

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química

200207432

Adição de Nucleófilos a Íons Oxocarbênio Cíclicos Derivados de γ -Lactóis
5-Substituídos. Formação Diastereosseletiva de Sistemas
Tetraidrofurânicos 2,5-*trans*- e 2,5-*cis*-Dissubstituídos

Tese de Doutorado

Autora

Valéria Belli Riatto

Orientador

Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

Campinas, 25 de outubro de 2001

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

UNIDADE BC
Nº CHAMADA T/UNICAMP
R 351a
V _____
TOM 47848
FEC 16-837102
C X
PREÇO R\$ 11,00
DATA 15-02-02
Nº CPD _____

CM00163813-9

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP

R351a

Riatto, Valéria Belli

Adição de nucleófilos a íons oxocarbênio cíclicos derivados de γ -lactóis 5-substituídos. Formação diastereosseletiva de sistemas tetraidrofurânicos 2,5- *trans*- e 2,5-*cis*-dissubstituídos / Valéria Belli Riatto. -- Campinas, SP: [s.n], 2001.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Íons oxocarbênio. 2. Tetraidrofuranos 2,5-dissubstituídos. 3. Enolatos de titânio.
I. Pilli, Ronaldo Aloise. I. Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. III. Título.

*Não me contento
por ter um lugar para dormir
quero é ter
mil lugares para sonhar...*

Dedico essa tese
ao meu amor Mauricio
e ao nosso filho.

Agradecimentos

Gostaria de expressar meus profundos agradecimentos a todos aqueles que colaboraram e compartilharam com o desenvolvimento harmônico (porém não menos sofrido) deste trabalho.

- Primeiramente ao Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli, meu orientador. Pela enorme dedicação e incentivo. Pelo exemplo de conduta e ética profissional. Alguém que possui sempre uma palavra amiga. Não tenho palavras para expressar minha admiração. Obrigada pela formação científica e profissional.
- Aos meus pais e futuros vovós (corujas) Giovanni e Denise. Ao Fabrizio, meu irmão e amigo. Pela união, dedicação e amor. Amo vocês!
- Aos meus tios Guê e Cristina, pela disponibilidade, atenção e carinho sempre demonstrados.
- Aos amigos Teca e Udo, Fer e Cavi, pelos agradáveis momentos e cervejas geladas.
- À Teca, em especial. Pela amizade e dedicação demonstrada todos estes anos. Obrigada por tudo!
- Às minhas gatinhas Julia, Marina, Jujú e Mari, pela convivência e brincadeiras.
- A todos aqueles que colaboram e colaboraram com meu bem estar físico (e mental): Simone, Beto (à memória), Ricardo, Cyntia, Márcia, Guina, Etienne e Fábio (professores). Não poderia esquecer da Teca e Helena, pelas deliciosas e incansáveis corridinhas.
- Após tantos anos de laboratório, muitas pessoas passaram pela minha vida e cabe aqui lembrá-las carinhosamente: Adriano, Alice, Carlos Kleber, Carlos Souto, Cida, Conceição, Ceição, Fernando, Marcelo, Paulo e Vandinha.
- Aos colegas de laboratório, pela paciência e presteza: Adão, Andreia, Ângelo, Giovanni, Gustavo, Ivan, Leila, Léo, Nilton, Patrícia e Rodrigo.
- Aos amigos especiais Adão e Gi, Ceição e Jair, Conceição e José, Adriano, Fernando, Léo, Alice, Carlos Kleber, Lú e Luiz. Pela agradável convivência.

- Aos amigos Lyn e Claudinho. A verdadeira amizade é aquela que o tempo não apaga.
- Não poderia esquecer daqueles que me iniciaram na vida científica e muito colaboraram para minha formação: Valentim, Bia, Bete e Eduardo. Sou muito grata a vocês!
- Ao nosso técnico Rinaldo, pela dedicação e entusiasmo.
- Às técnicas do ressonância (Paula, Sônia e Soninha) e ao Cidão pelas análises de alta resolução.
- Ao Prof. Dr. Ivo Vencato da UFSC, pelas análises de Raio-X.
- À FAPESP, Capes e CNPq, pelas bolsas concedidas e pelo apoio financeiro.
- Especialmente ao Mau, meu amor. Pelos anos de convivência na graduação e pós-graduação, pelas inúmeras horas que passamos estudando (e namorando...). Pela dedicação, carinho e amor demonstrados nos últimos 10 anos. Você e nosso *piccolo* são a razão da minha vida.

Resumo

Tetraidrofuranos 2,5-dissubstituídos são sub-unidades estruturais encontradas em muitos produtos naturais com destacada atividade biológica, incluindo feromônios, antibióticos poliéteres e acetogeninas. Nós demonstramos que a síntese de tetraidrofuranos 2,5-dissubstituídos pode ser realizada em bons rendimentos e diastereosseletividade divergentes através da substituição intermolecular ou intramolecular do grupo hidroxila de γ -lactóis 5-substituídos por grupo alila. O lactol 5-substituído **51** foi convertido em derivados tetraidrofurânicos 2,5-dissubstituídos através da reação com alilsilanos, promovida por ácidos de Lewis. Alta seletividade *trans* (12:1) foi obtida quando o volumoso alilsilano **37** foi empregado. O lactol 5-substituído **74** foi transformado no tetraidrofurano 2,5-*cis*-dissubstituído **68** (razão 6:1) através da transferência intramolecular de grupo alila, promovida por TiCl_4 . Além disso, derivados tetraidrofurânicos 2,5-*cis*-dissubstituídos foram obtidos em bons rendimentos e diastereosseletividades após adição de reagentes alquilítio à lactona **48**, seguida por redução dos hemiacetais correspondentes com $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. As configurações absolutas dos isômeros foram estabelecidas por experimentos de nOe.

Adicionalmente, anéis tetraidrofurânicos 2,5-dissubstituídos foram preparados através da adição dos enolatos de titânio(IV) derivados das oxazolidinonas **94a-g** ao íon oxocarbênio derivado do lactol **51**. Após desproteção com $\text{HF}/\text{CH}_3\text{CN}$, as misturas foram separadas e os adutos foram obtidos com rendimentos e diastereosseletividades variando de moderados a bons. As configurações absolutas dos isômeros foram estabelecidas por análise de difração de raio-X e correlações espectroscópicas dos dióis correspondentes. Estas estratégias fornecem uma nova oportunidade para a síntese de produtos naturais biologicamente ativos.

Abstract

2,5-Disubstituted tetrahydrofurans moieties are found in many biologically important natural products including pheromones, polyether antibiotics and acetogenins. We have demonstrated that the synthesis of 2,5-disubstituted tetrahydrofuran derivatives can be achieved in good yields and divergent diastereoselectivity either by intermolecular or intramolecular replacement of the hydroxyl group of 5-substituted γ -lactols by the allyl group. 5-Substituted lactol **51** was converted to 2,5-disubstituted tetrahydrofuran derivatives by Lewis acid promoted reaction with allylsilanes. High *trans* selectivity (12:1) was obtained when hindered allylsilane **37** was employed. 5-Substituted lactol **74** was transformed into 2,5-*cis*-disubstituted tetrahydrofuran **68** (6:1 ratio) by a TiCl_4 -promoted intramolecular allyl transfer process. Furthermore, 2,5-*cis*-disubstituted tetrahydrofuran derivatives were obtained in good yields and diastereoselectivities after alkyllithium addition to the lactone **48**, followed by $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ reduction of the corresponding hemiketals. The absolute configurations of the isomers were established by nOe experiments.

Additionally, 2,5-disubstituted tetrahydrofuran rings were prepared through the addition of titanium(IV) enolate derived from oxazolidinone **94a-g** to the oxocarbenium ion derived from lactol **51**. After deprotection with $\text{HF}/\text{CH}_3\text{CN}$, the mixtures were separated to afford the adducts in moderate to good yields and diastereoselections. The absolute configurations of the isomers were established by X-ray diffraction analysis and spectroscopic correlation of the corresponding diols. These strategies provide a new synthetic opportunity for the synthesis of biologically active natural products.

Curriculum Vitae

1. Formação Acadêmica

1.1 Graduação: Bacharelado em Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre/RS, mar/90 a dez/94.

1.2 Mestrado: "Síntese Quimioenzimática de (-)-Serricornina e (+)-Sitofilure", Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas. Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli, mar/95 a fev/97.

2. Publicações

2.1 Pilli, R. A.; Riatto, V. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3675.

2.2 Pilli, R. A.; Riatto, V. B.; Vencato, I. *Org. Lett.* **2000**, 2, 53.

2.3 Cagnon, J. R.; Marsaiololi, A. J.; Pilli, R. A.; Riatto, V. B. *Chemosphere* **1999**, 38, 2243.

2.4 Pilli, R. A.; Riatto, V. B. *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, 10, 363.

2.5 Pilli, R. A.; Riatto, V. B. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 571.

2.6 Costa, V. E. U.; Mollmann, M. E. S.; Riatto, V. B. *Synth. Comm.* **1995**, 25, 2091.

3. Patentes

3.1 Pilli, R. A.; Riatto, V. B. "Processo de Síntese da Forma Natural do Feromônio Sexual de *Lasioderma serricorne* F." **1997**, nº PI9700637.

3.2 Pilli, R. A.; Riatto, V. B. "Processo de Síntese da Forma Natural do Feromônio de Agregação do Caruncho do Milho e do Arroz." **1997**, nº PI9700636.

4. Trabalhos Apresentados em Congressos

- 4.1 Riatto, V. B.; Pilli, R. A. 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, "Diastereoselective Synthesis of 2,5-Disubstituted Tetrahydrofuran Derivatives"; 20-24/agosto/2001, Curitiba/PR.
- 4.2 Gonçalves, R. A. C.; Riatto, V. B.; Pilli, R. A.; Marsaioli, A. J. 22nd International Symposium on the Chemistry of Natural Products, "Estereoselective and Diastereoselective Reduction of *meso* Diketone with *Aspergillus terreus* "; 3-8/setembro/2000, São Carlos/SP.
- 4.3 Pilli, R. A.; Riatto, V. B. 23^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, "Síntese Estereosseletiva de Anéis Tetraidrofurânicos *trans*-2,5-Dissubstituídos Funcionalizados"; 23-26/maio/2000, Poços de Caldas/MG.
- 4.4 Pilli, R. A.; Riatto, V. B. 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, "Adição Estereosseletiva Inter- e Intramolecular de Alilsilanos a γ -Lactóis 5-Substituídos"; 25-28/maio/1999, Poços de Caldas/MG.
- 4.5 Riatto, V. B.; Pilli, R. A. 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, "The Addition of Titânium Enolates of Chiral and Achiral Oxazolidinones to 2-Substituted γ -Lactol"; 07-11/setembro/1998, São Pedro/SP.
- 4.6 Tenius, B. M. S.; Viegas Jr., C.; Oliveira, E. R.; Riatto, V. B. 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, "Studies Toward the Synthesis of (+)-Pendulol"; 07-11/setembro/1998, São Pedro/SP.
- 4.7 Cagnon, J. R.; Marsaioli, A. J.; Pilli, R. A.; Riatto, V. B. 21^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, "Avaliação de Microorganismos para Preparação Enantiosseletiva de Derivados do Ácido 4-Cloro-3-Hidroxibutanoico"; 25-28/maio/1998, Poços de Caldas/MG.
- 4.8 Pilli, R. A.; Riatto, V. B. 20^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, "Síntese Quimioenzimática de (+)-Sitofilure"; 24-27/maio/1997, Poços de Caldas/MG.

- 4.9** Riatto, V. B.; Pilli, R. A. 7th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, "A Chemoenzymatic Synthesis of (-)-Serricornine"; 08-12/setembro/1996, Rio de Janeiro/RJ.
- 4.10** Pilli, R. A.; Riatto, V. B. 19^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, "Redução de 3-Oxo-pentanoato de Metila e Etila com Fermento de Padaria (*S. cerevisiae*)"; 27-30/maio/1996, Poços de Caldas/MG.
- 4.11** Tenius, B. M. S.; Rohde, A. R.; Riatto, V. B. 16^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, "Estudos Visando a Síntese Total de (+)-4-H-Eudesman-5-ol"; 25-29/maio/1993, Caxambu/MG.
- 4.12** Costa, V. E. U.; Mollmann, M. E. S.; Riatto, V. B. 15^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, "Preparação e Estudo do Efeito de Grupos Substituintes no Deslocamento Químico de ¹³C do Sistema Endo-Exo Tetraciclo (6.2.1.0)-Dodecano"; 27-31/maio/1992, Caxambu/MG.
- 4.13** Costa, V. E. U.; Mollmann, M. E. S.; Riatto, V. B. XXI Congresso Brasileiro de Química/ABQ, "Decloração do Aldrin Através do Ultra-Som: Efeito do Solvente, da Frequência e Potência do Ultra-Som e do Tipo de Metal"; 21-25/outubro/1991, Recife/PE.

5. Atividades Didáticas

- 5.1** Estágio de Capacitação Docente no Instituto de Química/UNICAMP - disciplina QG-564 - Química Orgânica e Inorgânica Experimental. 2^o Sementre de 1999.

Índice

Prólogo

1. Introdução Geral	01
1.1 Algumas Rotas Sintéticas Empregadas para a Preparação de Anéis Tetraidrofurânicos 2,5-Dissubstituídos	03
1.1.1 Métodos Oxidativos	03
1.1.1.1 Epoxidação-Ciclização de 1,5-Dienos	03
1.1.1.2 Uso de <i>t</i> -BuOOH e VO(acac) ₂	04
1.1.2 Ciclização Eletrofílica de Álcoois γ,δ - e β,γ -Insaturados	05
1.1.2.1 Ciclização de Álcoois γ,δ -Insaturados	05
1.1.2.2 Ciclização de Álcoois β,γ -Insaturados	07
1.1.3 A Partir de Furanos	08
1.1.3.1 Hidrogenação de Furanos 2,5-Dissubstituídos	08
1.1.3.2 Reações de Diels-Alder Envolvendo Furanos	08
1.1.4 Substituição Nucleofílica do Centro Anomérico de γ -Lactóis na Presença de Ácido de Lewis	09
2. Objetivo	10

Capítulo 1. Adição de Alilsilanos a Íons Oxocarbênio Derivados de γ -Lactóis 5-Substituídos

1. Introdução	13
1.1 Reatividade de γ -Lactóis	13
1.2 Evidências Sobre a Participação do Intermediário Íon Oxocarbênio no Mecanismo da Reação	14
1.3 Modelo de Reissig	16
1.4 Modelo de Woerpel	19
1.5 Alguns Estudos Mais Recentes	23
2. Resultados e Discussão	27
2.1 Preparação dos γ -Lactóis 5-Substituídos	27

2.2 Preparação dos Nucleófilos	29
2.3 Adição de Alilsilanos e Alilestanana aos Íons Oxocarbênios Derivados dos γ -Lactóis 5-Substituídos 49-51	31
3. Conclusão	43

Capítulo 2. Transferência Intramolecular de Grupo Alil Envolvendo Íons Oxocarbênio Derivados de γ -Lactol 5-Substituído

1. Introdução	45
2. Resultados e Discussão	46
2.1 Preparação do Lactol 74	46
2.2 Transferência Intramolecular de Grupo Alil	48
2.3 Determinação da Estereoquímica Relativa de <i>cis</i> - 68	50
3. Conclusão	51

Capítulo 3. Adição de Reagentes Organolítico à γ -Lactonas 4-substituídas Seguida de Redução do Hemicetal. Formação de Centro Quaternário

1. Introdução	53
2. Resultados e Discussão	56
2.1 Adição de Reagentes de Organometálicos à γ -Lactona 48 , Seguida de Desoxigenação	56
2.2 Formação de Anéis Tetraidrofurânicos 2,5-Dissubstituídos com Centro Estereogênico Quaternário em C-2	62
3. Conclusão	65

Capítulo 4. Adição de Enolatos de Titânio Derivados de N-Acil-Oxazolidinonas à Íons Oxocarbênio Derivados de γ -Lactóis 5-Substituídos

1. Introdução	67
1.1 Reação Aldólica Envolvendo Enolatos Derivados de Oxazolidinonas <i>N</i> -Aciladas	67
1.2 Enolatos de Titânio Derivados de Oxazolidinonas <i>N</i> -Aciladas	70

1.3 Algumas Reações que Envolveram Enolatos de Titânio Derivados de <i>N</i> -Aciloxazolidinonas	72
2. Resultados e Discussão	77
2.1 Preparação das <i>N</i> -Acil Oxazolidinonas Quirais 2a-g	77
2.2 Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona 94a e o Íon Oxocarbênio Derivado do Lactol 51	78
2.3 Acoplamento entre os Enolatos de Titânio das Oxazolidinonas 94b-c e o Íon Oxocarbênio Derivado do Lactol 51	81
2.4 Determinação da Estereoquímica Absoluta de 117a-d , 118a-b e 119a-b	85
2.5 Acoplamento entre os Enolatos de Titânio das Oxazolidinonas 94d-e e o Íon Oxocarbênio Derivado do Lactol 51	92
2.6 Determinação da Estereoquímica Absoluta de 122a	97
2.7 Substituição do Átomo de Bromo de 122a por Azida	98
2.8 Determinação da Estereoquímica Absoluta de 121a e 121b	99
2.9 Remoção do Auxiliar Quiral de 121a	100
2.10 Proposta de Estereoquímica Absoluta para 122b	101
2.11 Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona 94f e o Íon Oxocarbênio Derivado do Lactol 51	103
2.12 Proposta de Estereoquímica Absoluta para 126a e 126b	105
2.13 Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona 94a e os Íons Oxocarbênio Derivados dos Lactóis 49 e 50	107
2.14 Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona 94g e o Íon Oxocarbênio Derivado do Lactol 51	108
2.15 Determinação da Estereoquímica Absoluta de 127a e 127b	109
2.16 Modelo de Aproximação para o Acoplamento entre o Enolato de Titânio das Oxazolidinonas 94a-g e o Lactol 51	110
2.16.1 Análise Geral	110
2.16.2 Modelo de Aproximação para o Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona 94a e o Lactol 51	112
2.16.3 Modelo de Aproximação para o Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona 94c e o Lactol 51	113

2.16.4 Modelo de Aproximação para o Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona 94b e o Lactol 51	114
2.16.5 Modelo de Aproximação para o Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona 94e e o Lactol 51	115
2.16.6 Modelo de Aproximação para o Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona 94d e o Lactol 51	116
2.16.7 Modelo de Aproximação para o Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona 94f e o Lactol 51	117
3. Conclusão	118

Capítulo 5. Estudos Visando a Síntese de (+)-Furanomicina

1. Introdução	121
1.1 Sínteses Reportadas na Literatura	122
1.2 Proposta de Retrossíntese	125
2. Resultados e Discussão	128
2.1 Reatividade do Íon Oxocarbênio Insaturado Frente a Nucleófilos	128
2.2 Estudos Visando a Síntese da (+)-Furanomicina	136
2.3 Proposta para Finalização da Síntese da (+)-Furanomicina	140
3. Conclusão	141

Capítulo 6

Conclusão Geral	143
-----------------	-----

Capítulo 7

Parte Experimental	145
--------------------	-----

Capítulo 8

Espectros	191
-----------	-----

Lista de Símbolos e Abreviaturas

Ac - Acetato;
AIBN - Azo *bis*-isobutironitrila;
Bn - Benzil;
CG - Cromatografia gasosa;
DIBAL-H - Hidreto de diisobutil alumínio;
DIPEA - Diisopropil etil amina;
DMAP - N,N-Dimetil aminopiridina;
DMF - Dimetil formamida;
e.e. - Excesso enantiomérico;
e.d. - Excesso diastereoisomérico;
EM (IE) - Espectrometria de massas (impacto eletrônico);
EMAR - Espectrometria de massas de alta resolução;
LiHMDS – Hexametildissilazida de Lítio;
IV - Infra vermelho;
 J - Constante de acoplamento em Hz;
LDA - Diisopropilamideto de Lítio;
 nOe - Efeito *Overhauser* nuclear;
PF - Ponto de fusão;
Ph - Fenil;
ppm - Partes por milhão;
RMN - Ressonância magnética nuclear;
THF - Tetraidrofurano;
TBAF - Fluoreto de *t*-butil amônio;
TBDPS - *t*-Butil difenil silil;
TBS - *t*-Butil-dimetil silil;
TES - Trietil silil;
Tf - Triflato;
TMS - Tetrametil silil;
TsCl - Cloreto de *p*-toluenossulfonila;
 δ - Deslocamento químico.

Prólogo

1. Introdução Geral

Tetraidrofuranos 2,5-dissubstituídos são sub-unidades estruturais presentes em vários produtos naturais importantes como feromônios,¹ acetogeninas² e antibióticos poliéteres.³

Um exemplo interessante de antibiótico poliéter é a nonactina⁴ (Figura 1), que tem atraído a atenção dos químicos orgânicos sintéticos desde a sua caracterização em 1955.⁵ Isolada de uma variedade de cultura de *Streptomyces*,⁶ é um antibiótico classificado como ionofórico devido a sua habilidade de se ligar a cátions de metais alcalinos, particularmente ao potássio.⁷ É um composto *meso*, constituído de duas subunidades de (+)-ácido nonático e (-)-ácido nonático,⁸ arranjados alternadamente.

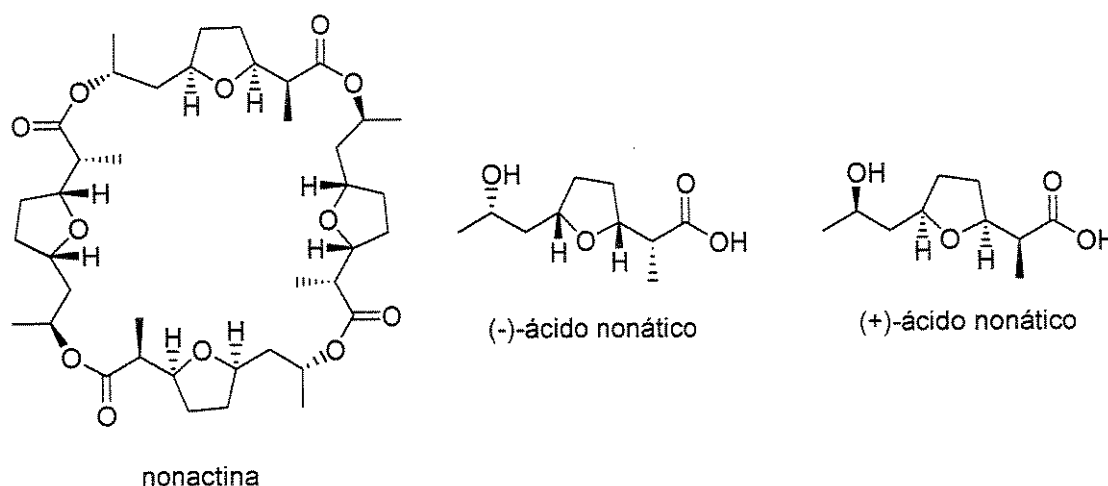


Figura 1: Nonactina.

¹ Mori, K. *Tetrahedron* **1989**, 45, 3233.

² Revisão: a) Hoppe, R.; Scharf, H.-D. *Synthesis* **1995**, 1447; b) Figadère B. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 359.

³ Faul, M. M.; Huff, B. E. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2407.

⁴ Lee, J. Y.; Kim, B. H. *Tetrahedron* **1996**, 52, 571. e referências citadas no artigo.

⁵ Corbaz, R.; Ettlinger, L.; Gaumann, E.; Keller-Schierlein, W.; Kradolfer, F.; Neipp, L.; Prelog, V.; Zahner, H. *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38, 1445.

⁶ a) Keller-Schierlein, W. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1973**, 30, 313; b) Keller-Schierlein, W. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1968**, 26, 161.

⁷ Prestegard, J. H.; Chan, S. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4440.

⁸ Ferraz, H. M. C.; Payret-Arrúa, M. E. *Química Nova* **1998**, 21, 597.

As acetogeninas (Figura 2) são uma classe de policetídeos bioativos isoladas da família de plantas tropicais *Annonaceae* (2300 espécies dentro de 130 gêneros).^{2b} Mais de 230 diferentes acetogeninas foram isoladas de 26 plantas de *Annonaceae*, apresentando atividade citotóxica, antitumoral, antimalarial, imunossupressiva e pesticida.⁹ Estes compostos tem em comum vários aspectos estruturais, como anéis tetraidrofurânicos 2,5-dissubstituídos (de uma a três unidades), o comprimento da longa cadeia alquílica (35 ou 37 átomos de carbono) e a γ -lactona terminal.^{2b} Devido às propriedades mencionadas acima, as acetogeninas vem recebendo destacada atenção e várias sínteses tem sido relatadas.²

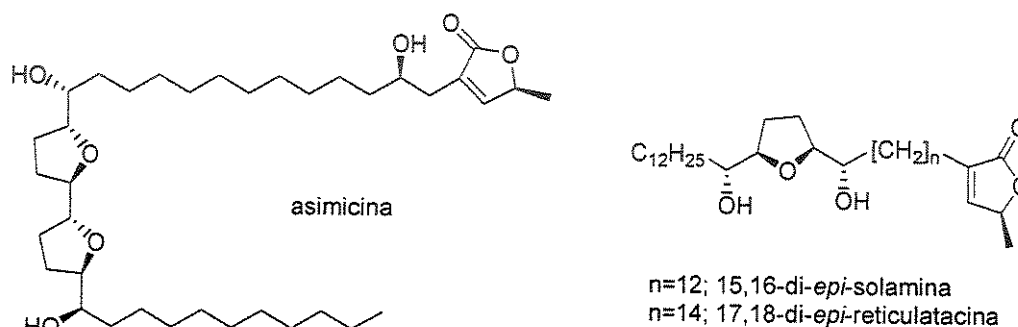


Figura 2: Exemplos de acetogeninas.

Os feromônios são empregados na agricultura como método alternativo e não tóxico para controlar determinadas pragas. Sua disponibilidade a partir de fontes naturais é limitada e seu emprego na agricultura somente se tornou viável devido ao grande número de sínteses que foram elaboradas a partir de rotas eficientes e de baixo custo.¹⁰ Alguns feromônios possuem na sua estrutura a sub-unidade tetraidrofurano 2,5-dissubstituído, um exemplo interessante é o *trans*-pitiol (Figura 3), que já é disponível comercialmente. É um feromônio sexual, produzido pelas fêmeas do besouro *Pityophthorus pityographus*, responsável por danos em

⁹ Keinan, E.; Sinha, A.; Yazbak, A.; Sinha, S. C. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, 69, 423.

¹⁰ Mori, K.; *The Synthesis of Insect Pheromones em The Total Synthesis of Natural Products*; ApSimon J. Ed.; John Wiley and Sons, Inc.: Nova York, **1992**, vol. 4, p. 1.

pinheiros e sementes de pomares.¹¹ A sua síntese já foi reportada por vários autores.¹²

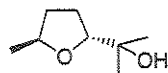


Figura 3: (+)-*trans*-pititol.

1.1 Algumas Rotas Sintéticas Empregadas para a Preparação de Anéis Tetraidrofuranicos 2,5-Dissubstituídos

Devido a grande importância de anéis tetraidrofuranicos 2,5-dissubstituídos como sub-unidades de compostos que possuem atividade biológica interessante, o desenvolvimento de metodologias diastereosseletivas para a obtenção destes compostos tem sido objeto de estudo de vários grupos de pesquisa.¹³ Apresentaremos a seguir, algumas das mais relevantes.

1.1.1 Métodos Oxidativos

1.1.1.1 Epoxidação-Ciclização de 1,5-Dienos

A obtenção de poli-tetraidrofuranos 2,5-dissubstituídos através de epoxidação-ciclização em cascata de polienos, já está bem estabelecida.¹⁴ No entanto, Hoye¹⁵ inovou o procedimento empregando epoxidação assimétrica de Sharpless¹⁶ para oxidar o dieno **1**, gerando o bis-epóxido **2** como um único enantiômero em 65% de rendimento (Esquema 1). Tratamento de **2** com solução 1:1 de NaOH 1M aq. em dioxano a 100 °C, produziu somente o tetraidrofurano

¹¹ Groot, P.; DeBarr, G. L. *J. Appl. Ent.* **1998**, 122, 281.

¹² Mori, K.; Puapoomchareon, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 271, e referências citadas no artigo.

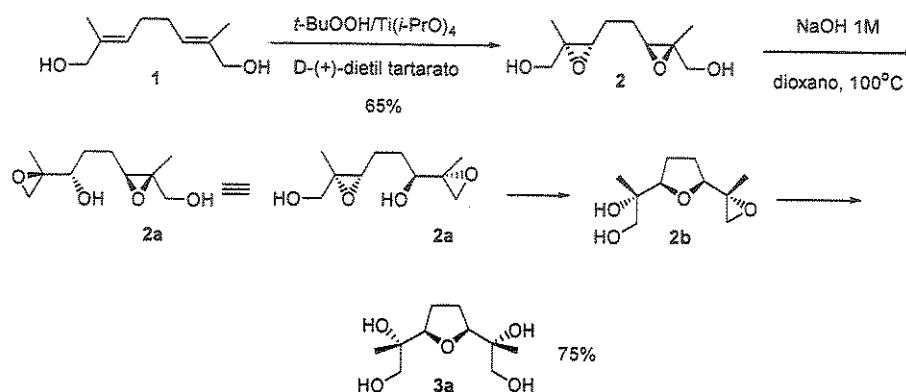
¹³ a) Harmange, J. C.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1711; b) Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3309.

¹⁴ Schultz, W. J.; Etter, M. C.; Pocius, A. V.; Smith, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7981.

¹⁵ Hoye, T. R.; Jenkins, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6196.

¹⁶ Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1922.

meso **3a**. O mecanismo deve envolver a migração do grupo epóxido da espécie *meso* **2**, gerando o intermediário **2a**.¹⁷



Esquema 1

1.1.1.2 Uso de *t*-BuOOH e VO(acac)₂

A preparação de anéis tetraidrofuranos 2,5-dissubstituídos através do tratamento de álcoois γ,δ -insaturados com *t*-BuOOH, na presença de VO(acac)₂, foi desenvolvida por Kishi e col.¹⁸ Esta metodologia já está bem estabelecida e foi usada por numerosos autores como Evans,¹⁹ na síntese da ferensimicina (Esquema 2); e Shirama,²⁰ nas sínteses de fisiferol e venustatriol (Esquema 3).

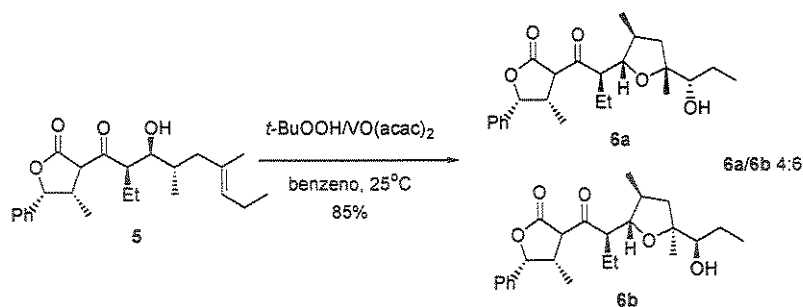
A estereoquímica do produto majoritário pode ser controlada pelo padrão de substituição do álcool γ,δ -insaturado. A presença de substituinte na posição γ leva a formação do isômero *trans* preferencialmente, enquanto sua ausência favorece a formação do isômero *cis*.^{10a}

¹⁷ Payne, G. B. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3819.

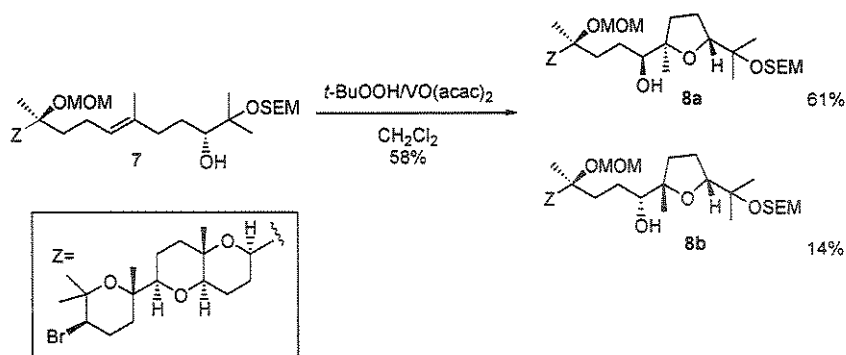
¹⁸ Nakata, K.; Schmid, G.; Vranesic, B.; Okigawa, M.; Smith-Palmer, T.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2933.

¹⁹ Evans, D. A.; Polniaszek, R. P.; De Vries, K. M.; Guinn, D. E.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7613.

²⁰ Hashimoto, M.; Kan, T.; Nozaki, K.; Yanagiya, M.; Shirama, H.; Matsumoto, T. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5088.



Esquema 2



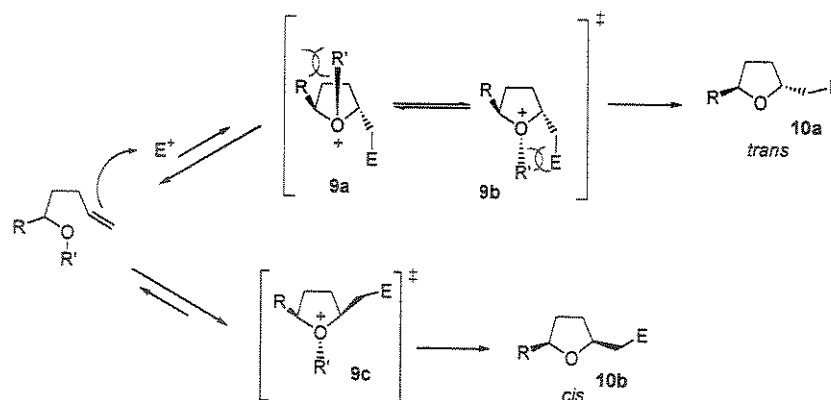
Esquema 3

1.1.2 Ciclização Eletrofílica de Álcoois γ,δ - e β,γ -Insaturados

1.1.2.1 Ciclização de Álcoois γ,δ -Insaturados

Bartlett²¹ observou que o tratamento de álcoois γ,δ -insaturados com iodo, em CH_3CN a 0°C , gerava preferencialmente anéis tetraidrofurânicos *trans*-2,5-dissubstituídos, enquanto que o éter correspondente produzia o isômero *cis* (Tabela I). A preferência pelo isômero *cis*, quando se trata de éteres γ,δ -insaturados pode ser atribuída à desestabilização do cátion através de interações estéricas desfavoráveis nos intermediários **9a** e **9b**, enquanto que no intermediário **9c**, estas interações são aliviadas (Esquema 4).

²¹ Rychnovsky, S. D.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3963.



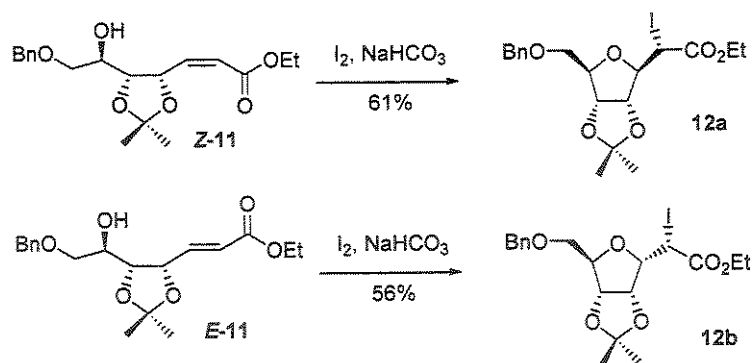
Esquema 4

Tabela I: Ciclização de álcoois e éteres γ,δ -insaturados.

entrada	R	<i>cis/trans</i>	Rendimento %
1	H	1/2	66
2	CH ₃	1/2	15
3	CH ₂ Ph	2/1	60
4	2,6-diclorobenzil	21/1	63
5	<i>t</i> -Bu	28/1	91

Esta reação foi estudada extensivamente e observou-se que a geometria da dupla ligação influencia a estereoquímica da halociclicação.²² Por exemplo, o tratamento do isômero *Z*-11 com $\text{NaHCO}_3/\text{I}_2$ produz a β -furanose **12a**, enquanto que o isômero *E*-11, quando tratado sob as mesmas condições, leva exclusivamente a formação da α -furanose **12b** (Esquema 5).

²² Freemann, F.; Robarge, K. D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1943.



Esquema 5

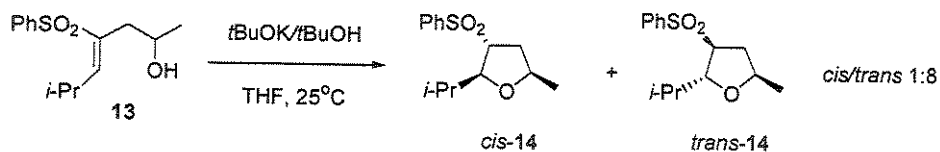
1.1.2.2 Ciclização de Álcoois β,γ-Insaturados

Craig²³ preparou anéis tetraidrofurânicos 2,5-dissubstituídos, através da ciclização de álcoois homoalílicos substituídos em C-3 com um grupo sulfona. Foi observado que a estereoquímica relativa *trans* entre os grupos sulfonil e R_2 era independente da geometria da olefina (Tabela II). No entanto, a estereoquímica relativa entre os grupos sulfonil e R_1 dependia da geometria da dupla ligação do substrato (Tabela II e Esquema 6).

Tabela II: Ciclização de álcoois β,γ-insaturados.

entrada	R_1	R_2	rend. %	<i>cis/trans</i>
1	Me	Me	81	57:43
2	CH ₂ OBn	Me	86	64:36
3	Me	Ph	18	100:0
4	Ph	Me	76	67:33

²³ Craig, D.; Smith, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 695.

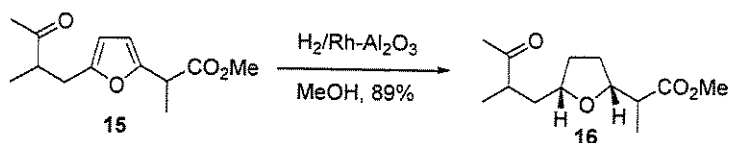


Esquema 6

1.1.3 A Partir de Furanos

1.1.3.1 Hidrogenação de Furanos 2,5-Dissubstituídos

A hidrogenação de sistemas furânicos 2,5-dissubstituídos é uma metodologia eficiente para a obtenção diastereosseletiva de anéis tetraidrofuranos 2,5-*cis*-dissubstituídos. Um bom exemplo de aplicação, foi o seu emprego para preparar intermediários de diferentes diastereoisômeros do ácido nonático²⁴ (Esquema 7).



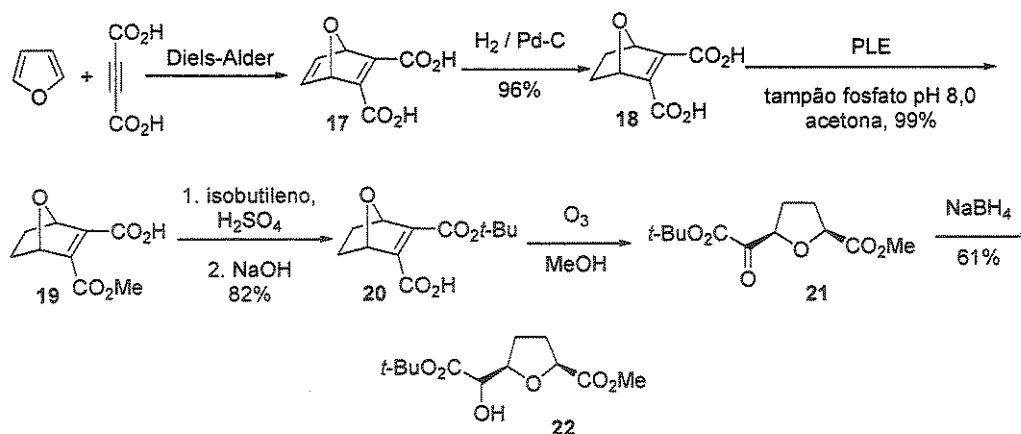
Esquema 7

1.1.3.2 Reações de Diels-Alder Envolvendo Furanos

Kobayashi²⁵ empregou reação de Diels-Alder entre furano e ácido butinodióico para obter o intermediário *meso* **17**. Hidrogenação de **17**, seguida por dessimetrização enzimática, gerou estereosseletivamente o monoéster **19**. Após algumas etapas, **19** foi transformado no anel tetraidrofurano 2,5-*cis*-dissubstituído **22** (Esquema 8).

²⁴ Beck, G.; Henseleit, E. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 21.

²⁵ Kobayashi, S.; Sato, M.; Eguchi, Y.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1081.



Esquema 8

1.1.4 Substituição Nucleofílica do Centro Anomérico de γ -Lactóis na Presença de Ácido de Lewis

Embora a formação da ligação carbono-carbono por substituição do centro anomérico de γ -lactóis na presença de ácido de Lewis via íon oxocarbênio seja muito usada na química de carboidratos,²⁶ esta metodologia é raramente empregada para a síntese de derivados simples de tetraidrofuranos.²⁷ Isto pode ser atribuído à falta de informações sobre o curso estereoquímico desta reação e à dificuldade de se predizer sua distribuição diastereoisomérica.

Há disponível na literatura alguns dados sobre a adição de nucleófilos a íons oxocarbênio cíclicos. Porém, um número restrito de trabalhos se refere a estudos sistemáticos sobre a estereoquímica da adição em função da natureza do nucleófilo, dos centros estereogênicos já presentes no íon oxocarbênio e do ácido de Lewis.

Dentro deste contexto, idealizamos um projeto que abrangesse estudos sistemáticos de reatividade e controle estereoquímico de adição de nucleófilos a íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis 5-substituídos.

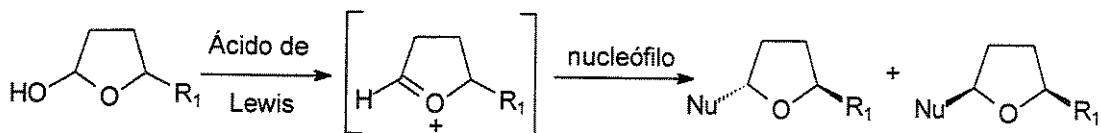
²⁶ a) Schmidt, R. R.; *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, vol. 6, p. 33; b) Barbirad, S. A.; Wang, Y.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1370; c) Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2641.

²⁷ Reissig, H.-U.; Schmitt, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3893. e referências citadas no artigo.

2. Objetivo

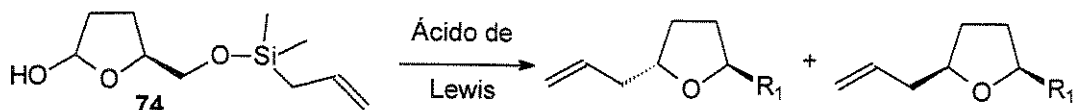
O objetivo desta Tese de Doutorado é o desenvolvimento de uma metodologia eficiente para a preparação estereosseletiva de sistemas tetraidrofurânicos 2,5-dissubstituídos, sub-unidades presentes em vários produtos naturais biologicamente ativos. A escassa literatura disponível que aborda a adição de nucleófilos a íons oxocarbênio cíclicos derivados de γ -lactóis 5-substituídos nos levaram a explorar este assunto empregando diferentes abordagens:

1. Estudo da seletividade facial na adição intermolecular de nucleófilos a íons oxocarbênio cíclicos derivados de γ -lactóis 5-substituídos, a fim de verificar a influência das condições reacionais, da natureza do ácido de Lewis e de modificações estruturais do nucleófilo na estereodiferenciação facial (Esquema 9).



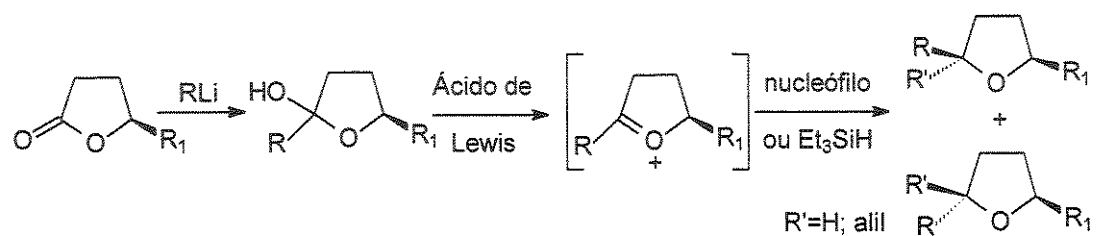
Esquema 9

2. Estudo da seletividade facial na adição intramolecular de alilsilano ao íon oxocarbênio cíclico derivado do lactol **74**, a fim de verificar a influência da restrição conformacional na estereodiferenciação facial (Esquema 10).



Esquema 10

3. Estudo da seletividade facial na redução de íons oxocarbênio cíclicos derivados de γ -lactonas 5-substituídas e preparação de anéis tetraidrofurânicos com centro quaternário na posição C-2 (Esquema 11).



Esquema 11

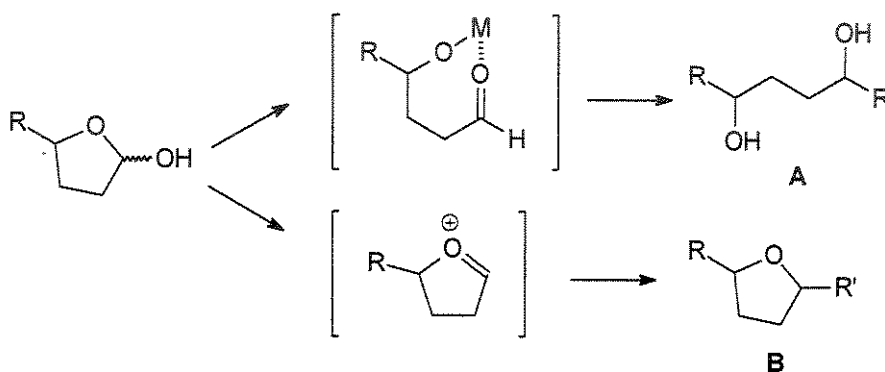
Capítulo 1

Adição de Alilsilanos a Íons Oxocarbênio Derivados de γ -Lactóis 5-Substituídos

1. Introdução

1.1 Reatividade de γ -Lactóis

De maneira geral, γ -lactóis 5-substituídos exibem dois tipos de reatividade na presença de nucleófilos:²⁸ *i.* a formação do diol **A**, que pode ser gerado na presença de reagentes organometálicos, via formação de um alcóxi-aldeído e *ii.* a formação do éter cíclico 2,5-dissubstituído **B**, gerado preferencialmente através da substituição do grupo hidroxila em C-2, via participação de um íon oxocarbênio (Esquema 12).



Esquema 12

Suzuki e colaboradores²⁸ reportaram que a formação do diol **A** é favorecida por organometálicos derivados de lítio, titânio e reagentes de Grignard, enquanto que alilsilanos, alilestananas e organo-zinco, na presença de um ácido de Lewis, favorecem a formação dos éteres cíclicos dissustituídos **B**. Visando estudar a seletividade facial da reação, eles testaram a adição de diferentes reagentes organometálicos, como alquilzinco ou alquilalumínio, ao íon oxocarbênio derivado do lactol **51** (Tabela III).

A partir da análise destes resultados, eles verificaram que a aproximação dos nucleófilos ocorre preferencialmente *trans* ao substituinte em C-5.

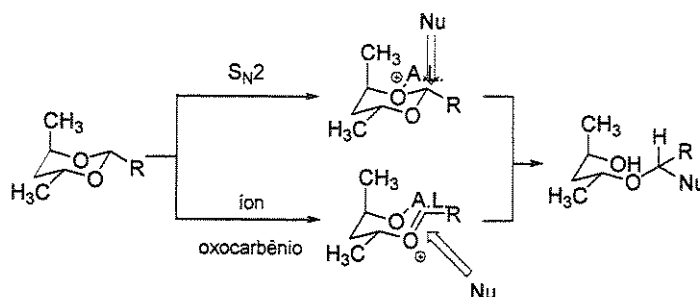
²⁸ a) Suzuki, K.; Tomooka, K.; Matsuzawa, K.; Tsuchihashi, G.-I. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6335.
b) Tomooka, K.; Okinaga, T.; Suzuki, K.; Tsuchihashi, G.-I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1563.

Tabela III: Adição de reagentes organometálicos ao íon oxocarbênio gerado a partir do γ -lactol 5-substituído **51**.

entrada	R	Nucleófilo	rendimento %	trans/cis
1	Me	Me ₂ Zn	82	8,1:1
2	Me	Me ₃ Al	75	10:1
3	Et	Et ₂ Zn	80	8,6:1
4	Et	Et ₃ Al	61	13:1

1.2 Evidências Sobre a Participação do Intermediário Íon Oxocarbênio no Mecanismo da Reação

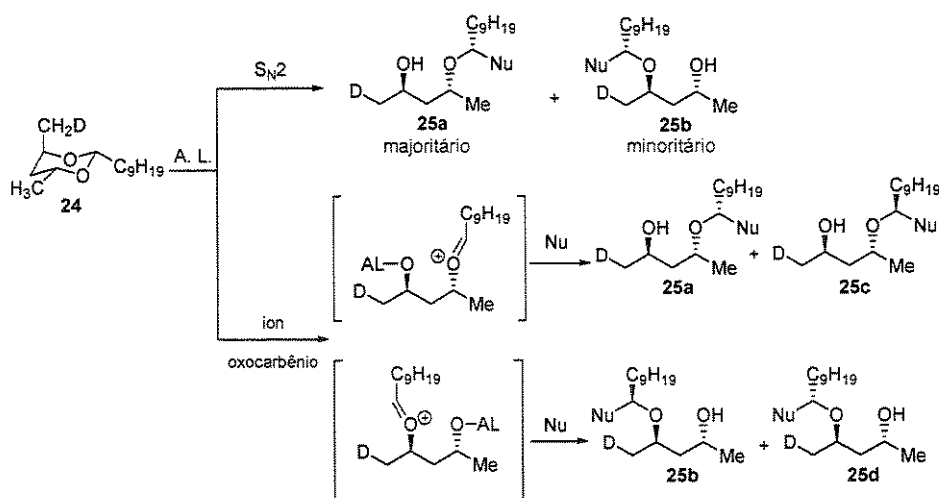
A participação do intermediário íon oxocarbênio nas reações de adição de nucleófilos a lactóis foi evidenciada através de um estudo mecanístico realizado por Sammakia e Smith,²⁹ onde acetais cíclicos foram tratados com nucleófilos, na presença de ácido de Lewis. Existem dois mecanismos que podem ser estabelecidos para esta reação: a substituição nucleofílica do complexo ácido de Lewis-éter (S_N2), ou a formação de um intermediário catiônico (íon oxocarbênio), seguida de ataque do nucleófilo (S_N1) (Esquema 13).



Esquema 13

²⁹ Sammakia, T.; Smith, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10998.

O acetal deuterado **24** foi empregado para distinguir entre estes dois mecanismos (Esquema 14). Se a reação se processasse através do mecanismo S_N2 , somente dois diastereoisômeros deveriam ser gerados. O produto majoritário seria derivado da complexação do ácido de Lewis ao oxigênio vizinho ao grupo metila em axial (minimizando interações estéricas com a metila em equatorial), seguida de aproximação do nucleófilo e quebra da ligação C-O vizinha à metila deuterada. Neste caso, o produto minoritário seria derivado da complexação do ácido de Lewis ao oxigênio vizinho ao grupo metila em equatorial, seguida de aproximação do nucleófilo e quebra da ligação C-O vizinha à metila não deuterada. Por outro lado, se a reação se processasse através da formação do íon oxocarbênio, ocorre igual probabilidade de complexação e quebra de ambas ligações C-O. Devido à livre rotação da ligação C-O⁺, o nucleófilo poderia se aproximar por ambas faces do íon oxocarbênio, gerando 4 possíveis diastereoisômeros.



Esquema 14

A formação do íon oxocarbênio foi evidenciada após tratamento de **24** com aliltrimetilsilano, na presença de $TiCl_4$, $TiCl_3(Oi-Pr)$ e $TiCl_2(Oi-Pr)_2$. Para todas as reações foi observada a formação dos 4 diastereoisômeros. Posteriormente, Sammakia e Smith realizaram um estudo análogo para verificar que a adição de

nucleófilos a acetais acíclicos, mediada por TiCl_4 ou TMSOTf , também envolvia a formação de um íon oxocarbênio intermediário.³⁰

1.3 Modelo de Reissig

Reissig^{27,31} foi o primeiro a propor um modelo para explicar a estereosseletividade das reações de adição de nucleófilos a íons oxocarbênio cíclicos derivados de γ -lactóis metil- e fenil-substituídos (Tabela IV).

Eles observaram que a diastereosseletividade facial da adição é controlada pelo centro estereogênico presente no γ -lactol: para substituição em C-3 e C-4, bons níveis de diastereosseletividade foram observados em favor do isômero *trans* (entradas 1, 2 e 6), enquanto que para substituição em C-5 somente ocorreu boa diastereosseletividade *trans* quando o nucleófilo possuía substituintes no sítio reativo (entrada 8).

Íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis podem existir em duas conformações distintas do tipo envelope, que estão em equilíbrio e se interconvertem rapidamente (Figura 4).³² Cálculos teóricos³³ suportam que as conformações dos íons oxocarbênio com substituintes nas posições C-3 e C-4 em posição pseudo-equatorial são mais estáveis do que em pseudo-axial. Entretanto, quando o substituinte está posicionado em C-5, as duas conformações podem coexistir em proporções semelhantes, pois a diferença de energia entre elas é consideravelmente pequena.

³⁰ Sammakia, T.; Smith, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7915.

³¹ a) Reissig, H.-U.; Schmitt, A. *Synlett* **1990**, 40; b) Reissig, H.-U.; Schmitt, A. *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 871.

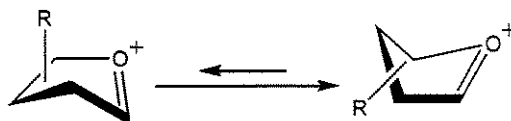
³² Fuchs, B. *Top. Stereochem.* **1978**, *10*, 1.

³³ a) Gilbert, K. E.; Gajewski, J. J. programa MMX, versão 89.000, MM2&P1, QCPE 395 +318(P1) pacote PCMODEL, Serena Software; b) Smith, A. E.; Lindner, H. J. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1991**, *5*, 235.

Tabela IV: Adição de nucleófilos aos íons oxocarbênio gerados a partir dos γ -lactóis **25** e **26**.

25a: R=3-Ph; 26a: R=3-Me
25b: R=4-Ph; 26b: R=4-Me
25c: R=5-Ph; 26c: R=5-Me

entrada	lactol	nucleófilo	R'	rend. (%)	trans/cis
1	25a	ZnEt ₂	Et	96	90:10
2	25b	ZnEt ₂	Et	85	95:5
3	25c	ZnEt ₂	Et	94	49:51
4	25c	Me ₂ CuLi	Me	39	70:30
5	26a		CH ₂ =CHCH ₂ -	70	70:30
6	26b		CH ₂ =CHCH ₂ -	70	95:5
7	26c		CH ₂ =CHCH ₂ -	70	40:60
8	26c		CH ₂ =CHC(Me) ₂ -	93	83:17

**Figura 4:** Possíveis conformações de íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis monossustituídos.

Reissig explica as diastereosseletividades observadas assumindo o modelo de Felkin-Anh³⁴ para a aproximação do nucleófilo aos íons oxocarbênio cíclicos. Para os sistemas substituídos em C-3, existem dois fatores atuando em sentidos opostos (Figura 5). A formação do isômero *cis* envolve a participação da conformação **A**, que é termodinamicamente mais estável, porém estericamente desfavorecida por possíveis interações entre o substituinte R e o nucleófilo. Entretanto, embora a conformação **B** esteja presente no meio em uma

³⁴ a) Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2205; b) Cherest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2205; c) Anh, N. T. *Top. Cur. Chem.* **1980**, 88, 145.

concentração menor, sua participação envolveria interações estéricas de menor intensidade, favorecendo a formação do estereoisômero de estereoquímica *trans*. Considerando as seletividades observadas em favor do isômero *trans* (Tabela IV, entradas 1 e 5), o efeito estérico é dominante. No entanto, a formação do isômero *cis* pode ser favorecida pela participação de nucleófilos ou substituintes R pouco volumosos, capazes de minimizar interações desfavoráveis durante a aproximação do nucleófilo ao íon oxocarbênio de conformação A.

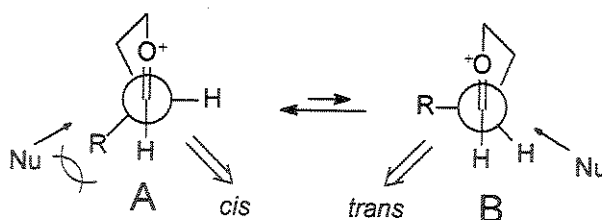


Figura 5: Modelo de Reissig para a aproximação de nucleófilos a íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis 3-substituídos.

Para os sistemas substituídos em C-4 a conformação C, com o substituinte posicionado em pseudo-equatorial, é estérica- e termodinamicamente favorecida (Figura 6). Considerando que os dois fatores atuam em favor da formação do isômero *trans*, as maiores seletividades observadas foram para esta série (Tabela IV, entradas 2 e 6).

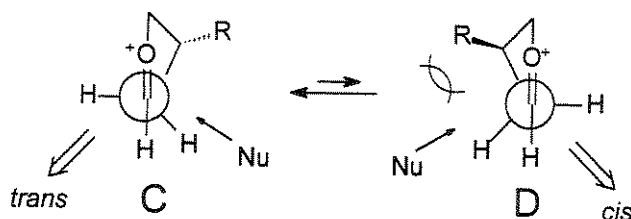


Figura 6: Modelo de Reissig para a aproximação de nucleófilos a íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis 4-substituídos.

Para os sistemas substituídos em C-5, a situação é mais complexa. A conformação F, com o substituinte posicionado em pseudo-equatorial, é discretamente favorecida sobre a conformação E (Figura 7). Em ambos os casos o substituinte R está posicionado distante do carbono reativo, interagindo pouco

com o nucleófilo. A reação entre o íon oxocarbênio derivado de **26c** (R=Me) e aliltrimetilsilano, favoreceu a participação da conformação **F**, levando a uma pequena preferência pela formação do isômero *cis* (Tabela IV, entrada 7). Porém, o aumento de interações estéricas provocadas pelo substituinte R e/ou nucleófilos mais volumosos favorece a participação da conformação **E**, invertendo a estereoquímica em favor do isômero *trans* (Tabela IV, entradas 4 e 8).

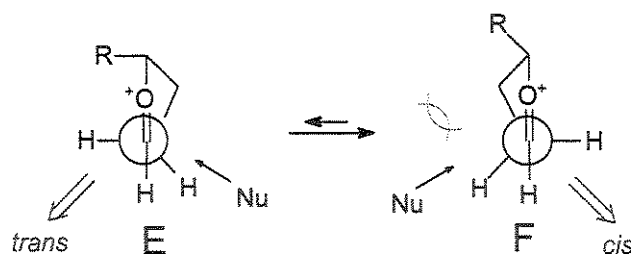


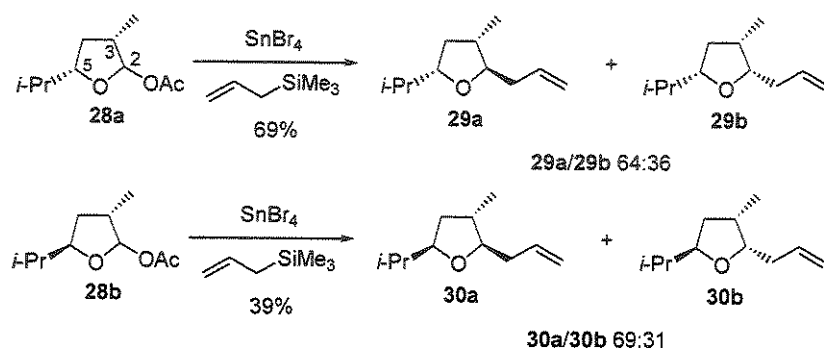
Figura 7: Modelo de Reissig para a aproximação de nucleófilos a íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis 5-substituídos.

1.4 Modelo de Woerpel

Mais recentemente, Woerpel³⁵ relatou que as seletividades observadas para a adição de nucleófilos a íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis dissustituídos não eram explicadas satisfatoriamente levando-se em conta somente efeito estérico. Os lactóis acetilados **28a** e **28b** foram tratados com aliltrimetilsilano, na presença de SnBr_4 , gerando os anéis tetraidrofuranos **29** e **30** com uma discreta preferência pelos isômeros 2,3-*trans* (Esquema 15). De acordo com o modelo de Reissig, a adição de nucleófilos a íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis monossustituídos em C-3 deveria gerar preferencialmente o isômero *trans*, da mesma forma que sistemas substituídos em C-5 com um grupo volumoso também deveriam favorecer a formação do mesmo isômero. Assim, os substituintes metila e *i*-propila de **28a** deveriam reforçar suas preferências estéricas, promovendo a formação do produto **29a** com alta seletividade. Da mesma forma, os efeitos opostos promovidos pelos substituintes 3,5-*trans* de **28b**

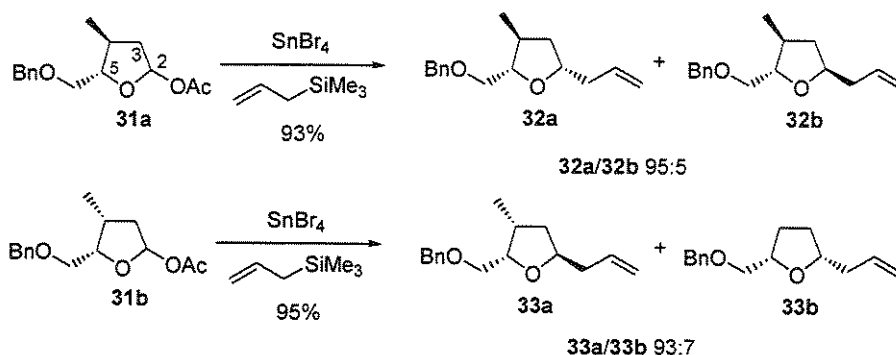
³⁵ Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8747.

deveriam gerar **30a** com uma seletividade menor do que a observada para a formação de **29a** a partir de **28a**.



Esquema 15

Considerando que não era possível explicar a seletividade da adição de nucleófilos a íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis dissustituídos através do modelo de Reissig, Woerpel³⁶ desenvolveu um modelo estereoeletrônico para tentar explicar os resultados observados. Foram realizados mais dois testes, onde o tratamento dos lactóis acetilados **31a** e **31b** com aliltrimetilsilano, na presença de SnBr_4 , levou a formação dos anéis tetraidrofuranos **32** e **33**, com alta seletividade em favor dos isômeros 2,4-*trans* (Esquema 16).



Esquema 16

Woerpel discute que a diastereosseletividade da adição de nucleófilos a íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis pode ser racionalizada em função das

³⁶ Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 12208.

conformações preferidas do íon oxocarbênio e dos produtos formados. A conformação preferida do anel íon oxocarbênio de 5 membros é parecida com a do anel ciclopenteno.³⁷ A conformação mais estável é do tipo envelope, onde a ligação C=O⁺ fica localizada na parte plana. A aproximação do nucleófilo sobre o cátion pode ocorrer pelo mesmo lado do envelope (*"inside"*, Figura 8, eq. 1), ou pelo lado oposto (*"outside"*, Figura 8, eq. 2). O ataque nucleofílico leva ao produto tetraidrofurano em duas diferentes conformações. O ataque pelo mesmo lado do envelope (*"inside"*) leva ao produto com uma conformação onde os substituintes dos carbonos C-2 e C-3 não estão eclipsados, enquanto que o ataque pelo lado oposto do envelope (*"outside"*) resulta em um confômero desfavorecido por interações entre os substituintes eclipsados dos carbonos C-2 e C-3. Portanto, o confômero não eclipsado possui menor energia do que o eclipsado e o ataque pelo mesmo lado do envelope (*"inside"*) é favorecido.

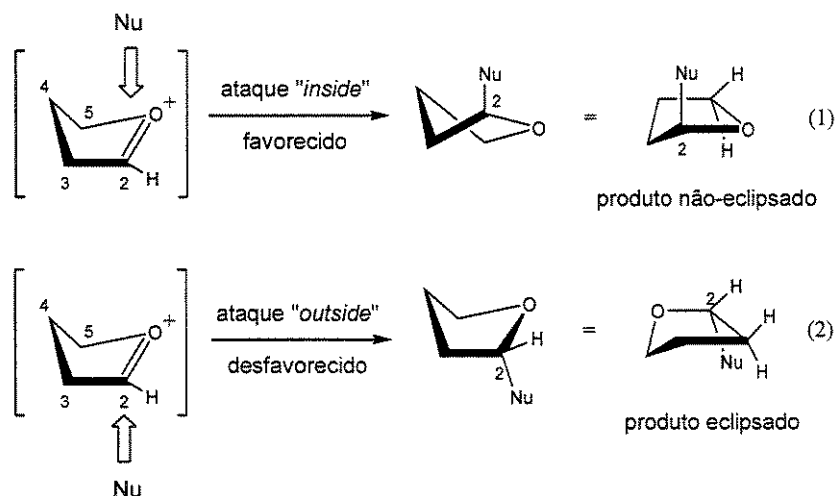
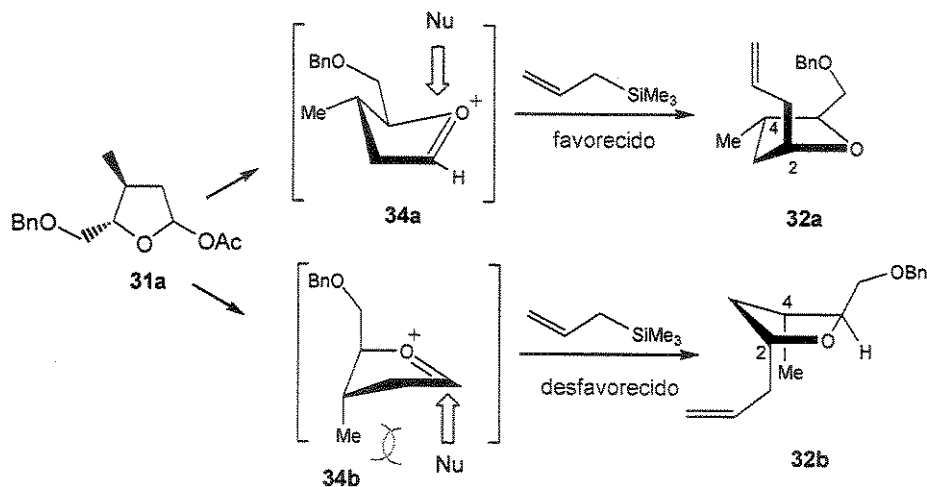


Figura 8: Modelo de Woerpel para adição de nucleófilos a íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis dissustituídos.

Baseado neste modelo, Woerpel justifica as seletividades observadas para o Esquema 16 como resultantes de um controle estereoeletrônico do ataque do nucleófilo pelo mesmo lado do envelope (*"inside"*). O íon oxocarbênio derivado de **31a** pode existir em duas conformações distintas **34a** e **34b** (Esquema 17). O

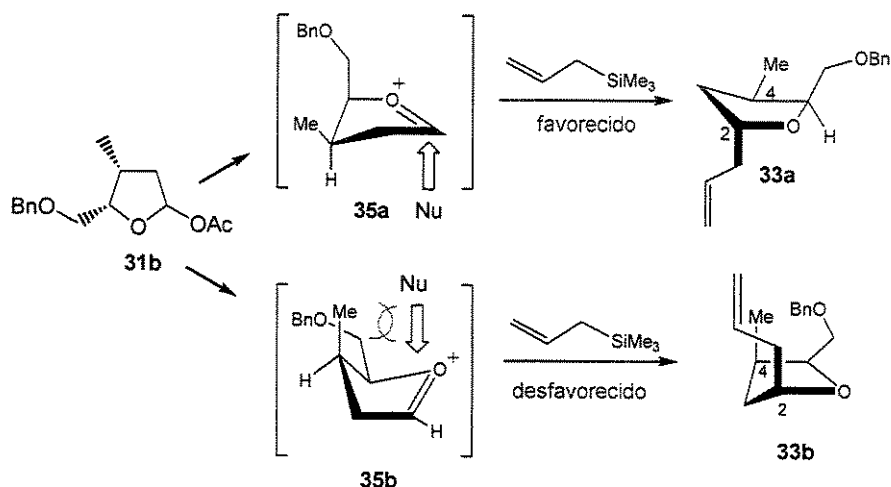
³⁷ Fuchs, B. *Top. Stereochem.* **1978**, 10, 1.

ataque pelo mesmo lado do envelope da conformação **34b** é desfavorecido por interações 1,3-diaxial entre o nucleófilo e a metila em C-4. Portanto o ataque pelo mesmo lado do envelope da conformação **34a** leva a formação preferencial do isômero 2,4-*trans* **32a**.



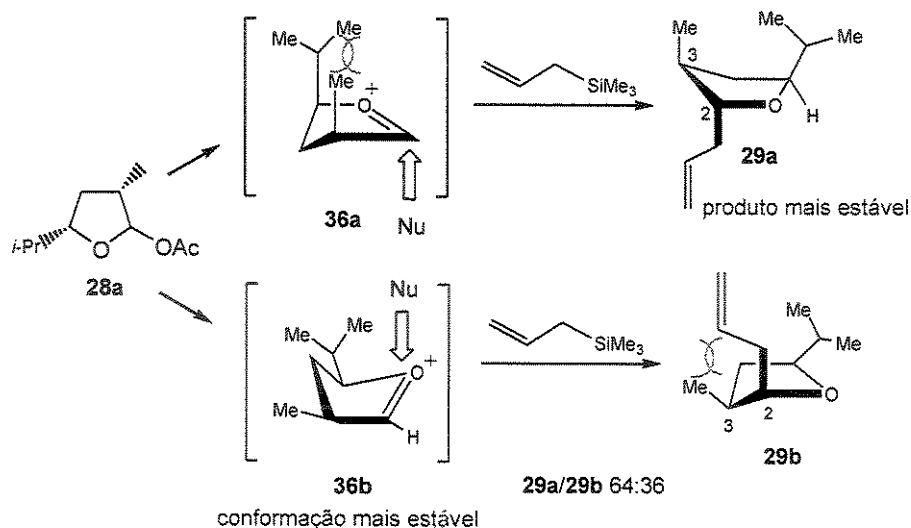
Esquema 17

Analogamente, o íon oxocarbênio derivado de **31b** também pode existir em duas conformações distintas **35a** e **35b**. A alta seletividade observada na formação do produto majoritário 2,4-*trans* **33a** pode ser atribuída à preferência do ataque do nucleófilo pela face *re* da conformação **35a** (Esquema 18).



Esquema 18

As baixas seletividades observadas para a adição de aliiltrimetilsilano ao íon oxocarbênio derivado de **28a** (Esquema 15) foram atribuídas a concorrência de dois fatores (Esquema 19): *i.* o produto de estereoquímica 2,3-*trans* **29a** é mais estável do que o isômero *cis* **29b** e *ii.* a conformação **36b**, que leva ao isômero *cis* **29b**, é favorecida por aliviar interações 1,3-diaxiais entre os substituintes metila e *i*-propila.

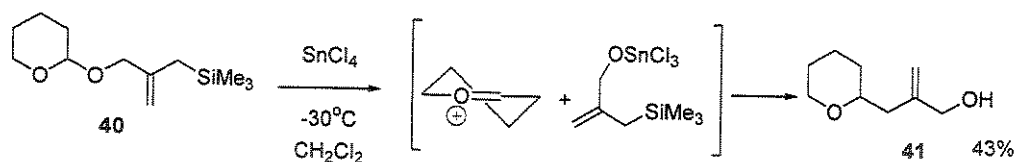


Esquema 19

1.5 Alguns Estudos Mais Recentes

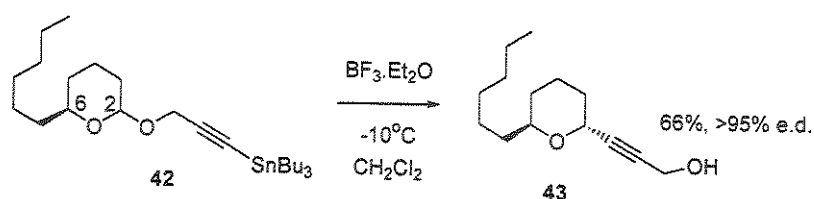
Steven Ley e colaboradores realizaram um estudo muito interessante que envolve o rearranjo do oxigênio anomérico de derivados de γ - e δ -lactóis através dos respectivos íons oxocarbênio. Primeiramente, eles observaram que era possível realizar o rearranjo do éter derivado do tetraidropirano **40** através do tratamento com SnCl_4 (Esquema 20).³⁸ O ácido de Lewis se complexa ao oxigênio anomérico, promovendo a quebra da ligação. Uma vez que a porção aliilsilano fica livre, esta ataca o íon oxocarbênio intermediário, gerando o produto **41**.

³⁸ Buffet, M. F.; Dixon, D. J.; Edwards, G. L.; Ley, S. V.; Tate, E. *Synlett* **1997**, 1055.



Esquema 20

Esta abordagem foi empregada para alquiniltributilestananas derivadas de δ -lactóis 6-substituídos.³⁹ Foi observado que a aproximação da porção nucleofílica ocorria preferencialmente *trans* ao substituinte em C-6 (Esquema 21).



Esquema 21

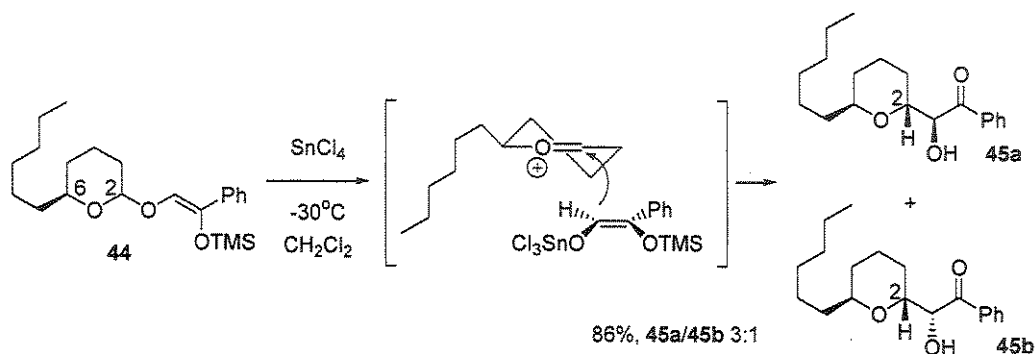
Com o intuito de verificar a formação de dois centros estereogênicos simultaneamente, o estudo foi estendido para silil enol éteres derivados de δ -lactóis 6-substituídos (Esquema 22).⁴⁰ Observou-se a formação de apenas dois dos quatro possíveis diastereoisômeros. O controle do centro estereogênico formado em C-2 foi justificado considerando que o ataque da porção nucleofílica ao íon oxocarbênio ocorria preferencialmente numa orientação axial, *trans* ao substituinte em C-6. O produto majoritário seria proveniente da aproximação do silil enol éter com o oxigênio ligado ao ácido de Lewis direcionado para fora do anel, de modo a minimizar interações estéricas desfavoráveis entre os metilenos do anel e os substituintes do ácido de Lewis.

Embora existam modelos para explicar a estereoquímica da adição de nucleófilos a íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis substituídos, de um modo geral eles não abrangem uma grande extensão de condições reacionais e nucleófilos. O curso estereoquímico dessas reações depende consideravelmente

³⁹ Buffet, M. F.; Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Tate, E. *Synlett* **1998**, 1091.

⁴⁰ Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Tate, E. *Synlett* **1998**, 1093.

da natureza do substituinte do γ -lactol e do padrão de substituição do nucleófilo. Contudo, há relatos na literatura que a diastereosseletividade da adição de alilsilanos a C-glicosídeos⁴¹ depende de fatores como temperatura, ácido de Lewis e solventes.



Esquema 22

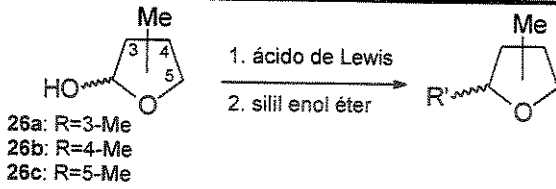
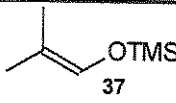
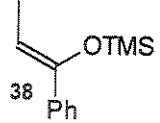
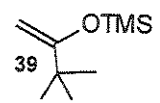
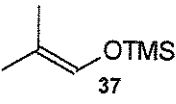
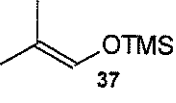
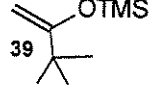
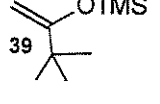
Segundo os resultados apresentados, a posição C-5 de γ -lactóis monossustituídos não contribui satisfatoriamente para obtenção do produto com uma diastereosseletividade relevante. No entanto, existe uma lacuna na literatura sobre estudos sistemáticos que levassem em conta o padrão de substituição do nucleófilo e condições reacionais, como solvente, temperatura e ácido de Lewis empregados. Portanto, devido a importância de sub-unidades tetraidrofurânicas 2,5-dissustituídas na síntese de produtos biologicamente ativos, consideramos que um estudo mais detalhado sobre a adição de nucleófilos a íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis 5-sustituídos seria de grande contribuição aos modelos existentes.

Mais recentemente, Reissig⁴² estudou a reatividade e a estereoquímica de silil enol éteres frente a íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis monossustituídos (Tabela V).

⁴¹ Giannis, A.; Sandhoff, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1479.

⁴² Schmitt, A.; Reissig, H. U. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1169.

Tabela V: Adição de silil enol éteres aos íons oxocarbênio gerados a partir dos γ -lactóis **26a-c**.

 26a: R=3-Me 26b: R=4-Me 26c: R=5-Me						
Entrada	lactol	nucleófilo	ácido de Lewis	R'	rend. (%)	<i>trans/cis</i>
1	26a		BF ₃ .OEt ₂	-C(Me) ₂ CHO	43	95/5
2	26a		ZnCl ₂	-CH(Me)COPh	76	91/9
3	26a		Et ₂ AlCl	-CH ₂ COC(Me) ₃	86	61/39
4	26b		BF ₃ .OEt ₂	-C(Me) ₂ CHO	20	88/12
5	26b		ZnCl ₂	-C(Me) ₂ CHO	61	86/14
6	26b		BF ₃ .OEt ₂	-CH ₂ COC(Me) ₃	29	73/27
7	26c		BF ₃ .OEt ₂	-CH ₂ COC(Me) ₃	53	42/58

Os resultados mostram que os rendimentos das reações entre silil enol éteres e γ -lactóis são geralmente menores do que com aliilsilanos. Entretanto, as seletividades e a estereoquímica destas reações se mostraram análogas àquelas observadas para aliilsilanos (Tabela IV).

2. Resultados e Discussão

2.1 Preparação dos γ -Lactóis 5-Substituídos

Com o intuito de viabilizar o andamento do projeto, pensamos em utilizar lactóis provenientes de uma fonte barata e enantiomericamente pura. O ácido glutâmico natural é um reagente muito versátil, que pode ser empregado na preparação de uma série de intermediários interessantes. A (S)-5-hidroximetil- γ -butirolactona (**55**) pode ser considerada o intermediário chave para a preparação dos substratos de interesse. Ela foi preparada a partir do ácido L-glutâmico, conforme procedimento descrito por Ravid e col. (Esquema 23).⁴³ Tratamento do ácido glutâmico com HNO_2 em solução aquosa, leva a formação da (S)-5-carboxil- γ -butirolactona (**54**) em 86% de rendimento.⁴⁴ O mecanismo deve envolver a espécie sal de diazônio **52**, que gera o oxo-oxirano **53** com assistência do grupo carboxila. Este sofre um ataque nucleofílico intramolecular, formando a lactona **54** com completa retenção de configuração.⁴⁴ Redução do grupo carboxila da lactona **54** com $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ forneceu a (S)- γ -hidroximetil- γ -butirolactona (**55**) em 83% de rendimento. O produto foi identificado por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV e rotação óptica, comparando-se com os valores já descritos na literatura.⁴³

Com o intuito de testar a estabilidade e a reatividade de grupos protetores de silício, protegemos a lactona **55** com os grupos *terc*-butil-dimetilsilila (TBS), trietilsilila (TES) e *terc*-butil-difenilsilila (TBDPS) em 87%, 95% e 91% de rendimento, respectivamente (Esquema 24).

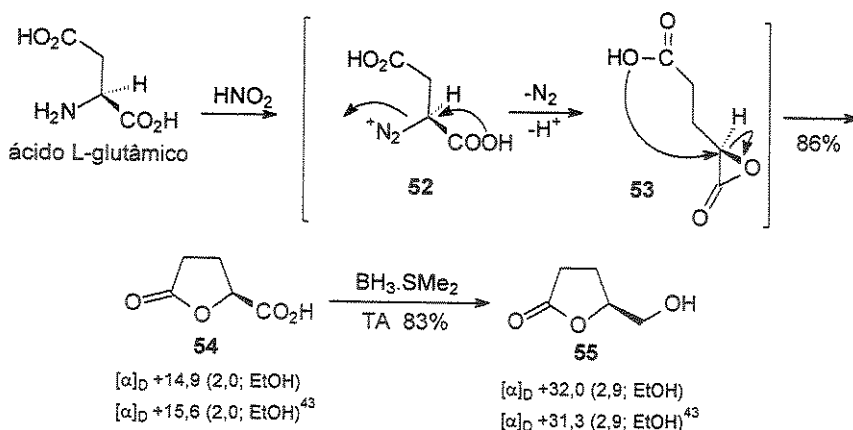
As lactonas **46**, **47** e **48** foram identificadas por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV e rotação óptica, comparando-se com os valores já descritos na literatura (**46**⁴⁵ e **48**⁴⁶). Os dados espectroscópicos estão descritos na parte experimental.

⁴³ Ravid, U.; Silverstein, R. M.; Smith, L. R. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1449.

⁴⁴ Cervinka, O.; Hub, L. *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1968**, 33, 2927.

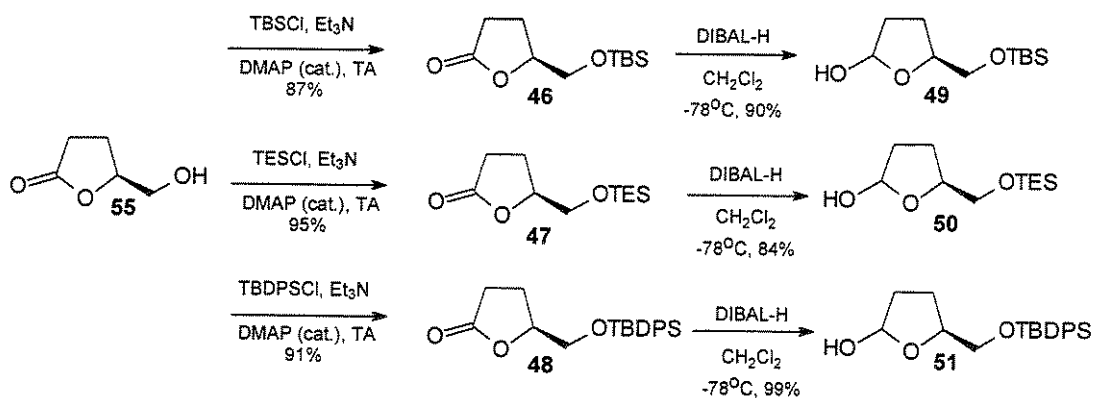
⁴⁵ Rassu, G.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Gaetani, E.; Casiraghi, G. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 168.

⁴⁶ Hanessian, S.; Grillo, T. A. *J. Org. Chem* **1998**, 63, 1049.



Esquema 23

Redução das lactonas **46**, **47** e **48** com hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H)⁴⁷ formou os respectivos γ -lactóis **49**, **50** e **51**, como uma mistura de epímeros em C-2, em excelentes rendimentos (Esquema 24). A reação é limpa, porém os lactóis se decompõem facilmente durante o processo de purificação, sendo necessário o seu emprego na etapa de acoplamento imediatamente após a sua formação.



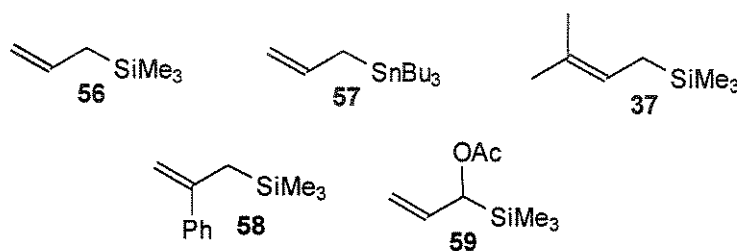
Esquema 24

A identificação dos lactóis foi feita por espectroscopia de IV, observando-se o aparecimento da banda de absorção entre 3395-3420 cm^{-1} , referente a ligação O-H e o desaparecimento da banda de carbonila em $\sim 1770 \text{ cm}^{-1}$ das respectivas lactonas.

⁴⁷ Bruckner, C.; Lorey, H.; Ressig, H. U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 556.

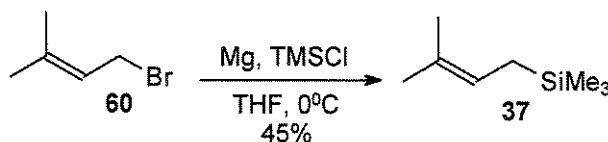
2.2 Preparação dos Nucleófilos

Alilsilanos são nucleófilos de grande importância em síntese orgânica devido a sua capacidade de formar ligações carbono-carbono sob condições suaves e com alta estereosseletividade. A alta disponibilidade e a facilidade de obtê-los com diferentes padrões de substituição próximo ao carbono nucleofílico contribuíram para nossa escolha. Pensamos em empregar aliltrimetilsilano (**56**) e os alilsilanos **59**, **58** e **37**, que possuem substituintes nas posições α , β e γ , respectivamente. A alilestanana **57** também foi empregada, visando uma comparação de reatividade. O alilsilano **56** e a alilestanana **57** já eram disponíveis no nosso laboratório, os demais nucleófilos foram sintetizados (Esquema 25).



Esquema 25

O alilsilano **37** foi preparado de acordo com o Esquema 26, empregando-se a metodologia descrita por Hosomi e Sakurai,⁴⁷ a partir da reação entre cloreto de trimetilsilano (TMSCl) e o reagente de Grignard derivado do brometo **60**.



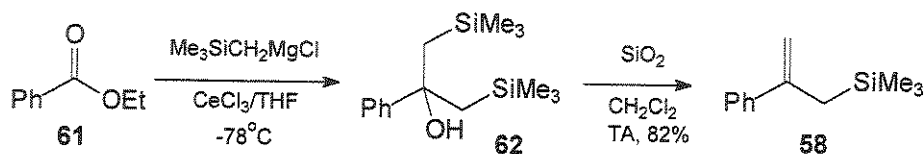
Esquema 26

Após algumas tentativas, verificamos que a reação só ocorria quando o TMSCl e o brometo **60** eram adicionados simultaneamente no balão contendo a

⁴⁷ Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2589.

suspensão de Mg em THF.⁴⁸ Também encontramos muita dificuldade no processo de purificação, além do produto ser um líquido muito volátil, não tínhamos a disposição quantidade suficiente para que houvesse um bom controle da temperatura de destilação. O melhor resultado alcançado foi a obtenção do aliilsilano **37** em 45% de rendimento. O produto foi identificado por ¹H-RMN, comparando-se com os dados descritos na literatura.⁴⁹ Os dados de deslocamento químico estão disponíveis na parte experimental.

O aliilsilano **58** foi preparado empregando-se o procedimento descrito por Bunnelle e Narayanan (Esquema 27).⁴⁹



Esquema 27

A reação entre o reagente de Grignard e o éster **61** formou o álcool bis-β-sililado **62** que, sob meio levemente ácido, sofreu uma desoxissililação gerando o aliilsilano **58** em 82% de rendimento. O produto foi purificado em coluna cromatográfica e identificado por espectroscopia de ¹H-RMN, comparando-se com os dados descritos na literatura.⁵⁰ Os dados de deslocamento químico estão disponíveis na parte experimental.

O aliilsilano acetilado **59** foi preparado a partir do álcool alílico **63** de acordo com o procedimento descrito por Danheiser e colaboradores (Esquema 28).⁵⁰

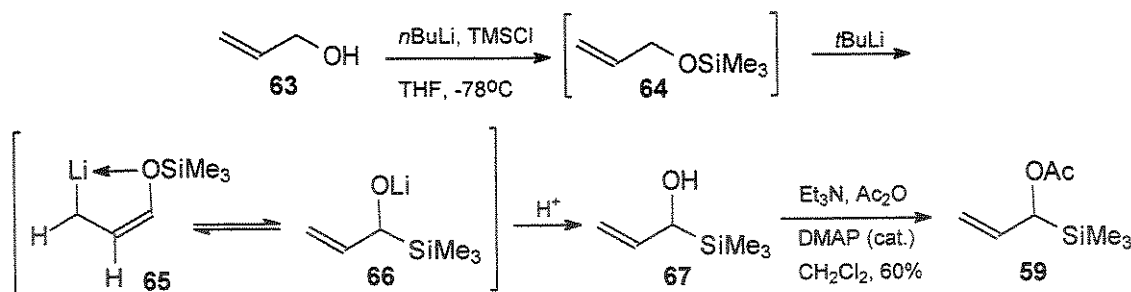
Numa primeira etapa, o álcool alílico **63** foi convertido no sililéter **64** correspondente, através do tratamento com *n*BuLi e TMSCl. A adição de *tert*-BuLi gerou a mistura dos organolítios **65** e **66**, que após protonação formou o hidróxi-aliilsilano **67**. Este intermediário apresentava uma pureza satisfatória (85%) por

⁴⁸ Tietze, L. F.; Eicher, T., *Reaktionen und Synthesen in Organisch-Chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*; 2^a Ed.; Georg Thieme Verlag Stuttgart: New York, 1991.

⁴⁹ Narayanan, B. A.; Bunnelle, W. H. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 6261.

⁵⁰ Danheiser, R. L.; Fink, D. M.; Okano, K.; Tsai, Y. M.; Szczepanski, S. W. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 5393.

cromatografia gasosa e não foi purificado. Numa segunda etapa, o intermediário **67** foi acetilado e purificado por cromatografia em coluna, gerando o alilsilano **59** em 60% de rendimento nas duas etapas. O produto foi identificado por espectroscopia de ^1H -RMN, comparando-se com os dados descritos na literatura.⁵¹ Os dados de deslocamento químico estão disponíveis na parte experimental.



Esquema 28

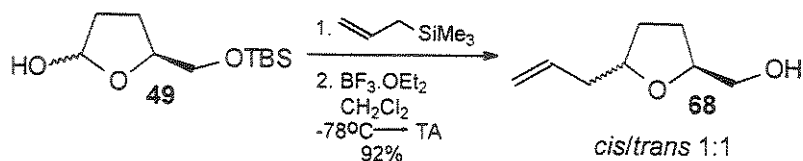
2.3 Adição de Alilsilanos e Alilestanana aos Íons Oxocarbênios Derivados dos γ -Lactóis 5-Substituídos **49-51**⁵¹

A primeira reação foi realizada com o intuito de testar a formação e a reatividade do íon oxocarbênio. Segundo Suzuki e col.^{28a} $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ é o ácido de Lewis que mais favorece a formação do íon oxocarbênio, com base nestas informações, seguimos um procedimento geral descrito por Reissig e col.^{31a} O íon oxocarbênio foi gerado a partir do lactol **49**, na presença de 3 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Adição de 2 equivalentes de aliltrimetilsilano levou a formação do anel tetraidrofurano **68** em 92% de rendimento (Esquema 29).

Embora o acoplamento entre aliltrimetilsilano e o íon oxocarbênio derivado do lactol **49** tenha ocorrido, o produto isolado tinha a hidroxila livre, mostrando que o grupo de proteção TBS não era suficientemente estável sob as condições ácidas do $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. O produto **68** isolado era uma mistura epimérica em C-2, numa

⁵¹ Pilli, R. A.; Riatto, V. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3675.

proporção 1:1 *cis/trans*, determinada por cromatografia gasosa (Figura 9). Os diastereoisômeros não foram separados e a mistura foi caracterizada por espectroscopia de ^1H -RMN e IV. No espectro de IV foi observada a presença da banda característica de -OH em 3423 cm^{-1} e da banda de olefina em 1641 cm^{-1} .



Esquema 29

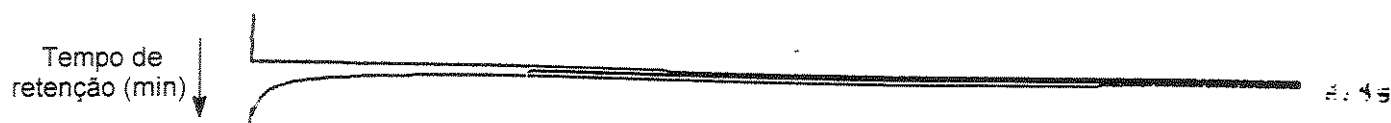
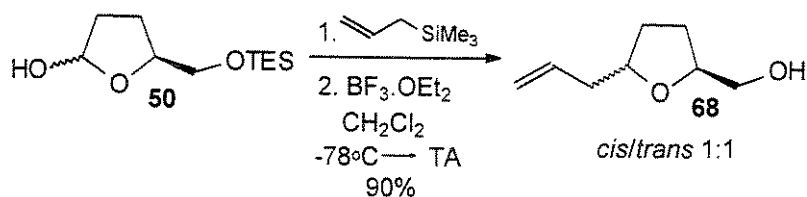


Figura 9: Separação por CG da mistura 1:1 **68***trans*/**68***cis*. Condições de análise: Coluna HP-5; $T_{\text{det}}=280^\circ\text{C}$; $T_{\text{inj}}=250^\circ\text{C}$; $T_{\text{f}}=100^\circ\text{C}$; $t_{\text{f}}=1\text{min}$; 10°C/min ; $T_{\text{f}}=200^\circ\text{C}$; $t_{\text{f}}=3\text{min}$.

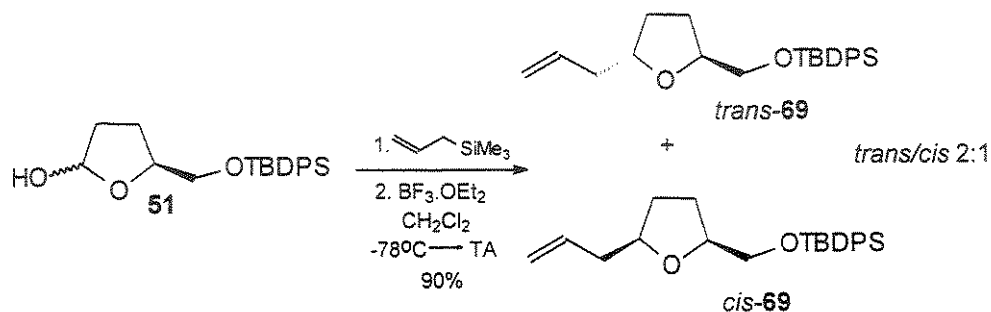
A reação foi repetida empregando-se o lactol **50**, protegido com o grupo TES (Esquema 30). Neste caso, também observamos a formação do produto de adição de aliltrimetilsilano, porém com a hidroxila desprotegida.



Esquema 30

Considerando-se que os grupos protetores de silício TBS e TES são lábeis na presença de $\text{BF}_3.\text{Et}_2\text{O}$ e que possivelmente a saída tenha ocorrido previamente à adição do nucleófilo, consideramos que estes precursores do íon oxocarbênio não seriam bons modelos para o estudo metodológico. O grupo TBDPS é um

protetor mais volumoso e mais estável sob condições ácidas. Então, foi realizado o acoplamento entre alilsilano e o íon oxocarbênio derivado do lactol **51**, empregando-se $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como ácido de Lewis (Esquema 31).



Esquema 31

O produto de desproteção não foi observado e o anel tetrahidrofurano **69** foi obtido em 90% de rendimento, como uma mistura 2:1 de epímeros em C-2. Através de análise por cromatografia gasosa não foi possível observar nenhuma separação para a mistura protegida **69**. A proporção de diastereoisômeros foi determinada através da análise da mistura **68trans/68cis**, obtida após desproteção da hidroxila (Figura 10).

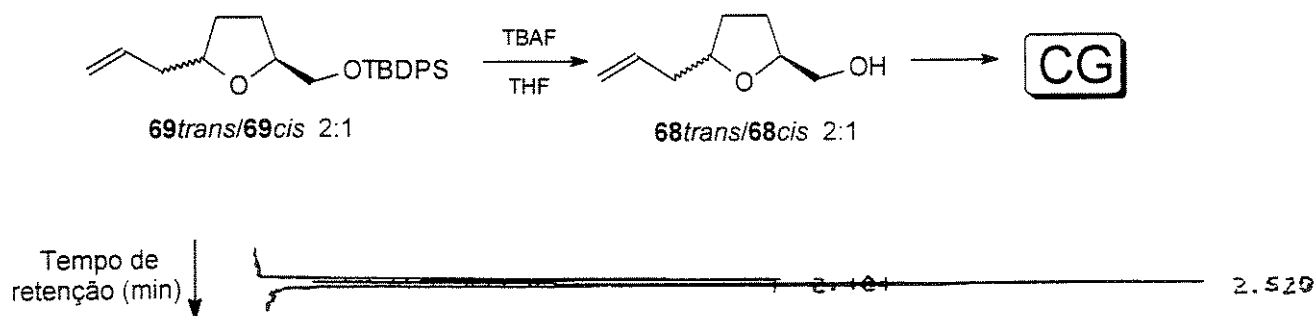


Figura 10: Separação por CG da mistura 2:1 **68trans/68cis**. Condições de análise: Coluna HP-5; $T_{\text{det}}=280^\circ\text{C}$; $T_{\text{inj}}=250^\circ\text{C}$; $T_{\text{f}}=100^\circ\text{C}$; $t_{\text{f}}=1\text{min}$; 10°C/min ; $T_{\text{f}}=200^\circ\text{C}$; $t_{\text{f}}=3\text{min}$.

Os diastereoisômeros foram separados por coluna cromatográfica e caracterizados por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV, EMAR e rotação óptica.

No espectro de IV foi observado o desaparecimento da banda característica de absorção da ligação O-H do lactol e o aparecimento da banda de absorção da olefina em 1641 cm^{-1} . Os deslocamentos químicos de ^1H - e ^{13}C -RMN do diastereoisômero majoritário *trans*-69 estão listados na Tabela VI e do diastereoisômero minoritário *cis*-69 estão listados na Tabela VII.

Tabela VI: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN do composto *trans*-69.

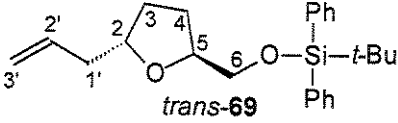
 <i>trans</i> -69			
H	^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , ppm)
<i>t</i> Bu	1,05 (s, 9H)	Co (<i>t</i> Bu)	19,2
3, 4	1,50-1,58 (m, 1H)	CH_3 (<i>t</i> Bu)	26,8
	1,80-1,88 (m, 1H)	CH_2 (2, 4)	28,0; 31,3
	1,97-2,05 (m, 2H)	CH_2 (1')	40,2
1'	2,20-2,26 (m, 1H)	CH_2 (6)	66,5
	2,32-2,37 (m, 1H)	CH (2, 5)	78,8; 79,1
6	3,62 (dd, $J=5,1$; 10,5 Hz, 1H)	CH_2 (3')	116,6
	3,66 (dd, $J=4,5$; 10,5 Hz, 1H)	CH Ar	127,6
2	3,99-4,04 (m, 1H)	CH Ar	129,5
5	4,13-4,18 (m, 1H)	Co Ar	133,7
3'	5,05 (dm, $J=10,0$ Hz, 1H)	CH (2')	135,2
	5,10 (dq, $J=17,0$; 1,7 Hz, 1H)	CH Ar	135,6
2'	5,82 (ddt, $J=17,0$; 10,0; 7,1 Hz, 1H)		
Ar	7,37-7,42 (m, 6H)		
	7,67-7,70 (m, 4H)		

Tabela VII: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN do composto *cis*-69.

H		C	
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)		^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm)	
<i>t</i> Bu		Co (<i>t</i> Bu)	
3, 4		CH ₃ (<i>t</i> Bu)	
1'		CH ₂ (1')	
6		CH ₂ (6)	
2		CH (2, 5)	
5		CH ₂ (3')	
3'		CH Ar	
2'		CH Ar	
Ar		CH Ar	

A estereoquímica relativa dos diastereoisômeros *trans*-69 e *cis*-69 foi determinada por experimento de nOe diferencial (Figura 11). Para o isômero *cis*-69, irradiação de H-6 levou a um incremento de 0,6% no sinal de H-1', enquanto nenhum incremento foi observado no sinal de H-2; para o isômero *trans*-68, irradiação de H-6 levou a um incremento de 0,4% no sinal de H-2, enquanto nenhum incremento foi observado no sinal de H-1'.

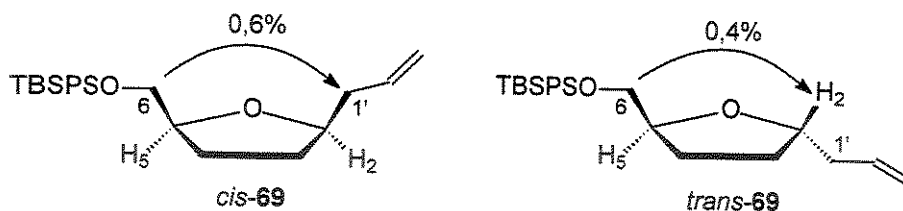


Figura 11: Incrementos observados nos experimentos de nOe de *trans*-69 e *cis*-69.

