



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Síntese do Fragmento C1-C13 da Migrastatina

Dissertação de Mestrado

Aluno: Ilton Barros Daltro de Castro
Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

Julho/2005

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

C139s Castro, Ilton Barros Daltro de.
 Síntese do fragmento C1-C13 da migrastatina / Ilton
 Barros Daltro de Castro. -- Campinas, SP: [s.n], 2005.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

Dissertação – Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. Migrastatina. 2. Macrolactona. 3. Aldol. 4. *Horner
Wadsworth-Emmons*. I. Dias, Luiz Carlos. II. Instituto de
Química. III. Título.

Título em inglês: Synthesis of the C1-C13 fragment of migrastatin

Palavras-chave em inglês: Migrastatin, Macrolides, Aldol, Horner-Wasworth-Emmons

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química Orgânica

Banca examinadora: Luiz Carlos Dias, Fernando Antonio Santos Coelho, Silvio do Desterro Cunha

Data de defesa: 28/07/2005

Esta dissertação é dedicada a meu pai Ariston,
a minha mãe Ilma (*in memoriam*) e
minhas irmãs Ilnara, Selma e Andrea
com muito amor.

Agradecimentos

Aos professores Sílvio Cunha e Miguel Fascio por terem acreditado no meu potencial. Eu os culpo por esse trabalho.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Dias pela oportunidade e orientação durante esse período em seu grupo de pesquisa.

Ao meu pai Ariston, a minha mãe Ilma (*in memoriam*), minha irmãs Ilmara, Selma e Andrea e a meu tio Tonho pelo carinho, amizade, incentivo, amor, compreensão, paciência ...; sem vocês eu jamais teria chegado aqui.

A todos os meus amigos de laboratório: Márcio, Osana, Paulo (Cotton), Leonardo, Luciana, Simone, Caroline, Airton, Gliseida, Fernanda, Tatiana, Valéria, Bruna, Andrea e Giovanni pelas idéias trocadas, dúvidas tiradas, bem como pelos churrascos realizados e pelas fofocas sempre bem vindas.

Ao Márcio da velha-guarda por ter me ajudado no início do mestrado, contribuindo para minha adaptação e aprendizado.

À minha equipe de trabalho, Ferdinanda e Tati, pela expressiva ajuda na composição desse trabalho e pela amizade. Obrigado pela amizade!!

Ao meu grande amigo “Príncipe Adam” ou “Leo Jaime” ou ainda “Papai Smurf”, nem tão paciente, mas dedicado e amigo nas horas difíceis.

Ao meu amigo Marcus Zanetti pelas comemorações nos momentos bons e incentivos nos momentos ruins, além das inúmeras baladas vividas. É pra você Marcãooooo!!!

A Airton, pela grande amizade, animação e diversão durante grande parte desse período, principalmente no início.

A Carol Caipira e Jeová pelos sarros tirados.

Aos técnicos Valéria e Robson, por serem tão prestativos e eficientes.

Um agradecimento todo especial a Margareth Menezes, Benny Benassi, Gigi D'Agostino, entre outros, por terem feito músicas que tanto me animaram nas inúmeras noites no laboratório.

A todos os funcionários do IQ que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho, em especial, à Sonia e Soninha do ressonância, ao Sr. Fontana da vidraria e à Paula e Judite da reprografia, entre outros.

À FAPESP pela bolsa concedida e apoio financeiro.

Curriculum Vitae

ILTON BARROS DALTRO DE CASTRO

Formação Acadêmica

- 2003 – 2005 Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP
Mestrado em Química
- 2000 – 2002 Universidade Federal da Bahia – UFBA
Bacharel em Química

Bolsas Concedidas

- Mestrado – FAPESP (2003 – 2005) sob orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Dias – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP.
- Iniciação Científica – CNPQ (2000 – 2002) sob orientação d Prof. Dr. Jorge Mauricio David – Universidade Federal da Bahia – Salvador – BA.
- Iniciação Científica – CNPQ (2000 – 2000) sob orientação da Prof. Dra. Vera Lúcia Câncio Santos – Universidade Federal da Bahia – Salvador – BA.

Resumos Apresentados em Congresso

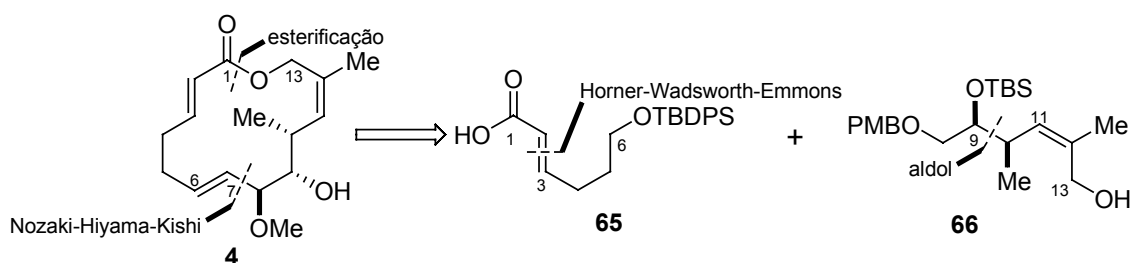
- de Castro, I. B. D; Barreiros, A. L. B. S.; David, J. P.; David, J. M. “Triterpenos e Esteróides de *Dioclea violacea* Identificados por Espectrometria de Massas” XLI Congresso Brasileiro de Química – Porto Alegre – RS – 24 a 27 de setembro de 2001.
- de Castro, I. B. D; Braid, M. N. M.; Santos, V. L. C. S. “Distribuição geoquímica de nitrato e amônia em uma região oceânica brasileira” I Simpósio de Geoquímica dos Países do Mercosul – Curitiba – PR – 21 a 26 de outubro de 2001.
- de Castro, I. B. D; Braid, M. N. M.; Santos, V. L. C. S. “Correlação dos compostos nitrogenados na coluna d’água de uma região oceânica brasileira” I Simpósio de Geoquímica dos Países do Mercosul – Curitiba – PR – 21 a 26 de outubro de 2001.
- de Castro, I. B. D; Braid, M. N. M.; Santos, V. L. C. S. “Avaliação geoquímica de fosfato e silicato em uma região da zona econômica exclusiva brasileira” I Simpósio de Geoquímica dos Países do Mercosul – Curitiba – PR – 21 a 26 de outubro de 2001.

RESUMO

A migrastatina é um policetídeo que foi isolado da cultura de *Streptomyces* sp. MK929-43F1 em 2000 por Imoto e colaboradores e, posteriormente, isolado também da cultura de *Streptomyces platensis* NRRL 18993 por pesquisadores da Kosan Biosciences.

Migrastatina apresenta um extraordinário efeito inibitório na migração de células tumorais, importantíssimo para o tratamento de metástase tumoral. Sua estereoquímica relativa e a configuração absoluta foram determinadas por análise cristalográfica de raios-X de um derivado. Migrastatina é uma macrolactona de 14 membros com uma cadeia lateral contendo anel de glutarimida. A molécula contém 5 centros estereogênicos e 3 ligações duplas.

Nesse trabalho descreveremos uma rota sintética viável para obtenção do fragmento C1-C13 da migrastatina.



As etapas chaves para construção do fragmento C1- C13 são: a esterificação do ácido carboxílico **65** (fragmento C1-C6) com o álcool alílico **66** (fragmento C8-C13) e a reação de Nozaki-Hiyama-Kishi intramolecular.

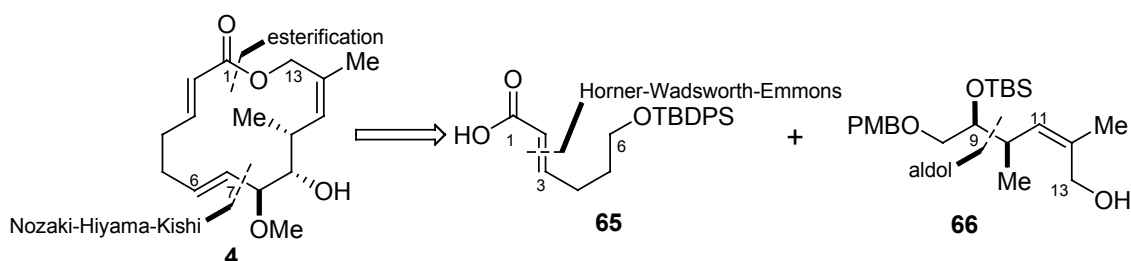
Os fragmentos foram construídos utilizando principalmente reações aldol *syn* seletiva e reações de Horner-Wadsworth-Emmons, além da utilização adequada de grupos protetores.

ABSTRACT

Migrastatin was isolated from a cultured broth of *Streptomyces* sp. MK929-43F1 in 2000 by Imoto and co-workers, as well as from a cultured broth of *Streptomyces platensis* NRRL 18993 by researchers from Kosan Biosciences.

Migrastatin has a remarkable inhibitory effect on the migration of human tumor cells, very important to the tumor metastasis treatment. Its relative stereochemistry and absolute configurations were determined by X-ray analysis of a derivative. Migrastatin is a 14-membered lactone with a glutarimide side chain, 5 stereogenic centers and 3 double bonds.

We wish to describe here an approach to the C1-C13 fragment of migrastatin.



The key steps for the construction of the C1-C13 fragment of migrastatin are: a *syn*-aldol reaction to set up the C9 and C10 stereogenic centers, followed by a (*Z*)-selective Horner-Wadsworth-Emmons reaction and esterification of carboxylic acid **65** (fragment C1-C6) with allylic alcohol **66** (fragment C8-C13).

Sumário

1. Introdução.....	1
1.1. Elucidação Estrutural	1
1.2. Propriedades Biológicas	4
1.3. Estudo visando a síntese da macrolactona 4, descrita por Danishefsky e Gaul	7
1.4. Síntese total da migrastatina descrita por Danishefsky e colaboradores	10
2. Objetivo	15
3. Análise Retrossintética Inicial	15
4. Resultados e Discussão	16
4.1. Fragmento C1-C6	16
4.2. Fragmento C7-C13	17
4.2.1. Primeira rota proposta para construção do fragmento C7-C13	17
4.2.2. Segunda rota proposta para construção do fragmento C7-C13	23
4.3. Nova análise retrossintética para obtenção da macrolactona 4	29
4.3.1. Fragmento C1-C6	30
4.3.2. Fragmento C8-C13	31
4.3.3. Estudos visando a síntese da macrolactona 4	34
5. Conclusões e Perspectivas	38
6. Parte Experimental	40
6.1. Reagentes e solventes	40
6.2. Métodos cromatográficos	40
6.3. Métodos espectrométricos	41
6.4. Reagentes preparados	42
6.5. Compostos preparados e Caracterizações	45
7. Espectros Seleccionados	69

Lista de Símbolos e Abreviaturas

AcOEt – Acetato de etila

Bn – Benzila

CCD – Cromatografia em camada delgada

CG – Cromatografia gasosa

COSY – Correlação homonuclear ^1H - ^1H

CSA - Ácido canforsulfônico

DDQ – Dicloro diciano benzoquinona

DIBALH – Hidreto de diisobutilalumínio

DIPA – Diisopropilamina

DMAP – *N,N*-Dimetil aminopiridina

DMF – Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

EM (EI) – Espectrometria de massas (impacto eletrônico)

HMPA – Hexametil fosforamida

HRMS (EI) – Espectrometria de massas de alta resolução (impacto eletrônico)

IV – Infravermelho

J – Constante de acoplamento em Hz

KHMDS – Hexametil dissilazida de potássio

LDA – Diisopropil amideto de lítio

LiHMDS – Hexametil dissilazida de lítio

m-CPBA – Ácido *m*-cloro perbenzóico

MOMCl – Cloreto de metoximetila

NMO – *N*-óxido *N*-metil morfolina

PF – Ponto de fusão

Ph – Fenila

PMB – *p*-metoxibenzila

ppm – Partes por milhão

PPTS – *p*-Tolueno sulfonato de pirídínio

R_f – Índice de retenção

RMN de ^1H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ^{13}C – Ressonância magnética nuclear de carbono 13

TBAF – Fluoreto de *n*-tetrabutylamônio

TBDPS – *t*-Butildifenilsilila

TBS – *t*-Butildimetilsilila

TES – trietilsilila

TfOH – Ácido trifluormetanossulfônico

THF – Tetrahidrofurano

TMSCl – Cloreto de trimetilsilila

TPAP – Perrutenato de tetra *n*-propil amônio

TsCl – Cloreto de *p*-toluenossulfonila

UV – Ultra violeta

δ – Deslocamento químico

1. INTRODUÇÃO

A migrastatina (**1**) é um policetídeo isolado da cultura de *Streptomyces* sp. MK929-43F1 em 2000 por Imoto e colaboradores¹ e, posteriormente, isolado também da cultura de *Streptomyces platensis* NRRL 18993 por pesquisadores da Kosan Biosciences² (Figura 1).

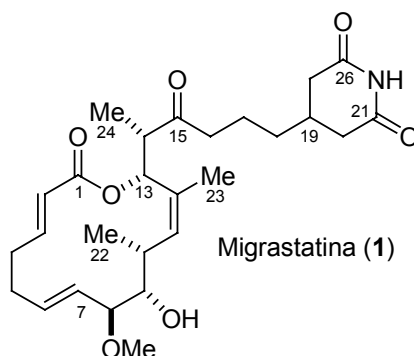


Figura 1: Estrutura da migrastatina.

Migrastatina, em moderadas concentrações (29 μ M), desempenhou um extraordinário efeito inibitório na migração de vários tipos de tumores celulares *in vitro*; no entanto, não apresentou atividade citotóxica, o que a torna potencialmente promissora para utilização em terapias anti-metástase tumoral^{1,3}.

A migrastatina é constituída de uma macrolactona de 14 membros e uma cadeia lateral contendo um grupo glutarimídico. As configurações relativa e absoluta foram determinadas através da análise cristalográfica de raios X de um derivado de **1**⁴.

1.1. Elucidação Estrutural

A fórmula molecular da migrastatina (C₂₇H₃₉NO₇) foi proposta por HRFAB-MS, o que sugere nove insaturações, e foi corroborada pela análise dos

¹ Nakae, K.; Yoshimoto, Y.; Sawa, T.; Homma, Y.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1130.

² Nakae, K.; Yoshimoto, Y.; Ueda, M.; Sawa, T.; Takahashi, Y.; Naganawa, H.; Takeuchi, T.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1228.

³ Takemoto, Y.; Nakae, K.; Kawatani, M.; Takahashi, Y.; Naganawa, H.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 1104.

⁴ Nakamura, H.; Takahashi, Y.; Naganawa, H.; Nakae, K.; Imoto, M.; Shiro, M.; Matsumura, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 442

dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C . Os espectros de DEPT e HMQC exibiram 27 correlações: três grupos CH_3 , uma metoxila, sete grupos CH_2 , três grupos CH , três grupos CH ligados a oxigênio, cinco grupos CH olefínicos, um carbono olefínico quaternário e quatro carbonos carbonílicos. O espectro de RMN de ^1H apresentou todos os hidrogênios atribuídos aos carbonos descritos acima, além da presença de dois hidrogênios passíveis de troca com deutério, que são os hidrogênios da hidroxila e o ligado ao nitrogênio do anel glutarimídico. A estrutura da macrolactona foi elucidada, finalmente, a partir dos dados dos espectros de ^1H - ^1H COSY e HMBC. Através de experimentos de ^1H - ^1H COSY e HMBC, determinou-se a estrutura da cadeia lateral. A Figura 2 detalha as informações obtidas nos experimentos de ^1H - ^1H COSY e HMBC⁵. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C estão sumarizados na Tabela 1.

A geometria das duplas ligações entre C2-C3 e C6-C7 foi determinada como sendo 2-3*E* e 6-7*E* através da análise das constantes de acoplamento entre os hidrogênios olefínicos, na ordem de $J_{2,3} = 15,7$ Hz e $J_{6,7} = 15,5$ Hz, respectivamente. A presença de um nOe entre H11 e H23, no espectro de NOESY, foi indicativo que a olefina trissubstituída entre C11-C12 tem geometria *Z*⁵.

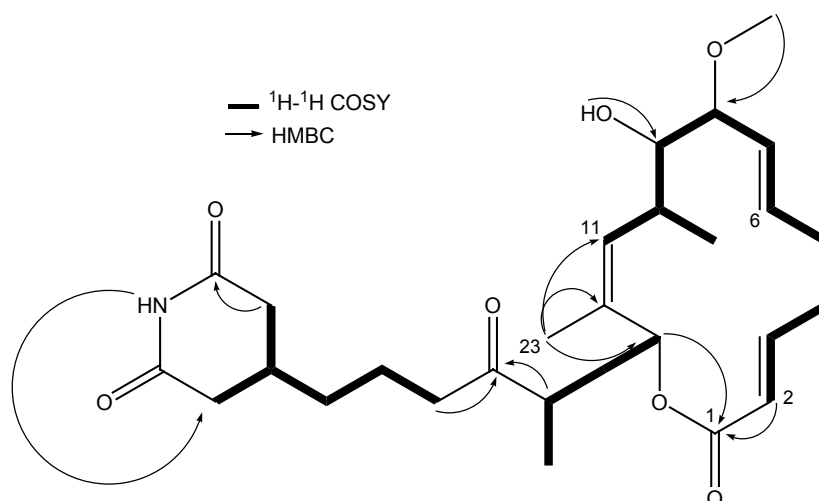
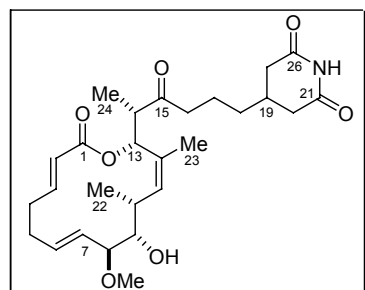


Figura 2: Correlações de ^1H - ^1H COSY e HMBC da migrastatina.

⁵ Nakae, K.; Yoshimoto, Y.; Ueda, M.; Sawa, T.; Takahashi, Y.; Naganawa, H.; Takeuchi, T.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2000**, 53, 1228.

Tabela 1: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C da migrastatina.

Posição	δ_{H} (mult., n° H, J (Hz)).	δ_{C}
1	-----	163,4
2	5,59 (dd, 1H, 15,7 e 1,5)	122,2
3	6,50 (ddd, 1H, 15,7; 10,3 e 3,6)	150,0
4	2,20-2,30 e 2,40-2,45 (m, 1H)	31,10
5	2,20-2,30 e 2,40-2,45 (m, 1H)	31,14
6	5,52 (ddd, 1H, 15,5; 9,2 e 4,6)	130,6
7	5,24 (dd, 1H, 15,5 e 4,7)	128,1
8	3,47 (dd, 1H, 8,6 e 4,7)	82,5
9	3,05 (d, 1H, 8,6)	78,0
10	2,89-2,96 (m, 1H)	32,0
11	5,65 (dd, 1H, 10,6 e 1,5)	133,1
12	-----	131,2
13	5,10 (d, 1H, 10,3)	77,0
14	2,94 (dq, 1H, 10,3 e 7,0)	51,2
15	-----	210,8
16	2,50 (t, 2H, 7,0)	40,0
17	1,59-1,65 (m, 2H)	20,2
18	1,32-1,38 (m, 2H)	34,2
19	2,08-2,17 (m, 1H)	30,4
20	2,20-2,30 e 2,65-2,75 (m, 2H)	37,7
21	-----	171,8
22	0,96 (d, 3H, 7,0)	13,4
23	1,88 (d, 3H, 1,5)	26,0
24	1,12 (d, 3H, 7,0)	13,4
25	2,20-2,30 e 2,65-2,75 (m, 2H)	37,7
26	-----	171,8
8-OCH ₃	3,31 (s, 3H)	57,0
NH	7,93 (sl, 1H)	-----
OH	2,82 (sl, 1H)	-----

Deslocamento químico em CDCl_3 , empregando TMS como padrão interno.

A configuração absoluta da migrastatina foi obtida a partir da análise cristalográfica de raios-X do derivado de **1** (Figura 3). Tratamento de **1** com brometo de *p*-bromobenzoíla e K_2CO_3 em DMF por 40 horas a temperatura ambiente forneceu a migrastatina *N*-*p*-bromoacilada. Um cristal incolor com fórmula molecular igual a $C_{35}H_{44}NO_8Br$ foi obtido com dimensões aproximadamente iguais a 0,20x0,08x0,03 mm. O presente estudo cristalográfico estabeleceu os centros quirais da migrastatina como sendo: 8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*, concordando com os resultados encontrados utilizando o método de Mosher⁴.

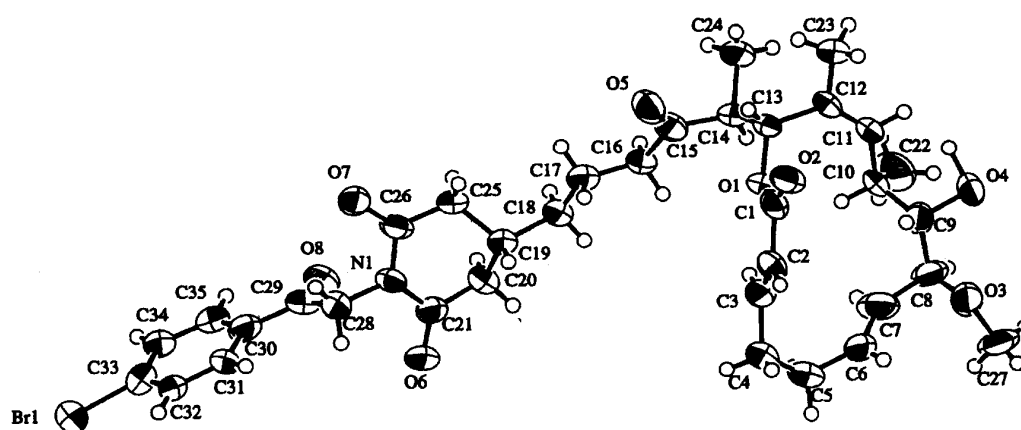


Figura 3: Estrutura molecular da *N*-*p*-bromobenzoil-migrastatina.

1.2. Propriedades Biológicas.

Desde a antiguidade existem relatos de casos de câncer, como os descritos, inicialmente, no papiro Ebers⁶. No séc.V a.C., na Grécia, aparecem as primeiras descrições sistemáticas do câncer. Hipócrates, o maior nome da medicina ocidental, foi o primeiro a utilizar o termo karcinos (e Karcinoma), que quer dizer "caranguejo". Há duas teorias para origem deste nome: uma acredita que se relaciona às dores que causa a picada do animal e a outra, pensa que o desenho dos vasos sanguíneos dilatados devido ao tumor, lembram as patas de um caranguejo⁷.

⁶ Weiss, L. *Cancer Metastasis Rev.* **2000**, *19*, 193.

⁷ www.guiamed.com.br/artigos/aspectos_psiquicos.htm

Ainda hoje o câncer é o responsável pela morte de mais de 100.000 pessoas no mundo por ano⁸, devido, principalmente, ao mecanismo evolutivo da doença, o qual envolve migração celular. A migração celular tem origem, em condições patológicas, na angiogênese tumoral, seguido de invasão celular do câncer e metástase. Este último processo é o grande responsável pela morte de muitos pacientes com câncer.

O termo metástase tem origem do grego “methistemi” e significa mudança de lugar⁷. A metástase acontece quando o tumor primário se divide, entra na linfa e é levado para outras partes do corpo, manifestando a doença em outras regiões diferentes daquela de origem.

Atualmente, sabe-se que o processo de migração celular pode ser parado ou retardado com a utilização de inibidores, que atuam em algumas das fases do processo migratório.

A migrastatina apresentou atividade inibitória à migração de tumores celulares ($IC_{50} = 29 \mu M$)^{1,9}. Este efeito inibitório não é devido à toxicidade da droga, pois mais de 90% das células sobreviveram às mesmas condições. Não é conhecido até o presente momento o modo de atuação da migrastatina na migração celular; em testes realizados com o produto natural, verificou-se que o mesmo não é efetivo na inibição da síntese de proteínas, nem na síntese de DNA e de RNA¹.

Em estudos mais recentes¹⁰ com derivados da migrastatina (Figura 4), verificou-se um extraordinário efeito inibitório na migração de células tumorais *in vitro* (Tabela 2). Testes realizados *in vivo* com a macrolactama **6** e a macrocetona **7** mostraram que os compostos podem ser utilizados para fins terapêuticos e que modelos pré-clínicos estão em andamento¹¹.

⁸ Parkin, M. D. D. M.; Bray, F.; Ferlay, J.; Pisani, P. *Cancer J. Clin.* **2005**, 55, 74.

⁹ Njardarson, J. T.; Gaul, C.; Shan, D.; Huang, X. Y.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1038.

¹⁰ Gaul, C.; Njardarson, J. T.; Shan, D.; Dorn, D. C.; Wu, K. D.; Tong, W. P.; Huang, X. Y.; Moore, M. A. S.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11326.

¹¹ Shan, D. D.; Chen, L.; Njardarson, J. T.; Gaul, C.; Ma, X. J.; Danishefsky, S. J.; Huang, X. Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**, 102, 3772.

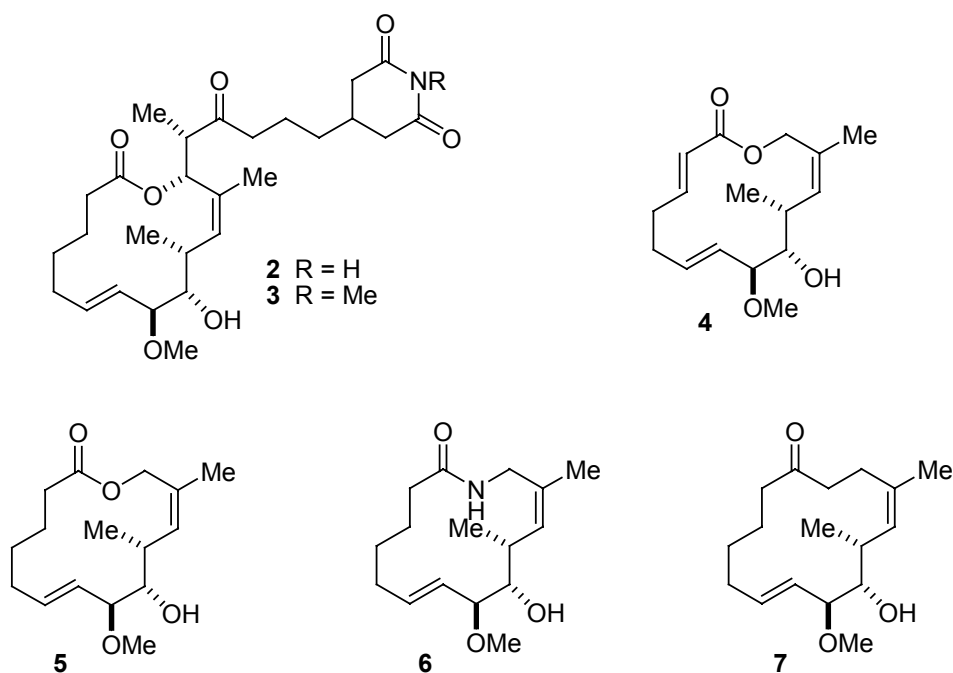


Figura 4: Alguns derivados potentes da migrastatina

Tabela 2: Efeito da migrastatina e derivados nas respostas a migração de células endoteliais (HUVECs).

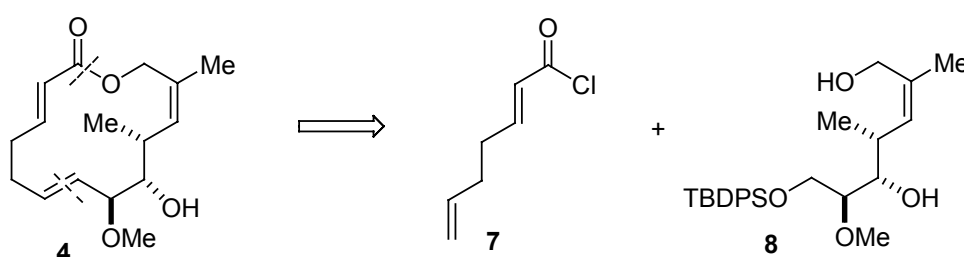
Composto	IC ₅₀ (células tumorais 4T1)
migrastatina 1	29 μ M
2,3-diidro-migrastatina 2	10 μ M
2,3-diidro- <i>N</i> -metil-migrastatina 3	7 μ M
macrolactona 4	22 nM
2,3-diidro-macrolactona 5	24 nM
macrolactama 6	255 nM
macrocetona 7	100 nM

Por apresentar destacada atividade farmacológica, a macrolactona **4** da migrastatina, bem como os derivados **6** e **7**, despertam grande interesse sintético, para que no futuro esses compostos possam ser utilizados como agentes quimioterápicos efetivos no tratamento anticâncer.

1.3. Estudo visando a síntese da macrolactona **4**, descrita por Danishefsky e Gaul.

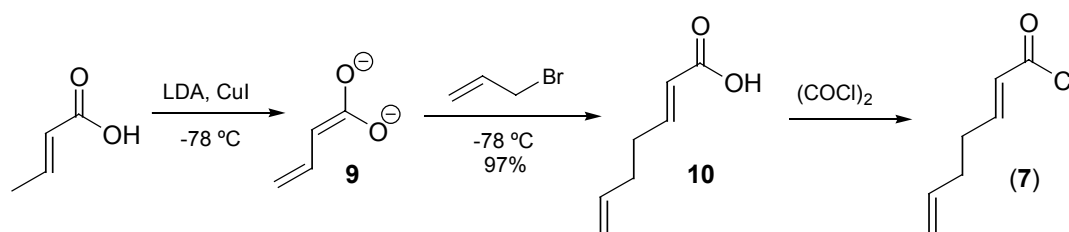
Em 2002, Danishefsky e Gaul descreveram a síntese da macrolactona **4**, correspondente ao fragmento C1-C13 da migrastatina¹². Esta foi obtida a partir do acoplamento entre o cloreto de ácido **7** e o álcool alílico **8**, seguido de reação de metátese de olefinas¹³ (Esquema 1).

Esquema 1: Análise retrossintética para construção da macrolactona **4**.



A síntese do cloreto de ácido **7** inicia-se com a alilação do diânion **9** (derivado do ácido crotônico) com o brometo de alila, fornecendo o ácido carboxílico **10** em 97% de rendimento (Esquema 2). Tratamento do ácido carboxílico **10** com cloreto de oxalila conduziu ao cloreto de ácido **7**, referente ao fragmento C1–C7 (Esquema 2).

Esquema 2: Preparação do cloreto de ácido **7**.

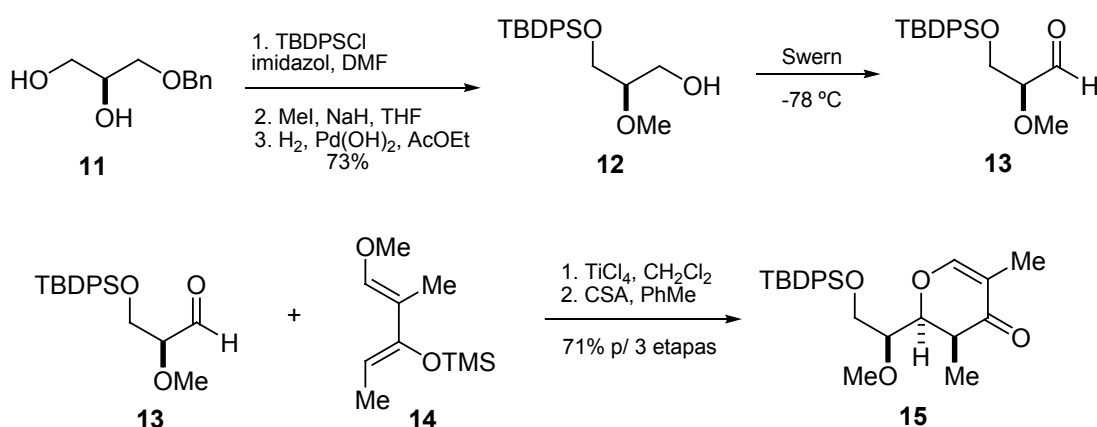


O álcool alílico **8**, referente ao fragmento C8–C13, foi inicialmente

¹² Gaul, C.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9039.

preparado segundo a metodologia descrita nos esquemas 3 e 4. Monoproteção do diol **11** com TBDPSCl e imidazol em DMF, seguida da metilação da hidroxila secundária com MeI e NaH em THF e posterior hidrogenólise do grupo benzila com H₂ e Pd(OH)₂ em acetato de etila, forneceu o álcool **12** em 73% de rendimento para as três etapas (Esquema 3). Oxidação de **12** nas condições de Swern¹⁴ conduziu ao aldeído **13**. Reação entre o aldeído **13** e o dieno **14**, mediada por TiCl₄ em CH₂Cl₂, seguida de ciclização com ácido canforsulfônico em tolueno forneceu a diidropiranona **15** em 71% de rendimento para as três etapas (Esquema 3). Nessa etapa, todos os três centros estereogênicos contidos na macrolactona estavam controlados.

Esquema 3: Preparação da diidropiranona **15**.

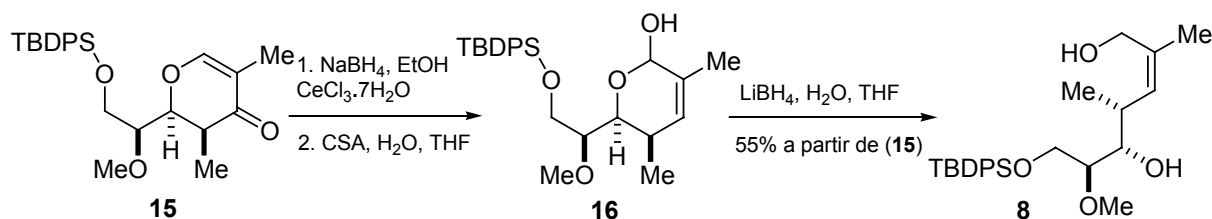


O composto **15** foi colocado nas condições de redução de Luche¹⁵ (NaBH₄ e CeCl₃·7H₂O) e em seguida tratado com ácido canforsulfônico na presença de THF e água, fornecendo o correspondente lactol **16** (Esquema 4). Redução do lactol **16** com LiBH₄ em H₂O/THF, conduziu ao diol **8** em 55% de rendimento a partir de **15** (Esquema 4). A dupla ligação (Z)-trissubstituída foi formada nessa etapa da síntese.

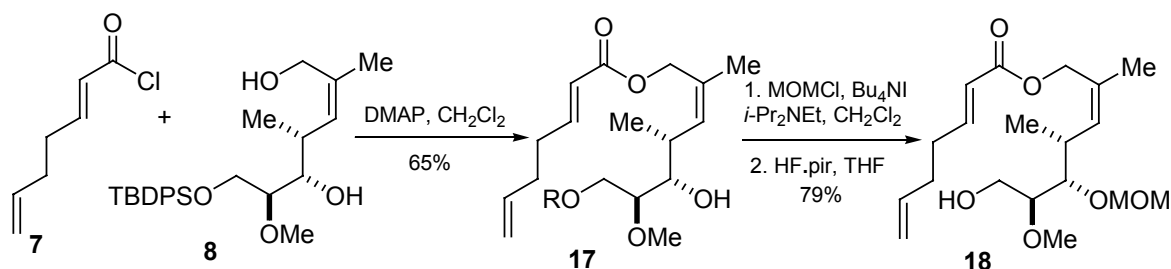
¹³ (a) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974; (b) Diver, S. T.; Giessert, A. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317; (c) Nicolaou, K. C.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Roschangar, F.; Sarabia, F.; Ninkovic, S.; Yang, Z.; Trujillo, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7960.

¹⁴ (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.

¹⁵ Luche, J. L.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5848.

Esquema 4: Preparação do álcool alílico **8**.

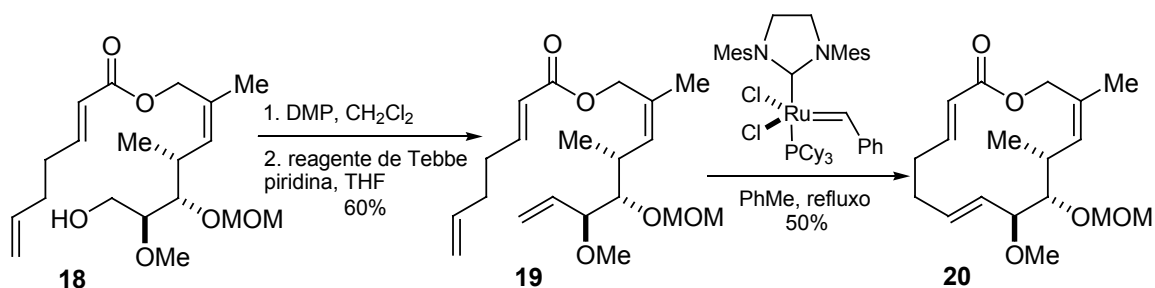
De posse dos dois intermediários, **7** e **8**, foi realizada uma acilação seletiva da hidroxila primária na presença de DMAP e CH_2Cl_2 , fornecendo o éster α,β -insaturado **17** em 65% de rendimento (Esquema 5). Proteção da hidroxila secundária com MOMCl, Bu_4NI , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ em CH_2Cl_2 , seguida de remoção seletiva do grupo TBDPS com HF.piridina em THF, forneceu o álcool primário **18** em 79% de rendimento referentes às duas etapas (Esquema 5).

Esquema 5: Preparação do álcool **18**.

Oxidação de **18** com periodinana de Dess-Martin¹⁶ em CH_2Cl_2 , seguida de olefinação de Tebbe¹⁷, conduziu a olefina **19** em 60% de rendimento referente às etapas de oxidação e olefinação (Esquema 6). O composto **19** foi colocado nas condições de metátese de olefinas na presença de 20 mol% do catalisador de Grubbs em tolueno e sob refluxo e a macrolactona **20** foi obtida em 50% de rendimento (Esquema 6).

¹⁶ (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277.

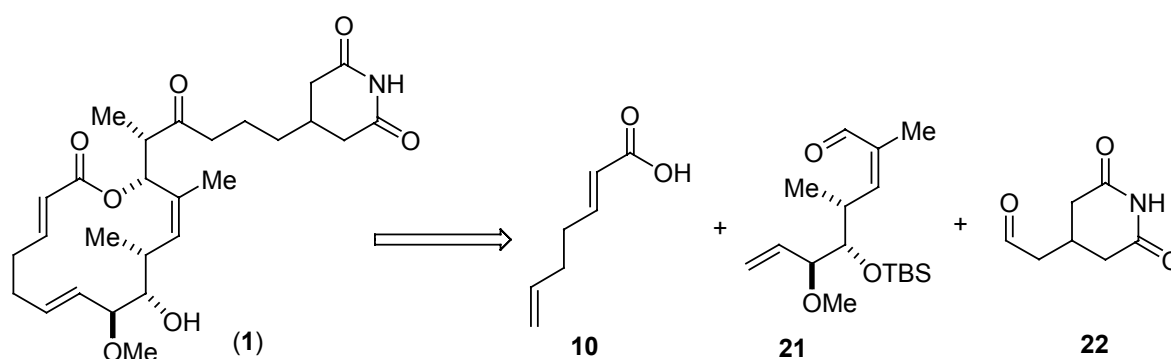
¹⁷ Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611.

Esquema 6: Preparação da macrolactona **20**.

Simple remoção do grupo protetor MOM, forneceria a macrolactona **4**. A síntese descrita por Danishefsky envolveu 15 etapas a partir do diol **11** com rendimento global de 4% até o composto **20**.

1.4. Síntese total da migrastatina descrita por Danishefsky e colaboradores.

Em 2003, dando continuidade ao estudo da migrastatina, Danishefsky e colaboradores publicaram a síntese total desse fascinante composto¹⁸, a partir da construção de três fragmentos chave: o ácido carboxílico **10**, preparado anteriormente na síntese da macrolactona **4**; o aldeído **21** e o aldeído **22**, derivado da glutarimida¹⁹ (Esquema 7).

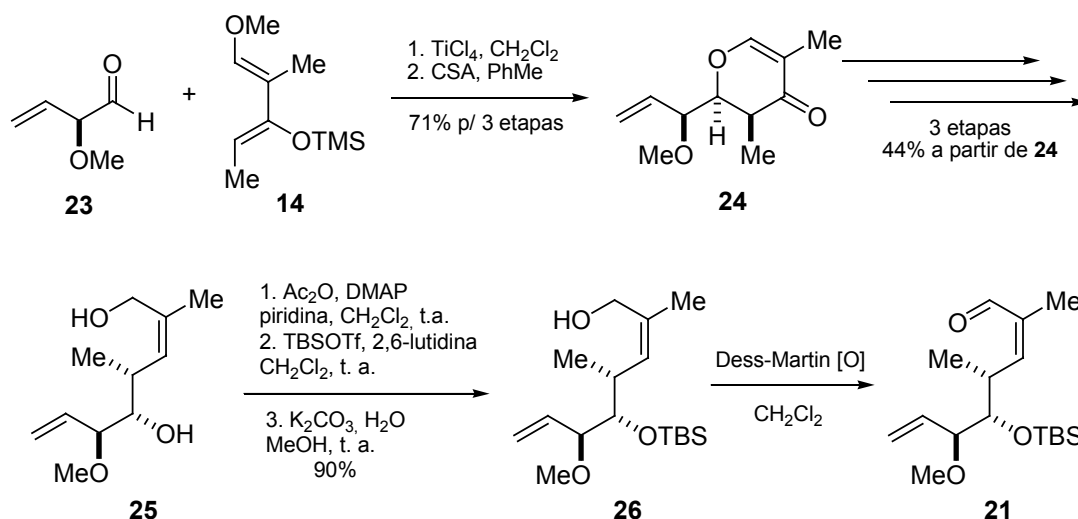
Esquema 7: Análise retrossintética para obtenção da migrastatina (**1**).

¹⁸ Gaul, C.; Njardarson, J. T.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6042.

¹⁹ O aldeído **22** foi preparado segundo procedimento descrito em: Egawa, Y.; Suzuki, M.; Okuda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 589.

