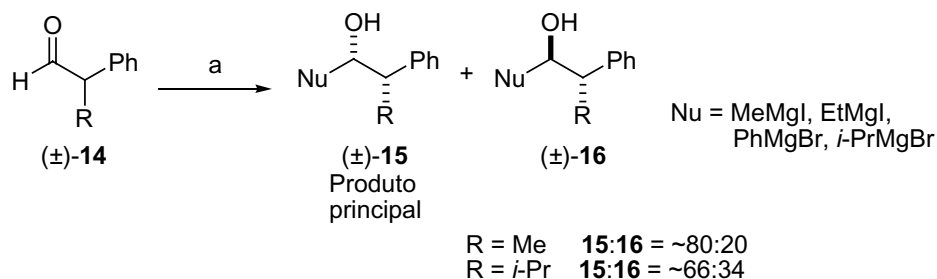
Figura 5. Deficiências do modelo de Cornforth.

1.1.4. Modelo de Karabatsos (1967)

Em reações de adição de nucleófilos a aldeídos contendo apenas substituintes não-polares no centro alfa (**14**) (Esquema 5), os níveis de indução observados na formação dos produtos (**15** e **16**) não são coerentes com as previsões do modelo de Cram, pois sugerem que o grupo metila exerce um efeito estereo maior que o grupo

isopropil.¹¹ Estas divergências mostram claramente que o modelo de Cram é falho, pois não se aplica aos exemplos descritos no Esquema 5.

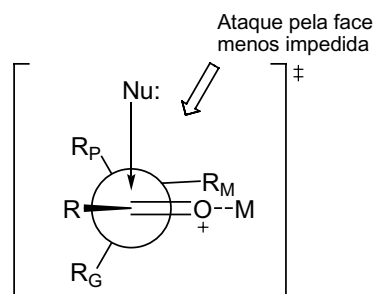
Esquema 5. Resultados para sistemas contendo apenas substituintes não-polares.



a. Nucleófilo, Et₂O, 25 °C.

Diante destes resultados controversos em relação a previsões pelo modelo de Cram, Karabatsos propôs que o estado de transição deveria ser baseado na conformação mais estável no estado fundamental.¹¹ Desta forma, o substituinte que ficaria eclipsado com a carbonila ativada pelo ácido de Lewis seria o de tamanho médio (Figura 6). A proporção entre os produtos formados seria determinada pela diferença de energia entre interações R_M-O···M e R_G-O···M.

Figura 6. Modelo de Karabatsos.



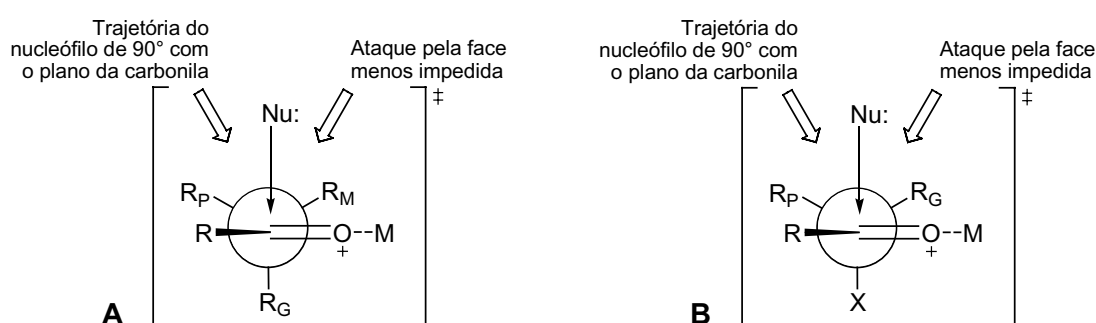
11. Karabatsos, G.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1367.

1.1.5. Modelo de Felkin (1968)

O modelo proposto por Felkin, em 1968, traz um estado de transição contendo uma conformação parecida com a dos reagentes, sendo este o primeiro modelo acíclico envolvendo conformação totalmente estrela (Figura 7).¹² A idéia chave deste modelo é que o substituinte maior (R_G) fica em posição ortogonal ao plano da carbonila, permitindo ao nucleófilo o ataque à face oposta ao grupo mais volumoso, reduzindo, desta forma, a repulsão estérea (Figura 7A).

O modelo de Felkin incorpora ainda um efeito polar para sistemas carbonílicos contendo um grupo mais eletronegativo (X) ligado ao centro alfa à carbonila (Figura 7B). Independente do volume estéreo dos substituintes, a presença deste substituinte mais 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 cargas entre nucleófilo e substituinte eletronegativo na posição alfa.

Figura 7. Modelo de Felkin.

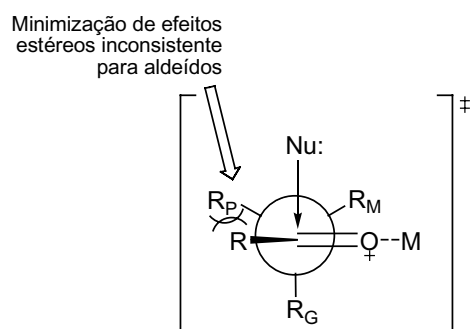


Neste modelo, a minimização dos efeitos estéreos em torno de R é inconsistente para aldeídos como substratos, pois R seria $-H$, que é menos volumoso

12. Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 18, 2199

que a carbolila (Figura 8).

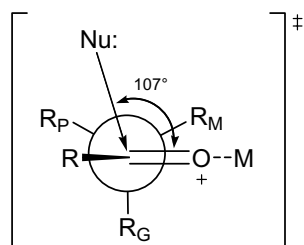
Figura 8. Deficiências do modelo de Felkin.



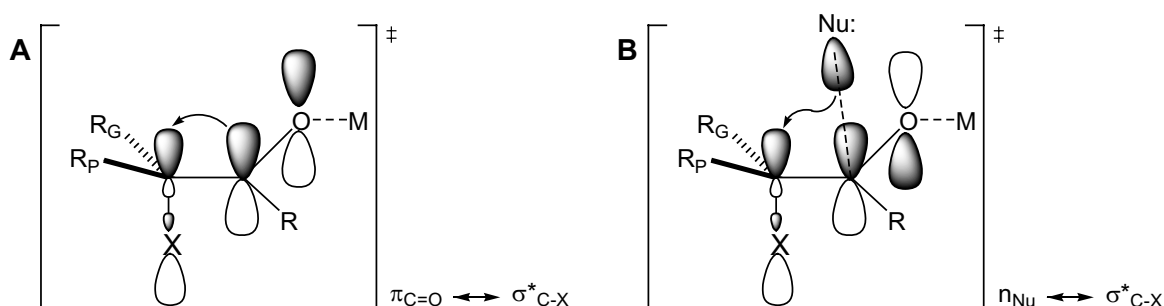
1.1.6. Modelo de Felkin-Ahn (1977)

Quando os cálculos de Bürgi e Dunitz¹³ mostraram que a trajetória de ataque de nucleófilos à carbonila não ocorre perpendicularmente, mas com um ângulo de cerca de 107° em relação ao plano da ligação dupla C=O, um argumento conclusivo foi encontrado para reforçar a conformação proposta por Felkin como sendo a mais adequada para explicar as diastereosseletividades em reações de adição a carbonilas em sistemas carbonílicos. Desta forma, o ataque à carbonila ocorre pelo lado oposto ao maior grupo (R_G), estando o grupo menos volumoso (R_P) mais próximo do grupo R (Figura 9). Pela trajetória proposta por Bürgi e Dunitz, o nucleófilo fica mais distante de R_M .

13. (a) Bürgi, H.B.; Dunitz, J.D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5065. (b) Bürgi, H.B.; Dunitz, J.D.; Lehn, J.M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, 30, 1563. (c) Bürgi, H.B.; Dunitz, J.D. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 153.

Figura 9. Modelo de Felkin-Ahn.

Anh e Eisenstein¹⁴ por sua vez, forneceram uma racionalização para o efeito polar observado para substituintes eletronegativos na posição α à carbonila, demonstrando por meio de cálculos uma interação entre o orbital antiligante da ligação C-X e o sistema π da carbonila (Figura 10A), bem como com o novo orbital ligante que está sendo formado, no momento em que o nucleófilo ataca a carbonila (Figura 10B). Desta forma, o ataque Felkin é favorecido pela estabilização do estado de transição, através da interação incipiente entre o orbital $\sigma_{\text{Nu-C}}$ em formação, com o orbital $\sigma^*_{\text{C-X}}$, paralelo a este.

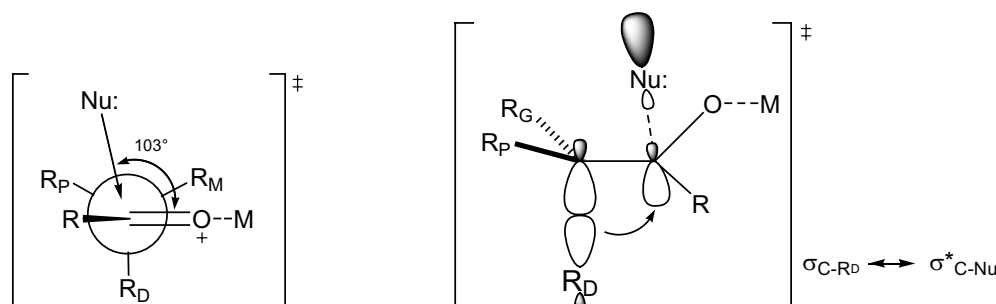
Figura 10. Proposta de Anh para o efeito polar.

14. (a) Anh, N.T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 145. (b) Anh, N.T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 61. (c) Anh, N.T.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3, 155. (d) Eisenstein, O.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6148. (e) Anh, N.T.; Eisenstein, O.; Lefour, J.-M.; Dâu, M.-E.T.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6146.

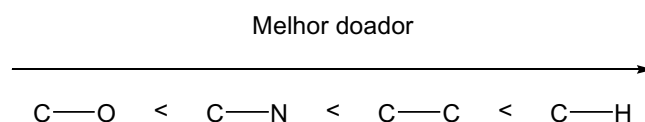
1.1.7. Modelo de Cieplak (1981)

Bastante similar à modificação de Anh-Eisenstein para o modelo de Felkin, o ponto principal do modelo de Cieplak¹⁵ envolve a estabilização do estado de transição através de uma interação do orbital antiligante da ligação que está sendo formada com o orbital ligante C-R_D paralelo. Este modelo assume um estado de transição com baixa densidade eletrônica, para explicar a orientação *anti* do grupo melhor doador com a trajetória do nucleófilo (Figura 11). Este modelo foi criado para explicar alguns resultados inesperados obtidos com cicloexanonas.^{2c}

Figura 11. Modelo de Cieplak.



De acordo com Cieplak a sequência abaixo define os melhores doadores eletrônicos para a estabilização do orbital σ^*_{C-Nu} .



15. (a) Cieplak, A.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540. (b) Cieplak, A.S.; Tait, B.D.; Johnson, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8447.

Existem várias contestações à teoria de Cieplak, sendo Houk um dos mais críticos em relação à ordem na sequência acima entre C-C e C-H.^{16,2c}

1.1.8. Modelo de Tomoda (1997)

Desde que Cieplak propôs o seu modelo em 1981, grande parte das discussões tem se voltado à importância da estabilização do estado de transição através do efeito de estabilização hiperconjugativo *anti*-periplanar, envolvendo a ligação que está sendo formada. Em 1997, Tomoda apresentou um método de cálculo computacional que explica seletividades freqüentemente explicadas pelo modelo de Cieplak.¹⁷

O modelo EFOE (Exterior Frontier Orbital Extension) é um modelo quantitativo, que assume a importância das propriedades eletrônicas e conformacionais do substrato no seu estado fundamental, formulado a partir da equação de Salem-Klopman (I).¹⁸ Salem e Klopman propuseram, independentemente, uma equação que expressa a força diretora de uma reação química pela soma de três termos independentes. O primeiro é um termo de repulsão, a energia de interação repulsiva entre orbitais ocupados dos reagentes, a qual geralmente é considerada como efeitos estéreos em química orgânica. O segundo termo refere-se a interações eletrostáticas, importante em reações iônicas. O terceiro termo envolve as interações entre os orbitais de fronteira dos reagentes.

$$\Delta E = \underbrace{-\sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab}}_{1^\circ \text{ termo}} + \underbrace{\sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{r_{kl}}}_{2^\circ \text{ termo}} + \underbrace{\sum_r^{\text{occ.}} \sum_s^{\text{unocc.}} - \sum_s^{\text{occ.}} \sum_r^{\text{unocc.}} \frac{2 \left(\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab} \right)^2}{E_r - E_s}}_{3^\circ \text{ termo}} \quad (\text{I})$$

16. Coxon, J.M.; Houk, K.N.; Luibrand, R.T. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 418.

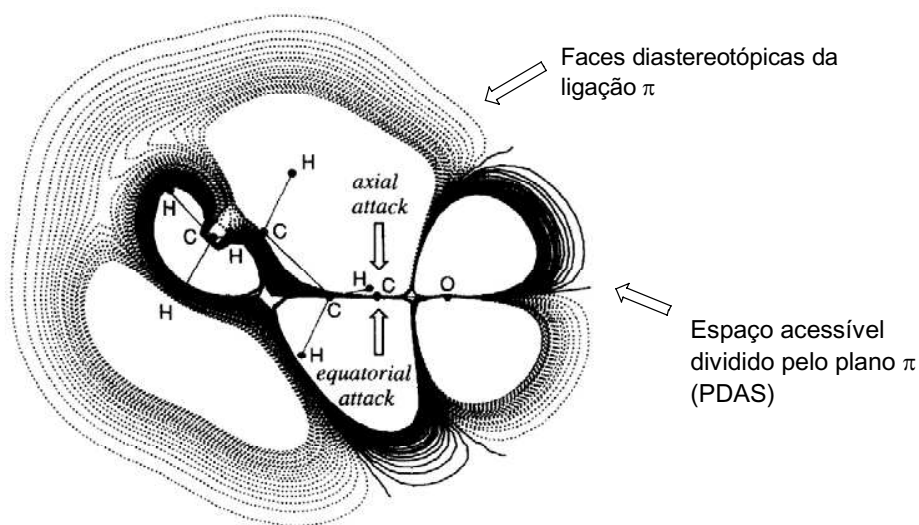
17. (a) Tomoda, S.; Senju, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 9057. (b) Tomoda, S.; Senju, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3871. (c) Tomoda, S.; Senju, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999**, 621. (d) Tomoda, S. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1243.

18. (a) Klopman, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 223. (b) Salem, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 543.

O modelo EFOE combina o termo estéreo (1°) e o termo orbital (3°), desconsiderando as interações coulômbicas.

No modelo EFOE, a avaliação quantitativa do efeito estéreo facial π está focado no espaço tridimensional externo à superfície de van der Waals do substrato. O volume exterior é calculado para as duas faces do plano π separadamente, este cálculo caracteriza o PDAS (π -plane divided accessible space) - espaço acessível dividido pelo plano π (Figura 12). O PDAS traduz a acessibilidade espacial do nucleófilo a cada uma das faces do sistema carbonílico.

Figura 12. Espaço acessível dividido pelo plano π (PDAS).



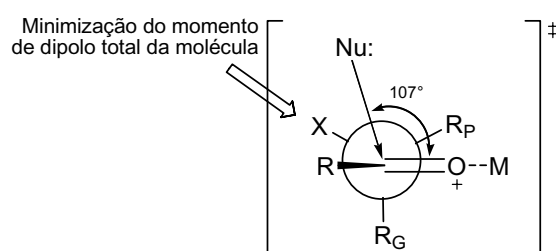
A densidade eletrônica exterior do orbital de fronteira dividida pelo plano π (também chamada de densidade EFOE) está focada na extensão espacial do LUMO no exterior da molécula. Sendo que as densidades EFOE do LUMO são integradas sobre os pontos externos à superfície de van der Waals que satisfazem ao critério de que o vetor força direcionadora da reação esteja orientado de forma plena para o carbono da carbonila.

1.1.9. Modelo de Cornforth modificado (2003)

Em 2003, Evans propôs uma modificação no modelo eletrostático de Cornforth, para compostos carbonílicos contendo substituinte mais eletronegativo na posição α à carbonila.¹⁹ Na prática, este modelo prevê o mesmo tipo de indução previsto pelo modelo polar de Felkin ou pelo modelo original de Cornforth. Contudo, este modelo agrega a importância da minimização de dipolo no estado de transição, efeito que já havia sido invocado no modelo original de Cornforth, juntamente à conformação estrela proposta por Felkin.

Este modelo modificado por Evans sugere que o substituinte mais eletronegativo se situe em posição antiperiplanar em relação à carbonila (minimização de momento de dipolo), mantendo o substituinte médio perpendicular ao plano da carbonila e na face oposta ao ataque do nucleófilo (Figura 13).

Figura 13. Modelo de Cornforth modificado.



1.2. Indução assimétrica 1,3 em adições a sistemas carbonílicos

A formação de novos centros quirais em sistemas carbonílicos também pode

19. (a) Evans, D.A.; Siska, S.J.; Cee, V.J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 1761. (b) Cee, V.J.; Cramer, C.J.; Evans, D.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2920.

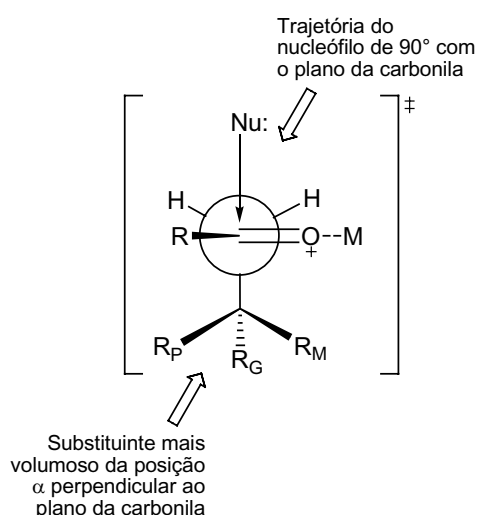
ser induzida por centros estereogênicos mais distantes. A indução 1,3 também figura entre as mais importantes.

1.2.1. Modelo estéreo de Jacques

O modelo de indução 1,3 proposto por Jacques²⁰ em 1968, traz a conformação estrela proposta por Felkin¹² no seu modelo de indução 1,2, mantendo o substituinte mais volumoso em posição antiperiplanar com relação à trajetória de ataque do nucleófilo, além de propor uma minimização das interações estereas entre R e os substituintes em β (Figura 14). A trajetória proposta para o nucleófilo é de 90° em relação ao plano da carbonila, pois antes do aparecimento dos trabalhos de Bürgi e Dunitz¹³, acreditava-se que esta trajetória era a mais favorecida.

Este modelo de indução prevê a formação de produtos com estereoquímica relativa 1,3-*anti* (entre –OH e –R_G) para adições a aldeídos e 1,3-*syn* para redução de cetonas.

Figura 14. Modelo estéreo de Jacques.



20. Brienne, M-J.; Ouannès, C.; Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 3, 1036.

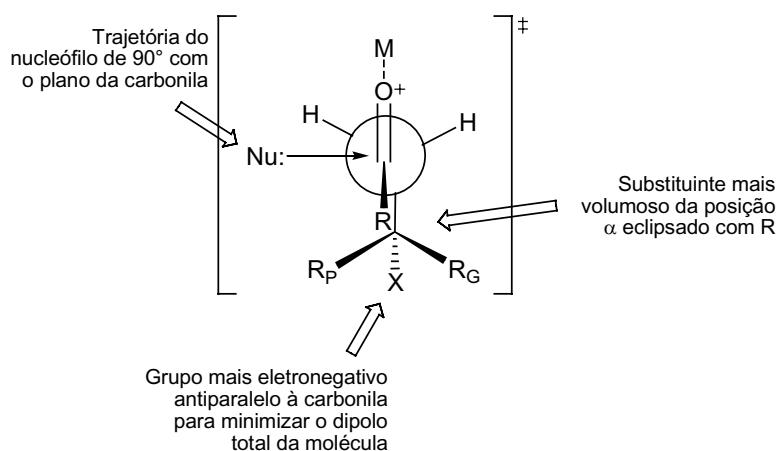
Devido à minimização de interações estéreas entre “R” e os substituintes na posição β este modelo é inconsistente para previsão de reações com aldeídos ($R = H$).

1.2.2. Modelo polar de Cram

Também em 1968, Cram²¹ lançou um modelo para explicar a indução 1,3 onde a proposta-chave é a minimização de dipolo entre a carbonila e o substituinte mais eletronegativo ligado à posição β , com a cadeia carbônica eclipsada com o grupo “R”. Deste modo o nucleófilo se aproximaria pela face menos impedida da carbonila, ou seja, próximo de R_P (Figura 15). Novamente, a trajetória proposta para o nucleófilo é de 90° em relação ao plano da carbonila, pelo mesmo motivo mencionado anteriormente.

Este modelo de indução prevê 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.

Figura 15. Modelo polar de Cram.



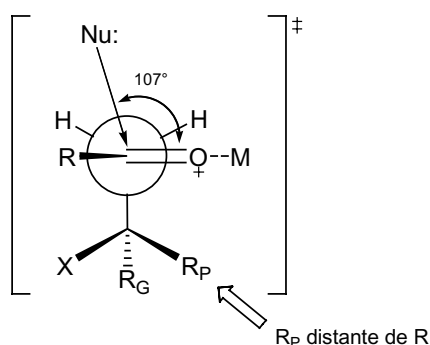
21. Leitereg, T.J.; Cram, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4011.

Ao propor uma conformação eclipsada entre o grupo “R” e a cadeia carbônica, este modelo se torna inconsistente para previsão de reações com cetonas.

1.2.3. Modelo polar de Evans

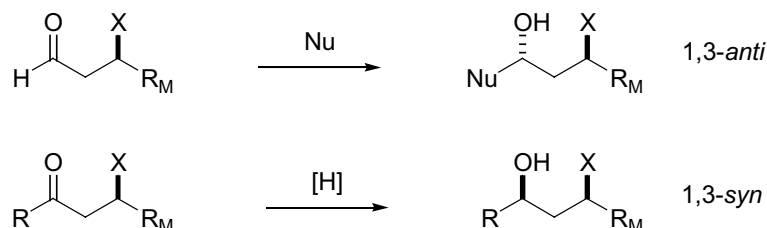
Assim como no modelo de Cram, o modelo de Evans para indução assimétrica 1,3²² está baseado na minimização de dipolo entre o grupo mais eletronegativo ligado à posição β e a carbonila, além de incorporar a conformação estrela proposta no modelo de Felkin,¹² a trajetória de Bürgi-Dunitz¹³ e uma minimização das interações estéricas entre R_P ligado em β e a carbonila (Figura 16).

Figura 16. Modelo polar de Evans.



Assim como o modelo de Jacques e o modelo de Cram, o modelo de Evans conduz à previsão de produtos com estereoquímica relativa 1,3-*anti* para adições a aldeídos e 1,3-*syn* para redução de cetonas (Esquema 6).

22. (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.

Esquema 6. Estereoquímica relativa prevista pelos modelos de indução 1,3.**1.3. Indução assimétrica remota**

A indução assimétrica remota (1,4 , 1,5 , etc.) apresenta menor relevância quando realizada pelo aldeído, devido a um maior distanciamento entre o centro quiral e o centro reativo, conduzindo a baixos níveis de seletividade.²³ Entretanto, a formação do novo centro quiral pode apresentar outro fator de controle: a indução realizada pelo nucleófilo, quando este for quiral.²⁴

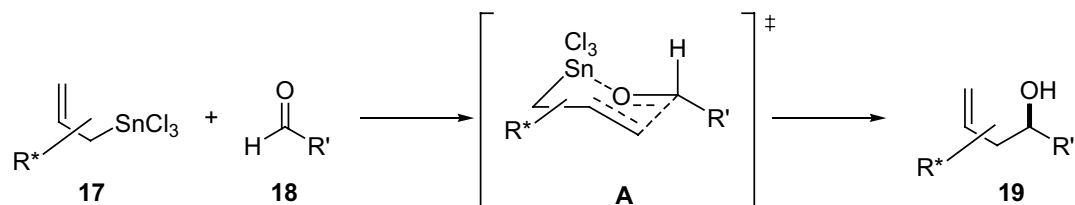
Há uma infinidade de reagentes nucleofílicos que exercem o controle da estereoquímica em adições a sistemas carbonílicos, portanto somente trataremos aqui da aplicação de aliltricloroestananas.²⁵

Em reações com aliltricloroestananas quirais (**17**) o controle se torna ainda mais acentuado, pois o ácido de Lewis que irá complexar ao sistema carbonílico (**18**), tornando-a mais reativa, faz parte do próprio nucleófilo. Esta configuração reacional leva a um estado de transição cíclico do tipo Zimmerman-Traxler **A** (Esquema 7), gerando álcoois homoalílicos (**19**).²⁶

23. Apenas em casos excepcionais são observados bons níveis de estereocontrole remoto, até o presente momento o caso de maior distanciamento é o de uma indução 1,23-: Clayden, J.; Lund, A.; Vallverdú, L.; Helliwell, M. *Nature* **2004**, *431*, 966.

24. Excelente review a respeito de estereocontrole acíclico remoto: Mikami, K.; Shimizu, M.; Zhang, H.-C.; Maryanoff, B.E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2917.

25. Marshall, J.A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 31.

Esquema 7. Indução realizada pelo nucleófilo.**1.3.1. Indução assimétrica 1,4**

Em 1995, Nishigaichi realizou acoplamentos entre a aliltricloroestanana **21**, derivada da aliltributilestanana **20**, e aldeídos aquirais, resultando em diastereosseletividades de baixas a moderadas (Esquema 8).²⁷

A reação de transmetalização entre aliltributilestananas e SnCl₄, levando à formação de aliltricloroestananas, já era bem descrita na literatura.^{28,29}

O estado de transição de 6 membros proposto apresenta-se na conformação cadeira tipo Zimmerman-Traxler **B**, onde a aliltricloroestanana **21** mantém a coordenação interna com a carbonila do protetor acila. Desta forma o aldeído se aproxima pela face oposta ao grupo metila, conduzindo ao isômero 1,4-*anti* (**22**) como produto principal.³⁰ Para a reação da aliltricloroestanana **21**, com o protetor metil, que teve 55:45 de diastereosseletividade, o autor não propõe nenhum estado de transição, assim como também não confirmou a estereoquímica do produto principal.

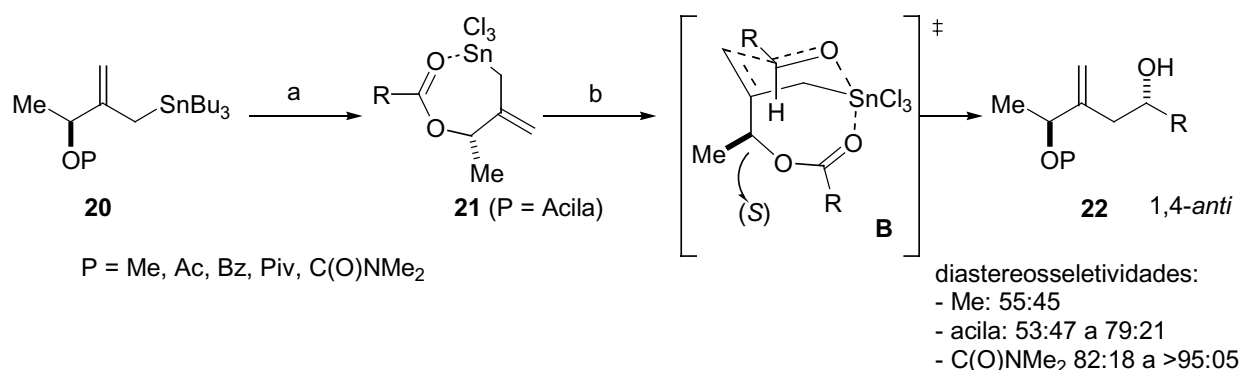
26. Zimmerman, H.E.; Traxler, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.

27. Nishigaichi, Y.; Kuramoto, H.; Takuwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3353.

28. (a) Fishwick, M.; Wallbridge, M.G.H. *J. Organomet. Chem.* **1970**, 25, 69. (b) Keck, G.E.; Abbott, D.E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1883. (c) Keck, G.E.; Abbott, D.E.; Boden, E.P.; Enholm, E.J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3927. (d) Denmark, S.E.; Weber, E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 984. (e) Keck, G.E.; Andrus, M.B.; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8136. (f) Naruta, Y.; Nishigaichi, Y.; Maruyama, K. *Tetrahedron* **1989**, 45, 1067.

29. Para uma boa revisão sobre aplicação de alilestananas em síntese orgânica: Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207.

30. Nishigaichi relata na ref. 27 ter obtido excelentes diastereosseletividades 1,4-*syn* na adição da aliltributilestanana **20** a aldeídos quando utilizou *i*-PrOTiCl₃ como ácido de Lewis.

Esquema 8. Indução 1,4-*anti* observada para a aliltricloroestanana quiral **21**.

a. SnCl₄, CH₂Cl₂, -78 °C.

b. RCHO.

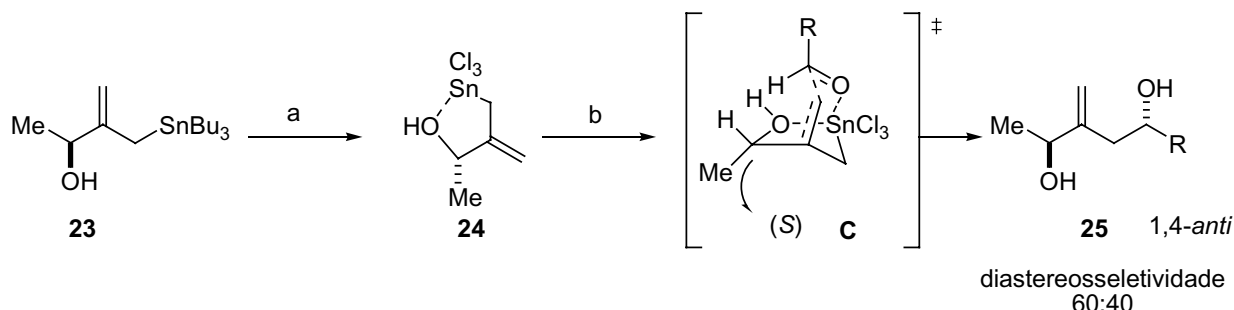
Ao utilizar como protetor da hidroxila da aliltricloroestanana o grupo *N,N*-dimetilcarbamato, Nishigaichi obteve resultados muito mais expressivos.³¹ O autor atribui esta melhora à maior basicidade do grupo carbamato, o que proporcionaria uma complexação mais eficiente com o grupo –SnCl₃ e um estado de transição mais rígido.

Em 1997, Thomas e colaboradores relataram a utilização da aliltricloroestanana **24** com a hidroxila livre (P = H) (Esquema 9) e com protetores que permitem quelação (P = SEM, MOM) em reações de acoplamento com aldeídos aquirais (Esquema 10).³²

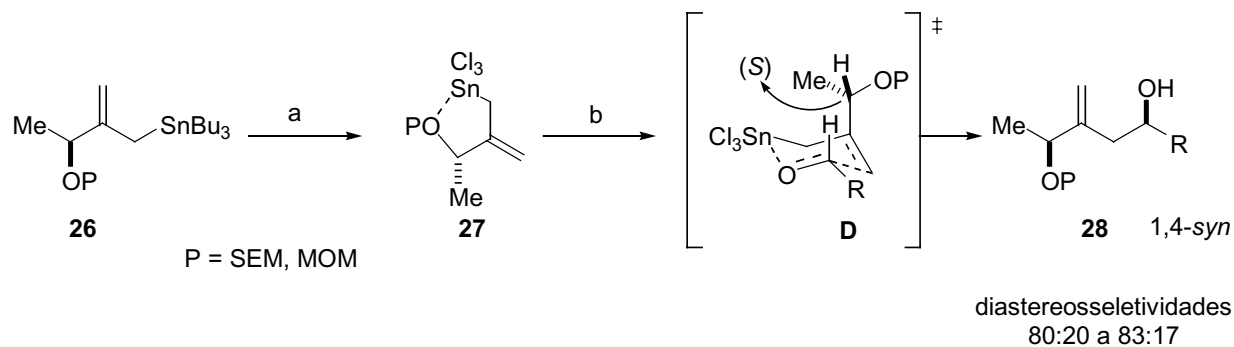
Para as reações da aliltricloroestanana **24** com a hidroxila livre, Thomas propõe um estado de transição **C** (Esquema 9) onde o átomo de estanho permanece coordenado à hidroxila livre e ao oxigênio da carbonila do aldeído. A aproximação do aldeído ocorre pela face menos impedida, oposta ao grupo metil. A diastereosseletividade observada (60:40, 1,4-*anti*) é coerente com o estado de transição proposto.

31. Nishigaichi, Y.; Ueda, H.; Tamura, K.; Takuwa, A. *Synlett* **2005**, 2519.

32. (a) Gruttadauria, M.; Thomas, E.J. *J. Chem. Soc., Prekin Trans. I* **1995**, 1469. (b) Almendros, P.; Gruttadauria, M.; Helliwell, M.; Thomas, E.J. *J. Chem. Soc., Prekin Trans. I* **1997**, 2549.

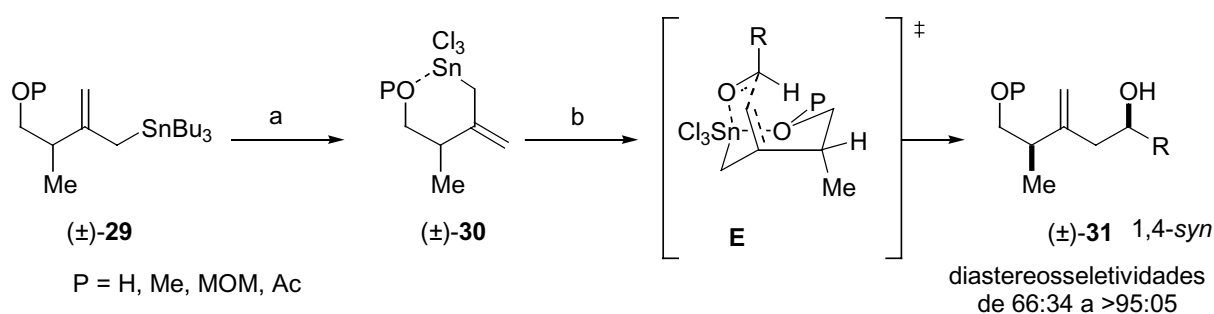
Esquema 9. Indução 1,4-*anti* observada para a aliltricloroestanana quiral **24**.a. SnCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C .b. RCHO .

Ao utilizar protetores que permitem a quelação ($\text{P} = \text{SEM}$, MOM), Thomas observou uma inversão na indução chiral exercida pela aliltricloroestanana **27** (Esquema 10). Para explicar estes resultados, Thomas propôs um estado de transição cíclico de 6 membros **D**, porém sem a quelação interna entre o átomo de estanho e o de oxigênio, alegando que, por motivos de impedimento estereo, não haveria uma geometria adequada para o alinhamento da ligação C-Sn com o orbital antiligante π^* da ligação dupla C-C. A seletividade facial no estado de transição **D** seria proveniente da orientação do grupo $-\text{OP}$ *anti* à carbonila, minimizando efeitos de dipolo.

Esquema 10. Indução 1,4-*syn* observada para a aliltricloroestanana quiral **27**.a. SnCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C .b. RCHO .

Em 1996, Nishigaichi estendeu seus trabalhos de adição de alilestananas a aldeídos com a utilização da aliltricloroestanana **30**, na sua forma racêmica, derivada da aliltributilestanana **29**.³³ Em todos os casos estudados, observou-se indução 1,4-*syn* na formação do novo centro quiral, deste modo, Nishigaichi propôs o estado de transição **E** para explicar a diastereosseletividade (Esquema 11). Neste estado de transição, o grupo $-\text{SnCl}_3$ está coordenado à função éter ($-\text{OP}$) e ao oxigênio da carbonila e a aproximação do aldeído ocorre pela face oposta à metila.

Esquema 11. Indução 1,4-*syn* observada para a aliltricloroestanana quiral **30**.



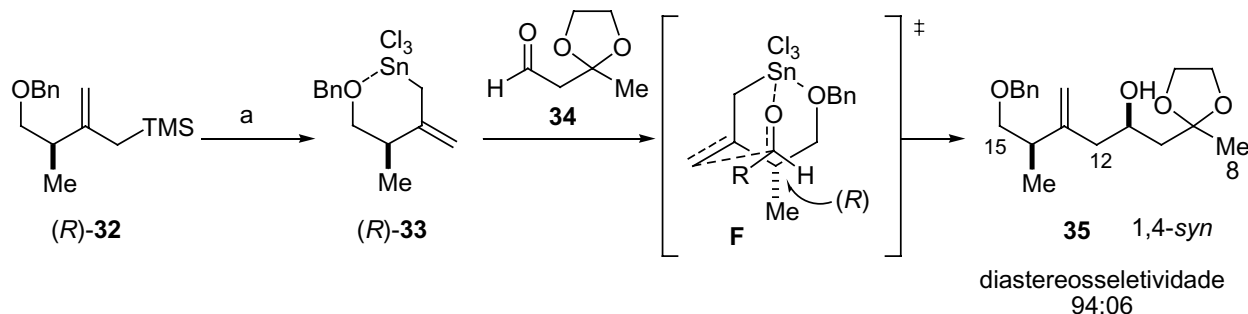
a. SnCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C .

b. RCHO .

Na síntese da altoirtina C (espongistatina 2), Evans e colaboradores utilizaram a aliltricloroestanana **33**,³⁴ preparada através de uma reação de troca de ligantes entre o alilsilano **32** e SnCl_4 , no acoplamento com o aldeído **34** para construir o fragmento C8-C15 (**35**) (Esquema 12). A estereoquímica observada no produto **35** é resultado de uma indução 1,4-*syn* que o autor explica pelo estado de transição **F**, sem explorar em profundidade as características estereoeletrônicas do mesmo.

33. Nishigaichi, Y.; Yoshikawa, M.; Takigawa, Y.; Takuwa, A. *Chem. Lett.* **1996**, 25, 961.

34. (a) Evans, D.A.; Coleman, P.J.; Dias, L.C. *Angew. Chem. Int. Engl.* **1997**, 36, 2738. (b) Evans, D.A.; Trotter, B.W.; Coleman, P.J.; Côté, B.; Dias, L.C.; Rajapakse, H.; Tyler, A.N. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8671.

Esquema 12. Reação de formação do fragmento C8-C15 (**35**) da altoirtina C.

a. SnCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C .

Trabalhos anteriores do nosso grupo descreveram a adição de aliltricloroestananas quirais a aldeídos quirais α -metil,³⁵ α -metil- β -alcóxi³⁶ substituídos e a *N*-Boc- α -aminoaldeídos.³⁷

Na maior parte dos resultados obtidos nas adições da aliltricloroestanana **33**, obtida a partir da troca de ligantes entre o alilsilano **32** e SnCl_4 ,³⁸ observou-se uma indução dominante no sentido de formar produtos com estereoquímica relativa 1,4-*syn* **36** (Esquema 13). Este intermediário **33** é estabilizado por uma coordenação interna entre o ácido de Lewis ($-\text{SnCl}_3$) e a função éter ($-\text{OBn}$), presente no mesmo, sendo de suma importância para garantir bons níveis de seletividade facial ao substrato.

No estado de transição **G** proposto para estas reações, a quelação interna confere ao substrato uma conformação mais rígida, de modo que a metila em posição α à ligação dupla exerce um impedimento estéreo em uma das faces do substrato,

35. (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) Rosana Giacomini, Dissertação de Mestrado: *Adição de Alilsilano Quiral a Aldeídos Quirais α -metil- β -alcóxi Substituídos* – IQ – Unicamp – Agosto/1998, Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

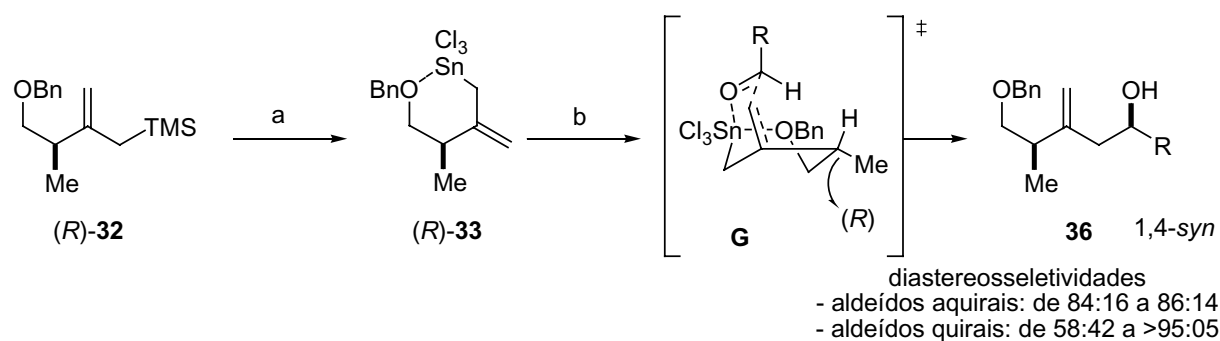
36. Débora Ribeiro dos Santos, Dissertação de Mestrado: *Adição de Alilsilanos a Aldeídos Quirais α,β -dissubstituídos* – IQ – Unicamp – Dezembro/2002, Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

37. (a) Dias, L.C.; Meira, P.R.R. *Synlett* **2000**, 37. (b) Paulo Roberto Rodrigues Meira, Dissertação de Mestrado: *Adição de Alilsilanos a Aldeídos Derivados de α -aminoácidos Quirais* – IQ – Unicamp – Junho/1999, Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

38. Dias, L.C.; Meira, P.R.R.; Ferreira, E. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1335.

desta forma, a aproximação do aldeído se dá pela face oposta à metila (Esquema 13). Outro ponto importante a ressaltar é que o estado de transição proposto **G** apresenta o anel da aliltricloroestanana na conformação bote, minimizando, desta forma, interações de natureza estérea entre o grupo CH₂ da aliltricloroestanana e a carbonila do aldeído, além de conferir ao grupo metil uma posição pseudo-equatorial evitando interações diaxiais A_{1,3} (Esquema 13).

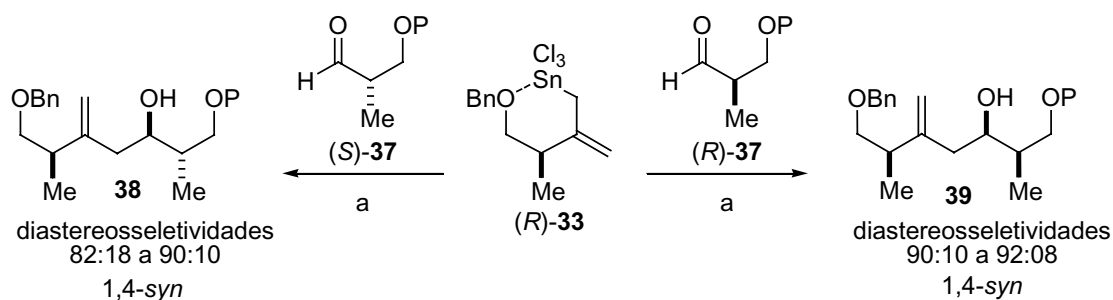
Esquema 13. Indução 1,4-*syn* observada para a aliltricloroestanana quiral **33**.



a. SnCl₄, CH₂Cl₂, -78 °C.

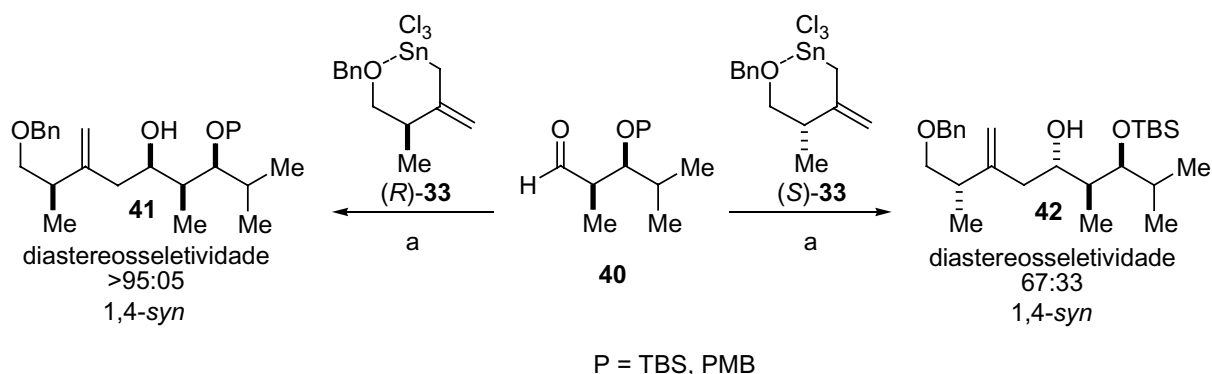
b. RCHO.

Em acoplamentos com aldeídos contendo um centro quiral na posição α , a aliltricloroestanana **33** também apresentou bons níveis de seletividade (Esquema 14).³⁵ Dois protetores de silício (TBS e TBDPS) foram testados no hidroxialdeído **37** observando-se pouca diferença nos níveis de diastereosseletividade. A tentativa de utilização do protetor PMB nos aldeídos levou a racemização total dos mesmos nas condições reacionais.

Esquema 14. Acoplamento da aliltricloroestanana (*R*)-**33** aos aldeídos (*R*)-**37** e (*S*)-**37**.

a. CH_2Cl_2 , -78°C .

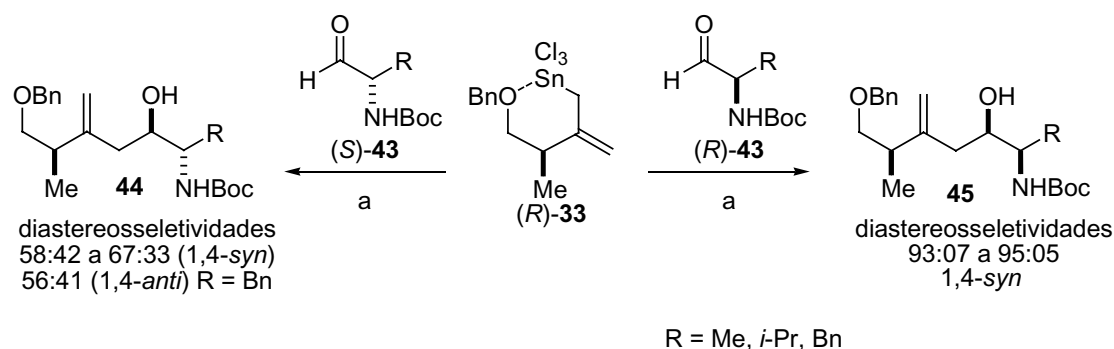
Em acoplamentos com aldeídos contendo dois centros quirais, a aliltricloroestana **33** também apresentou níveis de seletividade de bom a excelente (Esquema 15).³⁶ Nesse trabalho, a aluna de mestrado Débora Ribeiro dos Santos utilizou dois protetores diferentes nos aldeídos α -metil- β -alcóxi substituídos (TBS e PMB). Entretanto, na tentativa de realizar o acoplamento entre a aliltricloroestana (*S*)-**33** e o aldeído **40** ($\text{P} = \text{PMB}$) apenas obteve subprodutos de eliminação.³⁶

Esquema 15. Acoplamento das aliltricloroestananas (*R*)-**33** e (*S*)-**33** ao aldeído **40**.

a. CH_2Cl_2 , -78°C .

O acoplamento entre a aliltricloroestanana (*R*)-**33** e *N*-Boc- α -aminoaldeídos, realizado pelo aluno de mestrado Paulo Roberto Rodrigues Meira,³⁷ apresentou seletividades de baixas a excelentes (Esquema 16). Vale ressaltar que o único exemplo, em nosso grupo, onde a aliltricloroestanana **33** não exerce indução dominante foi na adição ao aldeído derivado da (*S*)-*N*-Boc-fenilalanina (**43**, R = Bn).³⁷ Isto se deve à concorrência com a indução exercida pelo aminoaldeído através do modelo de indução Cram quelado (Figura 3, pág. 7).⁷

Esquema 16. Acoplamento da aliltricloroestanana (*R*)-**33** aos aldeídos (*R*)-**43** e (*S*)-**43**.



a. CH₂Cl₂, -78 °C.

1.3.2. Indução assimétrica 1,5

O Prof. Thomas estendeu os seus estudos em busca de induções mais remotas, encontrando excelentes níveis de seletividade 1,5.

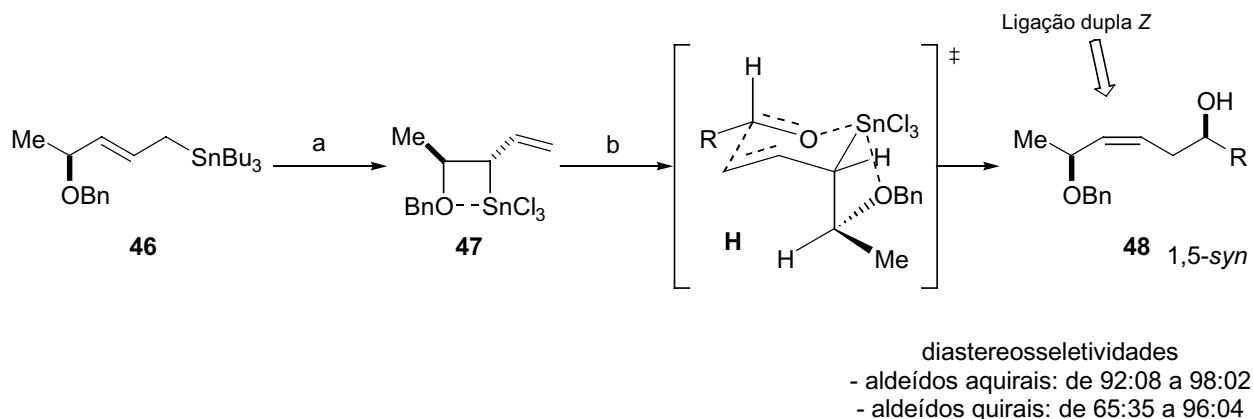
Os resultados observados por Thomas³⁹ nas reações de **47** com aldeídos quirais e aquirais, promovidas por SnCl₄, a -78 °C, são consistentes com um mecanismo que envolve uma transmetalacão da aliltributilestanana **46** com SnCl₄, levando à

39. (a) McNeill, A.H.; Thomas, E.J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6239. (b) McNeill, A.H.; Thomas, E.J. *Synthesis* **1994**, 322. (c) Carey, J.S.; Coulter, T.S.; Hallett, D.J.; Maguire, R.J.; McNeill, A.H.; Stanway, S.J.; Teerawutgulrag, A.; Thomas, E.J. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 707. (d) Thomas, E.J. *Chem. Commun.* **1997**, 411.

formação de uma espécie intermediária aliltricloroestanana **47** (Esquema 17), que apresenta uma quelação interna entre o grupo $-\text{SnCl}_3$ e o grupo $-\text{OBn}$.

A complexação do aldeído e subsequente aproximação deste ao nucleófilo, através de um estado de transição bicíclico **H**, explica os altos níveis de diastereosseletividade 1,5-*syn* apresentados para esta reação (Esquema 17), sendo observado apenas produtos com olefinas “*Z*”.⁴⁰ A relação *trans* entre os substituintes do anel do intermediário **47** se deve à interação alílica $A_{1,3}$ existente entre a metila e o restante da cadeia durante o processo de transmetalção. Nas reações com aldeídos quirais, observou-se diastereosseletividades de moderadas a altas, sempre apresentado controle por parte da aliltricloroestanana.⁴¹

Esquema 17. Indução 1,5-*syn* observada para a aliltricloroestanana quiral **47**.



a. SnCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C .

b. RCHO .

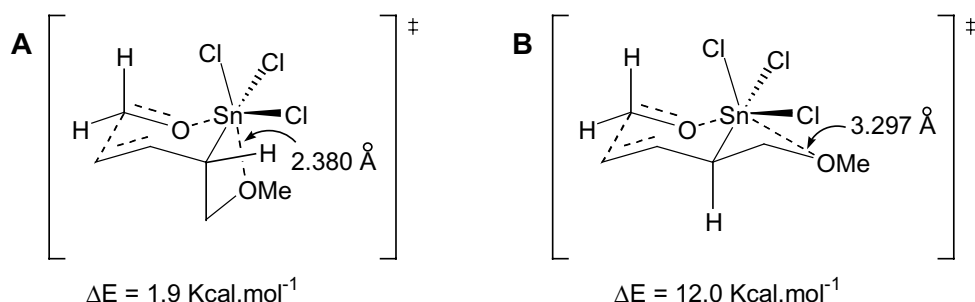
Neste estado de transição, há uma forte preferência do grupo α ao estanho em adotar a posição axial, que se deve a uma melhor complexação interna entre os grupos $-\text{SnCl}_3$ e $-\text{OBn}$, quando comparado ao estado de transição contendo o grupo α

40. Thomas relata, ainda, um stereocontrole 1,8- obtido através da indução 1,5- de reação de uma aliltricloroestanana, seguida de um rearrajo de Ireland-Claisen: Dorling, E.K.; Thomas, E.J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 471.

41. Baron, A.; Ball, M.; Bradshaw, B.; Donnelly, S.; Germay, O.; Oller, P.C.; Kumar, N.; Martin, N.; O'Brien, M.; Omori, H.; Moore, C.; Thomas, E.J. *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 103.

em posição equatorial, o que resulta na formação da ligação dupla com geometria *Z* no produto **48** (Esquema 17 e Figura 17A).⁴² Isto foi confirmado pelo cálculo de minimização de energia para duas possíveis conformações do estado de transição para esta reação. Na conformação que apresenta o grupo metoximetil em posição axial, observou-se um comprimento de ligação de 2,380 Å para a complexação entre os grupos –OMe e –SnCl₃. Enquanto que para o confômero contendo o grupo metoximetil em posição equatorial, o comprimento da mesma ligação é de 3,297 Å, o que caracteriza uma ligação mais fraca e uma menor estabilização do intermediário (Figura 17B).

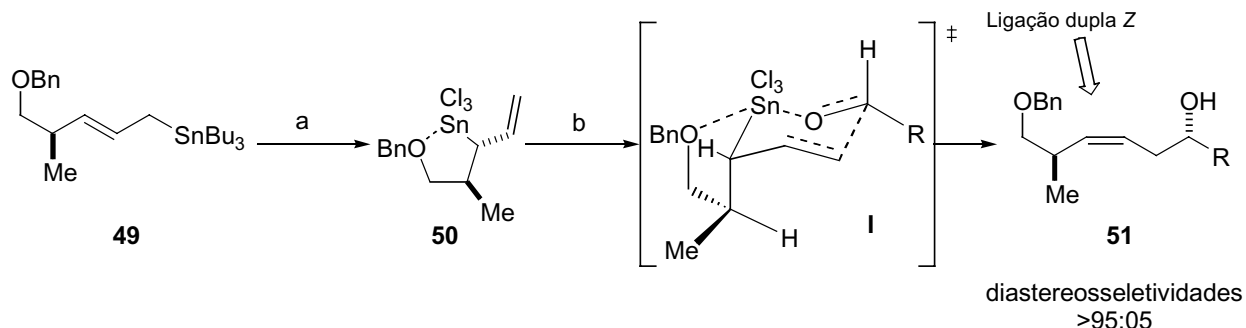
Figura 17. Estados de transição possíveis para a obtenção de **48**.



Após os primeiros resultados promissores, Thomas estendeu o trabalho à aliltricloroestanana **50**, obtida a partir da transmetalção de **49** com SnCl₄.⁴³ Os produtos obtidos no acoplamento da aliltricloroestanana **50** com aldeídos quirais e aquirais apresentaram bons rendimentos e excelentes diastereosseletividades, sempre com indução 1,5-*anti*, que pode ser explicada através do estado de transição **I** (Esquema 18), onde a aproximação do aldeído ocorre pela face oposta ao grupo metil, no complexo **50**.

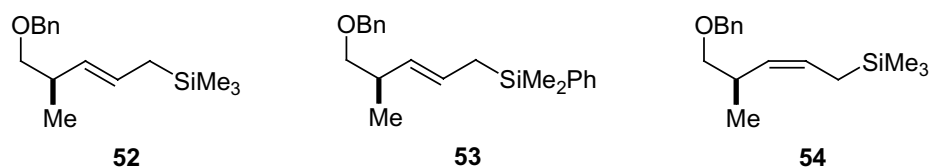
42. Hobson, L.A.; Vincent, M.A.; Thomas, E.J.; Hillier, I.H. *Chem. Commun.* **1998**, 899.

43. Carey, J.S.; Thomas, E.J. *Synlett.* **1992**, 585.

Esquema 18. Indução 1,5-*anti* observada para a aliltricloroestananana quiral **50**.a. SnCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C .b. RCHO .

Ao substituir o protetor benzila do oxigênio na alilestanana por protetores de silício, assim como na ausência de protetores, houve perda de seletividade, caindo para cerca de 80:20.^{44,45} A utilização de protetores tipo acila ocasionou perda de seletividade na geometria da ligação dupla gerada.⁴⁶

Também foram realizados estudos envolvendo a obtenção da aliltricloroestananana **50** a partir dos alilsilanos **52-54** (Figura 18).⁴⁷

Figura 18. Alilsilanos estudados por Thomas.

Entretanto, observou-se que, apesar da reação de estar passando pela formação

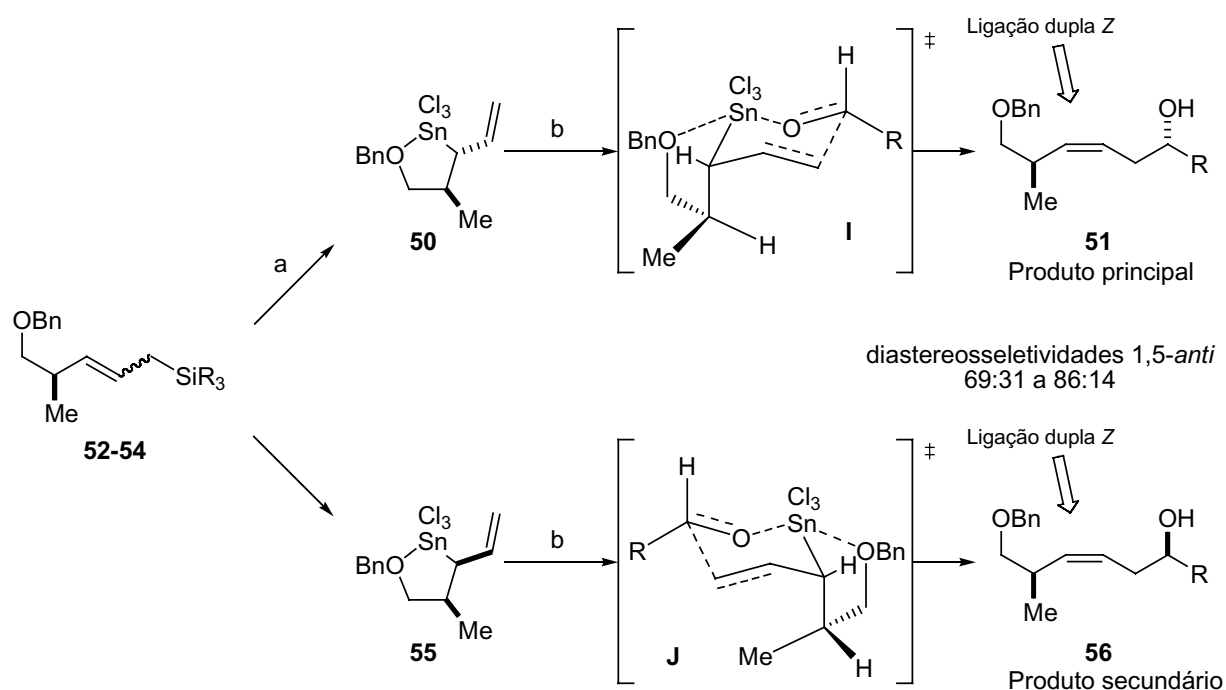
44. (a) Carey, J.S.; Coulter, T.S.; Thomas, E.J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3933. (b) Bradley, G.W.; Hallet, D.J.; Thomas, E.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2579.

45. É bem conhecido que a presença de protetores de silício ligados ao oxigênio diminui a basicidade deste: Schreiber, S.L.; Shambayati, S.; Blake, J.F.; Wierschke, S.G.; Jorgensen, W.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 697.

46. Thomas, E.J. *Chemtracts–Org. Chem.* **1994**, 7, 207.

de uma aliltricloroestanana intermediária, os níveis de seletividade foram inferiores àqueles obtidos ao se utilizar aliltributilestananas (Esquema 18). Thomas propõe que a perda de seletividade ocorre na etapa de troca de ligantes entre $-\text{SiR}_3$ e SnCl_3 . Desta forma, Thomas acredita que está ocorrendo a formação tanto da aliltricloroestanana “trans” **50** quanto da aliltricloroestanana “cis” **55** (Esquema 19). A aliltricloroestanana **50** leva a formação do produto de indução 1,5-*anti* (**51**), através do estado de transição **I**, enquanto a aliltricloroestanana **55** leva ao produto 1,5-*syn* (**56**), passando pelo estado de transição **J**. Não observou-se diferenças significativas entre os alilsilanos **52-54**, no que diz respeito a níveis de seletividade.

Esquema 19. Perda de seletividade 1,5-*anti* observada para a aliltricloroestanana quiral **50**, quando obtida a partir de alilsilanos.

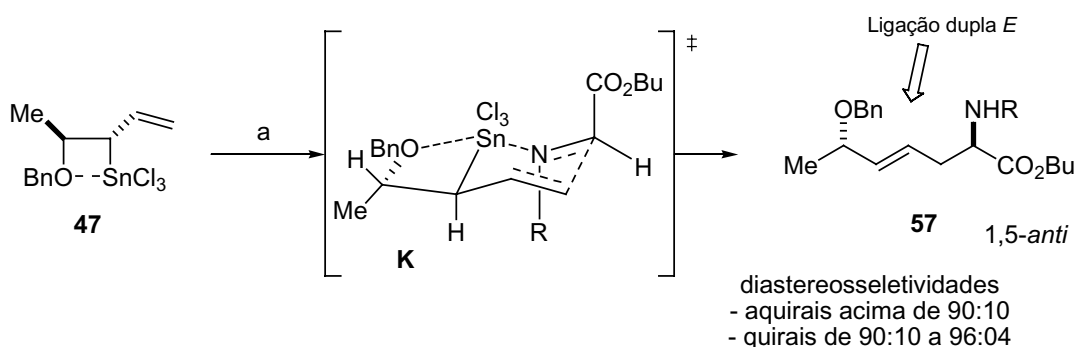


a. SnCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C .

b. RCHO .

Thomas também realizou reações de acoplamento entre as aliltricloroestananas **47** (Esquema 20) e **50** (Esquema 21) com iminas quirais preparadas a partir de glioxilato de butila e (*R*)- e (*S*)-1-feniletilamina, e iminas aquirais.^{48,39c} Entretanto, observou-se que aliltricloroestananas não reagem, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, com *N*-alquil e *N*-aril iminas derivadas do benzaldeído, sendo necessário conduzir a reação a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Em todas as reações a indução foi controlada principalmente pela aliltricloroestananana.

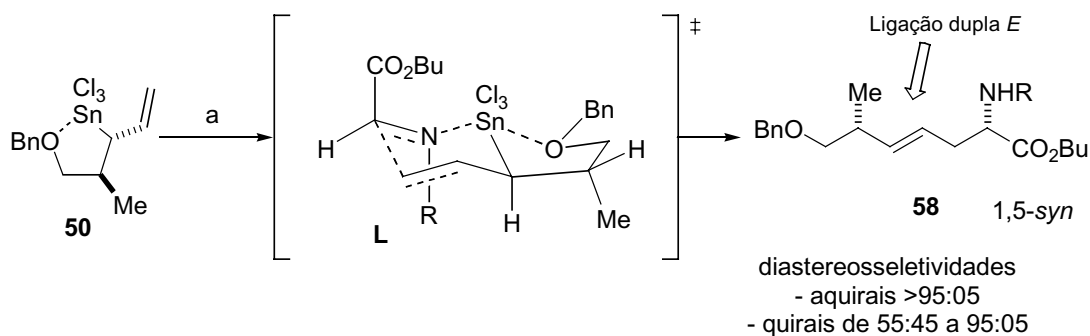
Esquema 20. Reação da aliltricloroestananana quiral **47** com iminas.



a. BuO_2CCHNR , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

As diastereosseletividades obtidas foram boas, entretanto o que mais chamou a atenção foi uma forte preferência na formação de olefinas *E*, em contraste às olefinas *Z* formadas em adições destas aliltricloroestananas a aldeídos. Esta preferência se deve ao fato dos estados de transição **K** (Esquema 20) e **L** (Esquema 21) apresentarem o grupo α ao estanho em posição equatorial, o que evita interações estéreas do tipo 1,3-diaxiais com o substituinte volumoso ligado ao nitrogênio. Novamente, ao substituir o protetor benzila do oxigênio na alilestanana por um protetor de silício (TBS) houve perda de seletividade.^{44b}

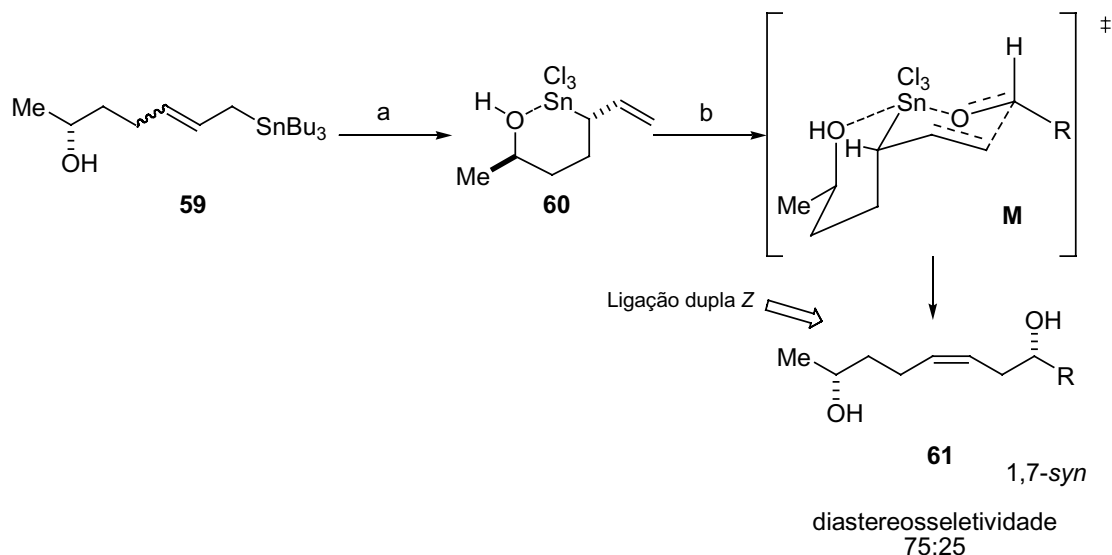
48. Hallett, D.J.; Thomas, E.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 657.

Esquema 21. Reação da aliltricloroestanana quiral **50** com iminas.

a. BuO_2CCHNR , 0 °C.

1.3.3. Indução assimétrica 1,7

Analogamente aos resultados anteriores, a aliltributilestanana quiral **59** sofreu transmetalacão com SnCl_4 , gerando a aliltricloroestanana **60**. Entretanto, a diastereosseletividade observada ficou bastante aquém da esperada, levando a uma mistura de 75:25 ($\text{R} = \text{Ph}$) dos produtos de indução 1,7-*syn* (**61**) e 1,7-*anti*, respectivamente. A indução preferencial 1,7-*syn* pode ser explicada através do estado de transição **M** (Esquema 22).⁴³ A utilização de protetores (-Me, -Bn, - CH_2OMe) na hidroxila da alilestanana reduz ainda mais a seletividade. Thomas relata que a indução assimétrica 1,7 só é efetiva quando a hidroxila está livre e a transmetalacão é realizada com SnBr_4 , entretanto, neste caso, a espécie intermediária reativa formada é uma aliltribromoestanana.

Esquema 22. Indução 1,7-*syn* observada para a aliltricloroestananana quiral **60**.a. SnCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C .b. RCHO .**1.4. Álcoois homoalílicos**

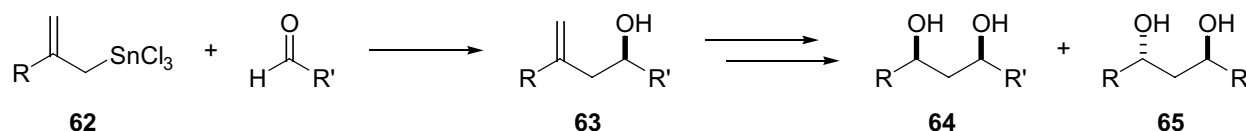
A preparação de álcoois homoalílicos através da reação de adição de um reagente organometálico alílico a compostos carbonílicos é um dos processos mais importantes em síntese orgânica.⁴⁹ O controle da stereoquímica relativa em sistemas acíclicos durante a formação da ligação carbono-carbono também tem valorizado a importância deste processo e nos últimos anos muitos laboratórios de síntese orgânica investiram na preparação de reagentes alílicos organometálicos como equivalentes de poliacetatos e polipropionatos para a preparação de álcoois homoalílicos quirais.⁵⁰ Estes reagentes desempenham um papel complementar ao do processo envolvendo reações de adição aldólica e consequentemente, estão entre os reagentes

49. (a) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2063. (b) Nishigaichi, Y.; Takuwa, A.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *Tetrahedron* **1993**, 49, 7395.

organometálicos mais importantes para a formação de ligações carbono-carbono. Embora muitas investigações tenham sido efetuadas e vários tipos de reações estereosseletivas desenvolvidas, a maioria delas visa o estudo da quiralidade e da coordenação do metal (reagente e/ou ácido de Lewis) no substrato carbonílico (aldeído).⁵¹

A subunidade álcool homoalílico **63** formada através da adição de nucleófilos alílicos (**62**) a aldeídos é muito interessante do ponto de vista sintético, pois representa um importante fragmento presente em diversas moléculas que apresentam atividade farmacológica destacada, como macrolídeos, poliéteres e antibióticos.⁵² Além disso, a versatilidade deste fragmento está presente também na ligação dupla que pode ser funcionalizada de diversas formas. Esta ligação dupla pode gerar uma carbonila que pode ser convertida a um 1,3-diol *syn* (**64**) ou *anti* (**65**), segmento presente em vários produtos naturais com atividade farmacológica bastante destacada e diversificada (Esquema 23).⁵³

Esquema 23. Formação de 1,3-dióis *syn* ou *anti* a partir de álcoois homoalílicos.



Como exemplo de unidades álcoois homoalílicos presentes em nosso estudo,

50. (a) Panek, J.S.; Xu, F.; Rondon, A.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4113. (b) Zhu, B.; Panek, J.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *9*, 1701. (c) Huang, H.B.; Spande, T.F.; Panek, J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 626.

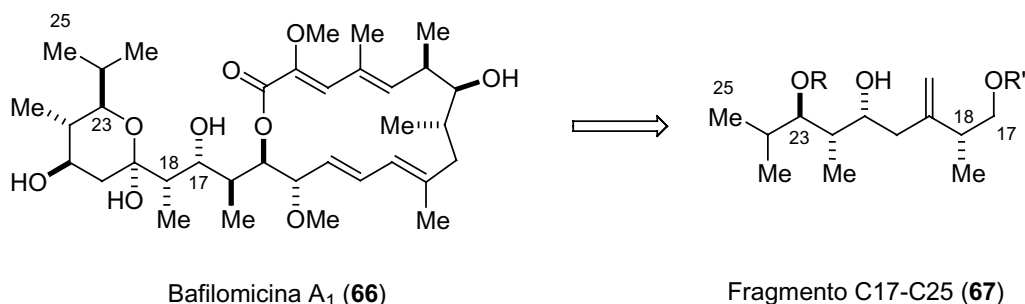
51. (a) Trost, B.M.; Urabe, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3982; (b) Nishigaishi, Y.; Takuwa, A.; Jodai, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2383.

52. Roush, W.R. *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2; Trost, B.M.; Fleming, L.; Heathcock, C.H.; Pergamon Press: Oxford, 1991, 1.

53. Bode, S.E.; Wolberg, M.; Müller, M. *Synthesis* **2006**, 557.

podemos destacar a bafilomicina A₁ (Figura 19). A bafilomicina A₁ (**66**)⁵⁴ foi isolada em 1983 por Werner e Hagenmaier⁵⁵ de uma cultura de *Streptomyces griseus ssp. sulphurus* como um novo tipo de antibiótico que exibiu atividade contra bactérias Gram-positivas; além disso, a bafilomicina A₁ também apresenta atividade imunossupressora. O fragmento C17-C25 (**67**) pode vir a ser obtido através de uma reação entre uma alilestanana quiral e um aldeído quiral 1,2-dissubstituído, e pode ser utilizado na síntese da bafilomicina A₁, bem como na síntese das outras bafilomicinas.

Figura 19. Bafilomicina A₁ e fragmento C17-C25.



Outro exemplo, dentre outros, a ser citado é a tautomicina (**68**) (Figura 20), que foi isolada por Isono e colaboradores de uma cultura de *Streptomyces spiroverticillatus*, sendo um antibiótico com atividade antifúngica.⁵⁶ Sua estrutura deu início a estudos sintéticos com o intuito de serem obtidos derivados não naturais dela como uma nova ferramenta biológica na inibição dos mecanismos PPs e na

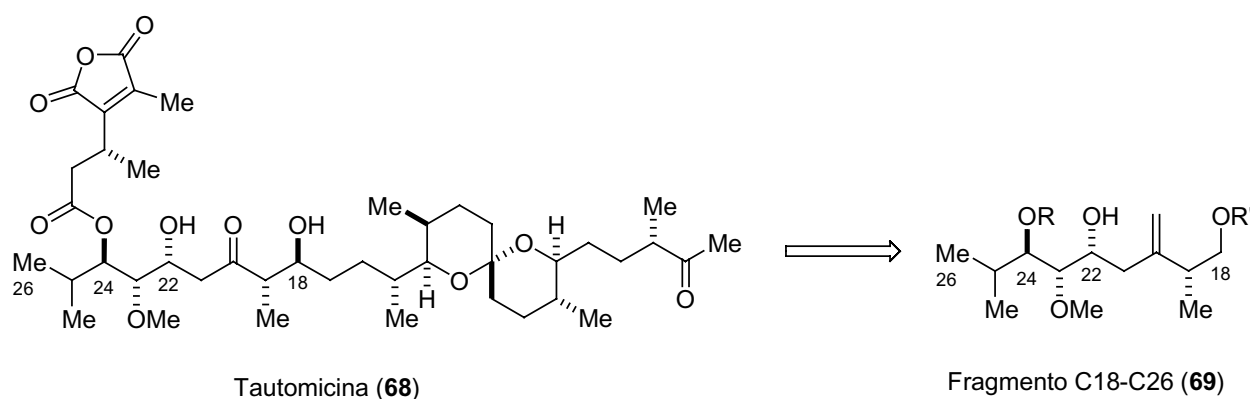
54. (a) Roush, W.R.; Bannister, T.D.; Wendt, M.D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8387. (b) Roush, W.R.; Bannister, T.D.; Wendt, M.D.; Jablonowski, J.A.; Sheidt, K.A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4275.

55. Werner, G.; Hagenmaier, H.; Albert, K.; Kohlshorn, H.; Drautz, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5193.

56. Shimizu, S.; Nakamura, S.; Nakada, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13363.

regulação do sinal de transdução celular.⁵⁷ A ligação entre C21 e C22 do fragmento C18-C26 (**69**), bem como a estereoquímica em C22, pode ser alcançada através de uma reação de acoplamento entre um aldeído quiral e alilestanana ou alilsilano quiral.

Figura 20. Tautomicina e fragmento C18-C26.



A maitansina (**70**), isolada da planta etíope *Maytenus serrata*⁵⁸ e as ansamitocinas P-3 (**71**) e P-4 (**72**), de origem microbiana (*Actinosynnema pretiosum*)⁵⁹ fazem parte da importante família de antibióticos das ansamicinas (Figura 21).⁶⁰ Elas consistem de uma macrolactama de 19 membros e diferem apenas na cadeia lateral em C3. Enquanto as ansamitomicinas são ésteres graxos do maitansinol, a maitansina apresenta uma cadeia contendo um aminoácido. Estudos

57. (a) Magae, J.; Osada, H.; Fujiki, H.; Saïdo, T.C.; Suzuki, K.; Nagai, K.; Yamasaki, M.; Isono, K. *Proc. Japan Acad. Ser. B* **1990**, *66*, 209. (b) Mackintosh, K.; Klumpp, S. *FEBS Lett.* **1990**, *277*, 137. (c) Hori, M.; Magae, J.; Han, Y.-G.; Hatshorne, D.J.; Karaki, H. *FEBS Lett.* **1991**, *285*, 145.

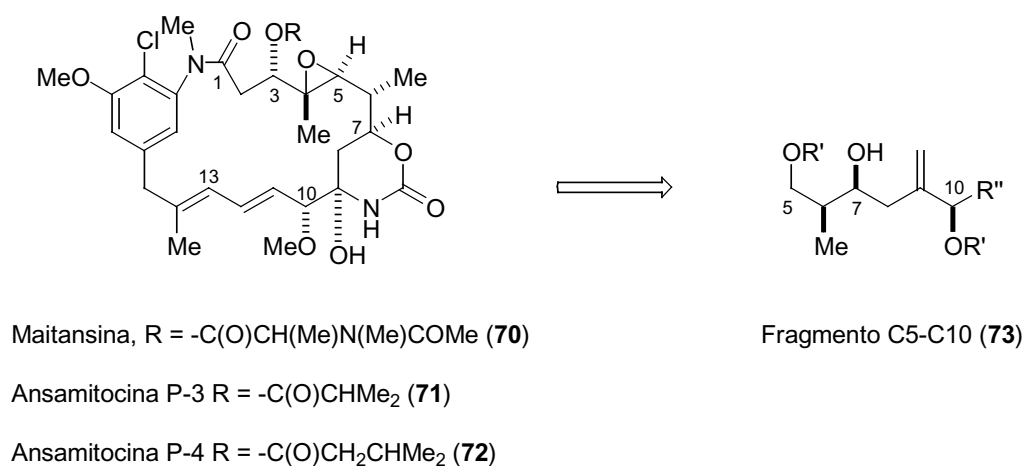
58. (a) Kupchan, S.M.; Komoda, Y.; Court, W.A.; Thomas, G.J.; Smith, R.M.; Karim, A.; Gilmore, C.J.; Haltiwanger, R.C.; Bryan, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1354. (b) Kupchan, S.M.; Komoda, Y.; Branfman, A.R.; Sneden, A.T.; Court, W.A.; Thomas, G.J.; Hintz, H.P.J.; Smith, R.M.; Karim, A.; Howie, G.A.; Verma, A.K.; Nagao, Y.; Dailey, R.G., Jr.; Zimmerly, V.A.; Sumner, W.C., Jr. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2349. (c) Bryan, R.F.; Gilmore, C.J.; Haltiwanger, R.C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 897.

59. (a) Higashide, E.; Asai, M.; Ootsu, K.; Tanida, S.; Kozai, Y.; Hasegawa, T. Kishi, T.; Sugino, Y.; Yoneda, M. *Nature* **1977**, *270*, 721. (b) Asai, M.; Mizuta, E.; Izawa, M.; Haibara, K.; Kishi, T. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1079.

60. (a) Rinehart, K.L., Jr.; Shield, L.S. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1976**, *33*, 231. (b) Cassady, J.M.; Chan, K.K.; Floss, H.G.; Leistner, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1.

pré-clínicos demonstraram que os maitansinóides são potentes agentes antitumorais.⁶¹ Eles inibem o crescimento de diferentes linhagens de células leucêmicas assim como de tumores humanos sólidos em concentrações muito baixas (10^{-3} a 10^{-7} $\mu\text{g/mL}$). A estereoquímica do fragmento C5-C10 (**73**) apresenta uma relação 1,2-*syn*-1,4-*syn* que pode ser construída por um acoplamento entre uma aliltricloroestana (similar à investigada neste trabalho) e um aldeído.

Figura 21. Ansamicinas e fragmento C5-C10.



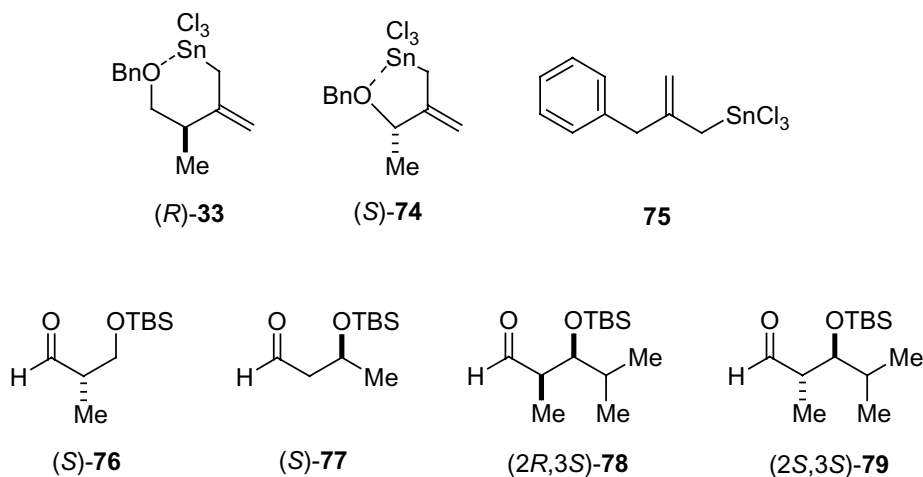
61. (a) Issell, B.F.; Crooke, S.T. *Cancer Treat. Rev.* **1978**, *5*, 199.

2. Objetivos

O objetivo principal desta parte do trabalho é estudar os elementos de controle que influenciam a dupla diastereodiferenciação em reações entre as aliltricloroestananas **33** e **74** e os aldeídos quirais α -metil, β -alcoxi e α -metil- β -alcoxi (*syn* e *anti*)⁶² substituídos **76-79** (Figura 22). Para determinar as seletividades faciais dos aldeídos quirais **76-79** é necessário realizar o acoplamento dos mesmos com a aliltricloroestananana aquiral **75**.

Outro objetivo deste trabalho é verificar os níveis de seletividade facial da aliltricloroestananana **74** quando submetida a reações de acoplamento com aldeídos aquirais.

Figura 22. Substratos estudados neste trabalho.



Também faz parte dos objetivos confirmar a estrutura de **74** a partir de estudos de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{119}Sn .

62. A nomenclatura *syn* e *anti* utilizada neste trabalho refere-se à estereoquímica relativa entre centros numa mesma molécula acíclica, conforme sistema proposto por Masamune: Masamune, S.; Ali, S.A.; Snitman, D.L.; Garvey, D.S. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1980**, *19*, 557.

3. Resultados e Discussão

3.1. Preparação das aliltricloroestananas

As aliltricloroestananas (*R*)-**33** e (*S*)-**33** foram preparadas *in situ* a partir dos respectivos alilsilanos quirais (*R*)-**32** e (*S*)-**32**, respectivamente, por uma reação de troca de ligantes promovida pela adição de SnCl₄ a uma solução de alilsilano em CH₂Cl₂ a -78 °C (Esquema 24).^{35-38,63} Estes alilsilanos, por sua vez foram preparados a partir dos hidróxiésteres comerciais (*S*)-**80** e (*R*)-**80**, respectivamente.^{64,65} A proteção dos hidróxiésteres foi realizada pelo tratamento com tricloroacetimidato de benzila, na presença de quantidade catalítica de ácido trifílico.⁶⁶ Os hidróxiésteres protegidos (*S*)-**81** e (*R*)-**81** foram tratados com cloreto de trimetilsililmagnésio na presença de CeCl₃ anidro.⁶⁷ A seguir os carbinóis obtidos foram submetidos à segunda etapa da reação de olefinação de Peterson,⁶⁸ com sílica gel em hexano, levando à formação dos alilsilanos **32**, que são estáveis e podem ser guardados por longos períodos.⁶⁹

63. (a) Dias, L.C.; Ferreira, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7159. (b) Edilson Ferreira, Dissertação de Mestrado: *Adição de Aliltricloroestananas a Aldeídos Dipeptídicos*. – IQ – UNICAMP – Novembro/2001. (c) Dias, L.C.; Ferreira, A.A.; Diaz, G. *Synlett* **2002**, 1845. (d) Dias, L.C.; Diaz, G.; Ferreira, A.A.; Meira, P.R.R.; Ferreira, E. *Synthesis* **2003**, 4, 603. (e) Andréa Aparecida Ferreira, Dissertação de Mestrado: *Síntese de Peptídeos Hidroxietilênicos Isómeros, Inibidores de Aspartil Proteases*. – IQ – UNICAMP – Abril/2002.

64. Ambos os enantiômeros de cada aliltricloroestanana foram preparados, embora apenas um deles seja mostrado.

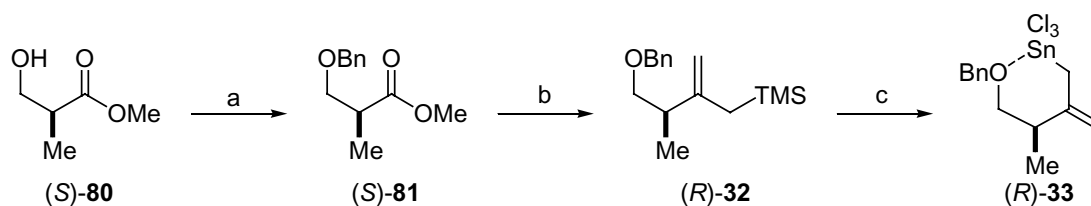
65. Sarkar, T.K. *Synthesis* **1990**, 969.

66. (a) Paterson, I.; Norcross, R.D.; Ward, R.A.; Romea, P.; Lister, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11287. (b) Patil, V.J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1481.

67. (a) Harmata, M.; Jones, D.E. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1578. (b) Harmata, M.; Jones, D.E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3861. (c) Lee, T.V.; Channon, J.A.; Clegg, C.; Porter, J.R.; Roden, F.S.; Yeoh, H.T.L. *Tetrahedron* **1989**, 45, 5877.

68. van Staden, L.F.; Gravestock, D.; Ager, D.J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 195.

69. Fuchs, P.L.; Anderson, M.B. *Synth. Commun.* **1987**, 17, 621.

Esquema 24. Preparação da aliltricloroestana (*R*)-**33**.

a. Tricloroacetimidato de benzila, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cicloexano}$, TfoH (cat.), 18 h, 86%.

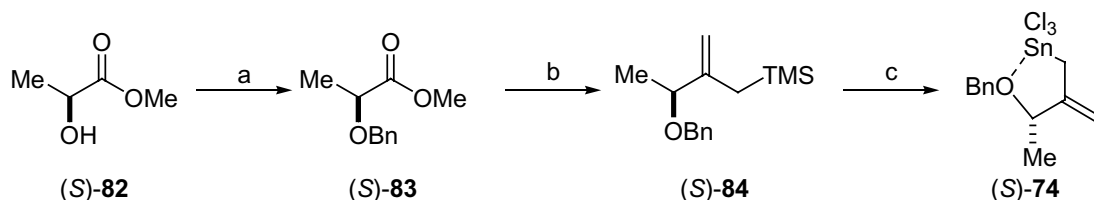
b. 1) CeCl_3 , $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 18 h. 2) SiO_2 , hexano, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 45 min. 88% (2 etapas).

c. SnCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

Todas as aliltricloroestanas foram preparadas a partir dos alilsilanos correspondentes, através da reação de troca de ligantes promovida por SnCl_4 . Um estudo espectroscópico de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{119}Sn , realizado anteriormente em nosso grupo, demonstrou que a troca de ligantes entre SnCl_4 e o alilsilano **32** ocorre instantaneamente a $25\text{ }^\circ\text{C}$, bem como a $-60\text{ }^\circ\text{C}$, gerando a aliltricloroestana correspondente.³⁸ Este mesmo estudo propõe, através da análise dos valores de deslocamento químico de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{119}Sn , que a espécie intermediária gerada *in situ* apresenta uma complexação interna entre o grupo $-\text{SnCl}_3$ e a função éter $-\text{OBn}$, explicando as altas seletividades observadas em reações de adição a aldeídos.^{35-37,63}

De maneira similar, as aliltricloroestanas (*R*)-**74** e (*S*)-**74**⁶⁴ foram preparadas *in situ* a partir dos alilsilanos (*R*)-**84** e (*S*)-**84**, respectivamente, que foram obtidos através dos hidroxiésteres protegidos (*R*)-**83** e (*S*)-**83**, partindo-se dos ésteres comercialmente disponíveis (*R*)- e (*S*)-lactato de metila (**82**) (Esquema 25).⁶⁶⁻⁷⁰

70. (a) Massad, S.K.; Hawkins, L.D.; Baker, D.C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5180; (b) Chen, P.; Cheng, P.T.W.; Amam, M.; Beyer, B.D.; Bianchi, G.S. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1991. 15. (c) Bunelle, W.H.; Narayanan, B.A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6261; (d) Mickelson, T.J.; Koviach, J.L.; Forsyth, C.J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9617.

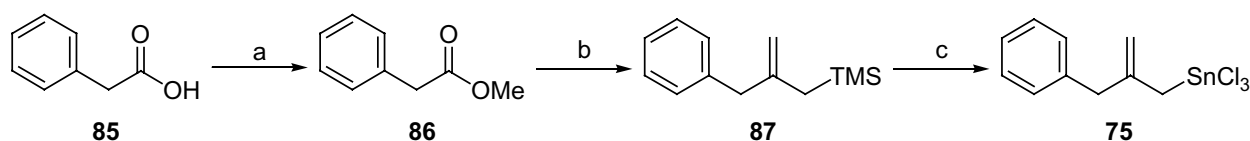
Esquema 25. Preparação da aliltricloroestanana (*S*)-**74**.

a. Tricloroacetimidato de benzila, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cicloexano}$, TfOH (cat.), 18 h. 91%.

b. 1) CeCl_3 , $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 18 h. 2) SiO_2 , hexano, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 93% (2 etapas).

c. SnCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

Com o objetivo de investigar a preferência facial dos aldeídos quirais utilizados neste trabalho, preparou-se a aliltricloroestanana aquiral **75**, obtida a partir do alilsilano **87**, por meio da reação de troca de ligantes promovida por SnCl_4 (Esquema 26). O mesmo procedimento aplicado para os alilsilanos quirais foi utilizado na preparação deste, partindo do éster **86**. O éster **86** foi obtido através do tratamento do ácido fenilacético (**85**) com MeOH, na presença de quantidade catalítica de HCl, gerado pela adição de cloreto de acetila ao metanol.⁷¹

Esquema 26. Preparação da aliltricloroestanana aquiral **75**.

a. CH_3COCl , MeOH, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 92%.

b. 1) CeCl_3 , $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 18 h. 2) SiO_2 , hexano, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 95% (2 etapas).

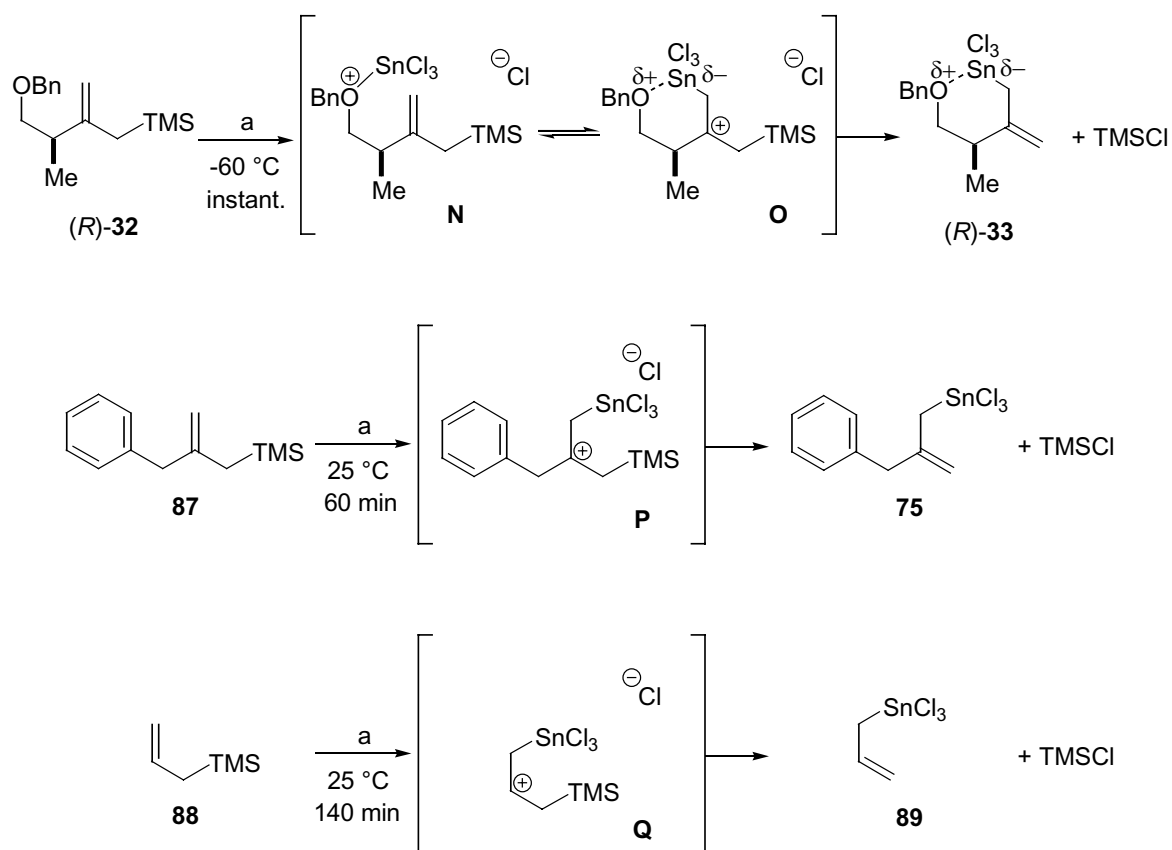
c. SnCl_4 , CH_2Cl_2 , $25\text{ }^\circ\text{C}$.

71. Stevens, R.V.; Beaulieu, N.; Chan, W.H.; Daniewski, A.R.; Takeda, T.; Waldner, A.; Williard, P.G.; Zutter, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1039.

A etapa lenta nas reações de substituição eletrofílica (S_E1')⁷² em alilsilanos consiste na formação dos carbocátions intermediários **O**, **P** e **Q** (Esquema 27). A formação das aliltricloroestananas a partir de alilsilanos contendo uma função éter (–OBn) passa por um complexo intermediário **N**, mais reativo à etapa de adição, o que aumenta consideravelmente a velocidade da reação de troca de ligantes em relação aos alilsilanos **87** e **88** (**P** e **Q**) (Esquema 27).⁷³ Como já foi observado anteriormente em nosso grupo,³⁸ a troca de ligantes para o alilsilano **32** é instantânea a 25 °C e a –60 °C, enquanto que para os alilsilanos **87** e **88** o tempo de reação, a 25 °C, é de cerca de 60 minutos e 140 minutos, respectivamente.

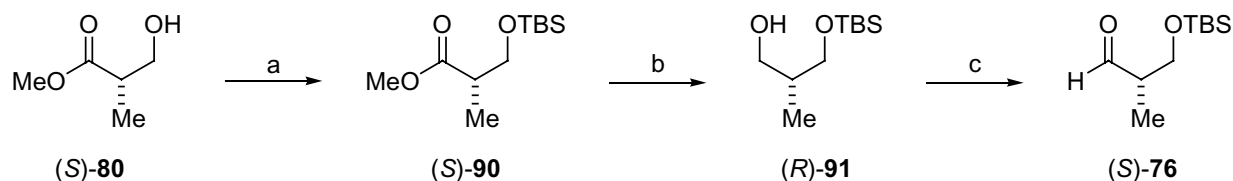
72. (a) Fleming, I. *Chem. Soc. Rev.* **1981**, 10, 83. (b) Sakurai, H. *Pure and Applied Chem.* **1982**, 54, 1. (c) Colvin, E.W. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 15. (d) Pillot, J.P.; Déléris, G.; Dunoguès, J.; Calas, R. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3397. (e) Hughes, L.R.; Schmid, R.; Johnson, W.S.; *Bioorg. Chem.* **1979**, 8, 513. (f) Hosomi, A.; Shirahata, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3043. (g) Sarkar, T.K.; Andersen, N.H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3513. (h) Trost, B.M.; Vincent, J.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5680.

73. Hagen, G.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4954.

Esquema 27. Reações de troca de ligantes entre alilsilanos e SnCl_4 .³⁸c. SnCl_4 , CDCl_3 .**3.2. Preparação dos aldeídos quirais**

O aldeído (*S*)-**76** foi preparado a partir do hidroxíéster comercial (*S*)-**80** pela proteção da sua hidroxila com TBSCl e imidazol, em CH_2Cl_2 .⁷⁴ Posterior redução da função éster de (*S*)-**90** com LiAlH_4 , em THF,⁷⁵ e oxidação do álcool (*R*)-**91** nas condições de Swern⁷⁶ conduziu à formação do aldeído desejado (*S*)-**76** (Esquema 28).

74. Chaudhary, S.K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2, 99.75. Nystrom, R.F.; Brown, W.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1197.76. (a) Mancuso, A.J.; Huang, S.L.; Swern D. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480. (b) Mancuso, A.J.; Swern D. *Synthesis* **1981**, 165. (c) Burke S.D.; Cobb, J.E.; Takeuchi, K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2138.

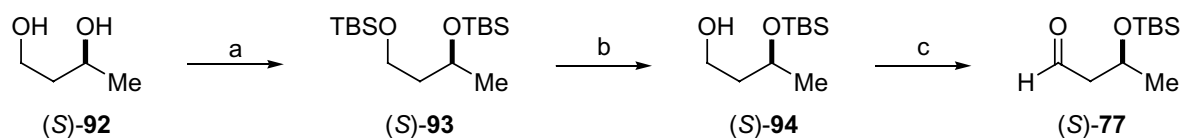
Esquema 28. Preparação do aldeído (*S*)-76.

a. TBSCl, imidazol, CH₂Cl₂, 25 °C, 20 min. 97%.

b. LiAlH₄, THF, -40 a 25 °C, 18 h, 98%.

c. Swern, -78 °C, 95%.

O aldeído (*S*)-77 foi preparado a partir do (*S*)-1,3-butanodiol (**92**) por uma sequência que envolveu a proteção ao correspondente éter bis-TBS (*S*)-93, realizada com TBSCl e imidazol em DMF⁷⁷ e desproteção seletiva do TBS primário com HF-piridina em THF.^{78,79} Oxidação de Swern⁷⁶ do álcool primário (*S*)-94 conduziu ao aldeído desejado (*S*)-77 (Esquema 29).

Esquema 29. Preparação do aldeído (*S*)-77.

a. TBSCl, imidazol, DMF, 25 °C, 20 min. 97%.

b. HF-piridina, THF, 0 a 25 °C, 2 h, 96%.

c. Swern, -78 °C, 95%.

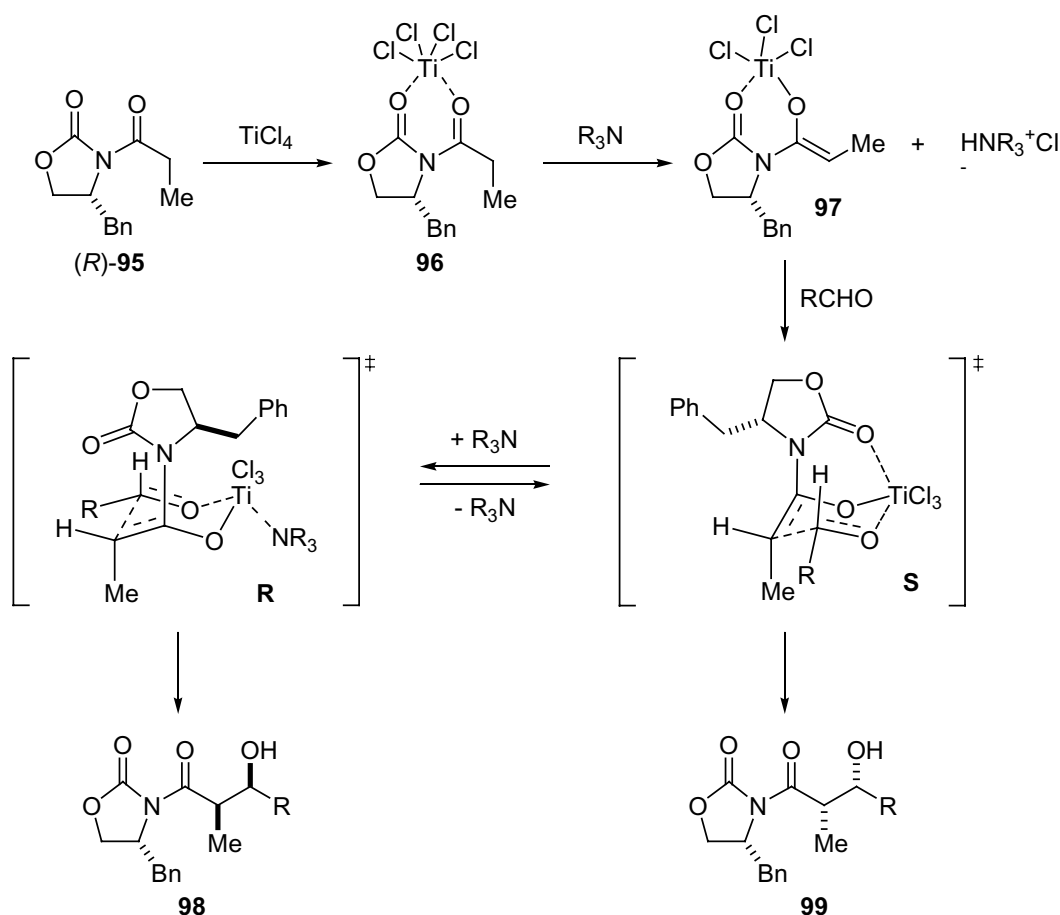
Os aldeídos α-metil-β-alcóxi-dissubstituídos *syn*-(78) e *anti*-(79) foram preparados a partir da oxazolidinona (*R*)-95 através de reações aldólicas diastereosseletivas.

77. Corey, E.J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.

78. Hermitage, S.A.; Roberts, S.M.; Watson, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3567.

O aldeído α -metil- β -alcoxi-dissubstituído *syn*-(**78**) foi preparado por reação aldólica promovida por TiCl_4 . O enolato de titânio **97**, obtido pela enolização da espécie complexada **96**, pode promover reações altamente seletivas e os resultados podem ser racionalizados baseados em um controle de quelação.⁸⁰ No estado de transição **S** (Esquema 30), o Ti se coordena ao oxigênio do enolato, do aldeído e pode também se coordenar ao oxigênio da carbonila da oxazolidinona formando um sistema bicíclico quelado, o que leva à formação do produto de aldol todo *syn*-(**99**).

Esquema 30. Formação de aldóis *syn* a partir de enolatos de titânio.



79. Para uma extensa revisão sobre desproteção seletiva de éteres de silício: Crouch, R.D. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5833.

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

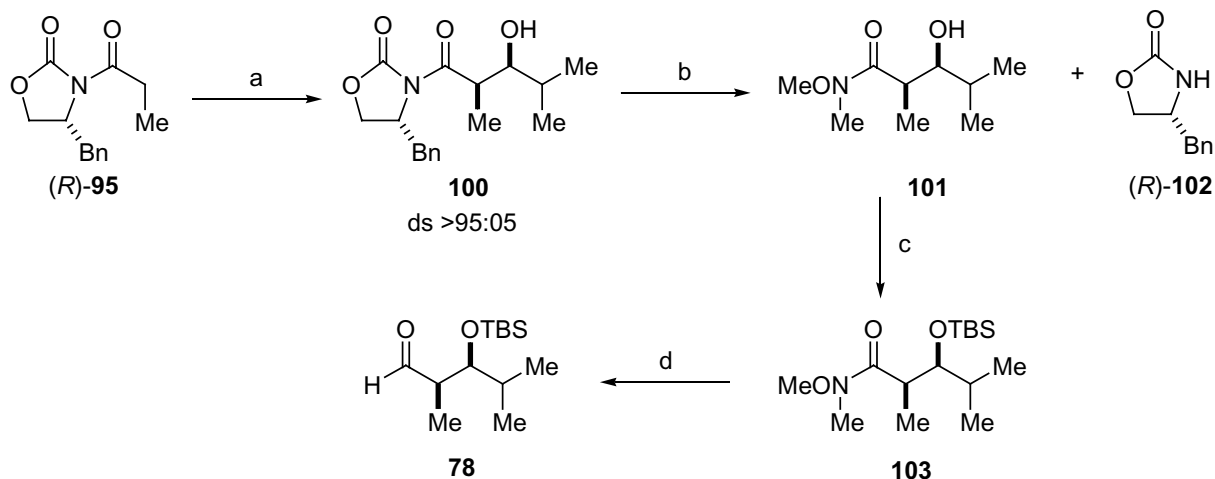
Quando se utiliza 2 equivalentes ou mais de base (R_3N), o Ti deixa de se coordenar com a carbonila da oxazolidinona e se coordena à base, conforme o estado de transição **R**. Sob esta condição, a carbonila da oxazolidinona se orienta em sentido contrário à ligação C-O do enolato, minimizando o momento de dipolo, conduzindo ao produto de aldol *syn* **98** (Esquema 30).

A oxazolidinona (*R*)-**95** foi tratada com $TiCl_4$ e 2,5 eq. de DIPEA, em CH_2Cl_2 a 0 °C, formando um enolato “Z” de titânio, e após 1 hora, adicionou-se o isobutiraldeído a –78 °C, gerando o produto de aldol **100** (Esquema 31). Esta reação apresentou um rendimento de 75% e uma diastereosseletividade >95:05. A etapa seguinte consiste na reação de transamidação, com $MeONHMe.HCl$ e $AlMe_3$ em THF a 0°C, na qual se obtém a amida de Weinreb **101**, em 97% de rendimento.⁸¹ Nesta etapa recupera-se quantitativamente o auxiliar quiral (*R*)-**102**, que pode ser recristalizado e reutilizado. A β-hidroxiamida **101** foi protegida com TBSOTf, na presença de 2,6-lutidina em THF, obtendo-se **103** em 98% de rendimento.⁸² A amida protegida foi diretamente convertida ao aldeído **78** pelo tratamento com DIBAL-H, em THF,⁸³ que foi utilizado nas reações de acoplamento com aliilsilanos imediatamente após o seu preparo e sem prévia purificação (Esquema 31).

81. (a) Basha, A.; Lipton, N.; Weinreb, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171. (b) Levin, J.I.; Turos, E.; Weinreb, S.M. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989. (c) Sibi, M.P. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 15.

82. Corey, E.J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D.H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455.

83. Day, B.W.; Kangani, C.O.; Avor, K.S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1161.

Esquema 31. Preparação do aldeído **78**.

a. TiCl_4 , 2,5 eq. DIPEA, CH_2Cl_2 , 0°C ; Isobutiraldeído, -78°C , 75%.

b. AlMe_3 , MeONHMe.HCl , THF, 0°C , 97%.

c. TBSOTf, 2,6-lutidina, THF, 0°C , 98%.

d. DIBAL-H, THF, 0°C , 80%.

Para obtenção do aldeído **79** uma reação aldólica *anti*-seletiva foi realizada utilizando-se o procedimento descrito por Evans e colaboradores.⁸⁴

A diastereosseletividade observada na reação aldólica *anti* se deve ao fato do enolato de magnésio da *N*-propioniloxazolidinona (*R*)-**95** possuir geometria “*Z*” e por se tratar de um processo controlado pela quelação do aldeído ao magnésio. O aldeído, então, se aproxima pela face menos impedida, oposta ao grupo benzil do auxiliar quiral. O estado de transição proposto pelo autor consiste num intermediário em conformação tipo bote torcido **T** (Esquema 32).

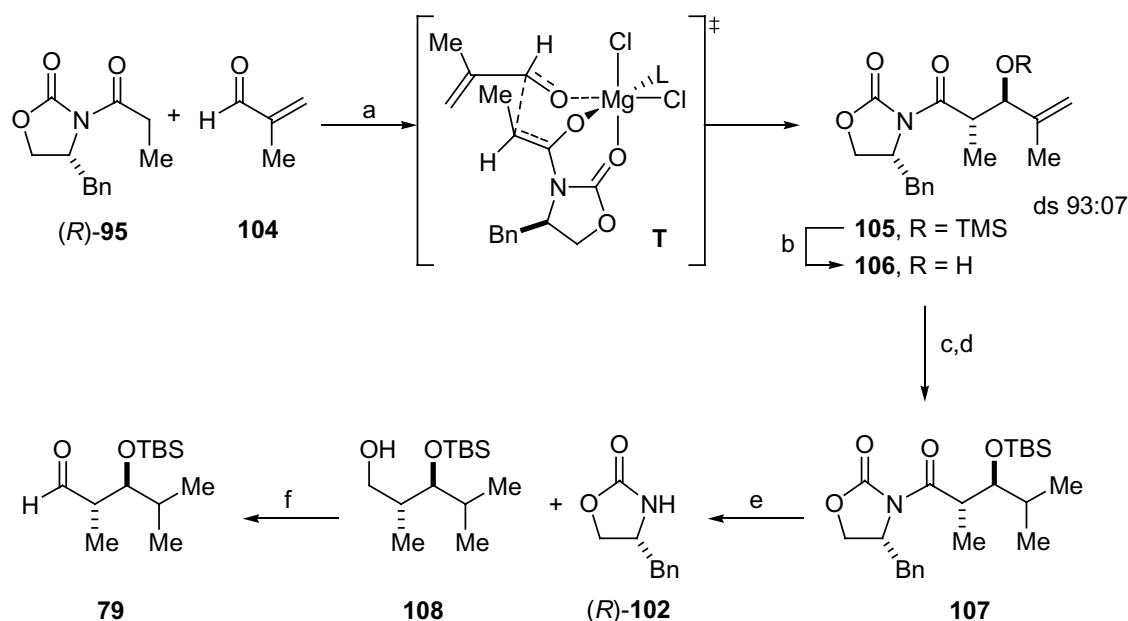
A oxazolidinona (*R*)-**95** foi tratada com MgCl_2 , NaSbF_6 , Et_3N , metacroleína (**104**) e TMSCl , seguido da desproteção do grupo TMS com TFA em MeOH, gerando o produto de aldol **106** (Esquema 32). A seguir, a ligação dupla foi hidrogenada⁸⁵ e a

84. (a) Evans, D.A.; Tedrow, J.S.; Shaw, J.T.; Downey, C.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392. (b) Evans, D.A.; Downey, C.W.; Shaw, J.T.; Tedrow, J.S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127.

85. Kempf, D.J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3921.

hidroxila livre foi protegida com TBSOTf, na presença de 2,6-lutidina.⁸² A imida **107** foi reduzida com $\text{LiBH}_4/\text{H}_2\text{O}$ em éter etílico, conduzindo ao álcool primário **108** e recuperando-se o auxiliar quiral (*R*)-**102**, que pode ser recristalizado e reutilizado.^{86,87} O álcool **108** foi oxidado ao aldeído **79** nas condições de Swern,⁷⁶ que foi utilizado nas reações de acoplamento imediatamente após a sua obtenção e sem prévia purificação.⁸⁸

Esquema 32. Preparação do aldeído *anti*-**79**.



a. MgCl_2 , NaSbF_6 , Et_3N , TMSCl , AcOEt , $25\text{ }^\circ\text{C}$.

b. MeOH , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 77% (2 etapas).

c. H_2 , Pd/C , AcOEt , 99%.

d. TBSOTf , 2,6-Lutidina, THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 99%.

e. LiBH_4 , H_2O , Et_2O , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 86%.

f. Swern, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 95%.

86. Wu, Y.; Shen, X.; Tang, C.-J.; Chen, Z.-L. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3428.

87. O tratamento do aduto de aldol **106** com $\text{LiBH}_4/\text{MeOH}$, em THF , provocou a epimerização do aduto aldol, conduzindo a formação da mistura dos dióis *syn* e *anti*.

Os aldeídos **76-79** foram selecionados por serem fragmentos representativos de cadeias de poliacetatos e polipropionatos, presentes em vários produtos naturais com atividade farmacológica destacada e diversificada.⁸⁹ Utilizou-se TBS como grupo protetor para o oxigênio em todos os aldeídos, a fim de prevenir uma possível quelação interna, tendo em vista que éteres de silício são conhecidos por apresentarem reduzidas propriedades coordenantes e quelantes, com poucas exceções.^{45,90}

3.3. Reações de Acoplamento

As reações de acoplamento entre aliltricloroestananas e aldeídos descritas neste trabalho também poderiam ser realizadas utilizando-se diretamente os alilsilanos correspondentes. Para isso, seria necessário o emprego de um ácido de Lewis para promover a reação (Ex: TiCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$). Ao se utilizar uma aliltricloroestanana nestas reações de acoplamento, o ácido de Lewis que irá promover a reação já está presente no substrato nucleofílico, desta forma, o estado de transição pelo qual a reação passa é mais compacto e com menor grau de liberdade, o que pode proporcionar melhores diastereosseletividades.

Em todas as reações de acoplamento realizadas neste trabalho, utilizou-se um procedimento geral de formação de aliltricloroestanana *in situ* a partir de alilsilano.^{35-37,63} Para os alilsilanos quirais (que apresentam a função éter $-\text{OBn}$), este procedimento consiste na adição de 1 equivalente de SnCl_4 a uma solução de alilsilano em CH_2Cl_2 a -78°C , sob atmosfera inerte e agitação magnética por 30 minutos. Para o alilsilano aquiral **87**, esta troca de ligantes é feita a 25°C , por 60

88. Dias, L.C.; Steil, L.J.; Vasconcelos, V.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 147.

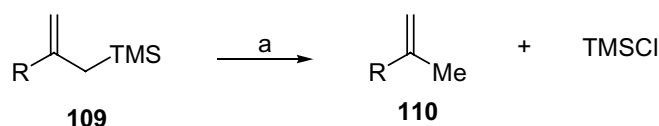
89. (a) Evans, D.A.; Dart, M.J.; Duffy, J.L.; Yang, M.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322. (b) Evans, D.A.; Dart, M.J.; Duffy, J.L.; Yang, M.G.; Livingston, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6619.

90. Evans, D.A.; Allison, B.D.; Yang, M.G.; Masse, C.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840.

minutos, e a seguir o meio reacional é resfriado a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Estando o meio reacional a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adiciona-se 1,1 equivalente de aldeído dissolvido em CH_2Cl_2 (solução 0,5 M). Após 1 hora a reação é encerrada pela adição de Et_3N e solução aquosa saturada de NH_4Cl .

É importante salientar que qualquer traço de água promove a hidrólise do SnCl_4 , gerando HCl . A presença de HCl promove a reação de protodessililação do alilsilano (**109**), gerando olefinas **110** (Esquema 33).

Esquema 33. Reação de protodessililação.



a. HCl , CH_2Cl_2 .

3.3.1. Estudo da diastereosseletividade facial dos aldeídos (*S*)-**76**, (*S*)-**77**, (*2R,3S*)-**78** e (*2S,3S*)-**79**

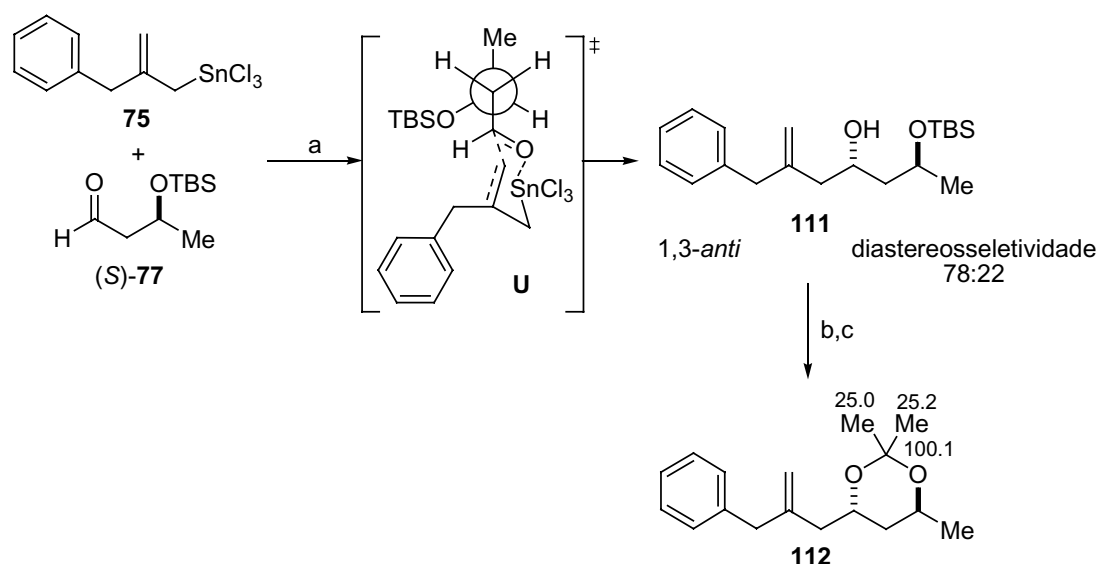
Para definir a seletividade facial dos aldeídos quirais utilizados em nosso trabalho, realizou-se o acoplamento dos mesmos com a aliltricloroestananana aquiral **75**. A diastereosseletividade dos aldeídos quirais é um dado importante para o estudo de dupladiastereosseletividade com as aliltricloroestananas quirais **33** e **74**.

Foi realizada a reação entre a aliltricloroestananana aquiral **75** com o β -alcoxialdeído quiral (*S*)-**77** em CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, conduzindo ao produto 1,3-*anti* **111**, como produto principal, em 55% de rendimento e com diastereosseletividade de 78:22, favorecendo o isômero 1,3-*anti* (Esquema 34). As proporções relativas foram determinadas através da análise da mistura reacional bruta por espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C .

A estereoindução observada nesta reação indica que a preferência facial do aldeído (*S*)-**77**, imposta pelo substituinte β -OTBS, resulta na formação preferencial do diastereoisômero 1,3-*anti*.⁸⁹

Na conformação proposta para o estado de transição **U**, as interações estéreas devem ser reduzidas quando o substituinte β -Me no aldeído está em posição *anti* à ligação $C\alpha-C=O$ (Esquema 34).⁸⁹ Nesta conformação, há também uma minimização de dipolo, visto que o grupo β -OTBS e $C=O$ no aldeído estão orientados em direções opostas. Um estado de transição tipo cadeira (**U**) com o grupo alquil do aldeído em posição pseudo-equatorial e com ataque à face *Si* do aldeído com configuração absoluta “*S*”, explica a indução observada. Os rendimentos e as diastereosseletividades apresentados correspondem aos resultados obtidos em triplicata.

Esquema 34. Determinação da seletividade facial do aldeído (*S*)-**77**.



a. CH_2Cl_2 , -78°C , 55%.

b. TBAF, THF, 25°C .

c. 2,2-Dimetoxipropano, CSA (cat.), 25°C , 84% (2 etapas).

A estereoquímica relativa do álcool homoalílico **111** foi determinada por análise de RMN de ^{13}C do 1,3-acetonídeo correspondente (Esquema 34). A tentativa de conversão diretamente do produto sililado **111** ao acetonídeo **112**, através do tratamento com $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ na presença de quantidade catalítica de CSA, não levou à formação do produto esperado, sendo recuperado o material de partida. Alternativamente, optou-se pela remoção do protetor de silício, seguida da conversão do diol ao correspondente acetonídeo **112**. Tentativa de purificação do diol obtido por cromatografia em coluna resultou em perda no rendimento, sendo que desta forma optou-se por submeter os produtos de desproteção diretamente à formação do acetonídeo.

Tratamento de **111** com TBAF a 25 °C levou a uma desproteção do sililéter,⁷⁷ conduzindo ao diol intermediário, que foi tratado com $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ na presença de quantidade catalítica de CSA, gerando o acetonídeo **112** (Esquema 34).⁹¹ Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C em 25.0, 25.2 ppm para os grupos CH_3 do acetonídeo e 100.1 ppm para o carbono C_0 do acetonídeo, observados para o produto formado, são característicos de acetonídeos 1,3-*anti*, conforme a metodologia de determinação de estereoquímica relativa para 1,3-dióis *syn* e *anti*, proposta por Rychnovsky.⁹² Segundo Rychnovsky, os acetonídeos derivados de dióis 1,3-*syn* e 1,3-*anti* podem ser facilmente distinguidos entre si através dos valores de deslocamento químico de RMN de ^{13}C .⁹²

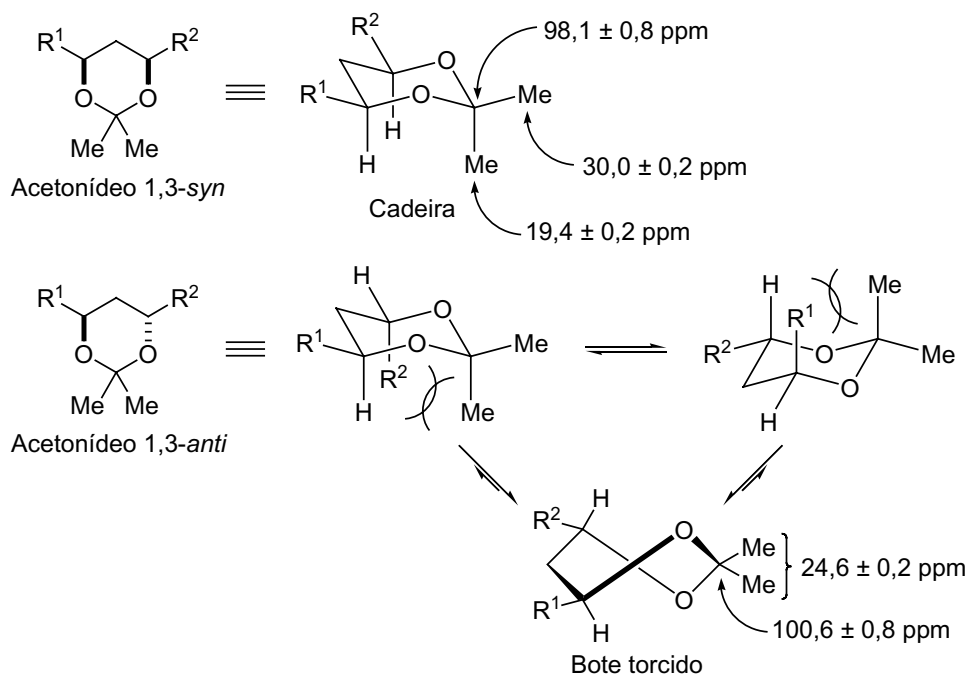
O acetonídeo 1,3-*syn* assume uma conformação cadeira bem definida, apresentando os dois substituintes alquila (R^1 e R^2) na posição equatorial. O acetonídeo 1,3-*anti*, assume uma conformação tipo bote torcido, devido a interações 1,3-diaxiais que haveriam caso assumisse as conformações cadeira (Esquema 35).

O espectro de RMN de ^{13}C de acetonídeos 1,3-*syn* apresenta um grupo metila

91. Hino, T.; Nakakyama, K.; Taniguchi, M.; Nakagawa, M. *J. Chem. Soc., Prekin Trans. I* **1986**, 1687.

axial com deslocamento químico de cerca de 19 ppm e um grupo metila equatorial com deslocamento químico de cerca 30 ppm e, ainda, um sinal referente o carbono C₀ do cetel em torno de 98 ppm (Esquema 35). O espectro de RMN de ¹³C de acetonídeos 1,3-*anti* apresenta dois grupos metila com deslocamento químico em torno de 25 ppm e o carbono C₀ do cetel em torno de 100 ppm (Esquema 35).

Esquema 35. Dados de RMN de ¹³C para acetonídeos 1,3-*syn* e 1,3-*anti*.



Um estudo teórico realizado por Tormena, Dias e Rittner⁹³ descreve as interações entre orbitais envolvidas na estabilidade dos confôrmeros, as energias para as interações estereoeletrônicas e os efeitos correspondentes a estas interações na estrutura molecular de acetonídeos 1,3-*syn* e 1,3-*anti*. Em acetonídeos 1,3-*syn*, as

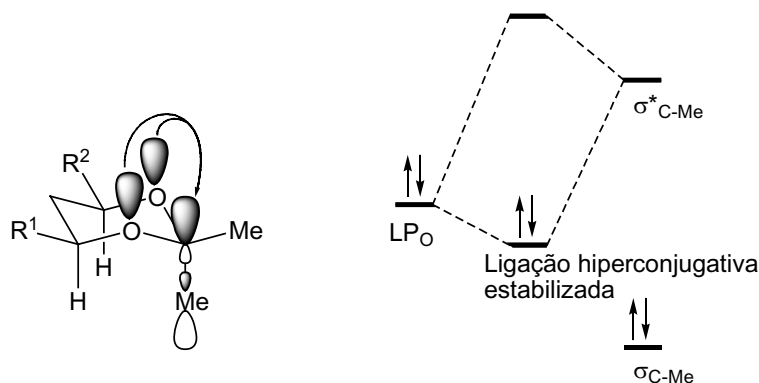
92. (a) Rychnovsky, S.D.; Skalitzky, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945; (b) Evans, D.A.; Rieger, D.L.; Gage, J.R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7099; (c) Rychnovsky, S.D.; Rogers, B.N.; Richardson, T.I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 9.

93. Tormena, C.F.; Dias, L.C.; Rittner, R. *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 6077.

interações de natureza estérea mantém o anel na conformação cadeira, onde as interações entre os pares de elétrons não ligantes dos oxigênios e o orbital anti-ligante da ligação C-Me_{axial} ($LP_O \rightarrow \sigma^*_{C-Me}$) causam um deslocamento para campo mais alto, indicando um aumento na blindagem (aumento da densidade eletrônica) do carbono do cetel, assim como do grupo metil posicionado na axial da conformação cadeira (Figura 23). Estas interações tipo hiperconjugativas anoméricas podem explicar os deslocamentos químicos de 19 ppm para a metila axial e de 98 ppm para o carbono do cetel.

Os cálculos revelaram, ainda, que a conformação bote torcido, para acetonídeos 1,3-*anti*, é de menor energia quando comparada às duas conformações cadeira possíveis. Outros dados obtidos, como densidade de carga e comprimento de ligações, reforçam esta proposta.

Figura 23. Interações tipo hiperconjugativas anoméricas.



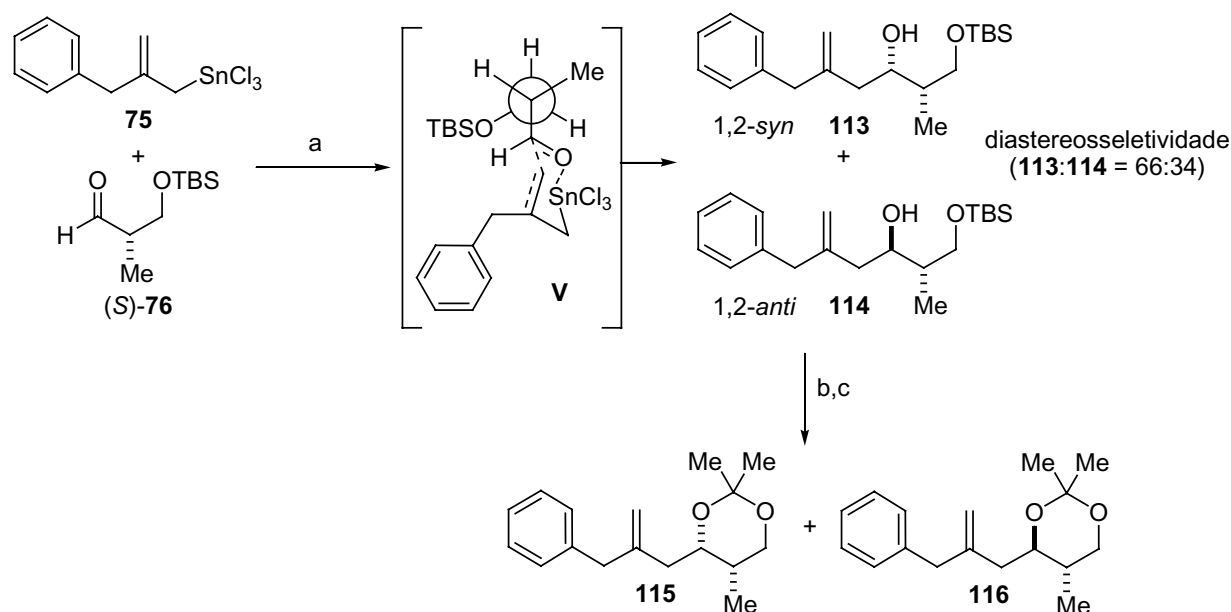
Este procedimento de preparação de acetonídeos foi aplicado a todos os produtos de acoplamento obtidos neste estudo. Quando aplicável, a metodologia de Rychnovsky foi utilizada para determinar a estereoquímica relativa e, conseqüentemente, a configuração absoluta dos novos centros quirais formados.

Para determinar a seletividade facial do aldeído (*S*)-**76** realizou-se a reação de

acoplamento entre o mesmo e a aliltricloroestanana aquiral **75** (Esquema 36).

A aliltricloroestanana aquiral **75** reagiu com o aldeído α -metil (*S*)-**76** fornecendo o produto correspondente 1,2-*syn* **113** como produto principal, em bom rendimento, mas com uma diastereosseletividade de apenas 66:34 (Esquema 36). A estereoindução observada nesta reação indica que a presença de um grupo α -metil resulta na formação preferencial do diastereoisômero 1,2-*syn*, com uma pequena preferência pelo ataque à face *Si* do aldeído com configuração absoluta “*S*” (adição Felkin).^{12,14,94}

Esquema 36. Determinação da seletividade facial do aldeído (*S*)-**76**.



a. CH₂Cl₂, -78 °C, 80%.

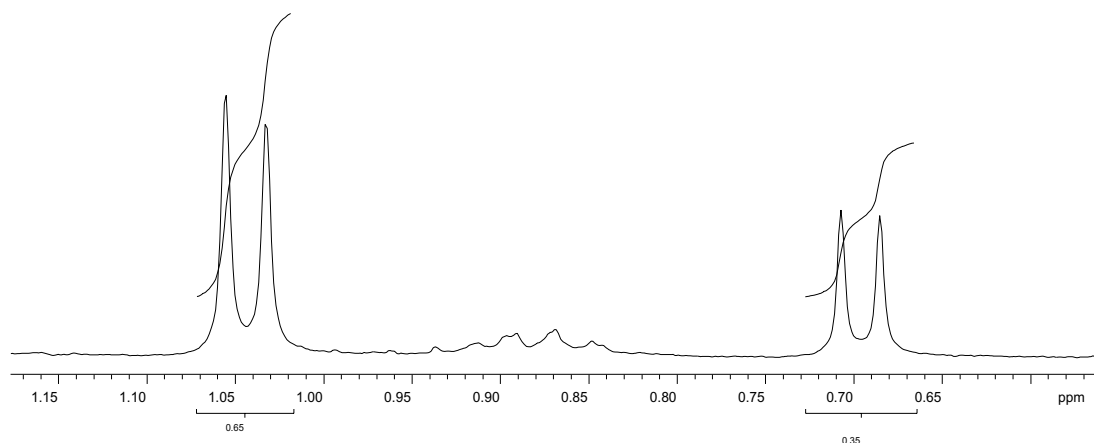
b. TBAF, THF, 25 °C.

c. 2,2-Dimetoxipropano, CSA (cat.), 25 °C, 90% (2 etapas).

94. Neste trabalho, o termo “Felkin” é utilizado para indicar o diastereoisômero previsto pela modelo de adição a carbonilas Felkin-Anh. O termo “anti-Felkin” refere-se ao diastereoisômero não previsto por este modelo de estado de transição (Ref. 12 e 14).

A estereoquímica relativa do produto principal foi determinada após a desproteção da mistura dos éteres de silício **113** e **114**, e subsequente tratamento com 2,2-dimetoxipropano, conduzindo à obtenção dos derivados acetonídeos **115** e **116** (Esquema 36). Não foi possível separar os diastereoisômeros por cromatografia de coluna. Como não se trata de acetonídeo 1,3-dissubstituído, não é possível aplicar a metodologia de Rychnovsky para a determinação da estereoquímica relativa. Desta forma, propõe-se uma estereoquímica relativa derivada da análise dos valores de deslocamento químico de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para as metilas ligadas ao centro quiral dos diastereoisômeros. A análise do espectro de RMN de ^1H da mistura apresenta dois dubletos $\delta = 0,69$ ($J = 6,6$ Hz) e $\delta = 1,04$ ($J = 7,0$ Hz), referente às metilas ligadas ao grupo CH (Figura 24).

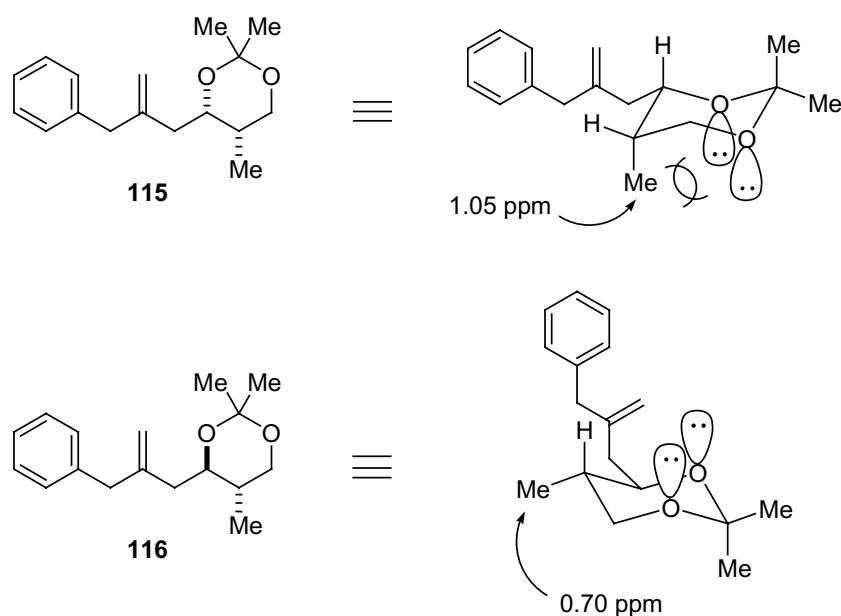
Figura 24. Expansão da região das metilas do espectro de RMN de ^1H de **115** e **116**.



A conformação mais estável do anel 1,3-dioxano para os dois diastereoisômeros é do tipo cadeira onde o substituinte mais volumoso permanecerá em posição equatorial, enquanto que o substituinte menos volumoso ficará em posição axial ou equatorial, dependendo da estereoquímica relativa (Figura 25). O valor de $\delta = 1,05$ (Figura 24) é característico para metilas em posição axial neste tipo

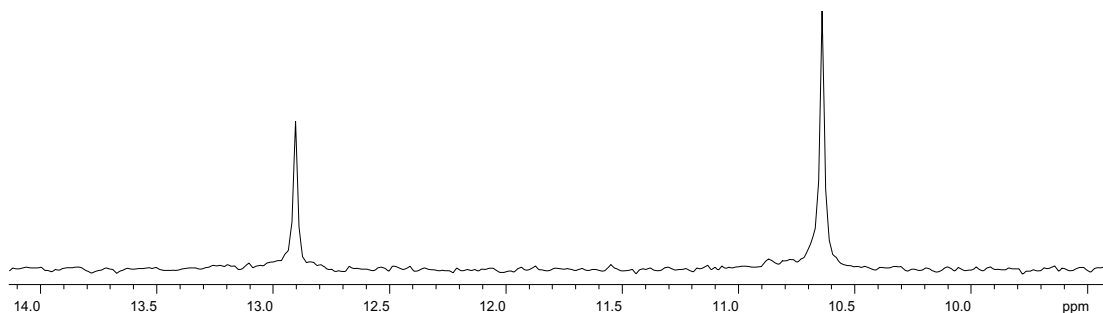
de sistema cíclico.^{90,95} A repulsão estereoeletrônica gerada pelos pares de elétrons não ligantes dos oxigênios do anel diretamente sobre a eletrosfera dos hidrogênios da metila em posição axial, acarreta numa desproteção dos hidrogênios e consequente proteção do carbono da metila. Este efeito não é observado em metilas equatoriais, por não haver proximidade com os pares de elétrons não ligantes dos oxigênios do anel (Figura 25). Desta forma, o sinal referente à metila em posição equatorial é observado em 0,70 ppm (Figura 24).

Figura 25. Representação de **115** e **116** na conformação cadeira.

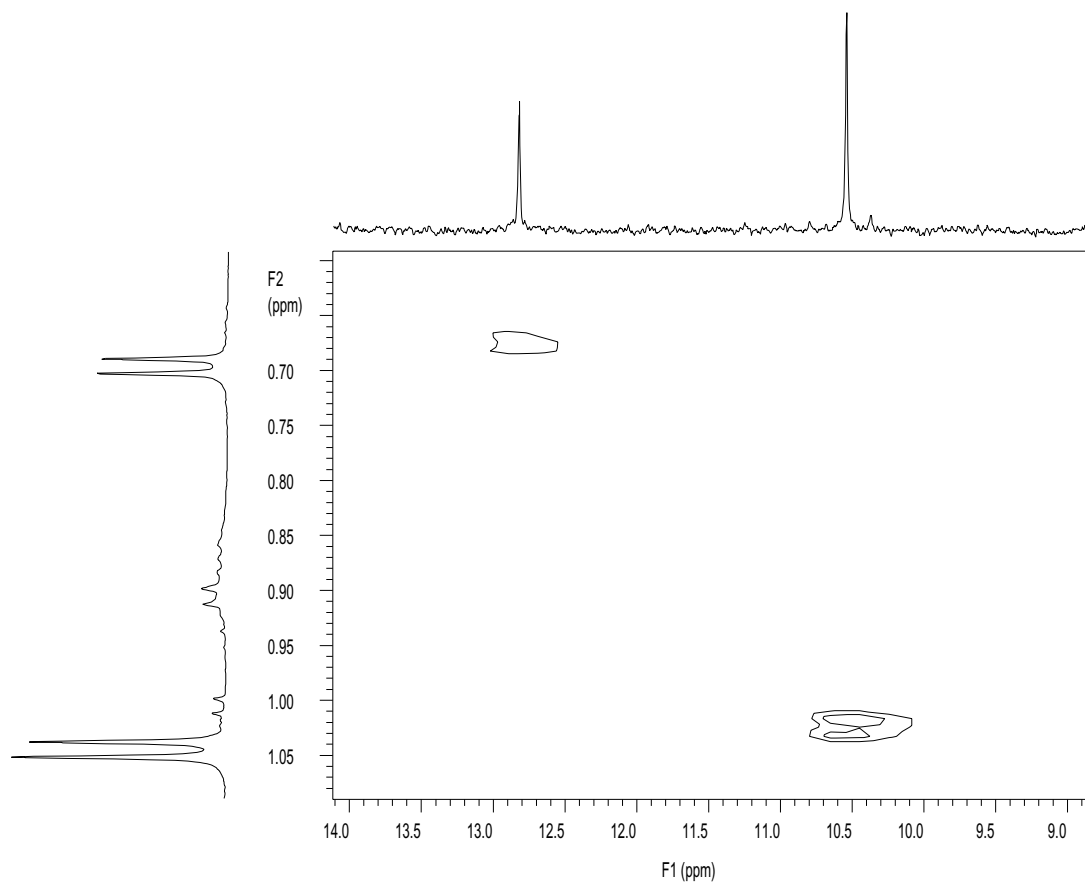


Na região das metilas do espectro de RMN de ^{13}C da mistura de **115** e **116**, observa-se o sinal de maior intensidade em $\delta = 10,6$ ppm e de menor intensidade em 12,9 ppm (Figura 26).

95. (a) Rychnovsky, S.D.; Hoyer, R.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1753. (b) Hudec, J.; Huke, J.; Liebeschuetz, J.W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 1129. (c) Kiyooka, S.; Hena, M.A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5511. (d) Shimizu, M.; Kimura, M.; Tamaru, Y. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6629.

Figura 26. Expansão da região das metilas do espectro de RMN de ^{13}C de **115** e **116**.

O espectro de HSQC da mistura dos diastereoisômeros **115** e **116** não deixa qualquer dúvida quanto à correlação entre os carbonos e os hidrogênios (Figura 27).

Figura 27. Expansão da região das metilas do espectro de HSQC de **115** e **116**.

Alguns estudos metodológicos relatam que os sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C para a metila em posição axial apresentam-se mais desprotegidos quando comparados com os sinais referentes ao isômero contendo a metila em posição equatorial.⁹⁶ Entretanto, o padrão de substituição do anel de dioxano nesses estudos é diferente dos substratos presentes neste trabalho. Analizando os valores de deslocamento químico para compostos que apresentam substituintes em posição relativa 1,2 no anel, constantes na literatura, observa-se coerência com a proposta descrita neste trabalho para a determinação da estereoquímica relativa dos acetonídeos **115** e **116**.^{90,95}

Desta forma, o derivado acetonídeo do produto principal da reação de acoplamento entre a alilestanana **75** e o aldeído (*S*)-**76** apresenta a metila em posição axial, indicando uma estereoquímica relativa 1,2-*syn* para **113**, proveniente da adição da alilestanana à face *Si* do aldeído (adição tipo Felkin),⁹⁴ conforme estado de transição tipo cadeira **V** (Esquema 36).

Para verificar a influência de ambos α e β -substituintes nas reações de acoplamento, utilizamos os aldeídos 1,2-*syn* e 1,2-*anti* α -metil- β -alcóxi dissustituídos **78** e **79**, respectivamente. Antes de iniciarmos os estudos descritos nos Esquemas 37 e 38, esperávamos que, sob as condições que previnem a formação de quelação interna, a preferência facial da carbonila nos aldeídos *syn* e *anti*-dissustituídos **78** e **79** seria previsível, em analogia ao comportamento observado em reações tipo aldol.⁸⁹ Especialmente para o aldeído 1,2-*anti* **79**, esperávamos altos níveis de indução assimétrica, tendo em vista que os fatores que favorecem a indução assimétrica tanto 1,2- quanto 1,3- reforçam a adição nucleofílica a este aldeído para gerar o diastereoisômero 1,2-*syn*-1,3-*anti*. Entretanto, observamos que este não é o caso sob as condições reacionais investigadas neste trabalho.

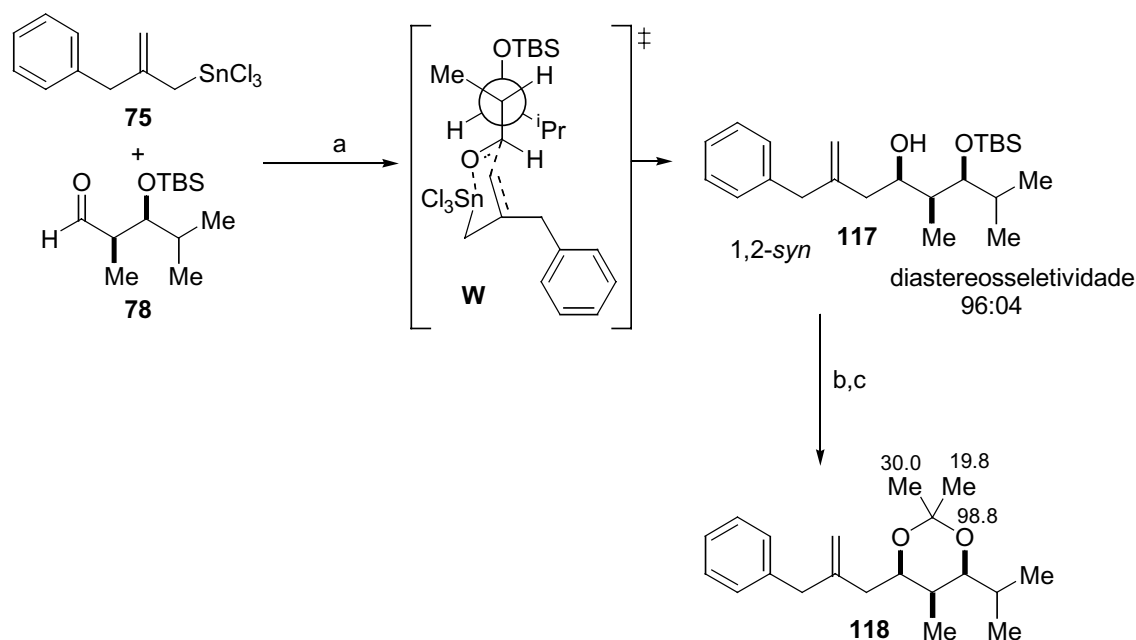
Com o objetivo de determinar a seletividade facial do aldeído **78**, a reação

96. (a) Cai, J.; Davies, A.G.; Schiesser, C.H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 1151; (b) Eliel, E.L.; Rao, V.S.; Vierhapper, F.W.; Juaristi, G.Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945.

entre a aliltricloroestananana aquiral **75** e o aldeído α,β -dissubstituído **78**, bem como a determinação do estereocentro formado foi realizada pela aluna de mestrado Débora Ribeiro dos Santos e está descrita em sua dissertação de mestrado e reproduzida no Esquema 37.³⁶

A reação entre a aliltricloroestananana aquiral **75** e o aldeído α,β -dissubstituído **78** forneceu o produto correspondente 1,2-*syn*-1,3-*syn* **117**, em 92% de rendimento e com diastereosseletividade de 96:04 (Esquema 37).³⁶ Este exemplo demonstra que nestas condições um aldeído 1,2-*syn* tem uma tendência a formar o produto de adição Felkin, além do que, na presença de um estereocentro α -metil, a indução assimétrica 1,3 impõe uma preferência facial sobre a carbonila que resulta na formação de um produto com relação 1,3-*syn*. Isto não é observado quando o estereocentro α -metil está ausente e não segue o modelo de indução 1,3 para reações aldólicas.

Esquema 37. Determinação da seletividade facial do aldeído **78**.



a. CH_2Cl_2 , -78°C , 92%.

b. TBAF, THF, 25°C , 98%.

c. 2,2-Dimetoxipropano, CSA (cat.), 25°C , 92%.

No estado de transição proposto (**W**), as interações estéreas devem ser reduzidas quando o substituinte β -OTBS está em posição *anti* à ligação $C\alpha-C=O$ (Esquema 37).^{89,36} Nesta conformação, há também uma minimização de dipolo, visto que o grupo β -OTBS e $C=O$ estão em direções opostas. Um estado de transição tipo cadeira (**W**) com o grupo alquil do aldeído em posição equatorial e com ataque à face *Re* do aldeído (adição Felkin),⁹⁴ explica a indução observada.