Com a determinação da estereoquímica relativa de *trans*-69 e *cis*-69, podemos atribuir a estereoquímica absoluta de 2*R*,5*S* para o isômero minoritário *cis*-69 e 2*S*,5*S* para o majoritário *trans*-69.

Uma vez que o acoplamento entre aliltrimetilsilano e o íon oxocarbênio derivado do lactol **51** ocorreu com alto rendimento e baixa diastereosseletividade, passamos a investigar condições reacionais que favorecessem uma maior seletividade. Existem alguns procedimentos descritos na literatura que adicionam primeiro o ácido de Lewis, seguido do nucleófilo. Foram realizados dois testes invertendo-se a ordem de adição. Alteramos também a temperatura da reação e o ácido de Lewis. Em trabalhos envolvendo carboidratos, é conhecido que solventes mais polares do que CH₂Cl₂ (como CH₃CN ou CH₃NO₂), induzem uma maior seletividade.⁴¹ Portanto, variamos o solvente empregado. A natureza do nucleófilo também foi modificada. Considerando-se que a alilestanana **57** é um nucleófilo mais reativo do que aliltrimetilsilano (**56**), a reação poderia ocorrer a uma temperatura mais baixa (-78°C). As reações foram feitas em duplicatas e acompanhadas por cromatografia gasosa. O produto foi isolado e a proporção de diastereoisômeros *trans*:*cis* foi determinada através de análise de cromatografia gasosa do produto de desproteção **68**. Os resultados obtidos estão descritos na Tabela VIII.

Tabela VIII: Resultados obtidos para adição de aliltrimetilsilano (**56**) e aliltributilestanana (**57**) ao ion oxocarbênio derivado do lactol **51**.

entr.	ácido de Lewis	Nu	Solvente	t (h)	T ^a	conv. ^b (%)	rend. ^c (%)	seletiv. ^d
1	BF ₃ .OEt ₂	56 ^e	CH ₂ Cl ₂	1	-78°C (TA)	100	89	2:1
2	BF ₃ .OEt ₂	56 ^f	CH ₂ Cl ₂	1	-78°C (TA)	100	94	2:1
3	BF ₃ .OEt ₂	56 ^f	CH ₂ Cl ₂	3	-78°C (-78°C)	0	-	-
4	BF ₃ .OEt ₂	56 ^f	CH ₂ Cl ₂	20	-23°C (-23°C)	88	-	2:1
5	BF ₃ .OEt ₂	56 ^f	CH ₂ Cl ₂	8	0°C (0°C)	100	85	2:1
6	BF ₃ .OEt ₂	57 ^f	CH ₂ Cl ₂	0,5	-78°C (-78°C)	96	58	1:1
7	TiCl ₄	56 ^f	CH ₂ Cl ₂	2	-78°C (-78°C)	100	88	2:1
8	TiF ₄ ^g	56 ^f	CH ₂ Cl ₂	1	-78°C (-78°C)	100	90	3:1
9	TiF ₄ ^g	56 ^f	CH ₃ CN	1	-23°C (-23°C)	100	89	3:1
10	BF ₃ .OEt ₂	56 ^f	CH ₃ CN	1	-23°C (TA)	100	89	3,5:1
11	BF ₃ .OEt ₂	56 ^f	CH ₃ NO ₂	1	-23°C (TA)	100	86	3:1

a- Temperatura de adição dos reagentes, seguida de elevação até a indicada entre parêntesis; b- conversão determinada por CG; c- rendimento do produto isolado; d- seletividade determinada por CG após desproteção da hidroxila; e- ordem de adição: 1° ácido de Lewis, 2° nucleófilo; f- ordem de adição: 1° nucleófilo, 2° ácido de Lewis; g- solução 1M de TiF₄ em CH₃CN.

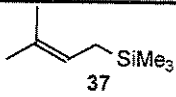
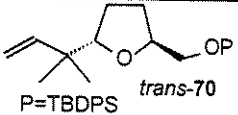
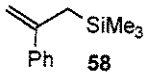
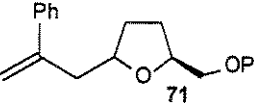
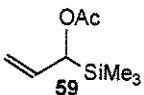
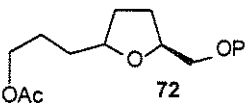
A Tabela VIII nos indica que nenhuma alteração significativa foi obtida quando inverteu-se a ordem de adição dos reagentes (entrada 1). A reação não ocorre quando BF₃.OEt₂ foi empregado a -78°C (entrada 3), e a 0°C e -23°C ela se processa lentamente, porém sem incremento na seletividade (entradas 4 e 5). Quando alilestanana **57** foi empregada, observamos um decréscimo na seletividade e no rendimento químico (entrada 6). Quando TiCl₄ foi utilizado como ácido de Lewis, o produto **69** foi obtido em bom rendimento químico, porém sem melhora na seletividade (entrada 7) e quando TiF₄ foi empregado, o produto **69** foi obtido em bom rendimento químico e pequena melhora da seletividade em favor do isômero *trans* (entradas 8 e 9). Quando CH₂Cl₂ foi substituído por solventes mais polares (CH₃CN ou CH₃NO₂), o produto **69** também foi obtido em bom

rendimento químico e pequena melhora da seletividade em favor do isômero *trans* (entradas 10 e 11).

De modo geral, o anel tetraidrofurano 2,5-substituído **69** foi obtido em bons rendimentos e pequenas seletividades em favor do isômero *trans*. A ausência de seletividade observada quando alilestanana foi empregada, pode ser atribuída a alta reatividade deste nucleófilo, mesmo quando a reação ocorre à -78°C . Os ácidos de Lewis testados não alteraram significativamente a seletividade, embora TiF_4 tenha se mostrado um pouco mais seletivo do que TiCl_4 e $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. O emprego de solventes mais polares também contribuiu para o acréscimo da seletividade.

Embora as condições experimentais mais adequadas para a obtenção de **69** empreguem TiF_4 como ácido de Lewis e CH_3CN ou CH_3NO_2 como solvente, estes resultados foram obtidos somente no final do período do projeto. O procedimento padrão ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -78°C (TA), entrada 2) foi empregado para promover o acoplamento entre os demais nucleófilos sililados e o íon oxocarbênio derivado do lactol **51** (Tabela IX).

Tabela IX: Adição de aliilsilanos ao íon oxocarbênio derivado do lactol **51**.

entrada	aliilsilano	produto	rend. (%)	<i>trans/cis</i> ^a
1	 37	 <i>trans</i> -70 P=TBDPS	74	12:1
2	 58	 71	73	2:1
3	 59	 72	76 ^b	1,5:1

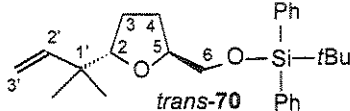
a- seletividade determinada por ^1H -RMN; b- rendimento após hidrogenação da olefina sob $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ e MeOH.

A Tabela IX nos mostra que os rendimentos obtidos nas reações variaram entre 73-76%, e que somente foi observada uma boa seletividade facial quando o aliilsilano **37** foi empregado (12:1, entrada 1). A presença de substituinte no

carbono adjacente ao sítio nucleofílico como em **58**, parece não ser suficiente para provocar interações estéricas com o substituinte em C-5 do íon oxocarbênio derivado de **51** e alterar significativamente a proporção de diastereoisômeros.

O diastereoisômero majoritário *trans*-**70** foi isolado e caracterizado por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV, EMAR e rotação óptica. No espectro de IV foi observado o desaparecimento da banda de absorção referente a hidroxila do lactol e o aparecimento da banda de absorção de olefina em 1603 cm^{-1} . Os deslocamentos químicos de ^1H - e ^{13}C -RMN de *trans*-**70** estão listados na Tabela X.

Tabela X: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN do composto *trans*-**70**.

 <i>trans</i> - 70			
H	^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm)
Me	1,00 (s, 3H)	Co (tBu)	19,0
Me	1,05 (s, 3H)	CH_3	22,7
tBu	1,06 (s, 9H)	CH_3	23,7
3, 4	1,56-1,72 (m, 1H)	CH_3 (tBu)	26,6
	1,73-2,05 (m, 3H)	CH_2 (3, 4)	27,1; 28,3
6	3,67 (dd, $J=1,1$; 4,4 Hz, 2H)	Co (1')	40,3
2	3,77 (dd, $J=5.5$, 8.8 Hz, 1H)	CH_2 (6)	66,6
4	4,07-4,13 (m, 1H)	CH (2, 5)	79,8; 86,7
3'	4,96-5,06 (m, 2H)	CH_2 (3')	112,0
2'	5,91 (dd, $J=10.3$, 18.0 Hz, 1H)	CH Ar	127,8; 129,7; 135,9
Ar	7,32-7,48 (m, 6H)	Co Ar	134,0
Ar	7,64-7,78 (m, 4H)	CH (2')	145,4

A estereoquímica relativa do diastereoisômero majoritário foi determinada como sendo *trans* através de experimento de nOe diferencial (Figura 12). Quando H-2 foi irradiado observou-se incremento de 2,1 e 2,9% nos hidrogênios aromáticos, porém nenhum incremento em H-5. Quando H-5 foi irradiado observou-se incremento de 2,4% em H_a, porém nenhum incremento em H-2. Com a determinação da estereoquímica relativa de *trans*-70, podemos atribuir sua estereoquímica absoluta como sendo 2S,5S.

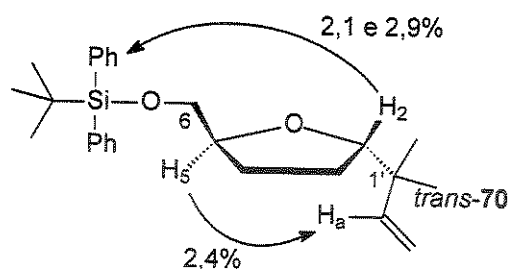
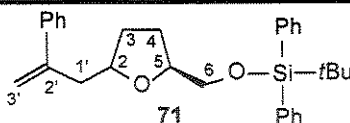


Figura 12: Incrementos observados nos experimentos de nOe de *trans*-70.

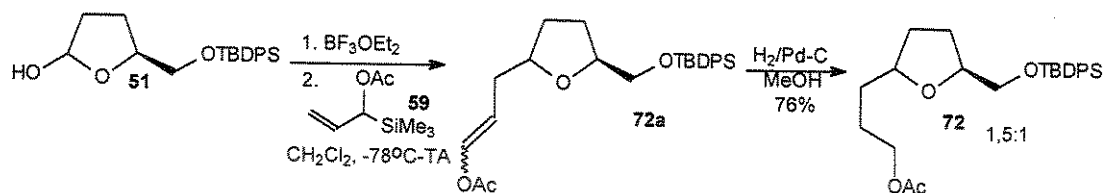
Não foi possível isolar os diastereoisômeros de **71**. A mistura foi caracterizada por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV e EMAR. No espectro de IV foi observado o desaparecimento da banda de absorção da hidroxila do lactol e o aparecimento da banda de absorção de olefina em 1624 cm^{-1} . Os deslocamentos químicos de ^1H - e ^{13}C -RMN do diastereoisômero majoritário estão listados na Tabela XI.

A estereoquímica relativa do diastereoisômero majoritário foi sugerida como sendo *trans* com base nos resultados obtidos na formação de *trans*-69 e *trans*-70, onde o ataque do alilsilano ocorreu preferencialmente *trans* ao substituinte em C-5 do íon oxocarbênio.

Tabela XI: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN do diastereoisômero majoritário da mistura **71**.

			
H	^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm)
tBu	0,91 (s, 9H)	Co (tBu)	19,0
3, 4	1,34-1,52 (m, 2H)	CH ₃ (tBu)	26,7
	1,62-1,78 (m, 2H)	CH ₂ (3, 4)	27,5; 30,6
6	2,41 (dd, $J=14,2$; 7,3 Hz, 1H)	CH ₂ (1')	41,7
	2,78 (dd, $J=14,2$, 5,5 Hz, 1H)	CH ₂ (6)	66,4
2, 5, 1'	3,41-3,54 (m, 2H)	CH (2, 5)	78,4; 79,5
	3,78-3,91 (m, 2H)	CH ₂ (3')	114,4
3'	4,97 (d, $J=1,5$ Hz, 1H)	Co	133,9; 141,3; 145,8
	5,17 (d, $J=1,5$ Hz, 1H)	CH Ar	126,4; 127,1; 127,8;
Ar	7,02-7,30 (m, 11H)		128,5; 129,8; 135,9
	7,49-7,58 (m, 4H)		

A reação de acoplamento entre o íon oxocarbênio derivado do lactol **51** e o aliilsilano **59** foi testada para confirmar que a presença de substituintes em posição remota ao sítio reativo do nucleófilo não interage com o substituinte em C-5 do íon oxocarbênio durante o estado de transição. O produto **72a** foi obtido como uma mistura de isômeros *E/Z* e diastereoisômeros *cis/trans*. A proporção da mistura *E/Z* foi determinada como sendo de 2:1 por cromatografia gasosa e não foi alcançada a separação da mistura *cis/trans*. Para determinar a razão de diastereoisômeros formada na reação, o produto **72a** não foi purificado, sendo submetido a hidrogenação com Pd/C, gerando o tetraidrofurano **72** em 76% de rendimento nas duas etapas (Esquema 32).

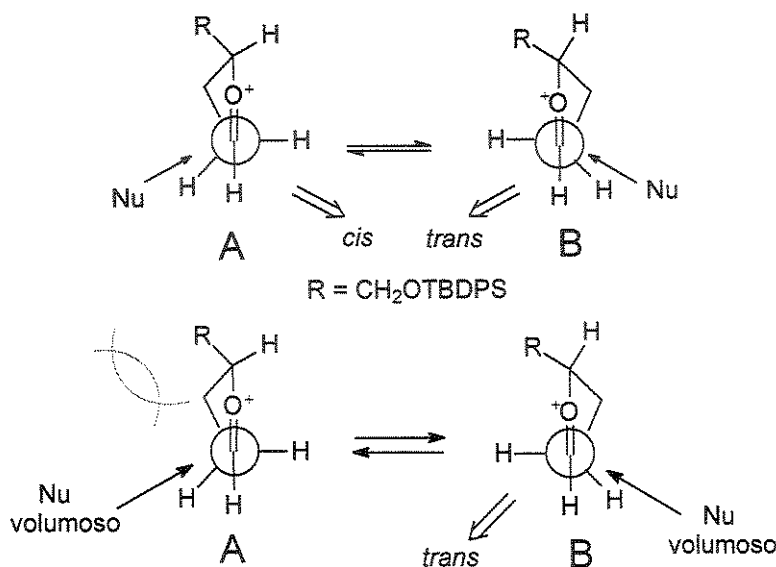


Esquema 32

Os diastereoisômeros não foram separados e o produto foi caracterizado por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN e IV. Os dados espectroscópicos estão disponíveis na parte experimental. Neste caso, o diastereoisômero majoritário também foi sugerido como sendo *trans*, baseado nos mesmos argumentos discutidos para a mistura **70**.

As baixas seletividades observadas nos acoplamentos entre os aliilsilanos **56**, **58** e **59** e o íon oxocarbênio derivado de **51**, nos sugerem que o substituinte na posição C-5 não contribui significativamente para interações que possam ocorrer com o nucleófilo durante o estado de transição.

No estado de transição segundo Woerpel,³⁵ o íon oxocarbênio pode adotar duas conformações distintas, porém com energias semelhantes (Esquema 33). Na conformação **A**, o substituinte está posicionado em pseudo-equatorial e na **B**, o substituinte está posicionado em pseudo-axial. As duas conformações diferem muito pouco nas suas reatividades, já que o anel possui uma conformação próxima de planar e o grupo R está posicionado numa posição remota ao centro reacional. Se o nucleófilo possui substituintes volumosos ligados ao sítio reativo, a aproximação pela conformação **A** deve ser desfavorecida por interações estéricas entre o nucleófilo e o substituinte R, favorecendo a formação do estereoisômero *trans*. Porém, se o nucleófilo não for suficientemente volumoso para que ocorram estas interações, haverá a formação de uma mistura de estereoisômeros *cis* e *trans* em proporções semelhantes.



Esquema 33

3. Conclusão

1- O acoplamento entre aliltrimetilsilano e íons oxocarbênio, gerados *in situ*, através da adição de um ácido de Lewis aos γ -lactóis 5-substituídos **49-51** foi investigado. Durante os primeiros testes, o uso de lactóis protegidos com TBS **49** e TES **50** foi descartado devido a alta labilidade na posição primária destes grupos protetores na presença de BF₃.OEt₂. O lactol **51**, protegido com TBDPS, se mostrou um precursor interessante para o estudo metodológico. O grupo TBDPS é bem mais estável sob condições ácidas e os acoplamentos foram realizados em bons rendimentos (86-94%), sem que houvesse problemas de desproteção.

2- Foi realizado um estudo metodológico envolvendo o acoplamento entre aliltrimetilsilano e o íon oxocarbênio derivado de **51**. A condição padrão descrita na literatura (que consiste em gerar o íon oxocarbênio a -78°C com a adição de 3 equivalentes de BF₃.OEt₂, adicionar 2 equivalentes do nucleófilo à mesma temperatura e deixar a mistura agitando à temperatura ambiente durante 1h) levou a formação do diastereoisômero *trans*-**69** com uma seletividade de 2:1. Com o

intuito de aumentar a diastereosseletividade observada, algumas variáveis reacionais foram modificadas. O emprego de solventes mais polares, como CH_3CN ou CH_3NO_2 ; e a substituição de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ por TiF_4 levaram a um pequeno acréscimo da seletividade em favor do isômero *trans* (3:1). Os diastereoisômeros *cis*-**69** e *trans*-**69** foram separados e caracterizados por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV, EMAR e rotação óptica. Suas estereoquímicas relativas foram determinadas através de experimento de nOe diferencial.

3- Foram estudadas a reatividade e a seletividade dos alilsilanos **37**, **58** e **59** frente ao íon oxocarbênio derivado de **51**. Em todos os casos, foi observada a formação dos produtos de acoplamento em bons rendimentos (73-74%). Porém, somente o alilsilano **37** formou o produto *trans*-**70** com boa seletividade (12:1 em favor do isômero *trans*). Somente o diastereoisômero majoritário *trans*-**70** foi isolado. Sua caracterização foi realizada através de espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV, EMAR e rotação óptica e sua estereoquímica relativa foi determinada através do experimento de nOe diferencial.

4- No estado de transição segundo Woerpel,³⁵ o substituinte em C-5 do íon oxocarbênio está distante do centro reativo e contribui pouco para que ocorra uma estereodiferenciação facial satisfatória. Somente quando o nucleófilo possui substituintes no carbono reativo, ocorrem interações estéricas efetivas. Neste caso, podemos observar uma melhora na seletividade.

Capítulo 2

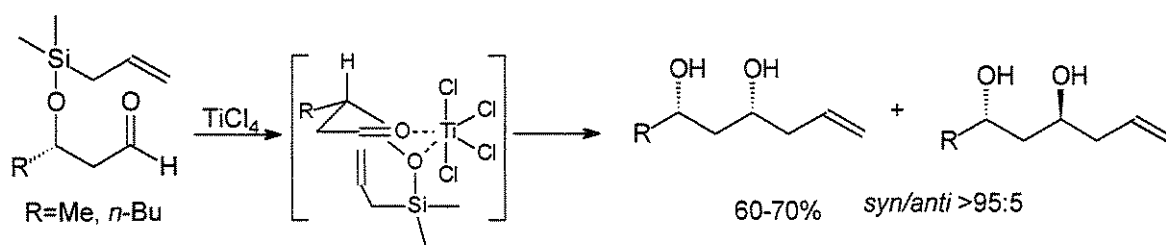
Transferência Intramolecular de Grupo Alil Envolvendo Íons Oxocarbênio Derivado de γ -Lactol 5-Substituído

1. Introdução

As vantagens da reação intramolecular sobre a versão intermolecular correspondente tem sido bem discutidas na literatura:⁵³ *i.* o decréscimo da entropia pode levar a um acréscimo da velocidade reacional sob condições mais suaves e *ii.* a diminuição dos graus de liberdade em um estado de transição unimolecular pode gerar maiores níveis de indução assimétrica promovida pelo centro estereogênico já presente no substrato.

Na literatura estão relatados poucos resultados referentes a transferência de grupo alil, que se beneficiam desta abordagem. Eles empregam grupos de silício como ponte para união temporária de dois centros reativos, uma vez que a reação foi concluída, este grupo deve ser facilmente removido.

Reetz e col. desenvolveram uma estratégia baseada na transferência intramolecular do grupo alil em β -hidróxi-aldeídos.⁵⁴ A estereoquímica do produto é controlada através da conformação restrita do grupo sililóxi (Esquema 34).



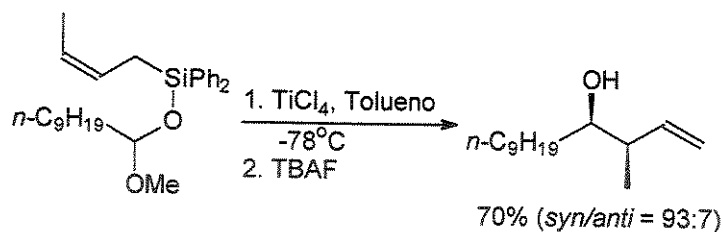
Esquema 34

Recentemente Oshima e col. reportaram a transferência intramolecular do grupo alil de um alilsililacetal na presença de TiCl_4 .⁵⁵ A substituição do grupo metóxi pelo grupo alil ocorreu exclusivamente via um íon oxocarbênio intermediário (Esquema 35).

⁵³ Gauthier Jr., D. R.; Zandi, K. S.; Shea, K. J. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2289.

⁵⁴ a) Reetz, M. T. *Pure & Appl. Chem.* **1985**, 57, 1781; b) Reetz, M. T.; Jung, A.; Bolm, C. *Tetrahedron* **1988**, 44, 3889.

⁵⁵ Fujita, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **1999**, 1, 917.



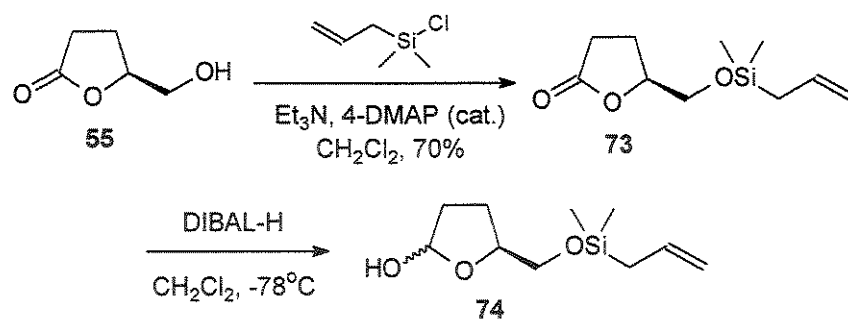
Esquema 35

No capítulo anterior, descrevemos que a adição intermolecular de aliltrimetisilano ao íon oxocarbênio derivado de **51**, levou à formação do anel tetraidrofurano *trans*-**69** com seletividades moderadas (3:1). Neste capítulo discutiremos a obtenção de sistemas tetraidrofuranicos 2,5-dissubstituídos através da alilação intramolecular de γ -lactóis 5-substituídos. Discutiremos a possibilidade de realizar a adição intramolecular de alilsilano a partir do lactol **74**, através do íon oxocarbênio gerado *in situ*, pela adição de um ácido de Lewis. Serão abordados aspectos como a reatividade e o efeito do ácido de Lewis sobre a diastereosseletividade desta reação.

2. Resultados e Discussão⁵²

2.1 Preparação do Lactol **74**

O lactol **74** foi preparado a partir da lactona **55**, cuja síntese foi discutida no primeiro capítulo. A lactona **55** foi protegida com cloreto de dimetilalilsilano em 70% de rendimento (Esquema 36). A lactona **73** foi purificada e caracterizada por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV, EMAR e rotação óptica. No espectro de IV foi observado o desaparecimento da banda de hidroxila do reagente e a presença da banda característica de olefina em 1630 cm^{-1} e da banda de carbonila em 1778 cm^{-1} . Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN estão listados na Tabela XII.



Esquema 36

Tabela XII: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN da lactona **73**.

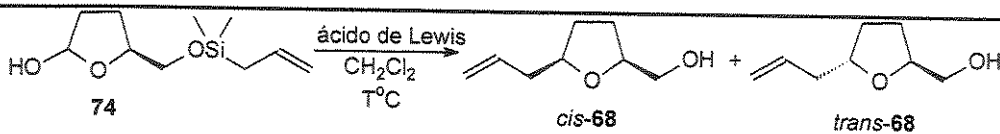
H	^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm)
4'	0,08 (s, 6H)	CH_3 (4')	-2,9
1'	1,57 (d, $J=8,1$ Hz, 2H)	CH_3 (4')	-2,8
3, 4	1,98-2,27 (m, 2H)	CH_2 (3, 4)	23,4; 24,0
	2,40-2,60 (m, 2H)	CH_2 (1')	28,4
6	3,63 (dd, $J=3,3$; 11,4 Hz, 1H)	CH_2 (6)	64,5
	3,78 (dd, $J=3,0$, 11,4 Hz, 1H)	CH (5)	79,9
5	4,49-4,55 (m, 1H)	CH_2 (3')	114,0
3'	4,81-4,88 (m, 2H)	CH (2')	133,6
2'	5,65-5,79 (m, 1H)	Co (2)	177,6

A lactona **73** foi reduzida com DIBAL-H, gerando o lactol **74** como um óleo incolor puro, porém muito instável. Para evitar perdas no rendimento químico, foi necessário realizar a etapa seguinte imediatamente após a sua obtenção.

2.2 Transferência Intramolecular de Grupo Alil

Após preparação do lactol **74**, investigamos várias condições experimentais que favorecessem a transferência intramolecular do grupo alil. Testamos diferentes condições de diluição e alguns ácidos de Lewis. Em todos os casos, o anel tetraidrofurano 2,5-dissubstituído **68** foi obtido em bons rendimentos, com formação preferencial do isômero *cis*-**68** (Tabela XIII). As proporções *cis*-**68**/*trans*-**68** foram determinadas por análise de cromatografia gasosa (Figura 13).

Tabela XIII: Alilação intramolecular do lactol **74**.

					
entrada	ácido de Lewis ^a	T (°C)	diluição (M)	rend. ^b (%)	<i>cis</i> - 68 / <i>trans</i> - 68
1	TiCl ₄	-78	0,5	73	1,5:1
2	TiCl ₄	-78	5 x 10 ⁻³	77	6:1
3	TiCl ₄	-78	1 x 10 ⁻³	- ^c	6:1
4	SnCl ₄	-78	5 x 10 ⁻³	72	3:1
5	BF ₃ .OEt ₂	-78~rt	5 x 10 ⁻³	76	3:1
6	TiF ₄ ^d	-78	5 x 10 ⁻³	75	1:1,5

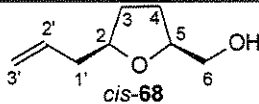
a- 3 equiv; b- rendimentos em duas etapas; c- foi observado 50% de conversão por CG; d-solução de TiF₄ em CH₃CN.

Analisando a Tabela XIII observamos que a diastereosseletividade parece ser dependente da condição de diluição empregada: *i.* quando a reação foi realizada numa diluição de 0,5 M (entrada 1), quase nenhuma seletividade foi observada, provavelmente devido a competição com a transferência intermolecular do grupo alil; e *ii.* quando a reação foi realizada em alta diluição, um significativo acréscimo da seletividade em favor do isômero *cis*-**68**, foi observado (entradas 2,4-5). Entre os ácidos de Lewis testados a uma diluição de 5 x 10⁻³ M,

TiCl₄ se mostrou mais eficiente (6:1, entrada 2) que SnCl₄ e BF₃.OEt₂. Uma mistura 6:1 de *cis*-**68**/*trans*-**68** foi obtida em 77% de rendimento com TiCl₄ como ácido de Lewis e a uma diluição de 5×10^{-3} M. A uma diluição de 1×10^{-3} M a mesma razão *cis/trans* foi observada, porém com apenas 50% de conversão (entrada 3). O uso de TiF₄ como ácido de Lewis forneceu o isômero *trans*-**68** como majoritário (*cis*-**68**/*trans*-**68** 1:1,5; entrada 6), provavelmente pela dessilação do lactol **74** e/ou do íon oxocarbênio intermediário, seguida de adição intermolecular.

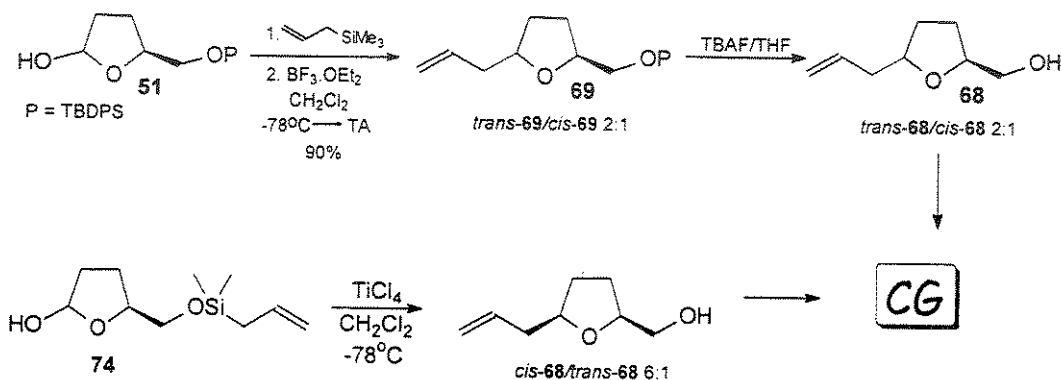
O diastereoisômero majoritário *cis*-**68** foi isolado por coluna cromatográfica e caracterizado por espectroscopia de ¹H- e ¹³C-RMN, IV, EMAR e rotação óptica. No espectro de IV foi observado a presença da banda característica de hidroxila em 3423 cm⁻¹ e da banda de olefina em 1641 cm⁻¹. Os dados de ¹H- e ¹³C-RMN estão listados na Tabela XIV.

Tabela XIV: Dados de ¹H- e ¹³C-RMN do composto *cis*-**68**.

			
H	¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , TMS, ppm)	C	¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , ppm)
3, 4	1,52-1,78 (m, 2H)	CH ₂ (3, 4)	26,8; 30,7
	1,80-2,04 (m, 2H)	CH ₂ (1')	40,0
OH	2,11 (sl, 1H)	CH ₂ (6)	65,1
1'	2,19-2,42 (m, 2H)	CH (2, 5)	79,1; 79,5
6	3,49 (dd, <i>J</i> =5,5; 11,7 Hz, 1H)	CH ₂ (3')	117,1
	3,70 (dd, <i>J</i> =3,3; 11,7 Hz, 1H)	CH (2')	134,8
2, 5	3,94-4,06 (m, 2H)		
3'	5,05-5,14 (m, 2H)		
2'	5,82 (ddt, <i>J</i> =17,2; 10,2; 7,0 Hz, 1H)		

2.3 Determinação da Estereoquímica Relativa de *cis*-68

A estereoquímica relativa do diastereoisômero majoritário *cis*-68 foi determinada através de análise de cromatografia gasosa. A adição intermolecular de aliltrimetilsilano ao lactol 51, leva a formação de uma mistura conhecida *trans*-69/*cis*-69 de proporção molar 2:1. Através da desproteção desta mistura, obtivemos uma mistura *trans*-68/*cis*-68 de proporção molar 2:1. Comparação dos tempos de retenção indicou que o produto majoritário, obtido através da transferência intramolecular de grupo alil era idêntico ao minoritário, proveniente da adição intermolecular (Esquema 37, Figura 13).



Esquema 37

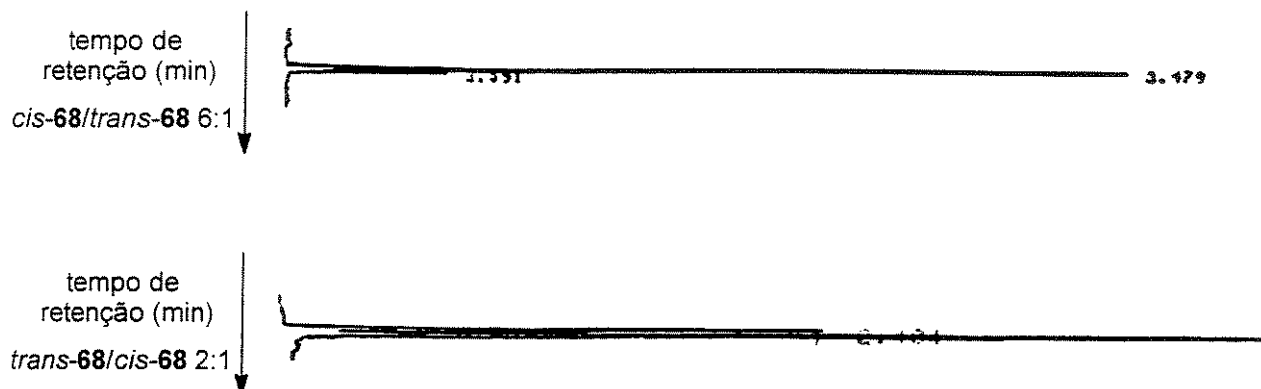
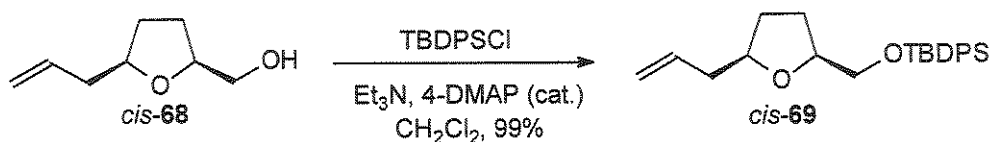


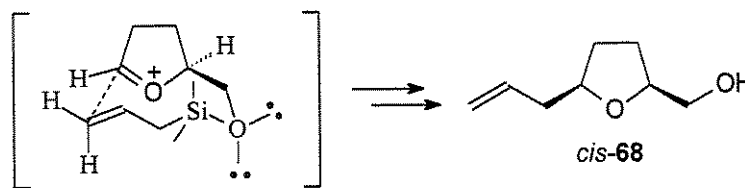
Figura 13: Análises de CG das misturas *cis*-68/*trans*-68 6:1 e *trans*-68/*cis*-68 2:1. Condições da análise: Coluna: HP-5; $T_{\text{det}}=250^\circ\text{C}$; $T_{\text{inj}}=250^\circ\text{C}$; $T_i=100^\circ\text{C}$, $t_i=1\text{min}$; 10°C/min ; $T_f=200^\circ\text{C}$, $t_f=10\text{min}$.

A confirmação foi possível após proteção de *cis*-**68** com TBDPSCI (Esquema 38) e comparação dos dados de ^1H - e ^{13}C -RMN e rotação óptica com os dados obtidos para o diastereoisômero minoritário *cis*-**68**, proveniente do acoplamento intermolecular de aliltrimetilsilano com o lactol **51**.



Esquema 38

A preferência pela seletividade *cis* pode ser explicada levando-se em conta um favorecimento geométrico do ataque intramolecular do grupo alil pela face *Si* do íon oxocarbênio (Esquema 39).



Esquema 39

3. Conclusão

A alilação intramolecular do lactol **74** com TiCl_4 , sob alta diluição, gerou o anel tetraidrofurânico 2,5-*cis*-dissubstituído *cis*-**68** em 77% de rendimento e razão diastereoisomérica de 6:1. Este procedimento mostrou-se uma eficiente metodologia para a obtenção de anéis tetraidrofuranos 2,5-*cis*-dissubstituídos.

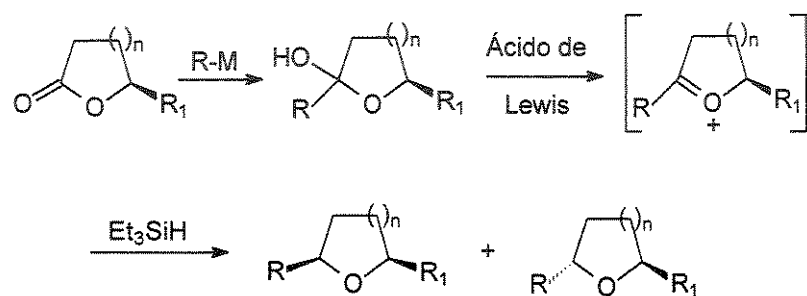
Capítulo 3

**Adição de Reagentes Organolítico a γ -Lactonas
4-substituídas Seguida de Redução do Hemicetal.**

Formação de Centro Quaternário

1. Introdução

A preparação de éteres cíclicos através da adição de reagentes organometálicos a lactonas, seguida de redução do hemiacetal, tem sido empregada principalmente na química de açúcares.⁵⁶ Entretanto, existem poucos relatos sobre sistemas cíclicos simples. A adição de reagentes organometálicos a lactonas monossustituídas pode gerar hemiacetais, cuja redução leva à formação do respectivo éter cíclico, com a introdução de um novo centro estereogênico (Esquema 40).



Esquema 40

Kraus e col.⁵⁷ reportaram alguns resultados referentes à adição de MeLi e de PhMgCl à lactona **75**, seguida de redução do hemiacetal na presença de Et₃SiH/BF₃.OEt₂ (Tabela XV). Os resultados mostram que a redução de hemiacetais substituídos em C-6 leva à formação preferencial dos respectivos éteres cíclicos com estereoquímica relativa *cis*. Todos os resultados estão consistentes com a entrada do Et₃SiH *trans* ao substituinte R₂ do hemiacetal.

⁵⁶ a) Kishi, Y.; Babirad, S. A.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1370; b) Kraus, G. A.; Molina, M. T.; Walling, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1568; c) Kraus, G. A.; Molina, M. T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1568.

⁵⁷ Kraus, G. A.; Molina, M. T.; Walling, J. A. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1273.

Tabela XV: Adição de Et₃SiH em hemiacetais.

R ₁	R ₂	rend. %	<i>cis:trans</i>
Me	<i>i</i> Pr	70	100:0
Ph	Me	86	10:0
Ph	<i>i</i> Pr	75	100:0
Me	Me	88	100:0

Mais recentemente Yoda e col.⁵⁸ estudaram a formação de anéis tetraidrofuranicos dissustituídos empregando a adição de reagentes de Grignard, na presença de CeCl₃, a γ -lactonas fenil-substituídas, seguida de redução do hemiacetal formado com Et₃SiH (Tabela XVI).

Tabela XVI: Adição de EtMgBr a γ -lactonas fenil-substituídas na presença de CeCl₃, seguida de redução do hemiacetal com Et₃SiH.

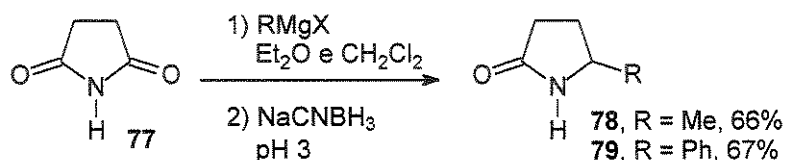
76a: 3-Ph; 76b: 4-Ph; 76c: 5-Ph			
entrada	lactona	rendimento (%)	<i>cis:trans</i>
1	76a	23	0:100
2	76b	38	95:5
3	76c	53	57:43

Quando a lactona é substituída em C-3 e C-4, as seletividades observadas são excelentes, mas os produtos foram isolados em baixos rendimentos (entradas

⁵⁸ Yoda, H.; Mizutani, M.; Takabe, K. *Heterocycles* **1998**, 48, 679.

1 e 2). Para a lactona substituída em C-5, nenhuma seletividade facial foi observada e o rendimento obtido foi moderado (entrada 3).

Em nosso grupo foi estudada a viabilidade de adição de reagente de Grignard (MeMgI e PhMgBr) à succinimida (**77**), seguida de redução *in situ* com NaCNBH₃, em meio ácido.⁵⁹ As pirrolidonas **78-79** foram geradas em bons rendimentos (Esquema 41).



Esquema 41

Em outro trabalho realizado no nosso grupo, foi investigada a obtenção de 2-pirrolidinonas 5-substituídas derivadas do ácido tartárico (Tabela XVII).⁶⁰ Adição de *n*-BuLi à imida quiral **80** gerou a hidróxi-lactama **81**. Tratamento de **81** com BF₃.OEt₂ levou ao íon N-acilimínio **82**, que foi reduzido pela adição de Et₃SiH, para gerar a pirrolidinona monosubstituída em C-5 **83a**. O íon N-acilimínio **82** também sofreu adição de alilestanana gerando a pirrolidinona **83b** com a formação de um centro quaternário em C-5. Os rendimentos obtidos foram bons e os excessos diastereoisoméricos excelentes.

Tabela XVII: Preparação de 2-pirrolidinas mono- e dissustituídas em C-5.

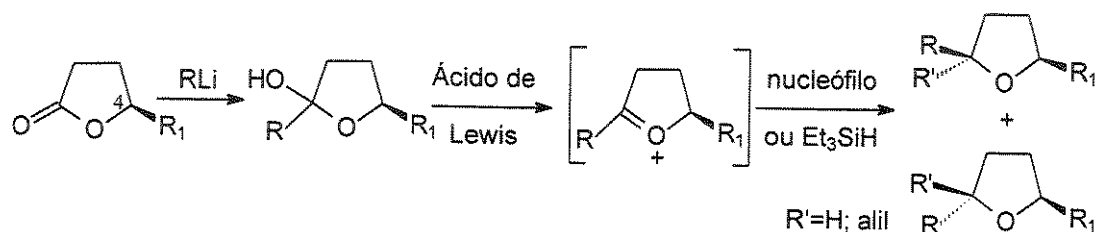
entrada	nucleófilo	R	rendimento ^a	e.d
1	Et ₃ SiH	H (83a)	67 %	89 %
2		-CH ₂ CH=CH ₂ (83b)	65 %	>95 %

a- Rendimento do produto isolado a partir da imida.

⁵⁹ Pilli, R. A.; Maldaner, A. O. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13321.

⁶⁰ Pilli, R. A.; Schuch, C. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 753.

Baseados nos trabalhos desenvolvidos no nosso grupo e naqueles descritos na literatura, pensamos que uma alternativa interessante para obtenção de anéis tetraidrofuranos 2,5-dissubstituídos seria a adição de reagentes organometálicos a γ -lactonas 4-substituídas, seguida de redução do hemicetal mediada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ / Et_3SiH (Esquema 42). Essa metodologia também poderia viabilizar a formação de anéis tetraidrofurânicos 2,5-dissubstituídos com um centro estereogênico quaternário em C-2. Embora não existam relatos na literatura, se o íon oxocarbênio intermediário for capaz de ser interceptado por um nucleófilo, a formação do centro quaternário poderia ser controlada pelo substituinte em C-4 da lactona.

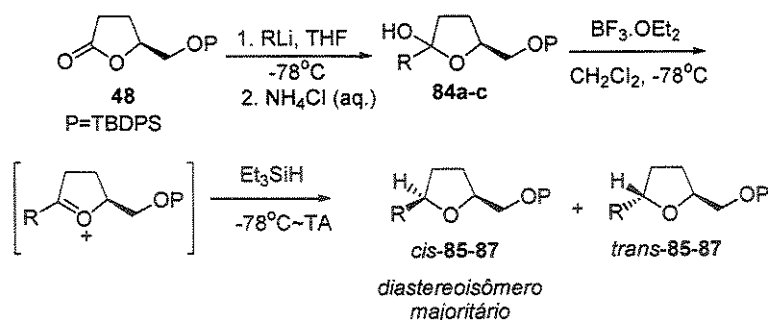


2. Resultados e Discussão⁵²

2.1 Adição de Reagentes de Organometálicos à γ -Lactona **48**, Seguida de Desoxigenação

Como já tínhamos em mãos a lactona **48**, examinamos a adição de alguns reagentes alquil-lítio, seguida pela desoxigenação promovida pela adição de Et_3SiH na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Esquema 43).

A adição dos reagentes alquil-lítio à lactona **48** à -78°C , levou à formação dos hemicetais **84a-c**, que foram reduzidos com Et_3SiH na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, fornecendo os tetraidrofuranos 2,5-dissubstituídos **86-87** em bons rendimentos. As seletividades variaram de moderadas a excelentes em favor dos isômeros *cis* (Tabela XVIII).



Esquema 43

Tabela XVIII: Adição de RLi à lactona **48** seguida de desoxigenação.

entrada	RLi	hemiacetal	rend. (%) ^a	isômero majoritário	cis/trans ^b
1	MeLi	84a	54	<i>cis</i> - 85	3:1
2	<i>n</i> -BuLi	84b	54	<i>cis</i> - 86	5:1
3	PhLi	84c	51	<i>cis</i> - 87	>95:5

a-rendimentos em duas etapas; b-razões determinadas por análise de ^1H -RMN.

Os hemiacetais **84a-c** não foram purificados, sendo imediatamente empregados na etapa seguinte. A sua formação foi acompanhada por espectroscopia de IV, através do desaparecimento da banda de carbonila do reagente e a presença da banda de hidroxila em $\sim 3380 \text{ cm}^{-1}$.

Os resultados apresentados na Tabela XVIII nos indicam que a preferência pela formação do isômero *cis*, aumenta com o volume do grupo R. Quando R=Ph, apenas um isômero foi observado (entrada 3). Este resultado nos indica que o grupo fenila também pode contribuir com efeito eletrônico. O íon oxocarbenio intermediário seria mais estável, portanto menos reativo. Este decréscimo de reatividade poderia ser o responsável pelo aumento da alta seletividade observada.

Em todos os casos, as razões diastereoisoméricas foram determinadas por espectroscopia de ^1H -RMN. Os diastereoisômeros majoritários foram isolados por coluna cromatográfica e caracterizados por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV,

EMAR e rotação óptica. Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN do composto *cis*-**85** estão listados na Tabela XIX.

Foi realizado um experimento de nOe diferencial com o intuito de determinar a estereoquímica relativa do diastereoisômero majoritário *cis*-**85**. Porém, a irradiação em H-5 gerou um incremento de apenas 0,3% em H-2 (Figura 14). Esse baixo incremento pode ser justificado pelo fato do anel de 5 membros apresentar uma conformação quase planar, onde seus substituintes ficam posicionados para fora, colocando H-2 bem distante espacialmente de H-5.

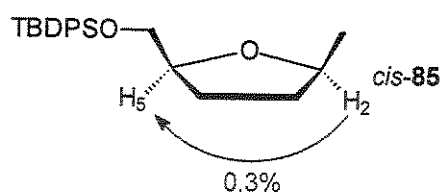
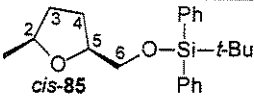
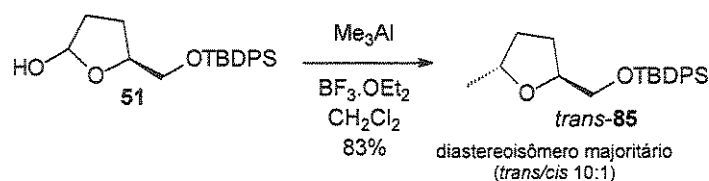


Figura 14: Incremento observado no experimento de nOe diferencial de *cis*-**85**.

Tabela XIX: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN do composto *cis*-**85**.

			
H	^1H -RMN (500 MHz, C_6D_6 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (125 MHz, CCl_4 , ppm)
Me	1,13 (d, $J=5,9$ Hz, 3H)	CH_3 (Me)	22,2
<i>t</i> Bu	1,17 (s, 9H)	Co (<i>t</i> Bu)	24,1
3, 4	1,52-1,61 (m, 4H)	CH_3 (<i>t</i> Bu)	29,8
6	3,64 (dd, $J=4,9$; 10,7 Hz, 1H) 3,68 (dd, $J=4,4$; 10,7 Hz, 1H)	CH_2 (3, 4)	30,9; 35,9
		CH_2 (6)	69,3
2	3,82-3,86 (m, 1H)	CH (2, 5)	78,2; 82,0
5	3,95-4,00 (m, 1H)	CH Ar	130,3; 132,2; 138,4
Ar	7,21-7,25 (m, 6H)	Co Ar	136,4
	7,79-7,83 (m, 4H)		

Para contornar este problema, sintetizamos o diastereoisômero *trans*-**85**, que foi descrito por Suzuki e col.^{28a} (Esquema 44), e comparamos seus dados espectroscópicos com aqueles obtidos para *cis*-**85**. Verificamos que se tratavam de diastereoisômeros, confirmando a estereoquímica relativa de *cis*-**85**. Os deslocamentos químicos de ¹H-RMN estão listados na Tabela XX.



Esquema 44

Tabela XX: Dados de ¹H-RMN dos diastereoisômeros *cis*-**85** e *trans*-**85**.

 <i>cis</i> - 85		 <i>trans</i> - 85	
H	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃ , TMS, ppm)	H	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃ , TMS, ppm)
<i>t</i> Bu	1,06 (s, 9H)	<i>t</i> Bu	1,05 (s, 9H)
Me	1,23 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 3H)	Me	1,21 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 3H)
3, 4	1,87-1,97 (m, 3H) 1,44-1,48 (m, 1H)	3, 4	1,41-1,47 (m, 1H) 1,81-1,86 (m, 1H) 1,99-2,05 (m, 2H)
6	3,60 (dd, <i>J</i> =5,6; 10,5 Hz, 1H) 3,68 (dd, <i>J</i> =4,4; 10,5 Hz, 1H)	6	3,61 (dd, <i>J</i> =5,4; 10,5 Hz, 1H) 3,66 (dd, <i>J</i> =4,6; 10,5 Hz, 1H)
2, 5	3,98-4,05 (m, 2H)	2, 5	4,05-4,09 (m, 1H) 4,13-4,18 (m, 1H)
Ar	7,35-7,42 (m, 6H) 7,68-7,71 (m, 4H)	Ar	7,35-7,43 (m, 6H) 7,67-7,71 (m, 4H)

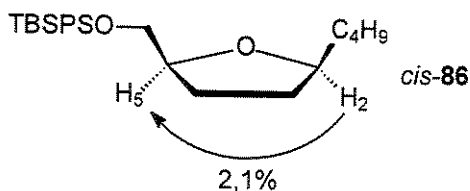
Os dados de ¹H- e ¹³C-RMN do composto *cis*-**86** estão listados na Tabela XXI.

Tabela XXI: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN do composto *cis*-86.

cis-86

H	^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , ppm)
Me (<i>n</i> Bu)	0,89 (t, $J=7,0$ Hz, 3H)	CH_3 (<i>n</i> Bu)	14,1
<i>t</i> Bu	1,05 (s, 9H)	Co (<i>t</i> Bu)	19,3
3,4, CH_2 (<i>n</i> Bu)	1,28-1,64 (m, 7H) 1,85-1,95 (m, 3H)	CH_3 (<i>t</i> Bu)	26,8
6	3,60 (dd, $J=5,4$; 10,5Hz, 1H) 3,67 (dd, $J=4,4$; 10,5Hz, 1H)	CH_2 (<i>n</i> Bu, 3, 4)	22,8; 27,9; 28,5; 31,1; 35,7
2	3,82-3,86 (m, 1H)	CH_2 (6)	66,5
5	4,00-4,03 (m, 1H)	CH (2, 5)	80,1 e 79,2
Ar	7,35-7,43 (m, 6H)	CH Ar	127,6; 129,5; 135,6
	7,68-7,71 (m, 4H)	Co Ar	133,7

A estereoquímica relativa do diastereoisômero majoritário *cis*-86 foi determinada através do experimento de nOe diferencial (Figura 15). A irradiação de H-5 gerou um incremento de 2,1% em H-2, confirmando uma estereoquímica *cis* entre os substituintes do anel.

Figura 15: Incremento observado no experimento de nOe diferencial de *cis*-86.

Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN do composto *cis*-87 estão listados na Tabela XXII. A estereoquímica relativa do diastereoisômero majoritário foi determinada através do experimento de nOe diferencial (Figura 16). A irradiação de H-5 gerou

um incremento de 2,7% em H-2, confirmando a estereoquímica *cis* entre os substituintes do anel.

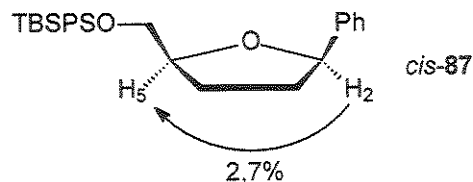
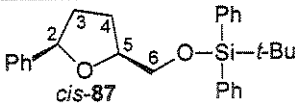


Figura 16: Incremento observado no experimento de nOe diferencial de *cis*-87.

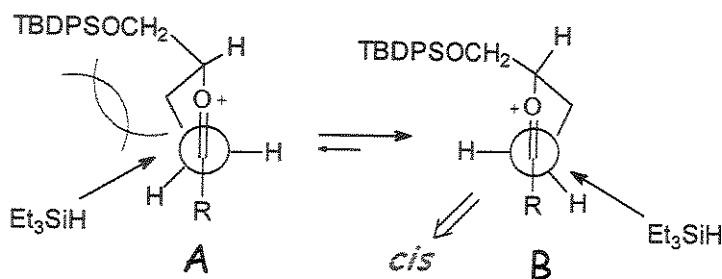
Tabela XXII: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN do composto *cis*-87.

			
H	^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm)
<i>t</i> Bu	1,07 (s, 9H)	Co (<i>t</i> Bu)	19,2
3, 4	1,76-1,89 (m, 1H)	CH ₃ (<i>t</i> Bu)	26,8
	1,96-2,13 (m, 2H)	CH ₂ (3, 4)	28,0; 34,4
	2,22-2,33 (m, 1H)	CH ₂ (6)	66,2
6	3,80 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 2H)	CH (2, 5)	81,4; 79,9
5	4,18-4,25 (m, 1H)	Ar	125,9; 127,2; 127,7; 128,2; 129,7; 133,7; 135,7; 143,2
2	4,91 (dd, $J= 6,2; 8,1\text{Hz}$, 1H)		
Ar	7,23-7,43 (m, 11H)		
	7,69-7,74 (m, 4H)		

Nesta etapa do trabalho, pensamos em testar a adição de reagentes de Grignard à lactona **48**. Testamos a reatividade de EtMgBr e PhMgBr , porém após algumas tentativas, somente material de partida foi recuperado.

Nos testes realizados, as seletividades observadas em favor do diastereoisômero *cis* se mostraram dependentes do tamanho do grupo R, quanto mais volumoso, maior a seletividade. A conformação mais favorecida deve ser aquela em que o grupo $-\text{CH}_2\text{OTBDPS}$ está posicionado em pseudo-axial, o Et_3SiH

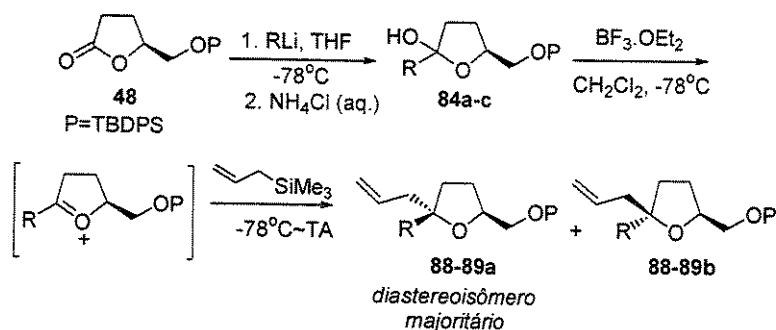
ataca o íon oxocarbênio pela face *Re*, *trans* ao substituinte em C-5, gerando uma relação *cis* entre os substituintes em C-2 e C-5 (Esquema 45).



Esquema 45

2.2 Formação de Anéis Tetraidrofurânicos 2,5-Dissubstituídos com Centro Estereogênico Quaternário em C-2

Com o intuito de avaliar a possibilidade desta estratégia para a formação de centro estereogênico quaternário em C-2, examinamos a adição de aliltrimetilsilano aos hemicetais **84a-c**, através dos íons oxocarbênio intermediários (Esquema 46). Os resultados estão descritos na Tabela XXIII.



Esquema 46

Quando os hemicetais **84a-c** foram interceptados por aliltrimetilsilano foi possível observar a formação do centro quaternário em C-2 somente quando R=Me e R=*n*-Bu. Quando R=Ph, o produto reacional era uma mistura de difícil separação, não sendo possível observar a formação do produto desejado. Os

produtos **88a/88b** foram obtidos em 61% de rendimento e com uma razão diastereoisomérica de 4:1 determinada por ^1H -RMN. O diastereoisômero majoritário **88a** foi isolado por coluna cromatográfica e caracterizado por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV, EMAR e rotação óptica. Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN estão listados na Tabela XXIV.

Tabela XXIII: Adição de RLi à lactona **48** seguida de adição de aliltrimetilsilano.

entrada	RLi	hemicetal	rend. (%) ^a	isômero majoritário	razão a/b ^b
1	MeLi	84a	61	88a	4:1
2	<i>n</i> -BuLi	84b	58	89a	1,5:1
3	PhLi	84c	-	-	-

a-rendimentos em duas etapas; b-razão determinada por análise de ^1H -RMN.

A estereoquímica relativa do diastereoisômero majoritário **88a** foi determinada através de experimento de nOe diferencial (Figura 17). Uma relação *cis* entre a metila e o substituinte em C-5 foi sugerida quando irradiação em H-5 gerou um incremento de 0,7% em H-1' e nenhum incremento na metila. A entrada do aliilsilano *trans* ao substituinte em C-5 do íon oxocarbênio concorda com os resultados obtidos no item anterior.

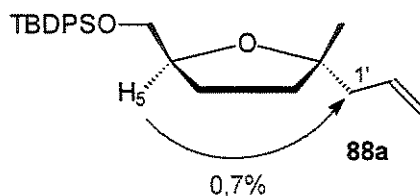


Figura 17: Incremento observado no experimento de nOe diferencial de **88a**.

A mistura distereoisomérica **89a/89b** não foi separada e sua caracterização foi realizada através de espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV e EMAR. Os dados estão disponíveis na parte experimental.

Foi observado um decréscimo da seletividade quando trocamos R=Me por R=*n*Bu. Embora a estereoquímica dos diastereoisômeros **89a/89b** não tenha sido determinada, a adição do aliilsilano também deve ocorrer majoritariamente *trans* ao substituinte em C-5 do íon oxocarbênio. A pequena seletividade observada pode ser atribuída a um maior distanciamento do substituinte em C-5. O grupo *n*-butila é bem maior do que a metila e isso pode fazer com que a conformação preferencial seja aquela em que o grupo -CH₂OTBDPS esteja para fora do anel, não interferindo muito com a aproximação do aliilsilano.

Tabela XXIV: Dados de ¹H- e ¹³C-RMN do composto **88a**.

H		C	
¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃ , TMS, ppm)		¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃ , ppm)	
<i>t</i> Bu	1,05 (s, 9H)	Co (<i>t</i> Bu)	19,5
Me	1,20 (s, 3H)	CH ₃	24,3
3, 4	1,63-1,69 (m, 1H)	CH ₃ (<i>t</i> Bu)	27,1
	1,79-1,85 (m, 1H)	CH ₂ (3, 4)	28,6; 36,3
	1,90-2,03 (m, 2H)	CH ₂ (1')	45,9
1'	2,06 (dd, <i>J</i> =1,2; 7,3Hz, 2H)	CH ₂ (6)	66,8
6	3,61 (dd, <i>J</i> =5,6; 10,4Hz, 1H)	CH (2, 5)	79,6; 83,2
	3,68 (dd, <i>J</i> =4,2; 10,4Hz, 1H)	CH (2')	135,3
5	4,05-4,09 (m, 1H)	CH ₂ (3')	117,6
3'	5,04-5,08 (m, 2H)	Ar	127,8; 129,8; 133,9 e 135,9
2'	5,78-5,87 (m, 1H)		
Ar	7,34-7,43 (m, 6H)		
	7,65-7,73 (m, 4H)		

Porém, quando adicionamos Et₃SiH ao hemiacetal **84a** (Tabela XVIII, entrada 1), o produto foi gerado com uma seletividade menor do que a adição ao

hemicetal **84b** (Tabela XVIII, entrada 2). Essa inversão pode ser justificada ao volume do nucleófilo. O Et_3SiH é um composto bem mais volumoso do que aliltrimetilsilano, podendo provocar interações bem mais efetivas com o grupo $-\text{CH}_2\text{OTBDPS}$.

3. Conclusão

1. A adição de reagentes organolítico à lactona **48**, seguida de redução do hemicetal, gerou anéis tetraidrofurânicos 2,5-dissubstituídos com estereoquímica relativa *cis* em bons rendimentos e seletividades variando de moderadas a excelentes. As seletividades observadas em favor do diastereoisômero *cis* se mostraram dependentes do tamanho do grupo R, quanto mais volumoso, maior a seletividade. Os diastereoisômeros majoritários foram isolados, caracterizados e suas estereoquímicas relativas foram determinadas pelo experimento de nOe diferencial.
2. Adição de aliltrimetilsilano ao íon oxocarbênio derivado dos hemicetais **84a** e **84b** levou a formação de centros quaternários em rendimentos moderados e seletividades variando de baixas a moderadas.

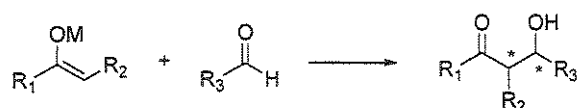
Capítulo 4

Adição de Enolatos de Titânio Derivados de N-Acil-Oxazolidinonas a Íons Oxocarbênio Derivados de γ -Lactóis 5-Substituídos

1. Introdução

1.1 Reação Aldólica Envolvendo Enolatos Derivados de Oxazolidinonas *N*-Aciladas

A reação aldólica tem se mostrado como um dos métodos mais úteis dentro da síntese orgânica. Essa reação envolve a formação de dois novos centros estereogênicos através da ligação carbono-carbono entre um enolato metálico e um aldeído (Esquema 47). A estereoquímica desta reação pode ser prevista e controlada com alta seletividade.⁶¹



Esquema 47

Em contraste com nucleófilos alílicos, a enantiodiferenciação facial de enolatos pode ser convenientemente direcionada por auxiliares internos, que estão ligados covalentemente na forma de derivados de ésteres ou amidas. Entretanto, duas novas etapas devem ser realizadas para introdução e remoção destes auxiliares. As oxazolidinonas introduzidas por Evans e col.⁶² tem dado uma valiosa contribuição para a síntese assimétrica. Estes versáteis auxiliares quirais podem ser facilmente obtidos através dos respectivos β -amino álcoois ou de seus *N*-derivados.⁶³

⁶¹ a) Kim, B. M.; Williams, S.F.; Masamune, S.; *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I. Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, vol. 2; b) Heathcock, C. H.; *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York, **1984**, vol. 3.

⁶² a) Evans, D. A.; *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D. Ed.; Academic: Orlando, **1984**, vol. 3; b) Ager, D. J.; East, M. B.; *Asymmetric Methodology in Organic Synthesis*; CRC: Boca Raton, **1995**.

⁶³ Ager, D. J.; Allen, D. R.; Schaad, D. R. *Synthesis*, **1996**, 1283.

Um número extenso de enolatos metálicos, como B,⁶⁴ Ti⁶⁵ e Sn⁶⁶ tem sido estudados. Foi observado que a estereoquímica do produto de aldol depende do nível de organização do estado de transição e da característica do metal em promover um estado de transição quelado ou não.

A reação entre um enolato metálico de um composto carbonílico com um aldeído pode fornecer 4 possíveis diastereoisômeros (Esquema 48). Assumindo que a reação passe pelo estado de transição cíclico de 6 membros proposto por Zimmerman e Traxler,^{66b} a geometria do enolato é responsável pelo controle da diastereodiferenciação. Enolatos *E* fornecem preferencialmente aldóis *anti*, uma vez que o estado de transição que levaria ao aldol *syn* é desestabilizado por interações repulsivas do tipo 1,3-diaxial (R-R₁ e R-L). Da mesma forma, enolatos *Z* favorecem a formação de aldóis *syn*. Considerando-se que o estado de transição formado preferencialmente é aquele que envolve um menor número de interações, a enantiodiferenciação pode ser controlada pela face do aldeído que sofrerá a adição do enolato.

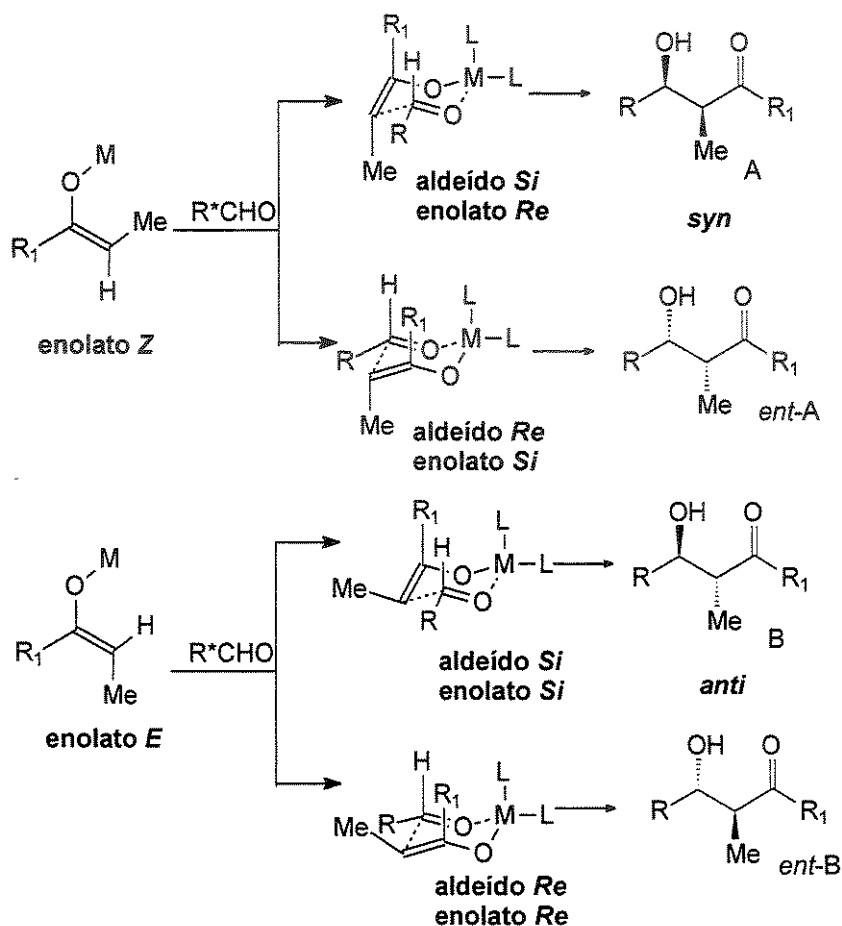
Dessa forma, o metal desempenha um papel importante para preparação diastereosseletiva de aldóis. Os enolatos de boro derivados de *N*-aciloxazolidinonas são os mais eficientes no sentido de obtenção do produto com alto nível de diastereo e enantiosseletividade. A alta diastereosseletividade se deve à forte coordenação do boro ao oxigênio (comprimento das ligações: Li-O: 1,9-2,0 Å; Ti-O 1,62-1,73 Å e B-O: 1,4-1,6 Å), gerando o enolato com geometria *Z* fixa. A alta enantiosseletividade deve-se ao forte controle que o auxiliar quiral promove impedindo estericamente uma das faces do enolato (Esquema 49). Embora enolatos de boro derivados de oxazolidinonas sejam formados com o boro quelado ao oxigênio da carbonila do anel, para que a reação ocorra o aldeído deve ser ativado. Como o boro é um elemento tetravalente, ele ativa o aldeído

⁶⁴ Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

⁶⁵ a) Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215; b) Evans, D. A.; Urpi, F.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047; c) Thorton, E. R.; Nerz-Stormes, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489.

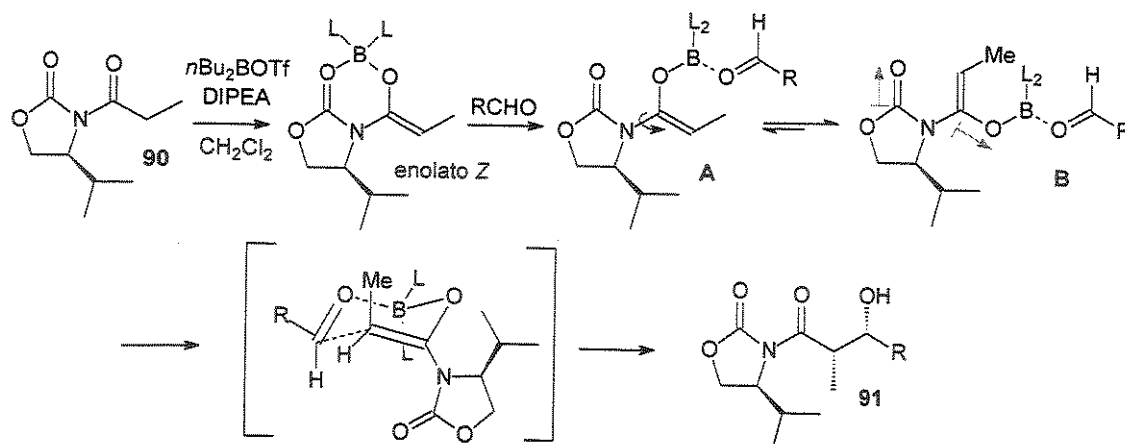
⁶⁶ a) Nagao, Y.; Hagiwara, Y.; Kumagai, T.; Ochiai, M.; Inoue, T.; Hashimoto, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391; b) Hsiao, C. N.; Liu, L.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2201.

com uma conformação não quelada com o oxigênio da carbonila do anel. A conformação **B** é a mais estável por minimizar interações de dipolo e a face *Si* do enolato fica bloqueada pelo grupo isopropila do auxiliar quiral, favorecendo a aproximação do aldeído pela face *Re*.



Esquema 48

Portanto, existem dois fatores essenciais que devem ser considerados em reações que envolvem enolatos metálicos: *i.* a geometria do enolato (*E/Z*) e *ii.* o controle da enantiodiferenciação facial.



Esquema 49

1.2 Enolatos de Titânio Derivados de Oxazolidinonas *N*-Aciladas

Desde 1981⁶⁷ enolatos de titânio tem recebido muita atenção devido à sua versatilidade como nucleófilos em reações de aldol.⁶⁸ As altas seletividades observadas podem ser atribuídas a presença do orbital d desocupado no titânio, capaz de promover quelação.

Evans observou que a estereosseletividade das reações de aldol envolvendo enolatos de titânio, gerados diretamente a partir dos derivados de cetonas ou ácidos carboxílicos correspondentes, era comparável aos processos análogos mediados por boro (Tabela XXV).^{65b}

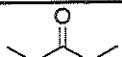
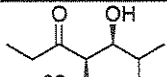
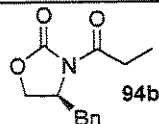
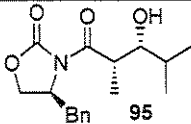
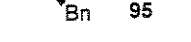
Evans justifica que enolatos de titânio derivados de oxazolidinonas também possuem geometria *Z* fixa (Esquema 50). Embora o titânio permita a participação de um estado de transição bem organizado através da quelação com a carbonila do auxiliar quiral, a formação dos produtos do tipo *syn* “Evans” está de acordo com o mesmo modelo de estado de transição descrito para enolatos de boro, onde o metal não está coordenado com a carbonila do auxiliar quiral (estado de transição C). Entretanto, Thornton^{65c} observou que a troca dos ligantes do titânio de $-Cl_3$

⁶⁷ Reetz, M. T.; Peter, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4691.

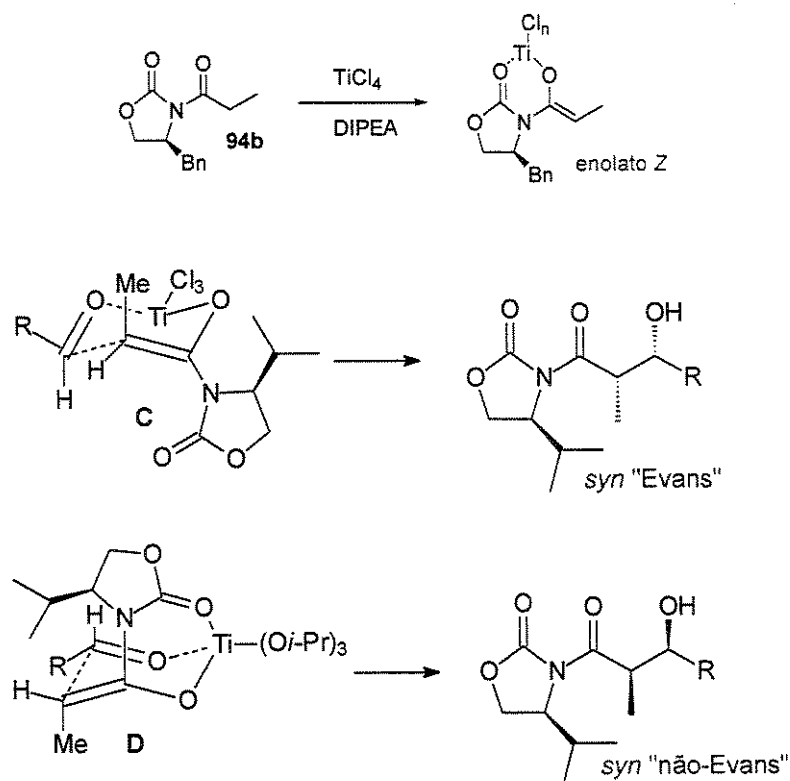
⁶⁸ a) Thornton, E. R.; Choudhury, A. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 5701; b) Yan, T. H.; Tan, C. W.; Lee, H. C.; Lo, H. C.; Huang, T. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2613; c) Yan, T. H.; Hung, A. W.; Lee, H. C.; Chang, C. S.; Liu, W. H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3301.

para $-(i\text{-PrO})_3$ leva a uma inversão na seletividade facial do enolato, gerando preferencialmente o produto *syn* “não Evans” (estado de transição D).

Tabela XXV: Reação de aldol diastereosseletiva envolvendo enolatos de clorotitanio *versus* enolatos de dialquilboro com isobutiraldeído.

entr.	substrato	enolização	produto maj.	rend.(%) ^a	diastereossel. ^b
1		TiCl_4 , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$		95	92:8
2	 92	$n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$	 93	61	>97:3
3	 94b	TiCl_4 , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$	 95	87	94:6
4	 94b	$n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$	 95	83	>99:1

a- rendimento combinado de todos diastereoisômeros isolados; b- razão do maior isômero *versus* a soma dos demais.



Esquema 50

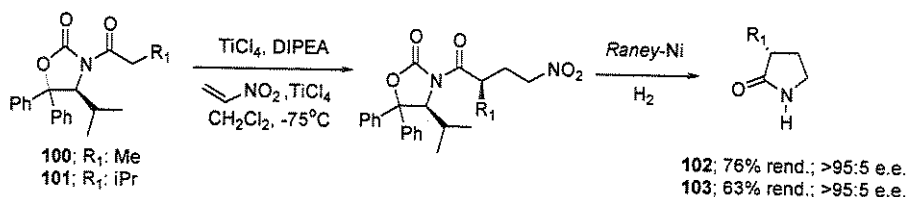
A diastereosseletividade facial observada para a reação de aldol envolvendo enolatos de triisopropoxitânio derivados de oxazolidinonas é oposta àquela observada para os enolatos de boro ou triclortitânio correspondentes. Nos enolatos de triisopropoxitânio, o metal permite que ocorra quelação à carbonila da oxazolidinona, orientando o anel do auxiliar quiral de forma que a face *Si* do enolato seja menos impedida. Afim de minimizar interações desfavoráveis entre a metila do enolato e o grupo R do aldeído, este também inverte sua face, liberando a face *Re* para que o enolato se aproxime.

1.3 Algumas Reações que Envolveram Enolatos de Titânio Derivados de *N*-Aciloxazolidinonas

Os enolatos de titânio derivados de *N*-aciloxazolidinonas se mostraram eficientes nucleófilos não somente para reações de aldol, mas também foram empregados com sucesso em outras reações.

Evans relatou a possibilidade de empregar enolatos de titânio derivados de *N*-aciloxazolidinonas em reações de Michael.⁶⁹ Os adutos foram obtidos em bons rendimentos e excelentes diastereosseletividades (Tabela XXVI).

Recentemente Seebach⁷⁰ descreveu a síntese de γ -lactamas quirais através da adição de enolatos de titânio derivados de *N*-aciloxazolidinonas a nitro olefinas (Esquema 51).

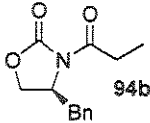
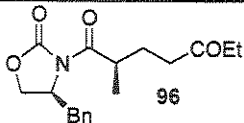
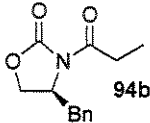
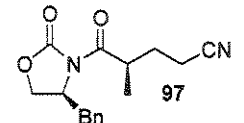
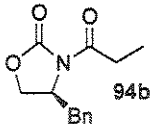
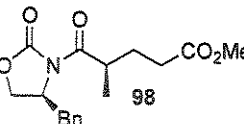
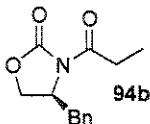
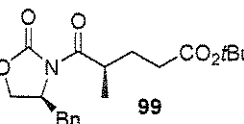


Esquema 51

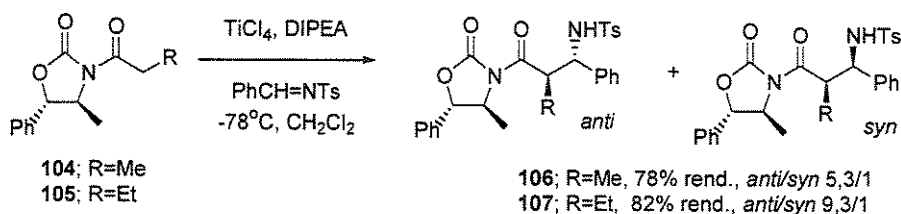
⁶⁹ Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Somers, T. C.; Clardy, J.; Cherry, D.; Kato, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5750.

⁷⁰ Brenner, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 2365.

Tabela XXVI: Acoplamentos entre enolato de titânio derivado da N-propioniloxazolidinona e aceptores de Michael.

ent.	substrato	enolização	eletrófilo	produto	rend. (%)	selet. (%)
1		TiCl ₄	EtCOCH=CH ₂		88	>99:1
2		TiCl ₃ (O <i>i</i> -Pr)	NCCH=CH ₂		93	98:2
3		TiCl ₃ (O <i>i</i> -Pr)	MeO ₂ CCH=CH ₂		78	99:1
4		TiCl ₃ (O <i>i</i> -Pr)	<i>t</i> BuO ₂ CCH=CH ₂		79	>95:5

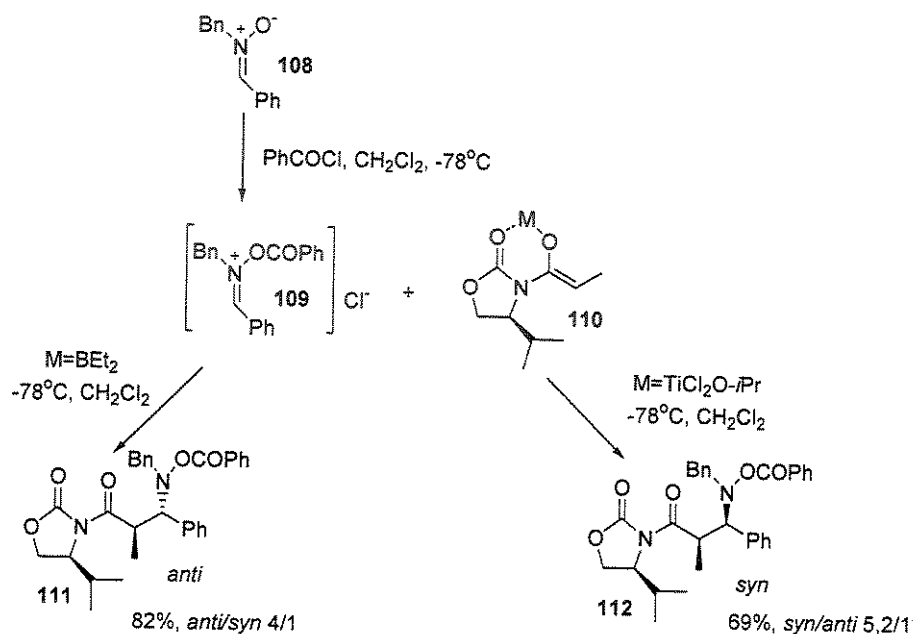
Wyatt e col.⁷¹ relataram a adição de enolatos de titânio derivados de *N*-aciloxazolidinonas a iminas ativadas. Os derivados β-amino ácidos foram obtidos em bons rendimentos e seletividades (Esquema 52).



Esquema 52

⁷¹ Abrahams, I.; Motevalli, M.; Robinson, A. J.; Wyatt, P. B. *Tetrahedron* **1994**, 50, 12755.

Murahashi e col.⁷² descreveram a reação entre nitronas e haletos de acila, que forma espécies *N*-aciloximínio, mais reativas frente a enolatos metálicos do que nitronas. Adição de enolatos quirais às espécies *N*-aciloximínio geram derivados *N*-hidróxi β-aminoácidos com altas diastereosseletividades. Eles observaram diastereosseletividades opostas quando enolatos de boro e titânio foram empregados (Esquema 53).

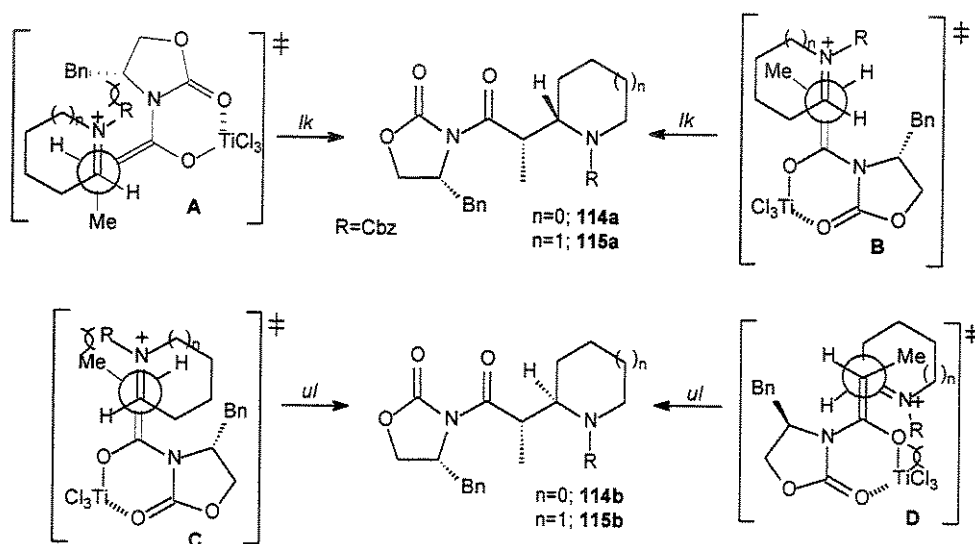


Esquema 53

Foi proposto que a inversão na diastereosseletividade dos produtos formados seria devido aos diferentes modelos de estado de transição que estariam envolvidos nestas reações (Esquema 54). O enolato de boro levaria a um estado de transição aberto (I), enquanto que o enolato de titânio levaria a um estado de transição cíclico (quelado) (II).

⁷² Kawakami, T.; Ohtake, H.; Arakawa, H.; Okachi, T.; Imada, O.; Murahashi, S. I. *Chem. Lett.* 1999, 795.

carbonila do auxiliar quiral (Esquema 56). Para ambas reações, a topologia *lk* deve ocorrer preferencialmente. A aproximação sinclinal (**A**) deve ser desfavorecida devido a interações estéricas entre o grupo Cbz e o anel da oxazolidinona. A aproximação antiperiplanar (**B**) deve contribuir para a formação do produto majoritário, embora possam ocorrer interações entre a metila do enolato e grupos metilenos do anel acilimínio. Porém, estas interações devem ser aliviadas devido a planaridade parcial do anel acilimínio. A diminuição da seletividade quando o íon acilimínio é um anel de 6 membros deve-se a um aumento da participação da topologia *ul*. Quando o anel é reduzido, deve ocorrer um alívio das interações entre o grupo Cbz e a metila do enolato em **C** e entre o grupo Cbz e o oxigênio do enolato em **D**.



Esquema 56

A literatura relata somente resultados sobre a estereoquímica da adição de nucleófilos aquirais a íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis quirais. Os enolatos, quando associados a auxiliares quirais, são nucleófilos que permitem prever e controlar a estereoquímica dos produtos de adição a eletrófilos como aldeídos, aceptores de Michael ou íons acilimínios. Porém, ainda não existe nenhum resultado referente à adição de enolatos a íons oxocarbênio. Portanto, o desenvolvimento de uma metodologia que envolvesse a adição de enolatos quirais

a íons oxocarbênio cíclicos também quirais, seria interessante devido a possibilidade de obtenção estereosseletiva de sistemas tetraidrofurânicos 2,5-dissubstituídos com a formação de dois novos centros estereogênicos numa única etapa.

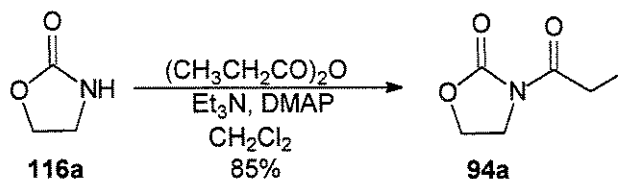
A possibilidade de formação do íon oxocarbênio na presença de TiCl_4 , as altas seletividades descritas na literatura para reações envolvendo enolatos de titânio derivados de *N*-aciloxazolidinonas e os resultados obtidos no nosso grupo para a adição destes enolatos a íons *N*-acilimínios nos levaram a avaliar a habilidade dos enolatos de titânio derivados de *N*-aciloxazolidinonas de se acoplarem a íons oxocarbênio. Neste capítulo abordaremos a reatividade de íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis frente a enolatos de titânio derivados de oxazolidinonas *N*-aciladas quirais e aquirais. Discutiremos alguns fatores que influenciam a estereoquímica da reação.

2. Resultados e Discussão

Parte destes resultados foram publicados recentemente.⁷⁴

2.1- Preparação das *N*-Acil Oxazolidinonas Quirais 2a-g

Primeiramente preparamos a oxazolidinona propionilada aquiral **94a** a partir de **116a**, na presença de anidrido propiônico, DMAP e Et_3N , em 85% de rendimento (Esquema 57). O produto foi caracterizado por espectroscopia de ^1H -e ^{13}C -RMN, PF e IV. Os dados espectroscópicos estão disponíveis na parte experimental.



Esquema 57

⁷⁴ Pilli, R. A.; Riatto, V. B.; Vencato, I. *Org. Lett.* **2000**, 2, 53.

As oxazolidinonas quirais **116b-d** são comerciais e foram *N*-aciladas na presença de *n*-BuLi e dos respectivos haletos de ácido, de acordo com o procedimento descrito na literatura⁷⁵ (Tabela XXVII). Os produtos foram caracterizados por espectroscopia de ¹H- e ¹³C-RMN, IV, PF, rotação óptica e EMAR, comparando-se com os valores descritos na literatura.

Tabela XXVII: Preparação das oxazolidinonas **94b-g**.

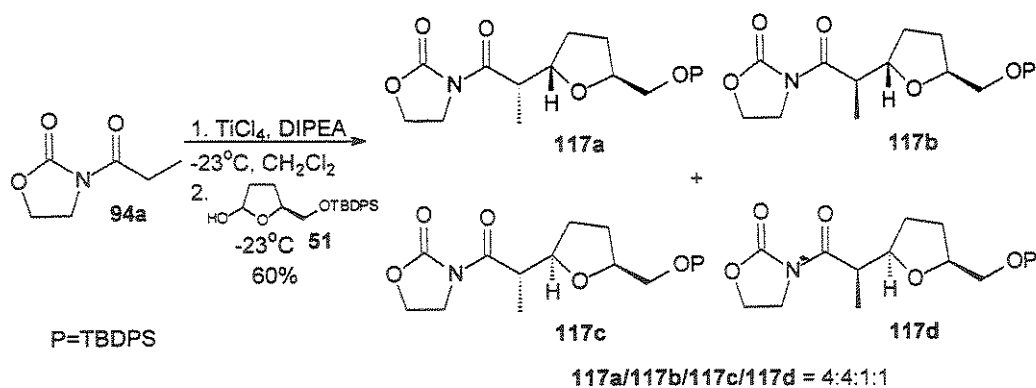
Reaction scheme: Oxazolidinone **116b-d** (with substituents R₁ and R₂) reacts with an acid halide R-CH₂-C(=O)-X in the presence of *n*-BuLi in THF at -78°C to form oxazolidinone **94b-g** (N-acylated product).

oxazolidinona 116	R ₁	R ₂	R	X	oxazolidinona 94	rend. (%)
b	Bn	H	Me	Cl	b	80
c	H	Bn	Me	Cl	c	78
c	H	Bn	Br	Br	d	80
c	H	Bn	H	Cl	e	85
b	Bn	H	Ph	Cl	f	90
d	Ph	H	Me	Cl	g	86

2.2 Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona **94a** e o Íon Oxocarbênio Derivado do Lactol **51**

O primeiro teste foi realizado com o intuito de verificar a reatividade do íon oxocarbênio derivado de **51**, frente ao enolato de titânio da oxazolidinona aquiral **94a**. O enolato de titânio da oxazolidinona aquiral **94a** foi gerado à -23°C após adição de TiCl₄ e DIPEA. O acoplamento com lactol **51**, através do íon oxocarbênio, ocorreu também à -23°C, gerando uma mistura 4:4:1:1 dos 4 possíveis diastereoisômeros em 61% de rendimento (Esquema 58).

⁷⁵ Ager, D. J.; Allen, D. R.; Schaad, D. R. *Synthesis* **1996**, 1283.



Esquema 58

A proporção de diastereoisômeros foi determinada pelo espectro de ^1H -RMN da mistura bruta. Embora o espectro tenha uma pequena impureza em baixo de um dos dubletes, a proporção dos 4 possíveis diastereoisômeros foi determinada como sendo **117a/117b/117c/117d** 4:4:1:1 (Figura 18). O acoplamento foi realizado duas vezes e o resultado confirmado.

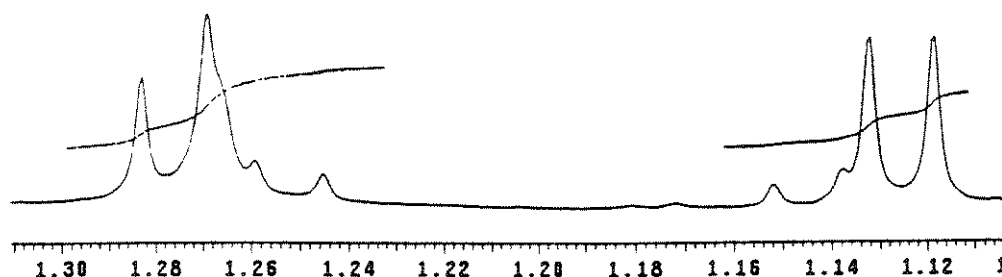
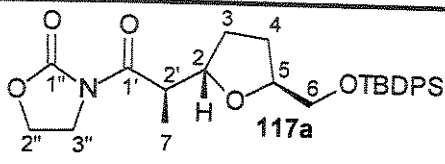
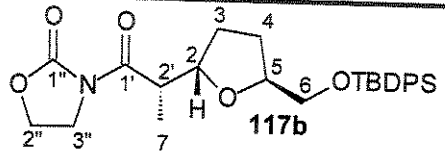


Figura 18: Sinais das metilas ligadas em C-2' no espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ) que determina a proporção dos diastereoisômeros **117a/117b/117c/117d** como 4:4:1:1.

Os diastereoisômeros majoritários foram isolados e caracterizados por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV, EMAR e rotação óptica. No espectro de IV

foram observadas as duas bandas de carbonilas em 1699 e 1780cm⁻¹ características do anel da oxazolidinona. Os dados de ¹H- e ¹³C-RMN estão listados na Tabela XXVIII. A determinação da estereoquímica absoluta dos produtos será discutida posteriormente.

Tabela XXVIII: Dados de ¹H- e ¹³C-RMN dos compostos **117a** e **117b**.

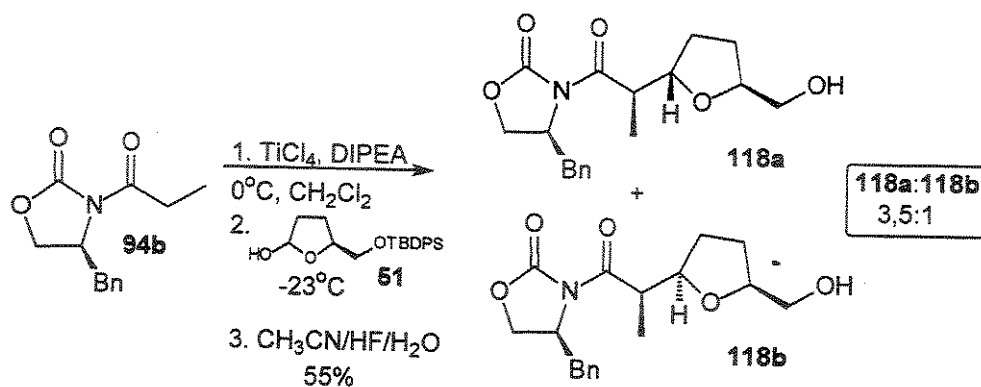
					
H			¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃ , TMS, ppm)		
tBu	1,05 (s, 9H)			0,96 (s, 9H)	
7	1,27 (d, J=6,9Hz, 3H)			1,04 (d, J=6,8Hz, 3H)	
3	1,62-1,70 (m, 1H)			1,53-1,63 (m, 1H)	
	2,05-2,11 (m, 1H)			2,00-2,05 (m, 1H)	
4	1,83-1,92 (m, 1H)			1,68-1,75 (m, 1H)	
	1,94-2,03 (m, 1H)			1,93-1,98 (m, 1H)	
6	3,65 (d, J=4,7Hz, 2H)			3,49 (dd, J=5,1; 10,5Hz, 1H)	
				3,54 (dd, J=5,1; 10,5Hz, 1H)	
2'	3,92 (quint., J=6,8Hz, 1H)			3,88 (dq, J=6,8; 9,5Hz, 1H)	
2''	3,94-4,02 (m, 2H)			3,89-4,00 (m, 2H)	
5	4,09-4,14 (m, 1H)			4,06 (quint., J=6,0Hz, 1H)	
2	4,21-4,26 (m, 1H)			4,12 (dt, J=6,3; 9,3Hz, 1H)	
3''	4,29-4,38 (m, 2H)			4,18-4,29 (m, 2H)	
Ar	7,36-7,41 (m, 6H)			7,18-7,35 (m, 6H)	
	7,67-7,70 (m, 4H)			7,58-7,62 (m, 4H)	
C			¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃ , ppm)		
CH ₃ (7)	13,2			13,9	
Co (tBu)	19,0			19,2	
CH ₃ (tBu)	26,6			26,7	
CH ₂ (4)	27,6			27,9	

CH ₂ (3)	29,7	29,9
Co (2')	41,9	42,5
CH ₂ (2'')	42,6	42,7
CH (3'')	61,7	61,7
CH ₂ (6)	66,3	66,4
CH (5)	79,5	79,6
CH (2)	80,3	81,5
Ar	127,8; 129,7; 133,8; 135,8	127,6; 129,5; 133,6; 135,6
Co (1')	153,5	153,4
Co (1'')	175,7	175,8

2.3 Acoplamento entre os Enolatos de Titânio das Oxazolidinonas **94b-c** e o Íon Oxocarbênio Derivado do Lactol **51**

Considerando-se que foi possível realizar o acoplamento entre o enolato de titânio derivado de **94a** e o lactol **51**, e que o produto foi gerado com preferência por 2 dos 4 possíveis diastereoisômeros, pensamos que seria interessante verificar o curso estereoquímico do acoplamento entre os enolatos de titânio derivados das oxazolidinonas quirais **94b-c** e o lactol **51**.

O acoplamento entre enolato de titânio da oxazolidinona quiral **94b** e o lactol **51** gerou, após desproteção da hidroxila, uma mistura 3,5:1 de apenas 2 dos 4 possíveis diastereoisômeros em 55% de rendimento nas duas etapas (Esquema 59). O grupo TBDPS foi removido para facilitar a separação da oxazolidinona que sobra no meio reacional. A proporção de diastereoisômeros foi determinada por CG/EM de acordo com a Figura 19. Os diastereoisômeros **118a** e **118b** foram isolados e caracterizados por espectroscopia de ¹H- e ¹³C-RMN, IV, EMAR e rotação óptica. No espectro de IV foram observadas as duas bandas de carbonilas em 1693 e 1776cm⁻¹ e a banda de estiramento de OH em 3470cm⁻¹. Os dados de ¹H- e ¹³C-RMN estão listados na Tabela XXIX.



Esquema 59

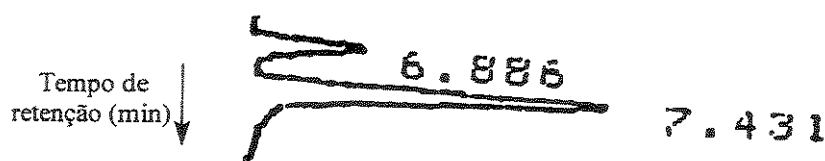


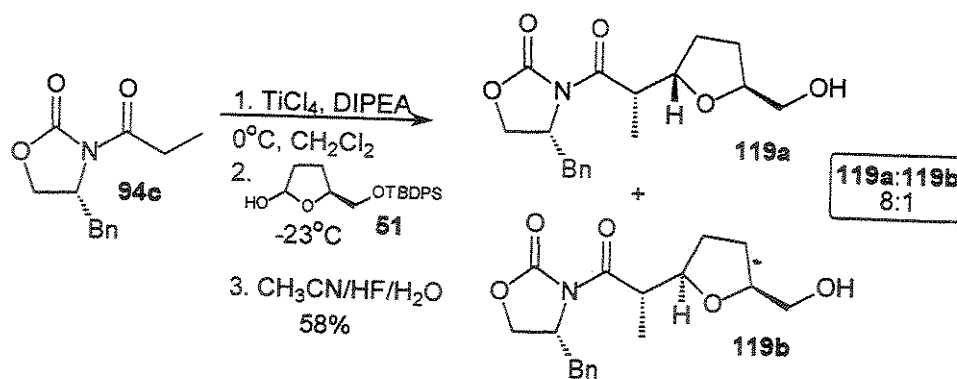
Figura 19: Análise de CG que mostra a proporção de 3,5:1 dos diastereoisômeros **118a:118b**.
 Condições de análise: Coluna HP-5; $T_{\text{det}}=280^\circ\text{C}$; $T_{\text{inj}}=250^\circ\text{C}$; $T_{\text{f}}=280^\circ\text{C}$; isoterma 10min.

Tabela XXIX: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN dos compostos **118a** e **118b**.

H	^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)		^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)
7	1,27 (d, $J=6,8$ Hz, 3H)		1,17 (d, $J=6,8$ Hz, 3H)
3,4	1,66-1,85 (m, 2H) 1,94-2,08 (m, 1H) 2,09-2,18 (m, 1H)		1,71-1,79 (m, 1H) 1,90-2,03 (m, 2H) 2,08-2,15 (m, 1H)
OH	2,33 (sl, 1H)		1,83 (sl, 1H)
8	2,74 (dd, $J=9,5$; 13,2 Hz, 1H) 3,28 (dd, $J=2,9$; 13,2 Hz, 1H)		2,84 (dd, $J=9,0$; 13,4 Hz, 1H) 3,27 (dd, $J=3,4$; 13,4 Hz, 1H)

6	3,51 (dd, $J=6,2$; 11,7 Hz, 1H) 3,67 (dd, $J=3,7$; 11,7 Hz, 1H)	3,47 (dd, $J=3,9$; 12,0 Hz, 1H) 3,73 (dd, $J=2,9$; 12,0 Hz, 1H)
2'	3,98 (quint., $J=6,8$ Hz, 1H)	4,02 (dq, $J=6,8$; 9,0 Hz, 1H)
2'',2,5	4,08-4,23 (m, 3H) 4,27 (q, $J=6,8$ Hz, 1H)	4,08-4,15 (m, 2H) 4,16-4,22 (m, 2H)
3''	4,66-4,73 (m, 1H)	4,70-4,74 (m, 1H)
Ar	7,22-7,37 (m, 5H)	7,26-7,35 (m, 5H)
C	¹³ C-RMN (75,5MHz, CDCl ₃ , ppm)	
CH ₃ (7)	13,3	14,0
CH ₂ (4)	27,2	27,0
CH ₂ (3)	29,8	30,5
CH ₂ (8)	37,8	37,4
CH (2')	41,9	42,6
CH (3'')	55,2	55,6
CH ₂ (6)	64,8	65,1
CH ₂ (2'')	65,9	65,7
CH (5)	79,7	79,9
CH (2)	80,3	83,0
Ar	127,4; 128,9; 129,5; 135,3	127,4; 129,0; 129,6; 135,4
Co (1')	153,3	154,0
Co (1)	175,4	176,1

O acoplamento entre enolato de titânio da oxazolidinona quiral **94c** e o lactol **51** gerou, após desproteção da hidroxila, uma mistura 8:1 de apenas 2 dos 4 possíveis diastereoisômeros em 58% de rendimento nas duas etapas (Esquema 60). A proporção de diastereoisômeros foi determinada por CG de acordo com a Figura 20. O diastereoisômero majoritário **119a** foi isolado e caracterizado por espectroscopia de ¹H- e ¹³C-RMN, IV, EMAR e rotação óptica. Os dados de ¹H- e ¹³C-RMN estão listados na Tabela XXX.