A rota para obtenção de **21**, iniciou com a reação entre o aldeído **23**²⁰ e o dieno **14**, mediada por TiCl_4 em CH_2Cl_2 , seguida de ciclização com ácido canforsulfônico em tolueno, fornecendo o diidropirano **24** em 75% de rendimento (Esquema 8). A mesma sequência reacional feita a partir do diidropirano **15** na síntese da macrolactona **4**, foi utilizada nessa rota sintética para obtenção do diol **25** em 44% de rendimento a partir de **24** (Esquema 8). O diol obtido teve sua hidroxila primária protegida com Ac_2O , DMAP, piridina em CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, seguida de proteção da hidroxila secundária com TBSOTf e 2,6-lutidina em CH_2Cl_2 a temperatura ambiente e posterior remoção do grupo protetor da hidroxila primária com K_2CO_3 , H_2O , MeOH a temperatura ambiente, para obter o álcool **26** em 90% de rendimento. O álcool **26**, por sua vez, forneceu o aldeído **21** através de oxidação nas condições de Dess-Martin¹⁶ (Esquema 8).

Esquema 8: Preparação do aldeído **21**.



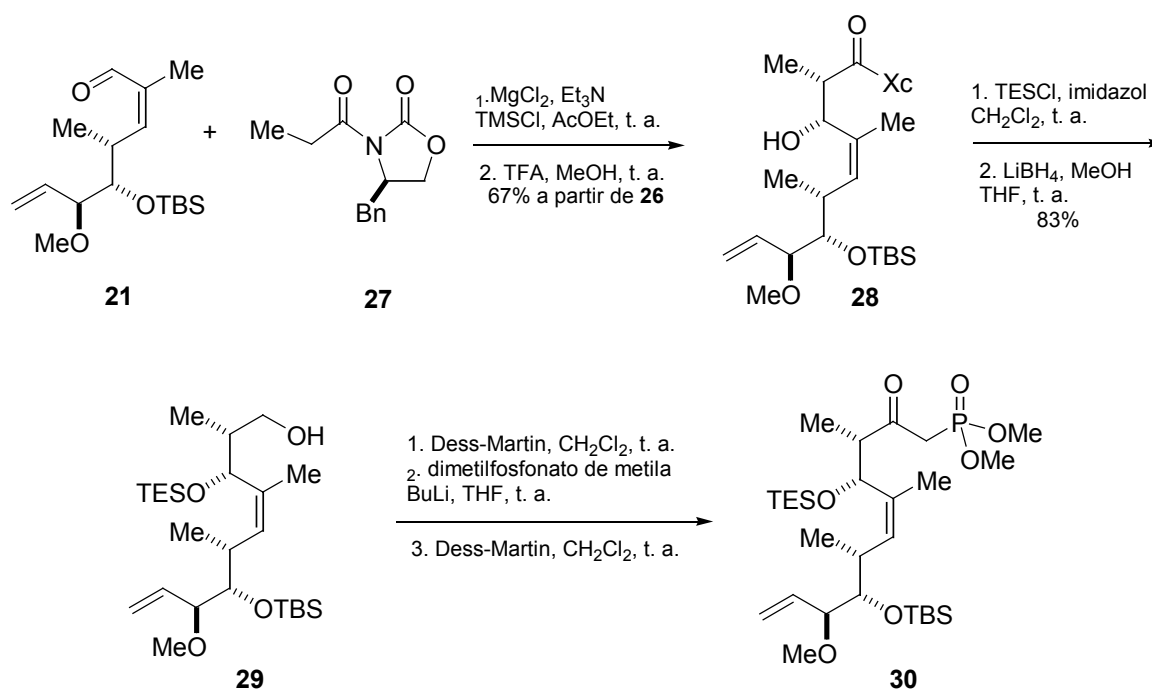
A rota teve continuidade com a reação aldólica *anti*-seletiva entre o aldeído **21** e o enolato de magnésio da *N*-propioniloxazolidinona **27**²¹, para

²⁰ O aldeído **23** pode ser preparado a partir do 2,3-*O*-isopropilideno-1-tartarato de dimetila, disponível comercialmente, como descrito na referência 18.

²¹ Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 392.

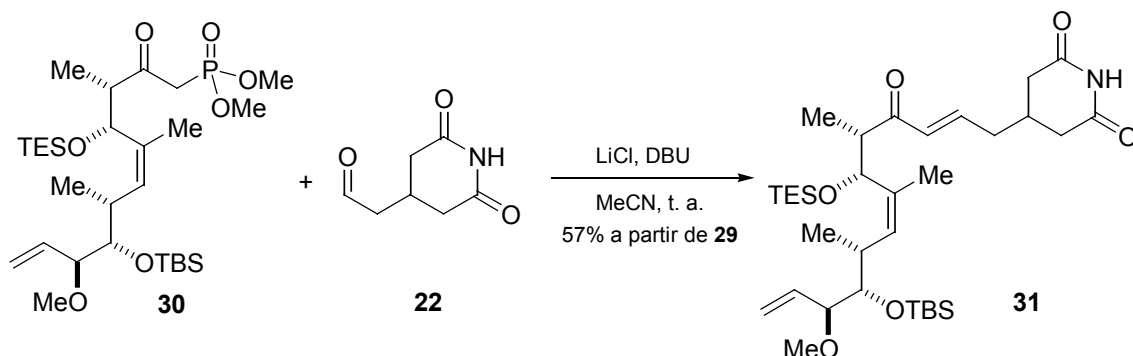
fornecer o aduto aldol **28** em 67% de rendimento a partir de **26** (Esquema 9). Proteção da hidroxila primária com TESCl e imidazol em CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, seguido de remoção do auxiliar quiral com LiBH_4 , MeOH, THF a temperatura ambiente, conduziu ao álcool **29** em 83% de rendimento (Esquema 9). Oxidação do álcool **29** com periodinana de Dess-Martin¹⁶ em CH_2Cl_2 , seguido de reação com fosfonoacetato de trimetila na presença de BuLi em THF a -78°C e posterior reação com periodinana de Dess-Martin¹⁶ em CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, forneceu o cetofosfonato **30** (Esquema 9).

Esquema 9: Preparação do cetofosfonato **30**.



Reação de Horner-Wadsworth-Emmons²² entre o cetofosfonato **30** e o aldeído **22**, na presença de LiCl e DBU em MeCN , conduziu à enona **31** em 57% de rendimento a partir de **29** (Esquema 10).

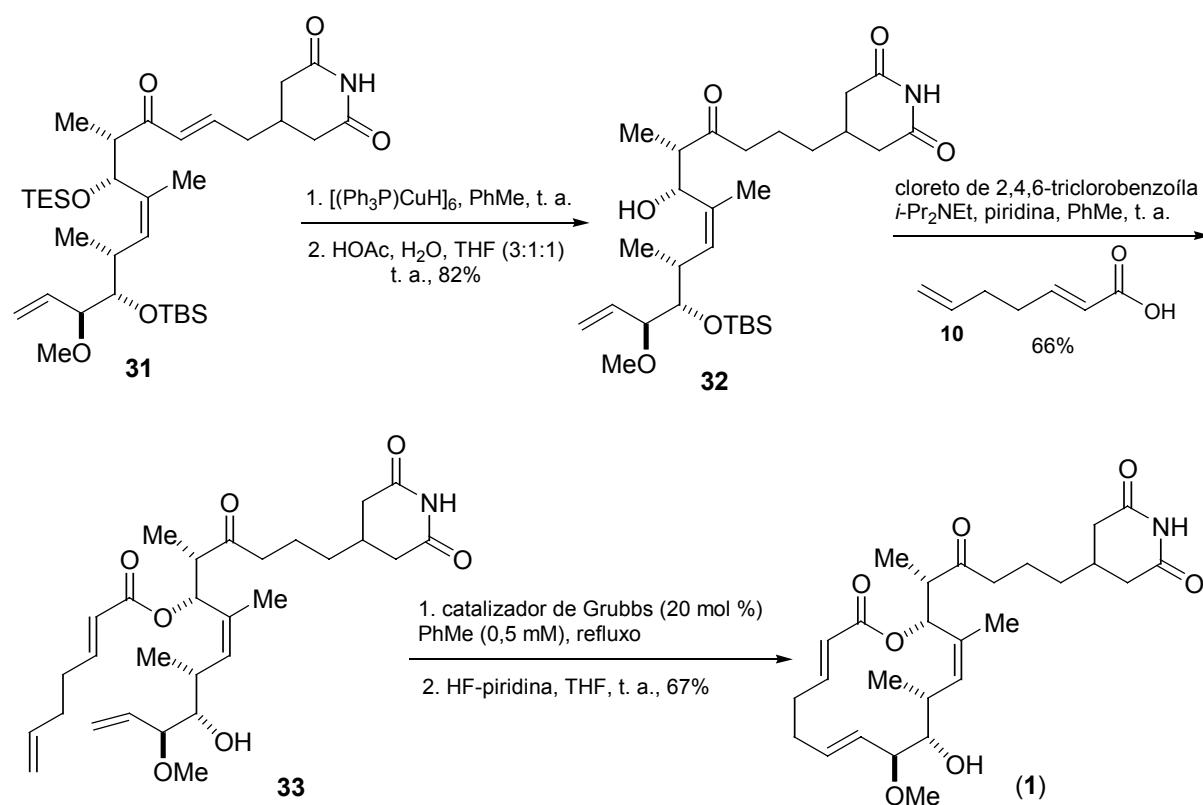
²² (a) Wadsworth W. S., Jr., Emmons W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 1733; (b) Maryanoff B. E., Reitz A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.

Esquema 10: Preparação da enona **31**.

Redução conjugada da enona **31** com reagente de Stryker²³, seguido de remoção do grupo protetor TES com AcOH, H₂O, THF (3:1:1) a temperatura ambiente, forneceu o álcool **32** em 82% de rendimento (Esquema 11). Esterificação nas condições de Yamaguchi modificadas²⁴ entre o álcool **32** e o ácido carboxílico **10**, conduziu ao éster α,β -insaturado **33** em 66% de rendimento (Esquema 11). Reação de metátese-ciclização (RCM)¹³ do composto **33**, seguido de remoção do grupo protetor TBS com HF-piridina em THF a temperatura ambiente, conduziu a misgrastatina (**1**) em 67% de rendimento (Esquema 11).

²³ Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291.

²⁴ (a) Inanaga, J.; Hirata, K.; Sacki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989; (b) Song, F.; Fidanze, S.; Benowitz, A. B.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 647.

Esquema 11: Preparação da migrastatina (**1**).

A síntese total da migrastatina (**1**) proposta por Danishefsky e col. foi realizada em 22 etapas a partir do aldeído **23**, em 4% de rendimento global.

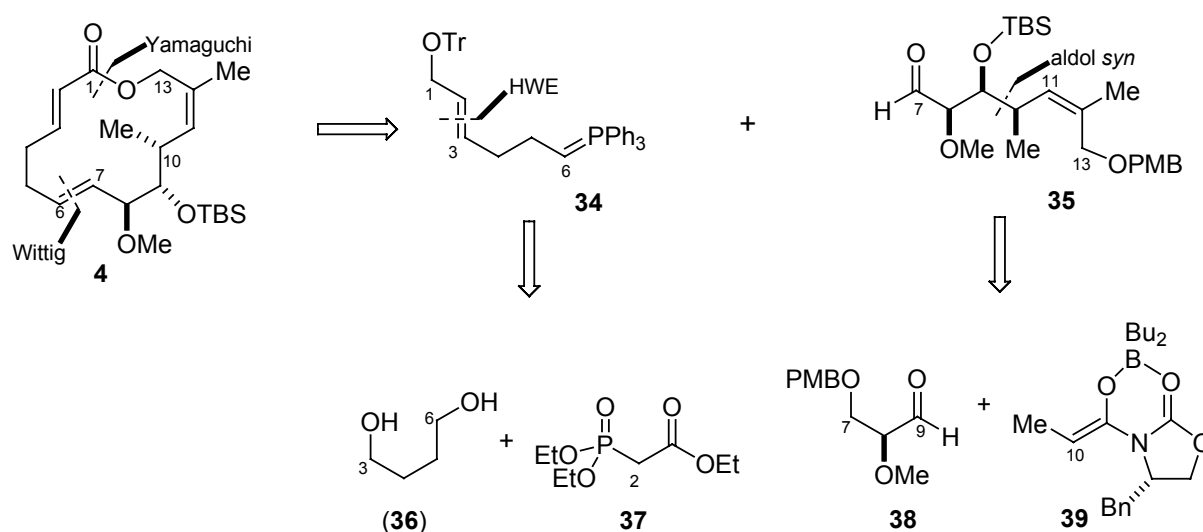
2. OBJETIVO

O objetivo desse trabalho é sintetizar a macrolactona **4** através de uma rota sintética curta e eficiente, referente ao fragmento C1-C13 da migrastatina, uma vez que este é o intermediário chave para a síntese de (**1**) e apresenta pronunciada atividade farmacológica.

3. ANÁLISE RETROSSINTÉTICA INICIAL

A nossa análise retrossintética (Esquema 12) para a macrolactona **4** revela que esta pode ser construída através do acoplamento entre a fosforana **34** (fragmento C1-C6)²⁵ e o aldeído **35** (fragmento C7-C13)²⁵, no qual se emprega uma reação de Wittig^{26,22b}, seguida de macrolactonização nas condições propostas por Yamaguchi²⁴. A fosforana **34** seria proveniente da reação de Horner-Wadsworth-Emmons²² (HWE) entre o aldeído derivado do 1,4-butanodiol (**36**) e o éster fosfonato **37**; o aldeído **35** seria construído inicialmente pela reação aldólica *syn* entre o aldeído **38** e o enolato de boro **39** (Esquema 12).

Esquema 12: Análise retrossintética para construção da macrolactona **4**.



²⁵ A numeração apresentada acima para a macrolactona será seguida ao longo de todo trabalho.

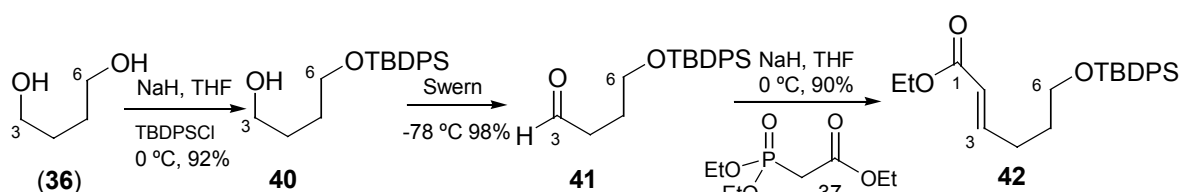
²⁶ (a) Wittig, G.; Geisster, G. *Liebigs. Ann. Chem.* **1953**, 508, 44.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Fragmento C1-C6

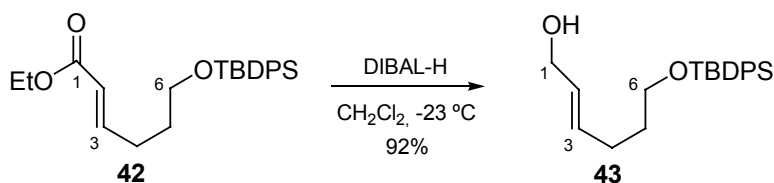
A rota sintética para obtenção da fosforana **34**, referente ao fragmento C1-C6, inicia-se com a monoproteção do 1,4-butanodiol (**36**) com TBDPSCl e NaH em THF para fornecer o éter de silício **40**²⁷ em 92% de rendimento (Esquema 13). O álcool **40** foi oxidado ao correspondente aldeído **41**, nas condições propostas por Swern¹⁴ e em seguida, sem previa purificação, sofreu reação de Horner-Wadsworth-Emmons com o éster fosfonato **37** e NaH em THF²⁸, obtendo-se o éster α,β -insaturado **42** em 90% de rendimento, referente às etapas de oxidação e olefinação (Esquema 13).

Esquema 13: Preparação do éster α,β -insaturado **42**.



O éster **42** foi então reduzido com DIBAL-H em CH₂Cl₂, a -23 °C²⁹, para produzir o álcool alílico **43** em 92% de rendimento (Esquema 14)³⁰.

Esquema 14: Preparação do álcool alílico **30**.



²⁷ McDougal, P. G.; Rico, J. G.; Oh, Y. L.; Condon, B. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388.

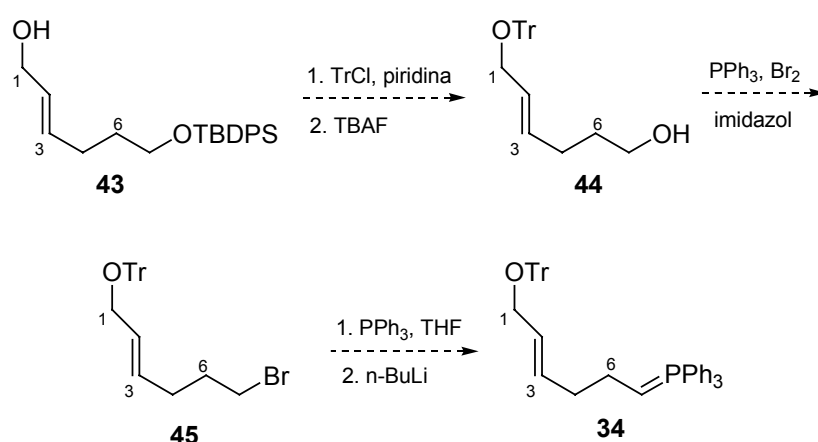
²⁸ (a) Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 1381; (b) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 185.

²⁹ Dias, L. C.; de Sousa, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5625.

³⁰ Deve-se ressaltar a grande contribuição da aluna de iniciação científica, Tatiana Augusto, nessa etapa do trabalho.

As etapas restantes envolveriam a proteção da hidroxila livre de **43** com TrCl e piridina, remoção do grupo TBDPS com solução 1M de TBAF em THF para fornecer o álcool **44** (Esquema 15). O álcool primário **44** seria então convertido ao correspondente brometo **45**, utilizando PPh_3 , Br_2 e imidazol. Reação do brometo **45** com PPh_3 em THF e posterior adição de $n\text{-BuLi}$ em THF, forneceria a fosforana **34** (Esquema 15).

Esquema 15: Seqüência reacional proposta para preparação da fosforana **34**.



Este trabalho estava sendo desenvolvido em paralelo com as tentativas de obtenção do aldeído **35**, no entanto, em virtude de dificuldades encontradas na obtenção desse aldeído, dificuldades estas que serão comentadas abaixo, não demos continuidade imediata a construção final da fosforana **34**.

4.2. Fragmento C7-C13

4.2.1. Primeira rota proposta para construção do fragmento C7-C13

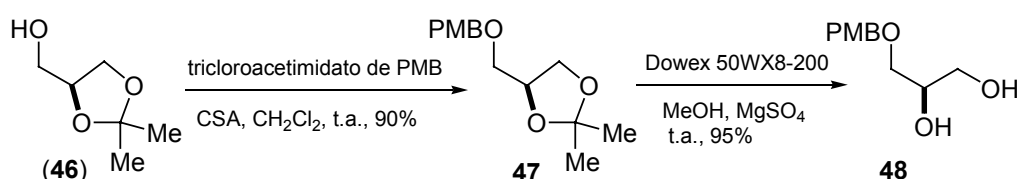
O aldeído **35** seria obtido inicialmente pela reação aldol *syn* seletiva entre o aldeído **38** e o enolato de boro **39** (ver esquema 12).

A preparação do aldeído **38** inicia-se com a proteção da hidroxila primária do (*S*)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (**46**), comercialmente disponível, com tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila³¹, na presença de

³¹ Patil, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1481.

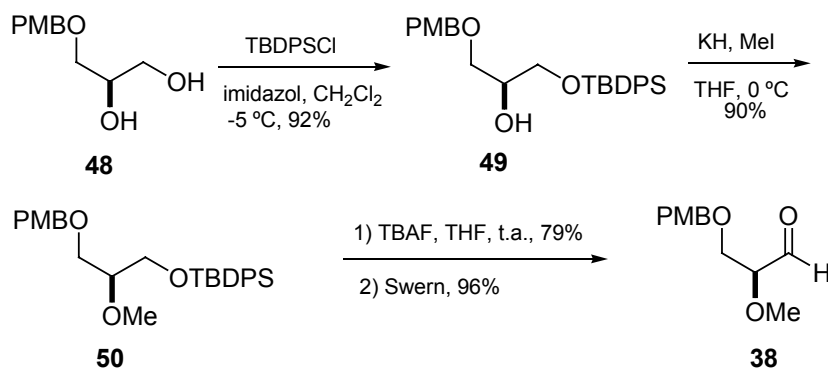
quantidade catalítica de CSA (ácido canforsulfônico) em CH_2Cl_2 , fornecendo o éter de PMB **47** em 90% de rendimento (Esquema 16). Este, através de reação de desproteção do grupo acetonídeo com resina Dowex e MeOH, forneceu o diol **48** com rendimento de 95% (Esquema 16).

Esquema 16: Preparação do diol **48**.



Proteção seletiva da hidroxila primária do diol **48** com TBDPSCl e imidazol em CH_2Cl_2 , conduziu ao álcool **49** em 92% de rendimento (Esquema 17). A preferência por se utilizar TBDPSCl se deve ao fato do grupo TBDPS ser bastante volumoso, inibindo a proteção da hidroxila secundária do correspondente diol. O álcool **49** foi tratado com KH e MeI fornecendo o metil éter **50** em 90% de rendimento, que por sua vez, foi tratado com solução 1M de TBAF em THF, para remoção do protetor TBDPS, conduzindo ao álcool intermediário (79% de rendimento), que sofreu oxidação nas condições de Swern para fornecer o aldeído **38** em 96% de rendimento (Esquema 17).

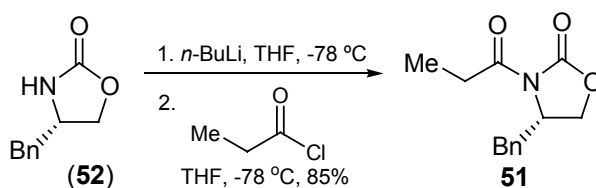
Esquema 17: Preparação do aldeído **38**.



A reação de oxidação do álcool primário para formação do aldeído **38** foi realizada no momento da reação aldólica com o enolato de boro **39**, pois aldeídos com centros quirais oxigenados na posição α à carbonila são susceptíveis a racemização total ou parcial.

Para as reações aldólicas, utilizou-se a *N*-propioniloxazolidinona (*S*)-(+)-**51**³² como auxiliar quiral, que foi preparada a partir do tratamento da (*S*)-4-fenilmetil-2-oxazolidinona (-)-(**52**) com *n*-BuLi, seguido da adição de cloreto de propionila³³ previamente destilado, fornecendo o composto **51** em 85% de rendimento após recristalização em hexano (Esquema 18).

Esquema 18: Preparação da *N*-propioniloxazolidinona (*S*)-(+)-**51**.



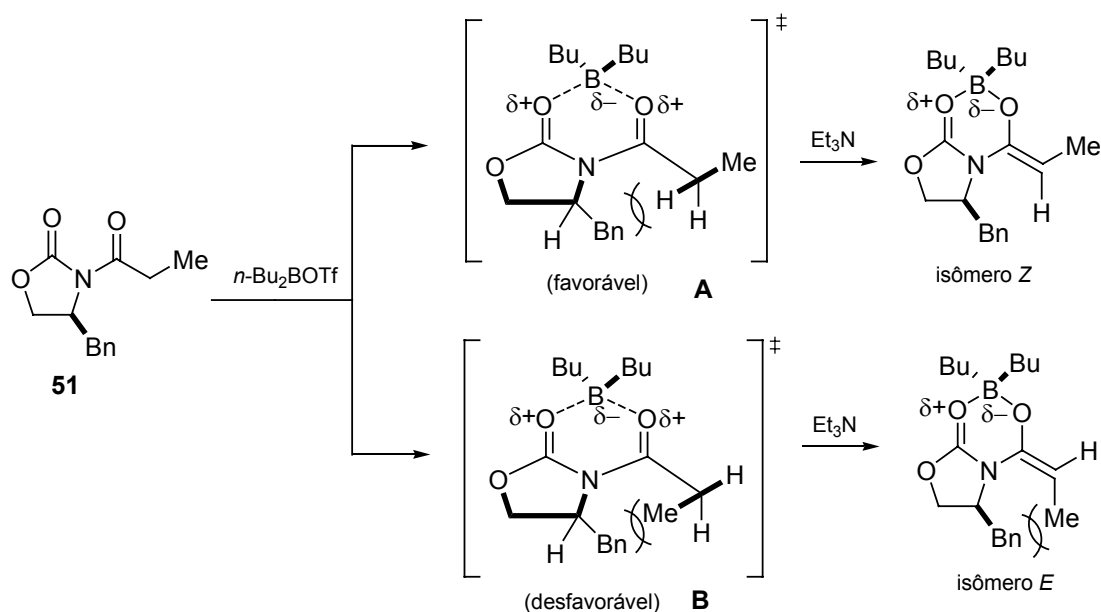
Muitos estudos mostram que oxazolidinonas *N*-aciladas como (*S*)-(+)-**51** sofrem enolização altamente estereosseletiva com amidetos de lítio, tetracloreto de titânio ou di-*n*-butilboriltrifluorometanossulfonato para formar enolatos com geometria *Z* (*Z*:*E* ≥ 100)³⁴ (Esquema 19). Para estes sistemas os correspondentes enolatos *E* são desfavorecidos pelo estado de transição **B**, mais energético, devido, tanto a interação do grupo CH₃ com o anel de oxazolidinona, quanto por tensão alílica *A*_{1,3} entre o CH₃ e o fragmento Bn do enolato³⁵.

³² Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1989**, 68, 83.

³³ Helferich, B.; Schaefer, W. in *Organic Syntheses*, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York, **1948**, 1, 147.

³⁴ (a) Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127. (b) Evans, D. A.; Taber, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4675. (c) Evans, D. A.; Takacs, L. R.; McGree, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartoli, J. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, 53, 1109. (d) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6120. (e) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099. (f) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 1. (g) Heathcock, C. H. *Aldrichimica Acta* **1990**, 23, 99.

³⁵ Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841.

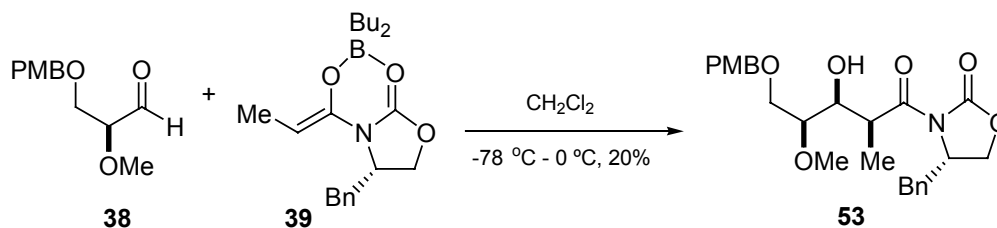
Esquema 19: Estado de transição para formação de enolatos com *n*-Bu₂BOTf.

Estes sistemas conferem elevados níveis de seleção diastereofacial em reações aldol, fornecendo adutos com completo stereocontrole³⁴. Dessa forma, decidimos utilizar essa metodologia para criação dos centros estereogênicos em C9 e C10.

A rota sintética para obtenção do fragmento C7-C13 teve, então, continuidade através da reação aldólica *syn* seletiva entre o aldeído **38** e o enolato de boro **39** (Esquema 20). O enolato de boro **39** foi preparado *in situ* pela adição de *n*-Bu₂BOTf a uma solução da *N*-propioniloxazolidinona (*S*)-(+)-**51** em CH₂Cl₂, seguido da adição de Et₃N a -5 °C^{36,37} (Esquema 19).

³⁶ Mukaiyama, T.; Inoue, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 174.

³⁷ O controle da temperatura é essencial para que não ocorra eliminação no enolato via ceteno. (a) Hoekstra, M. S.; Sobieray, D. M.; Schwindt, M. A.; Mulhern, T. A.; Grote, T. M.; Huckabee, B. K.; Hendrickson, V. S.; Franklin, L. C.; Granger, E. J.; Karrick, G. L. *Org. Proc. Res. Develop.* **1997**, *1*, 26. (b) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737.

Esquema 20: Preparação do aduto aldol **53**.

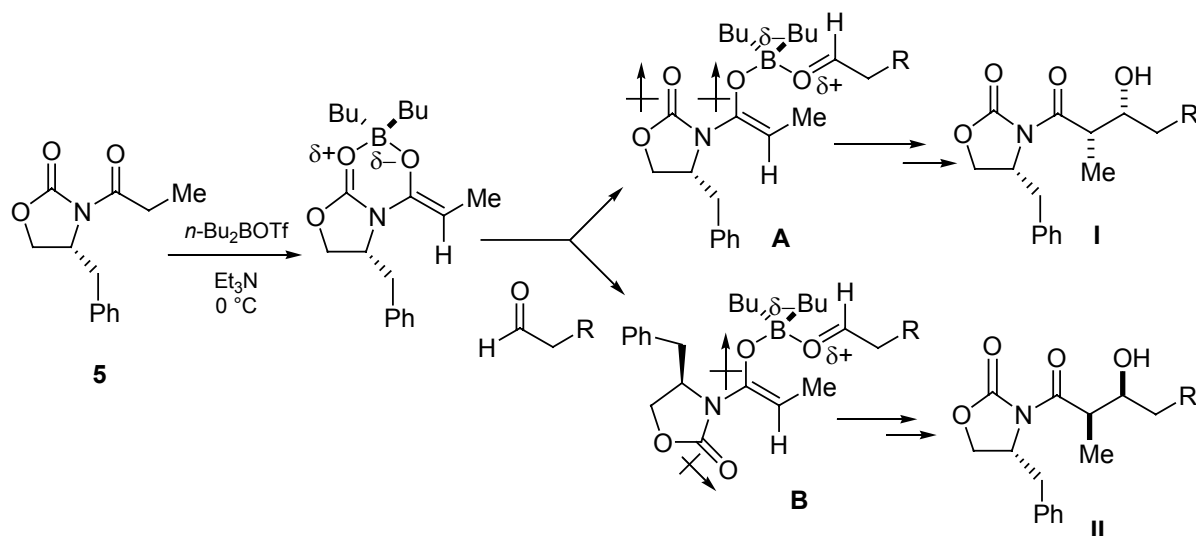
Após inúmeras tentativas para obtenção do aduto de aldol **53**, utilizando a metodologia descrita acima, o melhor resultado obtido foi somente 20% de rendimento do produto desejado, como um único isômero.

Acredita-se que o baixo rendimento da reação se deve ao fato de que possivelmente, no momento da reação, o aldeído **38**, o qual apresenta um centro α -oxigenado, sofreu racemização, além de degradação. Esse problema já havia sido verificado anteriormente por Heathcock³⁸, e Evans propõe utilizar enolatos com centros α -oxigenados³⁹, ao invés do aldeído, para se ter produtos com a estereoquímica acima desejada.

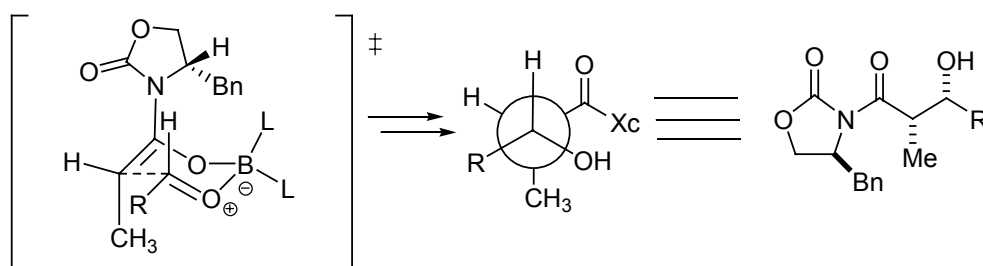
A seletividade dessa reação pode ser racionalizada pela análise do estado de transição envolvido, o qual se apresenta cíclico-quelado do tipo cadeira em que o boro está coordenado ao átomo de oxigênio do enolato e ao átomo de oxigênio do aldeído (Esquema 21). A coordenação do boro ao oxigênio do aldeído é fundamental para que a reação ocorra devido à diminuição de energia do LUMO do sistema carbonílico, tornando-o mais reativo. Neste estado de transição a orientação da carbonila do auxiliar quiral é oposta a do oxigênio do enolato para minimização dos efeitos de dipolo. Com isto a conformação **B** é favorecida frente à conformação **A**, levando à formação do diastereoisômero **II**³⁴ (Esquema 21).

³⁸ Takai, K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3247.

³⁹ (a) Evans, D. A.; Bender, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 799. (b) Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506. (c) Crimmins, M. T.; Choy, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5653.

Esquema 21: Reação aldólica com *n*-Bu₂BOTf.

Esta orientação também é favorecida por um efeito de interação alílica $A_{1,3}$ entre o substituinte do anel oxazolidinona –**Bn** e o –**H** do enolato, o que desfavorece **A**³⁵. O aldeído então se aproxima do enolato pela face menos impedida, oposta ao grupo benzil do auxiliar quiral, deixando seu grupo -R em uma posição pseudo-equatorial (Esquema 22).

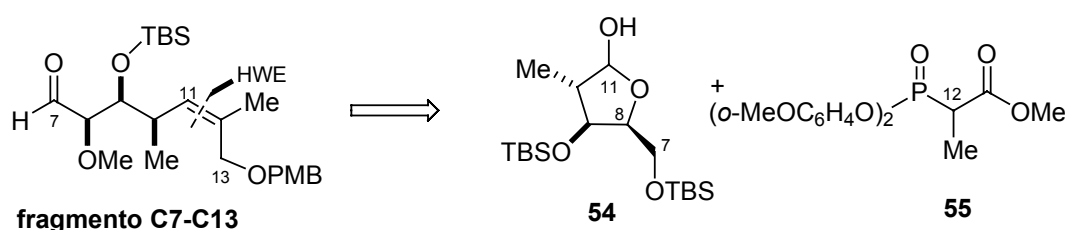
Esquema 22: Estado de transição envolvendo enolato de boro e estereoquímica do produto.

Visto que a reação aldólica para formação do aduto **53** se encontra no início da rota sintética, o baixo rendimento inviabilizou a continuidade da mesma e decidimos modificar a rota sintética proposta para construção do fragmento C7-C13.

4.2.2. Segunda rota proposta para construção do fragmento C7-C13

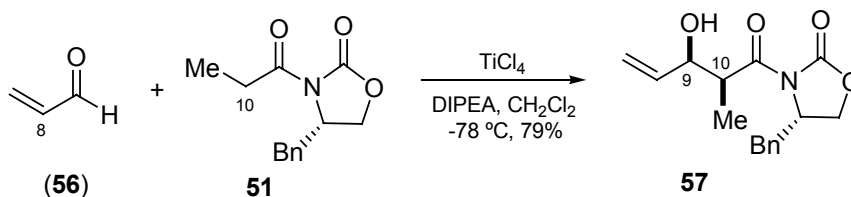
Nesta rota sintética o fragmento C7-C13 seria obtido, inicialmente, a partir de um acoplamento do tipo Horner-Wadsworth-Emmons²⁸ entre o lactol **54** e o éster fosfonato **55** (Esquema 23).

Esquema 23: Segunda análise retrossintética para obtenção do fragmento C7-C13.



A preparação do lactol **54** tem início com uma reação aldólica *syn* seletiva entre a acroleína (**56**) e o enolato de titânio da *N*-propioniloxazolidinona (*S*)-(+)-**51** (Esquema 24). Tratamento do composto **51** com TiCl_4 na presença de DIPEA, seguido da adição do aldeído, previamente destilado, forneceu o produto de aldol *syn* **57** em 79% de rendimento e com relação diastereoisomérica maior que 95:05 (Esquema 24). A relação diastereoisomérica foi determinada por RMN- ^1H e RMN- ^{13}C , assim como a estereoquímica relativa do produto foi confirmada através de comparação dos dados de $[\alpha]_D$, RMN- ^1H e RMN- ^{13}C com dados da literatura⁴⁰.

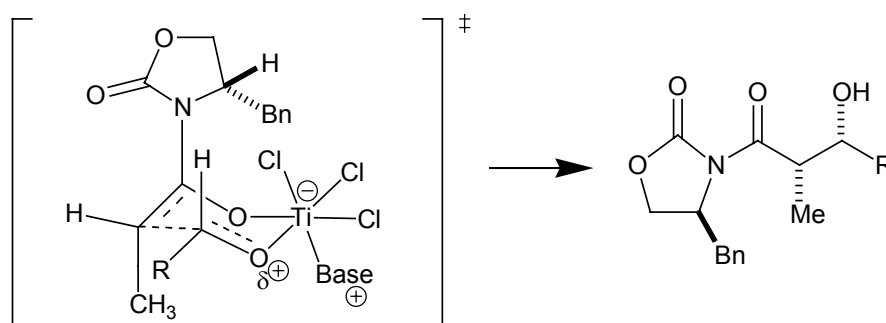
Esquema 24: Reação aldólica mediada por TiCl_4 para formação do aldol **57**.



⁴⁰ Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434.

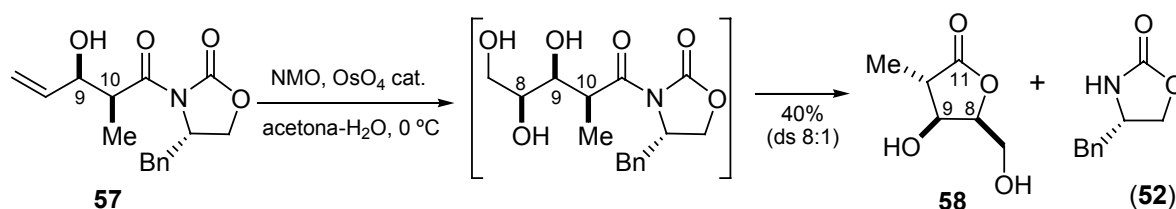
Da mesma forma que as reações aldólicas com *N*-propioniloxazolidinona mediadas por *n*-Bu₂BOTf, as reações em que se utiliza TiCl₄ como ácido de Lewis também passam por um estado de transição cíclico-quelado do tipo cadeira, onde o Ti está coordenado ao oxigênio da carbonila do aldeído, ao oxigênio do enolato e ao nitrogênio da base⁴¹ (Esquema 25).

Esquema 25: Estado de transição para reações aldólicas envolvendo enolatos de titânio



O produto de aldol **57** foi então submetido às condições de diidroxilação com OsO₄ catalítico e *N*-óxido-*N*-metil-morfolina (NMO), fornecendo a lactona **58** em 40% de rendimento (duas etapas, diidroxilação e lactonização) e em proporção diastereoisomérica de 8:1 (Esquema 26). A reação de diidroxilação é acompanhada de lactonização *in situ* do diol formado; dessa forma, nesta mesma etapa ocorre recuperação do auxiliar quiral (**52**) (Esquema 26).

Esquema 26: Formação da lactona **58**.

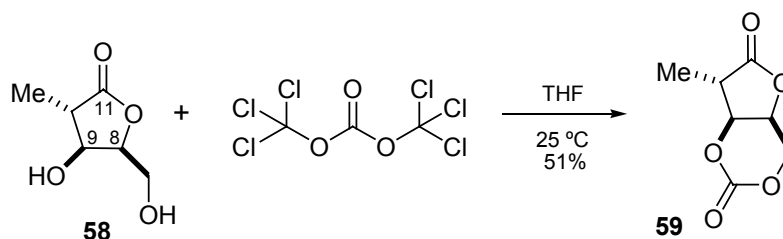


⁴¹ (a) Evans, D. A.; Clark, J. S.; Metternich, R.; Novack, V. J.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866, (b) Ners-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489.

A estereoquímica do centro em C8, nessa etapa do trabalho, não havia sido elucidada, sendo que o único indício mais próximo na literatura era a obtenção de um diastereoisômero com o centro invertido em C9.⁴² Nesse caso, a utilização de RMN de ^1H não seria efetiva para determinar a estereoquímica do produto, uma vez que as constantes de acoplamento de hidrogênios vicinais para anéis de cinco são bastante próximas para hidrogênios axiais e equatoriais.

Com o intuito de determinar precisamente a estereoquímica do produto, foi realizada uma ciclização da lactona **58** com trifosgênio. A proposta em formar o carbonato cíclico era que as constantes de acoplamento ficariam mais distintas, pois se tratava de um anel de seis membros. Dessa forma, colocou-se a lactona **58** em THF e acrescentou-se dois equivalentes de trifosgênio, obtendo-se o biciclo desejado **59** em 51% de rendimento (Esquema 27).

Esquema 27: Preparação do biciclo **59**.



A análise das constantes de acoplamento dos hidrogênios do biciclo **59** no espectro de RMN de ^1H possibilitou a determinação da estereoquímica da lactona **58** (Figura 5).

⁴² Heathcock, C. H.; Young, S. D.; Hagen, J. P.; Pirrung, M. C.; White, C. T.; VanDerveer, D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3846.