A estereoquímica relativa do álcool homoalílico **117** foi determinada por análise de RMN de ^{13}C do acetnídeo **118**, após remoção do protetor com TBAF em THF e tratamento do diol com 2,2-dimetoxipropano, na presença de quantidade catalítica de CSA (Esquema 37). Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C em 30.0 e 19.8 ppm para as metilas e 98.8 ppm para o carbono C_0 do acetnídeo, observados para o produto formado, são característicos de acetnídeos 1,3-*syn*.^{92,93}

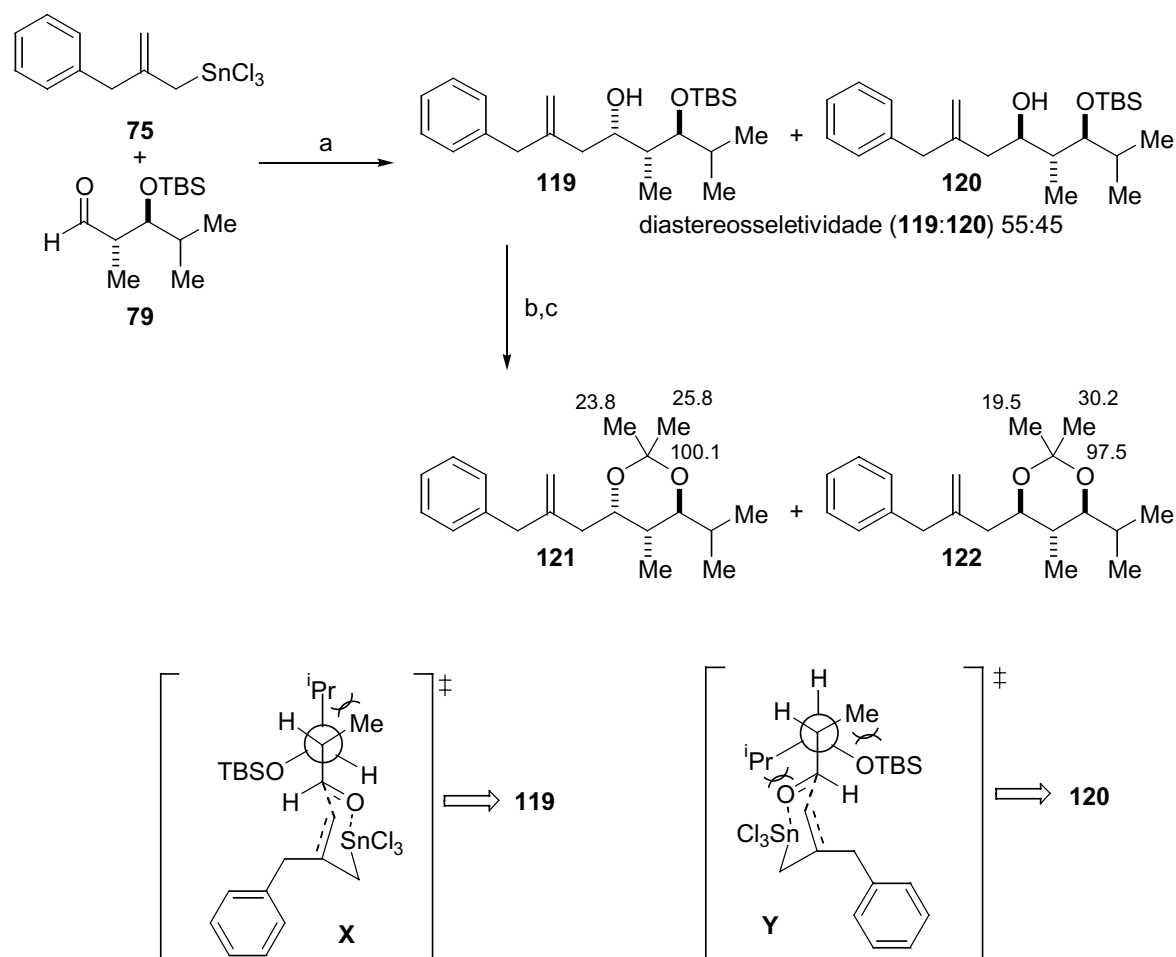
Como o aldeído 1,2-*anti* **79** nunca havia sido utilizado anteriormente em nosso grupo, foi necessário determinar a seletividade facial do mesmo perante reações de acoplamento com aliltricloroestanas.

A seletividade facial do aldeído 1,2-*anti* **79** foi investigada através da adição da aliltricloroestana **75**, que forneceu o produto 1,2-*syn*-1,3-*anti* correspondente **119** como produto principal em bom rendimento, mas com diastereosseletividade de apenas 55:45 (Esquema 38). Como não foi possível separar os diastereoisômeros **119** e **120**, a determinação da estereoquímica relativa para o produto principal foi realizada pela análise da intensidade dos sinais no espectro de ^{13}C . Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C em 23.8, 25.8 e 100.1, para o acetnídeo **121**, derivado de **119**, são característicos de acetnídeos 1,3-*anti*.^{92,93}

Novamente, observamos que na presença de um centro α -metil, um centro β -alcóxi induz seletividade 1,3-*syn*. Este exemplo demonstra que um aldeído *anti*-dissubstituído não apresenta preferência facial sob estas condições, considerando que a adição Felkin para formar o isômero 1,2-*syn* compete com o estereocentro β -alcóxi

para formar o isômero 1,3-*syn*. Acreditamos que, neste caso, os estados de transição correspondentes apresentam níveis energéticos bastante similares, com o confômero **X** (que conduz ao isômero 1,2-*syn* **119**) sendo desestabilizado pela interação *gauche* *i*Pr/Me e o confômero **Y** (que conduz ao isômero 1,2-*anti* **120**) sendo desestabilizado pelas interações *gauche* *i*Pr/C=O e Me/OTBS (Esquema 38).

Esquema 38. Determinação da seletividade facial do aldeído **79**.



a. CH₂Cl₂, -78 °C, 92%.

b. TBAF, THF, 25 °C.

c. 2,2-Dimetoxipropano, CSA (cat.), 25 °C, 92% (2 etapas).

3.3.2. Estudos de dupla diastereosseletividade

Iniciamos aqui os estudos de dupla diastereosseletividade,⁹⁷ que consistem na avaliação da influência de cada um dos reagentes quirais utilizados na formação do novo centro quiral.

A aliltricloroestanana **33** já foi utilizada em diversos estudos anteriores do nosso grupo, de modo que a seletividade facial da mesma já havia sido determinada, conduzindo preferencialmente aos produtos de adição com estereoquímica relativa 1,4-*syn* (Esquema 13, pág. 27, Esquemas 14 e 15, pág. 28, Esquema 16, pág. 29).^{35-38,63}

A aliltricloroestanana (*S*)-**33** reagiu com o aldeído (*S*)-**77**, gerando o produto 1,3-*anti*-1,4-*syn* **123**, como produto principal (85:15 de diastereosseletividade) (Esquema 39). Trabalhos anteriores do nosso grupo mostraram que a aliltricloroestanana quiral (*S*)-**33** tem preferência por fornecer o isômero 1,4-*syn*, com ataque à face *Si* do aldeído.³⁵⁻³⁷ Este é um exemplo de relação *matched* (par combinado)⁹⁸, pois a preferência facial da aliltricloroestanana e do aldeído se combinam para conduzir ao mesmo diastereoisômero preferencial.

Adição da aliltricloroestanana enantiomérica (*R*)-**33** ao aldeído (*S*)-**77** conduz à mistura 67:33 favorecendo o produto 1,4-*syn*-1,3-*syn* **125**, em uma relação *mismatched* (par não combinado) (Esquema 39), pois a aliltricloroestanana (*R*)-**33** tem preferência por atacar a face *Re* do aldeído e (*S*)-**33** prefere ataque à sua face *Si*.

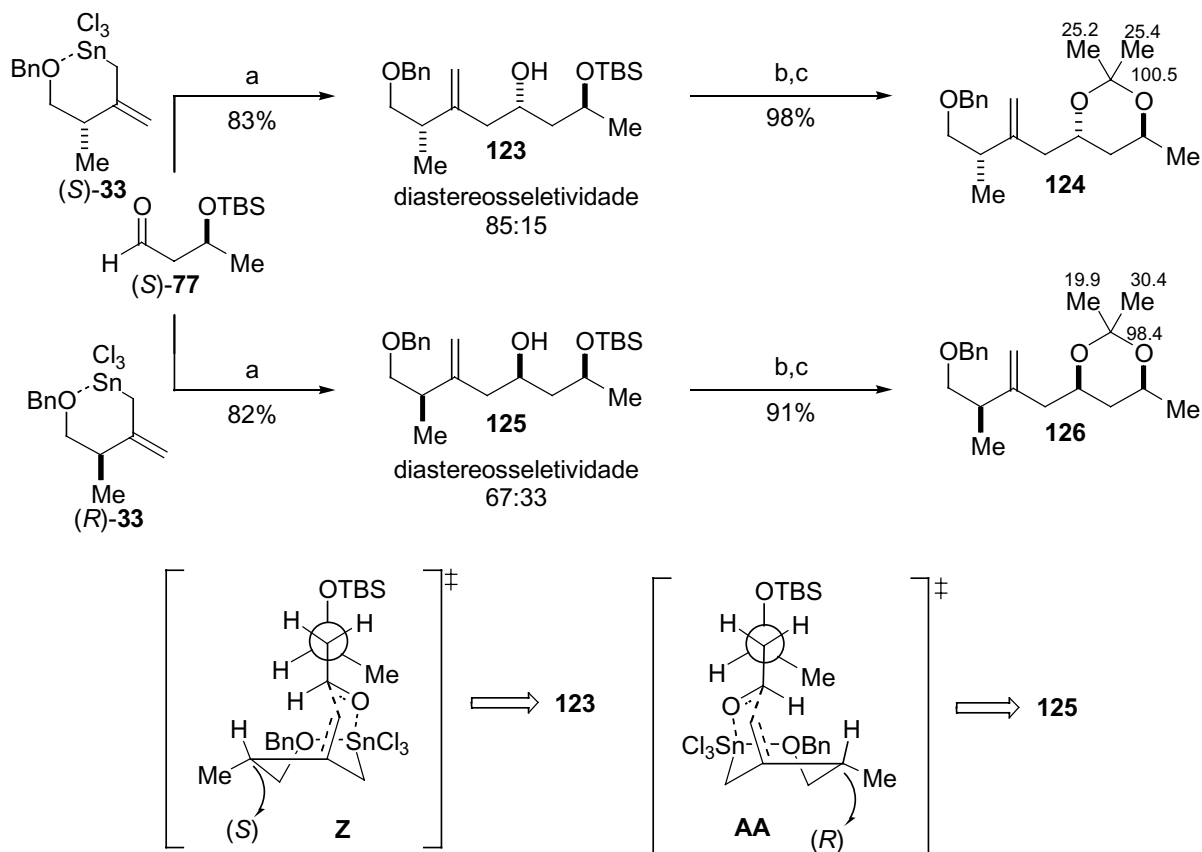
A estereosseletividade destas reações é consistente com um intermediário aliltricloroestanana que é estabilizado por uma interação estanho-oxigênio (formando um anel tipo bote), que então reage com o aldeído através de um estado de transição

97. Masamune, S.; Choy, W.; Peterson, J.S.; Sita, L.R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1.

98. Os termos *matched* e *mismatched* foram propostos por Masamune para caracterizar a situação onde os dois fragmentos que estão sendo unidos apresentam o mesmo senso de indução na formação do novo centro quiral ou induções opostas, respectivamente (ref. 97).

do tipo Zimmerman-Traxler (**Z** e **AA**), no qual o aldeído aproxima-se pelo lado oposto à metila do complexo tipo bote (Esquema 39). O arranjo tipo bote é proposto por evitar as interações de natureza estérea entre os substituintes do aldeído e o grupo metil α à ligação dupla. A preferência do grupo alquila do aldeído em adotar uma posição equatorial, controla a seletividade facial do aldeído, resultando no favorecimento da estereoquímica 1,4-*syn* no aduto. Em ambos os casos, as aliltricloroestananos exercem efeito dominante, conduzindo aos álcoois homoalílicos com estereoquímica 1,4-*syn* predominante.

Esquema 39. Estudo de dupla diastereosseletividade entre as aliltricloroestananos **33** e o aldeído (*S*)-**77**.



a. CH_2Cl_2 , -78°C .

b. TBAF, THF, 25°C .

c. 2,2-Dimetoxipropano, CSA (cat.), 25°C .

A estereoquímica relativa para os álcoois homoalílicos **123** e **125** foi determinada através da análise dos valores de deslocamento químico de RMN de ^{13}C dos respectivos acetonídeos **124** e **126**, preparados após remoção do protetor TBS com TBAF seguida de ciclização com 2,2-dimetoxipropano e CSA catalítico (Esquema 39).⁹² Os sinais de RMN de ^{13}C em 25.2, 25.4 e 100.5 ppm para **124** são característicos de acetonídeos 1,3-*anti*, e sinais de RMN de ^{13}C em 19.9, 30.4 e 98.4 ppm observados para **126** são característicos de acetonídeos derivados de dióis 1,3-*syn*.^{92,93} Os rendimentos e as diastereosseletividades apresentados correspondem aos resultados obtidos em triplicata.

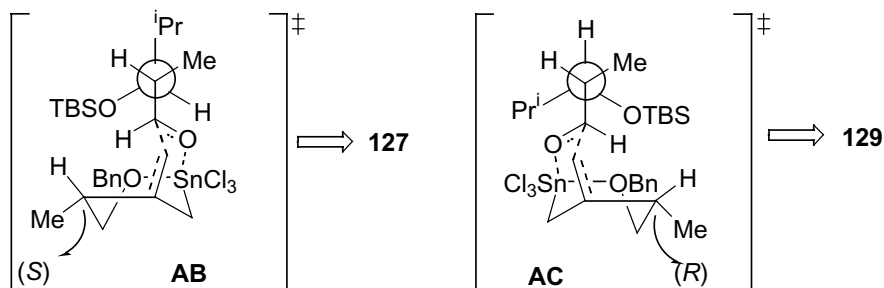
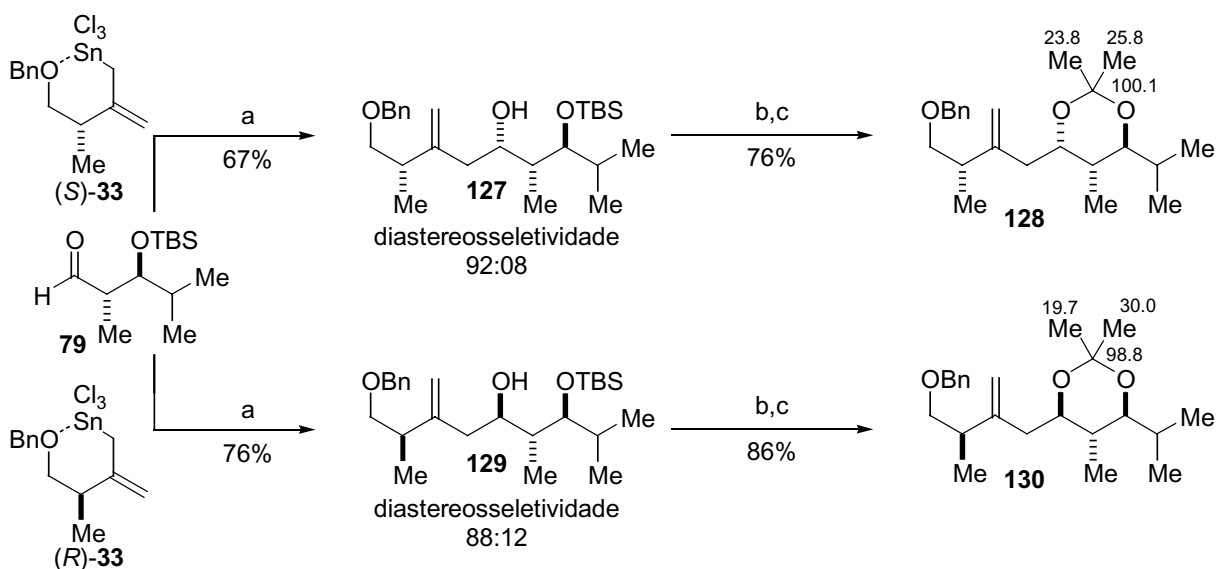
Nos trabalhos anteriores em nosso grupo, observou-se que para reações de aliltricloroestananas com aldeídos contendo apenas um centro em posição α à carbonila, a influência do aldeído configura uma indução 1,2-*syn* (produto Felkin) (Esquema 14, pág. 28),^{35,94} enquanto aldeídos com apenas um centro em β apresentam indução 1,3-*anti*. Entretanto, em aldeídos dissustituídos α -metil- β -alcóxi o substituinte β apresenta de forma peculiar uma indução 1,3-*syn* (Esquema 15, pág. 28).

A seguir verificamos a influência de ambos α e β -substituintes com aldeído dissustituído *anti* α -metil- β -alcóxi **79**.

Sob as mesmas condições, a aliltricloroestanana (*S*)-**33** reagiu com o aldeído **79** para formar o isômero 1,2-*syn*-1,3-*anti* **127** em 67% de rendimento e com 92:08 de diastereosseletividade (adição Felkin/1,3-*anti*, caso parcialmente *matched*) (Esquema 40).⁹⁸

Cabe aqui ressaltar que a estereoquímica do composto **127** (Esquema 40) obtido em nosso trabalho corresponde exatamente à do fragmento C17-C25 (**67**) da Bafilomicina A₁ (Figura 19, pág. 38). De modo que esta reação de acoplamento, assim como se apresenta no Esquema 40 ou utilizando fragmentos mais complexos pode, a princípio, ser utilizada na obtenção da Bafilomicina A₁ e análogos.

Esquema 40. Estudo de dupla diastereosseletividade entre as aliltricloroestananas **33** e o aldeído **79**.



a. CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

b. TBAF, THF, $25\text{ }^\circ\text{C}$.

c. 2,2-Dimetoxipropano, CSA (cat.), $25\text{ }^\circ\text{C}$.

A reação da aliltricloroestanana (*R*)-**33** com o aldeído **79** forneceu o álcool homoalílico **129** como produto principal numa proporção diastereoisomérica de 88:12 (adição *anti*-Felkin, caso parcialmente *matched*).⁹⁸ Os resultados descritos no Esquema 40 podem ser resumidos como sendo uma indução assimétrica 1,4-*syn* dominante da aliltricloroestanana quiral. Estes são exemplos de reações parcialmente

matched, sendo as aliltricloroestananas quirais (*S*)-**33** e (*R*)-**33** responsáveis pelo controle das diastereosseletividades observadas, através de estados de transição análogos a **AB** e **AC**, respectivamente (Esquema 40). Os estados de transição propostos **AB** e **AC** apresentam uma minimização de dipolo entre a carbonila do aldeído e o substituinte –OTBS, além de apresentar a aliltricloroestanana numa conformação bote, o que reduz as interações estéreas entre os substituintes do aldeído e o grupo metila.

Estas reações com aldeídos 1,2-*anti* β-OTBS são caracterizadas por baixas seletividades apenas quando uma aliltricloroestanana aquiral é utilizada. Esta seletividade 1,3-*anti* atenuada para aldeídos 1,2-*anti* com o grupo protetor TBS aparenta ser um comportamento geral, como pode ser observado em reações aldólicas promovidas por titânio e boro.⁸⁹

Possivelmente, o estado de transição dessas reações apresenta menor separação de cargas que processos aldólicos, sendo menos susceptíveis a influências eletrostáticas da função β-OTBS.

A estereoquímica relativa dos compostos **127** e **129** foi determinada pela análise de RMN de ¹³C dos acetonídeos correspondentes **128** e **130**, respectivamente, preparados após remoção do protetor TBS e tratamento com 2,2-dimetoxipropano e quantidade catalítica de CSA (Esquema 39). Os sinais de RMN de ¹³C em 23.8, 25.8 e 100.1 observados para **128** são característicos de um acetonídeo 1,3-*anti*, e os sinais de RMN de ¹³C em 19.7, 30.0 e 98.8 observados para **130** são característicos de um acetonídeo 1,3-*syn*.^{92,93} Os rendimentos e as diastereosseletividades apresentados correspondem aos resultados obtidos em triplicata.

Os exemplos apresentados neste trabalho demonstram que os níveis de seletividade facial dependem da estereoquímica absoluta dos aldeídos, bem como das aliltricloroestananas. Os resultados inerentes à alilestanana **33**, obtidos neste trabalho, foram reunidos aos resultados obtidos pela aluna de mestrado Débora Ribeiro dos

Santos e publicados sob a forma de uma comunicação, em 2003.⁹⁹ Estes mesmos resultados, juntamente a todos os resultados obtidos pelo grupo, a respeito de adição de alilestananas a aldeídos foram publicados sob a forma de um *account*, também em 2003, na revista *Arkivoc*, em homenagem ao aniversário de 70 anos do Prof. Edmundo Ruveda.¹⁰⁰

3.3.3. Estudos de diastereosseletividade facial da aliltricloroestana 74

Nesta parte do trabalho, examinamos a relação entre as induções assimétricas 1,2-, 1,3- e 1,4- nas reações da aliltricloroestana derivada do lactato de metila (**74**) com aldeídos β -alcóxi, α -metil e α -metil- β -alcóxi substituídos. Os álcoois homoalílicos obtidos nestes acoplamentos são fragmentos bastante versáteis, tendo em vista que a ligação dupla pode ser convertida numa β -hidroxicetona, que pode ser convertida em unidades 1,3-*syn* e 1,3-*anti* diol.

As reações de acoplamento da aliltricloroestana **74** seguiram o mesmo procedimento adotado anteriormente para a aliltricloroestana **33**, sendo a mesma preparada *in situ* a partir da reação do alilsilano **84** com SnCl_4 (Esquema 25, página 45).

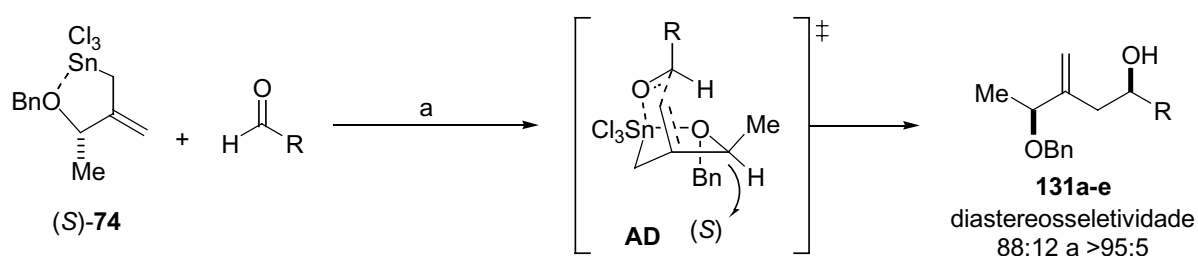
Com o intuito de determinar a seletividade facial da aliltricloroestana (*S*)-**74**, reagiu-se a mesma com diversos aldeídos quirais e observou-se a formação dos produtos 1,4-*syn* **131a-e** como isômeros principais (diastereosseletividade de 84:16

99. Dias, L.C.; Santos, D.R.; Steil, L.J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6861.

100. Dias, L.C.; Giacomini, R.; Meira, P.R.R.; Ferreira, E.; Ferreira, A.A.; Diaz, G.; Santos, D.R.; Steil, L.J. *Arkivoc* **2003**, (x), 240.

até >95:05) (Esquema 41 e Tabela 1).¹⁰¹ As proporções diastereoisoméricas foram determinadas através da comparação entre os sinais nos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C. Os rendimentos e as diastereosseletividades apresentados correspondem aos resultados obtidos em triplicata.

Esquema 41. Determinação dos níveis de seletividade facial para a aliltricloroestananana **74** em reação com aldeídos aquirais.



a. CH_2Cl_2 , -78°C .

Tabela 1. Adição de aliltricloroestananana quiral (S)-**74** a aldeídos aquirais.

	Aldeídos (R)	ds 131a-e	rendimento %
a	-Ph	> 95:5	89
b	-2-furyl	> 95:5	88
c	-C(Me)=CH ₂	> 95:5	90
d	-CH=CHPh	85:15	89
e	- ⁱ Pr	84:16	85

101. Alguns dos compostos relacionados na Tabela 1 já haviam sido descritos na literatura, tendo sido preparados através de uma reação de alilação de Nozaki-Hiyama, porém com rendimentos e diastereosseletividades inferiores: Maguire, R.J.; Mulzer, J.; Bats, J.W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6936.

A estereosseletividade destas reações é consistente com um intermediário tricloroalilestanho, o qual é estabilizado por uma interação estanho-oxigênio (Esquema 41).¹⁰² Estas reações passam por um estado de transição cíclico quelado tipo cadeira (**AD**) onde há uma forte influência do centro estereogênico presente na aliltricloroestanana. Visando uma minimização das interações estéreas com o grupo metil, o substituinte benzil ligado ao oxigênio adota uma orientação *trans* no anel de cinco membros. Este intermediário reage com o aldeído, passando por um estado de transição tipo Zimmerman-Traxler (**AD**),²⁶ no qual o aldeído se aproxima do complexo pelo lado oposto ao grupo benzil ligado ao oxigênio (Esquema 41). Esta proposta é suportada, também, pelos dados obtidos nos trabalhos de Nishigaichi²⁷ e de Thomas.³² Ao realizar um acoplamento entre a aliltricloroestanana **21** contendo o grupo –Me como protetor da hidroxila e um aldeído aquiral, Nishigaichi observou uma diastereosseletividade de apenas 55:45 (Esquema 8, pág. 23).²⁷ Thomas observou inversão na indução quiral quando realizou acoplamentos da aliltricloroestanana **24** com a hidroxila livre (60:40, 1,4-*anti*) (Esquema 9, pág. 24).³² Os nossos resultados comprovam a importância de um grupo protetor volumoso ligado à hidroxila da aliltricloroestanana, quando há a formação de um intermediário cíclico de 5 membros, para que sejam alcançados bons níveis de diastereosseletividade.

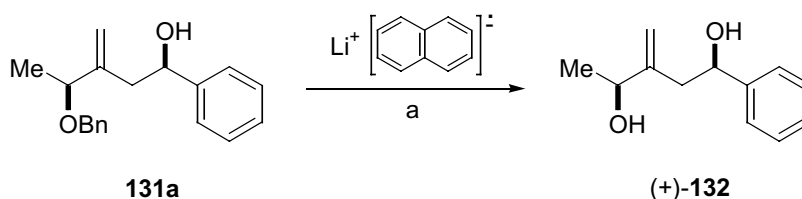
Ao relatar a obtenção de produtos com estereoquímica 1,4-*syn*, Thomas e colaboradores propuseram um estado de transição cíclico de 6 membros **D** (Esquema 10, pág. 24),³² porém sem a quelação interna entre os grupos –SnCl₃ e –OBn, para explicar a indução observada. Entretanto, essa proposta só poderia ser confirmada caso fossem utilizadas aliltricloroestananas contendo um protetor que evitasse a complexação interna (protetores de silício).⁴⁵

102. Para estudos espectroscópicos, que comprovam a formação do complexo aliltricloroestanana, ver discussão pág. 87.

Voltando ao estado de transição **AD**, a preferência do grupo alquila do aldeído em adotar uma posição equatorial controla a seletividade facial do aldeído, resultando no favorecimento da estereoquímica 1,4-*syn* no aduto formado.

A estereoquímica relativa 1,4-*syn* para os álcoois homoalílicos **131a-e** foi confirmada após a conversão de **131a** (R = Ph) ao 1,4-*syn*-diol **132** (Esquema 42). O tratamento do éter benzílico **131a** com naftaleneto de lítio (6 equivalentes) preparado *in situ* em THF, a 25 °C, forneceu o diol **132** em 89% de rendimento.¹⁰³

Esquema 42. Reação de desproteção do éter benzílico **131a**.

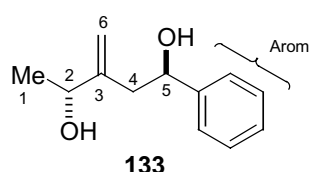
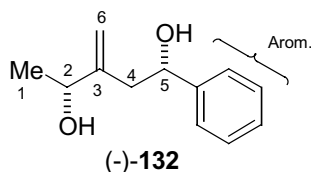


a. THF, 25 °C, 89%.

A comparação dos dados de RMN de ¹H e de ¹³C, ponto de fusão, bem como de valores de rotação ótica obtidos para **132** com os valores descritos na literatura para o seu enantiômero (–)-**132** e para o seu diastereoisômero **133** (Tabela 2)^{32b} confirmam uma estereoquímica relativa 1,4-*syn*.

103. (a) Liu, H.-J.; Yip, J.; Shia, K.-S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2253. (b) Azzena, U.; Demartis, S.; Melloni, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4913.

Tabela 2. Comparação entre os dados de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C (CDCl_3) obtidos para (+)-**132** e os disponíveis na literatura para o seu enantiômero (–)-**132** e para o diastereoisômero *anti* **133**.^{32b}



Posição	δ (ppm), mult., J [Hz] 500 MHz Obtido	δ (ppm), mult., J [Hz] 300 MHz (–)- 132 ^{32b}	δ (ppm), mult., J [Hz] 300 MHz 133 ^{32b}	δ (ppm) 125 MHz Obtido	δ (ppm) 75 MHz (–)- 132 ^{32b}	δ (ppm) 75 MHz 133 ^{32b}
1	1.37, d, 6.6	1.33, d, 6.5	1.28, d, 6.5	22.0	21.8	22.4
2	4.33, q, 6.6	4.28, q, 6.5	4.37, q, 6.5	70.9	70.7	70.9
3	--	--	--	144.0	144.2	144.4
4a	2.47, dd, 14.5/9.0	2.43, dd, 14.5/9.0	2.41, dd, 14.5/3.0	42.8	42.9	41.8
4b	2.69, dd, 14.5/3.5	2.63, dd, 14.5/3.5	2.56, dd, 14.5/10	--	--	--
5	4.95, dd, 9.0/3.5	4.91, m	4.79, dd, 9.5/3.0	73.6	73.7	74.6
6a	4.93, s	4.91, s	4.99, s	113.5	113.6	113.8
6b	5.17, s	5.14, s	5.17, s	--	--	--
OH	2.05, sl	2.65, sl	3.04, sl	--	--	--
OH	-	3.65, sl	3.37, sl	--	--	--
Arom.	7.40, m	7.40, m	7.35, m	125.7	125.8	125.8
				127.4	127.4	127.5
				128.3	128.3	128.4
				148.9	148.8	149.6

Dados físicos selecionados para (+)-**132** (obtido), (–)-**132** e **133**:

R_f obtido: 0.40 (AcOEt:Hexano, 2:1)

R_f para (–)-**132**: 0.38 (AcOEt:Hexano, 2:1) lit. ^{32b}

R_f para **133**: 0.38 (AcOEt:Hexano, 2:1) ^{32b}

P.F. obtido: 46 °C

P.F. para (–)-**132**: 47 °C ^{32b}

P.F. para **133**: 66 °C ^{32b}

$[\alpha]_D^{22}$ obtido: +47 (c 0.2, CH_2Cl_2)

$[\alpha]_D^{20}$ para (–)-**132**: -52.0 (c 0.2, CH_2Cl_2) ; lit. ^{32b}

$[\alpha]_D^{20}$ para **133**: +68.8 (c 0.2, CH_2Cl_2) ; lit. ^{32b}

Os dados espectroscópicos e físicos [RMN de ^1H e ^{13}C , $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$, Rf] para **132** são coerentes quando comparados aos dados da literatura, confirmando a estereoquímica relativa 1,4-*syn*. Desta forma fica confirmada a estereoquímica absoluta do novo centro quiral em C5 como sendo “*R*”, tendo em vista que a estereoquímica do centro C2 já era conhecida por ser proveniente do material de partida comercial.

3.3.4. Estudos de dupla diastereosseletividade envolvendo a aliltricloroestana **74**

A partir deste ponto iniciamos o estudo de dupla estereodiferenciação para a aliltricloroestana (*S*)-**74**, derivada de lactato.⁹⁸ A aliltricloroestana (*S*)-**74** reagiu com o aldeído (*S*)-**77** formando o produto 1,3-*syn*-1,4-*syn* **134** como produto principal, em 85% de rendimento (diastereosseletividade de 75:25) (Esquema 43).

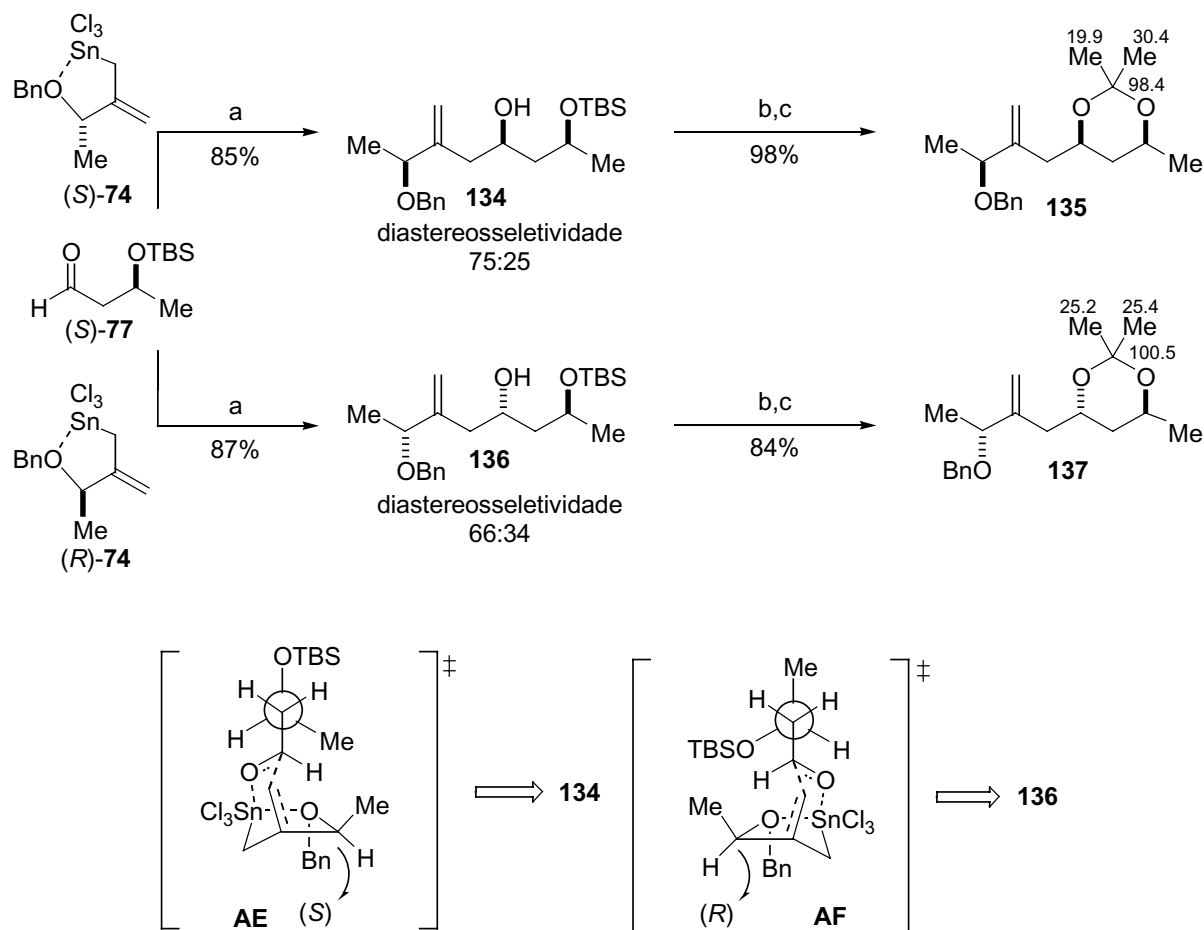
A preferência facial desta aliltricloroestana é dominada pelo estereocentro α -metil e tende a formar o isômero 1,4-*syn* com ataque à face *Si*, mas a preferência facial do aldeído é para formar o produto 1,3-*anti*, como visto no Esquema 34 (pág 55). Aparentemente, isto representa um caso de dupla estereodiferenciação parcialmente *matched*.⁹⁸

Adição da aliltricloroestana enantiomérica (*R*)-**74** ao aldeído (*S*)-**77** conduz à formação de uma mistura 67:33 favorecendo o produto 1,4-*syn*-1,3-*anti* **136**, em 87% de rendimento (Esquema 43). É importante ressaltar que como a preferência facial do aldeído é para formar o produto 1,3-*anti*, esperávamos um caso *matched* e com alto nível de diastereosseletividade na reação de (*R*)-**74** com (*S*)-**77**. Inesperadamente, observou-se que a reação não se comportou desta forma.

A estereosseletividade destas reações pode ser explicada por um estado de transição cíclico de seis membros tipo cadeira (**AE** e **AF**) onde se observa um controle predominante exercido pela aliltricloroestana na seletividade facial, de

modo que o aldeído se aproxima pela face oposta ao grupo benzil (Esquema 43). O que chama atenção nas reações descritas no Esquema 43 é o fato de que, diferentemente do que foi observado para a aliltricloroestanana aquiral **75** (Esquema 34, pág. 55), nas reações de acoplamento das aliltricloroestananas (*R*)-**74** e (*S*)-**74**, o substituinte em β do aldeído (*S*)-**77** passa a ter uma indução no sentido de levar ao produto 1,3-*syn*.

Esquema 43. Estudo de dupla diastereosseletividade entre as aliltricloroestananas (*R*)-**74** e (*S*)-**74** e o aldeído (*S*)-**77**.



a. CH_2Cl_2 , -78°C .

b. TBAF, THF, 25°C .

c. 2,2-Dimetoxipropano, CSA (cat.), 25°C .

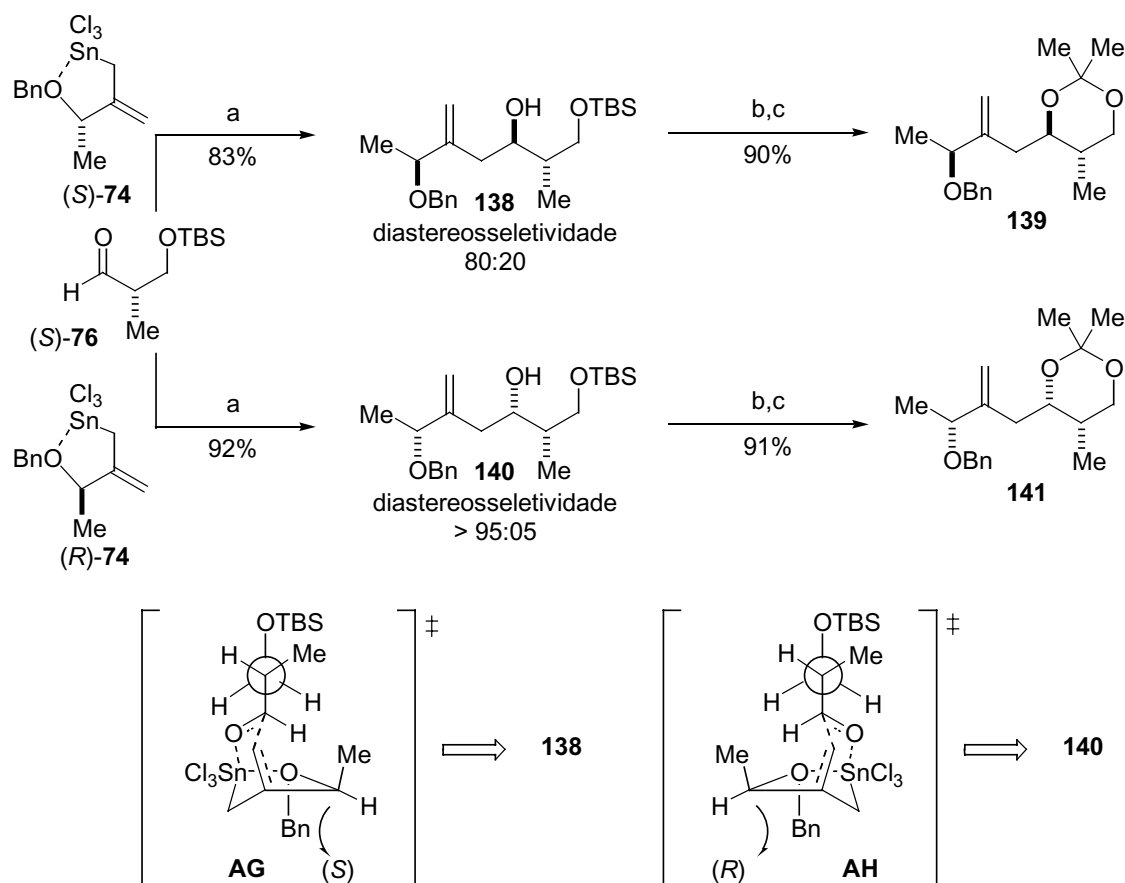
A estereoquímica relativa dos álcoois homoalílicos **134** e **136** foi determinada com base na análise dos espectros de RMN de ^{13}C dos respectivos acetonídeos **135** e **137** (Esquema 43), após desproteção do TBS com TBAF e reação com 2,2-dimetoxipropano e CSA catalítico.⁹² Como não foi possível separar os diastereoisômeros, a determinação foi realizada analisando-se o espectro de RMN de ^{13}C da mistura diastereoisomérica. Os sinais mais intensos no espectro de RMN de ^{13}C observados para o acetonídeo **135**, em 19.9, 30.4 e 98.4 ppm, são característicos de acetonídeos derivados de dióis 1,3-*syn* e os sinais de RMN de ^{13}C observados para **137**, em 25.2, 25.4 e 100.5 ppm, são consistentes com acetonídeos derivados de dióis 1,3-*anti*.⁹²

A seguir, investigamos as reações de acoplamento entre as aliltricloroestanas (*S*)-**74** e (*R*)-**74** com o aldeído quiral α -metilsubstituído (*S*)-**76**.

A aliltricloroestana (*S*)-**74** reagiu com o aldeído (*S*)-**76** para formar o produto 1,2-*anti*-1,4-*syn* **138** como produto principal em 88% de rendimento (diastereosseletividade 80:20) (Esquema 44). A preferência facial desta aliltricloroestana é dominada pelo estereocentro α -metil e tende a formar o isômero 1,4-*syn* com ataque à face *Si* do aldeído, mas o aldeído apresenta uma pequena preferência facial (66:34) para formar o produto 1,2-*syn*, como observado no Esquema 36 (pág. 59). Este é outro caso de reação *mismatched*.⁹⁸

A mistura diastereoisomérica resultante do acoplamento de (*S*)-**74** e (*S*)-**76** foi tratada com TBAF, em THF, para retirada do protetor TBS e posteriormente submetida a ciclização com 2,2-dimetoxipropano, na presença de quantidade catalítica de CSA, levando, desta forma à formação de **139** (Esquema 44).

Esquema 44. Estudo de dupla diastereosseletividade entre as aliltricloroestananas (*S*)-74 e (*R*)-74 e o aldeído (*S*)-76.



a. CH₂Cl₂, -78 °C.

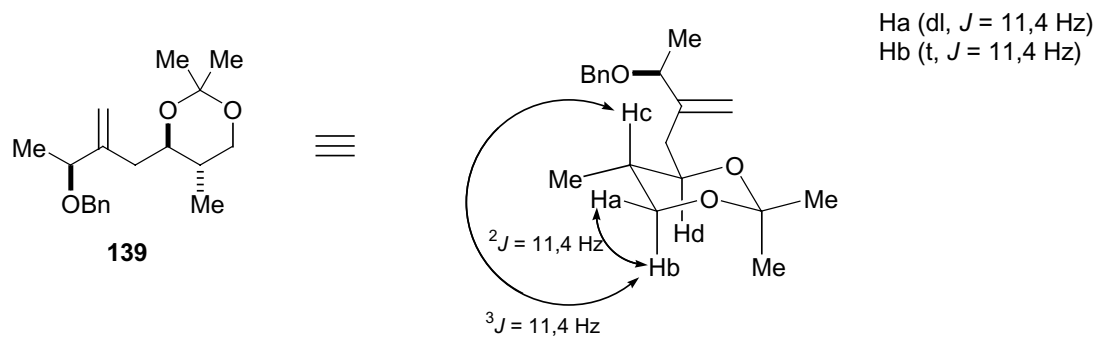
b. TBAF, THF, 25 °C.

c. 2,2-Dimetoxipropano, CSA (cat.), 25 °C.

Para a determinação da estereoquímica relativa, a análise do espectro de RMN de ¹H do composto **139**, mostrou que Ha (δ = 3,71 ppm) apresenta-se na forma de um dubleto largo de constante de acoplamento ²J = 11,4 Hz, indicando um acoplamento geminal com Hb (Figura 28). O sinal largo indica um acoplamento embutido com ³J = 1-3 Hz, característico de acoplamento do tipo equatorial-equatorial de Ha com Hc. O sinal de Hb (δ = 3,52 ppm) apresenta-se na forma de um aparente tripleto de

constante de acoplamento $^2J = ^3J = 11,4$ Hz. O acoplamento $^3J = 11,4$ Hz é característico de acoplamentos *trans*-diaxiais, o que confirma a posição equatorial da metila, indicando que o produto preferencialmente formado tem estereoquímica relativa 1,4-*syn*, proveniente da adição da alilestanana à face *Re* do aldeído (adição tipo anti-Felkin) (Figura 28).

Figura 28. Representação de **139** na conformação cadeira.



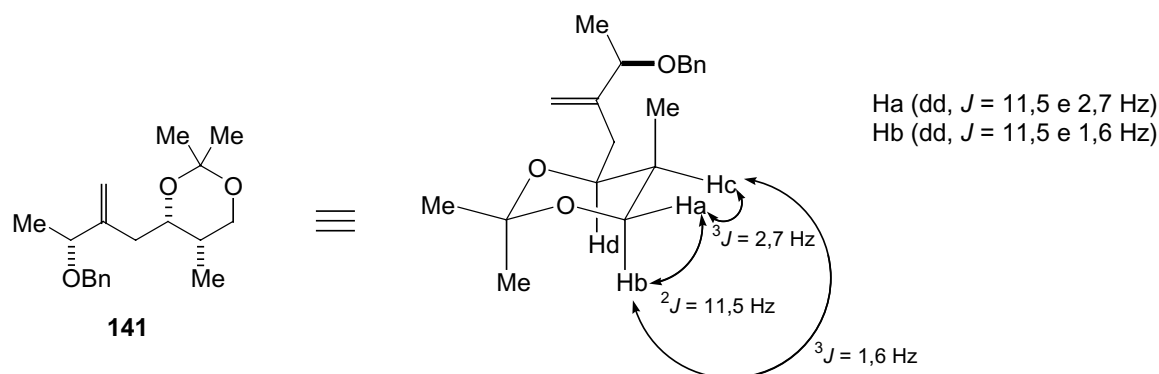
Um estado de transição cíclico de seis membros tipo cadeira **AG** é proposto para explicar a estereosseletividade observada na obtenção de **138** (Esquema 44). Neste estado de transição o aldeído assume uma conformação onde há uma minimização de dipolo e das interações estéreas. O ataque da aliltricloroestananana ocorre pela face *Re* do aldeído (adição tipo anti-Felkin).

A seguir, a aliltricloroestananana (*R*)-**74** foi empregada com a expectativa de se formar o aduto **140**, onde a combinação da preferência facial do aldeído e do substrato levaria a uma alta seletividade. A reação da aliltricloroestananana quiral (*R*)-**74** com o aldeído (*S*)-**76** forneceu o álcool homoalílico **140** (diastereosseletividade >95:05, produto de adição Felkin) como produto principal, em 92% de rendimento (Esquema 44).

Para a determinação da estereoquímica relativa, o álcool homoalílico **140** foi convertido ao acetonídeo **141**, em 91% de rendimento global após desproteção do

TBS e ciclização com 2,2-dimetoxipropano (Esquema 44). No espectro de RMN de ^1H do composto **141**, podemos observar Ha ($\delta = 4,11$ ppm, $J = 11,5$ e $2,7$ Hz) e Hb ($\delta = 3,60$ ppm, $J = 11,5$ e $1,6$ Hz) na forma de duplos dubletos (Figura 29). A constante de acoplamento $^2J = 11,5$ Hz, indica um acoplamento geminal entre Ha e Hb. O acoplamento $^3J = 2,7$ Hz entre Ha e Hc é característico de acoplamentos vicinais do tipo equatorial-equatorial. O acoplamento $^3J = 1,6$ Hz entre Hb e Hc é característico de acoplamentos vicinais do tipo axial-equatorial. Pela conformação proposta, a metila posicionada em axial indica que o produto preferencialmente formado tem estereoquímica relativa 1,2-*syn*, proveniente da adição da alilestanana à face *Si* do aldeído (adição tipo Felkin) (Figura 29).

Figura 29. Representação de **141** na conformação cadeira.



Nas reações descritas no Esquema 44, tanto (*S*)-**74** quanto (*R*)-**74** exercem efeito dominante nos acoplamentos com o aldeído (*S*)-**76**, sendo que no caso de (*R*)-**74** a seletividade é maior devido a preferência facial do aldeído pelo ataque Felkin se somar à preferência facial de (*R*)-**74** para fornecer o produto 1,4-*syn*, conforme estado de transição **AH** (Esquema 44).

Os excelentes resultados obtidos no acoplamento entre a aliltricloroestananana (*R*)-**74** e o aldeído (*S*)-**76**, como rendimento e diastereosseletividade, tornam esta

reação muito interessante para a obtenção do fragmento C5-C10 (**73**) presente nos antibióticos da família das ansamicinas (Figura 21, pág. 40).

A seguir, examinou-se a adição das aliltricloroestanas **74** aos aldeídos quirais dissustituídos α -metil- β -alcóxi *syn*-(**78**) e *anti*-(**79**). A aliltricloroestana (*S*)-**74** reagiu com o aldeído **78** para formar o isômero **142** como produto principal, em 88% de rendimento, numa proporção diastereoisomérica de 88:12, numa situação, a princípio, *matched* (Esquema 45).⁹⁸

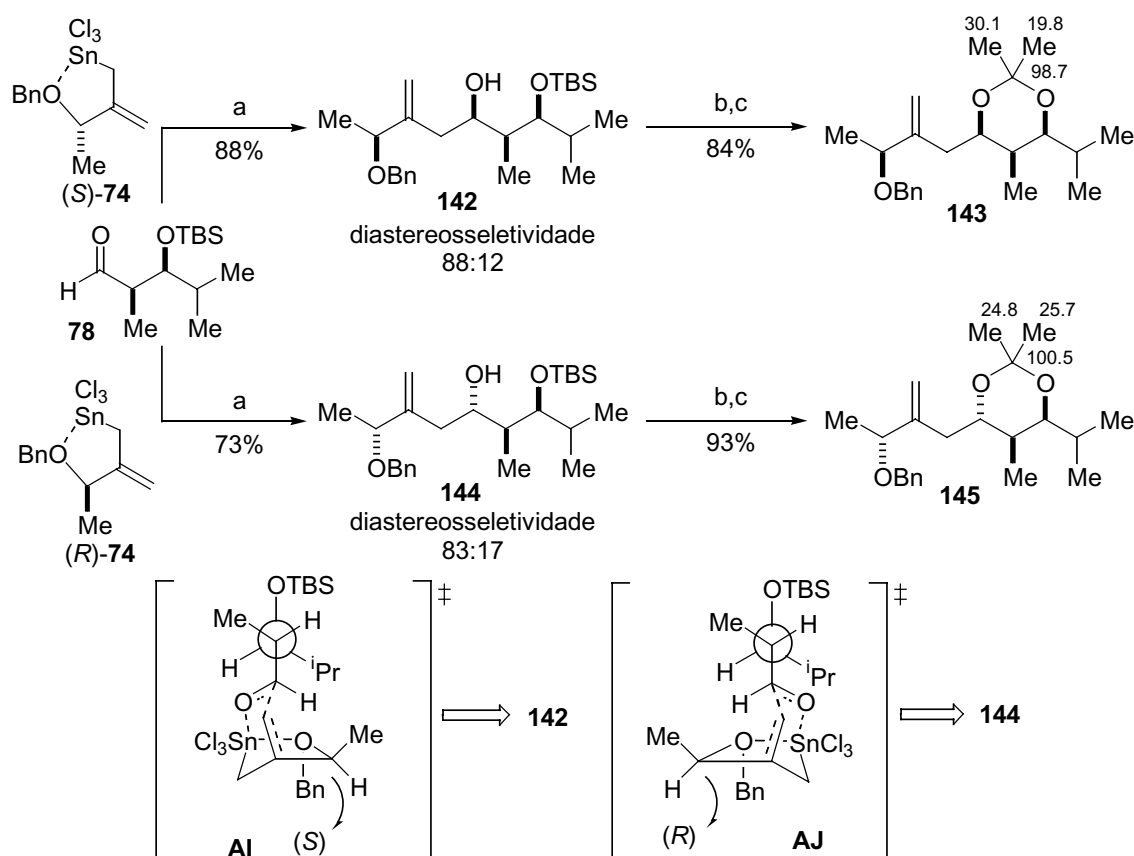
Sob as mesmas condições descritas anteriormente, a aliltricloroestana (*R*)-**74** reagiu com o aldeído **78** para formar **144**, em 73% de rendimento, apresentando diastereosseletividade de 83:17 (Esquema 45). Neste último caso, o estereocentro α -metil na aliltricloroestana (propenso a adição 1,4-*syn*) exerce uma influência dominante sobre a seletividade facial do aldeído, sobrepondo a preferência facial imposta pelos estereocentros α e β do aldeído, que é a de gerar o produto 1,2-*syn*-1,3-*syn*.

A estereosseletividade da reação de formação de **142** é consistente com um estado de transição cíclico de seis membros tipo cadeira **AI** (Esquema 45), onde o aldeído assume uma conformação que minimiza as interações estéreas e o momento de dipolo dispondo o grupo –OTBS em posição contrária à carbonila. Já no estado de transição **AJ** (Esquema 45), a interação de natureza estérea entre o grupo –*i*-Pr e a carbonila coordenada ao grupo –SnCl₃ propicia uma perda de seletividade.

Ainda que casos tipo *matched* e *mismatched* tenham sido novamente observados, a seletividade no caso *matched* foi um tanto desapontante, dada a alta seletividade observada na reação do aldeído **78** com a aliltricloroestana aquiral **75** (Esquema 37, pág. 64).

As proporções diastereoisoméricas de cada reação de acoplamento foram determinadas através da análise das intensidades relativas dos sinais nos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C.

Esquema 45. Estudo de dupla diastereosseletividade entre as aliltricloroestananas (*S*)-**74** e (*R*)-**74** e o aldeído **78**.



a. CH₂Cl₂, -78 °C.

b. TBAF, THF, 25 °C.

c. 2,2-Dimetoxipropano, CSA (cat.), 25 °C.

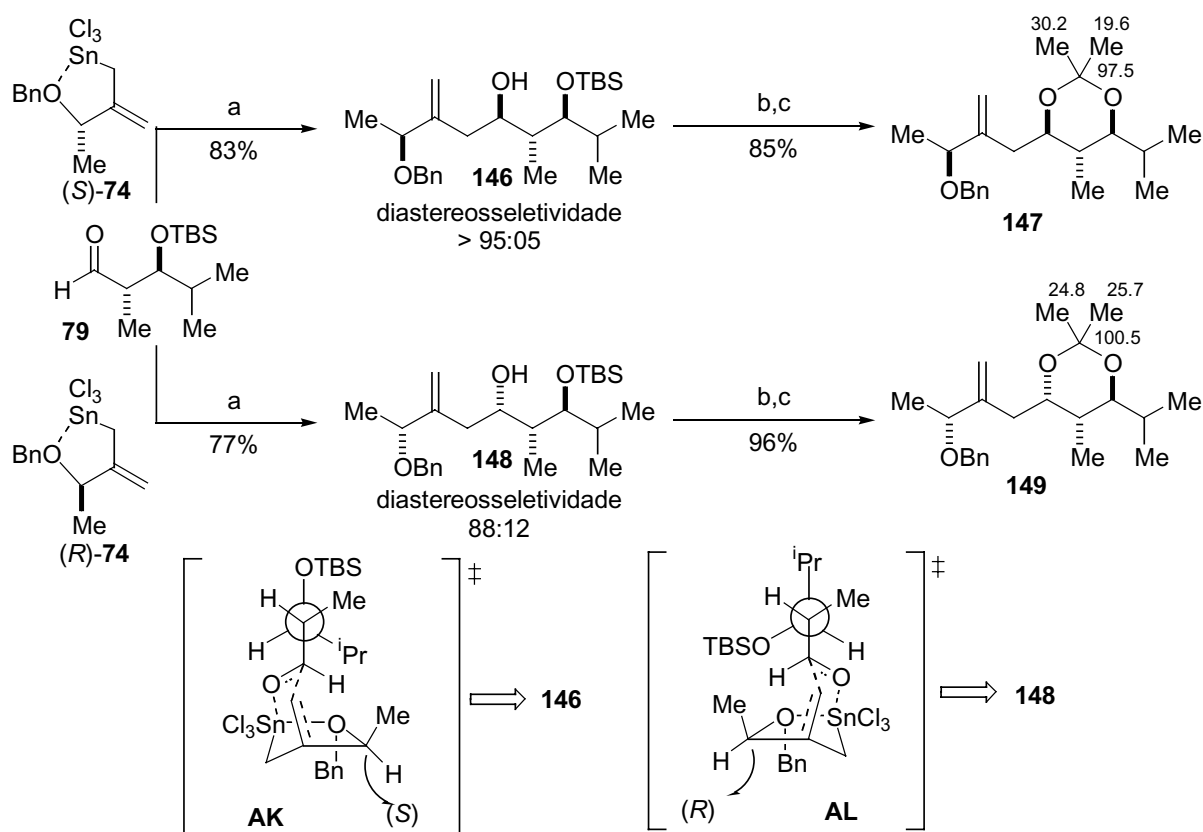
A determinação da estereoquímica dos compostos **142** e **144** foi realizada por análise dos espectros de RMN de ¹³C dos acetonídeos **143** e **145**, respectivamente (Esquema 45). Os sinais de RMN de ¹³C em 19.8, 30.1 e 98.7 para **143** são característicos de um acetonídeo 1,3-*syn*, enquanto os sinais em 24.8, 25.7 e 100.5 observados para **145** são consistentes com acetonídeo 1,3-*anti*.⁹²

O próximo passo foi investigar as reações de acoplamento entre as aliltricloroestananas (*R*)-**74** e (*S*)-**74** com o aldeído 1,2-*anti* dissustituído **79**

(Esquema 46). A reação da aliltricloroestanana (*S*)-**74** com o aldeído **79** forneceu o álcool homoalílico **146** como isômero principal, em 83% de rendimento e numa diastereosseletividade >95:05 (1,4-*syn*-1,3-*syn*, *anti*-Felkin) (Esquema 46).

Ao reagir a aliltricloroestanana (*R*)-**74** com o aldeído **79** obteve-se o álcool homoalílico **148** como isômero principal em 77% de rendimento, apresentando uma diastereosseletividade de 88:12 (1,4-*syn*-1,3-*anti*, adição Felkin, caso parcialmente *matched*) (Esquema 46).⁹⁸

Esquema 46. Estudo de dupla diastereosseletividade entre aliltricloroestanana **74** e o aldeído **79**.



a. CH₂Cl₂, -78 °C.

b. TBAF, THF, 25 °C.

c. 2,2-Dimetoxipropano, CSA (cat.), 25 °C.

Os resultados descritos no Esquema 46 são exemplos de reações parcialmente *matched*, tendo como responsáveis pelo controle das diastereosseletividades observadas as aliltricloroestananas (*S*)-**74** e (*R*)-**74**, através dos estados de transição **AK** e **AL**, respectivamente. No estado de transição **AK** (Esquema 46) a indução da aliltricloroestanana se soma à influência do substituinte β , no sentido de formar o produto 1,4-*syn*-1,3-*syn*, por outro lado, a influência do centro em α é oposta. Já no estado de transição **AL** ocorre o contrário, a indução da aliltricloroestanana se soma à influência do substituinte em α e concorre com a influência do substituinte em β . Aparentemente, para as reações entre as aliltricloroestananas (*S*)-**74** e (*R*)-**74** e o aldeído **79** a influência do substituinte em β é mais expressiva que a do substituinte em α . Esta reação com aldeídos 1,2-*anti* α -metil- β -OTBS é caracterizada por baixos níveis de diastereosseletividade apenas quando uma aliltricloroestanana aquiral é utilizada.

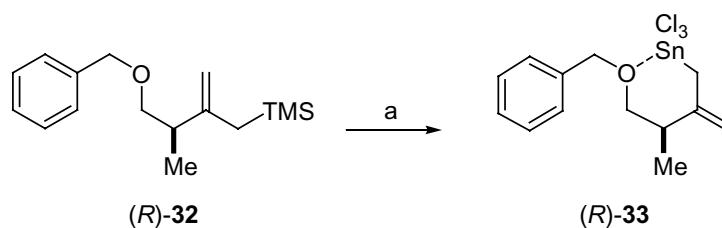
Da mesma forma, a estereoquímica relativa dos compostos **146** e **148** foi determinada por análise de RMN de ^{13}C dos acetonídeos correspondentes **147** e **149**, respectivamente (Esquema 45). Os sinais de RMN de ^{13}C em 19.6, 30.2 e 97.5 para **147** são característicos de um acetonídeo 1,3-*syn*, enquanto os sinais em 24.8, 25.7 e 100.5 observados para **149** são consistentes com acetonídeo 1,3-*anti*.⁹²

Todas as reações realizadas com as aliltricloroestananas quirais apresentaram diastereosseletividades 1,4-*syn* boas a excelentes. Os resultados observados para a aliltricloroestanana **74** o centro em beta dos aldeídos passa a ter uma indução 1,3-*syn*.

3.4. Estudos espectroscópicos de RMN da aliltricloroestanana 74

A primeira evidência comprovando a formação rápida de uma aliltricloroestanana a partir de um alilsilano foi relatada na literatura pelo nosso grupo em 1999 (Esquema 47).^{38,63} A reação de troca de ligantes foi realizada em um tubo de ressonância através do tratamento do alilsilano (*R*)-**32** com 1 equivalente de SnCl_4 , em CDCl_3 , a -60°C .

Esquema 47. Preparação da aliltricloroestanana (*R*)-**33**.



a. SnCl_4 , CDCl_3 , -60°C .

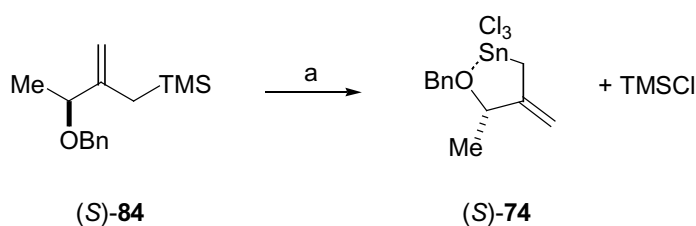
A formação da aliltricloroestanana (*R*)-**33** foi comprovada através dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e de ^{119}Sn . O valor de deslocamento químico observado no espectro de RMN de ^{119}Sn para aliltricloroestanana (*R*)-**33** ($\delta = -187$ ppm) sugeria um átomo de estanho muito mais protegido que o esperado. Este valor de deslocamento é coerente com uma complexação interna entre os grupos $-\text{SnCl}_3$ e $-\text{OBn}$. Esta observação é de fundamental importância para a proposição dos estados de transição para as reações envolvendo adição de aliltricloroestananas contendo uma função éter $-\text{OBn}$ a aldeídos. A quelação interna entre esses dois grupos confere um menor grau de liberdade ao intermediário reativo, conduzindo, desta forma, a maiores níveis de diastereosseletividade em reações de adição a aldeídos.

Por se tratar do primeiro trabalho em nosso grupo a utilizar a

aliltricloroestana **74**, foi necessário realizar o estudo espectroscópico de RMN de ^1H e de ^{119}Sn para averiguar a formação do intermediário aliltricloroestana e da quelação interna entre os grupos $-\text{SnCl}_3$ e $-\text{OBn}$.

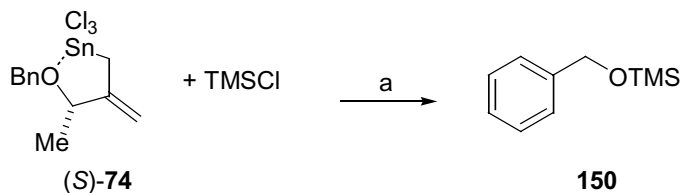
Para realizar os estudos espectroscópicos de RMN, a alilestana **74**, intermediário-chave nas reações de acoplamento, foi preparada *in situ* a partir do alilsilano (*S*)-**84**, em CDCl_3 em um tubo de ressonância, a $-60\text{ }^\circ\text{C}$, através da adição de SnCl_4 (Esquema 48).

Esquema 48. Reação de formação da aliltricloroestana (*S*)-**74**.



a. SnCl_4 , CDCl_3 , $-60\text{ }^\circ\text{C}$.

A análise de RMN foi realizada a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ devido à instabilidade do substrato à temperatura ambiente, o que ocasiona a degradação do material, observando-se um escurecimento da amostra que por análise de RMN demonstrou ser uma mistura complexa de produtos. Desta mistura, obtida a temperatura ambiente, foi possível isolar o álcool benzílico protegido **150**, após a mistura ter sido filtrada em celite e concentrada em rota-evaporador. O produto observado **150** deve ser proveniente de uma reação de eliminação da aliltricloroestana (*S*)-**74** (Esquema 49).

Esquema 49. Produto observado após a degradação da aliltricloroestanana (*S*)-**74**.

a. CDCl_3 , -60 a 25 °C.

Quando a reação entre o alilsilano (*S*)-**84** e SnCl_4 é conduzida a -60 °C e o espectro de RMN obtido à mesma temperatura, apenas a aliltricloroestanana e TMSCl são observados.

A análise comparativa entre os espectros de RMN de ^1H do alilsilano e da aliltricloroestanana demonstra que para a aliltricloroestanana (*S*)-**74**, com exceção da metila, todos os sinais sofreram um deslocamento químico para campo mais baixo, quando comparados com os sinais observados para o alilsilano (*S*)-**84** (Figuras 30 e 31). Esta desproteção é explicada pelo fato de estar ocorrendo troca entre os ligantes $-\text{SiMe}_3$ e $-\text{SnCl}_3$, sendo este último muito mais eletronegativo que o ligante de silício e, portanto, o aumento nos valores de δ é previsível e esperado (Figuras 30 e 31). O inesperado efeito de blindagem, caracterizado pela pequena variação no valor de deslocamento químico da metila, que passou de $\delta = 1.30$ ppm no alilsilano (*S*)-**84** para $\delta = 1.28$ ppm na aliltricloroestanana (*S*)-**74**, deve ser resultado de efeitos estereoeletrônicos ocasionados pela formação do anel de 5 membros (Figuras 30 e 31).

Figura 30. Espectro de RMN de ^1H do alilsilano (*S*)-84.

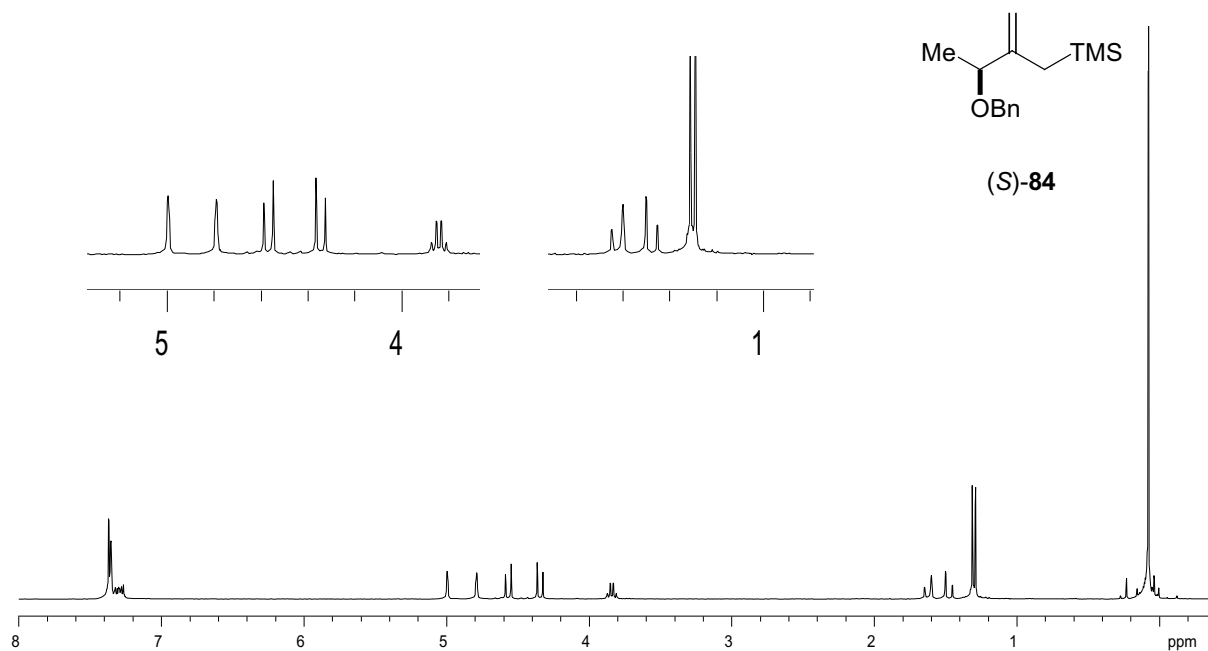
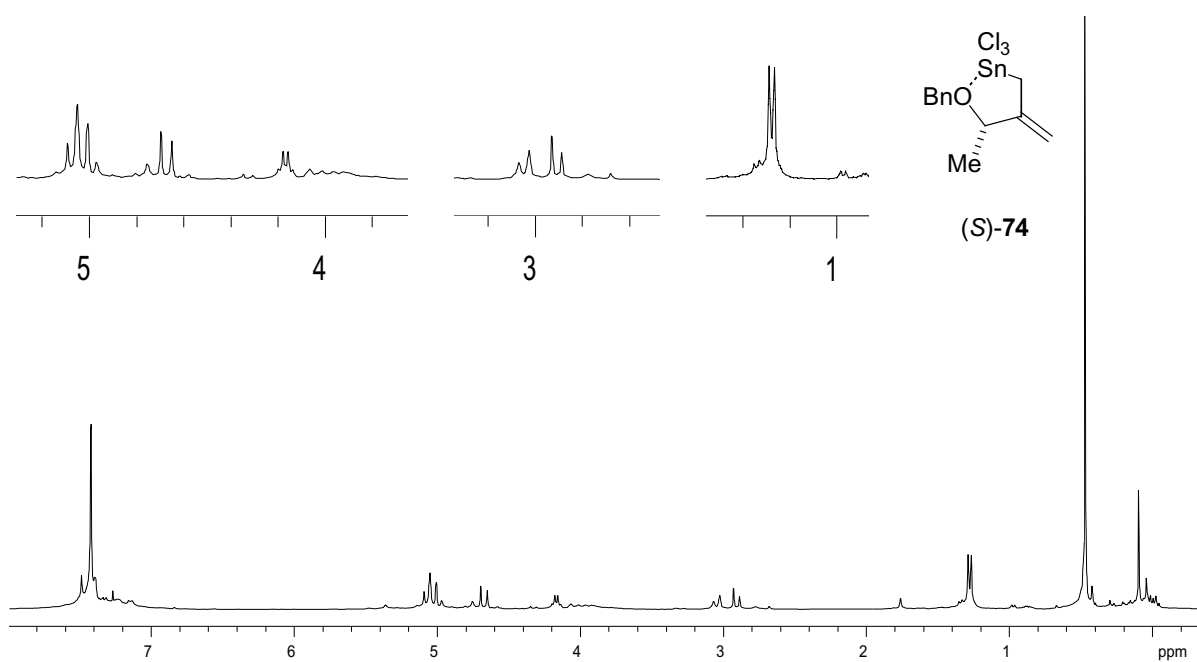
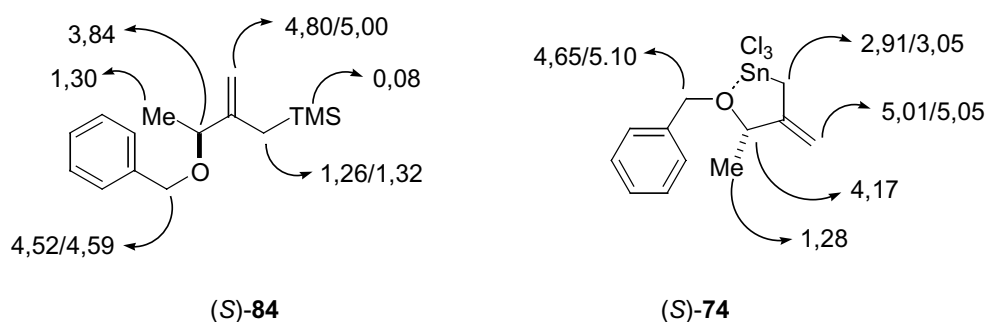


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H da alilestanana (*S*)-74.



Assim como foi observado no estudo anterior de nosso grupo, os hidrogênios vicinais ao oxigênio sofreram um forte deslocamento, devido à complexação deste ao grupo $-\text{SnCl}_3$ (Figura 32).³⁸ Os sinais referentes aos hidrogênios α ao silício aparecem em 1.26/1.32 ppm e na alilestanana em 2.91/3.05 ppm. Observa-se o aparecimento de um sinal em 0.43 ppm que corresponde ao grupo TMSCl .

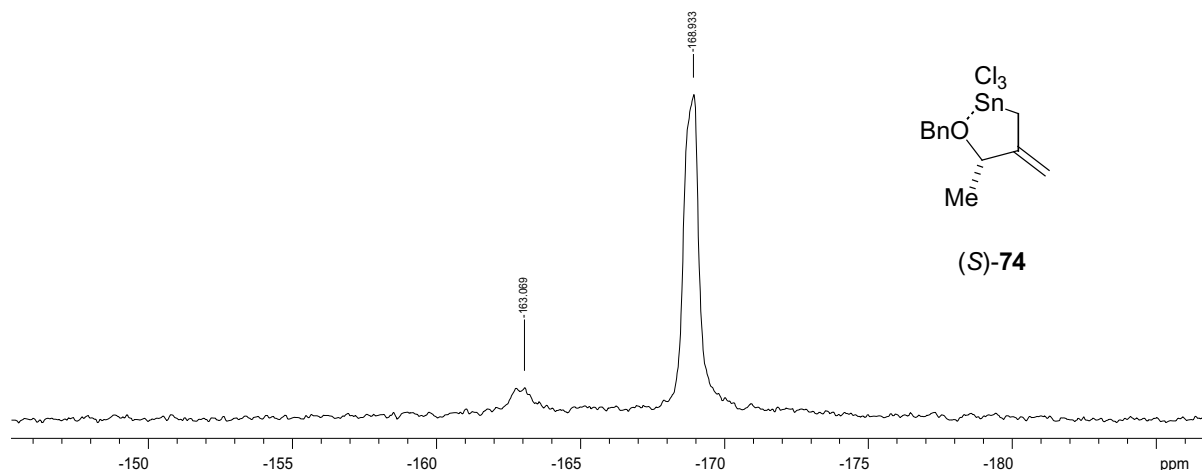
Figura 32. Dados de RMN de ^1H para o alilsilano (*S*)-**84** e para alilestanana (*S*)-**74**.



A desproteção dos sinais referentes ao grupo CH_2 do benzil de 4.52/4.59 ppm no alilsilano para 4.65/5.10 ppm na alilestanana evidenciam a complexação interna, por estarem muito distantes do grupo $-\text{SnCl}_3$.

No espectro de RMN de ^{119}Sn observam-se 2 sinais: $\delta = -163$ ppm e $\delta = -169$ ppm. O sinal $\delta = -169$ ppm refere-se ao átomo de estanho presente na alilestanana (*S*)-**74**. O outro sinal refere-se a uma outra espécie presente em menor quantidade (Figura 33). Todos os espectros de RMN de ^{119}Sn foram realizados utilizando SnMe_4 como referência ($\delta = 0$ ppm).¹⁰⁴

104. Resultados ainda não publicados.

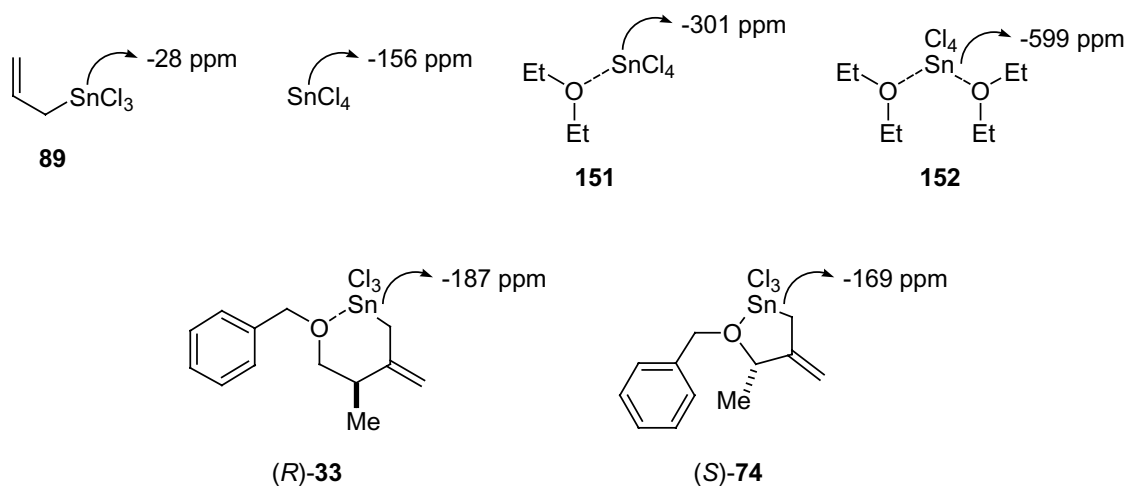
Figura 33. Espectro de RMN de ^{119}Sn da alilestanana (*S*)-**74**.

O deslocamento químico descrito para o estanho na aliltricloroestananana (**89**) é de $\delta = -28$ ppm,³⁸ enquanto que o valor de deslocamento químico para o tetracloreto de estanho é de $\delta = -156$ ppm (Figura 34).¹⁰⁵ Ao se complexar o SnCl_4 a uma molécula de éter etílico, o complexo formado **151** apresenta $\delta = -301$ ppm para o núcleo de Sn, no complexo contendo duas moléculas de éter etílico (**152**) o valor de deslocamento químico é de $\delta = -599$ ppm,¹⁰⁶ o que demonstra o efeito de proteção causado por cada oxigênio, através do compartilhamento dos pares de elétrons não ligantes. Na aliltricloroestananana **33** o valor observado para o átomo de estanho no espectro de RMN de ^{119}Sn é de -187 ppm, caracterizando uma complexação interna. O valor $\delta = -169$ ppm para o átomo de estanho presente na alilestanana (*S*)-**74** é mais uma evidência da complexação intramolecular do mesmo com o oxigênio presente na molécula. Os valores de deslocamento químico estão diretamente relacionados à interação dos elétrons não ligantes do oxigênio com os orbitais vazios do estanho (Figura 34).

105. Fagnou, K.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 26.

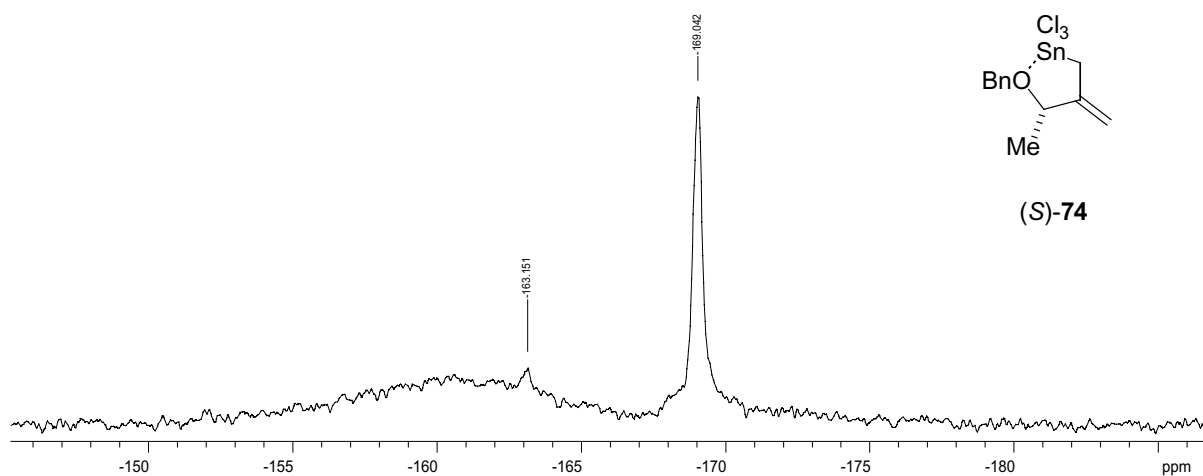
106. Fărcașiu, D.; Leu, R.; Ream, P.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 427.

Figura 34. Valores de deslocamento químico de RMN de ^{119}Sn para alguns compostos.



Ao se adicionar mais um equivalente de SnCl_4 , observa-se o aparecimento de mais um sinal bastante largo que se estende de -150 a -167 ppm (Figura 35), mantendo-se os outros dois sinais inalterados.

Figura 35. Espectro de RMN de ^{119}Sn de (S)-74 e 2 equivalentes de SnCl_4 .



4. Considerações Finais e Conclusões

Os exemplos apresentados neste trabalho demonstram que os níveis de seletividade facial π dependem das configurações absolutas dos aldeídos, bem como das aliltricloroestananas.

Estes resultados sugerem que as relações estereoquímicas entre os substituintes α e β podem conferir influências tanto combinadas (*matched*) quanto antagônicas (*mismatched*) à carbonila. Juntamente a esta situação complexa, a aliltricloroestananana quiral pode adotar uma relação que reforça ou não esta indução.

Uma possível razão para este resultado pode ser atribuído ao envolvimento de estados de transição pericíclicos tipo cadeira e bote torcido energeticamente similares, os quais levam a formação de produtos diastereoisoméricos. Outra possibilidade a se considerar é que as interações não ligantes entre a aliltricloroestananana e o substituinte em α no aldeído podem não ser significantes em estados de transição pericíclicos, levando à formação tanto de produtos de adição Felkin quanto *anti*-Felkin.

Os resultados inerentes à alilestanana **33**, obtidos neste trabalho, foram reunidos aos resultados obtidos pela aluna de mestrado Débora Ribeiro dos Santos e publicados na revista *Tetrahedron Letters*, sob a forma de uma comunicação, em 2003 (Dias, L.C.; Santos, D.R.; Steil, L.J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6861.).⁹⁹ Estes mesmos resultados, juntamente a todos os resultados obtidos pelo grupo, a respeito de adição de alilestananas a aldeídos foram publicados sob a forma de um account, também em 2003, na revista *Arkivoc*, em homenagem aos 70 anos do Prof. Edmundo Ruveda (Dias, L.C.; Giacomini, R.; Meira, P.R.R.; Ferreira, E.; Ferreira, A.A.; Diaz, G.; Santos, D.R.; Steil, L.J. *Arkivoc* **2003**, (x), 240.).¹⁰⁰ Este artigo relata a alta indução 1,4-*syn* observada na adição de aliltricloroestananas quirais a aldeídos quirais α -alquil, β -alcóxi, α -alquil- β -alcóxi *syn* e *anti*, além de aldeídos α -amino-

substituídos.

Os resultados inerentes à alilestanana **74**, obtidos neste trabalho, foram publicados sob a forma de uma comunicação, em 2004 (Dias, L.C.; Steil, L.J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8835.).¹⁰⁷

A partir dos espectros de RMN de ^1H e de ^{119}Sn , foi possível confirmar a formação da aliltricloroestana (*S*)-**74**, bem como a quelação interna entre os grupos $-\text{SnCl}_3$ e $-\text{OBn}$, condições indispensáveis para a proposição dos estados de transição das reações de acoplamento entre as aliltricloroestanas quirais e os aldeídos constantes na primeira parte deste trabalho.

As reações de acoplamento entre aliltricloroestanas e aldeídos deste trabalho podem ser utilizadas da forma como estão descritas ou podem servir de base para unir fragmentos mais complexos na obtenção de alvos sintéticos derivados de policetídeos.

A estereoquímica do composto **127** (Esquema 40) obtido em nosso trabalho corresponde exatamente à do fragmento C17-C25 (**67**) da Bafilomicina A_1 (Figura 19, pág. 38). De modo que esta reação de acoplamento, assim como se apresenta no Esquema 40 ou utilizando fragmentos mais complexos pode, a princípio, ser utilizada na obtenção da Bafilomicina A_1 e análogos.

Os excelentes resultados obtidos no acoplamento entre a aliltricloroestana (*R*)-**74** e o aldeído (*S*)-**76** (Esquema 44), como rendimento e diastereosseletividade, tornam esta reação muito interessante para a obtenção do fragmento C5-C10 (**73**) presente nos antibióticos da família das ansamicinas (Figura 21, pág. 40).

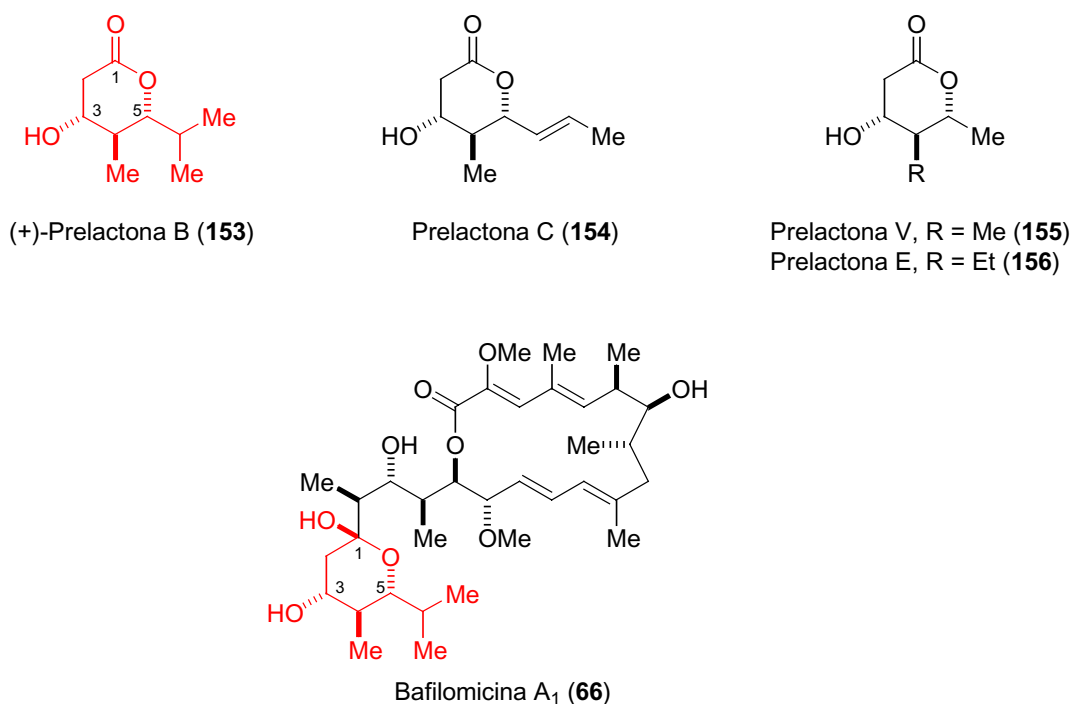
107. Dias, L.C.; Steil, L.J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8835.

Segunda Parte: Síntese Total da (+)-Prelactona B

1. Introdução

As prelactonas **153-156** constituem uma importante classe de δ -lactonas quirais altamente funcionalizadas isoladas de culturas de microorganismos que também produzem macrolídeos policetídeos com destacada atividade farmacológica (Figura 36).^{108,109} A (+)-prelactona B (**153**), uma β -hidróxi δ -lactona que contém um sistema anelar tipo *trans*-dialquilpirano, é um derivado natural com importância biológica, tendo sido isolada em pequena quantidade de uma cultura de *Streptomyces griseus* (que produz a bafilomicina A₁ **66**) por Bindseil e Zeeck em 1993.¹⁰⁸

Figura 36. Prelactonas e bafilomicina A₁.



108. Bindseil, K.U.; Zeeck, A. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 150.

109. Boddien, C.; Gerber-Nolte, J.; Zeeck, A. *Liebigs Ann.* **1996**, 9, 1381.

1.1. Isolamento da prelactona B

A partir de 200 litros de meio de cultura de *Streptomyces Griseus* (cepa Tü 2599 ana 18), Bindseil e Zeeck obtiveram 14,64 g de extrato, que após purificação em coluna cromatográfica, inicialmente em sílica e depois em *sephadex*, forneceu 34 mg da (+)-prelactona B, além de diversas bafilomicinas.¹⁰⁸

1.2. Elucidação estrutural

A estrutura da prelactona B foi sugerida através de análises de RMN de ^1H e de ^{13}C e comparação com os dados obtidos para a prelactona C (**154**). O Espectro de RMN de ^1H mostrou 9 hidrogênios de metilas, 4 metínicos e 2 metilênicos. O espectro de ^{13}C mostrou ainda um sinal referente a uma carbonila de lactona. A determinação da estereoquímica relativa não foi possível de ser realizada diretamente com a prelactona B porque os sinais referentes a H3 e H5 mostraram-se sobrepostos. Entretanto, a análise das constantes de acoplamento do derivado acetilado da prelactona B demonstrou que todos os substituintes apresentavam-se em posição equatorial. A determinação da configuração absoluta foi realizada através de dicroísmo circular.¹⁰⁸

1.3. Importância das prelactonas

A descoberta das prelactonas reforça a hipótese amplamente aceita de uma funcionalização realizada passo a passo no aumento das cadeias policetílicas na

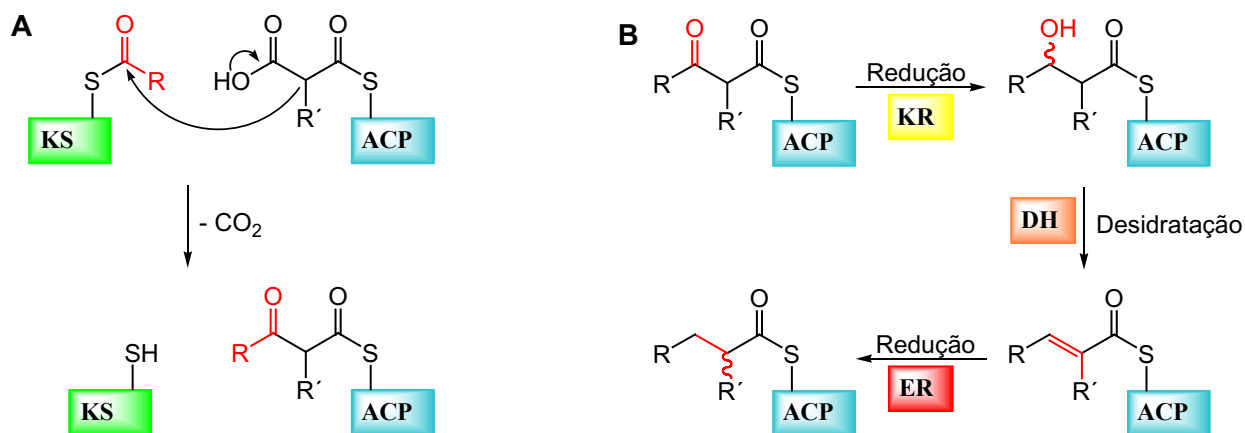
biossíntese de macrolídeos.¹¹⁰ A prelactona B é idêntica no tamanho do anel, padrão de substituição e configuração absoluta, à porção hemiacetal de 6 membros das bafilomicinas. Este oligocetídeo pode representar o fragmento intermediário proveniente das primeiras etapas no processo de biossíntese do policetídeo. Nos casos onde a δ -lactonização é energeticamente favorecida, ocorre uma competição entre este processo e o alongamento da cadeia policetídica.^{110b,111}

Os policetídeos são sintetizados por reações sequenciais realizadas pelas policetídeo sintetases (PKSs), que são sistemas multienzimáticos. A biossíntese ocorre de maneira gradual a partir de fragmentos contendo 2, 3 ou 4 carbonos, como acetil coenzima A (acetil-CoA), propionil-CoA e butiril-CoA, ou seus derivados ativados malonil-CoA, metilmalonil-CoA e etilmalonil-CoA. A etapa-chave da biossíntese das cadeias policetídicas é uma condensação descarboxilativa análoga à biossíntese de ácidos graxos (Figura 37A). Mas, diferentemente da biossíntese de ácidos graxos, na qual cada etapa de alongamento da cadeia é seguida por uma sequência fixa de cetorredução, desidratação e enoil redução, na biossíntese de policetídeos, o processo pode passar por todas estas etapas, algumas ou nenhuma delas (Figura 37B).¹¹² Adicionalmente a esta complexidade funcional, há ainda a possibilidade de formação de centros estereogênicos.

110. (a) Cortes, J.; Wiesman, K.E.H.; Roberts, G.A.; Brown, M.J.B.; Staunton, J.; Leadlay, P.F. *Science* **1995**, 268, 1487. (b) Khosla, C.; Gohake, R.S.; Jacobsen, J.R.; Cane, D.E. *Ann. Rev. Biochem.* **1999**, 68, 219. (c) Esumi, T.; Fukuyama, H.; Oribe, R.; Kawazoe, K.; Iwabuchi, Y.; Irie, H.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4823. (d) Walsh, C.T. *Science* **2004**, 303, 1805.

111. Schwarzer, D.; Marahiel, M.A. *Naturwissenschaften* **2001**, 88, 93.

112. (a) Cane, D.E.; Walsh, T.C.; Khosla, C. *Science* **1998**, 282, 63. (b) Moore, B.S.; Hertweck, C. *Nat. Prod. Rep.*, **2002**, 19, 70.

Figura 37. Organização modular de uma PKS.

(A) Aumento da cadeia. (B) Modificações entre a repetição das etapas de condensação. (KS = Ceto Sintetase; ACP = Proteína Transportadora de Acil; KR = Ceto Redutase; DH = Desidratase; ER = Enoil Redutase)¹¹²

A obtenção das prelactonas por via sintética pode auxiliar na compreensão dos mecanismos de biossíntese de policetídeos.¹¹³

1.4. Sínteses totais da prelactona B

Até o momento, onze sínteses totais da prelactona B foram descritas, sendo seis delas anteriores¹¹⁴⁻¹¹⁹ e quatro posteriores à publicação de nossa síntese.¹²⁰⁻¹²³

Dentre as 6 publicações anteriores à publicação de nosso trabalho, a síntese

113. Kuščer, E.; Raspor, P.; Petković, *Food Technol. Biotechnol.* **2005**, *43*, 403.

114. Hanefeld, U.; Hooper, A.M.; Staunton, J. *Synthesis* **1999**, 401.

115. (a) Fournier, L.; Gaudel-Siri, A.; Kociński, P.J.; Pons, J.M. *Synlett* **2003**, 107; (b) Fournier, L.; Gaudel-Siri, A.; Kociński, P.J.; Pons, J.M. *Synlett* **2003**, 584.

116. Chakraborty, T.K.; Tapadar, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2541.

117. Pihko, P.M.; Erkkilä, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7607.

118. Csáky, A.G.; Mba, M.; Plumet, J. *Synlett* **2003**, 2092.

119. Enders, D.; Haas, M. *Synlett* **2003**, 2182.

120. Yadav, J.S.; Reddy, K.B.; Sabitha, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6475.

121. Aggarwal, V.K.; Bae, I.; Lee, H.-Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9725.

122. Yadav, J.S.; Reddy, M.S.; Prasad, A.R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2133.

123. Salaskar, A.A.; Mayekar, N.V.; Sharma, A.; Nayak, S.K.; Chattopadhyaya, A.; Chattopadhyay, S. *Synthesis* **2005**, 2777.

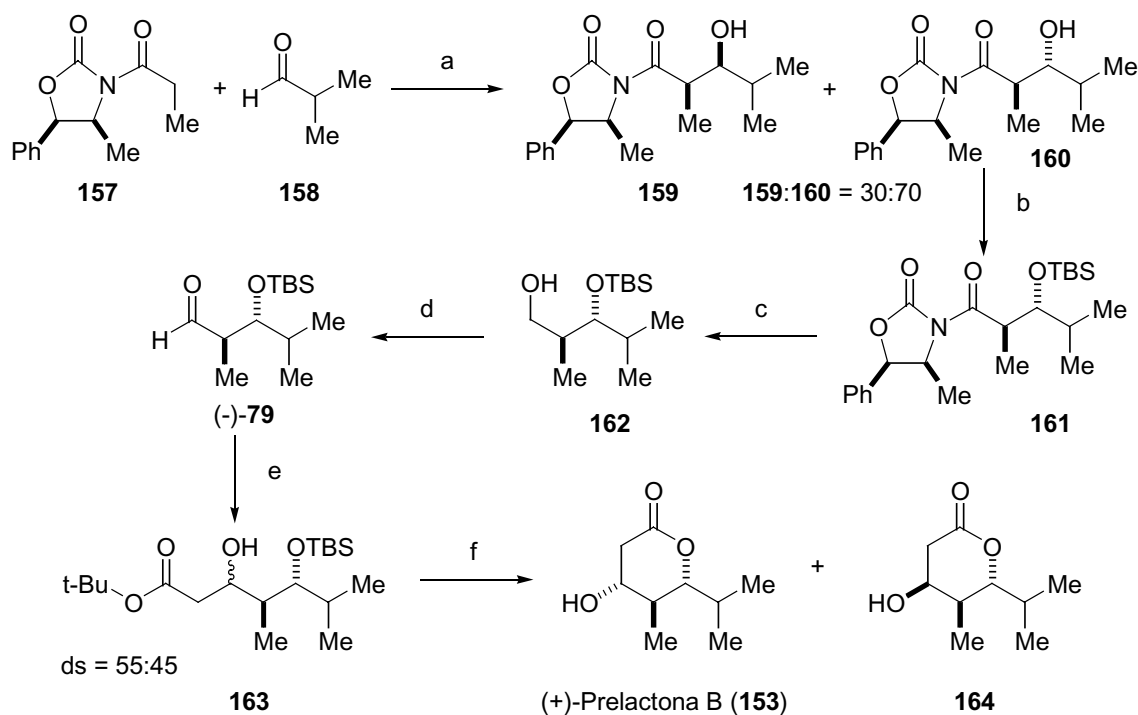
publicada por Pihko e col. foi submetida em junho de 2003,¹¹⁷ a de Csáký e col. em julho de 2003,¹¹⁸ a de Enders e col. em agosto de 2003,¹¹⁹ enquanto o nosso trabalho foi submetido em setembro de 2003.⁸⁸

1.4.1. Síntese de Staunton e colaboradores

A primeira síntese da (+)-prelactona B foi publicada por Staunton e colaboradores em 1999 (Esquema 50).¹¹⁴ Uma das etapas-chave envolveu a reação aldólica entre o enolato de boro da *N*-propioniloxazolidinona **157** e isobutiraldeído (**158**), na presença de Bu₂BOTf, onde se construiu a estereoquímica dos centros quirais em C4 e C5, obtendo-se uma diastereosseletividade de 30:70 (**159:160**), a favor do isômero *anti*. Após separação por cromatografia de coluna, o isômero *anti* **160** teve a sua hidroxila protegida com TBS e o auxiliar quiral removido por clivagem redutiva, obtendo-se o álcool **162**. Este, por sua vez foi oxidado ao aldeído (-)-**79**, com periodinana de Dess-Martin. A outra etapa-chave consiste na adição do enolato de lítio gerado a partir do acetato de *terc*-butila ao aldeído (-)-**79**, o que levou a uma mistura de diastereoisômeros **163** (55:45) em bom rendimento. A mistura de **163** foi tratada com HCl diluído, promovendo a desproteção do grupo TBS e subsequente lactonização. A prelactona B (**153**) e o seu epímero em C3 (**164**) somente puderam ser separados por HPLC de fase reversa.

A prelactona B foi obtida em 31% de rendimento, referente a 6 etapas a partir da oxazolidinona **157** (Esquema 50).

Esquema 50. Rota sintética da síntese total da prelactona B (**153**), por Staunton e colaboradores.



a. 2 eq. Bu_2BOTf , DIPEA, Et_2O , 0 °C, isobutiraldeído, -78 °C, 30 min. 91%.

b. TBSOTf, DIPEA, CH_2Cl_2 , 25 °C, 20 min. 100%.

c. LiBH_4 , H_2O , Et_2O , 25 °C, 45 min. 93%.

d. Dess-Martin, 99%.

e. LDA, $t\text{-BuOAc}$, THF, -78 °C, 1 h, **(-)-79** em THF, -78 °C, 15 min. 98%.

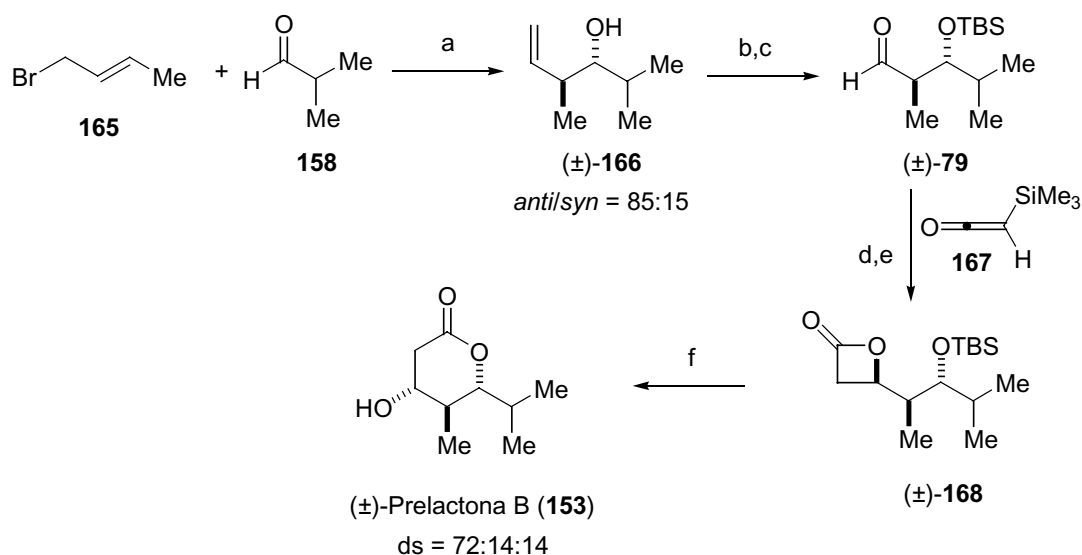
f. HCl, THF, H_2O , 25 °C, 7 dias, 99%.

1.4.2. Síntese de Pons e colaboradores

A única síntese racêmica da prelactona B descrita na literatura foi realizada por Pons e colaboradores em 2003 (Esquema 51).¹¹⁵ Esse trabalho se inicia pela construção dos centros quirais em C4 e C5 através de uma reação entre isobutiraldeído (**158**) e brometo de crotila (**165**) na presença de índio metálico em meio aquoso, o que leva à formação do álcool homoalílico ($\pm$)-**166**, com uma

diastereosseletividade *anti/syn* de 85:15. O álcool **166** foi protegido com TBS e submetido a uma ozonólise, fornecendo o aldeído ($\pm$)-**79**. O centro quiral em C3 na β -lactona ($\pm$)-**168**, foi obtido através de uma cicloadição [2+2] entre o aldeído ($\pm$)-**79** e o sililceteno **167**, catalisada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, seguida de uma dessililação promovida por TBAF, gerando uma mistura diastereoisomérica de 70:20:10, favorecendo o isômero ($\pm$)-**168**. A seguir esta mistura foi submetida a uma desproteção e subsequente formação da lactona de 6 membros após tratamento com $\text{HF}/\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, conduzindo à ($\pm$)-prelactona B, numa mistura diastereoisomérica de 72:14:14, determinada por RMN de ^1H . Não foi possível separar a ($\pm$)-prelactona B dos demais diastereoisômeros. A stereoquímica dos demais isômeros obtidos, bem como os rendimentos das etapas intermediárias não são discutidos no artigo.

Esquema 51. Síntese racêmica realizada por Pons e colaboradores.



a. In , H_2O , 48 h, 88%.

b. TBSOTf, imidazol, DMF, 80 °C.

c. 1) O_3 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1), -78 °C; 2) DMS, refluxo, 16 h.

d. **167**, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, -30 °C a -10 °C, 4 h.

e. TBAF, THF, -80 °C, 45 min.

f. HF, MeCN, 50 °C, 3 h, 71%.

1.4.3. Síntese de Chakraborty e Tapadar

A síntese da (+)-prelactona B de Chakraborty e Tapadar, publicada em 2003,¹¹⁶ apresenta uma resolução cinética de Sharpless do álcool alílico **171** com tetraisopropóxido de titânio e o D-(-)-tartarato de etila (não-natural), gerando o epoxiálcool **172**, em 30% de rendimento (Esquema 52). Nesta etapa, assegurou-se a relação diol 1,3-*anti*, com configuração absoluta necessária para a obtenção da (+)-prelactona B.

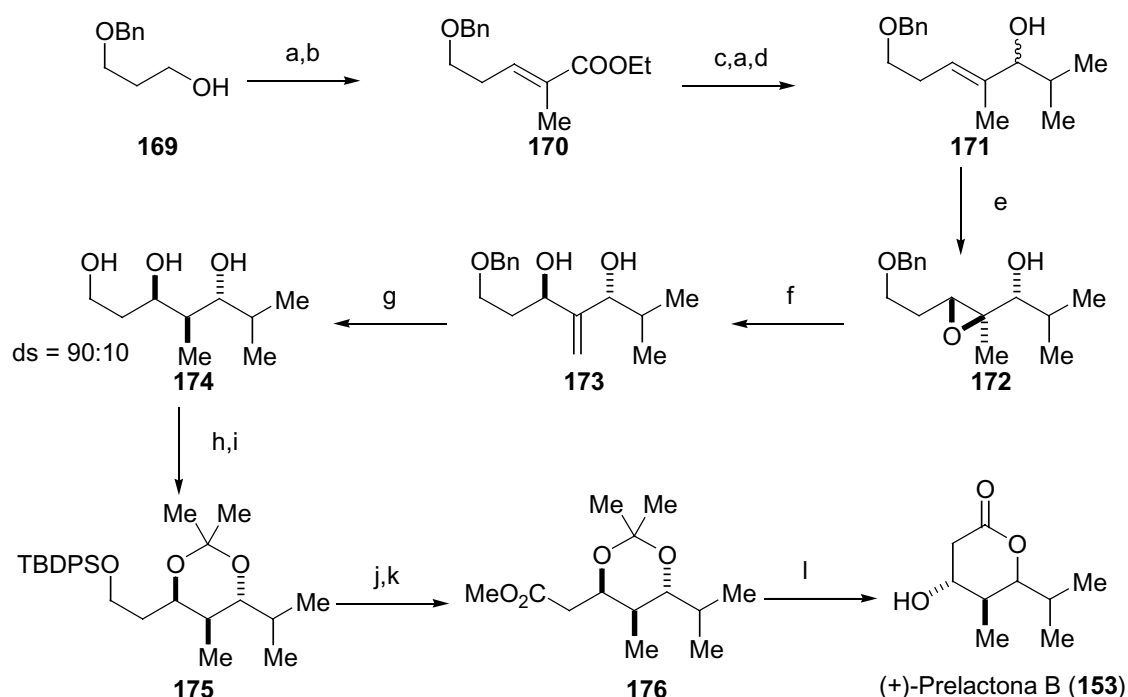
A resolução cinética de álcoois alílicos racêmicos por epoxidação estereosseletiva baseia-se na diferença da velocidade da reação de cada um dos enantiômeros com *tert*-butil-hidroperóxido, catalizada pelo complexo de Ti e D-(-)-tartarato de etila.¹²⁴

A seguir, o anel epóxido foi aberto com cloreto de diciclopentadienil titânio III, gerado *in situ* pelo tratamento de cloreto de diciclopentadienil titânio IV com zinco, e cicloexa-1,4-dieno, conduzindo à olefina **173** (Esquema 52). O terceiro centro quiral foi obtido através da hidrogenação catalítica diastereosseletiva de **173** com H₂ na presença de Pd/C. Apesar de apresentar uma boa diastereosseletividade (90:10), determinada por RMN de ¹H, o rendimento foi de apenas 20%. Nesta mesma etapa, houve a desproteção do grupo benzil, conduzindo ao triol **174**. O triol **174** teve a sua hidroxila primária protegida seletivamente, com TBDPSCl, Et₃N e DMAP, e a seguir, o diol obtido foi convertido ao acetonídeo **175** com 2,2-dimetoxipropano, na presença de CSA (cat.). Remoção do protetor TBDPS com TBAF e subsequente oxidação do álcool primário a ácido, com RuCl₃·3H₂O e NaIO₄, seguido de esterificação com CH₂N₂ forneceu o éster metílico **176**. O éster **176** foi então submetido a uma

124. a) Martin, V.S.; Woodard, S.S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237. b) Gao, Y.; Hanson, R.M.; Klunder, J.M.; Ko, S.Y.; Masamune, H.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

desproteção do grupo acetonídeo com concomitante lactonização, conduzindo ao produto final. A prelactona B foi obtida em 0,35% de rendimento total, referente a 13 etapas a partir do propanodiol protegido **169** (Esquema 52).

Esquema 52. Síntese da prelactona B, por Chakraborty e Tapadar.



a. Swern, -78 a 25 °C, 1,5 h.

b. Ph₃P=C(CH₃)CO₂Et, CH₂Cl₂, 0 a 25 °C, 70% (2 etapas).

c. LiAlH₄, Et₂O, 0 °C, 10 min.

d. iPrMgBr, Et₂O, 0 °C, 10 min, 65% (3 etapas).

e. Ti(OiPr)₄, (-)-DET, TBHP (3,32 M em CH₂Cl₂) 4 Å MS, CH₂Cl₂, -23 °C, 30 min, 30%.

f. Cp₂TiCl₂, Zn, cicloexa-1,4-dieno, THF, -23 a 25 °C, 6 h, 50%.

g. H₂, 10% Pd/C, MeOH, 25 °C, 30 min, 20%.

h. TBDPSCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 a 25 °C.

i. 2,2-Dimetoxipropano, CSA, CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, 91% (2 etapas).

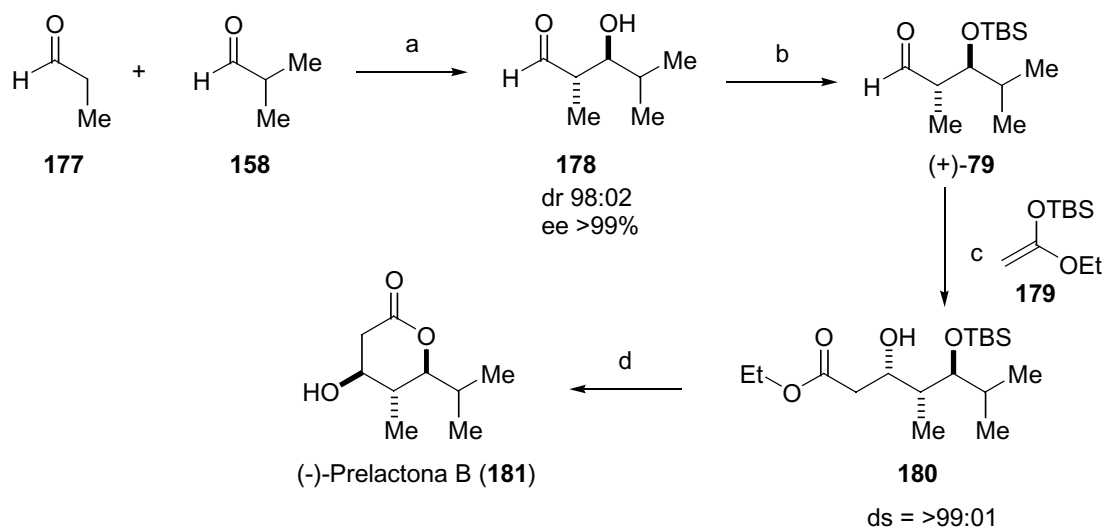
j. TBAF, THF, 0 a 25 °C, 2 h.

k. 1) RuCl₃.3H₂O, NaIO₄, MeCN/CCl₄/H₂O (2:2:3), 25 a 0 °C, 1 h. 2) CH₂N₂, 0 °C, 40% (3 etapas).

l. AcOH/H₂O (4:1), 0 a 25 °C, 2 h, 80%.

1.4.4. Síntese de Pihko e Erkkilä

Em 2003, Pihko e Erkkilä aplicaram a metodologia altamente enantiosseletiva de reações aldólicas diretas catalisadas por *L*-prolina na reação aldólica entre propionaldeído (**177**) e isobutiraldeído (**158**) para construir a relação 1,2-*anti* observada em C4 e C5, necessária para a obtenção da (-)-prelactona B, enantiômero não natural (Esquema 53).¹¹⁷ O hidroxialdeído **178** foi imediatamente submetido a uma proteção com TBSOTf e 2,6-lutidina. O aldeído protegido (+)-**79** foi obtido em 61% de rendimento, com um excesso enantiomérico maior que 98% e seletividade *anti:syn* de 98:2. O terceiro centro quiral e o restante da cadeia carbônica foram obtidos pela adição tipo Mukaiyama do silil ceteno acetal **179** ao aldeído (+)-**79**, na presença de BF₃.OEt₂, conduzindo ao aduto **180** como único isômero observado. A última etapa consiste na desproteção do éter de silício **180** e subsequente lactonização com o sistema HF/H₂O/CH₃CN (Esquema 53). Esta rota conduz ao enantiômero não natural da prelactona B. Para a obtenção da (+)-prelactona B (**153**) seria necessária a utilização de *D*-prolina (não natural, que é cerca de 10 vezes mais cara) como catalisador na reação aldólica direta entre propionaldeído e isobutiraldeído. A (-)-prelactona B (**181**) foi obtida em 22% de rendimento total, referente a 4 etapas a partir do propionaldeído (**177**) (Esquema 53).

Esquema 53. Síntese da (-)-prelactona B, por Pihko e Erkkilä.

a. *L*-prolina (10 mol%), DMF, 40 h, 5 °C.

b. TBSOTf, 2,6-lutidina, Et₂O/CH₂Cl₂ (1:1), -20 °C a 10 °C, 61% (2 etapas).

c. BF₃·Et₂O, (+)-79, CH₂Cl₂ -78 °C, 65%.

d. 48% HF/H₂O/MeCN (1:2:17), 4,5 h, 25 °C, 55%.

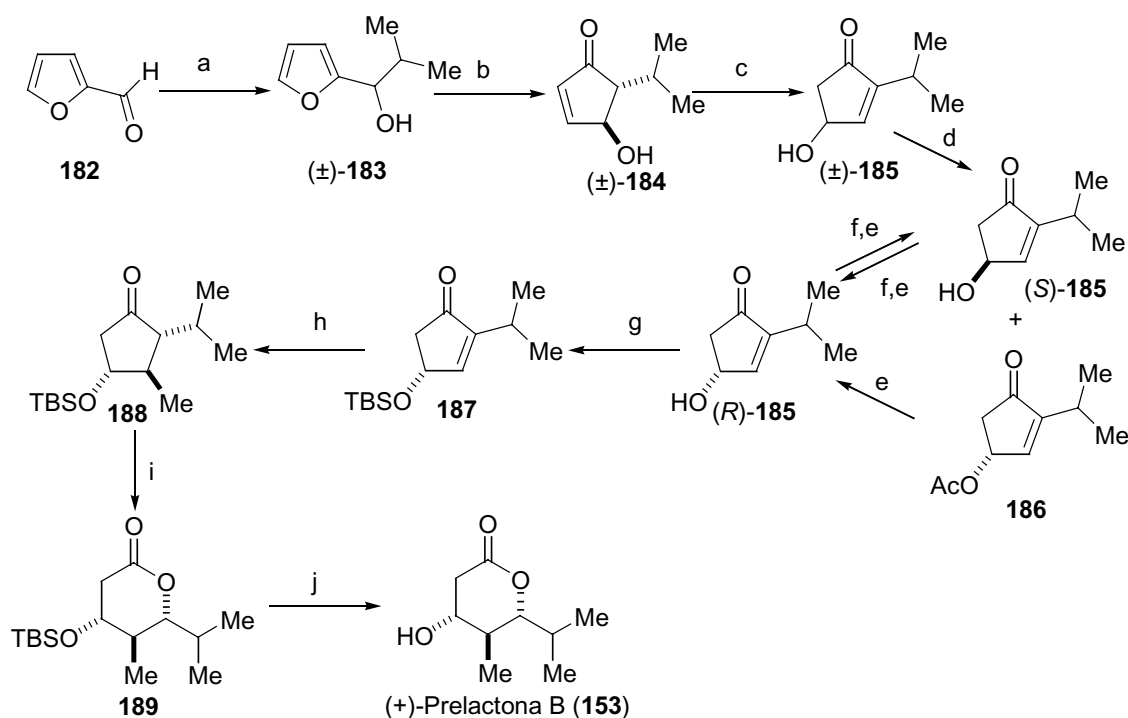
1.4.5. Síntese de Csáky e colaboradores

Outra síntese assimétrica que utiliza uma resolução cinética foi apresentada por Csáky e colaboradores, em 2003 (Esquema 54).¹¹⁸ Esta rota inicia-se pela adição de brometo de isopropilmagnésio ao furfural (182). A seguir, o álcool (±)-183 foi submetido a uma hidrólise ácida, através do tratamento com uma solução de ZnCl₂-HCl (pH 6,0) em dioxano/H₂O, promovendo a formação da hidroxiketona (±)-184, que por sua vez foi tratada com solução tampão fosfato (pH 7,9), promovendo uma migração intramolecular da hidroxila.¹²⁵ Até este ponto, todos os produtos obtidos se apresentaram na forma racêmica. A resolução cinética consiste na reação de acetilação da hidroxila de (±)-185 assistida por PPL (Lipase pancreática suína) em acetato de vinila, apresentando um rendimento de 55% e um excesso enantiomérico

125. Dias, L.C.; Shimokomaki, S.B.; Shiota, R.T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 482.

de 95%, para **186**. Os centros C4 e C5 da (+)-prelactona B foram obtidos pela adição conjugada de dimetil cuprato de lítio ao intermediário protegido com TBS **187**. A etapa seguinte envolveu uma oxidação de Baeyer-Villiger, seguida de desproteção com TBAF, para fornecer a (+)-prelactona B. A (+)-prelactona B foi obtida em 22% de rendimento total, referente a 9 etapas a partir do furfural (Esquema 54).

Esquema 54. Rota sintética para a (+)-prelactona B, por Csáky e colaboradores.

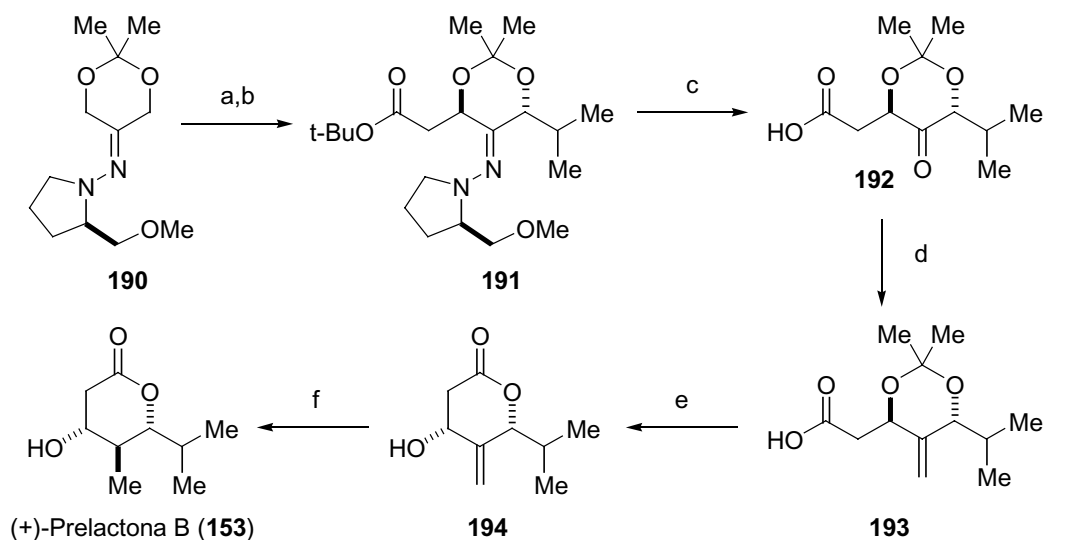


- iPrMgCl, THF, 25 °C, 18 h, 95%.
- ZnCl₂-HCl (pH = 6), dioxano-H₂O, refluxo, 48 h, 85%.
- Tampão fosfato (pH = 8), refluxo, 48 h, 98%.
- PPL (24 U/mg, 250 g/mol), acetato de vinila, 25 °C, 7 dias, 55%.
- Guanidina, MeOH, 25 °C, 98%.
- Ph₃P, DEAD, HCO₂H, THF, 25 °C, 18 h, 90%.
- TBSCl, piridina, DMAP_(cat.), 25 °C, 24 h, 90%.
- Me₂CuLi, Et₂O, 0 °C, 2 h, 90%.
- mCPBA, CH₂Cl₂, refluxo, 18 h, 80%.
- TBAF, THF, 0 °C, 30 min, 90%.

1.4.6. Síntese de Enders e Haas

Em sua síntese assimétrica da (+)-prelactona B, publicada em 2003, Enders e Haas realizaram duas alquilações da hidrazona (*R*)-(+)-1-amino-2-(metoximetil)pirrolidina derivada de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona **190** (Esquema 55).¹¹⁹ Estas alquilações conduzem a uma relação *trans* entre os substituintes em C3 e C5, devido à indução do auxiliar quiral. Remoção do auxiliar quiral em **191**, reação de Wittig com **192** e tratamento de **193** com ácido trifluoracético conduzem à lactona **194**. O centro quiral em C4 foi obtido através de hidrogenação catalítica homogênea, utilizando-se o catalisador de Crabtree, o que levou à formação da (+)-prelactona B (Esquema 55). A prelactona B foi obtida em 29% de rendimento total, referente a 6 etapas a partir da hidrazona **190**.

Esquema 55. Síntese da prelactona B, por Enders e Haas.



a. $t\text{-BuLi}$, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h; iodeto de isopropila, -100 a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 h.

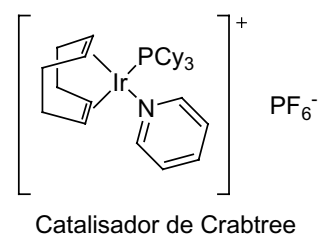
b. $t\text{-BuLi}$, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h; $\text{BrCH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$, -100 a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 h.

c. $(\text{CO}_2\text{H})_2$ (aq), Et_2O , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 78% (3 etapas).

d. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, THF, -78 a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 h, 72%.

e. TFA, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 78%.

f. H_2 , catalisador de Crabtree, CH_2Cl_2 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 67%.



1.4.7. Síntese de Yadav e colaboradores

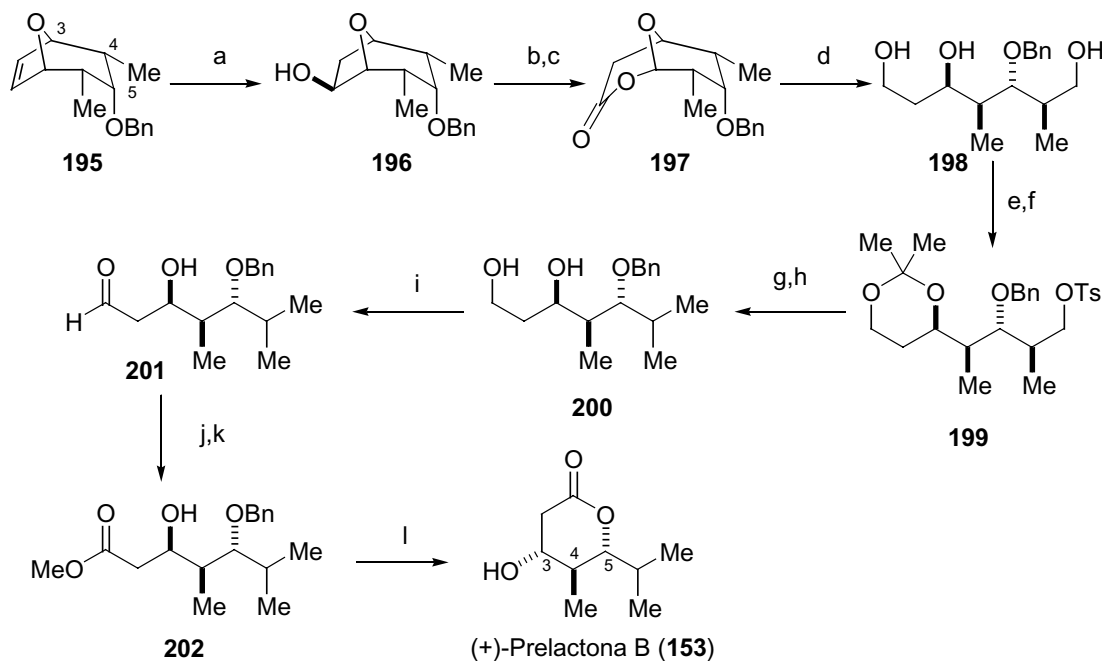
Yadav e col. publicaram sua síntese da (+)-prelactona em 2004, iniciando a síntese pela quebra de simetria do intermediário **195** (Esquema 56), através de uma hidroboração assimétrica, promovida por (-)-diisopinocanfeilborana, obtendo-se desta forma a estereoquímica necessária, tendo em vista que os três centros estereogênicos da molécula em C3, C4 e C5 já estão presentes neste precursor.¹²⁰ A reação de quebra de simetria do intermediário bicíclico **195** já havia sido utilizada por Yadav e col. nas sínteses do fragmento C19-C27 da rifamicina S¹²⁶ e dos fragmentos C1-C7 e C15-C24 do discodermolídeo.¹²⁷

A lactona **197** foi obtida pela oxidação do álcool **196** à cetona correspondente e subsequente oxidação de Baeyer-Villiger (Esquema 56). Após redução com hidreto de lítio e alumínio, o triol **198** foi convertido ao acetonídeo correspondente, que foi tratado com TsCl e Et₃N, conduzindo ao tosilato **199**. O tosilato **199** foi reduzido com LiAlH₄, seguido de desproteção do grupo acetonídeo, conduzindo ao diol **200**, que foi oxidado seletivamente em sua hidroxila primária, utilizando IBX, fornecendo o aldeído **201**. Este aldeído foi convertido no éster metílico **202** por oxidação com NaClO₂ e tratamento *in situ* do ácido formado com diazometano. Hidrogenólise do protetor benzil e concomitante lactonização conduziu à (+)-prelactona B (**153**).

O produto final foi obtido em 25% de rendimento total, referente a 12 etapas a partir da olefina **195** (Esquema 56), que precisa de 3 etapas para ser preparada, a partir de uma cicloadição [4+2] entre furano e 2,4-dibromopentanona.

126. Yadav, J.S.; Rao, C.S.; Chandrashekar, S.; Ramarao, A.V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7717.

127. (a) Yadav, J.S.; Abraham, S.; Reddy, M.M.; Sabitha, G.; Sankar, A.R.; Kunwar, A.C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4713. (b) Yadav, J.S.; Abraham, S.; Reddy, M.M.; Sabitha, G.; Sankar, A.R.; Kunwar, A.C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3453.

Esquema 56. Síntese da (+)-prelactona B por Yadav e colaboradores.

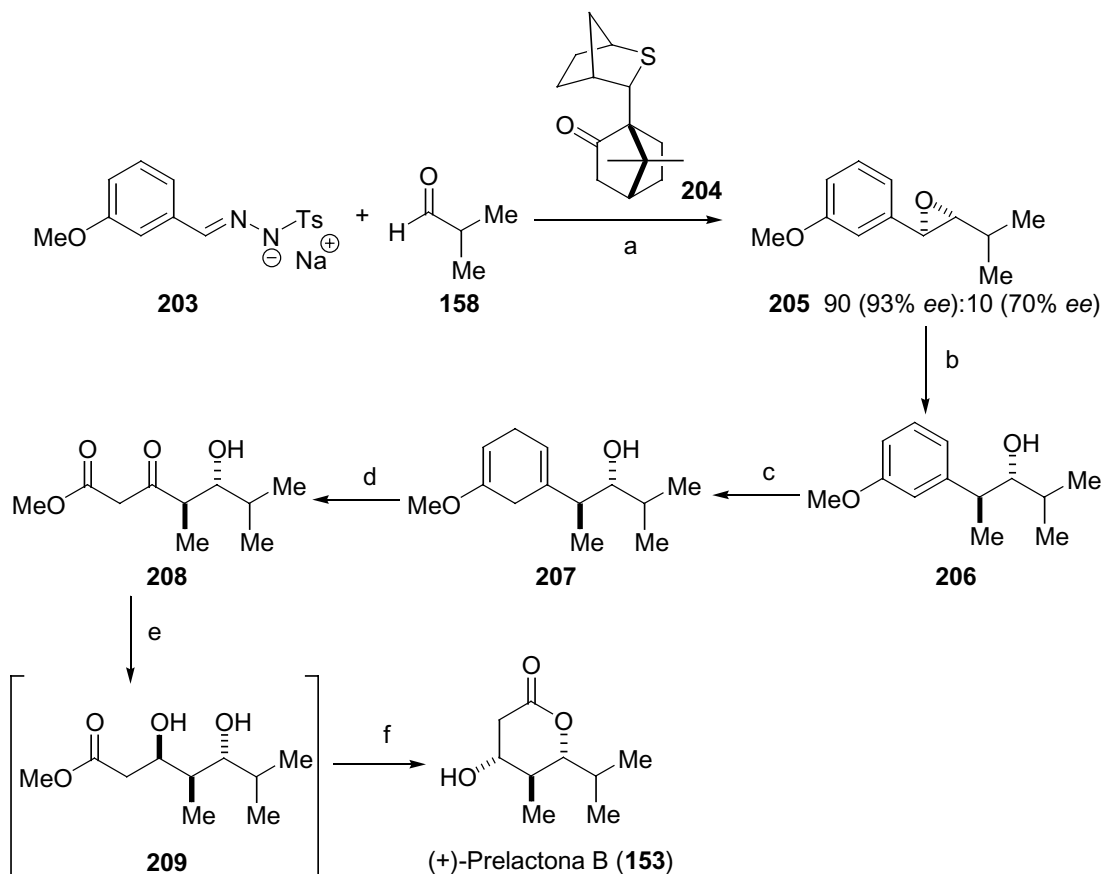
- a. (-)-Ipc₂BH, THF, -23 °C, 23 h; NaOH 3 M H₂O₂ 30%, 25 °C, 6 h, 95%.
- b. PCC, CH₂Cl₂, 25 °C, 3 h, 94%.
- c. *m*-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 25 °C, 10 h, 88%.
- d. LiAlH₄, THF, 0 a 25 °C, 4 h, 85%.
- e. 2,2-dimetoxipropano, CSA, acetona, 25 °C, 3 h, 73%.
- f. TsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 25 °C, 95%.
- g. LiAlH₄, THF, refluxo, 3 h, 92%.
- h. CSA, MeOH, 25 °C, 2 h, 88%.
- i. IBX, DMSO, CH₂Cl₂, 0 a 25 °C, 3 h, 83%.
- j. NaClO₂, NaH₂PO₄·2H₂O, DMSO, H₂O, 25 °C, 30 min.
- k. CH₂N₂, Et₂O, 25 °C, 30 min, 85% (2 etapas).
- l. H₂/Pd(OH)₂, EtOH, 25 °C, 1 h, 93%.

1.4.8. Síntese de Aggarwal e colaboradores

A síntese total da (+)-prelactona B realizada por Aggarwal e col. foi publicada em 2004 (Esquema 57).¹²¹ A indução quiral nesta síntese está baseada na reação de epoxidação assimétrica mediada pelo ilídeo de enxofre derivado de **204**, gerando o

epóxido **205** em 50% de rendimento e seletividade *trans/cis* de 90:10, tendo o isômero *trans* um excesso enantiomérico de 93%. A abertura regioseletiva do anel epóxido foi realizada pela adição de metilcianocuprato de lítio, na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, fornecendo, desta forma a stereoquímica *anti* necessária em C4 e C5, em bom excesso enantiomérico (93%). O álcool **206** foi submetido a uma redução de Birch, com Li, NH_3 e isopropanol (Esquema 57).

Esquema 57. Síntese da (+)-prelactona B, por Aggarwal e colaboradores.



a. **204**, cloreto de benziltrimetilamônio, MeCN, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 40 °C, 36 h, 50%.

b. CuCN, MeLi, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Et_2O , -78 °C, 6 h, 61%, 93% ee.

c. Li, *i*-PrOH, NH_3 , THF, -78 °C, 1 h, 84%.

d. O_3 , piridina, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20 min; Ph_3P , -78 °C a 25 °C, 1 h, 68%.

e. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH/THF, -78 °C, 3 h.

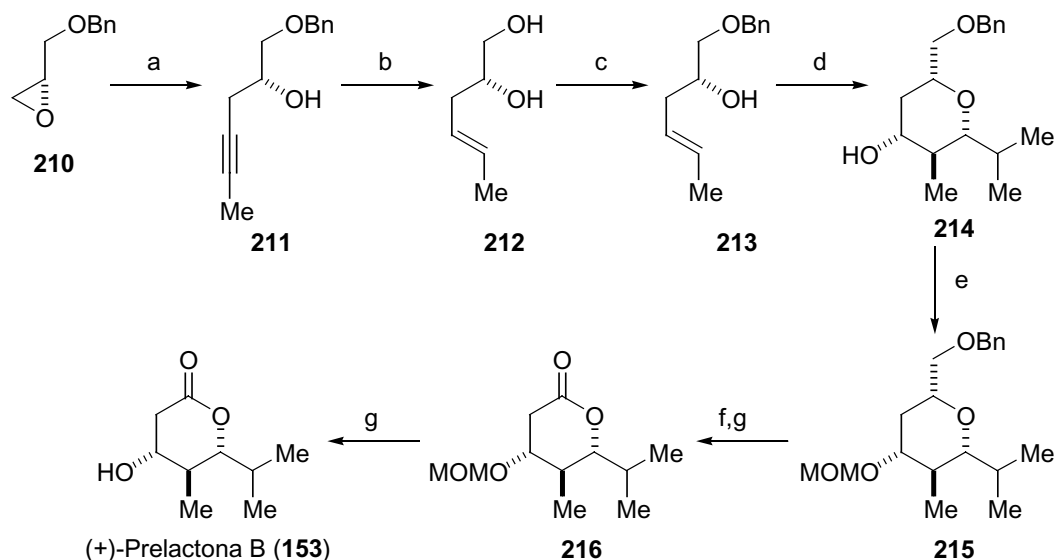
f. H_2O , 25 °C, 66% (2 etapas).

Após a ozonólise do dieno **207**, o β -cetoéster **208** foi submetido a uma redução diastereosseletiva promovida por triacetoxiboroidreto de sódio em ácido acético/THF, obtendo-se desta forma, o centro assimétrico em C3. O tratamento da reação de redução, sob condições ácidas conduziu à formação da (+)-prelactona B. O produto final foi obtido em 11% de rendimento total, referente a 6 etapas a partir do isobutiraldeído (**158**) (Esquema 57).

1.4.9. Segunda síntese de Yadav e colaboradores

Yadav e col. publicaram uma segunda rota sintética para a obtenção da (+)-prelactona B em 2004, a qual utiliza uma ciclização de Prins como etapa chave (Esquema 58).¹²² O trabalho começa pela abertura regioseletiva do epóxido **210** com propinil lítio. A reação de redução seletiva do alcino **211**, conduziu à formação de uma olefina *E*, embora sob estas condições reacionais, também houve a perda do grupo protetor benzil. O diol **212** teve a sua hidroxila primária protegida seletivamente. O álcool homoalílico **213** foi submetido a uma ciclização de Prins com isobutiraldeído, o que levou à formação do anel tetrahidropirano **214**. Após proteção com MOM, **215** sofreu desproteção do grupo benzil e oxidação com PCC. A lactona **216** foi tratada com HCl para fornecer o produto final. A (+)-prelactona B foi obtida em 28% de rendimento total, referente a 8 etapas a partir do epóxido **210** (Esquema 58). O epóxido **210**, por sua vez, foi obtido em 3 etapas a partir do álcool alílico, sendo uma dessas etapas uma resolução cinética.¹²⁸

128. Furrow, M.E.; Schaus, S.E.; Jacobsen, E.N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6776.

Esquema 58. Segunda síntese da (+)-prelactona B, por Yadav e colaboradores.

a. $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CLi}$, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, THF, -78°C , 2 h, 88%.

b. Na, NH_3 liq., THF, 5 h, 86%.

c. BnBr, NaH, DMF, 0 a 25°C , 6 h, 85%.

d. Isobutiraldeído, ácido trifluoracético, 0°C , 3 h; K_2CO_3 , MeOH, 25°C , 1 h, 60%.

e. DIPEA, MOMCl, DMAP, CH_2Cl_2 , 0 a 25°C , 12 h, quantitativo.

f. Li, NH_3 liq., 2 min, quantitativo.

g. PCC, benzeno, refluxo, 5h, 87%.

h. 1 N HCl, THF, 0 a 25°C , 6 h, 84%.

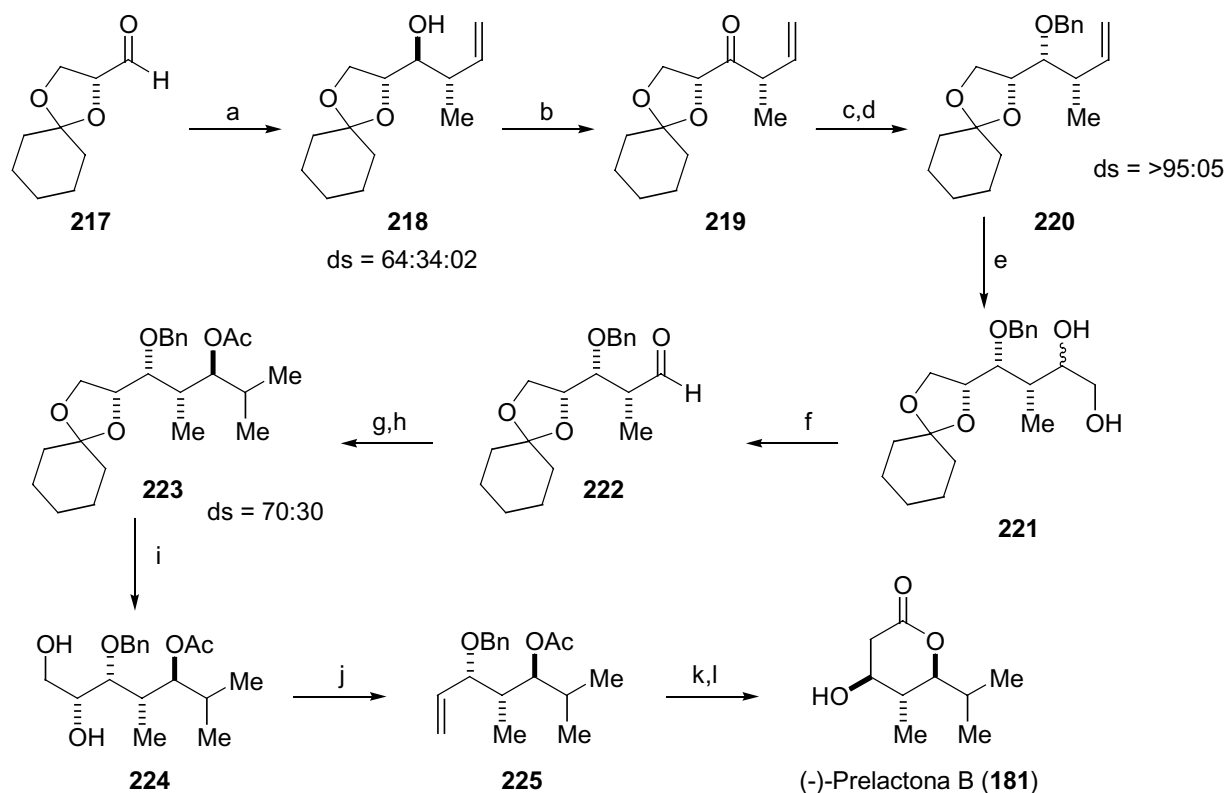
1.4.10. Síntese de Chattopadhyay e colaboradores

A última síntese, descrita na literatura até o momento, publicada em 2005, conduz à obtenção da prelactona B na sua forma não natural. Chattopadhyay e colaboradores utilizaram o derivado 1,2-cicloexilideno do gliceraldeído **217** como fonte de quiralidade (Esquema 59).¹²³

A crotilação mediada por zinco de **217** levou a uma mistura diastereoisomérica de 64:34:02, favorecendo **218**. A hidroxila de **218** foi oxidada a cetona e **219** sofreu uma redução diastereosseletiva com K-selectride, sendo observado apenas um

produto. O álcool formado foi protegido com brometo de benzila e NaH.

Esquema 59. Síntese da (-)-prelactona B, por Chattopadhyay e colaboradores.



- a. Brometo de crotila, Zn, NH_4Cl aq, 85%.
- b. PCC, NaOAc, CH_2Cl_2 , 83%.
- c. K-selectride, THF, -78°C , 75%.
- d. NaH, BnBr, THF, refluxo, 82%.
- e. OsO_4 , NMO, acetona/ H_2O , 86%.
- f. NaIO_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0°C , 92%.
- g. *i*-PrMgBr, THF, 70%.
- h. Ac_2O , piridina, 92%.
- i. Ácido trifluoracético 80% em H_2O , CH_2Cl_2 , 80%.
- j. 1) MsCl, piridina, 25°C ; 2) Zn, NaI, DMF, refluxo, 65%.
- k. 1) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, THF, -78°C ; 2) Na_2CrO_4 , H_2SO_4 , refluxo, 48%.
- l. H_2 , 10% Pd/C, EtOH, 90%.

A olefina **220** foi submetida a uma dihidroxilação com OsO_4 e NMO, gerando o

diol **221**. O diol **221** foi convertido ao aldeído **222** através de uma clivagem oxidativa promovida por NaIO_4 . A este aldeído adicionou-se brometo de isopropilmagnésio, formando uma mistura diastereoisomérica de 70:30, favorecendo o produto de adição anti-Felkin. Esta mistura diastereoisomérica só pôde ser separada após a conversão nos respectivos acetatos. A hidrólise do cetel **223** levou à formação do diol **224**, que foi convertido à olefina **225** através de uma reação com cloreto de mesila, em piridina, seguida de uma reação de redução com zinco, na presença de iodeto de sódio. A seguir, a olefina obtida foi submetida a uma hidroboração com $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ e subsequente oxidação com dicromato de potássio e ácido sulfúrico. A lactona formada teve o seu protetor benzil removido por uma reação de hidrogenólise, obtendo-se desta forma a (–)-prelactona B.

A (–)-prelactona B (**181**) foi obtida em 2,2% de rendimento total, referente a 14 etapas a partir do gliceraldeído protegido **217** (Esquema 59). O gliceraldeído protegido **217**, por sua vez, foi obtido em 2 etapas a partir do manitol.¹²⁹

129. Chattopadhyay, A.; Mamdapur, V.R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 585.

2. Objetivos

Uma síntese assimétrica eficiente e flexível da (+)-prelactona B é essencial para disponibilizar material para estudos biológicos, além de permitir a obtenção de análogos com potencial atividade e aplicação farmacológica. Desta forma, o objetivo desta parte do trabalho é propor uma rota sintética curta e eficiente para a obtenção da (+)-prelactona B (**153**), que permita inclusive o acesso a outras prelactonas, bem como a derivados que possam apresentar potencial relevância para estudos biológicos.^{130,131}

130. (a) Dias, L.C.; de Oliveira, L.G.; de Sousa, M.A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 265; (b) Dias, L.C.; de Oliveira, L.G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3951; (c) Dias, L.C.; de Sousa, M.A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5625. (d) Dias, L.C. Meira, P.R.R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4762. (e) Dias, L.C.; de Oliveira, L.G.; Vilcachagua, J.D.; Nigsch, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2225

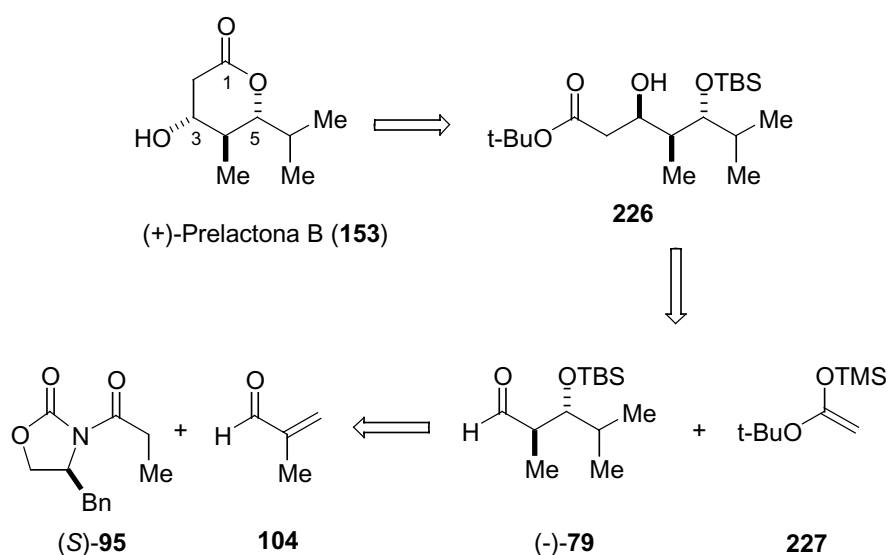
131. (a) Dias, L.C.; Meira, P.R.R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 185; (b) Dias, L.C.; Meira, P.R.R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1593. (c) Dias, L.C.; Meira, P.R.R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8883.

3. Análise Retrossintética

A proposta inicial previa a construção do centro quiral em C3 e a formação da ligação entre C2 e C3 através de um acoplamento entre uma aliltricloroestananona e o aldeído (-)-**79**, entretanto após os resultados observados para o acoplamento entre o aldeído **79** e a aliltricloroestananona aquiral **75** (Esquema 38, pág. 66), resolvemos mudar a estratégia sintética.

A análise retrossintética (Esquema 60) mostra que a prelactona B pode ser obtida a partir de uma lactonização de **226**. O hidroxiéster **226** por sua vez pode ser obtido através de uma reação aldólica do tipo Mukaiyama entre o sililcetenaoacetal **227** (derivado do acetato de *terc*-butila) e o aldeído (-)-**79**. O aldeído (-)-**79** pode ser preparado a partir de uma reação aldólica *anti*-seletiva entre a *N*-propioniloxazolidinona (*S*)-**95** e metacroleína (**104**).

Esquema 60. Análise retrossintética da (+)-prelactona B.



A utilização da oxazolidinona comercialmente disponível **95** como ponto de

partida torna esta rota sintética bastante atraente por permitir a possibilidade de reutilização do auxiliar quiral, após a sua remoção, assim como por conduzir a derivados da prelactona com cadeias saturadas, insaturadas e anéis aromáticos, que se constitui em uma clara limitação das sínteses descritas anteriormente.