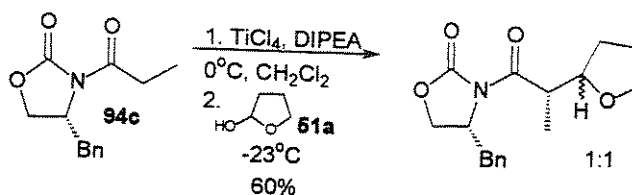


Esquema 60

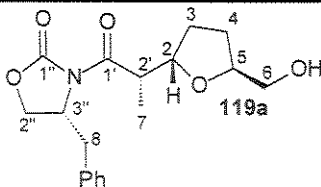


Figura 20: Análise de CG que mostra a proporção de 8:1 dos diastereoisômeros **119a:119b**. Condições de análise: Coluna HP-5; $T_{\text{det}}=280^\circ\text{C}$; $T_{\text{inj}}=250^\circ\text{C}$; $T_{\text{i}}=280^\circ\text{C}$; isoterma 10min.

O acoplamento envolvendo o lactol aquiral **51a** e o enolato de titânio derivado de **94c** levou a formação de apenas 2 dos 4 possíveis diastereoisômeros, numa razão de 1:1 (observada por $\text{RMN-}^1\text{H}$). Estes dados sugerem a presença de um total estereocontrole facial do enolato de titânio, promovido pelo auxiliar quiral.



Esquema 60a

Tabela XXX: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN do composto **119a**.

H	^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm)
7	1,13 (d, $J=6,8$ Hz, 3H)	CH_3 (11)	13,7
3,4,OH	1,70-1,82 (m, 2H)	CH_2 (4)	27,1
	1,95-2,10 (m, 2H)	CH_2 (3)	29,9
	2,10-2,18 (m, 1H)	CH_2 (8)	37,5
8	2,84 (dd, $J=9,2$; 13,6 Hz, 1H)	CH (2')	42,7
	3,26 (dd, $J=3,3$; 13,6 Hz, 1H)	CH (3'')	55,2
6	3,49 (dd, $J=5,5$; 11,4 Hz, 1H)	CH_2 (6)	64,7
	3,66 (dd, $J=3,3$; 11,4 Hz, 1H)	CH_2 (2')	65,7
2'	4,04 (dq, $J=6,8$; 9,3 Hz, 1H)	CH (5)	79,4
2'',5	4,13-4,23 (m, 3H)	CH (2)	81,6
2	4,28-4,33 (m, 1H)	Ar	127,3; 128,9; 129,6; 135,4
3''	4,69-4,75 (m, 1H)	Co (1')	153,4
Ar	7,22-7,36 (m, 5H)	Co (1)	176,0

2.4 Determinação da Estereoquímica Absoluta de **117a-d**, **118a-b** e **119a-b**

Os compostos **118a**, **118b** e **119a** foram obtidos como sólidos brancos. Após recristalização em AcOEt/hexano foi possível a obtenção de monocristais que foram submetidos à análise de difração de raio-X (Figura 21). Considerando-se que cada diastereoisômero possui dois centros estereogênicos conhecidos, **118a** ($3''\text{S},5\text{S}$), **118b** ($3''\text{S},5\text{S}$) e **119a** ($3''\text{R},5\text{S}$), foi possível determinar a estereoquímica absoluta dos dois novos centros gerados nas reações de

acoplamento: **118a** ($3''S,2'R,2S,5S$), **118b** ($3''S,2'R,2R,5S$) e **119a** ($3''R,2'S,2S,5S$).

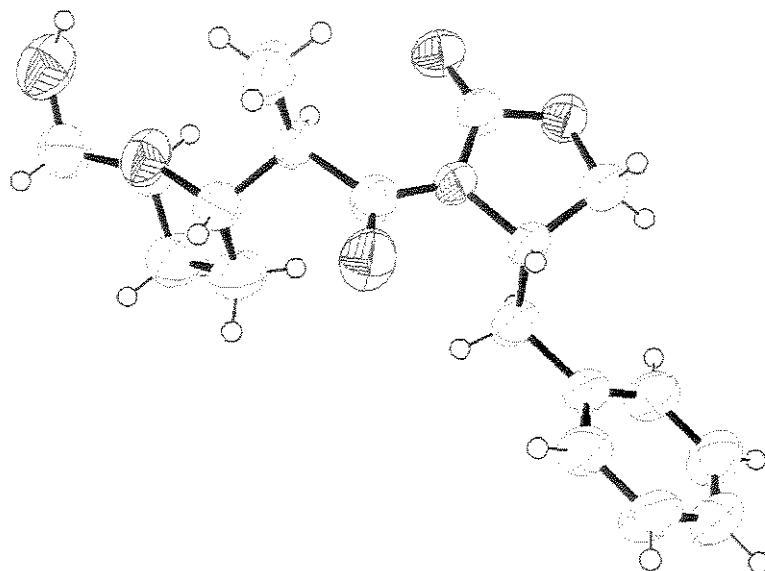


Figura 21a: Estrutura cristalográfica de **118a** determinada por difração de raio-X.

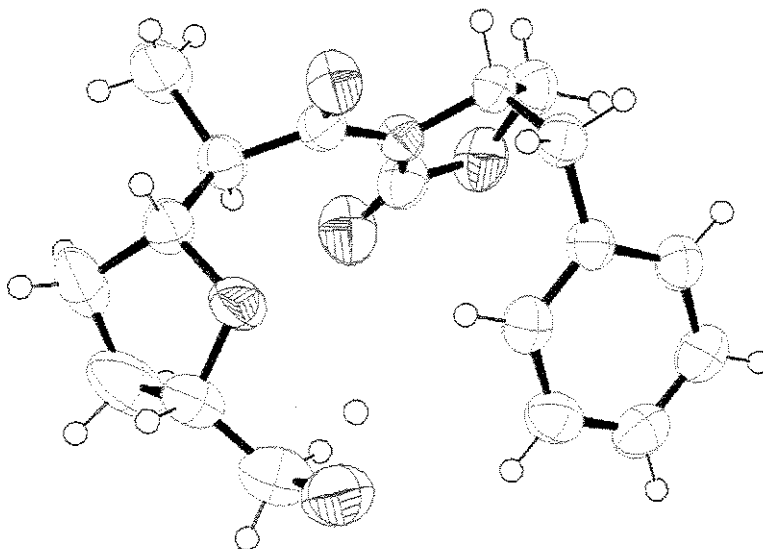


Figura 21b: Estrutura cristalográfica de **118b** determinada por difração de raio-X.

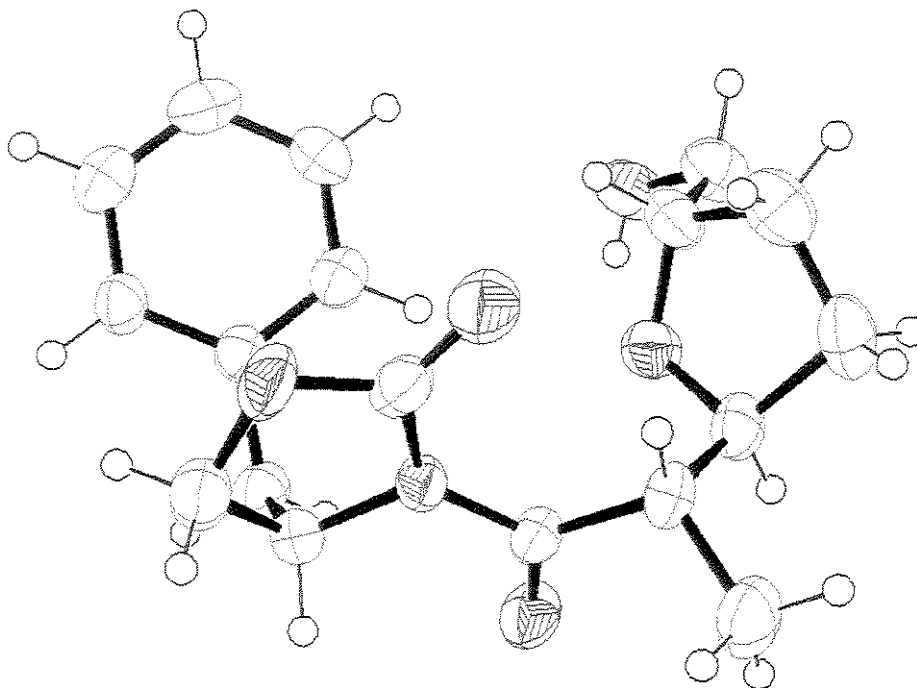


Figura 21c: Estrutura cristalográfica de **119a** determinada por difração de raio-X.

Os produtos de acoplamento das reações envolvendo as oxazolidinonas quirais **94b** e **94c** possuem uma característica em comum: **119a** e **118b** apresentam constante de acoplamento entre H-2 e H-2' ($J_{2,2'}$) na ordem de 9,5Hz. Com as análises de raio-X em mãos, foi possível atribuir a estereoquímica absoluta para C-2 e C-2' e relacionar a estereoquímica relativa *syn* entre os hidrogênios ligados aos dois novos centros estereogênicos formados. Analogamente, o diastereoisômero majoritário **118a** possui $J_{2,2'}=6,8\text{Hz}$ e uma estereoquímica relativa *anti* entre H-2 e H-2' (Figura 22).

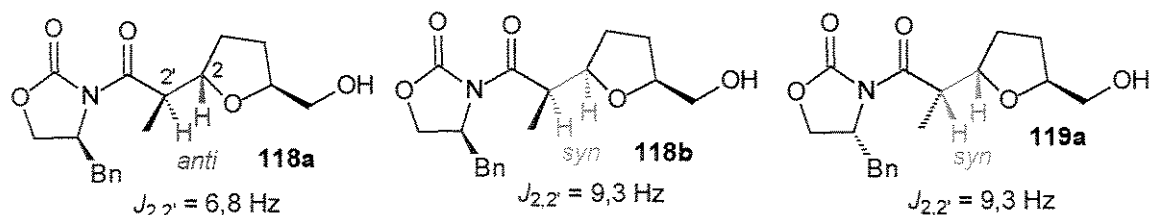
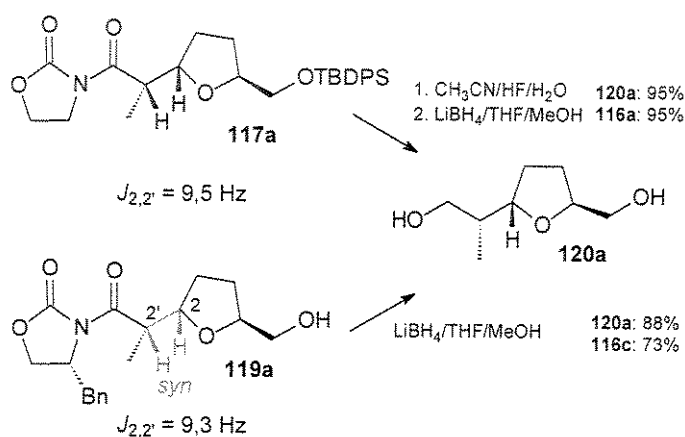


Figura 21: Correlação entre a estereoquímica relativa de C-2 e C-2' com a constante de acoplamento entre H-2 e H-2' ($J_{2,2'}$) dos adutos **118a**, **118b** e **119c**.

Com estes dados em mãos foi possível observar que a aproximação do enolato de titânio ocorre preferencialmente *trans* ao substituinte em C-5, enquanto que o centro estereogênico formado em C-2' é controlado pelo substituinte ligado ao centro estereogênico da oxazolidinona.

Os produtos majoritários obtidos através do acoplamento entre a oxazolidinona aquiral **94a** e o lactol **51** possuíam a mesma característica: um dos diastereoisômeros apresentava $J_{2,2'}=9,3\text{Hz}$, enquanto que o outro possuía $J_{2,2'}=6,8\text{Hz}$. Para determinação da estereoquímica absoluta destes compostos, desprotegemos o grupo -OTBDPS e retiramos a oxazolidinona de **117a**, que possuía $J_{2,2'}=9,5\text{Hz}$ e comparamos seus dados espectroscópicos com os dados de **120a**, produto de remoção do auxiliar quiral de **119a** (Esquema 61).



Esquema 61

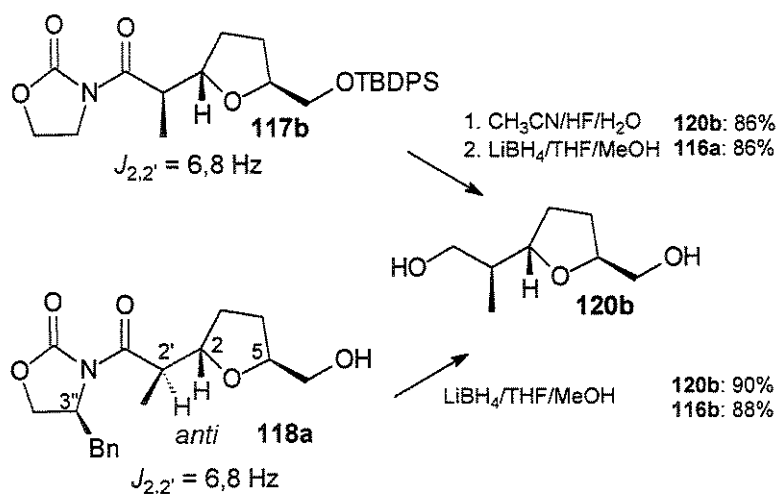
O diol **120a** foi caracterizado por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV, EMAR e rotação óptica. Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN estão listados na Tabela XXXI.

Tabela XXXI: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN do diol **120a**.

120a

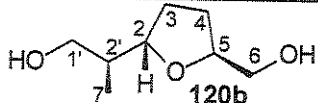
H	^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm)
7	0,82 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)	CH_3 (7)	13,2
2',3,4	1,61-1,79 (m, 3H)	CH_2 (4)	26,8
	1,94-1,99 (m, 1H)	CH_2 (3)	31,5
	2,10-2,15 (m, 1H)	CH (2')	40,6
OH	2,40 (sl, 2H)	CH_2 (6)	64,7
6	3,51 (dd, $J=5,9$; 11,7 Hz, 1H)	CH_2 (1')	68,3
1',6	3,62-3,69 (m, 3H)	CH (5)	79,8
2	3,82 (dt, $J=5,6$; 8,8 Hz, 1H)	CH (2)	85,3
5	4,13-4,18 (m, 1H)		

Da mesma forma, desprotegemos o grupo -OTBDPS e retiramos a oxazolidinona de **117b**, que possuía $J_{2,2'}=6,8\text{Hz}$ e comparamos seus dados espectroscópicos com os dados do produto de remoção do auxiliar quiral de **118a** (Esquema 62).

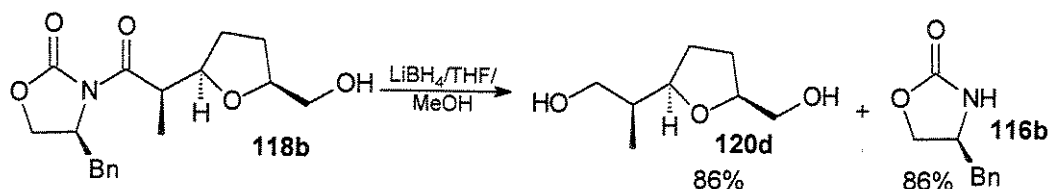


O diol **120b** foi caracterizado por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV, EMAR e rotação óptica. Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN estão listados na Tabela XXXII.

Tabela XXXII: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN do diol **120b**.

			
H	^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm)
7	0,92 (d, $J=7,0$ Hz, 3H)	CH_3 (7)	11,8
2',3,4	1,63-1,83 (m, 2H) 1,88-2,02 (m, 3H)	CH_2 (3; 4)	27,3 28,1
OH	2,55 (sl, 2H)	CH (2')	38,3
6	3,49 (dd, $J=6,2$; 11,7 Hz, 1H)	CH_2 (6)	64,8
1'	3,57 (dd, $J=4,8$; 11,0 Hz, 1H)	CH_2 (1')	65,9
6	3,64 (dd, $J=2,9$; 11,7 Hz, 1H)	CH (5)	79,8
1'	3,68 (dd, $J=7,3$; 11,0 Hz, 1H)	CH (2)	82,1
2,5	4,07-4,16 (m, 2H)		

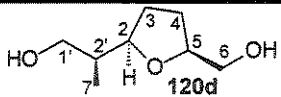
O auxiliar quiral de **118b** também foi removido e o diol **120d** foi obtido em 86% de rendimento (Esquema 63).



Esquema 63

O diol **120d** foi caracterizado por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV, EMAR e rotação óptica. Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN estão listados na Tabela XXXIII.

Tabela XXXIII: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN do diol **120d**.

			
H	^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm)
7	0,84 (d, $J=7,1\text{Hz}$, 3H)	CH_3 (7)	13,6
2',3,4	1,60-1,70 (m, 1H)	CH_2 (4)	26,1
	1,71-1,82 (m, 2H)	CH_2 (3)	30,7
	1,85-1,94 (m, 1H)	CH (2')	40,6
	2,00-2,09 (m, 1H)	CH_2 (6)	64,9
OH	2,45 (sl, 2H)	CH_2 (1')	68,3
6	3,50 (dd, $J=5,1$; 11,7 Hz, 1H)	CH (5)	80,0
6,1'	3,58-3,67 (m, 2H)	CH (2)	86,0
1', 2	3,70-3,79 (m, 2H)		
5	4,03-4,10 (m, 1H)		

Finalmente a estereoquímica absoluta de **119b** foi sugerida como sendo ($3''R,2'S,2R,5S$), através da comparação dos dados espectroscópicos (principalmente ^{13}C -RMN) do produto de remoção do auxiliar quiral da mistura 8:1 de **119a/119b**, com os dados espectroscópicos dos produtos de remoção dos auxiliares quirais de **118a** e **118b**. Existem quatro estereoquímicas relativas possíveis para o produto de remoção do auxiliar quiral de **119b** (Figura 23). Como seus dados espectroscópicos não concordavam com aqueles obtidos para **120a**, **120b** e **120d**; por exclusão sua estereoquímica só poderia ser representada por **120c**.

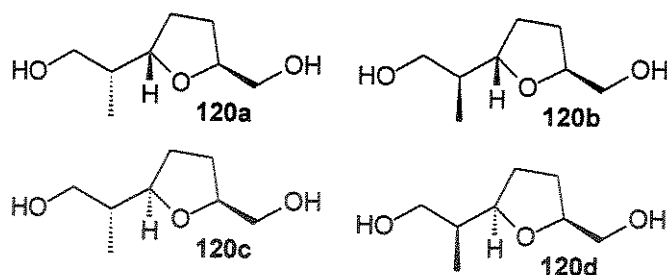
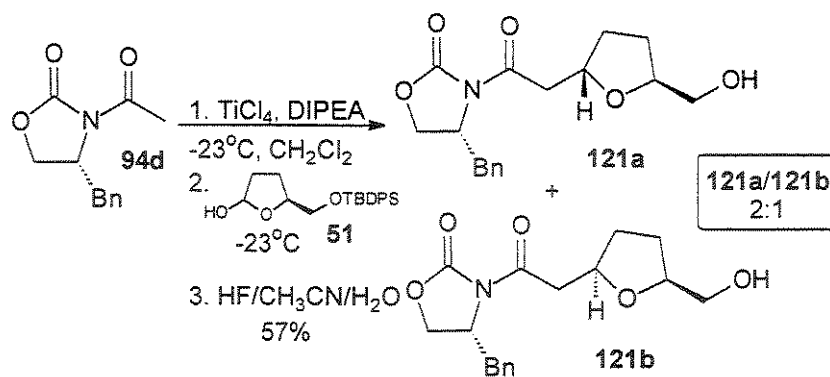


Figura 23: Possíveis estereoquímicas absolutas para o produto de remoção do auxiliar quiral de **119b**.

2.5 Acoplamento entre os Enolatos de Titânio das Oxazolidinonas **94d-e** e o Íon Oxocarbênio Derivado do Lactol **51**

Ainda que já esteja relatado na literatura que a reação de aldol envolvendo enolatos metálicos de oxazolidinonas quirais N-acetiladas não resulta em seletividades satisfatórias,^{64,65c,76} o nosso interesse em testar a oxazolidinona N-acetilada **94d** seria verificar a influência do decréscimo do volume de um dos substituintes do carbono nucleofílico do enolato de titânio na seletividade do acoplamento com o íon oxocarbênio derivado de **51**. Para isso, o enolato de titânio da oxazolidinona **94d** foi gerado à -23°C após adição de TiCl₄ e DIPEA. O acoplamento com lactol **51**, através do íon oxocarbênio, ocorreu também à -23°C, gerando após desproteção da hidroxila com HF/CH₃CN/H₂O, uma mistura 2:1 dos diastereoisômeros **121a** e **121b** em 57% de rendimento (Esquema 64). A proporção de diastereoisômeros foi determinada por espectroscopia de ¹H-RMN da mistura bruta de **121a** e **121b**, integrando-se um dos sinais de H-6. (Figura 24).

⁷⁶ a) Braun, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 24; b) Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1; c) Evans, D. A.; Nelson J. V.; Vogel, E.; Taber T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099.



Esquema 64

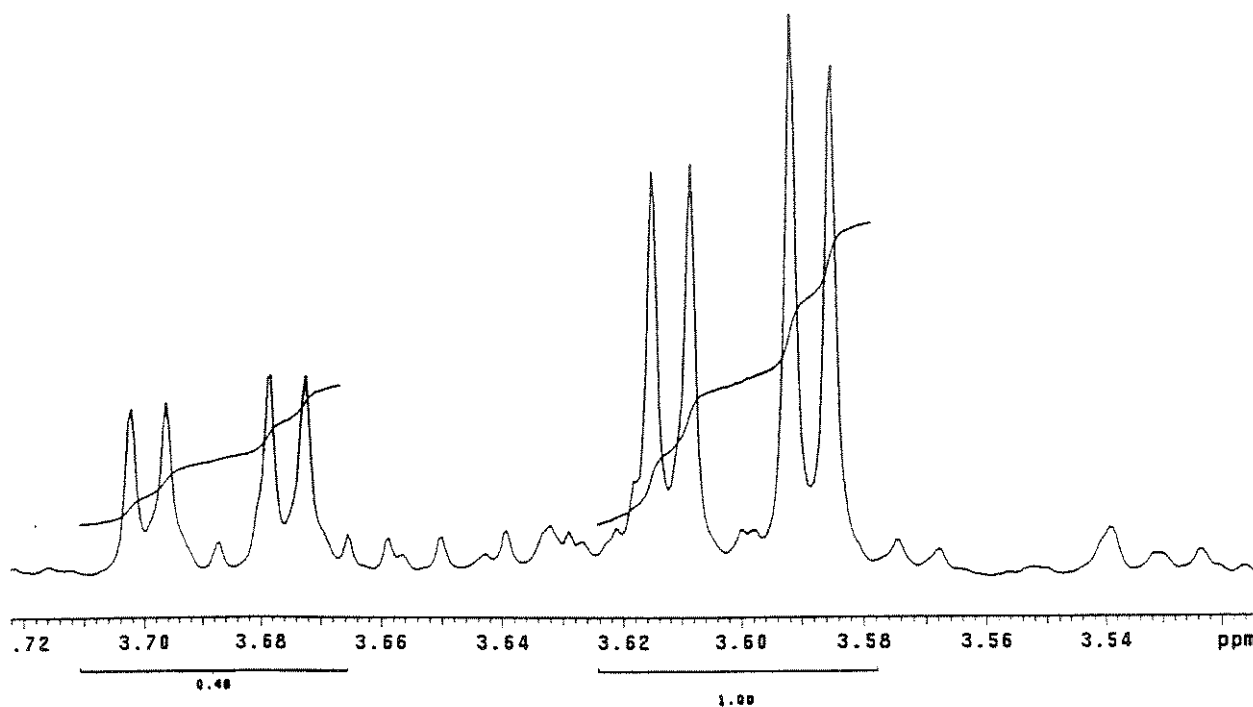
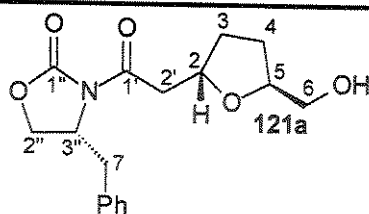


Figura 24: Sinais de H-6 no espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ) que determina a proporção dos diastereoisômeros **121a/121b** como 2:1.

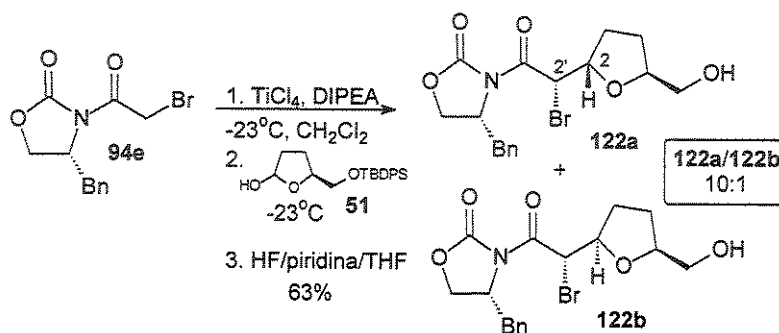
O diastereoisômero majoritário **121a** foi isolado e caracterizado por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV, EMAR e rotação óptica. Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN estão listados na Tabela XXXIV.

Tabela XXXIV: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN de **121a**.

H	^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm)
3, 4, OH	1,55-1,76 (m, 3H)	CH_2 (3, 4)	27,1; 32,0
	1,85-2,04 (m, 1H)	CH_2 (7)	37,8
	2,09-2,18 (m, 1H)	CH_2 (2')	41,5
7	2,73 (dd, $J=9,2$; 13,5 Hz, 1H)	CH (3'')	55,1
2'	2,96 (dd, $J=5,1$; 16,5 Hz, 1H)	CH_2 (2'', 6)	64,8; 66,1
4	3,24 (dd, $J=2,9$; 13,5 Hz, 1H)	CH (2, 5)	75,1; 79,2
2'	3,30 (dd, $J=8,1$; 16,5 Hz, 1H)	CH Ar	127,3
6	3,45 (dd, $J=5,9$; 11,7 Hz, 1H)	CH Ar	128,9
	3,60 (dd, $J=3,3$; 11,7 Hz, 1H)	CH Ar	129,5
2'', 5	4,08-4,18 (m, 3H)	Co Ar	135,1
2	4,45-4,53 (m, 1H)	Co (1')	153,5
3''	4,59-4,67 (m, 1H)	Co (1'')	170,9
Ar	7,13-7,29 (m, 5H)		

Pensamos em testar a oxazolidinona bromoacetilada **94e** devido ao seu caráter eletrônico (presença de pares de elétrons não ligantes no átomo de bromo), e a possibilidade de promover modificações químicas na posição bromada. Portanto, o enolato de titânio da oxazolidinona **94e** foi gerado à -23°C após adição de TiCl_4 e DIPEA. O acoplamento com lactol **51**, através do íon oxocarbênio, ocorreu também a -23°C , gerando após desproteção da hidroxila com HF /piridina/THF, uma mistura 10:1 de apenas 2 dos 4 possíveis diastereoisômeros **122a** e **122b** em 63% de rendimento (Esquema 65). A proporção de diastereoisômeros foi determinada por espectroscopia de ^1H -RMN

da mistura bruta antes de ser desprotegida, integrando-se os sinais do H-2' dos diastereoisômeros **123a** e **123b** (Figura 25).



Esquema 65

Quando desprotegemos o grupo $-\text{OTBDPS}$ com $\text{HF}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ observamos por análise de ^1H -RMN uma razão entre **122a** e **122b** inferior (5:1) àquela observada antes da desproteção (10:1). Este fato não tinha sido observado durante a desproteção dos outros adutos. Para contornar este problema, empregamos um meio tamponado (HF /piridina/THF) para promover a desproteção.

O diastereoisômero majoritário **122a** foi isolado e caracterizado por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV, EMAR e rotação óptica. No espectro de IV foi observada a banda característica de hidroxila em 3448 cm^{-1} e as duas bandas de carbonila em 1699 e 1780 cm^{-1} . Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN estão listados na Tabela XXXV.

Tabela XXXV: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN de 122a.

H	^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm)
3, 4, OH	1,79-1,89 (m, 2H) 2,01-2,11 (m, 2H) 2,30-2,38 (m, 1H)	CH_2 (3, 4)	26,9; 30,2
		CH_2 (7)	37,4
		CH (2')	43,7
6	2,93 (dd, $J=13,6$; 8,4 Hz, 1H) 3,24 (dd, $J=13,6$; 2,9 Hz, 1H)	CH (3'')	55,5
		CH_2 (2'', 6)	64,6; 66,1
7	3,52 (dd, $J=11,7$; 5,5 Hz, 1H) 3,69 (dd, $J=11,7$; 3,3 Hz, 1H)	CH (2, 5)	79,7; 80,9
		CH Ar	127,6; 129,1; 129,6
2'', 5	4,14-4,33 (m, 3H)	Co Ar	134,8
3'', 2	4,70-4,77 (m, 2H)	Co (1')	152,9
2'	5,61 (d, $J=9,5$ Hz, 1H)	Co (1'')	168,6
Ar	7,23-7,36 (m, 5H)		

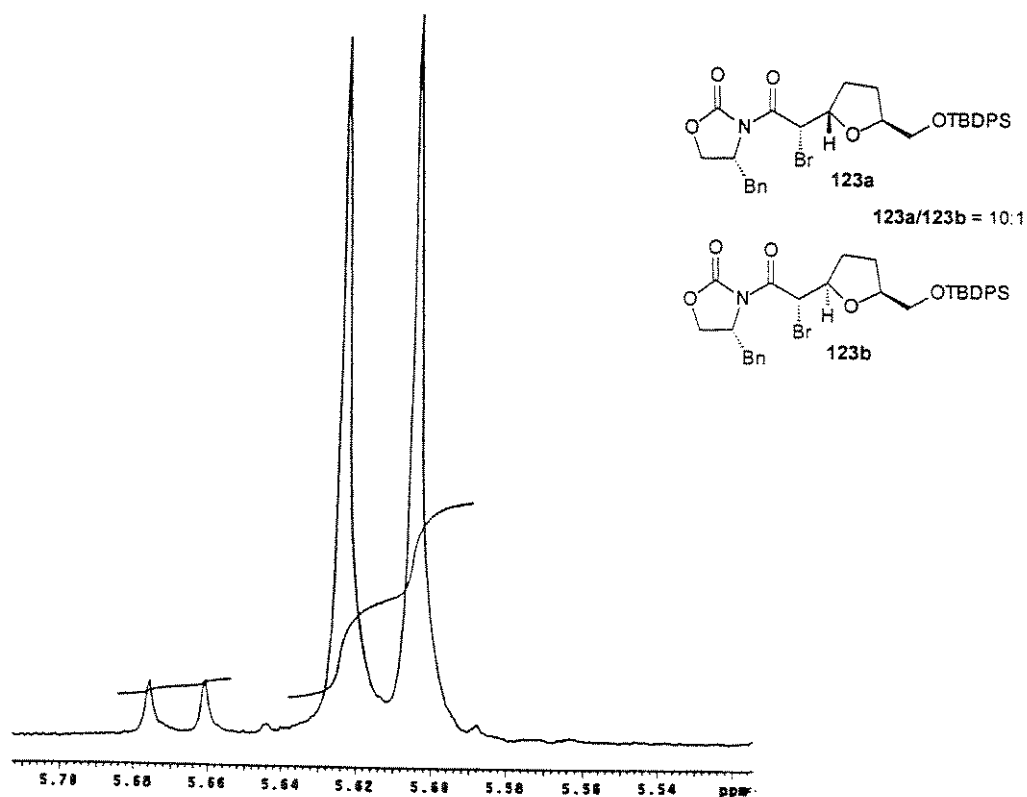


Figura 25: Sinais de H-2' no espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ) que determina a proporção dos diastereoisômeros 123a/123b como 10:1.

2.6 Determinação da Estereoquímica Absoluta de 122a

O diastereoisômero majoritário **122a** foi obtido como um sólido branco. Após recristalização em AcOEt/hexano foi possível a obtenção de um monocristal que foi submetido à análise de difração de raio-X (Figura 26). Considerando-se que o composto possui dois centros estereogênicos conhecidos ($3''R,5S$), foi possível determinar a estereoquímica absoluta dos dois novos centros gerados na reação de acoplamento como sendo $2S,2'S$. Confirmando a relação entre $J_{2,2'}$ e a estereoquímica relativa de C-2 e C-2', foi observado $J_{2,2'}=9,5\text{Hz}$ para aduto **122a**, que possui uma relação *syn* entre H-2 e H-2'. Para o diastereoisômero minoritário **122b** observamos $J_{2,2'}=6,0\text{Hz}$ e sugerimos uma relação *anti* entre H-2 e H-2'.

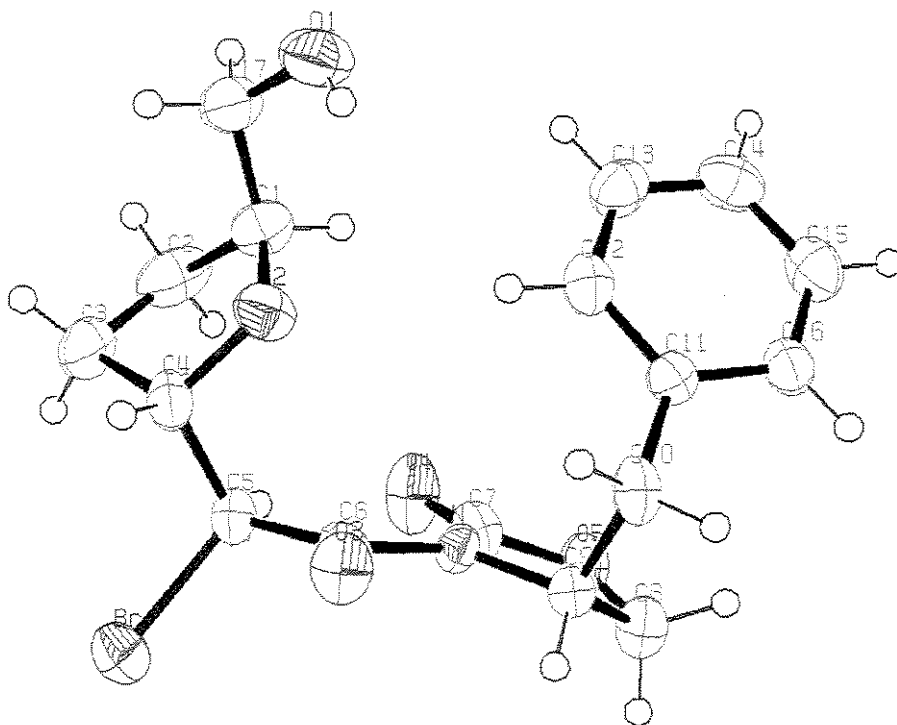
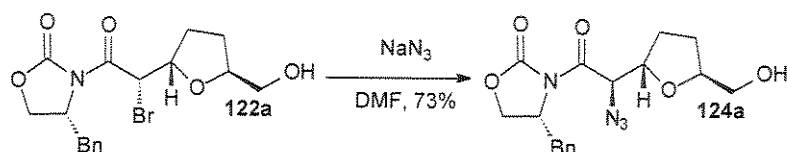


Figura 26: Estrutura cristalográfica de **122a** determinada por difração de raio-X.

2.7 Substituição do Átomo de Bromo de 122a por Azida

A importância sintética de α -amino ácidos enantiomericamente puros nos levou a aplicar a metodologia desenvolvida por Evans e col.⁷⁷ para promover a substituição do átomo de bromo de **122a** pelo grupo azida. A estereoquímica de C-2' poderia ser controlada pela configuração da oxazolidinona bromoacetilada quiral e a azida poderia ser hidrogenada para gerar uma amina.

O átomo de bromo de **122a** foi substituído pelo grupo azida na presença de NaN_3 em DMF em 73% de rendimento. Esta reação ocorre com inversão total de configuração (Esquema 66).



Esquema 66

O único diastereoisômero formado **124a** foi purificado e caracterizado por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV e rotação óptica. No espectro de IV foi observada a banda característica de hidroxila em 3448 cm^{-1} , a banda do grupo azida em 2112 cm^{-1} e as duas bandas de carbonila em 1705 e 1778 cm^{-1} . Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN estão listados na Tabela XXXVI.

⁷⁷ Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011.

Tabela XXXVI: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN de **124a**.

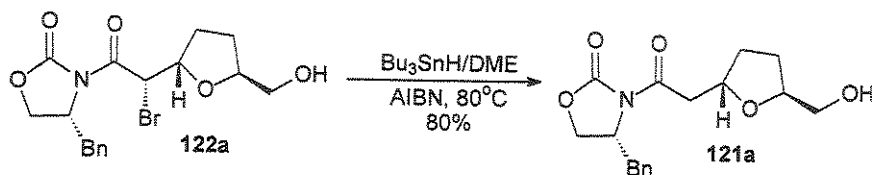
H	^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , ppm)
OH	1,68 (sl, 1H)	CH_2 (3, 4)	27,3; 29,5
4	1,78-1,87 (m, 1H)	CH_2 (7)	37,4
3, 4	2,03-2,13 (m, 2H)	CH (3'')	55,7
3	2,20-2,25 (m, 1H)	CH (2')	62,7
7	2,84 (dd, $J=13,4$; 9,8 Hz, 1H)	CH_2 (6)	64,5
	3,38 (dd, $J=13,4$; 3,2 Hz, 1H)	CH_2 (2'')	66,8
6	3,52 (dd, $J=12,0$; 5,4 Hz, 1H)	CH (2, 5)	79,5; 80,9
	3,73 (dd, $J=12,0$; 3,0 Hz, 1H)	CH Ar	127,5; 128,9; 129,4
2'', 5	4,24-4,32 (m, 3H)	Co Ar	134,7
2	4,52 (dt, $J=6,8$; 2,9 Hz, 1H)	Co (1')	153,1
3''	4,71-4,76 (m, 1H)	Co (1'')	169,4
2'	4,84 (d, $J=2,9$ Hz, 1H)		
Ar	7,18-7,36 (m, 5H)		

2.8 Determinação da Estereoquímica Absoluta de **121a** e **121b**

Após atribuição inequívoca da estereoquímica absoluta de **122a** ($3''R, 2S, 5S, 2'S$), pensamos que seria possível determinar a estereoquímica do diastereoisômero majoritário gerado pelo acoplamento entre oxazolidinona N-acetilada **94d** e o lactol **51**, através da desalogenação de **122a**. A comparação dos dados espectroscópicos desse produto com os dados do diastereoisômero majoritário **121a** poderia nos revelar sua estereoquímica absoluta.

Realizamos a desalogenação de **122a** na presença de $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN/DME}$. O produto foi obtido em 80% de rendimento e caracterizado por espectroscopia de

^1H - e ^{13}C -RMN, IV e rotação óptica. Comparação destes dados com aqueles obtidos para o diastereoisômero majoritário **121a** confirmaram a sua estereoquímica absoluta como sendo 2*S*,5*S*. Por exclusão, a estereoquímica absoluta do diastereoisômero minoritário **121b** é 2*R*,5*S* (Esquema 67).

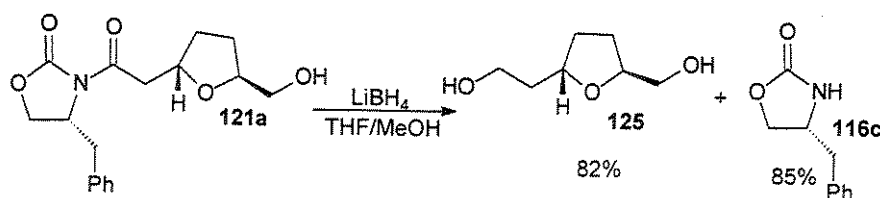


Esquema 67

2.9 Remoção do Auxiliar Quiral de 121a

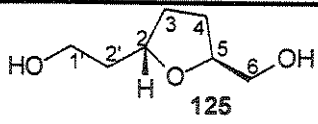
A alta seletividade obtida no acoplamento entre a oxazolidinona bromoacetilada **94e** e o lactol **51** (10:1) e a possibilidade de dealogenar o aduto majoritário **122a**, pode ser considerada uma boa alternativa para sintetizar os mesmos compostos obtidos com baixa seletividade através do acoplamento entre a oxazolidinona acetilada **94d**. Portanto, a remoção do auxiliar quiral de **121a** levaria ao anel tetraidrofurano 2,5-*trans*-dissubstituído, intermediário sintético interessante para a síntese de produtos naturais.

Removemos o auxiliar quiral de **121a**, gerando o álcool **125** (Esquema 68). O produto foi obtido em 82% de rendimento e o auxiliar quiral foi recuperado em 85%. O álcool **125** foi caracterizado por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV, EMAR e rotação óptica. No espectro de IV foi observado a presença da banda de estiramento de OH em 3363 cm^{-1} e o desaparecimento das bandas de carbonilas presentes no reagente. Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN estão listados na Tabela XXXVII.



Esquema 68

Tabela XXXVII: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN do diol **125**.

			
H	^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm)
2',3,4,OH	1,50-1,76 (m, 6H)	CH ₂ (2', 3, 4)	27,2; 32,4; 37,4
	1,88-2,06 (m, 2H)	CH ₂ (1', 6)	61,5; 64,9
6	3,43 (dd, $J=6,1$; 11,4 Hz, 1H)	CH (2, 5)	79,2; 79,4
	3,58 (dd, $J=3,3$; 11,4 Hz, 1H)		
1'	3,73 (t, $J=5,5$ Hz, 2H)		
2, 5	4,07-4,14 (m, 2H)		

2.10 Proposta de Estereoquímica Absoluta para **122b**

Considerando que o diastereoisômero minoritário **122b**, gerado após o acoplamento entre a oxazolidinona bromoacetilada **94e** e o íon oxocarbênio derivado de **51**, possui $J_{2,2'}=6,0$ Hz, então podemos sugerir que a estereoquímica relativa entre H-2 e H-2' seja *anti*. Existem duas possíveis estruturas com uma relação *anti* entre H-2 e H-2' (**122b** e **122c**). Entretanto, somente a desalogenação da mistura de diastereoisômeros **122a/122b** levaria a formação de uma mistura de diastereoisômeros **121a/121b**. Se o diastereoisômero minoritário tivesse a estereoquímica absoluta representada por **122c**, a desalogenação da mistura **122a/122c** levaria a formação do único isômero **121a** (Figura 27).

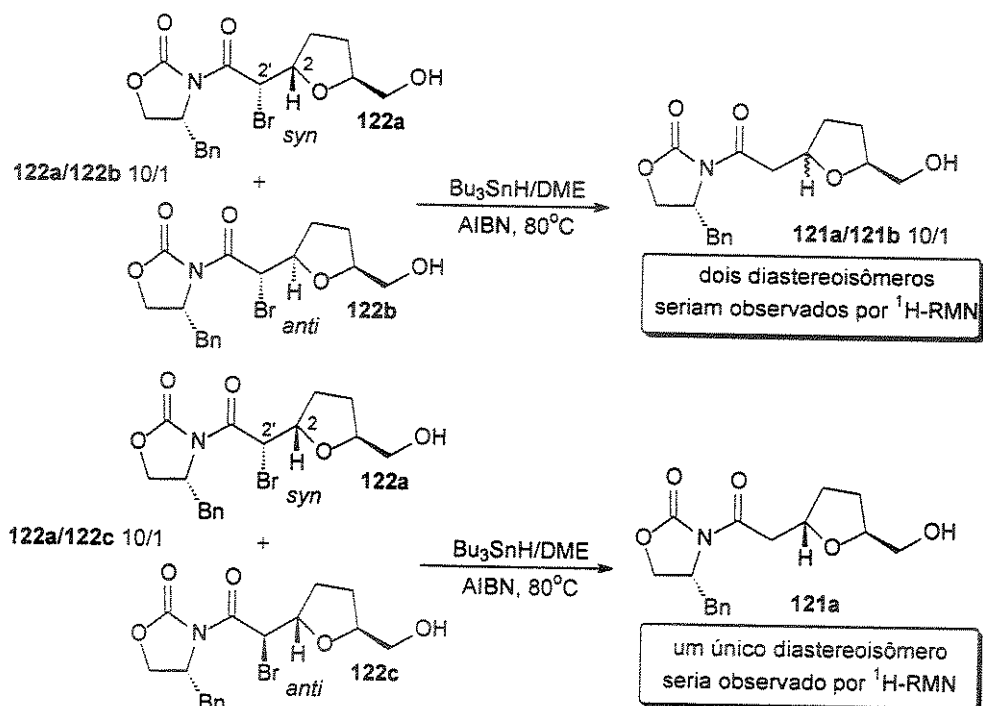
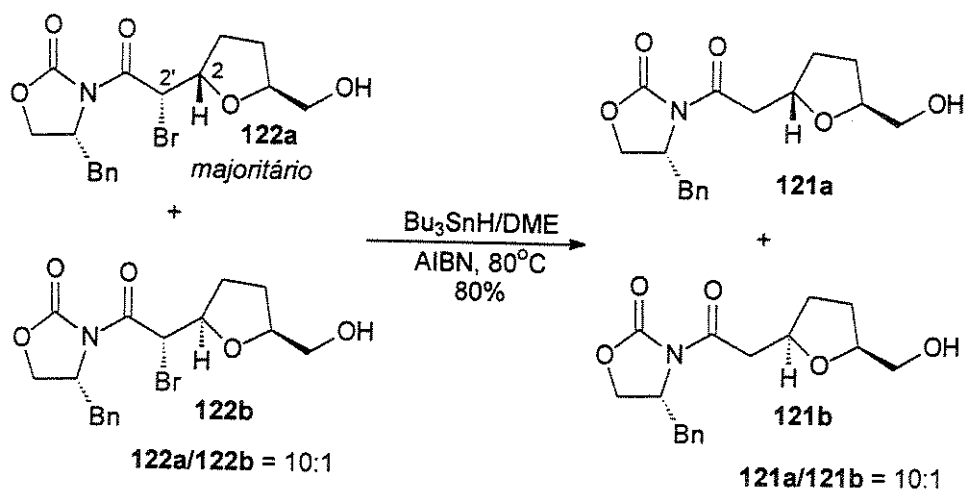


Figura 27: Desalogenação das possíveis misturas de isômeros gerados após acoplamento entre a oxazolidinona **94e** e o lactol **51**.

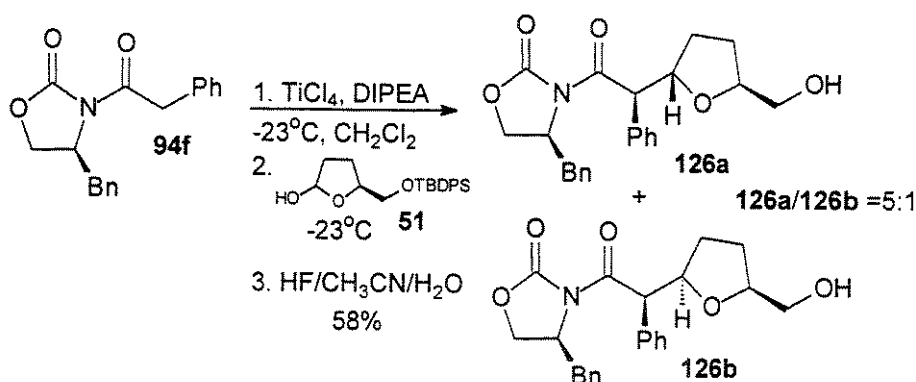
Realizamos a dealogenação da mistura diastereoisomérica 10:1 de **122a/122b** e análise espectroscópica de 1H - e ^{13}C -RMN nos mostrou que a reação formou uma mistura 10/1 de **121a/121b** (Esquema 69), sugerindo a estereoquímica absoluta para o diastereoisômero minoritário como sendo ($3''R,2R,5S,2'S$), representada por **122b**.



Esquema 69

2.11 Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona **94f** e o Íon Oxocarbênio Derivado do Lactol **51**

O nosso interesse em testar a oxazolidinona **94f** seria verificar a influência do volume do grupo fenila, ligado ao carbono nucleofílico do enolato de titânio, na seletividade do acoplamento com o íon oxocarbênio derivado de **51**. Para isso, o enolato de titânio da oxazolidinona **94f** foi gerado à -23°C após adição de TiCl_4 e DIPEA. O acoplamento com lactol **51**, através do íon oxocarbênio, ocorreu também à -23°C , gerando após desproteção da hidroxila com $\text{HF}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, uma mistura 5:1 dos diastereoisômeros **126a** e **126b** em 58% de rendimento (Esquema 70). A proporção de diastereoisômeros foi determinada por espectroscopia de ^1H -RMN da mistura bruta, integrando-se os dubletes referentes a H-2' (Figura 28).



Os diastereoisômeros **126a** e **126b** foram isolados e caracterizados por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV, EMAR e rotação óptica. No espectro de IV foi observada uma banda característica de hidroxila em 3469 cm^{-1} e as duas bandas de carbonila em 1778 e 1693 cm^{-1} . Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN estão listados nas Tabelas XXXVIII e XXXIX.

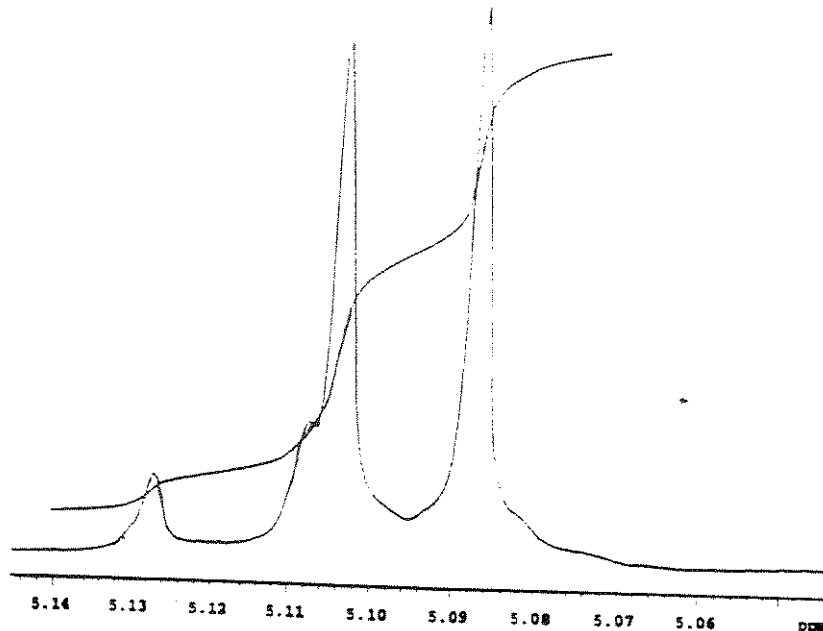
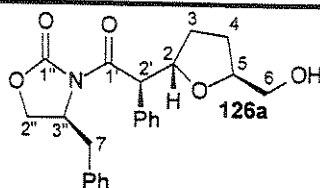
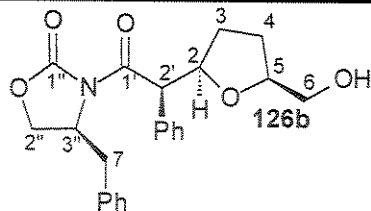


Figura 28: Sinais de H-2' no espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ) que determina a proporção dos diastereoisômeros **126a/126b** como 5:1.

Tabela XXXVIII: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN de **126a**.



H	^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , ppm)
3, 4, OH	1,70-1,85 (m, 3H)	CH_2 (3, 4)	27,0; 30,8
	1,94-2,02 (m, 1H)	CH_2 (7)	37,9
	2,21-2,26 (m, 1H)	CH_2 (2')	53,4
7	2,78 (dd, $J=9,6$; 13,4 Hz, 1H)	CH (3'')	55,5
	3,33 (dd, $J=3,3$; 13,4 Hz, 1H)	CH_2 (2'', 6)	64,6; 65,8
6	3,42 (dd, $J=5,8$; 11,8 Hz, 1H)	CH (2, 5)	79,5; 81,0
	3,58 (dd, $J=3,3$; 11,8 Hz, 1H)	CH Ar	127,4; 127,6; 128,4; 128,9; 129,4
2'', 5	4,01-4,11 (m, 3H)		
3''	4,57-4,61 (m, 1H)	Co Ar	135,1
2	4,68 (dt, $J=6,8$; 8,1 Hz, 1H)	Co Ar	135,9
2'	5,095 (d, $J=8,2$ Hz, 1H)	Co (1')	152,9
Ar	7,22-7,46 (m, 10H)	Co (1'')	172,2

Tabela XXXIX: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN de **126b**.

H	^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , ppm)
3, 4, OH	1,60-1,66 (m, 2H)	CH_2 (3, 4)	26,8; 29,9
	1,72-1,76 (m, 1H)	CH_2 (7)	37,5
	1,86-1,94 (m, 2H)	CH_2 (2')	54,3
7	2,96 (dd, $J=8,8$; 13,5 Hz, 1H)	CH (3'')	55,7
	3,28 (dd, $J=3,2$; 13,5 Hz, 1H)	CH_2 (2'', 6)	65,2; 65,6
6	3,55 (dd, $J=4,7$; 11,8 Hz, 1H)	CH (2, 5)	80,5; 82,2
	3,77 (dd, $J=3,0$; 11,8 Hz, 1H)	CH Ar	127,4; 128,0; 128,7; 128,9; 129,2; 129,4
2''	4,11 (dd, $J=7,3$; 10,0 Hz, 1H)		
	4,14 (dd, $J=2,1$; 10,0 Hz, 1H)	Co Ar	135,1
5	4,16-4,21 (m, 1H)	Co Ar	135,3
3''	4,62-4,67 (m, 1H)	Co (1')	153,5
2	4,74 (ddd, $J=6,6$; 7,5; 9,7 Hz, 1H)	Co (1'')	173,0
2'	5,12 (d, $J=9,6$ Hz, 1H)		
Ar	7,26-7,47 (m, 10H)		

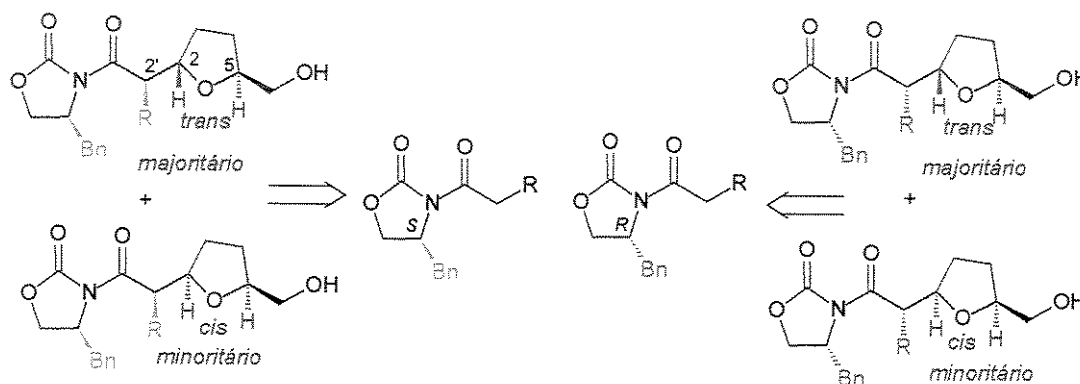
2.12 Proposta de Estereoquímica Absoluta para **126a** e **126b**

Não foi possível obter um monocristal dos diastereoisômeros, portanto a atribuição da estereoquímica absoluta foi baseada dos dados das constantes de acoplamento entre H-2 e H-2' ($J_{2,2'}$) e nos resultados obtidos para os outros acoplamentos realizados.

Em todos os casos em que empregamos oxazolidinonas quirais no acoplamento com o íon oxocarbênio derivado de **51**, observamos a formação de

apenas 2 dos 4 possíveis diastereoisômeros. Os adutos formados possuem a estereoquímica em C-2' dependente da estereoquímica do centro estereogênico da oxazolidinona. O diastereoisômero majoritário seria formado através da adição *trans* do enolato ao centro estereogênico em C-5 do lactol **51** e o minoritário através da adição *cis*. (Esquema 71).

Portanto, se o acoplamento entre o enolato de titânio da oxazolidinona **94f** e o lactol **51** seguiu a mesma tendência dos demais acoplamentos, os dois diastereoisômeros formados devem possuir configuração *R* em C-2' (oxazolidinona *S*), sendo o majoritário **126a** proveniente de um ataque *trans* do enolato ao centro estereogênico em C-5 do íon oxocarbênio (3''*S*,2'*R*,2*S*,5*S*) e o minoritário **126b** proveniente de um ataque *cis* (3''*S*,2'*R*,2*R*,5*S*).



Esquema 71

Além desses dados, observamos que a magnitude do $J_{2,2'}$ era dependente da estereoquímica relativa entre H-2 e H-2', sendo $J_{2,2'}=6,5$ Hz, quando a relação é *anti* e $J_{2,2'}=9,5$ Hz, quando a relação é *syn* (Figura 29).

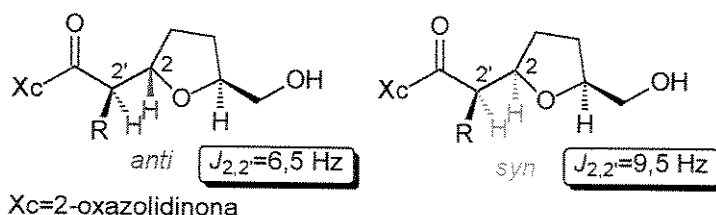


Figura 29: Relação entre a estereoquímica relativa de H-2 e H-2' e a constante de acoplamento $J_{2,2'}$ dos adutos.

As constantes de acoplamento $J_{2,2'}$ observadas para os diastereoisômeros confirmam esta proposta: o diastereoisômero majoritário **126a** possui $J_{2,2'}=8,5$ Hz (menor) e o minoritário **126b** possui $J_{2,2'}=9,5$ Hz (maior). Isto sugere que a estereoquímica relativa entre H-2 e H-2' de **126a** seja *anti* e de **126b** seja *syn* (Figura 30).

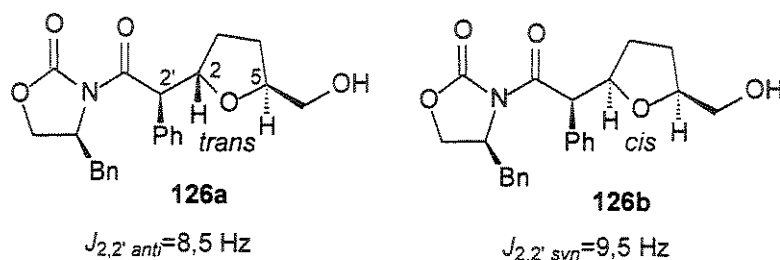


Figura 30: Proposta de estereoquímica absoluta para **126a** e **126b**.

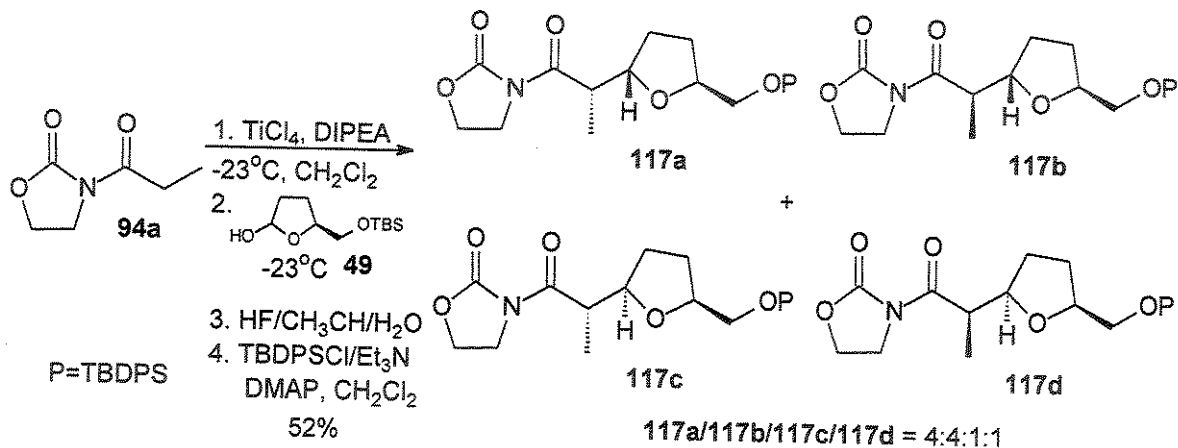
2.13 Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona **94a** e os Íons Oxocarbênio Derivados dos Lactóis **49** e **50**

Com o intuito de verificar a influência do volume do grupo protetor do íon oxocarbênio na diastereosseletividade da reação, testamos a estabilidade e a reatividade dos lactóis **49** e **50** frente ao enolato de titânio da oxazolidinona **94a**.

Embora os lactóis **49** e **50** possuam grupos protetores lábeis na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, eles não foram testados na presença de TiCl_4 .

Então, o enolato de titânio da oxazolidinona **94a** foi gerado à -23°C após adição de TiCl_4 e DIPEA. O acoplamento com lactol **49**, através do íon oxocarbênio, ocorreu também à -23°C , gerando uma mistura 4:4:1:1 dos quatro possíveis diastereoisômeros (Esquema 72). A estereoquímica dos diastereoisômeros foi determinada após troca do grupo protetor TBS por TBDPS. Análise de ^1H -RMN da mistura bruta, mostrou-se idêntica aquela obtida quando empregamos o lactol **51**.

Não foi possível racionalizar sobre o acoplamento entre o enolato de titânio de **94a** e o lactol protegido com TES **50**. O grupo TES não suportou o meio ácido de TiCl_4 e houve desproteção da hidroxila durante a reação.

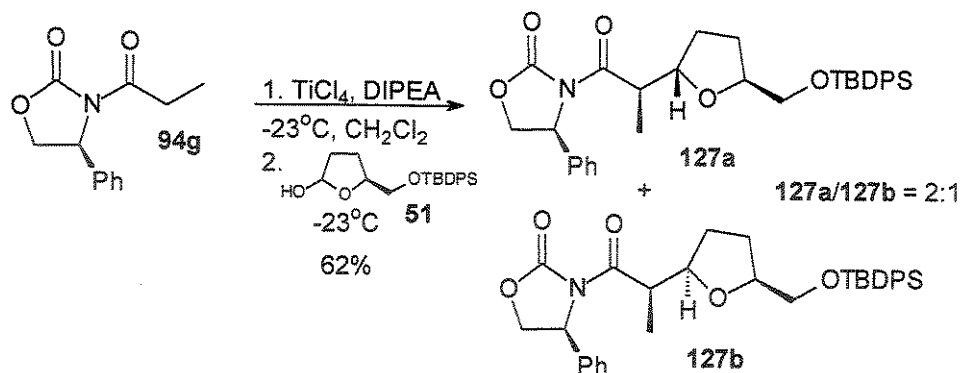


Esquema 72

2.14 Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona **94g** e o Íon Oxocarbênio Derivado do Lactol **51**

Para encerrar estes estudos, pensamos em verificar a influência do substituinte quiral da oxazolidinona na seletividade do acoplamento com o lactol **51**. A oxazolidinona propionilada **94g** é semelhante a **94b**, porém com a ausência de um grupo metileno que serve como espaçador para a fenila. Para isso, o enolato de titânio da oxazolidinona **94g** foi gerado à -23°C após adição de TiCl_4 e DIPEA. O acoplamento com lactol **51**, através do íon oxocarbênio, ocorreu também à -23°C , gerando uma mistura 2:1 dos diastereoisômeros **127a** e **127b** em 62% de rendimento (Esquema 73). A proporção de diastereoisômeros foi determinada por espectroscopia de ^1H -RMN da mistura bruta.

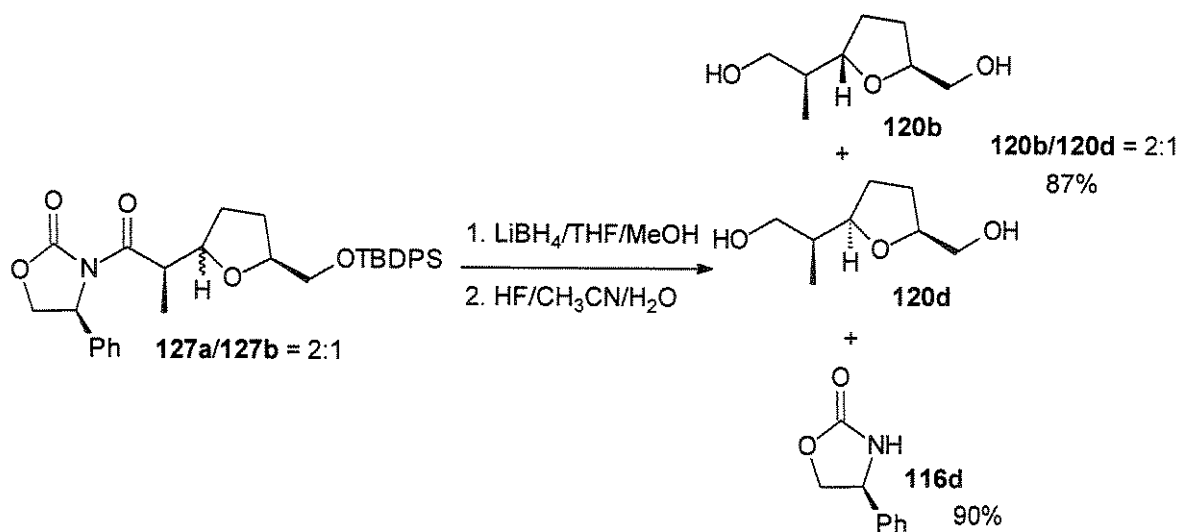
Os diastereoisômeros **127a** e **127b** não foram isolados e a caracterização da mistura foi feita por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN. Os dados estão disponíveis na parte experimental.



Esquema 73

2.15 Determinação da Estereoquímica Absoluta de 127a e 127b

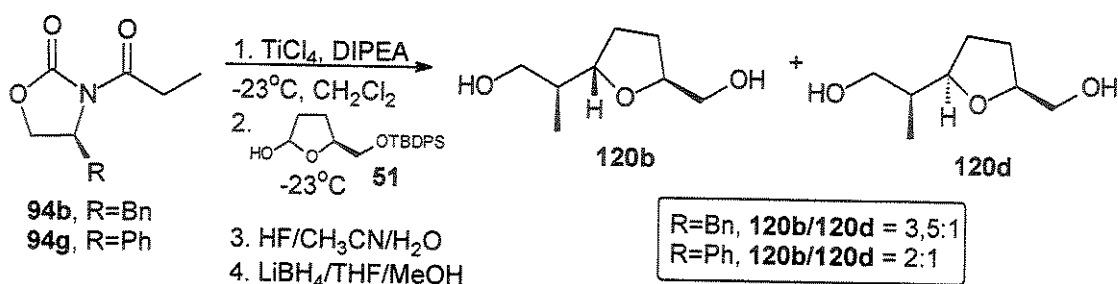
Embora não tenha sido possível separar os diastereoisômeros, a desproteção da hidroxila e remoção do auxiliar quiral da mistura forneceria os mesmos dióis obtidos através dos acoplamentos entre as oxazolidinonas **94b** ou **94c** e o lactol **51**.



Esquema 74

Realizamos a remoção do grupo protetor de silício e do auxiliar quiral da mistura **127a/127b** em 87% de rendimento e recuperação da oxazolidinona **116d** em 90% de rendimento (Esquema 74).

Análise de ^1H - e ^{13}C -RMN da mistura 2:1 **120b/120d** e comparação com os espectros dos dióis já caracterizados revelaram que o diastereoisômero majoritário **120b** possui dados idênticos ao diol majoritário obtido através do acoplamento entre a oxazolidinona **94b** e o lactol **51**. Enquanto que o diastereoisômero minoritário **120d** possui dados idênticos (observados principalmente pelo ^{13}C) ao diol minoritário obtido no mesmo acoplamento (Esquema 75). Portanto, observamos um pequeno decréscimo na seletividade quando o metileno espaçador foi retirado do grupo quiral da oxazolidinona.



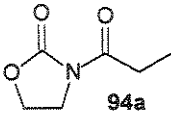
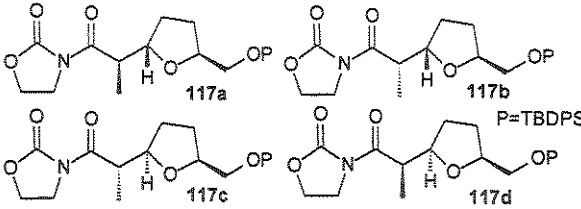
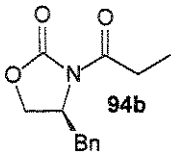
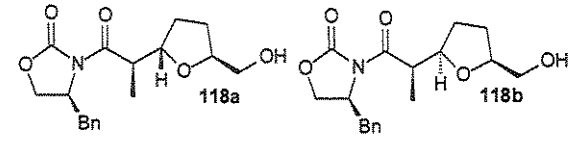
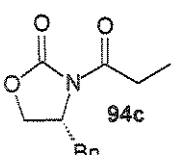
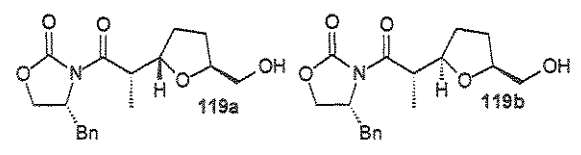
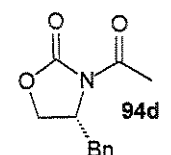
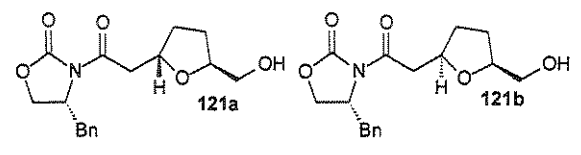
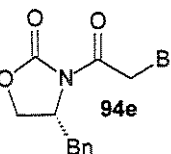
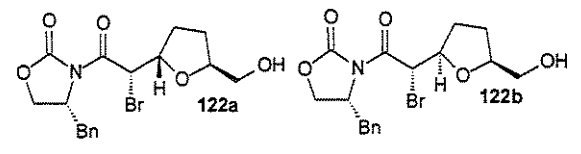
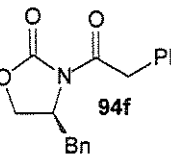
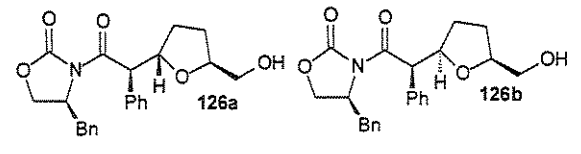
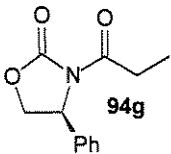
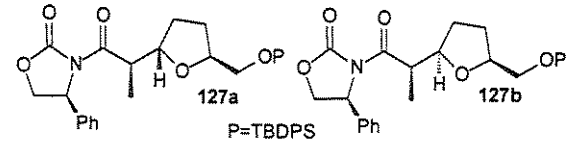
Esquema 75

2.16 Modelo de Aproximação para o Acoplamento entre o Enolato de Titânio das Oxazolidinonas **94a-g** e o Lactol **51**

2.16.1 Análise Geral

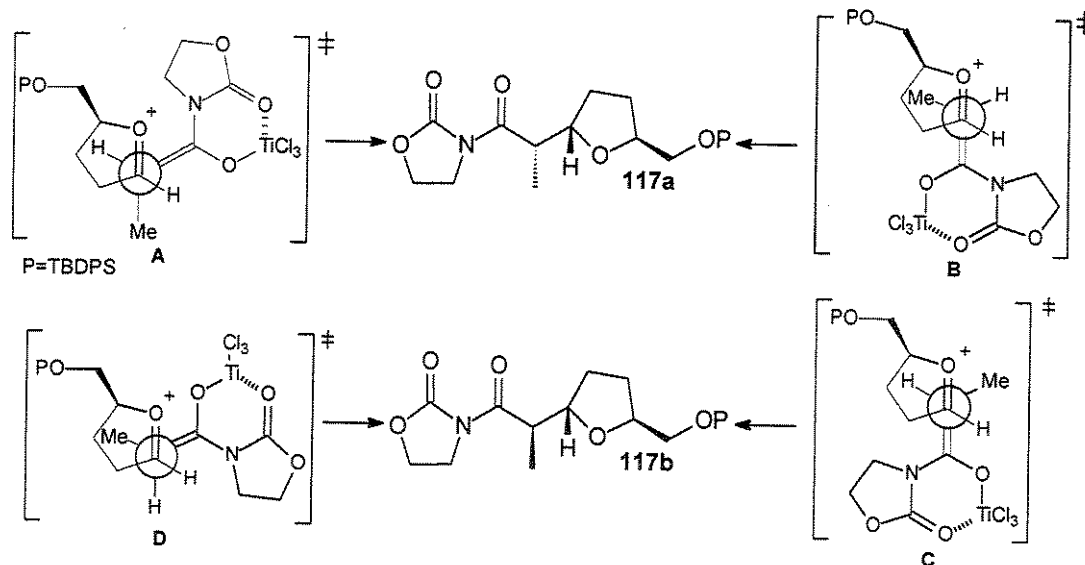
Primeiramente seria interessante apresentar uma tabela que desse uma visão geral sobre todos os resultados obtidos nos acoplamentos envolvendo os enolatos de titânio das oxazolidinonas **94a-g** e o lactol **51** (Tabela XL).

Tabela XL: Adutos formados nos acoplamentos entre as oxazolidinonas **94a-g** e o lactol **51**.

oxazolidinona	adutos	rend.	seletiv.
 94a	 117a 117b 117c 117d	60%	117 a/b/c/d 4:4:1:1
 94b	 118a 118b	55%	118a/b 3,5:1
 94c	 119a 119b	58%	119a/b 8:1
 94d	 121a 121b	57%	121a/b 2:1
 94e	 122a 122b	63%	122a/b 10:1
 94f	 126a 126b	58%	126a/b 5:1
 94g	 127a 127b P=TBODPS	62%	127a/b 2:1

2.16.2 Modelo de Aproximação para o Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona **94a** e o Lactol **51**

A reação entre o enolato de titânio derivado da oxazolidinonas **94a** e o íon oxocarbênio derivado de **51** produziu 4 diastereoisômeros. De acordo com os resultados obtidos, o modelo de estado de transição para a formação dos produtos deve ser aberto (não coordenado), o enolato de titânio possui geometria *Z* e ocorre quelação do titânio com a carbonila da oxazolidinona. A aproximação pode ser antiperiplanar (**B** e **C**) ou sinclinal (**A** e **D**), sendo favorecida a adição pela face estericamente menos impedida do íon oxocarbênio (*Re*), *trans* ao substituinte em C-5 (**117a** e **117b**). Não existe controle sobre a estereodiferenciação do enolato, quando a aproximação ocorre pela face *Re*, o aduto **117a** é formado (**A** e **B**) e quando a aproximação ocorre pela face *Si*, o aduto **117b** é formado (**C** e **D**) (Esquema 76).



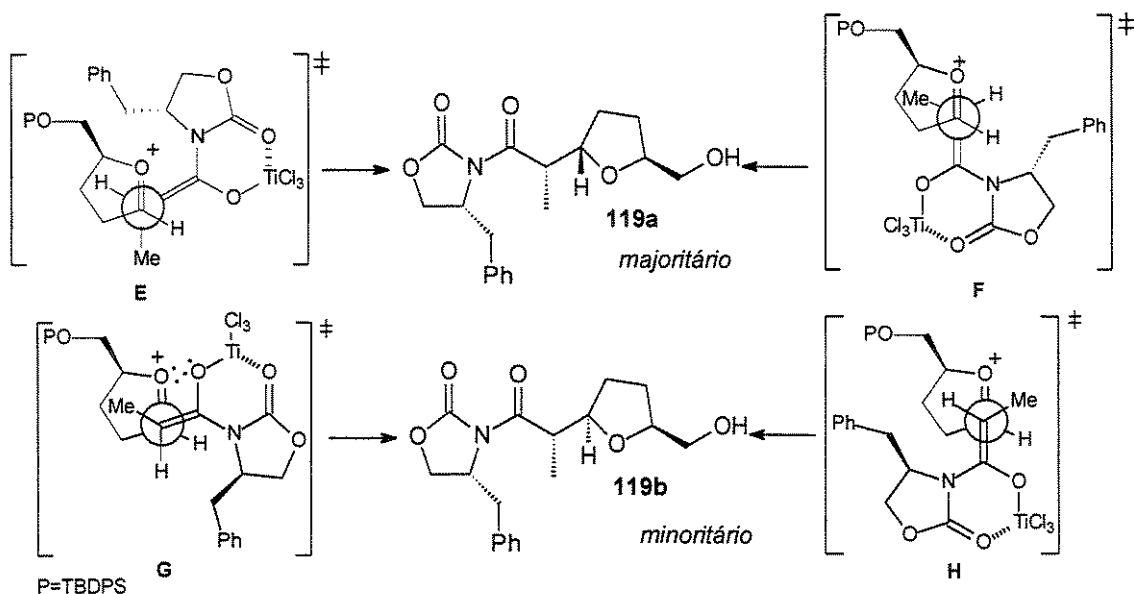
Esquema 76

É interessante comentar que o volume do grupo protetor do íon oxocarbênio não interfere significativamente na seletividade da reação. Observamos os mesmos níveis de seletividade para as reações entre a oxazolidinona **94a** e o

lactol **51**, protegido com TBDPS e o lactol **49**, protegido com TBS. Infelizmente não foi possível verificar a seletividade da reação envolvendo o lactol **50**, protegido com TES, devido a maior labilidade deste grupo em meio ácido. Esta característica dos íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis 5-substituídos se deve a planaridade do anel de 5 membros, que posiciona o substituinte em C-5 distante do carbono eletrofílico.

2.16.3 Modelo de Aproximação para o Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona **94c** e o Lactol **51**

A formação preferencial de **119a** pode ser racionalizada através de ambas aproximações, sinclinal (**E**, Esquema 77) ou antiperiplanar (**F**, Esquema 77) da face *Re* do enolato de titânio à face *Re* do íon oxocarbênio. Enquanto a primeira minimiza interações estéricas entre o grupo metila do enolato e o metileno do íon oxocarbênio, a segunda alivia interações estéricas entre o anel da oxazolidinona e o anel do íon oxocarbênio.



Esquema 77

A formação do isômero minoritário **119b** requer uma aproximação antiperiplanar (**H**, Esquema 77) da face *Re* do enolato de titânio a face estericamente impedida do íon oxocarbênio (*Si*). Neste caso, a aproximação sinclinal (**G**, Esquema 77) parece ser menos favorecida devido a interações estéricas envolvendo não somente o grupo metila do enolato e o grupo -CH₂OTBDPS do íon oxocarbênio, mas também através de interações eletrônicas repulsivas envolvendo pares de elétrons não-ligantes muito próximos entre os átomos de oxigênio.

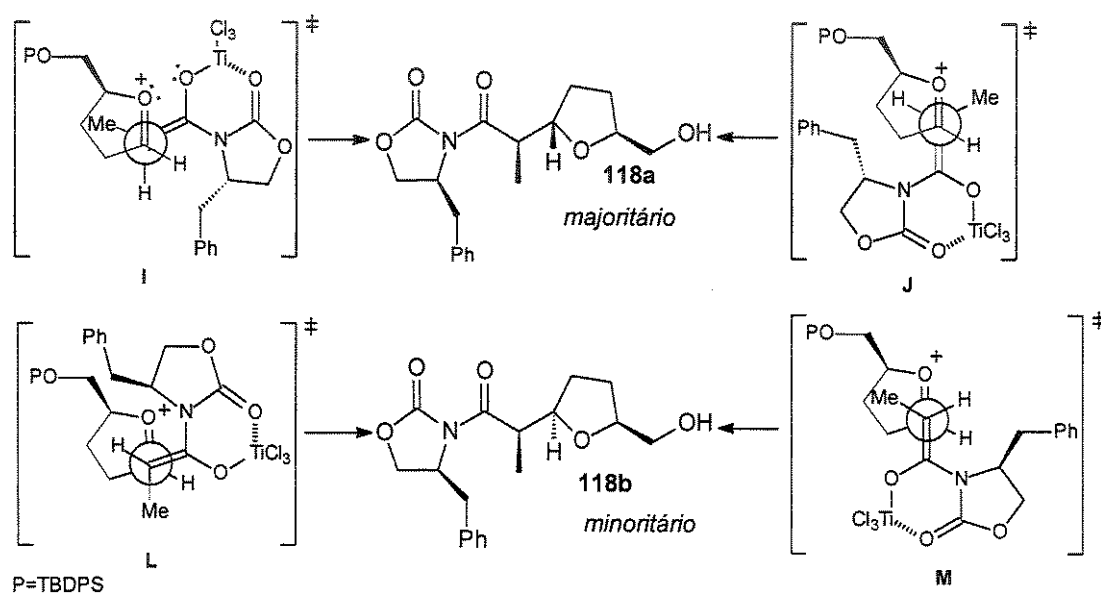
2.16.4 Modelo de Aproximação para o Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona **94b** e o Lactol **51**

O caso anterior pode ser classificado como par casado, onde ambos reagentes induzem a quiralidade do produto para o mesmo sentido. Quando trocamos a configuração da oxazolidinona de *R* (**94c**) para *S* (**94b**), observamos um decréscimo na seletividade, podendo-se classificar os reagentes como par não-casado. A formação preferencial de **118a** pode ser racionalizada principalmente através da aproximação antiperiplanar (**J**, Esquema 78) da face *Si* do enolato de titânio à face *Re* do íon oxocarbênio. Esta aproximação minimiza interações estéricas entre o grupo metila do enolato e o metileno do íon oxocarbênio. A aproximação sinclinal (**I**, Esquema 78) é desfavorecida, além destas interações não serem aliviadas, ocorrem interações eletrônicas repulsivas envolvendo pares de elétrons não-ligantes muito próximos entre os átomos de oxigênio.

A formação do isômero minoritário **118b** pode ser racionalizada através de ambas aproximações, sinclinal (**L**, Esquema 78) ou antiperiplanar (**M**, Esquema 78) da face *Si* do enolato de titânio a face estericamente impedida do íon oxocarbênio (*S*). Enquanto a primeira possui interações estéricas entre o grupo benzila da oxazolidinona e o grupo -CH₂OTBDPS do íon oxocarbênio, a segunda não alivia interações estéricas entre a metila do enolato e o metileno do íon

oxocarbênio. No entanto, estas interações não devem ser tão significativas, pois favorecem a formação do isômero minoritário (3,5:1).

Quando trocamos a oxazolidinona propionilada **94b** pela **94g**, onde a configuração do centro estereogênico se manteve *S*, porém retiramos o metileno espaçador do substituinte quiral, trocando benzila por fenila, observamos um pequeno decréscimo na seletividade (de 3,5:1 com **94b**, para 2:1 com **94g**). Esta diminuição pode ser racionalizada através de uma maior colaboração do estado de transição *L* (Esquema 78). A troca de benzila por fenila não afeta os demais estados de transição, mas pode aliviar interações estéricas em *L*, favorecendo a formação do isômero minoritário **127b** e diminuindo a seletividade.

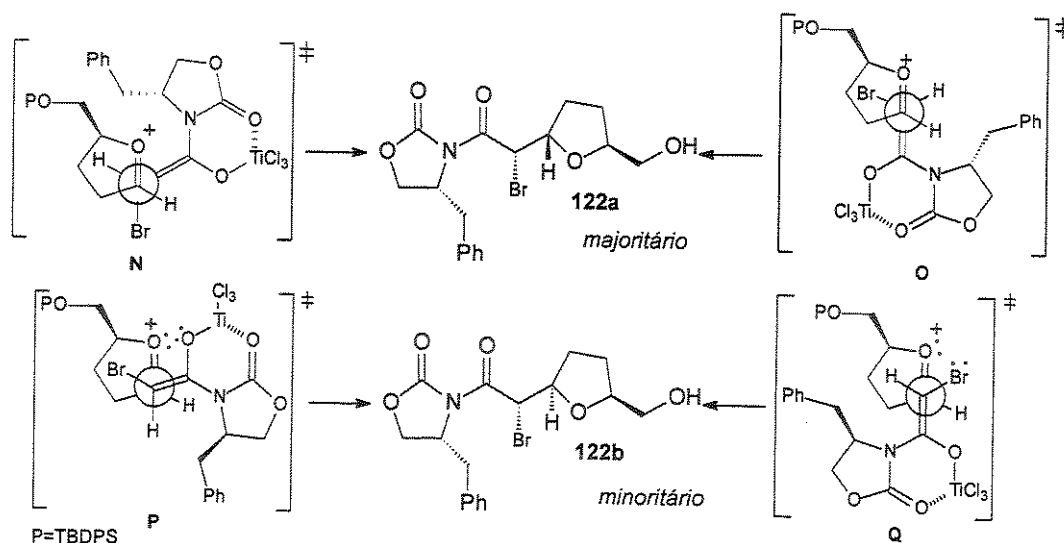


Esquema 78

2.16.5 Modelo de Aproximação para o Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona **94e** e o Lactol **51**

A maior seletividade observada na adição do enolato de titânio da oxazolidinona bromoacetilada **94e**, quando comparamos com a oxazolidinona propionilada **94c**, pode ser resultado de maiores interações estéricas entre o átomo de bromo e o grupo $-\text{CH}_2\text{OTBDPS}$ durante a aproximação sinclinal (*P*,

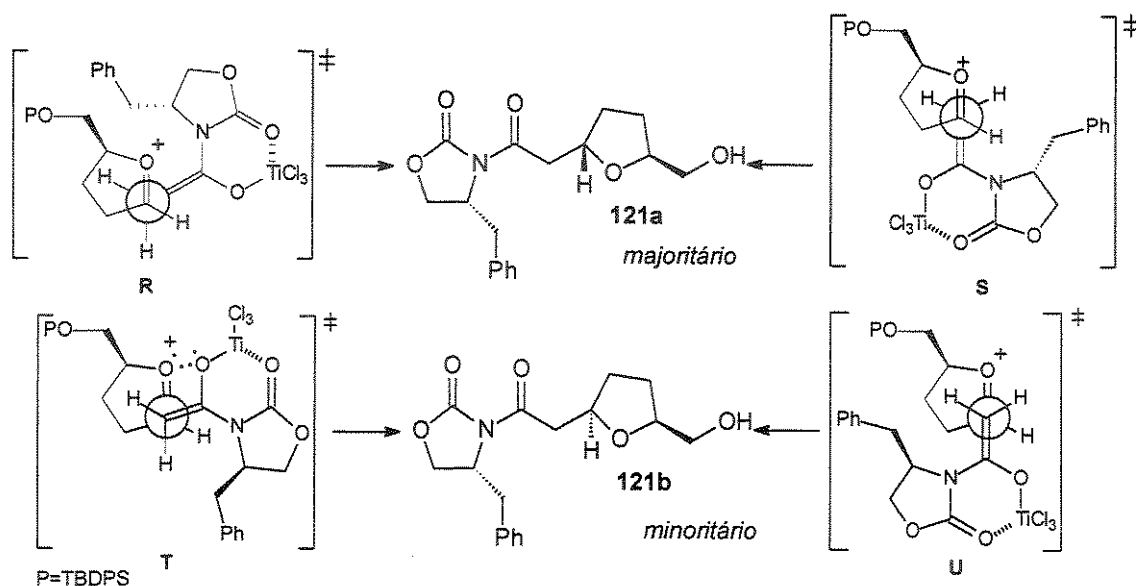
Esquema 79) que leva ao diastereoisômero minoritário **122b**, bem como interações eletrônicas repulsivas durante a aproximação antiperiplanar (Q, Esquema 79), envolvendo os pares de elétrons não-ligantes do átomo de bromo e do átomo de oxigênio do íon oxocarbênio.



Esquema 79

2.16.6 Modelo de Aproximação para o Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona **94d** e o Lactol **51**

A baixa seletividade observada quando empregamos a oxazolidinona acetilada **94d** pode ser justificada pela falta de um substituinte (R=H) no carbono nucleofílico, responsável pela discriminação facial do íon oxocarbênio. Portanto, quando o carbono nucleofílico é monosubstituído, as interações com o grupo –CH₂OTBDPS do íon oxocarbênio são aliviadas e uma pobre seletividade facial é observada (Esquema 80).



2.16.7 Modelo de Aproximação para o Acoplamento entre o Enolato de Titânio da Oxazolidinona 94f e o Lactol 51

A oxazolidinona **94f** possui configuração *S*, portanto na reação com o lactol **51** é um caso de par não-casado. Quando comparamos a seletividade obtida (5:1), com a seletividade da reação que envolveu a oxazolidinona propionilada **94b** (3,5:1), também de configuração *S*, podemos observar um pequeno acréscimo. Este aumento pode ser justificado por interações estéricas mais intensas entre o grupo fenila e o grupo $-\text{CH}_2\text{OTBDPS}$ do íon oxocarbênio durante as aproximações que levam a formação de do isômero minoritário **126b**. Na formação de **118b**, quando o substituinte do carbono do enolato é uma metila, estas interações são menos efetivas (Esquema 78).

3. Conclusão

1. O acoplamento entre o enolato de titânio da oxazolidinona aquiral **94a** e o lactol **51** formou uma mistura dos 4 possíveis isômeros **117a/117b/117c/117d** numa proporção de 4:4:1:1, em 60% de rendimento. Os produtos majoritários foram obtidos a partir da adição de ambas faces do enolato à face *Re* do íon oxocarbênio.
2. O acoplamento entre o enolato de titânio da oxazolidinona quiral **94b** e o lactol **51** formou uma mistura de 2 diastereoisômeros **118a/118b**, numa proporção de 3,5:1, em 55% de rendimento.
3. O acoplamento entre o enolato de titânio da oxazolidinona quiral **94c** e o lactol **51** formou uma mistura de 2 diastereoisômeros **119a/119b**, numa proporção de 8:1, em 58% de rendimento.
4. A estereoquímica absoluta de **118a**, **118b** e **119a** foi determinada por difração de raio-X. A estereoquímica absoluta de **117a** e **117b** foi determinada após remoção do auxiliar quiral e comparação com os dados espectroscópicos dos dióis **120a** e **120b**.
5. O acoplamento entre o enolato de titânio da oxazolidinona quiral **94e** e o lactol **51** formou uma mistura de apenas 2 diastereoisômeros **122a/122b**, numa proporção de 10:1, em 63% de rendimento. O diastereoisômero majoritário **122a** foi isolado e caracterizado. A estereoquímica absoluta de **122a** foi determinada por difração de raio-X e do minoritário **122b** por desalogenação e comparação com dados espectroscópicos **121b**.
6. Foi possível promover a substituição do átomo de bromo de **122a** por azida em 73% de rendimento. Este procedimento mostrou a importância do acoplamento

empregando a oxazolidinona bromoacetilada **94e** na síntese de α -amino ácidos com a subunidade tetraidrofurano.

7. O acoplamento entre o enolato de titânio da oxazolidinona quiral **94d** e o lactol **51** formou uma mistura de apenas 2 diastereoisômeros **121a/121b**, numa proporção de 2:1, em 57% de rendimento. O diastereoisômero majoritário **121a** foi isolado e caracterizado. A estereoquímica absoluta de **121a** foi determinada por comparação com os dados espectroscópicos obtidos pelo produto de desalogenação de **122a**, cuja estereoquímica absoluta era conhecida. Por exclusão, determinamos a estereoquímica absoluta de **121b**.

8. O acoplamento entre o enolato de titânio da oxazolidinona quiral **94f** e o lactol **51** formou uma mistura de apenas 2 diastereoisômeros **126a/126b**, numa proporção de 5:1, em 58% de rendimento. Os diastereoisômeros foram isolados e caracterizados. A atribuição da estereoquímica absoluta dos diastereoisômeros foi proposta tomando como base os valores de $J_{2,2'}$.

9. O acoplamento entre o enolato de titânio da oxazolidinona quiral **94g** e o lactol **51** formou uma mistura de apenas 2 diastereoisômeros **127a/127b**, numa proporção de 2:1, em 62% de rendimento. Os diastereoisômeros não foram isolados. A estereoquímica absoluta dos diastereoisômeros foi atribuída após desproteção do OTBDPS e remoção do auxiliar quiral. Comparação dos dados espectroscópicos desta mistura com a dos dióis derivados de **118a** e **118b**, mostraram que se tratava dos mesmos compostos.

10. Com os resultados em mãos, podemos considerar alguns aspectos: *i.* quando a oxazolidinona possui configuração *R*, forma uma par casado com o lactol **51** e quando a oxazolidinona possui configuração *S*, forma uma par não-casado com o lactol **51**; *ii.* a seletividade da reação depende do volume do substituinte do carbono nucleofílico do enolato de titânio, quando não há substituinte (*R*=H, **94d**)

uma pequena seletividade foi observada em relação ao isômero *trans* (**121a**), quando o substituinte é mais volumoso (R=Me, **94c** ou R=Br, **94e**) a seletividade em relação ao isômero *trans* é mais favorecida (8-10:1); *iii*. interações repulsivas entre pares de elétrons não-ligantes são aspectos desfavoráveis para o estado de transição.

11. De acordo com os resultados obtidos, o modelo de estado de transição para a formação dos produtos deve ser aberto (não coordenado). O acoplamento entre a oxazolidinona aquiral **94a** e o lactol **51** levou a formação dos 4 possíveis diastereoisômeros. Sendo que os produtos majoritários são provenientes de uma aproximação *trans* ao substituinte em C-5 do íon oxocarbênio, sem diferenciação da face do enolato. Porém, quando empregamos as oxazolidinonas quirais **94b-g**, observamos uma mistura de apenas 2 diastereoisômeros, sendo os majoritários provenientes de uma aproximação dos enolatos *trans* ao substituinte em C-5 do íon oxocarbênio e os minoritários de uma aproximação *cis*. Em todos os casos a diferenciação da face do enolato foi direcionada pelo centro estereogênico do auxiliar quiral.

Capítulo 5

Estudos Visando a Síntese de (+)-Furanomicina

1. Introdução

A viabilidade de se empregar enolatos de titânio derivados de oxazolidinonas quirais haloacetiladas em reações de acoplamento com o íon oxocarbênio derivado de **51** e a versatilidade desses adutos para a síntese de α -amino ácidos nos encorajaram a aplicar esta metodologia em estudos visando a síntese do antibiótico (+)-furanomicina (Figura 31).

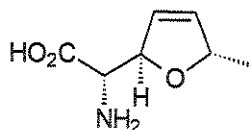


Figura 31: Estrutura do antibiótico (+)-furanomicina.

(+)-Furanomicina é um α -aminoácido não proteinogênico que contém uma sub-unidade 2,5-*trans*-diidrofurano. Foi isolada em 1967 por Katagiri e col.⁷⁸ do filtrado de cultura de *Streptomyces threomyceticus*, apresentando atividade antibiótica.⁷⁹ inibe o crescimento de *E. coli* ligando-se na isoleucina tRNA *sintetase* mais fortemente do que a *L*-isoleucina. A isoleucina tRNA fica carregada com a (+)-furanomicina e esta fica incorporada na proteína.

Originalmente, sua estrutura molecular foi atribuída como (+)-ácido-(2*R*)-2-amino-2-[(2*R*,5*R*)-2,5-diidro-5-metil-2-furil]-acético por degradação química e dados espectroscópicos.⁷⁸ Porém, mais tarde foi revisada como (+)-ácido-(2*S*)-2-amino-2-[(2*R*,5*S*)-2,5-diidro-5-metil-2-furil]-acético por análise de raio-X⁸⁰ e síntese quiral.⁸¹ Embora a (+)-furanomicina apresente uma estrutura razoavelmente simples, a obtenção de (*S*)-amino ácidos com uma subunidade 2,5-*trans*-diidrofurano é complexa e apenas três sínteses quirais já foram reportadas na literatura.

⁷⁸ Katagiri, K.; Tori, K.; Kimura, Y.; Nagasaki, T.; Minato, H. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 1149.

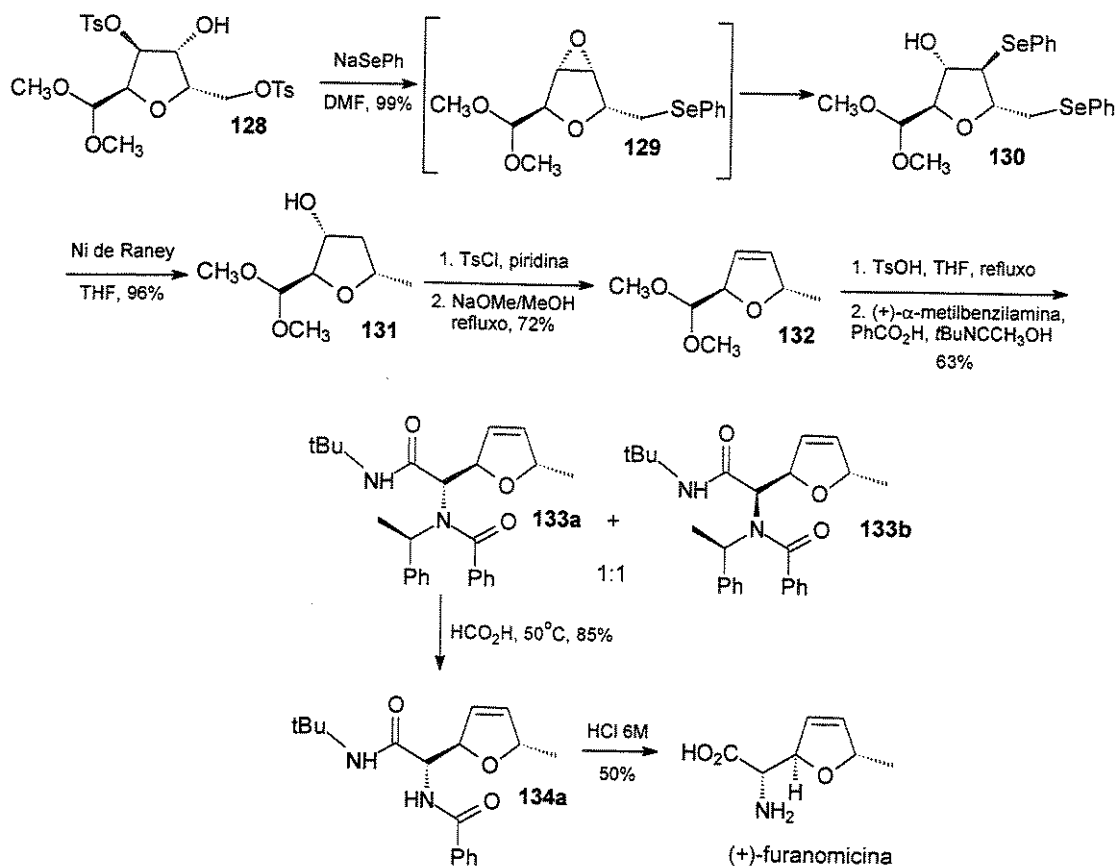
⁷⁹ Kohno, T.; Kohda, D.; Haruk, M.; Yokoyama, S.; Miyazawa, T. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 6931.

⁸⁰ Shiro, M.; Nakai, H.; Tori, J.; Nishikawa, J.; Yioshimura, Y.; Katagiri, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 375.

⁸¹ a) Joullie, M. M.; Wang, P. C.; Semple, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 887; b) Semple, J. E.; Wang, P. C.; Lysenko, Z.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7505.

1.1 Sínteses Reportadas na Literatura

Joullie e col.⁸¹ realizaram em 1980 a primeira síntese quiral da (+)-furanomicina a partir da furanose **128**, obtida em 65% a partir da D-glicose. Tratamento de **128** com 2,5 equiv. de NaSePh forneceu o disseleneto **130**, através do epóxido **129** intermediário. Redução do disseleneto com níquel de Raney gerou **131**, que foi tosilado e submetido a condições de eliminação para formar o produto insaturado **132**. Hidrólise de **132** gerou um aldeído, que foi tratado com (+)- α -metilbenzilamina, ácido benzóico e *tert*-butilisonitrila gerando uma mistura 1:1 de **133a** e **133b**, que foi separada por coluna cromatográfica. Remoção do grupo benzil de **133a**, seguida de hidrólise, gerou a (+)-furanomicina em 3,3% de rendimento total (Esquema 81).



