



**Universidade Estadual de Campinas  
Instituto de Química**

**Estudos Visando a Síntese Total da (-)-Calistatina A**

**Tese de Doutorado**

Paulo Roberto Rodrigues Meira

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

**30 de Julho de 2004**

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

**M477e**      Meira, Paulo Roberto Rodrigues.  
Estudos visando a síntese total da (-)-calistatina  
A / Paulo Roberto Rodrigues Meira. -- Campinas,  
SP: [s.n], 2004.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

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

1. Calistatina. 2. Antitumoral. 3. Policetídeo.  
I. Dias, Luiz Carlos. II. Universidade Estadual de  
Campinas. III. Título.

Este trabalho é dedicado ao meu pai,  
João Rodrigues Meira (*in memoriam*),  
minha esposa, Maria Gêmia e ao  
meu filho, Thomaz.  
Com muito amor.

## Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Dias pela orientação, amizade, dedicação, compreensão e pelo privilégio de poder trabalhar em seu grupo de pesquisa.

Especialmente à minha querida esposa Gêmia. Pela dedicação, paciência, carinho e amor demonstrados durante esses anos de convívio. Amo você!

Após tantos anos de laboratório, muitas pessoas passaram pela minha vida e cabe aqui lembrá-las carinhosamente: Anna Maria, Andrea, Airton, Carol, Débora, Edílson, Gaspar, Gliseida, Helena, Ilton, Leonardo, Luciana Gonzaga, Luciana Jardim, Osana, Priscila, Ricardo, Rosana Giacomini, Rosana Zaneti e Simone.

Aos colegas de laboratório Bruna, Ciro, Janaína, Luciana, Robson, Tatiane e Valéria.

Quero agradecer especialmente ao Márcio que, nestes últimos anos, tem se mostrado um grande amigo e companheiro. Muito obrigado pela sua ajuda.

À técnica Valéria e o técnico Robson por serem tão prestativos, pela organização e cuidado nas análises de ponto de fusão e infra-vermelho.

Às técnicas do ressonância (Sônia e Soninha) por sua paciência e prestatividade e ao Cidão pelas análises de alta resolução.

Ao pessoal da biblioteca, em especial, Toninho, Lúcia e Rose.

Ao André, Rodrigo, Celi e à Bel da CPG.

Ao pessoal do xerox, Paula, Iara (*in memoriam*) e Samuel.

À FAPESP pelas bolsas concedidas e pelo auxílio financeiro.

Ao FAEP pelo auxílio-ponte.

Ao CNPq pelo auxílio financeiro.

À Universidade Estadual de Campinas através do Instituto de Química pelas facilidades concedidas para a realização deste trabalho.

E a todos que, direta e indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

## *Curriculum Vitae*

### Formação Acadêmica

- **Graduação**

- Bacharelado em Química**

- Instituto de Química – UFG – Goiânia – GO

- Ano de ingresso / conclusão: 1989 / 1993

- **Pós-Graduação**

- Mestrado em Química**

- Instituto de Química – UNICAMP – Campinas – SP

- Ano de ingresso / conclusão: 1997 / 1999

- Título: "Adição de Alilsilanos à Aldeídos Derivados de  $\alpha$ -aminoácidos Quirais".

- Doutorado em Química**

- Instituto de Química – UNICAMP – Campinas – SP

- Ano de ingresso / conclusão: 1999 / 2004

### Bolsas Concedidas

- Doutorado – FAPESP (1999 – 2003) sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Dias – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP.
- Mestrado – FAPESP (1997 – 1999) sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Dias – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP.

### Trabalhos Publicados

- “*High 1,4-syn-induction in the addition of chiral allyltrichlorostannanes to chiral aldehydes*” Dias, L. C.; Giacomini, R.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E.; Ferreira, A. A.; Diaz, G.; dos Santos, D. R.; Steil, L. J. *Arkivoc* **2003**, Part

10, 240. "Special issue Dedicated to Prof. Edmundo A. Ruveda on the occasion of his 70th birthday"

- Feature Article: *"Allyltrichlorostannane Additions to  $\alpha$ -Aminoaldehydes. Application to the Total Synthesis of the Aspartyl Protease Inhibitors L-682,679, L684,414, L-685,434, and L-685,458"* Dias, L.C.; Diaz, G.; Ferreira, A. A.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Synthesis* **2003**, 4, 603.
- *"Synthesis of C1-C11 Fragment of Calystatin A"* Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8883.
- *"Synthesis of C13-C22 fragment of the marine sponge polyketide calystatin A"* Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 185.
- Corrigendum: *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1593.
- *"Chiral Allylsilane Additions to Chiral N-Boc- $\alpha$ -aminoaldehydes"* Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Synlett* **2000**, 1, 37.
- *"NMR Study on Ligand Exchange Reaction Between a Chiral Allylsilane and  $\text{SnCl}_4$ "* Dias, L. C.; Meira, P. R. R.; Ferreira E. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1335.

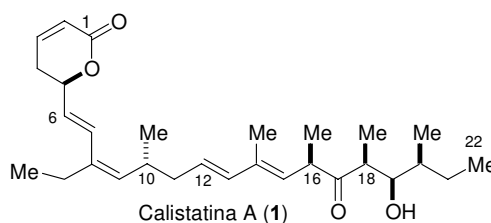
#### Resumos Apresentados em Congresso

- *"Synthesis of C12-C22 fragment of the marine sponge calystatin A"* Dias, L. C. and Meira, P. R. R. 10<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis – 10<sup>th</sup> BMOS São Pedro - SP – 24 a 28/08/2003. Livro de Resumos: PS-148.
- *"Síntese dos segmentos C1-C6, C7-C11 e C13-C22 da calistatina A"* Dias, L. C.; Meira, P. R. R. (QO-166), 05/2002. 25<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ, Vol. 2, p. 166, Poços de Caldas, MG, BRASIL, 2002.
- *"Double Stereodifferentiating Chiral Allylsilane Addition to Chiral  $\alpha$ -Aminoaldehydes"* Dias, L. C.; Meira, P. R. R. 8<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis - 8<sup>th</sup> BMOS São Pedro - SP - 07 a 11/09/98. Livro de Resumos: PS-189.

## Resumo

### Estudos Visando a Síntese Total da (-)-Calistatina A

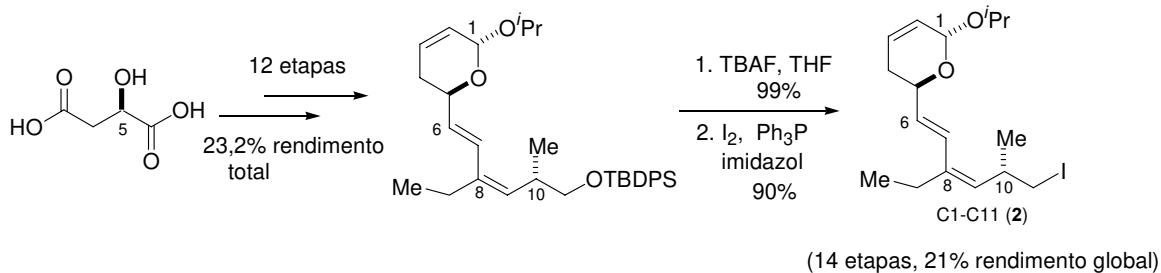
Em 1997, Kobayashi e colaboradores relataram o isolamento da (-)-calistatina A (1), a partir da esponja marinha *Callyspongia truncata*, coletada na ilha de Goto, Nagasaki, Japão. A estereoquímica relativa e absoluta da (-)-calistatina A foi estabelecida por uma combinação de métodos espectroscópicos e síntese química. A (-)-calistatina A (1), um policetídeo com uma lactona  $\alpha,\beta$ -unsaturada terminal e dois sistemas diênicos, apresenta alta atividade antitumoral, com alta citotoxicidade in vitro com  $IC_{50} = 10$  pg/mL contra células KB; 20 pg/mL contra células L1210.



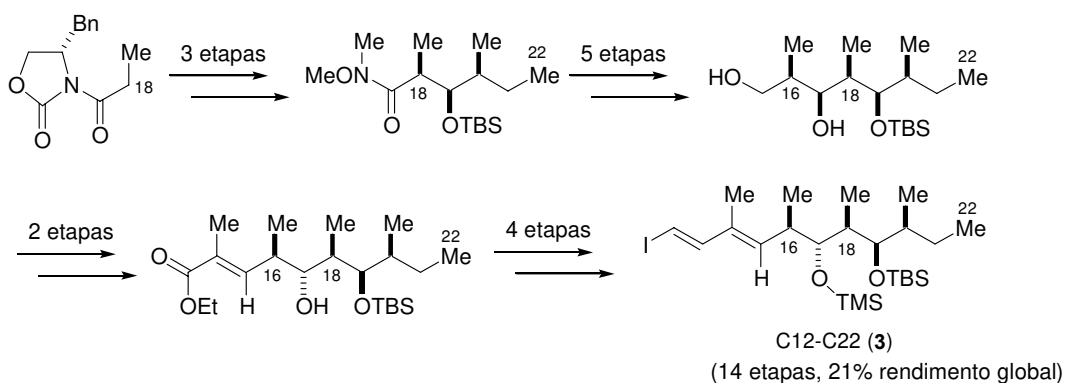
Como possui uma potente atividade antitumoral e a quantidade de (-)-calistatina A isolada de fontes naturais é extremamente restrita, iniciamos um projeto visando a síntese total. Uma rota sintética eficiente e flexível é essencial para fornecer material necessário para estudos biológicos adicionais, bem como permitir o acesso a análogos com potencial atividade farmacológica. Os resultados aqui descritos podem dar o acesso à (-)-calistatina A e derivados adicionais com potencial relevância para estudos biológicos.

O fragmento C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub> (2) foi preparado a partir do ácido *D*-málico após uma seqüência de reações que envolveram 14 etapas (rota linear mais longa). Esta rota mostrou-se viável na produção em escala acima de um grama e apresentou um rendimento global de 21%. As principais características incluem uma preparação eficiente da lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada a partir do ácido

*D*-málico, utilizando as reações de Wittig e de Horner-Wadsworth-Emmons para estabelecer as ligações duplas entre C2-C3, C6-C7 e C8-C9.



O fragmento C12-C22 (**3**) foi preparado a partir da *N*-propioniloxazolidinona após uma seqüência de reações que envolveram 14 etapas (rota linear mais longa). Esta rota apresentou um rendimento global de 21% e também se mostrou viável para produção em escala acima de um grama. As características principais incluem uma eficiente reação do tipo aldol *syn*, uma epoxidação diastereosseletiva de um álcool alílico com *m*-CPBA seguida pela abertura do epóxido com  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ , um acoplamento de Wittig diastereosseletivo e uma reação de olefinação de Takai.

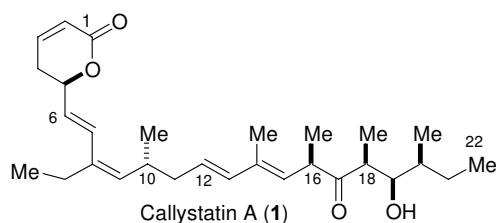


Em consequência, a rota de obtenção dos fragmentos C1-C11 e C12-C22 aqui descrita é, em princípio, prontamente aplicável para a preparação da (-)-calistatina A e análogos adicionais.

## Abstract

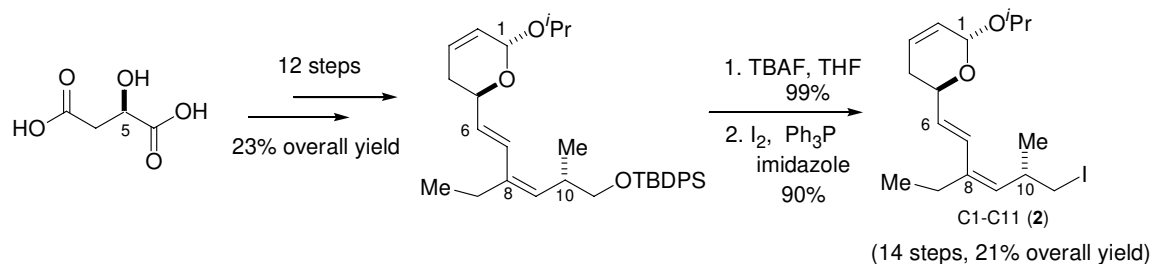
### Towards the Total Synthesis of (-)-Callystatin A

In 1997, Kobayashi and co-workers reported the isolation of (-)-callystatin A (**1**), a potent antitumor polyketide from the marine sponge *Callyspongia truncata*, collected from Goto Islands, Nagasaki Prefecture, Japan. The relative as well as the absolute stereochemistry of (-)-callystatin A was established by a combination of spectroscopic methods and chemical synthesis. (-)-Callystatin A (**1**), a polyketide with a terminal  $\alpha,\beta$ -unsaturated lactone and two diene systems, shows remarkable high activity ( $IC_{50} = 10$  pg/mL) against KB tumor cell lines and 20 pg/mL against L1210 cells.

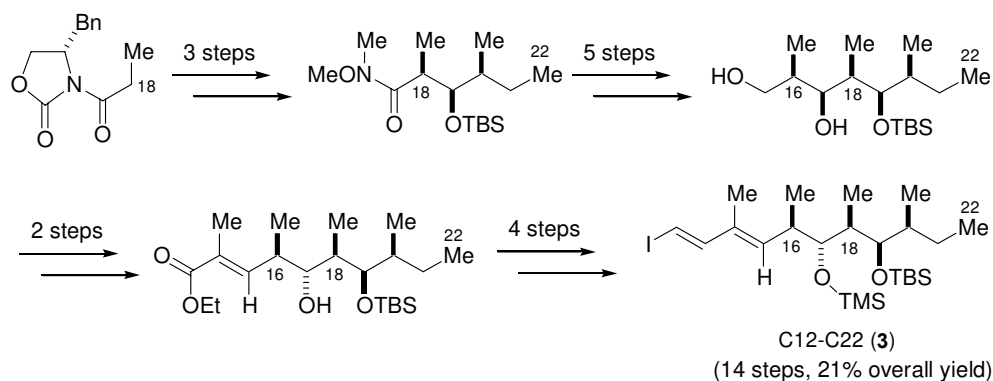


As the natural supply is extremely restricted, and attracted by its potent cytotoxicity, we initiated a project directed towards its total synthesis. An efficient and flexible synthesis is essential to provide further material for more extensive biological studies, along with access to novel analogues. The approach described here to the C1-C11 and C12-C22 fragments might give access to (-)-callystatin A and additional derivatives with potential relevance to biological studies.

Fragment C1-C11 (**2**) has been prepared from *D*-malic acid after a sequence involving 14 steps (longest linear sequence). This approach is easily amenable to a gram scale-up and proceeded in an overall yield of 21%. Notable features include an efficient preparation of the masked  $\alpha,\beta$ -unsaturated lactone fragment from *D*-malic acid, and Wittig and Horner-Wadsworth-Emmons reactions to establish the double bonds at C2-C3, C6-C7 and C8-C9.



Fragment C12-C22 (**3**) has been prepared from *N*-propionyloxazolidinone after a sequence involving 14 steps (longest linear sequence). This approach proceeded in an overall yield of 21% and is amenable to a gram scale-up. Notable features include an efficient *syn*-aldol reaction, a diastereoselective epoxidation of an allylic alcohol with *m*-CPBA followed by epoxide opening with  $Me_2CuLi$ , a diastereoselective Wittig coupling, and a Takai olefination reaction.



As a result, the route to the C1-C11 and C12-C22 fragments described here are, in principle, readily applicable for the preparation of (-)-callistatin A and additional analogues.

## Lista de Símbolos e Abreviaturas

|           |                                                                 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------|
| AcOEt     | Acetato de etila                                                |
| Bn        | Benzil                                                          |
| BOM       | Benziloximetil                                                  |
| Bz        | Benzoil                                                         |
| CCD       | Cromatografia em Camada Delgada                                 |
| CG        | Cromatografia Gasosa                                            |
| CG-EM     | Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas        |
| COSY      | Correlação homonuclear $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$              |
| CRM1      | Região de manutenção cromossômica da proteína                   |
| CSA       | Ácido canforsulfônico                                           |
| DBU       | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno                              |
| DDQ       | Dicloro Diciano Benzoquinona                                    |
| DEAD      | Azodicarboxilato de dietila                                     |
| DIBAL-H   | Hidreto de diisobutilalumínio                                   |
| DIPEA     | Diisopropiletilamina                                            |
| 4-DMAP    | 4- <i>N,N</i> -Dimetil aminopiridina                            |
| DME       | 1,2-Dimetoxietano                                               |
| DMF       | Dimetilformamida                                                |
| DMSO      | Dimetilsulfóxido                                                |
| e.e.      | Excesso enantiomérico                                           |
| e.d.      | Excesso diastereoisomérico                                      |
| EM (EI)   | Espectrometria de Massas (impacto eletrônico)                   |
| HDA       | Hetero Diels-Alder                                              |
| HMBC      | Correlação heteronuclear a múltiplas ligações                   |
| HMPA      | Hexametilfosforamida                                            |
| HOHAHA    | Espectroscopia homonuclear Hartmann-Hahn                        |
| HRMS (EI) | Espectrometria de massas de alta resolução (impacto eletrônico) |
| IBX       | 1-Hidroxi-1,2-benziodoxol-3(H)-ona-1-óxido                      |
| IV        | Infravermelho                                                   |
| <i>J</i>  | Constante de acoplamento em Hz                                  |

|                         |                                                        |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| LDA                     | Diisopropilamideto de lítio                            |
| Lit                     | Literatura                                             |
| LiHMDS                  | Hexametildissililazida de lítio                        |
| LUMO                    | Orbital molecular vazio de mais baixa energia          |
| <i>m</i> -CPBA          | Ácido <i>m</i> -cloro perbenzóico                      |
| M <sup>+</sup>          | Íon molecular                                          |
| Me                      | Metila                                                 |
| Ms                      | Mesila                                                 |
| MPA                     | 2-Metoxi-2-fenil-2-trifluoroacético                    |
| NaHMDS                  | Hexametildissililazida de sódio                        |
| NES                     | Sinal de exportação nuclear                            |
| NMO                     | N-óxido N-metil morfolina                              |
| NMP                     | 1-Metil-2-pirrolidinona                                |
| nOe                     | Efeito nuclear <i>Overhauser</i>                       |
| NOESY                   | Espectroscopia de Efeito nuclear <i>Overhauser</i>     |
| PCC                     | Clorocromato de piridina                               |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> | [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio(II) |
| PE                      | Ponto de ebulição                                      |
| PF                      | Ponto de fusão                                         |
| Piv                     | Pivaloíla                                              |
| Ph                      | Fenil                                                  |
| PMB                     | <i>p</i> -Metoxi benzil                                |
| PMP                     | <i>p</i> -Metoxi fenil                                 |
| ppm                     | Partes por milhão                                      |
| PPTS                    | <i>p</i> -Tolueno sulfonato de pirídínio               |
| <i>p</i> -TsOH          | Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico                       |
| RAMP                    | ( <i>R</i> )-1-Amino-2-metoximetilpirrolidina          |
| R <sub>f</sub>          | Índice de retenção                                     |
| RMN de <sup>1</sup> H   | Ressonância magnética nuclear de hidrogênio            |
| RMN de <sup>13</sup> C  | Ressonância magnética nuclear de carbono 13            |
| SAMP                    | ( <i>S</i> )-1-Amino-2-metoximetilpirrolidina          |
| SAR                     | Estudo relacionado à estrutura-atividade               |

|          |                                              |
|----------|----------------------------------------------|
| TBAA     | Acetato de tetrabutilamônio                  |
| TBAF     | Fluoreto de <i>n</i> -tetrabutilamônio       |
| TBDPS    | <i>t</i> -Butildifenilsilil                  |
| TBS      | <i>t</i> -Butildimetilsilil                  |
| TES      | Trietilsilil                                 |
| TfOH     | Ácido trifluorometanossulfônico              |
| THBP     | <i>t</i> -Butil hidroperóxido                |
| THP      | Tetrahidropiranyl                            |
| THF      | Tetrahidrofurano                             |
| TIPS     | Triisopropilsilil                            |
| TMS      | Trimetilsilil                                |
| TPAP     | Perrutenato de tetra <i>n</i> -propil amônio |
| TsCl     | Cloreto de <i>p</i> -toluenossulfonila       |
| UV       | Ultra violeta                                |
| $\delta$ | Deslocamento químico                         |



## ÍNDICE

**Estudos Visando a Síntese Total da (-)-Calistatina A**

|                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Introdução.....                                                                                          | 1  |
| 1.2. Isolamento.....                                                                                        | 4  |
| 1.3. Elucidação estrutural.....                                                                             | 5  |
| 1.4. Atividade biológica.....                                                                               | 9  |
| 1.5. Análise das sínteses descritas.....                                                                    | 18 |
| 1.6. Sínteses descritas na literatura.....                                                                  | 19 |
| 1.6.1. Síntese descrita por Kobayashi e colaboradores.....                                                  | 19 |
| 1.6.2. Síntese descrita por Crimmins e colaboradores.....                                                   | 23 |
| 1.6.3. Síntese descrita por Amos Smith III e colaboradores.....                                             | 27 |
| 1.6.4. Síntese descrita por Kalesse e colaboradores.....                                                    | 31 |
| 1.6.5. Síntese descrita por Marshall e colaboradores.....                                                   | 34 |
| 1.6.6. Síntese descrita por Enders e colaboradores.....                                                     | 38 |
| 1.6.7. Síntese descrita por Lautens e colaboradores.....                                                    | 42 |
| 2. Objetivo.....                                                                                            | 48 |
| 3. Análise retrossintética.....                                                                             | 48 |
| 4. Resultados e Discussão.....                                                                              | 49 |
| 4.1. Preparação do fragmento C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> .....                                           | 49 |
| 4.1.1. 1ª Rota testada para o anel de lactona $\alpha,\beta$ -insaturada.....                               | 50 |
| 4.1.2. 2ª Rota testada para o anel de lactona $\alpha,\beta$ -insaturada.....                               | 54 |
| 4.1.3. 3ª Rota para o anel de lactona $\alpha,\beta$ -insaturada.....                                       | 56 |
| 4.2. Segmento C <sub>7</sub> -C <sub>12</sub> .....                                                         | 66 |
| 4.2.1. 1ª Rota testada para obtenção do segmento C <sub>7</sub> -C <sub>12</sub> .....                      | 66 |
| 4.2.2. 2ª Rota testada para obtenção do segmento C <sub>7</sub> -C <sub>12</sub> .....                      | 67 |
| 4.2.3. 3ª Rota para obtenção do segmento C <sub>7</sub> -C <sub>12</sub> .....                              | 69 |
| 4.3. Segmento C <sub>12</sub> -C <sub>22</sub> .....                                                        | 72 |
| 4.3.1. 1ª Rota para obtenção do segmento C <sub>12</sub> -C <sub>22</sub> .....                             | 72 |
| 4.3.2. 2ª Rota para obtenção do segmento C <sub>12</sub> -C <sub>22</sub> .....                             | 77 |
| 4.4. Acoplamento entre os fragmentos C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> e C <sub>7</sub> -C <sub>11</sub> ..... | 93 |

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.5. Acoplamento entre os fragmentos C1-C11 e C12-C22.....          | 95  |
| 5. Conclusão e Perspectivas.....                                    | 96  |
| 6. Parte Experimental.....                                          | 98  |
| 6.1. Reagentes e solventes.....                                     | 98  |
| 6.2. Métodos cromatográficos.....                                   | 98  |
| 6.3. Métodos espectrométricos.....                                  | 99  |
| 6.4. Reagentes preparados.....                                      | 100 |
| 6.5. Compostos preparados.....                                      | 107 |
| 6.5.1. Primeira rota sintética testada para o segmento C1-C6.....   | 107 |
| 6.5.2. Segunda rota sintética testada para o segmento C1-C6.....    | 112 |
| 6.5.3. Terceira rota sintética para o segmento C1-C6.....           | 119 |
| 6.5.4. Primeira rota sintética testada para o segmento C7-C12.....  | 129 |
| 6.5.5. Segunda rota sintética testada para o segmento C7-C12.....   | 132 |
| 6.5.6. Primeira rota sintética para o segmento C7-C11.....          | 138 |
| 6.5.7. Primeira rota sintética testada para o segmento C12-C22..... | 145 |
| 6.5.5. Segunda Rota Sintética para o Segmento C12-C22.....          | 152 |
| 7. Espectros.....                                                   | 174 |

## 1. Introdução

Nos últimos anos, percebemos uma diminuição no interesse por parte das indústrias farmacêuticas na química de produtos naturais, em parte devido à introdução de novas tecnologias que prometeram grandes avanços, dentre os quais se destaca a química combinatorial, em parte devido às dificuldades em isolar e elucidar em um tempo hábil os novos produtos naturais com potencial atividade farmacológica. Entretanto, estamos observando um crescente interesse novamente na química de produtos naturais, impulsionado basicamente por três fatores principais:

- Baixa satisfação obtida com o advento da química combinatoria, na qual geram-se muitos derivados, mas apresentando poucos resultados concretos (até hoje, nenhum fármaco foi para o mercado, vindo de química combinatoria);
- As dificuldades práticas na descoberta de novas drogas a partir de produtos naturais estão sendo superadas por avanços em tecnologias de separação, na velocidade e na sensibilidade da elucidação estrutural;
- Tentativas de utilização de produtos naturais como fonte de matéria prima na preparação de novos fármacos, sendo que, no início, os produtos naturais foram boas fontes de substâncias com atividade farmacologia.<sup>1,2</sup>

Diversos ensaios biológicos avaliam a capacidade destes produtos em amenizar os efeitos causados por doenças ou até mesmo fornecer a cura. Nestes experimentos são utilizados produtos naturais ou análogos com baixo peso molecular. Nas últimas décadas, estes estudos têm se voltado no sentido de determinar como e quando estes produtos naturais atuam no ciclo celular e em que fase isto ocorre. Este experimento é chamado de citometria.

O experimento de citometria divide o ciclo celular em quatro fases distintas. Inicialmente, a célula prepara para a replicação (G1), a fase de

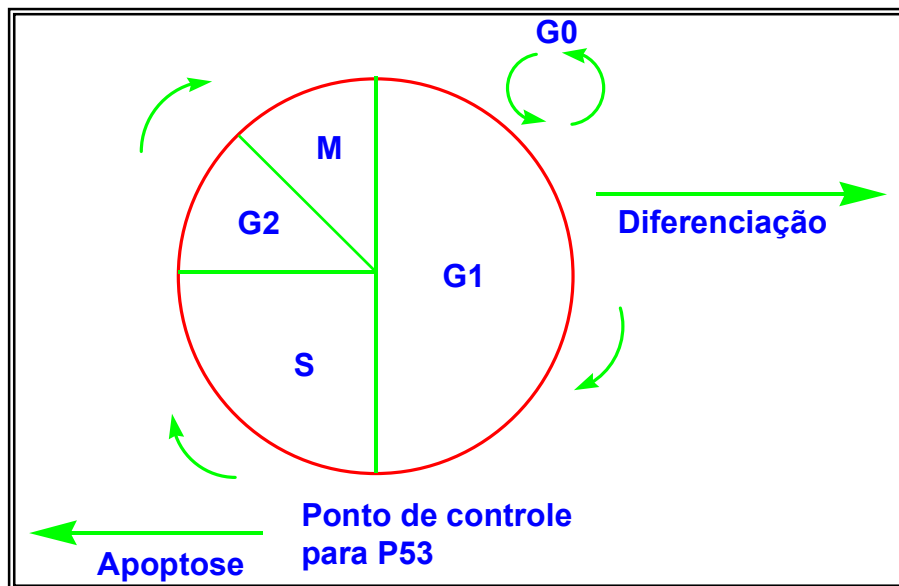
---

<sup>1</sup> Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2003**, 81, 77.

<sup>2</sup> Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat Prod.* **2003**, 66, 1022.

síntese (S) é o período da síntese do DNA, a próxima fase consiste na abertura (G2), período durante o qual a célula prepara-se para divisão e a fase final é a mitose (M), onde duas cópias do DNA são separadas e a célula é dividida em duas células idênticas (Figura 1).

**Figura 1.** Ciclo celular



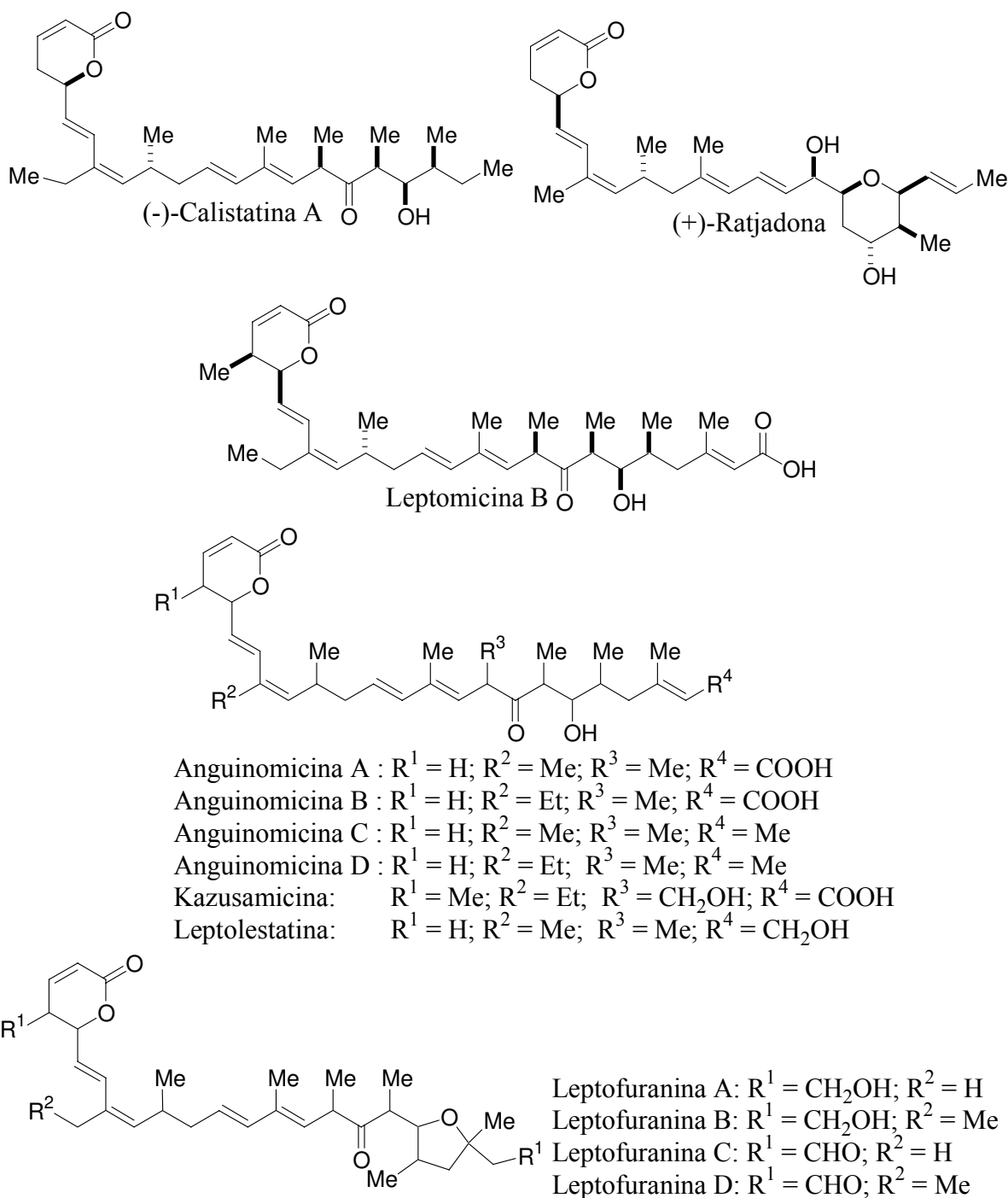
Muitos produtos naturais são conhecidos por serem inibidores específicos no ciclo celular e estes compostos têm sido classificados de acordo com sua habilidade para inibição seletiva em uma determinada fase.<sup>3</sup>

Um outro método de classificação consiste em vários grupos de produtos naturais em uma única “família”. Cada membro individual da família apresenta estrutura e/ou funcionalidade similares. Neste caso, para o grupo de compostos no qual referimos como sendo família das leptomicinas, o nome foi atribuído após investigação biológica do primeiro membro investigado (leptomicina B). Outros compostos que apresentam estruturas

<sup>3</sup> Hung, D. T.; Jamison, T. F.; Schreiber, S. L. *Chem. Biol.* **1996**, 3, 623.

semelhantes e que pertencem a esta família são: calistatina A, ratjadona, kazusamicina, anguinomicina, leptofuranina e leptolestatina (Figura 2).

**Figura 2.** Membros da família das leptomicinas



## 1.2. Isolamento

A calistatina A foi isolada em 1997 da esponja marinha *Callyspongia truncata* (Figura 3) por Kobayashi e colaboradores.<sup>4</sup> Os mesmos autores determinaram a estrutura plana e a configuração absoluta também em 1997.<sup>5,6</sup>

**Figura 3.** Esponja marinha *Callyspongia truncata*



<sup>4</sup> Kobayashi, M.; Higuchi, K.; Murakami, N.; Tajima, H.; Aoki, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2859.

<sup>5</sup> Murakami, N.; Wang, W.; Aoki, M.; Tsutsui, Y.; Higuchi, K.; Aoki, S.; Kobayashi, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5533.

<sup>6</sup> Kobayashi, M.; Wang, M.; Tsutsui, Y.; Sugimoto, M.; Murakami, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8291.

Um extrato em acetona da esponja marinha *Callyspongia truncata* fresca (1,0 Kg coletado no mês de agosto na ilha de Goto, Nagasaki - Japão), que exibiu citotoxicidade [98% inibição em 10 µg/mL (células KB)], foi submetido à separação dirigida por bioensaios e novamente à fração isolada apresentou citotoxicidade em células do tipo KB. O extrato isolado foi dissolvido em uma mistura de H<sub>2</sub>O/AcOEt para determinar a citotoxicidade da porção orgânica solúvel (10 g de fração ativa). Repetidas cromatografias de coluna em SiO<sub>2</sub> (*n*-hexano/AcOEt, *n*-Hexano/Et<sub>2</sub>O) da porção solúvel em AcOEt forneceram uma fração ativa (30 mg) [86% de inibição em 0,01 µg/mL (células KB)], que foi separada por HPLC (Cosmosil 5SL, *n*-hexano/Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Cosmosil 5C<sub>18</sub>-AR, MeOH/H<sub>2</sub>O) para fornecer 1,0 mg de calistatina A (1x 10<sup>-2</sup> % a partir da porção solúvel em AcOEt).

### 1.3. Elucidação estrutural

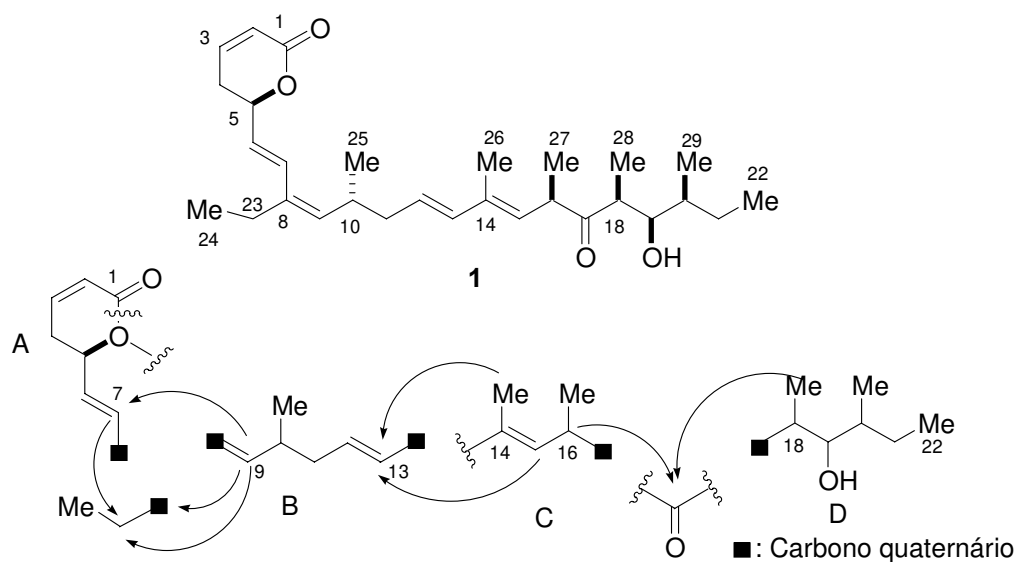
A estrutura da calistatina A (Figura 4) foi determinada como sendo (3*S*,4*R*,5*S*,7*R*,8*E*,10*E*,13*R*,14*Z*,16*E*)-15-etil-4-hidroxi-3,5,7,9,13-pentametil-17-[(2*R*)-6-oxo-3,6-diidro-2*H*-2-piranyl]-8,10,14,16-heptadecatetraen-6-ona\* por FAB MS, RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C, DEPT, COSY, HOHAHA, HMBC, I.V., U.V. e método adaptado de Mosher.<sup>7</sup>

O espectro de U.V. mostrou absorção máxima em 243 nm (ε = 30900) e 300 nm (ε = 1300) atribuído aos cromóforos carbonila α,β-insaturada e dieno, respectivamente. O espectro de I.V. apresentou duas bandas de absorção de carbonilas atribuídas a δ-lactona α,β-insaturada (1730 cm<sup>-1</sup>) e carbonila de cetona (1709 cm<sup>-1</sup>). O espectro de FAB MS apresentou um íon com pico (M+H)<sup>+</sup> de *m/z* 457 e a fórmula foi determinada como sendo C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub> por HR-FAB MS e análises de RMN.

---

<sup>7</sup> Kusumi, T.; Ohtani, I.; Inouye, Y.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4731.

\* A numeração da nomenclatura segue os critérios oficiais da IUPAC, sendo que, a numeração dos carbonos descritos na síntese segue a proposta pelo Prof. Kobayashi.

**Figura 4.** Calistatina A

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  indicaram a presença de quatro grupos metila secundários, dois grupos etila, um grupo metila olefínico, e dois grupos oximetínicos ( $\text{CH-O}$ ), além de dez carbonos olefínicos e dois carbonos carbonílicos. O espectro de COSY revelou a presença de quatro fragmentos (fragmento A: C1-C7, fragmento B: C9-C13 junto com a metila em C25, fragmento C: C14-C16 junto com as metilas em C26 e C27 e fragmento D: C18-C22 junto com as metilas em C28 e C29, como mostra a Figura 4. A conectividade entre a metila em C26 e o carbono C14 foi evidenciada por acoplamento alílico entre H15 e H26. A conectividade destes quatro fragmentos foi confirmada com base nas correlações de HMBC:

- 1) adjacência dos fragmentos A e B e grupo etila: cruzamentos de picos entre H9 e C7, C8, C23 e entre H7 e C23;
- 2) adjacência dos fragmentos B e C: cruzamentos de picos entre H15, H26 e C13;
- 3) adjacência dos fragmentos C e D através da carbonila em C17: cruzamentos de picos entre H16, H28 e C17.

A presença da lactona terminal foi proposta pelo deslocamento de H5 ( $\delta$  4,98 ppm em  $\text{CDCl}_3$ ). A geometria das olefinas entre C6-C7 e C12-C13 foi determinada como sendo 6*E* e 12*E* através das constantes de acoplamento  $J_{6,7}$  (16 Hz) e  $J_{12,13}$  (15,4 Hz), respectivamente. A geometria das olefinas entre C8-C9 e C14-C15 foi determinada como sendo 8*Z* e 14*E* por interações de NOE entre H6, H9 e os hidrogênios metilênicos em C23 (para 8*Z*) e entre os hidrogênios em C26 com H12 e H16 (para 14*E*). Baseado nas evidências acumuladas, a estrutura plana da calistatina A foi elucidada (Figura 4).

As propriedades físico-químicas apresentadas por **1** estão sumarizadas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Propriedades físico-químicas da calistatina A

|                                          |                                                     |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Aparência                                | Óleo incolor                                        |
| $[\alpha]_D^{20}$                        | -107° (c 0,1, MeOH)                                 |
| Fórmula Molecular                        | $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_4$              |
| FAB-MS (m/z)                             | 457 (M+H) <sup>+</sup>                              |
| I.V. $\nu_{\text{max}}$ $\text{cm}^{-1}$ | 1730, 1709                                          |
| U.V. nm                                  | 243 ( $\epsilon$ = 30900), 300 ( $\epsilon$ = 1300) |
| Valor de $R_f^*$                         | 0,39                                                |
| Solubilidade                             | solúvel: AcOEt<br>insolúvel: $\text{H}_2\text{O}$   |

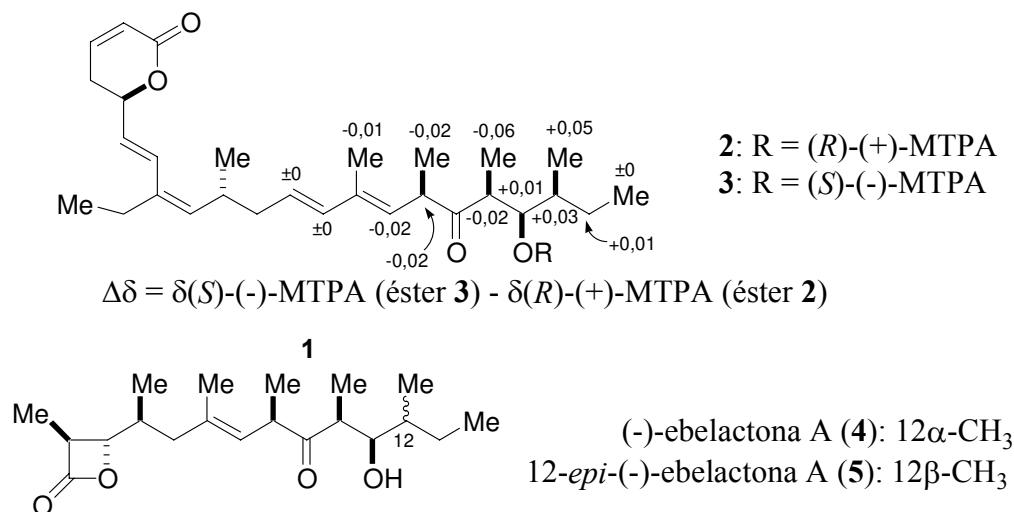
$R_f^*$ : solvente: *n*-hexano/AcOEt (3:1).

Em seguida, a configuração absoluta para o centro estereogênico<sup>8</sup> em C19 na calistatina A (**1**) foi determinado pela aplicação do método modificado de Mosher.<sup>7</sup> Desta forma, a calistatina A (**1**) foi tratada com o ácido (*R*)-(+ e (*S*)-(-)-2-metoxi-2-fenil-2-trifluoroacético (MTPA), hidrocloreto da 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida e DMAP em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente para fornecer os ésteres 19-*O*-(*R*)-(+)-MTPA (**2**) e 19-*O*-(*S*)-(-)-

<sup>8</sup> Para uma discussão recente sobre o uso de termos centro quiral e centro estereogênico, ver: Fujita, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3158.

MTPA (**3**), respectivamente. Todos os sinais de hidrogênios de (**2**) e (**3**) foram atribuídos e a configuração absoluta em C19 foi determinada como sendo (*R*) pela análise de valores de  $\Delta\delta$  (Figura 5).

**Figura 5.** Elucidação da stereoquímica e a configuração absoluta



A determinação da stereoquímica para os carbonos C16, C18, e C20 na calistatina A (**1**) foi realizada através da análise comparativa dos dados de RMN da (-)-ebelactona A (**4**), 12-*epi*-(-)-ebelactona A (**5**) e compostos que apresentam uma estrutura similar ao segmento C16-C22. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios e dos carbonos e as constantes de acoplamento (por exemplo,  $J_{18,19} = 4,3$  Hz e  $J_{19,20} = 6,6$  Hz) da estrutura de C16 a C22 incluindo as metilas em C27, C28 e C29 na calistatina A (**1**) foram muito similares àqueles da 12-*epi*-(-)-ebelactona A (**5**). Estes resultados confirmaram a configuração absoluta de C16 a C20 na calistatina A (**1**) como sendo 16*R*, 18*S*, 19*R* e 20*S*.

## 1.4. Atividade biológica

Calistatina A apresenta alta citotoxicidade in vitro com  $IC_{50} = 10$  pg/mL contra células KB; 20 pg/mL contra células L1210 e apresenta estrutura muito similar a outros antibióticos antitumorais como leptomicina e kazusamicina, isolados de *Streptomyces strains*.<sup>9</sup>

Estudos de atividade biológica ao nível de atuação celular foram desenvolvidos com o intuito de analisar de que forma estes produtos naturais atuavam no ciclo celular.<sup>10</sup>

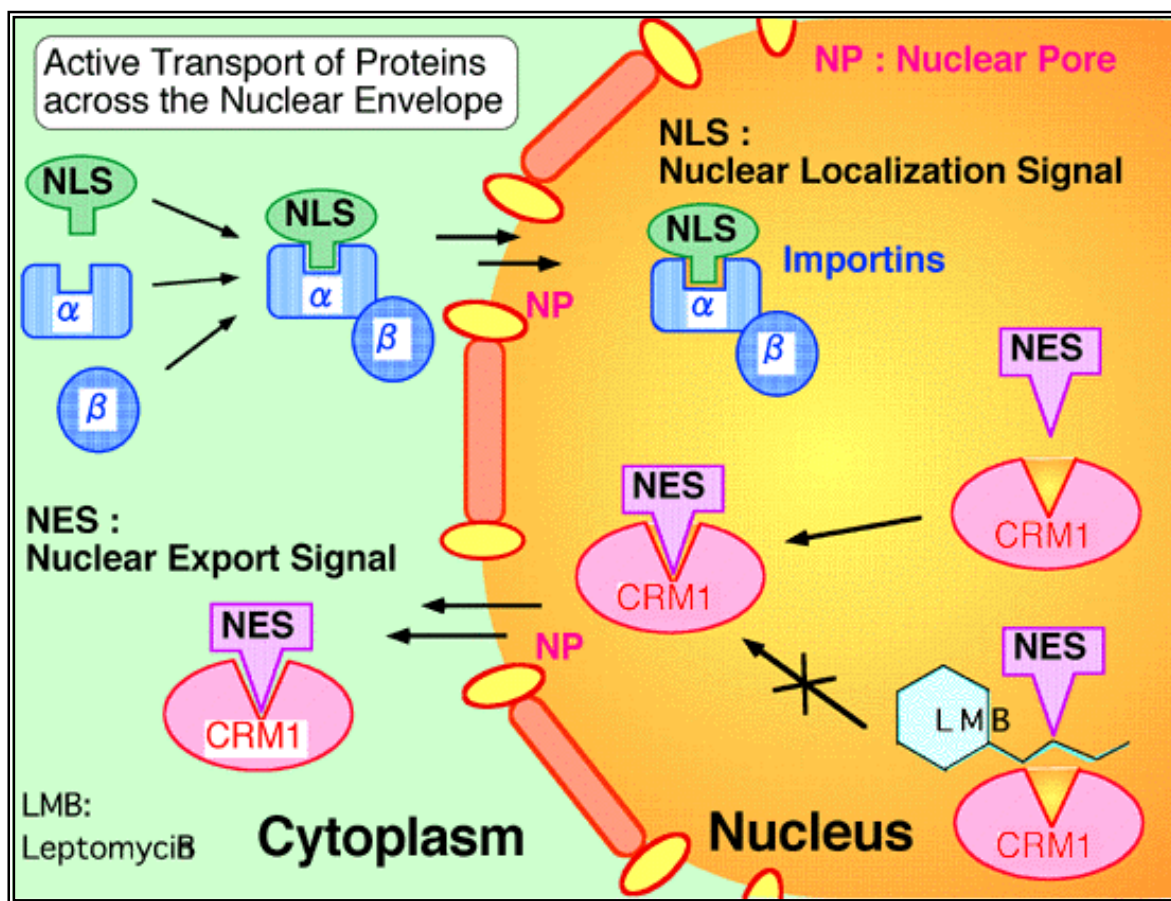
Estes estudos demonstraram que a leptomicina B assim como a calistatina A exibem propriedades biológicas semelhantes por inibição do sinal de exportação nuclear (NES), que é essencial no transporte de proteínas do núcleo da célula para o citoplasma. A calistatina A e a leptomicina diminuem esta atividade por inibição da ligação entre o NES da proteína e a região de manutenção cromossômica da proteína (CRM1),<sup>11</sup> em que o receptor do NES serve como uma ponte para o transporte de proteína através da membrana nuclear (Figura 6).

---

<sup>9</sup> a) Abe, K.; Yoshida, M.; Naoki, H.; Horinouchi, S.; Beppu, T. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 735.  
b) Fu, X.; Sévenet, T.; Hamid, A.; Hadi, A.; Zeng L. M.; Remy, F.; Païs, M. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 1272.

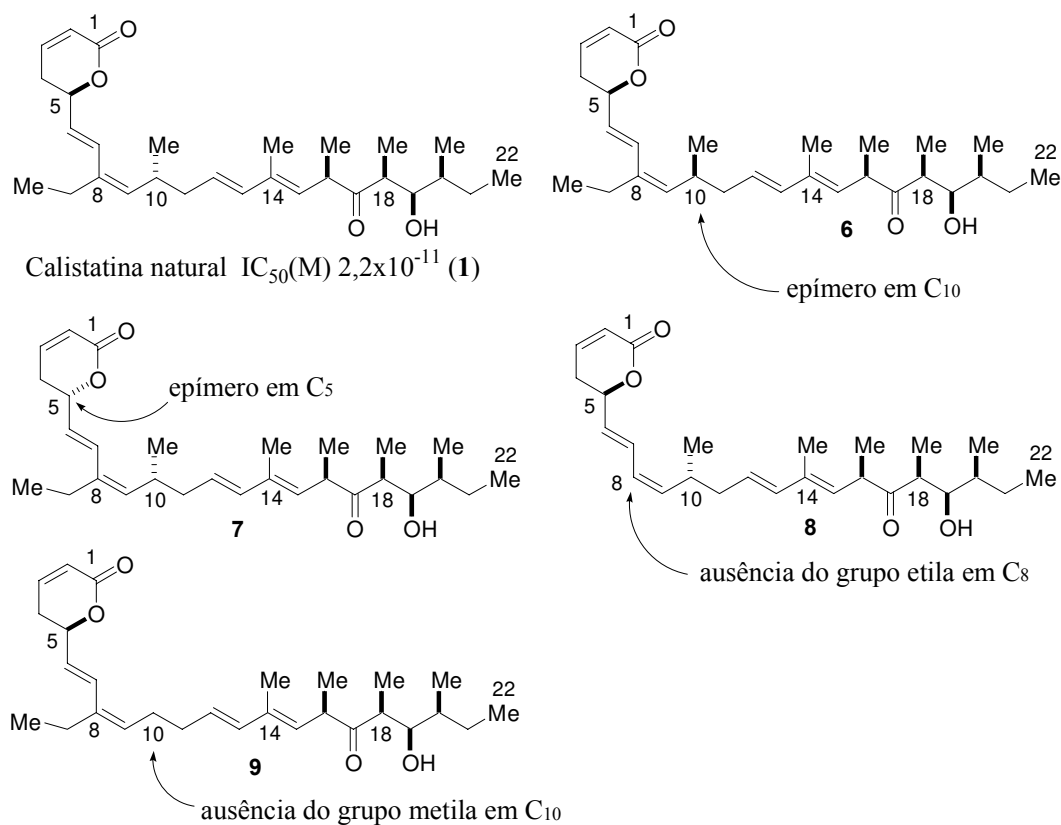
<sup>10</sup> a) Kudo, N.; Wolff, B.; Sekimoto, T.; Schreiner, E. P.; Yoneda, Y.; Yanagida, M.; Horinouchi, S.; Yoshida, M. *Exp. Cell. Res.* **1998**, *540*. b) Kau, T. R.; Silver, P. A. *Drug. Discov. Today* **2003**, *8*, 78.

<sup>11</sup> a) Fukuda, M.; Asano, S.; Nakamura, T.; Adachi, M.; Yoshida, M.; Yanagida, M.; Nishida, E. *Nature* **1997**, *390*, 308. b) Fornerod, M.; Ohno, M.; Yoshida, M.; Mattaj, I. W. *Cell* **1997**, *90*, 1051.

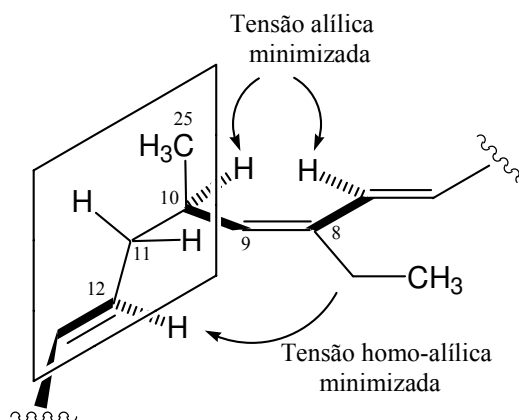
**Figura 6.** Mecanismo de atuação da leptomicina B

Com a finalidade de avaliar a contribuição individual de cada fragmento em relação à atividade biológica, Kobayashi e colaboradores desenvolveram um estudo relacionado à estrutura-atividade (SAR),<sup>12</sup> onde vários análogos e diastereoisômeros da calistatina A foram sintetizados (Figuras 7 e 12). Uma questão a ser respondida seria qual a importância de cada centro quiral na calistatina A para sua atividade biológica. Kobayashi sintetizou diastereoisômeros com configuração invertida em C<sub>10</sub> (**6**) e C<sub>5</sub> (**7**), sem o grupo etila em C<sub>8</sub> (**8**) e sem o grupo metila em C<sub>10</sub> (**9**).

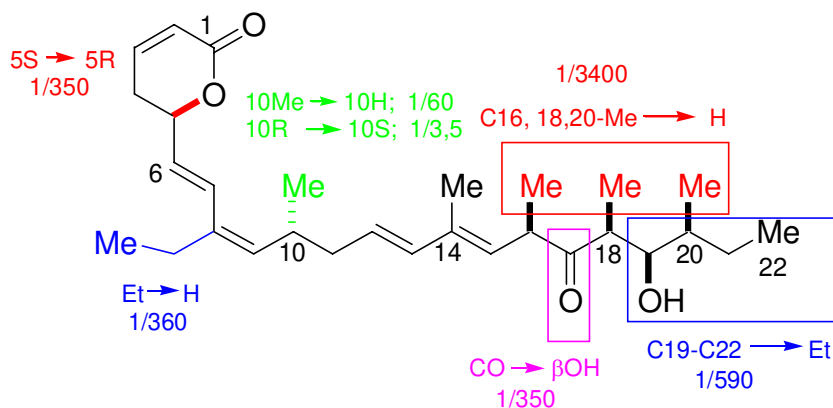
<sup>12</sup> a) Murakami, N.; Sugimoto, M.; Nakajima, T.; Kawanishi, M.; Tsutsui, Y.; Kobayashi, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2651. b) Murakami, N.; Sugimoto, M.; Kobayashi, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 57.

**Figura 7.** Análogos da calistatina A

Uma racionalização para os efeitos associados com a mudança da configuração em C<sub>10</sub> pode ser feita analisando a conformação preferencial para o segmento C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub> (Figura 8). A dupla ligação com configuração Z entre C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> introduz uma tensão alílica, que requer que o grupo metila em C<sub>10</sub> permaneça orientado em uma posição quase perpendicular ao plano da dupla ligação em C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub>, com ambas as cadeias alquílicas orientadas no sentido de minimizar este efeito.

**Figura 8.** Minimização de tensão alílica

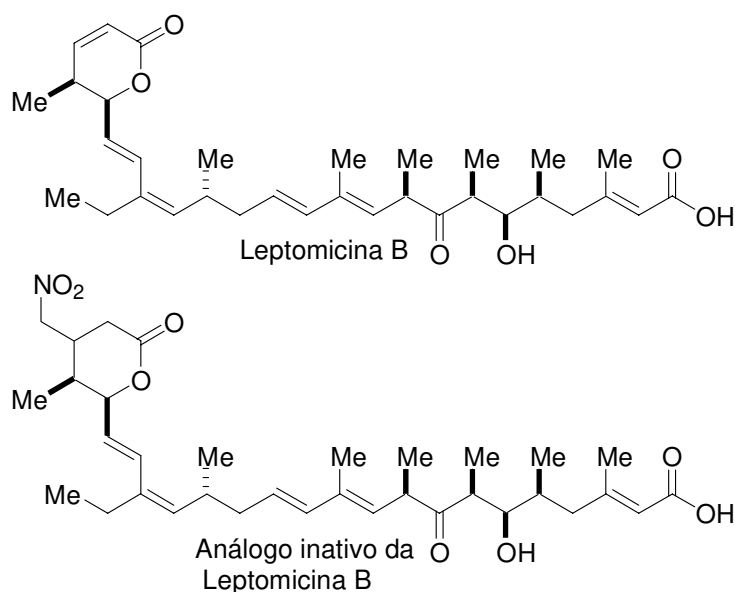
Comparações destes compostos com a calistatina A mostraram que o produto natural foi o composto com maior atividade biológica. Mudando a configuração em C<sub>5</sub> (**7**) resultou em uma queda na atividade em torno de 350 vezes enquanto mudanças na configuração em C<sub>10</sub> (**6**) levaram a decréscimo moderado na atividade (1/3,5). Combinações das observações prévias com a participação de cada grupo funcional estão delineados na Figura 9.

**Figura 9.** Relação estrutura-atividade

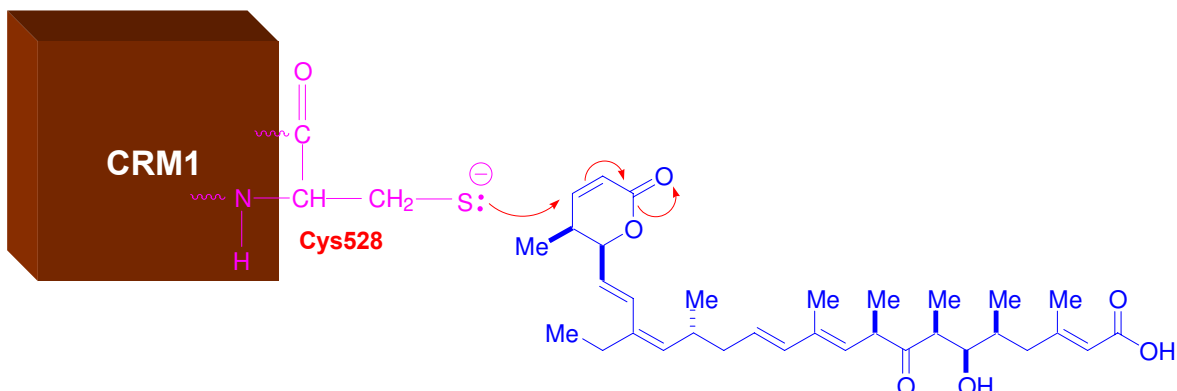
A ausência do grupo metila na posição C<sub>10</sub> (**9**) teve um pronunciado decréscimo de 60 vezes na atividade. Um efeito significativo foi observado para o grupo etila em C<sub>8</sub>. Remoção deste substituinte (**8**) levou a uma perda

expressiva comparada à observada com a mudança na configuração em C5. Estes valores acentuados para a configuração em C5 e C10 tornam estes centros quirais essenciais para a ligação com o receptor. Estes resultados, juntamente com os obtidos nos ensaios biológicos de experimentos realizados com análogos da leptomicina (em que a dupla ligação da lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada foi reduzida para a  $\delta$ -lactona ou seu aduto da reação de Michael com  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  foi obtido), indicam claramente que a  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada serve como grupo farmacofórico (Figura 10).<sup>10a</sup>

**Figura 10.** Composto análogo à leptomicina

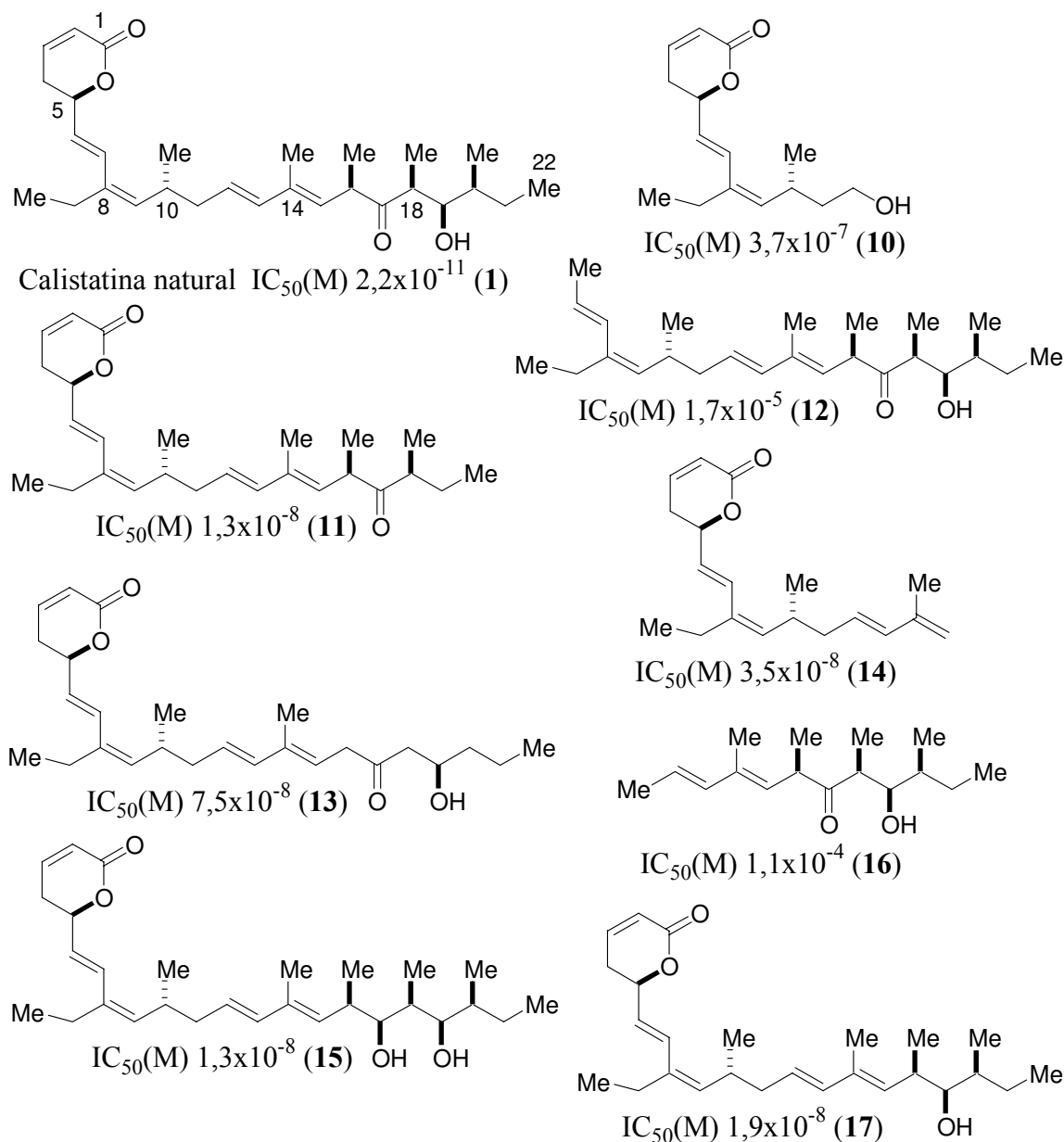


Neste caso o efeito inibitório do análogo da leptomicina foi significativamente reduzido, sendo que o aduto de Michael mostrou ser inativo. Estes resultados são também consistentes com a idéia que a leptomicina se liga covalentemente com o alvo desejado por uma adição do tipo Michael do grupo sulfidril presente na cisteína-529 do CRM1 com a lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada (Figura 11).

**Figura 11.** Mecanismo de ligação entre o CRM1 e a leptomicina<sup>10b</sup>

Estes resultados são comprovados com os testes realizados com os compostos **(12)** e **(16)** (Figura 12). Ambos análogos apresentaram uma perda drástica na atividade biológica e sustentam a lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada como sendo o grupo farmacofórico (Figura 12).

Kobayashi investigou também como mudanças na parte  $\beta$ -hidroxicetona da molécula afetariam a atividade biológica. Transformando a  $\beta$ -hidroxicetona na função 1,3-diol **(15)** ou tendo apenas uma hidroxila ou grupo carbonílico como em **(11)** e **(17)** também causou uma pronunciada queda na atividade biológica. A mesma perda na citotoxicidade foi observada quando os substituintes metila na parte  $\beta$ -hidroxicetona foram removidos **(13)**. O composto **(14)** com apenas o grupo dieno em C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub> apresentou atividade semelhante à do composto **(13)**. Por outro lado, com apenas uma hidroxila no lugar do dieno, como em **(10)** uma maior diminuição na atividade foi observada (Figura 12).

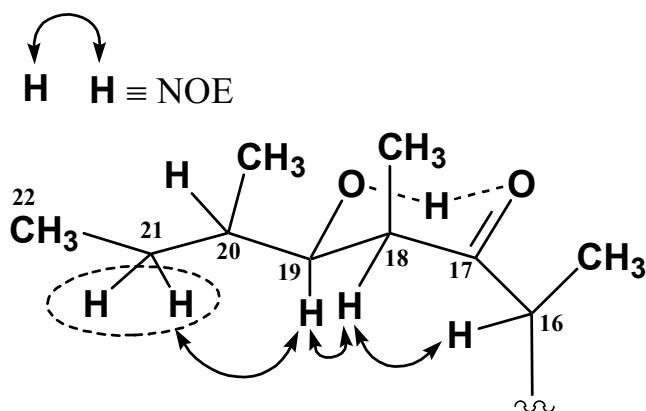
**Figura 12** – Análogos da calistatina A

A partir das comparações das atividades citotóxicas dos análogos (**13**), (**15**) e (**17**) com o produto natural, a carbonila em C17, a hidroxila em C19 e os 3 grupos metila situados em torno da função  $\beta$ -hidroxicetona apresentaram contribuições similares, sendo que a participação das três metilas mostrou ser mais significativa. Além disso, as comparações detalhadas das atividades citotóxicas dos análogos mostram que cada grupo funcional no segmento

$\beta$ -hidroxicetona está envolvido diretamente na conformação rígida entre a calistatina A e a molécula do receptor.

Análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da calistatina A mostrou que o sinal do hidrogênio atribuído à hidroxila em C19 permaneceu inalterado quando o composto foi tratado com  $\text{D}_2\text{O}$ .<sup>\*</sup> Além disso, as interações de NOE entre os hidrogênios situados em torno da função  $\beta$ -hidroxicetona foram observados no espectro de NOESY como ilustrado na Figura 13. Estas características do espectro da calistatina A confirmaram a conformação mais estável devido à ligação intramolecular de hidrogênio do grupo  $\beta$ -hidroxicetona da calistatina A. Esta interação ajuda a formar um complexo estável com a molécula do receptor através de uma forte interação lipofílica, mais intensa que a ligação de hidrogênio com os resíduos de amino-ácido da molécula do receptor.

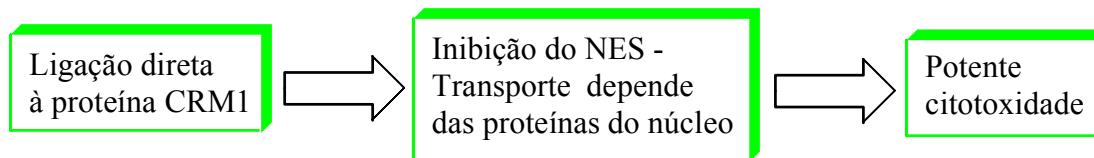
**Figura 13.** Interações de NOE observadas no espectro de NOESY da calistatina A



<sup>\*</sup> O tratamento com  $\text{D}_2\text{O}$  foi conduzido em  $d_6$ -DMSO e a integração para os sinais atribuídos aos hidrogênios da hidroxila na calistatina A e no análogo **9** permaneceu inalterada após 24 horas.

Baseado nos resultados observados, foi deduzido que a porção  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada da calistatina A é certamente o receptor dominante e a conformação rígida na parte  $\beta$ -hidroxicetona é um importante fator na formação de um complexo mais estável entre a calistatina A e o receptor na proteína (Figura 14).

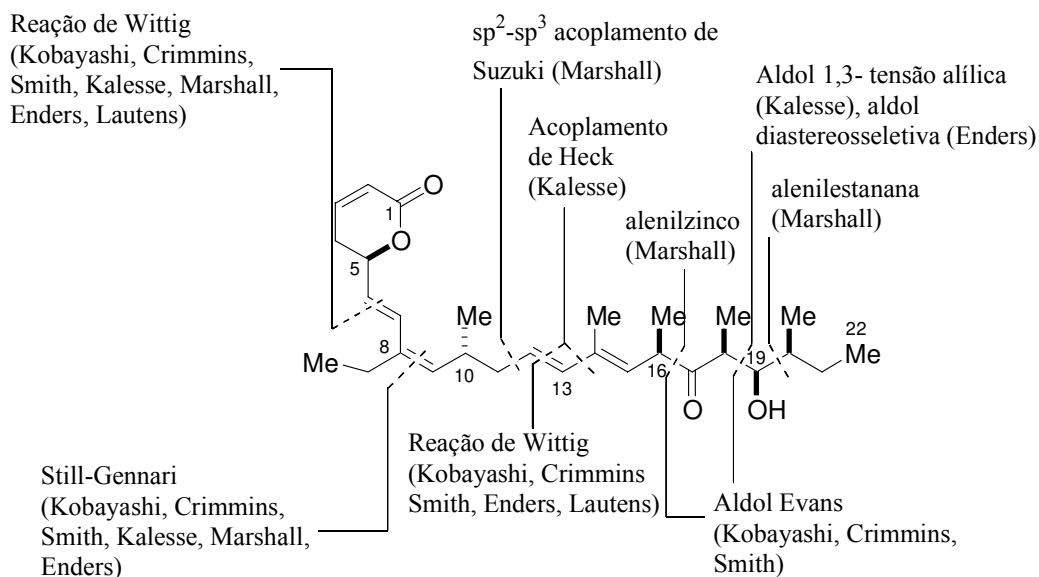
**Figura 14.** Mecanismo de inibição



## 1.5. Análise das sínteses descritas

Os sistemas olefínicos da calistatina A oferecem vários sítios atrativos para clivagem retrossintética (Figura 15). Portanto, caminhos para obtenção da ligação dupla *E* entre C6-C7 envolveram, em todos casos, reações de olefinação de Wittig via variações de Tamura<sup>13</sup> (Smith usou sulfona de Kocienski).<sup>14</sup> A ligação dupla *Z* em C8-C9 foi estabelecida utilizando reação de Still-Gennari (Enders utilizou protocolo de Ando). Para a construção da dupla ligação em C12-C13, Kobayashi, Crimmins, Smith, Enders e Lautens utilizaram uma reação de Wittig acoplando os dois fragmentos. Kalesse e Marshall empregaram acoplamento catalisado por Pd (Heck C13-C14, Suzuki C11-C12) para o segmento da  $\beta$ -hidroxicetona. Novamente, quase todas as sínteses utilizaram uma reação do tipo aldol para construção do segmento que possui a parte  $\beta$ -hidroxicetona da molécula (exceto Lautens e Enders). Kobayashi empregou reação aldólica de Evans, Crimmins explorou protocolo de enolato de clorotitânio e Smith usou estratégia de  $\beta$ -cetoimida de Evans.

**Figura 15.** Análise retrossintética



<sup>13</sup> Tamura, R.; Saegusa, K.; Kakihana, M.; Oda, D. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2723.

<sup>14</sup> Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26.

Kalesse empregou reação aldólica, explorando o efeito alílico do precursor etilcetona. Marshall aplicou alenilestanana desenvolvida em seu laboratório, e adição de alenilzinco para gerar o segmento de polipropionato da molécula e Enders demonstrou a eficiência da metodologia de SAMP/RAMP.<sup>15</sup>

## 1.6 Sínteses descritas na literatura

### 1.6.1 Síntese descrita por Kobayashi e colaboradores<sup>16a,b</sup>

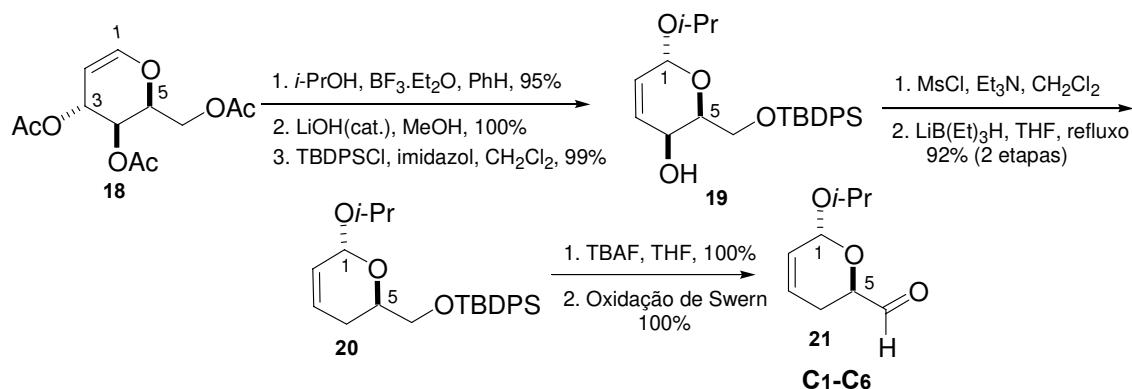
Esta foi a primeira síntese da calistatina A (**1**), descrita na literatura em 1998. Duas metodologias foram utilizadas para a síntese do aldeído (**21**) (segmento C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), precursor da lactona. Na primeira rota, tratamento do tri-*O*-acetil-*D*-glucal (**18**) (disponível comercialmente) com *i*-PrOH na presença de ácido de Lewis (BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O) conduziu a formação do acetal em C<sub>1</sub>, que foi posteriormente convertido em (**19**) após deacetilação e eliminação de acetato em C<sub>3</sub>, catalisada por LiOH, seguido de proteção seletiva da hidroxila primária (Esquema 1). O derivado mesilato de (**19**) foi reduzido na presença de Super-Hidreto® (LiBEt<sub>3</sub>H), seguido de desproteção do álcool primário, que foi convertido para o aldeído (**21**) após oxidação de Swern (Esquema 1).<sup>16c</sup> A síntese do segmento C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> envolveu 7 etapas, com um rendimento global de 86% a partir de (**18**).

---

<sup>15</sup> a) Enders, D. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: Orlando. **1984**, 3, 275. b) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2253.

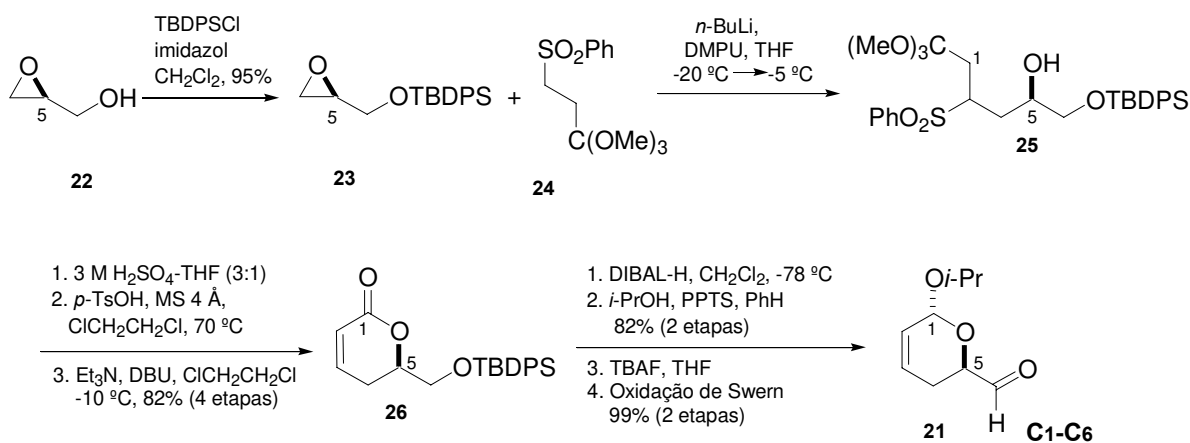
<sup>16</sup> a) Murakami, N.; Wang, W.; Aoki, M.; Tsutsui, Y.; Higuchi, K.; Aoki, S.; Kobayashi, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5533. b) Murakami, N.; Wang, W.; Aoki, M.; Tsutsui, Y.; Sugimoto, M.; Kobayashi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2349. c) Carretero, J. C.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2059.

## Esquema 1



Na segunda rota, o (*S*)-glicidol protegido (**23**) foi utilizado na reação de acoplamento com 3-fenilsulfonilortopropionato de metila (**24**) usando *n*-BuLi, conduzindo ao intermediário (**25**) (Esquema 2). Este foi tratado com solução de ácido sulfúrico 3M para hidrólise do orto éster, *p*-TsOH para lactonização e DBU para eliminação do ácido fenilsulfínico, conduzindo à lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada (**26**).<sup>16c</sup> Tratamento da lactona (**26**) com DIBAL-H, seguido de *i*-PrOH na presença de PPTS forneceu o correspondente acetal, que foi convertido ao aldeído (**21**) após desproteção e oxidação de Swern (Esquema 2). A síntese do segmento C1-C6 envolveu 9 etapas, com um rendimento global de 63% a partir de (**22**).

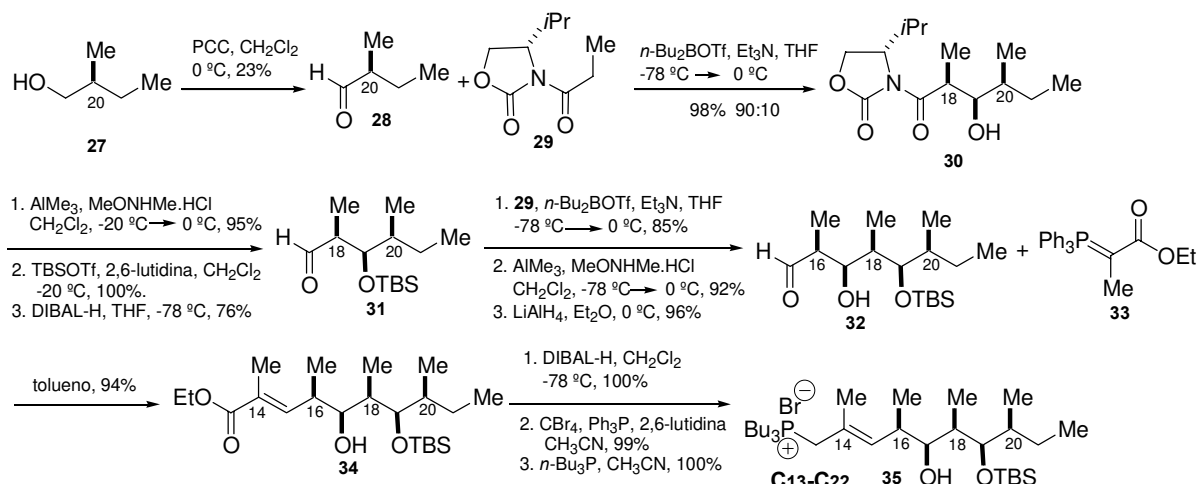
## Esquema 2



O segmento C<sub>13</sub>-C<sub>22</sub> foi preparado como mostra o Esquema 3. O aldeído opticamente puro (**28**), preparado a partir do álcool (*S*)-amílico (disponível comercialmente) por oxidação com PCC (23%), foi tratado com a oxazolidinona (**29**) sob condições padrão de reação aldólica assimétrica de Evans para fornecer o aduto (**30**) (com 90:10 diastereosseletividade). Transformação na amida de Weinreb com MeONHMe.HCl e AlMe<sub>3</sub>, subsequente proteção da hidroxila como *t*-butildimetilsilil (TBS), seguido de redução da amida com DIBAL-H forneceu o aldeído (**31**). Este aldeído foi novamente submetido às condições de reação aldólica de Evans com o auxiliar quiral (**29**) para fornecer o aduto aldol como único diastereoisômero. Tratamento do aldol intermediário com MeONHMe.HCl e AlMe<sub>3</sub> à baixa temperatura forneceu a amida de Weinreb.

Com a finalidade de distinguir a hidroxila no carbono C<sub>17</sub> da presente em C<sub>19</sub> para construir a porção β-hidroxicetona na calistatina A, a proteção da hidroxila em C<sub>17</sub> foi examinada sob várias circunstâncias. Entretanto, encontrou-se uma grande dificuldade de introduzir um grupo protetor tal como trietilsilil (TES), *p*-metóxibenzil (PMB), tetrahidropiranil (THP). Estas observações sugeriram um efeito estereo muito pronunciado em torno de C<sub>17</sub>, conduzindo-os a deixar a hidroxila em C<sub>17</sub> desprotegida até o estágio final da síntese. Redução da amida com LiAlH<sub>4</sub> conduziu ao hidroxi-aldeído (**32**), que após tratamento com (1-carboetóxi-etilideno) trifenilfosforana (**33**) forneceu o éster α,β-insaturado (**34**). Redução com DIBAL-H e tratamento do álcool alílico intermediário com CBr<sub>4</sub>/PPh<sub>3</sub> conduziu ao correspondente brometo. A geometria da dupla ligação entre C<sub>14</sub>-C<sub>15</sub> foi definida como sendo *E* por observação do incremento de NOE no álcool alílico. Finalmente, o brometo foi tratado com *n*-Bu<sub>3</sub>P em CH<sub>3</sub>CN para finalizar a síntese do segmento C<sub>13</sub>-C<sub>22</sub>, conduzindo ao sal de fosfônio (**35**) em rendimento quantitativo. A síntese do segmento C<sub>13</sub>-C<sub>22</sub> envolveu 12 etapas, com um rendimento global de 11% a partir de (**27**).

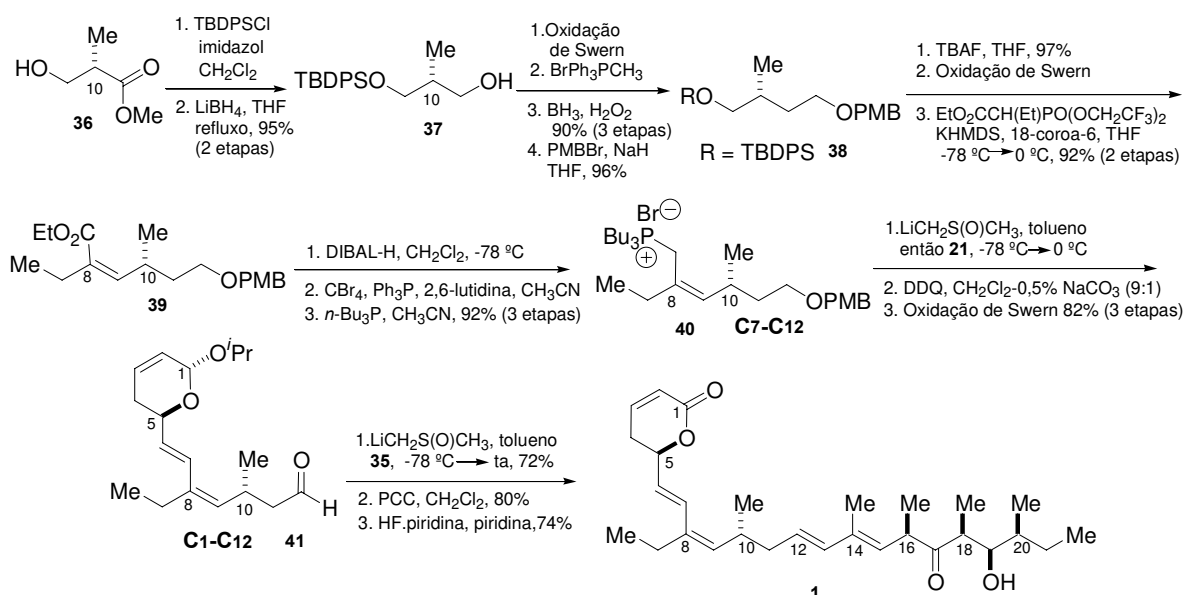
## Esquema 3



Para a síntese do segmento C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, proteção da hidroxila livre em (**36**) e subsequente redução com borohidreto de lítio forneceu o álcool (**37**) (Esquema 4). Tratamento de (**37**) nas condições de oxidação de Swern seguido de reação de Wittig, hidroboração da dupla ligação e proteção do álcool primário na presença de NaH e brometo de *p*-metoxibenzila conduziu ao éter (**38**). Remoção do grupo TBDPS com TBAF, oxidação de Swern da hidroxila primária e posterior reação de Horner-Emmons *Z*-seletiva forneceu o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**39**) com geometria *Z*. O éster foi imediatamente reduzido na presença de DIBAL-H para fornecer o álcool alílico. O sal de tri-*n*-butilfosfônio (**40**) foi obtido a partir da conversão do álcool alílico para o brometo alílico e subsequente deslocamento do brometo com tri-*n*-butilfosfina. A síntese do segmento C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> envolveu 12 etapas, com um rendimento global de 67% a partir de (**36**). Acoplamento de Wittig entre o sal de fosfônio (**40**) e o aldeído (**21**) (Esquema 1 e 2) foi realizado por tratamento de (**40**) com LiCH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>3</sub> em tolueno para fornecer seletivamente apenas o dieno conjugado (C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> *E*). Remoção do grupo *p*-metóxibenzil com DDQ e subsequente oxidação de Swern finalizou a rota para o segmento C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> conduzindo ao aldeído (**41**). A síntese do segmento C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> envolveu 15 etapas, com um rendimento global de 55% a partir de (**36**). O estágio final para a síntese total da calistatina A iniciou a partir do acoplamento de Wittig

entre os segmentos C1-C12 (**41**) e C13-C22 (**35**). Os dois segmentos foram lentamente condensados sob tratamento com  $\text{LiCH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$  em tolueno para fornecer um único diastereoisômero, tendo a geometria desejada *E* entre C12-C13. Oxidação com PCC com concomitante hidrólise da porção acetal construiu ao mesmo tempo as funções  $\delta$ -lactona e a carbonila em C17. Finalmente, desproteção do grupo TBS com HF.piridina finalizou a síntese da calistatina A. A síntese descrita por Kobayashi e colaboradores envolveu 18 etapas (rota sintética mais longa), com um rendimento global de 23% a partir de (**22**).

### Esquema 4



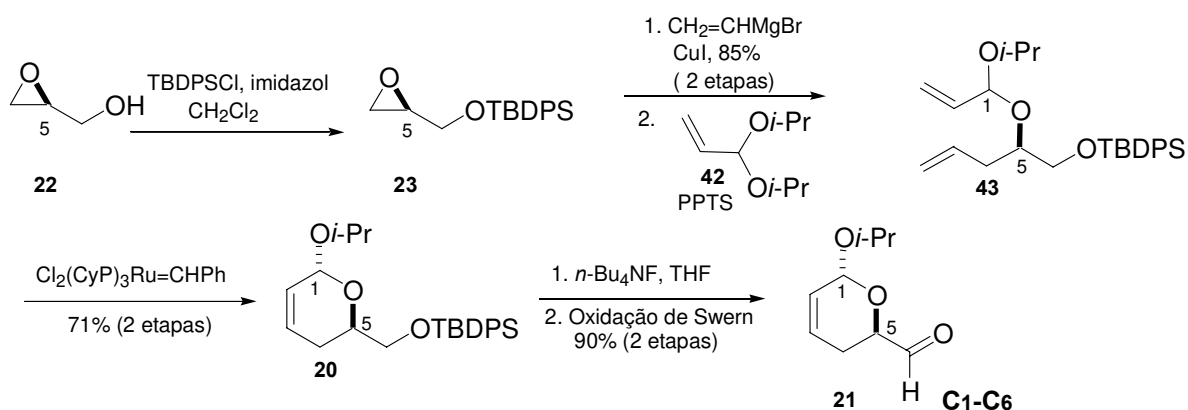
### 1.6.2. Síntese descrita por Crimmins e colaboradores<sup>17</sup>

Crimmins e King descreveram, também em 1998, a segunda síntese da calistatina A (Esquema 5). A síntese iniciou com a preparação do segmento C1-C6. Proteção do (*S*)-glicidol (**22**) com TBDPSCI, seguido por abertura de epóxido com brometo de vinil magnésio e posterior reação com éter bis-isopropil propenil (**42**) na presença de PPTS forneceu o acetal (**43**), que foi

<sup>17</sup> Crimmins, M. T.; King, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9085.

tratado com o catalizador de Grubbs, promovendo a ciclização por metátese de olefinas<sup>18</sup> e conduzindo à formação do anel de hidropirano (**20**). Remoção do grupo protetor TBDPS com *n*-Bu<sub>4</sub>NF e posterior oxidação de Swern conduziu ao aldeído (**21**) (Esquema 5). A síntese do segmento C1-C6 envolveu 6 etapas, com um rendimento global de 54% a partir de (**22**).

### Esquema 5



Em seguida, a síntese do segmento C<sub>13</sub>-C<sub>22</sub> foi realizada com a aplicação de reação aldólica assimétrica utilizando enolatos de aciloxazolidinotona (Esquema 6).<sup>19</sup> Assim, tratamento da *N*-propionil-oxazolidinotona **44** com tetracloreto de titânio (TiCl<sub>4</sub>) e (-)-esparteina seguido por adição do (*S*)-2-metilbutanal (**28**) resultou na formação do aduto aldol *syn* (**45**) (> 98% ed).

Na preparação para a segunda reação aldólica assimétrica responsável pela construção dos centros em C<sub>16</sub>-C<sub>17</sub>, o álcool secundário foi protegido com TBS, o auxiliar quiral foi removido por redução com borohidreto de lítio e em seguida o álcool foi oxidado para o aldeído (**31**). Execução da segunda reação aldólica assimétrica, sob condição idêntica à descrita anteriormente, forneceu o aduto todo *syn* (98:2 diastereosseletividade). Neste momento, a proteção da hidroxila em C<sub>17</sub> foi necessária para permitir posteriormente sua oxidação seletiva a carbonila. O éter TMS foi obtido por tratamento do álcool com

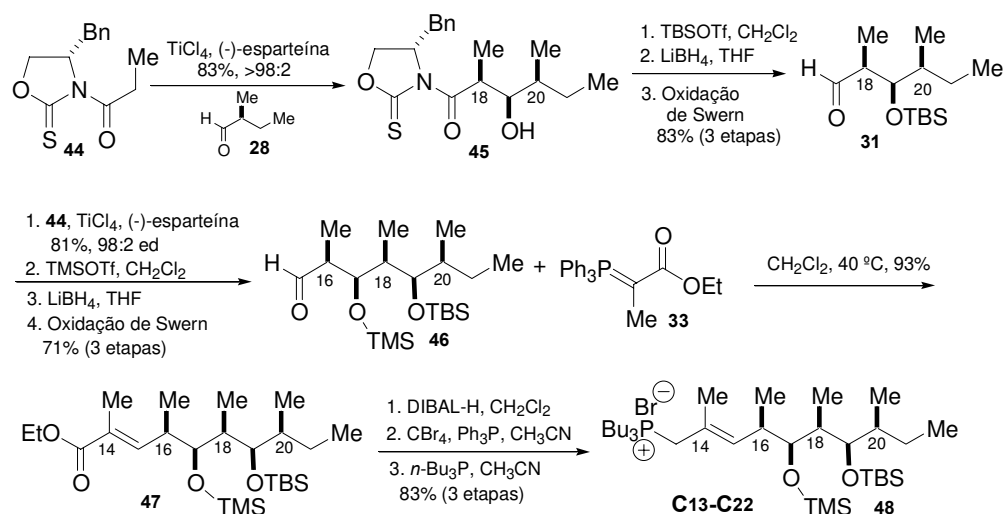
<sup>18</sup> Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 446.

<sup>19</sup> Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7883.

TMSOTf e 2,6-lutidina (vale a pena salientar que Kobayashi e colaboradores tentaram sem sucesso proteger esta hidroxila com TES, THP e PMB). Remoção redutiva do auxiliar foi novamente bem empregada e o álcool resultante foi oxidado sob condições de oxidação de Swern para conduzir ao aldeído (46).

Instalação da olefina-*E* em C<sub>14</sub>-C<sub>15</sub> para produzir o éster (47) foi realizado com alta seletividade (> 97:3) pela condensação do aldeído (46) com carboetoxietilidenotrifetilfosforana (31) após refluxo em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O éster (43) foi convertido no sal de fosfônio (48) após redução na presença de DIBAL-H, seguido por conversão ao brometo alílico e subsequente deslocamento do brometo com tri-*n*-butilfosfina (Esquema 6). A síntese do segmento C<sub>13</sub>-C<sub>22</sub> envolveu 12 etapas, com um rendimento global de 30% a partir de (44).

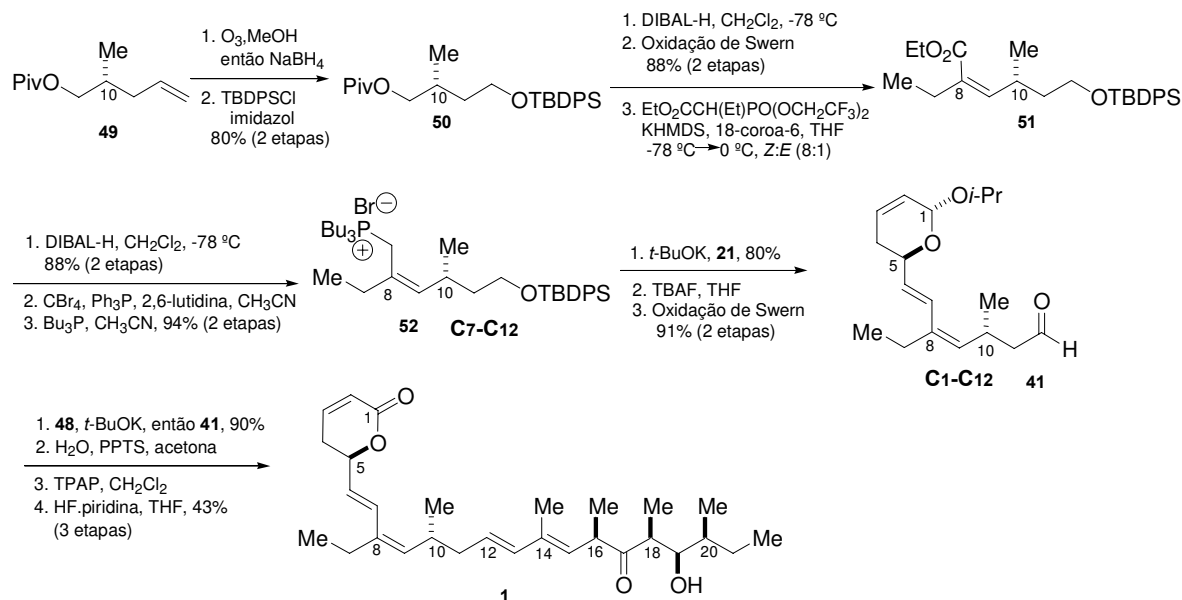
### Esquema 6



O sal de fosfônio correspondente ao segmento C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> requerido para a reação de olefinação com o aldeído (21) foi preparado como mostra o Esquema 7. Clivagem oxidativa da olefina (49) (preparado em 3 etapas e 54% a partir da *N*-propioniloxazolidinona) seguido por redução *in situ* do aldeído e subsequente proteção do álcool primário forneceu o pivalato (50). Redução do éster pivalato com DIBAL-H seguido de oxidação de Swern do álcool

primário forneceu o aldeído. A olefina-*Z* em C8-C9 foi instalada utilizando protocolo de Still para construção de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados com geometria *Z* (Esquema 7).

### Esquema 7



Portanto, tratamento do aldeído com o correspondente ânion fosfonato forneceu seletivamente o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado-*Z* (**51**) (8:1 *Z/E*), que foi imediatamente reduzido na presença de DIBAL-H. O sal de tri-*n*-butilfosfônio (**52**) foi obtido a partir da conversão do álcool alílico para o brometo alílico e subsequente deslocamento do brometo com tri-*n*-butilfosfina. A síntese do segmento C7-C12 envolveu 8 etapas, com um rendimento global de 58% a partir de (**49**). A olefinação *E* seletiva entre aldeído (**21**) com a fosforana derivada do sal de fosfônio (**52**) foi testada com várias misturas de bases e solventes. Os rendimentos foram uniformemente baixos ( $\leq 30\%$ ) quando o sal de fosfônio foi tratado com base para formar o ilídeo seguido da adição do aldeído. Entretanto, quando a base foi adicionada lentamente a uma mistura do aldeído e o sal de fosfônio, os rendimentos foram melhorados substancialmente. A melhor condição (*t*-BuOK, tolueno, 0 °C) promoveu a

formação exclusiva da olefina *E*. O dieno foi rapidamente convertido para o aldeído (**41**) por desproteção do grupo TBDPS em C<sub>12</sub>, seguido por oxidação de Swern. A síntese do segmento C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> envolveu 11 etapas, com um rendimento global de 42% a partir de (**44**).

O acoplamento entre os segmentos C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> e C<sub>13</sub>-C<sub>22</sub> foi realizado pela execução de outra reação de olefinação *E*-seletiva. A adição de *t*-BuOK à solução do aldeído (**41**) e do sal de fosfônio (**48**) em tolueno a 0 °C resultou na formação exclusiva da olefina-*E*. A síntese da calistatina A foi completada pela hidrólise do acetal em C<sub>1</sub> e do éter trimetilsilil em C<sub>17</sub> seguido de oxidação com TPAP do diol para a correspondente ceto-lactona e finalmente a hidrólise do grupo éter TBS em C<sub>19</sub> utilizando HF.piridina. A síntese descrita por Crimmins e colaboradores envolveu 16 etapas (rota sintética mais longa), com um rendimento global de 12% a partir de (**44**).

### 1.6.3. Síntese descrita por Amos Smith III e colaboradores<sup>20</sup>

A síntese da calistatina A realizada por Amos Smith e colaboradores foi descrita em 2001. A sulfona (**56**) foi preparada a partir do acetal (**53**) (preparado em 4 etapas e 41% a partir do cloreto da (2*R*)-bornano-10,2-sultama), que por sua vez foi preparado por reação de hetero Diels-Alder (HDA) assimétrica descrita inicialmente por Bauer e col. (Esquema 8).<sup>21</sup> O acetal (**53**) foi reduzido para o álcool (**54**) após tratamento com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH<sub>4</sub>) em THF. O grupo fenil triazol (**55**) foi instalado eficientemente seguindo protocolo de Mitsunobu.<sup>22</sup> Oxidação do sulfeto para sulfona com peróxido de hidrogênio/molibdato de amônio completou a síntese do segmento C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (**56**). A estrutura de (**56**) foi confirmada por análise de cristalografia de raios-X. A síntese do segmento C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> envolveu 3 etapas, com um rendimento global de 61% a partir de (**53**).

<sup>20</sup> Smith, A. B. III; Brandt, B. M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1685.

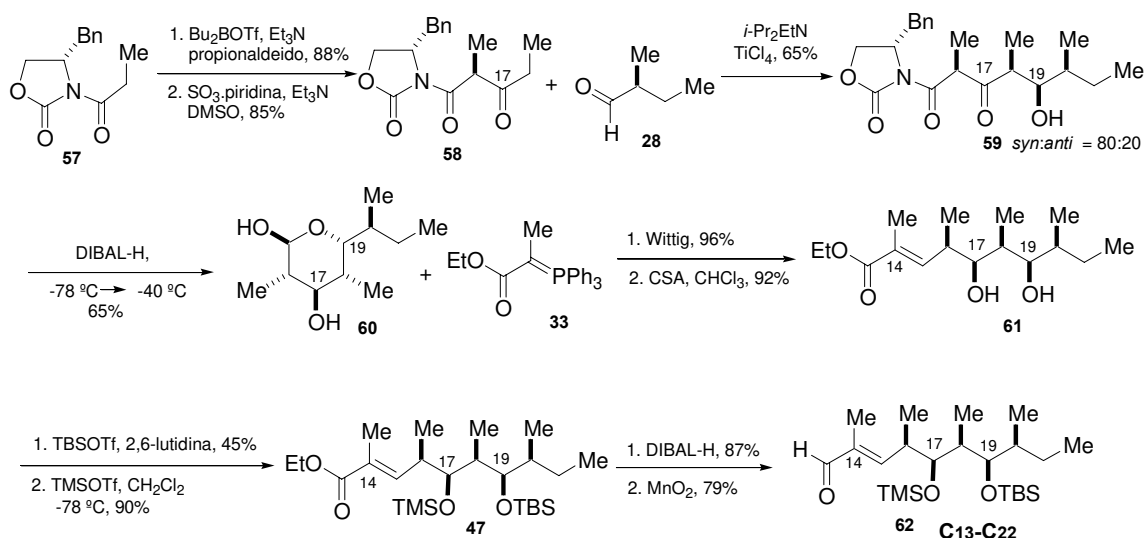
<sup>21</sup> Bauer, T.; Chapuis, C.; Jezewski, A.; Kozak, J.; Jurczak, J. *Tetrahedron:Asymmetry* **1996**, 7, 1391.

<sup>22</sup> Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.



produto bis-sililado. A próxima etapa envolveu a proteção do grupo hidroxila em C17 com triflato de trimetilsilila (TMSOTf) e 2,6-lutidina para fornecer o éster etílico (**47**). Redução com DIBAL-H e oxidação com MnO<sub>2</sub> forneceu o enal (**62**) (Esquema 9). A síntese do segmento C13-C22 envolveu 10 etapas, com um rendimento global de 8% a partir de (**57**).

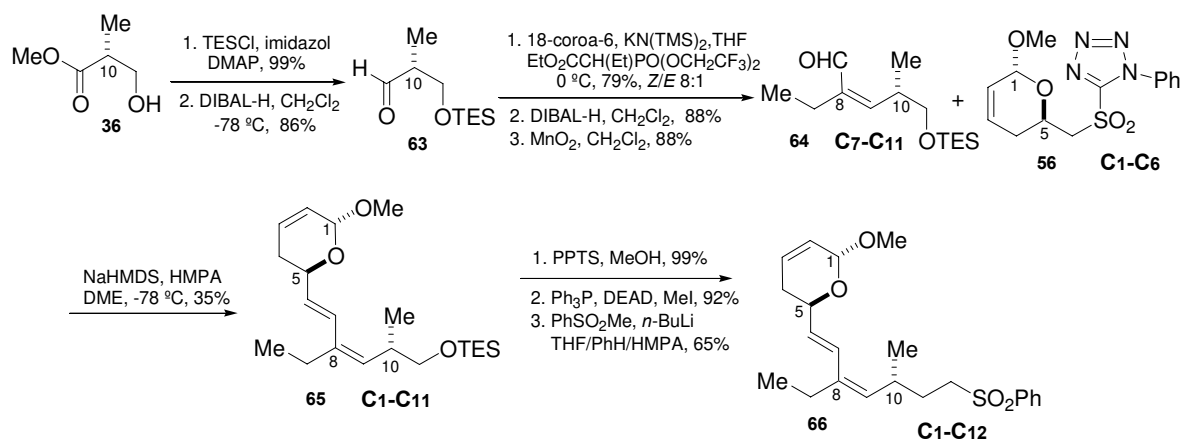
### Esquema 9



A síntese do sulfonato (**66**), correspondente ao segmento C1-C12 iniciou com a proteção do éster (**36**) (disponível comercialmente) com cloreto de trietilsilila (TESCl), imidazol, seguido de redução com DIBAL-H à -78 °C para conduzir ao aldeído (**63**) (Esquema 10). Acoplamento de Wittig entre o ânion do éster fosfonato [EtO<sub>2</sub>CCH(Et)PO(OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e o aldeído (**63**) utilizando protocolo de Still-Gennari forneceu o éster α,β-insaturado com seletividade de 8:1 favorecendo o isômero Z. As próximas etapas envolveram a redução do éster com DIBAL-H e oxidação com MnO<sub>2</sub> levando ao aldeído (**64**) em bons rendimentos. A síntese do segmento C7-C11 envolveu 5 etapas, com um rendimento global de 52% a partir de (**36**). A próxima etapa envolveu o acoplamento entre os segmentos C1-C6 e C7-C11. O dieno (**65**) foi obtido a

partir do tratamento da solução do aldeído (**64**) em DME e a sulfona (**56**) com NaHMDS na presença de HMPA. Apesar do melhor rendimento obtido ter sido de apenas 35%, a olefina (**65**) foi o único isômero observado. O baixo rendimento pode ser explicado pelo fato da fácil eliminação- $\beta$  da sulfona (**56**) levando a decomposição. A utilização de DME como solvente com um equivalente de HMPA provou ser essencial para minimizar o processo de competição. Remoção do grupo TBS com o sistema PPTS/metanol seguido do tratamento do álcool com  $\text{PPh}_3$ , DEAD e  $\text{CH}_3\text{I}$ , forneceu o correspondente iodeto, que foi convertido no sulfonato (**66**) via troca do iodo com o ânion derivado do fenil metil sulfonato. A síntese do segmento C1-C11 envolveu 9 etapas, com um rendimento global de 11% a partir de (**36**).

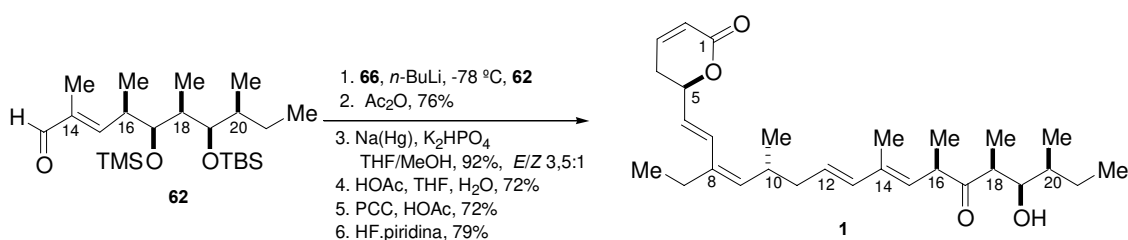
### Esquema 10



Para finalizar a síntese da calistatina A (Esquema 11), a adição do ânion de lítio derivado do sulfonato (**66**) ao aldeído (**62**), seguido da adição de anidrido acético, forneceu uma mistura de acetatos em C13. Tratamento destes acetatos intermediários com amalgama de sódio, forneceu uma mistura de olefinas na proporção 3,5:1 favorecendo o isômero *E*. Tratamento da mistura com ácido acético em THF efetivou a hidrólise do éter trimetilsilil em C17 e do metil acetal em C1 para fornecer o correspondente lactol. Embora os isômeros possam ser separados nesta etapa, os autores descreveram que melhores

resultados foram obtidos quando a separação foi realizada na etapa subsequente. Para chegar a cetolactona, vários agentes oxidantes foram testados. Finalmente os autores descreveram que a melhor condição foi a utilização de PCC ativado com ácido acético. A calistatina A foi obtida a partir do tratamento da cetolactona com HF.piridina para remoção do grupo TBS em C<sub>19</sub> (Esquema 11). A síntese descrita por Amos Smith III e colaboradores envolveu 16 etapas, com um rendimento global de 2,3% a partir de (**57**).

**Esquema 11**



#### 1.6.4. Síntese descrita por Kalesse e colaboradores<sup>23</sup>

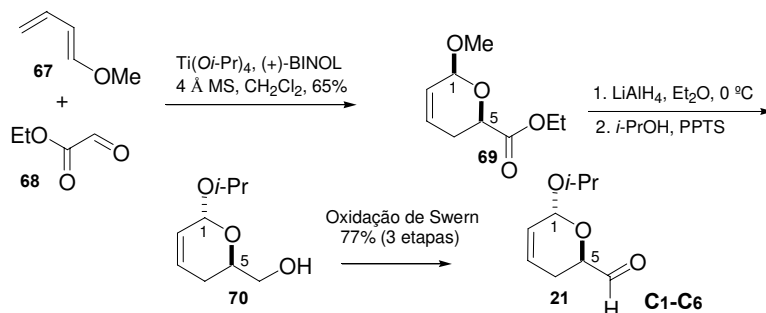
A síntese do acetal (**21**) inicia com uma reação de hetero Diels-Alder (HDA) catalítica assimétrica (Esquema 12).<sup>24</sup> A uma solução de Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub> e (+)-BINOL em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado o glioxilato de etila (**68**), seguido de 1-metoxi-1,3-butadieno (**67**) para fornecer o aduto de HDA (**69**). Tratamento do acetal (**69**) com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH<sub>4</sub>) e posterior tratamento com *i*-PrOH e quantidade catalítica de PPTS, seguido de tratamento oxidativo nas condições de Swern forneceu o aldeído (**21**)

<sup>23</sup> a) Kalesse, M.; Christmann, M. *Synthesis* **2002**, 981. b) Kalesse, M.; Quitschalle, M.; Khandavalli, C. P.; Saeed, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3107. c) Kalesse, M.; Chary, K. P.; Quitschalle, M.; Burzlaff, A.; Kasper, C. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1129. d) Christmann, M.; Kalesse, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7201. e) Claus, E.; Kalesse, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4157.

<sup>24</sup> Quitschalle, M.; Chistmann, M.; Bhatt, U.; Kalesse, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1263.

(Esquema 12). A síntese do segmento C1-C6 envolveu 4 etapas, com um rendimento global de 50% a partir de (67).

### Esquema 12



A síntese do fragmento C7-C18 (76) iniciou com o aldeído (71) (preparado em 54% a partir do (*S*)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila) (Esquema 13). Adição de EtMgBr, seguido de proteção com TBS e desproteção seletiva da hidroxila primária com CSA em acetona/água forneceu o álcool (72). Oxidação com a periodinana de Dess-Martin e subsequente reação de Corey-Fuchs<sup>25</sup> no qual o ânion foi alquilado com MeI estabeleceu o composto acetilênico. Tratamento com reagente de Schwartz<sup>26</sup> e adição de I<sub>2</sub>, gerou uma mistura de regioisômeros na proporção 3:1, em que o isômero principal (73) foi facilmente separado por cromatografia “flash”. Acoplamento de Heck entre o iodeto vinílico (73) e o álcool (74) (preparado em 2 etapas e 90% a partir da *N*-propioniloxazolidinona)<sup>27</sup> conduziu a formação do álcool (75). Oxidação de Dess-Martin seguido por reação de Still-Gennari forneceu o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado com geometria *Z* (8:1). Redução com DIBAL-H e subsequente transformação no brometo sob condição de Appel, mesmas condições já descritas por Crimmins,<sup>17</sup> seguido por tratamento com tri-*n*-butilfosfina conduziu ao sal de fosfônio (76). A síntese do segmento

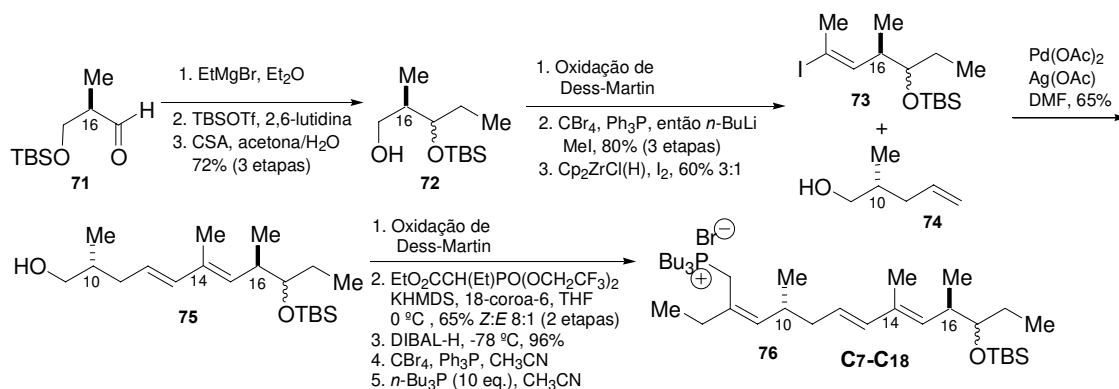
<sup>25</sup> Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769.

<sup>26</sup> Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 333.

<sup>27</sup> a) Overman, L. E.; Robinson, L. A.; Zablocki, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 368.  
b) Schinzer, D.; Bauer, A.; Schieber, J. *Synlett* **1998**, 861.

C7-C18, até o álcool alílico anterior ao sal de fosfônio (76), envolveu 11 etapas, com um rendimento global de 14% a partir de (71) (Esquema 13).\*

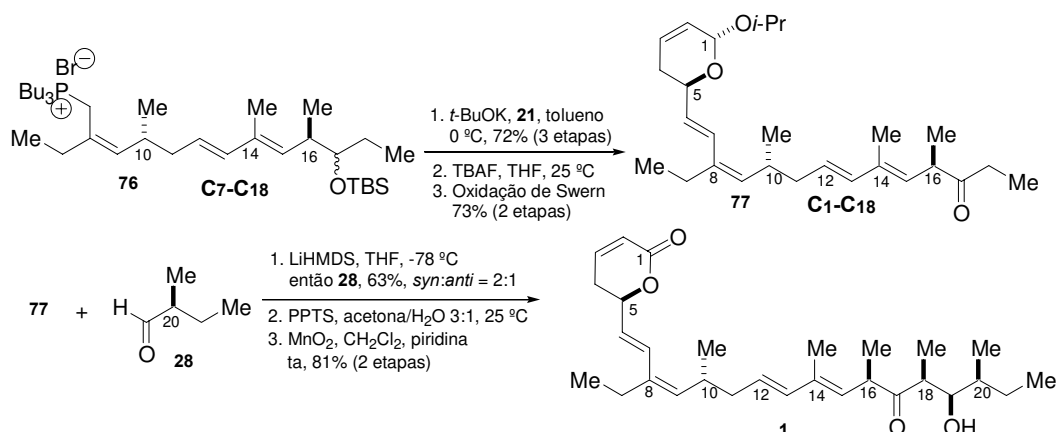
### Esquema 13



Reação de Wittig entre o sal de fosfônio (76) e o aldeído (21) utilizando *t*-BuOK em tolueno promoveu a formação de um precursor avançado, que apresenta a cadeia carbônica necessária para a reação aldólica com o aldeído (28). Desproteção da hidroxila secundária foi realizada por tratamento com TBAF em THF. Na sequência, oxidação de Swern promoveu a formação da etilcetona (77). A síntese do segmento C1-C18 envolveu 16 etapas, com um rendimento global de 7,5% a partir de (71). Tratamento de (77) com LiHMDS, seguido da adição do aldeído (28) levou a formação do aduto aldol como uma mistura 2:1, favorecendo o isômero *syn*. Clivagem do acetal em C1 catalizada por ácido e subsequente oxidação com MnO<sub>2</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e piridina forneceu a calistatina A (Esquema 14). A síntese descrita por Kalesse e colaboradores envolveu 19 etapas, com um rendimento global de 4% a partir de (71).

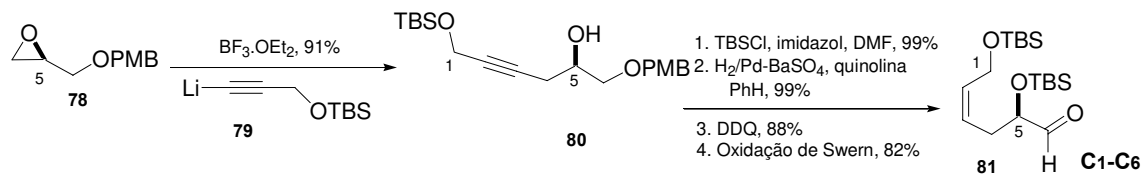
\* Os rendimentos correspondentes às duas últimas etapas serem computados no próximo esquema.

## Esquema 14

1.6.5– Síntese descrita por Marshall e colaboradores<sup>28</sup>

Marshall utilizou o acetileto de lítio (**79**) como nucleófilo para a abertura do glicidol protegido (**78**) (preparado a partir do (*S*)-glicidol), conduzindo ao álcool secundário (**80**) em 91% de rendimento (Esquema 15). Proteção de (**80**) com TBSCl seguido por hidrogenação catalítica forneceu a correspondente olefina *Z*. Desproteção e oxidação de Swern forneceu o aldeído (**81**) (Esquema 15). A síntese do segmento C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> envolveu 5 etapas, com um rendimento global de 64% a partir de (**78**).

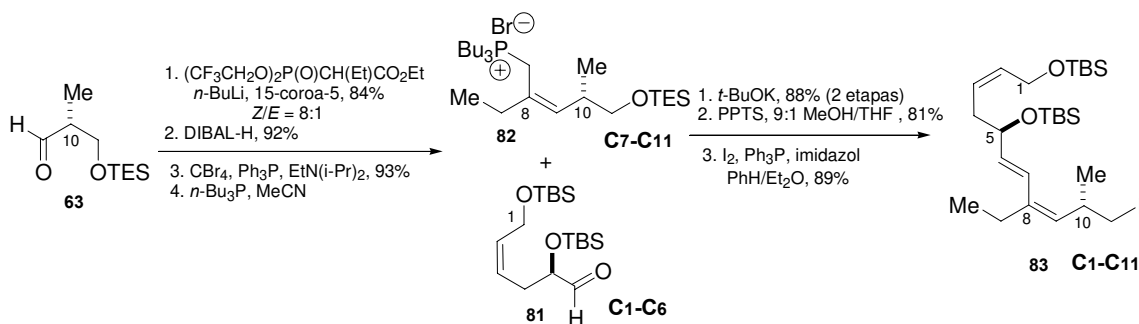
## Esquema 15



<sup>28</sup> a) Marshall, J. A.; Fitzgerald, R. N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4477. b) Marshall, J. A.; Schaaf, G. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7825. c) Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2751.

O sal de fósforo (**82**) (Esquema 16) foi preparado a partir da reação de Horner-Emmons utilizando-se o protocolo de Still entre o éster fosfonato  $[(CF_3CH_2O)_2P(O)CH(Et)CO_2Et]$  e o aldeído (**63**) (preparado a partir do ácido isobutírico)\* conduzindo ao éster conjugado com configuração *Z* (seletividade de 8:1). Após redução do éster com DIBAL-H e tratamento do álcool resultante com  $CBBr_4/PPh_3$  seguido de *n*-Bu<sub>3</sub>P em CH<sub>3</sub>CN, o sal de fósforo (**82**) foi obtido. A síntese do segmento C7-C11 envolveu 4 etapas, com um rendimento global de 72% a partir de (**63**). Adição de *t*-BuOK ao sal de fósforo (**82**), seguido de adição do aldeído (**81**) conduziu ao dieno desejado. Remoção seletiva do protetor TES e reação com I<sub>2</sub> e Ph<sub>3</sub>P levou ao iodeto (**83**) em bons rendimentos (Esquema 16). A síntese do segmento C1-C11 envolveu 8 etapas, com um rendimento global de 45% a partir de (**78**).

### Esquema 16



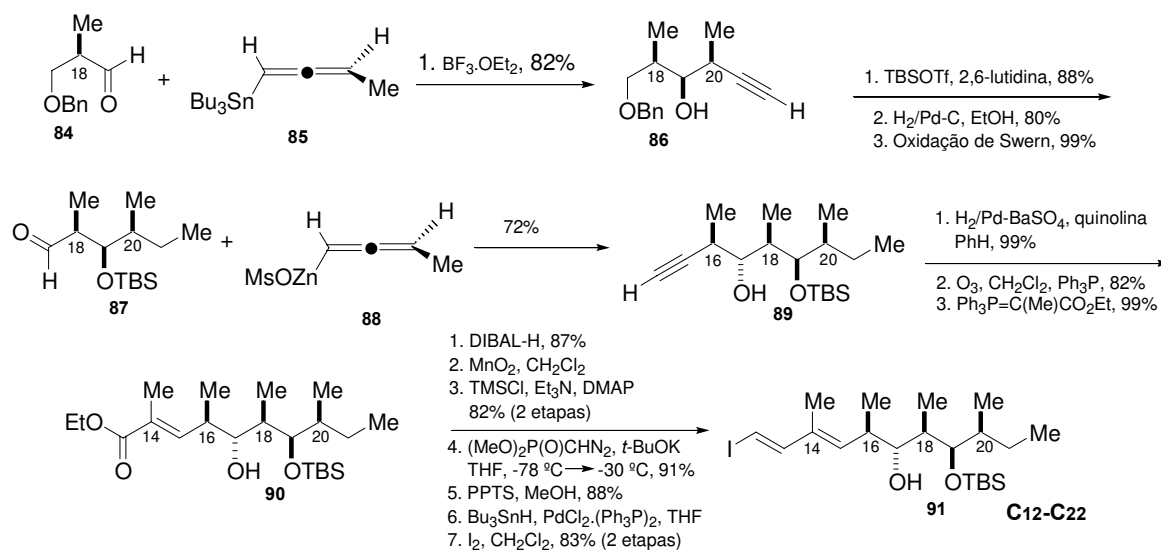
Marshall utilizou metodologia desenvolvida em seu laboratório para a construção do segmento C13-C22 da calistatina A (Esquema 17). A adição da (*M*)-alenilestanana (**85**) ao aldeído (**84**) (preparado a partir do ácido isobutírico)\* promovido por  $BF_3 \cdot OEt_2$  forneceu o alcino (**86**). Proteção do alcino (**86**) como éter de silício (TBS), hidrogenólise do éter benzílico com concomitante redução da tripla ligação terminal seguido por oxidação de Swern do álcool conduziu a formação do aldeído (**87**). Ao aldeído (**87**) foi adicionado o reagente de (*M*)-alenilzinco (**88**), preparado *in situ* a partir do mesilato do (*S*)-3-butin-2-ol e  $Et_2Zn$  na presença de 5 mol% de

\* Os autores não especificaram o n° de etapas.

$\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{PPh}_3$ . O aduto esperado *anti* (**89**) foi desse modo preparado como um único diastereoisômero. Hidrogenação parcial do alcino (**89**) com Pd em  $\text{BaSO}_4$  e quinolina seguido de ozonólise da olefina resultante forneceu o aldeído. Tentativas de obtenção do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**90**) através da reação do aldeído intermediário com a hidroxila protegida em C17 foram infrutíferas mesmo quando da utilização de condições drásticas quando a hidroxila foi protegida com PMB e não reagiu quando o grupo protetor utilizado foi TMS. Neste caso, quando da utilização do aldeído intermediário com a hidroxila livre, o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**90**) foi formado em 99% de rendimento.

Redução do éster (**90**) e oxidação do álcool alílico resultante com  $\text{MnO}_2$  forneceu o aldeído intermediário. Tentativas do uso de protocolo de Takai para gerar o iodeto vinílico a partir do aldeído com a hidroxila livre falharam. O alcino foi preparado por tratamento do aldeído com  $\text{TMSCl}$  seguido por tratamento com reagente de Gilbert-Seyferth (diazofosfonato)<sup>29</sup> em excelente rendimento. O iodeto (**91**) foi preparado por uma eficiente hidroestananação seguida por iodação (Esquema 17). A síntese do segmento C12-C22 envolveu 15 etapas, com um rendimento global de 16% a partir de (**84**).

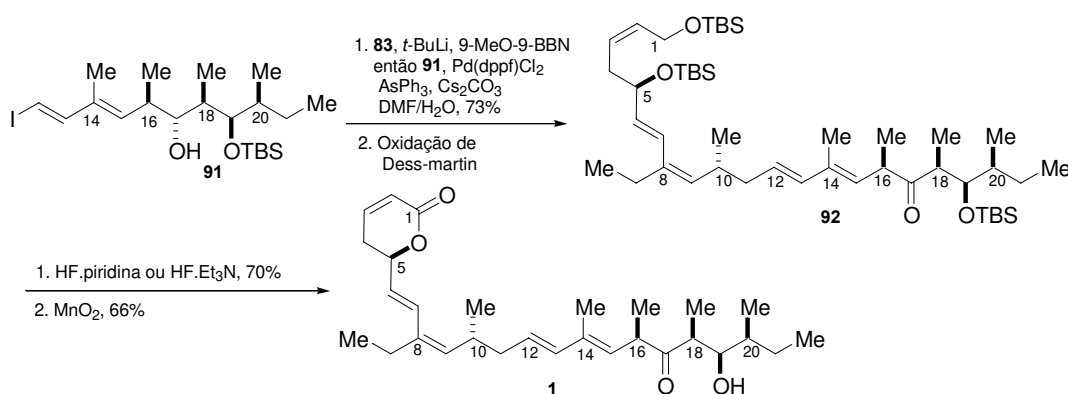
### Esquema 17



<sup>29</sup> Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997.

Para finalizar a síntese da calistatina A, condensação entre o iodeto homoalílico (**83**) com o iodeto vinílico (**91**) utilizando versão modificada do acoplamento de Johnson<sup>30</sup> para a reação de Suzuki conduziu a formação do dieno (**92**) (Esquema 18). Em seguida, oxidação da hidroxila em C<sub>17</sub> com a periodinana de Dess-Martin, seguida por tratamento ácido e posterior oxidação com MnO<sub>2</sub> conduziu a formação da calistatina A (Esquema 18). A síntese descrita por Marshall e colaboradores envolveu 19 etapas, com um rendimento global de 4% a partir de (**84**).

### Esquema 18

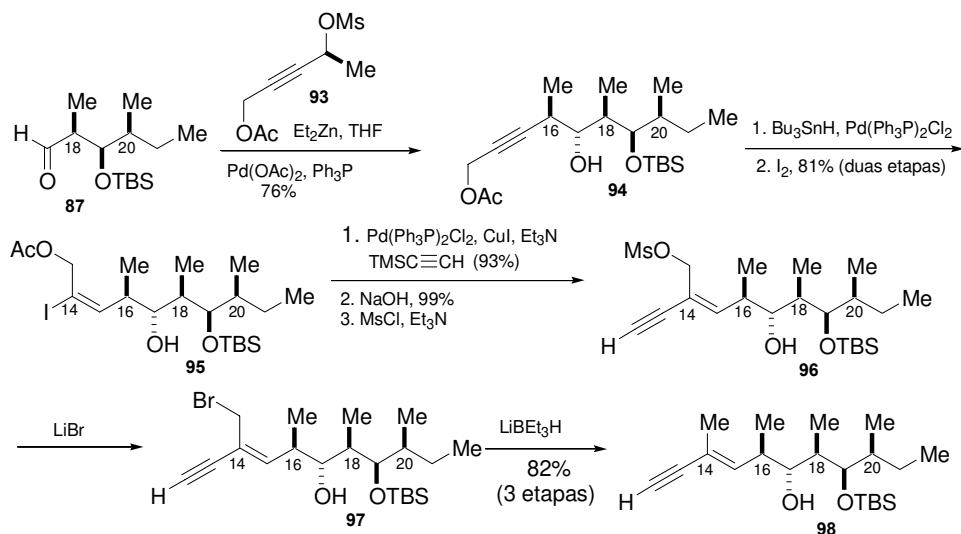


Em 2002 Marshall descreve a síntese da segunda geração da subunidade correspondente ao polipropionato (Esquema 19).<sup>31</sup> A síntese é descrita a partir do intermediário (**87**). Adição do reagente de alenilzinco derivado do mesilato (**93**) produziu o aduto (**94**). A próxima etapa envolveu a hidroestananção catalisada por paládio do acetato propargílico seguido por obtenção do iodeto vinílico (**95**) através da troca do estanho pelo iodo. Acoplamento com TMSC≡CH na presença de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, hidrólise do acetato e mesilação conduziu a (**96**). Reação de (**96**) com LiBr conduziu ao brometo (**97**), que após redução com LiBEt<sub>3</sub>H levou ao alcino (**98**) (Esquema 19).

<sup>30</sup> Johnson, C. R.; Braun, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11014.

<sup>31</sup> Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3931.

## Esquema 19

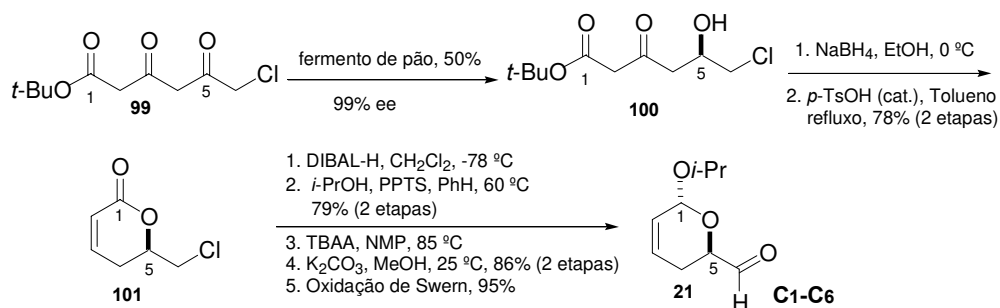
1.6.6. Síntese descrita por Enders e colaboradores<sup>32</sup>

Para a síntese do aldeído (**21**), os autores utilizaram redução enantiosseletiva do 3,5-dioxocarbonilato (**99**) biocatalisada por *Saccharomyces cerevisiae* (fermento de pão) (Esquema 20).<sup>33</sup> Portanto, redução do *t*-butil 6-cloro-3,5-dioxohexanoato (**99**) procedeu com total regiocontrole e com alta enantiosseletividade, fornecendo o hidroxicetoéster (**100**), que foi facilmente convertido na  $\delta$ -lactona (**101**) (94% ee por HPLC). Redução com DIBAL-H e subsequente acetalização conduziu a formação do acetal, que sob reação de substituição com acetato de tetra-*n*-butilamônio (TBAA) seguido por hidrólise do éster forneceu o álcool primário. O intermediário sintético chave (**21**) foi obtido após oxidação deste álcool nas condições de Swern (Esquema 20). A síntese do segmento C1-C6 envolveu 8 etapas, com um rendimento global de 25% a partir de (**99**).

<sup>32</sup> Vicario, J. L.; Job, A.; Wolberg, M.; Müller, M. Enders, D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1023.

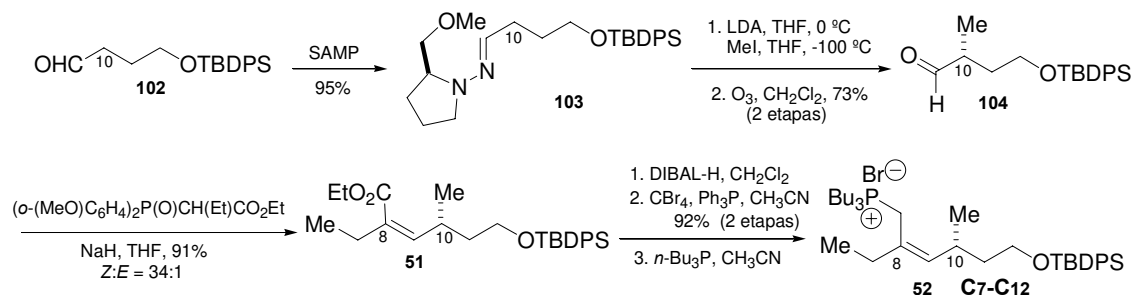
<sup>33</sup> Job, A.; Wolberg, M.; Müller, M. Enders, D. *Synlett* **2001**, 1796.

## Esquema 20



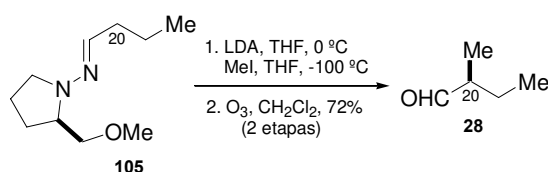
A próxima etapa envolveu a síntese do intermediário (**52**), que iniciou com a  $\alpha$ -alquilação assimétrica do aldeído (**102**) (preparado em 2 etapas e 72% a partir do 1,4-butanodiol) via a correspondente SAMP hidrazona (**103**) (Esquema 21). Litação de (**103**) com LDA em THF a 0 °C seguido por alquilação com iodometano a -100 °C forneceu a hidrazona  $\alpha$ -alquilada em >95% de excesso diastereoisomérico como indicou análise de RMN de <sup>13</sup>C da mistura do bruto reacional. Ozonólise da hidrazona alquilada forneceu o aldeído (**104**). Para a instalação seletiva da dupla ligação *Z*, o procedimento de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) foi aplicado usando diferentes reagentes fosfonatos modificados. Acoplamento utilizando protocolo de Ando e subsequente redução do éster com DIBAL-H seguido por bromação com CBr<sub>4</sub>/PPh<sub>3</sub> em acetronitrila, forneceu o brometo alílico. O excesso enantiomérico para o composto final foi checado para o álcool alílico (após redução de (**51**) com DIBAL-H) e foi determinado como sendo >98% por análise de cromatografia gasosa. Para finalizar, o brometo alílico foi convertido no sal de trifenilfosfônio (**52**) (Esquema 21). A síntese do segmento C7-C12 envolveu 7 etapas, com um rendimento global de 58% a partir de (**102**).

## Esquema 21



A síntese assimétrica do aldeído (**28**) foi realizada por alquilação do *n*-butanal-RAMP<sup>15</sup> hidrazona (**105**) (preparado em 5 etapas e 56% a partir da (*S*)-prolina) com iodometano e após remoção do auxiliar quiral sob condições de ozonólise (Esquema 22).

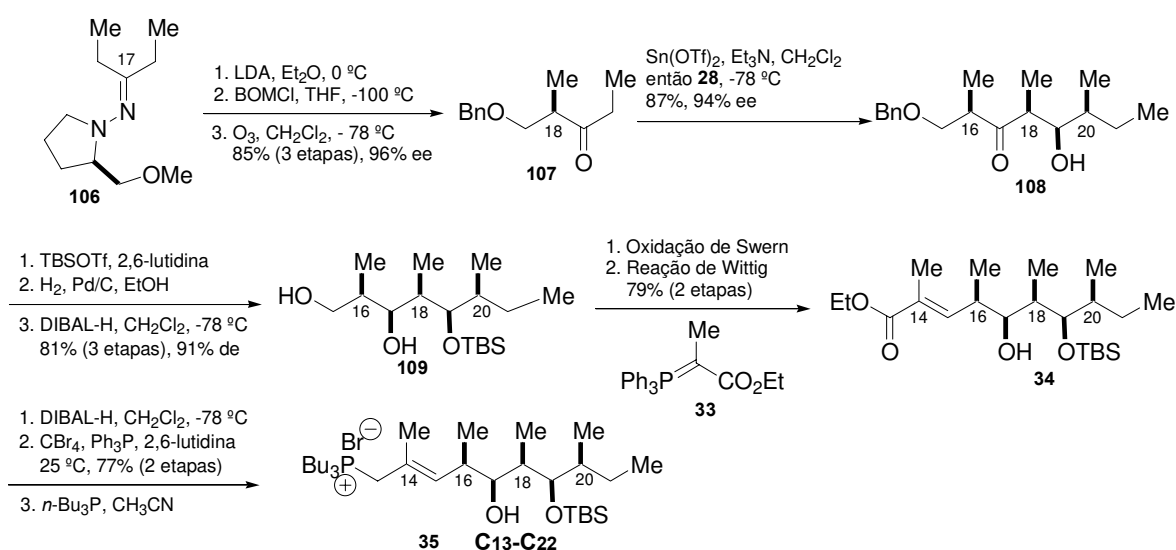
## Esquema 22



O intermediário (**109**) (Esquema 23) foi preparado via alquilação assimétrica análoga da 3-pentanona via (*R*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina (RAMP) hidrazona (**106**) (preparada em 5 etapas e 49% a partir da (*S*)-prolina) com cloreto de benziloximetil (BOMCl), fornecendo a cetona (**107**) em 96% ee determinado por análise de cromatografia gasosa, após remoção do auxiliar quiral sob condições de ozonólise. Subseqüente reação aldólica mediada por Sn(II) entre a etilcetona (**107**) e o aldeído (**28**) forneceu a hidroxiketona (**108**). As próximas etapas envolveram a proteção da hidroxila livre como éter TBS, remoção do grupo benzil por hidrogenólise e redução diastereosseletiva com DIBAL-H para conduzir β-hidroxiketona (**109**). Oxidação de Swern seguida por reação de Wittig com  $\text{PPh}_3=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$  forneceu o éster α,β-insaturado (**34**) com total seletividade favorecendo o

isômero *E*. Subseqüente redução com DIBAL-H, formação do brometo alílico com  $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$  na presença de 2,6-lutidina e reação deste com *n*- $\text{Bu}_3\text{P}$  em  $\text{CH}_3\text{CN}$  forneceu o intermediário (**35**). A utilização de 2,6-lutidina foi necessária para evitar a desproteção do éter TBS (Esquema 23). A síntese do segmento C13-C22 envolveu 12 etapas, com um rendimento global de 36% a partir de (**106**).

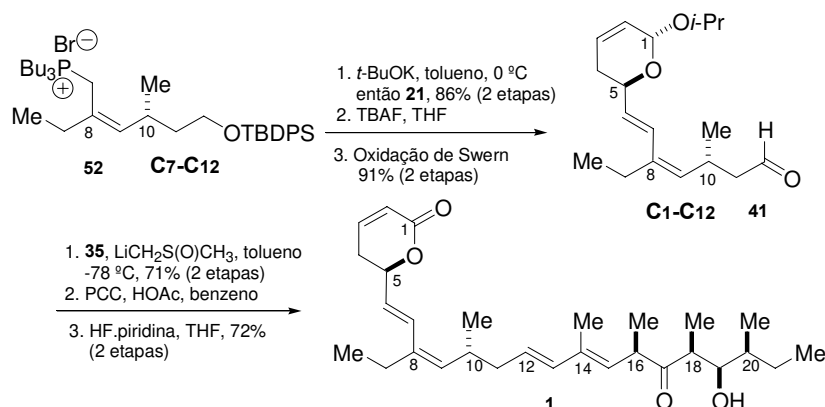
### Esquema 23



Para finalizar, reação de Wittig entre o aldeído (**21**) e o sal de fosfônio (**52**) na presença de *t*-BuOK, forneceu o dieno conjugado como único diastereoisômero (Esquema 24). Em seguida, desproteção do álcool com TBAF em THF, seguido por oxidação de Swern forneceu o aldeído (**41**). A síntese do segmento C1-C12 envolveu 11 etapas, com um rendimento global de 19% a partir de (**99**). O aldeído (**41**) foi acoplado com o sal de fosfônio (**35**) usando novamente reação de Wittig. Contudo, o uso de *t*-BuOK não permitiu a formação do produto de olefinação e outras bases foram testadas. Neste contexto, o uso de  $\text{LiCH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$  apresentou os melhores resultados em termos de rendimento e diastereosseletividade, tendo sido observada a formação exclusiva do isômero *E*. Em seguida, tratamento com PCC/HOAc promoveu a oxidação da hidroxila livre com concomitante hidrólise/oxidação

do grupo acetal. A síntese assimétrica da (-)-calistatina A foi completada com a desproteção do éter TBS com HF.piridina em THF (Esquema 24). A síntese descrita por Enders e colaboradores envolveu 15 etapas, com um rendimento global de 18% a partir de (**106**).

**Esquema 24**



### 1.6.7. Síntese descrita por Lautens e colaboradores<sup>34</sup>

A síntese do segmento C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> iniciou com a preparação da lactona correspondente ao segmento C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Sua estratégia foi utilizar uma rota rápida na preparação da lactona (**21**),<sup>35</sup> similar a descrita anteriormente por Marshall. O centro estereogênico em C<sub>5</sub> foi derivado do (*S*)-glicidol, que foi utilizado na forma do silil éter (**23**) (Esquema 25). O éter tetrahidropiranil do álcool propargílico (**110**) foi tratado com *n*-BuLi seguido por tratamento com  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ , gerando o nucleófilo de boro,<sup>36</sup> que foi utilizado na abertura do epóxido (**23**). Hidrólise seletiva de (**111**), seguida por hidrogenação catalítica forneceu essencialmente o diol (**112**). Oxidação seletiva da hidroxila alílica no diol (**112**) para formação do lactol foi mais difícil do que o inicialmente esperado. Sob condições otimizadas, oxidação do lactol procedeu na presença

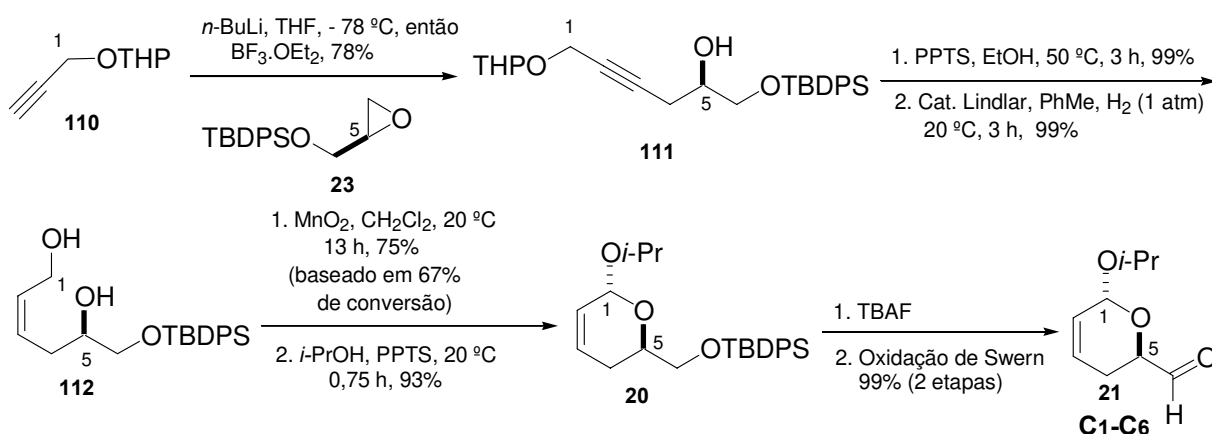
<sup>34</sup> Lautens, M.; Stammers, T. A. *Synthesis* **2002**, 1993.

<sup>35</sup> Oizumi, M.; Takahashi, M.; Ogasawa, K. *Synlett* **1997**, 1111.

<sup>36</sup> a) Yamaguchi, M.; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 391. b) Molander, G. A.; Brown, H. C. *Synthesis* **1979**, 104.

de 15 equivalentes de  $\text{MnO}_2$ . O isopropil lactol (**20**) foi obtido após agitação do lactol em *i*-PrOH com quantidade catalítica de PPTS. A estereoquímica relativa do dihidropirano (**20**) foi confirmada por comparação com dados da literatura. O silil éter (**20**) foi convertido no aldeído (**21**) por remoção do grupo TBDPS e oxidação do álcool resultante nas condições de Swern (Esquema 25). A síntese do segmento C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> envolveu 7 etapas, com um rendimento global de 35% a partir de (**110**).

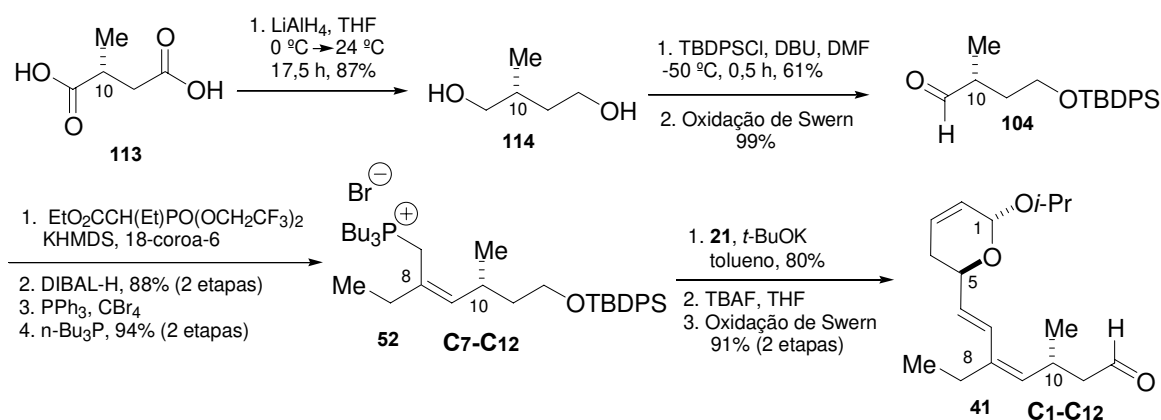
**Esquema 25**



Na síntese do segmento C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, Lautens descreveu uma rota eficiente e diferente das descritas até o momento (Esquema 26). O centro em C<sub>10</sub> foi preparado a partir do ácido (*R*)- $\alpha$ -metilsuccínico, disponível comercialmente. O diácido (**113**) foi reduzido com  $\text{LiAlH}_4$  para o diol (**114**). Proteção seletiva da hidroxila menos impedida com TBDPSCl foi examinada, sendo que o melhor resultado observado foi à baixa temperatura e utilizando quantidade estequiométrica do protetor de silício, onde a melhor seletividade observada foi de 16:1 para a hidroxila menos impedida. Em seguida, o álcool sob condições de Swern conduziu ao respectivo aldeído (**105**). O aldeído (**105**) foi homologado com o reagente  $\text{EtO}_2\text{CCH}(\text{Et})\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2$  utilizando protocolo de Still para a formação da olefina com geometria *Z* entre os carbonos C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub>. O sal de fosfônio (**52**) foi preparado usando transformações convencionais. A síntese do segmento C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> envolveu 7 etapas, com um rendimento global de 43% a partir de (**113**). O acoplamento do tipo Wittig

*E*-seletivo entre o aldeído (**21**) e o sal de fosfônio (**52**) foi realizado nas mesmas condições já descritas por Crimmins para promover a formação da porção C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> da calistatina A como único isômero. Clivagem do éter de silício na presença de TBAF seguido de oxidação nas condições de Swern forneceu o aldeído (**41**) (Esquema 26). A síntese do segmento C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> envolveu 10 etapas, com um rendimento global de 25% a partir de (**110**).

### Esquema 26

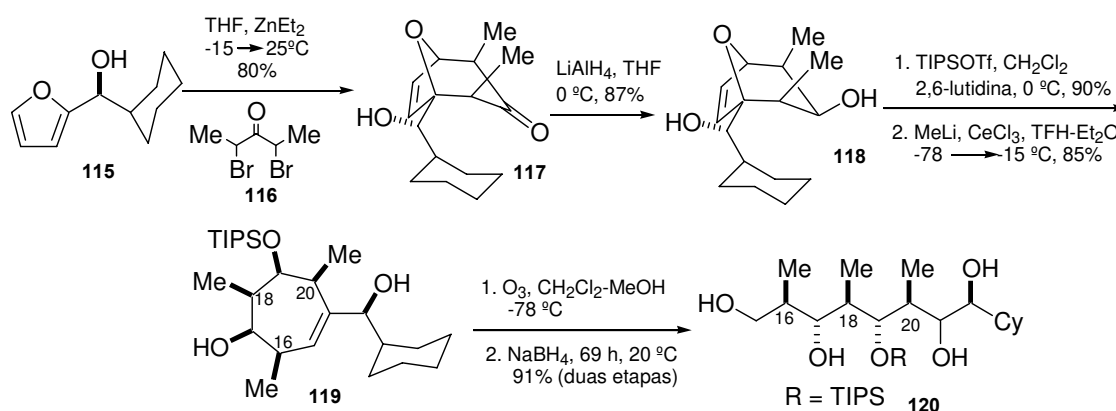


O (furan-2-il)ciclohexylmetanol (**115**) (preparado em 1 etapa e 44% a partir da resolução cinética catalítica da mistura racêmica utilizando reagente de Sharpless),<sup>37</sup> foi tratado com dietilzinco e 2,4-dibromopentanona (**116**) conduzindo ao [3.3.1]oxabicyclo (**117**) (Esquema 27). Estudos extensivos na redução da cetona (**117**) foram realizados obtendo-se baixa seletividade para o álcool-*cis* (**118**). A consequência na formação desse diastereoisômero é que leva ao epímero da calistatina A, necessitando de uma inversão na estereoquímica da hidroxila em C<sub>19</sub> em um estágio mais avançado na síntese do produto natural. O silil éter foi preparado a partir do tratamento do álcool (**118**) com TIPSOTf. Cloreto de cério (III) mostrou ser crucial para a reação

<sup>37</sup> a) Kametani, T.; Tsubuki, M.; Tatsuzaki, Y.; Honda, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 639. b) Kusakabe, M.; Kitano, Y.; Kobayashi, Y.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2085.

de abertura nucleofílica de anel (NRO)<sup>38</sup> processada com metilítio na obtenção do ciclohepteno (**119**). Clivagem oxidativa do ciclohepteno (**119**) com ozônio seguido por tratamento redutivo com NaBH<sub>4</sub> forneceu o tetrol (**120**) como único diastereoisômero.