Nesta proposta sintética, a maior dificuldade é a obtenção do aldeído 1,2-*anti* dissustituído, já que não existem muitas metodologias eficientes e versáteis para a obtenção deste tipo de estereoquímica relativa.

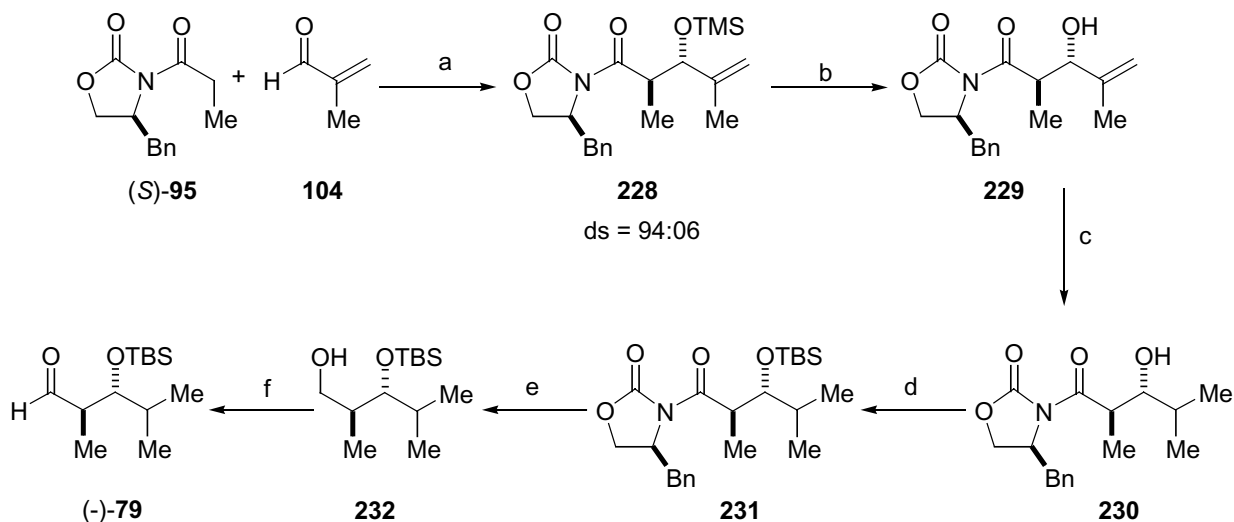
4. Resultados e Discussão

Para a preparação da (+)-prelactona B utilizou-se o mesmo procedimento aplicado na preparação do aldeído (+)-**79**, descrito anteriormente no capítulo 3.2, tendo em vista que o enantiômero deste é um intermediário chave em nossa rota sintética.⁸⁴ Este mesmo aldeído foi utilizado anteriormente no estudo da dupla diastereosseletividade em reações de acoplamento com alilsilanos.

A reação aldólica *anti* entre a oxazolidinona (*S*)-**95** e metacroleína (**104**), ocorreu na presença de MgCl₂, NaSbF₆, Et₃N e TMSCl, em AcOEt, conduzindo ao produto de aldol sililado **228**, apresentando diastereosseletividade de 94:06 (Esquema 61).^{84,132} Optou-se por esta metodologia por conduzir ao isômero *anti* e por ser de grande simplicidade de execução.

Esta diastereosseletividade se deve ao fato do enolato de magnésio da *N*-propioniloxazolidinona (*S*)-**95** possuir geometria *Z* e por se tratar de um processo controlado pela quelação do aldeído ao magnésio. O aldeído, então, se aproxima do enolato pela face menos impedida, oposta ao grupo benzil do auxiliar quiral (Esquema 61).

132. (a) Walker, M.A.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747. (b) Roush, W.R.; Bannister, T.D.; Wendt, M.D.; Jablonowski, J.A.; Scheidt, K.A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4275.

Esquema 61. Obtenção do aldeído (-)-**79**.

a. MgCl_2 , NaSbF_6 , Et_3N , TMSCl , AcOEt , 25°C .

b. MeOH , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 25°C , 77% (2 etapas).

c. H_2 , Pd/C , AcOEt , 99%.

d. TBSOTf , 2,6-Lutidina, THF , 0°C , 99%.

e. LiBH_4 , H_2O , Et_2O , 25°C , 80%.

f. Swern, -78°C , 95%.

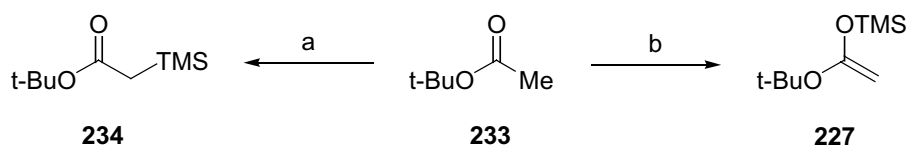
O produto de aldol **228** teve o seu protetor TMS removido com MeOH e quantidade catalítica de ácido trifluoracético, obtendo-se a β -hidroxiimida **229**, em 77% de rendimento referente a duas etapas (Esquema 61). Após a desproteção, o substrato foi submetido a uma hidrogenação catalítica na presença de Pd/C 10%, em AcOEt , fornecendo o correspondente aldol saturado **230** em 99% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica. A proteção da hidroxila foi realizada com TBSOTf , na presença de 2,6-lutidina, em THF , obtendo-se a imida protegida **231** com um rendimento de 99%. O produto **231** foi submetido a uma clivagem redutiva com $\text{LiBH}_4/\text{H}_2\text{O}$, em éter etílico, apresentando um rendimento de 80% para o álcool **232**. Nesta etapa recuperou-se o auxiliar quiral (S)-**102**, possibilitando a sua reutilização. O álcool primário **232** sofreu uma oxidação sob as condições de Swern,

gerando o aldeído (-)-**79**, que foi utilizado na etapa seguinte imediatamente após o seu preparo e sem prévia purificação (Esquema 61).

A metodologia descrita neste trabalho para a obtenção do aldeído (-)-**79** se mostrou bastante eficiente, apresentando uma diastereosseletividade de 94:06, enquanto outras metodologias utilizadas anteriormente (no contexto da síntese da prelactona B) para preparar este aldeído conduziram a misturas com diastereosseletividades de cerca de 50:50 a 67:33.

Para a construção do centro quiral em C3 e a homologação da cadeia carbônica através de uma reação aldólica tipo Mukaiyama,¹³³ necessários para a obtenção da prelactona B, foi preciso preparar o silil ceteno acetal **227** (Esquema 62). A primeira condição utilizada foi o tratamento do acetato de *tert*-butila (**233**) com LDA, seguido da adição de TMSCl, conforme procedimento descrito na literatura.¹³⁴ Sob esta condição obteve-se o silil éster **234** como produto, que pode ser confirmado pela análise dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C.¹³⁵ Ao se utilizar outro agente enolizante como LiHMDS, observou-se a formação do mesmo produto (**234**). Este problema foi contornado utilizando KHMDS, conduzindo a uma O-sililação, em 75% de rendimento após a destilação sob pressão reduzida (Esquema 62).

Esquema 62. Obtenção do silil ceteno acetal **227**.



a. LDA, THF, -78 °C; TMSCl, 52%.

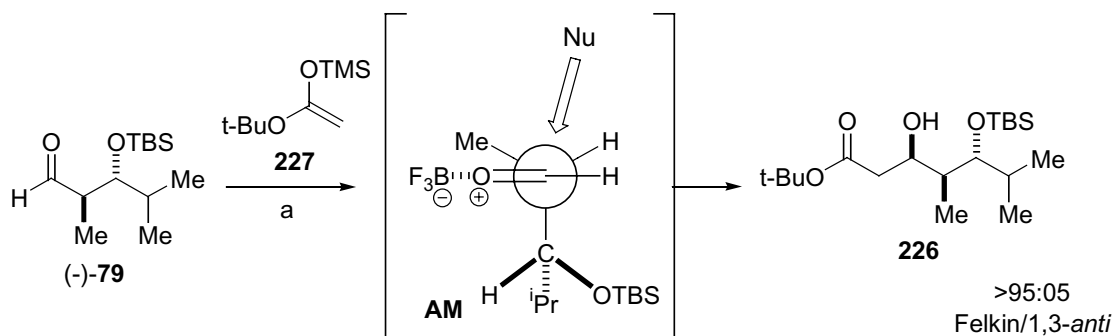
b. KHMDS, THF, -78 °C; TMSCl, 75%.

133. (a) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Naraska, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503. (b) Denmark, S.E.; Beutner G.L.; Wynn, T.; Eastgate, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3774. (c) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J.M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65. (d) Arya, P.; Qin, H.P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 917.

134. Ishihara, K.; Miyata, M.; Hattori, K.; Tada, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520.

O aldeído (-)-**79** foi submetido a uma reação aldólica tipo Mukaiyama, promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, com o silil ceteno acetal **227**, gerando o aduto de aldol **226** em 75% de rendimento e com uma diastereosseletividade $>95:05$ (Esquema 63).²² Este resultado pode ser explicado pelo modelo de α,β -estereoindução **AM** (Esquema 63), o qual mostra a formação preferencial do produto Felkin/1,3-*anti*, obtido pelo ataque do nucleófilo à face *re* do aldeído complexado com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.²² A preferência facial da carbonila de um aldeído *anti*-substituído é previsível, desde que os fatores que governam tanto a indução assimétrica 1,2- quanto a 1,3- reforçam-se mutuamente no sentido de uma adição tipo Felkin.²²

Esquema 63. Reação aldólica entre o aldeído (-)-**79** e o silil ceteno acetal **227**.



a. **227**, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 75%.

O sentido da indução assimétrica 1,2 em grande parte das adições nucleofílicas a aldeídos contendo um centro quiral α -metil é consistente com as previsões realizadas pelo modelo de Felkin-Anh.¹²⁻¹⁴ O ponto principal deste modelo de estado de transição é a minimização das interações não-ligantes entre o nucleófilo e os substituintes na posição α à carbonila. Os substituintes ligados à posição α possuem características eletrônicas similares, mas diferentes tamanhos. Esta diferença faz com

135. El Kadib, A.; Asgatay, S.; Delpech, F.; Castel, A.; Rivière, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4699.

que a conformação que favorece um ataque nucleofílico à carbonila seja aquela na qual o maior substituinte está alinhado *anti* à ligação que está sendo formada e o grupo metil está *syn* com a carbonila, conforme pode-se observar no estado de transição **AM** (Esquema 63). Nesta conformação, as interações estéreas entre o nucleófilo e os substituintes α são minimizadas, considerando-se que o nucleófilo segue a trajetória proposta por Bürgi-Dunitz.¹³

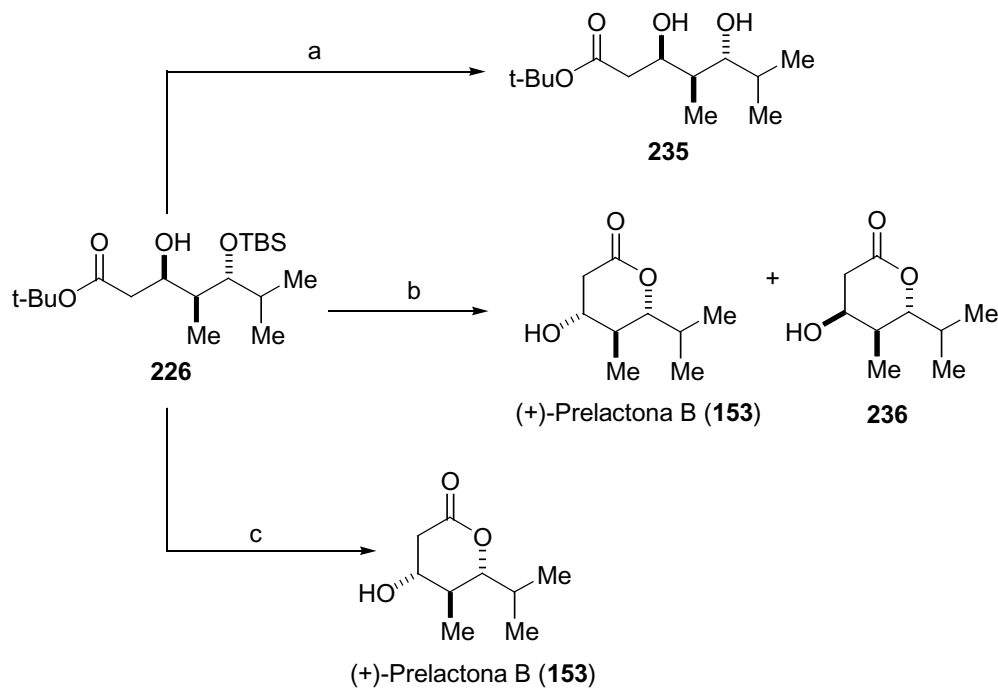
Os maiores níveis de estereoindução 1,3 são obtidos em reações adólicas do tipo Mukaiyama de enolsilanos promovidas por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.¹³⁶ A preferência facial imposta à carbonila pelo substituinte β -heteroátomo geralmente resulta na formação preferencial do diastereoisômero 1,3-*anti*.^{22,137} Este resultado pode ser explicado através de um modelo de indução 1,3-polar, baseado principalmente na minimização de dipolo entre a carbonila do aldeído e o substituinte β -alcóxi, bem como na minimização das interações não-ligantes entre o nucleófilo e a cadeia na posição α à carbonila.

Algumas tentativas de remoção do grupo protetor TBS em **226**, e subsequente lactonização, não levaram à prelactona B, mas a uma mistura complexa de produtos. Quando **226** foi tratado com TsOH em benzeno, sob refluxo, observou-se a formação de traços do produto de desproteção **235**, sem haver lactonização, havendo recuperação do material de partida (Esquema 64). Ao se utilizar $\text{HF}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ observou-se a formação de prelactona B e do seu epímero em C3 **236**. Este epímero pode ser proveniente de uma reação de retro-aldol e subsequente reação adólica promovidas pelo meio ácido (Esquema 64). A perda de seletividade nesta reação aldólica promovida pelo meio ácido é decorrente de um estado de transição cíclico, diferentemente de **AM**. Dentre as condições utilizadas, o tratamento de **226** com $\text{HCl}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ a temperatura ambiente gerou a prelactona B (**153**) em 77% de

136. Gennari, C. *Comprehensive Organic Synthesis: Additions to C-X π -Bonds Part 2*; Trost, B. M., Fleming, I., Heathcock, C.H.; Pergamon Press: New York, 1991; Capítulo 2.4.

rendimento para esta sequência de duas etapas (Esquema 64).⁸⁸

Esquema 64. Obtenção da (+)-prelactona B.



a. TsOH, benzeno, refluxo, 2 h, traços.

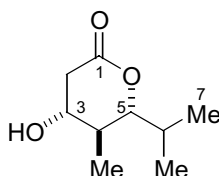
b. HF/CH₃CN/H₂O, 25 °C.

c. HCl/THF/H₂O, 25 °C, 77%.

Desta forma obtivemos o produto final desejado, com todas as características físicas e espectroscópicas (Tabela 3) idênticas aos dados publicados na literatura.^{108,114-123}

137. Bonini, C.; Esposito, V.; D'Auria, M.; Righi, G. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13419.

Tabela 3. Comparação entre os dados de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C (CDCl_3) obtidos para (+)-Prelactona B sintética (**153**) e (+)-Prelactona B natural.¹⁰⁸



(+)-Prelactona B (**153**)

Posição	δ (ppm), mult., J [Hz] Prelactona B Natural 200 MHz	δ (ppm), mult., J [Hz] Prelactona B Sintética 500 MHz	δ (ppm) Prelactona B Natural 50.3 MHz	δ (ppm) Prelactona B Sintética 125 MHz
1	--	--	170.9	171.2
2a	2.48, dd, 17/7	2.46, dd, 17.2/7.9	39.1	38.9
2b	2.94, dd, 17/6	2.90, dd, 17.2/5.8	--	--
3	3.75, m	3.75, m	69.8	69.8
4	1.75, ddq, 10/7/6	1.73, ddq, 10.4/8.2/6.7	39.0	38.9
5	3.75, m	3.75, m	86.2	86.2
6	1.99, dsept, 6.5/2	1.97, dsept, 6.9/2.1	- ^a	28.9
7	0.92, d, 6.5	0.91, d, 6.8	20.0	20.0
4-CH ₃	1.02, d, 6.5	1.05, d, 6.7	14.0	14.0
6-CH ₃	1.10, d, 6.5	1.07, d, 6.8	13.6	13.6
OH	--	2.60, sl	--	--

a. Curiosamente, os autores do artigo que relata o isolamento da (+)-Prelactona B não descrevem o valor de deslocamento químico de RMN de ^{13}C para o carbono C6, embora todos os trabalhos de síntese da prelação B apresentem o valor de $\delta = 28.9$ ppm para C6.

Dados físicos selecionados para (+)-prelação B (**153**) sintética:

R_f = 0.40 (AcOEt:Hexano, 2:1); lit.¹⁰⁸ **R_f** = 0.38 (AcOEt:Hexano, 2:1)

P.F. = 97-98 °C; lit.¹¹⁷ **P.F.** = 98-99 °C

[α]_D²² +39.1 (c 0.6, MeOH); lit.¹⁰⁸ **[α]_D²⁰** +38.3 (c 0.6, MeOH)

IV (Nujol): λ_{max} 3466, 2360, 2341, 1722, 998 cm^{-1} ; lit.¹⁰⁸ **IV (KBr):** λ_{max} 3440, 2980, 1720, 1010 cm^{-1}

Massa de alta resolução: calc. para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ [M^+]: 172.1099; encontrado: 172.1107

5. Conclusões

Os dados espectroscópicos e físicos [RMN de ^1H e ^{13}C , IR, $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$, Rf] para a (+)-prelactona B (**153**) são idênticos aos dados da literatura.^{108,114-123} A síntese consiste de 7 etapas a partir da *N*-propioniloxazolidinona comercial (*S*)-**95**, produzindo o produto desejado em 33% de rendimento total. Comparando todas as sínteses relatadas na literatura, a nossa rota se mostra como sendo a mais eficiente em relação ao rendimento global.

A utilização da oxazolidinona comercialmente disponível **95** como ponto de partida torna esta rota sintética bastante atraente por permitir a possibilidade de reutilização do auxiliar quiral, após a sua remoção, assim como por conduzir a análogos da prelactona B contendo uma ligação dupla na cadeia lateral, ou cadeias saturadas preparados a partir destes e ainda para análogos contendo anéis aromáticos na cadeia lateral, que se constitui em uma clara limitação das sínteses descritas anteriormente.

A síntese total da (+)-prelactona B foi publicada na revista *Tetrahedron: Asymmetry*, em 2004 (Dias, L.C.; Steil, L.J.; Vasconcelos, V.A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 147.).⁸⁸

6. Experimental da Primeira Parte

6.1. Reagentes e solventes

As reações envolvendo condição anidra foram realizadas sob atmosfera de argônio, em balão previamente flambado. Trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina, 2,6-lutidina, dimetilsulfóxido, piridina, tetracloreto de estanho, tetracloreto de titânio e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso, sob atmosfera inerte. Tetrahidrofurano foi tratado com sódio metálico e benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Metacroleína, isobutiraldeído, acetato de etila, cloreto de propionila, cloreto de oxalila e cloreto de trimetilsilila foram destilados imediatamente antes do uso. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio.

6.2. Métodos cromatográficos

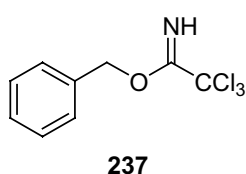
As cromatografias de adsorção em coluna (cromatografia *flash*) foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich e Acros (70 - 230 mesh e 230 - 400 mesh). Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações.

6.3. Métodos espectrométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C) foram obtidos nos aparelhos, Varian Gemini 300 e Varian Inova 500. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelos sinais de clorofórmio deuterado ou benzeno deuterado. A

multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN de ^1H foi indicada segundo a convenção: s (singlete), sl (singlete largo), d (dubleto), dd (duplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto), t (triplete), dt (duplo triplete), ddt (duplo duplo triplete), ddq (duplo duplo quarteto), td (triplo dubleto), q (quarteto), dq (duplo quarteto), qt (quinteto), st (sexteto), sp (septeto) e m (multiplete).

Tricloroacetimidato de benzila (237)



Em um balão de 50 mL foram adicionados 3,5 g (25,34 mmol) de álcool benzílico e 35 mL de CH_2Cl_2 . A solução resultante foi levada a -15°C (banho de etilenoglicol/ CO_2) e então, adicionados 35 mL de solução aquosa de KOH 50% e 0,015 g (quantidade catalítica) de hidrogenossulfato de *n*-tetrabutilamônio. Após 5 minutos, adicionou-se 3,1 mL (30,38 mmol) de tricloroacetetonitrila gota a gota e a reação foi mantida nesta temperatura por 30 minutos. Em seguida, a reação foi levada à temperatura ambiente e mantida durante 30 minutos. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 x 35 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , concentrada até um terço do volume inicial, filtrada em celite (2 cm) e concentrada novamente. O produto obtido apresentou alto grau de pureza após análise por cromatografia gasosa e/ou por RMN de ^1H não necessitando de purificação. A massa resultante foi de 7,0 g na forma de um óleo amarelado com rendimento de 98%.

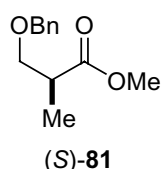
R_f: 0,42 AcOEt/hexano 25%.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3340, 3090, 3066, 2949, 2885, 1666, 1586, 1498, 1455, 1379, 1291, 1212, 1073, 1029, 994, 907, 888, 827, 795, 736, 712, 648.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 5.37 (s, 2H), 7.25-7.50 (m, 5H), 8.42 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 70.7, 91.4, 127.7, 128.4, 128.6, 135.5,

162.7.

(S)-3-(benziloxi)-2-metilpropionato de metila (S)-81

A uma solução do composto comercial (S)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila 7,0 (2,75 mL, 25,0 mmol) em 90 mL de diclorometano, sob agitação, foi adicionada, através de cânula, uma solução de tricloroacetimidato de benzila **237** (6,9 g, 27,5 mmol) em cicloexano (180 mL). Em seguida, ácido trifílico (0,89 mL, 10 mmol) foi adicionado gota a gota, formando um precipitado branco. A reação permaneceu sob agitação por 16 horas à temperatura ambiente. Após este período, o sólido foi decantado e o sobrenadante transferido para um funil de separação. O sólido branco cristalino foi lavado com hexano (2 x 25 mL) e a fase orgânica foi reunida ao sobrenadante. O extrato orgânico foi então lavado com 35 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio aquosa seguido de 35 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em um rotaevaporador sob pressão reduzida à temperatura ambiente. O resíduo foi lavado com hexano (2 x 50 mL) e concentrado novamente. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt/hexano 3%) resultando em 4,48 g de um óleo incolor em 86% de rendimento.

R_f: 0,26 AcOEt/hexano 5%;

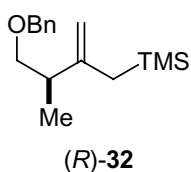
[α]_D²²: +13.7 (*c* 1.90, CHCl₃);

IV (filme) ν (cm⁻¹): 2950, 2856, 1740, 1496, 1454, 1433, 1364, 1250, 1200, 1172, 1098, 1028, 838, 738, 698.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.81 (ddq, *J* = 7.3, 7.0, 5.9 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 5.9, 9.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 7.3 e 9.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 7.28-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 14.6, 40.8, 52.3, 72.5, 73.6, 127.9, 128.0, 128.7, 138.6, 175.6.

(*R*)-(4-(benziloxi)-3-metil-2-metilenobutil)trimetilsilano (*R*)-32



Em um balão de três bocas, de 250 mL, foram adicionados 18,0 g (48,3 mmol) de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ que foi submetido a vácuo (3 mmHg), com agitação à temperatura de 160 °C durante uma semana, adquirindo o aspecto de um pó cinza claro. Este balão foi resfriado à temperatura ambiente e, sob fluxo de argônio, adicionou-se 78 mL de THF anidro com forte agitação, formando uma suspensão uniforme. A agitação foi mantida por 5 horas. Paralelamente, em outro balão de 3 bocas de 100 mL acoplado a condensador e um funil de adição adicionou-se 1,20 g (48,3 mmol) de magnésio metálico e todo o sistema foi flambado sob fluxo de argônio. Uma solução de 6,7 mL (48,3 mmol) de ClCH_2TMS em 25 mL de THF foi adicionada gota a gota ao magnésio através do funil de adição. Esta solução foi agitada durante aproximadamente 3 horas, até a completo consumo do magnésio. A suspensão de cloreto de cério (III) foi resfriada à temperatura de -78 °C e o reagente de *Grignard* obtido paralelamente foi adicionado gota a gota via cânula. A agitação foi mantida durante 2 horas nesta temperatura e, então, adicionou-se 2,75 g (13,22 mmol) do éster quiral (*S*)-81 dissolvido em 25 mL de THF, via cânula. Após uma hora a -78°C a solução resultante foi levada à temperatura ambiente e mantida sob agitação até o consumo do material de partida, sendo acompanhado por TLC. Em seguida a solução foi resfriada à temperatura de 0 °C e encerrada a reação pela adição de 20 mL de solução saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl). Manteve-se a agitação durante os trinta minutos seguintes. Posteriormente, a solução foi levada à temperatura ambiente e extraída com 2 x de 50 mL de éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de

solução saturada de NaCl e 100 mL de solução saturada de NaHCO₃, e então secas com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em rotaevaporador a temperatura ambiente e pressão reduzida. A segunda etapa da olefinação de Peterson foi conduzida com 426 mg de SiO₂ em 35 mL de hexano, sob forte agitação, por 30 minutos. O material foi filtrado e concentrado em rotaevaporador à temperatura ambiente. O produto bruto apresentou-se na forma de um óleo amarelo claro com grau de pureza satisfatório, observado através de cromatografia gasosa, para ser utilizado na próxima etapa. O rendimento obtido foi de 88% (2 etapas).

R_f: 0,38 AcOEt/hexano 5%;

[α]_D²²: +12.6 (*c* 1.3, CHCl₃);

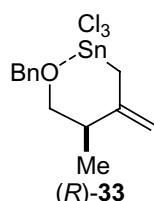
IV (filme) ν (cm⁻¹): 3069, 3030, 2957, 2851, 1632, 1497, 1453, 1414, 1364, 1247, 1158, 1097, 1031, 952, 852, 735, 696, 634 cm⁻¹;

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.03 (s, 9H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 5.4 1H), 3.26 (dd, *J* = 9.3, 8.3 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): -1.3, 17.1, 26.6, 41.0, 72.9, 75.0, 106.5, 127.4, 127.5, 128.3, 138.7, 149.7.

Análise Elementar: Calculado: C, 73,22%; H, 9,98%; Obtido: C, 73,15%; H, 10,02%.

(*R*)-(4-(benziloxi)-3-metil-2-metilenobutil)tricloroestanana (*R*)-33

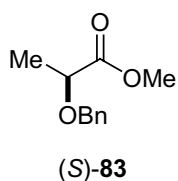


A uma solução de 50 mg (0,200 mmol) do alilsilano **32** em 2 mL de CH₂Cl₂, a -78 °C, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 24,6 μL (0,200 mmol) de SnCl₄. Esta condição foi utilizada no preparo *in situ* da aliltricloroestanana **33** para as reações de acoplamento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.48 (m, 1H), 3.19 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 9.9, 8.4$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 9.9, 4.4$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H). Obs: O sinal que aparece em δ 0.45 ppm corresponde ao TMSCl.

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 15.7, 39.9, 42.7, 73.0, 74.5, 114.6, 127.5, 128.3, 128.7, 138.7, 144.0. Obs: O sinal que aparece em δ 3.5 ppm corresponde ao TMSCl.

(*S*)-2-benziloxipropionato de metila (*S*)-83



A uma solução de 1,1 g (10,5 mmol) do composto comercial (*S*)-lactato de metila (*S*)-77 em 38 mL de diclorometano sob agitação, foi adicionada, através de cânula, uma solução de 82,96 g (11,7 mmol) de tricloroacetimidato de benzila (**237**) em ciclohexano (76 mL). Em seguida, ácido trifílico 0,36 mL (4,2 mmol) foi adicionado gota a gota, formando um precipitado branco. A reação permaneceu sob agitação por 16 horas à temperatura ambiente. Após este período, o sólido foi decantado e o sobrenadante transferido para um funil de separação. O sólido branco cristalino foi lavado com hexano (2 x 10 mL) e a fase orgânica foi reunida ao sobrenadante. O extrato orgânico foi então lavado com 20 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 seguido de 20 mL de solução aquosa saturada de NaCl . As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em um rotaevaporador sob pressão reduzida à temperatura ambiente. O resíduo foi lavado com hexano (2 x 25 mL) e concentrado novamente. O produto foi purificado por cromatografia *flash* resultando em 1,67 g de um óleo incolor em 91% de rendimento.

R_f: 0,23 AcOEt/hexano 5%;

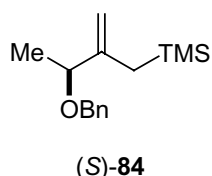
$[\alpha]_D^{22}$: -89,3 (c 0.35, CHCl_3);

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3032, 2953, 2881, 1732, 1603, 1519, 1454, 1267, 1201, 1072.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.09 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 19.3, 52.5, 72.5, 74.5, 127.3, 128.4, 128.8, 137.9, 174.0.

(*S*)-(3-(benziloxi)-2-metilenobutil)trimetilsilano (*S*)-84



Para se obter este alilsilano quiral utilizou-se procedimento análogo ao anterior, utilizando-se o (*S*)-2-benziloxipropionato de metila (*S*)-**83** (1,65 g, 8,50 mmol) como material de partida. Analogamente ao alilsilano quiral obtido anteriormente, este produto, na sua forma bruta, apresentou-se, através de cromatografia gasosa, com um grau de pureza satisfatório, e na forma de um óleo amarelo claro, possibilitando sua utilização na próxima etapa sem prévia purificação. O material obtido foi de 1,89 g, correspondendo a um rendimento de 93%, referente a duas etapas.

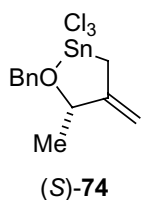
R_f: 0,34 AcOEt/hexano 5%;

$[\alpha]_D^{22}$: +12.6 (c 1.3, CHCl_3);

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3068, 3023, 2951, 1720, 1603, 1495, 1454, 1248, 1093.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.08 (s, 9H), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.84 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): -0.8, 20.6, 21.1, 70.0, 78.8, 108.7, 127.2, 127.5, 128.2, 138.8, 147.6.

(S)-(3-(benziloxi)-2-metilenobutil)tricloroestana (S)-74

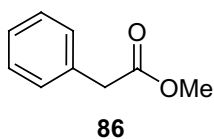
Condição A: A uma solução de 50 mg (0,200 mmol) do alilsilano (S)-84 em 2 mL de CH_2Cl_2 , a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 24,6 μL (0,200 mmol) de SnCl_4 . Esta condição foi utilizada no preparo *in situ* da aliltricloroestana (S)-74 para as reações de acoplamento.

Condição B: A uma solução de 25 mg (0,100 mmol) do alilsilano (S)-84 em 0,5 mL de CDCl_3 , a $-60\text{ }^\circ\text{C}$, sob atmosfera de argônio, num tubo de ressonância, foram adicionados 12,3 μL (0,100 mmol) de SnCl_4 . Esta condição foi utilizada no preparo *in situ* da aliltricloroestana (S)-74 para os estudos espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C e de ^{119}Sn .

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, $-60\text{ }^\circ\text{C}$) δ (ppm): 1.28 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H), 2.91 (d, $J = 14.5\text{ Hz}$, 1H), 3.05 (d, $J = 14.5\text{ Hz}$, 1H), 4.17 (q, $J = 6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J = 11.7\text{ Hz}$, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 11.7\text{ Hz}$, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

Obs: O sinal que aparece em δ 0.45 ppm corresponde ao TMSCl .

RMN de ^{119}Sn (CDCl_3 , 112 MHz, $-60\text{ }^\circ\text{C}$), δ (ppm): -168.9.

2-fenilacetato de metila (86)

A um balão de 50 mL contendo 5,0 g (36,7 mmol) de ácido fenilacético em 20 mL de metanol, adicionou-se 2 gotas (quantidade catalítica) de cloreto de acetila. A reação foi submetida a agitação durante 18 horas a temperatura ambiente. Posteriormente foi evaporada para se retirar o excesso de metanol e seca com sulfato de magnésio anidro. Traços de solvente foram ainda retirados na bomba de alto vácuo. O produto bruto obtido foi destilado sob pressão de 6,8 mmHg, apresentando ponto de ebulição igual a $82\text{ }^\circ\text{C}$ e

fornecendo 5,07 g de um líquido pouco viscoso e incolor em 92% de rendimento.

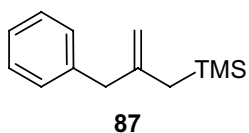
R_f: 0,43 AcOEt/hexano 20%;

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3028, 2953, 1734, 1604, 1497, 1432, 1338, 1256, 1150, 1073, 1009, 838, 703;

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 3.6 (s, 2H), 3.7 (s, 3H), 7.3 (m, 5H,);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 41.1, 52.0, 127.0, 128.5, 129.2, 133.9, 172.0;

(2-benzilalil)trimetilsilano (**87**)



Para se obter o alilsilano aquiral **87** utilizou-se um procedimento análogo ao anterior, utilizando-se o fenilacetato de metila 2,62 g (16,1 mmol) como material de partida. Analogamente ao alilsilano

quiral obtido anteriormente, este produto, na sua forma bruta, apresentou-se, através de cromatografia gasosa, com um grau de pureza satisfatório, e na forma de um óleo amarelo claro, possibilitando sua utilização na próxima etapa sem prévia purificação. O material obtido foi de 3,13 g, correspondendo a um rendimento de 95% (2 etapas).

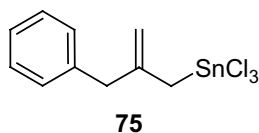
R_f: 0,48 AcOEt/hexano 1%;

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3065, 3028, 2958, 2916, 1716, 1632, 1604, 1491, 1457, 1416, 1244, 1162, 1073, 1026, 856, 744, 697;

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.00 (s, 9H), 1.44 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 4.53 (sl, 1H), 4.58 (sl, 1H), 7.00-7.15 (m, 5H).

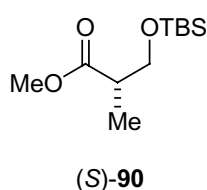
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): -1.2, 26.1, 45.1, 109.5, 126.0, 128.0, 128.2, 129.1, 139.9, 146.7.

HRMS: calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{OSi}$: 204,1334, encontrado: 204,1354.

(2-benzilalil)tricloroestana (75)

A uma solução de 50 mg (0,200 mmol) do alilsilano **87** em 2 mL de CH₂Cl₂, a 25 °C, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 24,6 µL (0,200 mmol) de SnCl₄. Esta condição foi utilizada no preparo *in situ* da aliltricloroestana **75** para as reações de acoplamento.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz, -60 °C) δ (ppm): 1.64 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H). Obs: O sinal que aparece em δ 0.45 ppm corresponde ao TMSCl.

(S)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropanoato de metila (S)-90

Em um balão de 50 mL foi adicionado 0,5 g (4,23 mmol) do composto comercial (*S*)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila (*S*)-**80** e 10 mL de CH₂Cl₂. Em seguida, foi adicionado 0,4 g (5,92 mmol) de imidazol dissolvido em CH₂Cl₂ e 0,76 g (5,08 mmol) de cloreto de *tert*-butildimetilsilila, também dissolvido em CH₂Cl₂. Depois de 2 horas, a reação foi encerrada pela adição de 20 mL de solução saturada de NaHSO₄. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. Obteve-se um óleo incolor que, submetido à purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 3:97), forneceu 0,97 g do produto como um óleo incolor, em 97% de rendimento.

R_f: 0,39 AcOEt/hexano 5%;

[α]_D²⁰: +17,0 (*c* 2.4, CHCl₃);

IV (filme) ν (cm⁻¹): 2955, 2858, 1744, 1472, 1436, 1389, 1362, 1257, 1199, 1176, 1098, 837, 777, 664.

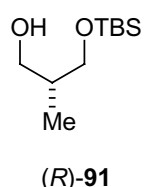
RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1,14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.66 (qtd, *J* = 7.0, 6.1 Hz, 1H); 3.65 (dd, *J* = 9.6, 6.1 Hz,

¹H) 3.68 (s, 3H), 3.78 (dd, $J = 9.6, 7.0$ Hz, 1H).

RMN de ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): -5.3, 13.7, 18.4, 26.0, 42.8, 51.7, 65.5, 175.7.

Análise Elementar: Calculado: C, 56,85%; H, 10,41%; Obtido: C, 56,82%; H, 10,58%.

(*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-1-ol (*R*)-91



Em um balão, sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,61 g de LiAlH₄ (14,5 mmol) e 36 mL de THF, sendo o conjunto agitado a -40°C. Em outro balão preparou-se uma solução contendo 0,97 g (4,07 mmol) do éster (*S*)-90 em 5 mL de THF. Esta solução foi então adicionada, gota a gota, à solução de LiAlH₄ em THF. A mistura reacional permaneceu sob agitação nesta temperatura por 2 horas e em seguida à temperatura ambiente por mais 20 horas. Após este período, a reação foi diluída com 50 mL de éter etílico e adicionou-se 0,5 mL de água. Após 2 horas, adicionou-se 0,5 mL de solução aquosa 16% de NaOH. Passadas 2 horas, tornou-se a adicionar mais 1,5 mL de água. A reação permaneceu sob agitação até tornar-se uma suspensão branca (cerca de 1 hora). Após este tratamento, a solução foi lavada com salmoura e filtrada em celite. A fase aquosa foi extraída com três porções de CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Foram obtidos 0,84 g do produto, como um óleo incolor, em 98% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica (5-20% AcOEt/hexano).

R_f: 0,14 AcOEt/hexano 5%;

[α]_D²⁰: +11,0 (c 5.3, CHCl₃)

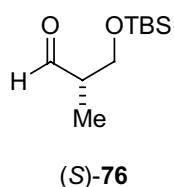
IV (filme) ν (cm⁻¹): 3378, 2956, 2929, 2858, 1472, 1389, 1361, 1256, 1091, 1040, 1000, 939, 837, 776.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.09 (s, 6H), 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.95 (m, 1H), 2.80 (sl, 1H), 3.55 (dd, $J = 9.7, 7.9$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 9.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 9.9, 4.4$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): -5.0, -4.9, 13.7, 18.8, 26.4, 37.6, 68.9, 69.3.

Análise Elementar: Calculado: C, 58,77%; H, 11,84%; Obtido: C, 58,73%; H, 11,88%.

(*S*)-3-(*terc*-butildimetilsililo)-2-metilpropanal (*S*)-76



A uma solução de 0,13 mL (1,5 mmol) de cloreto de oxalila em 3 mL de CH_2Cl_2 a -78°C , adicionou-se 0,27 mL (3,8 mmol) de DMSO. Depois de 10 minutos, uma solução de 0,2 g (0,98 mmol) do álcool (*R*)-91 em 2 mL de CH_2Cl_2 foi adicionada. Após 15 minutos, adicionou-se 0,69 mL (5 mmol) de trietilamina. A suspensão resultante foi mantida sob agitação a esta temperatura por 40 minutos. A reação foi encerrada pela adição de 5 mL de solução saturada de NH_4Cl . A mistura foi levada à temperatura ambiente e diluída com 5 mL de CH_2Cl_2 e 5 mL de solução saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 5 mL de solução saturada de NaCl, secas com MgSO_4 e concentradas sob vácuo. Obteve-se 0,19 g do produto, que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

R_f: 0,42 AcOEt/hexano 5%;

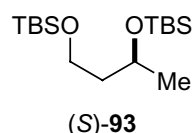
$[\alpha]_D^{20}$: +27,4 (c 2.2, CHCl_3)

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3443, 2955, 2929, 2857, 2711, 1735, 1472, 1389, 1361, 1255, 1097, 1032, 1006, 938, 837, 777, 668;

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.53 (m, 1H), 3.70-3.90 (m, 2H), 9.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): -5.6, -5.5, 10.3, 18.2, 25.8, 48.8, 63.4, 204.7.

(S)-1,3-di-*tert*-butildimetilsililoxibutano (S)-93



Para uma solução de 400 mg (4,44 mmol) de (S)-1,3-butanodiol (**92**) em 1,5 mL de DMF foi adicionado 665 mg (9,77 mmol) de imidazol e 1,47 g (9,77 mmol) de cloreto de *tert*-butil-dimetilssilila. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 14h à temperatura ambiente. Transcorrido este período, a mistura reacional foi diluída com 10 mL de hexano e lavada com 50 mL de água e 50 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e concentrada no rotaevaporador à pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando-se como eluente AcOEt/hexano 5%. Obteve-se 1,37 g (4,31 mmol) do produto correspondendo a um rendimento de 97%.

R_f: 0,38 AcOEt/hexano 2%;

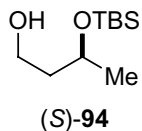
$[\alpha]_D^{20}$: -11,0 (*c* 2.19, CH_2Cl_2)

IV (filme) ν (cm^{-1}): 2957, 2926, 2858, 1676, 1473, 1406, 1255, 1090, 1039.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06 (s, 6H), 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.65 (m, 2H), 3.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.97 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): -5.2, -4.7, -4.3, 18.2, 18.4, 24.1, 26.0, 26.1, 42.8, 60.1, 65.6.

Análise Elementar: Calculado: C, 60,31%; H, 12,02%; Obtido: C, 60,43%; H, 12,01%.

(S)-3-*tert*-butildimetilsililoxi-1-butanol (S)-94

A uma solução de 1,25 g (3,92 mmol) de **93** em 20 mL de THF a 0 °C, num frasco de polietileno, foi adicionado 33,6 mL de solução estoque de HF-piridina (4,4 mL de HF-piridina, 8,7 mL de piridina e 22 mL de THF).

A reação foi aquecida a 25 °C e mantida sob agitação por 2,5 h. A reação foi neutralizada pela transferência do meio reacional a 150 mL de solução saturada de NaHCO₃ e deixada sob agitação por mais 10 minutos. A mistura foi diluída com 150 mL de AcOEt e a fase orgânica separada. A fase aquosa foi extraída com duas porções de 50 mL de AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas no rotaevaporador a pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando-se como eluente 25% de AcOEt em hexano. Obtiveram-se 768 mg (3,76 mmol) do produto correspondendo a um rendimento de 96%.

R_f: 0,42 AcOEt/hexano 25%;

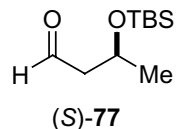
[α]_D²⁰: +29,0 (*c* 2.2, CHCl₃)

IV (filme) ν (cm⁻¹): 3430, 3053, 2966, 2830, 1608, 1516, 1475, 1389, 1267, 1170, 1093, 1027, 834;

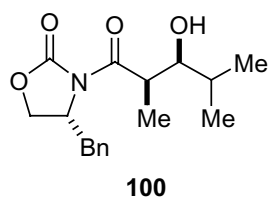
RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 1H), 2.14 (sl, 1H), 3.73 (ddd, *J* = 10.7, 6.2, 4.4 Hz, 1H), 3.85 (ddd, *J* = 10.7, 7.7, 4.0 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H).

RMN de ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): -4.7, -4.1, 18.2, 23.7, 26.0, 40.7, 60.8, 68.7.

Análise Elementar: Calculado: C, 58,77%; H, 11,84%; Obtido: C, 58,89%; H, 11,82%.

(S)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)butanal (S)-77

A uma solução de 130 μ L (1,47 mmol) de cloreto de oxalila em 5 mL de CH_2Cl_2 a -78°C adicionou-se 212 μ L (2,97 mmol) de DMSO. Após 10 minutos, uma solução de 200 mg (0,99 mmol) do álcool **94** em 0,7 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado. Após 15 minutos, adicionou-se, gota a gota, 0,7 mL (4,95 mmol) de trietilamina. A suspensão resultante foi mantida sob agitação, nesta temperatura, por 1,5 horas. Transcorrido este período adicionou-se 5 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . A mistura reacional foi levada à temperatura ambiente e diluída com 28 mL de CH_2Cl_2 e 28 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl , secas com MgSO_4 anidro e concentradas no rotaevaporador sob pressão reduzida. Obtiveram-se 185 mg do produto, que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

(R)-4-benzil-3-((2R,3S)-3-hidroxi-2,4-dimetilpentanoil)oxazolidin-2-ona (100)

A uma solução de 500 mg da propioniloxazolidinona (*R*)-**95** (2,7 mmol) dissolvida em CH_2Cl_2 a 0°C adicionou-se 0,32 mL (2,87 mmol) de TiCl_4 . Depois de 5 minutos, adicionou-se 1,2 mL de DIPEA (6,75 mmol). Manteve-se o meio reacional sob agitação magnética por 1 hora, e então levou-se a -78°C e adicionou-se 0,29 mL de isobutiraldeído. O meio reacional permaneceu a -78°C por 1 hora e 5 horas a 0°C . A reação foi encerrada pela adição de 6 mL de solução saturada de NH_4Cl , ao chegar a 25°C , o meio reacional foi filtrado em celite e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com duas porções de 10 mL de CH_2Cl_2 , as fases orgânicas foram

lavadas com solução saturada de NaHCO_3 , secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. O produto foi purificado em coluna cromatográfica flash (AcOEt/Hexano 20%). O material obtido foi de 522 mg, representando 75% de rendimento.

Rf: 0,27 AcOEt/hexano 35%;

$[\alpha]_D^{22}$: $-54,9$ (c 0,93, CH_2Cl_2);

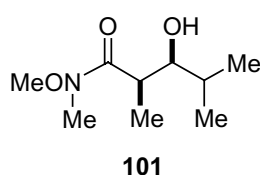
IV (Filme) ν (cm^{-1}): 3529, 3028, 2967, 2877, 1781, 1702, 1604, 1498, 1454, 1389, 1213, 1079, 762, 704;

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.78 (m, 1H), 2.65 (sl, 1H), 2.85 (dd, $J = 13.4, 9.4$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 13.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 8.5, 3.4$ Hz, 3H), 4.02 (dq, $J = 15.1, 2.7$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 7.41–7.25 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.9, 18.8, 19.2, 30.7, 37.7, 39.6, 55.1, 66.1, 76.6, 127.4, 128.9, 129.4, 135.0, 152.8, 177.8.

HRMS: calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 305,1627, encontrado: 305,1628.

(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-*N*,2,4-trimetil-*N*-metoxipentanamida (101)



A uma suspensão de 454,9 mg de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (4,66 mmol) em 1,5 mL de THF a 0 °C, foram adicionados 2,36 mL de uma solução 2 M de AlMe_3 em tolueno (4,72 mmol). A solução resultante foi agitada por 30

minutos a 25 °C e então levada a -15 °C. Uma solução de 400 mg (1,55 mmol) da β -hidroxiimida **100** em 1,5 mL de THF foi transferida via cânula para o meio reacional, e este ficou sob agitação a 0 °C por 3 h. Esta solução foi transferida por meio de cânula a 50 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio. A mistura ficou

sob agitação até que as fases se tornassem límpidas. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 10 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. A purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 35:65) forneceu 285 mg do produto, correspondendo a 97% de rendimento.

Rf: 0,27 AcOEt/hexano 35%;

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: $-7,9$ (c 1,08, CHCl_3);

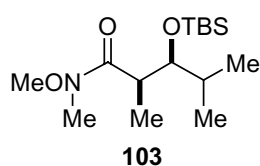
IV (Filme) ν (cm^{-1}): 3449, 2962, 2878, 1637, 1459, 1422, 1386, 1179, 992;

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.83 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.67 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.38 (dd, $J = 8.1, 4.4$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.73 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.8, 18.8, 19.2, 30.3, 31.9, 35.7, 61.4, 76.9, 178.5.

HRMS: calc. para $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 189,1365, encontrado: 189,1366.

(2*R*,3*S*)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-*N*,2,4-trimetil-*N*-metoxipentanamida (103)



A uma solução de 294 mg (1,55 mmol) da β -hidroxiamida **96** em 6 mL de THF, a 0 °C, foram adicionados 0,2 mL (1,86 mmol) de 2,6-lutidina e 0,39 mL de TBSOTf. Após 15 minutos, a reação foi encerrada com a adição de 0,5 mL de MeOH. O meio reacional foi lavado com 5 mL de solução aquosa saturada de NaHSO_4 e 5 mL de NaHCO_3 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada em rotaevaporador. Purificação por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 20:80) forneceu 462 mg do produto, correspondendo a 98% de rendimento.

Rf: 0,37 AcOEt/hexano 25%;

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -9.8 (c 1.27, CHCl_3);

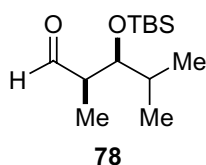
IV (Filme) ν (cm^{-1}): 2956, 2857, 1665, 1462, 1384, 1252, 1052, 999, 867, 837, 774;

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.93 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.67 (m, 1H), 3.06 (sl, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.81 (dd, $J = 8.3, 5.5$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -3.7, 15.4, 16.6, 18.4, 19.8, 26.2, 32.2, 32.9, 38.8, 61.3, 77.7, 177.3.

HRMS: calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$: 303,2231, calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$ ($m/z - \text{CH}_3$): 288,1995, encontrado: 288,1944.

(2R,3S)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilpentanal (78)



A uma solução de 64 mg (0,21 mmol) da amida de Weinreb **98** em 2,5 mL de CH_2Cl_2 , a 0 °C, foram adicionados 0,42 mL (0,42 mmol) de uma solução 1 M de DIBAL-H em tolueno. Após 1 hora, a reação

foi encerrada pela adição de 2 mL de AcOEt, seguido de 5 mL de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio. A mistura ficou sob agitação até que as fases se tornassem límpidas. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 3 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. Obteve-se 50 mg do produto, que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

R_f: 0,37 AcOEt/hexano 25%;

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -9.8 (c 1.27, CHCl_3);

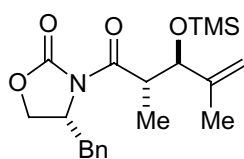
IV (Filme) ν (cm^{-1}): 2956, 2857, 1665, 1462, 1384, 1252, 1052, 999, 867, 837, 774;

RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): -0.02 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 9.52 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): -3.8, -3.6, 8.7, 18.7, 18.9, 19.8, 26.4, 32.8,

50.6, 76.4, 203.3.

(R)-4-benzil-3-((2S,3R)-2,4-dimetil-3-(trimetilsililoxi)pent-4-enoil)oxazolidin-2-ona (105)



105

Em um balão de 100 mL, 96 mg de MgCl_2 (1,0 mmol) foram secos em estufa por 12 h. A este mesmo balão foram adicionados 780 mg de NaSbF_6 (3,0 mmol) e, sob agitação magnética e fluxo de argônio, foram adicionados 2,32 g de propioniloxazolidinona (*R*)-**95** (10,0 mmol) dissolvidos em 20 mL de acetato de etila. Em seguida, foram adicionados, sequencialmente, 2,8 mL de trietilamina (20,0 mmol), 1,24 mL de metacroleína (12,0 mmol) e 1,82 mL de clorotrimetilsilano (15,0 mmol), a 25 °C. Manteve-se o meio reacional sob agitação magnética por 30 horas. A reação foi encerrada filtrando-se o meio reacional em SiO_2 , utilizando-se Et_2O para lavar. O material obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando 25% AcOEt /Hexano como eluente, fornecendo 2,88 g de **100** como um óleo incolor, correspondendo a 77% de rendimento.

R_f: 0,36 AcOEt /hexano 10%;

[α]_D²²: -27,0 (*c* 1,51; CH_2Cl_2).

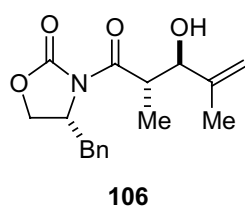
IV (filme) ν (cm^{-1}): 3060, 3030, 2960, 1779, 1701, 1650, 1454, 1390, 1265, 1211, 1105, 1073, 1039, 879, 843, 745, 704 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,09 (s, 9H), 0,99 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,76 (s, 3H), 2,74 (dd, $J = 9,7$ e 13,2 Hz, 1H), 3,34 (dd, $J = 3,3$ e 13,2 Hz, 1H), 4,00-4,20 (m, 3H), 4,43 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,95 (t, $J = 1,46$ Hz, 1H), 4,97 (sl, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.1, 14.2, 15.9, 38.0, 41.6, 55.1, 65.6, 80.1, 114.7, 127.3, 128.9, 129.3, 135.5, 144.9, 153.2, 176.2.

HRMS: calculado para $C_{20}H_{29}NO_4Si$: 375,1866; encontrado: 375,1790.

(R)-4-benzil-3-((2S,3R)-3-hidroxi-2,4-dimetilpent-4-enil)oxazolidin-2-ona (106)



A 2,88 g de **105** adicionou-se 20 mL de metanol e 4 gotas de ácido trifluoracético. Esta solução foi mantida sob agitação por 30 minutos, depois disso, a reação foi concentrada em rotaevaporador, a pressão reduzida. O óleo obtido foi purificado por cromatografia

flash (25% AcOEt/Hexano), fornecendo 2,33 g de **106** como um óleo incolor, correspondendo a um rendimento quantitativo.

R_f: 0,26 AcOEt/hexano 30%;

[α]_D²²: -42.2 (*c* 1.30, CH₂Cl₂);

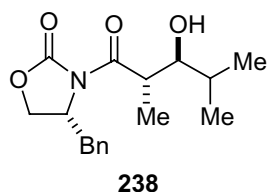
IV (filme) ν (cm⁻¹): 3500, 3069, 3029, 2978, 2936, 2881, 1778, 1698, 1650, 1604, 1498, 1461, 1386, 1291, 1211, 1109, 1014, 971, 908 cm⁻¹;

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.79 (dd, *J* = 13.6, 9.7 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 13.4, 3.2 Hz, 1H), 4.27–4.10 (m, 4H), 4.71 (ddt, *J* = 10.7, 6.8, 3.4 Hz, 1H), 4.98 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.03 (sl, 1H), 7.38–7.24 (m, 5H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.9, 17.2, 37.9, 40.5, 55.6, 66.1, 79.2, 114.0, 127.2, 128.8, 129.4, 135.1, 144.6, 153.6, 176.4.

HRMS: calculado para $C_{17}H_{21}NO_4$: 303.1471, encontrado: 303.1495.

(R)-4-benzil-3-((2S,3S)-3-hidroxi-2,4-dimetilpentanoil)oxazolidin-2-ona (238)



Depois de dois ciclos de vácuo/H₂ para remover o ar do frasco reacional, uma solução de 3,14 g (10,3 mmol) da β-hidroxiimida **106** e 25 mg de Pd/C 10% em 15 mL de MeOH foi mantida sob

agitação por 1,5 h. Ao fim deste período, a mistura reacional foi filtrada em celite e concentrada em rotaevaporador. Este produto, na sua forma bruta, apresentou-se, através de análise de RMN, com um grau de pureza satisfatório, na forma de um óleo incolor, possibilitando a sua utilização na próxima etapa sem prévia purificação. O material obtido foi de 3,14 g, representando 99% de rendimento.

R_f: 0,41 AcOEt/hexano 25%;

[α]_D²²: -59,3 (*c* 0.45, CH₂Cl₂);

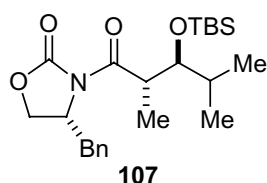
IV (Filme) ν (cm⁻¹): 3529, 3015, 2966, 2895, 2873, 1785, 1690, 1455, 1385, 1211, 1104, 960.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.84 (m, 1H), 2.60 (sl, 1H), 2.78 (dd, *J* = 13.4, 9.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H), 3.53 (m, 3H), 4.06 (ap.qt, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.15–4.30 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.20–7.43 (m, 5H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.9, 15.7, 19.9, 30.7, 37.8, 40.4, 55.6, 66.0, 79.5, 127.8, 128.9, 129.4, 135.3, 153.7, 177.4.

HRMS: calculado para C₁₇H₂₃NO₄: 305.1627, encontrado: 305.1625.

(*R*)-4-benzil-3-((2*S*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilpentanoil)oxazolidin-2-ona (107)



A uma solução de 2,62 g (8,61 mmol) da β-hidroxiimida **238** em 35 mL de THF a 0 °C foi adicionado 1,12 mL (10,36 mmol) de 2,6-lutidina e 2,17 mL de trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsilila. Depois de 15 minutos, a reação foi encerrada pela adição de 7 mL de metanol. Depois de 5 minutos a reação foi lavada com 35 mL de solução aquosa saturada de NaHSO₄ seguido de 35 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. Obteve-se um óleo

incolor que, submetido à purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 5:95), forneceu 3,58 g do produto como um sólido cristalino incolor, em 99% de rendimento.

Rf: 0,46 AcOEt/hexano 25%;

P.F. 63-64 °C;

$[\alpha]_D^{22}$: -61 (*c* 0.46, CH₂Cl₂);

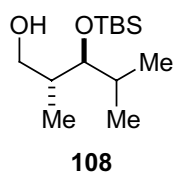
IV (KBr) ν (cm⁻¹): 2958, 2930, 2856, 1778, 1701, 1473, 1387, 1211, 1059.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.82 (m, 1H), 2.64 (dd, *J* = 13.2, 10.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 13.2, 3.3 Hz, 1H), 4.00-4.20 (m, 4H), 4.68 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -4.3, -3.7, 13.6, 16.9, 18.6, 20.8, 26.3, 31.2, 38.5, 43.9, 55.7, 66.0, 76.3, 127.2, 128.8, 129.3, 135.5, 153.0, 175.4.

HRMS: calculado para C₂₃H₃₇NO₄Si: 419.2492, encontrado: 419.2491.

(2*R*,3*S*)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilpentan-1-ol (**108**)



A uma solução de 2,70 g (6,43 mmol) da β -hidroxiimida **107** e 0,13 mL (7,06 mmol) de H₂O em 75 mL de Et₂O a 0 °C, foram adicionados 3.6 mL (7.2 mmol) de uma solução 2.0 M de LiBH₄ em THF. Após 1 hora de agitação magnética, a reação foi encerrada pela adição de 50 mL de uma solução aquosa 1,0 M de tartarato de sódio e potássio. Manteve-se a agitação até que as fases se tornassem límpidas. As fases foram separadas e a aquosa foi extraída com duas porções de 50 mL de CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de solução aquosa saturada de NaCl, secas com MgSO₄ e concentradas em rotaevaporador. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 15:85), fornecendo 1.37 g (86%) do álcool **108** como um óleo

incolor.

R_f: 0,46 AcOEt/hexano 25%;

[α]_D²²: -7,0 (*c* 0.75, CH₂Cl₂);

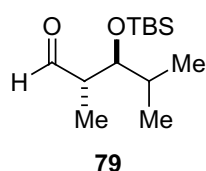
IV (Filme) ν (cm⁻¹): 3377, 2958, 2932, 2858, 1728, 1473, 1387, 1254, 1049.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.60–1.80 (m, 2H), 2.65 (dd, *J* = 6.0, 5.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 5.1, 4.8 Hz, 1H), 3.59 (ddd, *J* = 10.9, 5.8, 5.5 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 10.9, 6.0, 4.4 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -3.3, 17.2, 18.9, 19.1, 19.6, 26.7, 33.7, 37.5, 66.6, 82.9.

HRMS: calculado para C₁₃H₃₀O₂Si: 246.2015, encontrado: 246.1155.

(2*S*,3*S*)-3-[*terc*-butil(dimetil)sililoxi]-2,4-dimetilpentanal (**79**)



A uma solução de 0,69 mL (7,74 mmol) de cloreto de oxalila em 30 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C, adicionou-se 1,14 mL (15,66 mmol) de DMSO. Depois de 10 minutos, uma solução de 1,24 g (5,04 mmol) do álcool **108** em 20 mL de CH₂Cl₂ foi adicionada. Após 15 minutos, adicionou-se 3,9 mL (26,2 mmol) de trietilamina. A suspensão resultante foi mantida sob agitação a esta temperatura por 40 minutos. A reação foi encerrada pela adição de 30 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl. A mistura foi levada à temperatura ambiente e diluída com 50 mL de CH₂Cl₂ e 50 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 30 mL de CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 50 mL de solução aquosa saturada de NaCl, secas com MgSO₄ e concentradas sob vácuo. Obteve-se 1,17 g do produto, que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

R_f: 0,48 AcOEt/hexano 5%;

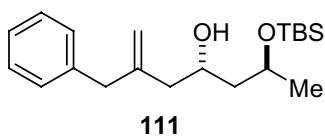
$[\alpha]_D^{22}$: +36,2 (*c* 0.65, CHCl₃);

IV (Filme) ν (cm⁻¹): 2957, 2856, 1720, 1470, 1390, 1260, 1104, 835;

RMN de ¹H (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 0.00 (s, 6H), 0.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 3.44 (dd, *J* = 5.1, 4.4 Hz, 1H), 9.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): -3.9, -3.7, 11.8, 18.3, 19.4, 26.3, 33.0, 50.6, 79.3, 202.8.

(4*S*,6*S*)-2-benzil-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)ept-1-en-4-ol (111)



A um balão de 15 mL contendo uma solução de 53,5 mg (0,15 mmol) da aliltricloroestananana **75**, preparada *in situ* a partir de 30,7 mg do alilsilano **87** (0,15 mmol) e 19 μ L de SnCl₄ (0,15 mmol) em 3 mL de CH₂Cl₂, a -78 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 30 mg do aldeído (*S*)-**77** (0,148 mmol) dissolvido em 1 mL de CH₂Cl₂, por meio de cânula. A reação foi encerrada com a adição de 0,07 mL de Et₃N, seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (5%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 27 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 55% de rendimento.

R_f: 0,20 AcOEt/hexano 5%;

IV (Filme) ν (cm⁻¹): 3468, 3084, 2953, 2930, 2860, 1643, 1472, 1265, 1092, 1030;

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.45–1.63 (m, 2H), 2.04–2.26 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 4.08–

4.26 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 7.16–7.34 (m, 5H).

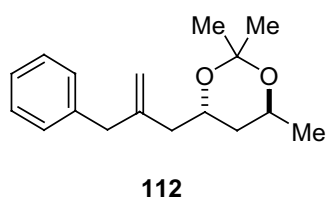
Isômero secundário (sinais aparentes): 0.12 (s), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz), 3.90 (m).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -4.8, -4.3, 18.1, 23.3, 25.9, 43.1, 44.1, 44.6, 65.9, 67.1, 114.0, 126.0, 128.2, 128.9, 139.2, 145.8.

Isômero secundário (sinais aparentes): -4.6, -3.8, 24.5, 43.2, 45.5, 68.9, 69.6, 145.6.

Análise Elementar: Calculado: C, 71,80%; H, 10,24%; Obtido: C, 71,71%; H, 10,32%.

(4*S*,6*S*)-4-(2-benzilalil)-2,2,6-trimetil-1,3-dioxano (112)



Condição A: A um balão contendo 27 mg da mistura dos produtos sililados obtidos anteriormente (0,080 mmol) a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1 mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido

em 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 48 horas e, a seguir, aqueceu-se a 40 °C por 5 h. Não foi observada a formação do produto esperado, apenas recuperou-se o material de partida na sua totalidade.

Condição B: A um balão de 15 mL contendo uma solução de 27 mg da mistura dos produtos sililados obtidos anteriormente (0,080 mmol) em 1,5 mL de THF, a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 0,1 mL de solução 1M de fluoreto de tetrabutylamônio em THF (0,1 M), manteve-se a agitação magnética por 1 hora e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 2 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. A um balão contendo 15,6 mg deste material, a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1 mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1 mL de 2,2-

dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 18 horas. Encerrou-se a reação com a adição de 2 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 2 mL de Et_2O . As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano 5% como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 15,3 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 84% de rendimento, referente a duas etapas.

Rf: 0,44 AcOEt/hexano 10%;

IV (Filme) ν (cm^{-1}): 2964, 2926, 2872, 1454, 1728, 1377, 1257, 1198, 1105;

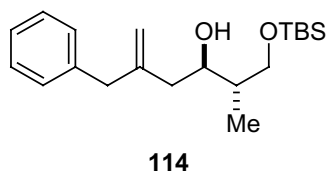
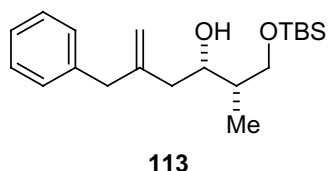
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.48–1.70 (m, 4H), 2.08 (dd, $J = 15.0, 5.9$ Hz, 2H), 2.25 (dd, $J = 15.0, 8.0$ Hz, 2H), 3.38 (s, 4H), 3.90–4.05 (m, 4H), 4.82 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 7.16–7.36 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 19.8, 21.8, 22.3, 25.0, 25.2, 30.4, 38.5, 39.9, 41.7, 42.4, 43.5, 43.6, 62.8, 65.2, 67.8, 98.4, 100.1, 113.2, 113.6, 126.0, 128.1, 128.9, 130.7, 139.3, 145.1, 145.3.

Análise Elementar: Calculado: C, 78,42%; H, 9,29%; Obtido: C, 78,30%; H, 9,31%.

(2*S*,3*S*)-5-benzil-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilex-5-en-3-ol (113)

(2*S*,3*R*)-5-benzil-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilex-5-en-3-ol (114)



A um balão de 15 mL contendo uma solução de 53,5 mg (0,15 mmol) da aliltricloroestananana **75**, preparada *in situ* a partir de 30,7 mg do alilsilano **87** (0,15 mmol) e 19 μL de SnCl_4 (0,15 mmol) em 3 mL de CH_2Cl_2 , a -78°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 30 mg do

aldeído (*S*)-**76** (0,148 mmol) dissolvido em 1 mL de CH₂Cl₂, por meio de cânula. Após 1 hora, a reação foi encerrada pela adição de 0,05 mL de Et₃N, seguido de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5%). Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 44,7 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 80% de rendimento.

R_f: 0,23 AcOEt/hexano 5%;

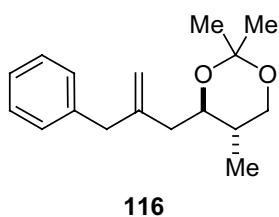
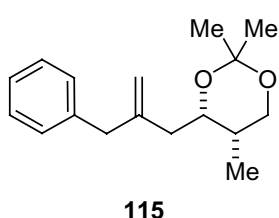
IV (filme) ν (cm⁻¹): 3487, 3066, 3028, 2930, 2858, 1643, 1602, 1471, 1390, 1255, 1092, 1030, 837.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.08 (s, 6H), 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.72 (m, 1H), 2.11 (dd, *J* = 14.6 e 5.1 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 14.6 e 8.4 Hz, 1H), 2.80 (sl, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.56-3.80 (m, 2H), 4.42 (ddd, *J* = 8.4, 5.1 e 2.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 7.15-7.35 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): -5.4, -5.3, 10.3, 18.3, 26.0, 38.9, 40.5, 42.9, 67.8, 71.6, 113.8, 126.0, 128.2, 128.9, 139.3, 146.1.

Isômero secundário (sinais aparentes): 13.8, 39.8, 41.2, 67.2, 73.4, 139.4, 146.3.

Análise Elementar: Calculado: C, 71,80%; H, 10,24%; Obtido: C, 72,03%; H, 10,30%.

(4*S*,5*S*)-4-(2-benzilalil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (115)**(4*R*,5*S*)-4-(2-benzilalil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (116)**

A uma solução de 27 mg (0,080 mmol) da mistura de diastereoisômeros **113** e **114** em 1 mL de THF, a 0 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1,5 mL (1,5 mmol) uma solução 1 M de fluoreto de tetrabutilamônio em THF. Manteve-se a agitação magnética por 1 hora e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com duas porções de 3 mL de CH₂Cl₂. As fases orgânicas

combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas em rotaevaporador. Ao material obtido foi adicionado, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, 1 mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 18 horas e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 2 mL de Et₂O. As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5:95). Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 16 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 90% de rendimento, referente a duas etapas.

R_f: 0,43 AcOEt/hexano 5%;

IV (filme) ν (cm⁻¹): 3083, 3057, 3022, 1950, 1879, 1821, 1754, 1629, 1571, 1496, 1452, 1407, 1317, 1207, 1086, 988, 909, 771, 695;

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.59-1.73 (m, 1H), 2.03 (dd, *J* = 14.3, 5.2 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 3.38 (sl, 2H), 3.45-3.75 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.84 (sl, 1H), 4.93 (sl, 1H),

7.20-7.40 (m, 5H).

Isômero secundário (sinais aparentes): 0.68 (d, $J = 6.6$ Hz), 1.43 (s), 2.09 (dd, $J = 14.6, 8.4$ Hz), 2.29 (dl, $J = 14.6$ Hz), 3.44 (sl).

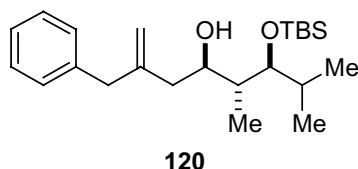
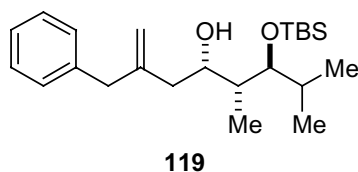
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 10.5, 18.9, 29.8, 31.5, 38.7, 43.4, 67.1, 70.1, 98.6, 113.3, 126.1, 128.3, 129.0, 139.5, 145.6.

Isômero secundário (sinais aparentes): 12.8, 33.8, 66.0, 74.3, 98.1, 113.2, 126.0, 129.1, 139.8, 146.1.

Análise Elementar: Calculado: C, 78,42%; H, 9,29%; Obtido: C, 78,63%; H, 9,35%.

(4*S*,5*R*,6*S*)-2-benzil-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,7-dimetiloct-1-en-4-ol (119)

(4*R*,5*R*,6*S*)-2-benzil-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,7-dimetiloct-1-en-4-ol (120)



A um balão de 25 mL contendo uma solução de 47,1 mg (0,15 mmol) da aliltricloroestananana **75**, preparada *in situ* a partir de 27,0 mg do alilsilano **87** (0,132 mmol) e 16 μL de SnCl_4 (0,132 mmol) em 3 mL de CH_2Cl_2 , a -78°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 30 mg do aldeído **79** (0,121 mmol) dissolvido em 1 mL de CH_2Cl_2 , por meio de cânula. A reação foi

encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et_3N , seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (5%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 40 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 92% de rendimento.

R_f: 0.31, AcOEt/Hexano 5%

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3400, 3068, 3029, 2972, 2931, 1643, 1603, 1454, 1380, 1263, 1022, 895.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.60-2.10 (m, 3H), 2.29 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.80 (sl, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.46 (m, 1H), 4.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 7.18-7.33 (m, 5H).

Isômero secundário (sinais aparentes): 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 2.24 (dd, $J = 14.6, 7.9$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 5.00 (s, 1H).

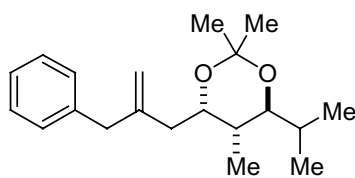
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): -3.9, -3.6, 11.9, 18.4, 19.5, 26.2, 32.3, 37.6, 40.8, 43.0, 71.0, 81.7, 113.8, 126.0, 128.2, 129.0, 139.4, 146.2.

Isômero secundário (sinais aparentes): -4.3, -3.8, 15.7, 19.4, 26.0, 33.2, 42.2, 42.7, 68.4, 83.7, 139.6, 146.5.

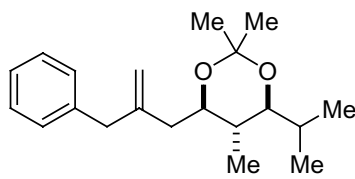
Análise Elementar: Calculado: C, 73,34%; H, 10,70%; Obtido: C, 73,13%; H, 10,72%.

(4*S*,5*R*,6*S*)-4-(2-benzilalil)-6-isopropil-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (121)

(4*R*,5*R*,6*S*)-4-(2-benzilalil)-6-isopropil-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (122)



121



122

A um balão de 25 mL contendo uma solução de 26,7 mg da mistura de materiais sililados **119** e **120** (0,071 mmol) em 1,5 mL de THF, a 25°C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 0,1 mL de solução 1M de fluoreto de tetrabutylamônio em THF (0,1 mmol). Manteve-se a agitação magnética por 1 hora e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl .

As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 2 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. Ao material obtido, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foi adicionado 1 mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 14 horas e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 2 mL de Et_2O . As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (5%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 19,5 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 92% de rendimento, referente a duas etapas.

R_f: 0,55 AcOEt/hexano 5%;

IV (filme) ν (cm^{-1}): 2954, 2926, 2852, 1611, 1515, 1463, 1353, 1302, 1246, 1172, 1094, 1038, 816;

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.64-1.78 (m, 2H), 2.00 (dd, $J = 15.0, 5.1$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 15.0, 7.3$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 7.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.99 (dt, $J = 7.7, 5.1$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 7.16-7.34 (m, 5H).

Isômero secundário (sinais aparentes): 0.69 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.07 (dd, $J = 14.6, 8.8$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 10.3, 2.2$ Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.61 (ddd, $J = 10.6, 8.4, 2.6$ Hz, 1H).

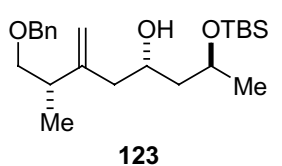
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 12.8, 17.7, 19.0, 23.8, 25.8, 30.2, 35.6, 36.7, 43.6, 68.0, 77.7, 100.1, 112.7, 125.9, 128.1, 129.0, 139.8, 146.1.

Isômero secundário (sinais aparentes): 12.1, 14.4, 19.5, 20.3, 28.3, 32.0, 39.2, 43.4,

73.7, 79.2, 97.5, 113.1, 125.8, 139.5, 146.4.

Análise Elementar: Calculado: C, 79,42%; H, 10,00%; Obtido: C, 79,47%; H, 10,05%.

**(2*S*,4*S*,7*S*)-8-(benziloxi)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-metil-6-metilenooctan-4-ol
(123)**



A um balão de 25 mL contendo uma solução de 118,4 mg (0,286 mmol) da aliltricloroestanana (*S*)-**33**, preparada *in situ* a partir de 75 mg do alilsilano (*S*)-**32** (0,286 mmol) e 35 μ L de SnCl_4 (0,286 mmol) em 5 mL de CH_2Cl_2 , a -78°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 70 mg do aldeído (*S*)-**77** (0,286 mmol) dissolvido em 2 mL de CH_2Cl_2 , por meio de cânula. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et_3N , seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (5%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 93,4 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 83% de rendimento.

R_f: 0,12 AcOEt/hexano 5%;

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3390, 3051, 2973, 2931, 1644, 1456, 1370, 1270, 1085, 910, 730, 700.

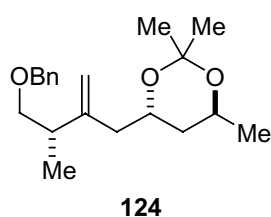
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.18 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.49 (ddq, $J = 7.7, 7.0, 6.2$ Hz, 2H), 3.23 (sl, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.2, 7.7$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 6.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.15 (dd, J

= 6.2, 5.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.25–7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -4.8, -4.3, 17.6, 18.1, 23.8, 26.0, 39.2, 44.4, 45.3, 65.9, 66.6, 73.1, 74.7, 111.7, 127.5, 127.6, 128.2, 138.1, 149.1.

HRMS: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$: 392.2747, encontrado: 392.2699.

(4*S*,6*S*)-4-((*S*)-4-(benziloxi)-3-metil-2-metilenobutil)-2,2,6-trimetil-1,3-dioxano (124)



A um balão de 25 mL contendo uma solução de 90 mg (0,229 mmol) da mistura dos produtos **123** e seu diastereoisômero em 4 mL de THF, a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 0,25 mL de solução 1M de fluoreto de tetrabutylamônio em THF (0,250 mmol). Manteve-se a agitação magnética por 1 hora e a seguir, adicionou-se 5 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. Ao material obtido a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foi adicionado 1 mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 15 horas e a seguir, adicionou-se 1 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 2 mL de Et_2O . As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (10%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 72 mg da mistura de diastereoisômeros. correspondendo a 98% de rendimento.

R_f: 0,37 AcOEt/Hexano 25%;

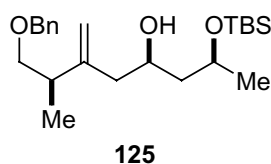
IV (filme) ν (cm^{-1}): 2959, 2929, 2859, 1662, 1469, 1377, 1300, 1255, 1186, 1146, 1110, 1023, 836, 770, 713.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.45-1.62 (m, 2H), 2.07 (dd, $J = 14.7, 6.2$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 14.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.42 (ddq, $J = 7.0, 6.6, 6.2$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 9.2, 7.7$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 9.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.84-4.05 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.16-7.34 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 17.2, 21.8, 25.2, 25.4, 39.9, 40.0, 41.6, 62.8, 65.5, 73.0, 74.7, 100.5, 110.9, 127.3, 127.4, 128.2, 138.5, 148.2.

HRMS: calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$: 318.2195, encontrado: 318.2165.

(2*S*,4*R*,7*R*)-8-(benziloxi)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-metil-6-metilenooctan-4-ol (125)



A um balão de 25 mL contendo uma solução de 118,4 mg (0,286 mmol) da aliltricloroestanana (*R*)-**33**, preparada *in situ* a partir de 75 mg do alilsilano (*R*)-**32** (0,286 mmol) e 35 μL de SnCl_4 (0,286 mmol) em 5 mL de CH_2Cl_2 , a -78°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 70 mg do aldeído (*S*)-**77** (0,286 mmol) dissolvido em 2 mL de CH_2Cl_2 , por meio de cânula. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,1 mL de Et_3N , seguido de 15 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (3%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 92 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 82% de rendimento.

R_f: 0,13 AcOEt/hexano 5%;

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3430, 3053, 2966, 2936, 2830, 1608, 1516, 1465, 1389, 1267, 1170, 1093, 1027, 834.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.49 (st, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.30-3.55 (m, 2H), 3.90-4.22 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.25–7.40 (m, 5H).

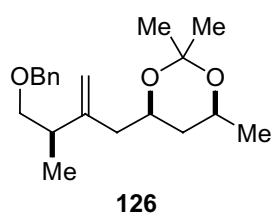
Isômero secundário (sinais aparentes): 0.10 (s), 0.12 (s), 0.90 (s), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -4.6, -3.9, 17.5, 24.3, 25.9, 39.2, 43.9, 44.2, 45.7, 68.3, 68.8, 73.0, 74.6, 111.7, 127.5, 128.2, 138.2, 148.8.

Isômero secundário (sinais aparentes): -4.7, -4.4, 18.1, 23.5, 39.7, 44.3, 45.1, 66.5, 66.8, 71.1, 149.0.

HRMS: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$: 392.2747, encontrado: 392.2748.

(4*R*,6*S*)-4-((*R*)-4-(benziloxi)-3-metil-2-metilenobutil)-2,2,6-trimetil-1,3-dioxano (126)



A um balão de 15 mL contendo uma solução de 40 mg da mistura dos materiais sililados **125** e seu diastereoisômero (0,102 mmol) em 2 mL de THF, a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 0,11 mL de solução 1M de fluoreto de tetrabutilamônio em THF (0,110 mmol). Manteve-se a agitação magnética por 1 hora e a seguir, adicionou-se 3 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 2 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. Ao material obtido, a

25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foi adicionado 1 mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 14 horas e a seguir, adicionou-se 1 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 2 mL de Et₂O. As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (10:90) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 17,8 mg, correspondendo a 91% de rendimento, referente a duas etapas.

R_f: 0,35 AcOEt/Hexano 25%;

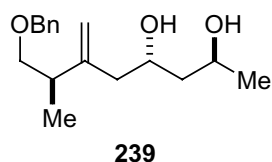
IV (filme) ν (cm⁻¹): 2959, 2931, 2858, 1471, 1257, 1101.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.00-1.20 (m, 1H), 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.56 (ddd, J = 12.8, 2.6, 2.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 14.1, 6.8 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 14.1, 6.0 Hz, 1H), 2.48 (dq, J = 7.3, 6.6, 5.9 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 3.90-4.06 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.25–7.40 (m, 5H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 17.2, 19.9, 22.3, 30.4, 38.6, 39.9, 42.1, 65.2, 68.0, 73.0, 74.7, 98.4, 111.4, 127.4, 127.5, 128.2, 138.5, 147.9.

HRMS: calc. para C₂₀H₃₀O₃: 318.2195, encontrado: 318.2178.

(2*S*,4*S*,7*R*)-8-(benziloxi)-7-metil-6-metilenooctano-2,4-diol (**239**)



O composto **239** foi separado, através de cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (50:50) como eluente, após tentativa de ciclização. Após a purificação, o material

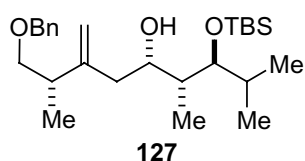
apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 2,6 mg do composto 1,4-*anti*, correspondendo a 28% de rendimento, referente à etapa de desproteção.

R_f: 0,23 AcOEt/Hexano 50%;

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.62 (m, 2H), 2.20 (dd, *J* = 13.9, 9.2 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 13.9, 4.0 Hz, 1H), 2.54 (qd, *J* = 7.0, 6.6 Hz, 2H), 3.36-3.50 (m, 2H), 4.00-3.20 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 7.28–7.40 (m, 5H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 17.5, 23.5, 39.8, 44.1, 44.2, 65.3, 68.0, 73.2, 75.1, 112.5, 127.5, 127.6, 128.3, 138.0, 149.3.

(2*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-1-(benziloxi)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-2,6,8-trimetil-3-metilenononan-5-ol (127)



A um balão de 25 mL contendo uma solução de 59,2 mg (0,143 mmol) da aliltricloroestananana (*S*)-**33**, preparada *in situ* a partir de 37,5 mg do alilsilano (*S*)-**32** (0,143 mmol) e 17,5 μL de SnCl₄ (0,143 mmol) em 3 mL de CH₂Cl₂, a -78 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 35 mg do aldeído **79** (0,143 mmol) dissolvidos em 1 mL de CH₂Cl₂, por meio de cânula. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et₃N, seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (5%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 30 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 67% de rendimento.

R_f: 0,23 AcOEt/Hexano 5%;

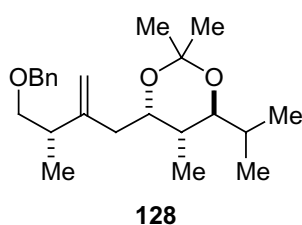
IV (filme) ν (cm⁻¹): 3425, 3055, 2964, 2926, 2855, 1454, 1265, 1074.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.13 (dd, $J = 14.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 14.0, 7.7$ Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.33 (dd, $J = 9.2, 7.3$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 6.2, 3.7$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 9.2, 5.9$ Hz, 1H), 4.25 (ap. t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 7.20–7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -3.6, -3.5, 11.8, 17.4, 18.5, 19.1, 19.9, 26.3, 32.2, 38.0, 39.3, 41.0, 68.7, 73.0, 74.7, 83.1, 111.3, 127.3, 127.5, 128.2, 138.3, 148.9.

HRMS: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$: 434.3216, encontrado: 434.3203.

(4*S*,5*R*,6*S*)-4-((*S*)-4-(benziloxi)-3-metil-2-metilenobutil)-6-isopropil-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (128)



A um balão de 25 mL contendo uma solução de 20 mg de **127** (0,047 mmol) em 1,5 mL de THF, a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 0,1 mL de solução 1 M de fluoreto de tetrabutilamônio em THF (0,1 mmol). Manteve-se a agitação magnética por 1 hora e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 2 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. Ao material obtido, a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foi adicionado 1 mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 18 horas e a seguir, adicionou-se 1 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 2 mL de Et_2O . As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada, e

concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano 5% como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 12,9 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 76% de rendimento, referente a duas etapas.

Rf: 0,41 AcOEt/Hexano 5%;

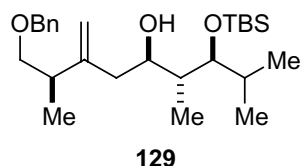
IV (filme) ν (cm^{-1}): 3025, 2924, 2859, 1674, 1460, 1364, 1259, 1089, 836, 739, 700.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.66-1.82 (m, 3H), 2.08 (dd, $J = 15.0, 5.8$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 15.0, 7.7$ Hz, 1H), 2.52 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 7.0, 5.1$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 9.2, 7.3$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 3.99 (ddd, $J = 7.7, 5.8, 4.4$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 7.25–7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.9, 17.3, 17.7, 19.0, 23.8, 25.8, 32.0, 36.3, 36.5, 40.1, 68.5, 73.0, 74.8, 79.3, 100.1, 110.2, 127.3, 127.4, 128.2, 138.5, 149.0.

HRMS: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$: 360.2664, encontrado: 360.2683.

(2*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-1-(benziloxi)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-2,6,8-trimetil-3-metilenononan-5-ol (129)



A um balão de 25 mL contendo uma solução de 59,2 mg (0,164 mmol) da aliltricloroestananana (*R*)-**33**, preparada *in situ* a partir de 43,2 mg do alilsilano (*R*)-**32** (0,164 mmol) e 20 μL de SnCl_4 (0,164 mmol) em 3 mL de CH_2Cl_2 , a -78°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 40 mg do aldeído **79** (0,164 mmol) dissolvidos em 1 mL de CH_2Cl_2 , por meio de cânula. A reação foi encerrada 1 hora

depois com a adição de 0,05 mL de Et₃N, seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5%). Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 54 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 76% de rendimento.

Rf: 0,21 AcOEt/Hexano 5%;

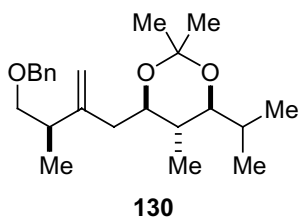
IV (filme) ν (cm⁻¹): 3380, 3071, 2932, 2858, 1655, 1470, 1428, 1382, 1111, 818, 704.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.91 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.00 (dd, J = 14.3, 10.3 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.55 (sl, 1H), 3.40 (dd, J = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 9.0, 7.5 Hz, 1H), 3.60 (ap. t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.76 (ddd, J = 10.3, 8.4, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 7.25–7.40 (m, 5H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -4.1, -3.7, 14.1, 17.9, 18.4, 18.5, 20.6, 26.2, 32.1, 39.0, 41.4, 43.2, 70.6, 73.0, 74.7, 79.8, 111.4, 127.4, 127.5, 128.2, 138.1, 149.4.

HRMS: calc. para C₂₆H₄₆O₃Si: 434.3216, encontrado: 434.3197.

(4*R*,5*R*,6*S*)-4-((*R*)-4-(benziloxi)-3-metil-2-metilenobutil)-6-isopropil-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (130)



A uma solução de 40 mg (0,092 mmol) da mistura de diastereoisômeros **129** em 1 mL de THF, a 0 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados

1,5 mL (1,5 mmol) uma solução 1 M de fluoreto de tetrabutilamônio em THF. Manteve-se a agitação magnética por 1 hora e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com duas porções de 3 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. Ao material obtido, a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foi adicionado 1 mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 18 horas e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução saturada de NaHCO_3 e 2 mL de Et_2O . As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5:95). Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 28 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 86% de rendimento, referente a duas etapas.

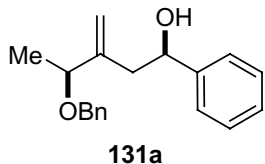
R_f: 0,41 AcOEt/Hexano 5%;

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3055, 2960, 2916, 2851, 1598, 1482, 1440, 1380, 1065, 1023, 910.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.69 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 2.00 (dd, $J = 15.0, 9.2$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 3.25 (dd, $J = 9.2, 7.7$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 9.2, 2.2$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 9.2, 9.0, 2.2$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 7.20–7.35 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.3, 14.4, 17.5, 19.7, 20.3, 28.3, 30.0, 35.8, 39.5, 39.7, 72.9, 74.1, 74.8, 77.7, 98.8, 110.3, 127.3, 127.4, 128.1, 138.6, 149.5.

HRMS: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$: 360.2664, encontrado: 360.2651.

(1*R*,4*S*)-4-(benziloxi)-1-fenil-3-metilenopentan-1-ol (131a)

A um balão de 25 mL contendo uma solução de 32,2 mg (0,082 mmol) da aliltricloroestananana (*S*)-**74**, preparada *in situ* a partir de 20 mg do alilsilano (*S*)-**84** (0,082 mmol) e 10 μ L de SnCl_4 (0,082

mmol) em 3 mL de CH_2Cl_2 , a -78°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 11 μ L de benzaldeído (0,108 mmol), por meio de microseringa. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et_3N , seguido de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (5%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 20 mg do produto, correspondendo a 89% de rendimento.

Rf: 0,19 AcOEt/Hexano 10%;

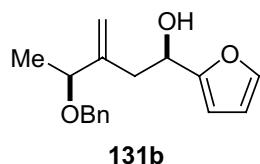
$[\alpha]_D$: $+41^\circ$ (c 1.35, CH_2Cl_2)

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3416, 3086, 3029, 2978, 2926, 2854, 1647, 1495, 1454, 1265, 1090, 1055.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.38 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 2.47 (dd, $J = 14.7, 8.7$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 14.7, 4.0$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 8.7, 4.0$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 19.8, 41.7, 70.2, 72.6, 78.4, 115.2, 125.7, 127.2, 127.5, 127.6, 128.2, 128.3, 138.2, 144.2, 146.1.

Análise Elementar: Calculado: C, 80,82%; H, 7,85%; Obtido: C, 80,77%; H, 7,75%.

(1*R*,4*S*)-4-(benziloxi)-1-(furan-2-il)-3-metilenopentan-1-ol (131b)

A um balão de 25 mL contendo uma solução de 16.1 mg (0,041 mmol) da aliltricloroestananana (*S*)-**74**, preparada *in situ* a partir de 10 mg do alilsilano (*S*)-**84** (0,041 mmol) e 5 μ L de SnCl_4 (0,041 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 , a -78°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 8 μ L de furfuraldeído (0,100 mmol), por meio de microseringa. Após 1 hora, a reação foi encerrada pela adição de 0,05 mL de Et_3N , seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5%). Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 10,4 mg, correspondendo a 88% de rendimento.

R_f: 0,12 AcOEt/Hexano 10%;

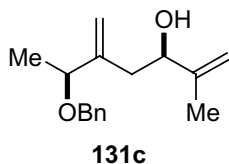
[α]_D: $-9,5^\circ$ (*c* 1.58, CH_2Cl_2)

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3406, 3065, 3029, 2973, 2925, 2860, 1760, 1717, 1455, 1370, 1267, 1088, 915, 736, 695.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.50 (sl, 1H), 2.63 (dd, $J = 14.6$ e 7.7 Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 14.6$ e 4.4 Hz, 1H), 3.98 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 7.7$ e 4.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 6.24 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 3.3$ e 1.8 Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 19.7, 37.6, 66.6, 70.1, 78.4, 115.9, 127.5, 127.6, 128.4, 138.2, 141.7, 145.3, 156.5.

Análise Elementar: Calculado: C, 74,97%; H, 7,40%; Obtido: C, 75,43%; H, 7,55%.

(3*R*,6*S*)-6-(benziloxi)-2-metil-5-metilenohept-1-en-3-ol (131c)

A um balão de 25 mL contendo uma solução de 16.1 mg (0,041 mmol) da aliltricloroestananana (*S*)-**74**, preparada *in situ* a partir de 10 mg do alilsilano (*S*)-**84** (0,041 mmol) e 5 μ L de SnCl_4 (0,041 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 , a -78°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 6 μ L de metacroleína (0,100 mmol), por meio de microseringa. Após 1 hora, a reação foi encerrada pela adição de 0,05 mL de Et_3N , seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5%). Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 9,0 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 90% de rendimento.

R_f: 0,38 AcOEt/Hexano 10%;

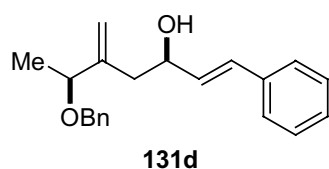
$[\alpha]_D$: -23° (*c* 0.95, CH_2Cl_2)

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3420, 3070, 3035, 2975, 2916, 2854, 1650, 1450, 1369, 1089, 1020, 900, 731, 696.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.77 (s, 1H), 2.25 (dd, $J = 14.6$ e 8.0 Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 14.6$ e 3.7 Hz, 1H), 4.01 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 8.0$ e 3.7 Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 18.3, 19.9, 37.8, 70.2, 73.9, 78.3, 110.8, 114.7, 127.4, 127.5, 128.3, 138.2, 146.2, 147.0.

Análise Elementar: Calculado: C, 78,01%; H, 9,00%; Obtido: C, 78,22%; H, 9,11%.

(3*R*,6*S*,*E*)-6-(benziloxi)-1-fenil-5-metilenoept-1-en-3-ol (131d)

A um balão de 25 mL contendo uma solução de 16.1 mg (0,041 mmol) da aliltricloroestananana (*S*)-**74**, preparada *in situ* a partir de 10 mg do alilsilano (*S*)-**84** (0,041 mmol) e 5 μ L de SnCl_4 (0,041 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 , a -78°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 10 μ L de cinamaldeído (0,100 mmol), por meio de microseringa. Após 1 hora, a reação foi encerrada pela adição de 0,05 mL de Et_3N , seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5:95). Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 11,1 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 89% de rendimento.

R_f: 0,15 AcOEt/Hexano 10%;

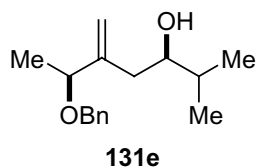
[α]_D: -37° (*c* 1.54, CH_2Cl_2)

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3406, 3060, 3030, 2980, 2928, 2858, 1717, 1646, 1600, 1495, 1451, 1092, 966, 914, 745, 691.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.37 (dd, $J = 14.5$ e 6.0 Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 14.5$ e 3.8 Hz, 1H), 2.85 (sl, 1H), 4.02 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 6.25 (dd, $J = 15.6$ e 6.0 Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 19.9, 39.7, 70.2, 70.8, 78.5, 115.8, 126.3, 127.3, 127.4, 127.5, 128.3, 128.4, 129.8, 131.9, 136.7, 138.0, 145.4.

Análise Elementar: Calculado: C, 81,78%; H, 7,84%; Obtido: C, 82,24%; H, 7,99%.

(3*R*,6*S*)-6-(benziloxi)-2-metil-5-metilenoheptan-3-ol (131e)

A um balão de 25 mL contendo uma solução de 32,2 mg (0,082 mmol) da aliltricloroestana (*S*)-**74**, preparada *in situ* a partir de 20 mg do alilsilano (*S*)-**84** (0,082 mmol) e 10 μ L de SnCl_4 (0,082 mmol) em 3 mL de CH_2Cl_2 , a -78°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 11 μ L de isobutiraldeído (0,123 mmol), por meio de microseringa. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et_3N , seguido de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (5%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 17 mg do composto 1,4-*syn*, correspondendo a 85% de rendimento, e cerca de 1 mg do composto 1,4-*anti*, correspondendo a 5% de rendimento.

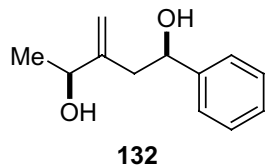
Rf: 0,18 AcOEt/Hexano 10%;

$[\alpha]_{\text{D}}$: $+22^\circ$ (*c* 1.64, CH_2Cl_2)

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3440, 3064, 3031, 2958, 2928, 2870, 1452, 1370, 1090, 906, 739, 692.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.72 (m, 1H), 2.09 (dd, $J = 14.6$ e 10.3 Hz, 1H), 2.12 (sl, 1H), 2.41 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.00 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 18.3, 19.4, 20.4, 34.2, 37.1, 70.7, 75.1, 78.9, 114.7, 127.9, 128.1, 128.8, 138.8, 147.7.

(1*R*,4*S*)-1-fenil-3-metilenopentano-1,4-diol (132)

A uma solução de 55 mg de naftaleno (0,425 mmol) em 4 mL de THF, foram adicionados 2,3 mg de lítio metálico (0,319 mmol). A mistura reacional foi agitada a 25 °C sob atmosfera de argônio até que o lítio fosse consumido completamente, a solução adquiriu uma coloração verde escura. Esta solução foi resfriada a –25 °C e, a seguir, adicionou-se uma solução de 15 mg do composto **131a** (0,053 mmol) em 1 mL de THF. A reação foi encerrada após 1 hora pela adição de 2 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl e 2 mL de água. Após extração com éter (3 x 5 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com 5 mL de solução aquosa saturada de NaCl e secas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em rotaevaporador, sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel (AcOEt/Hexano 25-50%), obtendo-se 9,1 mg, correspondendo a 89% de rendimento.

R_f: 0,40 AcOEt/Hexano 66%

P.F.: 46 °C

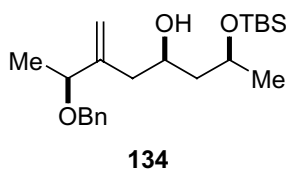
[α]_D²²: +47 (c 0,2, CH₂Cl₂)

IV (filme) ν (cm⁻¹): 3396, 3055, 2926, 2855, 1645, 1421, 1265, 1030.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.05 (sl, 2H, +H₂O), 2.47 (dd, *J* = 14.5 e 9.0 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 14.5 e 3.5 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 9.0 e 3.5 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 22.0, 42.8, 70.9, 73.6, 113.5, 125.7, 127.4, 128.3, 144.0, 148.9.

Análise Elementar: Calculado: C, 74,97%; H, 8,39%; Obtido: C, 74,61%; H, 8,34%.

(2*S*,4*R*,7*S*)-7-(benziloxi)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-6-metileneoctan-4-ol (134)

A um balão de 25 mL contendo uma solução de 59,6 mg (0,150 mmol) da aliltricloroestananana (*S*)-**74**, preparada *in situ* a partir de 37 mg do alilsilano (*S*)-**84** (0,150 mmol) e 19 μ L de SnCl_4 (0,150 mmol) em 5 mL de CH_2Cl_2 , a -78°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 30 mg do aldeído (*S*)-**77** (0,148 mmol) dissolvidos em 2 mL de CH_2Cl_2 , por meio de cânula. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et_3N , seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (5%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 34,9 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 85% de rendimento.

R_f: 0,20 AcOEt/Hexano 10%

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3370, 3078, 2961, 2918, 2870, 1650, 1450, 1370, 1300, 1150, 1090, 1020, 900.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.12 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.19 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.10-2.34 (m, 2H), 3.52 (sl, 1H), 3.90-4.12 (m, 4H), 4.38 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

Isômero secundário (sinais aparentes): 0.09 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.21 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 4.14-4.24 (m, 1H), 4.36 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): -4.6, -3.8, 18.0, 20.3, 24.5, 25.9, 39.6, 45.9,

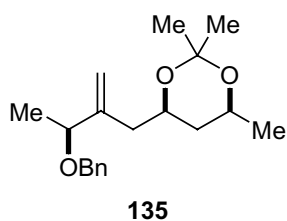
69.3, 69.4, 70.0, 78.3, 113.5, 127.4, 128.2, 128.6, 138.5, 146.7.

Isômero secundário (sinais aparentes): -4.8, -4.3, 20.4, 23.6, 40.1, 45.6, 66.7, 67.0, 114.1, 127.3, 138.1, 146.9.

Análise Elementar: Calculado: C, 69,79%; H, 10,12%; Obtido: C, 69,98%; H, 10,26%.

HRMS: Calculado para $C_{22}H_{38}O_3Si$: 378.2590; Obtido: 378.2603.

(4*R*,6*S*)-4-((*S*)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-2,2,6-trimetil-1,3-dioxano (135)



A um balão de 15 mL contendo uma solução de 34,9 mg de **134** e seu diastereoisômero (0,092 mmol) em 2 mL de THF, a 0 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 0,15 mL de solução 1M de fluoreto de tetrabutylamônio em THF (0,150 mmol). Manteve-se a agitação magnética por 1 hora e a seguir, adicionou-se 3 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 2 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. Ao material obtido, a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1 mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 18 horas e a seguir, elevou-se a temperatura a 40°C por 4 horas. Encerrou-se a reação pela adição de 1 mL de solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e 2 mL de Et_2O . As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (10:90) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 25,7 mg, correspondendo a 98% de rendimento, referente a duas etapas.

R_f: 0,43 AcOEt/Hexano 10%

IV (filme) ν (cm⁻¹): 3049, 2933, 2888, 1487, 1441, 1267, 1105, 1036, 943.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.10-1.20 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.57 (dt, J = 12.8, 2.6 Hz, 1H), 2.10-2.40 (m, 2H), 3.90-4.10 (m, 3H), 4.52 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

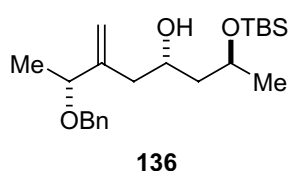
Isômero secundário (sinais aparentes): 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 4.34 (d, J = 12.1 Hz, 1H),

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 20.0, 20.6, 22.4, 30.4, 38.0, 38.9, 65.1, 68.3, 70.0, 78.4, 98.4, 112.6, 127.3, 128.2, 138.6, 146.5.

Isômero secundário (sinais aparentes): 23.5, 29.8, 31.0, 40.1, 44.4, 69.1, 70.1, 78.7, 116.0, 127.6, 128.3, 137.6, 146.7.

HRMS: Calculado para C₁₉H₂₈O₃: 304.2038; Obtido: 304.2022.

(2*S*,4*S*,7*R*)-7-(benziloxi)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-6-metilenooctan-4-ol (136)



A um balão de 25 mL contendo uma solução de 59,6 mg (0,150 mmol) da aliltricloroestananana (*R*)-**74**, preparada *in situ* a partir de 37 mg do alilsilano (*R*)-**84** (0,150 mmol) e 19 μ L de SnCl₄ (0,150 mmol) em 5 mL de CH₂Cl₂, a -78 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 30 mg do aldeído (*S*)-**77** (0,148 mmol) dissolvidos em 2 mL de CH₂Cl₂, por meio de cânula. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et₃N, seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5%). Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de um

óleo incolor, obtendo-se 49 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 87% de rendimento.

R_f: 0,18 AcOEt/Hexano 5%

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3477, 3039, 2952, 2931, 2852, 1648, 1607, 1496, 1472, 1389, 1258, 1093, 1030, 839, 778, 737, 695.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.10 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.54-1.66 (m, 2H), 2.14-2.36 (m, 2H), 3.90-4.10 (m, 2H), 4.14-4.26 (m, 1H), 4.37 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

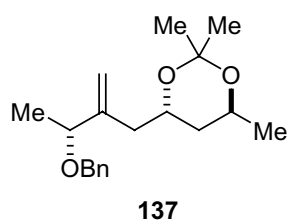
Isômero secundário (sinais aparentes): 1.18 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 4.55 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H),

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): -5.0, -4.5, 17.9, 20.1, 23.2, 25.8, 39.7, 39.8, 44.7, 66.4, 67.1, 70.0, 78.6, 113.7, 127.6, 128.3, 138.5, 146.9.

Isômero secundário (sinais aparentes): -4.8, -4.0, 20.4, 24.2, 46.0, 68.9, 69.3, 114.1, 127.4.

Análise Elementar: Calculado: C, 69,79%; H, 10,12%; Obtido: C, 69,87%; H, 10,01%.

(4*S*,6*S*)-4-((*R*)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-2,2,6-trimetil-1,3-dioxano (137)



A uma solução de 40 mg (0,105 mmol) de **136** e seu diastereoisômero em 1 mL de THF, a 0 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1,5 mL (1,5 mmol) uma solução 1 M de fluoreto de tetrabutylamônio em

THF. Manteve-se a agitação magnética por 1 hora e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com duas porções de 3 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram

secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. Ao material obtido, a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1 mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 18 horas e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 2 mL de Et_2O . As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5:95). Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 17 mg de **131**, correspondendo a 84 % de rendimento, referente a duas etapas. Não observou-se a formação do acetnídeo derivado do isômero secundário.

Rf: 0,41 AcOEt/Hexano 10%

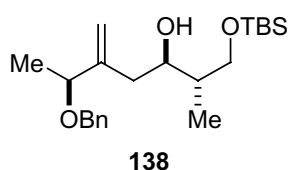
IV (filme) ν (cm^{-1}): 2965, 2934, 2859, 1463, 1379, 1256, 1109, 1056, 1003, 973, 838, 773, 667.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.62 (m, 1H), 2.10-2.35 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 2H), 3.85-4.10 (m, 3H), 4.31 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 20.4, 21.6, 24.9, 25.1, 36.8, 40.2, 62.7, 65.8, 70.0, 78.6, 100.1, 112.3, 127.4, 127.5, 128.3, 138.8, 146.9.

HRMS: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$: 304.2038; Obtido: 304.2055.

(2*S*,3*R*,6*S*)-6-(benziloxi)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-metil-5-metilenoeptan-3-ol (138)



A um balão de 25 mL contendo uma solução de 59,6 mg (0,150 mmol) da aliltricloroestananana (*S*)-**74**, preparada *in situ* a partir de 37 mg do alilsilano (*S*)-**84** (0,150 mmol) e 19 μL de SnCl_4

(0,150 mmol) em 5 mL de CH_2Cl_2 , a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 30 mg do aldeído (*S*)-**76** (0,148 mmol) dissolvidos em 2 mL de CH_2Cl_2 , por meio de cânula. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et_3N , seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5:95). Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 47 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 83% de rendimento.

R_f: 0,22 AcOEt/Hexano 10%

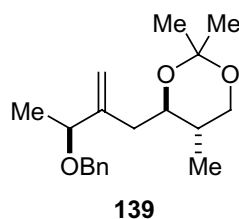
IV (filme) ν (cm^{-1}): 3408, 2965, 2933, 2875, 1457, 1382, 1168, 1129, 1034, 948, 917, 864, 764.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.09 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.74 (m, 1H), 2.16 (dd, $J = 15.0$ e 9.2 Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.50-3.70 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 4.03 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): -5.9, -5.8, 10.3, 17.2, 18.0, 25.7, 38.9, 40.5, 67.4, 71.1, 73.0, 74.6, 111.8, 127.7, 127.8, 128.5, 138.6, 149.6.

HRMS: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$: 378,2590; Obtido: 378,2598.

(4*R*,5*S*)-4-((*S*)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (139)



A uma solução de 40 mg (0,105 mmol) da mistura de **138** e seu diastereoisômero em 1 mL de THF, a $0\text{ }^\circ\text{C}$, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1,5 mL (1,5

mmol) uma solução 1 M de fluoreto de tetrabutilamônio em THF. Manteve-se a agitação magnética por 1 hora e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com duas porções de 3 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. Ao material obtido, a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1 mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 18 horas e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 2 mL de Et_2O . As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5:95). Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 22,5 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 90% de rendimento, referente a duas etapas.

R_f: 0,39 AcOEt/Hexano 10%

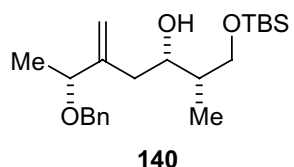
IV (filme) ν (cm^{-1}): 2930, 2836, 1697, 1611, 1511, 1459, 1303, 1246, 1170, 1101, 1031, 916, 817, 752.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.55-1.80 (m, 1H), 2.05 (dd, J = 15.4, 9.4 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.01 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 14.1, 19.2, 22.7, 29.3, 31.9, 38.0, 40.1, 67.9, 70.4, 75.9, 78.4, 98.3, 116.0, 127.8, 128.4, 128.5, 137.9, 146.1.

HRMS: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$: 304.2038; Obtido: 304.2041.

**(2*S*,3*S*,6*R*)-6-(benziloxi)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-metil-5-metilenoeptan-3-ol
(140)**



A um balão de 25 mL contendo uma solução de 59,6 mg (0,150 mmol) da aliltricloroestananana (*R*)-**74**, preparada *in situ* a partir de 37 mg do alilsilano (*R*)-**84** (0,150 mmol) e 19 μ L de SnCl_4 (0,150 mmol) em 5 mL de CH_2Cl_2 , a -78°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 30 mg do aldeído (*S*)-**76** (0,148 mmol) dissolvidos em 2 mL de CH_2Cl_2 , por meio de cânula. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et_3N , seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5:95). Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 43 mg de **140**, correspondendo a 92% de rendimento.

R_f: 0,17 AcOEt/Hexano 10%

[α]_D: + 21.1 (*c* 1.01, CH_2Cl_2)

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3379, 3066, 3036, 2966, 2924, 2865, 1643, 1455, 1372, 1259, 1082, 969, 898, 804, 692.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.08 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.63 (sl, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 3.68 (dd, $J = 9.7$ e 5.5 Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 9.7$ e 4.0 Hz, 1H), 4.01 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.38 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H);

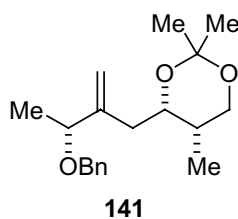
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): -5.4, -5.3, 10.5, 18.3, 20.3, 26.0, 36.1, 39.2, 68.0, 70.1, 72.5, 78.5, 113.1, 127.3, 127.5, 128.2, 138.6, 147.2.

Análise Elementar: Calculado: C, 69,79%; H, 10,12%; Obtido: C, 69,57%; H,

10,17%.

HRMS: Calculado para $C_{22}H_{38}O_3Si$: 378,2590; Obtido: 378,2568.

(4*S*,5*S*)-4-((*R*)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (141)



A uma solução de 34,9 mg (0,092 mmol) de **140** em 1 mL de THF, a 0 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1,5 mL (1,5 mmol) uma solução 1 M de fluoreto de tetrabutilamônio em THF. Manteve-se a agitação magnética por 1 hora e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com duas porções de 3 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$ e concentradas em rotaevaporador. Ao material obtido, a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1 mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 18 horas e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e 2 mL de Et_2O . As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e concentrada em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5:95). Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 21,3 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 91% de rendimento, referente a duas etapas.

R_f: 0,38 AcOEt/Hexano 10%

[α]_D: + 44.0 (*c* 0.21, CH_2Cl_2)

IV (filme) ν (cm^{-1}): 2954, 2933, 2854, 1589, 1473, 1382, 1256, 1198, 1103, 1002, 934, 843, 774, 664.

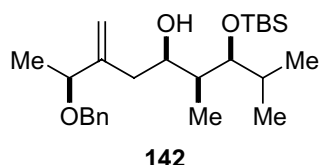
RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.35-1.50 (m, 1H), 2.00-2.30 (m, 2H), 3.60 (dd, J

= 11.4, 1.8 Hz, 1H), 3.65-3.80 (m, 1H), 3.95 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.00-4.20 (m, 2H), 4.34 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 10.5, 14.4, 19.4, 31.9, 36.4, 39.1, 67.0, 70.3, 73.1, 78.2, 114.4, 127.7, 127.8, 128.4, 138.2, 147.0.

HRMS: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$: 304.2038; Obtido: 304.2009.

(3*S*,4*S*,5*R*,8*S*)-8-(benziloxi)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetil-7-metilenononan-5-ol (142)



A um balão de 25 mL contendo uma solução de 80,6 mg (0,201 mmol) da aliltricloroestanana (*S*)-**74**, preparada *in situ* a partir de 50 mg do alilsilano (*S*)-**84** (0,201 mmol) e 24,5 μL de SnCl_4 (0,201 mmol) em 7 mL de CH_2Cl_2 , a -78°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 50 mg do aldeído **78** (0,202 mmol) dissolvidos em 2 mL de CH_2Cl_2 , por meio de cânula. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et_3N , seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5:95). Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 74 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 88% de rendimento.

R_f: 0,18 AcOEt/Hexano 5%

$[\alpha]_D$: + 29.3 (c 0.81, CH_2Cl_2)

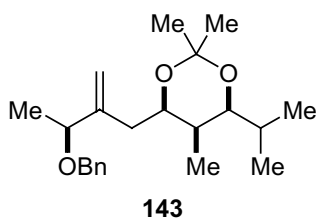
IV (filme) ν (cm^{-1}): 3440, 3054, 2927, 2854, 1669, 1605, 1457, 1382, 1261, 1086, 890, 806, 732.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.60 (sl, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.20 (dd, $J = 15.0$ e 8.0 Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 15.0$ e 4.0 Hz, 1H), 3.59 (ap t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.88 (ap dt, $J = 8.0$ e 4.0 Hz, 1H), 3.99 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): -3.5, -3.3, 9.3, 18.4, 18.5, 19.3, 20.2, 26.2, 32.9, 37.5, 40.4, 70.1, 72.5, 78.5, 79.5, 113.6, 127.4, 127.5, 128.2, 138.7, 147.2.

Análise Elementar: Calculado: C, 71,37%; H, 10,54%; Obtido: C, 71,22%; H, 10,69%.

(4*R*,5*S*,6*S*)-4-((*S*)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-6-isopropil-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (143)



A uma solução de 43 mg (0,103 mmol) de **142** em 1 mL de THF, a 0 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1,5 mL (1,5 mmol) uma solução 1 M de fluoreto de tetrabutilamônio em THF. Manteve-se a agitação

magnética por 1 hora e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com duas porções de 3 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. Ao material obtido, a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foi adicionado 1 mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 18 horas e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 2 mL de Et_2O . As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia

de coluna flash (AcOEt/Hexano 5:95). Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 30 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 84% de rendimento, referente a duas etapas.

R_f: 0.20, AcOEt/Hexano 5%

[α]_D²²: +25.1 (*c* 0.11, CH₂Cl₂)

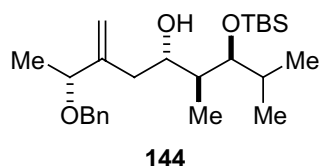
IV (filme) ν (cm⁻¹): 3070, 2959, 2933, 2859, 1589, 1462, 1425, 1388, 1261, 1209, 1113, 943, 822, 706.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.85 (dd, *J* = 15.4, 9.2 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 3.64 (td, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 4.02 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 12.3, 14.6, 19.8, 20.1, 20.6, 28.1, 30.3, 34.9, 35.8, 66.4, 74.5, 77.9, 78.8, 97.8, 111.7, 127.3, 127.6, 128.3, 139.0, 147.6.

HRMS: Calculado para C₂₂H₃₄O₃: 346.2508; Obtido: 346.2518.

(3*S*,4*S*,5*S*,8*R*)-8-(benziloxi)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetil-7-metilenononan-5-ol (144)



A um balão de 25 mL contendo uma solução de 80,6 mg (0,201 mmol) da aliltricloroestananana (*R*)-**74**, preparada *in situ* a partir de 50 mg do alilsilano (*R*)-**84** (0,201 mmol) e 24,5 μL de SnCl₄ (0,201 mmol) em 7 mL de CH₂Cl₂, a -78 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 50 mg do aldeído **78** (0,202 mmol) dissolvidos em 2 mL de CH₂Cl₂, por meio de cânula. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et₃N, seguido de 7 mL de solução aquosa

saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de CH_2Cl_2 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5%). Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 62 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 73% de rendimento.

Rf: 0,18 AcOEt/Hexano 5%;

$[\alpha]_D$: - 5.7 (*c* 0.35, CH_2Cl_2)

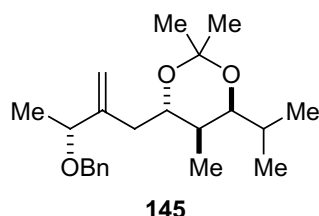
IV (filme) ν (cm^{-1}): 3398, 3033, 2922, 2859, 1589, 1468, 1330, 1245, 1177, 1108, 1045, 986, 843, 753, 711.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.79 (ap oct, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.03 (dd, $J = 14.6$ e 9.5 Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): -3.9, -3.8, 11.8, 18.6, 19.7, 19.8, 20.4, 26.3, 30.1, 32.0, 37.7, 42.4, 70.1, 71.1, 77.7, 78.6, 114.5, 127.4, 127.5, 128.2, 138.4, 147.0.

Análise Elementar: Calculado: C, 71,37%; H, 10,54%; Obtido: C, 71,66%; H, 10,64%.

(4*R*,5*R*,6*R*)-4-((*S*)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-6-isopropil-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (145)



A uma solução de 62 mg (0,149 mmol) de **144** em 1 mL de THF, a 0 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1,5 mL (1,5 mmol) uma solução 1 M de fluoreto de tetrabutilamônio em THF. Manteve-se a agitação magnética por 1 hora e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com duas porções de 3 mL de CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas em rotaevaporador. Ao material obtido, a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foi adicionado 1 mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 18 horas e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 2 mL de Et₂O. As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5:95). Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 55 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 93% de rendimento, referente a 2 etapas.

R_f: 0.22, AcOEt/Hexano 5%

[α]_D²²: -56.2 (*c* 0.45, CH₂Cl₂)

IV (filme) ν (cm⁻¹): 3059, 3023, 2922, 2854, 1584, 1488, 1457, 1224, 1171, 1107, 1045, 917, 881, 791, 753, 706.

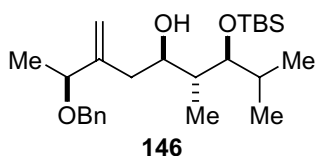
RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.60-2.00 (m, 2H), 2.15 (dd, *J* = 15.1, 9.2 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* =

12.1 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 13.1, 14.1, 19.6, 20.9, 24.8, 25.7, 37.9, 39.8, 45.0, 70.1, 74.9, 78.2, 80.0, 100.5, 115.8, 127.8, 128.2, 128.3, 138.8, 148.2.

HRMS: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$: 346.2508; Obtido: 346.2518.

(3*S*,4*R*,5*R*,8*R*)-8-(benziloxi)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetil-7-metilenononan-5-ol 146



A um balão de 25 mL contendo uma solução de 32,9 mg (0,082 mmol) da aliltricloroestana (*S*)-**74**, preparada *in situ* a partir de 20,4 mg do alilsilano (*S*)-**84** (0,082 mmol) e 10 μL de SnCl_4 (0,082 mmol) em 3 mL de CH_2Cl_2 , a -78°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 20 mg do aldeído **79** (0,082 mmol) dissolvidos em 1 mL de CH_2Cl_2 , por meio de cânula. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et_3N , seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano 5% como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 29 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 83% de rendimento.

R_f: 0.19, AcOEt/Hexano 5%

$[\alpha]_{\text{D}}$: + 12.2 (*c* 0.22, CH_2Cl_2)

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3409, 3072, 2960, 2930, 2854, 1590, 1472, 1431, 1396, 1241, 1117, 964, 829, 705.

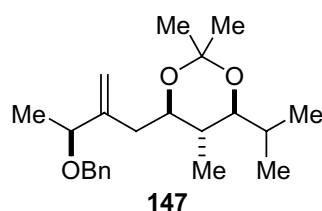
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 7.7$

Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.95 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 1H), 2.02 (dd, $J = 15.4$ e 10.1 Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.29 (sl, 1H), 3.53 (ap t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.80 (ap t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): -3.6, -3.2, 16.0, 18.7, 18.9, 20.5, 20.7, 26.7, 33.5, 37.1, 43.2, 70.5, 72.7, 79.0, 81.8, 113.7, 127.8, 128.0, 128.7, 139.1, 147.9.

Análise Elementar: Calculado: C, 71,37%; H, 10,54%; Obtido: C, 71,71%; H, 10,73%.

(4*R*,5*R*,6*S*)-4-((*S*)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-6-isopropil-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (147)



A um balão de 25 mL contendo uma solução de 14 mg do material sililado **146** (0,034 mmol) em 1 mL de THF, a 0°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 0,05 mL de solução 1M de fluoreto de tetrabutylamônio em THF (0,05 mmol). Manteve-se a agitação magnética por 1 hora e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 2 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. Ao material obtido, a 25°C , sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1 mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 14 horas e a seguir, adicionou-se 1 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 2 mL de Et_2O . As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida. O

material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (3%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 9 mg do produto, correspondendo a 85% de rendimento, para duas etapas.

Rf: 0.19, AcOEt/Hexano 10%

$[\alpha]_D$: -77.2 (*c* 0.45, CH₂Cl₂)

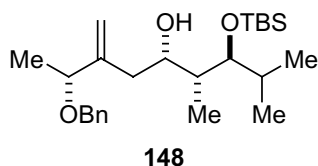
IV (filme) ν (cm⁻¹): 2959, 2933, 2859, 1721, 1648, 1473, 1388, 1361, 1250, 1182, 1092, 1007, 939, 832, 779.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.01 (dd, *J* = 15.4, 9.2 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 3.65 (td, *J* = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 12.4, 14.4, 19.6, 20.3, 20.6, 28.3, 30.2, 34.9, 36.0, 69.9, 74.7, 77.7, 78.7, 97.5, 111.9, 127.2, 127.4, 128.2, 138.9, 147.8.

HRMS: Calculado para C₂₅H₄₄O₃Si: 346.2508; Obtido: 346.2522.

(3*S*,4*R*,5*S*,8*R*)-8-(benziloxi)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetil-7-metilenononan-5-ol (148)



A um balão de 25 mL contendo uma solução de 80,6 mg (0,201 mmol) da aliltricloroestananana (*R*)-**74**, preparada *in situ* a partir de 50 mg do alilsilano (*R*)-**84** (0,201 mmol) e 24,5 μ L de SnCl₄ (0,201 mmol) em 7 mL de CH₂Cl₂, a -78 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 50 mg do aldeído **79** (0,202 mmol) dissolvidos em 2 mL de CH₂Cl₂, por meio de cânula. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et₃N, seguido de 7 mL de solução aquosa

saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5%). Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 65 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 77% de rendimento.

Rf: 0,20 AcOEt/Hexano 5%

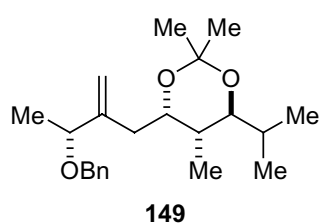
$[\alpha]_D$: + 5.0 (*c* 0.17, CH_2Cl_2)

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3418, 2959, 2869, 1613, 1516, 1464, 1361, 1305, 1247, 1173, 1093, 1035, 818, 738.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.93 (ap oct, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 15.2$ e 5.5 Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 15.2$ e 8.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 7.0$ e 3.0 Hz, 1H), 4.01 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.36 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): -3.6, -3.4, 12.2, 18.5, 19.6, 19.8, 20.4, 26.3, 32.5, 36.6, 38.3, 69.3, 70.1, 78.6, 83.8, 112.7, 127.2, 127.5, 128.2, 138.7, 147.3.

(4*S*,5*R*,6*S*)-4-((*R*)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-6-isopropil-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano 149



A um balão de 25 mL contendo uma solução de 65 mg do material sililado **148** (0,155 mmol) em 1 mL de THF, a 0 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 0,3 mL de solução 1M de fluoreto de tetrabutilamônio em THF (0,3 mmol). Manteve-se a agitação magnética por 1 hora e

a seguir, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 2 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. Ao material obtido, a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1 mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 18 horas e a seguir, adicionou-se 2 mL de solução saturada de NaHCO₃ e 2 mL de Et₂O. As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash (AcOEt/Hexano 5:95). Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 51 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 96% de rendimento, referente a duas etapas.

R_f: 0,21 AcOEt/Hexano 5%

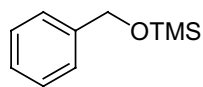
[α]_D²²: + 18.9 (*c* 0.42, CH₂Cl₂)

IV (filme) ν (cm⁻¹): 2960, 2931, 2850, 1655, 1614, 1516, 1464, 1388, 1249, 1173, 1081, 1040, 994, 871, 837, 779, 669.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.01 (dd, *J* = 14.3, 9.0 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 3.62 (td, *J* = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 13.5, 14.4, 20.1, 20.3, 24.8, 25.7, 33.2, 37.9, 41.7, 71.8, 74.7, 78.2, 80.9, 100.5, 114.3, 127.7, 127.8, 128.2, 137.9, 146.2.

HRMS: Calculado para C₂₂H₃₄O₃: 346.2508; Obtido: 346.2501.

Benziloxitrimetilsilano 150

Isolado como produto de degradação térmica de **74**.

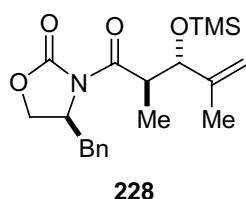
150

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.08 (s, 9H), 4.61 (s, 2H), 7.30-7.50 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 2.6, 46.8, 128.8, 128.9, 129.1, 137.8.

7. Experimental da Segunda Parte

(*S*)-4-benzil-3-((2*R*,3*S*)-2,4-dimetil-3-(trimetilsililo)pent-4-enil)oxazolidin-2-ona (**228**)



Em um balão de 100 mL, 96 mg de MgCl_2 (1,0 mmol) foram secos em estufa por 12 h. A este mesmo balão foram adicionados 780 mg de NaSbF_6 (3,0 mmol) e, sob agitação magnética e fluxo de argônio, foram adicionados 2,32 g de propioniloxazolidinona (*S*)-**95** (10,0 mmol) dissolvidos em 20 mL de acetato de etila. Em seguida, foram adicionados, sequencialmente, 2,8 mL de trietilamina (20,0 mmol), 1,24 mL de metacroleína (12,0 mmol) e 1,82 mL de clorotrimetilsilano (15,0 mmol), a 25 °C. Manteve-se o meio reacional sob agitação magnética por 30 horas. A reação foi encerrada filtrando-se o meio reacional em SiO_2 , utilizando-se Et_2O para lavar. O material obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando 25% AcOEt /Hexano como eluente, fornecendo 2,88 g de **228** como um óleo incolor, correspondendo a 77% de rendimento.

R_f: 0,36 AcOEt /hexano 10%;

[α]_D²²: +24,0 (*c* 1,37; CH_2Cl_2).

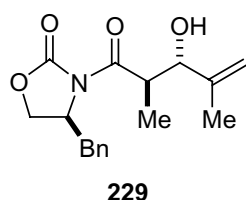
IV (filme) ν (cm^{-1}): 3060, 3030, 2960, 1779, 1701, 1650, 1454, 1390, 1265, 1211, 1105, 1073, 1039, 879, 843, 745, 704 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,09 (s, 9H); 0,99 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,76 (s, 3H); 2,74 (dd, 1H, $J = 9,7$ e 13,2 Hz); 3,34 (dd, 1H, $J = 3,3$ e 13,2 Hz); 4,15 (m, 3H); 4,43 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz); 4,73 (m, 1H); 4,95 (t, 1H, $J = 1,46$ Hz); 4,97 (sl, 1H); (2s, 2H); 7,3 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,07; 14,2; 15,9; 38,0; 41,6; 55,1; 65,6; 80,1; 114,7; 127,3; 128,9; 129,3; 135,5; 144,9; 153,2; 176,2.

HRMS: calculado para $C_{20}H_{29}NO_4Si$: 375,1866; encontrado: 375,1790.

(S)-4-benzil-3-((2R,3S)-3-hidroxi-2,4-dimetilpent-4-enil)oxazolidin-2-ona (229)



A 2,88 g de **228** adicionou-se 20 mL de metanol e 4 gotas de ácido trifluoracético. Esta solução foi mantida sob agitação por 30 minutos, depois disso, a reação foi concentrada em rotaevaporador, a pressão reduzida. O óleo obtido foi purificado por cromatografia

flash (25% AcOEt/Hexano), fornecendo 2,33 g de **229** como um óleo incolor, correspondendo a um rendimento quantitativo.

R_f: 0,26 AcOEt/hexano 30%;

[α]_D²²: +57.6 (c 1.46, CH₂Cl₂);

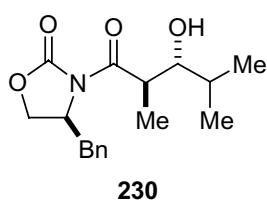
IV (filme) ν (cm⁻¹): 3500, 3069, 3029, 2978, 2936, 2881, 1778, 1698, 1650, 1604, 1498, 1461, 1386, 1291, 1211, 1109, 1014, 971, 908 cm⁻¹;

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.79 (dd, *J* = 13.6, 9.7 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 13.4, 3.2 Hz, 1H), 4.27–4.10 (m, 4H), 4.71 (ddt, *J* = 10.7, 6.8, 3.4 Hz, 1H), 4.98 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.03 (sl, 1H), 7.38–7.24 (m, 5H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.9, 17.2, 37.9, 40.5, 55.6, 66.1, 79.2, 114.0, 127.2, 128.8, 129.4, 135.1, 144.6, 153.6, 176.4.

HRMS: calculado para $C_{17}H_{21}NO_4$: 303.1471, encontrado: 303.1495.

(S)-4-benzil-3-((2R,3R)-3-hidroxi-2,4-dimetilpentanoil)oxazolidin-2-ona (230)



Depois de dois ciclos de vácuo/H₂ para remover o ar do frasco reacional, uma solução de 3,14 g (10,3 mmol) da β-hidroxiimida **229** e 25 mg de Pd/C 10% em 15 mL de MeOH foi mantida sob

agitação por 1,5 h, a 25 °C. Ao fim deste período, a mistura reacional foi filtrada em Celite e concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida. Este produto, na sua forma bruta, apresentou-se, através de análise de RMN, com um grau de pureza satisfatório, na forma de um óleo incolor, possibilitando a sua utilização na próxima etapa sem prévia purificação. O material obtido foi de 3,04 g, representando 97% de rendimento.

R_f: 0,41 AcOEt/hexano 25%;

[α]_D²²: +61 (c 0.46, CH₂Cl₂);

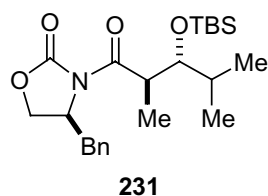
IV (Filme) ν (cm⁻¹): 3529, 3015, 2966, 2895, 2873, 1785, 1690, 1455, 1385, 1211, 1104, 960.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.84 (m, 1H), 2.60 (sl, 1H), 2.78 (dd, *J* = 13.4, 9.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H), 3.53 (m, 3H), 4.06 (ap.qt, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.15–4.30 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.20–7.43 (m, 5H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.9, 15.7, 19.9, 30.7, 37.8, 40.4, 55.6, 66.0, 79.5, 127.8, 128.9, 129.4, 135.3, 153.7, 177.4.

HRMS: calculado para C₁₇H₂₃NO₄: 305.1627, encontrado: 305.1625.

(S)-4-benzil-3-((2R,3R)-3-(terc-butildimetilsililo)-2,4-dimetilpentanoil)oxazolidin-2-ona (231)



A uma solução de 2,62 g (8,61 mmol) da β-hidroxiimida obtida anteriormente em 35 mL de THF a 0 °C foram adicionados 1,12 mL (10,36 mmol) de 2,6-lutidina e 2,17 mL de trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsilila. Depois de 15 minutos, a reação foi encerrada pela adição de 7 mL de metanol. Depois de 5 minutos a reação foi lavada com 35 mL de solução aquosa saturada de NaHSO₄ seguido de 35

mL de solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada em vácuo. Obteve-se um óleo incolor que, submetido à purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 5:95), forneceu 3,33 g do produto como um sólido cristalino incolor, em 92% de rendimento.

Rf: 0,46 AcOEt/hexano 25%;

P.F. 63-64 °C;

$[\alpha]_D^{22}$: +61 (c 0.46, CH_2Cl_2);

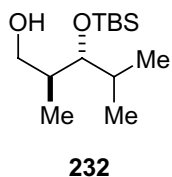
IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2958, 2930, 2856, 1778, 1701, 1473, 1387, 1211, 1059.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.82 (septd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 13.2, 10.3$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 13.2, 3.3$ Hz, 1H), 4.00-4.20 (m, 4H), 4.68 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -4.3, -3.7, 13.6, 16.9, 18.6, 20.8, 26.3, 31.2, 38.5, 43.9, 55.7, 66.0, 76.3, 127.2, 128.8, 129.3, 135.5, 153.0, 175.4.

HRMS: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$: 419.2492, encontrado: 419.2491.

(2*S*,3*R*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilpentan-1-ol (232)



A uma solução de 2,70 g (6,43 mmol) da β -hidroxiimida **231** e 0,13 mL (7,06 mmol) de H_2O em 75 mL de Et_2O a 0 °C, foram adicionados 3.6 mL (7,2 mmol) de uma solução 2.0 M de LiBH_4 em THF. Após 1 hora de agitação magnética, a reação foi encerrada pela adição de 50 mL de uma solução aquosa 1,0 M de tartarato de sódio e potássio. Manteve-se a agitação até que as fases se tornassem límpidas. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 50 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de solução saturada de NaCl , secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (15%

AcOEt/hexano), fornecendo 1.37 g (86%) do álcool **232** como um óleo incolor.

R_f: 0,46 AcOEt/hexano 25%;

[α]_D²²: +7,8 (c 0.90, CH₂Cl₂);

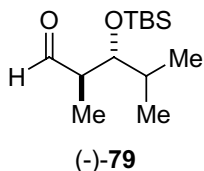
IV (Filme) ν (cm⁻¹): 3377, 2958, 2932, 2858, 1728, 1473, 1387, 1254, 1049.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.80–2.00 (m, 2H), 2.65 (dd, *J* = 6.0, 5.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 5.1, 4.8 Hz, 1H), 3.59 (ddd, *J* = 10.9, 5.8, 5.5 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 10.9, 6.0, 4.4 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -3.3, 17.2, 18.9, 19.1, 19.6, 26.7, 33.7, 37.5, 66.6, 82.9.

HRMS: calculado para C₁₃H₃₀O₂Si: 246.2015, encontrado: 246.1155.

(2*R*,3*R*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilpentanal (-)-**79**



A uma solução de 0,69 mL (7,74 mmol) de cloreto de oxalila em 30 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C, adicionou-se 1,14 mL (15,66 mmol) de DMSO. Depois de 10 minutos, uma solução de 1,24 g (5,04 mmol) do álcool **232** em 20 mL de CH₂Cl₂ foi adicionada. Após 15 minutos, adicionou-se 3,9 mL (26,2 mmol) de trietilamina. A suspensão resultante foi mantida sob agitação a esta temperatura por 40 minutos. A reação foi encerrada pela adição de 30 mL de solução saturada de NH₄Cl. A mistura foi levada à temperatura ambiente e diluída com 50 mL de CH₂Cl₂ e 50 mL de solução saturada de NH₄Cl. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 30 mL de CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 50 mL de solução saturada de NaCl, secas com MgSO₄ e concentradas sob vácuo. Obteve-se 1,17 g do produto, que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

R_f: 0,48 AcOEt/hexano 5%;

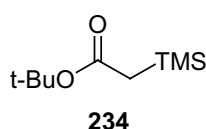
$[\alpha]_D^{22}$: -35.1 (c 0.60, CHCl_3);

IV (Filme) ν (cm^{-1}): 2957, 2856, 1720, 1470, 1390, 1260, 1037, 835 cm^{-1} ;

RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 0.00 (s, 6H), 0.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 5.1, 4.4$ Hz, 1H), 9.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): -3.9, -3.7, 11.8, 18.3, 19.4, 26.3, 33.0, 50.6, 79.3, 202.8.

2-(trimetilsilil)acetato de *terc*-butila (234)



1ª Condição: A uma solução de LDA (24 mmol), em 40 mL de THF, a -78 °C, adicionou-se 2,7 mL (20 mmol) de acetato de *terc*-butila.

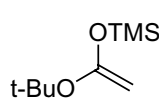
Manteve-se o meio reacional sob agitação magnética por 1 hora, então adicionou-se 2,8 mL (22 mmol) de cloreto de trimetilsilila. O meio reacional foi levado lentamente a 25 °C, filtrado em celite, concentrado em rotaevaporador. O óleo obtido foi purificado por destilação a vácuo, fornecendo 1,96 g do produto em 52% de rendimento.

2ª Condição: A uma solução de LiHMDS (24 mmol), em 40 mL de THF, a -78 °C, adicionou-se 2,7 mL (20 mmol) de acetato de *terc*-butila. Manteve-se o meio reacional sob agitação magnética por 1 hora, então adicionou-se 2,8 mL (22 mmol) de cloreto de trimetilsilila. O meio reacional foi levado lentamente a 25 °C, filtrado em celite, concentrado em rotaevaporador. O óleo obtido foi purificado por destilação a vácuo, fornecendo 1,84 g do produto em 49% de rendimento.

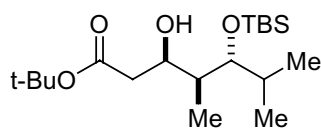
R_f: 0.21 (2% AcOEt/hexano);

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.11 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.79 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -1.2, 28.1, 28.3, 79.4, 172.1.

(1-*tert*-butoxivinilo)trimetilsilano (227)**227**

A uma solução de 1,87 g de KHMDS (9,36 mmol), em 18 mL de THF, a -78°C , adicionou-se 1,2 mL (8,89 mmol) de acetato de *tert*-butila. Manteve-se o meio reacional sob agitação magnética por 1 hora, então adicionou-se 1,2 mL (9,24 mmol) de cloreto de trimetilsilila. O meio reacional foi levado lentamente a 25°C , filtrado em celite, concentrado em rotaevaporador. O óleo obtido foi purificado por destilação a vácuo, fornecendo 1,26 g do produto em 75% de rendimento. O produto foi utilizado imediatamente após a purificação.

(3*R*,4*S*,5*R*)-5-(*tert*-butildimetilsililo)xi)-3-hidroxi-4,6-dimetileptanoato de *tert*-butila (226)**226**

Trifluoreto de boro eterato (0,24 mL, 1,95 mmol) foi adicionado a uma solução de 1,21 g de silil ceteno acetal **227** (6,0 mmol) e aldeído (-)-**79** (0,48g, 1,95 mmol) em 50 mL de CH_2Cl_2 a -78°C . A reação ficou sob agitação magnética por 1 h, foi encerrada a -78°C pela adição de 50 mL of solução saturada de NaHCO_3 , e então levada a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com 50 mL de CH_2Cl_2 e lavada com 25 mL de solução saturada de NaHCO_3 . A fase aquosa foi extraída com 25 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas sob vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (5% AcOEt/hexano), forneceu 0,52 g do éster **226**, correspondendo a 75% de rendimento.

R_f: 0.35 (10% AcOEt/hexano);

[α]_D²²: +5.1 (c 0.7, CHCl_3);

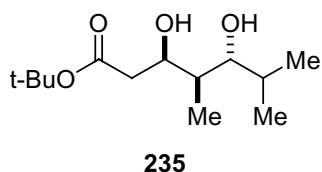
IV (filme) ν (cm^{-1}): 3453, 2986, 2930, 1740, 1640, 1460, 1381, 1293, 1232, 1177, 1088, 1034, 912, 850.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.70 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.27 (dd, $J = 15.4, 5.9$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 15.4, 8.1$ Hz, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 4.50 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -3.6, -3.5, 11.9, 18.5, 18.9, 19.9, 26.3, 28.2, 32.2, 38.3, 41.3, 67.5, 80.6, 82.7, 171.4.

HRMS: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$: 360.2696, encontrado: 360.2689.

(3*R*,4*S*,5*R*)-3,5-diidroxi-4,6-dimetileptanoato de *terc*-butila (235)

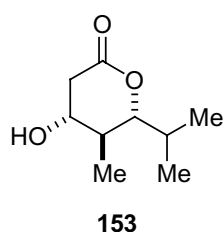


A uma solução do éster **226** (100 mg, 0,276 mmol), dissolvido em 2 mL de benzeno foi adicionada quantidade catalítica de TsOH. Manteve-se esta mistura sob refluxo por 2 horas, após esse período, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , a fase orgânica foi concentrada a vácuo, gerando um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (50% AcOEt/Hexano) obtendo-se cerca de 1 mg de **235**, como um óleo incolor. Recuperou-se cerca de 98 mg do material de partida.

R_f: 0.15 (70% AcOEt/hexano);

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.32 (dd, $J = 16.1, 2.9$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 16.1, 10.3$ Hz, 1H), 3.00 (sl, 1H), 3.31 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.66 (sl, 1H), 4.37 (dt, $J = 10.3, 2.9$ Hz, 1H).

(+)-Prelactona B, (4*R*,5*S*,6*R*)-4-hidroxi-6-isopropil-5-metiltetraidropiran-2-ona (153)



A uma solução do éster **226** (0,50 g, 1,38 mmol), dissolvido em 10 mL de THF foram adicionados 2 mL H₂O a 25 °C. A esta mistura adicionou-se 1 mL de HCl concentrado. Depois de 48 horas de agitação, a mistura reacional foi concentrada a vácuo, gerando um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (50% AcOEt/Hexano) obtendo-se 0,182 g da (+)-prelactona B, como um sólido branco, correspondendo a 77% de rendimento.

R_f: 0.11 (50% AcOEt/hexano);

P.F. 97-98 °C;

[α]_D²²: +39.1 (c 0.6, MeOH);

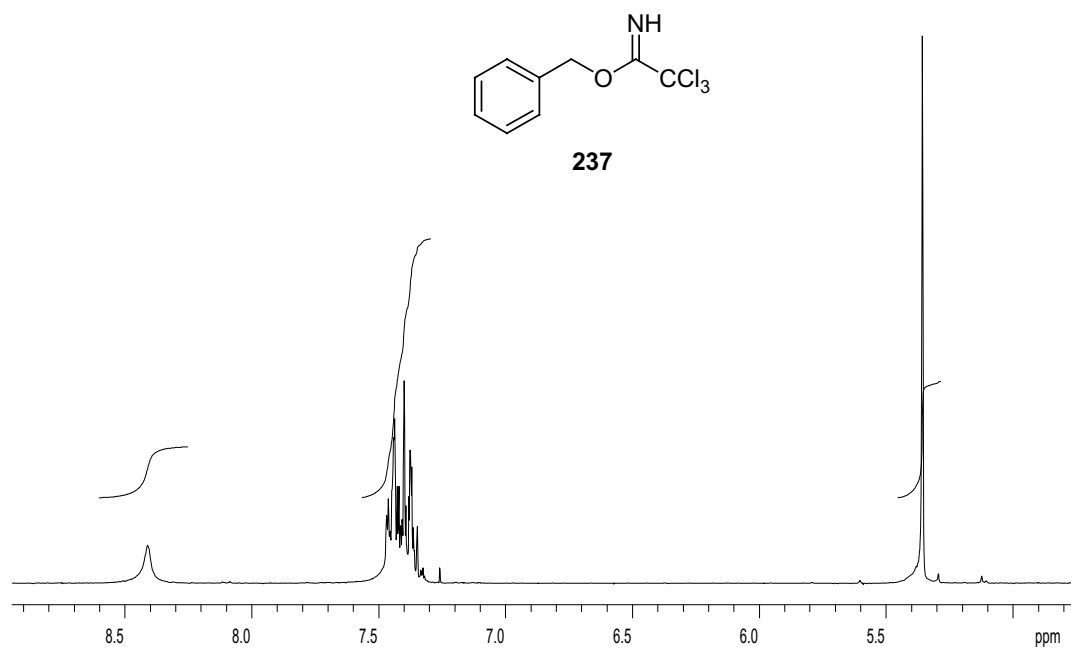
IV (filme) ν (cm⁻¹): 3466, 2968, 2924, 2880, 1722, 1461, 1379, 1308, 1275, 1062, 998.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.73 (ddq, *J* = 10.4, 8.2, 6.7 Hz, 1H), 1.97 (septd, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 2.08 (sl, 1H), 2.46 (dd, *J* = 17.2, 7.9 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 17.2, 5.8 Hz, 1H), 3.75 (m, 2H).

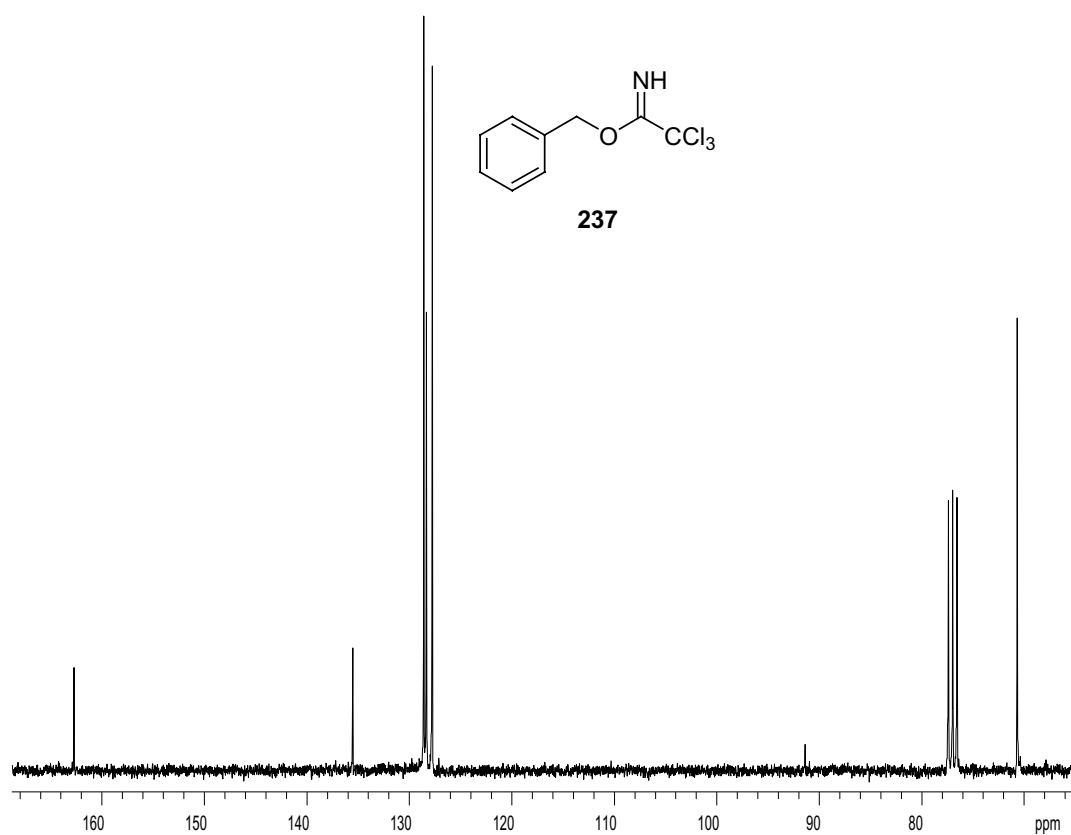
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.6, 14.0, 20.0, 28.9, 38.9, 39.0, 69.8, 86.2, 171.2.

HRMS: calculado para C₉H₁₆O₃: 172.1099, encontrado: 172.1190.