Esquema 81

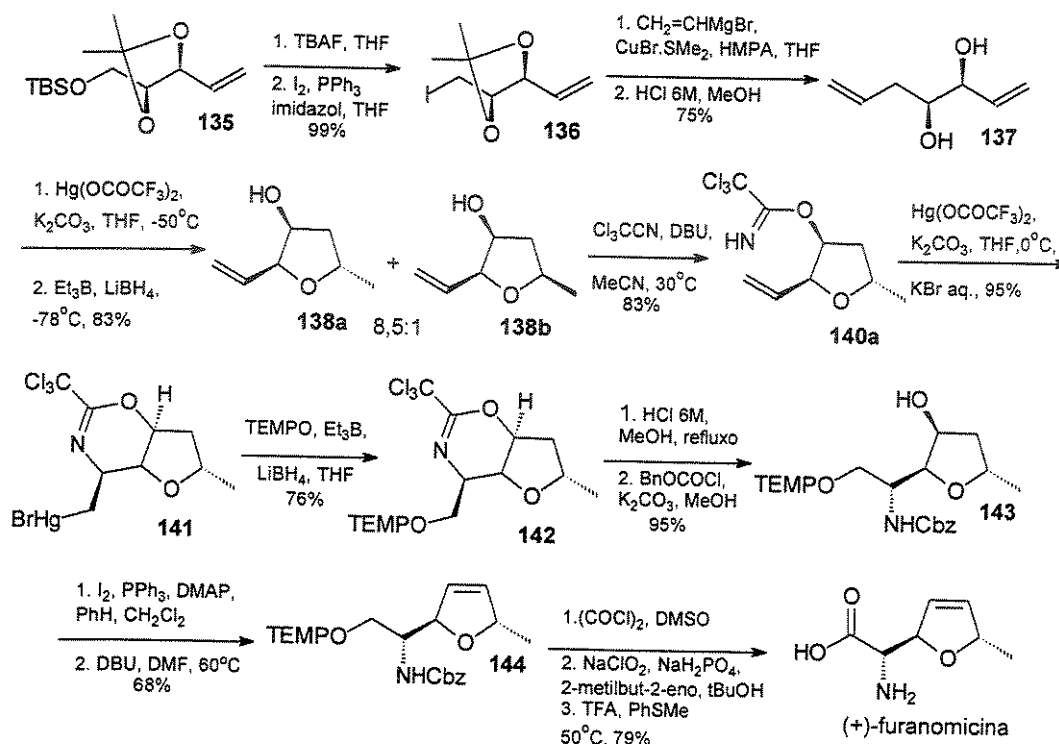
Somente em 1998 Kang e Lee⁸² reportaram a segunda síntese da (+)-furanomicina. Eles partiram do éter de silício **135** (Esquema 82), preparado em 83% de rendimento a partir do L-tartarato de dimetila. Dessililação de **135**, seguida de tratamento com I₂, PPh₃ e imidazol forneceu o iodeto **136**. Substituição do iodeto com vinil Grignard e hidrólise do acetonídeo gerou o diol **137** em 75% de rendimento. Ciclização de **137** mediada pelo cátion mercúrio, seguida de demercuração, forneceu uma mistura de **138a** e **138b**, numa proporção de 8,5:1 em favor do produto *trans*, em 83% de rendimento. Esta mistura foi convertida numa mistura de tricloroacetimidatos **140a** e **140b**, que foi separada por coluna cromatográfica. Ciclização de **140a** mediada pelo cátion mercúrio, forneceu somente o estereoisômero **141** em 95% de rendimento. Demercuração redutiva de **141** com TEMPO e LiBH₄, na presença de BEt₃ gerou **142** em 76% de rendimento. Hidrólise de **142** seguida de proteção do grupo amina com Cbz, forneceu **143** em 95% de rendimento. O álcool **143** foi convertido no iodeto correspondente e este, tratado com DBU em DMF, fornecendo o produto de eliminação **144** em 68% de rendimento. Finalmente, remoção do grupo TEMP, oxidação de Swern seguida de oxidação do aldeído e remoção do grupo Cbz levou a formação da (+)-furanomicina em 79% de rendimento e 19% de rendimento total.

Em 1999 Clive e Zhang⁸³ reportaram a terceira síntese total da (+)-furanomicina partindo da L-xilose (Esquema 83). Após quatro etapas o triacetato **145** foi obtido em 77% de rendimento. Hidrólise de **145**, seguida de cetilização gerou o intermediário **146** em 89% de rendimento. Acoplamento de **146** com ácido-(2,2-difenilidrazano)-acético mediado por DCC, forneceu **147** em 95% de rendimento. O seleneto **147** foi desprotegido e sua hidroxila primária foi substituída pelo grupo SePh. Então, tratamento com Ph₂SnH, AIBN, PhMe e refluxo gerou uma mistura 1,1:1 dos isômeros **148a** e **148b**, que foi separada por cromatografia em coluna. O diastereoisômero majoritário **148a** foi obtido em 30% de rendimento total a partir de **147**. Redução de **148a** com LiAlH₄ forneceu o triol correspondente, que teve sua hidroxila primária protegida seletivamente com TBS em 74%.

⁸² Kang, S. H.; Lee, S. B. *Chem. Commun* **1998**, 761.

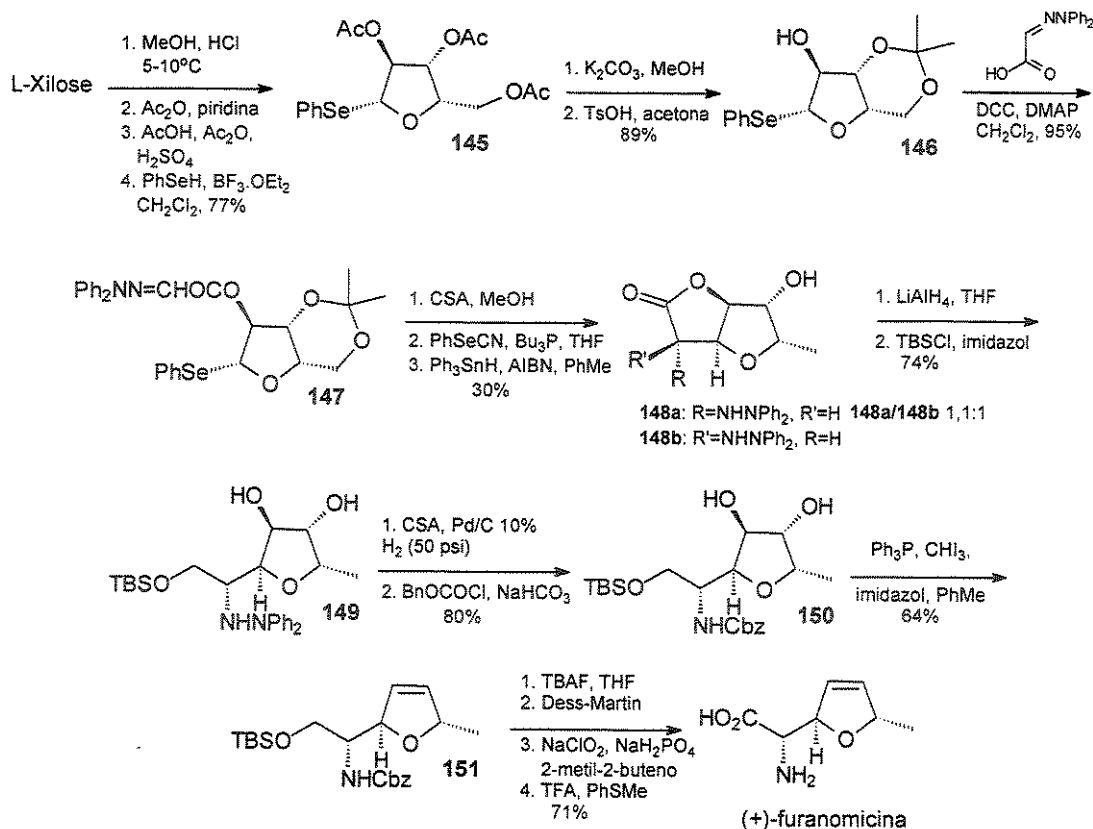
⁸³ Zhang, J.; Clive, D. L. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1754.

Hidrogenólise de **149**, seguida de proteção do grupo amino com Cbz, gerou o carbamato **150** em 80% de rendimento. Remoção das duas hidroxilas de **150** com Ph_3P e CHI_3 gerou a insaturação de **151** em 64% de rendimento. Desproteção do grupo TBS, oxidação da hidroxila nas condições de Dess-Martin, seguida de oxidação do aldeído e desproteção do grupo amino levaram a formação da (+)-furanomicina em 71% de rendimento e 5,2% de rendimento total.



Esquema 82

As três sínteses da (+)-furanomicina descritas na literatura partem de reagentes quirais. Em duas delas são empregados carboidratos como material de partida, na outra utiliza-se L-tartarto de dimetila. Em todos os casos, várias etapas foram empregadas para a preparação do produto natural.



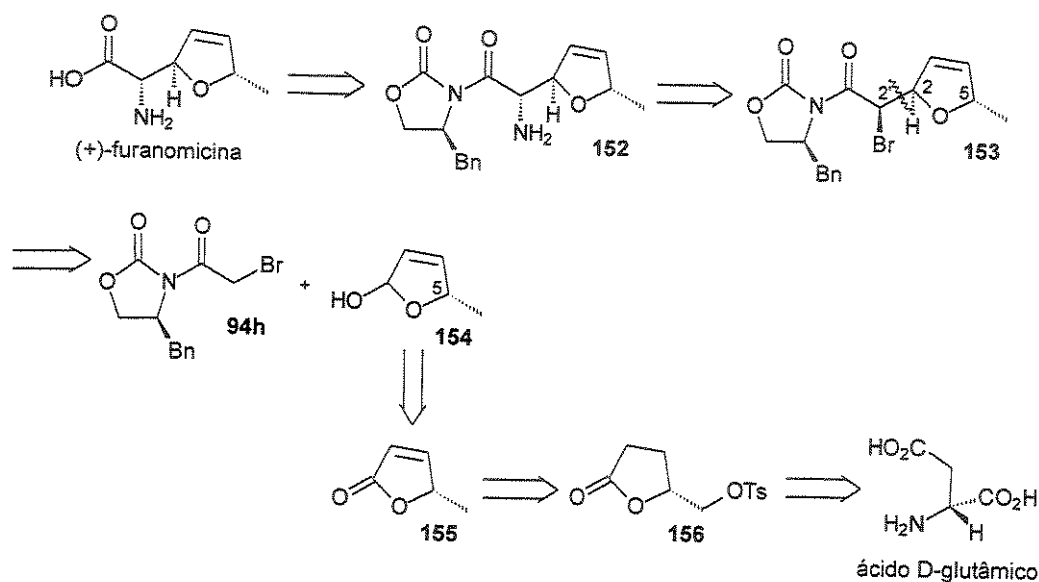
Esquema 83

1.2 Proposta de Retrossíntese

A aplicação da metodologia por nós desenvolvida na síntese da (+)-furanomicina seria interessante porque envolveria a química de íons oxocarbênio, onde o esqueleto da molécula seria preparado a partir do acoplamento entre dois fragmentos. O centro estereogênico em C-5 viria do ácido glutâmico não natural e os dois outros centros estereogênicos seriam preparados numa única etapa, sendo que a estereoquímica seria controlada pela metila em C-5 e pelo auxiliar quiral do enolato de titânio.

Portanto, visualizamos a obtenção da (+)-furanomicina através do intermediário **152**, que teria seu grupo amino proveniente de uma substituição do brometo do aduto **153**. O acoplamento entre a oxazolidinona bromoacetilada **94h** e o lactol **154** deve gerar o aduto **153** como diastereoisômero majoritário. O lactol

154 poderia ser preparado a partir da lactona **155**,⁸⁴ que seria obtida a partir do ácido glutâmico não natural (Esquema 84).

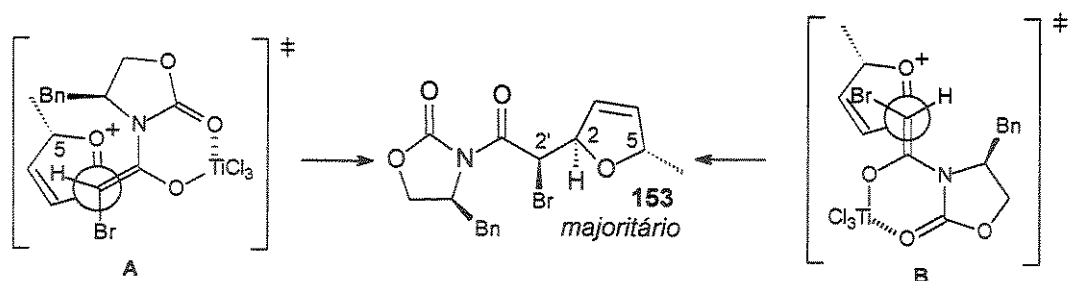


Esquema 84

A formação do centro esterogênico em C-2 do aduto **153** seria controlada pela metila em C-5 do lactol **154**. Considerando os resultados obtidos anteriormente⁷⁴, a aproximação do enolato deve ocorrer preferencialmente pela face menos impedida do íon oxocarbênio (*Si*), *trans* ao substituinte em C-5 (Esquema 85). A aproximação do enolato pela face *Re*, seria desfavorecida por interações estéricas entre o enolato de titânio e o grupo metila em C-5 do íon oxocarbênio.

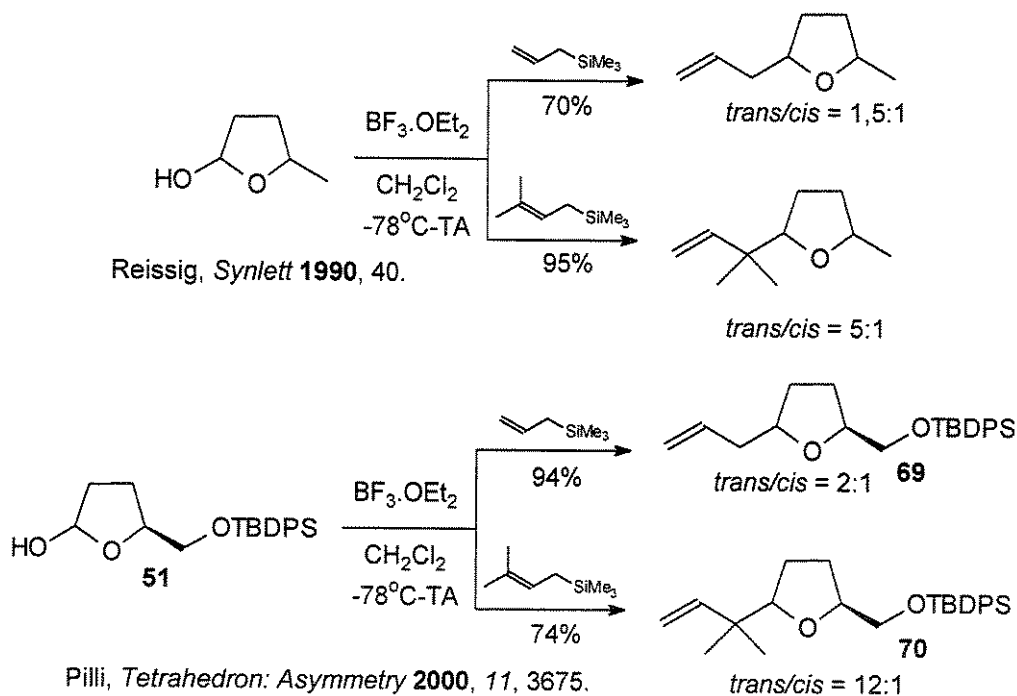
A formação do centro estereogênico em C-2' seria controlada pelo auxiliar quiral do enolato. O aduto **153** deve ter configuração 2'*R*, contrária a do produto natural (+)-furanomicina. A etapa de substituição do brometo por azida envolveria inversão de configuração, e então os três centros estereogênicos da (+)-furanomicina estariam formados.

⁸⁴ a) Harmange, J.-C.; Frigadère, B.; Hocquemiller, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 347;
b) Ortuño, R. M.; Alonso, D.; Cardellach, J.; Font, J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2191.



Esquema 85

Embora todos os estudos que realizamos tenham envolvido íons oxocarbênio substituídos em C-5 com o grupo $-\text{CH}_2\text{OTBDPS}$, esperamos que a troca por $-\text{Me}$ não afete significativamente a seletividade da reação. Reissig e col.^{31a} estudaram a adição de aliilsilanos a íons oxocarbênio derivados de γ -lactóis substituídos em C-5 com metila (Esquema 86). Embora seus resultados apresentem seletividades um pouco inferiores aquelas por nós observadas para os mesmos aliilsilanos, os íons oxocarbênio cíclicos possuem conformação quase planar, posicionando o substituinte em C-5 para fora do anel, distante do centro reativo. Seu volume não deve interferir significativamente na seletividade facial da adição.



Esquema 86

A viabilidade de obtenção do intermediário **153** através da metodologia por nós desenvolvida, nos levou a propor uma síntese quiral para a (+)-furanomicina. Neste capítulo serão abordados aspectos como a reatividade do íon oxocarbênio derivado de γ -lactóis 5-substituídos α,β -insaturados, bem como alguns estudos visando a síntese da (+)-furanomicina.

2. Resultados e Discussão

2.1 Reatividade do Íon Oxocarbênio Insaturado Frente a Nucleófilos

A nossa maior dúvida com relação a esta proposta sintética seria a reatividade do íon oxocarbênio gerado a partir do lactol α,β -insaturado **154**. A adição do enolato de titânio deveria ocorrer na posição C-2 do íon oxocarbênio, porém poderia ocorrer competição com a adição na posição C-4, além da possibilidade do íon oxocarbênio sofrer desprotonação, gerando o anel furânico.

Com o intuito de testar a reatividade de íons oxocarbênio α,β -insaturados frente a nucleófilos, preparamos o lactol **157** a partir da lactona **48** (Esquema 87).

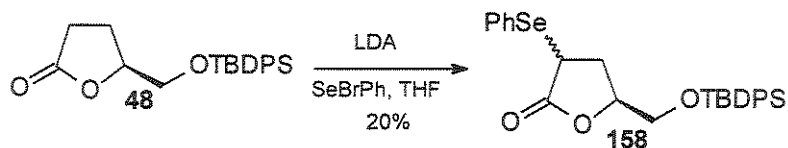


Esquema 87

Nossa primeira preocupação seria introduzir a insaturação na lactona. Fenil selenetos tem demonstrado um grande potencial para a introdução de insaturação e saturação através de sua remoção oxidativa ou redutiva, respectivamente.⁸⁵ Nossa primeira tentativa de introduzir o grupo fenil selenenil na posição C-3 do enolato de lítio da lactona **48**, formou uma mistura de selenetos **158** em 20% de

⁸⁵ Fukushima, D.; Kupferberg, J. P.; Yokoyama, S.; Kroon, D. J.; Kaiser, E. T.; Kezdy, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3704.

rendimento (Esquema 88). O PhSeBr é disponível comercialmente, mas não tínhamos no laboratório, sendo preparado momentos antes da adição através da adição de Br₂ sobre uma solução de PhSeSePh em THF.



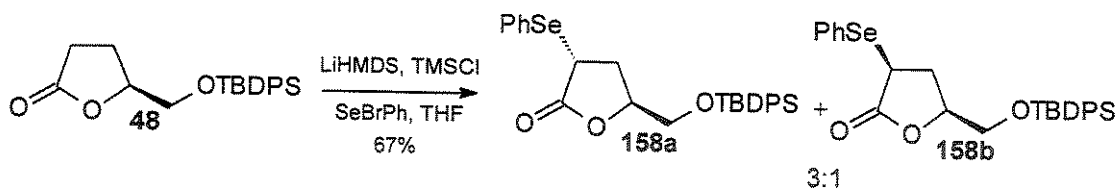
Esquema 88

O baixo rendimento observado poderia ter sido causado por dois motivos aparentes: a preparação do PhSeBr e a reatividade do enolato de lítio da lactona **48**. Para contornar estes problemas preparamos o PhSeBr através da adição de Br₂ sobre uma solução de PhSeSePh em clorofórmio. O produto foi isolado e recristalizado em 66% de rendimento. Seu ponto de fusão foi medido e concordou com o valor descrito para o produto comercial (PF=60°C).

Repetimos a reação entre o enolato de lítio derivado da lactona **48** e PhSeBr. O produto **158** ainda foi isolado com um rendimento pouco satisfatório (45%). Através de busca na literatura,⁸⁶ encontramos que o silil enol éter, derivado de **48**, leva à formação do produto de adição de fenilselenenil em rendimentos mais satisfatórios do que o enolato de lítio correspondente.

Então, o enol éter foi gerado *in situ* através do tratamento da lactona **48** a -78°C com hexametildissilazida de lítio (LiHMDS) seguido pela adição de TMSCl e elevação da temperatura até a ambiente. A mistura reacional foi resfriada novamente a -78°C e PhSeBr foi adicionado rapidamente. Purificação através de coluna cromatográfica empregando-se sílica gel forneceu uma mistura 3:1 (determinada por espectroscopia de ¹H-RMN) de **158a/b** em 67% de rendimento (Esquema 89).

⁸⁶ a) Chen, S. H.; Li, X.; Li, J.; Niu, C.; Carmichael, E.; Doyle, T. W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3449; b) Chu, C. K.; Babu, R.; Beach, J. W.; Ahn, S. K.; Huang, H.; Jeong, L. S.; Lee, S. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1418; c) Beach, J. W.; Kim, O. H.; Jeong, L. S.; Nampalli, S.; Islam, Q.; Ahn, S. K.; Babu, R.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3887.

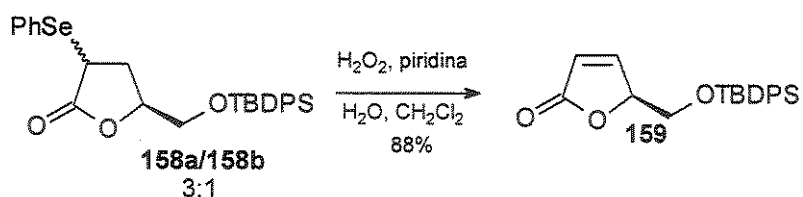


O diastereoisômero majoritário foi isolado e caracterizado por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV e rotação óptica, comparando-se com os valores descritos na literatura.^{86a,c} Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN estão listados na Tabela XLI.

Tabela XLI: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN de **158a**.

H		C	
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)		^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , ppm)	
<i>t</i> Bu	1,02 (s, 9H)	Co (<i>t</i> Bu)	19,3
4	2,30 (ddd, $J=5,4$; 7,3; 13,8 Hz, 1H)	CH ₃ (<i>t</i> Bu)	27,0
	2,70 (ddd, $J=6,3$; 9,3; 13,8 Hz, 1H)	CH ₂ (4)	32,5
6	3,61 (dd, $J=3,2$; 11,5 Hz, 1H)	CH (3)	37,3
	3,84 (dd, $J=3,2$; 11,5 Hz, 1H)	CH ₂ (6)	65,0
3	4,10 (dd, $J=5,4$; 9,3 Hz, 1H)	CH (5)	78,8
5	4,34-4,38 (m, 1H)	Ar	127,2; 128,0; 129,1; 129,5;
Ar	7,31-7,45 (m, 10H)		130,1; 132,5; 132,9; 135,6;
	7,60-7,71 (m, 5H)		135,7; 135,8
		Co	176,1

Eliminação oxidativa da mistura de selenetos **158a/b** na presença de H_2O_2 gerou a lactona α,β -insaturada **159** em 88% de rendimento (Esquema 90), após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel.



Esquema 90

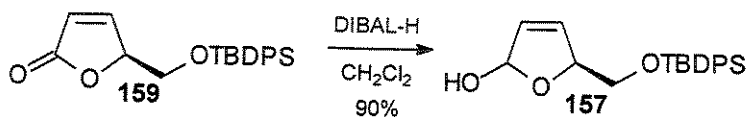
O produto foi caracterizado por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV, rotação óptica e EMAR. No espectro de IV foi observada a banda característica de carbonila em 1755 cm^{-1} e a banda de olefina em 1603 cm^{-1} . Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN estão listados na Tabela XLII.

Tabela XLII: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN de **159**.

159

H	^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm)
<i>t</i> Bu	1,04 (s, 9H)	Co (<i>t</i> Bu)	19,2
6	3,87 (dd, $J=5,1$; 10,7 Hz, 1H)	CH_3 (<i>t</i> Bu)	26,7
	3,91 (dd, $J=4,4$; 10,7 Hz, 1H)	CH_2 (6)	63,3
5	5,07-5,08 (m, 1H)	CH (5)	83,2
3	6,18 (dd, $J=1,9$; 5,9 Hz, 1H)	CH (3)	122,7
4, Ar	7,37-7,48 (m, 7H)	CH (Ar)	127,8; 130,0; 132,5
Ar	7,61-7,67 (m, 4H)	Co (Ar)	132,6
		CH (Ar)	135,6
		CH (4)	154,0
		Co (2)	172,0

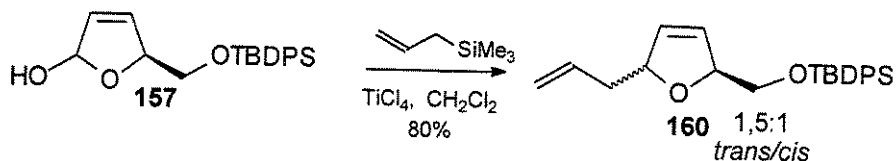
Redução de **159** com DIBAL-H formou o lactol **157** em 90% de rendimento como uma mistura de epímeros em C-2 (Esquema 91).



Esquema 91

A reação é limpa, porém o lactol se decompõe facilmente durante o processo de purificação, sendo necessário o seu emprego na etapa seguinte imediatamente após a sua formação. A identificação foi feita por espectroscopia de IV, observando-se o aparecimento da banda de absorção em 3419 cm^{-1} , referente a ligação O-H e o desaparecimento da banda de carbonila em 1755 cm^{-1} da lactona **159**.

Acoplamento entre o lactol **157** e aliltrimetilsilano (2 equiv.), mediado por TiCl_4 (3 equiv.) gerou **160** em 80% de rendimento como uma mistura de diastereoisômeros de razão 1,5:1, determinada por ^1H -RMN (Esquema 92).



Esquema 92

A mistura foi caracterizada por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV e EMAR. No espectro de IV foi observado o desaparecimento da banda referente a hidroxila do lactol e a presença da banda característica de olefina em 1641 cm^{-1} . Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN estão listados na Tabela XLIII.

A estereoquímica relativa do diastereoisômero majoritário da mistura **160** foi determinada como sendo *trans* através de comparação por CG/MS (Figura 32) do diastereoisômero majoritário obtido após desproteção do grupo -OTBDPS e hidrogenação das insaturações da mistura **160** com o diastereoisômero majoritário obtido após hidrogenação de uma mistura 2:1 de **68trans/68cis**, obtida anteriormente (Esquema 93).

Tabela XLIII: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN de **160**.

160 1,5:1 *trans/cis*

H	^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm)
tBu	1,07 (1,08) (s, 9H)	Co (tBu)	19,2
3	2,32-2,44 (m, 2H)	CH_3 (tBu)	26,8 (26,5)
8	3,62-3,69 (m, 2H)	CH_2	40,6 (41,4)
4	4,85-5,00 (m, 1H)	CH_2	66,0 (67,1)
1	5,01-5,20 (m, 2H)	CH	85,6 (85,8)
7,2,5	5,74-5,98 (m, 3H)	CH	86,5 (86,8)
Ar,6	7,36-7,46 (m, 7H)	$\text{CH}_2=$	117,1
Ar	7,68-7,75 (m, 4H)	CH	127,6; 128,2; 129,6;
		CH	130,7; 134,8; 135,6
		Co Ar	133,6

Valores entre parênteses se referem aos deslocamentos químicos do diastereoisômero minoritário.

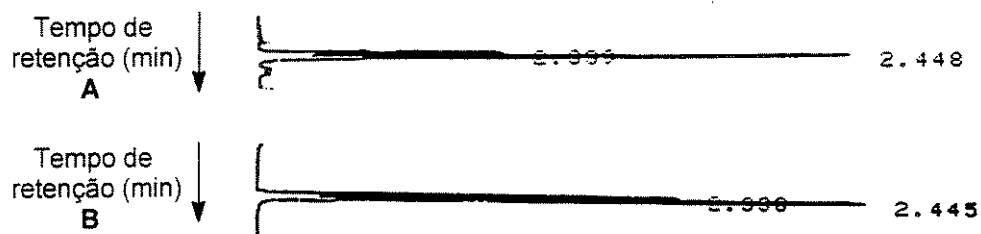
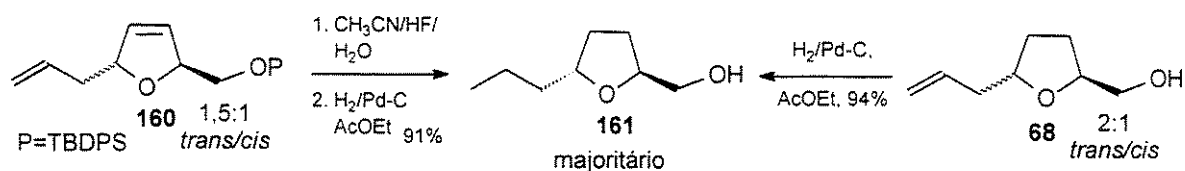
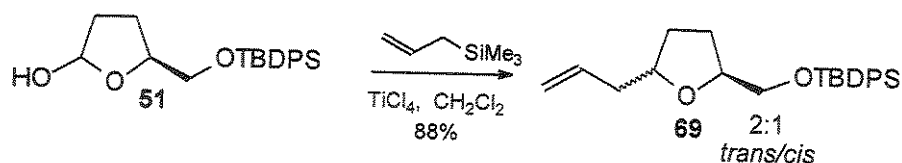


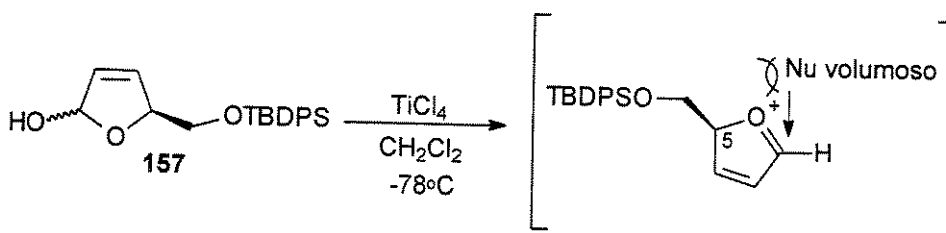
Figura 32: A- Separação por CG da mistura 2:1 **161trans/161cis** obtido a partir de **68** e B- separação por CG da mistura 1,5:1 **161trans/161cis** obtido a partir de **160**. Condições de análise: coluna HP-5; $T_{\text{det}}=280^\circ\text{C}$; $T_{\text{inj}}=250^\circ\text{C}$; $T_{\text{f}}=100^\circ\text{C}$; $t_{\text{i}}=1\text{min}$; 10°C/min ; $T_{\text{f}}=200^\circ\text{C}$; $t_{\text{f}}=3\text{min}$.

A preferência pela adição *trans* de aliltrimetilsilano ao íon oxocarbênio derivado do lactol **157** está de acordo com os resultados observados anteriormente, quando o lactol **51** foi empregado (Esquema 94).



Esquema 94

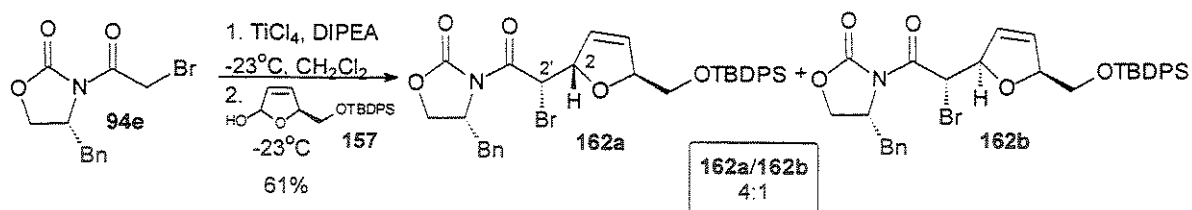
O pequeno decréscimo da seletividade pode ser atribuído a uma maior planaridade do íon oxocarbênio insaturado, quando comparado com seu correspondente saturado. O substituinte em C-5 fica posicionado ainda mais distante do carbono eletrofílico e interações estéricas efetivas devem ocorrer somente quando o nucleófilo possui seu carbono reativo substituído (Esquema 95).



Esquema 95

A possibilidade de acoplar o alilsilano na posição C-2 do íon oxocarbênio insaturado derivado de **157** nos encorajou a realizar um segundo teste, o acoplamento deste íon oxocarbênio com o enolato de titânio derivado da oxazolidinona bromoacetilada **94e**.

O enolato de titânio da oxazolidinona **94e** foi gerado à -23°C após adição de TiCl_4 e DIPEA. O acoplamento com lactol **157**, através do íon oxocarbênio, ocorreu também à -23°C, gerando uma mistura 4:1 de **162a** e **162b** em 61% de rendimento (Esquema 96). A proporção de diastereoisômeros foi determinada por espectroscopia de ^1H -RMN integrando-se os sinais do H-2' (Figura 33).



Esquema 96

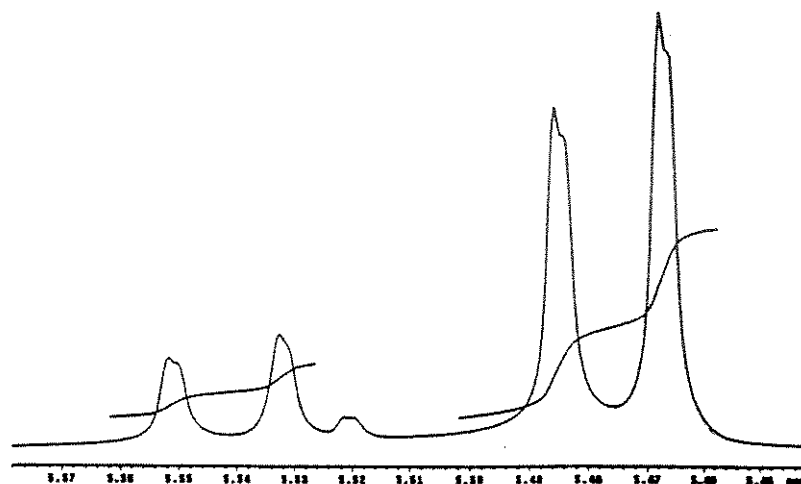


Figura 33: Sinais de H-2' no espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ) que determina a proporção dos diastereoisômeros **162a/162b** como 4:1.

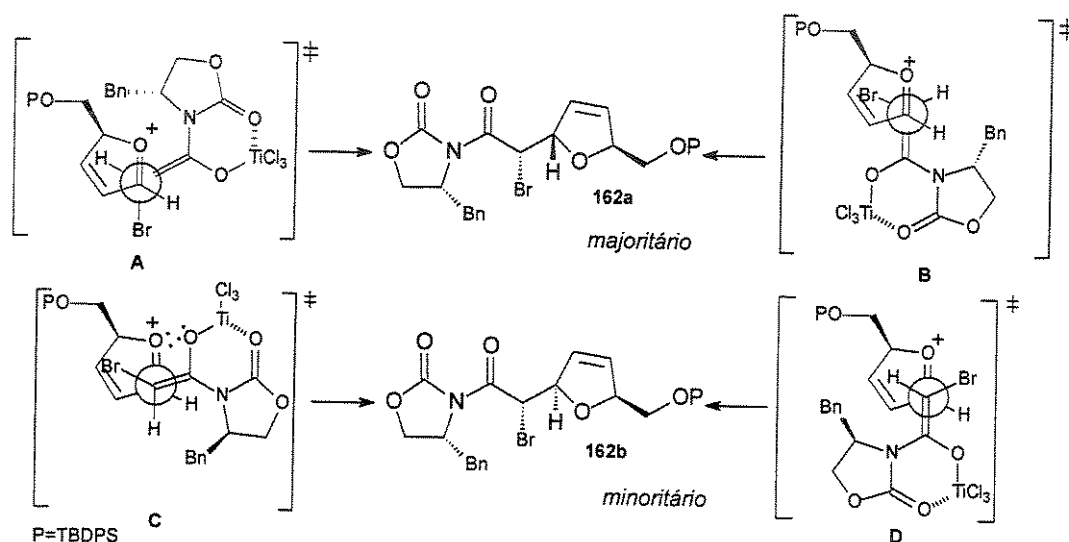
Os diastereoisômeros não foram separados e a mistura foi caracterizada por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN e IV. No espectro de IV foram observadas as duas bandas de carbonila em 1782 e 1705 cm^{-1} . Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN estão disponíveis na parte experimental. A estereoquímica destes adutos não foi determinada, apenas sugerida por analogia aos resultados obtidos anteriormente.

A formação de somente dois dos quatro possíveis diastereoisômeros pode ser atribuída ao controle facial do enolato promovido pelo substituinte quiral da oxazolidinona. O grupo benzil bloqueia a face *Re* do enolato, deixando somente sua face *Si* disponível para aproximação ao íon oxocarbênio (Esquema 97).

A menor seletividade observada para o acoplamento entre o enolato de titânio da oxazolidinona bromoacetilada **94e** e o íon oxocarbênio derivado do lactol

157 (4:1), quando comparamos com o íon oxocarbênio derivado do lactol **51** (10:1), pode ser resultado da maior planaridade do íon oxocarbênio insaturado. Interações estéricas entre o enolato de titânio e o grupo $-\text{CH}_2\text{OTBDPS}$ durante as aproximações sinclinal (**A**, Esquema 97) e antiperiplanar (**B**, Esquema 97) são minimizadas, favorecendo as aproximações **C** e **D** e diminuindo a seletividade.

Os resultados dos testes realizados envolvendo o íon oxocarbênio derivado do lactol **157** nos encorajou a iniciar a síntese da (+)-furanomicina. Embora um pequeno decréscimo na seletividade dos acoplamentos envolvendo o íon oxocarbênio α,β -insaturado seria esperado, a aproximação do nucleófilo *trans* ao substituinte em C-5 do íon oxocarbênio ainda era favorecido.



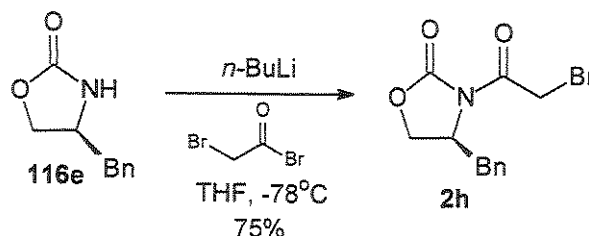
Esquema 97

2.2 Estudos Visando a Síntese da (+)-Furanomicina

Primeiramente preparamos a oxazolidinona bromoacetilada quiral **2h** de acordo com o procedimento descrito na literatura.⁸⁸ A oxazolidinona **116e** foi tratada com *n*-BuLi e brometo de bromo acetila à -78°C (Esquema 98). O produto foi obtido em 75% de rendimento após purificação através de coluna

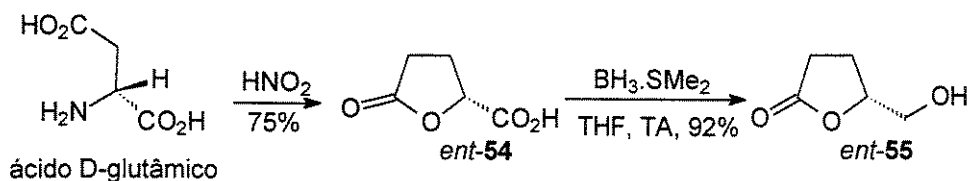
⁸⁸ a) Pridgen, L. N.; Abdel-Magid, A.; F.; Lantos, I.; Shilcrat, S.; Eggleston, D. S.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5107; b) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151.

cromatografica. A oxazolidinona **2h** foi caracterizada por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV e rotação óptica, comparando-se com os valores descritos na literatura.^{88b}



Esquema 98

Para preparar o lactol **154**, partimos do ácido glutâmico não natural e empregamos as mesmas etapas utilizadas para a síntese do lactol **51** (Esquema 99). A (*R*)- γ -hidroximetil- γ -butirolactona (*ent*-**54**) foi preparada a partir do ácido D-glutâmico, em 75% de rendimento. Devido a sua alta polaridade, o produto foi caracterizado somente por espectroscopia de IV, PF e rotação óptica, comparando-se com os dados obtidos anteriormente para seu enantiômero.

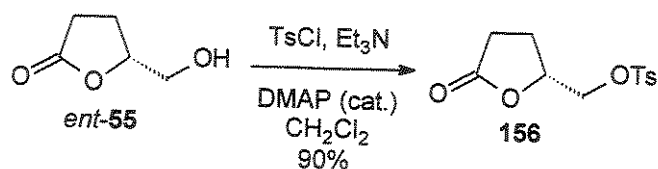


Esquema 99

Redução seletiva do grupo carboxila da lactona *ent*-**54** com $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ forneceu a (*R*)- γ -hidroximetil- γ -butirolactona (*ent*-**55**) em 83% de rendimento. O produto foi purificado por cromatografia em coluna empregando-se sílica gel, e caracterizado por espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -RMN, IV e rotação óptica, comparando-se com os valores obtidos anteriormente para seu enantiômero.

A lactona *ent*-**55** foi tosilada na presença de TsCl , Et_3N e DMAP catalítico em 90% de rendimento (Esquema 100). O produto foi purificado por cromatografia em coluna empregando-se sílica gel, e caracterizado por espectroscopia de ^1H - e

^{13}C -RMN, IV e rotação óptica, comparando-se com os valores descritos na literatura.⁸⁹ Os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN estão listados na Tabela XLIV.



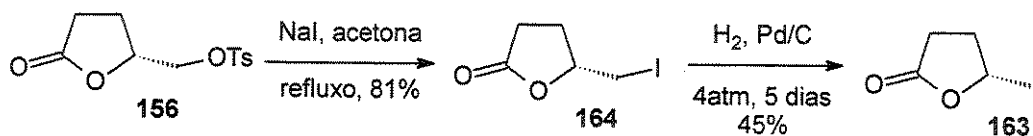
Esquema 100

Tabela XLIV: Dados de ^1H - e ^{13}C -RMN de **156**.

H		C	
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)		^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm)	
4	2,04-2,19 (m, 1H)	CH_3 (Ts)	21,6
	2,28-2,43 (m, 1H)	CH_2 (4)	23,4
Me (Ts)	2,46 (s, 3H)	CH_2 (3)	27,8
3	2,50-2,66 (m, 2H)	CH_2 (6)	69,9
6	4,13 (dd, $J=11,0$; 4,0 Hz, 1H)	CH (5)	76,7
	4,19 (dd, $J=11,0$; 3,3 Hz, 1H)	CH (Ar)	127,9; 130,0
5	4,66-4,73 (m, 1H)	Co (Ar)	132,1; 145,5
Ar	7,37 (d, $J=8,4$ Hz, 2H)	Co	176,0
	7,78 (d, $J=8,4$ Hz, 2H)		

O tosilato **156** foi convertido no iodeto **164**, em 81% de rendimento (Esquema 101), através do tratamento com NaI em acetona, sob refluxo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna empregando-se sílica gel, e caracterizado por espectroscopia de ^1H -RMN e IV, comparando-se com os valores descritos na literatura.⁸⁸

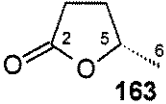
⁸⁹ a) Mori, K. *Tetrahedron* **1975**, 31, 3011; b) Ho, P. T.; Davies, N. *Synthesis* **1983**, 462.



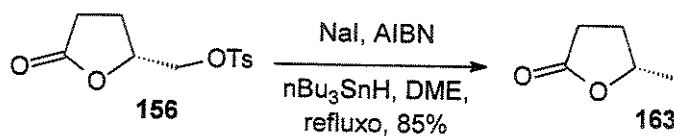
Hidrogenólise do iodeto **164** à 4 atm de pressão de H_2 , catalisada por Pd/C, forneceu após 5 dias de reação a lactona **163** em 45% de rendimento (Esquema 101). O produto foi purificado por cromatografia em coluna empregando-se sílica gel, e foi caracterizado por espectroscopia de 1H - e ^{13}C -RMN, IV e rotação óptica, comparando-se com os valores descritos na literatura.⁸⁹

Pelo espectro de IV observamos a presença da banda de carbonila em 1772 cm^{-1} . Os dados de 1H - e ^{13}C -RMN estão listados na Tabela XLV.

Tabela XLV: Dados de 1H - e ^{13}C -RMN de **163**.

			
H	1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, ppm)	C	^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$, ppm)
6	1,39 (d, $J=6,3\text{ Hz}$, 3H)	CH ₃	21,0
4	1,74-1,90 (m, 2H)	CH ₂ (4)	29,0
		CH ₂ (3)	29,6
3	2,53 (t, $J=7,7\text{ Hz}$, 2H)	CH (5)	77,4
5	4,56-4,70 (m, 1H)	Co	177,2

Uma alternativa interessante para obtenção da lactona **163** seria a redução radicalar do iodeto **164** gerado *in situ* a partir do tosilato **156**. Tratamento do tosilato **156** com NaI, AIBN, nBu_3SnH , sob refluxo de DME forneceu após 2h a lactona **163** em 85% de rendimento (Esquema 102). O produto foi purificado através de cromatografia em coluna, empregando-se sílica gel e cuidadosamente submetido a vácuo para remoção do solvente.



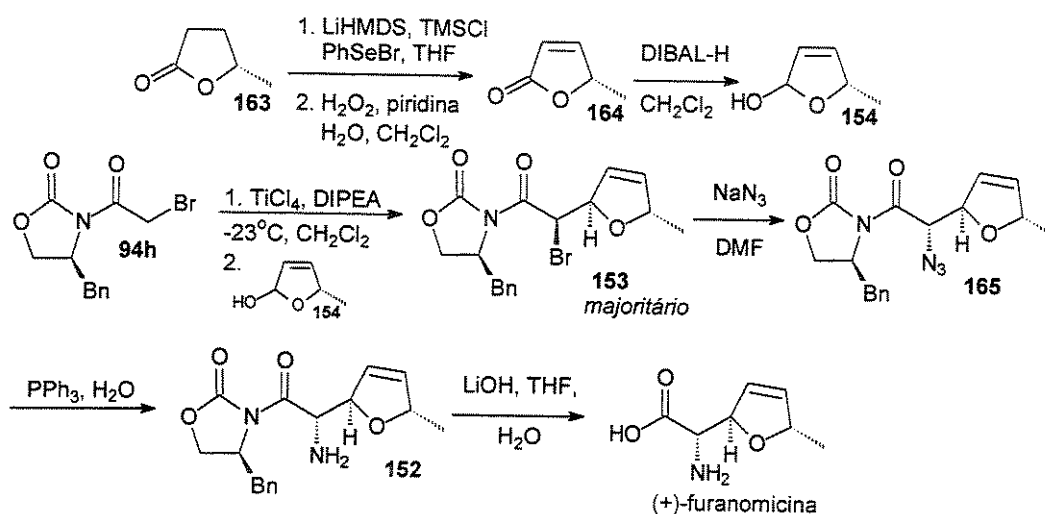
Esquema 102

Este procedimento foi potencialmente importante porque a lactona **163** foi obtida a partir do tosilado **156** em apenas uma etapa e duas horas de reação.

2.3 Proposta para Finalização da Síntese da (+)-Furanomicina

A síntese da (+)-furanomicina poderia ser concluída empregando-se as etapas descritas no Esquema 103.

Adição de seleneto à lactona **163**, seguida de redução deve formar a lactona insaturada **164**. O lactol **154** seria obtido após redução de **164** com DIBAL-H. Acoplamento do enolato de titânio derivado da oxazolidinona **94h**, com o lactol **154** deve gerar o aduto **153** como produto majoritário. Substituição do brometo por azida, deve formar o intermediário **165**, já com todos os centros estereogênicos da (+)-furanomicina corretos. Finalmente, redução do grupo azida e remoção do auxiliar quiral levaria à (+)-furanomicina.



Esquema 103

3. Conclusão

1. Foi possível obter a lactona α - β -insaturada **159** em 60% de rendimento, através da adição de PhSeBr ao silil enoleter gerado *in situ*, seguida de oxidação do seleneto com H₂O₂, piridina.
2. A reatividade do íon oxocarbênio foi estudada através do acoplamento entre aliltrimetilsilano e o lactol α - β -insaturado **157**, na presença de TiCl₄. O produto de adição do alilsilano em C-2 do lactol foi obtido em 80% de rendimento como uma mistura de diastereoisômeros 1,5:1 em favor do produto *trans*. A viabilidade de realizar este acoplamento seria um primeiro indício de que o lactol **154** seria reativo frente ao enolato de titânio derivado de **94h**.
3. O acoplamento entre o enolato de titânio derivado da oxazolidinona **94e** e o lactol **157** formou uma mistura de apenas dois dos quatro possíveis diastereoisômeros (**162a** e **162b**), com uma seletividade de 4:1 em 61% de rendimento. A estereoquímica dos diastereoisômeros foi apenas sugerida por analogia aos resultados obtidos anteriormente.
4. Quando comparamos as seletividades obtidas para a adição de nucleófilos aos íons oxocarbênio derivados do lactol α - β -insaturado **157** e o insaturado **51**, observamos um pequeno decréscimo na seletividade em favor do isômero *trans*. Esta característica pode ser atribuída a uma maior planaridade do íon oxocarbênio insaturado, o substituinte em C-5 deve ficar posicionado ainda mais distante do carbono eletrofílico. Interações estéricas com o nucleófilo devem ocorrer mais efetivamente quando o íon oxocarbênio é saturado.
5. A lactona *ent*-**54** foi obtida a partir do ácido glutâmico não natural em 75% de rendimento e total retenção de configuração.

6. A desoxigenação do tosilado **156** foi possível através da redução radicalar do iodeto **164** gerado *in situ* em 85% de rendimento.

7. Os estudos de reatividade viabilizaram a possibilidade de sintetizar o antibiótico (+)-furanomicina através da metodologia por nós desenvolvida. A síntese já está encaminhada até a formação da lactona **163**.

Capítulo 6

Conclusão Geral

Conclusão Geral

1. A reação de adição de nucleófilos a íons oxocarbênio 5-substituídos, gerados *in situ* pela adição de um ácido de Lewis, foi investigada. Boas seletividades foram observadas em favor do isômero *trans* somente quando o nucleófilo possui substituintes no carbono nucleofílico. O substituinte em C-5 do íon oxocarbênio está distante do centro reativo e contribui pouco para que ocorra uma estereodiferenciação facial satisfatória.
2. A adição de reagentes organometálicos à lactona **48**, seguida de redução do hemiacetal, gerou anéis tetraidrofurânicos 2,5-*cis*-dissubstituídos em bons rendimentos e seletividades variando de moderadas a excelentes. As seletividades observadas em favor do diastereoisômero *cis* se mostraram dependentes do volume estérico do grupo ligado ao carbono eletrifílico do íon oxocarbênio.
3. Adição de aliltrimetilsilano ao íon oxocarbênio derivado dos hemiacetais **84a-c** levou a formação de centros quaternários somente quando o grupo ligado ao carbono eletrifílico do íon oxocarbênio não era fenila. As seletividades observadas variaram de baixas a moderadas.
4. A alilação intramolecular do lactol **74** com TiCl_4 , sob alta diluição, gerou o anel tetraidrofurânico 2,5-*cis*-dissubstituído em 77% de rendimento e razão diastereoisomérica de 6:1 em favor do isômero *cis*. Este procedimento se mostrou uma eficiente metodologia para a obtenção de anéis tetraidrofuranos 2,5-*cis*-dissubstituídos.
5. Foi possível realizar o acoplamento entre enolatos de titânio derivados de oxazolidinonas *N*-aciladas e o lactol **51**. Quando a oxazolidinona possui configuração *R*, forma uma par casado com o lactol **51** e quando a oxazolidinona

possui configuração *S*, forma uma par não-casado com o lactol **51**. A seletividade da reação depende do volume do substituinte do carbono nucleofílico do enolato de titânio, quando não há substituinte ($R=H$, **94d**) uma pequena seletividade foi observada em relação ao isômero *trans*, quando o substituinte é mais volumoso ($R=Me$, **94c** ou $R=Br$, **94e**) a seletividade em favor ao isômero *trans* é mais favorecida (8-10:1). O modelo de estado de transição para a formação dos produtos deve ser aberto (não coordenado). O acoplamento entre a oxazolidinona aquiral **94a** e o lactol **51** levou a formação dos 4 possíveis diastereoisômeros, sendo que os produtos majoritários são provenientes de uma aproximação *trans* ao substituinte em C-5 do íon oxocarbênio, não ocorrendo diferenciação facial do enolato. Porém, quando empregamos as oxazolidinonas quirais **94b-g**, observamos uma mistura de apenas 2 diastereoisômeros, sendo majoritários aqueles provenientes de uma aproximação do enolato *trans* ao substituinte em C-5 do íon oxocarbênio e o minoritário de uma aproximação *cis*. Em todos os casos a diferenciação da face do enolato foi direcionada pelo centro estereogênico do auxiliar quiral. Interações repulsivas entre pares de elétrons não-ligantes são aspectos desfavoráveis para o estado de transição.

6. Foi possível promover a substituição do átomo de bromo de **122a** por azida. Este procedimento mostrou a importância do acoplamento empregando a oxazolidinona bromoacetilada **94e** na síntese de α -amino ácidos com a subunidade tetraidrofurano.

Capítulo 7
Parte Experimental

1. Parte Experimental

1.1 Preparação dos Reagentes e Aparelhos Utilizados

As reações envolvendo organolítio, DIBAL-H, $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$, $t\text{BuLi}$, $n\text{BuLi}$, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, TiCl_4 , TiF_4 e SnCl_4 foram realizadas sob atmosfera de argônio, em balão previamente flambado. Éter etílico, tetraidrofurano (THF) e tolueno foram tratados com sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Diclorometano, diisopropiletilamina e trietilamina foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Brometo de bromo acetila, cloreto de acetila, cloreto de fenil acetila, cloreto de propionila, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ e TiCl_4 foram destilados imediatamente antes do uso. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e usados sem purificação prévia.

As colunas cromatográficas foram feitas em sílica gel Aldrich (70-230 mesh e 230-400 mesh).

Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN foram realizados em aparelhos Bruker AW-80, Varian Gemini 300, Bruker AC 300/P e Varian Inova 500. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm, tendo tetrametilsilano (^1H -RMN) e clorofórmio ou clorofórmio deuterado (^{13}C -RMN) como padrão interno. Os espectros de hidrogênio são tabulados na ordem: multiplicidade (s, singlete; d, dubleto; t, tripleto; dd, duplo dubleto; dt, duplo tripleto; q, quarteto; m, multiplete; ddd, duplo duplo dubleto; quint, quinteto; sl, sinal largo; dm, duplo multiplete), constante de acoplamento em Hz e número de prótons. Os espectros de ^{13}C -RMN estão expressos de acordo com a convenção: Co (carbono quaternário, determinados pela subtração do espectro de ^{13}C -RMN desacoplado), CH (carbono metínico), CH_2 (carbono metilênico) e CH_3 (carbono metílico).

Os espectros de infravermelho foram registrados em aparelho Nicolet Impact 410, com as frequência de absorção sendo expressa em cm^{-1} , utilizando-se pastilhas de KBr ou janelas de NaCl.

Os valores de rotação óptica específica foram medidos a 25°C em um polarímetro Polarmat A (Carl Zeiss) a 546nm (lâmpada de mercúrio) e

corrigidos a 589nm (raia D do sódio). Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Electrothermal-9100, com um termômetro não aferido.

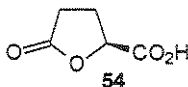
As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP 5890 A, utilizando-se coluna HP-5 (5% PhMe silicone), com comprimento de 30m, diâmetro externo de 0,53mm e diâmetro interno de 1,3 μ m. Tendo nitrogênio como gás de arraste e detector de ionização de chama.

As análises de espectrometria de massas de baixa resolução foram realizadas um espectrômetro de massas acoplado a um cromatógrafo gasoso modelo HP 5988A, empregando a técnica de impacto eletrônico com feixe de elétrons com 70eV para ionização.

As análises de espectrometria de massas de alta resolução foram realizadas um espectrômetro de massas modelo VG Autospec, empregando a técnica de impacto eletrônico eletrônico com feixe de elétrons com 70eV para ionização.

1.2 Preparação das Lactonas 46-48 e dos lactóis 49-51

(S)-(+)- γ -Carboxil- γ -butirolactona (**54**)



A uma solução de 5,00g (34,0mmol) de ácido (S)-glutâmico em 50mL de água destilada, sob agitação magnética e t.a., foram adicionados 3,05g (44,2mmol) de NaNO_2 . O banho foi resfriado à 0°C e 22,1mL (44,2mmol) de HCl 2M foram adicionados gota-a-gota durante 1h. A mistura foi agitada à t.a. durante a noite. A água foi evaporada sob vácuo a uma temperatura $<40^\circ\text{C}$. O resíduo foi diluído com 20mL de acetona quente e filtrado em funil de vidro sinterizado. A solução orgânica foi seca sob MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (acetona: CH_2Cl_2 1:1) fornecendo 3,80g (29,2mmol) da lactona **54**, como um sólido amarelo claro, em 86% de rendimento.

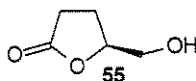
IV (KBr) 3487-2939, 1760, 1178 cm^{-1} .

PF $69-71^\circ\text{C}$, PF lit.:⁴³ $71-73^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{546}^{20} +17,5$ (c 2,0; EtOH); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +14,9$ (c 2,0; EtOH) (corrigido).

lit.:⁴³ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +15,6$ (c 2,0; EtOH).

(+)-(5S)-(Hidroximetil)-tetraidro-furan-2-ona (**55**)



A uma solução de 2,61g (20,1mmol) de **54** em 18,0mL de THF seco sob atmosfera inerte, t.a. e agitação magnética, foram adicionados 2,3mL (24,1mmol) de $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$, gota-a-gota, durante 40min. A mistura foi agitada durante 2h à t.a. e foram adicionados 10mL de metanol vagarosamente. A mistura de solventes foi destilada e o resíduo foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (AcOEt) fornecendo 1,94g (16,7mmol) do álcool **55** como um óleo incolor, em 83% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,17-2,34 (m, 2H); 2,49-2,70 (m, 2H); 2,87 (sl, 1H); 3,66 (dd, $J=12,5$; 5,0 Hz, 1H); 3,91 (dd, $J=12,5$; 3,0 Hz, 1H); 4,65 (m, 1H).

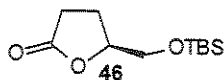
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 22,9; 28,4; 64,0; 80,8; 178,2.

IV (filme) 3401, 1770, 1190 cm^{-1} .

$[\alpha]_{546} +37,6$ (c 2,9; EtOH); $[\alpha]_D +32,0$ (c 2,9; EtOH) (corrigido).

lit.:⁴³ $[\alpha]_D +31,3$ (c 2,9; EtOH).

(+)-(5S)-(terc-Butil-dimetilsililoxi-metil)-tetraidro-furan-2-ona (46)



A uma solução de 2,29g (19,7mmol) do álcool **55** em 30mL CH_2Cl_2 , à t.a. agitação magnética e atmosfera inerte, foram adicionados 2,30mL (23,6mmol) de trietilamina, DMAP (10mol %) e 3,56g (23,6mmol) de TBSCl. A reação foi agitada à t.a. durante 1h e diluída com 40mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com NH_4Cl (sat.) (10mL), salmoura (10mL) e seca sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (30% EtOAc/hexano), fornecendo 3,94g (17,1mmol) do derivado sililado **46** em 87% de rendimento, como um óleo incolor.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,06 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 2,13-2,33 (m, 2H); 2,40-2,67 (m, 2H); 3,68 (dd, $J=11,0$; 3,0 Hz, 1H); 3,86 (dd, $J=11,0$; 3,0Hz, 1H); 4,55-4,61 (m, 1H).

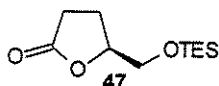
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3) δ -5,8 (2C); 18,0; 23,3; 25,5 (3C); 28,3; 64,8; 80,0; 178,0.

IV (filme) 1778 cm^{-1} .

$[\alpha]_{546} +12,9$ (c 0,5; CHCl_3); $[\alpha]_D +11,0$ (c 0,5; CHCl_3) (corrigido).

lit.⁴⁵ (isômero R): $[\alpha]_D -11,3$ (c 0,5; CHCl_3).

(5S)-(Trietilsililoxi-metil)-tetraidro-furan-2-ona (47)



A uma solução de 0,421g (3,63mmol) do álcool **55** em 6mL CH_2Cl_2 , à t.a. agitação magnética e atmosfera inerte, foram adicionados 0,606mL (4,35mmol) de trietilamina, DMAP (10mol%) e 0,730mL (4,35mmol) de TESCl. A reação foi agitada à t.a. durante 1h e diluída com 10mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com NH_4Cl (sat.) (4mL), salmoura (4mL) e seca sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto purificado por

cromatografia em sílica gel (25% EtOAc/hexano v/v), fornecendo 0,795g (3,45mmol) do derivado sililado **47** em 95% de rendimento, como um óleo incolor.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,61 (q, *J*=8,0 Hz, 6H); 0,96 (t, *J*=8,0 Hz, 9H); 2,14-2,21 (m, 1H); 2,24-2,30 (m, 1H); 2,46 (ddd, *J*=17,6; 10,3; 6,3 Hz, 1H); 2,60 (ddd, *J*=17,6; 10,3; 7,3 Hz, 1H); 3,69 (dd, *J*=11,2; 3,4 Hz, 1H); 3,85 (dd, *J*=11,2; 3,4 Hz, 1H); 4,56-4,60 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 4,3; 6,6; 23,6; 28,5; 64,6; 80,1; 177,5.

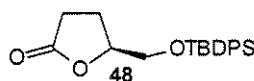
IV (filme) 1780 cm⁻¹.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 201 (100%, [M]⁺).

EMAR (IE) calculado para C₉H₁₇O₃Si [M]⁺ 201,09470; encontrado 201,09532.

[α]₅₄₆ +18,2 (c 2,2; CH₂Cl₂); [α]_D +15,5 (c 2,2; CH₂Cl₂) (corrigido).

(+)-(5*S*)-(terc-Butil-difenilsililoxi-metil)-tetraidro-furan-2-ona (48**)**



A uma solução de 0,45g (3,91mmol) do álcool **55** em 8mL CH₂Cl₂, à t.a., atmosfera inerte e agitação magnética, foram adicionados 0,65mL (4,69mmol) de trietilamina, DMAP (10mol %) e 1,29g (4,69mmol) de TBDPSCI. A reação foi agitada à t.a. durante 1h ediluída com 30mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com NH₄Cl (sat.) (5mL), salmoura (5mL) e seca sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (30% EtOAc/hexano), fornecendo 1,26g (3,55mmol) do derivado sililado **48** em 91% de rendimento, como um sólido branco.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (s, 9H); 2,19-2,31 (m, 2H); 2,45-2,71 (m, 2H); 3,68 (dd, *J*=11,3; 3,3 Hz, 1H); 3,88 (dd, *J*=11,3; 3,3 Hz, 1H); 4,58-4,63 (m, 1H); 7,37-7,47 (m, 6H); ; 7,37-7,47 (m, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 18,9; 23,4; 26,5 (3C); 28,3; 65,4; 79,9; 128,0; 130,1; 132,7; 135,8; 177,8.

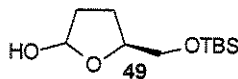
IV (filme) 1770, 1112cm⁻¹.

PF 74-76°C; **PF** lit.:⁴⁶ 75-77°C.

[α]₅₄₆ +39,5 (c 1,09; EtOH); [α]_D +33,6 (c 1,09; EtOH) (corrigido).

lit.:⁴⁶ [α]_D +35,5 (c 1,09; EtOH).

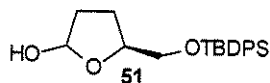
(5*S*)-(terc-Butil-dimetilsililoxi-metil)-tetraidro-furan-2-ol (49)



A uma solução de 0,10g (0,43mmol) da lactona **46** em 0,87mL de tolueno seco sob atmosfera inerte, agitação magnética e à -78°C, foram adicionados gota-a-gota 0,87mL (0,87mmol) de DIBAL 1M em hexano. A mistura foi agitada durante 2h à -78°C e a reação foi interrompida pela adição de 1,74mL de AcOEt. A mistura foi aquecida gradualmente à t.a. e foram adicionados gota-a-gota 1,74mL de solução aquosa saturada do sal de Rochelle (tartarato de sódio e potássio). A mistura foi agitada à t.a. durante 2h e diluída com 20mL de Et₂O. A fase aquosa foi extraída com 3 x 5mL de Et₂O. A fase orgânica foi lavada com salmoura (5mL) e seca sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida fornecendo 0,090g (0,39mmol) do lactol **49** em 90% de rendimento, como um óleo incolor. O lactol foi empregado na próxima etapa sem purificação.

IV (filme) 3421, 1115 cm⁻¹.

(5*S*)-(terc-Butil-difenilsililoxi-metil)-tetraidro-furan-2-ol (51)



A uma solução de 0,139g (0,39mmol) da lactona **48** em 0,80mL de tolueno seco, sob atmosfera inerte, agitação magnética e à -78°C, foram adicionados gota-a-gota 0,78mL (0,78mmol) de DIBAL 1M em hexano. A mistura foi agitada durante 2h à -78°C e a reação foi interrompida pela adição de 1,56mL de AcOEt. A mistura foi aquecida gradualmente à t.a. e foram adicionados gota-a-gota 1,56mL de solução aquosa saturada do sal de Rochelle. A mistura foi agitada à t.a. durante 2h e diluída com 20mL de Et₂O. A fase aquosa foi extraída com 3 x 5mL de Et₂O. A fase orgânica foi lavada com salmoura (5mL) e seca sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida fornecendo 0,139g (0,38mmol) do lactol **51**, como uma mistura anomérica 2:1, em 99% de rendimento, como um óleo incolor. O lactol foi empregado na próxima etapa sem purificação.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,05 e 1,08 (s, 9H); 1,72-2,12 (m, 5H); 3,55-3,90 (m, 2H); 4,10-4,40 (m, 1H); 5,26-5,60 (m, 1H); 7,20-7,45 (m, 6H); 7,66-7,70 (m, 4H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19,0; 25,3 (23,6); 26,6; 31,8 (34,6); 66,0 (66,2); 78,6 (80,2); 100,8 (98,6); 127,8 (128,0); 129,8 (130,1); 135,8 (133,9); 135,9 (136,0).

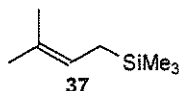
IV (filme) 3415, 1112 cm^{-1} .

EM (IE) m/z 199 (100%, $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OSi}]^+$), 299 (15%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$).

EMAR (IE) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 299,11035; encontrado 299,11038.

1.3 Preparação dos Aliisilanos

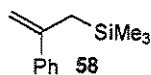
Trimetil-(3-metil-2-butenil)-silano (**37**)⁴⁸



A uma suspensão de 0,95g (39,17mmol) de Mg em 10mL de THF seco e um cristal de I_2 , à 0°C , sob atmosfera inerte e agitação magnética, foram adicionados 0,05mL (0,45mmol) de brometo de isoprenila. Quando o reagente de Grignard começou a se formar (a coloração do I_2 desapareceu), foi adicionada uma solução de 1,45mL (12,58mmol) de brometo de isoprenila e 1,57mL (12,40mmol) de TMSCl em 4mL de THF seco, gota-a-gota. A mistura foi agitada durante 30 min à 0°C e 15h à t.a.. A mistura foi filtrada, resfriada à -20°C e foram adicionados 10mL de solução saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas, a aquosa foi extraída com 3 x 5mL de Et_2O , a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre MgSO_4 e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo residual foi destilado à $132\text{-}136^\circ\text{C}$ fornecendo 0,83g (5,85mmol) do aliisilano **37** em 45% de rendimento, como um óleo incolor.

IV (filme) 1675, 1250, 865 cm^{-1} .

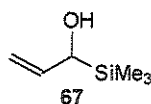
^1H -RMN (CCl_4 , 80 MHz) δ 0,0 (s, 9H); 1,4 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H); 1,7 (sl, 3H); 5,1 (m, 1H).

Trimetil-(2-fenil-2-propenil)-silano (58)⁵⁰

Uma suspensão homogênea de CeCl_3 anidro (7,39g ~30mmol) em 45mL de THF anidro, foi mantida sob agitação magnética, atmosfera inerte e t.a., enquanto o reagente de Grignard era preparado, da seguinte maneira: em um balão acoplado a um condensador de refluxo, foram colocados 750mg (30mmol) de Mg. O sistema foi flambado sob fluxo de argônio, e após resfriamento à t.a., I_2 foi adicionado, seguido de uma solução de TMSCH_2Cl (3,4mL, 3,68g, ~30mmol) em 12mL de THF seco. A mistura foi ativada em ultra-som e após 2,5-3,0h, teve início a formação, bastante exotérmica do reagente de Grignard (cinza claro). A solução de CeCl_3/THF foi resfriada à -78°C e a solução de Grignard foi transferida para a suspensão, permanecendo sob agitação durante 1h à -78°C . Então, foram adicionados gota-a-gota, 1,5g (~10mmol) de benzoato de etila e a mistura foi agitada durante 1h à -78°C e 15h à t.a.. A mistura foi resfriada à -20°C , foram adicionados 20mL de solução aquosa de HCl 5% e a mistura foi gradualmente aquecida à t.a., permanecendo a agitação por mais 1h nesta temperatura. A mistura foi filtrada e o filtrado extraído com 3 x 10mL de Et_2O . As fases foram combinadas, concentradas e o resíduo foi lavado com solução saturada de NaHCO_3 e NaCl, até neutralização. A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente evaporado. O óleo residual obtido foi submetido à reação seguinte sem purificação. O óleo residual foi dissolvido em 20mL de CH_2Cl_2 e 2g de sílica (60-120 mesh) foram adicionados. A suspensão foi mantida sob forte agitação durante 48h à t.a., a mistura foi filtrada e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (10% EtOAc /hexano), fornecendo 1,56g (8,2mmol) do alilssilano **58** em 82% de rendimento, como um óleo castanho.

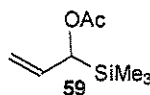
IV (filme) 3080, 1615, 1159, 876, 836 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4 , 80 MHz) δ 0,0 (s, 9H); 2,1 (s, 2H); 4,9 (sl, 1H); 5,2 (sl, 1H); 7,4 (m, 5H).

Trimetil-(1-hidroxi-2-propenil)-silano (67)⁵¹

A uma solução de 1,75mL (25,0mmol) de álcool alílico em 20mL de THF seco sob atmosfera inerte, agitação magnética e à -78°C, foram adicionados, gota-a-gota, 16,25mL (25,3mmol) de solução de *n*BuLi 1,55M em hexano. A mistura foi agitada durante 1h à -78°C e foram adicionados 3,0mL (25,3mmol) de TMSCl em 10mL de THF. A mistura foi agitada durante 1,5h à -78°C e tratada com 17,50mL (29,8mmol) de uma solução de *t*BuLi 1,7M em pentano. Após 2h, a temperatura foi gradualmente elevada à t.a. e foram adicionados 5mL de solução saturada de NH₄Cl. A mistura foi agitada durante 5min e diluída com 10mL de água e 10mL de Et₂O. As fases foram separadas, a aquosa foi extraída com 3 x 5mL de Et₂O, as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ e o solvente foi evaporado a pressão reduzida. Foram isolados 2,15g de produto bruto que foi acetilado sem purificação.

¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) δ 0,0 (s, 9H); 2,0 (s, 3H); 4,6-5,4 (m, 3H); 5,9 (m, 1H).

Trimetil-(1-acetoxi-2-propenil)-silano (59)⁵¹

A uma solução de 2,15g do alilssilano **67** em 15mL de CH₂Cl₂ anidro, sob atmosfera inerte e à 0°C, foram adicionados 1,97mL (24,8mmol) de trietilamina, 1,50mL (24,8mmol) de anidrido acético e DMAP (10mol %). A solução foi agitada durante 15 min à 0°C e 2h à t.a., diluída em CH₂Cl₂ (20mL), lavada com HCl 10% (7mL), NaHCO₃ (sat.) (7mL), salmoura (7mL) e seca sobre MgSO₄. Após remoção do solvente, o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (5% AcOEt/hexano), fornecendo 2,58g (15,0mmol) do alilssilano acetilado **59** em 60% de rendimento nas duas etapas, como um óleo incolor.

¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) δ 0,0 (s, 9H); 1,8 (s, 1H); 3,9 (m, 1H); 4,9 (m, 1H); 5,0 (m, 1H); 5,9 (m, 1H).

1.4 Método Geral para Adição de Nucleófilos a Íons Oxocarbênio

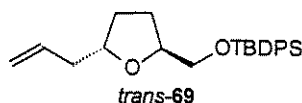
A uma solução 0,5M do lactol (1,0 equiv.) em CH_2Cl_2 seco sob atmosfera inerte, à -78°C e agitação magnética, foram adicionados 3,0 equiv. de ácido de Lewis, seguido de 2,0 equiv. do nucleófilo. A mistura foi agitada durante 3h na temperatura indicada na Tabela VIII e solução saturada de NaHCO_3 foi adicionada até a neutralização. As fases foram separadas e a aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre MgSO_4 e filtrada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel como indicado abaixo.

(2*S*, 5*S*)-2-Alil-5-(*tert*-butildifenilsiloxi-metil)-tetraidrofurano (*trans*-69)

(2*R*, 5*S*)-2-Alil-5-(*tert*-butildifenilsiloxi-metil)-tetraidrofurano (*cis*-69)

Cromatografia em sílica gel (5% AcOEt em hexano, v/v) forneceu uma mistura de diastereoisômeros (2:1 *trans/cis*) em 90% de rendimento. Os diastereoisômeros foram separados.

Diastereoisômero majoritário *trans*-69:



^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (s, 9H); 1,50-1,58 (m, 1H); 1,80-1,88 (m, 1H); 1,97-2,05 (m, 2H); 2,20-2,26 (m, 1H); 2,32-2,37 (m, 1H); 3,62 (dd, $J=5,1$; 10,5 Hz, 1H); 3,66 (dd, $J=4,5$; 10,5 Hz, 1H); 3,99-4,04 (m, 1H); 4,13-4,18 (m, 1H); 5,05 (dm, $J=10,0$, 1H); 5,10 (dq, $J=17,0$; 1,7 Hz, 1H); 5,82 (ddt, $J=17,0$; 10,0; 7,1 Hz, 1H); 7,37-7,42 (m, 6H); 7,67-7,70 (m, 4H).

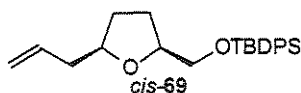
^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,2; 26,8; 28,0; 31,3; 40,2; 66,5; 78,8; 79,1; 116,6; 127,6; 129,5; 133,7; 135,2; 135,6.

IV (filme) 1641, 1115 cm^{-1} .

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 199 (100%, $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OSi}]^+$), 323 (35%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$).

EMAR (IE) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 323,14673; encontrado 323,15022.

$[\alpha]_{546} +15,2$ (c 0,3; CH_2Cl_2); $[\alpha]_{\text{D}} +12,9$ (c 0,3; CH_2Cl_2) (corrigido).

Diastereoisômero minoritário *cis*-69:

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (s, 9H); 1,50-1,62 (m, 1H); 1,86-1,98 (m, 3H); 2,21-2,28 (m, 1H); 2,34-2,41 (m, 1H); 3,63 (dd, *J*=5,2; 10,5 Hz, 1H); 3,67 (dd, *J*=4,4; 10,5 Hz, 1H); 3,92-3,96 (m, 1H); 4,03-4,05 (m, 1H); 5,04 (dm, *J*=10,0 Hz, 1H); 5,07 (dm, *J*=17,3 Hz, 1H); 5,83 (ddt, *J*=17,3; 10,0; 7,0 Hz, 1H); 7,36-7,45 (m, 6H); 7,60-7,73 (m, 4H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 19,3; 26,8; 27,7; 30,6; 40,3; 66,4; 79,3; 79,5; 116,6; 127,6; 129,6; 133,7; 135,2; 135,6.

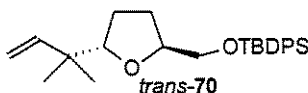
IV (filme) 1641, 1115 cm⁻¹.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 199 (100%, [C₁₂H₁₁OSi]⁺), 323 (35%, [M-C₄H₉]⁺).

EMAR (IE) calculado para C₂₀H₂₃O₂Si [M-C₄H₉]⁺ 323,14673; encontrado 323,14674.

[α]₅₄₆ + 7,8 (c 1,3; CH₂Cl₂); [α]_D + 6,6 (c 1,3; CH₂Cl₂) (corrigido).

(2*S*, 5*S*)-2-(1,1-Dimetil-2-propenil)-5-(*tert*-butildifenilsiloxi-metil)-tetraidrofurano (*trans*-70)



Cromatografia em sílica gel (1% AcOEt em hexano, v/v) forneceu uma mistura de diastereoisômeros (12:1 *trans/cis*) em 74% de rendimento. O diastereoisômero majoritário (*trans*-70) foi isolado e caracterizado.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 1,06 (s, 9H); 1,56-1,72 (m, 1H); 1,73-2,05 (m, 3H); 3,67 (dd, *J*=1,1; 4,4 Hz, 2H); 3,77 (dd, *J*=5,5; 8,8 Hz, 1H); 4,07-4,13 (m, 1H); 4,96-5,06 (m, 2H); 5,91 (dd, *J*=10,3; 18,0 Hz, 1H); 7,32-7,48 (m, 6H); 7,64-7,78 (m, 4H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 19,0; 22,7; 23,7; 26,6; 27,1; 28,3; 40,3; 66,6; 79,8; 86,7; 112,0; 127,8; 129,7; 134,0; 135,9; 145,4.

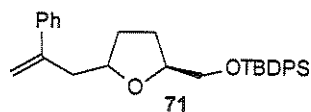
IV (filme) 1605, 1112 cm⁻¹.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 199 (100%, $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OSi}]^+$), 351 (20%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$).

EMAR (IE) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 351,17803, encontrado 351,17828.

$[\alpha]_{546} -4,8$ (c 4,2; CH_2Cl_2); $[\alpha]_{\text{D}} -4,1$ (c 4,2; CH_2Cl_2) (corrigido).

(2,5S)-2-(Fenil-2-propenil)-5-(*terc*-butildifenilsiloxi-metil)-tetraidrofurano (71)



Cromatografia em sílica gel (1% AcOEt em hexano, v/v) forneceu uma mistura de diastereoisômeros (2:1 *trans/cis*) em 73% de rendimento. A mistura não foi separada.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , diastereoisômero majoritário) δ 0,91 (s, 9H); 1,34-1,52 (m, 2H); 1,62-1,78 (m, 2H); 2,41 (dd, $J=14,2$; 7,3 Hz, 1H); 2,78 (dd, $J=14,2$; 5,5 Hz, 1H); 3,41-3,54 (m, 2H); 3,78-3,91 (m, 2H); 4,97 (d, $J=1,5$ Hz, 1H); 5,17 (d, $J=1,5$ Hz, 1H); 7,02-7,30 (m, 11H); 7,49-7,58 (m, 4H).

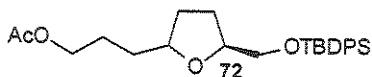
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , diastereoisômero majoritário) δ 19,0; 26,7; 27,5; 30,6; 41,7; 66,4; 78,4; 79,5; 114,4; 126,4; 127,1; 127,8; 128,5; 129,8; 133,9; 135,9; 141,3; 145,8.

IV (filme) 1624, 1598, 1471, 1427, 1112 cm^{-1} .

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 399 (19%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$); 199 (100%, $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OSi}]^+$).

EMAR (IE) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 399,17803, encontrado 399,17809.

(2,5S)-2-(3-Acetil-2-propanil)-5-(*terc*-butildifenilsiloxi-metil)-tetraidrofurano (72)



Num balão contendo 0,052g do produto bruto obtido após adição do alilsilano **59** ao íon oxocarbênio derivado de **51**, foram adicionados 0,5mL de MeOH e 0,01g de Pd/C. A mistura foi purgada com H₂ e ficou sob 1atm de H₂ durante a noite. A mistura foi filtrada, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (5% EtOAc/hexano), fornecendo 0,041g (0,089mmol) do derivado siliado **72** em 76% de rendimento nas duas etapas, como um óleo incolor e numa proporção diastereoisomérica de 1:1.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,05 (s, 9H); 1,45-2,01 (m, 8H); 2,02 e 2,04 (s, 3H) (dois diastereoisômeros); 3,63-3,65 (m, 2H); 3,78-4,13 (m, 4H); 7,35-7,45 (m, 6H); 7,67-7,72 (m, 4H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 19,0; 20,7; (25,3; 25,4); 26,6; (27,5; 27,8); (30,9; 31,8); (31,9; 32,0); 64,4; (66,3; 66,5); 79,0; 79,4; 127,8; 129,7; 133,9; 135,8; 171,6.

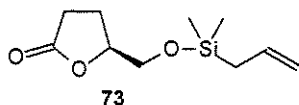
IV (filme) 1739, 1608, 1471, 1112cm⁻¹.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 383 (22%, [M-C₄H₉]⁺); 199 (100%, [C₁₂H₁₁OSi]⁺).

EMAR (IE) calculado para C₂₂H₂₇O₄Si [M-C₄H₉]⁺ 383,167862, encontrado 383,16766.

1.5 Preparação da Lactona **73**

(5S)-(Dimetilalilsiloxi-metil)-tetraidro-furan-2-ona (73)



A uma solução de 0,568g (4,89mmol) da lactona **55** em 10mL CH₂Cl₂, à t.a. agitação magnética e atmosfera inerte, foram adicionados 0,818mL (5,87mmol) de trietilamina, DMAP (10mol%) e 0,857mL (5,87mmol) de cloreto de dimetilalilsilano. A reação foi agitada à t.a. durante 1h e diluída com

10mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com NH_4Cl (sat.) (4mL), salmoura (4mL) e seca sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (30% EtOAc/hexano v/v), fornecendo 0,734g (3,42mmol) do derivado sililado **73** em 70% de rendimento, como um óleo incolor.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,08 (s, 6H); 1,57 (d, $J=8,1$ Hz, 2H); 1,98-2,27 (m, 2H); 2,40-2,60 (m, 2H); 3,63 (dd, $J=3,3$; 11,4 Hz, 1H); 3,78 (dd, $J=3,0$; 11,4 Hz, 1H); 4,49-4,55 (m, 1H); 4,81-4,88 (m, 2H); 5,65-5,79 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ -2,9; -2,8; 23,4; 24,0; 28,4; 64,5; 79,9; 114,0; 133,6; 177,6.

IV (filme) 1630, 1778 cm^{-1} .

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 129 (100%, $[\text{C}_6\text{H}_{13}\text{OSi}]^+$), 173 (40%, $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$).

EMAR (IE) calculado para $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$ 173,06340; encontrado 173,06338.

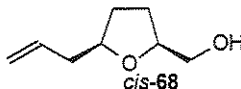
$[\alpha]_{546} +27,5$ (c 5,9; CH_2Cl_2); $[\alpha]_{\text{D}} +23,4$ (c 5,9; CH_2Cl_2) (corrigido).

1.6 Procedimento Geral para Alilação Intramolecular da Lactol **74**

Uma solução da lactona **73** (1,00mmol) em CH_2Cl_2 anidro (2mL) sob agitação magnética, atmosfera inerte e à -78°C , foi tratada com DIBAL-H 1M em hexano gota-a-gota (1,20mmol). A mistura foi agitada durante 2h à -78°C e a reação foi interrompida pela adição de AcOEt (2 x volume de DIBAL-H). A mistura foi aquecida gradualmente à t.a. e foi adicionado solução aquosa saturada do sal de Rochelle (2 x volume de DIBAL-H). A mistura foi agitada à t.a. durante 2h e diluída com CH_2Cl_2 (10mL). A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 3mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (3mL) e seca sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o lactol **74** foi empregado na próxima etapa sem purificação. A uma solução do lactol **74** (1,00mmol) em CH_2Cl_2 anidro (0,005M) sob agitação magnética, atmosfera inerte e à -78°C , foi adicionado o ácido de Lewis (3,00mmol). A mistura foi agitada durante 3h à -78°C e a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NH_4Cl (7mL). As fases foram separadas, a fase aquosa foi

extraída com CH_2Cl_2 (3 x 1mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (10mL) e seca sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (50% EtOAc/hexano v/v), fornecendo uma mistura de *cis*-68/*trans*-68, como um óleo incolor. O diastereoisômero majoritário *cis*-68 foi isolado e caracterizado.

(2*R*,5*S*)-2-Alil-5-(hidroximetil)-tetraidrofurano (*cis*-68)



Cromatografia em sílica gel (50% AcOEt em hexano, v/v) forneceu uma mistura de diastereoisômeros (6:1 *cis/trans*) em 77% de rendimento. O diastereoisômero majoritário (*cis*-68) foi isolado e caracterizado.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,52-1,78 (m, 2H); 1,80-2,04 (m, 2H); 2,11 (sl, 1H); 2,19-2,42 (m, 2H); 3,49 (dd, $J=5,5$; 11,7 Hz, 1H); 3,70 (dd, $J=3,3$; 11,7 Hz, 1H); 3,94-4,06 (m, 2H); 5,05-5,14 (m, 2H); 5,82 (ddt, $J=17,2$; 10,2; 7,0 Hz, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 26,8; 30,7; 40,0; 65,1; 79,1; 79,5; 117,1; 134,8.

IV (filme) 3423, 1641 cm^{-1} .

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 57 (100%, $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}]^+$), 142 (05%, $[\text{M}]^+$).

EMAR (IE) calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 142.09937; encontrado 142.09959.

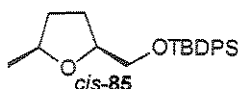
$[\alpha]_{546} -31,3$ (c 0,3; CH_2Cl_2); $[\alpha]_{\text{D}} -26,6$ (c 0,3; CH_2Cl_2) (corrigido).

1.7 Procedimento Geral para Adição de Alquillítio à Lactona 48, Seguida de Redução do Hemicetal

Uma solução 0,5M da lactona **48** em THF seco à -78°C , sob atmosfera inerte e agitação magnética foi tratada com 1,2 equiv. de alquillítio. A mistura foi agitada à -78°C durante 2h, então foi adicionada solução aquosa saturada de NH_4Cl . A mistura foi aquecida à t.a., diluída em éter etílico e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com éter etílico, a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre MgSO_4 e filtrada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, fornecendo o hemicetal **84** que foi empregado imediatamente na etapa seguinte.

A uma solução 0,5M do hemicetal **84** bruto em CH_2Cl_2 seco, à -78°C , sob atmosfera inerte e agitação magnética foi tratada com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3,0 equiv.) e Et_3SiH (2,0 equiv.). A mistura foi agitada à -78°C durante 30min e foi aquecida à t.a., permanecendo nesta temperatura durante 1h. Então foi adicionada solução aquosa saturada de NH_4Cl e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre MgSO_4 e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação dos produtos foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica gel conforme descrito abaixo.

(2*S*,5*S*)-2-Metil-5-(*terc*-butil-difenilsililoxi-metil)-tetraidrofurano (*cis*-85)



Cromatografia em sílica gel (1% AcOEt em hexano, v/v) forneceu o produto **85** como um óleo incolor em 54% de rendimento (3:1 *cis/trans*). O diastereoisômero majoritário *cis*-**85** foi isolado e caracterizado.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (s, 9H); 1,23 (d, $J=5,9\text{Hz}$, 3H); 1,44-1,48 (m, 1H); 1,87-1,97 (m, 3H); 3,60 (dd, $J=5,6$; 10,5Hz, 1H); 3,68 (dd, $J=4,4$; 10,5Hz, 1H); 3,98-4,05 (m, 2H); 7,35-7,42 (m, 6H); 7,68-7,71 (m, 4H).

^1H -NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 1,13 (d, $J=5,9\text{ Hz}$, 3H); 1,17 (s, 9H); 1,52-1,61 (m, 4H); 3,64 (dd, $J=4,9$; 10,7 Hz, 1H); 3,68 (dd, $J=4,4$; 10,7 Hz, 1H); 3,82-3,86 (m, 1H); 3,95-4,00 (m, 1H); 7,21-7,25 (m, 6H); 7,79-7,83 (m, 4H).

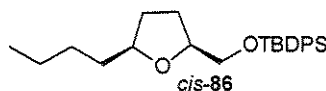
^{13}C -RMN (125 MHz, CCl_4) δ 22,4; 24,1; 29,8; 30,9; 35,9; 69,3; 78,2; 82,0; 130,3; 132,2; 136,9; 138,4.

IV (filme) 2962, 2929, 2856, 1113cm^{-1} .

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 199 (100%, $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OSi}]^+$); 297 (70%, $[\text{M-tBu}]^+$).

EMAR (IE) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M-tBu}]^+$ 297,131083, encontrado 297,13101.

$[\alpha]_D -10,5$ (c 0,81; CH_2Cl_2) (corrigido); $[\alpha]_{546} -12,3$ (c 0,81; CH_2Cl_2).

(2*S*, 5*S*)-2-*n*Butil-5-(*terc*-butil-difenilsililoxi-metil)-tetraidrofurano (*cis*-86)

Cromatografia em sílica gel (5% AcOEt em hexano, v/v) forneceu o produto **86** como um óleo incolor em 54% de rendimento (5:1 *cis/trans*). O diastereoisômero majoritário *cis*-**86** foi isolado e caracterizado.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (t, *J*=7,0Hz, 3H); 1,05 (s, 9H); 1,28-1,64 (m, 7H); 1,85-1,95 (m, 3H); 3,60 (dd, *J*=5,4; 10,5Hz, 1H); 3,67 (dd, *J*=4,4; 10,5Hz, 1H); 3,82-3,86 (m, 1H); 4,00-4,03 (m, 1H); 7,35-7,43 (m, 6H); 7,68-7,71 (m, 4H).

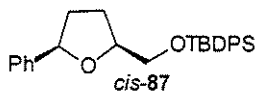
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 14,1; 19,3; 22,8; 26,8; 27,9; 28,5; 31,1; 35,7; 66,5; 79,2; 80,1; 127,6; 129,5; 133,7; 135,6.

IV (filme) 2956, 2929, 2858, 1113cm⁻¹.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 199 (100%, [C₁₂H₁₁OSi]⁺); 339 (75%, [M-tBu]⁺).

EMAR (IE) calculado para C₂₁H₂₇O₂Si [M-tBu]⁺ 339,178033, encontrado 339,17810.

[α]₅₄₆ +8,3 (c 0,3, CH₂Cl₂); [α]_D +7,1 (c 0,3; CH₂Cl₂) (corrigido).

(2*R*, 5*S*)-2-Fenil-5-(*terc*-butil-difenilsililoxi-metil)-tetraidrofurano (*cis*-87)

Cromatografia em sílica gel (4% AcOEt em hexano, v/v) forneceu o produto *cis*-**87** como um óleo incolor em 51% de rendimento (como um único isômero detectado por ¹H-RMN).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (s, 9H); 1,76-1,89 (m, 1H); 1,96-2,13 (m, 2H); 2,22-2,33 (m, 1H); 3,80 (d, *J*=4,4 Hz, 2H); 4,18-4,25 (m, 1H); 4,91 (dd, *J*=6,2; 8,1 Hz, 1H); 7,23-7,43 (m, 11H); 7,69-7,74 (m, 4H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 19,2; 26,8; 28,0; 34,4; 66,2; 79,9; 81,4; 125,9; 127,2; 127,7; 128,2; 129,7; 133,7; 135,7; 143,2.

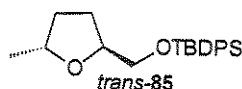
IV (filme) 2958, 2929, 2856, 1113cm⁻¹.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 199 (100%, [C₁₂H₁₁OSi]⁺); 359 (20%, [M-tBu]⁺).

EMAR (IE) calculado para $C_{23}H_{23}O_2Si$ $[M-tBu]^+$ 359,14673, encontrado 359,14679.

$[\alpha]_{546} +34,9$ (c 0,86; CH_2Cl_2); $[\alpha]_D +29,7$ (c 0,86; CH_2Cl_2) (corrigido).

(2*R*,5*S*)-2-Metil-5-(*terc*-butil-difenilsililoxi-metil)-tetraidrofurano
(*trans*-85)^{28a}



A uma solução de 0,180g (0,505mmol) do lactol **51** em 2mL de CH_2Cl_2 seco, à $-78^\circ C$, sob atmosfera inerte e agitação magnética foram adicionados 0,186mL (1,51mmol) de $BF_3 \cdot OEt_2$ seguido de 0,135mL (1,51mmol) de Me_3Al . A mistura foi agitada à $-78^\circ C$ durante 30min e foi aquecida à t.a., permanecendo nesta temperatura durante 1h. Então foram adicionados 1,0mL de solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, a mistura foi diluída com 5mL de CH_2Cl_2 e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com (3 X 1mL) de CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi lavada com salmoura (3mL), seca sobre $MgSO_4$ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação do produto foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica gel (5% $AcOEt$ /hexano) fornecendo 0,148g (0,417mmol) do produto **85** como um óleo incolor em 83% de rendimento (10:1 *trans/cis*). O diastereoisômero majoritário *trans*-**85** foi isolado e caracterizado.

1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05 (s, 9H); 1,21 (d, $J=6,1$ Hz, 3H); 1,41-1,47 (m, 1H); 1,81-1,86 (m, 1H); 1,99-2,05 (m, 2H); 3,61 (dd, $J=5,4$; 10,5 Hz, 1H); 3,66 (dd, $J=4,6$; 10,5 Hz, 1H); 4,05-4,09 (m, 1H); 4,13-4,18 (m, 1H); 7,35-7,43 (m, 6H); 7,67-7,71 (m, 4H).

^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 19,3; 21,1; 26,9; 28,4; 33,7; 66,7; 75,3; 79,0; 127,6; 129,5; 133,8; 135,6.

IV (filme) 2962, 2929, 2856, $1113cm^{-1}$.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 199 (100%, $[C_{12}H_{11}OSi]^+$); 297 (80%, $[M-tBu]^+$).

EMAR (IE) calculado para $C_{18}H_{21}O_2Si$ $[M-tBu]^+$ 297,131083, encontrado 297,13122.

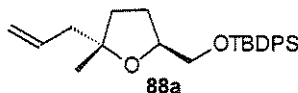
$[\alpha]_{546} -8,2$ (c 1,22; CH_2Cl_2); $[\alpha]_D -7,0$ (c 1,22; CH_2Cl_2) (corrigido).

1.8 Procedimento Geral para Formação de Anéis Tetraidrofurânicos 2,5-Dissubstituídos com Centro Quaternário em C-2

Uma solução 0,5M da lactona **48** em THF seco à -78°C , sob atmosfera inerte e agitação magnética foi tratada com 1,2 equiv. de alquilítio. A mistura foi agitada à -78°C durante 2h, então foi adicionada solução aquosa saturada de NH_4Cl . A mistura foi aquecida à t.a., diluída em éter etílico e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com éter etílico, a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre MgSO_4 e filtrada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, fornecendo o hemiacetal **84** que foi empregado imediatamente na etapa seguinte.

A uma solução 0,5M do hemiacetal **84** bruto em CH_2Cl_2 seco, à -78°C , sob atmosfera inerte e agitação magnética foi tratada com $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (3,0 equiv.) e aliltrimetilsilano (2,0 equiv.). A mistura foi agitada à -78°C durante 30min e foi aquecida à t.a., permanecendo nesta temperatura durante 1h. Então foi adicionada solução aquosa saturada de NH_4Cl e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre MgSO_4 e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação dos produtos foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica gel conforme descrito abaixo.

(2*S*, 5*S*)-2-Metil, alil-5-(*terc*-butil-difenilsiloxi-metil)-tetraidrofurano (**88a**)



Cromatografia em sílica gel (5% AcOEt em hexano, v/v) forneceu o produto **88** como um óleo incolor em 61% de rendimento (4:1 **88a/88b**). O diastereoisômero majoritário **88a** foi isolado e caracterizado.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (s, 9H); 1,20 (s, 3H); 1,63-1,69 (m, 1H); 1,79-1,85 (m, 1H); 1,90-2,03 (m, 2H); 2,06 (dd, $J=1,2$; 7,3 Hz, 2H); 3,61 (dd, $J=5,6$; 10,4 Hz, 1H); 3,68 (dd, $J=4,2$; 10,4 Hz, 1H); 4,05-4,09 (m, 1H); 5,04-5,08 (m, 2H); 5,78-5,87 (m, 1H); 7,34-7,43 (m, 6H); 7,65-7,73 (m, 4H).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,5; 24,3; 27,1; 28,6; 36,3; 45,9; 66,8; 79,6; 83,2; 117,6; 127,8; 129,8; 133,9; 135,3; 135,9.

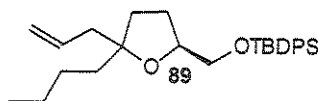
IV (filme) 3070, 3049, 2960, 2929, 2858, 1639, 1589, 1113cm^{-1} .

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 199 (100%, $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OSi}]^+$); 337 (30%, $[\text{M-tBu}]^+$).

EMAR (IE) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M-tBu}]^+$ 337,162383, encontrado 337,16243.

$[\alpha]_{546} -16,9$ (c 0,59; CH_2Cl_2); $[\alpha]_{\text{D}} -14,4$ (c 0,59; CH_2Cl_2) (corrigido).

(2, 5*S*)-2-*n*Butil, alil-5-(*terc*-butil-difenilsililoxi-metil)-tetraidrofurano (89)



Cromatografia em sílica gel (5% AcOEt em hexano, v/v) forneceu uma mistura de diastereoisômeros (1,5:1) em 45% de rendimento. A mistura não foi separada.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H); 0,94 (t, $J=7,0\text{ Hz}$, 3H); 1,09 (s, 18H); 1,25-1,35 (m, 8H); 1,44-1,54 (m, 4H); 1,71-1,79 (m, 4H); 1,89-1,93 (m, 2H); 1,99-2,02 (m, 2H); 2,26-2,30 (m, 4H); 3,64 (dd, $J=5,6$; 10,5 Hz, 2H); 3,72 (dd, $J=4,9$; 10,5 Hz, 2H); 4,05-4,12 (m, 2H); 5,02-5,11 (m, 4H); 5,80-5,89 (m, 2H); 7,25-7,42 (m, 12H); 7,67-7,70 (m, 8H).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 14,3; 14,4; 19,5 (2C); 23,5; 23,6; 26,8; 26,9; 27,1 (2C); 28,6; 28,8; 34,4; 35,1; 39,3; 39,6; 43,5 (2C); 66,7; 66,8; 79,1; 79,3; 85,5; 85,9; 117,4 (2C); 127,8 (4C); 129,8 (2C); 134,0 (2C); 135,3 (2C); 135,9 (4C).

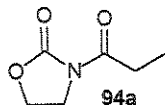
IV (filme) 2956, 2929, 2858, 1639, 1589, 1113cm^{-1} .

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 199 (100%, $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OSi}]^+$); 379 (45%, $[\text{M-tBu}]^+$).

EMAR (IE) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M-tBu}]^+$ 379,20933, encontrado 379,20923.

1.9 Preparação das *N*-Acil Oxazolidinonas

3-(1-Propionil)-2-oxazolidinona (**94a**)



A uma solução de 1,00g (11,5mmol) da oxazolidinona **116a** em 10mL de CH₂Cl₂ anidro, sob atmosfera inerte e à 0°C, foram adicionados 1,60mL (11,5mmol) de trietilamina, 2,21mL (17,2mmol) de anidrido propiônico e DMAP (10mol %). A solução foi agitada durante 2 dias à t.a., diluída em CH₂Cl₂ (20mL), lavada com HCl 10% (7mL), NaHCO₃ (sat.) (7mL), salmoura (7mL) e seca sobre MgSO₄. Após remoção do solvente, o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (15% AcOEt/hexano), fornecendo 1,40g (9,77mmol) da oxazolidinona propionilada **94a** em 85% de rendimento como um sólido branco.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); 2,93 (q, *J*=7,3 Hz, 2H); 4,03 (t, *J*=7,8 Hz, 2H); 4,42 (t, *J*=7,8 Hz, 2H).

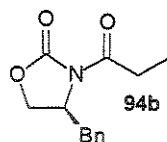
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 8,0; 28,5; 42,3; 62,0; 153,7; 174,3.

IV (KBr) 2989, 2929, 1772, 1699 cm⁻¹.

PF 82,4-82,5°C.

1.9.1 Procedimento Geral para Preparação das Oxazolidinonas **94b-g**⁷⁵

A uma solução de 2-oxazolidinona **116b-d** (1,00mmol) em 3mL de THF anidro, sob atmosfera inerte e à -78°C, foi adicionada uma solução de *n*-BuLi em hexano (1,45M - 1,03mmol) gota-a-gota. Então, uma solução 1M do haleto de ácido em THF (1,10mmol) foi adicionada gota-a-gota e a mistura reacional foi agitada durante 1h à -78°C. Então, foi adicionado 1mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl, a mistura foi aquecida à t.a., as fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com (3 x 2mL) de Et₂O e a fase orgânica foi lavada com salmoura (3mL) e seca sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica gel fornecendo a 2-oxazolidinona *N*-acilada, conforme descrito abaixo.

(4S)-3-(1-Oxopropil)-4-benzil-2-oxazolidinona (94b)

Cromatografia em sílica gel (15% AcOEt em hexano, v/v) forneceu a oxazolidinona **94b** como um sólido branco em 80% de rendimento.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); 2,77 (dd, *J*=9,8; 13,0 Hz, 1H); 2,96 (m, 2H); 3,30 (dd, *J*=2,0; 13,0 Hz, 1H); 4,17 (dd, *J*=2,9; 9,0 Hz, 1H); 4,19 (dd, *J*=16,6; 9,0 Hz, 1H); 4,65-4,70 (m, 1H); 7,20-7,35 (m, 5H).

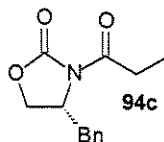
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 8,3; 29,1; 37,9; 55,1; 66,2; 127,3; 128,9; 129,4; 135,3; 153,5; 174,0.

IV (KBr) 2981, 2941, 2881, 1782, 1703 cm⁻¹.

PF 45,0-46,0°C; **PF** lit.⁷⁵ 45,0-46,0°C.

[α]₅₄₆ +117,7 (c 1,01; EtOH); [α]_D +100,1 (c 1,01; EtOH) (corrigido).

lit.⁷⁵ [α]_D +100,3 (c 1,01; EtOH).

(4R)-3-(1-Oxopropil)-4-benzil-2-oxazolidinona (94c)

Cromatografia em sílica gel (15% AcOEt em hexano, v/v) forneceu a oxazolidinona **94c** como um sólido branco em 78% de rendimento.

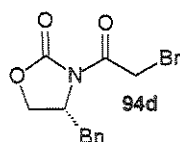
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); 2,77 (dd, *J*=9,8; 13,0 Hz, 1H); 2,96 (m, 2H); 3,30 (dd, *J*=2,0; 13,0 Hz, 1H); 4,17 (dd, *J*=2,9; 9,0 Hz, 1H); 4,19 (dd, *J*=16,6; 9,0 Hz, 1H); 4,65-4,70 (m, 1H); 7,20-7,35 (m, 5H).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 8,3; 29,1; 37,9; 55,1; 66,2; 127,3; 128,9; 129,4; 135,3; 153,5; 174,0.