### Esquema 27

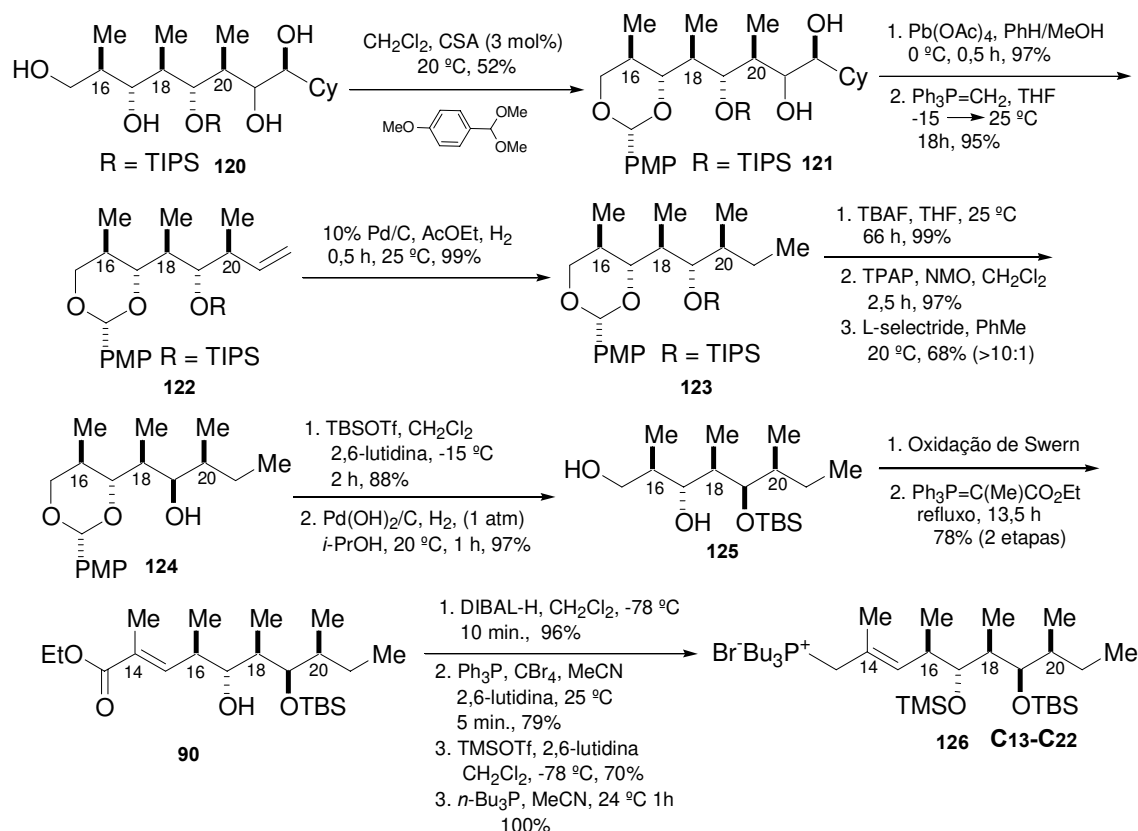


Tratamento do tetrol (**120**) com 4-metoxibenzilideno dimetilacetal, catalisado por ácido, forneceu o 1,3-diol (**121**) (Esquema 28). Clivagem oxidativa do diol vicinal (**121**) com Pb(OAc)<sub>4</sub> e subsequente homologação de Wittig do aldeído forneceu a olefina (**122**). A hidrogenação da olefina foi realizada após tratamento com 10% Pd/C em AcOEt. Com a finalidade de inversão do centro em C<sub>19</sub>, remoção do TIPS com TBAF seguido por tratamento oxidativo com TPAP e posterior redução da carbonila com *L*-selectride forneceu o álcool (**124**). Proteção da hidroxila livre com TBSOTf seguido por hidrogenólise do benzilideno acetal forneceu o diol (**125**). O diol foi oxidado seletivamente sob condição de Swern e o β-hidroxialdeído resultante sofreu condensação com carboetoxietilidenotrifetilfosforana. O

<sup>38</sup> a) Lautens, M.; Dockendorff, C.; Fagnou, K.; Malicki, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1311. b) Lautens, M.; Hiebert, S.; Renaud, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1971. c) Lautens, M.; Hiebert, S.; Renaud, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6834. d) Lautens, M.; Renaud, J. L.; Hiebert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1804. e) Lautens, M.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11090.

éster (**90**) foi convertido ao sal de fosfônio (**126**) após redução com DIBAL-H para fornecer o álcool alílico, seguido por conversão ao brometo alílico e subsequente deslocamento do brometo com tri-*n*-butilfosfina (Esquema 28). A síntese do segmento C13-C22 envolveu 21 etapas, com um rendimento global de 5% a partir de (**115**).

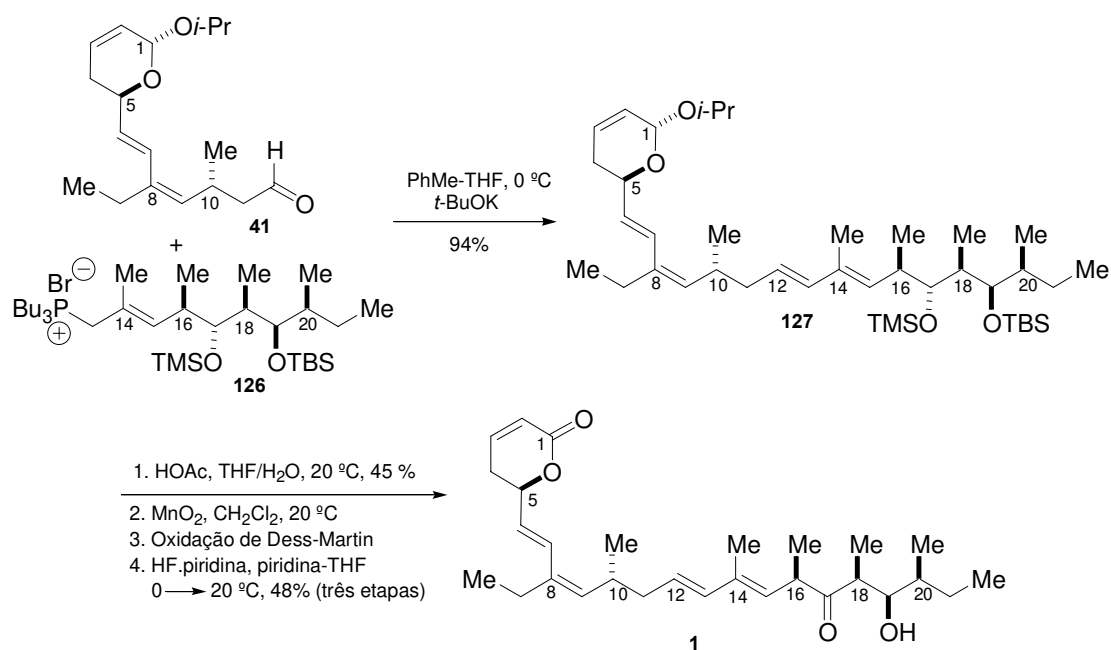
### Esquema 28



O estágio final para a síntese total da calistatina A iniciou a partir do acoplamento de Wittig entre os segmentos C1-C12 (**41**) e C13-C22 (**126**). Os dois segmentos foram condensados sob tratamento com *t*-BuOK em tolueno/THF para fornecer o segmento avançado (**127**), tendo a geometria desejada 12-*E* favorecida. Tratamento com ácido acético efetivou a hidrólise de ambos éter trimetilsilil em C17 e isopropil acetal em C1 para fornecer o lactol que foi tratado com  $\text{MnO}_2$  e periodinana de Dess-Martin para oxidação

do lactol e da hidroxila em C17, respectivamente. Em seguida, desproteção do grupo TBS com HF.piridina finalizou a síntese da calistatina A (**1**). A síntese descrita por Lautens e colaboradores envolveu 26 etapas, com um rendimento global de 1% a partir de (**115**).

### Esquema 29



A tabela 2 mostra uma comparação entre as sínteses descritas na literatura para a calistatina A.

**Tabela 2.**

| Conclusão | Grupo            | Nº de etapas | Rend. Global (%)* |
|-----------|------------------|--------------|-------------------|
| 1998      | Kobayashi, M.    | 18           | 23                |
|           | Crimmins, M. T.  | 16           | 12                |
| 2001      | Smith, A. B. III | 16           | 2,3               |
|           | Kalesse, M.      | 19           | 4                 |
| 2002      | Marshall, J. A.  | 19           | 4                 |
|           | Enders, D.       | 15           | 18                |
|           | Lautens, M.      | 26           | 1                 |

\* Rendimentos calculados para a rota linear mais longa.

## 2. Objetivo

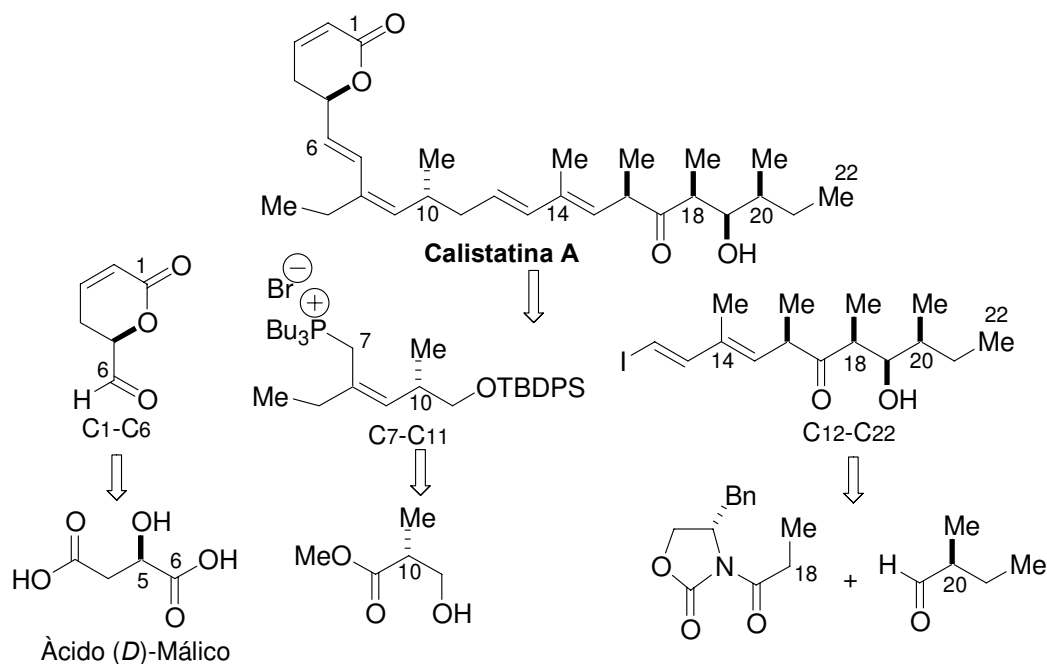
Devido à limitada quantidade de calistatina A obtida de fontes naturais (1,0 mg a partir de 1,0 Kg de esponja), nós decidimos investigar uma rota sintética para a obtenção de maior quantidade de material para futuros ensaios biológicos.

É nosso objetivo também realizar testes farmacológicos com alguns dos intermediários obtidos nesta rota sintética e propor uma rota que sirva para a obtenção de derivados da calistatina A.

É importante salientar que quando iniciamos nossos esforços visando a síntese total da calistatina A em 1999, haviam apenas duas sínteses totais descritas na literatura, a de Kobayashi<sup>16</sup> e a de Crimmins.<sup>17</sup>

## 3. Análise retrossintética

A análise retrossintética mostra que a calistatina A pode ser dividida em 3 segmentos, C1-C6, C7-C11 e C12-C22.



Análise de cada um destes segmentos mostra que eles podem ser preparados a partir dos materiais mais simples indicados no Esquema acima.

## 4. Resultados e Discussão

### 4.1. Preparação do fragmento C1-C6

$\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (5,6-diidro-2H-piran-2-onas) são encontradas em muitos produtos naturais e largamente distribuídas em plantas e microorganismos apresentando espectro de atividades biológicas bastante amplo. Este anel de lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada faz parte também da molécula da pironetina (molécula cuja síntese total foi realizada pelo nosso grupo de pesquisa)<sup>39</sup> e na tentativa de desenvolver uma metodologia para obtê-lo, iniciamos um estudo modelo para ser aplicado na síntese da pironetina e da calistatina A.

Uma grande variedade de métodos sintéticos tem sido utilizados para a síntese de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas<sup>40</sup> sendo que o mais comum e mais utilizado envolve o uso de reações de metátese de olefinas.<sup>41,42</sup> Em nossa proposta inicial, a análise retrossintética para a preparação do anel de lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada (**128**)\* está mostrada no Esquema 30. A proposta é baseada na formação do anel através de uma reação de Horner-Emmons intramolecular do aldeído (**129**). O precursor (**130**) para esta ciclização vem de uma reação do tipo aldol entre (**131**) e (**132**).<sup>43</sup>

<sup>39</sup> Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; Sousa, M. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 265.

<sup>40</sup> a) Yang, Z.; Zhou, W. *Tetrahedron* **1995**, 51, 1429. b) Para uma recente revisão, ver: Ogiluso, M. A.; Wolfe, J. F.; In *Synthesis of Lactones and Lactams*; Patai, S.; Rappoport, Z.; Eds.; John Wiley and Sons, Inc.; New York, **1993**; pp. 3-131, 271-396.

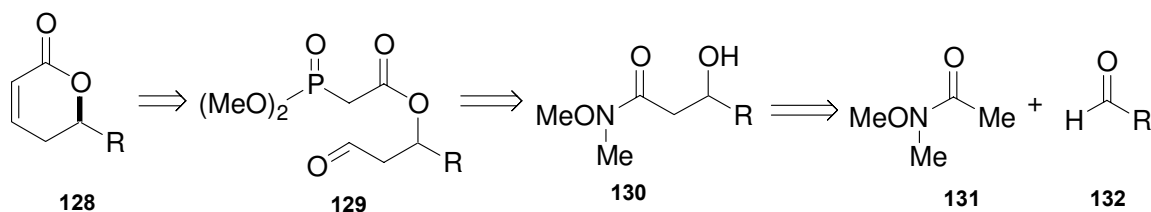
<sup>41</sup> Ramachandran, P. V. *Aldrichimica Acta* **2002**, 35, 23.

<sup>42</sup> Ramesh, S.; Franck, R. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 137.

<sup>43</sup> a) Evans, D. A.; Fitch, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 454. b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1047.

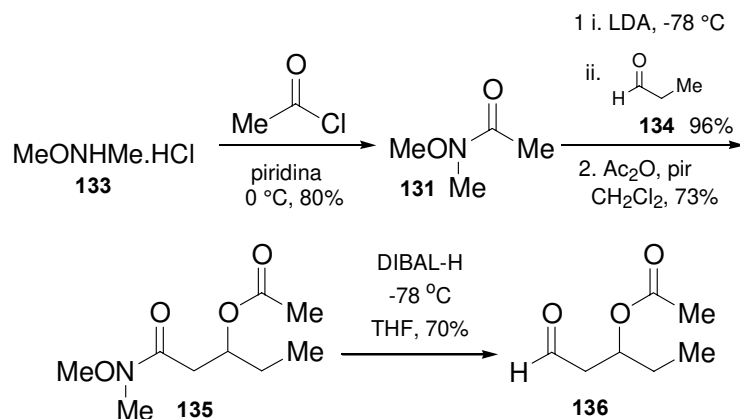
\* Vale salientar que a numeração dos carbonos segue a sugerida no artigo que descreveu o isolamento da calistatina A (ref.: 4).

## Esquema 30

4.1.1. 1ª Rota testada para o anel de lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada

Iniciamos o estudo com a obtenção da amida de Weinreb que contém uma função éster na posição  $\beta$  (composto **135**). Desta forma, o hidrocloreto da *N,O*-dimetilhidroxilamina (**133**) foi tratado com cloreto de acetila e piridina a 0 °C para fornecer a amida de Weinreb (**131**) em 80% de rendimento (Esquema 31).<sup>43</sup>

## Esquema 31



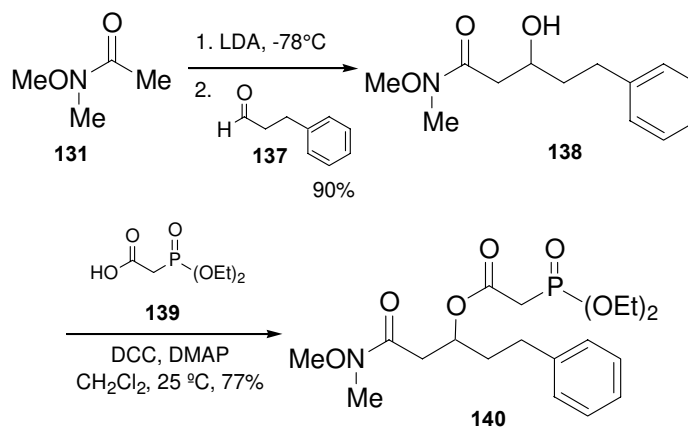
Tratamento da amida de Weinreb (**131**) com LDA (gerada a partir da adição de *n*-BuLi a diisopropilamina em THF) e posterior adição de propionaldeído (**134**) à -78 °C forneceu o aduto aldol em 96% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica. Reação deste com anidrido

acético e piridina forneceu a amida acetilada (**135**) em 73% de rendimento. A próxima etapa envolveu um estudo sobre a viabilidade da utilização de DIBAL-H e  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$  com o objetivo de obter a função aldeído na presença do grupo acetato. Os primeiros resultados mostraram ser possível a redução seletiva da função amida na presença da função éster, sendo que o aldeído (**136**) bruto foi obtido em ~70% de rendimento após tratamento da amida acetilada com DIBAL-H em THF à  $-78^\circ\text{C}$ .

A segunda parte deste estudo modelo envolveu a redução da função amida na presença do fosfonoéster e posterior tentativa de formação da correspondente  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada utilizando-se cloreto de lítio e trietilamina.

A  $\beta$ -hidroxiamida (**138**) foi obtida em 90% de rendimento a partir da reação aldólica entre a amida de Weinreb (**131**) e diidrocinnamaldeído (**137**) (Esquema 32). Esterificação do álcool (**138**) com ácido dietilfosfonoacético (**139**) na presença de DCC e DMAP em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>44</sup> forneceu, após purificação por coluna cromatográfica, o fosfonoéster (**140**) em 77% de rendimento.

### Esquema 32

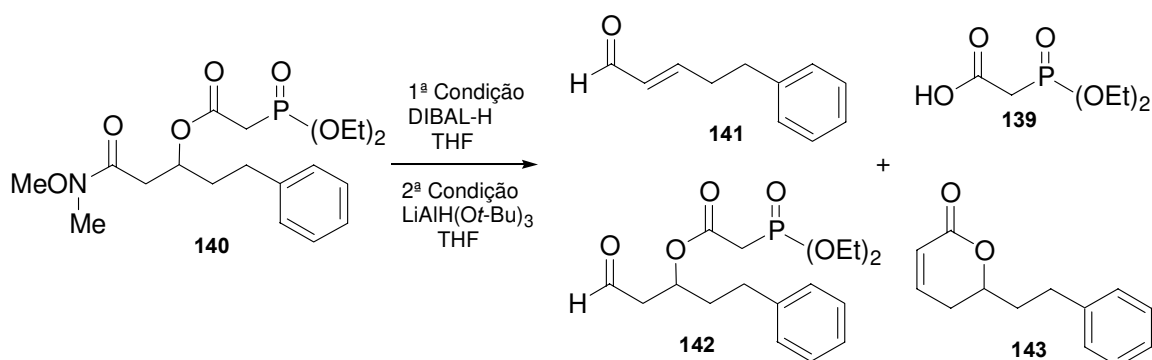


<sup>44</sup> a) Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 46, 4475. b) Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1978**, 17, 522.

Dando continuidade ao estudo visando a obtenção da porção  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada testamos a redução da amida de Weinreb (**140**) na presença do grupo fosfonato utilizando DIBAL-H e  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$  (Esquema 33).

As primeiras tentativas foram realizadas utilizando-se 1 e 2 equivalentes de DIBAL-H como agente redutor em THF. Utilizando-se 1 equivalente de DIBAL-H, observamos pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a presença de material de partida e traços do aldeído (**141**) formado a partir da remoção do hidrogênio  $\alpha$ -carbonila, eliminação do grupo éster e redução da amida. Na reação com 2 equivalentes de DIBAL-H, foi possível observar pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apenas a formação do aldeído (**141**) e do ácido dietilfosfonoacético (**139**) (Esquema 33).

**Esquema 33**



Estes resultados mostraram que DIBAL-H não é um bom agente redutor para este tipo de sistema, com a posição  $\alpha$ -carbonila não substituída. A redução do fosfonoéster (**140**) foi então testada utilizando-se  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ . Inicialmente a reação foi realizada na presença de 1 equivalente do agente redutor. Desta forma  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$  foi adicionado a amida (**140**) em THF a 0 °C e a reação mantida nesta temperatura durante 30 minutos. Entretanto, após tratamento da reação, apenas material de partida foi isolado. A reação foi repetida com 1 equivalente de agente redutor e após 12 horas, só observamos a

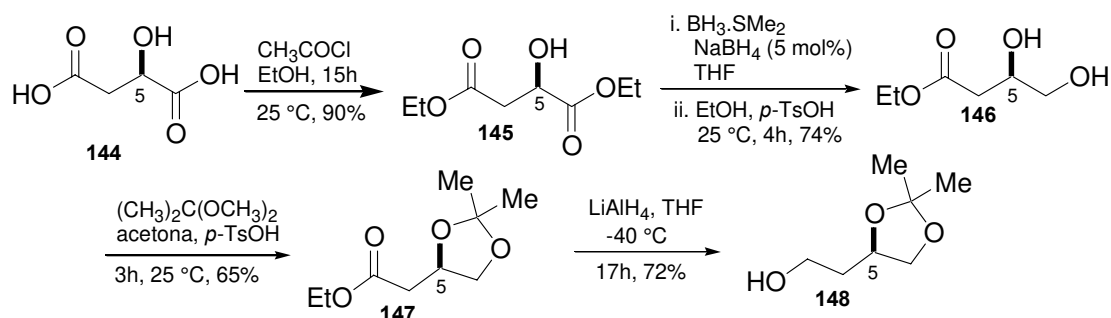
presença de material de partida mesmo a 25 °C. A reação foi então testada utilizando-se 2 equivalentes do agente redutor e deixada por um período de 8 horas. Análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou sinais correspondentes ao aldeído (**141**) e do ácido (**139**) além de traços do possível produto de ciclização (**143**) assim como do aldeído intermediário (**142**) (Esquema 33).

Devido à dificuldade na reação de redução, resolvemos testar novas rotas.

### 4.1.2. 2ª Rota testada para o anel de lactona $\alpha,\beta$ -insaturada

A rota inicia-se com a preparação do álcool (**148**) a partir do ácido *D*-málico (**144**)<sup>45,46</sup> (Esquema 34).

Esquema 34



O tratamento do ácido *D*-málico (**144**) com cloreto de acetila em etanol forneceu o dietil éster (**145**) em 90% de rendimento. A redução seletiva do dietil éster (**145**) foi realizada através do tratamento com  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  na presença de quantidade catalítica de  $\text{NaBH}_4$ , seguido de diluição com  $\text{EtOH}$  e tratamento com quantidade catalítica de  $p\text{-TsOH}$ , conduzindo ao diol (**146**) em 74% de rendimento. O diol (**146**) foi tratado com 2,2-dimetoxipropano em acetona, na presença de quantidade catalítica de  $p\text{-TsOH}$ , fornecendo o acetonídeo (**147**) em 65% de rendimento, seguido de tratamento com  $\text{LiAlH}_4$  em THF, fornecendo o álcool (**148**) em 72% de rendimento.

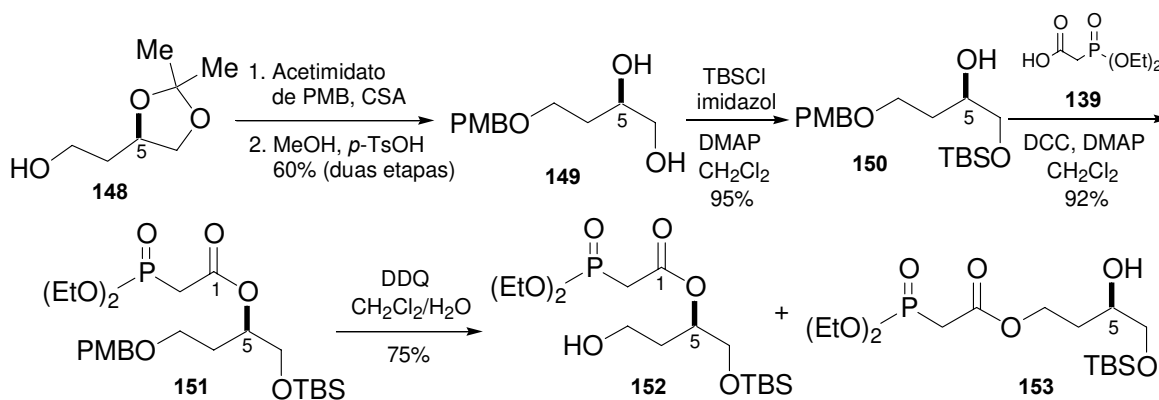
Com o álcool (**148**) em mãos, nossa intenção era utilizar outra rota para a obtenção da lactona envolvendo uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons intramolecular (Esquema 35). Desta forma a hidroxila primária em (**148**) foi protegida com o acetimidato de PMB na presença de quantidade catalítica de

<sup>45</sup> Mori, K.; Takigawa, T.; Matsuo, T. *Tetrahedron* **1979**, 35, 933

<sup>46</sup> a) Saito, S.; Ishikawa, T.; Kuroda, A.; Koga, K.; Moriwake, T. *Tetrahedron* **1992**, 48, 4067. b) Saito, S.; Hasegawa, T.; Inaba, M.; Nishida, R.; Fujii, T.; Nomizu, S.; Moriwake, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1389.

ácido canforsulfônico (CSA), seguido da desproteção do acetal com metanol e quantidade catalítica de *p*-TsOH conduzindo ao diol (**149**)<sup>47</sup> em 60% de rendimento para as duas etapas (Esquema 35). A hidroxila primária no diol (**149**) foi protegida seletivamente com TBSCl, imidazol e DMAP em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para fornecer o álcool (**150**) em 95% de rendimento.<sup>48</sup> Esterificação do álcool (**150**) na presença do ácido dietilfosfonoacético (**139**), DCC e DMAP em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> forneceu o fosfonoéster (**151**) em 92% de rendimento. Tentativa de remoção do grupo protetor (PMB) utilizando-se DDQ em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> forneceu uma mistura dos fosfonoésteres (**152**) e (**153**) em 75% de rendimento na proporção de 3:2, favorecendo o composto (**153**) (Esquema 35).<sup>49</sup> O objetivo deste estudo era oxidar a função álcool primário em (**152**) para o correspondente aldeído e tentar promover a formação da  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada através de reação de Horner-Wadsworth-Emmons intramolecular. Entretanto, observamos a migração do grupo fosfonato para a hidroxila primária, o que inviabilizou esta sequência.

### Esquema 35



<sup>47</sup> Nicolaou, K. C.; Patron A. P.; Ajito, K.; Richter, P. K.; Khatuya, H.; Bertinato, P.; Miller, R. A.; Tomaszewski, M. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 847.

<sup>48</sup> Hernandez, O.; Chaudhary, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 99.

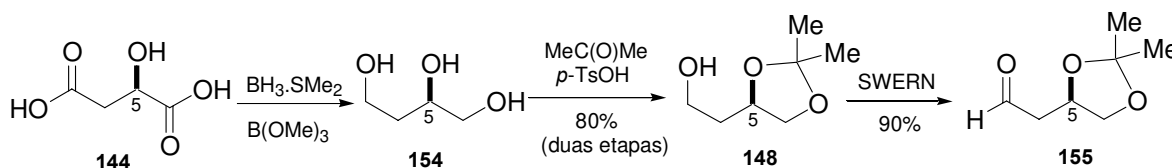
<sup>49</sup> Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, Y.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021.

### 4.1.3. 3ª Rota para o anel de lactona $\alpha,\beta$ -insaturada

A rota inicia pela preparação do álcool (**148**) (Esquema 36). Este álcool pode ser preparado a partir do ácido *D*-málico através de uma rota mais curta em relação a descrita anteriormente no esquema 34.

O tratamento do ácido *D*-málico (**144**) com  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  em THF conduziu ao 1,2,4-butanotriol (**154**) (Esquema 36). Em seguida, o triol foi tratado com acetona na presença de quantidade catalítica de *p*-TsOH para fornecer o acetonídeo (**148**) em 80% de rendimento para as duas etapas.<sup>50</sup> O álcool (**148**), quando submetido às condições de oxidação de Swern forneceu o aldeído (**155**) em 90% de rendimento.<sup>51</sup>

Esquema 36



A próxima etapa envolveu a formação de um éster  $\alpha,\beta$ -insaturado utilizando a reação de Horner-Wadsworth-Emmons. O uso de ânions de óxidos de fosfina e dietilfosfonato para formar alcenos, foi originalmente descrito por Horner.<sup>52</sup> Posteriormente, Wadsworth e Emmons publicaram explicações mais detalhadas sobre a aplicabilidade geral da reação utilizando fosfonatos.<sup>53</sup> O trabalho de Wadsworth e Emmons foi fundamental para dissipar a metodologia envolvendo a reação entre um carbânion fosfonato e um derivado

<sup>50</sup> Meyers, A. I.; Lawson, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4883.

<sup>51</sup> Steel, P. G.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 371.

<sup>52</sup> a) Horner, L.; Hoffman, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, 91, 61. b) Horner, L.; Hoffman, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2499.

<sup>53</sup> Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733.

carbonílico para formar alcenos e a reação hoje é mencionada como Horner-Wadsworth-Emmons (HWE). A variação da reação de Wittig utilizando óxido de fosfina é conhecida como reação de Horner.

Os carbânions fosforil estabilizados derivados de fosfonatos são os mais comumente usados em uma reação de HWE. Estes reagentes são mais nucleofílicos que os correspondentes ilídeos de fósforo, permitindo a reação com compostos carbonílicos pouco reativos. Além disto existem algumas vantagens adicionais com relação ao uso de carbânions fosforil estabilizados, dentre elas os subprodutos formados nas reações são solúveis em água e as condições podem ser alteradas para render exclusivamente os isômeros *E* ou *Z*. As reações de HWE em geral são restritas a fosfonatos contendo um substituinte que possa estabilizar um carbânion. Estes substituintes freqüentemente são derivados de ácido carboxílico, entretanto grupos aril, vinil, sulfeto, amina e outras funcionalidades podem também promover a estabilização do ânion para que a formação de alcenos possa ocorrer. A reação de HWE é um método clássico para a preparação de estéres  $\alpha,\beta$ -insaturados e assim como as reações de ilídeos estabilizados com aldeídos, a olefinação de HWE apresenta uma preferência pela formação das olefinas com geometria *E*, termodinamicamente favorecidas. Especialmente, altas seletividades *trans* são encontradas na presença de contraíons fortemente coordenados como  $\text{Li}^+$ . Por outro lado muito têm sido feito com o intuito de se preparar olefinas *cis* por mudanças de cátion, solvente e utilização de reagentes fosfonatos especiais como os bis(trifluoroetil)fosfonoésteres<sup>54</sup> e diarilfosfonoacetatos.<sup>55</sup>

Geralmente, as reações são realizadas na presença de bases fortes como *n*-BuLi, *t*-BuOK ou NaH. Quando o aldeído é sensível a bases fortes devido a problemas com racemização, reação aldólica,  $\beta$ -eliminação ou decomposição,

---

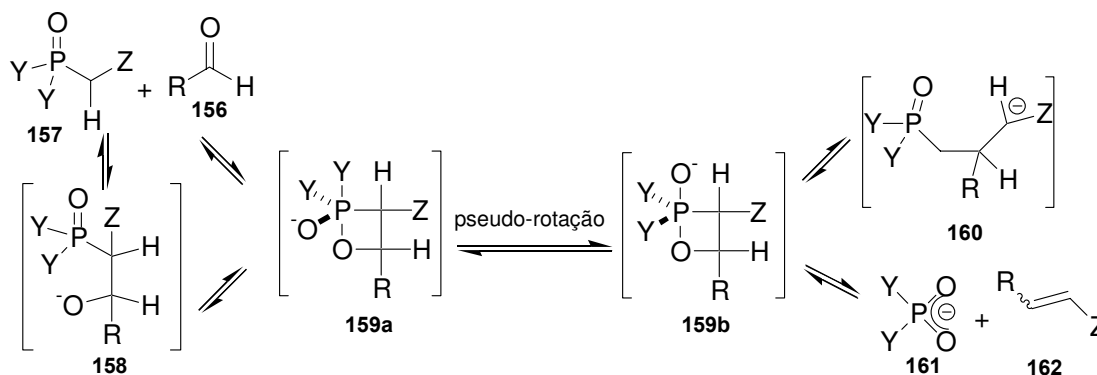
<sup>54</sup> Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405.

<sup>55</sup> a) Ando, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4105. b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934.

condições mais brandas são preferidas. Masamune, Roush e colaboradores<sup>56</sup> reportaram que o uso de uma base fraca com DBU (1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno), ou DIPEA em acetonitrila podem ser utilizadas na reação de HWE na presença de cloreto de lítio. Sob estas condições, ésteres (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturados podem ser obtidos em bons rendimentos já que os métodos convencionais podem resultar em baixos rendimentos e vários graus de racemização no curso da reação. Rathke e colaboradores têm demonstrado que  $\text{Et}_3\text{N}$  e  $\text{LiBr}$  ou  $\text{MgBr}$  também podem ser usados para formar um reagente de HWE reativo.<sup>57</sup>

Apesar de muitos esforços experimentais e computacionais para elucidar o mecanismo da reação de HWE, os detalhes mecanísticos desta reação permanecem por serem elucidados.<sup>58</sup> Algumas possíveis alternativas mecanísticas como a participação dos oxiânions diastereoisoméricos (**158**) e os oxafosfetanos (**159**) são geralmente propostos como estruturas ou intermediários do estado de transição e o envolvimento de um enolato estável como (**160**) também tem sido sugerido (Esquema 37).

### Esquema 37



<sup>56</sup> Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, A. P.; Essensfeld, S.; Masamune, W. R.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183.

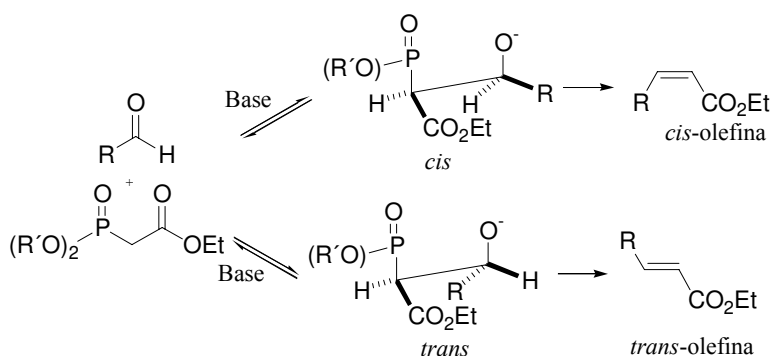
<sup>57</sup> Rathke, M. W.; Nowak, M. J. *Org. Chem.* **1985**, 50, 2624.

<sup>58</sup> a) Bestmann, H. J. *Pure Appl. Chem.* **1979**, 51, 515. b) Sturtz, G. *Bull. Chem. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 2349.

Em geral, a estereosseletividade tem sido interpretada como um resultado de ambos os fatores cinético e termodinâmico controlando a formação reversível dos adutos *cis* e *trans* (Esquema 38) e sua posterior decomposição para olefinas.<sup>59</sup> Ou seja, uma combinação da estereosseletividade na etapa de formação da ligação C-C e a reversibilidade dos adutos intermediários determinam a estereoquímica.

A formação predominante das olefinas *trans* no caso dos reagentes dialquilfosfonoacetatos, pode ser explicada como resultado da formação predominante dos adutos *trans*, termodinamicamente mais estáveis (Esquema 38).

**Esquema 38**



Para as reações de HWE altamente *cis* seletivas pode-se assumir que a eletrofilicidade do fósforo nos adutos intermediários é aumentada devido ao caráter retirador de elétrons dos grupos substituintes presentes nos fosfonatos (*Z*)-seletivos como os diarilfosfonoacetatos de Ando<sup>55</sup> ou os bis(trifluoroetil)fosfonoésteres de Still ( $\text{pK}_a(\text{PhOH}) = 10,0$  vs  $\text{pK}_a(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}) = 12,4$  vs  $\text{pK}_a(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}) = 16$ ). Conseqüentemente, a adição inicial do enolato do fosfonato ao aldeído poderia ser irreversível e determinar a estereoquímica das olefinas.

<sup>59</sup> Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6815.

Cálculos teóricos realizados por Ando<sup>59</sup> indicam que a reação de HWE ocorre com a adição do enolfosfonato ao aldeído seguido por formação do oxafosfetano, pseudo-rotação, clivagem da ligação P-C e então clivagem da ligação C-O. A formação do oxafosfetano é a etapa determinante da reação na qual o estado de transição levando para a olefina *trans* é de menor energia que o que leva à formação da *cis*. Assim, a predominância das olefinas *trans* nas reações com dialquilfosfonoacetatos é atribuída a uma etapa de adição reversível seguida por uma formação lenta do oxafosfetano.

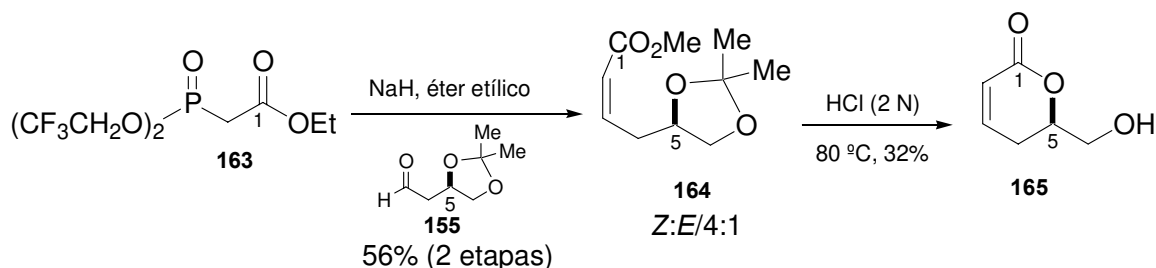
Utilizando as condições de Still-Gennari, o aldeído (**155**) foi tratado com o ésterfosfonato (**163**) conduzindo à formação de mistura das olefinas *Z* e *E* (**164**) na proporção de 4:1 determinada através de análise por cromatografia gasosa, em 56% de rendimento para duas etapas (Esquema 39).<sup>60</sup> Em seguida, os isômeros foram separados por cromatografia “flash” e caracterizados individualmente. Os valores das constantes de acoplamento  $J = 11,4$  e  $15,6$  Hz entre os hidrogênios da ligação dupla confirmam a geometria *Z* e *E*, respectivamente. O isômero *Z* foi tratado com uma solução 2N de ácido clorídrico<sup>61</sup> e aquecido a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  por uma hora e após este tempo deixado sob agitação durante uma noite para a obtenção da lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada (**165**), embora em apenas 32% de rendimento (Esquema 39). Análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostrou os sinais em  $\delta$  6,04 e  $\delta$  6,97 ppm (ddd) referentes aos hidrogênios da dupla no anel da lactona e o sinal em  $\delta$  4,45 ppm (m) referente ao hidrogênio em C5.

---

<sup>60</sup> Kotsuki, H.; Ushio, Y.; Kodata, I.; Ochi, M. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5153.

<sup>61</sup> Ohgi, T.; Kondo, T.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* 1977, 46, 4051.

## Esquema 39



Devido ao baixo rendimento na reação de lactonização e a moderada seletividade observada na reação de Horner-Wadsworth-Emmons quando utilizamos o reagente de Still-Gennarri decidimos preparar o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado utilizando TBS como grupo protetor para o diol (**146**) ao invés de utilizar um protetor acetonídeo (ver Esquema 34) e utilizar os ésteres fosfonatos desenvolvidos por Ando. Recentemente, Ando<sup>55</sup> publicou um trabalho onde obteve excelentes resultados na obtenção de isômeros com geometria (*Z*) em altos rendimentos e excelente seletividade quando da utilização de derivados aromáticos ligados ao fósforo no fosfonoéster (Tabela 3).

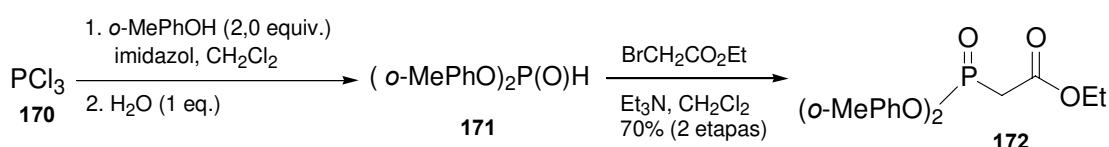
**Tabela 3.** Reação de Horner-Emmons do fosfonato **166** com vários aldeídos

| Ent. | R                                        | Base      | THF <sup>a</sup> | Condição <sup>b</sup> | Rend.(%)            | Z/E   |
|------|------------------------------------------|-----------|------------------|-----------------------|---------------------|-------|
| 1    | Ph                                       | Triton® B | 20               | -78 °C, 30 min.       | 98                  | 93:7  |
| 2    | <i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> | Triton® B | 20               | -78 °C → -25 °C       | 99                  | 90:10 |
| 3    | <i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> | NaH       | 5                | -78 °C → -10 °C       | 100                 | 90:10 |
| 4    | <i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> | KHMDS     | 20               | -78 °C → 0 °C         | 68(19) <sup>c</sup> | 92:8  |
| 5    | Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>        | Triton® B | 20               | -78 °C → -25 °C       | 98                  | 90:10 |
| 6    | Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>        | NaH       | 5                | -78 °C → -25 °C       | 100                 | 90:10 |

a: mL/1 mmol. b: as reações foram agitadas durante 1-2 horas exceto em 1. c: o rendimento não foi otimizado e o número entre parênteses é do fosfonato (**166**) recuperado (%).

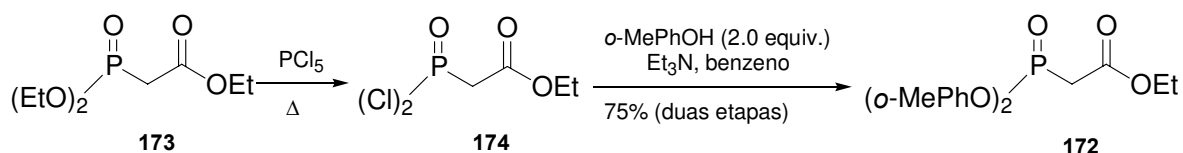
O éster fosfonato utilizado em nosso trabalho foi facilmente preparado seguindo o procedimento descrito por Ando,<sup>55,62</sup> iniciando com o tratamento da solução de imidazol e *o*-cresol em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com PCl<sub>3</sub> (**170**), conduzindo à formação do composto (**171**) (Esquema 40). Em seguida, o intermediário (**171**) foi tratado com Et<sub>3</sub>N e 2-bromoacetato de etila em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para fornecer o fosfonoéster (**172**) em 70% de rendimento para as duas etapas (Esquema 40).

### Esquema 40



Uma segunda opção utilizada para a preparação do fosfonoéster (**172**) foi utilizando o fosfonoéster (**173**), disponível comercialmente (Esquema 41). Tratamento do trietilfosfonoacetato (**173**) com PCl<sub>5</sub> sob refluxo, conduziu à formação de (**174**), que tratado com uma solução de *o*-cresol e Et<sub>3</sub>N em benzeno a 0 °C forneceu o fosfonoéster (**172**) em 75% de rendimento para as duas etapas (Esquema 41).

### Esquema 41

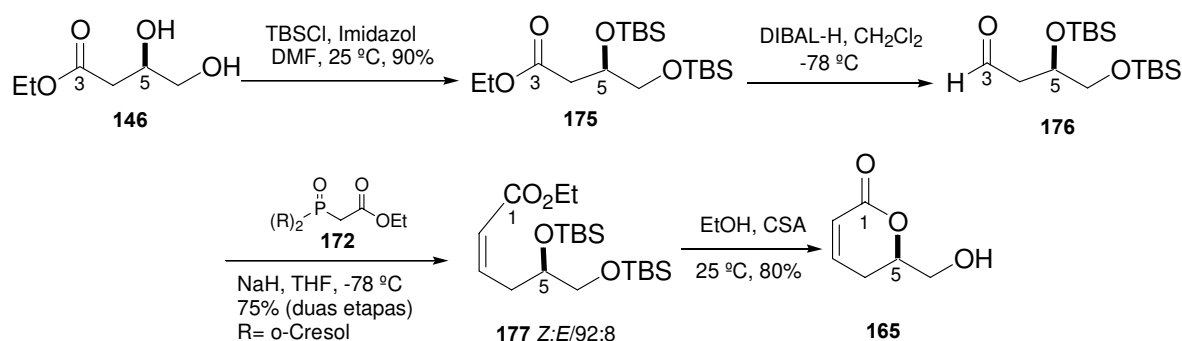


O diol (**146**) foi tratado com TBSCl e imidazol em DMF, conduzindo ao éster protegido (**175**) em 90% de rendimento (Esquema 42). Redução da função éster com DIBAL-H conduziu ao aldeído (**176**), que tratado com

<sup>62</sup> Ando, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4745.

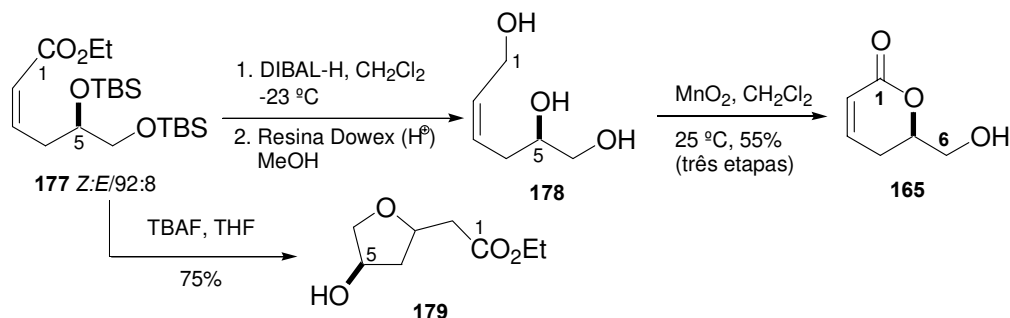
fosfonoéster (**172**) na presença de NaH a 0 °C, forneceu o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**177**) na proporção de 92:8/*Z:E* (Espectro 63) (75%, duas etapas). O valor da constante de acoplamento  $J = 11,7$  Hz entre os hidrogênios da ligação dupla confirmam a geometria *Z*. Em seguida a mistura foi tratada com CSA (ácido canforsulfônico) em etanol para a obtenção da lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada (**165**) em 80% de rendimento.

### Esquema 42



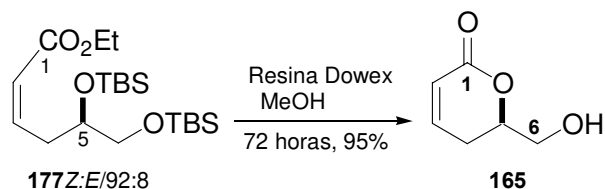
Uma outra alternativa testada para a obtenção da lactona (**165**) foi a partir do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**177**) (Esquema 43). Redução do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**177**) com DIBAL-H (2 equivalentes) conduziu ao correspondente álcool alílico. Em seguida o bruto reacional foi tratado com resina ácida Dowex em MeOH e conduziu ao triol (**178**). Oxidação seletiva do álcool alílico na presença de dióxido de manganês em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com concomitante ciclização conduziu à formação da lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada (**165**) em 55% para as três etapas a partir do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**177**). Tentativa de remoção do grupo TBS em (**177**) na presença de TBAF em THF com concomitante ciclização conduziu a formação do composto (**179**) em 75% de rendimento (Esquema 43).

## Esquema 43



Testamos uma outra alternativa para a obtenção da lactona (**165**) a partir do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**177**) (Esquema 44). Tratamento do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**177**) com resina ácida Dowex em MeOH levou a formação da lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada (**165**) em 95% para uma única etapa.

## Esquema 44



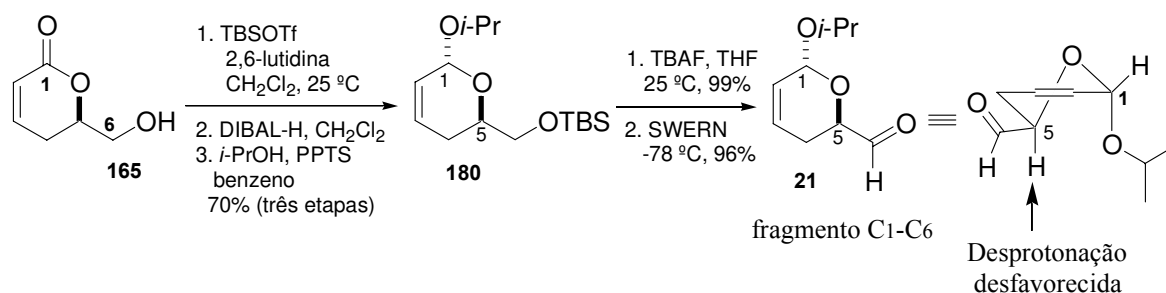
Vale a pena salientar que esta foi a melhor alternativa para a obtenção da lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada (**165**) testada até o momento, pois permite a preparação de grandes quantidades de material.

A próxima etapa envolveu a proteção da hidroxila da lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada (**165**) (Esquema 45). Inicialmente tentamos proteger a hidroxila na presença de TBDPSCl e imizadol em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , mas os resultados foram infrutíferos devido à baixa solubilidade da lactona em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Esta hidroxila foi protegida utilizando-se TBSOTf e 2,6-lutidina em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $25^\circ\text{C}$ . Neste caso, a solubilidade da lactona foi maior devido à utilização da 2,6-lutidina. Em seguida, tratamento com DIBAL-H forneceu como

intermediário o respectivo lactol, que tratado com *i*-PrOH e quantidade catalítica de PPTS forneceu o respectivo acetal (**180**) em 70% de rendimento referente as três etapas (Esquema 45). A etapa seguinte envolveu a remoção do protetor de TBS do acetal com TBAF (99% de rendimento) seguido por oxidação de Swern da hidroxila livre para fornecer o aldeído (**21**) em 96% de rendimento bruto. Análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto, mostrou que os sinais obtidos condiziam com àqueles descritos na literatura.<sup>17</sup>

A utilização do *i*-Pr como grupo protetor deve-se ao fato deste ser um grupo volumoso; ele prefere ficar em uma posição pseudo axial, desfavorecendo uma possível racemização do centro  $\alpha$ -carbonílico no aldeído (**21**).<sup>63</sup> Vale a pena salientar que há precedente na literatura que descreve a possível oxidação direta do álcool (**165**), onde o autor não descreve a possível racemização em C5 em 80% de rendimento.<sup>64</sup>

#### Esquema 45



Com estes resultados, concluímos a obtenção do fragmento C1-C6 em 11 (onze) etapas e com um rendimento global de 28,4%. Vale a pena salientar que esta rota é bem diferente de todas já utilizadas nas sínteses da calistatina A.

<sup>63</sup> Quitschalle, M.; Christmann, M.; Bhatt, U.; Kalesse, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1263.

<sup>64</sup> Hansen, T. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 547.

## 4.2. Segmento C7-C12\*

### 4.2.1. 1ª Rota testada para obtenção do segmento C7-C12

A rota inicia com a reação entre a oxazolidinona (**181**) e o cloreto de 4-clorobutirila (**182**) (Esquema 46). O tratamento da oxazolidinona (**181**) com *n*-BuLi em THF seguido da adição do cloreto de 4-clorobutirila (**182**) conduziu ao composto (**183**) em 85% de rendimento.<sup>65</sup> Em seguida, tentativas de alquilação do composto (**183**)<sup>66</sup> utilizando NaHMDS em THF, seguido da adição de MeI, levaram a formação do composto (**185**). Esperávamos pela análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H, o surgimento de um sinal em torno de 1,0 ppm (duplete) referente a metila. Após análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H verificou-se que este não apresentava o sinal referente a metila e sim, sinais que correspondem ao composto (**185**), o que inviabilizou o uso desta rota para a obtenção do fragmento C7-C12 (Esquema 46). A explicação para o fato é que o composto (**183**) apresenta um bom grupo de saída (Cl) em posição β em relação ao carbono do enolato formado, favorecendo a alquilação intramolecular.

Vale a pena ressaltar que na versão intermolecular, os enolatos de sódio correspondentes não reagem com cloretos de alquila. Há também precedente na literatura que descreve a adição de diazo composto a um análogo de (**183**) com um Br na posição γ e neste caso não ocorre a alquilação intramolecular.<sup>67</sup>

---

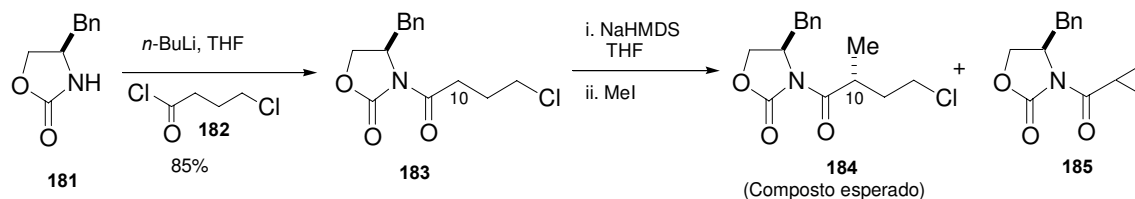
\* Vale a pena salientar que, nossa primeira proposta sintética era de preparar o segmento C7-C12.

<sup>65</sup> Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1989**, 68, 77.

<sup>66</sup> Evans, D. A.; Polniaszek, R. P.; DeVries, K. M.; Guinn, D. E.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7613.

<sup>67</sup> Hale, K. J.; Cai, J.; Delisser, V.; Manaviazar, S.; Peak, S. A.; Bhatia, G. S.; Collins, T. C.; Jogiya, N. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1068.

### Esquema 46



#### 4.2.2. 2ª Rota testada para obtenção do segmento C7-C12

Testamos outra rota iniciando a partir do hidróxi-éster ((*S*)-**36**) disponível comercialmente. Tratamento do hidróxi-éster ((*S*)-**36**) com tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , na presença de quantidade catalítica de ácido canforsulfônico forneceu o éster protegido (**186**) após purificação por coluna cromatográfica “flash”, como um óleo incolor em 94% de rendimento (Esquema 47).<sup>68</sup>

Redução do éster (**186**) com 2,2 equivalentes de DIBAL-H em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90% de rendimento) ou com  $\text{LiAlH}_4$  em THF<sup>69</sup> (89% de rendimento) forneceu o correspondente álcool primário, que submetido as condições de oxidação de Swern,<sup>70</sup> conduziu ao aldeído (**187**). A formação do aldeído foi acompanhada por cromatografia gasosa e foi possível notar que o aldeído (**187**) bruto já apresentava um bom grau de pureza, sendo então utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

<sup>68</sup> Overman, L. E.; Robinson, L. A.; Zablocki, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 368.

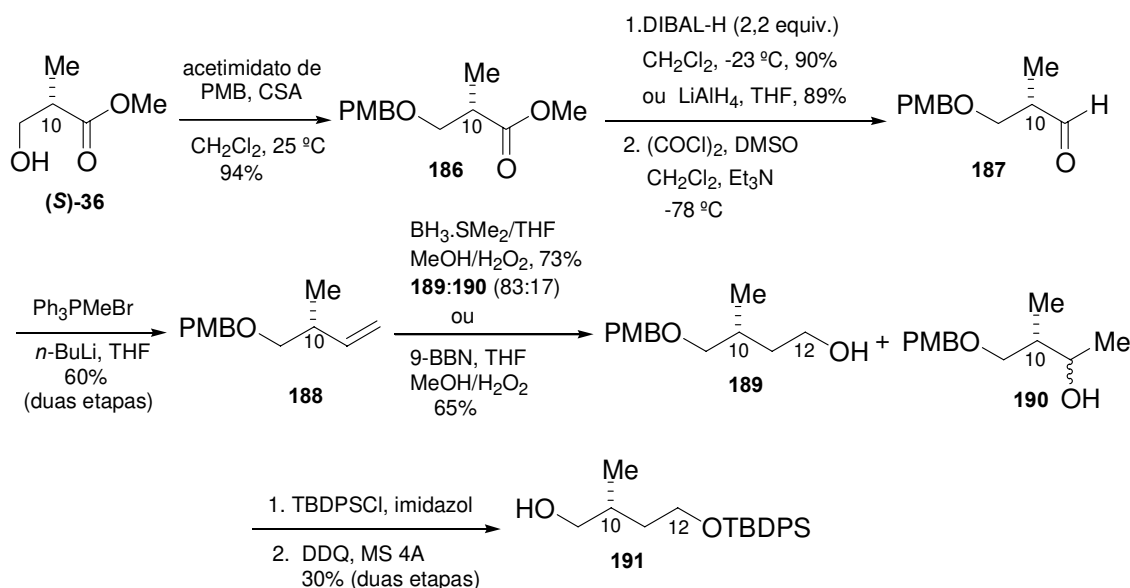
<sup>69</sup> a) Kawabata, T.; Kimura, Y.; Ito, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2149.

b) Smith, P. M.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 3541.

<sup>70</sup> a) Shimizu, S.; Nakamura, S.; Nakada, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13363.

b) Walkup, R. D.; Kahl, J. D.; Kane, R. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113.

## Esquema 47



O tratamento do  $\text{Ph}_3\text{PMeBr}$  com  $n\text{-BuLi}$  em THF seguido da adição do aldeído (**187**), forneceu a olefina (**188**) em 60% de rendimento (duas etapas) após purificação utilizando cromatografia “flash”. A próxima etapa envolveu a reação de hidroboração da olefina (**188**). O tratamento da olefina (**188**) com o complexo de  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2/\text{THF}$ , seguido de tratamento oxidativo com  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}_2$  forneceu a mistura dos álcoois (**189**) e (**190**) em 73% de rendimento e uma proporção de 83:17 favorecendo o álcool primário (**189**) (Espectro 109). A reação de hidroboração também foi testada com 9-BBN, onde foi obtido apenas o álcool (**189**) como único produto em 65% de rendimento. Na etapa seguinte, o álcool primário (**189**) foi tratado com TBDPSCl e imidazol em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e, posteriormente, tratado com DDQ na presença de peneira molecular para fornecer o álcool (**191**) em rendimento moderado (30%, duas etapas).

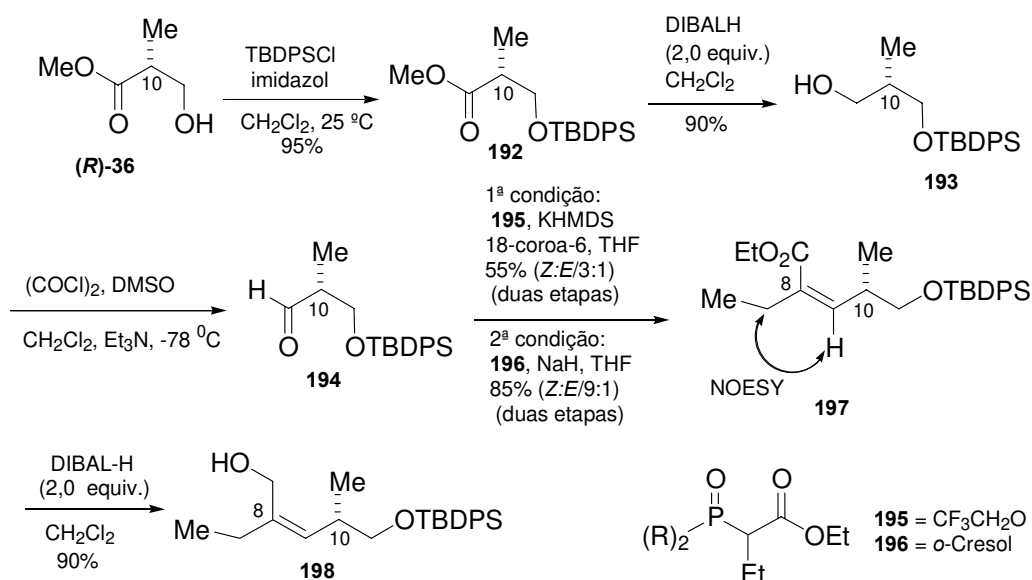
Com os baixos rendimentos obtidos na etapa de desproteção do álcool (**189**) e a dificuldade na etapa de hidroboração, optamos por elaborar uma nova rota que envolveu a preparação do fragmento C7-C11 a partir do

enantiômero do hidroxi-éster ((*S*)-**36**), apresentando um número menor de etapas.

#### 4.2.3. 1ª Rota para obtenção do segmento C7-C11

A rota inicia com a preparação do aldeído (**194**) (Esquema 48). Tratamento do hidroxi-éster ((*R*)-**36**) com TBDPSCl e imidazol em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, forneceu o éster protegido (**192**) em 95% de rendimento. Redução do éster (**192**) com DIBAL-H (2,0 equivalentes, 90% de rendimento), seguido de oxidação nas condições de Swern forneceu o aldeído (**194**) em bons rendimentos e com alto grau de pureza, sendo utilizado na etapa de acoplamento sem prévia purificação. Na etapa seguinte, em uma primeira condição testada, tratamento da fosfonoéster (**195**) com KHMDS em THF na presença de éter 18-coroa-6 seguido da adição do aldeído (**194**), forneceu o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**197**) em 55% de rendimento (duas etapas) como uma mistura de 3:1 em relação a geometria *Z:E*.

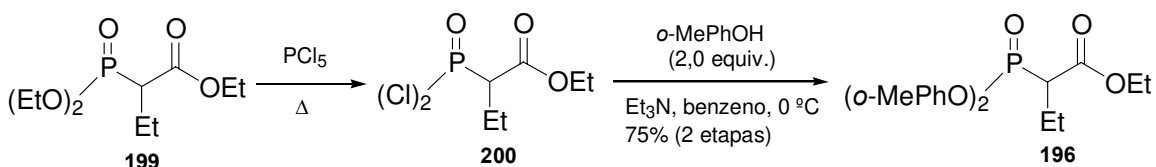
Esquema 48



Devido ao rendimento moderado e a baixa seletividade na obtenção do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**197**), optamos também neste caso em testar este acoplamento utilizando as condições já descritas anteriormente por Ando.<sup>55</sup> Neste caso foi necessário preparar o correspondente fosfonoéster (**196**) (Esquema 49).

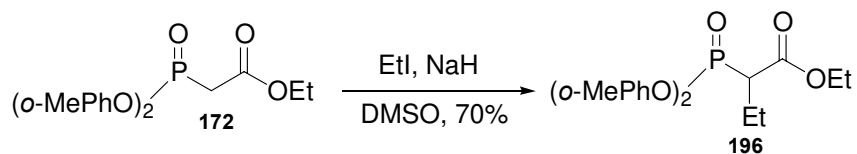
A síntese da fosfonoéster (**196**) inicia com o tratamento do trietil 2-fosfonobutirato (**199**) com  $\text{PCl}_5$  sob refluxo, que conduziu a formação do intermediário (**200**). Em seguida, o composto (**200**) foi tratado com uma solução de *o*-cresol e  $\text{Et}_3\text{N}$  em benzeno a 0 °C para fornecer a fosfonoéster (**196**) em 75% de rendimento para as duas etapas (Esquema 49).

#### Esquema 49



Uma segunda opção para a preparação do fosfonoéster (**196**) foi a utilização do fosfonoéster (**172**) descrito anteriormente (Esquemas 40e 41). O fosfonoéster (**172**) foi adicionado a uma solução de NaH em DMSO seguido da adição de iodeto de etila para fornecer a fosfonoéster (**196**) em 70% de rendimento (Esquema 50).<sup>71</sup>

#### Esquema 50



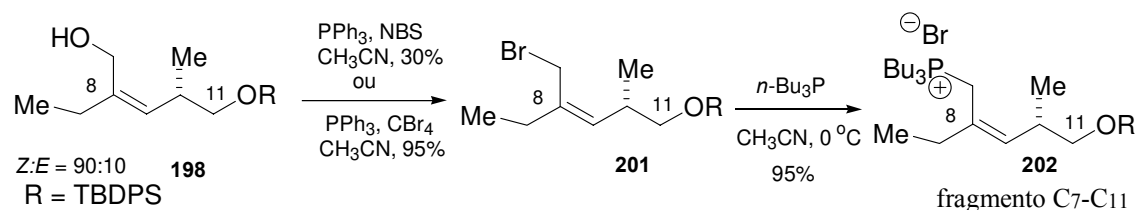
<sup>71</sup> Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8411.

Com o fosfonoéster (**196**) em mãos, testamos o acoplamento (Esquema 48). Tratamento do fosfonoéster (**196**) com hidreto de sódio seguido da adição do aldeído (**194**), forneceu o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**197**) em 85% de rendimento (duas etapas) como uma mistura de 9:1 em relação à geometria *Z:E*. A geometria *Z* na ligação dupla foi confirmada por interação de NOE observado no espectro de NOESY entre o hidrogênio vinílico em C<sub>9</sub> e os hidrogênios do grupo etila no éster (**197**).

Em seguida, tratamento do éster (**197**) com DIBAL-H (2,0 equivalentes) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> forneceu o álcool alílico (**198**) em 90% de rendimento.

Na primeira tentativa de obtenção do brometo (**201**), o álcool alílico (**198**) foi tratado com NBS e PPh<sub>3</sub> em MeCN, fornecendo o brometo (**201**) em apenas 30% de rendimento (Esquema 51).

### Esquema 51



Na segunda tentativa, tratamento do álcool alílico (**198**) com PPh<sub>3</sub> e CBr<sub>4</sub> em MeCN forneceu o brometo (**201**) em 95% de rendimento. Em seguida, tratamento do brometo (**201**) com *n*-Bu<sub>3</sub>P em MeCN a 0 °C gerou o sal de fosfônio (**202**) em 95% de rendimento bruto, correspondente ao fragmento C7-C11.

Com estes resultados, concluímos a obtenção do fragmento C7-C11 em 7 (sete) etapas e com um rendimento global de 59%. Vale a pena salientar que a ligação dupla *Z* em C8-C9 foi estabelecida utilizando protocolo de Ando (quase todas as sínteses utilizaram uma reação de Still-Gennari, exceto Enders que utilizou protocolo de Ando).

### 4.3. Segmento C12-C22

#### 4.3.1. 1ª Rota para obtenção do segmento C12-C22

Muitos estudos mostram que oxazolidinonas *N*-aciladas como (**57**) sofrem enolização altamente estereosseletiva com amidetos de lítio, tetracloreto de titânio ou di-*n*-butilborotriflato para formar enolatos com geometria *Z* (*Z:E* ≥ 100) (Esquema 52). Estes sistemas conferem elevados níveis de seleção diastereofacial fornecendo adutos aldol com completo stereocontrole.<sup>72</sup>

Devido à falta dos reagentes necessários para a preparação do di-*n*-butilborotriflato, no início do trabalho, a reação aldólica foi realizada inicialmente promovendo-se a etapa de enolização com TiCl<sub>4</sub>. Os enolatos de titânio de *N*-propioniloxazolidinonas também realizam reações do tipo aldol com o mesmo senso de indução dos processos mediados por di-*n*-butilborilenolatos, mas em menor seletividade.<sup>73</sup>

A rota sintética inicia com a preparação da *N*-propioniloxazolidinona (**57**).<sup>74</sup> Tratamento de (*S*)-4-benzil-2-oxazolidinona (**181**) com *n*-BuLi (1,48 M em hexano) a -78 °C e subsequente adição de cloreto de propionila (**204**) (preparado deixando-se sob refluxo durante 2 horas ácido propiônico (**203**) e cloreto de tionila e destilado antes do uso em 89%) forneceu, após

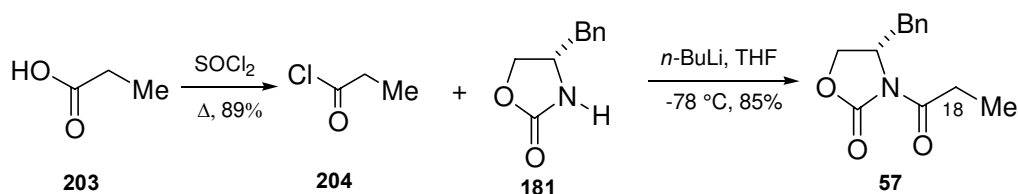
<sup>72</sup> a) Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. b) Evans, D. A.; Taber, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4675. c) Evans, D. A.; Takacs, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartoli, J. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109. d) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120. e) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099. f) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1. g) Heathcock, C. H. *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 99.

<sup>73</sup> Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047.

<sup>74</sup> Evans, D. A.; Gage, J. R. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83.

recristalização com hexano frio, a *N*-propioniloxazolidinona (**57**) em 85% de rendimento (Esquema 52).

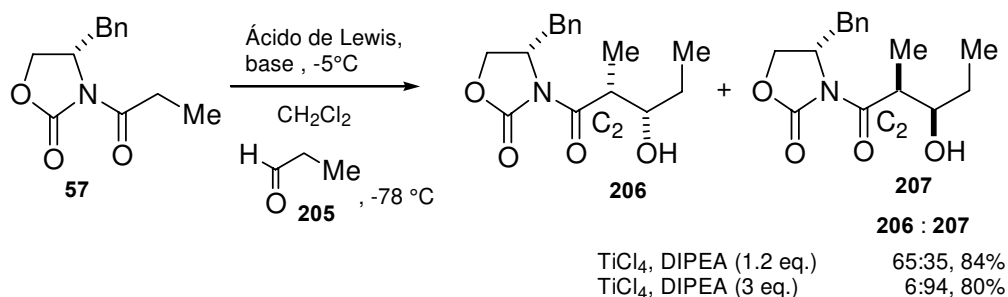
### Esquema 52



Desta forma  $\text{TiCl}_4$  (1,1 equivalentes) foi adicionado a uma solução 0,2 M da *N*-propioniloxazolidinona (**57**) (1 equivalente) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (Esquema 53). A enolização foi promovida pela adição de diisopropiletilamina (1,2 equivalentes). Após uma hora, propionaldeído (**205**) previamente destilado foi adicionado a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (Esquema 53).<sup>73</sup> Dois produtos de reação aldólica foram obtidos em 60 e 24% de rendimento, respectivamente, após purificação por coluna cromatográfica e caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$ , DEPT, espectroscopia no infravermelho e espectrometria de massas. Entretanto, uma análise detalhada dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto principal, mostrou que os sinais obtidos não condiziam com àqueles descritos na literatura para o aduto aldol “Evans-*syn*” (**207**) (centro estereogênico  $\alpha$ -carbonila: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_2\text{-H}$ ): aldol (**207**) (lit.)  $\delta$  3,79 ppm,  $J = 2,8$  e  $7,0$  Hz; aldol obtido  $\delta$  3,67 ppm,  $J = 8,4$  e  $7,0$  Hz; RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ): aldol (**207**): (lit.) 10,4 ppm; aldol obtido: 14,7ppm).<sup>75</sup>

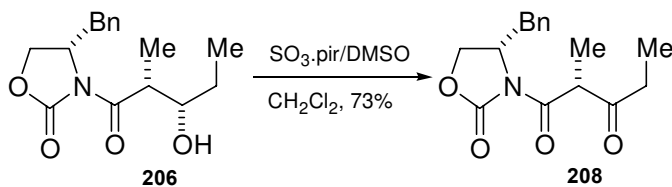
<sup>75</sup> Evans, D. A.; Ng, H. P.; Clark, J. S.; Rieger, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 48, 2127.

## Esquema 53



O aduto aldol (**206**) obtido foi então submetido à reação de oxidação utilizando-se  $\text{SO}_3$ -piridina/DMSO<sup>75,76</sup> e a  $\beta$ -cetoimida obtida (73%) apresentou características espectroscópicas idênticas às descritas na literatura,<sup>75</sup> concordantes com a estrutura (**208**) (Esquema 54). Este resultado nos levou a estabelecer que o produto de reação aldólica (**206**) obtido apresentava estereoquímica relativa *syn* entre os grupos –Me e –OH (produto “não-Evans *syn*”), entretanto com configuração absoluta oposta à desejada. O aldol formado em menor proporção correspondia ao isômero (**207**) desejado.

## Esquema 54



Buscando maiores detalhes a respeito destas reações aldólicas promovidas por enolatos de titânio quirais, chegamos a conclusão que enolatos de *N*-propioniloxazolidinonas participam de reações aldólicas com o

<sup>76</sup> Parikh, J. R.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505.

mesmo senso de indução dos di-*n*-butilborilenolatos requerendo, entretanto, dois ou mais equivalentes de base.<sup>77</sup>

A reação aldólica foi então repetida utilizando-se 3 equivalentes de DIPEA na etapa de enolização (Esquema 53). O aduto aldol obtido (proporção relativa de 94:6 (Espectro 144)) foi purificado por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano) e posteriormente recristalizado com éter/hexano para fornecer o aldol como um sólido branco cristalino em 80% de rendimento. Análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H, mostrou que os deslocamentos químicos e constantes de acoplamento do produto principal eram idênticos aos valores descritos na literatura para o aldol desejado (**207**).<sup>75</sup>

Pelos resultados obtidos pode-se observar que ambos os adutos aldol podem ser obtidos a partir dos enolatos de titânio derivados de *N*-propioniloxazolidinonas como (**57**), dependendo das condições específicas empregadas nas reações.

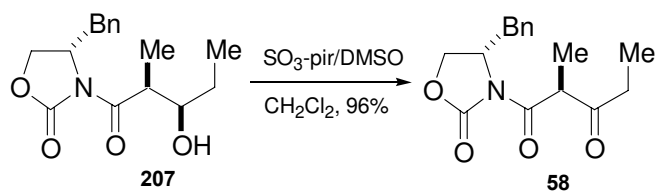
A próxima etapa envolve a preparação da β-cetoimida quirais (**58**) promovendo a oxidação do álcool secundário no aldol (**207**), conduzindo a uma cetona contendo um grupo metil α a duas carbonilas (Esquema 55). Estas reações de oxidação são efetuadas utilizando o complexo SO<sub>3</sub>-piridina/DMSO,<sup>75,76</sup> e segundo a literatura resulta em <1% de epimerização do estereocentro que contém o grupo metil.<sup>78</sup> O aduto aldol (**207**) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMSO, foi tratado com trietilamina e uma solução do complexo trióxido de enxofre-piridina em DMSO. O sólido amarelo bruto obtido foi recristalizado com éter/pentano para fornecer a β-cetoimida (**58**) em 96% de rendimento como um sólido branco cristalino (Esquema 55).

---

<sup>77</sup> Evans, D. A.; Kim, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 53.

<sup>78</sup> Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Le, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1154.

## Esquema 55



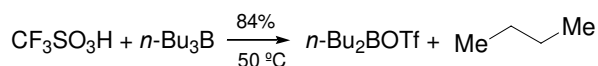
Com o composto (**58**) em mãos, a próxima etapa envolvia uma segunda reação aldol, mas tivemos que abandonar esta estratégia devido ao fato que neste período, o grupo do Prof. Amos Smith III publicou uma síntese da calistatina A na revista *Organic Letters*<sup>20a</sup> utilizando esta mesma estratégia.

### 4.3.2. 2ª Rota para obtenção do segmento C12-C22

Nesta segunda rota, a reação aldólica foi realizada inicialmente promovendo-se a etapa de enolização com di-*n*-butilborotriflato.

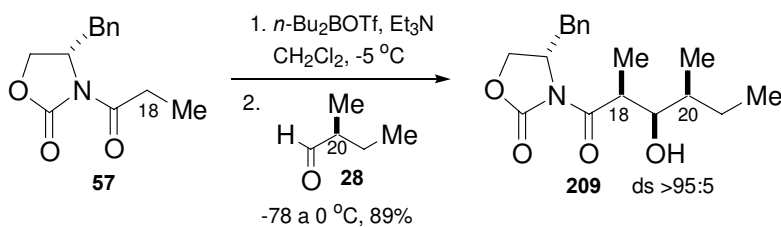
Para preparar o di-*n*-butilborotriflato, ácido triflico foi adicionado a tri-*n*-butilborana e a mistura aquecida a 50°C, seguindo o procedimento de Mukaiyama<sup>79</sup> (Esquema 56). O borotriflato foi isolado por microdestilação a vácuo (84% de rendimento) e imediatamente utilizado na etapa de reação aldólica.

#### Esquema 56



O enolato de boro foi formado a partir do tratamento de (**57**) com di-*n*-butilborotriflato, seguido de trietilamina a -5°C. O (*S*)-2-metil-butanal (**28**) previamente preparado por oxidação de Swern do correspondente álcool foi então adicionado a -78 °C (Esquema 57).<sup>74</sup> O aduto aldol (**209**) obtido foi purificado por coluna cromatográfica “flash” para fornecer um sólido cristalino branco (pf 88 °C) em 89% de rendimento com proporção relativa entre os diastereoisômeros >95:5, segundo análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C (Espectros 162 e 163) (Esquema 57).

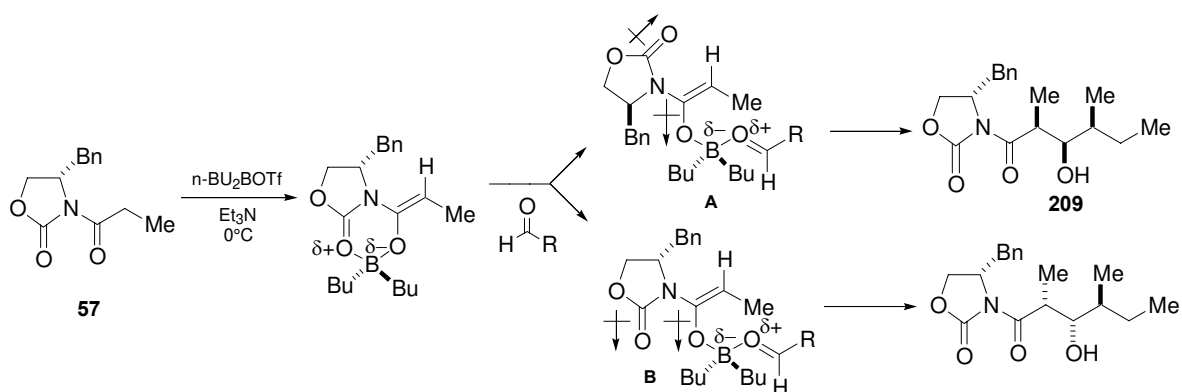
#### Esquema 57



<sup>79</sup> Mukaiyama, T.; Inoue, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 174.

Os di-*n*-butilboratos de aciloxazolidinonas quirais como (**57**) fornecem os adutos aldol *syn* com completo stereocontrole, com o senso de indução oposto ao previsto para as reações de alquilação análogas.<sup>72c,77</sup> Essas reações passam por um estado de transição cíclico quelado do tipo cadeira em que o boro se encontra coordenado ao átomo de oxigênio do enolato e ao átomo de oxigênio do aldeído (Esquema 58). A coordenação do boro no oxigênio do aldeído é fundamental para que a reação ocorra devido à diminuição de energia do LUMO do sistema carbonílico, tornando-o mais reativo. Neste estado de transição a orientação da carbonila do auxiliar quiral é oposta à do oxigênio do enolato para minimização dos efeitos de dipolo. Com isto a conformação (**A**) seria favorecida frente à conformação (**B**), levando à formação do diatereoisômero (**209**) (Esquema 58).<sup>72c,f</sup>

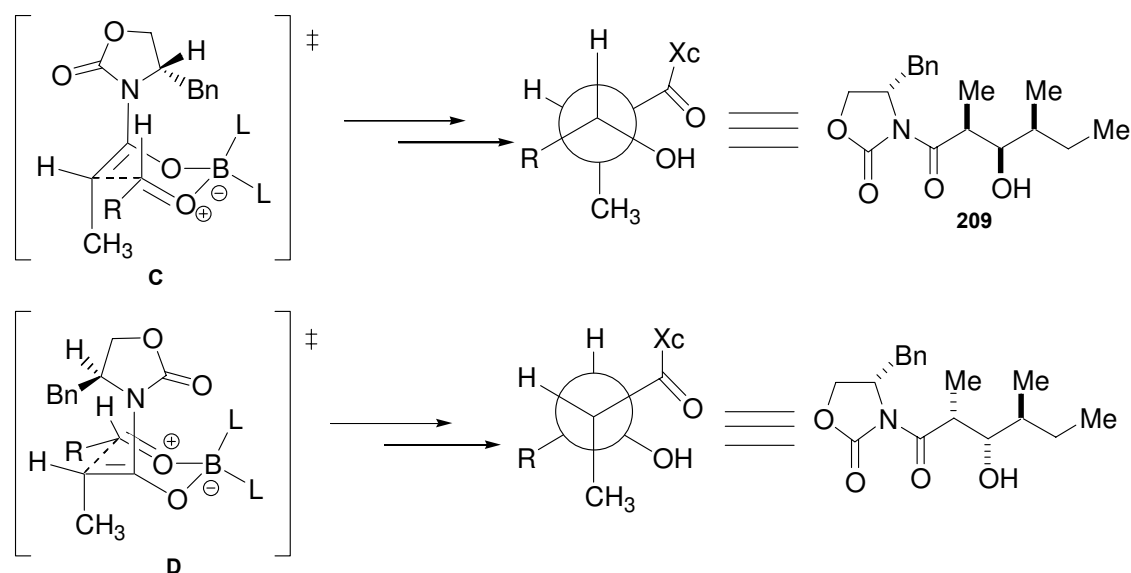
**Esquema 58**



Esta orientação também é favorecida por um efeito de interação alílica  $\text{A}(1,3)^{72c}$  entre a porção do anel oxazolidinona  $\text{--CHCH}_2\text{Bn}$  e o  $\text{--H}$  do enolato, o que desfavorece (**D**) (Esquema 59). O aldeído então se aproxima do enolato pela face menos impedida, oposta ao grupo benzil do auxiliar quiral, deixando seu grupo  $\text{--R}$  ( $\text{--CH(Me)Et}$ ) em uma posição pseudoequatorial como representado em (**C**) (Esquema 59).

Os parâmetros estéricos influenciam fortemente na formação de estados de transição diastereoisoméricos e consequentemente na estereoquímica dos produtos obtidos (a geometria do enolato se transfere para o produto em um processo altamente diastereosseletivo). Os dialquilboril enolatos têm se mostrado excelentes na promoção de reações aldólicas altamente seletivas devido à formação de um estado de transição mais compacto (ligações O-B, B-L mais curtas (M-O: 1,9-2,2 Å, B-O: 1,4-1,5 Å e M-C: 2,0-2,2 Å, B-C: 1,5-1,6 Å; M = Li, MgL, ZnL, AlL<sub>2</sub>)), o que intensifica as interações mais severas no estado de transição.<sup>72d</sup>

**Esquema 59**

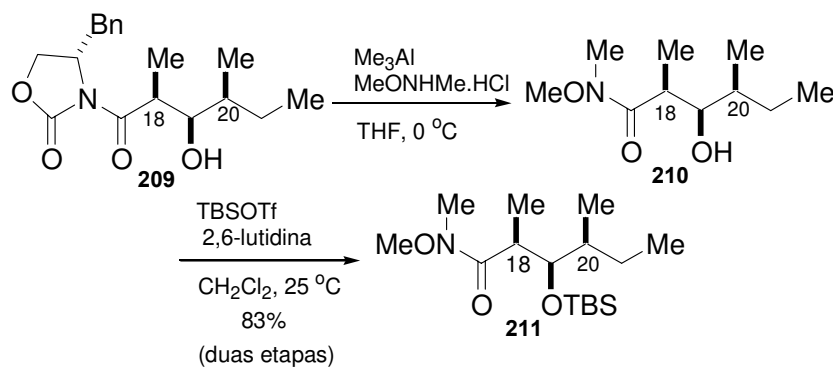


A próxima etapa envolve uma reação de transamidação utilizando as condições de Weinreb (Esquema 60). A β-hidroxicetona (**209**) foi tratada com hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina e Me<sub>3</sub>Al em THF para a obtenção da amida de Weinreb (**210**).<sup>80</sup> Proteção da hidroxila utilizando-se TBSOTf e

<sup>80</sup> a) Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989. b) Sibi, M. P. *Organic Preparations and Procedures Int.* **1993**, *25*, 15.

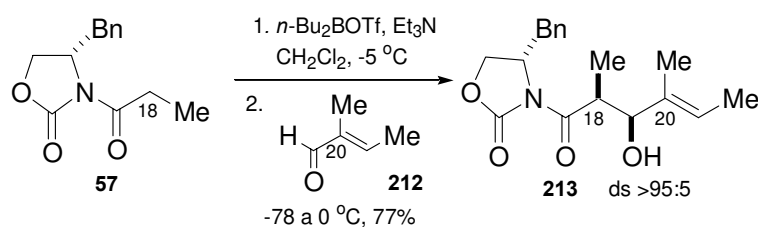
2,6-lutidina em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 25 °C forneceu a amida de Weinreb protegida (**211**) em 83% de rendimento (duas etapas).

### Esquema 60



Estudos realizados em nosso laboratório, por uma aluna de mestrado,\* com a finalidade de obter o segmento C<sub>18</sub>-C<sub>22</sub> da (-)-ebelactona com a estereoquímica invertida em C<sub>20</sub>, levaram a formação do segmento C<sub>18</sub>-C<sub>22</sub> da calistatina A (Esquema 61). O enolato de boro foi formado a partir do tratamento de (**57**) com di-*n*-butilborotriflato, seguido de trietilamina a -5 °C. O *trans* 2-metil-2-butanal (**212**) foi então adicionado a -78 °C. O aduto aldol (**213**) obtido foi purificado por coluna cromatográfica “flash” para fornecer um sólido branco cristalino em 77% de rendimento com proporção relativa entre os diastereoisômeros de >95:5, segundo análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C (Esquema 61).

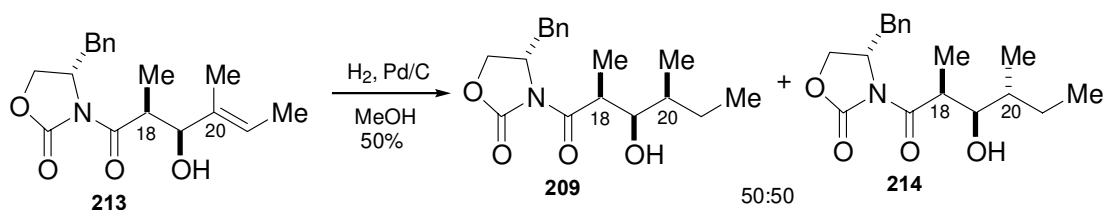
### Esquema 61



\* Tese de mestrado em andamento envolvendo a bolsista FAPESP Caroline da Costa Silva Gonçalves.

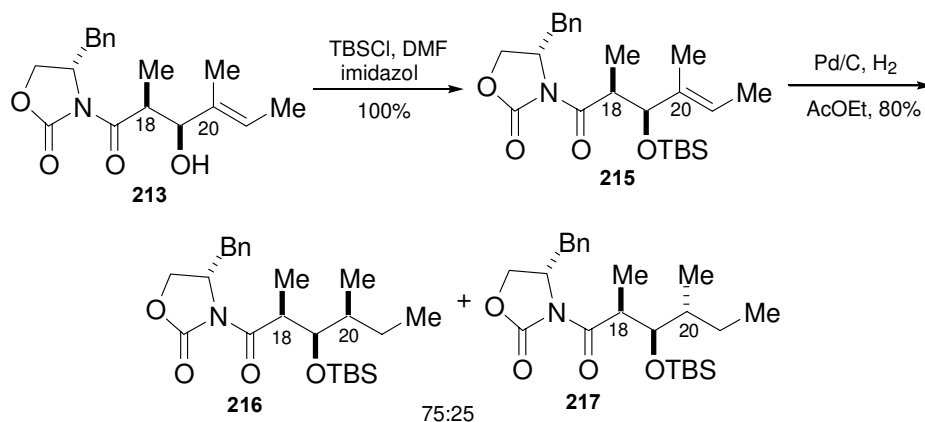
A próxima etapa envolveu a hidrogenação catalítica da olefina em (**213**). Em uma primeira tentativa de hidrogenação utilizando Pd/C 5% não se obteve produto, recuperando-se o material de partida. A utilização de Pd/C 10% forneceu uma mistura dos produtos hidrogenados (**209**) e (**214**) em 50% de rendimento com proporção relativa entre os diastereoisômeros de 50:50, segundo análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  (Esquema 62).

### Esquema 62



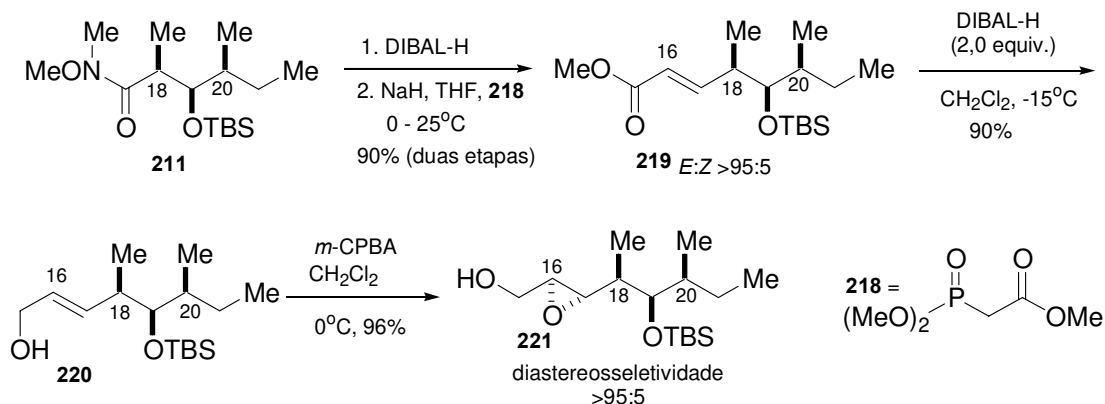
Devido à baixa seletividade, realizou-se a proteção da hidroxila livre utilizando-se TBSOTf e 2,6-lutidina em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $25^\circ\text{C}$ , que forneceu a  $\beta$ -hidroxicetona protegida (**215**) em 100% de rendimento (Esquema 63). A próxima etapa envolveu a hidrogenação catalítica da olefina (**215**) utilizando-se Pd/C 10%, fornecendo uma mistura dos adutos (**216**) e (**217**) em 80% de rendimento com proporção relativa entre os diastereoisômeros de 75:25, segundo análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  (Esquema 63). Devido à baixa seletividade na obtenção do aduto (**216**) através da reação de hidrogenação, optamos em empregar a rota que utiliza o (*S*)-2-metil-butanal (**28**) (Esquema 57).

## Esquema 63



Dando continuidade a preparação do segmento C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>, a amida de Weinreb (**211**) foi reduzida na presença de DIBAL-H e o aldeído bruto obtido foi utilizado em uma reação do tipo Horner-Wadsworth-Emmons com o β-fosfonoéster estabilizado (**218**) na presença de NaH em THF para fornecer o éster α,β-insaturado (**219**) em 90% de rendimento (duas etapas, *E:Z* >95:5 (Espectro 177)). O éster (**219**) foi em seguida tratado com 2 equivalentes de DIBAL-H em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a -15 °C produzindo o álcool alílico (**220**) em 90% de rendimento (Esquema 64). O valor da constante de acoplamento, *J* = 15,7 Hz entre os hidrogênios da ligação dupla confirma a geometria *E* para (**219**).

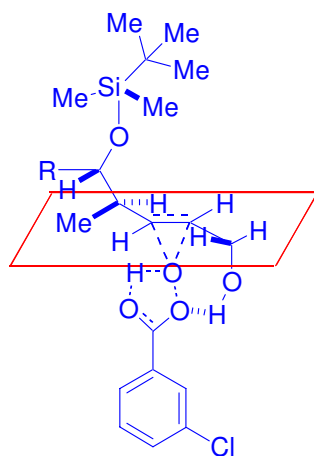
## Esquema 64



A próxima etapa envolve uma reação de epoxidação do álcool alílico (**220**). Recentemente, Miyashita<sup>81b</sup> e colaboradores descreveram uma maneira eficiente e altamente diastereosseletiva de se obter epoxiálcoois a partir de sistemas do tipo 4-metil-5-(trietilsilil)oxoalil álcoois utilizando-se *m*-CPBA, com a epoxidação ocorrendo contrária ao grupo trietilsilila (Figura 12). Utilizando-se da metodologia descrita por Miyashita<sup>81b</sup> para sistemas mais simples promovemos a reação de epoxidação do álcool alílico (**220**) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C na presença de 2 equivalentes de *m*-CPBA. O epóxido (**221**) foi obtido com alta diastereosseletividade em 96% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica (razão entre os diastereoisômeros de >95:5 segundo análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do bruto reacional (Espectro 187)). A diastereosseletividade obtida segue na mesma direção dos resultados apresentados na literatura por Isobe, Nakata e Miyashita,<sup>81</sup> demonstrando que o grupo *t*-butildimetilsilila serve não apenas como grupo protetor, mas também como um grupo direcionador extremamente efetivo para a epoxidação do álcool alílico em questão, com a epoxidação ocorrendo estereosseletivamente pelo lado oposto ao grupo sililoxi volumoso, com o *m*-CPBA se coordenando apenas com a hidroxila alílica (Figura 12). Neste estado de transição a cadeia carbônica principal adotaria uma conformação *anti* linear favorável, em oposição a idéia previamente proposta de que ocorreria a coordenação do *m*-CPBA com ambos os grupos C5 sililoxi e a hidroxila alílica.

---

<sup>81</sup> a) Isobe, M.; Kitamura, M.; Mio, S.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 221.  
b) Maruyama, K.; Ueda, M.; Sasaki, S.; Iwata, Y.; Miyazawa, M.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4517. c) Jorgensen, K.B.; Koshino, H.; Nakata, T. *Heterocycles* **1998**, 47, 679.

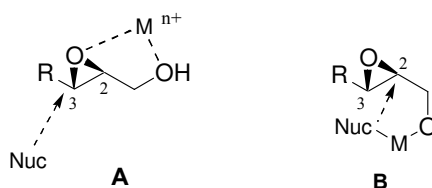
**Figura 12.** Epoxidação com *m*-CPBA

A próxima etapa envolveu a abertura regioseletiva do epóxi álcool (**221**) com reagentes do tipo Gilman. Abertura regio e estereosseletiva de epóxidos quirais tem sido objeto de muitos estudos como uma rota para a obtenção de uma grande variedade de compostos opticamente ativos. É bem conhecido que o ataque nucleofílico em oxiranos, ocorre no carbono menos substituído, mas em geral a presença de uma funcionalidade no C2 é necessária para o melhor controle da regioseletividade da reação (Figura 13).<sup>82</sup>

Em princípio, há dois sítios reativos nos epóxidos funcionalizados relacionados à abertura nucleofílica do anel epóxi (C2 e C3); controle de quelação tem sido amplamente usado para dirigir a abertura na posição C3 através de um ataque intermolecular do nucleofilo externo (Figura 13A), enquanto que a abertura na posição C2 é supostamente devido a um ataque nucleofílico intramolecular ou a condições não quelantes (Figura 13B).

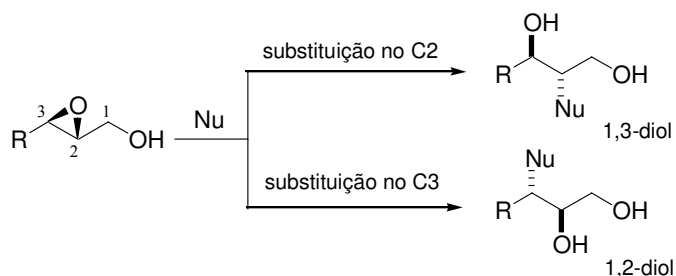
<sup>82</sup> Righi, G.; Pescatore, G.; Bonadies, F.; Bonini, C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5649.

**Figura 13** Ataque nucleofílico inter- e intramolecular a epóxidos funcionalizados.



Desse modo, o uso de reagentes organoalumínio conduz ao 1,2-diol via substituição na posição C3, enquanto que reagentes do tipo Gilman reagem preferencialmente na posição C2 para formar o 1,3-diol (Esquema 65).<sup>83</sup>

**Esquema 65**



Vale a pena ressaltar que, recentemente, Miyashita e colaboradores descreveram uma nova metodologia para a abertura regioseletiva de 2,3-epoxi-alcoois na posição C2 utilizando complexos de alquil e alquinilalumínio (Tabela 4).<sup>84</sup>

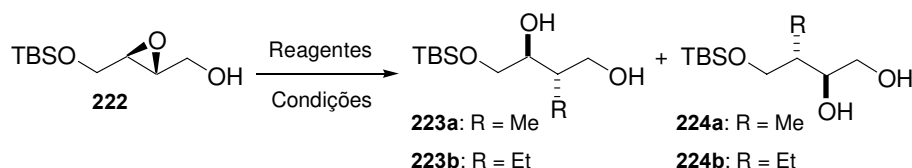
<sup>83</sup> a) Roush, W. R.; Adam, M. A.; Peseckis, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1377. b) Suzuki, T.; Saimoto, H.; Tomioka, H.; Oshima, K.; Nozaki, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3597.

<sup>84</sup> Sasaki, M.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1765.

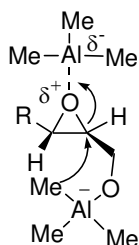
Enquanto a reação com apenas trimetilalumínio ( $\text{Me}_3\text{Al}$ ) ocorre seletivamente na posição C3 (entrada 1), pré-tratamento de (**222**) com *n*-BuLi para gerar um alcóxido de lítio resulta em uma mudança drástica na regioseletividade (entrada 2). Dessa forma, a razão dos dióis (**223a**) e (**224a**) passou de 8:92 para 92:8 sem qualquer decréscimo no rendimento químico. Similarmente, tratamento sucessivo de (**222**) com *n*-BuLi e trietilalumínio produz uma mistura 97:3 de (**223b**) e (**224**) em 92% de rendimento (entrada 4).

Esses resultados sugerem um caminho de reação alternativo envolvendo um complexo de alumínio, que prefere uma reação de substituição tipo 5-exo na posição C2 (Figura 14).

**Tabela 4:** Comparação da regioseletividade entre reagentes de organoalumínio e organocobre nas reações com o epóxi-álcool (**222**).

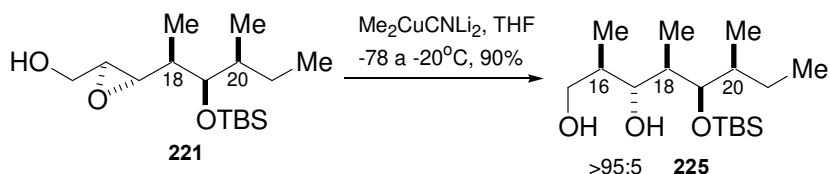


| Entrada | Reagentes                              | Condições                                  | R  | <b>223</b> : <b>224</b> | Rend. |
|---------|----------------------------------------|--------------------------------------------|----|-------------------------|-------|
| 1       | $\text{Me}_3\text{Al}$                 | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 30 min    | Me | 08 : 92                 | 87%   |
| 2       | <i>n</i> -BuLi/ $\text{Me}_3\text{Al}$ | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -30 a 0 °C, 2 h | Me | 92 : 08                 | 93%   |
| 3       | $\text{Me}_2\text{CuLi}$               | $\text{Et}_2\text{O}$ , -40 °C, 1h         | Me | 85 : 15                 | 94%   |
| 4       | <i>n</i> -BuLi/ $\text{Et}_3\text{Al}$ | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -30 a 0 °C, 2 h | Et | 97 : 03                 | 92%   |

**Figura 14:** Caminho de reação envolvendo complexos de alumínio.

Após tentativa de promover a reação de abertura do epóxido (**221**) com trimetilalumínio ( $\text{Me}_3\text{Al}$ ) e *n*-BuLi não se obteve produto, recuperando-se o material de partida. Inicialmente tentamos promover a reação de abertura do epóxido (**221**) utilizando-se 20 equivalentes de cuprato. Diminuímos então o número de equivalentes de cuprato utilizado e chegamos as melhores condições utilizando-se 10 equivalentes do mesmo (Esquema 66). A reação foi então realizada fazendo-se a adição do MeLi ao CuCN a  $-78^\circ\text{C}$  e após 30 minutos de agitação, o epóxido (**221**) foi adicionado e a reação deixada sob agitação em câmara fria por 20 horas a  $-20^\circ\text{C}$ . Desta forma conseguimos obter o produto desejado (**225**) em 90% de rendimento e razão entre os diastereoisômeros  $>95:5$  segundo análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto reacional (Espectro 192).

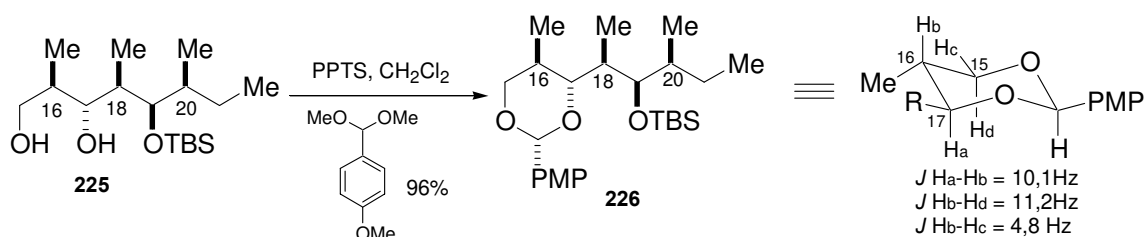
### Esquema 66



A estereoquímica relativa na abertura do epóxido foi determinada por análise das constantes de acoplamento no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  no benzilideno acetal (**226**) (Esquema 67). Formação do *p*-metoxibenzilideno acetal (**226**) foi realizada por tratamento do correspondente diol (**225**) com *p*-

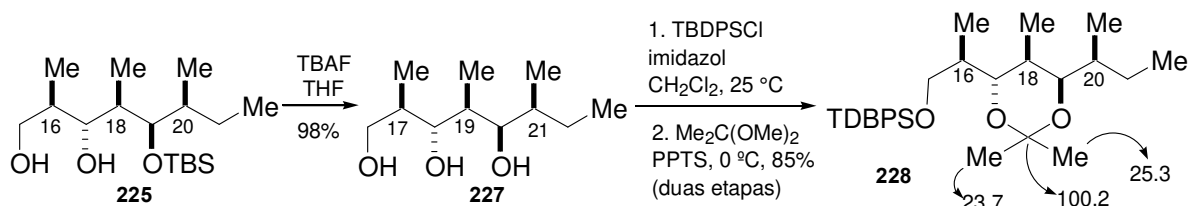
metoxi-benzaldeído dimetil acetal e quantidade catalítica de PPTS (*p*-tolueno sulfonato de piridínio) em 96% de rendimento (Esquema 67). Os valores altos de constante de acoplamento vicinal entre H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub> (10,1 Hz) e H<sub>b</sub>-H<sub>d</sub> (11,2 Hz), juntamente com o baixo valor observado entre H<sub>b</sub>-H<sub>c</sub> (4,8 Hz) confirmam a estereoquímica relativa *anti* proposta para os centros C<sub>16</sub> e C<sub>17</sub> em (**225**).

### Esquema 67



Para confirmar a estereoquímica relativa entre os centros C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub> e C<sub>19</sub>, o 1,3-diol (**225**) foi funcionalizado para seu correspondente isopropilidenoacetal (**228**) (Esquema 68).<sup>\*</sup> Tratamento do diol (**225**) com TBAF em THF forneceu o respectivo triol (**227**) em 98% de rendimento. Em seguida, o triol foi tratado com TBDPSCl, imidazol em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para fornecer apenas o produto mono sililado na hidroxila primária, que foi tratado com 2,2-dimetoxipropano na presença de PPTS (*p*-tolueno sulfonato de piridínio) levando ao isopropilidenoacetal (**228**) em 85% de rendimento (duas etapas).

### Esquema 68

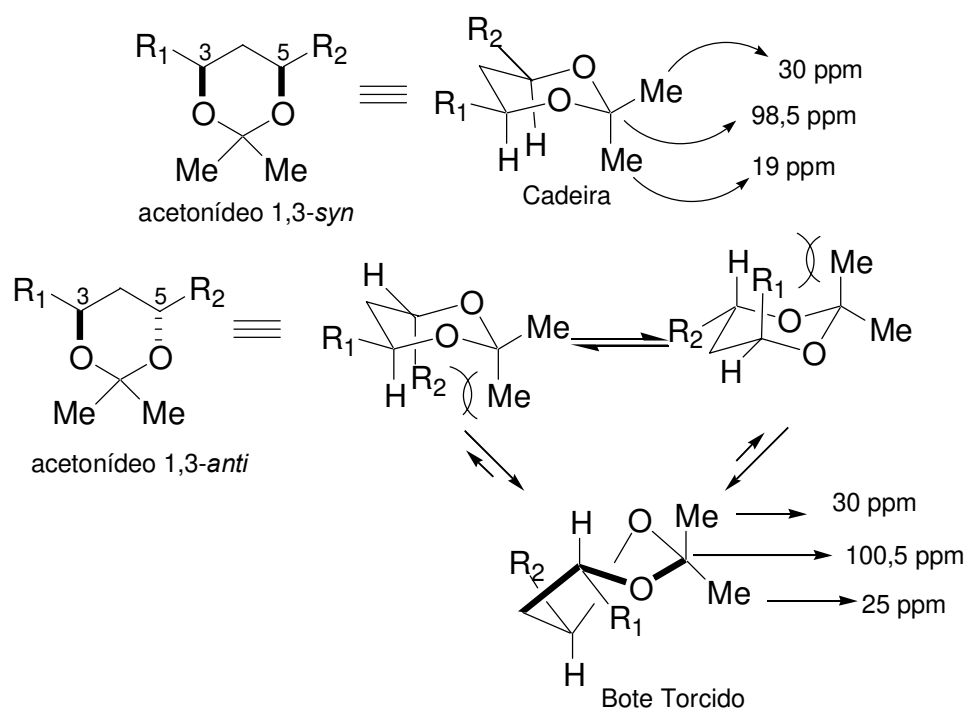


<sup>\*</sup> A estereoquímica relativa para o composto **225**, incluindo o centro em C<sub>20</sub> foi confirmado posteriormente, por comparação com dados da literatura para um intermediário avançado.

Segundo Rychnovsky,<sup>85</sup> acetonídeos 1,3-*syn* e 1,3-*anti* são facilmente distinguidos entre si através dos seus deslocamentos químicos em espectroscopia de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

O acetonídeo *syn* existe em uma conformação cadeira bem definida, com os dois substituintes alquila em posições equatoriais. Já o acetonídeo *anti*, existe em uma conformação “bote torcido”, a fim de evitar interações 1,3-diaxiais que estariam presentes nas conformações em cadeira (Figura 15).

**Figura 15.** Deslocamentos químicos de carbono em acetonídeos



A espectroscopia de RMN de  $^{13}\text{C}$  de acetonídeos 1,3-*syn* mostram um grupo metila axial em  $\delta$  19 ppm e um grupo metila equatorial em  $\delta$  30 ppm, sendo o deslocamento químico do carbono acetonídeo próximo de  $\delta$  98,5

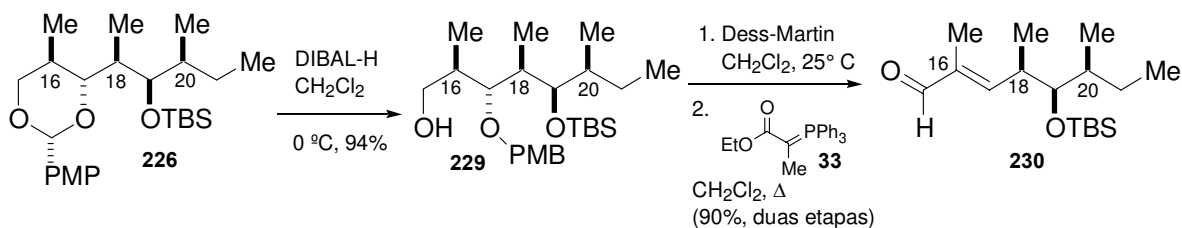
<sup>85</sup> a) Rychnovsky, S. D.; Skalizky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945. b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7099. c) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 9.

ppm. Já o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de acetonídeos 1,3-*anti*, revelam os dois grupos metila em torno  $\delta$  25 ppm e o carbono acetonídeo próximo de  $\delta$  100,5 ppm.

Os deslocamentos químicos para as metilas (23,7 e 25,3 ppm) e para o carbono C<sub>0</sub> (100,2 ppm) do acetal são característicos de um acetonídeo 1,3-*anti* como descrito por Rychnovshy.

A próxima etapa envolveu a abertura regioseletiva do *p*-metoxiben-zilideno acetal (**226**) (Esquema 69). Tratamento de (**226**) com DIBAL-H em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  forneceu o álcool primário (**229**) em 94% de rendimento com completa regioseletividade. Oxidação sob as condições de Dess-Martin<sup>86</sup> seguido do tratamento com a fosforana (**33**) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sob refluxo conduziu a formação do produto de eliminação (**230**) em 90% de rendimento (duas etapas).<sup>28c, 34</sup>

### Esquema 69

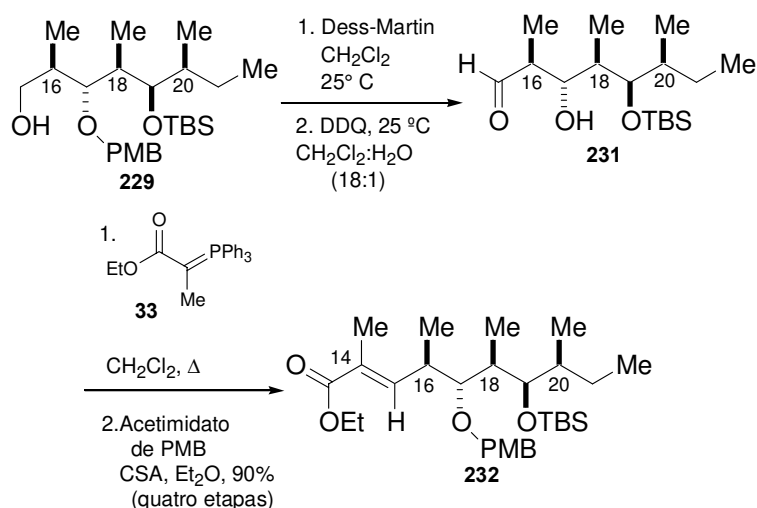


Para contornar este problema, utilizamos a rota descrita no Esquema 70. O álcool primário (**229**) sofreu oxidação sob as condições de Dess-Martin seguido da remoção do grupo PMB através do tratamento com DDQ fornecendo o aldeído (**231**) (Esquema 70). Em seguida o aldeído (**231**) foi tratado com a fosforana (**33**) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sob refluxo e posterior proteção da

<sup>86</sup> a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277. b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155. c) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.

hidroxila secundária com tricloroacetimidato de PMB conduziu à formação do éster (**232**) em 90% de rendimento (quatro etapas).

### Esquema 70

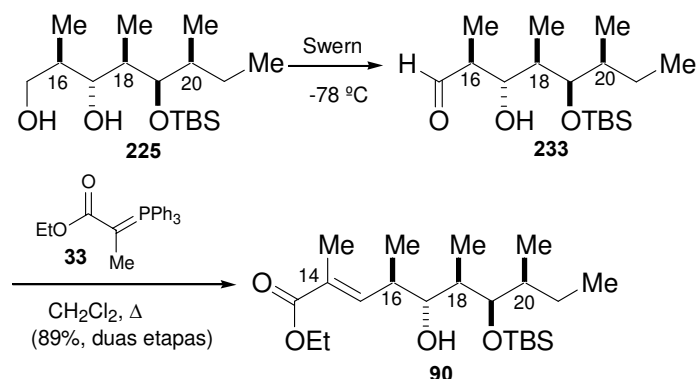


Gostaria de ressaltar que os resultados descritos até este ponto para a obtenção do segmento C12-C22 foram publicados anteriormente em forma de comunicação na revista *Tetrahedron Letters* no início de 2002 (Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 185).<sup>87</sup>

Em seguida, testamos uma nova rota a partir do diol (**225**). Oxidação seletiva da hidroxila primária do diol (**225**) sob as condições de Swern conduziu a aldeído (**233**), que após tratamento com a fosforana (**33**) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sob refluxo forneceu o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**90**) em 89% de rendimento (duas etapas) (Esquema 71).

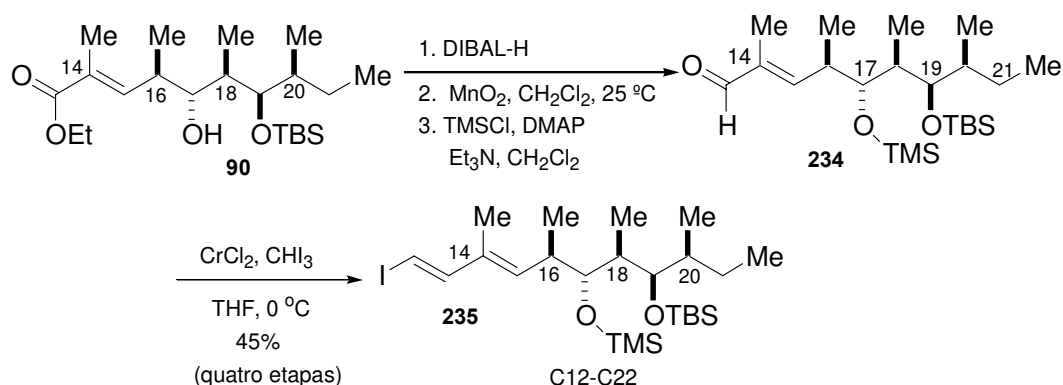
<sup>87</sup> a) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 185. b) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1593 (Corrigendum).

## Esquema 71



Em seguida, tratamento de (**90**) com DIBAL-H forneceu o correspondente álcool alílico que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação (Esquema 72). Tratamento oxidativo com  $\text{MnO}_2$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  e proteção com  $\text{TMSCl}$ , DMAP,  $\text{Et}_3\text{N}$  em diclorometano forneceu o aldeído (**234**). Tratamento do aldeído (**234**) com  $\text{CrCl}_2$  e  $\text{CH}_3\text{I}$  conduziu ao iodeto vinílico (**235**) em 45% de rendimento (quatro etapas) (Esquema 72). A geometria *E* na ligação dupla foi confirmada pela constante de acoplamento entre os hidrogênios vinílicos em C12 e C13. Uma análise detalhada dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto, mostrou que os sinais obtidos condiziam com àqueles descritos na literatura.<sup>28c</sup>

## Esquema 72

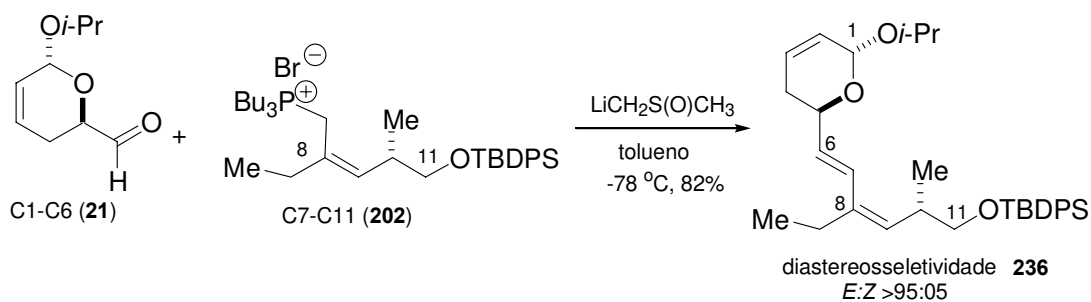


Com estes resultados, concluímos a obtenção do fragmento C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub> em 14 (quatorze) etapas a partir da *N*-propioniloxazolidinona (**57**) e com um rendimento global de 21%. Vale a pena salientar que esta rota é bem diferente de todas já utilizadas nas sínteses da calistatina A.

#### 4.4. Acoplamento entre os fragmentos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>

Com os fragmentos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> em mãos, partimos para o acoplamento entre os dois. Uma solução do aldeído (**21**) e sal de fosfônio (**202**) foi tratada com LiCH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>3</sub> (gerado a partir da reação entre *n*-BuLi e DMSO) em tolueno a -78 °C, conduzindo à formação do dieno (**236**) em 82% de rendimento (*E:Z*/95:5) (Espectro 220) correspondente ao fragmento C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub> da (-)-calistatina A (Esquema 73). O valor da constante de acoplamento *J* = 15,7 Hz entre os hidrogênios da ligação dupla em C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> confirmam a geometria *E*.

Esquema 73

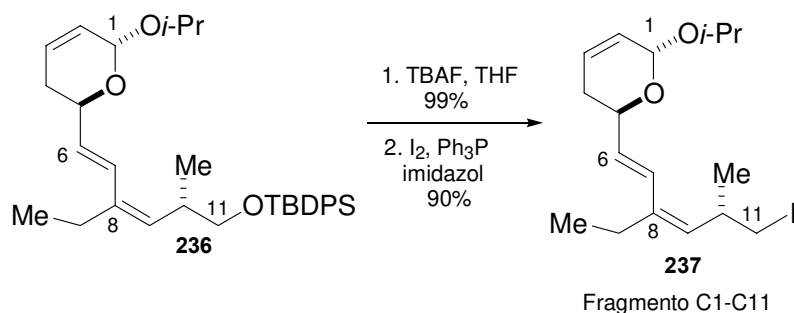


Estes resultados para a obtenção do segmento C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub> são inéditos para este fragmento e foram publicados em forma de comunicação na revista *Tetrahedron Letters*, no final de 2002 (Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8883).<sup>88</sup>

<sup>88</sup> Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8883.

A etapa seguinte envolveu a remoção do protetor de TBDPS do dieno (**236**) com TBAF (99% de rendimento) seguido por tratamento do álcool com  $\text{PPh}_3$ , iodo ( $\text{I}_2$ ) e imidazol em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fornecendo o iodeto (**237**) em 90% de rendimento (Esquema 74).

### Esquema 74

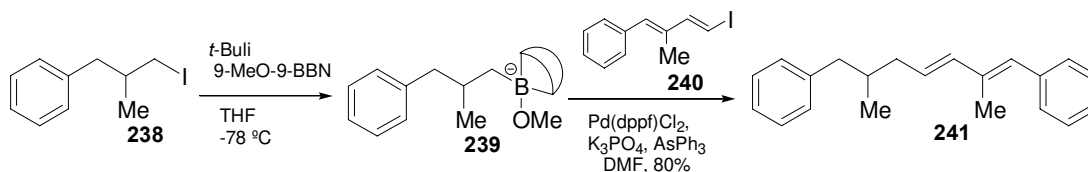


Com estes resultados, concluímos a obtenção do fragmento C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub> em 14 (quatorze) etapas a partir do ácido *D*-málico (**144**) e com um rendimento global de 21%.

#### 4.5. Acoplamento entre os fragmentos C1-C11 e C12-C22

Com a finalidade de testar a reação do acoplamento entre o iodeto vinílico (**235**) e o iodeto alquílico (**237**), um estudo modelo deste acoplamento foi testado (Esquema 75).<sup>28c</sup> O tratamento do iodeto alquílico (**238**) com o *t*-BuLi em THF a -78 °C seguido pela adição de 9-MeO-9-BBN, forneceu o boronato intermediário (**239**), que foi utilizado na próxima etapa do acoplamento catalizada por Paládio com o iodeto vinílico (**240**) para fornecer o dieno conjugado (**241**) em 80% de rendimento.

Esquema 75

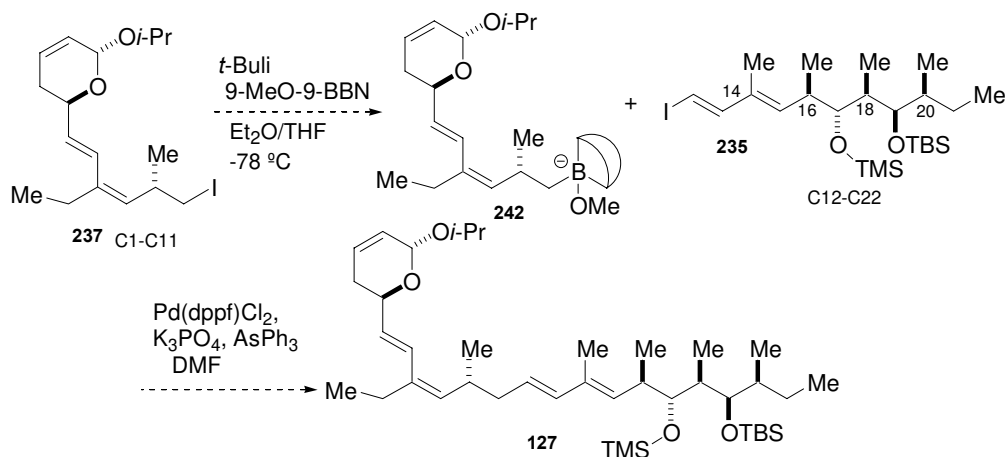


## 5. Conclusões, Perspectivas

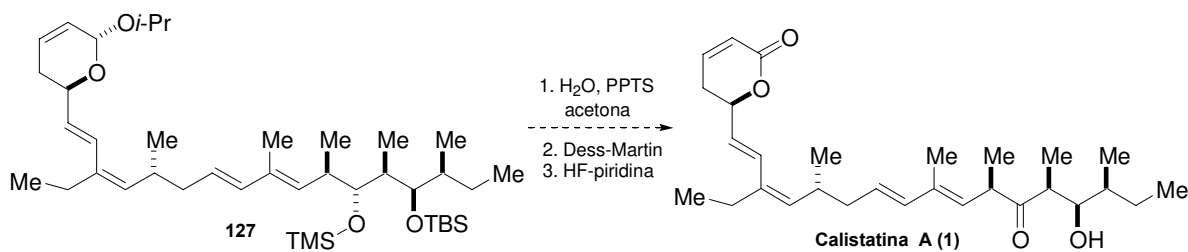
Até o momento obtivemos resultados que possibilitaram definir as rotas para preparação dos três segmentos. No segmento C1-C6 conseguimos melhorar a condição para obter a lactona (**165**). O segmento C7-C11 foi preparado em uma rota curta (7 etapas) com uma melhora significativa no rendimento na reação de formação do brometo. No segmento C12-C22 conseguimos realizar a oxidação seletiva do diol o que nos proporcionou uma rota mais curta. Todos os fragmentos podem ser obtidos em escala de gramas tornando esta uma rota bastante viável para a obtenção da calistatina A.

Para finalizar o trabalho iremos agora investir no acoplamento entre os segmentos C1-C11 e C12-C22. (Esquema 76). Tratamento do iodeto (**237**) com *t*-BuLi e 9-MeO-9-BBN em Et<sub>2</sub>O/THF deve conduzir ao composto (**242**) e posterior adição a uma solução do iodeto (**235**) na presença Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, CsCO<sub>3</sub> em DMF deve conduzir ao composto (**127**). Com (**127**) em mãos, as últimas etapas consistirão em regenerar a carbonila da lactona insaturada, remover o protetor TMS, oxidar este álcool para a correspondente cetona e promover a desproteção do oxigênio protegido com TBS para conduzir a calistatina A (Esquema 77).

**Esquema 76**

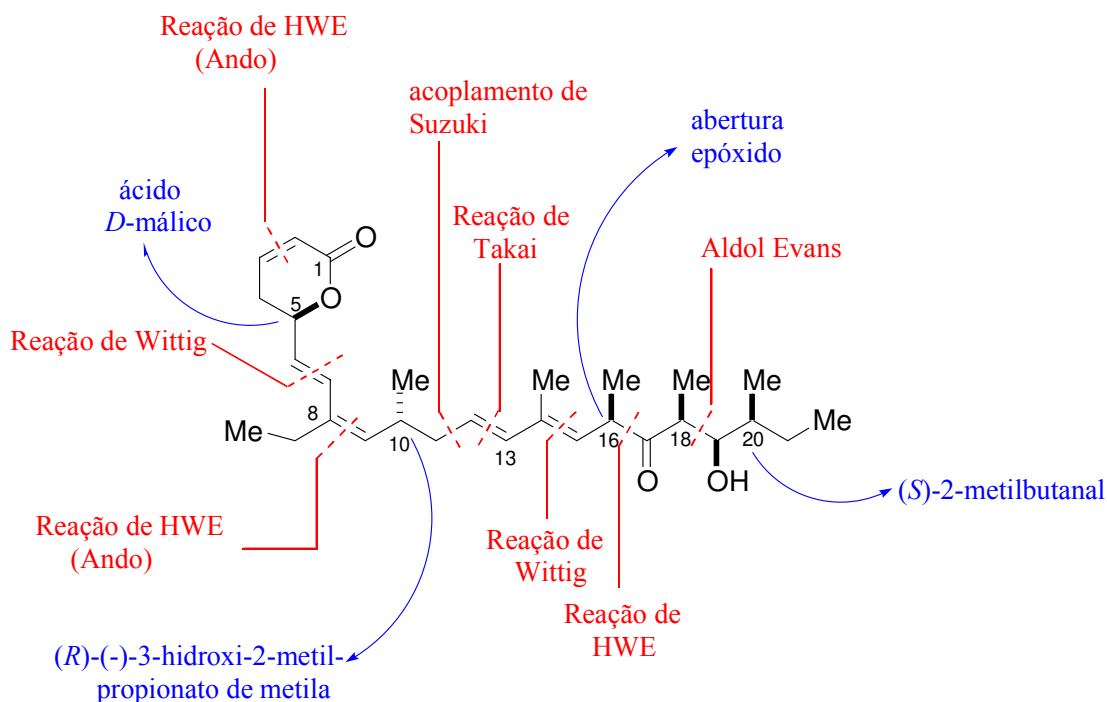


## Esquema 77



Acreditamos que será possível realizar estas etapas e concluir a síntese total desta molécula extremamente interessante nos próximos meses. Vale a pena salientar que nossos 2 (dois) trabalhos no *Tetrahedron Letters* já foram citados pelos grupos de Kalesse,<sup>23a</sup> Enders,<sup>32</sup> Lautens<sup>34</sup> e Fuchs.<sup>89</sup> A Figura 16 ilustra as principais reações utilizadas em nossa rota para a calistatina A.

**Figura 16.** Resumo das principais reações utilizadas



<sup>89</sup> Li, X. J.; Lantrip, D.; Funchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14262.

## 6. Parte Experimental

### 6.1. Reagentes e solventes

As reações envolvendo condição anidra foram realizadas sob atmosfera de argônio, em balão previamente flambado. Trietilamina, diisopropilamina, 2,6-lutidina, dimetilsulfóxido, piridina, benzeno, dimetilformamida, acetonitrila, tetracloreto de titânio (IV) e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetrahidrofurano, tolueno e éter etílico foram tratados com sódio metálico e benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Propionaldeído foi tratado com sulfato de magnésio anidro e destilado antes do uso. Metanol e etanol foram tratados com magnésio e iodo (I<sub>2</sub>) e destilados antes do uso. Cloreto de propionila, 2,2-dimetoxipropano e cloreto de oxalila foram destilados imediatamente antes do uso. Peneira molecular foi ativada a 160 °C, sob vácuo (0,8 mmHg) por 6 horas. CuCN foi ativado a 65 °C, sob vácuo (0,8 mmHg) por 4 horas. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio.

Todas as reações, extrações e colunas cromatográficas foram conduzidas em capelas bem ventiladas.

### 6.2. Métodos cromatográficos

As cromatografias de adsorção em coluna (cromatografia “flash”) foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (70 - 230 mesh e 230 - 400 mesh).<sup>90</sup> Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações.

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

---

<sup>90</sup> Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

**Condição padrão para análise por comatografia gasosa (CG):**  
 $T(\text{injetor}) = 250\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $T(\text{detector}) = 270\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $T(\text{inicial}) = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $\text{Tempo}(\text{inicial}) = 0,33\text{ minuto}$ ;  $\text{taxa} = 10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$ ;  $T(\text{final}) = 200\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $\text{Tempo}(\text{final}) = 1,00\text{ minuto}$ ;  $\text{taxa A} = 15\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$ ;  $T(\text{final}) = 300\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $\text{Tempo}(\text{final}) = 4,00\text{ minuto}$ ; gás de arraste:  $\text{N}_2$ ; detetor: FID.

### 6.3. Métodos espectrométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos nos aparelhos Bruker AC 300/P, Varian Gemini 300 e Varian Inova 500. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciado pelo sinal de clorofórmio deuterado. A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foi indicada segundo a convenção: s (singlete), sl (sinal largo), d (dubleto), t (triplete), tl (triplete largo), td (triplo dubleto), q (quarteto), dd (duplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto), dt (duplo triplete), ddt (duplo duplo triplete), qt (quinteto), st (sexteto), dst (duplo sexteto), sp (septeto), dsp (duplo septeto) e m (multiplete).

Os espectros de infravermelho foram obtidos num aparelho Perkin-Elmer 1600 FTIR, com as frequências de absorção sendo expressas em  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se pastilhas de KBr e janelas de NaCl.

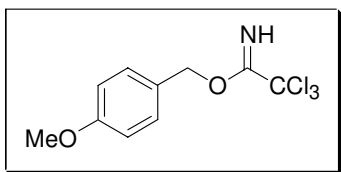
Os ângulos de desvio do plano da luz polarizada ( $\alpha$ ) foram observados nos aparelhos LEP A2 e Polamat A da Carl-Zeiss, equipados com lâmpadas de sódio (589 nm) e mercúrio (546 nm), respectivamente, sendo reportados como segue:  $[\alpha]_D$  (c (g/100 mL), solvente). As conversões para a raia D do sódio foram feitas através da utilização da seguinte fórmula:  $\alpha_{\text{Hg}} = 1,17543\ \alpha_{\text{Na}}$ .

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos num aparelho VG-autospec da Fisons, através de injeção direta.

Os pontos de fusão foram obtidos num aparelho Microquímica MQAPF – 301.

## 6.4. Reagentes preparados

### Tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila



A uma solução de 5,27 g (41,5 mmol) do álcool *p*-metoxibenzílico em 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> adicionou-se 50 mL de uma solução aquosa de hidróxido de potássio 50% e 712,9 mg (2,1 mmol) de hidrogenossulfato de tetra *n*-butilamônio. A mistura reacional resultante foi mantida sob vigorosa agitação magnética a -15 °C. Após 5 minutos, adicionou-se, gota a gota, 5,0 mL (49,80 mmol) de tricloroacetoneitrila, mantendo-se a agitação nessa temperatura por 30 minutos. Transcorrido este período a mistura reacional foi levada a 25 °C, permanecendo sob agitação por mais 30 minutos. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida até 1/3 do volume inicial. A solução resultante foi filtrada em Celite<sup>®</sup> (3 cm) e concentrada novamente no rotaevaporador.

Rendimento: 10,6 g (100%); R<sub>f</sub> 0,43 (10% AcOEt/hexano).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,82 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,91 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,38 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 8,34 (s, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 55,1 (CH<sub>3</sub>), 70,6 (CH<sub>2</sub>), 114,0 (CH), 127,6 (C<sub>0</sub>), 129,9 (CH), 160,0 (C<sub>0</sub>), 162,9 (C<sub>0</sub>).

I.V. (filme, cm<sup>-1</sup>) 3340, 2956, 2836, 1664, 1614, 1515, 1463, 1378, 1302, 1249, 1176, 1077, 1035, 981, 822, 796.

## Cloreto de propionila

Em um balão de duas bocas, equipado com um condensador de refluxo e funil de adição, foram adicionados 11,6 mL (158,00 mmol) de cloreto de tionila, mantendo-se sob refluxo. Adicionou-se, durante um período de 1 hora, 10,0 mL (134,00 mmol) de ácido propiônico por meio de um funil de adição. Os gases envolvidos foram absorvidos em água.

Ao término da adição do ácido propiônico, a mistura reacional foi mantida sob refluxo por 2 horas. O produto foi purificado por microdestilação.

P.E. = 76-79 °C (lit. P.E. 77-79 °C)].

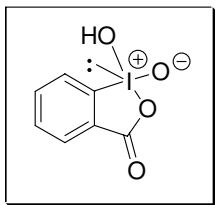
## Di-*n*-butilborotriflato (*n*-Bu<sub>2</sub>BOTf)

À terça parte de 6,1 mL (68,9 mmol) de ácido trifílico adicionou-se 16,8 mL (68,9 mmol) de tri-*n*-butilborana e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e atmosfera inerte, a 50 °C, observando-se a evolução de gás. O restante do ácido trifílico foi adicionado, gota a gota, e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, nesta temperatura, por 2 horas.

Destilação a pressão reduzida (60 °C/ 2 mmHg) [(lit. P.E. 37 °C/ 0,12 mmHg)]<sup>79</sup> forneceu o di-*n*-butilborotriflato em 84% de rendimento.

## Periodinana de Dess-Martin

### 1-Hidroxi-1,2-benziodoxol-3(H)-ona-1-óxido (IBX)



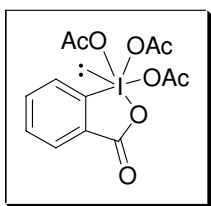
**1ª Condição:** A uma suspensão de 6,0 g (24,2 mmol) do ácido 2-iodobenzóico em 52 mL de solução aquosa de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,73M, adicionou-se, lentamente, 5,35 g (32 mmol) de bromato de potássio. A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética, a 68 °C, por 4 horas, e resfriada num banho de gelo. Filtração e lavagem do sólido obtido com água destilada

(70 mL) e etanol (10 mL) resultou em 4,8 g do produto, como um sólido branco cristalino, correspondendo a 80% de rendimento.

**2ª Condição:** A uma suspensão de 36,0 g (58,5 mmol) de Oxone em 130 mL de água deionizada, adicionou-se 10,0 g (40,3 mmol) de ácido 2-iodobenzóico em uma porção. A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética, a 70 °C, por 3 horas. Transcorrido este período, a suspensão foi resfriada a 5 °C, permanecendo, nesta temperatura por 2 horas, quando foi filtrada e o sólido obtido lavado com água destilada (120 mL) e acetona (40 mL). Obteve-se 9,63 g de um sólido branco cristalino, correspondendo a 85% de rendimento.

P.F. = 232 °C (lit. P.F. = 233 °C).<sup>86</sup>

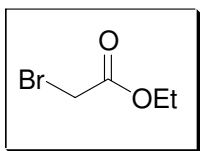
### 1,1,1-Triacetoxi-1,1-di-idro-1,2-benziodoxol-3(H)-ona



A uma solução de 4,8 g (17,1 mmol) do IBX em 20 mL de anidrido acético, adicionou-se 0,024 g (0,13 mmol) de *p*-TsOH. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, a 80 °C, por 2 horas e deixada em repouso por dois dias. Após recristalização, o produto foi filtrado, sob atmosfera de argônio, e lavado com éter etílico anidro.

Rendimento: 5,80 g (80%); P.F. = 132-134 °C (lit. P.F. = 133-134 °C).<sup>86</sup>

### 2-bromoacetato de etila



A uma mistura de 5,0 g (35,9 mmol) de ácido bromoacético, 23,6 mL de álcool etílico em 95 mL de benzeno foram adicionados 0,62 mL de ácido sulfúrico concentrado. Após aquecimento sob refluxo durante 31 horas, a solução resultante foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e seca com MgSO<sub>4</sub>. O produto, como um óleo incolor foi purificado por destilação.

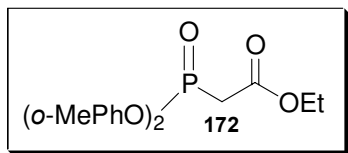
Rendimento: 4,8 g (80%); P.E. = 159 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,28 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 3,81(s, 2H), 4,21 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,7 ( $\text{CH}_3$ ), 25,79 ( $\text{CH}_2$ ), 62,2 ( $\text{CH}_2$ ), 167,3 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2980, 2902, 1728, 1407, 1367, 1280, 1172, 1113, 1025, 947, 860, 663.

### Etil (di-*o*-tolilfosfono)acetato (172)



**Rota 1:** A uma solução de 2,4 g (35,3 mmol) de imidazol em 23 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , adicionou-se 1,0 mL (11,77 mmol) de  $\text{PCl}_3$  e então 2,47 g (35,3 mmol) de *o*-cresol a 0 °C. Após agitação por 30 minutos, adicionou-se 0,2 mL (11,77 mmol) de água. O sal formado foi removido por filtração e o filtrado tratado com 1,52 g de etil bromoacetato e 1,93 mL de trietilamina a 0 °C. A mistura permaneceu sob agitação durante 1 hora a 25 °C. A reação foi finalizada com a adição de 10 mL de água. A solução resultante foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , água destilada, solução saturada de  $\text{NaCl}$  e seca com  $\text{MgSO}_4$ .

Rendimento: 2,86 g (70%, 2 etapas).

**Rota 2:** Em um balão de 25 mL, adicionou-se 11,61 g (55,75 mmol) de  $\text{PCl}_5$  sob 5,0 g (22,3 mmol) de trietilfosfonoacetato a 0 °C. Quando a reação exotérmica completou, a mistura foi aquecida a 75 °C durante 10 horas. Destilação do bruto removeu  $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$  e o excesso de  $\text{PCl}_5$ . O material isolado, 4,45 g (21,69 mmol) do composto clorado, foi dissolvido em 30 mL de benzeno e tratado com uma solução de 4,69 g (43,38 mmol) de *o*-cresol e 6,1 mL (43,38 mmol) de trietilamina em benzeno a 0 °C. Após agitação por 1 hora a 25 °C, a mistura foi filtrada e o filtrado diluído com 20 mL de  $\text{AcOEt}$ ,

lavado sucessivamente com solução 1N de NaOH (60 mL), solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (60 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL) e seca com  $\text{MgSO}_4$ . O produto foi purificado por cromatografia “flash”, utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (9:1).

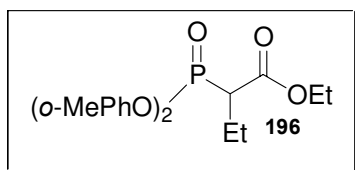
Rendimento: 5,82 g (75%, 2 etapas);  $R_f$  0,27 (25% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,27 (t, 3H,  $J=7,1$  Hz), 2,26 (s, 6H), 3,34 (d, 2H,  $J_{\text{H-P}} = 22,0$  Hz), 4,23 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 7,05-7,18 (6H, m), 7,20-7,31 (2H, m).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,1 ( $\text{CH}_3$ ), 16,3 ( $\text{CH}_3$ ), 34,7 (d,  $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{C-P}} = 136,7$  Hz), 61,9 ( $\text{CH}_2$ ), 85,6 ( $\text{CH}_2$ ), 120,1 (CH), 125,2 (CH), 126,9 (CH), 129,0 ( $\text{C}_0$ ), 131,3 (CH), 148,5 ( $\text{C}_0$ ), 148,6 ( $\text{C}_0$ ), 164,5 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3068, 2971, 2931, 1735, 1590, 1485, 1461, 1275, 1226, 1105, 1041, 952, 806, 757, 701.

### Etil 2-(di-*o*-tolilfosfono)butirato (196)



**Rota 1:** Em um balão de 25 mL, adicionou-se 20,64 g (99,1 mmol) de  $\text{PCl}_5$  e 10,0 g (39,64 mmol) de trietil-2-fosfonobutirato (**199**) a 0 °C. Quando a reação exotérmica completou, a mistura foi aquecida a 75 °C durante 10 horas. Destilação do bruto removeu  $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$  e o excesso de  $\text{PCl}_5$ . O material isolado, 8,8 g (37,73 mmol) do composto clorado (**200**), foi dissolvido em 60 mL de benzeno e tratado com uma solução de 8,16 g (75,76 mmol) de *o*-cresol e 10,6 mL (75,46 mmol) de trietilamina em benzeno a 0 °C. Após agitação por 1 hora a 25 °C, a mistura foi filtrada e o filtrado diluído com 50 mL de AcOEt, lavado sucessivamente com solução 1N de NaOH (120 mL), solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL), solução saturada de NaCl (100 mL) e seca com  $\text{MgSO}_4$ .

Rendimento: 11,18 g (75%, 2 etapas).

**Rota 2:** Em uma solução do etil (di-*o*-tolilfosfono)acetato (**172**) (1,74 g, 5,0 mmol) em 6,0 mL de DMSO foi adicionado 200 mg (5,0 mmol) de NaH à 15 °C. Após agitação por 20 minutos a 25 °C, iodeto de etila (0,44 mL, 5,5 mmol) foi adicionado. A mistura foi tratada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e extraída com éter etílico. Em seguida, o solvente foi removido e o produto foi purificado por cromatografia “flash” (20% AcOEt/hexano).

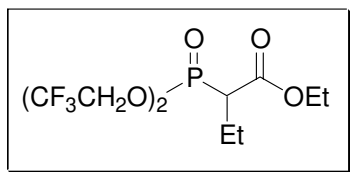
Rendimento: 1,32 g (70%); R<sub>f</sub> 0,28 (25% AcOEt/hexano).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,01 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 1,18 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 2,11 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,16 (ddd, 1H, *J*<sub>H-P</sub> = 27,7 Hz, *J* = 10,2 e 4,4 Hz), 4,16 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 6,93-7,24 (8H, m).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,9 (CH<sub>3</sub>), 13,2 (CH<sub>3</sub>), 14,1 (CH<sub>3</sub>), 16,3 (CH), 20,8 (CH<sub>2</sub>), 20,9 (d, CH<sub>2</sub>, *J*<sub>C-P</sub> = 4,8 Hz), 48,5 (d, CH, *J*<sub>C-P</sub> = 134,2 Hz), 61,6 (CH<sub>2</sub>), 120,0 (dd, CH, *J*<sub>C-P</sub> = 7,3 e 2,4 Hz), 120,1 (CH), 124,9 (CH), 126,8 (CH), 129,0 (d, C<sub>0</sub>, *J*<sub>C-P</sub> = 6,1 Hz), 129,1 (C<sub>0</sub>), 131,2 (CH), 148,7 (d, C<sub>0</sub>, *J*<sub>C-P</sub> = 9,7 Hz), 148,9 (C<sub>0</sub>), 168,0 (d, C<sub>0</sub>, *J*<sub>C-P</sub> = 4,8 Hz).

I.V. (filme, cm<sup>-1</sup>) 3054, 2986, 2931, 1735, 1580, 1487, 1371, 1286, 1233, 1109, 1048, 954, 808, 762, 708.

## 2-bis(trifluoroetilfosfono)butirato de Etila



Em um balão de 25 mL, adicionou-se 5,16 g (24,78 mmol) de PCl<sub>5</sub> e 2,5 g (9,91 mmol) de trietil-2-fosfonobutirato a 0 °C. Quando a reação exotérmica completou, a mistura foi aquecida a 75 °C durante 10 horas. Destilação do bruto removeu P(O)Cl<sub>3</sub> e o excesso de PCl<sub>5</sub>. O material isolado, 3,3 g (14,15 mmol) do composto clorado, foi dissolvido em 15 mL de benzeno e tratado com uma solução de 2,04 mL (28,3 mmol) de trifluoroetanol e 4,0 mL (28,3 mmol) de trietilamina em benzeno a 0 °C. Após agitação por 1 hora a 25 °C, a mistura foi filtrada e o filtrado diluído com 10 mL de AcOEt, lavado sucessivamente com solução 1N

de NaOH (30 mL), solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL), solução saturada de NaCl (25 mL) e seca com  $\text{MgSO}_4$ . O produto foi purificado por cromatografia “flash”, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (8:2). óleo incolor

Rendimento: 1,43 g (40%);  $R_f$  0,40 (25% AcOEt/hexano).

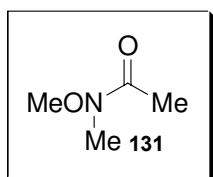
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,02 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 1,29 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 2,03 (m, 2H), 3,02 (ddd, 1H,  $J_{\text{H-P}} = 21,6$  Hz,  $J = 9,3$  e 4,4 Hz), 4,23 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 4,42 (M, 4H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,5 ( $\text{CH}_3$ ), 12,7 ( $\text{CH}_3$ ), 14,1 ( $\text{CH}_2$ ), 20,7 ( $\text{CH}_2$ ), 20,8 ( $\text{CH}_2$ ), 47,5 (d, CH,  $J_{\text{C-P}} = 136,7$  Hz), 62,1 ( $\text{CH}_2$ ), 62,6 ( $\text{CH}_2$ ), 120,5 ( $\text{C}_0$ ), 167,8 ( $\text{C}_0$ ).

## 6.5. Compostos preparados

### 6.5.1. Primeira rota sintética testada para o segmento C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

#### *N,O*-metil-*N*1-metilacetamida (**131**)



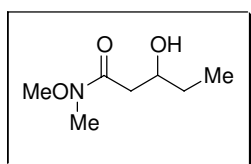
A uma solução de 3,75g (38,44 mmol) de hidrocloreto de *N,O*-hidroxilamina em 80 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C, foram adicionados 2,74 mL (34,95 mmol) de cloreto de acetila seguido pela adição de 6,23 mL (76,88 mmol) de piridina gota a gota. A solução resultante foi agitada a 25 °C por 1 hora e evaporada sob vácuo. A amida resultante foi destilada no Kugelrohr (110 °C).

Rendimento: 2,88g (80%); R<sub>f</sub> 0,34 (30% AcOEt/hexano).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,09 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).

I.V. (filme, cm<sup>-1</sup>) 1697, 1632, 1469, 1419, 1385, 968.

#### *N*1-metoxi-*N*1-metil-3-hidroxipentanamida



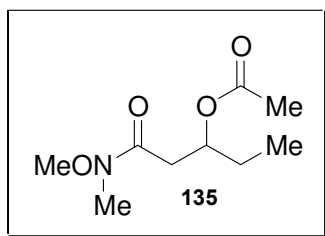
LDA foi gerada a partir da adição de 3,19 mL (4,95mmol) de *n*-BuLi (1,55M em hexano) a uma solução de 0,65 mL (4,95mmol) de diisopropilamina em 25 mL de THF à -78 °C. Após 15 minutos uma solução de 0,511 g da amida de Weinreb (**131**) (4,95mmol) em 1,0 mL de THF foi adicionada gota a gota. A solução resultante foi deixada sob agitação a -78 °C por 30 minutos. Adicionou-se então 0,54 mL de propionaldeído (7,42mmol) gota a gota durante 10 minutos. Após 15 minutos foi adicionado 20 mL de solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl à -78 °C e a mistura deixada chegar a temperatura ambiente. Após separação das fases, a fase orgânica foi diluída com éter etílico e lavada com solução aquosa de NaCl saturado (30 mL). A fase aquosa

foi extraída com duas porções de éter etílico. A fase orgânica combinada foi secada com  $\text{MgSO}_4$ , evaporada, concentrada sob vácuo e purificada por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 70%) em sílica gel, para fornecer um óleo amarelado.

Rendimento: 767mg (96%);  $R_f$  0,28 (AcOEt/hexano 70%).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,98 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz), 1,57 (m, 2H), 2,44 (dd, 1H,  $J = 17,1$  e 9,5 Hz), 2,68 (dl, 1H,  $J = 17,1$  Hz), 3,20 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,80 (sl, 1H), 3,96 (m, 1H).