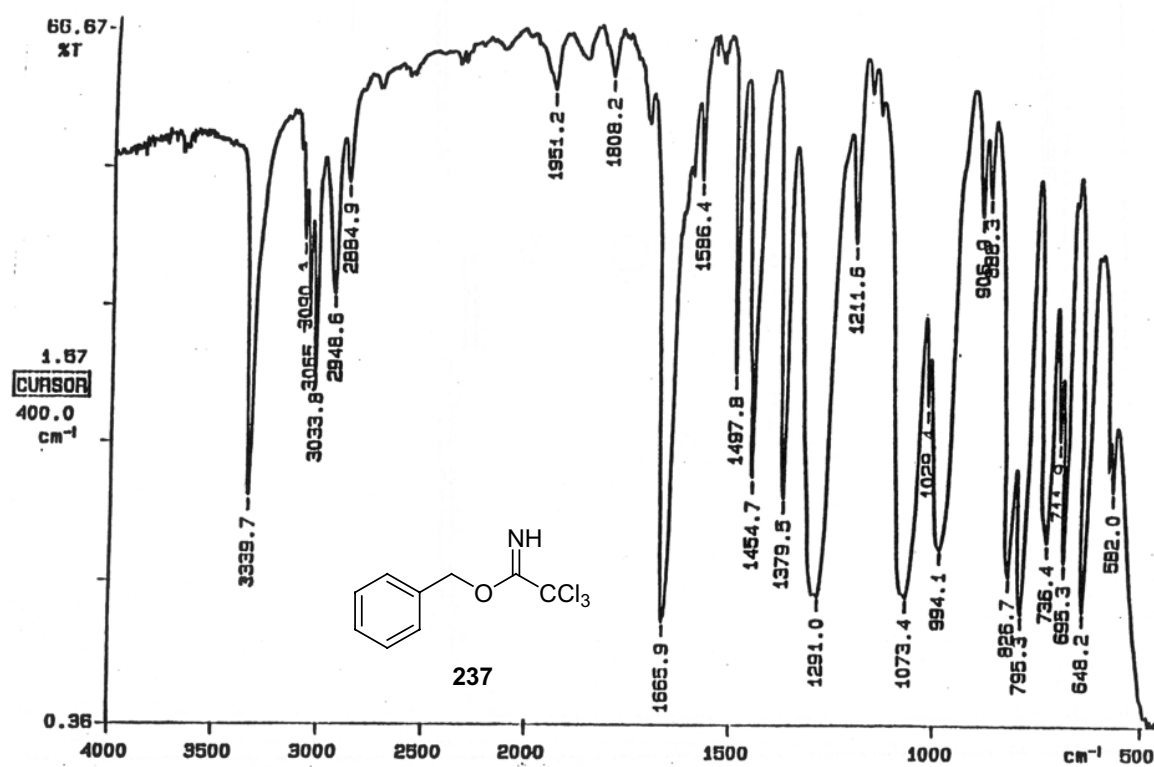
8. Espectros Seleccionados da Primeira Parte



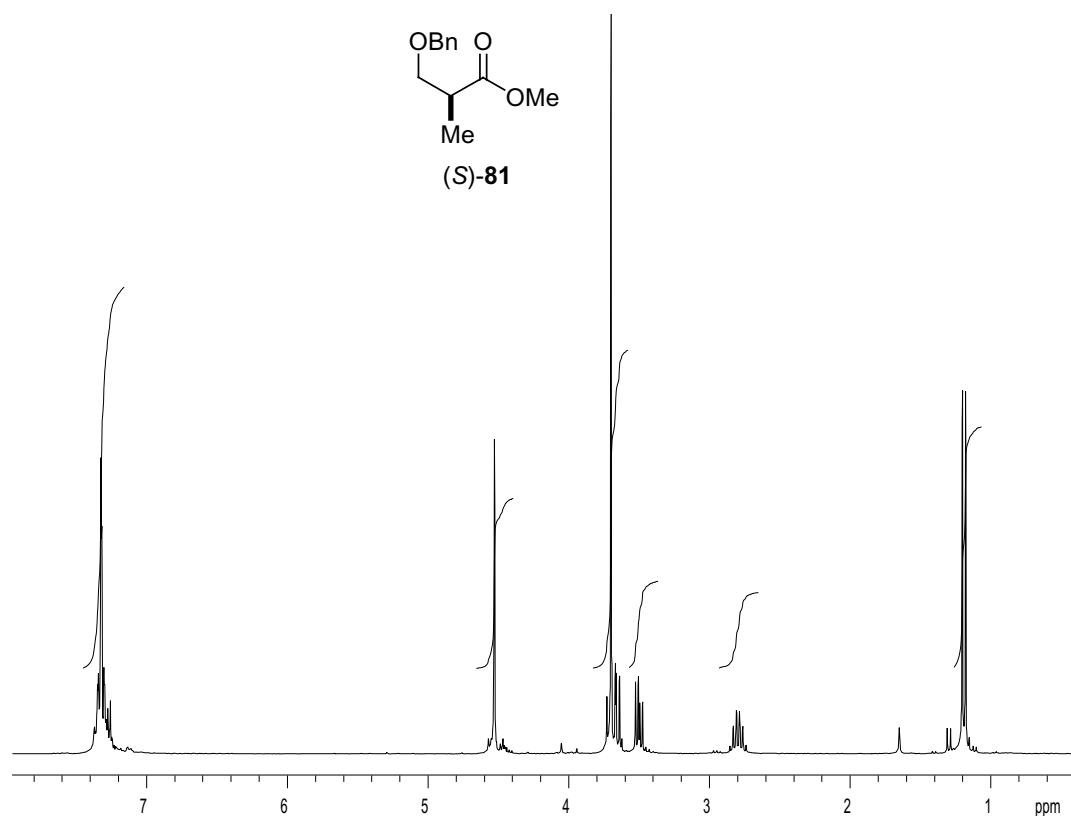
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **237**.



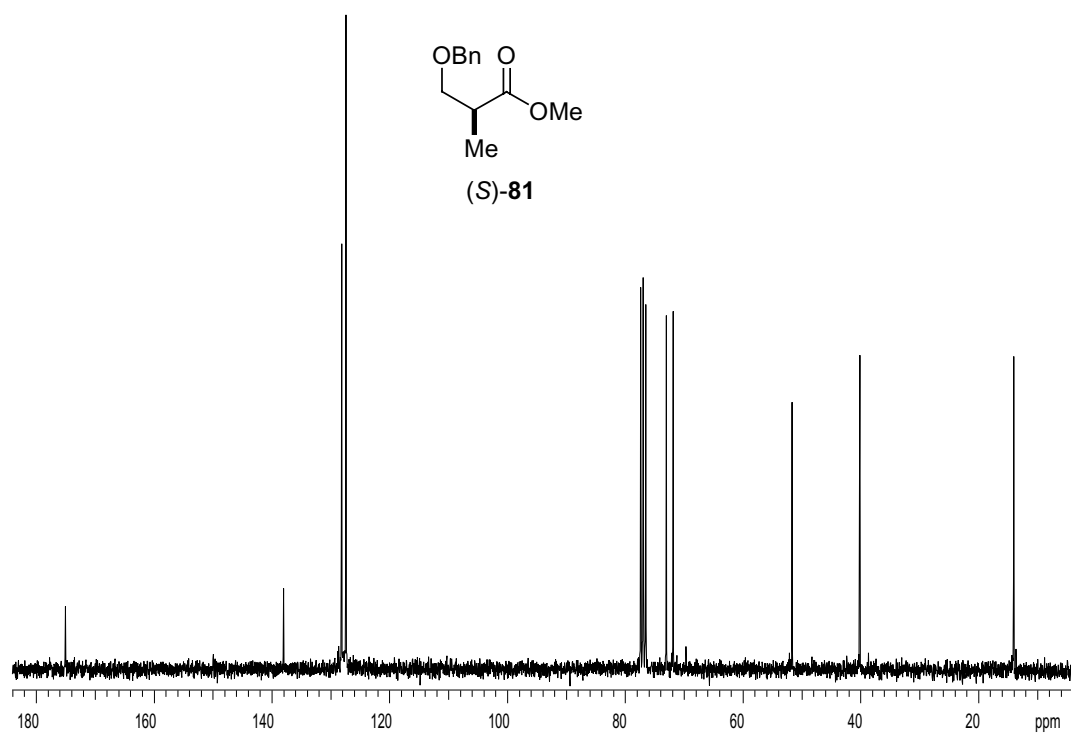
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **237**.



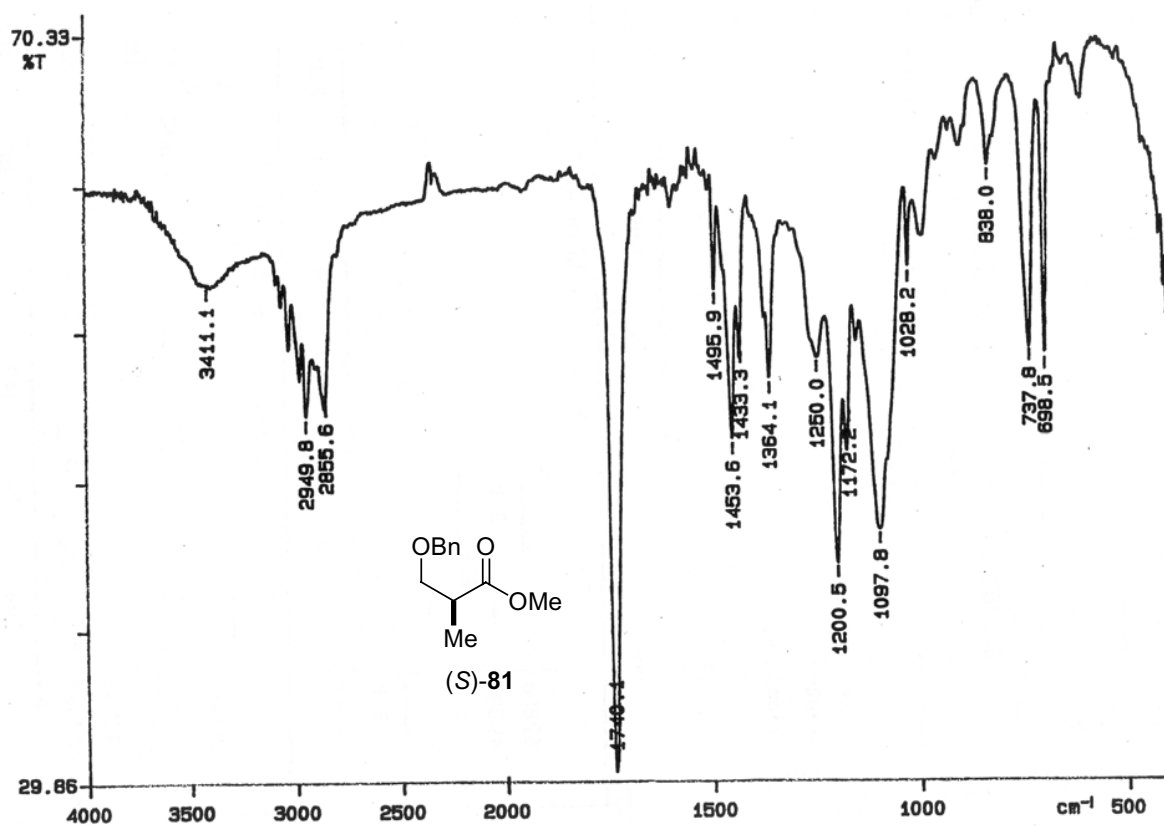
Espectro de I.V. do produto 237.



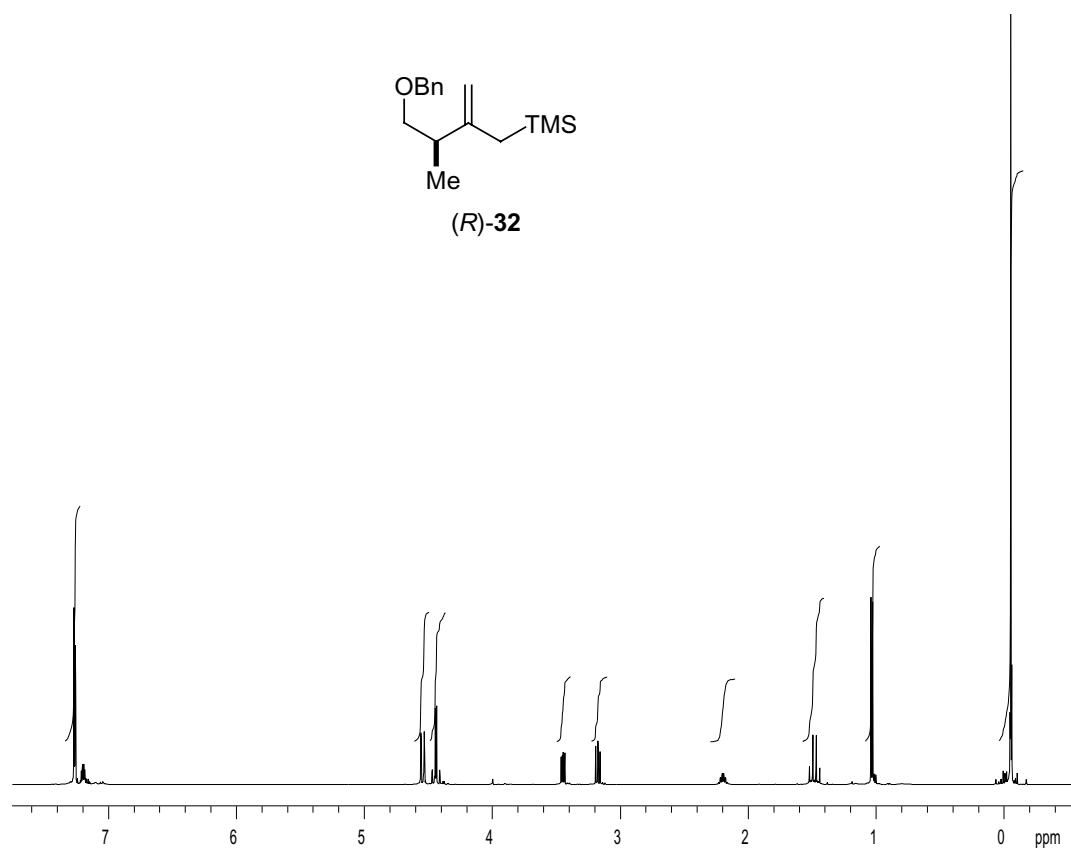
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto (S)-81.



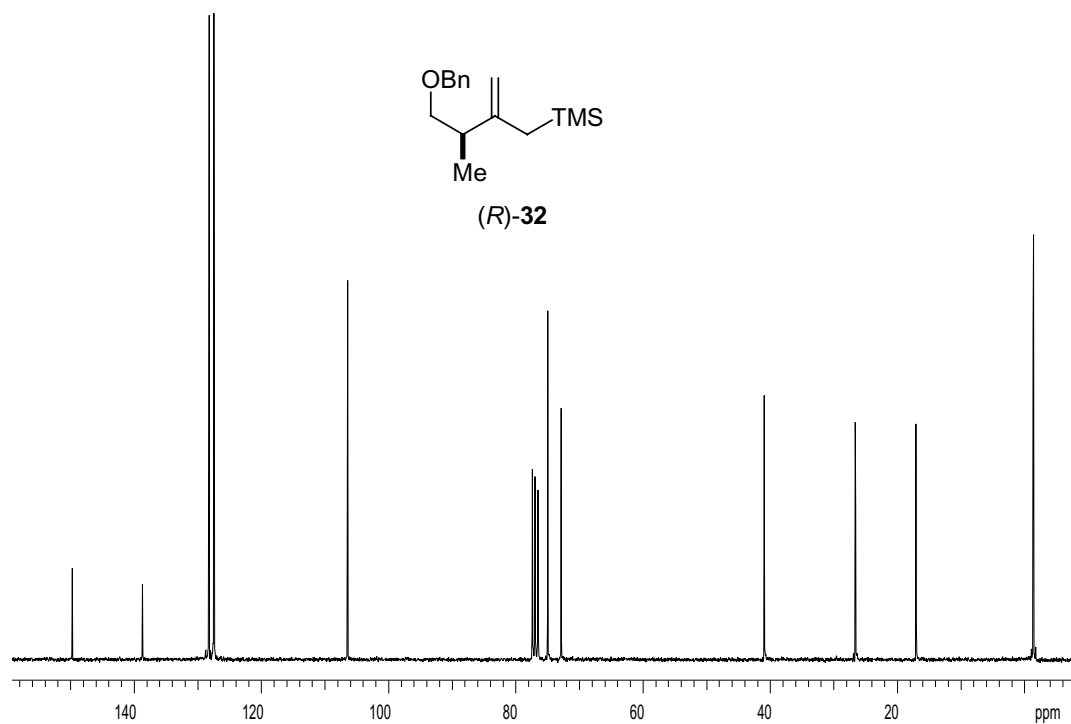
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto (S)-81.



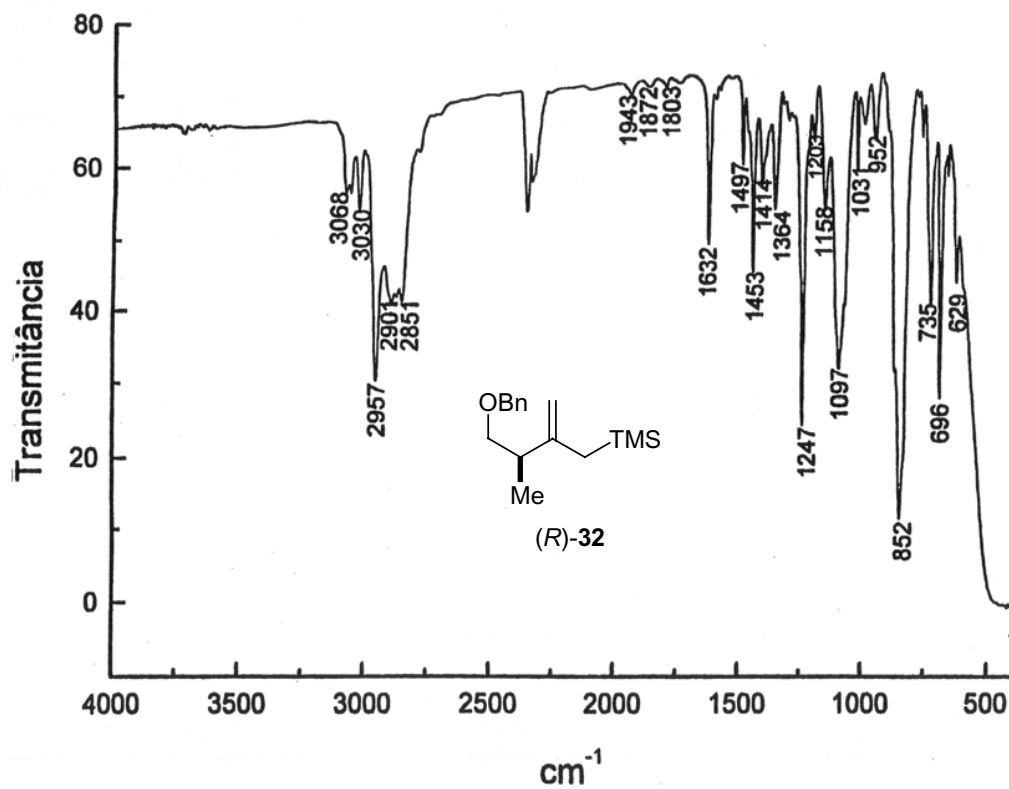
Espectro de I.V. do produto (S)-81.



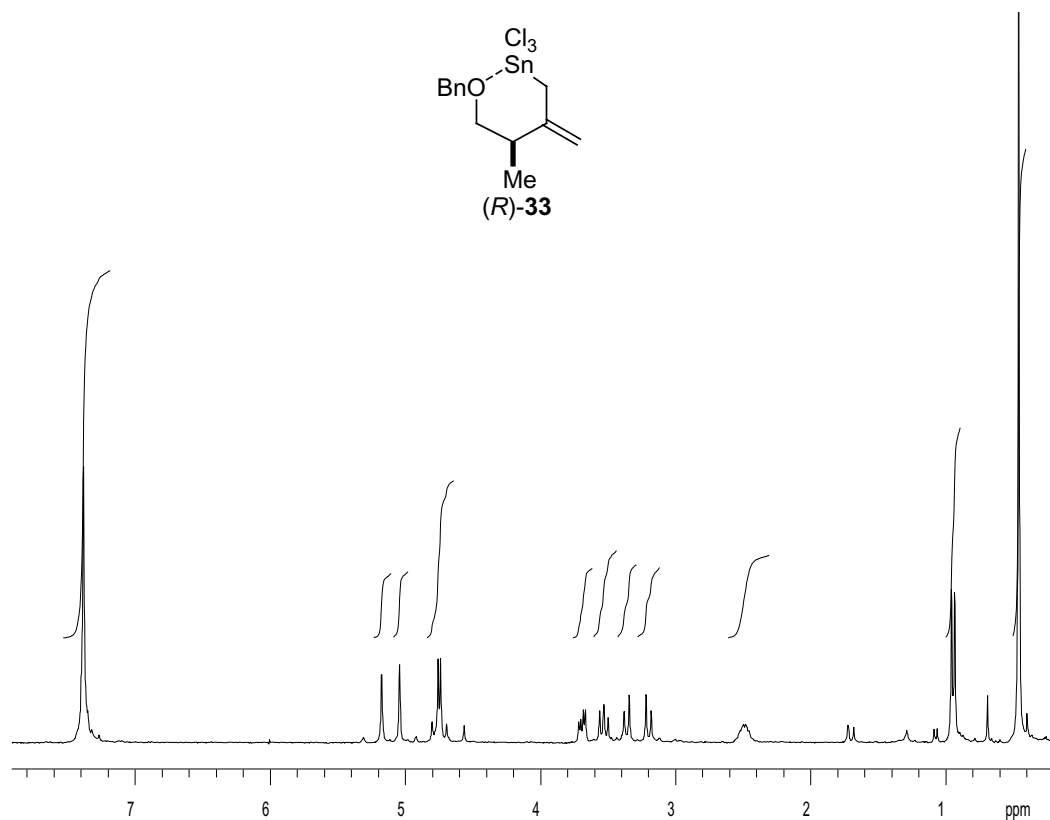
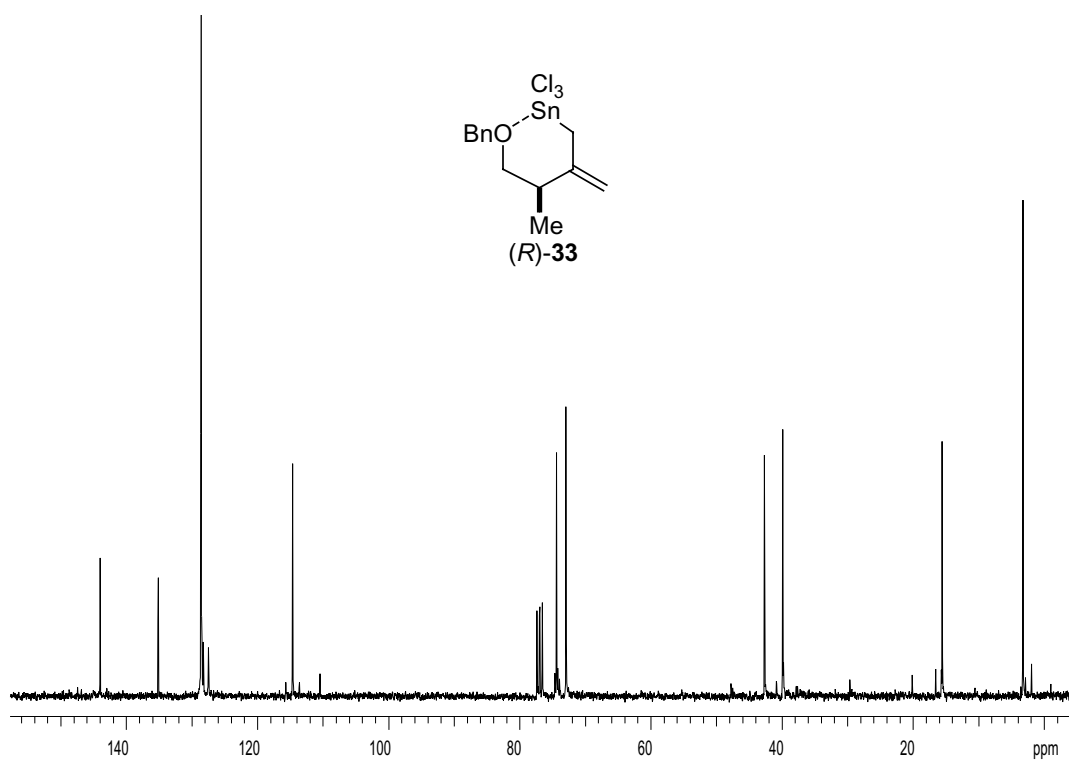
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **(R)-32**.

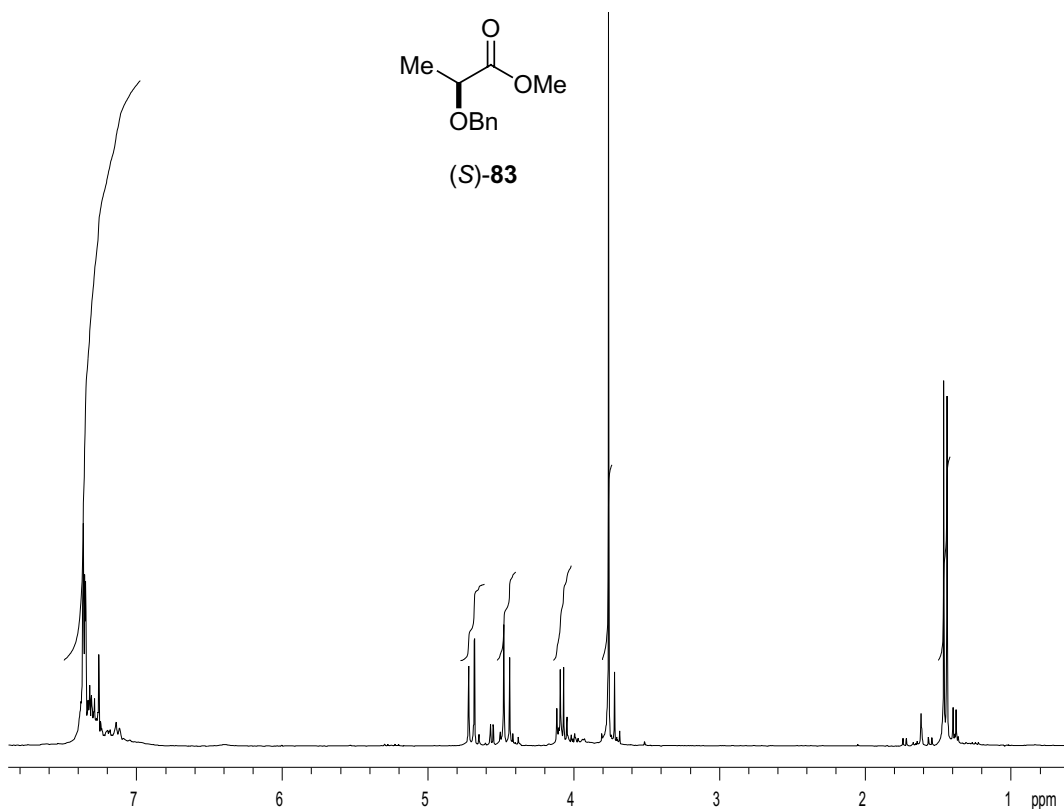


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto (*R*)-32.

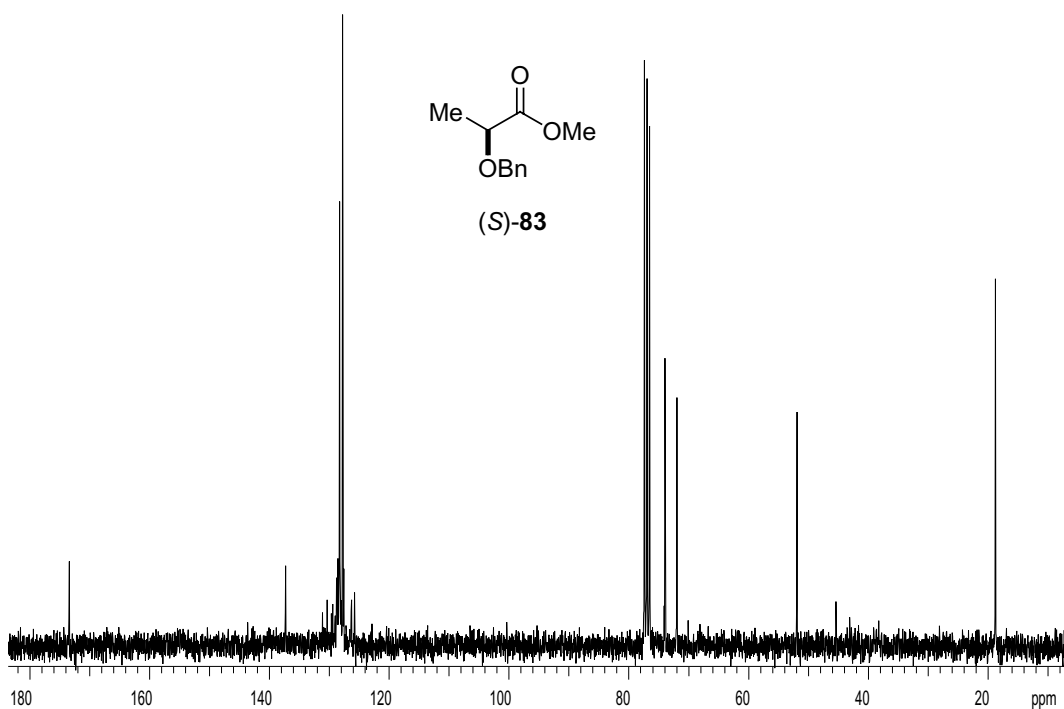


Espectro de I.V. do produto (*R*)-32.

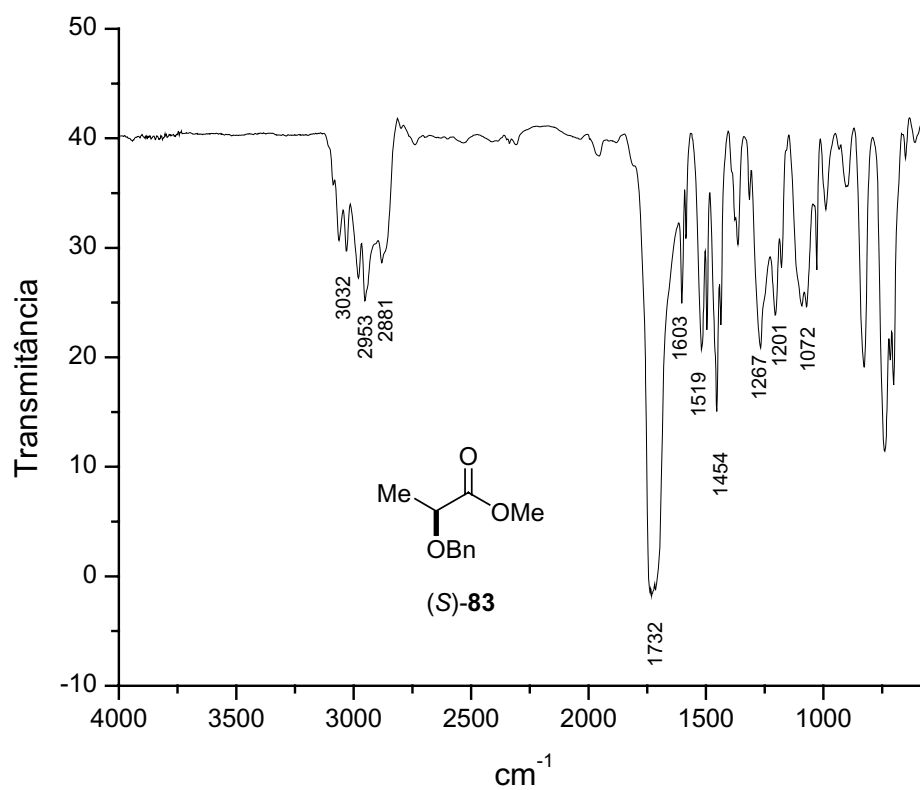
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do produto (R)-33.Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do produto (R)-33.



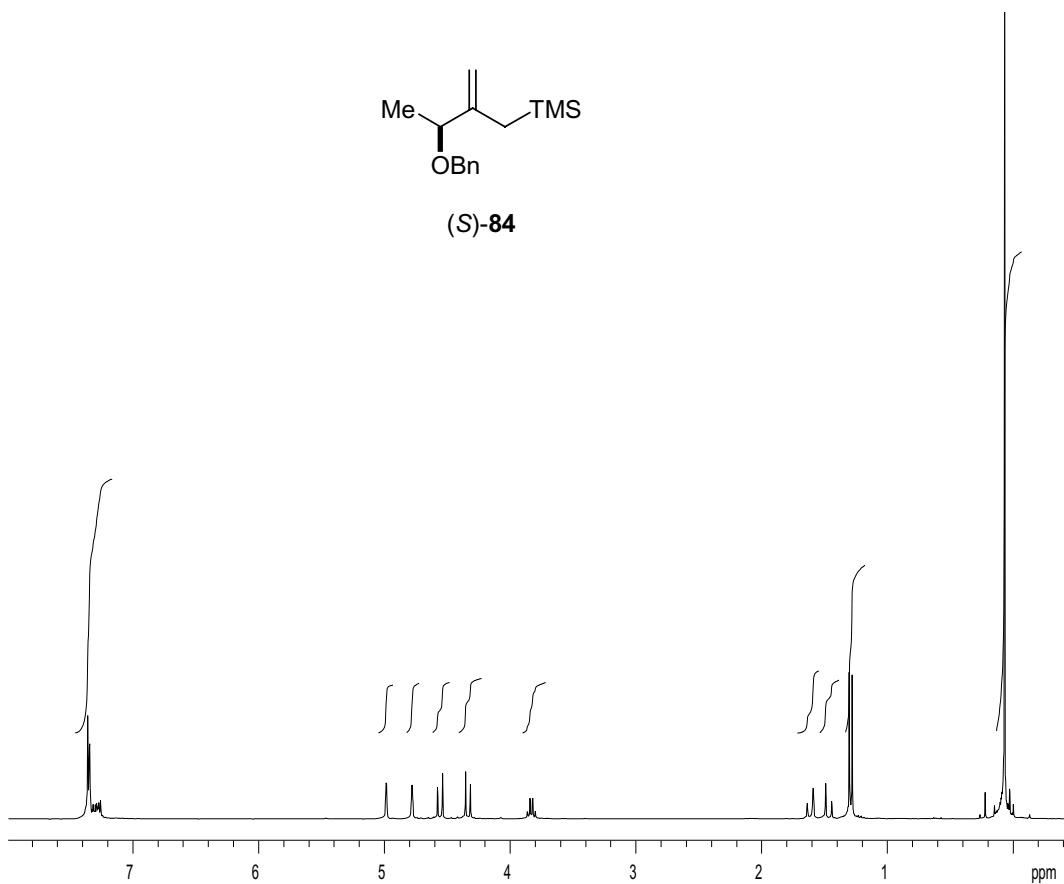
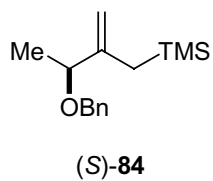
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto (S)-83.



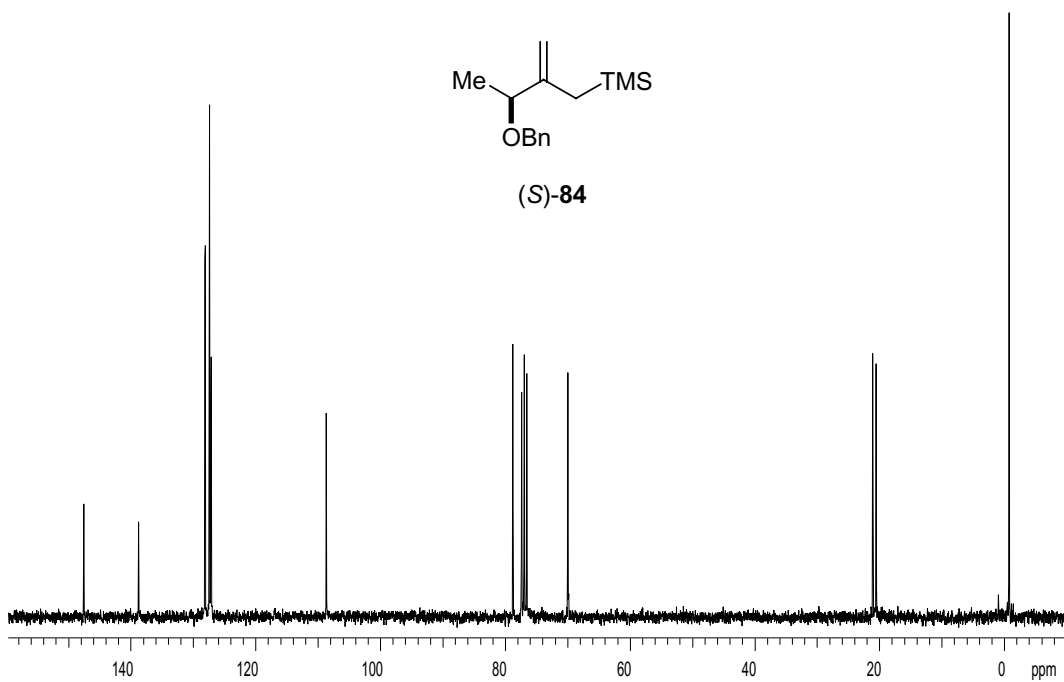
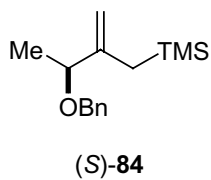
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto (S)-83.



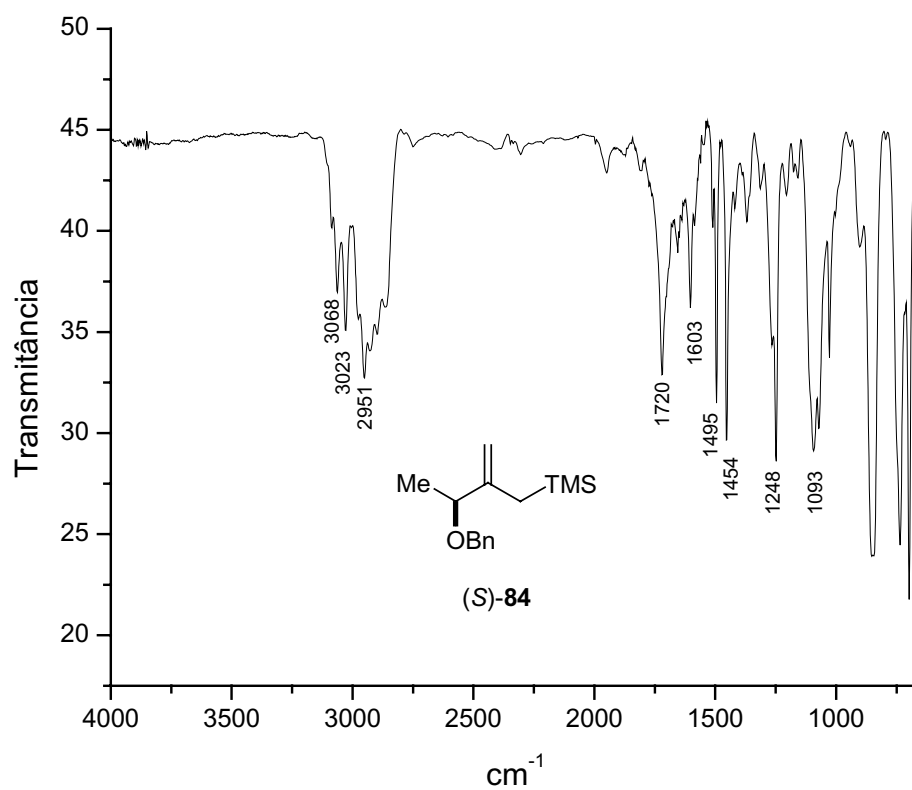
Espectro de I.V. do produto (S)-83.



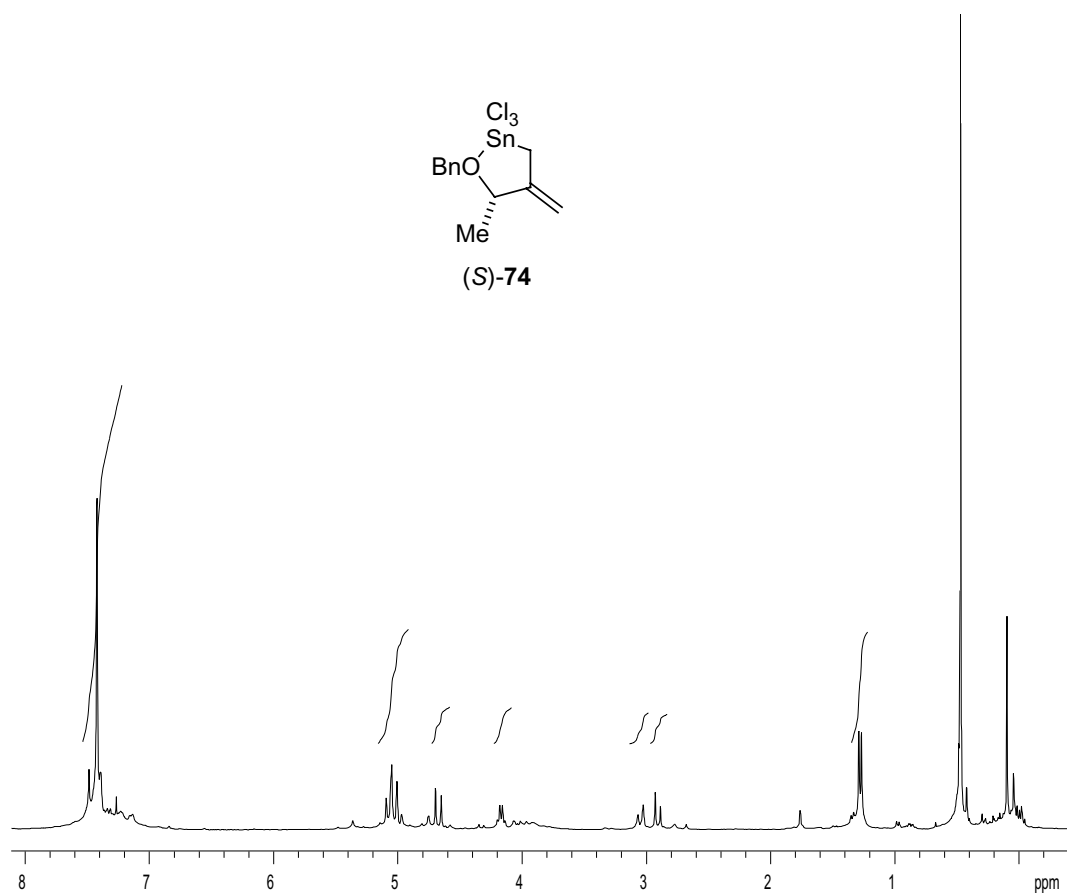
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto (S)-84.



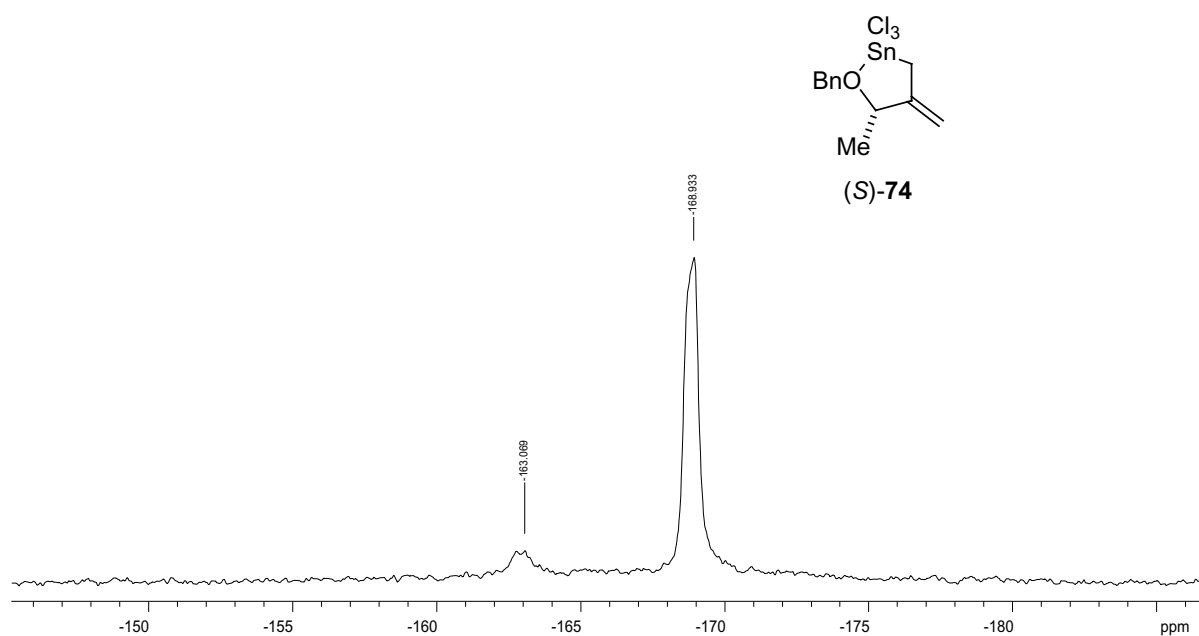
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto (S)-84.



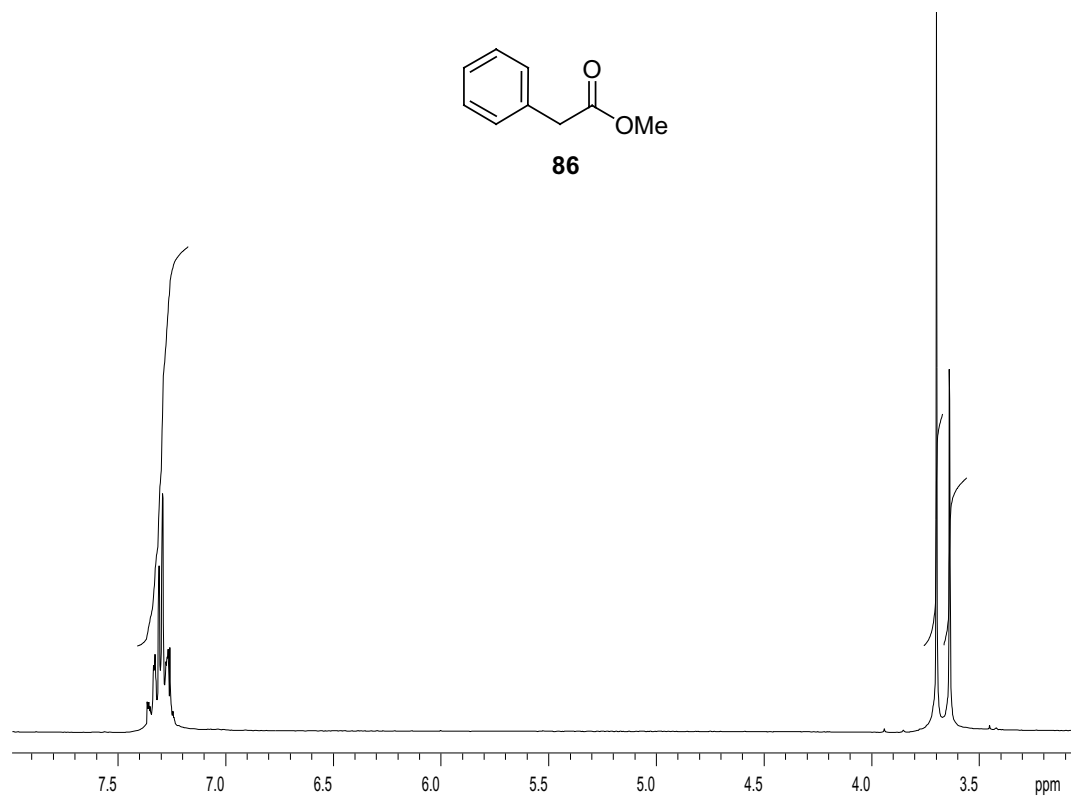
Espectro de I.V. do produto (S)-84.



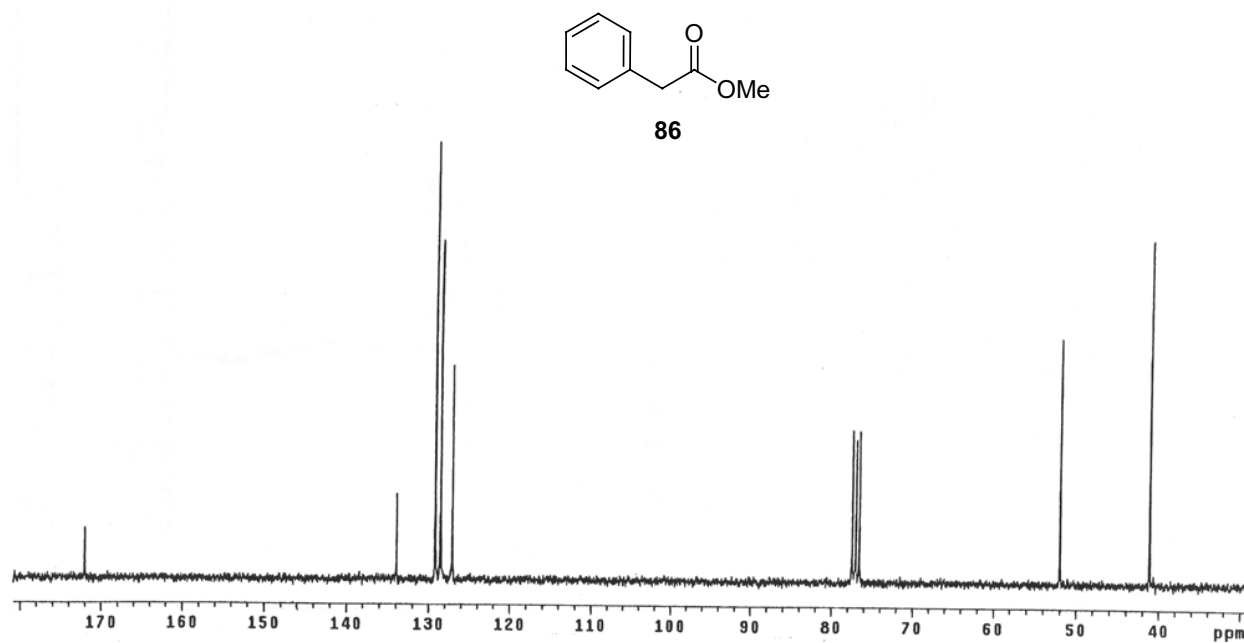
Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) do produto (S)-74.



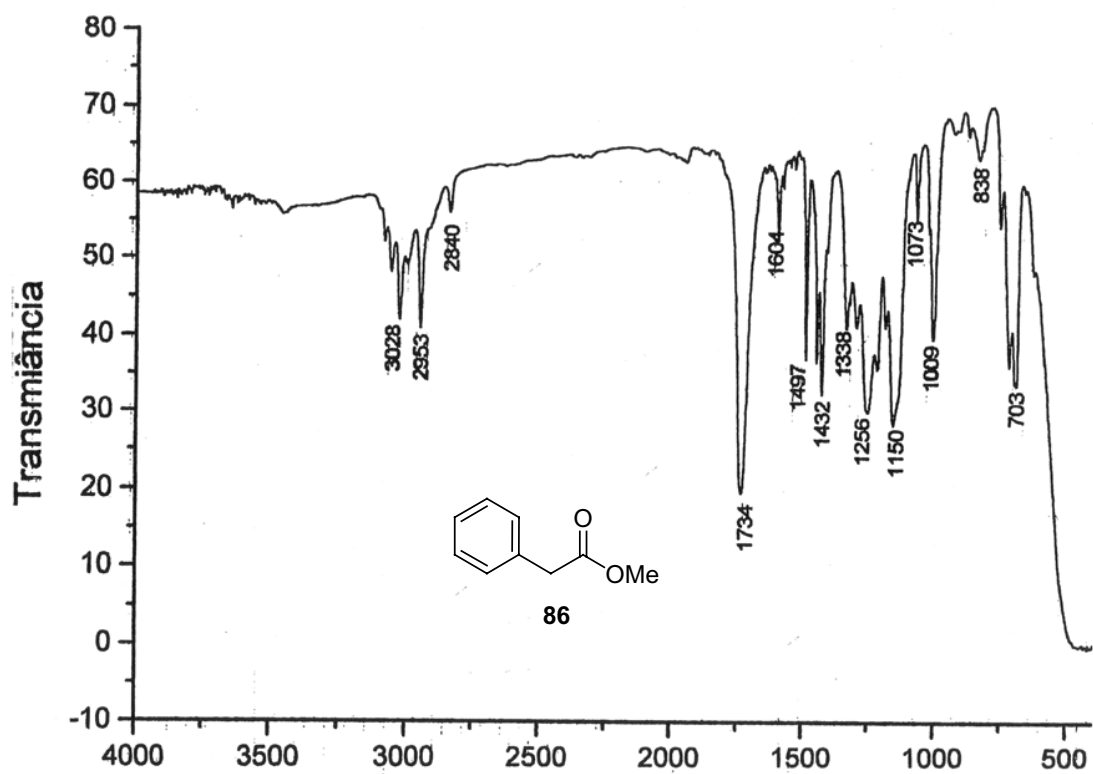
Espectro de RMN de ^{119}Sn (CDCl₃, 112 MHz) do produto (S)-74.



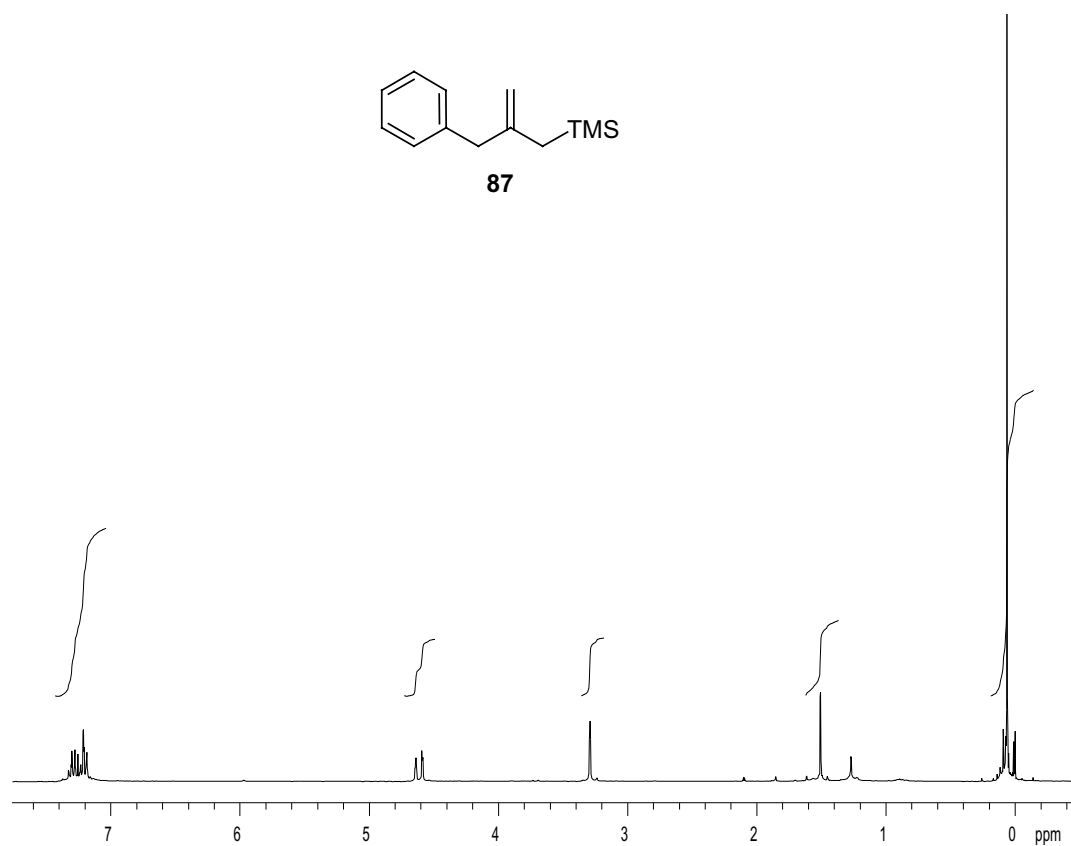
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **86**.



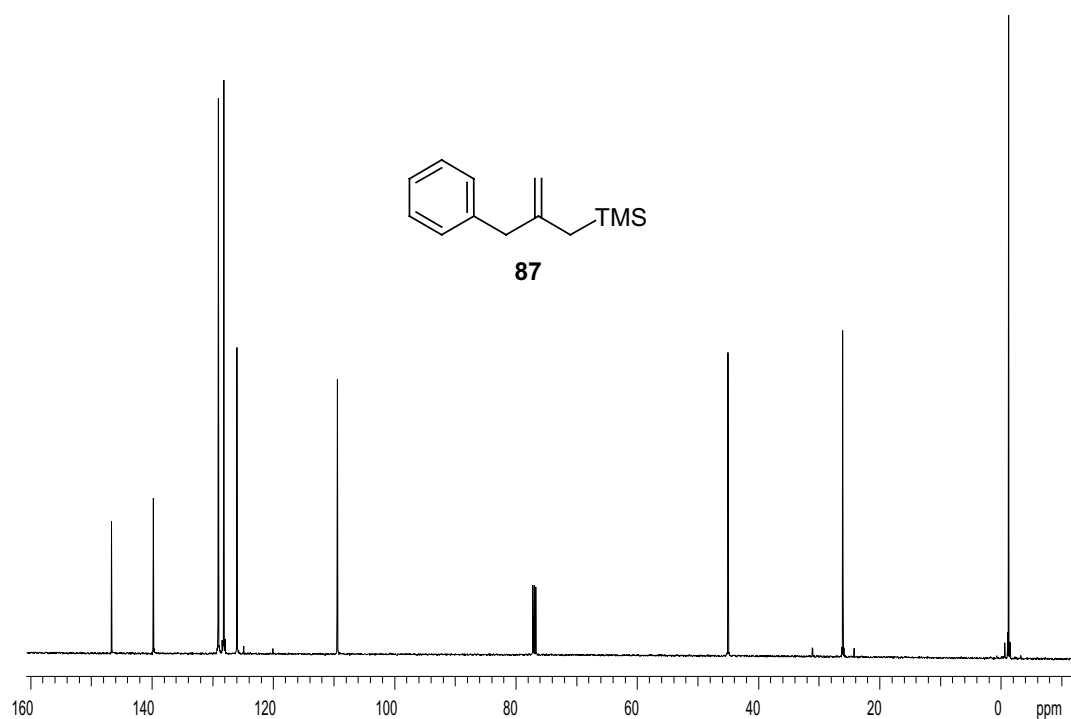
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **86**.



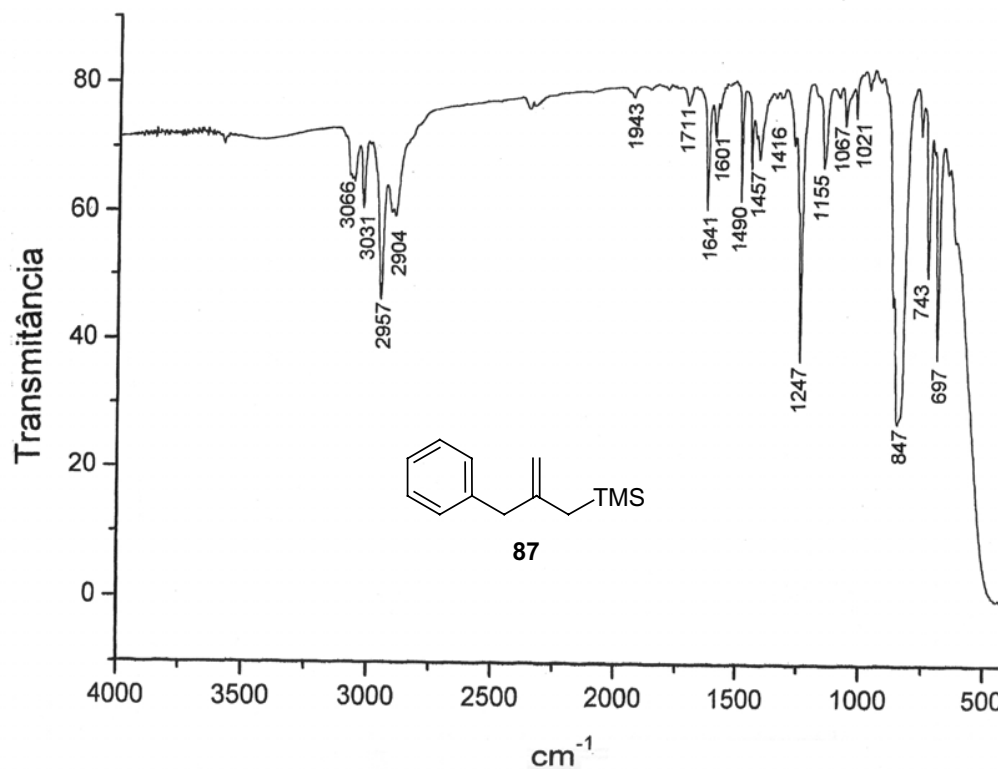
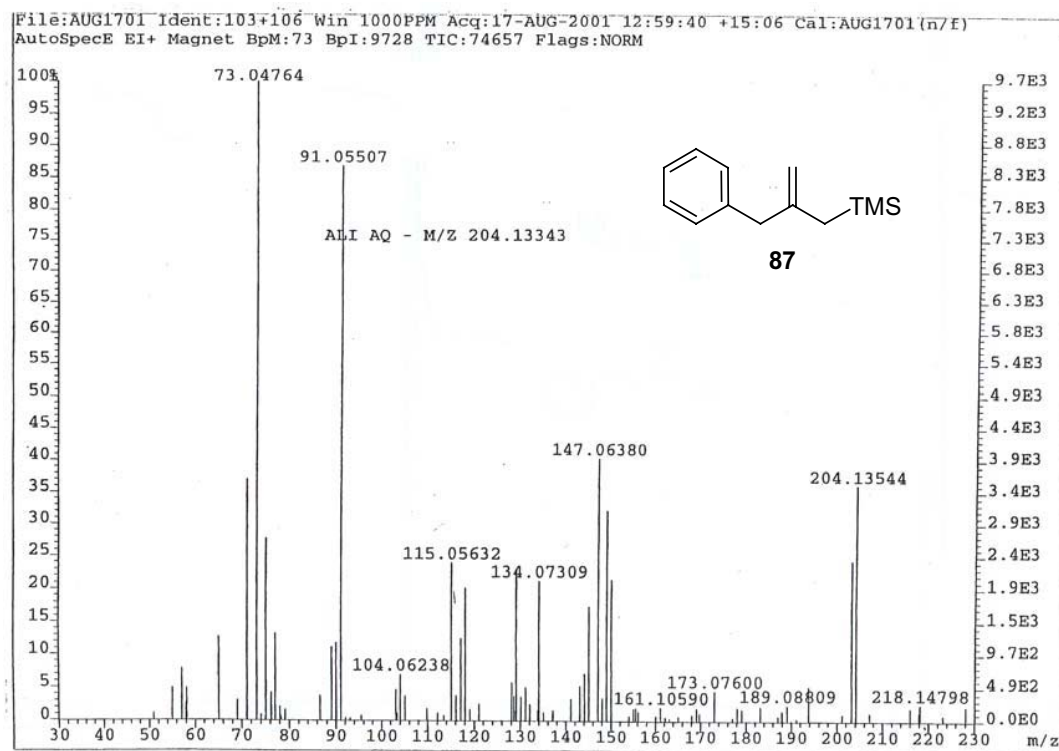
Espectro de I.V. do produto **86**.

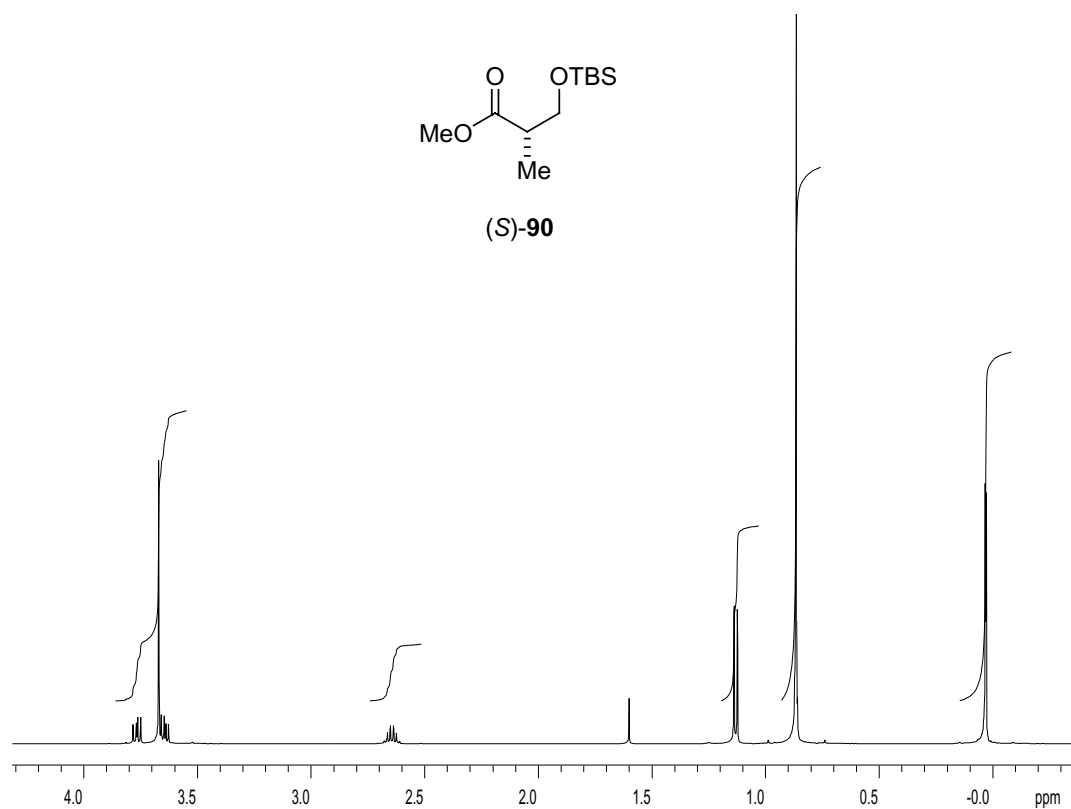
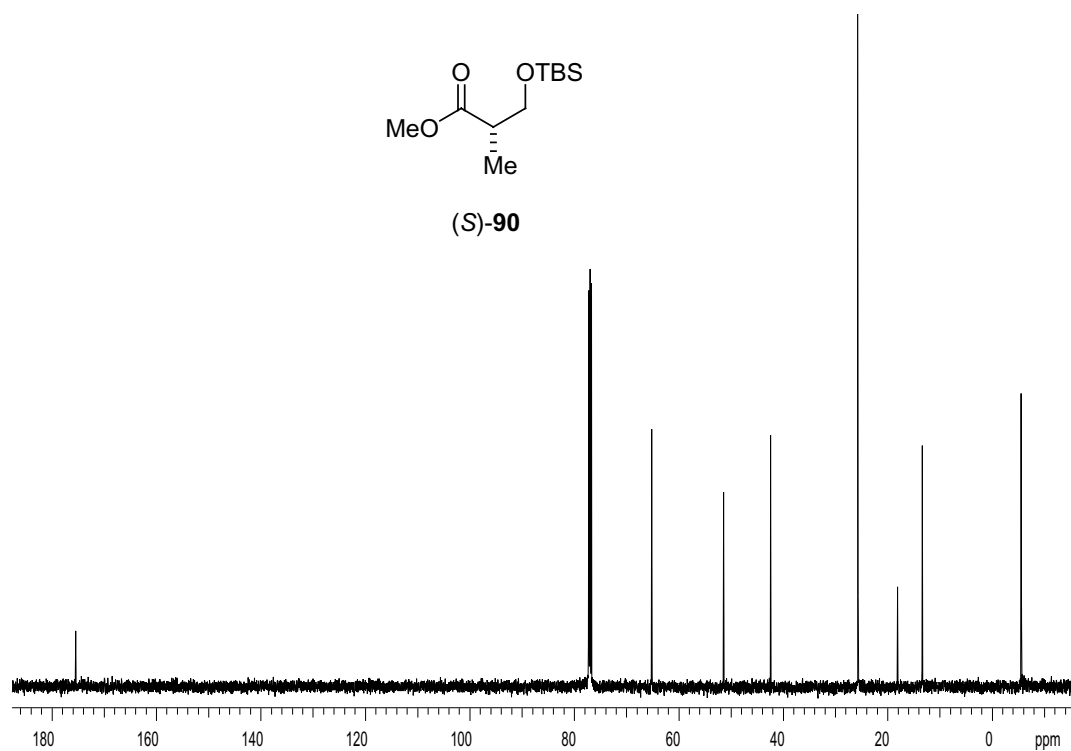


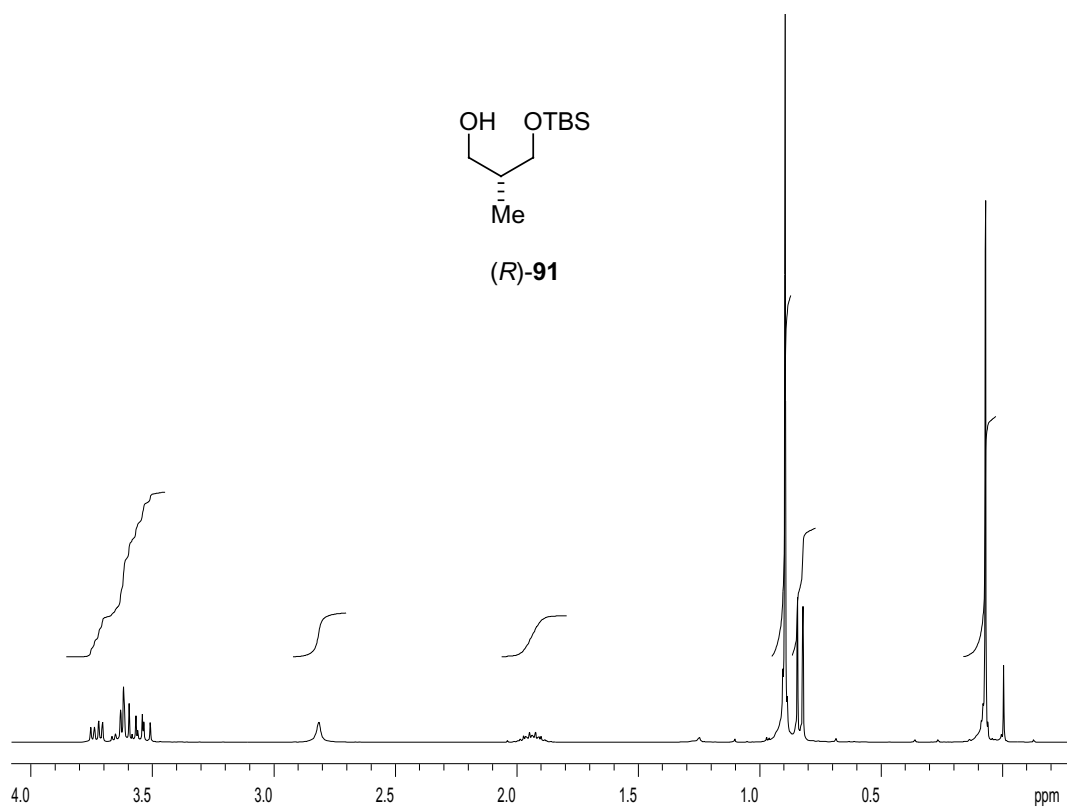
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **87**.



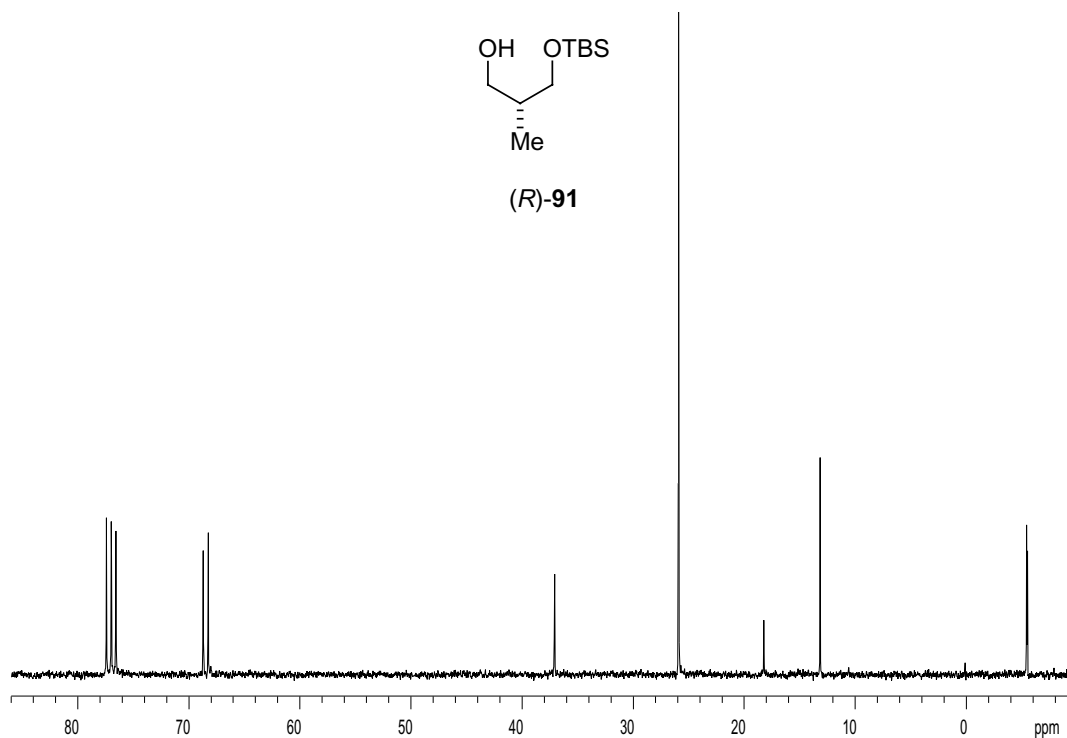
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **87**.

Espectro de I.V. do produto **87**.Espectro de HRMS do produto **87**.

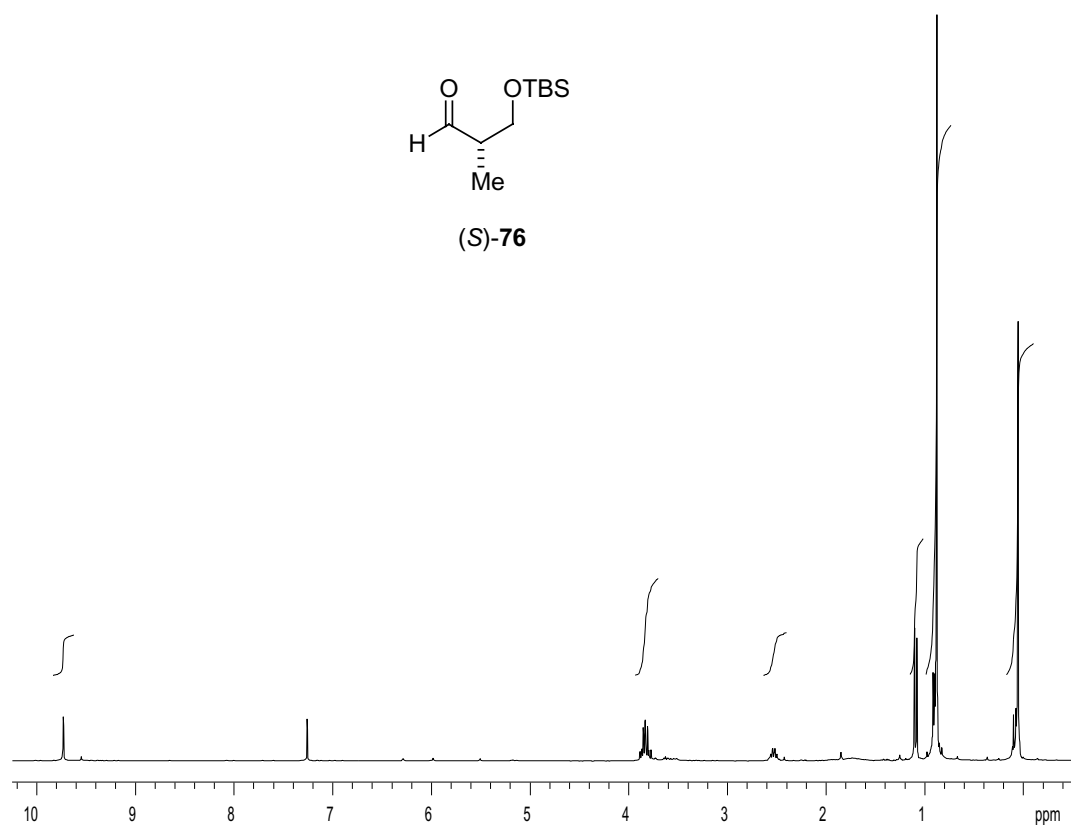
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto (S)-90.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto (S)-90.



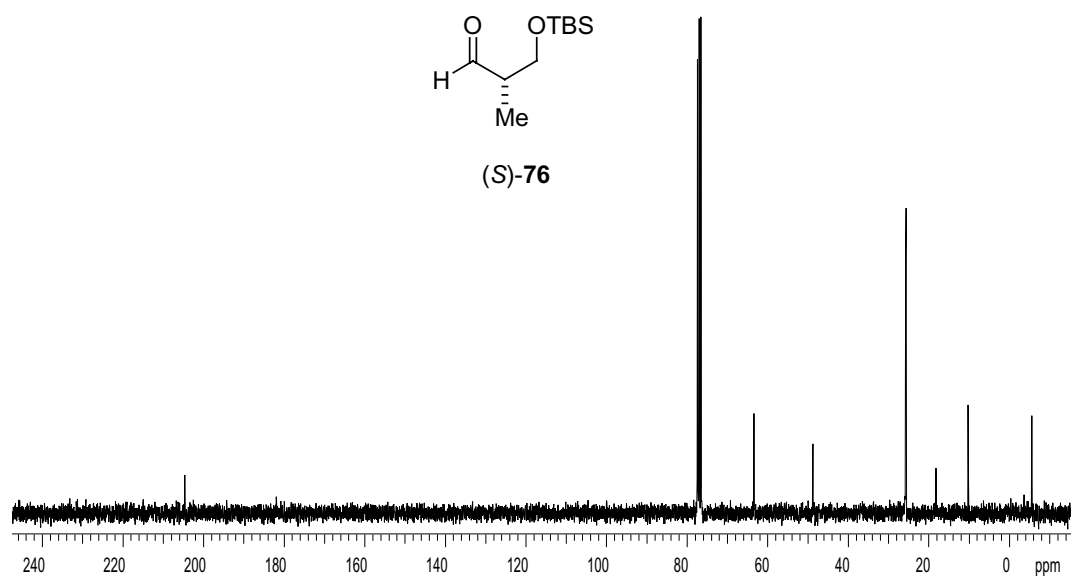
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **(R)-91**.



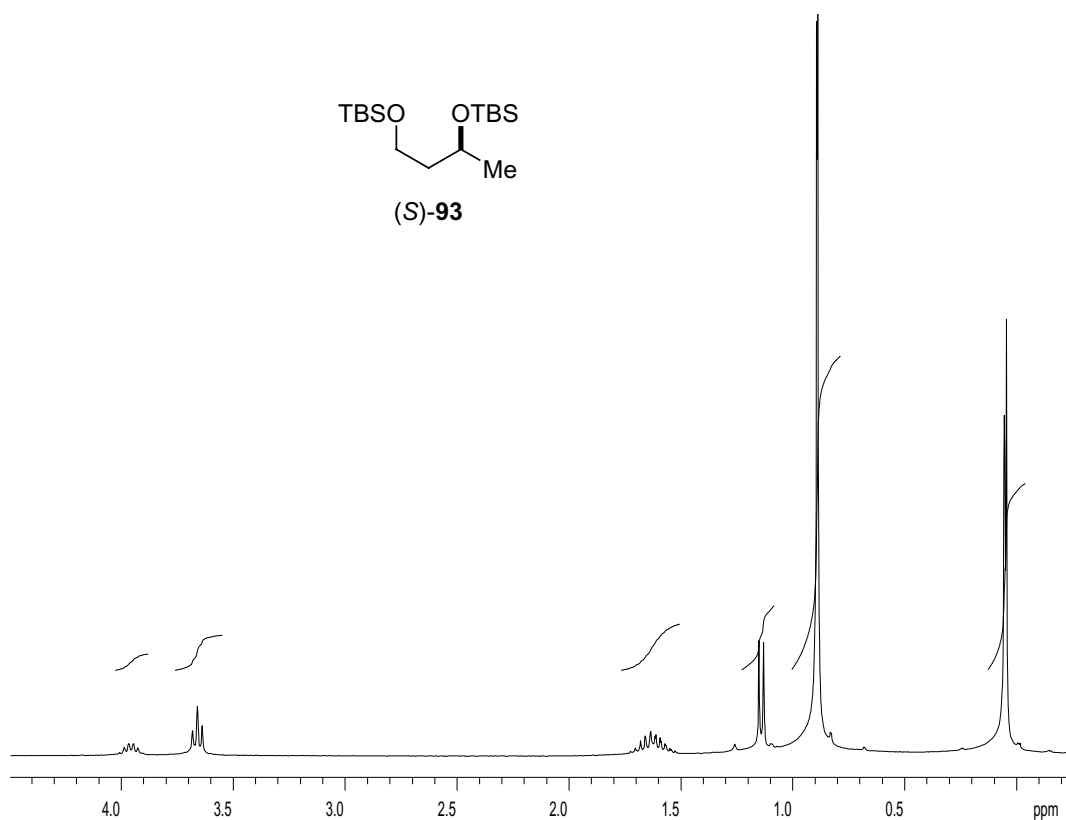
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **(R)-91**.



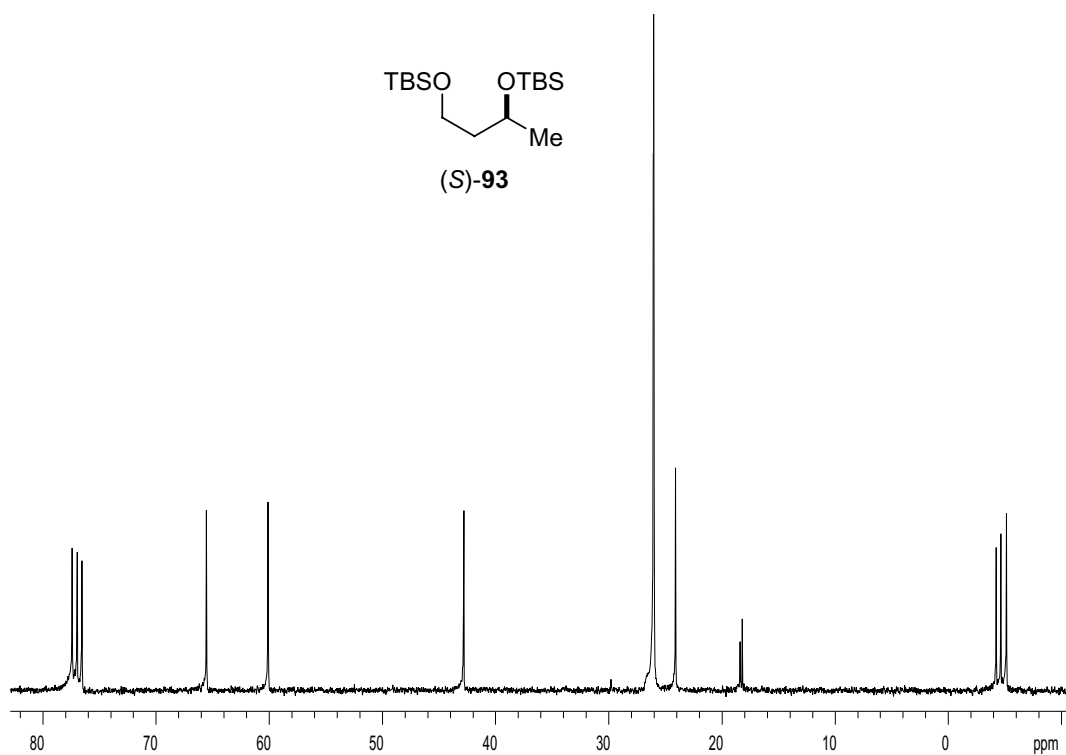
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **(S)-76**.



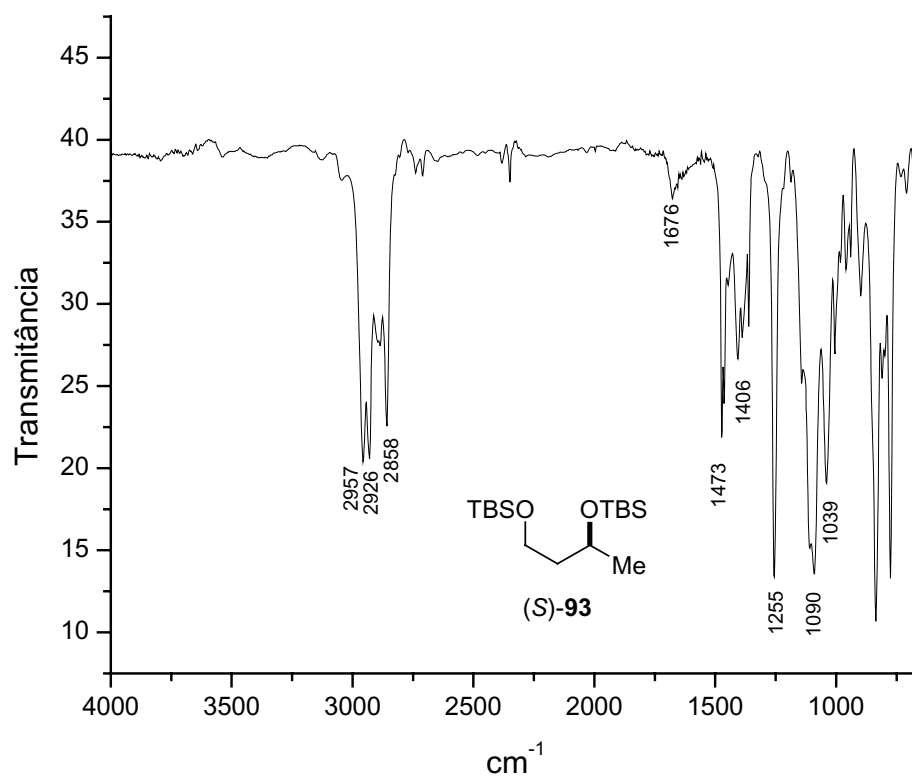
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **(S)-76**.



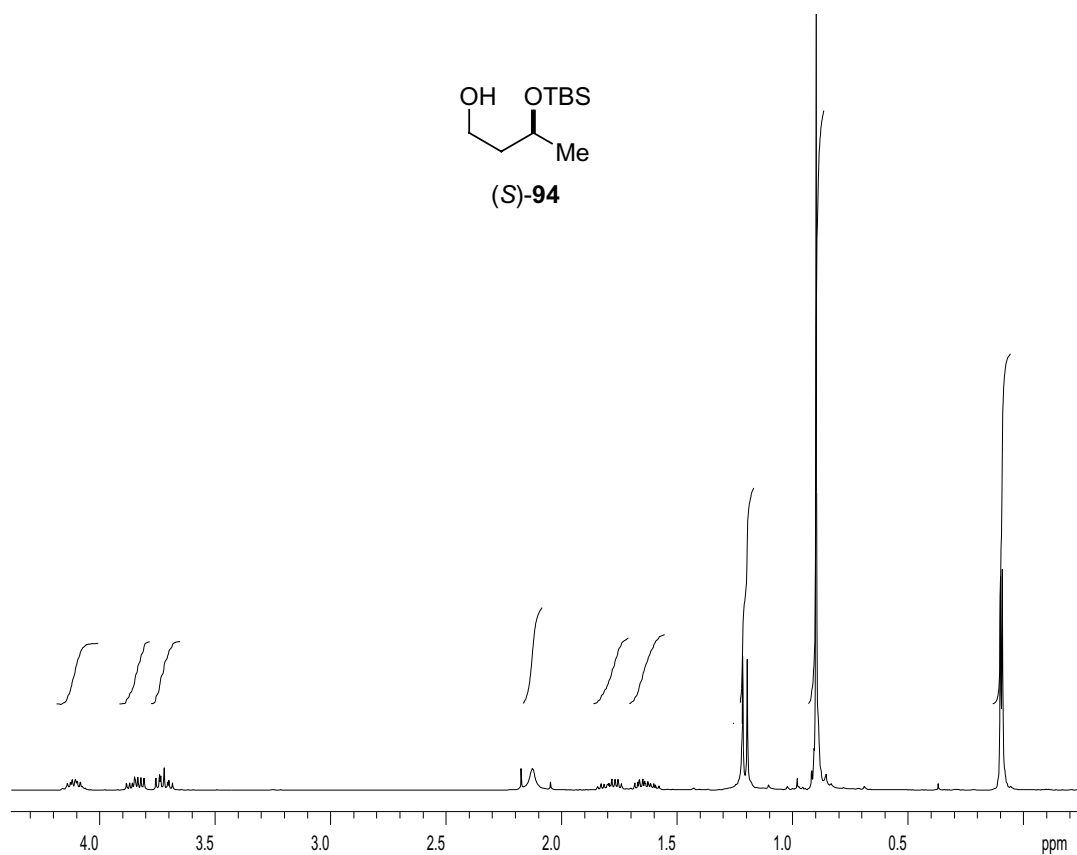
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto (S)-93.



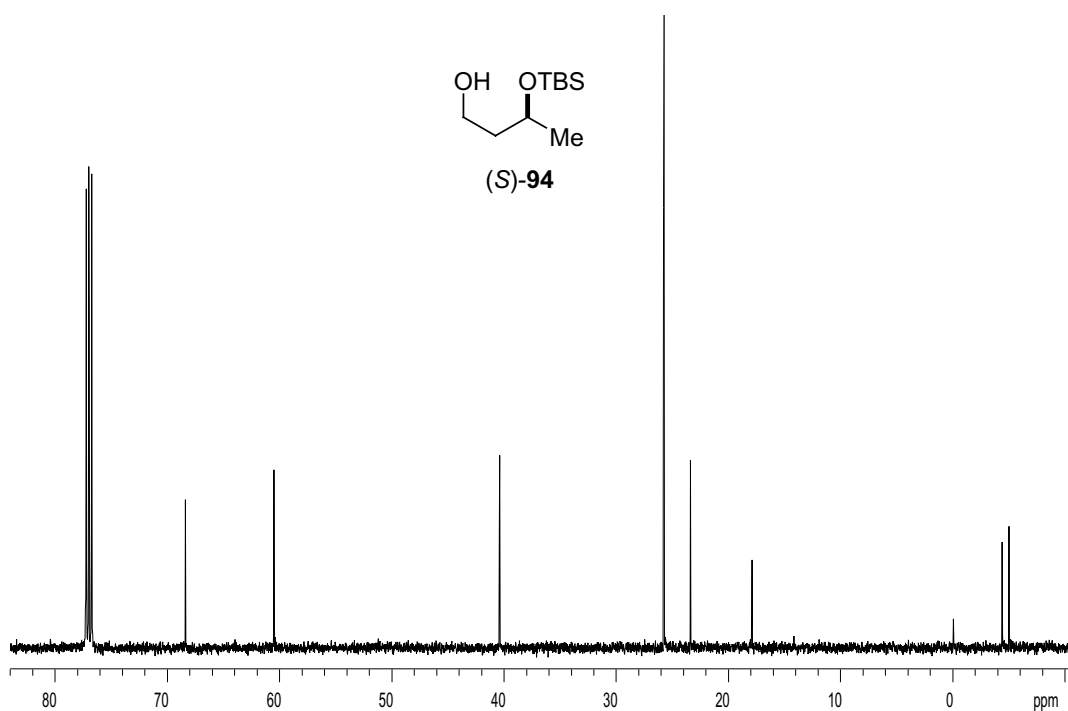
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto (S)-93.



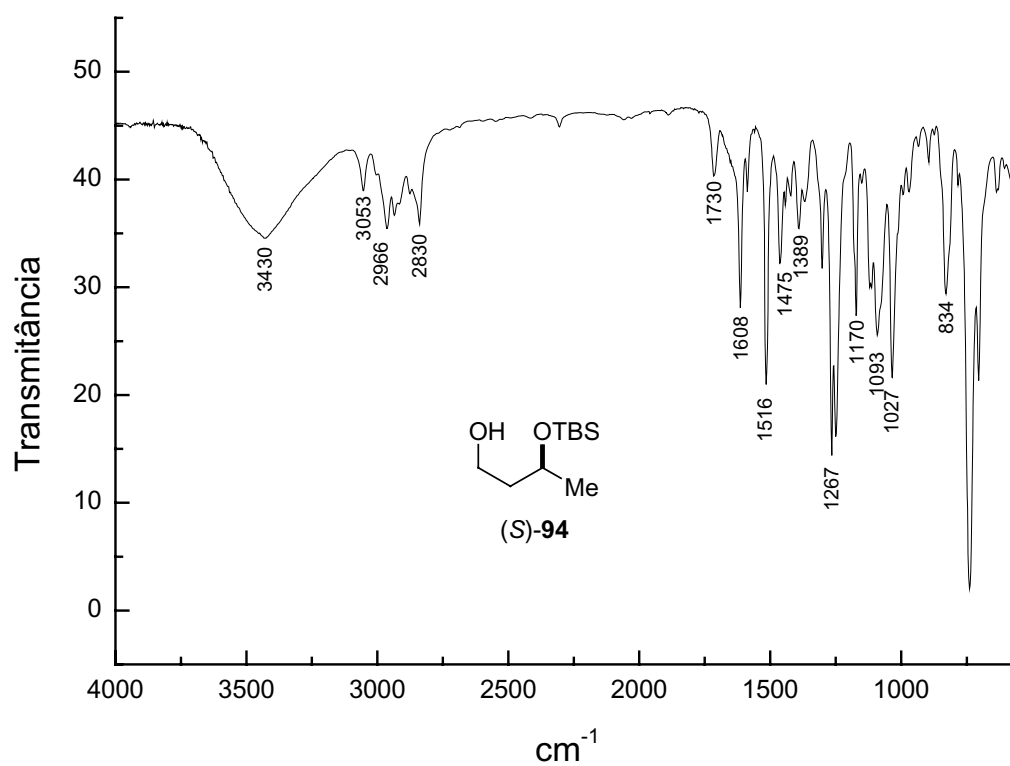
Espectro de I.V. do produto (S)-93.



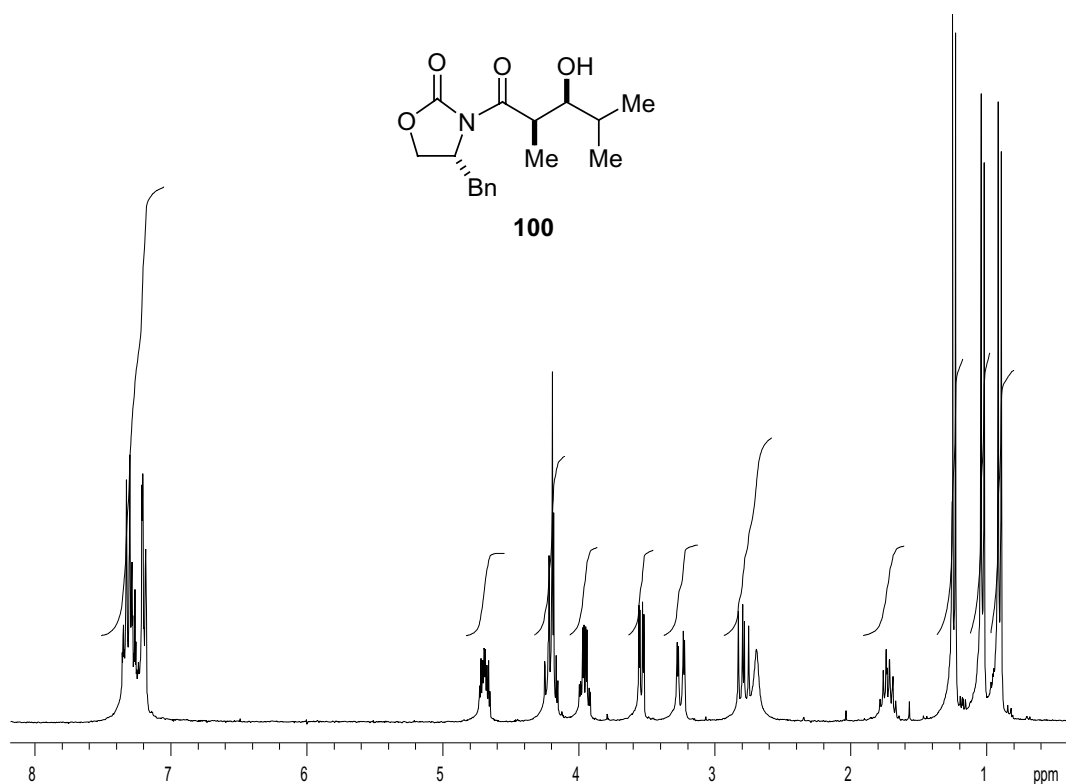
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do produto (S)-94.



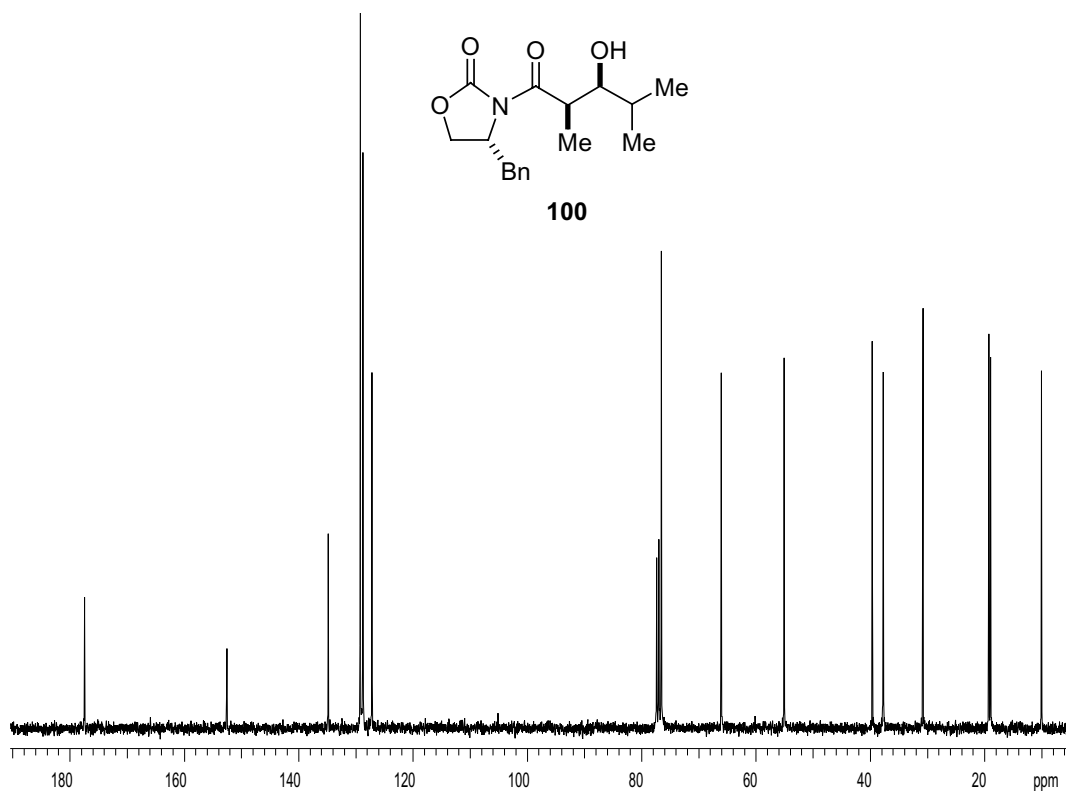
Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do produto (S)-94.



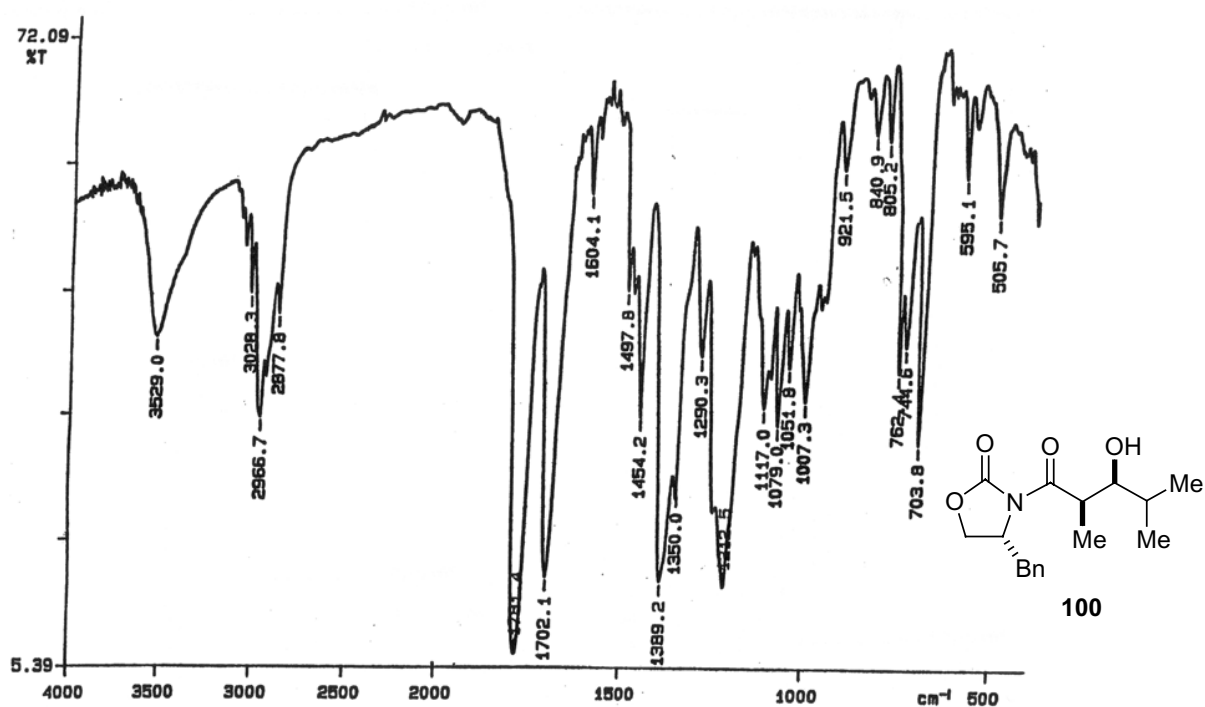
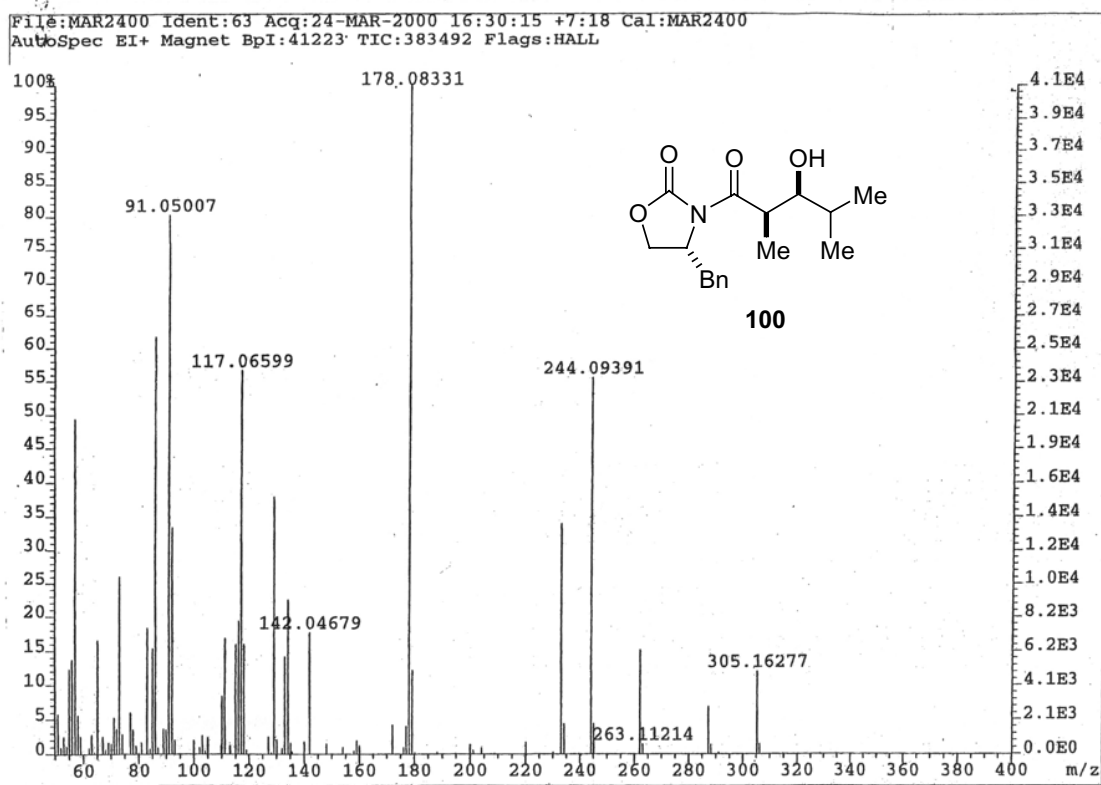
Espectro de I.V. do produto (S)-94.

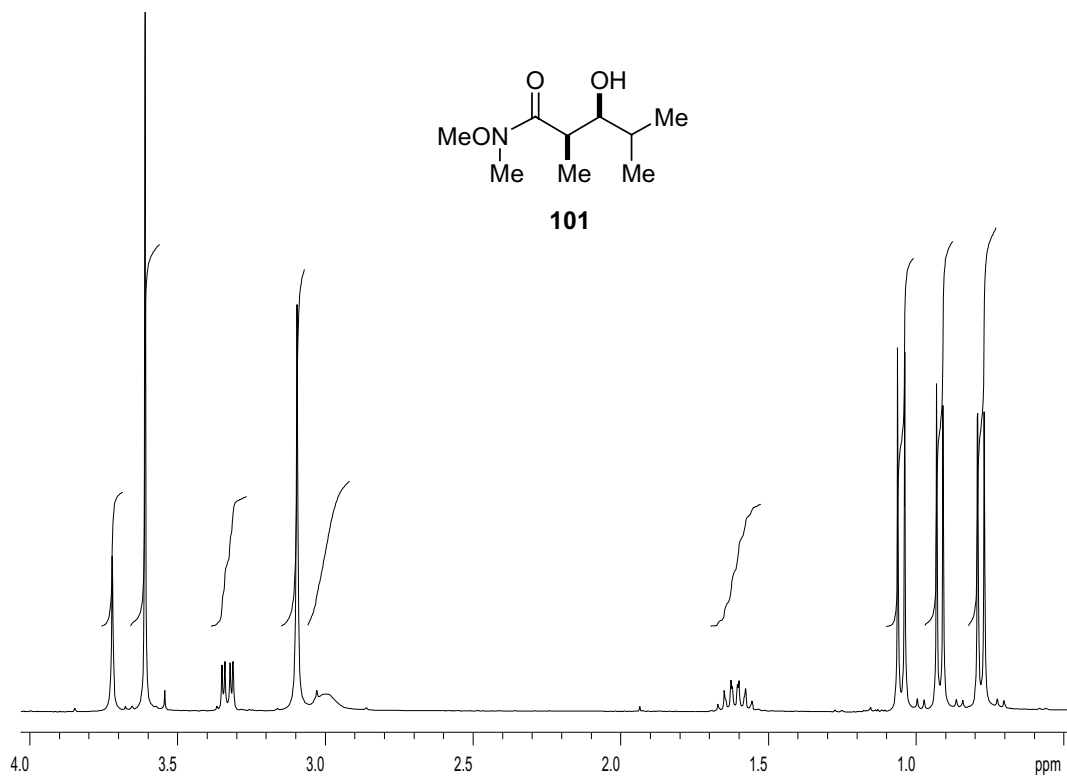


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **100**.

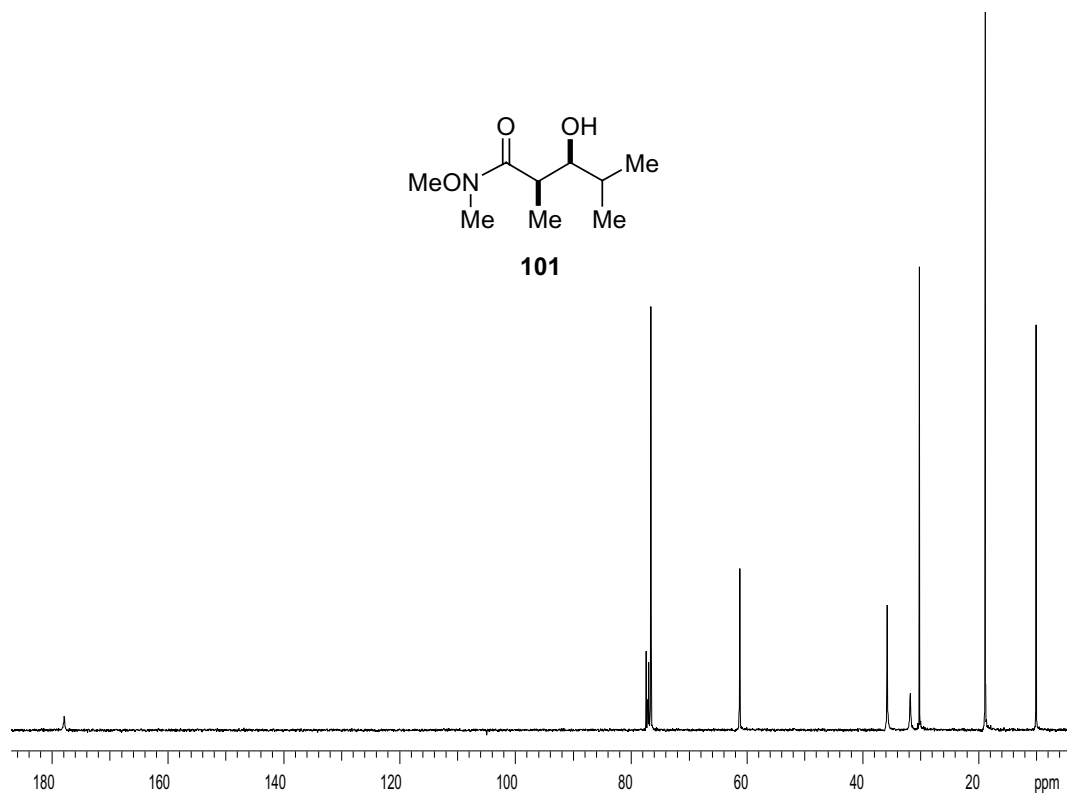


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **100**.

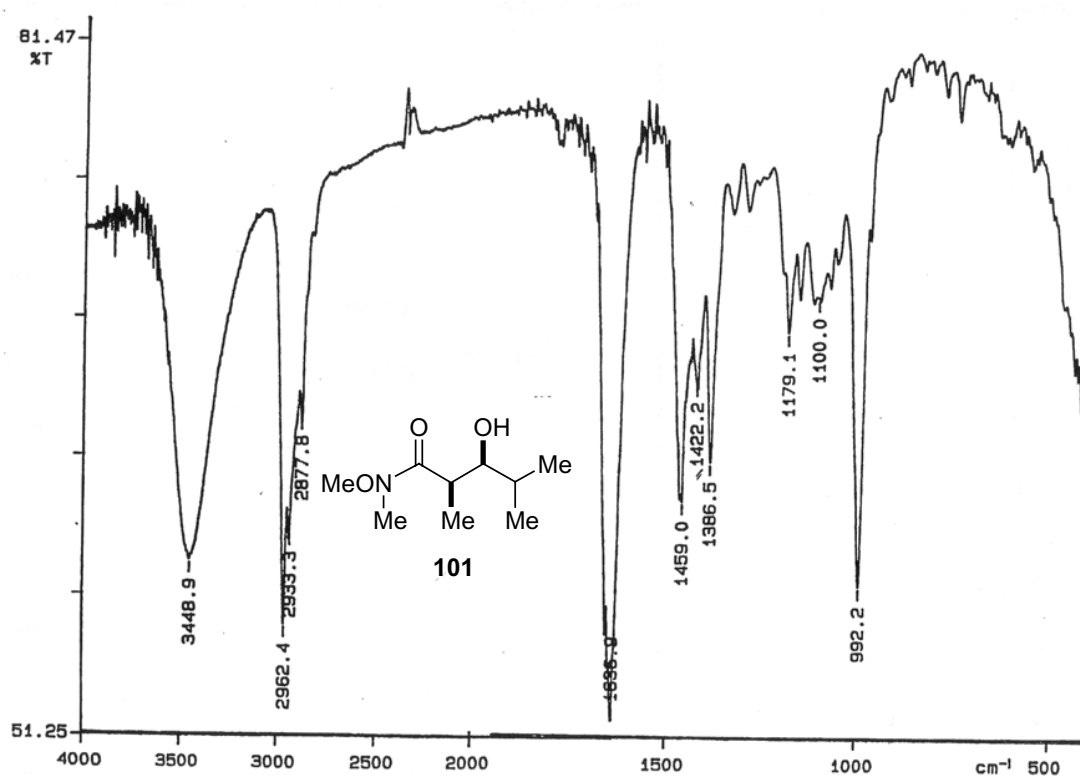
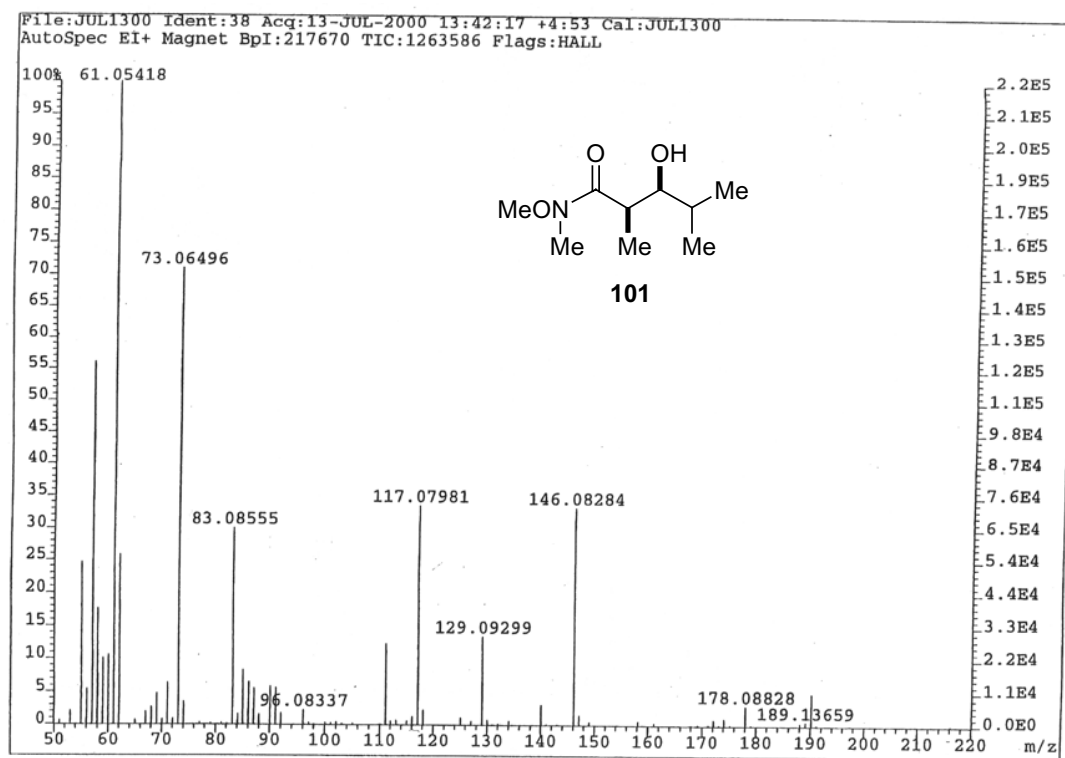
Espectro de I.V. do produto **100**.Espectro de HRMS do produto **100**.

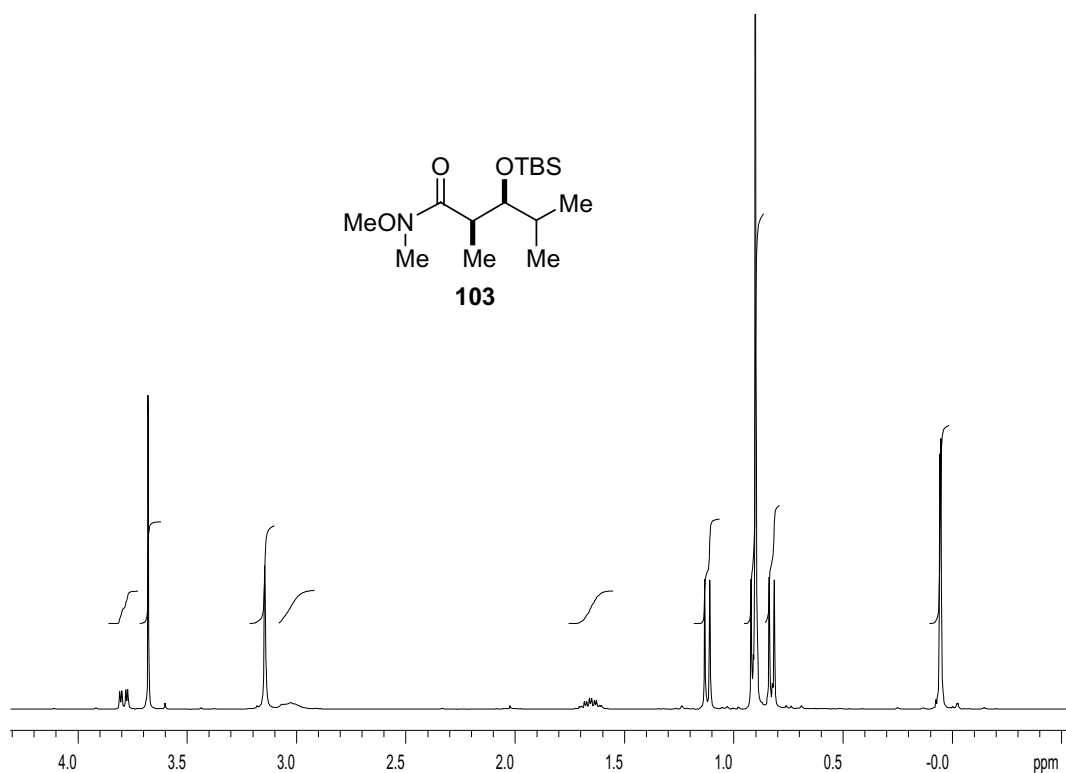


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **101**.

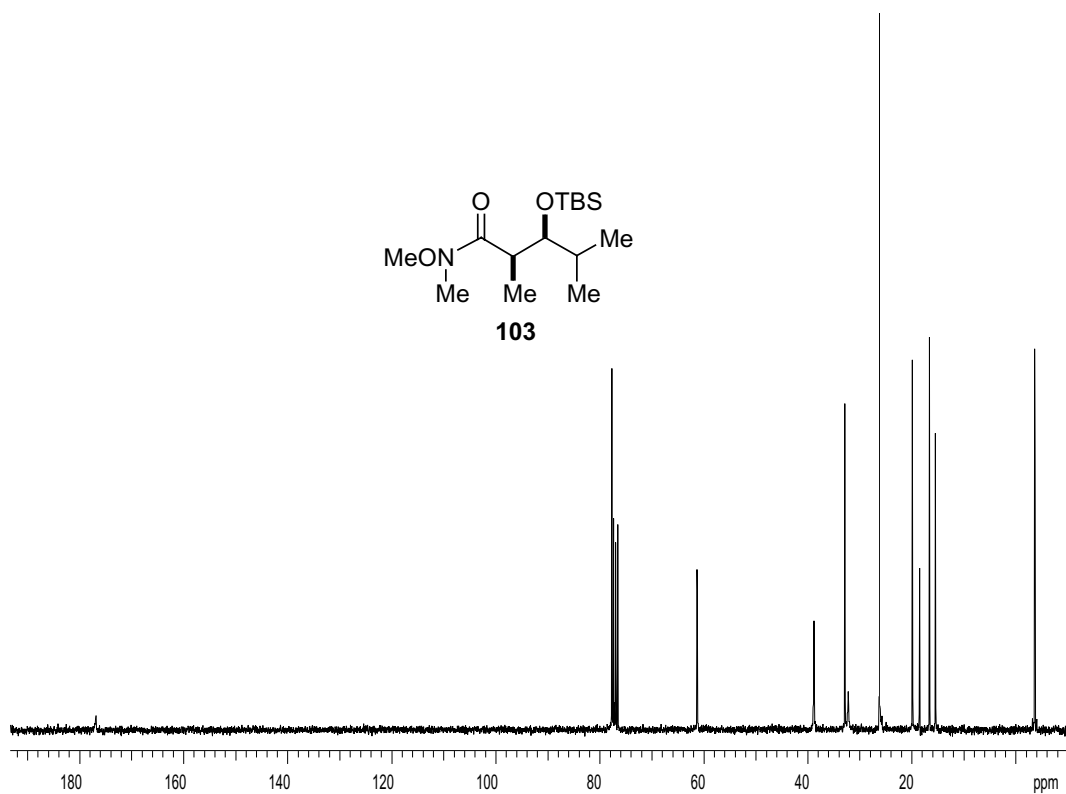


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **101**.

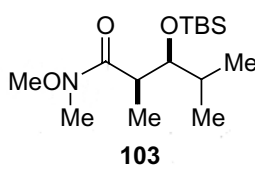
Espectro de I.V. do produto **101**.Espectro de HRMS do produto **101**.



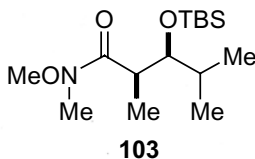
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do produto **103**.



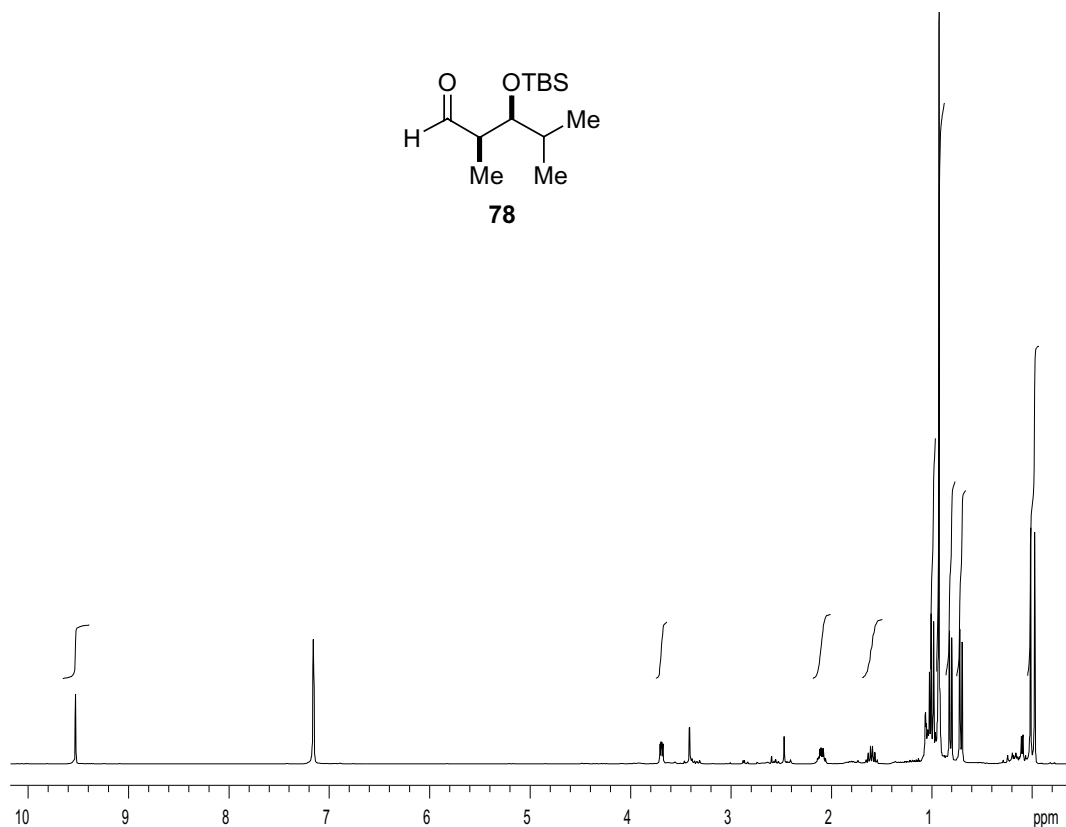
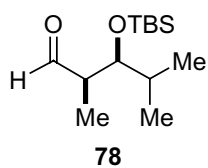
Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do produto **103**.



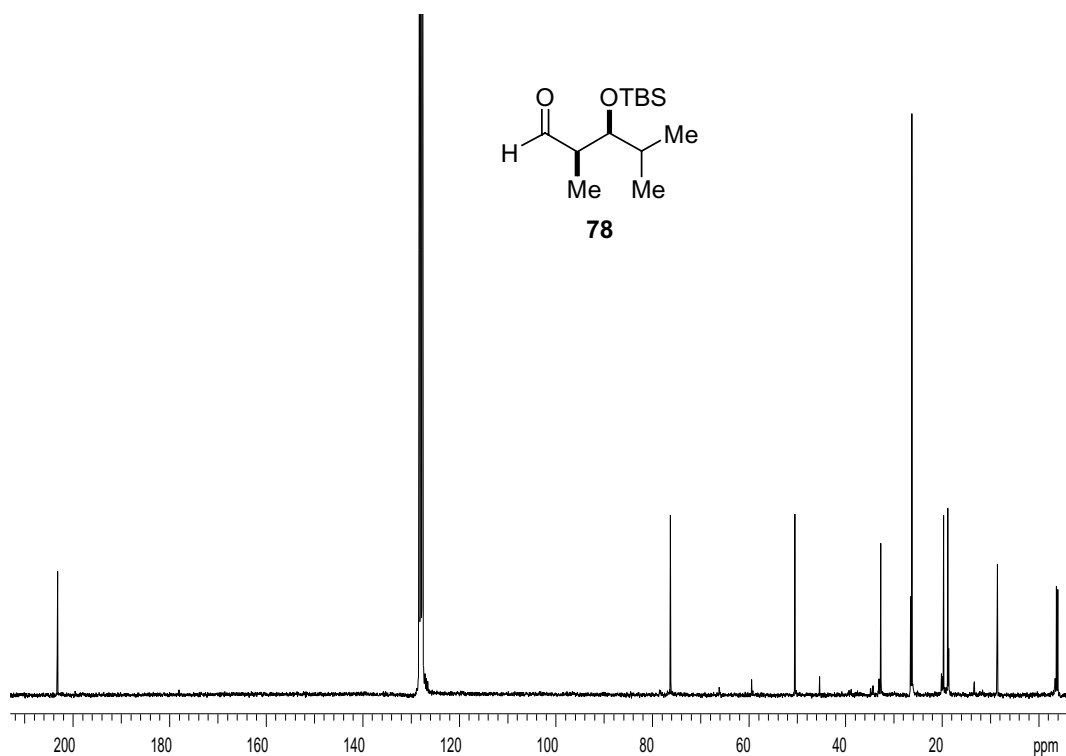
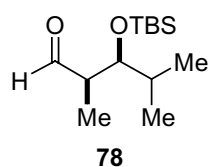
Espectro de I.V. do produto **103**.



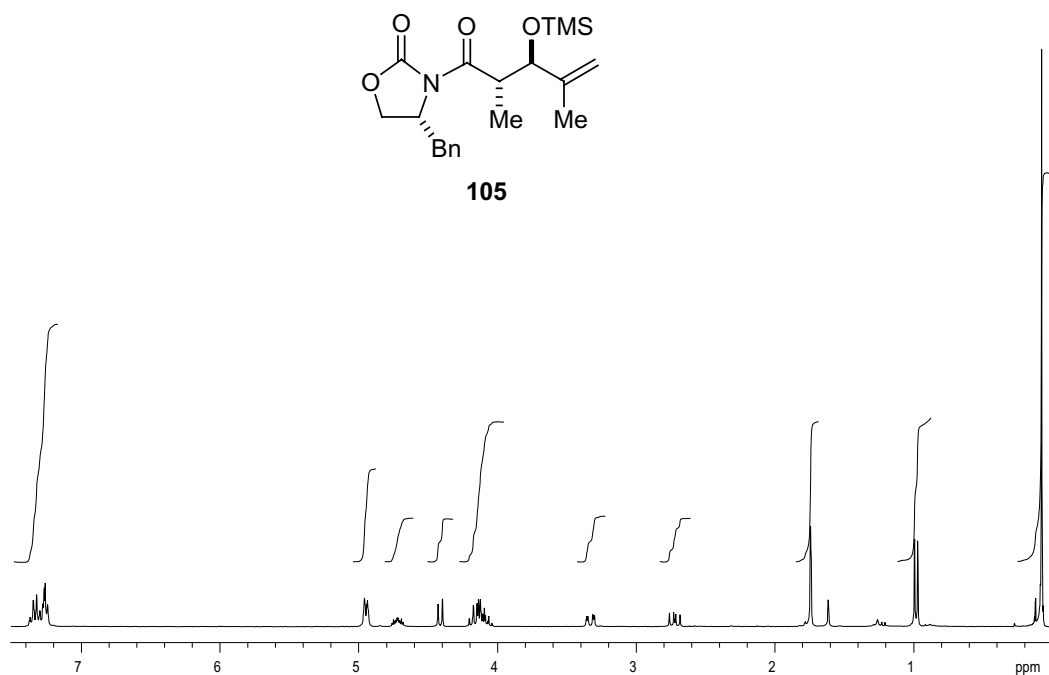
Espectro de HRMS do produto **103**.



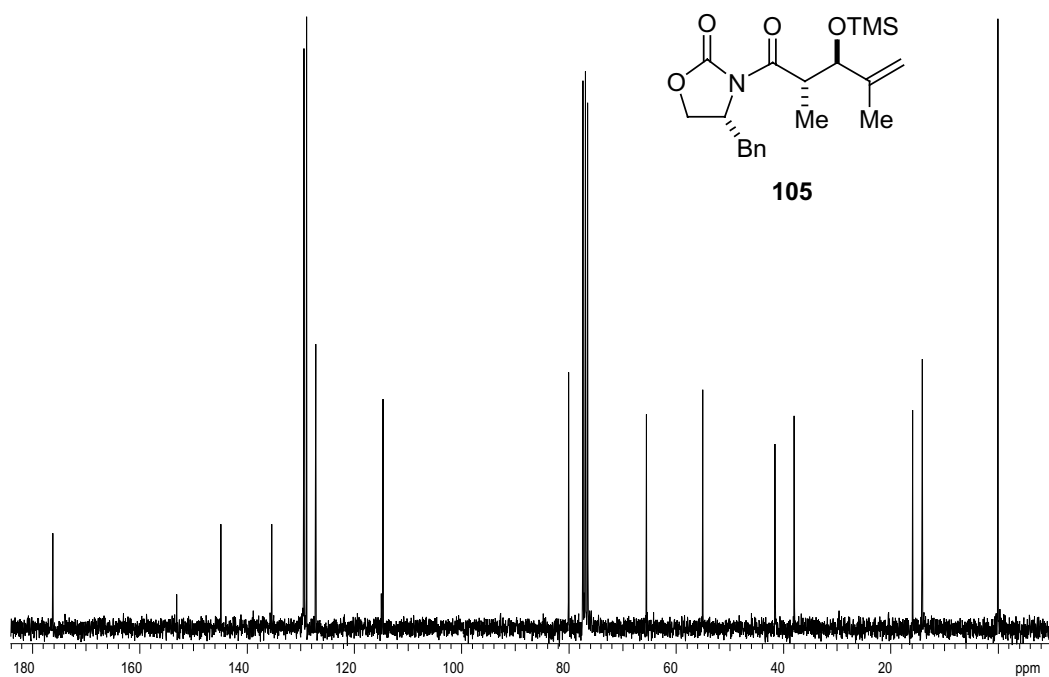
Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) do produto **78**.



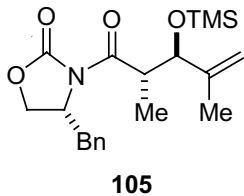
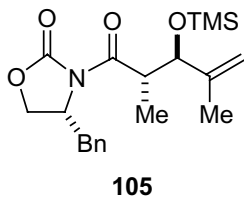
Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) do produto **78**.

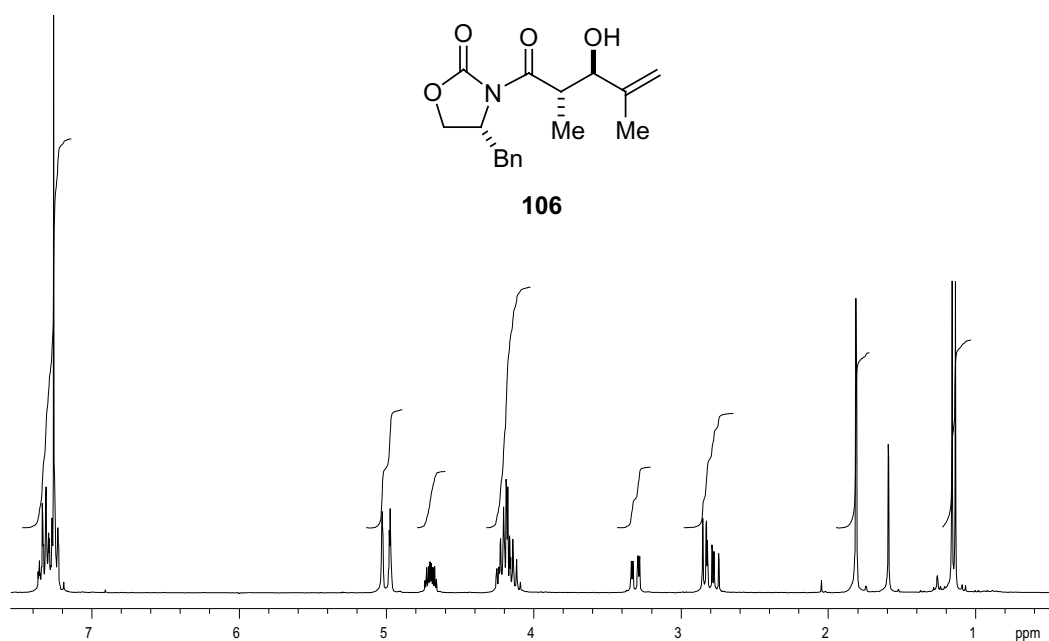


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **105**.

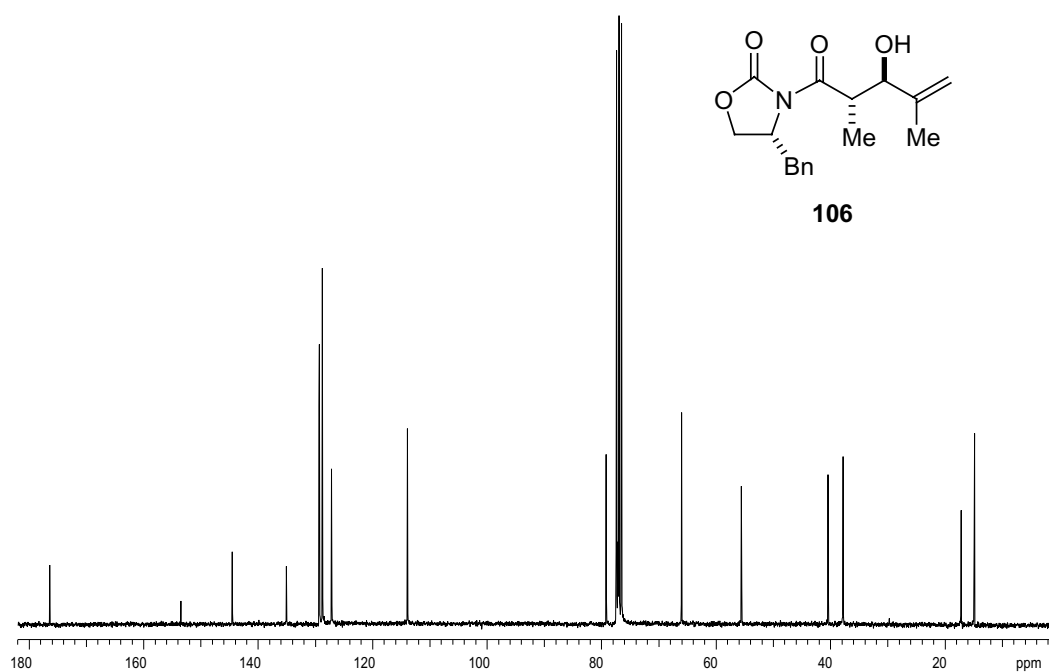


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **105**.

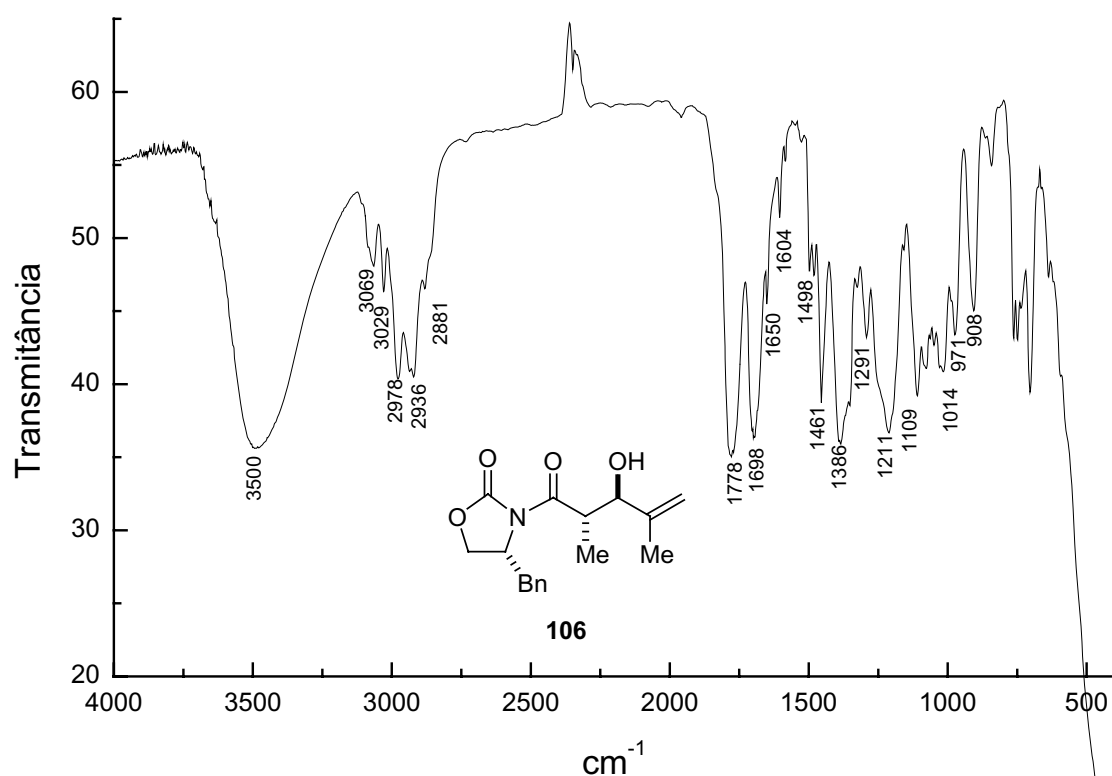
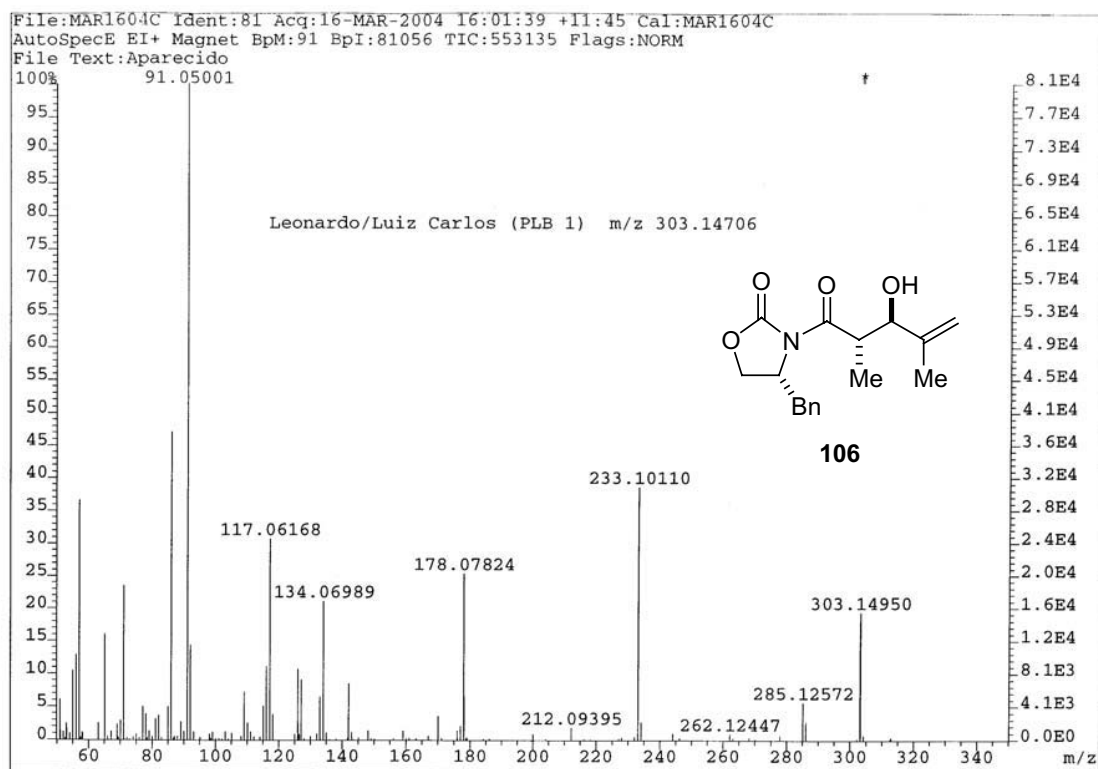


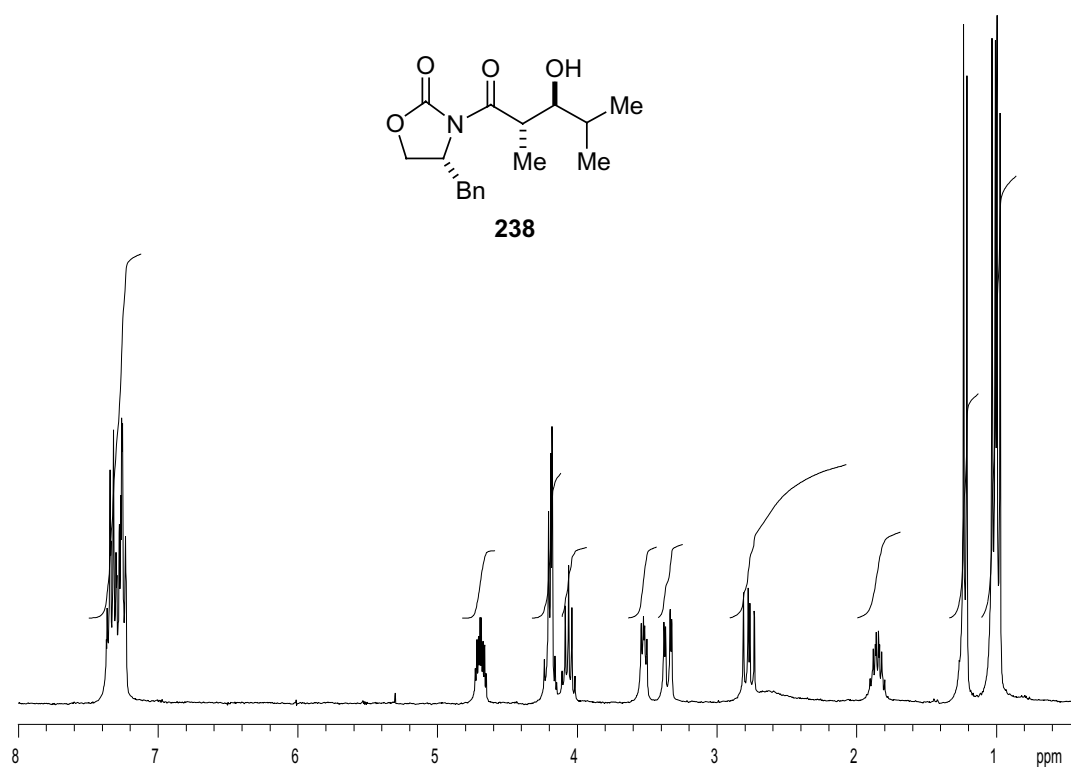


Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) do produto **106**.

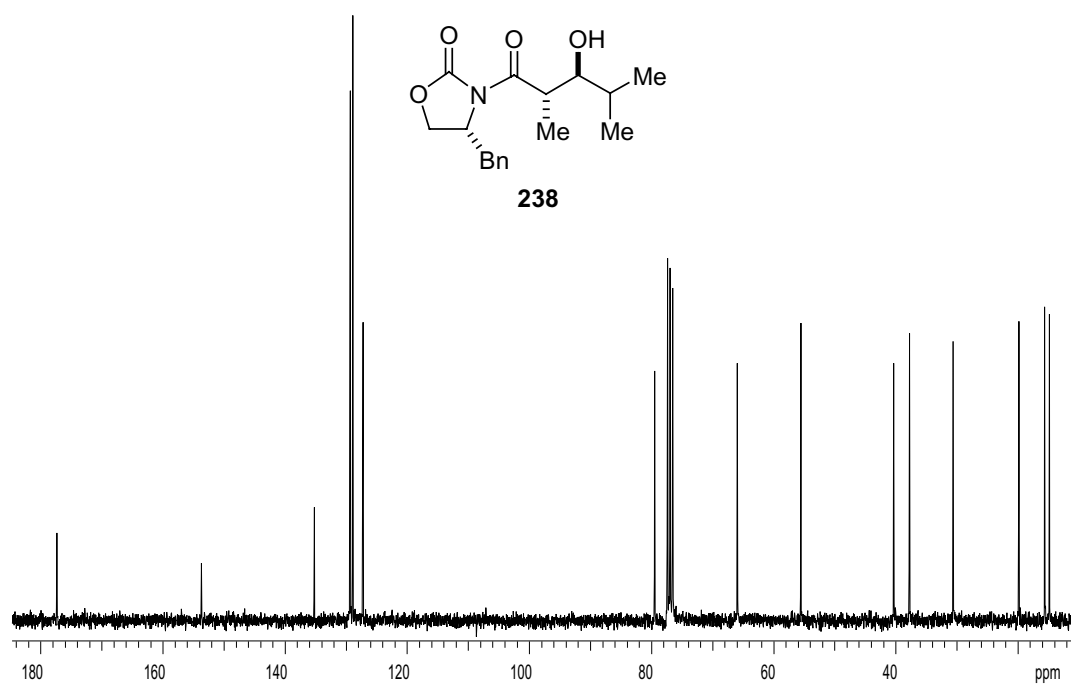


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) do produto **106**.