IV (KBr) 2981, 2941, 2881, 1782, 1703 cm⁻¹.

PF 45,0-46,0°C.

[α]₅₄₆ -117,5 (c 1,01; EtOH), [α]_D -100,0 (c 1,01; EtOH) (corrigido).

(4*R*)-3-(1-Bromoacetil)-4-benzil-2-oxazolodinona (94d)

Cromatografia em sílica gel (15% AcOEt em hexano, v/v) forneceu a oxazolodinona **94d** como um óleo amarelo em 80% de rendimento.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,80 (dd, *J*=9,9; 13,6 Hz, 1H); 3,33 (dd, *J*=3,3; 13,6 Hz, 1H); 4,21-4,31 (m, 2H); 4,54 (d, *J*=1,8 Hz, 2H); 4,67-4,75 (m, 1H); 7,21-7,38 (m, 5H).

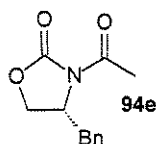
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 28,1; 37,4; 55,4; 66,6; 127,6; 129,2; 129,5; 134,8; 153,1; 166,1.

IV (KBr) 3062, 3028, 2970, 2922, 1782, 1701 cm⁻¹.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 91 (100%, [C₇H₇]⁺); 297 (20%, [C₁₂H₁₂BrNO₃]⁺).

EMAR (IE) calculado para C₁₂H₁₂BrNO₃ [M]⁺ 297,00001, encontrado 297,00003.

[α]₅₄₆ -72,6 (c 10,6; CH₂Cl₂), [α]_D -61,8 (c 10,6; CH₂Cl₂) (corrigido).

(4*R*)-3-(1-Acetil)-4-benzil-2-oxazolodinona (94e)

Cromatografia em sílica gel (20% AcOEt em hexano, v/v) forneceu a oxazolodinona **94e** como um sólido branco em 85% de rendimento.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,60 (s, 3H); 2,85 (dd, *J*=9,5; 13,4 Hz, 1H); 3,35 (dd, *J*=3,2; 13,4 Hz, 1H); 4,20-4,30 (m, 2H); 4,70-4,80 (m, 1H); 7,20-7,35 (m, 5H).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 23,7; 37,7; 54,9; 66,0; 127,3; 128,9; 129,4; 135,2; 153,6; 170,2.

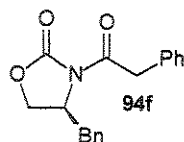
IV (KBr) 3070, 3030, 2954, 1780, 1695 cm⁻¹.

PF 108-109°C; **PF** lit.⁷⁵ 108-109°C.

[α]₅₄₆ -117,9 (c 1,0; EtOH), [α]_D -100,3 (c 1,0; EtOH) (corrigido).

lit.⁷⁵ $[\alpha]_D -100,3$ (c 1,0; EtOH).

(4S)-3-(1-Fenilacetil)-4-benzil-2-oxazolodinona (94f)



Cromatografia em sílica gel (15% AcOEt em hexano, v/v) forneceu a oxazolidinona **94f** como um sólido branco em 90% de rendimento.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,75 (dd, $J=9,3; 13,4$ Hz, 1H); 3,26 (dd, $J=3,3; 13,4$ Hz, 1H); 4,16 (dd, $J=3,7; 9,2$ Hz, 1H); 4,19 (dd, $J=7,0; 9,2$ Hz, 1H); 4,26 (d, $J=13,6$ Hz, 1H); 4,35 (d, $J=13,6$ Hz, 1H); 4,62-4,73 (m, 1H); 7,21-7,38 (m, 10H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 37,6; 41,5; 55,2; 66,1; 127,3; 127,4; 128,6; 129,0; 129,5; 129,8; 133,6; 135,2; 153,5; 171,3.

IV (KBr) 3062, 3030, 2920, 1778, 1699 cm⁻¹.

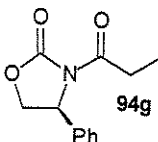
PF 67,4-67,8°C.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 91 (100%, [C₇H₇]⁺); 295 (23%, [C₁₈H₁₇NO₃]⁺).

EMAR (IE) calculado para C₁₈H₁₇NO₃ [M]⁺ 295,12084, encontrado 295,12075.

$[\alpha]_{546} +134,7$ (c 1,93; CH₂Cl₂); $[\alpha]_D +114,6$ (c 1,93; CH₂Cl₂) (corrigido).

(4S)-3-(1-Propionil)-4-fenil-2-oxazolodinona (94g)



Cromatografia em sílica gel (20% AcOEt em hexano, v/v) forneceu a oxazolidinona **94g** como um sólido branco em 86% de rendimento.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); 2,86-3,04 (m, 2H); 4,28 (dd, $J=3,3; 8,8$ Hz, 1H); 4,70 (t, $J=8,8$ Hz, 1H); 5,42 (dd, $J=3,7; 8,8$ Hz, 1H); 7,26-7,42 (m, 5H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 8,1; 29,2; 57,6; 70,0; 125,9; 128,7; 129,2; 139,2; 153,8; 173,5.

IV (filme) 3033, 2981, 2941, 2918, 1780, 1707 cm⁻¹.

PF 73,0-75,0°C; **PF** lit.⁷⁵ 73,0-75,0°C.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 57 (100%, $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}]^+$); 219 (05%, $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3]^+$).

EMAR (IE) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$ 219,08954, encontrado 219,08978.

$[\alpha]_{546} +118,2$ (c 1,01; EtOH); $[\alpha]_{\text{D}} +100,6$ (c 1,01; EtOH) (corrigido).

lit.⁷⁵ $[\alpha]_{\text{D}} +100,6$ (c 1,01; EtOH).

1.10 Procedimento Geral para o Acoplamento entre os Enolatos de Titânio Derivados das Oxazolidinonas N-Aciladas 2a-g e o Lactol 51

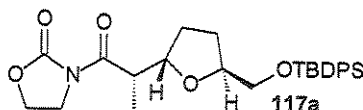
Etapa 1: A uma solução de 1,1mmol de TiCl_4 em 2,5mL de CH_2Cl_2 seco à -23°C , sob atmosfera inerte e agitação magnética, foi adicionada uma solução de 1,0mmol de oxazolidinona (**94a-g**) em 2,0mL de CH_2Cl_2 seco. A mistura foi agitada durante 5min e o enolato de titânio foi gerado após adição de (1,1mmol) de diisopropilamina gota-a-gota. A mistura reacional foi agitada durante 1h à -23°C e então, foi adicionada uma solução de 1,1mmol de lactol **51** em 2,5mL de CH_2Cl_2 . A mistura foi agitada à -23°C durante 1,5h e então foi adicionado 1mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . A mistura foi aquecida à t.a., as fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com (3 x 2mL) de CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi lavada com salmoura (3mL), seca sobre MgSO_4 e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

Etapa 2: A mistura bruta foi diluída com 10mL de uma solução 5% de HF 40% aquoso em CH_3CN e agitada à t.a. até a desproteção total (controle por cromatografia em camada delgada). Foram adicionados 2mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 , as fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com (3 x 2mL) de CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com salmoura (3mL) e seca sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e os adutos foram purificados por cromatografia em coluna, conforme descrito abaixo.

3-((2'*S*)-2-[(2*S*,5*S*)-5-(*tert*-Butildifenylsiloximetil)-tetraidro-2-furanil]-propanoil)-1,3-oxazolan-2-ona (117a)

3-((2'*R*)-2-[(2*S*,5*S*)-5-(*tert*-Butildifenylsiloximetil)-tetraidro-2-furanil]-propanoil)-1,3-oxazolan-2-ona (117b)

Os adutos não foram desprotegidos, sendo purificados após a primeira etapa. Cromatografia em sílica gel (20% AcOEt em hexano, v/v) forneceu uma mistura 4:4:1:1 de **117a**/**117b**/**117c**/**117d** em 52% de rendimento. Os diastereoisômeros majoritários **117a** e **117b** foram isolados como óleo incolor.



¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H); 1,04 (d, *J*=6,8 Hz, 3H); 1,53-1,63 (m, 1H); 1,68-1,75 (m, 1H); 1,93-1,98 (m, 1H); 2,00-2,05 (m, 1H); 3,49 (dd, *J*=5,1; 10,5 Hz, 1H); 3,54 (dd, *J*=5,1; 10,5 Hz, 1H); 3,88 (dq, *J*=6,8; 9,5 Hz, 1H); 3,89-4,00 (m, 2H); 4,06 (quint., *J*=6,0 Hz, 1H); 4,12 (dt, *J*=6,3; 9,3 Hz, 1H); 4,18-4,29 (m, 2H); 7,18-7,35 (m, 6H); 7,58-7,62 (m, 4H).

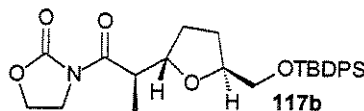
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 13,9; 19,2; 26,7; 27,9; 29,9; 42,5; 42,7; 61,7; 66,4; 79,6; 81,5; 127,6; 129,5; 133,6; 135,6; 153,4; 175,8.

IV (filme) 1699, 1780cm⁻¹.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 424 (33%, [M-C₄H₉]⁺); 199 (100%, [C₁₂H₁₁OSi]⁺).

EMAR (IE) calculado para C₂₃H₂₆NO₅Si [M-C₄H₉]⁺ 424,158026, encontrado 424,15821.

[α]₅₄₆ +19,5 (c 1,54; CH₂Cl₂); [α]_D +16,6 (c 1,54; CH₂Cl₂) (corrigido).



¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,05 (s, 9H); 1,27 (d, *J*=6,9 Hz, 3H); 1,62-1,70 (m, 1H); 1,83-1,92 (m, 1H); 1,94-2,03 (m, 1H); 2,05-2,11 (m, 1H); 3,65 (d, *J*=4,7 Hz, 2H); 3,92 (quint., *J*=6,8 Hz, 1H); 3,94-4,02 (m, 2H); 4,09-4,14 (m, 1H); 4,21-4,26 (m, 1H); 4,29-4,38 (m, 2H); 7,36-7,41 (m, 6H); 7,67-7,70 (m, 4H).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 13,2; 19,0; 26,6; 27,6; 29,7; 41,9; 42,6; 61,7; 66,3; 79,5; 80,3; 127,8; 129,7; 133,8; 135,8; 153,5; 175,8.

IV (filme) 1699, 1778 cm^{-1} .

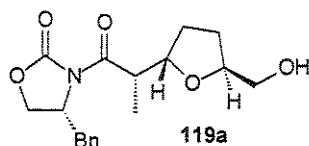
EM (IE) m/z (intensidade relativa) 424 (60%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$); 199 (100%, $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OSi}]^+$).

EMAR (IE) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 424,158026, encontrado 424,15864.

$[\alpha]_{546} -7,6$ (c 1,30; CH_2Cl_2); $[\alpha]_{\text{D}} -6,5$ (c 1,30; CH_2Cl_2) (corrigido).

(4*R*)-4-Benzil-3-(2'*S*)-2-[(2*S*,5*S*)-5-hidroximetiltetraidro-2-furanil]propanoil-1,3-oxazolan-2-ona (119a)

Cromatografia em sílica gel (50% AcOEt em hexano, v/v) forneceu uma mistura 8:1 de **119a/119b** em 58% de rendimento. O diastereoisômero majoritário **119a** foi isolado como um sólido branco.



^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,13 (d, $J=6,8$ Hz, 3H); 1,70-1,82 (m, 2H); 1,95-2,10 (m, 2H); 2,10-2,18 (m, 1H); 2,84 (dd, $J=9,2$; 13,6 Hz, 1H); 3,26 (dd, $J=3,3$; 13,6Hz, 1H); 3,49 (dd, $J=5,5$; 11,4Hz, 1H); 3,66 (dd, $J=3,3$; 11,4Hz, 1H); 4,04 (dq, $J=6,8$; 9,3Hz, 1H); 4,13-4,23 (m, 3H); 4,28-4,33 (m, 1H); 4,69-4,75 (m, 1H); 7,22-7,36 (m, 5H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 13,7; 27,1; 29,9; 37,5; 42,7; 55,2; 64,7; 65,7; 79,4; 81,6; 127,3; 128,9; 129,6; 135,4; 153,4; 176,0.

IV (filme) 3467, 1776, 1693 cm^{-1} .

PF 151,5-152,5 $^\circ\text{C}$

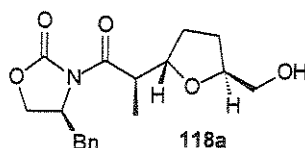
EM (IE) m/z (intensidade relativa) 333 (43%, $[\text{M}]^+$); 101 (100%, $[\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2]^+$).

EMAR (IE) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ $[\text{M}]^+$ 333,157623, encontrado 333,15714.

$[\alpha]_{546} -59,1$ (c 1,10; CH_2Cl_2), $[\alpha]_{\text{D}} -50,3$ (c 1,10; CH_2Cl_2) (corrigido).

(4*S*)-4-Benzil-3-(2'*R*)-2-[(2*S*,5*S*)-5-hidroxitetraidro-2-furânil]propanoil-1,3-oxazolan-2-ona (118a) e (4*S*)-4-Benzil-3-(2'*R*)-2-[(2*R*,5*S*)-5-hidroxitetraidro-2-furânil]propanoil-1,3-oxazolan-2-ona (118b)

Cromatografia em sílica gel (50% AcOEt em hexano, v/v) forneceu uma mistura 8:1 de **118a/118b** em 55% de rendimento. Os diastereoisômeros foram isolados como sólido branco.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (d, *J*=6,8 Hz, 3H); 1,66-1,85 (m, 2H); 1,94-2,08 (m, 1H); 2,09-2,18 (m, 1H); 2,33 (sl, 1H); 2,74 (dd, *J*=9,5; 13,2 Hz, 1H); 3,28 (dd, *J*=2,9; 13,2 Hz, 1H); 3,51 (dd, *J*=6,2; 11,7 Hz, 1H); 3,67 (dd, *J*=3,7; 11,7 Hz, 1H); 3,98 (quint., *J*=6,8 Hz, 1H); 4,08-4,23 (m, 3H); 4,27 (q, *J*=6,8 Hz, 1H); 4,66-4,73 (m, 1H); 7,22-7,37 (m, 5H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 13,3; 27,2; 29,8; 37,8; 41,9; 55,2; 64,8; 65,9; 79,7; 80,3; 127,4; 128,9; 129,5; 135,3; 153,3; 175,4.

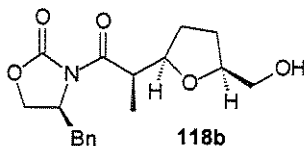
IV (filme) 3467, 1776, 1693 cm⁻¹.

PF 91,4-93,2°C

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 333 (10%, [M]⁺); 302 (100%, [M-C₂H₃O]⁺).

EMAR (IE) calculado para C₁₈H₂₃NO₅ [M]⁺ 333,157623, encontrado 333,15752.

[α]₅₄₆ +67,3 (c 0,52; CH₂Cl₂), [α]_D +57,3 (c 0,52; CH₂Cl₂) (corrigido).



¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (d, *J*=6,8 Hz, 3H); 1,71-1,79 (m, 1H); 1,83 (sl, 1H); 1,90-2,03 (m, 2H); 2,08-2,15 (m, 1H); 2,84 (dd, *J*=9,0; 13,4 Hz, 1H); 3,27 (dd, *J*=3,4; 13,4 Hz, 1H); 3,47 (dd, *J*=3,9; 12,0 Hz, 1H); 3,73 (dd, *J*=2,9; 12,0 Hz, 1H); 4,02 (dq, *J*=6,8; 9,3 Hz, 1H); 4,08-4,15 (m, 2H); 4,16-4,22 (m, 2H); 4,70-4,74 (m, 1H); 7,26-7,35 (m, 5H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 14,0; 27,0; 30,5; 37,4; 42,6; 55,6; 65,1; 65,7; 79,9; 83,0; 127,4; 129,0; 129,5; 135,4; 154,0; 176,1.

IV (filme) 3467, 1693, 1776 cm^{-1} .

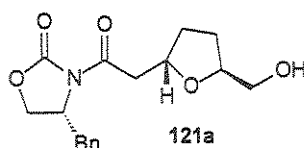
PF 105,2-106,3 $^{\circ}\text{C}$

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 333 (08%, $[\text{M}]^+$); 302 (100%, $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$).

EMAR (IE) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ $[\text{M}]^+$ 333,157623, encontrado 333,15775.

$[\alpha]_{546} +73,2$ (c 0,41; CH_2Cl_2), $[\alpha]_{\text{D}} +62,3$ (c 0,41; CH_2Cl_2) (corrigido).

(4*R*)-4-Benzil-3-{2-[(2*S*,5*S*)-5-hidroximetiltetraidro-2-furanil]-acetil}-1,3-oxazolan-2-ona (121a)



Cromatografia em sílica gel (60% AcOEt em hexano, v/v) forneceu uma mistura 2:1 de **121a/121b** em 57% de rendimento. O diastereoisômero majoritário **121a** foi isolado como um óleo incolor.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,55-1,76 (m, 3H); 1,85-2,04 (m, 1H); 2,09-2,18 (m, 1H); 2,73 (dd, $J=9,2$; 13,5 Hz, 1H); 2,96 (dd, $J=5,1$; 16,5 Hz, 1H); 3,24 (dd, $J=2,9$; 13,5 Hz, 1H); 3,30 (dd, $J=8,1$; 16,5 Hz, 1H); 3,45 (dd, $J=5,9$; 11,7 Hz, 1H); 3,60 (dd, $J=3,3$; 11,7 Hz, 1H); 4,08-4,18 (m, 3H); 4,45-4,53 (m, 1H); 4,59-4,67 (m, 1H); 7,13-7,29 (m, 5H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 27,1; 32,0; 37,8; 41,5; 55,1; 64,8; 66,1; 75,1; 79,2; 127,3; 128,9; 129,5; 135,1; 153,5; 170,9.

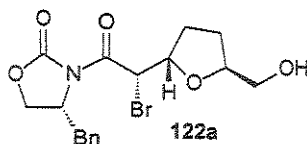
IV (filme) 3444, 1778, 1699 cm^{-1} .

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 288 (100%, $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$); 319 (06%, $[\text{M}]^+$).

EMAR (IE) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ $[\text{M}]^+$ 319,14197; encontrado 319,14191.

$[\alpha]_{546} -48,4$ (c 1,65; CH_2Cl_2), $[\alpha]_{\text{D}} -41,2$ (c 1,65; CH_2Cl_2) (corrigido).

(4*R*)-4-Benzil-3-((2'*S*)-2'-bromo-2-[(2*S*,5*S*)-5-hidroximetiltetraidro-2-furanil]-acetil)-1,3-oxazolan-2-ona (122a)



A desproteção (segunda etapa) foi realizada com outro procedimento: a mistura bruta foi diluída em 15mL de THF num tudo de Nalgene, então foi adicionado uma solução recém preparada de HF/piridina (15mL) (2,0g de hidrofluoreto de piridina Aldrich, 4,0mL de piridina e 16mL de THF). Após agitação durante 24h à temperatura ambiente, uma solução saturada de NaHCO₃ (15mL) foi adicionada. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com (3 x 5mL) de Et₂O, a fase orgânica foi lavada com salmoura (5mL) e seca sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a purificação foi possível através de coluna cromatográfica em sílica gel (40% AcOEt/hexano v/v) fornecendo uma mistura 10:1 de **122a/122b** em 63% de rendimento, como um sólido branco. O diastereoisômero majoritário **122a** foi isolado e caracterizado.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,79-1,89 (m, 2H); 2,01-2,11 (m, 2H); 2,30-2,38 (m, 1H); 2,93 (dd, *J*=8,4; 13,6 Hz, 1H); 3,24 (dd, *J*=2,9; 13,6 Hz, 1H); 3,52 (dd, *J*=5,5; 11,7 Hz, 1H); 3,69 (dd, *J*=3,3; 11,7 Hz, 1H); 4,14-4,32 (m, 3H); 4,70-4,77 (m, 2H); 5,61 (d, *J*=9,5 Hz, 1H); 7,23-7,36 (m, 5H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 26,9; 30,2; 37,4; 43,7; 55,5; 64,6; 66,1; 79,7; 80,9; 127,6; 129,1; 129,6; 134,8; 152,9; 168,6.

IV (filme) 3448, 1778, 1603 cm⁻¹.

PF 150,1-150,7°C.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 91 (100%, [C₇H₇]⁺), 397 (06%, [M]⁺).

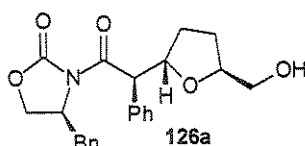
EMAR (IE) calculado para C₁₇H₂₀BrNO₅ [M]⁺ 397,05248; encontrado 397,05240.

[α]₅₄₆ -142,8 (c 1,05; CH₂Cl₂), [α]_D -121,5 (c 1,05; CH₂Cl₂) (corrigido).

(4*S*)-4-Benzil-3-((2'*R*)-2'-fenil-2-[(2*S*,5*S*)-5-hidroxi metiltetraidro-2-furanil]-acetil)-1,3-oxazolan-2-ona (126a)

(4*S*)-4-Benzil-3-((2'*R*)-2'-fenil-2-[(2*R*,5*S*)-5-hidroxi metiltetraidro-2-furanil]-acetil)-1,3-oxazolan-2-ona (126b)

Cromatografia em sílica gel (30% AcOEt em hexano, v/v) forneceu uma mistura 5:1 de **126a/126b** em 58% de rendimento. Os diastereoisômeros foram isolados como sólido branco.



¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,70-1,85 (m, 3H); 1,94-2,02 (m, 1H); 2,21-2,26 (m, 1H); 2,78 (dd, *J*=9,6; 13,4 Hz, 1H); 3,33 (dd, *J*=3,3; 13,4 Hz, 1H); 3,42 (dd, *J*=5,8; 11,8 Hz, 1H); 3,58 (dd, *J*=3,3; 11,8 Hz, 1H); 4,01-4,11 (m, 3H); 4,57-4,61 (m, 1H); 4,68 (dt, *J*=6,8; 8,1 Hz, 1H); 5,17 (d, *J*=8,2 Hz, 1H); 7,22-7,46 (m, 10H).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 27,0; 30,8; 37,9; 53,4; 55,5; 64,6; 65,8; 79,5; 81,0; 127,4; 127,6; 128,4; 128,9; 129,4; 135,1; 135,9; 152,9; 172,2.

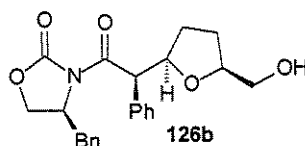
IV (filme) 3469, 1778, 1693 cm⁻¹.

PF 42,0-43,7°C.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 295 (100%, [C₁₈H₁₇NO₃]⁺), 364 (06%, [M-CH₂OH]⁺).

EMAR (IE) calculado para C₂₂H₂₂NO₄ [M-CH₂OH]⁺ 364,15488; encontrado 364,15477.

[α]₅₄₆ +129,5 (c 2,47; CH₂Cl₂), [α]_D +110,2 (c 2,47; CH₂Cl₂) (corrigido).



¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,60-1,66 (m, 2H); 1,72-1,76 (m, 1H); 1,86-1,94 (m, 2H); 2,96 (dd, *J*=8,8; 13,5 Hz, 1H); 3,28 (dd, *J*=3,2; 13,5 Hz, 1H); 3,55 (dd, *J*=4,7; 11,8 Hz, 1H); 3,77 (dd, *J*=3,0; 11,8 Hz, 1H); 4,11 (dd, *J*=7,3; 10,0 Hz,

^1H); 4,14 (dd, $J=2,1$; 10,0 Hz, 1H); 4,16-4,21 (m, 1H); 4,62-4,67 (m, 1H); 4,74 (ddd, $J=6,6$; 7,5; 9,7 Hz, 1H); 5,20 (d, $J=9,6$ Hz, 1H); 7,26-7,47 (m, 10H).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 26,8; 29,9; 37,5; 54,3; 55,7; 65,2; 65,6; 80,5; 82,2; 127,4; 128,0; 128,7; 128,9; 129,2; 129,4; 135,1; 135,3; 153,5; 173,0.

IV (filme) 3469, 1778, 1693 cm^{-1} .

PF 47,5-48,9°C.

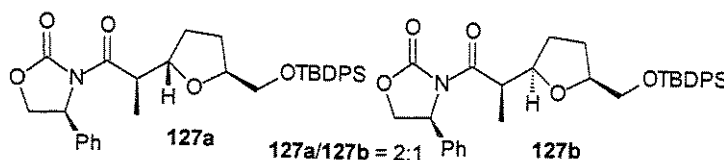
EM (IE) m/z (intensidade relativa) 295 (100%, $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3]^+$), 364 (06%, $[\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}]^+$).

EMAR (IE) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}]^+$ 364,15488; encontrado 364,15446.

$[\alpha]_{546} +71,5$ (c 0,21; CH_2Cl_2), $[\alpha]_{\text{D}} +60,8$ (c 0,21; CH_2Cl_2) (corrigido).

(4*S*)-4-Fenil-3-(2*R*)-2-[(5*S*,2*S*)-5-(*terc*-butil-difenilsililoxi-metil)-tetraidro-2-furanil]propanoil-1,3-oxazolan-2-ona (127a) e

(4*S*)-4-Fenil-3-(2*R*)-2-[(5*S*,2*R*)-5-(*terc*-butil-difenilsililoxi-metil)-tetraidro-2-furanil]propanoil-1,3-oxazolan-2-ona (127b)

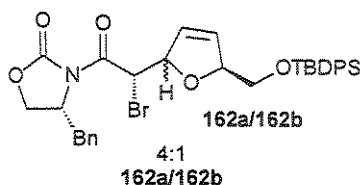


Os adutos não foram desprotegidos, sendo purificados após a primeira etapa. Cromatografia em sílica gel (20% AcOEt em hexano, v/v) forneceu uma mistura 2:1 de **127a/127b** em 62% de rendimento. Os diastereoisômeros não foram isolados.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , diastereoisômero majoritário **127a**) δ 1,12 (s, 9H); 1,25 (d, $J=6,8$ Hz, 3H); 1,35-1,38 (m, 2H); 1,46-1,54 (m, 2H); 3,39 (dd, $J=8,8$; 3,9 Hz, 1H); 3,43-3,54 (m, 3H); 3,55-3,63 (m, 1H); 3,81-3,88 (m, 1H); 4,03 (dq, $J=4,2$; 6,8 Hz, 1H); 4,74 (dd, $J=4,2$; 8,8 Hz, 1H); 7,00-7,06 (m, 5H); 7,22-7,23 (m, 6H); 7,73-7,74 (m, 4H).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , diastereoisômero majoritário **127a**) δ 11,6; 19,5; 27,1; 30,3; 31,1; 43,5; 57,8; 68,7; 69,3; 72,4; 72,9; 126,2; 126,3; 128,0; 128,2 (2C); 128,4; 129,2; 130,1 (2C); 133,9; 136,0; 139,7; 153,7; 175,8.

(4*R*)-4-Benzil-3-((2'*S*)-2'-bromo-2-[(5*S*)-5-*tert*-butil-difenilsililoxi-metil-diidro-2-furanil]-acetil)-1,3-oxazolan-2-ona (162)



Os adutos não foram desprotegidos, sendo purificados após a primeira etapa. Cromatografia em sílica gel (20% AcOEt em hexano, v/v) forneceu uma mistura 4:1 de **162a/162b** em 61% de rendimento. Os diastereoisômeros não foram isolados.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, diastereoisômero majoritário) δ 0,95 (s, 9H); 2,80 (dd, $J=13,5$; 9,0 Hz, 1H); 3,17 (dd, $J=13,5$; 2,9 Hz, 1H); 3,60 (dd, $J=10,5$; 5,1 Hz, 1H); 3,65 (dd, $J=10,5$; 4,6 Hz, 1H); 4,10-4,24 (m, 2H); 4,61-4,68 (m, 1H); 4,98-4,99 (m, 1H); 5,47 (d, $J=8,8$ Hz, 1H); 5,54 (d, $J=9,5$ Hz, 1H); 7,10-7,24 (m, 5H); 7,26-7,38 (m, 5H); 7,56-7,65 (m, 5H).

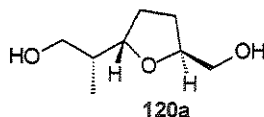
¹³C-RMN (51a) (75 MHz, CDCl₃, diastereoisômero majoritário) δ 19,2; 26,7; 37,4; 44,0; 55,5; 66,1; 86,2; 88,0; 127,4; 127,6; 128,3; 128,9; 129,6; 131,1; 133,4; 134,7; 135,6; 152,6; 168,0.

IV (filme) 1647, 1589, 1782, 1705, 1111 cm⁻¹.

1.11 Procedimento Geral para Redução dos Produtos de Acoplamento e Recuperação das Oxazolidinonas

A uma suspensão de 5,0mmol de LiBH₄ em 10,0mL de THF seco, à 0°C, atmosfera inerte e agitação magnética foi adicionada uma solução de acilioxazolidinona (1,0mmol) em 2,0mL de THF seco, seguida de 4,0mmol de MeOH. A mistura foi agitada à t.a. durante 3h e foram adicionados 5,0mL de solução aquosa 1M de tartarato de sódio e potássio. A mistura foi diluída com 10mL de Et₂O, as fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com (3 x 1mL) de Et₂O e a fase orgânica foi lavada com salmoura (3mL), seca sobre MgSO₄ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Purificação da mistura foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica gel, conforme descrito abaixo.

(2'*R*)-2-[(2*S*,5*S*)-5-Hidroximetiltetraidro-2-furanil]-propan-1-ol (120a)



Cromatografia em sílica gel (10% CHCl₃/MeOH, v/v) forneceu o diol **120a** em 88% de rendimento e a oxazolidinona **116c** em 73% de rendimento.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,82 (d, *J*=6,8 Hz, 3H); 1,61-1,79 (m, 3H); 1,94-1,99 (m, 1H); 2,10-2,15 (m, 1H); 2,40 (sl, 2H); 3,51 (dd, *J*=5,9; 11,7 Hz, 1H); 3,62-3,69 (m, 3H); 3,82 (dt, *J*=5,6; 8,8Hz, 1H); 4,13-4,18 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 13,2; 26,8; 31,5; 40,6; 64,7; 68,3; 79,8; 85,3.

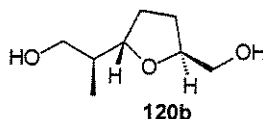
IV (filme): 3363, 1036cm⁻¹.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 57 (100%, [C₃H₅O]⁺); 129 (76%, [M-CH₃O]⁺).

EMAR (IE) calculado para C₇H₁₃O₂ [M-CH₃O]⁺ 129,091554, encontrado 129,09182.

[α]₅₄₆ +14,3 (c 0,35; CH₂Cl₂), [α]_D +12,2 (c 0,35; CH₂Cl₂) (corrigido).

(2'*S*)-2-[(2*S*,2*S*)-5-Hidroximetiltetraidro-2-furanil]-propan-1-ol (120b)



Cromatografia em sílica gel (10% CHCl₃/MeOH, v/v) forneceu o diol **120b** em 90% de rendimento e a oxazolidinona **116b** em 88% de rendimento.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (d, *J*=7,0 Hz, 3H); 1,63-1,83 (m, 2H); 1,88-2,02 (m, 3H); 2,55 (sl, 2H); 3,49 (dd, *J*=6,2; 11,7 Hz, 1H); 3,57 (dd, *J*=4,8; 11,0 Hz, 1H); 3,64 (dd, *J*=2,9; 11,7Hz, 1H); 3,68 (dd, *J*=7,3; 11,0Hz, 1H); 4,07-4,16 (m, 2H).

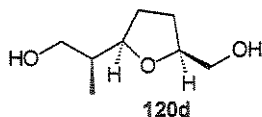
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 11,8; 27,3; 28,1; 38,3; 64,8; 65,9; 79,8; 82,1.

IV (filme) 3363, 1036cm⁻¹.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 101 (100%, [C₅H₉O₂]⁺); 129 (60%, [M-CH₃O]⁺).

EMAR (IE) calculado para C₇H₁₃O₂ [M-CH₃O]⁺ 129,091554, encontrado 129,09137.

[α]₅₄₆ +26,3 (c 0,38; CH₂Cl₂), [α]_D +22,4 (c 0,38; CH₂Cl₂) (corrigido).

(2'*S*)-2-[(2*R*,5*S*)-5-Hidroximetiltetraidro-2-furanil]-propan-1-ol (120d)

Cromatografia em sílica gel (10% CHCl₃/MeOH, v/v) forneceu o diol **120d** em 86% de rendimento e a oxazolidinona **116b** em 86% de rendimento.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,84 (d, *J*=7,1 Hz, 3H); 1,60-1,70 (m, 1H); 1,71-1,82 (m, 2H); 1,85-1,94 (m, 1H); 2,00-2,09 (m, 1H); 2,45 (sl, 2H); 3,50 (dd, *J*=5,1; 11,7 Hz, 1H); 3,58-3,67 (m, 2H); 3,70-3,79 (m, 2H); 4,03-4,10 (m, 1H).

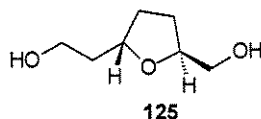
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 13,6; 26,1; 30,7; 40,6; 64,9; 68,3; 80,0; 86,0.

IV (filme) 3384, 1036cm⁻¹.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 57 (100%, [C₃H₅O]⁺); 129 (71%, [M-CH₃O]⁺).

EMAR (IE) calculado para C₇H₁₃O₂ [M-CH₃O]⁺ 129,091554, encontrado 129,09181.

[α]₅₄₆ -25,0 (c 0,20; CH₂Cl₂), [α]_D -21,3 (c 0,20; CH₂Cl₂) (corrigido).

2-[(2*S*,5*S*)-5-Hidroximetiltetraidro-2-furanil]-etan-1-ol (125)

Cromatografia em sílica gel (10% CHCl₃/MeOH, v/v) forneceu o diol **125** em 82% de rendimento e a oxazolidinona **116c** em 85% de rendimento.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,50-1,76 (m, 6H); 1,88-2,06 (m, 2H); 3,43 (dd, *J*=6,1; 11,4 Hz, 1H); 3,58 (dd, *J*=3,3; 11,4 Hz, 1H); 3,73 (t, *J*=5,5 Hz, 2H); 4,07-4,14 (m, 2H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 27,2; 32,4; 37,4; 61,5; 64,9; 79,2; 79,4.

IV (filme) 3363, 1053 cm⁻¹.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 101 (100%, [M-C₂H₅O]⁺); 115 (01%, [M-CH₃O]⁺).

EMAR (IE) calculado para C₆H₁₁O₂ [M-CH₃O]⁺ 115,07590; encontrado 115,07521.

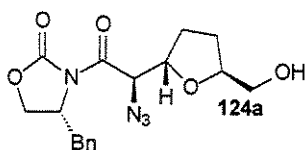
[α]₅₄₆ -25,0 (c 0,2; CH₂Cl₂), [α]_D -21,3 (c 0,2; CH₂Cl₂) (corrigido).

1.12 Desalogenação de 122a

A uma solução de **122a** (0,398 g; 1,00 mmol) em DME (2 mL), foi adicionado quantidade catalítica de AIBN (0,100 mmol). A reação foi agitada à 80°C durante 1h e Bu₃SnH (0,323 mL, 1,20 mmol) foram adicionados. Após 1h a 80°C, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente. Foram adicionados 2 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl e 2 mL de solução aquosa 10% de KF. A mistura foi agitada durante 1h à temperatura ambiente e foram adicionados 5 mL de Et₂O. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com (3 x 3 mL) de Et₂O, a fase orgânica foi lavada com salmoura (3 mL) e seca sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (50% EtOAc/hexano v/v), fornecendo **121a** (0,254 g; 0,800 mmol) em 80% de rendimento, como um óleo incolor. Dados espectroscópicos listados no item 1.10

1.13 Substituição de Br por N₃

(4R)-4-Benzil-3-((2'R)-2'-azida-2-[(2S,5S)-5-hidroxitetraidro-2-furanil]-acetil)-1,3-oxazolan-2-ona (124a)



A uma solução de **122a** (0,0470g; 0,118mmol) em 0,5mL de DMF seco, à temperatura ambiente, atmosfera inerte e agitação magnética foi adicionado NaN₃ (0,0150g; 0,236mmol). A mistura foi agitada à t.a. durante 24h e o DMF foi evaporado sob pressão reduzida. A mistura foi diluída com 10mL de CH₂Cl₂, lavada com salmoura (3mL), seca sobre MgSO₄ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação do produto foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica gel (70% AcOEt/hexano) fornecendo a azida **124a** (0,0310g; 0,0861mmol) em 73% de rendimento.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,68 (sl, 1H); 1,78-1,87 (m, 1H); 2,03-2,13 (m, 2H); 2,20-2,25 (m, 1H); 2,84 (dd, *J*=13,4; 9,8 Hz, 1H); 3,38 (dd, *J*=13,4; 3,2 Hz, 1H); 3,52 (dd, *J*=12,0; 5,4 Hz, 1H); 3,73 (dd, *J*=12,0; 3,0 Hz, 1H); 4,24-4,32 (m,

3H); 4,52 (dt, $J=6,8$; 2,9 Hz, 1H); 4,71-4,76 (m, 1H); 4,84 (d, $J=2,9$ Hz, 1H); 7,18-7,36 (m, 5H).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 27,3; 29,5; 37,4; 55,7; 62,7; 64,5; 66,8; 79,5; 80,9; 127,5; 128,9; 129,4; 134,7; 153,1; 169,4.

IV (filme) 3335, 2112, 1778, 1705 cm^{-1} .

$[\alpha]_{546} -50,0$ (c 1,2; CH_2Cl_2), $[\alpha]_{\text{D}} -42,5$ (c 1,2; CH_2Cl_2) (corrigido),

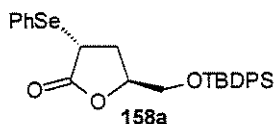
1.14 Preparação de Brometo de Fenilselenenila

A uma solução de disseneleto de difenila (15g, 48mmol) em clorofórmio (100mL), sob agitação magnética e à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução de bromo (2,5mL, 49mmol) em clorofórmio (5mL), gota-a-gota durante 30 min. Evaporou-se parte do clorofórmio até cerca de um terço do original e então adicionou-se éter de petróleo (20mL). Deixou-se a solução em repouso durante alguns dias na geladeira, cristalizando o brometo de fenilselenenila. Os cristais foram filtrados e secos sob vácuo, fornecendo um rendimento de 66% (7,48g, 31,7mmol).

PF 60°C

1.15 Preparação do Lactol 157

(2*R*,5*S*)-2-Selenofenil-5-(*tert*-butil-difenilsililoxi-metil)-tetraidro-furan-2-ona (158a)^{86a}



A uma solução de hexametildissilazana (0,654mL, 3,10mmol) em THF anidro (3mL) à -78°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada uma solução 2,22M de *n*-BuLi em hexano (1,40mL, 3,10mmol) gota-a-gota. A mistura foi agitada durante 20min. à -78°C e uma solução da lactona **48** (1,00g, 2,82mmol) em THF anidro (6mL) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 1h à -78°C e TMSCl (0,448mL, 3,53mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida gradativamente até temperatura ambiente e a agitação foi mantida nesta

temperatura durante 40min. Então, a mistura reacional foi resfriada até -78°C e uma solução de brometo de fenilselenenila (1,00g, 4,23mmol) em THF anidro (3mL) foi adicionada. A mistura foi agitada à -78°C durante 30min. e diluída com 10mL de Et_2O . A mistura foi lavada com H_2O (3 x 5mL), a fase aquosa foi extraída com Et_2O (3 x 2mL), as fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl e secas sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a purificação do produto foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica gel (10% EtOAc/hexano v/v), fornecendo 0,964g (1,86mmol) de uma mistura 3:1 de **158a/158b** em 67% de rendimento. O diastereoisômero majoritário **158a** foi isolado e caracterizado.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,02 (s, 9H); 2,30 (ddd, $J=5,4$; 7,3; 13,8 Hz, 1H); 2,70 (ddd, $J=6,3$; 9,3; 13,8 Hz, 1H); 3,61 (dd, $J=3,2$; 11,5 Hz, 1H); 3,84 (dd, $J=3,2$; 11,5 Hz, 1H); 4,10 (dd, $J=5,4$; 9,3 Hz, 1H); 4,34-4,38 (m, 1H); 7,31-7,45 (m, 10H); 7,60-7,71 (m, 5H).

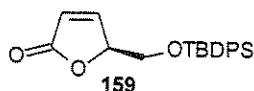
^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 19,3; 27,0; 32,5; 37,3; 65,0; 78,8; 127,2; 128,0; 129,1; 129,5; 130,1; 132,5; 132,9; 135,6; 135,7; 135,8; 176,1.

IV (filme) 1766, 1113 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -18,0$ (c 1,44, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}} -15,3$ (c 1,44, CHCl_3) (corrigido).

lit.^{86a} $[\alpha]_{\text{D}} -15,94$ (c 1,44; CHCl_3).

(5S)-5-(*terc*-Butil-difenilsililoxi-metil)-diidro-furan-2-ona (159)



A uma solução da mistura 3:1 de **158a/158b** (0,772g, 1,51mmol) em CH_2Cl_2 (2mL) à 0°C foi adicionada uma gota de piridina e uma solução de H_2O_2 30% aquoso (0,94mL, 8,3mmol) diluída em 1,90mL de H_2O , gota-a-gota. A mistura reacional foi aquecida gradualmente até temperatura ambiente, a agitação foi mantida nesta temperatura durante 4 h e diluída com 10mL de CH_2Cl_2 . As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com 3 x 1mL de CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi lavada com salmoura (3mL) e seca sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a purificação do produto foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica gel (20% EtOAc/hexano

v/v), fornecendo 0,468g (1,33mmol) da lactona α,β -insaturada **159** em 88% de rendimento, como um sólido branco.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (s, 9H); 3,87 (dd, $J=5,1$; 10,7 Hz, 1H); 3,91 (dd, $J=4,4$; 10,7 Hz, 1H); 5,07-5,08 (m, 1H); 6,18 (dd, $J=1,9$; 5,9 Hz, 1H); 7,37-7,48 (m, 7H); 7,61-7,67 (m, 4H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 19,2; 26,7; 63,3; 83,2; 122,7; 127,8; 130,0; 132,5; 132,6; 135,6; 154,0; 172,0.

PF 76,3-77,6°C.

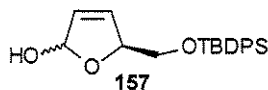
IV (filme) 1755; 1603, 1113 cm^{-1} .

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 295 (100%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$).

EMAR (IE) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{SiO}_3$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 295,07905, encontrado 295,07885.

$[\alpha]_{546}^{25} +81,6$ (c 3,8; CH_2Cl_2), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +69,4$ (c 3,8; CH_2Cl_2) (corrigido).

(5*S*)-5-(*terc*-Butil-difenilsililoxi-metil)-diidro-furan-2-ol (**157**)

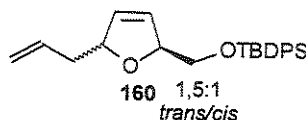


A uma solução da lactona **159** (1,06g, 3,01mmol) em CH_2Cl_2 seco (6mL), sob atmosfera inerte, agitação magnética e à -78°C , foi adicionada uma solução de DIBAL-H 1M em hexano (6,01mL, 6,01mmol). A mistura foi agitada durante 2h à -78°C e reação foi interrompida pela adição de 12mL de AcOEt. A mistura foi aquecida gradualmente à temperatura ambiente e foram adicionados 12mL de solução aquosa saturada do sal de Rochelle. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2h e diluída com 20mL de Et_2O . A fase aquosa foi extraída com 3 x 5mL de Et_2O . A fase orgânica foi lavada com salmoura (5mL) e seca sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado sob pressão reduzida fornecendo 0,960g (2,71mmol) do lactol **157** em 90% de rendimento, como um óleo incolor. O lactol foi empregado na próxima etapa sem purificação.

IV (filme) 3419, 1589, 1113 cm^{-1} .

1.16 Adição de Alilsilano ao Íon Oxocarbênio Derivado do Lactol **157**

2-Alil-(5*S*)-(terc-butil-difenilsililoxi-metil)-diidrofurano (**160**)



A uma solução do lactol **157** (0,0450g; 0,127mmol) em CH₂Cl₂ anidro (1mL) sob atmosfera inerte, à -78°C e agitação magnética, foi adicionado TiCl₄ (0,0420mL, 0,381mmol), seguido de aliltrimetilsilano (0,0510mL, 0,254mmol). A mistura foi agitada durante 2h à -78°C e solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2mL) foi adicionada. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (7mL), a fase orgânica foi lavada com salmoura (3mL) e seca sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a purificação do produto foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica gel (5% EtOAc/hexano v/v), fornecendo 0,0384g (0,102mmol) de uma mistura 1,5:1 de diastereoisômeros **160** em 80% de rendimento. Os valores entre parênteses se referem aos dados de deslocamento químico do diastereoisômero minoritário.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (1,08) (s, 9H); 2,32-2,44 (m, 2H); 3,62-3,69 (m, 2H); 4,85-5,00 (m, 1H); 5,01-5,20 (m, 2H); 5,74-5,98 (m, 3H); 7,36-7,46 (m, 7H); 7,68-7,75 (m, 4H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 19,2; 26,8 (26,5); 40,6 (41,4); 66, (67,1); 85,6 (85,8); 86,5 (86,8); 117,1; 127,6; 128,2; 129,6; 130,7; 133,6; 134,8; 135,6.

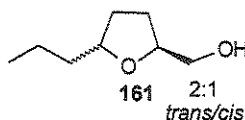
IV (filme) 3072, 3049, 2958, 2929, 2856, 1641, 1113 cm⁻¹.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 199 (100%, [C₁₂H₁₁OSi]⁺), 321 (80%, [M-C₄H₉]⁺).

EMAR (IE) calculado para C₂₀H₂₁O₂Si [M-C₄H₉]⁺ 321,13108; encontrado 323,13099.

1.17 Hidrogenação da Mistura *trans*-68/*cis*-68

2-*n*-Propil-(5*S*)-(hidroxi-metil)-tetraidrofurano (**161**)



Uma mistura 2:1 de *trans*-68/*cis*-68 (0,0150g, 0,106mmol) foi diluída em 5 mL de AcOEt e foram adicionados 10mol% de Pd/C. O balão foi purgado com H₂ e a mistura reacional foi mantida sob temperatura ambiente, agitação magnética e 1atm de H₂ durante 15h. A mistura foi filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação do produto foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica gel (50% EtOAc/hexano v/v), fornecendo 0,0143g (0,0996mmol) de uma mistura 2:1 de diastereoisômeros *trans*-**161**/*cis*-**161** em 94% de rendimento.

IV (filme) 3423, 2958, 2929, 2871, 1458 cm⁻¹.

EM (majoritário: *trans*-**161**) (IE) m/z (intensidade relativa) 95 (100%, [C₆H₇O]⁺), 101 (20%, [M-C₃H₇]⁺, 113 (80%, [M-CH₂OH]⁺), 143 (01%, [M-1]⁺).

EM (minoritário: *cis*-**161**) (IE) m/z (intensidade relativa) 95 (100%, [C₆H₇O]⁺), 101 (20%, [M-C₃H₇]⁺, 113 (80%, [M-CH₂OH]⁺), 143 (01%, [M-1]⁺).

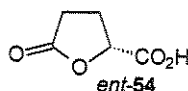
1.18 Desproteção e Hidrogenação da Mistura *trans*-160/*cis*-160

Uma mistura 1,5:1 de **160** (0,0384g, 0,102mmol) foi diluída em 3mL de uma solução 5% de HF 40% aquoso em CH₃CN e agitada à temperatura ambiente durante 1h. A mistura foi diluída com Et₂O (10mL) e foram adicionados 2mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃, as fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com 2 x 1mL de CH₂Cl₂, a fase orgânica foi lavada com salmoura (3mL) e seca sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a mistura bruta foi diluída à temperatura ambiente com 5 mL de AcOEt. Então, foram adicionados 10mol% de Pd/C, o balão foi purgado com H₂ e a mistura reacional mantida sob agitação magnética a 1 atm de H₂ durante 15h. A mistura foi filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação do produto foi realizada através de coluna

cromatográfica em sílica gel (50% EtOAc/hexano v/v), fornecendo 0,0134g (0,0928mmol) de uma mistura 1,5:1 de diastereoisômeros *trans*-**161**/*cis*-**161** em 91% de rendimento.

1.19 Preparação da Lactona **163**

(*R*)- γ -Carboxil- γ -butirolactona (*ent*-**54**)



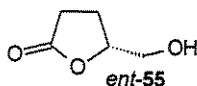
A uma solução de 5,00g (34,0mmol) de ácido (*R*)-glutâmico em 50mL de água destilada, sob agitação magnética e temperatura ambiente, foram adicionados 3,05g (44,2mmol) de NaNO₂. O banho foi resfriado à 0°C e 22,1mL (44,2mmol) de HCl 2M foram adicionados gota-a-gota durante 1h. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A água foi evaporada sob vácuo a uma temperatura <40°C. O resíduo foi diluído com 20mL de acetona quente e filtrado em funil de vidro sinterizado. A solução orgânica foi seca sob MgSO₄, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação do produto foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica gel (acetona:CH₂Cl₂ 1:1) fornecendo 3,31g (25,5mmol) da lactona *ent*-**54**, como um sólido amarelo claro, em 75% de rendimento.

IV (KBr) 3487-2939, 1760, 1178 cm⁻¹.

PF 69-71°C.

[α]₅₄₆ -17,7 (c 2,0, EtOH), [α]_D -15,1 (c 2,0, EtOH) (corrigido).

(5*R*)-(Hidroximetil)-tetraidro-furan-2-ona (*ent*-**55**)



A uma solução de 2,61g (20,1mmol) de *ent*-**54** em 18,0mL de THF seco sob atmosfera inerte, temperatura ambiente e agitação magnética, foram adicionados 2,3mL (24,1mmol) de BH₃.Me₂S, gota-a-gota, durante 40min. A mistura foi agitada durante 2h à temperatura ambiente e foram adicionados 10mL de metanol vagarosamente. A mistura de solventes foi destilada e o resíduo foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (AcOEt)

forneendo 1,94g (16,7mmol) do álcool *ent*-**55** como um óleo incolor, em 83% de rendimento.

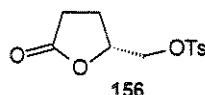
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,17-2,34 (m, 2H); 2,49-2,70 (m, 2H); 2,87 (sl, 1H); 3,66 (dd, *J*=12,5; 5,0 Hz, 1H); 3,91 (dd, *J*=12,5; 3,0 Hz, 1H); 4,65 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 22,9; 28,4; 64,0; 80,8; 178,2.

IV (filme) 3401, 1770, 1190 cm⁻¹.

[α]₅₄₆ -37,4 (*c* 2,0, EtOH), [α]_D -31,8 (*c* 2,9, EtOH) (corrigido).

(5*R*)-(p-Toluenossulfonil-metil)-tetraidro-furan-2-ona (156)⁸⁸



A uma solução da hidroxilactona *ent*-**55** (1,00g, 8,61mmol) em CH₂Cl₂ (17mL) anidro à temperatura ambiente, foram adicionados cloreto de p-toluenossulfonila (1,81g, 9,47mmol), trietilamina (1,32mL, 9,47mmol), e DMAP (10mol %). A reação foi mantida à temperatura ambiente durante 6h e diluída com 20mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com água (10mL), HCl 10% aquoso (10mL), NaHCO₃ aquoso saturado (10mL), salmoura (10mL) e seca sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (70% EtOAc/hexano), fornecendo 2,09g (7,75mmol) do tosilado **156** em 90% de rendimento, como um sólido branco.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,04-2,19 (m, 1H); 2,28-2,43 (m, 1H); 2,46 (s, 3H); 2,50-2,66 (m, 2H); 4,13 (dd, *J*=11,0; 4,0 Hz, 1H); 4,19 (dd, *J*=11,0; 3,3 Hz, 1H); 4,66-4,73 (m, 1H); 7,37 (d, *J*=8,4 Hz, 2H); 7,78 (d, *J*=8,4 Hz, 2H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 21,6; 23,4; 27,8; 69,9; 76,7; 127,9; 130,0; 132,1; 145,5; 176,0.

IV (filme) 1780 cm⁻¹.

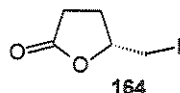
PF 86-87°C.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 85 (100%, [C₄H₅O₂]⁺), 270 (05%, [M]⁺).

EMAR (IE) calculado para C₁₂H₁₄O₅S [M]⁺ 270,05619; encontrado 270,05621.

[α]₅₄₆ -54,0 (*c* 1,33, CHCl₃), [α]_D -45,9 (*c* 1,33, CHCl₃) (corrigido).

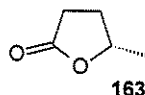
lit.^{88a} [α]_D -46,3 (*c* 1,33; CHCl₃).

(5*R*)-(Iodo-metil)-tetraidro-furan-2-ona (164)^{88a}

A uma solução do tosilado **156** (0,289g, 1,07mmol) em acetona anidra (5mL) à temperatura ambiente, foi adicionado NaI (0,593g, 3,96mmol). A reação foi mantida sob refluxo durante 15h e diluída com 10mL de AcOEt. Foram adicionados 5mL de H₂O, as fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 4mL) e a fase orgânica foi lavada com Na₂S₂O₃ aquoso saturado (4mL), salmoura (4mL) e seca sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (50% EtOAc/hexano), fornecendo 0,196g (0,867mmol) do iodeto **164** em 81% de rendimento.

¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) δ 1,60-2,80 (m, 4H); 3,00-3,60 (m, 2H); 4,23-4,80 (m, 1H).

IV (filme) 1770, 1163 cm⁻¹.

(5*S*)-Metil-tetraidro-furan-2-ona (163)**Hidrogenólise do Iodeto 164**

O iodeto **164** (0,0600g, 0,266mmol) foi diluído em AcOEt (5mL), foram adicionados Pd/C (10mol%) e KHCO₃ (0,0266g, 0,266mmol). O balão foi purgado com H₂ e a mistura reacional mantida sob agitação mecânica e 4atm de H₂ durante 5 dias. A mistura foi filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (30% EtOAc/hexano v/v), fornecendo 0,0102g (0,102mmol) da lactona **163** em 45% de rendimento.

Redução Radicalar do Iodeto Gerado *in situ* a Partir do Tosilado

156

A uma mistura de tosilado **156** (0,120g, 0,444mmol), NaI (0,140g, 0,933mmol) e AIBN (10mol %) à temperatura ambiente, foi adicionado DMF anidro (5mL). Após refluxo durante 15min, foi adicionado *n*Bu₃SnH (0,143mL, 0,533mmol). A reação foi mantida sob refluxo durante 2h, e resfriada até temperatura ambiente. Então, foram adicionados 5mL de solução de KF 50% aquoso, a mistura foi agitada durante 40min. e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 2mL) e seca sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, formando um precipitado branco. A mistura bruta foi lavada com AcOEt, filtrada e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (30% EtOAc/hexano), fornecendo 0,0377g (0,377mmol) da lactona **163** em 85% de rendimento.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (d, *J*=6,3 Hz, 3H); 1,74-1,90 (m, 2H); 2,28-2,42 (m, 2H); 2,53 (t, *J*=7,7 Hz, 2H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 21,0; 29,0; 29,6; 77,4.

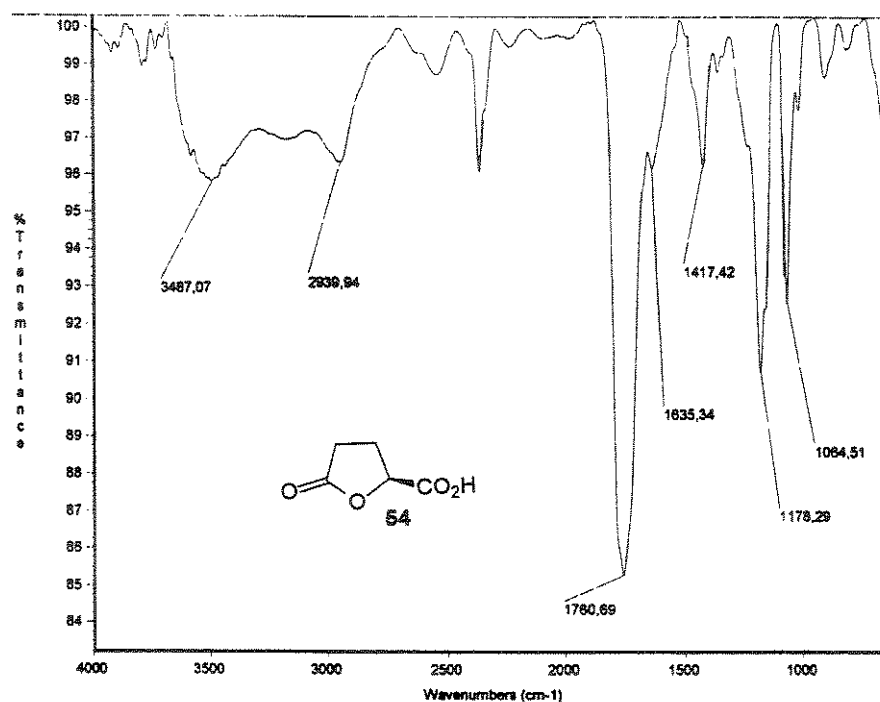
IV (filme) 17772 cm⁻¹.

[α]_D²⁵ -34,2 (c 1,29, CH₂Cl₂), [α]_D -29,1 (c 1,29, CH₂Cl₂) (corrigido).

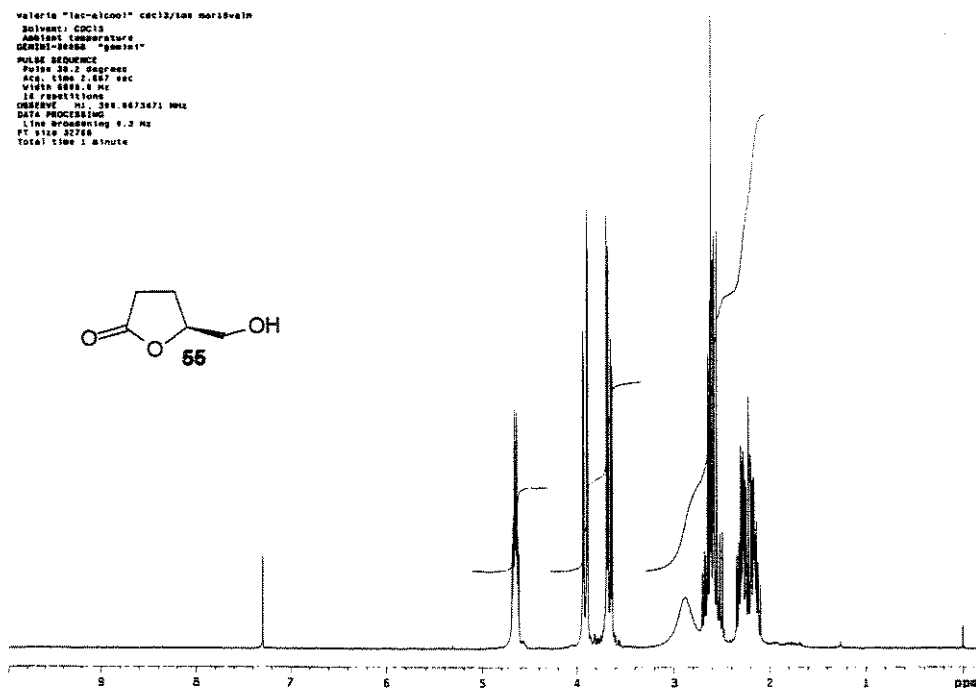
lit.^{88a}: [α]_D -29,6 (c 1,29, CH₂Cl₂).

Capítulo 8

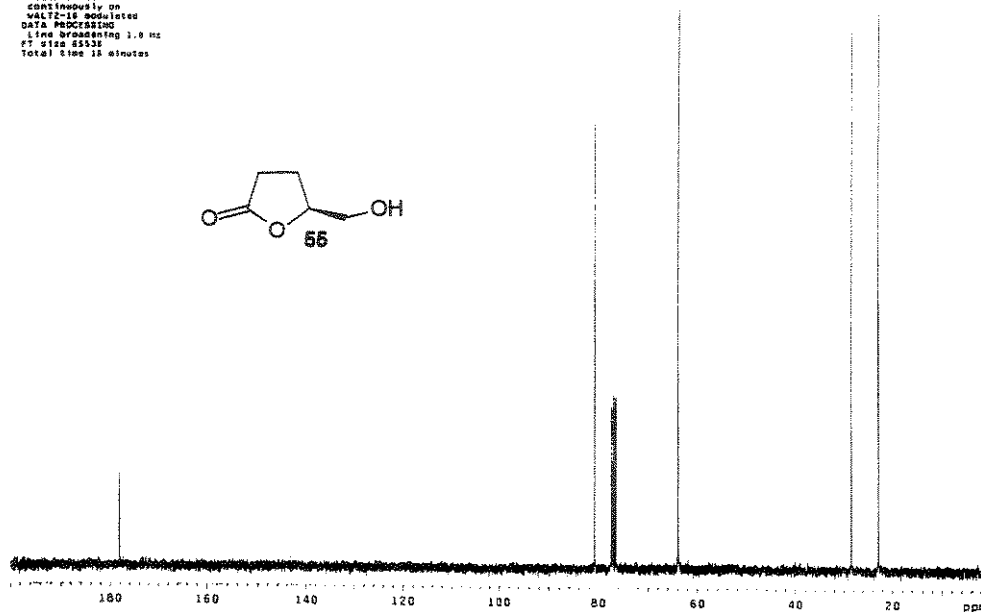
Espectros



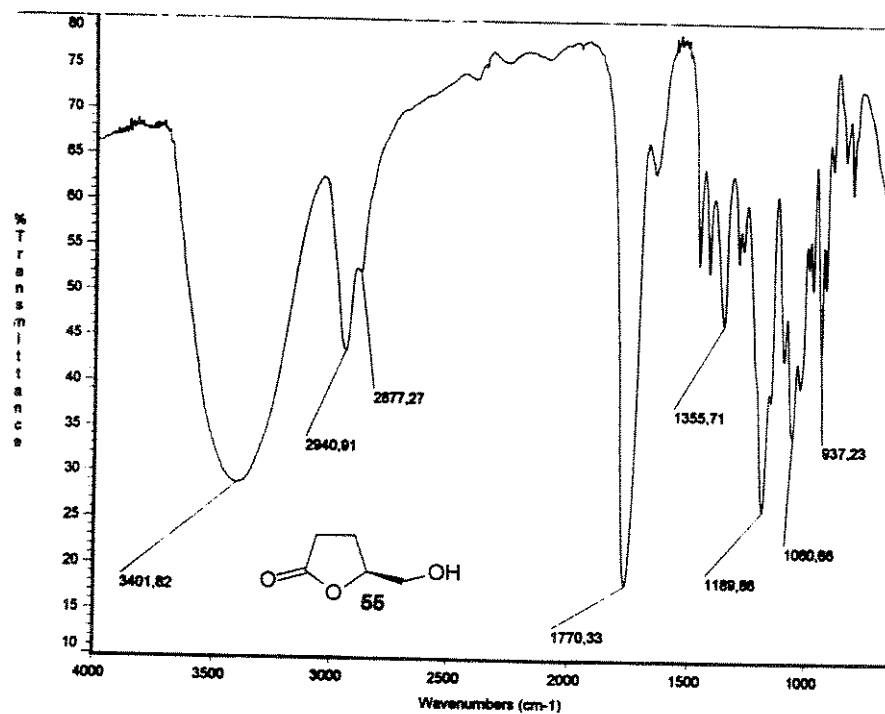
Espectro de IV de 54

Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) de 55

Vaterra "lac-nicool" cdc13/tas mariswac
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 QM5M2-3000B "gasoln"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 60.0 degrees
 ACQ. time 1.500 sec
 Width 23000.0 Hz
 220 Repetitions
 OBSERVE C13, 75.551000 MHz
 QCCOUPL. H1, 300.056470 MHz
 Power 37.00
 CONTINUOUSLY ON
 VOLTAGE-18 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 15 minutes



Espectro de ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) de 55



Espectro de IV de 55

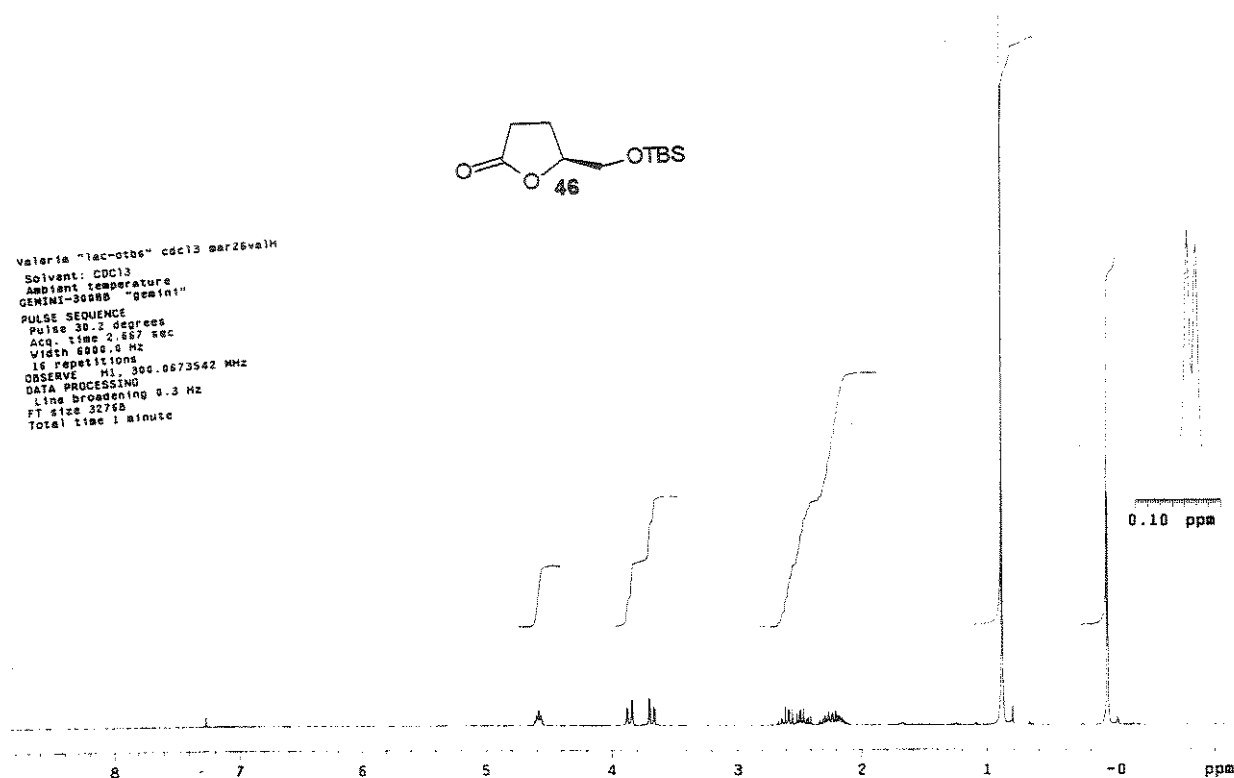


```

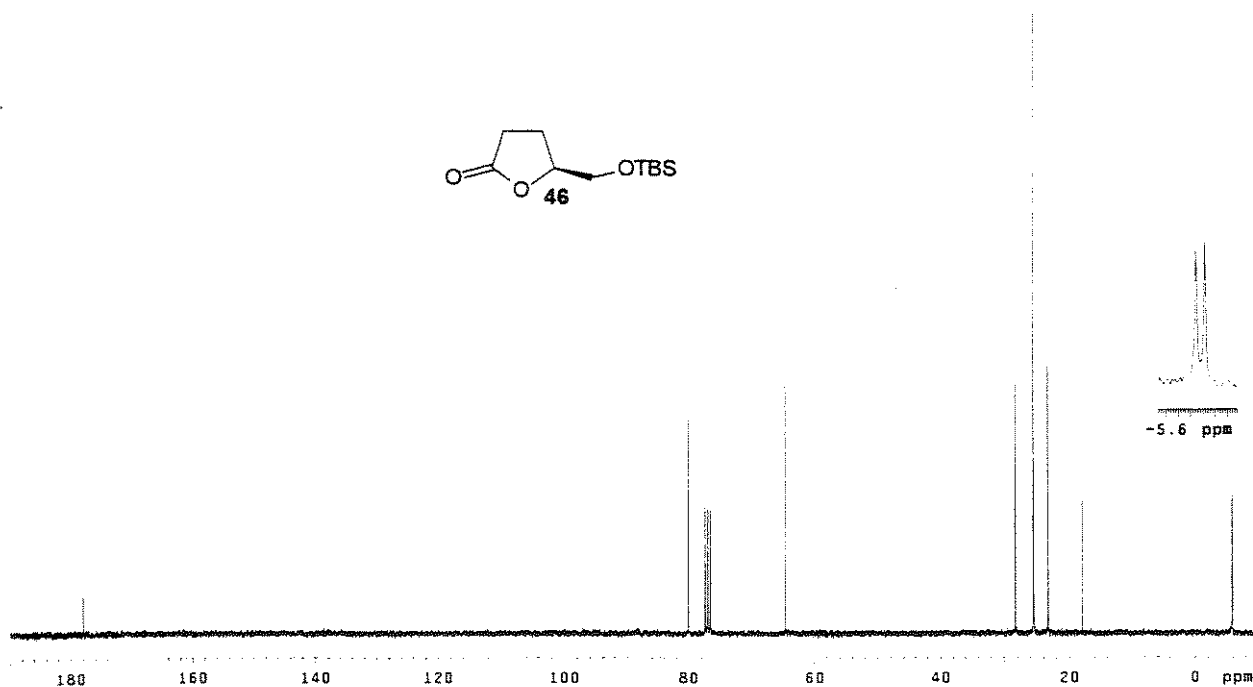
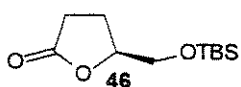
Valeria "1ac-0tbe" cdc13 mar25valh
Solvent: CDC13
Ambient temperature
GEMINI-300NB "gemin1"

PULSE SEQUENCE
Pulse 30.2 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
15 repetitions
OBSERVE 15 300.0673542 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.3 Hz
FT size 32768
Total time 1 minute

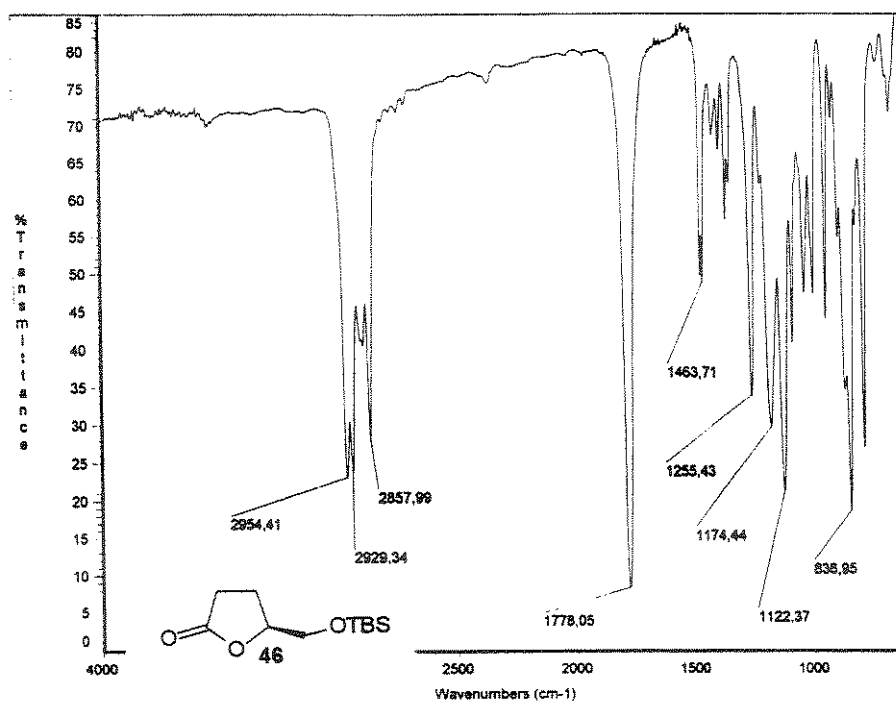
```



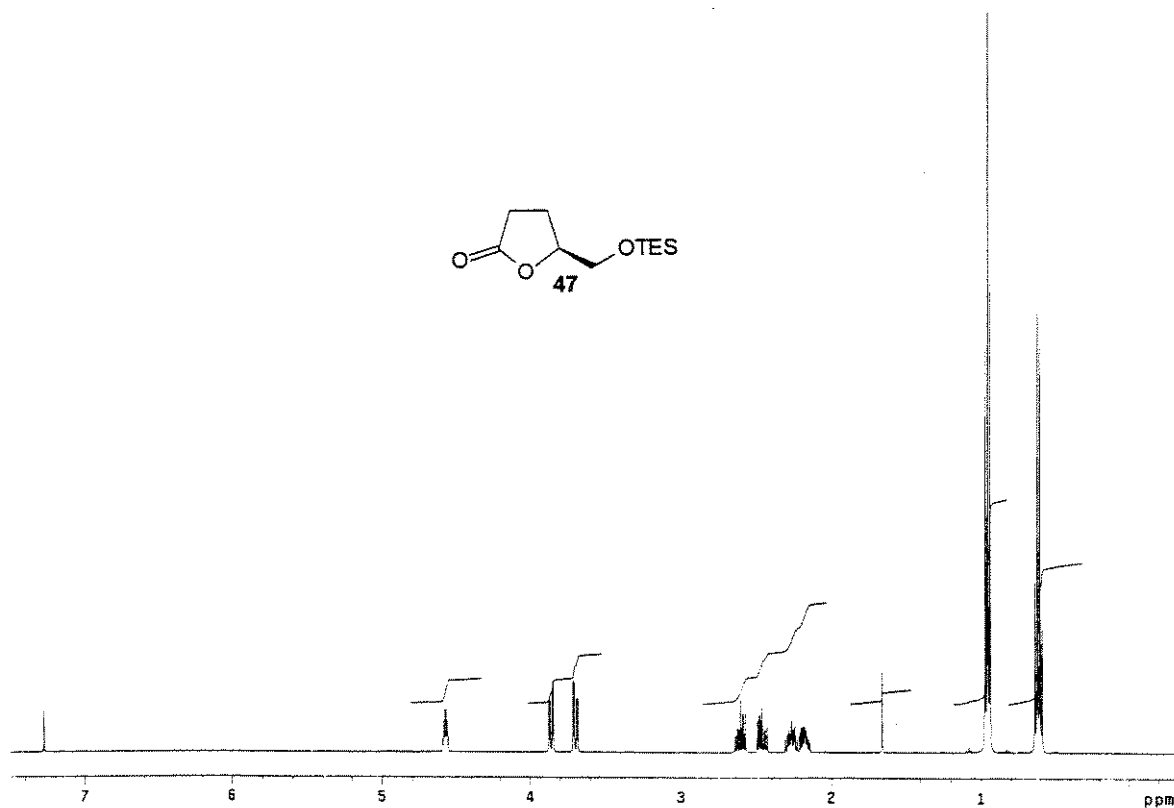
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) de **46**

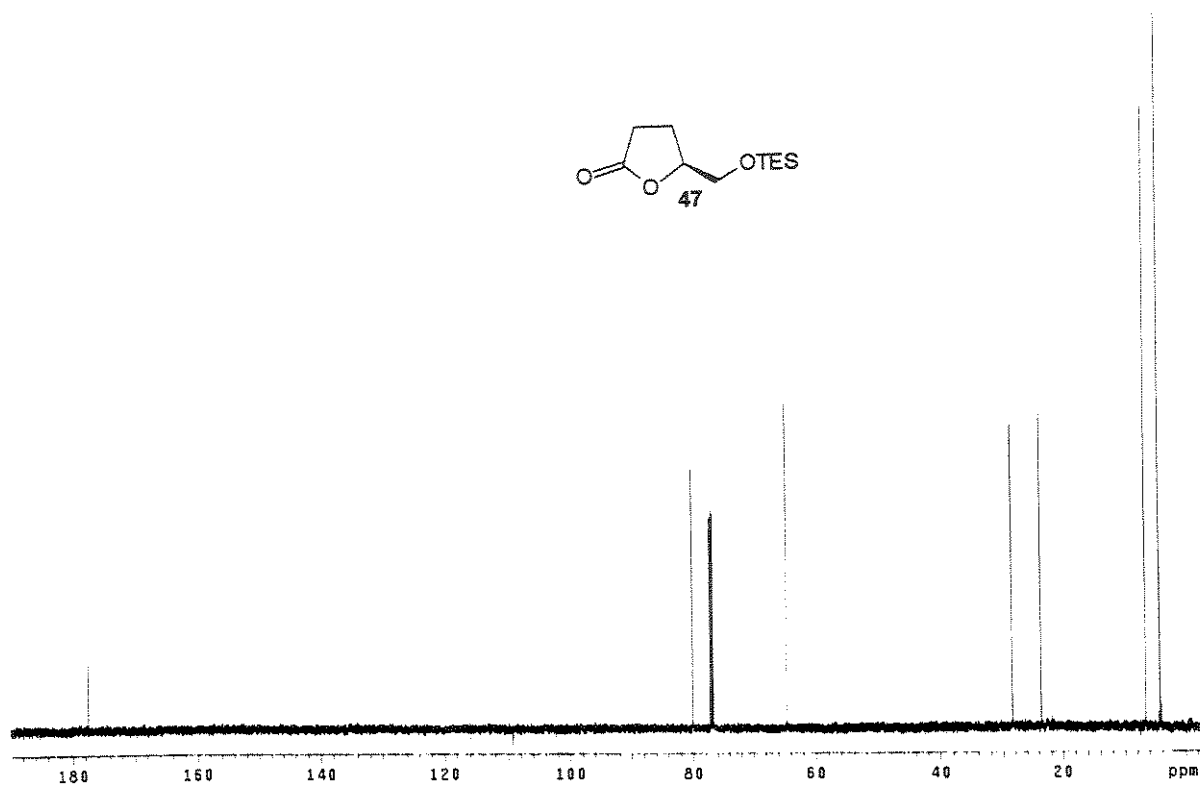
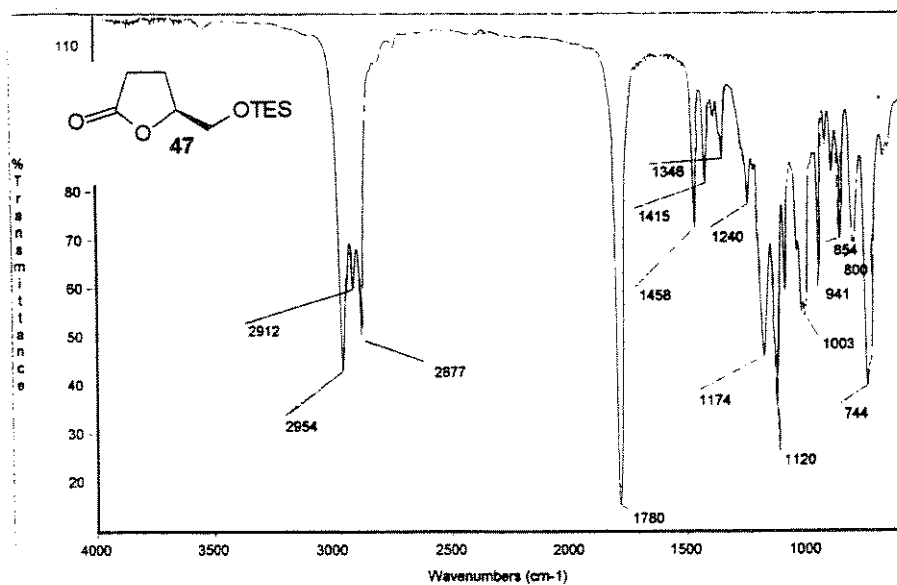


Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **46**

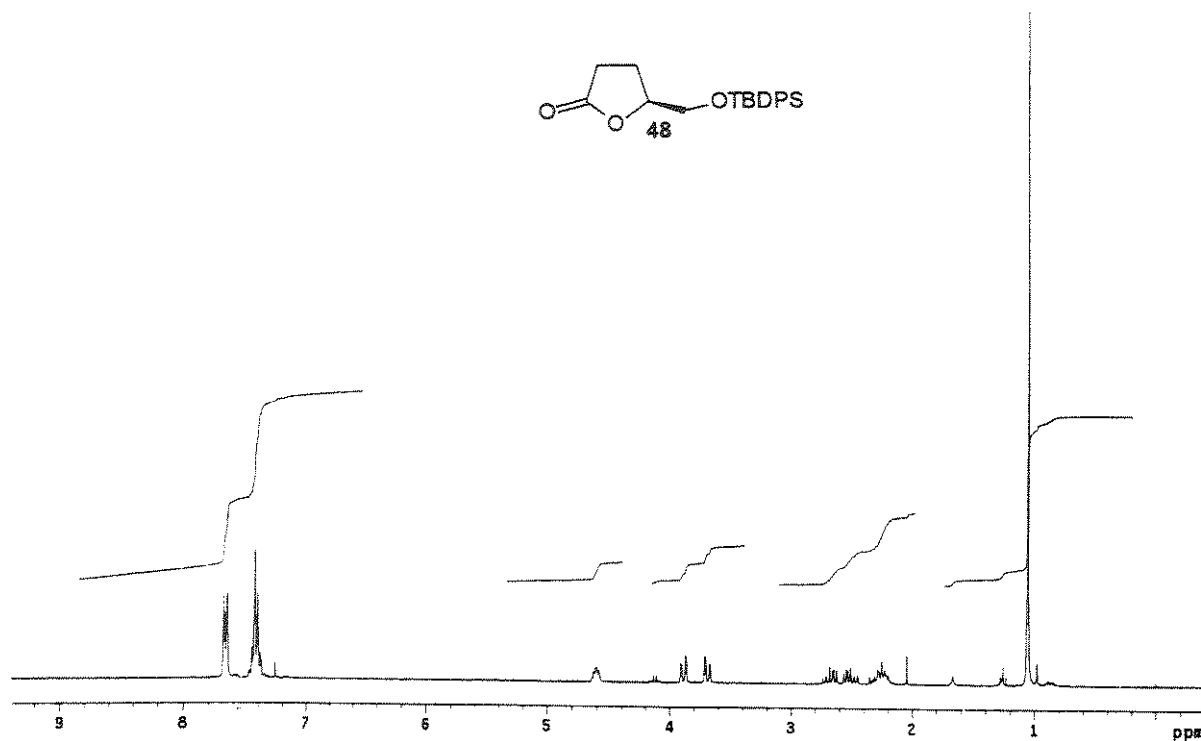
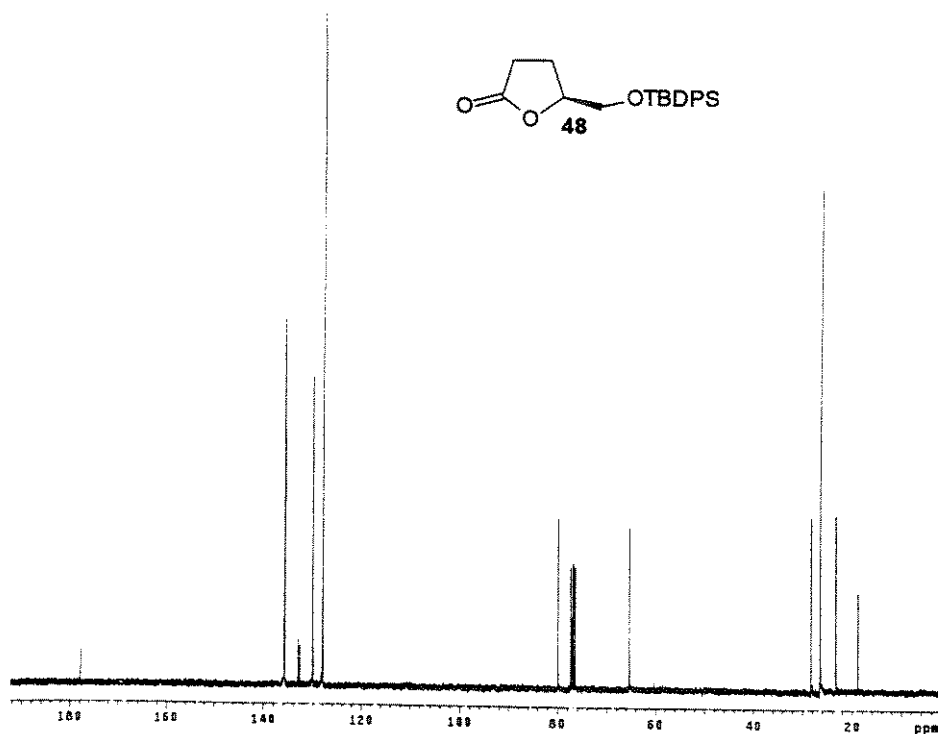


Espectro de IV de 46

Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) de 47

Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de 47

Espectro de IV de 47

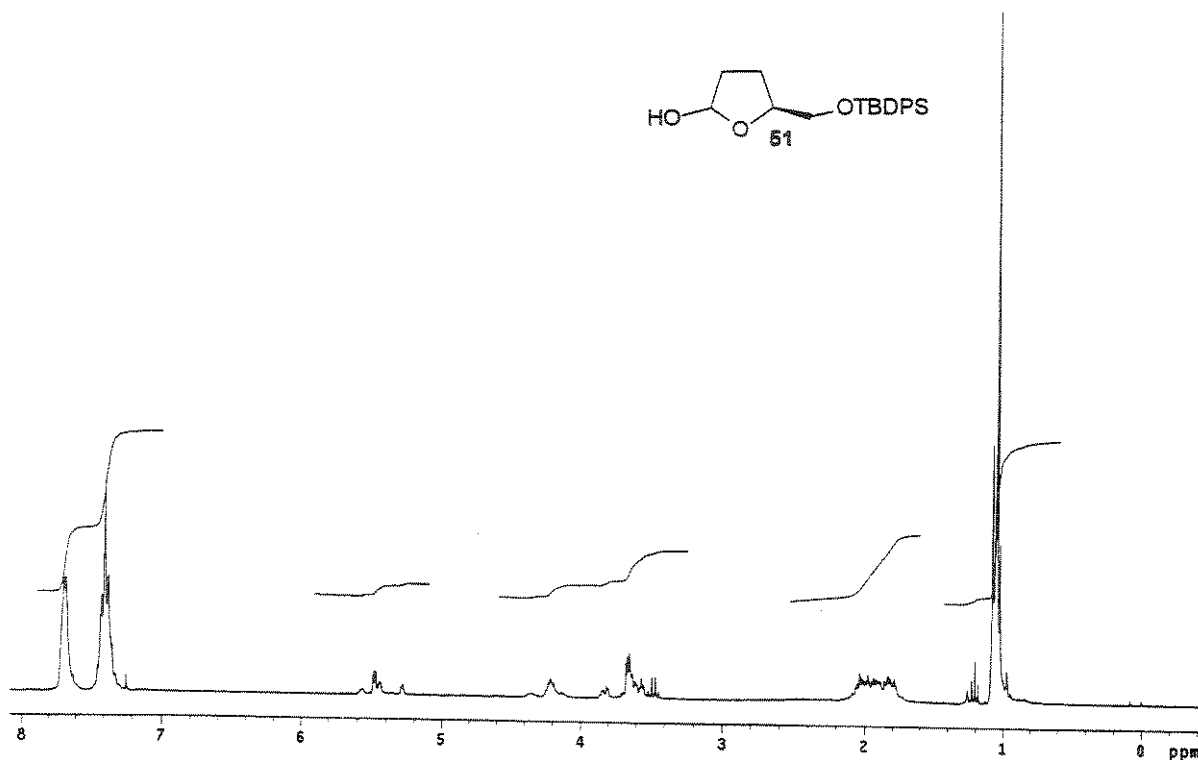
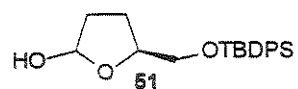
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) de **48**Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **48**

Chemical structure of compound **49** is shown as an inset: a five-membered ring with an oxygen atom, a hydroxyl group (HO-), and a tert-butyldimethylsilyloxy group (OTBS).