### 1-metoxi(metil)carbamoilmetilpropilacetato (135)



A uma solução de 0,403 g (2,50 mmol) do aduto aldol em 5,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à temperatura ambiente, adicionou-se 0,36 mL (3,75 mmol) de anidrido acético, 0,56 mL (3,97 mmol) de trietilamina e 30,5 mg de DMAP (10mol%). A solução foi deixada sob agitação durante 2 horas, diluída com 10 mL de éter etílico e lavada com duas porções de 10 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A fase aquosa foi separada e extraída com mais uma porção de 10 mL de éter etílico. O extrato orgânico combinado foi lavado com solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  (20 mL), secado com  $\text{MgSO}_4$  anidro e evaporado sob vácuo. O produto foi concentrado e purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila 70:30.

Rendimento: 371 mg (73%);  $R_f$  0,41 (AcOEt/hexano 50%).

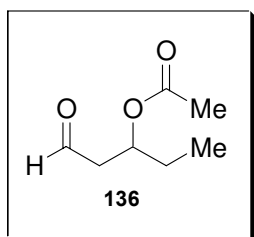
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,92 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz), 1,66 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,61 (dd, 1H,  $J = 16,8$  e 5,4 Hz), 2,75 (dd, 1H,  $J = 16,8$  e 7,4 Hz), 3,16 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 5,21 (ddd, 1H,  $J = 12,6, 7,1, 5,5$  Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,5 ( $\text{CH}_3$ ), 21,1 ( $\text{CH}_3$ ), 27,1 ( $\text{CH}_2$ ), 32,0 ( $\text{CH}_3$ ), 36,3 ( $\text{CH}_2$ ), 61,2 ( $\text{CH}_3$ ), 71,9 ( $\text{CH}$ ), 170,5 ( $\text{C}_0$ ), 171,3 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2972, 2940, 2883, 1739, 1664, 1463, 1427, 1375, 1243, 1181, 1116, 1025, 967.

EM ( $m/z = 203$ ) 203 (3), 201 (24), 183 (12), 143 (10), 141 (34), 123 (53), 95 (23), 83 (63), 43 (100).

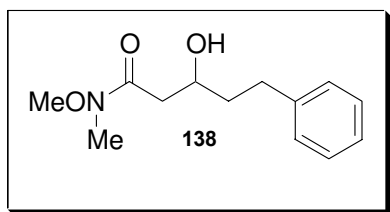
### 1-formilmetilpropilacetato (136)



Para 1,0 mmol de uma solução 0,1M ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) do material acetilado (**135**) adicionou-se 1,05 mmol de DIBAL-H (1,0M em solução) a  $-78^\circ\text{C}$ . Após aproximadamente 30 minutos, adicionou-se acetato de etila e após 10 minutos, solução saturada de tartarato de sódio e potássio. Após uma hora em agitação a solução resultante foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O extrato orgânico foi secado com  $\text{MgSO}_4$ , evaporado e concentrado sob vácuo.

Rendimento:  $\sim 70\%$ .

### *N,O*-metil-*N*1-metil-3-hidroxi-5-fenilpentanamida (138)



Em um balão de 25 mL, uma solução de LDA foi gerada a partir da adição de 3,48 mL (5,39 mmol) de *n*-BuLi (1,55M em hexano) a uma solução de 0,76 mL (5,38 mmol) de diisopropilamina em 25 mL de THF a  $-78^\circ\text{C}$ . Após 15 minutos, foi adicionada gota a gota, uma solução de 0,555 g da amida de Weinreb (**131**) (5,39 mmol) em 1,0 mL de THF. A solução resultante foi deixada sob agitação a  $-78^\circ\text{C}$  por 30 minutos. Adicionou-se então 1,08 mL de

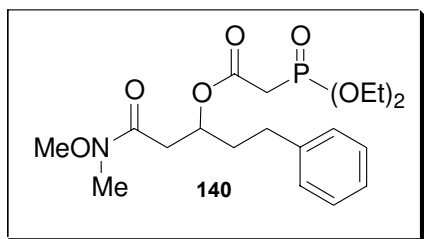
hidrocinamaldeído (8,07 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Após 15 minutos foram adicionados 20 mL de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  e a mistura deixada chegar a  $25\text{ }^\circ\text{C}$ . A fase orgânica foi separada e diluída com éter etílico e lavada com solução de  $\text{NaCl}$  saturado. A fase aquosa foi extraída com duas porções de éter etílico. A fase orgânica combinada foi secada com  $\text{MgSO}_4$ , evaporada, concentrada sob vácuo e purificada por coluna cromatográfica.

Rendimento: 1,15 g (90%);  $R_f$  0,22 (50% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,74 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,48 (dd, 1H,  $J = 16,6$  e  $9,5$  Hz), 2,70 (dd, 1H,  $J = 9,5$  e  $7,0$  Hz), 2,74 (dd, 1H,  $J = 9,5$  e  $7,0$  Hz), 2,84 (dd, 1H,  $J = 9,5$  e  $5,1$  Hz), 3,19 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,91 (sl, 1H), 4,05 (m, 1H), 7,25 (m, 5H).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3426, 3022, 2927, 2855, 1643, 1495, 1454, 1387, 1179, 1108, 700.

#### ***N,O*-metil-*N*1-metil-3-dietilcetofosfonato-oxi-5-fenilpentanamida (140)**



Deixou-se sob agitação em 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 12 horas, 806 mg (3,40 mmol) do aduto aldol (**138**), 703 mg (3,41 mmol) de dicitlohexilcarbodiimida, 38 mg (0,31 mmol) de  $N,N$ -dimetilaminopiridina e 608 mg (3,10 mmol) de ácido dietilfosfonoacético (**139**). O solvente da reação foi evaporado sob vácuo e a reação purificada por coluna cromatográfica.

Rendimento: 990 mg (77%);  $R_f$  0,31 (99% AcOEt/MeOH).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,34 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz), 1,35 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz), 2,03 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,93 (d, 2H,  $J = 4,0$  Hz), 3,00 (d, 2H,

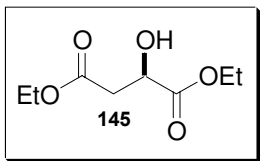
$J = 4,0$  Hz), 3,16 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 4,18 (q, 2H), 5,37 (m, 1H), 7,23 (m, 5H).

I.V. (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2977, 2931, 2855, 1734, 1654, 1457, 1388, 1267, 1114, 1050, 1024, 973, 701.

EM ( $m/z = 415$ ) 415 (1,4), 384 (7,5), 355 (10), 219 (89), 197 (100), 179 (49), 159 (46), 123 (21), 109 (8,5), 91 (49).

### 6.5.2. Segunda rota sintética testada para o segmento C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

#### Dietil (2*R*)-2-hidroxiutanodioato (**145**)



Ácido málico (**144**) (15g, 111,9 mmol) foi dissolvido em uma solução 3% de HCl/EtOH, o qual foi preparado adicionando-se 5 mL (70,3 mmol) de cloreto de acetila a 100 mL (1,7mol) de etanol. A solução foi agitada durante a noite a 25 °C e então o solvente removido à pressão reduzida. O óleo obtido foi destilado a 110-112 °C/1,0mmHg. O resíduo da destilação foi novamente dissolvido em uma solução 3% HCl/EtOH (30 mL) e todo o procedimento foi repetido.

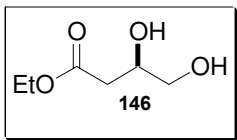
Rendimento: 19,14 g (90%); *R<sub>f</sub>* 0,44 (5% AcOEt/hexano).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz), 1,28 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz), 2,75 (dd, 1H, *J* = 5,9 e 16,4 Hz), 2,83 (dd, 1H, *J* = 4,5 e 16,4 Hz), 3,13 (sl, 1H), 4,14 (q, H, *J* = 7,1 Hz), 4,23 (dq, 2H, *J* = 1,2 e 7,1 Hz), 4,46 (dd, 1H, *J* = 4,5 e 5,8 Hz).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,1 (CH<sub>3</sub>), 38,7 (CH<sub>2</sub>), 60,9 (CH<sub>2</sub>), 62,0 (CH<sub>2</sub>), 67,3 (CH), 170,5 (C<sub>0</sub>), 173,4 (C<sub>0</sub>).

I.V. (filme, cm<sup>-1</sup>) 3486, 2983, 1735, 1372, 1271, 1181, 1105, 1027.

#### Etil (3*R*)-3,4-di-idroxibutanoato (**146**)



A um balão de duas bocas equipado com um condensador de refluxo foi adicionada uma solução de 5,0 g (26,28 mmol) do dietil éster (**145**) em 57 mL THF. A esta solução foram adicionados 2,60 mL (27,08 mmol) de BH<sub>3</sub>.DMS gota a gota, a 25 °C sob agitação e durante 30 minutos. A solução foi agitada a 25 °C até que

cessasse a evolução de  $H_2$  (~30 minutos). O frasco foi então resfriado a 10 °C (banho de água-gelo) e a agitação continuou por 10 minutos,  $NaBH_4$  (49,54 mg, 1,31 mmol) foi então adicionado de uma só vez (exotérmico), sob agitação vigorosa. Quando a reação exotérmica cessou, o banho foi removido e a reação continuou a 25 °C. Ao bruto reacional foram adicionados 20,3 mL de etanol, 249,2 mg (1,31 mmol) de *p*-TsOH e a solução levemente turva foi agitada por 30 minutos a 25 °C, sendo então concentrada a pressão reduzida, onde forneceu um óleo incolor, que foi dissolvido duas vezes em 57 mL benzeno/etanol (1:1) e três vezes em 44 mL benzeno e a solução concentrada para eliminar etanol e  $B(OEt)_3$  o máximo possível para fornecer um óleo incolor. O produto foi concentrado e purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila 60:40.

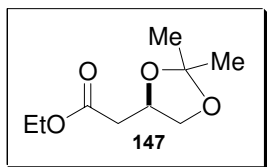
Rendimento: 2,88 g (74%);  $R_f$  0,26 (50% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1H$  (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,17 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 2,41 (sl, 1H), 2,42 (d, 1H,  $J = 3,30$  Hz), 3,40 (dd, 1H,  $J = 6,6$  e 11,5 Hz), 3,54 (dd, 1H,  $J = 3,6$  e 11,5 Hz), 3,95 (s, 2H, OH), 4,03 (m, 3H).

RMN de  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13,6 ( $CH_3$ ), 37,6 ( $CH_2$ ), 60,6 ( $CH_2$ ), 65,5 (CH), 68,5(CH), 172,6( $C_0$ ).

I.V. (filme,  $cm^{-1}$ ) 3388, 2982, 2933, 1723, 1375, 1044.

#### Etil 2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]acetate (147)



Uma solução de 2,57 g (17,36 mmol) do diol (**146**) em 9,20 mL acetona, 2,41 mL (19,62 mmol) 2,2-dimetoxipropano e 172,15 mg (0,90 mmol) *p*-TsOH foi mantido sob agitação a 25 °C por 20 minutos. Após este período a solução foi neutralizada com 0,01 mL de  $Et_3N$ , diluída em 28 mL de éter etílico e filtrada em sílica gel, lavando-se com éter etílico. A

solução final foi concentrada a pressão reduzida e purificada por destilação à pressão reduzida (65 °C/4mmHg), fornecendo o acetnídeo (**147**) como um óleo incolor.

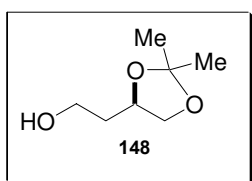
Rendimento: 2,12 g (65%);  $R_f$  0,32 (5% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,23 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 1,35 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,46 (dd, 1H,  $J = 7,3$  e 15,7 Hz), 2,67 (dd, 1H,  $J = 6,2$  e 15,7 Hz), 3,62 (dd, 1H,  $J = 6,5$  e 8,4 Hz), 4,2 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 4,12 (dd, 1H,  $J = 5,9$  e 8,4 Hz), 4,44 (m, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,1 ( $\text{CH}_3$ ), 25,5 ( $\text{CH}_3$ ), 26,8 ( $\text{CH}_3$ ), 38,9 ( $\text{CH}_2$ ), 60,6 ( $\text{CH}_2$ ), 69,1 ( $\text{CH}_2$ ), 72,6 (CH), 109,1 ( $\text{C}_0$ ), 171,5( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2986, 2933, 2877, 1735, 1371, 1300, 1255, 1217, 1177, 1065.

## 2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-etanol (**148**)



**Rota 1:** A uma solução de 655 mg (17,25 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  em 77 mL de THF foi adicionada uma solução de 2,08 g (11,07 mmol) do éster (**147**) em 20 mL THF gota a gota e sob agitação, a -40 °C. Transcorridas duas horas, retirou-se o banho de gelo e deixou-se a 25 °C e sob agitação por aproximadamente 15 horas. Diluiu-se a mistura reacional com 166 mL de éter etílico e adicionou-se  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL), NaOH 16% (30 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (30mL) em intervalos de duas horas a 0 °C. Após adição da última alíquota de água (1,97 mL), deixou-se à solução sob agitação a 25 °C até a solução clarear (~5 horas).

Fez-se extração com éter etílico e solução saturada de NaCl, secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou e o solvente foi

removido sob vácuo. O produto foi purificado por destilação à pressão reduzida (62 °C/0,25mmHg).

Rendimento: 1,16 mg (72%).

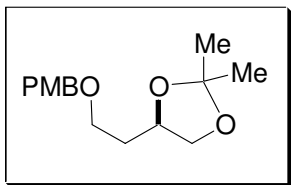
**Rota 2:** Uma solução 2,0 M do complexo BMS.THF (120 mL, 0,24 mmol) e trimetilborato em THF permaneceu em agitação por 20 minutos a 0 °C. Em seguida foi adicionada gota a gota uma solução de 10 g (0,75 mmol) do ácido málico (**144**) em 50 mL de THF, mantendo a reação sob agitação por mais 10 minutos à 0 °C até a formação de uma solução homogênea. O banho de gelo foi removido. Após agitação durante a noite, adicionou-se cuidadosamente 50 mL de metanol gota a gota durante 1 hora e a solução resultante foi evaporada. O produto obtido foi dissolvido em metanol (150 mL) e evaporado para fornecer o 1,2,4-butanotriol (**154**) em rendimento quantitativo. Em seguida o bruto da reação foi dissolvido em 80 mL de acetona contendo quantidade catalítica de *p*-TsOH (50 mg) e sob agitação a 25 °C durante 12 horas. Em seguida foram adicionados 0,5 mL de Et<sub>3</sub>N, o solvente foi evaporado. O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica (15% AcOEt/hexano).

Rendimento: 725 mg (80%); R<sub>f</sub> 0,50 (25% AcOEt/hexano).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,72 (dd, 1H, *J* = 1,2 e 6,0 Hz), 1,76 (dd, 1H, *J* = 2,8 e 5,6 Hz), 2,94 (s, 1H, OH), 3,50 (dd, 1H, *J* = 7,8 Hz), 3,68 (dt, 2H, *J* = 1,2 e 5,8 Hz), 4,01 (dd, 1H, *J* = 5,8 e 7,9 Hz), 4,16 (m, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25,3 (CH<sub>3</sub>), 26,5 (CH<sub>3</sub>), 35,5 (CH<sub>2</sub>), 59,9 (CH<sub>2</sub>), 69,3 (CH<sub>2</sub>), 74,5 (CH), 108,9 (C<sub>0</sub>).

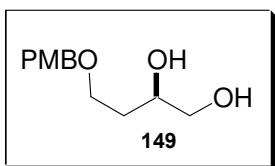
I.V. (filme, cm<sup>-1</sup>) 3422, 2986, 2939, 2881, 1372, 1248, 1218, 1158, 1059, 991.

**(4R)-4-[2-(4-metoxibenzi)loxi]etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano**

Em um balão de 100 mL foram adicionados 692,04 mg (4,74 mmol) do álcool (**148**) e 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A esta solução a 25 °C, adicionou-se 1,88 g (7,11 mmol) de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila e quantidade catalítica de ácido canforsulfônico (200 mg, 0,86 mmol), permanecendo em agitação por 18 horas. Após este tempo, a reação foi diluída com 50 mL de éter etílico, lavada com 20 mL de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , 20 mL de água, 10 mL de solução saturada de  $\text{NaCl}$  e seca com  $\text{MgSO}_4$ . O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 85:15.

Rendimento: 1,01g (85%);  $R_f$  0,35 (30% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,32 (s, 3H), 1,40 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 3,66 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,03 (dd, 1H,  $J = 8,0$  e 5,8 Hz), 4,21 (apt, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 4,43 (s, 2H), 6,88 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 7,25 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz).

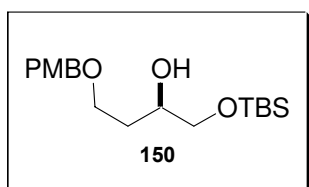
**(2R)-4-(4-metoxibenzi)loxi]butano-1,2-diol (**149**)**

Em um balão de 100 mL foram adicionados 1,76 g (6,62 mmol) do acetonídeo e 45 mL de metanol. A esta solução a 25 °C, adicionou-se quantidade catalítica de ácido canforsulfônico (151 mg, 0,65 mmol), permanecendo em agitação por 6 horas. Após este tempo, a reação foi tratada com 50 mL de solução saturada de cloreto de amônia. A fase orgânica foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e seca com  $\text{MgSO}_4$ . O Produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 50:50.

Rendimento: 984,1 mg (71%);  $R_f$  0,30 (70% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,74 (m, 2H), 3,47 (dd, 1H,  $J = 11,3$  e 6,6 Hz), 3,65 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 6,87 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,24 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz).

**(2R)-1-*tert*-butil(dimetil)sililoxi-4-(4-metoxibenziloxi)butan-2-ol (150)**

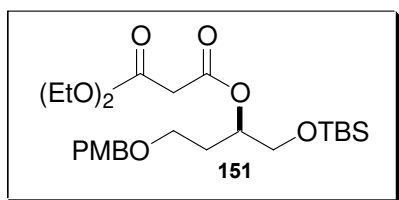


Em um balão de 25 mL foram adicionados 549,5 mg (2,43 mmol) do diol (**149**) e 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Em seguida, 231,5 mg (3,40 mmol) de imidazol foram adicionados sob agitação até completa dissolução, quando 437,1 mg (2,9 mmol) de cloreto de *tert*-butildimetilsilila foi adicionado formando uma suspensão branca. A reação foi deixada em agitação por duas horas e então o sistema foi aberto e diluído com 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A fase orgânica foi lavada com cloreto de amônio saturado (20 mL) e esta fase aquosa extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. O produto foi concentrado e purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente 20% AcOEt/hexano.

Rendimento: 786,1 mg (95%);  $R_f$  0,37 (25% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,06 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,73 (m, 2H), 3,42 (dd, 1H,  $J = 6,6$  e 9,9 Hz), 3,60 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 6,87 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 7,25 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz).

**1-[(3R)-3-dietilcetofosfonatooxi-4-*tert*-butil(dimetil)sililoxi-butiloximetil]-4-metoxibenzeno (151)**



*N,N*-dimetilaminopiridina

Deixou-se sob agitação em 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 12 horas, 568,7 mg (1,67 mmol) do álcool (**150**), com 379,6 mg (1,84 mmol) de dicitlohexilcarbodiimida, 20,8 mg (0,17 mmol) e 360,7 mg (1,84 mmol) de ácido

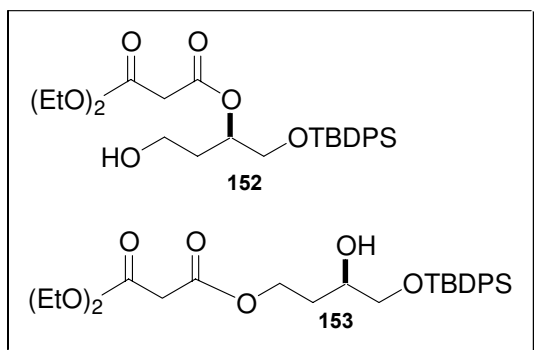
dietilfosfonoacético (**139**). O produto foi concentrado e purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila 95:15.

Rendimento: 800,7 mg (92%);  $R_f$  0,20 (30% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,02 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,32 (2t, 6H,  $J = 7,3$  Hz), 1,88 (m, 2H), 2,95 (dd, 2H,  $J_{\text{H-P}} = 21,6$  Hz,  $J = 2,93$  Hz), 3,57 (m, 2H), 3,62 (d, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 3,79 (s, 3H), 4,16 (m, 4H), 4,40 (d, 2H,  $J = 1,8$  Hz), 5,10 (m, 1H), 6,86 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,25 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz).

**(3R)-3-dietilcetofosfonatooxi-4-*terc*-butildefenilsililoxibutan-1-ol (152)**

**(2R)-4- dietilcetofosfonatooxi -1-*terc*-butildefenilsililoxibutan-2-ol (153)**

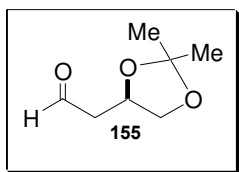


Em um balão de 25 mL foram adicionados 420,0 mg (0,81 mmol) do éter protegido com PMB (**151**) em 2,0 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0,1 mL de água (1/20  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) e 229,3 mg (1,01 mmol) de DDQ a 25 °C. Após a reação ter sido completada, o meio reacional foi lavado

com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , solução saturada de  $\text{NaCl}$  e seca com  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi evaporado e uma fração do bruto foi retirado para análise de RMN de  $^1\text{H}$ , onde observamos a migração do grupo fosfonato para a hidroxila primária, formando uma mistura de (**152**) e (**153**).

### 6.5.3. Terceira rota sintética para o segmento C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

#### 2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]acetaldeído (155)



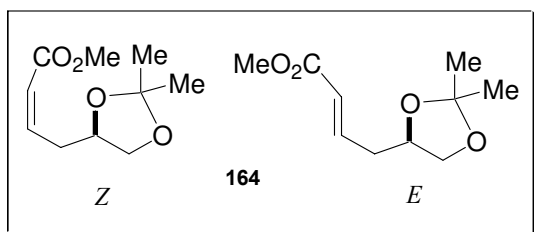
A uma solução de 0,20 mL (2,82 mmol) de DMSO em 0,52 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionada gota a gota, 0,18 mL (2,04 mmol) de cloreto de oxalila a -78 °C. Após 15 minutos, uma solução de 200 mg (1,37 mmol) do álcool (148) em 1,4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado gota a gota ao meio reacional. Após duas horas, 0,96 mL (6,87 mmol) de Et<sub>3</sub>N foi adicionada e a mistura resultante foi agitada a -78 °C por 15 minutos. Após este período deixou-se a mistura reacional chegar a 25 °C, sendo então mantida sob agitação, nesta temperatura, por 20 minutos. A mistura reacional foi diluída com éter etílico (7 mL) e a fase aquosa foi extraída com 5,0 mL de éter etílico. A fração orgânica combinada foi lavada com 2,5 mL de solução saturada de cloreto de sódio, seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada à pressão reduzida, sendo usada na próxima etapa sem prévia purificação.

Rendimento: 177,5 mg (90%); R<sub>f</sub> 0,51 (50% AcOEt/hexano).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,32 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,56 (ddd, 1H, *J* = 1,4, 6,6 e 16,5 Hz), 2,76 (ddd, 1H, *J* = 1,8, 6,6 e 17,2 Hz), 3,52 (dd, 1H, *J* = 6,8 e 8,2 Hz), 4,12 (dd, 1H, *J* = 6,0 e 8,2 Hz), 4,45 (quint, 1H, *J* = 6,3 Hz), 9,76 (t, 1H, *J* = 1,4 Hz).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25,1 (CH<sub>3</sub>), 26,5(CH<sub>2</sub>), 47,6(CH<sub>2</sub>), 69,0 (CH<sub>2</sub>), 70,5 (CH), 109,2 (C<sub>0</sub>), 200,3 (C<sub>0</sub>).

I.V. (filme, cm<sup>-1</sup>) 2986, 2935, 2877, 2733, 1723, 1455, 1372, 1250, 1216, 1157, 1069, 850, 793.

**Etil (Z)-4-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-butenato (164)****Etil (E)-4-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-butenato (164)**

Para a suspensão de NaH (65,68 mg, 60% dispersão, 164 mmol) em éter etílico (3 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  foi adicionado  $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOMe}$  (**163**) (522,3 mg, 1,64 mmol) em éter etílico

(3 mL) e a mistura reacional permaneceu em agitação por 10 minutos. Então (**155**) (214 mg, 1,47 mmol) em éter etílico foi adicionado e a reação permaneceu sob agitação por 1 hora. A mistura foi tratada com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e extraída com éter etílico. Em seguida, o solvente foi removido e o produto foi purificado por cromatografia “flash” (hexano/AcOEt 4:1).

**Olefina Z:** Rendimento: 71,4 mg (45%);  $R_f$  0,57 (50% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,35 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,90 (dd, 1H,  $J=12,0$  e 6,9 Hz), 3,05 (dd, 1H,  $J=8,4$  e 1,5 Hz), 3,59 (dd, 1H,  $J=8,4$  e 6,9 Hz), 3,70 (s, 3H), 4,05 (dd, 1H,  $J=8,4$  e 6,2 Hz), 4,23 (ddd, 1H,  $J=12,0$ , 6,9 e 5,1 Hz), 5,89 (dt, 1H,  $J=11,3$  e 1,5 Hz), 6,34 (dt, 1H,  $J=11,3$  e 7,3 Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25,5 ( $\text{CH}_3$ ), 26,7 ( $\text{CH}_3$ ), 32,6 ( $\text{CH}_2$ ), 51,1 ( $\text{CH}_3$ ), 68,7 ( $\text{CH}_2$ ), 74,8 (CH), 109,1 ( $\text{C}_0$ ), 121,3 (CH), 145,0 (CH), 166,5 ( $\text{C}_0$ ).

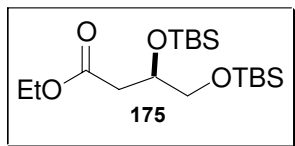
**Olefina E:** 17,6 mg (11%);  $R_f$  0,45 (50% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,35 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,58 (dd, 1H,  $J=8,0$  e 6,5 Hz), 3,73 (s, 3H), 4,06 (dd, 1H,  $J=8,0$  e 5,8 Hz), 4,22 (q, 1H,  $J=6,5$  Hz), 5,91 (dt, 1H,  $J=15,6$  e 1,3 Hz), 6,94 (dt, 1H,  $J=15,6$  e 8,1 Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25,5 ( $\text{CH}_3$ ), 26,8 ( $\text{CH}_3$ ), 36,4 ( $\text{CH}_2$ ), 51,5 ( $\text{CH}_3$ ), 68,8 ( $\text{CH}_2$ ), 74,1 ( $\text{CH}$ ), 109,3 ( $\text{C}_0$ ), 123,4 ( $\text{CH}$ ), 144,0 ( $\text{CH}$ ), 166,6 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3055, 2931, 2865, 1724, 1653, 1445, 1263, 1041, 740.

### Etil (3R)-3,4-di(*tert*-butil(dimetil)sililoxi)butanoato (175)



Em um balão de 50 mL foi adicionado 3,21 g (21,68 mmol) do diol (**146**) e 15 mL de DMF. Em seguida, 7,38g (108,4 mmol) de imidazol foram adicionados sob agitação até completa dissolução, quando 8,50 g (56,37 mmol) de cloreto de *tert*-butildimetilsilila foram adicionados formando uma suspensão branca. A reação foi deixada em agitação por duas horas e então, o sistema foi aberto e diluído com 50 mL de hexano. A fase orgânica foi lavada com água (40 mL) e a fase aquosa extraída com hexano (20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e então, evaporada. O produto bruto concentrado foi submetido à cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila 95:05.

Rendimento: 7,34 g (90%);  $R_f$  0,59 (10% AcOEt/hexano);  $[\alpha]_D^{20} = +5,2$  ( $c = 1,25$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

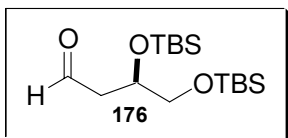
RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,26 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 2,35 (dd, 1H,  $J = 7,8$  e 14,8 Hz), 2,63 (dd, 1H,  $J = 4,4$  e 14,8 Hz), 3,41 (dd, 1H,  $J = 6,9$  e 9,8 Hz), 3,59 (dd, 1H,  $J = 5,12$  e 9,8 Hz), 4,12 (m, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5,2 ( $\text{CH}_3$ ), -4,9 ( $\text{CH}_3$ ), -4,3 ( $\text{CH}_3$ ), 14,2 ( $\text{CH}_3$ ), 18,0 ( $\text{C}_0$ ), 18,3 ( $\text{C}_0$ ), 25,7 ( $\text{CH}_3$ ), 25,9 ( $\text{CH}_3$ ), 40,2 ( $\text{CH}_2$ ), 60,2 ( $\text{CH}_2$ ), 66,9 ( $\text{CH}_2$ ), 70,4 ( $\text{CH}$ ), 171,8( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2956, 2920, 2858, 1735, 1493, 1256, 839.

HRMS calc. para  $C_{18}H_{40}O_4Si_2$ :  $[M^+ - t-Bu] = 319,1761$ ; encontrado:  $[M^+ - t-Bu] = 319,1541$ .

(3*R*)-3,4-di(*tert*-butildimetilsililoxi)butanal (**176**)

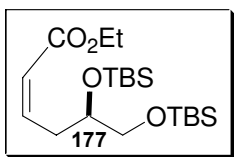


Para uma solução de 628,3 mg (1,67 mmol) do éster (**175**) em 10 mL de  $CH_2Cl_2$  seco sob agitação, foi adicionada gota a gota durante 30 minutos uma solução de hidreto de diisobutilaluminio em tolueno (2,0 mmol, 2,0 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  e sob atmosfera de argônio. Após 30 minutos, metanol (0,16 mL) foi cuidadosamente adicionado, e à mistura foi adicionada uma solução saturada de sal de Rochelle (tartarato de sódio e potássio, 10 mL) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  sob agitação. Decorridos 60 minutos após início da agitação, a mistura foi filtrada em celite e o resíduo lavado com éter (50 mL). A fase aquosa foi extraída com éter (20 mL) e a fase orgânica combinada foi secada com sulfato de magnésio anidro ( $MgSO_4$ ), filtrada e concentrada sob vácuo. O aldeído foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

$R_f$  0,31 (10% AcOEt/hexano).

I.V. (filme,  $cm^{-1}$ ) 2963, 2932, 2861, 2717, 1734, 1472, 1253, 1099, 838.

(*Z*,5*R*)-5,6-di(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-hexenoato de etila (**177**)



Uma suspensão de NaH (66,8 mg, dispersão 60% em óleo mineral, 1,67 mmol) em THF (5 mL) foi preparada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  e a esta foi adicionado (o-cresol) $_2P(O)CH_2COOEt$  (581,6 mg, 1,67 mmol) em THF (3 mL), com a mistura reacional permanecendo em agitação por 10 minutos. A mistura reacional foi levada a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , o aldeído (**176**) (483,0 mg, 1,5 mmol) em THF foi adicionado e a reação permaneceu sob agitação por 1 hora. A mistura foi tratada com solução saturada de  $NH_4Cl$  e extraída com éter etílico. Em seguida, o solvente

foi removido e o produto foi purificado por cromatografia “flash” (20% AcOEt/hexano).

Rendimento: 503,8 mg (75%, 2 etapas, *Z:E*/92:8); *R<sub>f</sub>* 0,65 (10% AcOEt/hexano).

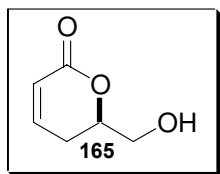
RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,04 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 1,26 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 2,87 (m, 2H), 3,44 (dd, 1H,  $J = 6,2$  e  $9,8$  Hz), 3,53 (dd, 1H,  $J = 5,5$  e  $10,2$  Hz), 3,81 (qt, 1H,  $J = 5,86$  Hz), 4,12 (q, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 5,82 (dt, 1H,  $J = 1,8$  e  $11,7$  Hz), 6,36 (dt, 1H,  $J = 7,3$  e  $11,7$  Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5,4 ( $\text{CH}_3$ ), -5,3 ( $\text{CH}_3$ ), -4,8 ( $\text{CH}_3$ ), -4,3 ( $\text{CH}_3$ ), 14,2 ( $\text{CH}_3$ ), 18,0 ( $\text{C}_0$ ), 18,3 ( $\text{C}_0$ ), 25,8 ( $\text{CH}_3$ ), 25,9 ( $\text{CH}_3$ ), 33,9 ( $\text{CH}_2$ ), 59,8 ( $\text{CH}_2$ ), 67,1 ( $\text{CH}_2$ ), 72,3 (CH), 120,8 (CH), 146,4 (CH), 166,4 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2959, 2933, 2859, 1721, 1648, 1473, 1250, 1182, 1092, 832.

HRMS calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}_2$ :  $[\text{M}^+ - t\text{-Bu}] = 345,1917$ ; encontrado:  $[\text{M}^+ - t\text{-Bu}] = 345,1709$ .

### (2*R*)-2-hidroximetil-3,6-di-idro-2*H*-6-piranona (165)



**Rota 1:** Em um balão de 25 mL foram adicionados 168,8 mg (0,42 mmol) do composto (**177**) em 10 mL de etanol anidro e quantidade catalítica de CSA (15 mg). A solução permaneceu sob agitação a 25 °C por 12 horas. Após este tempo, a reação foi extraída com 10 mL (50 mL) de acetato de etila e a fase orgânica combinada foi seca com  $\text{MgSO}_4$ . O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (50% AcOEt/hexano).

Rendimento: 30 mg (80%).

**Rota 2:** A uma solução do éster (**177**) (0,15 mmol, 60 mg) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (1,0 mL) sob agitação, foi adicionado gota a gota durante 30 minutos uma solução de hidreto de diisobutilaluminio em tolueno (0,30 mmol, 0,05 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  sob atmosfera de argônio. Após 30 minutos, metanol (0,02 mL) foi cautelosamente adicionado e à mistura foi adicionada uma solução saturada de sal de Rochelle (tartarato de sódio e potássio, 1 mL) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  sob agitação. Decorridos 60 minutos após início da agitação, a mistura foi filtrada em celite e o resíduo lavado com éter (10 mL). A fase aquosa foi extraída com éter (4 mL) e a combinação orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e concentrada sob vácuo.

Em seguida, à solução do álcool alílico resultante em 4 mL de MeOH, a  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , adicionou-se quantidade catalítica de resina Dowex (50wX8-200). A mistura de reação foi agitada por 12 horas, filtrada em sílica e evaporada sob vácuo. O triol (**178**) resultante foi dissolvido em 3,2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e adicionou-se 237 mg de  $\text{MnO}_2$  ativado, sendo que a mistura reacional permaneceu sob agitação a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 hora. A mistura reacional foi filtrada em sílica e evaporada sob vácuo.

Rendimento: 10,6 mg (55%, 3 etapas).

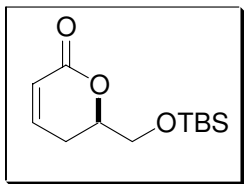
**Rota 3:** A um balão de 25 mL foram adicionados 168,8 mg (0,42 mmol) do éster (**177**) em 10 mL de metanol anidro e quantidade catalítica de resina Dowex (50wX8-200). A solução permaneceu sob agitação a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  por 72 horas. Após este tempo, a reação foi extraída com 10 mL de acetato de etila e seca com  $\text{MgSO}_4$ . O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (50% AcOEt/hexano).

Rendimento: 51,1 mg (95%);  $R_f$  0,25 (50% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,05 (sl, 1H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,56-2,67 (m, 1H), 3,75 (dd, 1H,  $J = 4,7$  e  $12,4$  Hz), 3,90 (dd, 1H,  $J = 3,3$  e  $12,4$  Hz),

4,45 (m, 1H), 6,04 (ddd, 1H,  $J = 1,1, 2,9$  e  $12,4$  Hz), 6,97 (ddd, 1H,  $J = 2,2, 5,8$  e  $8,2$  Hz).

**(2R)-2-*tert*-butildimetilsililoximetil-3,6-di-idro-2H-6-piranona**



A uma solução de 262,5 mg (2,05 mmol) da lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada (**165**) em 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $25^\circ\text{C}$ , foram adicionados 0,28 mL (2,35 mmol) de 2,6-lutidina e 0,50 mL (2,15 mmol) de trifluorometanossulfonato de *tert*-butildimetilsilila. Após 15 minutos, 10 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  foram adicionados para interromper a reação e a mistura foi extraída com três porções de 10 mL de éter. O extrato orgânico foi lavado com 5 mL de solução aquosa de HCl 1% gelado, 5 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e 5 mL de solução aquosa saturada de NaCl. O extrato aquoso proveniente das lavagens foi extraído com éter. O extrato orgânico combinado foi secado com  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e evaporado sob vácuo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (15% AcOEt/hexano).

Rendimento: 451,7 mg (91%);  $R_f$  0,30 (15% AcOEt/hexano);  $[\alpha]_D^{20} +38,8$  ( $c = 1,00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); ponto de fusão  $37,0$ - $38,0^\circ\text{C}$ .

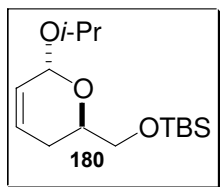
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,08 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 2,40 (adt, 1H,  $J = 5,5$  e  $1,9$  Hz), 2,52 (dt, 1H,  $J = 10,9$  e  $2,9$  Hz), 2,52 (m, 2H), 3,80 (dd, 2H,  $J = 4,4$  e  $12,4$  Hz), 4,46 (m, 1H), 6,04 (ddd, 1H,  $J = 1,1, 2,9$  e  $12,4$  Hz), 6,89 (ddd, 1H,  $J = 2,9, 5,5$  e  $6,9$  Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5,2 ( $\text{CH}_3$ ), -5,3 ( $\text{CH}_3$ ), 18,3 ( $\text{C}_0$ ), 25,8 ( $\text{CH}_3$ ), 25,9 ( $\text{CH}_3$ ), 64,2 ( $\text{CH}_2$ ), 77,7 (CH), 121,0 (CH), 144,8 (CH), 163,6 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2926, 2852, 1733, 1636, 1477, 1251, 1094, 838.

HRMS calc. para  $C_8H_{13}O_3Si$ :  $[M^+ - t-Bu] = 185,0634$ ; encontrado:  $[M^+ - t-Bu] = 185,0442$ .

**(2*R*,6*R*)-6-isopropoxi-2-*terc*-butuldimetilsililoximetil-3,6-di-idro-2*H*-pirano (180)**



A uma solução da lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada protegida (0,13 mmol, 31,5 mg) em 2 mL de  $CH_2Cl_2$  seco sob agitação, foi adicionado gota a gota durante 30 minutos uma solução de hidreto de diisobutilaluminio em tolueno (DIBAL-H, 0,16 mmol, 0,16 mL) a  $-23\text{ }^\circ\text{C}$  sob atmosfera de argônio. Após 30 minutos, 0,05 mL de metanol foi cuidadosamente adicionado, e à mistura resultante foram adicionados 2 mL de uma solução saturada de sal de Rochelle (tartarato de sódio e potássio) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  sob agitação. Decorridos 60 minutos o após início da agitação, a mistura foi filtrada em celite e o resíduo lavado com éter (10 mL). A fase aquosa foi extraída com éter (4 mL) e a fase orgânica combinada foi secada com sulfato de magnésio anidro ( $MgSO_4$ ), filtrada e concentrada sob vácuo. O produto sem previa purificação foi tratado com 0,25 mL (0,26 mmol) de isopropanol e quantidade catalítica de PPTS em 5 mL de benzeno. O produto foi purificado por cromatografia “flash” (20% AcOEt/hexano).

Rendimento: 29,0 mg (78%, 2 etapas);  $R_f$  0,50 (40% AcOEt/hexano);  $[\alpha]_D^{20} = +32,8$  ( $c = 0,70$ ,  $CHCl_3$ ).

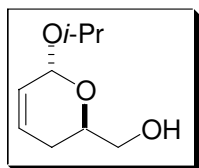
RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,07 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,16 (d, 3H,  $J = 5,8$  Hz), 1,24 (d, 3H,  $J = 5,2$  Hz), 2,01 (m, 2H), 3,61 (dd, 1H,  $J = 10,6$  e 4,7 Hz), 3,71 (dd, 1H,  $J = 10,6$  e 5,8 Hz), 4,03 (sept, 1H,  $J = 6,2$  Hz), 5,09 (sl, 1H), 5,70 (ddd, 1H,  $J = 2,6$ , 4,4 e 12,4 Hz), 5,95 (m, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5,2 ( $\text{CH}_3$ ), 18,5 ( $\text{C}_0$ ), 21,9 ( $\text{CH}_3$ ), 23,9 ( $\text{CH}_3$ ), 25,9 ( $\text{CH}_3$ ), 27,0 ( $\text{CH}_2$ ), 66,1 ( $\text{CH}_2$ ), 67,0 ( $\text{CH}$ ), 69,1 ( $\text{CH}$ ), 92,7 ( $\text{CH}$ ), 126,0 ( $\text{CH}$ ), 128,3 ( $\text{CH}$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2959, 2929, 2859, 1662, 1469, 1255, 1110, 836.

HRMS calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ :  $[\text{M}^+ - \text{O-}i\text{Pr}] = 227,1468$ ; encontrado:  $[\text{M}^+ - t\text{-Bu}] = 227,1330$ .

### **(2*R*,6*R*)-6-isopropoxi-3,6-di-idro-2*H*-2-piranilmetanol**



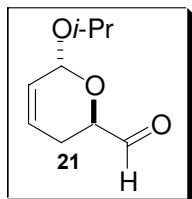
A uma solução de 48,7 mg (0,17 mmol) do acetal (**180**) em 2 mL de THF, a 25 °C, adicionou-se 0,34 mL (0,34 mmol) de uma solução de TBAF (1M em THF). A mistura reacional foi agitada por 16 horas, evaporada sob vácuo e purificada por coluna cromatográfica (40% AcOEt/hexano).

Rendimento: 26,6 mg (99%);  $R_f$  0,50 (20% AcOEt/hexano);  $[\alpha]_D^{20} = +7,8$  ( $c = 0,99$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); P.F. = 39-41 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,15 (d, 3H,  $J = 5,6$  Hz), 1,22 (d, 3H,  $J = 5,2$  Hz), 1,79-1,95 (m, 2H), 2,03-2,19 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H,  $J = 11,7$  e 5,8 Hz), 3,72 (ddd, 1H,  $J = 7,6$ , 4,04 e 3,3 Hz), 3,98 (sept, 1H,  $J = 5,6$  Hz), 4,00-4,11 (m, 1H), 5,09 (sl, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,99 (dd, 1H,  $J = 10,0$  e 5,3 Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21,8 ( $\text{CH}_3$ ), 23,7 ( $\text{CH}_3$ ), 25,9 ( $\text{CH}_2$ ), 65,0 ( $\text{CH}$ ), 66,6 ( $\text{CH}$ ), 69,4 ( $\text{CH}_2$ ), 92,8 ( $\text{CH}$ ), 125,8 ( $\text{CH}$ ), 128,0 ( $\text{CH}$ ).

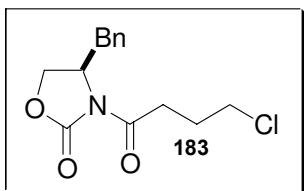
Massa exata calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ : 172,1095. Encontrado: 172,1098 (HRMS).

**(2*R*,6*R*)-6-isopropoxi-3,6-di-idro-2*H*-2-pirancarbaldeído (21)**

A um balão de 10 mL, foi adicionado 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 0,04 mL (0,50 mmol) de cloreto de oxalila previamente destilado. Esta solução foi levada a temperatura de -78 °C. Em seguida foi adicionado 0,07 mL (1,00 mmol) de DMSO e deixado em agitação por 30 minutos. Em outro balão, foi preparada uma solução com 68,8 mg (0,40 mmol) do álcool em 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que foi transferida para o balão de reação com seringa. A reação foi deixada em agitação por 30 minutos, quando foram adicionados 0,28 mL (2,00 mmol) de trietilamina. Após 30 minutos a reação foi levada a 25 °C e, então, diluída com 2 mL de éter etílico e lavada com água destilada (8 mL). A fase aquosa foi extraída com éter etílico (8 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e evaporada. O aldeído foi utilizado na próxima etapa sem previa purificação.

#### 6.5.4. Primeira rota sintética testada para o segmento C7-C12

##### (4*R*)-4-benzil-3-(4-clorobutanoil)-1,3-oxazolan-2-ona (183)



Em um balão de 100 mL equipado com um agitador magnético colocou-se 5,03 g (28,37 mmol) de (*R*)-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona (**181**) sob atmosfera de argônio. Adicionou-se então 70 mL de THF anidro e a solução resultante foi resfriada a -78 °C em banho de gelo seco e etanol. Uma solução de 19,6 mL (29 mmol) de *n*-butil lítio em hexano (1,48M), foi adicionada gota a gota durante um período de aproximadamente 15 minutos (a solução tornou-se amarela e levemente turva). Adicionou-se então 4,8 mL (42,55 mmol) de cloreto de 4-clorobutila (**182**). A solução foi deixada sob agitação por 30 minutos a -78 °C e posteriormente a 25 °C por mais 30 minutos. O excesso de cloreto de 4-clorobutila (**182**) foi consumido pela adição de 20 mL de solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi removida em evaporador rotatório e a solução resultante foi extraída com duas porções de 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O extrato orgânico foi lavado com 15 mL de NaOH 1M e 15 mL de NaCl saturado, secado com sulfato de magnésio anidro e filtrado. O solvente foi removido no rotaevaporador à pressão reduzida e o óleo amarelo resultante deixado em refrigerador para cristalizar. O Produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (20% AcOEt/hexano).

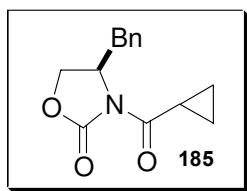
Rendimento: 6,54 g (85%); R<sub>f</sub> 0,36 (25% AcOEt/hexano).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,18 (q, 2H, *J* = 6,9 Hz), 2,78 (dd, 1H, *J* = 9,5 e 3,6 Hz), 3,14 (m, 2H), 3,29 (dd, 1H, *J* = 9,8 e 3,3 Hz), 3,65 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 4,40 (dt, 2H, *J* = 6,9 e 9,1 Hz), 4,67 (m, 1H), 7,19-7,37 (m, 5H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26,9 ( $\text{CH}_2$ ), 32,7 ( $\text{CH}_2$ ), 37,9 ( $\text{CH}_2$ ), 44,0 ( $\text{CH}_2$ ), 55,1 ( $\text{CH}$ ), 66,3 ( $\text{CH}_2$ ), 127,4 ( $\text{CH}$ ), 129,0 ( $\text{CH}$ ), 129,4 ( $\text{CH}$ ), 135,1 ( $\text{C}_0$ ), 152,0 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3033, 2971, 2923, 1782, 1700, 1387, 1215, 705.

**(4*R*)-4-benzil-3-ciclopropilcarbonil-1,3-oxazolan-2-ona (185)**



A uma solução de 1,5 mL (1,5 mmol) de 1,0 M de NaHMDS em THF diluída com 2,5 mL de THF a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  foi lentamente adicionado 210,8 mg (0,75 mmol) da imida (**183**) em 5 mL de THF. Após agitação da mistura por 2 horas a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 0,23 mL de iodeto de metila foi adicionado rapidamente. Após 2,5 horas a reação foi finalizada por adição de 5 mL de solução saturada de cloreto de amônio. Os materiais voláteis foram removidos sob vácuo, e a mistura aquosa resultante foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL). A fase orgânica foi lavada com 10 mL de solução 10% de bissulfato de sódio e 200 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, secada com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob vácuo.

Rendimento: 147,0 mg (80 %);  $R_f$  0,35 (25% AcOEt/hexano).

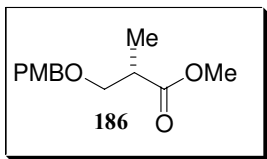
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,05 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H,  $J = 3,6$  e  $9,7$  Hz), 3,18 (ddd, 1H,  $J = 12,6$ ,  $8,0$  e  $4,7$  Hz), 3,29 (dd, 1H,  $J = 3,3$  e  $2,9$  Hz), 4,18 (dt, 2H,  $J = 3,3$  e  $5,8$  Hz), 4,68 (sept, 1H,  $J = 3,6$  e  $5,8$  Hz), 7,28-7,36 (m, 5H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,7 ( $\text{CH}_2$ ), 10,9 ( $\text{CH}_2$ ), 12,4 ( $\text{CH}$ ), 38,0 ( $\text{CH}_2$ ), 55,6 ( $\text{CH}$ ), 66,0 ( $\text{CH}_2$ ), 127,3 ( $\text{CH}$ ), 128,9 ( $\text{CH}$ ), 129,4 ( $\text{CH}$ ), 135,4 ( $\text{C}_0$ ), 153,9 ( $\text{C}_0$ ), 174,2 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3059, 3029, 2921, 2856, 1783, 1688, 1389, 1352, 1215, 1108, 740.

### 6.5.5. Segunda rota sintética testada para o segmento C7-C12

#### (2S)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metil-propionato de metila (186)



A uma solução de 2,6 g (22,1 mmol) do (*S*)-(-)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila (**36**) em 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> adicionou-se 9,36 g (33,2 mmol) de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila e 0,26 g (1,14 mmol) de ácido canforsulfônico. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, a 25 °C e após 18 horas foi diluída com 200 mL de éter etílico e lavada com soluções aquosas saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (90 mL), NaCl (45 mL) e água destilada (90 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (10% de AcOEt/hexano).

Rendimento: 5,08 g (94%); R<sub>f</sub> 0,42 (10% AcOEt/hexano);  $[\alpha]_D^{20} = + 7,8$  (c = 1,09, CHCl<sub>3</sub>), [lit.  $[\alpha]_D^{20} = + 11,2$  (c = 1,10, CHCl<sub>3</sub>).<sup>47</sup>

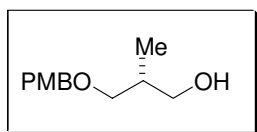
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,15 (d, 3H, *J* = 7,3 Hz), 2,72-2,79 (m, 1H), 3,45 (dd, 1H, *J* = 9,2 e 5,8 Hz), 3,62 (dd, 1H, *J* = 9,2 e 7,3 Hz), 3,68 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,86 (dt, 2H, *J* = 9,7 e 2,5 Hz), 7,25 (dt, 2H, *J* = 9,7 e 2,5 Hz).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,6 (CH<sub>3</sub>), 39,9 (CH), 51,5 (CH<sub>3</sub>), 55,0 (CH<sub>3</sub>), 71,5 (CH<sub>2</sub>), 72,6 (CH<sub>2</sub>), 113,7 (CH), 129,3 (CH), 130,3 (C<sub>0</sub>), 159,4 (C<sub>0</sub>), 175,6(C<sub>0</sub>).

I.V. (filme, cm<sup>-1</sup>) 2951, 2860, 1738, 1612, 1513, 1462, 1301, 1248, 1200, 1174, 1090, 1034.

Massa exata calculada para  $C_{13}H_{18}O_4$ : 238,1205. Encontrado: 238,1183 (HRMS).

**(2*R*)-3-(4-metoxibenzióxi)-2-metil-propan-1-ol**



A uma suspensão de 0,63 g de  $LiAlH_4$  (16,5 mmol) em 90 mL de THF a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se, gota a gota, uma solução de 2,62 g (11,0 mmol) do éster (**186**) em 17 mL de THF. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 2 horas a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  e em seguida a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  por mais 15 horas. Após este período, a reação foi diluída com éter etílico e adicionou-se 0,63 mL de água. Após 2 horas, adicionou-se 1,26 mL de solução aquosa de NaOH 16% e, após mais 2 horas, tornou-se a adicionar 0,63 mL de água. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , até a solução clarear ( $\sim 3$  horas). As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com 60 mL de éter etílico. As fases orgânicas reunidas foram secas com  $MgSO_4$  anidro e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (20% AcOEt/hexano).

Rendimento: 2,07 g (89%);  $R_f$  0,20 (30% AcOEt/ hexano);  $[\alpha]_D^{20} = +15,0$  ( $c = 1,15$ ,  $CHCl_3$ ), [lit.  $[\alpha]_D^{20} = +18,7$  ( $c = 1,14$ ,  $CHCl_3$ )].<sup>47,70b</sup>

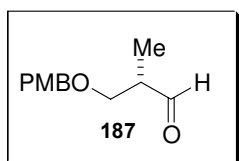
RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,86 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz), 1,97-2,08 (m, 1H), 2,84 (sl, 1H), 3,38 (dd, 1H,  $J = 9,1$  e 7,7 Hz), 3,48 (dd, 1H,  $J = 9,0$  e 4,9 Hz), 3,55-3,57 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,86 (dt, 2H,  $J = 9,4$  e 2,5 Hz), 7,24 (dt, 2H,  $J = 9,4$  e 2,5 Hz).

RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13,2 ( $CH_3$ ), 35,3 (CH), 55,1 ( $CH_3$ ), 67,8 ( $CH_2$ ), 72,9 ( $CH_2$ ), 75,1 ( $CH_2$ ), 113,9 (CH), 129,4 (CH), 130,2 ( $C_0$ ), 159,5 ( $C_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3420, 2957, 1612, 1586, 1513, 1464, 1362, 1301, 1248, 1173, 1090, 1035, 820.

Massa exata calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : 210,1255. Encontrado: 210,1254 (HRMS).

**(2S)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metil-propanal (187)**



A uma solução de 0,37 mL (4,18 mmol) de cloreto de oxalila em 18 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , adicionou-se, gota a gota, 0,58 mL (8,25 mmol) de DMSO. Após 30 minutos, adicionou-se uma solução de 0,73 g (3,48 mmol) do álcool em 9 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , permanecendo sob agitação magnética por 30 minutos. Transcorrido este período, adicionou-se, gota a gota, 2,4 mL (17,3 mmol) de trietilamina e a suspensão resultante foi lentamente levada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , permanecendo sob agitação nesta temperatura, por uma hora. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional diluída com 20 mL de éter etílico e 10 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com éter etílico (20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. O produto foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

Rendimento: 650,0 mg (90%);  $R_f$  0,40 (30% AcOEt/hexano);  $[\alpha]_D^{20} = +9,2$  ( $c = 1,8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), [lit.  $[\alpha]_D^{20} = +4,4$  ( $c = 1,04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>47,70b</sup>

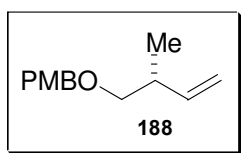
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,11 (d, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 2,61-2,68 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H,  $J = 9,5$  e  $5,5$  Hz), 3,65 (dd, 1H,  $J = 9,5$  e  $6,6$  Hz), 3,80 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,87 (dt, 2H,  $J = 9,7$  e  $2,5$  Hz), 7,23 (dt, 2H,  $J = 9,7$  e  $2,5$  Hz), 9,70 (d, 2H,  $J = 1,8$  Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,6 ( $\text{CH}_3$ ), 46,7 ( $\text{CH}$ ), 55,2 ( $\text{CH}_3$ ), 69,7 ( $\text{CH}_2$ ), 72,9 ( $\text{CH}_2$ ), 113,7 ( $\text{CH}$ ), 129,2 ( $\text{CH}$ ), 129,9 ( $\text{C}_0$ ), 159,2 ( $\text{C}_0$ ), 203,9 ( $\text{CHO}$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2934, 2855, 2722, 1723, 1612, 1585, 1513, 1459, 1361, 1302, 1248, 1174, 1095, 1034, 819.

Massa exata calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ : 208,1099. Encontrado: 208,1099 (HRMS).

### (3R)-4-(4-metoxibenziloxi)-3-metil-1-butene (188)



A uma solução de 732,3 mg (2,05 mmol) do brometo de metiltrifenilfosfina em 13 mL THF anidro sob agitação a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  foram adicionados 1,26 mL de *n*-BuLi (2,05 mmol de uma solução 1,63 M em hexano) durante 5 minutos. A mistura permaneceu sob agitação a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  por 30 minutos. Em seguida, a solução foi resfriada para  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  e adicionou-se uma solução de 208,1 mg (1,0 mmol) do aldeído (**187**) em 2 mL THF durante 30 minutos. A mistura foi deixada em agitação a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  por 3 horas. A reação foi finalizada com a adição de 5 mL de água, e extraída com hexano (60 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (15 mL), secada com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e evaporada. O produto foi purificado por cromatografia “flash” (10% AcOEt/hexano).

Rendimento: 138,1 mg (67 %);  $R_f$  0,68 (25% AcOEt/hexano);  $[\alpha]_D^{20} = +3,19$  ( $c = 2,60$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,02 (d, 3H,  $J = 6,9\text{ Hz}$ ), 2,48 (m, 1H), 3,29 (dd, 1H,  $J = 9,1$  e  $6,9\text{ Hz}$ ), 3,37 (dd, 1H,  $J = 9,1$  e  $6,9\text{ Hz}$ ), 3,78 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 5,02 (adt, 1H,  $J = 11,7$  e  $1,3\text{ Hz}$ ), 5,08 (adt, 1H,  $J = 17,6$  e  $1,8\text{ Hz}$ ),

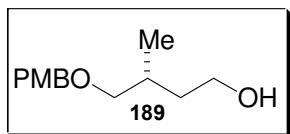
5,77 (dd, 1H,  $J = 10,2, 6,9$  e  $6,6$  Hz), 6,87 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 7,25 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,5 ( $\text{CH}_3$ ), 37,7 (CH), 55,2 ( $\text{CH}_3$ ), 72,5 ( $\text{CH}_2$ ), 74,7 ( $\text{CH}_2$ ), 113,6 (CH), 113,95 ( $\text{CH}_2$ ), 129,6 (CH), 130,0 ( $\text{C}_0$ ), 141,3 (CH), 159,2 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2959, 2855, 1640, 1613, 1513, 1248, 1095, 1037, 820.

Massa exata calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : 206,1306. Encontrado: 206,1373 (HRMS).

### (3R)-4-(4-metoxibenziloxy)-3-metilbutan-1-ol (189)



**Rota 1:** Preparou-se uma solução de 44 mg (0,21 mmol) da olefina (**188**) em 3 mL de THF e resfriou-se a  $-78$  °C. Adicionou-se, gota a gota, 20 equivalentes de complexo borana-dimetilsulfeto (2,1 mL, 4,2 mmol). Retirou-se o banho e deixou-se a reação a  $25$  °C por 18 horas. Adicionou-se 3 mL de metanol gota a gota e evaporou-se os solventes (repetiu-se este procedimento 4 vezes). Adicionou-se 3,5 mL de metanol ao bruto reacional e após total dissolução adicionou-se  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% (0,03 mL, 0,31 mmol) e uma solução aquosa de NaOH (10%) até o pH do sistema ficar entre 8 e 9 (medido com papel indicador universal). Agitou-se a solução por 60 minutos, adicionou-se 10 mL de acetato de etila,  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e evaporou-se o solvente em evaporador rotativo. Os produtos obtidos, uma mistura dos álcoois (**189**) e (**190**) em uma proporção de 83:17 favorecendo o álcool primário (**189**), foram purificados por cromatografia “flash” (20% de AcOEt/hexano).

Rendimento: 34,4 g (73%).

**Rota 2:** Preparou-se uma solução de 30,8 mg (0,15 mmol) da olefina (**188**) em 2,1 mL de THF e resfriou-se a  $-78$  °C. Adicionou-se, gota a gota, 10 equivalentes de complexo 9-BBN (3,0 mL, 1,5 mmol). Retirou-se o banho e deixou-se a reação a  $25$  °C por 18 horas. Adicionou-se 2,1 mL de metanol

gota a gota e evaporou-se os solventes (repetiu-se este procedimento 4 vezes). Adicionou-se 2,45 mL de metanol ao bruto reacional e após total dissolução adicionou-se H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (0,02 mL, 0,22 mmol) e uma solução aquosa de NaOH (10%) até o pH do sistema ficar entre 8 e 9 (medido com papel indicador universal). Agitou-se a solução por 60 minutos, adicionou-se 7 mL de acetato de etila, MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e evaporou-se o solvente em evaporador rotativo. O produto obtido, apenas o álcool (**189**), foi purificado por cromatografia “flash” (20% de AcOEt/hexano).

Rendimento: 21,9 mg (65%); R<sub>f</sub> 0,28 (25% AcOEt/hexano).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,93 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 1,57 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 2,79 (sl, 1H), 3,28 (dd, 1H, *J* = 9,1 e 7,3 Hz), 3,37 (dd, 1H, *J* = 9,1 e 4,9 Hz), 3,56-3,74 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,88 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,25 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz).

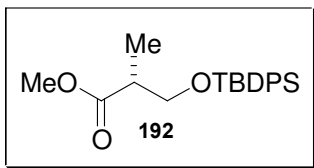
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17,6 (CH<sub>3</sub>), 31,4 (CH), 38,1 (CH<sub>2</sub>), 55,2 (CH<sub>3</sub>), 61,0 (CH<sub>2</sub>), 72,8 (CH<sub>2</sub>), 75,7 (CH<sub>2</sub>) 113,7 (CH), 129,3 (CH), 130,0 (C<sub>0</sub>), 159,2 (C<sub>0</sub>).

I.V. (filme, cm<sup>-1</sup>) 3417, 2930, 1613, 1514, 1248, 1174, 1087, 820.

Massa exata calculada para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: 224,1412. Encontrado: 224,1091 (HRMS).

### 6.5.6. Primeira rota sintética para o segmento C7-C11

#### Metil (2*R*)-3-[*tert*-butil(difenil)siloxi]-2-metilpropionato (192)



A um balão de 25 mL foram adicionados 200 mg (1,69 mmol) do composto comercial metil (*R*)-3-hidroxi-2-metilpropionato (**36**) e 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Em seguida, 161 mg (2,4 mmol) de imidazol foram adicionados sob agitação até completa dissolução, quando 559 mg (2,0 mmol) de cloreto de *tert*-butildimetilsilila foi adicionado formando uma suspensão branca. A reação foi deixada em agitação por duas horas, e então, o sistema foi aberto e diluído com 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi lavada com cloreto de amônio saturado (10 mL) e a fase aquosa extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e então, evaporada. O produto bruto concentrado foi submetido à cromatografia “flash” (5% AcOEt/hexano).

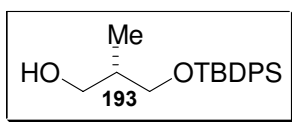
Rendimento: 567,3 mg (95%); R<sub>f</sub> 0,45 (5% AcOEt/hexano);  $[\alpha]_D^{20} = -16,5$  (c = 4,1, EtOH).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,05 (s, 9H), 1,18 (d, 3H, *J* = 7,3 Hz), 2,74 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,75 (dd, 1H, *J* = 9,7 e *J* = 5,8 Hz), 3,85 (dd, 1H, *J* = 9,7 e 6,9 Hz), 7,43 (m, 6H), 7,68 (m, 4H).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,2 (CH<sub>3</sub>), 19,0 (C<sub>0</sub>), 26,5 (CH<sub>3</sub>), 42,2 (CH), 51,4 (CH<sub>3</sub>), 65,8 (CH<sub>2</sub>), 127,8 (CH), 133,6 (C<sub>0</sub>), 135,8 (CH), 175,7 (C<sub>0</sub>).

I.V. (filme, cm<sup>-1</sup>) 3513, 3070, 3049, 2931, 2857, 1741, 1589, 1472, 1428, 1389, 1361, 1257, 1199, 1176, 1112, 1026, 1008, 998, 939, 823, 739, 613.

EM (*m/z* = 356); Encontrado: [M - *t*-Bu] = 299.

**(2S)-3-[*terc*-butil(difenil)siloxi]-2-metilpropion-1-ol (193)**

Uma solução de 400 mg (1,12 mmol) de metil éster (**192**) em 6 mL de cloreto de metileno anidro e sob atmosfera de argônio, foi levada a temperatura de -23 °C e então, 0,4 mL (2,5 mmol) DIBAL-H concentrado foi adicionado gota a gota sob agitação. Esta foi transferida para um banho a 0 °C e reação foi encerrada com adição de 10 mL de acetato de etila, permanecendo por mais 30 minutos em agitação. Após este tempo, a reação foi levada a 25 °C e adicionou-se 15 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio e a agitação permaneceu até clarear a emulsão (aproximadamente 30 minutos). A fase aquosa foi extraída com 10 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com 15 mL de água destilada, seca com sulfato de magnésio anidro e então, filtrada através de uma coluna de vidro com disco de sílica gel (2 cm). O solvente foi removido em evaporador rotativo.

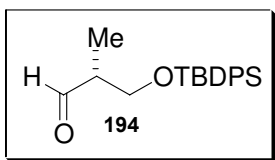
Rendimento: 328,2 mg (90%);  $R_f$  0,40 (20% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,86 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,10 (s, 9H), 2,02 (m, 1H), 2,75 (sl, 1H), 3,63 (dd, 1H,  $J = 9,9$  e 7,7 Hz), 3,70 (d, 2H,  $J = 5,8$  Hz), 3,76 (dd, 1H,  $J = 9,9$  e 4,7 Hz), 7,44 (m, 6H), 7,72 (m, 4H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,9 ( $\text{CH}_3$ ), 18,8 ( $\text{C}_0$ ), 26,6 ( $\text{CH}_3$ ), 37,0 (CH), 67,4 ( $\text{CH}_2$ ), 68,5 ( $\text{CH}_2$ ), 127,9 (CH), 133,6 ( $\text{C}_0$ ), 135,7 (CH).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3362, 3070, 3049, 2957, 2857, 1589, 1471, 1427, 1390, 1361, 1261, 1188, 1111, 1040, 998, 939, 823, 801, 740, 614.

EM ( $m/z = 328$ ); Encontrado:  $[\text{M} + \text{H}] = 329$ .

(2*R*)-3-[*terc*-butil(difenil)siloxi]-2-metilpropional (194)

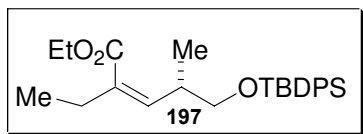
A um balão de 25 mL, foram adicionados 4 mL de cloreto de metileno anidro e 0,23 mL (2,7 mmol) de cloreto de oxalila previamente destilado. Esta solução foi levada a temperatura de -78 °C. Neste ponto, foi adicionado 0,26 mL (3,6 mmol) de DMSO e deixado em agitação por 30 minutos. Em outro balão, foi preparada uma solução com 0,4 g (1,2 mmol) do álcool (**193**) em 2 mL de cloreto de metileno anidro que foi transferida para o balão de reação com seringa. A reação foi deixada em agitação por 30 minutos e após este tempo foram adicionados 0,75 mL (5,0 mmol) de trietilamina. Após 30 minutos a reação foi levada a 25 °C e, então, diluída com 5 mL de éter etílico e lavada com 20 mL de água destilada. A fase aquosa foi extraída com 20 mL de éter etílico. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e evaporada. O bruto reacional foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

Rendimento: 352,1 mg (90%); *R<sub>f</sub>* 0,61 (15% AcOEt/hexano).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07 (s, 9H), 1,12 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 2,59 (m, 1H), 3,87 (dd, 1H, *J* = 10,2 e 6,6 Hz), 3,93 (dd, 1H, *J* = 10,2 e 5,1 Hz), 7,42 (m, 6H), 7,72 (m, 4H), 9,79 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,4 (CH<sub>3</sub>), 19,3 (C<sub>0</sub>), 26,8 (CH<sub>3</sub>), 48,8 (CH), 64,1 (CH<sub>2</sub>), 127,6 (CH), 129,6 (CH), 133,0 (C<sub>0</sub>), 135,4 (CH), 204,1 (C<sub>0</sub>).

I.V. (filme, cm<sup>-1</sup>) 3068, 2955, 2934, 2860, 1739, 1430, 1111, 701.

**(Z,4S)-2-etil-4-metil-5-(*terc*-butildifenilsililoxi)-2-pentenoato de etila (197)**

**1ª condição:** A uma solução de 325,0 mg (0,87 mmol) do cetofosfonato (**195**) e 1,15 g (4,35 mmol) de éter 18-coroa-6 em 12 mL de THF -78 °C foram adicionados 0,87 mL de KHMDS (1,0M em tolueno) e a mistura reacional permaneceu em agitação por 30 minutos. Então 281,8 mg (0,87 mmol) do aldeído (**194**) em 2,0 mL de THF foi adicionado e a reação permaneceu sob agitação por 1 hora. A mistura foi tratada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) e extraída com éter etílico (9 mL). Em seguida, o solvente foi removido e o produto foi purificado por cromatografia “flash” (40% AcOEt/hexano).

Rendimento: 201,6 mg (55%, 2 etapas, *Z:E*/75:25).

**2ª condição:** A uma suspensão de NaH (57,6 mg, 60% dispersão em óleo mineral, 1,44 mmol) em 5 mL de THF a 0 °C foram adicionados 541,6 mg (1,44 mmol) do cetofosfonato (**196**) em 2 mL de THF e a mistura reacional permaneceu em agitação por 10 minutos. Então, 469,7 mg (1,44mmol) do aldeído (**194**) em 2,5 mL de THF foi adicionado e a reação permaneceu sob agitação por 1 h. A mistura foi tratada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) e extraída com éter etílico (9 mL). Em seguida, o solvente foi removido e o produto foi purificado por cromatografia “flash” (40% AcOEt/hexano).

Rendimento: 519,3 mg (85%, 2 etapas, *Z:E*/90:10); *R*<sub>f</sub> 0,60 (25% AcOEt/hexano).

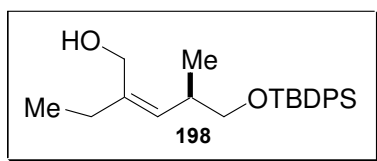
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,04 (m, 12H), 1,27 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 2,26 (q, 2H, *J* = 7,3 Hz), 3,26 (m, 1H), 3,54 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 4,18 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 5,70 (d, 1H, *J* = 9,8 Hz), 7,35-7,38 (m, 6H), 7,63-7,66 (m, 4H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,6 ( $\text{CH}_3$ ), 14,3 ( $\text{CH}_3$ ), 17,1 ( $\text{CH}_3$ ), 19,4 ( $\text{C}_0$ ), 26,8 ( $\text{CH}_3$ ), 27,7 ( $\text{CH}$ ), 36,2 ( $\text{CH}_2$ ), 60,0 ( $\text{CH}_2$ ), 68,4 ( $\text{CH}_2$ ), 127,4 ( $\text{CH}$ ), 129,4 ( $\text{CH}$ ), 133,7 ( $\text{CH}$ ), 135,4 ( $\text{C}_0$ ), 142,2 ( $\text{C}_0$ ), 168,0 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3074, 2962, 2931, 2856, 1715, 1467, 1428, 1219, 1112, 824, 695.

HRMS calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$ :  $[\text{M}^+ - t\text{-Bu}] = 367,1729$ ; encontrado:  $[\text{M}^+ - t\text{-Bu}] = 367,1326$ .

**(*Z,4S*)-2-etil-5-(*terc*-butildifenilsililoxi)-4-metil-2-penten-1-ol (198)**



A uma solução do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**197**) (1,25 mmol, 530,3 mg) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (10 mL) sob agitação, foi adicionado gota a gota durante 30 minutos uma solução de hidreto de diisobutilaluminio em tolueno (DIBAL-H, 2,75 mmol, 2,75 mL) a  $-23^\circ\text{C}$  sob atmosfera de argônio. Após 30 minutos, metanol (0,12 mL) foi cautelosamente adicionado e a mistura foi adicionada uma solução saturada de sal de Rochelle (tartarato de sódio e potássio, 10 mL) a  $0^\circ\text{C}$  sob agitação. Decorridos 60 minutos após o início da agitação, a mistura foi filtrada em celite (2 cm) e o resíduo lavado com éter (50 mL). A fase aquosa foi extraída com éter (20 mL) e a combinação orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia “flash” (20%  $\text{AcOEt}$ /hexano).

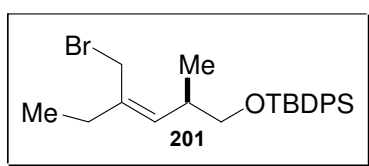
Rendimento: 430,0 mg (90%);  $R_f$  0,34 (25%  $\text{AcOEt}$ /hexano);  $[\alpha]_D^{20} = +10,9$  ( $c = 1,46$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,90 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz), 1,04 (s, 9H), 1,07 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 1,90 (sl, 1H), 2,17 (dq, 2H,  $J = 13,9$  e  $7,3$  Hz), 2,83 (m, 1H), 3,29 (dd, 1H,  $J = 8,7$  e  $9,5$  Hz), 3,51 (dd, 1H,  $J = 5,4$  e  $9,5$  Hz), 3,93 (d,

$^1\text{H}$ ,  $J = 11,7$  Hz), 4,22 (dd, 1H,  $J = 10,9$  e  $11,7$  Hz), 5,05 (dd, 1H,  $J = 9,8$  e  $10,9$  Hz), 7,38-7,42 (m, 6H), 7,64-7,67 (m, 4H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,8( $\text{CH}_3$ ), 17,5 ( $\text{CH}_3$ ), 19,1 ( $\text{C}_0$ ), 26,8 ( $\text{CH}_2$ ), 28,9 ( $\text{CH}_3$ ), 34,9 ( $\text{CH}$ ), 60,9 ( $\text{CH}_2$ ), 68,8 ( $\text{CH}_2$ ), 127,5 ( $\text{CH}$ ), 129,5 ( $\text{CH}$ ), 130,4 ( $\text{CH}$ ), 133,1 ( $\text{CH}$ ), 135,5 ( $\text{C}_0$ ), 141,0 ( $\text{C}_0$ ).

**(2*S*,3*Z*)-4-bromometil-1-*terc*-butil(difenil)sililoxi-2-metil-3-hexeno (201)**



**1ª Condição:** A uma solução de 73,4 mg (0,28 mmol) trifenilfosfina em 4,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foram adicionados 99,4 mg (0,26 mmol) do álcool alílico (**198**) dissolvido em 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-42$  °C. A mistura permaneceu em agitação ate tornar-se homogênea. Em seguida, adicionou-se 55,2mg (0,31 mmol) de NBS em uma única porção e a mistura permaneceu sob agitação a  $-42$  °C até tornar-se homogênea. Após agitação continua durante 4 horas a  $25$  °C, 0,5 mL de metanol anidro foi adicionado, e a mistura permaneceu sob agitação por mais 20 minutos. Os solventes foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em  $\text{Et}_2\text{O}$ , filtrado em celite e concentrado sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia “flash” (20%  $\text{AcOEt}$ /hexano).

Rendimento: 13,9 mg (30%).

**2ª Condição:** A uma solução 290,5 mg (0,764 mmol) do álcool alílico (**198**) em 5 mL de MeCN seco sob agitação, foi adicionado na seqüência 401,3 mg (1,53 mmol) de trifenilfosfina e 507,4 mg (1,53 mmol) de tetrabrometo de carbono. A mistura reacional amarela permaneceu sob agitação por 15 minutos e em seguida tratada com água. A mistura reacional foi extraída com hexano (20 mL) e solvente evaporado. O produto foi purificado por cromatografia “flash” (20%  $\text{AcOEt}$ /hexano).

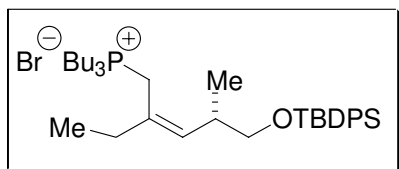
Rendimento: 327,6 mg (95%);  $R_f$  0,74 (10% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,03 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,05 (s, 9H), 1,07 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 2,20 (dq, 2H,  $J = 13,9$  e  $6,9$  Hz), 2,70 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,85 (d, 1H,  $J = 9,8$  Hz), 4,08 (d, 1H,  $J = 9,8$  Hz), 5,20 (d, 1H,  $J = 9,8$  Hz), 7,38-7,42 (m, 6H), 7,64-7,67 (m, 4H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,5 ( $\text{CH}_3$ ), 17,1 ( $\text{CH}_3$ ), 19,3 ( $\text{C}_0$ ), 26,6 (CH), 26,9 ( $\text{CH}_3$ ), 28,1 ( $\text{CH}_2$ ), 31,2 ( $\text{CH}_2$ ), 35,5 (CH), 68,1 ( $\text{CH}_2$ ), 127,5 (CH), 127,6 (CH), 129,4 (CH), 129,5 (CH), 132,8 (CH), 134,6 ( $\text{C}_0$ ), 135,4 (CH), 137,3 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3070, 2959, 2933, 2859, 1462, 1425, 1113, 822, 706.

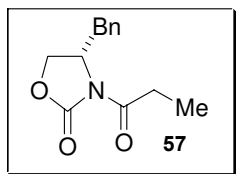
### Sal de fosfônio (202)



A uma solução de 320 mg (0,696 mmol) do brometo (**201**) em 3,0 mL de MeCN foram adicionados 0,26 mL (1,04 mmol) de tri-*n*-butilfosfina. A reação permaneceu sob agitação por 30 min (até o desaparecimento do material de partida por TLC). A solução foi concentrada sob vácuo e o óleo viscoso resultante foi usado diretamente na próxima etapa sem previa purificação e caracterização.

### 6.5.7. Primeira rota sintética testada para o segmento C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>

#### (4*R*)-3-(1-oxo-propil)-4-(benzil)-2-oxazolidinona (57)



A uma solução de 4,75g (26,8 mmol) de (*S*)-4-(benzil)-2-oxazolidinona em 85 mL de THF a -78 °C, adicionou-se, gota a gota, 18,8 mL (27,1 mmol) de uma solução 1,48M de *n*-BuLi em hexano, por um período de aproximadamente 15 minutos, seguido pela adição de 2,6 mL (29,5 mmol) de cloreto de propionila. A solução resultante foi mantida sob agitação por 30 minutos a -78 °C e posteriormente a 25 °C por mais duas horas. O excesso de cloreto de propionila foi consumido pela adição de 17 mL de solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador a pressão reduzida e a solução resultante extraída com duas porções de 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi lavada com 20 mL de solução aquosa de NaOH (1,0M) e 20 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida.

Rendimento: 5,29 g (85%); *R<sub>f</sub>* 0,43 (40% AcOEt/hexano);  $[\alpha]_D^{20} = +100,5$  (*c* = 1,01, EtOH) [lit.  $[\alpha]_D^{20} = +99,5$  (*c* = 1,01, EtOH)];<sup>74</sup> P.F. = 44-45 °C (lit. P.F. = 44-46 °C);

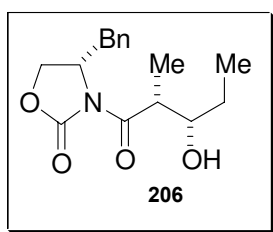
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,21 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 2,78 (dd, 1H, *J* = 13,3 e 9,7 Hz), 2,92-3,02 (m, 2H), 3,32 (dd, 1H, *J* = 13,3 e 3,2 Hz), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,64-4,72 (m, 1H), 7,21-7,38 (m, 5H).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,3 (CH<sub>3</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 37,8 (CH<sub>2</sub>), 55,1 (CH), 66,1 (CH<sub>2</sub>), 127,3 (CH), 128,9 (CH), 129,3 (CH), 135,2 (C<sub>0</sub>), 153,5 (C<sub>0</sub>), 174,0 (C<sub>0</sub>);

I.V. (pastilha KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3031, 2986, 2940, 1779, 1693, 1493, 1460, 1361, 1241, 1128, 1079, 1012, 967, 761, 732, 699.

Massa exata calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ : 233,1051. Encontrado: 233,1052 (HRMS).

**(2*R*,3*S*)-1-[(4*S*)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-3-hidroxi-2-metilpentan-1-ona (206)**



Uma solução de 3,28g (14,1mmol) de (4*S*)-3-(1-oxopropil)-4-benzil-oxazolidinona (**57**) em 70 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (solução 0,2M), foi resfriada a 0 °C sob atmosfera de argônio e a esta solução adicionado gota a gota 1,70 mL (15,5 mmol) de  $\text{TiCl}_4$  puro. A suspensão amarela resultante foi agitada durante 5 minutos e então 2,94 mL (42,81 mmol) de diisopropiletilamina foram adicionados lentamente. A solução vermelho sangue formada foi agitada a 0 °C durante 1 hora. A solução de enolato de tetracloreto de titânio foi então resfriada a -78 °C e 1,70 mL (28,16 mmol) de propionaldeído foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada durante 10 minutos a -78 °C e levada 0 °C. Após 3 horas a reação foi interrompida pela adição de uma solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada. As duas fases foram separadas e a fase aquosa extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A fase orgânica combinada foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, secada com  $\text{MgSO}_4$  anidro, concentrada sob vácuo e purificação por coluna cromatográfica (25-30%  $\text{AcOEt}$ /hexano).

**Aduto aldol (206):** Rendimento: 3,10 g (60%);  $R_f$  0,57 (40%  $\text{AcOEt}$ /hexano).

**Aduto aldol (207):** Rendimento: 0,98 g (24%);  $R_f$  0,47 (40%  $\text{AcOEt}$ /hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,03 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,22 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,50 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 2,63 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 2,78 (dd, 1H,  $J = 13,5$  e 9,6 Hz), 3,32 (dd, 1H,  $J = 13,3$  e 3,4 Hz), 3,67 (dq, 1H,

$J = 8,4$  e  $7,0$  Hz), 3,90 (m, 1H), 74,19 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 7,21-7,37 (m, 5H).

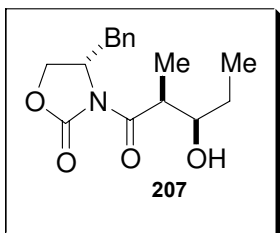
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,63 ( $\text{CH}_3$ ), 10,2 ( $\text{CH}_3$ ),\* 14,5 ( $\text{CH}_3$ ), 26,7 ( $\text{CH}_2$ ),\* 27,6 ( $\text{CH}_2$ ), 37,7 ( $\text{CH}_2$ ), 41,7 ( $\text{CH}$ ),\* 42,7 ( $\text{CH}$ ), 55,5 ( $\text{CH}$ ), 66,0 ( $\text{CH}_2$ ), 75,9 ( $\text{CH}$ ), 127,4 ( $\text{CH}$ ), 129,0 ( $\text{CH}$ ), 129,5 ( $\text{CH}$ ), 135,3 ( $\text{C}_0$ ), 153,2 ( $\text{C}_0$ ),\* 153,7 ( $\text{C}_0$ ), 177,0 ( $\text{C}_0$ ), 178,8 ( $\text{C}_0$ )

\* Sinais correspondente ao produto secundário, formado em menor proporção.

I.V. ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3510, 2930, 2846, 1784, 1685, 1388, 1351, 1295, 1207, 1120, 1022, 965, 759, 692, 501.

EM ( $m/z = 291$ ) 291 (6), 273 (7), 244 (31), 233 (18), 178 (27), 158 (17), 134 (26), 115 (43), 86 (100), 69 (28), 57 (77), 45 (26).

**(2*S*,3*R*)-1-[(4*S*)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-3-hidroxi-2-metilpentan-1-ona (207)**



**1ª condição:** Uma solução de 3,33g (14,3 mmol) de (4*S*)-3-(1-oxopropil)-4-benzil-oxazolidinona (**57**) em 72 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (solução 0,2M), foi resfriada a  $0^\circ\text{C}$  sob atmosfera de argônio e, a esta solução adicionado gota a gota 1,72 mL (15,7 mmol) de  $\text{TiCl}_4$  puro. A suspensão amarela resultante foi agitada durante 5 minutos e então 7,46 mL (42,8 mmol) de diisopropiletilamina foram adicionados lentamente. A solução vermelho sangue formada foi agitada a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 hora. A solução de enolato de tetracloreto de titânio foi então resfriada a  $-78^\circ\text{C}$  e 3,10 mL (42,8 mmol) de propionaldeído foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada durante 10 minutos a  $-78^\circ\text{C}$  e levada  $0^\circ\text{C}$ . Após 3 horas a reação foi interrompida pela adição de uma solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada. As duas fases foram separadas e a fase aquosa extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A fase orgânica combinada foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio,

salmoura, secada com  $\text{MgSO}_4$  anidro, concentrada sob vácuo e purificada por coluna cromatográfica (25-30% AcOEt/hexano).

Rendimento: 3,32 g (80%, ds >94:6);  $R_f$  0,47 (40% AcOEt/hexano).

**2ª condição:** 1,16g (4,98 mmol) de (4*S*)-3-(1-Oxopropil)-4-benzil-2-oxazolidinona (**57**) foi dissolvida em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e um termômetro foi introduzido pelo septo de borracha. A solução foi resfriada a  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  e posteriormente adicionado lentamente, via seringa 1,48 mL (5,88 mmol) de di-*n*-butilborotriflato seguido por 1,14 mL (6,57 mmol) de diisopropiletilamina, gota a gota, tendo-se o cuidado de manter a temperatura interna abaixo de  $+3\text{ }^\circ\text{C}$  (a solução tornou-se esverdeada durante a adição do di-*n*-butilborotriflato e, amarela durante a adição da diisopropilamina). O banho foi então substituído por um banho de gelo seco e etanol. Quando a temperatura interna estava abaixo de  $-65\text{ }^\circ\text{C}$ , 0,40 mL (5,53 mmol) de propionaldeído foi adicionado gota a gota durante um período de 5 minutos. A solução foi deixada sob agitação a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 20 minutos e durante 1 hora em banho de gelo. A reação foi interrompida pela adição de 6,0 mL de tampão fosfato pH 7,0 e 19,0 mL de metanol. À solução turva resultante foram adicionados 20 mL de MeOH e 10 mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%) mantendo a temperatura interna abaixo de  $+10\text{ }^\circ\text{C}$ . A solução resultante foi deixada sob agitação durante 1 hora e o material volátil removido em evaporador rotativo ( $25\text{-}30\text{ }^\circ\text{C}$ ). O material resultante foi extraído com três porções de 40 mL de éter etílico e o extrato orgânico lavado com 75 mL de bicarbonato de sódio saturado e 75 mL de salmoura, secado com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 25-30%), apresentando proporção relativa entre os diastereoisômeros de >99:1.

Rendimento: 1,18 g (82%);  $R_f$  0,47 (40% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,99 (t, 3H,  $J = 7,4\text{ Hz}$ ), 1,26 (d, 3H,  $J = 7,1\text{ Hz}$ ), 1,48 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 2,80 (dd, 1H,  $J = 13,3$  e  $3,21\text{ Hz}$ ),

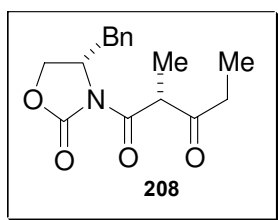
2,89 (d, 1H,  $J = 13,3$  e  $3,21$  Hz), 3,26 (dd, 1H,  $J = 13,3$  e  $3,21$  Hz), 3,79 (dq, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 5H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,2 ( $\text{CH}_3$ ), 10,4 ( $\text{CH}_3$ ), 26,7 ( $\text{CH}_2$ ), 37,8 ( $\text{CH}_2$ ), 41,7 (CH), 55,1 (CH), 66,2 ( $\text{CH}_2$ ), 73,0 (CH), 129,1 (CH), 127,6 (CH), 129,6 (CH), 135,2 ( $\text{C}_0$ ), 153,2 ( $\text{C}_0$ ), 177,8 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3524, 3084, 3027, 2972, 2934, 2883, 2852, 1760, 1698, 1477, 1371, 1347, 1221, 1114, 1067, 968, 924, 850, 692, 588.

EM ( $m/z = 291$ ) 291 (1), 158 (100), 146 (4), 134 (45), 92 (52), 78 (10), 69 (45), 57 (14), 41 (26).

**(2R)-1-[(4S)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-2-metilpentano-1,3-diona (208)**



Uma solução de 3,10 g (10,6 mmol) do aduto aldol (**206**) em 55,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 55,0 mL de DMSO foi resfriada a  $-5^\circ\text{C}$  e 4,45 mL (31,8 mmol) de trietilamina foi adicionada gota a gota com uma seringa. Uma solução de 5,08 g (31,8 mmol) do complexo trióxido de enxofre-piridina em DMSO foi transferida via cânula de forma a manter a temperatura interna em torno de  $0^\circ\text{C}$ . Três horas após a adição a reação foi julgada completa por cromatografia em camada delgada. A mistura de reação foi diluída com 100 mL de éter, extraída com porções sucessivas de  $\text{NaHSO}_4$  1M,  $\text{NaHCO}_3$  e salmoura (100 mL de cada) e secada com  $\text{MgSO}_4$ . Após a remoção do solvente foi obtido um óleo amarelo que solidificou no freezer. O produto foi recristalizado com  $\text{Et}_2\text{O}$ /pentano.

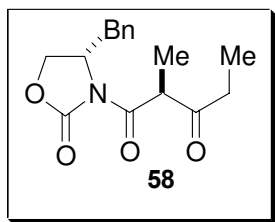
Rendimento: 2,24 g (73%);  $R_f$  0,38 (33%  $\text{AcOEt}$ /hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,11 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz), 1,42 (d, 3H,  $J = 7,5$  Hz), 2,70 (m, 3H), 3,47 (dd, 1H,  $J = 13,5$  e 3,3 Hz), 4,20 (m, 2H), 4,54 (q, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 4,68 (m, 1H), 7,19-7,36 (m, 5H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,4 ( $\text{CH}_3$ ), 12,6 ( $\text{CH}_3$ ), 33,9 ( $\text{CH}_2$ ), 37,4 ( $\text{CH}_2$ ), 52,3 (CH), 55,3 (CH), 66,4 ( $\text{CH}_2$ ), 127,3 (CH), 129,0 (CH), 129,5 (CH), 135,6 ( $\text{C}_0$ ), 153,8 ( $\text{C}_0$ ), 170,2 ( $\text{C}_0$ ), 208,3 ( $\text{C}_0$ ).

EM ( $m/z = 289$ ) 289 (5), 260 (11), 233 (6), 178 (5), 142 (16), 133 (10), 117 (38), 113 (38), 91 (30), 57 (100), 42 (5).

**(2S)-1-[(4S)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-2-metilpentano-1,3-diona  
(58)**



Uma solução de 1,19 g (4,10 mmol) do aduto aldol (**207**) em 20,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 20,0 mL de DMSO foi resfriada a  $-5^\circ\text{C}$  e 1,73 mL (12,4 mmol) de trietilamina foi adicionada gota a gota com uma seringa. Uma solução de 1,98 g (12,4 mmol) do complexo trióxido de enxofre-piridina em 20,0 mL de DMSO foi transferida via cânula de forma a manter a temperatura interna em torno de  $0^\circ\text{C}$ . Três horas após a adição a reação foi julgada completa por cromatografia em camada delgada. A mistura de reação foi diluída com éter (50 mL), extraída com porções sucessivas de  $\text{NaHSO}_4$  (1M),  $\text{NaHCO}_3$  e salmoura (50 mL de cada) e secada com  $\text{MgSO}_4$ . Após a remoção do solvente foi obtido um óleo amarelado que solidificou no freezer. O produto foi recristalizado com  $\text{Et}_2\text{O}$ -pentano.

Rendimento: 1,15 g (96%);  $R_f$  0,22 (50%  $\text{AcOEt}$ /hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,08 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 1,44 (d, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 2,65 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H,  $J = 9,8$  e 13,4 Hz), 3,32 (dd, 1H,

$J = 3,3$  e  $13,3$  Hz), 4,17 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,61 (q, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 4,75 (m, 1H), 7,20-7,36 (m, 5H).

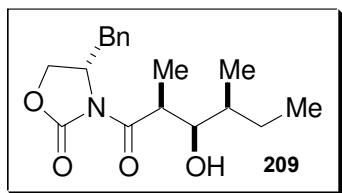
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,4 ( $\text{CH}_3$ ), 12,8 ( $\text{CH}_3$ ), 33,9 ( $\text{CH}_2$ ), 37,9 ( $\text{CH}_2$ ), 52,7 (CH), 55,2 (CH), 66,5 ( $\text{CH}_2$ ), 127,5 (CH), 129,1 (CH), 129,5 (CH), 135,2 ( $\text{C}_0$ ), 154,0 ( $\text{C}_0$ ), 170,3 ( $\text{C}_0$ ), 208,4 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2974, 2940, 2911, 2883, 1767, 1699, 1453, 1390, 1361, 1225, 1053.

EM ( $m/z = 289$ ) 289 (4), 260 (9), 233 (5), 178 (4), 142 (15), 133 (10), 117 (27), 113 (26), 91 (20), 57 (100), 42 (5).

### 6.5.8. Segunda Rota Sintética para o Segmento C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>

#### (2*S*,3*R*,4*S*)-1-[(4*S*)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-3-hidroxi-2,4-dimetilhexan-1-ona (209)



A (4*S*)-4-benzil-3-propionil-1,3-oxazolan-2-ona (**57**) (4,0 g, 17,24 mmol) foi dissolvida em 37,8 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e um fio de NiCr-NiAl conectado a um termômetro digital (type K thermocouple) foi introduzido pelo septo de borracha. A solução foi resfriada a -5 °C e posteriormente adicionado lentamente, via seringa 5,75 mL (22,41 mmol) de di-*n*-butilborotriflato seguido por 3,17 mL (22,41 mmol) de trietilamina, gota a gota, tendo-se o cuidado de manter a temperatura interna abaixo de +3 °C (a solução tornou-se esverdeada durante a adição do di-*n*-butilborotriflato e amarela (límpida) durante a adição da trietilamina). O banho foi então substituído por um banho de gelo seco e acetona. Quando a temperatura interna estava abaixo de -65 °C, 1,93 g (22,41 mmol) de (*S*)-2-metilbutanal (**28**) foi adicionado gota a gota durante um período de 5 minutos. A solução foi deixada sob agitação a -78 °C durante 20 minutos e durante 1 hora em banho de gelo. A reação foi interrompida pela adição de 19,2 mL de tampão fosfato pH 7,0 e 56,8 mL de metanol. À solução turva resultante foram adicionados 40 mL de MeOH e 20 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) mantendo a temperatura interna abaixo de +10 °C. A solução resultante foi deixada sob agitação durante 1 hora e o material volátil removido em rotaevaporador (25-30 °C). O material resultante foi extraído com três porções de 40 mL de éter etílico e o extrato orgânico lavado com 75 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio saturado e 75 mL de salmoura, secado com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrado, concentrado sob vácuo, seguido de purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 25-30%). A proporção relativa entre os diastereoisômeros foi >95:5.

Rendimento: 4,89 g (89%);  $R_f$  0,42 (50% AcOEt/hexano);  $[\alpha]_D^{20} +42,4$  ( $c = 1,06$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); P.F. = 87,5-88,5 °C.

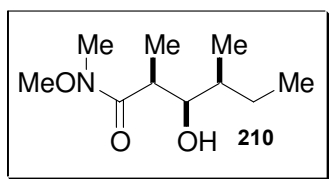
RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,89 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 0,98 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz), 1,15 (m, 1H), 1,26 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,48 (m, 2H), 2,65 (d, 1H,  $J = 3,6$  Hz), 2,78 (dd, 1H,  $J = 9,3$  e 13,5 Hz), 3,25 (dd, 1H,  $J = 3,3$  e 13,5 Hz), 3,68 (m, 1H), 3,98 (ddd, 1H,  $J = 3,6$ , 6,9 e 14,1 Hz), 4,21 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 7,19-7,21 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,2 ( $\text{CH}_3$ ), 11,3 ( $\text{CH}_3$ ), 14,7 ( $\text{CH}_3$ ), 25,6 ( $\text{CH}_2$ ), 37,2 ( $\text{CH}_2$ ), 37,8 (CH), 39,9 (CH), 55,1 (CH), 66,1 ( $\text{CH}_2$ ), 74,9 (CH), 127,3 (CH), 128,8 (CH), 129,3 (CH), 134,9 ( $\text{C}_0$ ), 152,7 ( $\text{C}_0$ ), 177,4 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3522, 3065, 2962, 2933, 2878, 1778, 1693, 1488, 1455, 1382, 1239, 1015, 507.

HRMS calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  [ $\text{M}^+$ ]: 319,1783; encontrado: 319,1730.

### ***N*1-metoxi-*N*1,2,4-trimetil-(2*S*,3*R*,4*S*)-3-hidroxihexanamida (210)**



A uma suspensão de 0,401g (4,11 mmol) de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina em 3,2 mL de THF a 0 °C, foi adicionado 2,10 mL (4,15 mmol) de uma solução 2,0M de trimetilalumínio em tolueno, observando-se a evolução de gás. A solução resultante foi agitada por 30 minutos a 25 °C e então resfriada a -15 °C. Uma solução de 437,8 mg (1,37 mmol) da  $\beta$ -hidroxiimida (**209**) em 2,5 mL de THF foi adicionada lentamente e a mistura resultante foi agitada a 0 °C por duas horas e meia. Esta solução foi transferida para uma mistura de 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 30 mL de HCl aquoso 0,5N sob agitação vigorosa. Após uma hora a 0 °C a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com três porções de 25 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O

extrato orgânico combinado foi secado com  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e evaporado sob vácuo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica.

Rendimento: 253,8 mg (91%);  $R_f$  0,23 (50% AcOEt/hexano).

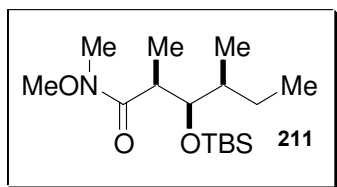
RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,92 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 1,00 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz), 1,17 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,40-1,58 (m, 2H), 2,60 (sl, 1H), 3,14 (sl, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,58 (dd, 1H,  $J = 7,3$  e 3,4 Hz), 3,71 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,9 ( $\text{CH}_3$ ), 11,1 ( $\text{CH}_3$ ), 14,7 ( $\text{CH}_3$ ), 25,6 ( $\text{CH}_2$ ), 32,1 ( $\text{CH}_3$ ), 36,2 ( $\text{CH}$ ), 36,7 ( $\text{CH}$ ), 61,5 ( $\text{CH}_3$ ), 75,2 ( $\text{CH}$ ), 178,0 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3446, 2964, 2936, 2878, 1725, 1640, 1462, 1385, 991.

HRMS calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] = 204,1599; encontrado: [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] = 204,0958.

**N1-metoxi- N1,2,4-trimetil-(2*S*,3*R*,4*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)hexanamida (211)**



A uma solução de 393,8 mg (1,94 mmol) da  $\beta$ -hidroxiamida (**210**) em 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C, foram adicionados 0,26 mL (2,23 mmol) de 2,6-lutidina e 0,47 mL (2,04 mmol) de trifluorometanossulfonato de *tert*-butildimetilsilila. Após 15 minutos, 10 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  foram adicionados para interromper a reação e a mistura foi extraída com três porções de 10 mL de éter. O extrato orgânico foi lavado com 5 mL de solução aquosa de HCl 1% gelado, 5 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e 5 mL de salmoura. O extrato aquoso proveniente das lavagens foi extraído com éter. O extrato orgânico combinado foi secado com  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e evaporado sob vácuo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 15%).

Rendimento: 559,6 mg (91%);  $R_f$  0,63 (50% AcOEt/hexano);  $[\alpha]_D^{20} +1,9$  ( $c = 1,07$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,07 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,84 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz), 0,88 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 0,92 (s, 9H), 1,16 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,19 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,88 (dd, 1H,  $J = 8,8$  e  $6,9$  Hz).

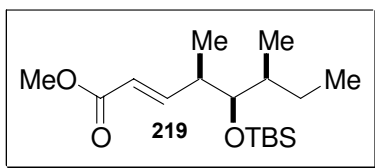
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -3,6 ( $\text{CH}_3$ ), -3,5 ( $\text{CH}_3$ ), 12,4 ( $\text{CH}_3$ ), 13,5 ( $\text{CH}_3$ ), 15,9 ( $\text{CH}_3$ ), 18,5 ( $\text{C}_0$ ), 26,2 ( $\text{CH}_3$ ), 26,8 ( $\text{CH}_2$ ), 26,8 ( $\text{CH}$ ), 39,2 ( $\text{CH}$ ), 40,2 ( $\text{CH}$ ), 61,4 ( $\text{CH}_3$ ), 76,6 ( $\text{CH}$ ), 177,1 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 2883, 2858, 1667, 1463, 1411, 1383, 1254, 1052, 999.

HRMS calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$ :  $[\text{M}^+ + \text{H}] = 318,2464$ ; encontrado  $[\text{M}^+ + \text{H}] = 318,2181$ .

HRMS calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$ :  $[\text{M}^+ - \text{CH}_3] = 302,2151$ ; encontrado  $[\text{M}^+ - \text{CH}_3] = 302,1897$ .

**(*E,4R,5R,6S*)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4,6-dimetil-2-octenoato de metila (219)**



Uma solução 1,0M de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno (12,77 mL, 12,77 mmol) foi adicionada a uma solução de 2,03 g (6,41 mmol) da *N*-metoxi-*N*-metilamida (**211**) em 45 mL de tolueno a 0 °C. Após 30 minutos, 27,6 mL de AcOEt foi adicionado cuidadosamente para destruir o excesso de hidreto, seguido pela adição de 46 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . Esta solução foi diluída com 250 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  e 125 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . Então  $\text{HCl}$  aquoso 1N gelado (350 mL) foi adicionado para dissolver os sais de alumínio e as fases foram separadas. A fase aquosa foi

extraída com duas porções de 90 mL de éter. O extrato orgânico combinado foi lavado com 180 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e 180 mL de salmoura, secado com  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e evaporado sob vácuo. O aldeído resultante foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação.

A uma suspensão sob agitação de 198 mg (8,28 mmol) de NaH em 10 mL de THF a 0 °C, foi adicionado 1,7 mL (9,31 mmol) de metildietilfosfonoacetato (**218**). A mistura de reação foi levada a 25 °C e 304 mg (2,07 mmol) do aldeído foram adicionados em 5 mL de THF gota a gota. Após 12 horas sob agitação, a reação foi terminada pela adição de 6 mL de água. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 20 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$ . O extrato orgânico combinado foi lavado com 10 mL de salmoura, secado com  $\text{MgSO}_4$ , concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt/hexano).

Rendimento: 1,80 g (90%, *ds* >95:5); *R*<sub>f</sub> 0,73 (50% AcOEt/hexano);  $[\alpha]_D^{20} +6,4$  (*c* = 0,97,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,05 (s, 6H), 0,82 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 0,87 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz), 0,91 (s, 9H), 1,05 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,26 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H, *J* = 3,2 e 6,2 Hz), 3,70 (s, 3H), 5,78 (dd, 1H, *J* = 7,7 e 15,7 Hz), 6,99 (dd, 1H, *J* = 8,0 e 15,7 Hz).

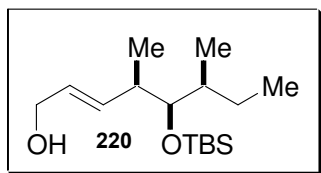
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -3,7 ( $\text{CH}_3$ ), -3,6 ( $\text{CH}_3$ ), 12,2 ( $\text{CH}_3$ ), 14,0 ( $\text{CH}_3$ ), 16,0 ( $\text{CH}_3$ ), 18,5 ( $\text{C}_0$ ), 26,2 ( $\text{CH}_3$ ), 27,2 ( $\text{CH}_2$ ), 38,9 (CH), 41,4 (CH), 51,4 ( $\text{CH}_3$ ), 78,5 (CH), 119,5 (CH), 152,8 (CH), 167,0 ( $\text{C}_0$ ).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2959, 2932, 2858, 1728, 1657, 1463, 1257, 1111, 1062, 837, 774.

HRMS calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}$ :  $[\text{M}^+ + \text{H}] = 315,2355$ ; encontrado  $[\text{M}^+ + \text{H}] = 315,1252$ .

HRMS calc. para  $C_{17}H_{35}O_3Si$ :  $[M^+ - CH_3] = 299,2042$ ; encontrado  $[M^+ - CH_3]$ : 299,0946.

**(*E,4R,5R,6S*)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4,6-dimetil-2-octen-1-ol (220)**



Ao éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**219**) (689,2 mg, 2,19 mmol) em 10 mL de  $CH_2Cl_2$ , sob atmosfera de argônio foi adicionado 0,82 mL (4,55 mmol) de DIBAL-H puro a  $-23^\circ C$ . Após 2 horas de agitação a reação foi terminada pela adição de 5 mL de AcOEt a  $0^\circ C$  e a agitação foi mantida por 30 minutos. Após esse tempo foi adicionado 15 mL de solução aquosa saturada de tartarato de Na e K e a agitação mantida por mais 2 horas. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 10 mL de  $CH_2Cl_2$ . O extrato orgânico combinado foi secado com  $MgSO_4$ , filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt/hexano).

Rendimento: 565,0 mg (90%);  $R_f$  0,61 (50% AcOEt/hexano);  $[\alpha]_D^{20} +6,0$  ( $c = 1,23$ ,  $CHCl_3$ ).

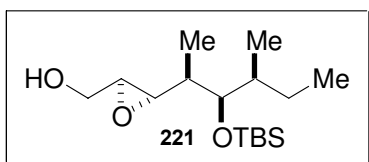
RMN de  $^1H$  (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,04 (s, 6H), 0,82 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz), 0,87 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz), 0,97 (s, 9H), 1,00 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz), 1,08 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 2,36 (st, 1H,  $J = 6,6$  Hz), 3,39 (dd, 3H,  $J = 2,9$  e 6,2 Hz), 4,10 (d, 2H,  $J = 5,2$  Hz), 5,57 (dt, 1H,  $J = 5,2$  e 15,3 Hz), 5,67 (dd, 1H,  $J = 6,9$  e 15,3 Hz).

RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -3,6 ( $CH_3$ ), -3,5 ( $CH_3$ ), 12,3 ( $CH_3$ ), 14,1 ( $CH_3$ ), 16,9 ( $CH_3$ ), 18,5 ( $C_0$ ), 26,2 ( $CH_3$ ), 27,3 ( $CH_2$ ), 38,6 (CH), 40,9 (CH), 65,9 ( $CH_2$ ), 79,1 (CH), 127,5 (CH), 136,8 (CH);

I.V. (filme,  $cm^{-1}$ ) 3350, 2960, 2931, 2858, 1667, 1463, 1380, 1255, 1110, 1060, 836, 773, 673.

HRMS calc. para  $C_{16}H_{34}O_2Si$  [ $M^+$ ]: 286,2328; encontrado: 286,2688.

**(2*S*,3*S*)-3-[(1*S*,2*R*,3*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1,3-dimetilpentil]oxiran-2-ilmetanol (221)**



A uma solução de 217,4 mg (0,76 mmol) do álcool alílico (**220**) em 8 mL de  $CH_2Cl_2$  a 0 °C foi adicionado 0,261g (1,51 mmol) de *m*-CPBA e a suspensão resultante agitada por 1 hora (formação de um precipitado branco). A reação foi terminada pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de  $Na_2SO_3$  e a mistura final extraída com duas porções de 15 mL de  $CH_2Cl_2$ . O extrato orgânico combinado foi secado com  $MgSO_4$ , filtrado e concentrado sob vácuo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (20% AcOEt/hexano).

Rendimento: 220,3 mg (96%, *ds* >95:5); *R<sub>f</sub>* 0,61 (50% AcOEt/hexano);  $[\alpha]_D^{20}$  -3,7 (*c* = 1,15,  $CHCl_3$ ).

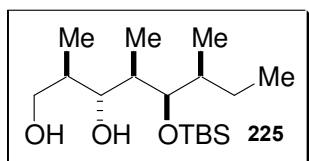
RMN de  $^1H$  (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,08 (s, 6H), 0,87 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 0,88 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 0,92 (d, 3H, *J* = 7,3 Hz), 0,93 (s, 9H), 1,12 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,80 (sl, 1H), 2,90 (dd, 1H, *J* = 2,5 e 8,0 Hz), 2,95 (dt, 1H, *J* = 4,4 e 2,2 Hz), 3,61 (dd, 1H, *J* = 4,4 e 8,0 Hz), 3,65 (t, 1H, *J* = 4,4 Hz), 3,92 (dd, 1H, *J* = 2,5 e 9,8 Hz).

RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -3,9 (CH), -3,6 ( $CH_3$ ), 11,7 ( $CH_3$ ), 12,2 ( $CH_3$ ), 15,0 ( $CH_3$ ), 18,5 ( $C_0$ ), 26,2 ( $CH_3$ ), 26,4 ( $CH_2$ ), 39,3 (CH), 39,4 (CH), 58,4 (CH), 58,5 (CH), 61,8 ( $CH_2$ ), 76,7 (CH).

I.V. (filme,  $cm^{-1}$ ) 3427, 2960, 2931, 2858, 1463, 1382, 1254, 1108, 873, 774, 675.

HRMS calc. para  $C_{16}H_{34}O_3Si$ :  $[M^+ - t-Bu] = 245,1573$ ; encontrado  $[M^+ - t-Bu] = 245,1228$ .

**(2R,3R,4R,5R,6S)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4,6-trimetiloctano-1,3-diol (225)**



A uma suspensão de 0,500 g (5,58 mmol) de cianeto de cobre (I) em 2,3 mL de THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  foram adicionados 7,7 mL (10,60 mmol) de uma solução de MeLi 1,37M em THF. Após agitação por 30 minutos a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , uma solução de 187,2 mg (0,62 mmol) do epóxido (**221**) em 3 mL de THF foi adicionada e a mistura reacional deixada em câmara fria a temperatura de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 20 horas. A reação foi terminada pela adição de 3 mL de solução aquosa saturada de  $NH_4Cl$  e  $NH_4OH$  (2:1) e a mistura resultante agitada a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 2 horas. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com três porções de 10 mL de  $CH_2Cl_2$ . A fase orgânica combinada foi secada com  $MgSO_4$ , filtrada e evaporada sob vácuo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica.

Rendimento: 177,4 mg (90%);  $R_f$  0,38 (20% AcOEt/hexano);  $[\alpha]_D^{20} +5,2$  ( $c = 0,95$ ,  $CHCl_3$ ).

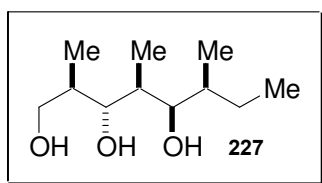
RMN de  $^1H$  (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,83 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 0,90 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 0,91 (s, 9H), 1,04 (s, 9H), 0,97 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz), 1,40 (m, 1H), 1,56-1,76 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 3,37 (sl, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H,  $J = 9,3$  e  $2,7$  Hz), 3,83 (apt, 1H,  $J = 2,7$  Hz), 3,94 (dd, 1H,  $J = 10,8$  e  $2,7$  Hz), 4,50 (sl, 1H).

RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -4,3 ( $CH_3$ ), -4,1 ( $CH_3$ ), 12,3 ( $CH_3$ ), 13,9 ( $CH_3$ ), 15,3 ( $CH_3$ ), 15,6 ( $CH_3$ ), 18,1 ( $C_0$ ), 25,9 ( $CH_3$ ), 28,5 ( $CH_2$ ), 35,8 (CH), 36,6 (CH), 40,2 (CH), 64,6 ( $CH_2$ ), 79,6 (CH), 80,2 (CH).

I.V. (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 2959, 2930, 2858, 1463, 1385, 1254, 1063, 1024, 974, 836, 774.

HRMS calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$   $[\text{M}^+ + \text{H}] = 319,2668$ ; encontrado:  $[\text{M}^+ + \text{H}] = 319,2138$ . Para  $\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$   $[\text{M}^+ - t\text{-Bu}] = 261,1886$ ; encontrado:  $[\text{M}^+ - t\text{-Bu}] = 261,1466$ .

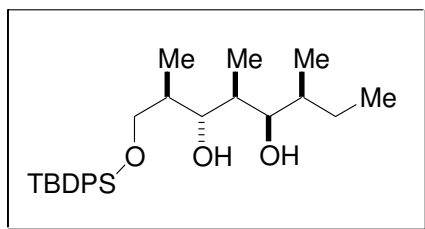
**(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2,4,6-trimetiloctano-1,3,5-triol (227)**



A uma solução de 221,3 mg (0,69 mmol) do diol (**225**) em 5 mL de THF, a 25 °C, adicionou-se 1,39 mL (1,39 mmol) de uma solução de TBAF 1M em THF. A mistura de reação foi agitada por 16 horas, evaporada sob vácuo e purificada por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 80%).

Rendimento: 139,1 mg (98%);  $R_f$  0,42 (80% AcOEt/hexano).

**(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-1-(*tert*-butildifenilsililoxi)-2,4,6-trimetiloctano-3,5-diol**



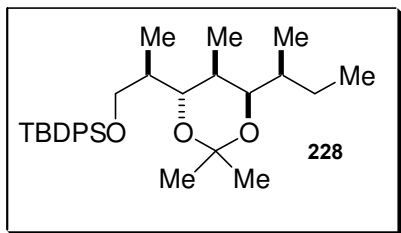
A uma solução de 140,3 mg (0,69 mmol) do triol (**227**) em 3,4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 25 °C, foi adicionado 59,3 mg (0,90 mmol) de imidazol, 8,4 mg (0,07 mmol) de DMAP e 0,199 mg (0,765 mmol) de cloreto de *tert*-butildifenilsilila. Após 1 hora, 10 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  foram adicionados para interromper a reação e a mistura foi extraída com três porções de 10 mL de éter. O extrato orgânico combinado foi secado com  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 15%).

Rendimento: 278,7 mg (92%);  $R_f$  0,62 (50% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,69 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 0,91 (d, 3H,  $J = 5,5$  Hz), 1,02 (d, 3H,  $J = 7,6$  Hz), 1,04 (s, 9H), 1,05 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,24 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,42 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,60 (sl, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 3,60-3,74 (m, 3H), 3,77 (dd, 1H,  $J = 4,3$  e 10,3 Hz), 7,38-7,48 (m, 6H), 7,64-7,71 (m, 4H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,0 ( $\text{CH}_3$ ), 11,3 ( $\text{CH}_3$ ), 13,1 ( $\text{CH}_3$ ), 15,5 ( $\text{CH}_3$ ), 19,0 ( $\text{C}_0$ ), 25,1 ( $\text{CH}_2$ ), 26,8 ( $\text{CH}_3$ ), 34,7 (CH), 37,0 (CH), 37,5 (CH), 70,5 ( $\text{CH}_2$ ), 74,9 (CH), 83,5 (CH), 114,9 ( $\text{C}_0$ ), 127,7 (CH), 129,9 (CH), 135,3 (CH).

**(5*S*,4*R*,6*R*)-4-[(1*R*)-2-(*tert*-butildifenilsililoxi)-1-metiletil]-2,2,5-trimetil-6-[(1*S*)-1-metilpropil]-1,3-dioxano (228)**



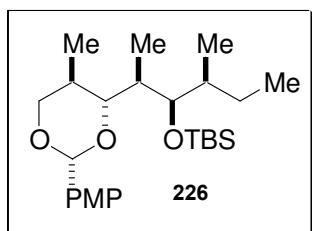
Deixou-se sob agitação 13,2 mg (0,03 mmol) do diol em 3 mL de dimetoxipropano na presença de PPTS (10mol%). Após 2 horas de reação, o solvente foi evaporado e o material resultante purificado por coluna cromatográfica (5% AcOEt/hexano).

Rendimento: 13,2 mg (92%);  $R_f$  0,52 (5% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,86 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz), 0,91 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz), 1,00 (d, 3H,  $J = 7,6$  Hz), 1,05 (s, 9H), 1,07 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,26 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,36-1,48 (m, 2H), 1,58 (sl, 1H), 1,83 (m, 2H), 3,28 (dd, 1H,  $J = 3,8$  e 10,4 Hz), 3,32 (t, 1H,  $J = 6,5$  Hz), 3,65 (dd, 1H,  $J = 5,8$  e 9,8 Hz), 3,67 (dd, 1H,  $J = 5,1$  e 9,8 Hz), 7,33-7,44 (m, 6H), 7,65-7,69 (m, 4H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,1 ( $\text{CH}_3$ ), 12,8 ( $\text{CH}_3$ ), 13,7 ( $\text{CH}_3$ ), 15,6 ( $\text{CH}_3$ ), 19,3 ( $\text{C}_0$ ), 23,6 ( $\text{CH}_3$ ), 24,4 ( $\text{CH}_2$ ), 25,3 ( $\text{CH}_3$ ), 26,9 ( $\text{CH}_3$ ), 29,7 ( $\text{CH}_3$ ), 34,1 ( $\text{CH}$ ), 35,0 ( $\text{CH}$ ), 40,3 ( $\text{CH}$ ), 65,2 ( $\text{CH}_2$ ), 73,5 ( $\text{CH}$ ), 76,0 ( $\text{CH}$ ), 100,2 ( $\text{C}_0$ ), 127,4 ( $\text{CH}$ ), 129,3 ( $\text{CH}$ ), 133,8 ( $\text{C}_0$ ), 134,6 ( $\text{CH}$ ), 135,4 ( $\text{CH}$ ).

**(4*R*,5*R*)-4-[(1*S*,2*R*,3*S*)-2-(*tert*-butildifenilsililoxi)-1,3-dimetilpentil]-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxano (226)**



A uma solução de 286,2 mg (0,9 mmol) do 1,3-diol (**225**) em 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  adicionou-se 650,0 mg (3,6 mmol) do *p*-metoxibenzaldeído dimetil acetal e quantidade catalítica (5 mg) de PPTS. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a 25 °C por 6 h (acompanhamento da reação por TLC). Transcorrido este período, a reação foi diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e adicionou-se 5 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentradas em rotaevaporador à pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (3% AcOEt/hexano).

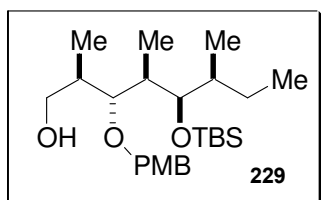
Rendimento: 376,7 mg (96%);  $R_f$  0,71 (40%).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0,01 (s, 3H), -0,13 (s, 3H), 0,80 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz), 0,85 (s, 9H), 0,86 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 0,90 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,16 (m, 1H), 1,38-1,57 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 3,33 (dd, 1H,  $J = 3,4$  e 9,8 Hz), 3,44 (t, 1H,  $J = 11,3$  e 10,9 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,93 (dd, 1H,  $J = 4,2$  e 3,2 Hz), 4,08 (dd, 1H,  $J = 4,7$  e 11,3 Hz), 5,40 (s, 1H), 6,80 (dt, 2H,  $J = 6,2$  e 2,2 Hz), 7,30 (dt, 2H,  $J = 6,2$  e 2,2 Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -4,3 ( $\text{CH}_3$ ), -3,8 ( $\text{CH}_3$ ), 12,4 ( $\text{CH}_3$ ), 13,3 ( $\text{CH}_3$ ), 13,8 ( $\text{CH}_3$ ), 14,4 ( $\text{CH}_3$ ), 26,2 ( $\text{CH}_3$ ), 26,4 ( $\text{CH}_2$ ), 31,5 ( $\text{CH}$ ), 39,3 ( $\text{CH}$ ),

42,0 (CH<sub>3</sub>), 55,3 (CH<sub>2</sub>), 73,3 (CH), 86,5 (CH), 101,4 (CH), 113,2 (CH), 127,4 (C<sub>0</sub>).

**(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-(*tert*-butildifenilsililoxi)-3-(4-metoxibenziloxi)-2,4,6-trimetiloctan-1-ol (229)**



A uma solução de 148,2 mg (0,34 mmol) do benzilideno acetal (**226**) em 5,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -78 °C, adicionou-se, gota a gota, 0,09 mL (0,51 mmol) de DIBAL-H. Após 5 horas a -78 °C, a reação foi diluída com 12 mL de acetato de etila, permanecendo sob agitação a 0 °C por 30 minutos. O banho de gelo foi removido e adicionou-se 18 mL de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, a 25 °C, até a solução clarear (~ 3 horas). As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentradas em rotaevaporador à pressão reduzida.

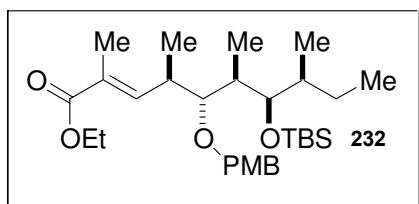
Rendimento: 139,9 mg (94%); R<sub>f</sub> 0,43 (50% AcOEt/hexano).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,06 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,85 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz), 0,88 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 0,92 (s, 9H), 0,93 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 1,15 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 1,49 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,01 (dt, 1H, *J* = 7,3 e 6,9 Hz), 2,92 (dd, 1H, *J* = 4,0 e 6,9 Hz), 3,34 (dd, 1H, *J* = 3,6 e 7,6 Hz), 3,53 (m, 1H), 3,77 (t, 1H, *J* = 3,6 Hz), 3,80-3,86 (m, 1H), 4,55 (d, 2H, *J* = 10,4 Hz), 4,58 (d, 2H, *J* = 10,4 Hz), 6,87 (dt, 2H, *J* = 8,4 e 2,9 Hz), 7,24 (dt, 2H, *J* = 8,4 e 2,9 Hz).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -3,4 (CH<sub>3</sub>), -3,2 (CH<sub>3</sub>), 12,4 (CH<sub>3</sub>), 12,6 (CH<sub>3</sub>), 14,5 (CH<sub>3</sub>), 16,7 (CH<sub>3</sub>), 18,6 (C<sub>0</sub>), 25,7 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>3</sub>), 36,0 (CH),

39,0 (CH), 41,4 (CH), 55,3 (CH<sub>3</sub>), 65,3 (CH<sub>2</sub>), 74,5 (CH<sub>2</sub>), 75,4 (CH), 87,7 (CH), 113,8 (CH), 129,0 (CH), 130,1 (C<sub>0</sub>), 146,7 (C<sub>0</sub>).

**(*E,4R,5R,6S,7R,8S*)-7-(*tert*-butildifenilsililoxi)-5-(4-metoxibenziloxi)-2,4,6,8-tetrametil-2-decenoato de etila (232)**



A uma solução de 10,9 mg (0,025 mmol) do álcool em 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C adicionou-se 10,5 µmL (0,13 mmol) de piridina, seguido pela adição de 21,0 mg (0,05 mmol) do reagente de Dess-Martin em uma porção. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, a 0 °C, por 2,5 h. Transcorrido este período, adicionou-se 0,1 mL de solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. O produto foi utilizado na próxima etapa sem previa purificado.

A uma mistura de 10,2 mg, (0,02 mmol) do aldeído em 0,24/0,013 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (18/1), adicionou-se 6,0 mg (0,026 mmol) de DDQ a 25 °C. Após 2 horas lavou-se a mistura reacional com soluções aquosas saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (0,15 mL) e de NaCl (0,15 mL), extraíndo com 0,5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro, o solvente foi evaporado em rotaevaporador e o resíduo foi purificado por cromatografia “flash”.

Para uma solução de 6,3 mg (0,02 mmol) do aldeído em 0,25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado 68,0 mg (0,2 mmol) da fosforana (**33**). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, a 25 °C por 14 horas. Transcorrido este período, o solvente foi removido no rotaevaporador à pressão reduzida e o resíduo dissolvido em pentano para remover o óxido de trifenilfosfina, que precipita. Após filtração, o solvente foi novamente evaporado. Mais pentano foi adicionado e a solução resultante foi colocada no refrigerador por 30 minutos para facilitar a precipitação do restante do óxido de trifenilfosfina. O produto foi purificado por cromatografia em coluna,

utilizando-se como eluente acetato de etila : hexano (10 : 90)  $R_f$  0,53 (30% AcOEt/hexano).

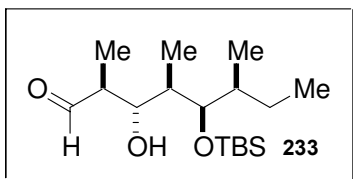
Para 7,8 mg (0,015 mmol) do hidróxi-éster em 0,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionado 6,34 mg (0,02 mmol) de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila e 0,19 mg (10mol%) do ácido canforsulfônico. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, a 25 °C, por 18 horas. Transcorrido este período, a mistura reacional foi diluída com 5 mL de éter etílico e extraída com soluções aquosas saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL),  $\text{NaCl}$  (1 mL) e água destilada (1 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentradas no rotaevaporador a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia “flash”, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (9:1).

Rendimento: 8,0 mg (45%, 4etapas);  $R_f$  0,83 (10% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,06 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,70 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 0,89 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 0,92 (s, 9H), 1,00 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,10 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,20-1,40 (m, 2H), 1,28 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,66-1,72 (m, 1H), 1,85 (d, 3H,  $J = 1,4$  Hz), 1,64-1,80 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 3,66-3,78 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,16 (dq, 2H,  $J = 6,9$  e 3,2), 4,42 (s, 2H), 4,49 (sl, 1H), 6,86 (dt, 2H,  $J = 9,4$  e 2,5 Hz), 6,97 (dd, 1H,  $J = 10,2$  e 1,4 Hz), 7,24 (dt, 2H,  $J = 9,4$  e 2,5 Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -4,7 ( $\text{CH}_3$ ), -3,9 ( $\text{CH}_3$ ), 12,2 ( $\text{CH}_3$ ), 12,6 ( $\text{CH}_3$ ), 14,1 ( $\text{CH}_3$ ), 14,4 ( $\text{CH}_3$ ), 15,4 ( $\text{CH}_3$ ), 16,9 ( $\text{CH}_3$ ), 18,1 ( $\text{C}_0$ ), 25,9 ( $\text{CH}_3$ ), 29,7 ( $\text{CH}_2$ ), 35,5 (CH), 36,4 (CH), 41,7 (CH), 55,2 ( $\text{CH}_3$ ), 60,3 ( $\text{CH}_2$ ), 72,8 ( $\text{CH}_2$ ), 77,4 (CH), 80,8 (CH), 113,9 (CH), 127,4 ( $\text{C}_0$ ), 129,4 (CH), 130,2 ( $\text{C}_0$ ), 142,3 (CH), 159,5 ( $\text{C}_0$ ), 168,0 ( $\text{C}_0$ ).

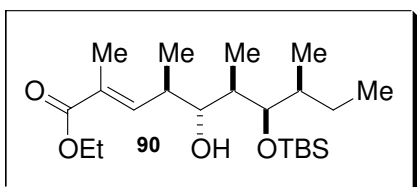
**(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-*terc*-butil(dimetil)sililoxi-2,4,6-trimetil-3-oxo-octanal (233)**



Em um balão de 10 mL, foram adicionados 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 0,05 mL (0,5 mmol) de cloreto de oxalila previamente destilado. Esta solução foi levada a temperatura de -78 °C. Neste ponto, foi adicionado 0,08 mL (1,0 mmol) de DMSO e deixado em agitação por 30 minutos. Em outro balão, foi preparada uma solução com 126 mg (0,4 mmol) do diol (**225**) em 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que foi transferida para o balão de reação com seringa. A reação foi deixada em agitação por 30 minutos, quando foram adicionados 0,3 mL (2,0 mmol) de trietilamina. Após 30 minutos a reação foi levada a 25 °C e, então, diluída com 2 mL de éter etílico e lavada com água destilada (8 mL). A fase aquosa foi extraída éter etílico (8 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e evaporada. O aldeído (**233**) foi utilizado na próxima etapa sem previa purificação.

R<sub>f</sub> 0,50 (10% AcOEt/hexano).

**etil (*E*,4*R*,6*S*,7*R*,8*S*)-7-*terc*-butil(dimetil)sililoxi-2,4,6,8-tetrametil-5-oxo-2-decenoato (90)**



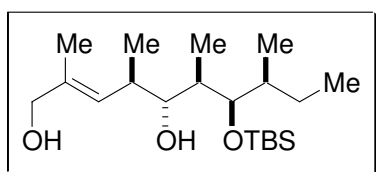
Para uma solução de 115 mg (0,36 mmol) do aldeído (**233**) em 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foram adicionados 492 mg (1,44 mmol) da fosforana (**33**). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, sob refluxo por 14 horas. Transcorrido este período, o solvente foi removido no rotaevaporador a pressão reduzida e o resíduo dissolvido em pentano para remover o óxido de trifenilfosfina, que precipita. Após filtração, o solvente foi novamente evaporado. Mais pentano foi adicionado e a solução resultante foi colocada no refrigerador por 30 minutos para facilitar a precipitação do restante do óxido de trifenilfosfina.

Rendimento: 141,2 mg (89%, 2 etapas);  $R_f$  0,53 (10% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,06 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,70 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 0,89 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 0,92 (s, 9H), 1,00 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,10 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,20-1,40 (m, 2H), 1,28 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,66-1,72 (m, 1H), 1,85 (d, 3H,  $J = 1,4$  Hz), 1,64-1,80 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 3,66-3,80 (m, 2H), 4,16 (dq, 2H,  $J = 6,9$  e 3,2), 4,49 (sl, 1H), 6,97 (dd, 1H,  $J = 10,2$  e 1,4 Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -4,7 ( $\text{CH}_3$ ), -3,9 ( $\text{CH}_3$ ), 12,2 ( $\text{CH}_3$ ), 12,6 ( $\text{CH}_3$ ), 14,1 ( $\text{CH}_3$ ), 14,4 ( $\text{CH}_3$ ), 15,4 ( $\text{CH}_3$ ), 16,9 ( $\text{CH}_3$ ), 18,1 ( $\text{C}_0$ ), 25,9 ( $\text{CH}_3$ ), 29,7 ( $\text{CH}_2$ ), 35,5 ( $\text{CH}$ ), 36,4 ( $\text{CH}$ ), 41,7 ( $\text{CH}$ ), 60,3 ( $\text{CH}_2$ ), 77,4 ( $\text{CH}$ ), 80,8 ( $\text{CH}$ ), 127,4 ( $\text{C}_0$ ), 142,3 ( $\text{CH}$ ), 168,0 ( $\text{C}_0$ ).

**(*E,4R,6R,7R,8S*)-7-*terc*-butil(dimetil)sililoxi-2,4,6,8-tetrametil-2-deceno-1,5-diol**



A uma solução do éster  $\alpha,\beta$ -insaturada (**90**) (0,34 mmol, 137 mg) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5 mL) sob agitação, foi adicionado gota a gota durante 30 minutos uma solução de hidreto de diisobutilaluminio em tolueno (DIBAL-H, 1,12 mmol, 0,20 mL) a  $-23^\circ\text{C}$  sob atmosfera de argônio. Após 30 minutos, metanol (0,05 mL) foi cuidadosamente adicionado e a mistura foi adicionada a uma solução saturada de sal de Rochelle (tartarato de sódio e potássio, 2 mL) a  $0^\circ\text{C}$  sob agitação. Decorridos 60 minutos após início da agitação, a mistura foi filtrada em celite e o resíduo lavado com éter (10 mL). A fase aquosa foi extraída com éter (4 mL) e a combinação orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por

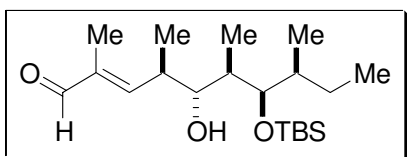
cromatografia “flash”, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (9:1).

Rendimento: 100,5 mg (82%);  $R_f$  0,40 (15% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,06 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,73 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 0,90 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 0,91 (s, 9H), 0,99 (dd, 3H,  $J = 6,9$  e 2,2 Hz), 1,05 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,20-1,40 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,70 (d, 3H,  $J = 1,1$  Hz), 1,70-1,78 (m, 1H), 2,42-2,54 (m, 2H), 3,61 dd, 1H,  $J = 10,2$  e 2,2 Hz), 3,70 (t, 1H,  $J = 2,9$  Hz), 4,01 (s, 2H), 5,55 (dd, 1H,  $J = 9,5$  e 1,0 Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -4,5 ( $\text{CH}_3$ ), -3,9 ( $\text{CH}_3$ ), 12,2 ( $\text{CH}_3$ ), 13,8 ( $\text{CH}_3$ ), 13,9 ( $\text{CH}_3$ ), 15,5 ( $\text{CH}_3$ ), 18,1 ( $\text{CH}_3$ ), 18,2 ( $\text{C}_0$ ), 26,0 ( $\text{CH}_3$ ), 28,9 ( $\text{CH}_2$ ), 35,0 (CH), 36,1 (CH), 41,2 (CH), 69,3 ( $\text{CH}_2$ ), 77,4 (CH), 80,3 (CH), 126,8 (CH), 134,7 (CH).

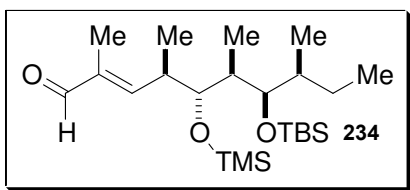
**(*E,4R,6R,7R,8S*)-5-hydroxy-7-*terc*-butil(dimetil)sililoxi-2,4,6,8-tetrametil-2-decenal**



Para uma solução do diol (0,34 mmol, 121 mg) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5,0 mL) sob agitação, foi adicionado 148 mg de  $\text{MnO}_2$  ativado, sendo que a mistura reacional permaneceu sob agitação a 25 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi filtrada em sílica, evaporada sob vácuo. O aldeído foi utilizado na próxima etapa sem previa purificação.

$R_f$  0,55 (15% AcOEt/hexano).

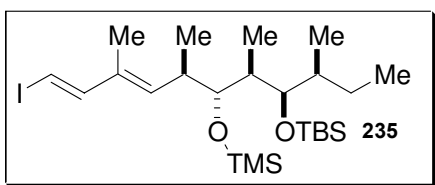
**(*E,4R,6S,7R,8S*)-5-trimetilsililoxi-7-*terc*-butil(dimetil)sililoxi-2,4,6,8-tetrametil-2-decenal (234)**



A uma solução de 121 mg (3,34 mmol) do aldeído em 3,5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C, foram adicionados 43,4 mg de DMAP, 0,30 mL (2,11 mmol) de trietilamina e 0,13 mL (1,06 mmol) de TMSCl foram adicionados na sequencia. Após 90 minutos, 2,0 mL de de NH<sub>4</sub>Cl foi adicionado para interromper a reação e a mistura foi extraída com três porções de 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O extrato orgânico foi lavado com 5 mL de solução saturada de salmoura. O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e evaporado sob vácuo. O aldeído (**234**) foi utilizado na próxima etapa sem previa purificação.

R<sub>f</sub> 0,60 (10% AcOEt/hexano).

**(*1E,3E,5R,7S,8R,9S*)-6-trimetilsililoxi-1-iodo-8-*terc*-butil(dimetil)sililoxi-3,5,7,9-tetrametil-1,3-undecadieno (235)**



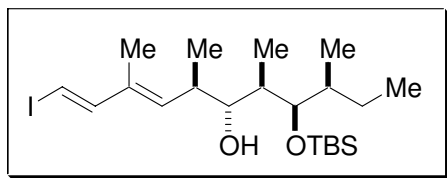
A uma solução de 209 mg (1,77 mmol) de cloreto de crômio (II) em 1 mL de THF, sob agitação a 25 °C, protegida da luz, foi adicionado gota a gota via cânula, uma solução do aldeído (**234**) e 223 mg (0,57 mmol) de iodofórmio em 3 mL de THF e a mistura reacional foi agitada a 25 °C por 40 minutos. A reação foi terminada pela adição de água e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com éter, as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,5N e salmoura, secado e evaporado sob vácuo para fornecer um sólido amarelo. O iodeto vinílico (*E/Z* >95:5) foi utilizado na próxima etapa sem previa purificação.

Rendimento: 95 mg (45%, 4 etapas); R<sub>f</sub> 0,72 (5% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,04 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,15 (s, 9H), 0,71 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 0,82 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 0,87 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 0,89 (s, 9H), 0,97 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,00-1,18 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,42-1,62 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 2,66-2,54 (m, 1H), 3,45 (dd, 1H,  $J = 8,2$  e  $2,2$  Hz), 3,63 (apt, 1H,  $J = 3,4$  Hz), 5,64 (d, 1H,  $J = 9,5$  Hz), 6,10 (d, 1H,  $J = 14,6$  Hz), 7,04 (d, 1H,  $J = 14,6$  Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -3,4 ( $\text{CH}_3$ ), -3,1 ( $\text{CH}_3$ ), 1,3 ( $\text{CH}_3$ ), 12,1 ( $\text{CH}_3$ ), 12,3 ( $\text{CH}_3$ ), 12,6 ( $\text{CH}_3$ ), 13,8 ( $\text{CH}_3$ ), 18,6 ( $\text{CH}_3$ ), 19,3 ( $\text{C}_0$ ), 26,1 ( $\text{CH}_2$ ), 26,2 ( $\text{CH}_3$ ), 35,1 (CH), 41,5 (CH), 41,6 (CH), 72,5 (CH), 76,0 (CH), 79,4 (CH), 132,9 ( $\text{C}_0$ ), 136,0 (CH), 150,0 (CH).

**(1E,3E,5R,7R,8R,9S)-1-iodo-8-*terc*-butil(dimetil)sililoxi-3,5,7,9-tetrametil-1,3-undecadien-6-ol**



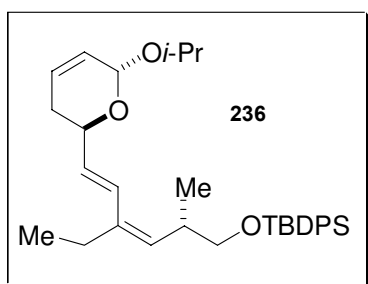
Em um balão de 15 mL foi adicionado 187 mg (0,34 mmol) do iodeto vinílico (**235**) em 10 mL de etanol anidro e quantidade catalítica de CSA (15 mg). A solução permaneceu sob agitação a 25 °C por 12 horas. Após este tempo, a reação foi extraída com 10 mL (50 mL) de acetato de etila e seca com  $\text{MgSO}_4$ . O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 95:5.

Rendimento: 146,1 mg (90%);  $R_f$  0,61 (5% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,07 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,69 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 0,88 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 0,93 (s, 9H), 0,99 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,07 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,19-1,37 (m, 3H), 1,73 (d, 3H,  $J = 1,1$  Hz), 1,64-1,80 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 1H), 3,62-3,64 (m, 2H), 4,23 (sl, 1H), 5,69 (d, 1H,  $J = 10,5$  Hz), 6,14 (d, 1H,  $J = 14,7$  Hz), 7,05 (d, 1H,  $J = 14,4$  Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -4,8 ( $\text{CH}_3$ ), -4,2 ( $\text{CH}_3$ ), 12,0 ( $\text{CH}_3$ ), 12,1 ( $\text{CH}_3$ ), 13,7 ( $\text{CH}_3$ ), 15,4 ( $\text{CH}_3$ ), 17,7 ( $\text{CH}_3$ ), 18,0 ( $\text{C}_0$ ), 25,8 ( $\text{CH}_3$ ), 26,0 ( $\text{CH}_2$ ), 29,0 ( $\text{CH}$ ), 35,5 ( $\text{CH}$ ), 41,5 ( $\text{CH}$ ), 72,8 ( $\text{CH}$ ), 77,3 ( $\text{CH}$ ), 80,5 ( $\text{CH}$ ), 134,0 ( $\text{C}_0$ ), 135,2 ( $\text{CH}$ ), 150,0 ( $\text{CH}$ ).

**(2*R*,6*R*)-2-[(1*E*,3*Z*,5*S*)-3-etil-6-*terc*-butil(difenil)sililoxi-5-metil-1,3-hexadienil]-6-isopropoxi-3,6-di-idro-2*H*-pirano (236)**



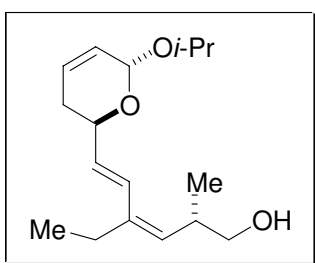
A uma solução de 0,08 mL (0,12 mmol) *n*-BuLi foi adicionado uma solução de 0,04 mL de DMSO em 0,60 mL de tolueno seco a 25 °C. A solução permaneceu sob agitação durante 45 minutos. Em seguida uma solução de 26,4 mg (0,05 mmol) do aldeído (**21**) e 20,7 mg (0,12 mmol) do sal de fosfônio (**202**) em tolueno seco foi adicionado a solução do dimetilcarbânio a -78 °C. Após 1 hora a esta temperatura, a mistura reacional foi tratada com água e extraída com éter etílico. A fase orgânica extraída foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com  $\text{MgSO}_4$ . O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (50% AcOEt/hexano).

Rendimento: 14,4 mg (82%);  $R_f$  0,61 (20% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,02 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz), 1,04 (s, 9H), 1,07 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 1,18 (d, 3H,  $J = 6,2$  Hz), 1,20 (d, 3H,  $J = 6,2$  Hz), 2,06 (m, 1H), 2,20 (q, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 2,89 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 4,02 (sept, 1H,  $J = 6,2$  Hz), 4,52 (m, 1H), 5,18 (ddl, 2H), 5,67 (dd, 2H,  $J = 9,5$  e 8,8 Hz), 6,02 (dd, 2H,  $J = 6,95$  e 2,9 Hz), 6,58 (d, 1H,  $J = 15,7$  Hz), 7,36 (m, 6H), 7,66 (m, 4H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,2 ( $\text{CH}_3$ ), 17,3 ( $\text{CH}_3$ ), 19,2 ( $\text{C}_0$ ), 22,0 ( $\text{CH}_3$ ), 23,8 ( $\text{CH}_3$ ), 25,3 ( $\text{CH}_3$ ), 26,3 ( $\text{CH}_3$ ), 26,8 ( $\text{CH}_2$ ), 30,8 ( $\text{CH}_3$ ), 34,5 ( $\text{CH}_2$ ), 66,9 ( $\text{CH}$ ), 68,5 ( $\text{CH}$ ), 69,5 ( $\text{CH}_2$ ), 93,1 ( $\text{CH}$ ), 126,1 ( $\text{CH}$ ), 127,1 ( $\text{CH}$ ), 127,5 ( $\text{CH}$ ), 128,4 ( $\text{CH}$ ), 128,8 ( $\text{CH}$ ), 129,4 ( $\text{CH}$ ), 132,1 ( $\text{CH}$ ), 133,9 ( $\text{C}_0$ ), 135,6 ( $\text{CH}$ ), 137,1 ( $\text{C}_0$ ).

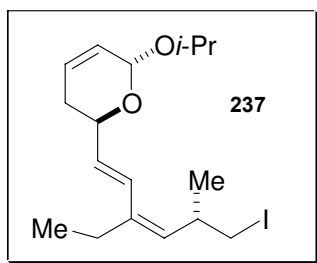
**(*S,3Z,5E*)-4-etil-2-metil-6-((*2R,6R*)-6-propoxi-3,6-di-idro-2H-piran-2-il)hexa-3,5-dien-1-ol**



A uma solução de 48,7 mg (0,17 mmol) do acetal (**180**) em 2 mL de THF, a 25 °C, adicionou-se 0,34 mL (0,34 mmol) de uma solução de TBAF 1M em THF. A mistura de reação foi agitada por 16 horas. O bruto reacional foi filtrado em sílica (3 cm), evaporado e utilizado na próxima etapa sem previa purificação.

Redimento: 26,1 mg (99% - bruto);  $R_f$  0,40 (25% AcOEt/hexano).

**(*2R,6R*)-2-((*S,1E,3Z*)-3-etil-5-(iodometil)hexa-1,3-dienil)-6-propoxi-3,6-di-idro-2H-pirano (**237**)**

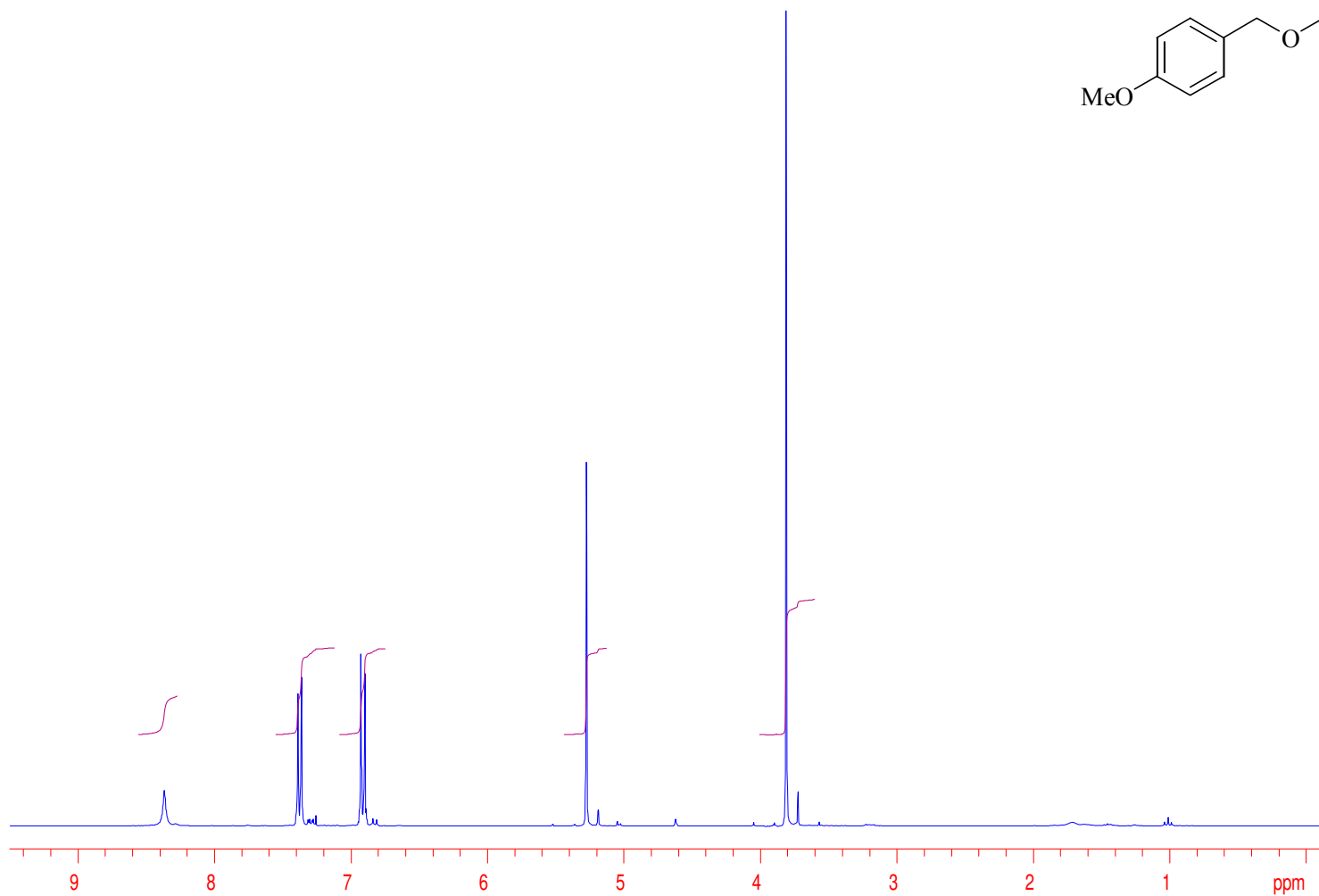
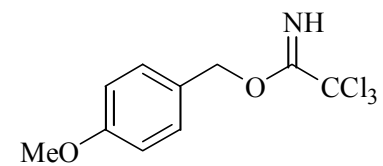


Uma solução de  $\text{I}_2$  (264mg, 1,04mmol),  $\text{PPh}_3$  (27mg, 1,04mmol) e imidazol (191mg, 2,81mmol) em 3,0mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi mantida sob agitação a 0 °C por 15 minutos. O álcool (56,0 mg, 0,20 mmol) foi então transferido via cânula e a temperatura elevada a 25 °C. O bruto da reação foi concentrado no rotaevaporador e purificado por coluna “flash” (hexano/acetato 5%).