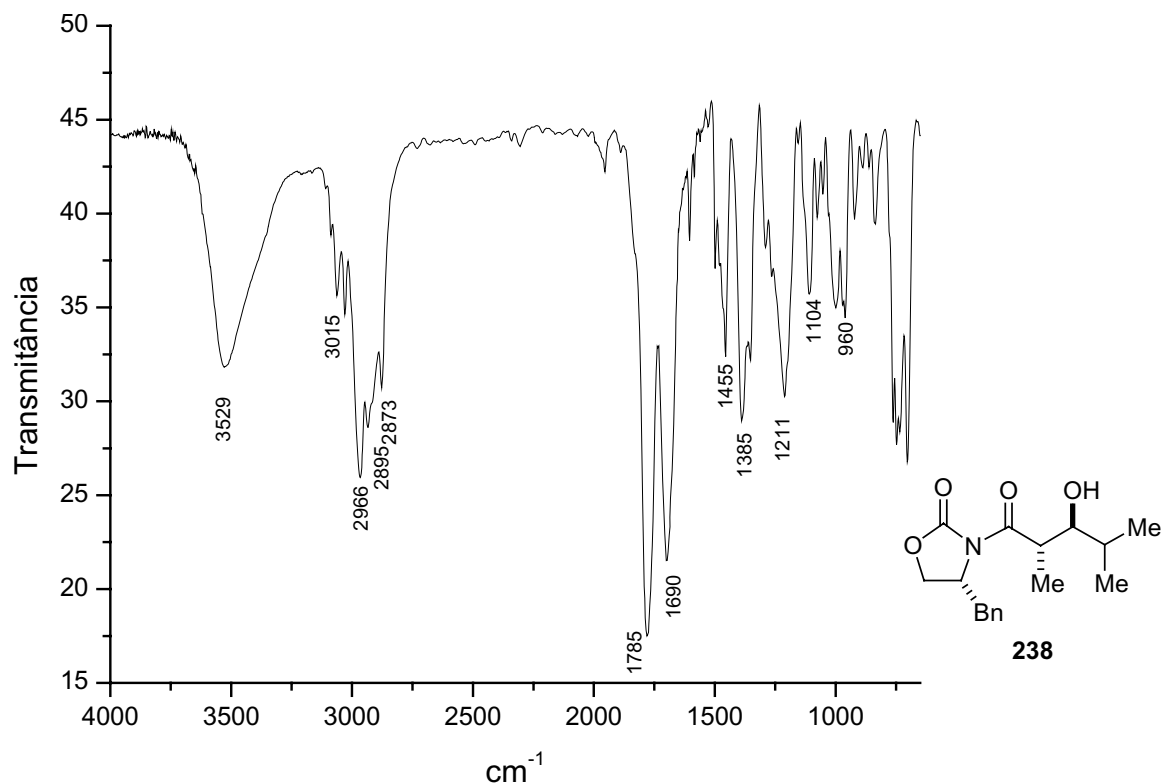
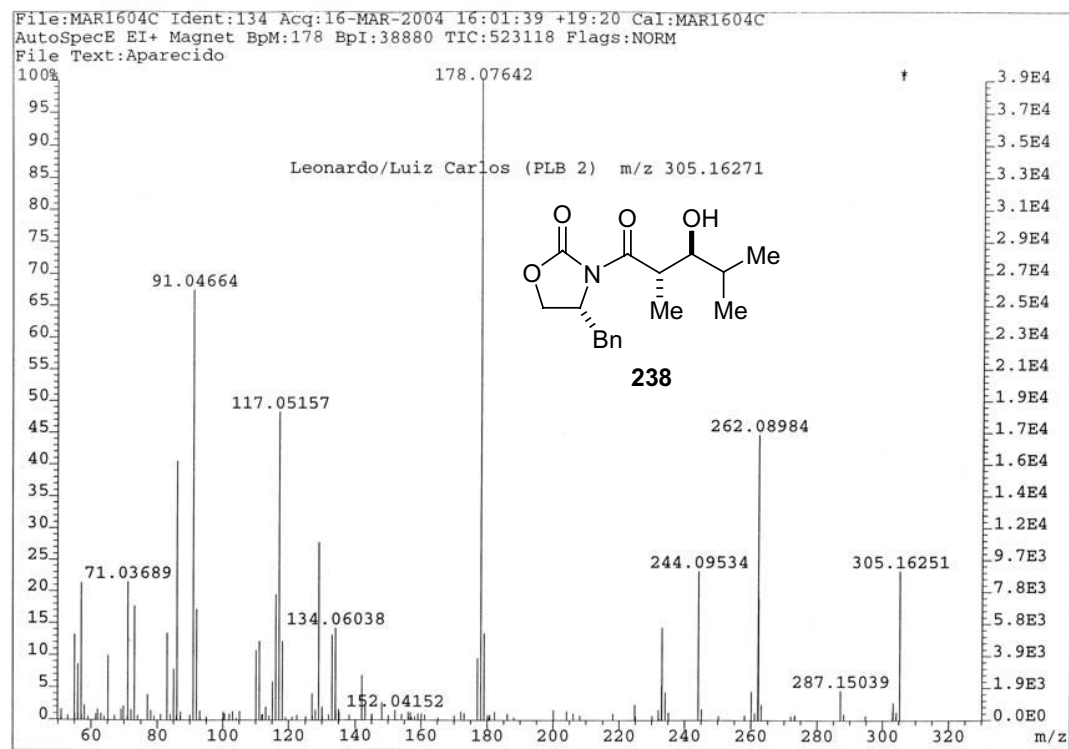
Espectro de I.V. do produto **106**.Espectro de HRMS do produto **106**.

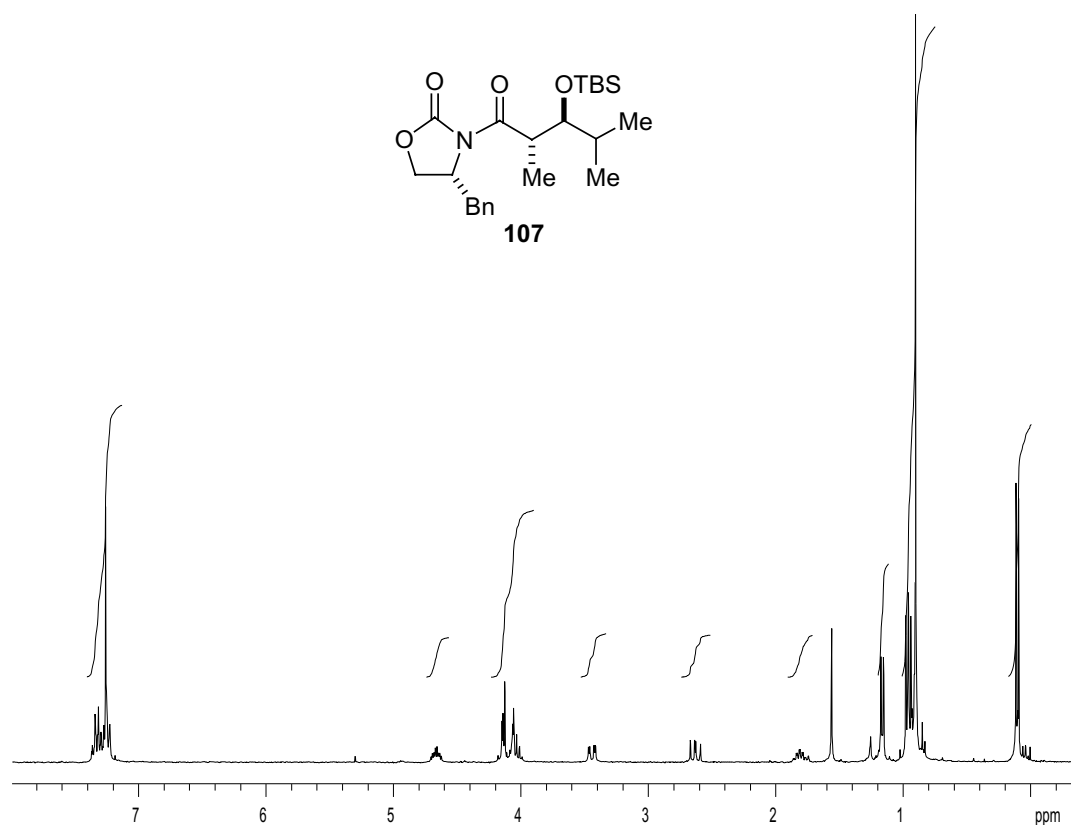
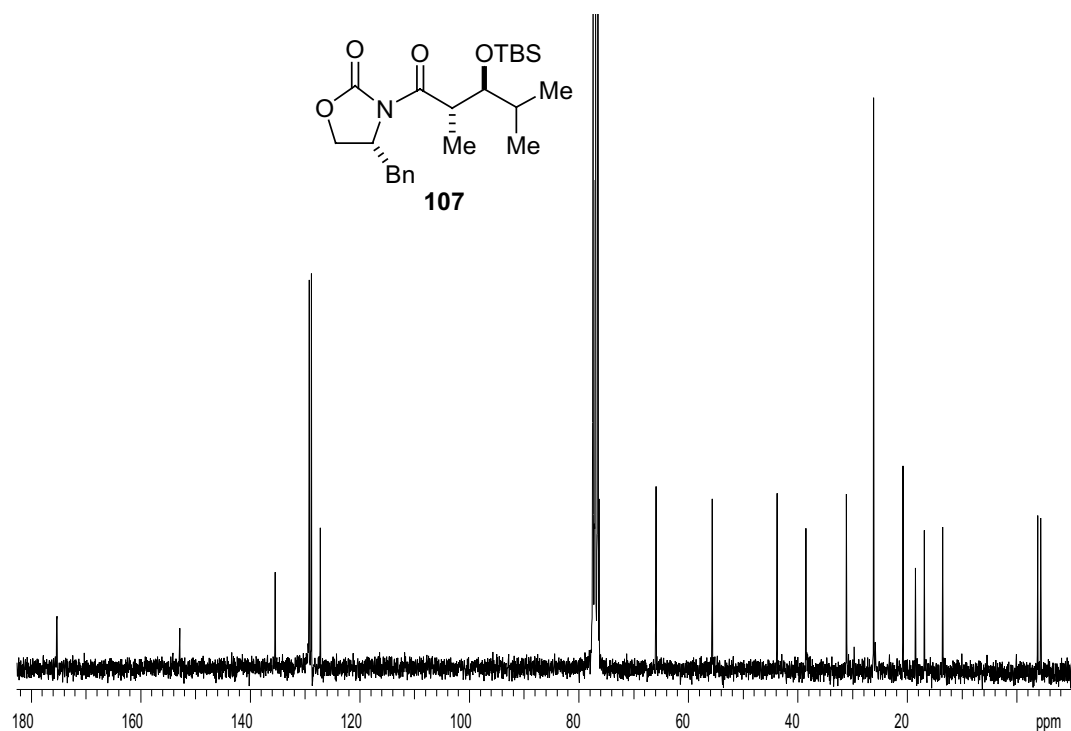


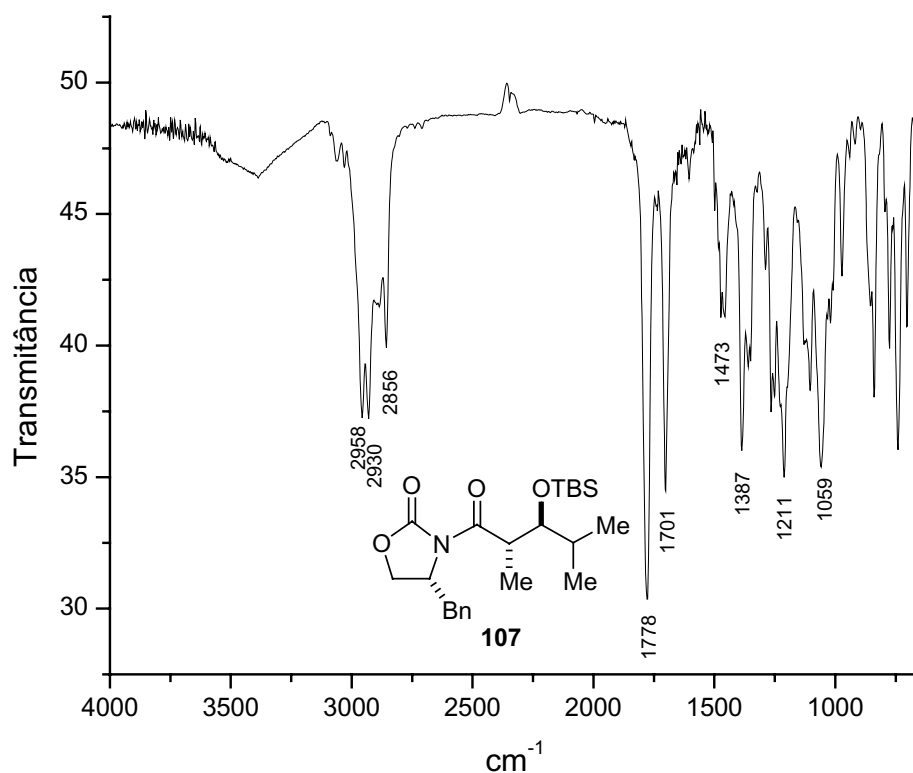
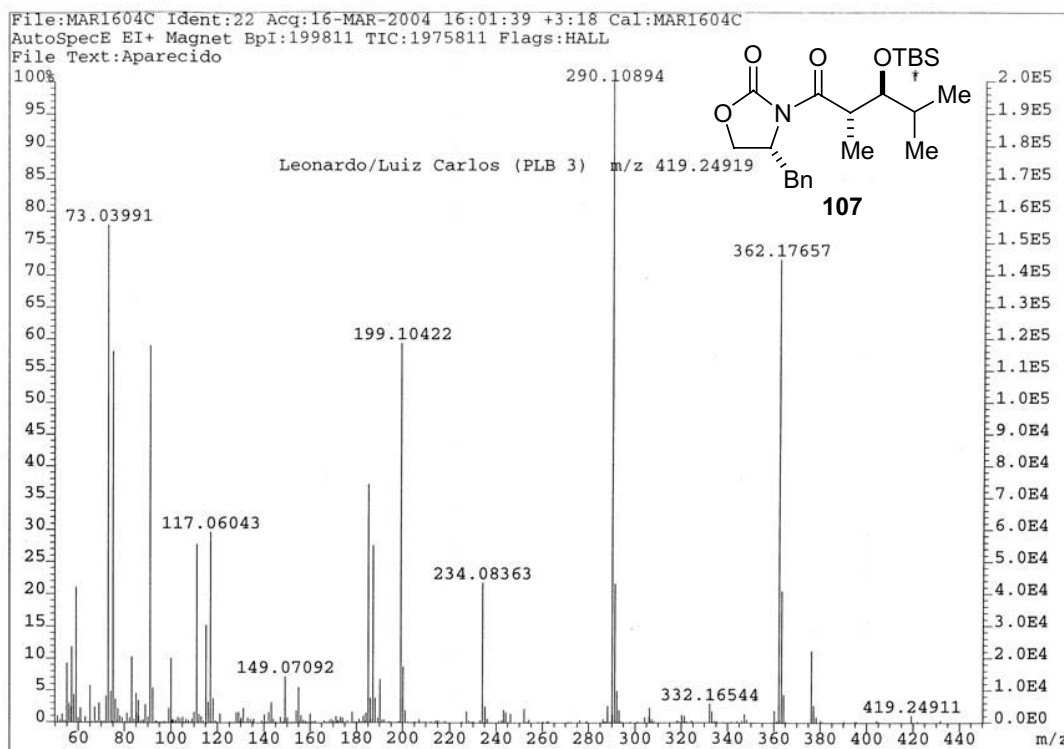
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **238**.



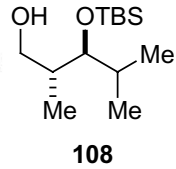
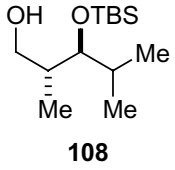
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **238**.

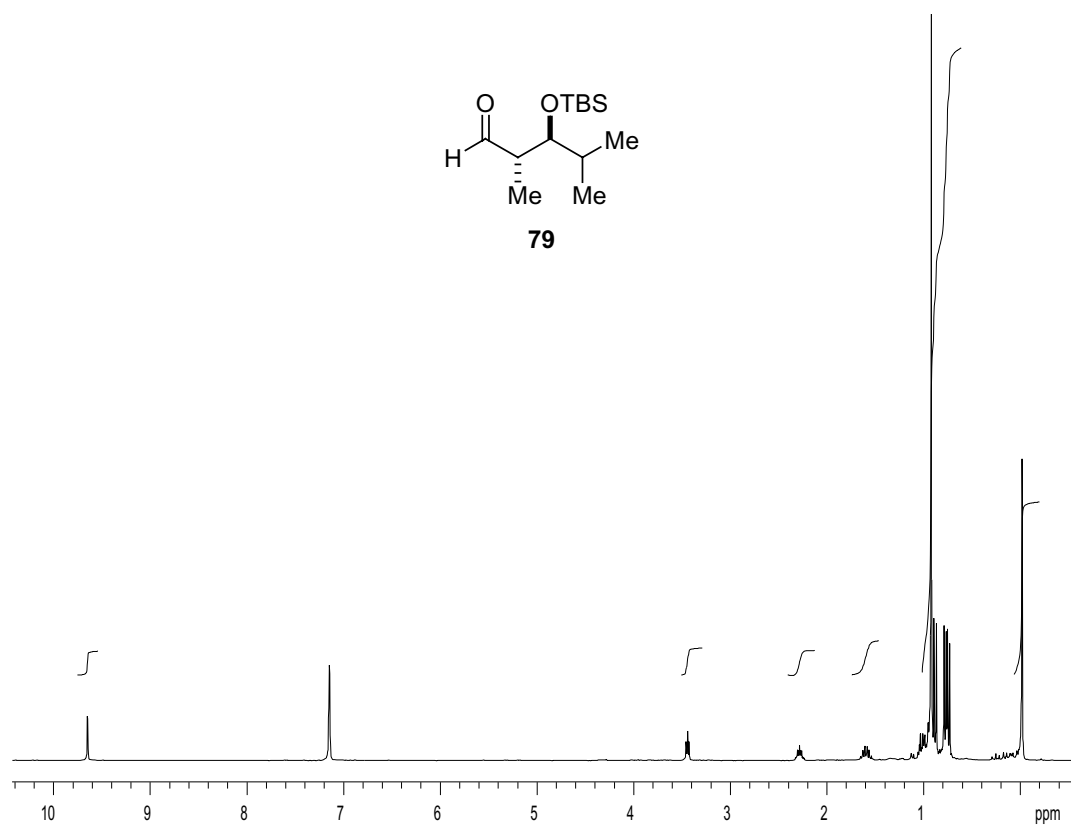
Espectro de I.V. do produto **238**.Espectro de HRMS do produto **238**.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **107**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **107**.

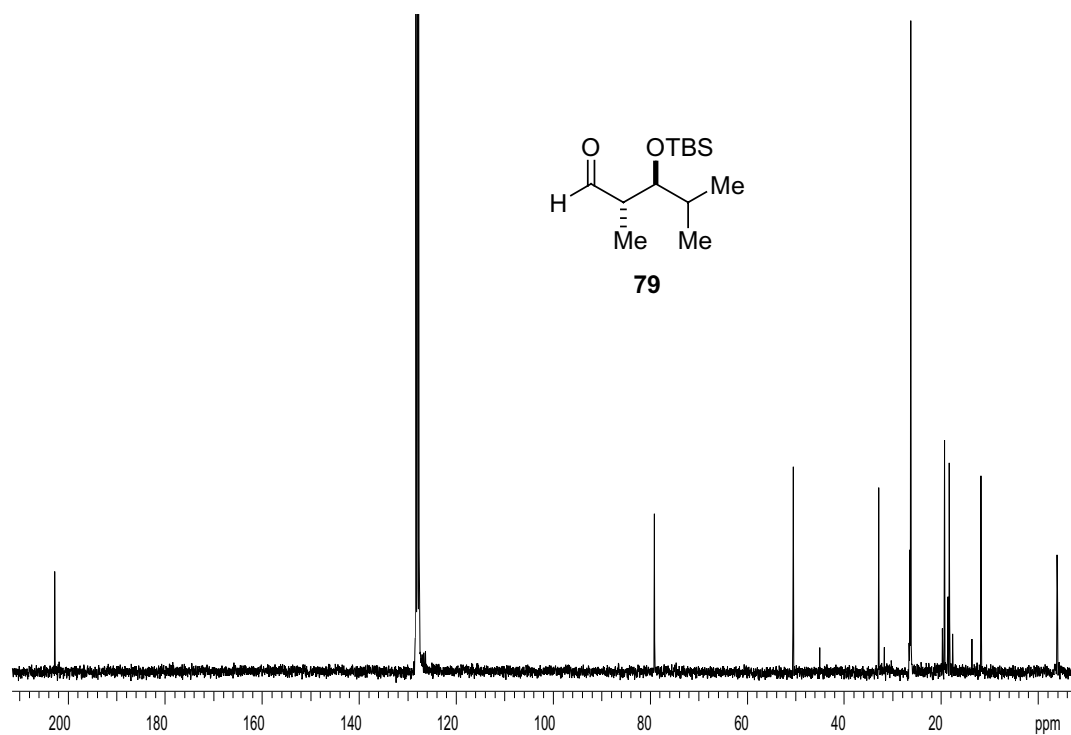
Espectro de I.V. do produto **107**.Espectro de HRMS do produto **107**.



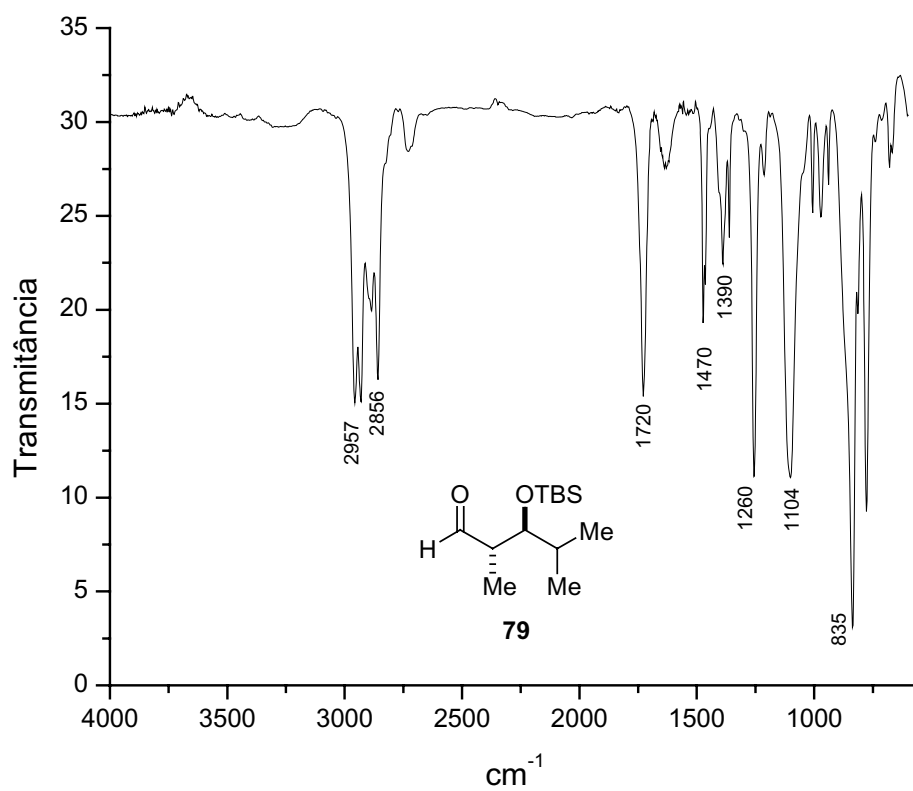




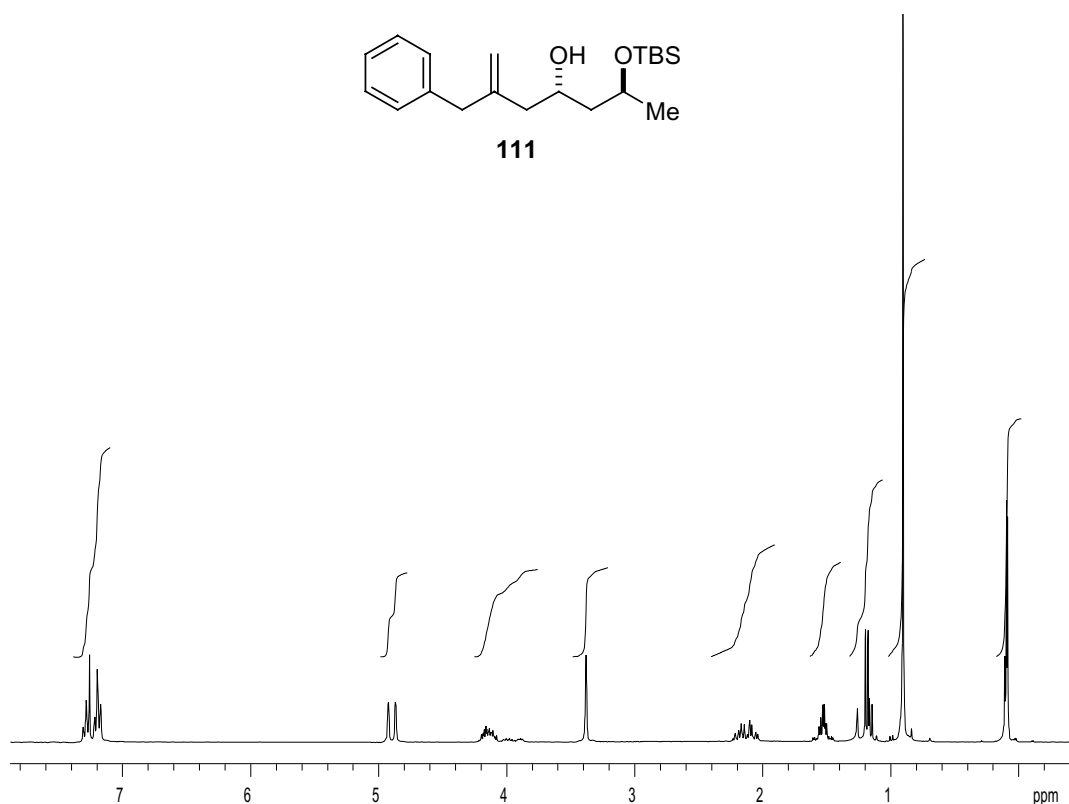
Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) do produto **79**.



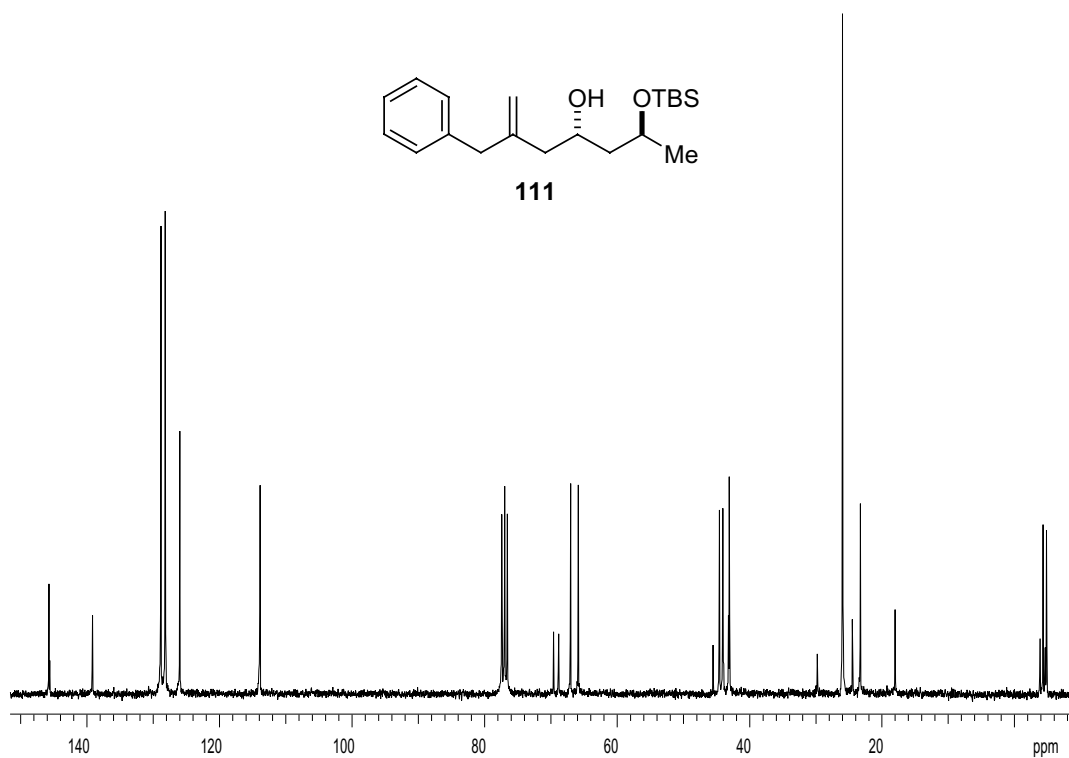
Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) do produto **79**.



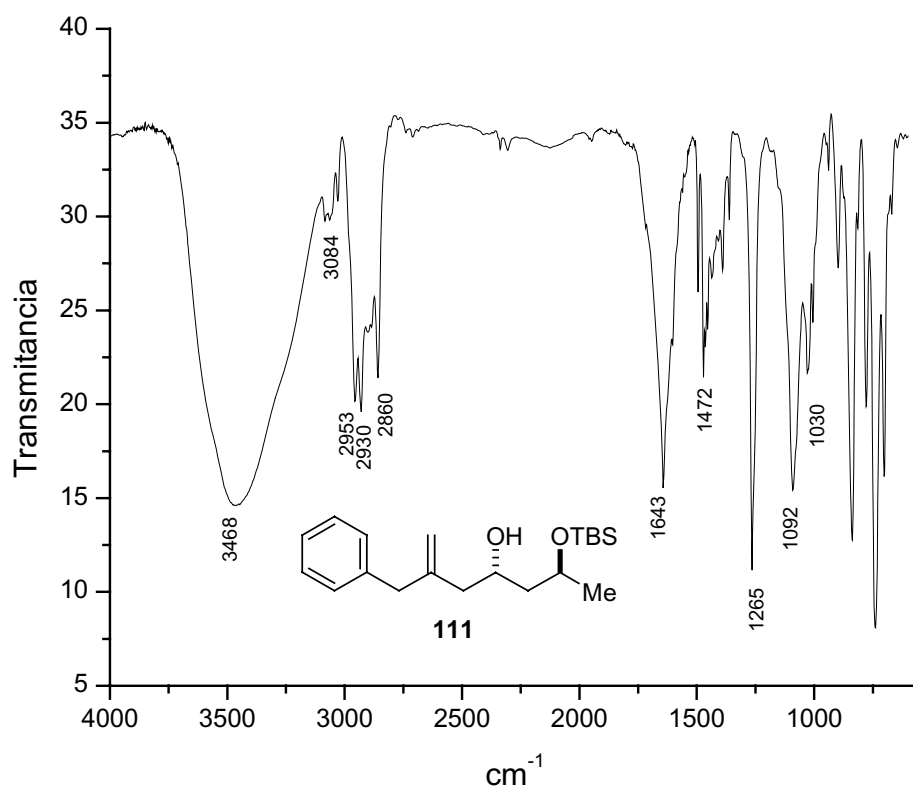
Espectro de I.V. do produto **79**.



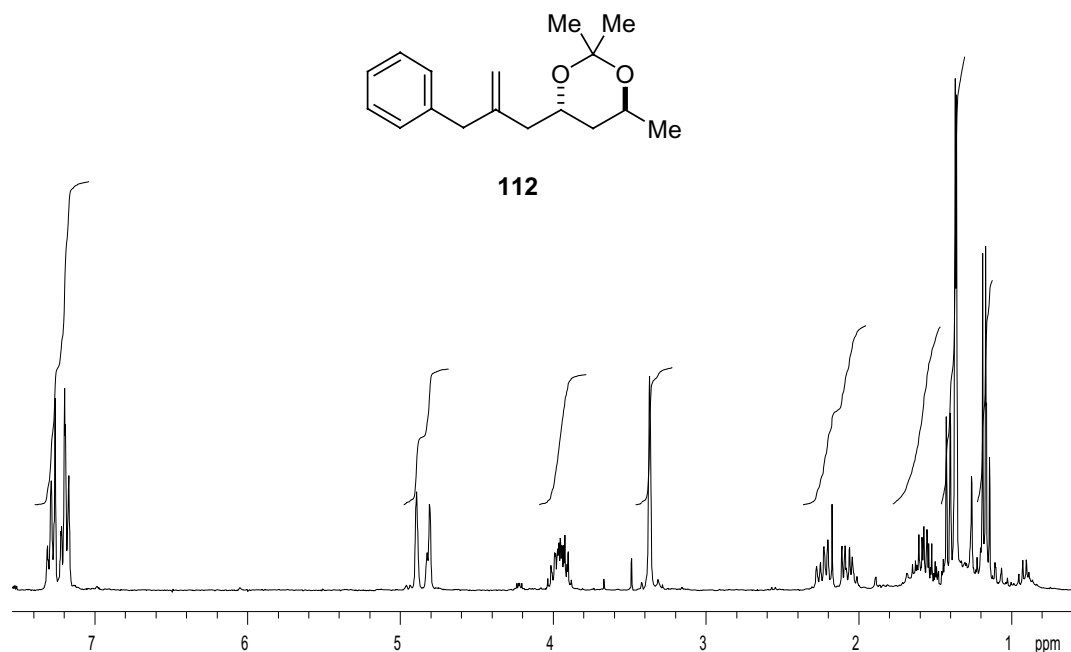
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **111** (Mistura 78:22).



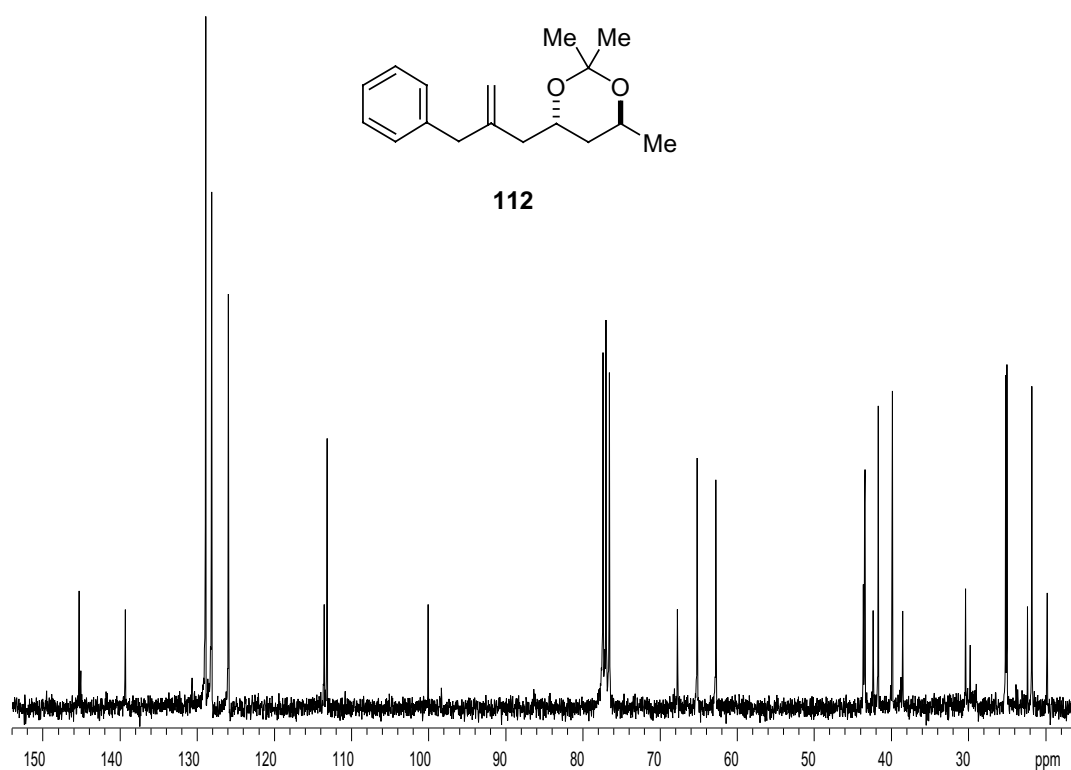
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **111** (Mistura 78:22).



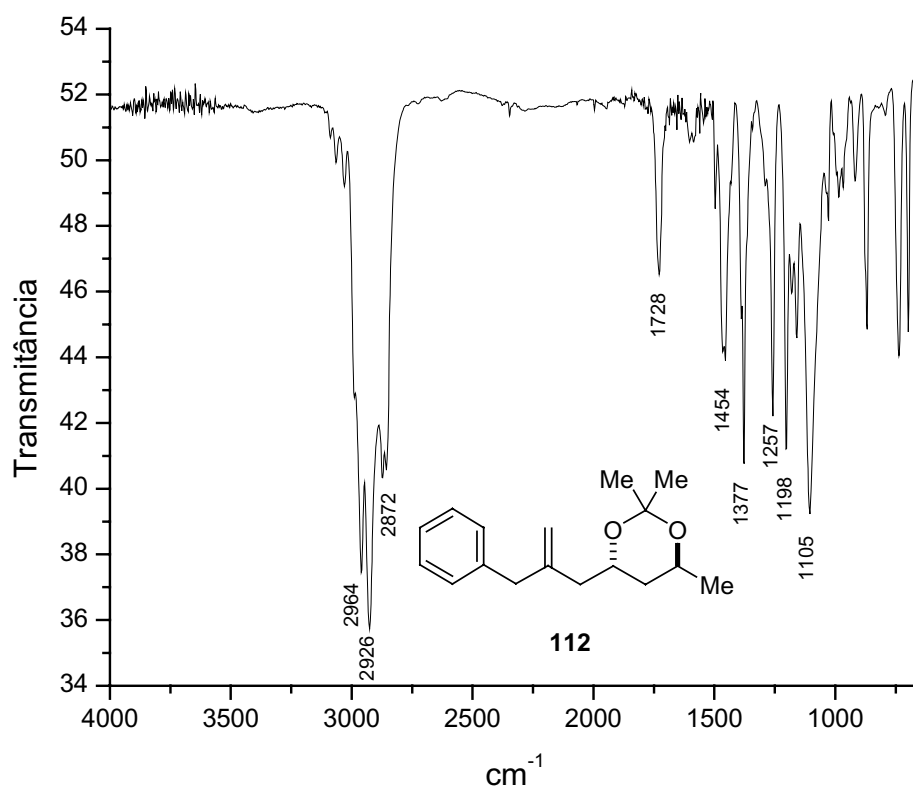
Espectro de I.V. do produto **111** (Mistura 78:22).



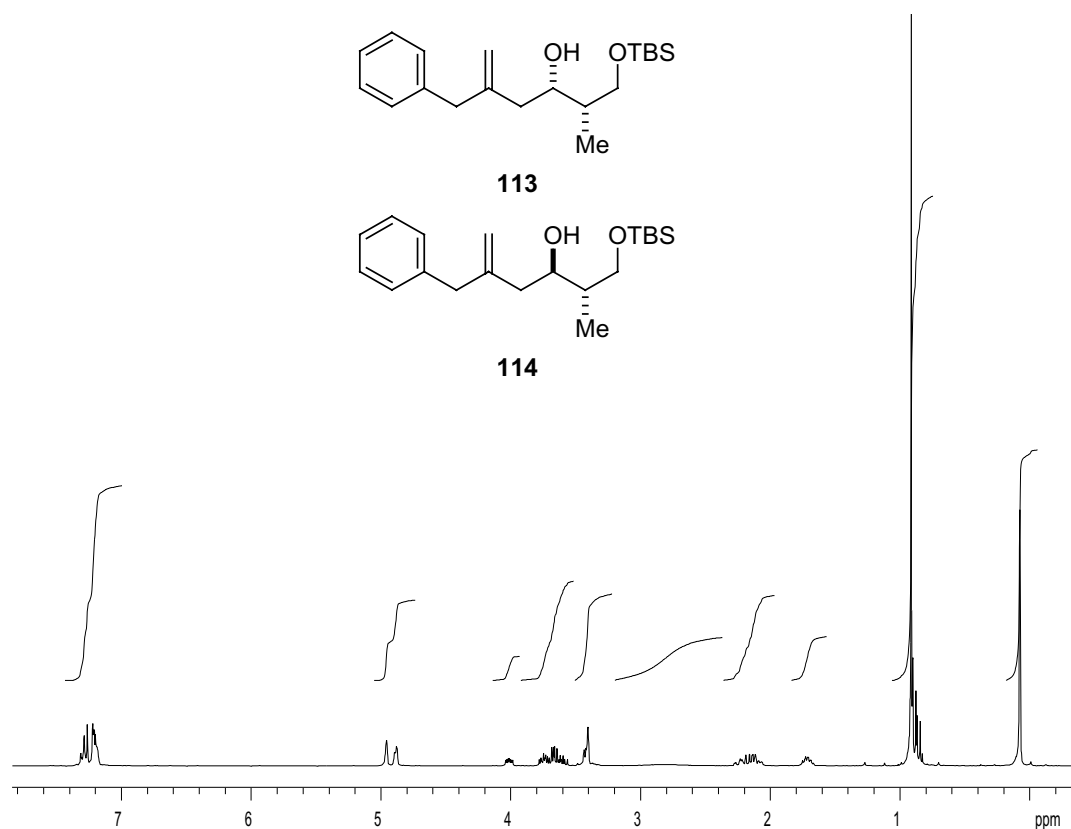
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **112**.



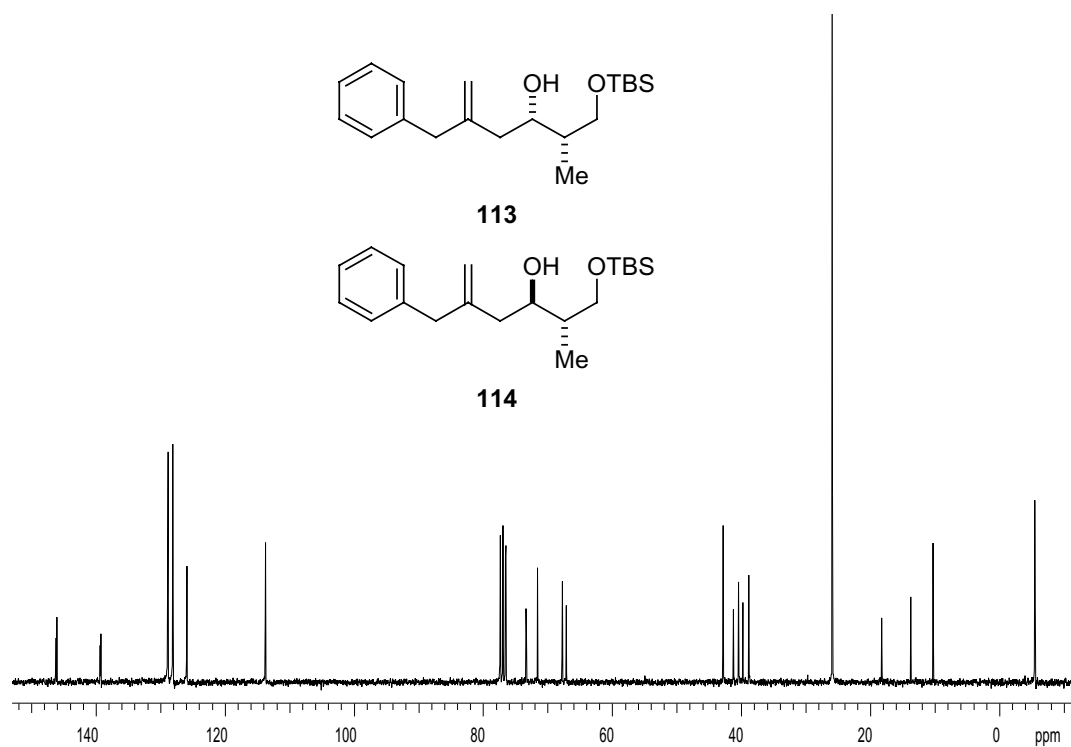
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **112**.



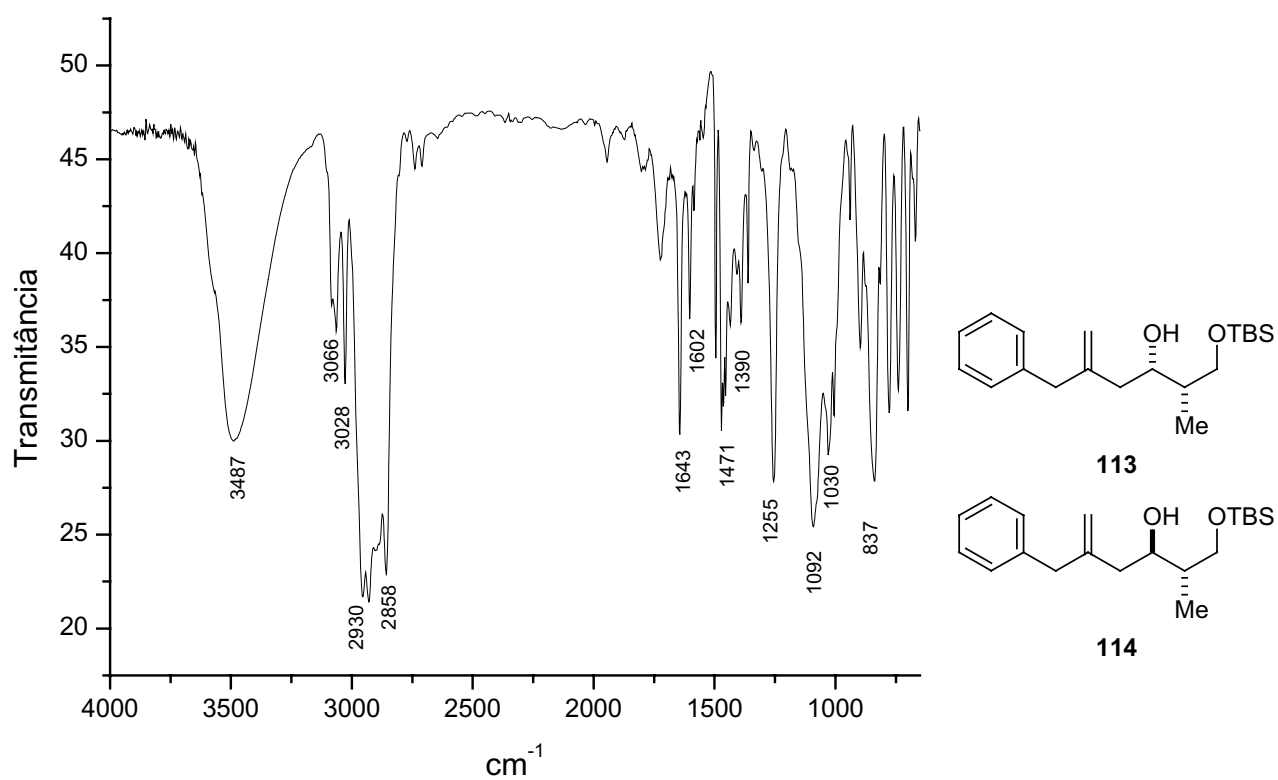
Espectro de I.V. do produto **112**.



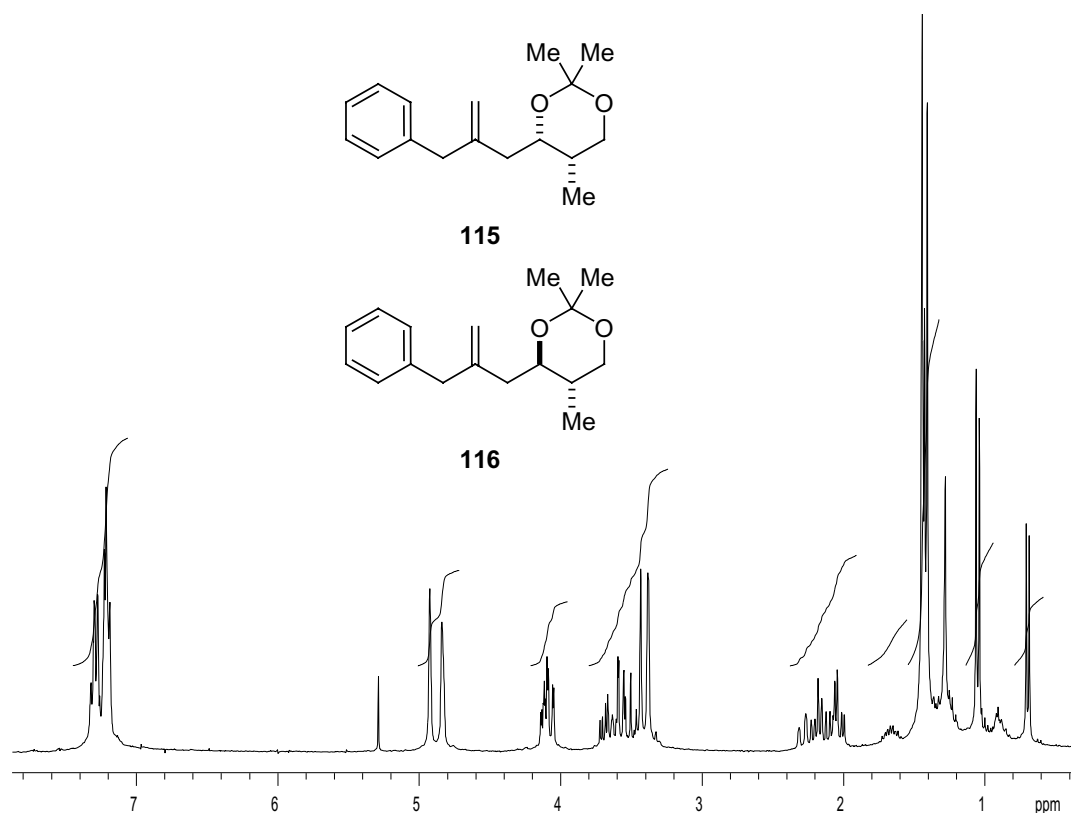
Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) dos produtos **113** e **114**.



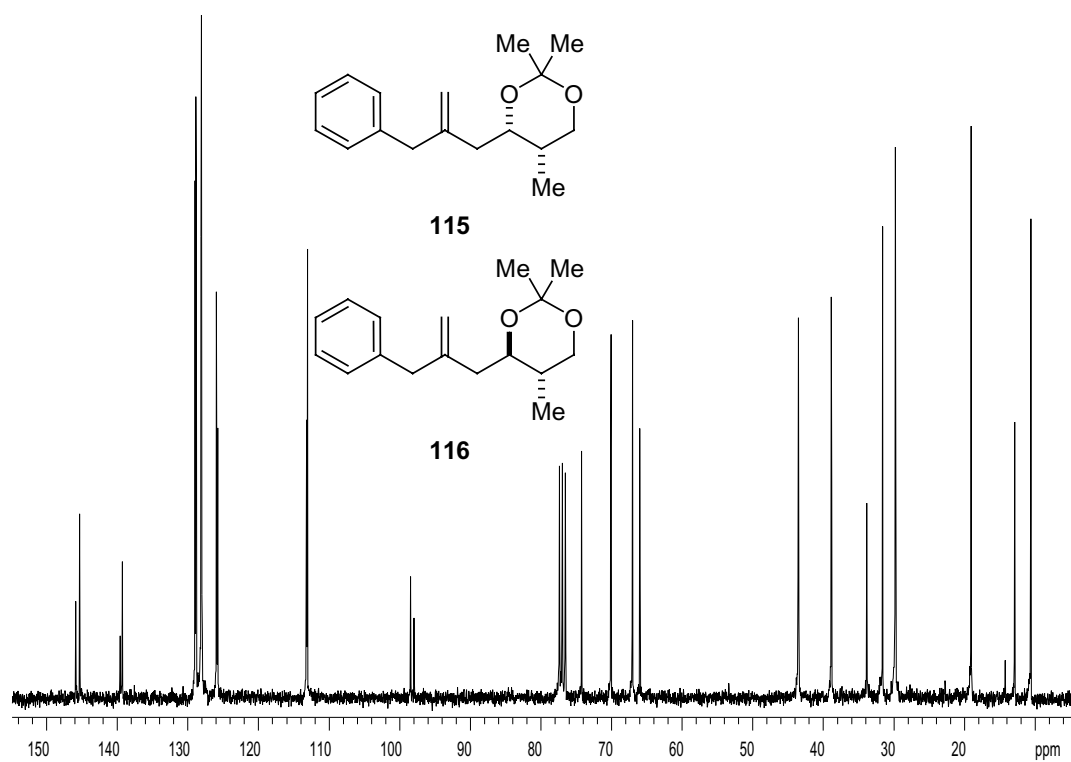
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) dos produtos **113** e **114**.



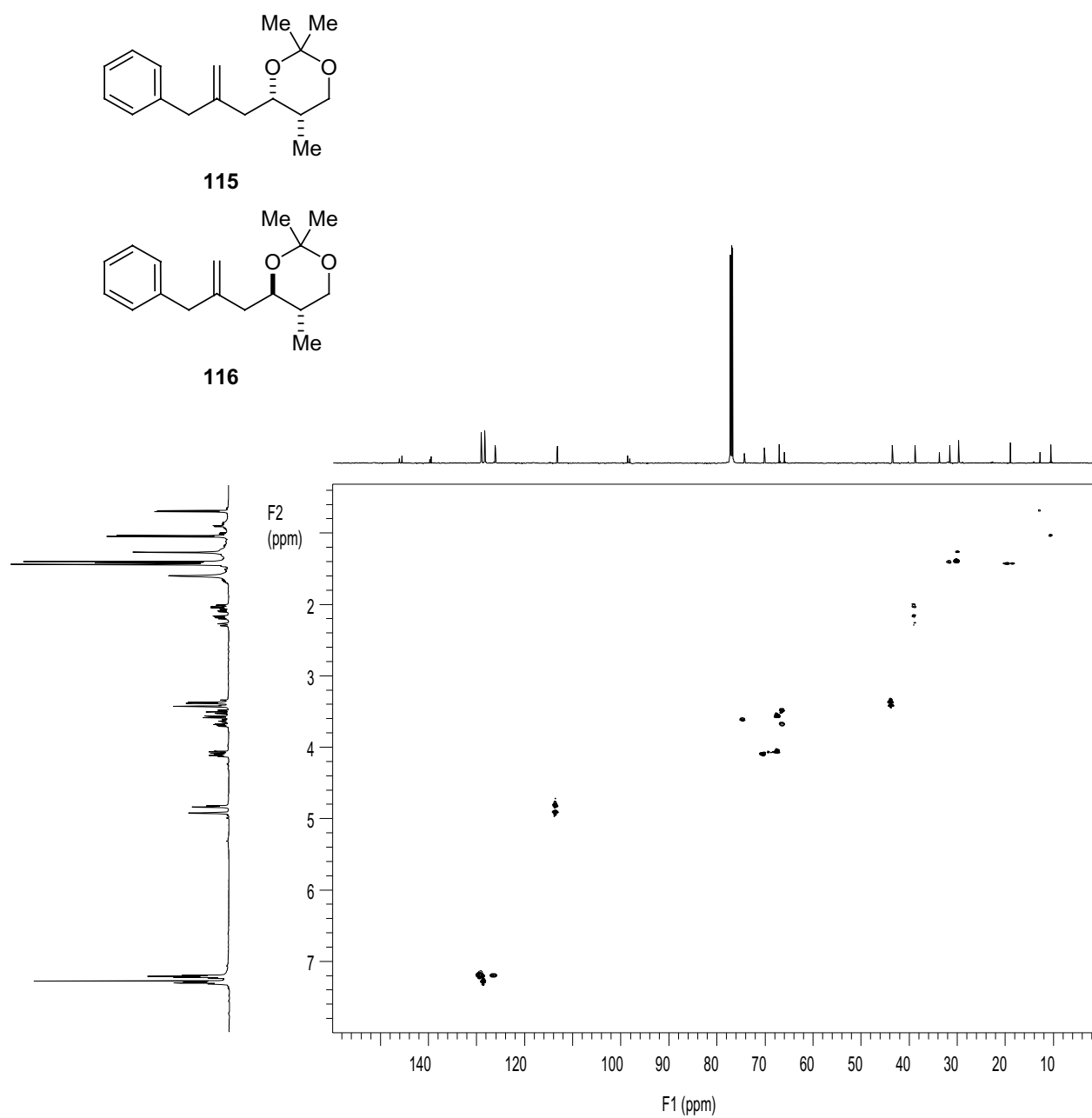
Espectro de I.V. dos produtos **113** e **114**.



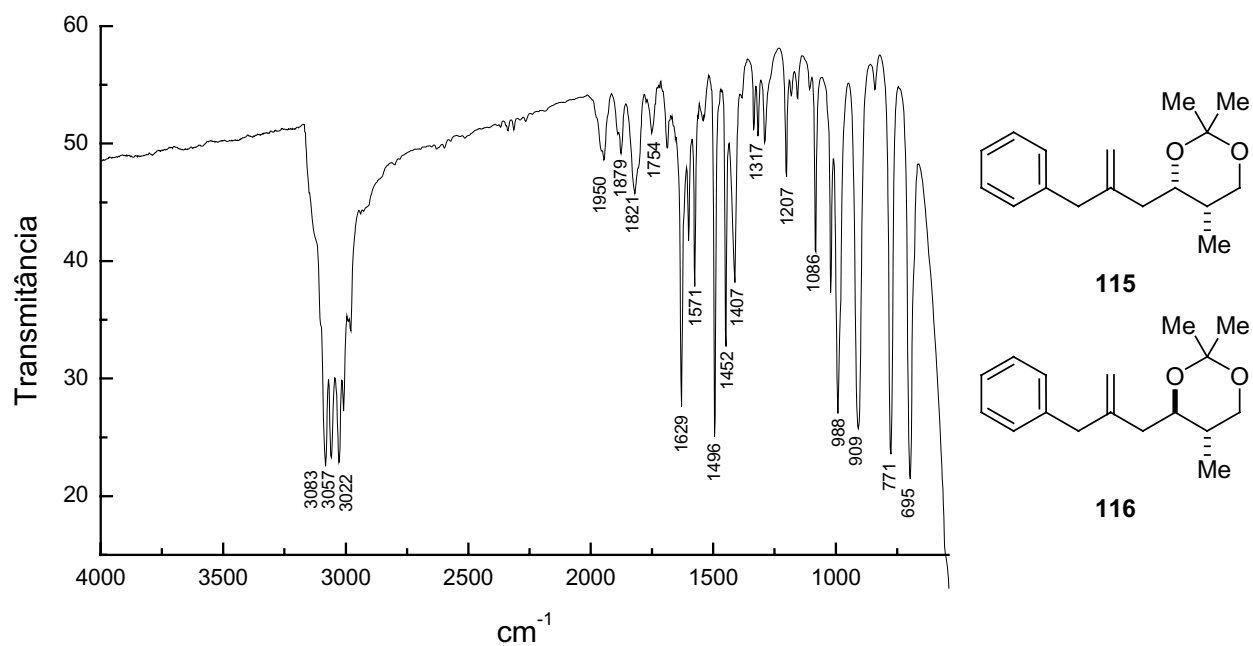
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) dos produtos **115** e **116**.

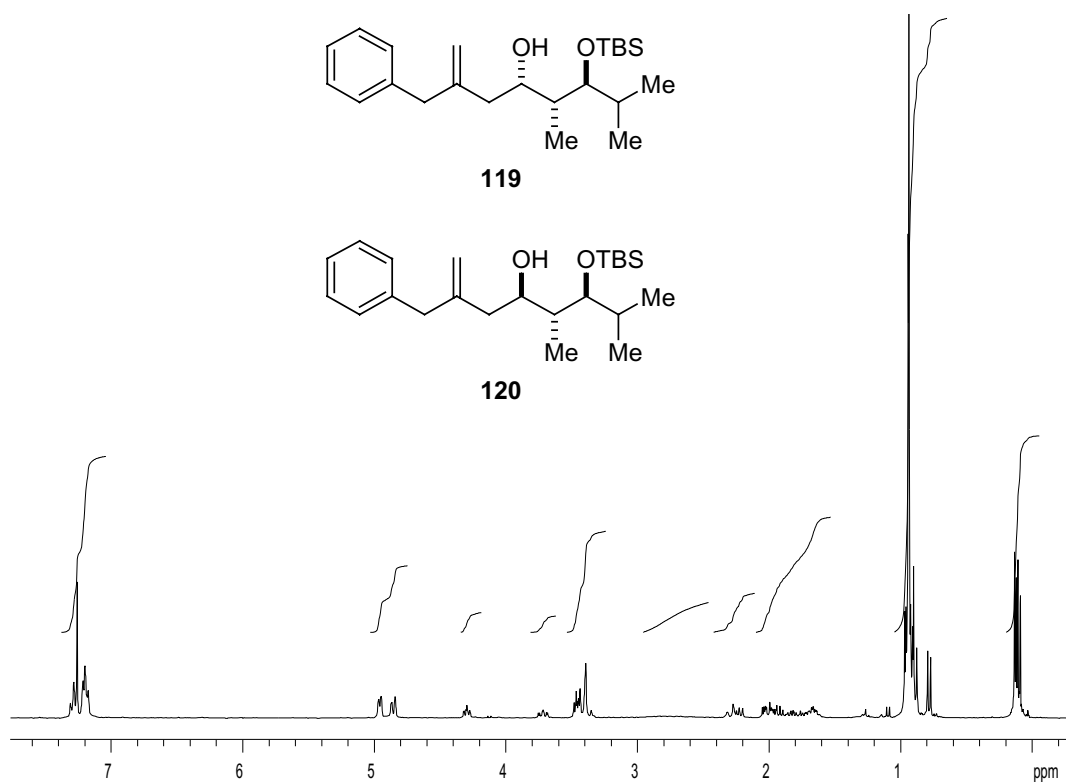


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) dos produtos **115** e **116**.

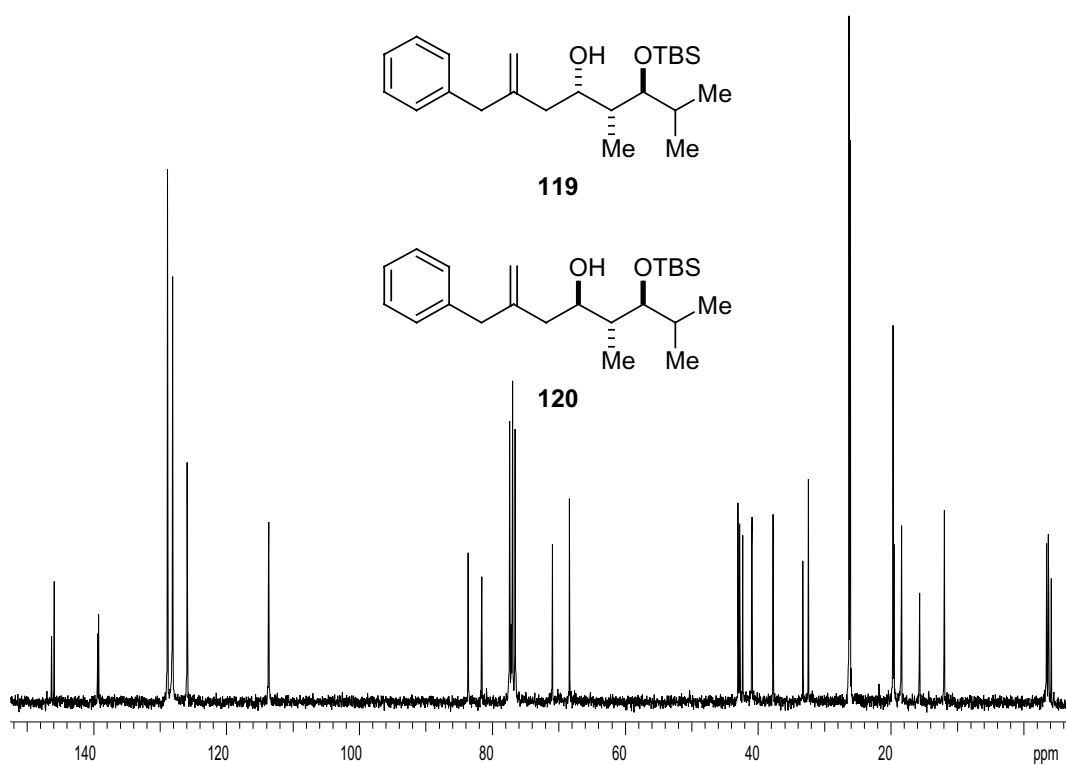


Espectro de HSQC dos produtos **115** e **116**.

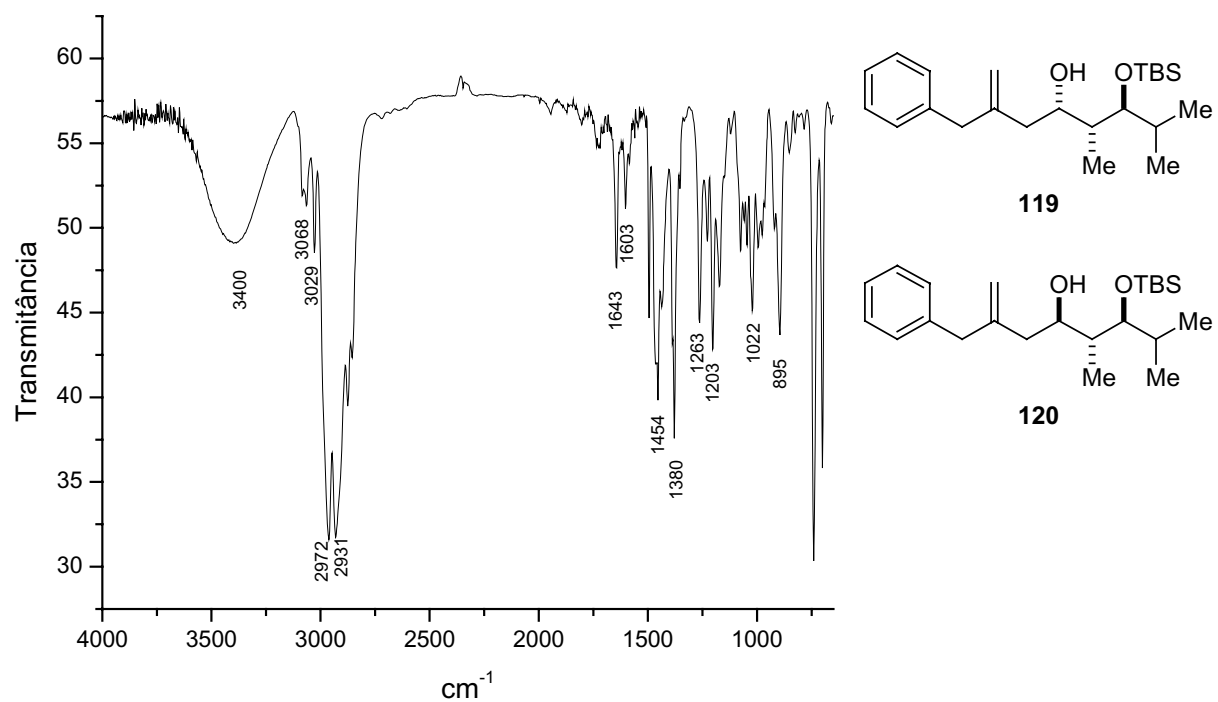
Espectro de I.V. dos produtos **115** e **116**.

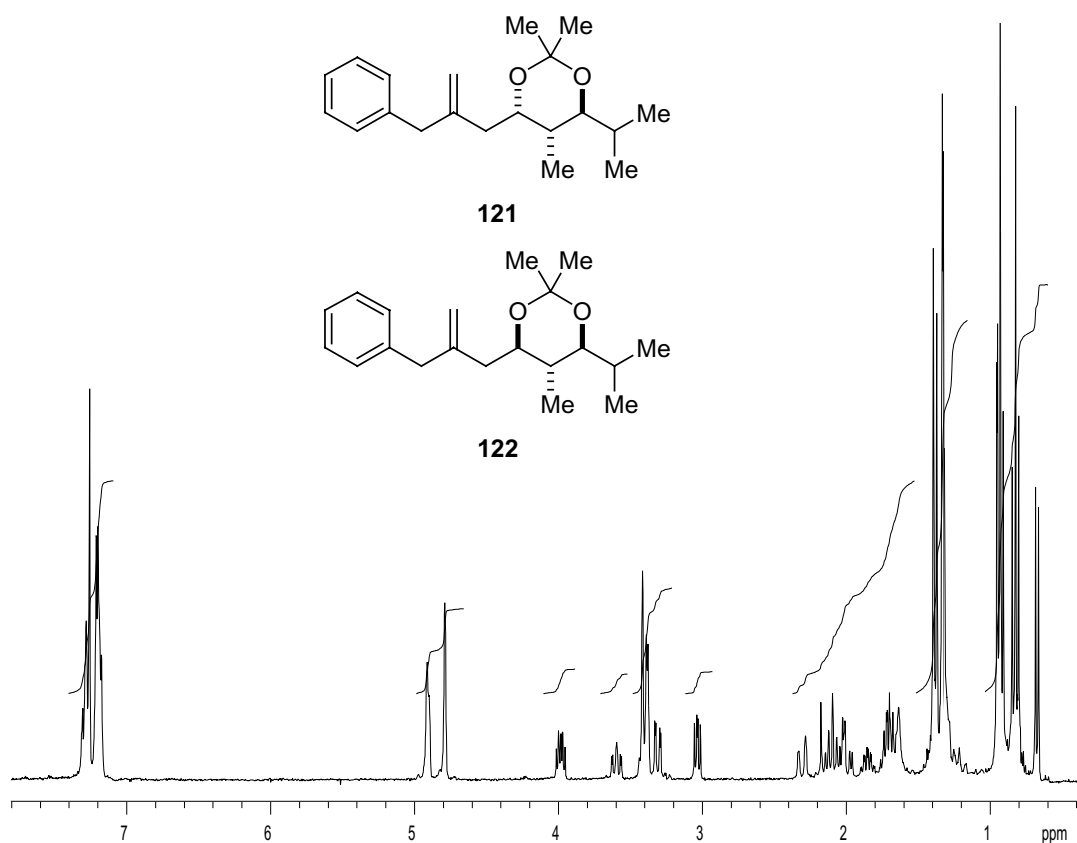


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) dos produtos **119** e **120**.

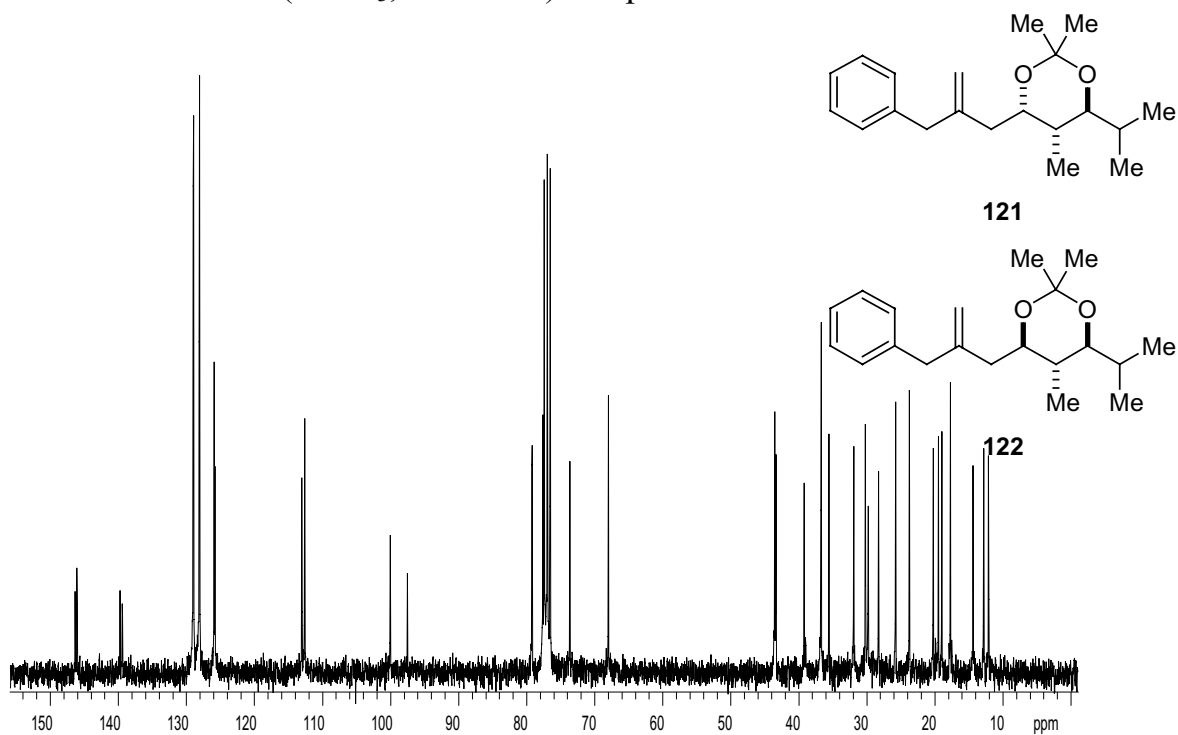


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) dos produtos **119** e **120**.

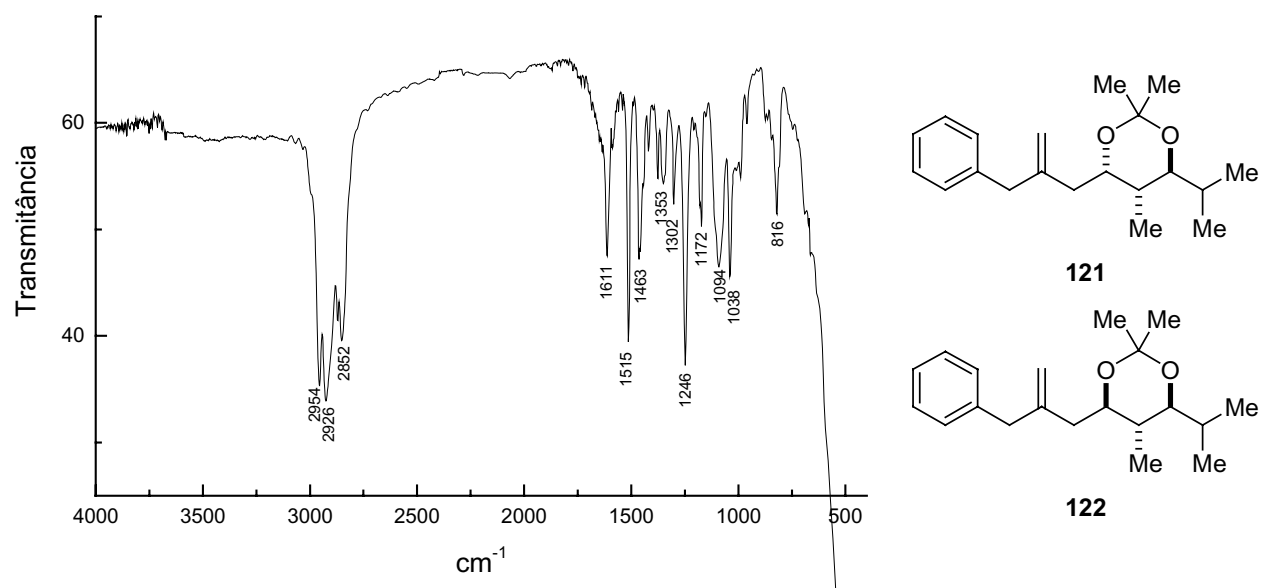
Espectro de I.V. dos produtos **119** e **120**.

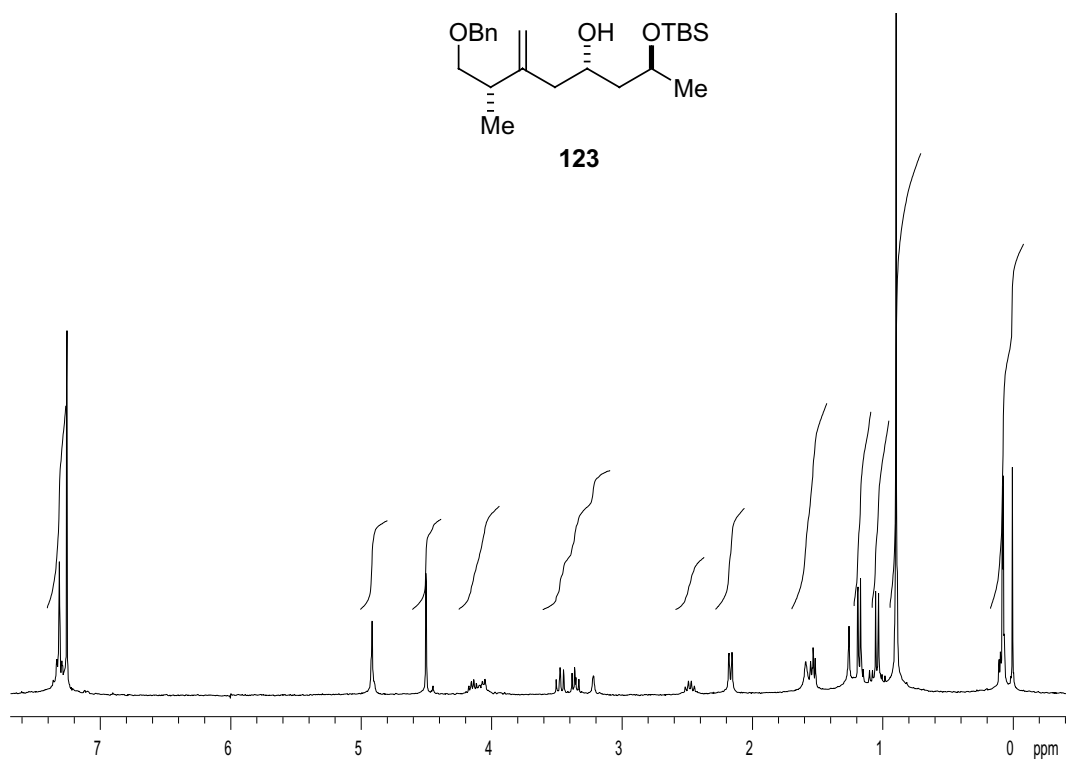


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) dos produtos **121** e **122**.

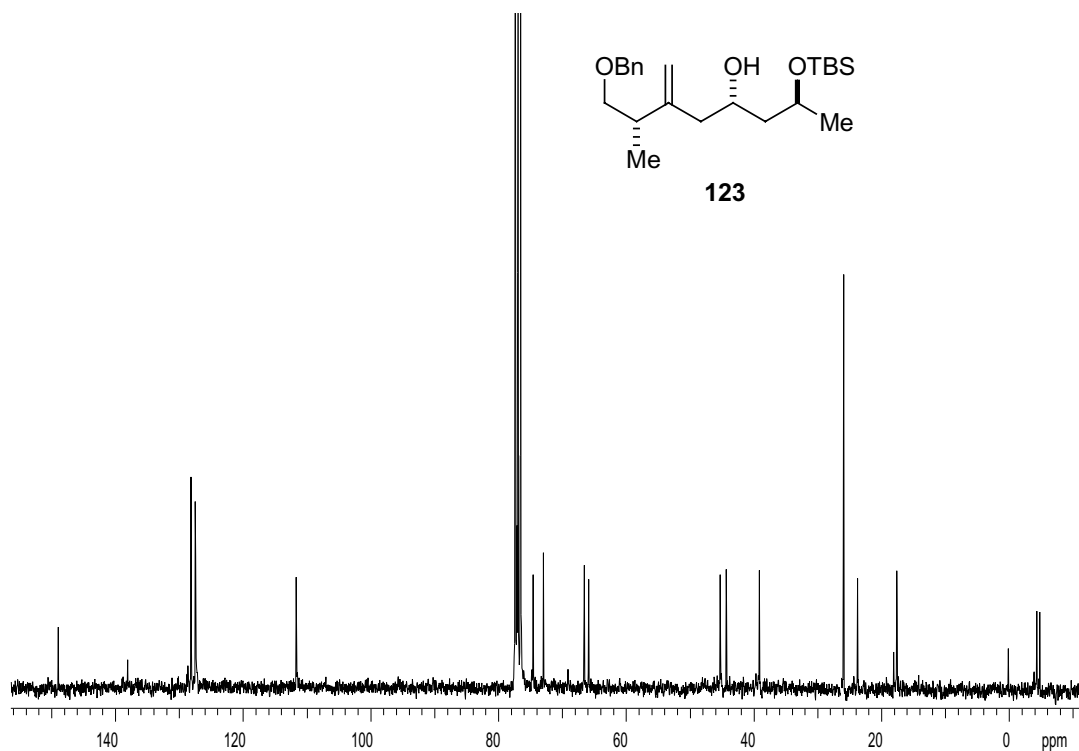


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) dos produtos **121** e **122**.

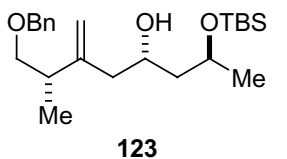
Espectro de I.V. dos produtos **121** e **122**.



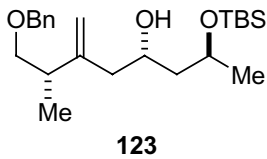
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **123**.



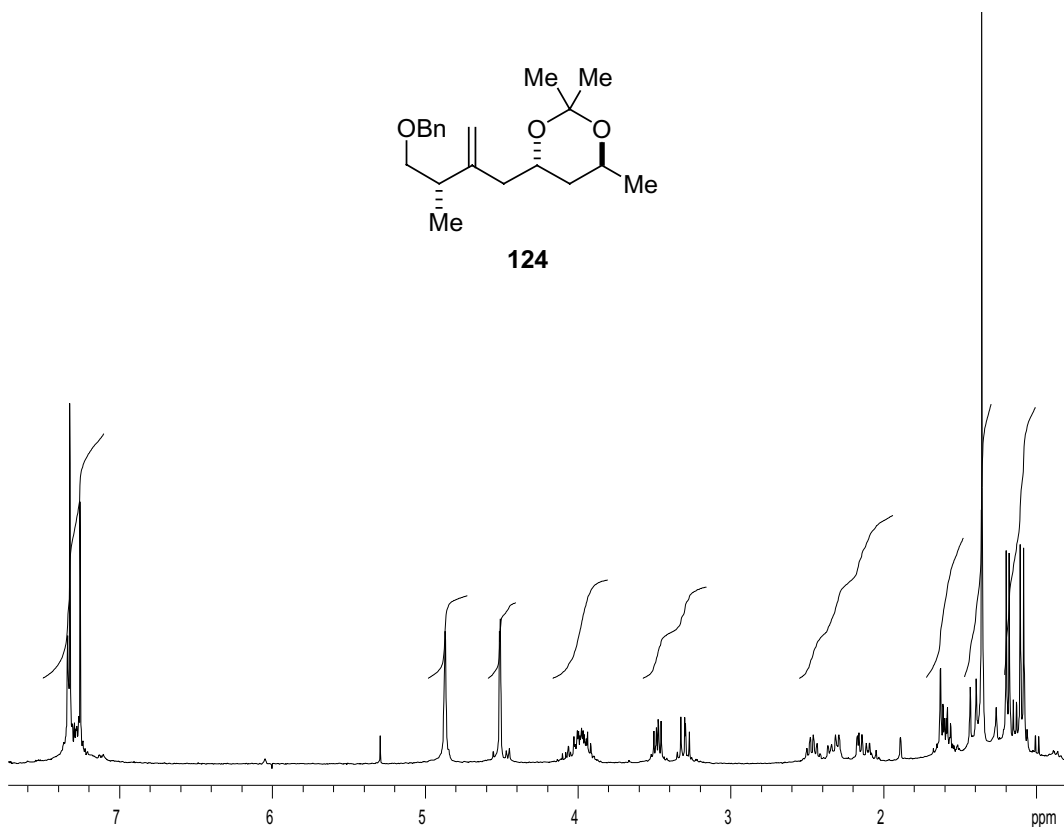
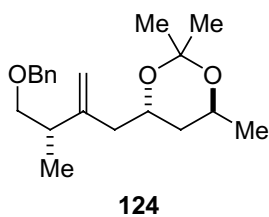
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **123**.



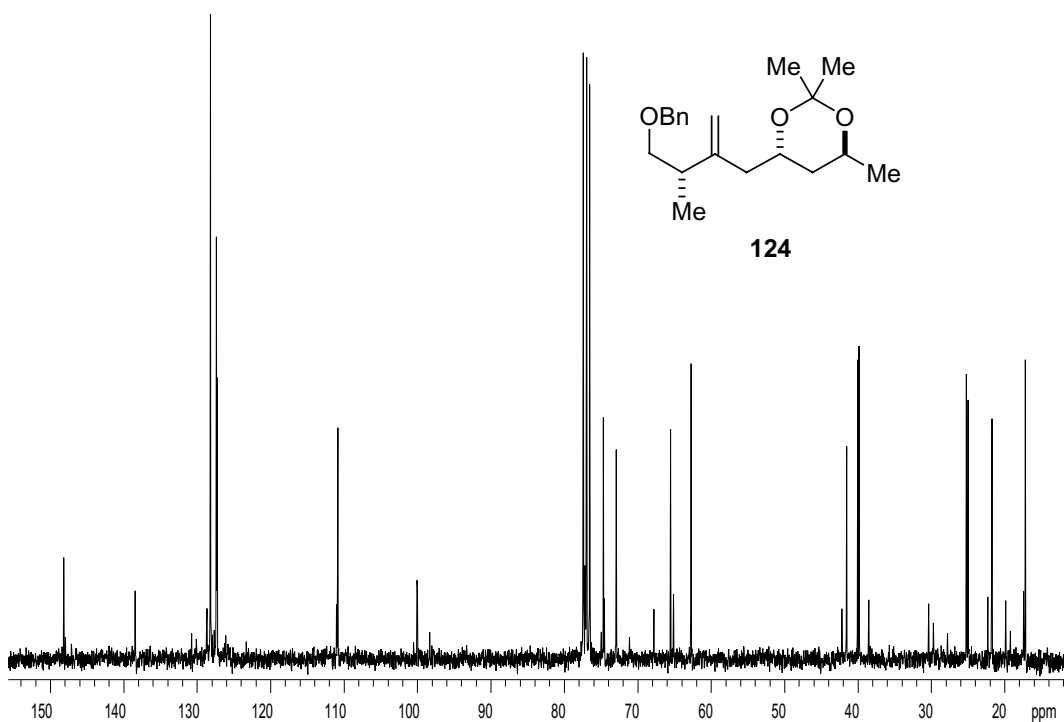
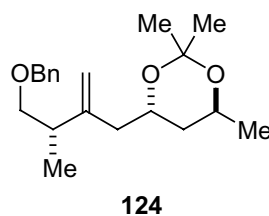
Espectro de I.V. do produto **123**.



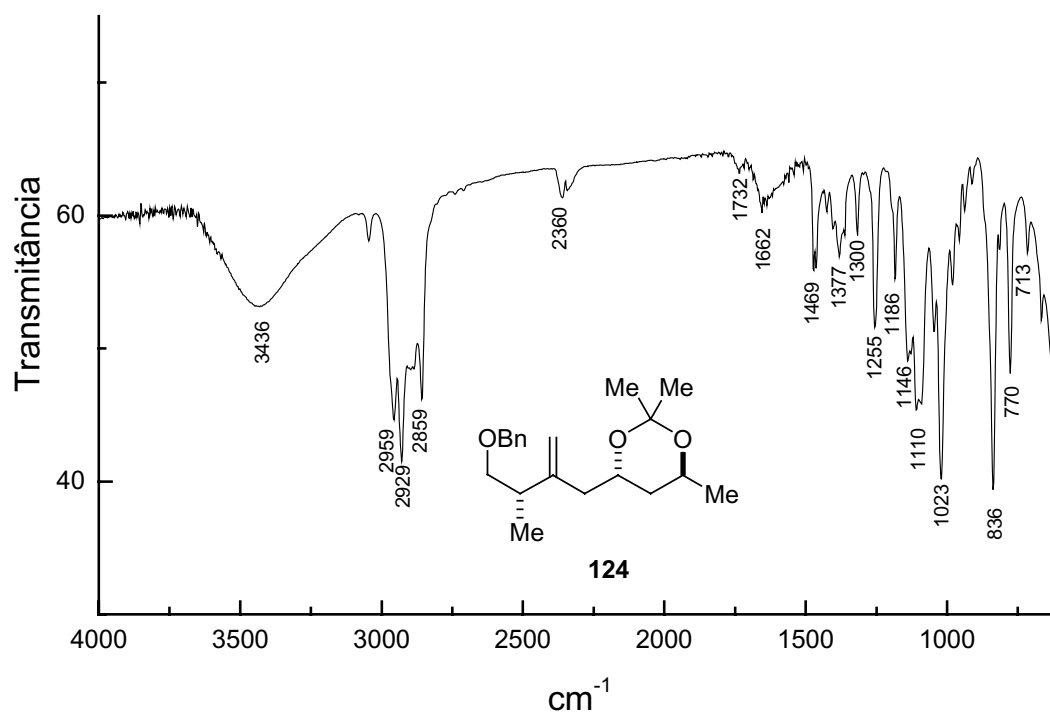
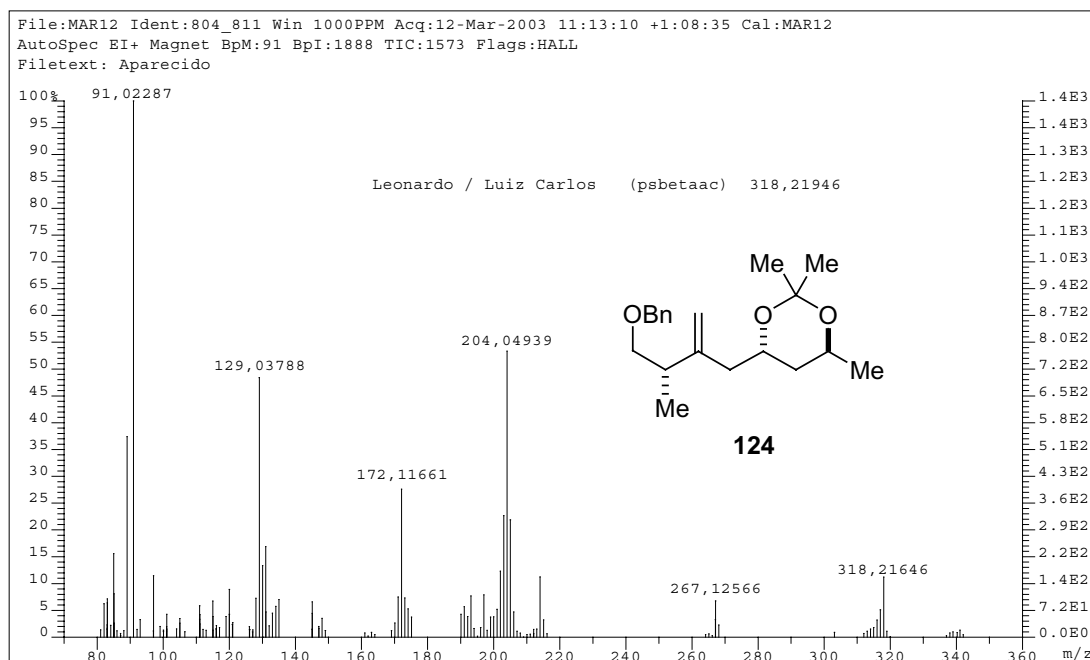
Espectro de HRMS do produto **123**.

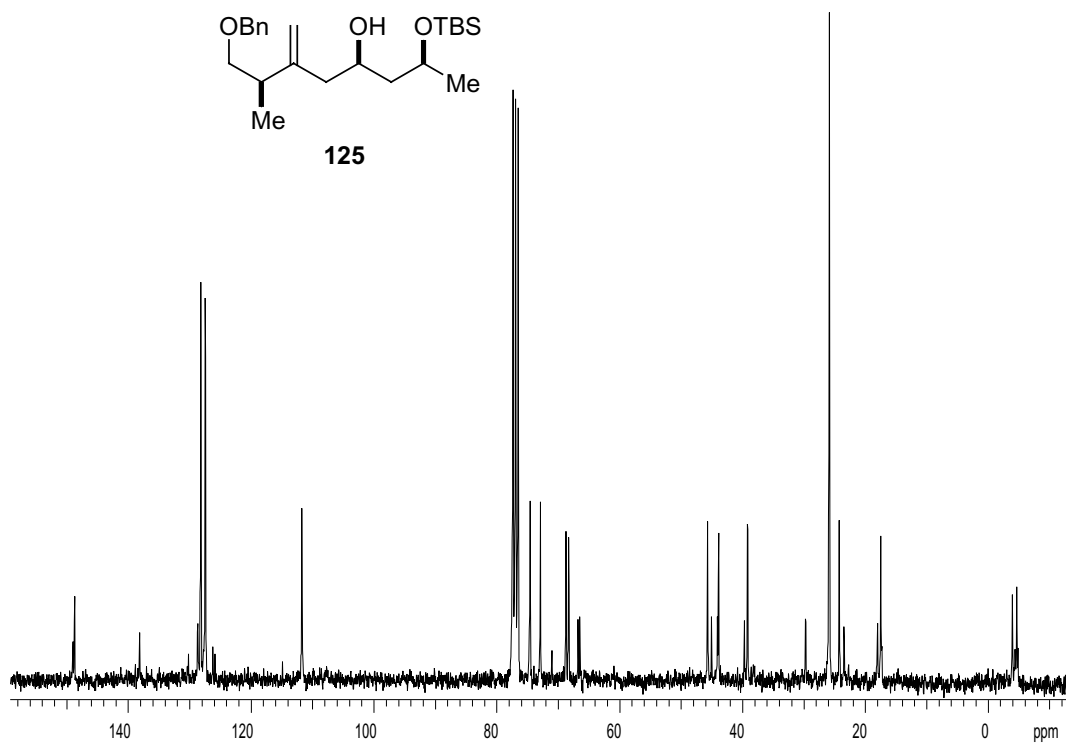
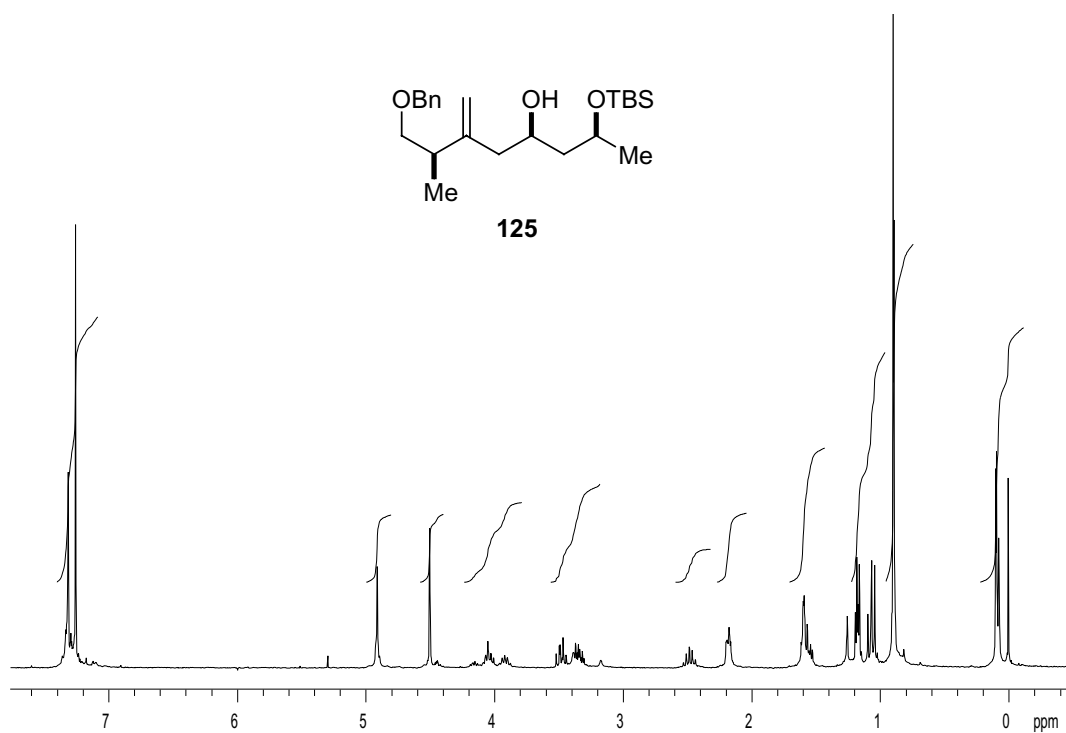


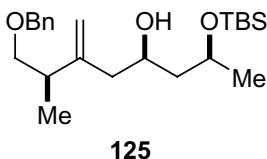
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **124**.



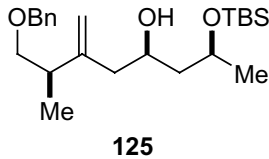
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **124**.

Espectro de I.V. do produto **124**.Espectro de HRMS do produto **124**.

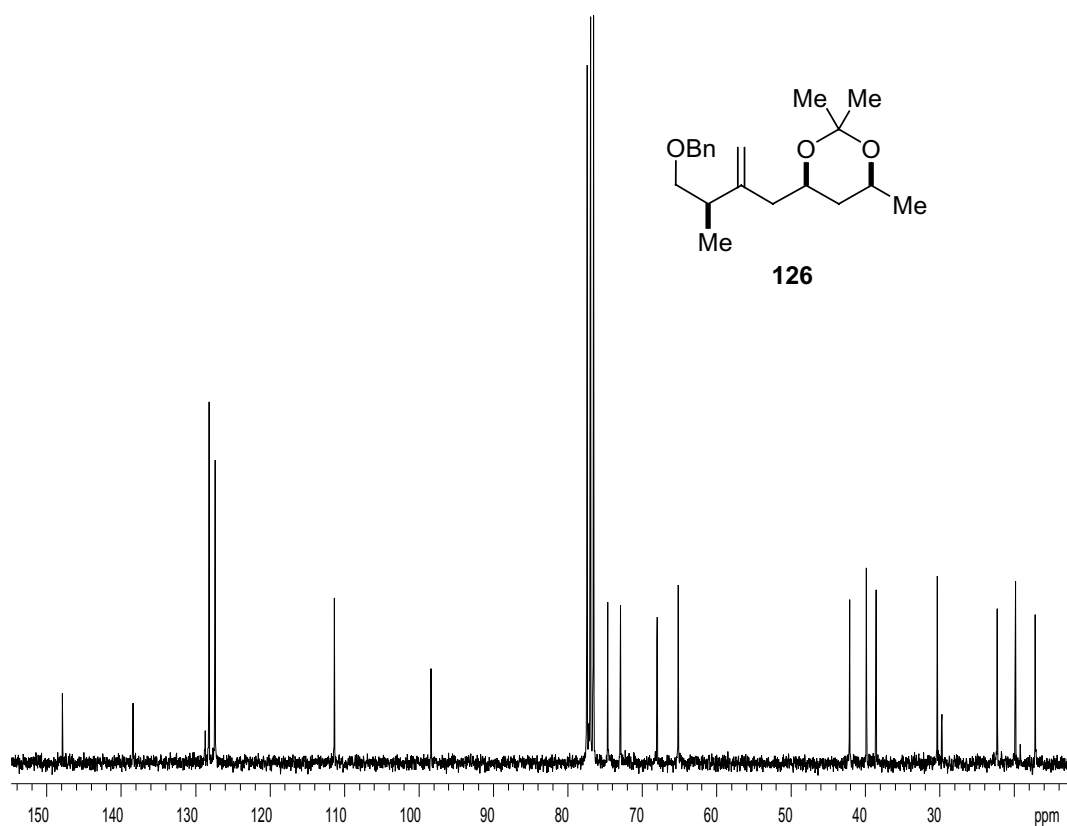
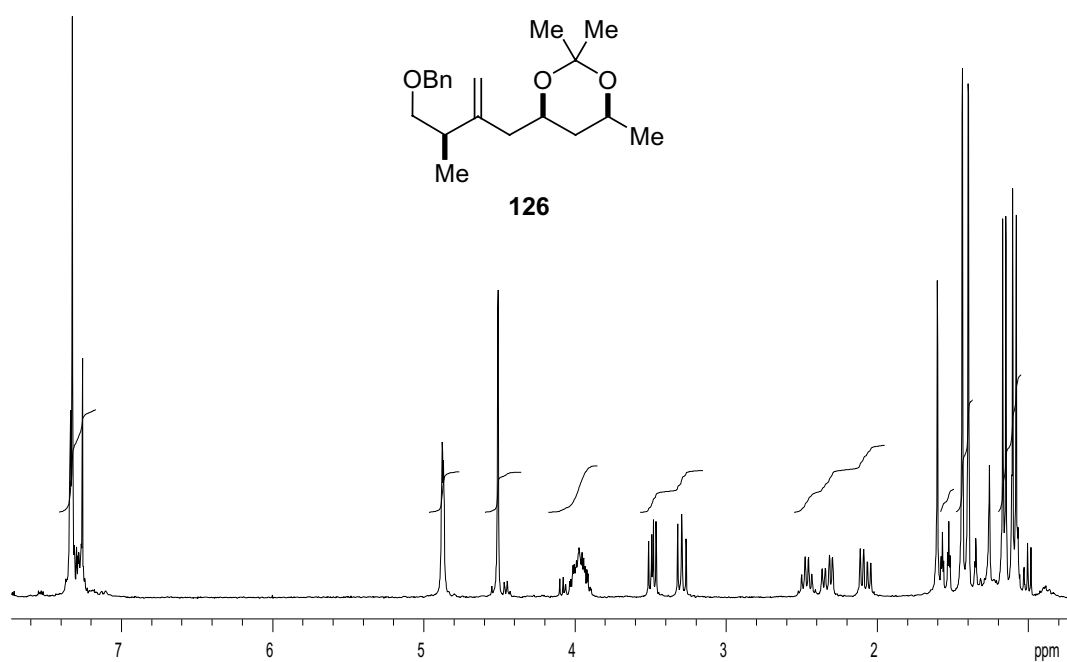


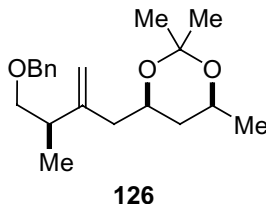


125

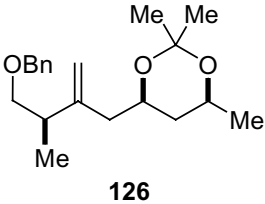


125

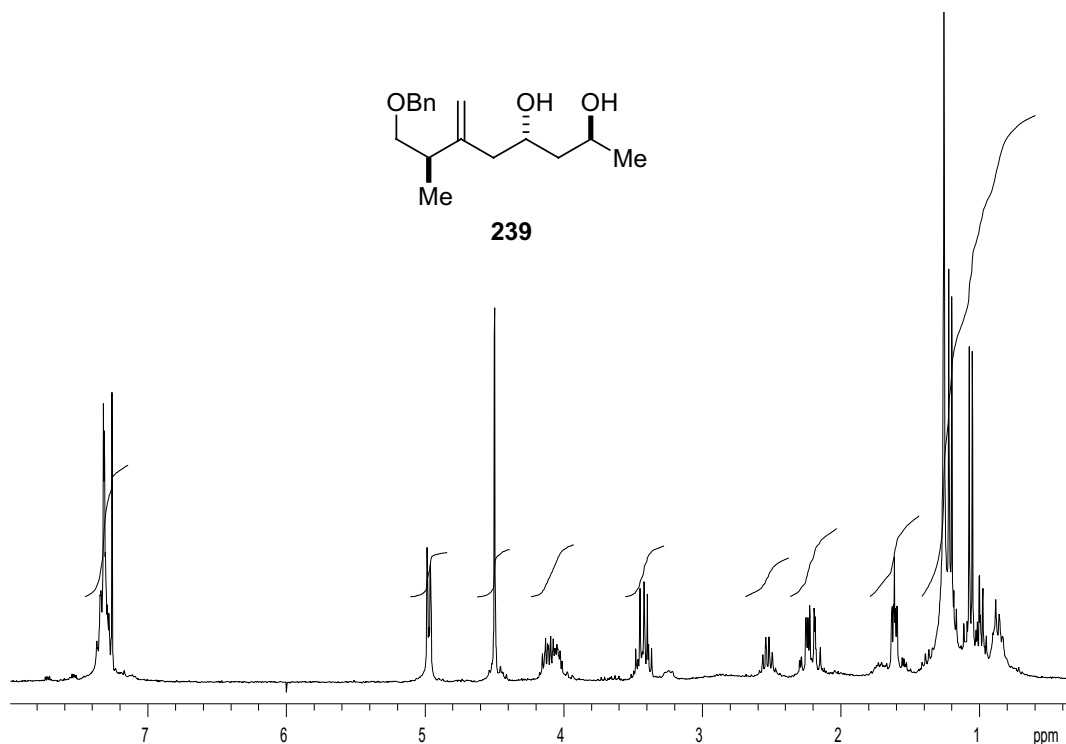




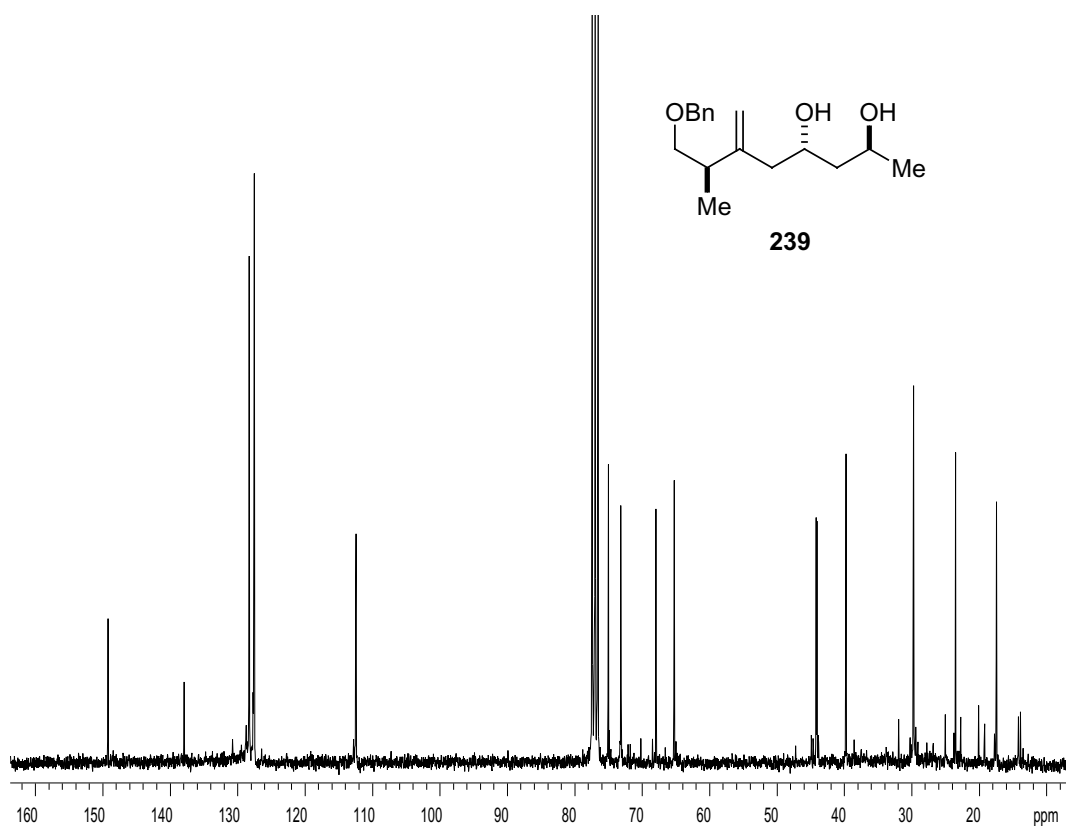
120



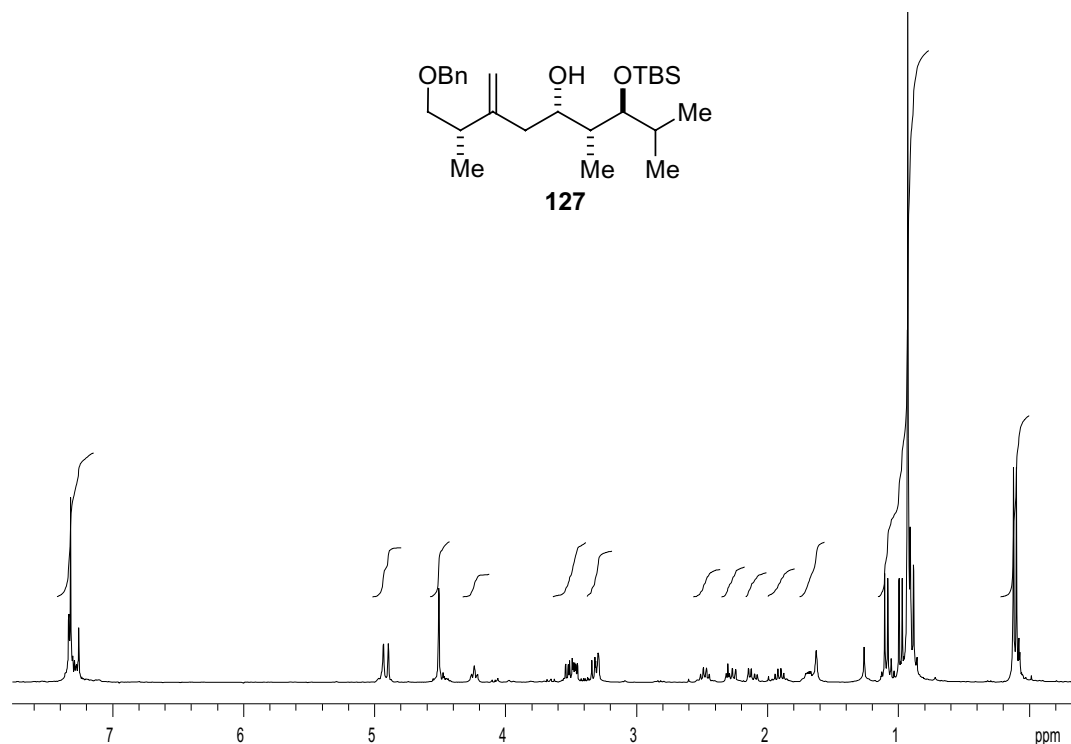
120



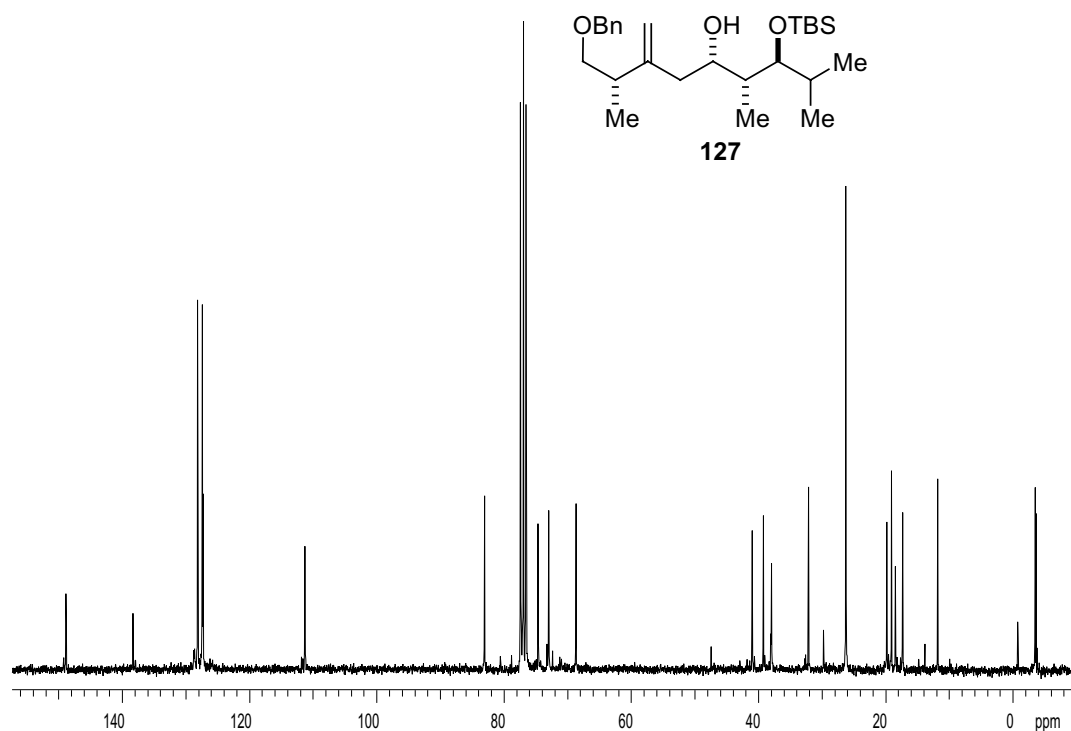
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **239**.



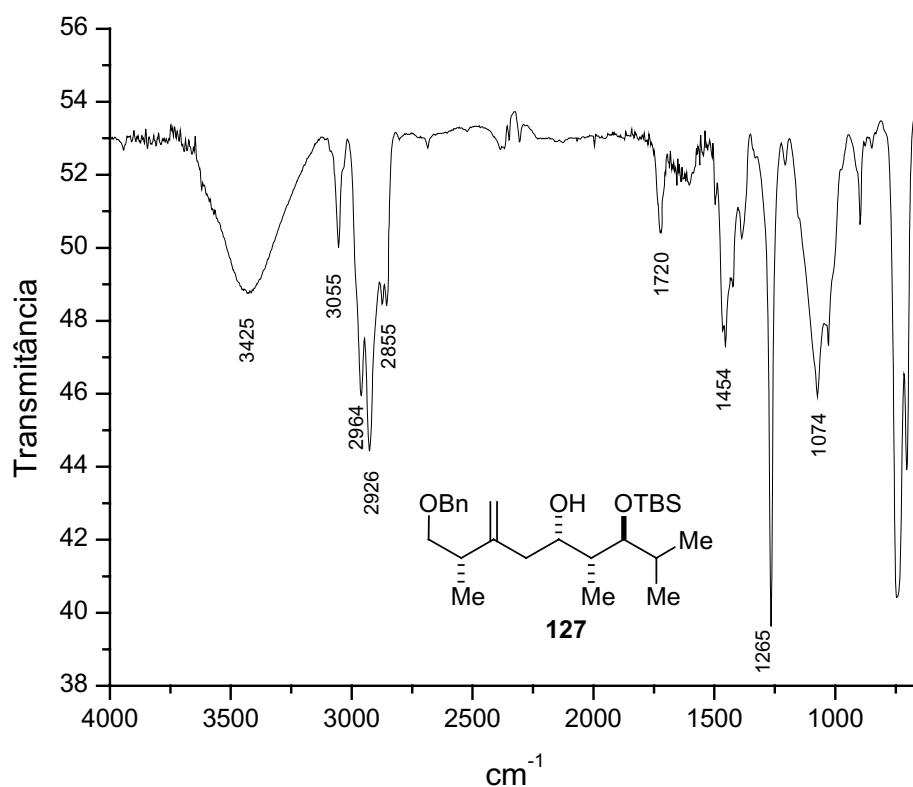
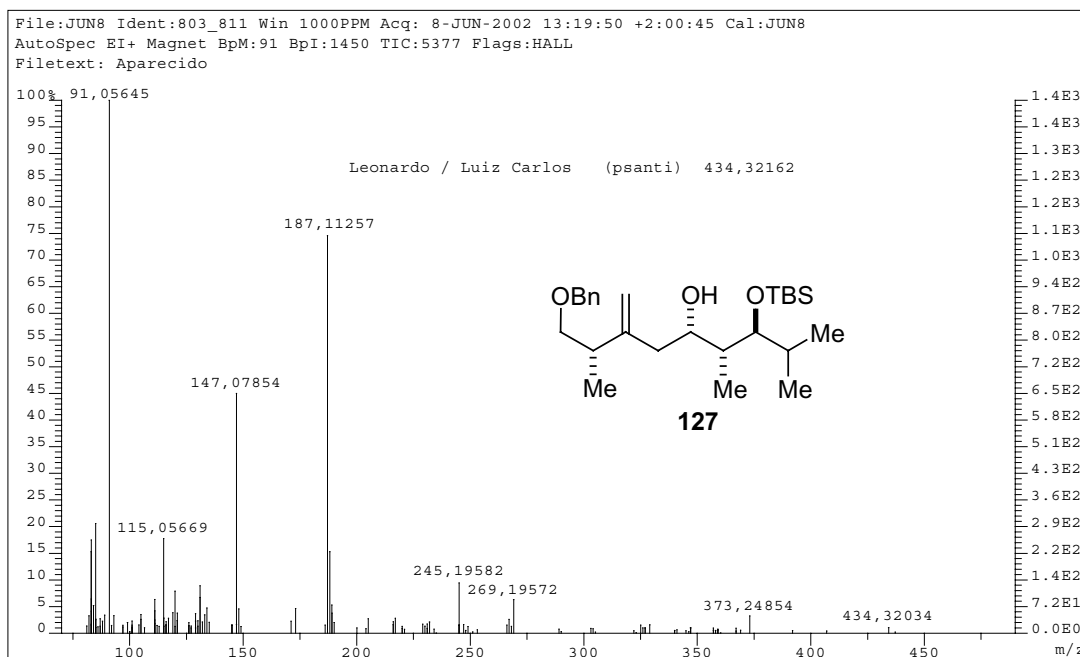
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **239**.

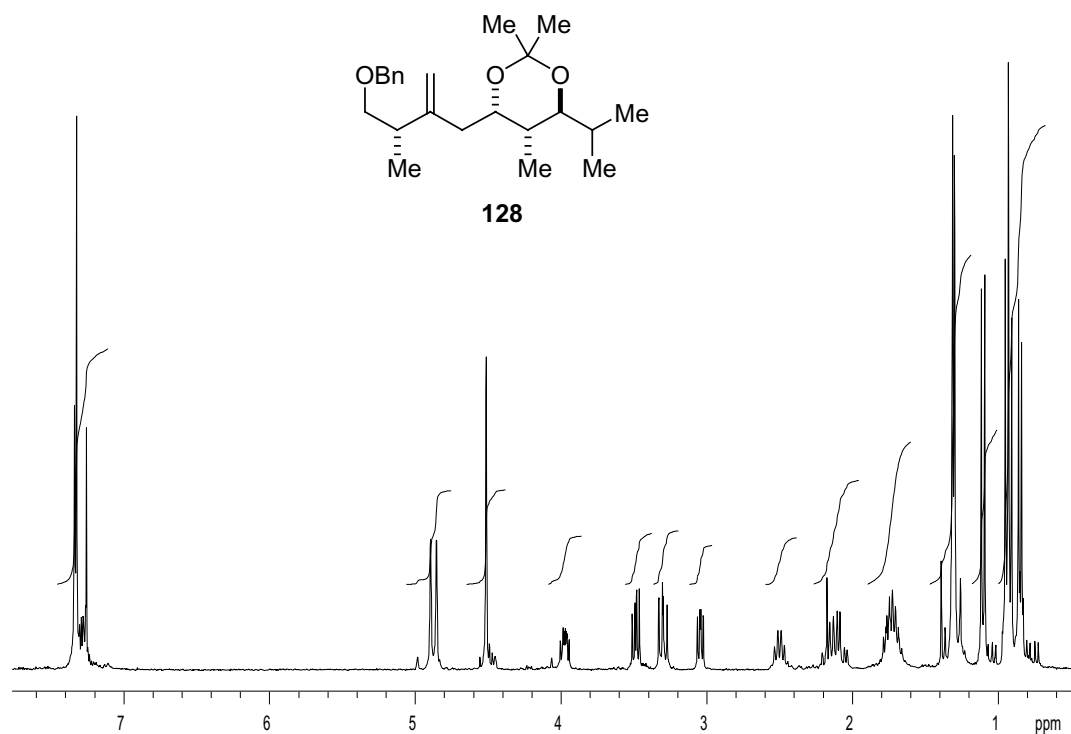


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **127**.

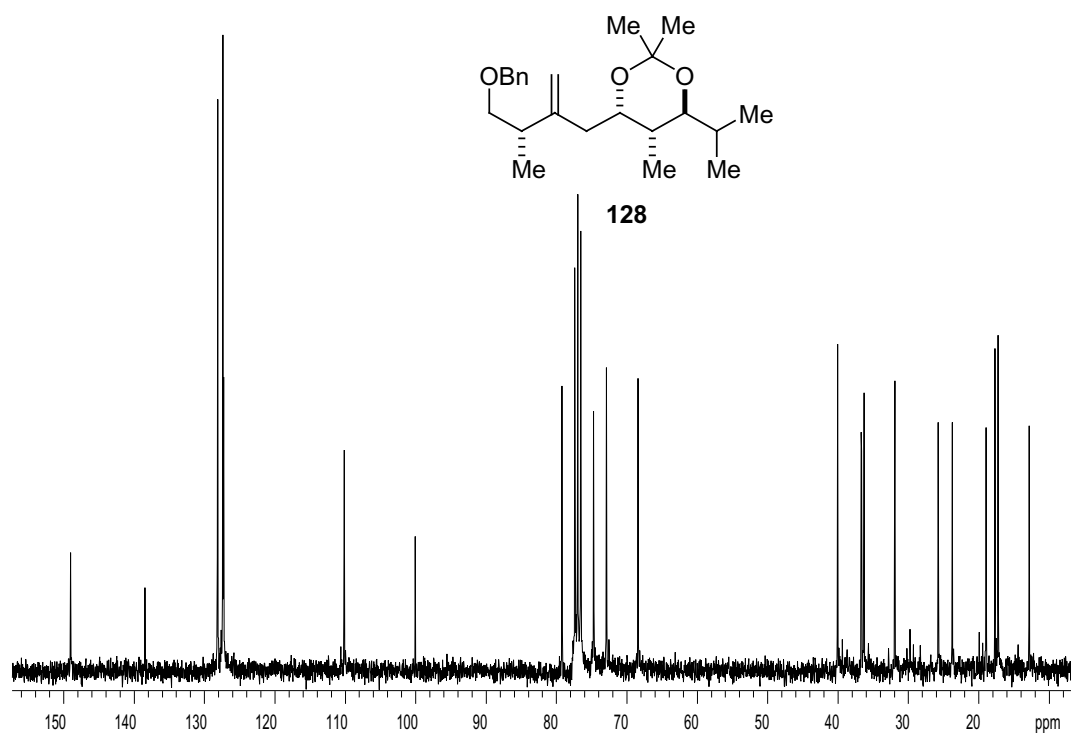


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **127**.

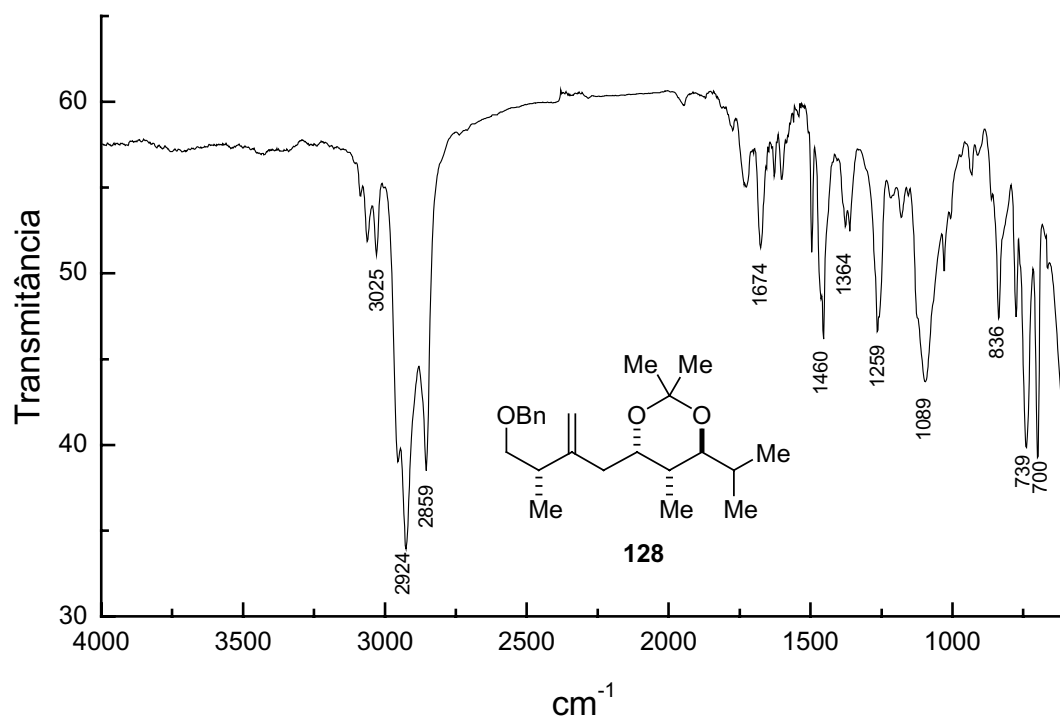
Espectro de I.V. do produto **127**.Espectro de HRMS do produto **127**.



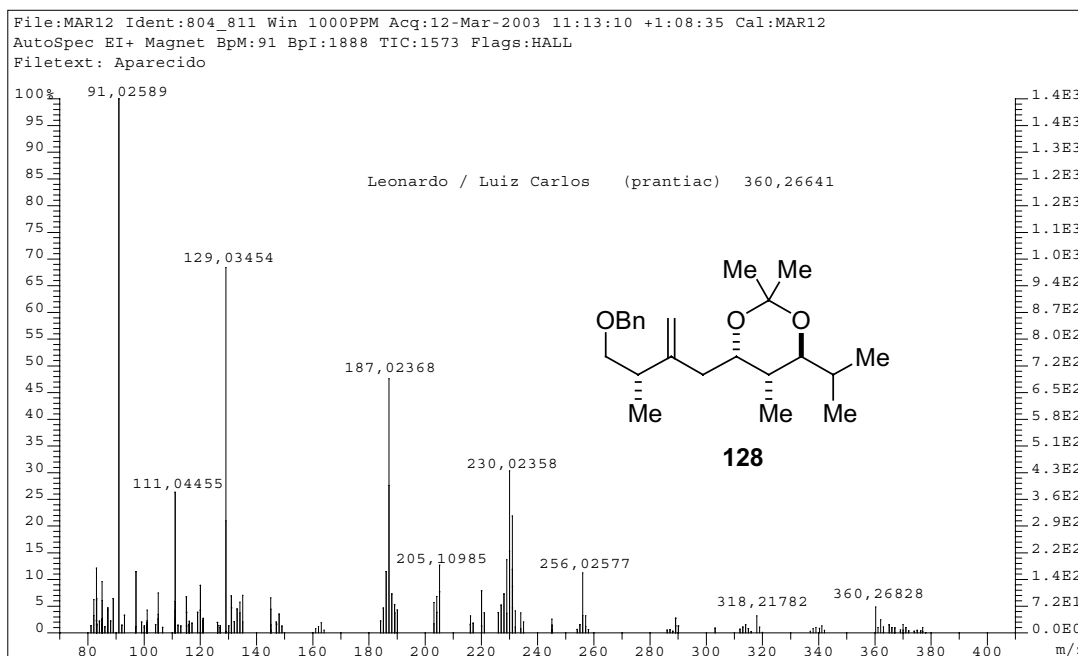
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **128**.



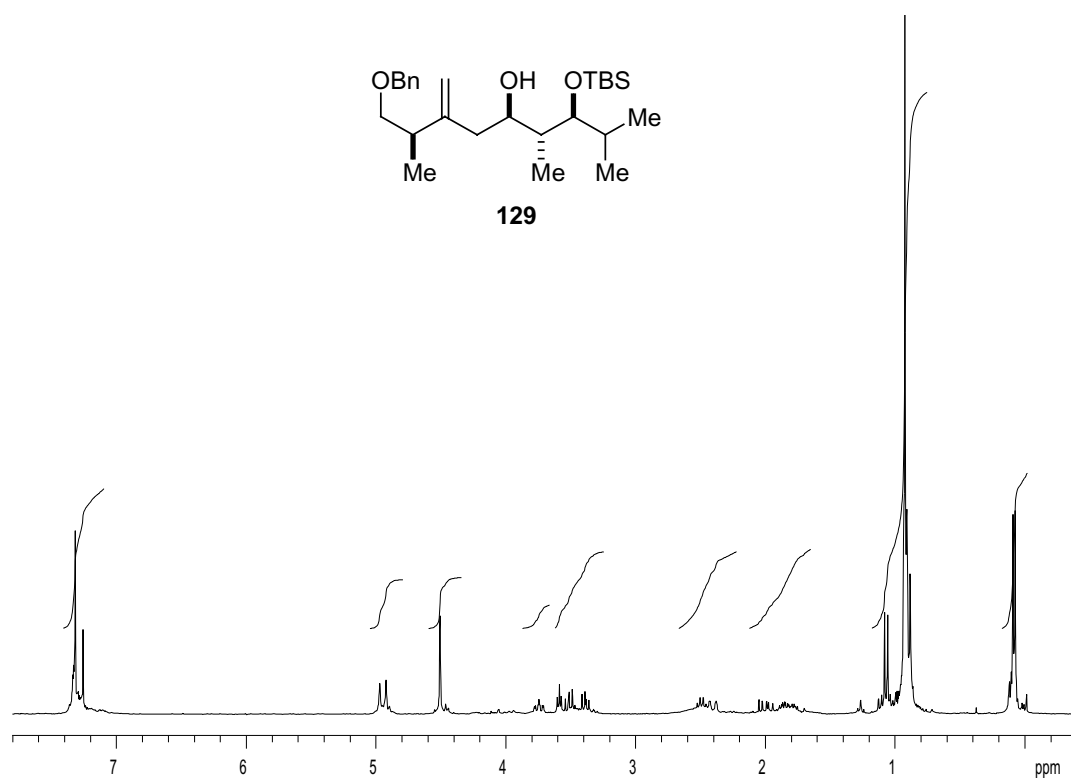
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **128**.



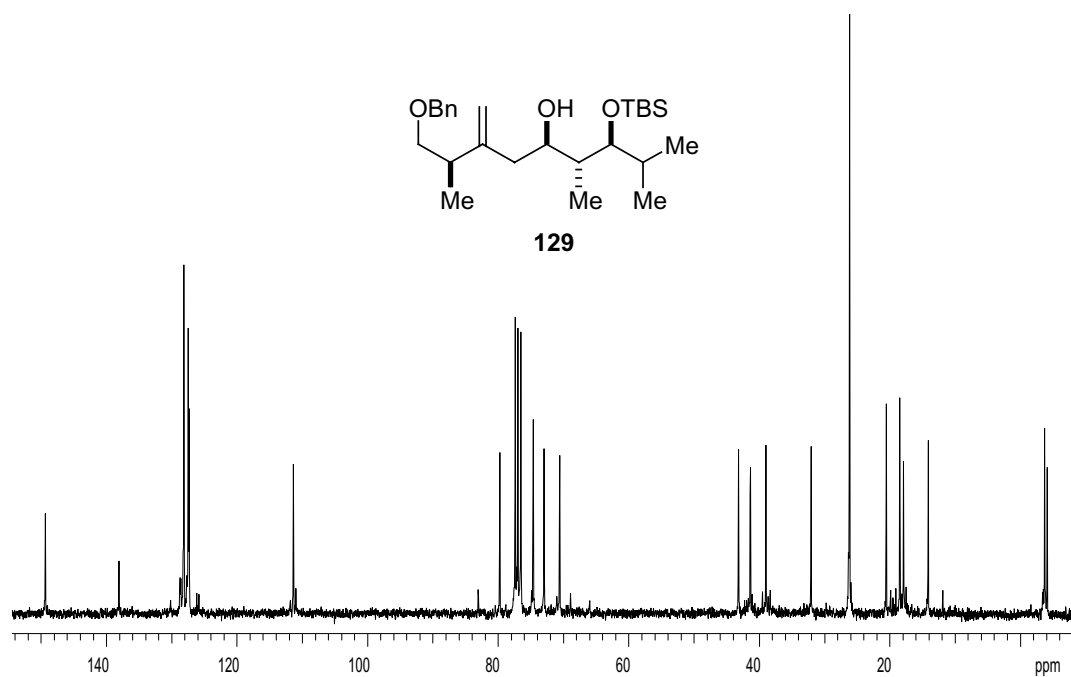
Espectro de I.V. do produto **128**.



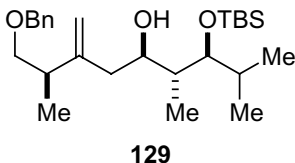
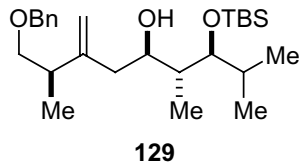
Espectro de HRMS do produto **128**.

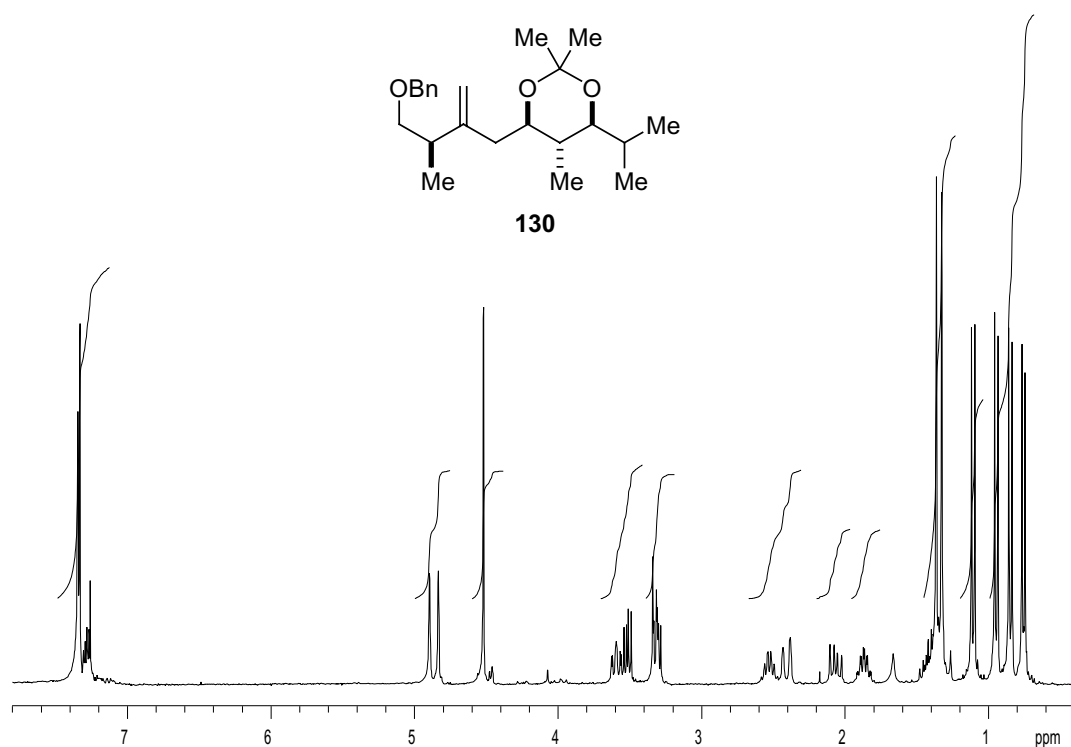


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **129**.

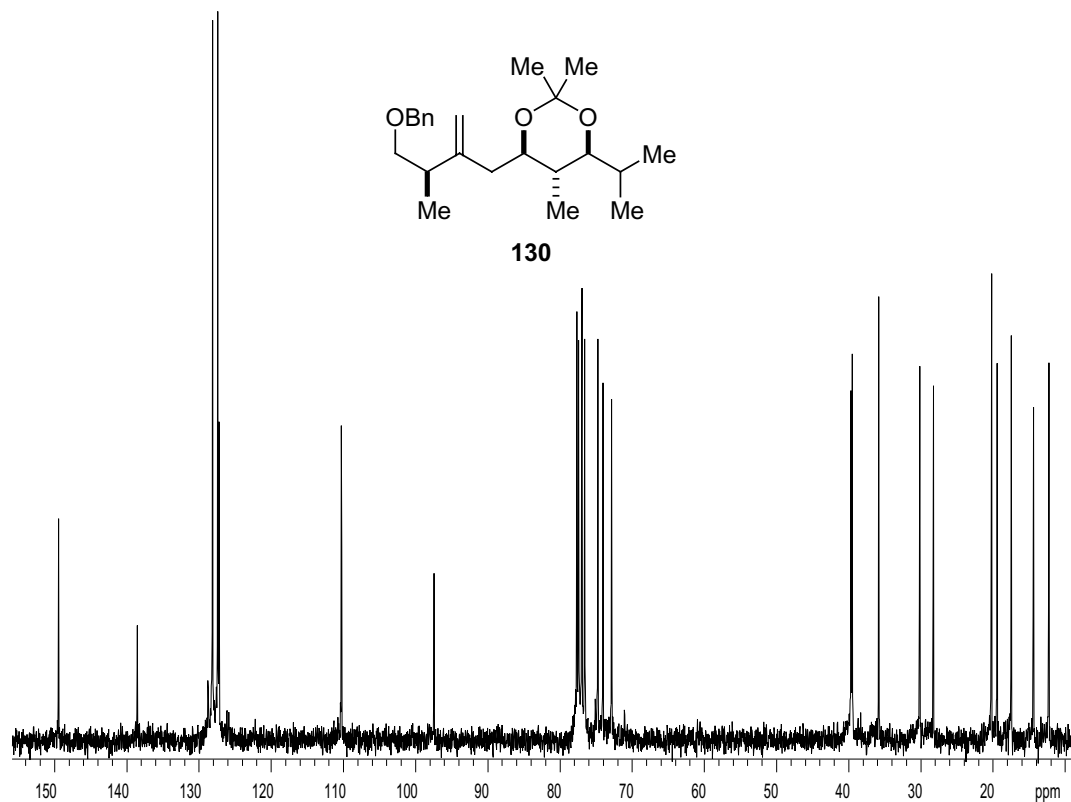


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **129**.

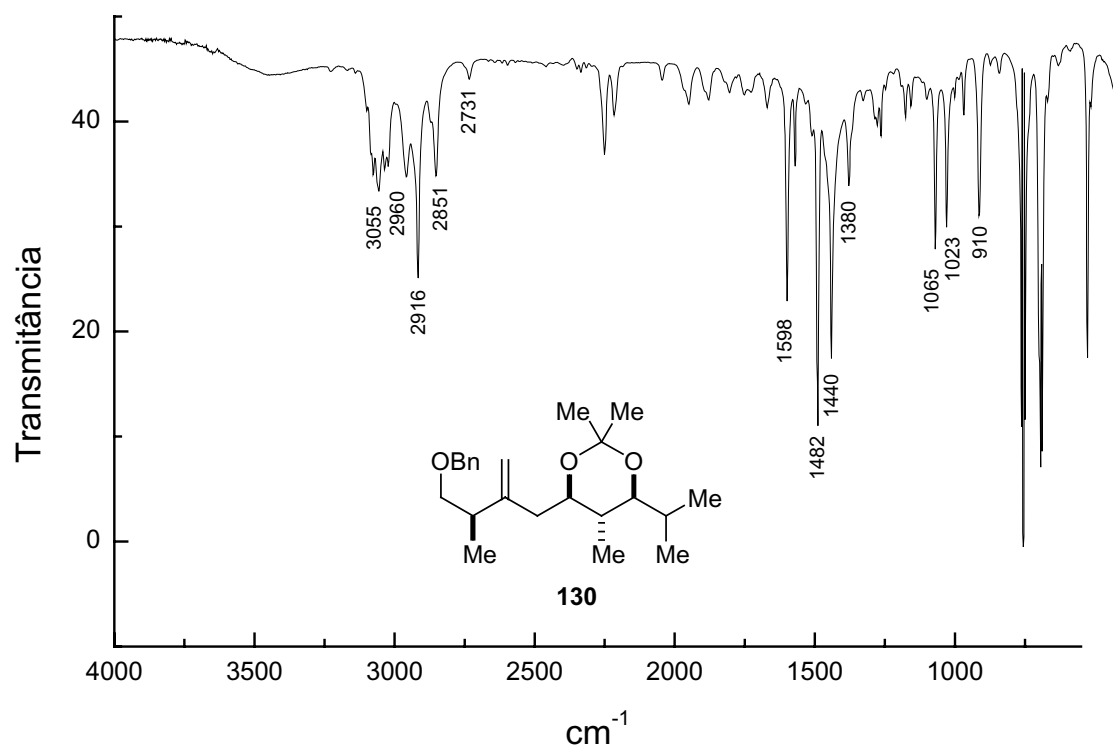
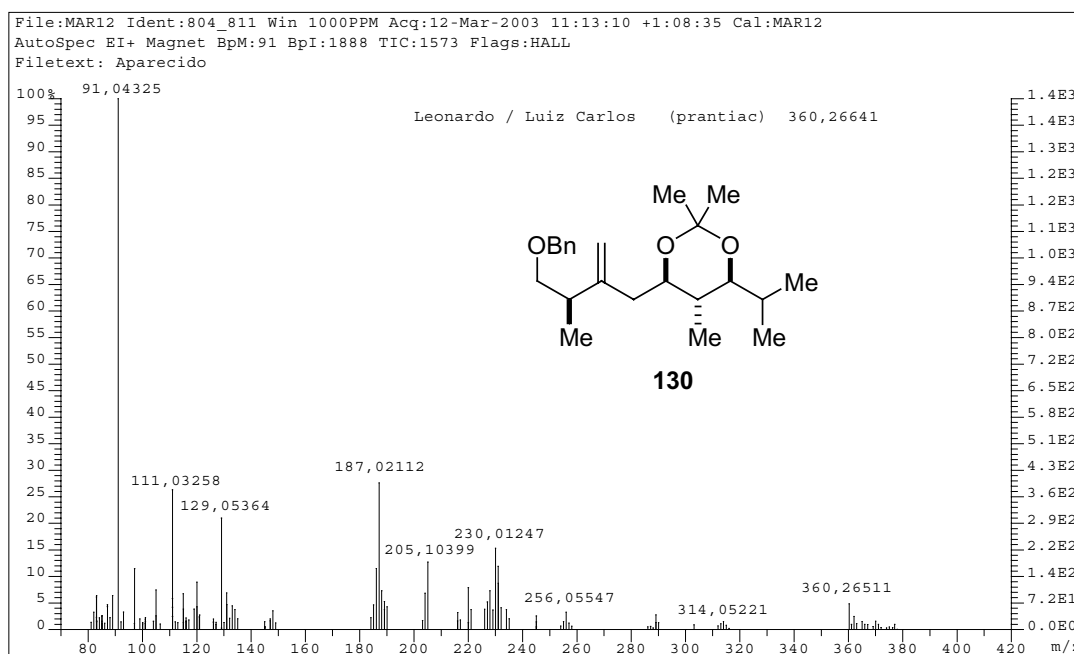


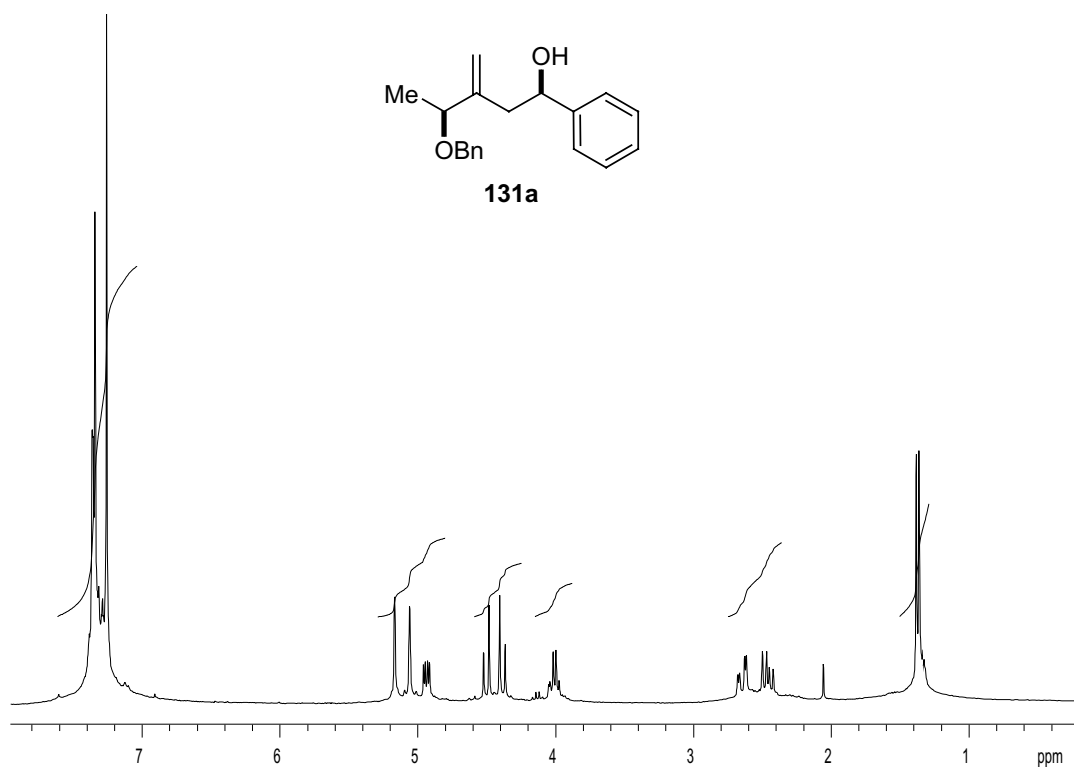


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **130**.

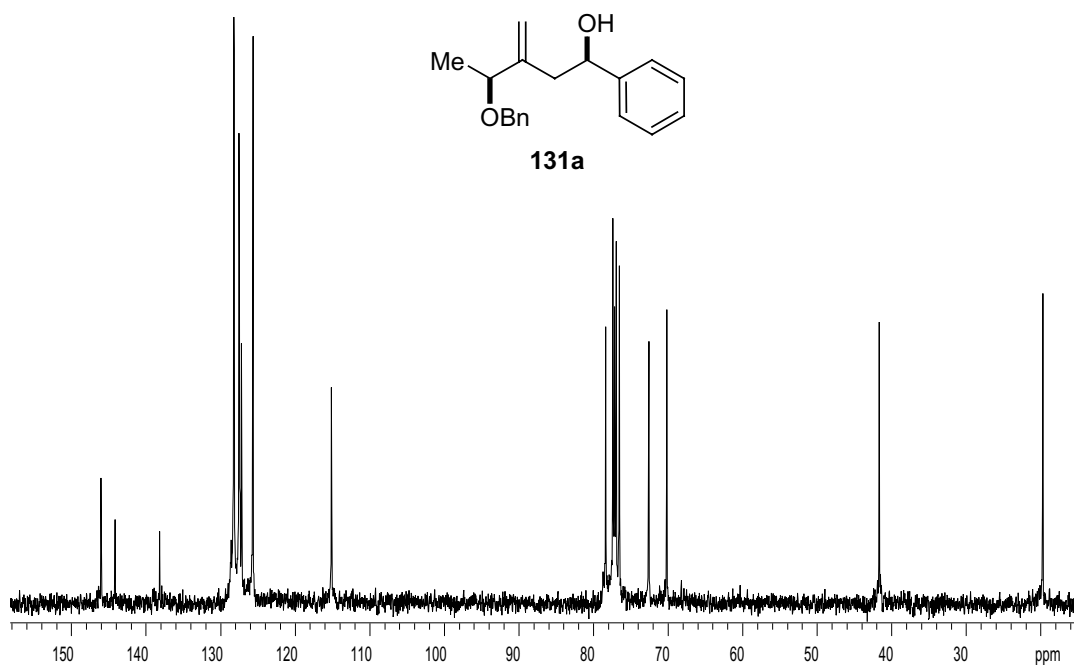


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **130**.