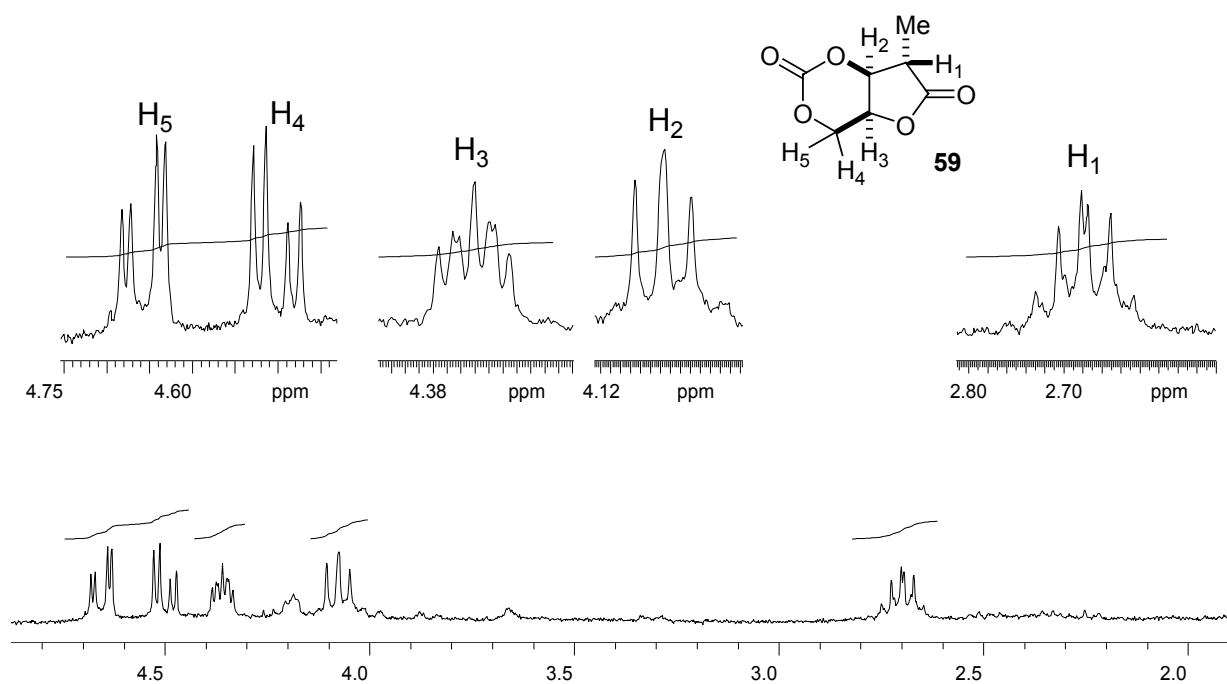


Figura 5: Espectro de RMN de ^1H do bicyclo **59**.

O hidrogênio em δ 2,70 ppm (H_1) se apresenta como um duplo quarteto com $J = 7,3$ e $8,9$ Hz, referente aos acoplamentos com a metila e com H_2 respectivamente. O hidrogênio H_2 , por sua vez, se apresenta como um aparente tripleto com $J = 8,9$ Hz. O hidrogênio em δ 4,35 ppm (H_3) se desdobra como um duplo duplo duplete com $J = 3,1$; $4,4$ e $7,5$ Hz, referente aos acoplamentos com H_5 , H_4 e H_3 . Os hidrogênios H_4 e H_5 aparecem como duplo dupletos, com $J = 4,4$ e $12,8$ Hz e $J = 3,1$ e $12,8$ Hz, respectivamente, sendo que, nem H_4 , nem H_5 , apresentam relação *trans* diaxial com H_3 . Dessa forma, pela análise das constantes de acoplamento, nenhum hidrogênio se apresenta *trans* diaxial, confirmando, assim, a relação *syn* entre os hidrogênios H_2 e H_3 , bem como a estereoquímica da lactona **58**.

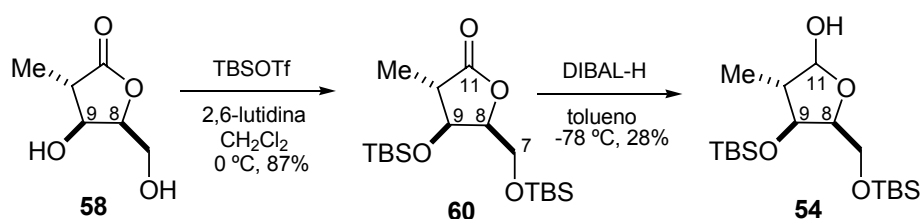
Embora não discutido nesse trabalho, realizamos este estudo de dihidroxilação/lactonização para outros sistemas análogos a **57**⁴³.

Após a determinação da estereoquímica relativa do produto **58**, a rota sintética teve continuidade com a proteção das hidroxilas da lactona **58** com

⁴³ Manuscrito em preparação que será submetido para publicação: Dias, L. C.; de Castro, I. B. D.; Steil, L. J.; Augusto, T.

TBSOTf e 2,6-lutidina em CH_2Cl_2 , fornecendo a lactona **60** em 87% de rendimento que sofreu redução com DIBAL-H para fornecer, em apenas 28% de rendimento, o lactol **54** (Esquema 27). Os rendimentos destas etapas ainda não foram otimizados.

Esquema 27: Preparação do lactol **54**.



A redução de lactonas para lactóis utilizando DIBAL-H é relatada na literatura⁴⁴ e até o presente momento não sabemos a causa do baixo rendimento (28%) da redução da lactona **60** ao correspondente lactol **54**.

O espectro de infravermelho da lactona **60** confirmou que a mesma é uma lactona de cinco membros, por apresentar uma banda em $\nu = 1783 \text{ cm}^{-1}$, característico de estiramento da ligação C=O em lactonas desse tipo (Figura 6).

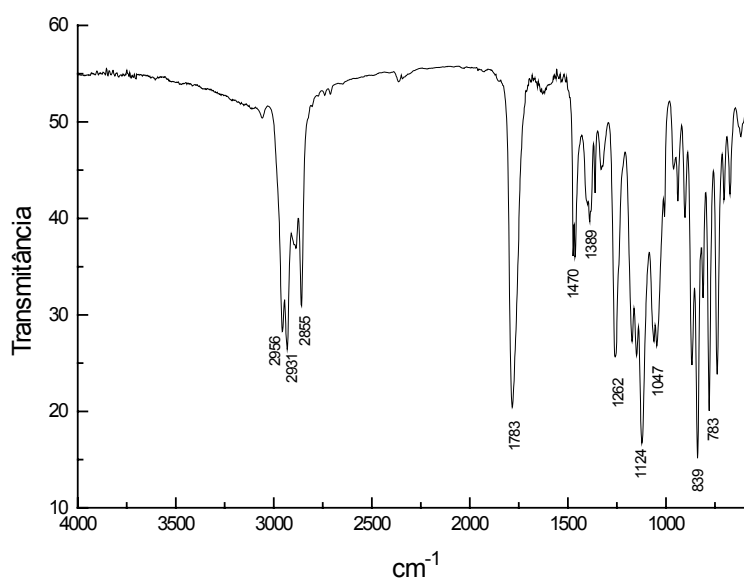


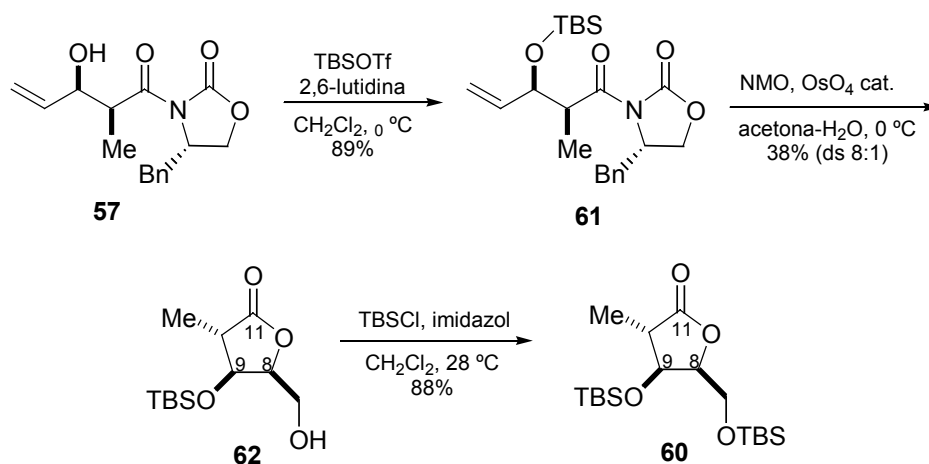
Figura 6: Espectro de infravermelho da lactona **60**.

Com o intuito de melhorar o rendimento da reação de hidroxilação, a

⁴⁴ (a) Schmitt, A.; Reissig, H. U. *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 871. (b) Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 1381.

hidroxila do aldol **57** foi protegida com TBSOTf e 2,6-lutidina em CH_2Cl_2 , fornecendo o correspondente aldol protegido **61** em 89% de rendimento, que foi colocado nas mesmas condições de dihidroxilação descrita acima para fornecer a lactona **62** em 38% de rendimento para as duas etapas (dihidroxilação e lactonização) e na mesma proporção diastereoisomérica (Esquema 28). Proteção da hidroxila livre de **62** com TBSCl e imidazol forneceu a lactona **60** em 88% de rendimento, o que indica formação preferencial do mesmo isômero por meio das duas rotas.

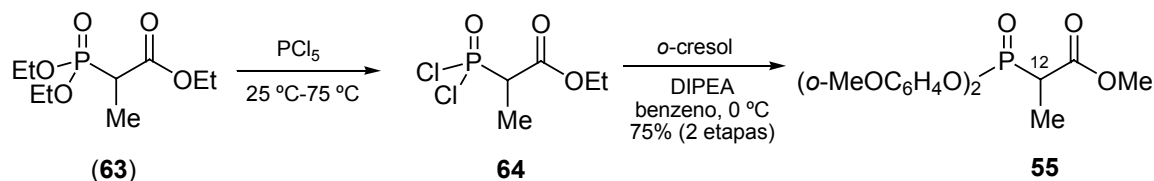
Esquema 28: Preparação da lactona **62**.



O éster fosfonato **55**, a ser utilizado no acoplamento HWE com o lactol **54**, foi preparado a partir do tratamento do 2-fosfonopropionato de trietila (**63**) com PCl_5 , formando o respectivo dicloreto **64** que foi então tratado a $0\text{ }^\circ\text{C}$ com uma solução de *o*-cresol e DIPEA em benzeno^{45,46}, fornecendo o produto em 75% de rendimento referente às duas etapas (Esquema 29).

⁴⁵ (a) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934; (b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8411; (c) Ando, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4745; (d) Ando, K. *Synlett* **2001**, 8, 1272.

⁴⁶ (a) Gennari, C.; Still, W. C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405; (b) Meira, R. R. P.; Dias, L. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4762.

Esquema 29: Preparação do éster fosfonato **55**.

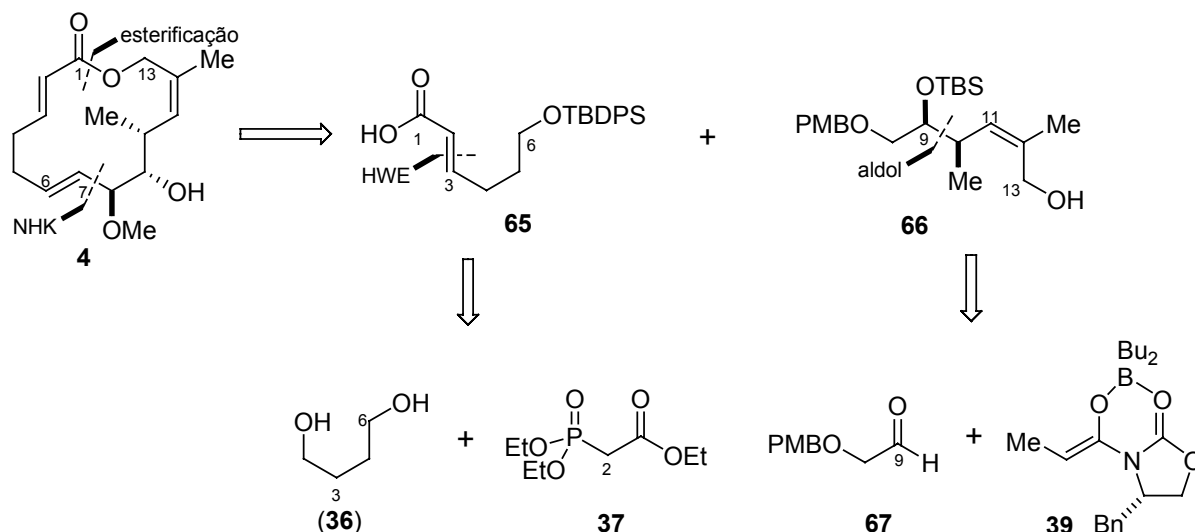
De posse dos dois compostos, **54** e **55**, seria possível a continuidade da rota sintética para obtenção do fragmento C7-C13, no entanto seria necessário, anteriormente, otimizar os rendimentos de algumas reações. Dessa forma, tendo em vista os excelentes resultados obtidos (que serão mostrados mais adiante) por uma outra rota sintética bastante viável para obtenção da macrolactona **4**, decidiu-se não dar continuidade imediata a esta rota sintética. Todavia, objetivasse, futuramente, aproveitar o lactol para o acoplamento HWE e concluir a rota sintética proposta que se mostra bastante elegante.

4.3. Nova análise retrossintética para obtenção da macrolactona **4**.

Nessa nova análise retrossintética (Esquema 30) visamos a construção da macrolactona **4**, inicialmente, através do acoplamento entre o ácido carboxílico α,β -insaturado **65** (fragmento C1-C6) e o álcool alílico **66** (fragmento C8-C13), seguida de formação do iodeto vinílico, com homologação da cadeia e posterior ciclização utilizando reação de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) intramolecular⁴⁷. O ácido carboxílico α,β -insaturado **65** seria obtido a partir da reação HWE entre o aldeído derivado do 1,4-butanodiol (**36**) e o éster fosfonato **37**. O álcool alílico **66** seria proveniente inicialmente da reação aldólica *syn* seletiva entre o aldeído **67** e o enolato de boro **39** (Esquema 30).

⁴⁷ (a) Cintas, P. *Synthesis* **1991**, 248. (b) Takai, K.; Nozaki, H. *Proc. Japan Acad.* **2000**, 76 ser. B, 123. (c) Pilli, R. A.; Andrade, C. K. Z.; Souto, C. R. O.; Meijere, A. J. *Org. Chem.* **1998**, 63, 781. (d) Pilli, R. A.; Victor, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2815

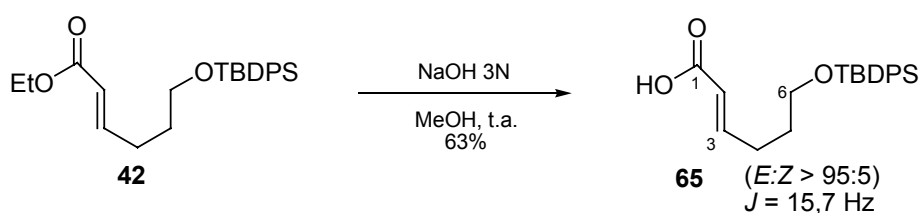
Esquema 30: Nova análise retrossintética para obtenção da macrolactona **4**.



4.3.1. Fragmento C1-C6

O ácido carboxílico α,β -insaturado **65** foi preparado através da hidrólise do éster α,β -insaturado **42** (ver Esquema 13) com solução de NaOH 3N em MeOH a temperatura ambiente, fornecendo o produto desejado em 63% de rendimento (Esquema 31).

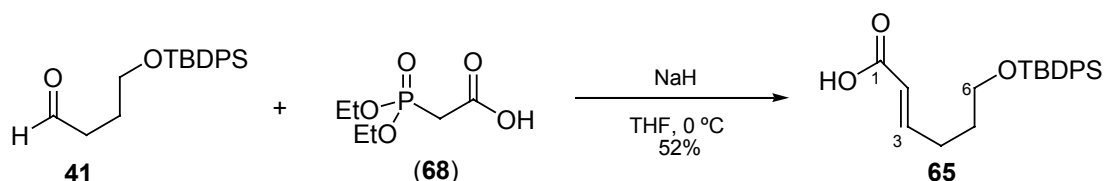
Esquema 31: Preparação do ácido carboxílico α,β -insaturado **65** através de hidrólise.



A estrutura do produto, bem como a geometria da dupla ligação, foi determinada pela análise dos espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV. O espectro de RMN de ^1H forneceu um valor de constante de acoplamento entre os hidrogênios olefínicos igual a 15,7 Hz, confirmando a geometria *E* do produto e uma proporção ($E/Z > 95:5$). O espectro de IV apresentou bandas características de ácido carboxílico α,β -insaturado em 3067, 2932, 2854 e 1695 cm^{-1} .

Uma outra metodologia para formação do ácido carboxílico α,β -insaturado **65** foi testada, no qual o produto foi obtido a partir da reação HWE entre o aldeído **41** (ver Esquema 13) e o ácido dietilfosfonoacético (**50**) na presença de dois equivalentes de NaH em THF com rendimento de 52%⁴⁸ (Esquema 32).

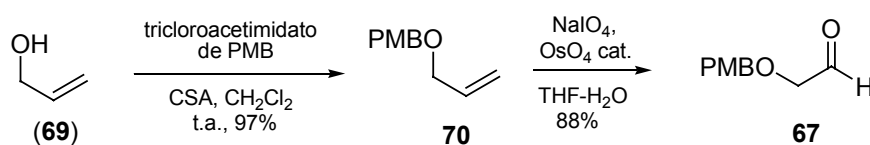
Esquema 32: Preparação do ácido carboxílico α,β -insaturado **65** através de reação HWE.



4.3.2. Fragmento C8-C13

A preparação do álcool alílico **66** inicia-se através da proteção do álcool alílico comercial (**69**) com tricloroacetimidato de PMB e quantidade catalítica de ácido canforsulfônico em CH_2Cl_2 para fornecer o éter de PMB **70** em 97% de rendimento (Esquema 33). O éter **70** foi então conduzido ao aldeído **67** em 88% de rendimento, utilizando NaIO_4 e OsO_4 catalítico (Esquema 33).

Esquema 33: Preparação do aldeído **67**.

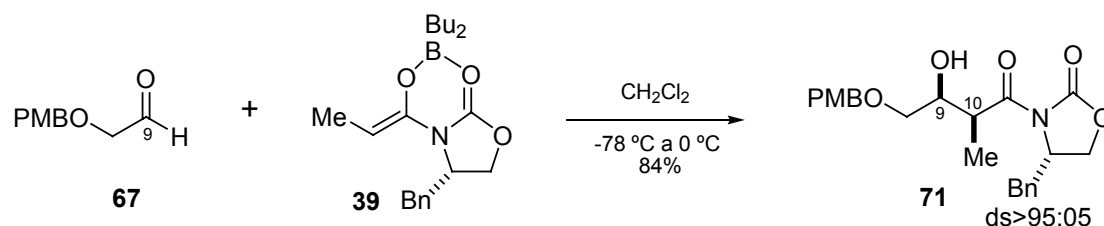


O aldeído **67** foi utilizado na reação aldólica com o enolato de boro **39** para fornecer o aldol *syn* **71** em 84% de rendimento e diastereosseletividade >95:5, segundo análise dos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C (Esquema

⁴⁸ (a) Sano, S.; Takemoto, Y.; Nagao, Y. *Arkivoc* **2003**, Part. 8, 93. (b) Sano, S.; Takemoto, Y.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8853. (c) Sano, S.; Teranishi, R.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9183.

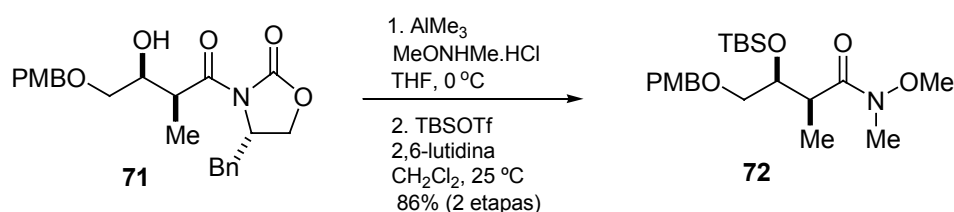
34). A estereoquímica relativa do produto foi confirmada pela comparação com os dados de $[\alpha]_D$, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para o mesmo aduto aldol já preparado em nosso grupo⁴⁹.

Esquema 34: Preparação do aduto aldol **71**.



A próxima etapa envolveu uma reação de transamidação na presença de *N,O*-dimetilhidroxilamina e trimetilalumínio em THF levando à correspondente amida de Weinreb⁵⁰. A amida formada apresentou o mesmo *R_f* que a oxazolidinona quiral restaurada na reação e devido a dificuldades em recrystalizar o auxiliar quiral (**52**), o bruto reacional foi colocado na presença de TBSOTf e 2,6-lutidina em CH_2Cl_2 , levando à amida de Weinreb sililada **72** em 86% de rendimento, correspondente às etapas de transamidação e proteção (Esquema 35). O auxiliar quiral sililado obtido foi desprotegido na presença de resina ácida Dowex em metanol, podendo ser reutilizado.

Esquema 35: Preparação da amida sililada **72**.

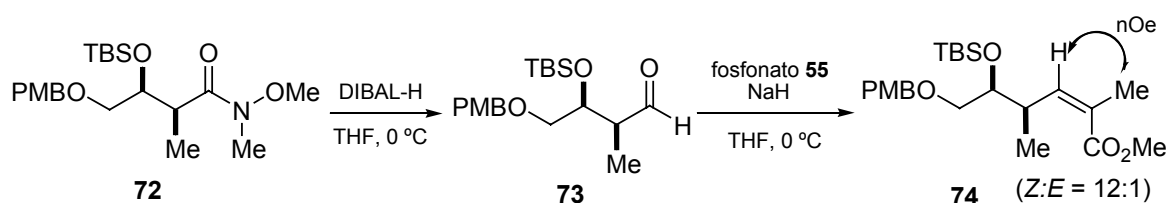


⁴⁹ Dias, L. C.; de Oliveira, L. G. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2587.

⁵⁰ (a) Basha, A.; Lipton, N.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171; (b) Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, 989.

Redução da amida de Weinreb sililada **72** com DIBAL-H em THF a 0 °C⁵¹ levou ao aldeído **73** correspondente, o qual foi imediatamente utilizado na reação de Horner-Wadsworth-Emmons (*Z*)-seletiva com o éster fosfonato **55** (ver Esquema 29) na presença de NaH a 0 °C em THF, levando ao éster α,β -insaturado **74** em 72% de rendimento, correspondente às etapas de redução e acoplamento numa proporção de 12:1 favorecendo o isômero (*Z*) (Esquema 36)^{46b}.

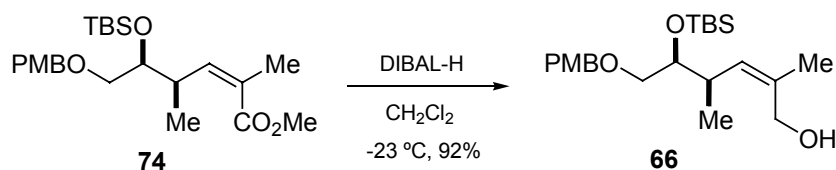
Esquema 36: Preparação do éster α,β -insaturado **74**.



A geometria (*Z*) do éster **74** foi confirmada através da análise das interações de nOe no espectro de NOESY, em que pode-se notar uma correlação entre o hidrogênio vinílico em 5,90 ppm e os hidrogênios da metila sob dupla em 1,95 ppm.

A preparação do fragmento C8-C13 foi finalizada através da redução do éster **74** com DIBAL-H em CH₂Cl₂ a -23 °C, obtendo-se o álcool alílico **66** em 92% de rendimento (Esquema 37).

Esquema 37: Preparação do álcool alílico **66**.



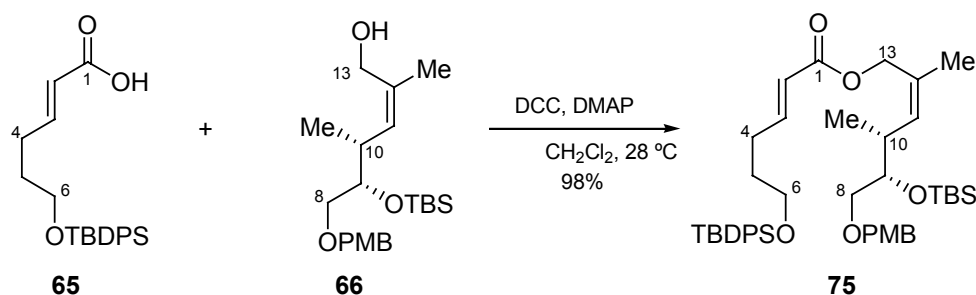
⁵¹ Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; de Sousa, M. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3951.

Com os dois fragmentos preparados pode-se realizar o acoplamento entre os mesmos para obtenção do correspondente éster, iniciando a fase final do trabalho de obtenção do fragmento que pode conduzir a macrolactona **4**.

4.3.3. Estudos visando a síntese da macrolactona **4**.

A esterificação entre o ácido α,β -insaturado **65** e o álcool alílico **66**, foi realizada em duas condições experimentais: (a) na primeira condição utilizou-se as condições propostas por Yamaguchi⁵², onde o ácido **65** foi tratado com cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla e Et₃N e após a formação do anidrido misto (acompanhado por CCD), foi adicionada uma solução do álcool **66** e DMAP em benzeno, que após 15h sob agitação a temperatura ambiente forneceu o éster α,β -insaturado **75** em 54% de rendimento e 20% de um isômero de **75**; (b) a segunda condição aplicada para formação do produto desejado, o ácido **65** foi colocado na presença de DCC e DMAP em CH₂Cl₂, sob agitação e em seguida, via cânula, adicionou-se o álcool **66** em CH₂Cl₂, fornecendo o éster α,β -insaturado **75** em 98% de rendimento (Esquema 38)⁵³. Essa reação deu início a parte final desse trabalho para obtenção do fragmento que pode conduzir a macrolactona **4**.

Esquema 38: Preparação do éster α,β -insaturado **75**.

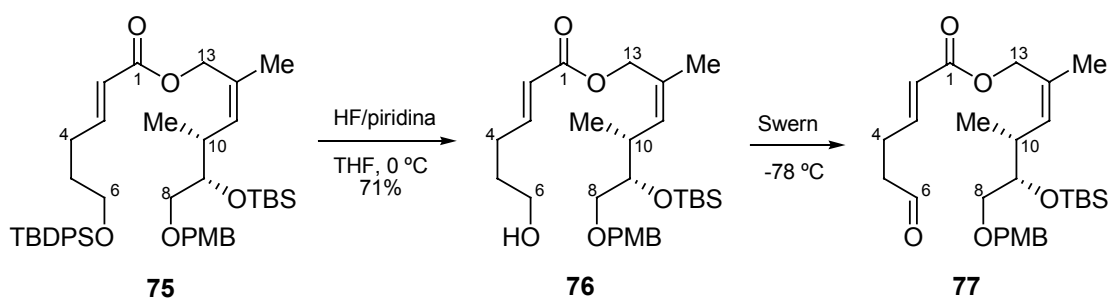


⁵² Toshima, K.; Jyojima, T.; Yamaguchi, H.; Noguchi, Y.; Yoshida, T.; Murase, H.; Nakata, M.; Matsumura, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3271.

⁵³ Dias, L. C.; Diaz, G.; Ferreira, A. A. Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Synthesis* **2003**, *4*, 603.

Desproteção seletiva do grupo TBDPS com HF/piridina em THF⁵⁴, forneceu o álcool primário **76** em 71% de rendimento (Esquema 39). O álcool **76** foi colocado nas condições de oxidação de Swern¹⁴ para fornecer o correspondente aldeído **77**, que seria utilizado, sem previa purificação, na reação de Takai para formação do respectivo iodeto vinílico.

Esquema 39: Preparação do aldeído **77**.

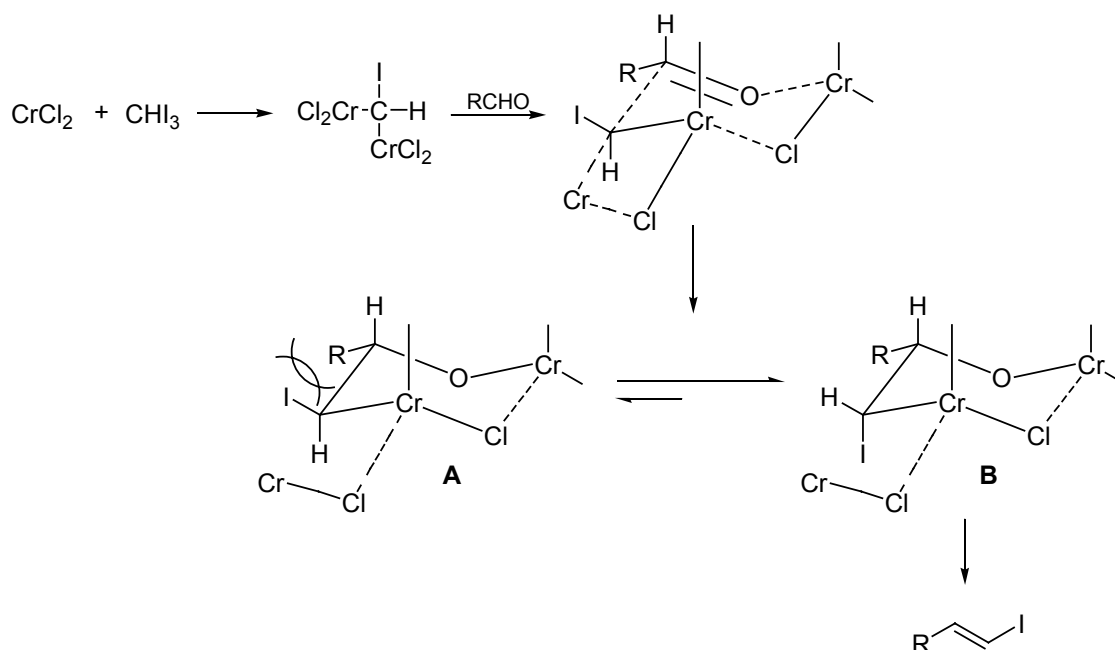


A próxima etapa envolveu a formação do iodeto vinílico **78**, necessário para a etapa chave do acoplamento de Nozaki-Hiyama-Kishi, empregando a metodologia desenvolvida por Takai⁵⁵. A olefinação de Takai consiste na reação de aldeídos com iodofórmio na presença de cloreto de cromo II em THF com homologação de um carbono e formação preferencial de olefinas com geometria *E* (Esquema 40).

O mecanismo dessa reação tem sido interpretado como envolvendo a reação do CrCl_2 com o CHI_3 , formando uma espécie dicromo geminal. Esta espécie se coordena ao aldeído via ligação Cr-O, passando por um estado de transição cíclico do tipo cadeira, levando a formação de um intermediário, em equilíbrio conformacional entre duas espécies, seguida de uma eliminação *syn* estereosseletiva (Esquema 40). A preferência pela geometria *E* está relacionada ao alívio das tensões estéricas entre os grupos R do aldeído e o iodo (Esquema 40).

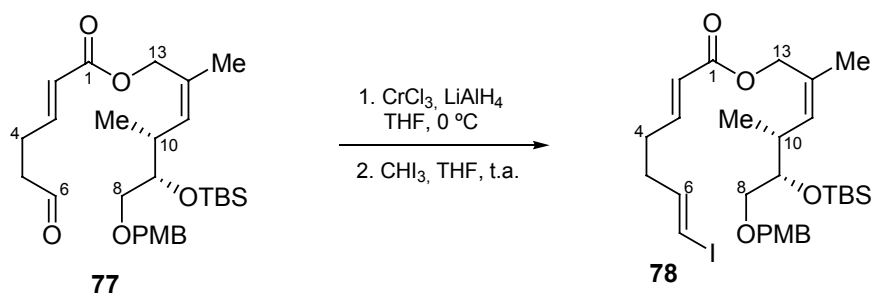
⁵⁴ Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; Vilcachagua, J. D.; Nigsch, F. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2225.

⁵⁵ Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408.

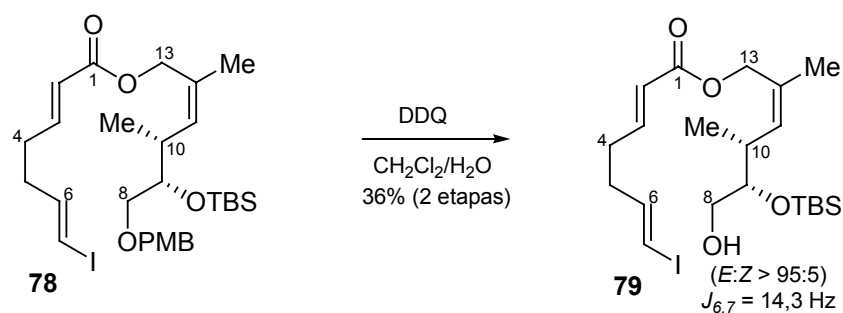
Esquema 40: Mecanismo para formação de iodeto vinílico com geometria *E*.

Na primeira tentativa para obtenção do iodeto vinílico **78**, utilizou-se as condições propostas por Paterson na síntese do elaiolideo⁵⁶, no qual o aldeído **77** foi tratado com 6 eq. de iodoformio em THF e a solução resultante adicionada a uma suspensão sob forte agitação de CrCl_2 (16 eq.) em THF a temperatura ambiente. Após purificação em coluna cromatográfica isolou-se traços do iodeto vinílico desejado, dessa forma, decidimos modificar o procedimento utilizado, uma vez que se verificou que o CrCl_2 da marca Acros que estava sendo utilizado apresentava-se com uma coloração esverdeada, característico de degradação do composto por oxidação e hidratação. Sendo assim, decidimos preparar o CrCl_2 através de redução do CrCl_3 com LiAlH_4 ^{18a}; realizou-se a reação com as mesmas quantidades de reagentes descritas acima (Esquema 41). O produto foi obtido, como verificado por CCD, no entanto, a purificação do mesmo não foi possível, pois notava-se degradação do mesmo pela sílica no final da purificação; dessa forma, resolvemos utilizar o bruto reacional na etapa seguinte da síntese.

⁵⁶ Paterson, I.; Lombart, H.; Allerton, C. M. N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 19.

Esquema 41: Obtenção do iodeto vinílico **78**.

Remoção do grupo PMB com DDQ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ forneceu o álcool **79** em 36% de rendimento referente às etapas de oxidação, olefinação e desproteção, apresentando seletividade $E/Z > 95:5$ determinadas por espectroscopia de RMN de ^1H (Esquema 42).

Esquema 42: Preparação do álcool **79**.

Nessa etapa do trabalho faltava realizar a oxidação do álcool **79**, utilizando TPAP e NMO em CH_2Cl_2 para fornecer o aldeído **80**, que será utilizado no acoplamento NHK intramolecular; fazer a metilação da hidroxila livre e remover o grupo protetor TBS para finalizar a síntese da macrolactona **4**.

Esforços contínuos, em parceria com a aluna de doutorado Fernanda Gadini Finelli, estão sendo realizados para completar a síntese desse composto.

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

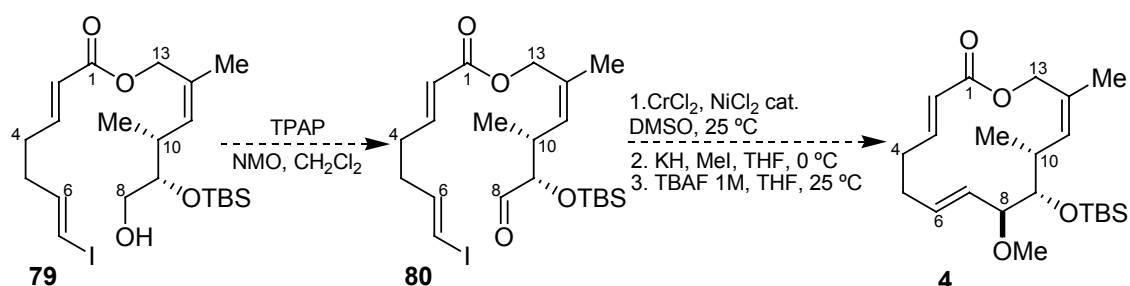
O trabalho de mestrado apresentado constituiu na aplicação de metodologias sintéticas para obtenção de um policetídeo natural dotado de centros estereogênicos e duplas ligações, que além de contribuir muito para minha formação acadêmica como aluno, possibilitou a construção de uma rota sintética eficiente para construção de um protótipo natural que desempenha destacada atividade farmacológica.

As rotas utilizadas para construção dos centros estereogênicos têm em comum a utilização de reações aldólicas mediadas por enolatos de boro ou titânio, oriundos da oxazolidinona de Evans, para obtenção de centros quirais com estereoquímica 1,2-*syn*. Vale ressaltar também a utilização de reações de Horner-Wadsworth-Emmons para formação das duplas ligações.

A última rota citada no trabalho para obtenção da macrolactona se apresentou extremamente eficiente com os compostos obtidos em excelentes rendimentos e elevada seletividade para os centros formados e para as duplas ligações com geometrias *E* e *Z* obtidas.

Espera-se concluir a síntese da macrolactona desejada através do acoplamento intramolecular utilizando reação de Nozaki-Hiyama-Kishi, seguido de metilação da hidroxila primária e remoção do grupo protetor TBS (Esquema 43). Nesse ponto, a reação deverá ser mais investigada com detalhes, pois esperamos que a reação de formação do centro em C8 forneça a estereoquímica desejada para a síntese do produto natural.

Esquema 43: Obtenção da macrolactona 4.



Até o presente momento, desenvolvemos uma rota sintética para a construção do fragmento C1-C13 da macrolactona **4** a partir do álcool alílico (**69**) até o álcool **79** em 14 etapas e rendimento global de 10%.

Após a conclusão e caracterização, pretende-se fazer a publicação da síntese em revista científica conceituada, bem como preparar a cadeia lateral de glutarimida da migrastatina e finalizar a síntese total desse composto.

6. PARTE EXPERIMENTAL

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, acetonitrila, tolueno, benzeno, tetracloreto de titânio (IV) e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetrahydrofurano foi tratado com sódio metálico e benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Metanol foi seco com Mg/I_2 e destilado de $(\text{MeO})_2\text{Mg}$. Acroleína, iodeto de metila, cloreto de propionila e cloreto de oxalila foram destilados imediatamente antes do uso. Peneira molecular foi ativada a 500°C por 6 horas. Os demais reagentes foram utilizados sem prévio tratamento⁵⁶.

6.2. Métodos Cromatográficos

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

As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando-se placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck).

As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP 6890, utilizando-se coluna semi-capilar HP-5 (5% PhMe silicone, 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm). A maioria das análises por CG foram realizadas utilizando-se a seguinte “condição padrão”.

⁵⁶ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals* **1988**, Pergamon Press, 3rd Ed.

Condição padrão para análise por cromatografia gasosa (CG):

T(injetor) = 250 °C; T(detector) = 270 °C; T(inicial) = 150 °C; Tempo(inicial) = 0,33 min.; taxa = 10 °C/min.; T(final) = 200 °C; Tempo(final) = 1,00min.; taxa A = 15 °C/min.; T(final) = 300 °C; Tempo(final) = 4,00 min.; gás de arraste: N₂; detector FID.

6.3. Métodos Espectroscópicos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono (RMN de ¹³C) foram obtidos nos aparelhos Varian Gemini 300 e Varian Inova 500. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal de clorofórmio deuterado em 7,26 ppm para RMN de ¹H e 77,0 para o RMN de ¹³C ou pelo sinal do metanol deuterado em 4,87 ppm para RMN de ¹H e 49,2 para o RMN de ¹³C. A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN de ¹H foi indicada segundo a convenção: oct (octeto), s (singleto), sl (sinal largo), d (duplete), t (triplete), tl (triplete largo), td (triplo duplete), q (quarteto), dd (duplo duplete), ddd (duplo duplo duplete), dt (duplo triplete), ddt (duplo duplo triplete), qt (quinteto), st (sexteto), dst (duplo sexteto), sp (septeto), dsp (duplo septeto) e m (multiplete). Os espectros de infravermelho foram obtidos num aparelho Perkin-Elmer 1600 FTIR, com as frequências de absorção sendo expressas em cm⁻¹. Os ângulos de desvio do plano da luz polarizada (α) foram observados nos Polarímetros Carl Zeiss Jene Polamat A (lâmpada de Hg) e LEP (lâmpada de sódio), utilizando celas de 1 cm, sendo descritos como segue: $[\alpha]_D$ (c (g/100mL), solvente). As conversões das raiais foram feitas através da utilização da seguinte fórmula: $\alpha_{Hg} = 1,17549 (\alpha_{Na})$. Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos no aparelho VGAutoespec-Micromass.

6.4. Reagentes Preparados

Cloreto de propionila³³: Em um balão de duas bocas, equipado com um condensador de refluxo e funil de adição, foram adicionados 11,6 mL (158,0 mmol) de cloreto de tionila, mantendo-se sob refluxo. Adicionou-se, durante um período de uma hora, 10,0 mL (134,0 mmol) de ácido propiônico por meio do funil de adição. Os gases foram absorvidos em solução aquosa de NaOH.

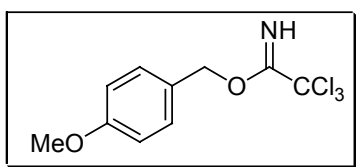
Ao término da adição do ácido, a mistura reacional foi mantida sob refluxo por 1,5 horas. O produto foi purificado por microdestilação.

P.E.: 77-79 °C (lit. P.E. 77-79 °C)³³.

di-*n*-butilborotriflato (*n*-Bu₂OTf)³⁶: À terça parte de 6,1 mL (68,90 mmol) de ácido trifílico adicionou-se 16,8 mL (68,90 mmol) de tributilborana e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e atmosfera inerte, a 50 °C, observando-se evolução de gases. O restante do ácido trifílico foi adicionado, gota a gota, e a mistura reacional foi mantida nesta temperatura, sob agitação, por 2 horas.

Destilação a pressão reduzida (60 °C/ 2 mmHg) forneceu o di-*n*-butilborotriflato em 84% de rendimento.

Tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila³¹: A uma solução de 5,27 g (41,5



mmol) do álcool *p*-metoxibenzílico em 50 mL de CH₂Cl₂ adicionou-se 50 mL de uma solução aquosa de hidróxido de potássio 50% e 712,9 mg (2,1 mmol) de hidrogenossulfato de tetra *n*-butilamônio. A mistura reacional resultante foi mantida sob vigorosa agitação a -15 °C. Após cinco minutos, adicionou-se, gota a gota, 5,0 mL (49,80 mmol) de tricloroacetoneitrila,

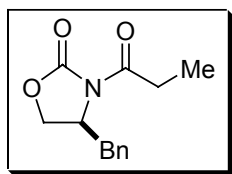
mantendo-se a agitação nessa temperatura por 30 minutos. Transcorrido este período a mistura reacional foi levada a 25 °C, permanecendo sob agitação por mais 30 minutos. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (2 X 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador e o produto utilizado sem prévia purificação.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3,82 (s, 3H); 5,23 (s, 2H); 6,91 (d, *J*=8,8 Hz, 2H); 7,38 (d, *J*=8,8 Hz, 2H); 8,34 (s, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 55,1; 70,6; 114,0; 127,6; 129,9; 160,0; 162,9.