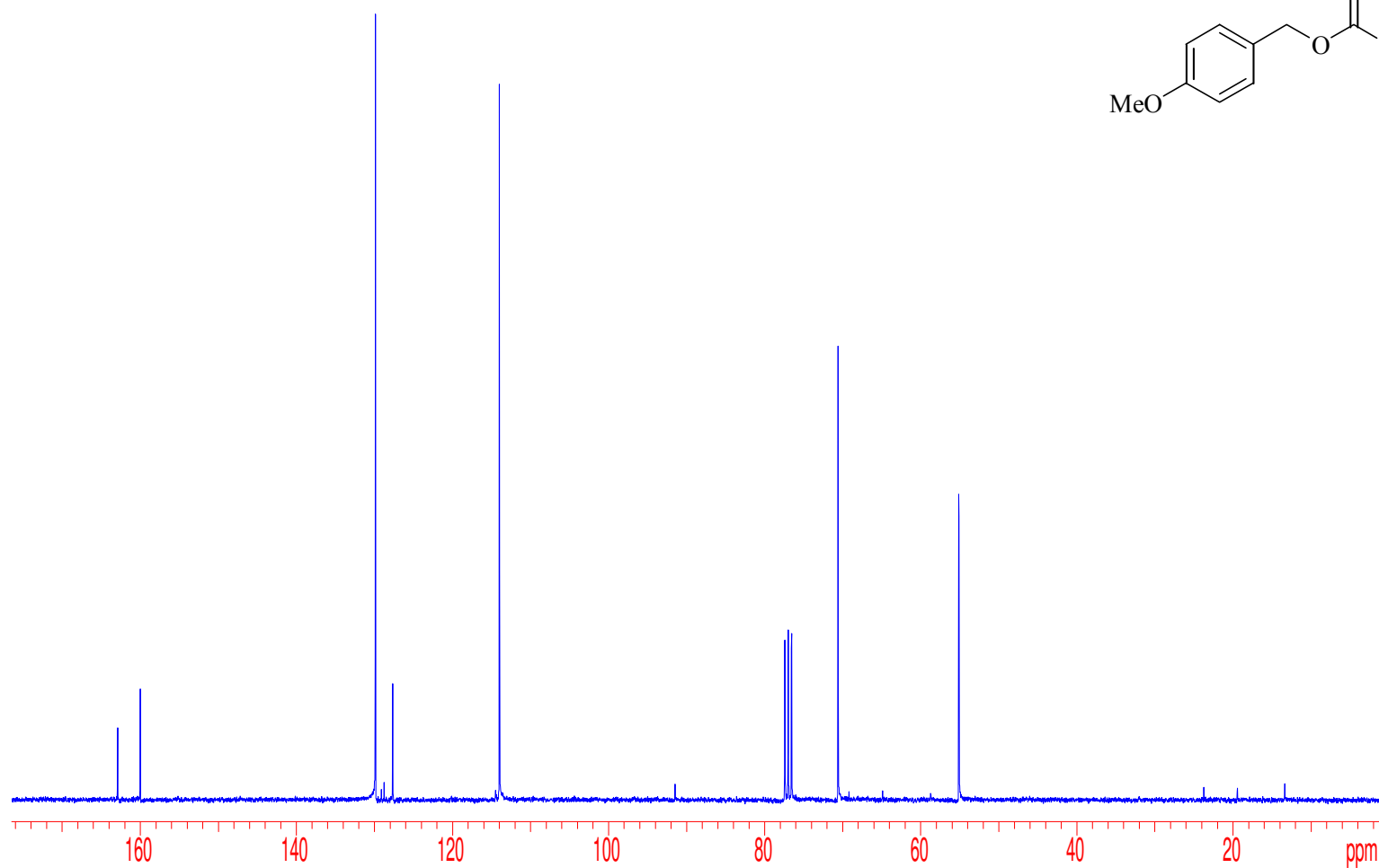
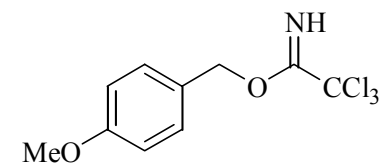
Rendimento: 70,2 mg (90%);  $R_f$  0,75 (20% AcOEt/hexano).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,02 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz), 1,07 (t 3H,  $J = 7,3$  Hz), 1,18 (d, 3H,  $J = 6,2$  Hz), 1,20 (d, 3H,  $J = 6,2$  Hz), 2,07 (m, 1H), 2,21 (q, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 2,88 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 4,02 (sept, 1H,  $J = 6,2$  Hz), 4,52 (m, 1H), 5,18 (ddl, 2H), 5,76 (dd, 2H,  $J = 9,5$  e 8,8 Hz), 6,02 (dd, 2H,  $J = 6,95$  e 2,9 Hz), 6,54 (d, 1H,  $J = 15,7$  Hz).

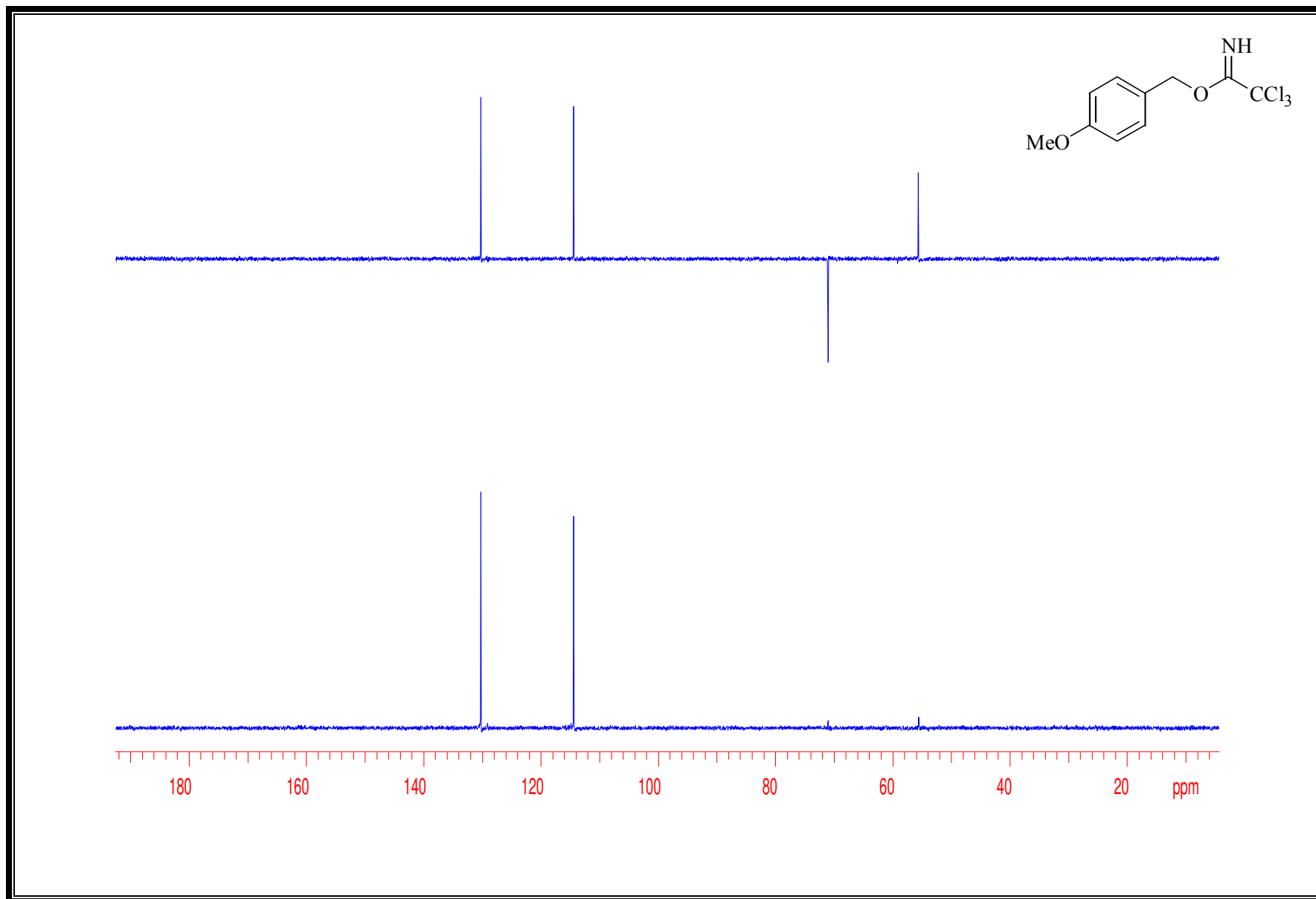
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,2 ( $\text{CH}_3$ ), 15,1 ( $\text{CH}_3$ ), 21,5 ( $\text{CH}_2$ ), 22,1 ( $\text{CH}_3$ ), 23,9 ( $\text{CH}_3$ ), 25,3 ( $\text{CH}_3$ ), 26,2 ( $\text{CH}_3$ ), 30,7 ( $\text{CH}_3$ ), 33,9 ( $\text{CH}_2$ ), 66,9 (CH), 69,7 (CH), 93,1 (CH), 126,1 (CH), 126,7 (CH), 128,4 (CH), 129,9(CH), 132,0(CH), 138,0( $\text{C}_0$ ).



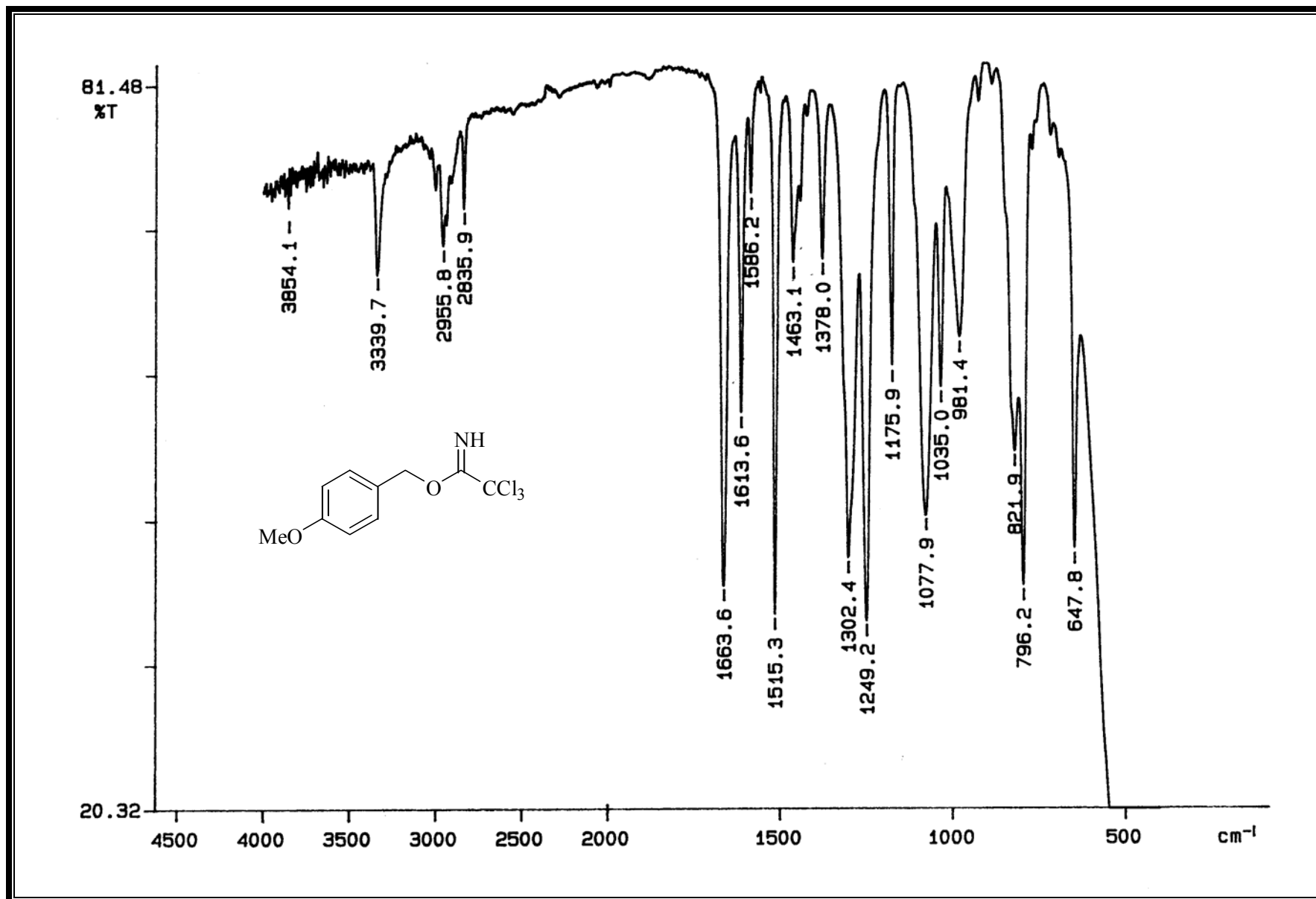
**Espectro1:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do tricloacetimidato de *p*-metoxibenzila



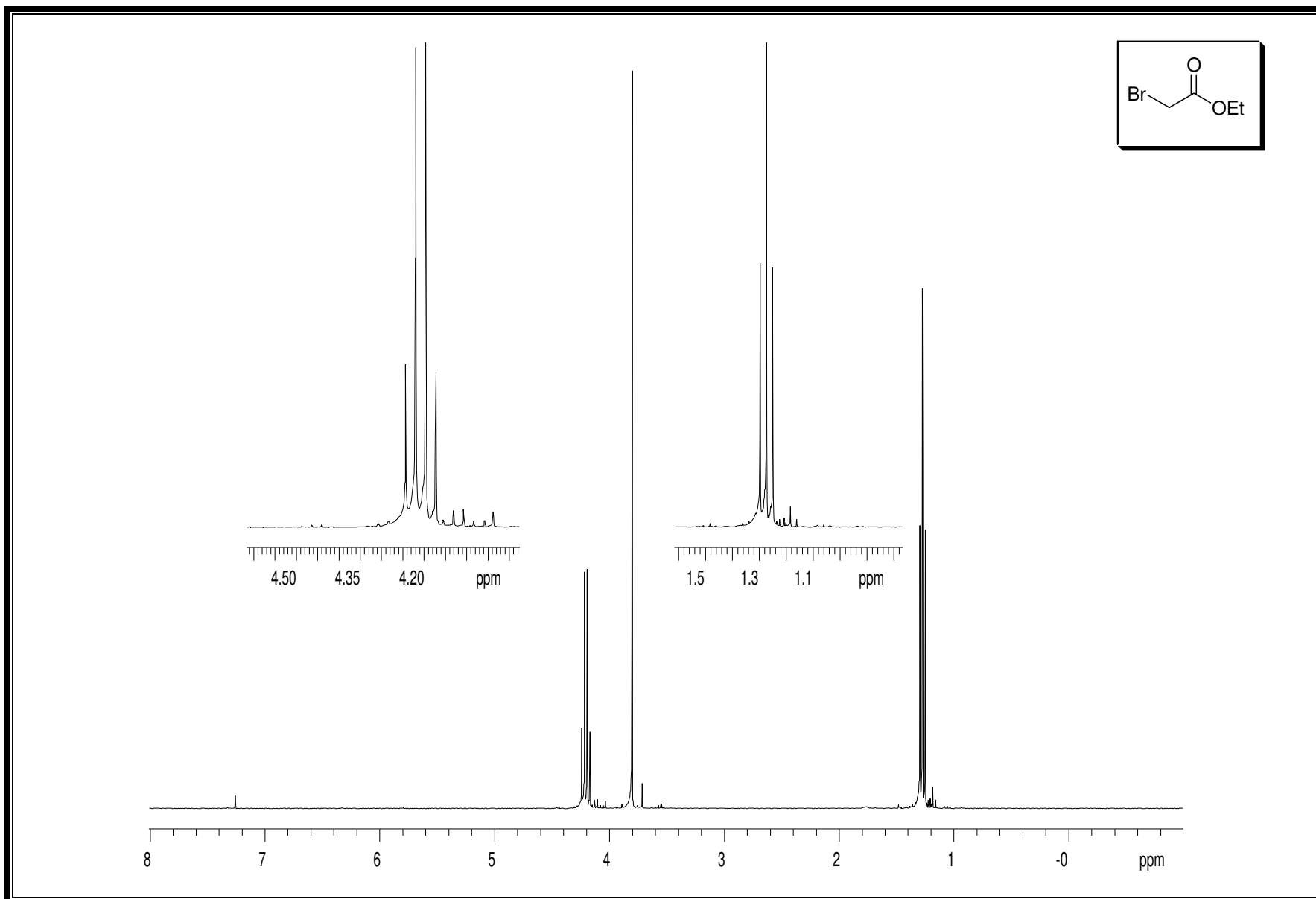
**Espectro 2:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do tricloacetimidato de *p*-metoxibenzila



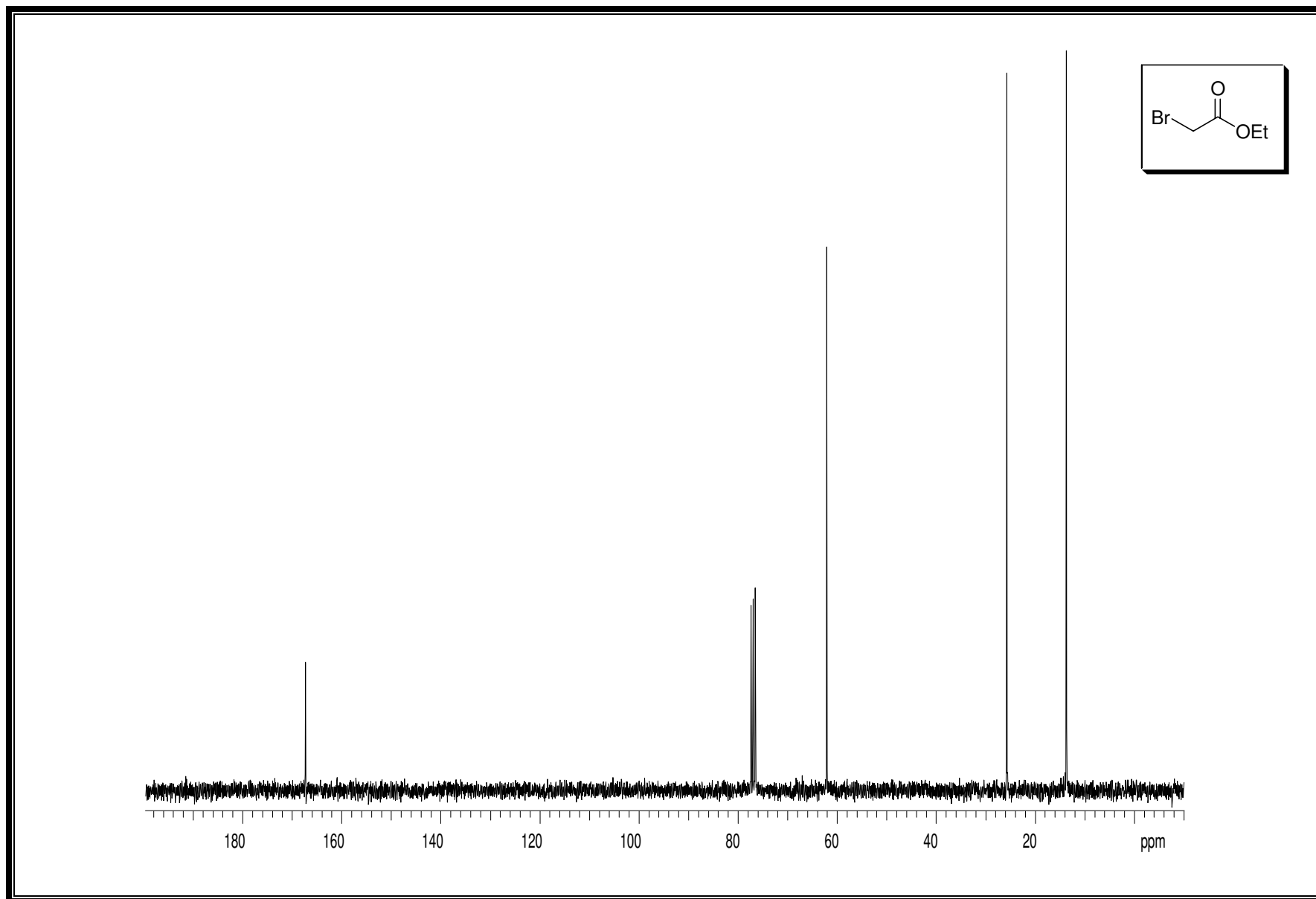
**Espectro 3:** DEPT 90 e 135 (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do tricloacetimidato de *p*-metoxibenzila



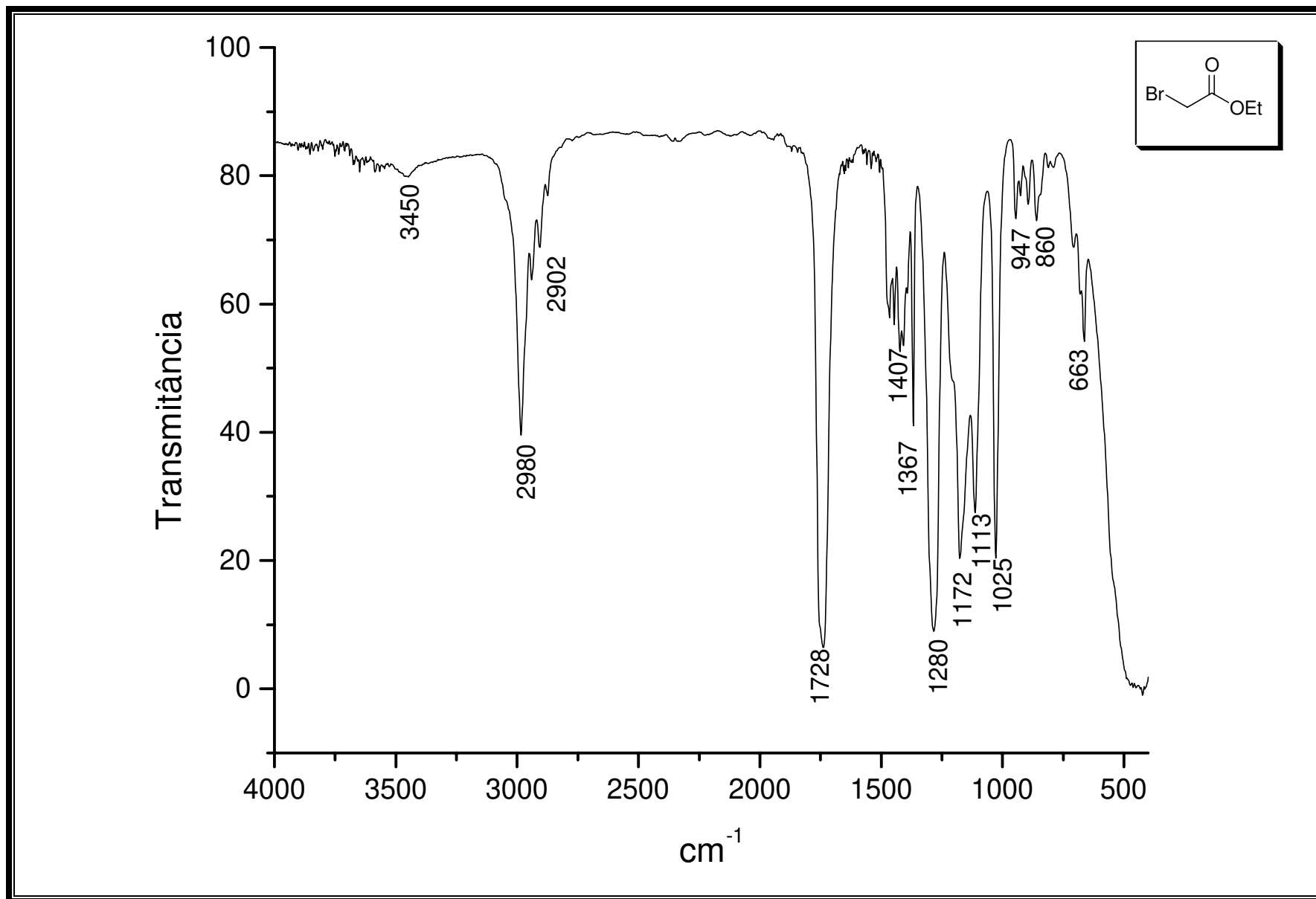
**Espectro 4:** Espectro de I.V. (filme) do tricloacetimidato de *p*-metoxibenzila



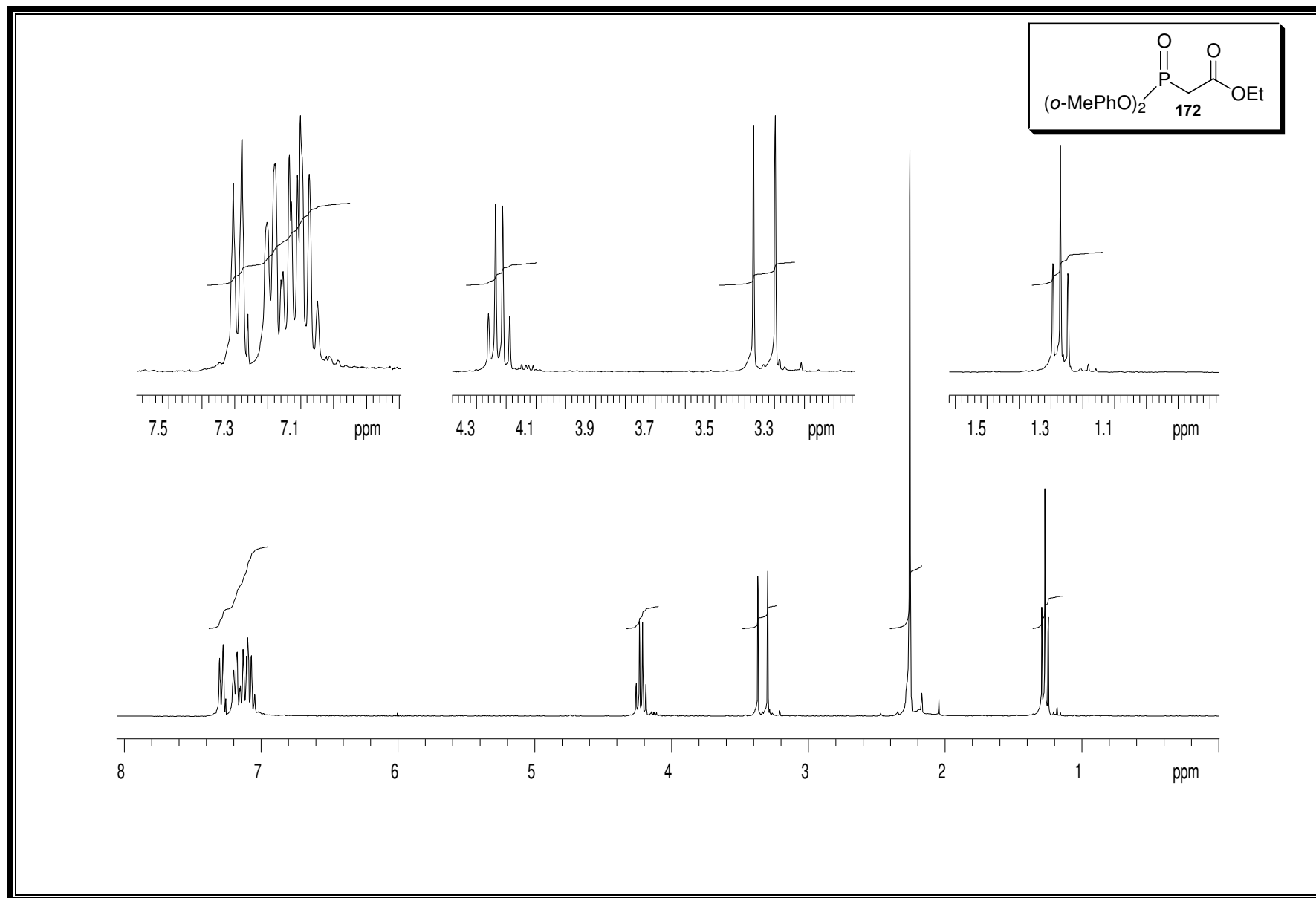
**Espectro 5:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-bromoacetato de etila



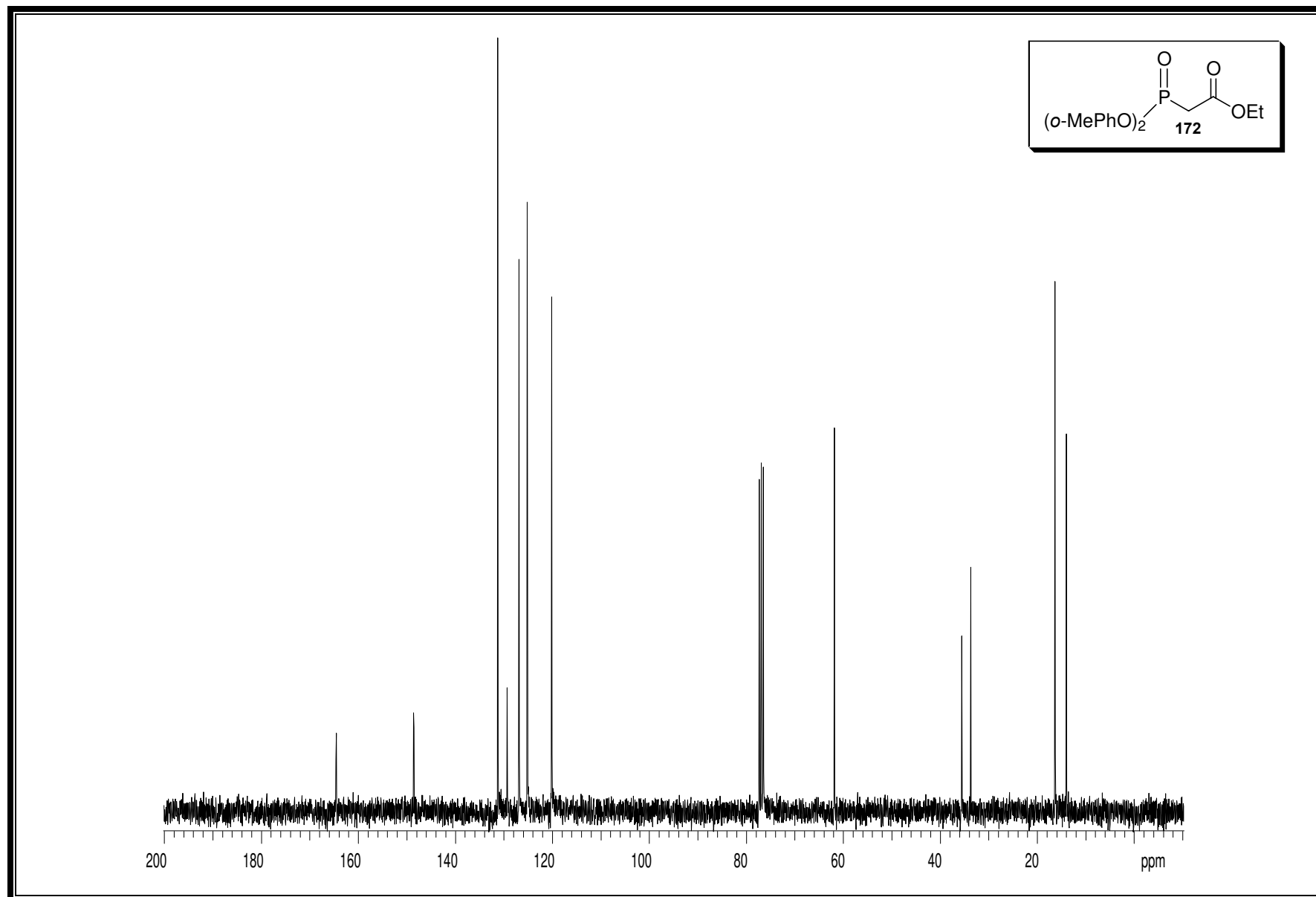
**Espectro 6:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-bromoacetato de etila



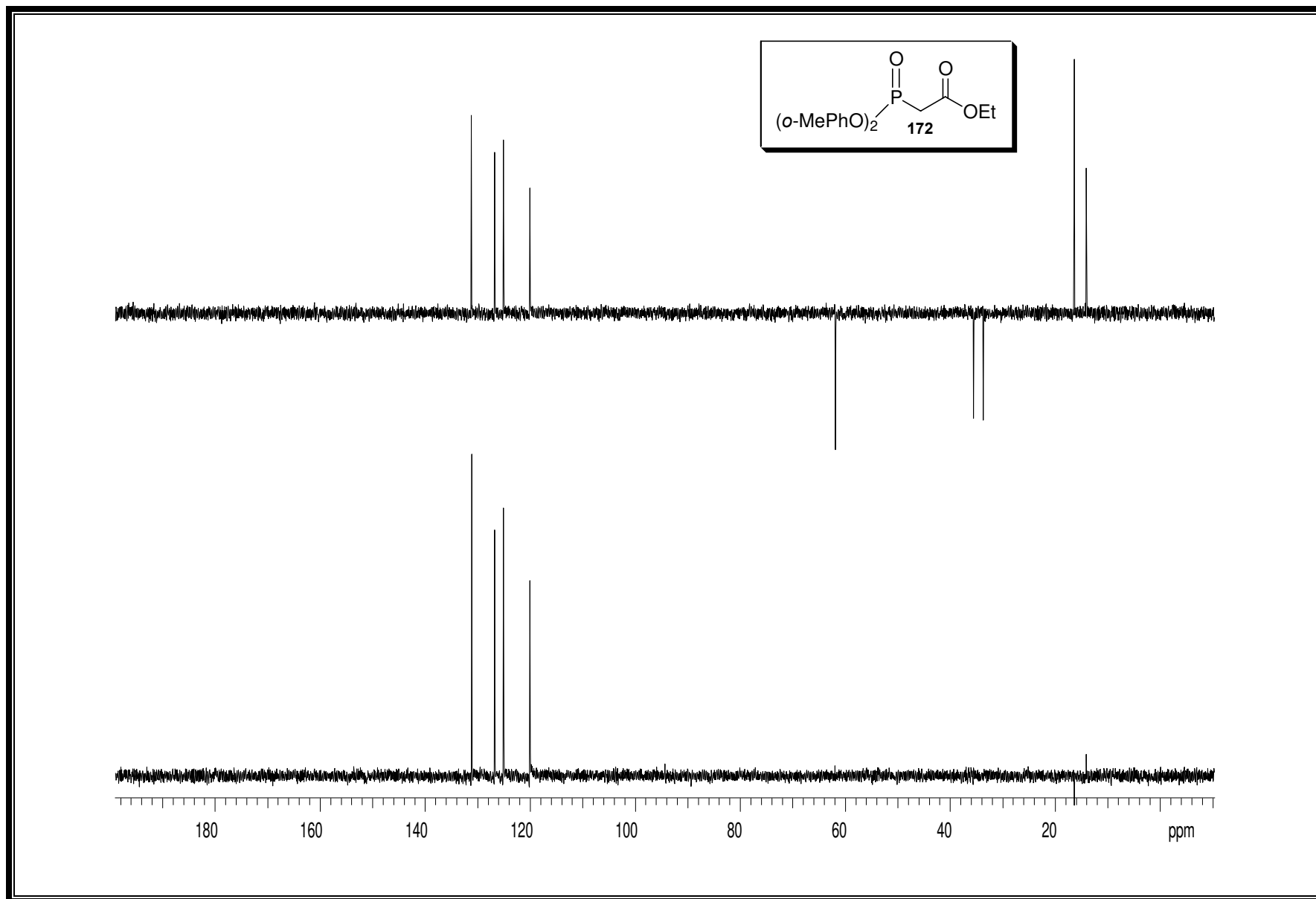
**Espectro 7:** Espectro de I.V. (filme) do 2-bromoacetato de etila



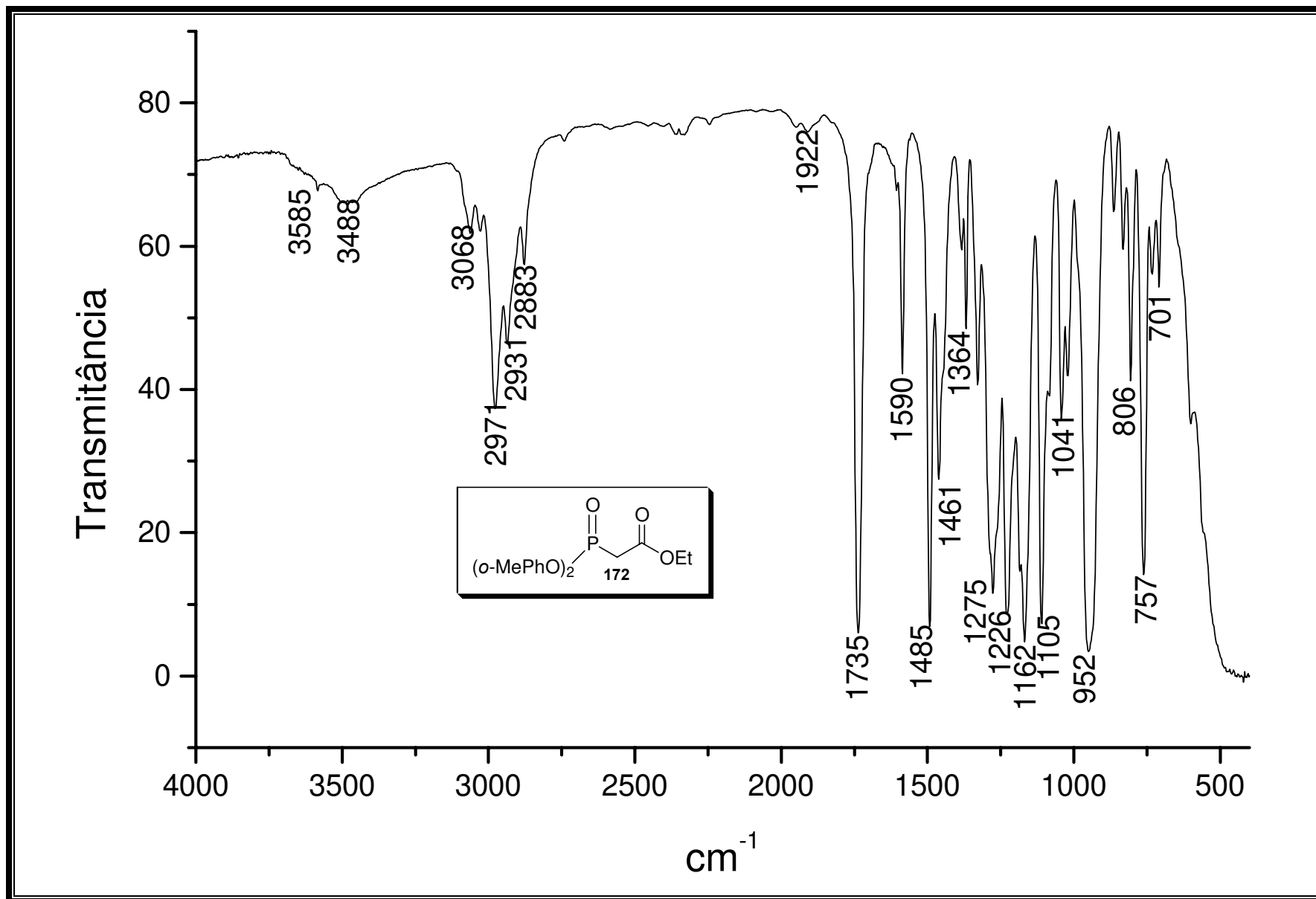
**Espectro 8:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**172**)



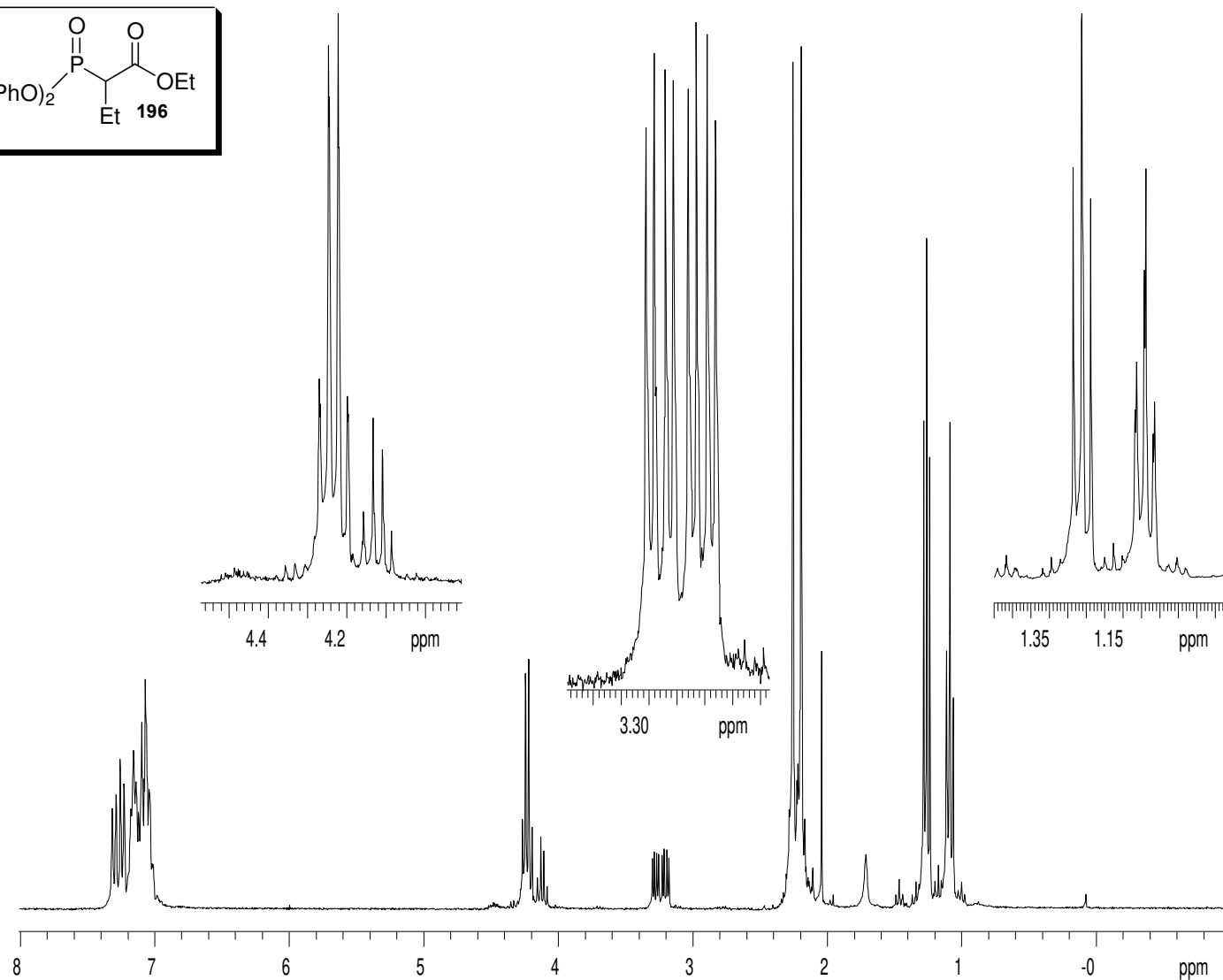
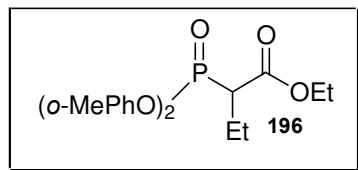
**Espectro 9:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**172**)



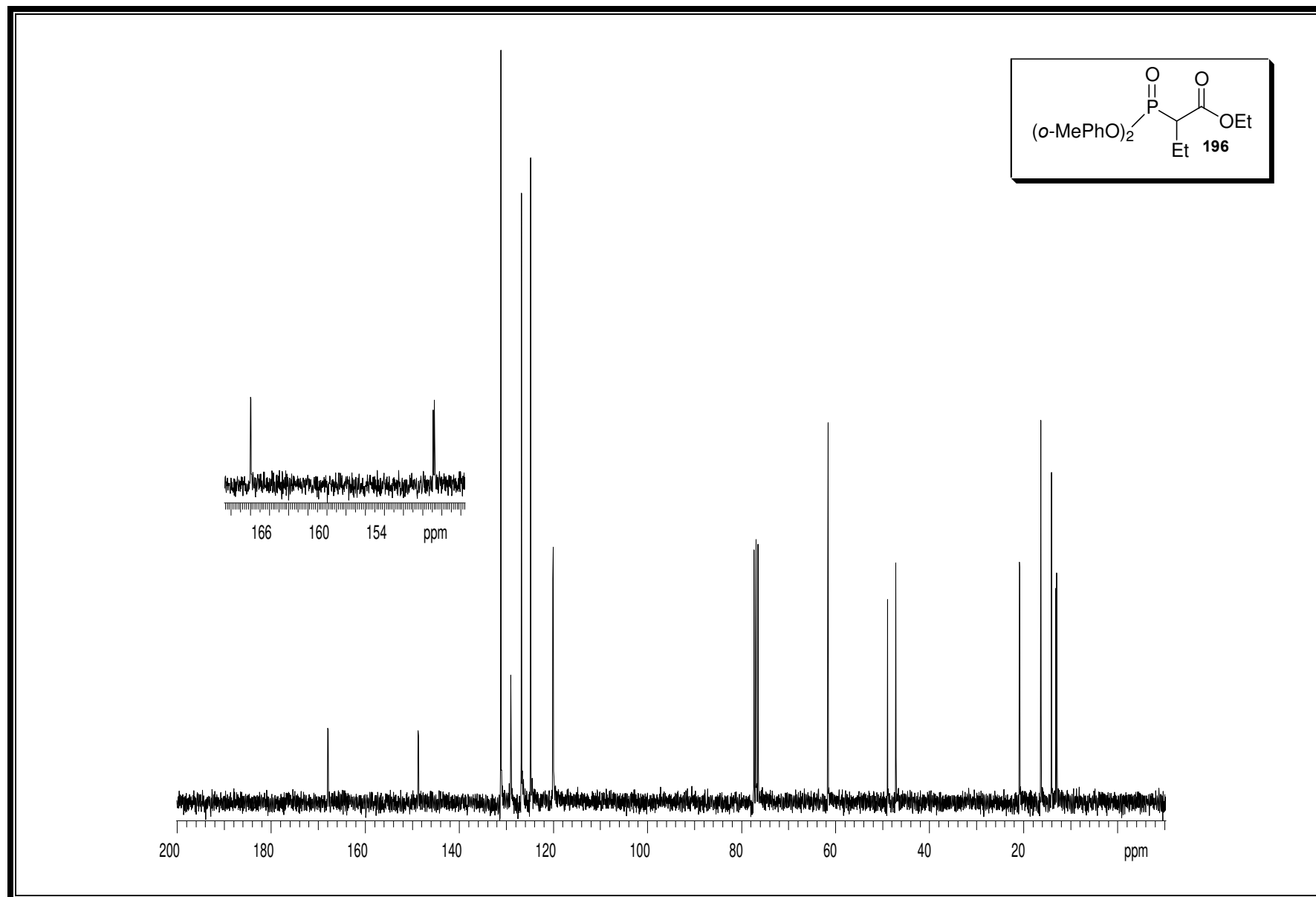
**Espectro 10:** DEPT 90 e 135 (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (172)



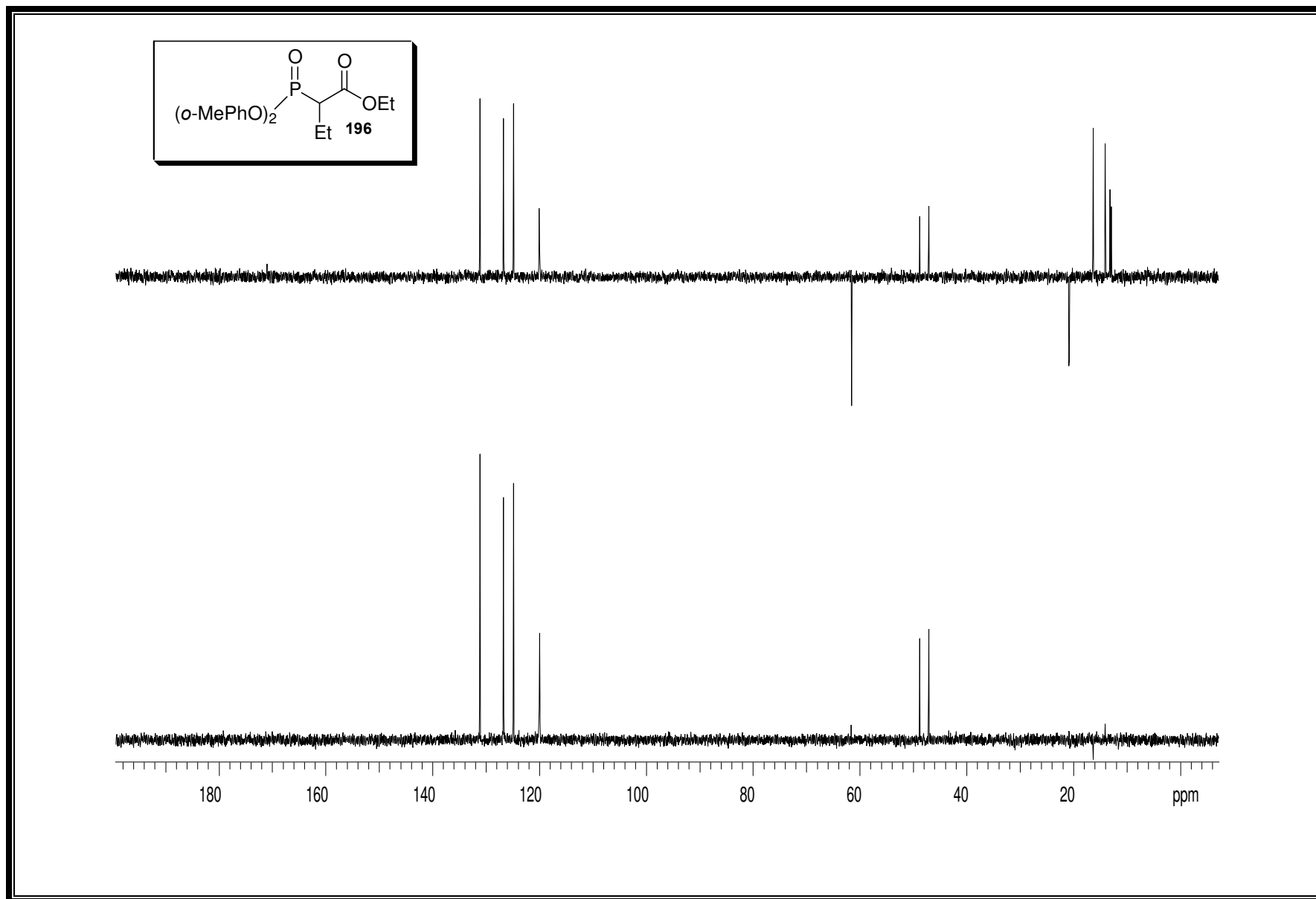
**Espectro 11:** Espectro de I.V. (filme) do composto (**172**)



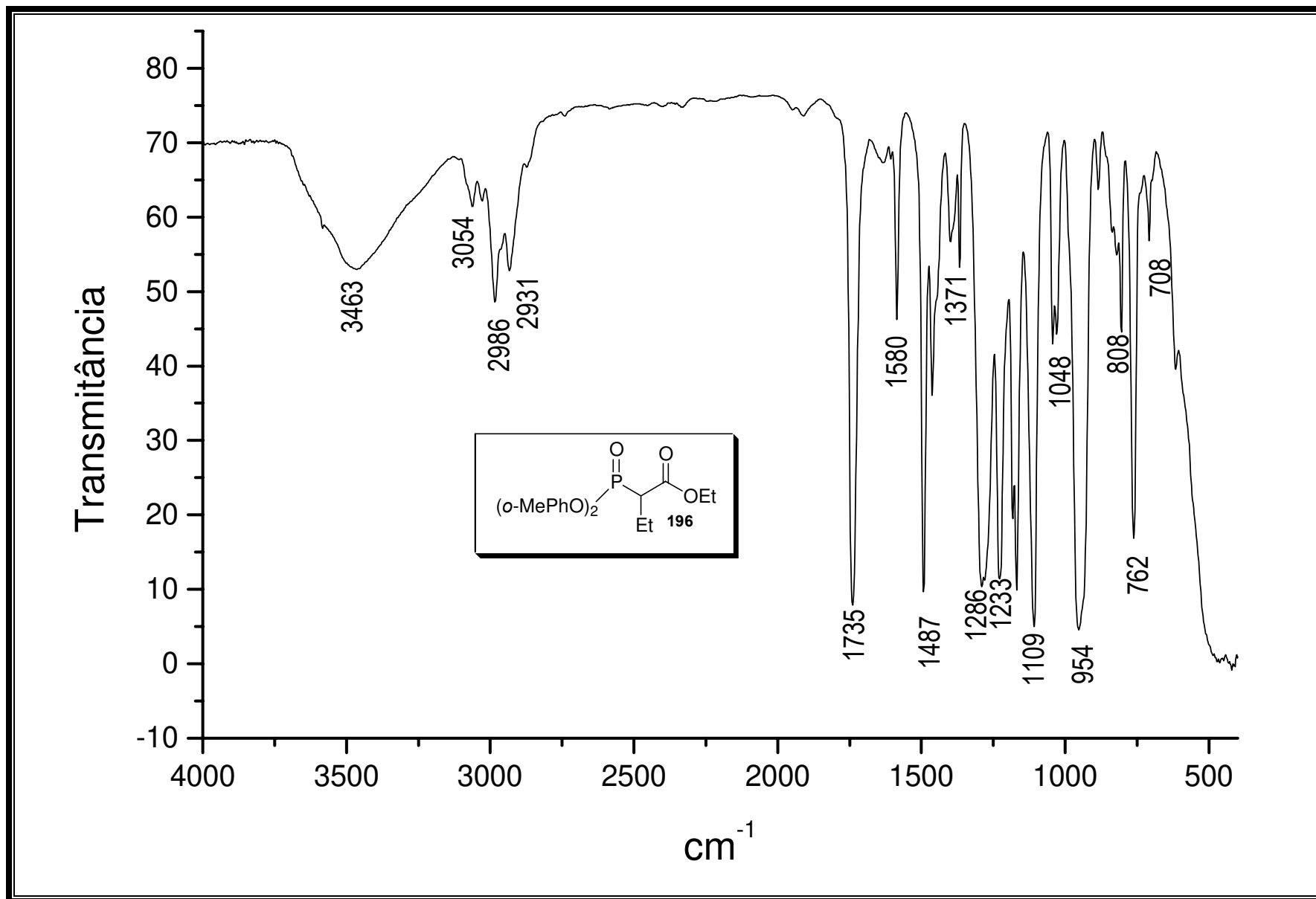
**Espectro 12:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (**196**)



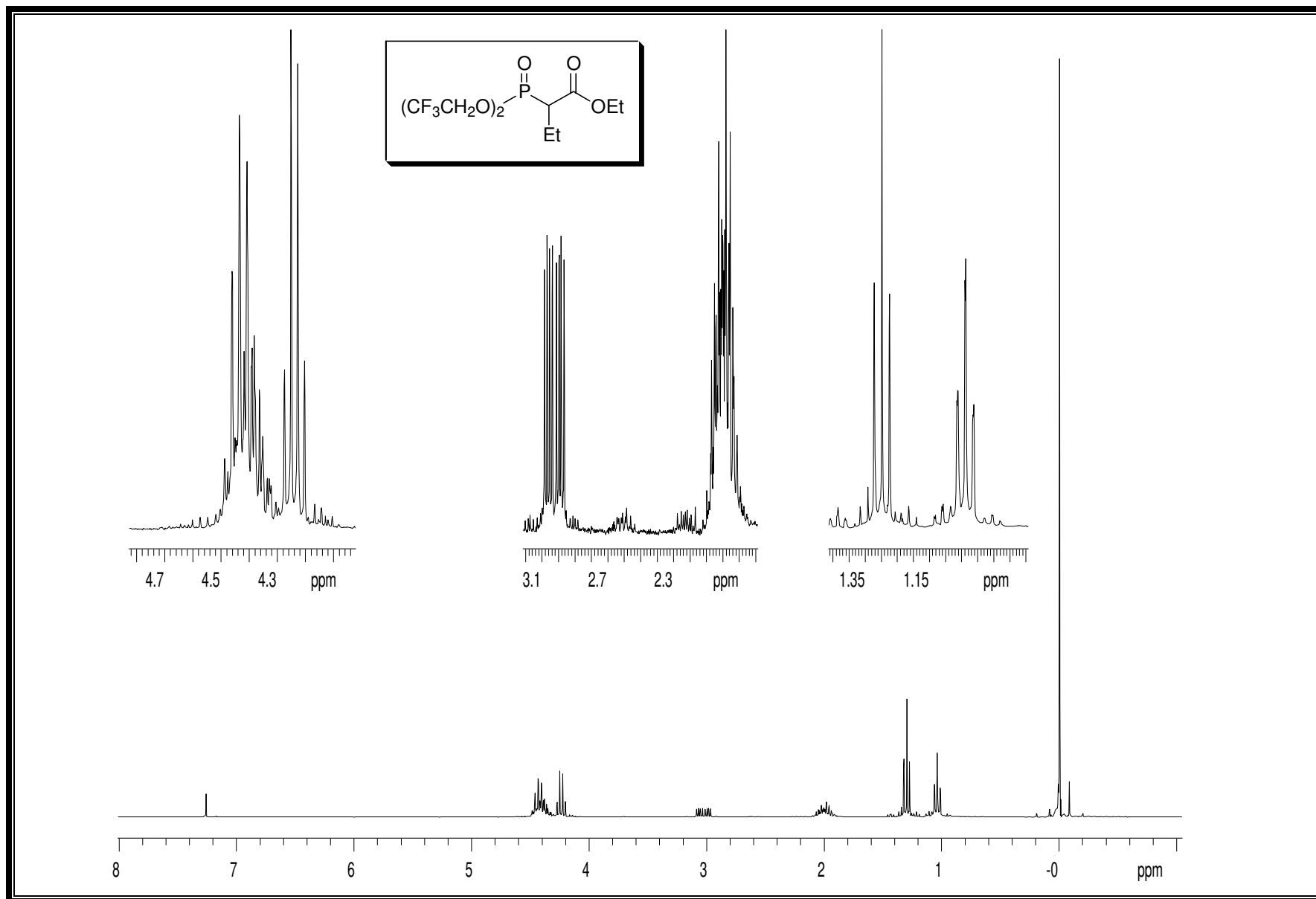
**Espectro 13:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**196**)



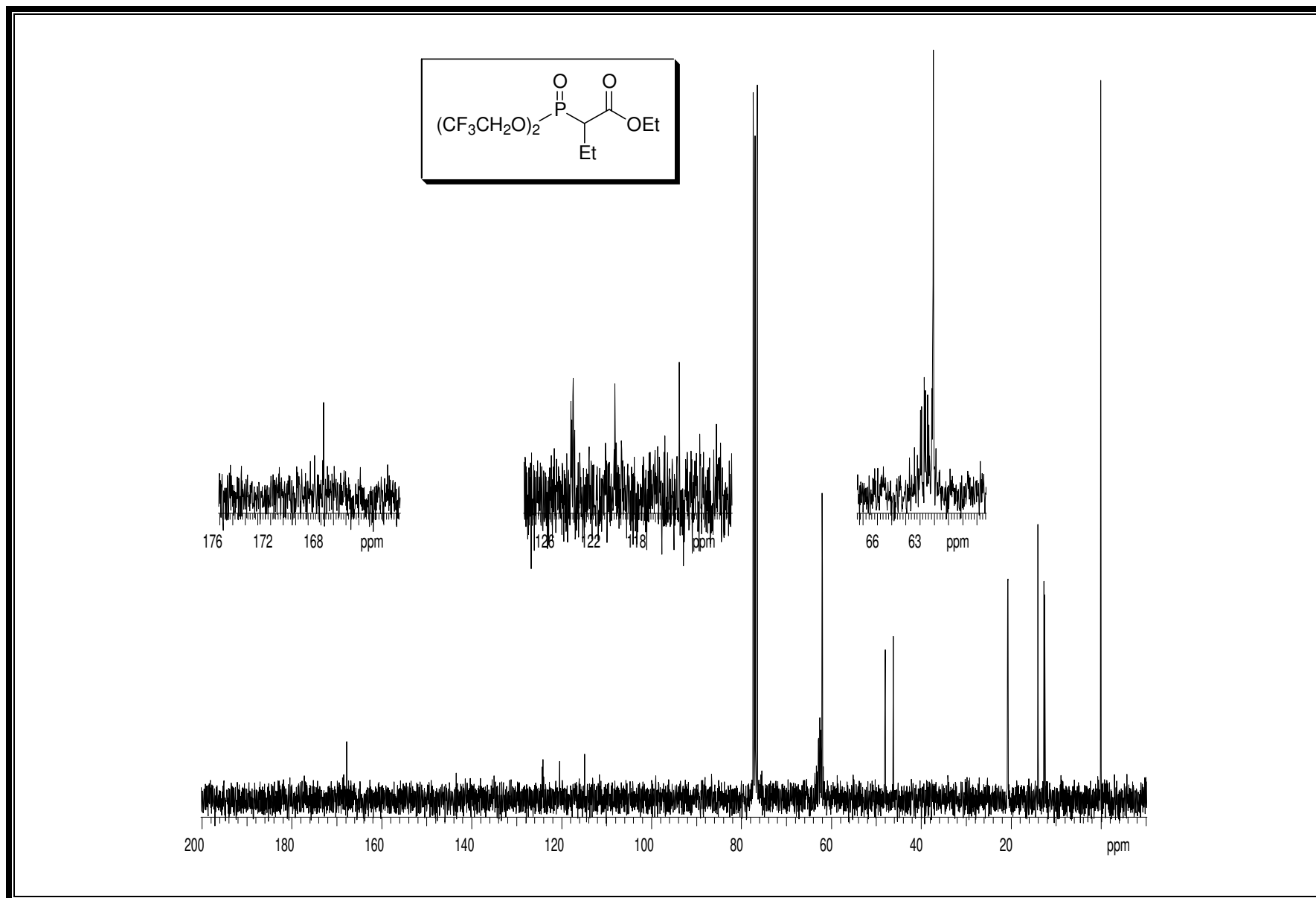
**Espectro 14:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (**196**)



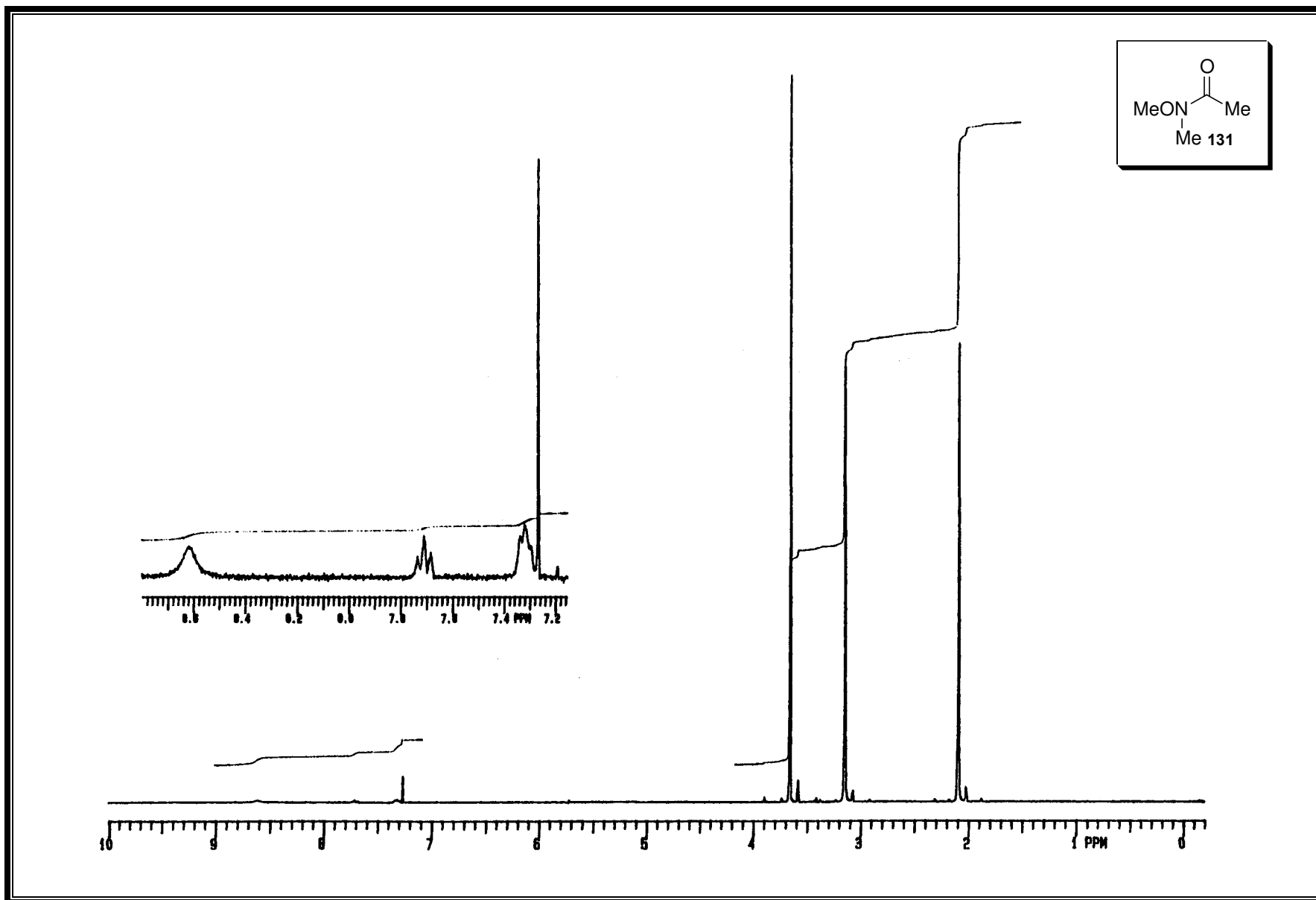
**Espectro 15:** Espectro de I.V. (filme) do composto (**196**)

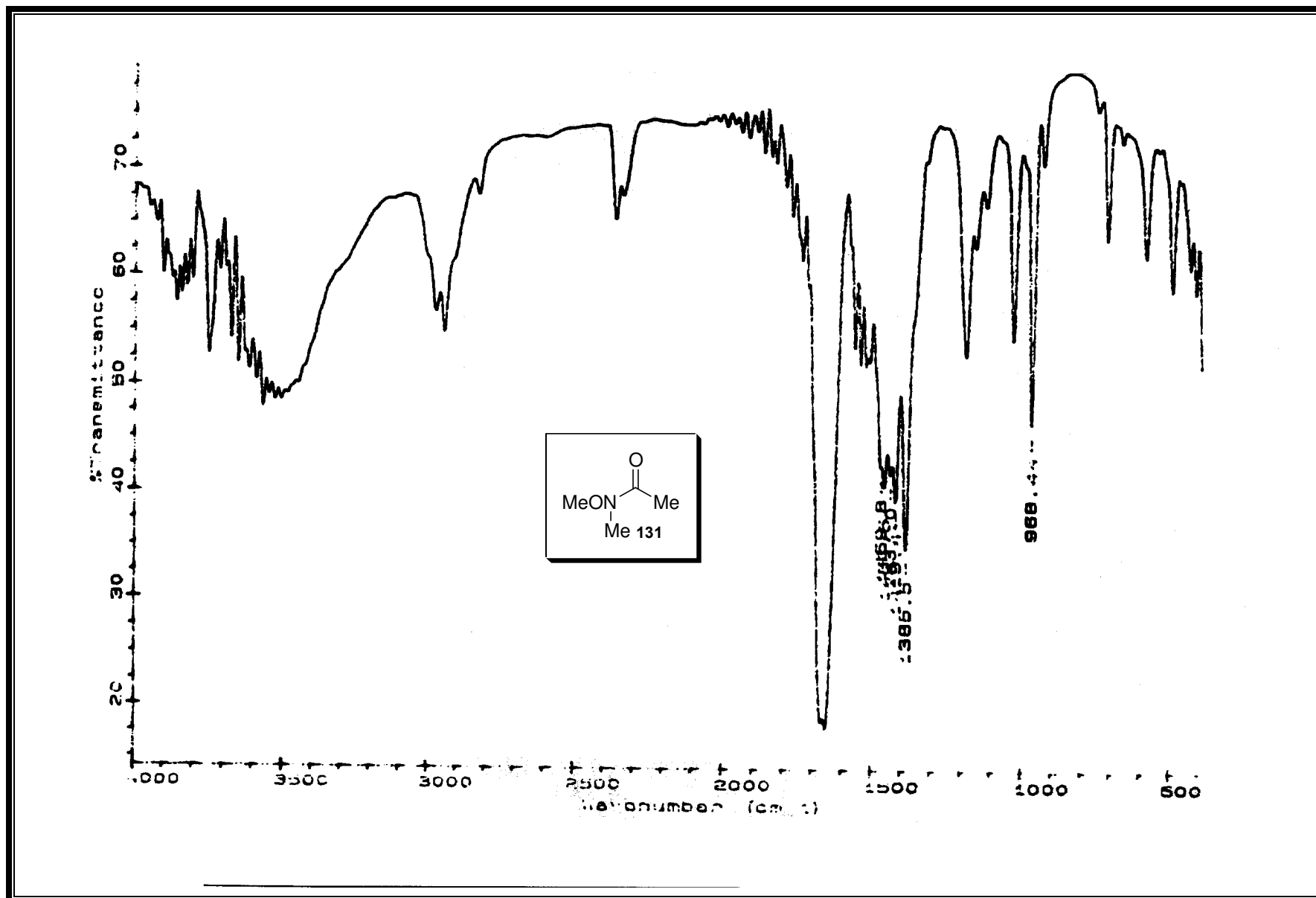


**Espectro 16:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-bis(trifluoroetilfosfono)butirato de Etila

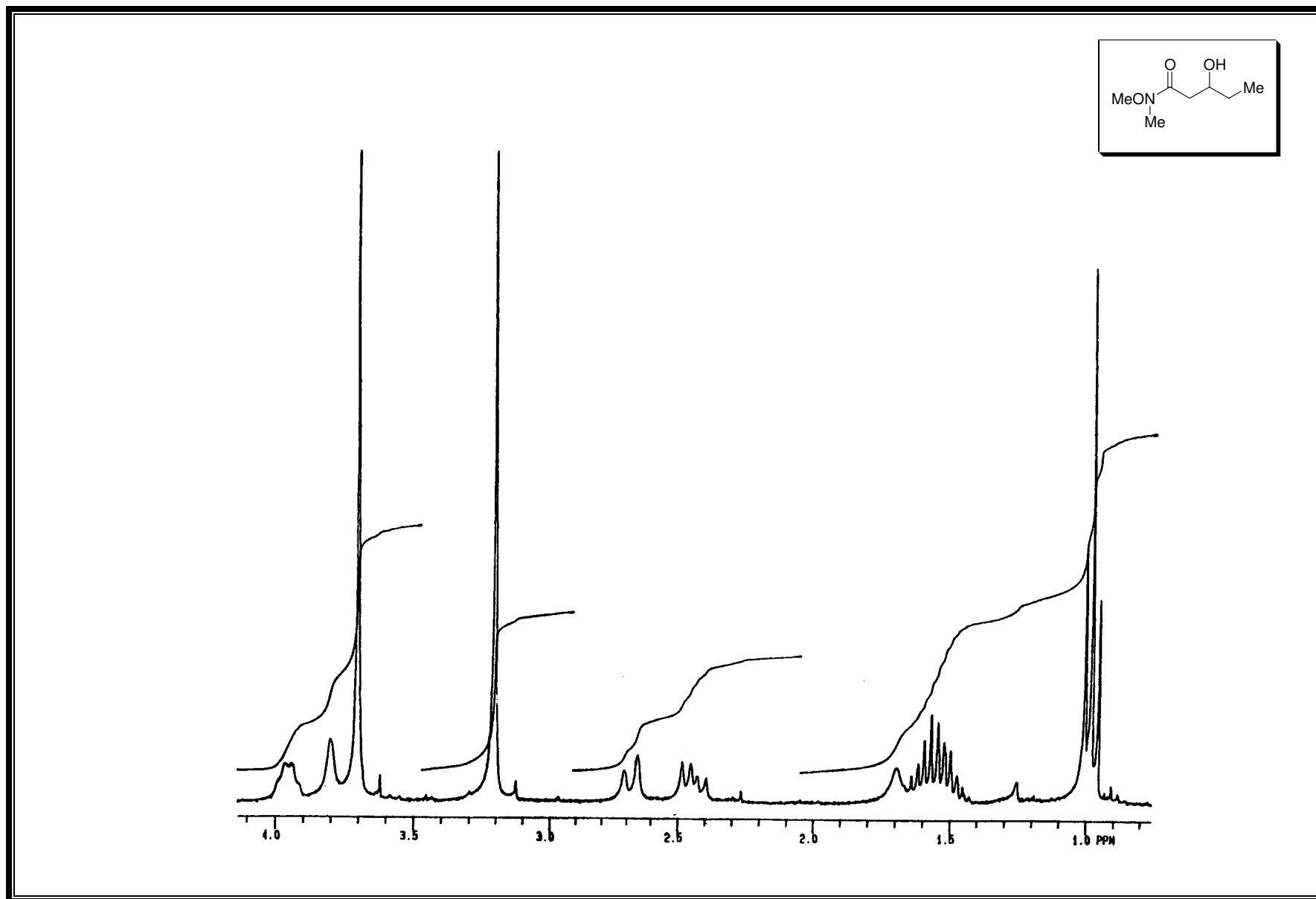


**Espectro 17:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-bis(trifluoroetilfosfono)butirato de Etila

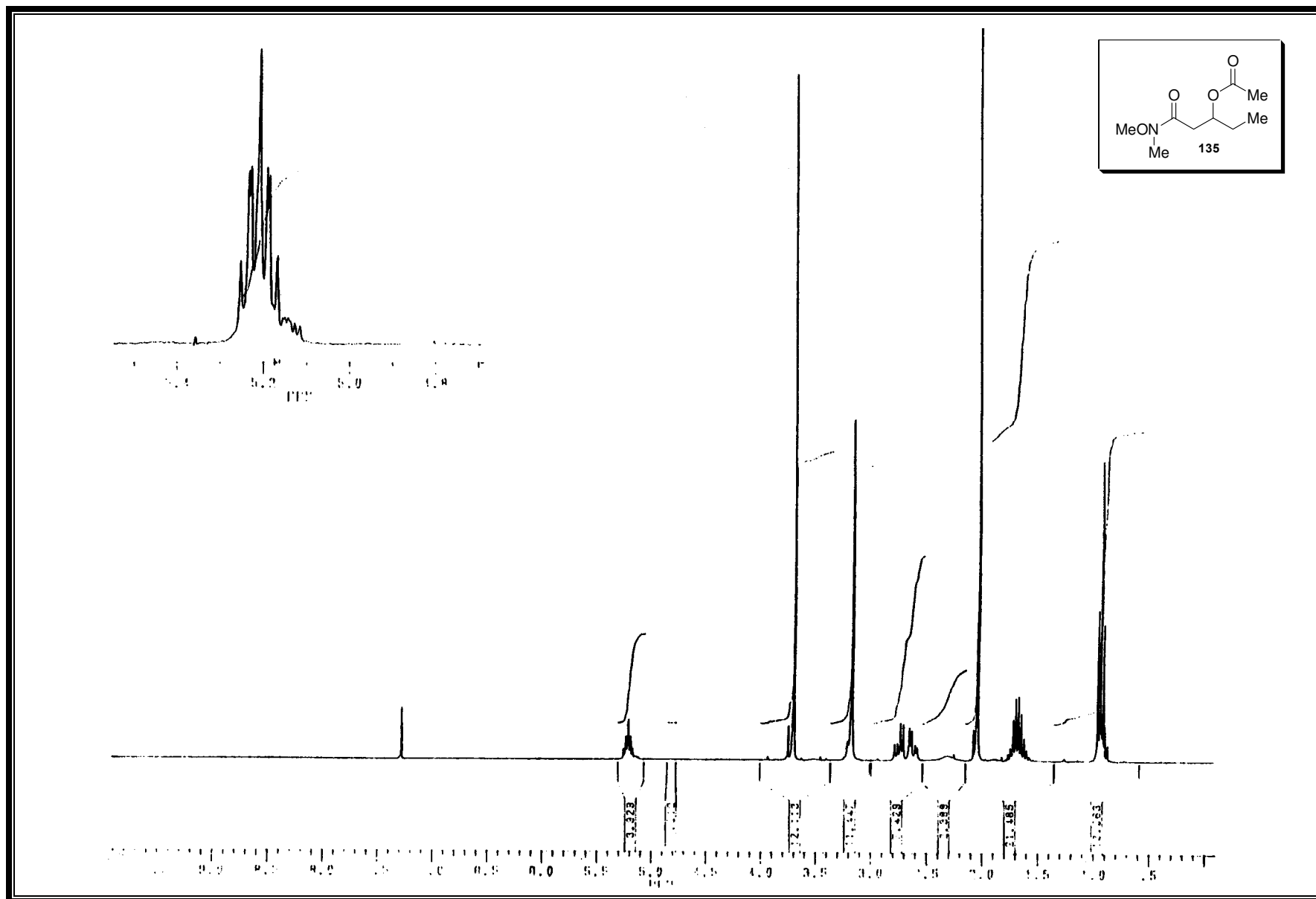




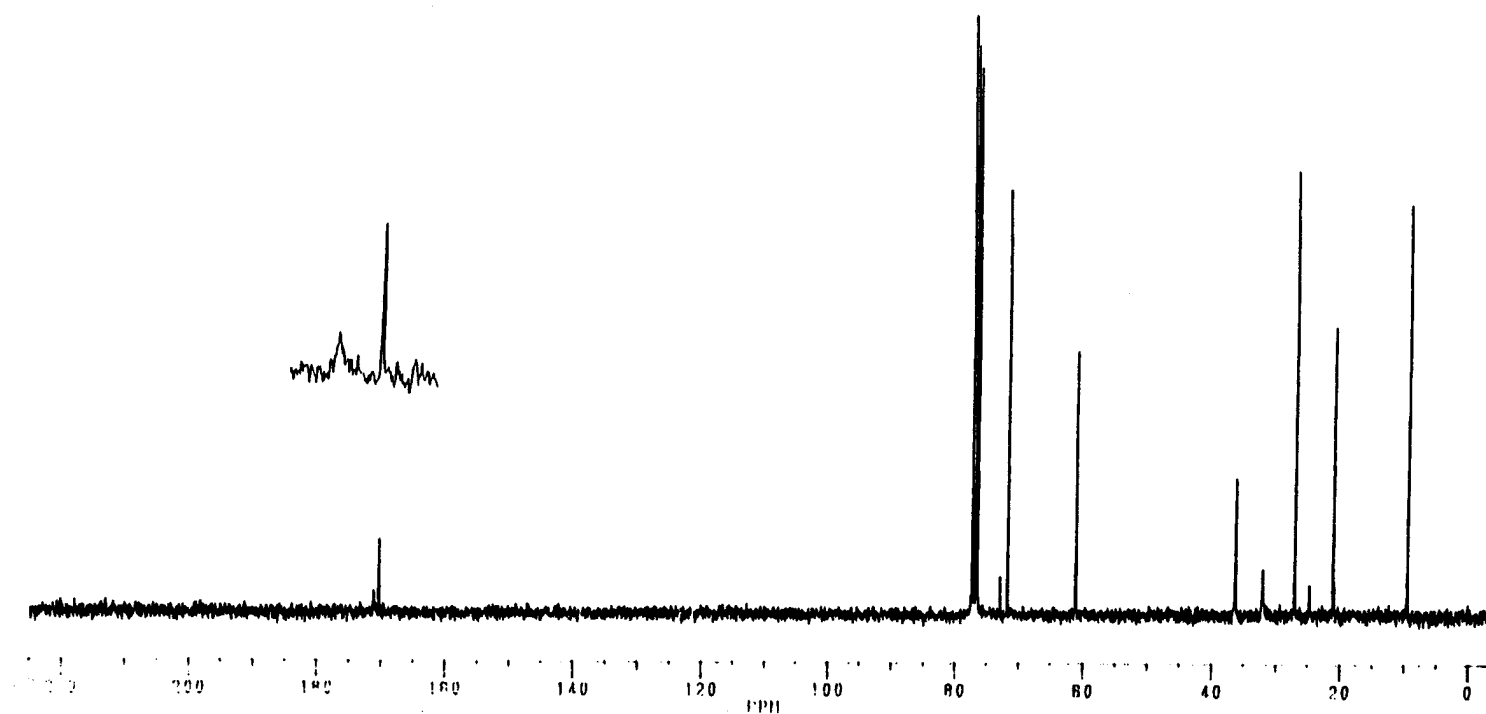
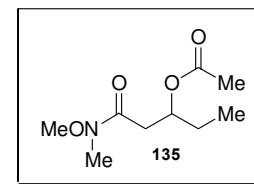
Espectro 19: Espectro de I.V. (filme) do composto (131)



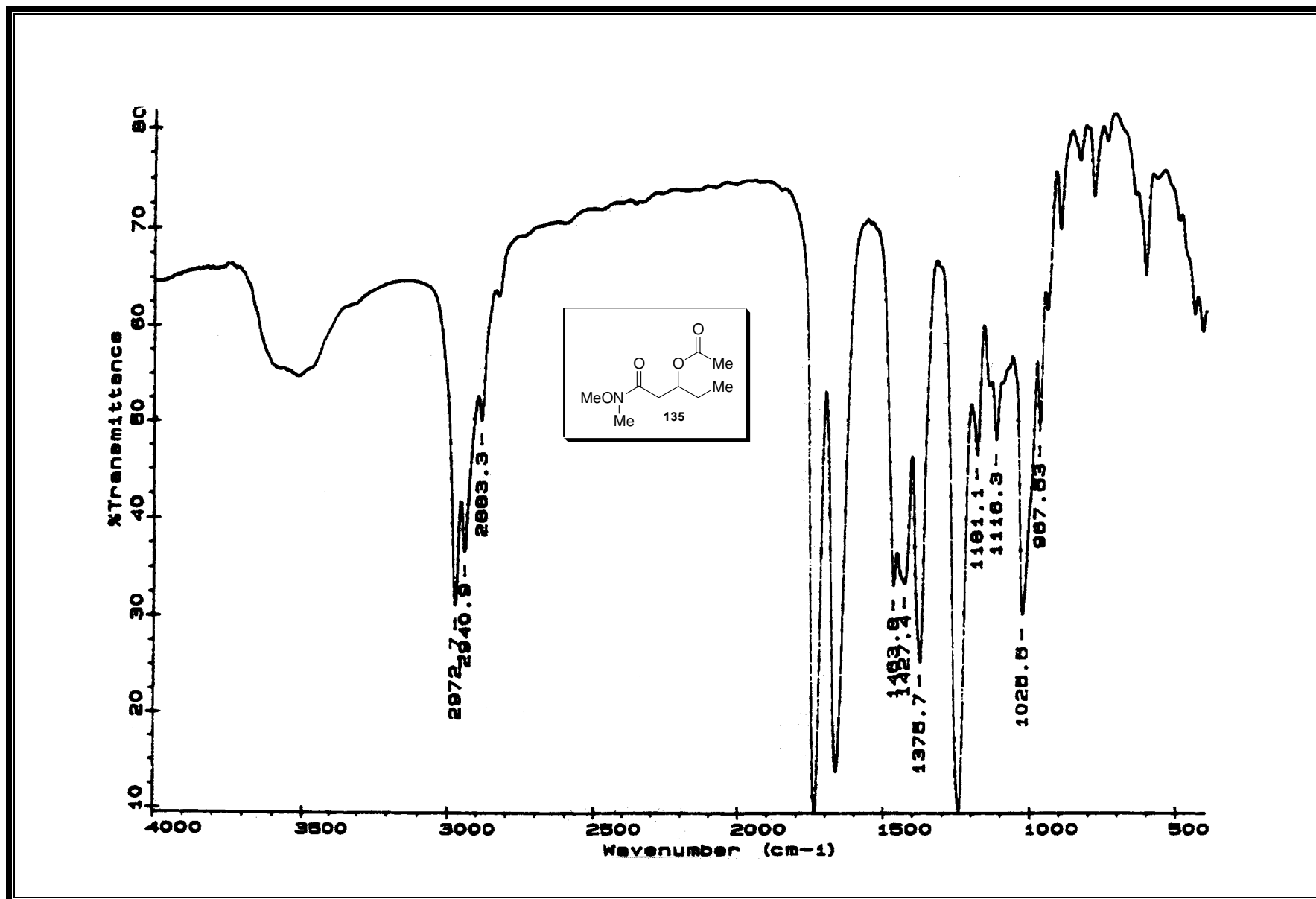
**Espectro 20:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do *N*1-metoxi-*N*1-metil-3-hidroxipentanamida



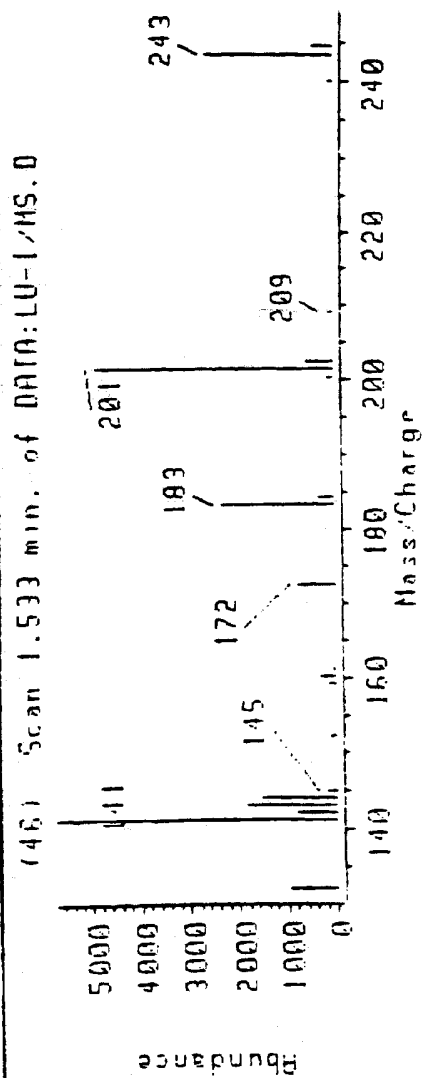
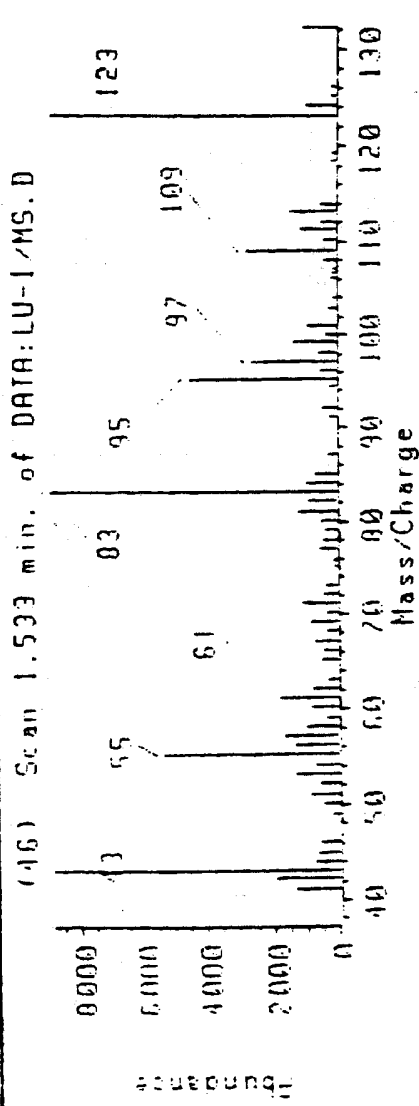
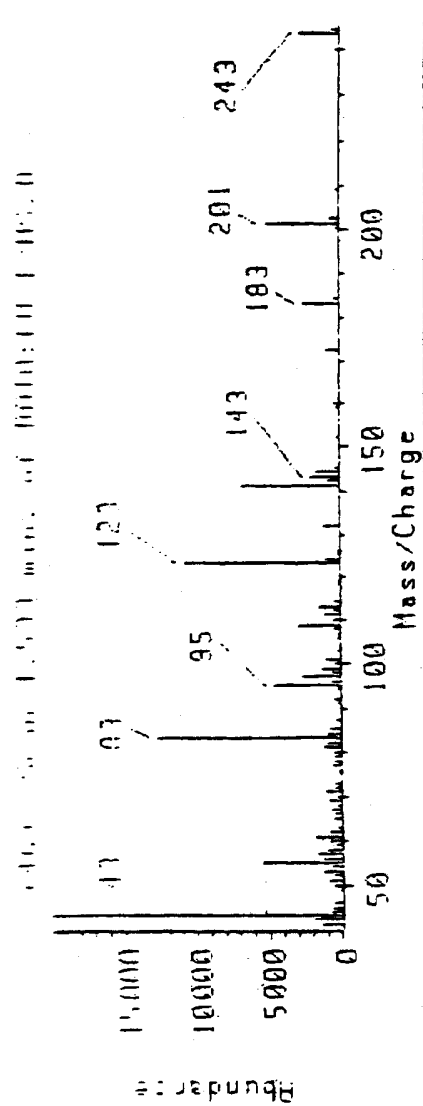
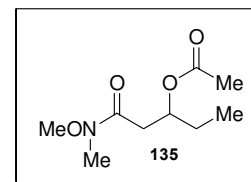
**Espectro 21:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**135**)



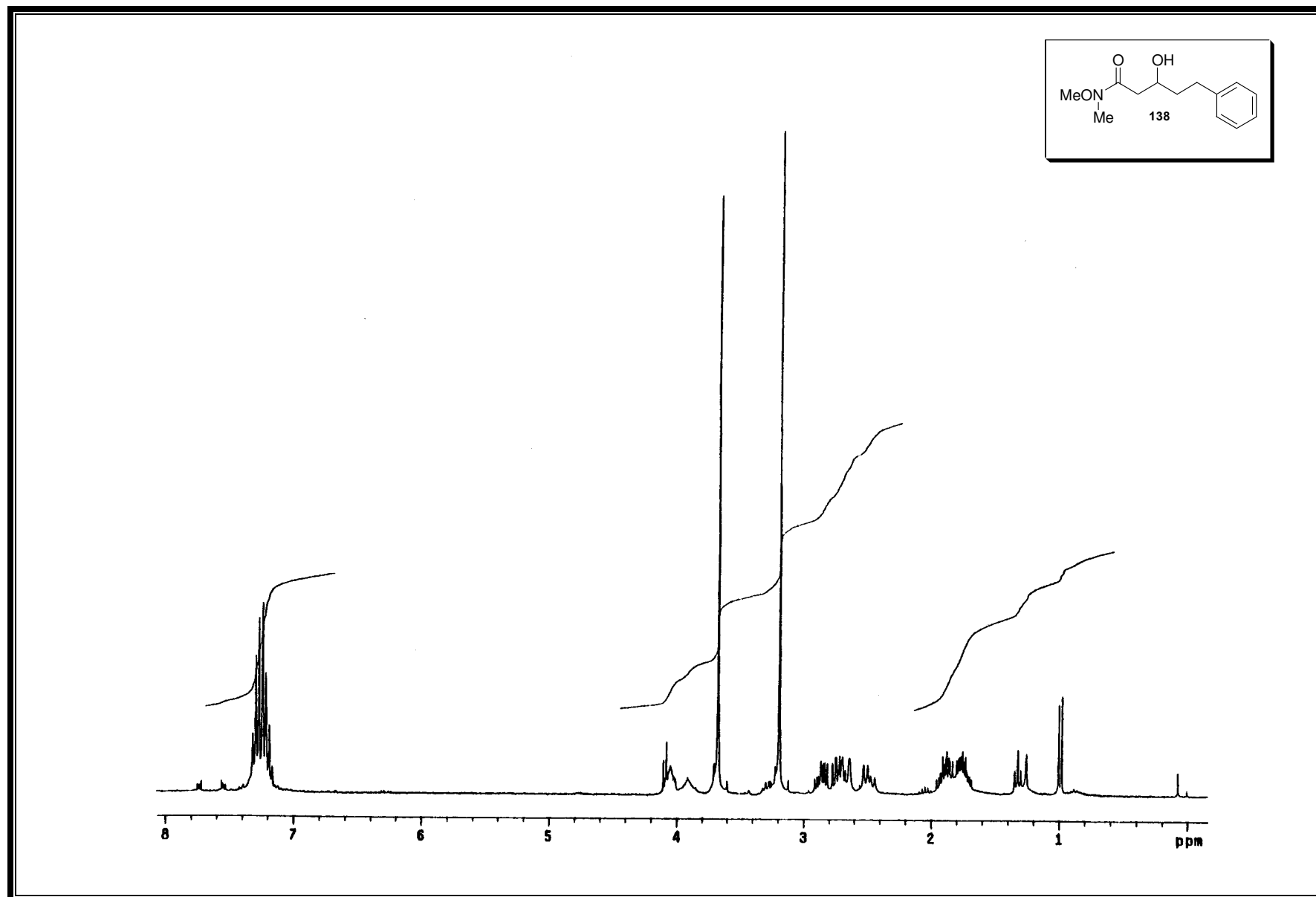
**Espectro 22:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (135)



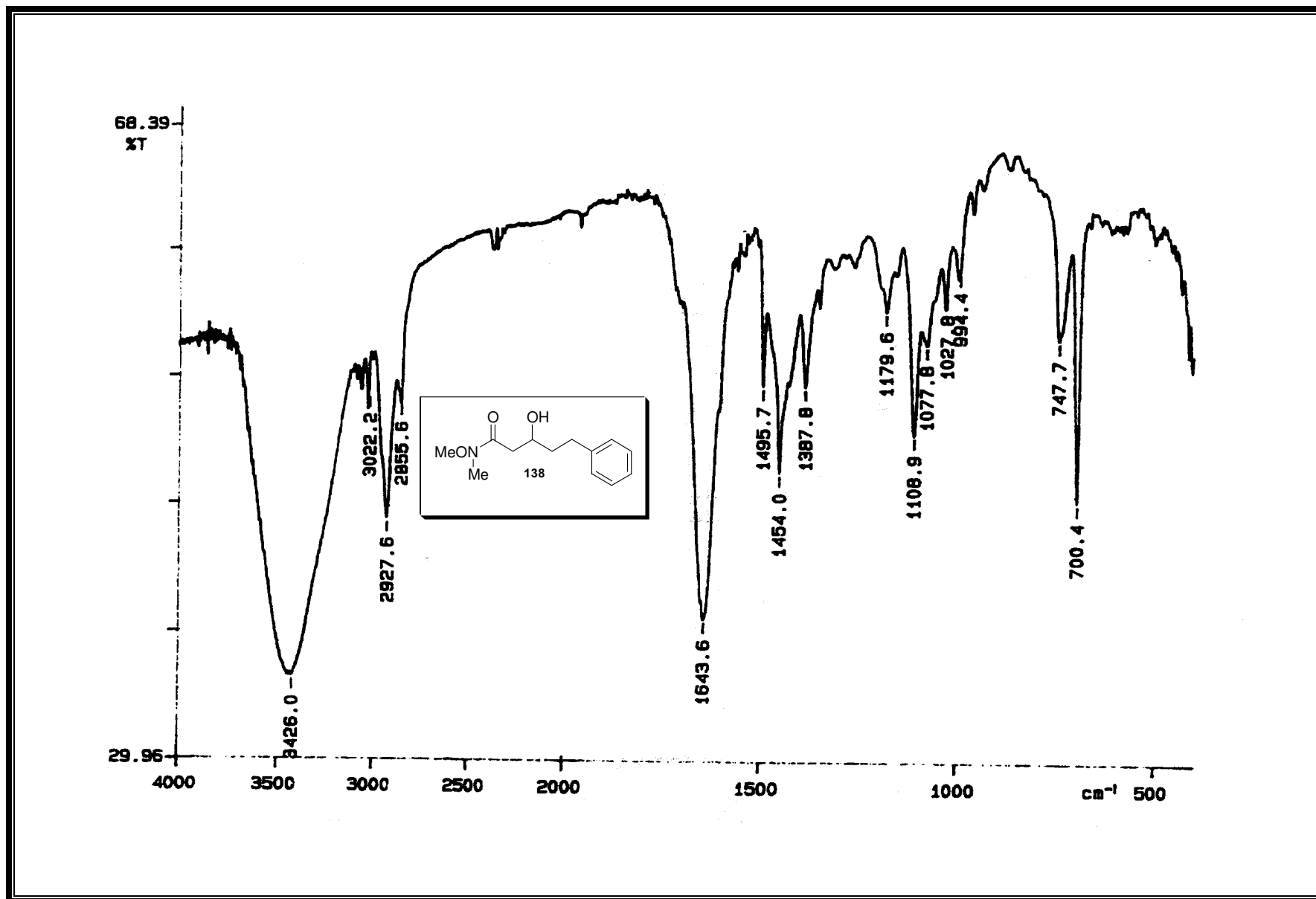
Espectro 23: Espectro de I.V. (filme) do composto (135)



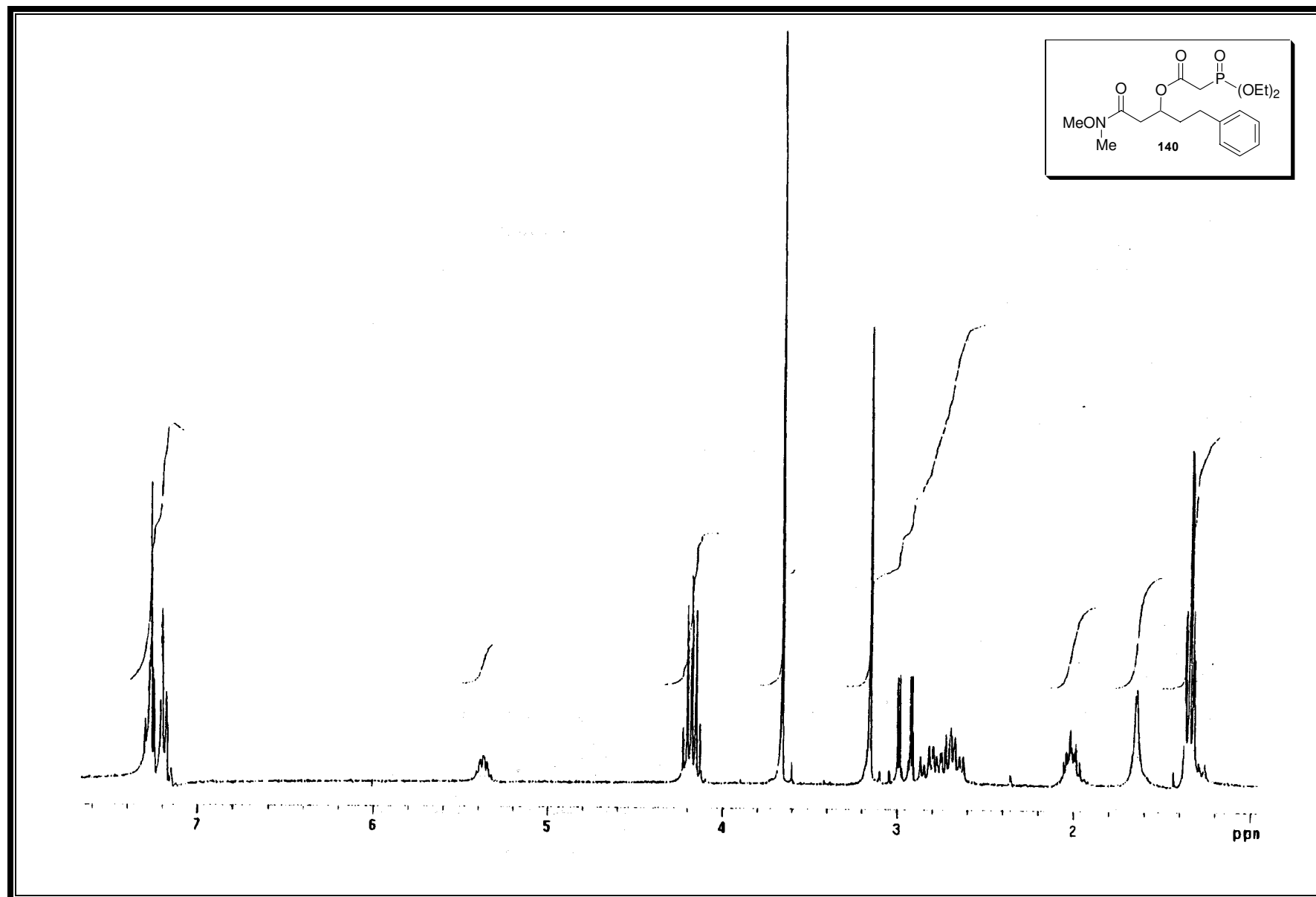
**Espectro 24:** Espectro de massa (impacto de  $e^-$  a 70eV) do composto (135)



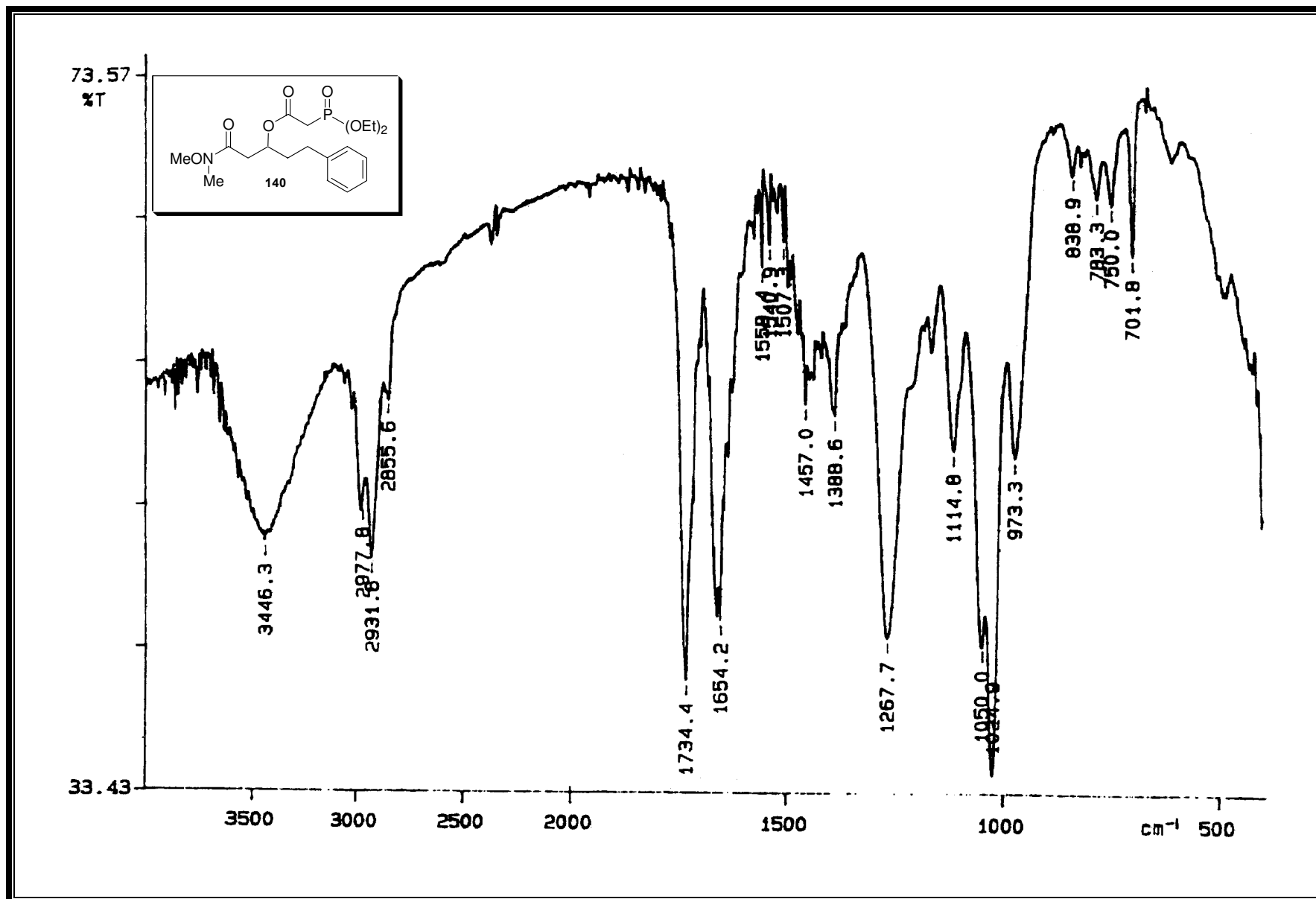
**Espectro 25:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**138**)



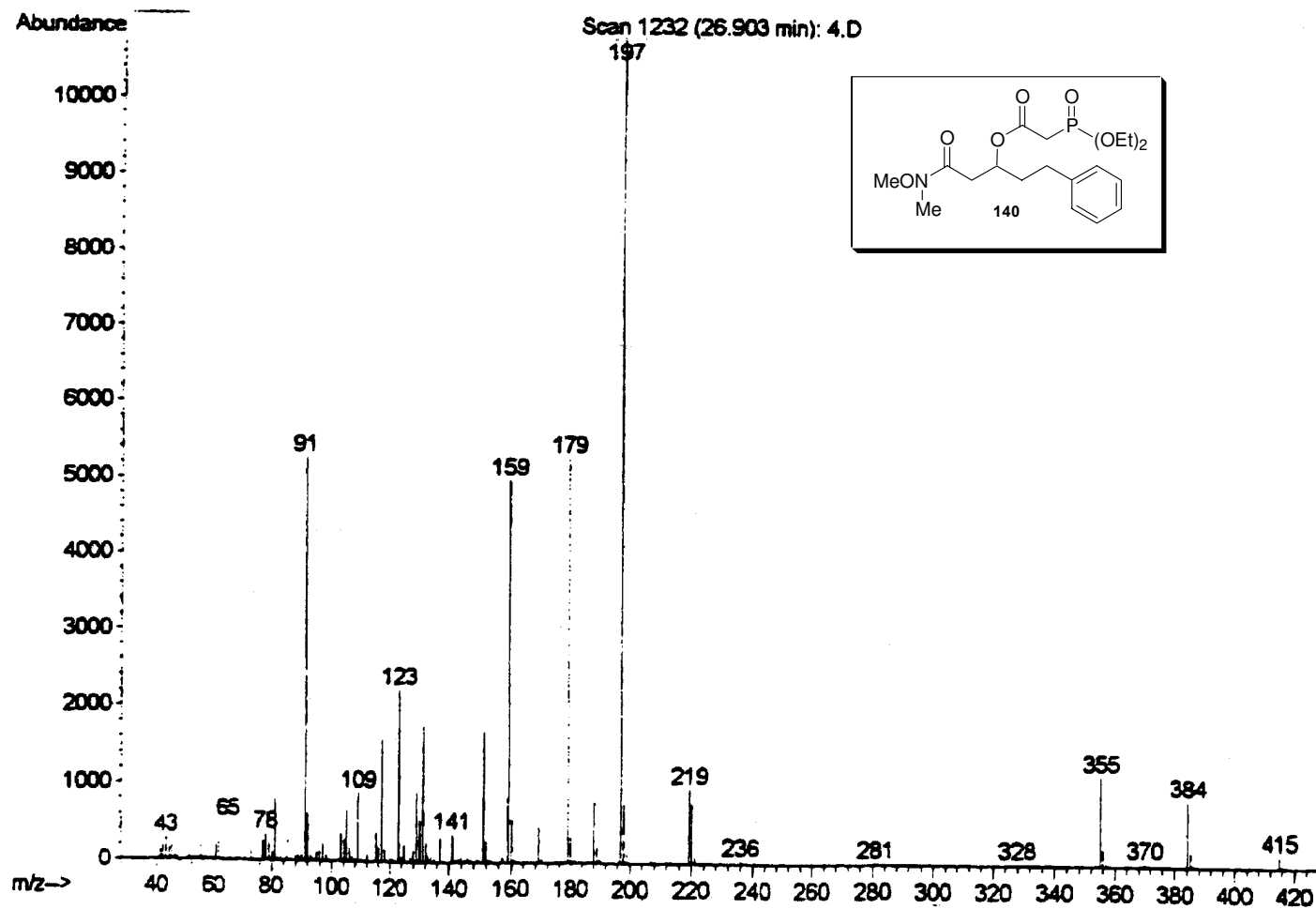
Espectro 26: Espectro de I.V. (filme) do composto (138)



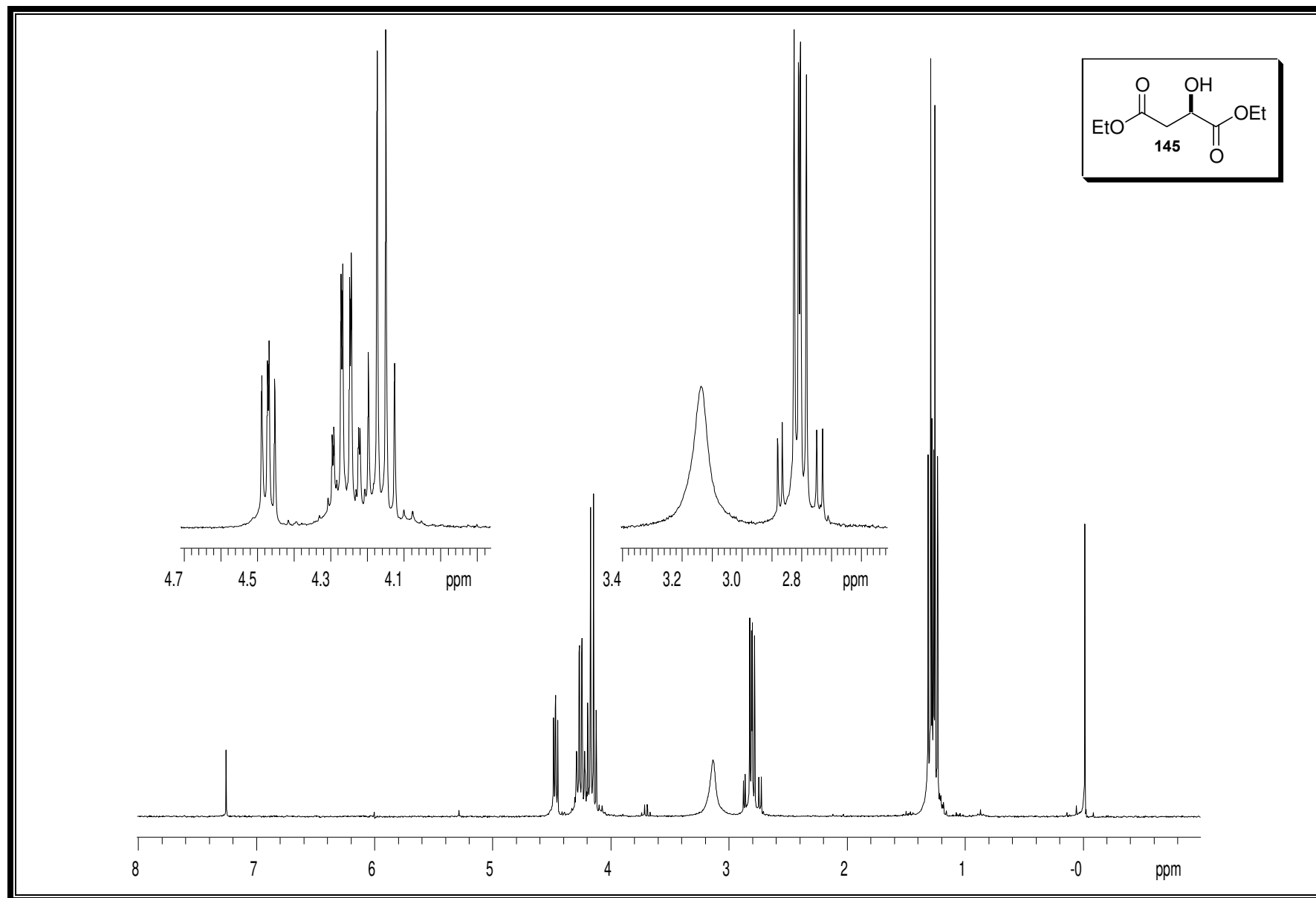
**Espectro 27:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**140**)



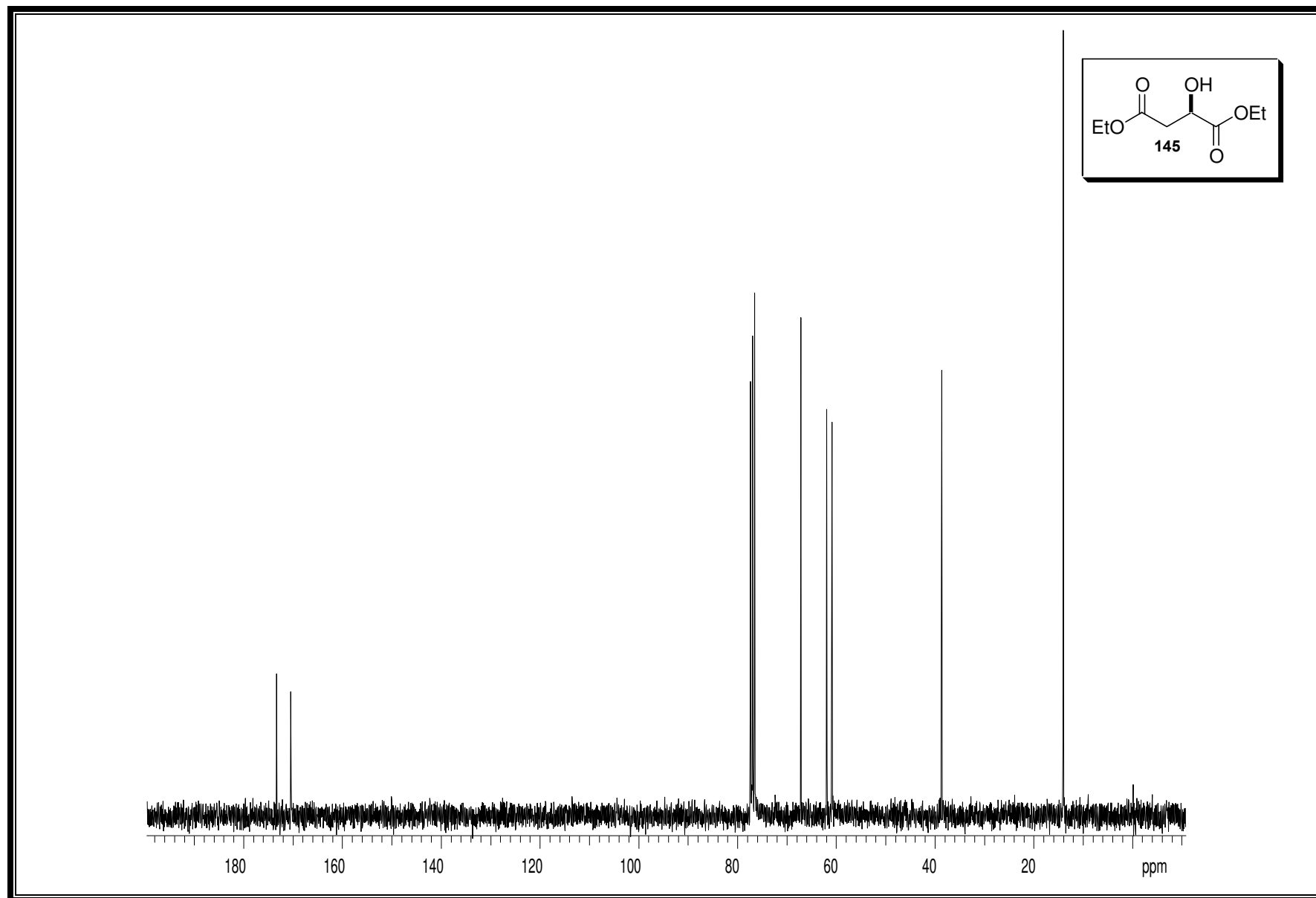
Espectro 28: Espectro de I.V. (filme) do composto (140)



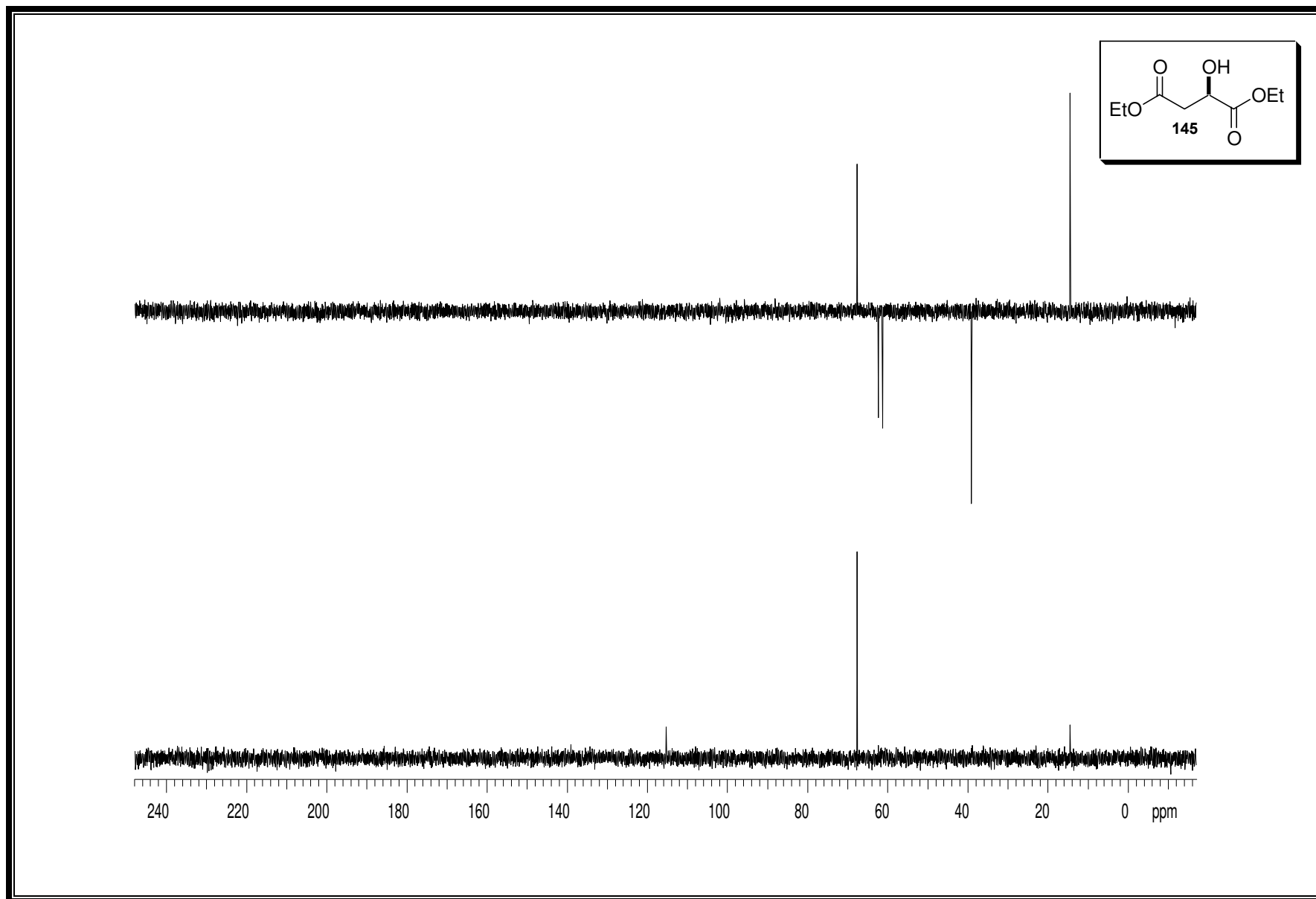
**Espectro 29:** Espectro de massa (impacto de  $e^-$  a 70 eV) do composto (140)



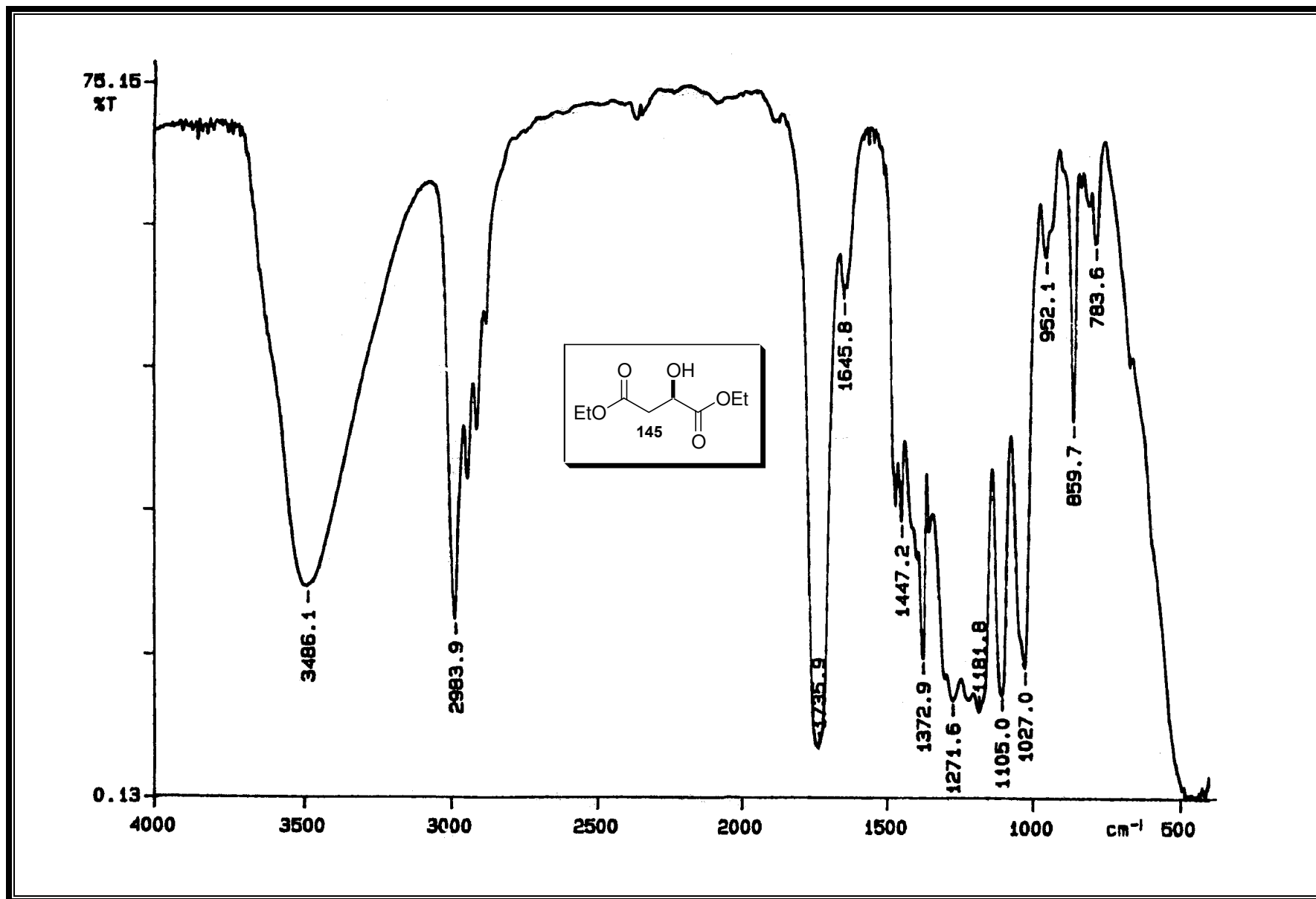
**Espectro 30:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**145**)



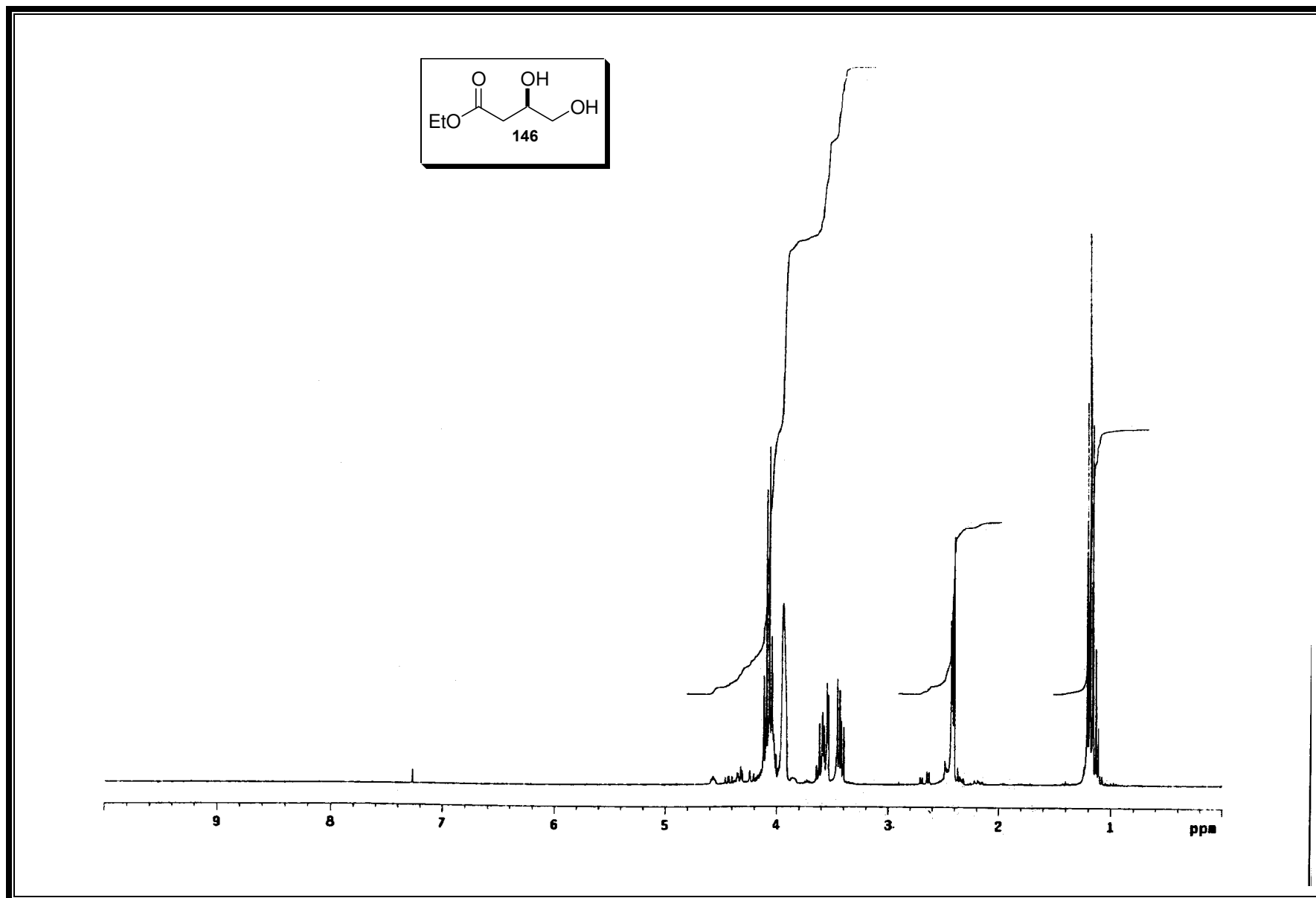
**Espectro 31:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**145**)



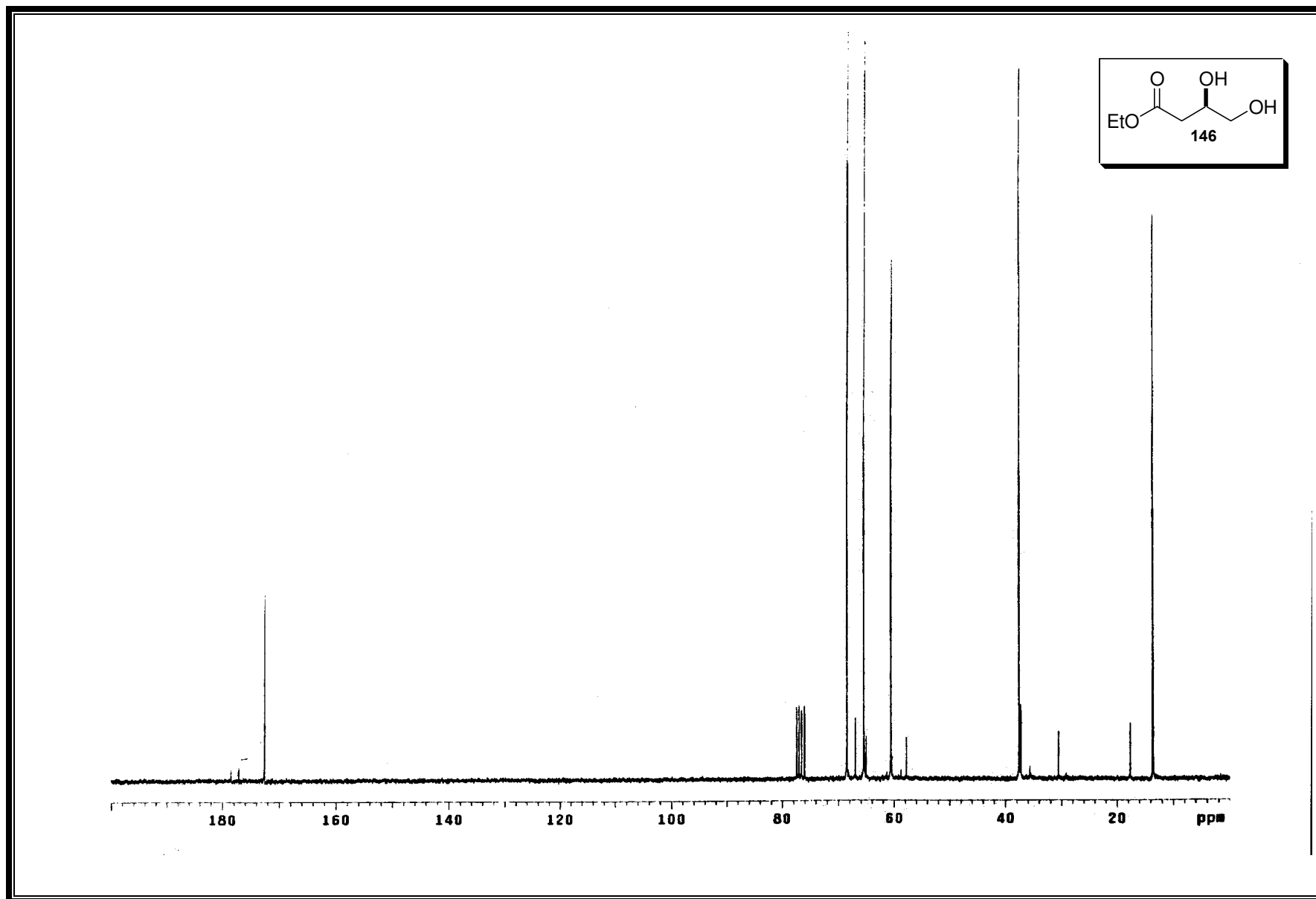
**Espectro 32:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (145)



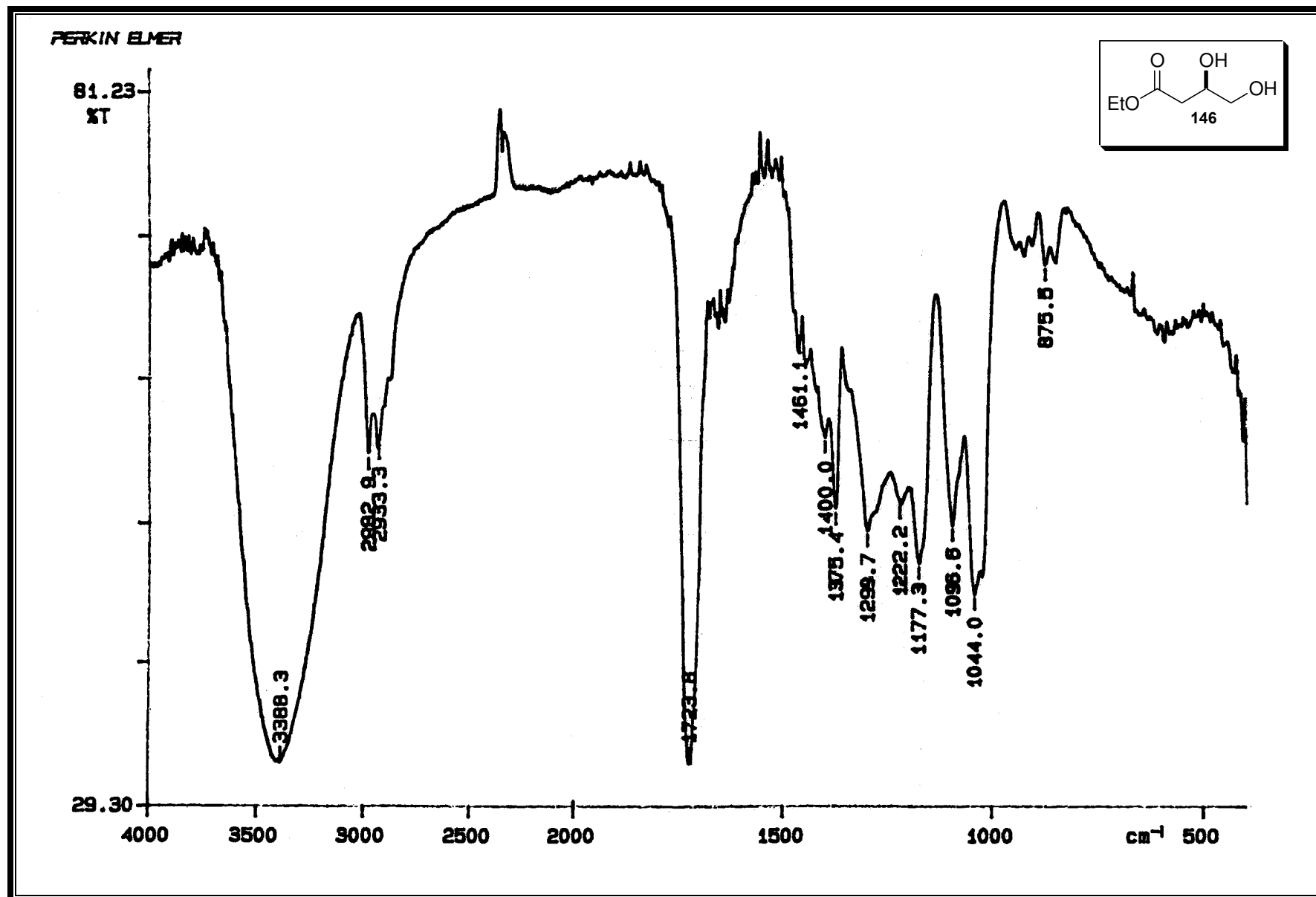
Espectro 33: Espectro de I.V. (filme) do composto (145)



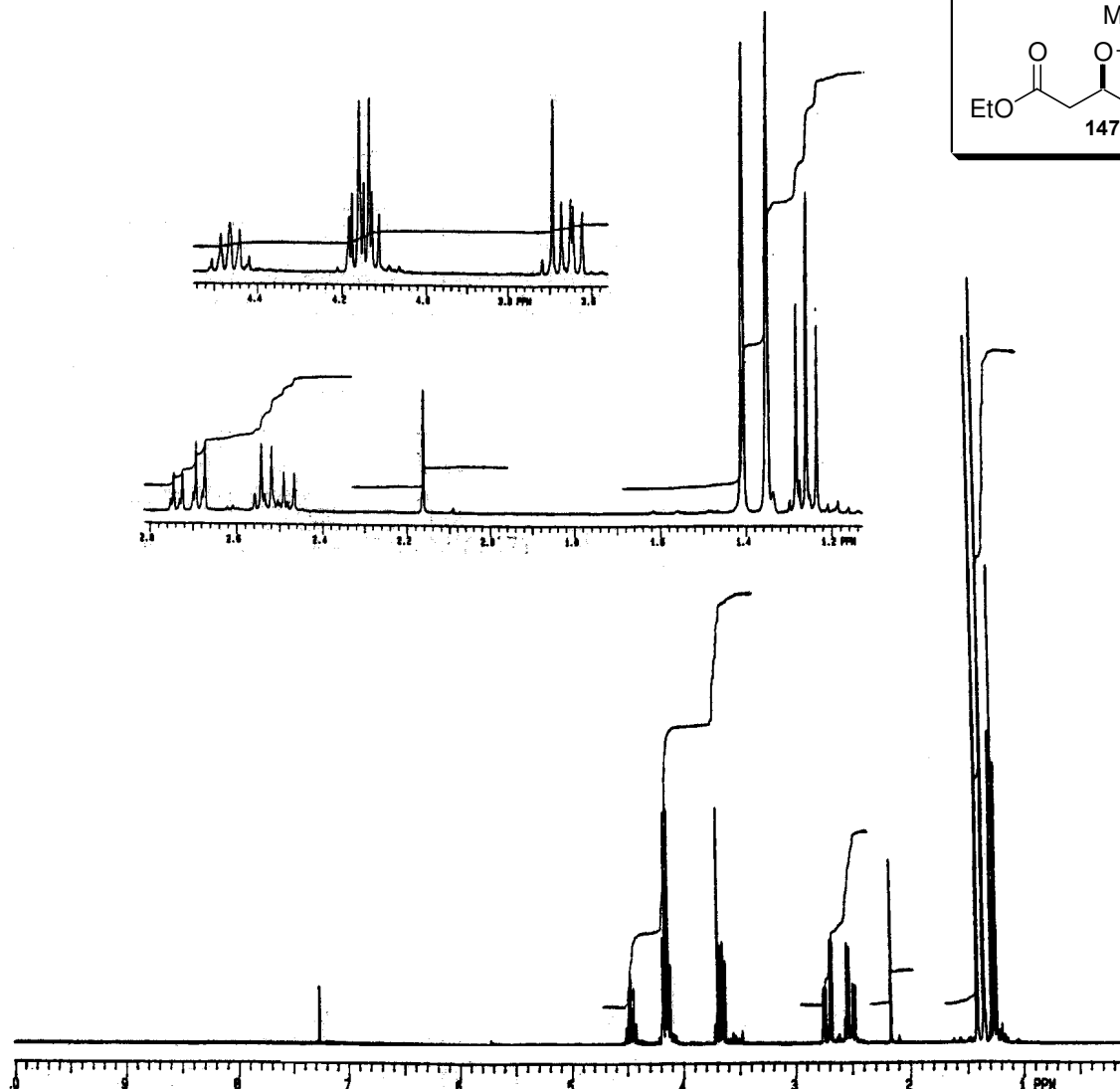
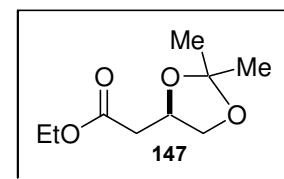
**Espectro 34:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) composto (146)



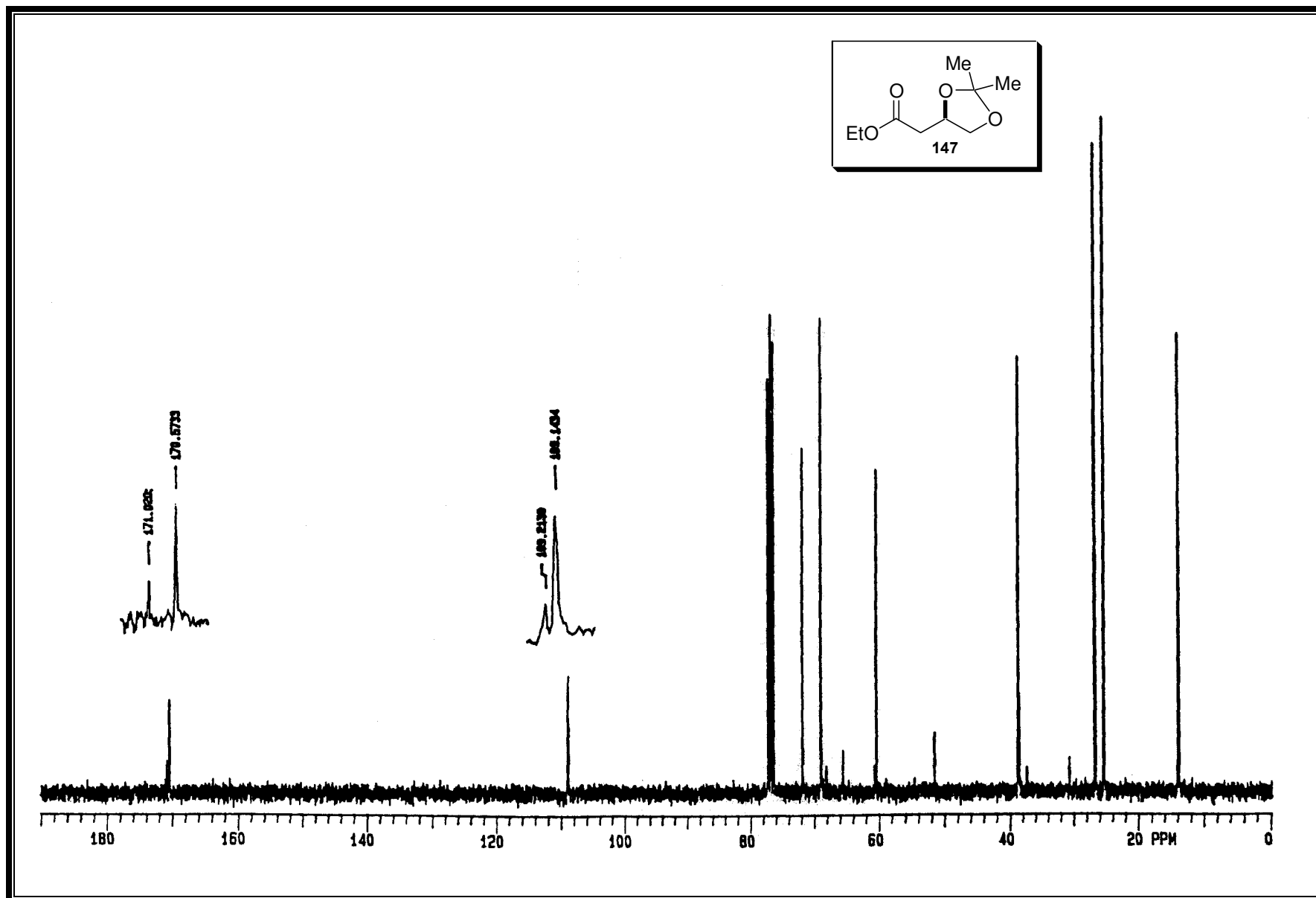
**Espectro 35:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**146**)



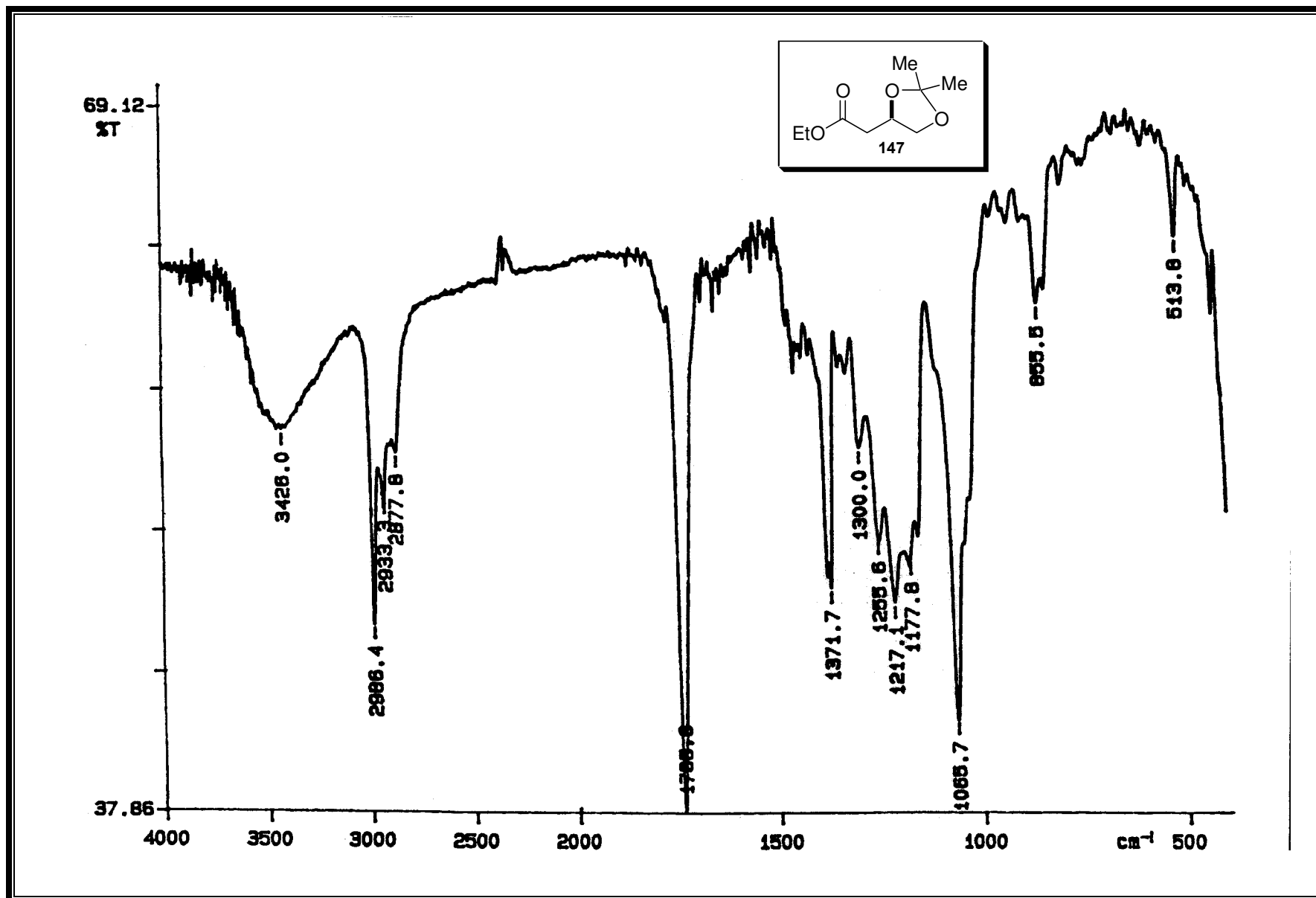
Espectro 36: Espectro de I.V. (filme) do composto (146)



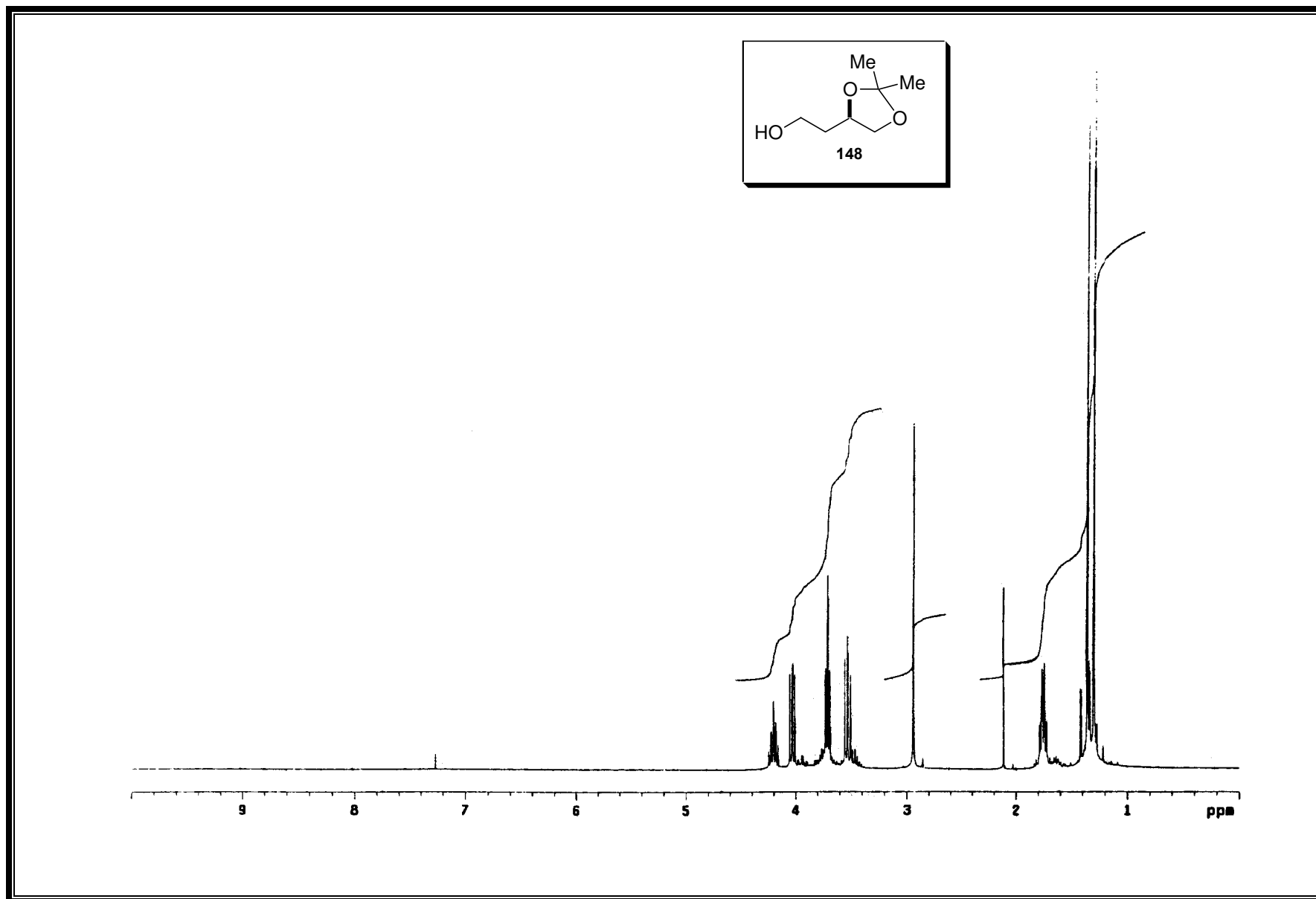
**Espectro 37:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (147)