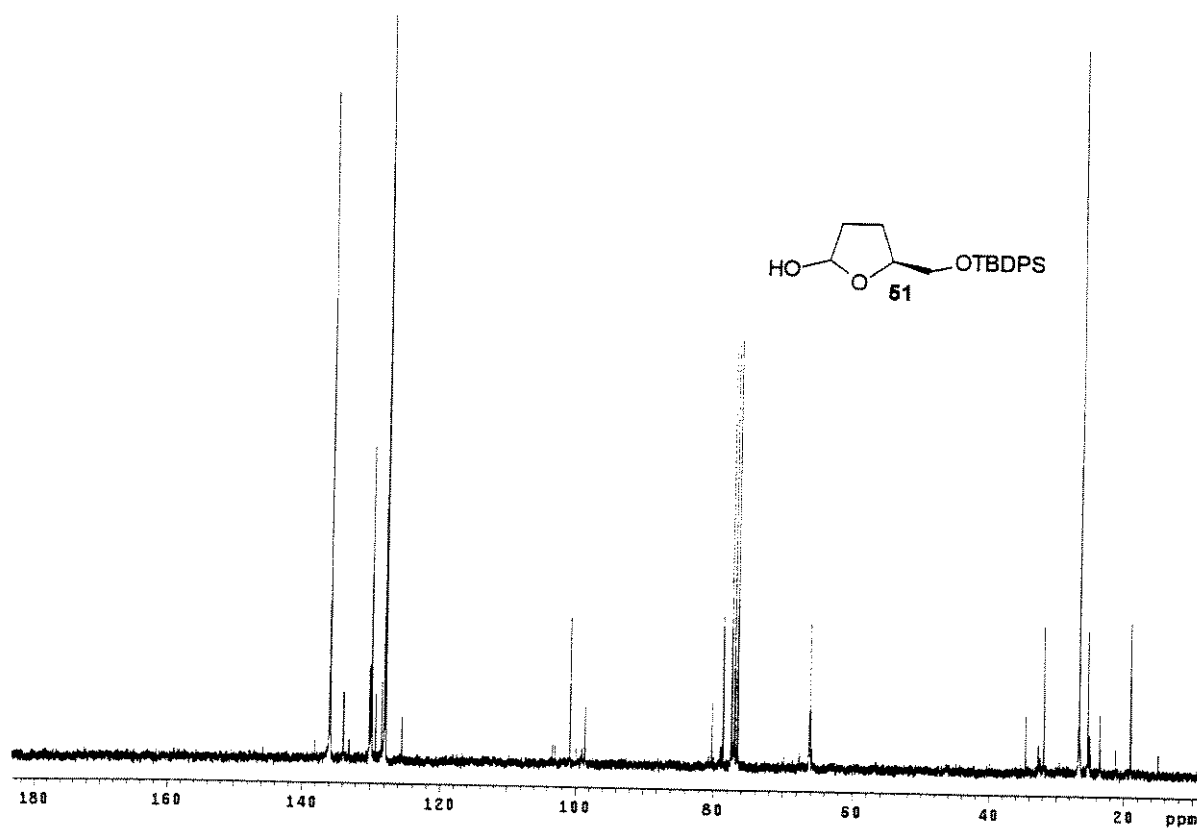
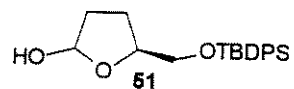
IR Spectrum (Wavenumbers in cm^{-1}):

- 3421.10
- 2954.41
- 2927.41
- 2856.06
- 1781.90
- 1483.71
- 1255.43
- 1105.01
- 1004.73
- 838.95
- 777.1

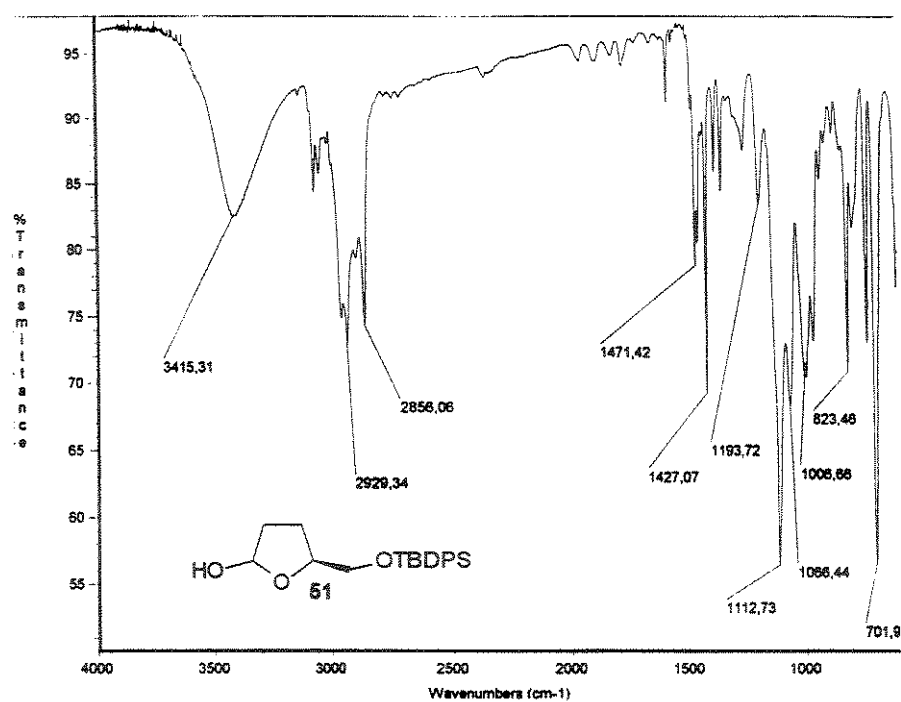
UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE



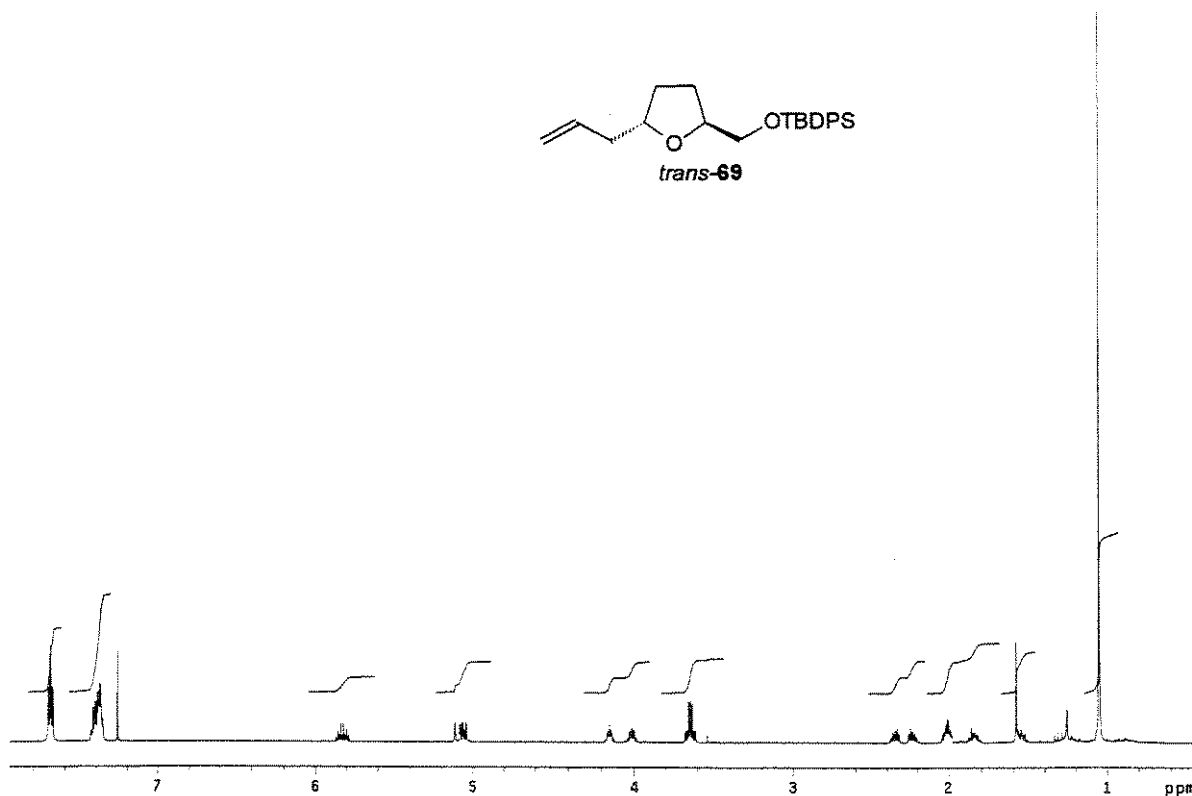
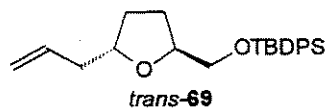
Espectro de ^1H -RMN (CDCl₃, 300 MHz) de **51**

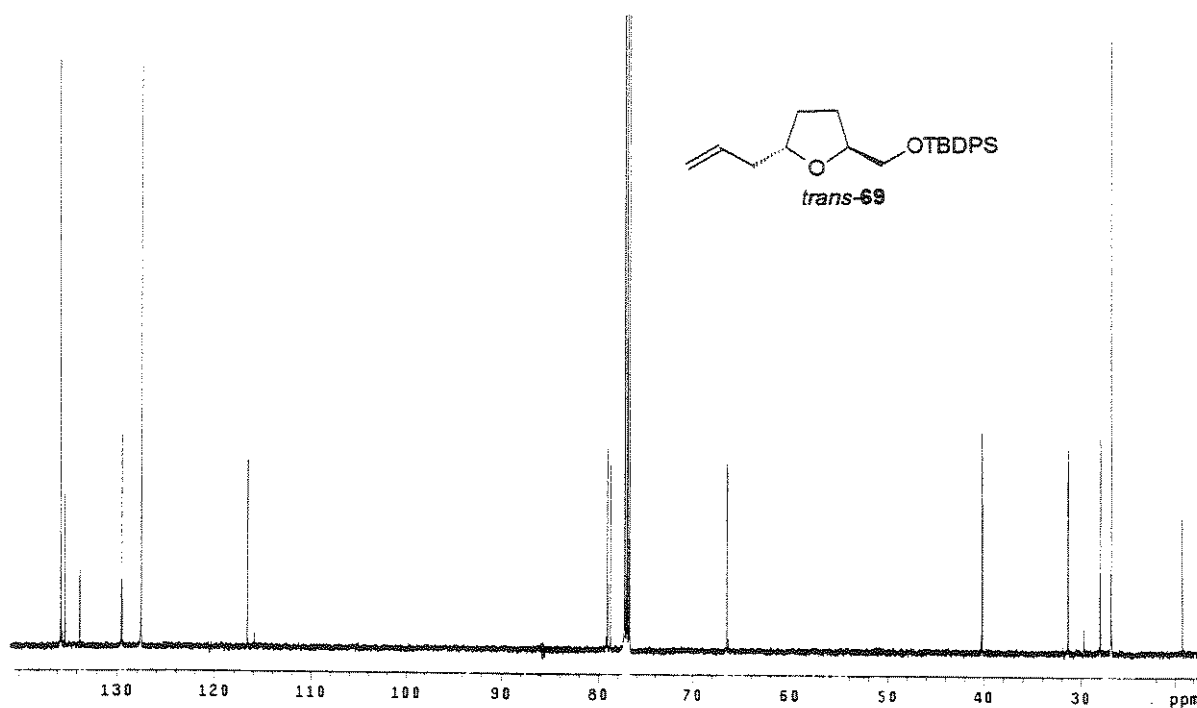


Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl₃, 75 MHz) de **51**

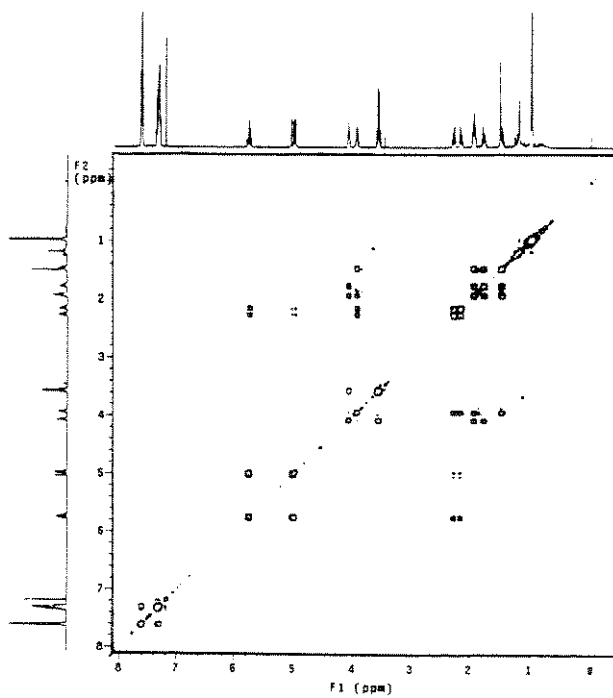


Espectro de IV de 51

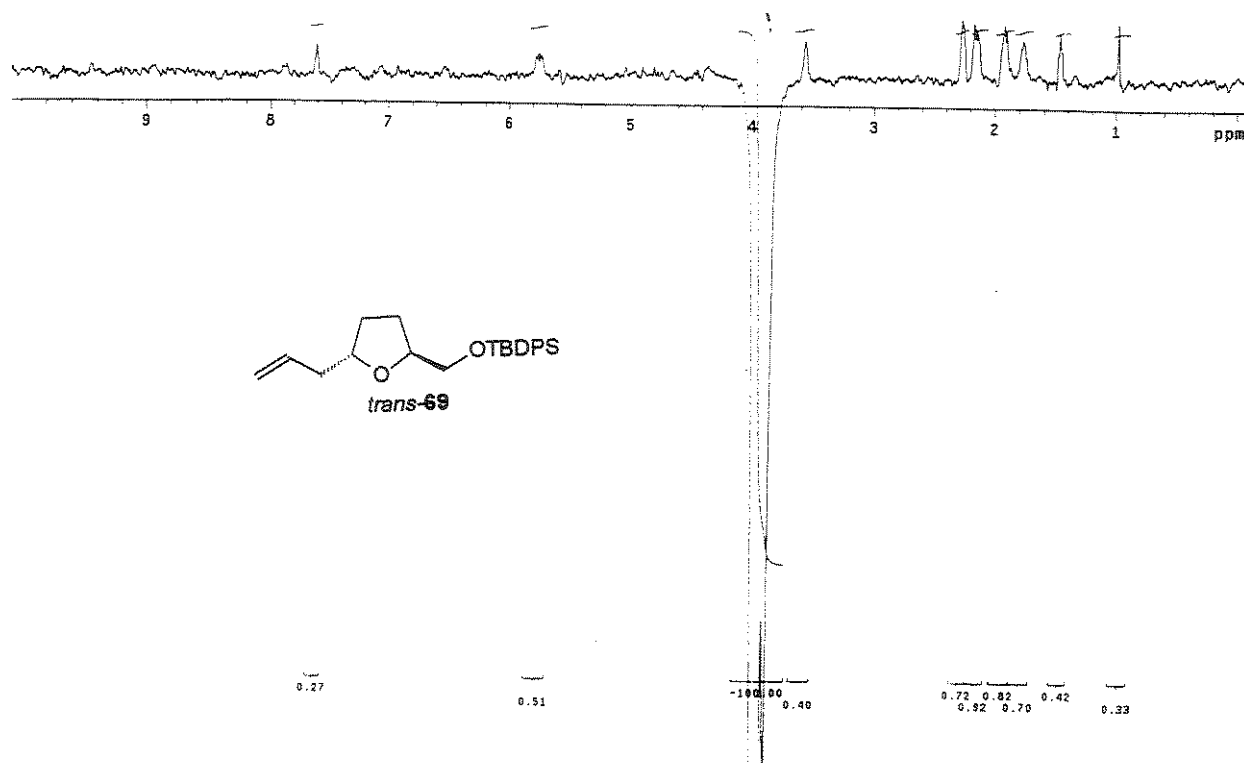
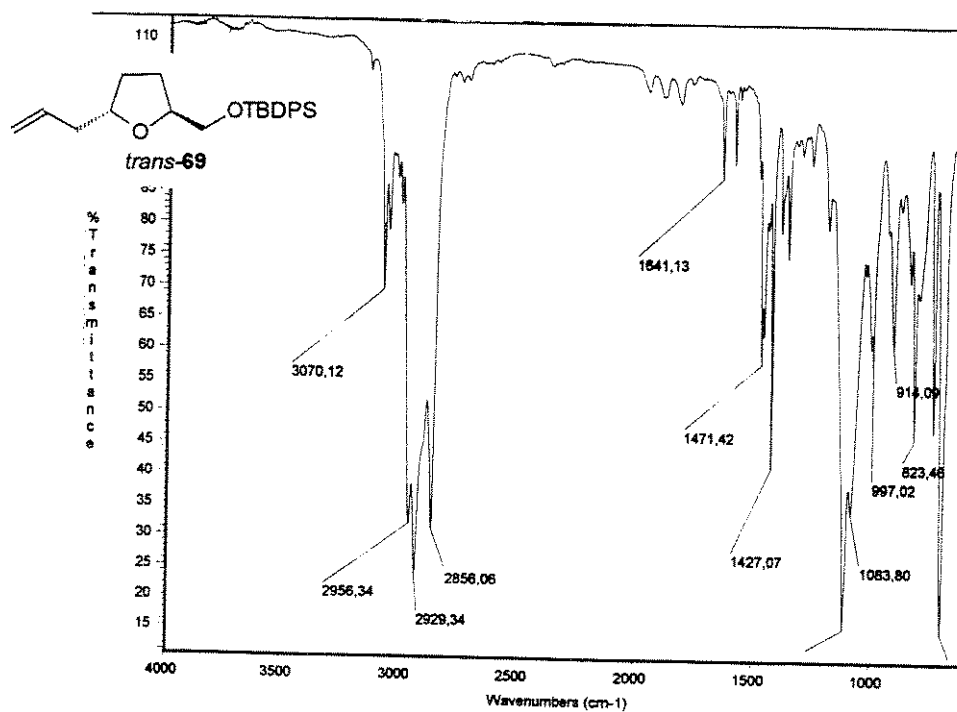
Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) de *trans*-69

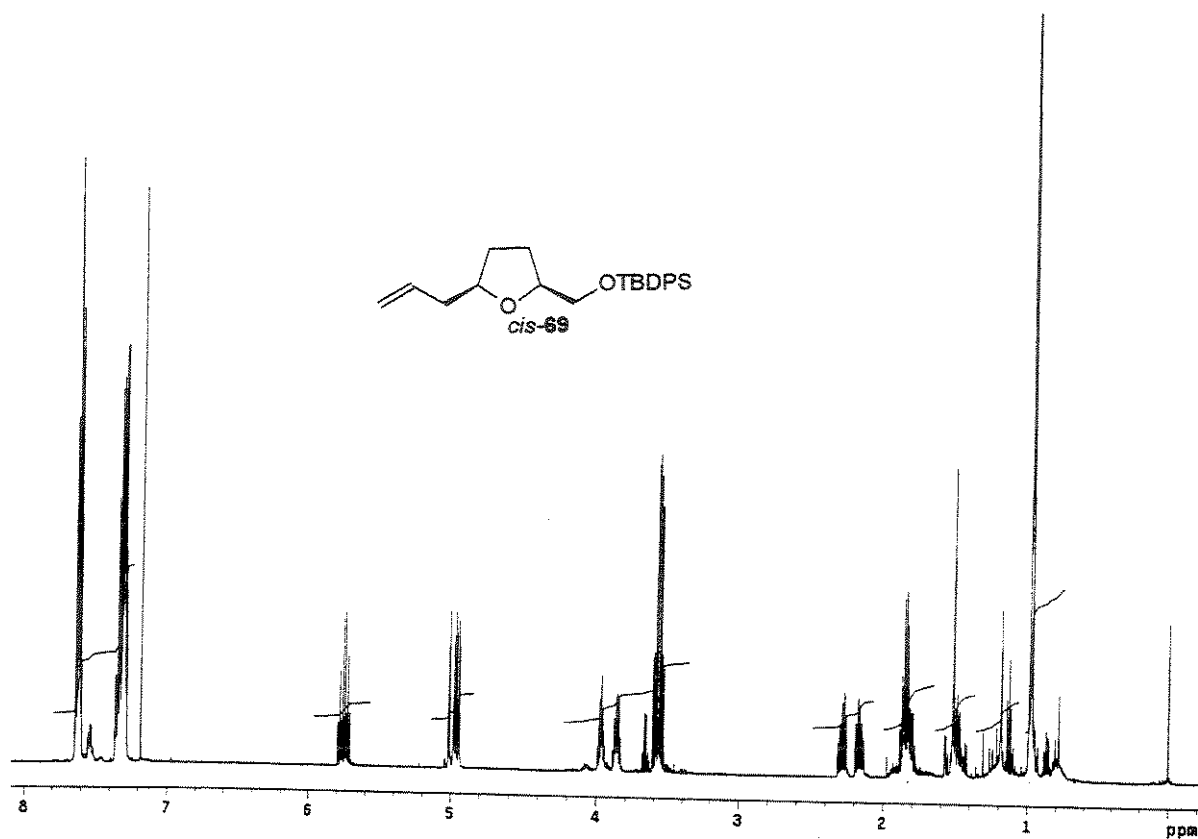
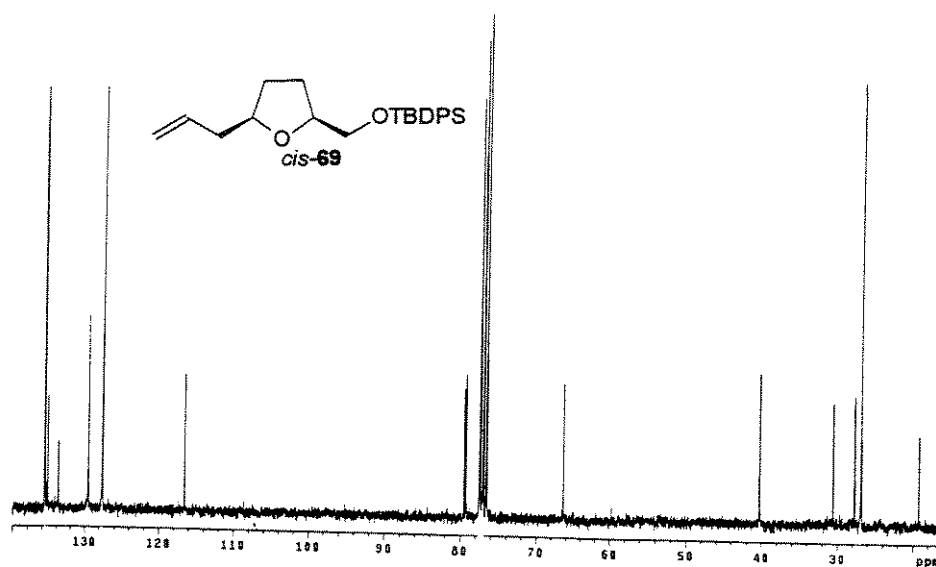


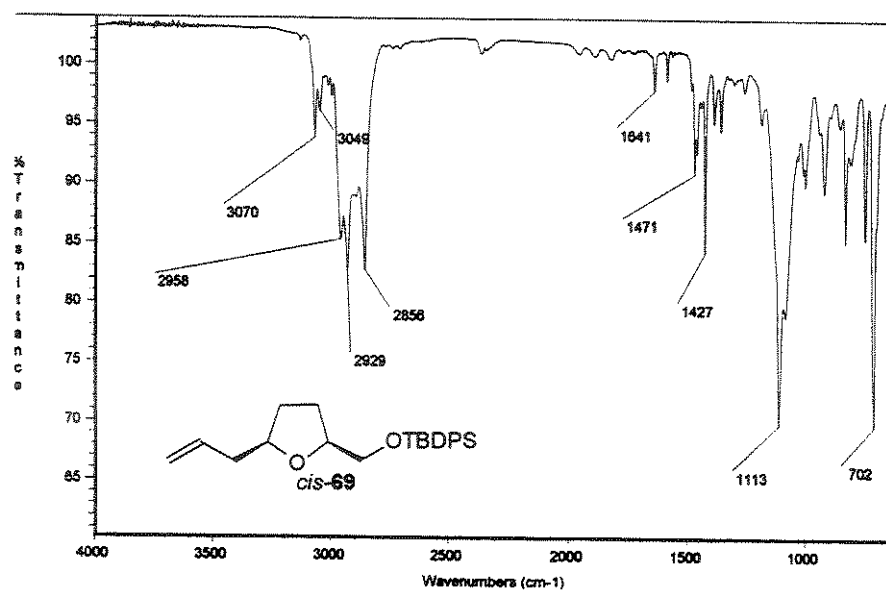
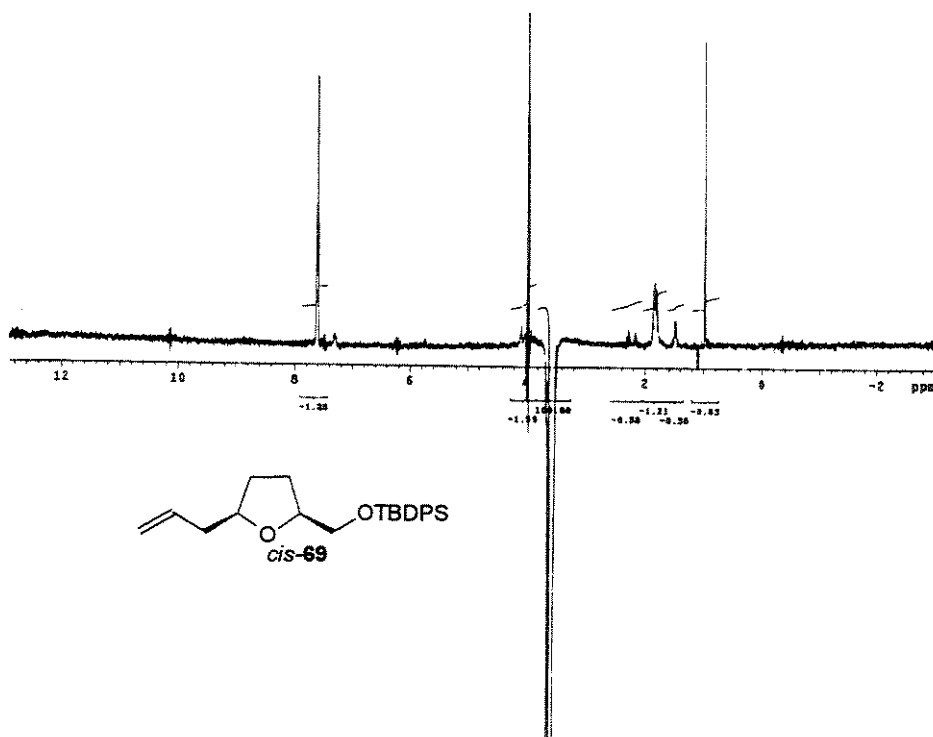
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de *trans*-69

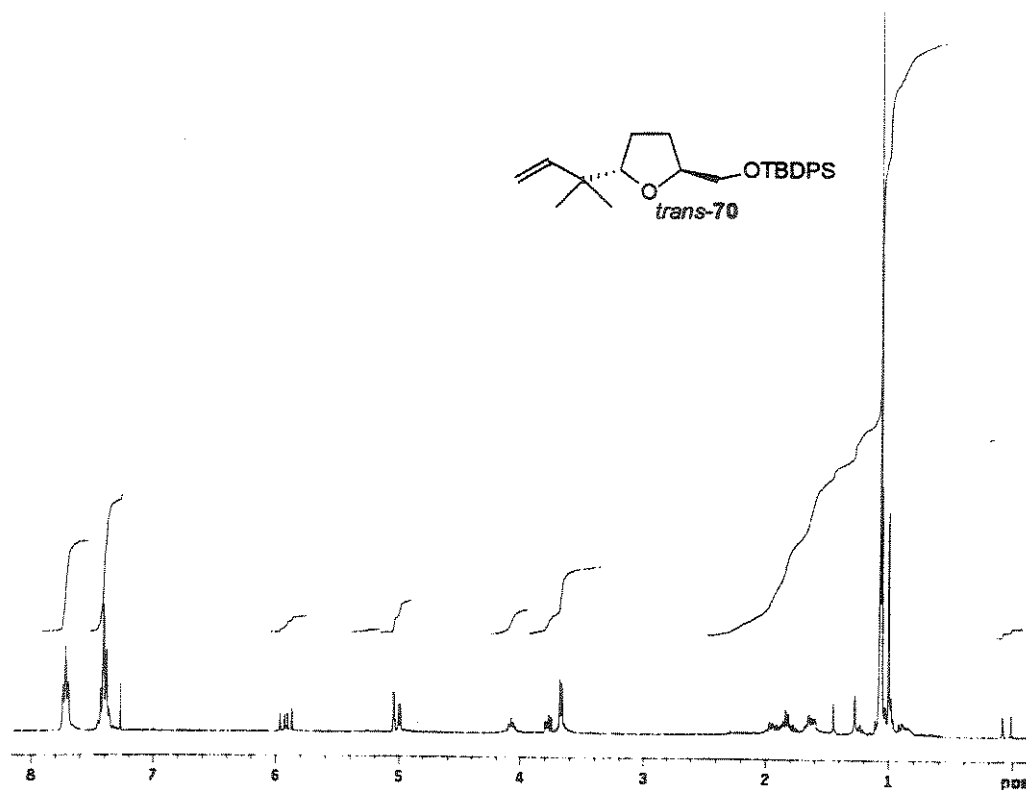


Espectro de gCOSY (CDCl_3 , 500 MHz) de *trans*-69

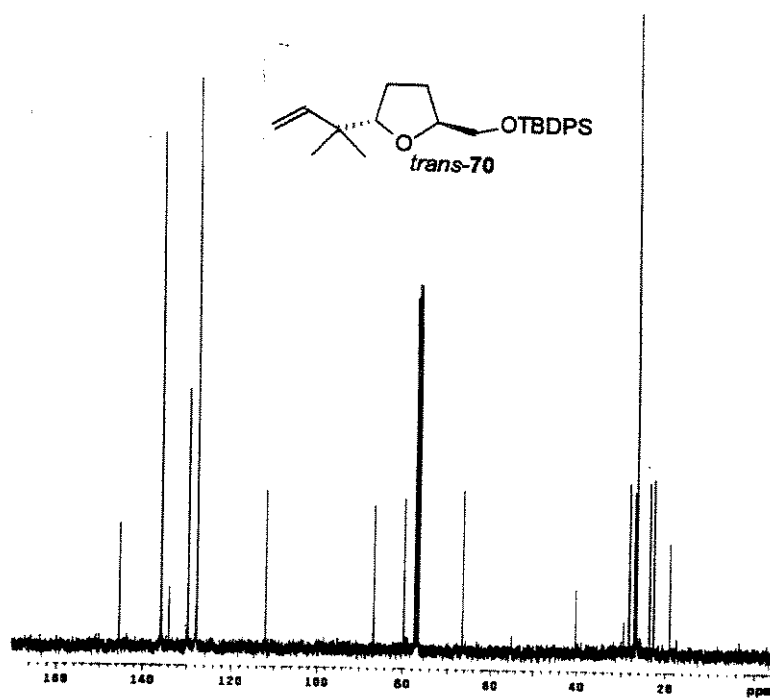
Espectro de NOESY 1D (CDCl₃, 500 MHz) de *trans*-69Espectro de IV de *trans*-69

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de *cis-69*Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de *cis-69*

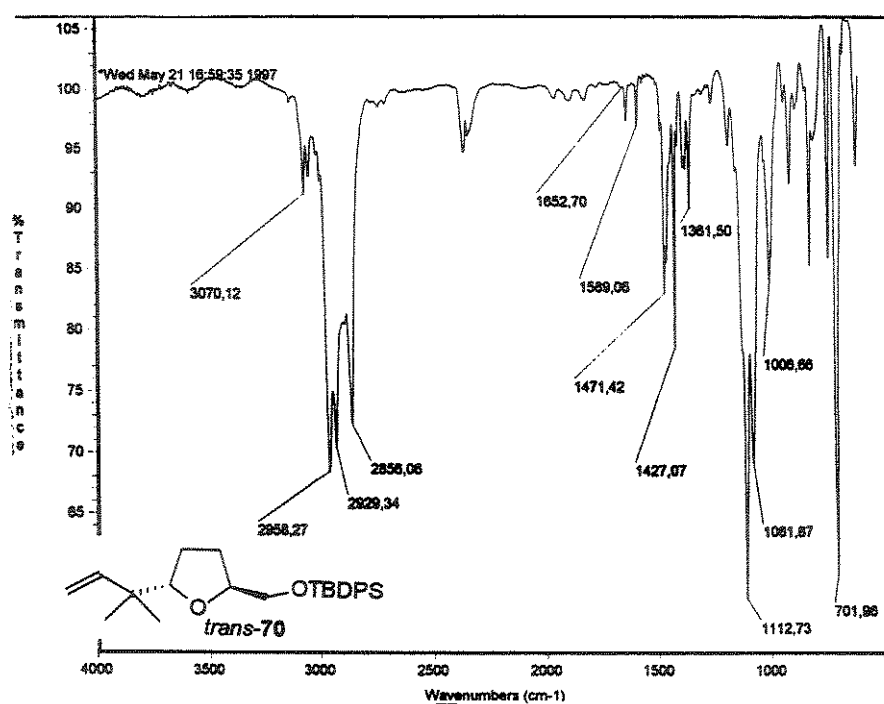
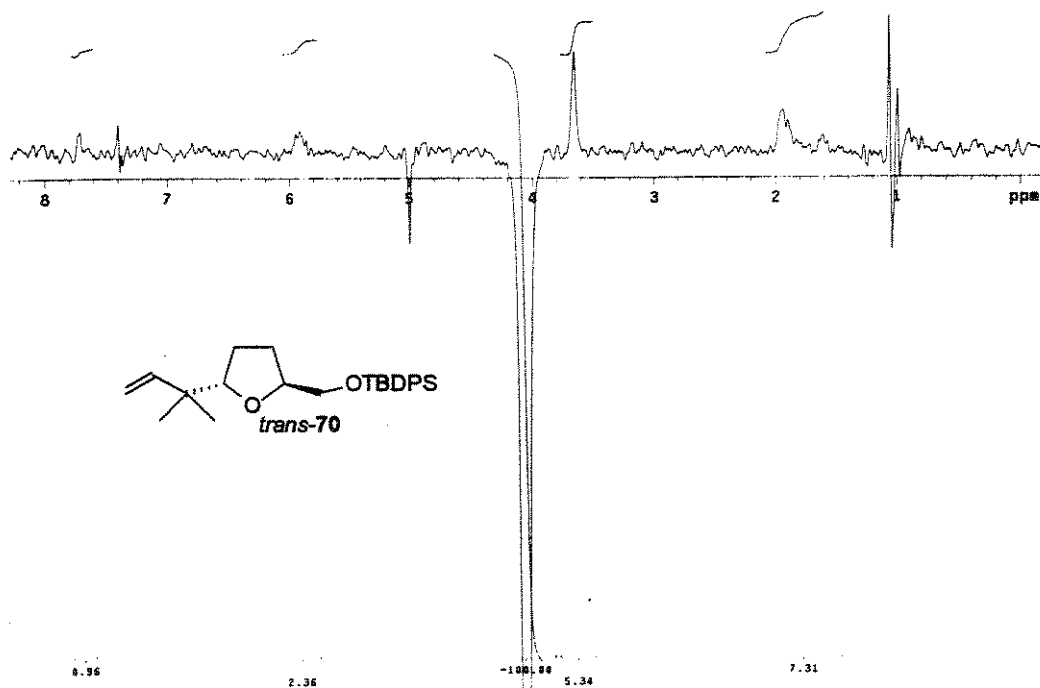
Espectro de IV de *cis*-69Espectro de NOESY 1D (CDCl₃, 500 MHz) de *cis*-69

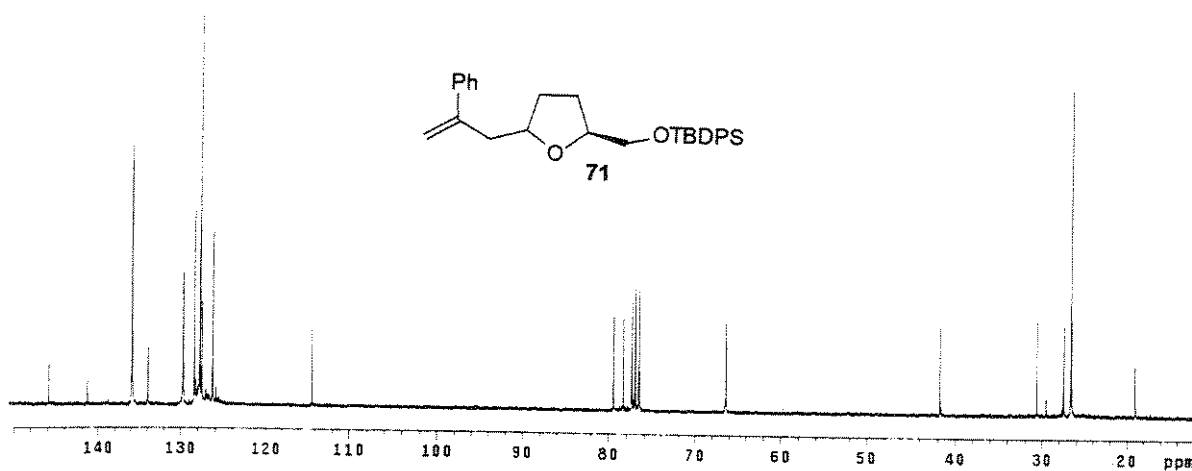
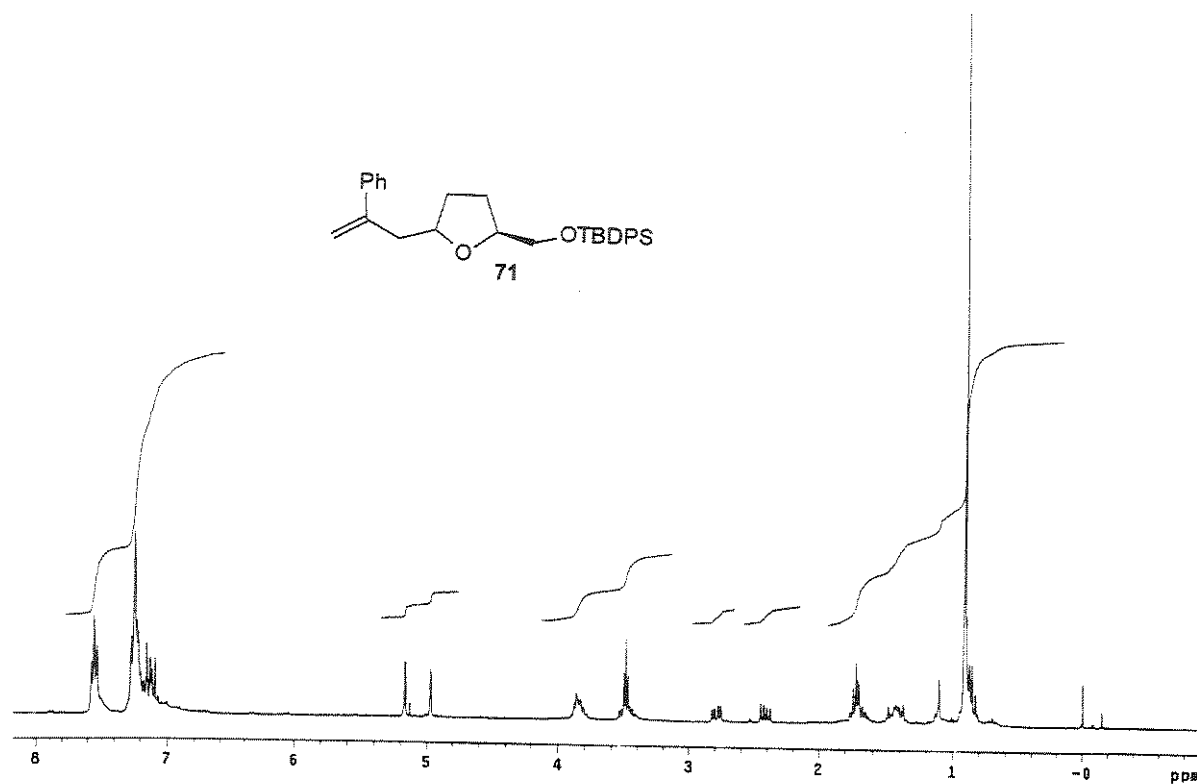


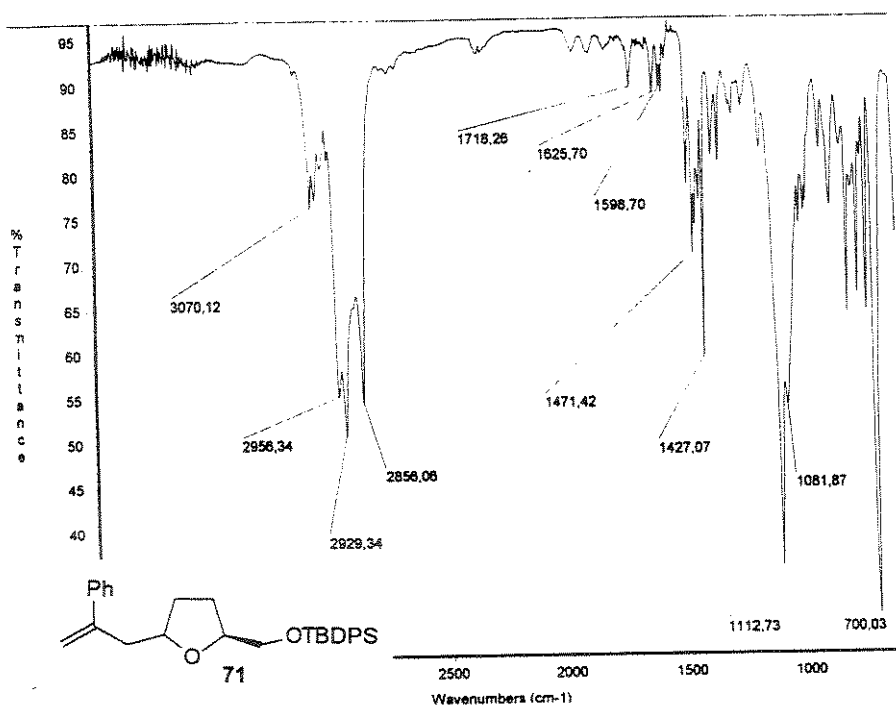
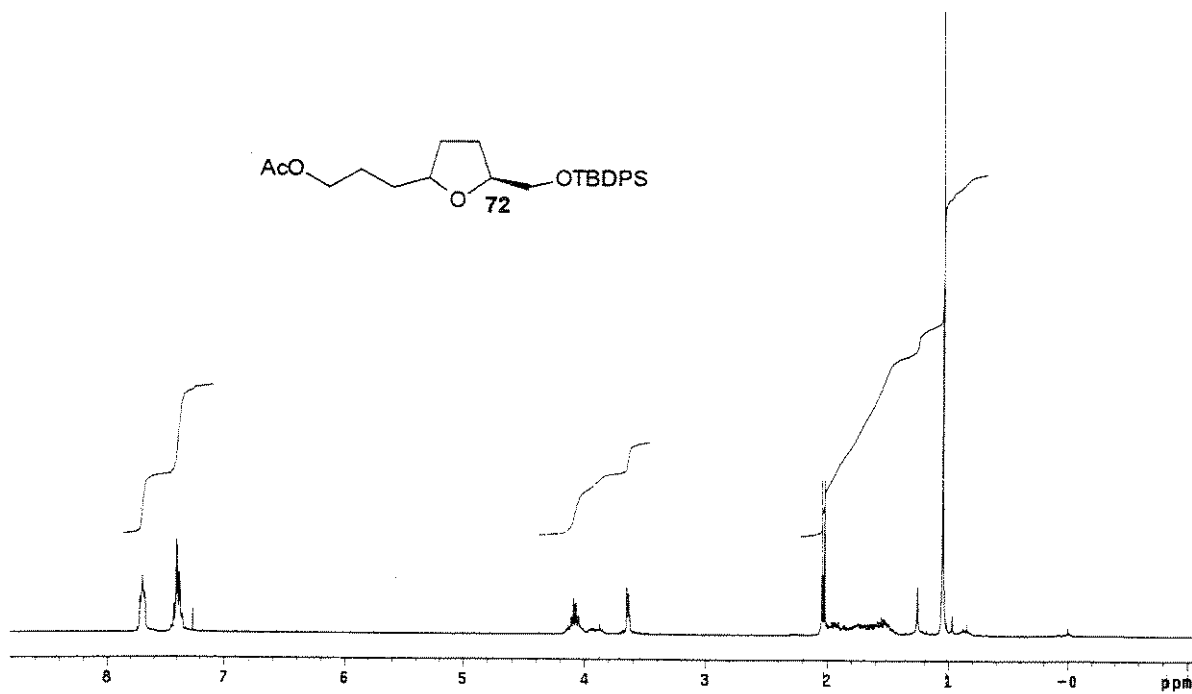
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) de *trans*-70

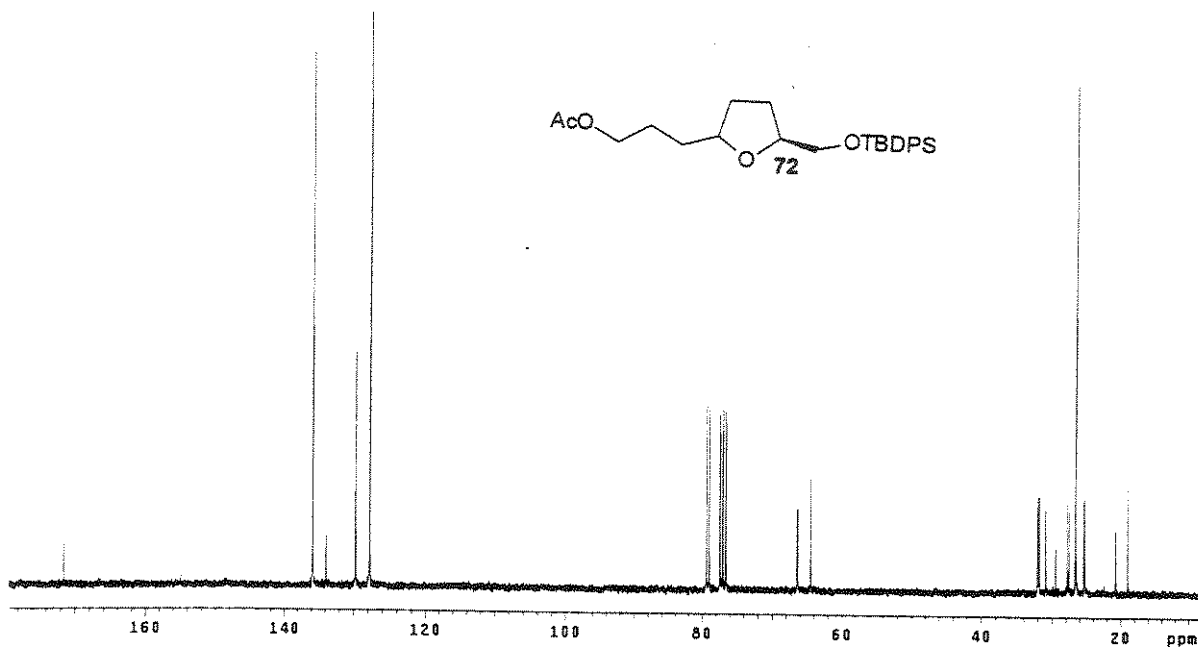
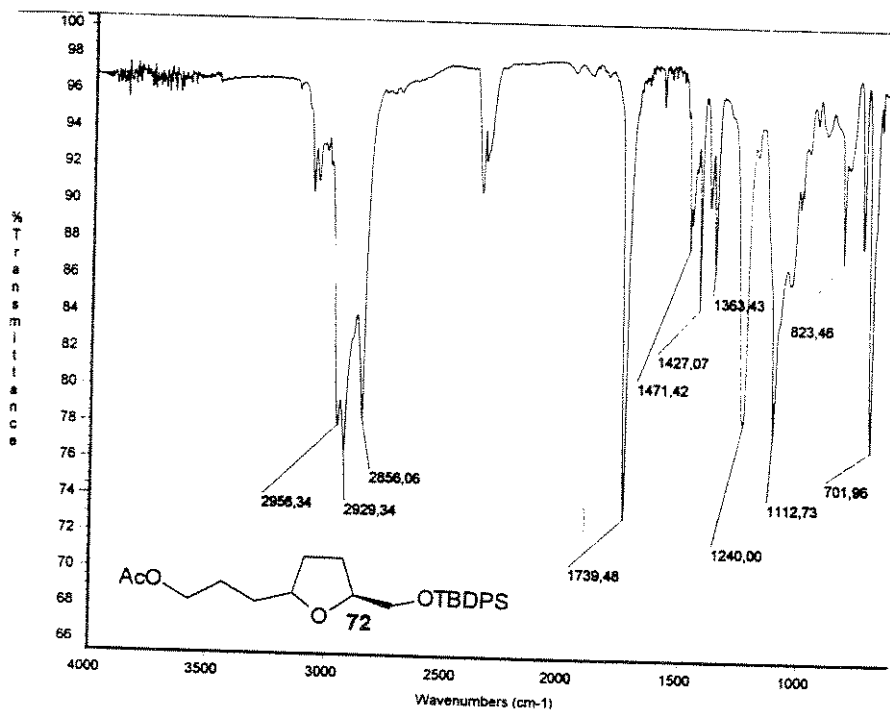


Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de *trans*-70

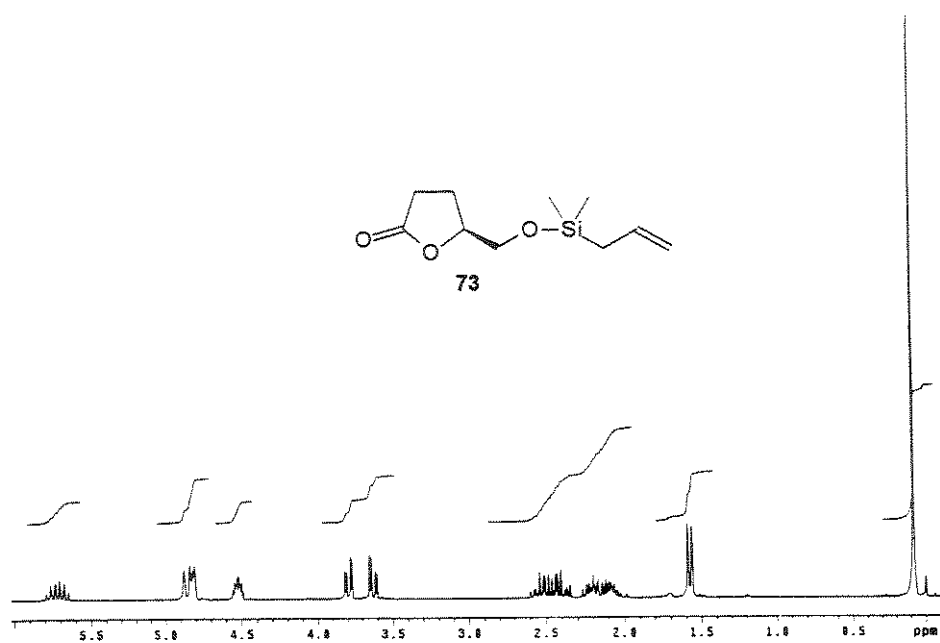
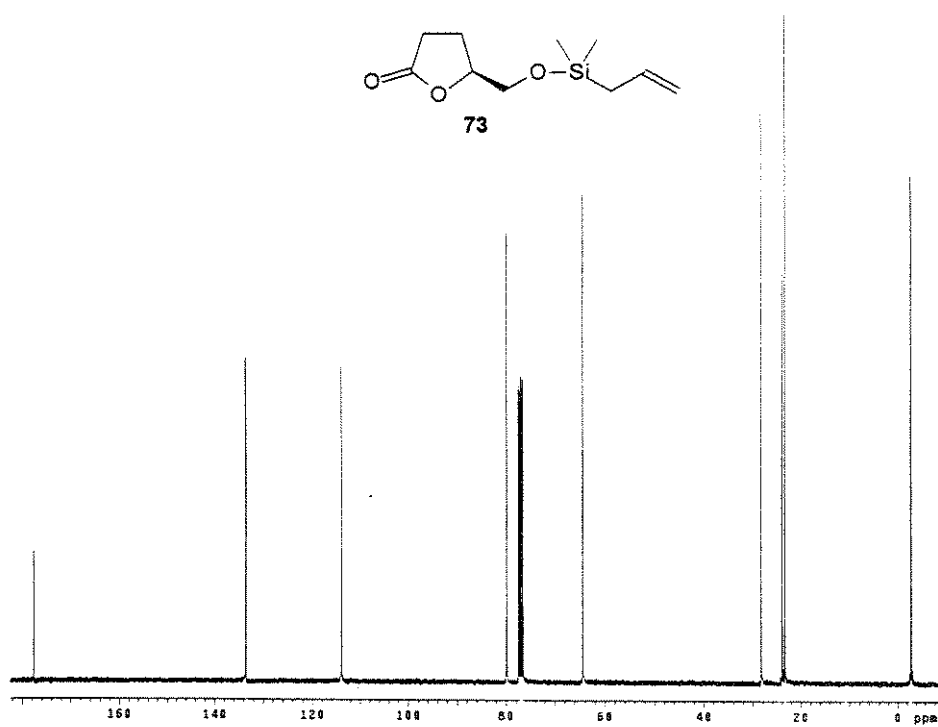
Espectro de IR de *trans*-70Espectro de NOESY 1D (CDCl₃, 500 MHz) de *trans*-70

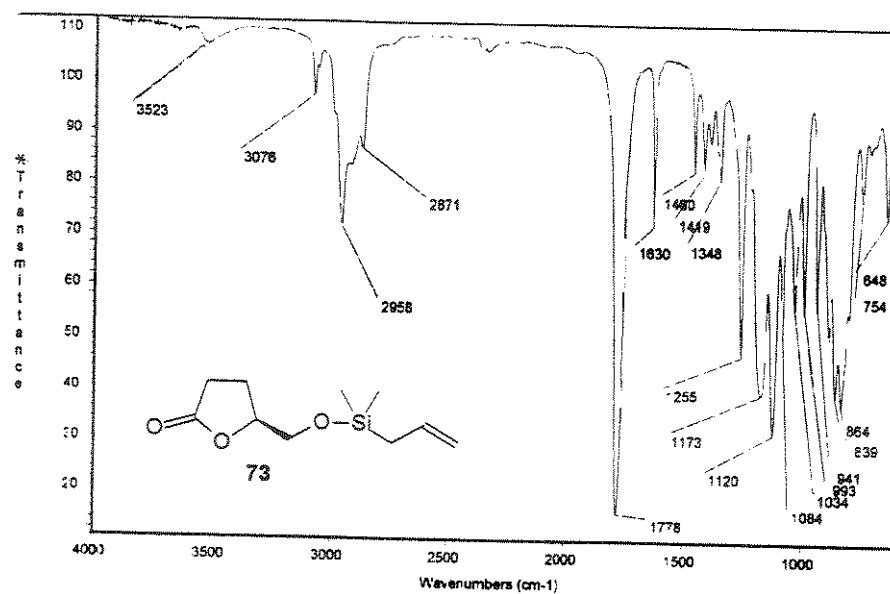


Espectro de IV de **71**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) de **72**

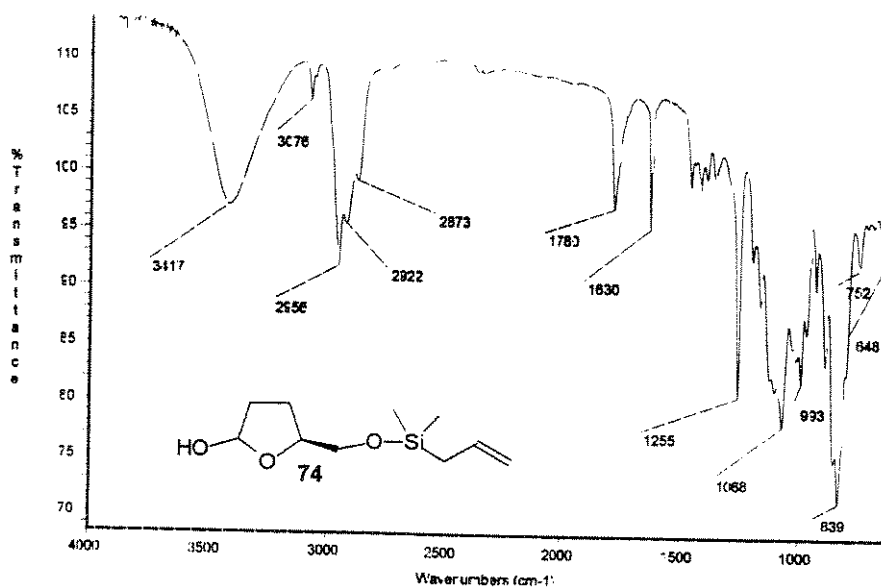
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de 72

Espectro de IV de 72

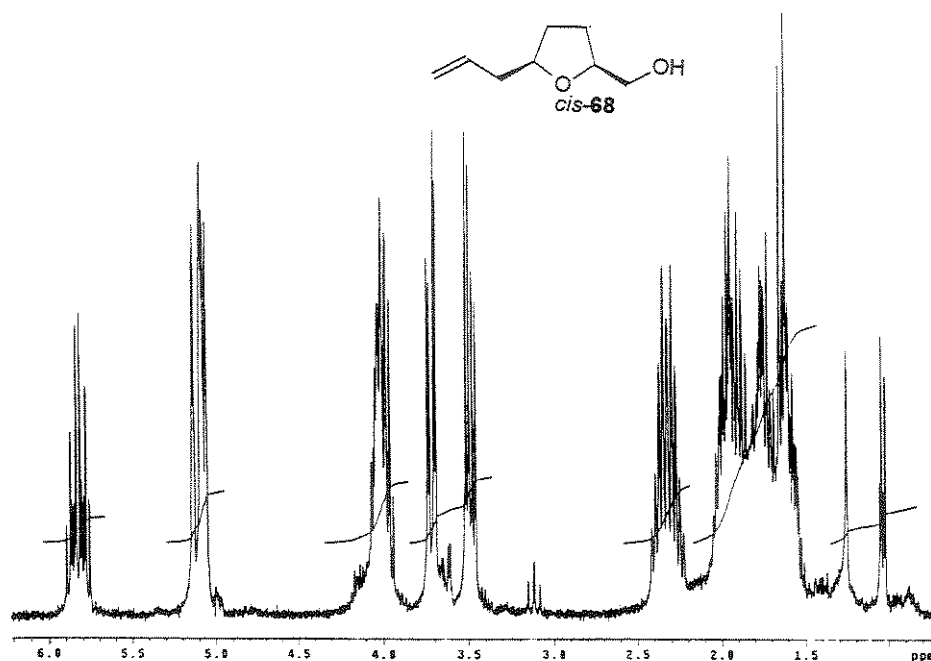
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) de **73**Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **73**



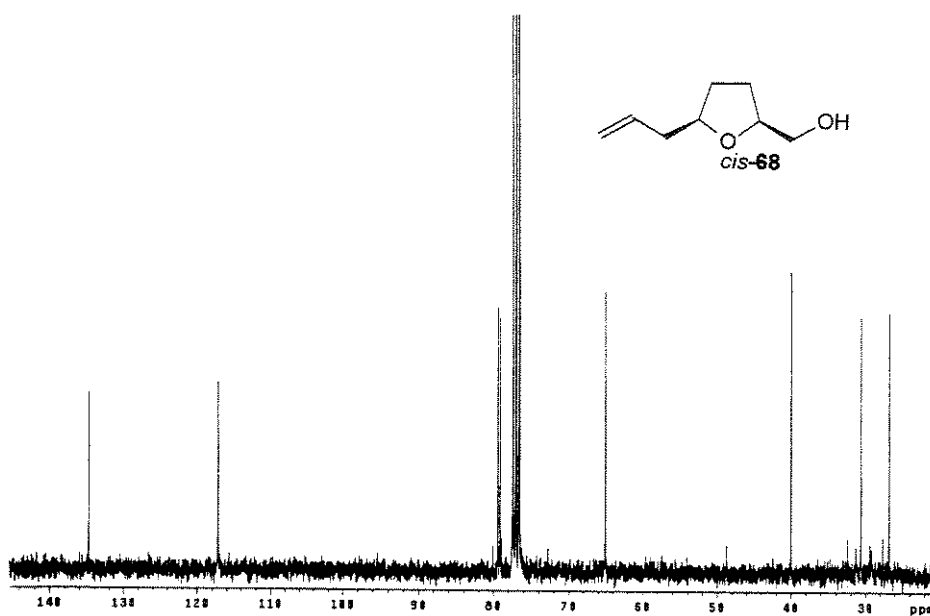
Espectro de IV de 73



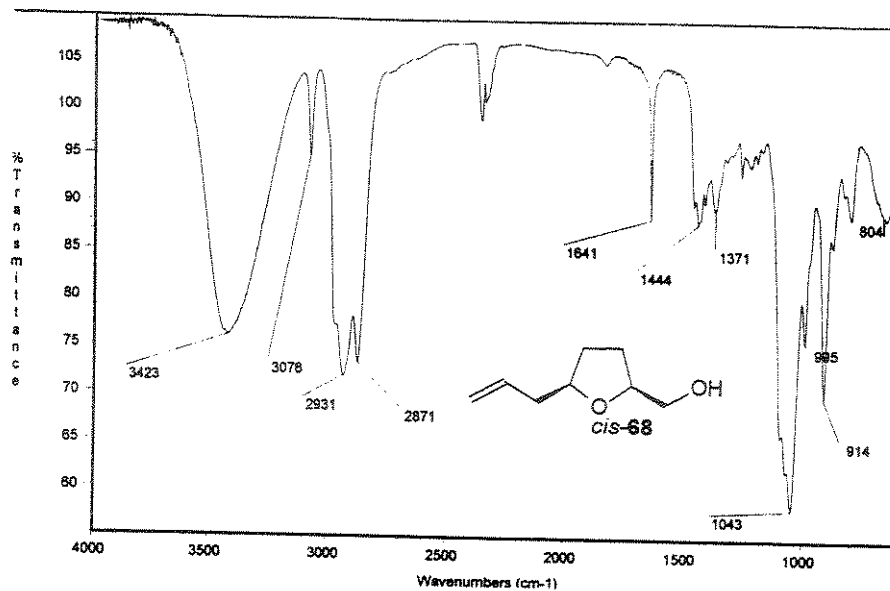
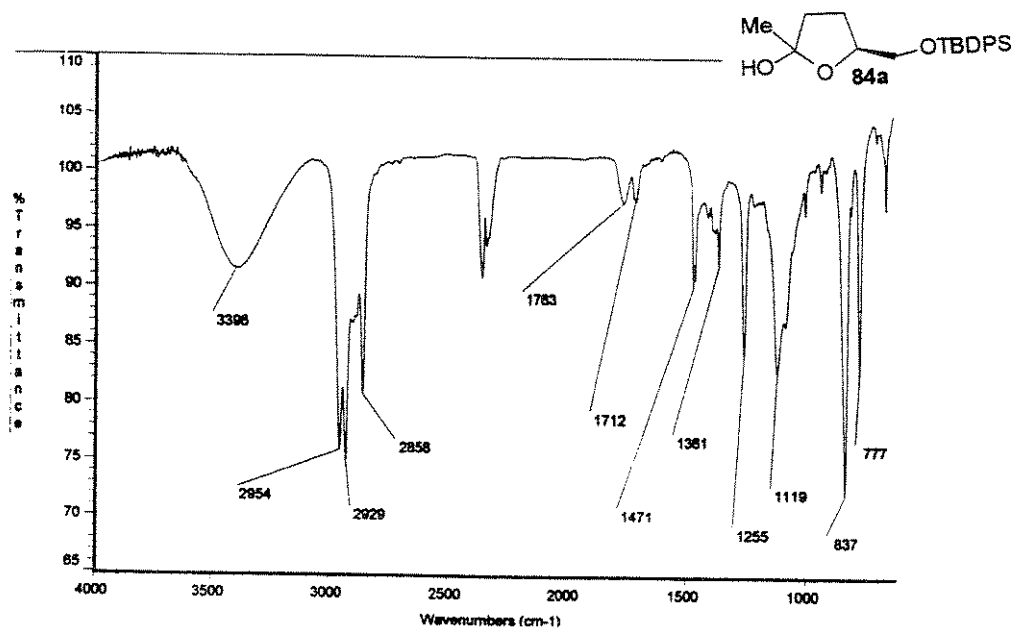
Espectro de IV de 74



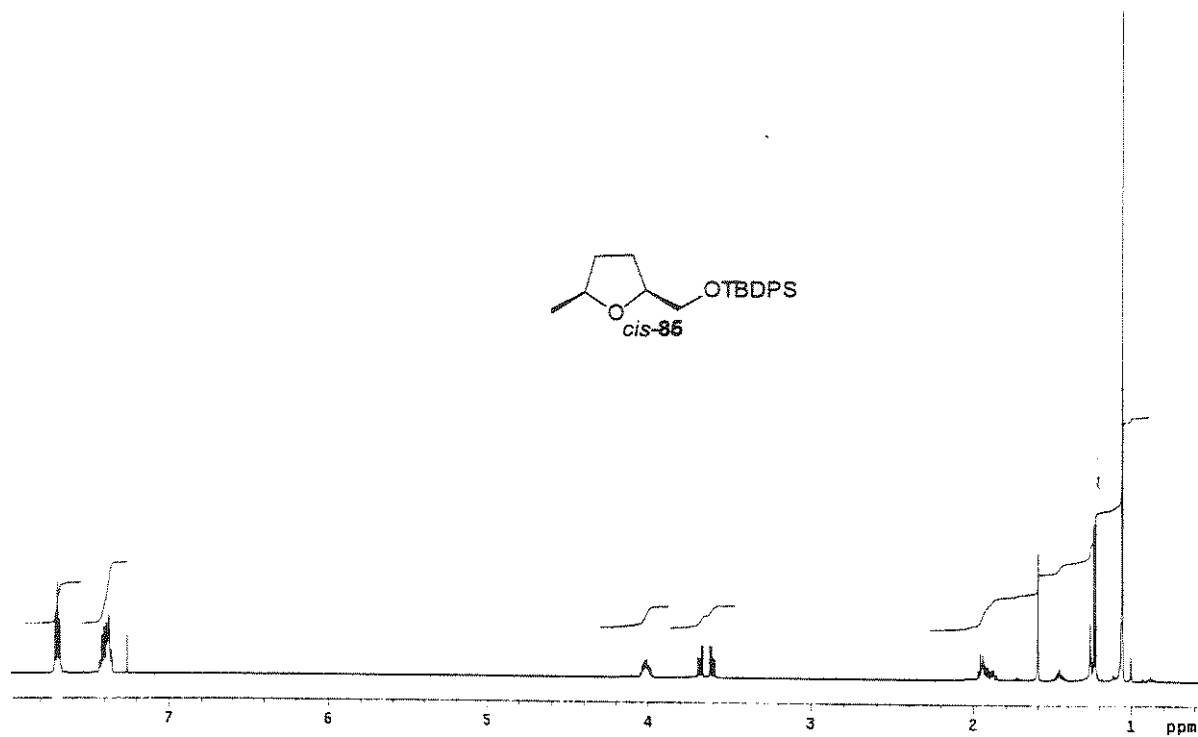
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) de *cis*-68



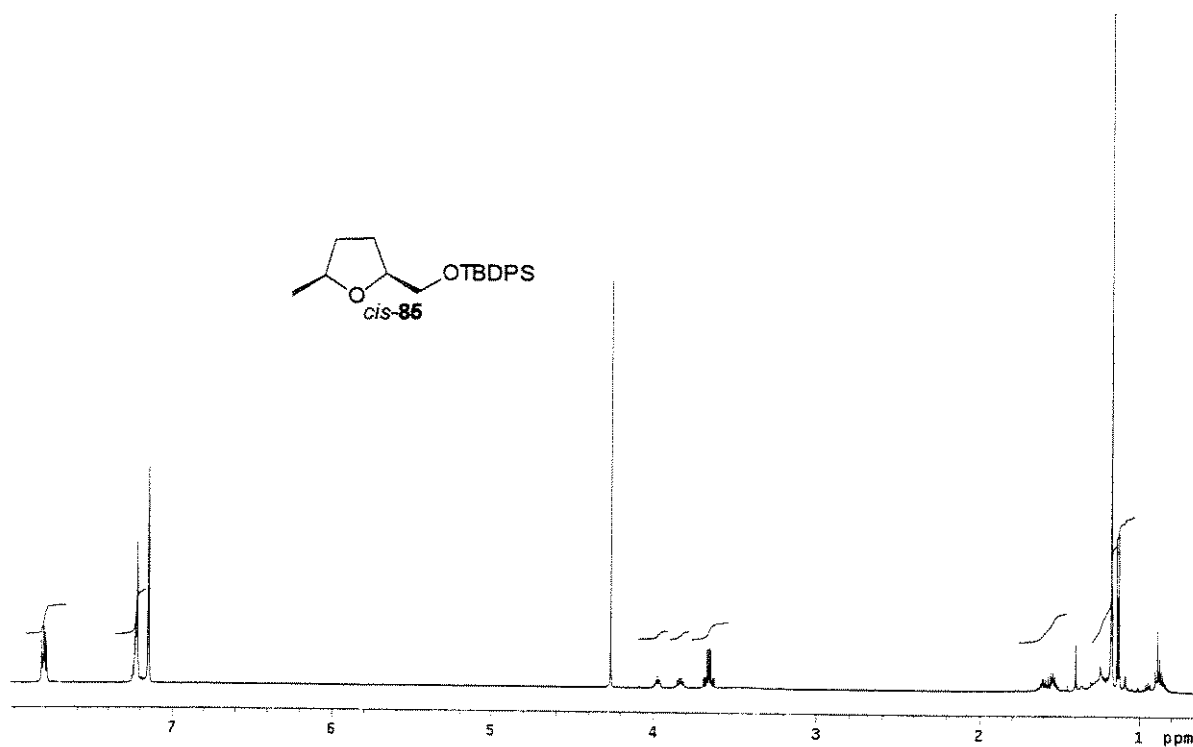
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de *cis*-68

Espectro de IV de *cis*-68

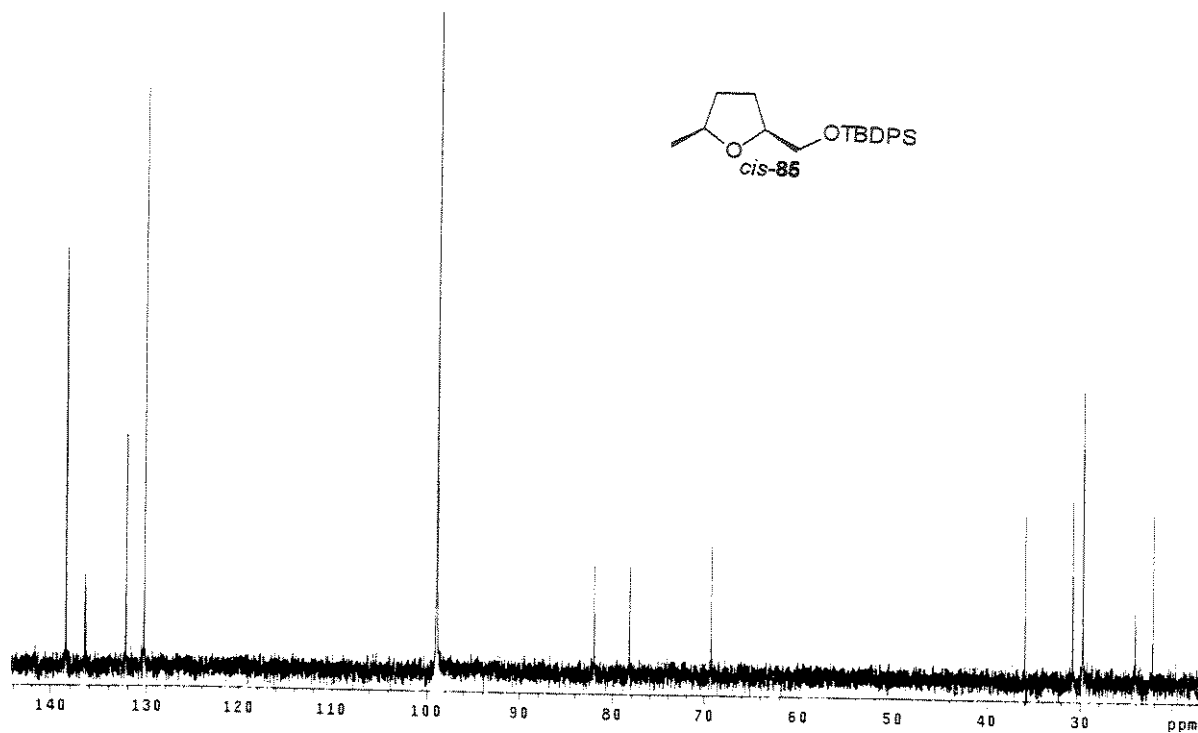
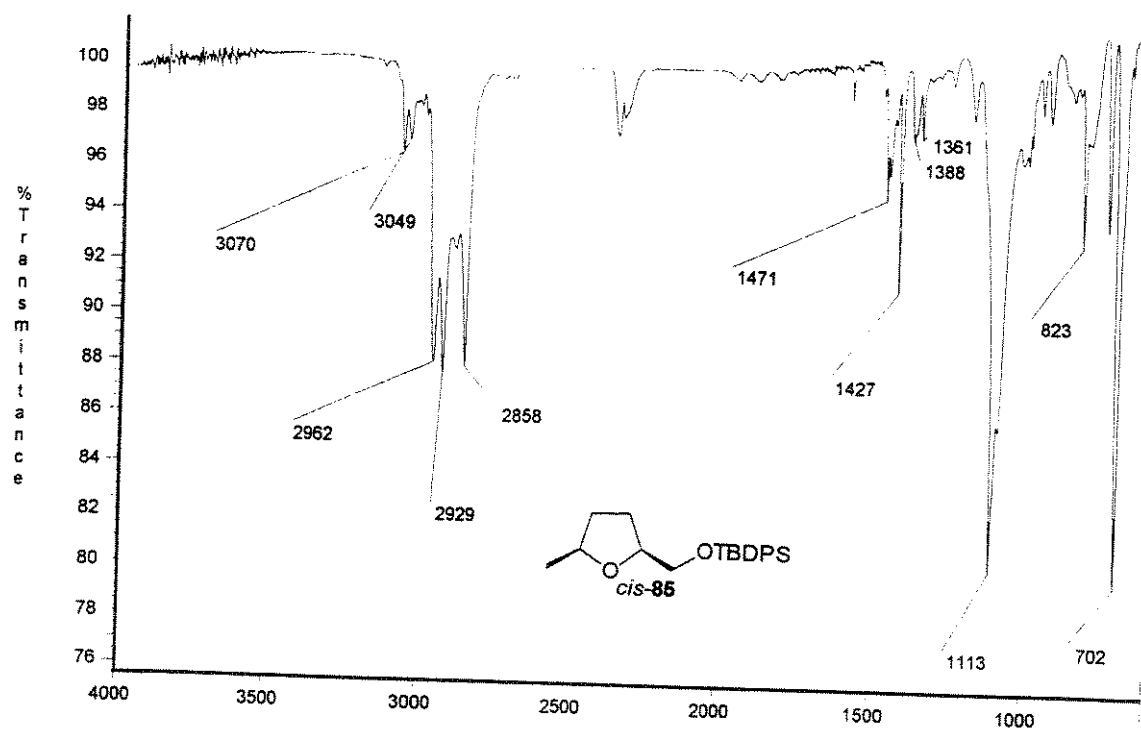
Espectro de IV de 84a

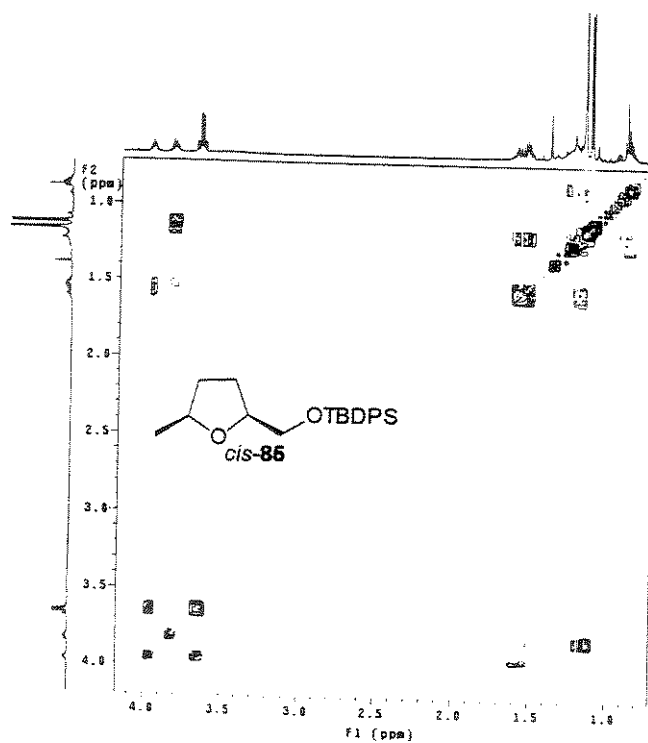


Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de *cis-85*

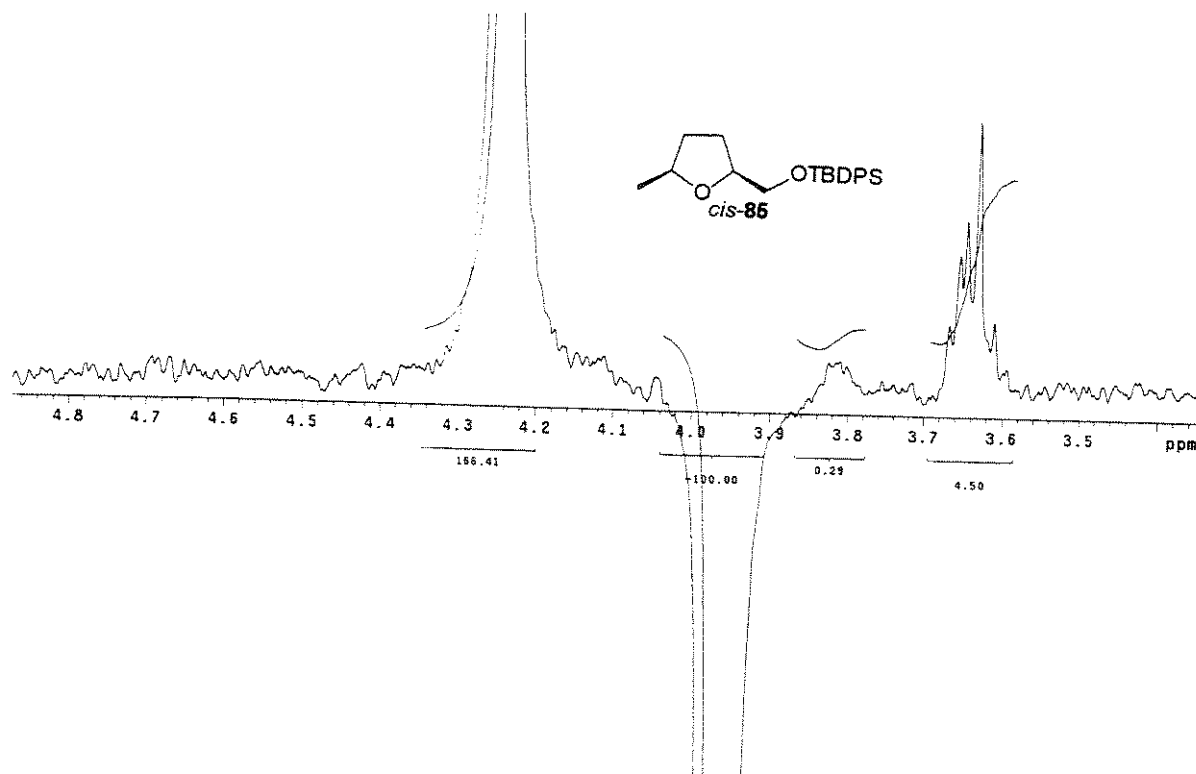


Espectro de ^1H -RMN (C_6D_6 , 500 MHz) de *cis-85*

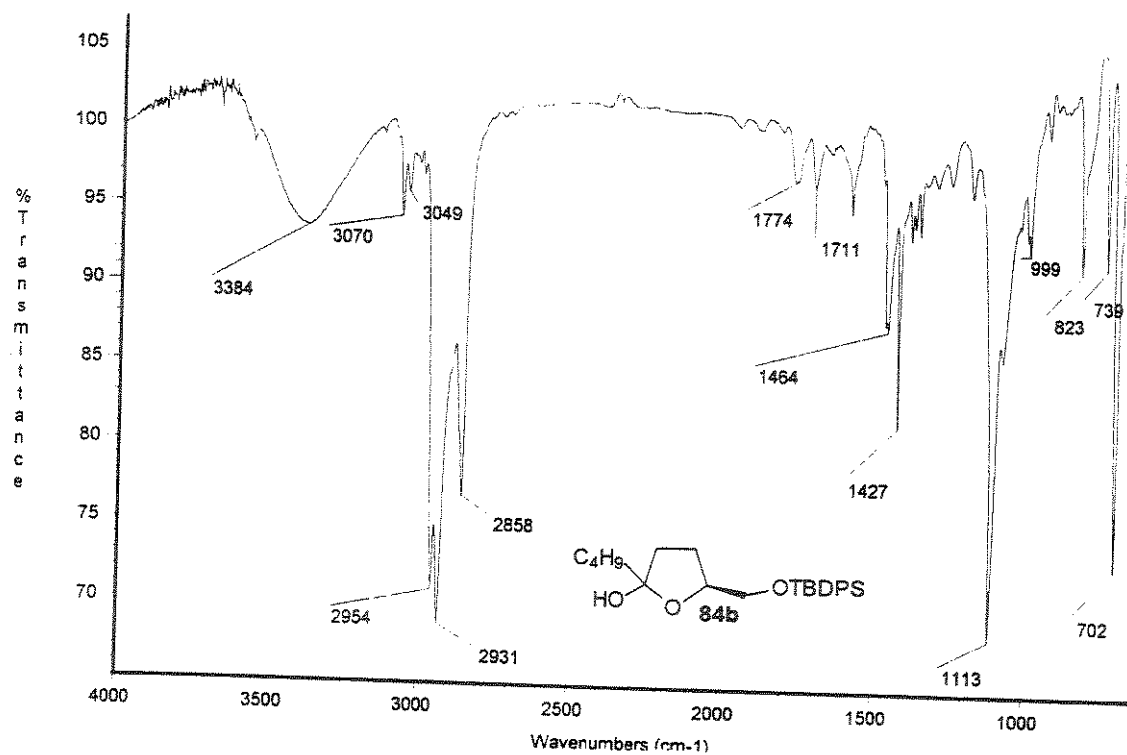
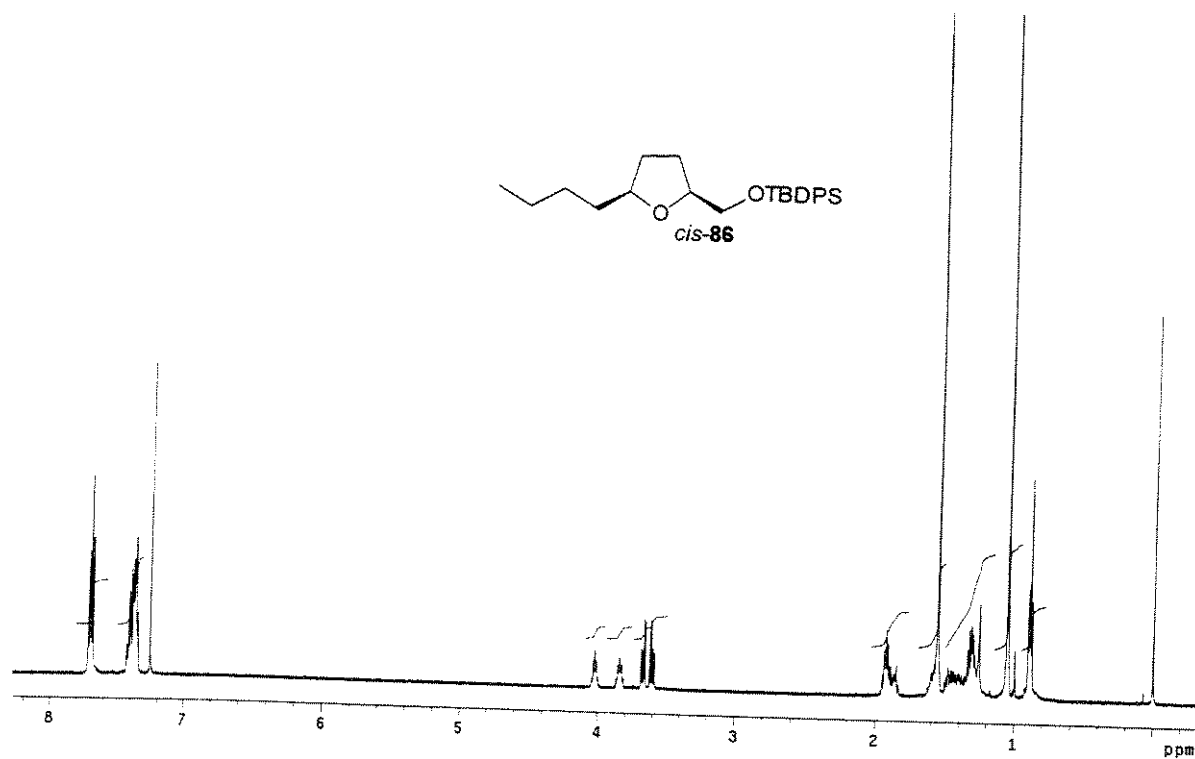
Espectro de ¹³C-RMN (CCl₄, 125 MHz) de *cis*-85Espectro de IV de *cis*-85

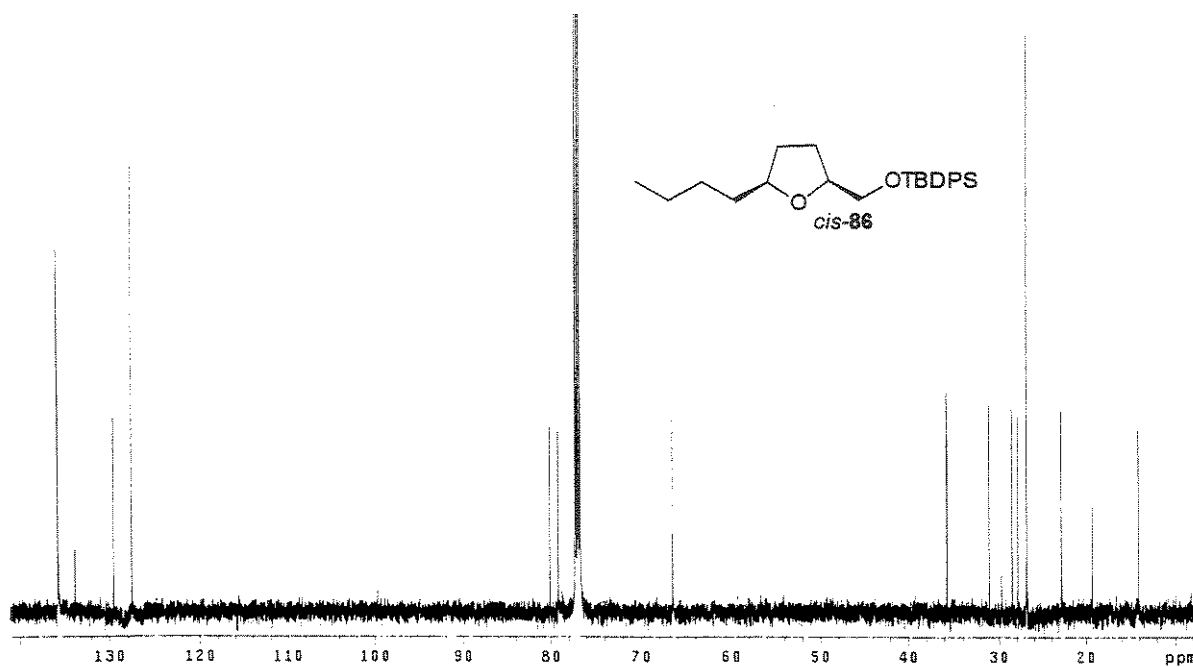


Espectro de g-COSY parcial (C₆D₆, 500 MHz) de *cis*-85

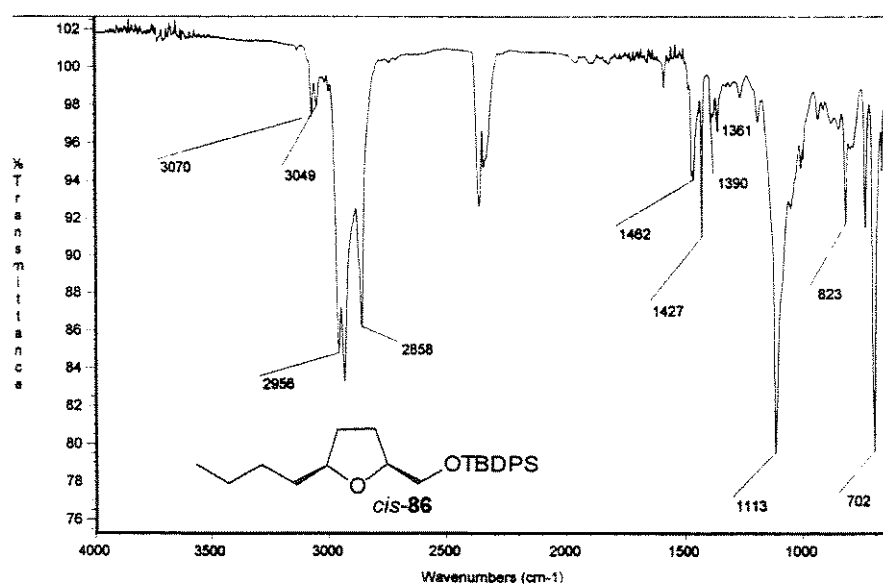


Espectro NOESY 1D (C₆D₆, 500 MHz) de *cis*-85

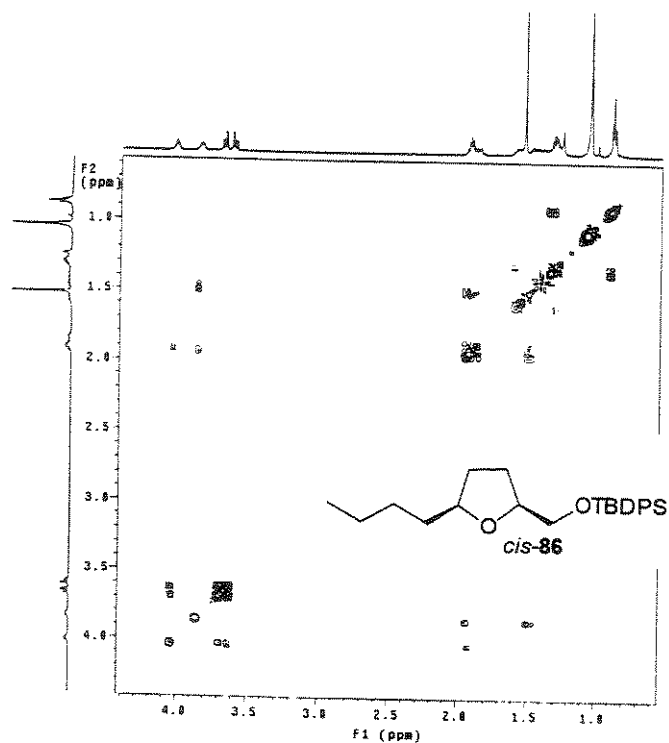
Espectro de IV de **84b**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) de **cis-86**



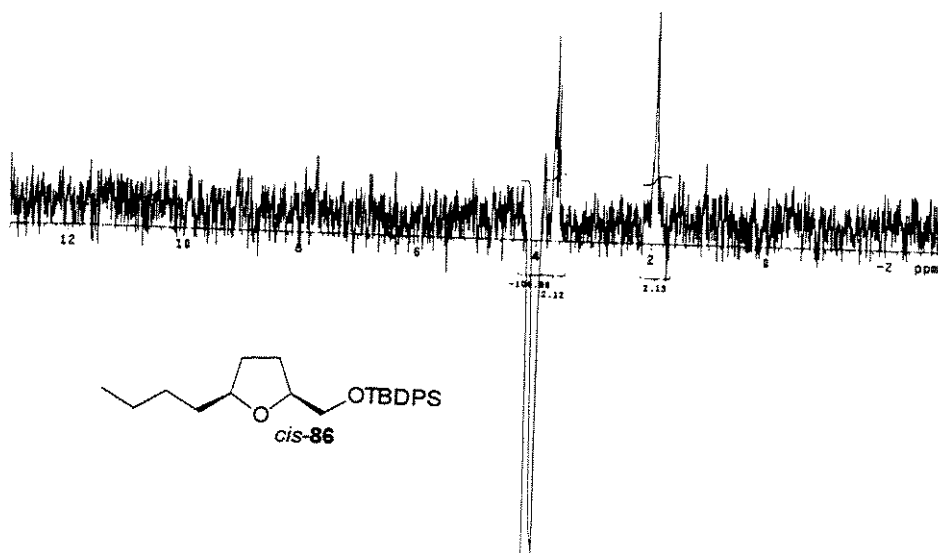
Espectro de ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) de *cis*-86



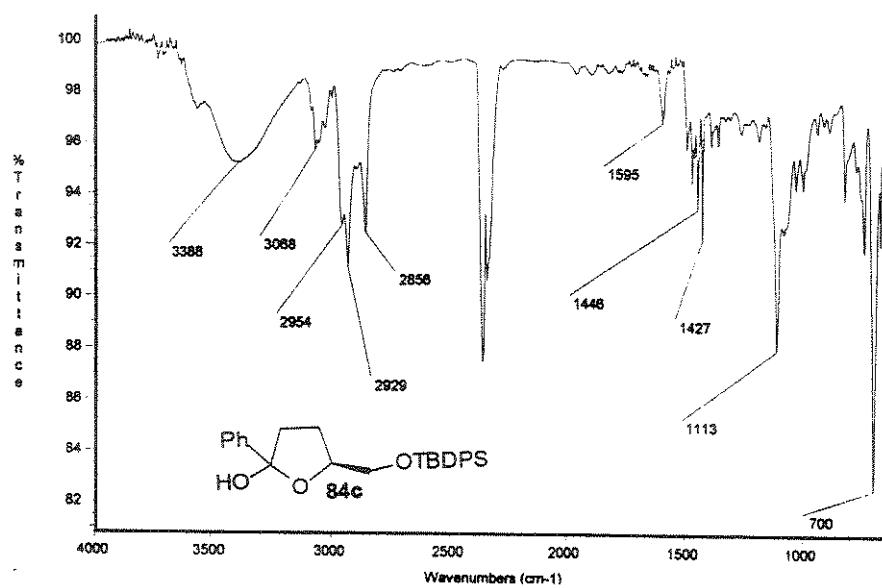
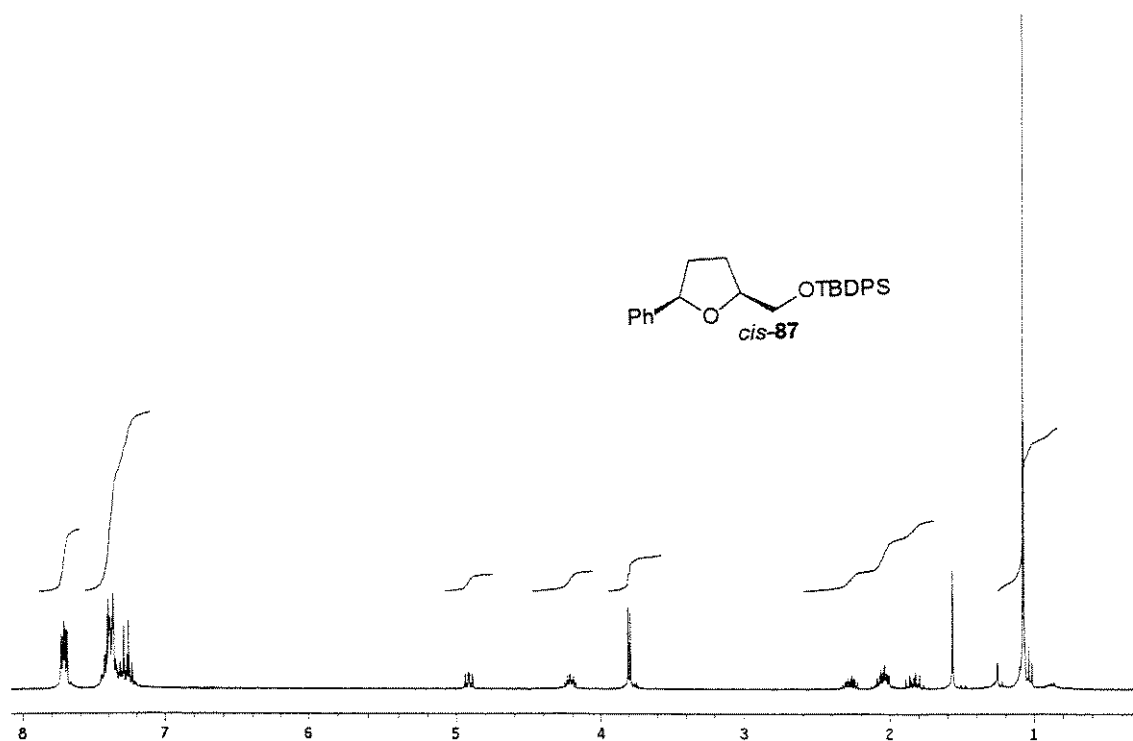
Espectro de IV de *cis*-86

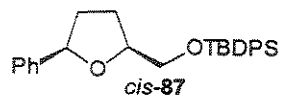


Espectro de g-COSY parcial (CDCl_3 , 500 MHz) de *cis*-86

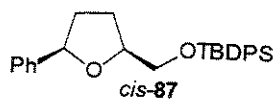


Espectro de NOESY 1D (CDCl_3 , 500 MHz) de *cis*-86

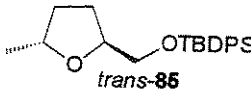
Espectro de IV de **84c**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) de *cis-87*



Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de *cis*-**87**

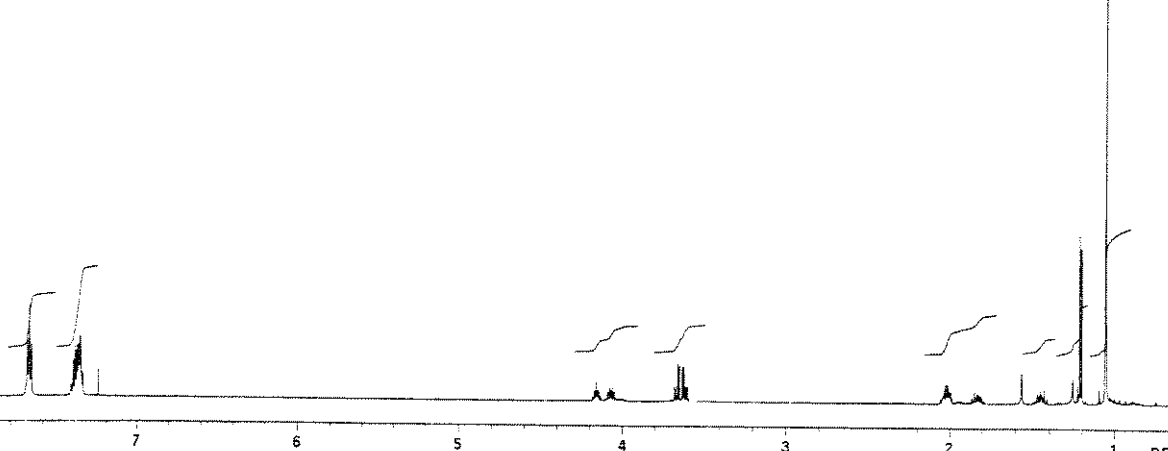


Espectro de IV de *cis*-87



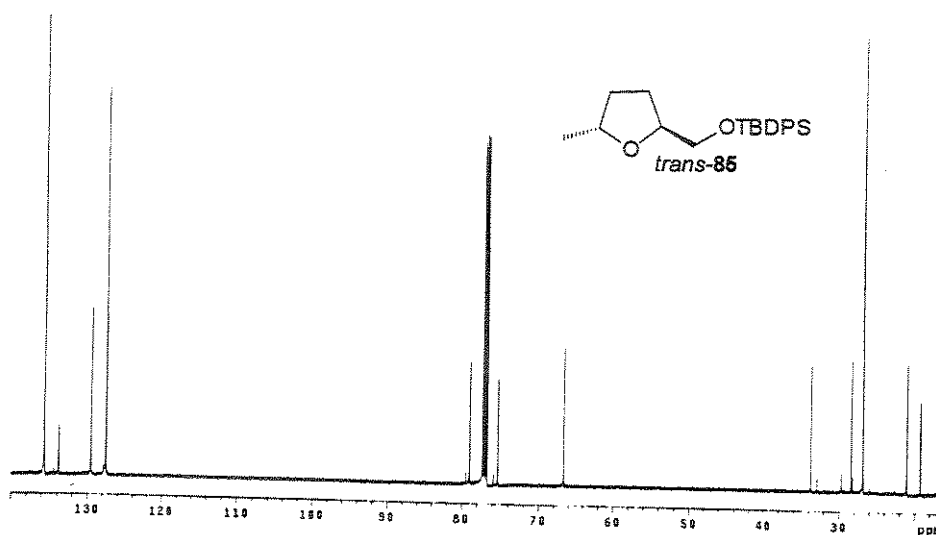
C1CC(OC(C)(C)C(C)(C)C(C)(C)C)OC1

trans-85

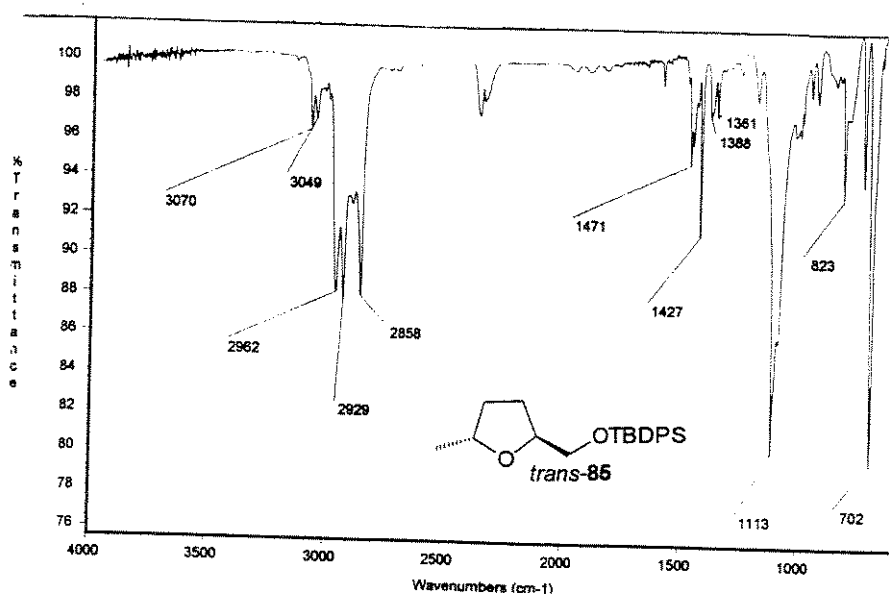


 ppm

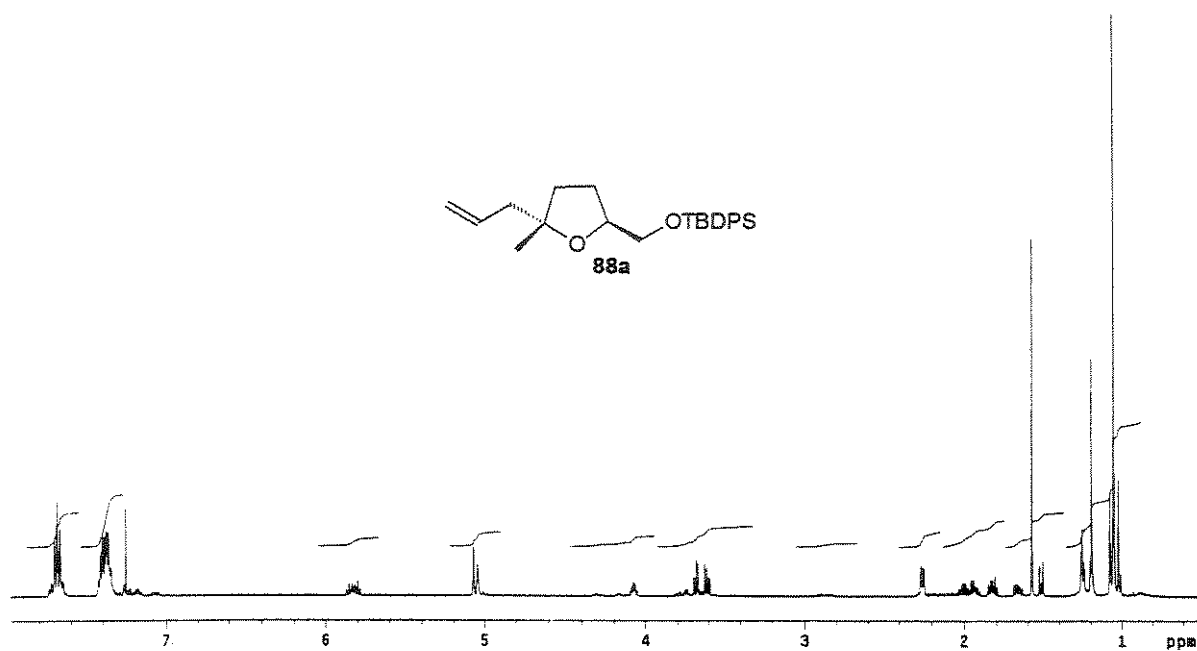
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de *trans*-**85**



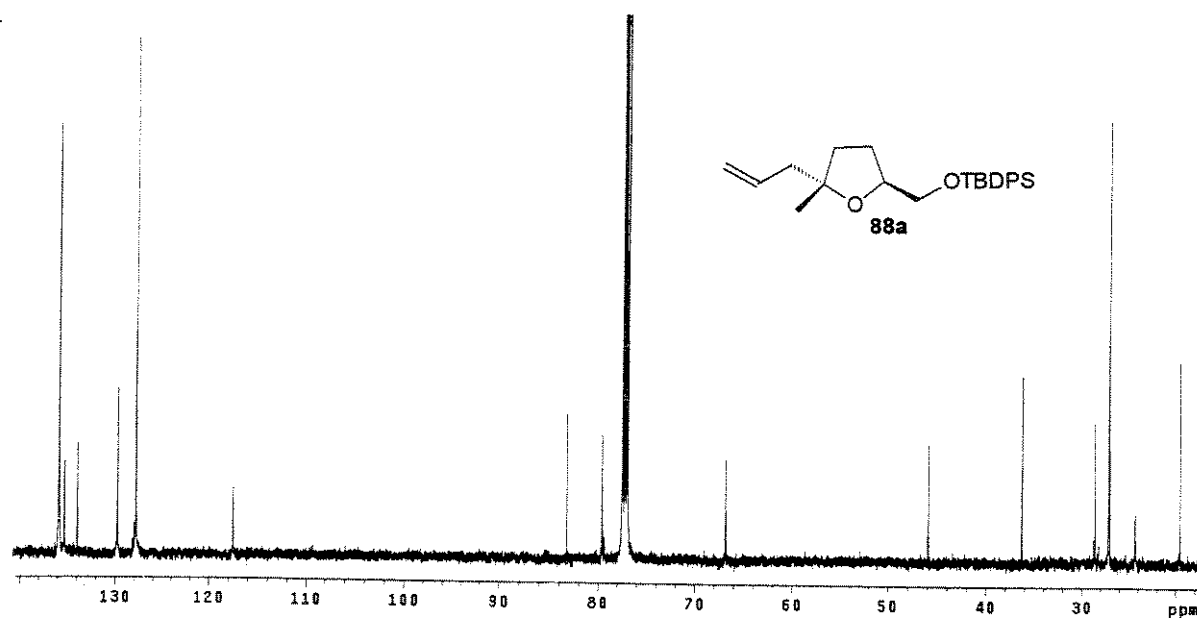
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de *trans*-85



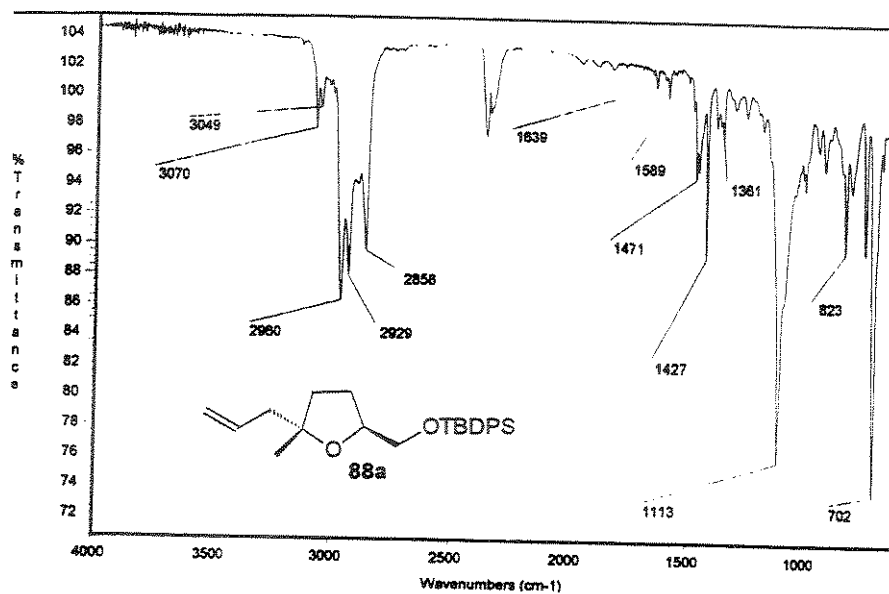
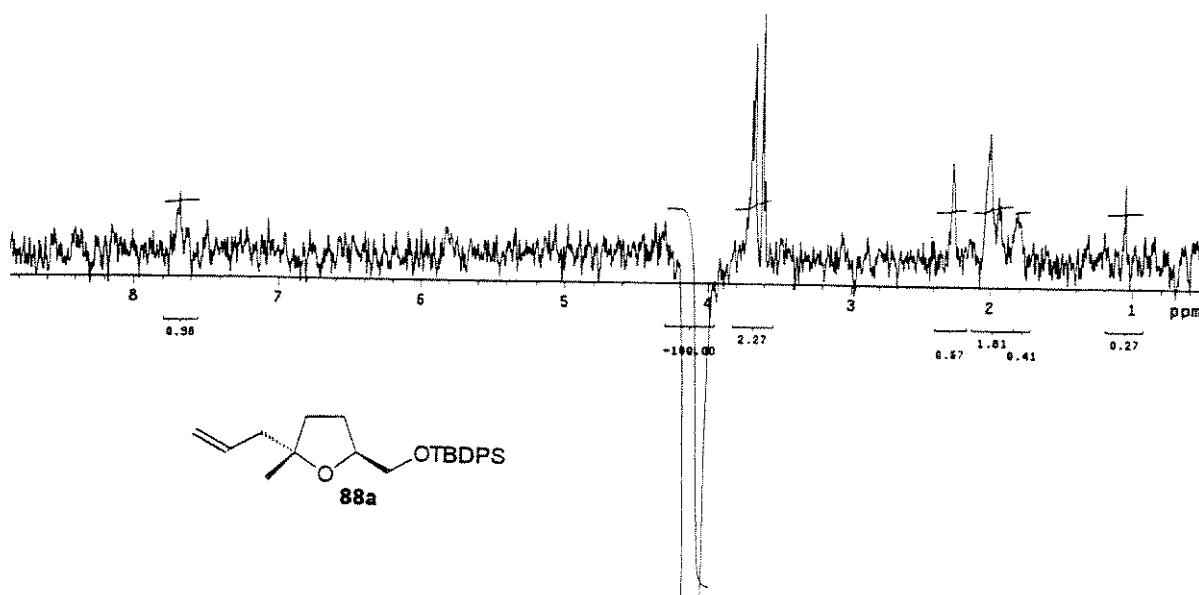
Espectro de IV de *trans*-85