IV (filme, cm⁻¹):3340, 3039, 3002, 2961, 2936, 1661, 1611, 1513, 1462, 1380, 1309, 1247, 1083.

(S)-4-benzil-3-propioniloxazolidin-2-ona (51)³²: A uma solução de 4,75g



(26,8 mmol) de (52) em 85 mL de THF a -78 °C, adicionou-se, gota a gota, 18,8 mL (27,1 mmol) de uma solução 1,48M de *n*-BuLi em hexano, por um período de aproximadamente 15 minutos, seguido pela adição de 2,6 mL (29,5 mmol) de cloreto de propionila. A solução resultante foi mantida sob agitação por 30 minutos a -78 °C e posteriormente a temperatura ambiente por mais duas horas. O excesso de cloreto de propionila foi consumido pela adição de 17 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl. A fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador a pressão reduzida e a solução resultante extraída com duas porções de 25 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com 20 mL de solução aquosa de NaOH 1,0 M e 20 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. Obtiveram-se 5,29 g do

produto, após recristalização em hexano, correspondendo a um rendimento de 85%. $R_f = 0,43$ (40% de AcOEt/hexano), $[\alpha]_D^{20} = +100,5$ (1,01, EtOH).

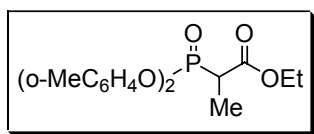
RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 1,21 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); 2,78 (dd, $J=13,3$ e 9,7 Hz, 1H); 2,92 - 3,02 (m, 2H); 3,32 (dd, $J=13,3$ e 3,2 Hz, 1H); 4,16 - 4,24 (m, 2H); 4,64 - 4,72 (m, 1H); 7,21 - 7,38 (m, 5H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 8,26; 29,2; 37,9; 55,1; 66,2; 127,3; 128,9; 129,4; 135,3; 153,5; 174,1.

IV (KBr , cm^{-1}): 3031, 2986, 2940, 1779, 1693, 1361, 1241, 1219, 1079.

(HRMS) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3$: 233,1052. Encontrado: 233,1051.

2-((bis(*o*-toliloxi))fosforil)propanoato de etila (55**):** 21,0 g (0,10 mol) de 2-



fosfonopropionato de trietila (**63**) foram resfriados a 0 °C e agitados, enquanto 52,1 g (0,25 mol) de PCl_5 eram adicionados; uma reação exotérmica com liberação de MeCl foi observada. A mistura foi agitada por 1 h a 25 °C e depois por mais 7 horas a 75 °C. Destilação a vácuo removeu o POCl_3 e o excesso de PCl_5 da reação.

O dicloreto **64** formado foi então dissolvido em 100 mL de benzeno e tratado a 0 °C com uma solução de 18,4 g (0,17 mol) de *o*-cresol e 22,0 g (0,17 mol) de DIPEA em 150 mL de benzeno. Após a adição dos reagentes a mistura reacional foi levada a 25 °C, que permaneceu por um período de 1 hora, quando o solvente foi evaporado e o resíduo filtrado. Purificação por cromatografia *flash* (AcOEt:hexano 20%) forneceu 27,0 g do éster fosfonato **55** em 75% de rendimento.

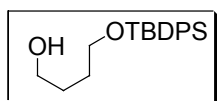
RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1,25 (t, $J=7,32$ Hz, 3H); 1,69 (dd, $J=21,6$ e 7,32 Hz, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 3,43 (dq, $J=21,6$ e 7,32 Hz); 4,22 (q, $J=7,32$ Hz, 2H); 7,03 - 7,31 (m, 8H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 11,8; 13,9; 16,2; 39,1; 40,9; 61,7; 120,0; 120,1; 120,2; 125,0; 126,9; 129,1; 129,2; 129,3; 131,3; 148,9; 149,0; 168,7; 168,8.

IV (filme, cm⁻¹): 3059, 2983, 2943, 1737, 1585, 1492, 1168, 942.

6.5. Compostos Preparados e Caracterizações

4-(*tert*-butildifenilsililoxi)butan-1-ol (40): A uma solução de 888,0 mg



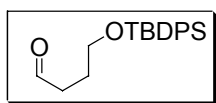
(22,19 mmol) de NaH (60% em óleo mineral) em 30 mL de THF, sob fluxo contínuo de argônio e a 0 °C, adicionou-se 2,00 g (22,19 mmol) de 1,4-butanodiol (**36**). A mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos e em seguida adicionou-se 3,90 mL (14,8 mmol) de TBDPSCl, que permaneceu por 45 minutos e então adicionou-se 100 mL de éter etílico e 50 mL de solução saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, depois seca com MgSO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador. Purificação por cromatografia *flash* (AcOEt:hexano 50%) forneceu 43,9 g de **40** em 90% de rendimento.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1,06 (s, 9H); 1,68 (m, 4H); 2,90 (sl, 1H); 3,67 (t, *J*=5,9 Hz, 2H); 3,70 (t, *J*=5,9 Hz, 2H); 7,35 - 7,48 (m, 6H); 7,65 - 7,72 (m, 4H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 19,1; 26,7; 29,2; 29,6; 62,6; 63,9; 127,6; 129,6; 133,5; 135,5.

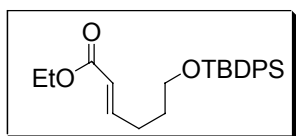
IV (filme, cm⁻¹): 3346, 3068, 2932, 2654, 1427, 1116.

4-(*tert*-butildifenilsililoxi)butanal (41): Adicionou-se em um balão de 250



mL, 35,0 mL de CH_2Cl_2 e 1,47 mL (16,84 mmol) de cloreto de oxalila previamente destilado. Resfriou-se a solução a -78°C e adicionou-se, gota a gota, 2,66 mL (37,42 mmol) de DMSO. A mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos e adicionou-se 4,39 g (13,36 mmol) do álcool **40** em 20,0 mL de CH_2Cl_2 . Após 30 minutos, adicionou-se, gota a gota, 9,31 mL (66,81 mmol) de trietilamina, permanecendo sob agitação por mais 1 hora a -78°C . Retirou-se o banho e a reação foi diluída em 150 mL de éter etílico e lavada com 15 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas, sendo a aquosa extraída com 3 porções de 15 mL de éter etílico. As fases orgânicas foram secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas em rotaevaporador. Foi obtido 4,3 g do produto bruto, como um óleo amarelo escuro, em 98% de rendimento.

(*E*)-6-(*tert*-butildifenilsililoxi)hex-2-enoato de etila (42): A uma solução de



5,81 g (16,03 mmol) do fosfonato **37** em 200 mL de THF a 0°C foram adicionados 0,64 g (16,03 mmol) de NaH. Após agitação por 1 hora a 0°C , uma solução de 4,30 g (13,36 mmol) do aldeído **41** foi adicionada a mistura, que permaneceu sob agitação por uma noite. A reação foi tratada com adição de 50 mL de solução saturada de NH_4Cl . Em seguida as fases foram separadas e a aquosa foi extraída com duas porções de 15 mL de AcOEt . As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas em rotaevaporador, fornecendo 4,53 g do éster α,β -insaturado **42** em 90% de rendimento como um óleo amarelo.

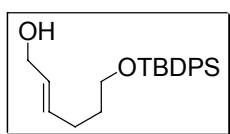
RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1,09 (s, 9H); 1,31 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,74 (qt, $J=7,0$ Hz, 2H); 2,35 (q, $J=7,0$ Hz, 2H); 3,71 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 4,21

(q, $J=7,0$ Hz, 2H); 5,85 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 7,02 (dt, $J=15,4$ e 7,0 Hz, 1H); 7,41 (m, 6H); 7,68 (m, 4H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 14,2; 19,1; 26,8; 28,6; 30,8; 60,0; 62,8; 121,4; 127,6; 129,6; 133,7; 135,5; 148,8; 166,6.

IV (filme, cm^{-1}): 3079, 2931, 2896, 1752, 1110.

(*E*)-6-(*tert*-butildifenilsililo)hex-2-en-1-ol (43**):** A uma solução de 42,3 g



(11,06 mmol) do éster α,β -insaturado **42** em 80 mL de CH_2Cl_2 a -23°C , adicionou-se, gota a gota, 4,44 mL (24,88 mmol) de DIBAL-H. Após 1 hora a reação foi levada a 0°C

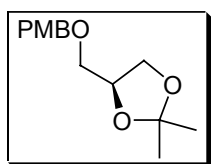
e adicionou-se 20 mL de AcOEt, deixando sob agitação por 30 minutos. O banho de gelo foi removido e adicionou-se solução saturada de tartarato de sódio e potássio, permanecendo sob agitação por mais 2 horas. As fases foram separadas e a aquosa extraída com três porções de 10 mL de CH_2Cl_2 , as fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas em rotaevaporador, fornecendo 3,60 g do álcool alílico **43** em 92% de rendimento como um óleo incolor.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1,07 (s, 9H); 1,66 (q, $J=6,2$ Hz, 2H); 2,12 - 2,25 (m, 2H); 3,68 (t, $J=6,2$ Hz, 2H); 4,07 (d, $J=4,8$ Hz, 2H); 5,56 - 5,74 (m, 2H); 7,35 - 7,48 (m, 6H); 7,65 - 7,72 (m, 4H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 19,2; 26,8; 28,4; 34,9; 63,1; 63,8; 127,6; 129,2; 129,5; 132,8; 134,0; 135,6.

IV (filme, cm^{-1}): 3395, 3068, 2927, 2854, 1433, 1112.

(S)-4-((4-metoxibenziloxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (47): Para 1,3 g



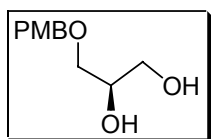
(11 mmol) de *S*-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (**46**) em 25 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado 4,68 g (16,6 mmol) de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila e 0,13 g (0,57 mmol)

de ácido canforsulfônico. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, a temperatura ambiente, por 12 horas. Transcorrido este período, a mistura reacional foi diluída em 200 mL de éter etílico e lavada com soluções aquosas saturadas de NaHCO₃ (2 x 50 mL), NaCl (50 mL) e água destilada (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. Em seguida, foi feita uma nova lavagem com hexano gelado para separar o precipitado da reação. Purificação através de cromatografia flash, utilizando como sistema eluente hexano/AcOEt 90%, forneceu o produto como um óleo amarelo em 90% de rendimento.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1,36 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 3,44 (dd, $J=9,9$ Hz e 5,9 Hz, 1H); 3,53 (dd, $J=9,9$ e 5,9 Hz, 1H); 3,72 (dd, $J=8,2$ e 6,4 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,05 (dd, $J=8,2$ e 6,4 Hz, 1H); 4,28 (apqt, $J=5,9$ Hz, 1H); 4,48 (d, $J=11,7$ Hz, 1H); 4,53 (d, $J=11,7$ Hz, 1H); 6,68 (d, $J=8,6$ Hz, 2H); 7,26 (d, $J=8,6$ Hz, 2H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 26,0; 27,4; 55,8; 67,4; 71,3; 73,7; 75,3; 109,8; 114,2; 129,8; 130,4; 159,6.

(R)-3-(4-metoxibenziloxi)propano-1,2-diol (48): A uma solução de 1,0 g



(4,06 mmol) do acetnídeo **47** em 80 mL de MeOH adicionou-se 3,0 g de MgSO₄ e 200 mg de resina Dowex 50WX8-200. A mistura reacional foi mantida sob agitação

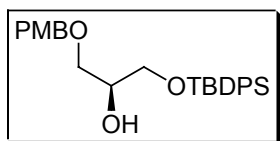
magnética, atmosfera de argônio e refluxo por um período de 15 horas.

Transcorrido este período a resina foi removida por filtração em celite, lavando-se com MeOH. Em seguida, o solvente foi evaporado em rotaevaporador e o produto foi obtido como um óleo incolor em 95% de rendimento, após purificação por cromatografia *flash*, utilizando hexano:AcOEt 80% como sistema eluente.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2,10 (sl, 2H); 3,54 (dd, *J*=12,1 e 5,3 Hz, 2H); 3,66 (dd, *J*=12,1 e 5,5 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,88 (m, 1H); 4,49 (s, 2H); 6,89 (d, *J*=8,6 Hz, 2H); 7,25 (d, *J*=8,6 Hz, 2H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 55,2; 63,9; 70,7; 71,3; 73,1; 113,8; 129,4; 129,7; 159,3.

(S)-1-(4-metoxibenziloxi)-3-(*tert*-butildifenilsililoxi)propan-2-ol (49): Para



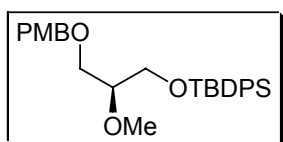
450 mg (2,12 mmol) do diol **48** em 15 mL de CH₂Cl₂ sob agitação e fluxo de argônio, adicionou-se 183 mg (2,69 mmol) de imidazol, mantendo a reação a -5 °C. Em

seguida, adicionou-se 0,60 mL (0,73 mmol) de TBDPSCl e manteve-se a agitação por 3 horas. Transcorrido o período adicionou-se solução saturada de NaCl à reação e foram feitas três extrações de 10 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador, que após purificação por cromatografia em coluna, utilizando hexano:AcOEt 80% como sistema eluente, forneceu o produto como um óleo amarelo em 92% de rendimento.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1,06 (s, 9H); 1,80 (sl, 1H); 3,54 (m, 2H); 3,71 (d, *J*=5,5 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,91 (apqt, *J*=5,5 Hz, 1H); 4,47 (s, 2H); 6,86 (d, *J*=8,4 Hz, 2H); 7,06 (d, *J*=8,4 Hz, 2H); 7,38 (m, 6H); 7,65 (m, 4H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 19,3; 26,9; 55,2; 64,8; 70,6; 70,7; 73,0; 113,6; 127,6; 129,2; 129,6; 129,9; 133,0; 135,4; 159,0.

(S)-(3-(4-metoxibenziloxi)-2-metoxipropoxi)(*tert*-butil) difenilsilano (50):

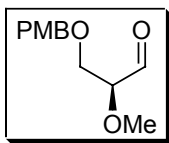


A uma suspensão de 168 mg de KH (4,20 mmol) em 30 mL de THF a 0 °C e atmosfera de argônio, foi adicionada uma solução de 650 mg do álcool **49** (1,40 mmol) em 30 mL de THF por meio de cânula. Após cinco minutos, 596,1 mg de iodeto de metila (4,2 mmol) foram adicionados lentamente à mistura reacional e esta ficou sob agitação, fluxo de argônio e a 0 °C por 45 minutos. Em seguida, foi adicionada lentamente solução aquosa saturada de NaCl e fez-se extração com éter etílico (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em rotaevaporador. Cromatografia em coluna, utilizando hexano:AcOEt 90% como sistema eluente, foi utilizada com o intuito de purificar o produto, que se apresentou como um óleo amarelo em 90% de rendimento.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1,08 (s, 9H); 3,42 (s, 3H); 3,48 - 3,60 (m, 1H); 3,65 - 3,73 (m, 1H); 3,77 (d, *J*=5,1 Hz, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,49 (d, *J*=11,6 Hz, 1H); 4,54 (d, *J*= 11,6 Hz, 1H); 6,89 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H); 7,24 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H); 7,39 (m, 6H); 7,65 (m, 4H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 19,3; 26,9; 55,2; 58,0; 62,8; 69,4; 73,0; 80,9; 113,6; 127,5; 129,1; 129,5; 130,2; 133,3; 135,4; 158,9.

(S)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metoxipropanal (38): A uma solução de 500,0

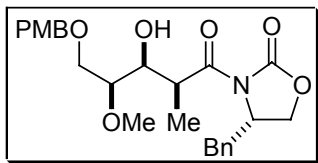


mg do éter **50** (1,08 mmol) em 10 mL de THF, sob agitação e a temperatura ambiente, adicionou-se 2,16 mL de uma solução 1 M de TBAF em THF (2,16 mmol). A reação permaneceu por 6

horas e então adicionou-se 10 mL de água destilada. Em seguida foram feitas três extrações de 10 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi evaporado. O produto foi purificado através de cromatografia *flash*, utilizando hexano:AcOEt 90% como fase móvel, obtendo-se um óleo amarelo claro em 79% de rendimento.

Adicionou-se em um balão de 15 mL, 2,6 mL de CH₂Cl₂ e 0,11 mL (1,26 mmol) de cloreto de oxalila previamente destilado. Resfriou-se a solução a -78 °C e adicionou-se, gota a gota, 0,19 mL (2,58 mmol) de DMSO. A mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos e adicionou-se 0,22 g (1,00 mmol) do álcool primário obtido em 1,0 mL de CH₂Cl₂. Após 30 minutos, adicionou-se, gota a gota, 0,70 mL (5,00 mmol) de trietilamina, sendo a suspensão lentamente levada à temperatura de 0 °C, permanecendo sob agitação por mais 2 horas. Retirou-se o banho e a reação foi diluída em 13 mL de éter etílico e lavada com 1,8 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl. As fases foram separadas, sendo a aquosa extraída com 3 porções de 4 mL de éter etílico. As fases orgânicas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas em rotaevaporador. Foi obtido 0,22 g do produto bruto, como um óleo amarelo, em 98% de rendimento.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3,52 (s, 3H); 3,70 – 3,79 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,48 (d, *J*=11,6 Hz, 1H); 4,49 (d, *J*=11,6 Hz, 1H); 6,87 (d, *J*=8,6 Hz, 2H); 7,23 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 9,67 (s, 1H).

(S)-3-((2S,3S,4S)-5-(4-metoxibenzi-loxi)-3-hidroxi-4-metoxi-2-**metilpentanoil)-4-benziloxazolidin-2-ona (53):** Em um balão de duas bocas,de 250 mL dissolveu-se 244,9 mg (1,05 mmol) da oxazolidinona **51** em 1,0 mL de CH₂Cl₂. Um

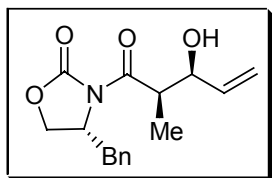
termômetro foi introduzido pelo septo de borracha e a solução resfriada a -5 °C, utilizando um banho de gelo/NaCl. À solução resfriada foi adicionado 0,34 mL (1,57 mmol) de dibutilborotri-flato, seguido da adição de 0,31 mL (1,78 mmol) de DIPEA, gota a gota, tomando-se o cuidado de manter a temperatura interna do balão abaixo de 3 °C. O banho de gelo/NaCl foi substituído por um banho de gelo seco e acetona. Quando a temperatura interna do balão atingiu uma temperatura inferior à -65 °C adicionou-se 0,21 g (1,00 mmol) do aldeído **38** em 1 mL de CH₂Cl₂, gota a gota, durante um período de cinco minutos. Após 20 minutos aumentou-se a temperatura para 0 °C e agitou-se por 5 horas. A seguir, a reação foi interrompida pela adição de 2,0 mL de solução tampão fosfato (pH=7) e 6,0 mL de metanol. À solução turva resultante adicionou-se 8,0 mL de uma solução de MeOH-H₂O₂ 30% (2:1), mantendo-se a temperatura interna abaixo de 10 °C. Agitou-se a solução resultante por uma hora e evaporou-se em rotaevaporador. O material resultante foi extraído com 3 porções de éter etílico; a fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso (5%) e solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador. Foram obtidos 90,0 mg do aldol **53**, como um óleo amarelo escuro, em 20% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica *flash* utilizando como eluente hexano:AcOEt em gradiente crescente de polaridade.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1,33 (d, *J*=7,0 Hz, 3H); 2,00 (sl, 1H); 2,75 (dd, *J*=13,4 e 9,5 Hz, 1H); 3,22 (dd, *J*=13,4 e 3,3 Hz, 1H); 3,36 (m, 1H);

3,43 (s, 3H); 3,59 (dd, $J=10,2$ e $4,4$ Hz, 1H); 3,74 (dd, $J=10,2$ e $4,4$ Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,98 (m, 2H), 4,10 (m, 2H); 4,46 (d, $J=11,6$ Hz, 1H); 4,47 (d, $J=11,6$ Hz, 1H); 4,60 (m, 1H); 6,85 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 7,10 - 7,40 (m, 7H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 12,8; 37,8; 39,5; 54,9; 55,2; 57,9; 65,9; 68,6; 71,2; 73,1; 80,0; 113,6; 127,1; 128,7; 129,1; 129,2; 129,9; 135,0; 152,5; 158,9; 176,4.

(*R*)-4-benzil-3-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-metilpent-4-enil)oxazolidin-2-ona



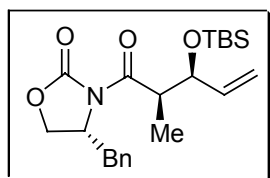
(57): Uma solução de 580 mg (2,48 mmol) da oxazolidinona **51** em 25 mL de CH_2Cl_2 foi resfriada a 0°C sob fluxo de argônio e tratada, gota a gota, com 0,29 mL (2,61 mmol) de TiCl_4 previamente destilado. A

suspensão amarela resultante foi agitada por cinco minutos e então 1,08 mL (6,20 mmol) de DIPEA foi adicionado. A solução marrom avermelhada foi mantida sob agitação magnética a 0°C por 1 hora. A solução do enolato foi então resfriada a -78°C e 0,25 mL (3,72 mmol) de acroleína previamente destilada foram adicionados gota a gota. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética a -78°C por 1 hora e em seguida foi levada a 0°C e interrompida pela adição de 5,0 mL de solução saturada de NH_4Cl . As duas fases foram filtradas através de celite e então separadas. A fase aquosa foi extraída com três porções de 10 mL de CH_2Cl_2 , e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com soluções saturadas de NaHCO_3 e NaCl , secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (20% de AcOEt :hexano) forneceu 566,9 mg de **57** como um sólido branco em 79% de rendimento.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1,25 (d, $J=7,1$ Hz, 3H); 2,42 (sl, 1H); 2,80 (dd, $J=13,2$ e 10,0 Hz, 1H); 3,27 (dd, $J=13,2$ e 3,4 Hz, 1H); 3,88 (dq, $J=7,1$ e 6,4 Hz, 1H); 4,18 - 4,25 (m, 2H); 4,50 (m, 1H); 4,71 (m, 1H); 5,23 (dt, $J=11,2$ e 1,5 Hz, 1H); 5,36 (dt, $J=17,2$ e 1,5 Hz, 1H); 5,85 (ddd, $J=17,2$; 11,2 e 6,4 Hz, 1H); 7,18 - 7,40 (m, 5H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 11,1; 37,8; 42,5; 55,1; 66,2; 72,5; 116,1; 127,2; 128,8; 129,2; 134,8; 137,1; 152,9; 176,3.

(R)-4-benzil-3-((2R,3S)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpent-4-

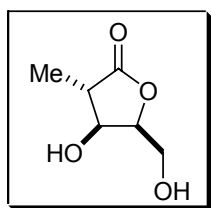


enol)oxazolidin-2-ona 61: Para 100 mg (0,34 mmol) do álcool **57** em 3 mL de CH₂Cl₂, adicionou-se 0,05 mL (0,40 mmol) de 2,6-lutidina, mantendo-se a temperatura a 0 °C, em seguida, adicionou-se à mistura, 0,09 mL (0,37

mmol) de TBSOTf. Após 20 minutos, 8,0 mL de H₂O foram adicionados para interromper a reação e a mistura foi extraída com três porções de éter etílico. O extrato orgânico foi lavado com 3 mL de solução aquosa de HCl 1% gelado, 3 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 3 mL de NaCl. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e evaporado sob vácuo. O produto foi purificado através de cromatografia *flash* (10% de AcOEt:hexano) fornecendo 135 mg de **61** em 89% de rendimento como um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0,01 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 1,25 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); 2,77 (dd, $J=13,2$ e 10,0 Hz, 1H); 3,28 (dd, $J=13,2$ e 3,4 Hz, 1H); 3,88 (dq, $J=7,1$ e 6,4 Hz, 1H); 4,10 - 4,18 (m, 2H); 4,43 (m, 1H); 4,70 (m, 1H); 5,23 (dt, $J=11,2$ e 1,5 Hz, 1H); 5,36 (dt, $J=17,2$ e 1,5 Hz, 1H); 5,85 (ddd, $J=17,2$; 11,2 e 6,4 Hz, 1H); 7,18 - 7,40 (m, 5H).

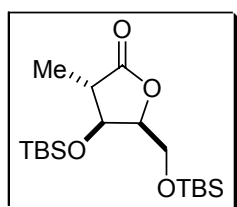
RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): -5,0; -4,3; 12,6; 18,2; 25,7; 37,8; 44,1; 55,6; 65,9; 75,1; 115,6; 127,2; 128,8; 129,3; 135,2; 139,0; 153,0; 174,4.

(3*S*,4*S*,5*S*)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metil-diidrofuran-2(3*H*)-ona (58):

Para uma solução de 445,4 mg (3,802 mmol) de NMO em 39 mL de acetona:água (8:1), a 0 °C, foram adicionados 0,87 mL (0,173 mmol) de OsO₄. Após 5 minutos uma solução de 1,00 g (3,456 mmol) da olefina **57** em 10 mL de acetona foi adicionada a solução via cânula. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 10 horas a 0 °C e então 10 mL de uma solução de Na₂S₂O₅ 45% foi adicionada e a mistura permaneceu agitando por mais 40 minutos. Transcorrido este período, filtrou-se a mistura reacional em celite e em seguida o solvente foi evaporado; lavou-se com solução saturada de NaCl e fez-se três extrações de 7 mL de AcOEt. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada. O produto foi purificado através de cromatografia *flash*, utilizando hexano:AcOEt 50% como sistema eluente, obtendo-se 180 mg de um óleo incolor em 40% de rendimento.

RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 1,31 (d, *J*=7,3 Hz, 3H); 2,66 (dq, *J*=8,8 e 7,3 Hz, 1H); 3,72 (dd, *J*=12,8 e 4,6 Hz, 1H); 3,94 (dd, *J*=12,8 e 2,4 Hz, 1H); 4,01 (dd, *J*=8,8 e 7,3 Hz, 1H); 4,18 (ddd, *J*=7,3; 4,6 e 2,4 Hz, 1H).

RMN-¹³C (CD₃OD, 75 MHz) δ (ppm): 12,8; 44,9; 61,4; 74,7; 86,0; 179,3.

(3*S*,4*S*,5*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-

metil-dihidrofuran-2(3*H*)-ona (60): A uma solução de 362 mg (2,48 mmol) da lactona **58** em 10 mL de CH₂Cl₂ a 0 °C, foram adicionados 0,69 mL (5,94 mmol) de 2,6-lutidina e 1,25 mL (5,45 mmol) de trifluorometanossulfonato de *t*-butildimetilsilila. Após 20 minutos, 20 mL de H₂O foram adicionados para interromper a reação e a mistura foi extraída com três porções de 10 mL de éter etílico. O extrato orgânico foi lavado com 12 mL de solução aquosa de

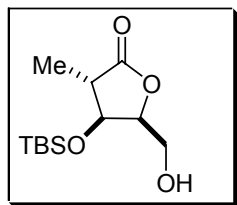
HCl 1% gelado, 12 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 12 mL de salmoura. O extrato aquoso proveniente das lavagens foi extraído com éter etílico. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO_4 , filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt:hexano 5%) forneceu 807,4 mg da lactona protegida **60** como um óleo incolor em 87% de rendimento.

RMN- ^1H (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, $J=12,1$ e 2,6 Hz, 1H); 3,92 (dd, $J=12,1$ e 2,2 Hz, 1H); 4,1 (dt, $J=6,6$ e 2,2 Hz, 1H); 4,20 (dd, $J=8,1$ e 6,6 Hz, 1H).

RMN- ^{13}C (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.

IV (filme, cm^{-1}): 2956, 2931, 2855, 1783, 1470, 1262, 1124, 1047, 839.

(3S,4S,5S)-4-(tert-butildimetilsililoxi)-5-(hidroximetil)-3-metil-

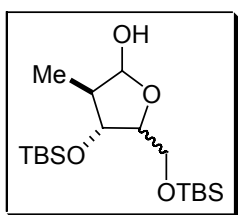


diidrofuran-2(3H)-ona **62:** Para uma solução de 84,1 mg (0,72 mmol) de NMO em 5 mL de acetona:água (8:1), a 0 °C, foram adicionados 0,22 mL (0,04 mmol) de OsO_4 . Após 5 minutos uma solução de 140,0 mg (0,36 mmol) da olefina **61** em 2,0 mL de acetona foi adicionada a solução via cânula. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 10 horas a 0 °C e então 3 mL de uma solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 45% foi adicionada e a mistura permaneceu agitando por mais 40 minutos. Transcorrido este período, filtrou-se a mistura reacional em celite e em seguida o solvente foi evaporado. O composto bruto foi lavado com solução saturada de NaCl e fez-se três extrações de 2 mL de AcOEt. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada. O produto

foi purificado através de cromatografia *flash*, utilizando hexano:AcOEt 8:2 como sistema eluente, fornecendo um óleo incolor em 38% de rendimento.

RMN-¹H (CDCl₃, 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 (sl, 1H); 3,67 (d, $J=13,0$ Hz, 1H); 3,98 (d, $J=13,0$ Hz, 1H); 4,14 (m, 2H).

(3*S*,4*S*,5*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-



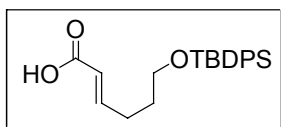
metil-tetraidrofuran-2-ol (54): A uma solução de 430 mg (1,15 mmol) da lactona protegida **60** em 2,5 mL de tolueno seco, resfriada a -78 °C, adicionou-se 0,38 mL (2,30 mmol) de uma solução de DIBAL-H 1,0 M em tolueno, gota a

gota, por um período de 15 minutos. A mistura reacional permaneceu a -78 °C sob agitação por 2 horas e subseqüentemente adicionou-se solução de tartarato de sódio e potássio. A mistura heterogênea foi agitada por 20 minutos e filtrada em celite, seguida de extrações (2 x 2 mL) com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas. Purificação por cromatografia *flash* (AcOEt:hexano 10%) forneceu 120 mg do produto que se apresentou como um óleo incolor em rendimento de 28% e o material de partida que não reagiu foi recuperado.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0,04 – 0,16 (m, 12H), 0,86 – 0,96 (m, 18H); 1,0 – 1,09 (m, 3H); 2,12 – 2,22 (m, 1H); 3,59 – 3,82 (m, 2H); 3,91 – 3,97 (m, 1H); 4,02 – 4,23 (m, 1H); 5,02 – 5,14 (m, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): -5,5; -5,5; -5,3; -5,4; -4,7; -4,7; -4,4; -4,3; 11,4; 15,0; 17,8; 18,3; 18,4; 25,7; 25,8; 48,3; 49,8; 62,8; 63,4; 76,5; 78,6; 78,6; 86,3; 86,9; 100,2; 104,2.

IV (filme, cm⁻¹): 3419, 2959, 2931, 2858, 1471, 1257, 1101.

Ácido (*E*)-6-(*tert*-butildifenilsililoxi)hex-2-enóico (65):

1^a. condição: Para 364,0 mg do éster α,β -insaturado **42** foi adicionado 6 mL de uma solução de NaOH 3,0N em metanol. A reação foi deixada sob agitação por 48 horas a temperatura ambiente e neutralizada pela adição de ácido cítrico, secada com MgSO₄, filtrada e evaporada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica forneceu o ácido carboxílico desejado em 63% de rendimento.

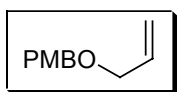
2^a. condição: A uma solução de 3,43 g (17,5 mmol) de ácido dietil-2-fosfonoacético (**68**) em 200 mL de THF a 0 °C foram adicionados 1,61 g (40,25 mmol) de NaH em óleo mineral. Após agitação por 30 minutos a 0 °C, uma solução de 4,76 g (14,58 mmol) do aldeído **41** foi adicionada a mistura, que permaneceu sob agitação por uma noite. A reação foi tratada com adição de 50 mL de NH₄Cl; em seguida as fases foram separadas e a aquosa foi extraída com duas porções de 15 mL de AcOEt. As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas em rotaevaporador, fornecendo 2,69 g do ácido carboxílico α,β -insaturado **65** em 52% de rendimento como um óleo amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1,11 (s, 9H); 1,75 (m, 2H); 2,40 (ap. q, $J=7,0$ Hz, 2H); 3,74 (m, 2H); 5,88 (d, $J=15,7$ Hz, 1H); 7,14 (dt, $J=15,7$ e 7,0 Hz, 1H); 7,74 – 7,39 (m, 10H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 19,3; 26,9; 28,8; 30,8; 62,9; 120,8; 127,5; 129,5; 133,6; 135,4; 151,6; 171,6.

IV (filme): 3067, 2932, 2854, 1695, 1651, 1423, 1263, 1112, 823, 736, 704.

1-(aliloximetil)-4-metoxibenzeno (70): Para 2,7 mL (40 mmol) de álcool

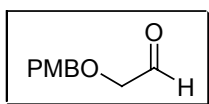


alílico (**69**) em 50 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado 9,3 g (33,2 mmol) de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila e 0,3 g (1,14 mmol) de ácido canforsulfônico à temperatura ambiente. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 18 horas, diluída com 200 mL de éter etílico e extraída com soluções aquosas de NaHCO_3 , (2 X 50 mL) e salmoura (1 X 50 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 10%) forneceu 6,7 g do álcool alílico protegido **70** em 94% de rendimento como um óleo amarelo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 3,80 (s, 3H); 4,00 (dt, $J=5,5$ Hz, $J=1,5$ Hz, 2H); 4,45 (s, 2H); 5,19 (ddt, $J=10,2$; 1,8 e 1,1 Hz, 1H); 5,29 (ddt, $J=17,2$; 1,8 e 1,5 Hz, 1H); 5,93 (ddt, $J=17,2$; 10,2 e 5,5 Hz, 1H); 6,87 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 7,27 (d, $J=8,8$ Hz, 2H).

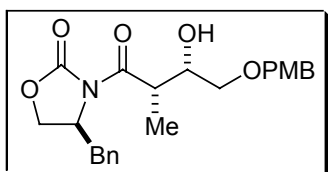
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 55,3; 70,9; 71,8; 113,7; 116,9; 129,2; 130,2; 134,7; 159,0.

2-(4-metoxibenziloxi)acetaldeído (67): Para uma solução de 2,03 g (11,41



mmol) de **70** e 5,35 g (25,11 mmol) de NaIO_4 em éter- H_2O (112,8 mL; 1:1) foi adicionado 3,84 mL de OsO_4 (solução 0,02M em *t*-BuOH). Após agitação por 12 horas a 25 °C foram adicionados 60 mL de H_2O . A fase etérea foi separada e a fase aquosa foi extraída com 5 porções de 60 mL de éter etílico. A fase orgânica combinada foi secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob vácuo para fornecer 1,42 g do aldeído **67** em 69% de rendimento como um óleo amarelo. $R_f = 0,41$ (hexano/AcOEt 30%).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 3,81 (s, 3H); 4,07 (s, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,89 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 7,28 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 9,70 (s, 1H).

(S)-3-((2S,3S)-4-(4-metoxibenziloxy)-3-hidroxi-2-metilbutanoil)-4-benziloxazolidin-2-ona (71):

benziloxazolidin-2-ona (71): Uma solução de 1,41 g (6,05 mmol) de *N*-propionil oxazolidinona **(S)-(+)-51** foi dissolvida em 17 mL de diclorometano, sob atmosfera de argônio e um fio de NiCr-NiAl conectado a um termômetro digital (Type K Thermocouple) foi introduzido pelo septo de borracha. A solução foi resfriada a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ e a esta solução adicionado via seringa 1,83 mL (7,26 mmol) de di-*n*-butilborotriflato seguido por 1,09 mL (7,86 mmol) de trietilamina, gota a gota tendo-se o cuidado de manter a temperatura interna abaixo de $+3\text{ }^{\circ}\text{C}$ (a solução tornou-se esverdeada durante a adição do dibutilborotriflato e amarela durante a adição da trietilamina). O banho foi então substituído por um banho de gelo seco e acetona. Quando a temperatura interna estava abaixo de $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1,17 g (6,54 mmol) do aldeído **67** em 13 mL de diclorometano (solução 0,5 M), foi adicionado gota a gota durante um período de 5 minutos. A solução foi deixada sob agitação a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos e durante 1 hora em banho de gelo. A reação foi interrompida pela adição de 9,0 mL de tampão fosfato pH=7,0 e 27 mL de metanol. À solução turva resultante foi adicionado 36 mL de metanol- H_2O_2 30% 2:1 mantendo a temperatura interna abaixo de $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solução resultante foi deixada sob agitação durante 1 hora e o material volátil removido em evaporador rotativo ($25\text{--}30\text{ }^{\circ}\text{C}$). O material resultante foi extraído com três porções de 15 mL de éter etílico e o extrato orgânico lavado com 30 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 30 mL de salmoura, secado com MgSO_4 anidro, filtrado e concentrado sob vácuo para fornecer após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt:hexano 30%) 1,99 g do aduto aldol **71** como um óleo incolor em 80% de rendimento, com proporção relativa entre os diastereoisômeros $>95:5$. $R_f = 0,32$; $[\alpha]_D^{20} -40,8$ (c 1,20, CH_2Cl_2)

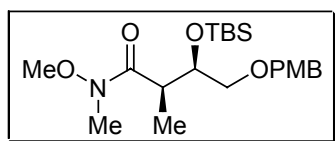
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1,28 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); 2,75 (dd, $J=13,4$ e 9,5 Hz, 1H); 3,23 (dd, $J=13,4$ e 3,1 Hz, 1H); 3,51 (d, $J=5,5$ Hz, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 4,10 (m, 2H); 4,46 (s, 2H); 4,58 (ddd, $J=12,8$, 7,0 e 3,4 Hz, 1H); 6,86 (d, $J=8,4$ Hz, 2H); 7,26 (m, 7H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 12,1; 37,9; 40,2; 55,1; 55,2; 66,0; 70,7; 71,3; 72,9; 113,8; 127,3; 128,9; 129,3; 129,4; 130,0; 135,1; 152,9; 159,2; 176,1.

IV (filme, cm⁻¹): 3485, 3060, 3033, 2935, 2864, 2833, 2359, 1778, 1693, 1609, 1511, 1454, 1383, 1304, 1246, 1210, 1104, 1033, 966, 922, 820, 762, 705.

HRMS calculado para C₂₃H₂₇NO₆ [M⁺]: 413,1838; encontrado: 413,1838

(2*R*,3*R*)-4-(4-metoxibenziloxy)-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-*N*-metoxi-*N*,2-



dimetilbutanamida (72): Para uma suspensão de 1,23 g (12,6 mmol) de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina em 6,5 mL de THF a 0 °C, foi

adicionado 8,8 mL (17,5 mmol) de uma solução 2,0 M de trimetilalumínio em tolueno, observando-se a evolução de gás. A solução resultante foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente e então resfriada a -15 °C (gelo seco e etilenoglicol). Uma solução de 1,49 g (3,60 mmol) da β -hidroxiimida **71** em 6,5 mL de THF foi adicionada lentamente e a mistura resultante foi agitada a 0 °C por duas horas e meia. Esta solução foi transferida para uma mistura de 45 mL de CH₂Cl₂ e 90 mL de HCl aquoso 0,5 N sob agitação vigorosa. Após uma hora a 0 °C a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com três porções de 75 mL de CH₂Cl₂. O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO₄, filtrado e evaporado sob vácuo. TLC (AcOEt/hexano 40%) *R_f* 0,25.

Para uma solução da amida de Weinreb (3,60 mmol, bruto) em 7 mL de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, foi adicionado 0,51 mL (4,41 mmol) de 2,6-lutidina e 0,94 mL (4,07 mmol) de trifluorometanossulfonato de *t*-butildimetilsilila. Após 15 minutos, 15 mL de H_2O foram adicionados para interromper a reação e a mistura foi extraída com três porções de 15 mL de éter. O extrato orgânico foi lavado com 10 mL de solução aquosa de HCl 1% gelado, 10 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 10 mL de salmoura. O extrato aquoso proveniente das lavagens foi extraído com éter. O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO_4 , filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt:hexano 15%) forneceu 0,95 g da amida de Weinreb protegida **72** como um óleo amarelado em 80% de rendimento (2 etapas). R_f 0,54; $[\alpha]_D^{20} +6,5$ (c 2,01, CHCl_3)

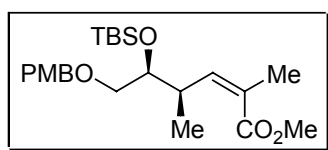
RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 0,04 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 1,16 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); 3,11 (s + m, 4H); 3,4 (dd, $J=10,6$ e 4,4 Hz, 1H); 3,46 (dd, $J=10,3$ e 4,4 Hz, 1H); 3,62 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,05 (dt, $J=9,2$ e 3,7 Hz, 1H); 4,42 (s, 2H); 6,84 (d, $J=8,4$ Hz, 2H); 7,23 (d, $J=8,4$ Hz, 2H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): -4,4; -4,5; 14,5; 18,0; 25,9; 32,0; 41,2; 55,2; 61,2; 66,2; 71,3; 72,5; 113,7; 129,3; 130,6; 159,0; 176,6.

IV (filme, cm^{-1}): 2935, 2850, 1658, 1614, 1587, 1507, 1463, 1388, 1300, 1250, 1179, 1100, 1037, 933, 833, 776.

HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}^+]$: 411,2441; Encontrado 411,2441.

(4*R*,5*S*,*Z*)-6-(4-metoxibenziloxi)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilex-



2-enoato de metila (74): Uma solução 1,2 M de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno (0,07 mL, 0,41 mmol) foi adicionada a uma solução de 100,0

mg (0,24 mmol) da *N*-metoxi-*N*-metilamida **72** em 3,2 mL de THF a 0 °C.