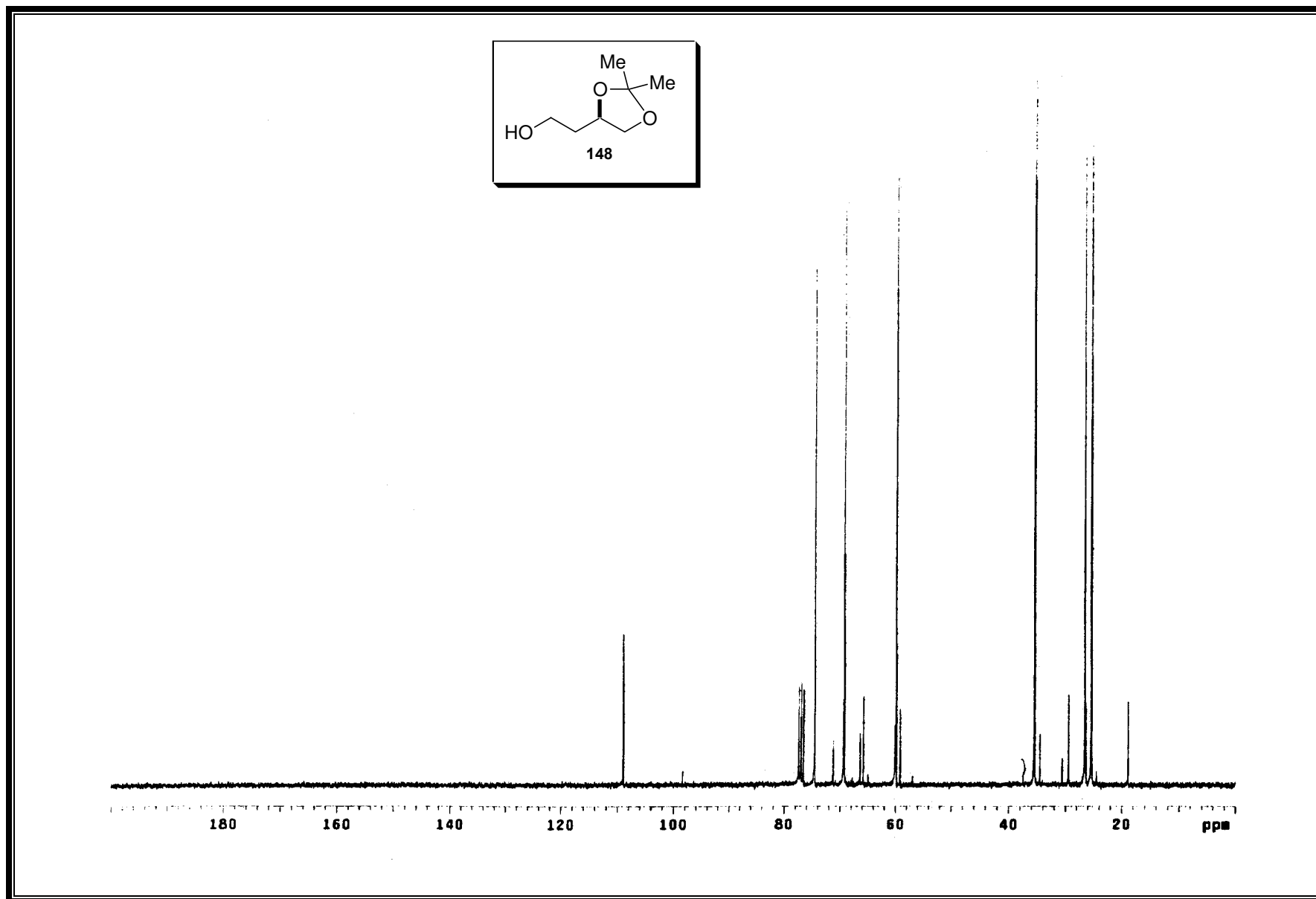
**Espectro 38:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (147)



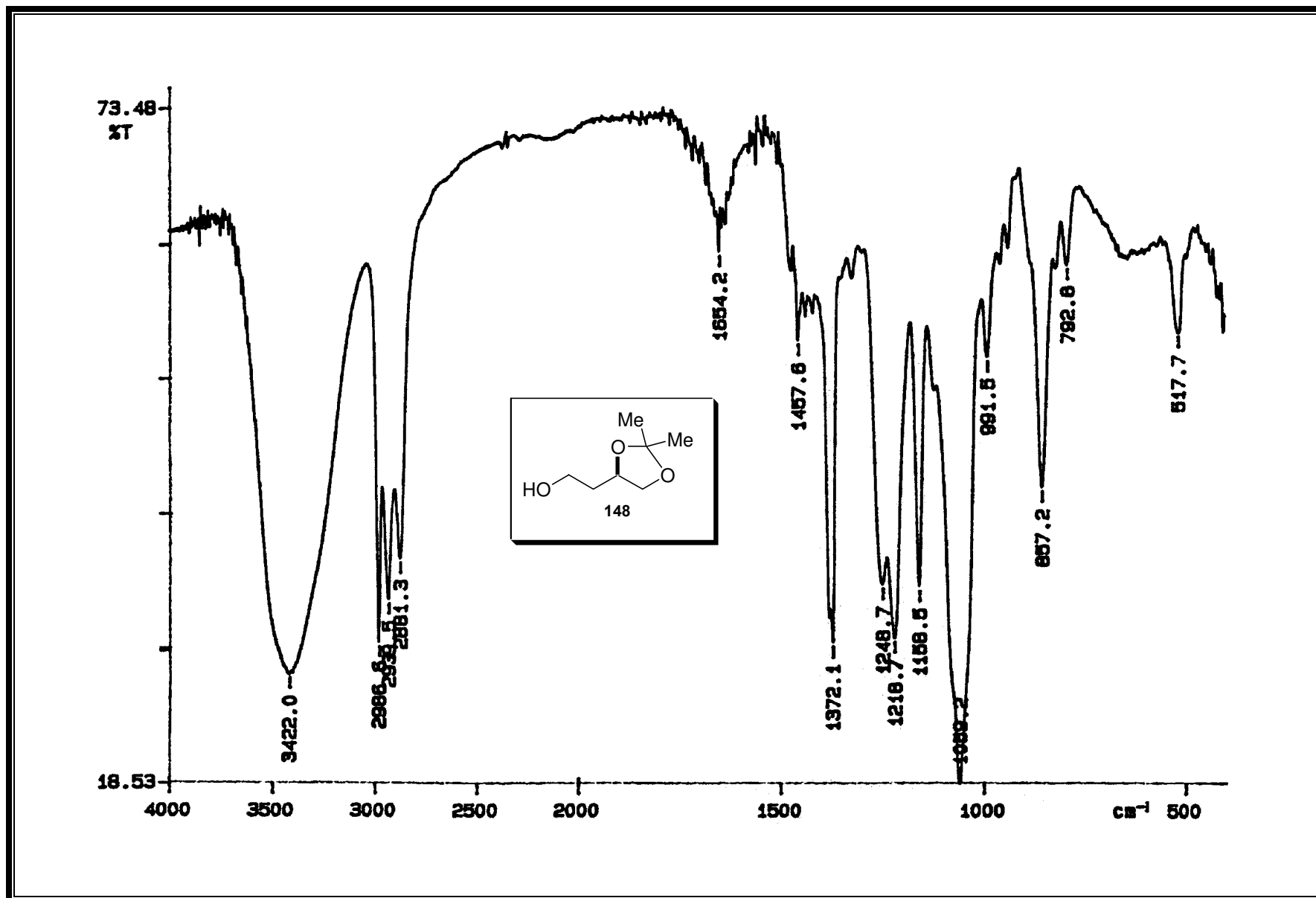
Espectro 39: Espectro de I.V. (filme) do composto (147)



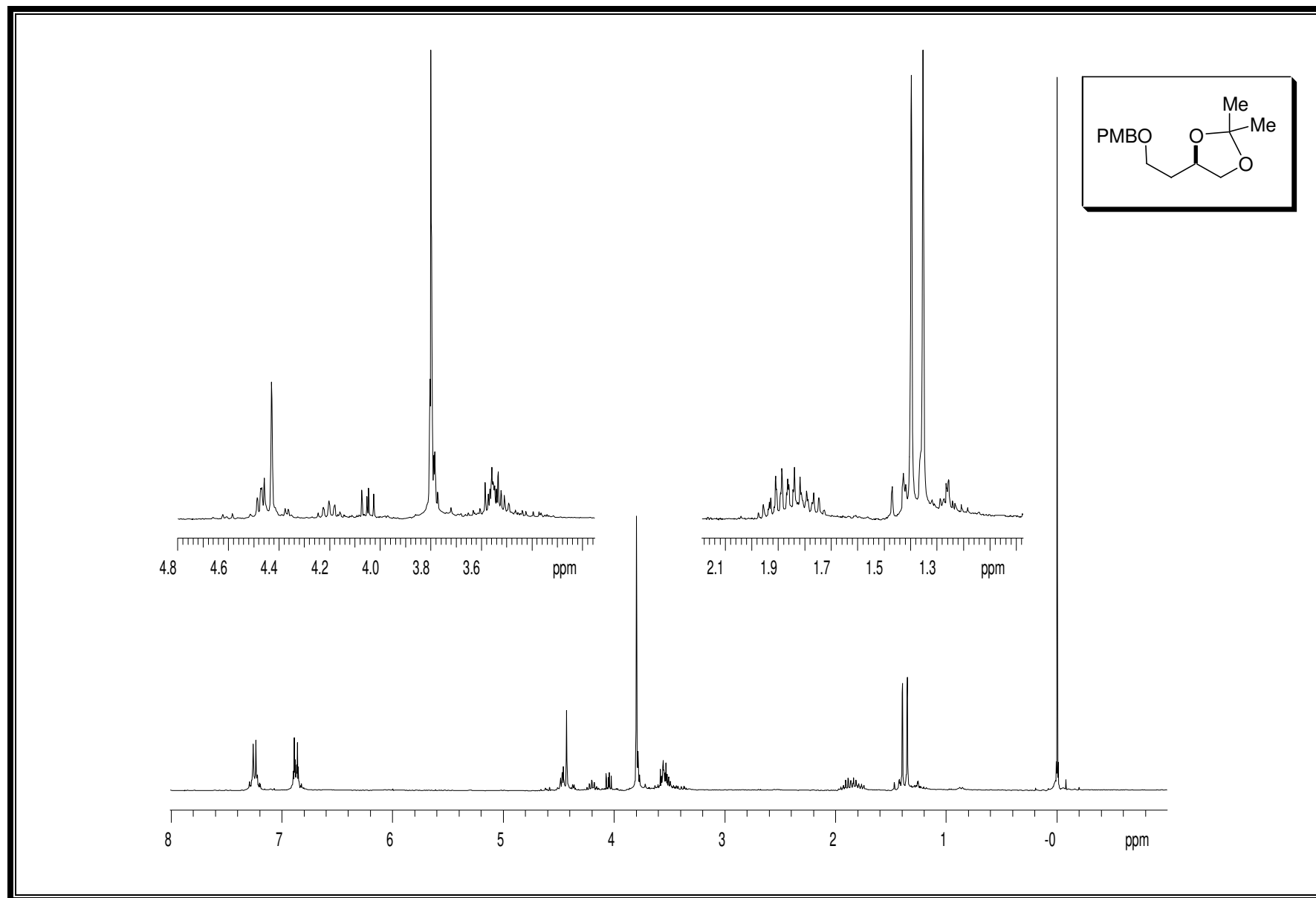
**Espectro 40:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**148**)



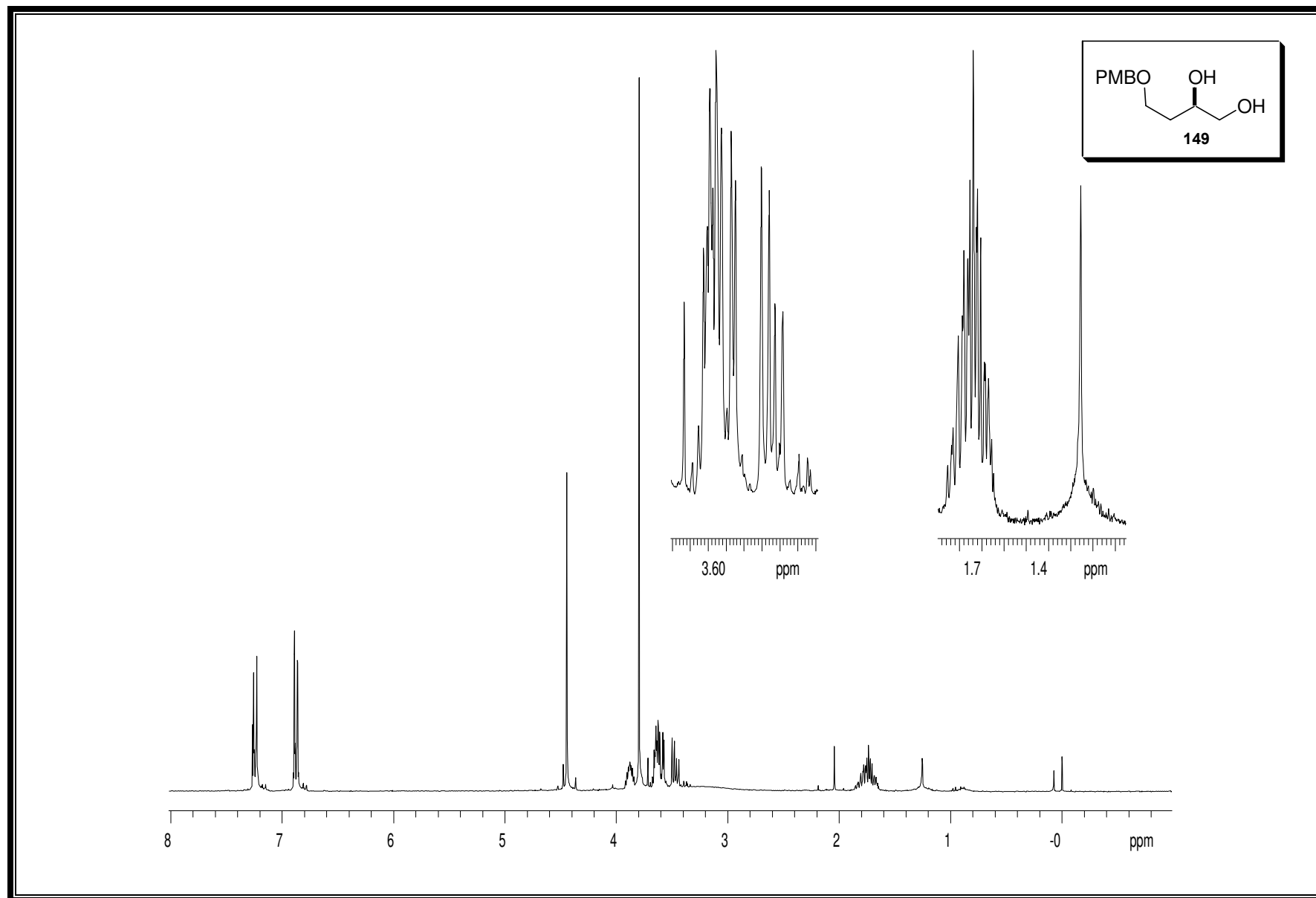
**Espectro 41:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (148)



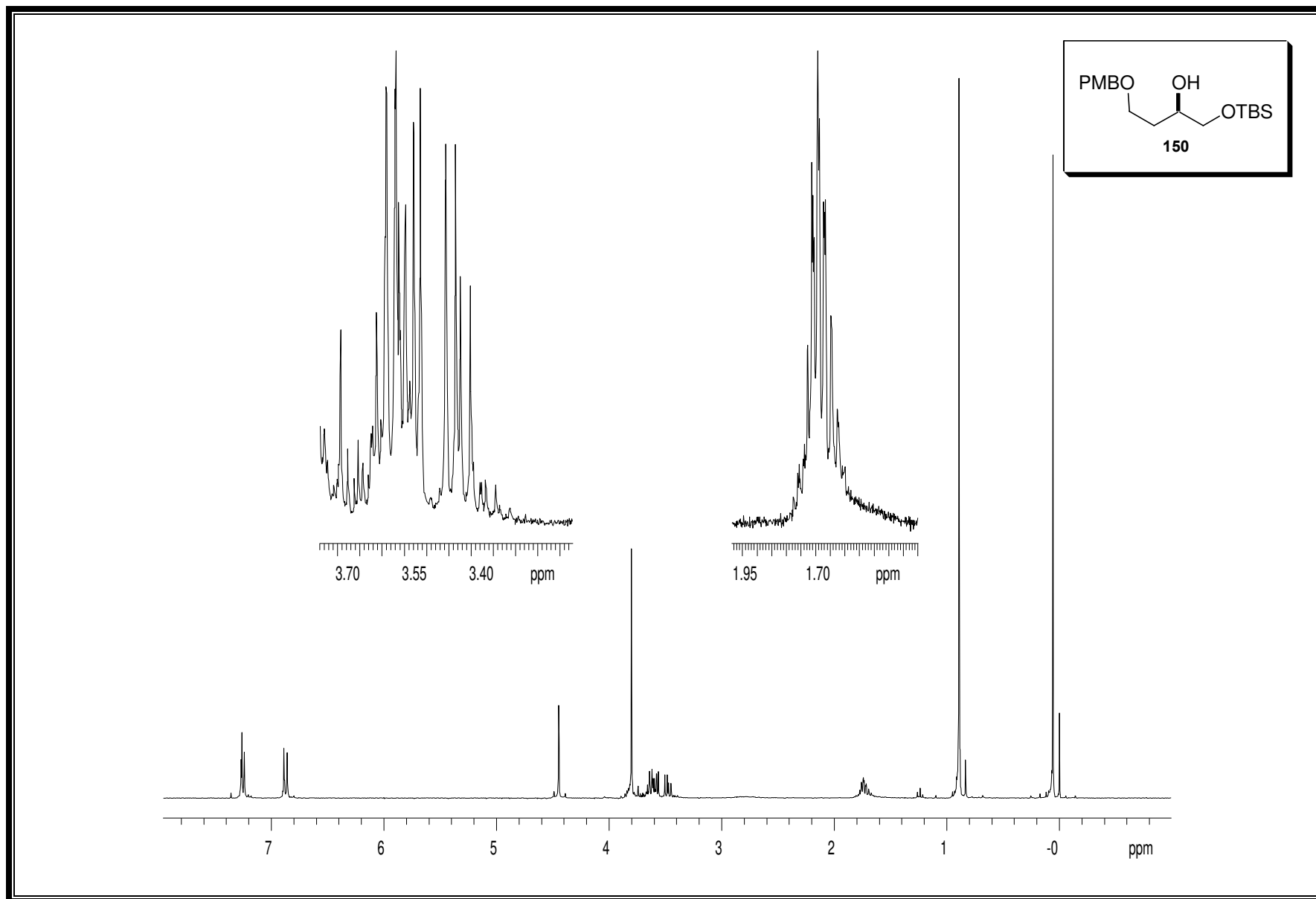
Espectro 42: Espectro de I.V. (filme) do composto (148)



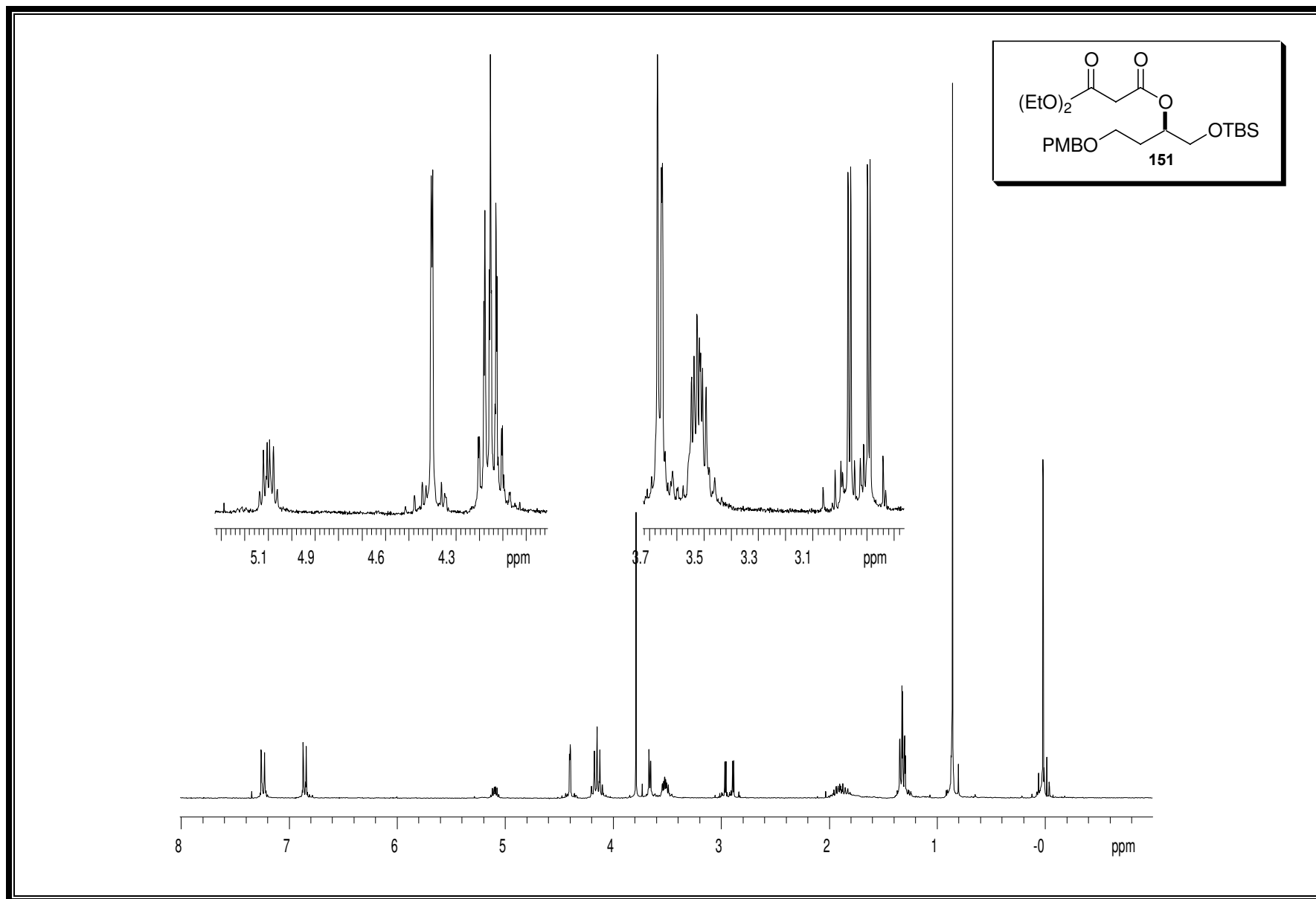
**Espectro 43:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (4R)-4-[2-(4-metoxibenziloxy)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



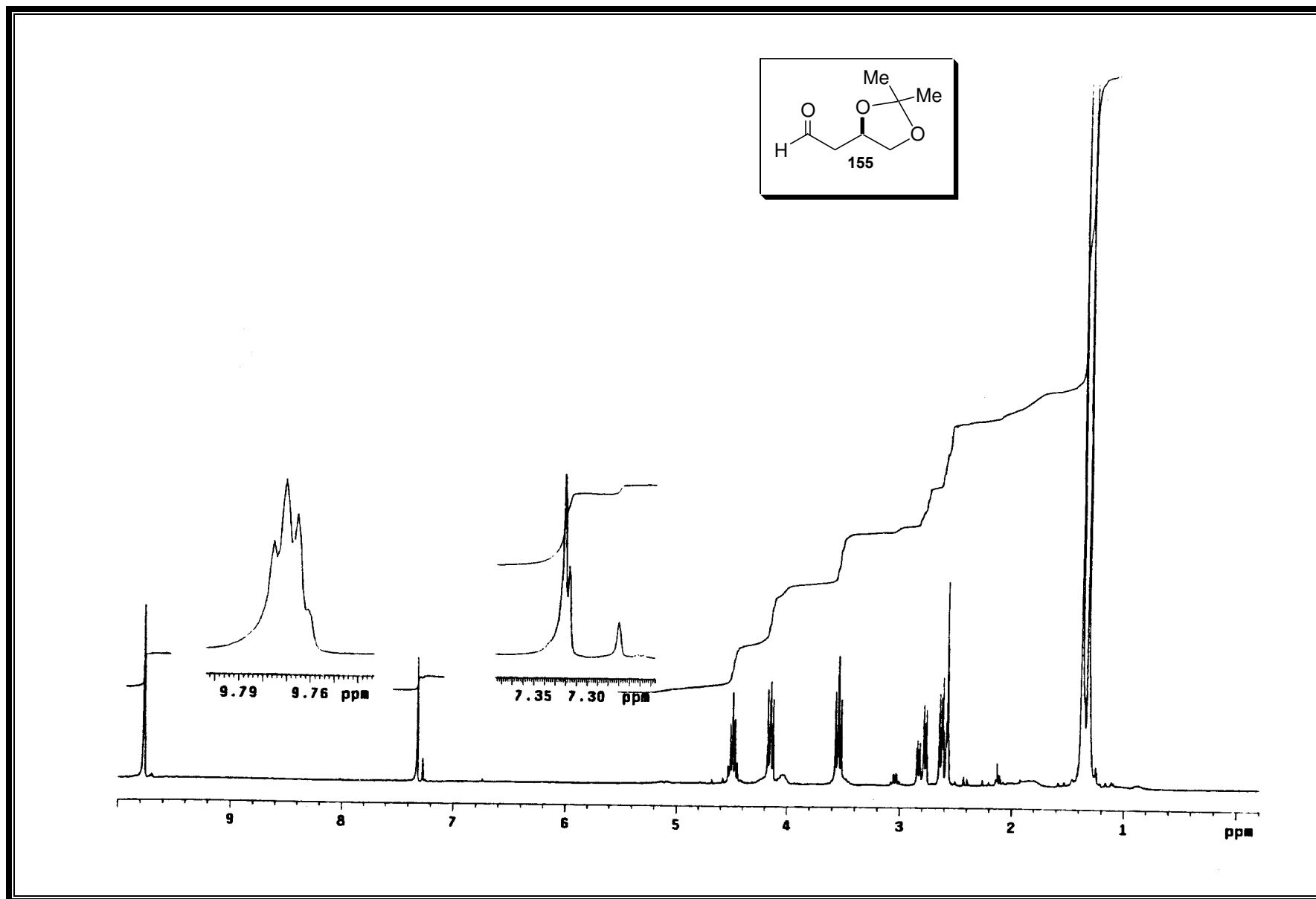
**Espectro 44:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**149**)



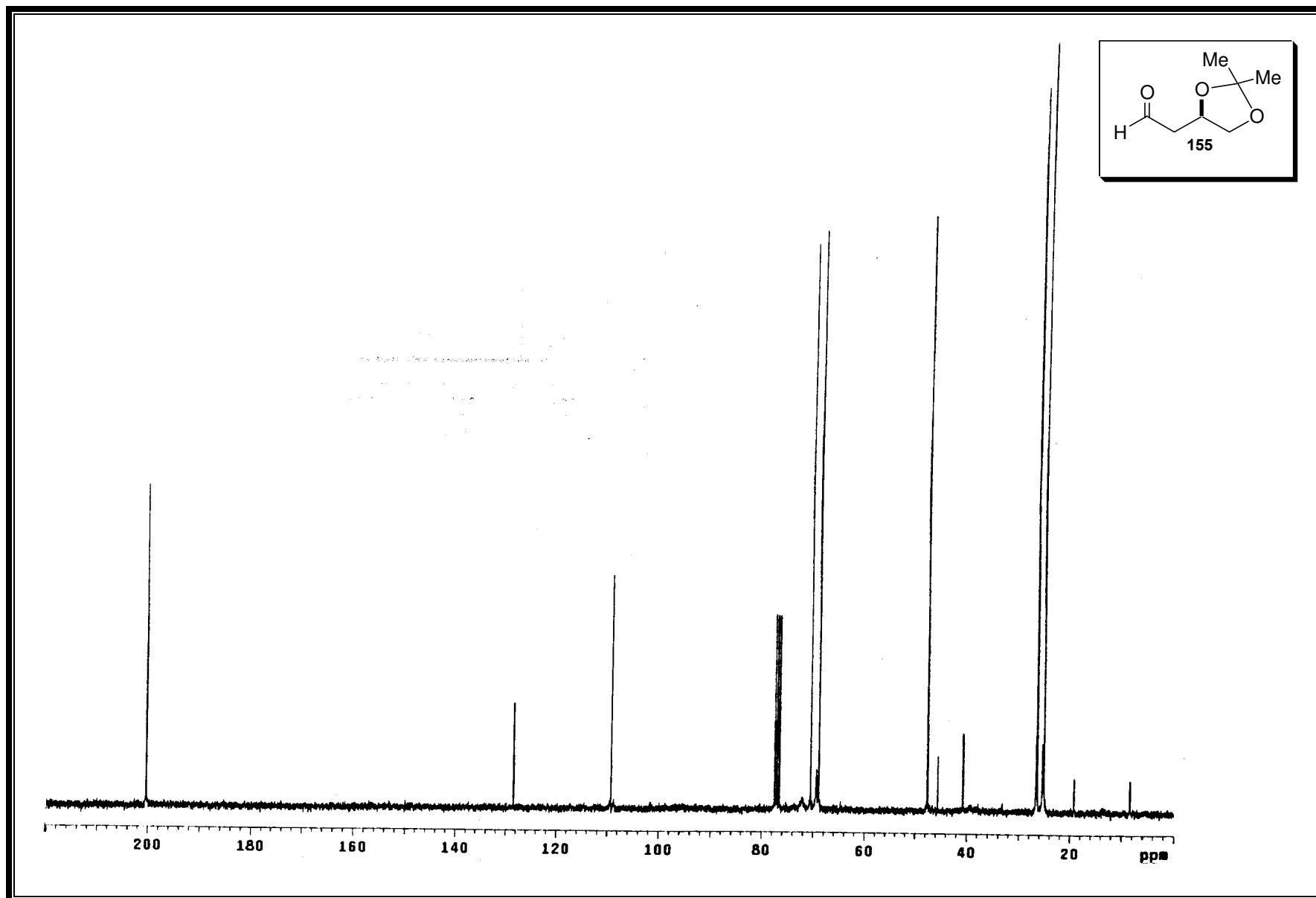
**Espectro 45:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**150**)



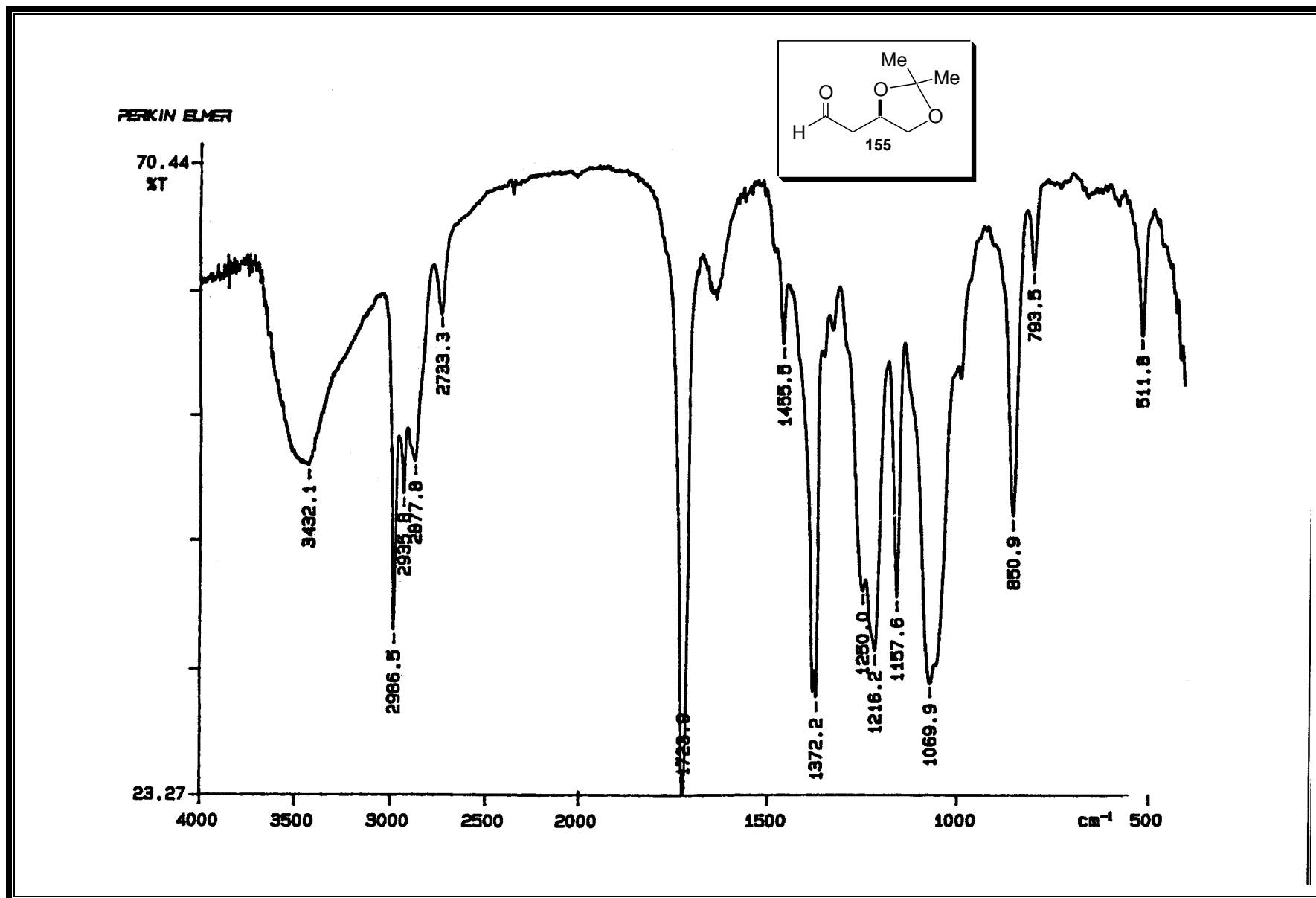
**Espectro 46:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**151**)



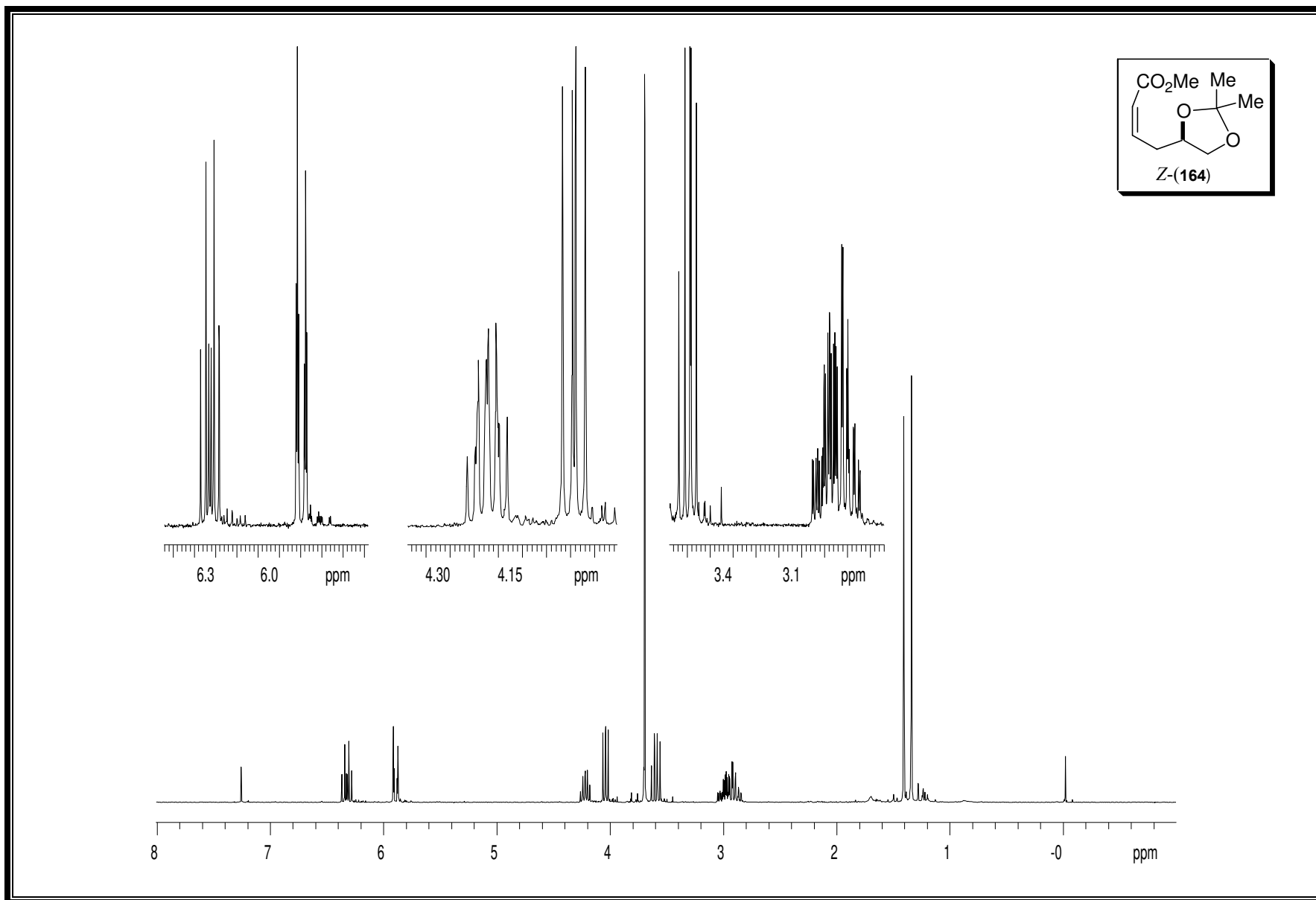
**Espectro 47:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**155**)



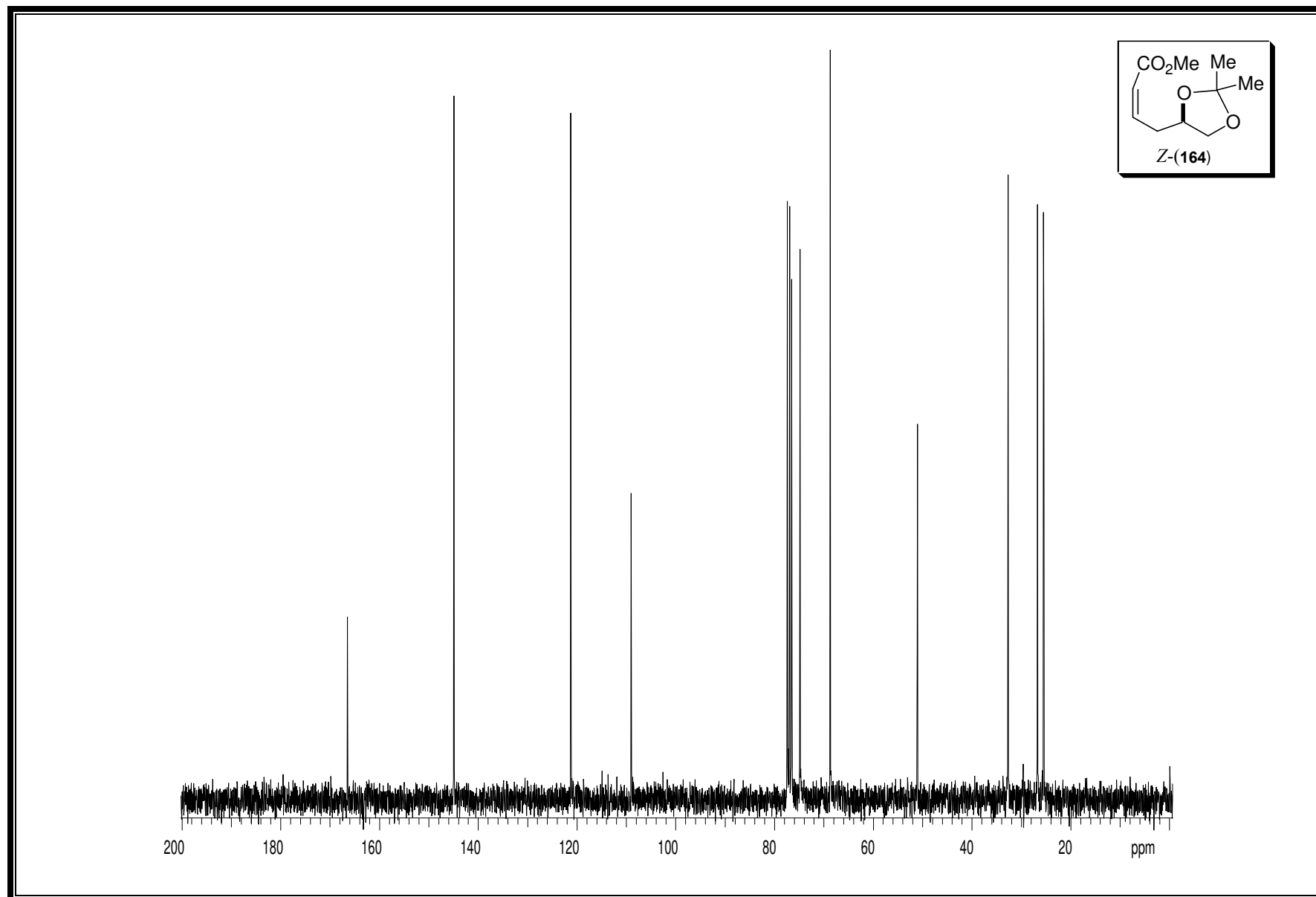
**Espectro 48:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**155**)



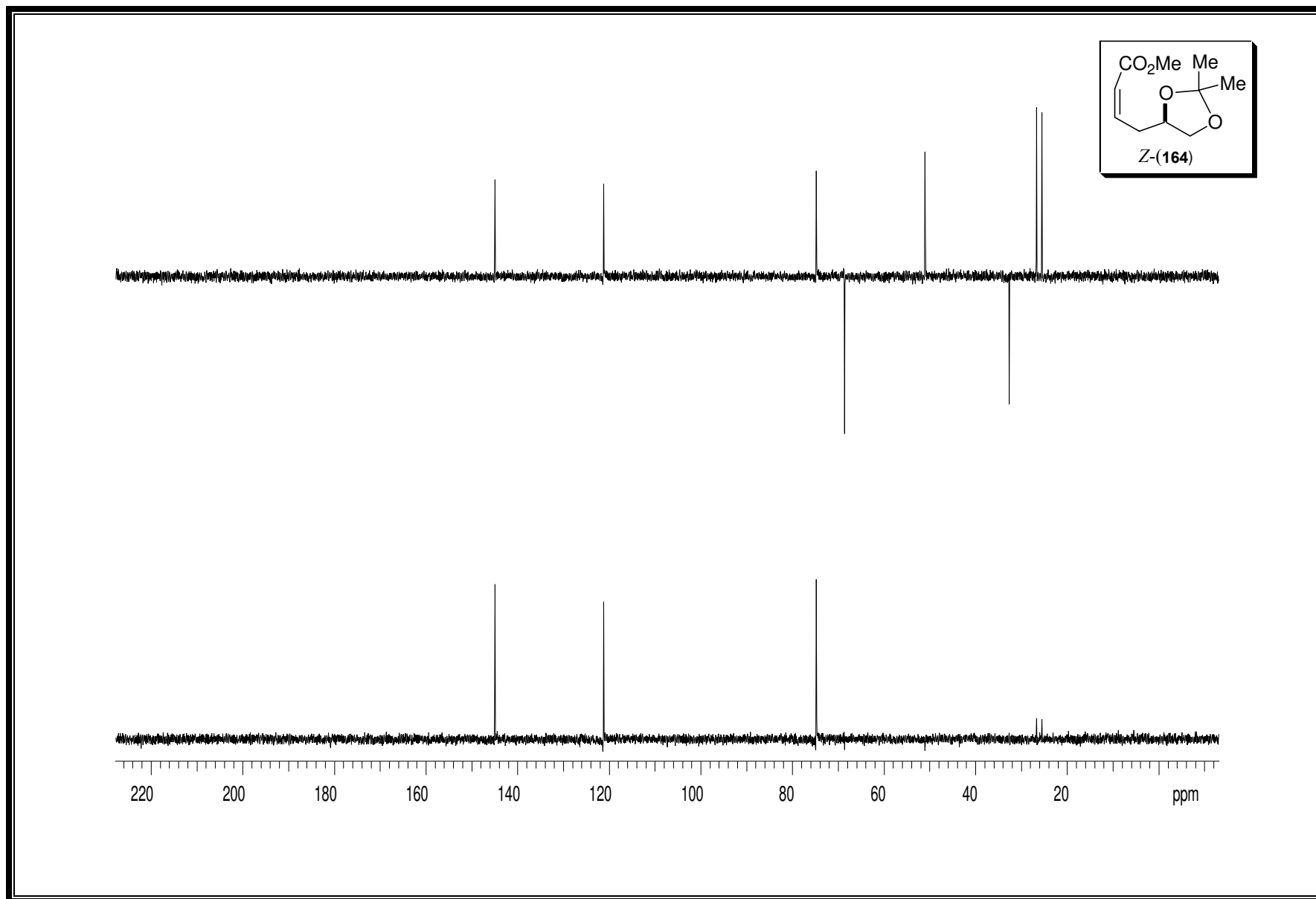
Espectro 49: Espectro de I.V. (filme) do composto (155)



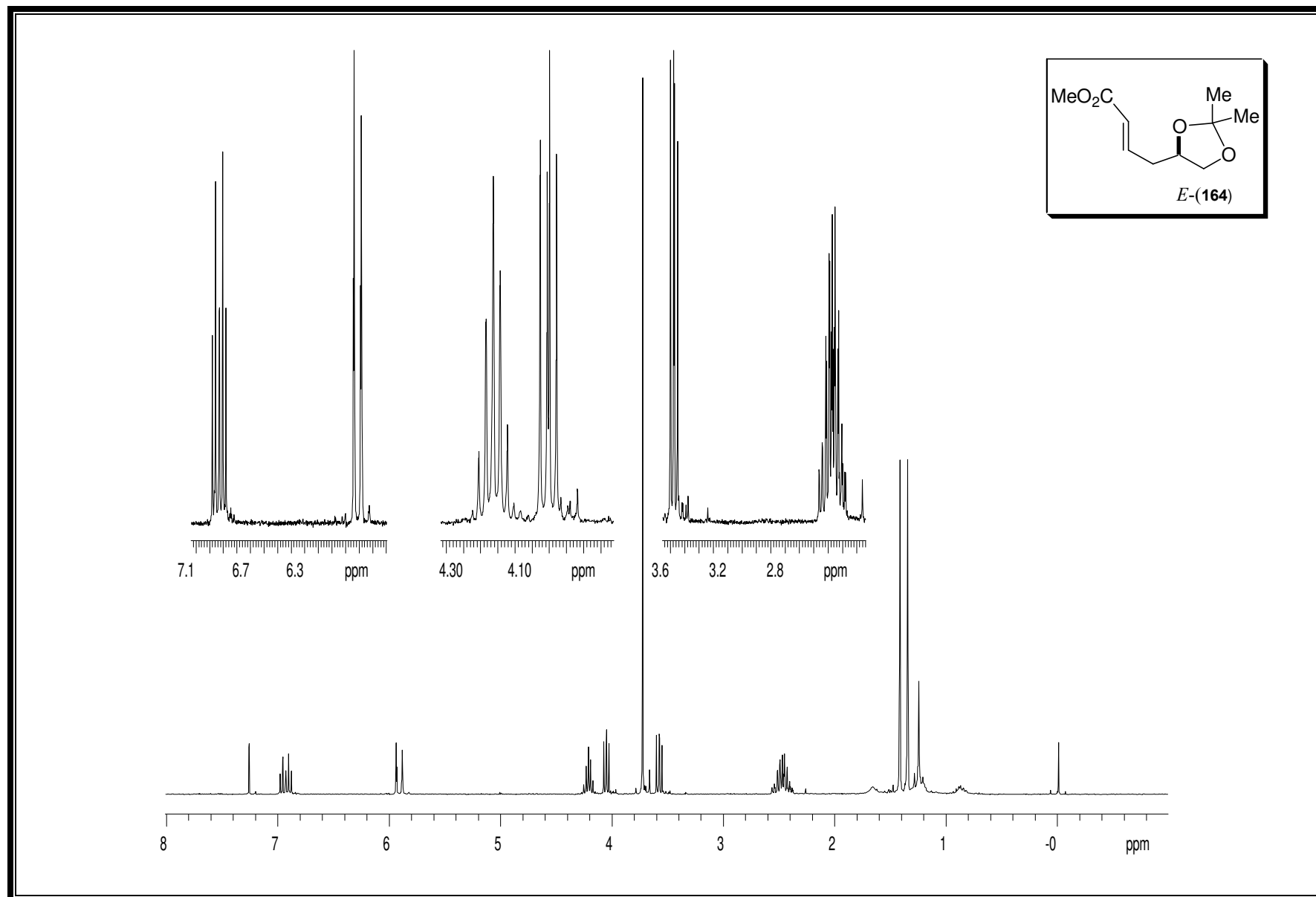
**Espectro 50:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto Z-(164)



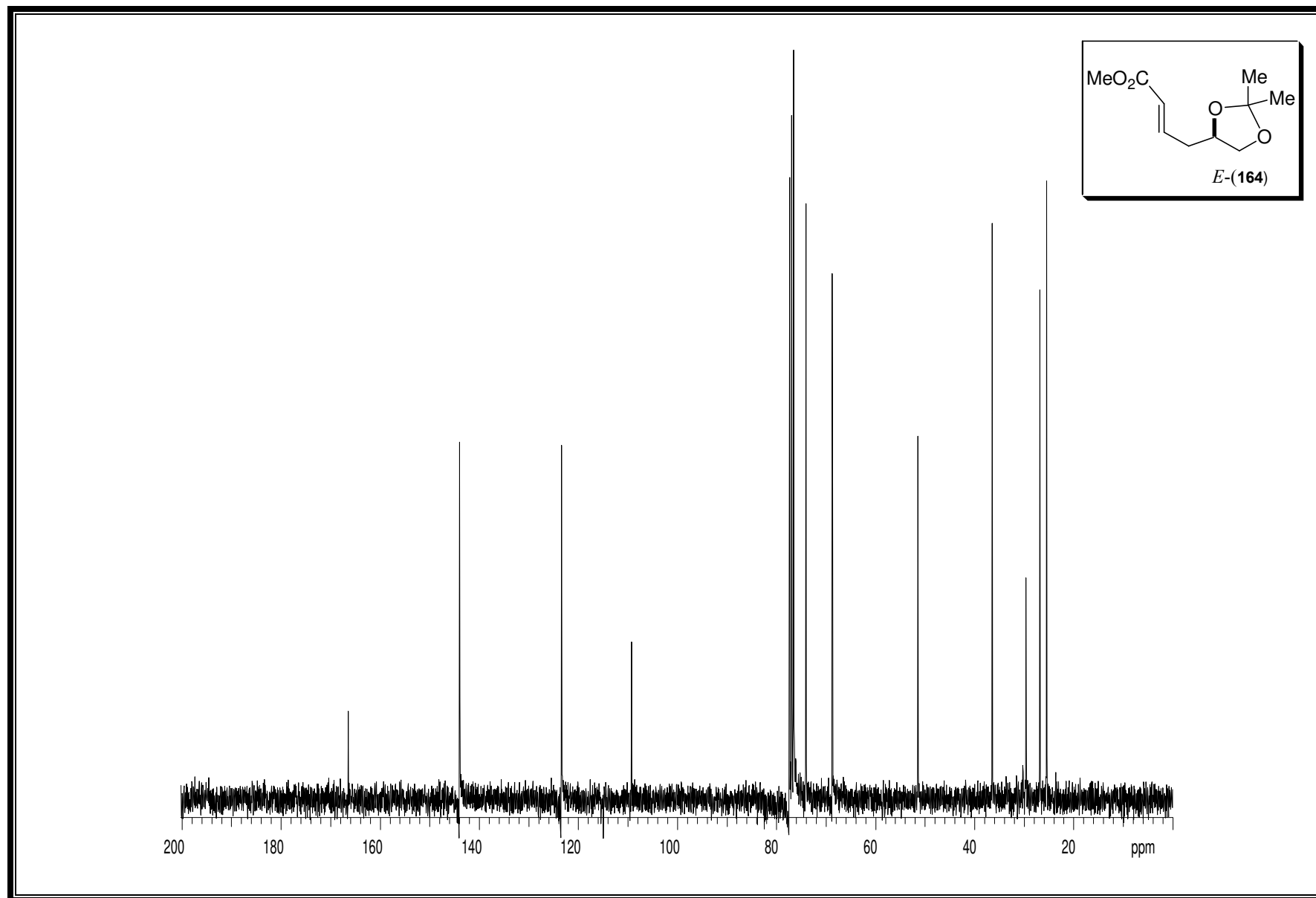
**Espectro 51:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto Z-(164)



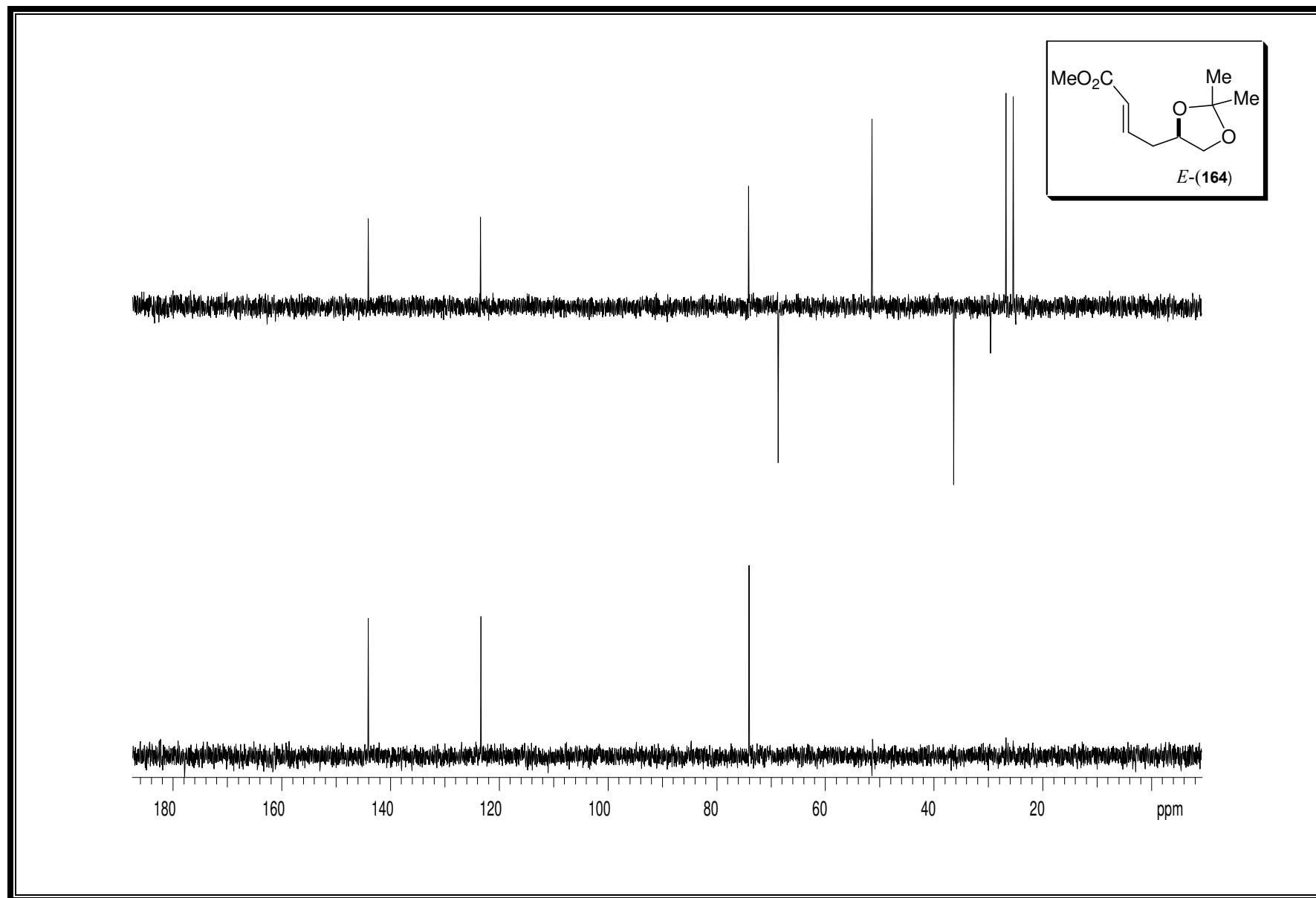
**Espectro 52:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto Z-(164)



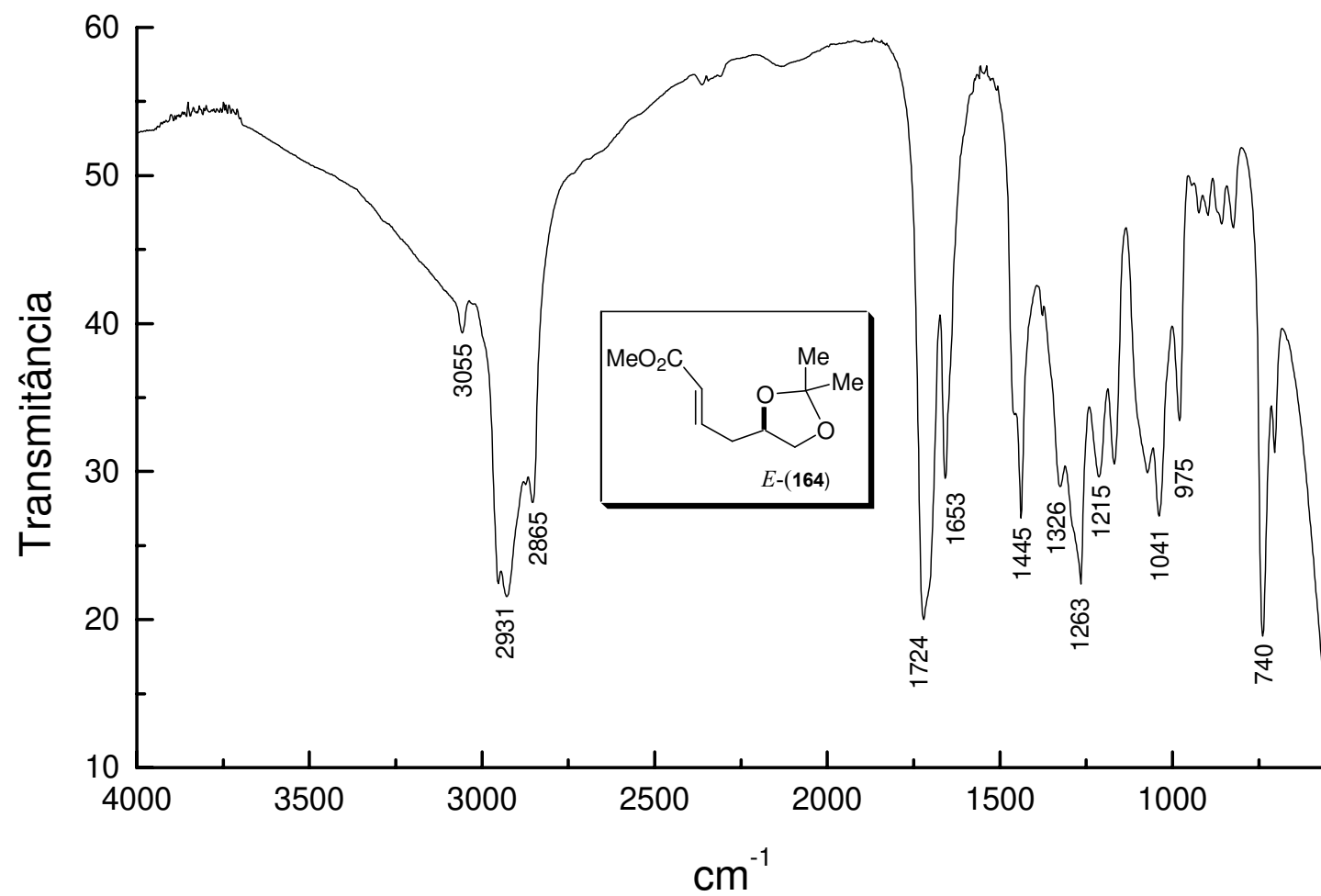
**Espectro 53:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *E*-(164)



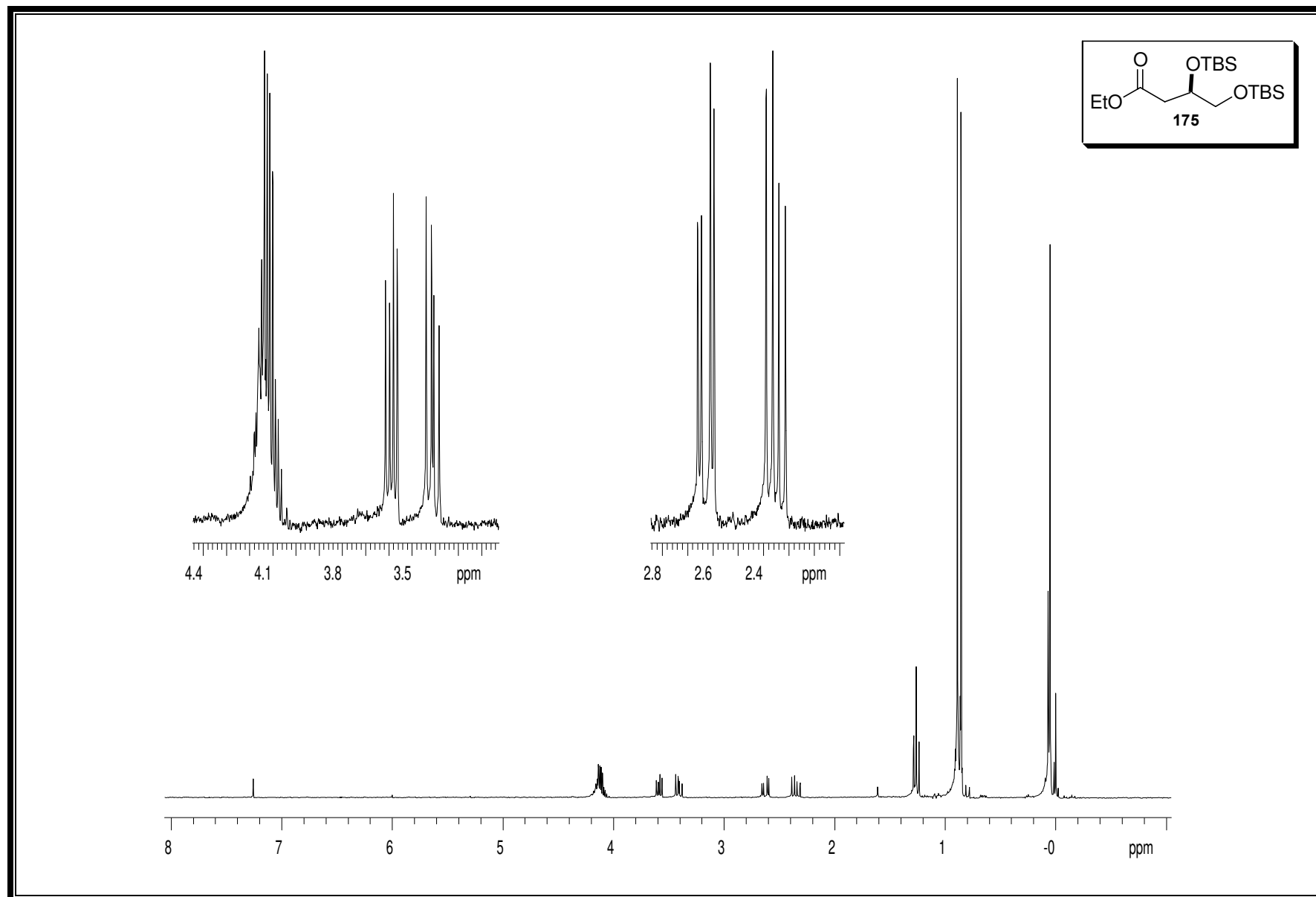
**Espectro 54:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *E*-(164)



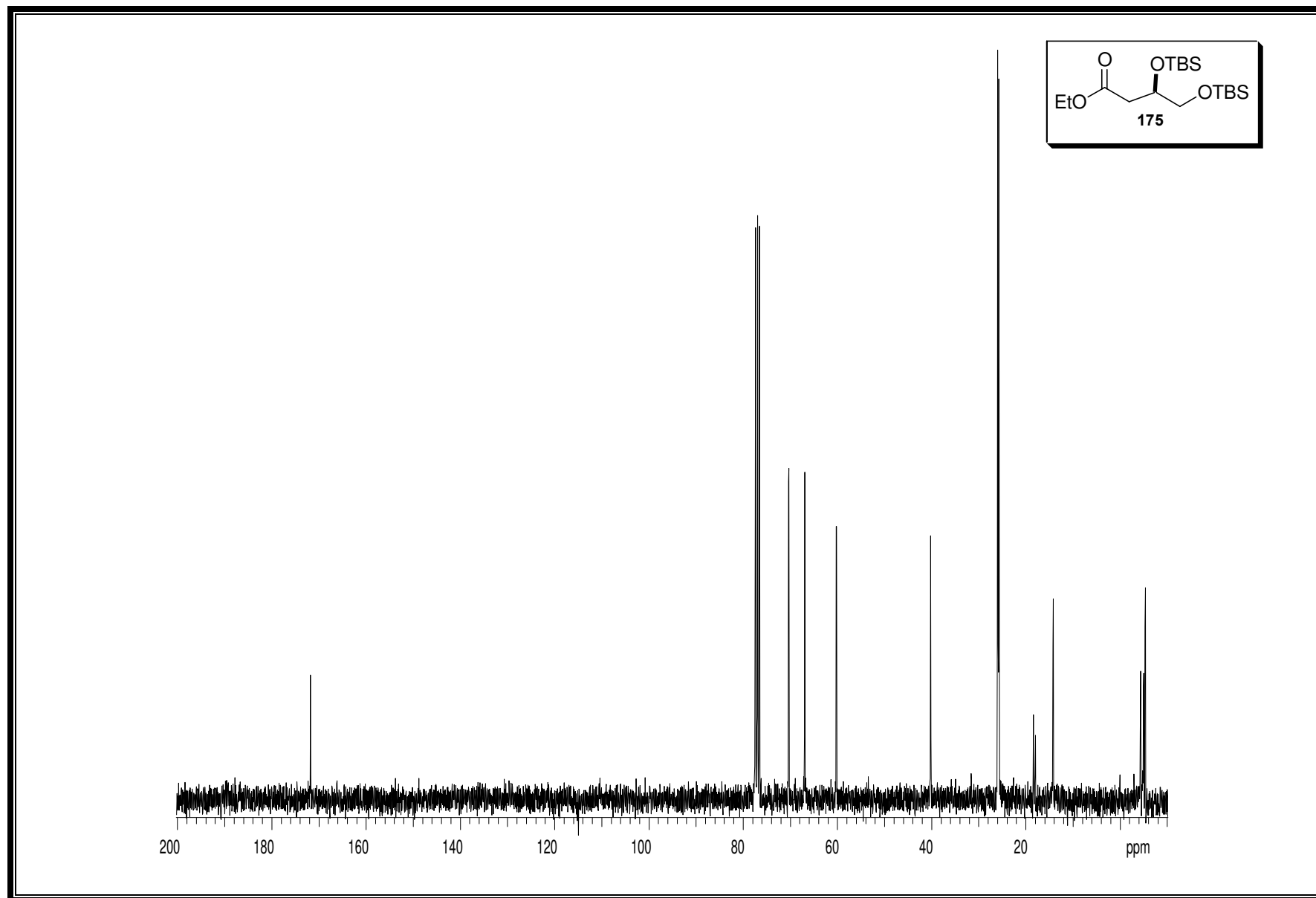
**Espectro 55:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto *E*-(164)



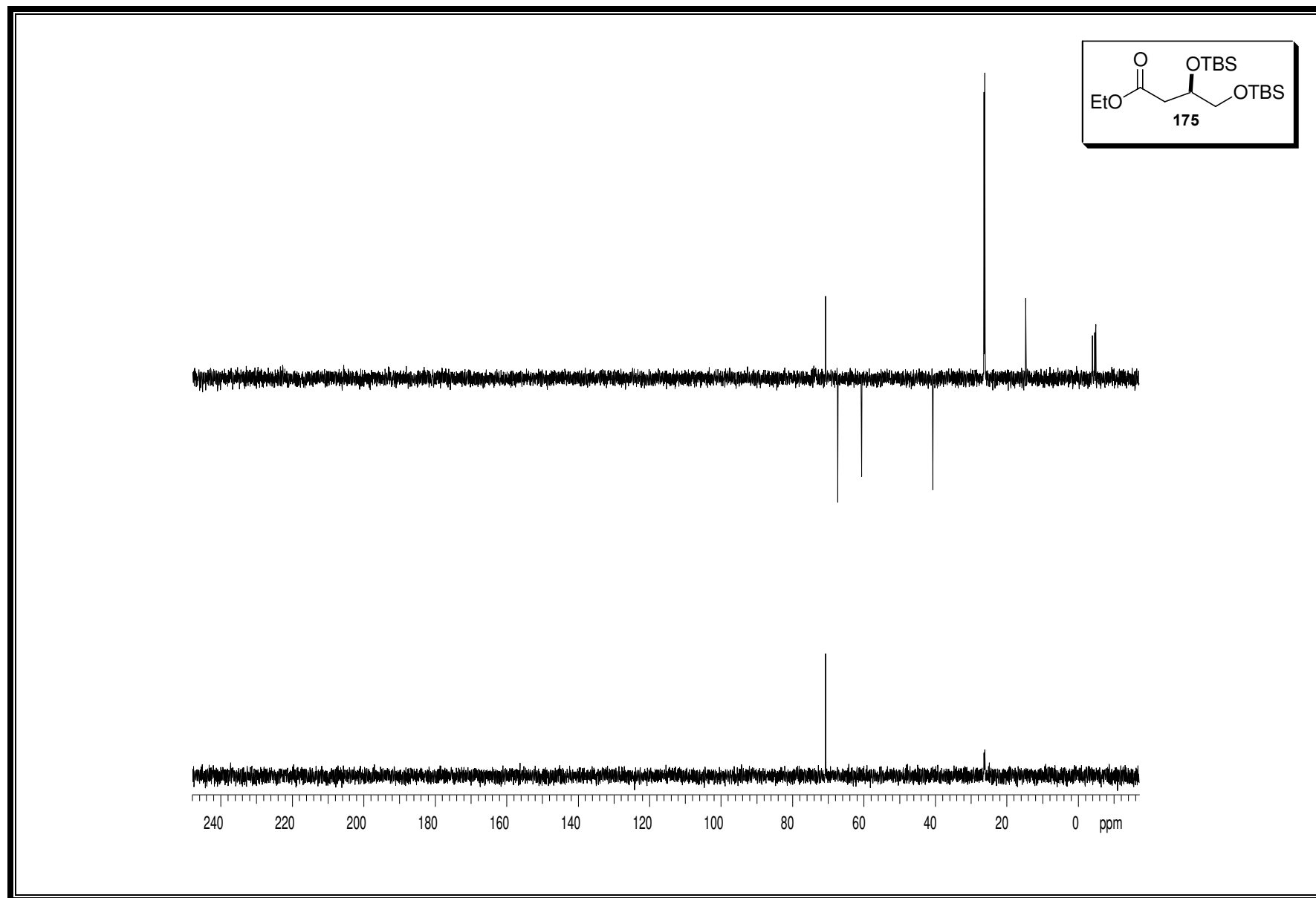
**Espectro 56:** Espectro de I.V. (filme) do composto *E*-(164)



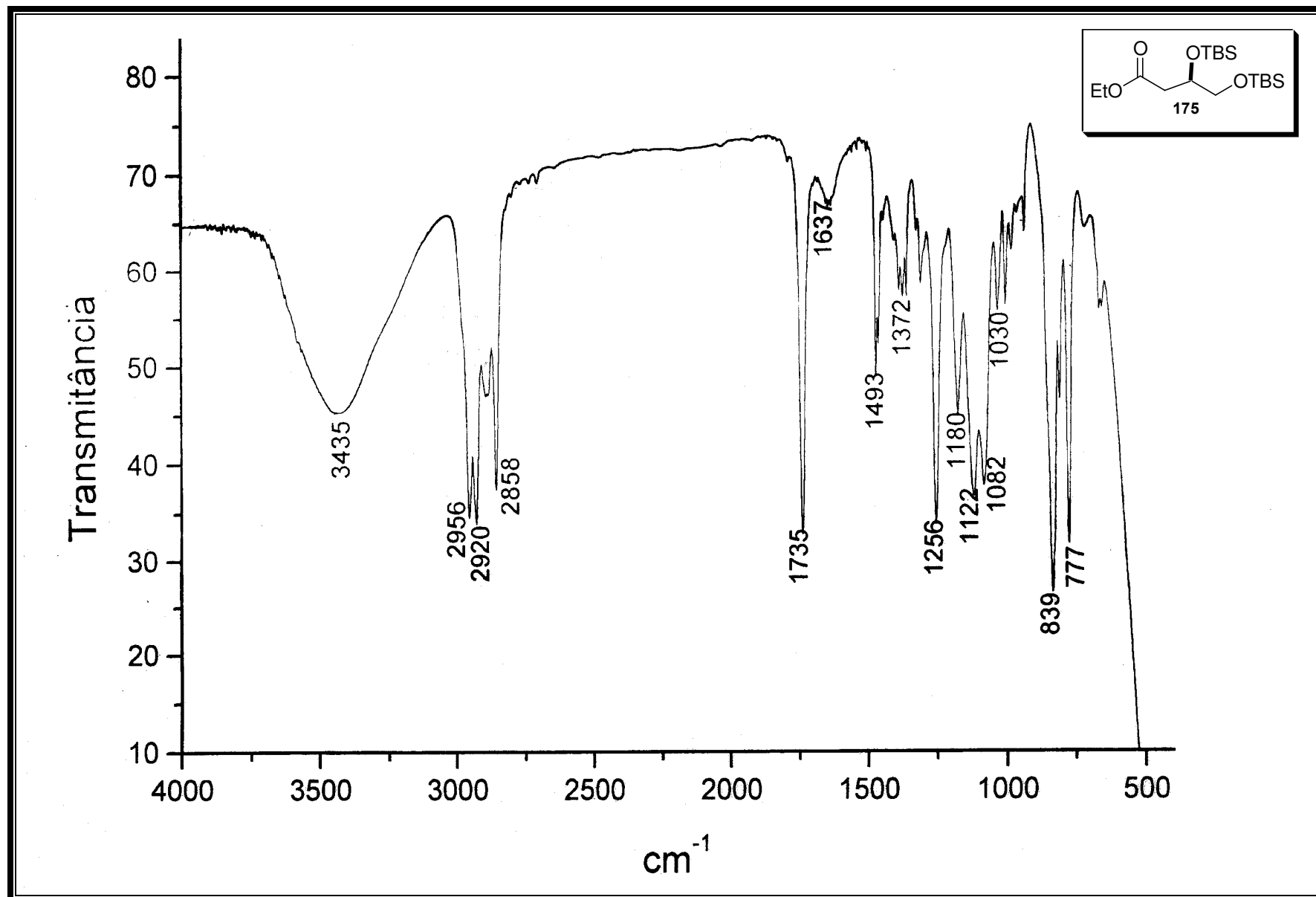
**Espectro 57:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**175**)



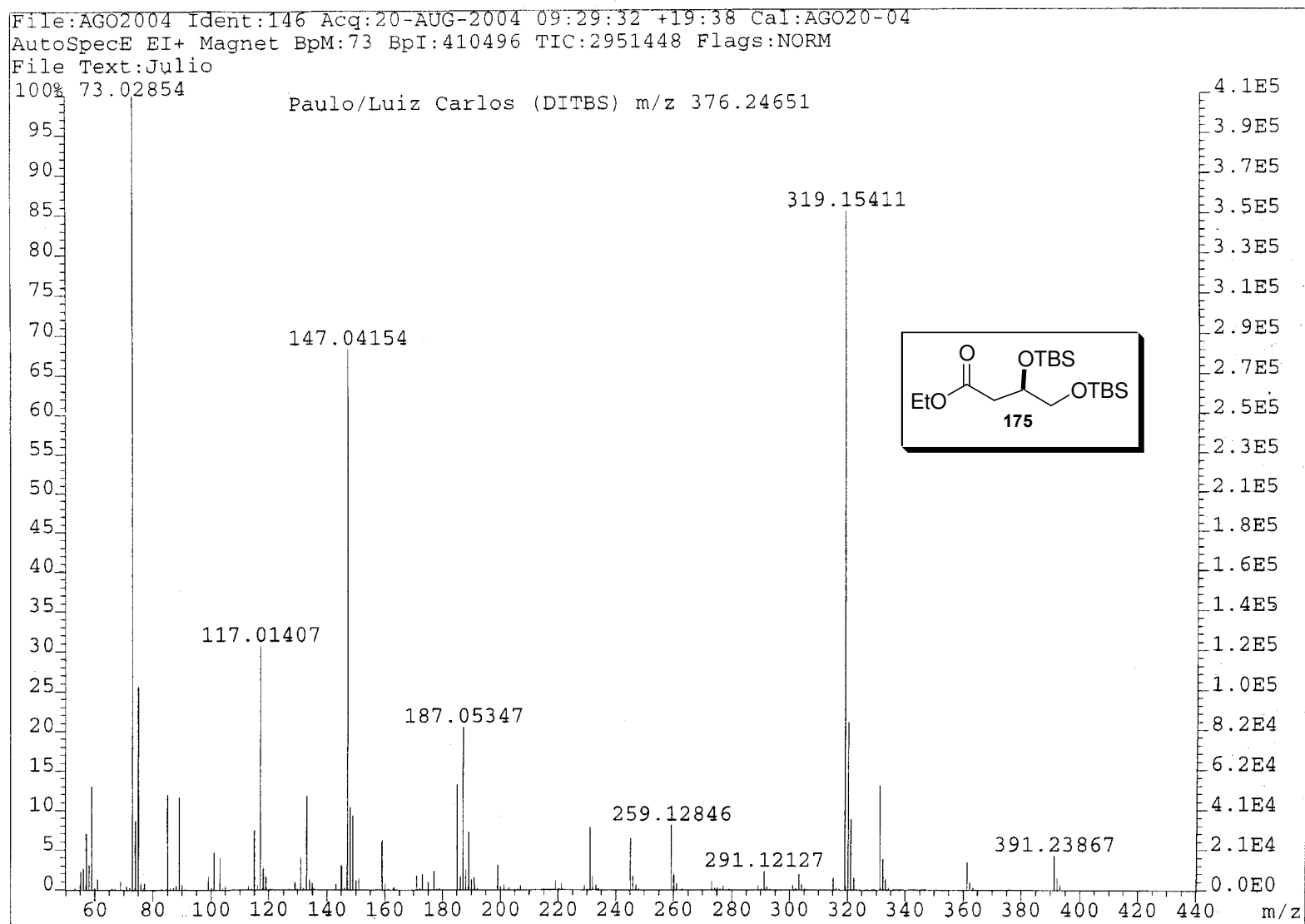
**Espectro 58:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**175**)



**Espectro 59:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (175)

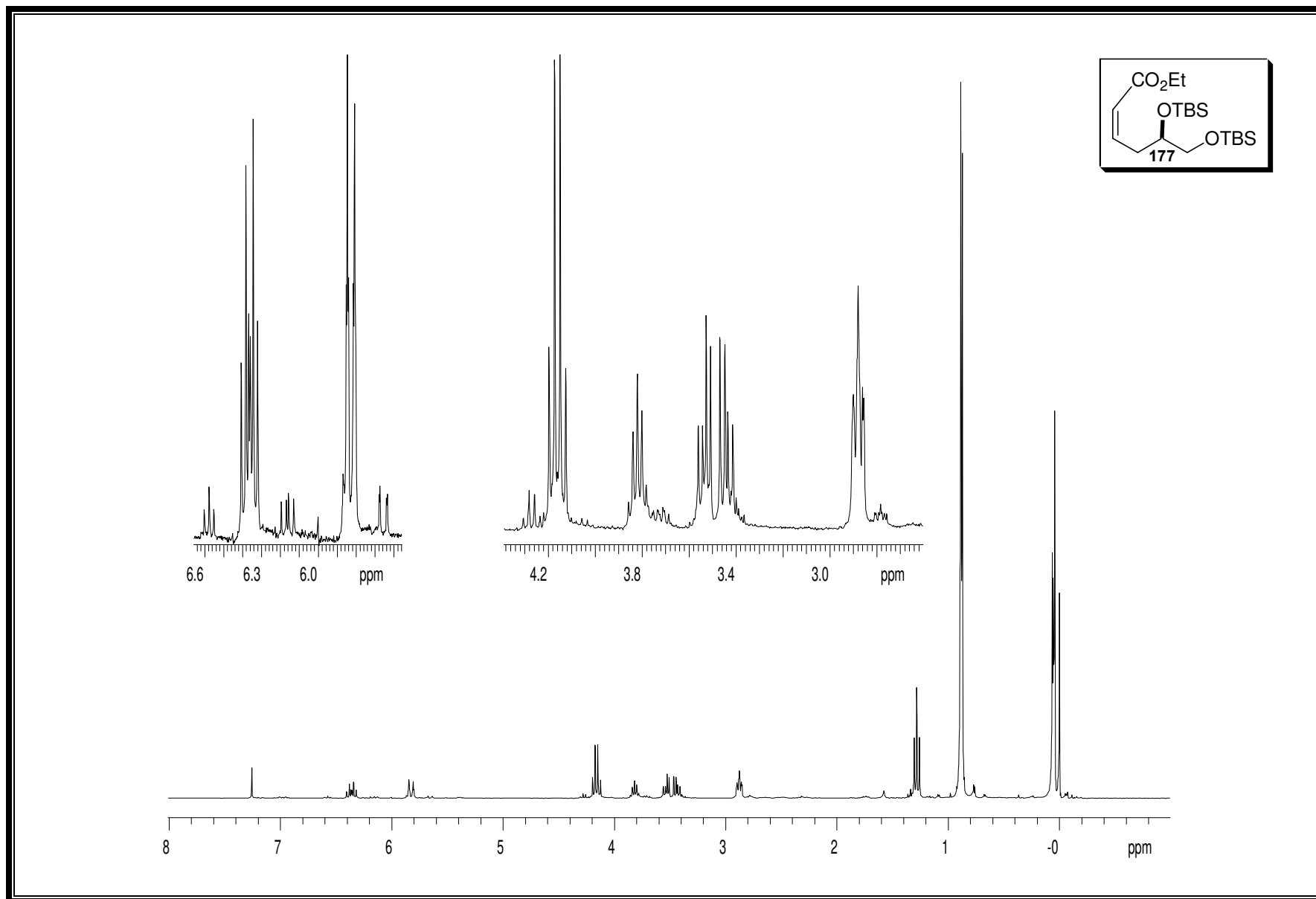


**Espectro 60:** Espectro de I.V. (filme) do composto (175)



**Espectro 61:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e$  a 70 eV) do composto (175)

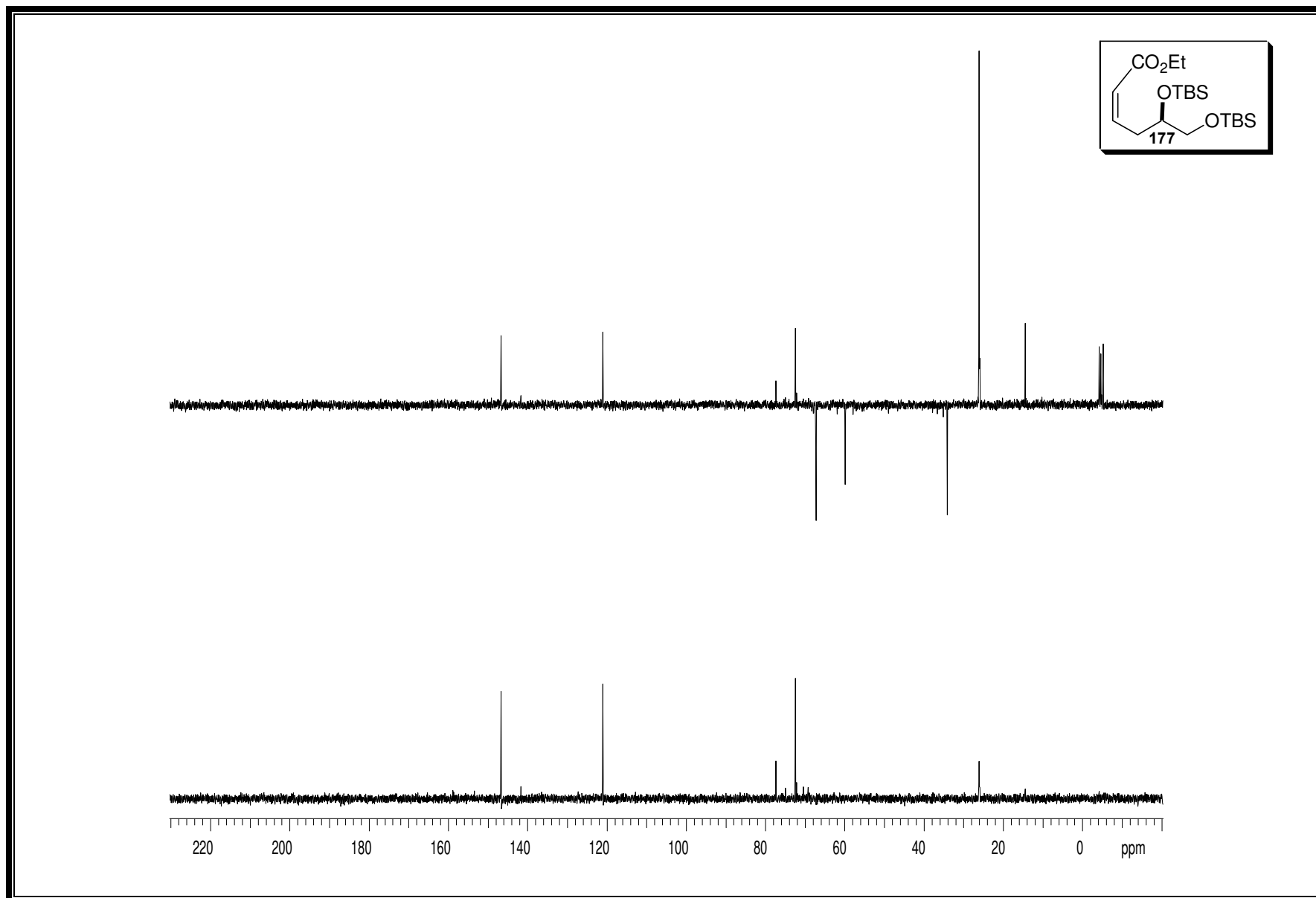




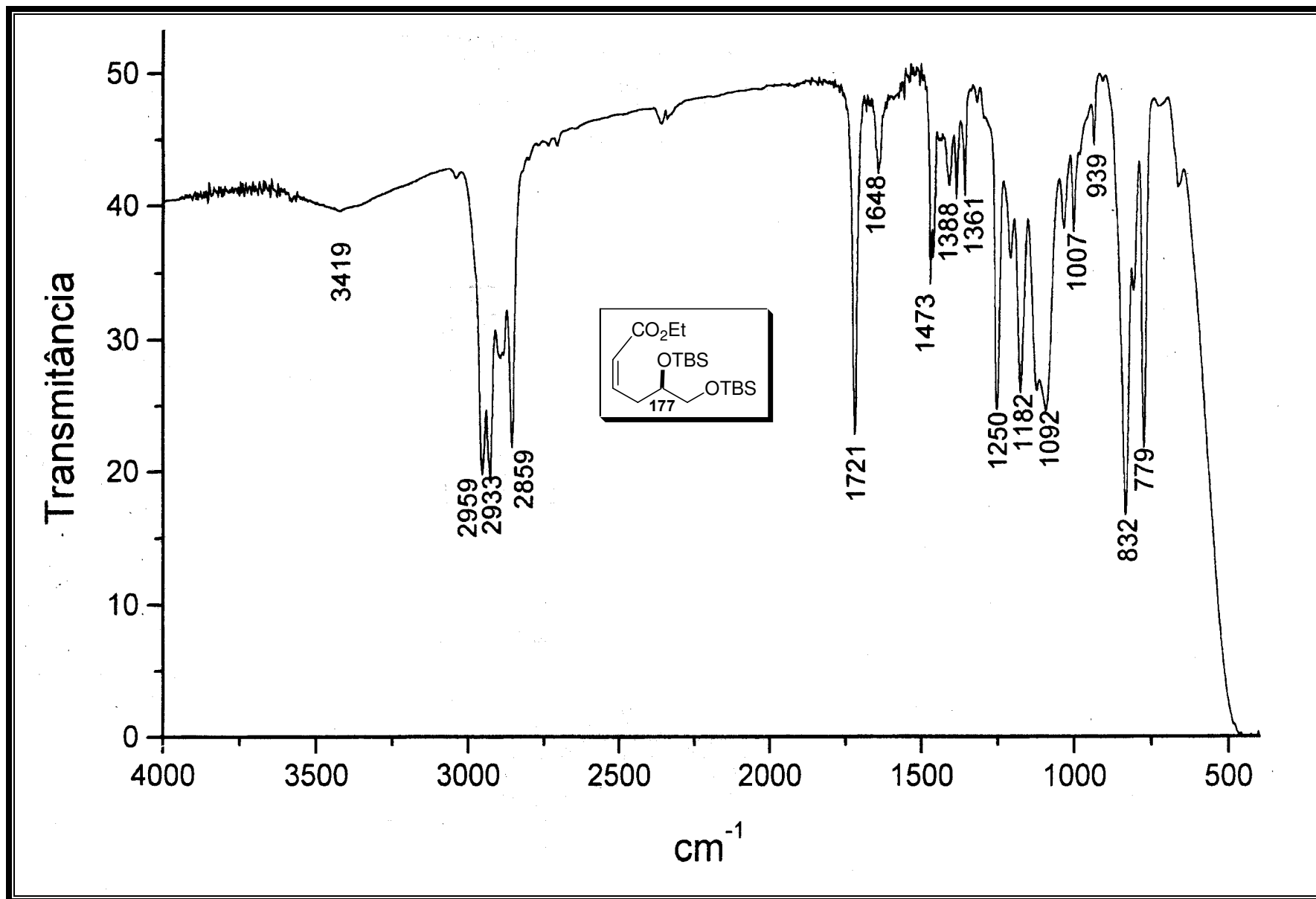
**Espectro 63:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**177**)



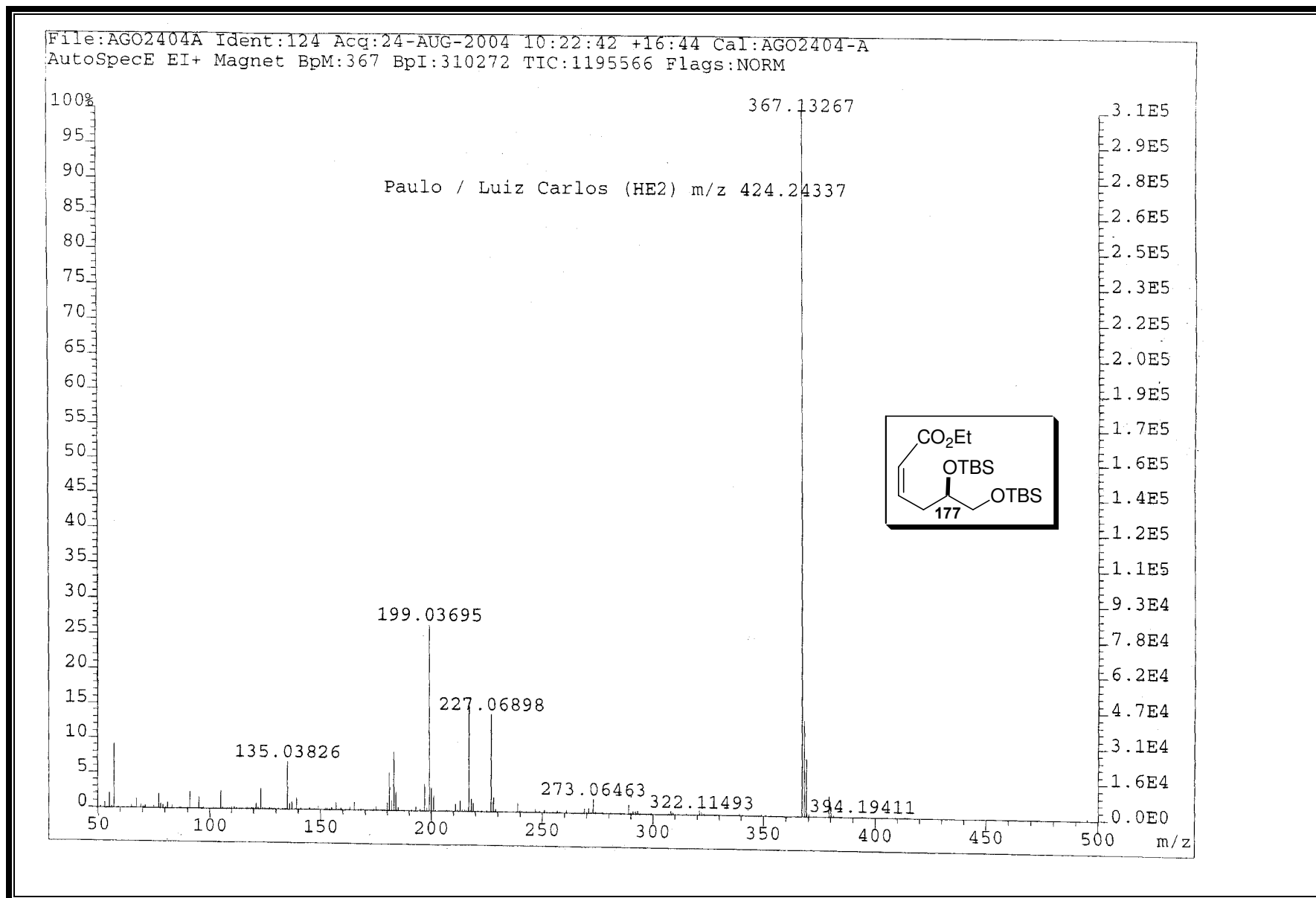
**Espectro 64:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**177**)



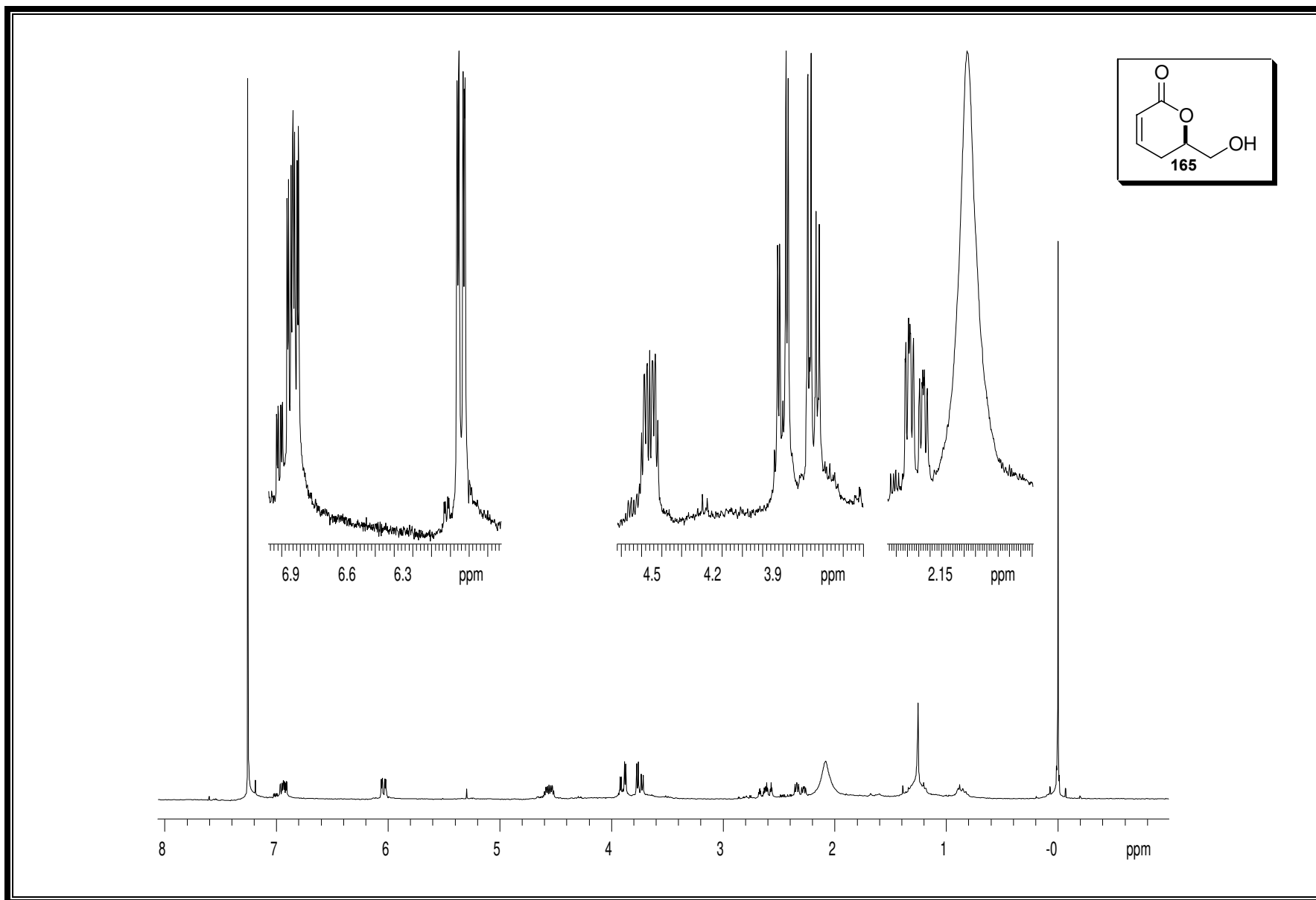
**Espectro 65:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (177)



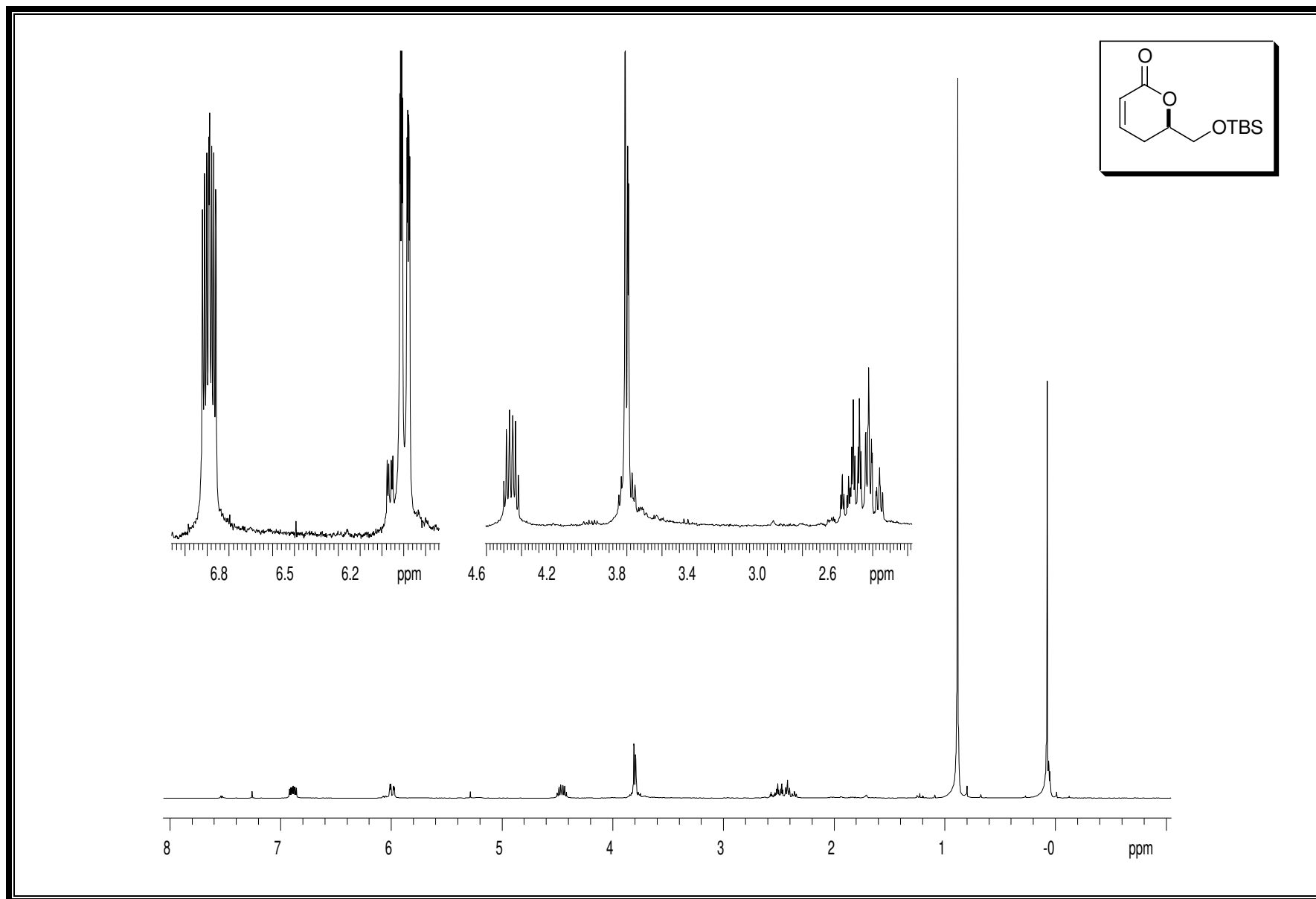
**Espectro 66:** Espectro de I.V. (filme) do composto (177)



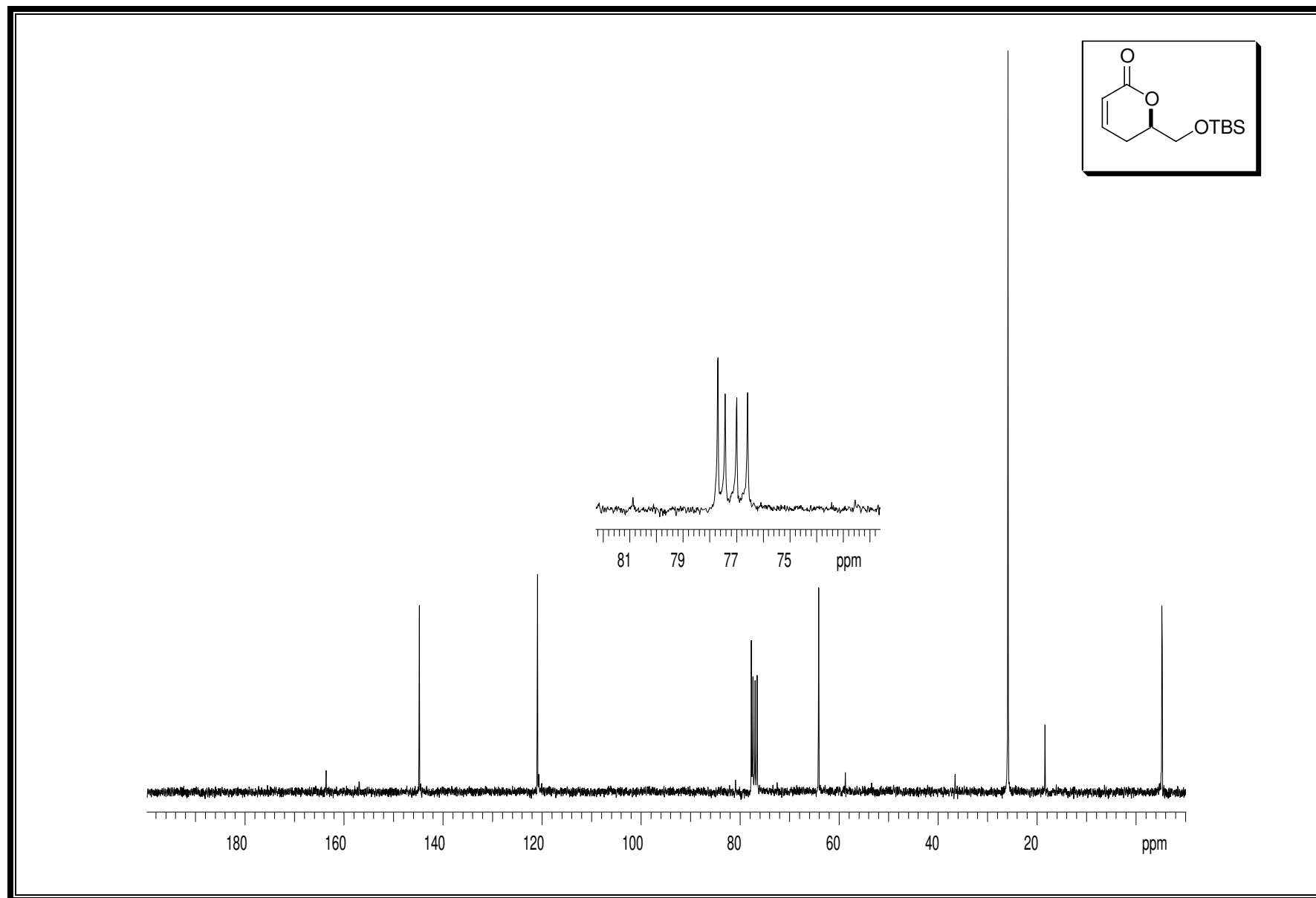
**Espectro 67:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e$  é 70 eV) do composto (177)



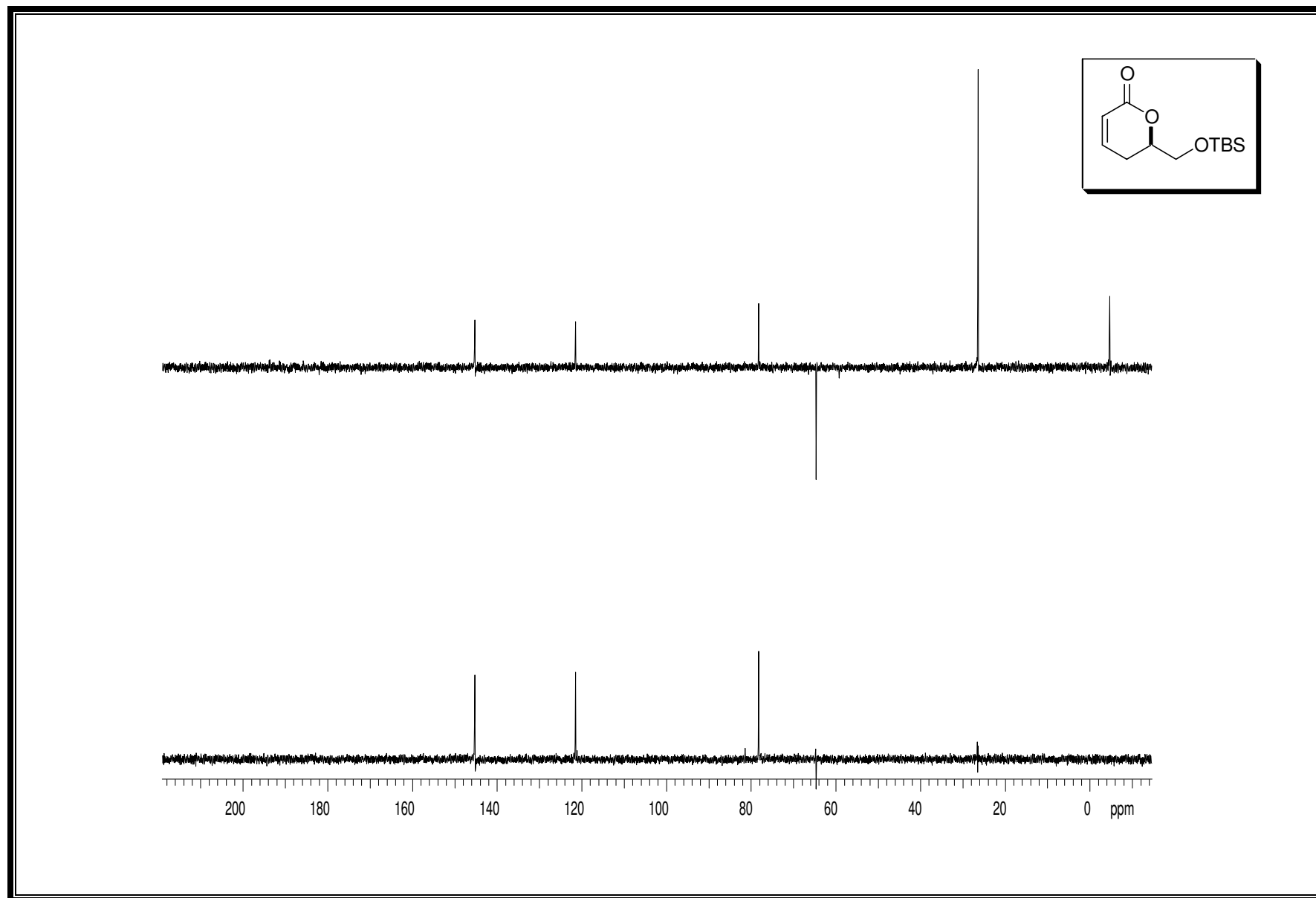
**Espectro 68:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**165**)



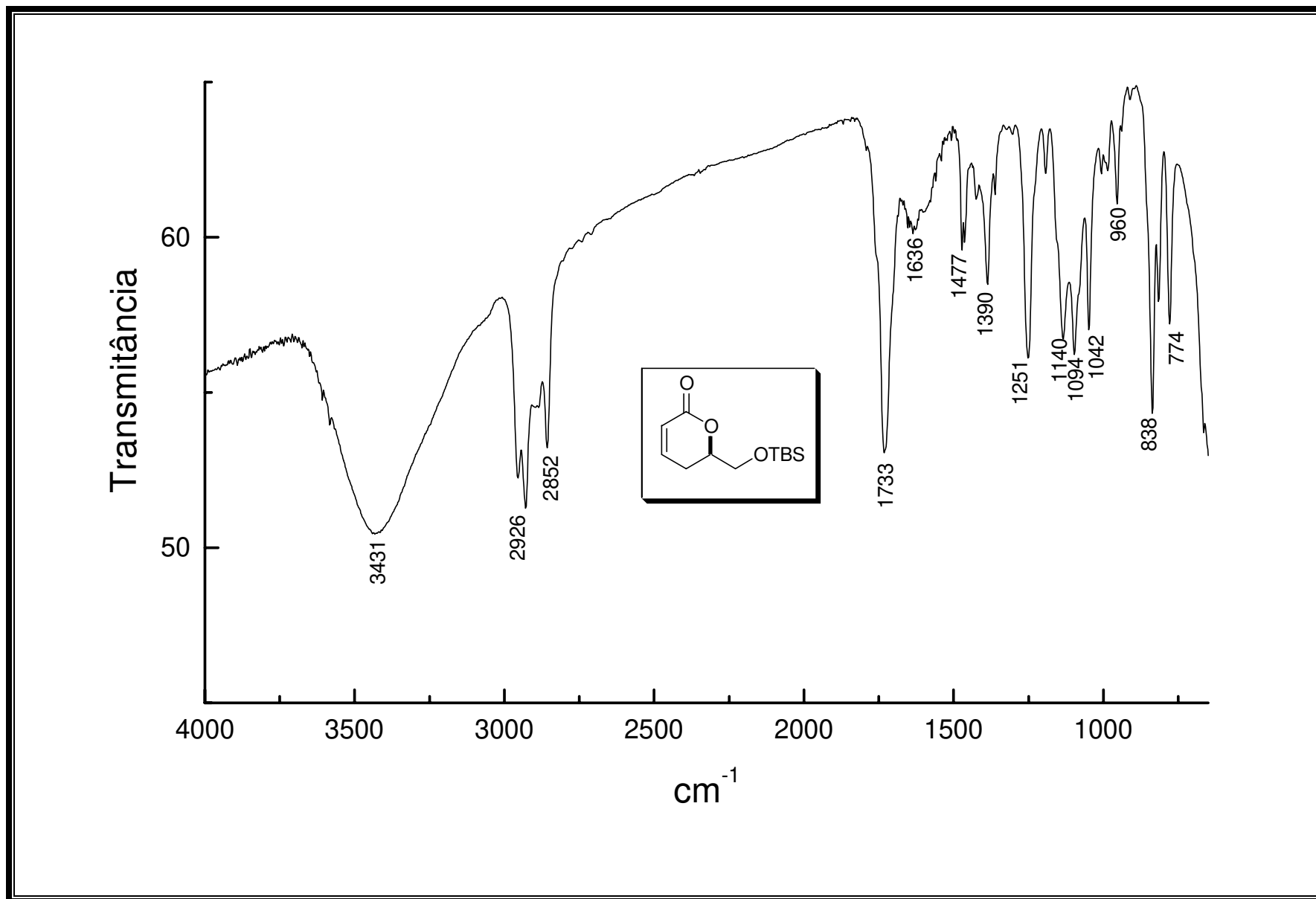
**Espectro 69:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da (2R)-2-*tert*-butildimetilsililoximetil-3,6-dihidro-2H-6-piranona



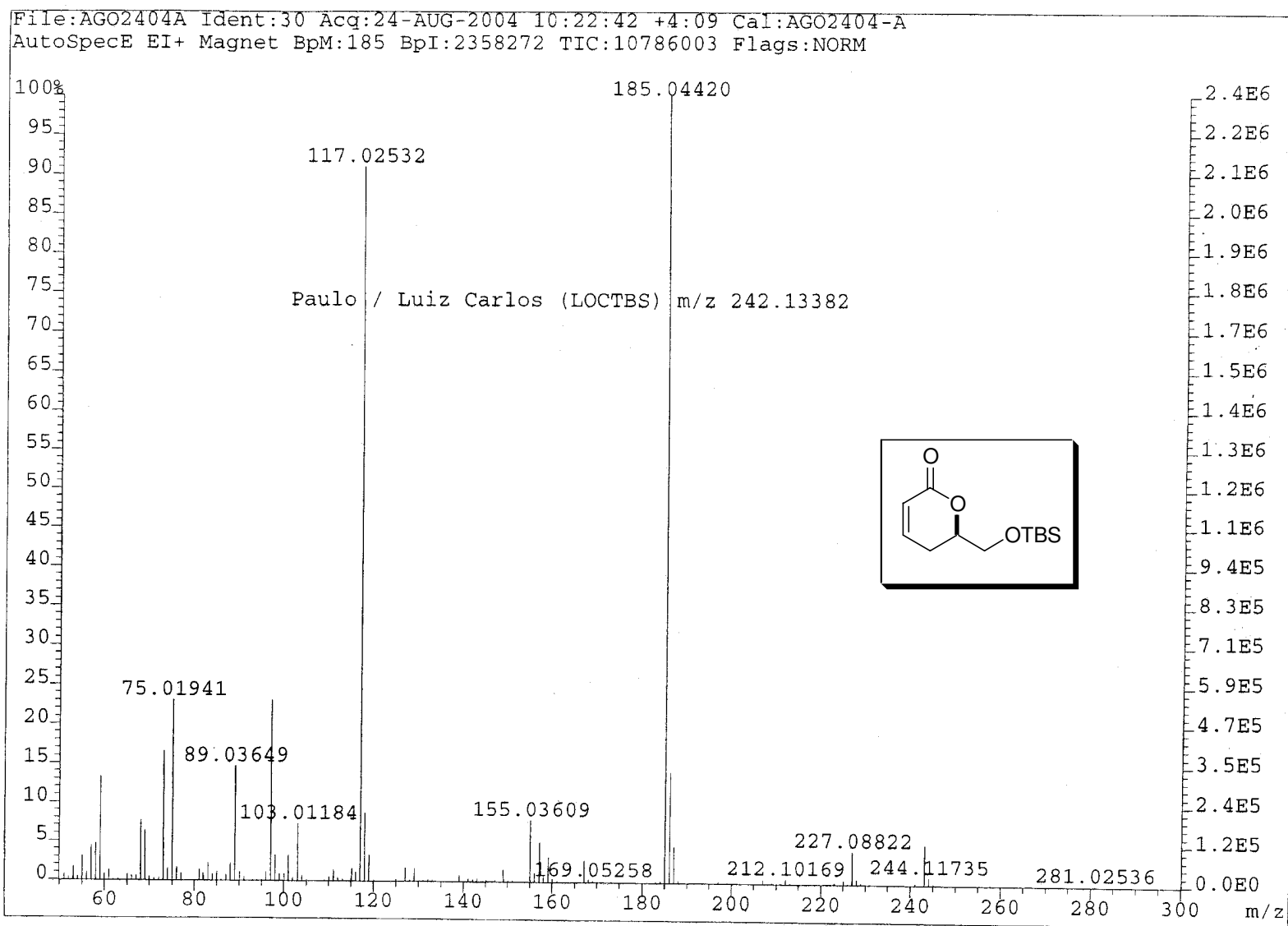
**Espectro 70:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da (2R)-2-*tert*-butildimetilsiloximetil-3,6-dihidro-2H-6-piranona



**Espectro 71:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da (2R)-2-*terc*-butildimetilsiloximetil-3,6-dihidro-2H-6-piranona



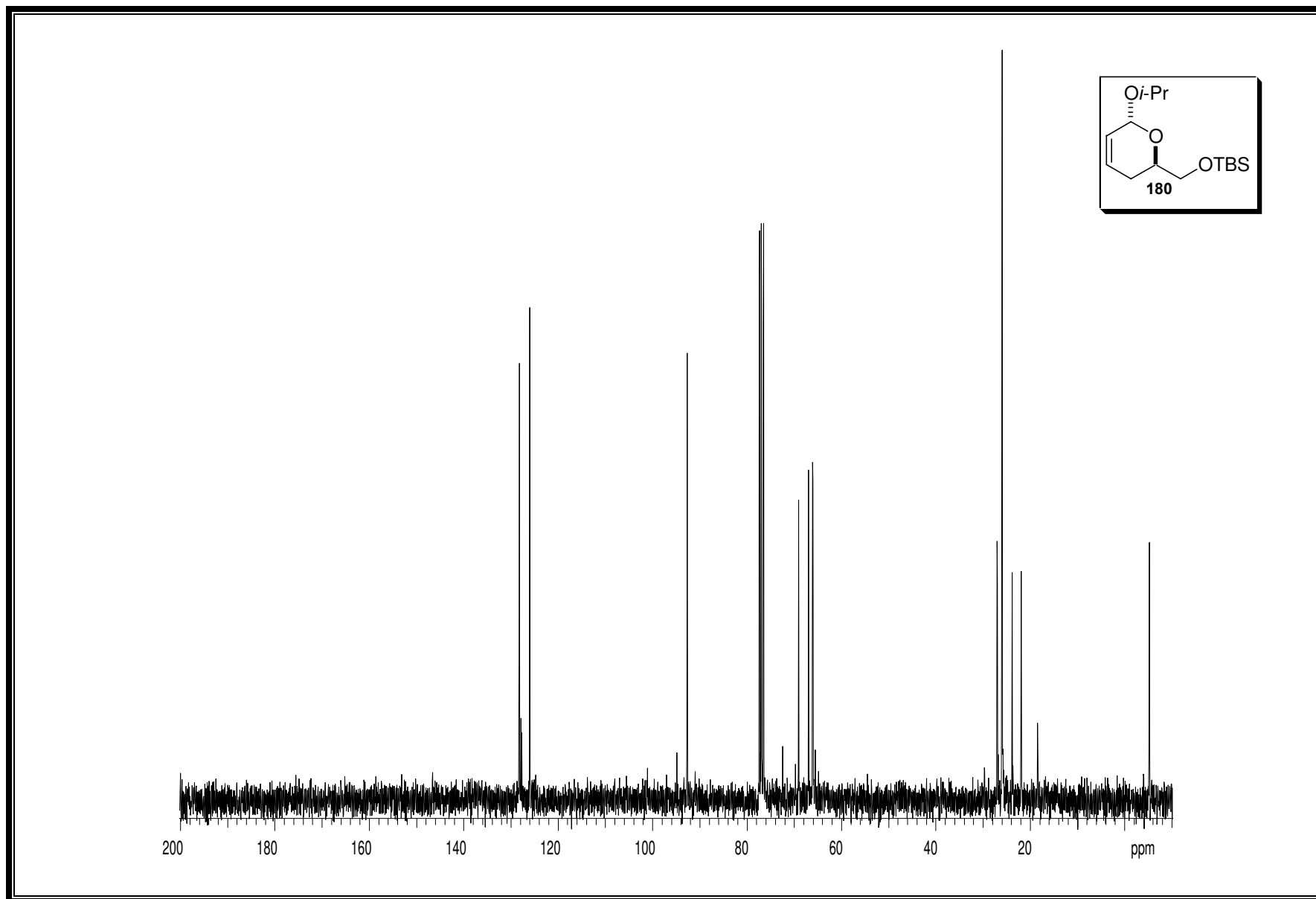
**Espectro 72:** Espectro de I.V. (filme) da (2R)-2-*terc*-butildimetilsiloximetil-3,6-dihidro-2H-6-piranona



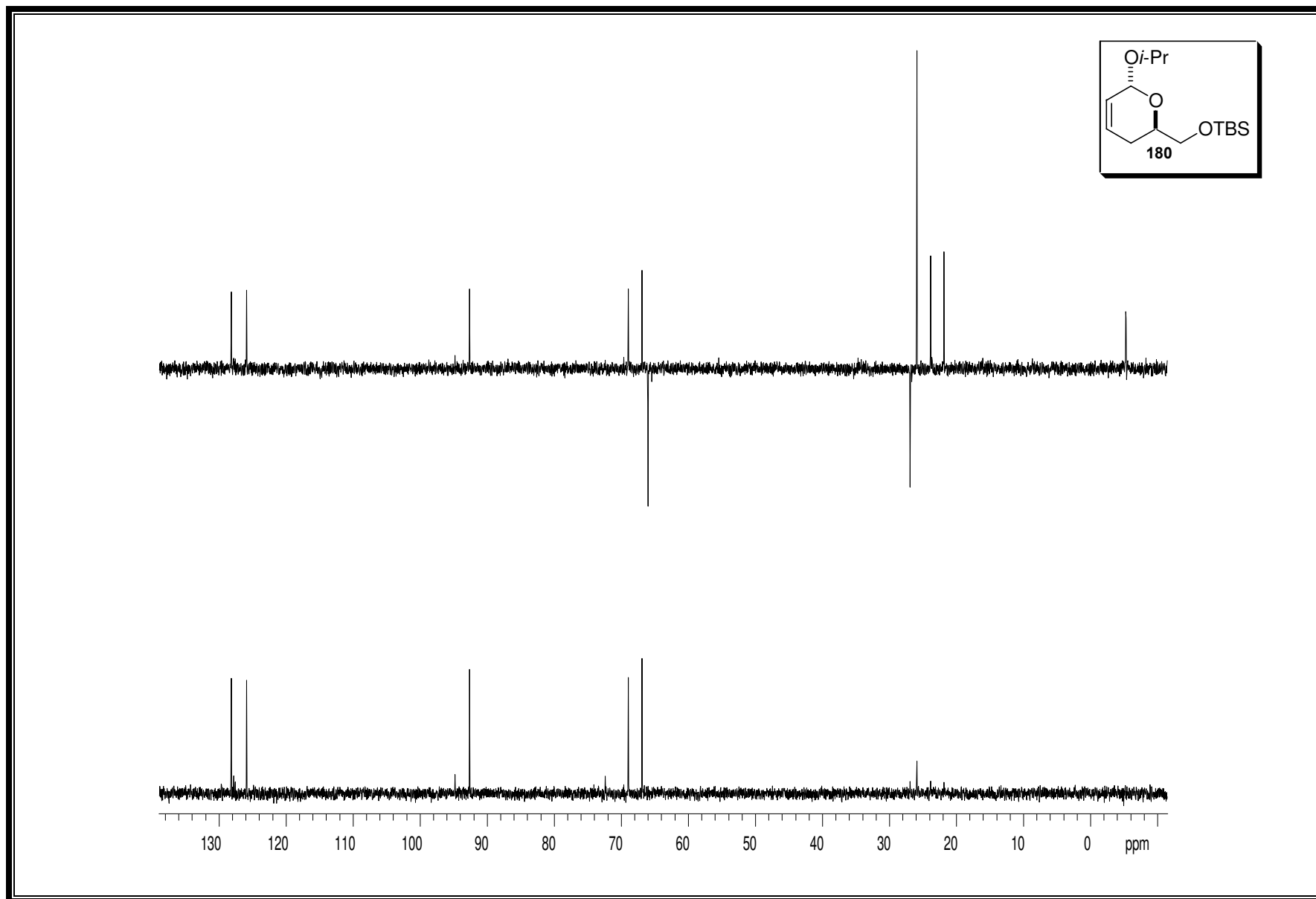
**Espectro 73:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e$  a 70 eV) da (2R)-2-*tert*-butildimetilsililoximetil-3,6-dihidro-2H-6-piranona



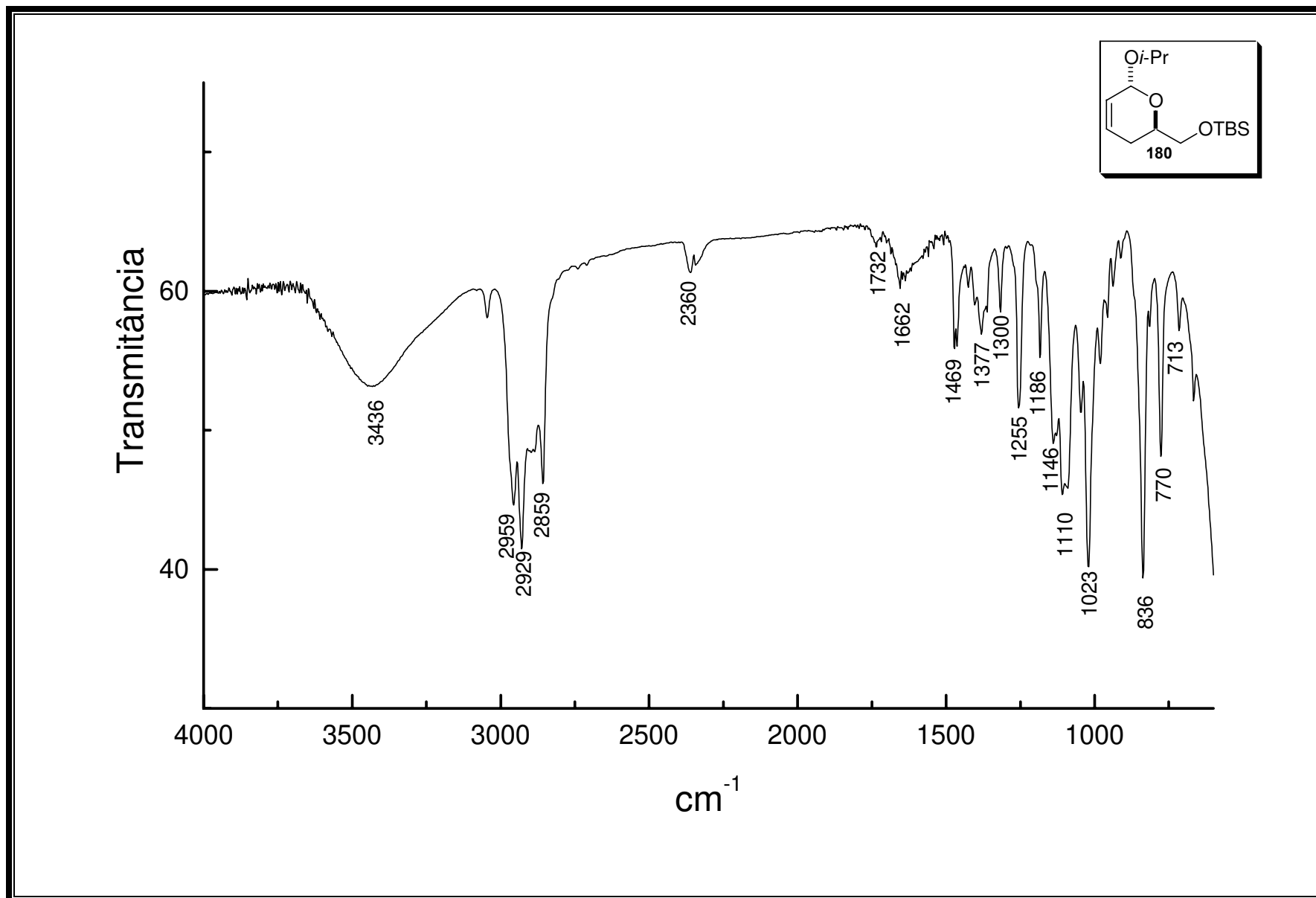
**Espectro 74:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**180**)



**Espectro 75:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**180**)

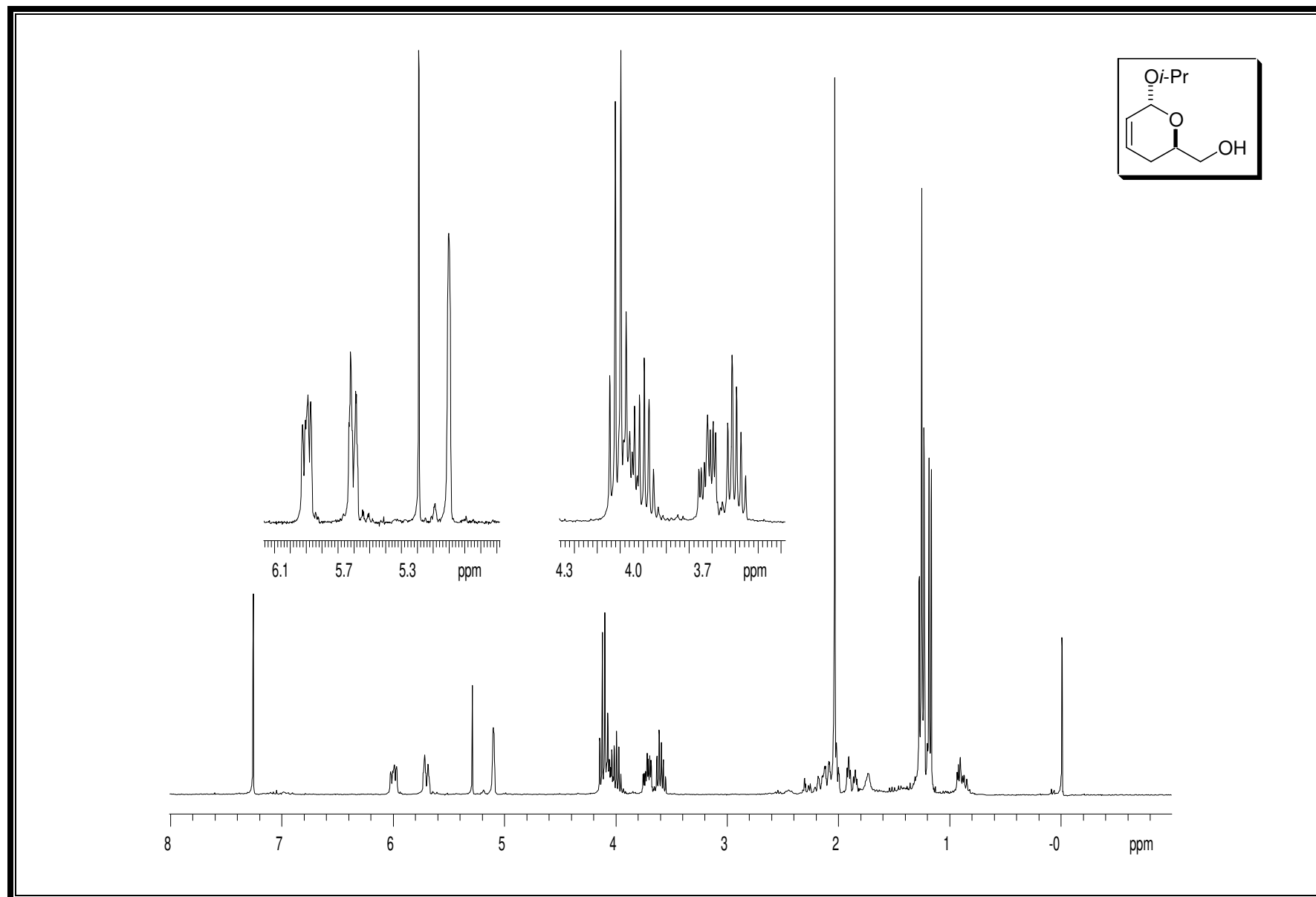


**Espectro 76:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (**180**)

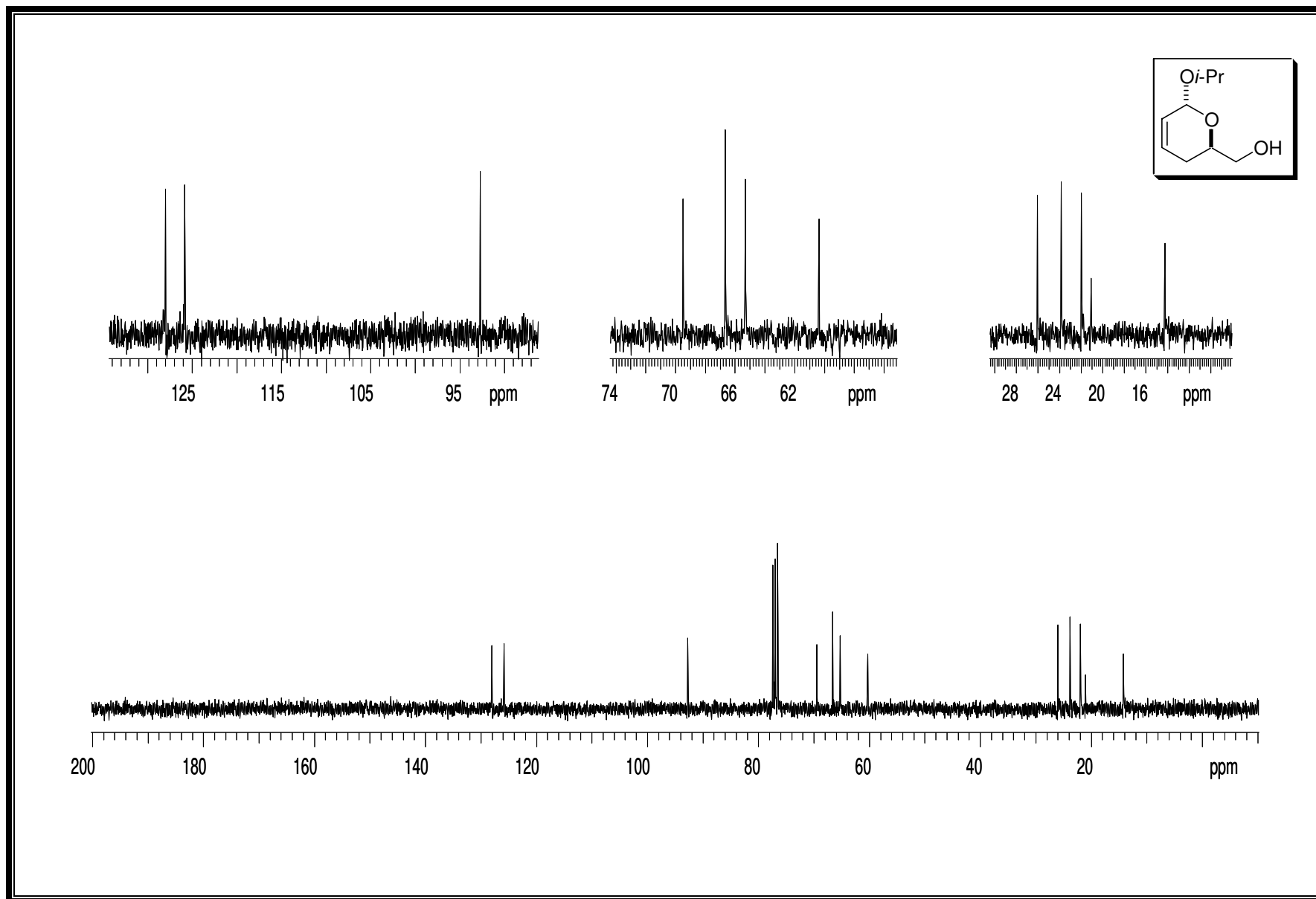


**Espectro 77:** Espectro de I.V. (filme) do composto (**180**)

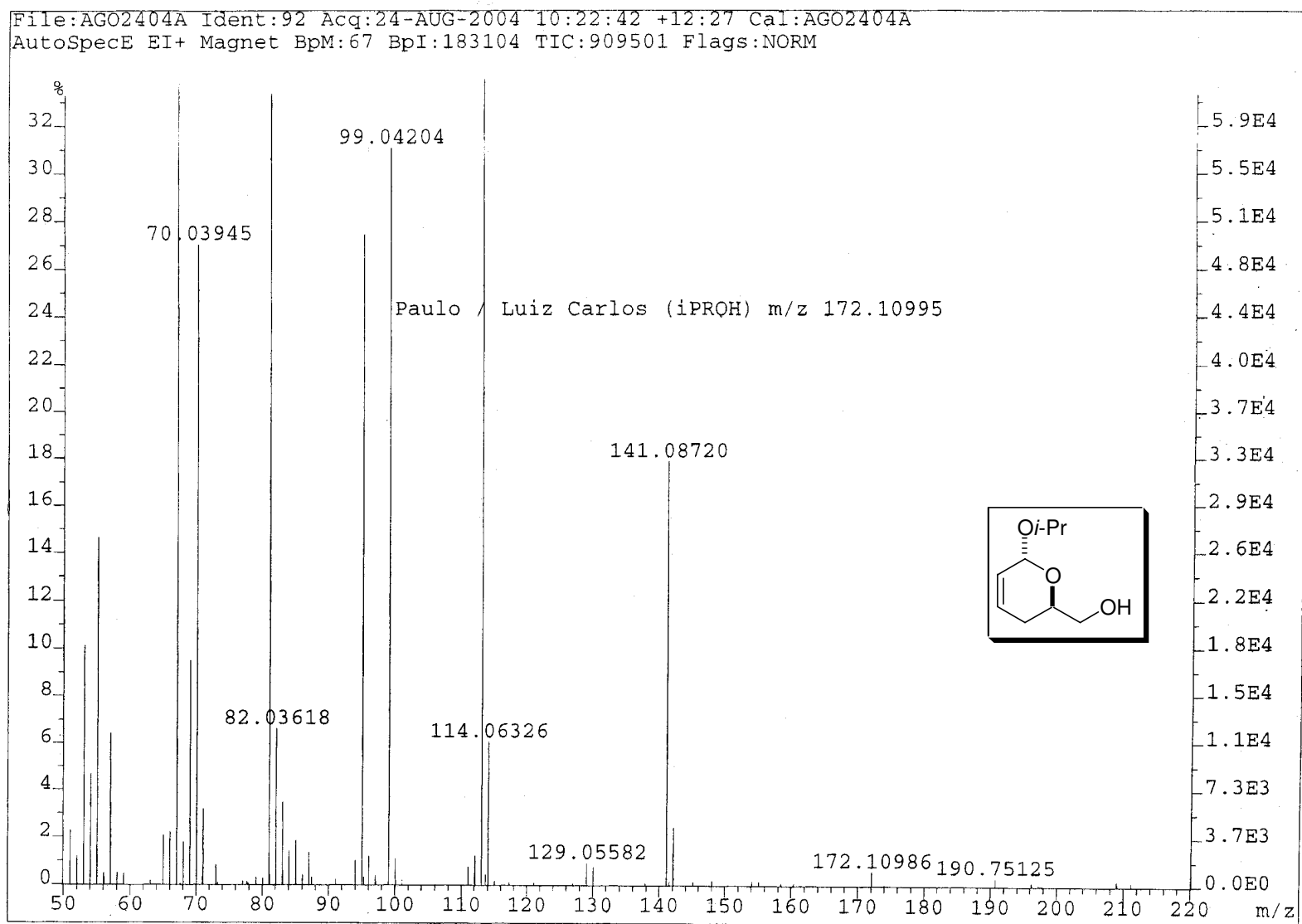




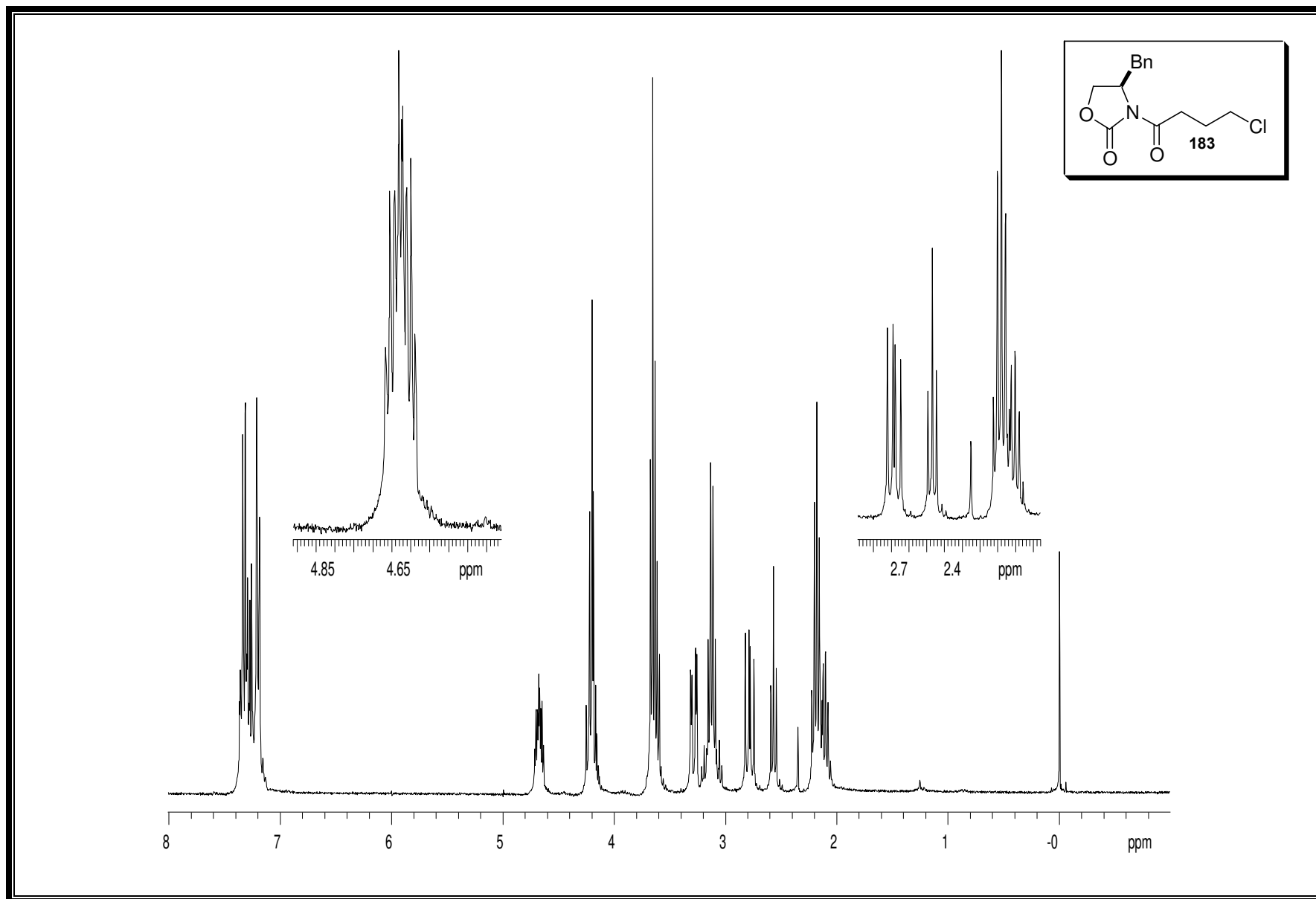
**Espectro 79:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do do (2*R*,6*R*)-6-isopropoxi-3,6-dihidro-2*H*-2-piraniometanol



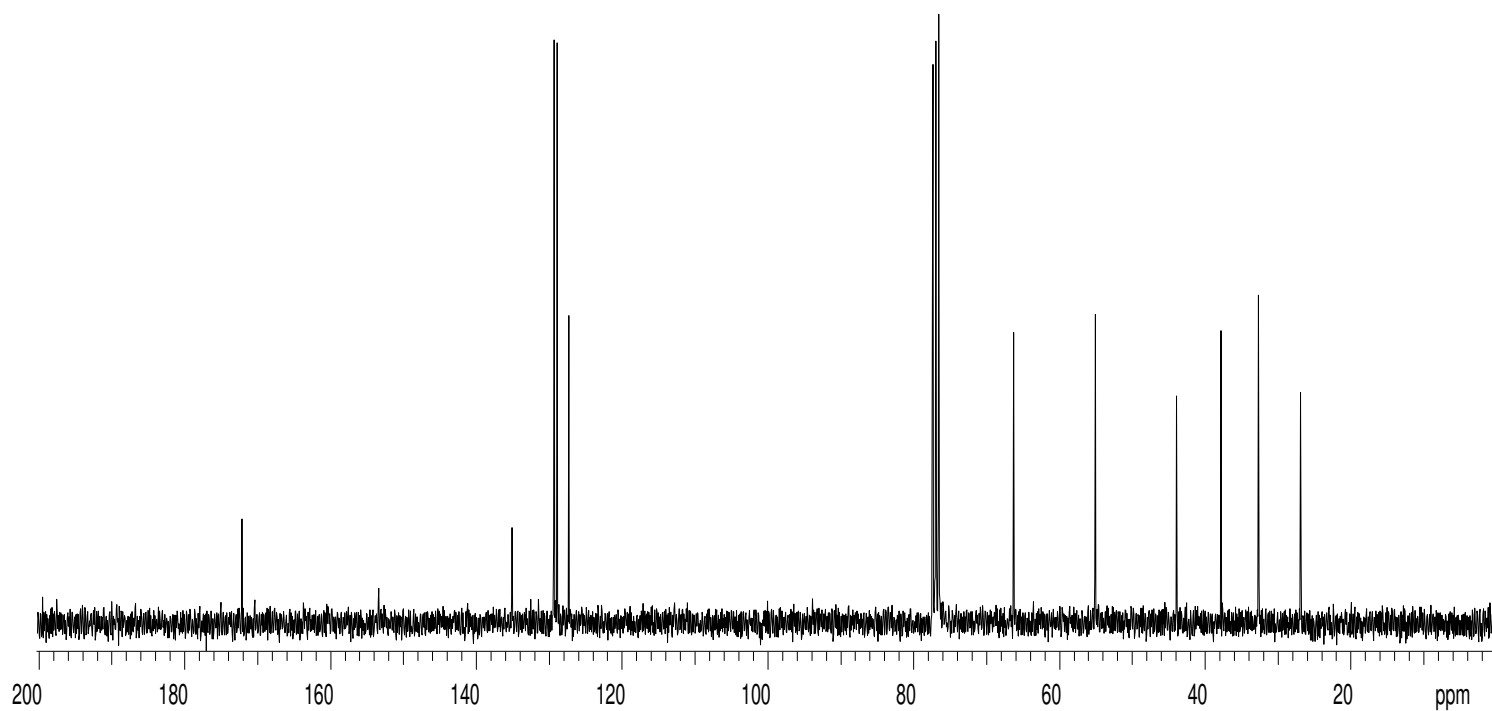
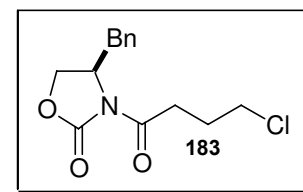
**Espectro 80:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (2*R*,6*R*)-6-isopropoxi-3,6-dihidro-2*H*-2-piranylmetanol