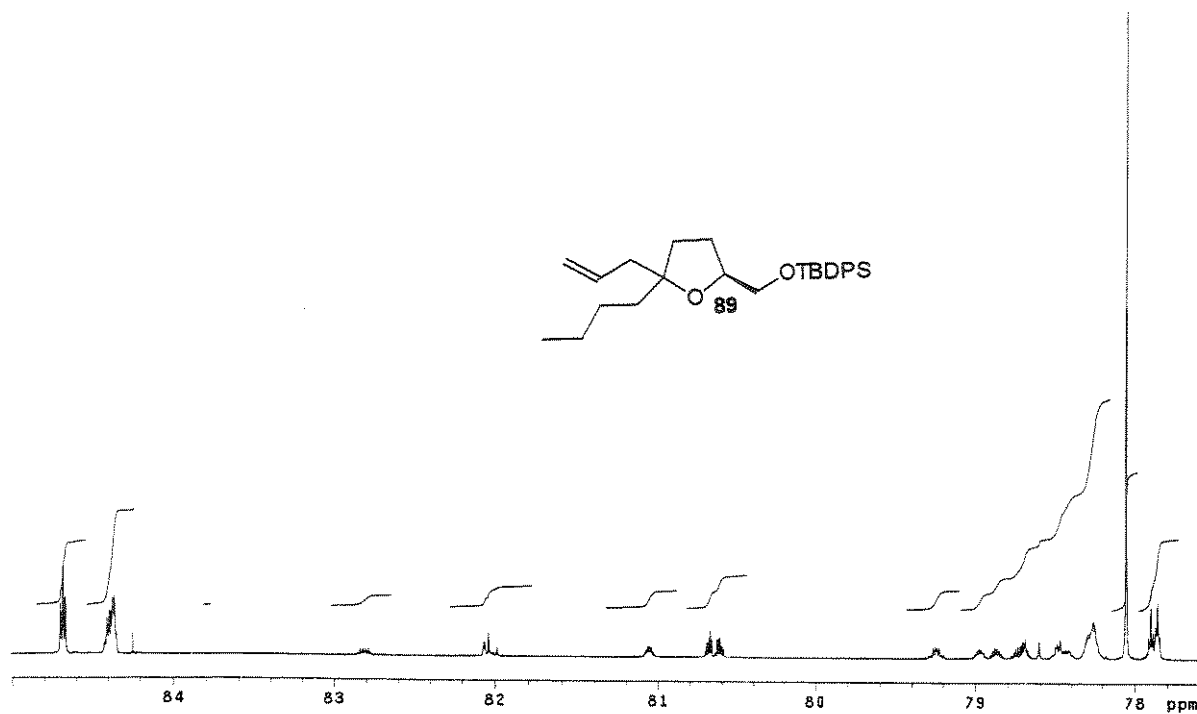
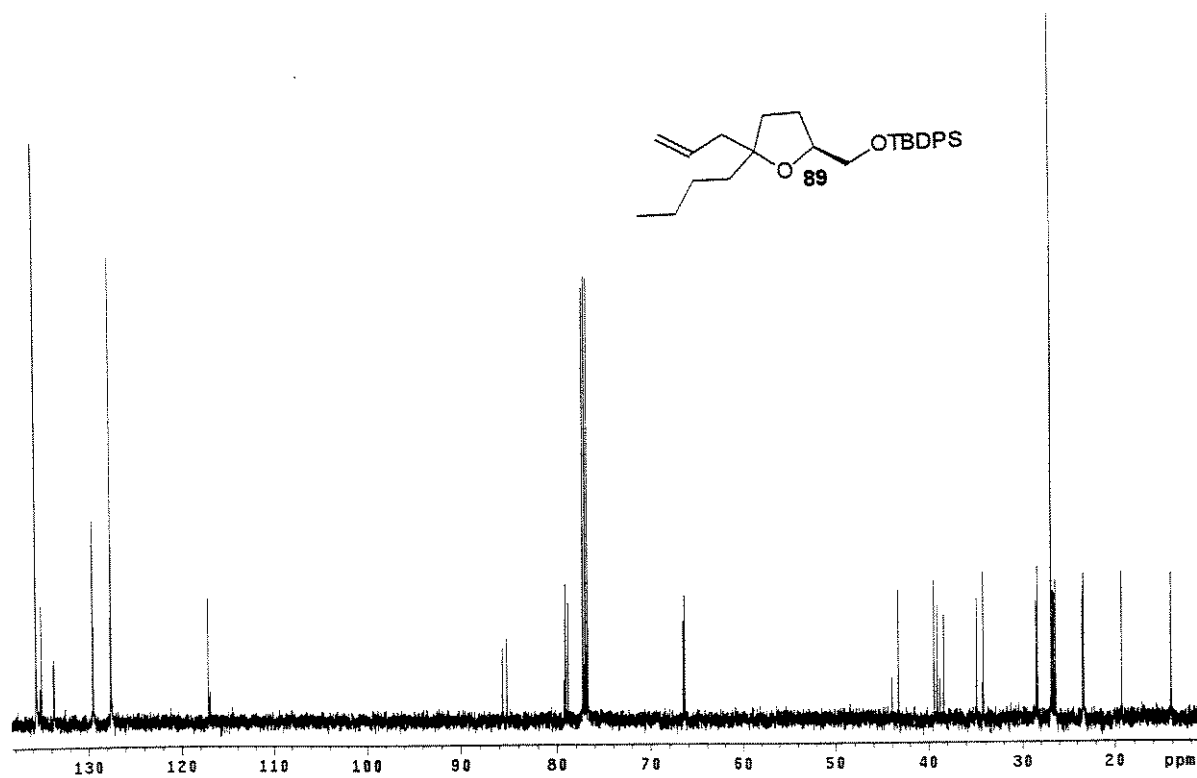


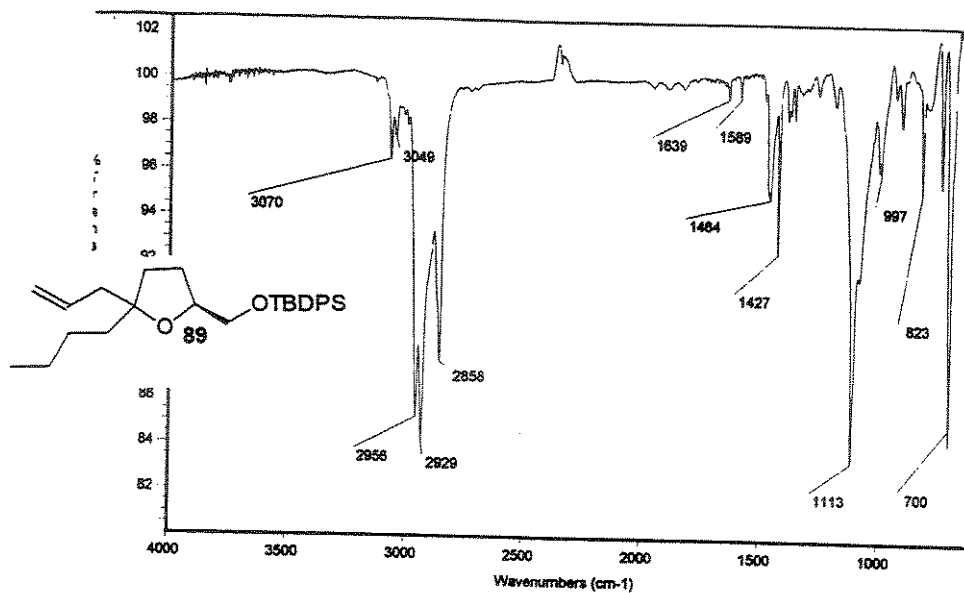
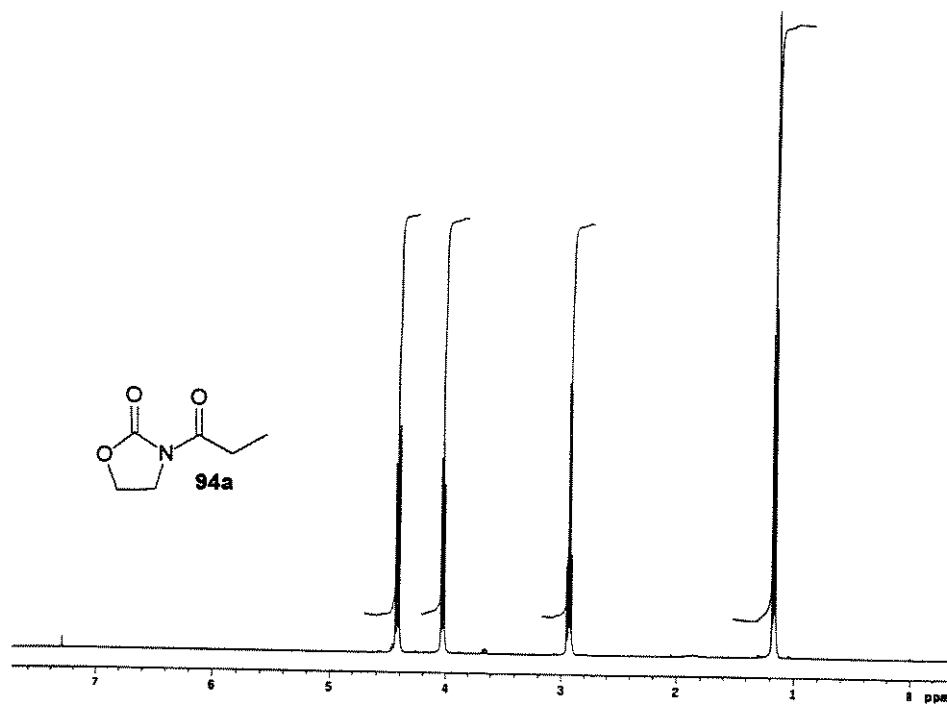
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de **88a**

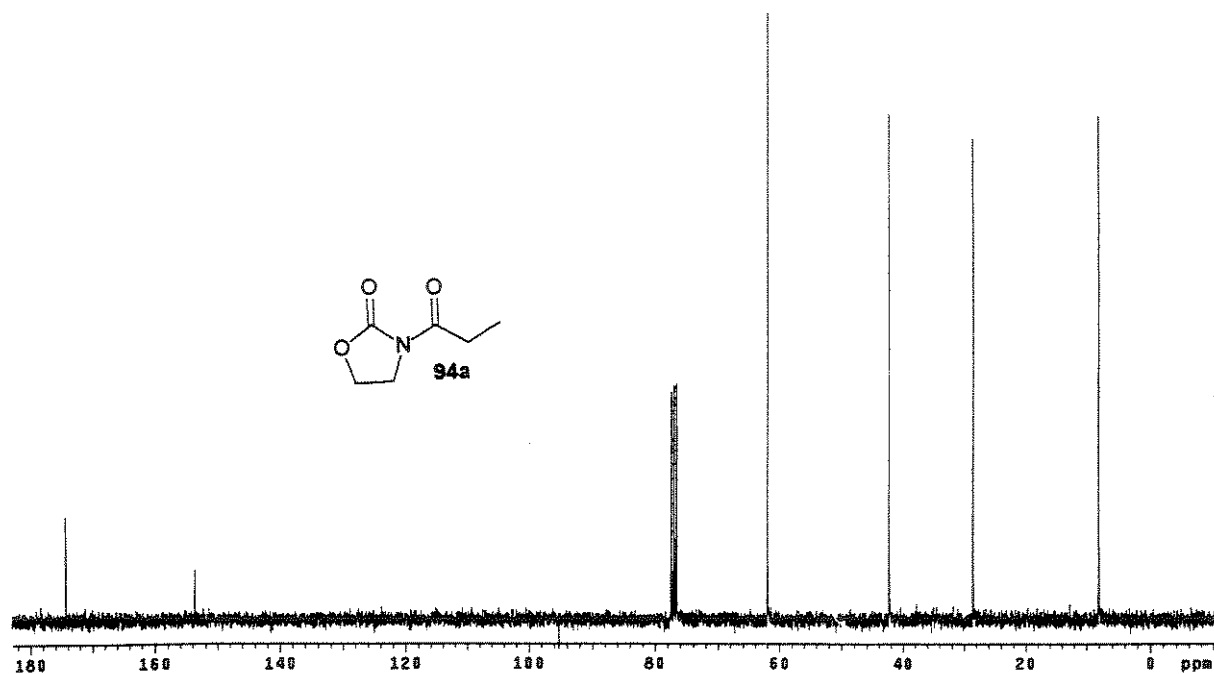
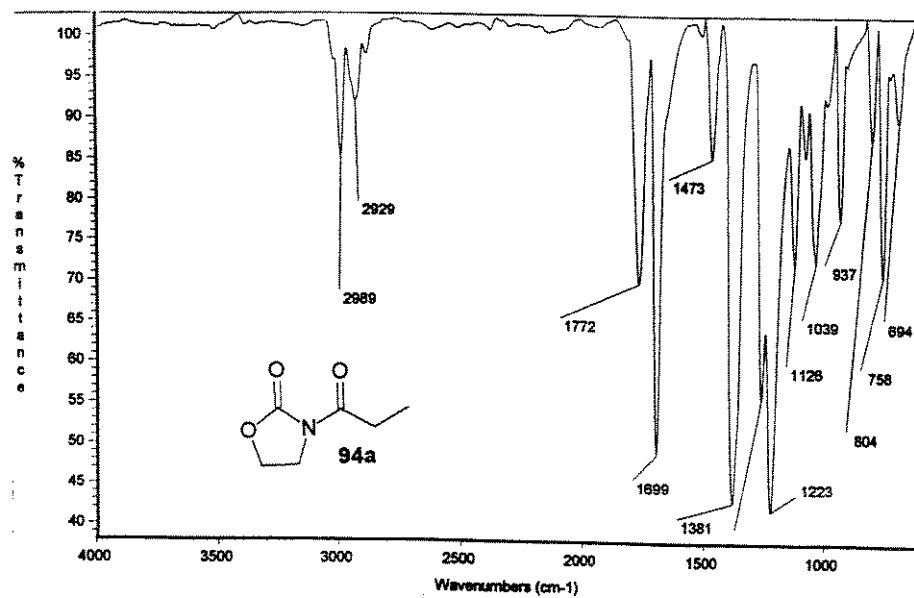


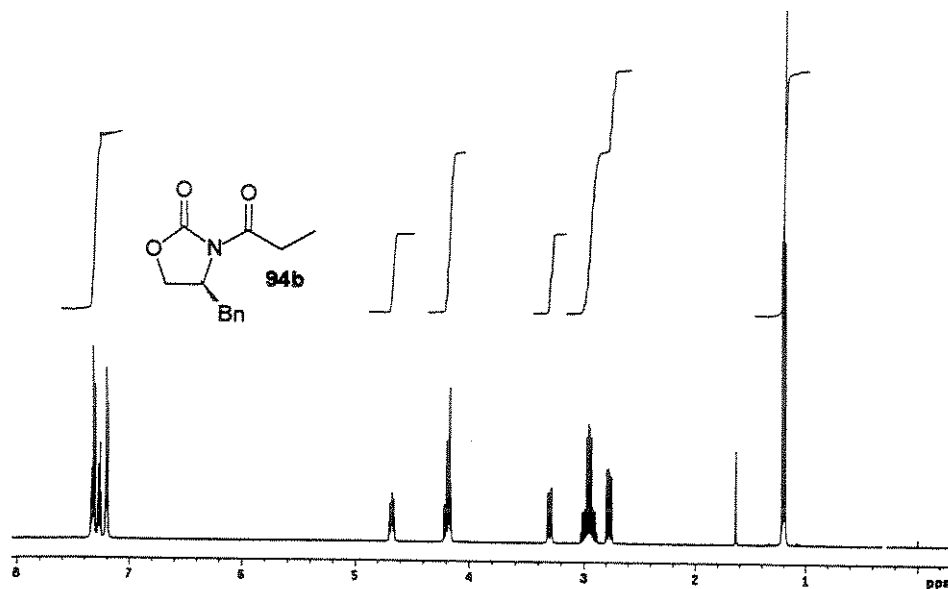
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de **88a**

Espectro de IV de **88a**Espectro de NOESY 1D (CDCl₃, 500 MHz) de **88a**

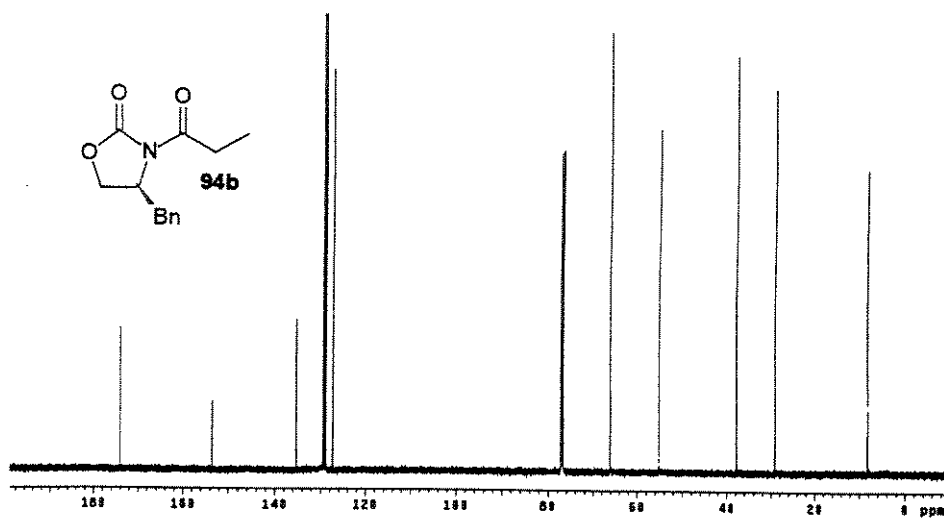
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de **89**Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de **89**

Espectro de IV de **89**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) de **94a**

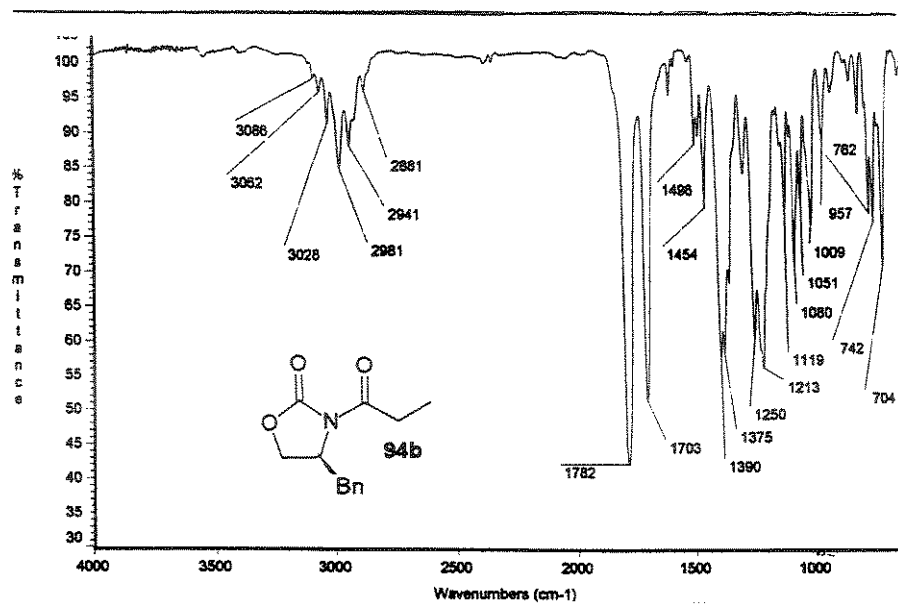
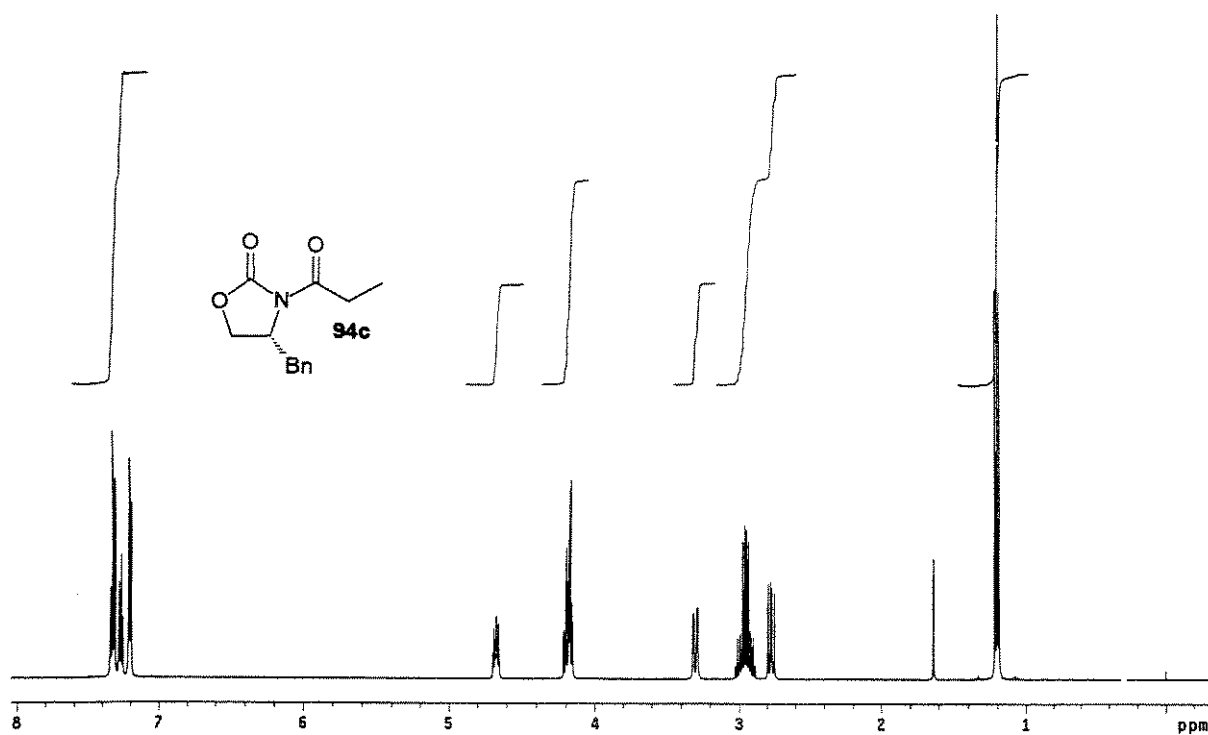
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **94a**Espectro de IV de **94a**

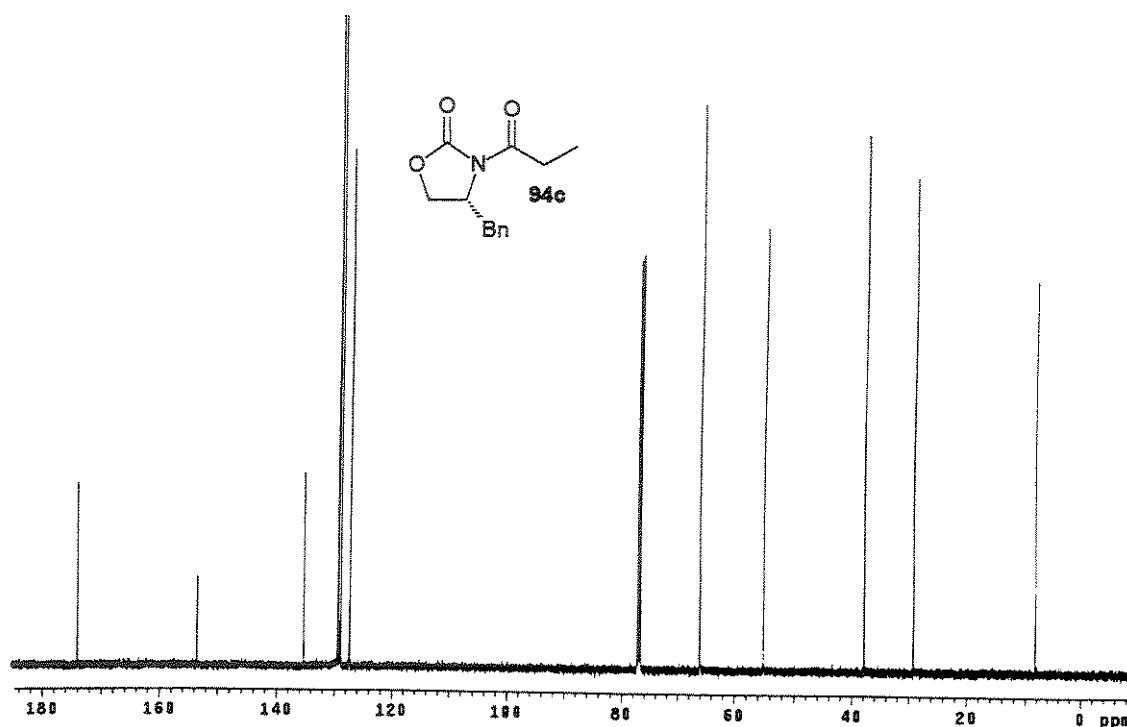
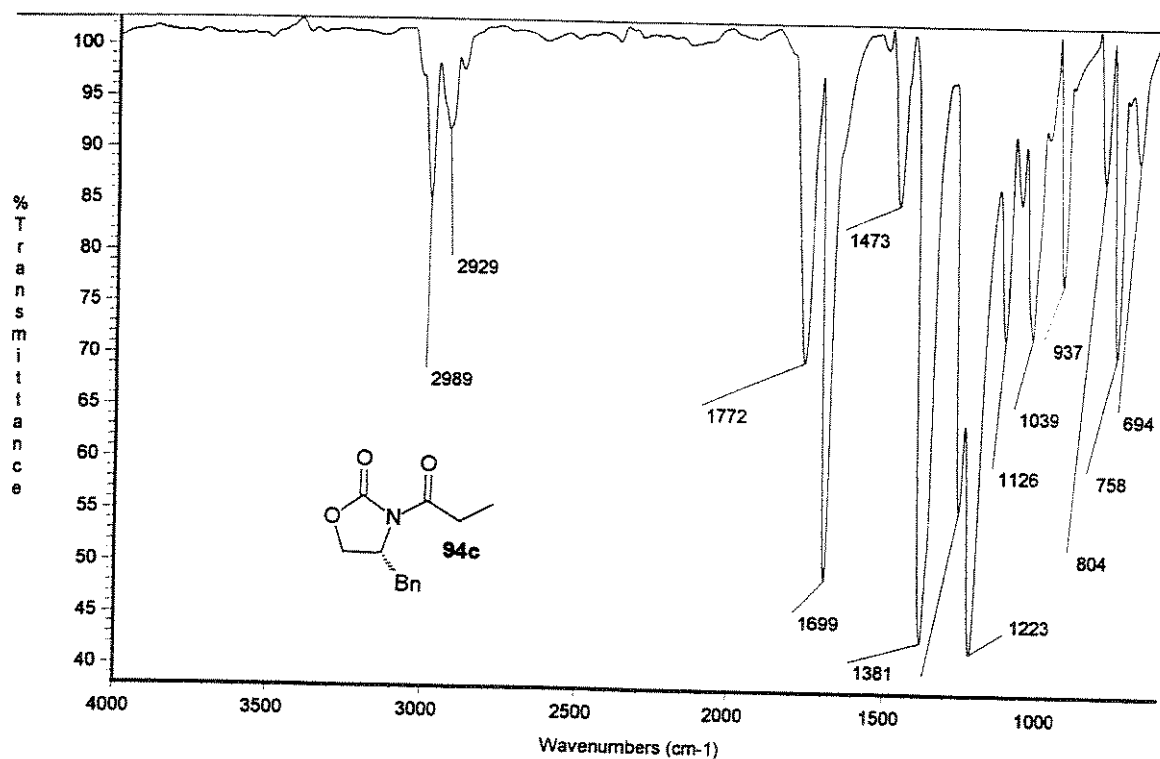


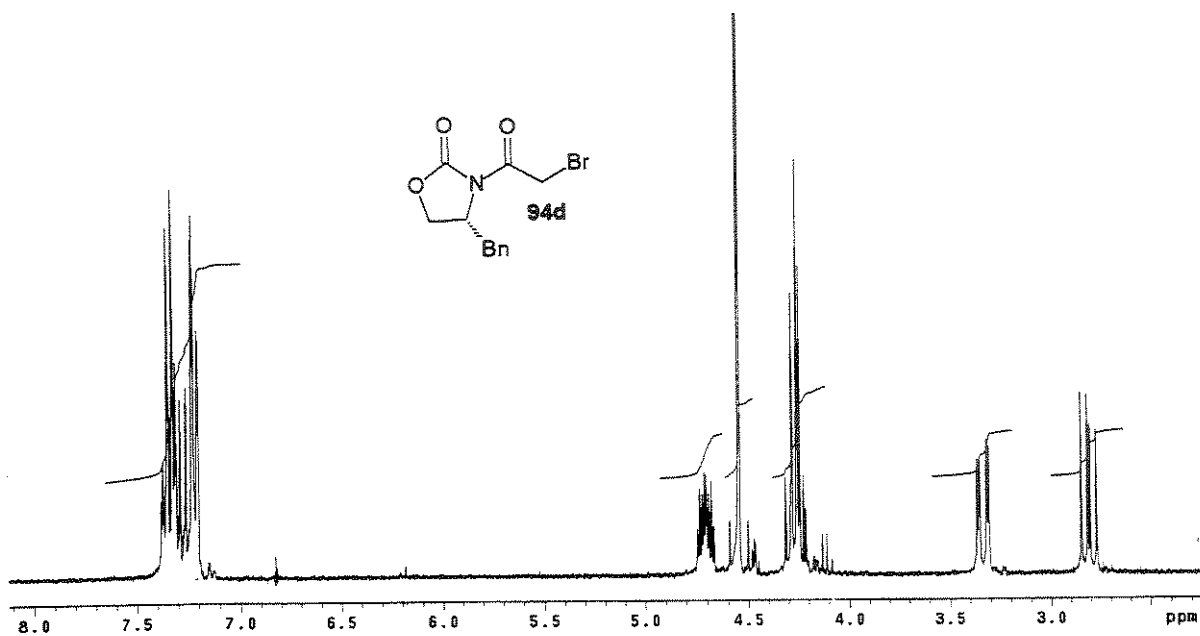
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de **94b**



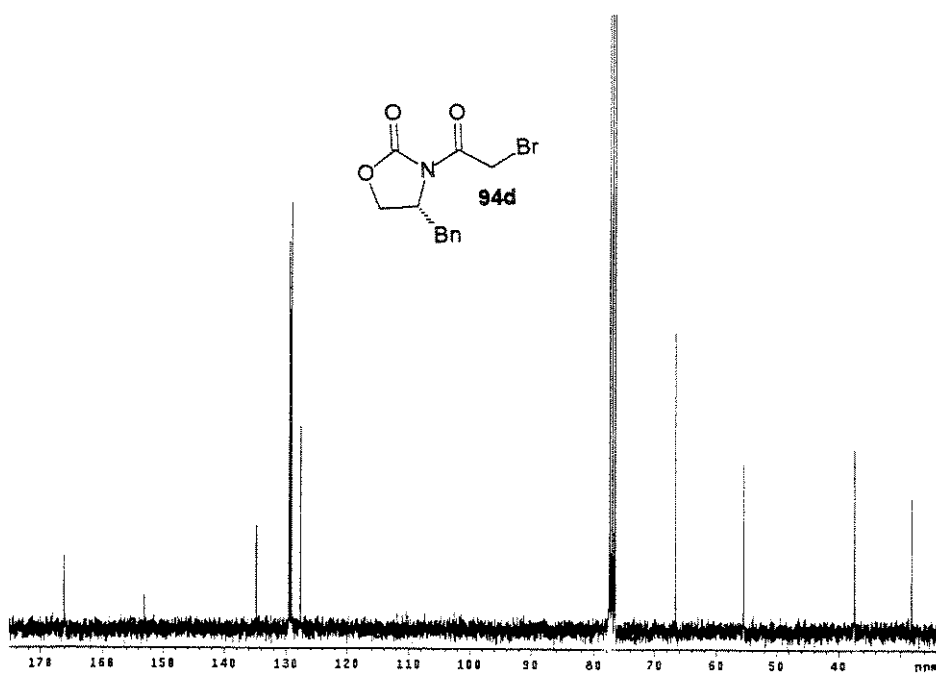
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de **94b**

Espectro de IV de **94b**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) de **94c**

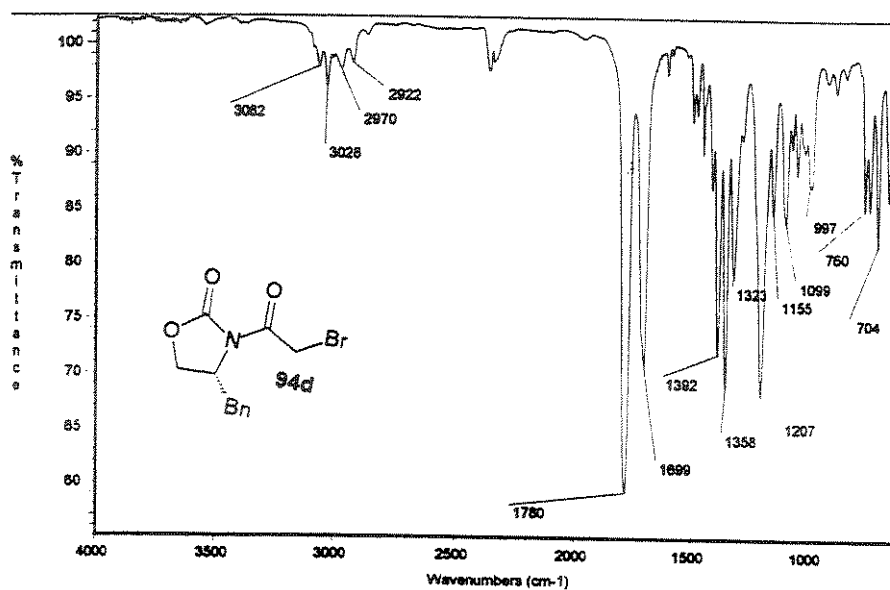
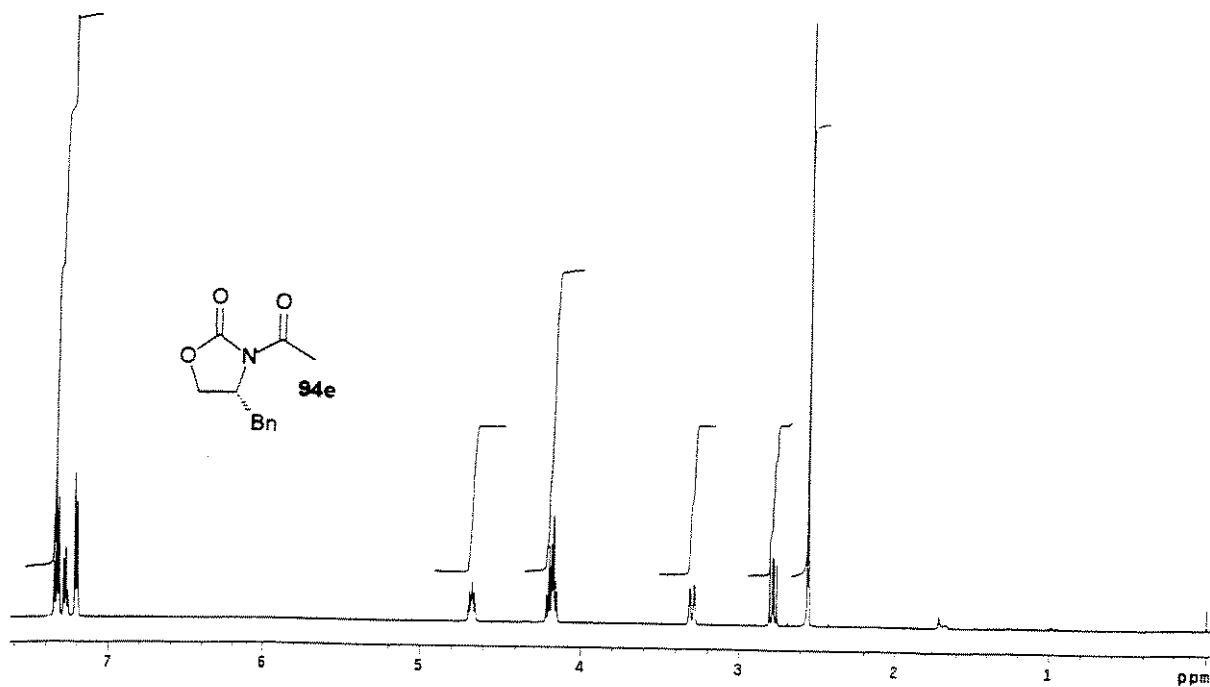
Espectro de ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) de **94c**Espectro de IV de **94c**

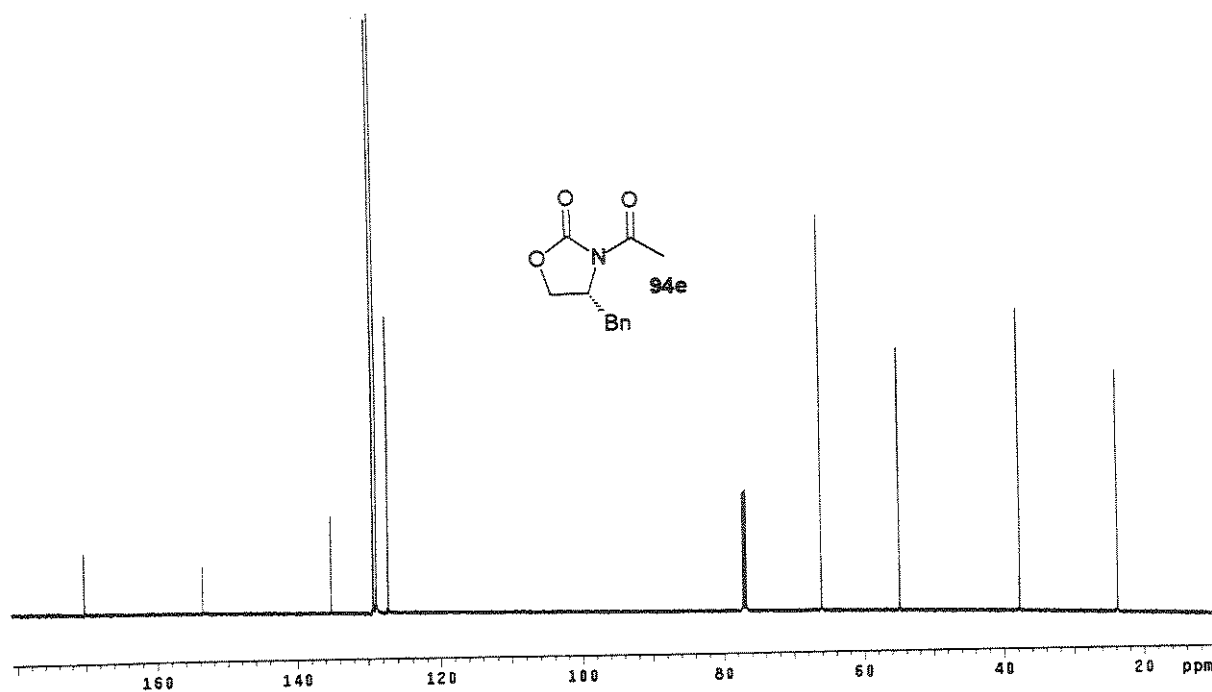


Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) de **94d**

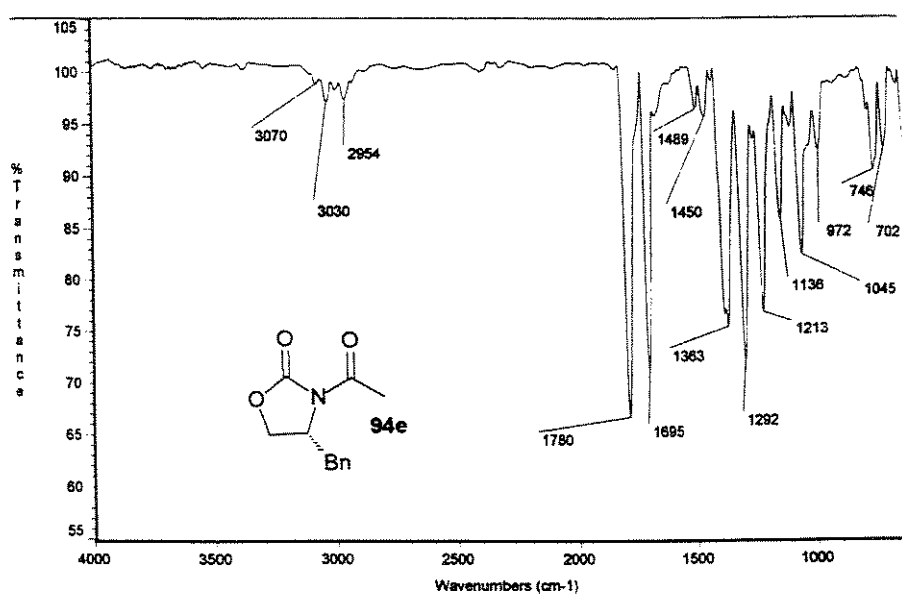


Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **94d**

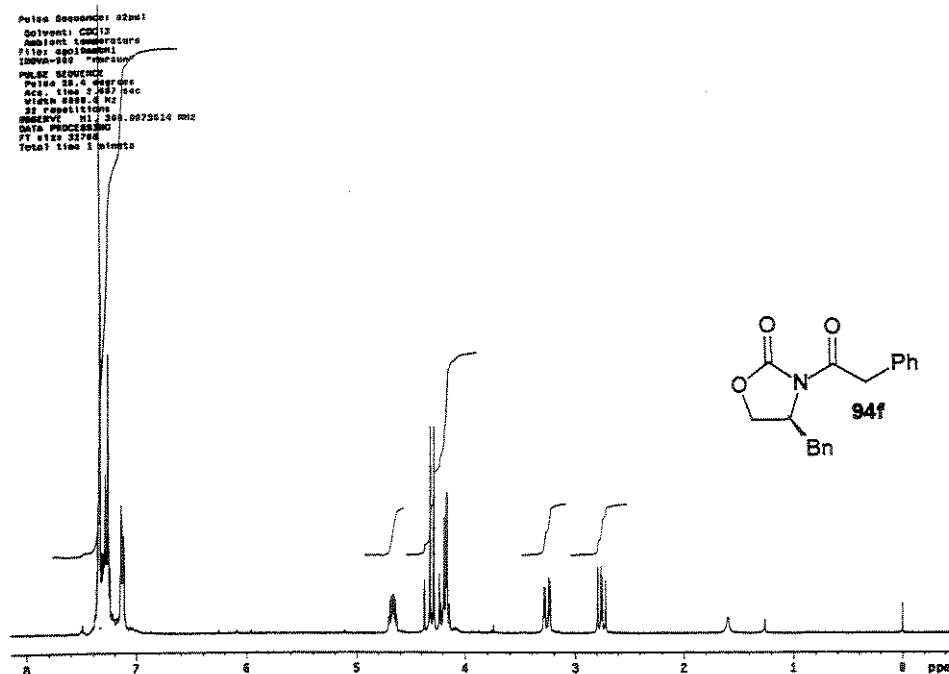
Espectro de IV de **94d**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) de **94e**



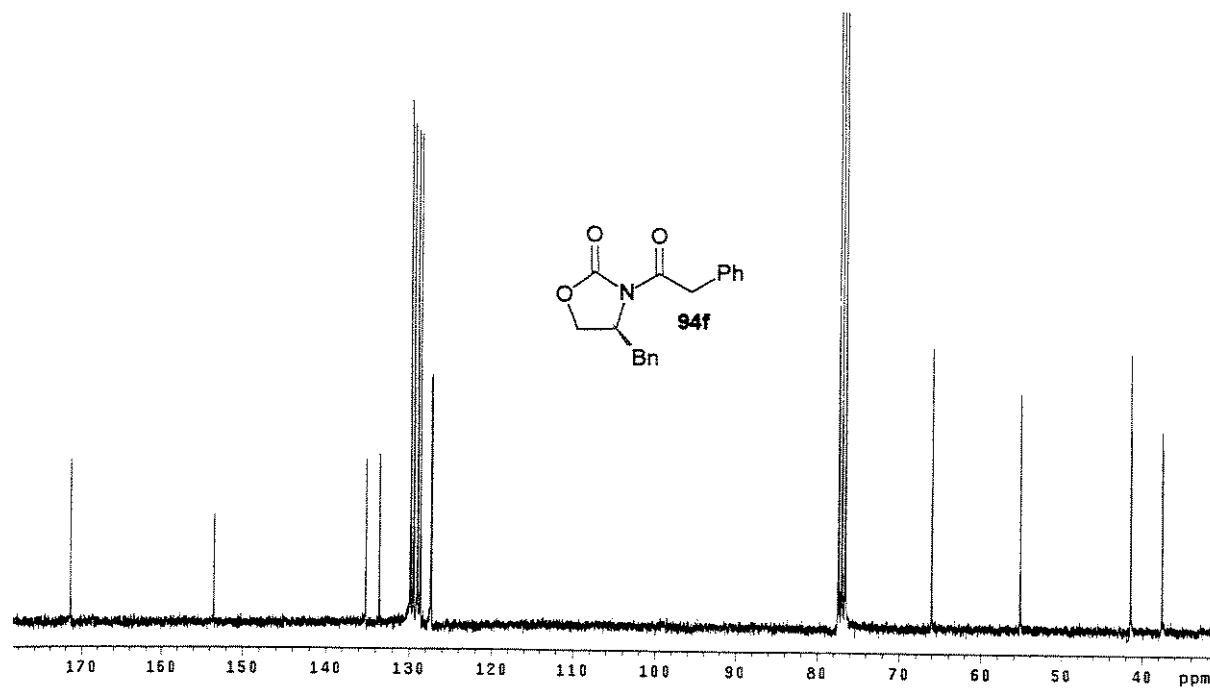
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de **94e**



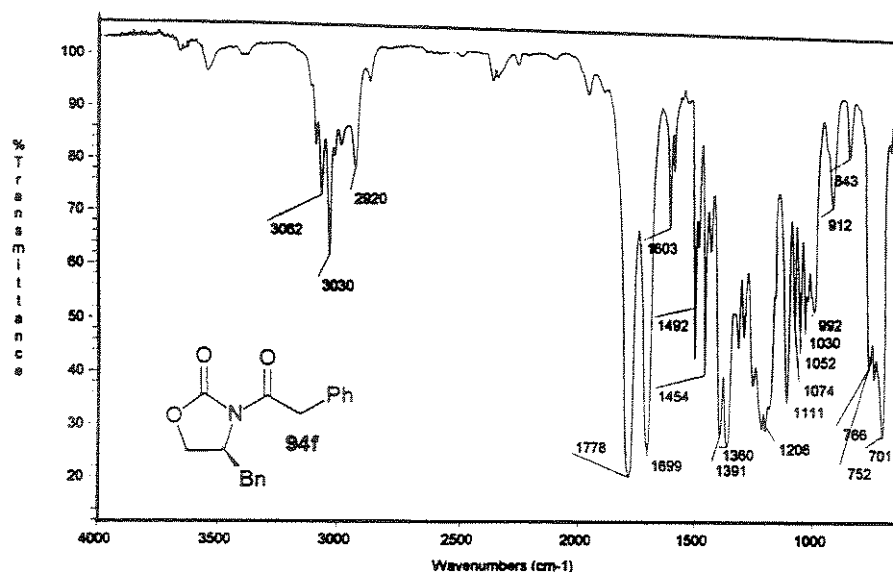
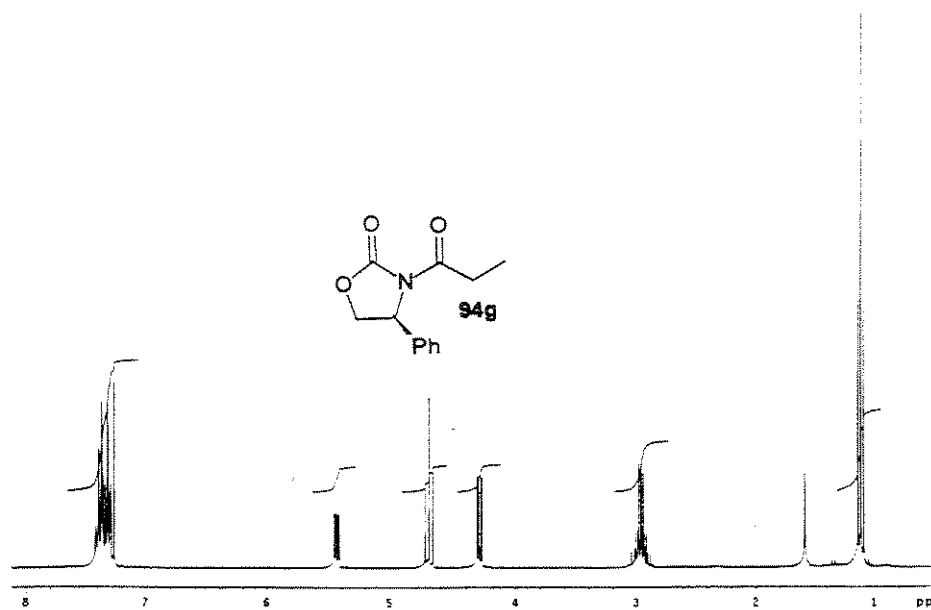
Espectro de IV de **94e**

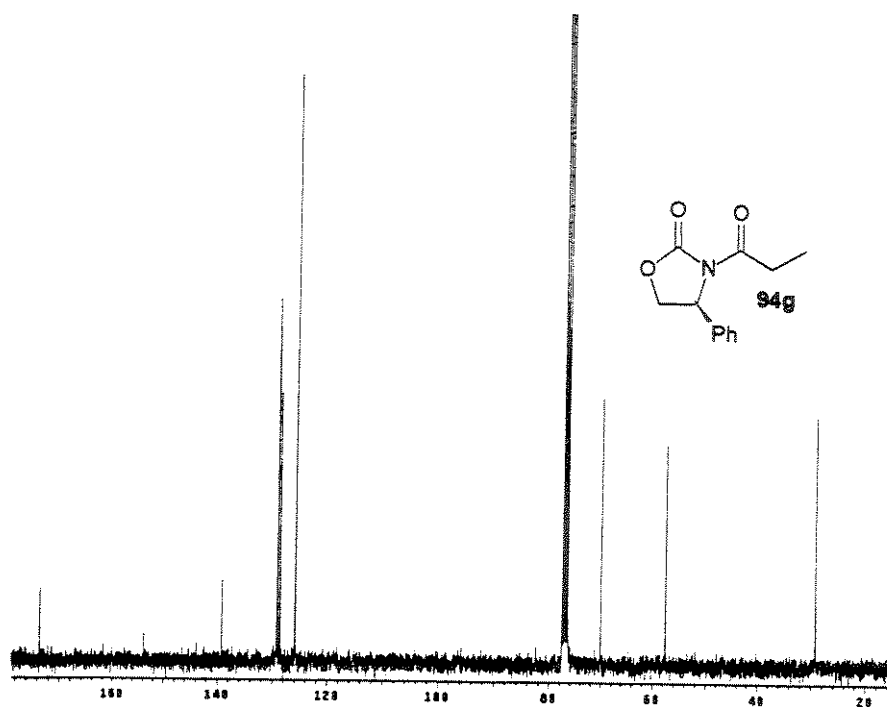


Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) de **94f**

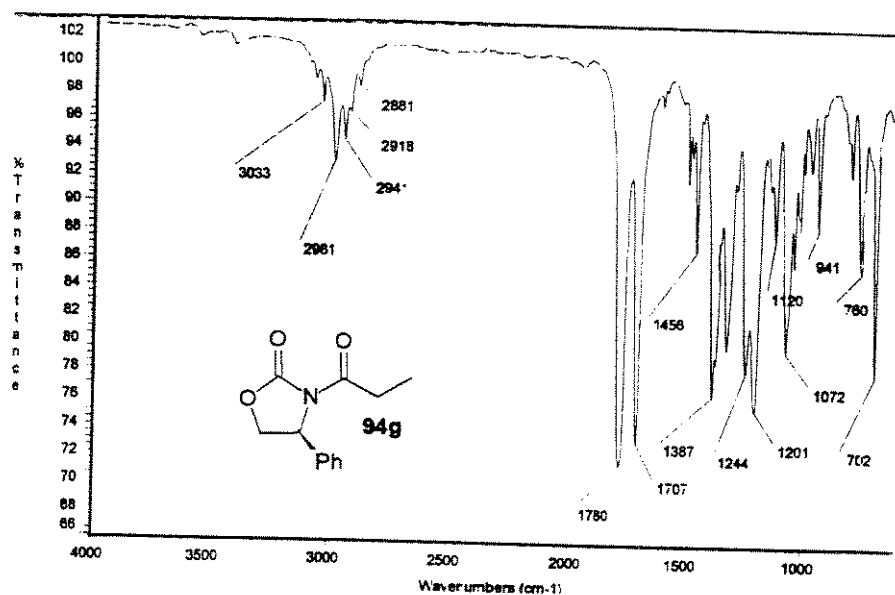


Espectro de ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) de **94f**

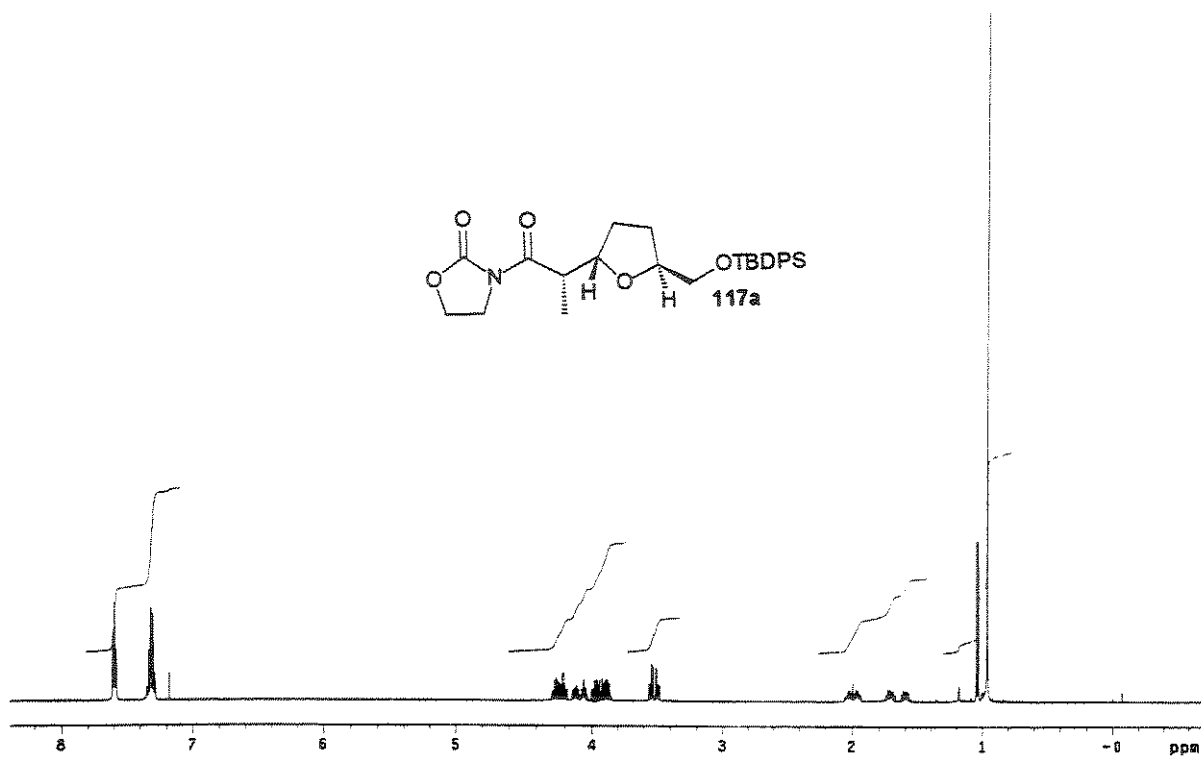
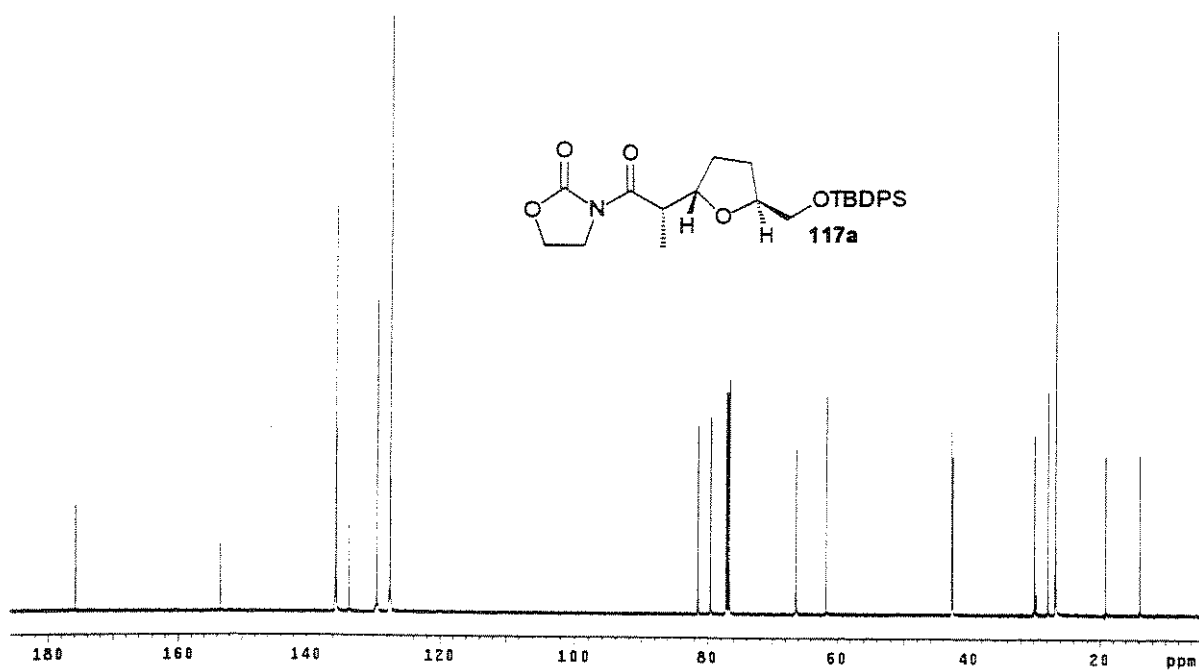
Espectro de IV de **94f**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) de **94g**

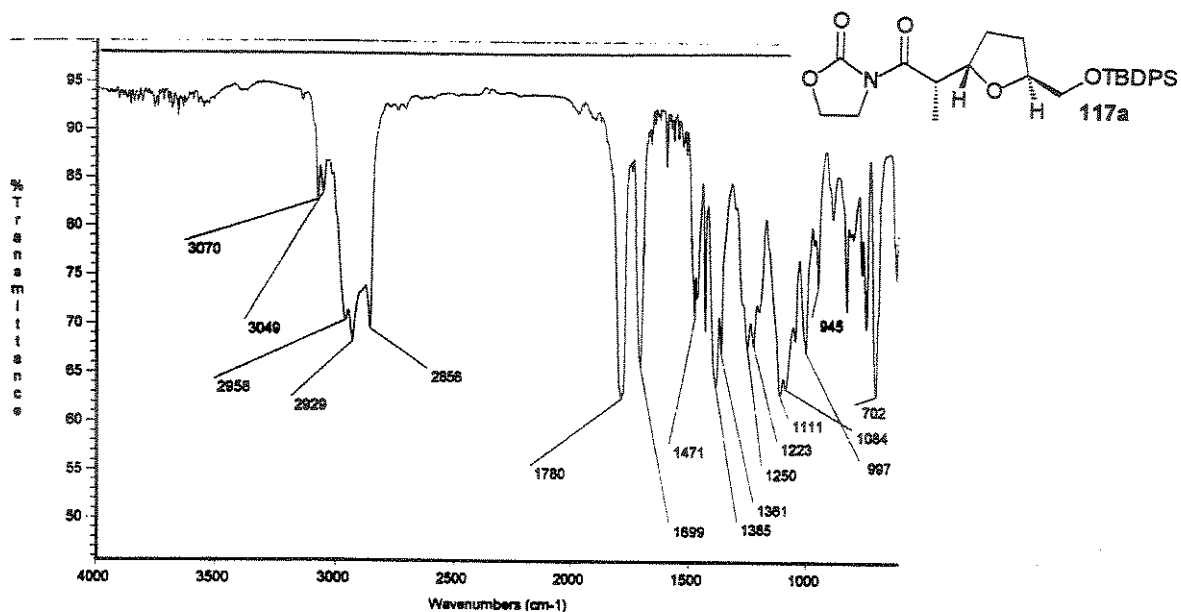
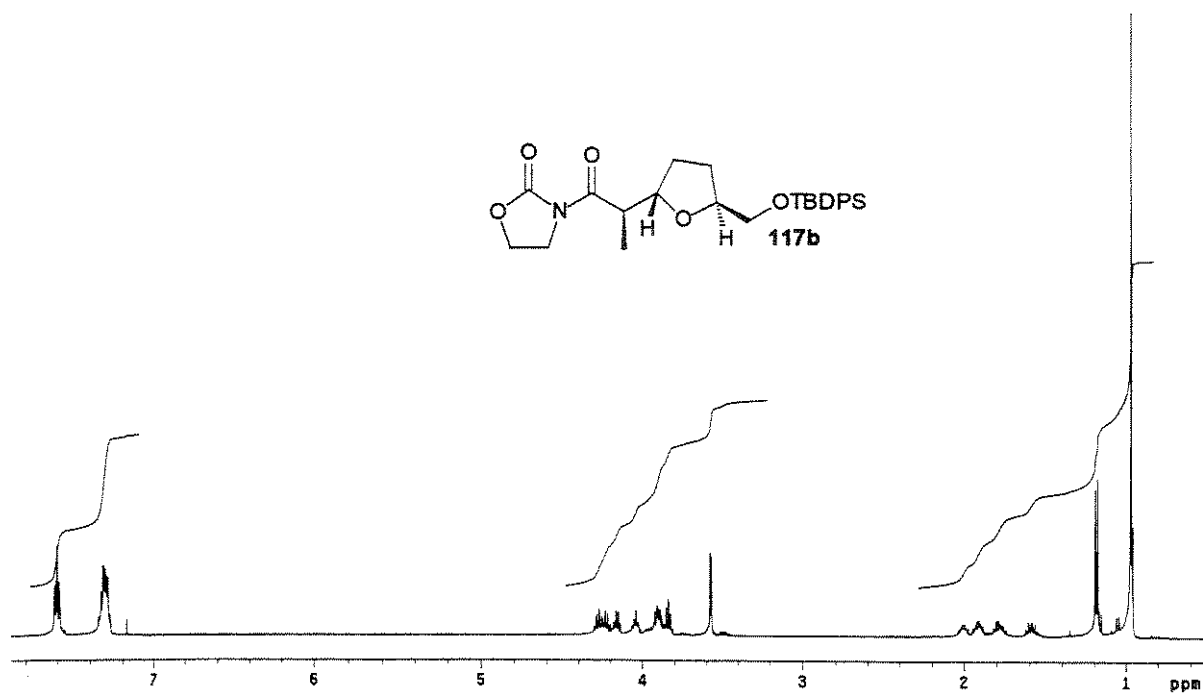


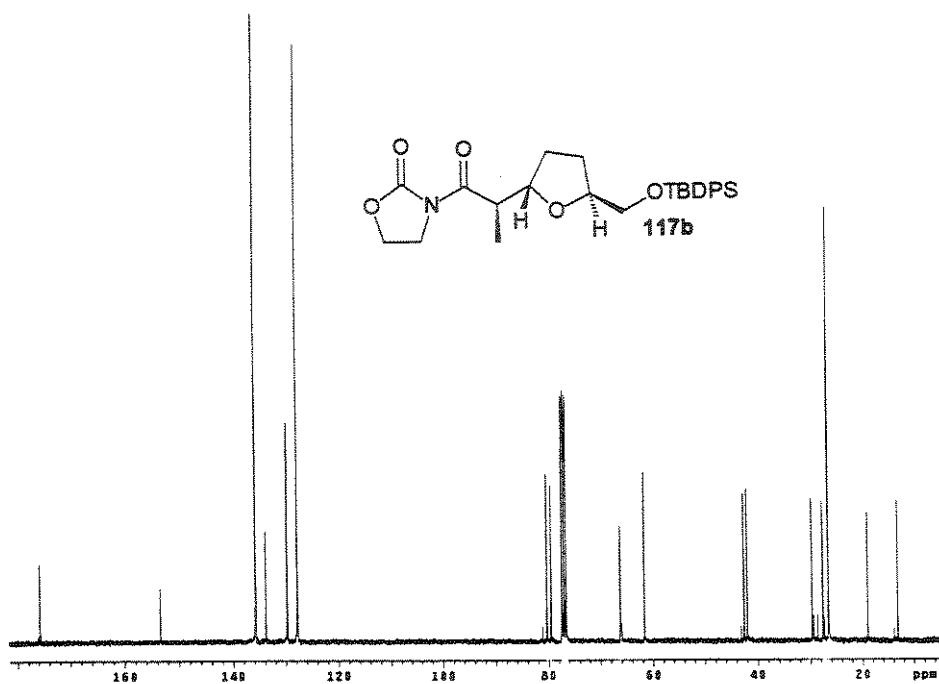
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **94g**



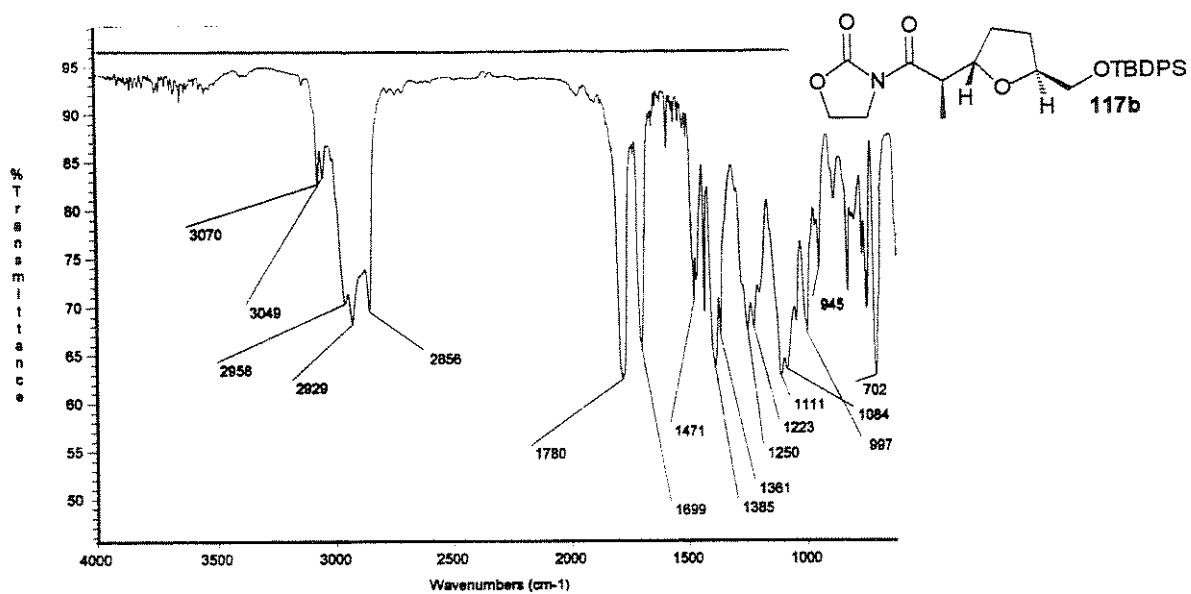
Espectro de IV de **94g**

Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de **117a**Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de **117a**

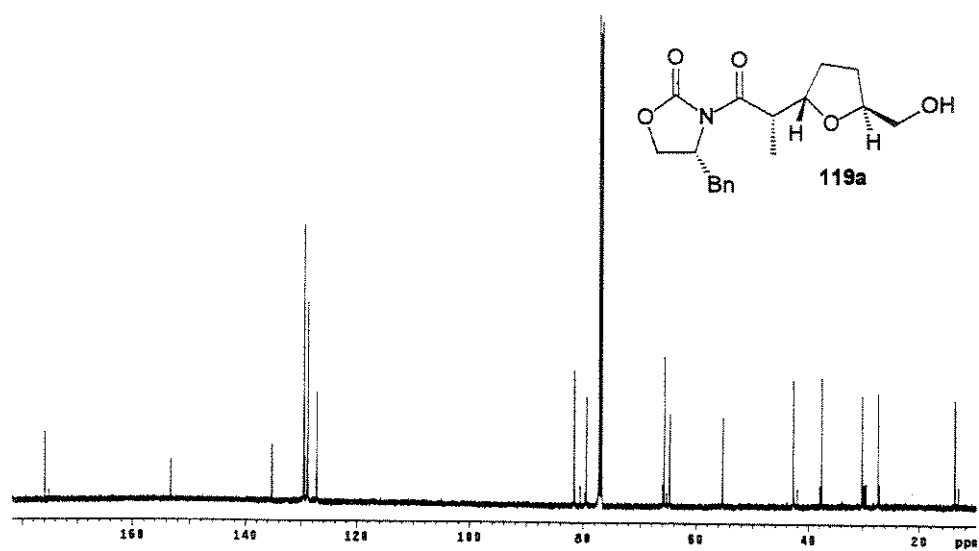
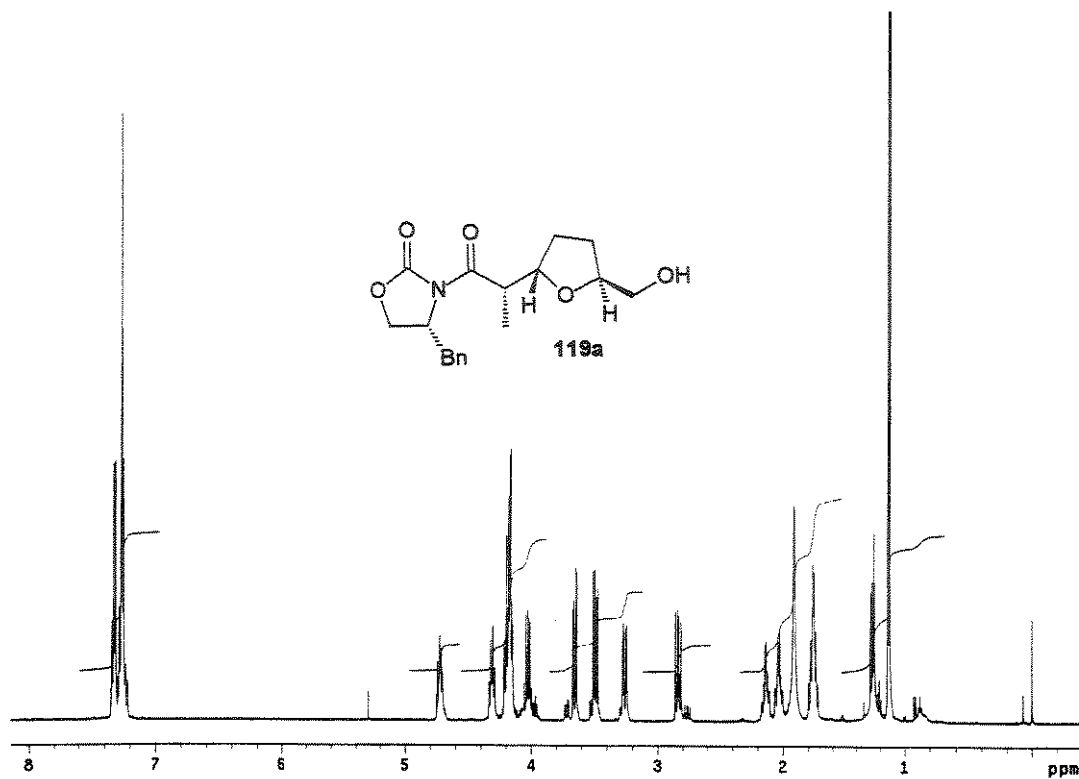
Espectro de IV de **117a**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) de **117b**

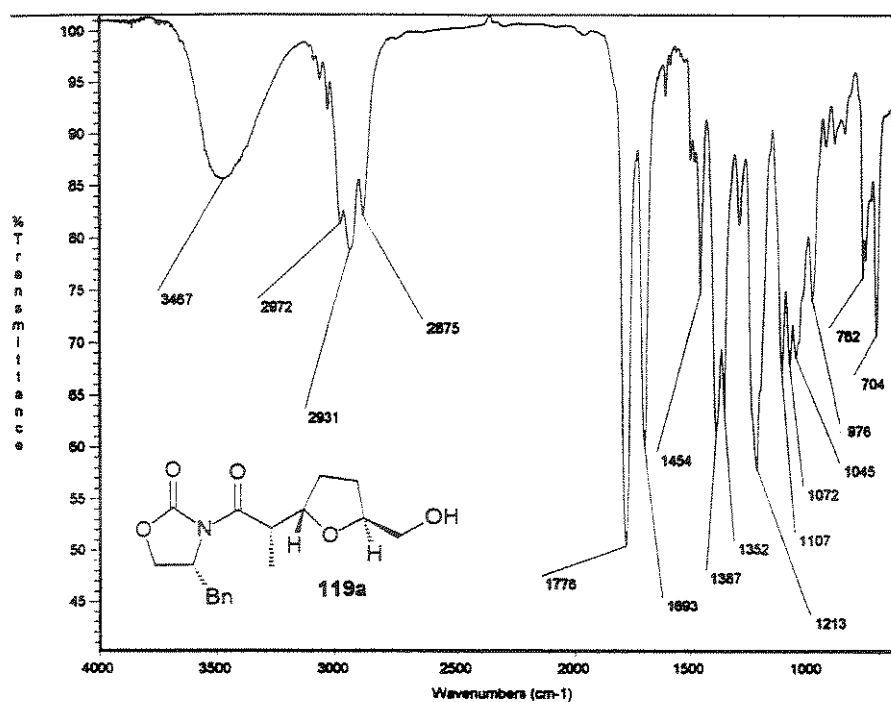
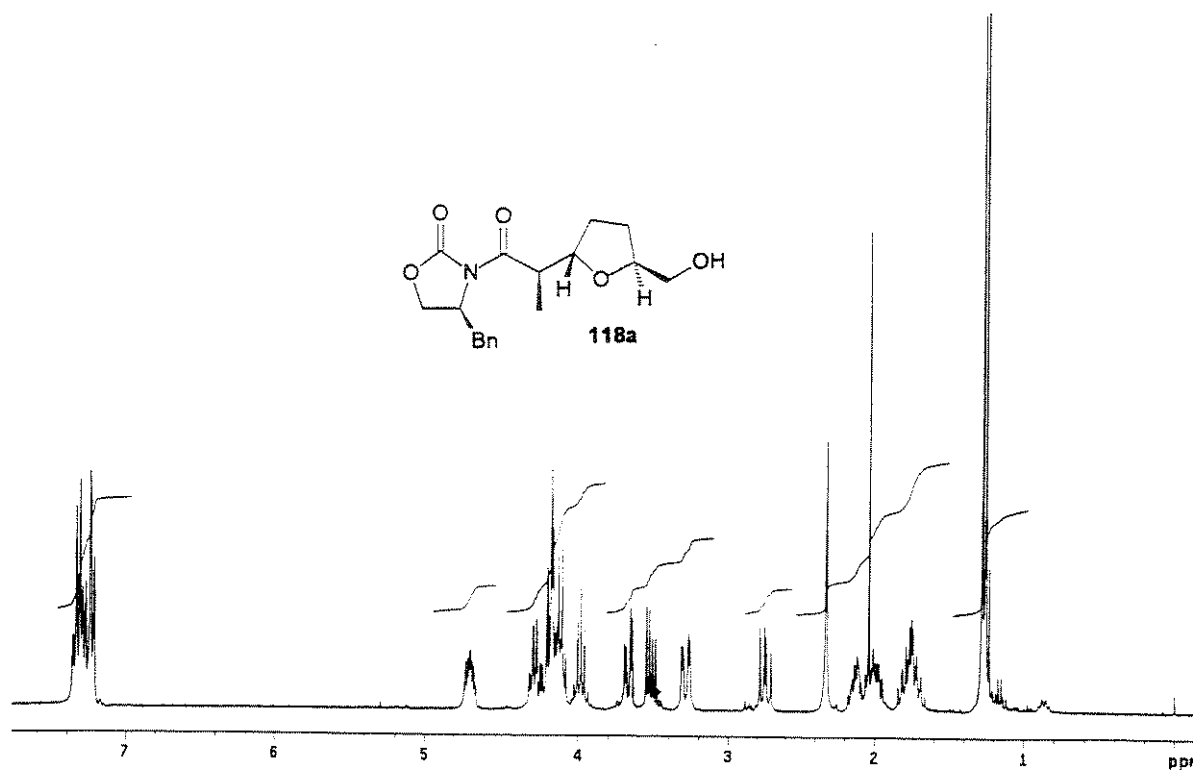


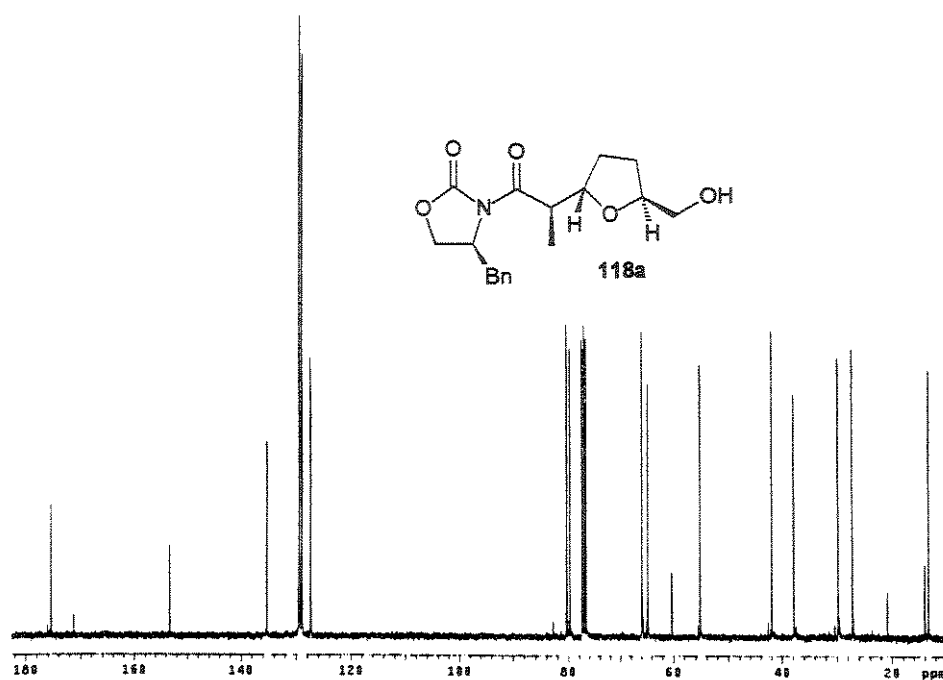
Espectro de ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) de **117b**



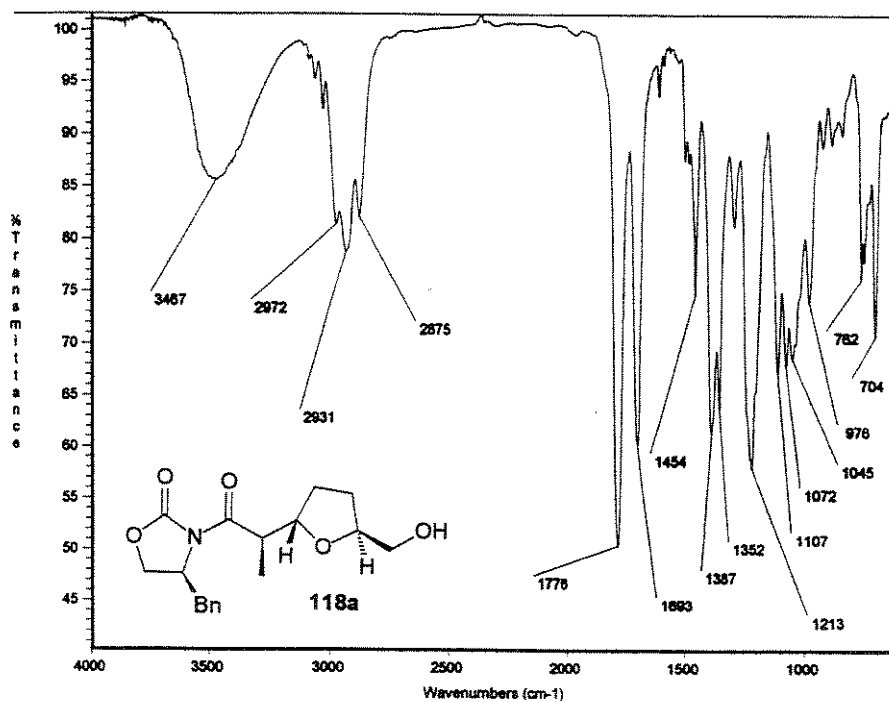
Espectro de IV de **117b**



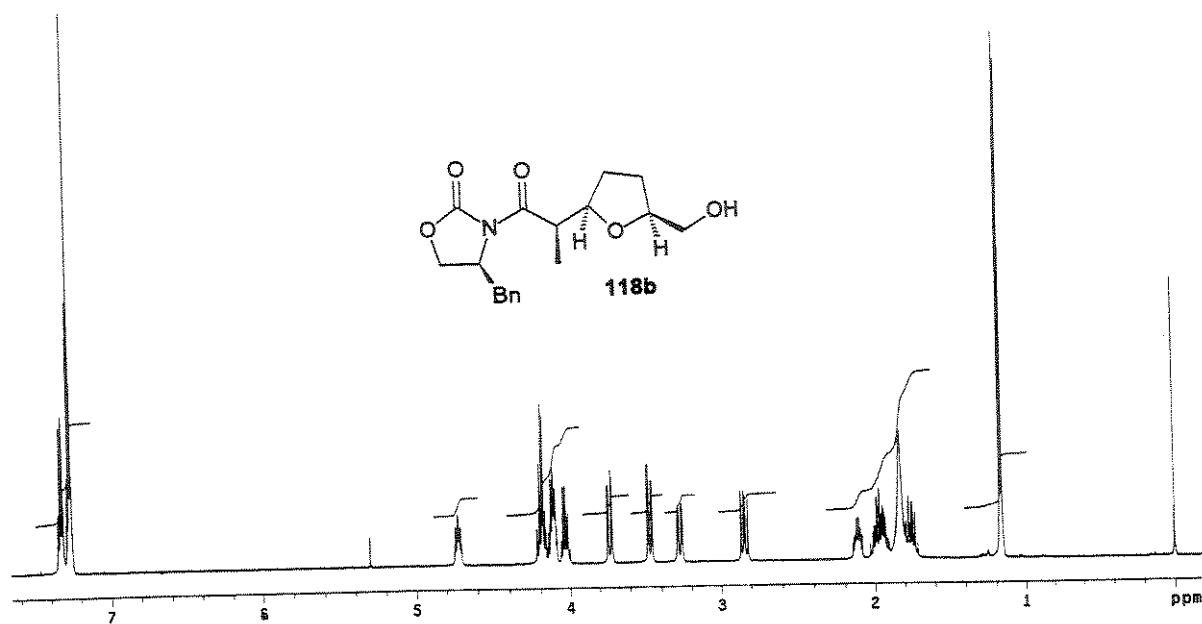
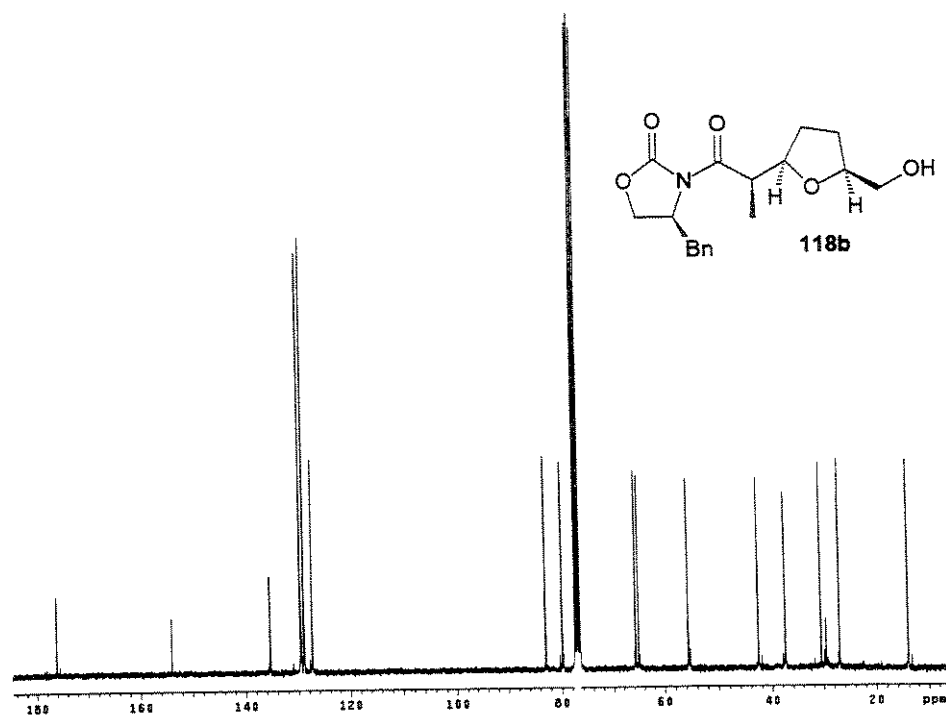
Espectro de IV de **119a**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) de **118a**

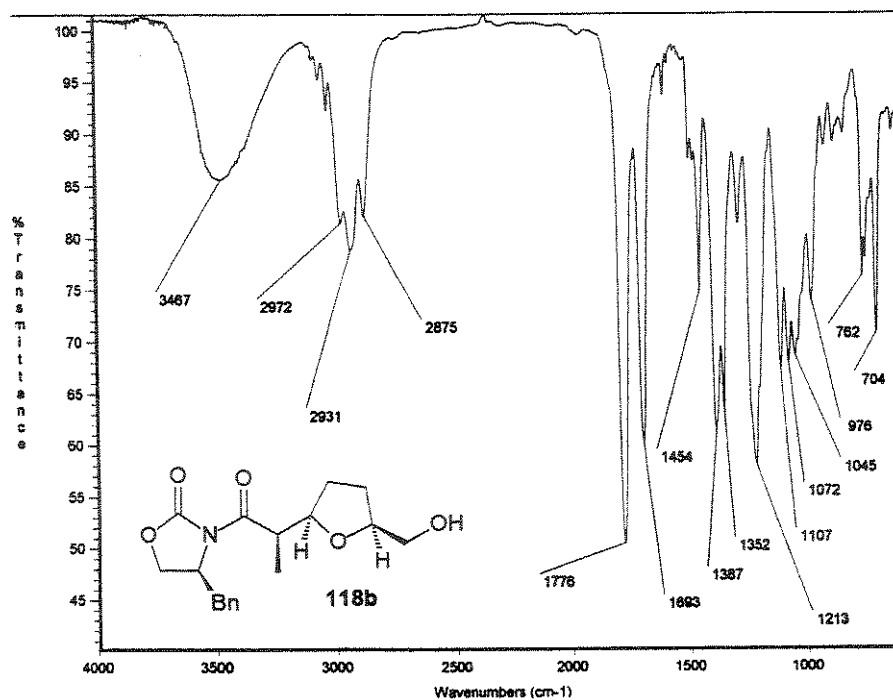
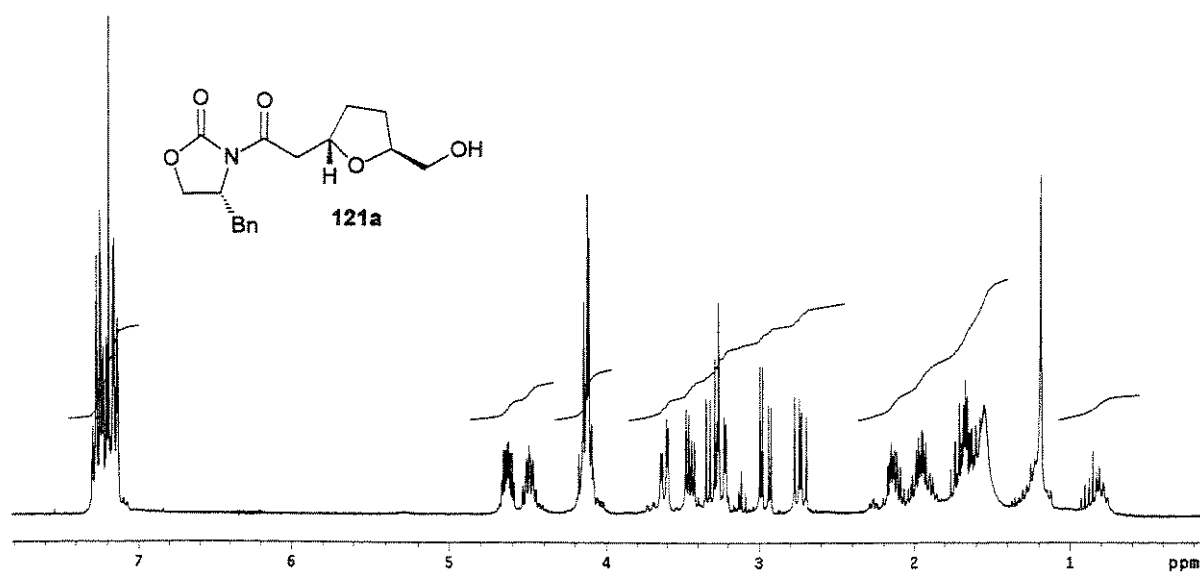


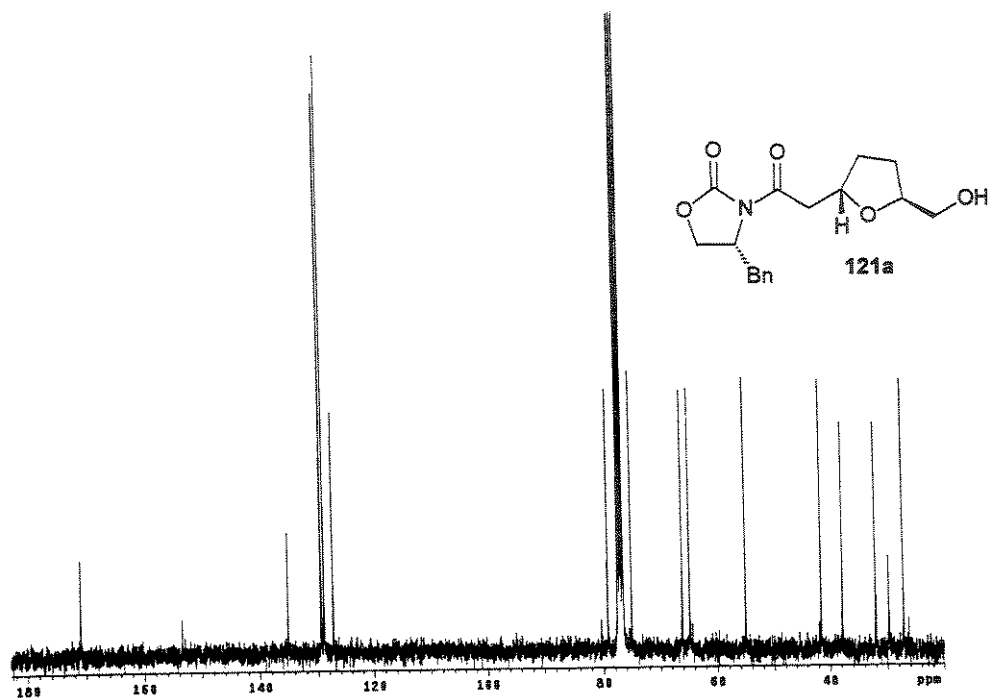
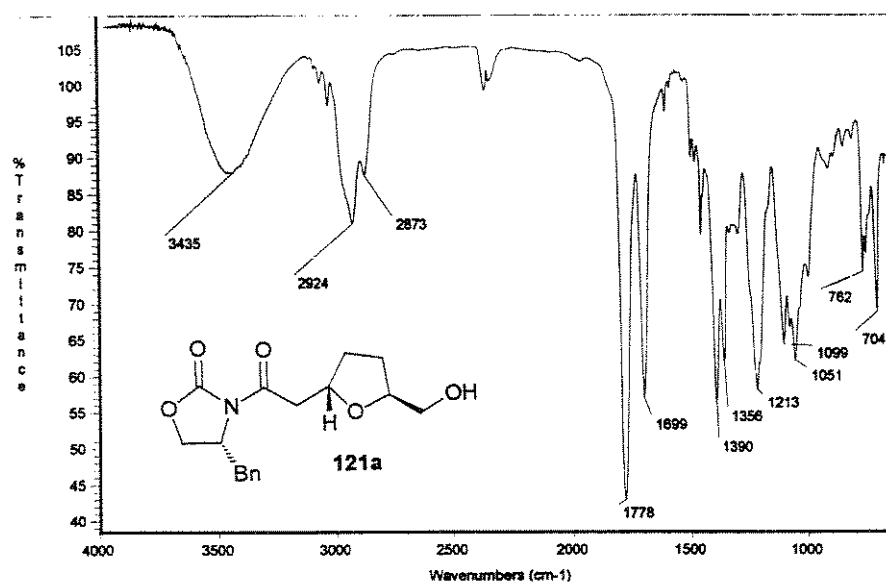
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **118a**

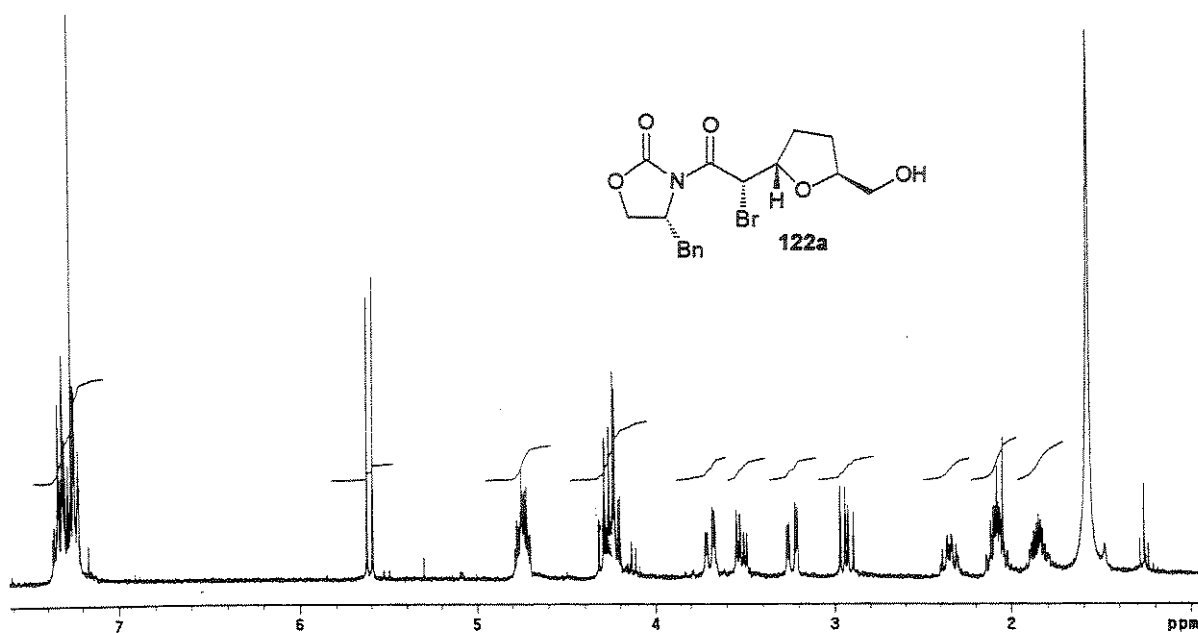


Espectro de IV de **118a**

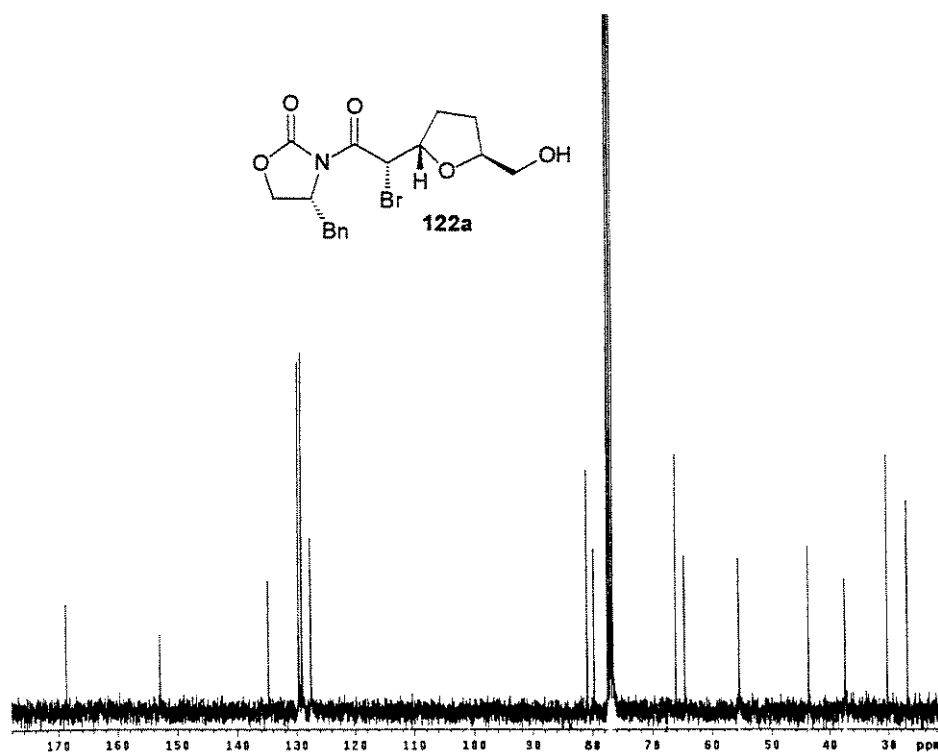
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de **118b**Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **118b**

Espectro de IV de **118b**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) de **121a**

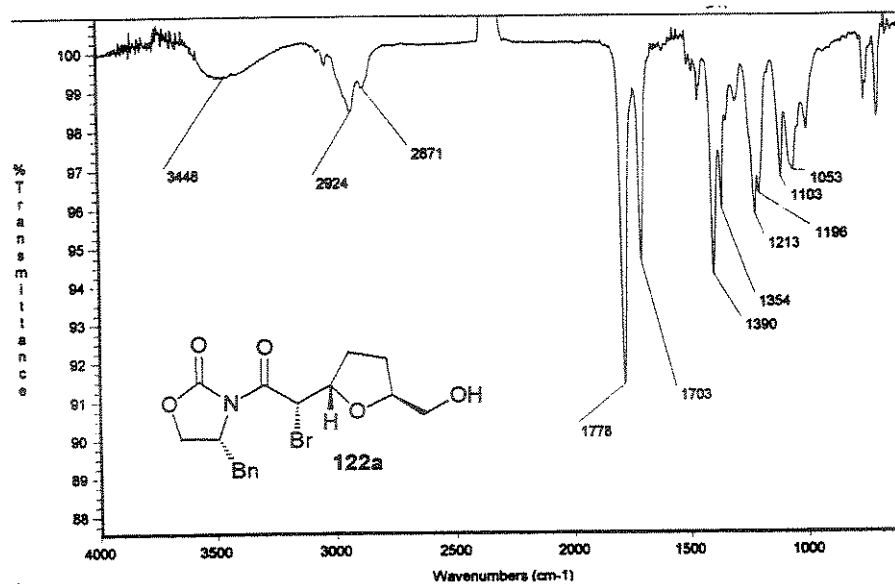
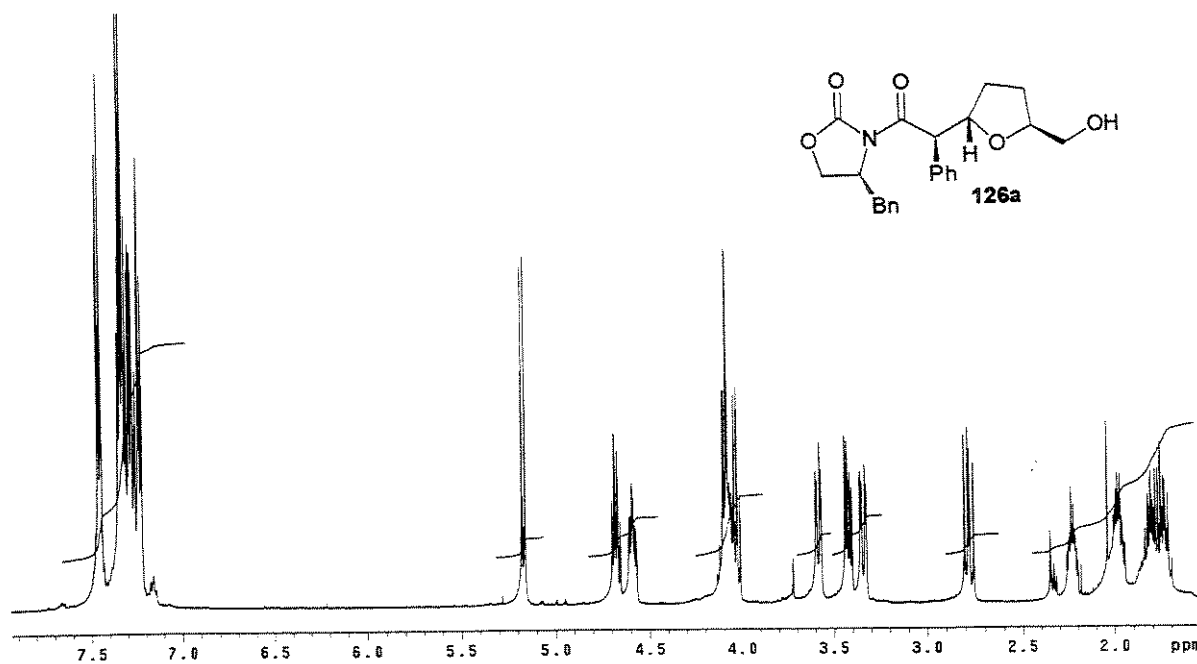
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **121a**Espectro de IV de **121a**