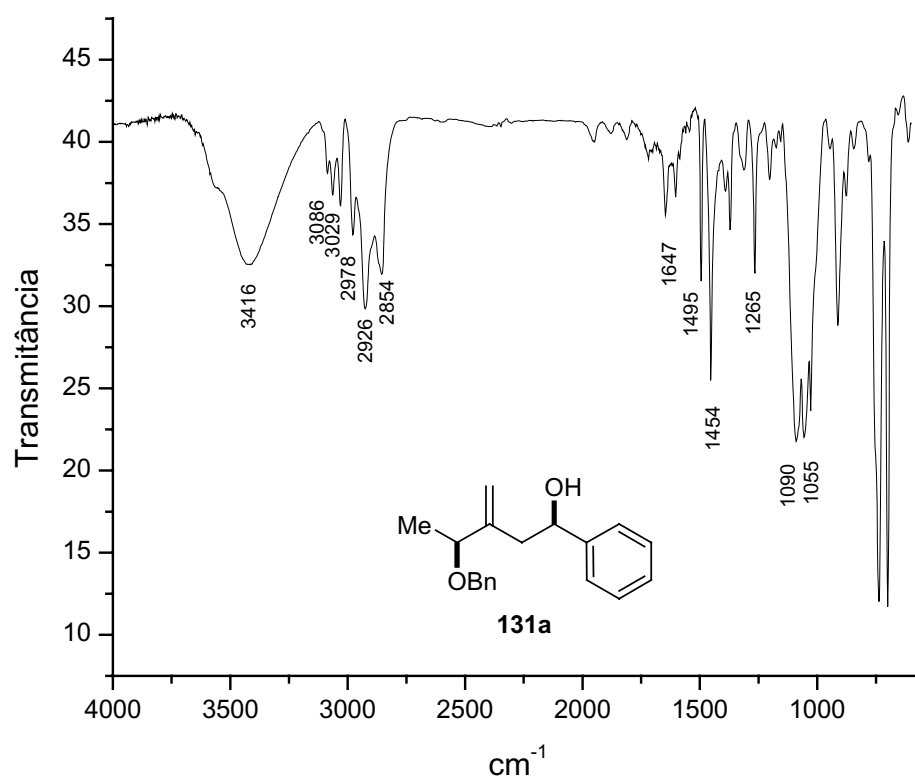
Espectro de I.V. do produto **130**.Espectro de HRMS do produto **130**.



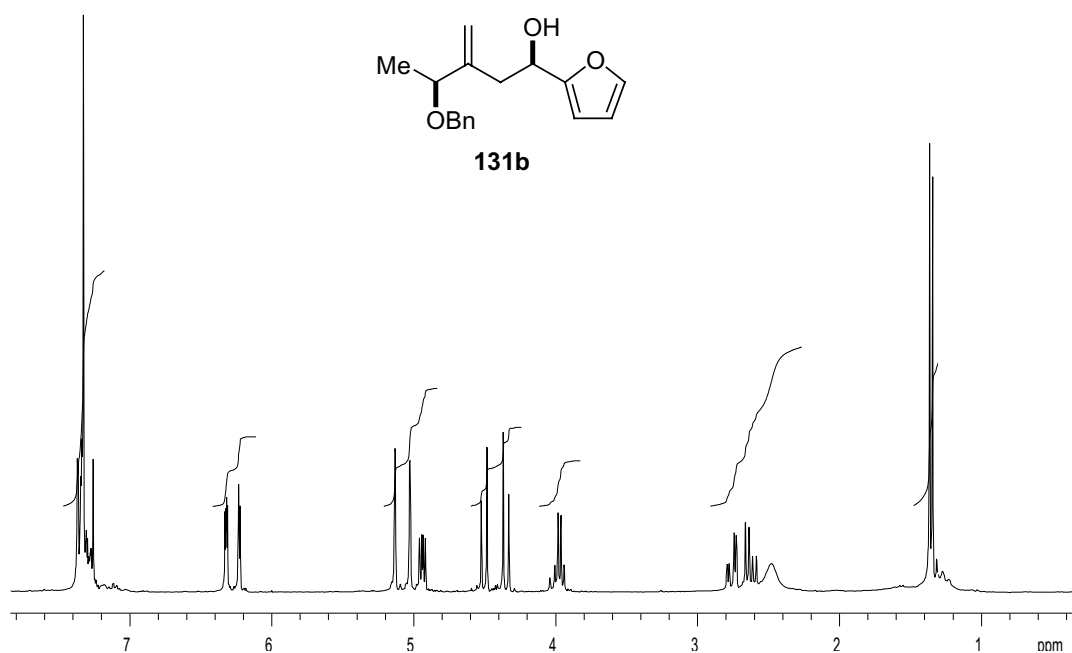
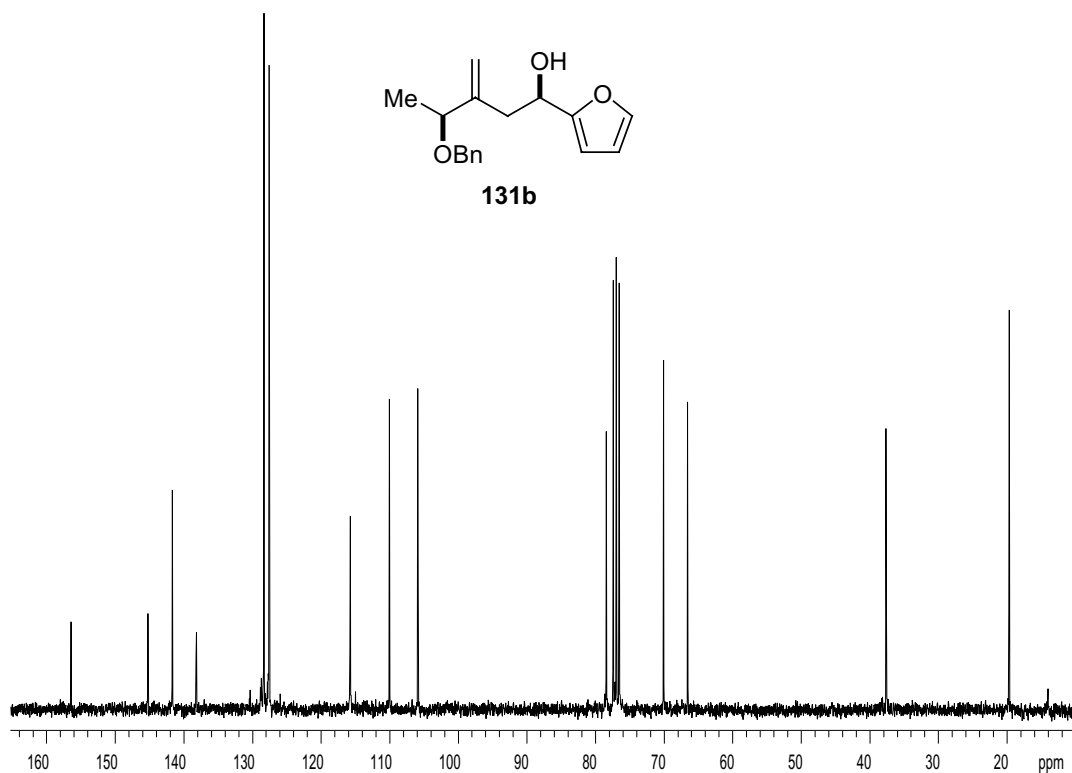
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **131a**.

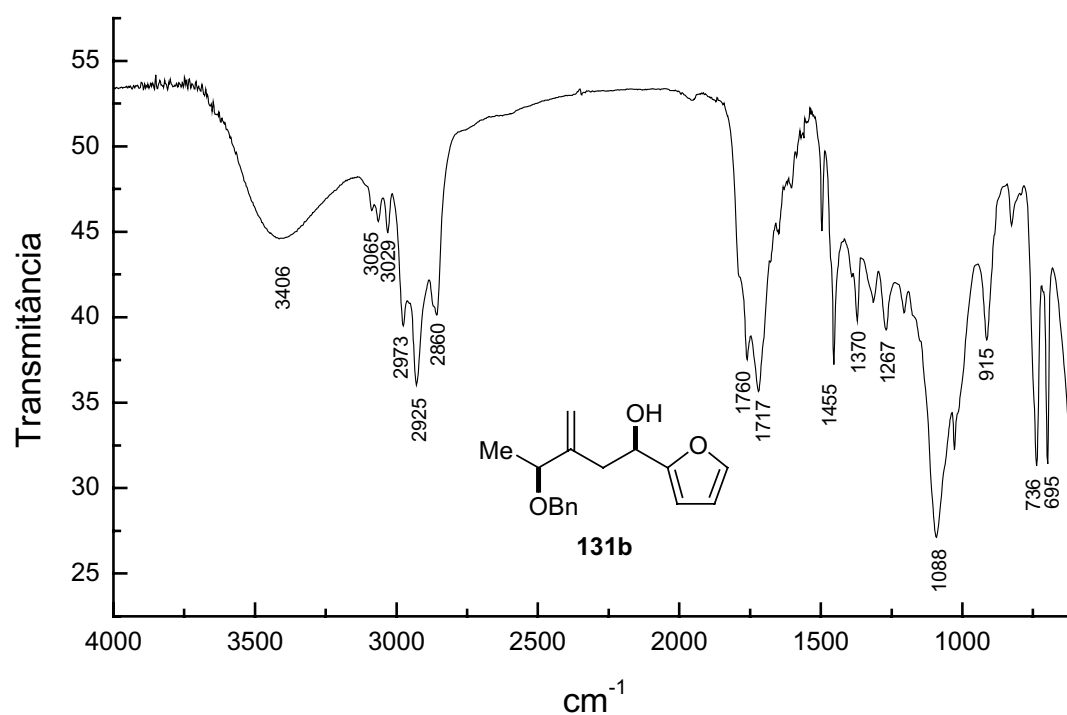


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **131a**.

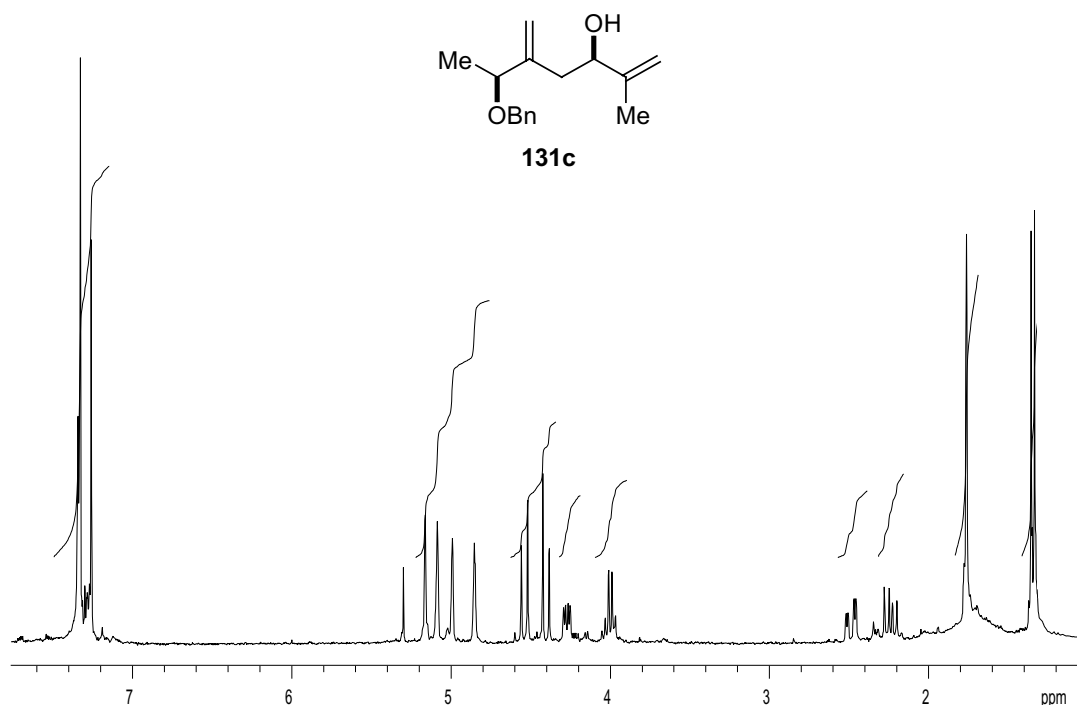
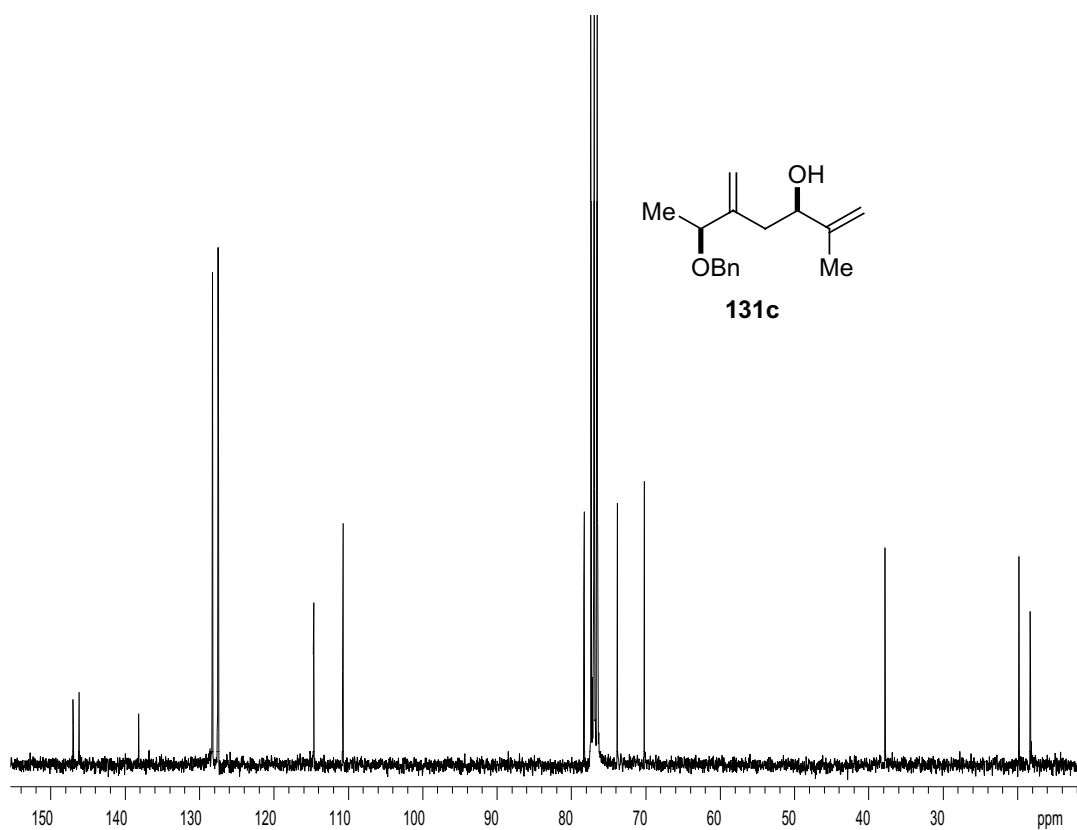


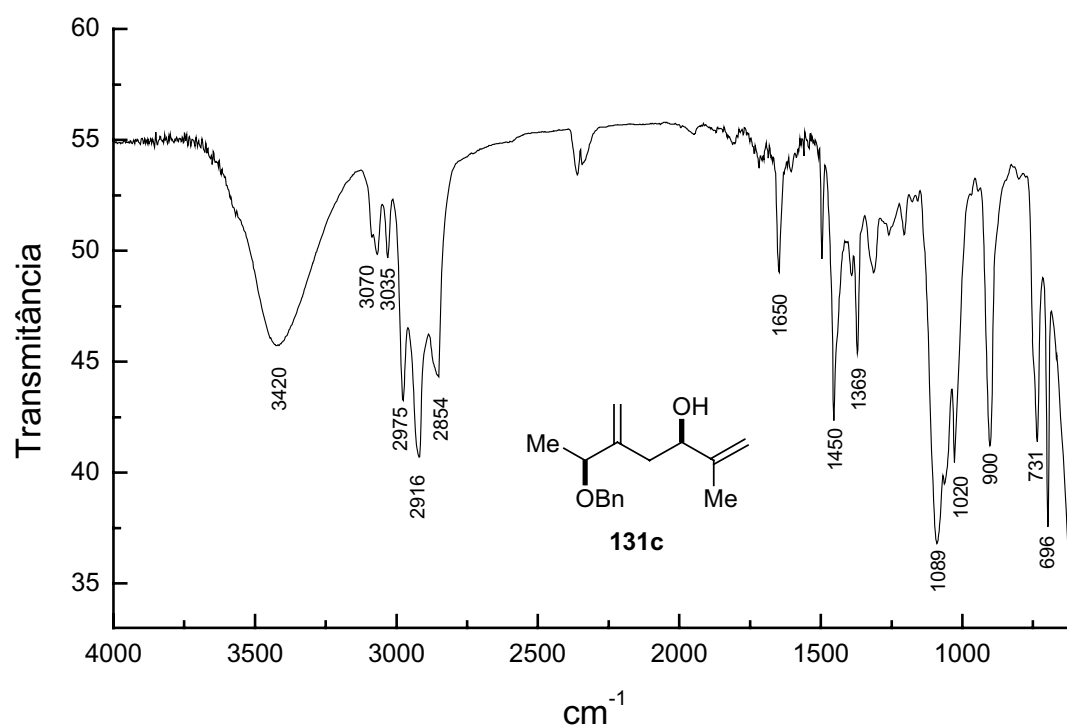
Espectro de I.V. do produto **131a**.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **131b**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **131b**.

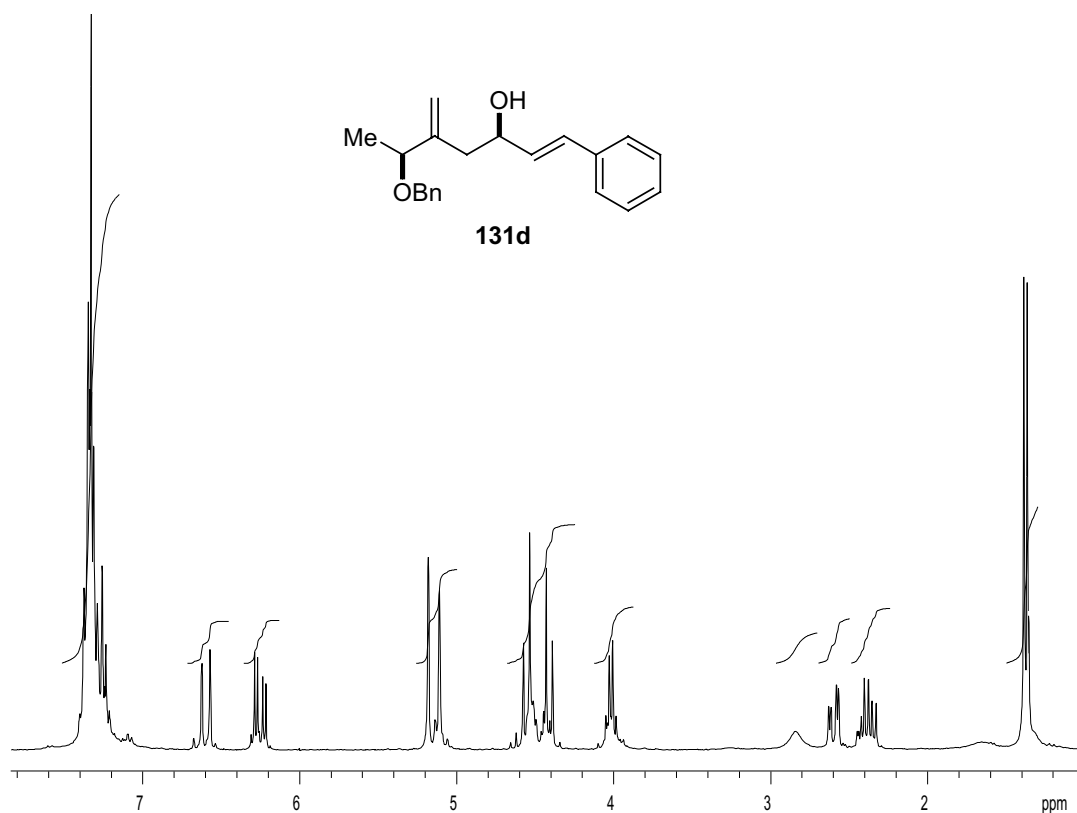


Espectro de I.V. do produto **131b**.

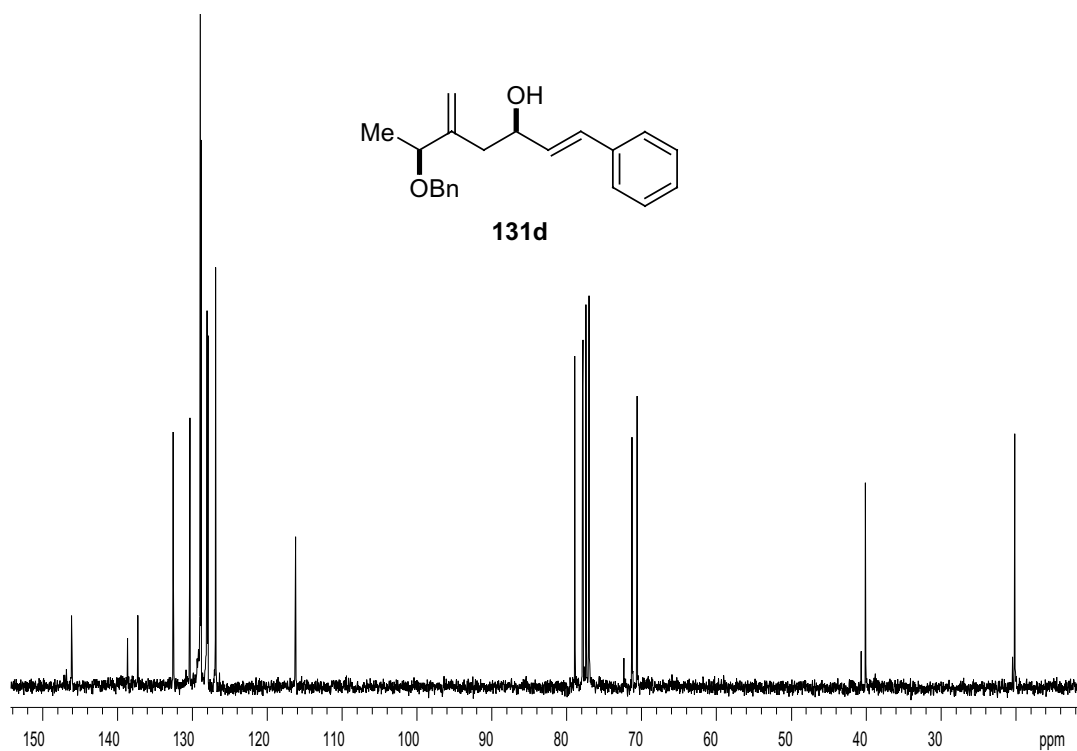
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **131c**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **131c**.



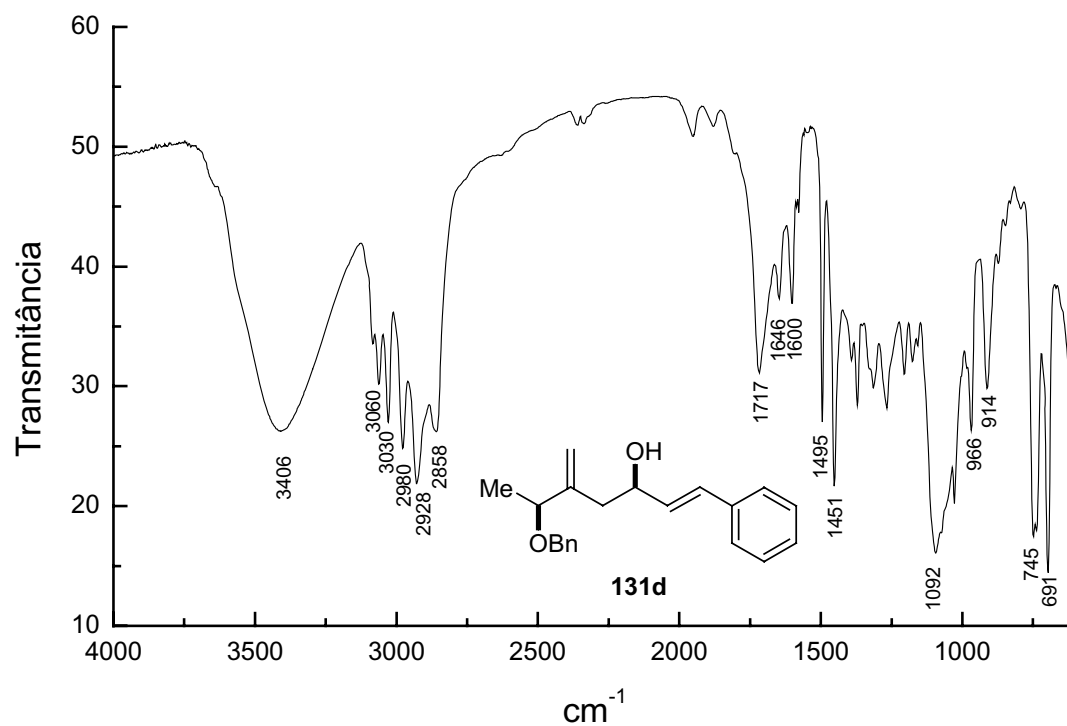
Espectro de I.V. do produto **131c**.



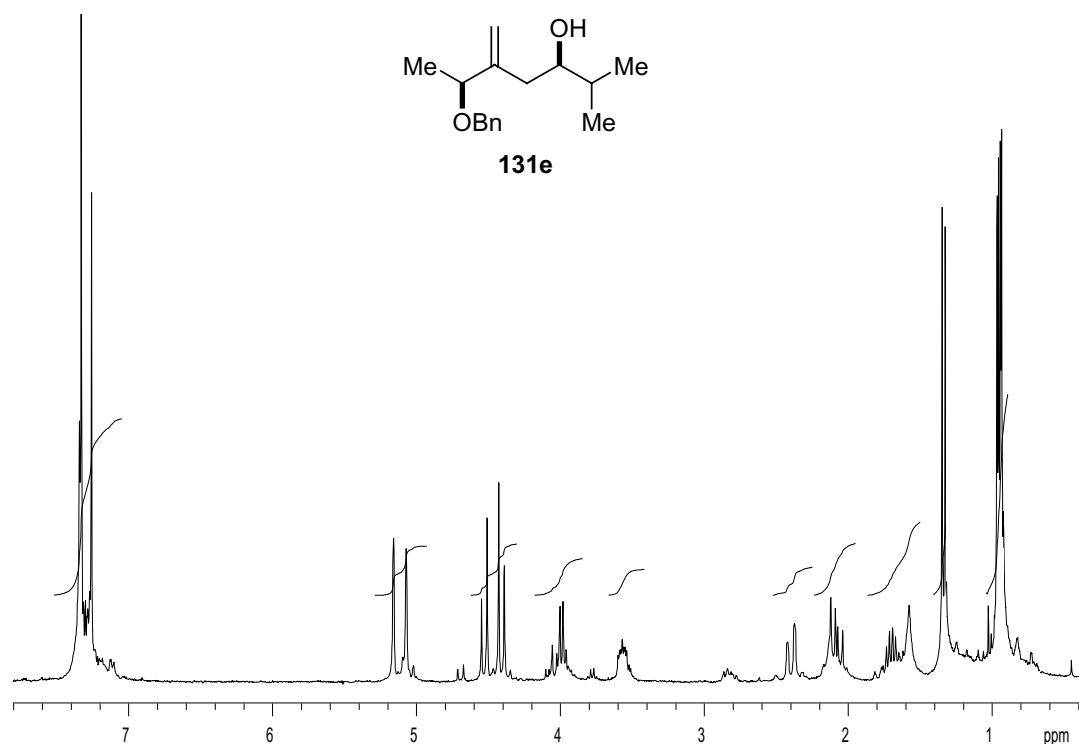
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do produto **131d**.



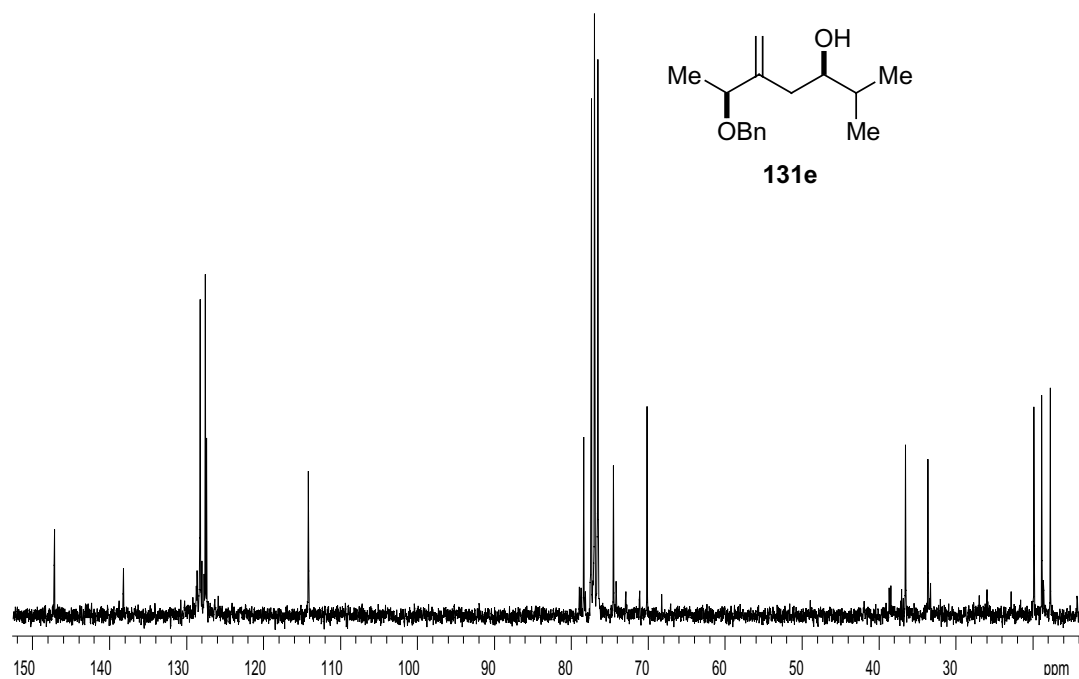
Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do produto **131d**.



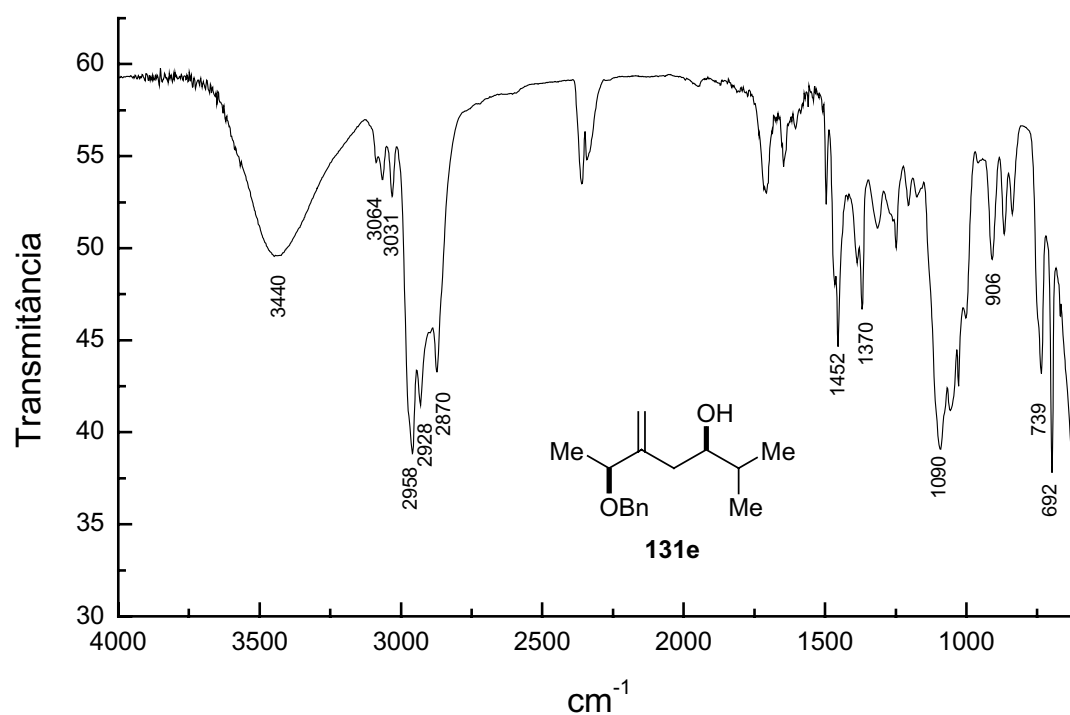
Espectro de I.V. do produto **131d**.



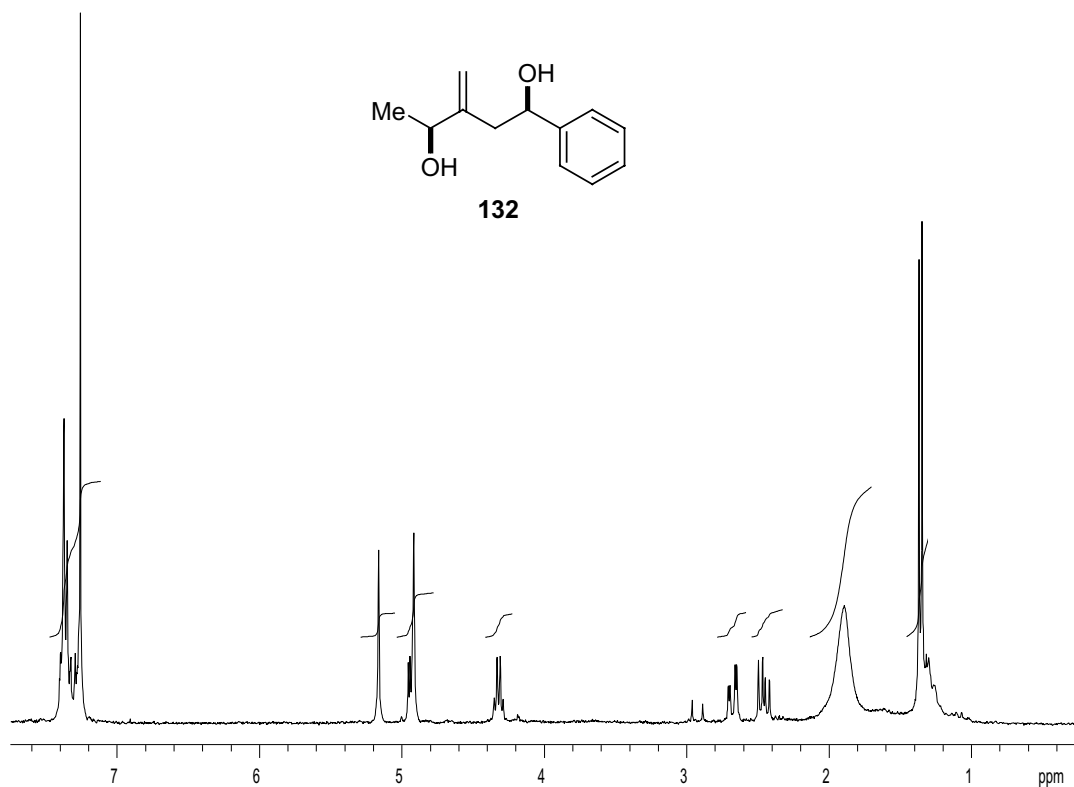
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **131e**.



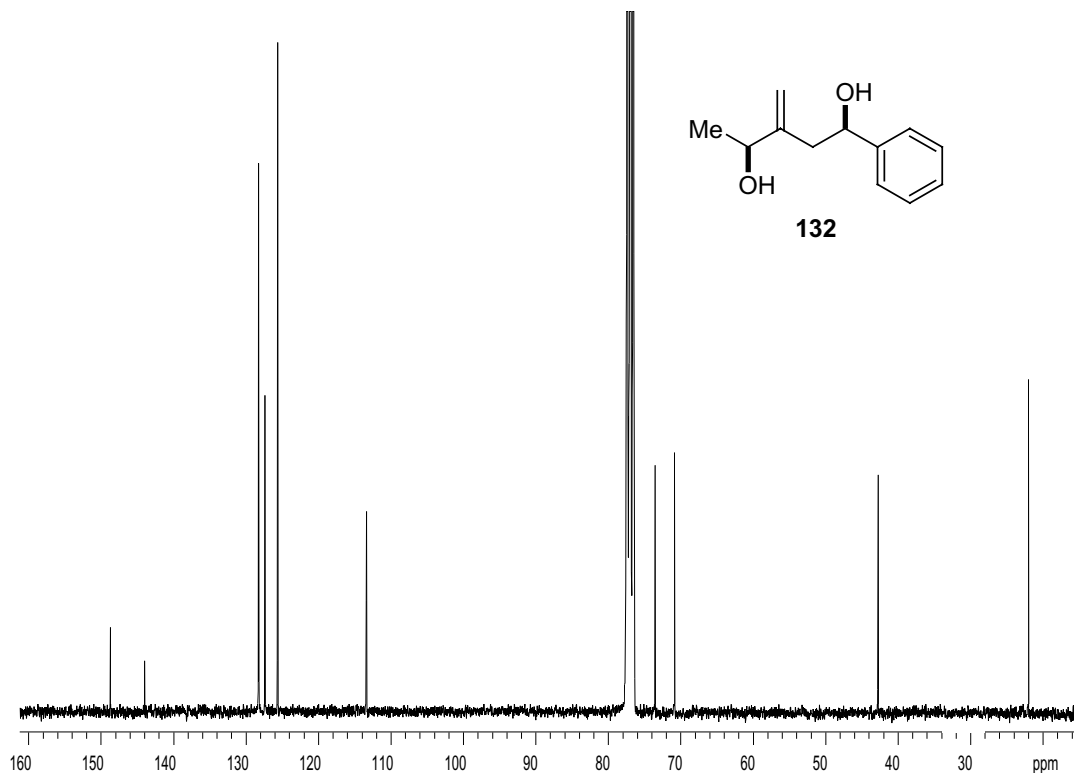
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **131e**.



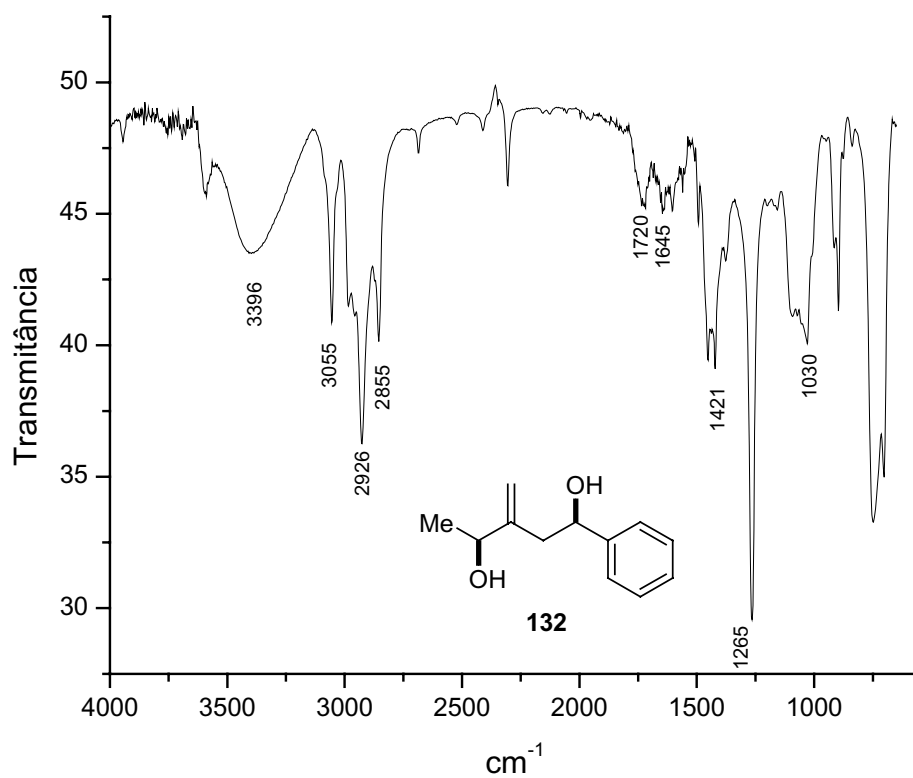
Espectro de I.V. do produto **131e**.



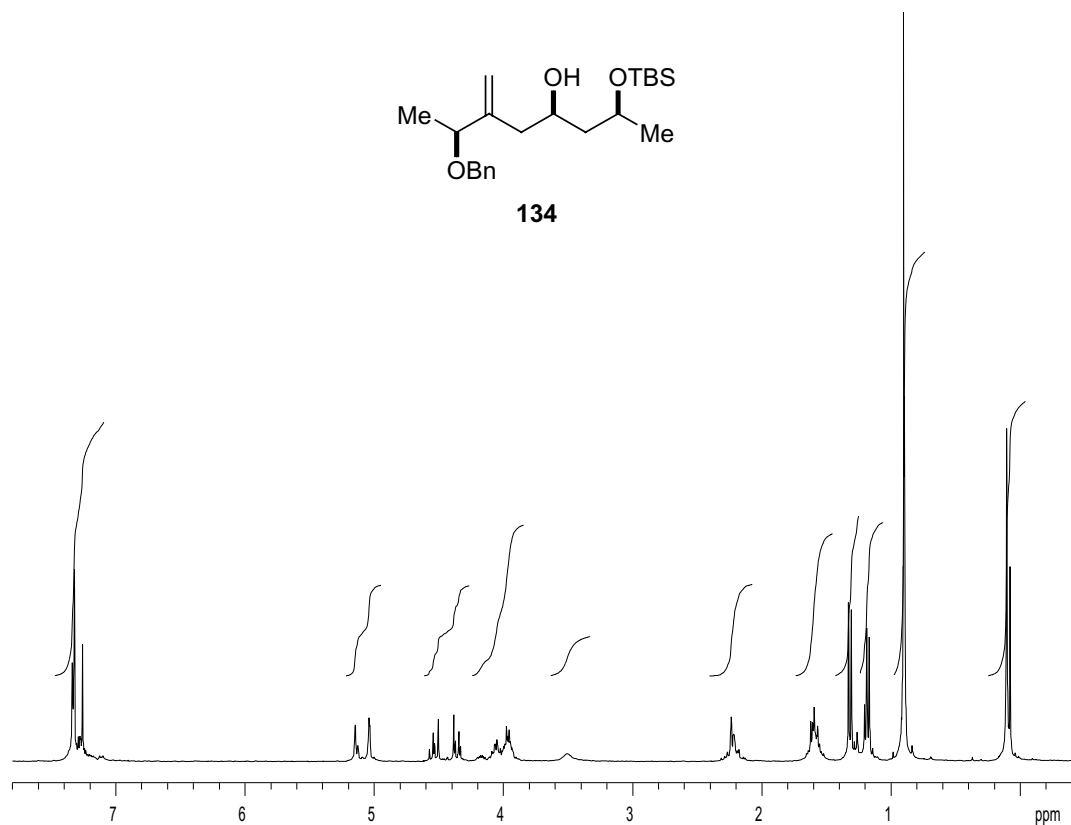
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **132**.



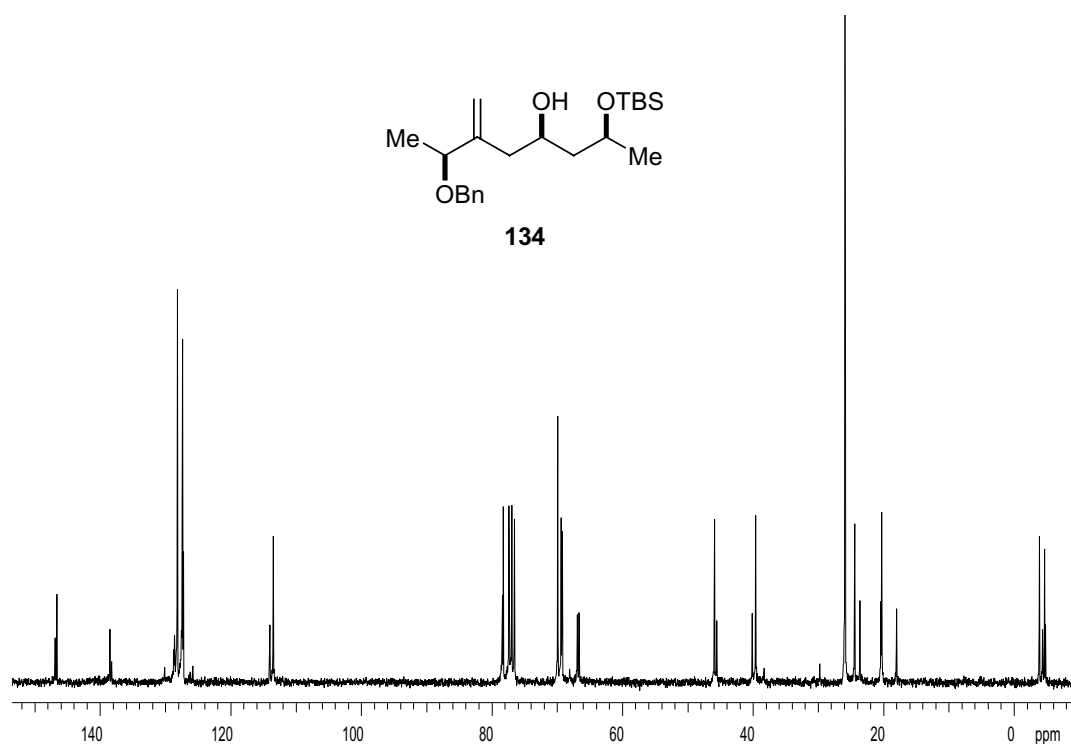
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **132**.



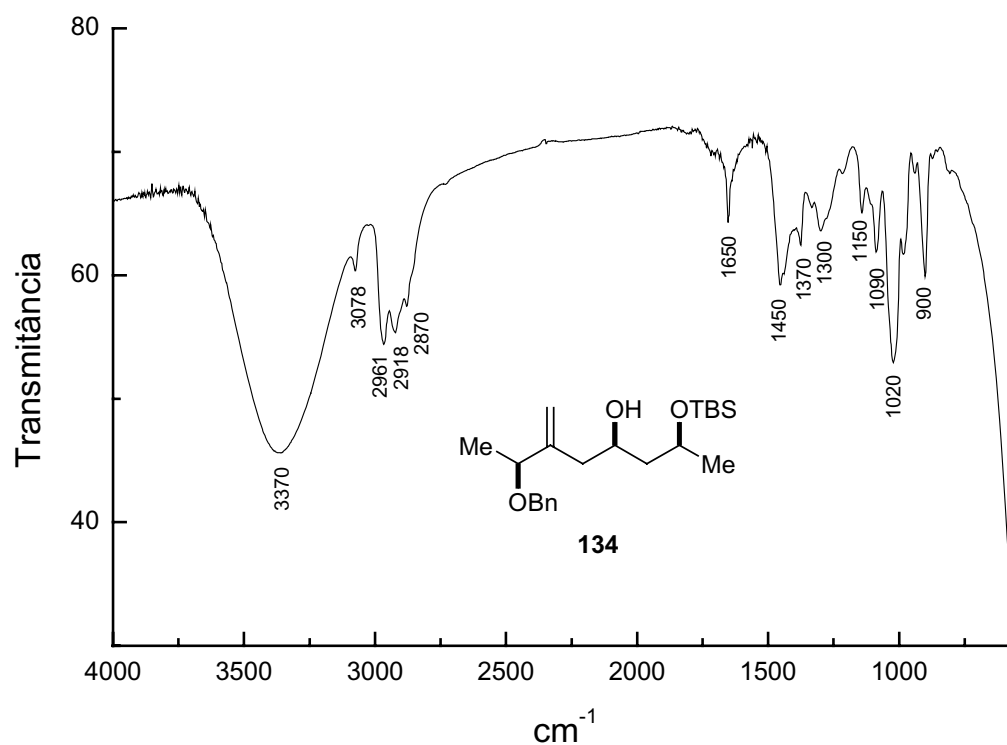
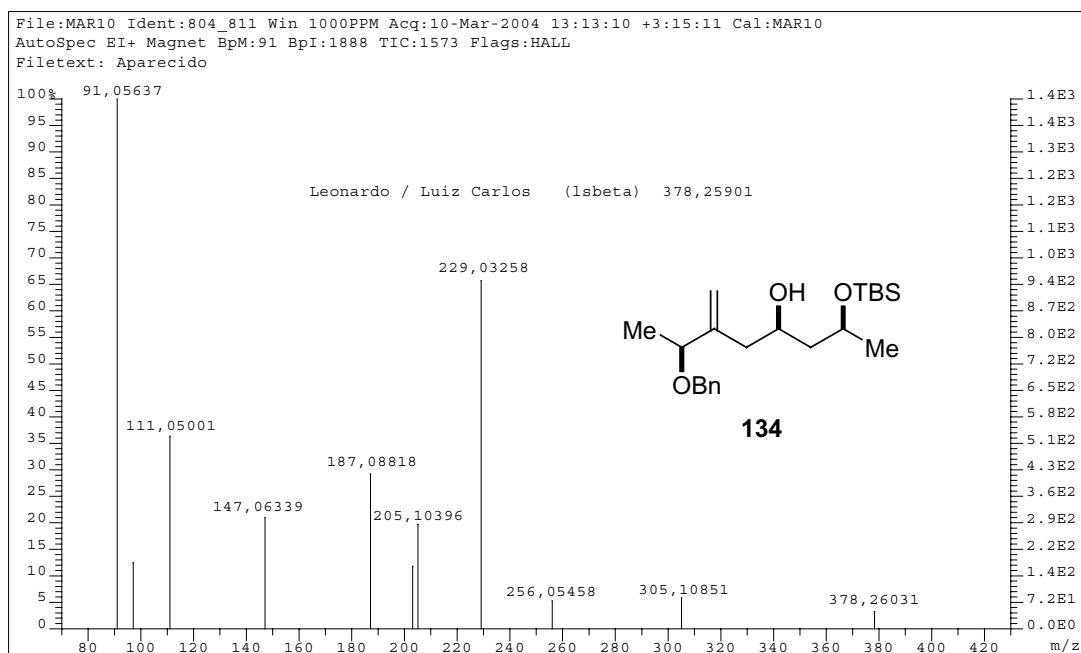
Espectro de I.V. do produto **132**.

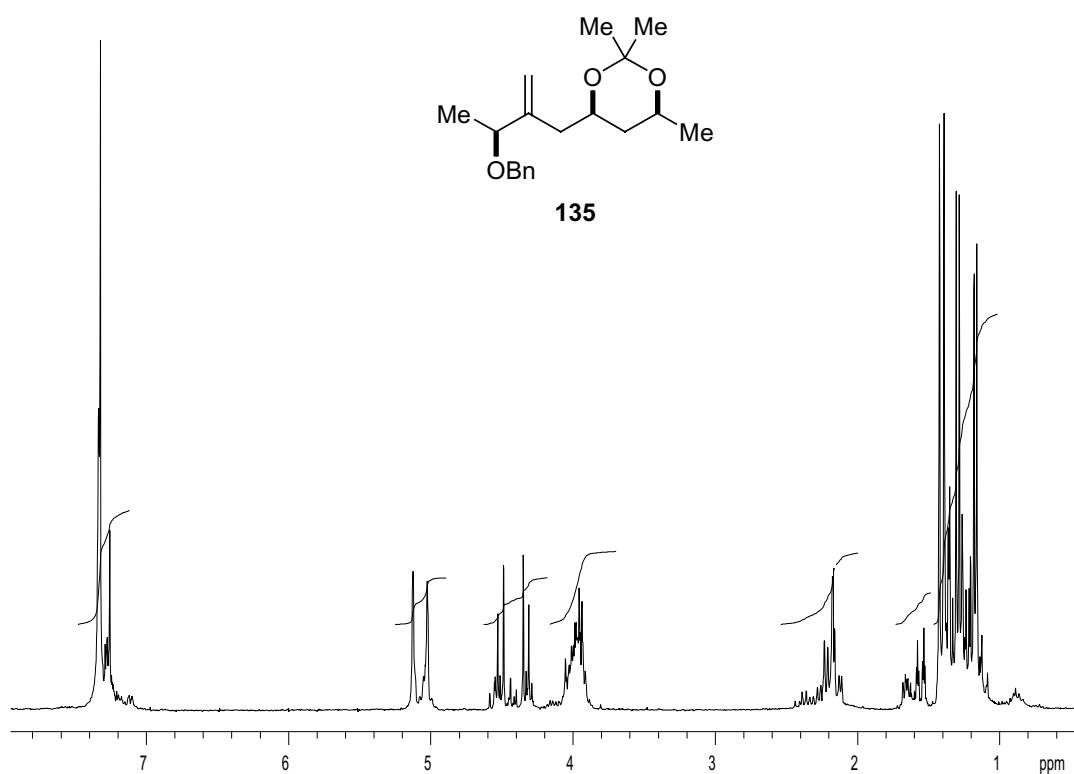


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **134**.

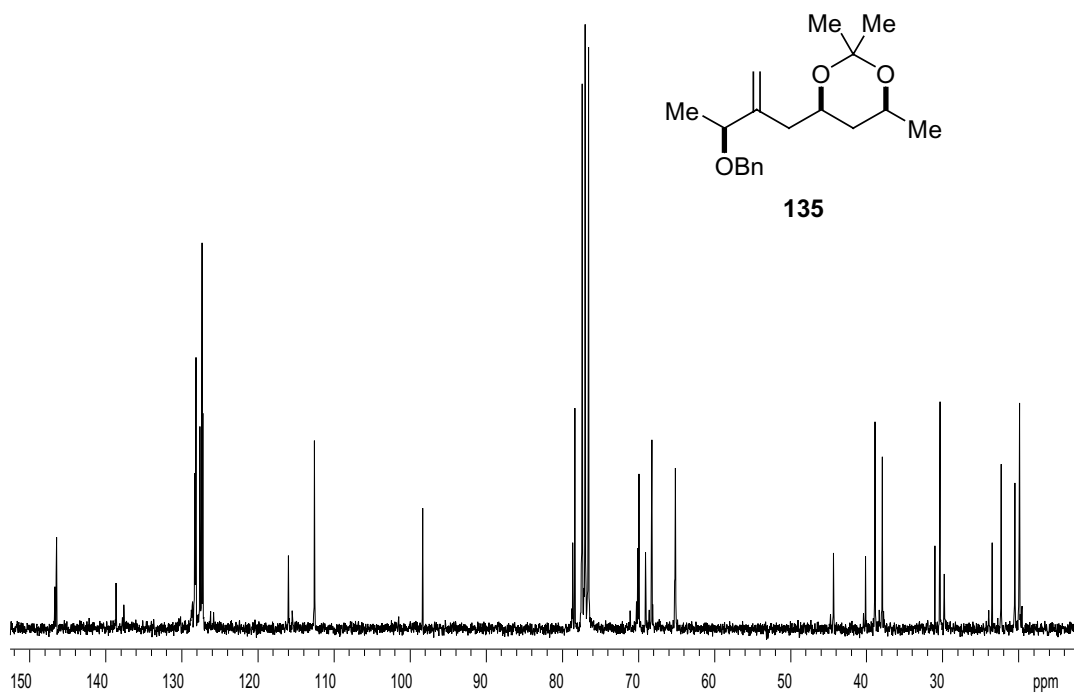


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **134**.

Espectro de I.V. do produto **134**.Espectro de HRMS do produto **134**.

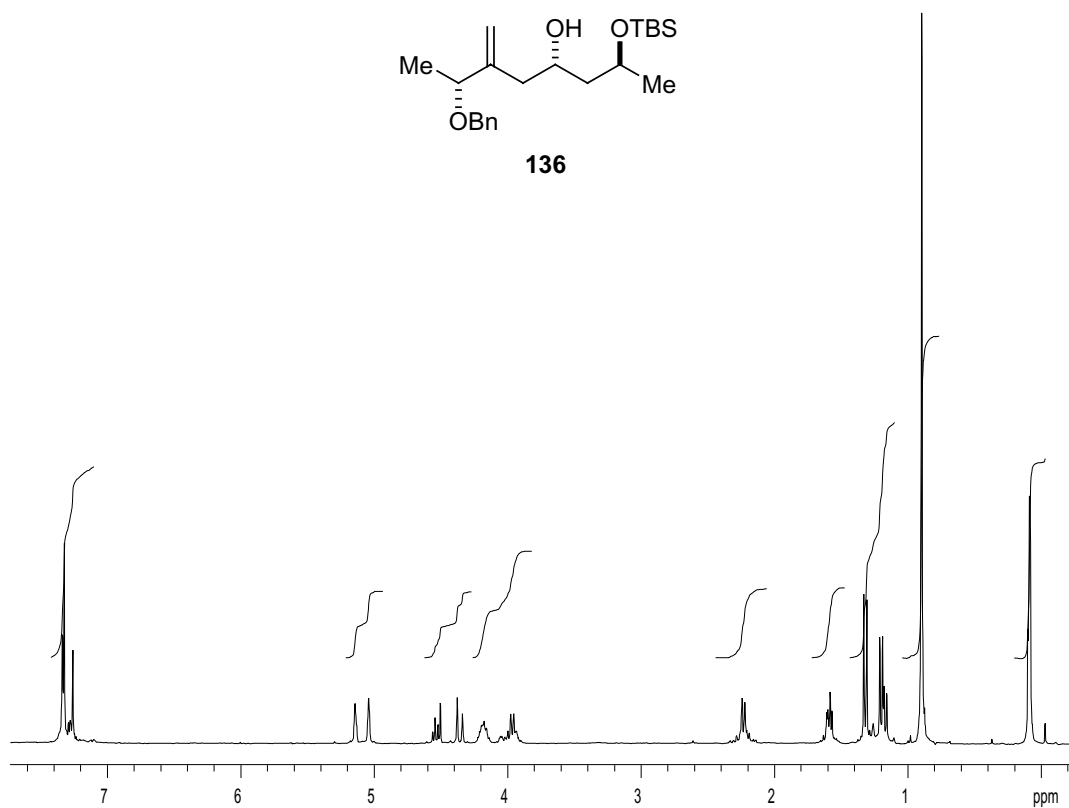


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **135**.

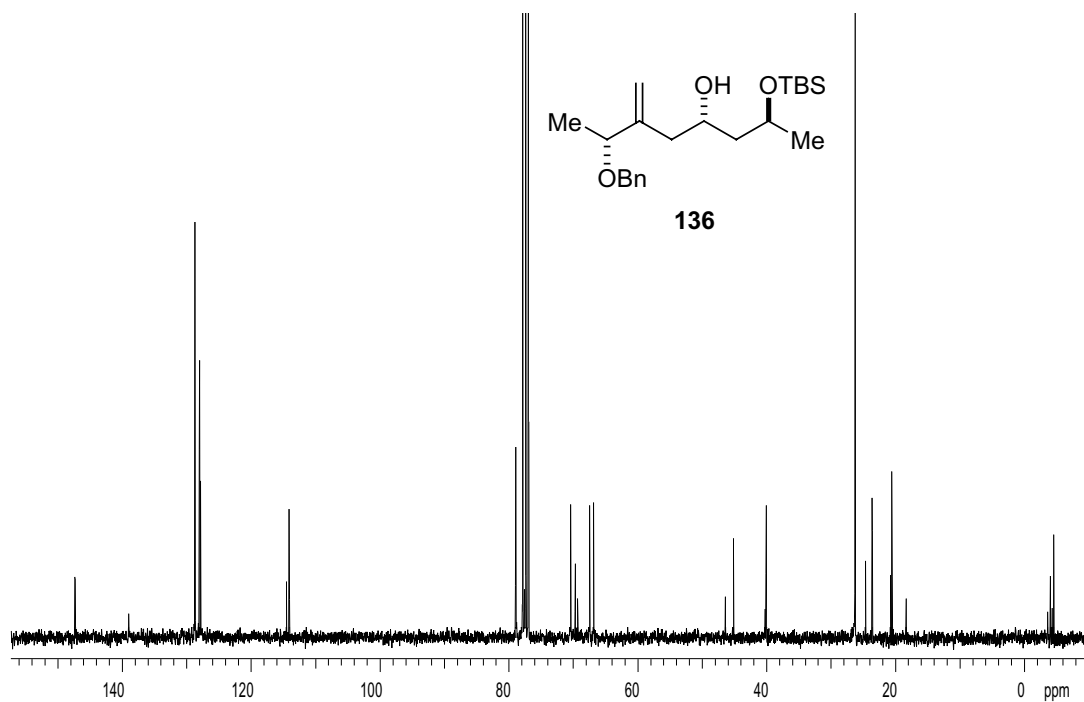


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **135**.

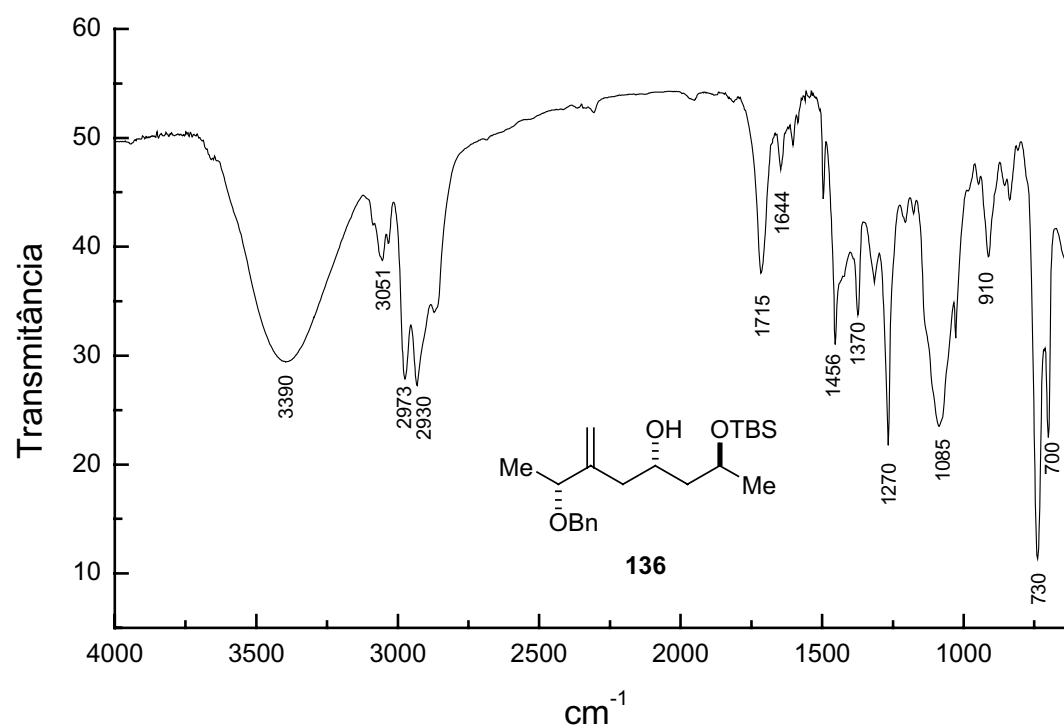




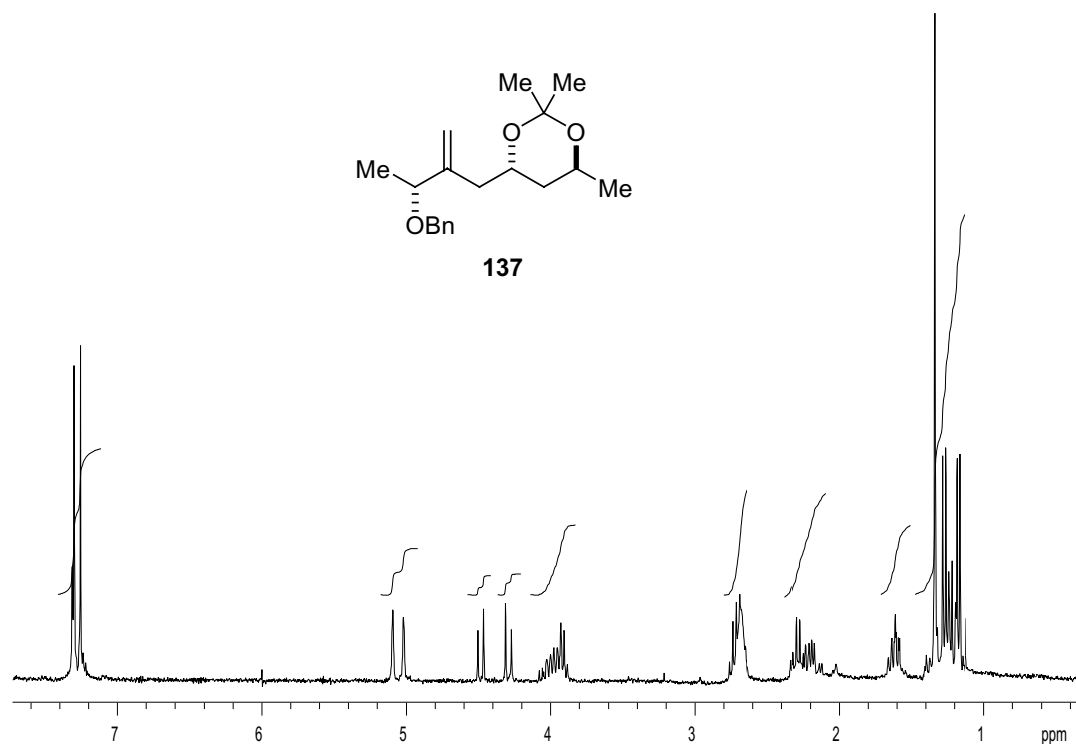
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **136**.



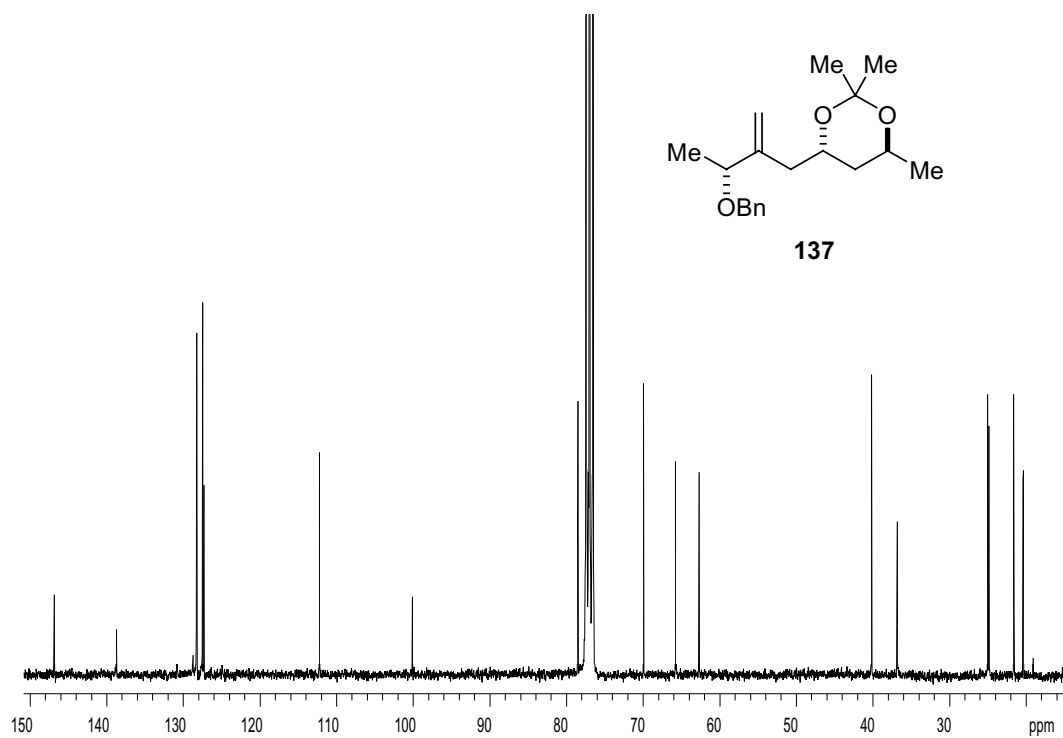
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **136**.



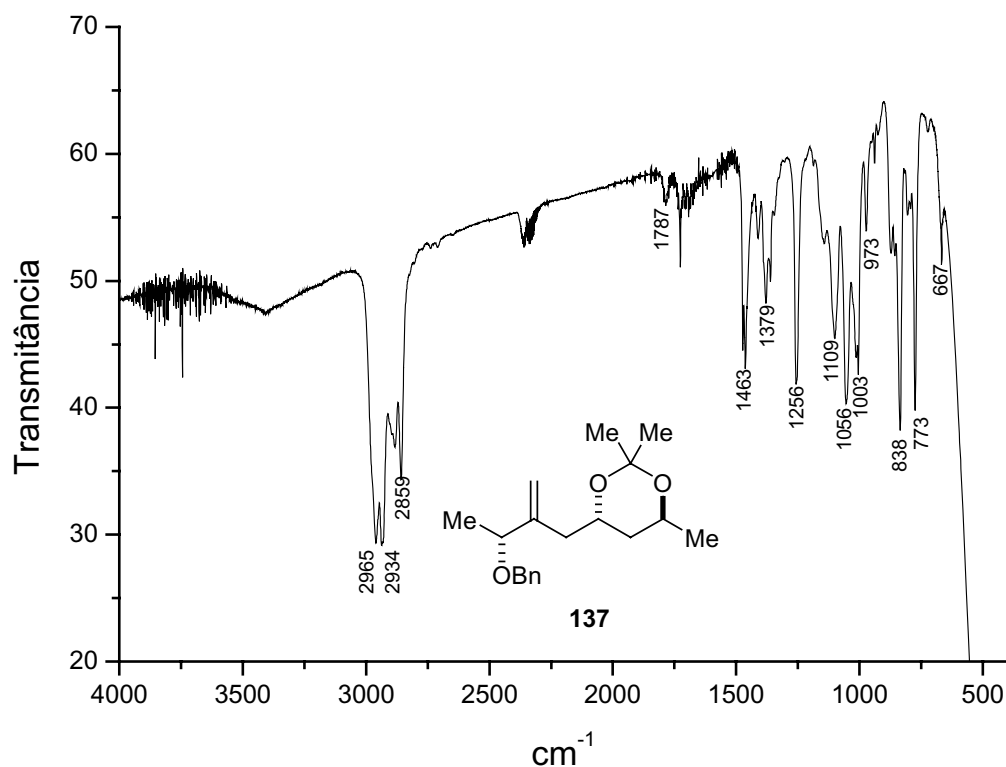
Espectro de I.V. do produto **136**.



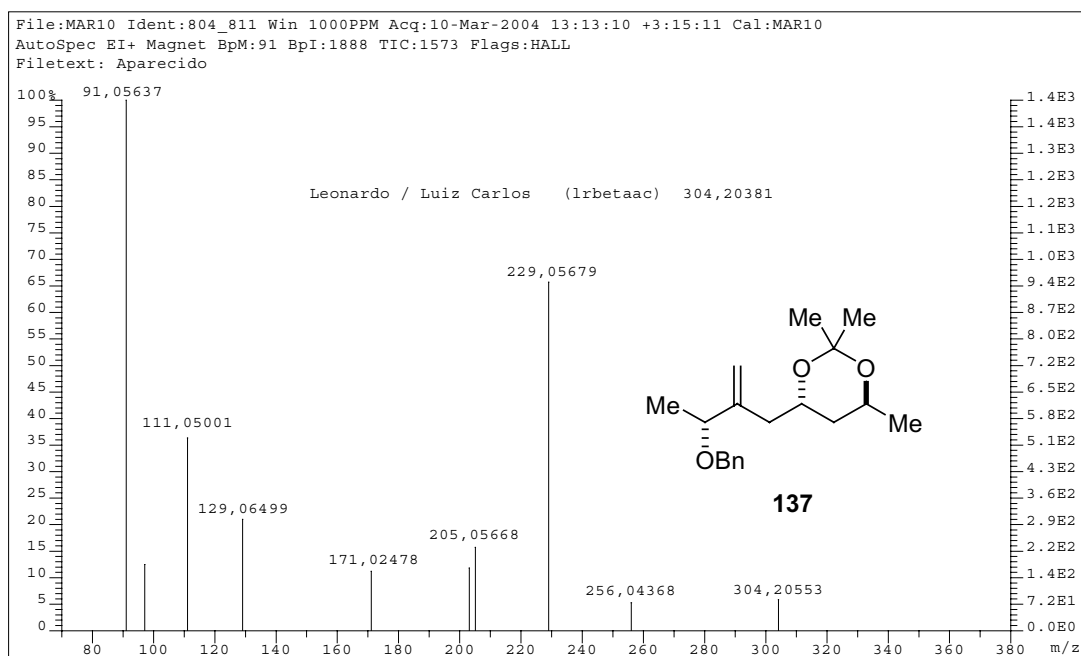
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **137**.



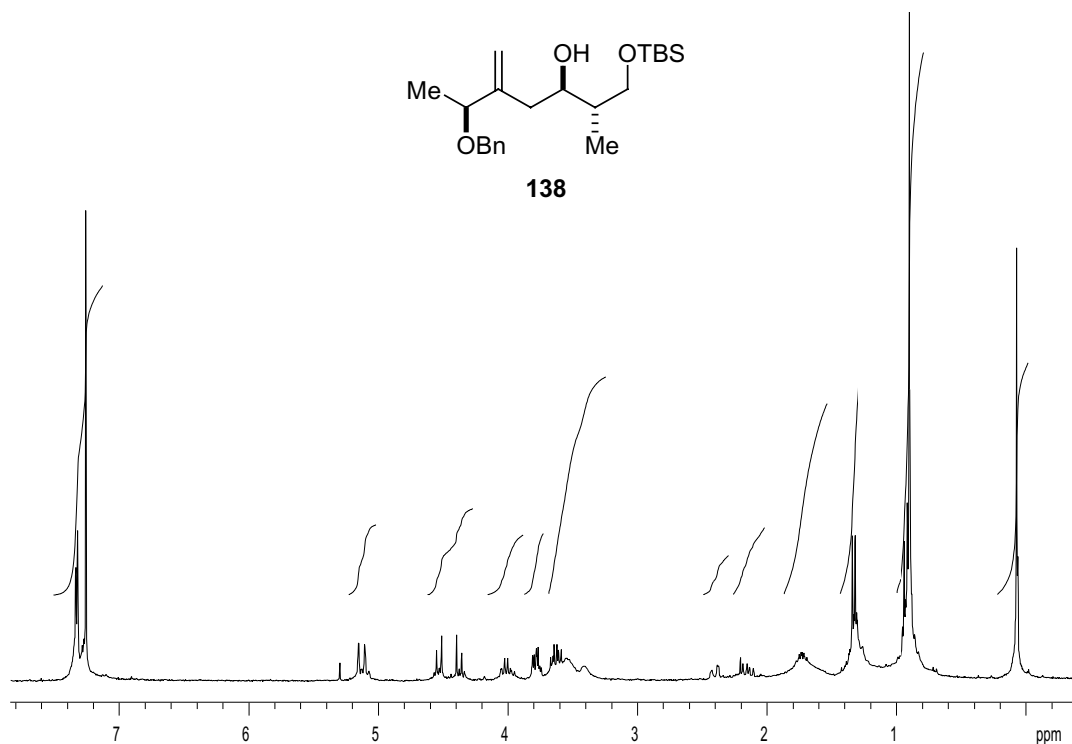
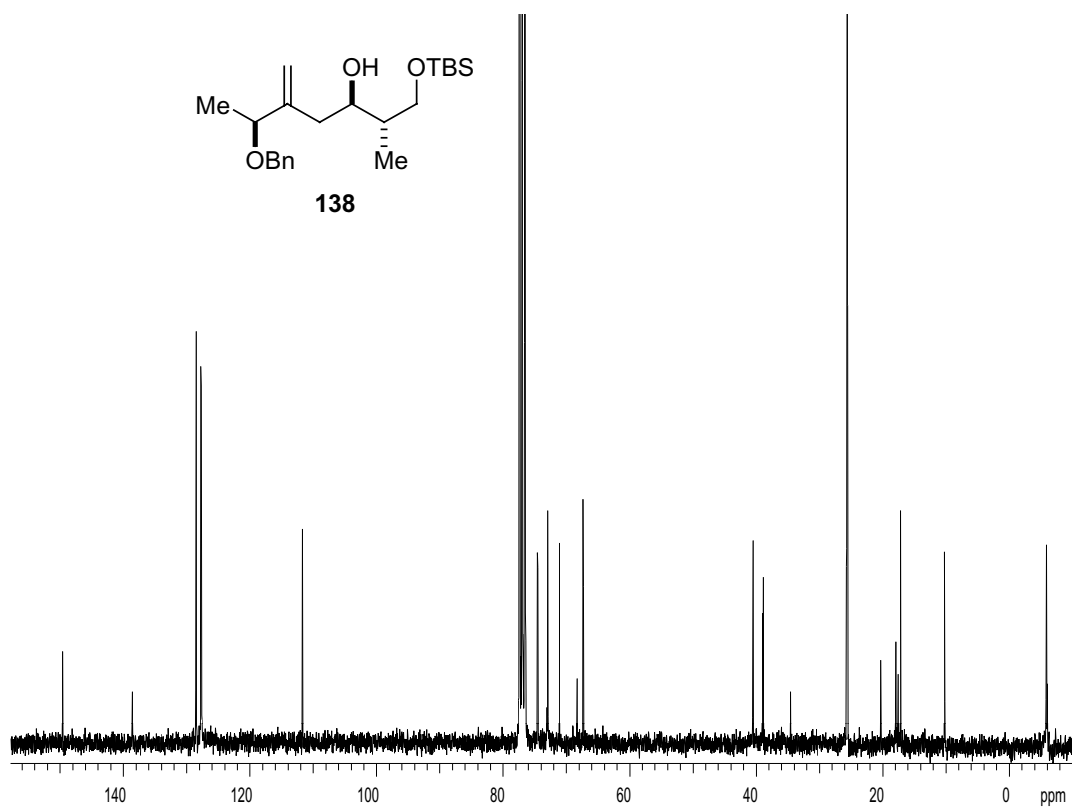
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **137**.

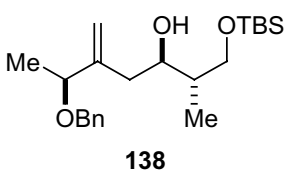
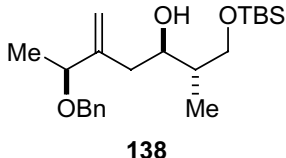


Espectro de I.V. do produto **137**.

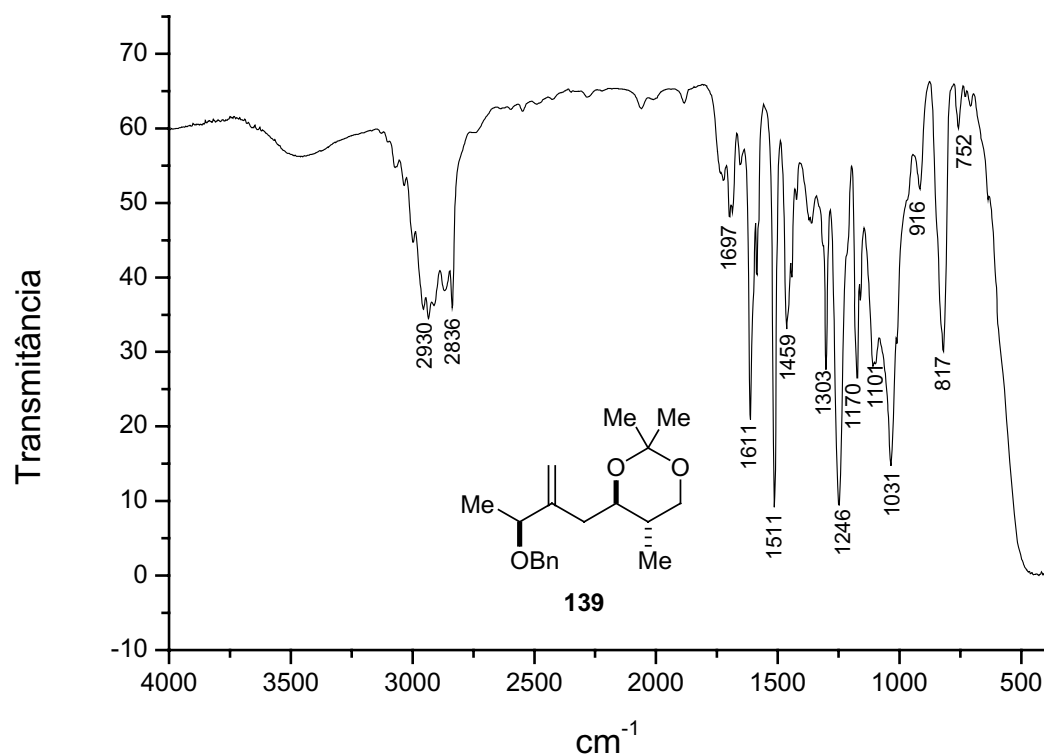
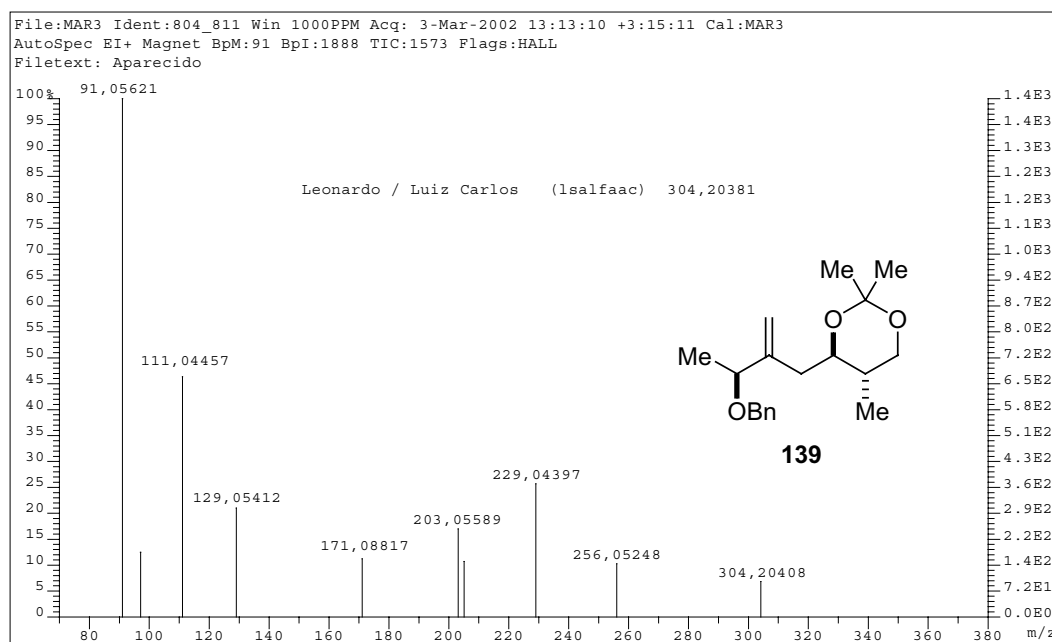


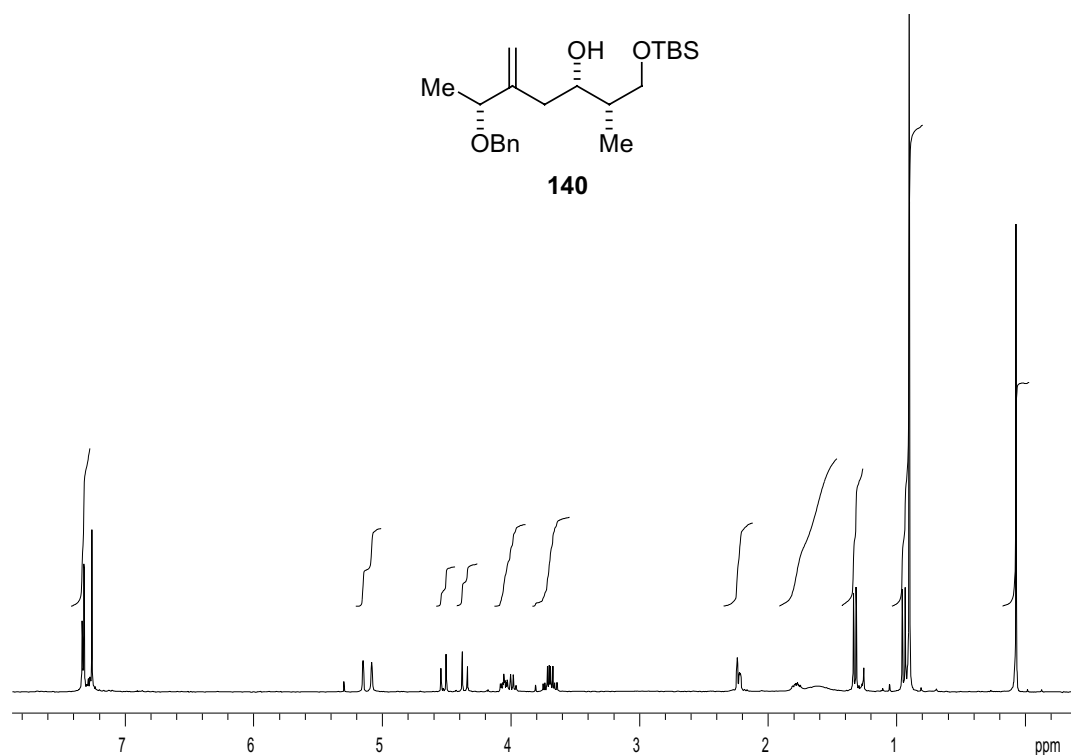
Espectro de HRMS do produto **137**.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **138**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **138**.

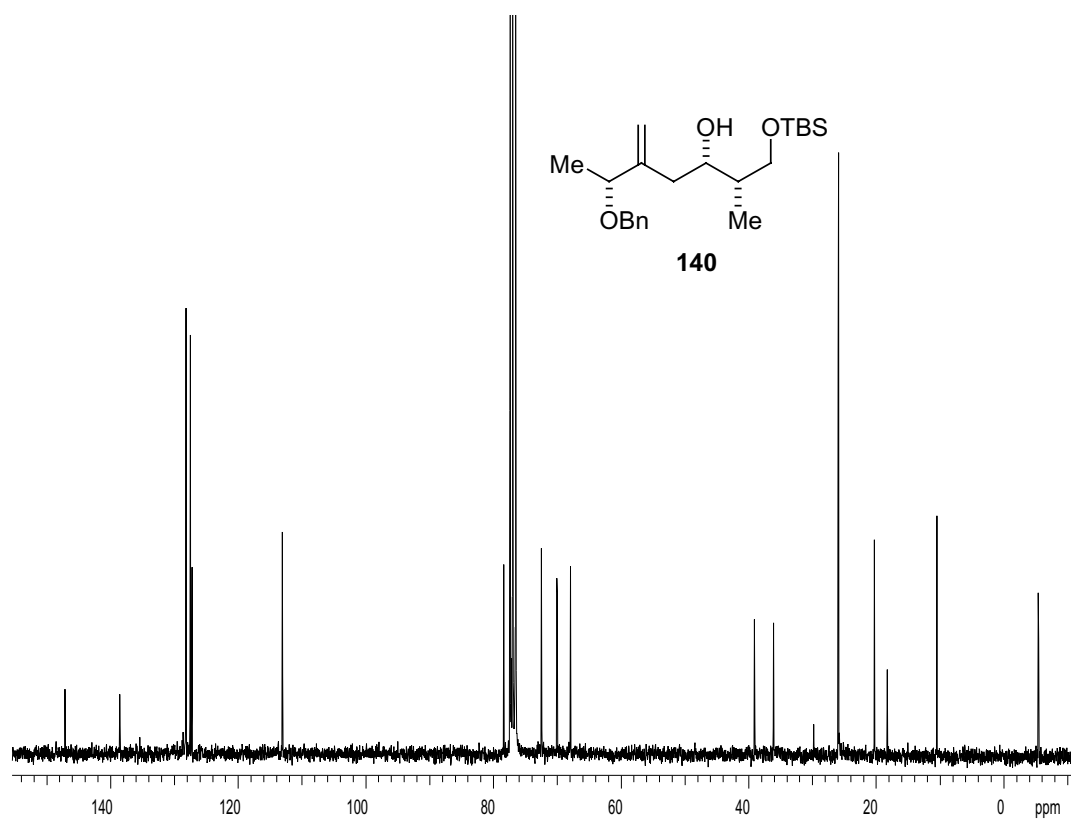




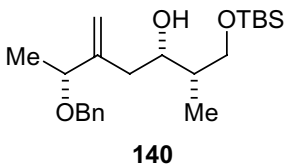
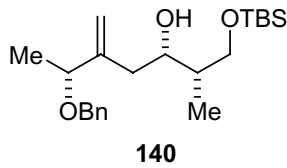
Espectro de I.V. do produto **139**.Espectro de HRMS do produto **139**.

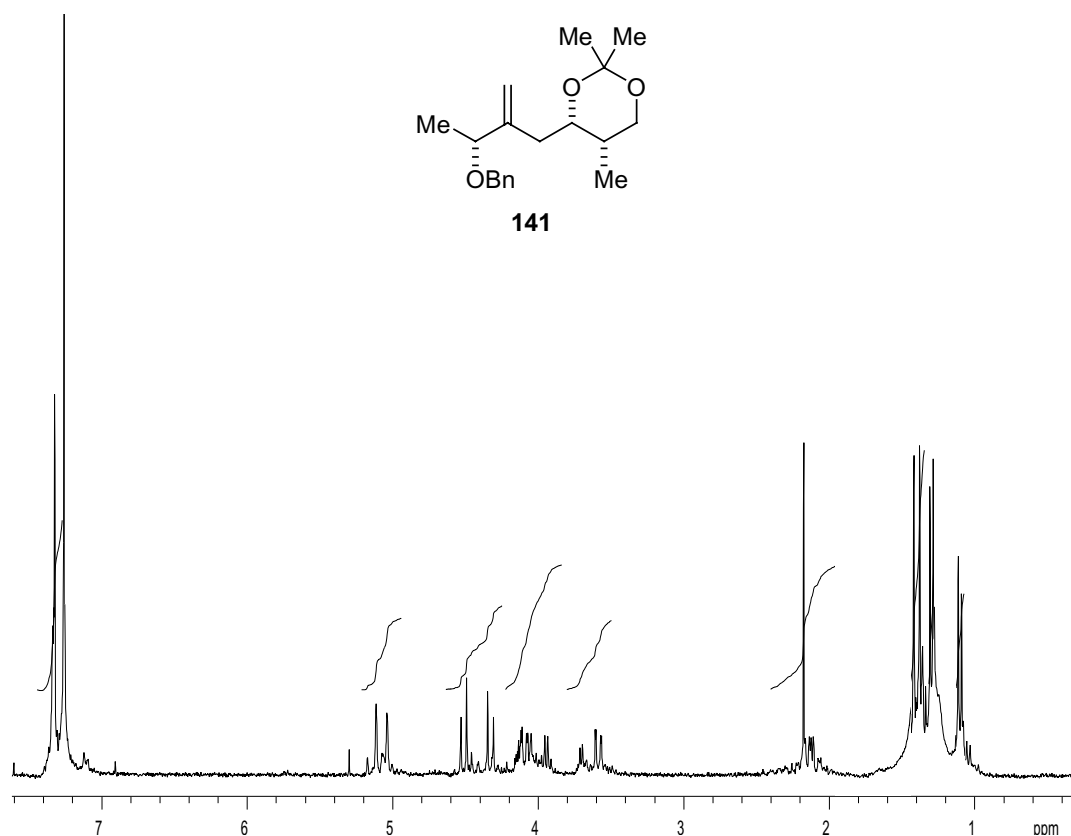
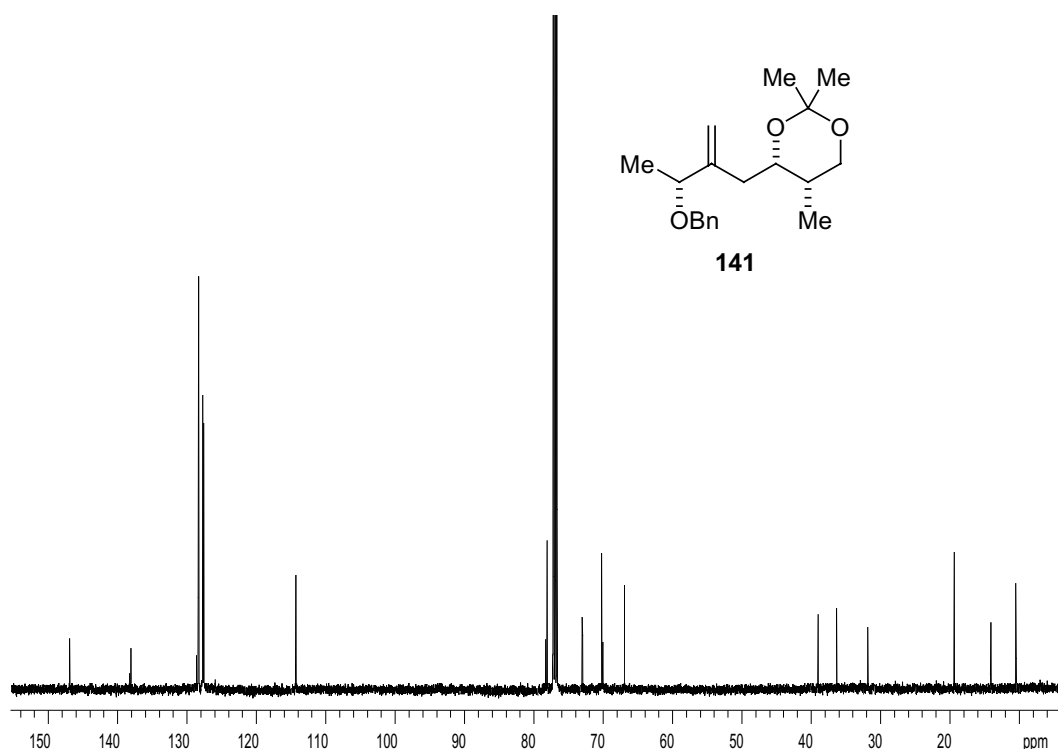


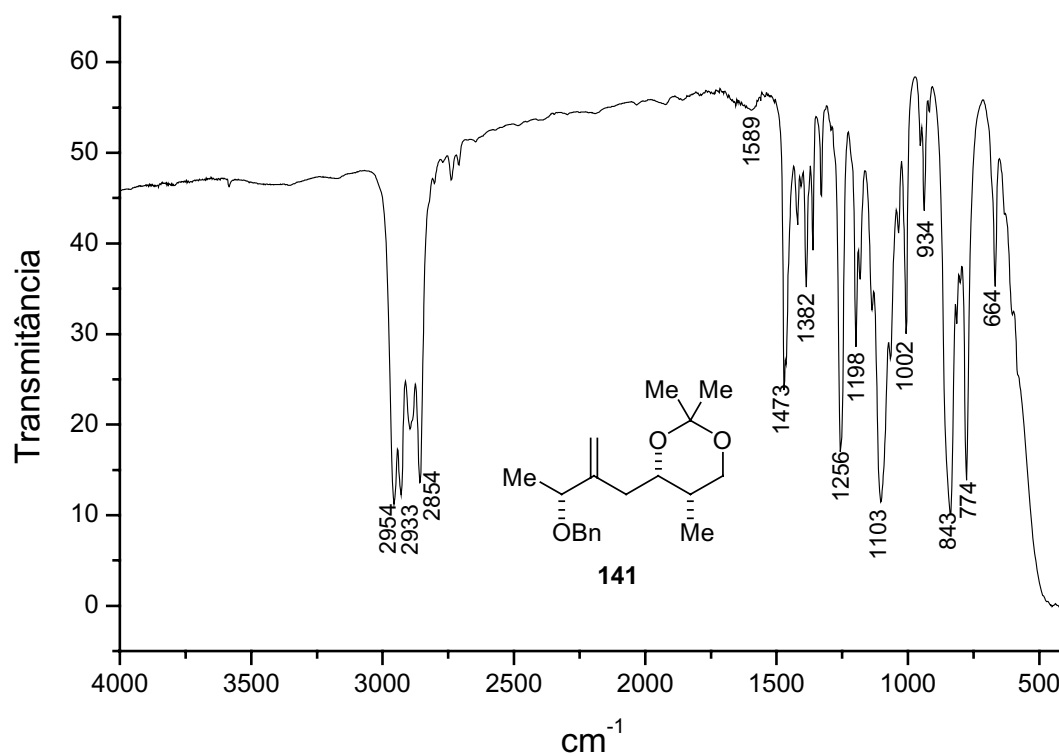
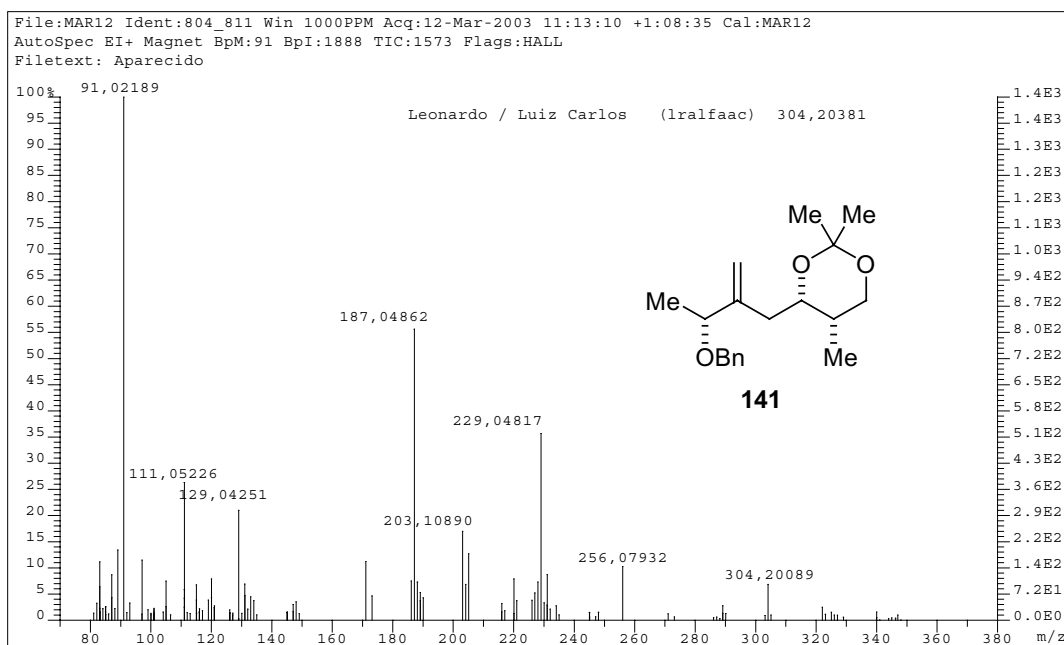
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **140**.



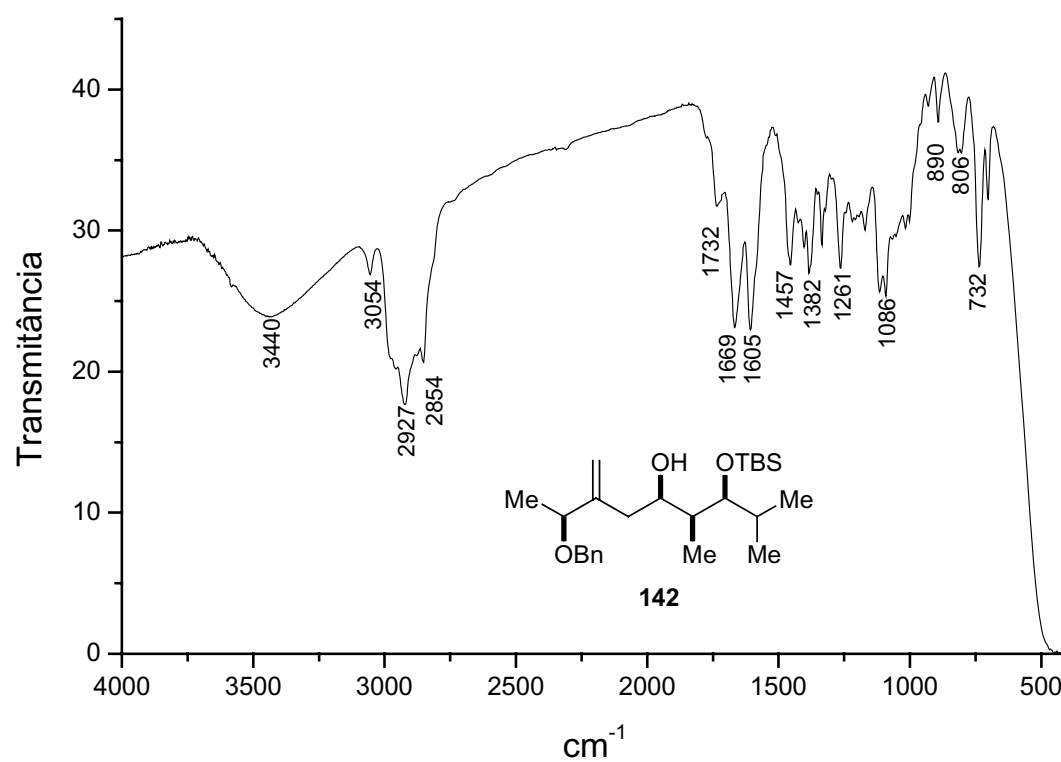
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **140**.

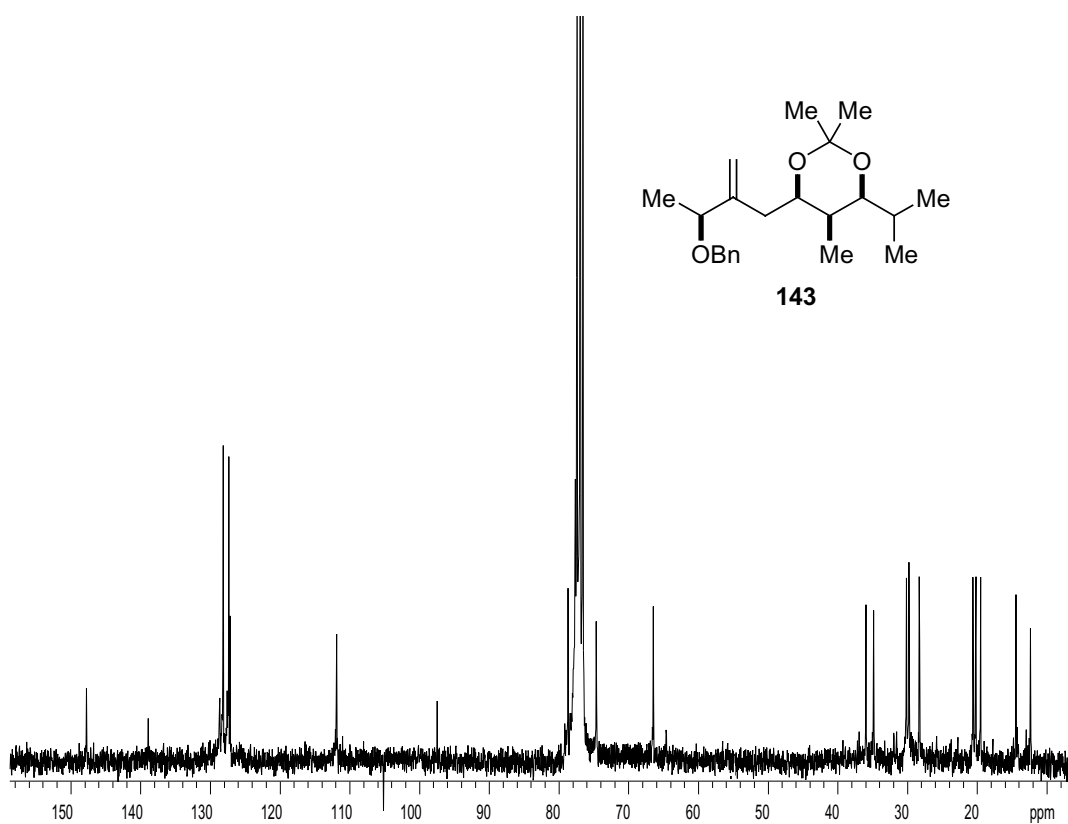
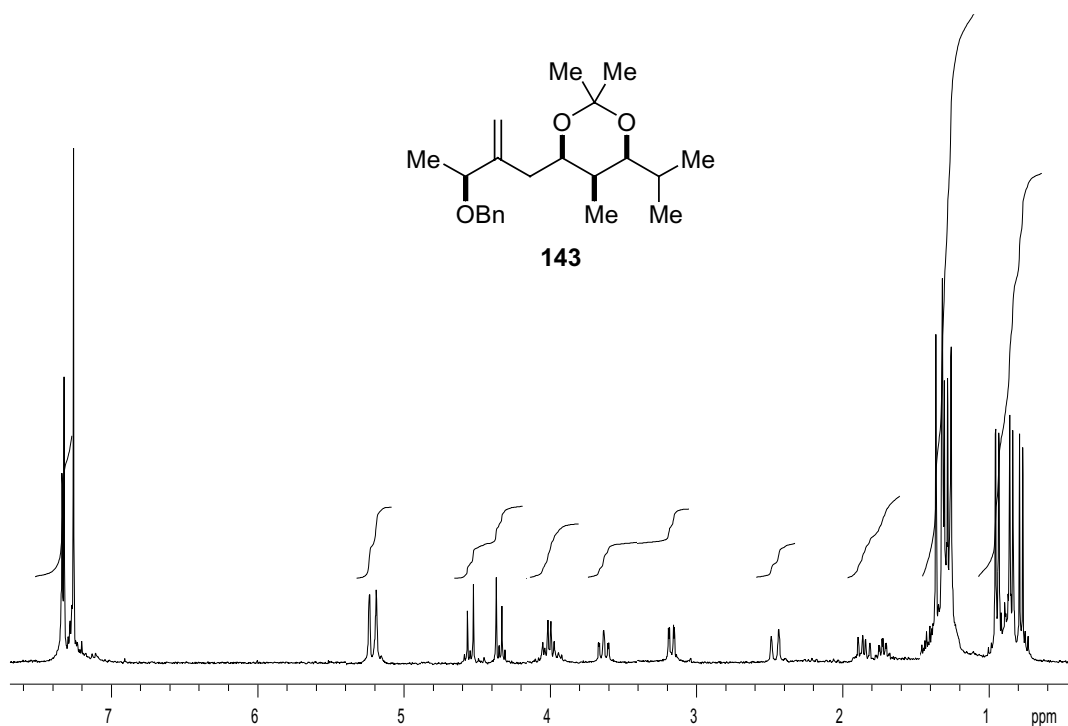


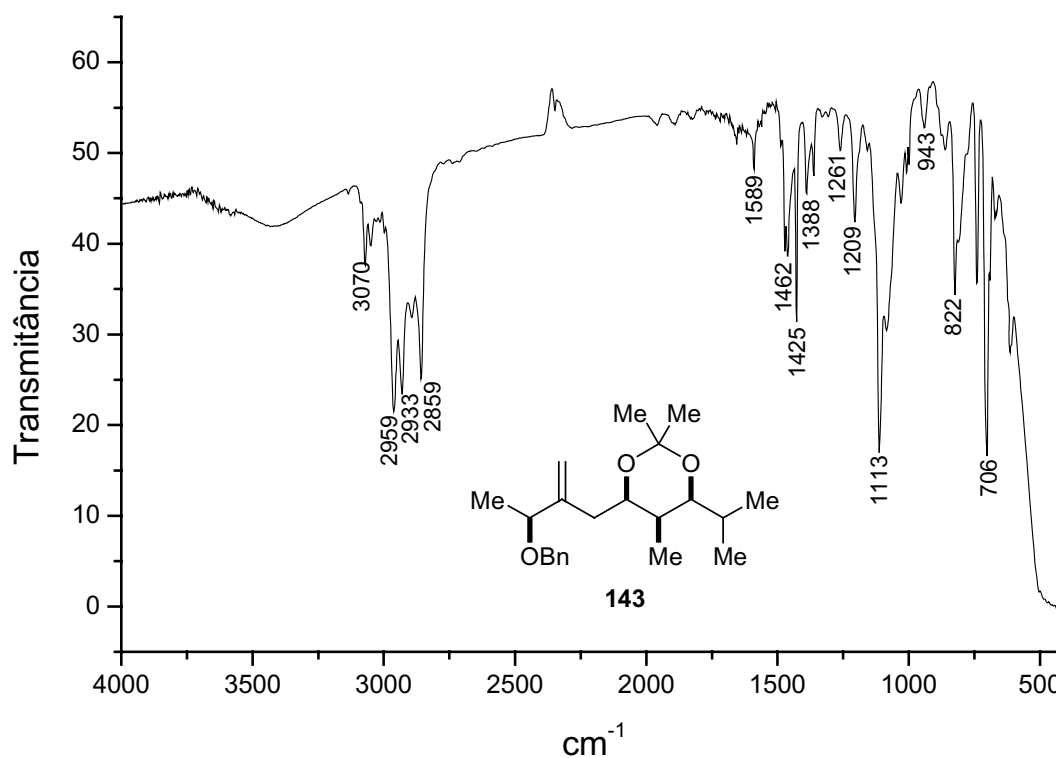
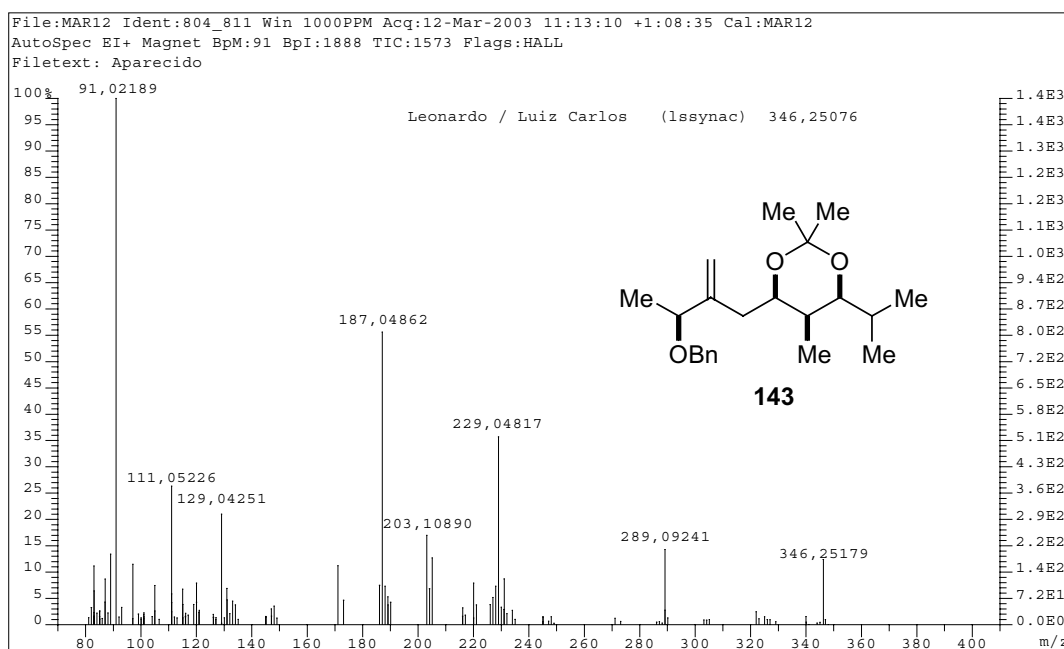
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **141**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **141**.

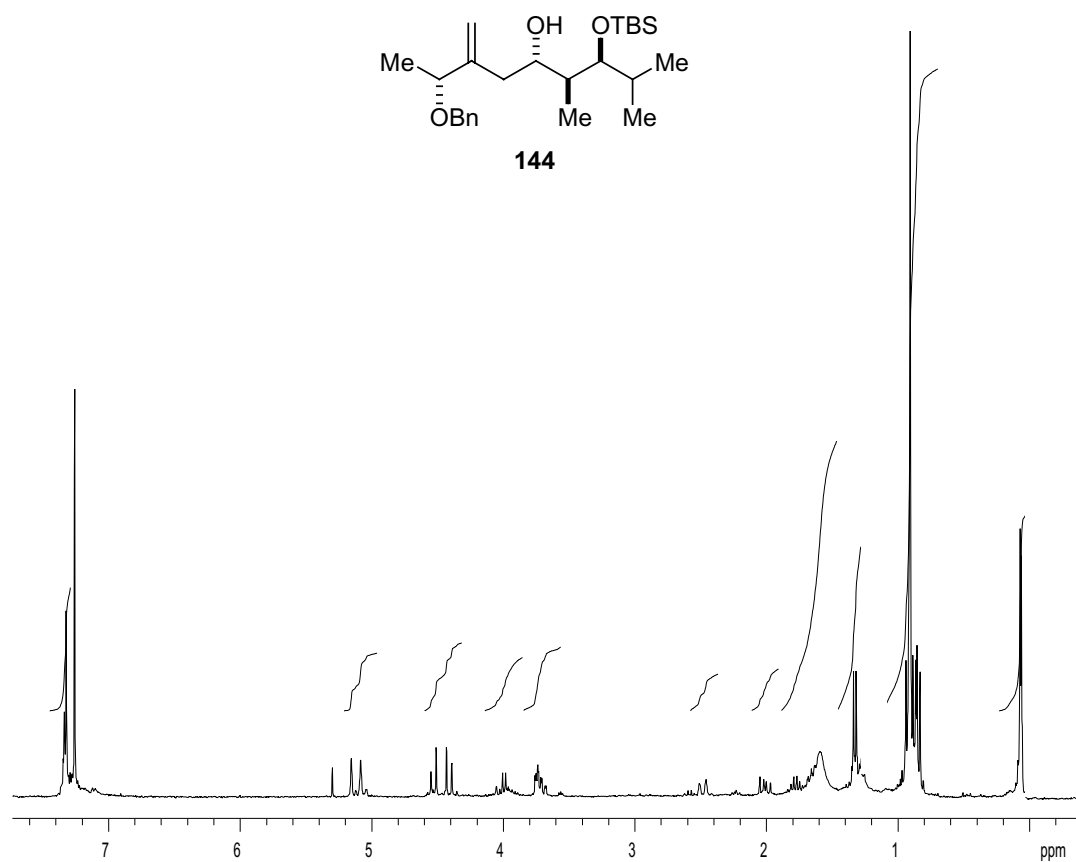
Espectro de I.V. do produto **141**.Espectro de HRMS do produto **141**.



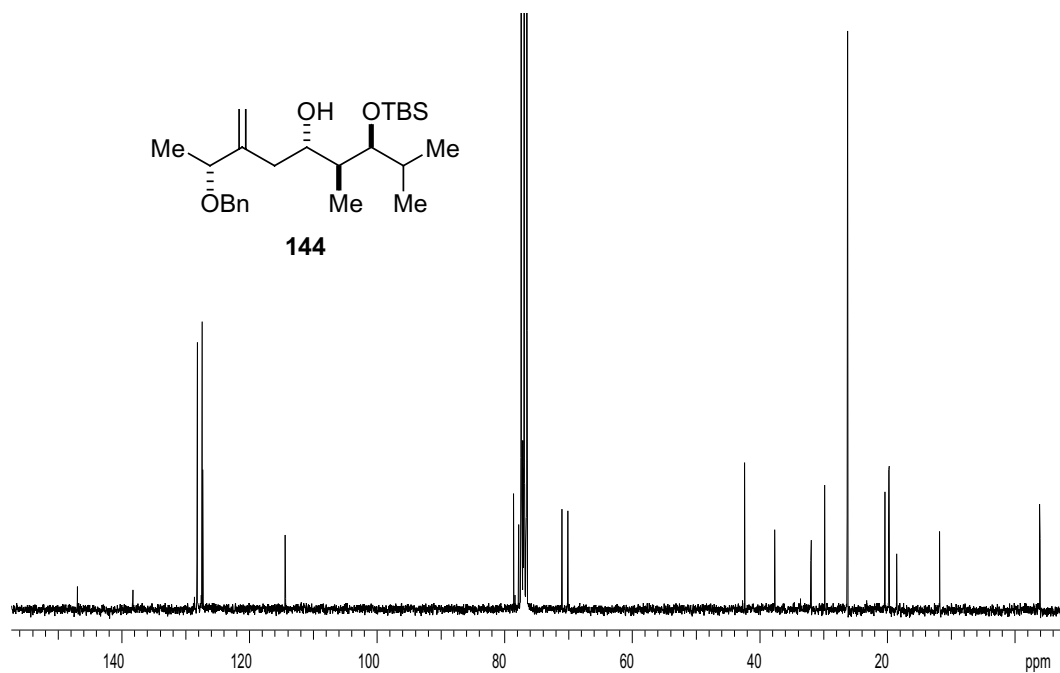
Espectro de I.V. do produto **142**.



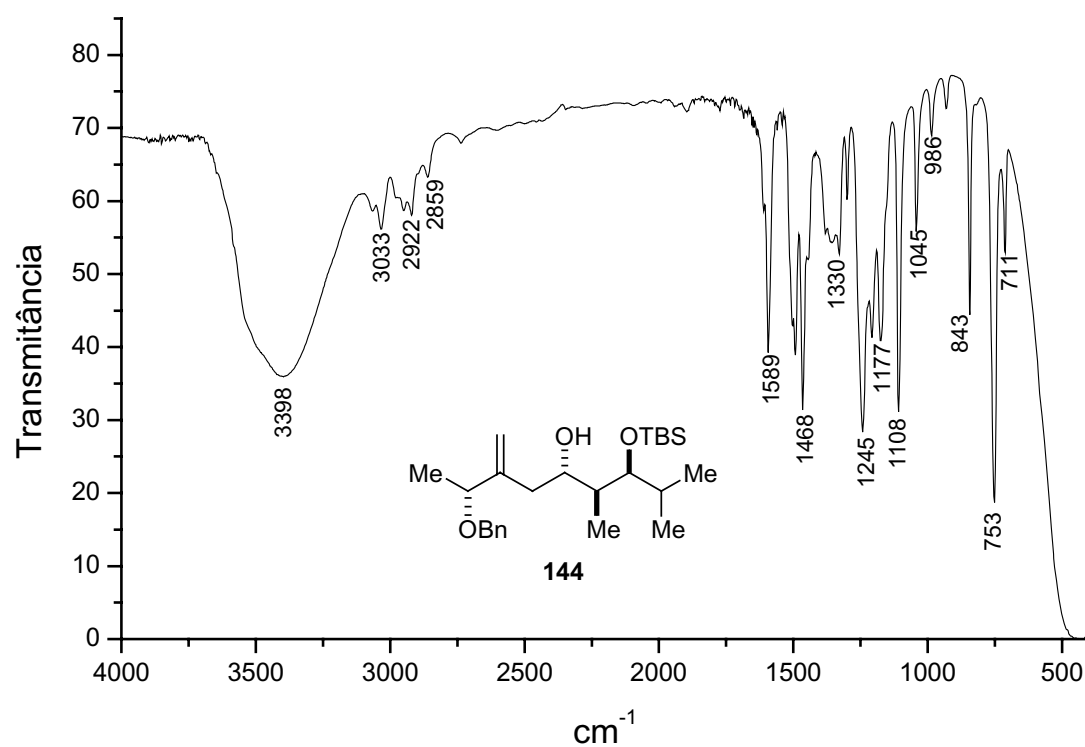
Espectro de I.V. do produto **143**.Espectro de HRMS do produto **143**.

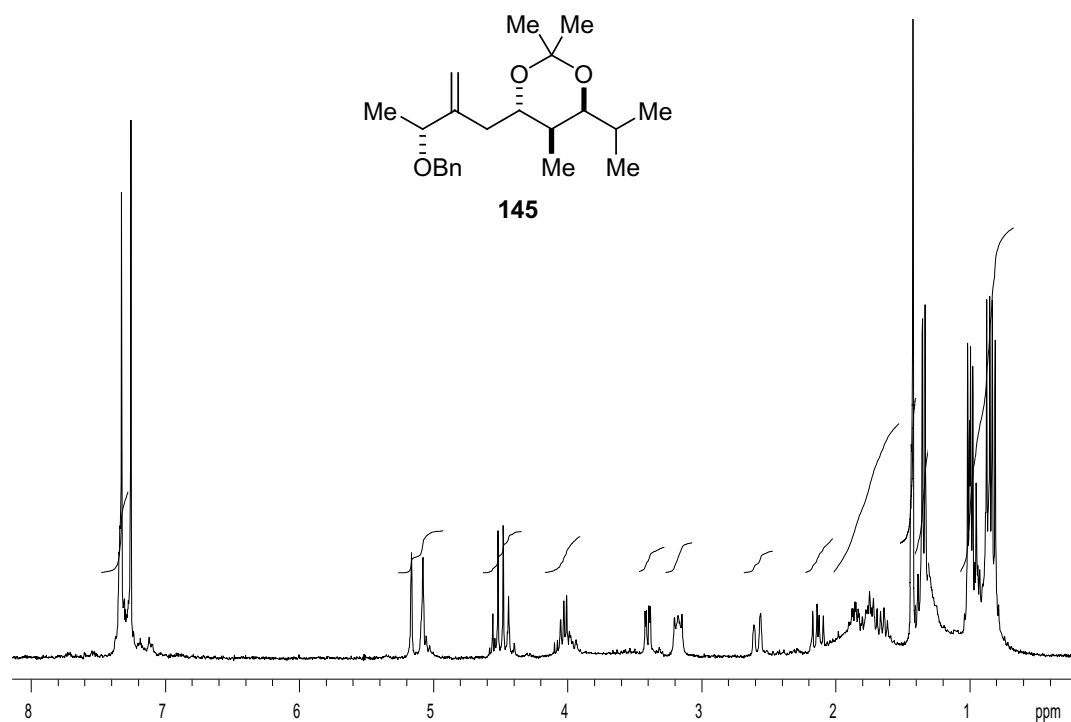


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **144**.

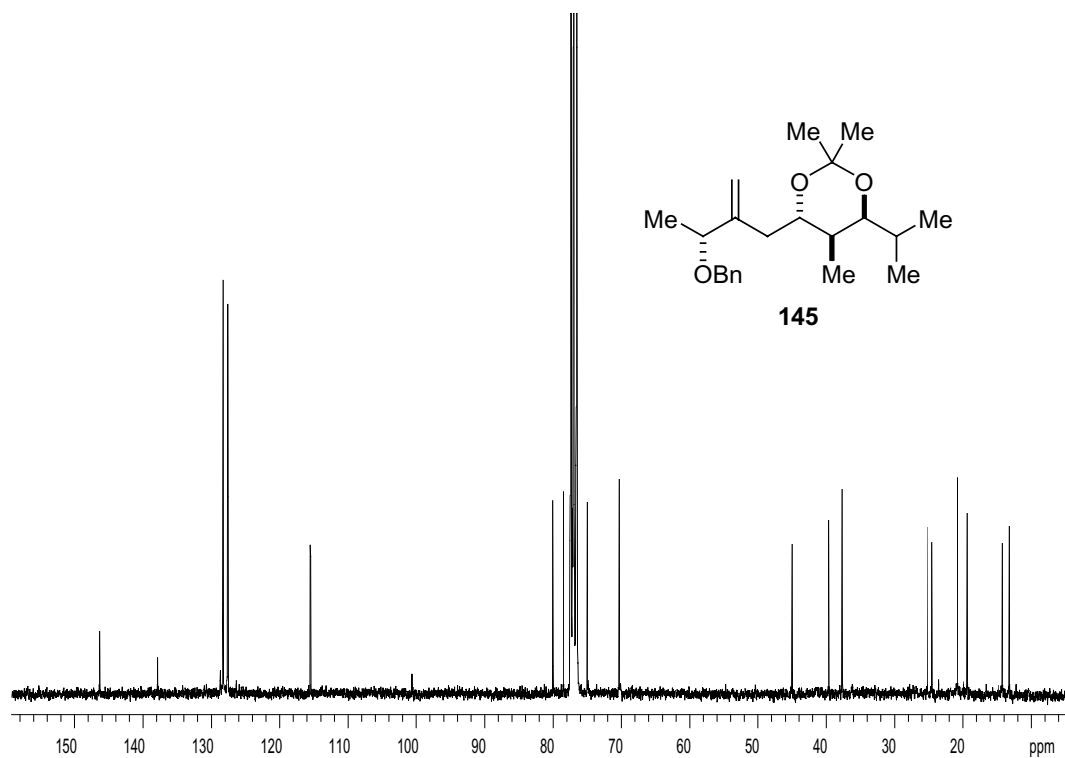


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **144**.

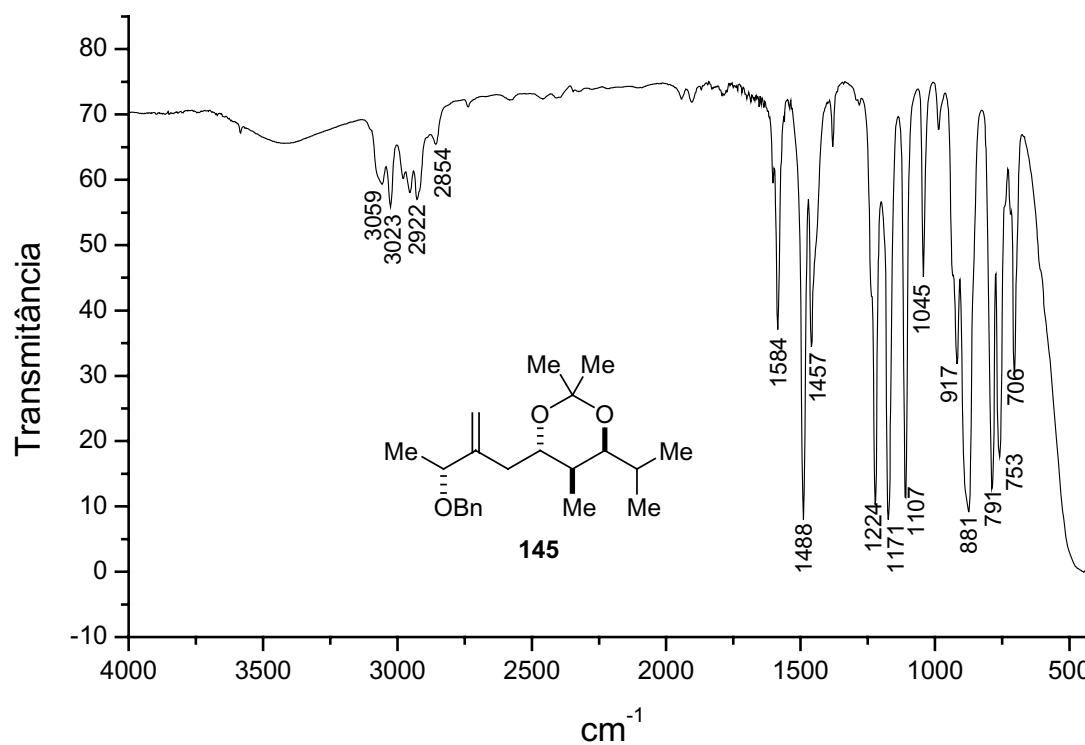
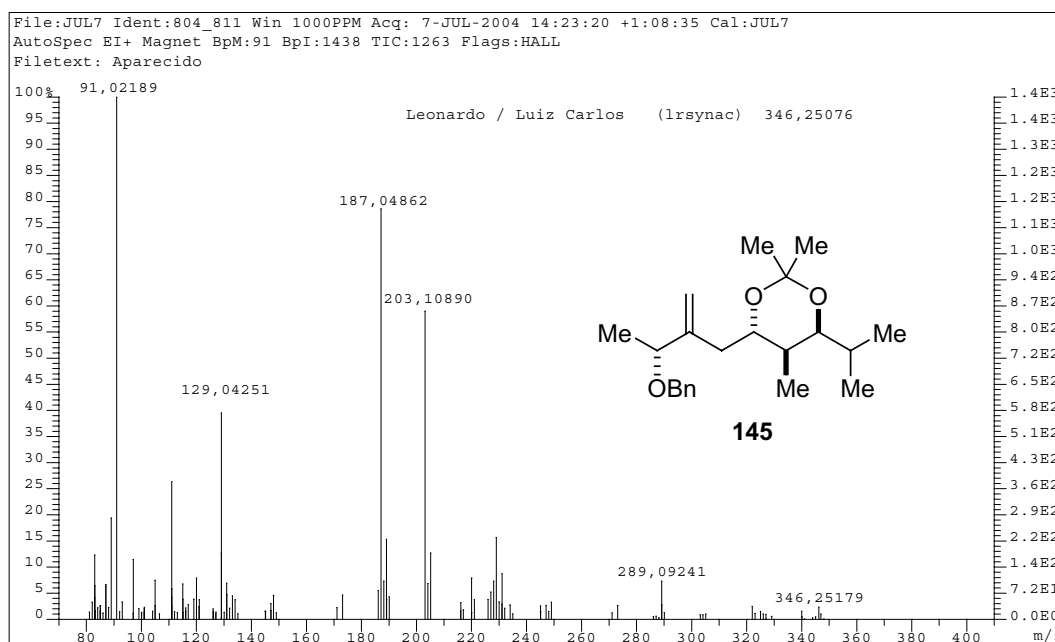
Espectro de I.V. do produto **144**.

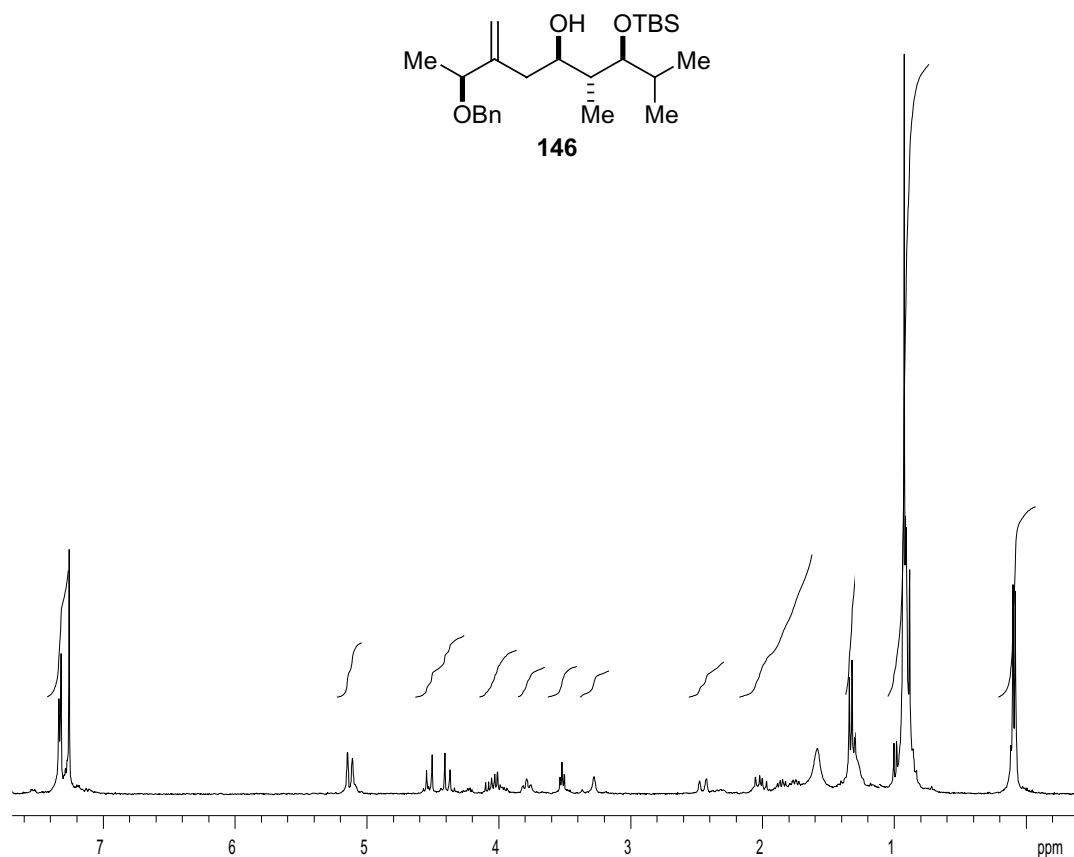


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **145**.

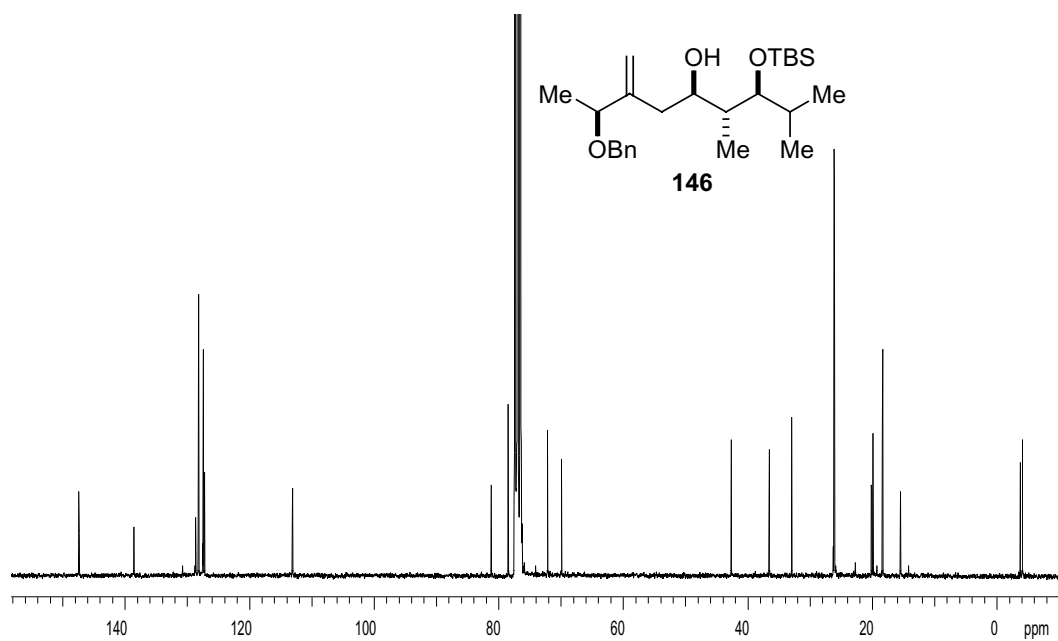


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **145**.

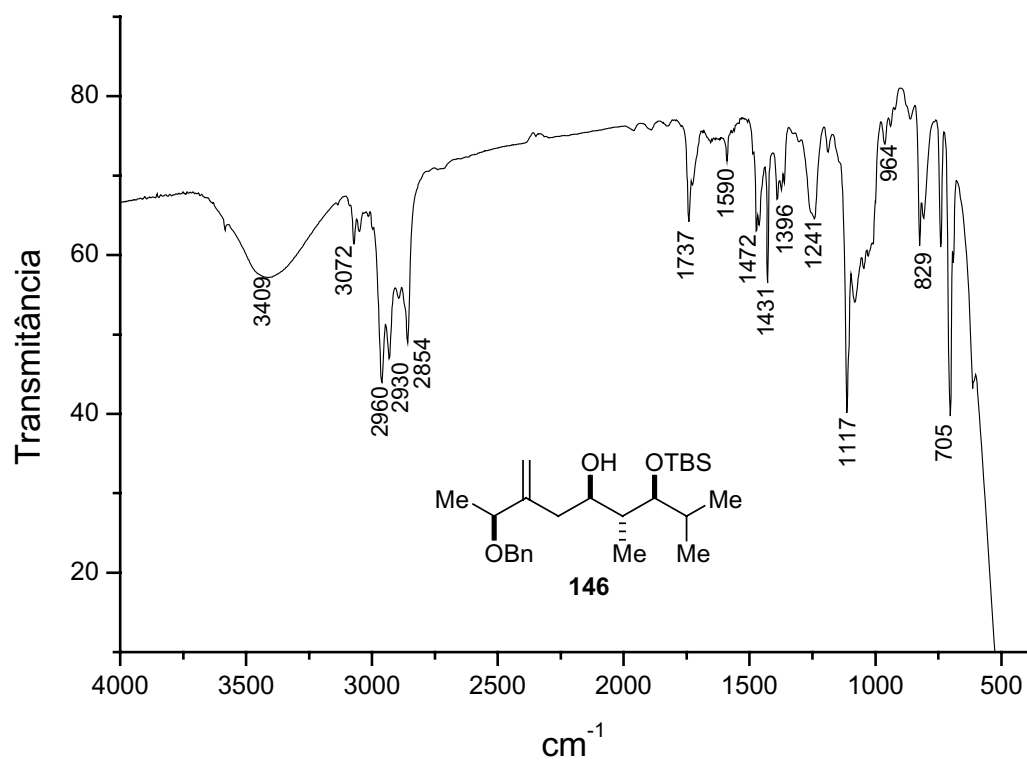
Espectro de I.V. do produto **145**.Espectro de HRMS do produto **145**.



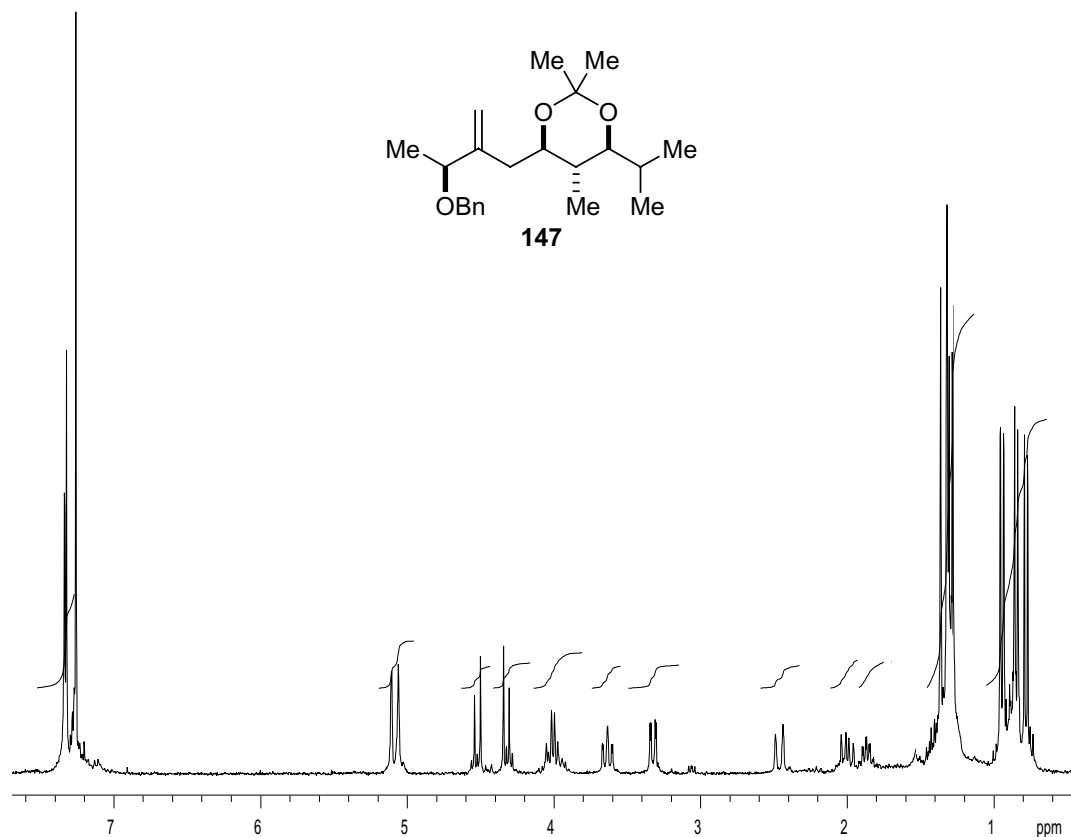
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **146**.



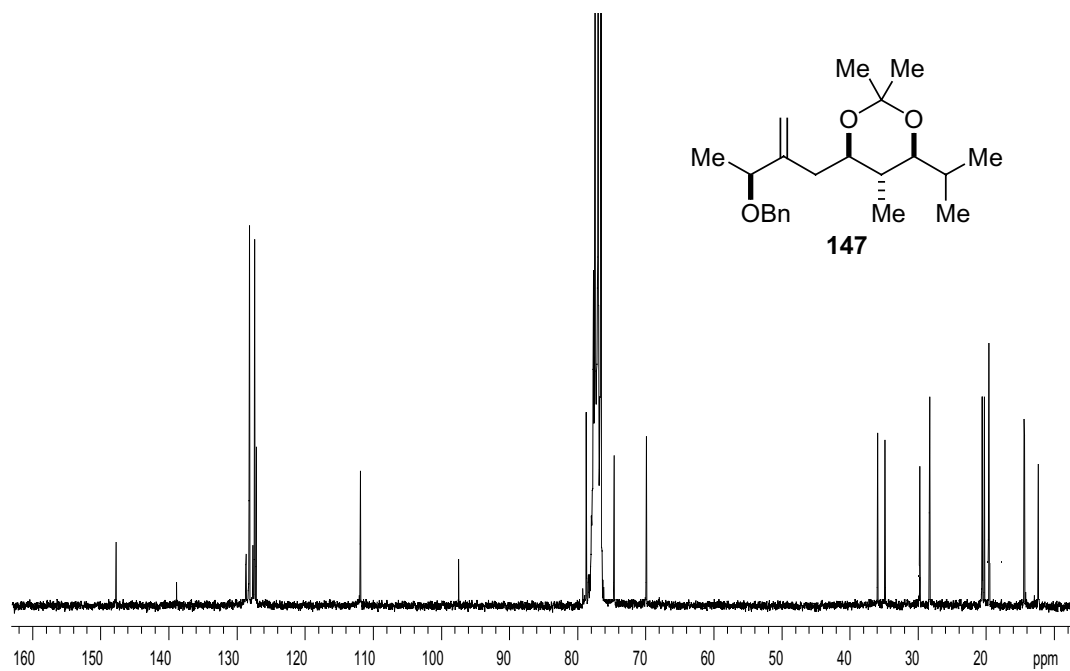
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **146**.



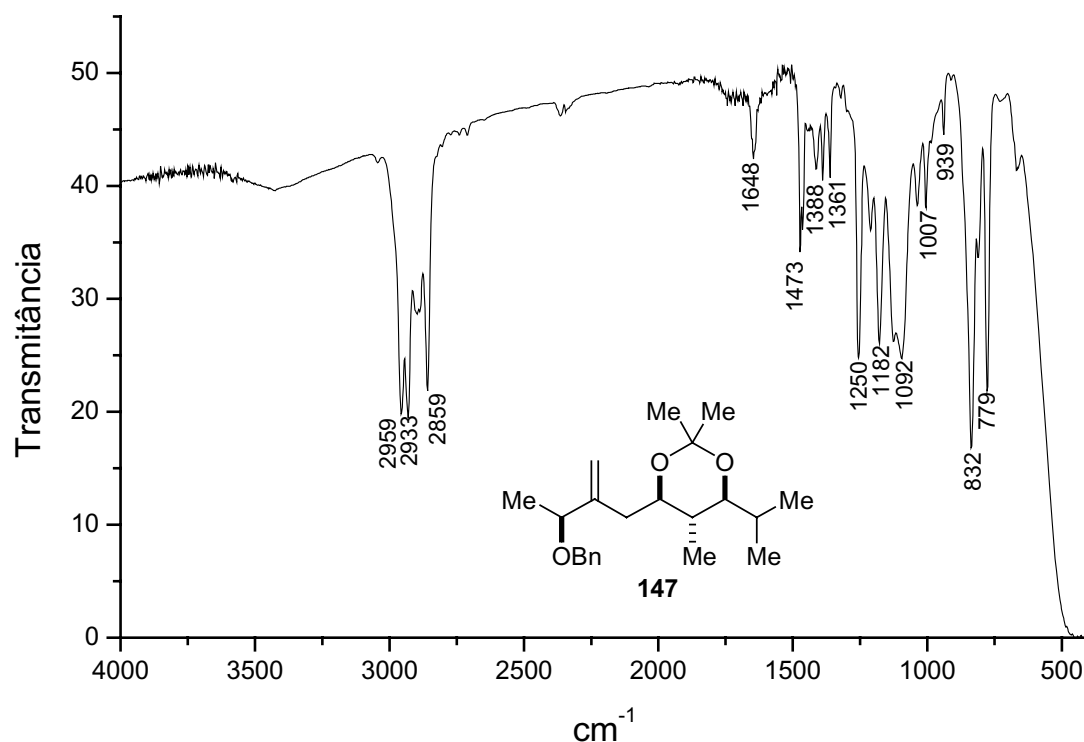
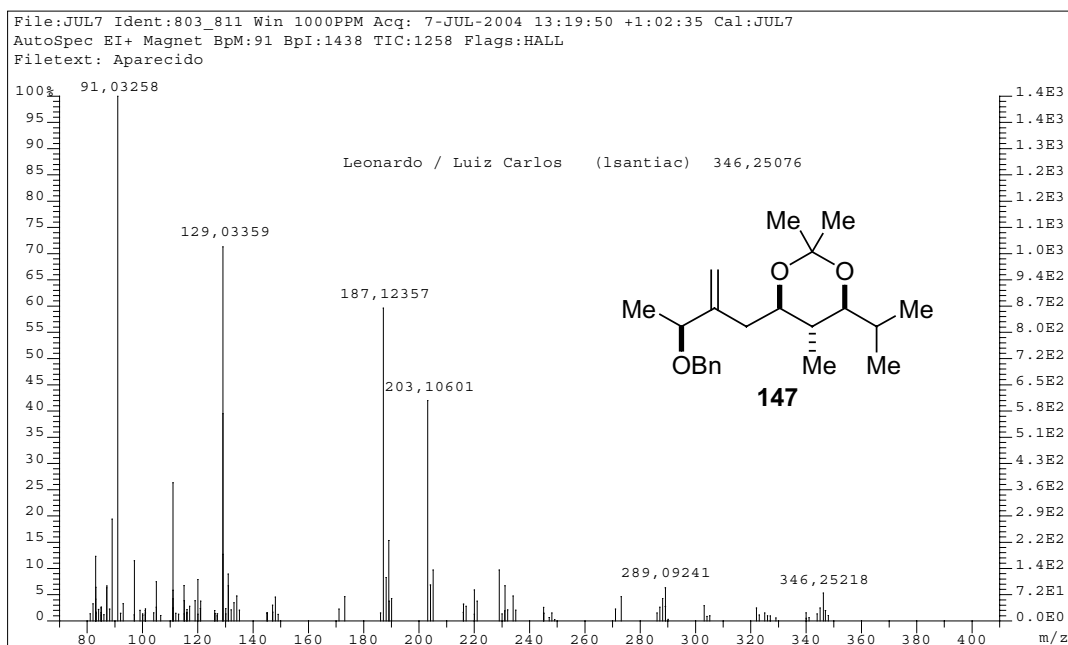
Espectro de I.V. do produto **146**.