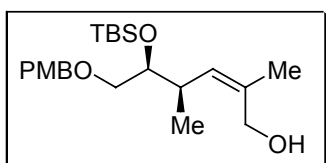
Após 30 minutos, 2 mL de AcOEt foram adicionados cuidadosamente para destruir o excesso de hidreto, seguido da adição de 3 mL de H₂O. Esta solução foi diluída com 7 mL de Et₂O e 4 mL de H₂O. Então, HCl aquoso 1N gelado (5 mL) foram adicionados para dissolver os sais de alumínio e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de éter. O extrato orgânico combinado foi lavado com 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 5 mL de salmoura, secado com MgSO₄, filtrado e evaporado sob vácuo. O aldeído **73** obtido foi utilizado na etapa de acoplamento sem prévia purificação; TLC (AcOEt/hexano 10%) *R_f* 0,45.

A uma solução de 173,9 mg (0,48 mmol) do fosfonato **55** em 7 mL de THF a 0 °C foram adicionados 19,2 mg (0,48 mmol) de NaH 60% em óleo mineral. Após agitação por 30 minutos a 0 °C, uma solução de 84,6 mg (0,24 mmol) do aldeído **73** foi adicionado à mistura, que permaneceu sob agitação por uma noite. A reação foi tratada com adição de 2 mL de NH₄Cl; em seguida as fases foram separadas e a aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de AcOEt. As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas em rotaevaporador, fornecendo 86,2 mg do éster α,β -insaturado **74** em 85% de rendimento como um óleo amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0,02 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,97 (d, *J*=6,7Hz, 3H); 1,27 (t, *J*=7,3Hz, 3H); 1,89 (d, *J*=1,0Hz, 3H); 3,23 – 3,32 (m, 1H); 3,35 (dd, *J*=9,8 e 6,4 Hz, 1H); 3,40 (dd, *J*=9,8 e 4,9 Hz, 1H); 3,78 (aq, *J*=4,9 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,19 (q, *J*=7,3 Hz, 2H); 4,42 (d, *J*=11,6 Hz, 1H); 4,45 (d, *J*=11,6 Hz, 1H); 5,83 (dd, *J*=9,8 e 1,0 Hz, 1H); 6,86 (d, *J*=8,5 Hz, 2H); 7,25 (d, *J*=8,5Hz, 2H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): -4,9; -4,2; 14,2; 14,4; 20,8; 25,9; 36,7; 55,2; 60,1; 72,8; 73,3; 74,5; 113,6; 126,1; 129,2; 130,6; 145,5; 159,0; 168,1.

IV (filme, cm⁻¹): 2926, 1714, 1514, 1250, 1035.

(4*R*,5*S*,*Z*)-6-(4-metoxibenziloxi)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilex-

2-en-1-ol (66): A uma solução de 77,0 mg (0,182 mmol) do éster α,β -insaturado **74** em 2 mL de CH_2Cl_2 a -23°C , adicionou-se, gota a gota, 0,07 mL

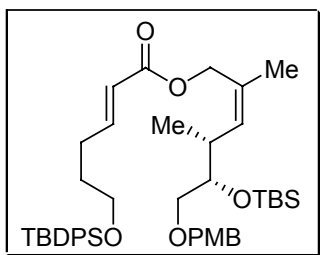
(0,410 mmol) de DIBAL-H. Após uma hora, a reação foi levada a 0°C e adicionou-se 5 mL de AcOEt, deixando sob agitação por 30 minutos. O banho de gelo foi removido e adicionou-se solução saturada de tartarato de sódio e potássio, que permaneceu sob agitação por mais 2 horas. As fases foram separadas e a aquosa extraída com três porções de 5 mL de CH_2Cl_2 , as fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas em rotaevaporador, fornecendo 66,1 mg do álcool alílico **66** em 92% de rendimento como um óleo incolor, após purificação por cromatografia *flash*, utilizando hexano:AcOEt 8:2 como sistema eluente.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0,04 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,92 (s, 9H); 0,98 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,79 (d, $J=1,1$ Hz, 3H); 2,31 (sl, 1H); 2,78 (dq, $J=10,2$ e 6,8 Hz, 1H); 3,38 – 3,57 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,19 (s, 1H); 4,23 (s, 1H); 4,45 (d, $J=11,4$ Hz, 1H); 4,51 (d, $J=11,4$ Hz, 1H); 5,08 (d, $J=10,2$ Hz, 1H); 6,89 (d, $J=8,6$ Hz, 2H); 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 2H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): -4,7; -4,1; 17,5; 18,3; 22,2; 26,0; 35,8; 55,2; 61,7; 72,6; 73,4; 76,2; 113,6; 129,3; 130,0; 130,8; 135,0; 159,0.

IV (filme, cm^{-1}): 3435, 3053, 2927, 2860, 1265, 740.

HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{Si}$ [M^+ (394,2539) – (273,1886)]: 121,0653; Encontrado 121,0643.

(E)-((4*R*,5*S*,*Z*)-6-(4-metoxibenziloxi)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4-

dimetilex-2-enil) 6-(*tert*-butildifenilsililoxi)ex-2-enoato (75):

1^a. condição: 0,033 mL (0,214 mmol) de cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla foram adicionados a uma solução contendo 73,0 mg (0,198 mmol) do ácido carboxílico **65** e 0,030 mL (0,214 mmol) de Et₃N em 2,0 mL de THF a temperatura ambiente. Após 20 horas o solvente foi evaporado e os sólidos foram lavados com cinco porções de 2,0 mL de hexano e filtrados. O solvente foi evaporado e o anidrido bruto utilizado na próxima etapa.

Uma solução de 65,0 mg (0,165 mmol) do álcool **66** e 50,3 mg (0,412 mmol) de DMAP em 4 mL de benzeno foi transferida via cânula para uma solução do anidrido bruto em 11 mL de benzeno. Após 12 horas a reação foi diluída com 10 mL de éter etílico e lavada com 10 mL de solução saturada de NaHCO₃, 10 mL de salmoura, seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel, utilizando hexano:CH₂Cl₂ (8:2) como sistema eluente, obtendo-se 66,4 mg em rendimento de 54% como um óleo amarelo.

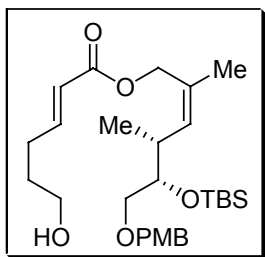
2^a. condição: Adicionou-se em um balão, sob atmosfera de argônio, 20,8 mg (0,101 mmol) de DCC, 1,12 mg (0,009 mmol) de DMAP e 35,6 mg (0,092 mmol) do ácido carboxílico **65** em 2,0 mL de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Por meio de uma cânula, adicionou-se o álcool **66** em 1 mL de CH₂Cl₂. Após o tempo de reação, evaporou-se o solvente e o material foi submetido à purificação através de cromatografia em coluna, utilizando hexano:AcOEt 95:05 como eluente, para fornecer o produto em 98% de rendimento.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0,02 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,95 (d, *J*=6,6 Hz, 3H); 1,05 (s, 9H); 1,64 – 1,74 (m, 5H); 2,32 (dd, *J*=13,7 e

7,0 Hz, 2H); 2,74 – 2,62 (m, 1H); 3,30 (dd, $J=9,5$ e $5,6$ Hz, 1H); 3,39 (dd, $J=9,5$ e $4,8$ Hz, 1H); 3,69 – 3,60 (m, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,37 (d, $J=11,5$ Hz, 1H); 4,44 (d, $J=11,5$ Hz, 1H); 4,58 (d, $J=12,1$ Hz, 1H); 4,72 (d, $J=12,1$ Hz, 1H); 5,29 (d, $J=11,0$ Hz, 1H); 5,83 (d, $J=15,5$ Hz, 1H); 6,86 (d, $J=8,6$ Hz, 2H); 6,97 (dt, $J=15,5$ e $7,0$ Hz, 1H); 7,24 (d, $J=8,6$ Hz, 2H); 7,66 – 7,33 (m, 10H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): -4,7; -4,0; 16,0; 18,4; 19,3; 21,6; 26,0; 26,9; 28,8; 31,0; 35,8; 55,3; 63,0; 63,2; 72,9; 73,0; 75,2; 113,6; 121,3; 127,5; 129,2; 129,5; 130,4; 133,7; 134,0; 135,4; 148,9; 158,9; 166,4.

(*E*)-((4*R*,5*S*,*Z*)-6-(4-metoxibenziloxi)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4-



dimetilex-2-enil) 6-hidroxiex-2-enoato (76): Para uma solução de 365,9 mg (0,50 mmol) do éter **75** em 5 mL de THF a 0 °C em frasco de polietileno, adicionou-se 5 mL de solução estoque de HF-piridina (1 mL de HF-piridina, 4 mL de piridina e 5 mL de THF). A reação foi mantida

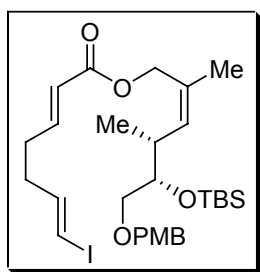
sob agitação a 0 °C e o consumo do material de partida foi monitorado por CCD. Ao término da reação, adicionou-se, lentamente, solução aquosa saturada de NaHCO_3 (10 mL) e deixou-se sob agitação por 10 min para neutralizar o meio. A mistura resultante foi diluída com 15 mL de AcOEt e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (2 X 10 mL) e o extrato orgânico combinado foi seco com MgSO_4 , filtrado e evaporado em rotaevaporador.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,95 (d, $J=6,7$ Hz, 3H); 1,70 – 1,80 (m, 5H); 2,29 – 2,37 (m, 2H); 2,64 – 2,76 (m, 1H); 3,32 (dd, $J=9,5$ e $5,8$ Hz, 1H); 3,39 (dd, $J=9,5$ e $4,6$ Hz, 1H); 3,62 – 3,72 (m, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,40 (d, $J=11,6$ Hz, 1H); 4,45 (d, $J=11,6$ Hz, 1H);

4,58 (d, $J=12,2$ Hz, 1H); 4,70 (d, $J=12,2$ Hz, 1H); 5,32 (d, $J=10,1$ Hz, 1H); 5,88 (dt, $J=15,5$ e 1,5 Hz, 1H); 6,89 (d, $J=8,6$ Hz, 2H); 6,95 (dt, $J=15,5$ e 6,7 Hz, 1H); 7,27 (d, $J=8,6$ Hz, 2H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): -4,9; -4,2; 15,8; 18,2; 21,5; 25,9; 28,5; 30,9; 35,7; 61,9; 62,3; 63,2; 72,9; 73,0; 75,2; 113,6; 121,6; 129,2; 130,5; 134,2; 134,4; 148,5; 159,0; 166,5.

(2*E*,6*E*)-((4*R*,5*S*,*Z*)-6-(4-metoxibenziloxi)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilex-2-enil) 7-iodoepta-2,6-dienoato (78):

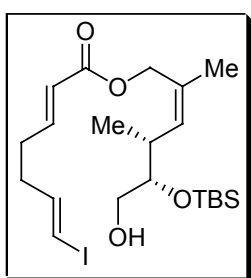


Adicionou-se em um balão, 1,0 mL de CH_2Cl_2 e 0,03 mL (0,32 mmol) de cloreto de oxalila previamente destilado. Resfriou-se a solução à -78°C e adicionou-se, gota a gota, 0,05 mL (0,70 mmol) de DMSO. A mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos e adicionou-se 97,2 mg (0,25 mmol) do álcool **76** em 1,0 mL de CH_2Cl_2 . Após 30 minutos, adicionou-se, gota a gota, 0,18 mL (1,3 mmol) de trietilamina, permanecendo sob agitação por mais 1 hora a -78°C . Retirou-se o banho e a reação foi diluída em 6,0 mL de éter etílico e lavada com 1,0 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas, sendo a aquosa extraída com 3 porções de 2,0 mL de éter etílico. As fases orgânicas foram secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas em rotaevaporador, obtendo-se o aldeído **77**.

Em uma solução contendo 713,3 mg (4,5 mmol) de CrCl_3 em 15,0 mL de THF, a 0°C , sob forte agitação e protegida da luz, foi adicionado 61,7 mg (1,6 mmol) de LiAlH_4 . Após 15 minutos, foi adicionada, via cânula, uma solução com 126,6 mg (0,25 mmol) do aldeído **77** e 393,7 mg (1,0 mmol) de CHI_3 em 7,0 mL de THF. Após 4 horas de agitação, adicionou-se 2,0 mL de água, então, as fases foram separadas, e a aquosa extraída com 4 porções de 4

mL de éter etílico. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,5 N e 6,0 mL de solução saturada de NaCl. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando hexano:AcOEt, obtendo-se o iodeto vinílico **78** em 71% de rendimento para três etapas (desproteção, oxidação e Takai).

(2E,6E)-((4R,5S,Z)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6-hidroxi-2,4-dimetilex-2-

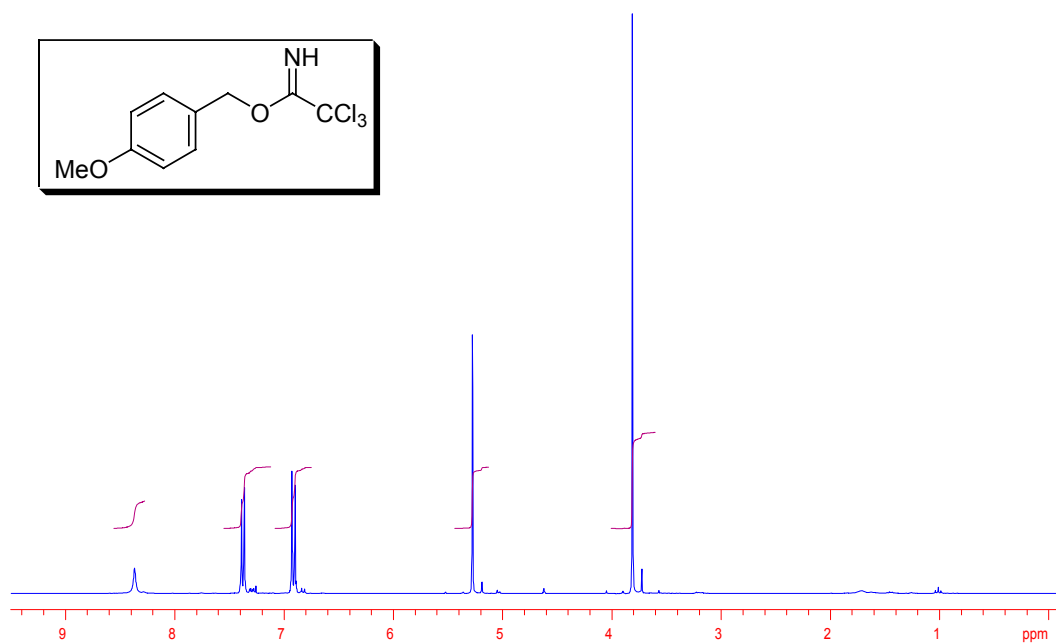


enil) 7-iodoepta-2,6-dienoato (79): A uma mistura de 127,1 mg (0,25 mmol) do composto **78** em 3,00 mL de CH_2Cl_2 e 0,16 mL de H_2O , adicionou-se 61,9 mg (0,27 mmol) de DDQ a temperatura ambiente. Após 2 horas lavou-se a mistura reacional com soluções aquosas

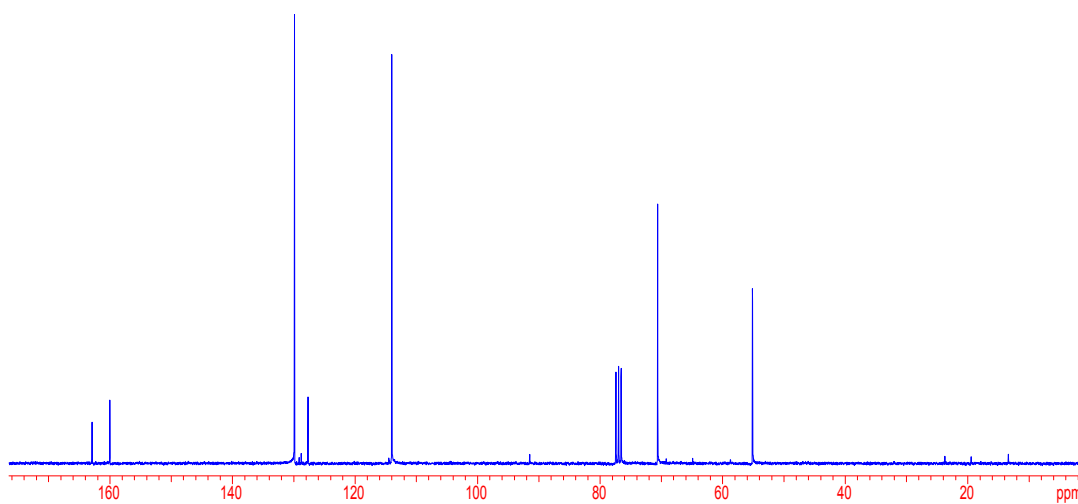
saturadas de NaHCO_3 (2mL) e NaCl (2 mL); em seguida, a fase aquosa foi extraída com três porções de 2 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas em rotaevaporador. O produto foi purificado através de cromatografia *flash*, utilizando hexano/AcOEt (8/2) como sistema eluente, fornecendo o álcool **79** em 25% de rendimento.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0,07 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,92 (s, 9H); 0,99 (d, $J=6,6$ Hz, 3H); 1,76 (d, $J=1,47$ Hz, 3H); 2,17 - 2,39 (m, 4H); 2,68 - 2,85 (m, 1H); 3,40 - 3,48 (m, 1H); 3,52 (s, 1H); 3,53 (s, 1H); 4,68 (s, 2H); 5,21 (dd, $J=10,3$ e 1,5 Hz, 1H); 5,84 (dt, $J=14,3$ e 1,5 Hz, 1H); 6,08 (dt, $J=15,1$ e 1,1 Hz, 1H); 6,50 (dt, $J=14,3$ e 6,6 Hz, 1H); 6,92 (dt, $J=15,1$ e 6,2 Hz, 1H).

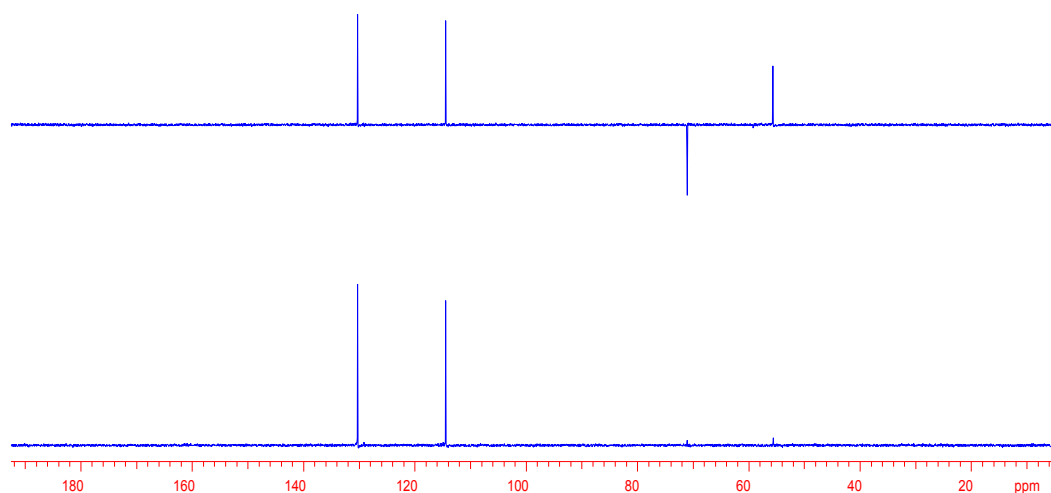
7. Espectros Seleccionados



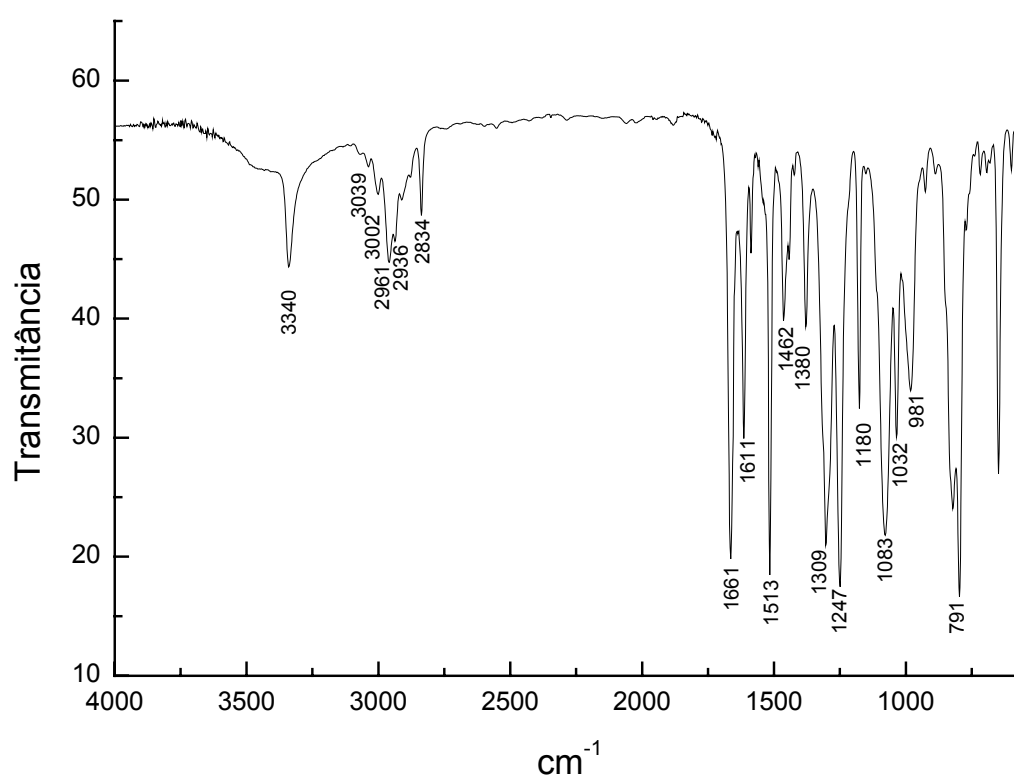
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila



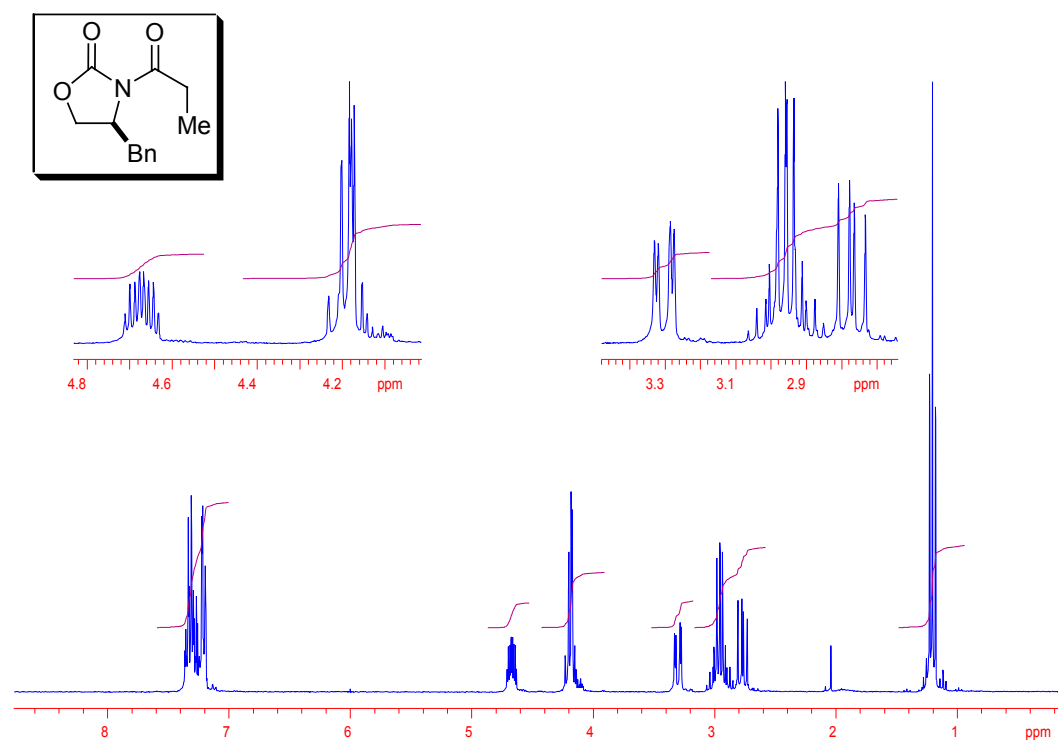
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila



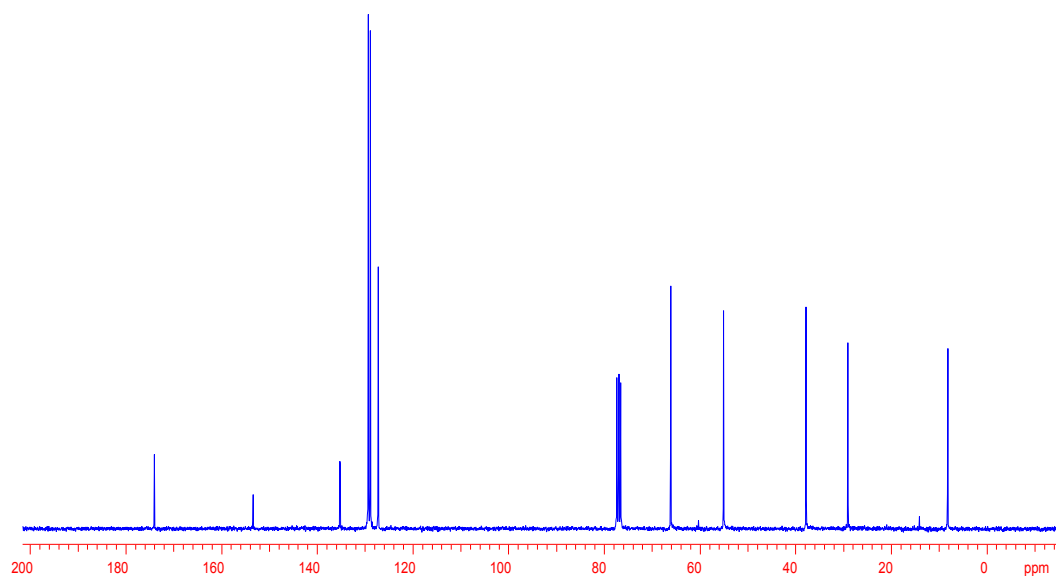
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90° , 135° do tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (CDCl_3 , 75 MHz).



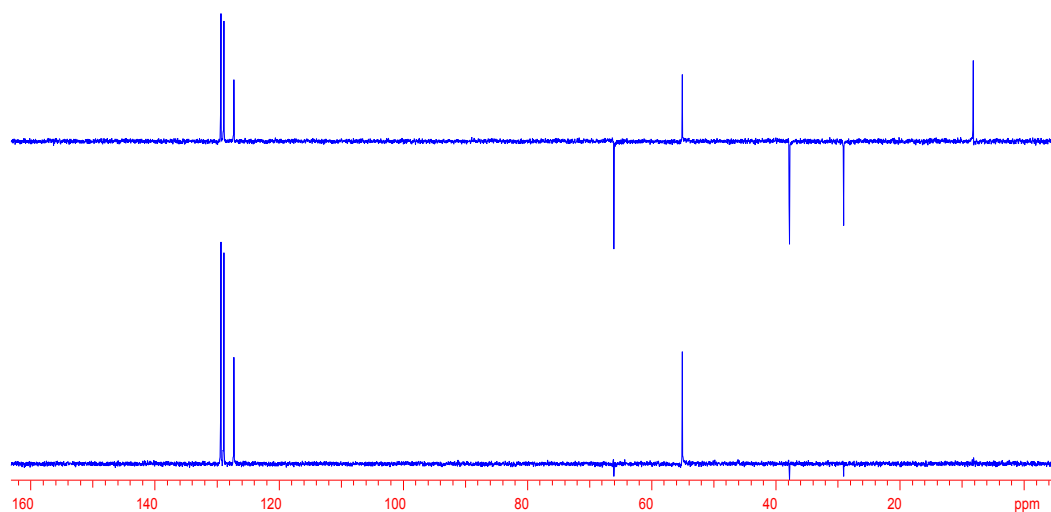
Espectro de IV (filme) do tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila.



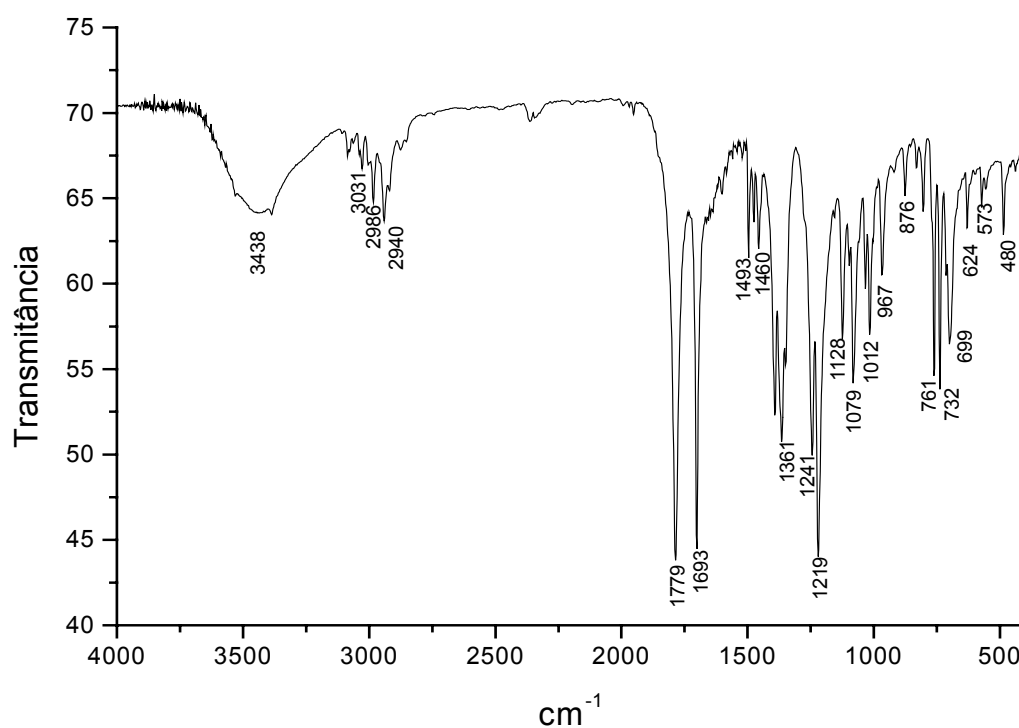
Espectro de RMN de ^1H da *N*-propionil-oxazolidinona **51** (CDCl_3 , 300 MHz)



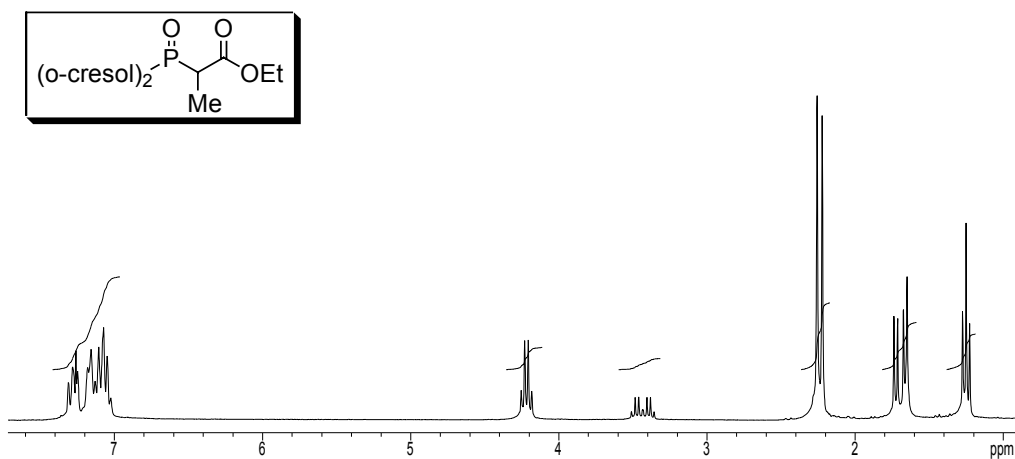
Espectro de RMN de ^{13}C da *N*-propionil-oxazolidinona **51** (CDCl_3 , 75 MHz)



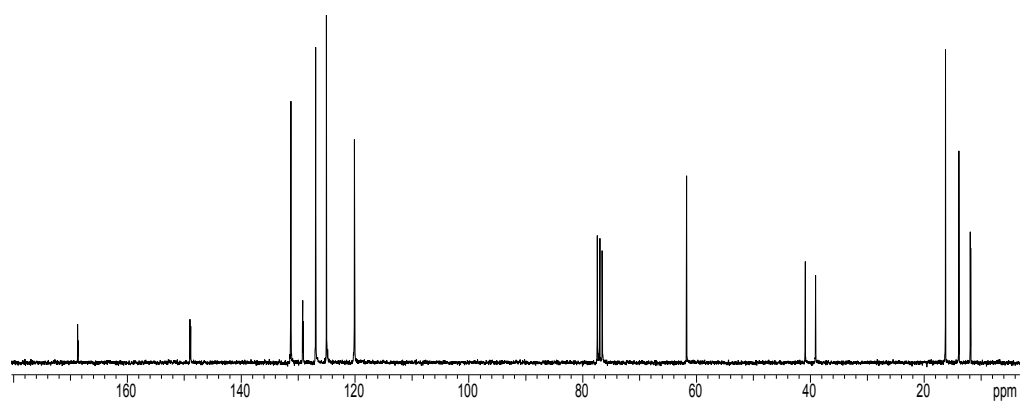
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90 °, 135 ° da *N*-propionil-oxazolidinona **51** (CDCl_3 , 75 MHz).



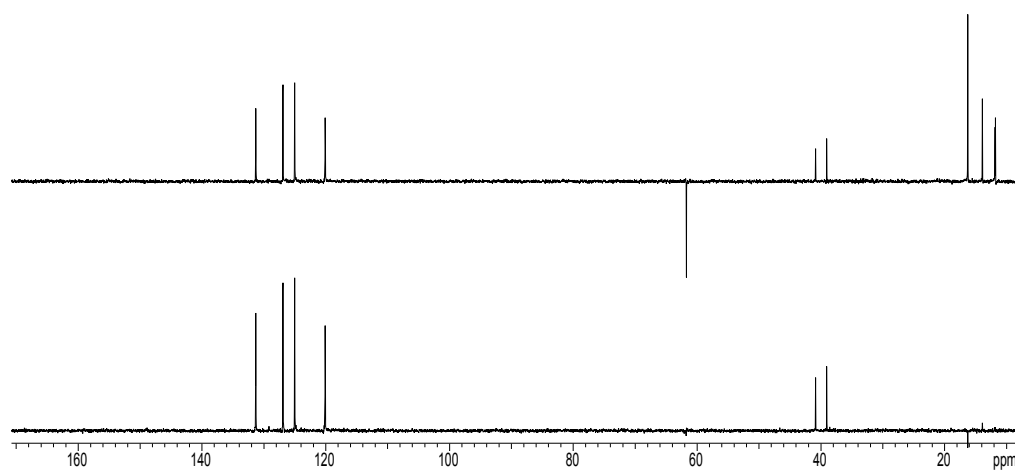
Espectro de IV (pastilha de KBr) da *N*-propionil-oxazolidinona **51**.



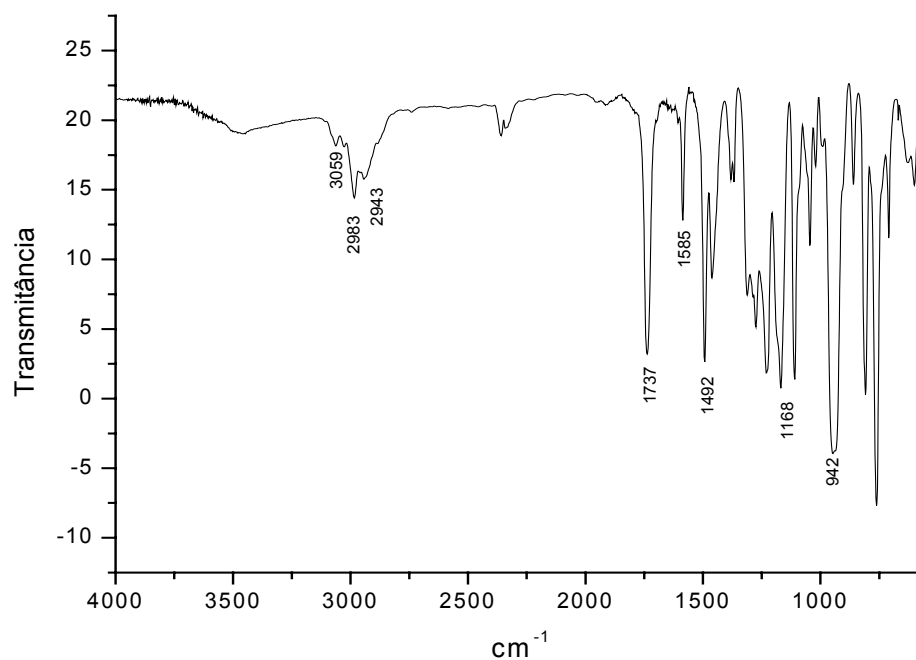
Espectro de RMN de ¹H do éster fosfonato **55** (CDCl₃, 300 MHz).



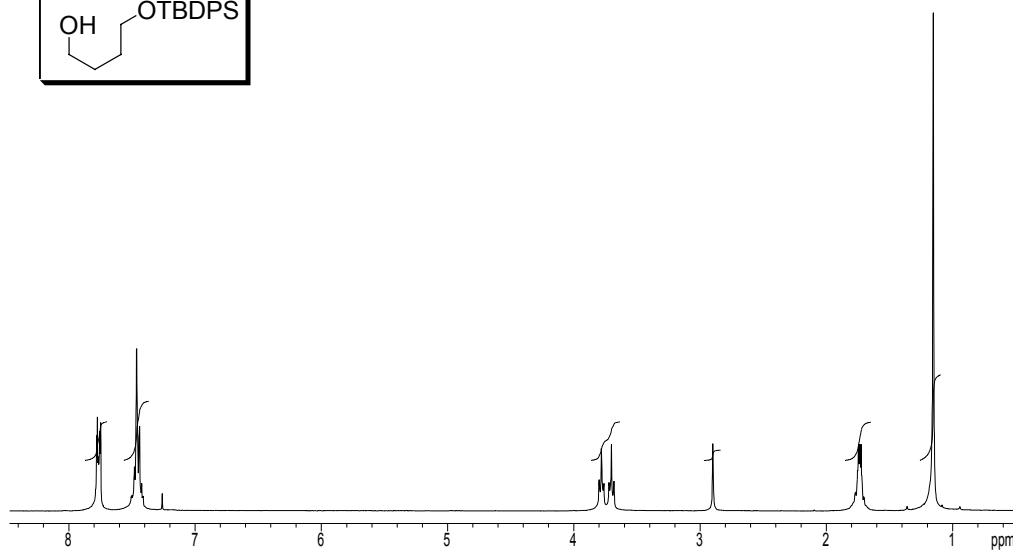
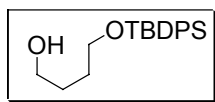
Espectro de RMN de ¹³C do éster fosfonato **55** (CDCl₃, 75 MHz).



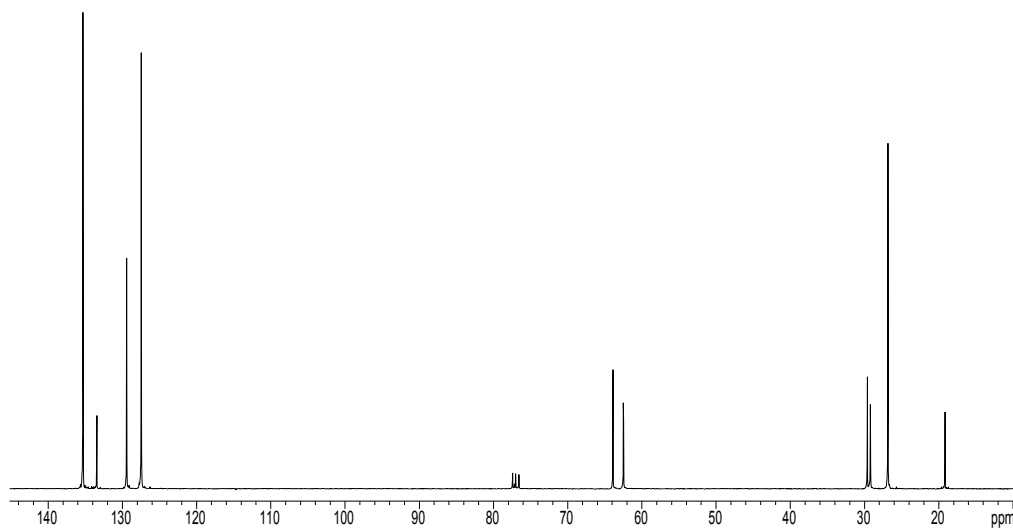
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90° e 135° do éster fosfonato **55** (CDCl_3 , 75 MHz).