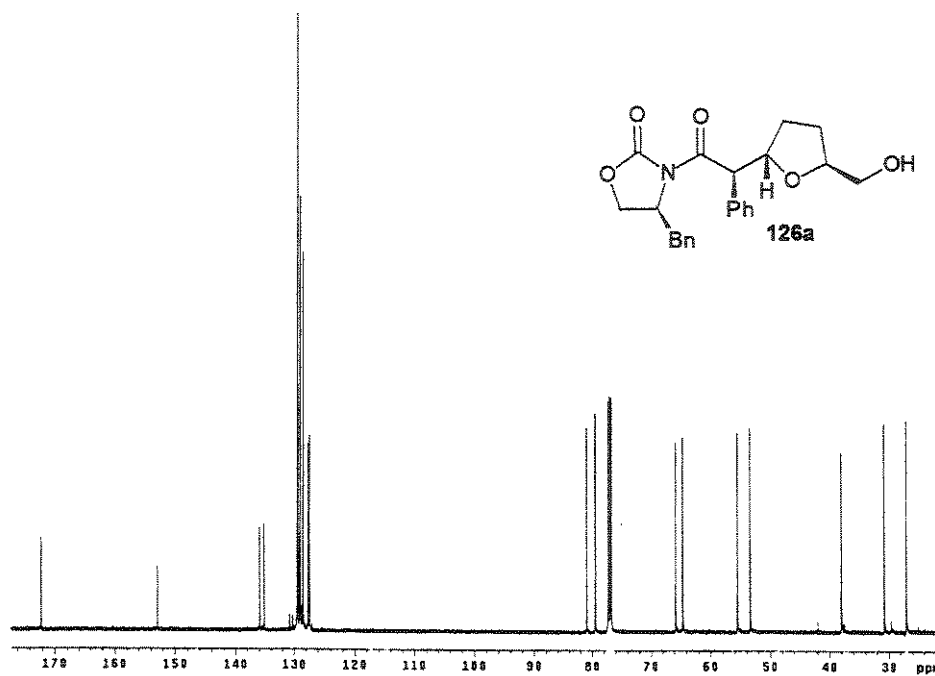


Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) de **122a**

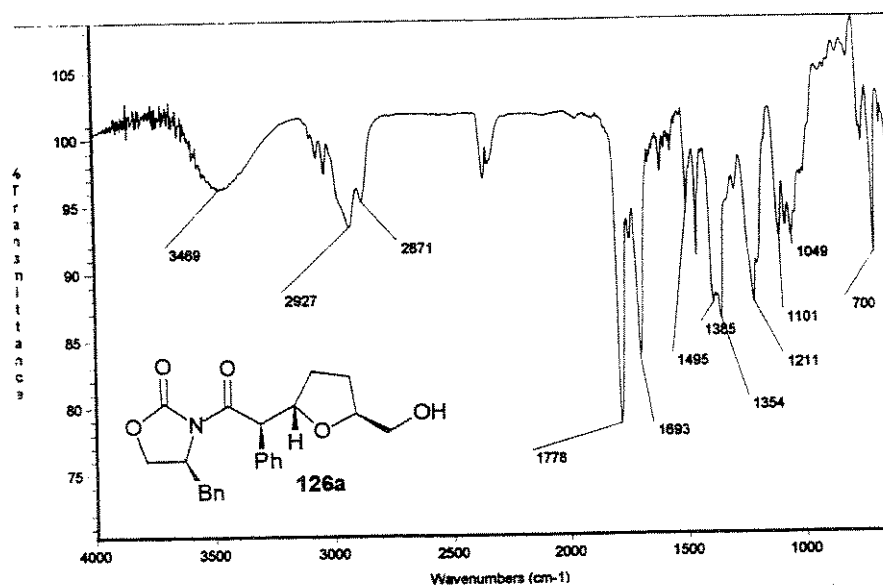


Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **122a**

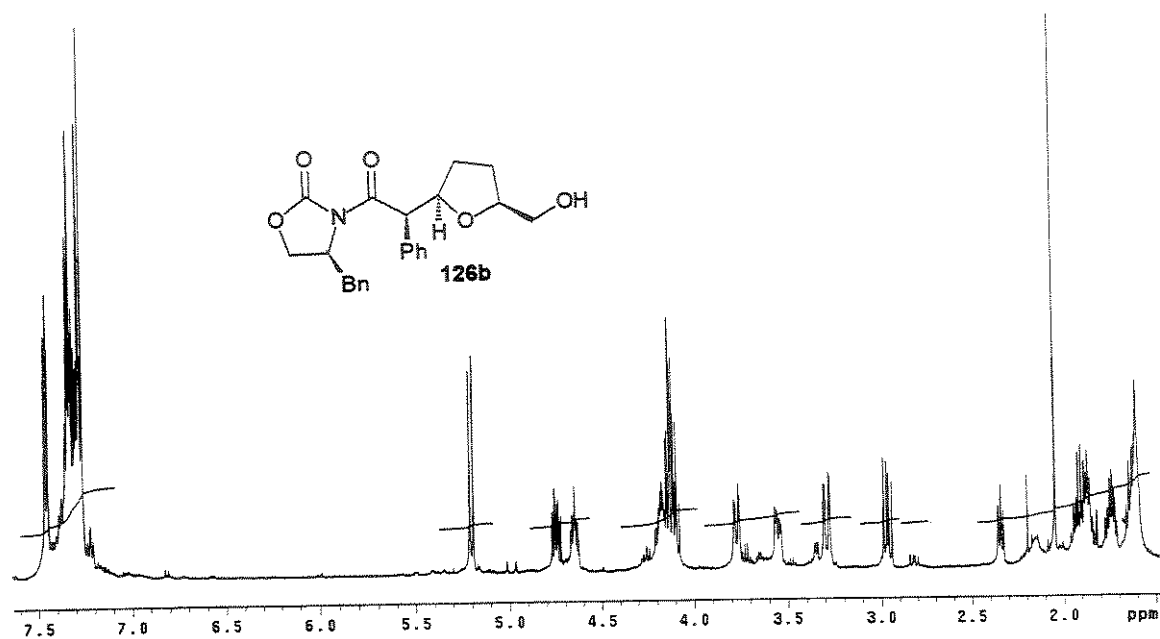
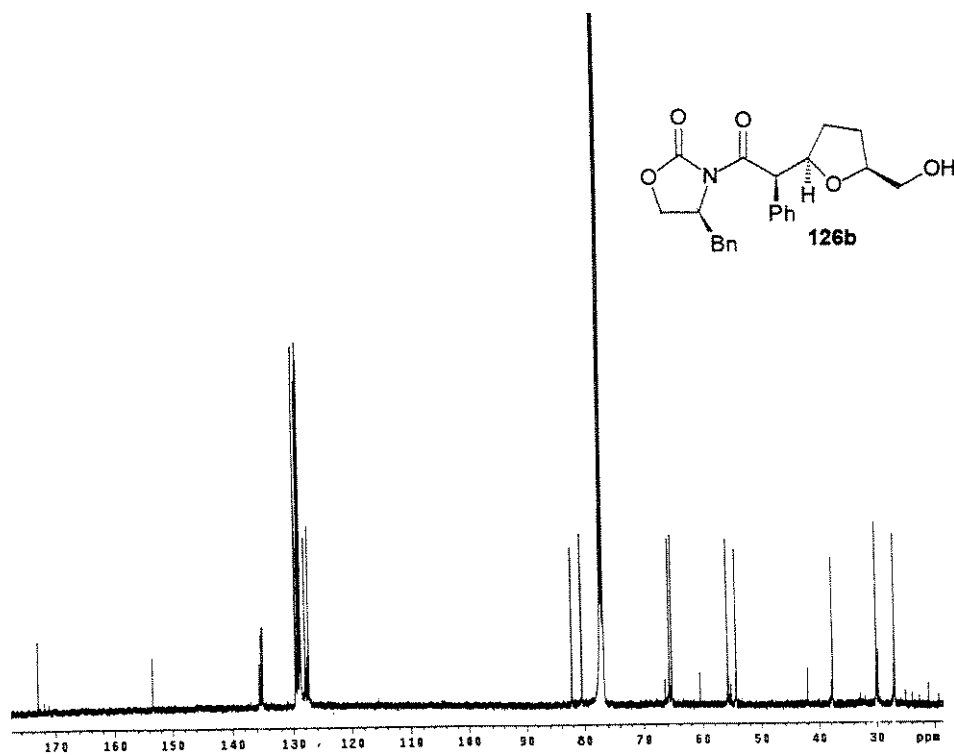
Espectro de IV de **122a**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) de **126a**

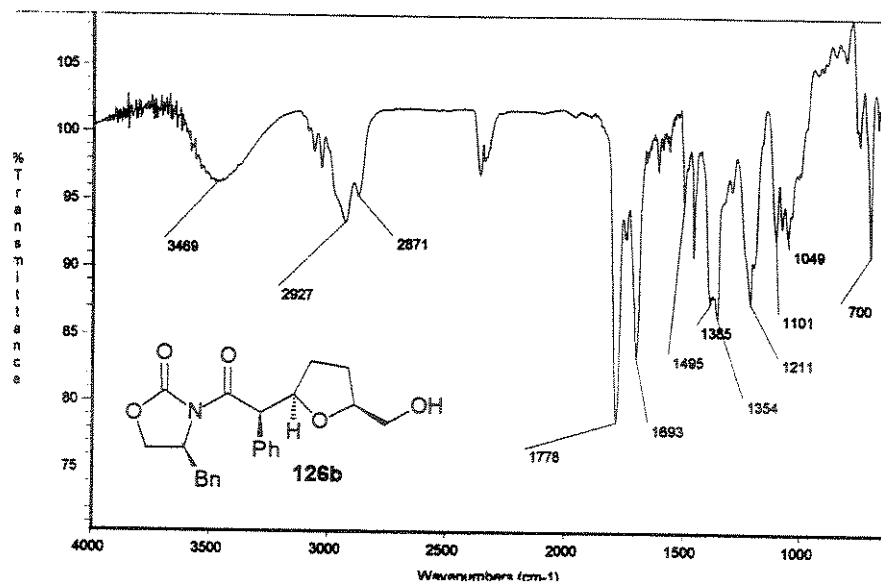
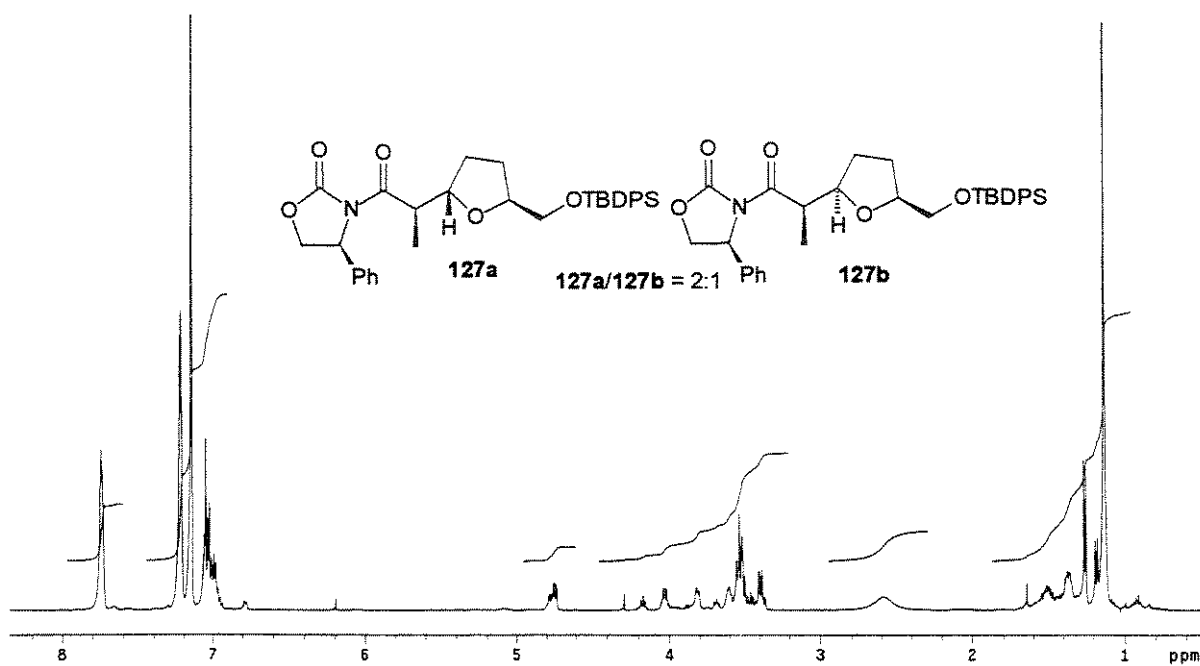


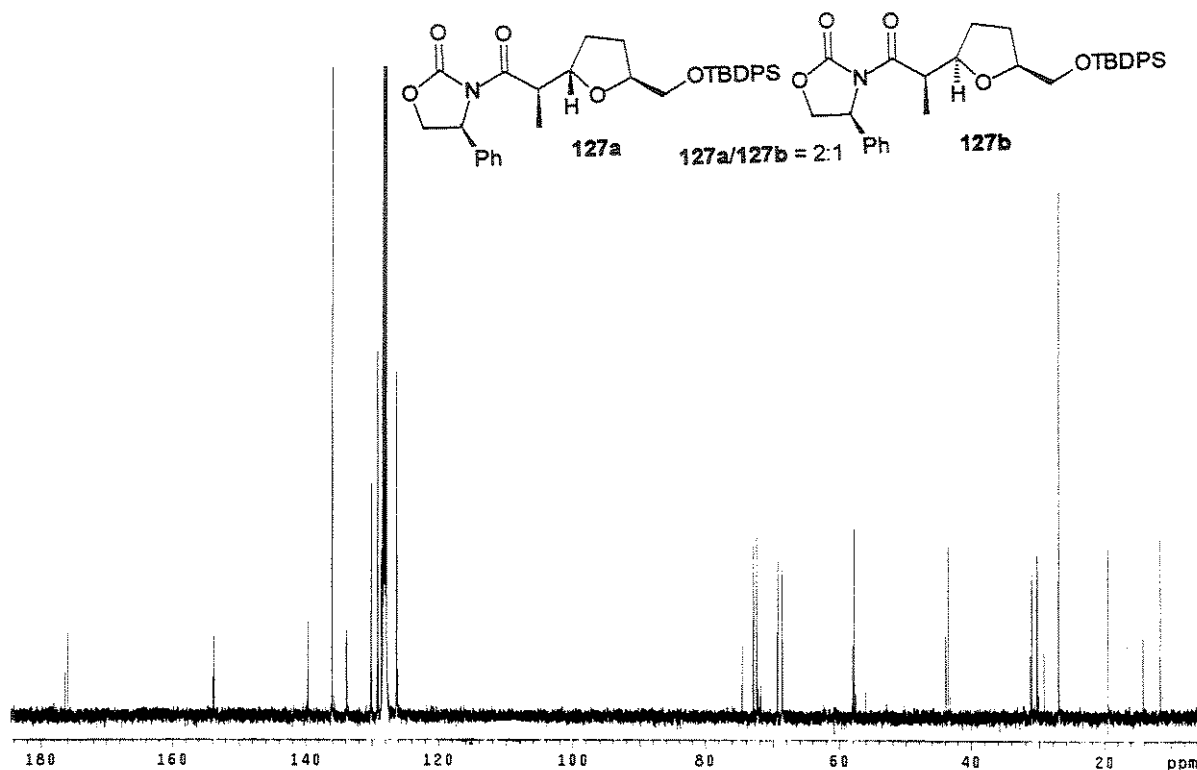
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de **126a**



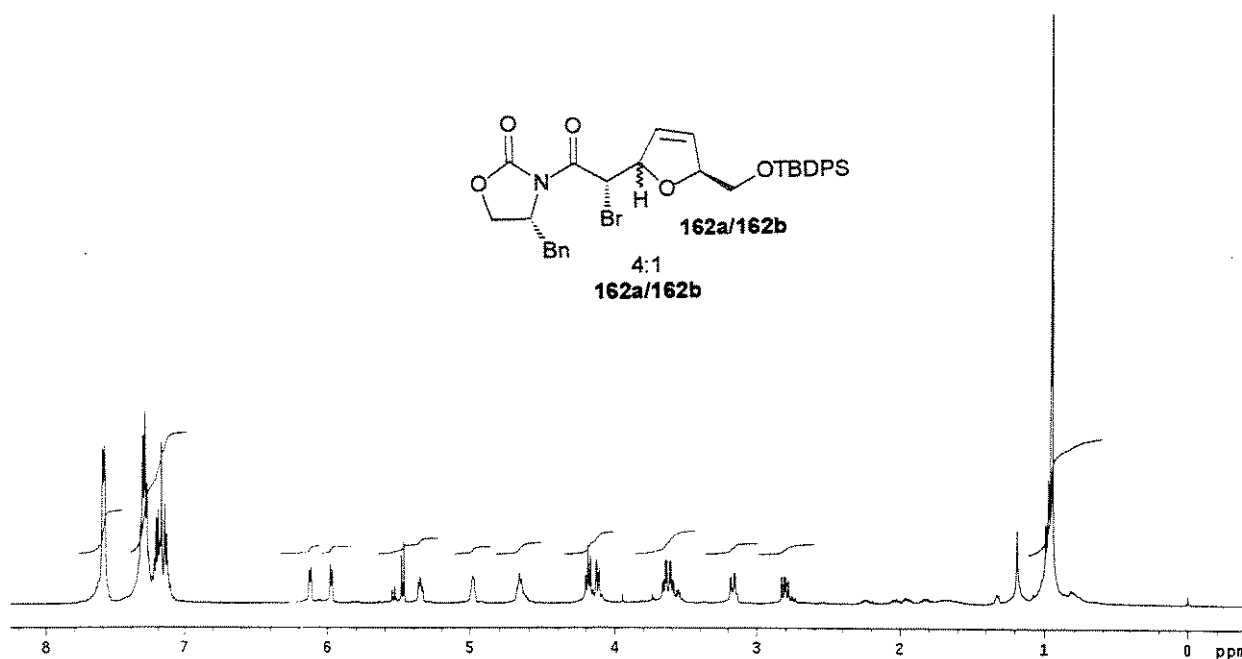
Espectro de IV de **126a**

Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) de **126b**Espectro de ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) de **126b**

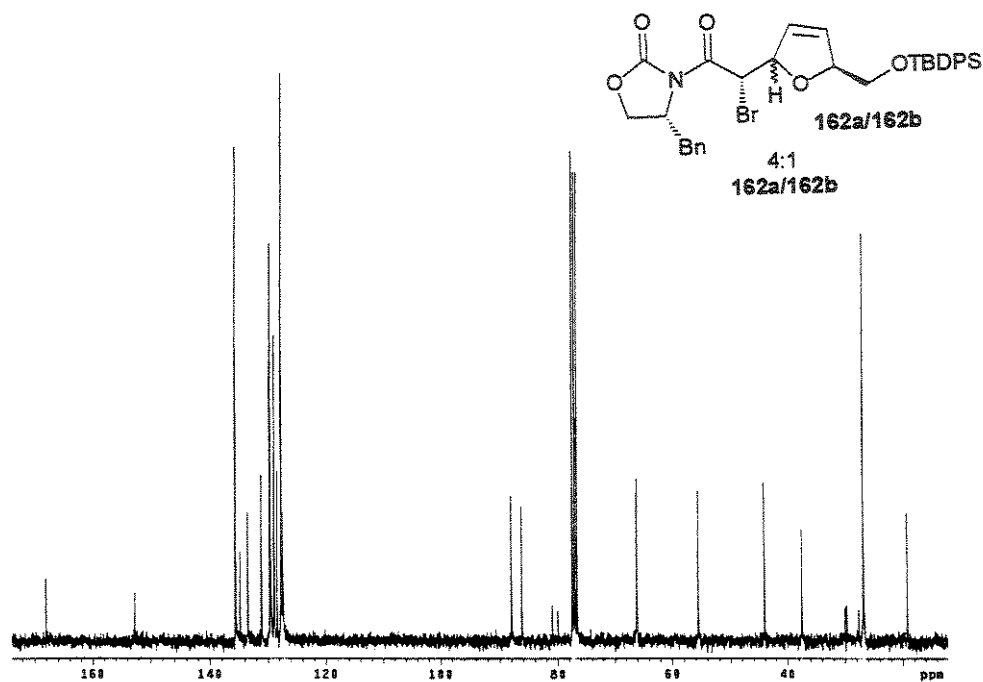
Espectro de IV de **126b**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) de **127**



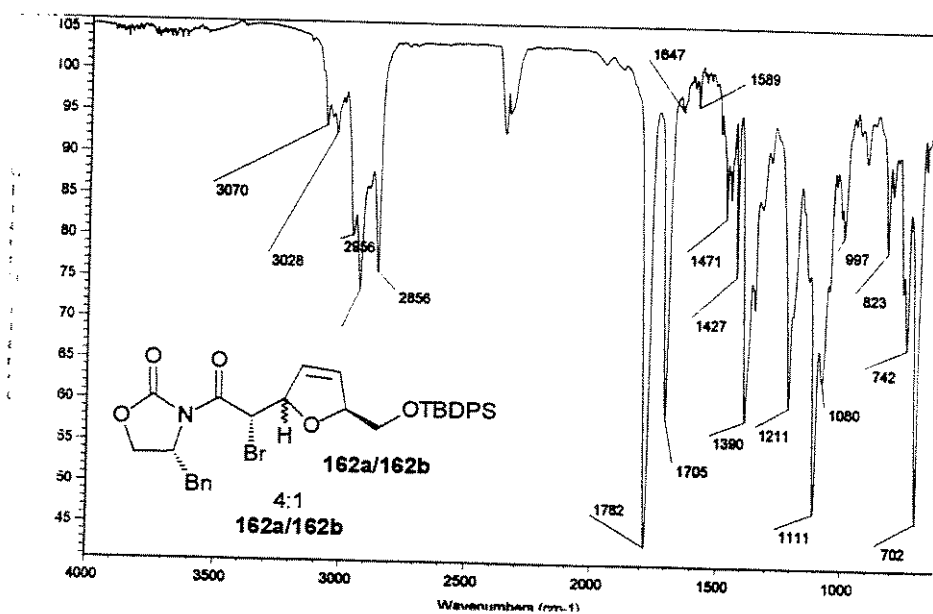
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de **127**



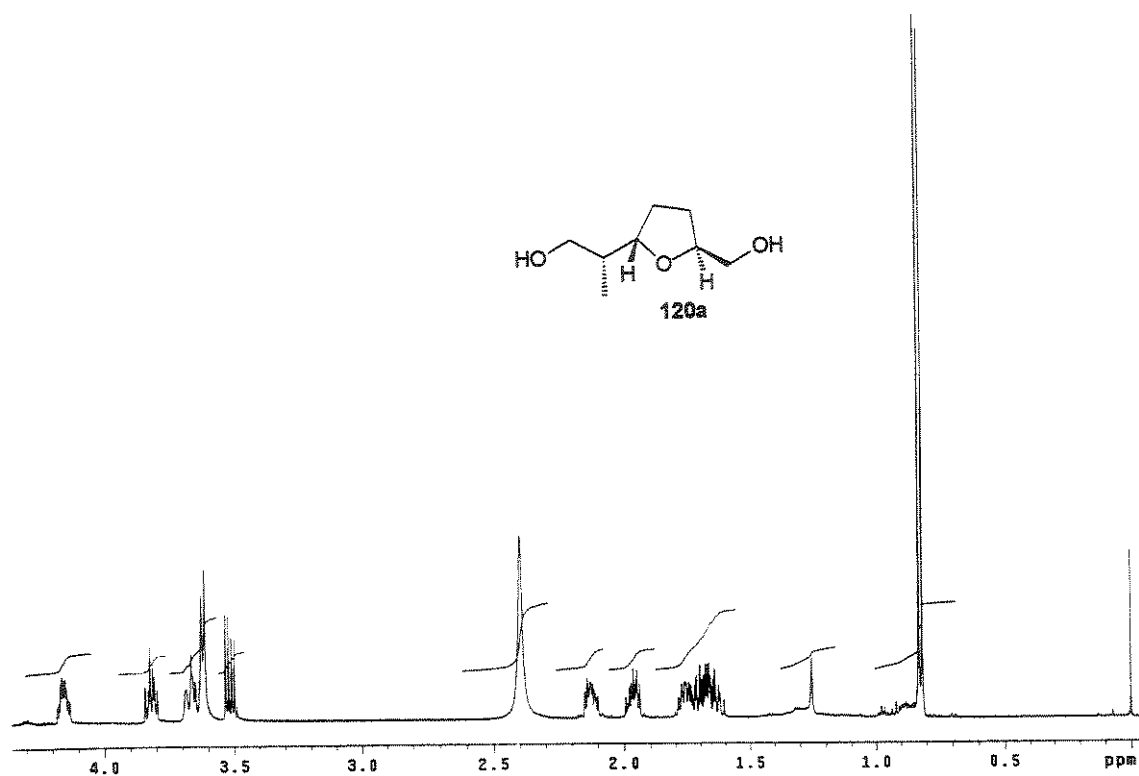
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de **162**



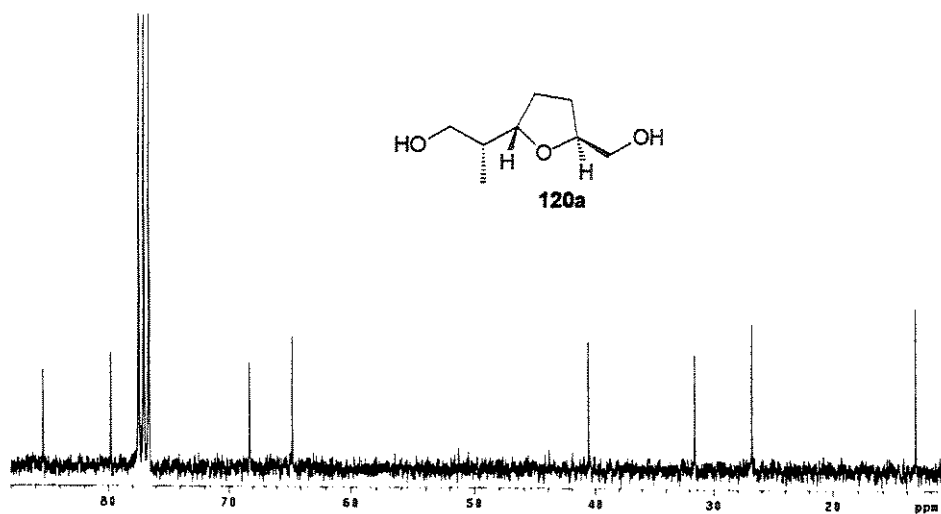
Espectro de ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) de **162**



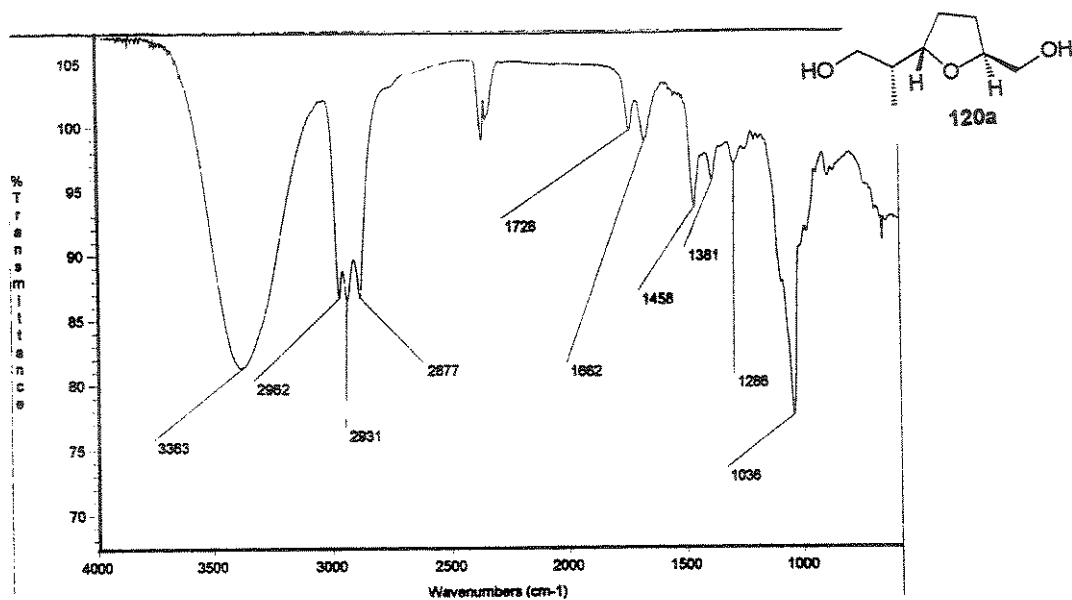
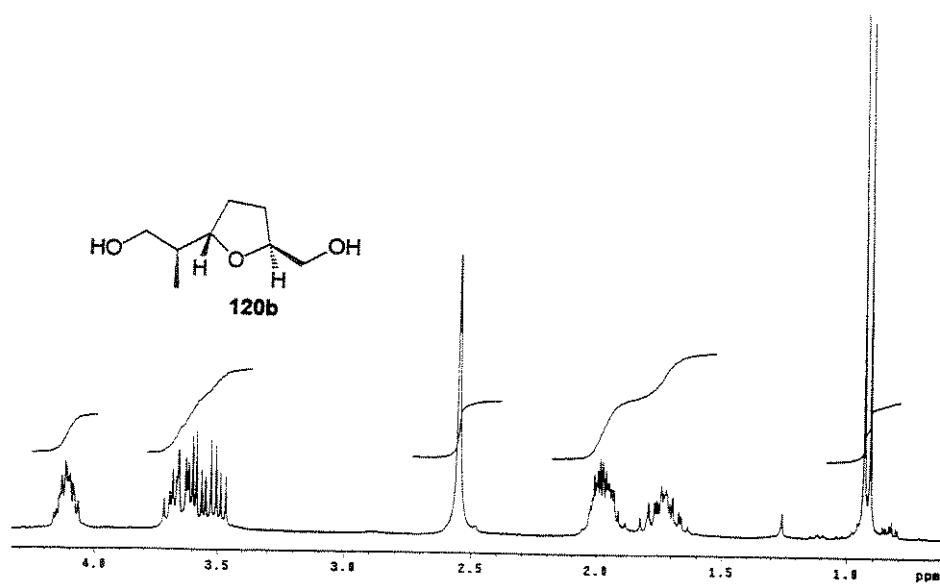
Espectro de IV de **162**

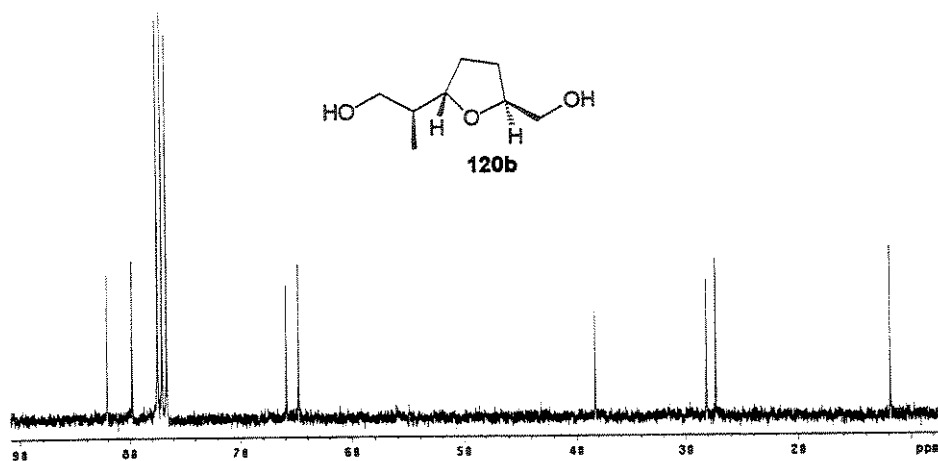


Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de **120a**

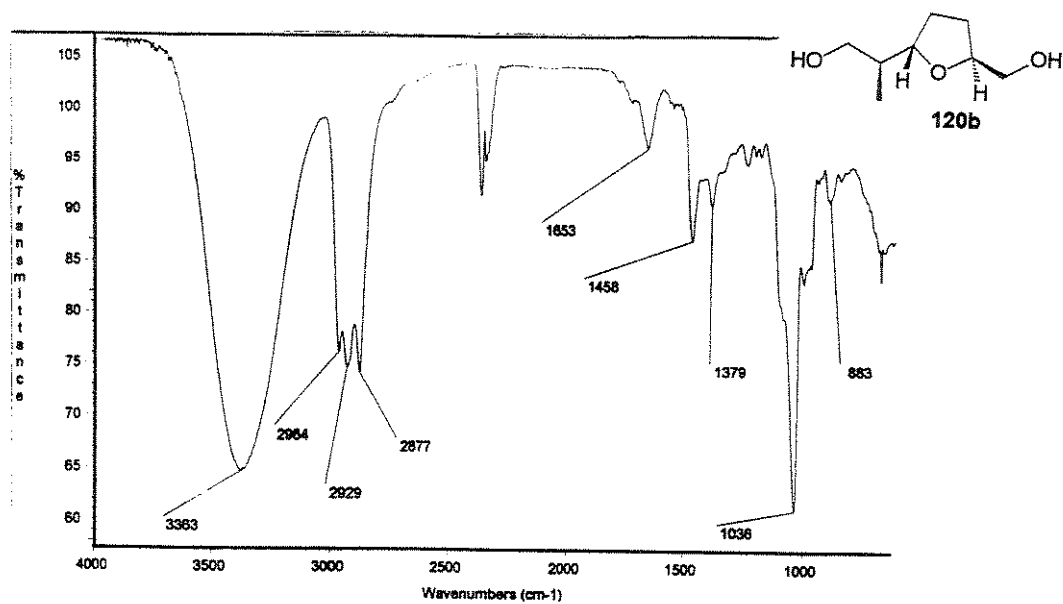


Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **120a**

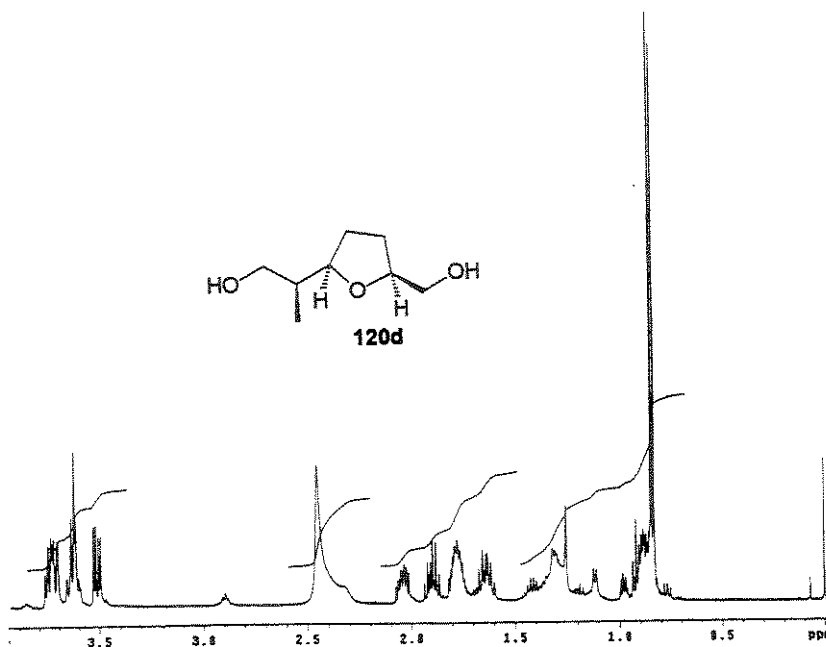
Espectro de IV de **120a**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) de **120b**



Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **120b**

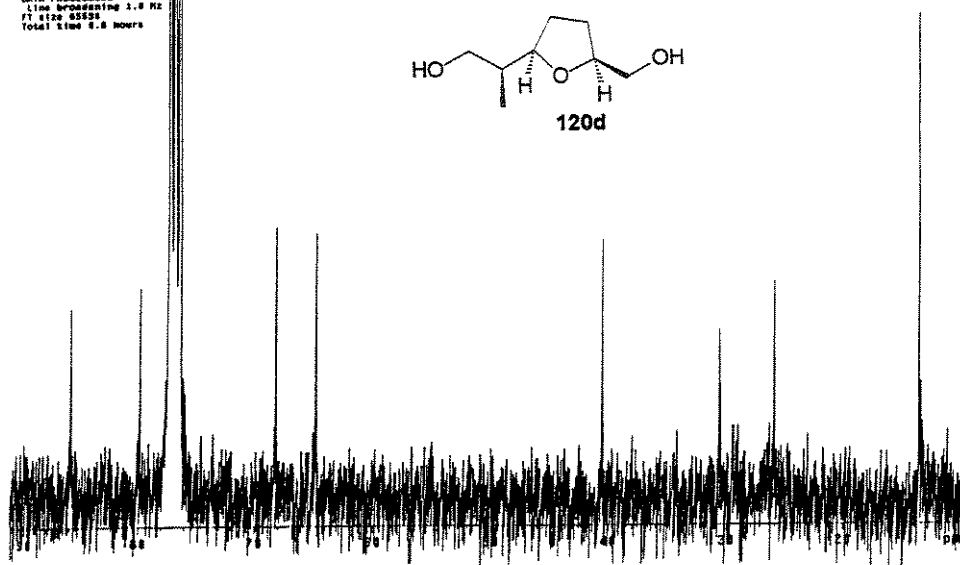


Espectro de IV de **120b**

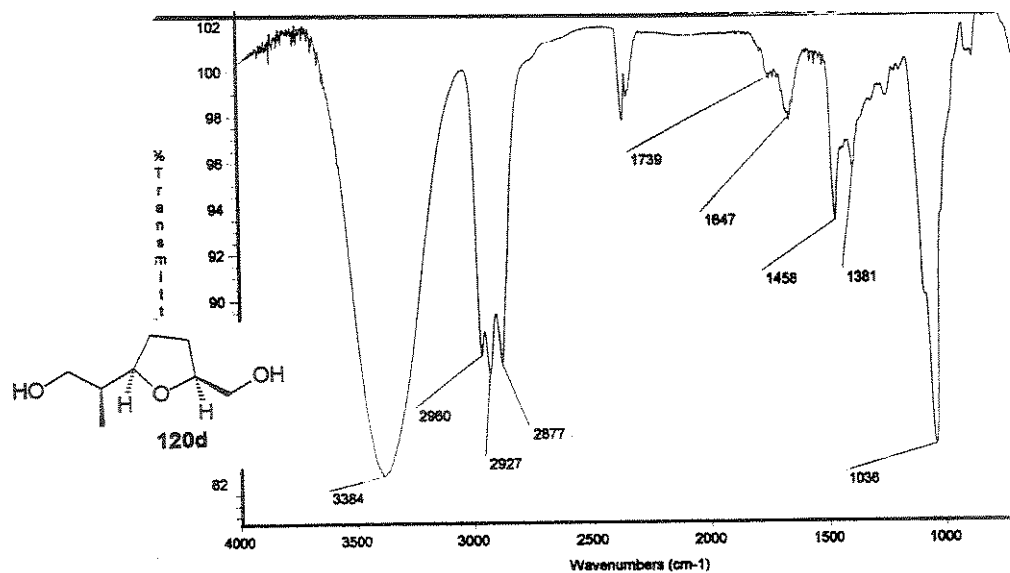
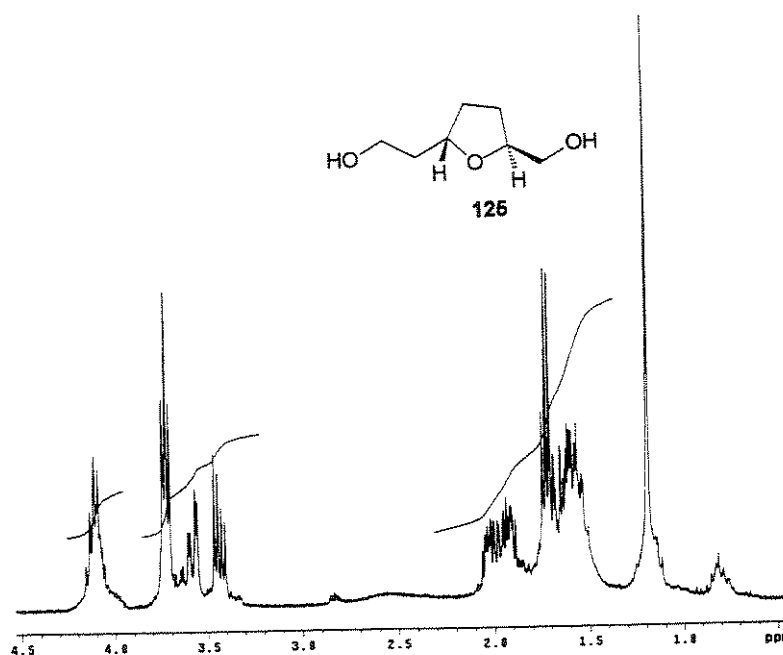


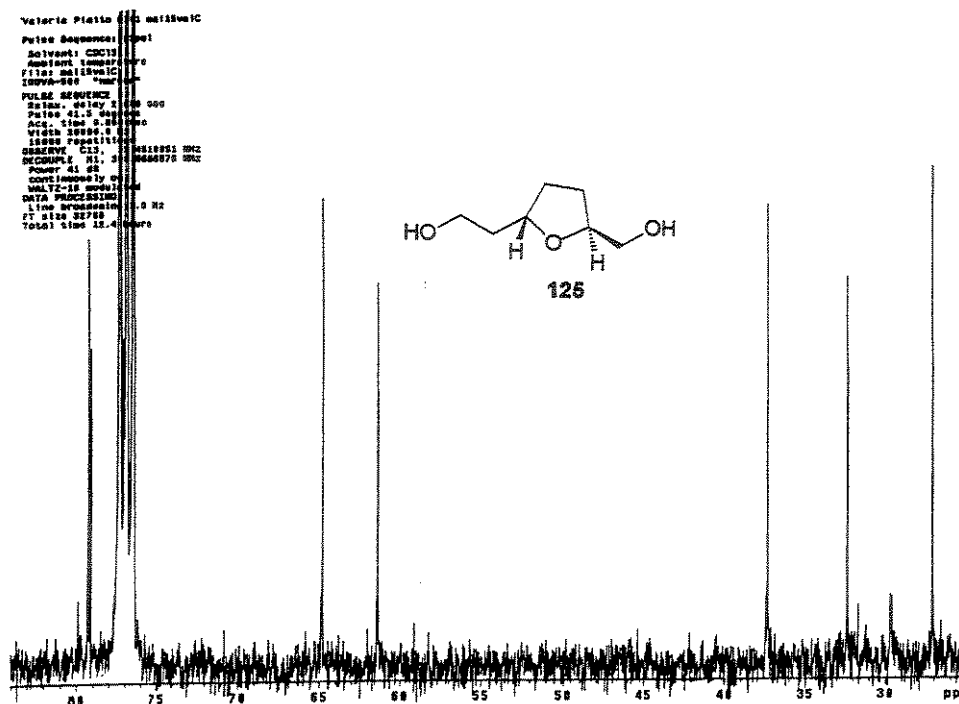
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de **120d**

Veteria 8189 13c/cdc13 1ml/vac
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: jmlivac13
 120d-130 "nucan"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.2 degrees
 Acq. time 1.747 sec
 Width 18761.7 Hz
 12800 Repetitions
 OBSERVE C13, 75.451883 MHz
 DECOUPLE H1, 500.064000 MHz
 Power 37 dB
 continuous ly on
 WALTZ-16 modulates
 Data PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 F1 size 65536
 Total time 9.8 hours

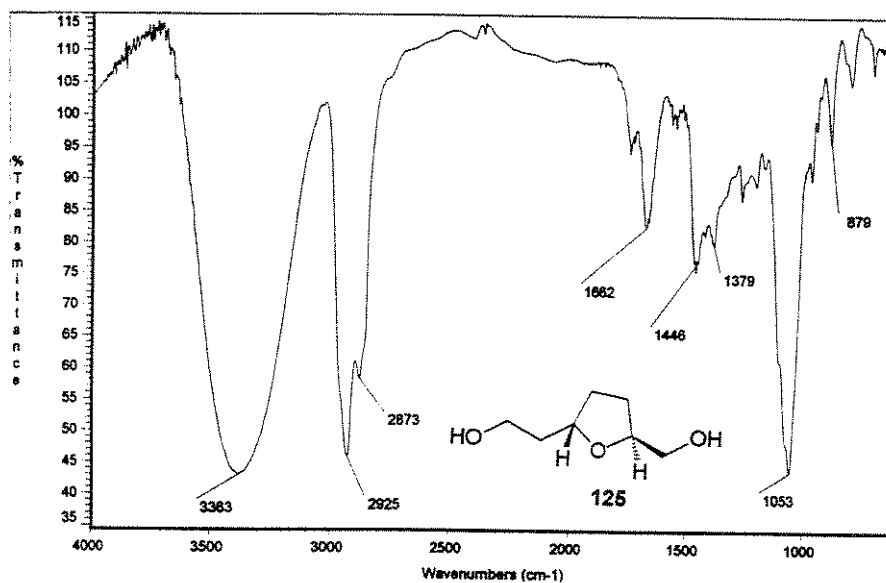


Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **120d**

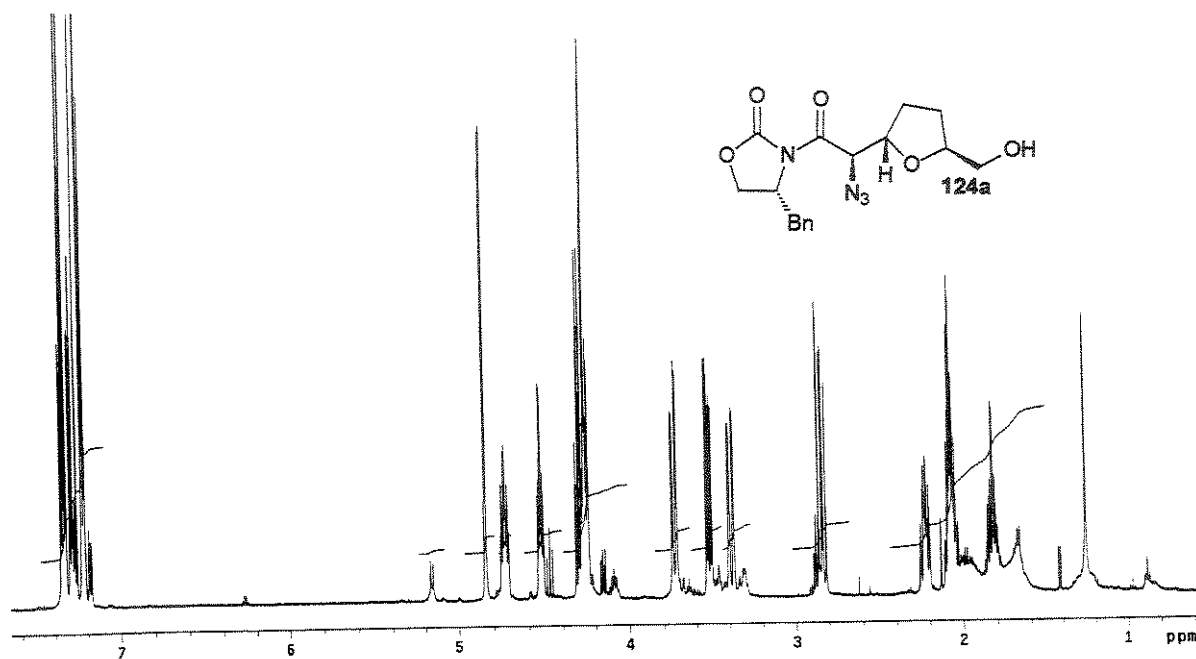
Espectro de IV de **120d**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) de **125**



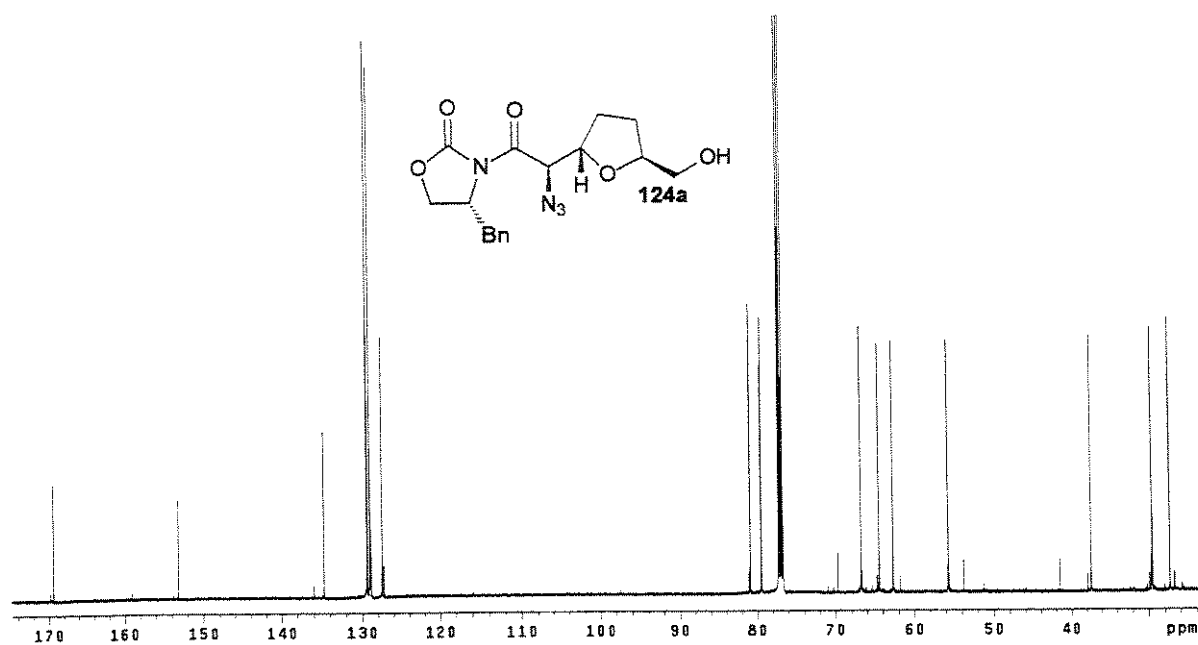
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de 125



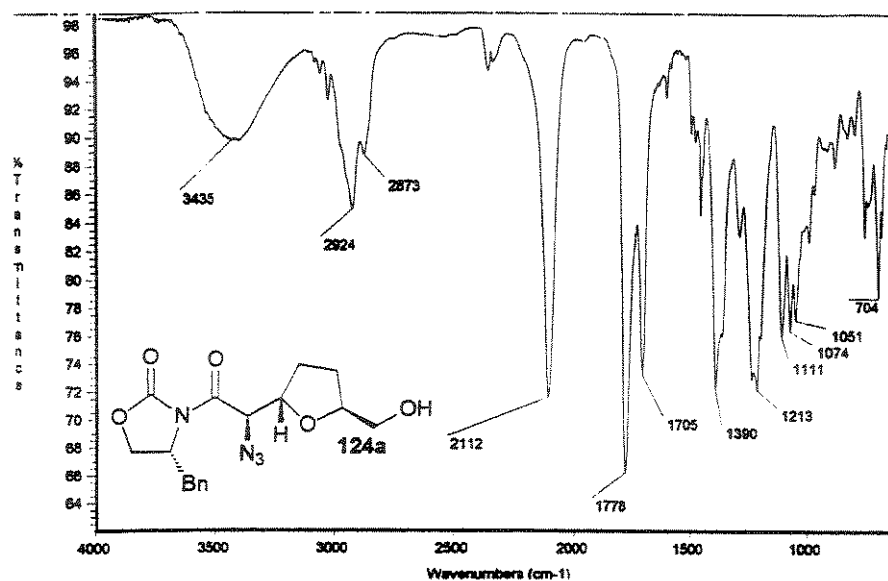
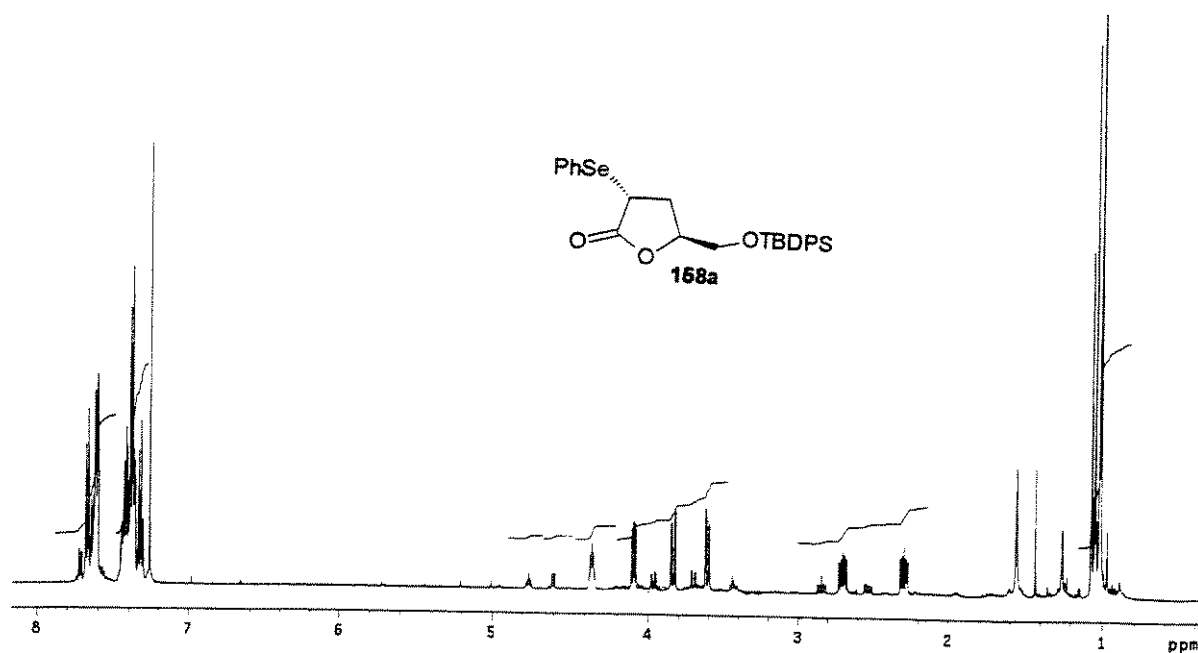
Espectro de IV de 125

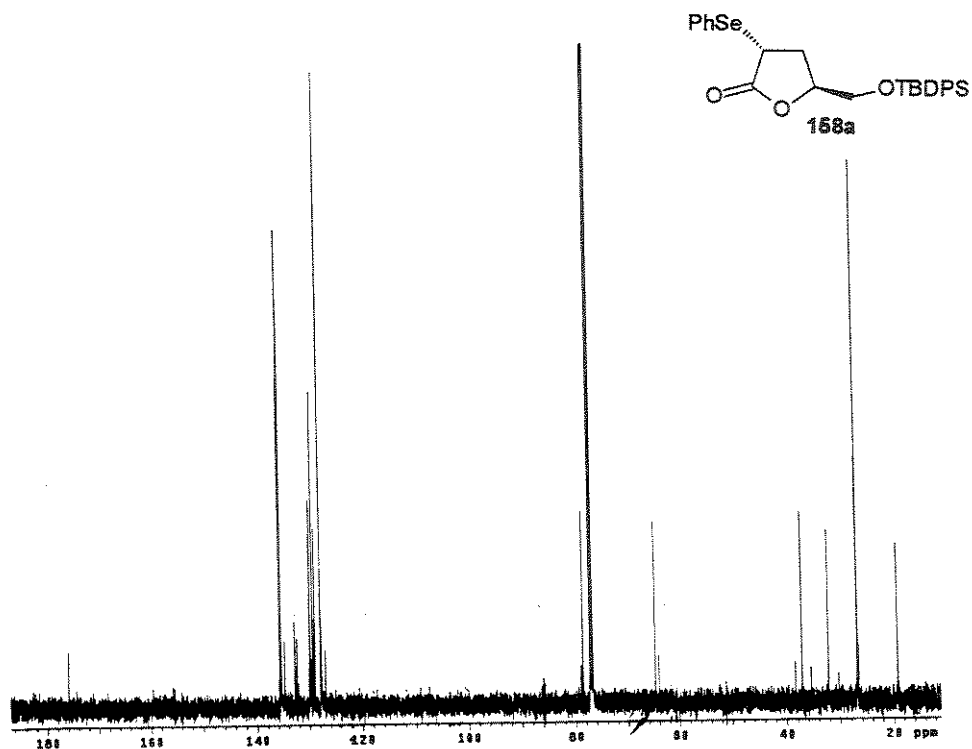


Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) de **124a**

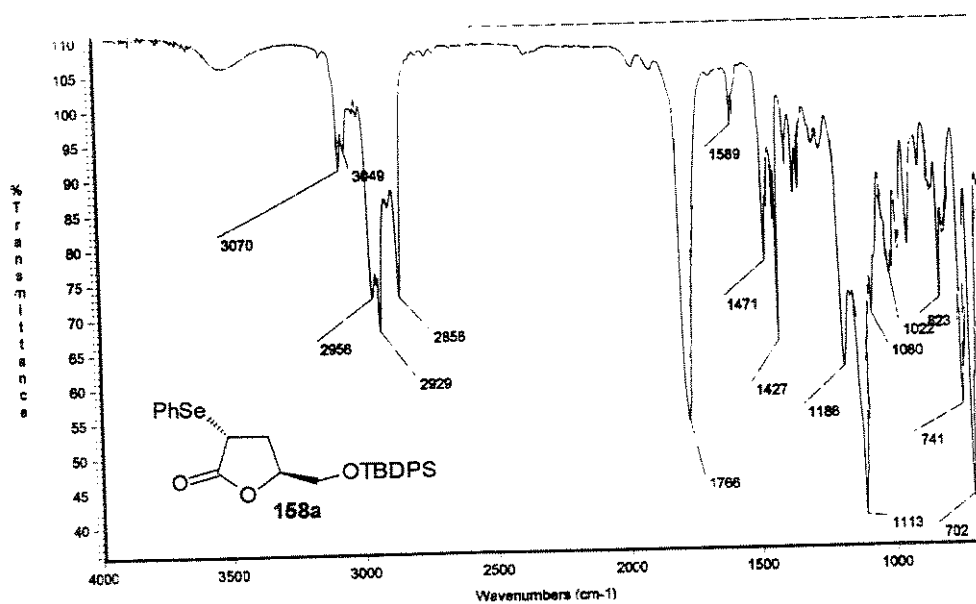


Espectro de ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) de **124a**

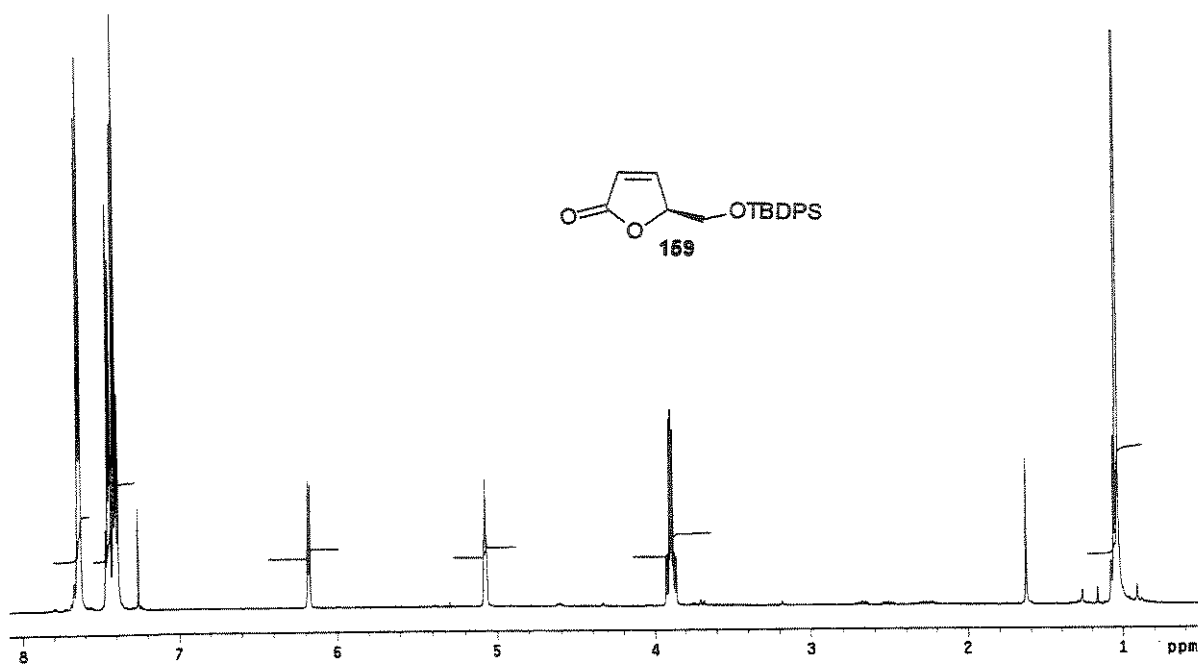
Espectro de IV de **124a**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) de **158a**



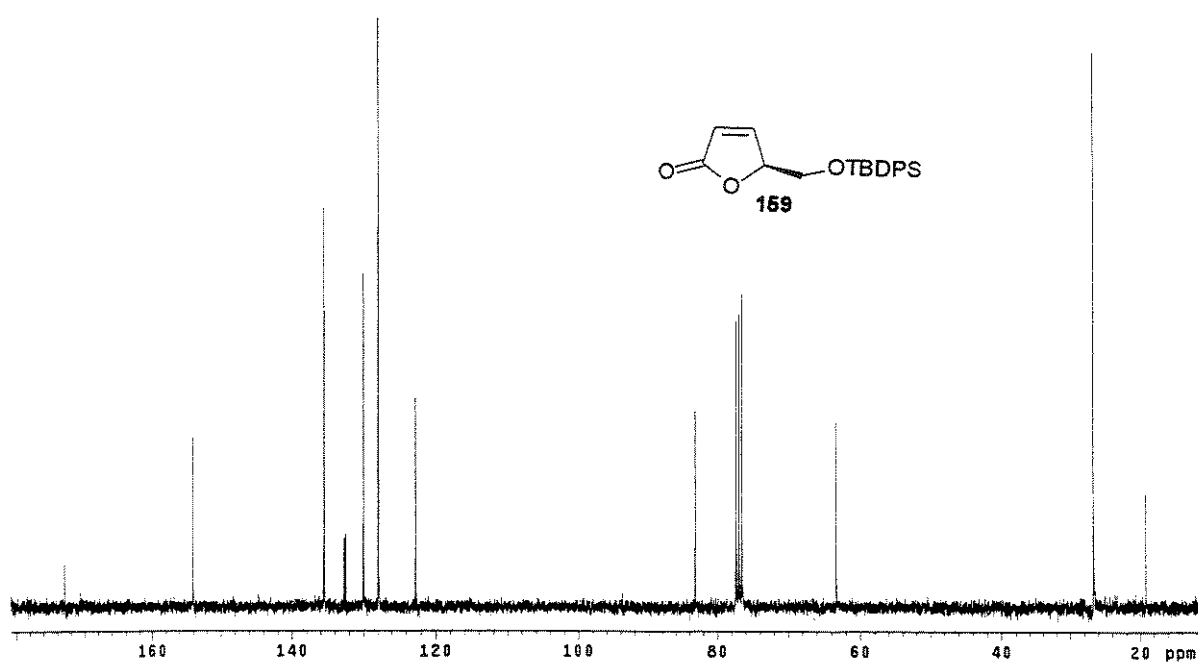
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de **158a**



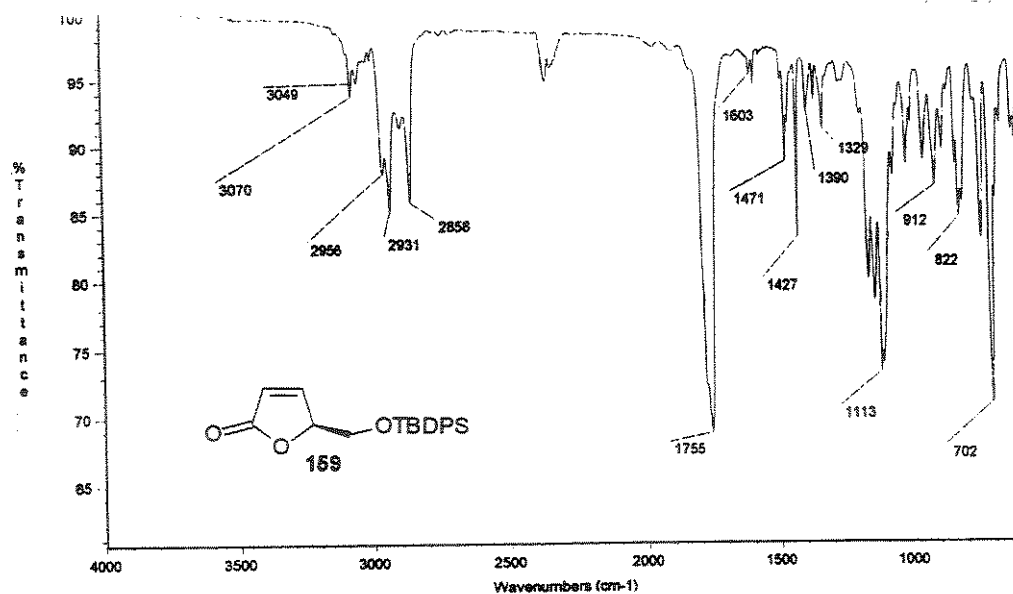
Espectro de IV de **158a**



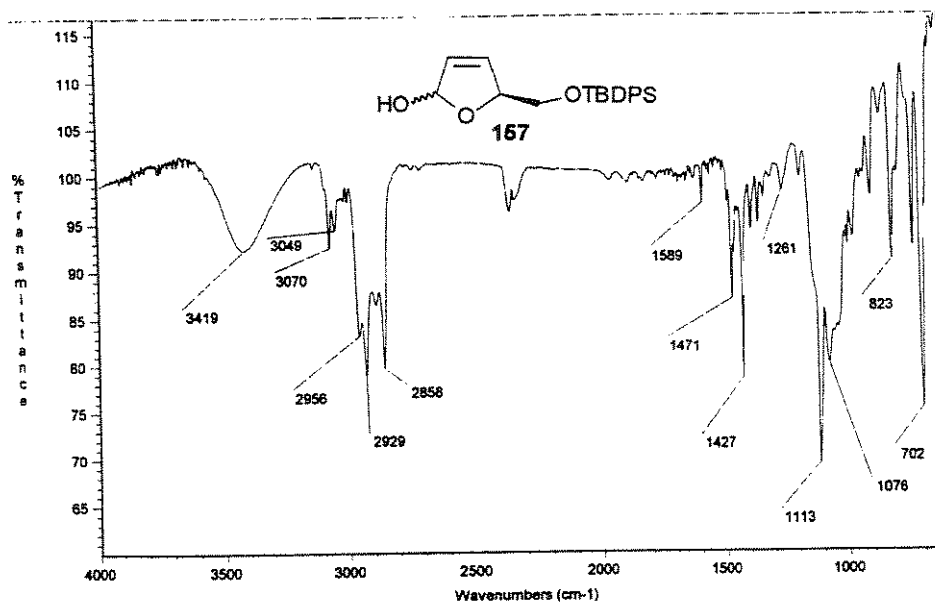
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de **159**



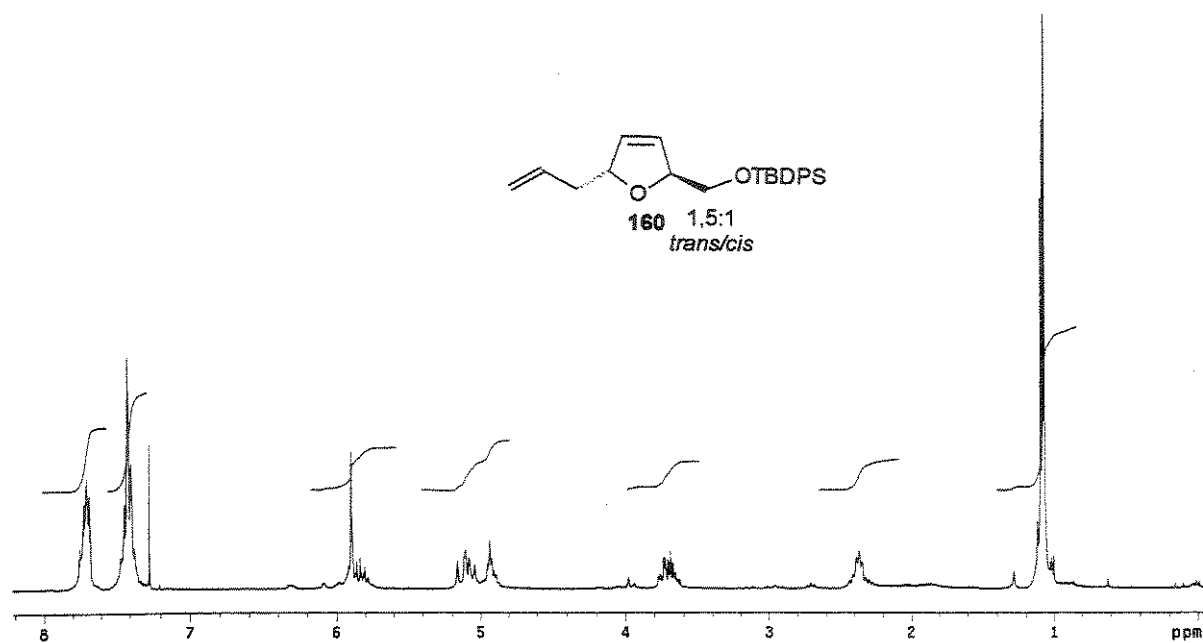
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de **159**



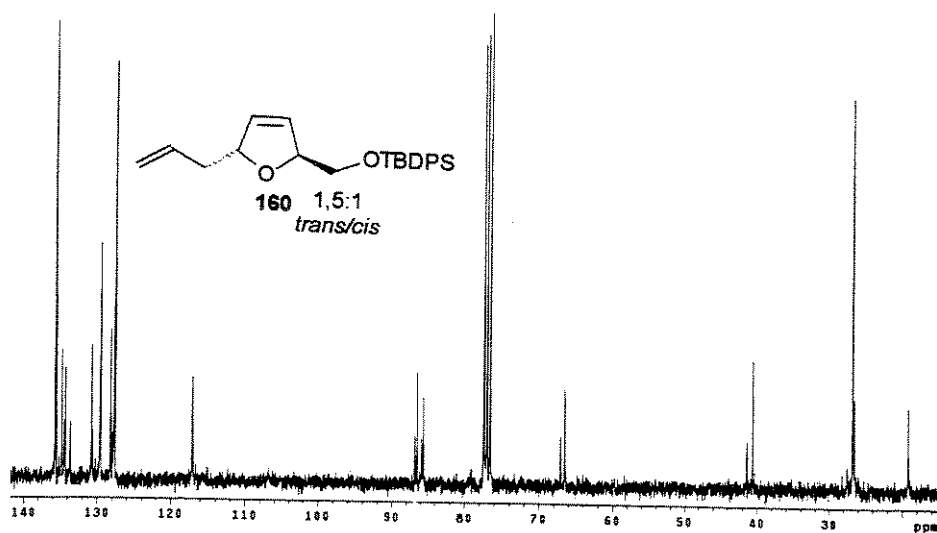
Espectro de IV de 159



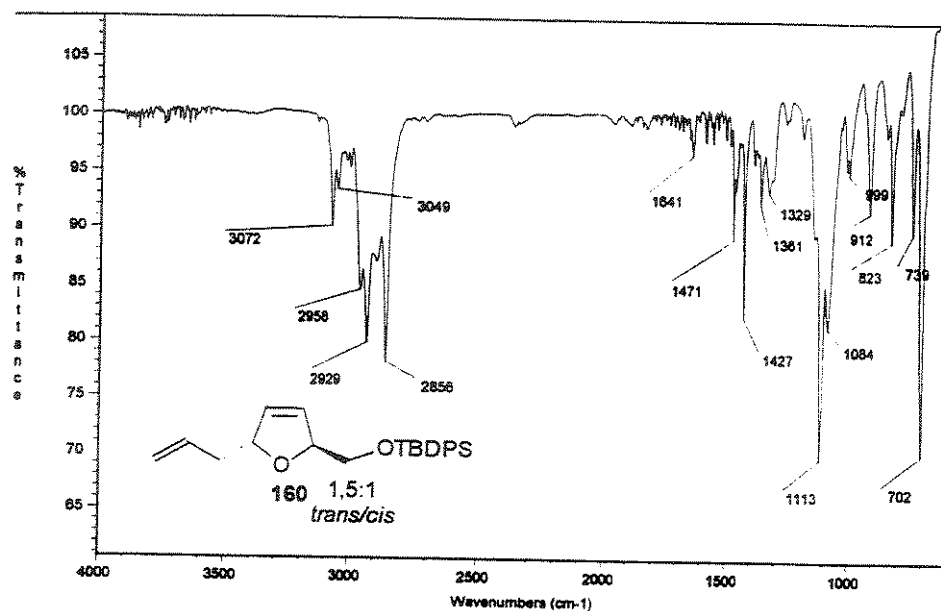
Espectro de IV de 157



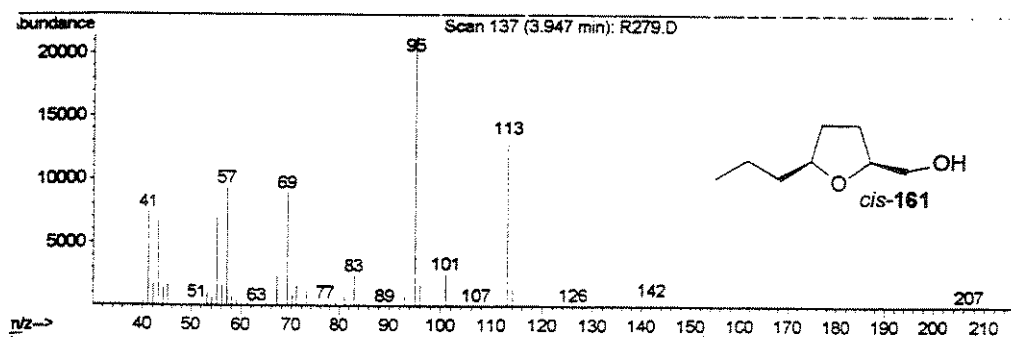
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) de **160**

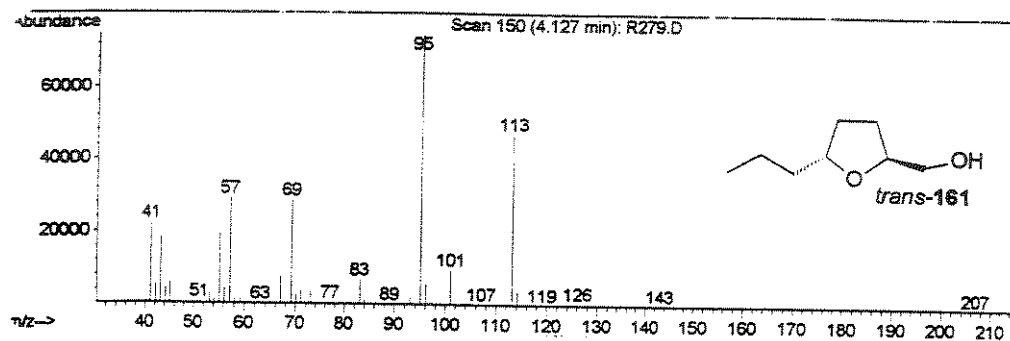
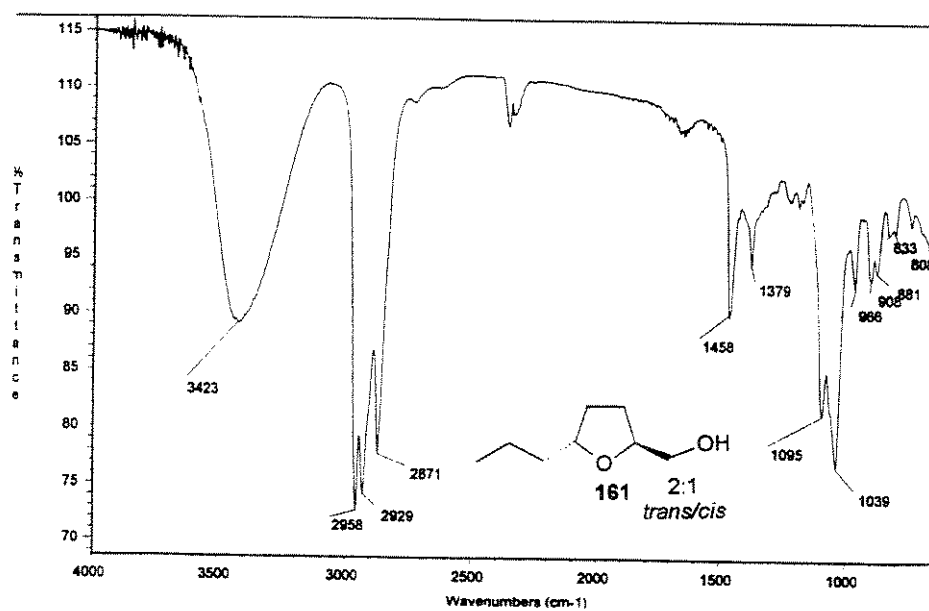


Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **160**

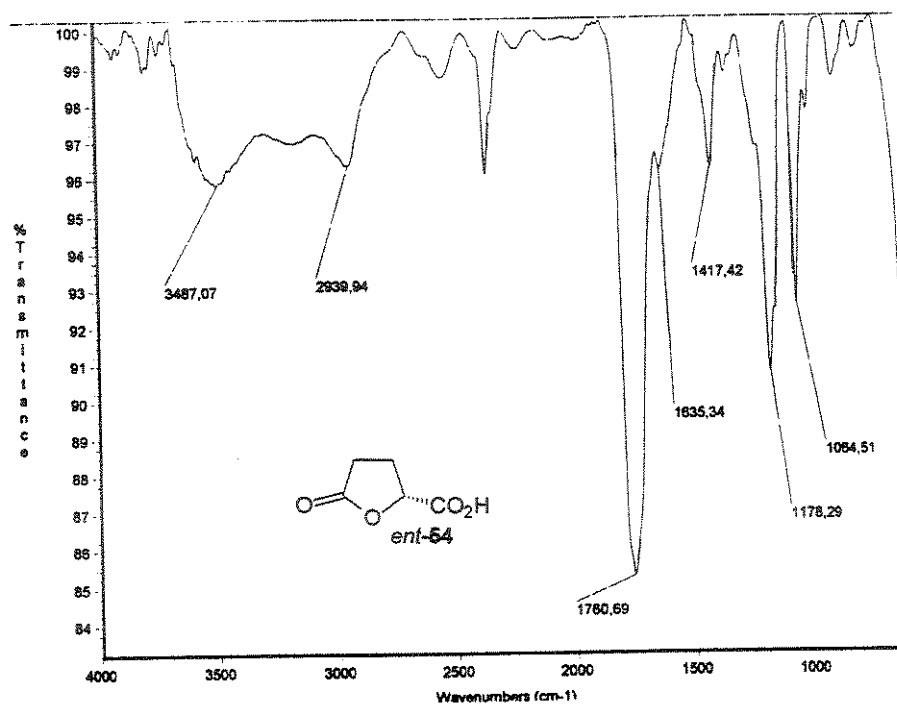
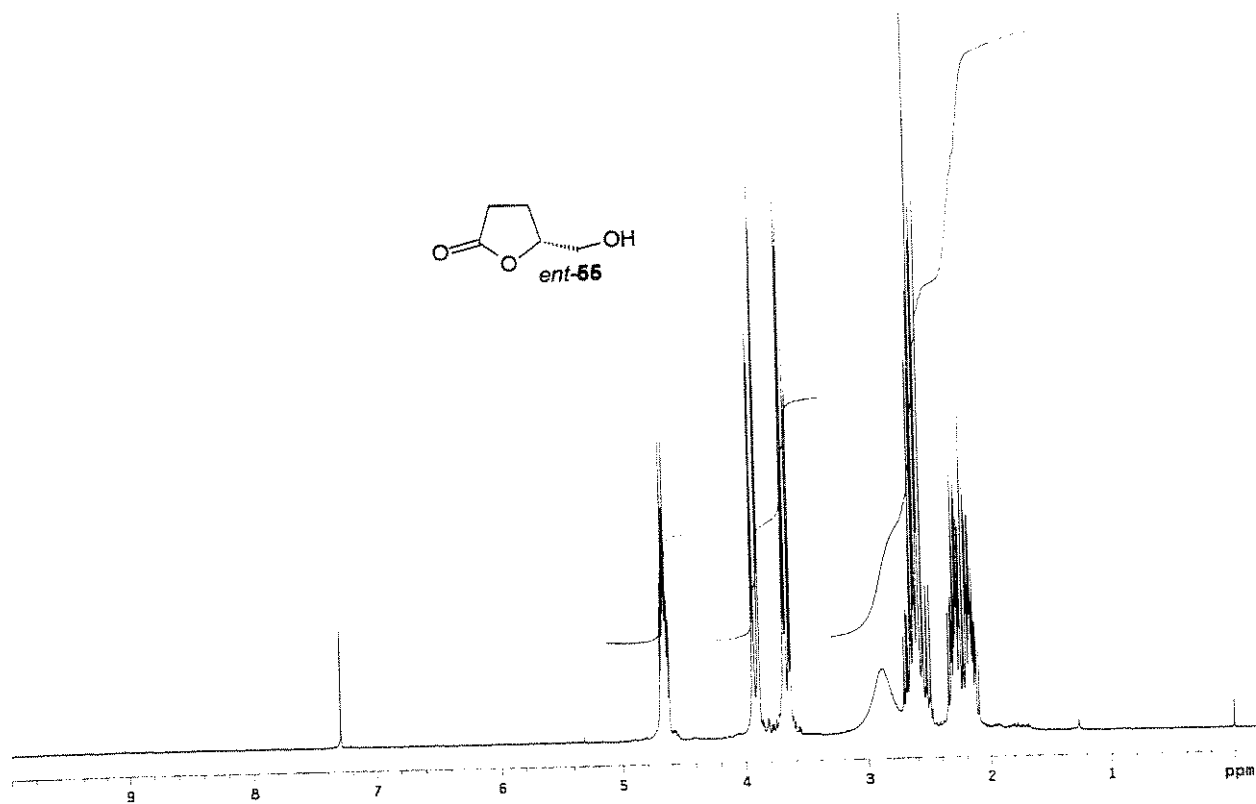


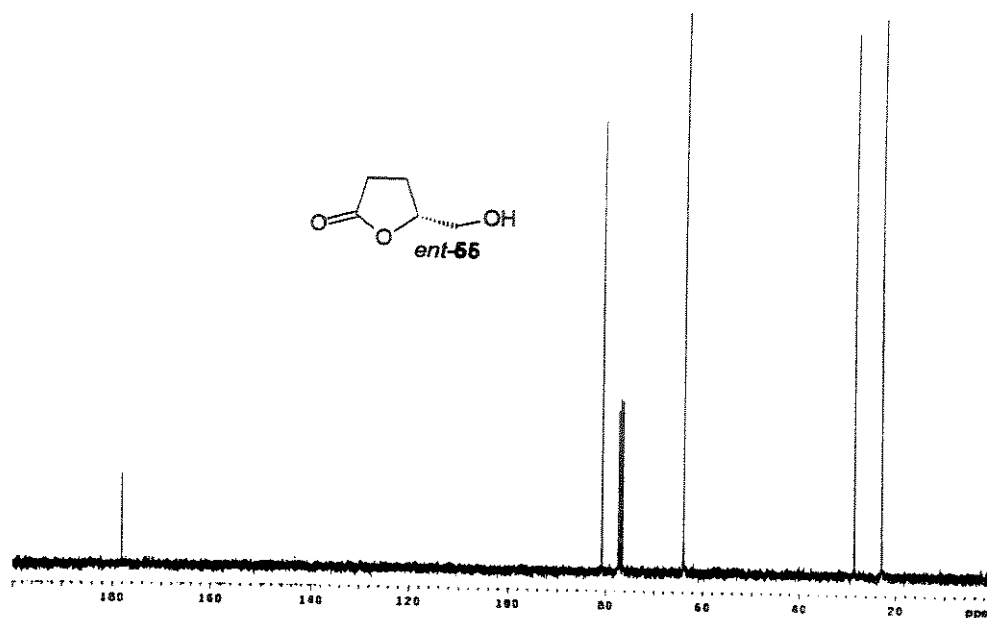
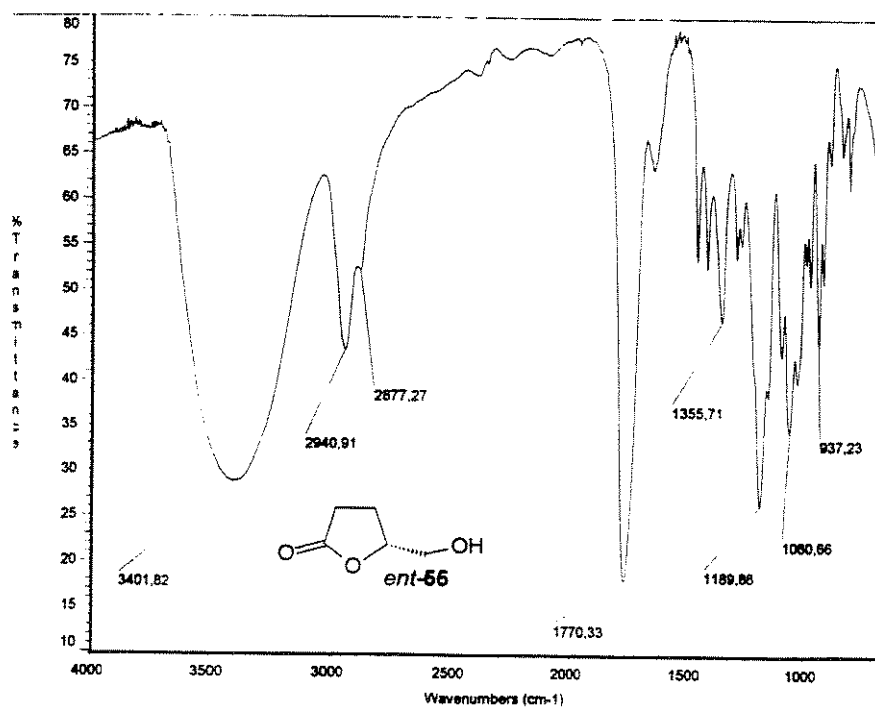
Espectro de IV de 160

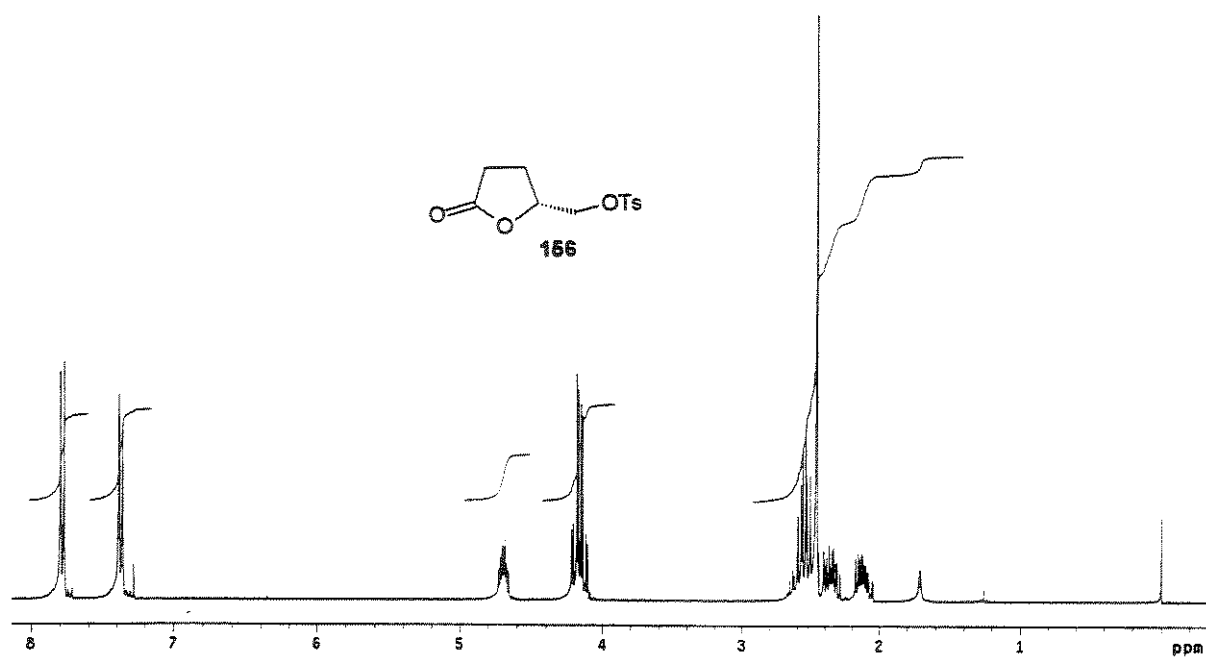
Espectro de massa de *cis*-161

Espectro de massa de *trans*-161

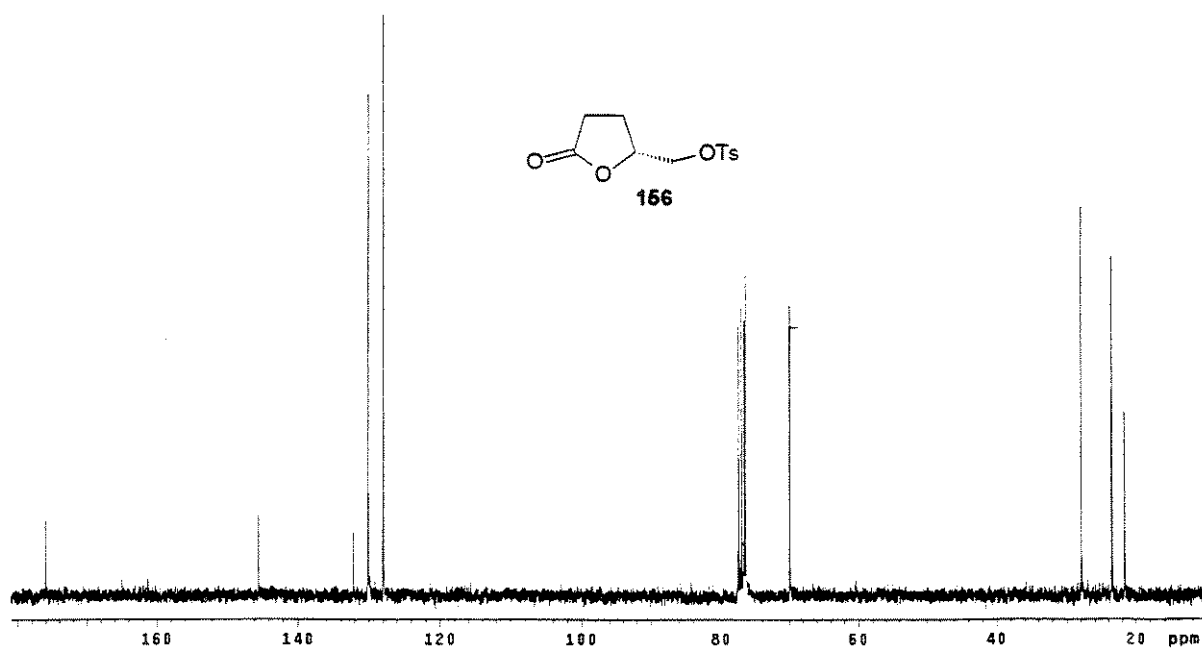
Espectro de IV de 161

Espectro de IV de *ent-54*Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) de *ent-55*

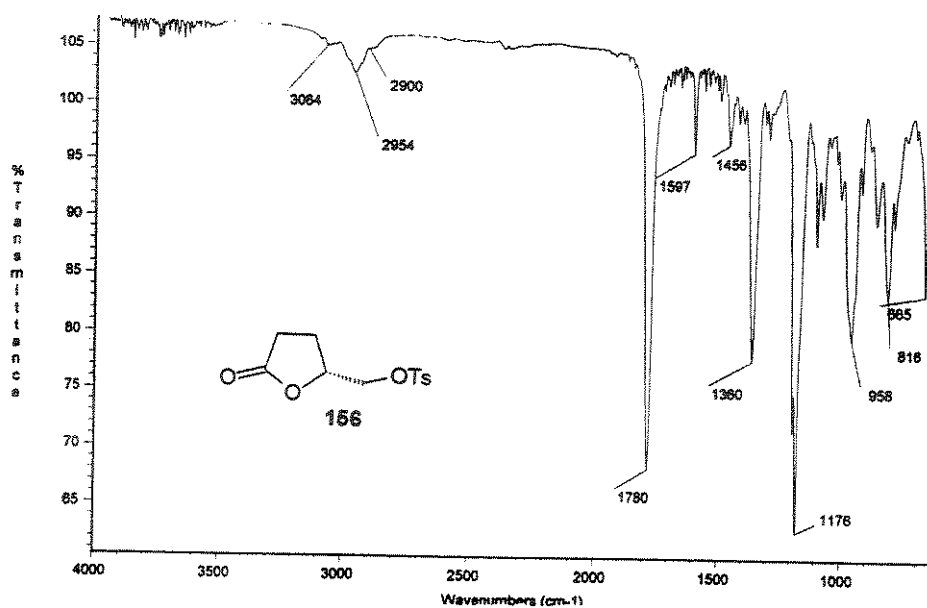
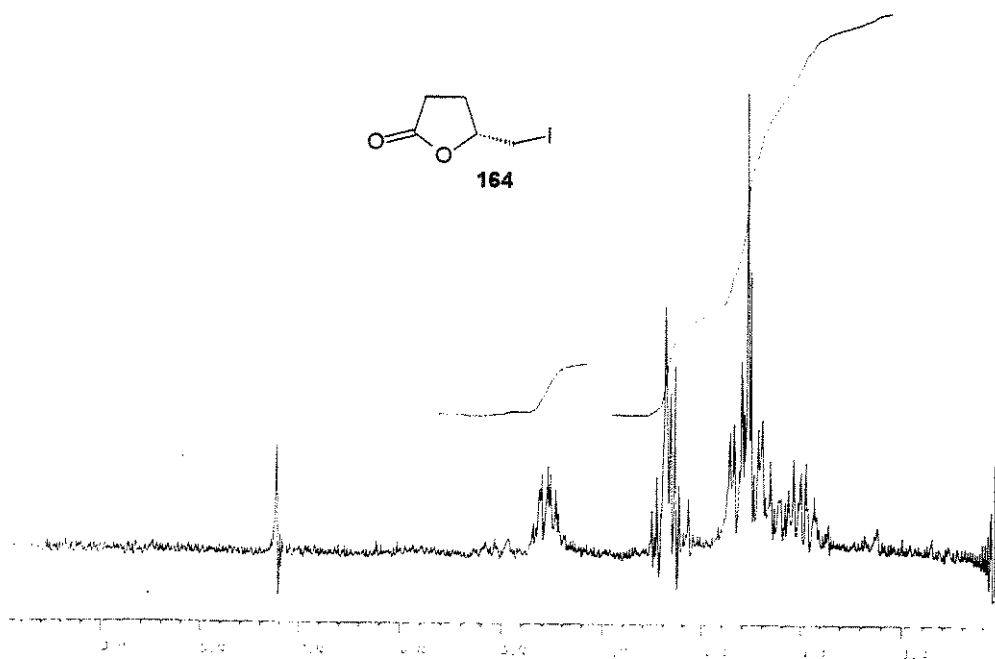
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de *ent*-55Espectro de IV de *ent*-55

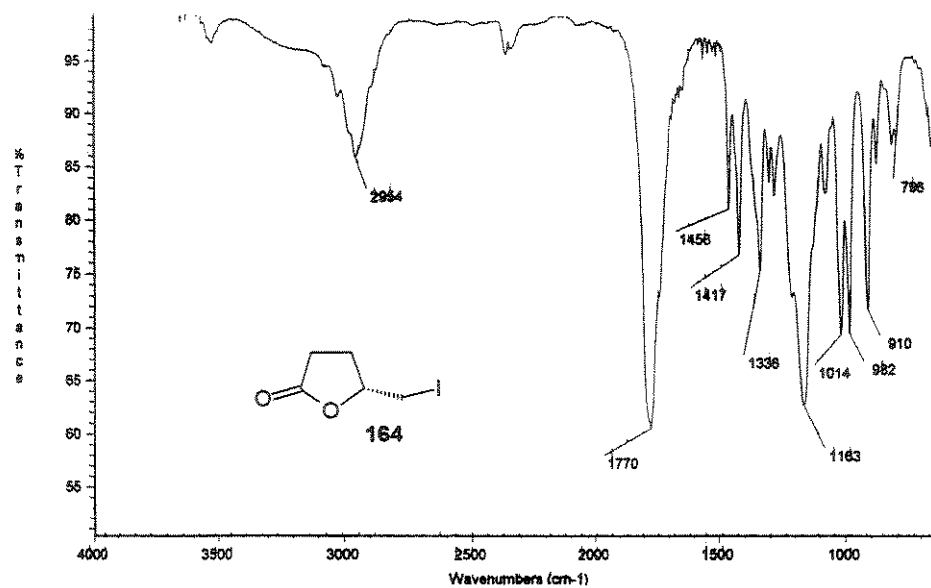
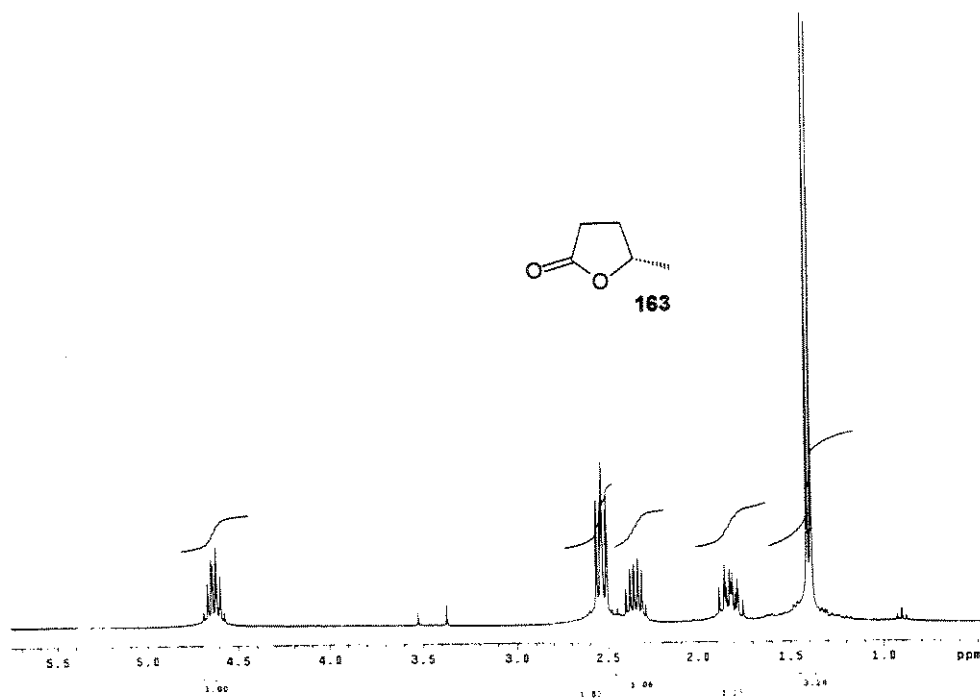


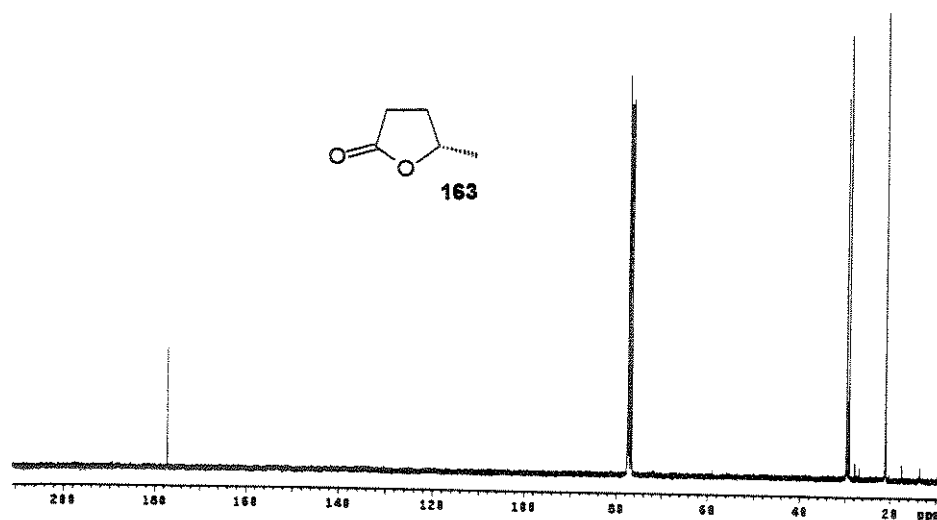
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) de **156**



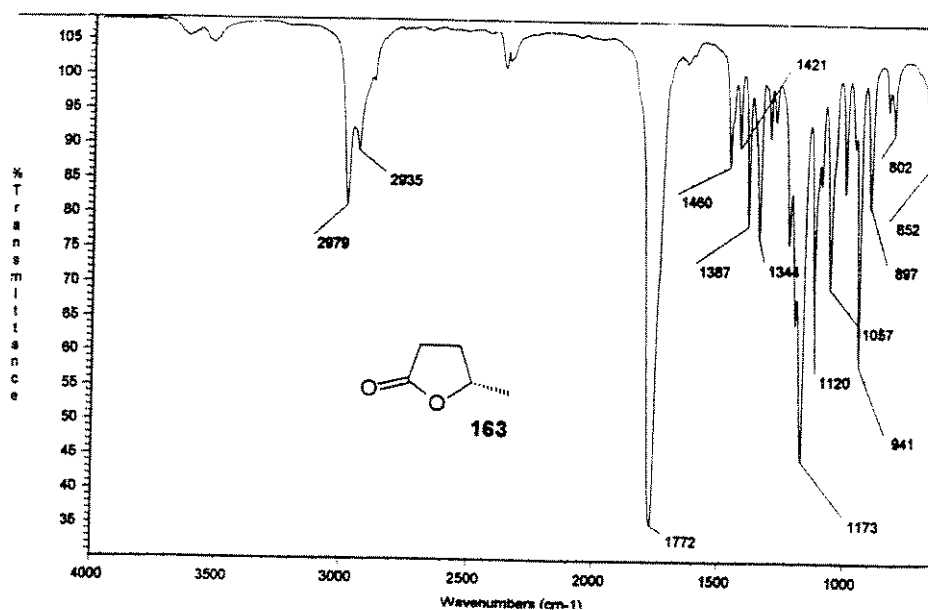
Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **156**

Espectro de IV de **156**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz) de **164**

Espectro de IV de **164**Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) de **163**



Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **163**



Espectro de IV de **163**