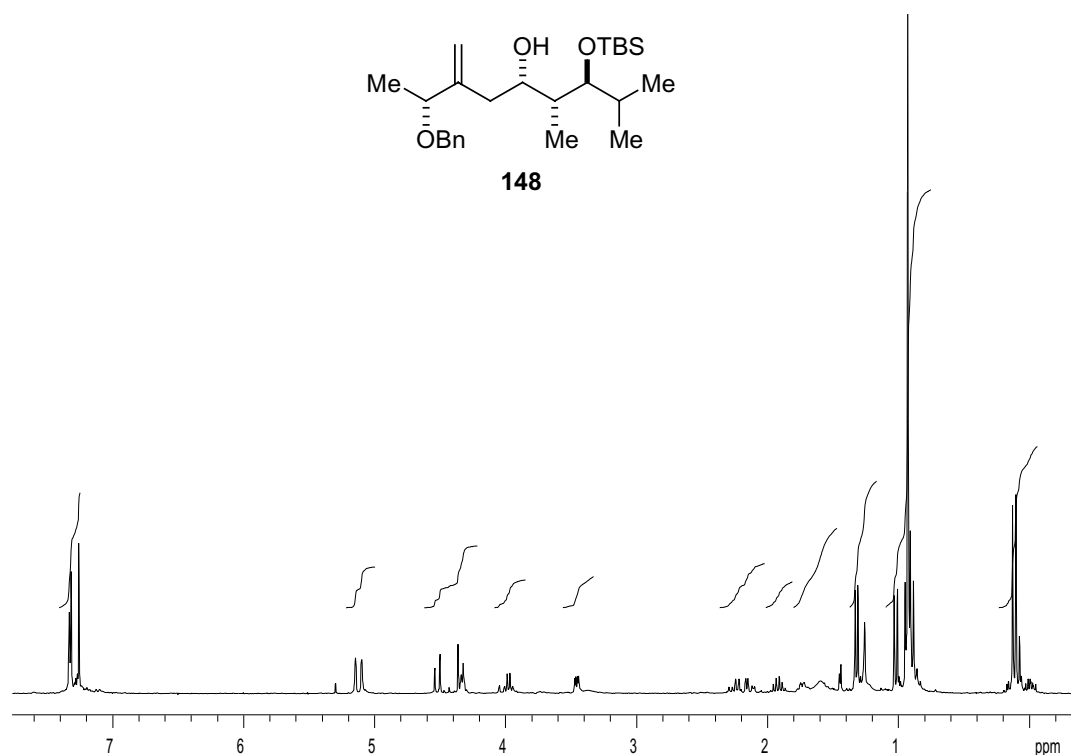


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **147**.

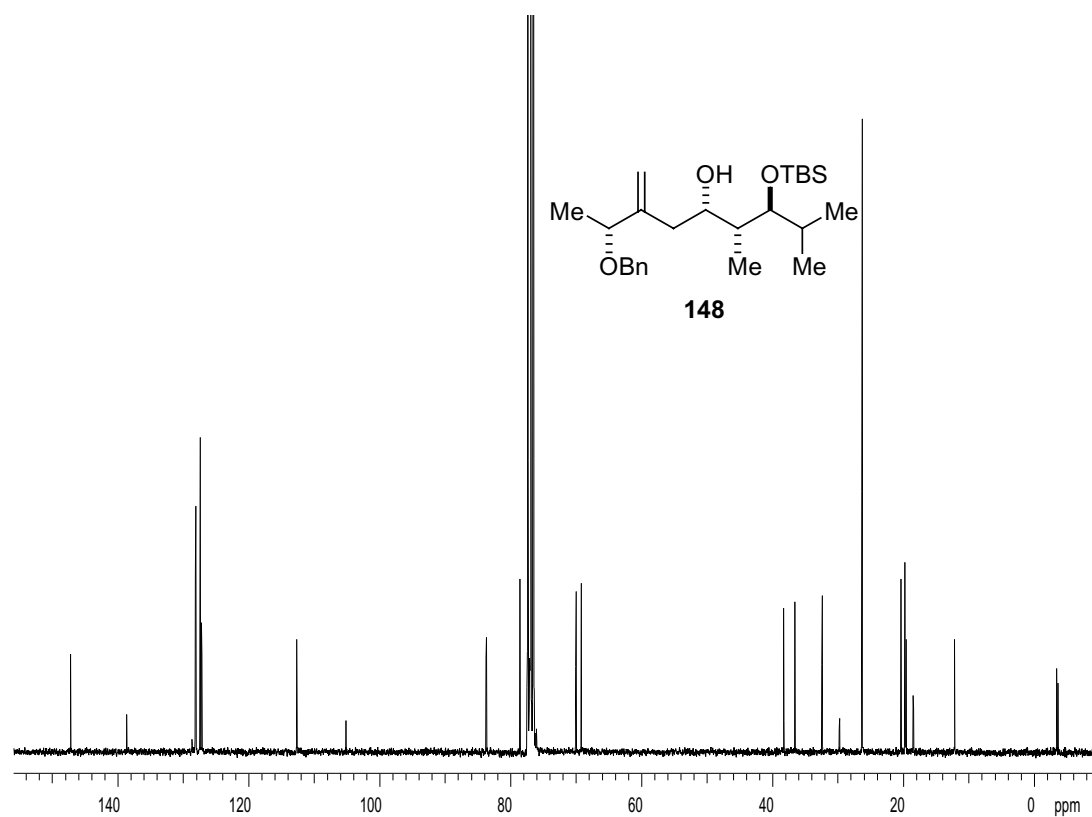


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **147**.

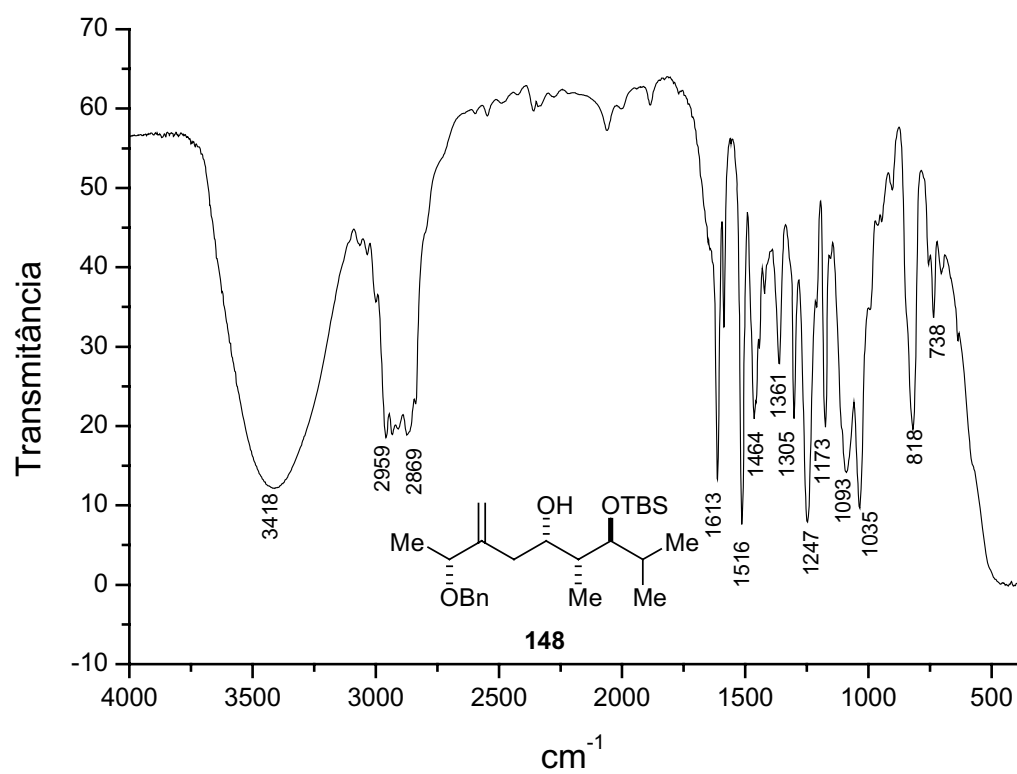
Espectro de I.V. do produto **147**.Espectro de HRMS do produto **147**.

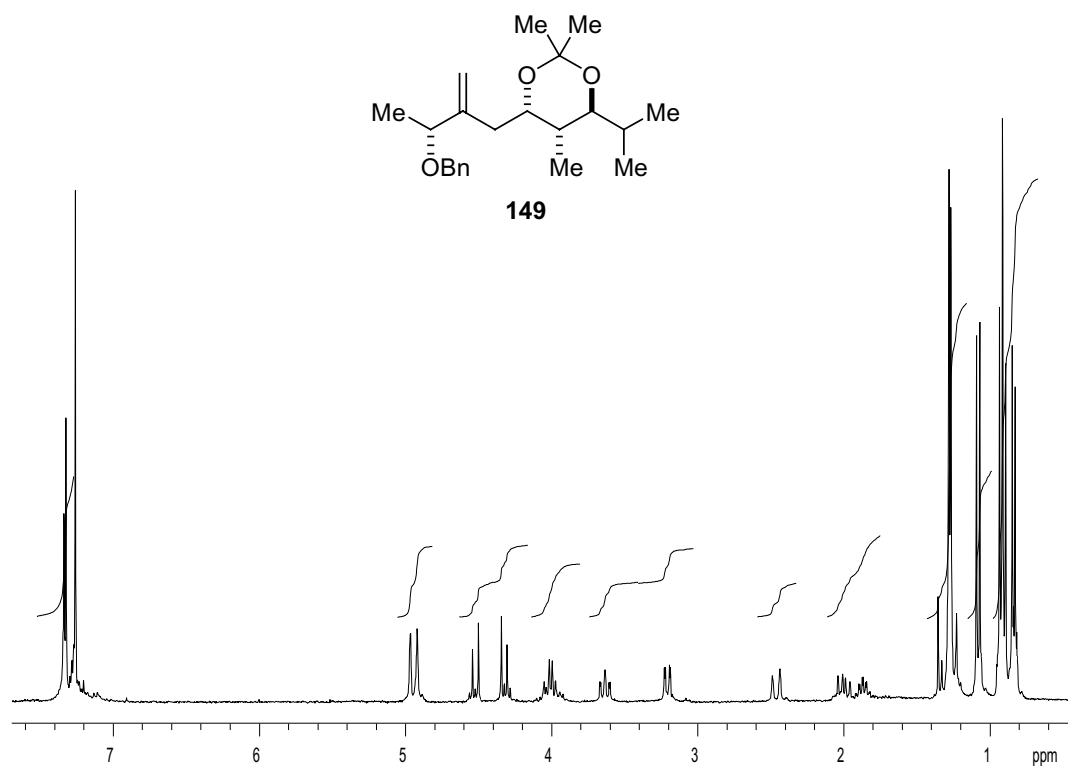


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **148**.

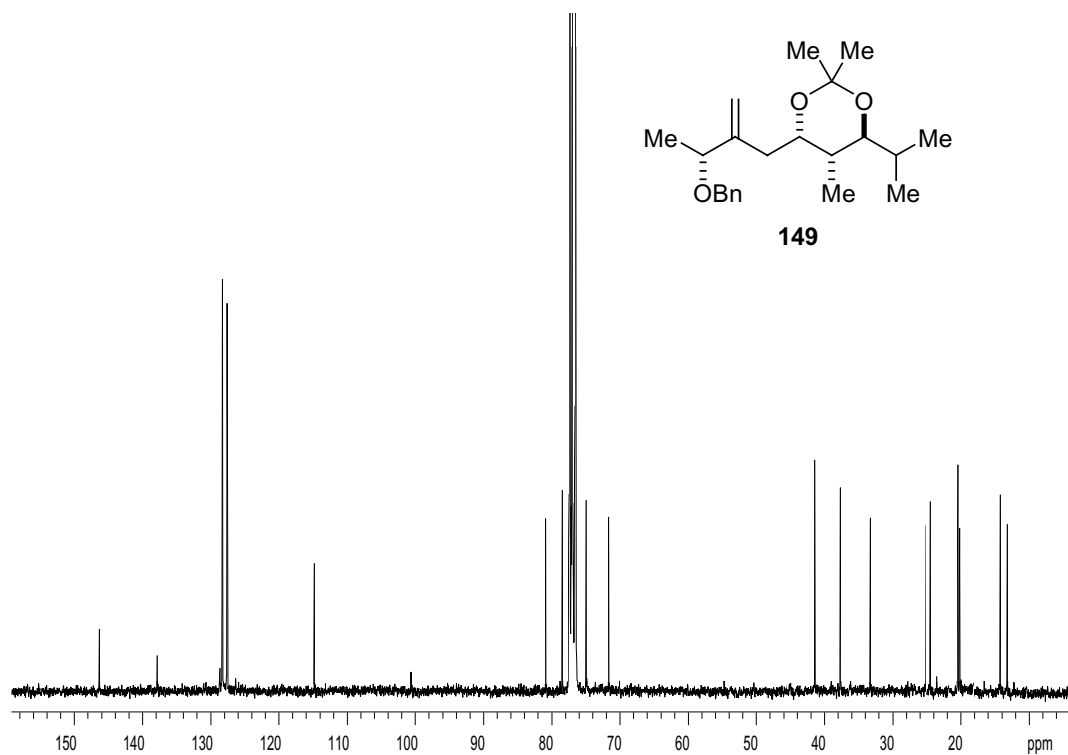


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **148**.

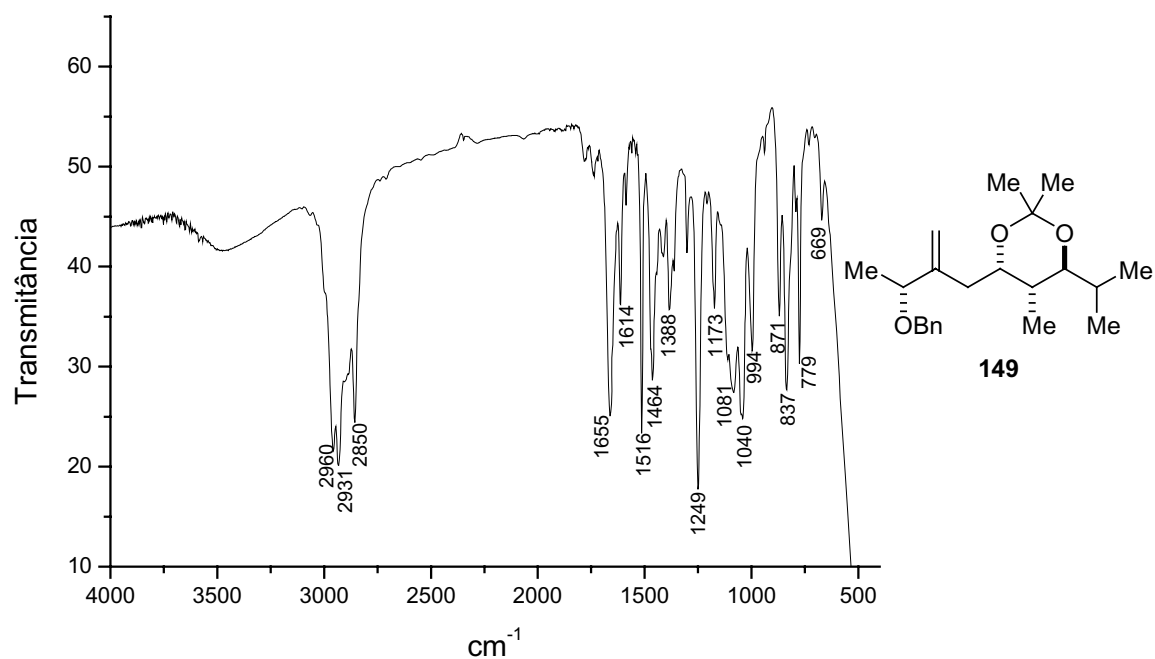
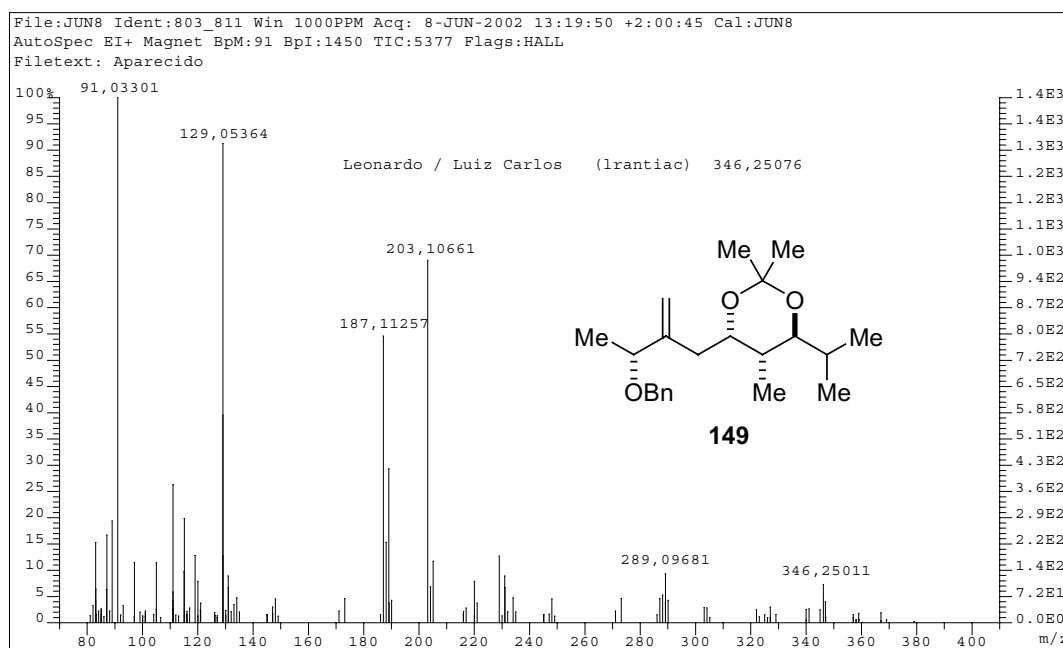
Espectro de I.V. do produto **148**.

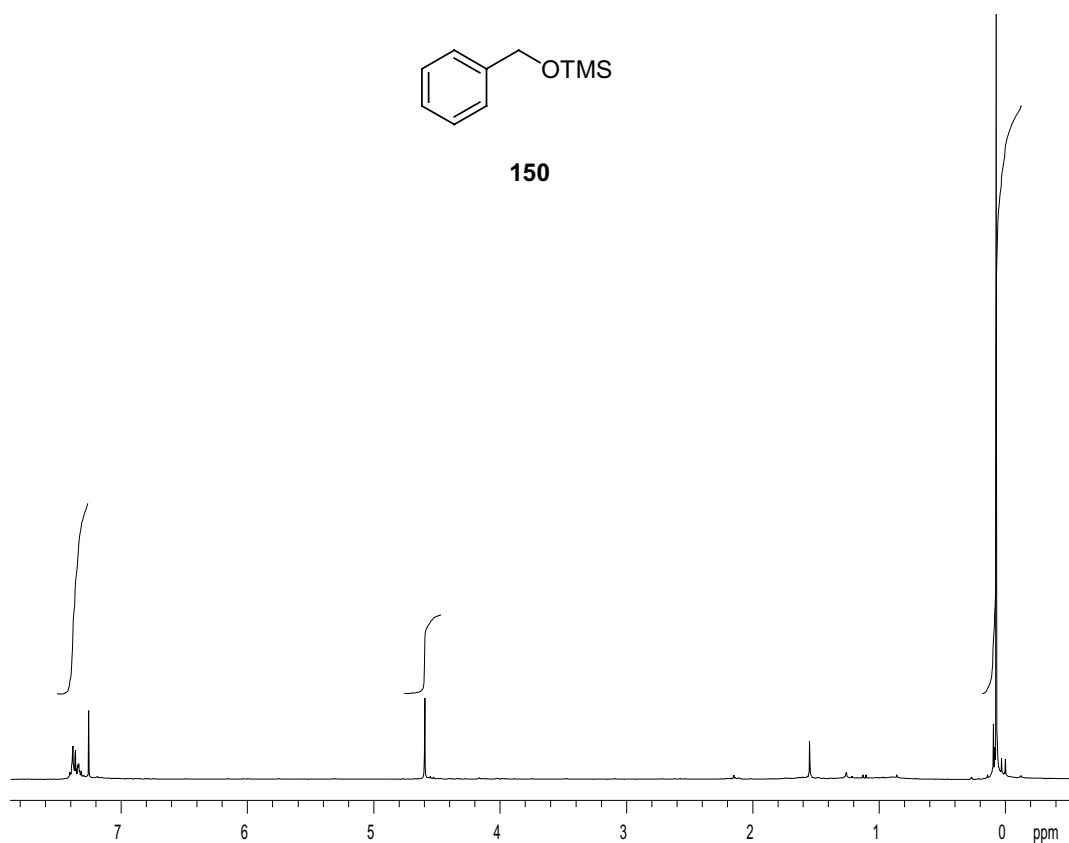


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **149**.

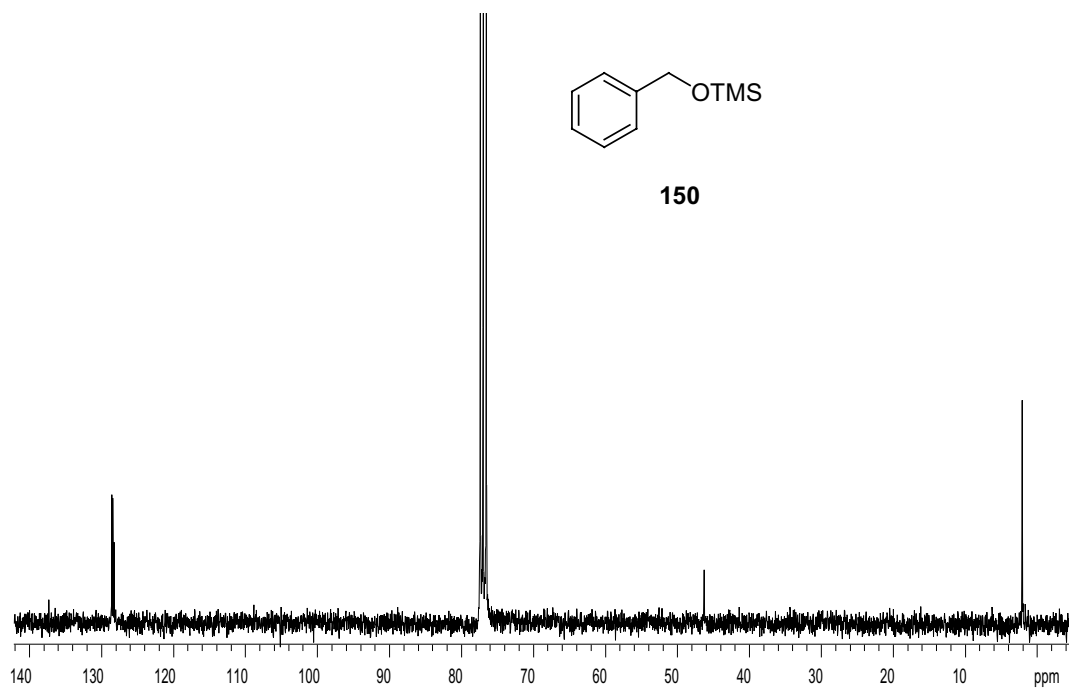


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **149**.

Espectro de I.V. do produto **149**.Espectro de HRMS do produto **149**.

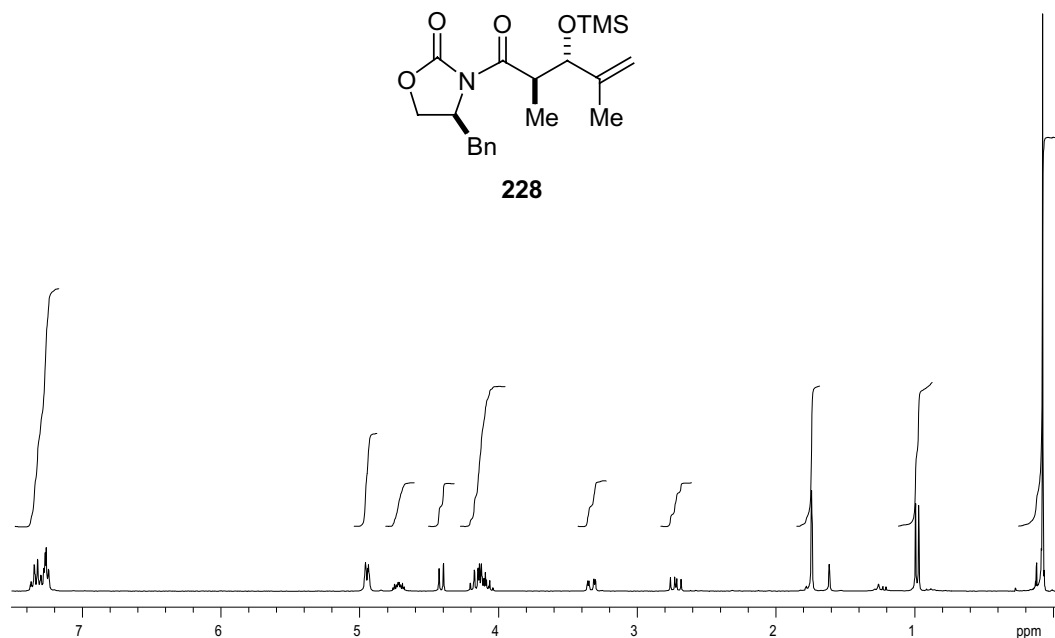


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **150**.

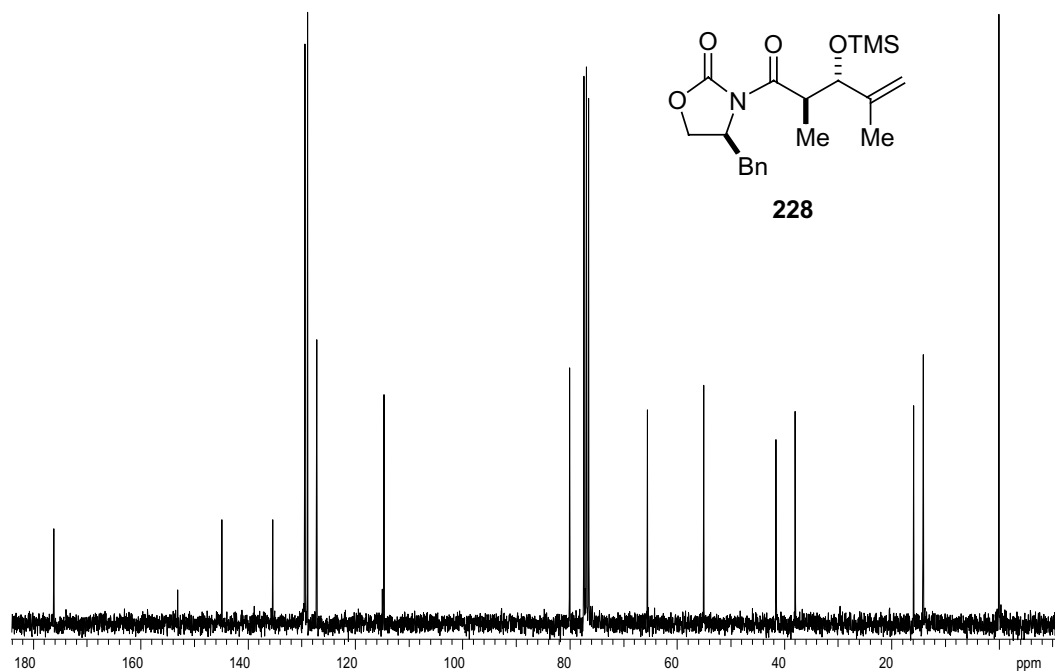


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **150**.

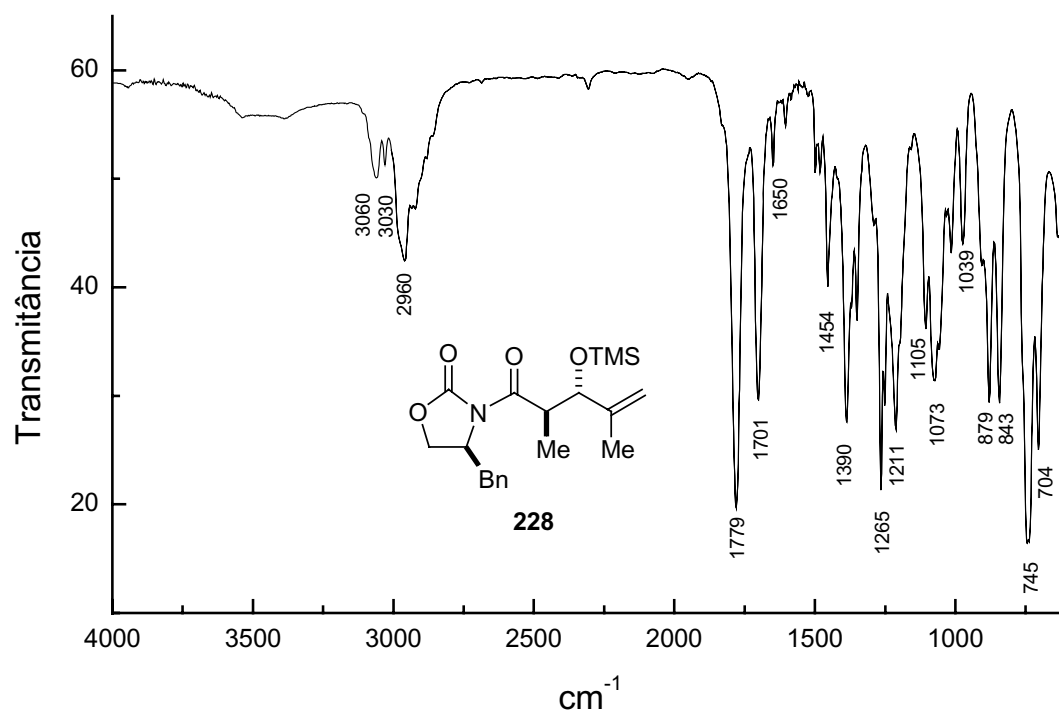
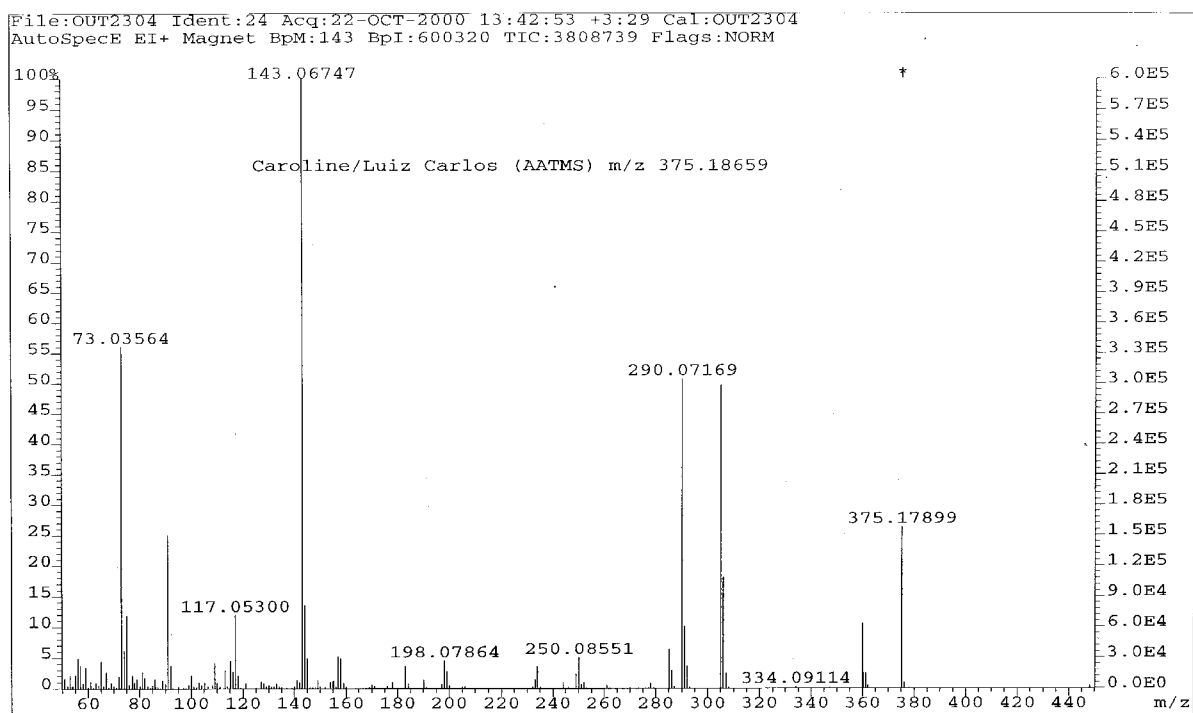
9. Espectros da Segunda Parte

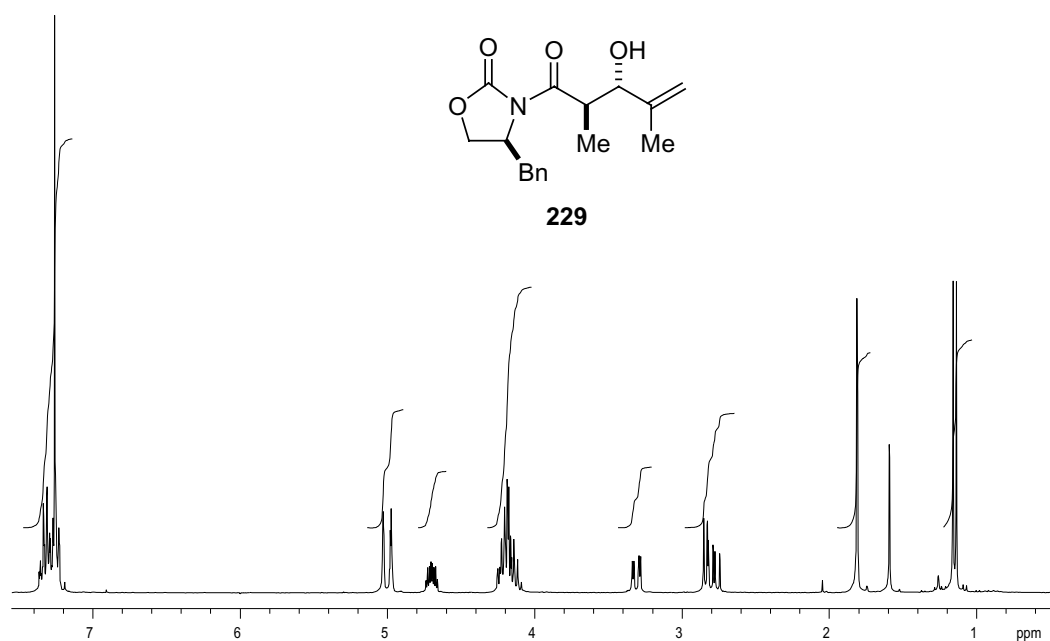


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **228**.

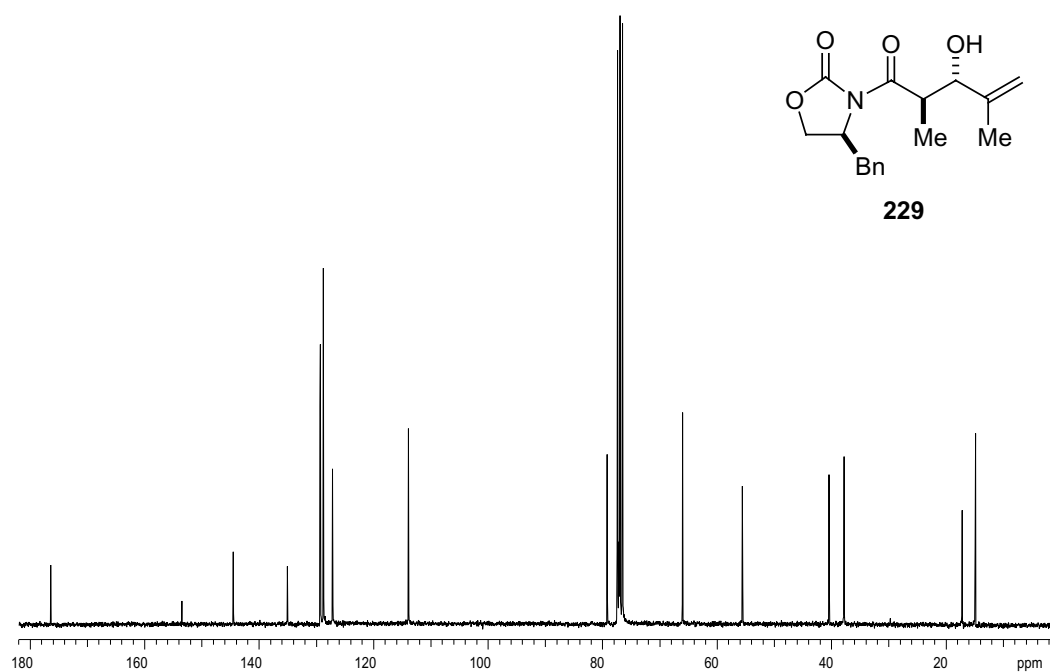


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **228**.

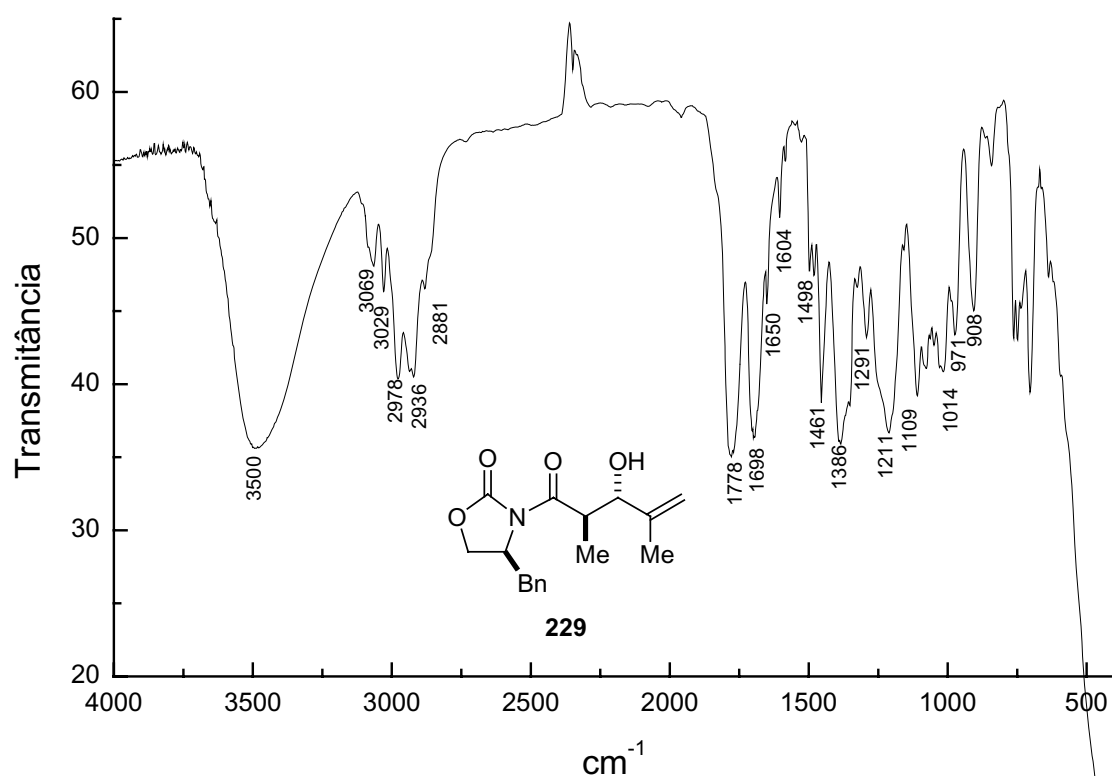
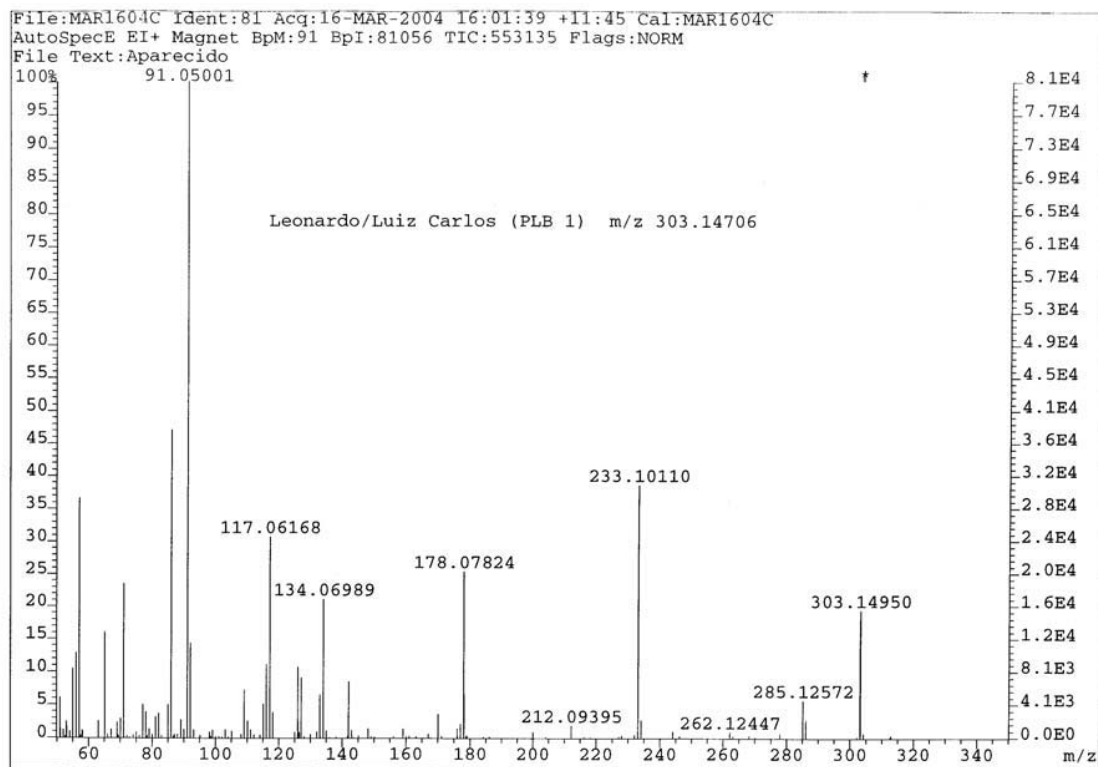
Espectro de I.V. do produto **228**.Espectro de HRMS do produto **228**.

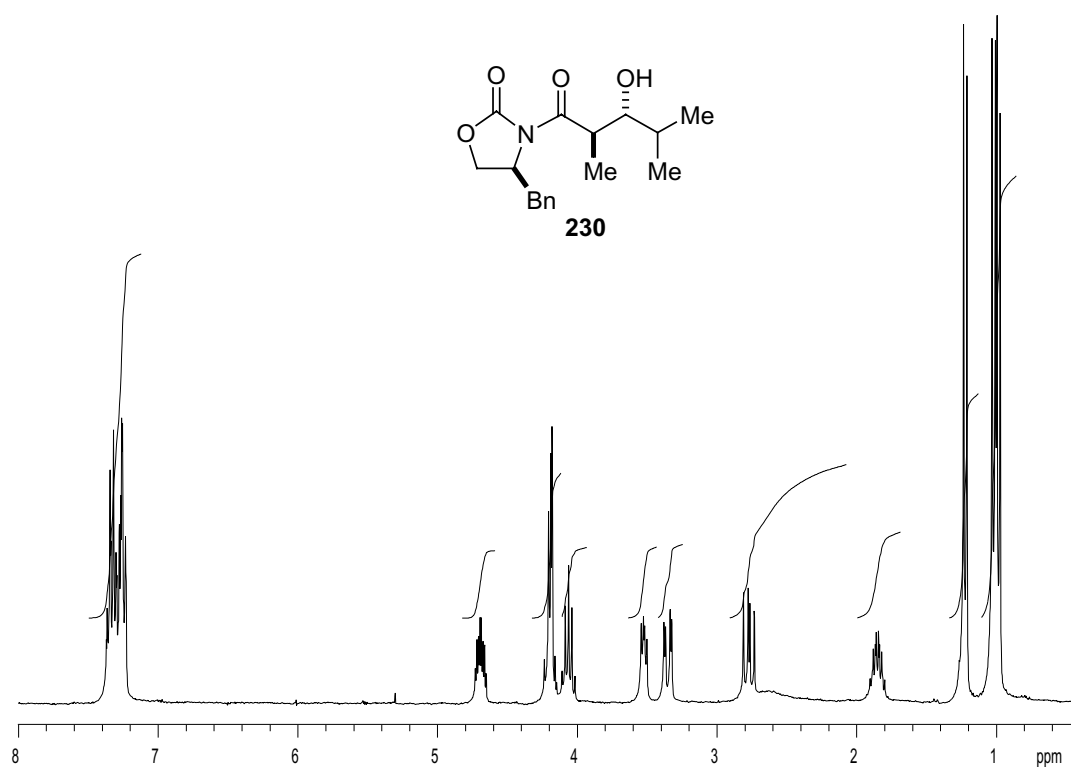


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **229**.

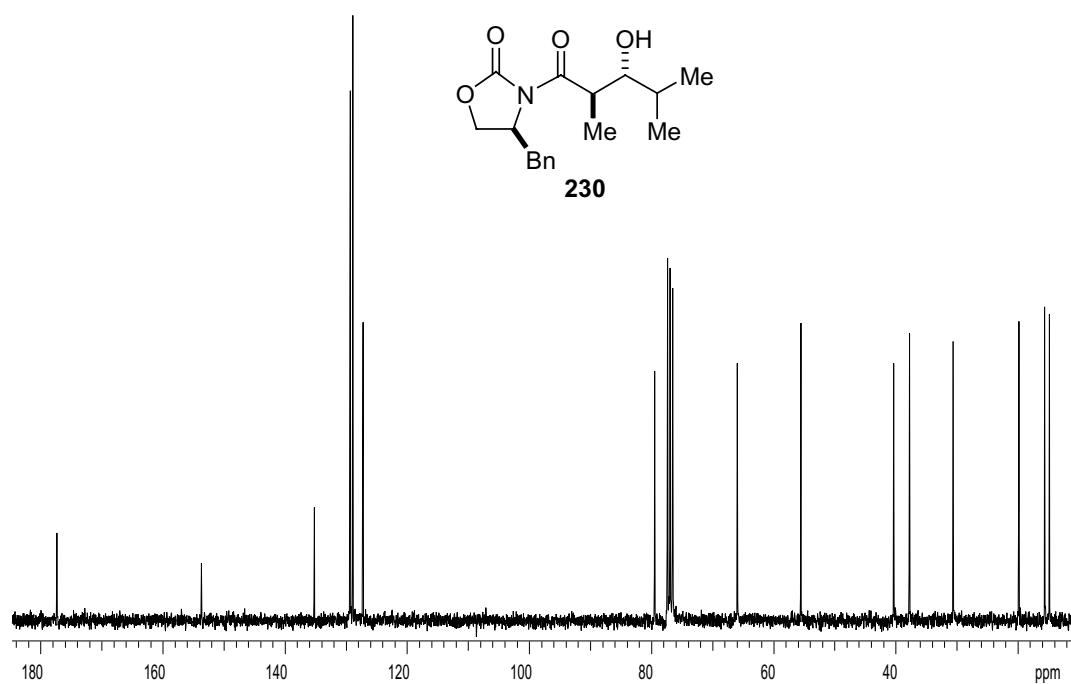


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **229**.

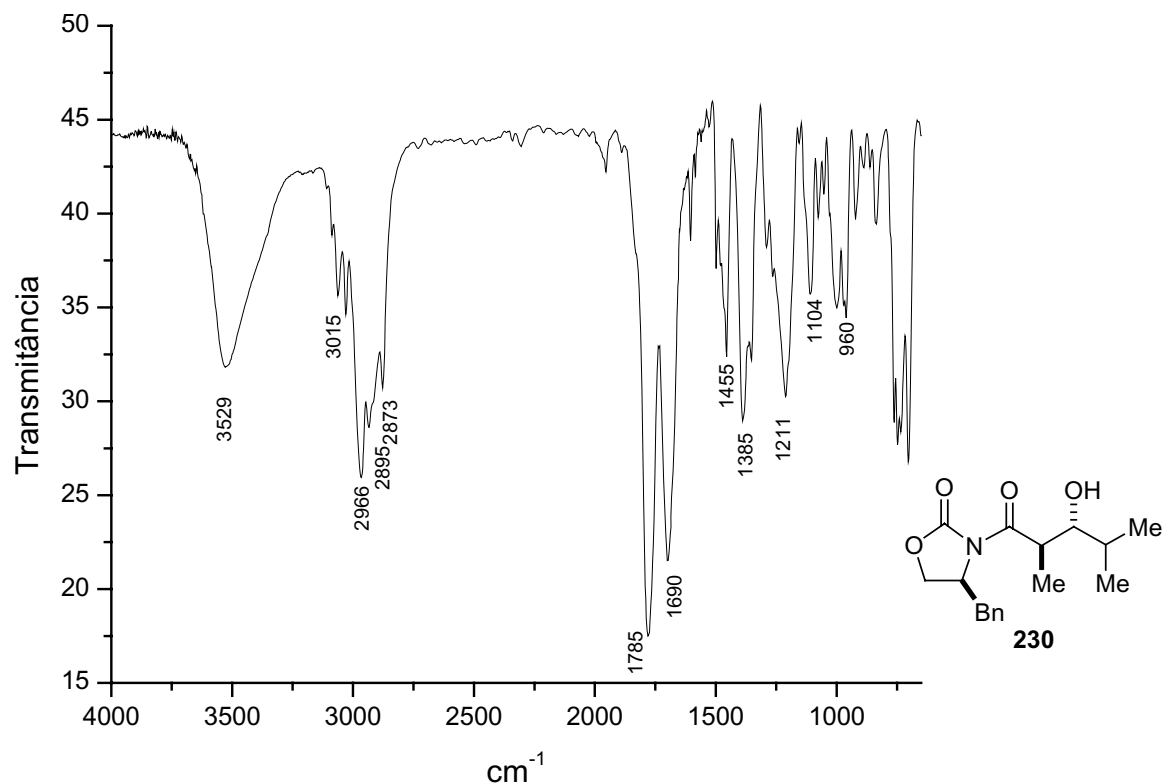
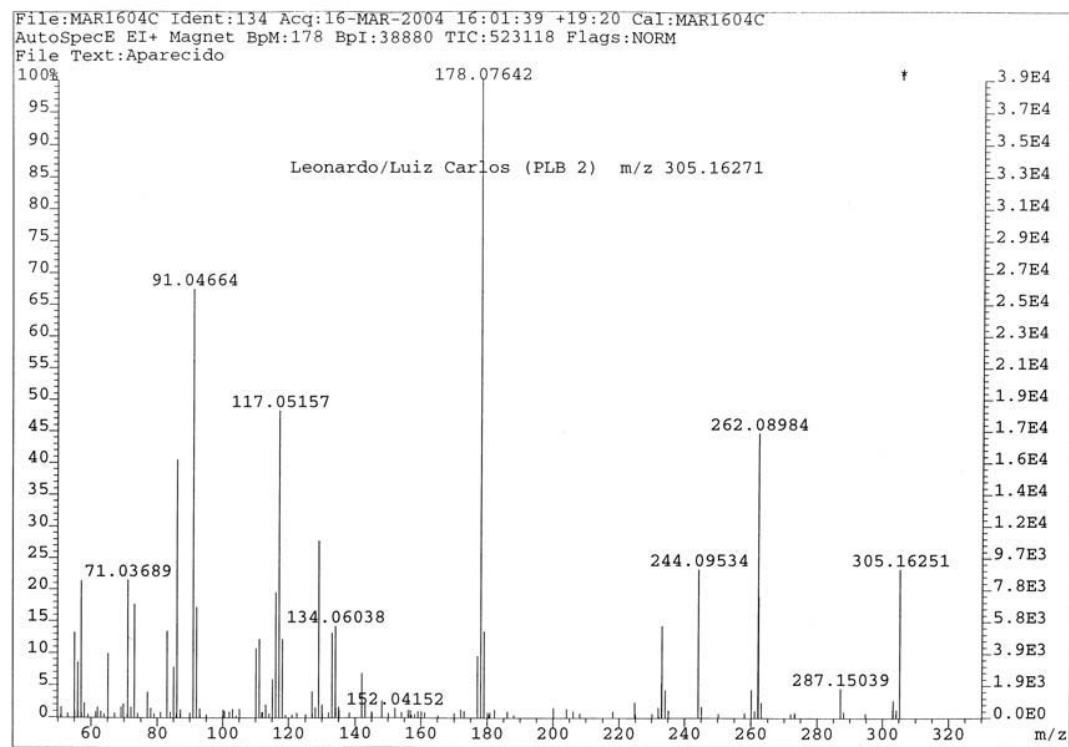
Espectro de I.V. do produto **229**.Espectro de HRMS do produto **229**.

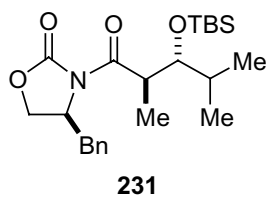


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **230**.

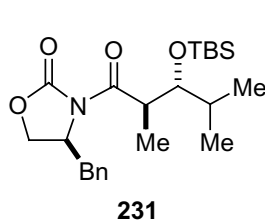


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **230**.

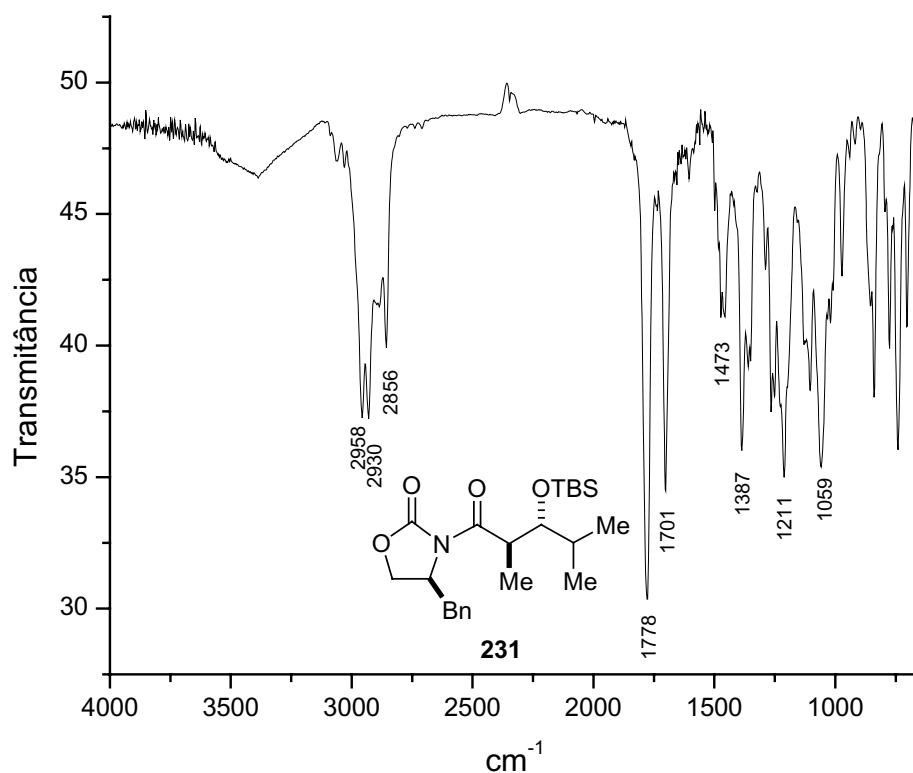
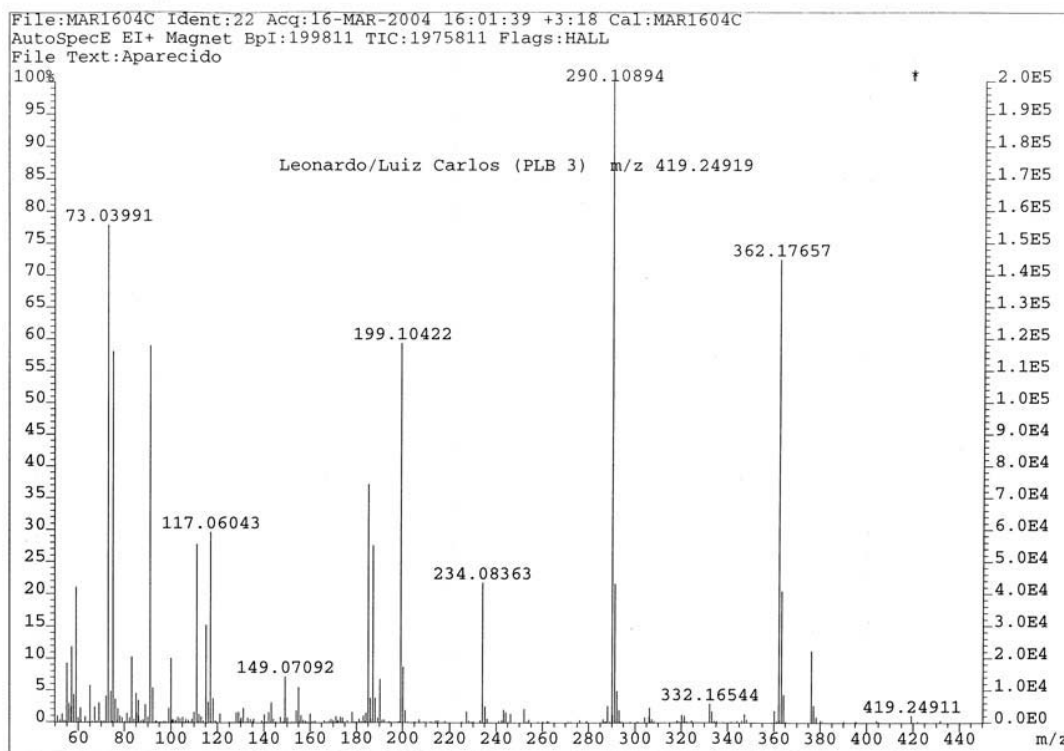
Espectro de I.V. do produto **230**.Espectro de HRMS do produto **230**.

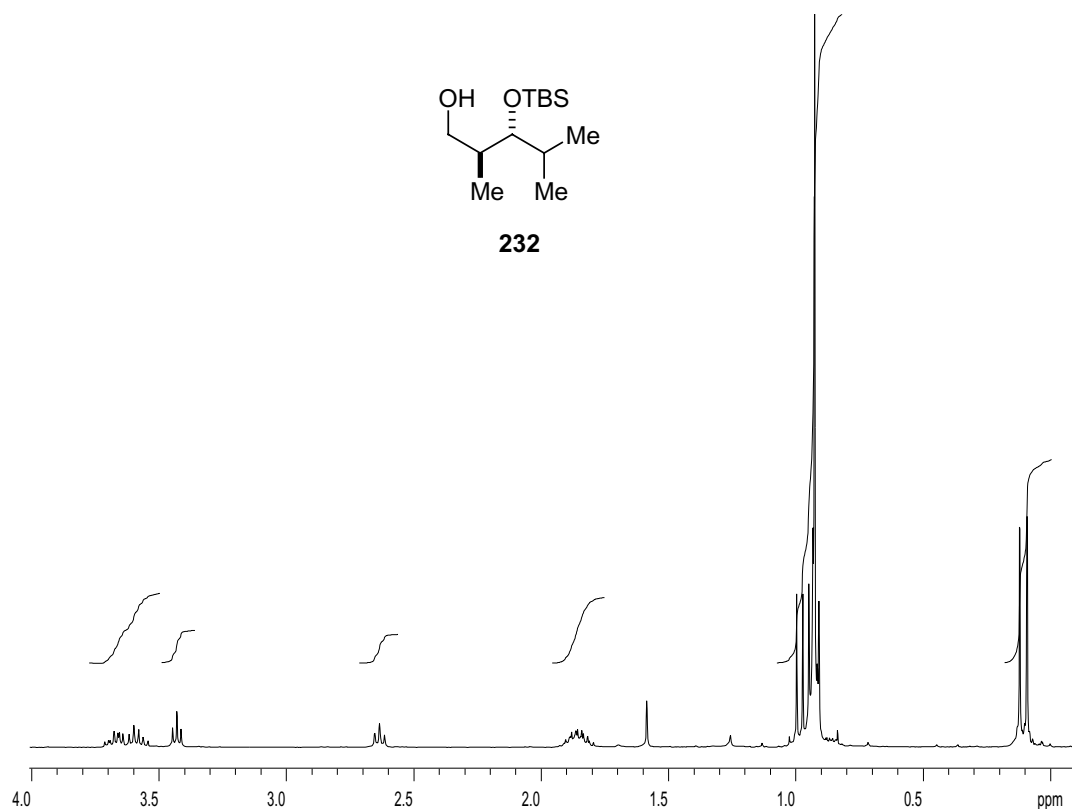


231

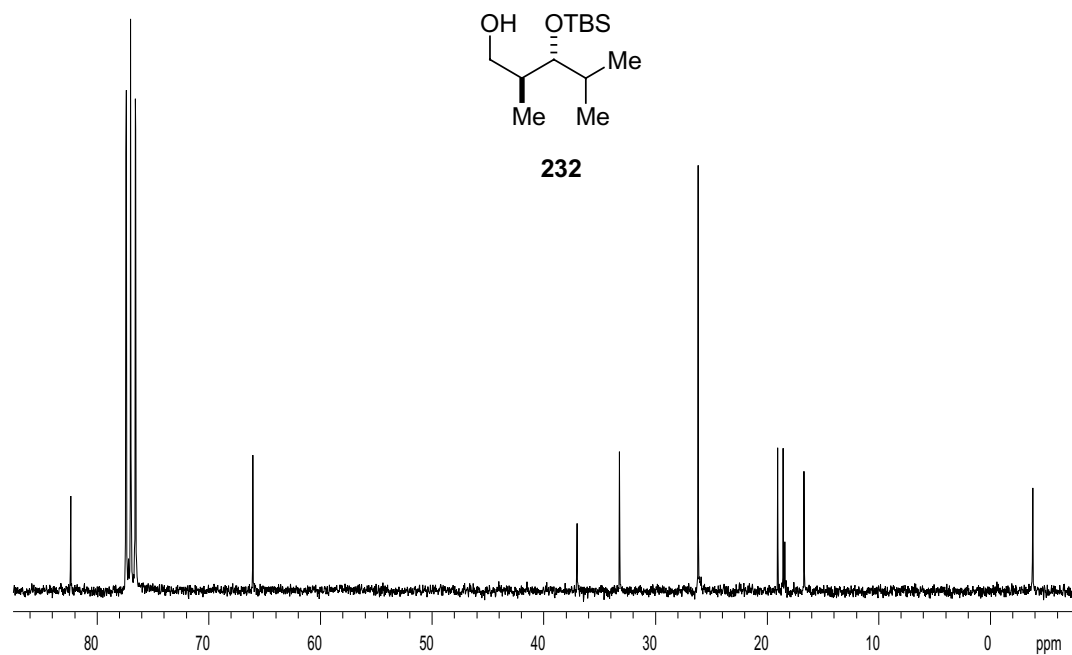


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **231**.

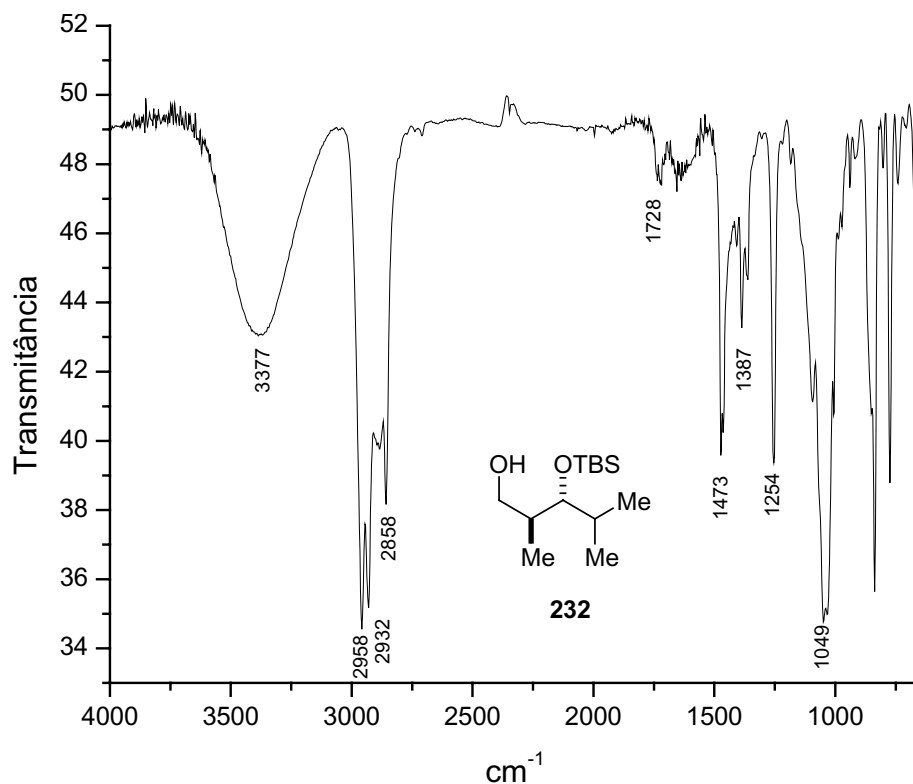
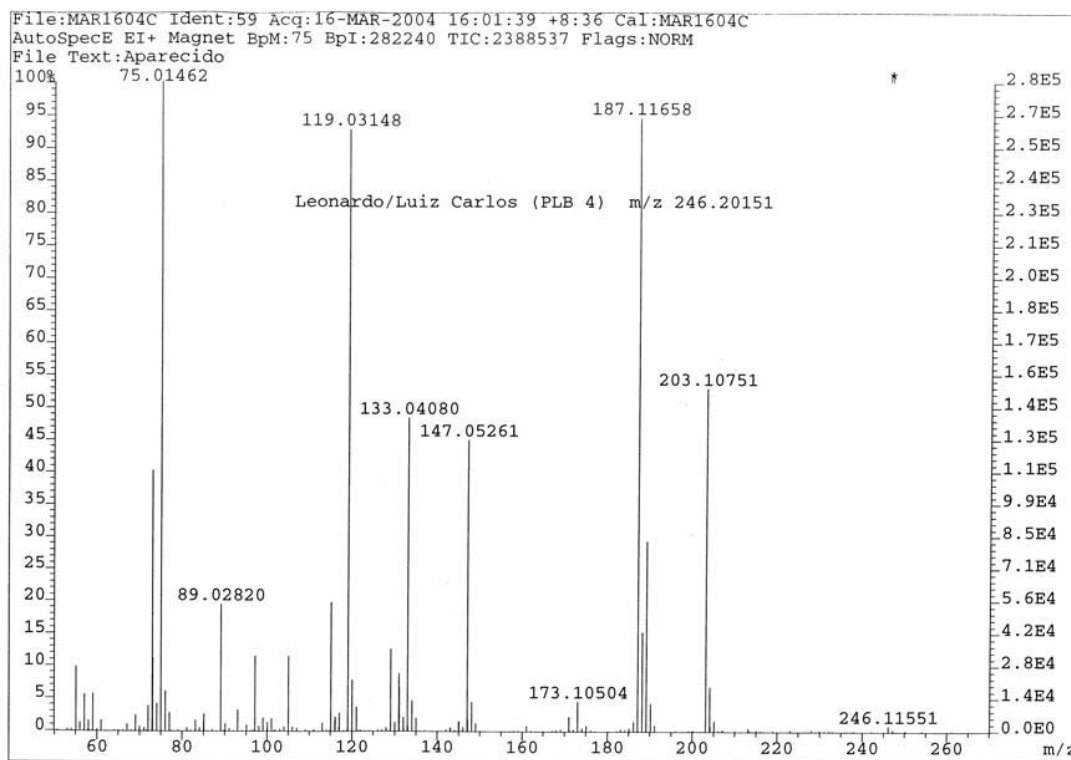
Espectro de I.V. do produto **231**.Espectro de HRMS do produto **231**.

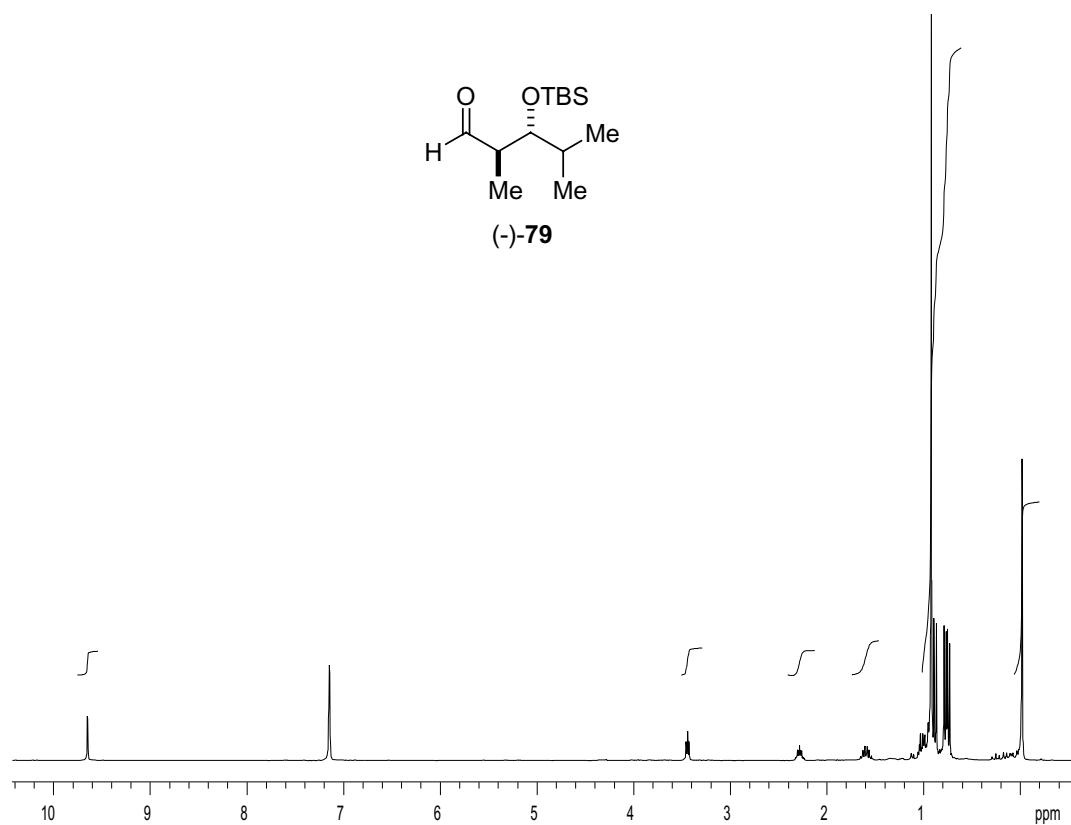
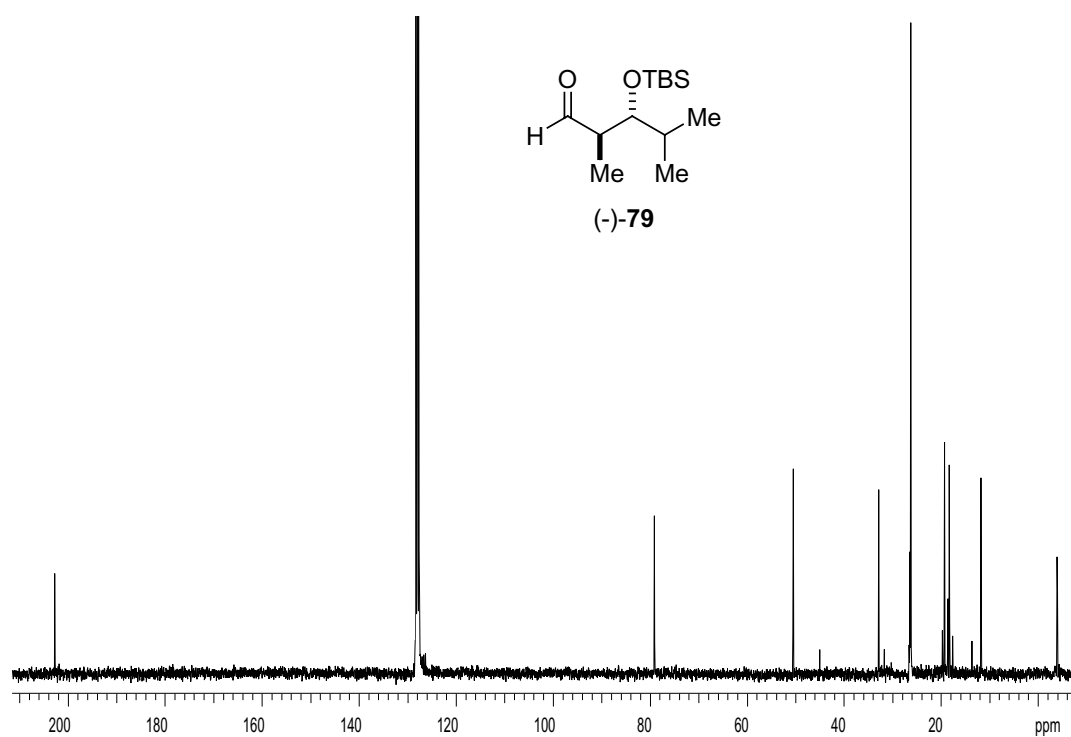


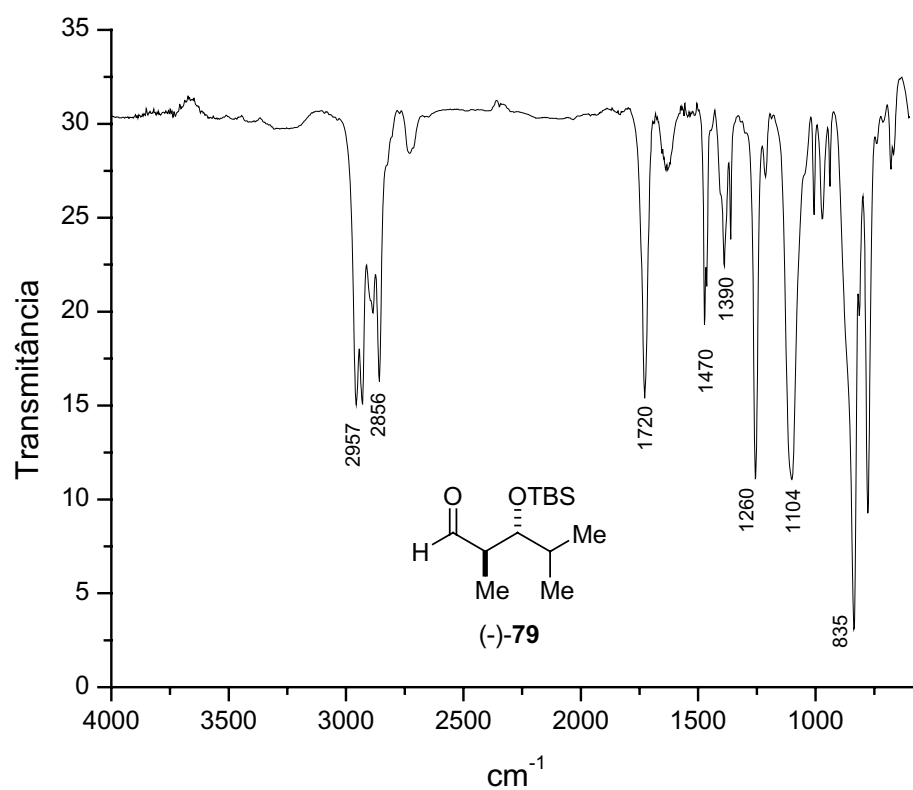
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **232**.

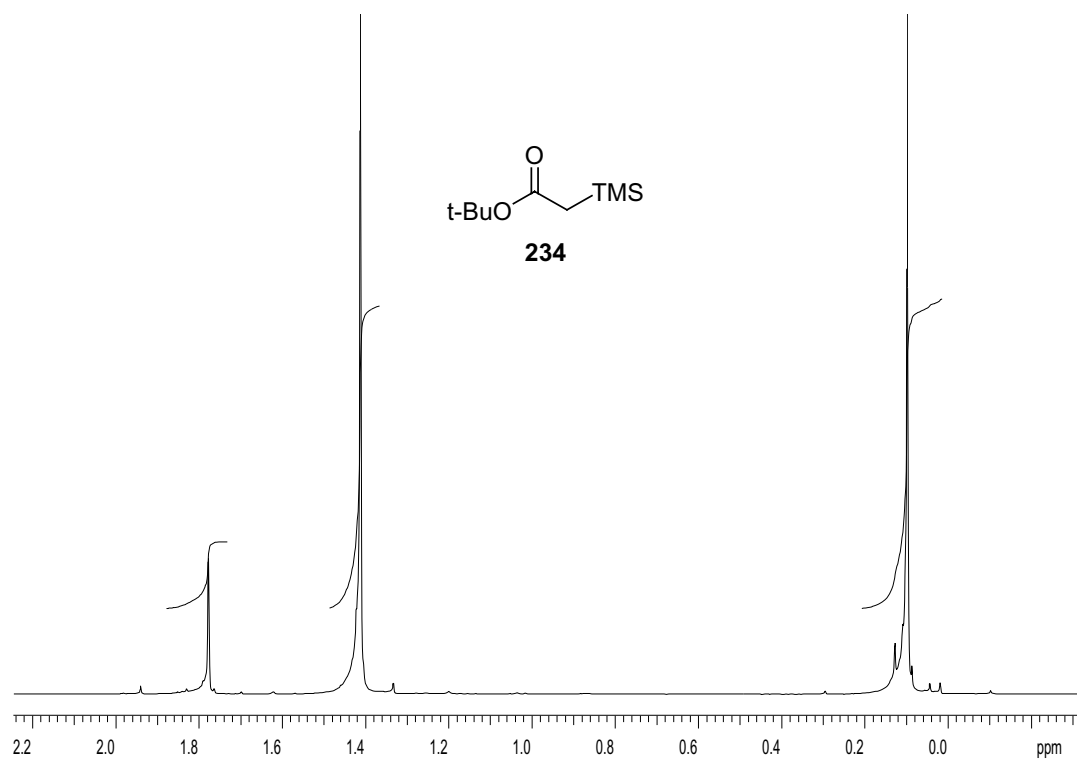
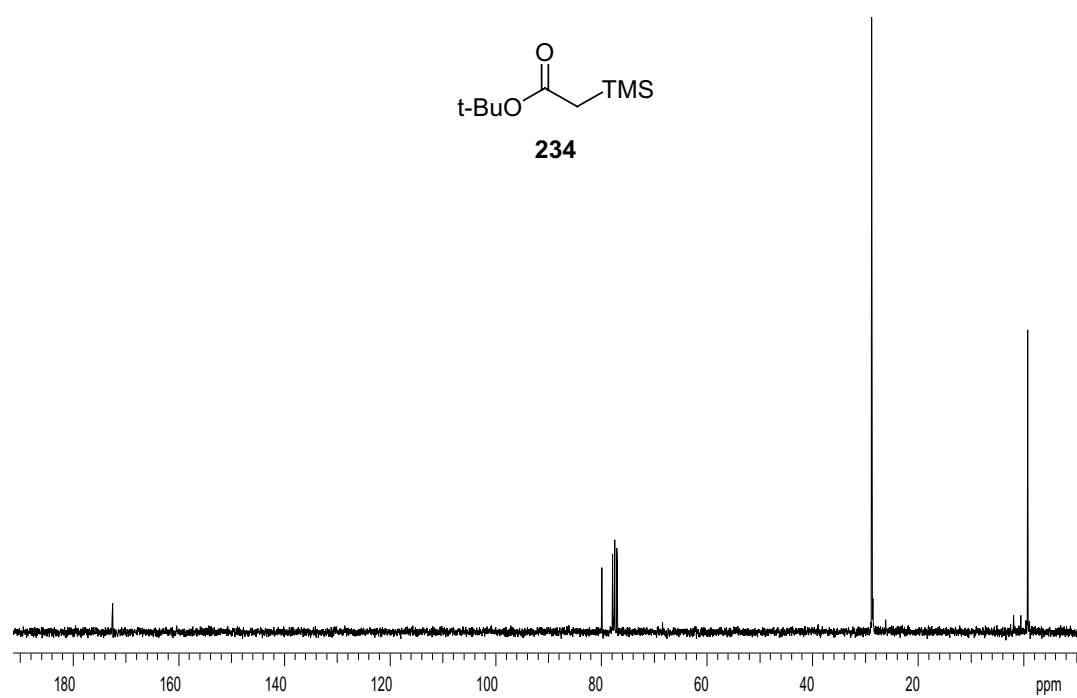


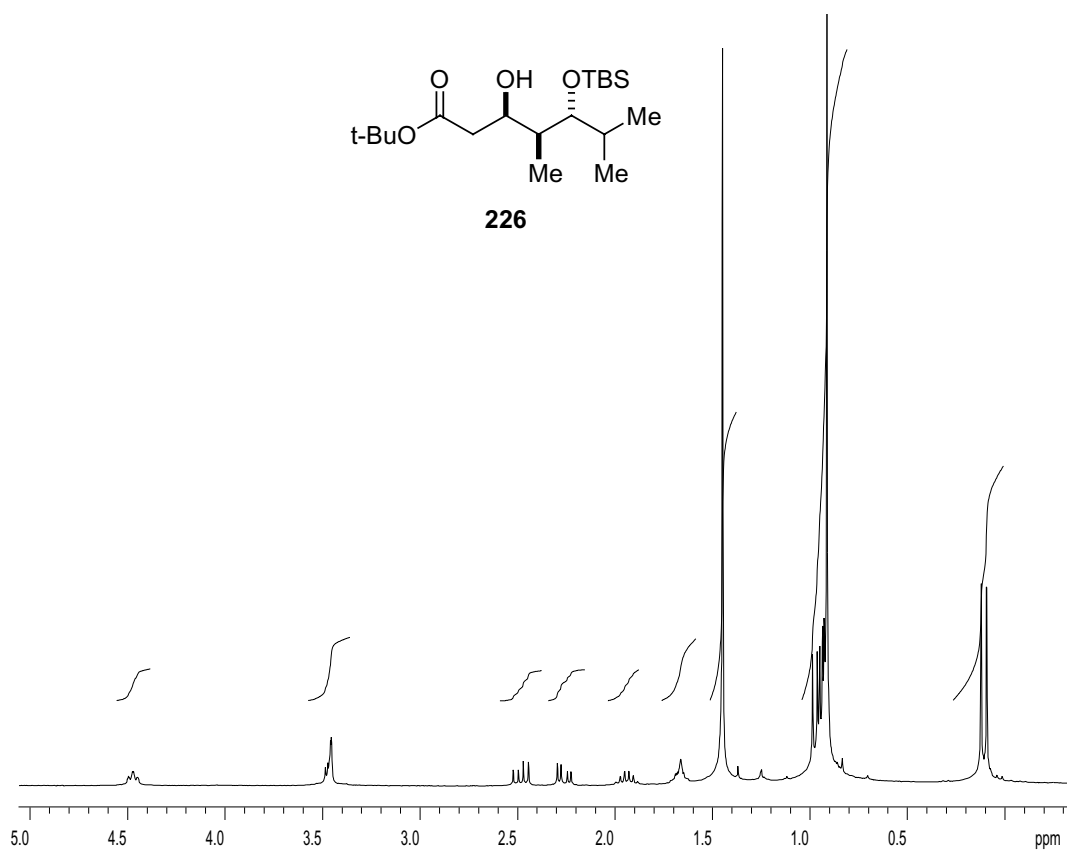
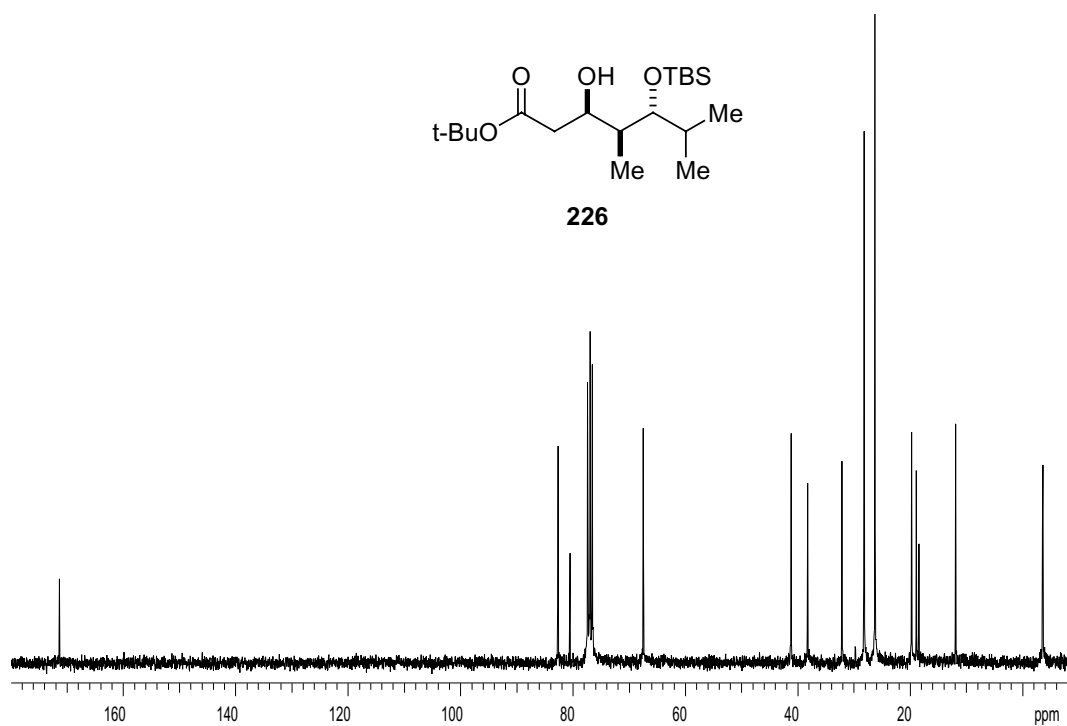
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **232**.

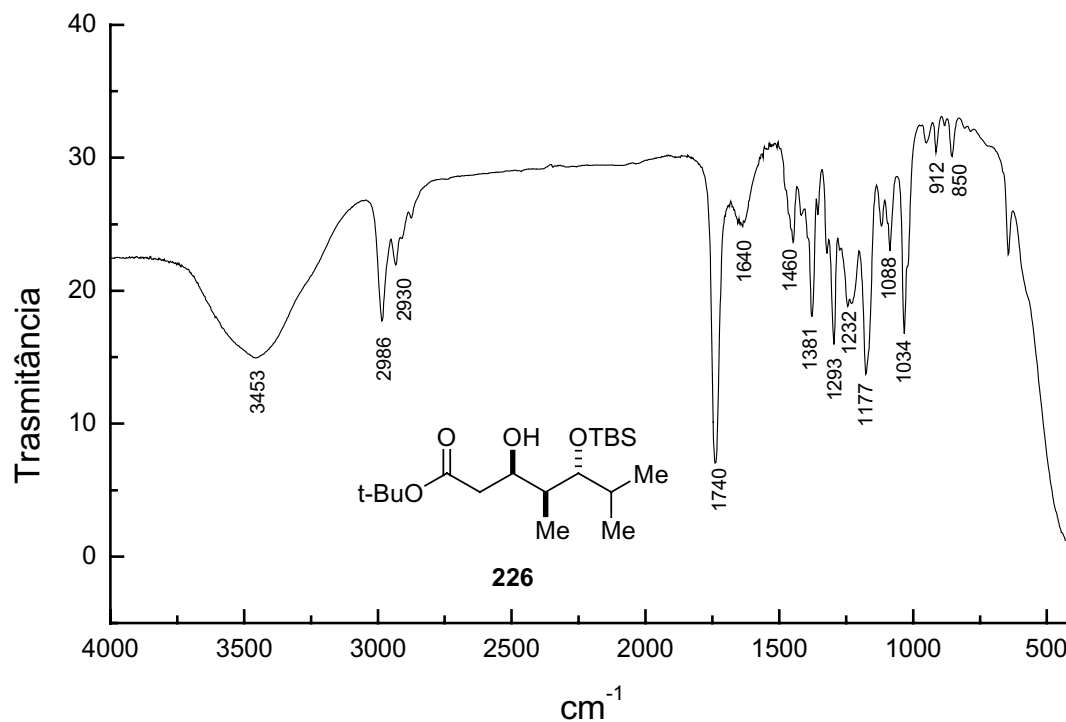
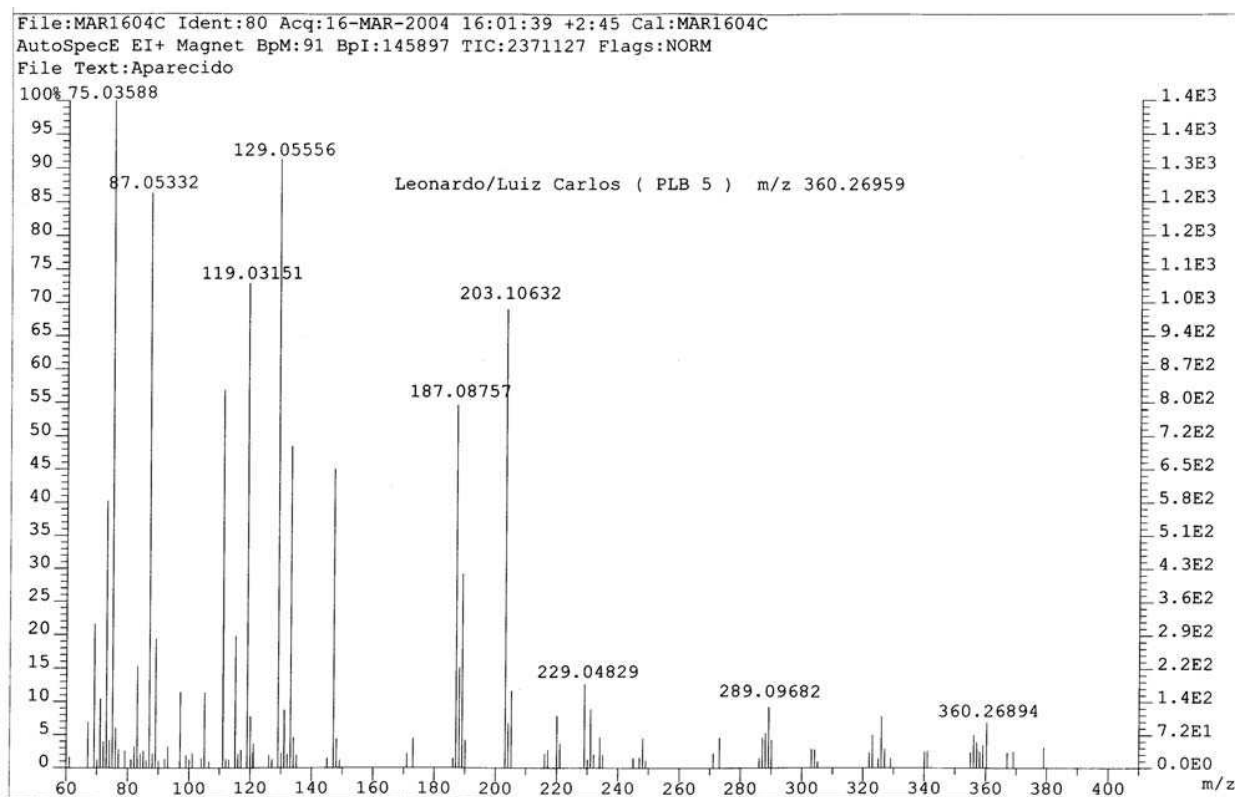
Espectro de I.V. do produto **232**.Espectro de HRMS do produto **232**.

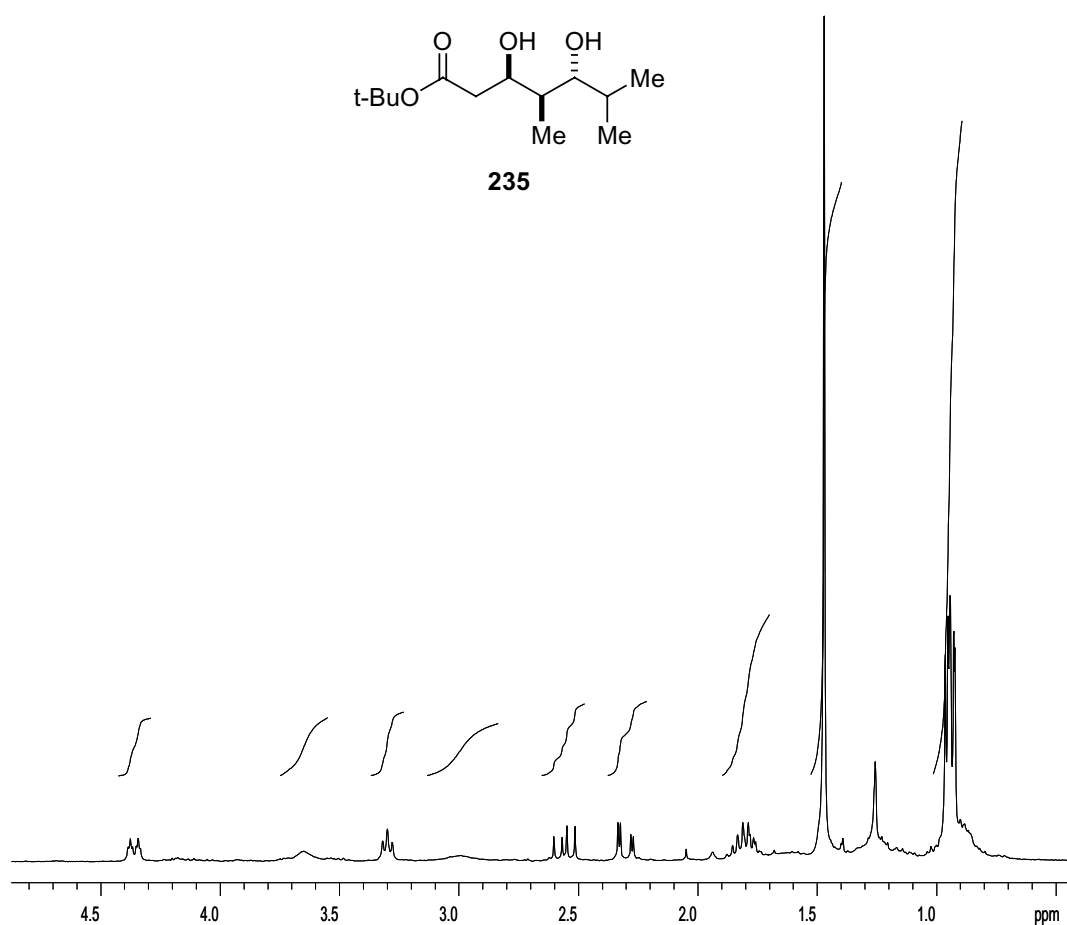
Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) do produto **(-)-79**.Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) do produto **(-)-79**.



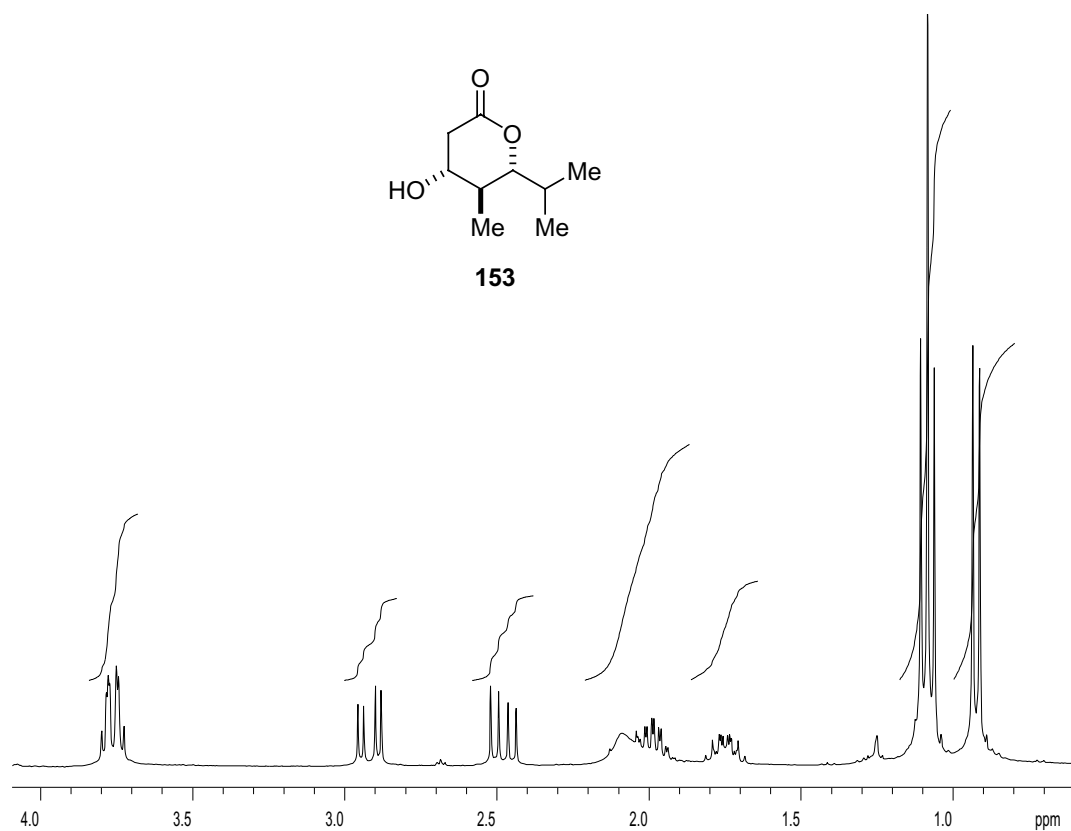
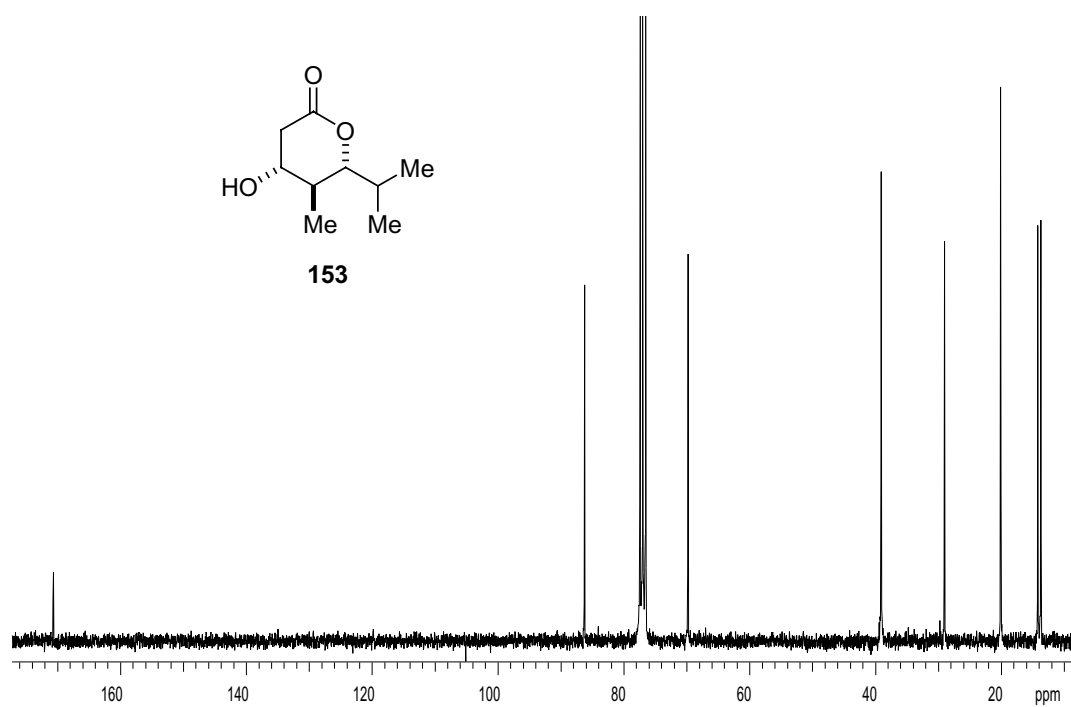
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **234**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **234**.

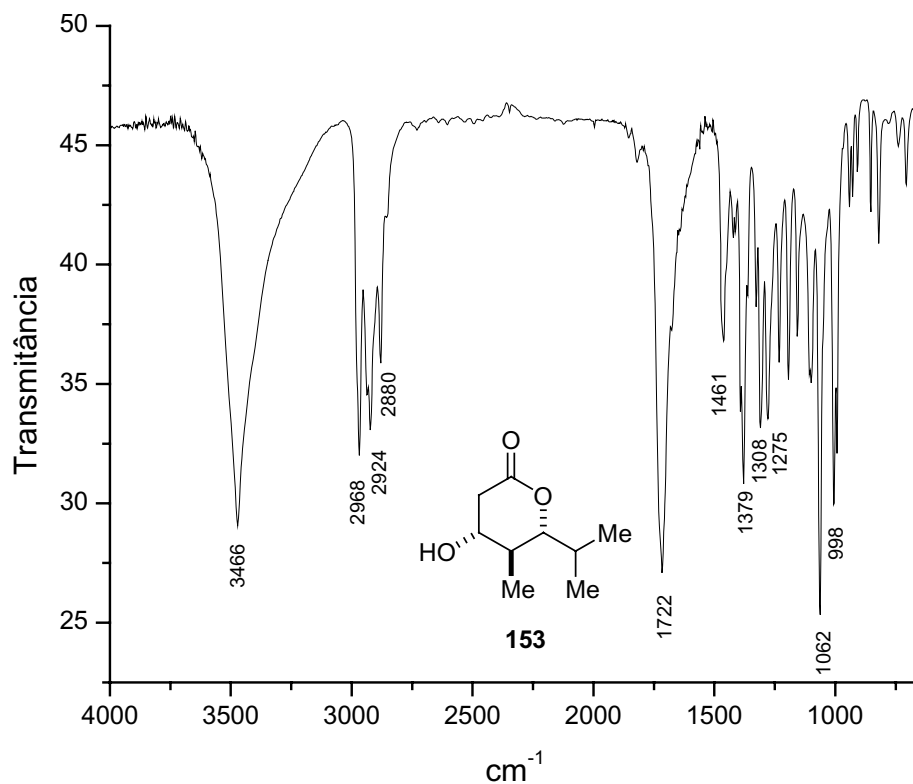
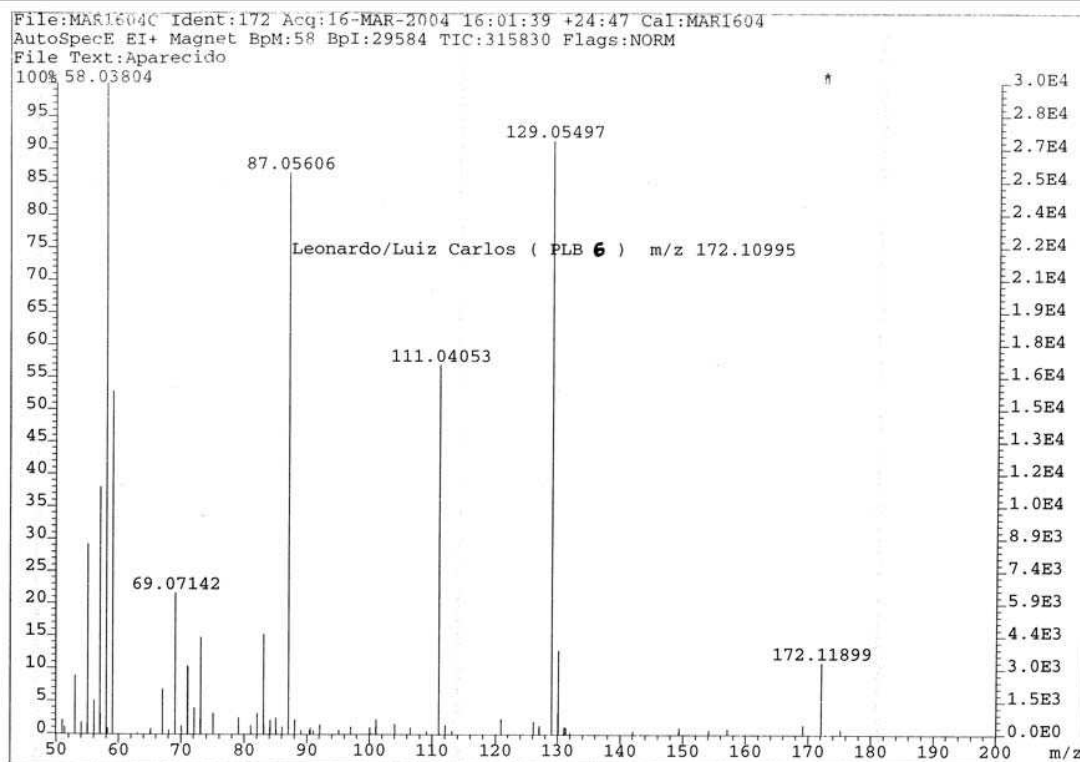
Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) do produto **226**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) do produto **226**.

Espectro de I.V. do produto **226**.Espectro de HRMS do produto **226**.



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **235**.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **153**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **153**.

Espectro de I.V. do produto **153**.Espectro de HRMS do produto **153**.

10. Anexos



Pergamon

SCIENCE @ DIRECT®

Tetrahedron Letters 44 (2003) 6861–6866

TETRAHEDRON
LETTERS

Allyltrichlorostannane additions to chiral aldehydes

Luiz Carlos Dias,* Débora Ribeiro dos Santos and Leonardo José Steil

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP C.P. 6154, 13084-971, Campinas, SP, Brazil

Received 23 May 2003; revised 7 July 2003; accepted 12 July 2003

This paper is dedicated to Professor Albert James Kasheres on the occasion of his 60th birthday and also to the Brazilian Chemical Society (SBQ)

Abstract—Chiral and achiral allyltrichlorostannanes reacted with chiral β -alkoxy and *syn* and *anti* α -methyl- β -alkoxy aldehydes to give the corresponding homoallylic alcohols with moderate to high diastereoselectivities.
© 2003 Elsevier Ltd. All rights reserved.

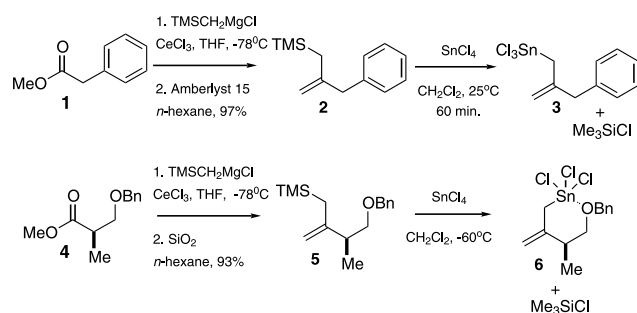
The Lewis-acid mediated reaction of allylsilanes and allylstannanes with aldehydes is a well-known procedure for the preparation of homoallylic alcohols.¹ Chiral allylmetal reagents may be thought of as acetate–enolate equivalents for diastereoselective construction of stereochemically well-defined homoallylic alcohols. Because these reactions complement the aldol

reactions, allylsilanes and allylstannanes are among the most important groups of organometallic reagents available for the control of acyclic stereochemistry.²

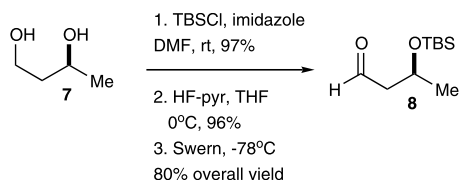
We recently communicated that in situ prepared chiral allyltrichlorostannanes react with chiral α -methyl aldehydes to give 1,2-*syn* homoallylic alcohols that are key intermediates for the preparation of polyacetate and polypropionate-derived natural products.^{3–5} We have described also that chiral and achiral allyltrichlorostannanes react with *N*-Boc- α -aminoaldehydes to give 1,2-*syn* *N*-Boc- α -aminoalcohols that are key intermediates for the preparation of hydroxyethylene dipeptide isosteres.^{6–9}

We wish to describe here a divergently stereocontrolled reaction between chiral β -alkoxy and α -methyl- β -alkoxy aldehydes with achiral and chiral allyltrichlorostannanes to give homoallylic alcohols with moderate to high diastereoselectivities.¹⁰ This study details our efforts to understand the double stereodifferentiating stereocontrol elements involved in chiral allyltrichlorostannane additions to chiral β - and α,β -disubstituted aldehydes.^{3–9} In this part of the investigation, we have examined the interplay between 1,2-(Felkin–Anh), 1,3- and 1,4-asymmetric induction in allyltrichlorostannane reactions with α -methyl- β -alkoxy aldehydes under conditions that preclude internal chelation with the aldehyde β -alkoxy substituent.

Achiral allylsilane **2** was prepared from phenylacetic acid methyl ester **1**, while chiral allylsilanes (*R*)-**5** and (*S*)-**5** were prepared from methyl 3-hydroxy-2-methyl-



Scheme 1.



Scheme 2.

* Corresponding author. Tel.: +55-019-3788-3021; fax: +55-019-3788-3023; e-mail: ldias@iqm.unicamp.br

propionate **4**, both enantiomers of which are commercially available (Scheme 1).^{9,11} According to previously established experimental procedures, allylsilanes **2** and **5** and SnCl₄ were mixed before the addition of a solution of the aldehyde in order to promote the ligand exchange reaction leading to the corresponding allyltrichlorostannanes **3** and **6**, respectively (Scheme 1).^{4,5}

Aldehyde (*S*)-**8** was prepared in excellent yields from (3*S*)-1,3-butanediol **7** by a sequence that involved full protection as its bis-TBS ether, selective removal of the primary TBS protecting group and Swern oxidation under standard conditions (Scheme 2).

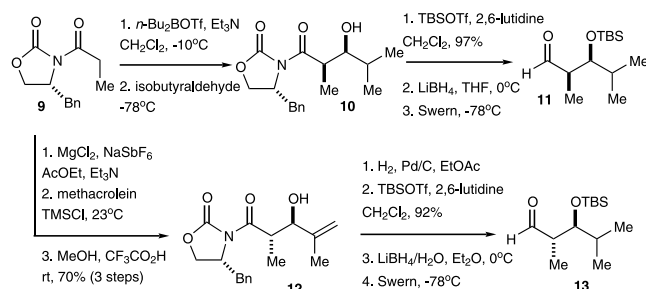
The 1,2-*syn* and 1,2-*anti* aldehydes **11** and **13** were easily prepared from oxazolidinone **9** by using *syn*¹² and *anti*¹³ selective aldol reactions, respectively, as the key steps (Scheme 3).

These substrates have been selected to be representative of the complex fragments that might be coupled in polyacetate and polypropionate-derived aldol-type reactions.¹⁴ For these aldehydes, internal chelation is presumably prevented by use of bulky silyl protecting groups since, with few exceptions, silyl ethers are recognized generally for their poor coordinating and chelating abilities.¹⁵

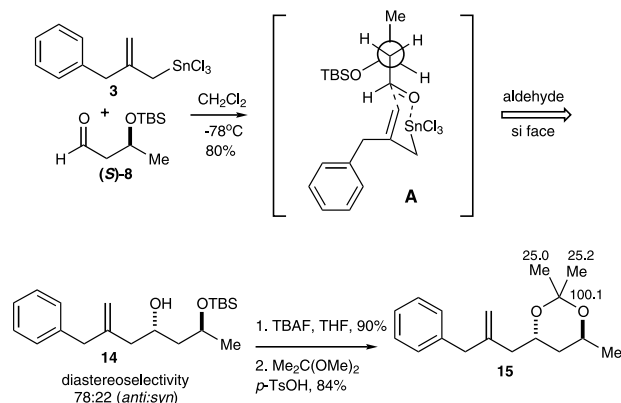
In order to check the facial selectivity of aldehyde (*S*)-**8** we reacted it with achiral allyltrichlorostannane **3** (Scheme 4).¹⁶

Achiral allyltrichlorostannane **3** reacted with chiral β -alkoxy aldehyde (*S*)-**8** in CH₂Cl₂ at –78°C to give the corresponding 1,3-*anti* product **14** as the major product in good yield and with 78:22 diastereoselectivity favoring the 1,3-*anti* isomer (Scheme 4).¹⁷ The stereoselection observed in this reaction indicates that the intrinsic facial bias imposed by the resident β -OTBS substituent results in preferential formation of the 1,3-*anti* diastereomer, with a preference for aldehyde *Si*-face attack.^{16,17}

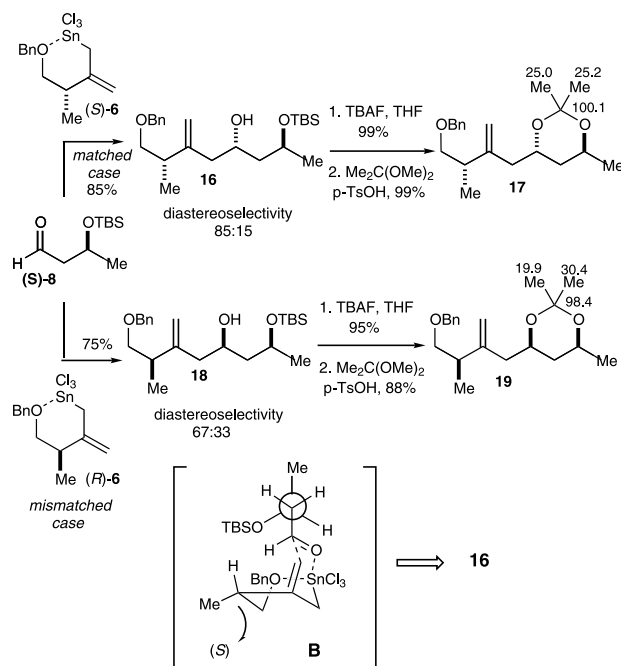
In the proposed transition state conformation (**A**), steric interactions are expected to be reduced when the β -Me substituent in this aldehyde is placed *anti* to the C α -C=O bond (Scheme 4).¹⁶ In this conformation we might also expect minimization of destabilizing dipole interactions since the β -OTBS group and C=O are



Scheme 3.



Scheme 4.



Scheme 5.

oriented in opposite directions. A chair-like transition state (**A**) with the alkyl group of the aldehyde in an equatorial position and with attack to the *Si*-face of the aldehyde, explains the observed sense of induction.

The relative stereochemistry for homoallylic alcohol **14** was ascertained on the basis of the ¹³C NMR analysis of the corresponding acetonide **15** (Scheme 4).¹⁸ Treatment of **14** with TBAF at rt effected smooth deprotection of the silyl ether to provide the corresponding diol that was treated with Me₂C(OMe)₂ in the presence of *p*-TsOH to give acetonide **15** in 73% overall yield. ¹³C NMR resonances at 25.0, 25.2 and 100.1 are characteristic of a 1,3-*anti*-acetonide.¹⁹

Under the same conditions allyltrichlorostannane (*S*)-**6** reacted with aldehyde (*S*)-**8** to give 1,3-*anti*-1,4-*syn* product **16** as the major product (85:15 diastereoselectivity) (Scheme 5).¹⁷ As we know from previous

work,^{3–9} the facial bias of this chiral allyltrichlorostannane is dominated by the α -methyl stereocenter and tends to give the 1,4-*syn* isomer with *Si*-face attack. This is an example of a *matched* reaction.

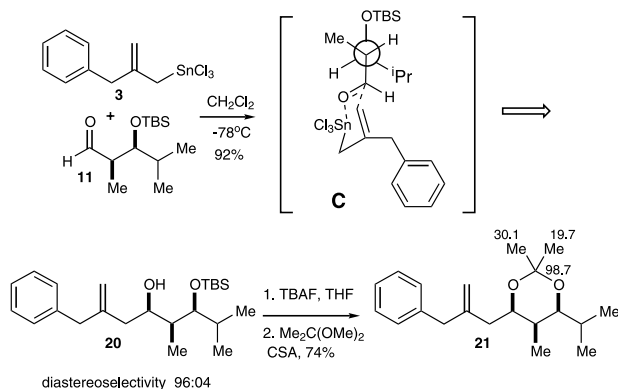
Addition of the enantiomeric allyltrichlorostannane (*R*)-**6** to aldehyde (*S*)-**8** led to a 67:33 mixture favoring the 1,4-*syn*-1,3-*syn* product **18**, in a *mismatched* case (Scheme 5).¹⁷

The stereoselectivity of these reactions is consistent with an intermediate allyltin trichloride which is stabilized by tin–oxygen interaction (boat-like), and which then reacts with the aldehyde via a chair-like six-membered ring transition state (**B**) in which the aldehyde approaches the boat-like complex opposite to the methyl group (Scheme 5). A boat-like arrangement is proposed, as it avoids steric interactions between the aldehyde substituents and the axial methyl group α to the double bond in the chair structure. The preference of the alkyl group of the aldehyde to adopt an equatorial position controls the aldehyde facial selectivity, resulting in the favored 1,4-*syn* stereochemistry in the adduct.

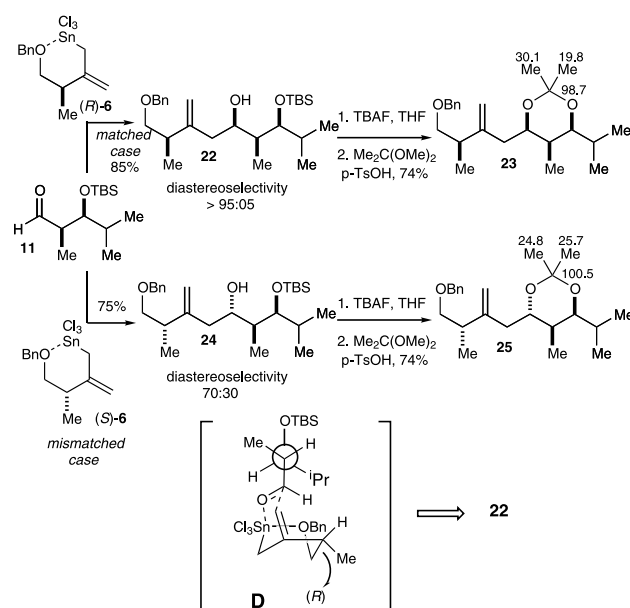
The relative stereochemistry for homoallylic alcohols **16** and **18** was unambiguously established on the basis of the ¹³C NMR analysis of their respective acetones **17** and **19** (Scheme 5).^{18,19} Treatment of **16** and **18** with TBAF at rt followed by treatment of the corresponding diols under acidic conditions with 2,2-dimethoxypropane gave acetones **17** (99%) and **19** (83%), respectively. Observed ¹³C NMR resonances at 25.0, 25.2 and 100.1 for **17** are characteristic of an *anti*-1,3-diol-acetonide and ¹³C NMR resonances at 19.9, 30.4 and 98.4 for **19** are consistent with a *syn*-1,3-diol-acetonide.¹⁹

We next examined the stereochemical impact of both α and β -aldehyde substituents with chiral-*syn* and *anti* disubstituted α -methyl- β -alkoxy aldehydes.

Achiral allyltrichlorostannane **3** reacted with chiral *syn*- α,β -disubstituted aldehyde **11** to give the corresponding 1,2-*syn*-1,3-*syn* product **20** in 92% yield and with 96:04 diastereoselectivity (Scheme 6).¹⁷



Scheme 6.



Scheme 7.

This example shows that a 1,2-*syn* aldehyde has a preference to give the product with Felkin addition as well as 1,3-*syn* addition.²⁰ In the presence of an α -methyl stereocenter, 1,3-asymmetric induction imposes an intrinsic facial bias on the carbonyl that results in the formation of the 1,3-*syn*-dioxygen relationship.

In the proposed transition state conformation (**C**), steric interactions are expected to be reduced when the β -OTBS substituent is placed *anti* to the C α -C=O bond (Scheme 6).¹⁶ In this conformation we might also expect minimization of destabilizing dipole interactions since the β -OTBS group and C=O are oriented in opposite directions. A chair-like transition state (**C**) with attack to the *Re*-face of the aldehyde (Felkin addition), explains the observed induction direction.²⁰

The stereochemical assignment of compound **20** was determined by analysis of the ¹³C NMR spectra of acetonide **21**. ¹³C NMR resonances at 19.7, 30.1 and 98.7 are characteristic of a *syn*-1,3-diol-acetonide.^{18,19}

The reaction of chiral allyltrichlorostannane (*R*)-**6** with aldehyde **11** gives homoallylic alcohol **22** (*all-syn* product) as the major isomer (Felkin addition, *matched* case)^{17,20} (Scheme 7).

The stereoselectivity of this reaction is consistent with a chair-like six-membered ring transition state (**D**) in which the aldehyde approaches the boat-like allyltin complex opposite to the methyl group (Scheme 7). The preference of the alkyl group of the aldehyde to adopt an equatorial position controls the aldehyde facial selectivity, resulting in the favored 1,4-*syn* stereochemistry in the adduct.

Allyltrichlorostannane (*S*)-**6** reacted with aldehyde **11** to give a 70:30 ratio favoring isomer **24**, in a *mis-*

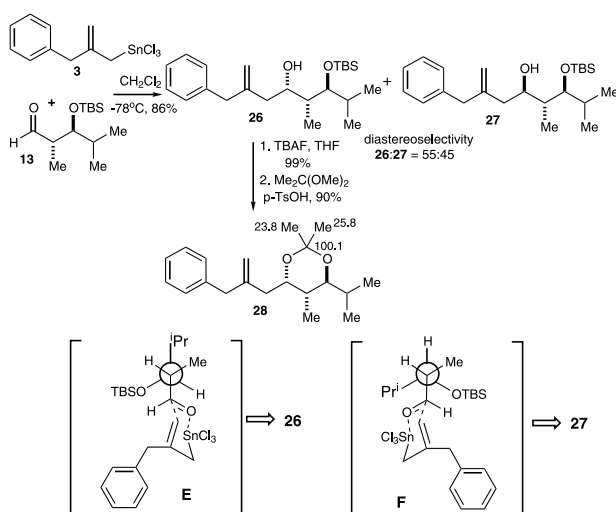
matched case (Scheme 7).^{17,20} In this latter case, the α -methyl stereocenter in allyltrichlorostannane (propensity for 1,4-*syn* addition) exerts a dominant influence on aldehyde facial selectivity, by overriding the intrinsic bias imposed by the α and β stereocenters in the aldehyde, to give the 1,3-*syn* product.

The stereochemical assignment of compounds **22** and **24** was again determined by ¹³C NMR analysis of acetonides **23** and **25**, respectively (Scheme 7). ¹³C NMR resonances at 19.8, 30.1 and 98.7 for **23** are characteristic of a *syn*-1,3-diol-acetonide and ¹³C NMR resonances at 24.8, 25.7 and 100.5 observed for **25** are consistent with an *anti*-1,3-diol-acetonide.^{18,19}

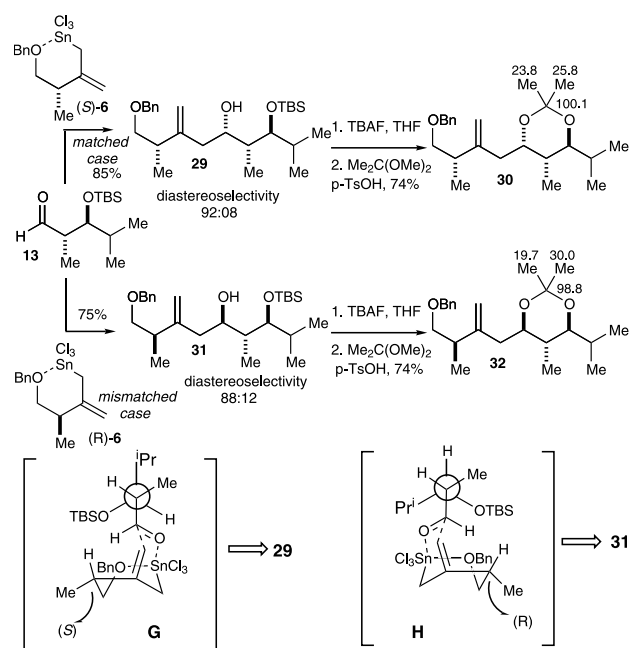
Before starting the study described in Scheme 8, we expected that under conditions that preclude internal chelation, the carbonyl facial bias of *anti*-disubstituted aldehyde **13** should be highly predictable, since the factors which favors both 1,2- and 1,3-asymmetric induction mutually reinforce nucleophilic addition to give 1,2-*syn*-1,3-*anti* diastereomer.¹⁶ We have observed that this is not the case under the reaction conditions described here.

Achiral allyltrichlorostannane **3** additions to chiral *anti*- α,β -disubstituted aldehyde **13** gave the corresponding 1,2-*syn*-1,3-*anti*-product **26** as the major product in good yields, although with only 55:45 diastereoselectivity (Scheme 8).^{17,20}

This example shows that an *anti* aldehyde has no facial preference under these conditions, since the Felkin addition to give 1,2-*syn* isomer competes with the β -alkoxy stereocenter to give the 1,3-*syn* isomer. We believe that in this case, the corresponding transition states should be very similar in energy, with conformer **E** (which gives the 1,2-*syn* isomer) being destabilized by the *gauche* interaction ⁱPr/Me while conformer **F** (which gives the 1,2-*anti* isomer) being destabilized by the ⁱPr/C=O and Me/OTBS *gauche* interactions (Scheme 8).



Scheme 8.



Scheme 9.

Under the same conditions described before allyltrichlorostannane **(S)-6** reacted with aldehyde **13** to give 1,2-*syn*-1,3-*anti* isomer **29** with 92:08 diastereoselectivity (Scheme 9).^{17,20}

The reaction of allyltrichlorostannane **(R)-6** with aldehyde **13** gave homoallylic alcohol **31** as the major isomer in 88:12 diastereoselectivity (*anti*-Felkin addition, partially *matched case*).^{17,20}

The results described in Scheme 9 can be rationalized with dominant acyclic 1,4-asymmetric induction from the chiral allyltrichlorostannane. These are examples of partially *matched* reactions, with the chiral allyltrichlorostannanes **(S)-6** and **(R)-8** being responsible for the control of the observed diastereoselectivities, through transition states analogous to **G** and **H**, respectively (Scheme 9). This reaction with 1,2-*anti* β -OTBS aldehydes is characterized by poor levels of diastereoselectivity only when an achiral allyltrichlorostannane is used. This attenuated 1,3-*anti* selectivity for 1,2-*anti* aldehydes with the TBS protecting group appears to be general, as similar trends were observed for titanium and boron aldol reaction variants.¹⁶ One might project that the transition states of these reactions exhibit less charge separation than the aldol processes, and are accordingly less subject to the electrostatic influence of the β -OTBS function.

As before, the relative stereochemistry for compounds **29** and **31** was determined by analysis of the ¹³C NMR of the corresponding acetonides **29** and **31**, respectively (Scheme 9). ¹³C NMR resonances at 23.8, 25.8 and 100.1 observed for **30** are characteristic of an *anti*-1,3-diol-acetonide and ¹³C NMR resonances at 19.7, 30.0 and 98.8 for **32** are characteristic of a *syn*-1,3-diol-acetonide.^{18,19}

The examples presented in this work show that the levels of π -facial selection are dependent on the absolute stereochemistries of the aldehydes as well as of the allyltrichlorostannane.

The results from these experiments suggest that the stereochemical relationships between the α and β aldehyde substituents may confer either a reinforcing (*matched*) or opposing (*mismatched*) facial bias on the carbonyl moiety. In this complex scenario, the chiral allyltrichlorostannane may adopt either a reinforcing or nonreinforcing relationship. One possible reason for this result could be attributed to the involvement of energetically similar chair and twist-boat pericyclic transition states which lead to diastereomeric product formation. Another possibility to consider in these reactions is that nonbonded interactions between the allyltrichlorostannane and aldehyde α substituents may not be significant in pericyclic transition states leading to either Felkin or *anti*-Felkin addition products.²⁰ We believe that this chemistry is truly significant in the context of acyclic diastereoselection and will prove to be useful in the synthesis of more complex molecules like polyacetate and polypropionate-derived natural products.^{21,22}

Acknowledgements

We are grateful to FAEP-UNICAMP, FAPESP and CNPq (Brazil) for financial support. We also thank Professor Carol H. Collins, from IQ-UNICAMP, for helpful suggestions about English grammar and style.

References

- (a) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2063; (b) Nishigaichi, Y.; Takuwa, A.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *Tetrahedron* **1993**, 49, 7395; (c) Panek, J. S.; Xu, F.; Rondon, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4113; (d) Zhu, B.; Panek, J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 9, 1701; (e) Huang, H. B.; Spande, T. F.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 626; (f) Keck, G. E.; Abbott, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1883.
- (a) Trost, B. M.; Urabe, H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3982; (b) Nishigaishi, Y.; Takuwa, A.; Jodai, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2383; (c) Almendros, P.; Gruttadauria, M.; Helliwell, M.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2549; (d) Deka, D. C.; Helliwell, M.; Thomas, E. J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 10017; (e) Martin, N.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8373; (f) Kumar, P.; Thomas, E. J.; Tray, D. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 623.
- (a) Dias, L. C.; Giacomini, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 357; (b) Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Dias, L. C. *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2738; (c) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Cote, B.; Coleman, P. J.; Dias, L. C.; Tyler, A. N. *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2744.
- Dias, L. C.; Giacomini, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5343.
- Dias, L. C.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1335.
- Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Synlett* **2000**, 37.
- Dias, L. C.; Ferreira, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7159.
- Dias, L. C.; Ferreira, A. A.; Diaz, G. *Synlett* **2002**, 1845.
- Dias, L. C.; Diaz, G.; Ferreira, A. A.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Synthesis* **2003**, 4, 603.
- We have recently described a very efficient and synthetically useful 1,4-*anti*-1,5-*anti* boron-mediated aldol reaction of chiral α -methyl- β -alkoxy methyl ketone with achiral aldehydes: Dias, L. C.; Baú, R. Z.; de Sousa, M. A.; Zukerman-Schpector, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4325.
- (a) Bunnelle, W. H.; Narayanan, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6261; (b) Mickelson, T. J.; Koviach, J. L.; Forsyth, C. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9617.
- (a) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, 68, 83; (b) Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127; (c) Evans, D. A.; Taber, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4675.
- Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1127.
- Since the diastereoselectivity of the reactions of these aldehydes with allyltrichlorostannanes **3** and **6** depends on their enantiomeric purity, crude aldehydes were used in all of the studies described in the text.
- Schreiber, S. L.; Shambayati, S.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 697.
- Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322.
- (a) The ratios were determined by ¹H and ¹³C NMR spectroscopic analysis of the purified product mixture; (b) The *syn* and *anti*-products could not be separated and were characterized as mixtures. We have been able to separate both *syn* and *anti* diols originating from homoallylic alcohols **18** and **24** and they were characterized individually; (c) All of the percentage values represent data obtained from three individual trials.
- Having confirmed the relative (*syn* or *anti*) relationship between allylsilane derived stereogenic centers, the absolute stereochemistry of the newly formed hydroxyl substituent was determined by ascertaining its relationship to the stereocenter originating from the aldehydes, which are of known configuration.
- (a) Rychnovsky, S. D.; Skaltitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945; (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7099; (c) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 9.
- (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 18, 2199; (b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chem.* **1977**, 1, 61; (c) We use the 'Felkin' descriptor to refer to the diastereomer predicted by the Felkin-Ahn paradigm. The '*anti*-Felkin' descriptor refers to diastereomers not predicted by this transition state model.
- All new compounds were isolated as chromatographically pure materials and exhibited acceptable ¹H, ¹³C NMR, IR, MS, and HRMS spectral data.
- General procedure for allyltrichlorostannane coupling reactions:** To a solution of 2.5 mmol of allylsilane **6** in 7 mL of dry CH₂Cl₂ at -78°C was added 2.5 mmol of SnCl₄. The resulting solution was stirred at -78°C for 30 min

when 2.7 mmol of aldehyde in 2 mL of CH_2Cl_2 was added. This mixture was stirred at -78°C for 1 h and quenched by the slow addition of 0.2 mL of Et_3N , followed by 10 mL of saturated NH_4Cl solution. The layers were separated and the aqueous layer was

extracted with CH_2Cl_2 (2×5 mL). The combined organic layer was dried (MgSO_4), filtered, and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography on silica gel (30% EtOAc/hexanes) gave the corresponding homoallylic alcohols.

High 1,4-*syn*-induction in the addition of chiral allyltrichlorostannanes to chiral aldehydes

Luiz C. Dias,* Rosana Giacomini, Paulo R. R. Meira, Edilson Ferreira,
Andréa A. Ferreira, Gaspar Diaz, Débora R. dos Santos and Leonardo J. Steil

*Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP
C.P. 6154, 13084-971, Campinas, SP, Brazil
E-mail: ldias@iqm.unicamp.br*

Dedicated to Prof. Edmundo A. Rúveda on the occasion of his 70th birthday

Abstract

Chiral and achiral allyltrichlorostannanes reacted with chiral aldehydes to give the corresponding homoallylic alcohols with good to high diastereoselectivities. This approach has been applied to the synthesis of hydroxyethylene dipeptide isosteres L-682, 679, L-684,414, L-685,434 and L-685,458.

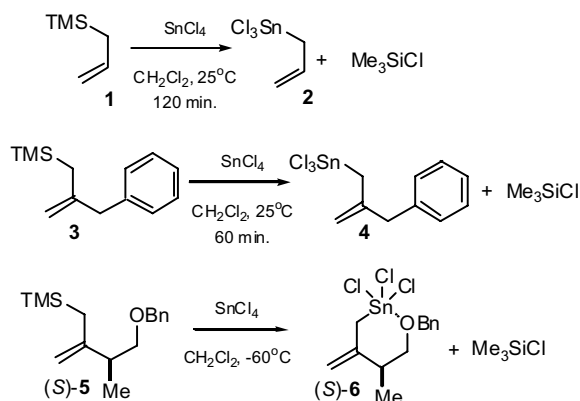
Keywords : Allylsilanes, allyltrichlorostannanes, chiral aldehydes, ligand exchange reactions

The Lewis-acid mediated reaction of allylsilanes and allylstannanes with aldehydes is a well-known procedure for the preparation of homoallylic alcohols.^{1,2} The stereochemical outcome of this reaction has on occasion been explained by considering Lewis acid-carbonyl complexation. This type of complexation mainly occurs by two discrete pathways, chelation and non-chelation controlled, depending on the nature of the Lewis acid and on the steric requirements of the carbonyl ligand. Condensation of allylic metals (e.g M: Si, Ti, Sn, B, Cr) with various carbonyl compounds can be used to achieve acyclic stereoselection, and has been applied to the synthesis of natural products.^{3,4} Chiral allylmethyl reagents may be thought of as acetate-enolate equivalents for diastereoselective construction of stereochemically well-defined homoallylic alcohols. As these reactions complement the aldol reactions, allylsilanes and allylstannanes are among the most important groups of organometallic type reagents available for the control of acyclic stereochemistry.^{1,4} Many methods can be used to control the configurations of stereogenic centers that are close to each other. However, relatively few methods are available for control of the stereochemistry of more remote stereocenters.

This account focuses on our recent work on the chemistry of allylsilanes and allyltrichlorostannanes. We believe this chemistry may be very useful for the synthesis of compounds with remote stereogenic centers and is reviewed in this article.

NMR study on ligand exchange reactions between allylsilanes and SnCl_4

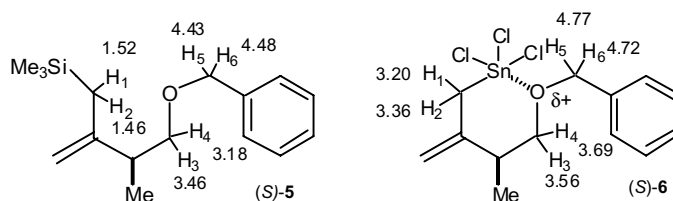
We began this work a few years ago, with a spectroscopic study (^1H , ^{13}C , and ^{119}Sn NMR) of the reactions of allylsilanes **1**, **3** and **5** with SnCl_4 (Scheme 1).^{5,6} Allylsilanes **1**, **3** and **5** and SnCl_4 (0.5 M solution in CDCl_3) were mixed in order to promote ligand exchange, leading to the corresponding allyltrichlorostannanes **2**, **4** and **6**, respectively.⁶⁻¹⁰



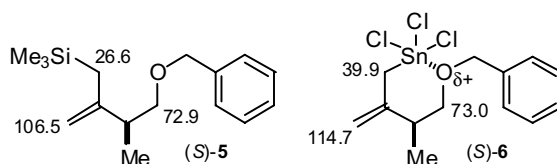
Scheme 1

For allyltrimethylsilane **1** the ligand exchange producing allyltrichlorostannane **2** and Me_3SiCl is complete after 120 minutes at room temperature (Scheme 1). For allylsilane **3** the metathesis to give **4** and Me_3SiCl is faster, as expected for a 1,1-disubstituted olefin, being complete after 60 minutes at room temperature.⁶ Upon addition of SnCl_4 to a solution of allylsilane (S)-**5** in CDCl_3 , at -60°C , as well as at room temperature, a slightly yellow homogeneous solution was obtained. The resulting NMR spectrum at -60°C showed formation of Me_3SiCl and complete consumption of the allylsilane (S)-**5** within 1 minute to give allyltrichlorostannane (S)-**6**. It appears that the oxygen functionality is responsible for the rapid ligand exchange reaction observed even at low temperatures for this particular allylsilane and SnCl_4 . The ligand exchange reaction is probably facilitated by coordination of tin to this oxygen followed by cleavage of the carbon-silicon bond by a free chloride ion.

Most diagnostics is the deshielding of the hydrogens H1 to H6 in the ^1H NMR spectrum of (S)-**6** (Figure 1). The methylenic hydrogens H3 and H4 as well as the benzylic hydrogens H5 and H6 are too far away from trichlorotin group to suffer from inductive effects. We believe that the deshielding observed for these hydrogens is due to the internal coordination of this oxygen to tin, as proposed in Figure 1.⁶

**Figure 1**

Analysis of the ^{13}C NMR spectrum showed a deshielding for most carbons of (S)-6 when compared to allylsilane (S)-5 (Figure 2). Most diagnostic is the chemical shift of 39.95 ppm for the carbon attached to tin in the new species, compared to 26.63 ppm for the same carbon in the allylsilane.⁶

**Figure 2**

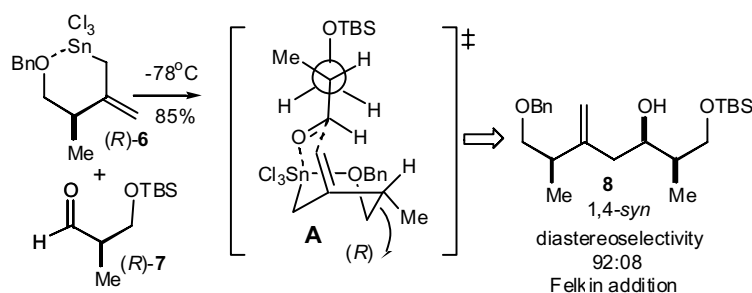
The ^{13}C NMR spectra proved less useful than the ^1H NMR spectra in establishing complexation to the benzyl oxygen, as there was no significant difference between the chemical shifts for methylenic carbons in both species.

We have observed ^{119}Sn resonance signals at -27 ppm for allylstannanes **2** and **4**.⁶ The tin chemical shift for allylstannane **6** appeared at -187 ppm. We believe that tin chemical shifts are highly sensitive to oxygen bonding, and this is strong evidence in favor of the complexed intermediate.

Allyltrichlorostannane additions to mono and disubstituted aldehydes

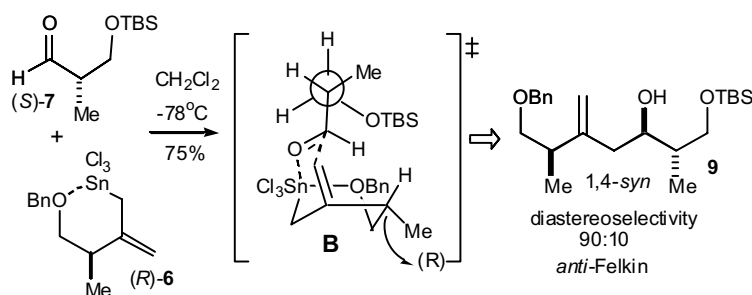
The next step involved the reaction between chiral α -substituted aldehydes and allylstannane (R)-6 (Scheme 2). These substrates have been selected to be representative of the complex fragments that might be coupled in polyacetate and polypropionate-derived aldol-type reactions.¹¹

The *in situ* prepared allylstannane (R)-6 reacted with aldehyde (R)-7 to give a mixture of 1,4-*syn* and 1,4-*anti*-diastereomers with 92:08 diastereoselectivity, favoring the 1,4-*syn*-isomer **8** with Felkin addition (Scheme 2).^{11,12} It should be noted that this reaction gives a very important subunit with different protecting groups at both termini and a double bond that can be further manipulated to a carbonyl group and then selectively reduced to the 1,3-*syn* and 1,3-*anti* diol functionalities.



Scheme 2

Under the same conditions, allyltrichlorostannane (*R*)-**6** reacted with aldehyde (*S*)-**7** to give 1,4-*syn*-product **9** as the major isomer, with *anti*-Felkin addition (Scheme 3).^{11,12}



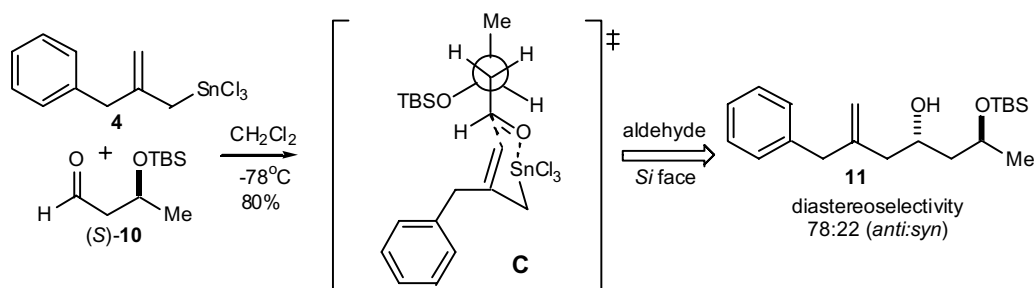
Scheme 3

The stereoselectivity of the reactions of allyltrichlorostannane (*R*)-**6** with aldehydes (*R*)-**7** and (*S*)-**7** is consistent with an intermediate allyltin trichloride, which is stabilized by tin-oxygen interaction. A boat-like arrangement is proposed, as it avoids steric interactions between the aldehyde substituents and the axial methyl group α to the double bond in the chair structure (transition states **A**, Scheme 2 and **B**, Scheme 3). This complex intermediate then reacts with the aldehyde via chair-like six-membered ring transition states (**A** and **B**) in which the aldehyde approaches the complex opposite to the methyl group. The preference of the alkyl group of the aldehyde to adopt an equatorial position controls the aldehyde facial selectivity, resulting in the favored 1,4-*syn* stereochemistry in the adduct, independent of the aldehyde absolute configuration.

These examples shown that the levels of π -facial selection are independent of the absolute stereochemistry of the α -methyl substituted aldehydes and support the notion that the stereocenter in allyltrichlorostannane is primarily responsible for the observed diastereoselection.⁶

We investigated the reaction between chiral β -alkoxy as well as α -methyl- β -alkoxy aldehydes with achiral and chiral allyltrichlorostannanes.¹³ This study details our efforts to understand the double stereodifferentiating stereocontrol elements involved in chiral allyltrichlorostannane additions to chiral β - and α,β -disubstituted aldehydes. In this part of the investigation, we have examined the interplay between 1,2- (Felkin-Anh), 1,3- and 1,4-asymmetric induction in allyltrichlorostannane reactions with β -alkoxy and α -methyl- β -alkoxy aldehydes under conditions that preclude internal chelation with the aldehyde β -alkoxy substituent.

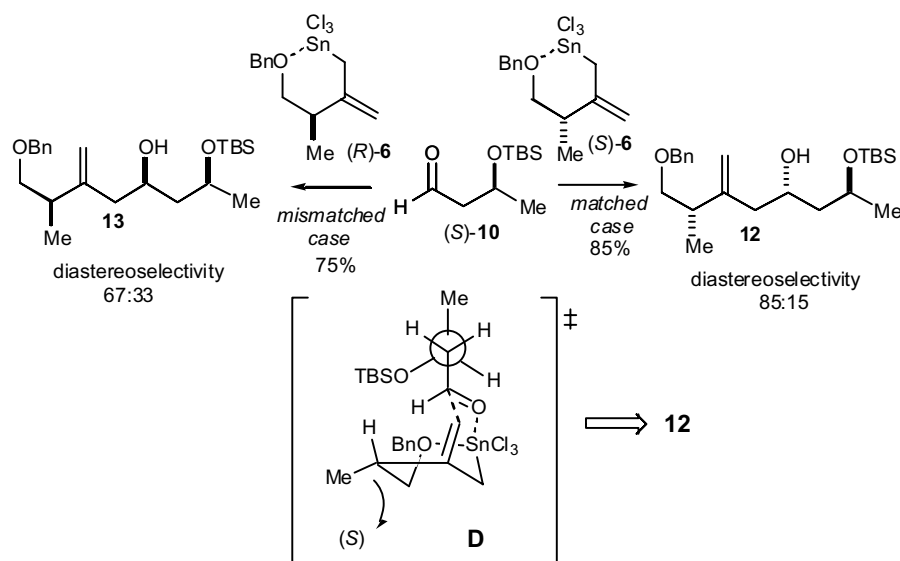
In order to check the facial selectivity of aldehyde (**S**)-**10** we reacted it first with achiral allyltrichlorostannane **4** (Scheme 4).¹³



Scheme 4

Achiral allyltrichlorostannane **4** reacted with chiral β -alkoxy aldehyde (**S**)-**10** in CH_2Cl_2 at -78°C to give the corresponding 1,3-*anti* product **11** as the major product in good yield and with 78:22 diastereoselectivity (Scheme 4).¹³ The stereoinduction observed in this reaction indicates that the intrinsic facial bias imposed by the resident β -OTBS substituent results in preferential formation of the 1,3-*anti* diastereomer, with a preference for aldehyde *si*-face attack. In the proposed transition state conformation (**C**), steric interactions are expected to be reduced when the β -Me substituent in this aldehyde is placed *anti* to the $\text{C}\alpha\text{-C=O}$ bond (Scheme 4). In this conformation we might expect also minimization of destabilizing dipole interactions since the β -OTBS group and C=O are oriented in opposite directions. A chair-like transition state (**C**) with the alkyl group of the aldehyde in an equatorial position and with attack to the *si*-face of the aldehyde, explains the observed sense of induction.