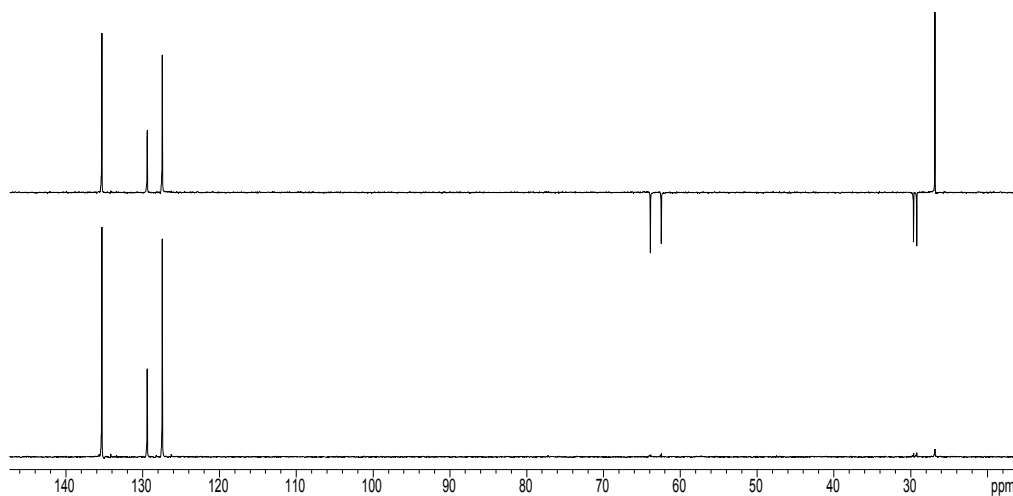
Espectro de IV (filme) do éster fosfonato **55**.



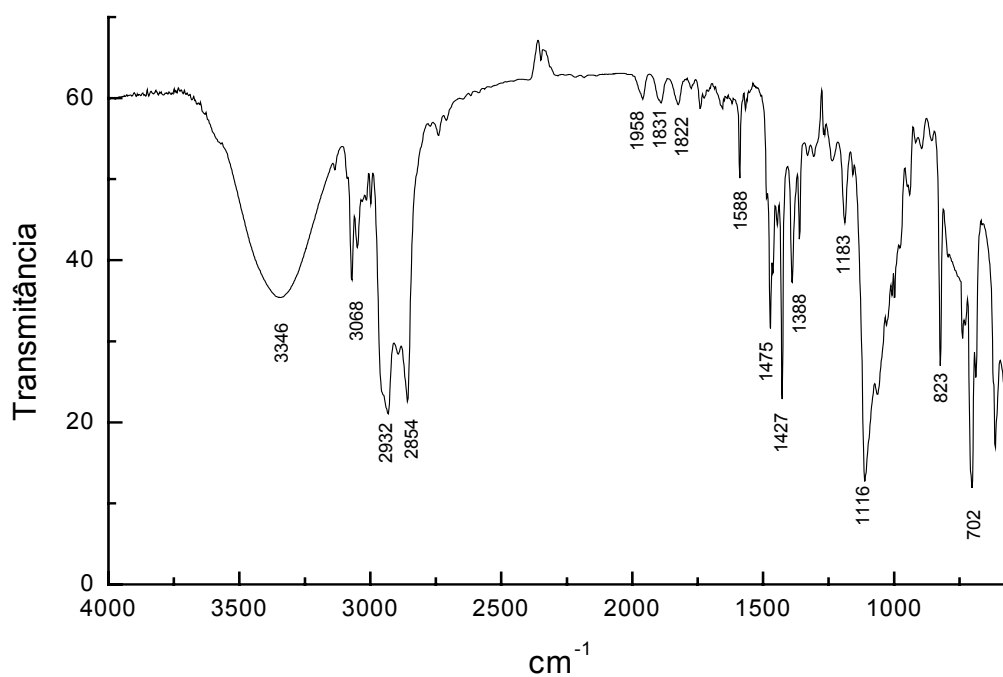
Espectro de RMN de ^1H do álcool **40** (CDCl_3 , 300 MHz).



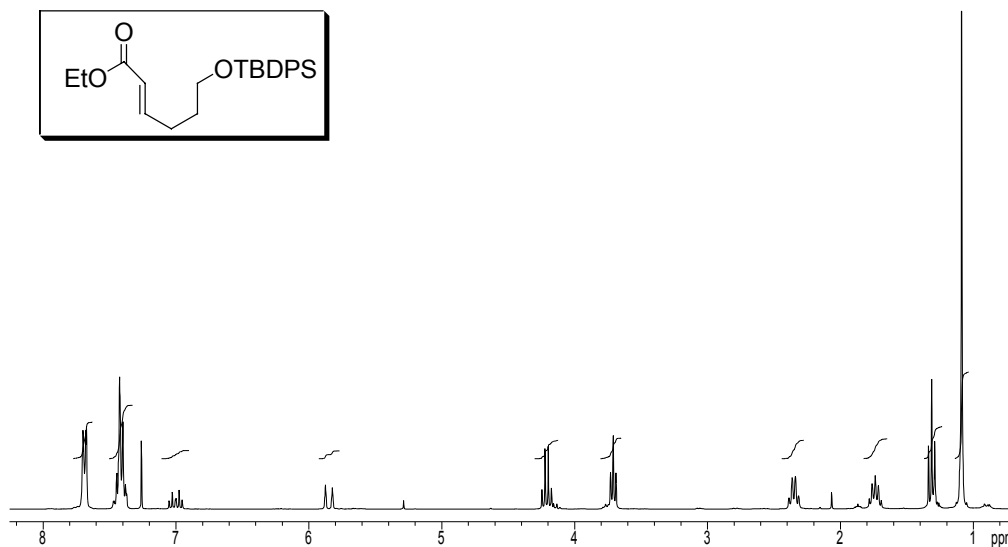
Espectro de RMN de ^{13}C do álcool **40** (CDCl_3 , 75 MHz).



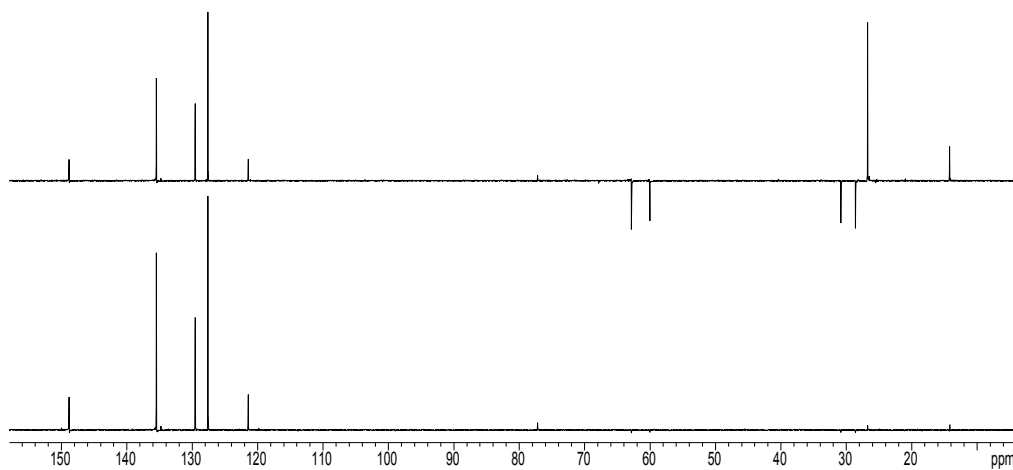
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90 °, 135 ° do álcool **40** (CDCl_3 , 75 MHz).



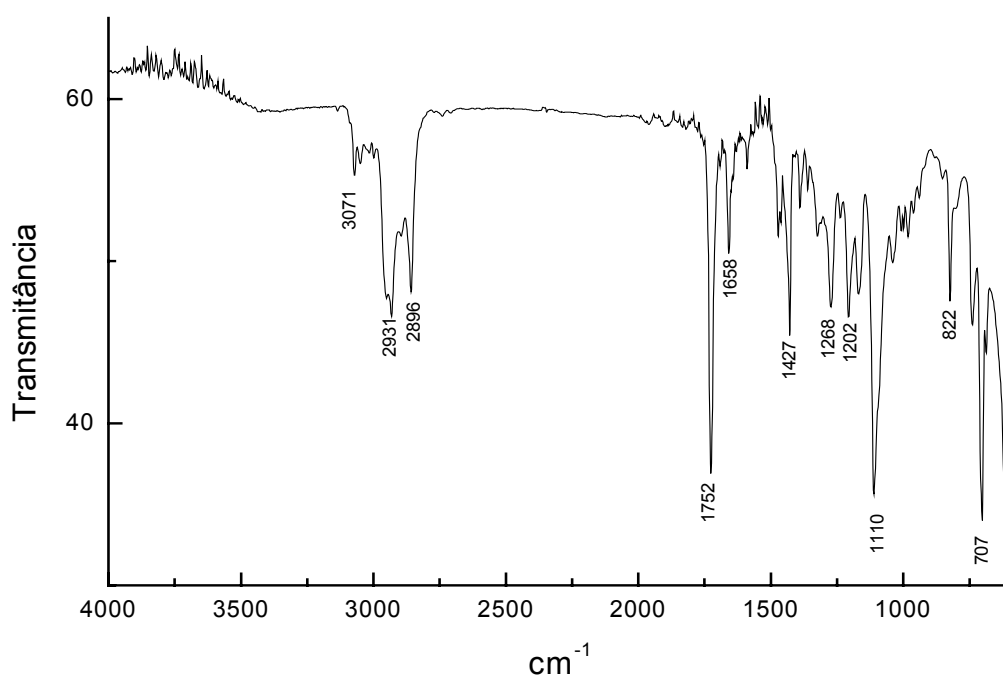
Espectro de IV (filme) do álcool **40**.



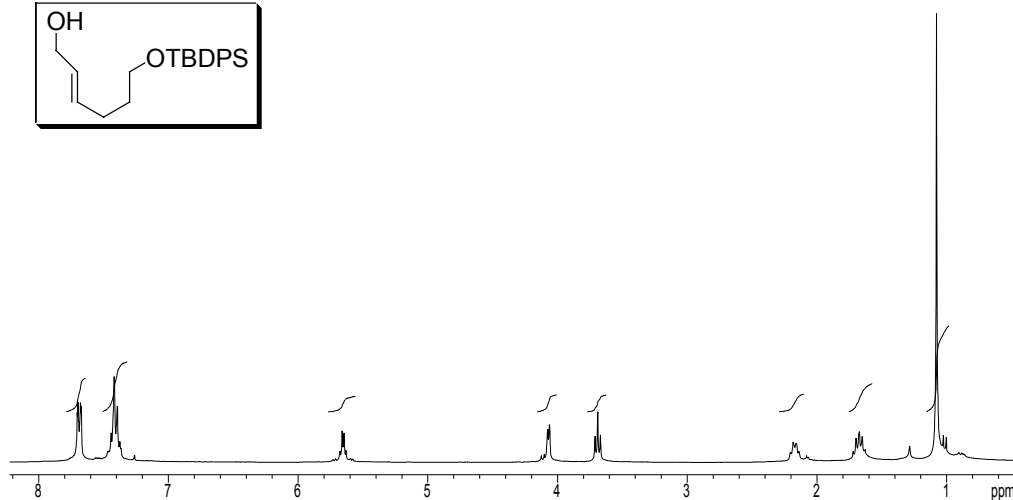
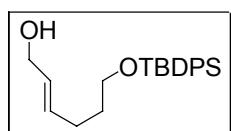
Espectro de RMN de ^{13}C do éster **42** (CDCl_3 , 75 MHz).



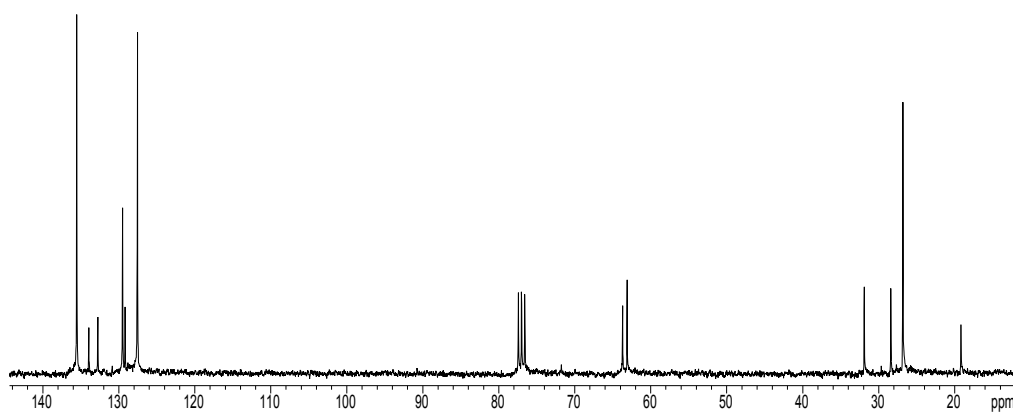
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90 ° e 135 ° do éster **42** (CDCl_3 , 75 MHz).



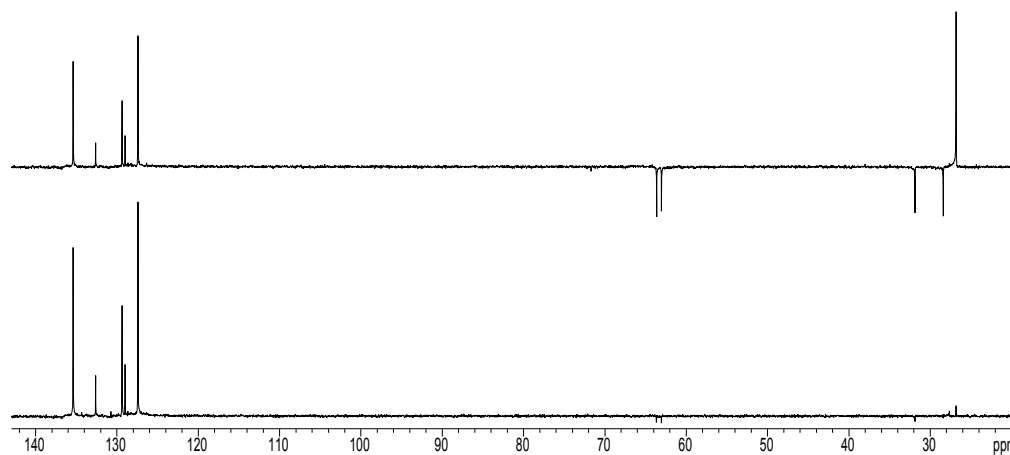
Espectro de IV (filme) do éster **42**.



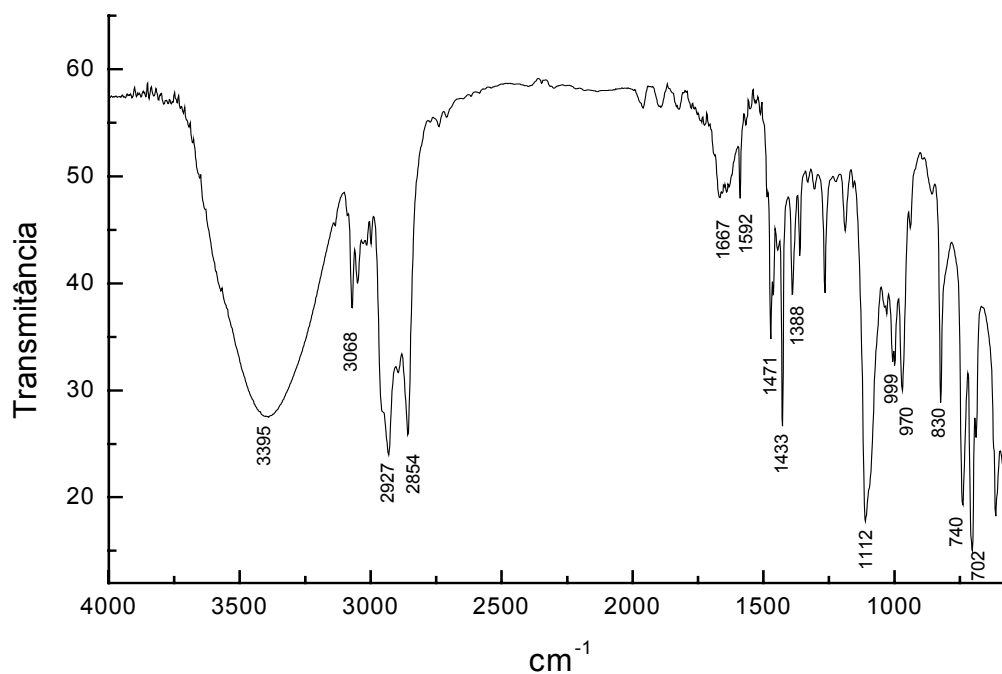
Espectro de RMN de ^1H do álcool alílico **43** (CDCl_3 , 300 MHz).



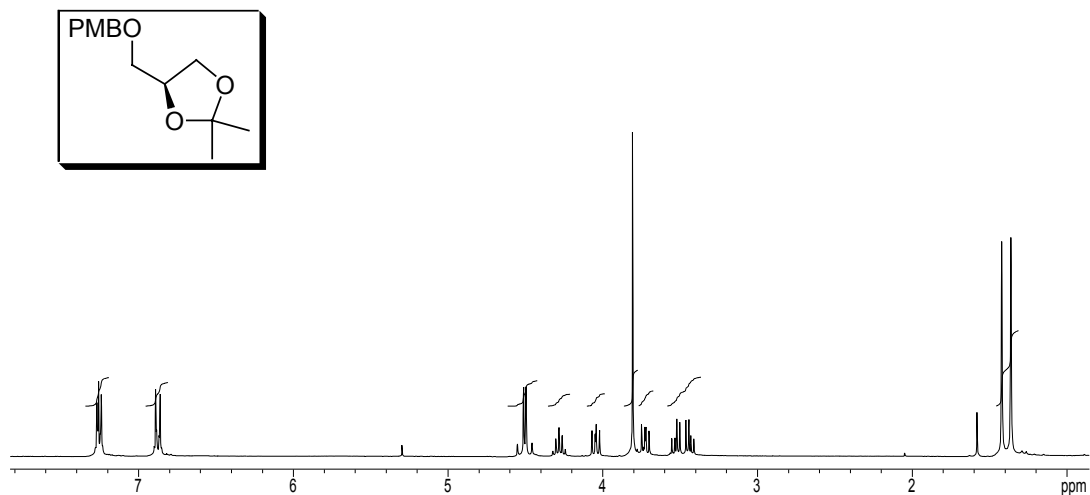
Espectro de RMN de ^{13}C do álcool alílico **43** (CDCl_3 , 75 MHz).



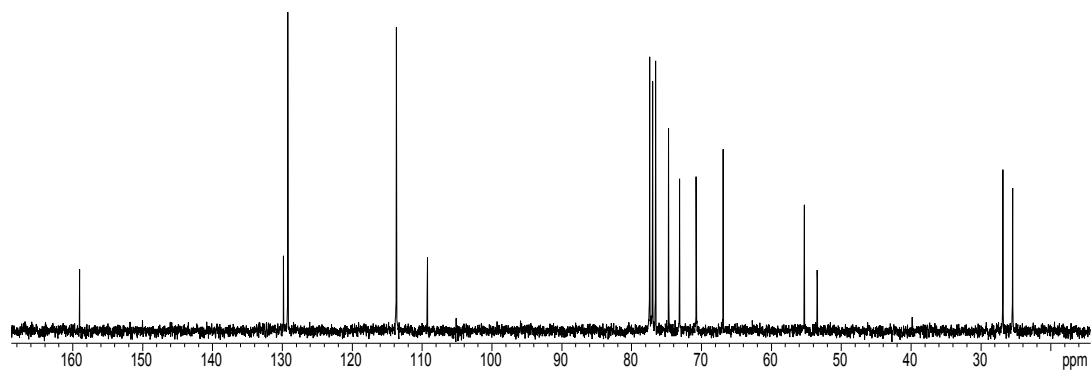
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90 ° e 135 ° do álcool alílico **43** (CDCl_3 , 75 MHz).



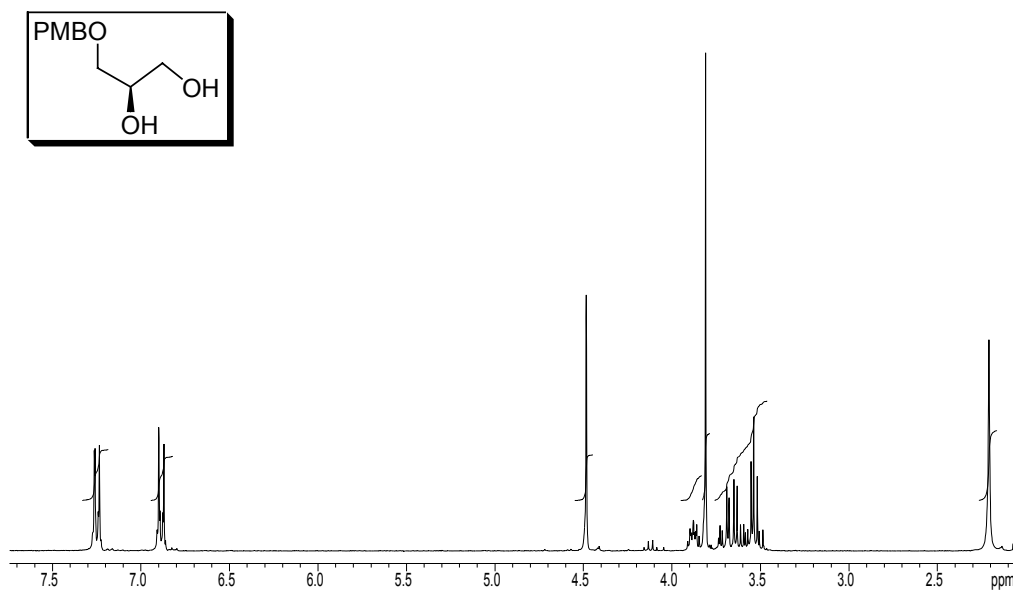
Espectro de IV (filme) do álcool alílico **43**.



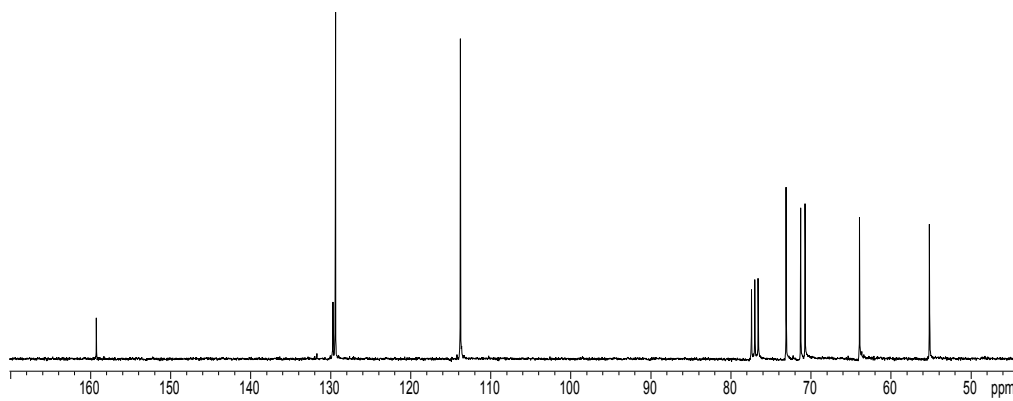
Espectro de RMN de ^1H do acetónídeo **47** (CDCl_3 , 300 MHz).



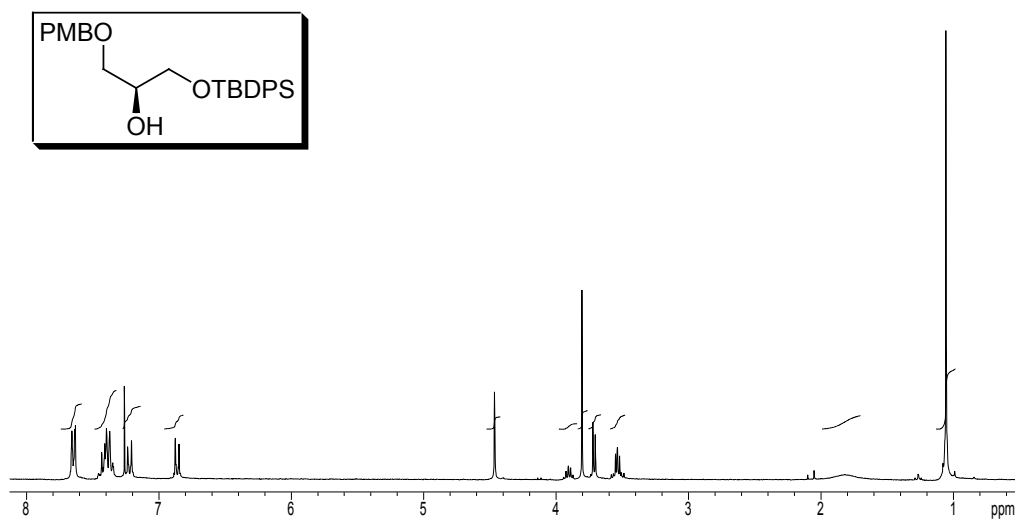
Espectro de RMN de ^{13}C do acetónídeo **47** (CDCl_3 , 75 MHz).



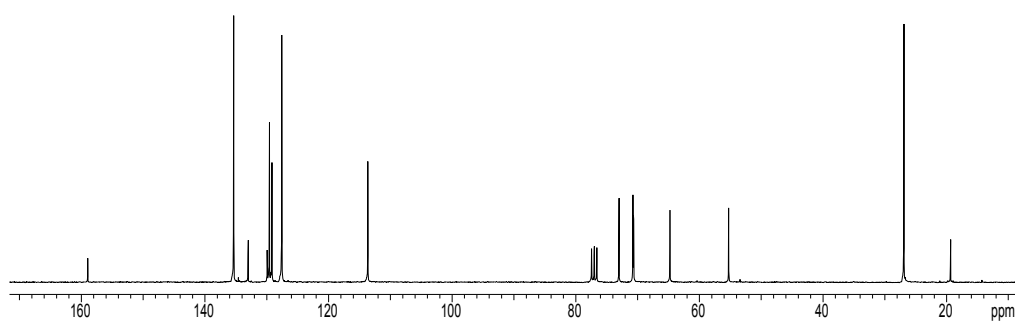
Espectro de RMN de ^1H do diol **48** (CDCl_3 , 300 MHz).



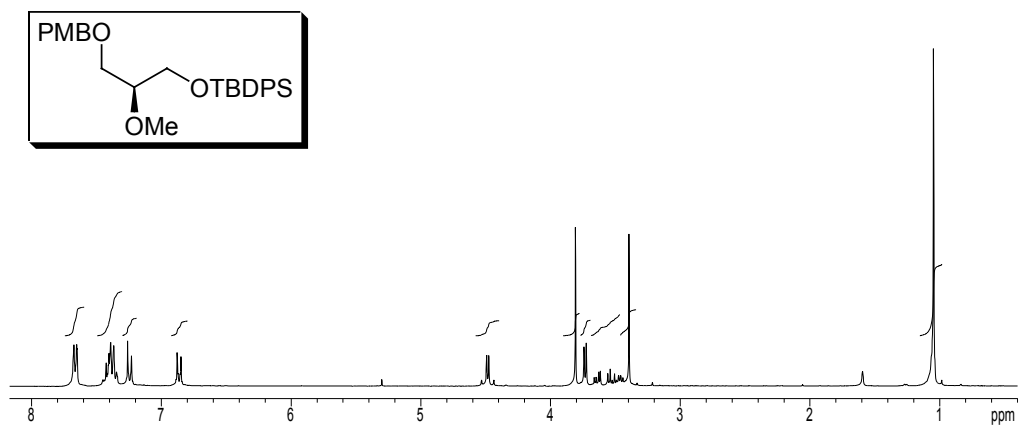
Espectro de RMN de ^{13}C do diol **48** (CDCl_3 , 75 MHz).



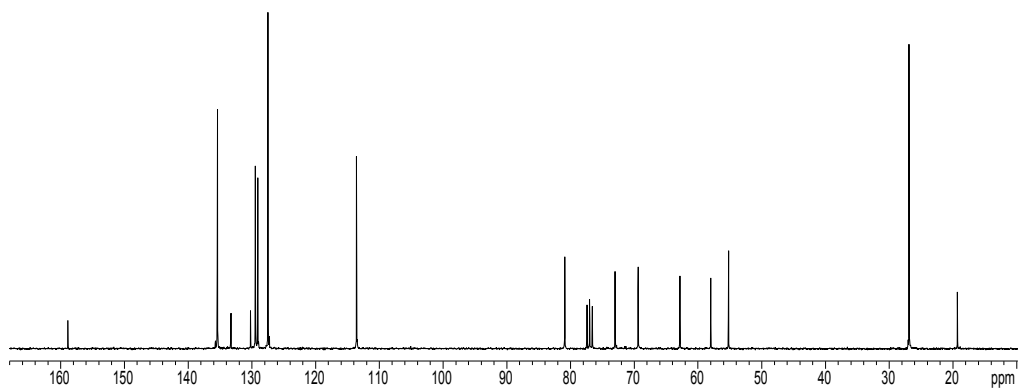
Espectro de RMN de ^1H do álcool **49** (CDCl_3 , 300 MHz).



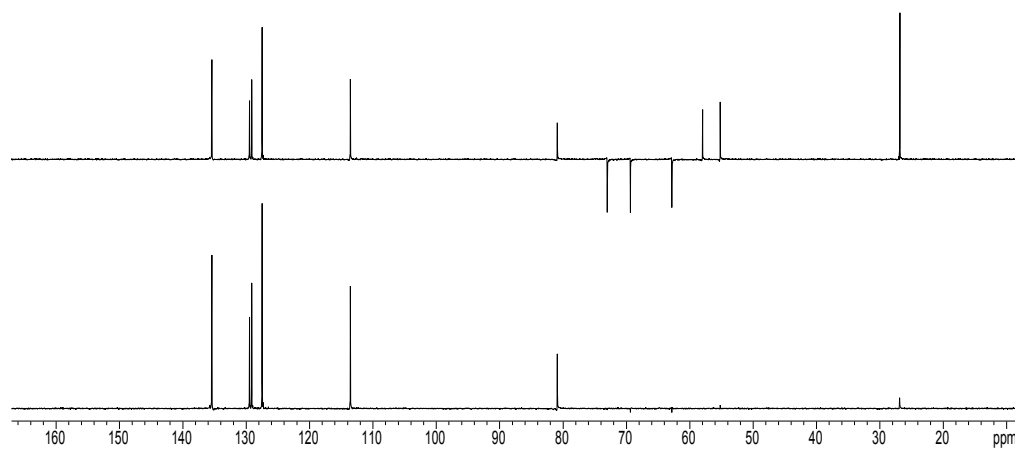
Espectro de RMN de ^{13}C do álcool **49** (CDCl_3 , 75 MHz).



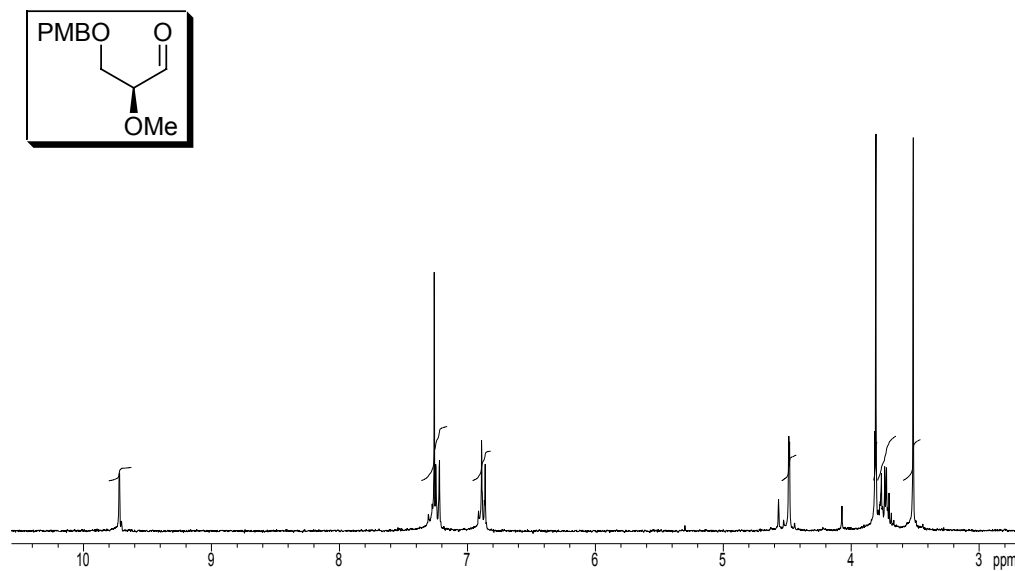
Espectro de RMN de ^1H do éter **50** (CDCl_3 , 300 MHz).



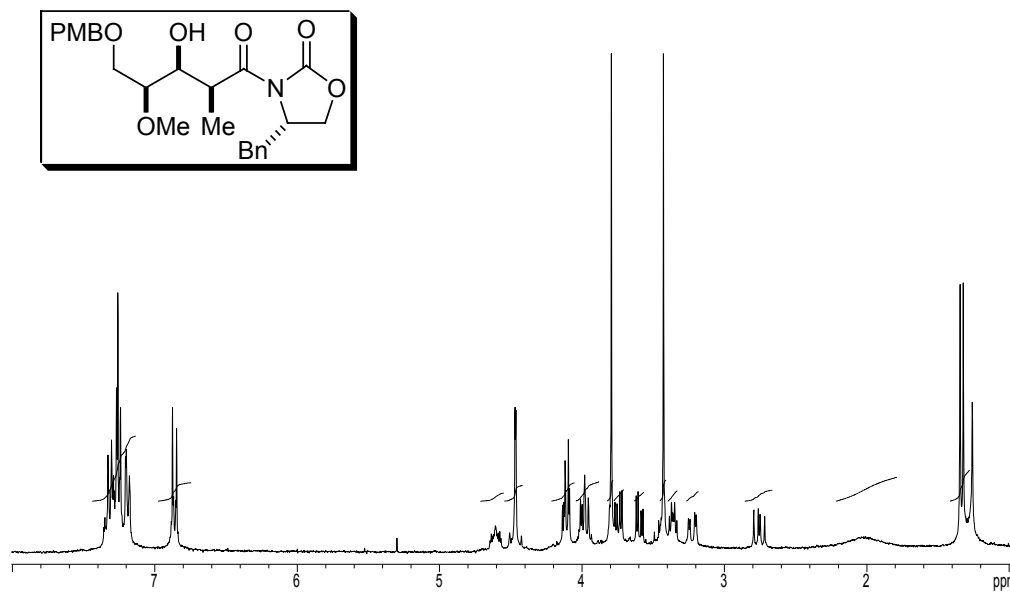
Espectro de RMN de ^{13}C do éter **50** (CDCl_3 , 75 MHz).



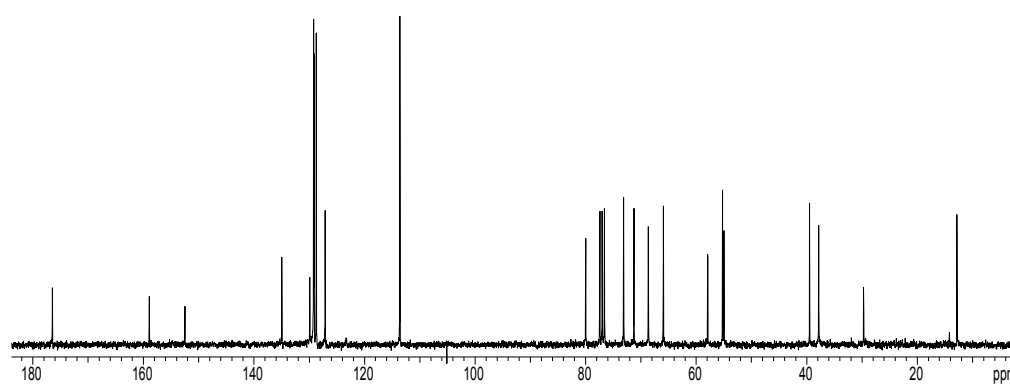
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90° e 135° do éter **50** (CDCl_3 , 75 MHz).



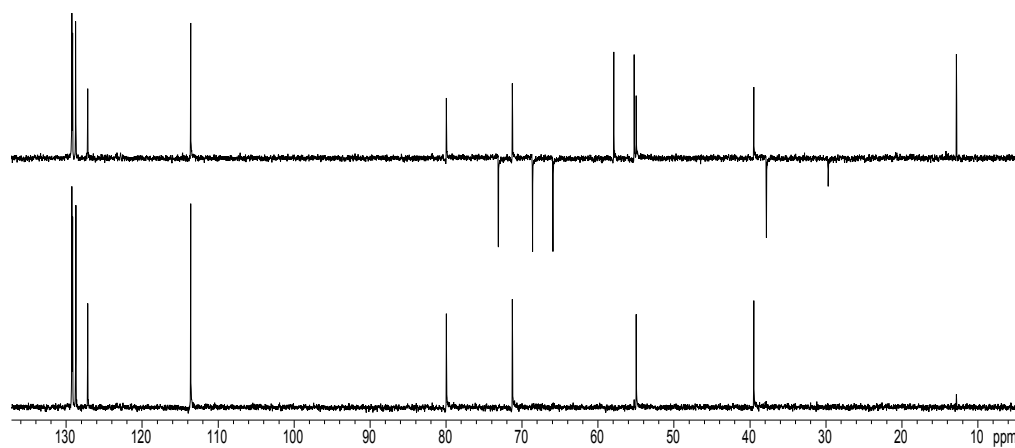
Espectro de RMN de ^1H do aldeído **38** (CDCl_3 , 300 MHz).



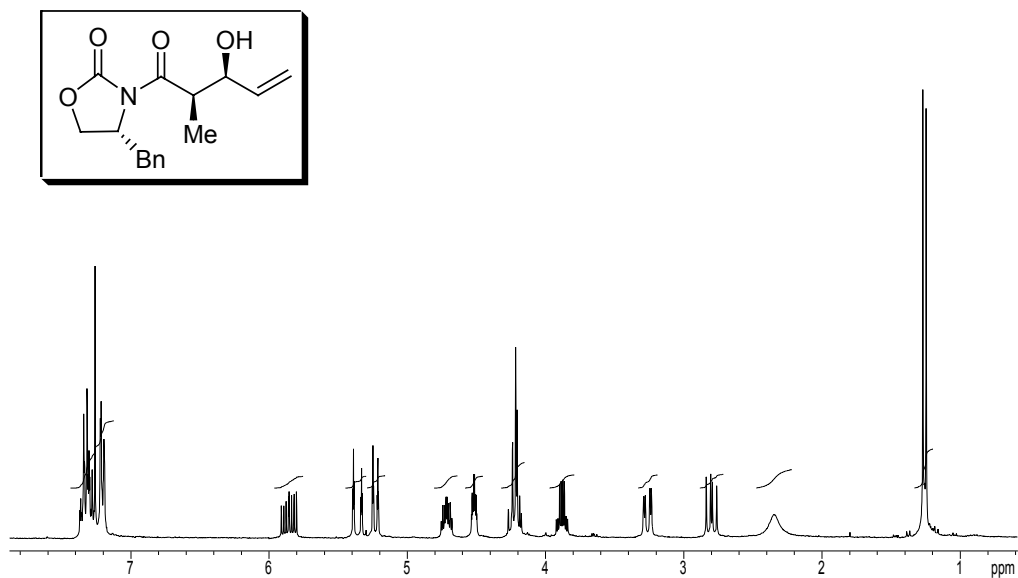
Espectro de RMN de ^1H do aldol **53** (CDCl₃, 300 MHz).



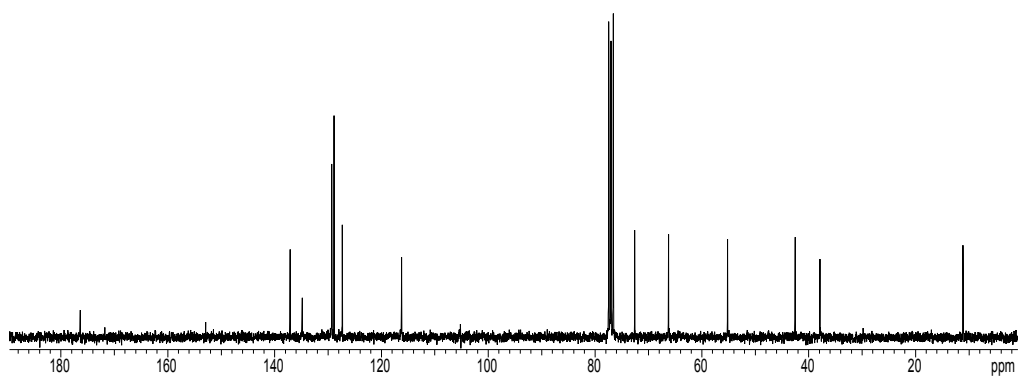
Espectro de RMN de ^{13}C do aldol **53** (CDCl₃, 75 MHz).



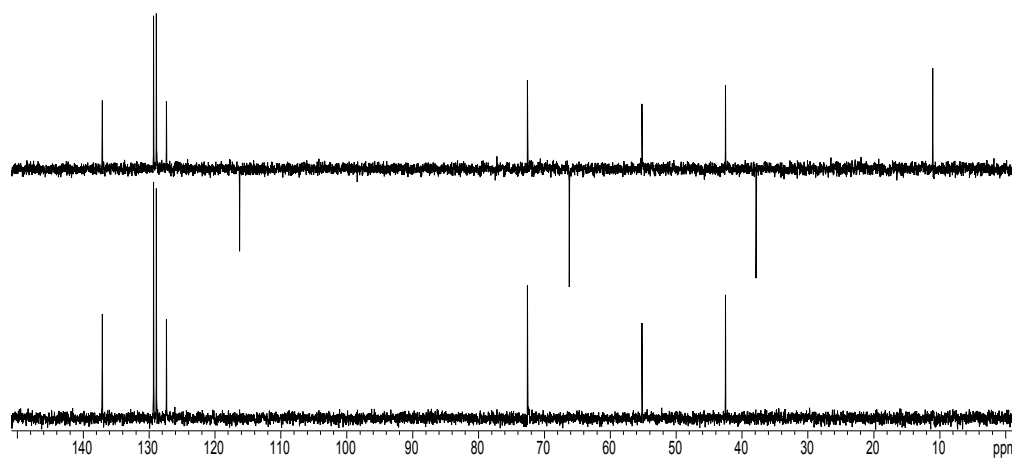
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90 ° e 135 ° do aldol **53** (CDCl_3 , 75 MHz).