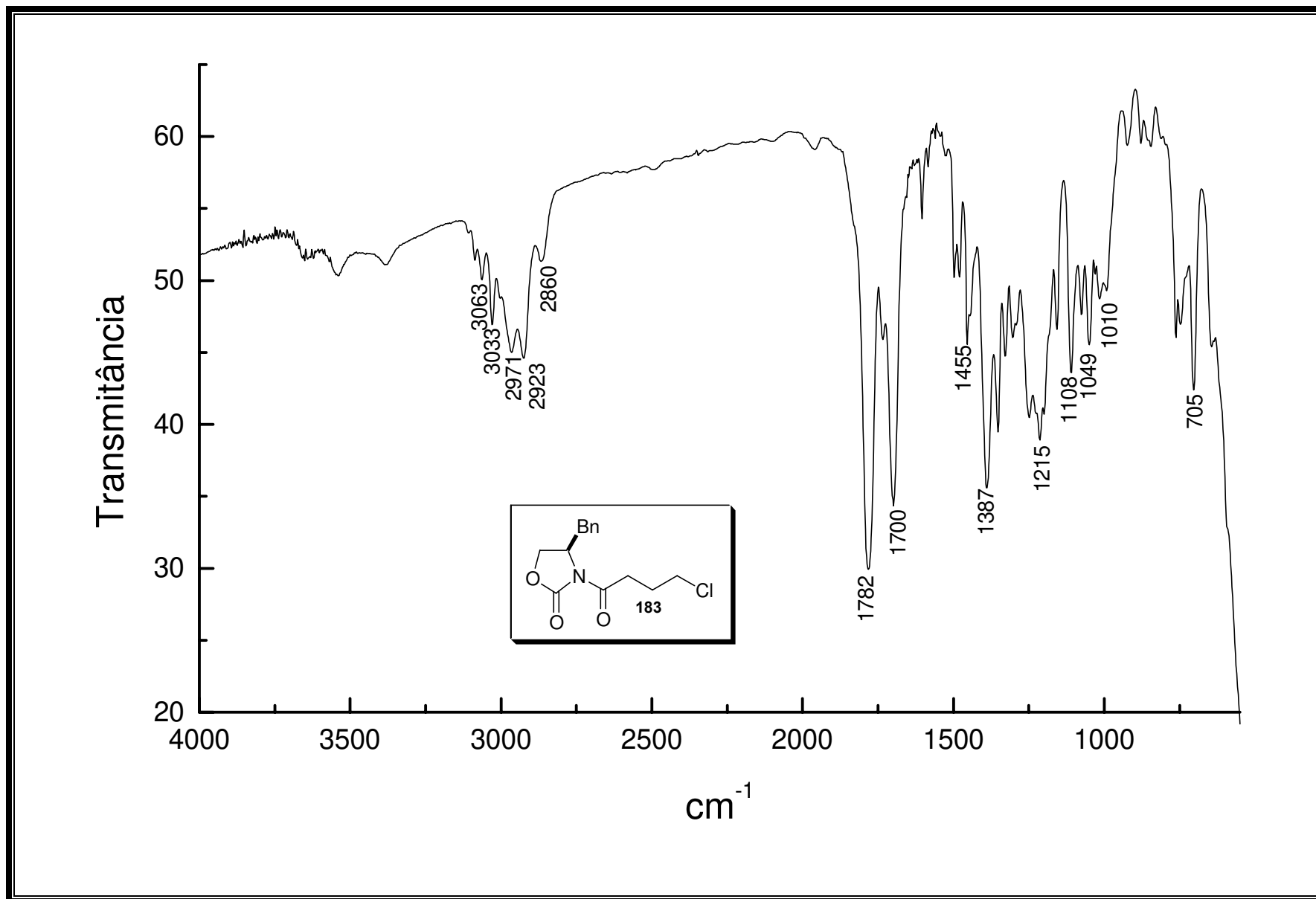
**Espectro 81:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e$  a 70 eV) do do (2R,6R)-6-isopropoxi-3,6-dihidro-2H-2-piranilmetanol



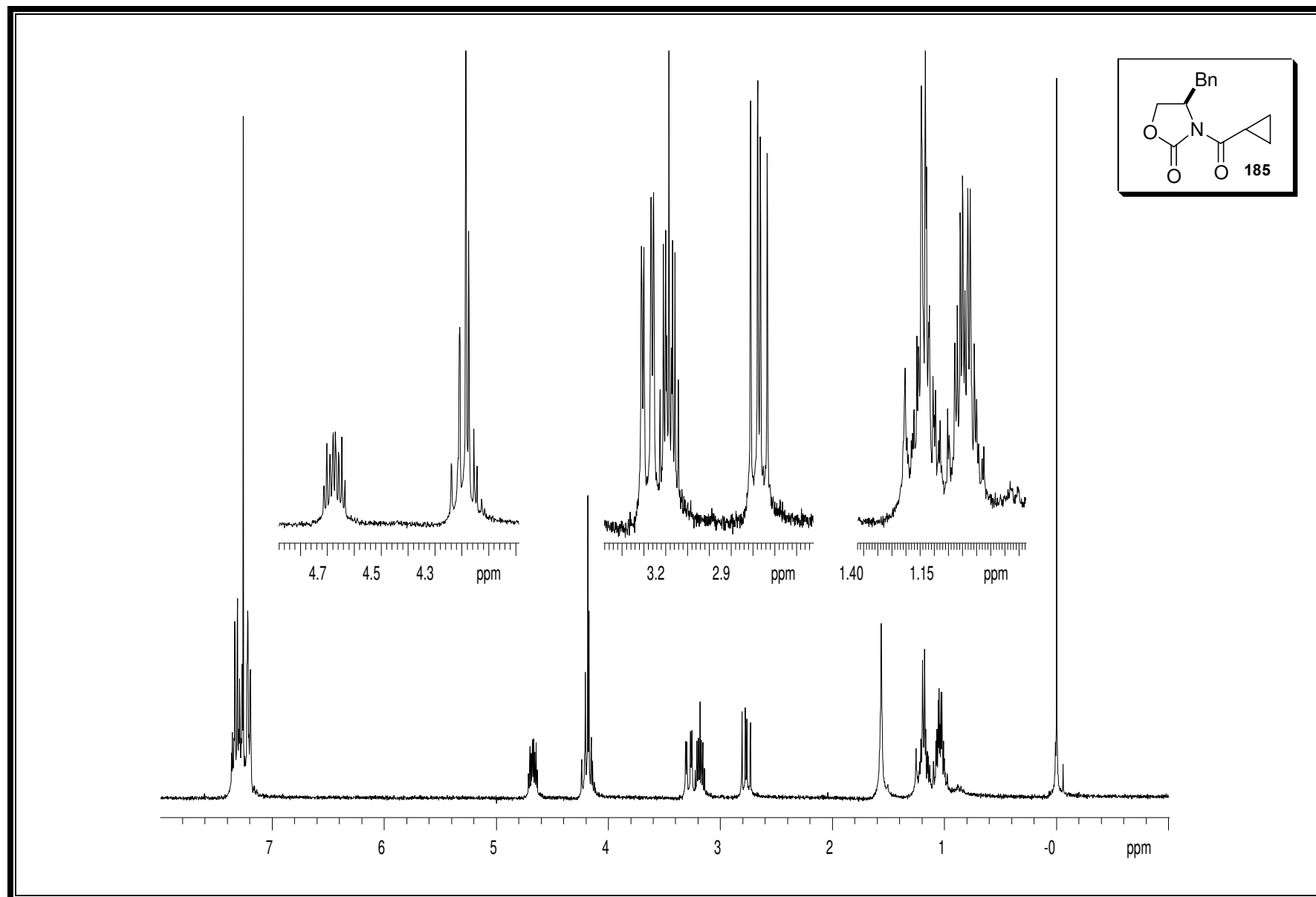
**Espectro 82:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**183**)



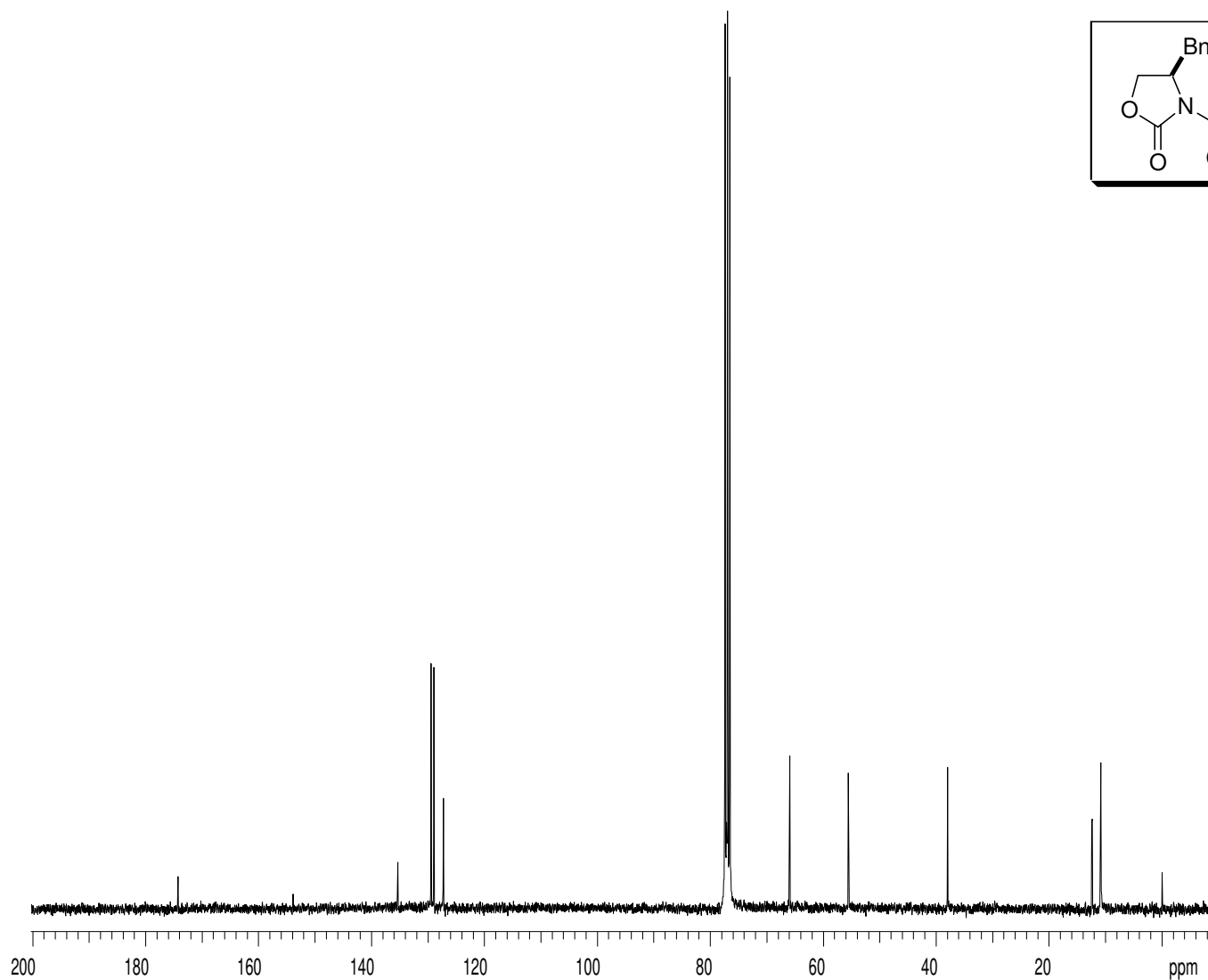
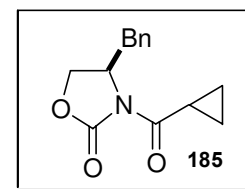
**Espectro 83:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**183**)



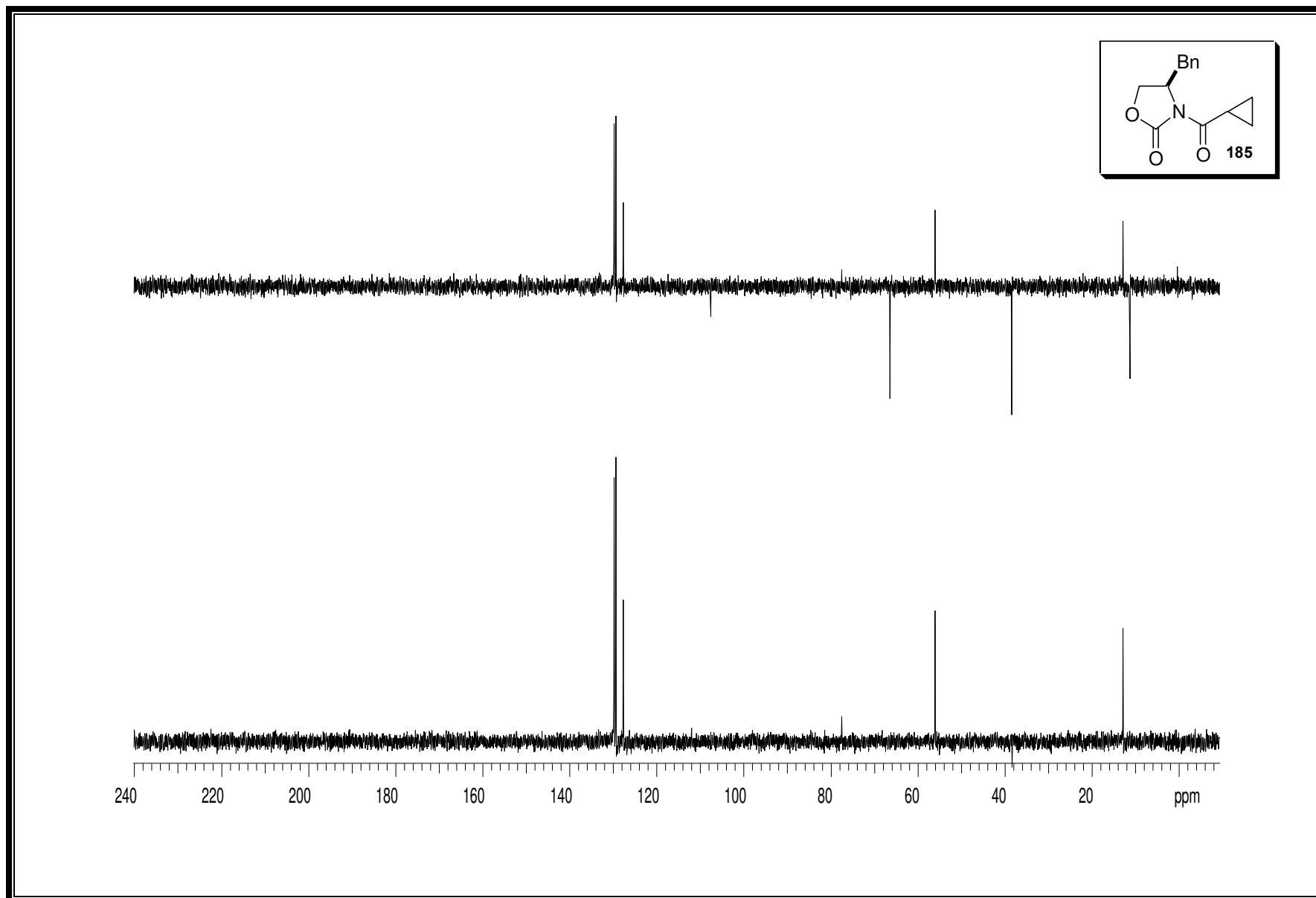
**Espectro 84:** Espectro de I.V. (filme) do composto (**183**)



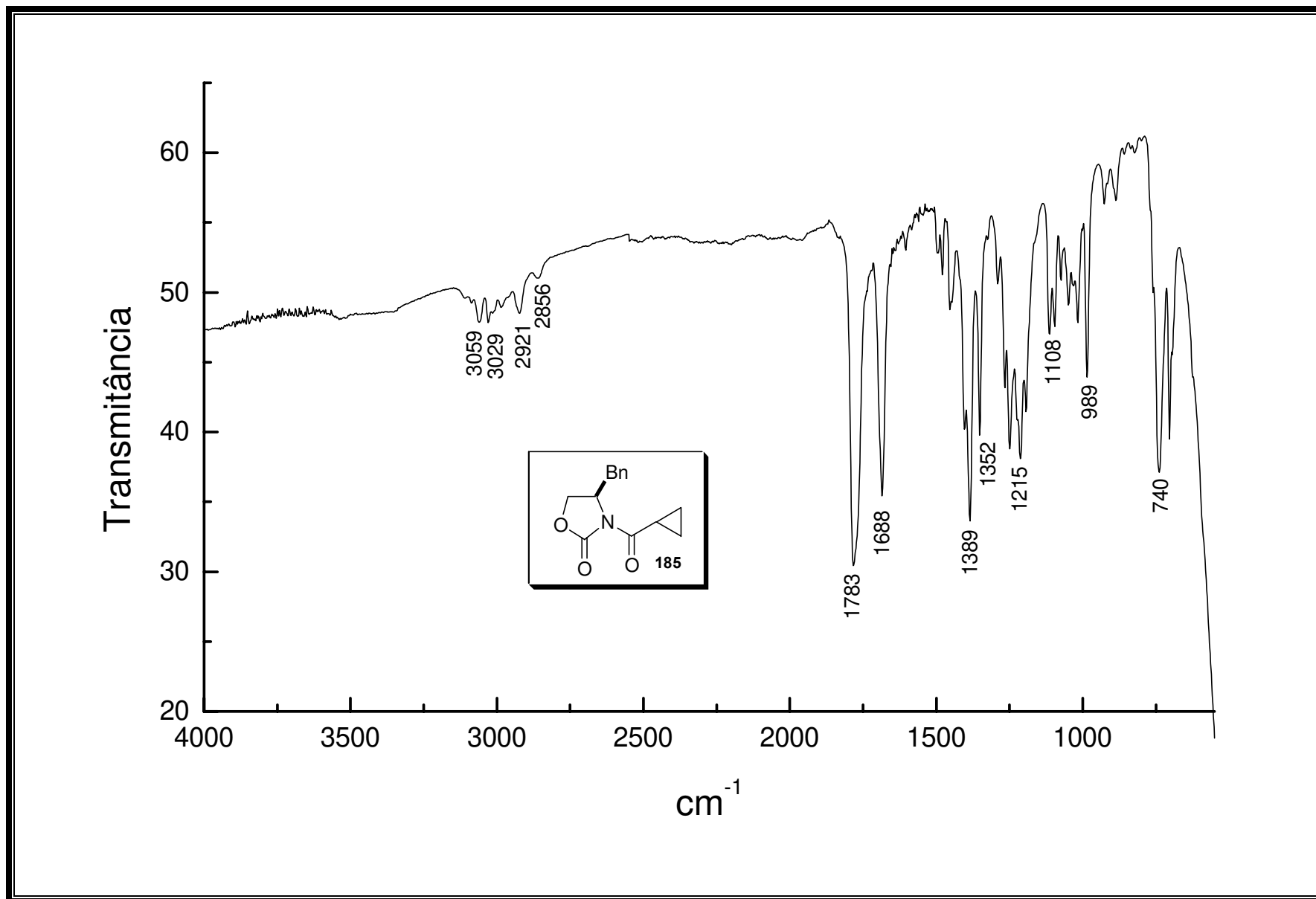
**Espectro 85:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**185**)



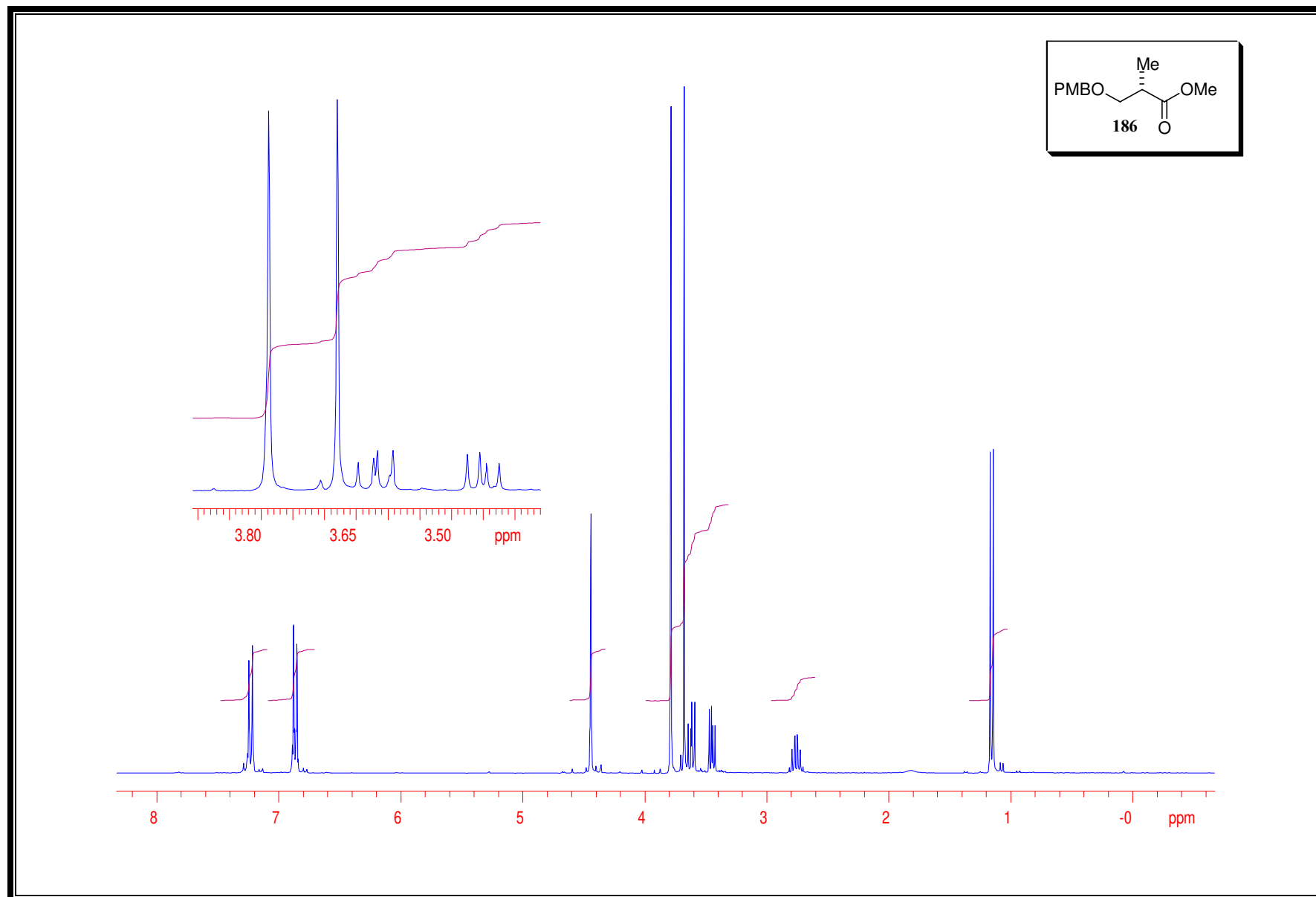
**Espectro 86:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**185**)



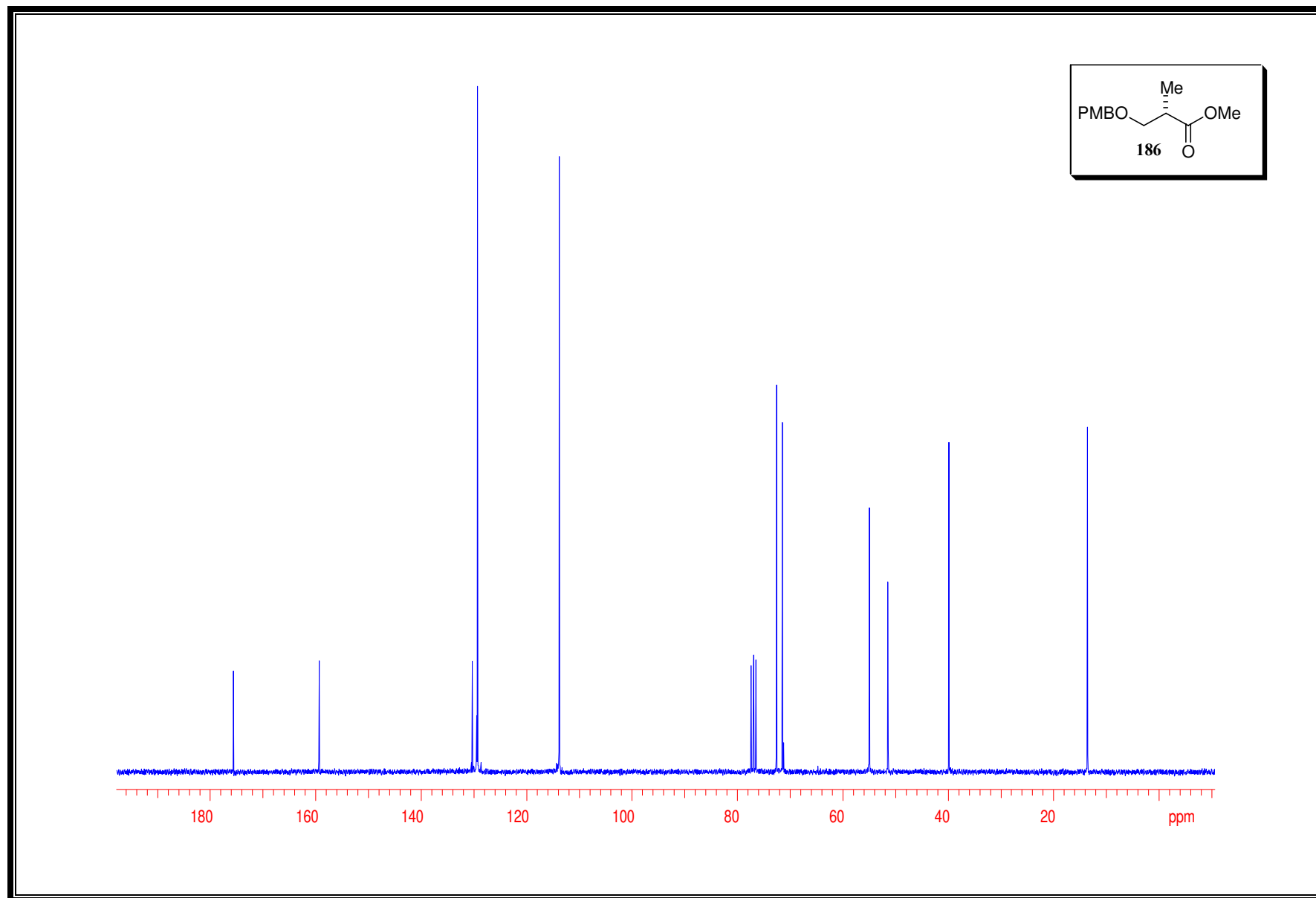
**Espectro 87:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (185)



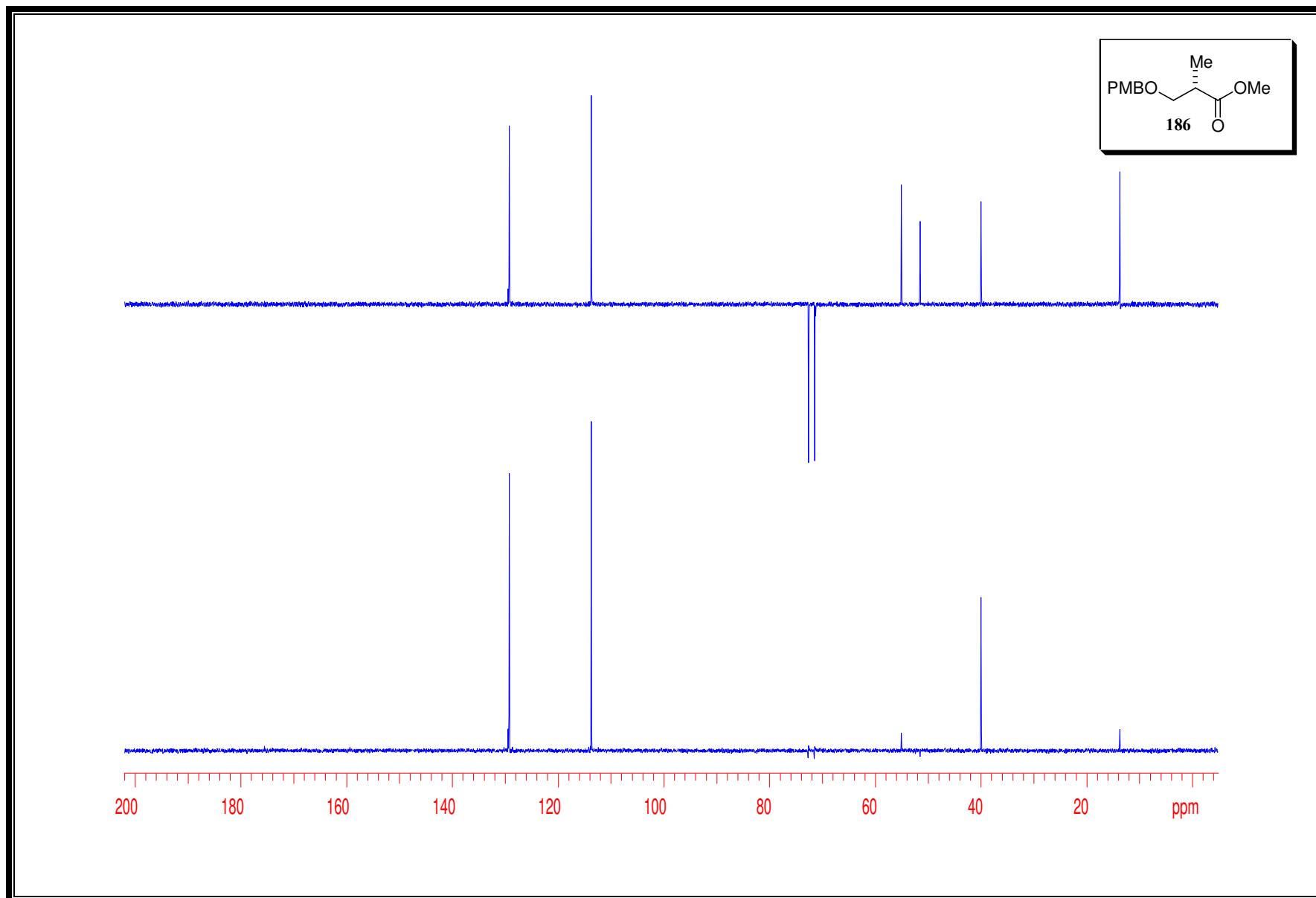
**Espectro 88:** Espectro de I.V. (filme) do composto (185)



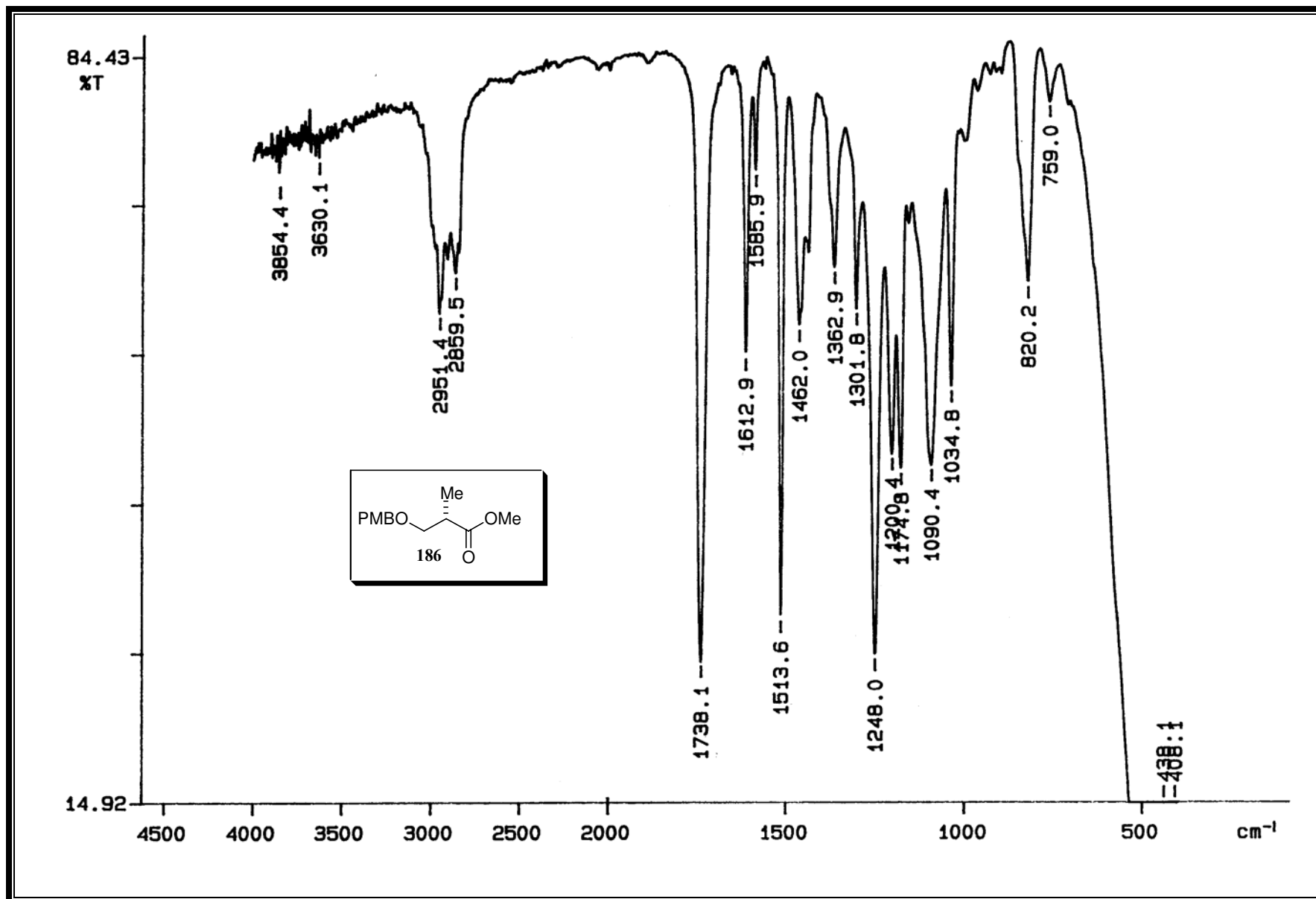
**Espectro 89:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**186**)



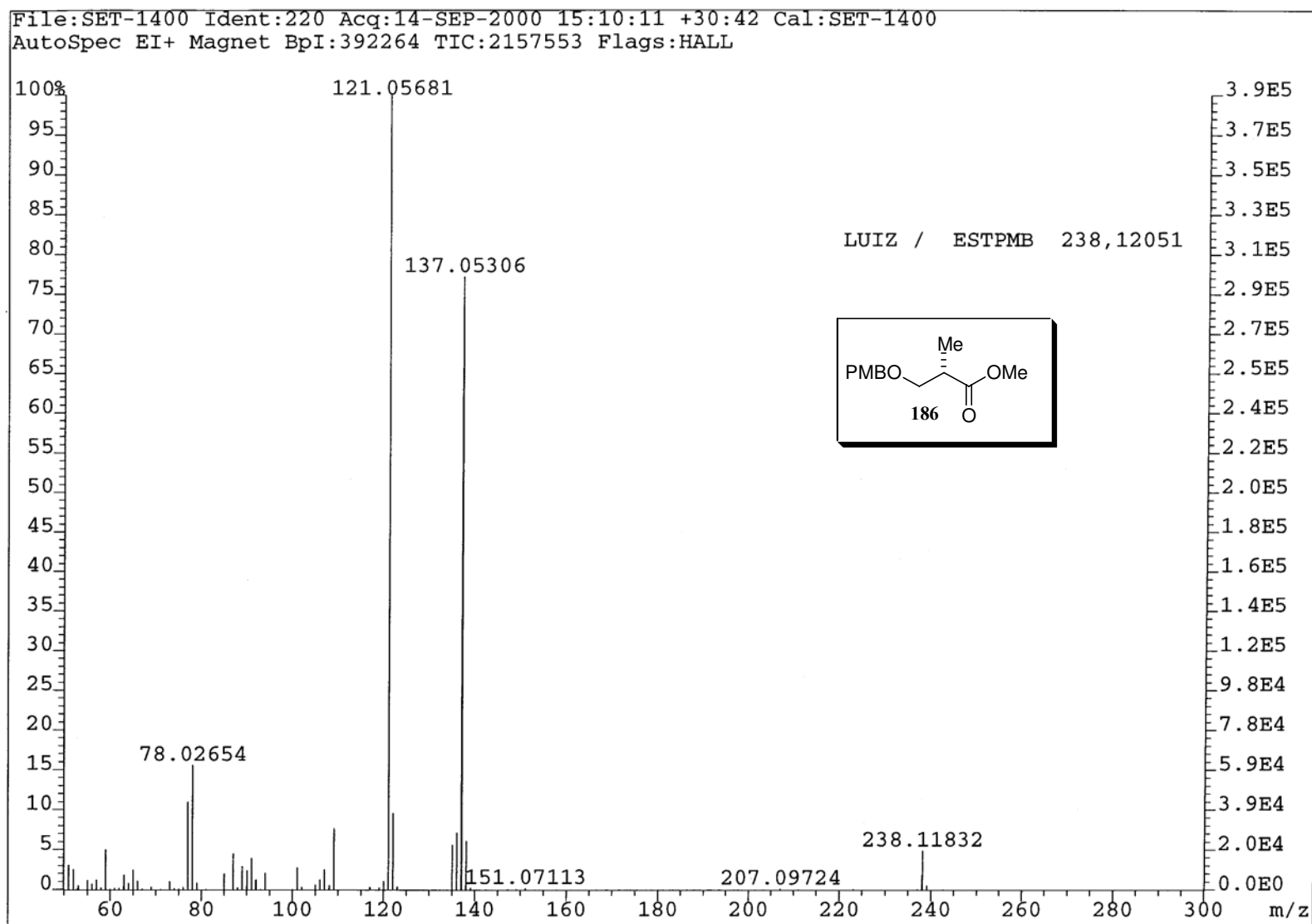
**Espectro 90:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**186**)



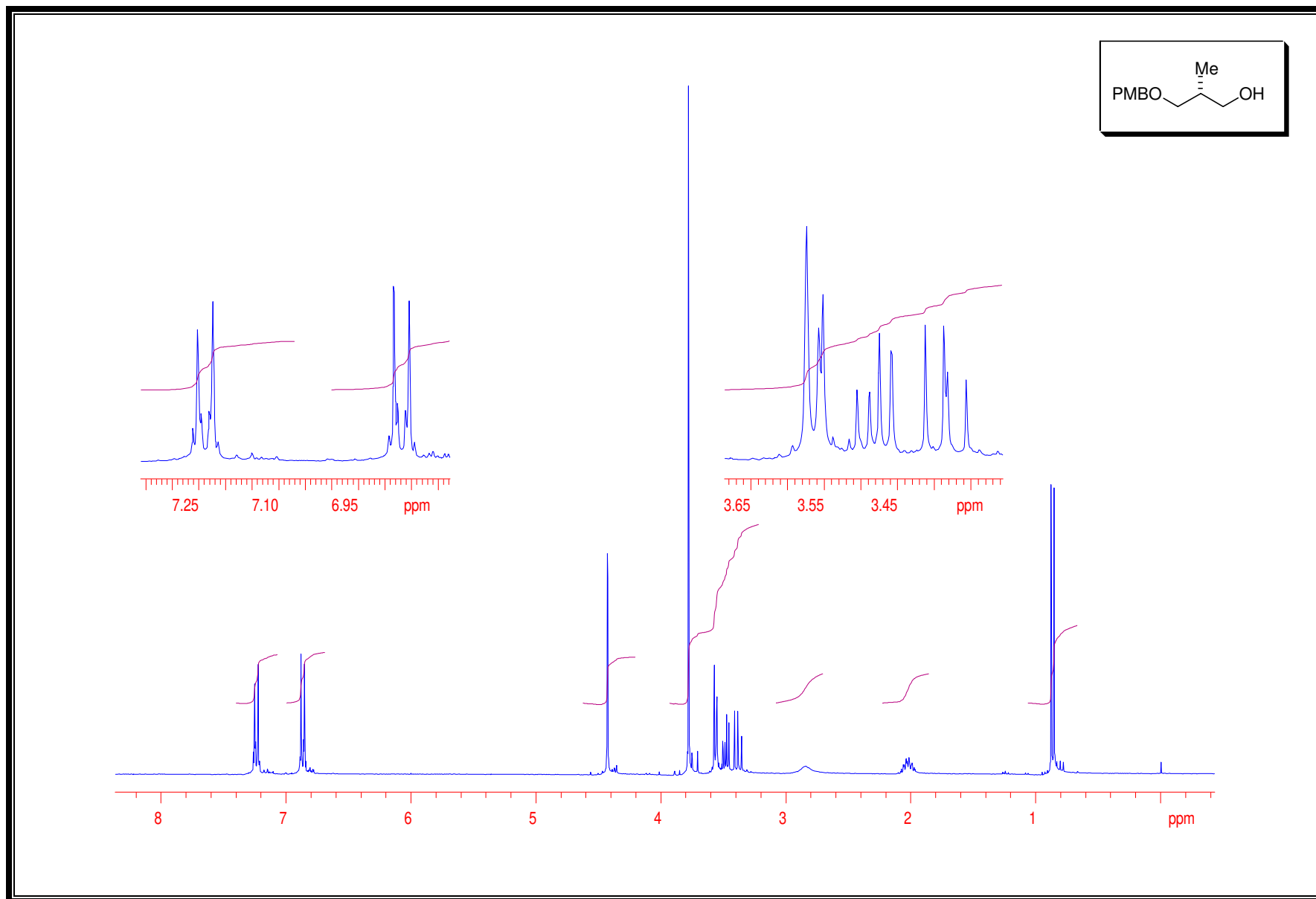
**Espectro 91:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (186)



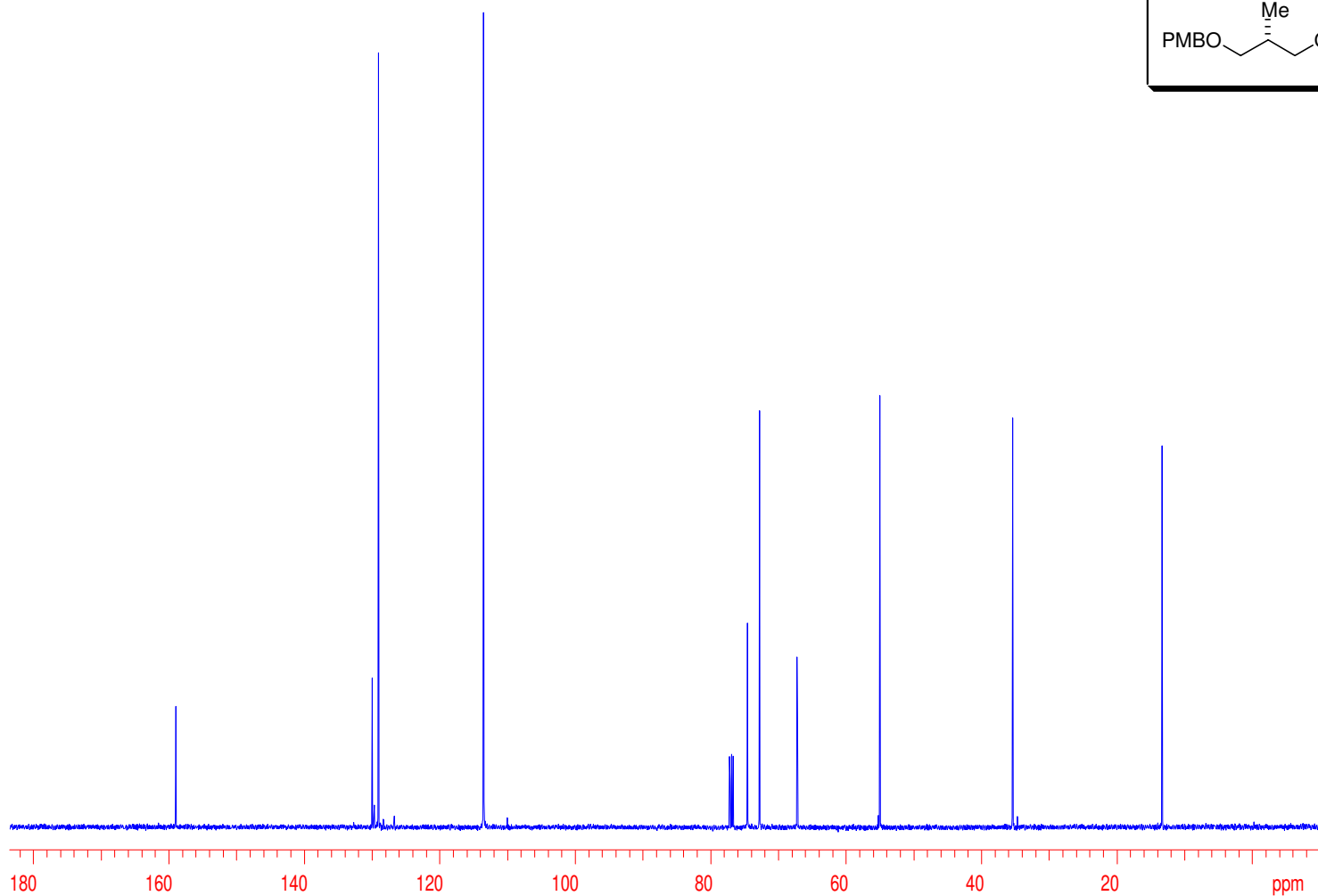
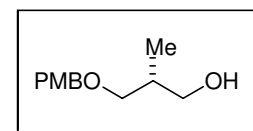
**Espectro 92:** Espectro de I.V. (filme) do composto (186)



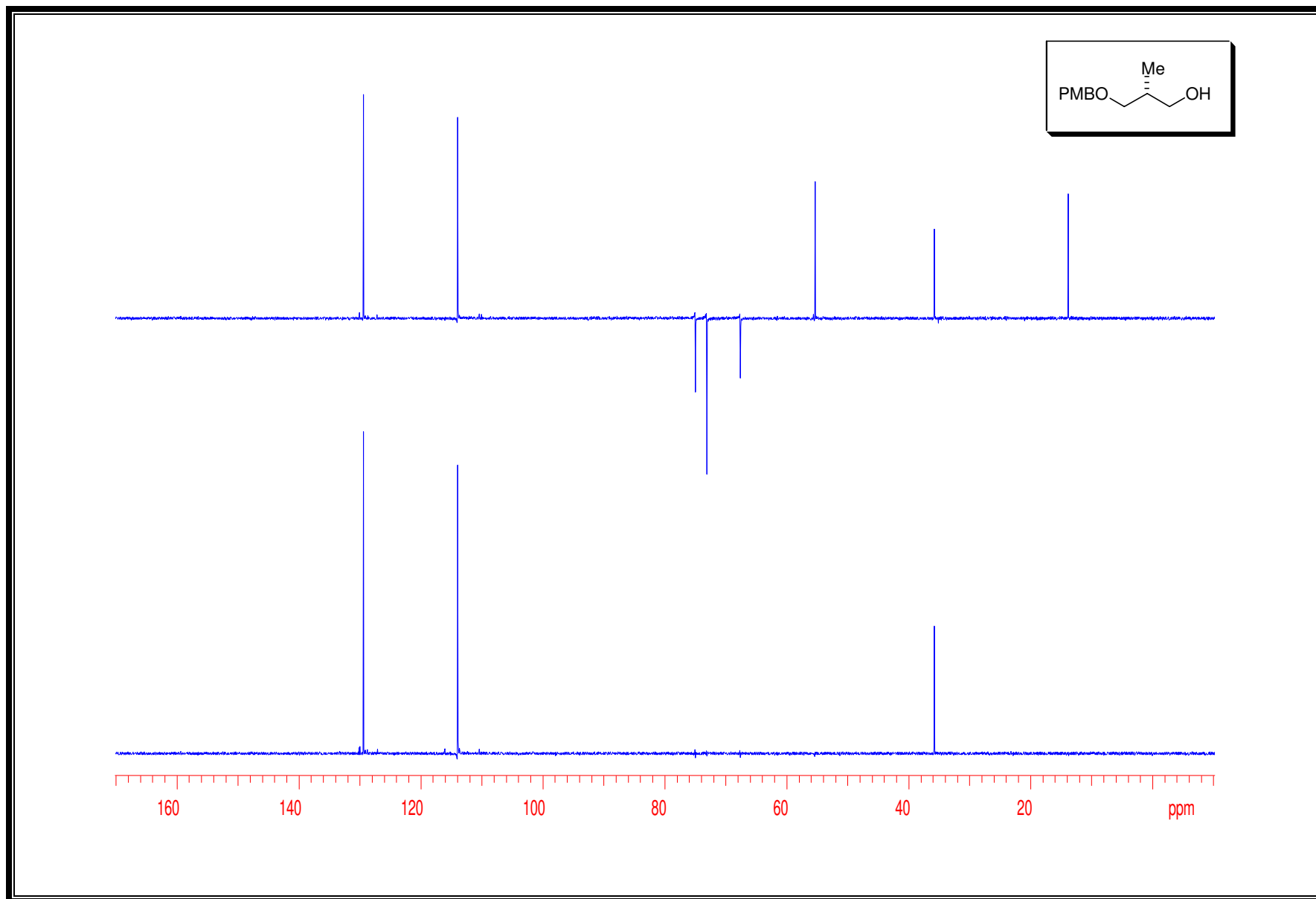
**Espectro 93:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e$  é a 70 eV) do composto (186)



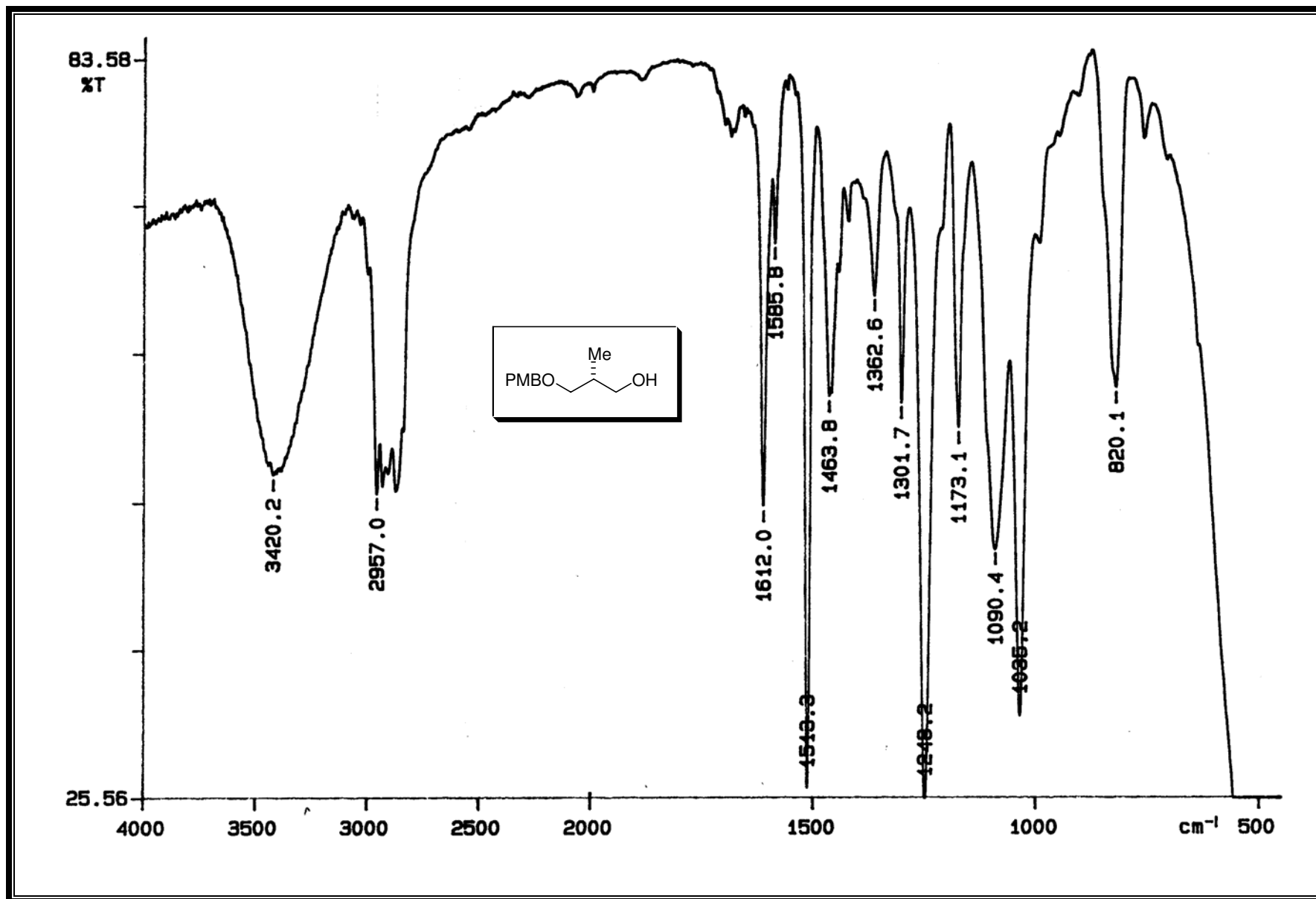
**Espectro 94:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (2R)-3-(4-metoxibenziloxy)-2-metil-propan-1-ol



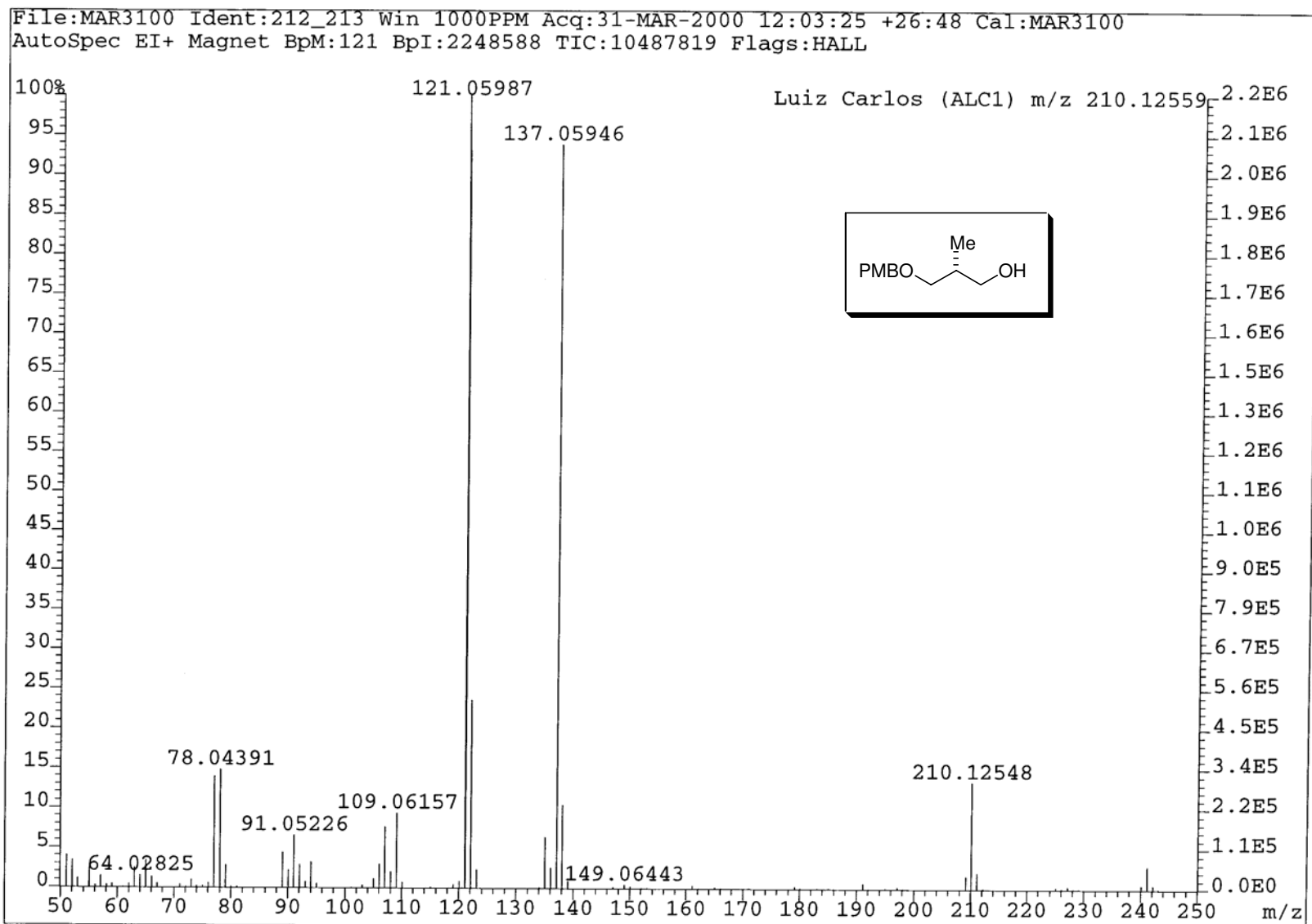
**Espectro 95:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (2R)-3-(4-metoxibenziloxy)-2-metil-propan-1-ol



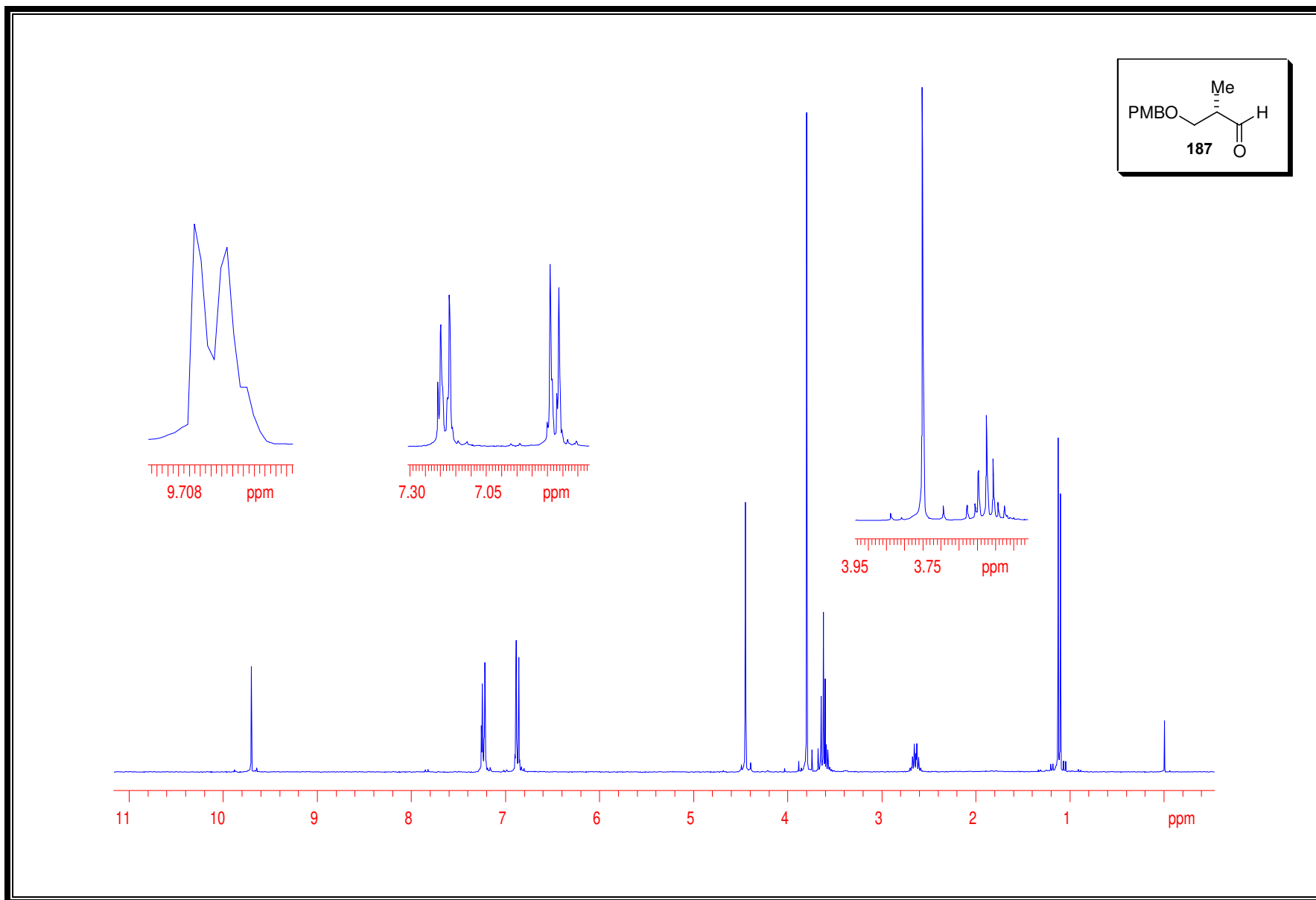
**Espectro 96:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (2*R*)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metil-propan-1-ol



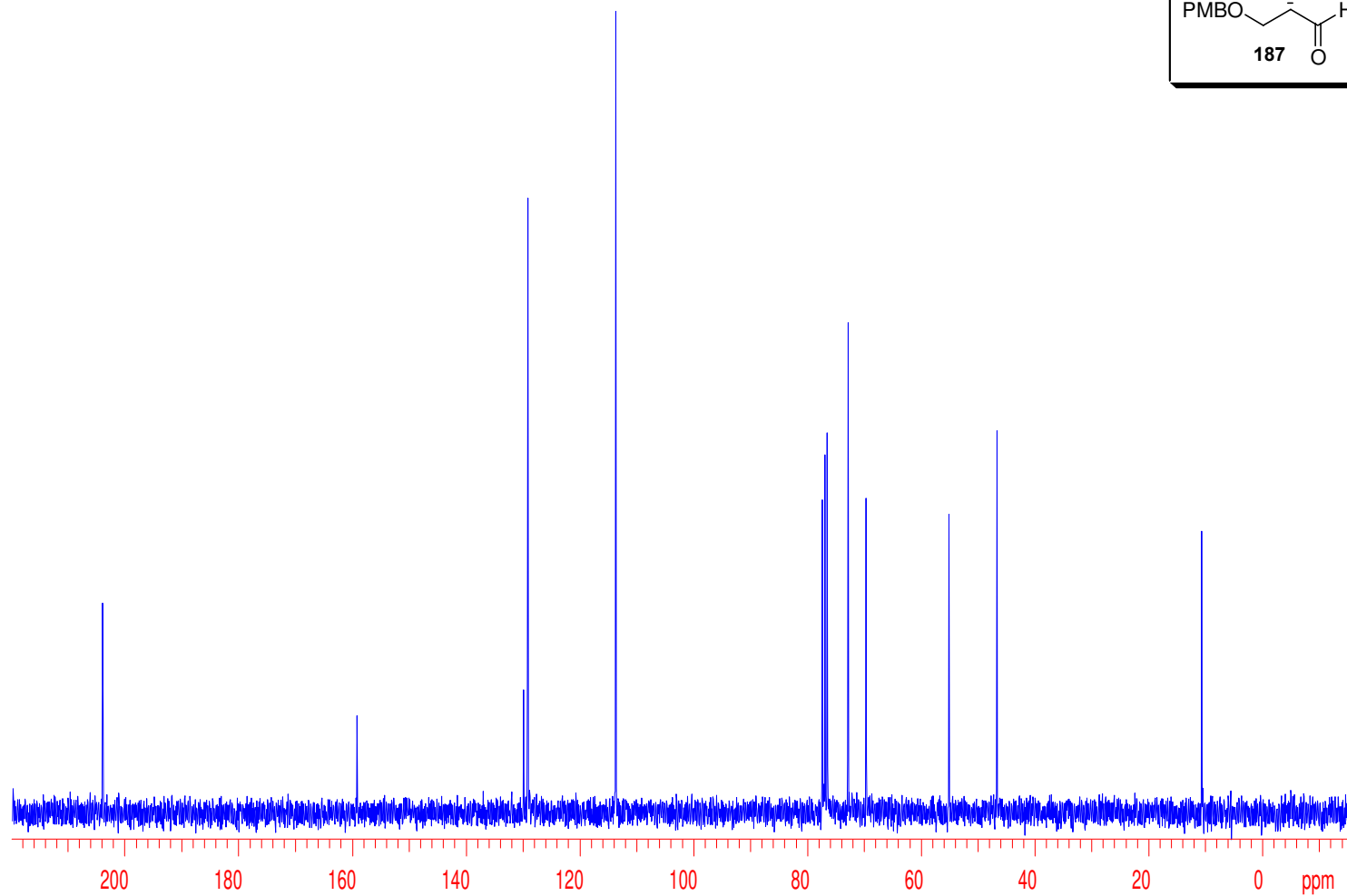
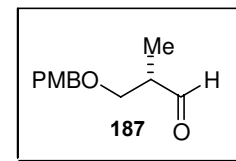
**Espectro 97:** Espectro de I.V. (filme) do (2R)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metil-propan-1-ol



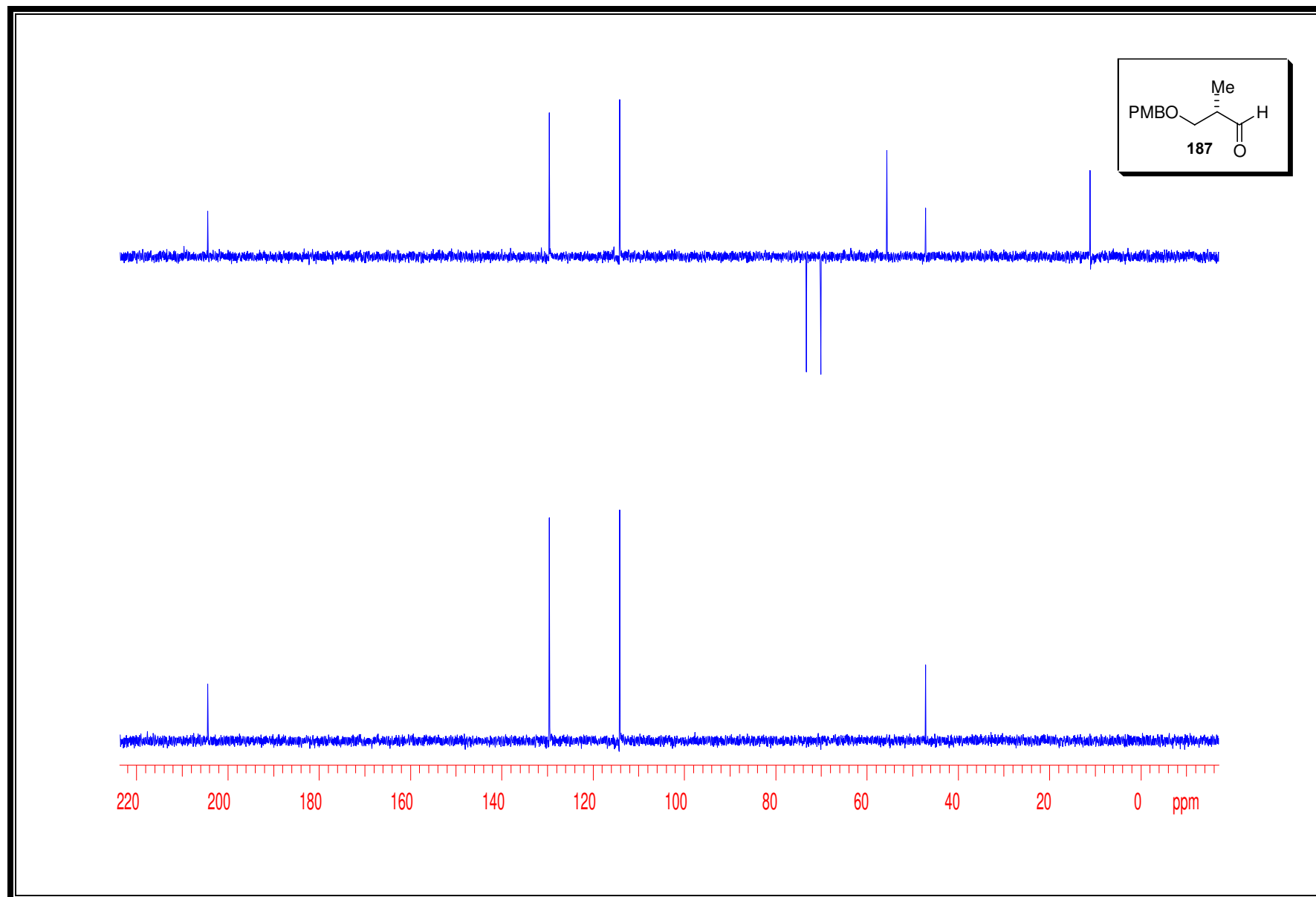
**Espectro 98:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e$  a 70 eV) do composto (2R)-3-(4-metoxibenziloxy)-2-metil-propan-1-ol



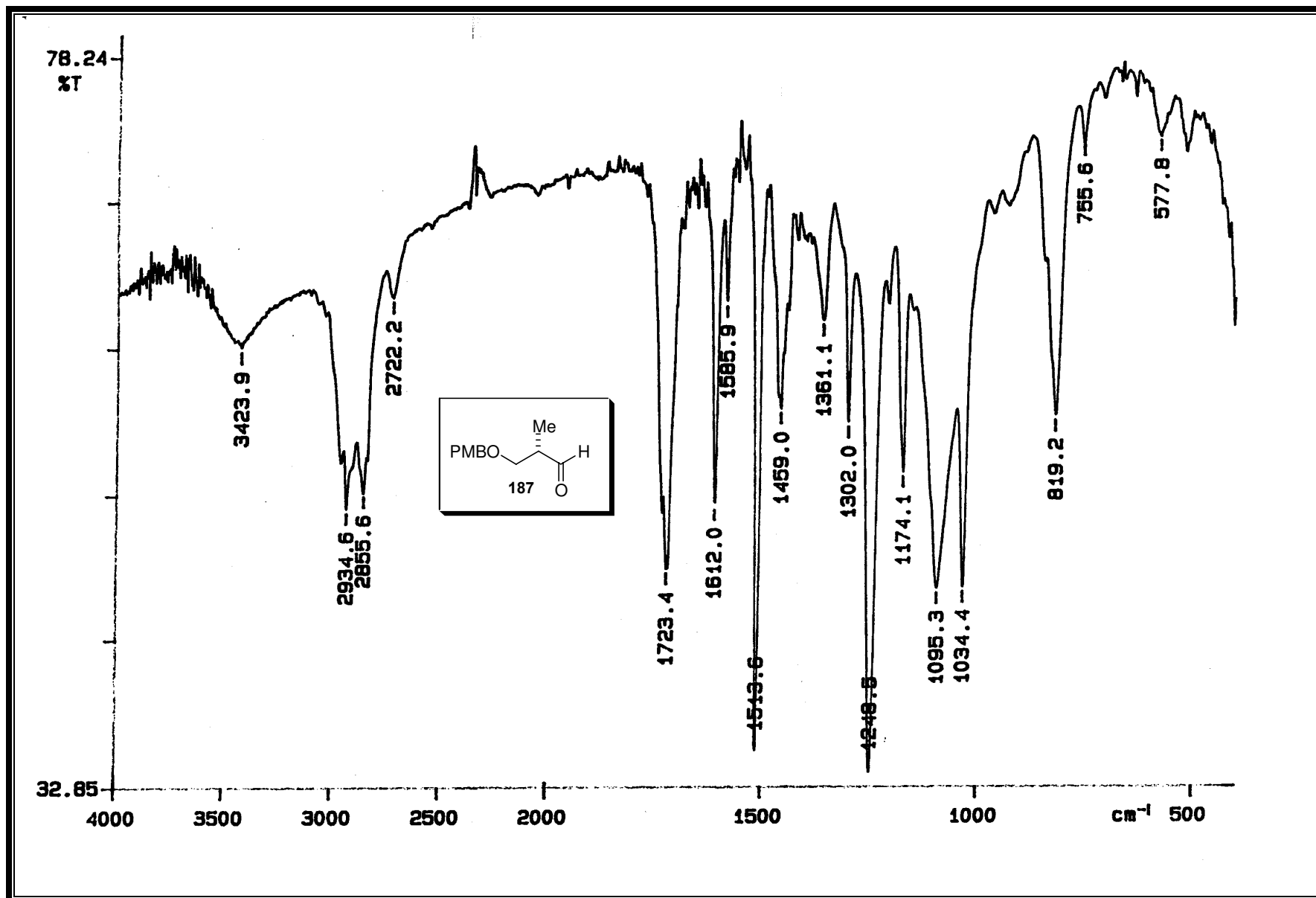
**Espectro 99:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**187**)



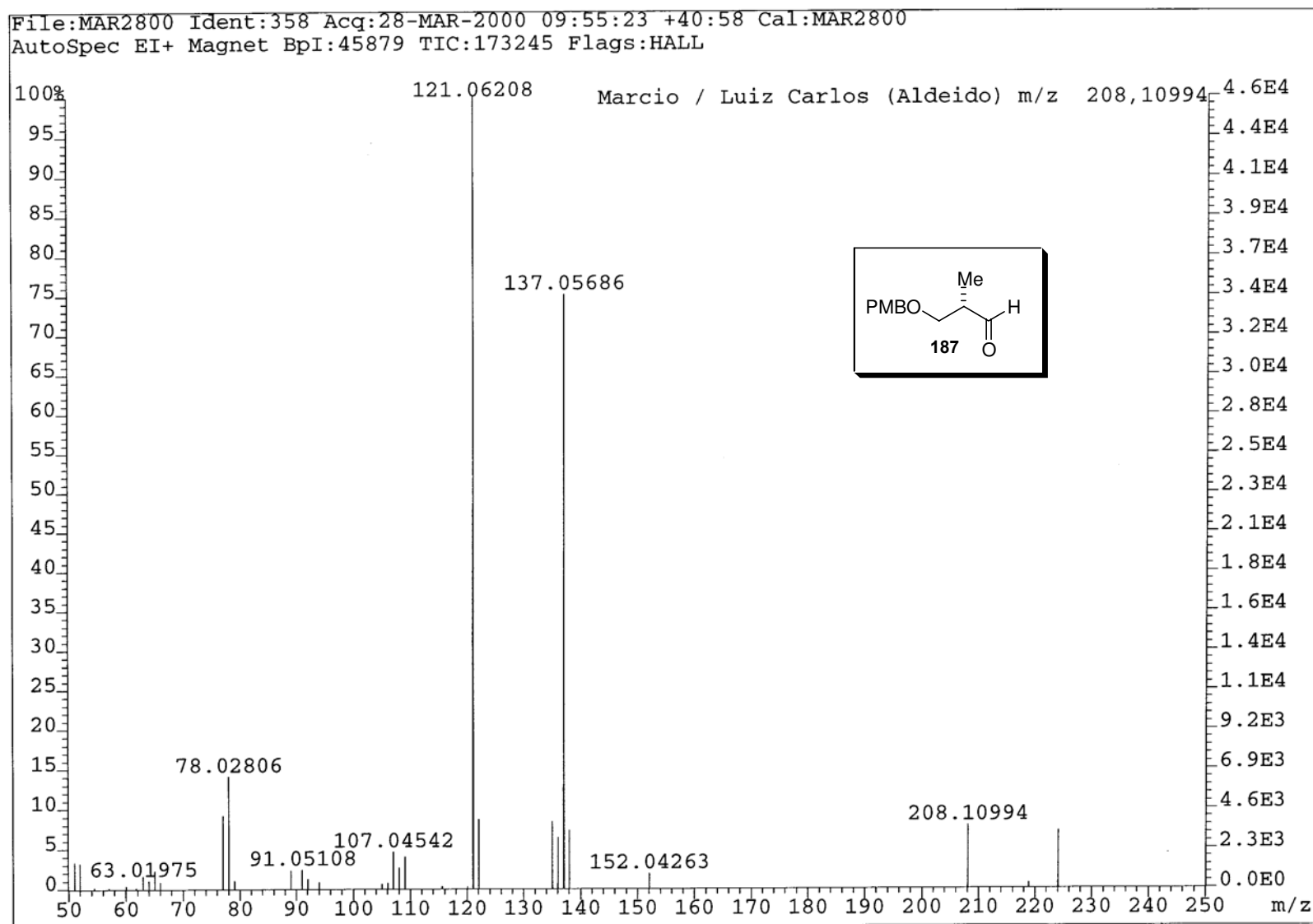
**Espectro 100:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**187**)



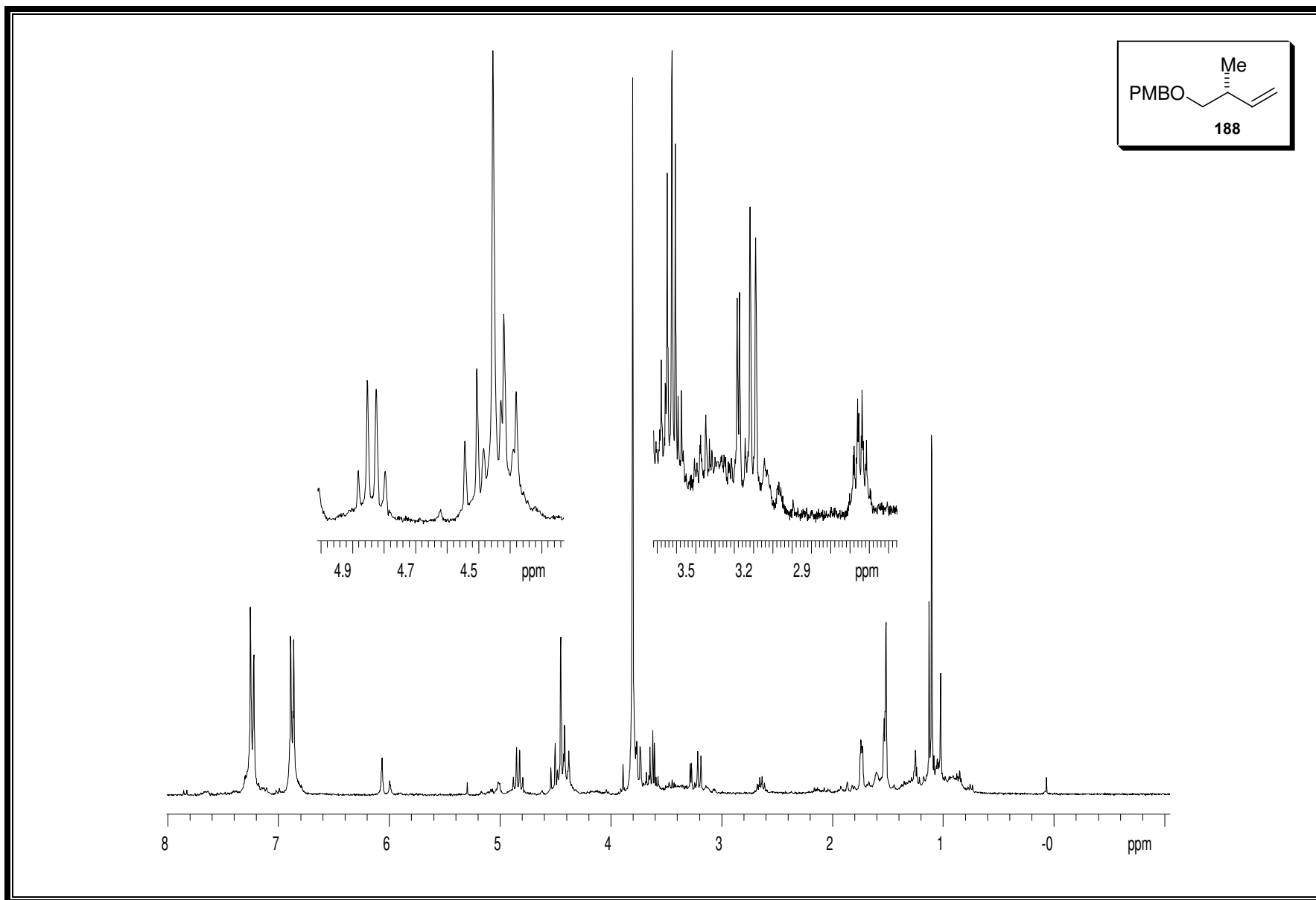
**Espectro 101:** DEPT 90 e 135 (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**187**)



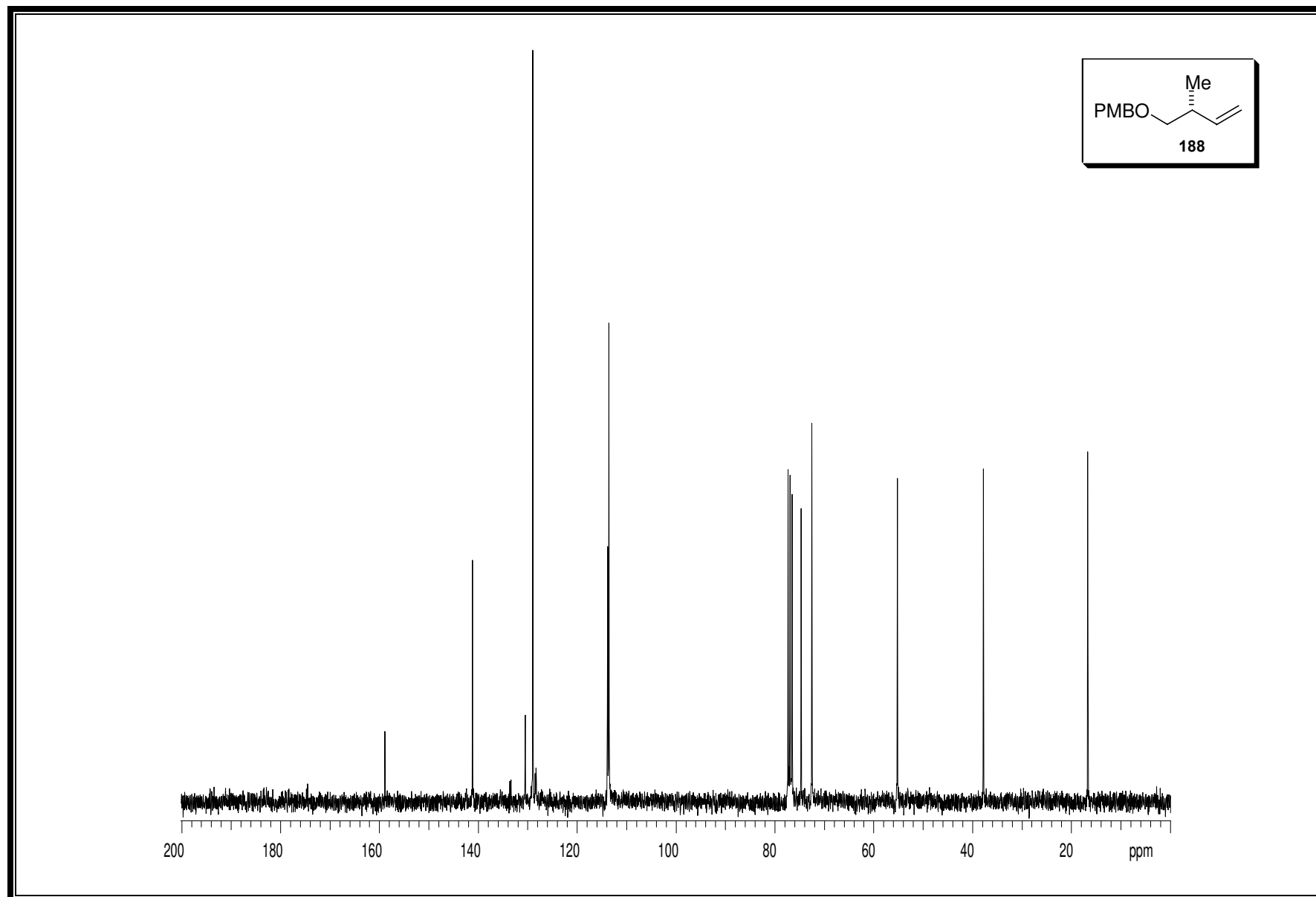
Espectro 102: Espectro de I.V. (filme) do composto (187)



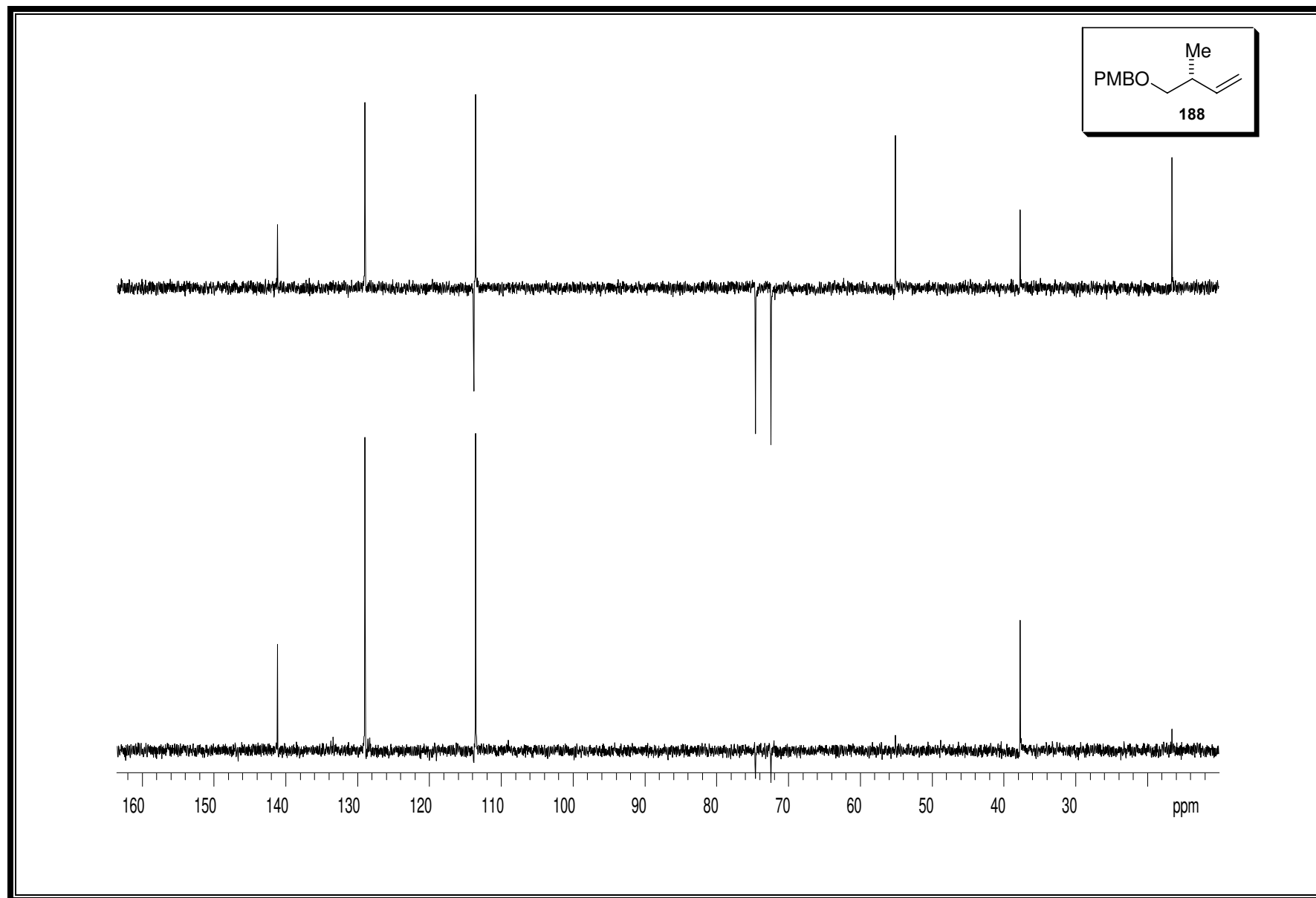
**Espectro 103:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e$  a 70 eV) do composto (187)



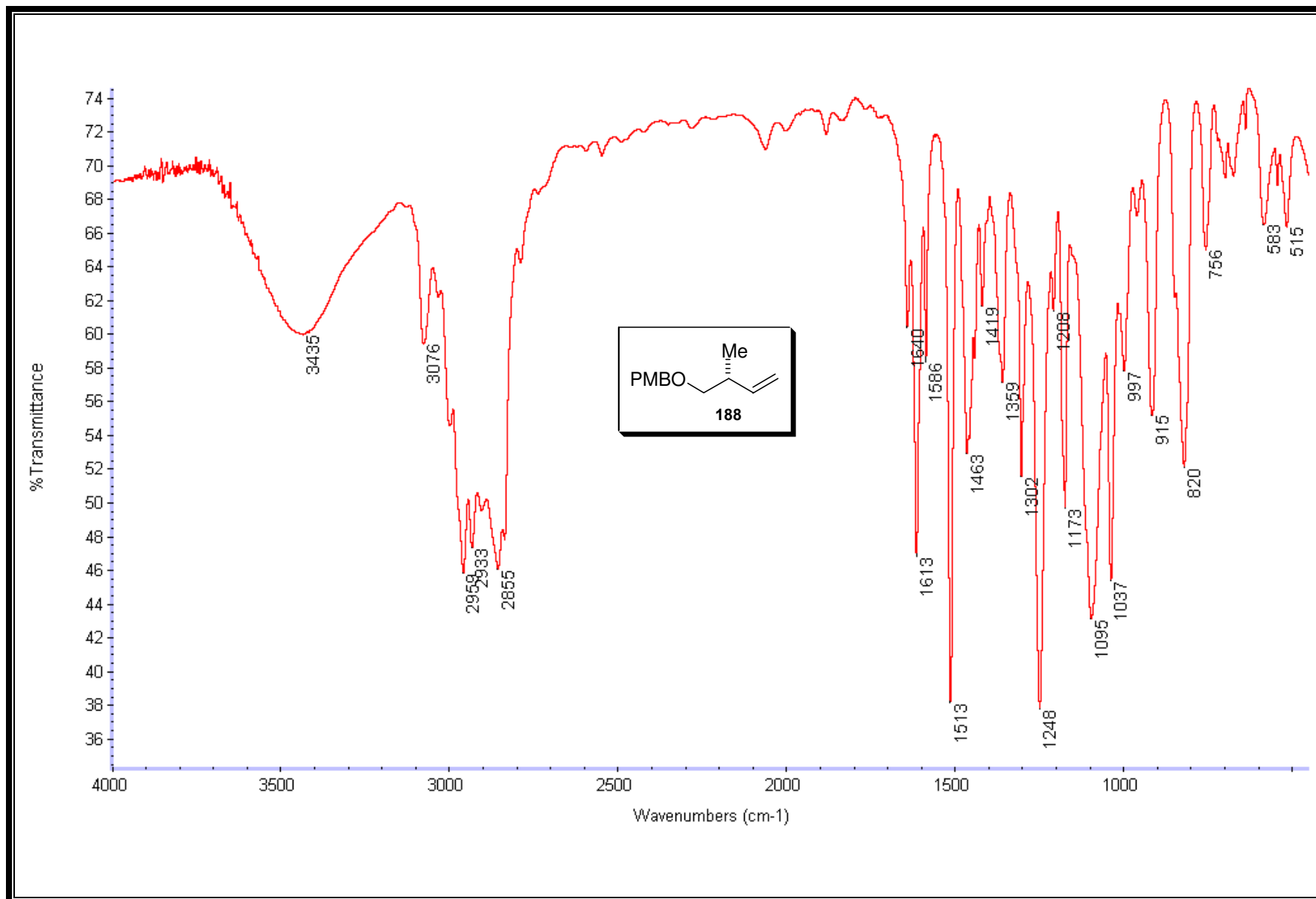
**Espectro 104:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**188**)



**Espectro 105:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**188**)

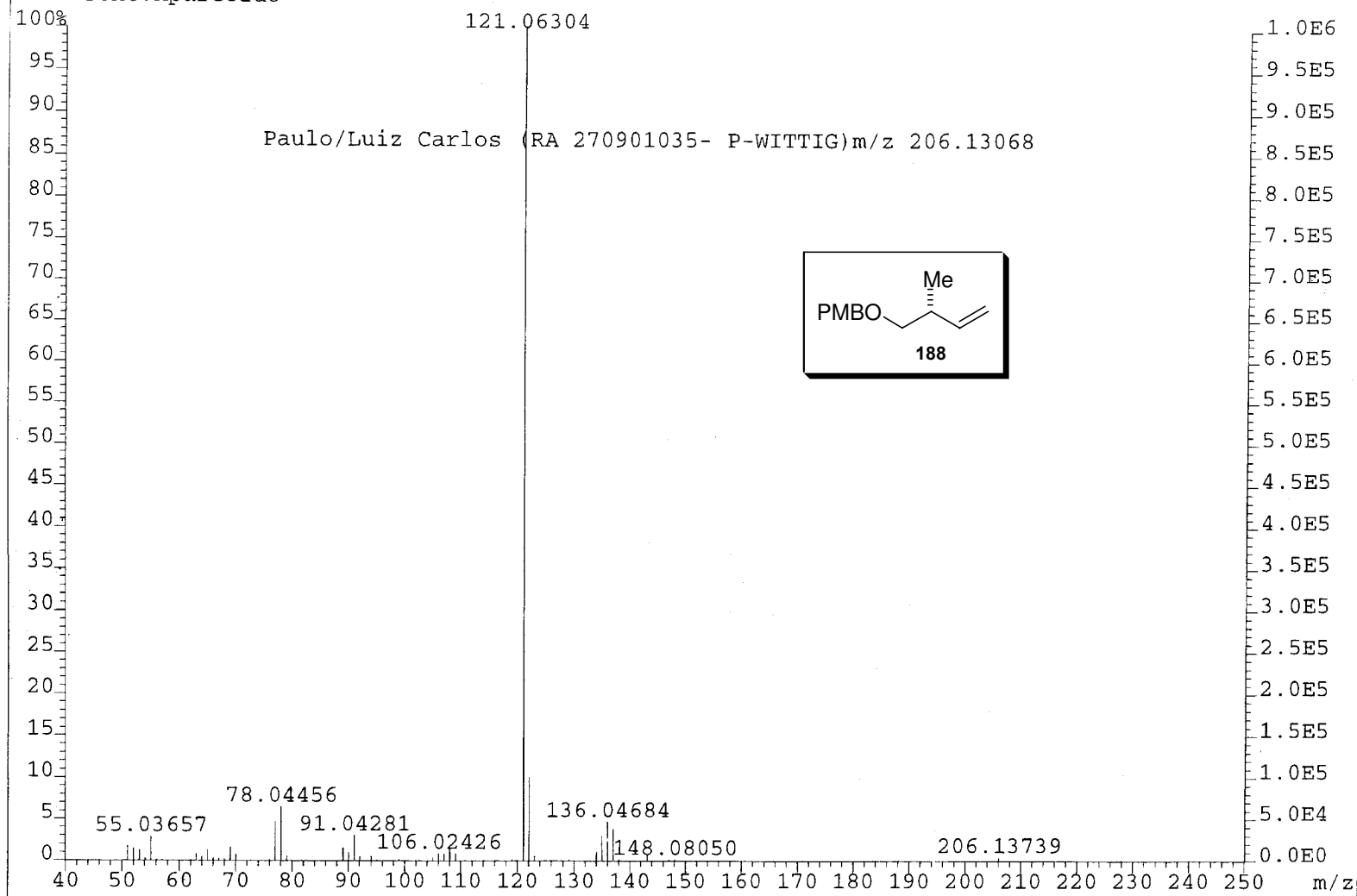


**Espectro 106:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **(188)**

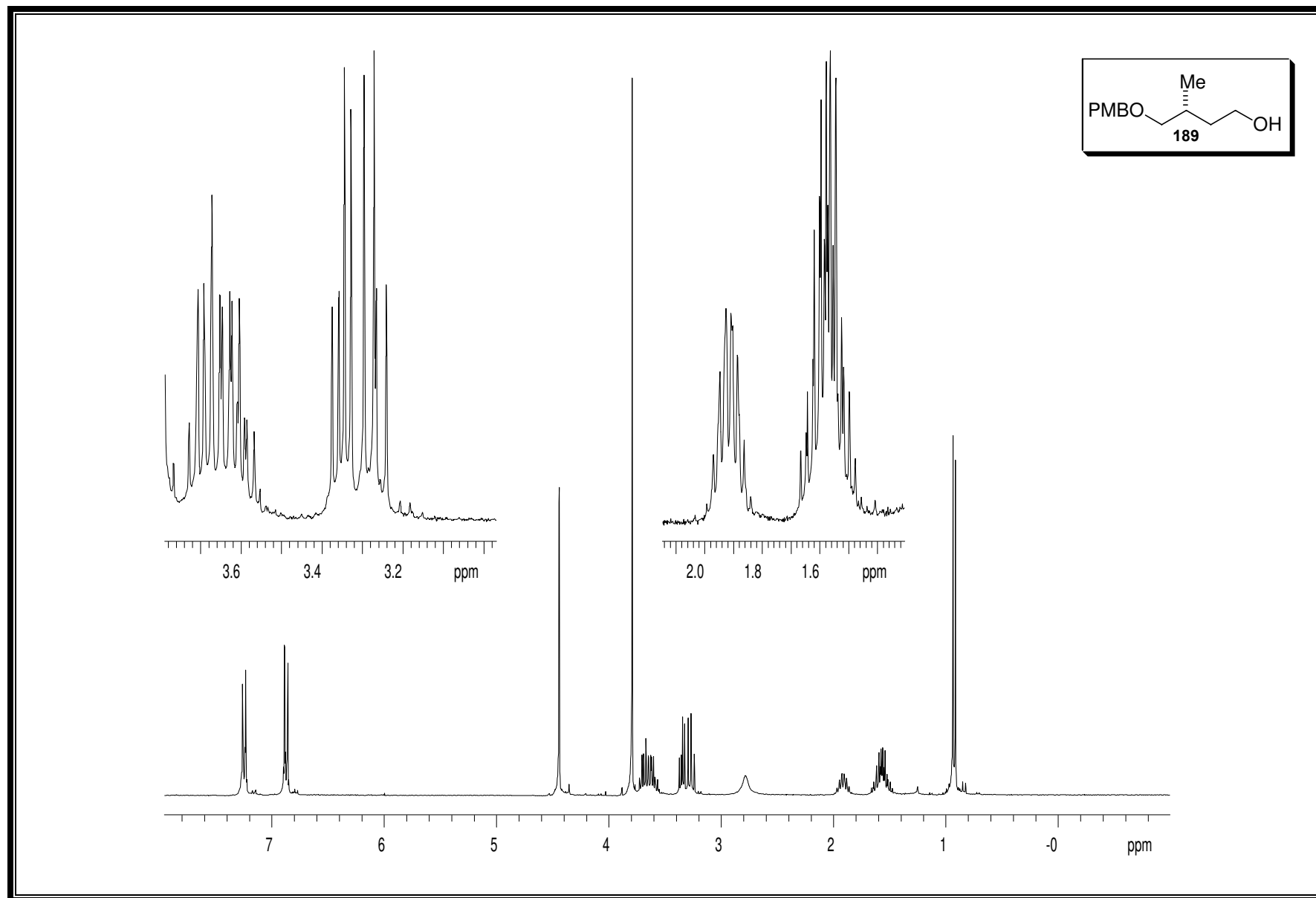


**Espectro 107:** Espectro de I.V. (filme) do composto (**188**)

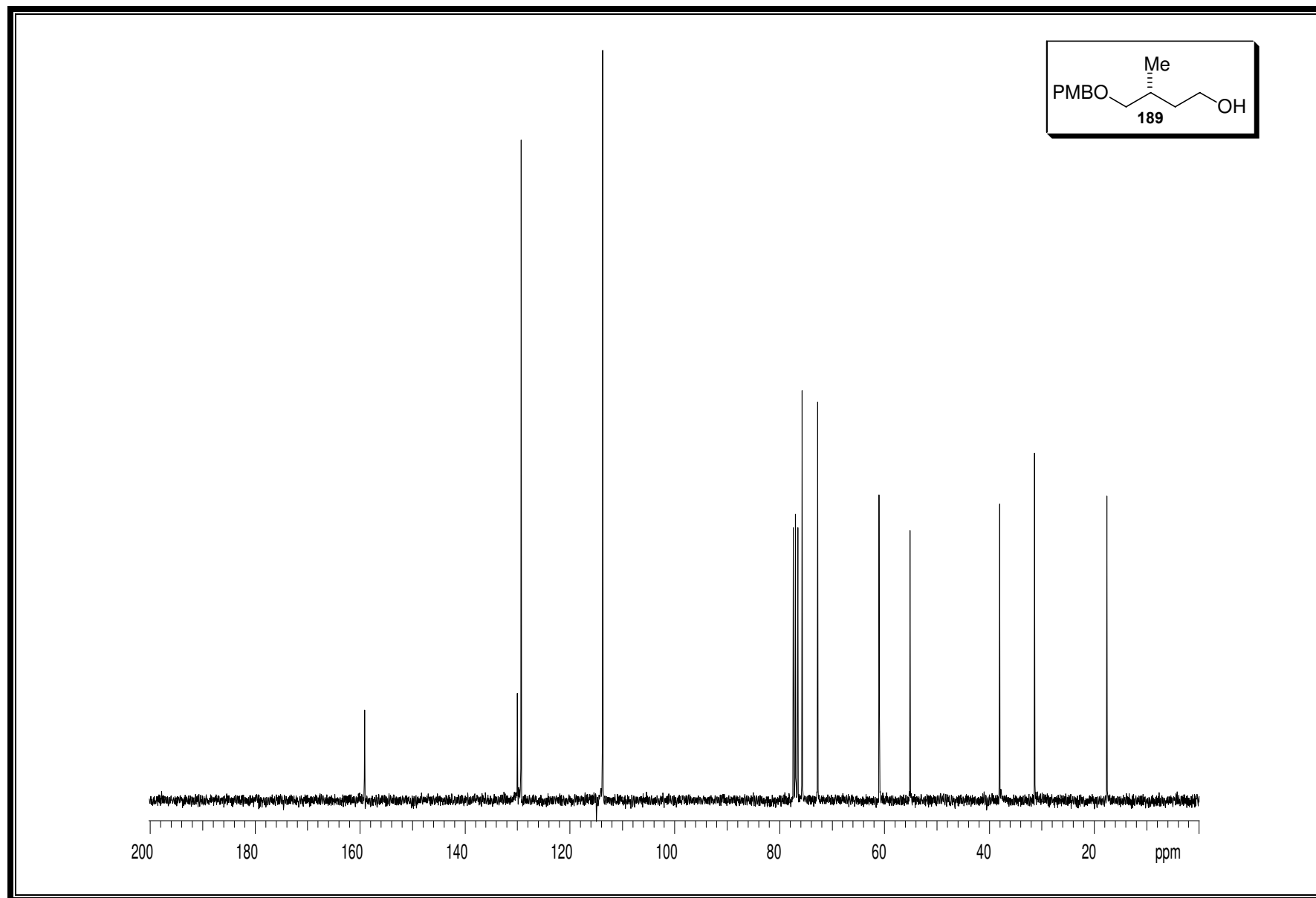
File:OUT0401 Ident:151 Acq: 4-OCT-2001 14:40:02 +20:19 Cal:OUT0401  
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:121 BpI:998400 TIC:2964041 Flags:NORM  
File Text:Aparecido



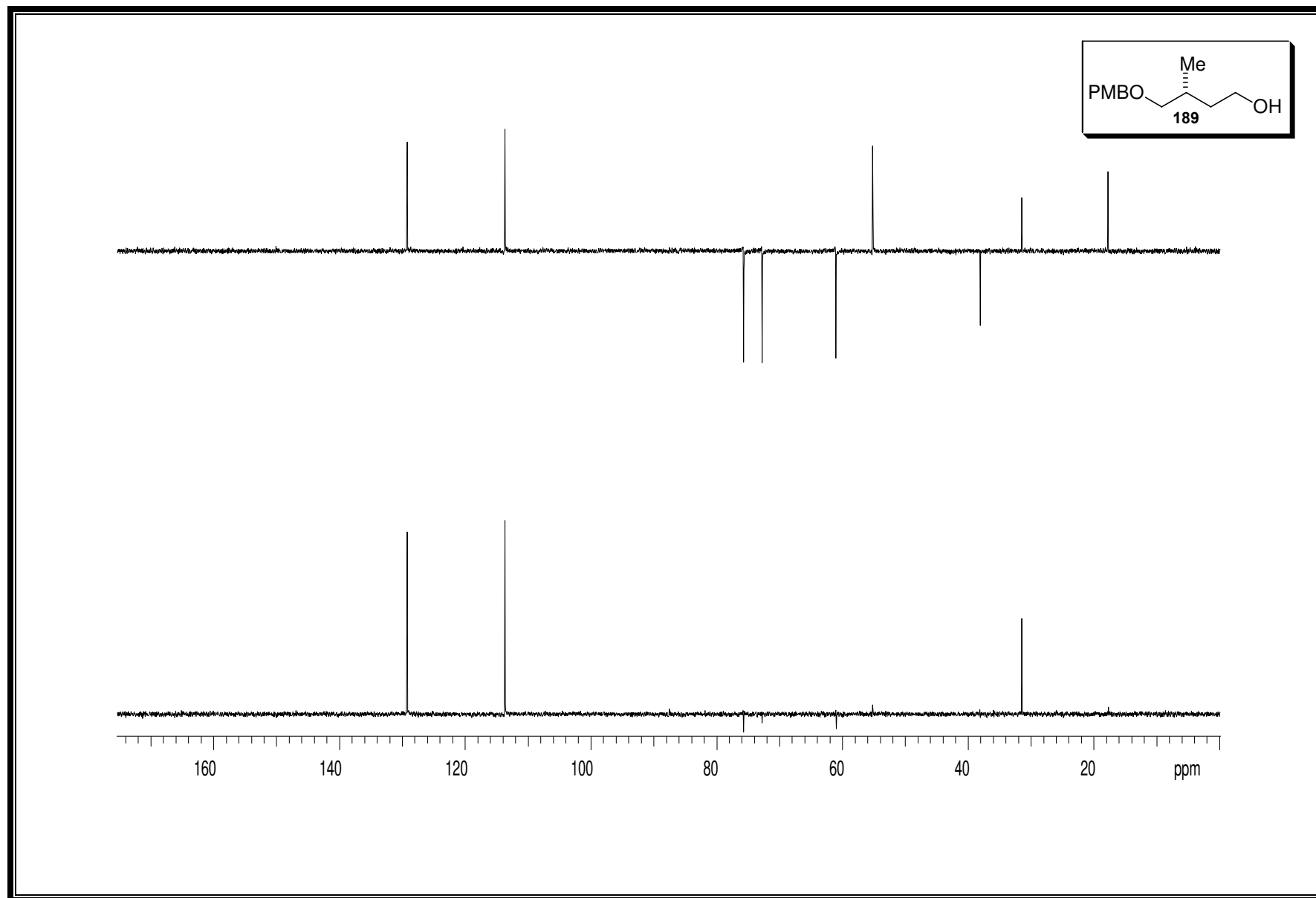
**Espectro 108:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e$  a 70 eV) do composto (188)



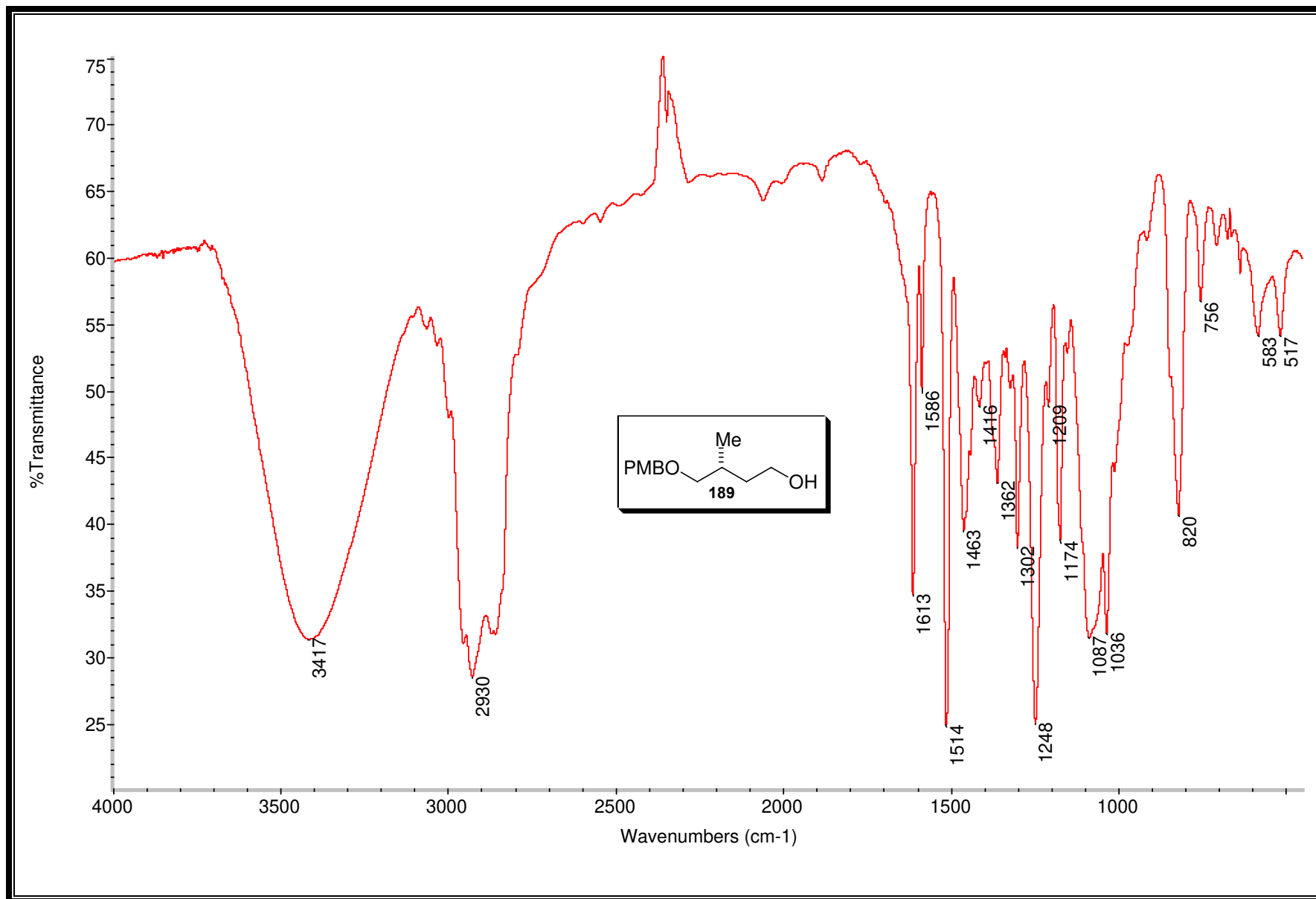
**Espectro 109:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**189**)



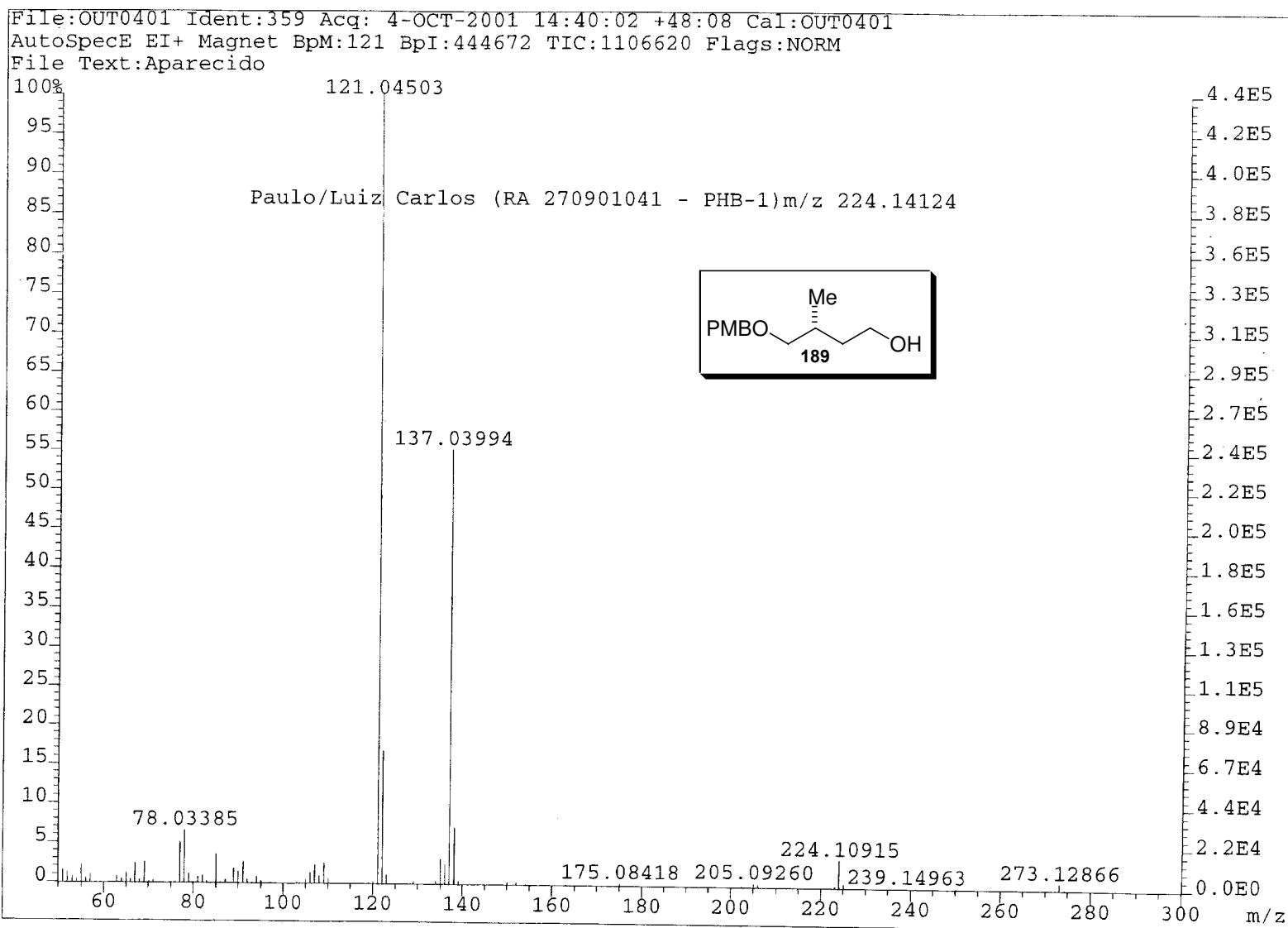
**Espectro 110:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**189**)



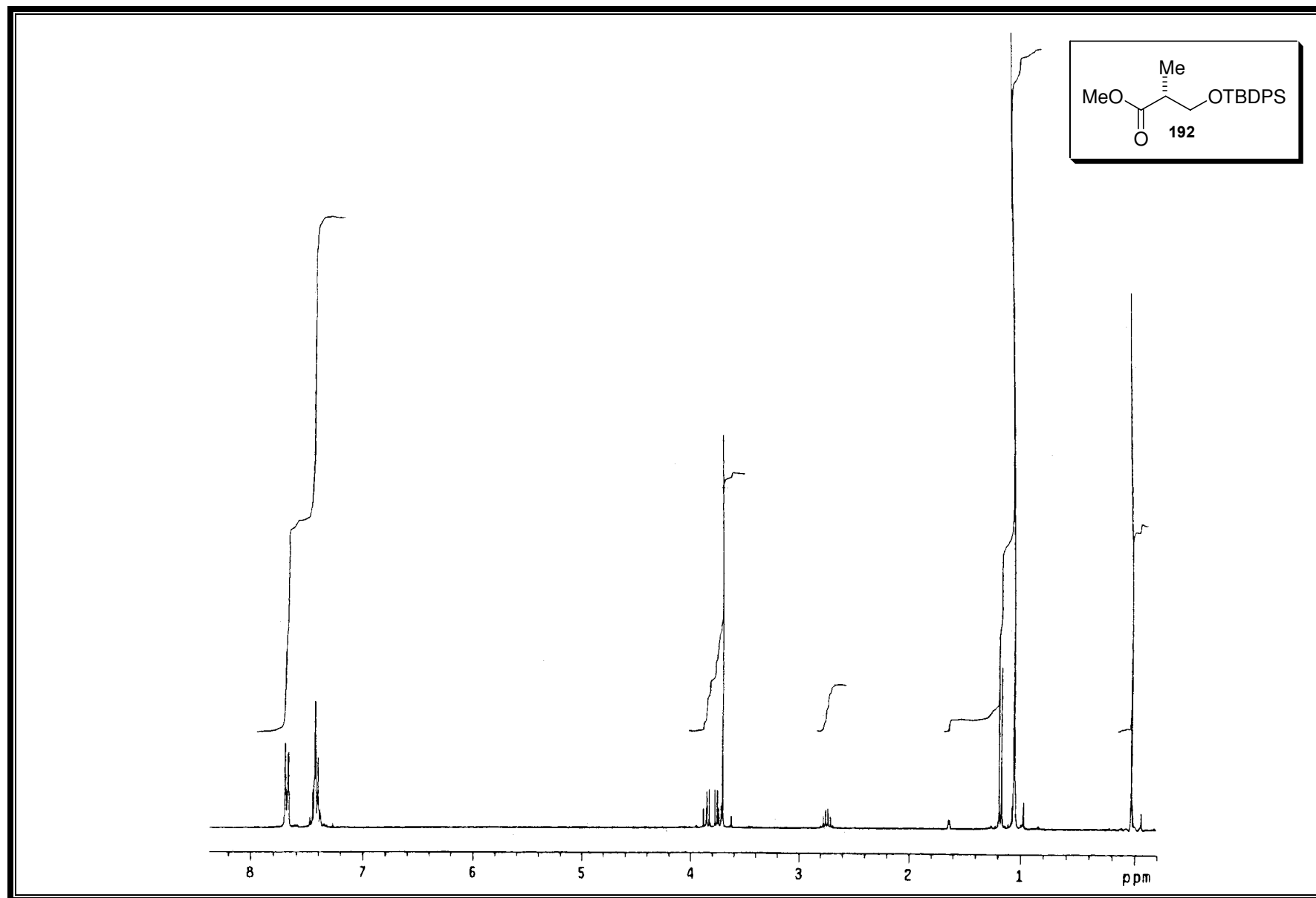
**Espectro 111:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **(189)**



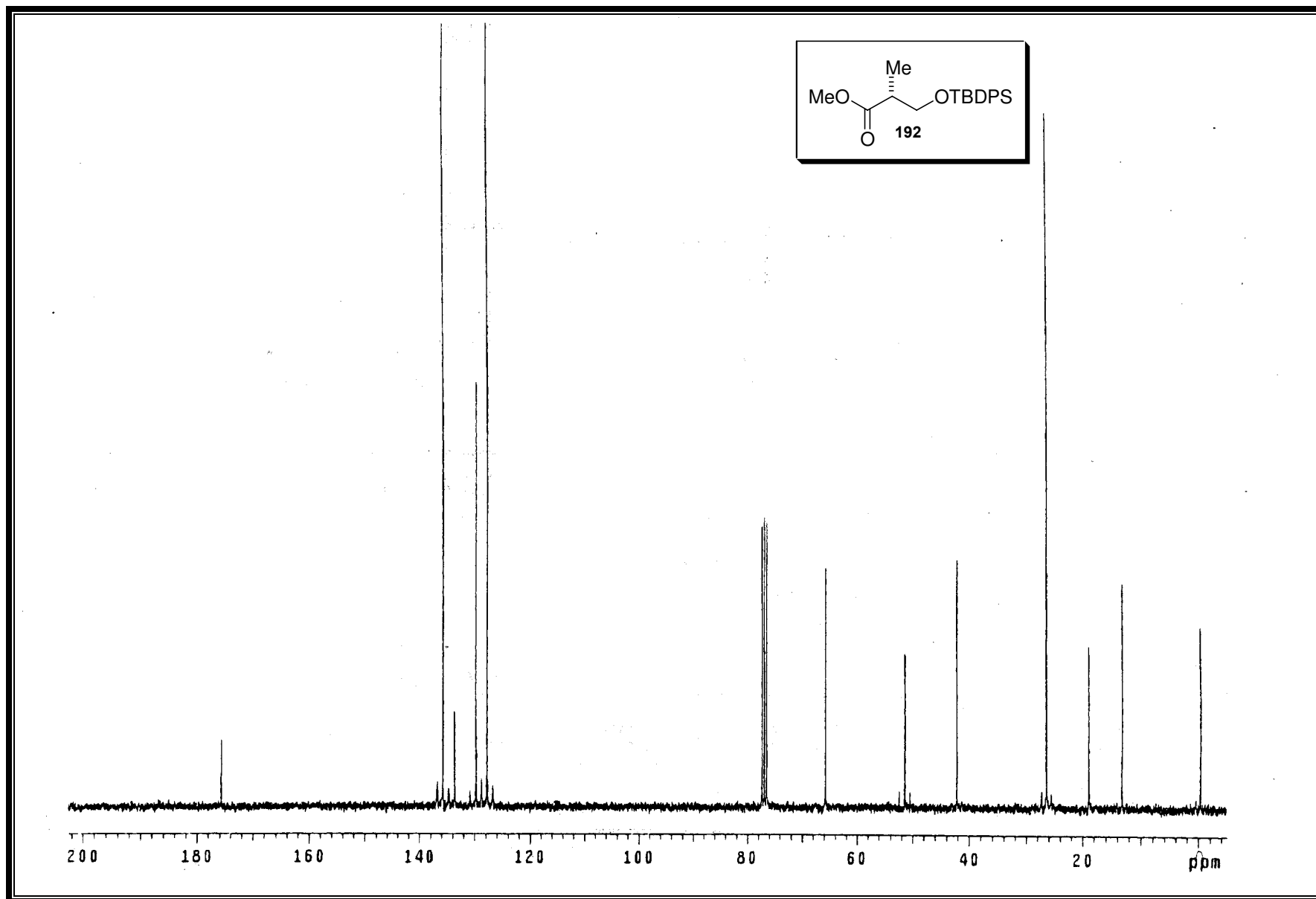
**Espectro 112:** Espectro de I.V. (filme) do composto (**189**)



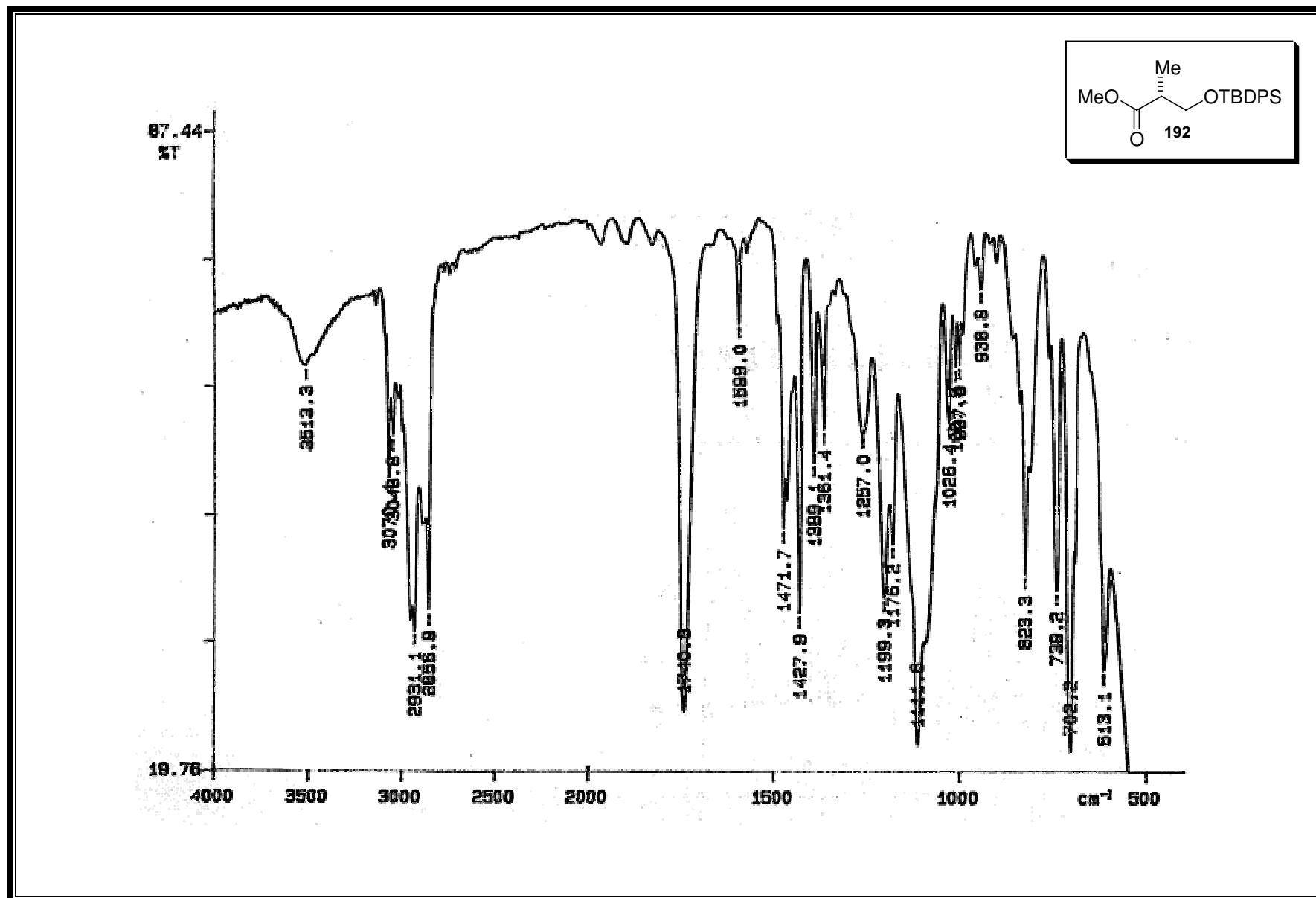
**Espectro 113:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e$  a 70 eV) do composto (189)



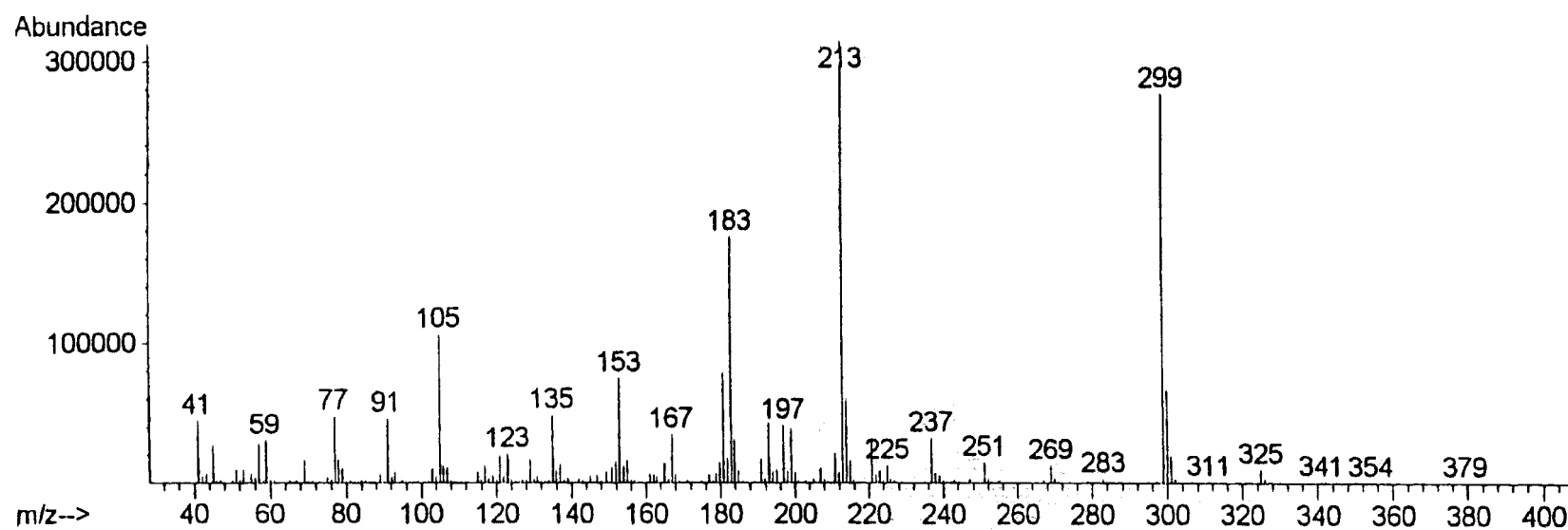
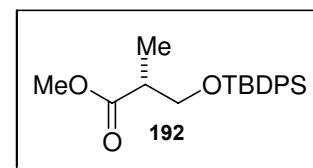
**Espectro 114:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**192**)



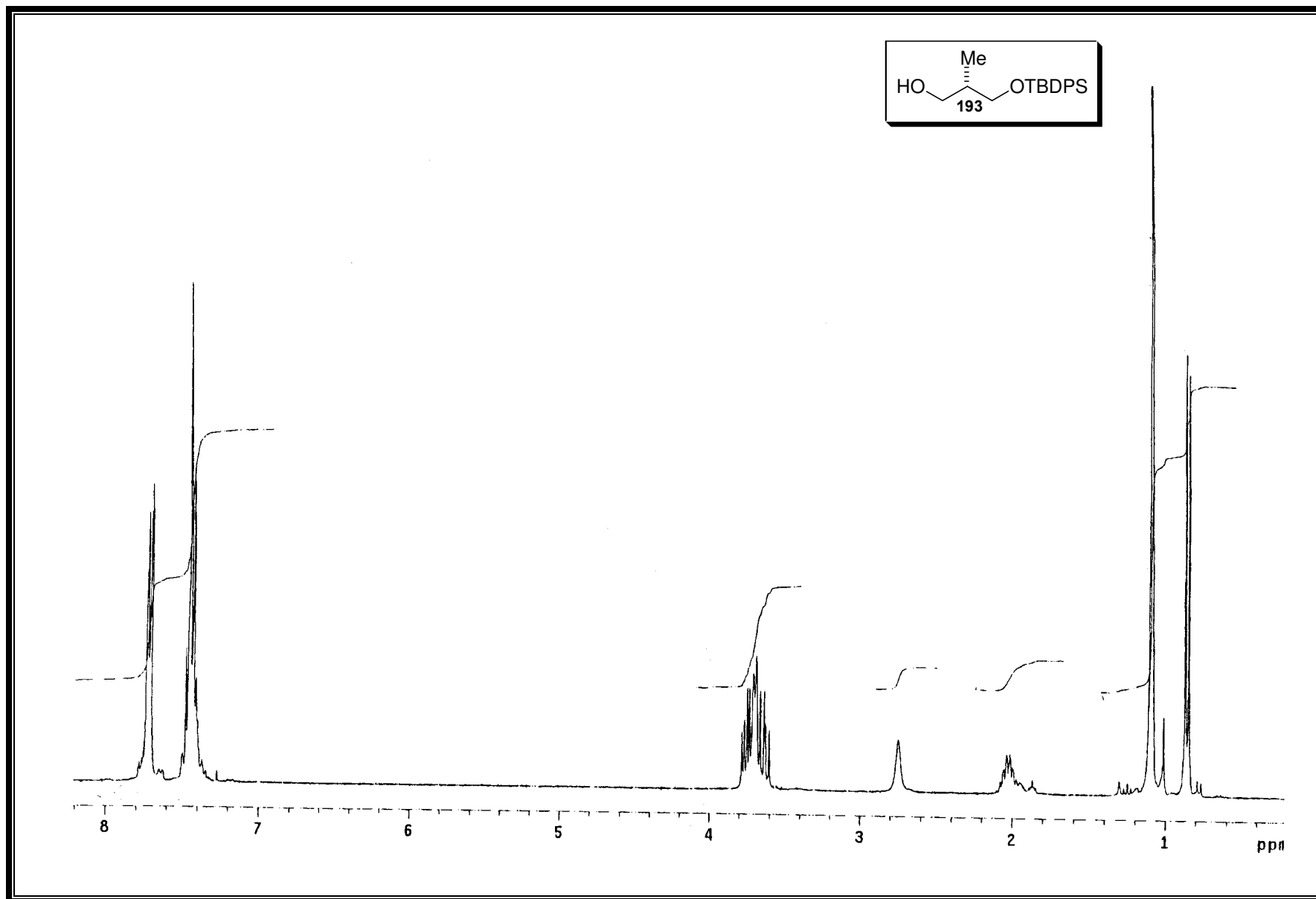
**Espectro 115:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (192)



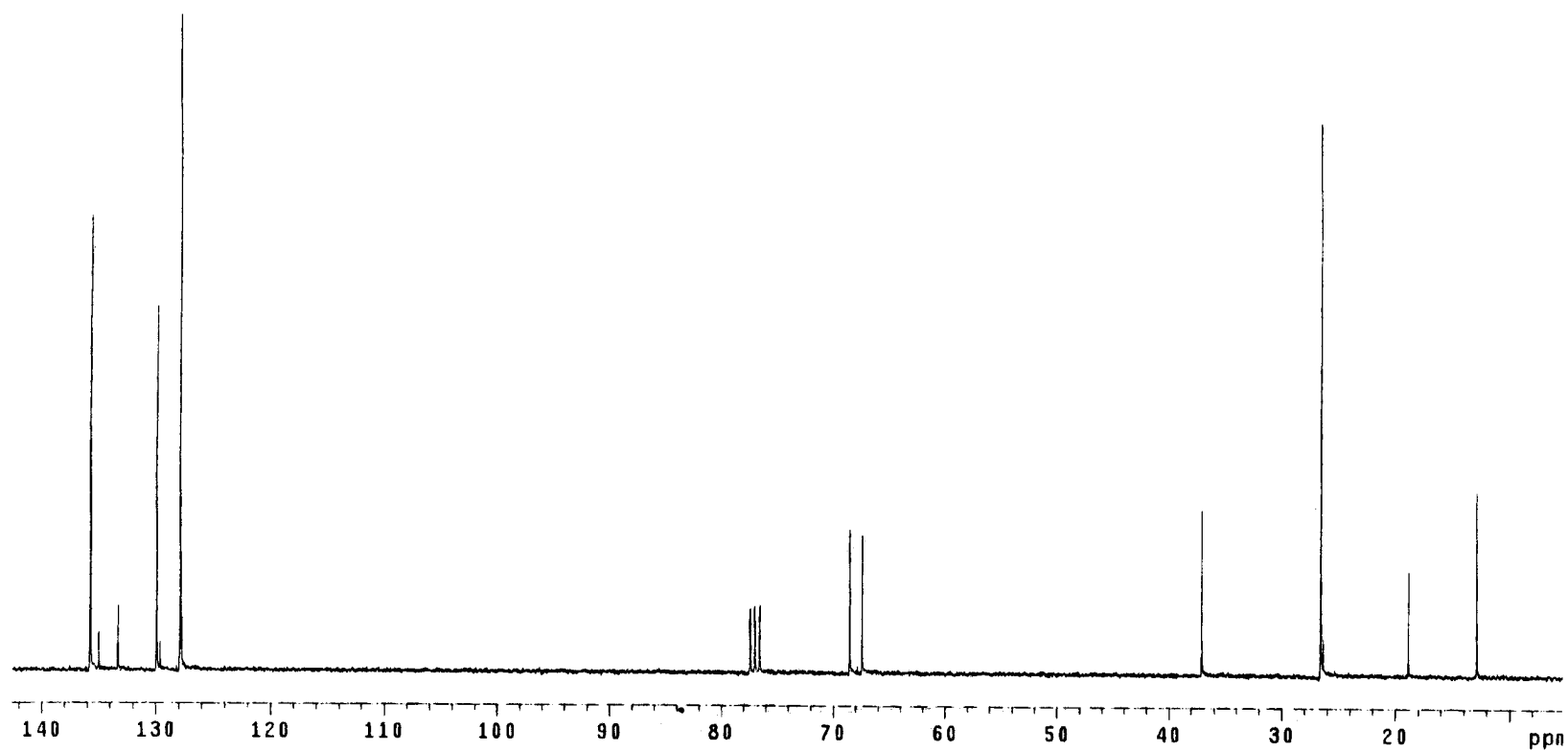
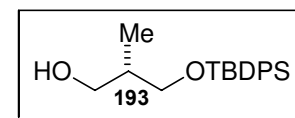
Espectro 116: Espectro de I.V. (filme) do composto (192)



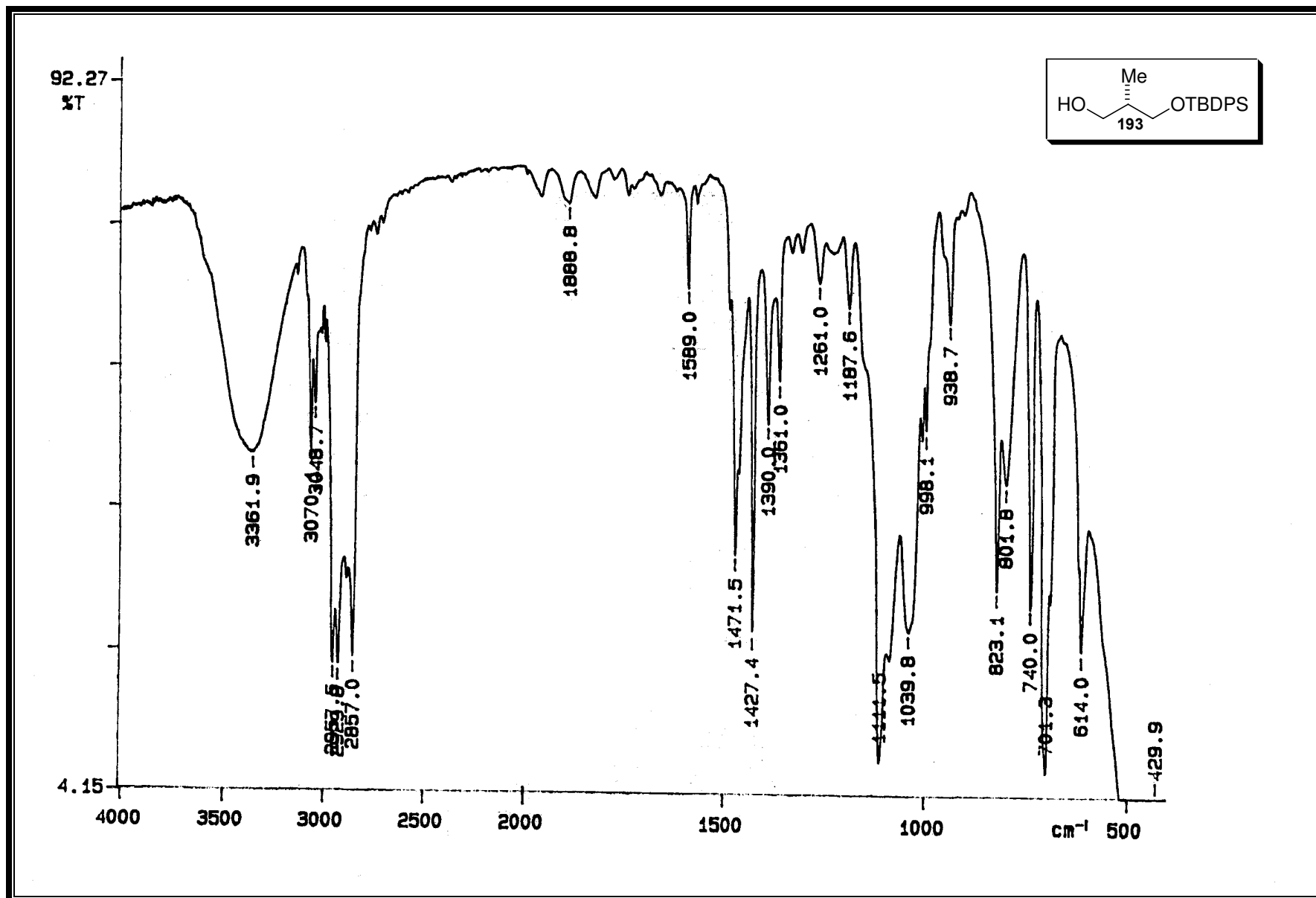
**Espectro 117:** Espectro de massa (impacto de  $e^-$  a 70 eV) do composto (192)



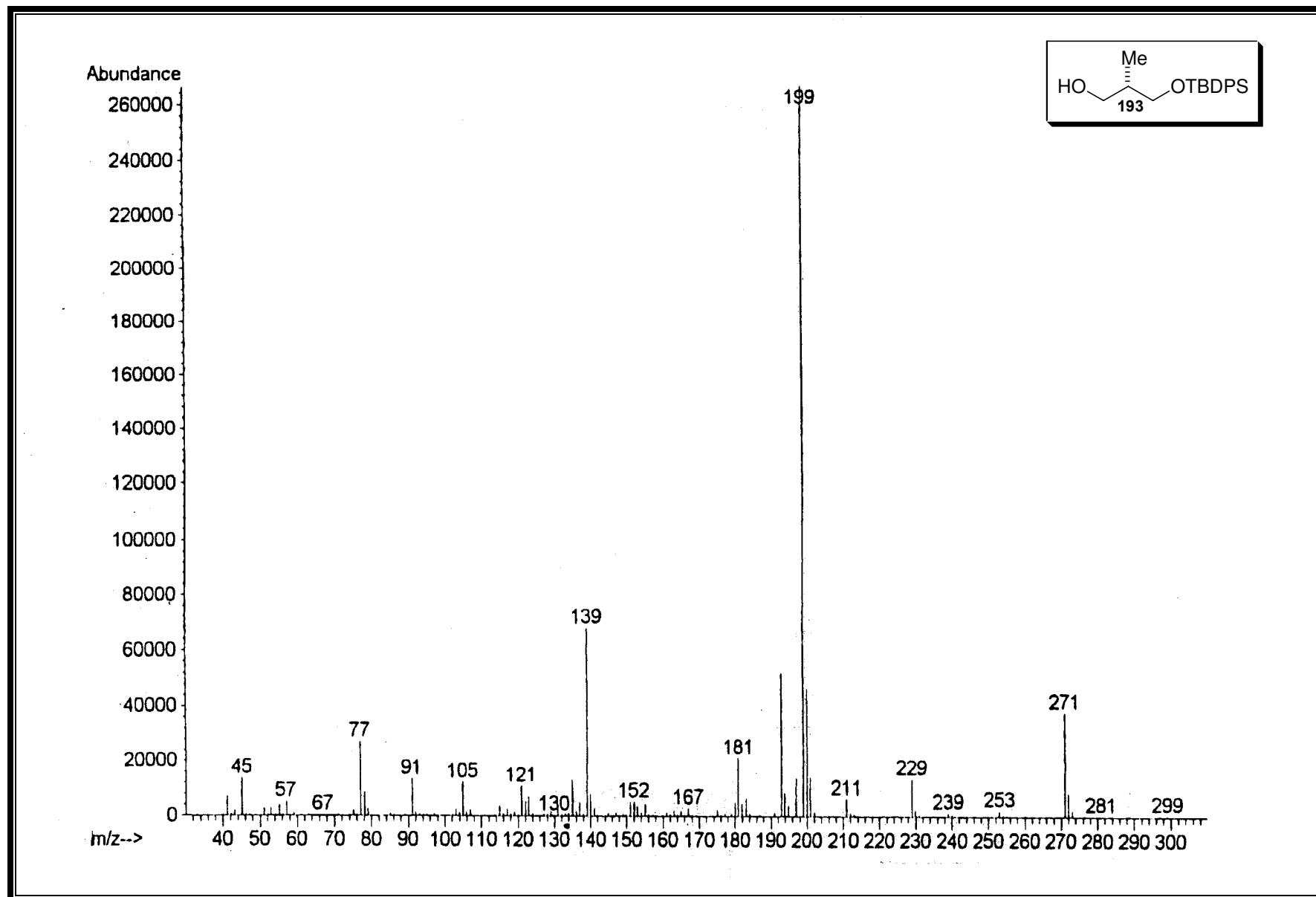
**Espectro 118:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**193**)



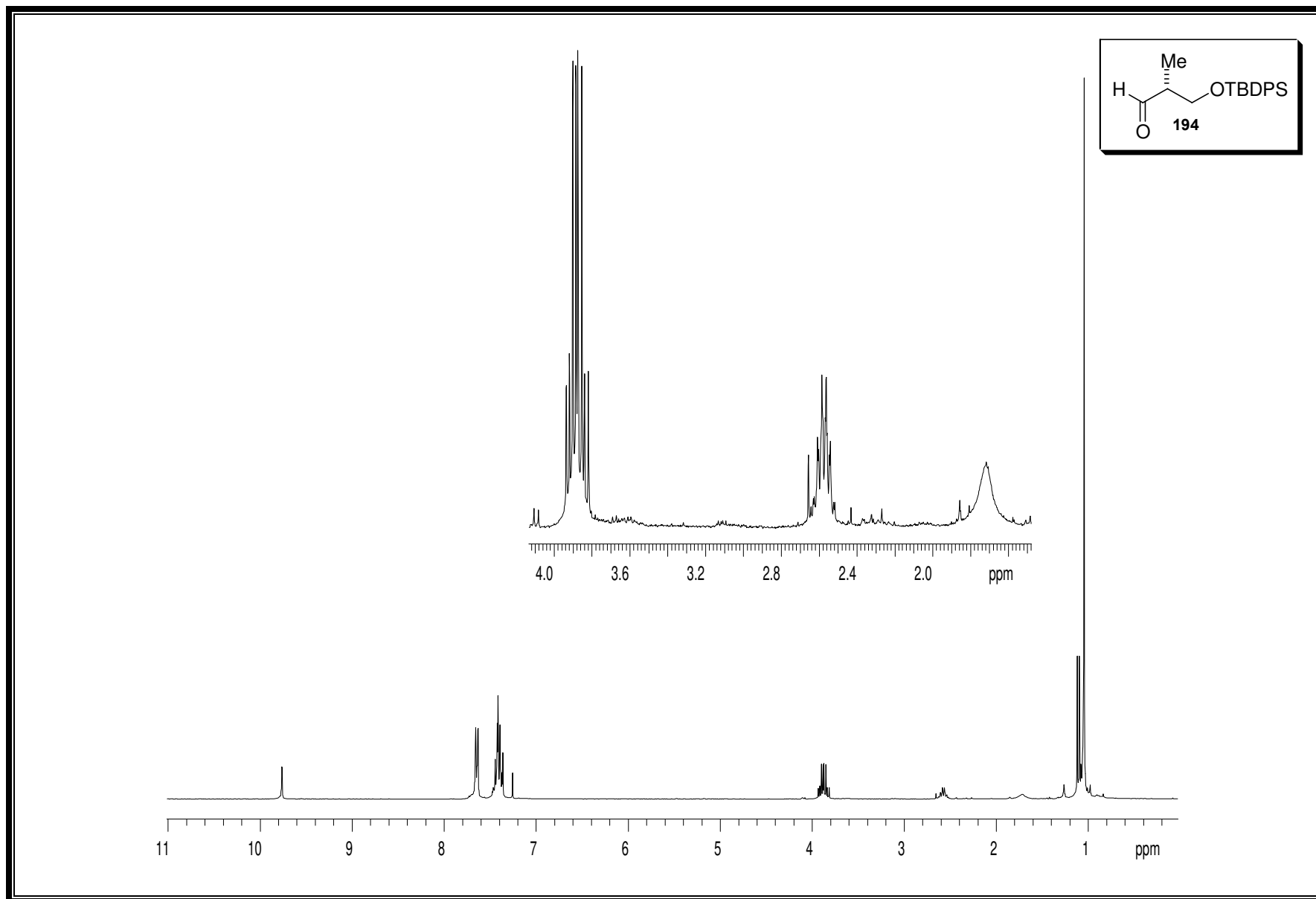
**Espectro 119:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**193**)