Under the same conditions allyltrichlorostannane (**S**)-**6** reacted with aldehyde (**S**)-**10** to give 1,3-*anti*-1,4-*syn* product **12** as the major product (85:15 diastereoselectivity) (Scheme 5).¹³ As we know from previous work that the facial bias of this chiral allyltrichlorostannane is dominated by the α -methyl stereocenter and tends to give the 1,4-*syn* isomer with *si*-face attack, and aldehyde (**S**)-**10** has a preference to give the 1,3-*anti* product, this is an example of a *matched* reaction.



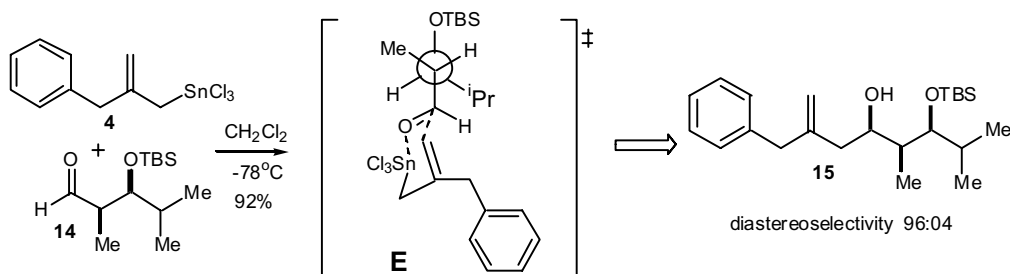
Scheme 5

The stereoselectivity of this reaction is consistent with an intermediate allyltin trichloride which is stabilized by tin-oxygen interaction, and which then reacts with the aldehyde via a chair-like six-member ring transition state (**D**) in which the aldehyde approaches the boat-like complex opposite to the methyl group (Scheme 5). Again, a boat-like arrangement is proposed, as it avoids steric interactions between the aldehyde substituents and the axial methyl group α to the double bond in the chair structure.

Addition of the enantiomeric allyltrimethylstannane (*(R)*-**6**) to aldehyde (*(S)*-**10**) led to a 67:33 mixture favoring the 1,4-*syn*-1,3-*syn* product **13**, in a *mismatched* case (Scheme 5).¹³

We next examined the stereochemical impact of both α and β -aldehyde substituents using chiral-*syn* and *anti* disubstituted α -methyl- β -alkoxy aldehydes.¹³⁻¹⁵

Achiral allyltrimethylstannane **4** reacted with chiral *syn*- α,β -disubstituted¹⁴ aldehyde **14** to give the corresponding 1,2-*syn*-1,3-*syn* product **15** in 92% yield and with 96:04 diastereoselectivity (Scheme 6).

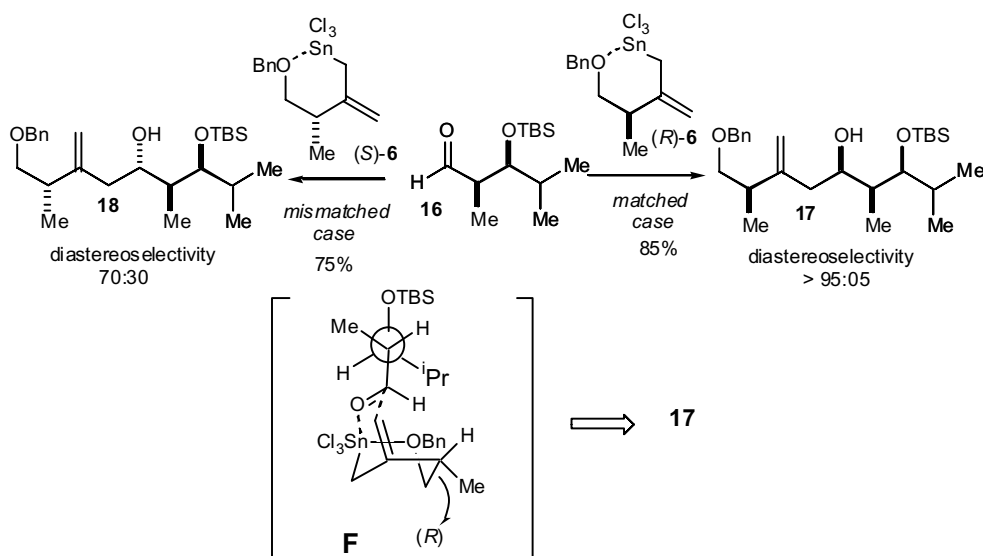


Scheme 6

This example shows that a 1,2-*syn* aldehyde has a preference to give the product with Felkin addition as well as 1,3-*syn* addition.¹³ In the presence of an α -methyl stereocenter, 1,3-asymmetric induction imposes an intrinsic facial bias on the carbonyl that results in the formation of the 1,3-*syn*-dioxxygen relationship.

A chair-like transition state (**E**) with attack to the *re*-face of the aldehyde (Felkin addition), explains the observed induction direction (Scheme 6).

The reaction of chiral allyltrichlorostannane (*R*)-**6** with aldehyde **16** gives homoallylic alcohol **17** (*all-syn* product) as the major isomer (Felkin addition, *matched case*) (Scheme 7).



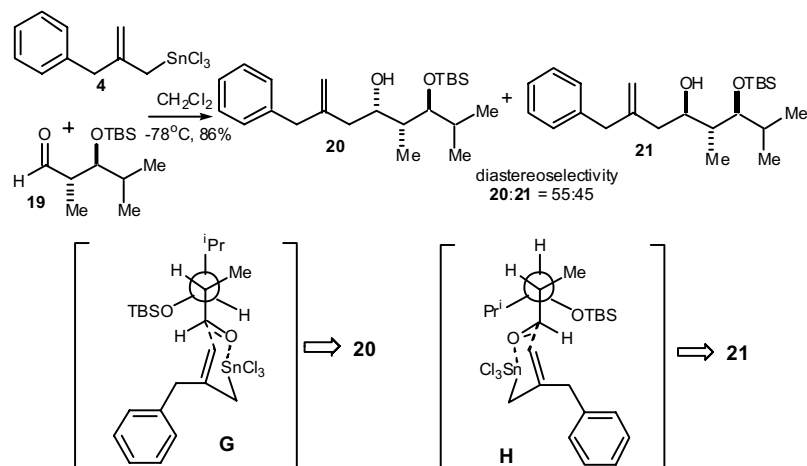
Scheme 7

The stereoselectivity of this reaction is consistent with a chair-like six-membered ring transition state (**F**) in which the aldehyde approaches the boat-like allyltin complex opposite to the methyl group (Scheme 7).

Allyltrichlorostannane (*S*)-**6** reacted with aldehyde **16** to give a 70:30 ratio favoring isomer **18**, in a *mismatched case* (Scheme 7). In this latter case, the α -methyl stereocenter in allyltrichlorostannane (propensity for 1,4-*syn* addition) exerts a dominant influence on aldehyde facial selectivity, by overriding the intrinsic bias imposed by the α and β stereocenters in the aldehyde, to give the 1,3-*syn* product.

Before starting the study described in Scheme 8, we expected that, under conditions that preclude internal chelation, the carbonyl facial bias of *anti*-disubstituted aldehyde **19** should be highly predictable, since the factors which favors both 1,2- and 1,3-asymmetric induction mutually reinforce nucleophilic addition to give 1,2-*syn*-1,3-*anti* diastereomer.¹⁶ We have observed that this is not the case under the reaction conditions described here.

Achiral allyltrichlorostannane **4** additions to chiral *anti*- α,β -disubstituted aldehyde **19** gave the corresponding 1,2-*syn*-1,3-*anti*-product **20** as the major product in good yields, although with only 55:45 diastereoselectivity (Scheme 8).^{13,15}



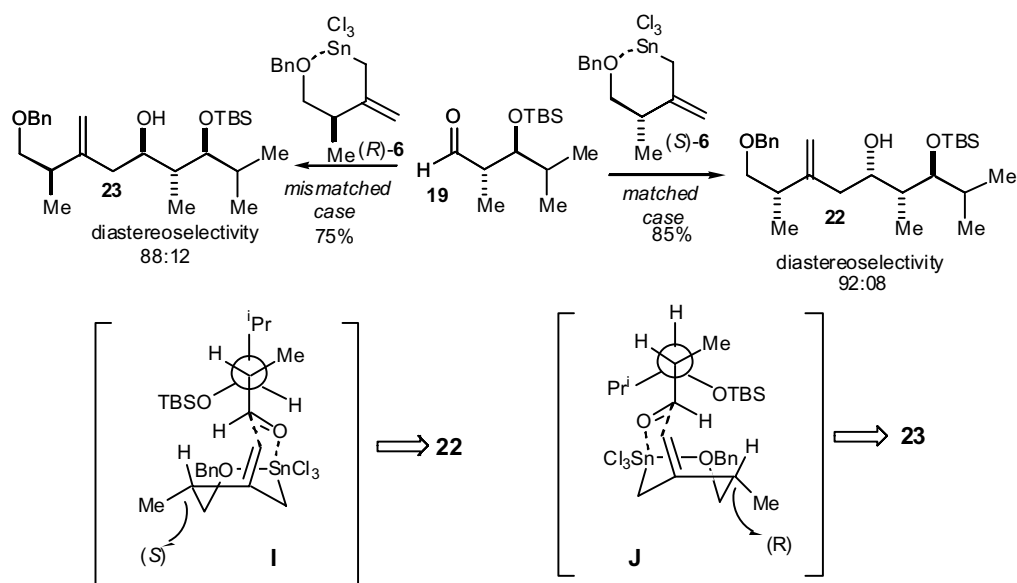
Scheme 8

This example shows that an *anti* aldehyde has no facial preference under these conditions, since the Felkin addition to give 1,2-*syn* isomer competes with the β -alkoxy stereocenter to give the 1,3-*syn* isomer. We believe that in this case, the corresponding transition states should be very similar in energy, with conformer **G** (which gives the 1,2-*syn* isomer) being destabilized by the gauche interaction $^i\text{Pr}/\text{Me}$ while conformer **H** (which gives the 1,2-*anti* isomer) being destabilized by the $^i\text{Pr}/\text{C}=\text{O}$ and Me/OTBS gauche interactions (Scheme 8).

Under the same conditions described before allyltrimethylstannane (*S*)-**6** reacted with aldehyde **19** to give 1,2-*syn*-1,3-*anti* isomer **22** with 92:8 diastereoselectivity (Scheme 9).¹³

The reaction of allyltrimethylstannane (*R*)-**6** with aldehyde **19** gave homoallylic alcohol **23** as the major isomer in 88:12 diastereoselectivity (*anti*-Felkin addition, partially *matched* case).

The results described in Scheme 9 can be rationalized with dominant acyclic 1,4-asymmetric induction from the chiral allyltrimethylstannane. These are examples of partially *matched* reactions, with the chiral allyltrimethylstannanes (*R*)-**6** and (*S*)-**6** being responsible for the control of the observed diastereoselectivities, through transition states analogous to **I** and **J**, respectively (Scheme 9). Poor levels of diastereoselectivity characterize this reaction with 1,2-*anti* β -OTBS aldehydes only when an achiral allyltrimethylstannane is used. This attenuated 1,3-*anti* selectivity for 1,2-*anti* aldehydes with the TBS protecting group appears to be general, as similar trends were observed for titanium and boron aldol reaction variants.¹⁶ One might project that the transition states of these reactions exhibit less charge separation than the aldol processes, and are accordingly less subject to the electrostatic influence of the β -OTBS function.



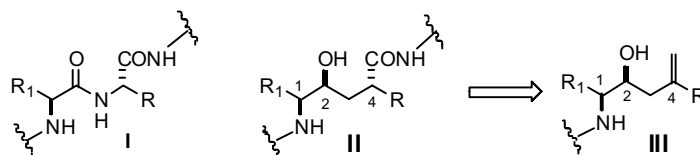
Scheme 9

The examples presented in this work show that the levels of π -facial selection are dependent on the absolute stereochemistries of the disubstituted aldehydes as well as of the allyltrimethylstannane.

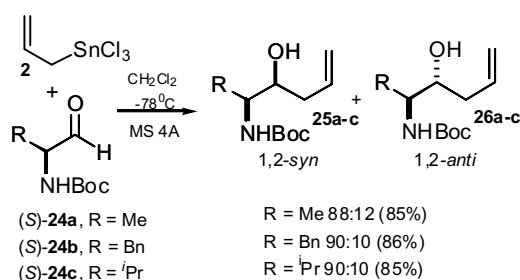
The results from these experiments suggest that the stereochemical relationships between the α and β aldehyde substituents may confer either a reinforcing (*matched*) or opposing (*mismatched*) facial bias on the carbonyl moiety. In this complex scenario, the chiral allyltrimethylstannane may adopt either a reinforcing or opposing relationship. One possible reason for this result could be attributed to the involvement of energetically similar chair and twist-boat pericyclic transition states which lead to diastereomeric product formation. Another possibility to consider in these reactions is that nonbonded interactions between the allyltrimethylstannane and aldehyde α substituents may not be significant in pericyclic transition states leading to either Felkin or *anti*-Felkin addition products.¹³⁻¹⁷

Allyltrimethylstannane additions to α -aminoaldehydes

In recent years there has been a major research effort towards the development of clinically useful inhibitors of aspartyl proteases.¹⁸⁻²¹ This worldwide search has led to various peptide isosteres, wherein the scissile peptide bond is replaced by a hydrolytically more stable isosteric functional group. In this context, the hydroxyl amino acid framework **II** in Figure 3, where the peptidic linkage of the sequence in structure **I** is replaced by a CH(OH)CH₂ group, constitutes a useful class of aspartyl protease inhibitors.

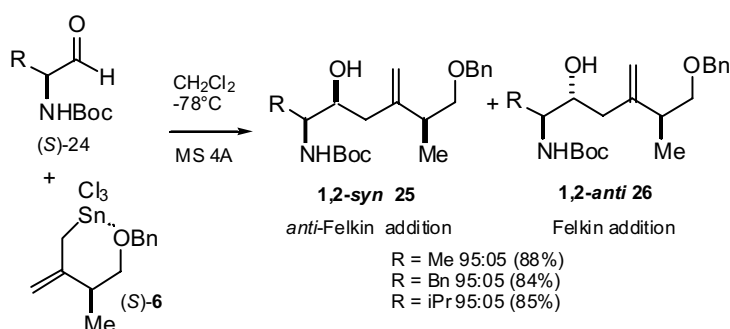
**Figure 3**

We were interested to investigate the allyltrichlorostannane additions to chiral aldehydes **24**. In order to confirm the facial selectivities of the (*S*)-*N*-Boc- α -aminoaldehydes **24**, we reacted them with allyltrichlorostannane **2** (Scheme 10).²²

**Scheme 10**

In all cases, the major product results from a chelation controlled reaction that mainly gives the 1,2-*syn* isomers **25a-c**, showing that the (*S*)- α -aminoaldehydes **24a-c** have a preference for *anti*-Felkin addition (*si* face attack).²²

Under the same conditions, chiral allyltrichlorostannane (*S*)-**6** reacted with (*S*)- α -aminoaldehydes **24** to give a mixture of 1,2-*syn* **25** and 1,2-*anti* **26** diastereomers with useful diastereoselectivities, favoring the 1,2-*syn*-isomer with *anti*-Felkin addition and aldehyde *si* face attack (Scheme 11).

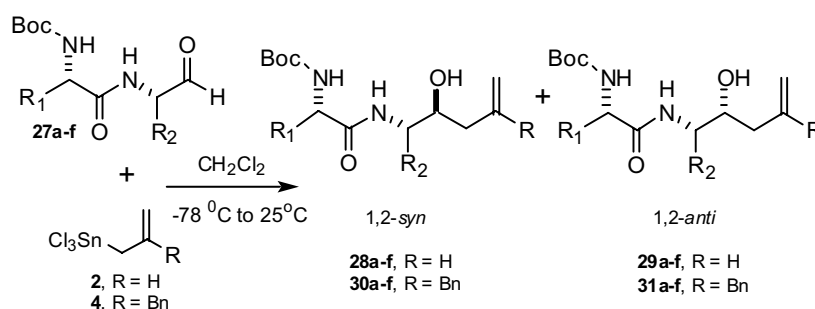
**Scheme 11**

As we are aware from previous work that the chiral allyltrichlorostannane (*S*)-**6** has a preference for *si* face approach, this is an example of a *matched* reaction. It should be noted that this reaction gives a very important subunit with a double bond and a benzyl protected primary alcohol that can be further manipulated.

A synthetic methodology, which allows compounds with programmed variations of substituents to be synthesized, is particularly important in the screening of the pharmacological activity and in a study of structure-activity relationships directed toward the design of the best substituents for positions 1 and 4 in structure **III** (R and R₁ groups in Figure 3).

Towards this end we initiated a study towards the synthesis of more complex dipeptide isosteres by reaction of allyltrichlorostannanes with dipeptide aldehydes.^{23,24} The present methodology is useful for the preparation of molecules of type **III** and consists in the first step in the preparation of molecules of type **II** (Figure 3). To the best of our knowledge, these were the first examples of successfully allylsilane additions to chiral dipeptide aldehydes.

The results of allyltrichlorostannane additions to dipeptide aldehydes **27a-f** are shown in Scheme 12. In all cases, the major product results from a chelation controlled reaction that mainly gives the 1,2-*syn* isomer, showing that the (S)- α -amino dipeptide aldehydes have a preference for *anti*-Felkin addition (*si* face attack). Increased steric bulk of the R₂ group (R₂ = *i*Pr, *i*Bu) in the aldehydes gives better diastereoselection. With small R₂ groups (R₂ = Me, Bn, CH₂OTBS) the diastereoselectivity is poor, although the reaction occurs in very good yields. It is essential to promote the ligand exchange reaction before addition of the aldehyde in order to get good yields and selectivities.



Dipeptide Aldehydes 27		R = H		R = Bn	
R ₁	R ₂	28:29	Yield (%)	30:31	Yield (%)
Bn	Me	78:22	87	68:32	80
Bn	<i>i</i> Pr	95:05	89	95:05	89
Bn	<i>i</i> Bu	90:10	83	90:10	83
Bn	Bn	60:40	79	60:40	70
<i>i</i> Pr	Bn	53:47	74	60:40	75
Bn	CH ₂ OTBS	66:34	86	60:40	74

Scheme 12

Although the remote stereogenic center may influence the stereochemical course of C-C bond formation, we expect such reactions to be dominated by the stereogenic center next to the aldehyde function. We believe that the observed selectivity can be explained by an equilibrium between the intramolecular hydrogen bond conformer (**K**) and a not bonded conformer (**L**) (Figure 4).^{22,23} When the form **K** predominates (bulkier R groups), the *syn* isomer is favored whereas the prevalence of the **L**-like conformer (smaller R groups) leads to the *anti* isomer. The nucleophile selects the less hindered *si*-face forming a six membered transition state **M** where the chiral residue of the aldehyde occupies a pseudo-equatorial position.²⁴⁻²⁷

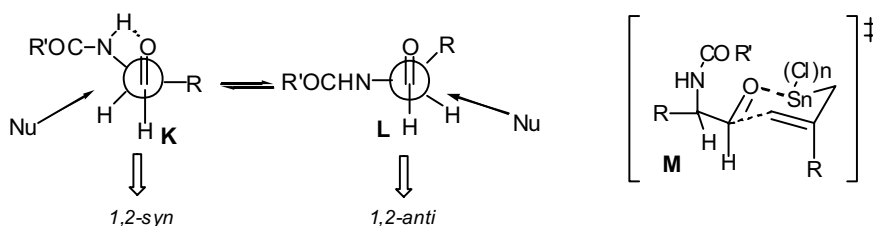
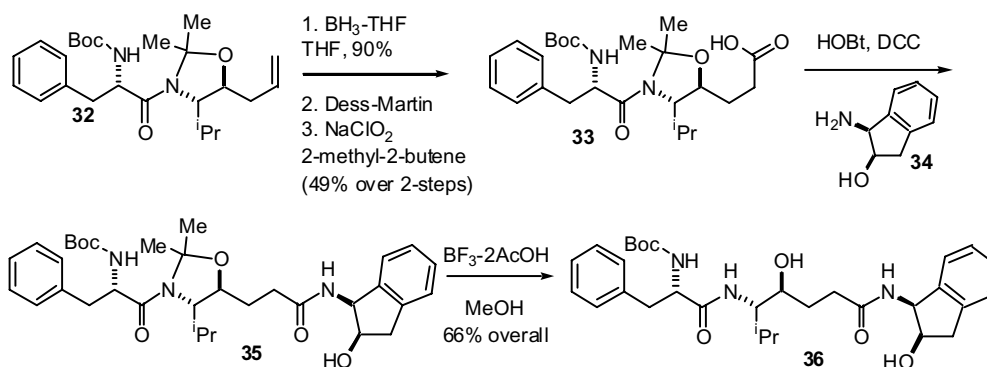


Figure 4

We have applied this protocol to the synthesis of tripeptide **36** (Scheme 13). Acetonide formation from **28b** followed by hydroboration with BH₃-THF followed by Dess-Martin and Pinnick oxidation gave carboxylic acid **33** in 44% overall yield. Coupling of **33** with **34** using standard conditions gave **35** that was treated with the complex BF₃-2AcOH in MeOH to give tripeptide **36** in 66% overall yield.



Scheme 13

Total synthesis of aspartyl protease inhibitors

Based on our initial results on allyltrichlorostannane additions to *N*-Boc- α -aminoaldehydes and attracted by the HIV inhibitory potency of L685,434 (**37**), L-682,679 (**38**) as well as by the highly potent inhibition of A β PP γ -secretase activity of L-685,458 (**39**), we initiated a project directed towards their total synthesis (Figure 5). The approach described here to L685,434 (**37**),

L-682,679 (**38**), and L-685,458 (**39**) might also give access to additional derivatives with potential relevance for biological evaluation.²⁸⁻³⁰

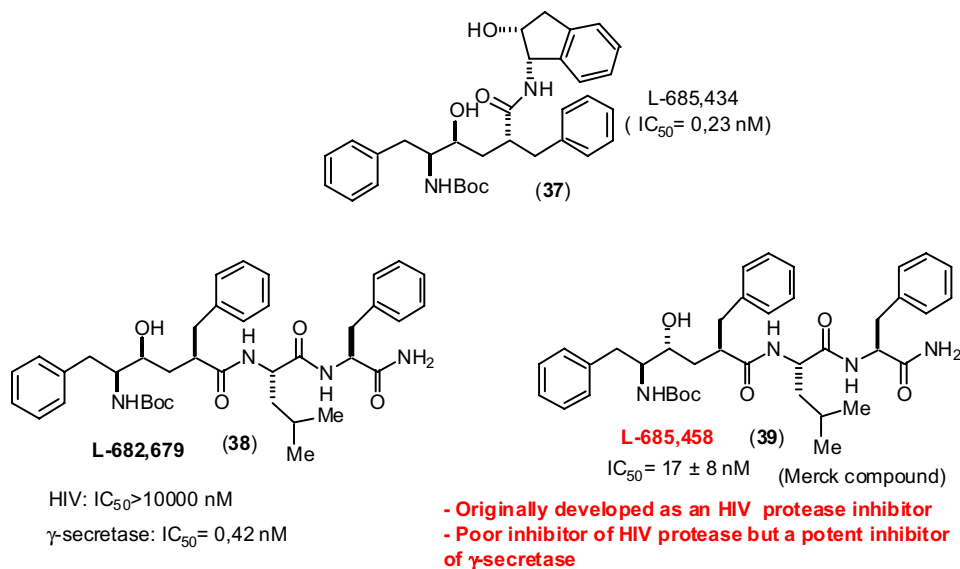
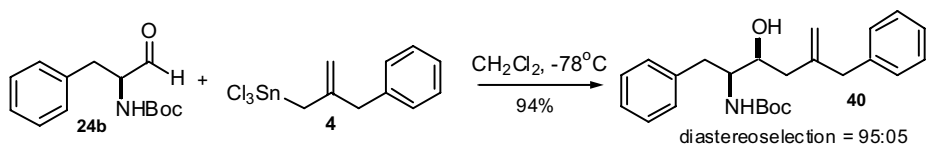


Figure 5

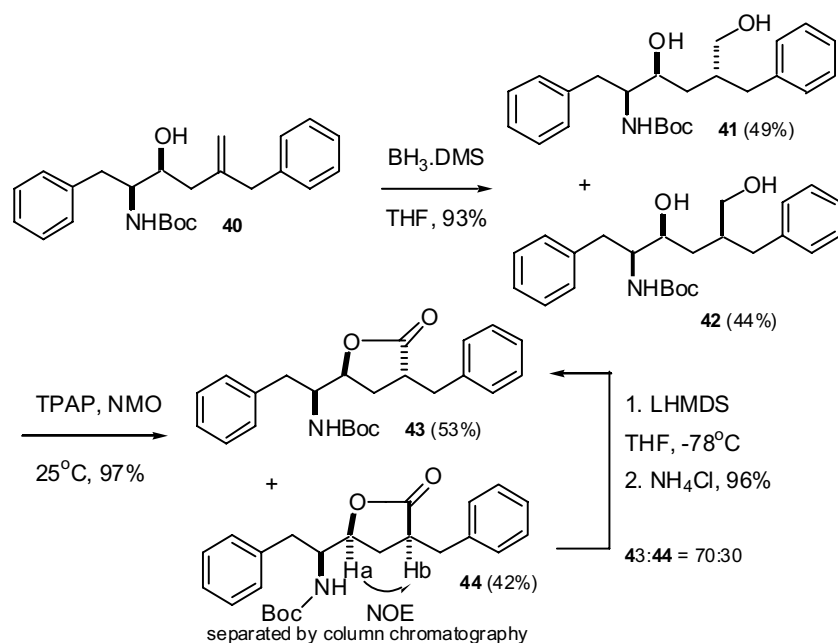
Addition of the aldehyde **24b** to a CH_2Cl_2 solution of allyltrichlorostannane **4** at $-78^\circ C$ gave the 1,2-*syn* aminoalcohol **40** in 94% yield and 95:5 diastereoselectivity (Scheme 14).^{31,32}



Scheme 14

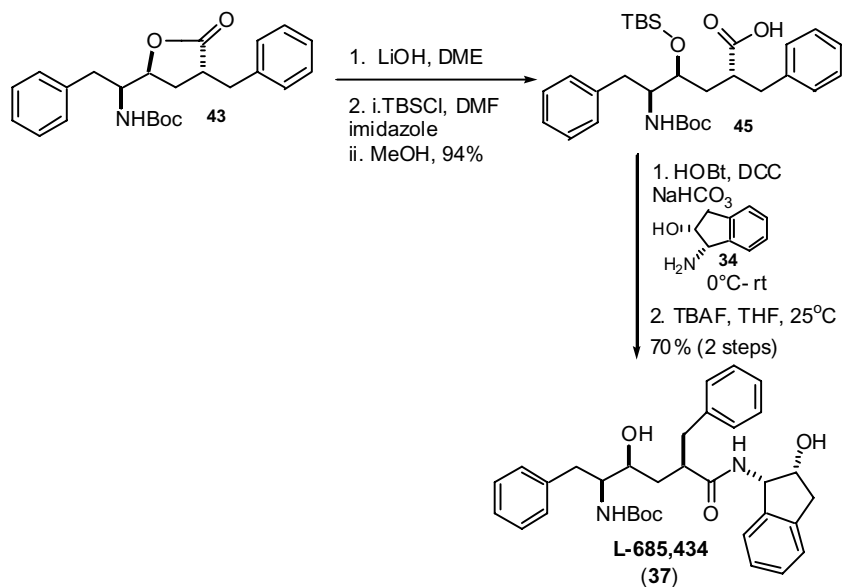
Direct hydroboration of the unprotected homoallylic alcohol **40** with $BH_3 \cdot DMS$ in THF at $0^\circ C$ gave a mixture of diols **41** and **42**, in 93% yield (Scheme 15).

These diols were not separated but were converted directly to a mixture of lactones **43** and **44** (95% yield) by treatment with TPAP and NMO in the presence of molecular sieves at room temperature.^{31,32} These lactones were readily separated by flash column chromatography. Although these lactones have been prepared earlier by others, the relative stereochemistry for *cis*-lactone **44** was ascertained by NOESY experiments (observed interaction between Ha and Hb). Attempts to obtain more of the desired *trans*-lactone **43** by a deprotonation and reprotonation sequence of *cis*-lactone **44** led to a 70:30 mixture of lactones **43**:**44** in 96% yield (Scheme 15). It is interesting to point out that *cis*-lactone **44** is also an important intermediate for the synthesis of other potent HIV-1 protease inhibitors.^{31,32}



Scheme 15

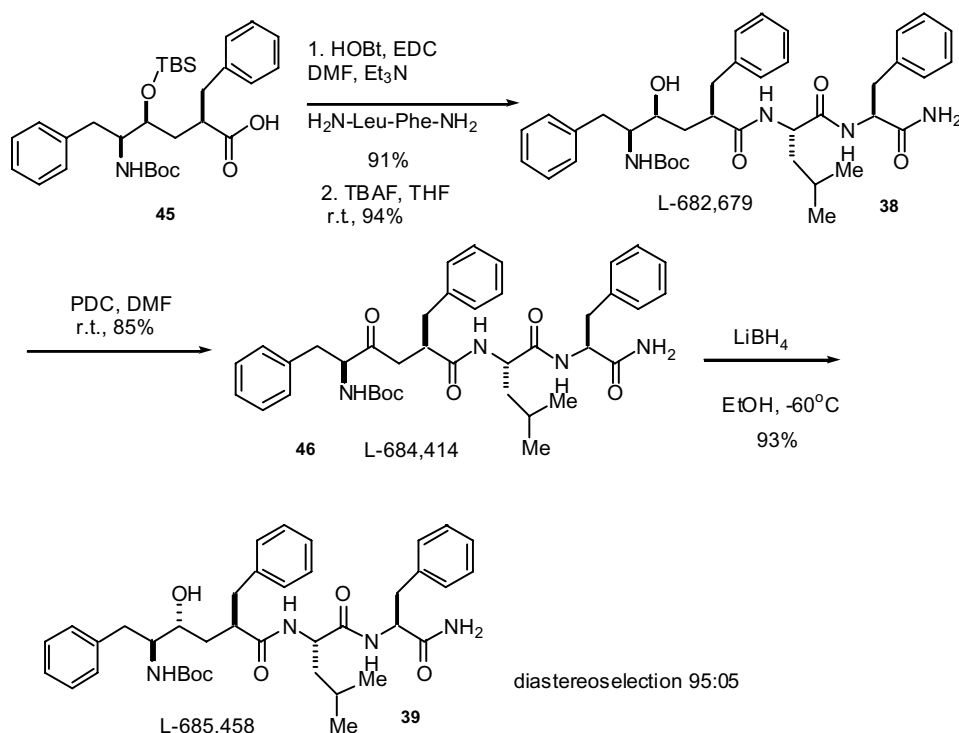
Basic hydrolysis of desired *trans*-lactone **43** (LiOH, 1,2-dimethoxyethane), silylation (TBSCl, imidazole, DMF, room temperature, 12h) of the resulting carboxylate, and selective desilylation of the acylsiloxy moiety (MeOH) cleanly provided **45** in excellent yield after purification by silica-gel flash chromatography (Scheme 16).



Scheme 16

Compound L-685,434 (**37**) was readily prepared from carboxylic acid **45** by a simple peptide coupling reaction with 1(*S*)-amino-2(*R*)-hydroxyindane **34** followed by TBS removal with TBAF in 70% yield for the 2-step sequence (Scheme 16).

Compound L-682,679 (**38**) is also prepared from carboxylic acid **45** and dipeptidic amine $\text{NH}_2\text{-Leu-Phe-NH}_2$ by a simple peptide coupling reaction followed by TBS deprotection with TBAF in 86% overall yield (Scheme 17).^{31,32}



Scheme 17

Oxidation of the hydroxyl function in **38** with PDC in DMF gave inhibitor L-684,414 (**46**) in 85% isolated yield. Selective reduction of L-684,414 (**46**) with LiBH_4 gave γ -secretase inhibitor L-685,458 (**39**) in 93% yield and 95:5 diastereoselection (Scheme 17).^{31,32}

Conclusions

We believe that this chemistry is truly significant in the context of acyclic diastereoselection and will prove to be useful in the synthesis of more complex molecules like polyacetate and polypropionate-derived natural products as well as in the synthesis of a variety of dipeptide isosteres with promising pharmacological activity.

Experimental Section³³

General Procedures. All reactions were carried out under an atmosphere of argon or nitrogen in flame-dried glassware with magnetic stirring. Dichloromethane, triethylamine, cyclohexane, and dimethylformamide were distilled from CaH_2 . Tin tetrachloride was distilled from P_2O_5 and stored in a Schlenk flask. Dimethyl sulfoxide was distilled under reduced pressure from calcium hydride and stored over molecular sieves. THF, diethyl ether and toluene were distilled from sodium/benzophenone ketyl. Oxalyl chloride, dimethoxypropane, isobutyraldehyde, trimethylsilylmethyl chloride and $(\text{c-Hex})_2\text{BCl}$ were distilled immediately prior to use. MeOH was distilled from $\text{Mg}(\text{OMe})_2$. TLC plates were silica gel 60 (GF 5-40- μm). Visualization was accomplished with either a UV lamp or I_2 staining. Chromatography on silica-gel (230-400mesh) was performed using forced-flow of the indicated solvent system (flash chromatography). Visualization was accomplished with UV light and anisaldehyde, ceric ammonium nitrate stain, a heated phosphomolybdic acid or by I_2 staining. ^1H NMR spectra were recorded on either a Varian Gemini 300 (300MHz) or a Varian Inova 500 (500MHz) spectrometer and are reported in ppm using solvent as an internal standard (CDCl_3 at 7.26 ppm or C_6D_6 at 7.15 ppm) unless otherwise indicated. Data are reported as (ap = apparent, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qt = quintet, st = sextet, apt = apparent triplet, m = multiplet, b = broad, brs = broad singlet, brd = broad doublet, dq = doublet of quartets, dt = doublet of triplets, td = triplet of doublets, apqt = apparent quintet, apdt = apparent doublet of triplets, number of hydrogens, coupling constant(s) in Hz. Proton-decoupled ^{13}C NMR spectra were recorded on either a Varian Gemini 300 (75 MHz) or Bruker AC 300/P (75 MHz) spectrometers and are recorded in ppm using solvent as an internal standard (CDCl_3 at 77.0 ppm or C_6D_6 at 128 ppm) unless otherwise indicated. Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer 1600 FTIR spectrophotometer. Mass spectra were recorded on a HP-5988-A GC-MS. Optical rotations were measured on a Polamat A polarimeter from Carl Zeiss Jen, using a 1 mL quartz cell, with mercury or sodium lamps, and are reported as follows: $[\alpha]^{(t(C))}_\lambda$ (c g/100mL, solvent).

General procedure for the preparation of homoallylic alcohols 11-13, 15, 17, 20-22-23: To a solution of allylsilane **5** (1.5 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) at 0 °C was added SnCl_4 (1.5 mmol). The resulting solution was stirred at 0 °C for 5 min and then cooled to -78 °C when a solution of the corresponding aldehyde (1.5 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added. This mixture was stirred for 2 h at -78 °C and quenched by the slow addition of a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (5 mL) followed by CH_2Cl_2 (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). The combined organic layer was dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) gave the corresponding homoallylic alcohols.

(2S,4S)-6-benzyl-2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy]-6-octen-4-ol (11): TLC: *R_f* 0.20 (5% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.17 (d, *J* 6.2 Hz, minor isomer) + 1.20 (d, 3H, *J* 6.2 Hz), 1.45-1.63 (m, 2H), 2.04-2.26 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.86-4.06 + 4.08-4.26 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 7.16-7.34 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ -4.8, -4.6, -4.3, -3.8, 18.0, 18.1, 23.3, 24.5, 25.9, 43.1, 43.2, 44.0, 44.1, 44.6, 45.5, 65.9, 67.1, 68.9, 69.6, 113.9, 114.0, 126.0, 128.2, 128.9, 139.2, 145.6, 145.8.

(2S,4S)-6-[(*S*)-2-benzyloxy-1-methylethyl]-2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy]-6-hepten-4-ol (12): TLC: *R_f* 0.22 (10% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.05 (d, 3H, *J* 7.0 Hz), 1.19 (d, 3H, *J* 6.2 Hz), 1.58 (m, 2H), 2.18 (d, 2H, *J* 5.5 Hz), 2.49 (m, 1H), 3.23 (br s, 1H), 3.37 (dd, 1H, *J* 9.2 and 6.4 Hz), 3.49 (dd, 1H, *J* 9.2 and 7.7 Hz), 4.08 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.25-7.40 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ -4.8, -4.3, 17.6, 18.1, 23.8, 26.0, 39.2, 44.4, 45.3, 65.9, 66.6, 73.1, 74.7, 111.7, 127.5, 127.6, 128.2, 138.1, 149.1.

(2S,4R)-6-[(*R*)-2-benzyloxy-1-methylethyl]-2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy]-6-hepten-4-ol (13): TLC: *R_f* 0.24 (10% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.09 + 0.10 + 0.11 + 0.12 (s, 6H), 0.90 (s) + 0.91 (s, 9H), 1.07 (d, *J* 7.0 Hz) + 1.10 (d, 3H, *J* 7.0 Hz), 1.18 (d, *J* 5.9 Hz) + 1.20 (d, 3H, *J* 6.2 Hz), 1.50-1.65 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.90-4.22 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.25-7.40 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ -4.6, -3.9, 17.5, 18.1, 23.5, 24.3, 25.9, 29.8, 39.2, 43.9, 44.2, 45.1, 45.7, 66.5, 66.8, 68.3, 68.8, 71.1, 73.0, 74.6, 74.7, 111.7, 111.8, 125.9, 126.3, 127.5, 128.7, 130.2, 138.2, 148.8, 149.0.

(4R,5S,6S)-2-benzyl-6-O-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5,7-dimethyl-1-octen-4-ol (15): TLC *R_f*: 0.48 (10% EtOAc/hexanes); [α]_D²⁰: +5.0 (c 2.18, EtOAc); ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.13 (s, 6H), 0.92 (d, 3H, *J* 7.0 Hz), 0.97 (br s, 15H, *J* 5.5 Hz), 1.69 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.96 (br s, 1H), 2.22 (d, 2H, *J* 6.6 Hz), 3.45 (br s, 2H), 3.58 (t, 1H, *J* 3.7 Hz), 3.85 (br s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ -3.6, -3.1, 9.6, 18.6, 18.8, 19.6, 26.5, 33.1, 40.5, 42.2, 43.4, 71.9, 79.8, 114.8, 126.7, 128.8, 129.4, 139.7, 146.6; IR (film): ν 3571, 3480, 3063, 3027, 3480, 2959, 2922, 2858, 1645, 1602, 1496, 1471, 1259, 1091, 1027, 826 cm⁻¹.

(2S,3R,4R)-6-[(1R)-2-benzyloxy-1-methylethyl]-3-methyl-6-hepten-2,4-diol (17): TLC *R_f*: 0.40 (10% EtOAc/hexanes); [α]_D: +20.7 (c 0.42, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.87 (d, 3H, *J* 6.8 Hz), 0.91 (d, 3H, *J* 6.3 Hz), 0.92 (s, 9H), 0.94 (d, 3H, *J* 6.8 Hz), 1.04 (d, 3H, *J* 6.8 Hz), 1.67 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.15 (dd, 1H, *J* 9.4 and 14.0 Hz), 2.23 (dd, 1H, *J* 3.7 and 13.9 Hz), 2.47 (m, 1H), 3.37 (dd, 1H, *J* 6.1 and 9.0 Hz), 3.48 (dd, 1H, *J* 8.1 and 9.0 Hz), 3.55 (t, 1H, *J* 4.1 Hz), 3.81 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ -3.9, -3.6, 9.8, 17.6, 18.1, 18.4, 19.5, 26.1,

32.6, 39.0, 40.6, 41.7, 71.0, 73.1, 74.6, 78.9, 111.9, 127.6, 127.7, 128.3, 138.1, 149.4; IR (film): ν 3471, 3065, 3025, 2963, 2922, 2854, 1641, 1464, 1258, 1105, 1047, 841, 773, 738, 698 cm^{-1} ; HRMS Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$: 434,3216; found: 373.2499; MS (70 eV): m/z : 373 (3%), 305 (2%), 269 (5%), 245 (9%), 223 (4%), 187 (77%), 147 (43%), 115 (7%), 91 (100%).

(3*S*,4*R*,5*S*)-7-[(*S*)-2-benzyloxy-1-methylethyl]-3-[*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy]-2,4-dimethyl-7-octen-5-ol (22): TLC: R_f 0.20 (5% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J 7.0 Hz), 0.93 (d, 3H, J 6.6 Hz), 0.94 (s, 9H), 0.99 (d, 3H, J 7.0 Hz), 1.10 (d, 3H, J 7.0 Hz), 1.70 (ddd, 1H, J 7.0, 3.7 and 1.8 Hz), 1.92 (m, 1H), 2.13 (dd, 1H, J 14.0 and 6.0 Hz), 2.29 (dd, 1H, J 14.0 and 7.7 Hz), 2.49 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H, J 6.2 and 3.7 Hz), 3.53 (dd, 1H, J 9.2 and 5.9 Hz), 4.25 (ddd, 1H, J 7.7, 6.2 and 1.8 Hz), 4.52 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ -3.6, -3.5, 11.8, 17.4, 18.5, 19.1, 19.9, 26.3, 32.2, 38.0, 39.3, 41.0, 68.7, 73.0, 74.7, 83.1, 111.3, 127.3, 127.5, 128.2, 138.3, 148.9.

(3*S*,4*R*,5*R*)-7-[(*R*)-2-benzyloxy-1-methylethyl]-3-[*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy]-2,4-dimethyl-7-octen-5-ol (23): TLC: R_f 0.24 (5% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J 7.0 Hz), 0.92 (d, 3H, J 6.6 Hz), 0.93 (d, 3H, J 7.0 Hz), 0.94 (s, 9H), 1.08 (d, 3H, J 7.0 Hz), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.00 (dd, 1H, J 14.3 and 10.3 Hz), 2.42 (br d, 1H, J 14.3 Hz), 2.50 (m, 1H), 2.55 (brs, 1H), 3.40 (dd, 1H, J 9.0 and 6.6 Hz), 3.53 (dd, 1H, J 9.0 and 7.5 Hz), 3.60 (ap t, 1H, J 4.6 Hz), 3.76 (ddd, 1H, J 10.3, 8.4 and 2.6 Hz), 4.52 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ -4.1, -3.7, 14.1, 17.9, 18.4, 18.5, 20.6, 26.2, 32.1, 39.0, 41.4, 43.2, 70.6, 73.0, 74.7, 79.8, 111.4, 127.4, 127.5, 128.2, 138.1, 149.4.

General procedure for the preparation of homoallylic alcohols 28a-c-30b-c: To a solution of allylsilane (1.5 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) at r.t. was added SnCl_4 (1.4 mmol). The resulting solution was stirred at rt for 2 h and then cooled to -78°C when a solution of the corresponding aldehyde (1.4 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added. This mixture was stirred for 2 h at -78°C and quenched by the slow addition of a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (5 mL) followed by CH_2Cl_2 (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). The combined organic layer was dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (20-30% EtOAc/hexane) gave the corresponding homoallylic alcohols.

(4*S*,5*S*)-5-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl-(*S*)-phenylalanyl)amino]-1-hexenyl-4-ol (28a): TLC: R_f 0.21 (35% EtOAc/hexane); mp 100.3-101.9 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20}$: -17.8 (c 0.5, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.96 (d, J 6.9 Hz, minor isomer) and 1.06 (d, 3H, J 6.9 Hz), 1.39 (s, 9H), 1.84 (m, 1H, minor isomer), 1.96 (m, 2H), 2.52 (br s, 1H), 2.97 (d, 2H, J 6.9 Hz), 3.41 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.22 (m, minor isomer) and 6.29

(m, 1H), 7.13-7.24 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 13.5 (minor isomer), 17.8, 28.2, 38.4 (minor isomer), 38.5, 48.6, 49.0 (minor isomer), 56.0, 72.5 (minor isomer), 72.9, 80.1, 117.6 (minor isomer), 117.9, 126.8, 128.5, 129.3, 134.4 (minor isomer), 136.6, 155.4, 170.7, 171.1; IR (KBr): ν 3351, 3072, 2980, 1682, 1641, 1549, 1520, 1457, 1369, 1293, 1247, 1165, 987, 755, 703 cm^{-1} ; Elemental analysis calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: C 66.27, H 8.34, N 7.73, found: C 65.60; H 8.17, N 7.74; HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: 362.2206; found: 362.2206.

(4*S*,5*S*)-5-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-(*S*)-phenylalanyl]amino]-6-methyl-1-heptenyl-4-ol (28b):

TLC: R_f 0.22 (35% EtOAc/hexane); mp 148.6-150.8 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20}$: -40.0 (c 1.0, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.84 (d, 3H, J 6.9 Hz), 0.93 (d, 3H, J 6.6 Hz), 1.41 (s, 9H), 1.83 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.46 (ap t, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.35 (ap q, 1H, J 7.3 Hz), 5.10 (m, 2H), 5.18 (br d, 1H, J 8.8 Hz), 5.75 (m, 1H), 6.32 (br d, J 9.5 Hz), 7.18-7.31 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 19.3, 19.7, 28.2, 30.0, 37.9, 39.2, 56.3, 58.1, 69.4, 80.2, 118.2, 126.9, 128.6, 129.3, 134.0, 136.6, 155.0, 171.6; IR (KBr): ν 3345, 3078, 2963, 2933, 1682, 1635, 1549, 1514, 1422, 1369, 1299, 1165, 1038, 703 cm^{-1} ; HRMS calcd. 390.2519; found: 390.2512.

(4*S*,5*S*)-5-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-(*S*)-phenylalanyl]amino]-7-methyl-1-octenyl-4-ol (28c):

TLC: R_f 0.23 (35% EtOAc/hexane); mp 143.8-145.2 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20}$: -34.0 (c 1.0, EtOH); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.87 (d, 3H, J 6.6 Hz), 0.90 (d, 3H, J 6.6 Hz), 1.37 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.87 (m, 1H), 2.07 (br s, 2H), 3.09 (br d, 2H, J 6.2 Hz), 3.53 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.32 (ap q, 1H, J 7.3 Hz), 5.02 (m, 2H), 5.14 (br s, 1H), 5.77 (m, 1H), 6.06 (d, 1H, J 9.5 Hz), 7.18-7.33 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 22.0, 23.2, 24.5, 28.2, 37.7, 38.8, 41.5, 50.8, 56.2, 72.2, 80.3, 118.2, 126.9, 128.7, 129.3, 134.5, 136.6, 155.4, 171.1; IR (KBr): ν 3438, 3351, 3078, 2951, 1775, 1687, 1641, 1555, 1520, 1363, 1293, 1241, 1178, 1120, 900, 870, 703 cm^{-1} ; Elemental analysis calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$: C 68.29, H 8.97, N 6.92; found: C 68.47, H 8.97, N 6.92; HRMS calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$: 404.2675; found: 404.2601.

(4*S*,5*S*)-5-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-(*S*)-phenylalanyl]amino]-6-methyl-2-benzyl-1-heptenyl-

4-ol (30b): TLC: R_f 0.23 (35% EtOAc/hexane); mp 132.5-134.3 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20}$: -26.3 (c 0.76, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.81 (d, 3H, J 6.6 Hz), 0.87 (d, 3H, J 6.6 Hz), 1.40 (s, 9H), 1.76 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.31 (br d, 2H, J 3.7 Hz), 3.41 (ap t, 1H, J 8.8 Hz), 3.74 (br d, 1H, J 7.7 Hz), 4.33 (ap q, 1H, J 7.3 Hz), 4.8 (br s, 1H), 4.87 (br s, 1H), 5.00 (br d, 1H, J 8.1 Hz), 6.20 (br d, 1H, J 9.5 Hz), 7.24 (m, 10H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 19.3, 19.6, 28.2, 30.3, 37.9, 41.2, 42.8, 56.3, 58.2, 67.2, 80.2, 115.2, 126.3, 126.9, 128.4, 128.6, 128.9, 129.3, 136.6, 138.9, 145.2, 155.4, 171.2; IR (KBr): ν 3351, 3084, 3031, 2974, 2933, 2869, 1682, 1641, 1549, 1520, 1450, 1363, 1293, 1241, 1165, 1044, 870, 755, 703 cm^{-1} ; Elemental analysis calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$: C 72.47, H 8.39, N 5.83; found: C 71.37, H 8.42, N 5.95; HRMS calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$: 480.2988; found: 480.2912.

(4*S*,5*S*)-5-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl-(*S*)-phenylalanyl)amino]-7-methyl-2-benzyl-1-octenyl-4-ol (30c): TLC: *R*_f 0.25 (35% EtOAc/hexane); mp 127.8-131.5 °C; [α]_D²⁰: -15.7 (c 0.6, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.85 (d, 3H, *J* 6.2 Hz), 0.88 (d, 3H, *J* 6.2 Hz), 1.42 (s, 9H), 1.80 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 3.03 (d, 2H, *J* 7.3 Hz), 3.30 (ap q, 2H, *J* 8.2 Hz), 3.55 (br d, 1H, *J* 8.1 Hz), 3.85 (m, 1H), 4.32 (ap q, 1H, *J* 6.6 Hz), 4.83 (br s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.98 (br d, 1H, *J* 7.3 Hz), 6.0 (br d, 1H, *J* 9.1 Hz), 7.16-7.30 (m, 10H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 22.1, 23.1, 24.6, 28.2, 38.0, 40.7, 41.8, 42.7, 50.9, 56.1, 70.1, 80.2, 115.0, 126.3, 126.9, 128.4, 128.6, 128.9, 129.3, 136.6, 138.9, 145.3, 155.3, 170.9; IR (KBr): ν 3348, 3062, 3022, 2974, 2918, 1655, 1500, 1457, 1374, 1252, 1164, 1047, 740, 700 cm⁻¹; Elemental analysis calcd. for C₃₀H₄₂N₂O₄: C 72.84, H 8.56, N 5.66; found: C 72.69, H 8.40, N 5.58; HRMS calcd. for C₃₀H₄₂N₂O₄: 494.3144; found: 494.3138.

Acknowledgements

We are grateful to FAEP-UNICAMP, FAPESP and CNPq (Brazil) for financial support. We also thank Prof. Carol H. Collins, from IQ-UNICAMP, for helpful suggestions about English grammar and style.

References

1. (a) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063; (b) Nishigaichi, Y.; Takuwa, A.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7395.
2. (a) Panek, J. S.; Xu, F.; Rondon, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4113; (b) Zhu, B.; Panek, J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *9*, 1701; (c) Huang, H. B.; Spande, T. F.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 626; (d) Keck, G. E.; Abbott, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1883.
3. (a) Trost, B. M.; Urabe, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3982; (b) Nishigaishi, Y.; Takuwa, A.; Jodai, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2383.
4. (a) Almendros, P.; Gruttadauria, M.; Helliwell, M.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 2549; (b) Deka, D. C.; Helliwell, M.; Thomas, E. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10017; (c) Martin, N.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8373; (d) Kumar, P.; Thomas, E. J.; Tray, D. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 623.
5. (a) Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Dias, L. C. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2738; (b) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Cote, B.; Coleman, P. J.; Dias, L. C.; Tyler, A. N. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2744.
6. Dias, L. C.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1335.

7. (a) Almendras, P.; Gruttadauria, M.; Helliwell, M.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1997**, 2549; (b) Almendras, P.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1997**, 2561; (c) Thomas, E. J. *Chem. Commun.* **1997**, 411.
8. Keck, G. E.; Abbot, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1883; (b) Keck, G. E.; Castellino, S. J. *Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3847. (c) see also: Keck, G. E.; Castellino, S.; Andrus, M. B. in *Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions*; D. Schinzer, Ed.; NATO ASI Series C; Kluwer Academic/Dordrecht, 1989; Vol. 289, Chapter 5
9. Yamamoto, Y.; Maeda, N.; Maruyama, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 742.
10. (a) Denmark, S. E.; Wilson, T.; Willson, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 984; (b) Denmark, S. E.; Weber, E. J.; Wilson, T.; Willson, T. M. *Tetrahedron* **1989**, 45, 1053; (c) Denmark, S. E.; Almstead, N. G. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5565; (d) Denmark, S. E.; Almstead, N. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3133.
11. (a) Dias, L. C.; Giacomini, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 357; (b) Dias, L. C.; Giacomini, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5343.
12. (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 18, 2199; (b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chem.* **1977**, 1, 61; (c) We use the “Felkin” descriptor to refer to the diastereomer predicted by the Felkin-Ahn paradigm. The “*anti*-Felkin” descriptor refers to diastereomers not predicted by this transition state model.
13. Dias, L. C.; dos Santos, D. R.; Steil, L. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6861-6866.
14. (a) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, 68, 83; (b) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127; (c) Evans, D. A.; Taber, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4675.
15. Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1127.
16. Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322.
17. We have recently described a very efficient and synthetically useful 1,4-*anti*-1,5-*anti* boron-mediated aldol reaction of chiral α -methyl- β -alkoxy methyl ketone with achiral aldehydes: Dias, L. C.; Baú, R. Z.; de Sousa, M. A.; Zukerman-Schpector, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4325.
18. Vacca, J. P.; Condra, J. H. *Drug Discov. Today* **1997**, 2, 261-272; (b) Steele, F. R. *Nature Med.* **1996**, 2, 257-258; (c) Huff, J. R. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2305-2314; (d) Prasad, J.V.N.V.; Rich, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1803-1806.
19. Tomasselli, A. G.; Heinrikson, R. L. *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, 189-214.
20. For a comparative quantitative structure-activity relationship study on anti-HIV drugs, see: Garg, R.; Gupta, S. P.; Gao, H.; Babu, M. S.; Debnath, A. K.; Hansch, C. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3525.
21. For the synthesis of analogues of L-685,434, see: (a) Litera, J.; Budesinsky, M.; Urban, J.; Soucek, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1998**, 63, 231; (b) Litera, J.; Weber, J.; Krizova, I.; Pichova, I.; Konvalinka, J.; Fusek, M.; Soucek, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1998**, 63, 541; (c) Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Homnick, C. F.; Springer, J. P.; Hirshfield, J.; Veber, D. F. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4615.
22. Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Synlett* **2000**, 37.

23. Dias, L. C.; Ferreira, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7159.
24. Gryko, D.; Chalko, J.; Jurczak, J. *Chirality* **2003**, 15, 514.
25. For a review of the synthesis of vicinal aminoalcohols, see: Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561.
26. For a review about recent advances in the synthesis of peptides, see: Nájera, C. *Synlett* **2002**, 1388.
27. Benedetti, F.; Miertus, S.; Norbedo, S.; Tossi, A.; Zlatoidzky, P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9348.
28. de Clercq, E. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 55.
29. Shearman, M. S.; Beher, D.; Clarke, E. E.; Lewis, H. D.; Harrison, T.; Hunt, P.; Nadin, A.; Smith, A. L.; Stevenson, G.; Castro, J. L. *Biochemistry* **2000**, 39, 8698.
30. Nadin, A.; López, J. M. S.; Neduvelil, J. G.; Thomas, S. R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1861-1864.
31. Dias, L. C.; Ferreira, A. A.; Diaz, G. *Synlett* **2002**, 1845.
32. Dias, L. C.; Diaz, G.; Ferreira, A. A.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Synthesis* **2003**, 4, 603.
33. Includes only spectroscopic data for compounds not described before.

A short and efficient synthesis of (+)-prelactone B[☆]

Luiz C. Dias,* Leonardo J. Steil and Valéria de A. Vasconcelos

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, C.P. 6154, 13084-971 Campinas, SP, Brazil

Received 19 September 2003; accepted 22 October 2003

Abstract—The asymmetric total synthesis of (+)-prelactone B, a biologically important natural β -hydroxy- δ -lactone derivative that contains a 2,3-*trans*-dialkylpyran ring system, is described. This approach involves the use of a very efficient oxazolidinone-mediated *anti*-aldol reaction, and a diastereoselective coupling between a ketene silyl acetal with an aldehyde followed by lactonization.
© 2003 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The prelactones **1–4** constitute an important class of highly functionalized chiral δ -lactones isolated from various polyketide macrolide producing microorganisms (Fig. 1).^{1–6} Prelactone B **2**, a β -hydroxy δ -lactone that contains a 2,3-*trans*-dialkylpyran ring system is a biologically important natural pyranone derivative, isolated from bafilomycin producing *Streptomyces griseus* (strain 2599 ana 18) by Zeek and Bindseil in 1993.¹ The discovery of these molecules supports the widely accepted hypothesis of the step by step functionalization of growing polyketide chains in the biosynthesis of macrolides.^{7–11}

To date, four syntheses of prelactone B **2** have been described.^{6,9,10} An efficient and flexible enantioselective synthesis of prelactone B **2** is essential for providing further material for biological studies, along with access to novel analogues. The approach herein described for

(+)-prelactone B **2** may give access to the other prelactones as well as to additional derivatives with potential relevance to biological studies.^{12,13}

2. Results and discussion

Our approach began with a highly selective *anti*-aldol reaction between oxazolidinone (+)-**5** and methacrolein to give (+)-**6** in 77% yield and 15:1 diastereoselectivity (Scheme 1).¹⁴ The aldol adduct (+)-**6** was smoothly hydrogenated to give β -hydroxyimide (+)-**7** in 99% isolated yield after silica gel column chromatography.¹⁴ In order to prepare the corresponding aldehyde, the attempted conversion of (+)-**7** into the corresponding Weinreb amide under standard conditions resulted in

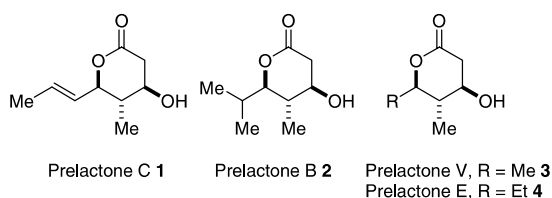
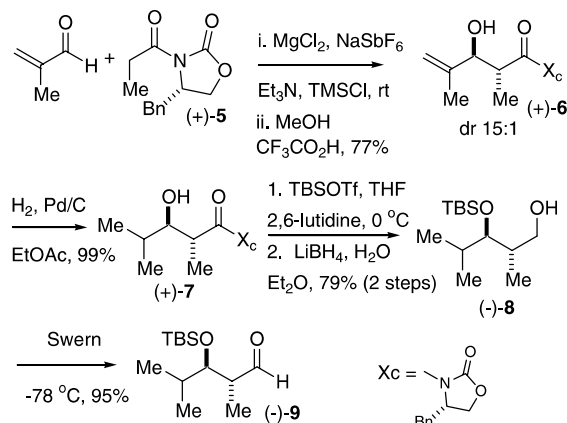


Figure 1.



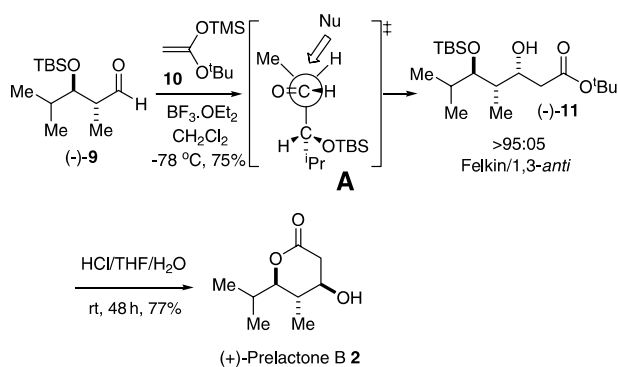
Scheme 1.

[☆] This paper is dedicated to the Brazilian Chemical Society (SBQ).

* Corresponding author. Tel.: +55-019-3788-3021; fax: +55-019-3788-3023; e-mail: ldias@iqm.unicamp.br

significant amounts of nucleophilic attack on the oxazolidinone carbonyl.

This problem was circumvented by the protection of the –OH function as its TBS ether followed by the reductive removal of the chiral auxiliary in (+)-**7** with LiBH_4 and water in Et_2O (recovery of the oxazolidinone auxiliary was nearly quantitative in this reaction) to give the primary alcohol (–)-**8** in 79% yield for the two-step sequence (Scheme 1).¹⁵ Finally, a Swern oxidation cleanly provided the *anti*-substituted aldehyde (–)-**9**.¹⁶ This unpurified aldehyde was directly subjected to a $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ promoted aldol reaction with the ketene silyl acetal **10** to give the aldol adduct (–)-**11** in 75% yield and with >95:5 diastereoselectivity (Scheme 2).^{17,18} This result is readily accommodated by the merged α, β -stereoinduction model **A** (Scheme 2), which predicts the preferential formation of the Felkin/1,3-*anti* product diastereomer through an aldehyde *re*-face attack.¹⁷ The carbonyl facial bias of *anti*-substituted aldehydes are highly predictable, since factors, which govern both 1,2- and 1,3-asymmetric induction mutually reinforce the nucleophilic addition to the Felkin aldehyde diastereoface.¹⁷ Removal of the secondary TBS protecting group in (–)-**11** followed by lactonization was accomplished by treatment of ester (–)-**11** with $\text{HCl}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ at rt for 48 h to give (+)-prelactone **B** (**2**) in 77% overall yield (Scheme 2).^{6–10,19}



Scheme 2.

3. Conclusions

The spectroscopic and physical data (^1H and ^{13}C NMR, IR, $[\alpha]_D^{20}$, R_f) for **2** were identical in all respects to the published data.^{6–10,19} The synthesis required seven steps from oxazolidinone (+)-**5** and produced the desired product in 33% overall yield, which compared very well with other published routes. As the *anti*-aldol reaction works with high diastereoselectivities for α, β -unsaturated aldehydes, this approach can be used also for the preparation of analogues of prelactone **B** containing a double bond on the side chain. As a result, the route to (+)-prelactone **B** **2** presented here is, in principle, readily applicable for the preparation of additional analogues with potential relevance to biological studies.¹⁹

4. Experimental section

4.1. (4*S*)-3-[(2*R*,3*S*)-3-Hydroxy-2,4-dimethylpent-4-enyl]-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-one **6**^{14b}

Oxazolidinone (+)-**5** (2.32 g, 10.0 mmol) was treated with MgCl_2 (96 mg, 1.0 mmol), NaSbF_6 (780 mg, 3.0 mmol), triethylamine (2.80 mL, 20.0 mmol), methacrolein (1.24 mL, 12.0 mmol), and chlorotrimethylsilane (1.82 mL, 15.0 mmol) in 20 mL of ethyl acetate at 25 °C for 30 h. The yellow slurry was pushed through a plug of silica gel (10 cm $\times$ 10 cm) with diethyl ether (350 mL). The ether solution was concentrated in vacuo, and 20 mL of methanol added along with 4 drops of trifluoroacetic acid. This was stirred at 25 °C for 30 min and then concentrated to a pale yellow oil. This oil was purified by flash chromatography (10 cm $\times$ 20 cm) (10–15% acetone in hexanes) to give 2.33 g of (+)-**6** as a colorless oil (77%). R_f 0.26 (25% EtOAc /hexane); $[\alpha]_D^{22} +57.6$ (c 1.46, CH_2Cl_2); IR (thin film) 3500, 3069, 3029, 2978, 2936, 2881, 1778, 1698, 1650, 1604, 1498, 1461, 1454, 1386, 1351, 1291, 1251, 1211, 1109, 1014, 971, 908 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.38–7.24 (m, 5H), 5.03 (br s, 1H), 4.98 (t, 1H, J 1.6 Hz), 4.71 (dddd, 1H, J 10.7, 6.8, 3.4, 3.4 Hz), 4.27–4.10 (m, 4H), 3.31 (dd, 1H, J 13.4, 3.2 Hz), 2.83 (d, 1H, J 5.9 Hz), 2.79 (dd, 1H, J 13.6, 9.7 Hz), 1.82 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J 6.6 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 176.4, 153.6, 144.6, 135.1, 129.4, 128.8, 127.2, 114.0, 79.2, 66.1, 55.6, 40.5, 37.9, 17.2, 14.9; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 303.1471, found: 303.1470.

4.2. (4*S*)-3-[(2*R*,3*R*)-2,4-Dimethyl-3-hydroxy-1-oxo-1-pentyl]-4-phenylmethyl-2-oxazolidinone **7**^{14c}

After two vacuum/ H_2 cycles to remove air from the reaction flask, a stirred solution of 3.14 g (10.3 mmol) of the *anti*-substituted β -hydroxyimide (+)-**6** and 10% Pd/C (25 mg) in 15 mL of MeOH, was hydrogenated at 1 atm and room temperature for 2 h. The reaction mixture was filtered (Celite), and the filtrate concentrated. Purification by flash chromatography (15% EtOAc in hexane) gave 3.04 g (10.0 mmol, 97%) of (+)-**7** as a white crystalline solid. R_f 0.22 (25% EtOAc /hexane); mp 63–64 °C; $[\alpha]_D^{22} +61$ (c 0.46, CH_2Cl_2); IR (thin film) 3700–3500 (br), 3015, 2895, 2890, 1785, 1690, 1455, 1385 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.37–7.23 (m, 5H), 4.23–4.14 (m, 3H), 4.06 (apparent quint, 1H, J 7.0 Hz), 3.51 (m, 3H), 3.34 (dd, 1H, J 13.4, 3.3 Hz), 2.76 (dd, 1H, J 13.4, 9.7 Hz), 2.68 (d, 1H, J 8.5 Hz), 1.84 (m, 1H), 1.21 (d, 3H, J 6.9 Hz), 1.01 (d, 3H, J 6.9 Hz), 0.97 (d, 3H, J 6.7 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 177.4, 153.7, 135.3, 129.4, 128.9, 127.8, 79.5, 66.0, 55.6, 40.4, 37.8, 30.7, 19.9, 15.7, 14.9; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 305.1627, found: 305.1621.

4.3. (4*S*)-3-[(2*R*,3*R*)-2,4-Dimethyl-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1-oxo-1-pentyl]-4-phenylmethyl-2-oxazolidinone

To a solution of 2.62 g (8.61 mmol) of the β -hydroxyimide (+)-**7** in 35 mL of THF at 0 °C was added 1.12 mL

(10.36 mmol) of 2,6-lutidine and 2.17 mL (9.45 mmol) of *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate. After 15 min at 0 °C, the reaction was quenched by the addition of 7 mL of MeOH. After an additional 5 min the reaction was washed with 35 mL of aqueous NaHSO₄ followed by 35 mL of saturated aqueous NaHCO₃. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo yielding 3.33 g (92%) of the pure material, which was carried on without further purification. *R*_f 0.46 (25% EtOAc/hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.20–7.40 (m, 5H), 4.60–4.75 (m, 1H), 4.00–4.20 (m, 1H), 3.45 (dd, 1H, *J* 13.2 and 3.3 Hz), 2.64 (dd, 1H, *J* 13.2 and 10.3 Hz), 1.82 (dqq, 1H, *J* 7.0, 6.6, and 2.2 Hz), 1.18 (d, 3H, *J* 6.6 Hz), 0.98 (d, 3H, *J* 7.0 Hz), 0.96 (d, 3H, *J* 6.6 Hz), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 175.9, 153.5, 136.0, 129.8, 129.4, 127.7, 76.8, 66.5, 56.2, 44.4, 39.0, 31.7, 26.8, 21.3, 19.1, 17.4, 14.1, –3.2, –3.8; HRMS calcd for C₂₃H₃₇NO₄Si: 419.2492, found: 419.2488.

4.4. (2*S*,3*R*)-2,4-Dimethyl-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]pentan-1-ol **8**^{6,14d}

To a solution of 2.70 g (6.43 mmol) of the *anti*-TBS protected β-hydroxyimide and 0.13 mL (7.06 mmol) of H₂O in 75 mL of Et₂O at 0 °C was slowly added 3.6 mL (7.2 mmol) of a 2.0 M solution of LiBH₄ in THF (gas evolution). After stirring for 1 h at 0 °C, the reaction was quenched by the addition of 45 mL of 1.0 M aqueous sodium potassium tartrate and stirred for an additional 20 min. The mixture was then diluted with 100 mL of CH₂Cl₂ and 50 mL of 1.0 M aqueous sodium potassium tartrate. The layers were separated and the aqueous layer extracted with two 50 mL portions of CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with 100 mL of brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to produce a residue, which was purified by silica gel column chromatography (15% EtOAc/hexane) to give 1.37 g (86%) of alcohol (–)-**8** as a colorless oil. [*α*]_D²² –7.8 (*c* 0.9, CH₂Cl₂); *R*_f 0.46 (25% EtOAc/hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.69 (ddd, 1H, *J* 10.9, 6.0, and 4.4 Hz), 3.59 (ddd, 1H, *J* 10.9, 5.8, and 5.5 Hz), 3.44 (dd, 1H, *J* 5.1 and 4.8 Hz), 2.65 (dd, 1H, *J* 6.0 and 5.5 Hz), 1.80–2.00 (m, 2H), 0.99 (d, 3H, *J* 7.0 Hz), 0.95 (d, 1H, *J* 6.6 Hz), 0.94 (s, 9H), 0.93 (d, 3H, *J* 7.0 Hz), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 82.9, 66.6, 37.5, 33.7, 26.7, 19.6, 19.1, 18.9, 17.2, –3.3; HRMS calcd for C₁₃H₃₀O₂Si: 246.2015, found: 246.1997.

4.5. (2*R*,3*R*)-2,4-Dimethyl-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]pentanal **9**^{17a}

To a solution of 0.69 mL (7.74 mmol) of oxalylchloride in 30 mL of CH₂Cl₂ at –78 °C was added 1.14 mL (15.66 mmol) of DMSO (gas evolution). After 10 min, a solution of 1.24 g (5.04 mmol) of the alcohol **8** in 20 mL of CH₂Cl₂ was added. The cloudy white mixture was stirred for 15 min after which 3.9 mL (26.2 mmol) of triethylamine was added. The reaction mixture was stirred at –78 °C for 40 min and then quenched by the

addition of 30 mL of saturated aqueous NH₄Cl. The mixture was allowed to warm to room temperature and then diluted with 50 mL of CH₂Cl₂ and 50 mL of saturated aqueous NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous phase extracted with two 30 mL portions of CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with 50 mL of brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. A ¹H NMR spectrum of the unpurified aldehyde proved to be very clean. Purification by silica gel column chromatography (50% CH₂Cl₂ in hexane) provided 1.17 g (4.79 mmol, 95%) of aldehyde (–)-**9** as a colorless liquid. [*α*]_D²² –35.1 (*c* 0.6, CHCl₃); IR (thin film) 2957, 2856, 1720, 1470, 1390, 1260, 1037, 835 cm^{–1}; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 9.78 (d, 1H, *J* 2.4 Hz), 3.67 (dd, 1H, *J* 5.0 and 4.0 Hz), 2.52 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.11 (d, 3H, *J* 7.0 Hz), 0.92 (d, 3H, *J* 6.7 Hz), 0.90 (d, 3H, *J* 6.9 Hz), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 204.9, 79.1, 49.9, 32.8, 25.9, 18.8, 18.3, 12.1, –4.1, –4.3. This material proved to be very unstable for obtaining a high resolution mass spectral analysis.

4.6. *tert*-Butyl (3*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-3-hydroxy-4,6-dimethylheptanoate **11**⁶

Boron trifluoride etherate (0.24 mL, 1.95 mmol) was added dropwise to a solution of 1.21 g of the enolsilane **10** (6.0 mmol) and the aldehyde (–)-**9** (0.48 g, 1.95 mmol) in 50 mL of CH₂Cl₂ at –78 °C. The reaction was stirred for 1 h, quenched at –78 °C via the addition of 50 mL of saturated aqueous NaHCO₃, and then warmed to ambient temperature. The mixture was diluted with 50 mL of CH₂Cl₂ and washed with 25 mL of saturated aqueous NaHCO₃. The aqueous washing was extracted once with 25 mL of CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, concentrated in vacuo, and purified by chromatography to give 0.52 g of ester (–)-**11** (1.46 mmol, 75% yield). [*α*]_D²² –5.1 (*c* 0.7, CHCl₃); *R*_f 0.35 (10% EtOAc/hexane); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 4.50 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.49 (dd, 1H, *J* 15.4, 8.1 Hz), 2.27 (dd, 1H, *J* 15.4, 5.9 Hz), 1.95 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.99 (d, 3H, *J* 7.0 Hz), 0.95 (d, 3H, *J* 7.0 Hz), 0.93 (d, 3H, *J* 6.6 Hz), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 171.4, 105.2, 82.7, 80.6, 67.5, 41.3, 38.3, 32.2, 28.2, 26.3, 19.9, 18.9, 18.5, 11.9, –3.5, –3.6; HRMS calcd for C₁₉H₄₀O₄Si: 360.2696, found: 360.2689.

4.7. (+)-Prelactone B, (3*R*,4*S*,5*R*)-3-hydroxy-4,6-dimethyl-heptanoic acid-δ-lactone **2**^{6–10}

To a solution of ester **11** (0.50 g, 1.38 mmol) in 10 mL of THF was added 2 mL of water. To the resulting solution was added dropwise 1 mL of concentrated HCl after which the mixture was stirred at rt for 48 h. The reaction mixture was then concentrated in vacuo, and purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexanes, 1:1) to give 0.182 g (1.06 mmol, 77%) of (+)-prelactone B as a white solid. *R*_f 0.11 (50% EtOAc/hexane); mp 97–98 °C; [*α*]_D²² +39.1 (*c* 0.6, MeOH); IR (Nujol) 3466, 2360, 2341,

1722, 998 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 3.75 (m, 2H), 2.90 (dd, 1H, *J* 17.2, 5.8 Hz), 2.60 (br s, 1H), 2.46 (dd, 1H, *J* 17.2, 7.9 Hz), 1.97 (dsept, 1H, *J* 6.9, 2.1 Hz), 1.73 (ddq, 1H, *J* 10.4, 8.2, 6.7 Hz), 1.07 (d, 3H, *J* 6.8 Hz), 1.05 (d, 3H, *J* 6.7 Hz), 0.91 (d, 3H, *J* 6.8 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 171.2, 86.2, 69.8, 39.0, 38.9, 28.9, 20.0, 14.0, 13.6; HRMS calcd for C₉H₁₆O₃: 172.1099, found: 172.1107.

Acknowledgements

We are grateful to FAEP-UNICAMP, FAPESP, and CNPq (Brazil) for financial support. We also thank Prof. Carol H. Collins, from IQ-UNICAMP, for helpful suggestions about English grammar and style.

References and Notes

1. Bindseil, K. U.; Zeeck, A. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 150.
2. Boddien, C.; GerberNolte, J.; Zeeck, A. *Liebigs Ann.* **1996**, *9*, 1381.
3. Cortes, J.; Wiesmann, K. E. H.; Roberts, G. A.; Brown, M. J. B.; Staunton, J.; Leadlay, P. F. *Science* **1995**, *268*, 1487.
4. Khosla, C.; Gokhale, R. S.; Jacobsen, J. R.; Cane, D. E. *Ann. Rev. Biochem.* **1999**, *68*, 219.
5. Esumi, T.; Fukuyama, H.; Oribe, R.; Kawazoe, K.; Iwabuchi, Y.; Irie, H.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4823.
6. Hanefeld, U.; Hooper, A. M.; Staunton, J. *Synthesis* **1999**, 401.
7. Chakraborty, T. K.; Tapadar, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1375.
8. Yamashita, Y.; Saito, S.; Ishitani, H.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1221.
9. (a) Fournier, L.; Gaudel-Siri, A.; Kocienski, P. J.; Pons, J. M. *Synlett* **2003**, 107; (b) Fournier, L.; Gaudel-Siri, A.; Kocienski, P. J.; Pons, J. M. *Synlett* **2003**, 584; (c) Chakraborty, T. K.; Tapadar, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2541.
10. As this work was about to be submitted, a very short synthesis of (–)-prelactone B appeared: Pihko, P. M.; Erkkilä, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7607.
11. Yamashita, Y.; Saito, S.; Ishitani, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3793.
12. (a) Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; de Sousa, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 265; (b) Dias, L. C.; de Oliveira, L. G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3951; (c) Dias, L. C.; de Sousa, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5625.
13. (a) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 185; (b) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1593; (c) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8883.
14. (a) Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127; (b) Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392; (c) Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747; (d) Roush, W. R.; Bannister, T. D.; Wendt, M. D.; Jablonowski, J. A.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4275.
15. Treatment of aldol adduct (+)-7 with LiBH₄, MeOH in THF led to epimerization of the aldol adduct, with a mixture of both *syn* and *anti* diols being obtained.
16. Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.
17. (a) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322; (b) Evans, D. A.; Duffy, J. L.; Dart, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537; (c) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G.; Livingston, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6619; (d) Evans, D. A.; Siska, S. J.; Cee, V. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1761.
18. The diastereomeric ratio for compound (–)-11 was determined by ¹H (500 MHz) and ¹³C NMR (125 MHz) spectroscopic analysis of the crude product mixture.
19. After submission of this manuscript, two other syntheses of prelactone B appeared: (a) Csáký, A. G.; Mba, M.; Plumet, J. *Synlett* **2003**, 2092; (b) Enders, D.; Haas, M. *Synlett* **2003**, 2182.

Addition of lactate-derived chiral allyltrichlorostannanes to chiral aldehydes

Luiz C. Dias* and Leonardo J. Steil

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, C.P. 6154, 13084-971 Campinas, SP, Brazil

Received 13 September 2004; accepted 30 September 2004

This paper is dedicated to Professor Edmundo A. Rúveda on the occasion of his 70th birthday

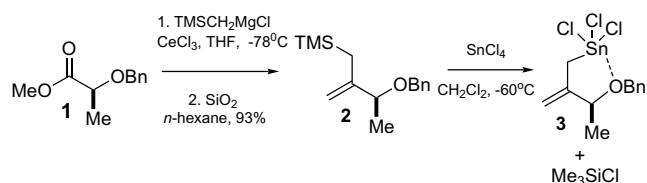
Abstract—Chiral lactate-derived allyltrichlorostannanes reacted with chiral α -methyl β -alkoxy and *syn* and *anti* α -methyl- β -alkoxy aldehydes to give the corresponding homoallylic alcohols with moderate to high 1,4-*syn*-diastereoselectivities.
© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The Lewis-acid mediated reaction of allylsilanes and allylstannanes with aldehydes is a well-known procedure for the preparation of homoallylic alcohols.¹ Because these reactions complement the aldol reactions, allylsilanes and allylstannanes are among the most important groups of organometallic-type reagents available for the control of acyclic stereochemistry.² The addition of enolates or analogs bearing a stereogenic center is of great importance in the application of the aldol addition to synthesis. We recently communicated that in situ prepared chiral allyltrichlorostannanes react with chiral α -methyl, chiral β -alkoxy as well as *syn* and *anti* α -methyl- β -alkoxy aldehydes to give 1,4-*syn* homoallylic alcohols that are key intermediates for the preparation of polyacetate and polypropionate-derived natural products.^{3–11} We have described also that chiral and achiral allyltrichlorostannanes react with *N*-Boc- α -aminoaldehydes to give 1,2-*syn* *N*-Boc- α -aminoalcohols that are important intermediates for the preparation of hydroxyethylene dipeptide isosteres.^{3–11}

We wish to describe here a divergently stereocontrolled reaction between chiral aldehydes and chiral lactate-derived allyltrichlorostannanes to give homoallylic alcohols with moderate to high diastereoselectivities.¹² In this part of the investigation, we have examined the interplay between 1,2-(Felkin–Anh),¹³ 1,3- and 1,4-

asymmetric induction in lactate-derived allyltrichlorostannane reactions with β -alkoxy and α -methyl- β -alkoxy aldehydes under conditions that preclude internal chelation with the aldehyde β -alkoxy substituent. This study details our efforts to understand the double stereodifferentiating stereocontrol elements involved in chiral allyltrichlorostannane additions to chiral aldehydes. Chiral allylsilane (*S*)-**2** and (*R*)-**2** were prepared from benzyl-protected methyl lactate ester **1**, both enantiomers of which are commercially available (Scheme 1).^{14,15} According to previously established experimental procedures, allylsilane **2** was mixed with SnCl₄ before the addition of a solution of the aldehyde in order to promote the ligand exchange reaction leading to the corresponding allyltrichlorostannane **3** (Scheme 1).⁵

Aldehydes (*S*)-**4** and (*S*)-**5** were prepared in excellent yields from (3*S*)-1,3-butanediol and methyl 3-hydroxy-(2*S*)-methyl-propionate, respectively.¹¹ The 1,2-*syn* and 1,2-*anti* aldehydes (2*R*,3*S*)-**6** and (2*S*,3*S*)-**7** were easily prepared by using *syn*¹⁶ and *anti*¹⁷ selective aldol reactions, respectively, as the key steps.¹¹ These substrates



Scheme 1.

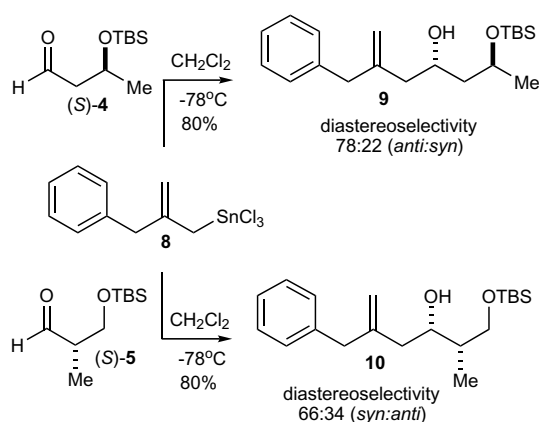
Keywords: Allyltrichlorostannanes; Chiral allylsilanes; 1,4-Asymmetric induction.

* Corresponding author. Tel.: +55 019 3788 3021; fax: +55 019 3788 3023; e-mail: ldias@iqm.unicamp.br

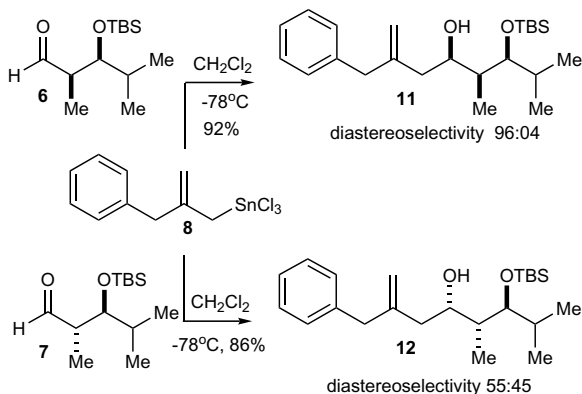
have been selected to be representative of the complex fragments that might be coupled in polyacetate and polypropionate-derived aldol-type reactions. For these aldehydes, internal chelation is presumably prevented by use of bulky silyl protecting groups since, with few exceptions, silyl ethers are generally recognized for their poor coordinating and chelating abilities.^{18,19}

In order to check the facial selectivities of aldehydes **4–7**, we reacted them with achiral allyltrichlorostannane **8** (Schemes 2 and 3).¹¹ Achiral allyltrichlorostannane **8** reacted with chiral β -alkoxy aldehyde (S)-**4** in CH_2Cl_2 at -78°C to give the corresponding 1,3-*anti* product **9** as the major isomer in good yield and with 78:22 diastereoselectivity (Scheme 2).^{20,21} The stereoinduction observed in this reaction indicates that the intrinsic facial bias imposed by the resident β -OTBS substituent results in preferential formation of the 1,3-*anti* diastereomer, with a preference for aldehyde *Si*-face attack.

Achiral allyltrichlorostannane **8** reacted with chiral α -methyl aldehyde (S)-**5** in CH_2Cl_2 at -78°C to give the corresponding 1,2-*syn* product **10** as the major product in good yield but with only 66:34 diastereoselectivity (Scheme 2).^{11,21} The stereoinduction observed in this reaction indicates that the intrinsic facial bias imposed by the resident α -methyl group results in preferential



Scheme 2.



Scheme 3.

formation of the 1,2-*syn* diastereomer, with a small preference for aldehyde *Si*-face attack (Felkin addition).¹³

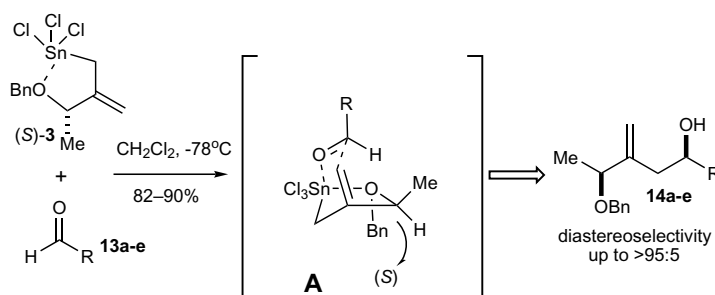
We next examined the stereochemical impact of both α and β -aldehyde substituents with chiral *syn*- and *anti*-disubstituted α -methyl- β -alkoxy aldehydes. Before starting the study described in Scheme 3, we expected that under conditions that preclude internal chelation, the carbonyl facial bias of *syn*- and *anti*-disubstituted aldehydes **6** and **7** should be highly predictable.¹⁹ For 1,2-*anti* aldehyde **7**, we expected high levels of asymmetric induction since the factors which favor both 1,2- and 1,3-asymmetric induction mutually reinforce nucleophilic addition to this aldehyde to give the 1,2-*syn*-1,3-*anti* diastereomer.¹⁹ However, we observed that this is not the case under the reaction conditions described here. Achiral allyltrichlorostannane **8** reacted with chiral *syn*- α,β -disubstituted aldehyde **6** to give the corresponding 1,2-*syn*-1,3-*syn* product **11** in 92% yield, with 96:04 diastereoselectivity (Scheme 3).^{11,21} This example shows that under these conditions a 1,2-*syn* aldehyde has a preference to give the product with Felkin¹³ addition as well as 1,3-*syn* addition. In the presence of an α -methyl stereocenter, 1,3-asymmetric induction imposes an intrinsic facial bias on the carbonyl that results in the formation of a 1,3-*syn*-dioxxygen relationship. This is not observed when the α -methyl stereocenter is absent.

Achiral allyltrichlorostannane **8** addition to chiral *anti*- α,β -disubstituted aldehyde **7** gave the corresponding 1,2-*syn*-1,3-*anti*-product **12** as the major isomer in 86% yield, although with only 55:45 diastereoselectivity (Scheme 3).^{11,21}

This example shows that *anti* aldehyde **7** has no facial preference under these conditions, since the Felkin addition to give 1,2-*syn* isomer competes with the β -alkoxy stereocenter to give the 1,3-*syn* isomer. Once again, we observed that under these allyltrichlorostannane conditions in the presence of an α -methyl stereocenter, the β -OTBS has a strong preference to give the 1,3-*syn* isomer. One might project that the transition states of these reactions exhibit less charge separation than the aldol processes, and are, accordingly, less subject to the electrostatic influence of the β -OTBS function.

In order to check the facial selectivity of allyltrichlorostannane (S)-**3** we reacted it with achiral aldehydes **13a–e** and observed the formation of 1,4-*syn* products **14a–e** as the major isomers (up to >95:5 diastereoselectivity) (Scheme 4 and Table 1).

The stereoselectivity of these reactions is consistent with an intermediate allyltin trichloride, which is stabilized by tin–oxygen interaction (Scheme 4). These reactions proceed through a closed, chair-like transition structure (A) where good information transfer from the resident stereogenic center on the allyltrichlorostannane was expected. In order to avoid steric interactions with the methyl group, the benzyl substituent at the oxygen would adopt a *trans* orientation in the five-member ring. This intermediate reacts with the aldehyde via a chair-like six-member ring transition state (A) in which the



Scheme 4.

Table 1. Chiral allyltrichlorostannane additions to achiral aldehydes²⁰

Entry	Aldehydes (R)	ds* 14a–e	Yield (%)
1	<i>i</i> Pr	>95:5	82
2	Ph	>95:5	89
3	2-Furyl	>95:5	88
4	–CH=CHPh	85:15	89
5	–C(Me)=CH ₂	84:16	90

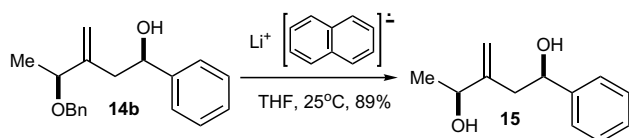
*ds=diastereoselectivity.

aldehyde approaches the complex from the side opposite to the benzyl group at the oxygen (Scheme 4). A chair-like arrangement is proposed, as it avoids steric interactions between the aldehyde substituent and the axial groups in the chair structure. The preference of the alkyl group of the aldehyde to adopt an equatorial position controls the aldehyde facial selectivity, resulting in the favored 1,4-*syn* stereochemistry in the adduct.

The 1,4-*syn* relative stereochemistry for adducts **14a–e** was confirmed, after conversion of homoallylic alcohol **14b** (R = Ph) to the corresponding 1,4-*syn*-diol **15**, by comparison of ¹H- and ¹³C NMR data as well as its optical rotation with literature values (Scheme 5).^{2c,22} Treatment of benzyl ether **14b** with in situ prepared lithium naphthalenide (5equiv) in THF at rt gave the desired diol **15** in 89% yield (Scheme 5).

At this point we initiated a double stereodifferentiating study.²³ Allyltrichlorostannane (S)-**3** reacted with aldehyde²⁴ (S)-**4** to give 1,3-*syn*-1,4-*syn* product **16** as the major product (75:25 diastereoselectivity) (Scheme 6).

The facial bias of this chiral allyltrichlorostannane is dominated by the α-methyl stereocenter and tends to give the 1,4-*syn* isomer with *Si*-face attack, but the facial bias of this particular aldehyde is to give the 1,3-*anti* product. Apparently, this represents a ‘partially matched case’ of double stereodifferentiation.^{23,24}



Scheme 5.

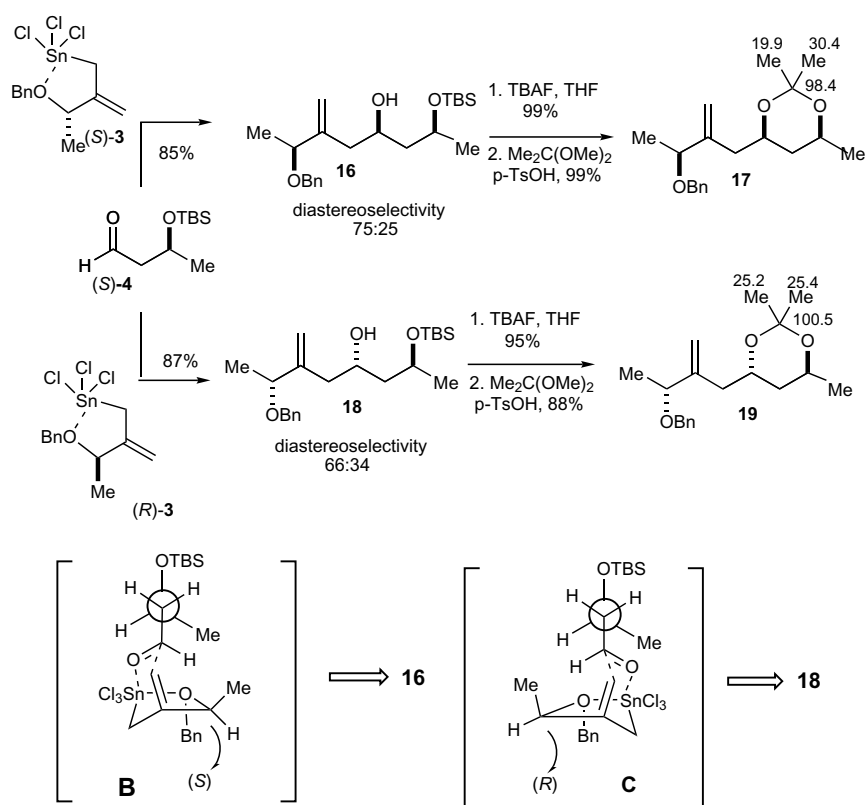
Addition of the enantiomeric allyltrichlorostannane (R)-**3** to aldehyde (S)-**4** led to a 67:34 mixture favoring the 1,4-*syn*-1,3-*anti* product **18** (Scheme 6). It is interesting to point out that as the facial bias of the aldehyde is to give the 1,3-*anti* product, we expected a *matched* case and higher levels of diastereoselectivity in the reaction of (R)-**3** with (S)-**4**. We were surprised to see that was not the case.

The stereoselectivity of these reactions can be explained by chair-like six-membered ring transition states (**B** and **C**) (Scheme 6). The relative stereochemistry for homoallylic alcohols **16** and **18** was unambiguously established on the basis of the ¹³C NMR analysis of their respective acetonides **17** and **19** (Scheme 6).^{25,26} Treatment of **16** and **18** with TBAF at rt followed by treatment of the corresponding diols under acidic conditions with 2,2-dimethoxypropane gave acetonides **17** (99%) and **19** (88%), respectively. Observed ¹³C NMR resonances at 19.9, 30.4 and 98.4 for **17** are characteristic of a *syn*-1,3-diol-acetonide and ¹³C NMR resonances at 25.2, 25.4 and 100.5 for **19** are consistent with an *anti*-1,3-diol-acetonide.²⁵

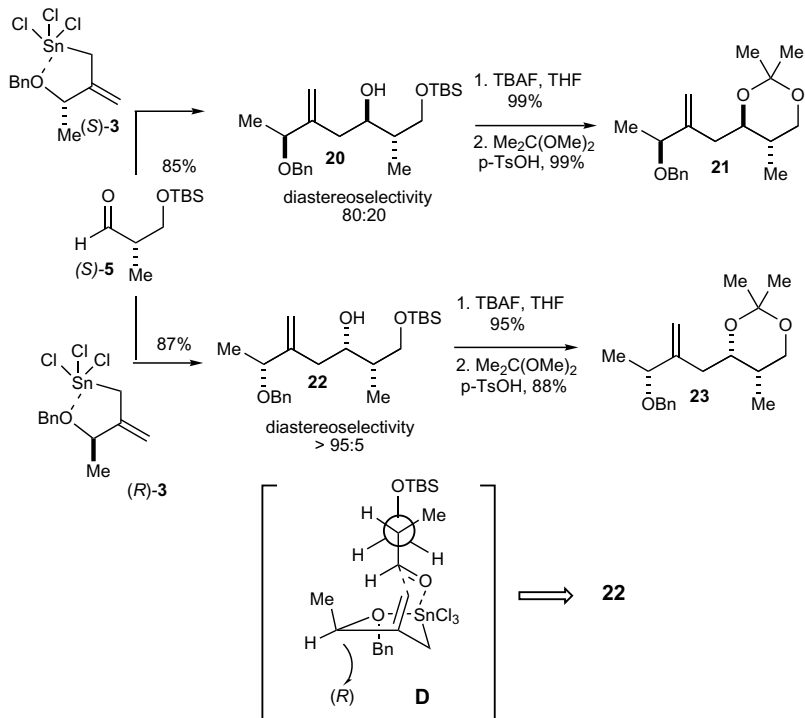
Allyltrichlorostannane (S)-**3** reacted with aldehyde (S)-**5** to give 1,2-*anti*-1,4-*syn* product **20** as the major product (80:20 diastereoselectivity) (Scheme 7). The facial bias of the chiral allyltrichlorostannane is dominated by the α-methyl stereocenter and tends to give the 1,4-*syn* isomer with *Si*-face attack. However, the facial bias of this aldehyde is to give the 1,2-*syn* product. This is another example of a partially *matched* reaction.²³

Allyltrichlorostannane (R)-**3** was next employed in anticipation that its preference for forming the **22** adduct, combined with the same intrinsic preference of the substrate, would lead to high selectivity. Indeed, this was found to be the case. The reaction of chiral allyltrichlorostannane (R)-**3** with aldehyde (S)-**5** gives homoallylic alcohol **22** (all-*syn* product) as the major isomer (Felkin addition, *matched* case) (Scheme 7). The stereoselectivity of this latter reaction is consistent with a chair-like six-member-ring transition state (**D**) (Scheme 7).

We next examined the addition of allylstannanes **3** to chiral *syn*- and *anti*-disubstituted α-methyl-β-alkoxy aldehydes **6** and **7**. Allyltrichlorostannane (S)-**3** reacted with aldehyde **6** to give a 88:12 ratio favoring the all-*syn* isomer **24**, in a *matched* case (Scheme 8).



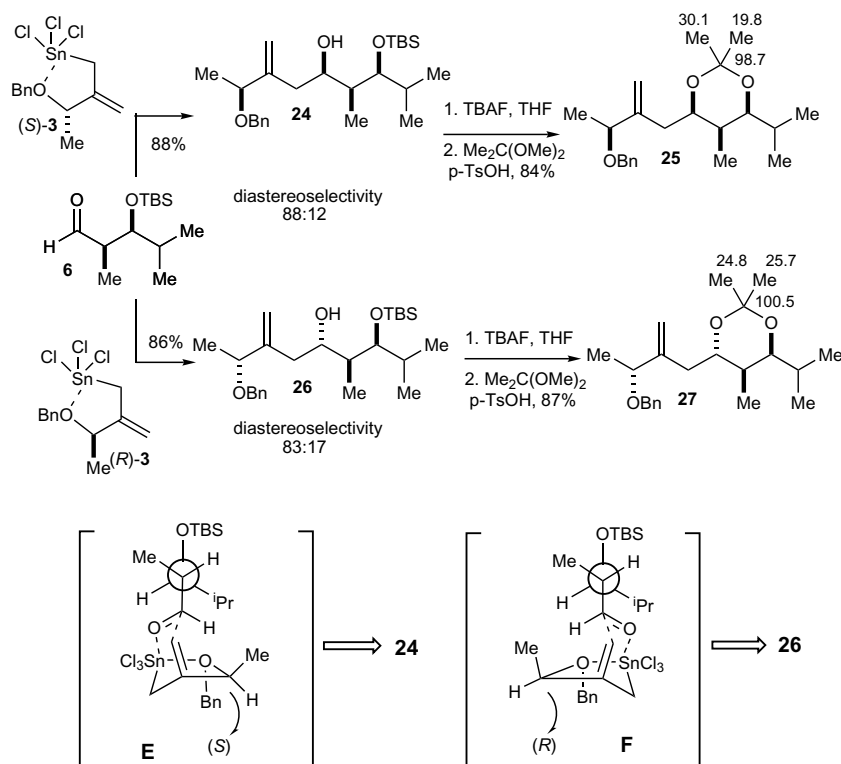
Scheme 6.



Scheme 7.

Under the same conditions described before, allyltri-chlorostannane **(R)-3** reacted with aldehyde **6** to give isomer **26** with 83:17 diastereoselectivity (Scheme 8).

In this latter case, the α -methyl stereocenter in allyltri-chlorostannane (propensity for 1,4-*syn* addition) exerts a dominant influence on aldehyde facial selectivity, by



Scheme 8.

overriding the intrinsic bias imposed by the α and β -stereocenters in the aldehyde, to give the 1,2-*syn*-1,3-*syn* product. Although *matched* and *mismatched* cases were again observed, the selectivity in the *matched* case was somewhat disappointing, given the high selectivity observed in the reaction of aldehyde **6** with allyltrimethylstannane **8** (Scheme 3).

The stereochemical assignment of compounds **24** and **26** was determined by ^{13}C NMR analysis of acetonides **25** and **27**, respectively (Scheme 8). ^{13}C NMR resonances at 19.8, 30.1, and 98.7 for **25** are characteristic of a *syn*-1,3-diol-acetonide and the ^{13}C NMR resonances at 24.8, 25.7, and 100.5, observed for **27**, are consistent with an *anti*-1,3-diol-acetonide.^{25,26}

The reaction of allyltrimethylstannane (*S*)-**3** with aldehyde **7** gave homoallylic alcohol **28** as the major isomer in >95:5 diastereoselectivity (1,4-*syn*-1,3-*syn*, *anti*-Felkin addition) (Scheme 9).

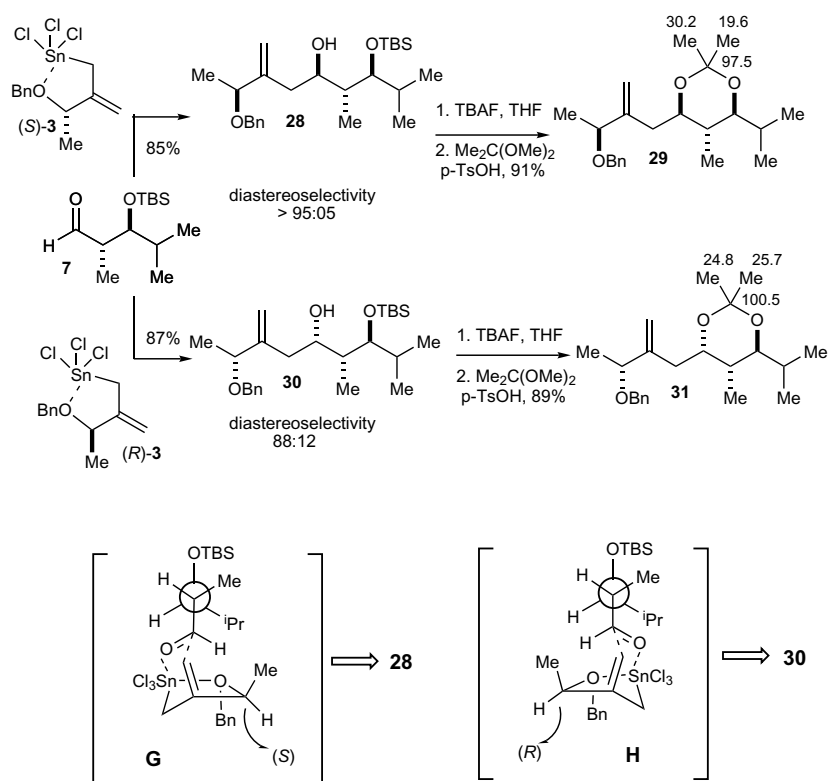
The reaction of allyltrimethylstannane (*R*)-**3** with aldehyde **7** gave homoallylic alcohol **30** as the major isomer in >95:5 diastereoselectivity (1,4-*syn*-1,3-*anti*, Felkin addition, partially *matched* case) (Scheme 9).

The results described in Scheme 9 can be rationalized with dominant acyclic 1,4-asymmetric induction from the chiral allyltrimethylstannane. These are examples of partially *matched* reactions, with the chiral allyltrimethylstannanes (*S*)-**3** and (*R*)-**3** being responsible for control of the observed diastereoselectivities, through transition states analogous to **G** and **H**, respectively.

This reaction with 1,2-*anti* β -OTBS aldehydes is characterized by poor levels of diastereoselectivity only when an achiral allyltrimethylstannane is used.

As before, the relative stereochemistry for compounds **28** and **30** was determined by analysis of the ^{13}C NMR of the corresponding acetonides **29** and **31** (Scheme 9). ^{13}C NMR resonances at 19.6, 30.2 and 97.5 for **29** are characteristic of a *syn*-1,3-diol-acetonide and ^{13}C NMR resonance's at 24.8, 25.7, and 100.5, observed for **31**, are characteristic of an *anti*-1,3-diol-acetonide.^{25,26}

The examples presented in this work show that the levels of π -facial selection are dependent on the absolute stereochemistries of the aldehydes as well as of the allyltrimethylstannanes. The results from these experiments suggest that the stereochemical relationships between the α and β aldehyde substituents may confer either a reinforcing (*matched*) or opposing (*mismatched*) facial bias on the carbonyl moiety. In this complex scenario, the chiral allyltrimethylstannane may adopt either a reinforcing or nonreinforcing relationship. One possible reason for this result could be attributed to the involvement of energetically similar chair and twist-boat pericyclic transition states that lead to diastereomeric product formation. Another possibility to consider in these reactions is that nonbonded interactions between the allyltrimethylstannane and aldehyde α substituents may not be significant in pericyclic transition states leading to either Felkin or *anti*-Felkin addition products.¹³ We believe that this chemistry is truly significant in the context of acyclic diastereoselection and will prove to be



Scheme 9.

useful in the synthesis of more complex molecules, like polyacetate and polypropionate-derived natural products.^{27,28}

Acknowledgements

We are grateful to FAEP-UNICAMP, FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) and CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) for financial support. We also thank Professor Carol H. Collins for helpful suggestions about English grammar and style.

References and notes

- (a) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2063; (b) Nishigaichi, Y.; Takuwa, A.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *Tetrahedron* **1993**, 49, 7395; (c) Panek, J. S.; Xu, F.; Rondon, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4113; (d) Zhu, B.; Panek, J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 9, 1701; (e) Huang, H. B.; Spande, T. F.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 626; (f) Keck, G. E.; Abbott, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1883; (g) Maguire, R. J.; Mulzer, J.; Bats, J. W. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6936; (h) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9524.
- (a) Trost, B. M.; Urabe, H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3982; (b) Nishigaichi, Y.; Takuwa, A.; Jodai, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2383; (c) Almendros, P.; Gruttadauria, M.; Helliwell, M.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2549; (d) Deka, D. C.; Helliwell, M.; Thomas, E. J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 10017; (e) Martin, N.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8373; (f) Kumar, P.; Thomas, E. J.; Tray, D. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 623; (g) Gruttadauria, M.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1469; (h) Nishigaichi, Y.; Kuramoto, H.; Takuwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3353.
- Dias, L. C.; Giacomini, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 357.
- Dias, L. C.; Giacomini, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5343.
- Dias, L. C.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1335.
- Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Synlett* **2000**, 37.
- Dias, L. C.; Ferreira, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7159.
- Dias, L. C.; Ferreira, A. A.; Diaz, G. *Synlett* **2002**, 1845.
- Dias, L. C.; Diaz, G.; Ferreira, A. A.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Synthesis* **2003**, 603.
- Dias, L. C.; Giacomini, R.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E.; Ferreira, A. A.; Diaz, G.; dos Santos, D. R.; Steil, L. J. *Arkivoc* **2003**, 10, 240–261.
- Dias, L. C.; dos Santos, D. R.; Steil, L. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6861.
- We have recently described a very efficient and synthetically useful 1,4-*anti*-1,5-*anti* boron-mediated aldol reaction of chiral α -methyl- β -alkoxy methyl ketone with achiral aldehydes Dias, L. C.; Baú, R. Z.; de Sousa, M. A.; Zukerman-Schpector, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4325.
- (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 18, 2199; (b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chem.* **1977**, 1, 61; (c) We use the 'Felkin' descriptor to refer to the diastereomer predicted by the Felkin–Ahn paradigm. The '*anti*-Felkin' descriptor refers to diastereomers not predicted by this transition state model.
- (a) Massad, S. K.; Hawkins, L. D.; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5180; (b) Chen, P.; Cheng, P. T. W.;

- Amam, M.; Beyer, B. D.; Bianchi, G. S. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1991.
15. (a) Bunnelle, W. H.; Narayanan, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6261; (b) Mickelson, T. J.; Koviach, J. L.; Forsyth, C. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9617.
16. (a) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, 68, 83; (b) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127; (c) Evans, D. A.; Taber, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4675.
17. Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1127.
18. Schreiber, S. L.; Shambayati, S.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 697.
19. Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322.
20. (a) The ratios were determined by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic analysis of the purified product mixture; (b) The *syn* and *anti*-products could not be separated and were characterized as mixtures. We have been able to separate both *syn* and *anti* diols originating from most of the homoallylic alcohols and they were characterized individually; (c) All of the percentage values represent data obtained from at least three individual trials.
21. The relative stereochemistry for compounds **9–12** has been confirmed after conversion to the corresponding acetanilides. See Ref. 11.
22. (a) Liu, H.-J.; Yip, J.; Shia, K.-S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2253; (b) Azzena, U.; Demartis, S.; Melloni, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4913.
23. Masamune, S.; Choy, W.; Peterson, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1.
24. Since the diastereoselectivity of the reactions of these aldehydes with allyltrichlorostannanes **3** and **8** depends on their enantiomeric purity, crude aldehydes were used in all of the studies described in the text.
25. (a) Rychnovsky, S. D.; Skalizky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945; (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7099; (c) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 9.
26. Having confirmed the relative (*syn* or *anti*) relationship between allylstannane-derived stereogenic centers, the absolute stereochemistry of the newly formed hydroxyl substituent was determined by ascertaining its relationship to the stereocenter originating from the aldehydes, which are of known configuration.
27. All new compounds were isolated as chromatographically pure materials and exhibited acceptable ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, MS, and HRMS spectral data.
28. *General procedure for allyltrichlorostannane coupling reactions:* To a solution of 2.5 mmol of allylsilane **2** in 7 mL of dry CH_2Cl_2 at -78°C was added 2.5 mmol of SnCl_4 . The resulting solution was stirred at -78°C for 30 min when 2.7 mmol of aldehyde in 2 mL of H_2Cl_2 was added. This mixture was stirred at -78°C for 1 h and quenched by the slow addition of 0.2 mL of Et_3N , followed by 10 mL of saturated NH_4Cl solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×5 mL). The combined organic layer was dried (MgSO_4), filtered, and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography on silica gel (30% EtOAc /hexanes) gave the corresponding homoallylic alcohols.

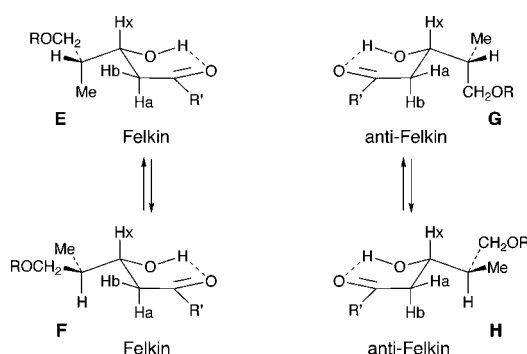
Concerning the Application of the ^1H NMR ABX Analysis for Assignment of Stereochemistry to Aldols Deriving from Aldehydes Lacking β -Branches

Luiz C. Dias,^{*,§} Andrea M. Aguilar,[§] Airton G. Salles Jr.,[§] Leonardo J. Steil,[§] and William R. Roush^{*,‡}

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, C. P. 6154, CEP 13084-971, Campinas, SP, Brazil, and Department of Chemistry, The Scripps Research Institute, Jupiter, Florida 33458

ldias@iqm.unicamp.br; roush@scripps.edu

Received August 22, 2005



Attempts to apply the ^1H NMR ABX method for assignment of stereochemistry of β -hydroxy ketones to aldols **4–10** deriving from α -methyl aldehydes lacking β -branches reveals that the presence of a β -branch in the aldehyde reaction partner is necessary so that the average chemical environment of Ha and Hb is different for the Felkin and anti-Felkin aldols (see conformational pairs **A/B** and **C/D**, respectively). When the chiral α -methyl aldehyde lacks a β -branch, as in the case of the aldehyde precursors to **4–10**, the conformational energies of **E** and **F** (for the Felkin β -hydroxy ketone derivatives), and conformers **G** and **H** for the anti-Felkin aldols, are too close in energy (within each pair), such that the average chemical and magnetic environments of Ha and Hb in the two diastereomers cannot be easily distinguished. This analysis provides a rational basis for application of the ^1H NMR ABX pattern analysis to other β -hydroxy ketone derivatives.

Introduction

During studies on aldol addition reactions of enolboronates from α -methyl- β -alkoxy methyl ketones,¹ we (the Campinas group) have examined boron-mediated aldol reactions of methyl ketones **1–3** with chiral aldehydes leading to aldol adducts **4–11** (Figure 1).^{2–6} These compounds appeared ideally suited for stereochemical analysis by using the very simple method for assigning the relative stereochemistry of β -hydroxy ketones reported in 2002 by Roush and co-workers.⁷

This method involves analysis of the ABX system for the methylene unit α to the carbonyl group in the ^1H NMR spectra of the β -hydroxy ketones.^{2,7} The Michigan group reported that the ^1H NMR spectra (measured in CDCl_3 or C_6D_6) of aldol adducts with 3,4-syn (or Felkin) stereochemistry exhibit a characteristic doublet of dou-

[§] Universidade Estadual de Campinas.

[‡] The Scripps Research Institute.

(1) Dias, L. C.; Baú, R. Z.; de Sousa, M. A.; Zuckerman-Schpector, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4325.

(2) Liu, C. M.; Smith, W. J., III; Gustin, D. J.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5770.

(3) Reviews of the aldol reaction: (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*; Heathcock, C. H., Ed.; Pergamon Press: New York, 1991; Vol. 2, p 181. (d) Kim, B. M.; Williams, S. F.; Masamune, S. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Heathcock, C. H., Ed.; Pergamon Press: New York, 1991; Vol. 2, p 239. (e) Paterson, I. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Heathcock, C. H., Ed.; Pergamon Press: New York, 1991; Vol. 2, p 301. (f) Braun, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 24. (g) Heathcock, C. H. *Asymmetric Synth.* **1984**, *3*, 111. (h) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1.

(4) (a) Paterson, I.; Goodman, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 997. (b) Paterson, I.; Florence, G. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6935.

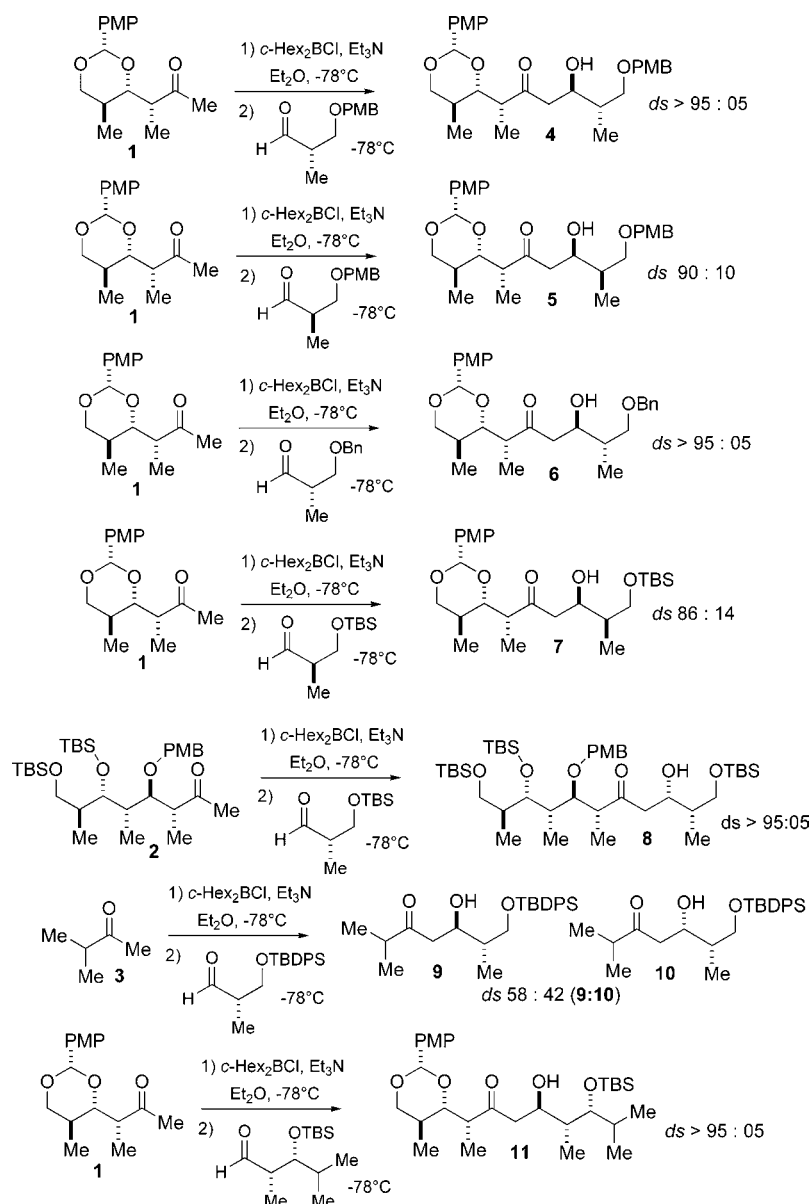


FIGURE 1. Synthesis of aldols 4–11.

blet for Ha with a large $J_{a,x}$ (7.8–10.0 Hz) downfield of the resonance for Hb, which shows a small $J_{b,x}$ (1.1–5.4 Hz). For anti-Felkin aldol adducts (3,4-anti), the ^1H NMR displays the downfield resonance for Ha with a small $J_{a,x}$ (1.5–2.8 Hz), and the higher field resonance for Hb, with a larger $J_{b,x}$ (9.2–12.5 Hz). These results are consistent with the aldols adopting the internally hydrogen-bound conformations indicated in Figure 2.

(5) (a) Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Côté, B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 788. (b) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Coleman, P. J.; Côté, B.; Dias, L. C.; Rajapakse, H. A.; Tyler, A. N. *Tetrahedron* **1999**, 29, 8671. (c) Paterson, I.; Collett, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1187. (d) Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8585. (e) Tanimoto, N.; Gerritz, S. W.; Sawabe, A.; Noda, T.; Filla, S. A.; Masamune, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 673. (f) Roush, W. R.; Bannister, T. D.; Wendt, M. D.; Jablonowski, J. A.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4275.

(6) Arefolov, A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2397.

(7) 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, W. J., III *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4284.

It was also noted that Hb of the anti-Felkin diastereoisomers appears downfield from Hb of the Felkin isomer, while Ha of the Felkin aldol appears downfield of Ha in the anti-Felkin diastereoisomer. The authors also observed that Hx resonance for the Felkin aldols appears downfield of Hx in the corresponding anti-Felkin diastereoisomers.⁷

Reported herein is a refinement of the previously reported model,⁷ supported by data for aldols **4–11**, that demonstrates that a β -branch in the original aldehyde reaction partner is necessary to create magnetically distinct NMR environments for Ha and Hb in the diastereomeric aldol products.

Results and Discussion

Pertinent ^1H NMR data for compounds **4–11** appear in Figure 3 and Table 1. During attempts to assign the relative stereochemistry of aldols **4–11** by using the

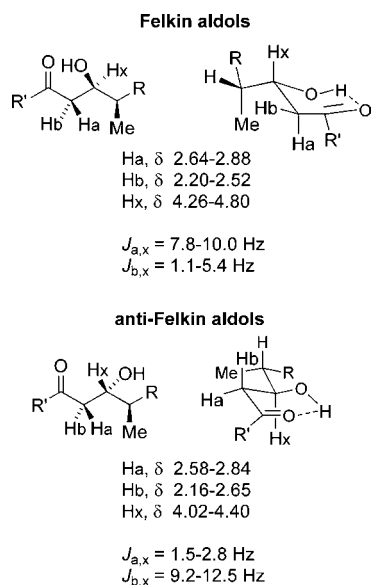


FIGURE 2. Summary of the ^1H NMR ABX pattern analysis for stereochemical assignments of β -hydroxy ketones.

TABLE 1. Selected ^1H NMR Data for Aldols 4–11^a

compd	Ha (δ)	Hb (δ)	$J_{a,x}$ (Hz)	$J_{b,x}$ (Hz)
4	2.73	2.58	8.7	3.0
5	2.73	2.51	9.0	3.3
6	2.72	2.58	8.9	3.0
7	2.76	2.49	9.5	2.9
8	2.71	2.55	8.7	2.9
9^b	2.40	2.29	8.9	2.9
10^b	2.41	2.18	9.3	2.7
11	2.78	2.58	2.6	8.6

^a All NMR data are reported in C_6D_6 as solvent except for aldol **11** (measured in CDCl_3). ^b ^1H NMR data for **9** and **10** were measured in the 58:42 diastereoisomeric mixture.

NMR method reported by Roush and co-workers,⁷ we observed that in all of the cases studied with aldehydes lacking β -branching, leading to aldols **4–10**, the downfield resonance for Ha exhibits a doublet of doublet with a large coupling constant. On the basis of the results disclosed by Roush et al.,⁷ this should be consistent with a Felkin aldol product.

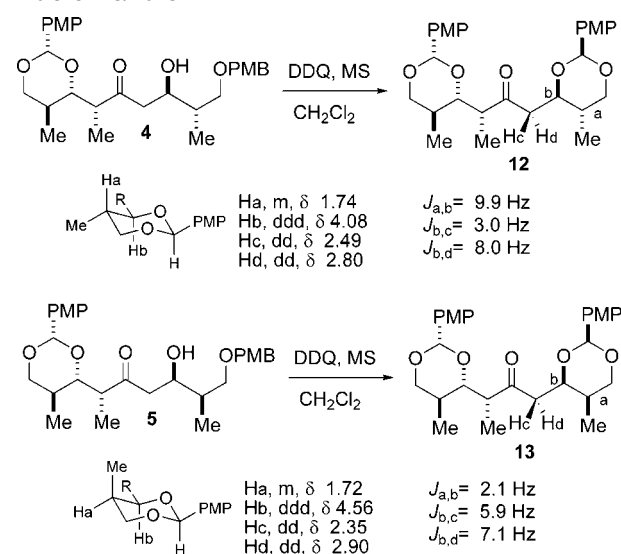
However, in one of the cases—specifically aldol **4**—we prepared the corresponding benzylidene acetal **12** by treatment of **4** with DDQ (Scheme 1).⁸ Analysis of the ^1H NMR coupling constants, specifically $J = 9.9$ Hz, proved that Ha and Hb are both axial in **12**. This indicates that benzylidene acetal **12** derives from an anti-Felkin aldol product.

Similarly, the relative stereochemistry of aldol **5** was determined after conversion to the *p*-methoxybenzylidene acetal **13** by DDQ oxidation of the PMB ether. The coupling constant measured between Ha and Hb ($J = 2.1$ Hz) in **13** confirmed the Felkin stereochemistry for aldol **5**.

In contrast to the situation with **4–10**, the ^1H NMR data measured for compound **11** were completely consistent with the assignment of the anti-Felkin aldol stereochemistry by application of the ABX NMR method.⁷

(8) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 889.

SCHEME 1. Stereostructure Assignments for Aldols **4** and **5**



The vast majority of the compounds examined in the 2002 Roush paper⁷ were aldols deriving from β -branched aldehydes with a large “R” group (as is the case for the aldol reaction leading to **11**).⁹ In these cases, conformation **A** (Figure 4) is believed to be the major conformer for the Felkin diastereomers, as the large “R” substituent is positioned anti to $\text{C}\alpha\text{--C}\beta$ in the internally hydrogen-bonded conformation of the aldol product.^{7,10} (In contrast, the “R” substituent is in a higher energy gauche relationship with $\text{C}\alpha\text{--C}\beta$ in **B**.) Similarly, conformation **D** is believed to be the most important for the anti-Felkin aldols, when the “R” substituent is branched (note the gauche relationship between “R” and $\text{C}\alpha\text{--C}\beta$ in conformation **C**). As long as these conformational preferences apply, Ha and Hb in the Felkin and anti-Felkin aldol products are in very different (average) magnetic environments, giving rise to the characteristic visual and diagnostic ABX ^1H NMR patterns previously described.⁷

The situation is much different for aldols deriving from aldehydes lacking β -branches (such as **4–10**, vide supra). In these cases, the steric size of “ $\text{ROCH}_2\text{--}$ ” and “Me—” is comparable, and as a result the difference in energy between conformations **E** and **F** for the Felkin aldol diastereomers, and between **G** and **H** for the anti-Felkin diastereomers, is negligible (Figure 5). Conformers **E** and **G** are pseudo-enantiomeric, as are **F** and **H**. Consequently, the average chemical environment of Ha and Hb in the two diastereomers is comparable, and the NMR properties of H_a (and H_b) in the Felkin and anti-Felkin diastereomers are not easily distinguishable.

In conclusion, the data summarized here for aldols **4–10** demonstrate that the ^1H NMR ABX method for assignment of stereochemistry of β -hydroxy ketones is of limited utility for aldols deriving from α -methyl

(9) Only one set of aldols deriving from an aldehyde lacking a β -branch was presented in the 2002 *J. Org. Chem.* paper—compounds **27** and **49** reported therein (ref 7). The data for **27** were consistent with the ^1H ABX NMR pattern analysis, but the coupling constants and proton assignments for anti-Felkin aldol **49** could not be made (as reported in footnote *e* of Table 2 in the 2002 publication).

(10) Heathcock, C. H.; Pirrung, M.; Sohn, J. E. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4294.

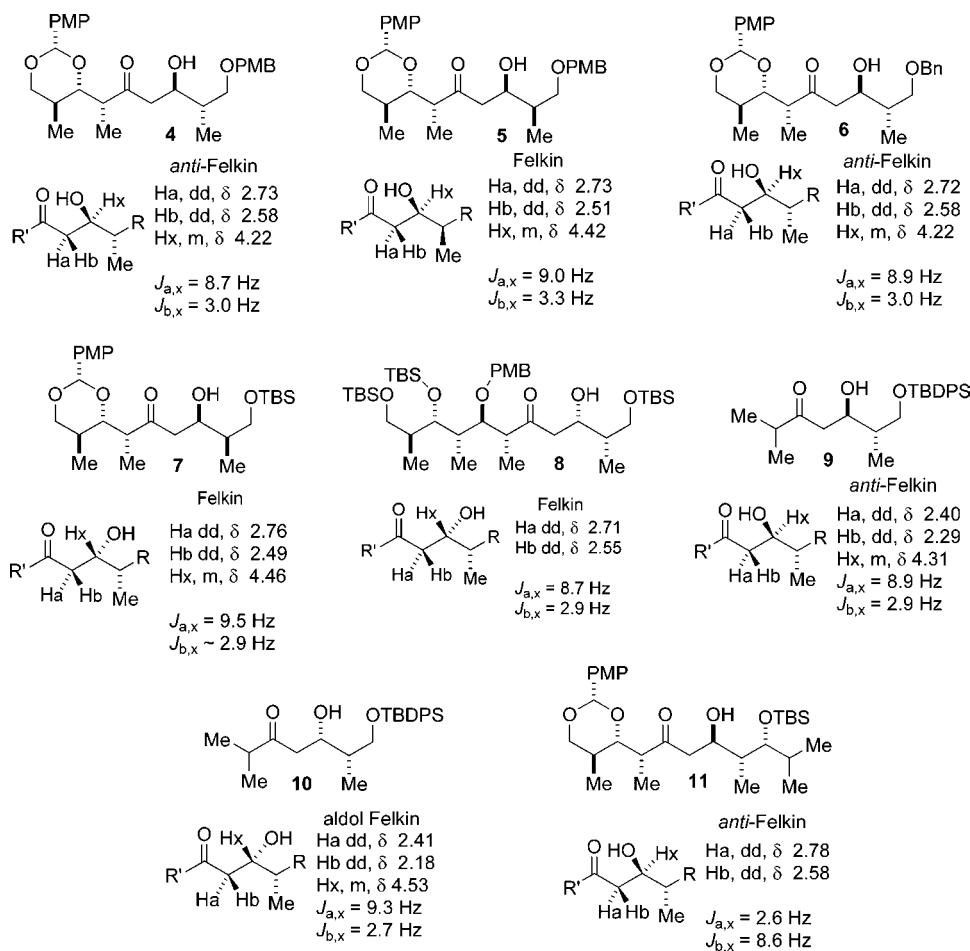


FIGURE 3. ^1H NMR characterization of aldols 4–11.

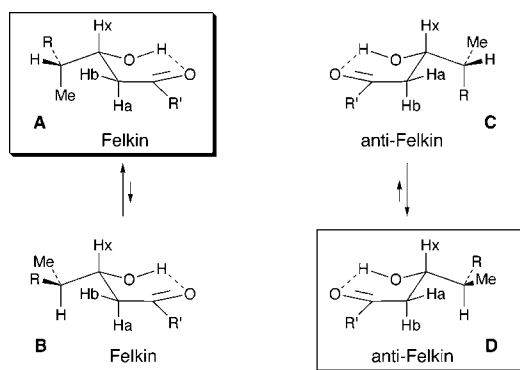


FIGURE 4. Hydrogen-bonded conformations of Felkin and anti-Felkin β -hydroxy ketones in Cases where “R” is a large (branched) substituent.

aldehydes lacking β -branches. The presence of the β -branch in the aldehyde reaction partner is necessary so that the average chemical environment of Ha and Hb is different for the Felkin and anti-Felkin aldols (see conformational pairs **A/B** and **C/D**, respectively). When the chiral α -methyl aldehyde lacks a β -branch, as in the case of the aldehyde precursors to 4–10, the conformational energies of **E** and **F** (for the Felkin β -hydroxy ketone derivatives), and conformers **G** and **H** for the anti-

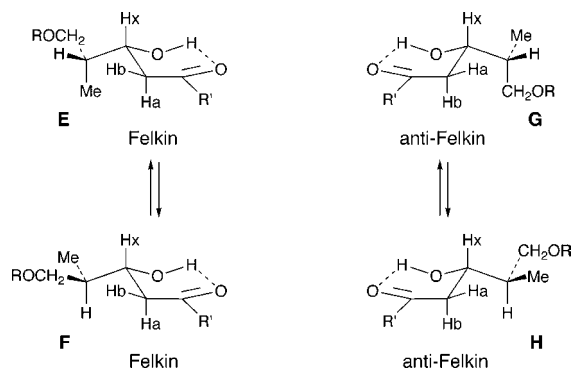


FIGURE 5. Analysis of the hydrogen-bonded conformations of Felkin and anti-Felkin β -hydroxy ketones in cases where the β -carbon of the precursor RCHO is unbranched.

Felkin aldols, are too close in energy (within each pair), such that the average chemical and magnetic environments of Ha and Hb in the two diastereomers cannot be easily distinguished. In such cases, one must resort to chemical derivatization methods to make appropriate stereochemical assignments.

The analysis presented herein provides a rational basis for other investigators to apply the ^1H NMR ABX pattern analysis to other β -hydroxy ketone derivatives.

Experimental Section¹¹

Representative Procedure for Methyl Ketone Aldol Reaction. Dicyclohexylboron chloride (1.5 equiv) was added to a cooled (0 °C) solution of the corresponding methyl ketone (1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (8 mL), followed by dropwise addition of Et₃N (1.7 equiv), leading to the precipitation of Et₃N·HCl. The resulting white heterogeneous reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h, then cooled to −78 °C, and a solution of the aldehyde (1.5 equiv) in CH₂Cl₂ was added dropwise (aldehyde was added as a 1.0 M solution in CH₂Cl₂). After 4 h at −78 °C and 10 h at −20 °C, the reaction mixture was quenched by addition of 7 mL of a pH 7 buffer/MeOH solution (1/6, v/v), and 2 mL of a 30% H₂O₂/MeOH (1/2,

(11) New compounds and the isolated intermediates gave satisfactory ¹H and ¹³C NMR, IR, and HRMS data. Yields refer to chromatographically and spectroscopically homogeneous materials. Tabulations of spectroscopic data are provided in the Supporting Information.

v/v) solution. The ice bath was removed and the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h. The solution was diluted with CH₂Cl₂ and water, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo. Purification of the products by silica gel chromatography gave the aldol adducts.

Acknowledgment. L.C.D. is grateful to FAPESP and CNPq (Brazil) for financial support. W.R.R. gratefully acknowledges the National Institutes of Health for financial support (GM 38436).

Supporting Information Available: Product characterization for compounds 4–12. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO051773E

A short approach to trisubstituted γ -butyrolactones

Luiz C. Dias,* Ilton B. D. de Castro, Leonardo J. Steil and Tatiana Augusto

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP C.P. 6154, 13084-971, Campinas, SP, Brazil

Received 20 October 2005; revised 26 October 2005; accepted 27 October 2005

Available online 16 November 2005

Abstract—The dihydroxylation of unsaturated aldol adducts with catalytic OsO_4 and NMO occurs under very mild conditions and with moderate to excellent levels of diastereoselectivity to give trisubstituted γ -butyrolactone derivatives.
© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Chiral substituted γ -butyrolactones are present in the structures of a wide variety of natural products with potential pharmacological applications. The diversity of their biogenetic origins suggests that this structure may be one of the key elements in their biosynthesis.¹

Because of their importance as chiral building blocks for the synthesis of compounds with important biological activities, such as antitumor, antibiotic, antifungal, and antibacterial, the stereocontrolled synthesis of trisubstituted γ -butyrolactones represent an attractive objective for synthetic organic chemists.^{2,3}

Here we report, a novel methodology for the construction of γ -butyrolactones, via a diastereoselective osmylation of unsaturated *syn*-aldol adducts. This synthetic methodology involves two steps: (i) the preparation of the enantiopure aldol adduct and (ii) the dihydroxylation reaction followed by in situ lactonization. Despite the widespread application of the aldol reaction in synthesis, to the best of our knowledge, this is the first direct application of unsaturated aldol adducts in the synthesis of γ -butyrolactones via an osmylation/lactonization sequence.³

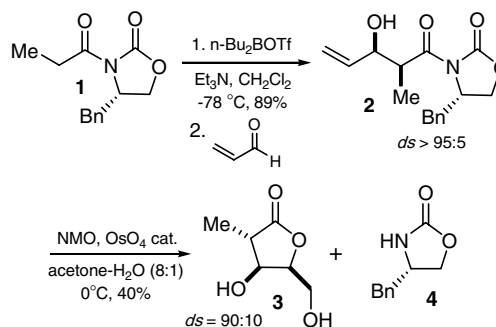
2. Results and discussion

The synthesis of butyrolactones began with the asymmetric aldol addition of the boron enolate derived from

N-propionyloxazolidinone **1** with acrolein to give the corresponding aldol adduct **2** in 89% yield (*ds* > 95:5) (Scheme 1).⁴ The next step involved treatment of the aldol adduct with catalytic amounts of osmium tetroxide and NMO in acetone/ H_2O as solvent. We were very pleased to find that dihydroxylation of aldol adduct **2** under these conditions led directly to γ -butyrolactone **3** in 40% yield and 90:10 diastereoselectivity for the two-step sequence (dihydroxylation and lactonization). The chiral auxiliary **4** was easily recovered.

Silylation of aldol **2** with TBSOTf and 2,6-lutidine gave **5** in 89% yield (Scheme 2). Treatment of **5** with catalytic amounts of osmium tetroxide and NMO in acetone/ H_2O as solvent gave γ -butyrolactone **6** in 42% yield and 90:10 diastereoselectivity for the two-step sequence (dihydroxylation and lactonization).

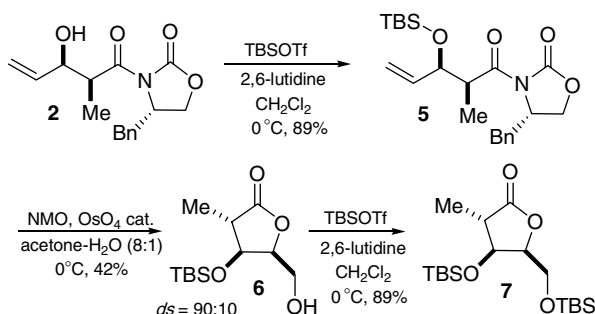
Both lactones **3** and **6** were smoothly converted to the same lactone **7** on treatment with TBSOTf and 2,6-lutidine in good overall yields. This proved that the same



Scheme 1. Dihydroxylation/lactonization sequence.

Keywords: Dihydroxylation; γ -Lactones; Osmylation reaction; Aldol adducts.

* Corresponding author. Tel.: +55 019 3788 3021; fax: +55 019 3788 3023; e-mail: ldias@iqm.unicamp.br

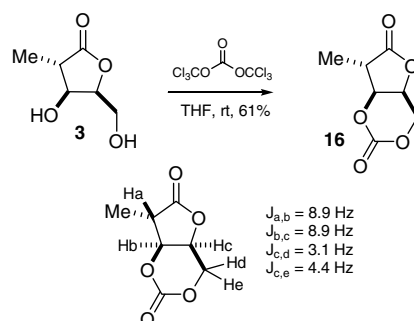
Scheme 2. Synthesis of lactones **6** and **7**.

major stereoisomer was obtained with both aldol adducts **2** and **5**.

Treatment of aldol adducts **8–11** with catalytic amounts of osmium tetroxide and NMO in acetone/H₂O as solvent led to lactones **12–15**, respectively, in good overall yields and moderate to high diastereoselectivities for the two-step sequence (Scheme 3).

It is noteworthy that aldol adducts **9–11** led to lactones **13–15**, respectively, with a quaternary stereogenic center being created. The use of *anti*-aldol adduct **11** led only to moderate selectivity (*ds* = 75:25).

The observed relative stereochemistry of the major isomers **3** and **6** was proved by conversion to the cyclic carbonate **16**, after treatment of lactone **3** with triphosgene (61% yield) followed by coupling constant analysis of its ¹H NMR spectrum (Scheme 4). The large vicinal coupling constant of Hb with both Ha and Hc (8.9 Hz) confirmed the *trans*-diaxial relationship between Hb and Ha

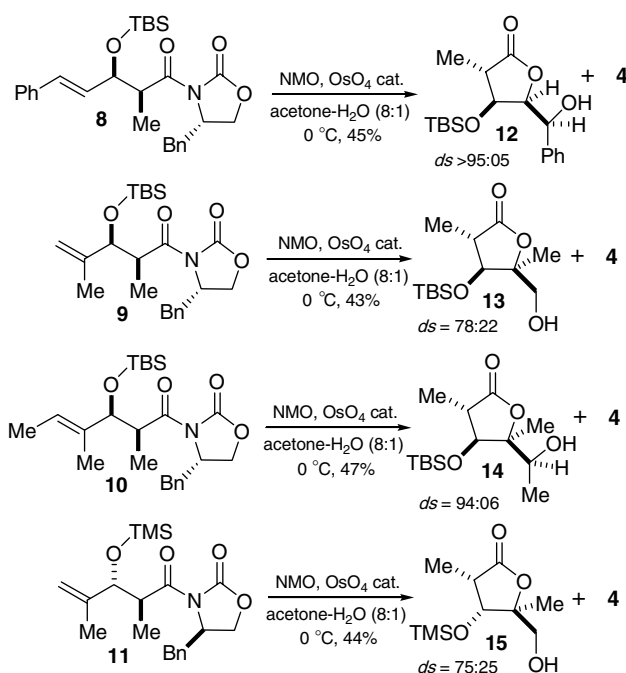
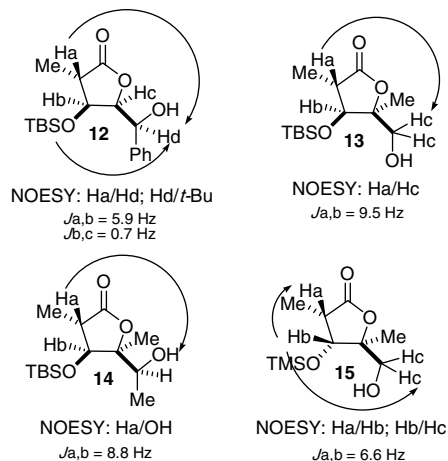
Scheme 4. Synthesis of cyclic carbonate **16**.

as well as the *cis* relationship between Hb and Hc. The small vicinal coupling constants between Hc with both Hd (3.4 Hz) and He (4.4 Hz) confirmed that there is no *trans*-diaxial relationship between these hydrogens and unambiguously established the relative stereochemistry of the major isomers (Scheme 4).

The relative stereochemistry for lactones **12–15** was determined by coupling constant analysis in their ¹H NMR spectra as well as by NOESY experiments (Fig. 1).⁵ The illustrated NOESY interactions between Ha/Hd, and Hd with the hydrogens of the *tert*-butyl group (OTBS) together with the coupling constants for Ha/Hb (5.9 Hz) and Hb/Hc (0.7 Hz) confirmed the stereochemistry of lactone **12**.

The NOESY interaction between Ha/Hc, together with the coupling constant for Ha/Hb (9.5 Hz) confirmed the stereochemistry of lactone **13**. NOESY experiments performed on lactones **14** and **15** also supported their relative stereochemistries. For lactone **14**, a NOESY cross-peak was observed for the Ha/OH signals and, for lactone **15**, a NOESY cross-peak was observed for the Ha/Hb and Hb/Hc signals.

In these stereochemical assignments, both the C2-methyl and the C3-OTBS (or OTMS in the case of lac-

Scheme 3. Synthesis of lactones **12–15**.Figure 1. NOESY interactions and coupling constants for lactones **12–15**.

tone **15**) stereocenter configurations served as important reference points.^{5,6}

3. Conclusions

In summary, we have demonstrated that dihydroxylation of unsaturated *syn*-aldol adducts occurs under very mild conditions and with good levels of diastereoselectivity to give trisubstituted γ -butyrolactone derivatives. The relative and absolute stereochemistries of C2–C3 stereocenters is then established by the nature of the aldol reaction (*syn* or *anti*) and by the resident chirality of the chiral auxiliary as, probably, the oxazolidinone ring plays a dominant role in controlling the conformation of these compounds. This research, in combination with the accessibility of optically pure aldol adducts, may represent a useful entry into the field of natural product synthesis, as this work provides access to trisubstituted 3,4-*cis*- γ -lactones, which are very difficult to construct selectively. Extension of this work to the total synthesis of some naturally occurring γ -lactones as well as studies in order to explain the origin of diastereoselectivity are underway and the results will be described in due course.^{6,7}

Acknowledgements

We are grateful to FAEP-UNICAMP, FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) and CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), for financial support. We also thank Professor Carol H. Collins, for helpful suggestions about English grammar and style.

References and notes

- (a) Maier, M. S.; Marimon, D. I. G.; Stortz, C. A.; Adler, M. T. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1565; (b) Lee, S.-C.; Brown, G. D. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 29; (c) Chen, S.-Y.; Joullie, M. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2168; (d) Brown, H. C.; Kulkarni, S. V.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 365, and references therein; (e) Schmitz, W. D.; Messerschmidt, N. B.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2058.
- Synthesis of γ -butyrolactones (a) Peng, Z.-H.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 675; (b) Tobisu, M.; Chatani, N.; Asaumi, T.; Amako, K.; Ie, Y.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12663; (c) Fernandez, A.-M.; Plaquevent, J.-C.; Duhamel, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4007; (d) Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11680; (e) Cahiez, G.; Métais, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1373; (f) Miyabe, H.; Fujii, K.; Goto, T.; Naito, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4071; (g) Fukuzawa, S.; Seki, K.; Tatsuzawa, M.; Mutoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1482; (h) Martín, T.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2503; Zhang, Q.; Lu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7604; (i) Sibi, M. P.; Lu, J.; Talbacka, C. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7848; (j) Forster, A.; Fitremann, J.; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7097; (k) Chen, M.-J.; Lo, C.-Y.; Chin, C.-C.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6362; (l) Lin, Y.-L.; Cheng, M.-H.; Chen, W.-C.; Peng, S.-M.; Wang, S.-L.; Kuo, H.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1781; (m) Shimada, S.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5226; (n) Nagao, Y.; Dai, W.-M.; Ochiai, M.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5211; (o) Nakamura, E.; Oshino, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3745; (p) Hannesian, S.; Cooke, N. G.; DeHoff, B.; Sakito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5276; (q) Mandal, A. K.; Mahajan, S. W. *Synthesis* **1991**, 311; (r) Chan, P. C.-M.; Chong, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1981; (s) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5509; (t) Sibi, M. P.; Deshpande, P. K.; La Loggia, A. J. *Synlett* **1996**, 343.
- Trisubstituted γ -lactones (a) Cho, K. W.; Lee, H.-S.; Rho, J.-R.; Kim, T. S.; Mo, S. J.; Shin, J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 664; (b) Takahata, H.; Uchida, Y.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7201; (c) Pearson, A. J.; Mesaros, E. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2001; (d) Yi, J.; Luo, Y.; Li, B.; Zhang, G. *Steroids* **2004**, *69*, 809; (e) Pinto, A. C.; Freitas, C. B. L.; Dias, A. G.; Pereira, V. L. P.; Tinant, B.; Declercq, J.-P.; Costa, P. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1025; (f) Costa, J. S.; Dias, A. G.; Anholetto, A. L.; Monteiro, M. D.; Patrocínio, V. L.; Costa, P. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4002; (g) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4097; (h) Amador, M.; Ariza, X.; Garcia, G.; Ortiz, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8172; (i) Chenevert, R.; Rose, Y. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2827.
- (a) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83; (b) Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127; (c) Evans, D. A.; Taber, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4675; (d) Evans, D. A.; Ng, H. P.; Clark, J. S.; Rieger, D. L. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127.
- For conformational studies of γ -lactones by MM2 calculations and coupling constant analysis, see (a) Jaime, C.; Segura, C.; Dinarés, I.; Font, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 154; (b) Dinarés, I.; Entrena, A.; Jaime, C.; Segura, C.; Font, J. *Electron. J. Theor. Chem.* **1997**, *2*, 160.
- Lactone 3**: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm): 1.31 (d, J 7.3 Hz, 3H), 2.66 (dq, J 8.8, 7.3 Hz, 1H), 3.72 (dd, J 12.8, 4.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J 12.8, 2.4 Hz, 1H), 4.01 (dd, J 8.8, 7.3 Hz, 1H), 4.18 (ddd, J 7.3, 4.6, 2.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz): δ (ppm): 12.8, 44.9, 61.4, 74.7, 86.0, 179.3; **Lactone 6**: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.28 (d, J 7.3 Hz, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.76 (br s, 1H), 3.67 (d, J 13.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J 13.0 Hz, 1H), 4.14 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm): -4.6, -4.1, 12.8, 17.9, 25.6, 44.3, 60.1, 74.2, 84.1, 176.5; **Lactone 7**: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.29 (d, J 7.4 Hz, 3H), 2.60 (q, J 7.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, J 12.1, 2.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, J 12.1, 2.2 Hz, 1H), 4.10 (dt, J 6.6, 2.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, J 8.1, 6.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm): -5.6, -5.4, -4.8, -4.4, 13.0, 17.8, 18.2, 25.6, 25.8, 44.2, 60.4, 74.1, 84.4, 176.8; **Lactone 12**: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): -0.14 (s, 3H), -0.07 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.16 (d, J 7.3 Hz, 3H), 2.56 (dq, J 7.3, 5.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, J 5.9, 0.7 Hz, 1H), 4.37 (dd, J 5.9, 0.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm): -5.2, -5.1, 8.8, 17.9, 25.6, 39.6, 71.4, 73.6, 89.5, 126.8, 128.8, 128.9, 138.8, 178.4; **Lactone 13**: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.28 (d, J 7.3 Hz, 3H), 2.15 (br s, 1H), 2.67 (dq, J 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.47 (d, J 12.8 Hz, 1H), 3.72 (d, J 12.8 Hz, 1H), 4.25 (d, J 9.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm): -4.8, -4.3, 12.7, 16.7, 17.8, 25.6, 42.3, 65.0, 74.5, 86.5, 176.2; **Lactone 14**: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.21 (s, 3H), 1.26 (d, J 7.3 Hz, 3H), 1.28 (d, J 6.4 Hz, 3H), 1.95 (br s, 1H), 2.61 (dq, J 8.8, 7.3 Hz, 1H), 3.60 (q, J

6.4 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* 8.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm): –4.6, –4.0, 12.9, 16.5, 17.7, 17.9, 25.6, 42.3, 69.4, 75.7, 84.6, 176.3. **Lactone 15**: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm): 0.14 (s, 9H), 1.15 (d, *J* 7.3 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.40 (br s, 1H), 3.04 (dq, *J* 7.3, 6.6 Hz, 1H),

3.59 (d, *J* 12.1 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* 12.1 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* 6.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm): 0.10, 9.6, 17.9, 41.3, 67.4, 73.4, 88.5, 179.0.

7. Yields refer to chromatographically and spectroscopically homogeneous materials.