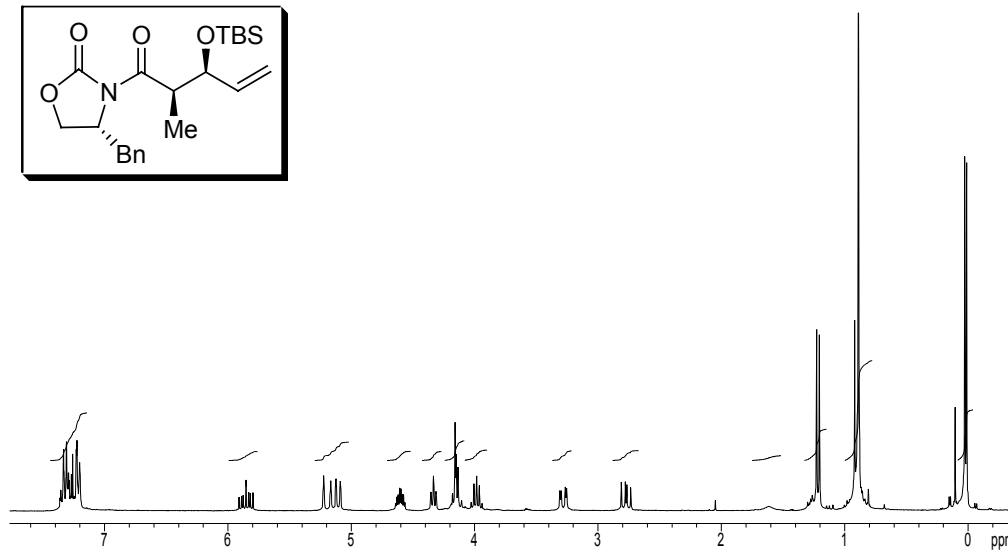
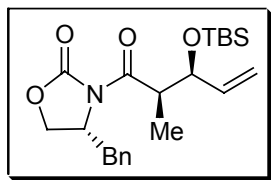
Espectro de RMN de ^1H do aldol **57** (CDCl_3 , 300 MHz).



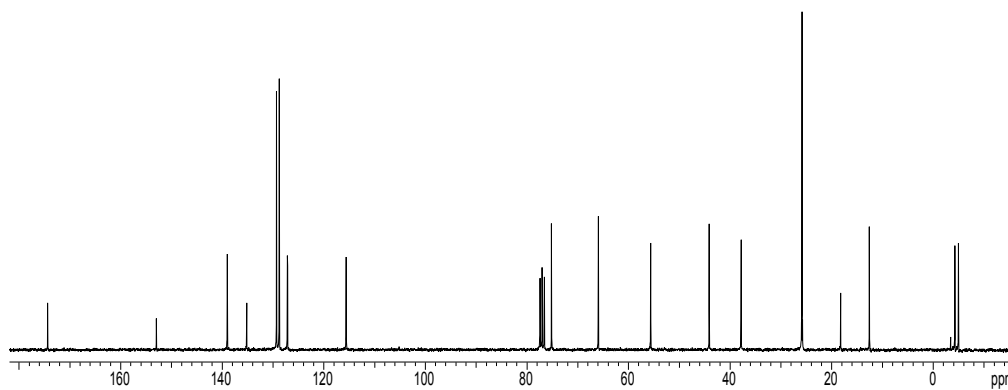
Espectro de RMN de ^{13}C do aldol **57** (CDCl_3 , 75 MHz).



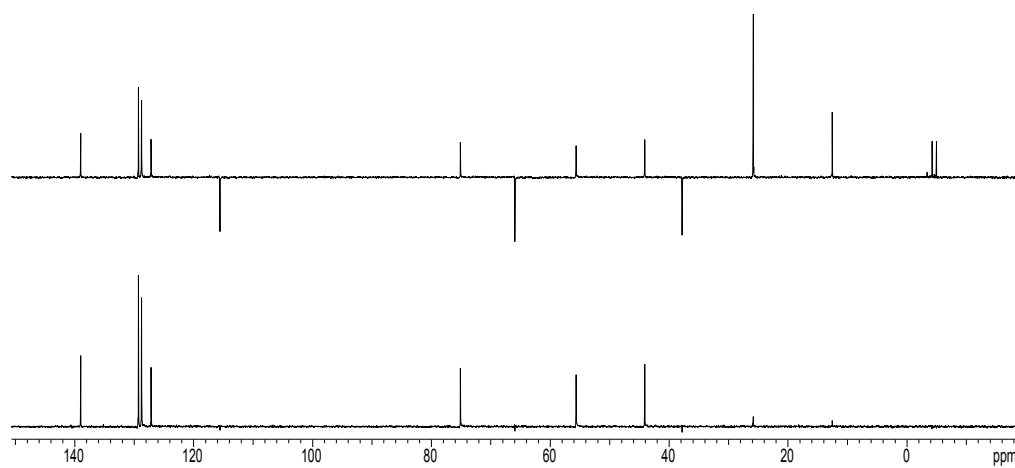
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90 ° e 135 ° do aldol **57** (CDCl_3 , 75 MHz).



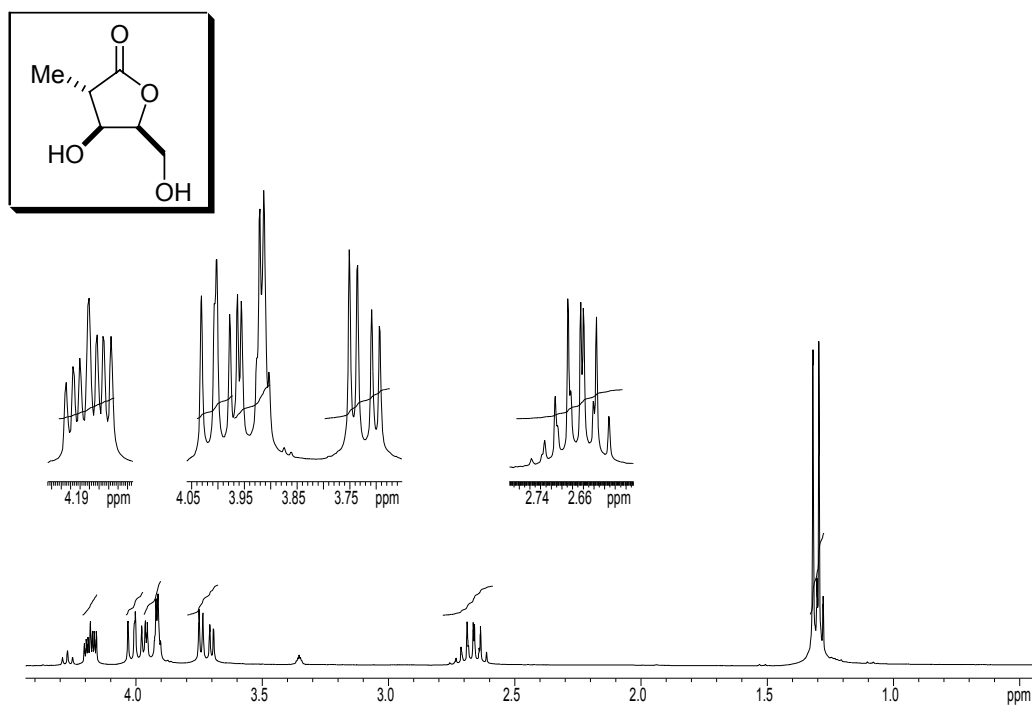
Espectro de RMN de ^1H do aldol **61** (CDCl_3 , 300 MHz).



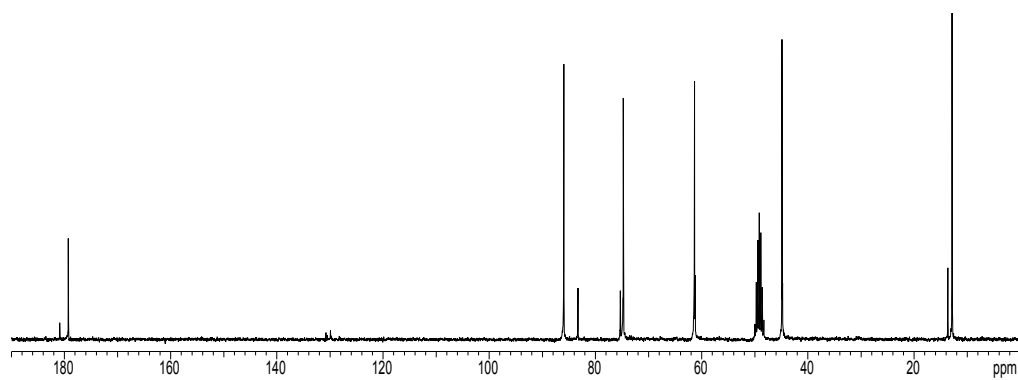
Espectro de RMN de ^{13}C do aldol **61** (CDCl_3 , 75 MHz).



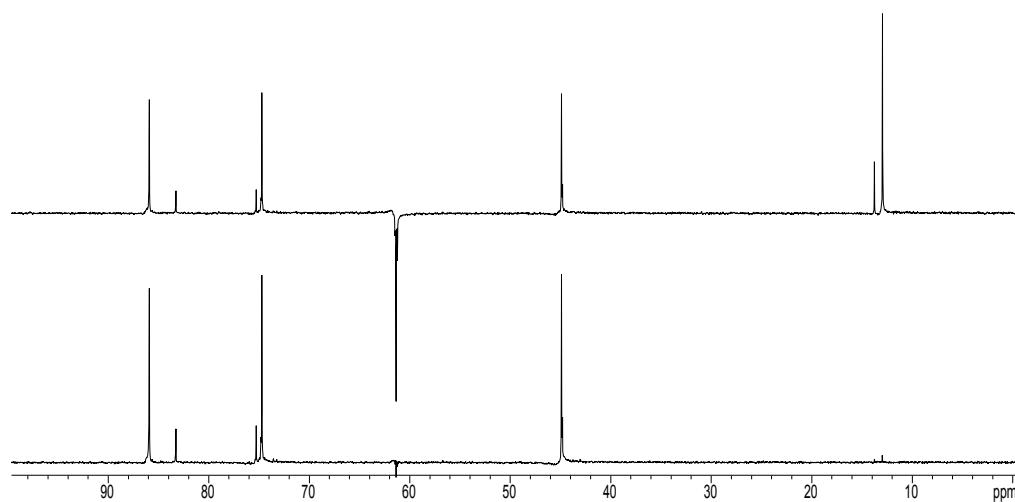
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90 ° e 135 ° do aldol **61** (CDCl_3 , 75 MHz).



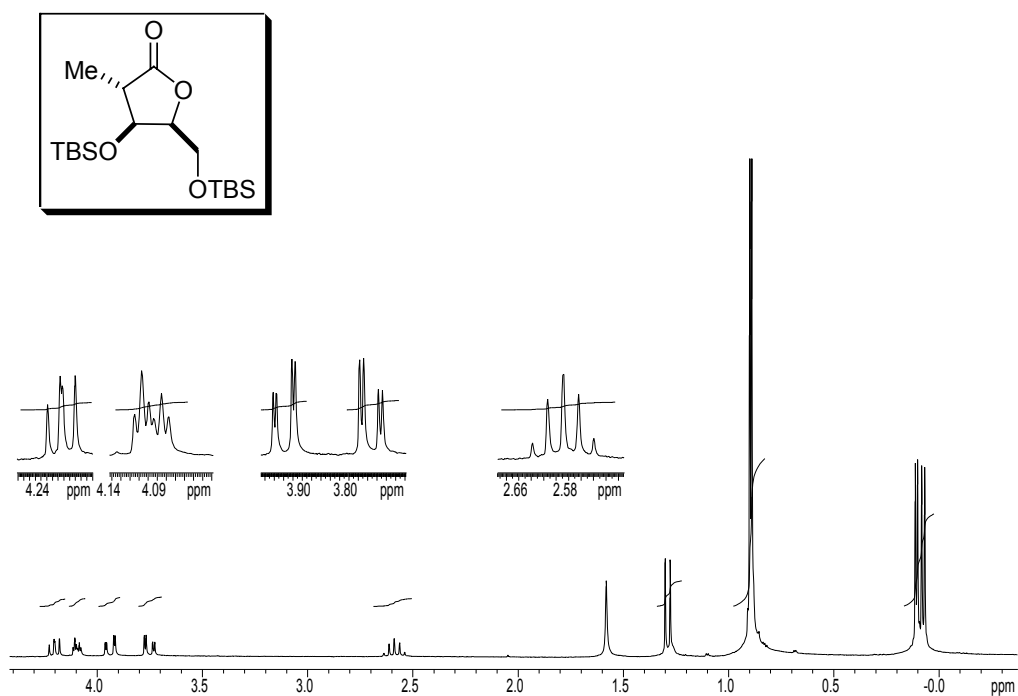
Espectro de RMN de ^1H da lactona **58** (CD_3OD , 300 MHz).



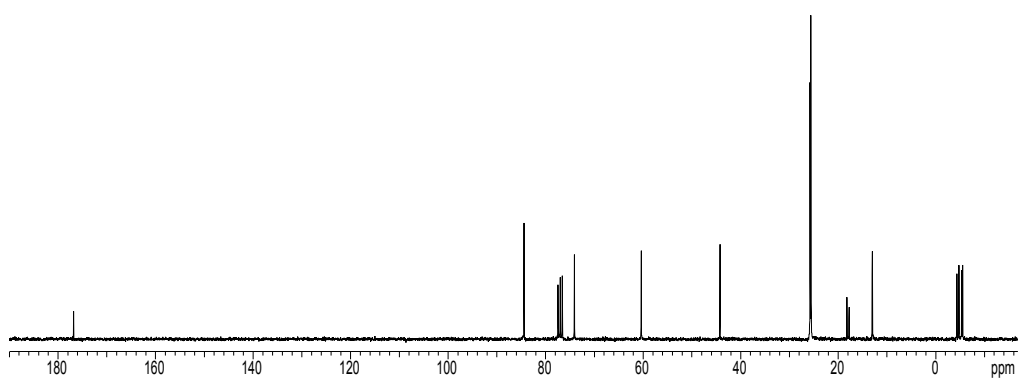
Espectro de RMN de ^{13}C da lactona **58** (CD_3OD , 75 MHz).



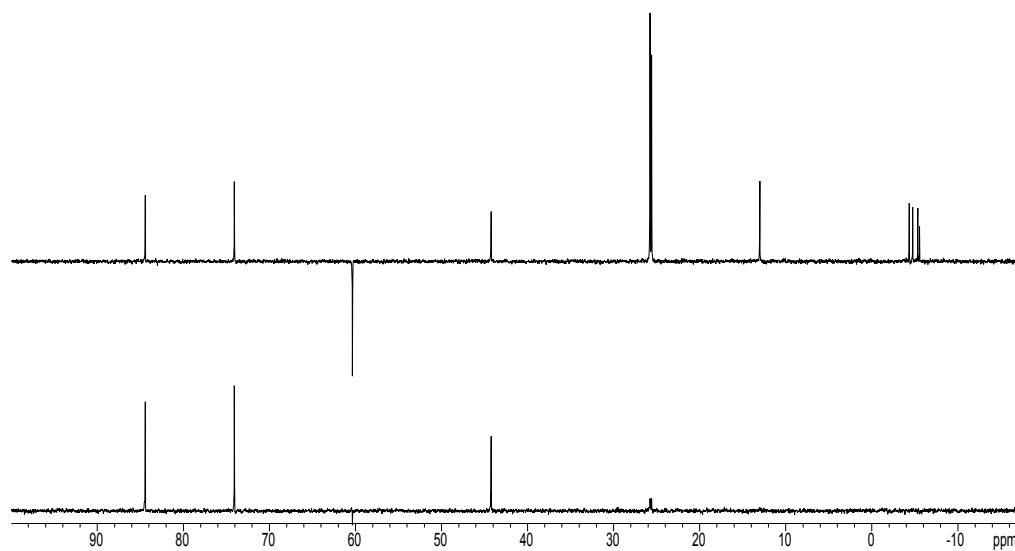
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90 ° e 135 ° da lactona **58** (CD_3OD , 75 MHz).



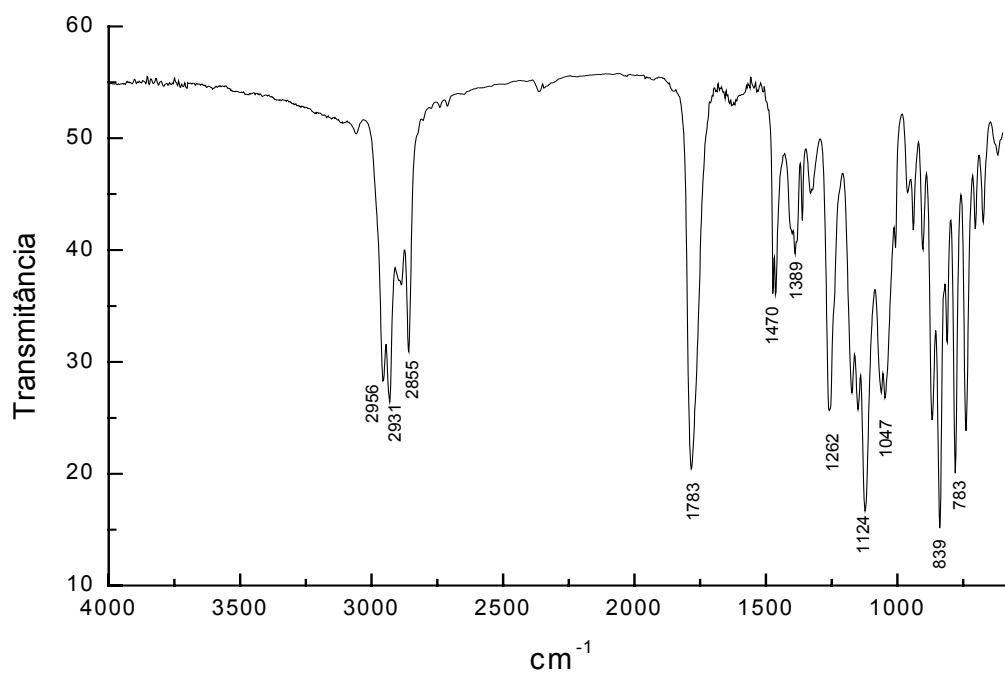
Espectro de RMN de ^1H da lactona **60** (CDCl_3 , 300 MHz).



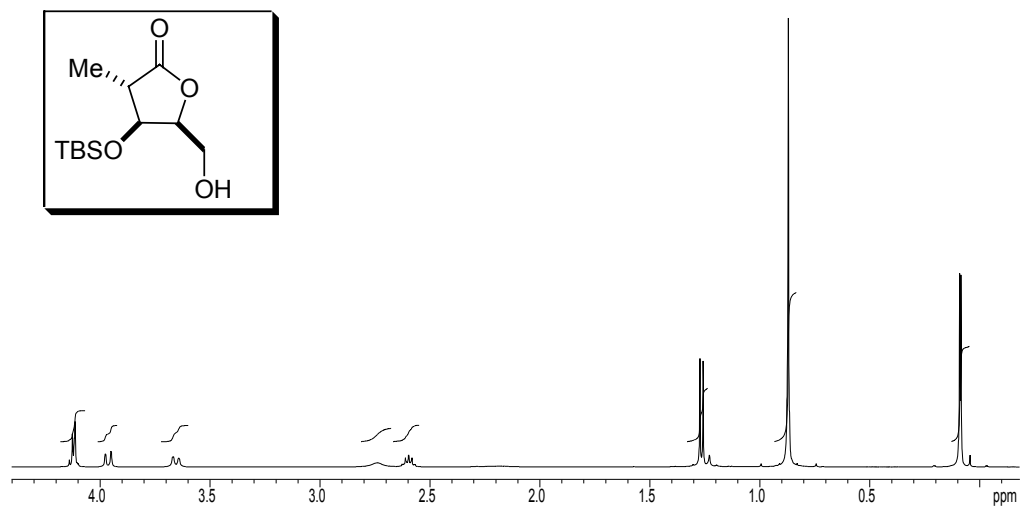
Espectro de RMN de ^{13}C da lactona **60** (CDCl_3 , 75 MHz).



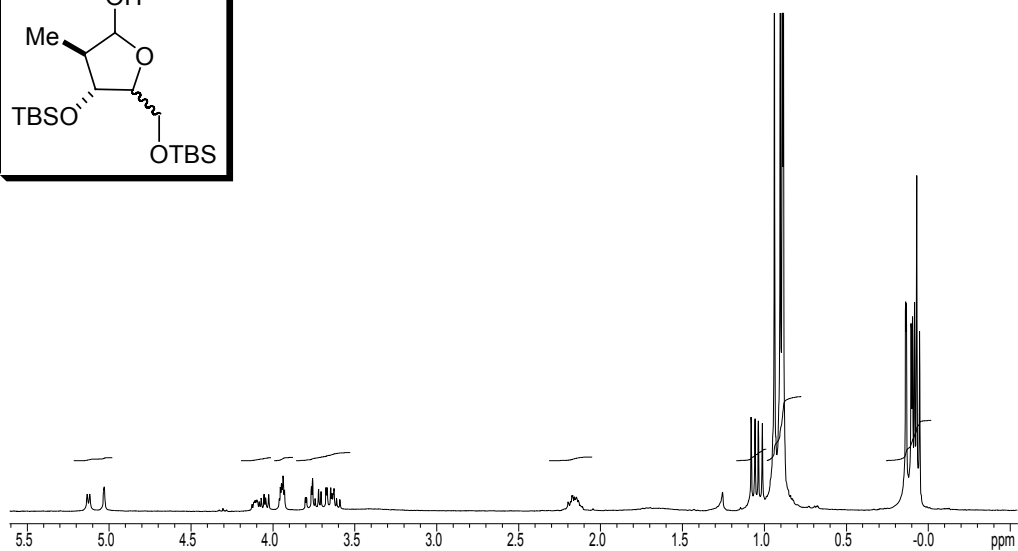
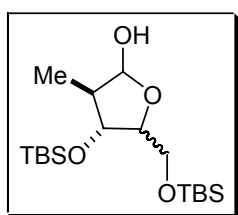
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90 ° e 135 ° da lactona **60** (CDCl_3 , 75 MHz).



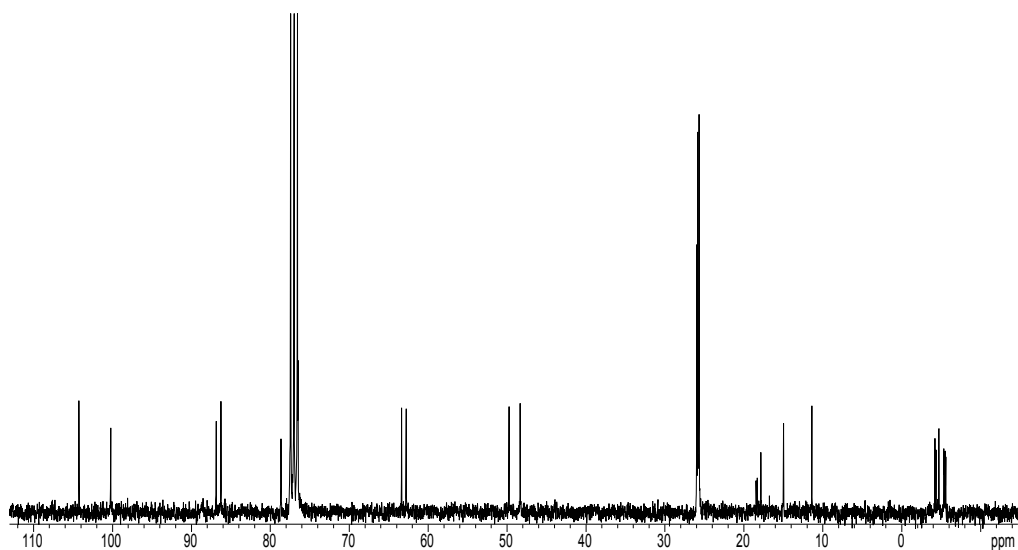
Espectro de IV (filme) da lactona **60**.



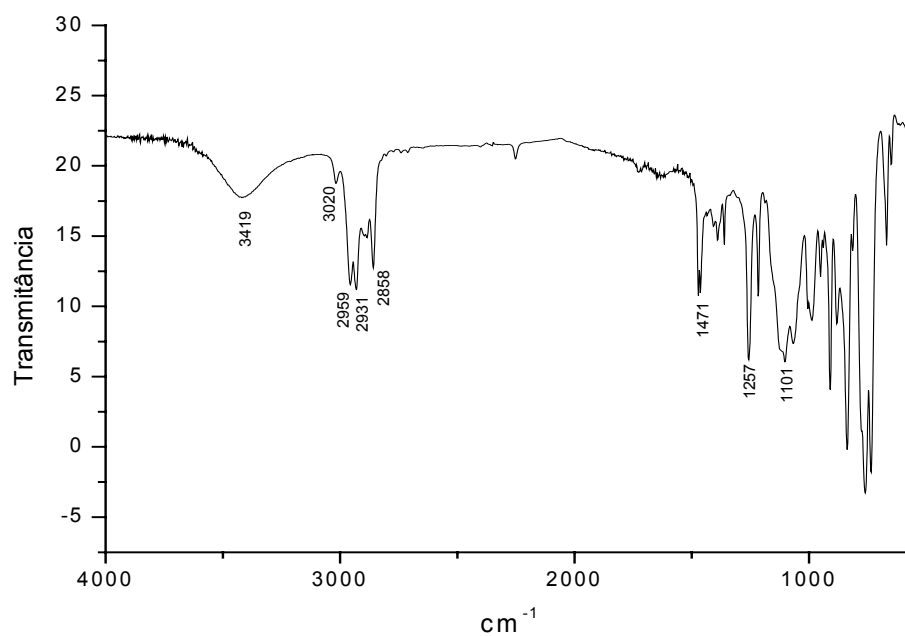
Espectro de RMN de ^1H da lactona **62** (CDCl_3 , 300 MHz).



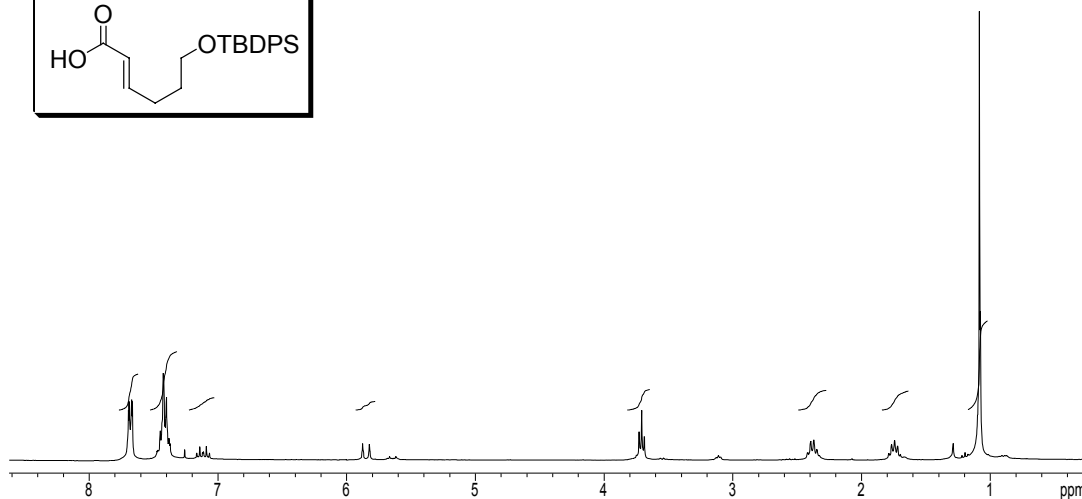
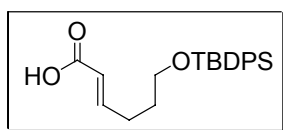
Espectro de RMN de ^1H do lactol **54** (CDCl_3 , 300 MHz).



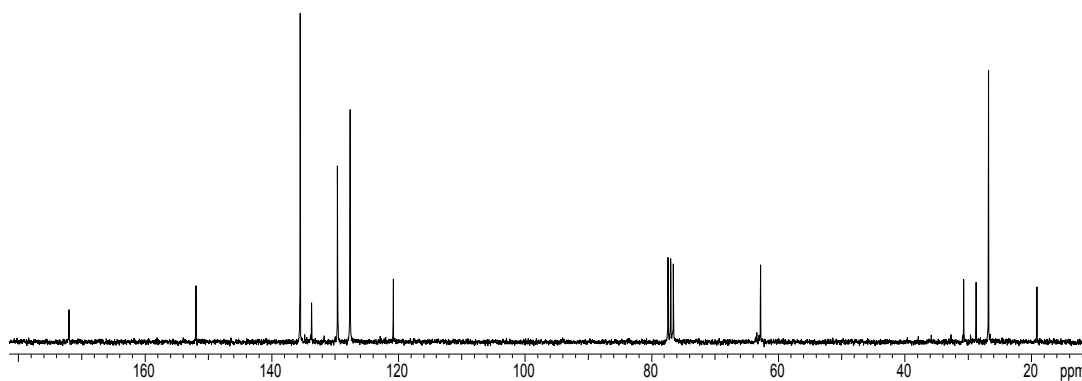
Espectro de RMN de ^{13}C do lactol **54** (CDCl_3 , 75 MHz).



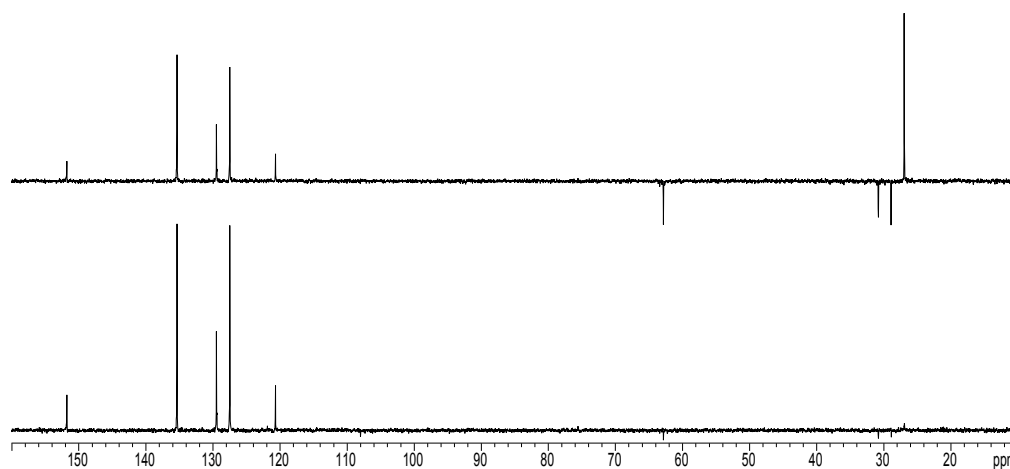
Espectro de IV (filme) do lactol **54**.



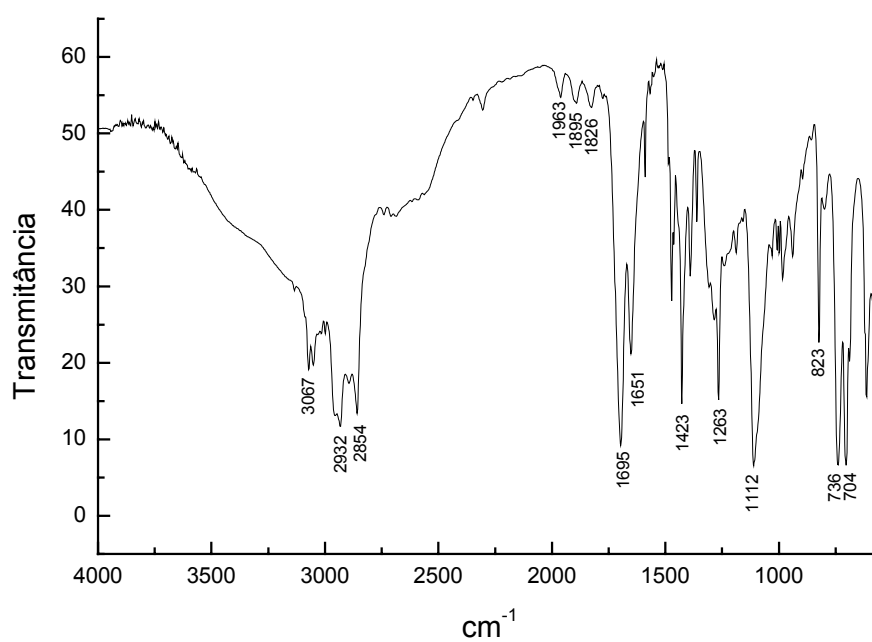
Espectro de RMN de ^1H do ácido carboxílico **65** (CDCl_3 , 300 MHz).



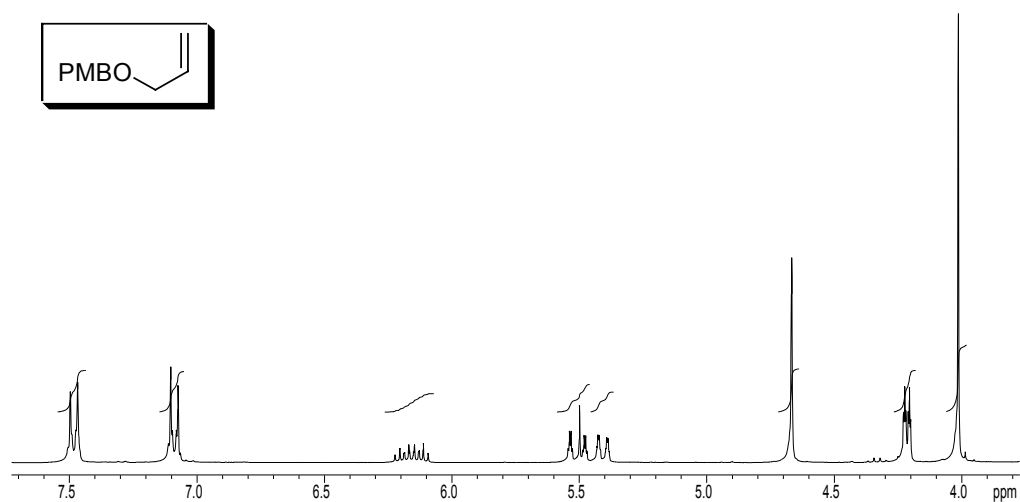
Espectro de RMN de ^{13}C do ácido carboxílico **65** (CDCl_3 , 75 MHz).



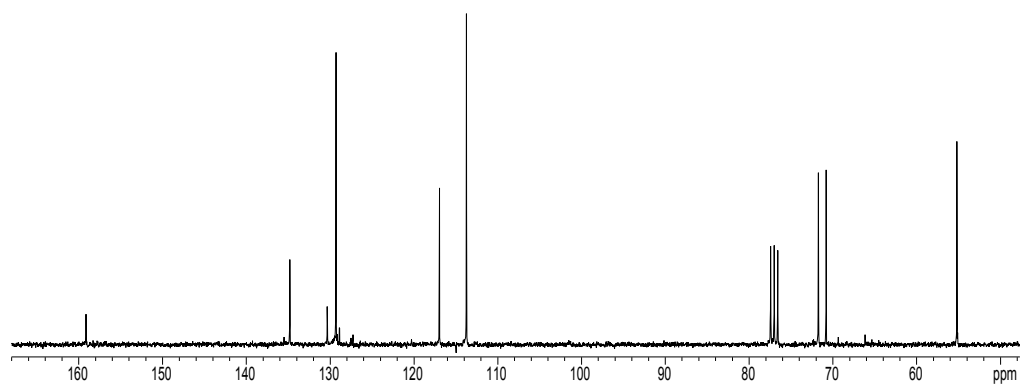
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90 ° e 135 ° do ácido carboxílico **65** (CDCl_3 , 75 MHz).



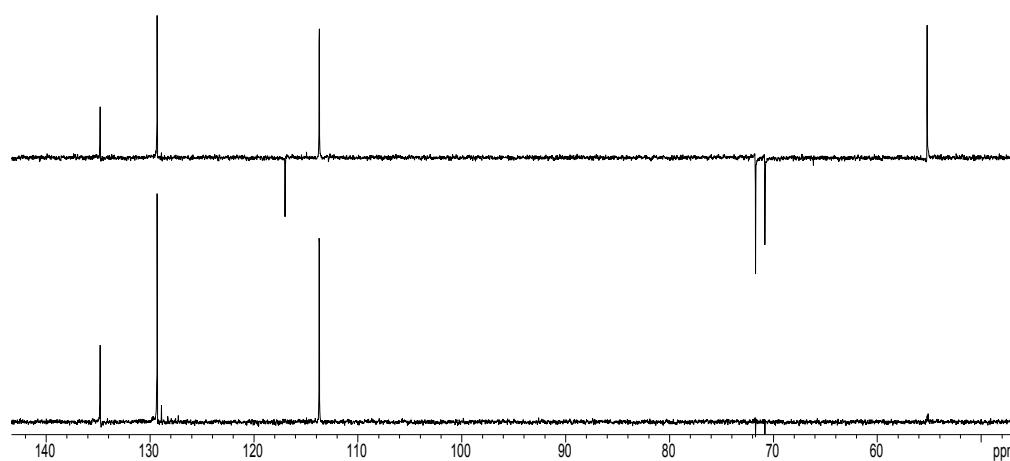
Espectro de IV (filme) do ácido carboxílico **65**.



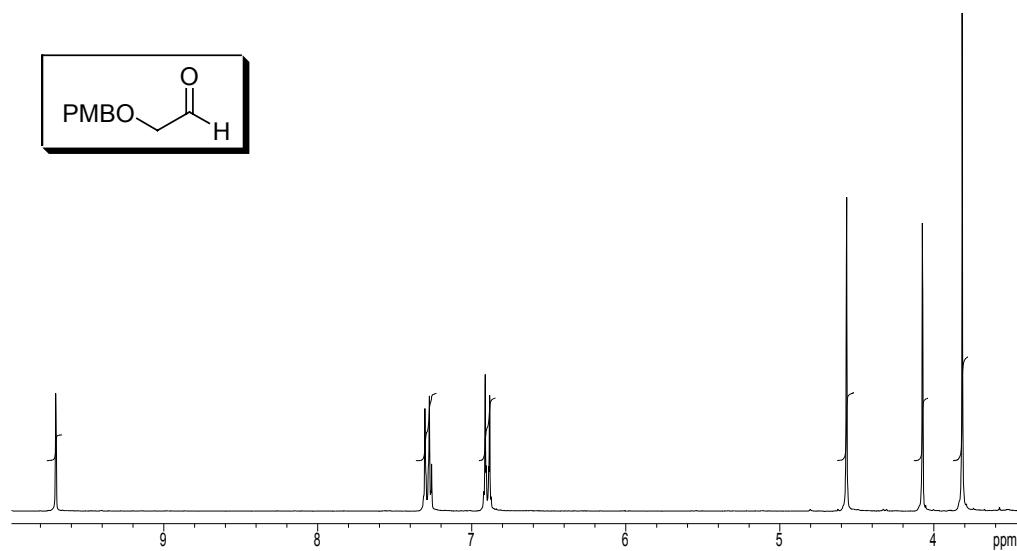
Espectro de RMN de ^1H da olefina **70** (CDCl_3 , 300 MHz).



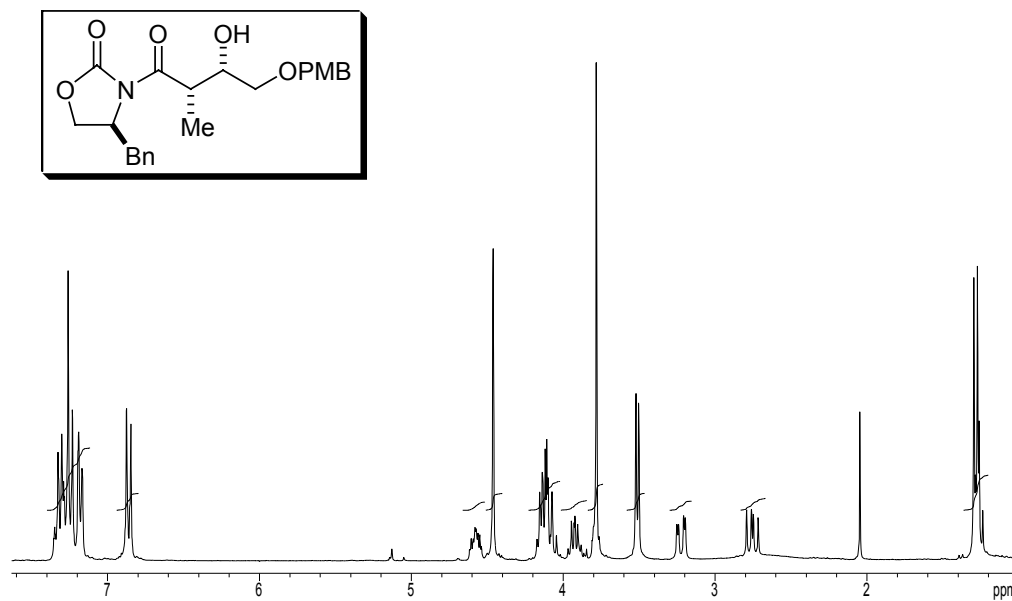
Espectro de RMN de ^{13}C da olefina **70** (CDCl_3 , 75 MHz).



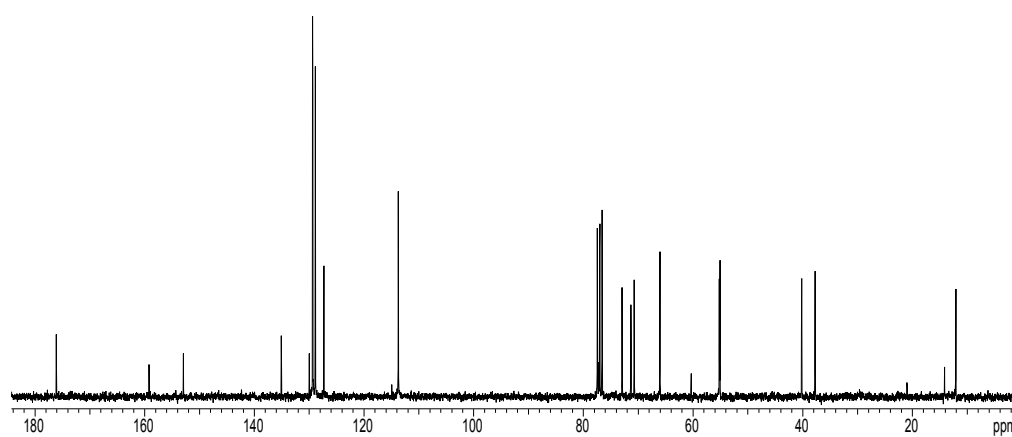
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90 ° e 135 ° da olefina **70** (CDCl₃, 75 MHz).