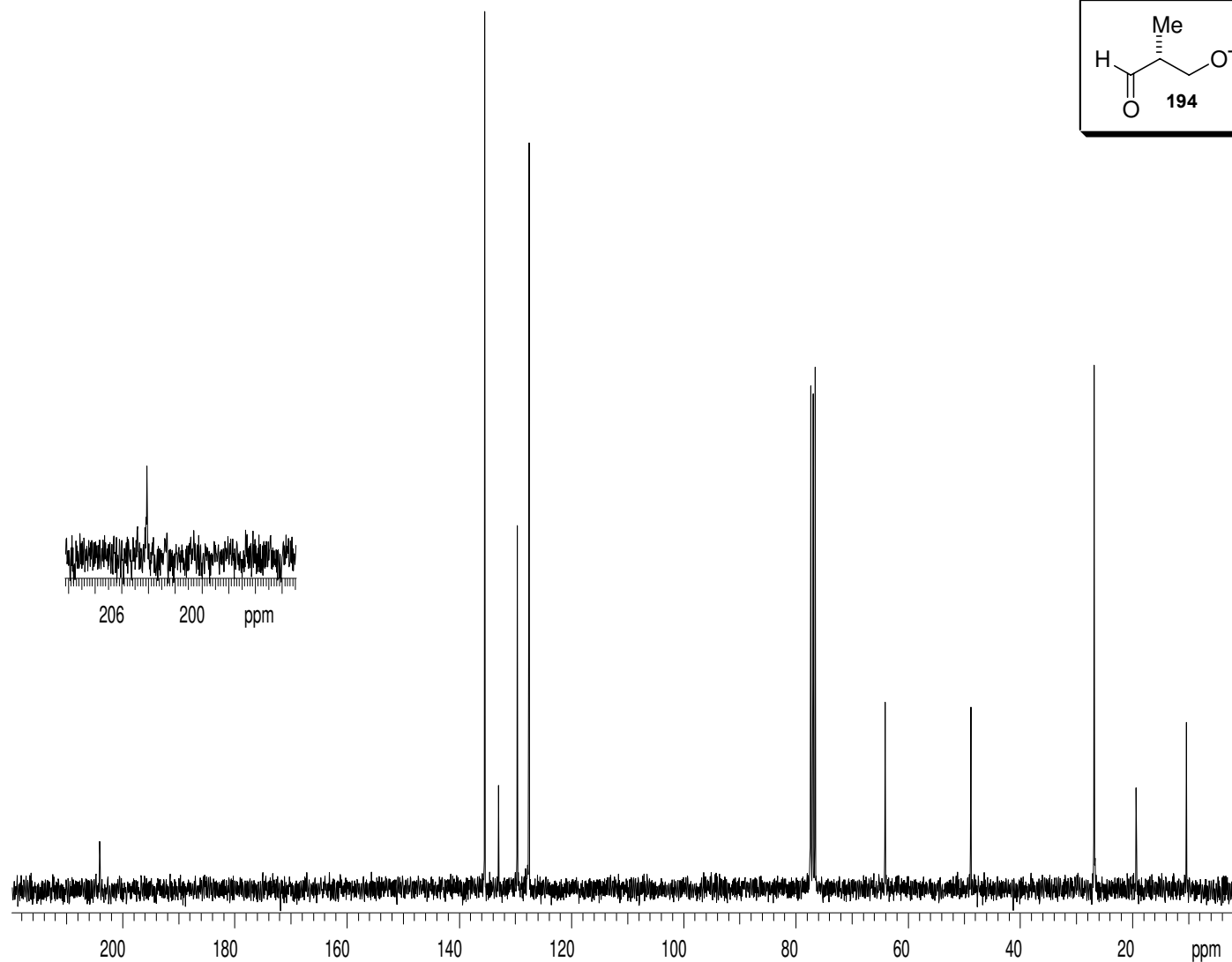
Espectro 120: Espectro de I.V. (filme) do composto (193)



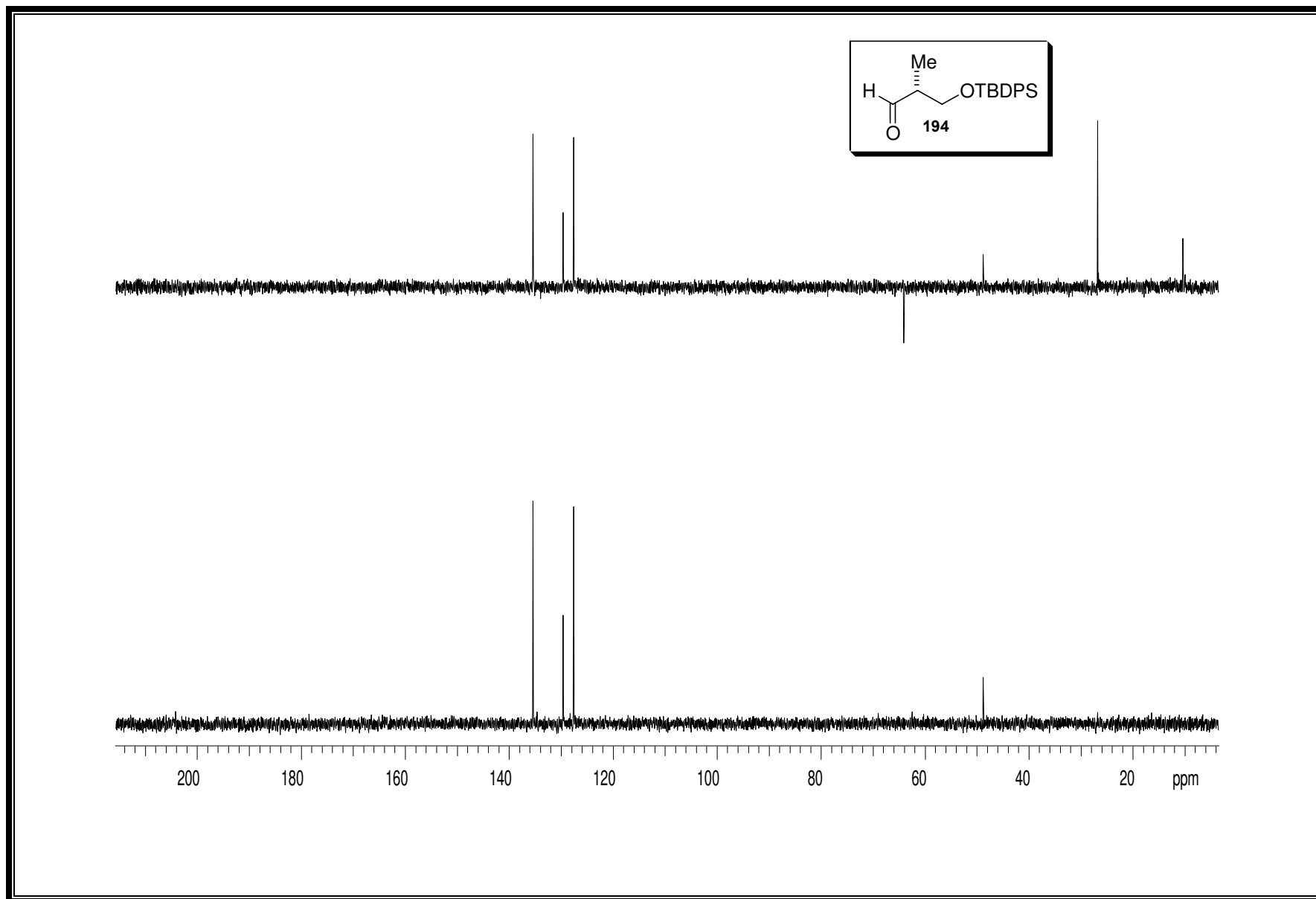
**Espectro 121:** Espectro de massa (impacto de e<sup>-</sup> a 70 eV) do composto (193)



**Espectro 122:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**194**)



**Espectro 123:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**194**)

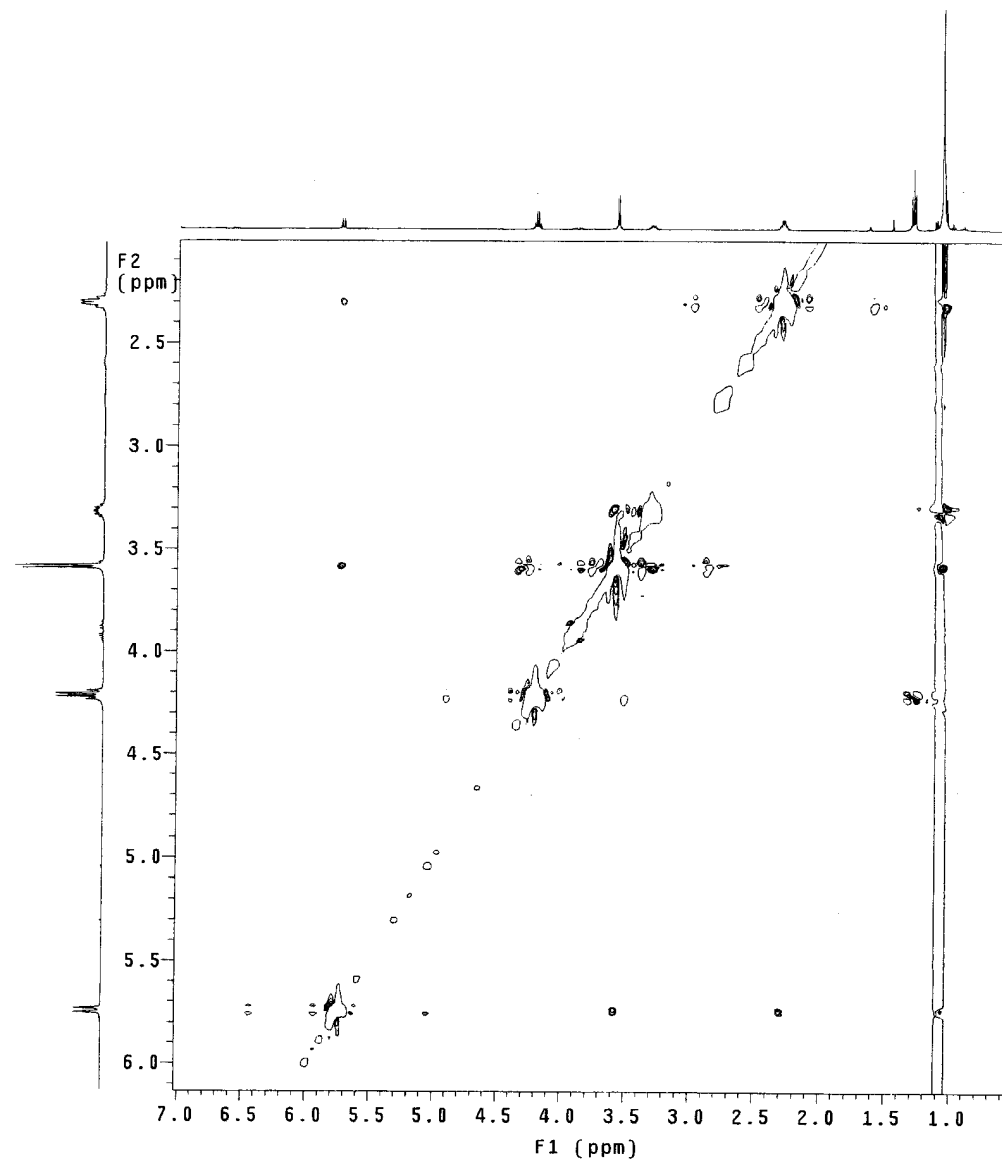
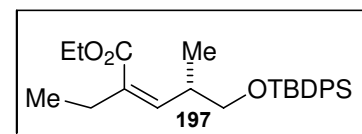


**Espectro 124:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (194)





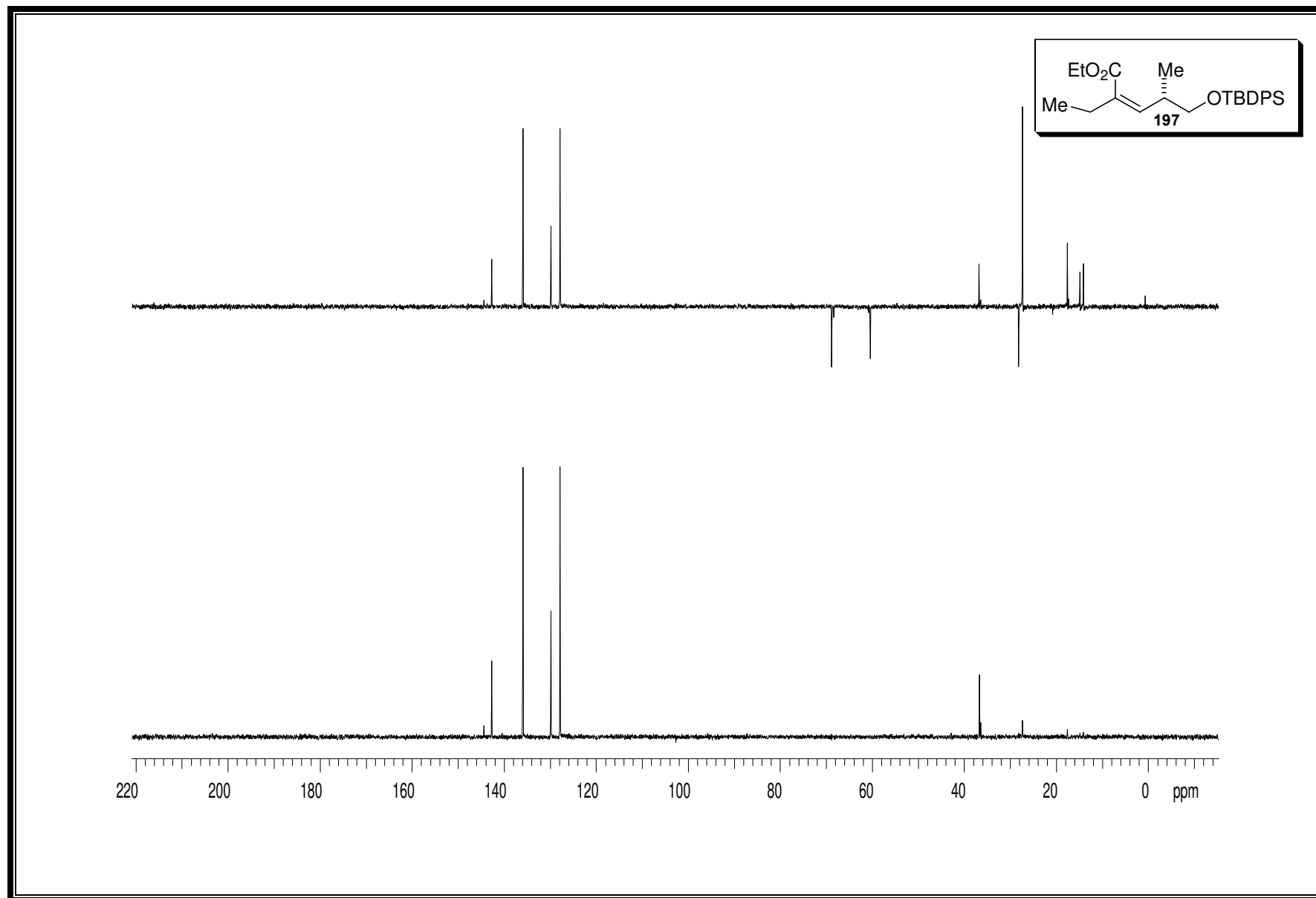
**Espectro 126:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**197**)



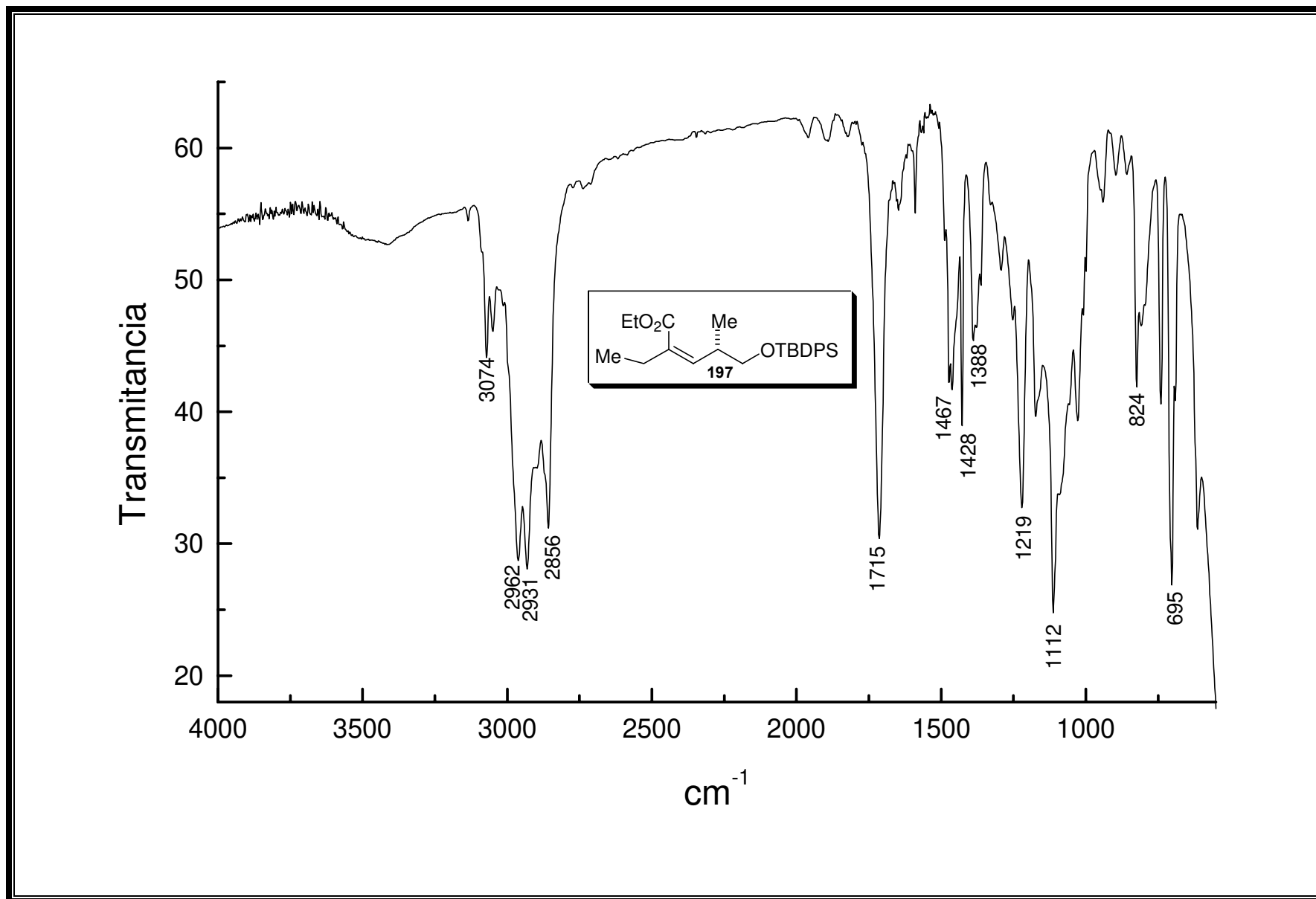
**Espectro 127:** Espectro de NOESY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**197**)



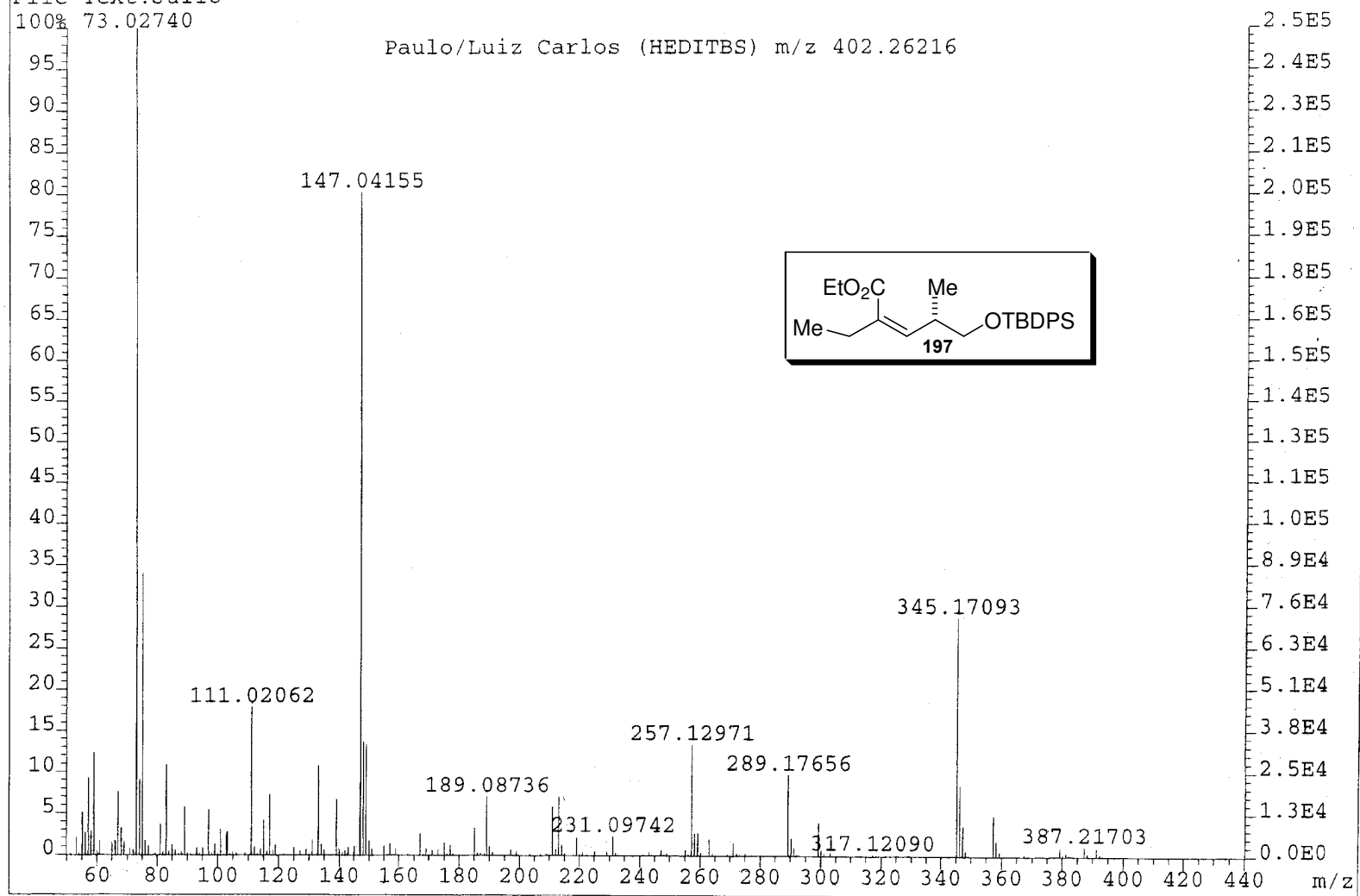
**Espectro 128:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto ((197)

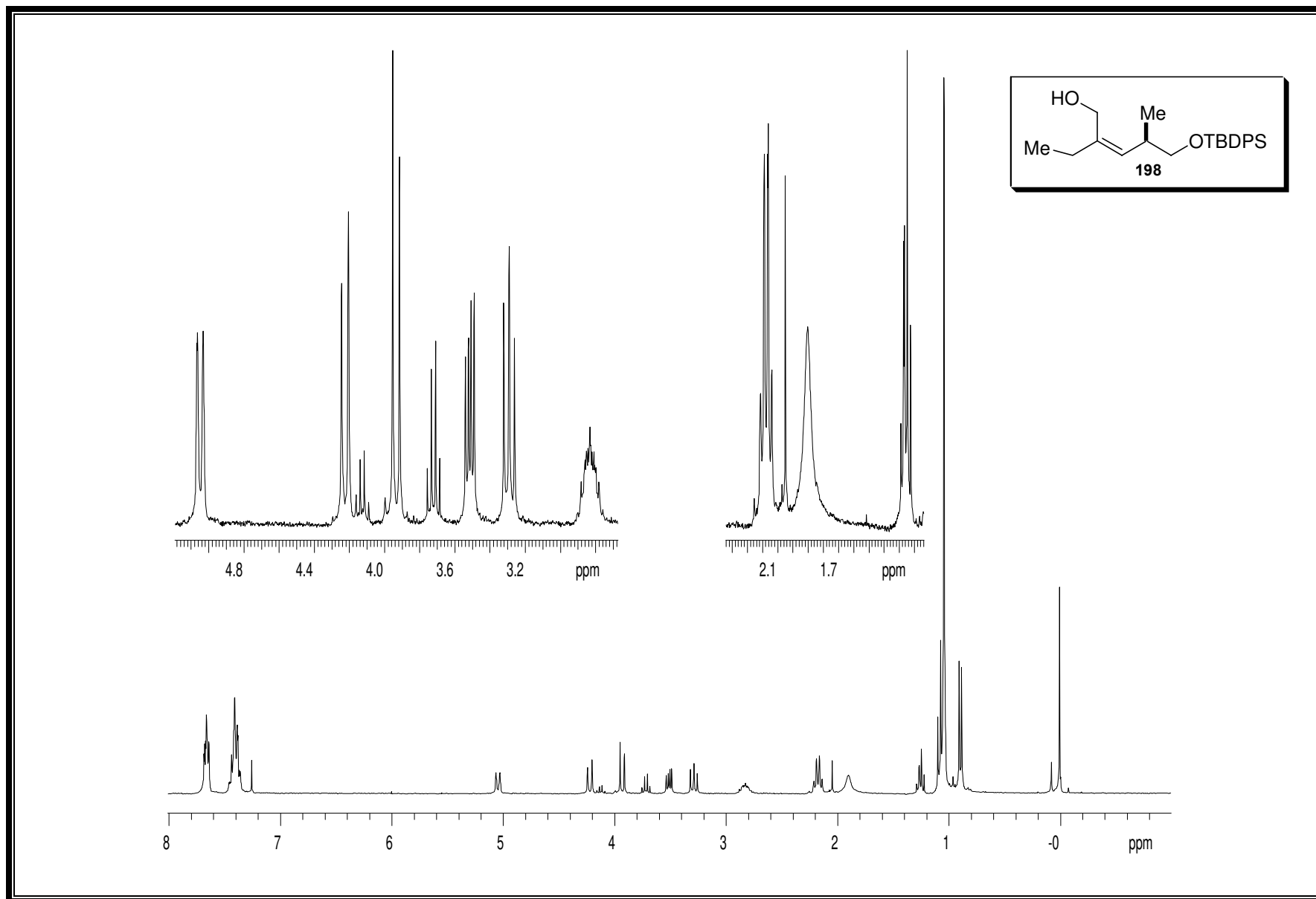


**Espectro 129:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (197)

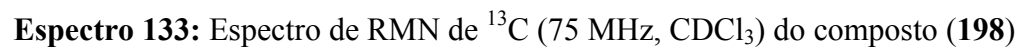


**Espectro 130:** Espectro de I.V. (filme) do composto (**197**)

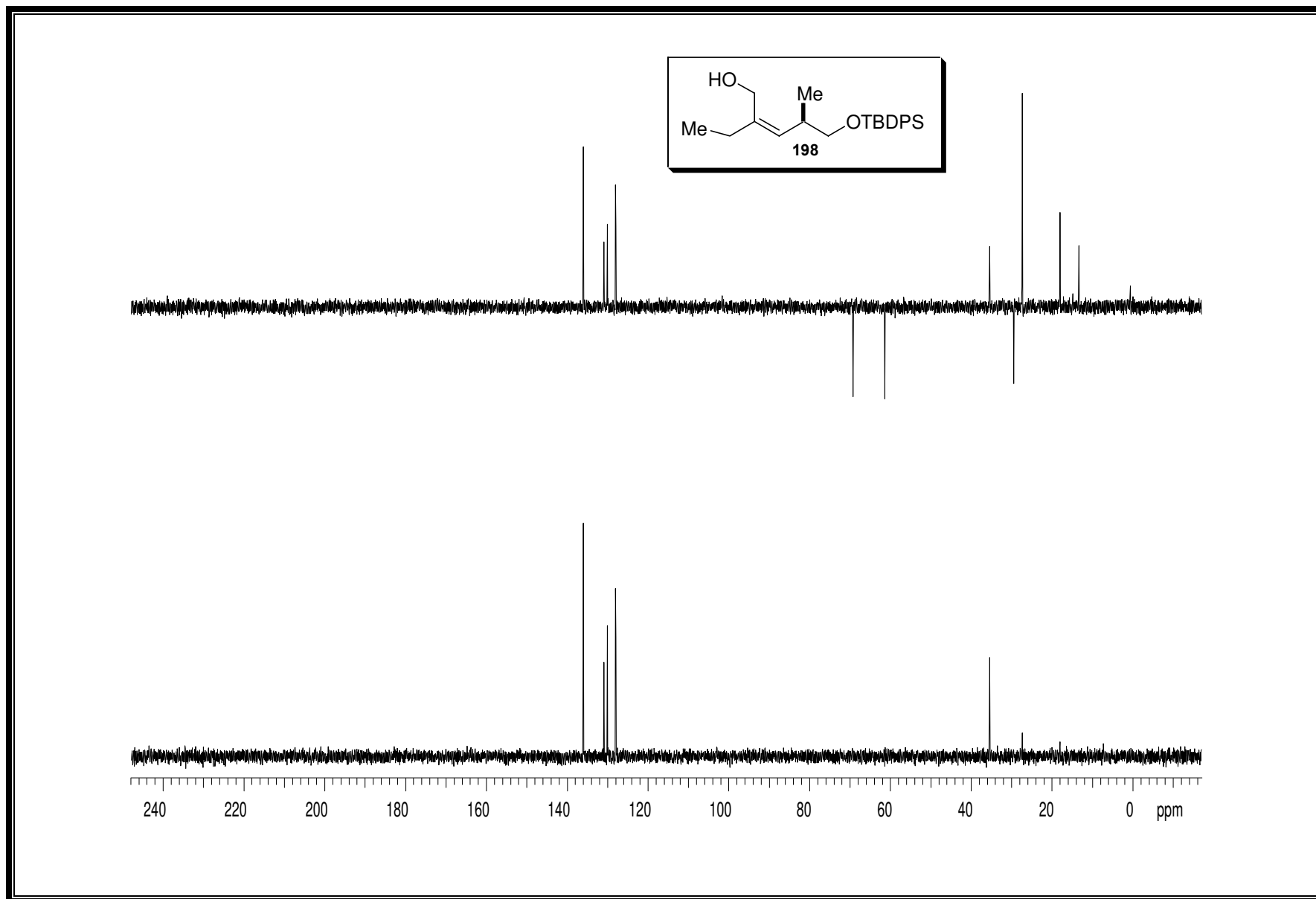




**Espectro 132:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**198**)

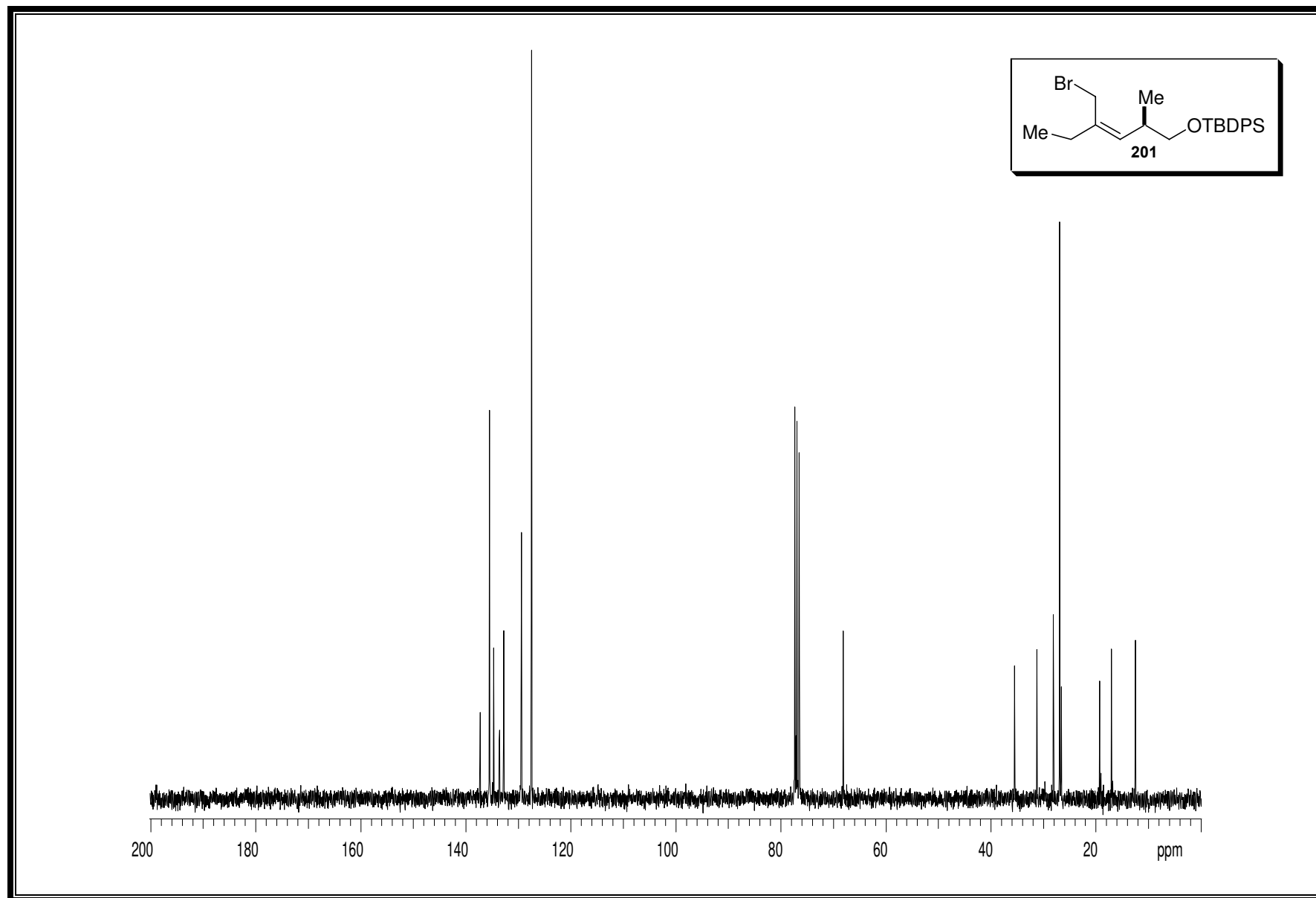


**Espectro 133:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**198**)

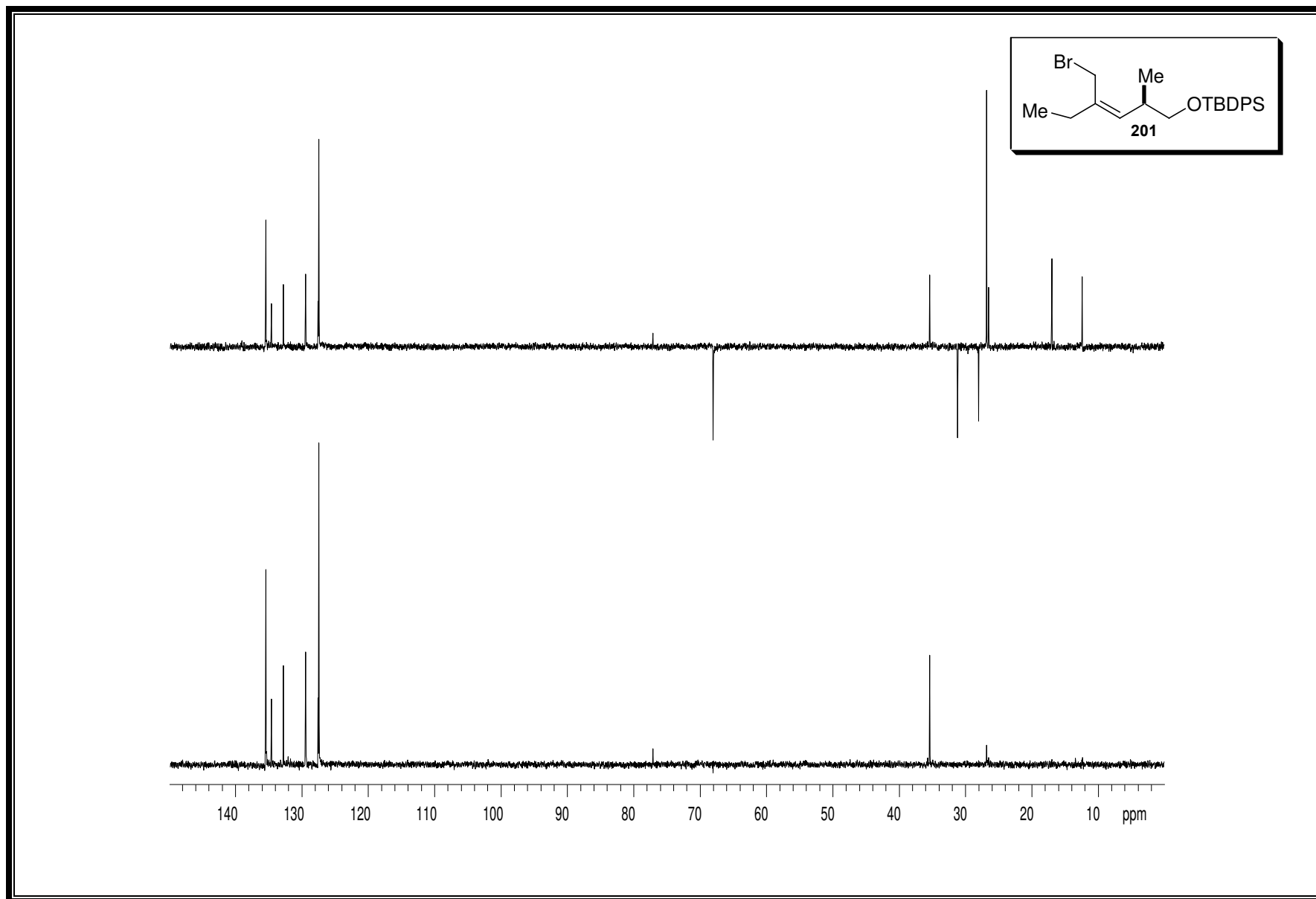


**Espectro 134:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (**198**)

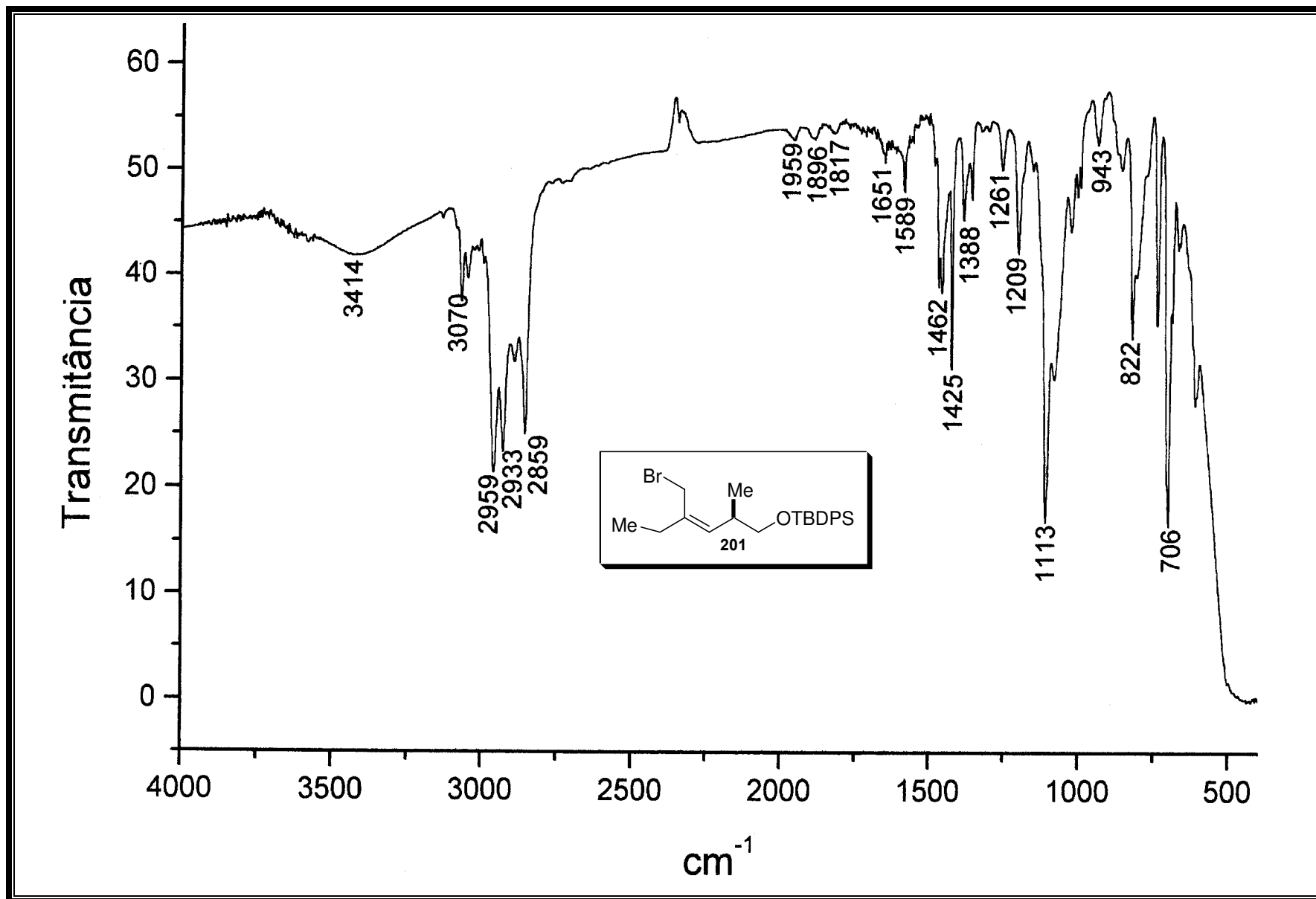
**Espectro 135:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**201**)



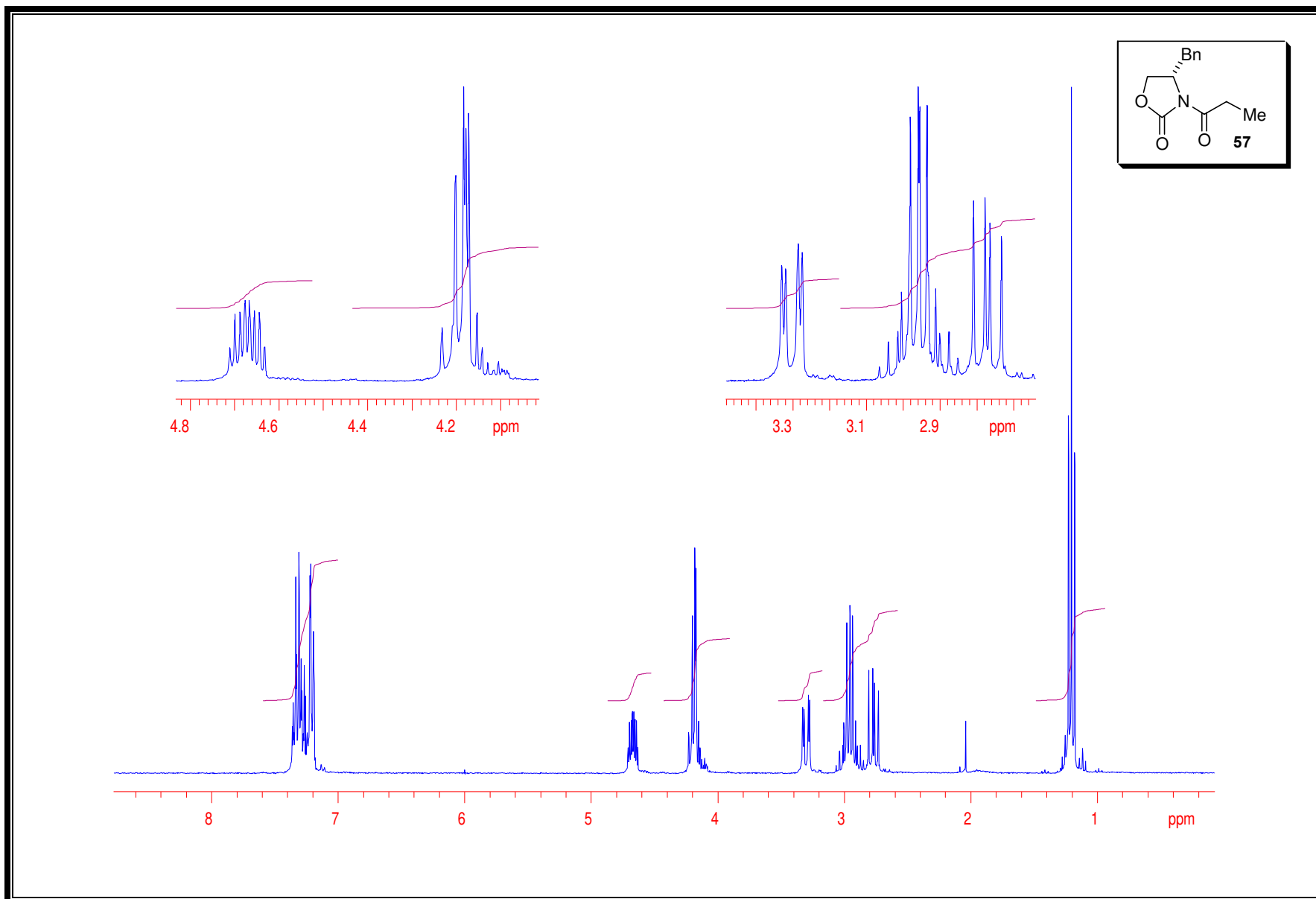
**Espectro 136:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**201**)



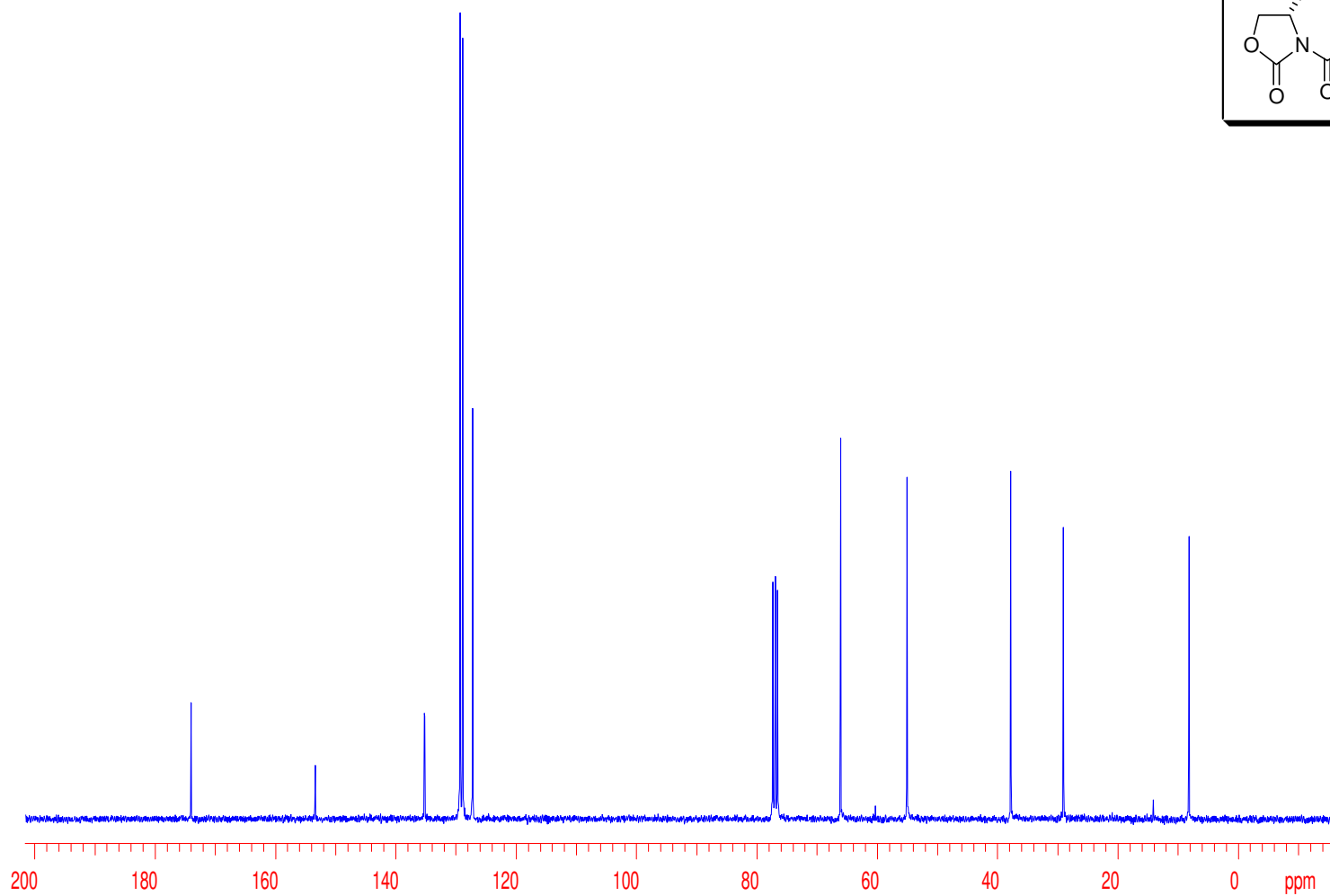
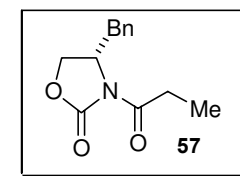
**Espectro 137:** DEPT 90 e 135 (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**201**)



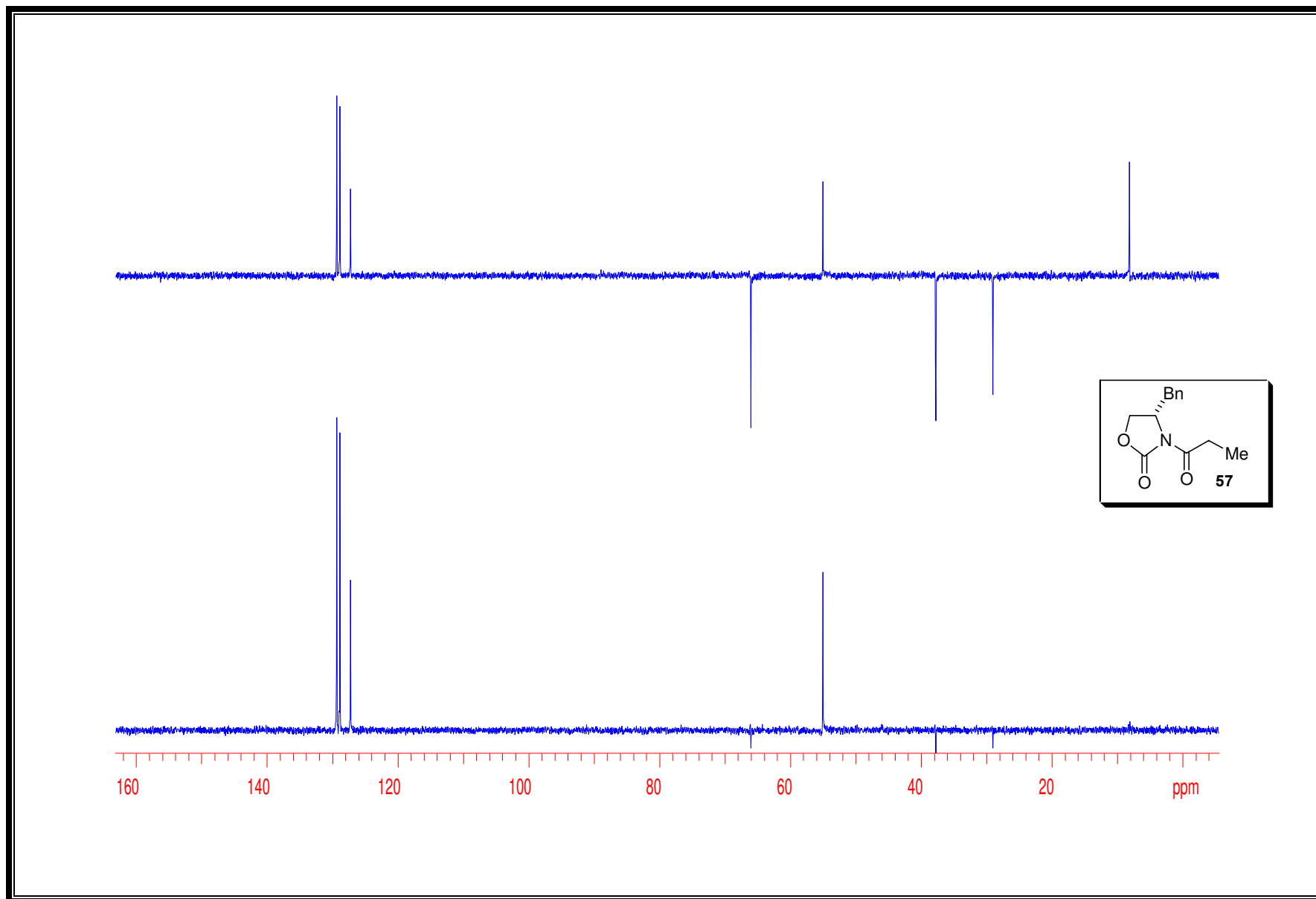
**Espectro 138:** Espectro de I.V. (filme) do composto (201)



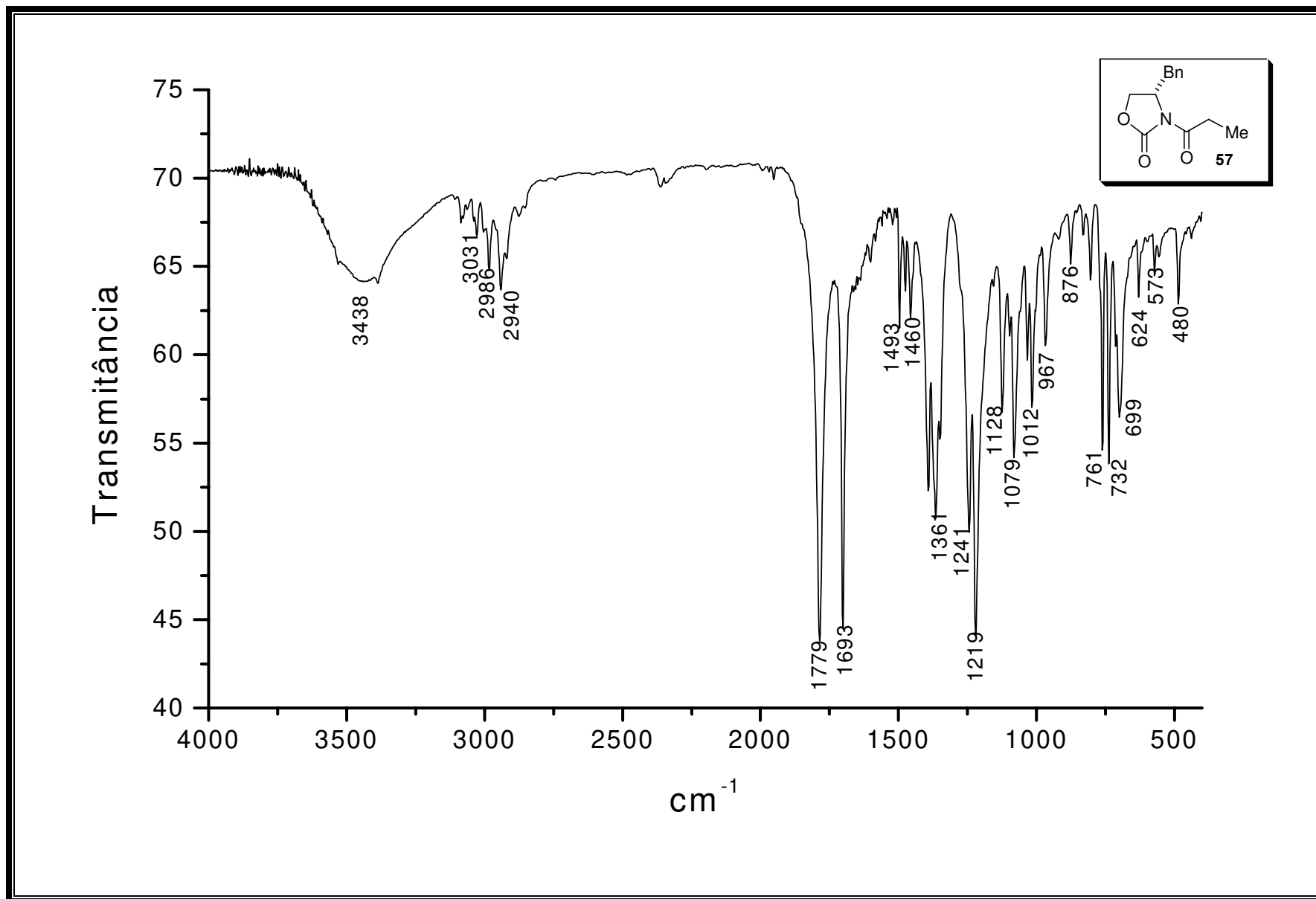
**Espectro 139:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**57**)



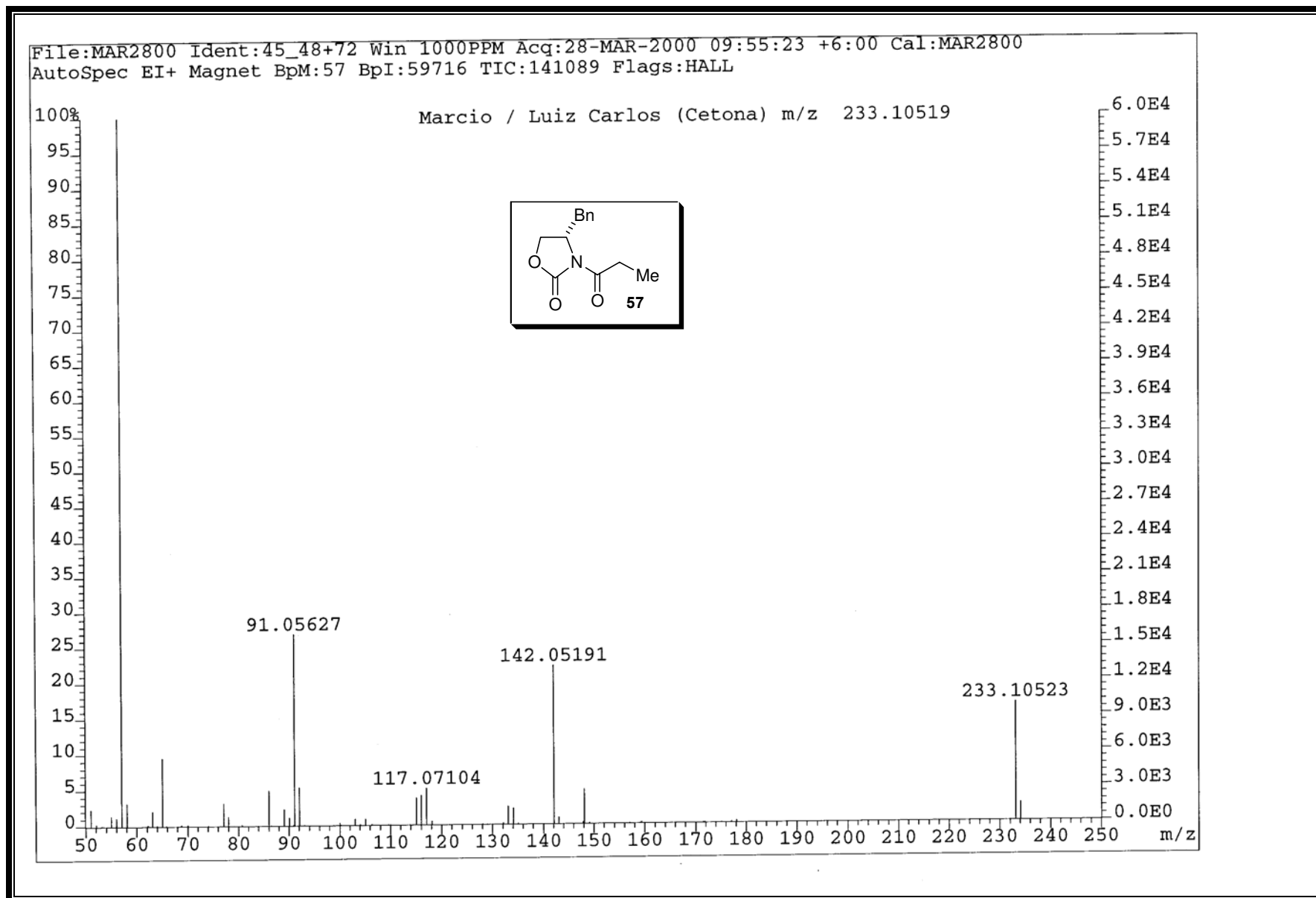
**Espectro 140:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**57**)



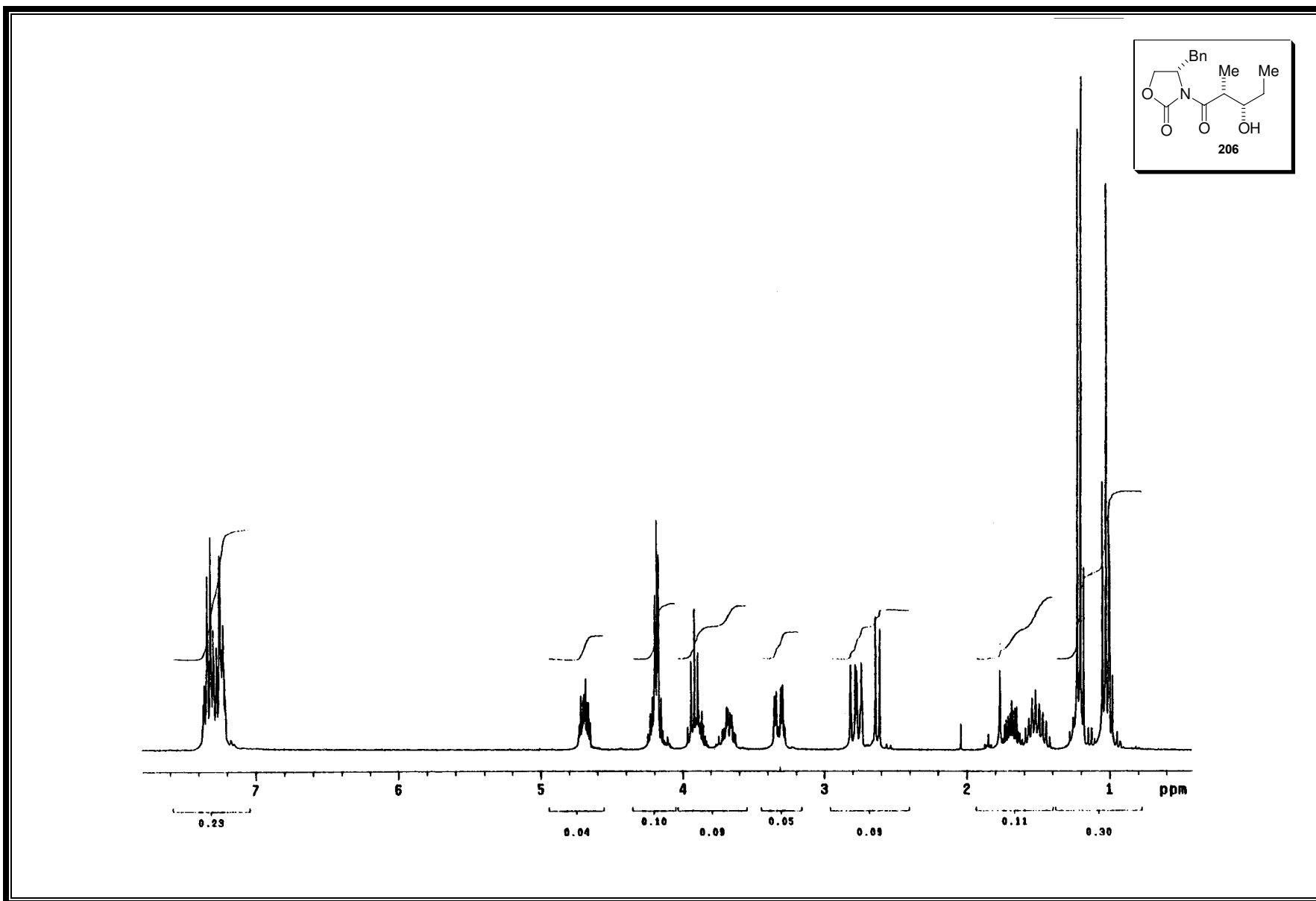
**Espectro 141:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (**57**)



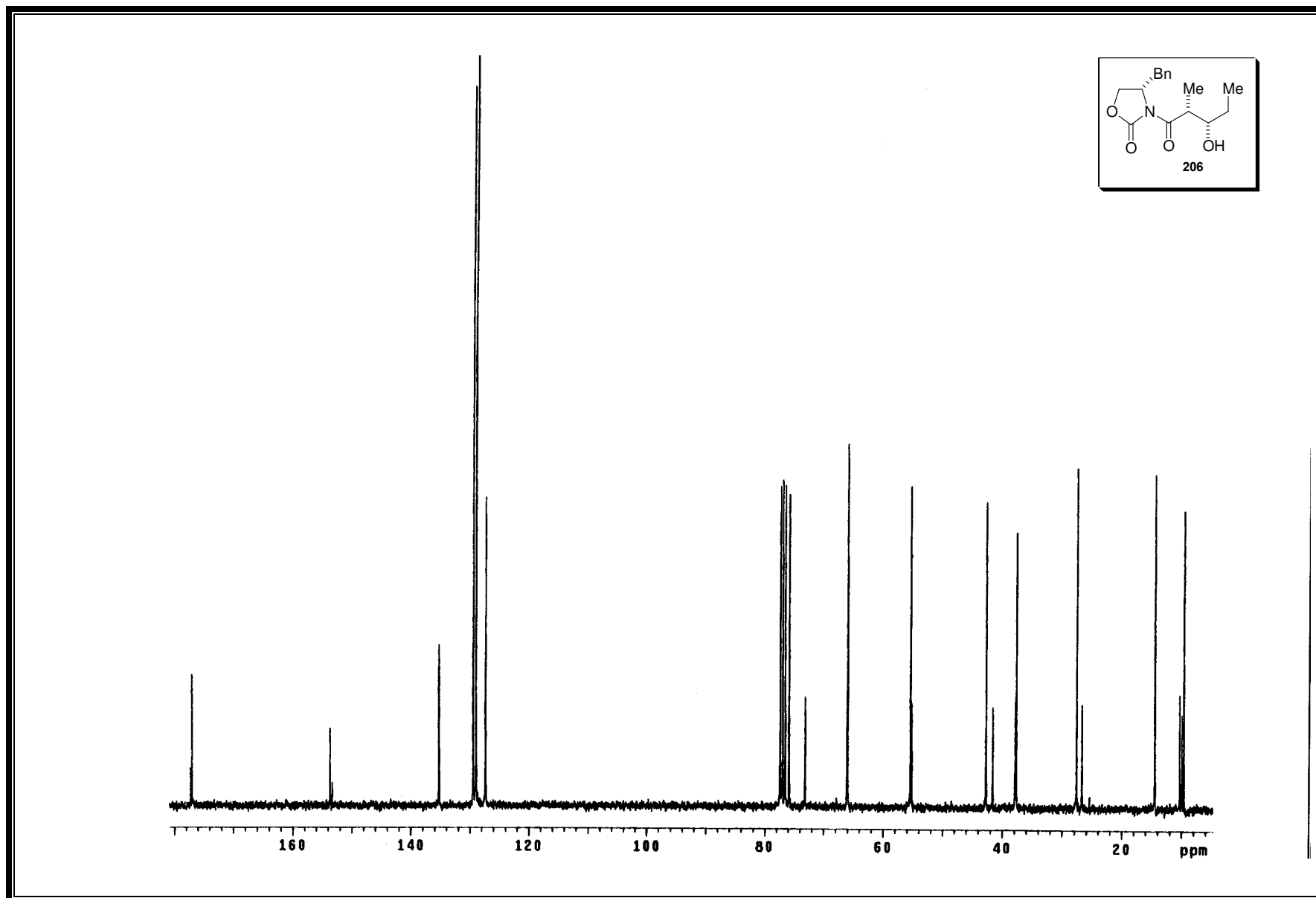
**Espectro 142:** Espectro de I.V. (filme) do composto (57)



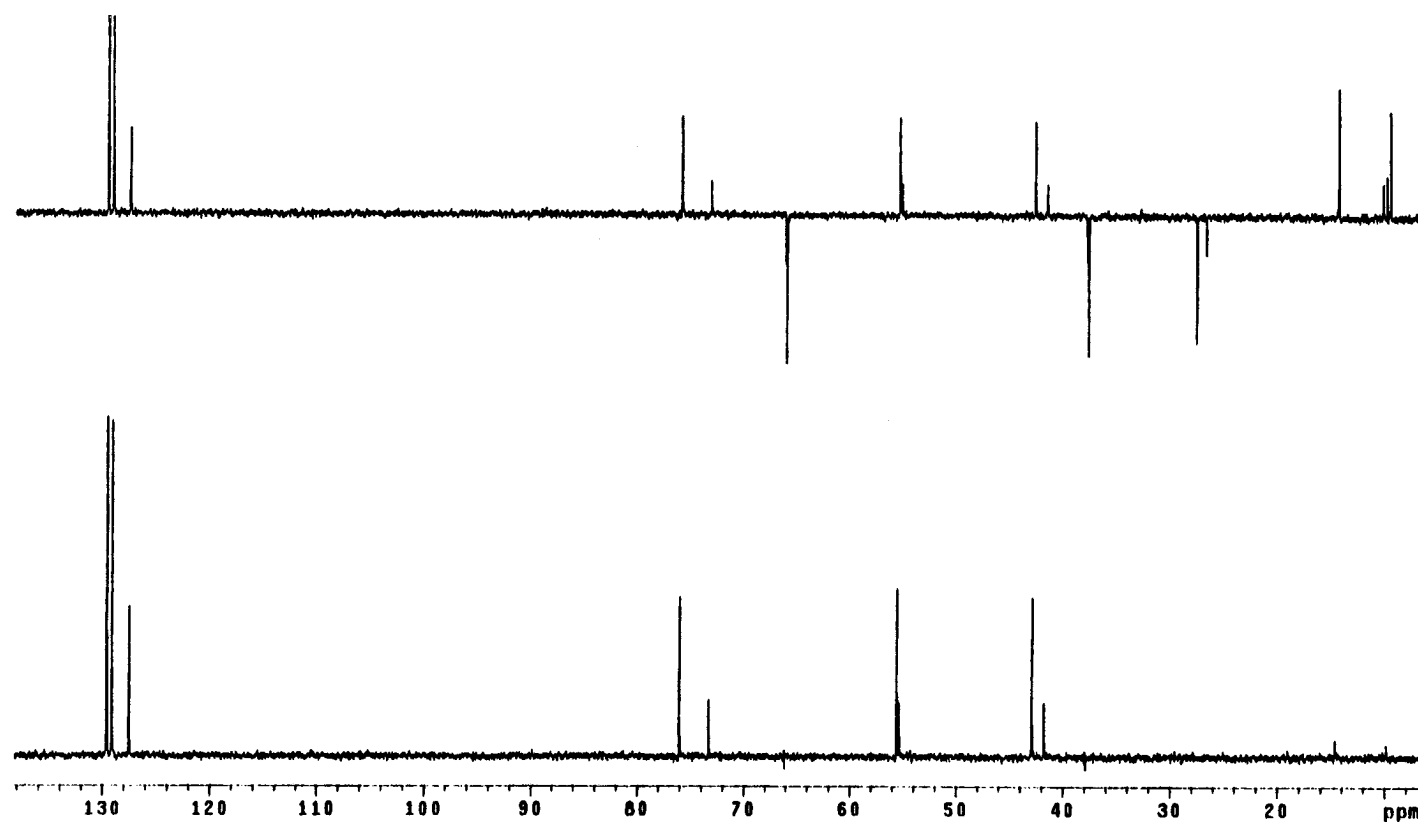
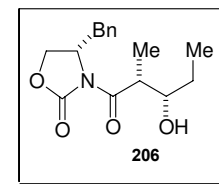
**Espectro 143:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e$  a 70 eV) do composto (57)



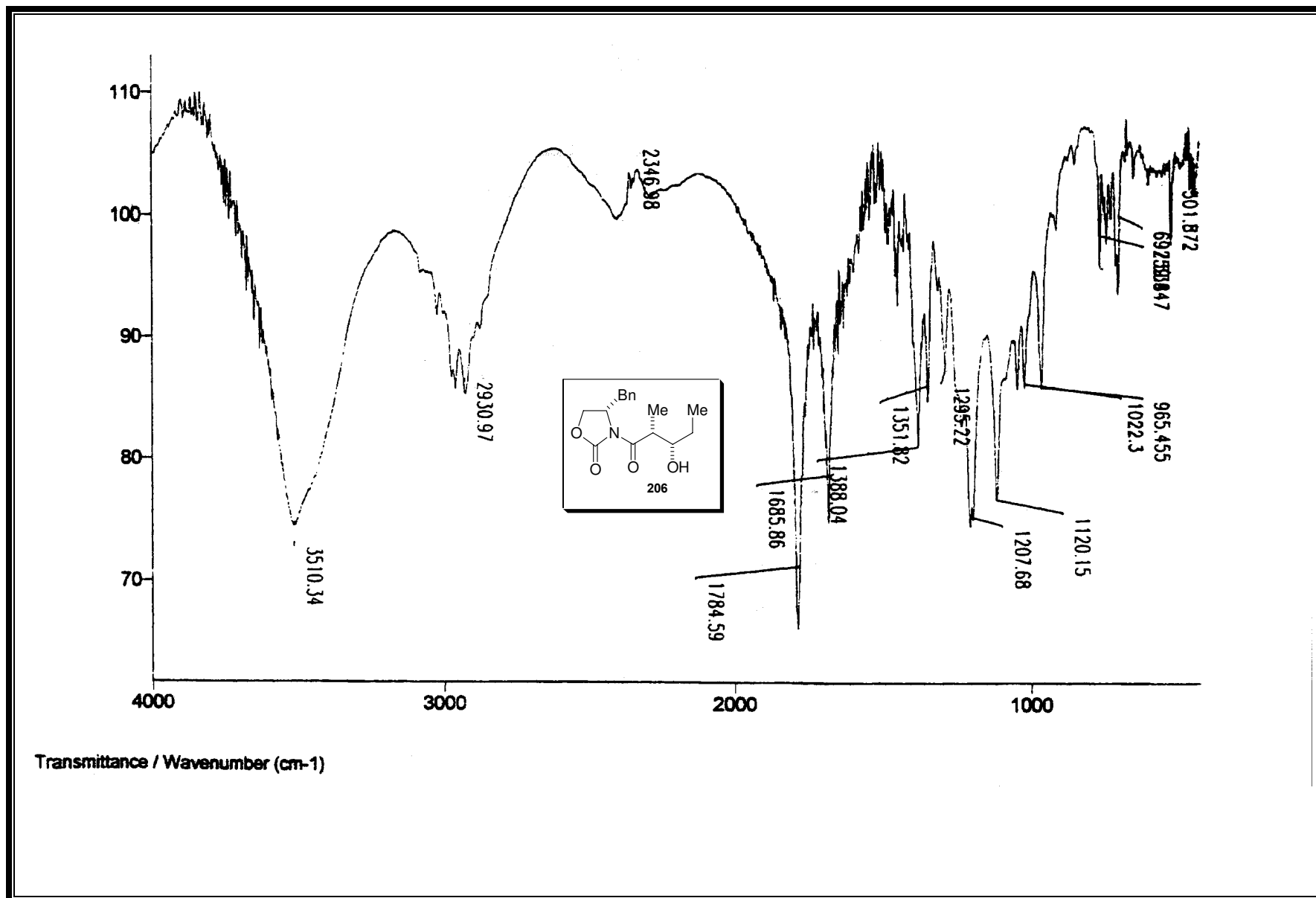
**Espectro 144:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**206**)



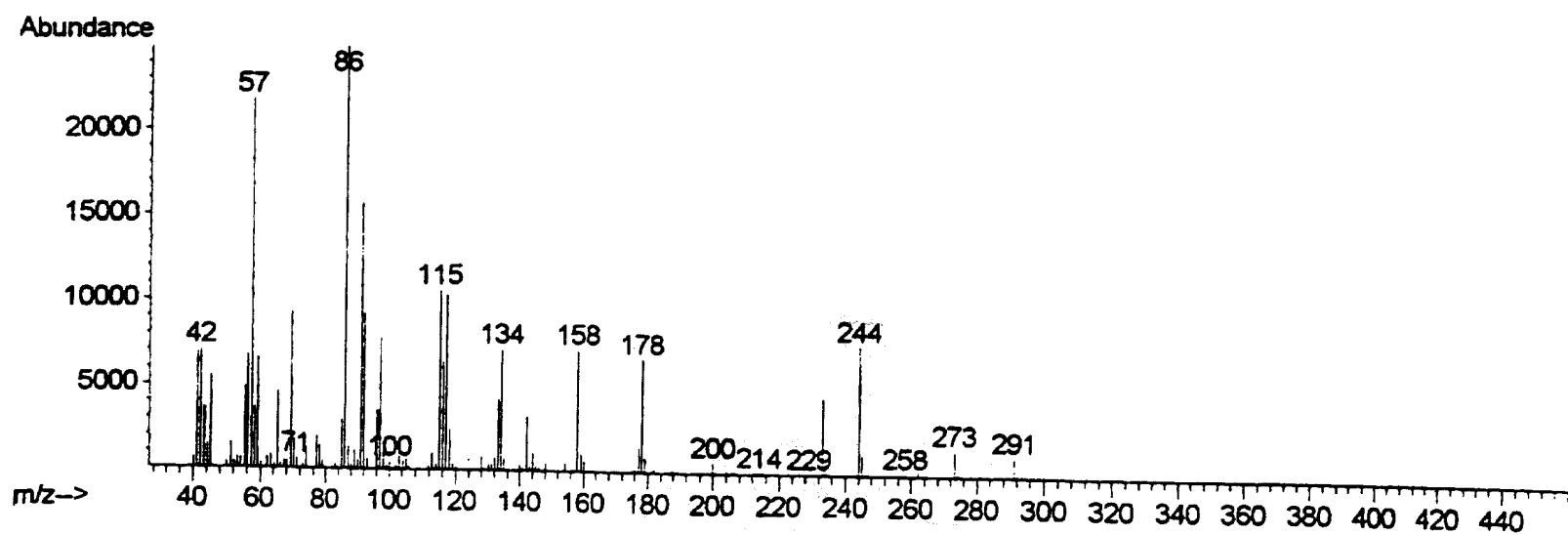
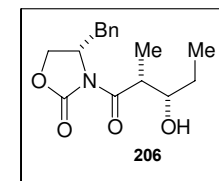
**Espectro 145:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (206)



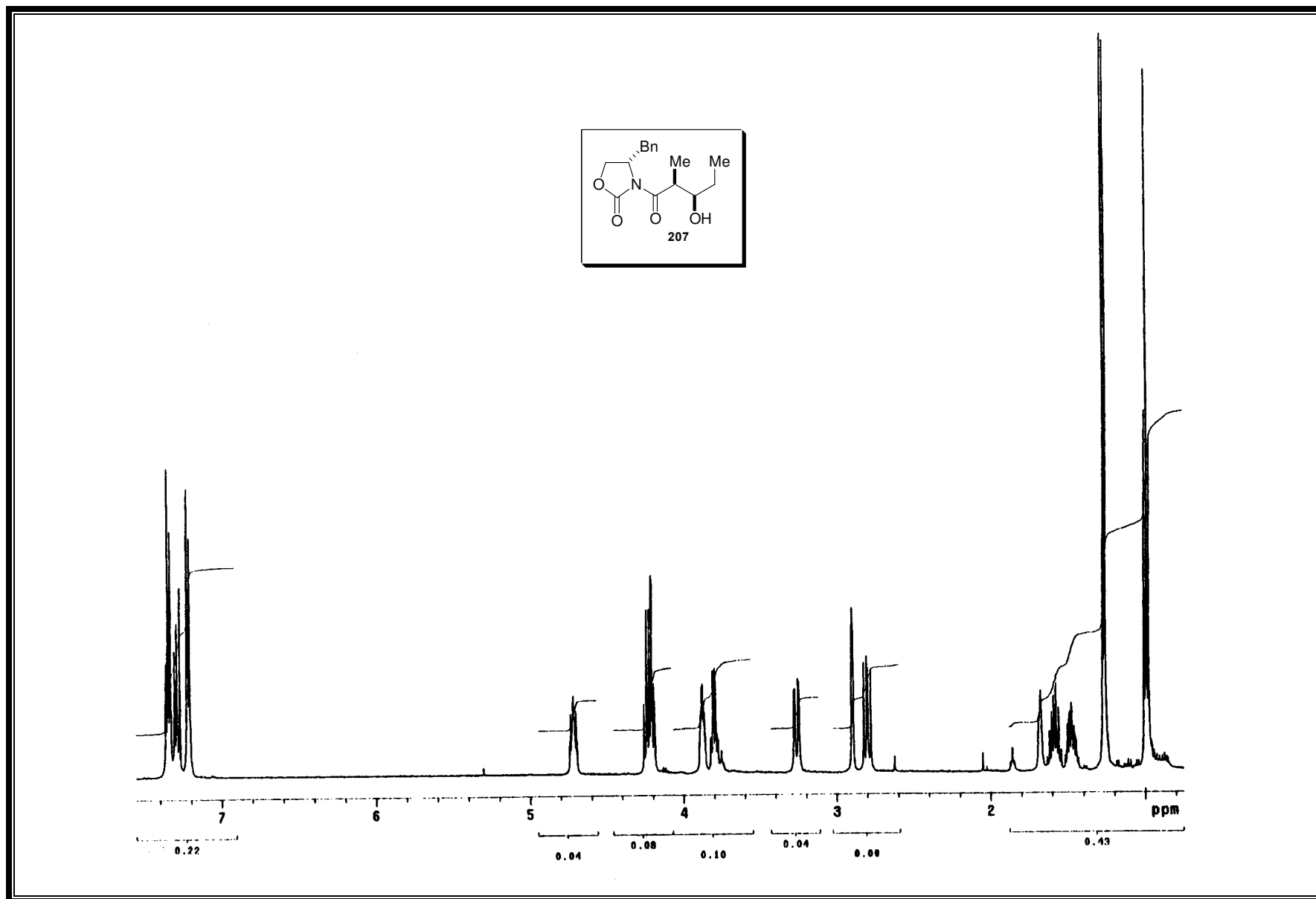
**Espectro 146:** DEPT 90 e 135 (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (206)



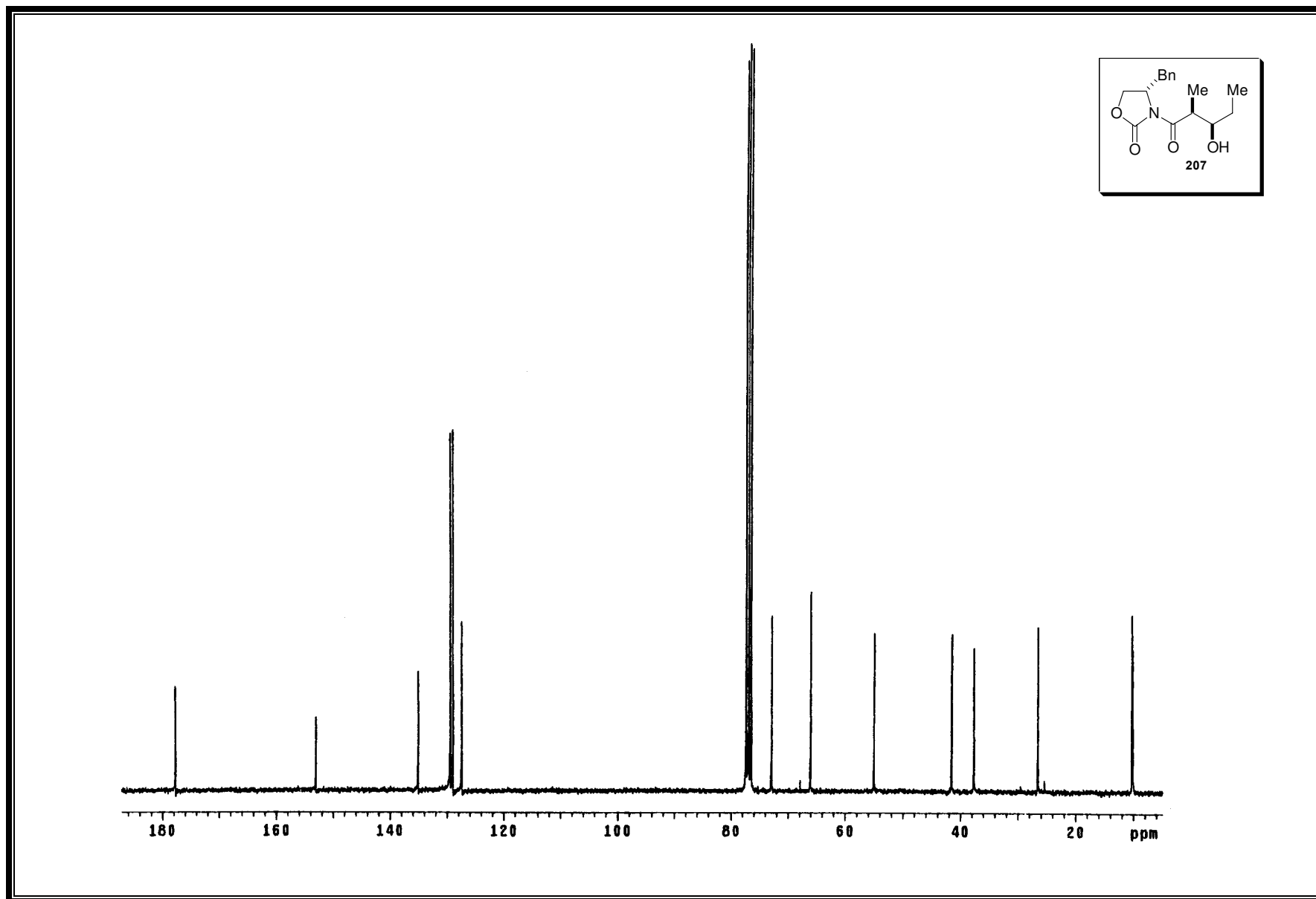
Espectro 147: Espectro de I.V. (pastilha KBr) do composto (206)



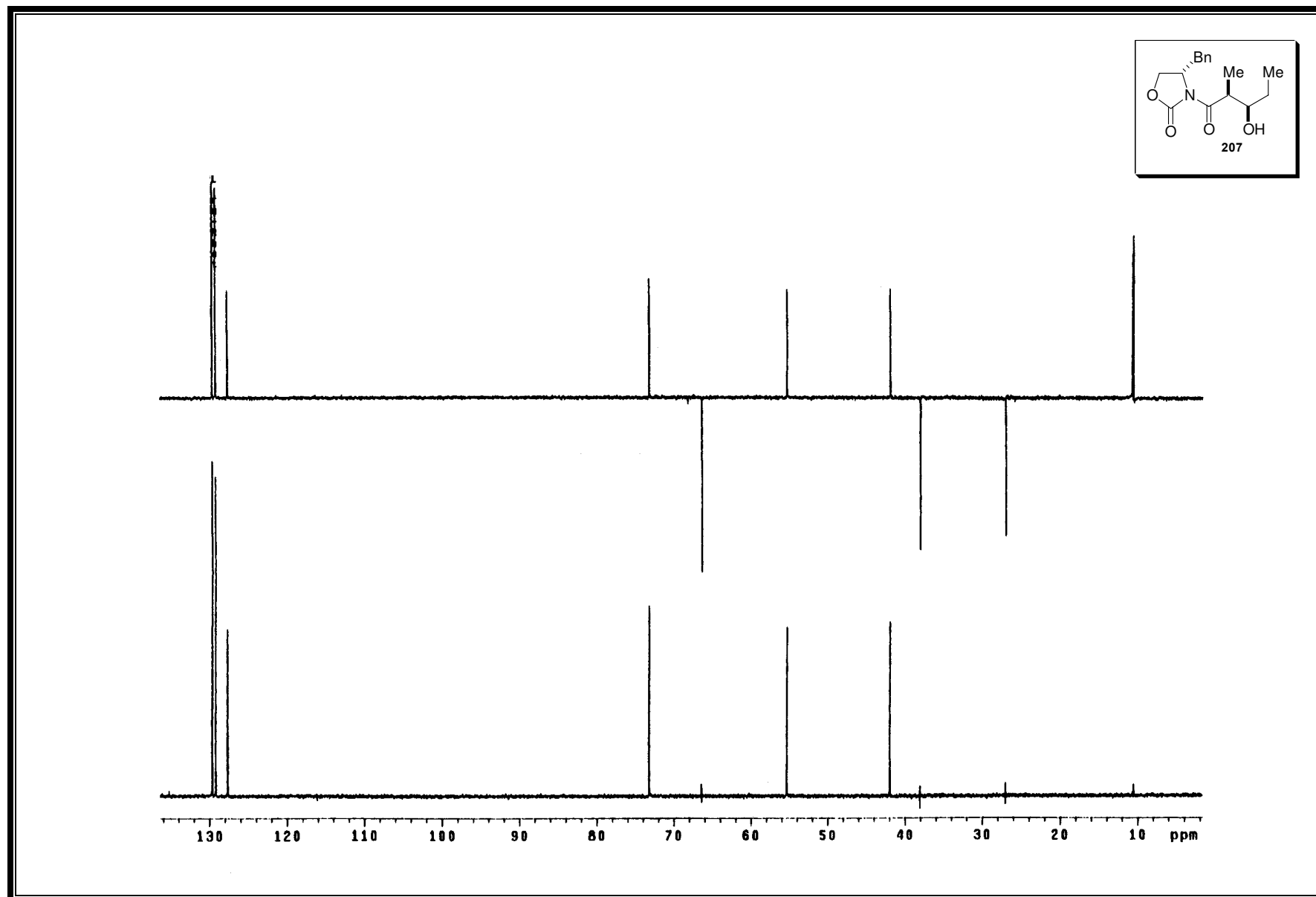
**Espectro 148:** Espectro de massa (impacto de  $e^-$  a 70 eV) do composto (206)



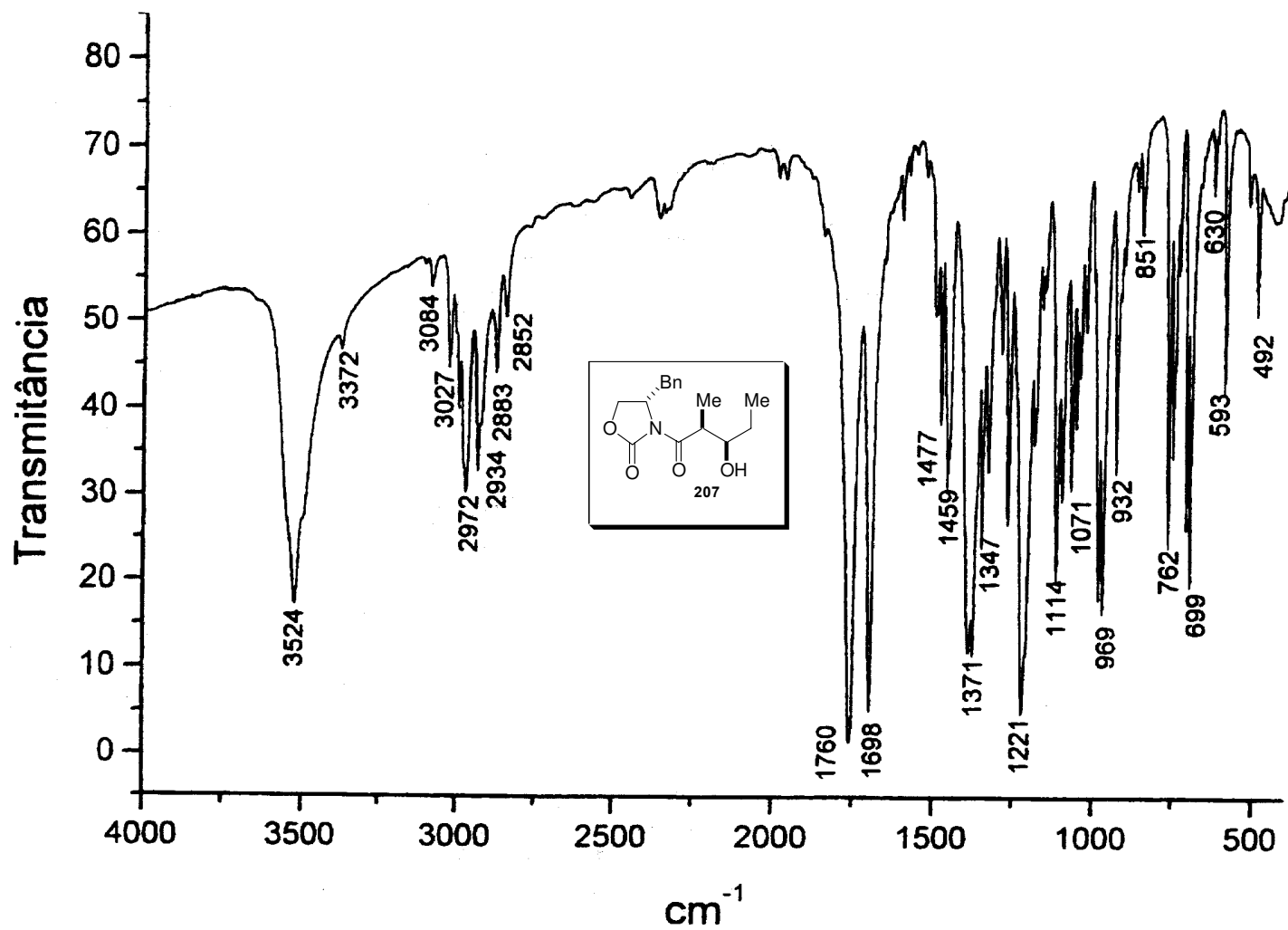
**Espectro 149:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**207**)



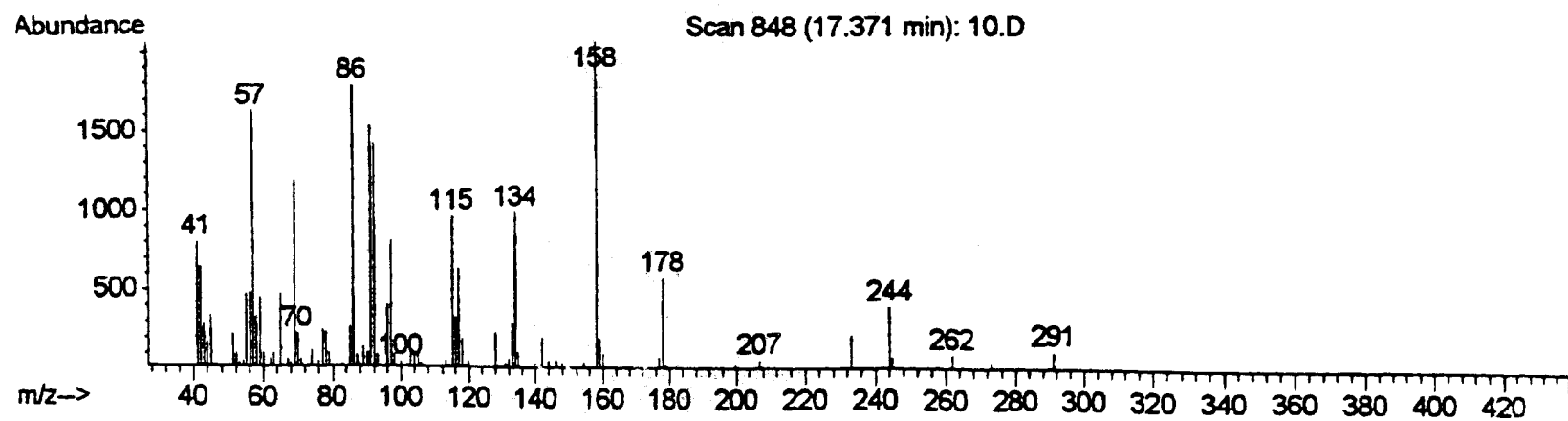
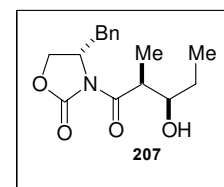
**Espectro 150:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (207)



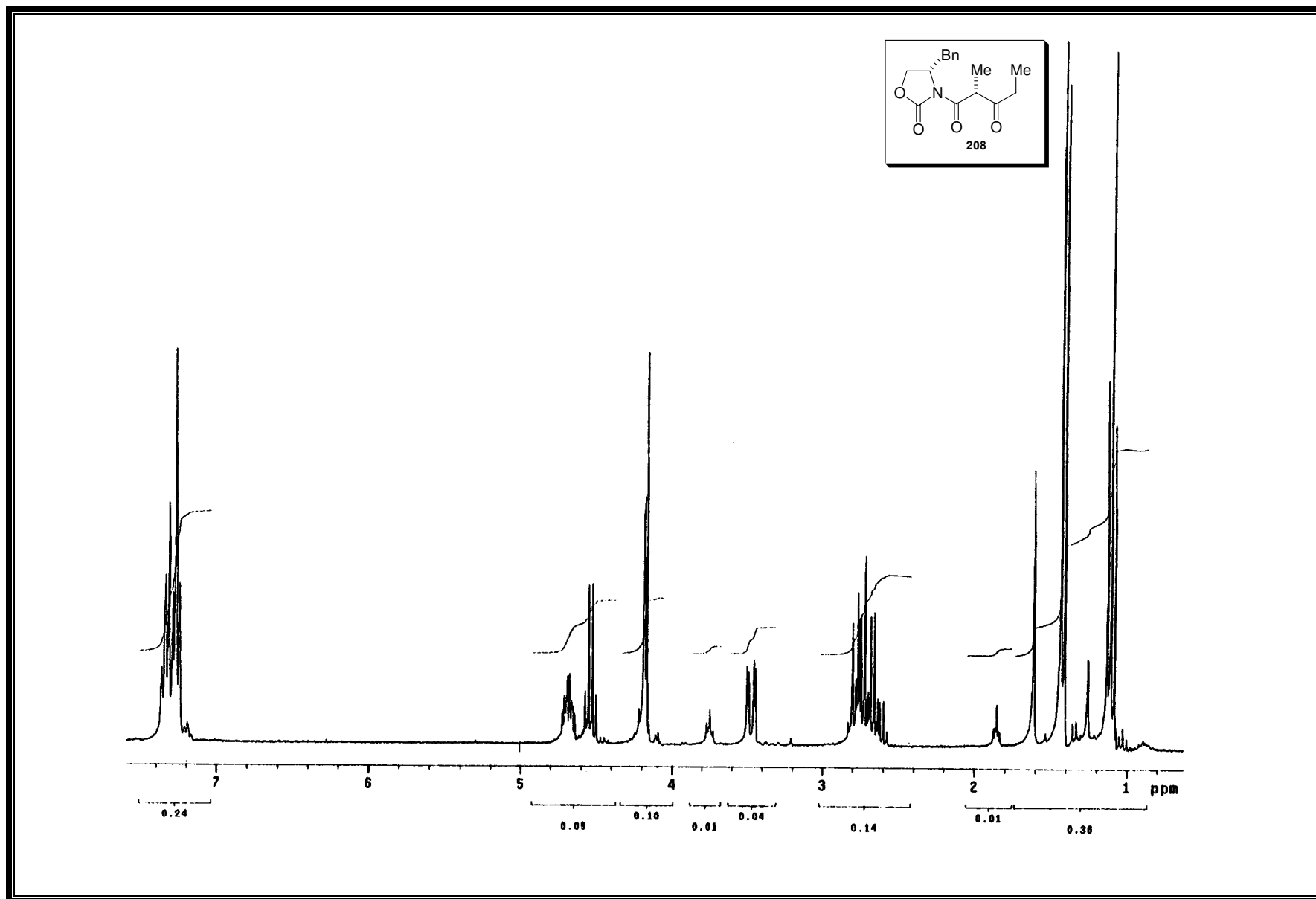
**Espectro 151:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (207)



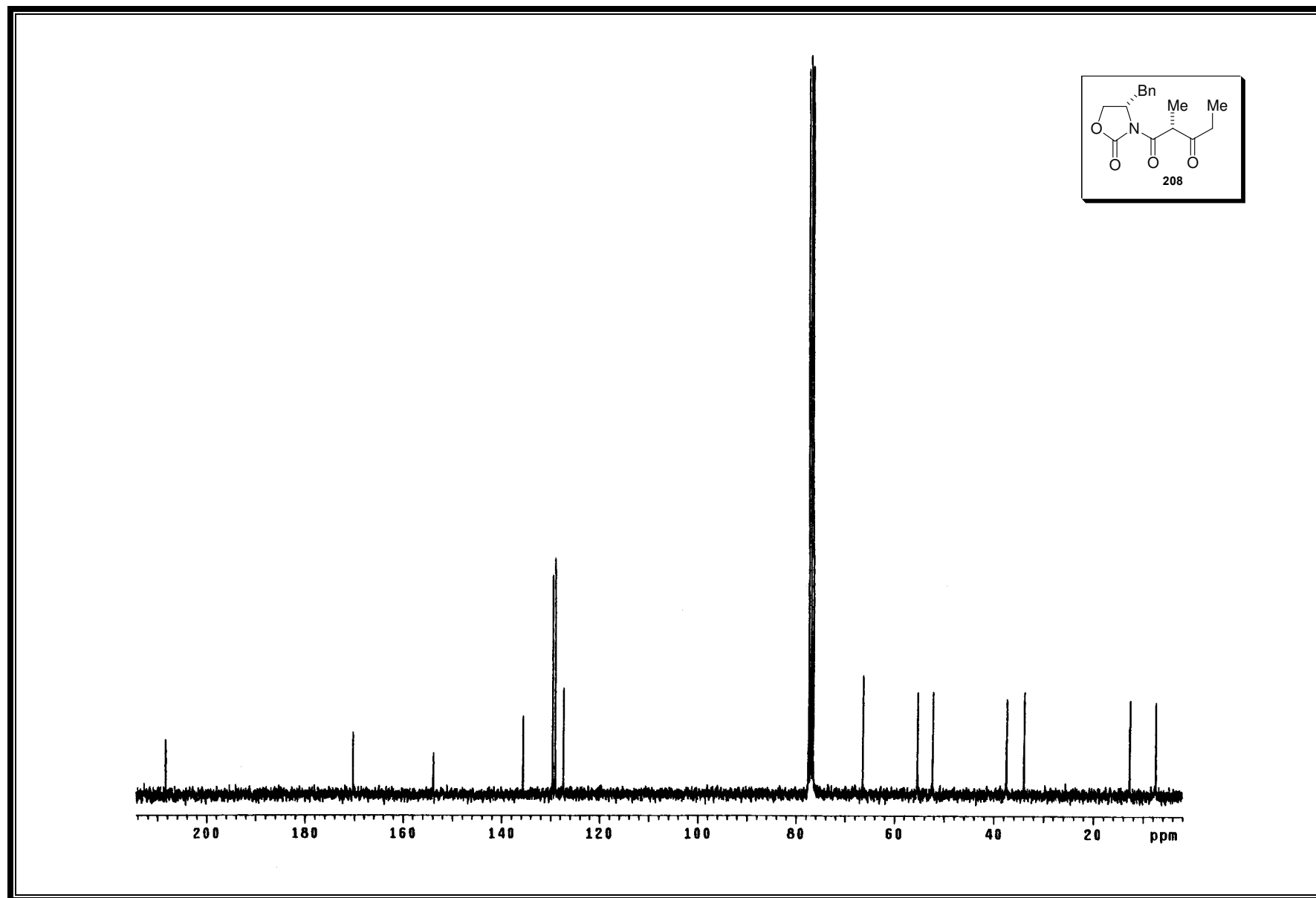
**Espectro 152:** Espectro de I.V. (pastilha KBr) do composto (207)



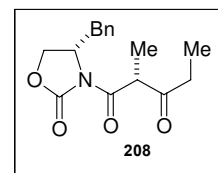
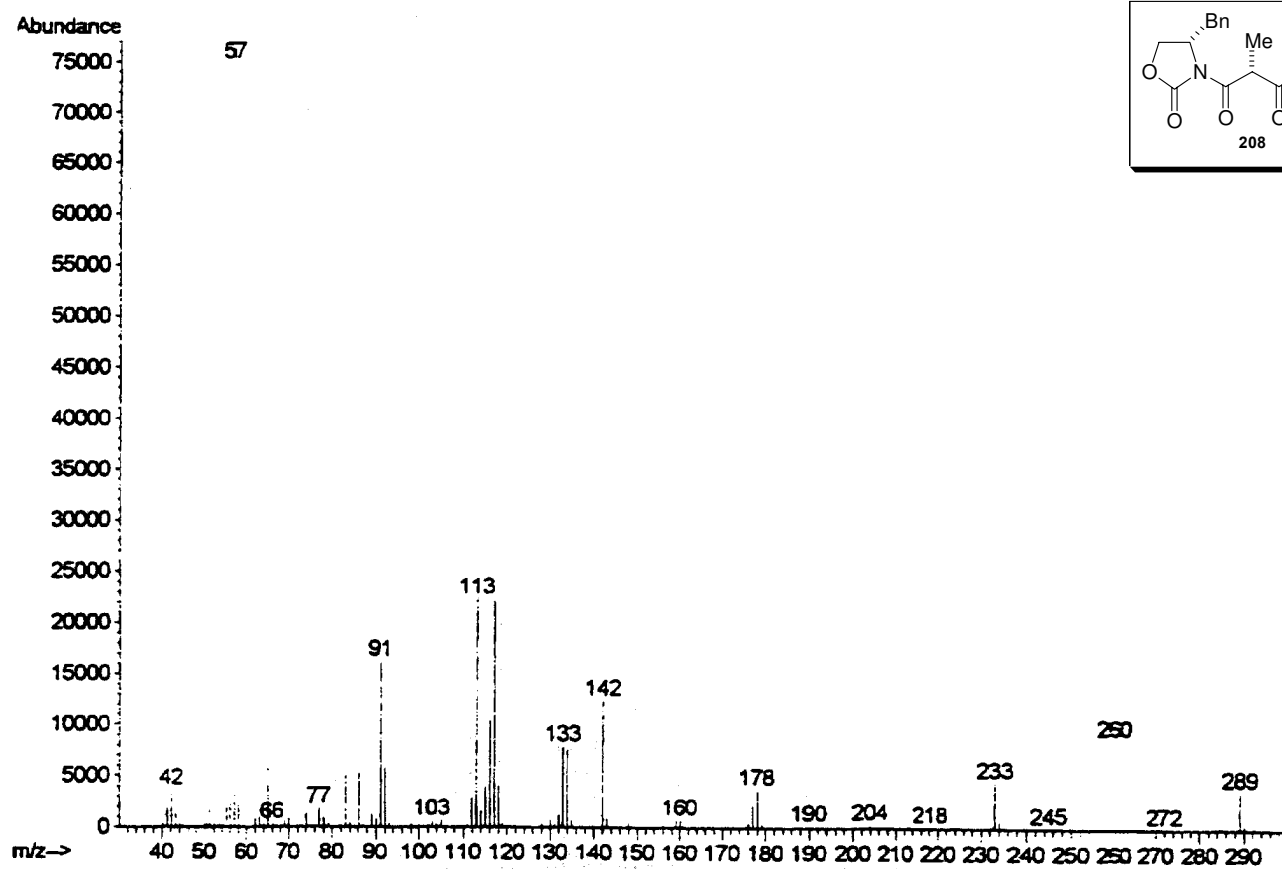
**Espectro 153:** Espectro de massa (impacto de  $e^-$  a 70 eV) do composto (207)



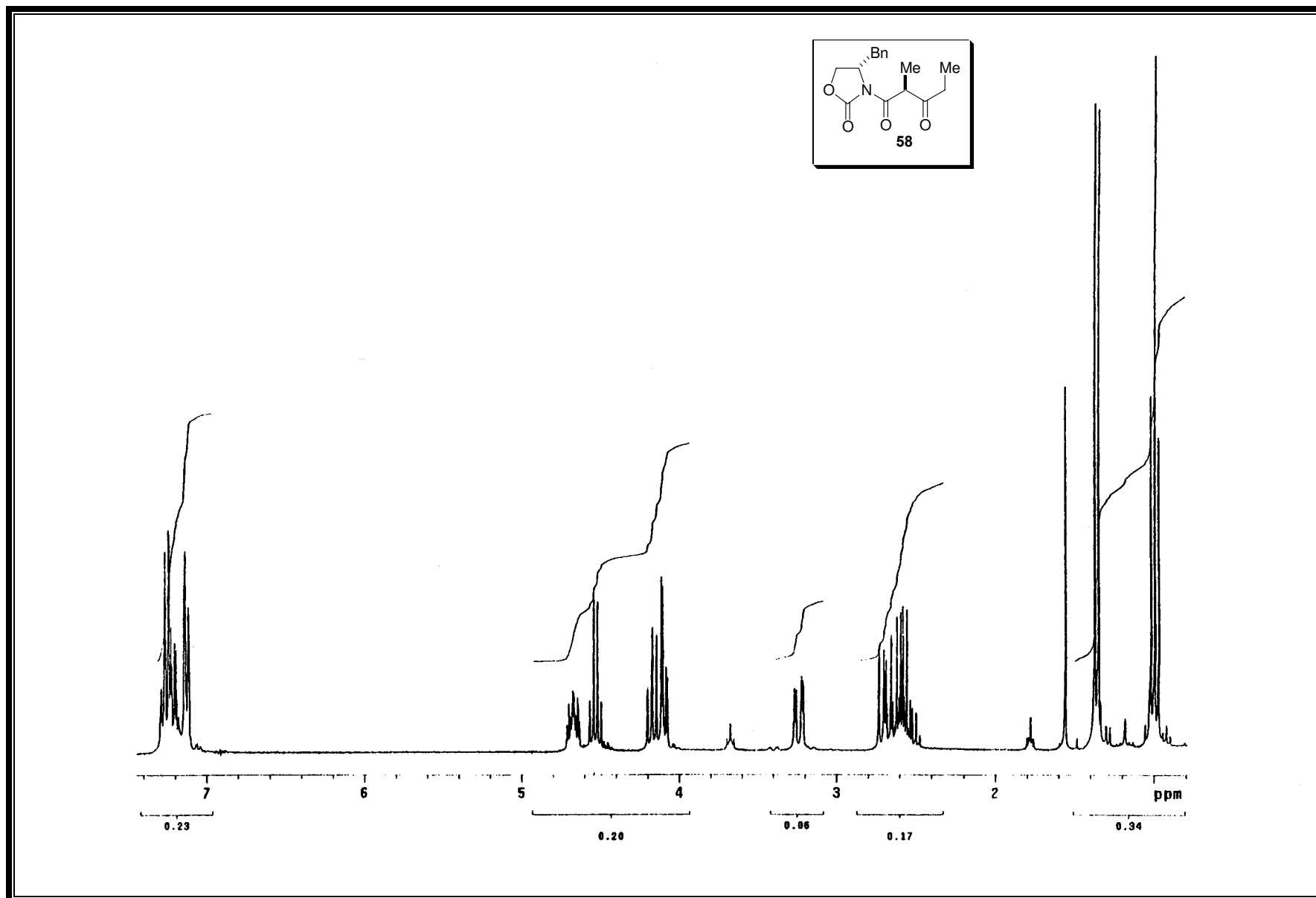
**Espectro 154:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **(208)**



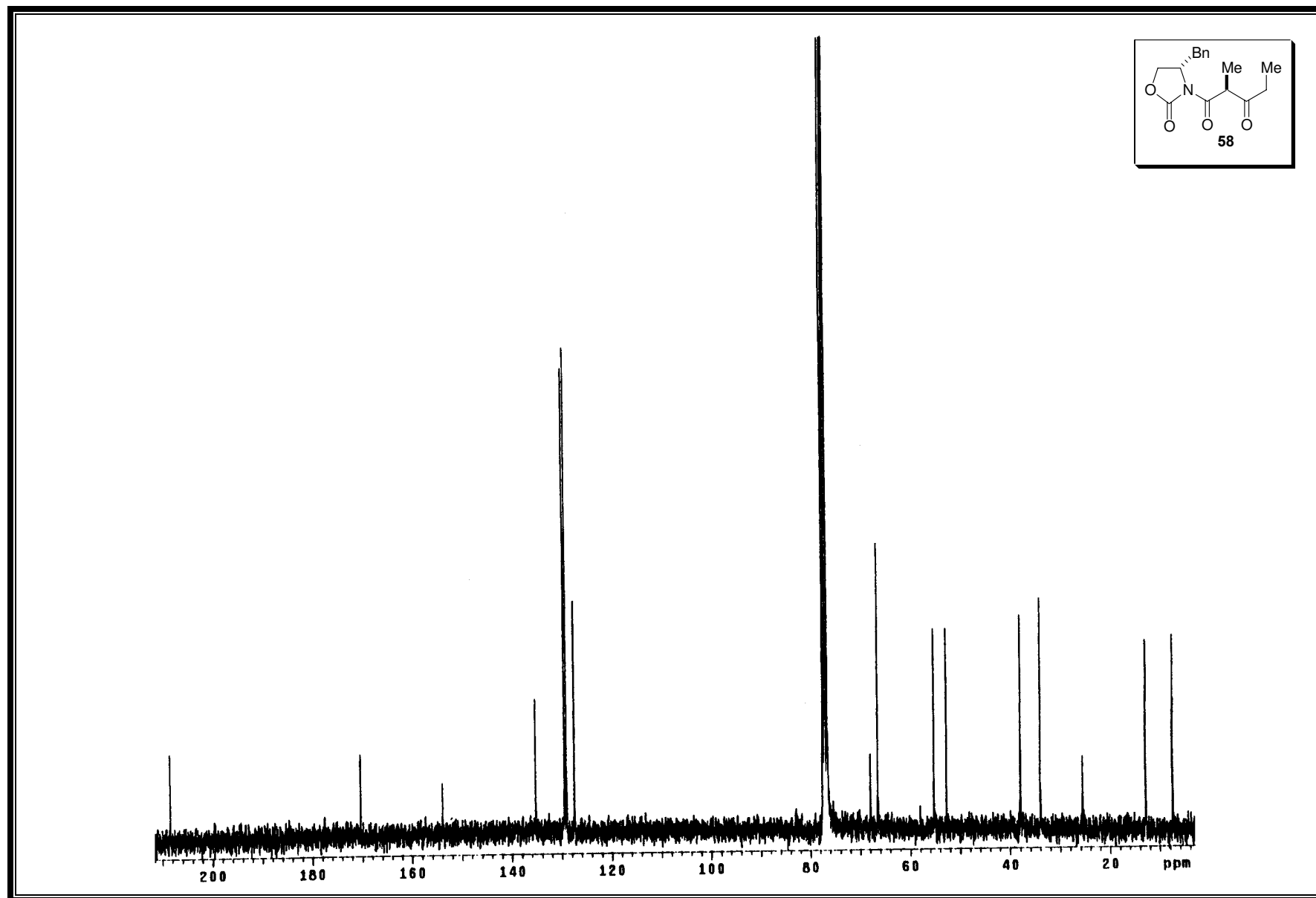
**Espectro 155:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**208**)



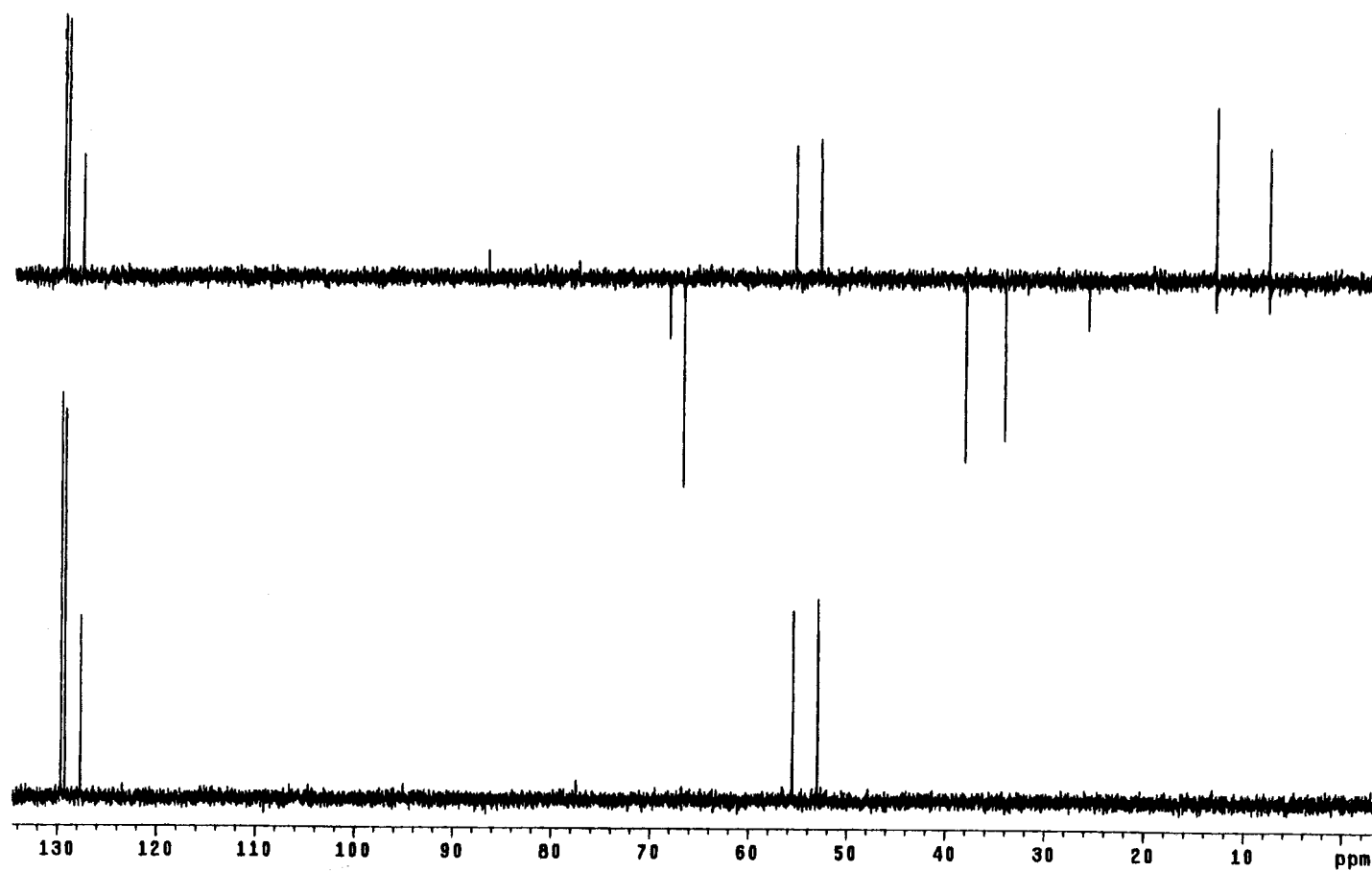
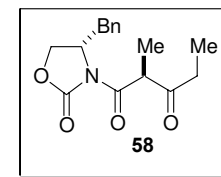
**Espectro 156:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e$  a 70 eV) do composto (208)



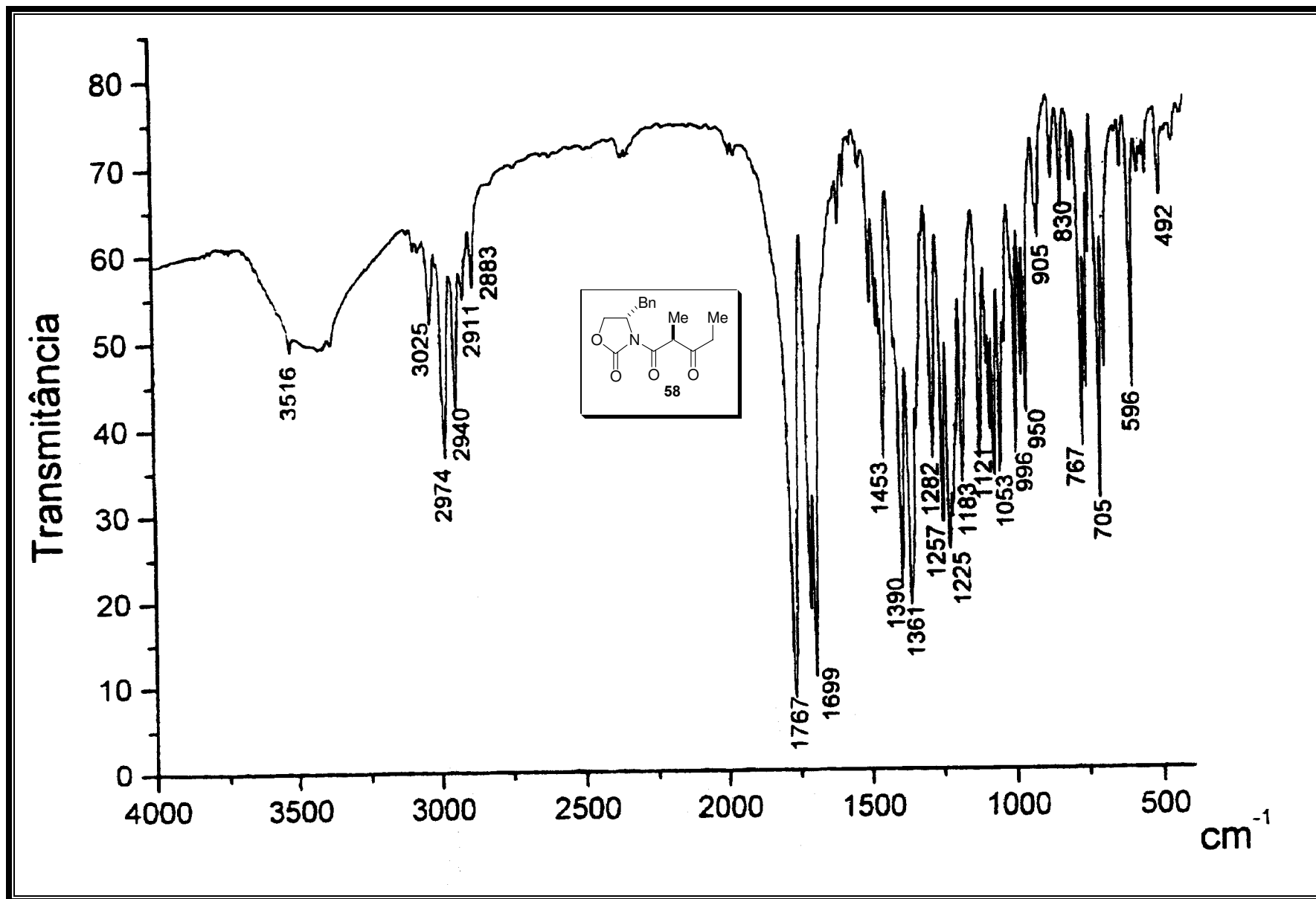
**Espectro 157:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**58**)



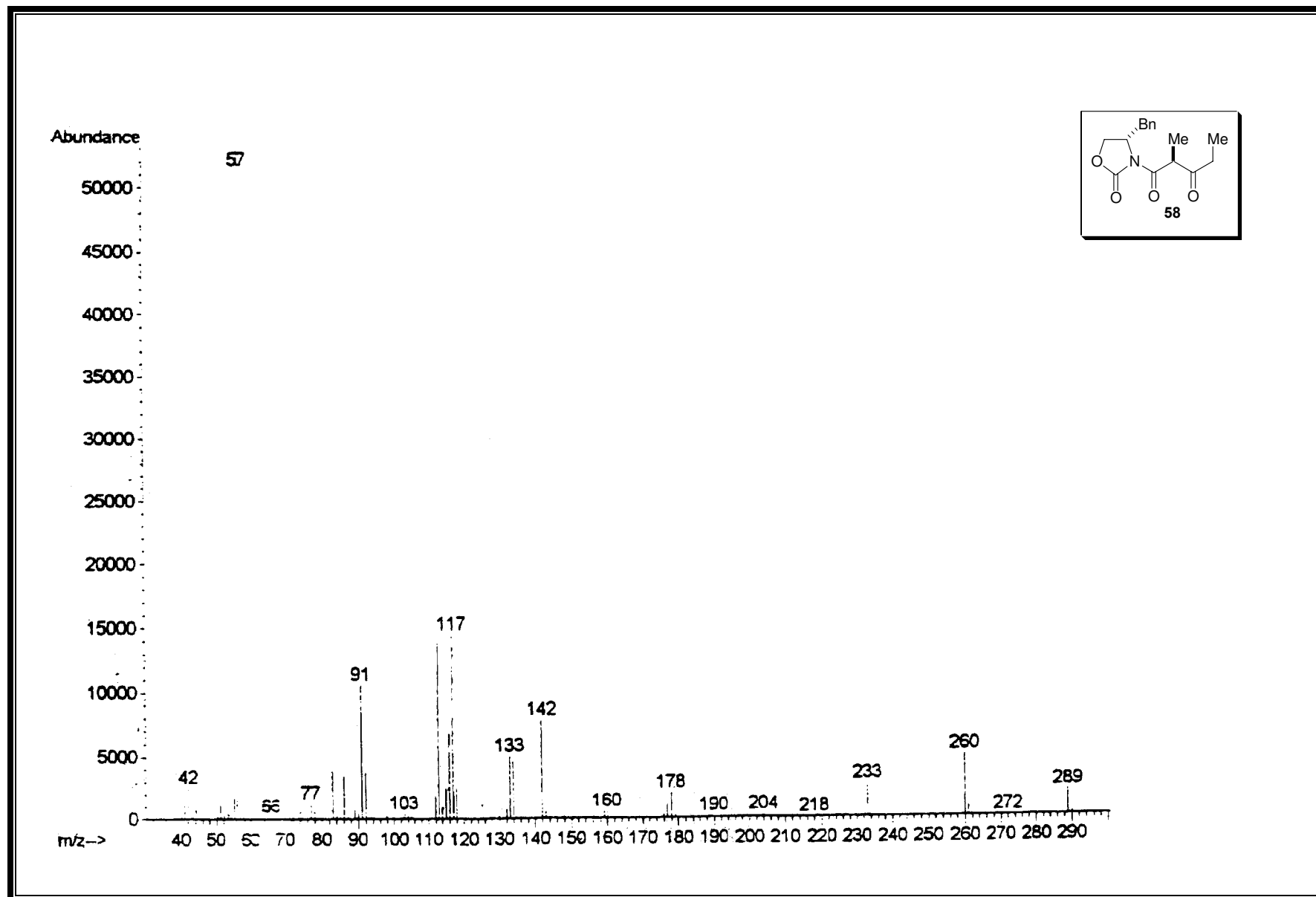
**Espectro 158:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**58**)



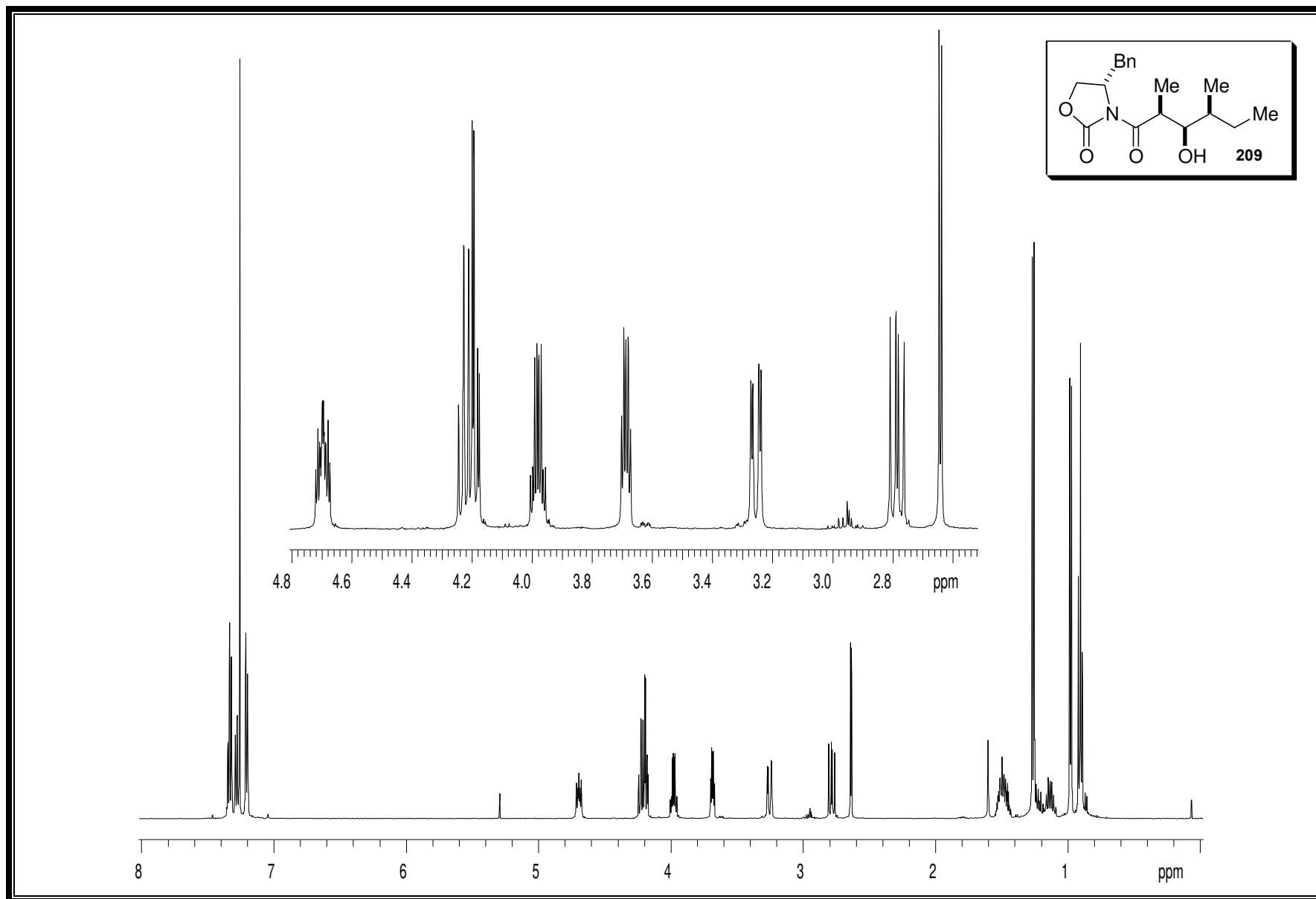
**Espectro 159:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (**58**)



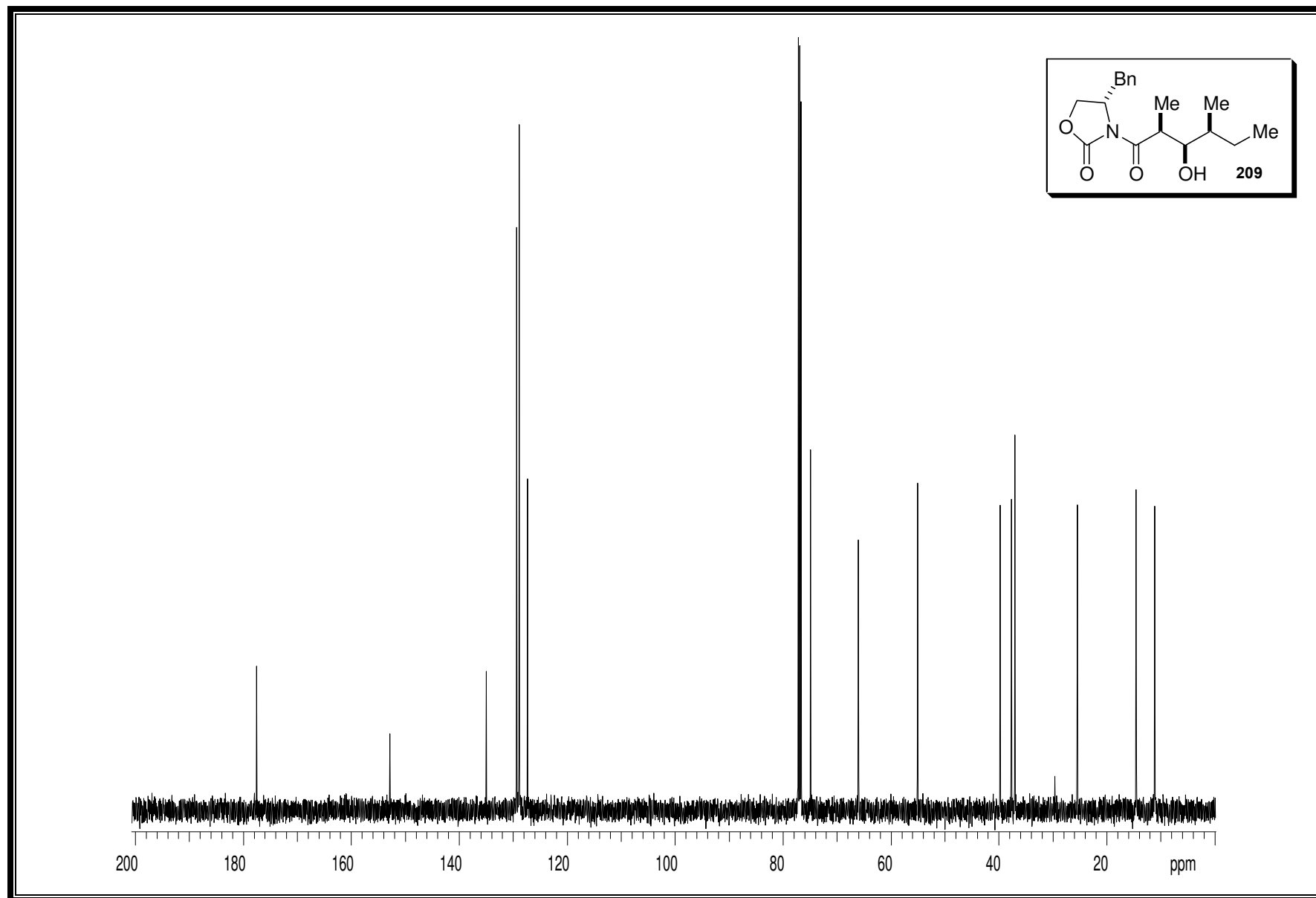
**Espectro 160:** Espectro de I.V. (filme) do composto (58)



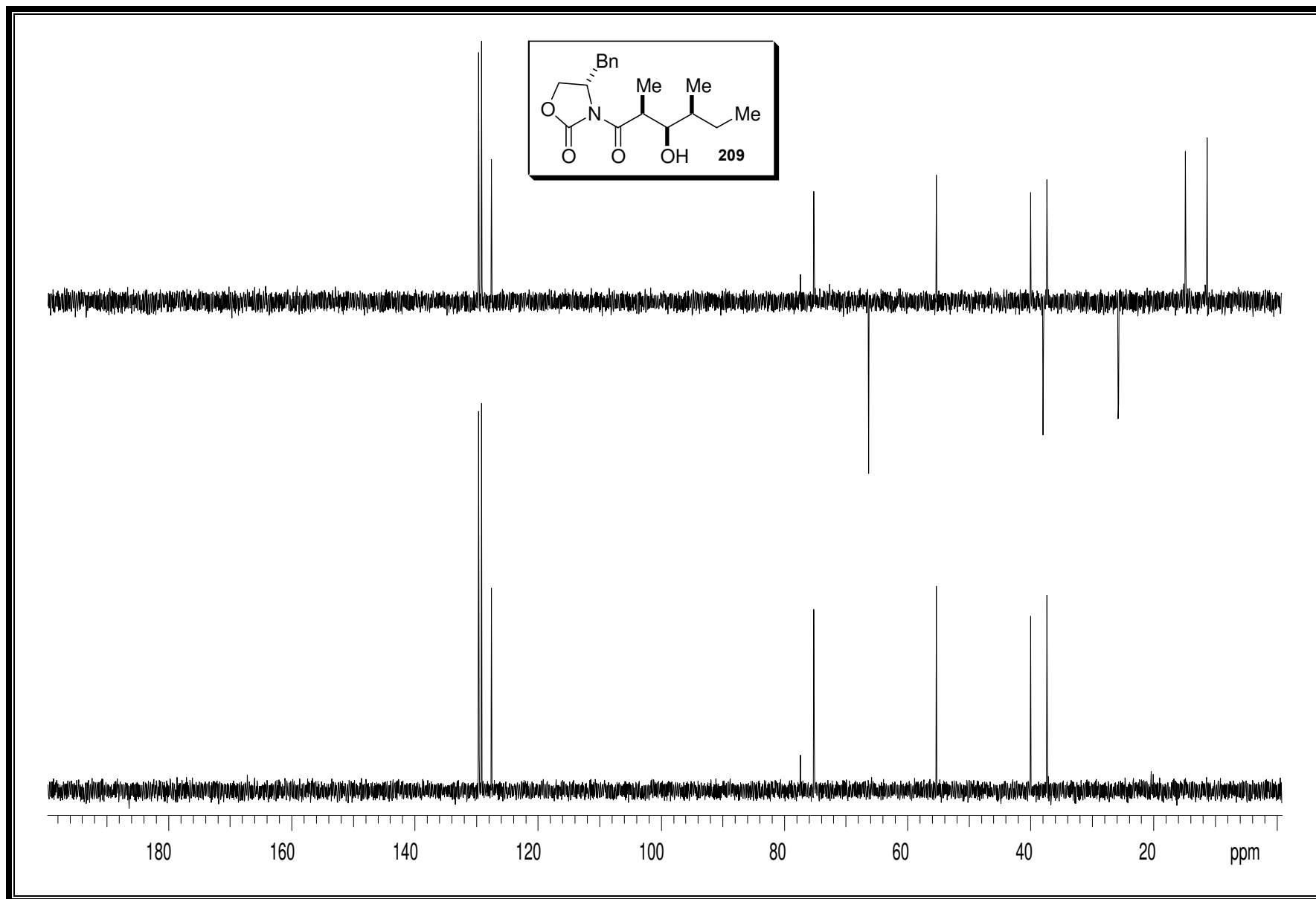
**Espectro 161:** Espectro de massa (impacto de  $e^-$  a 70 eV) do composto (58)



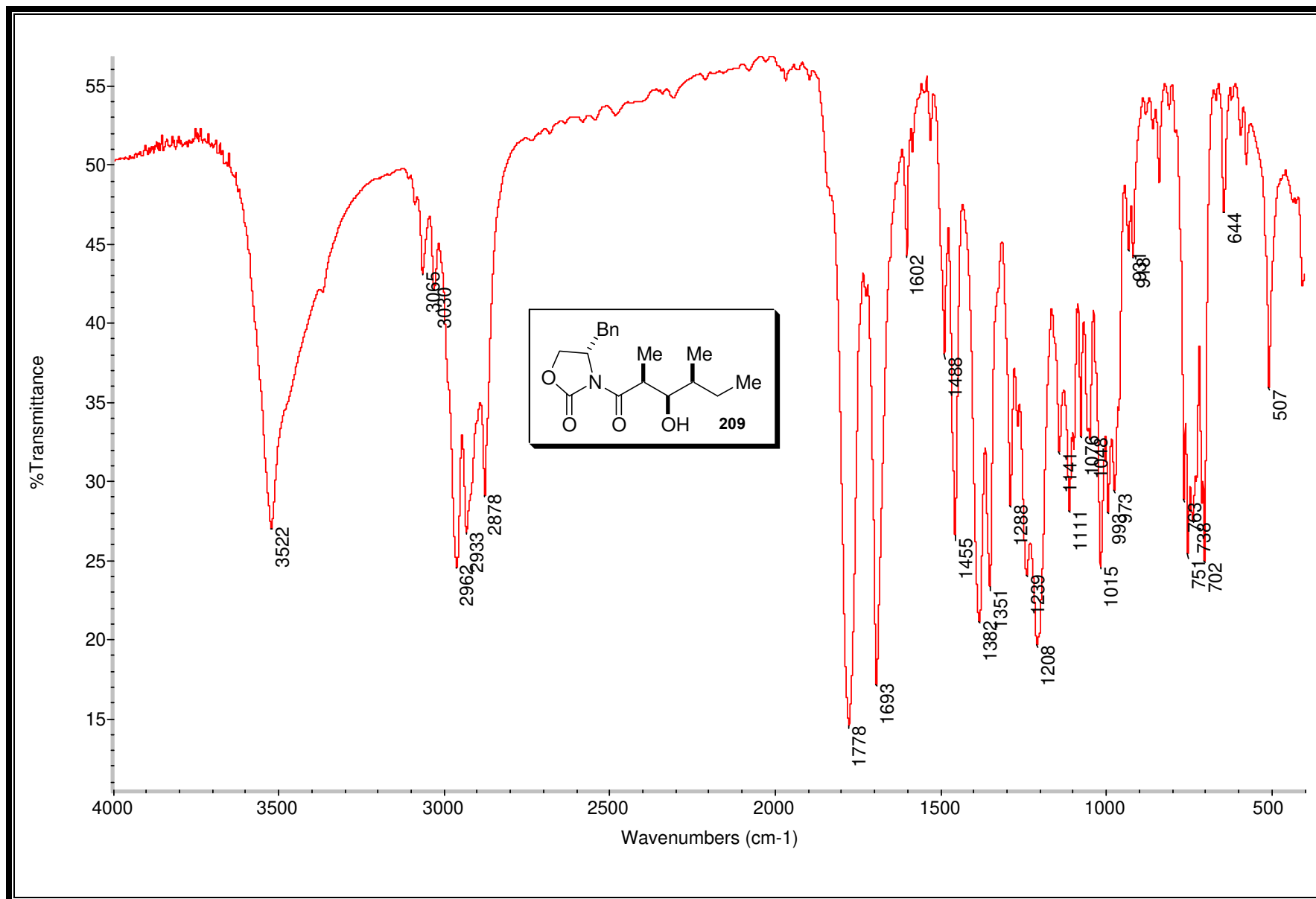
**Espectro 162:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**209**)