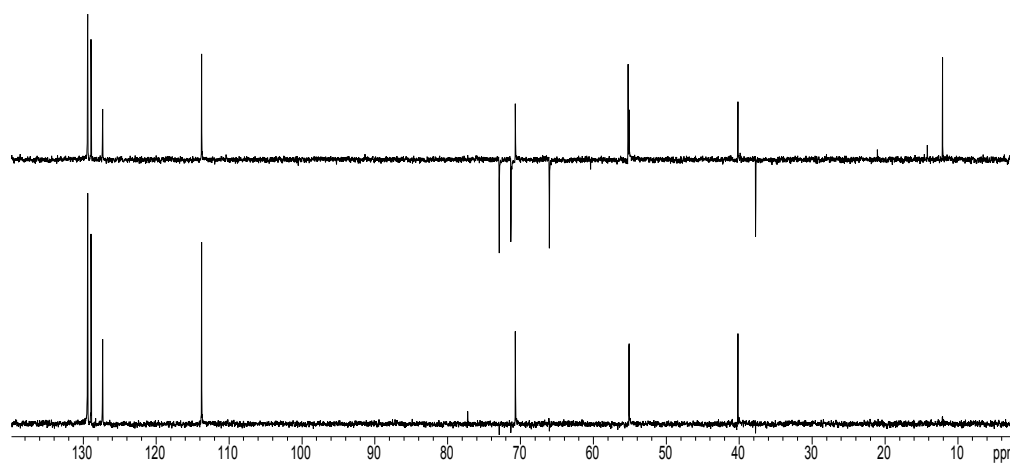
Espectro de RMN de ^1H do aldeído **67** (CDCl_3 , 300 MHz).



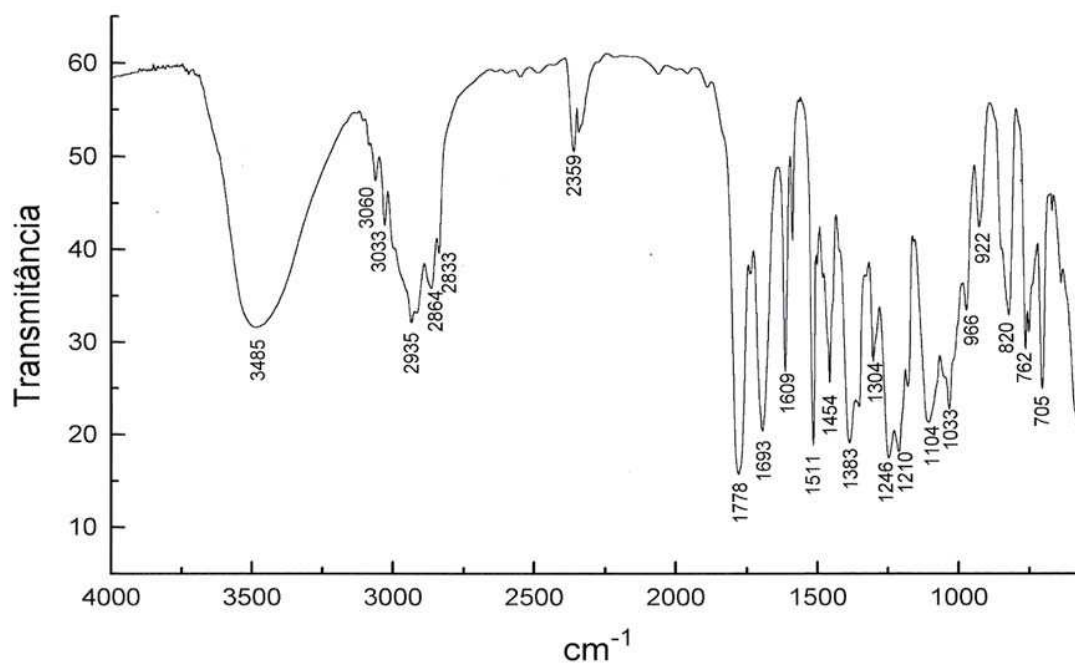
Espectro de RMN de ^1H do aldol **71** (CDCl_3 , 300 MHz).



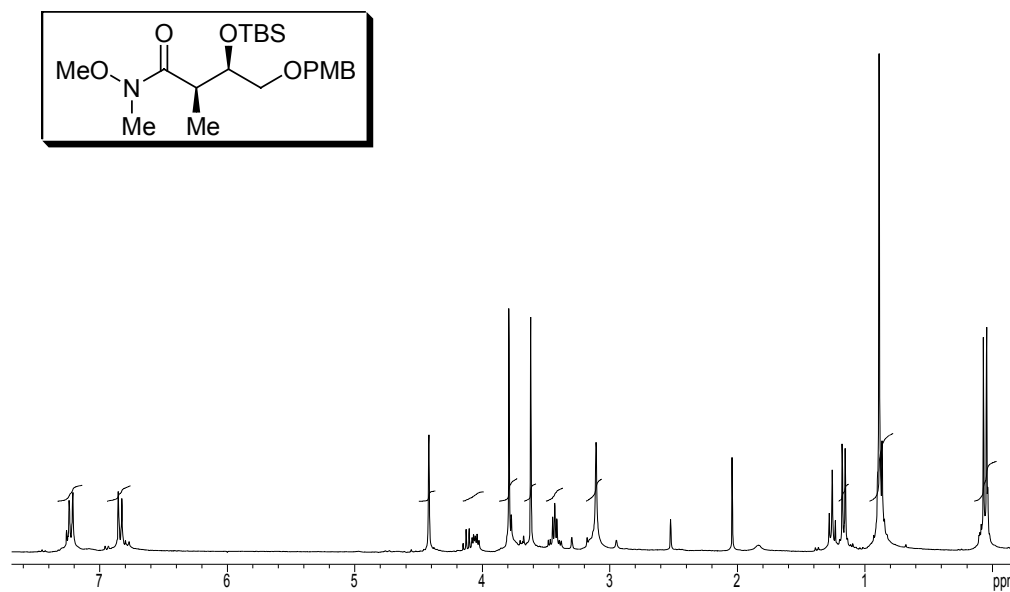
Espectro de RMN de ^{13}C do aldol **71** (CDCl_3 , 75 MHz).



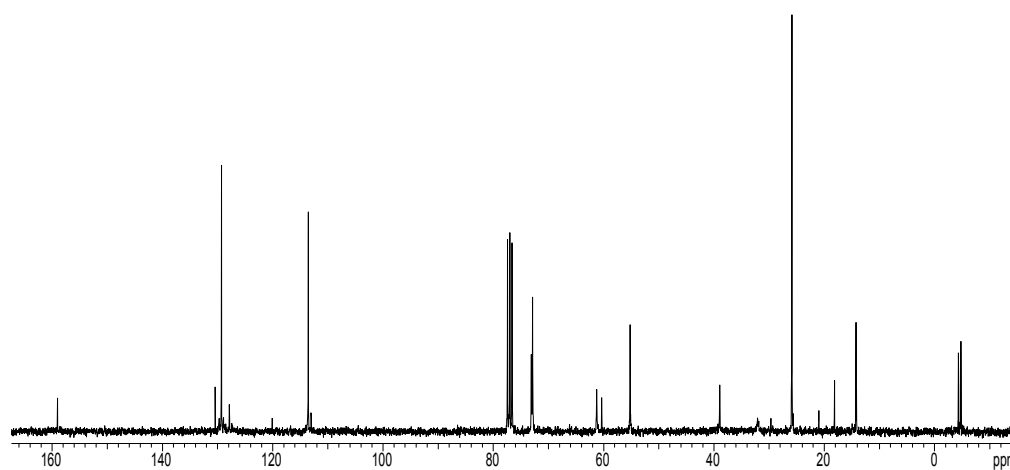
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90 ° e 135 ° do aldol **71** (CDCl_3 , 75 MHz).



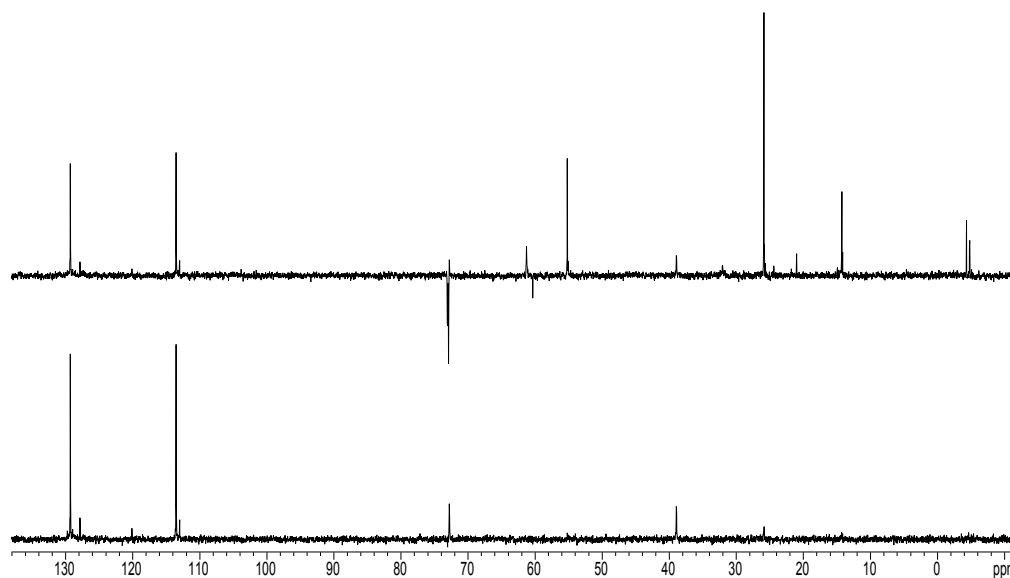
Espectro de IV (filme) do aldol **71**.



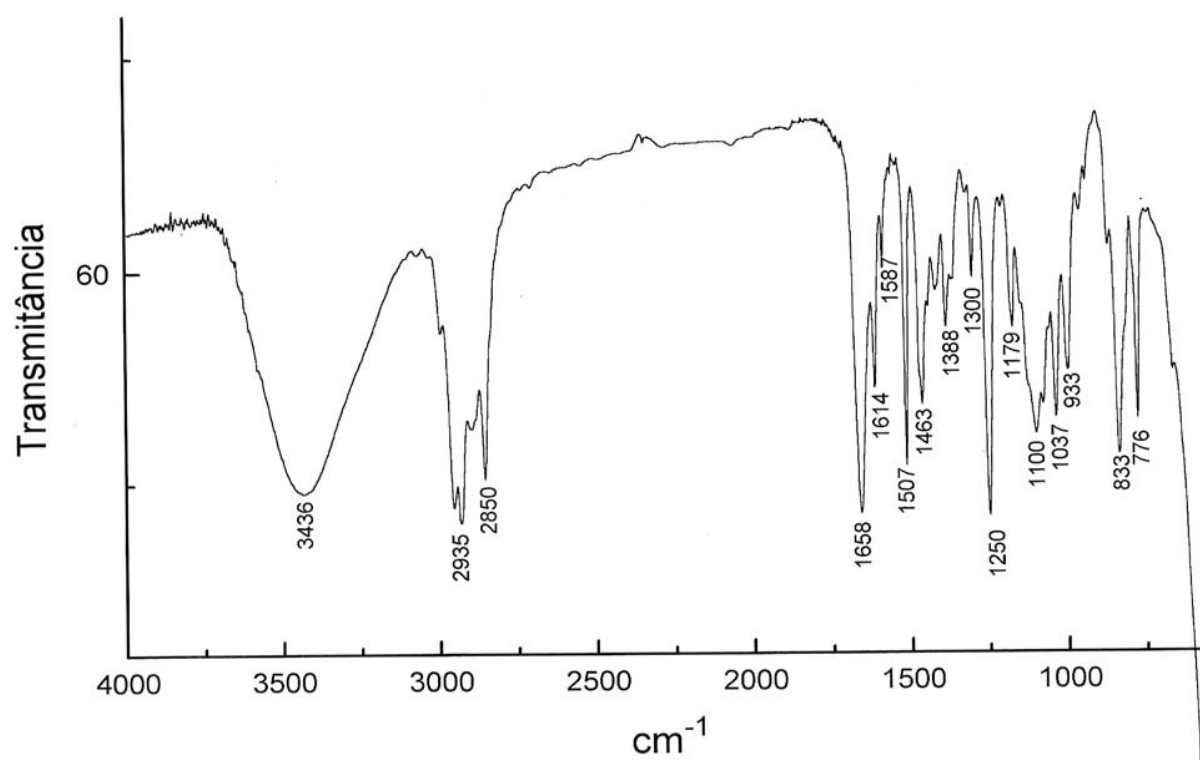
Espectro de RMN de ^1H da amida **72** (CDCl_3 , 300 MHz).



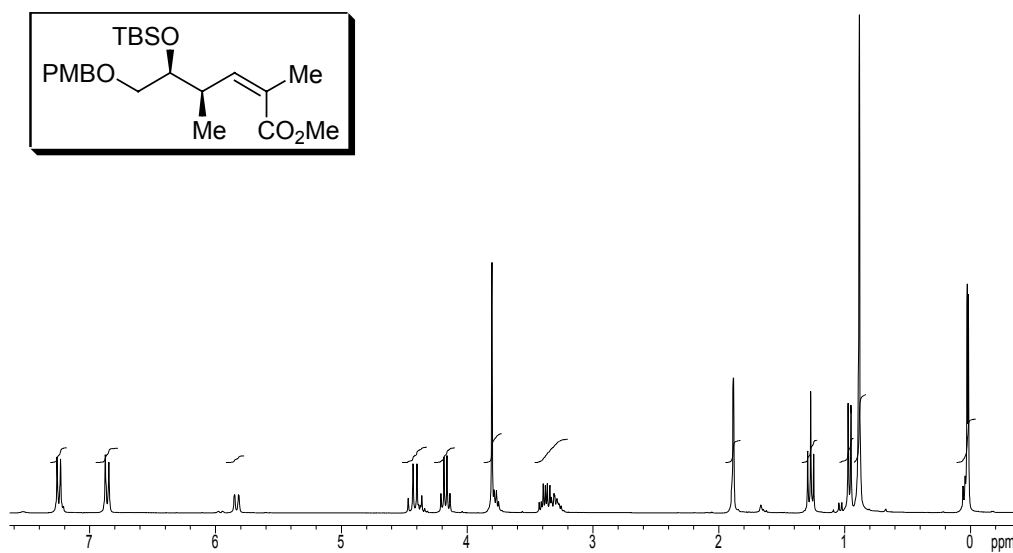
Espectro de RMN de ^{13}C da amida **72** (CDCl_3 , 75 MHz).



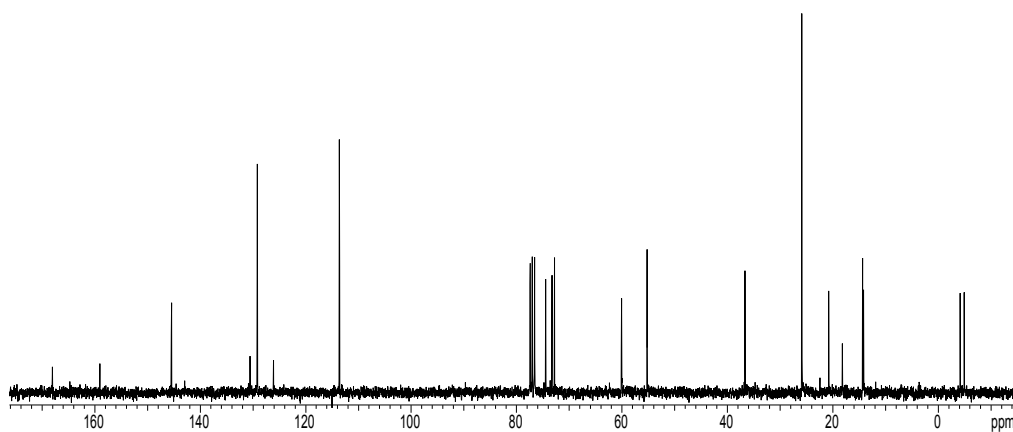
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90° e 135° da amida **72** (CDCl_3 , 75 MHz).



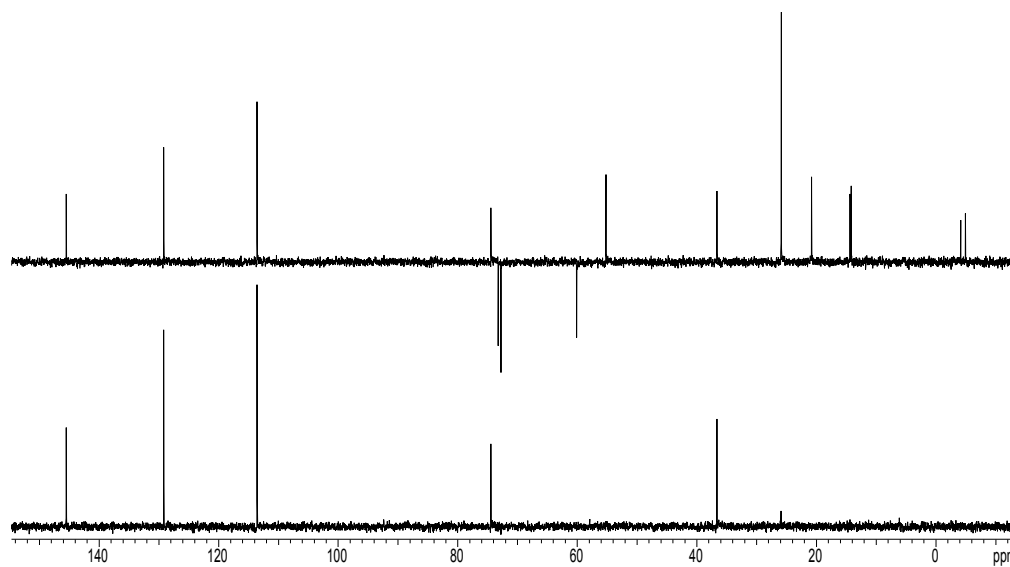
Espectro de IV (filme) da amida **72**.



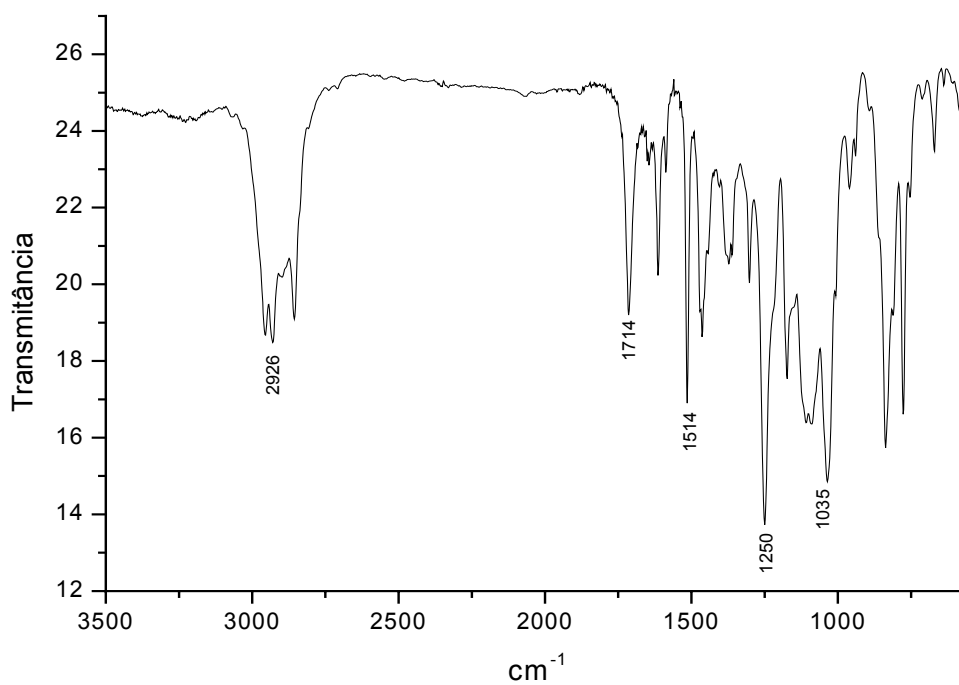
Espectro de RMN de ^1H do éster **74** (CDCl₃, 300 MHz).



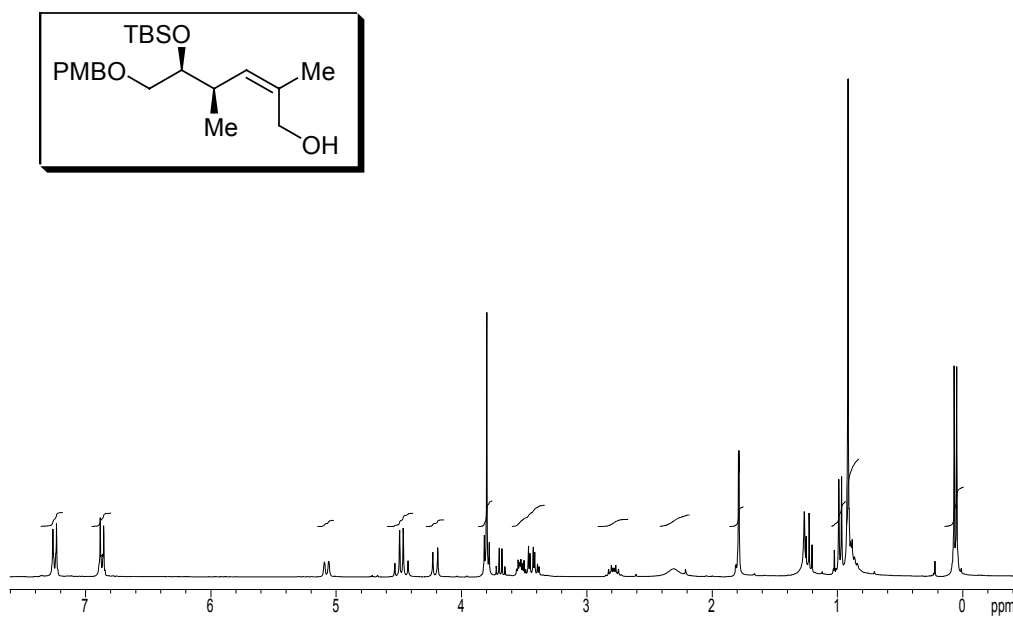
Espectro de RMN de ^{13}C do éster **74** (CDCl₃, 75 MHz).



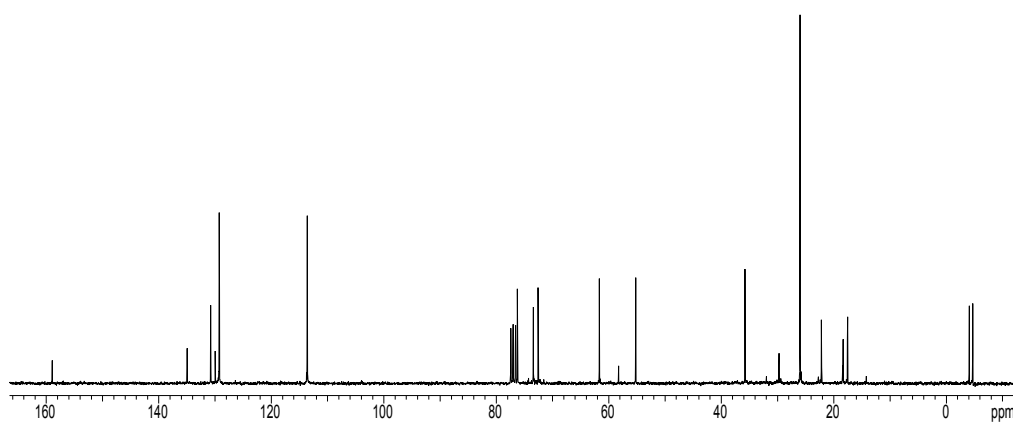
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90 ° e 135 ° do éster **74** (CDCl_3 , 75 MHz).



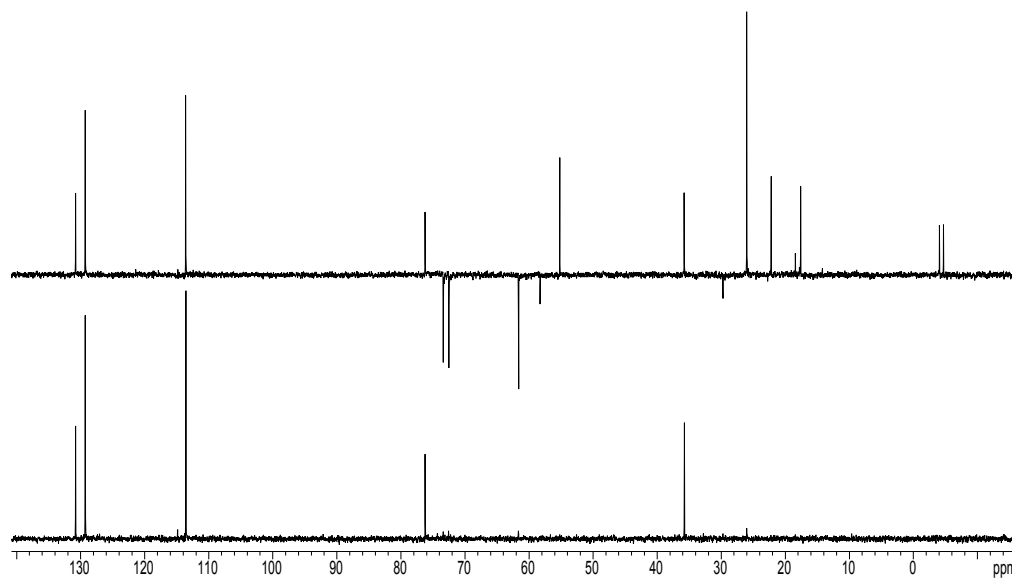
Espectro de IV (filme) do éster **74**.



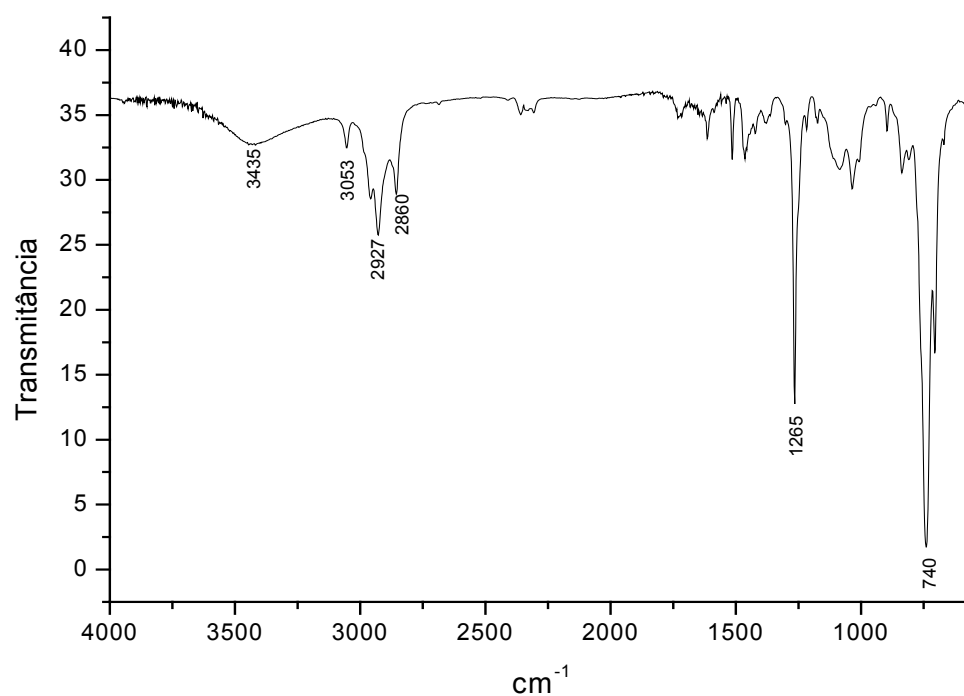
Espectro de RMN de ^1H do álcool alílico **66** (CDCl_3 , 300 MHz).



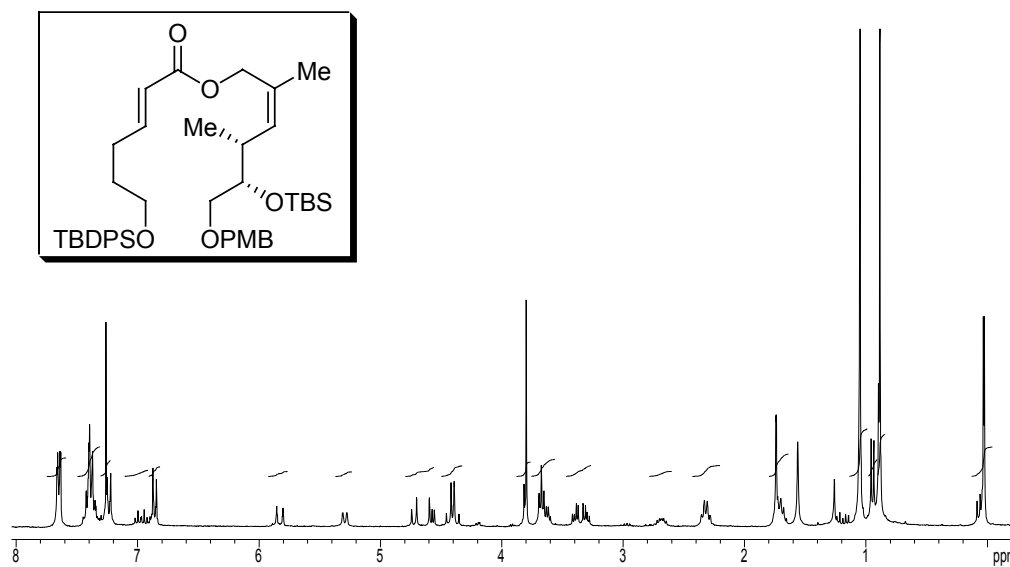
Espectro de RMN de ^{13}C do álcool alílico **66** (CDCl_3 , 75 MHz).



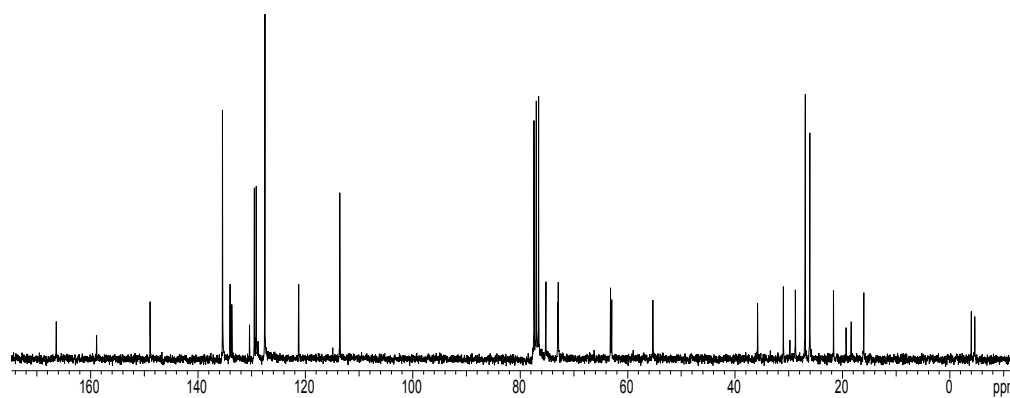
Espectro de RMN de ^{13}C / DEPT 90 ° e 135 ° do álcool alílico **66** (CDCl_3 , 75 MHz).



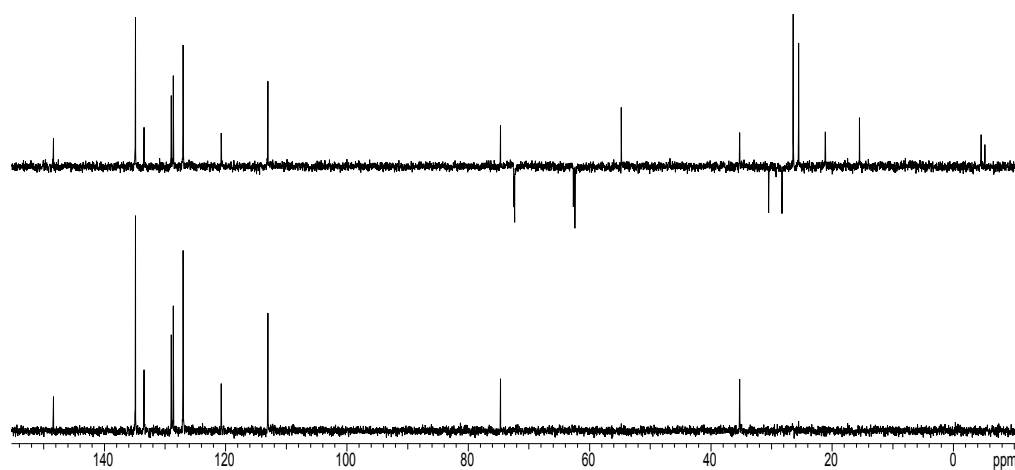
Espectro de IV (filme) do do álcool alílico **66**.



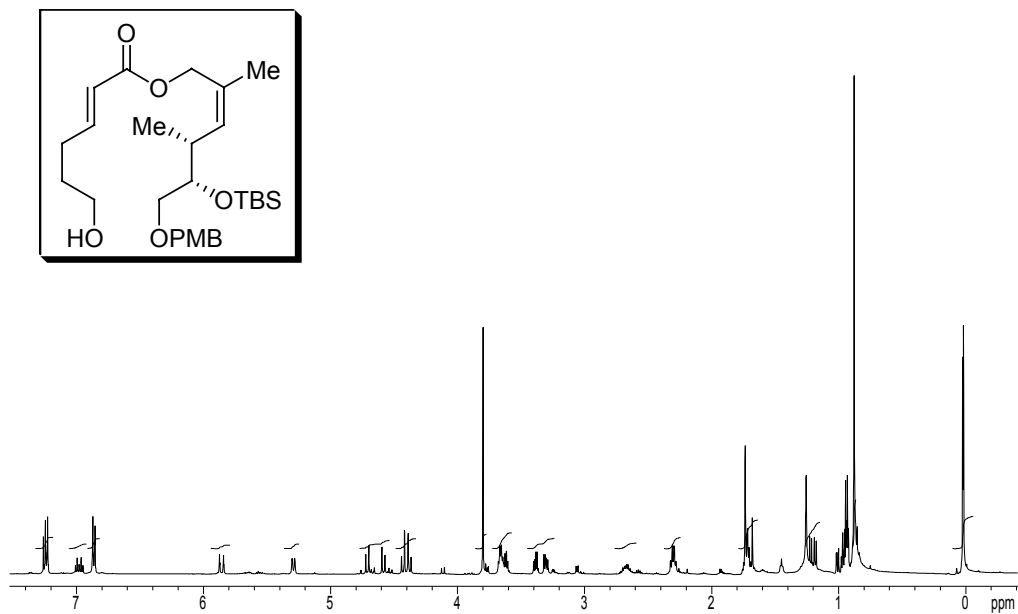
Espectro de RMN de ^1H do éster **75** (CDCl_3 , 300 MHz).



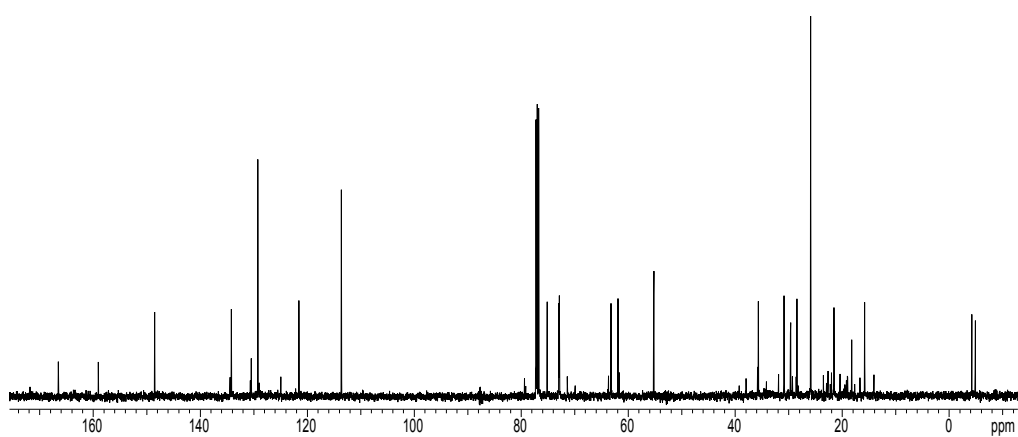
Espectro de RMN de ^{13}C do éster **75** (CDCl_3 , 75 MHz).



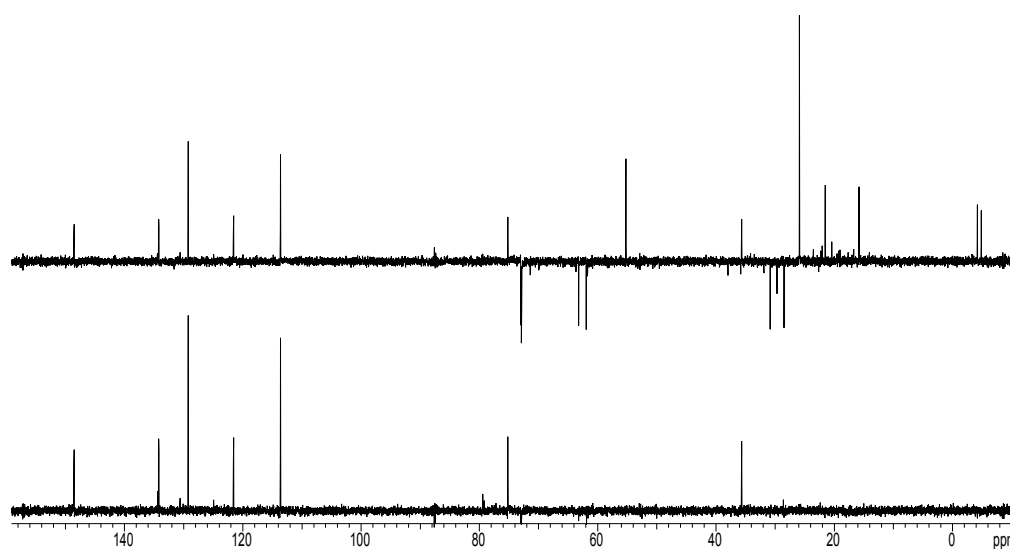
Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90 ° e 135 ° do éster **75** (CDCl_3 , 75 MHz).



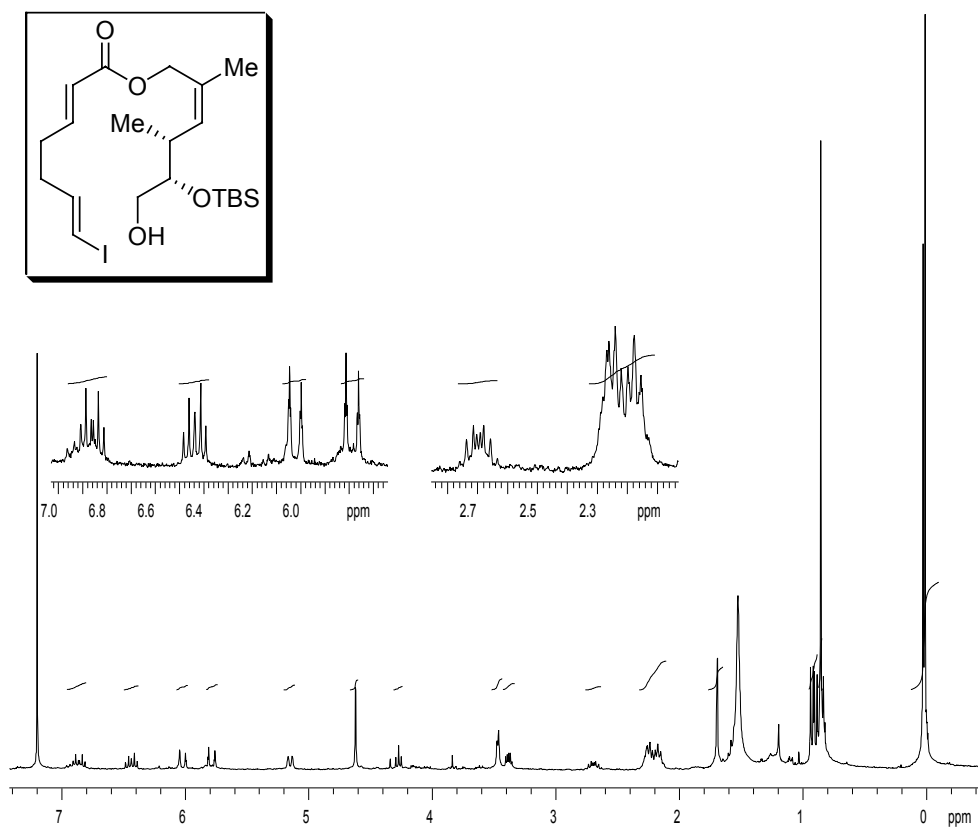
Espectro de RMN de ^1H do álcool **76** (CDCl_3 , 300 MHz).



Espectro de RMN de ^{13}C do álcool **76** (CDCl_3 , 75 MHz).



Espectro de RMN de ^{13}C /DEPT 90° e 135° do álcool **76** (CDCl_3 , 75 MHz).



Espectro de RMN de ^1H do iodeto vinílico **79** (CDCl_3 , 300 MHz).