**Espectro 163:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**209**)

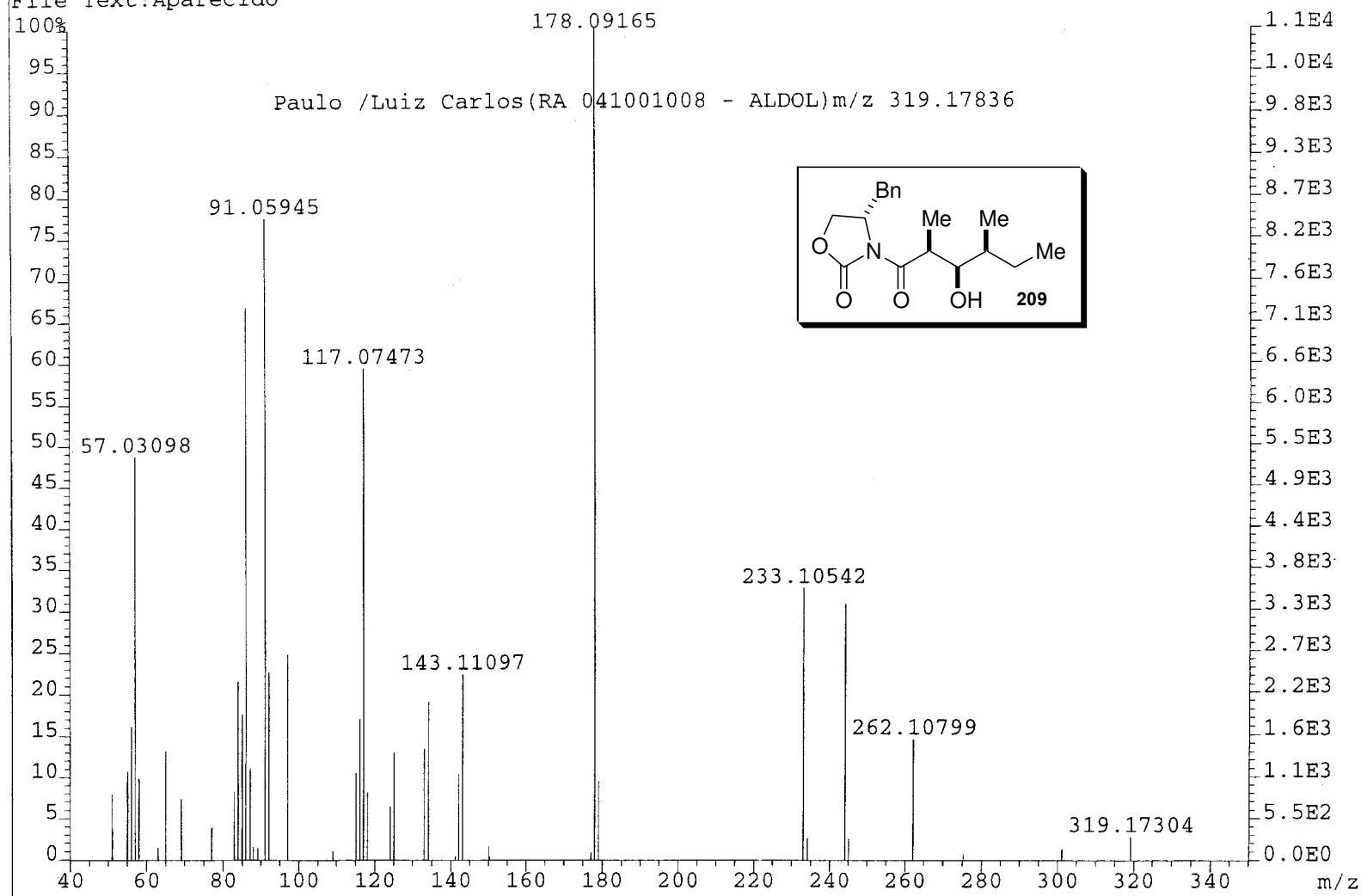


**Espectro 164:** DEPT 90 e 135 (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**209**)

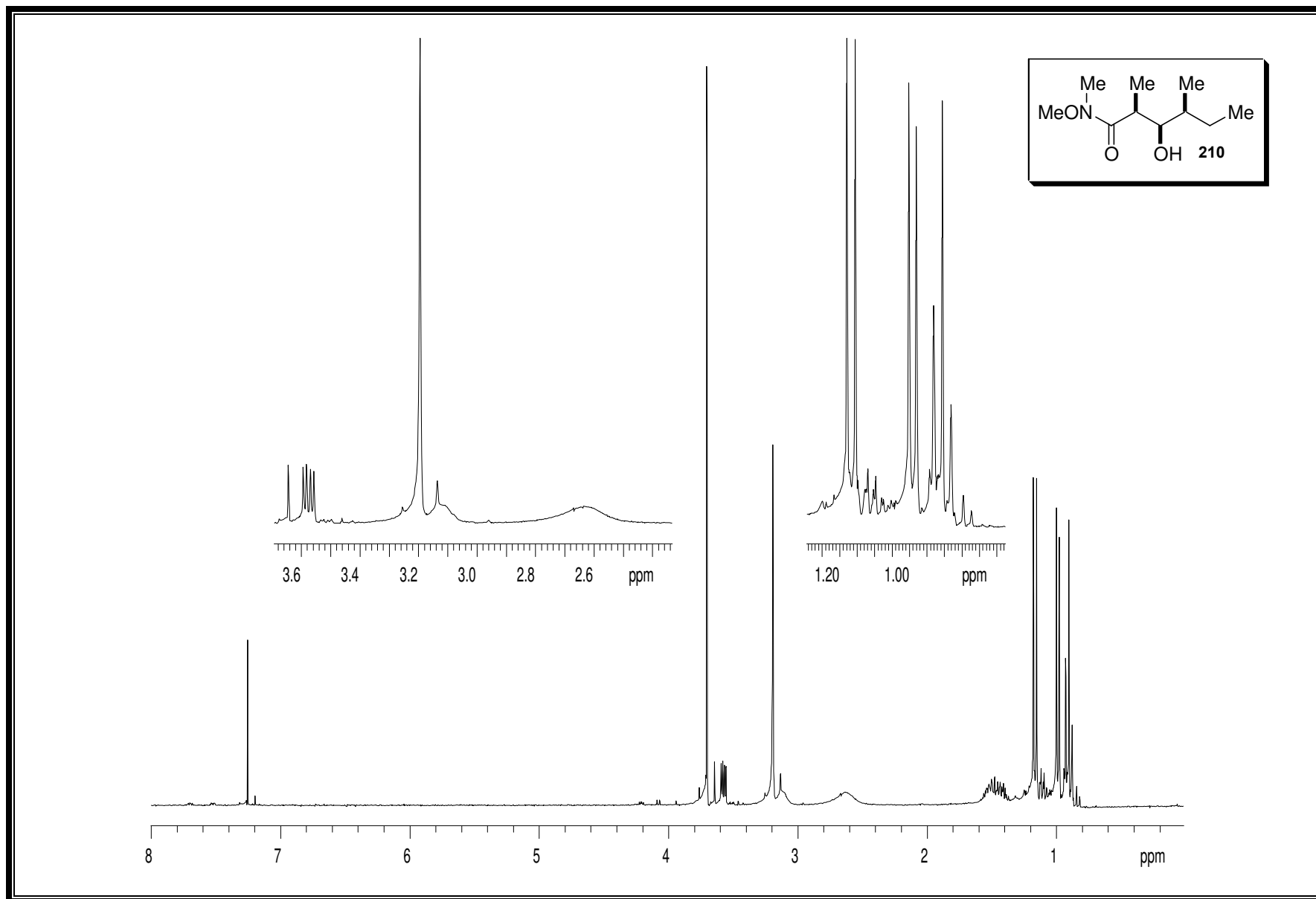


**Espectro 165:** Espectro de I.V. (filme) do composto (**209**)

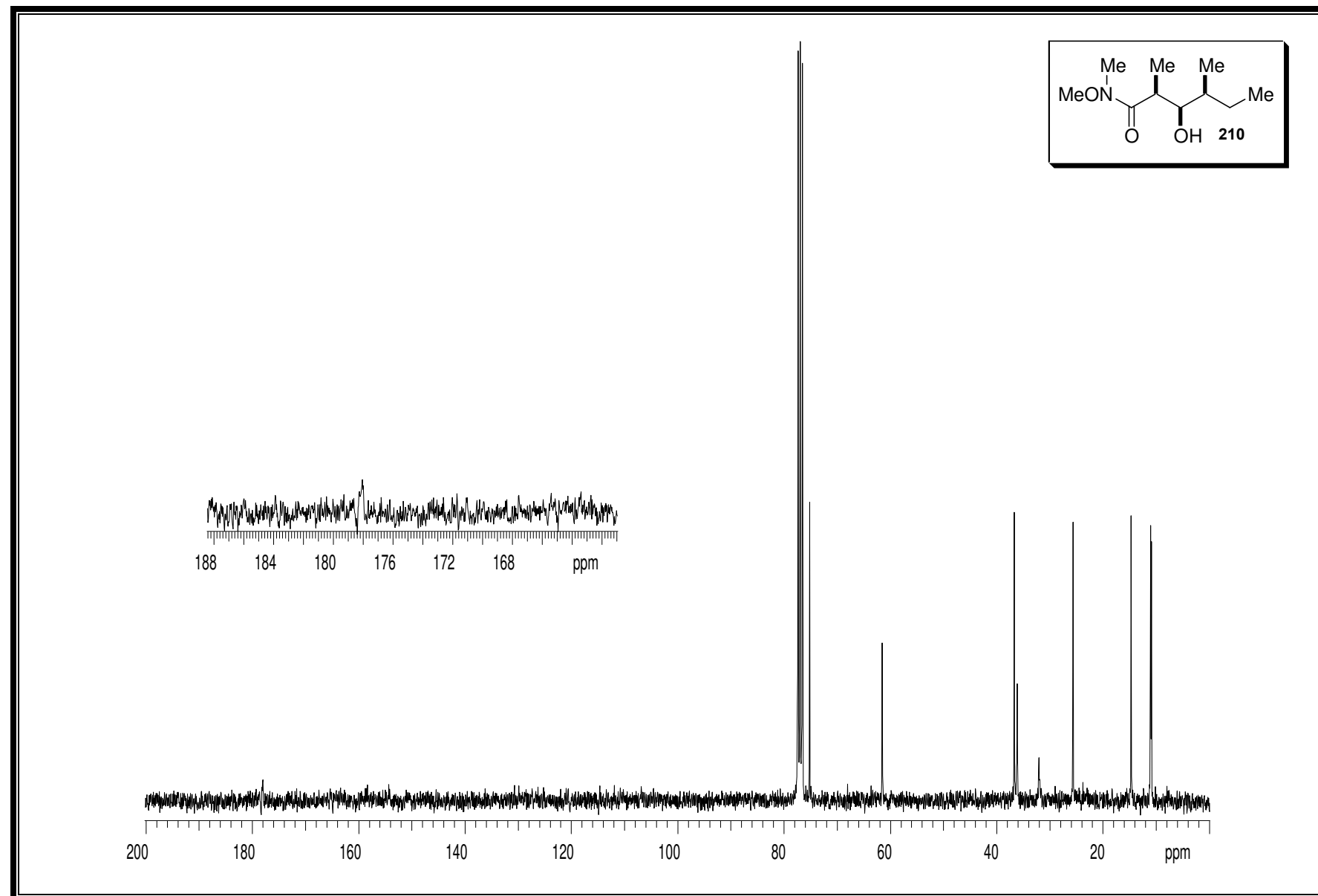
File:OUT0801 Ident:370 Acq: 8-OCT-2001 10:32:03 +54:32 Cal:OUT0801  
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:178 BpI:10924 TIC:89052 Flags:NORM  
File Text:Aparecido



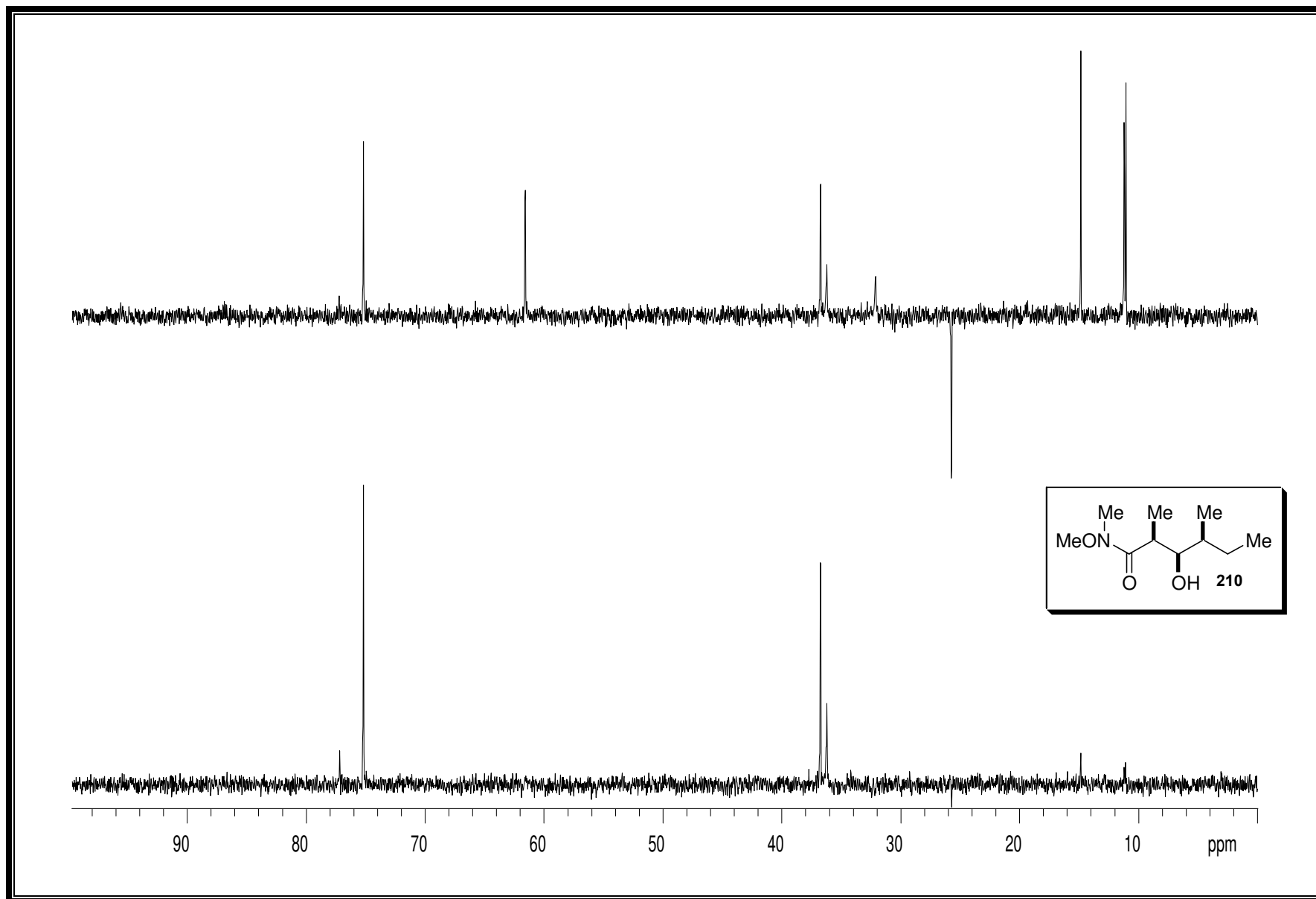
**Espectro 166:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e^-$  a 70 eV) do composto (209)



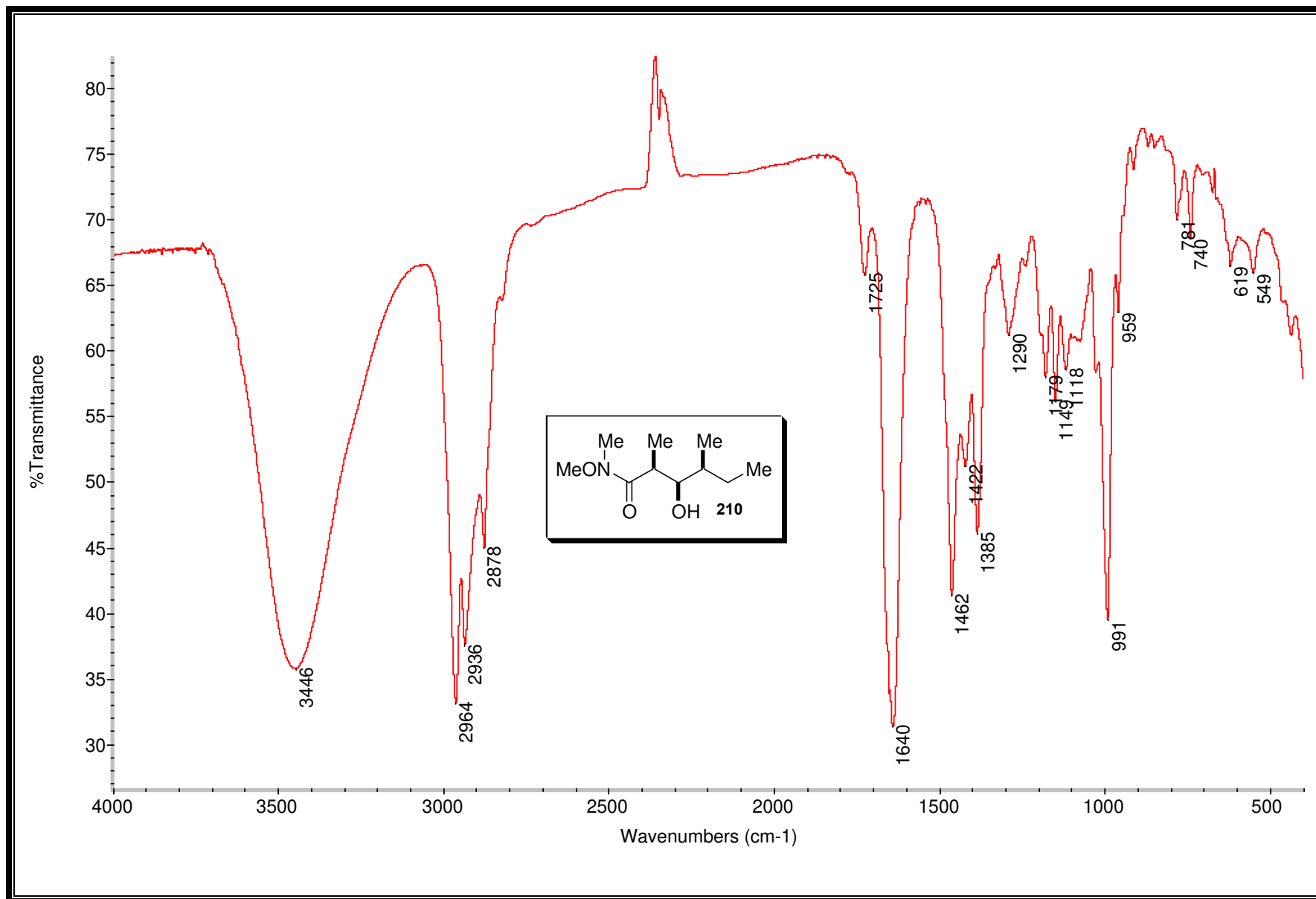
**Espectro 167:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**210**)



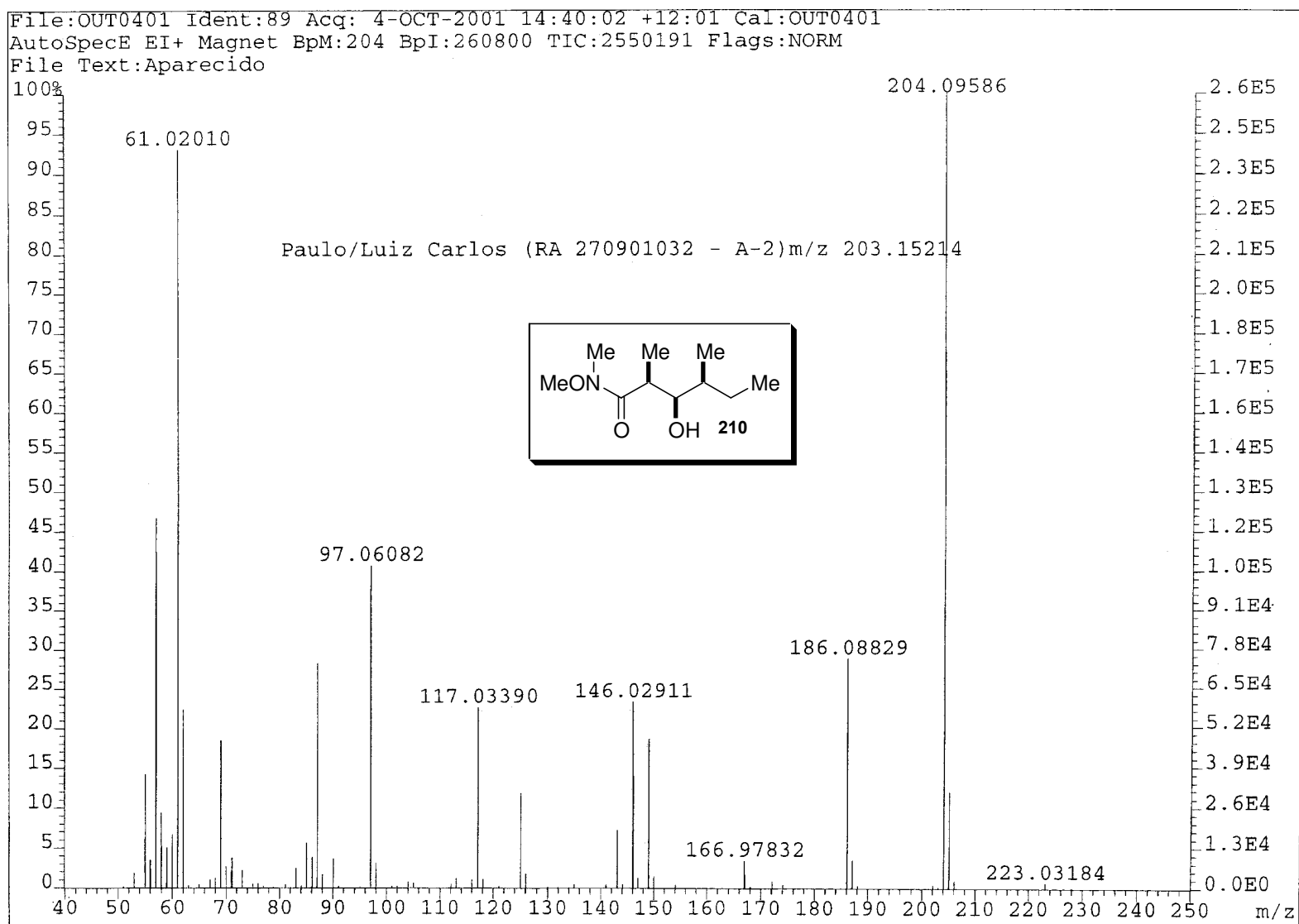
**Espectro 168:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**210**)



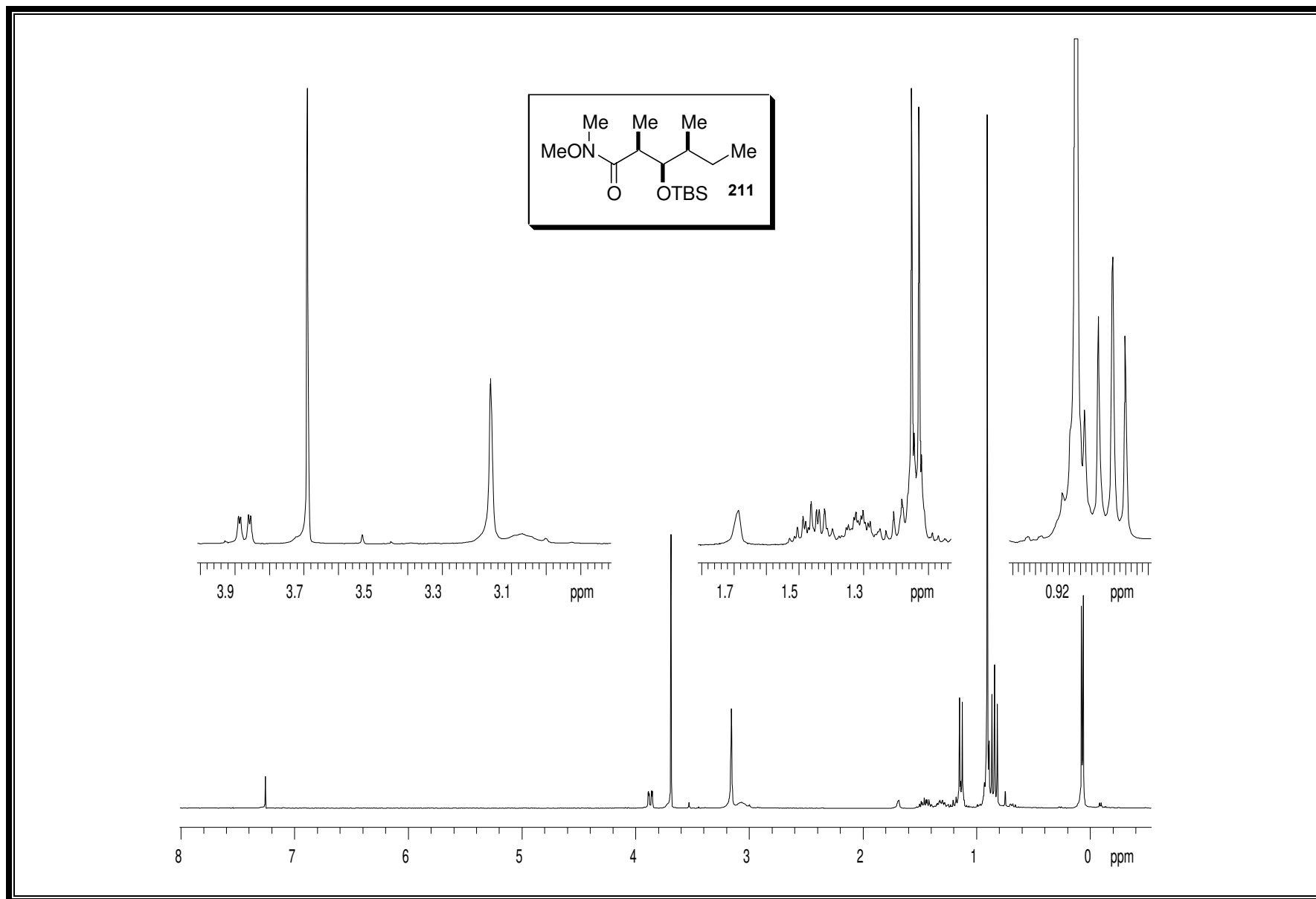
**Espectro 169:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (210)



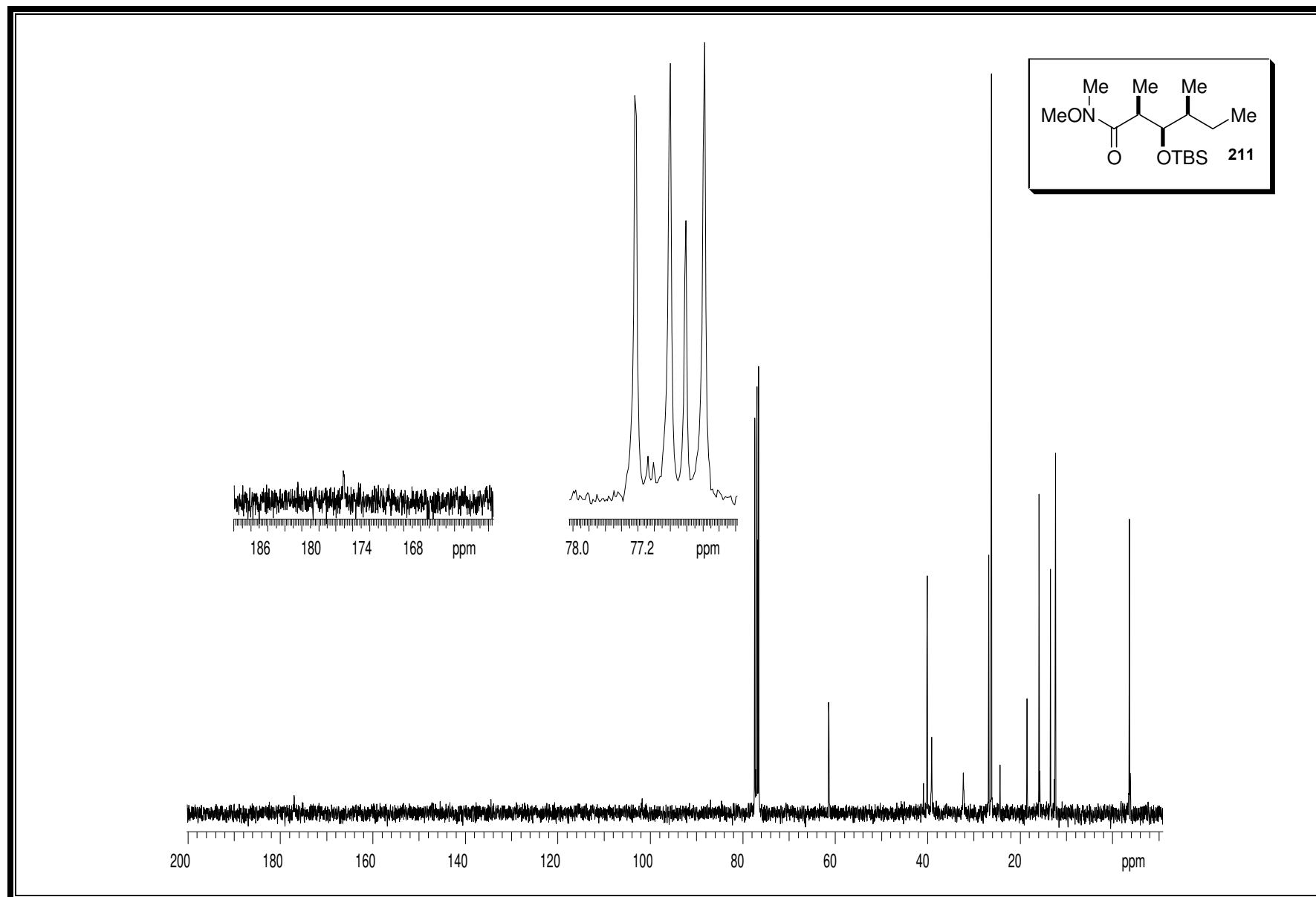
**Espectro 170:** Espectro de I.V. (filme) do composto (210)



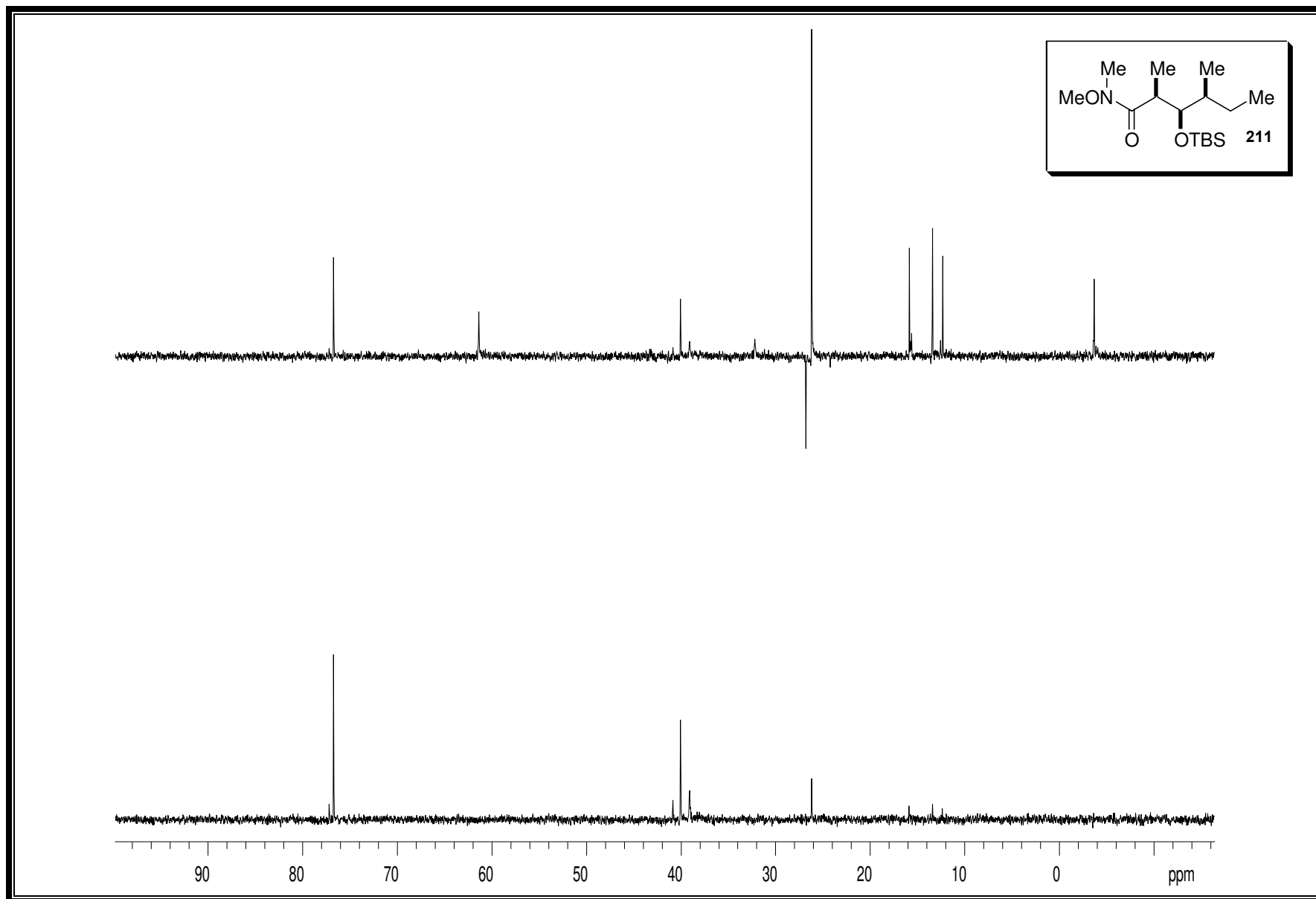
**Espectro 171:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e^-$  a 70 eV) do composto (210)



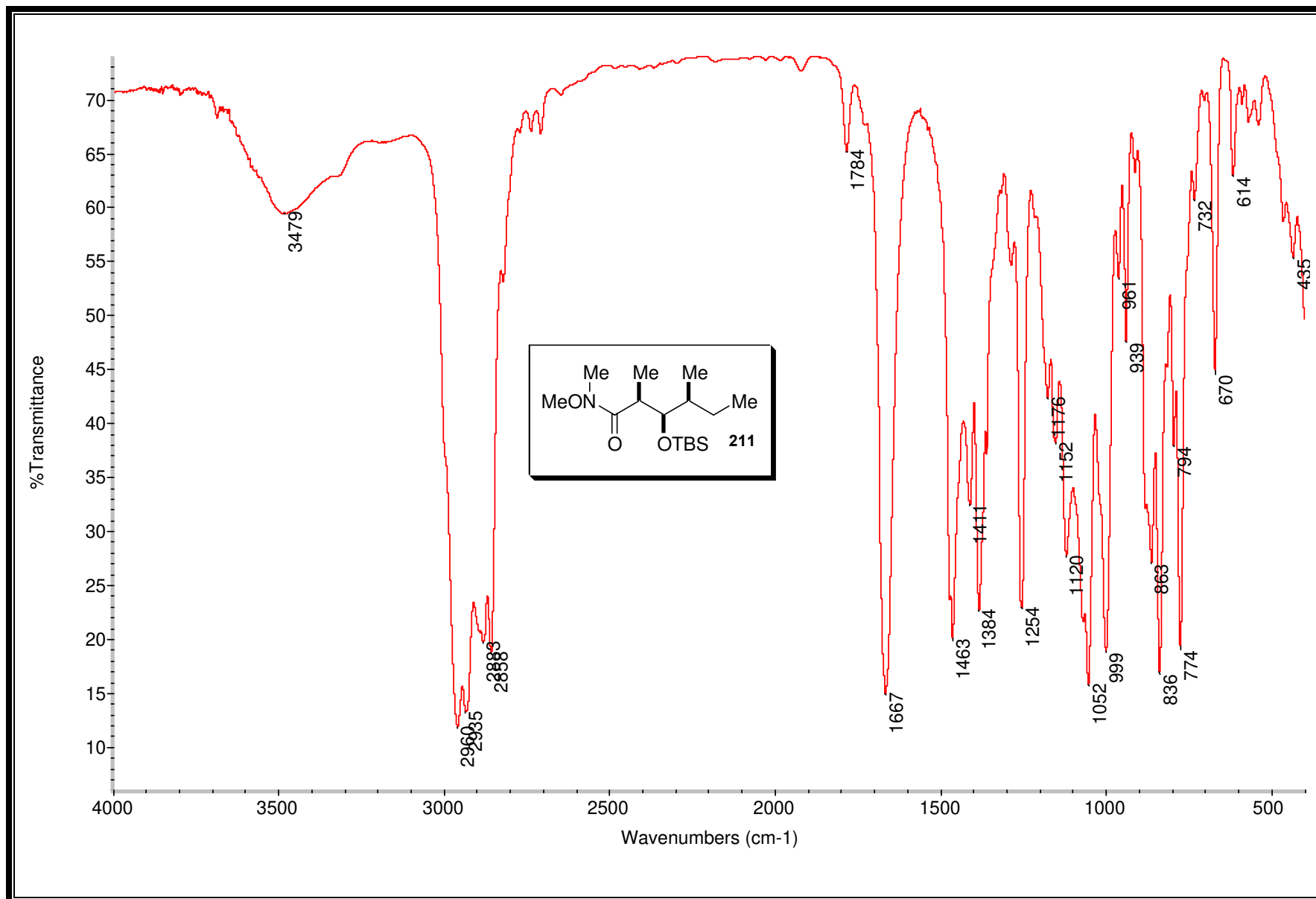
**Espectro 172:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (211)



**Espectro 173:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**211**)

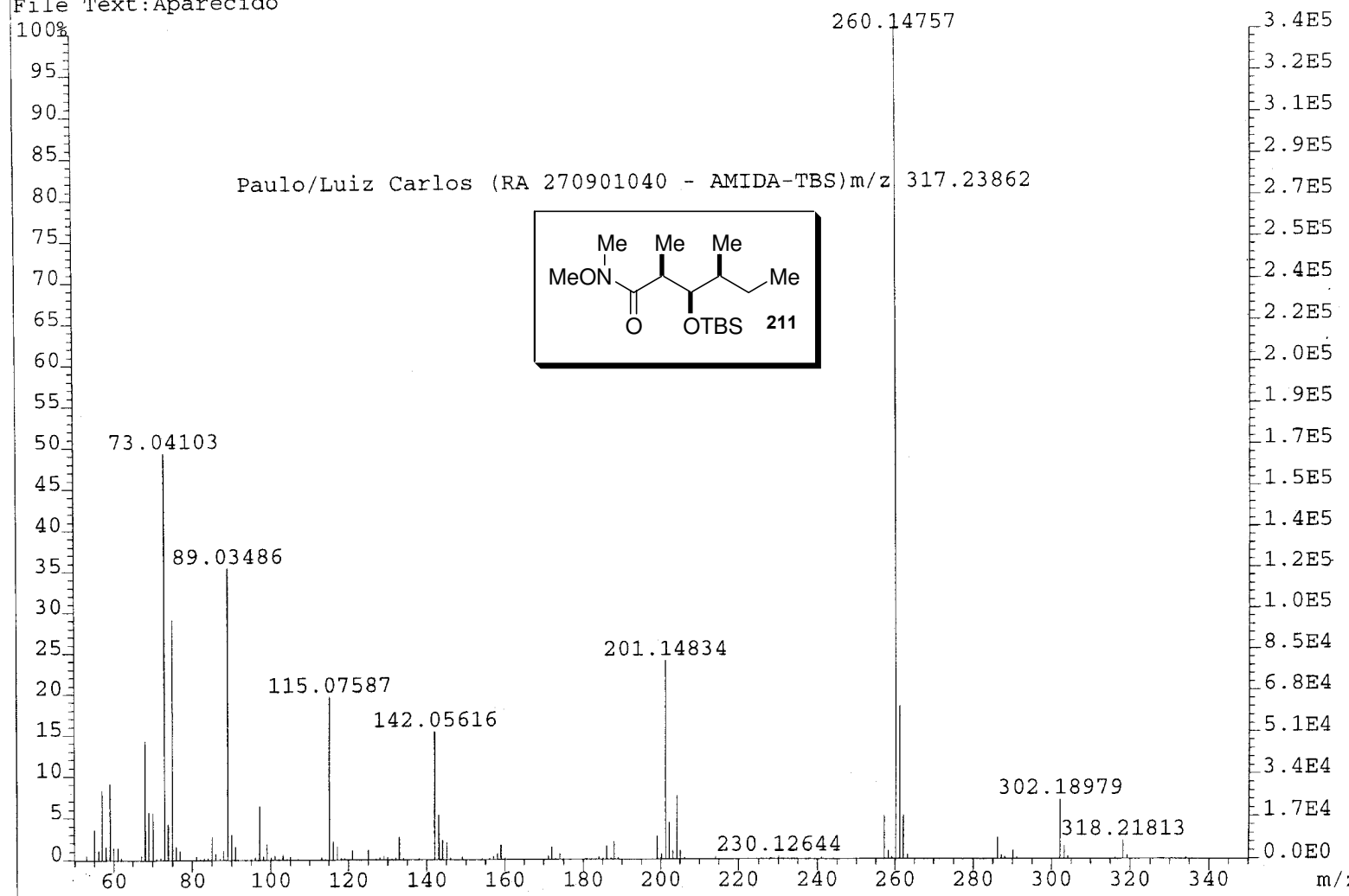


**Espectro 174:** DEPT 90 e 135 (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**211**)

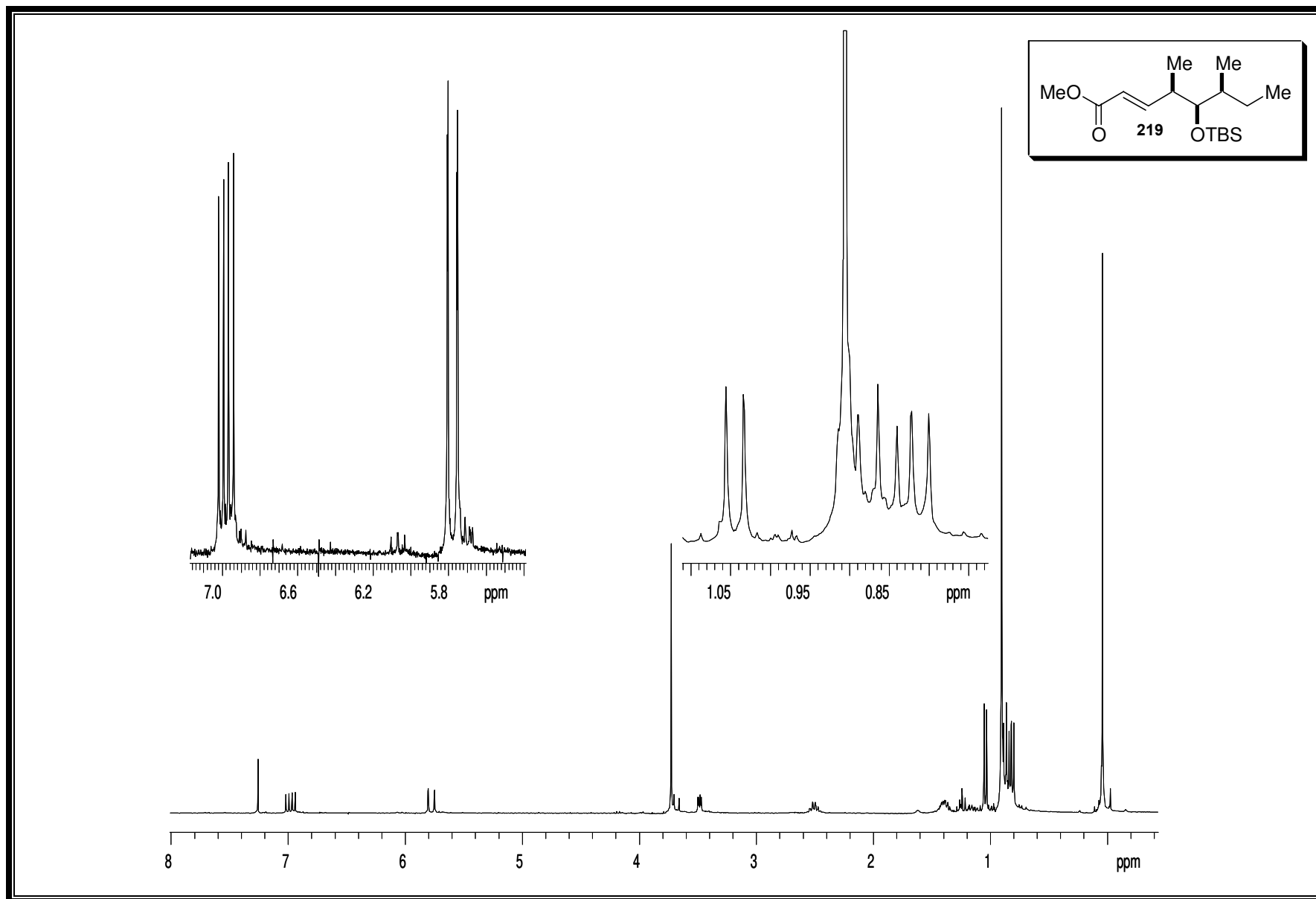


**Espectro 175:** Espectro de I.V. (filme) do composto (211)

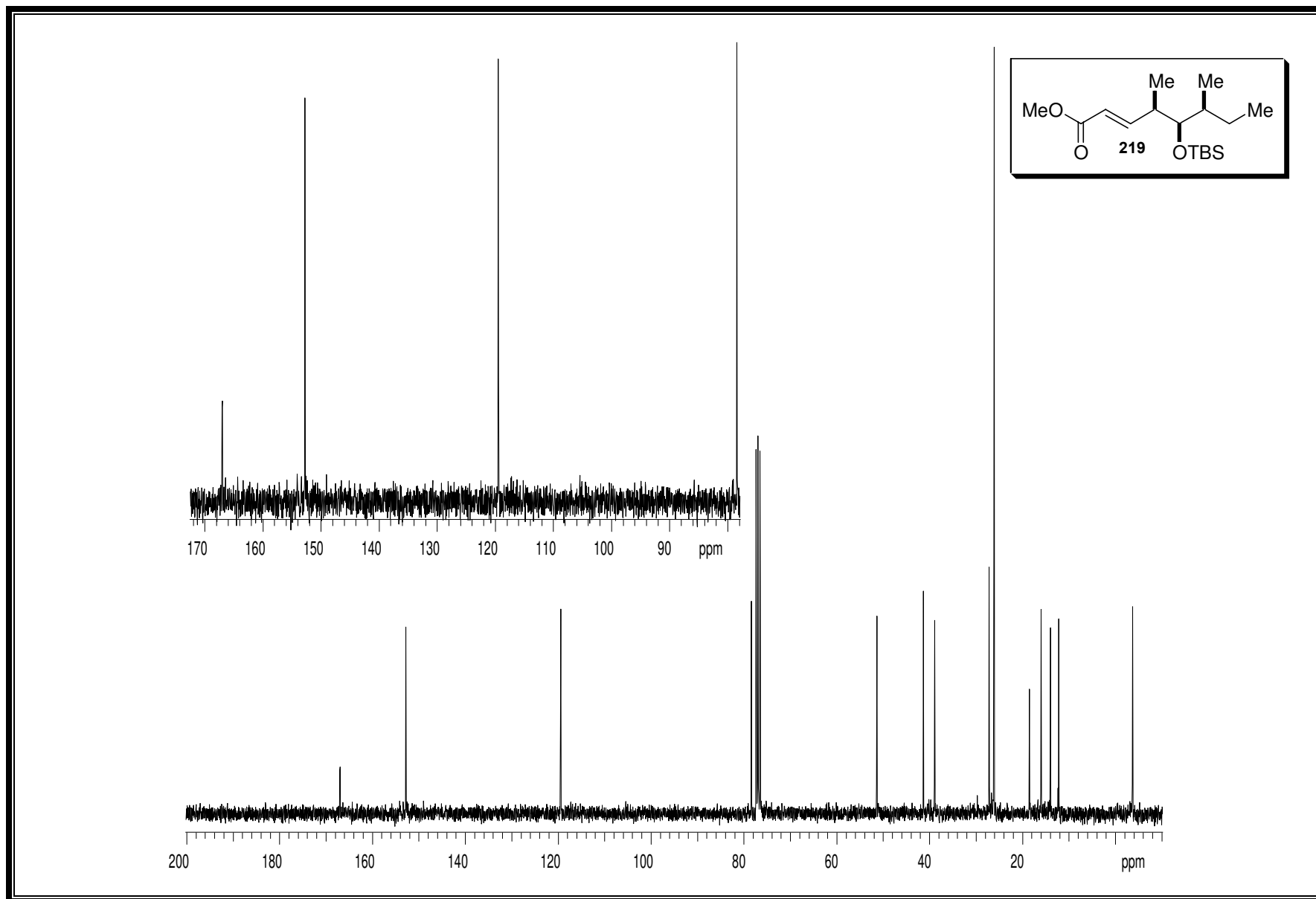
File:OUT0401 Ident:320\_327 Win 1000PPM Acq: 4-OCT-2001 14:40:02 +43:23 Cal:OUT0401  
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:260 BpI:339032 TIC:1544326 Flags:NORM  
File Text:Aparecido



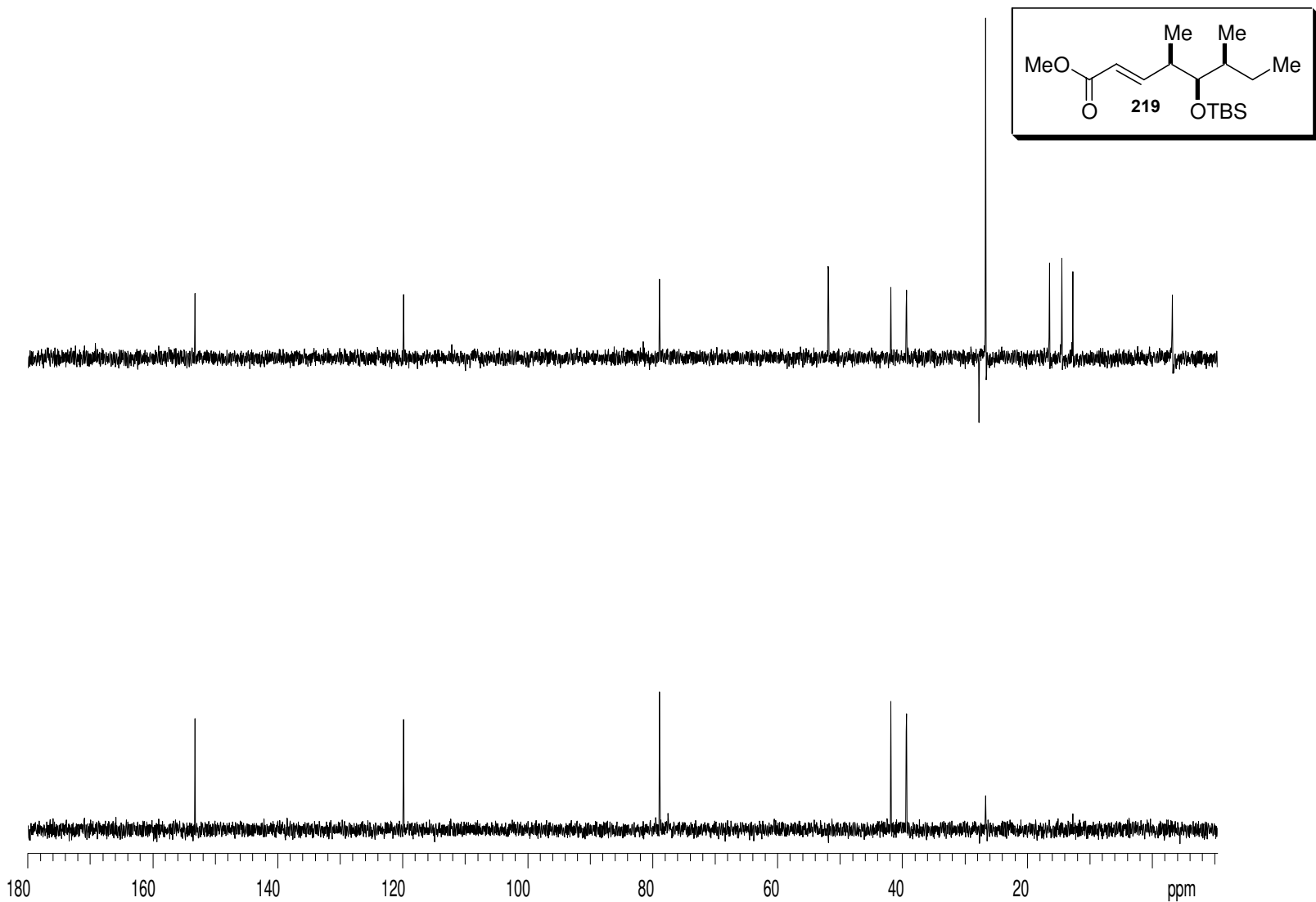
**Espectro 176:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e^-$  a 70 eV) do composto (211)



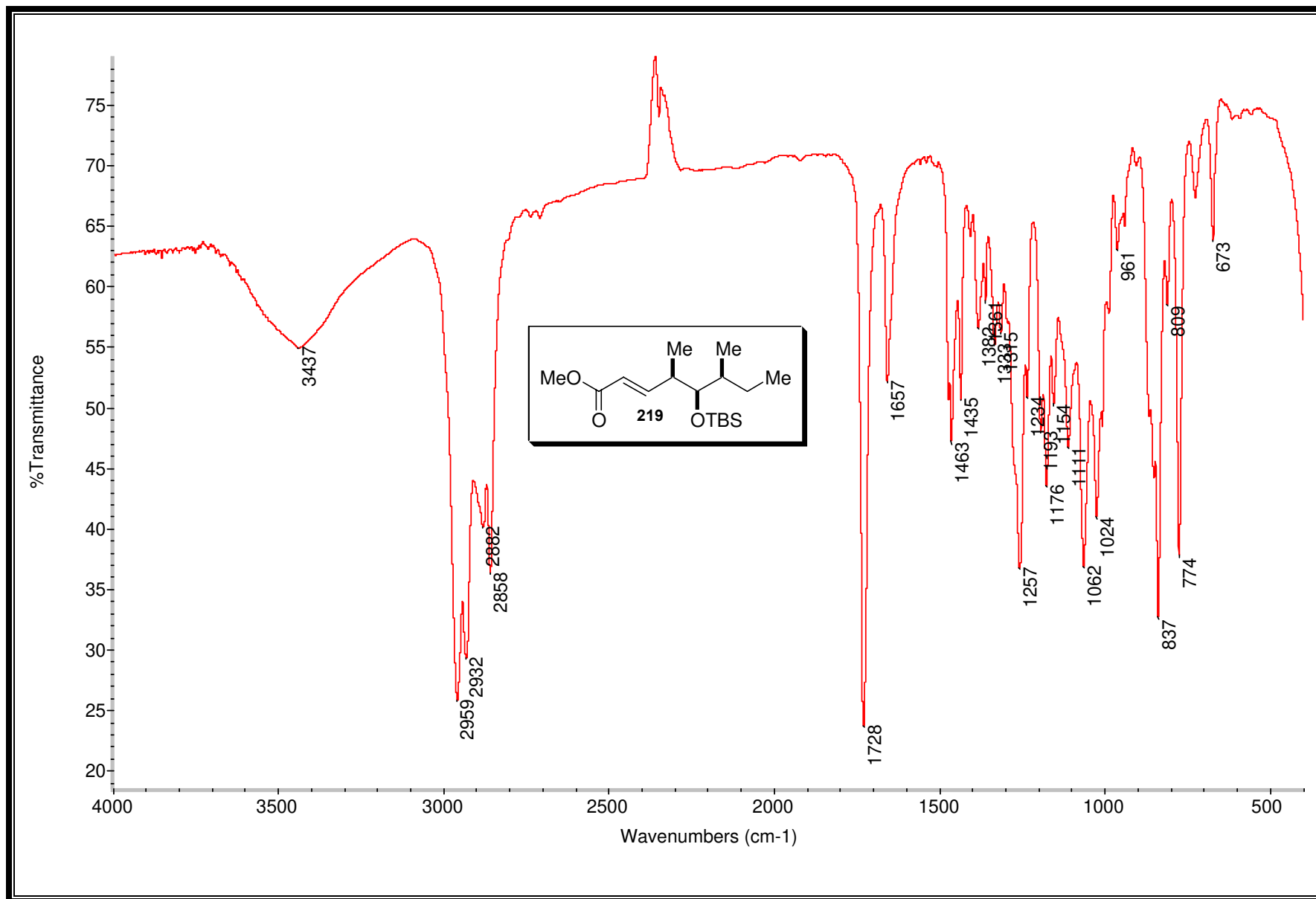
**Espectro 177:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**219**)



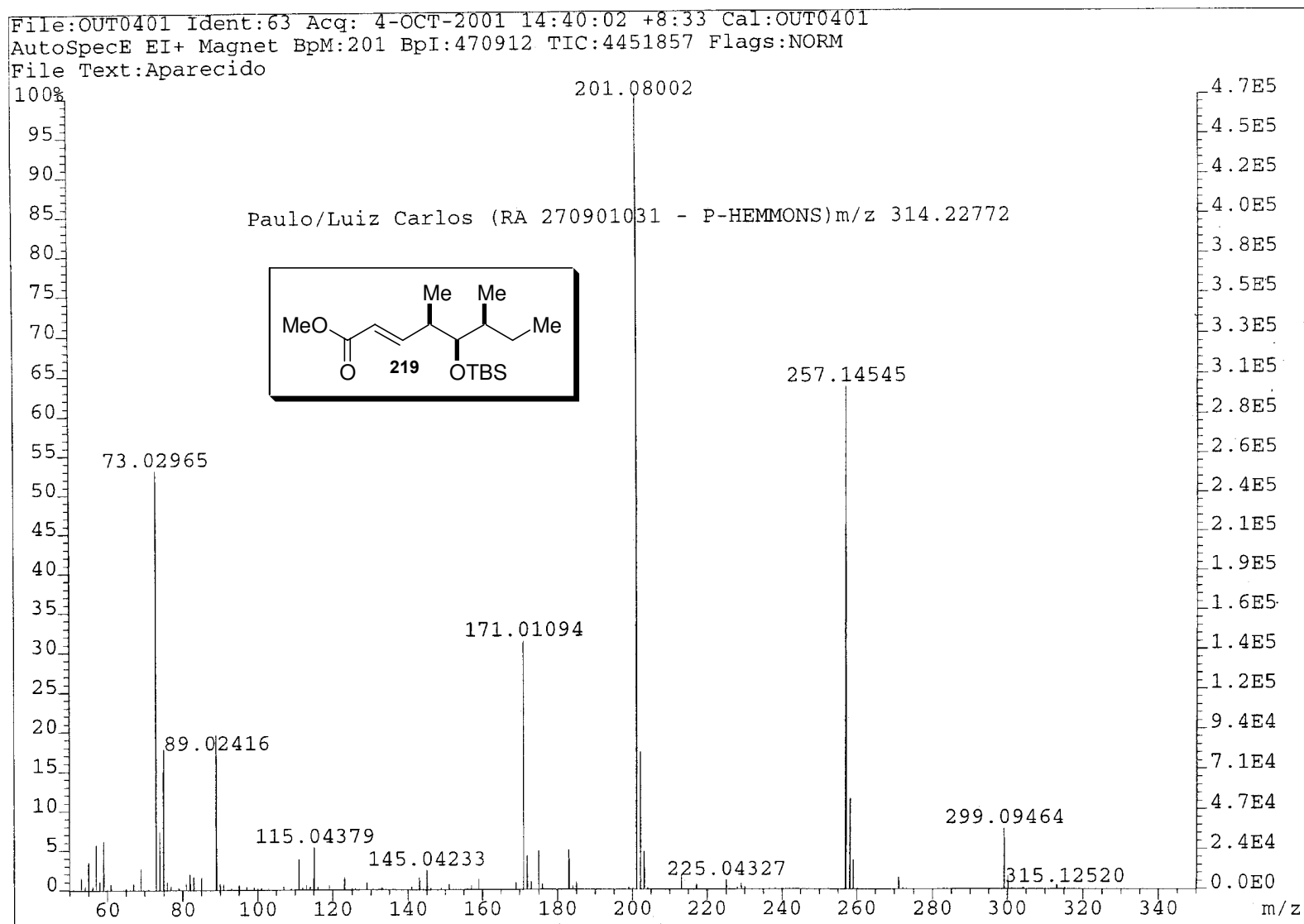
**Espectro 178:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**219**)



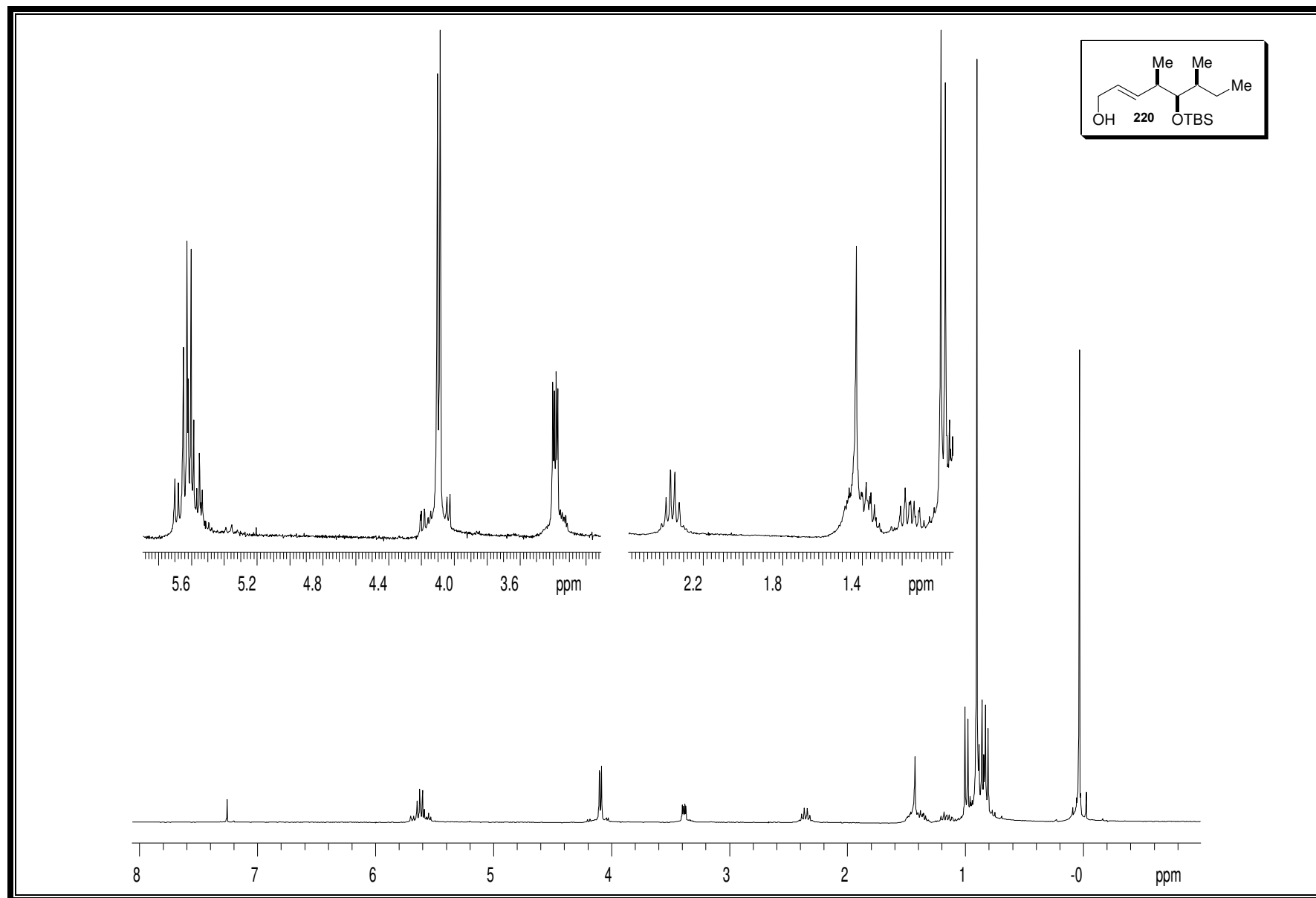
**Espectro 179:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **(219)**



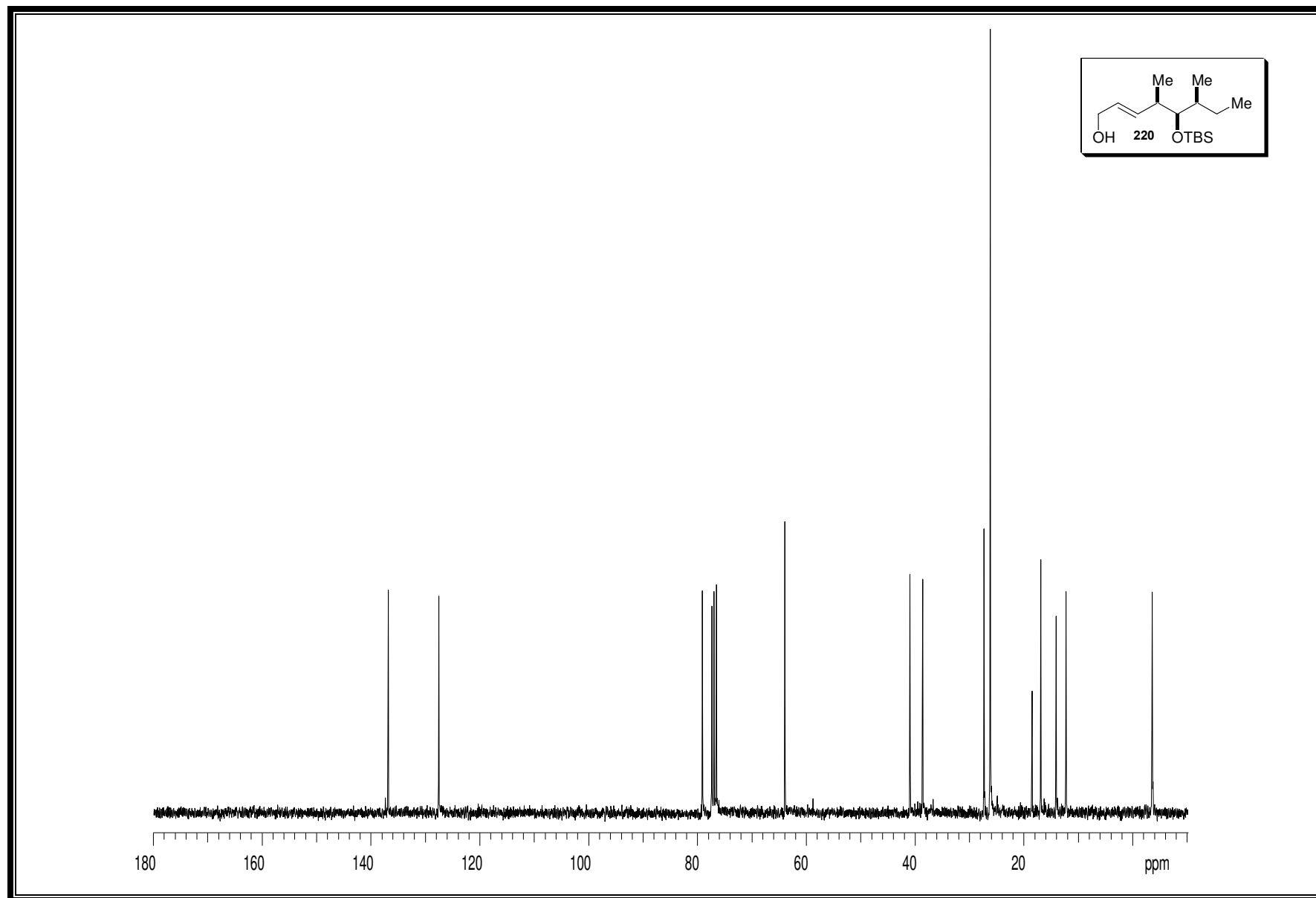
**Espectro 180:** Espectro de I.V. (filme) do composto (219)



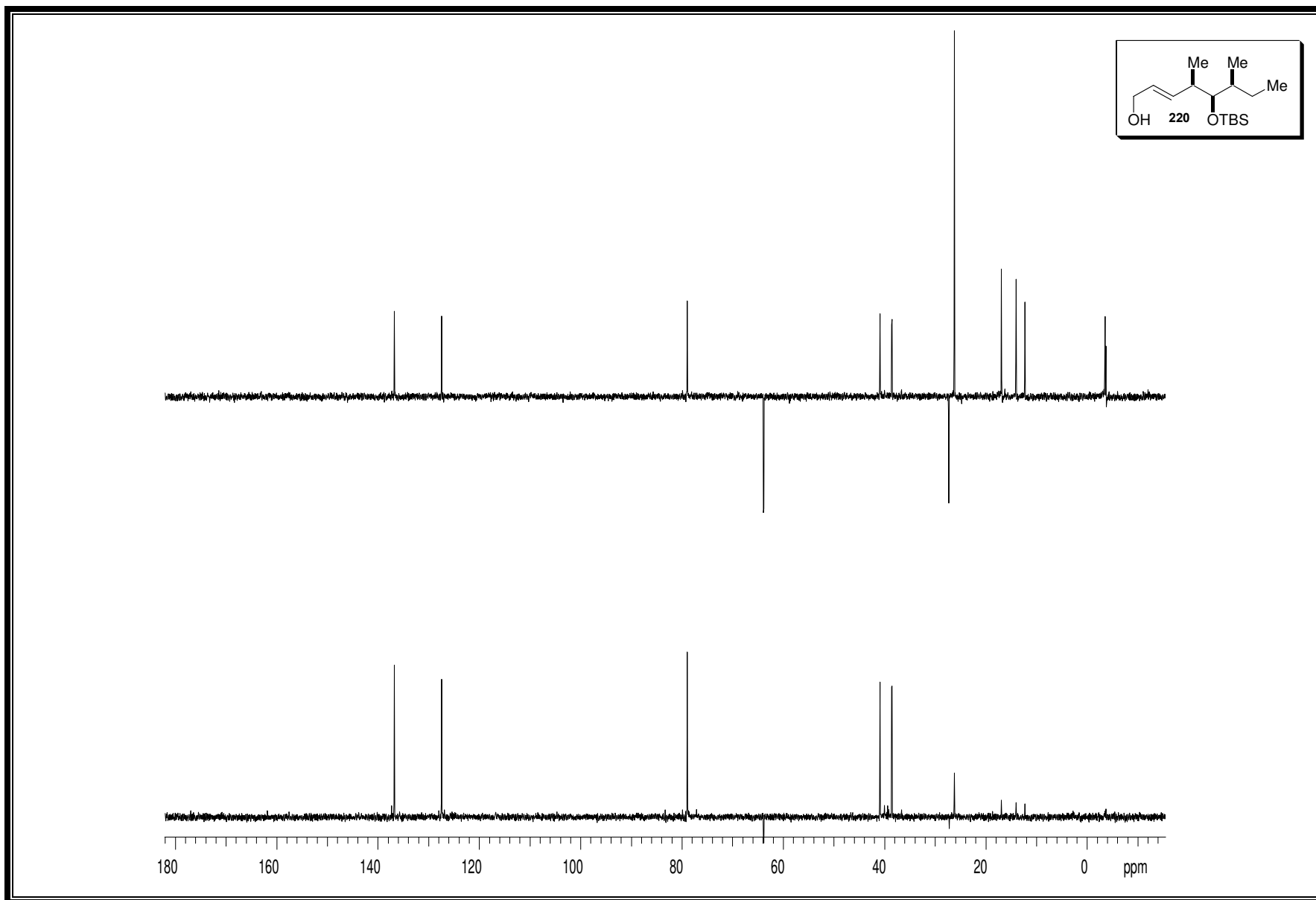
**Espectro 181:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e^-$  a 70 eV) do composto (219)



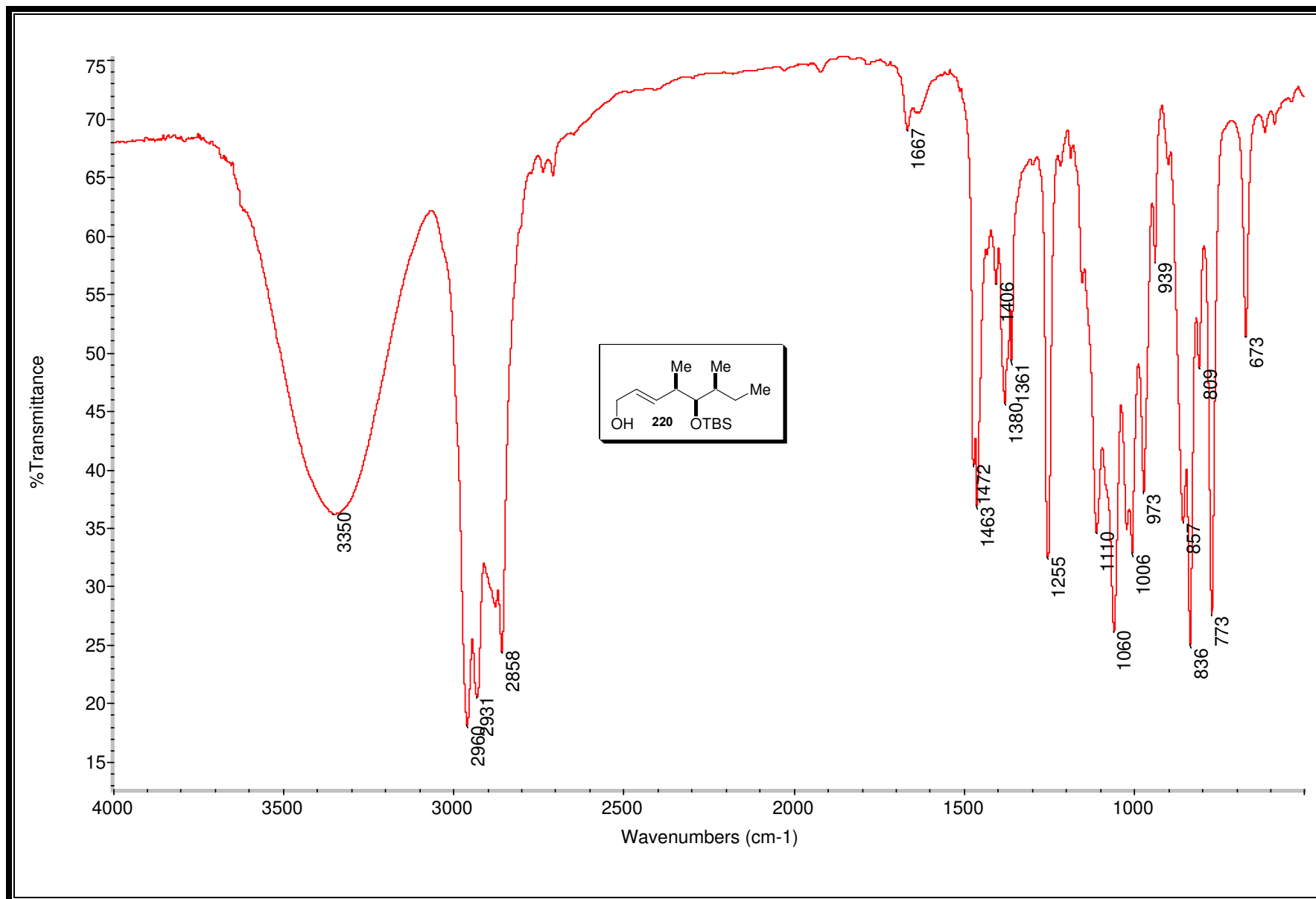
**Espectro 182:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**220**)



**Espectro 183:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (220)

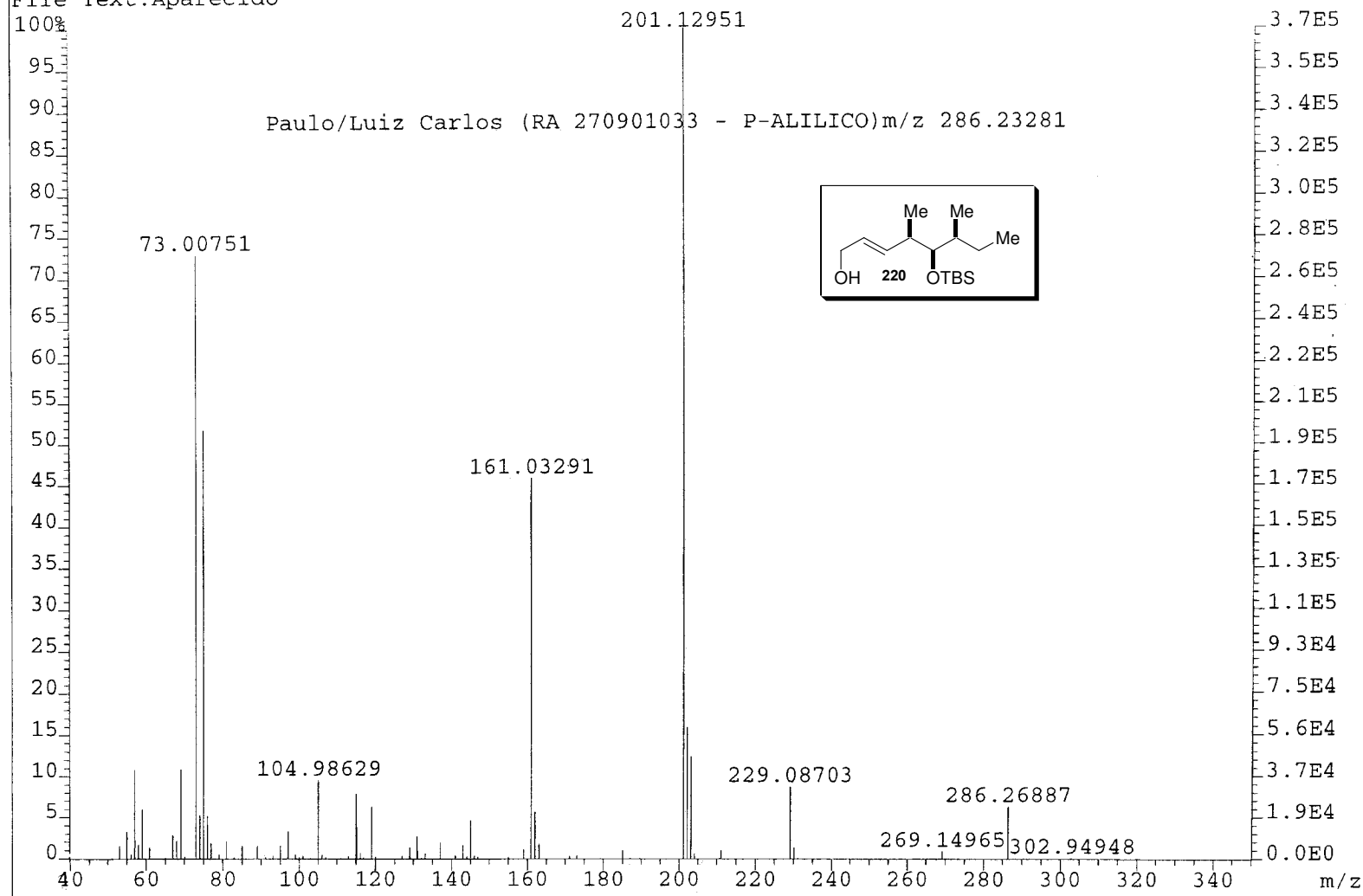


**Espectro 184:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (220)

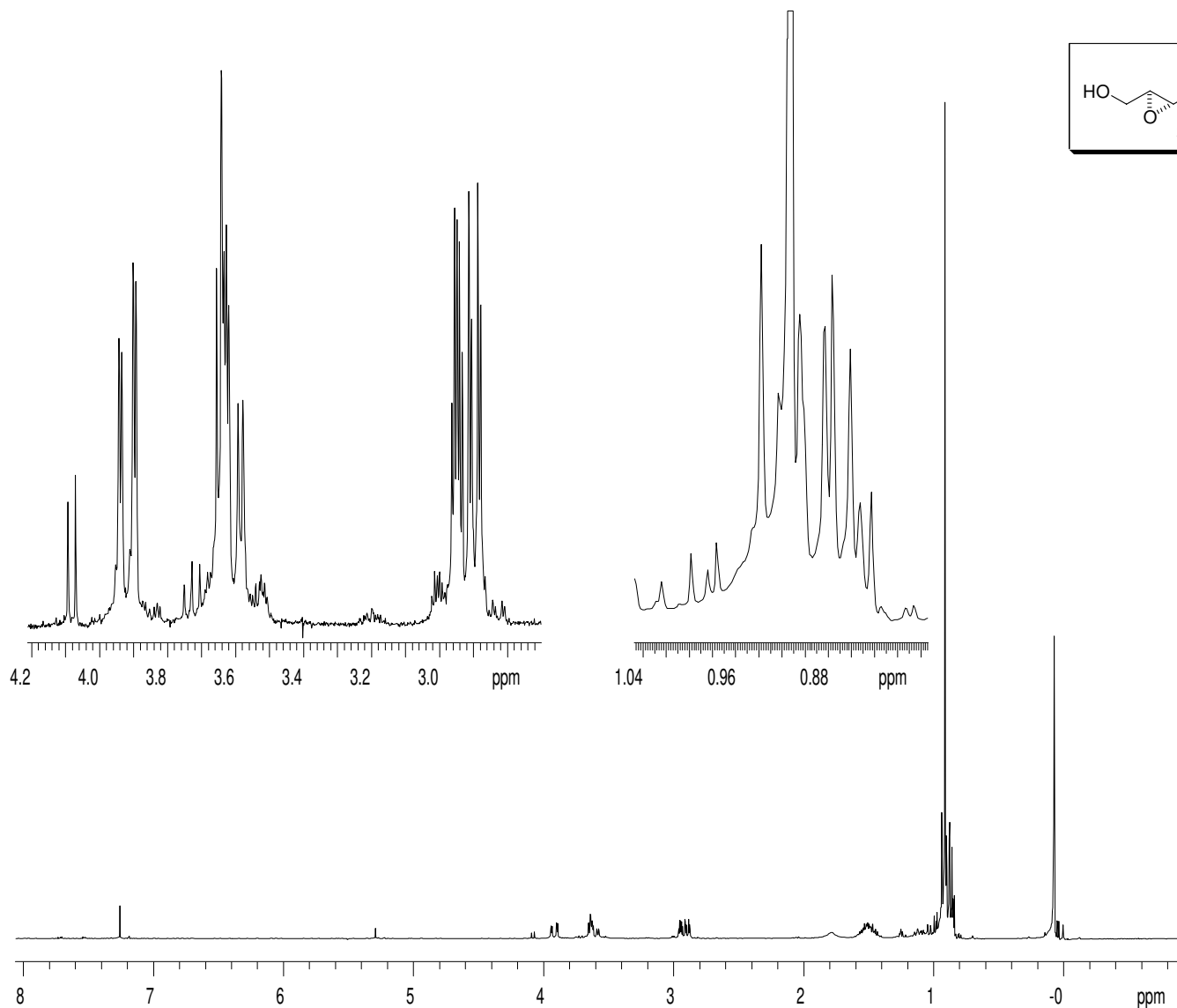


**Espectro 185:** Espectro de I.V. (filme) do composto (220)

File:OUT0401 Ident:109 Acq: 4-OCT-2001 14:40:02 +14:42 Cal:OUT0401  
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:201 BpI:372736 TIC:2948384 Flags:NORM  
File Text:Aparecido



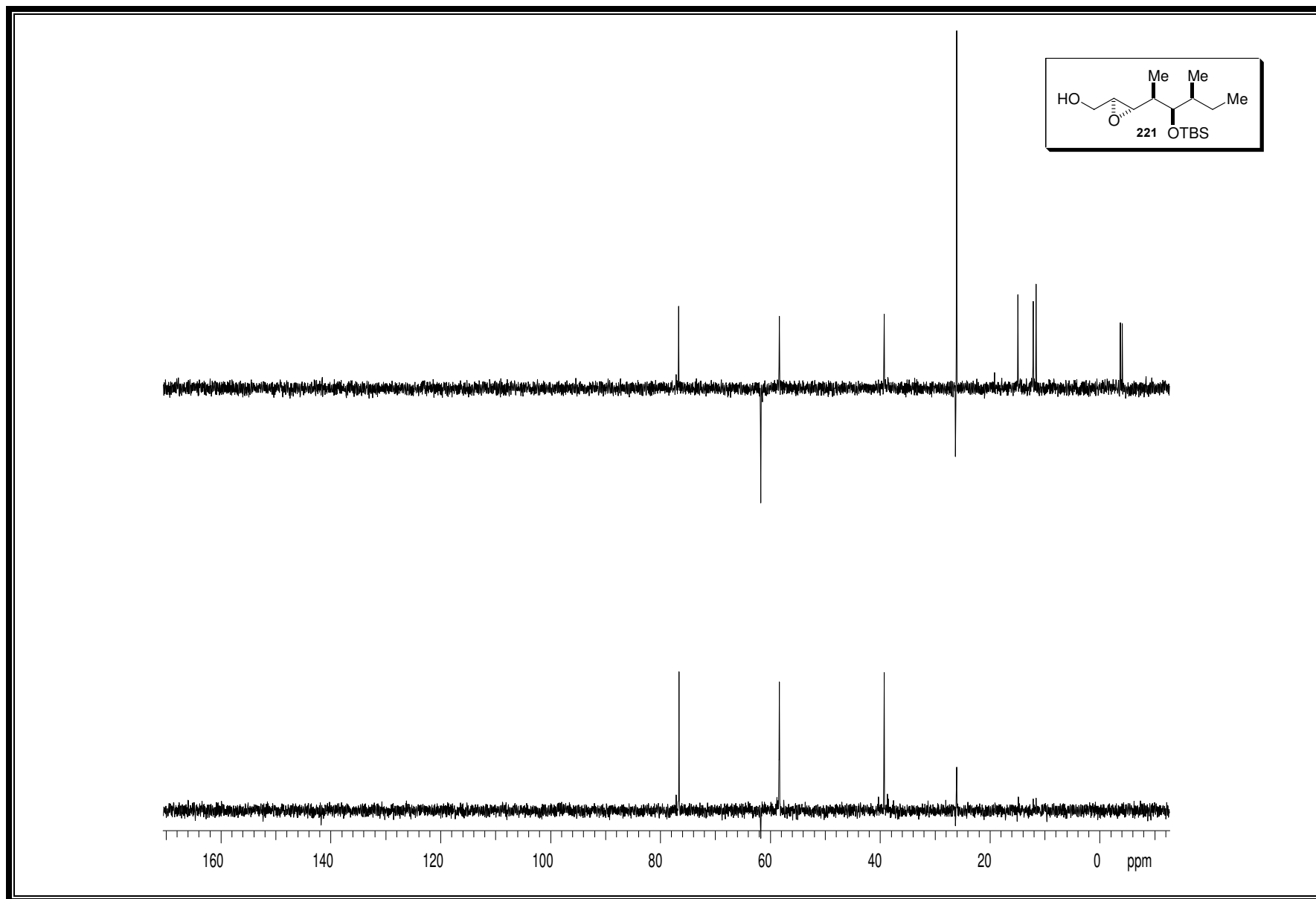
**Espectro 186:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e^-$  a 70 eV) do composto (220)



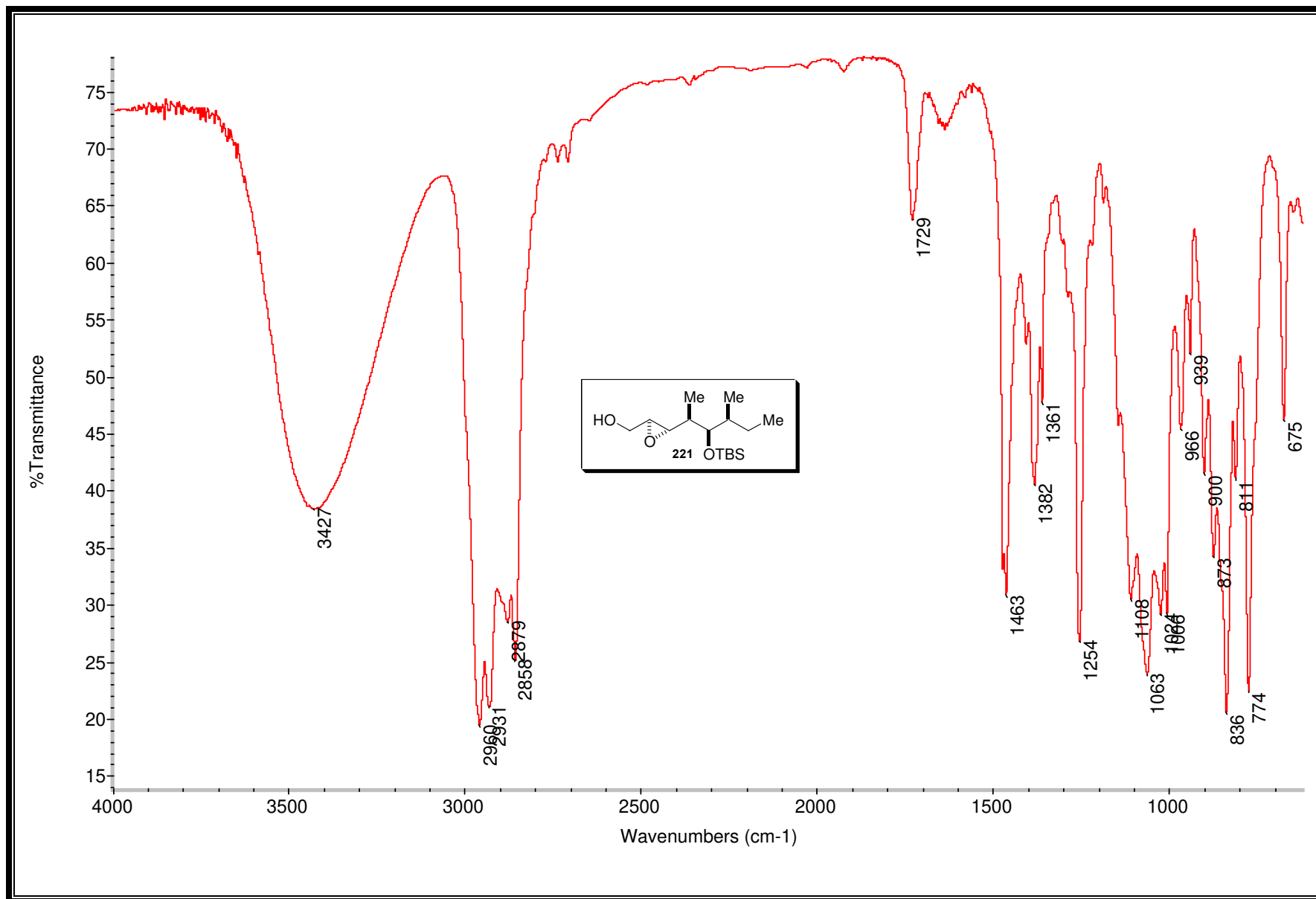
**Espectro 187:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**221**)



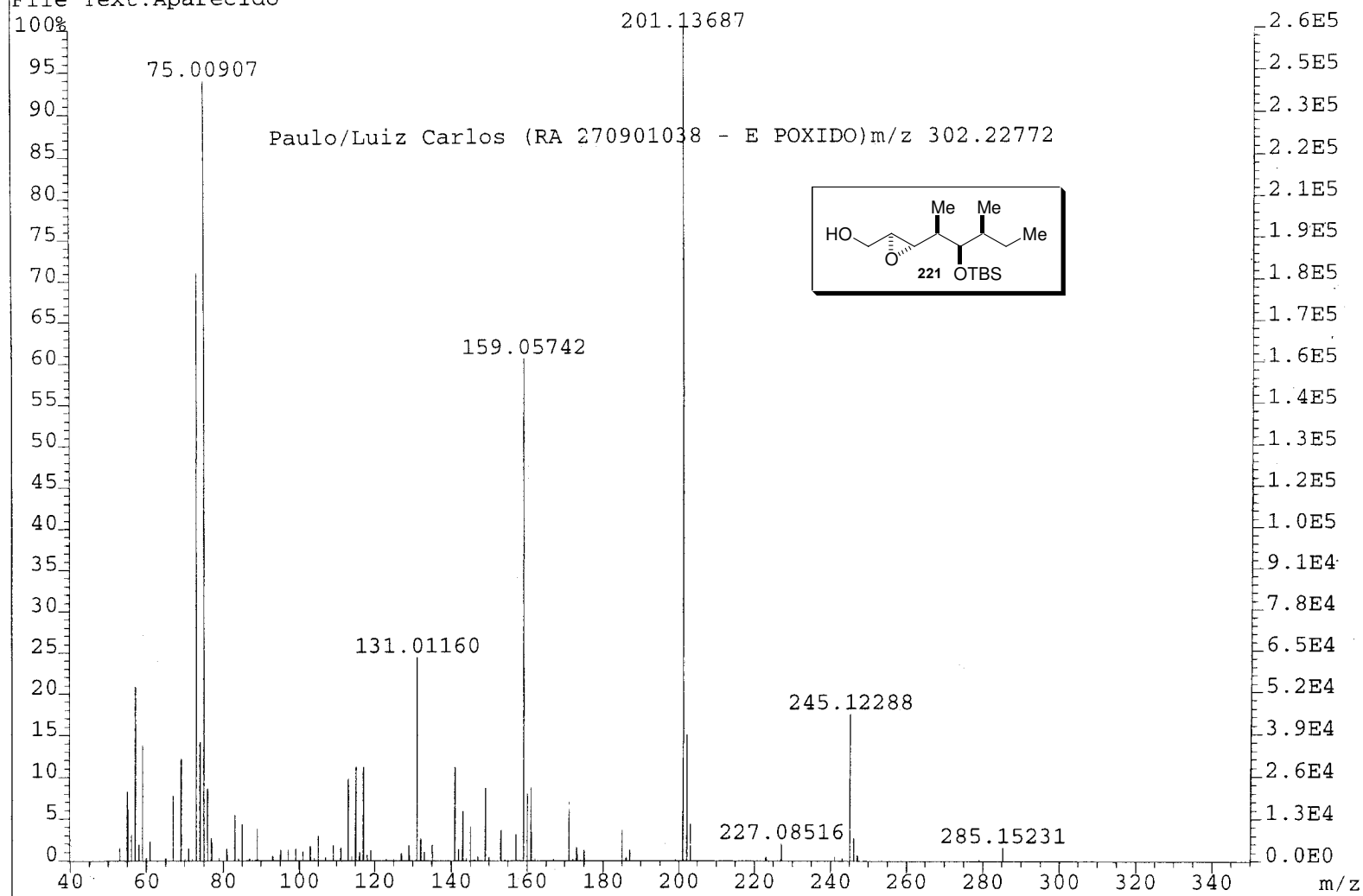
**Espectro 188:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**221**)

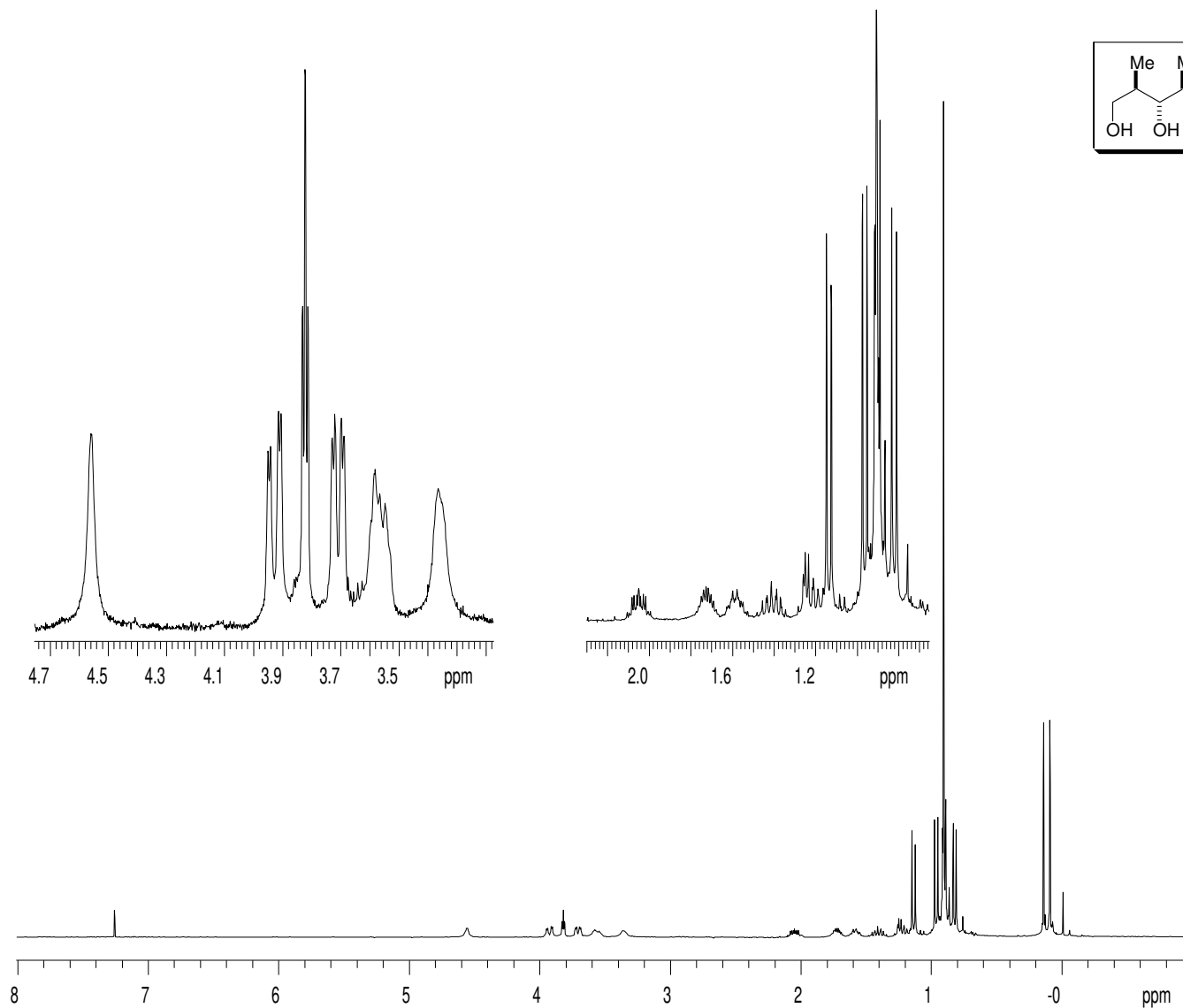
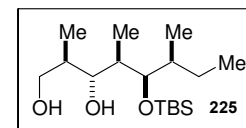


**Espectro 189:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (221)

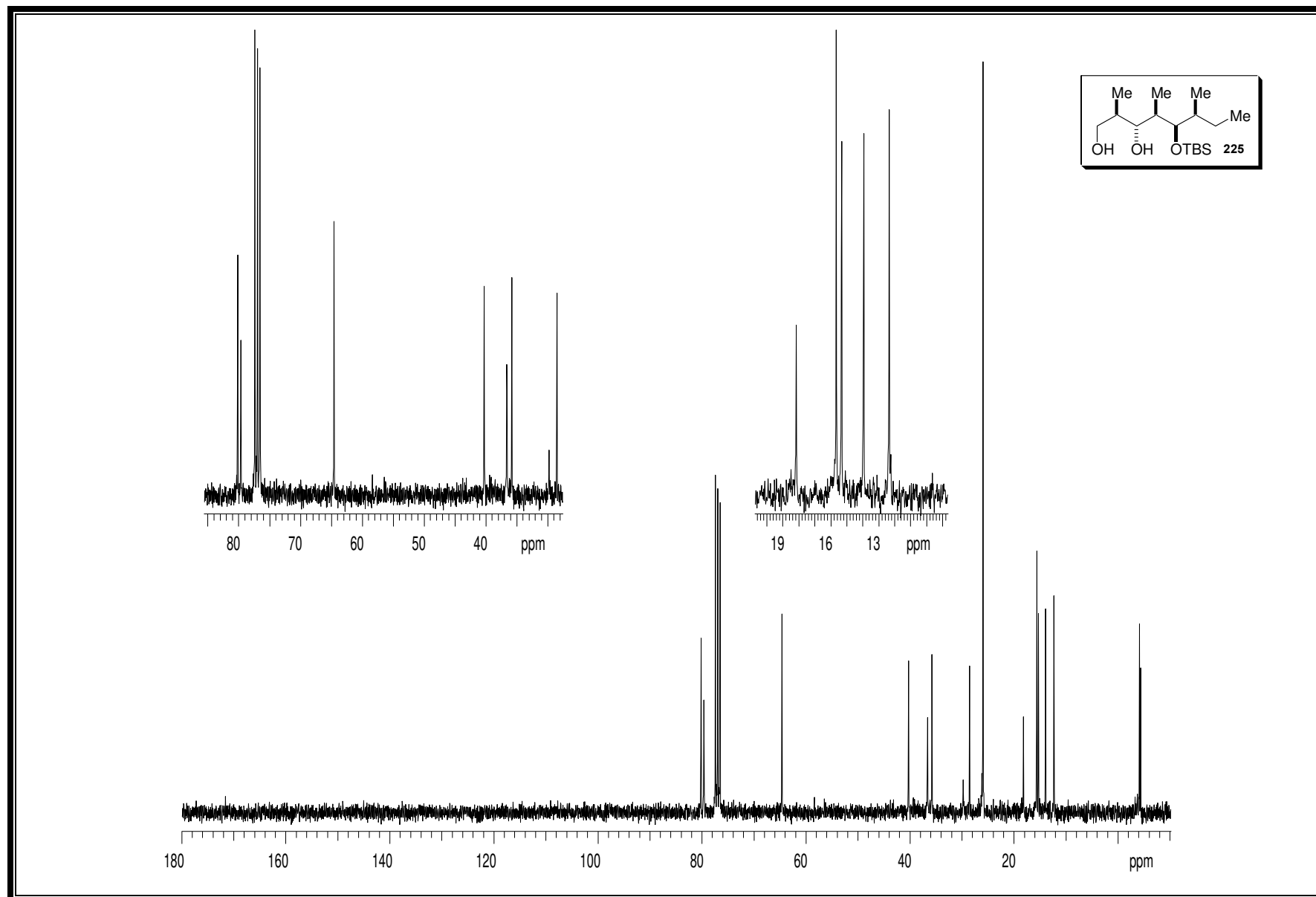


**Espectro 190:** Espectro de I.V. (filme) do composto (221)

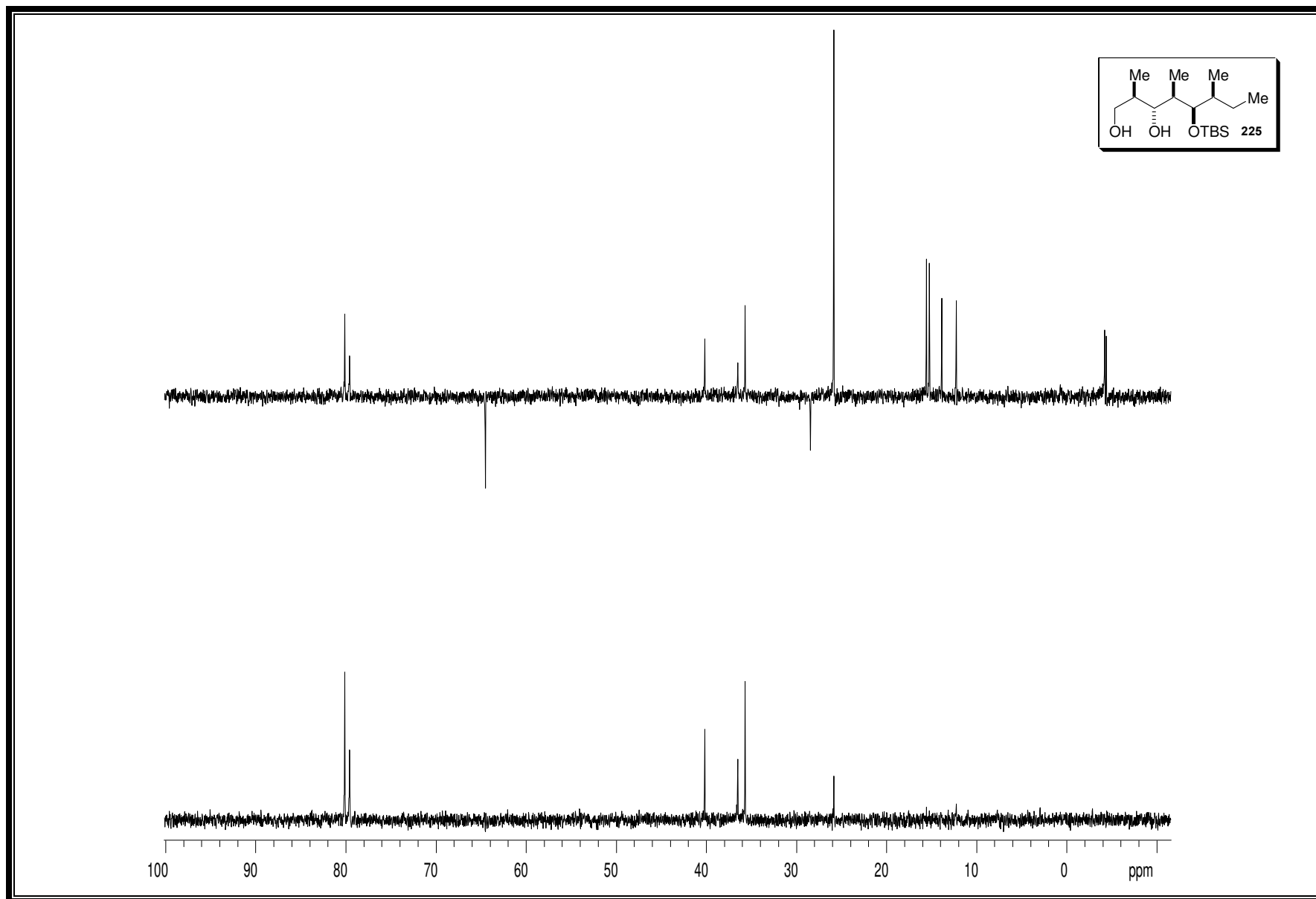




**Espectro 192:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (225)



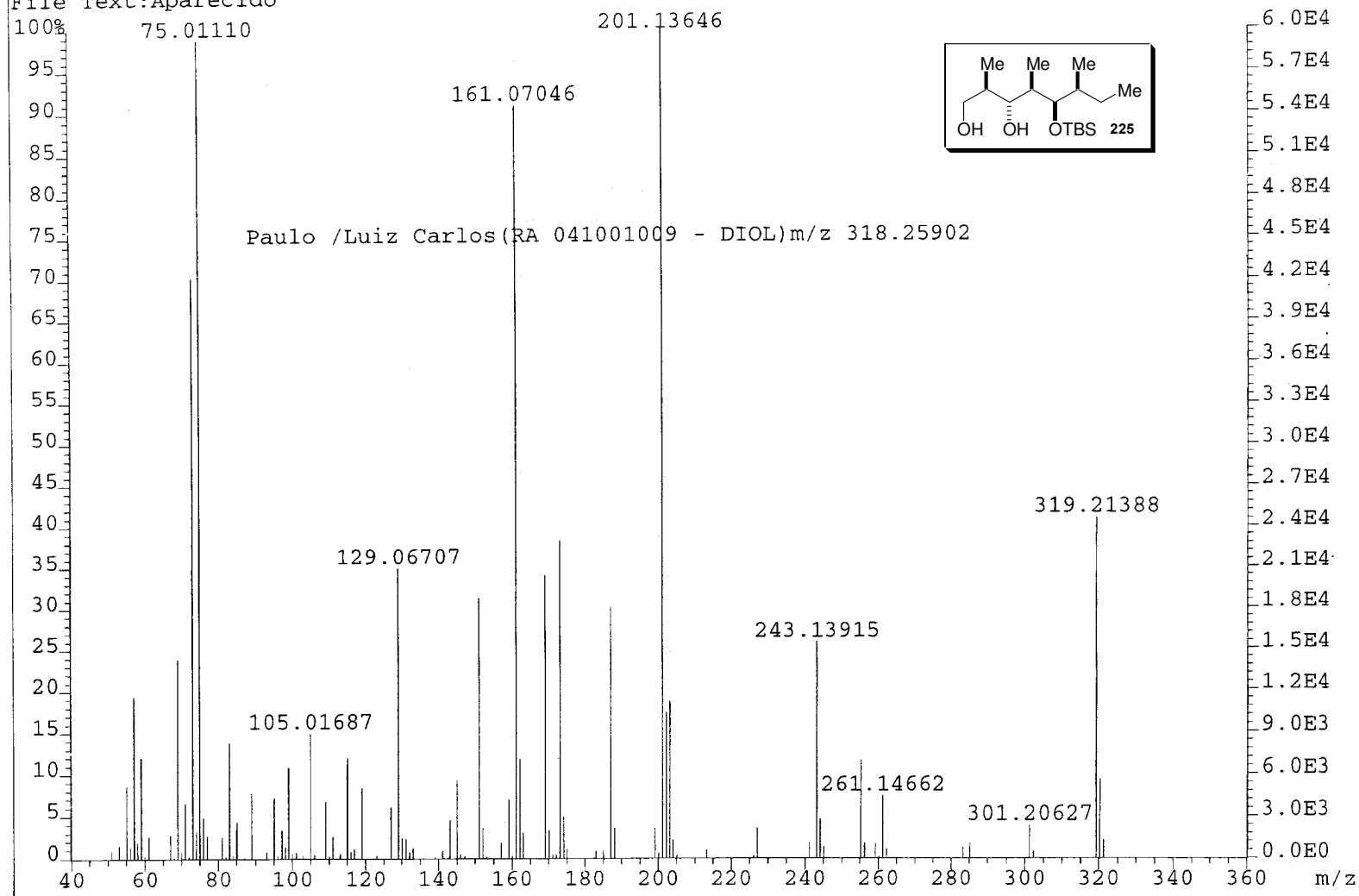
**Espectro 193:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (225)



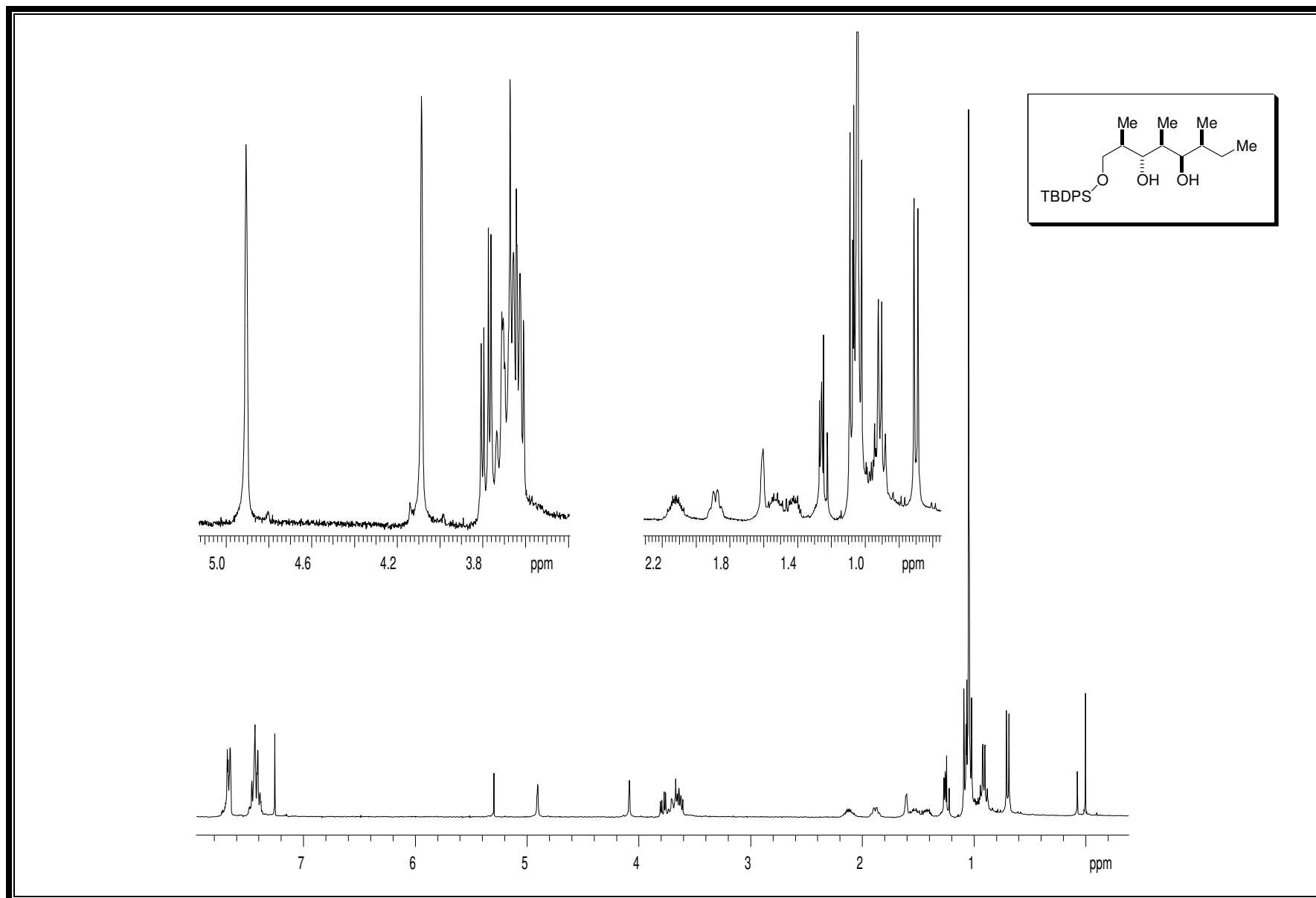
**Espectro 194:** DEPT 90 e 135 (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (225)



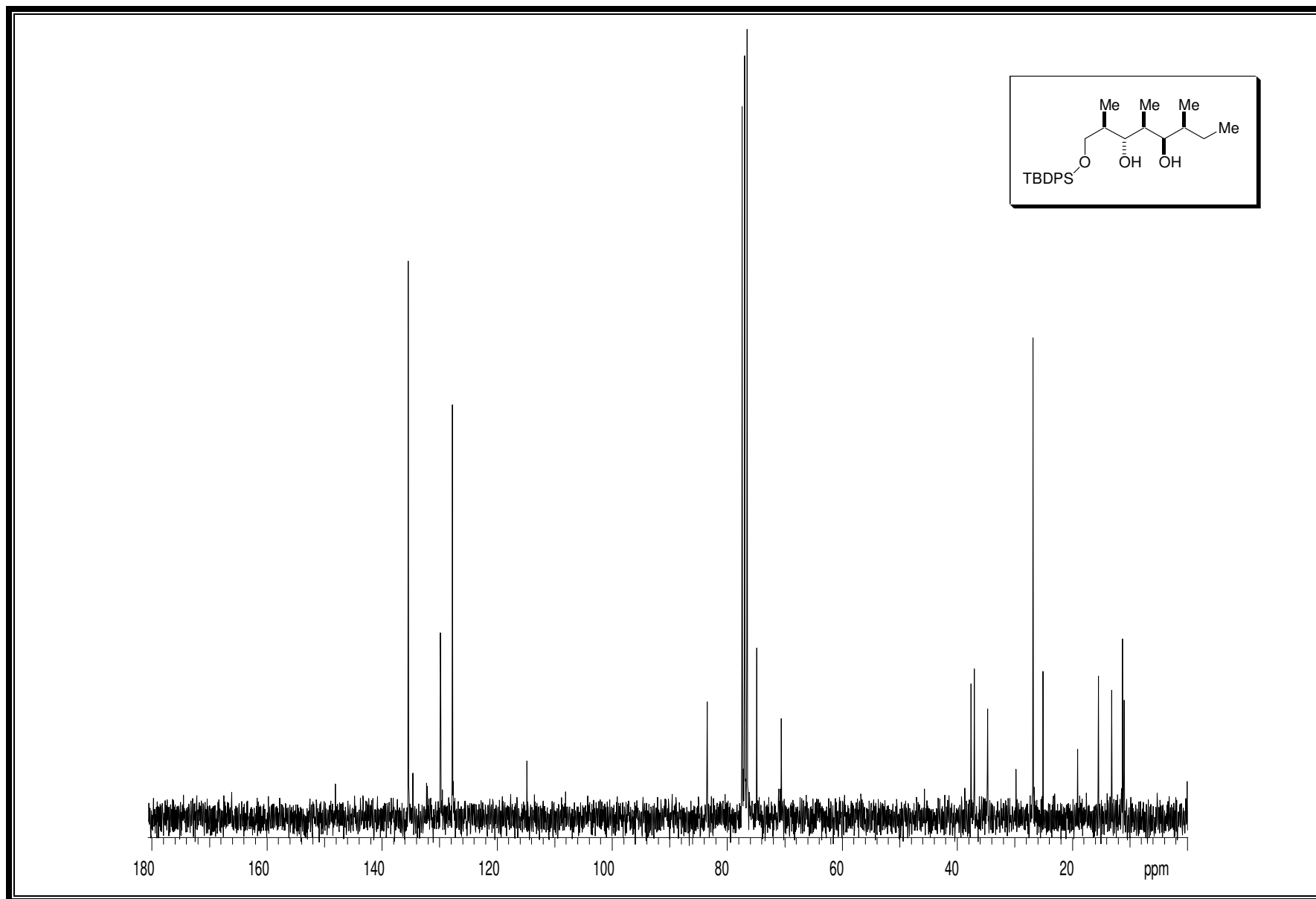
File:OUT0801 Ident:418 Acq: 8-OCT-2001 10:32:03 +1:01:35 Cal:OUT0801  
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:201 BpI:59840 TIC:617803 Flags:NORM  
File Text:Aparecido



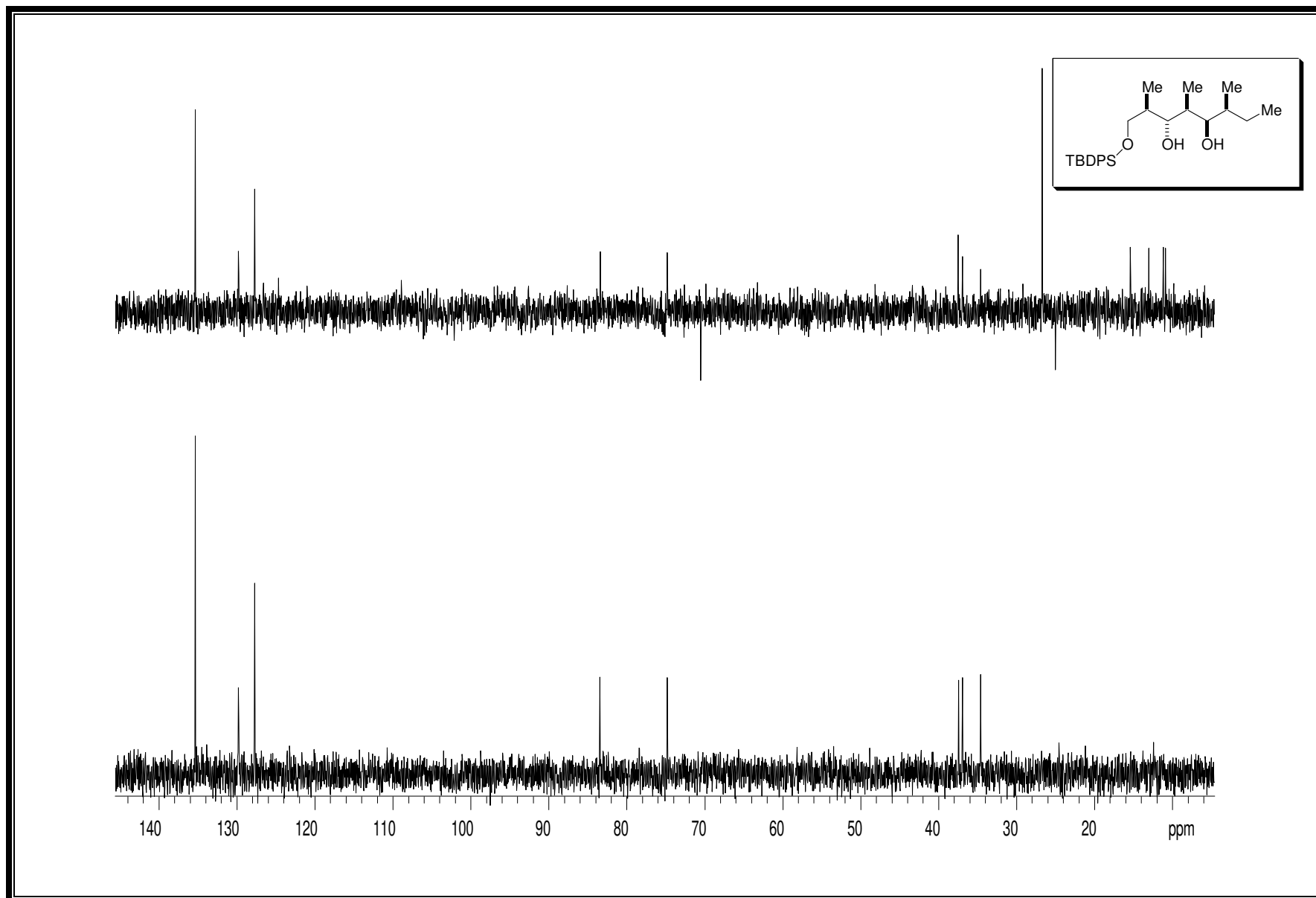
**Espectro 196:** Espectro de massa de alta resolução (impacto de  $e^-$  a 70 eV) do composto (225)



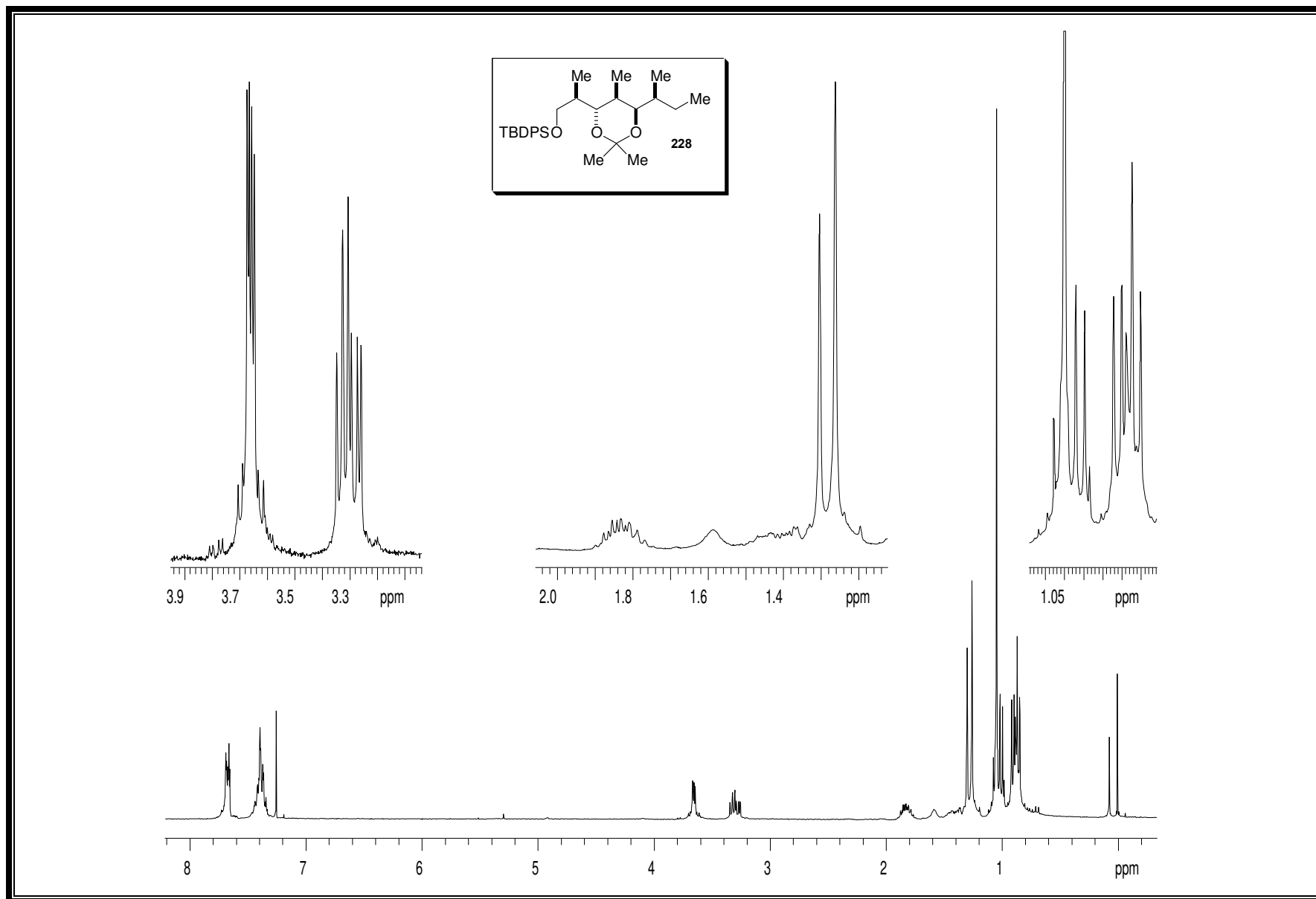
**Espectro 197:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do  $(2R,3R,4S,5R,6S)$ -1-(*tert*-butildifenilsiloxi)-2,4,6-trimetiloctano-3,5-diol



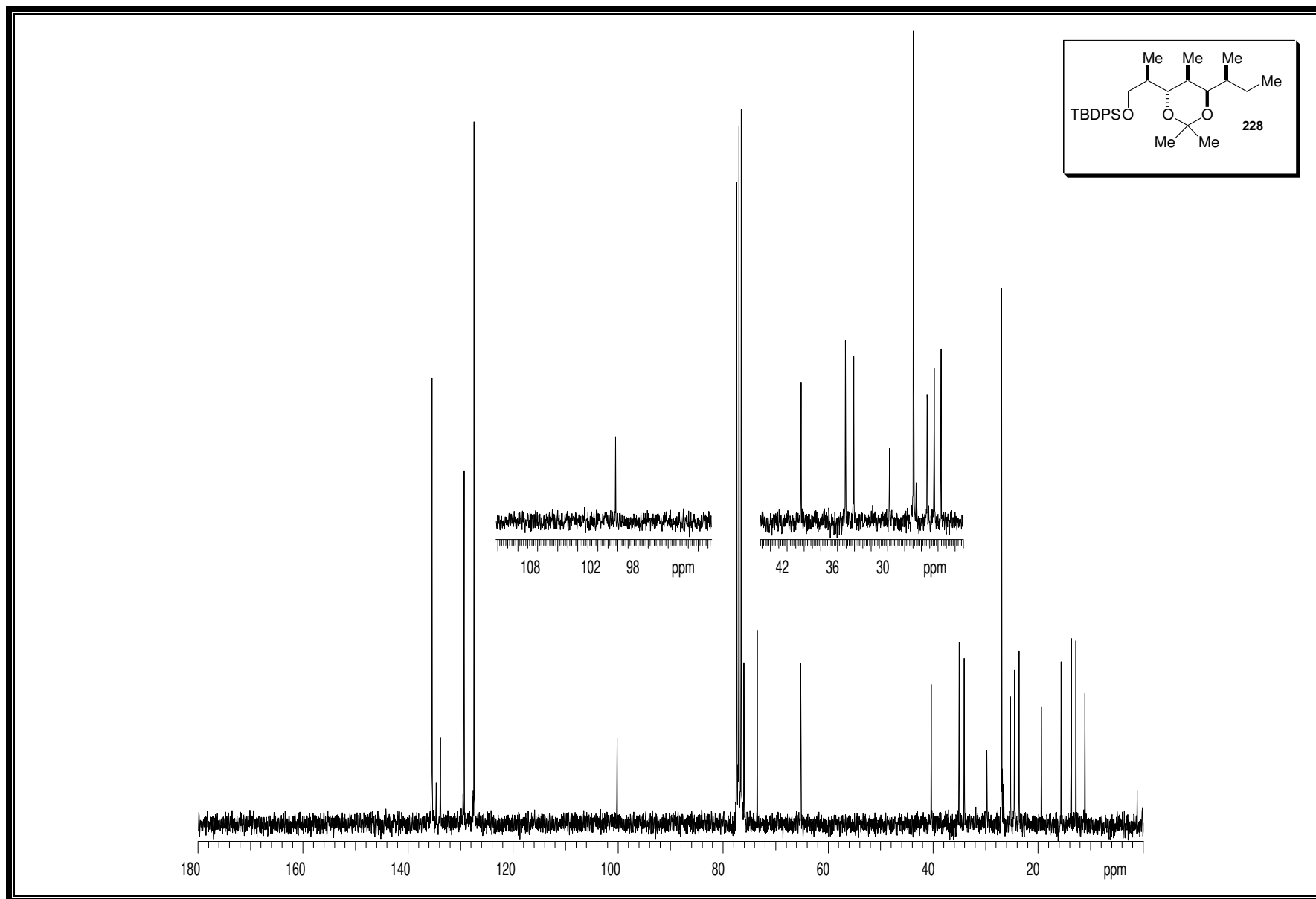
**Espectro 198:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do  $(2R,3R,4S,5R,6S)$ -1-(*tert*-butildifenilsililoxy)-2,4,6-trimetiloctano-3,5-diol



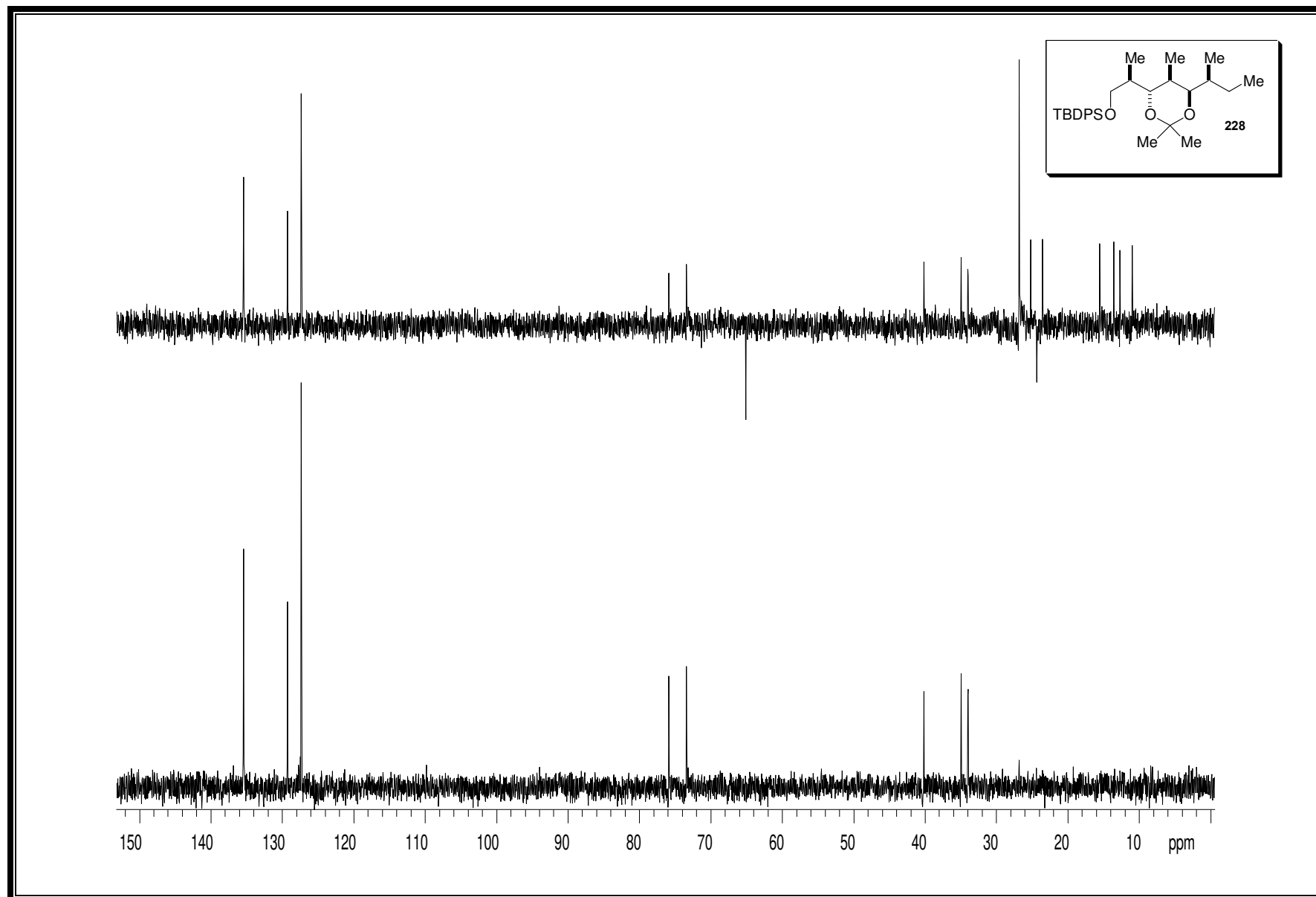
**Espectro 199:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (2R,3R,4S,5R,6S)-1-(*tert*-butildifenilsililoxi)-2,4,6-trimetiloctano-3,5-diol



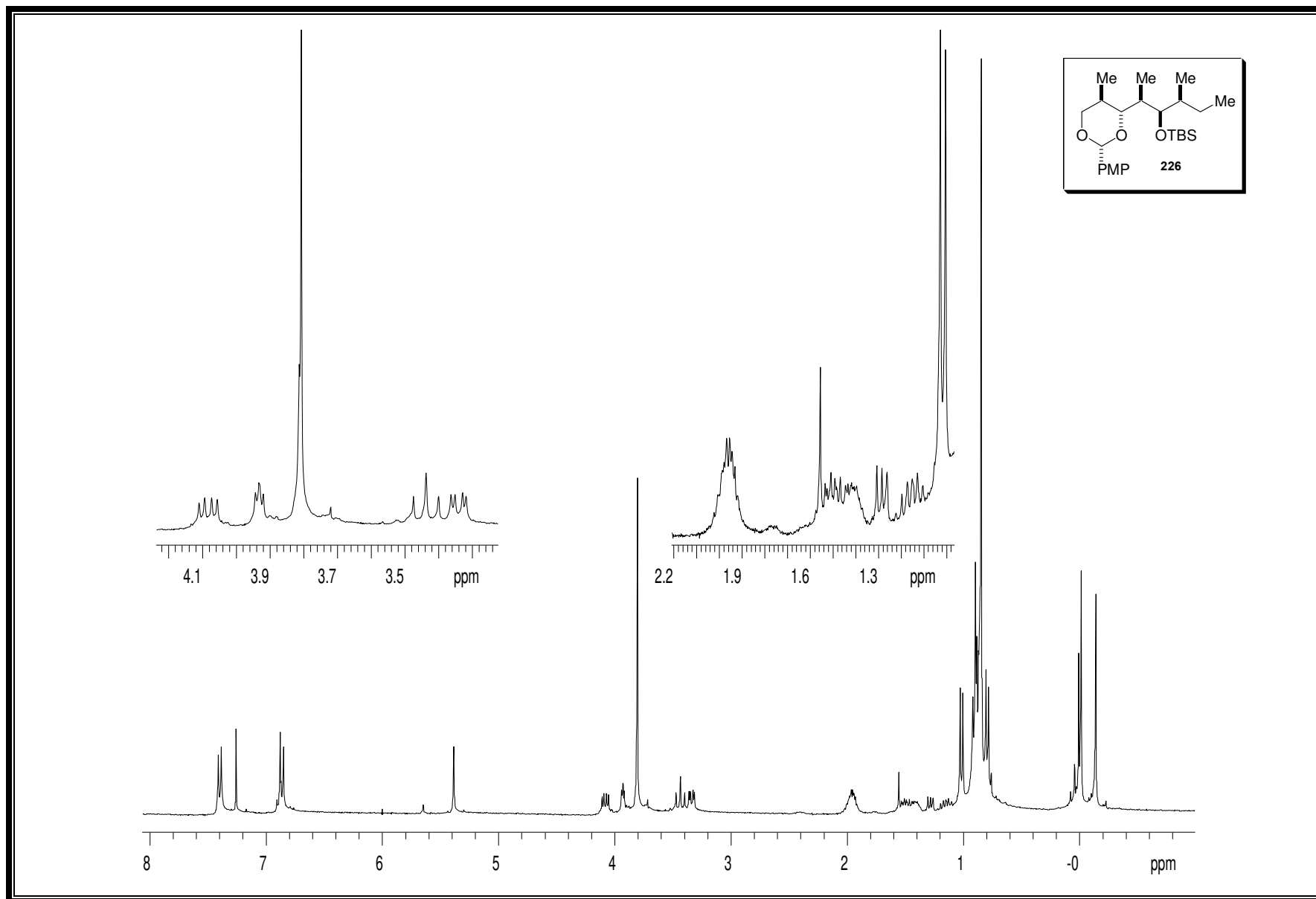
**Espectro 200:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**228**)



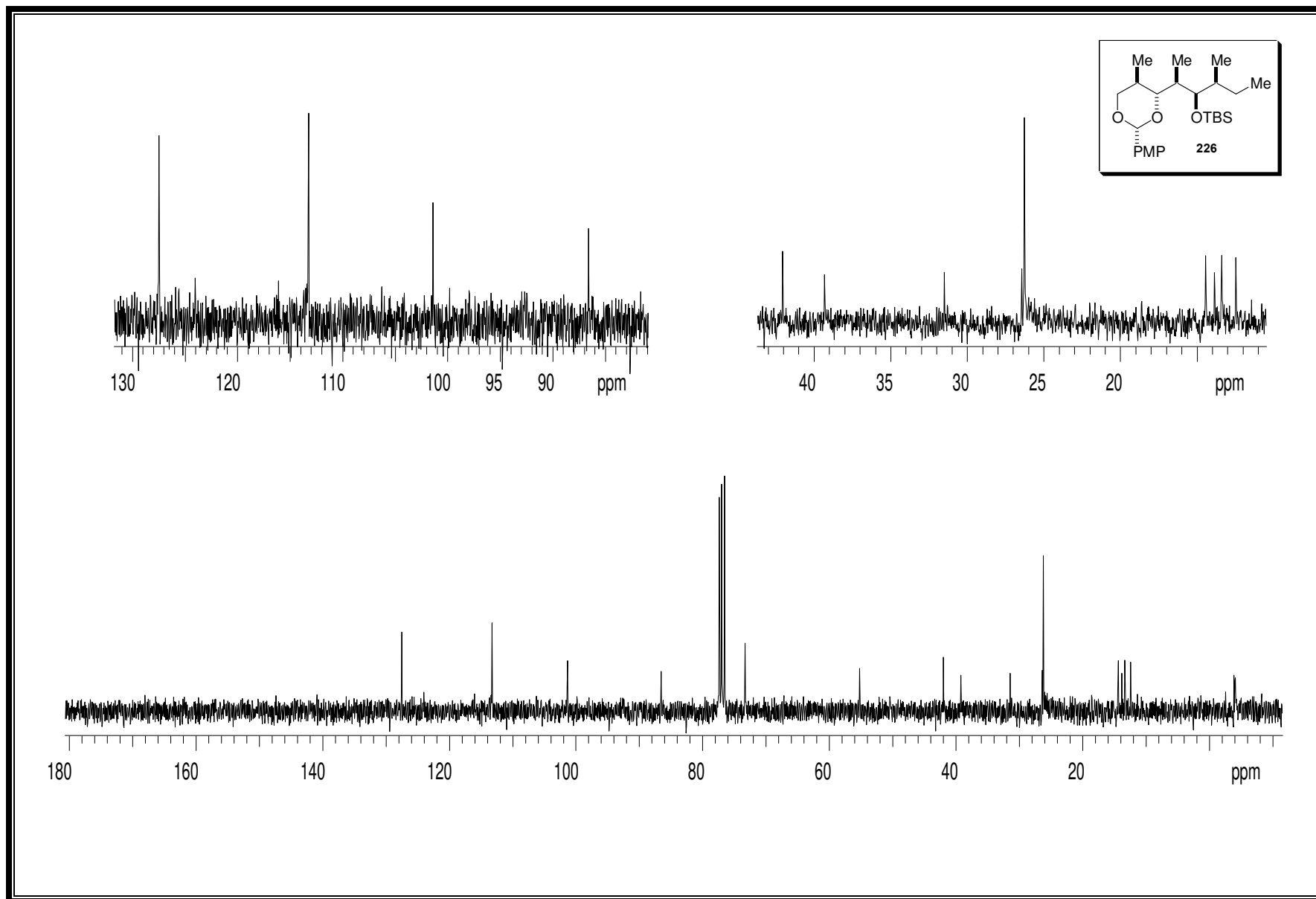
**Espectro 201:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (228)



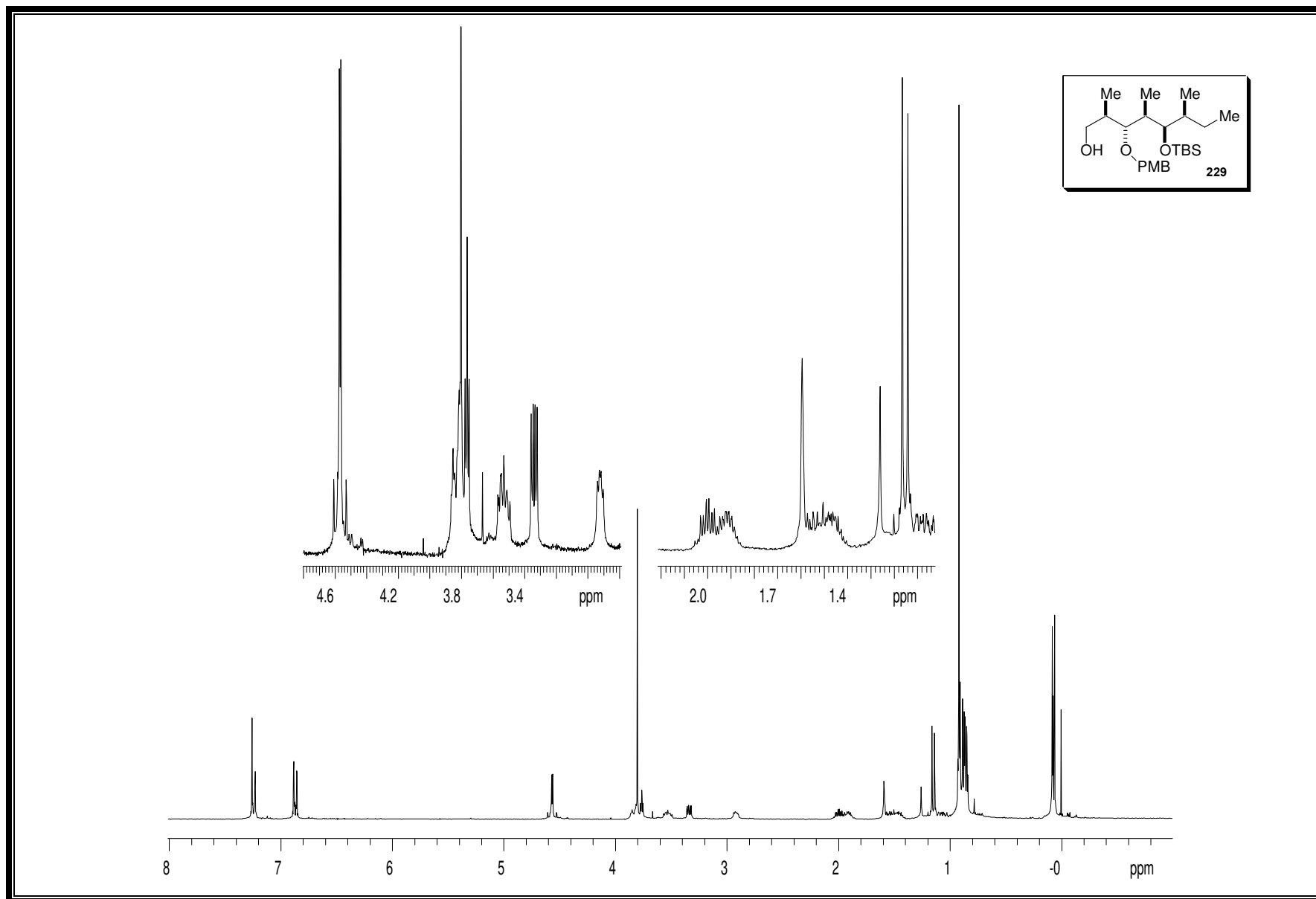
**Espectro 202:** DEPT 90 e 135 (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (228)



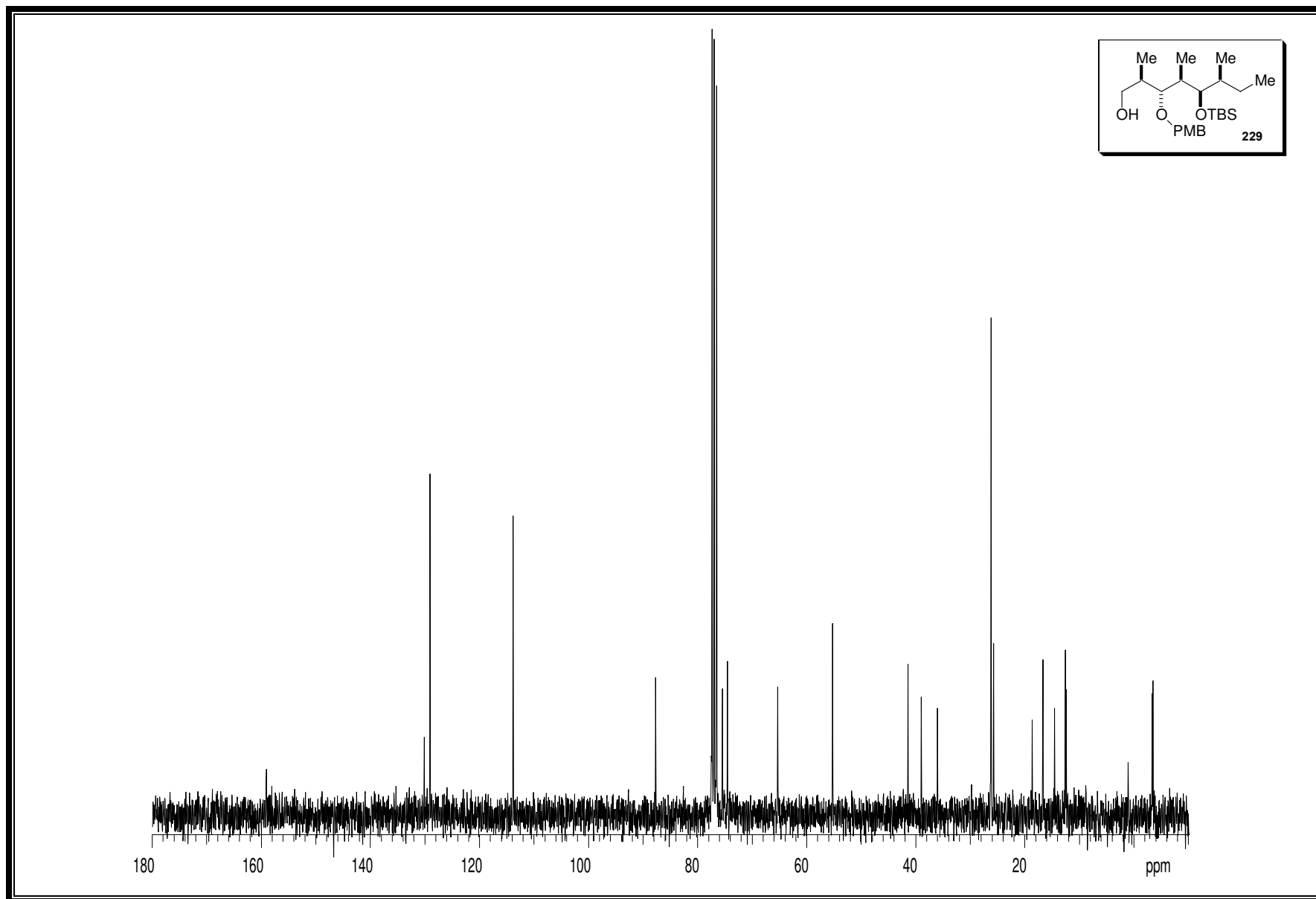
**Espectro 203:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**226**)



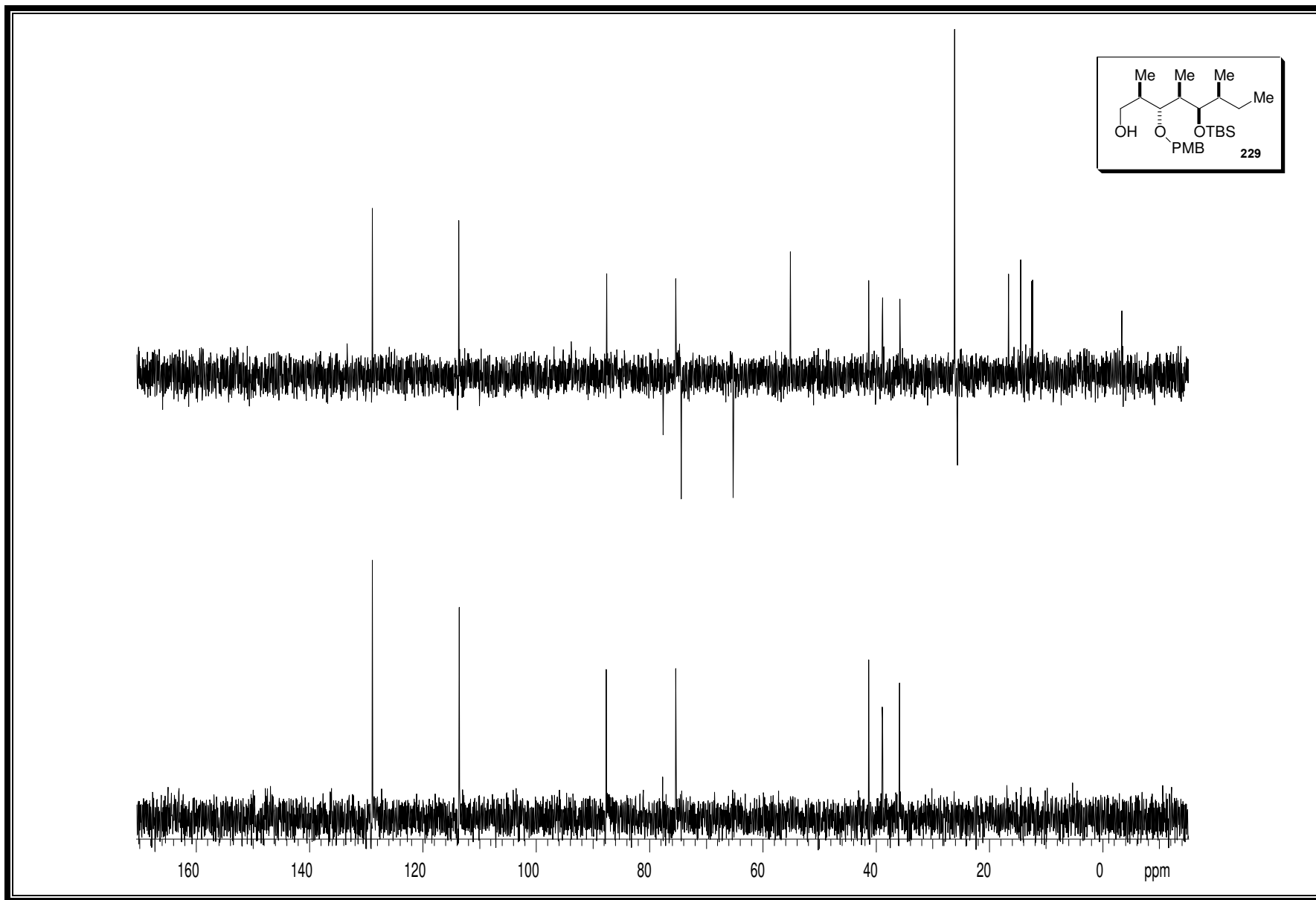
**Espectro 204:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**226**)



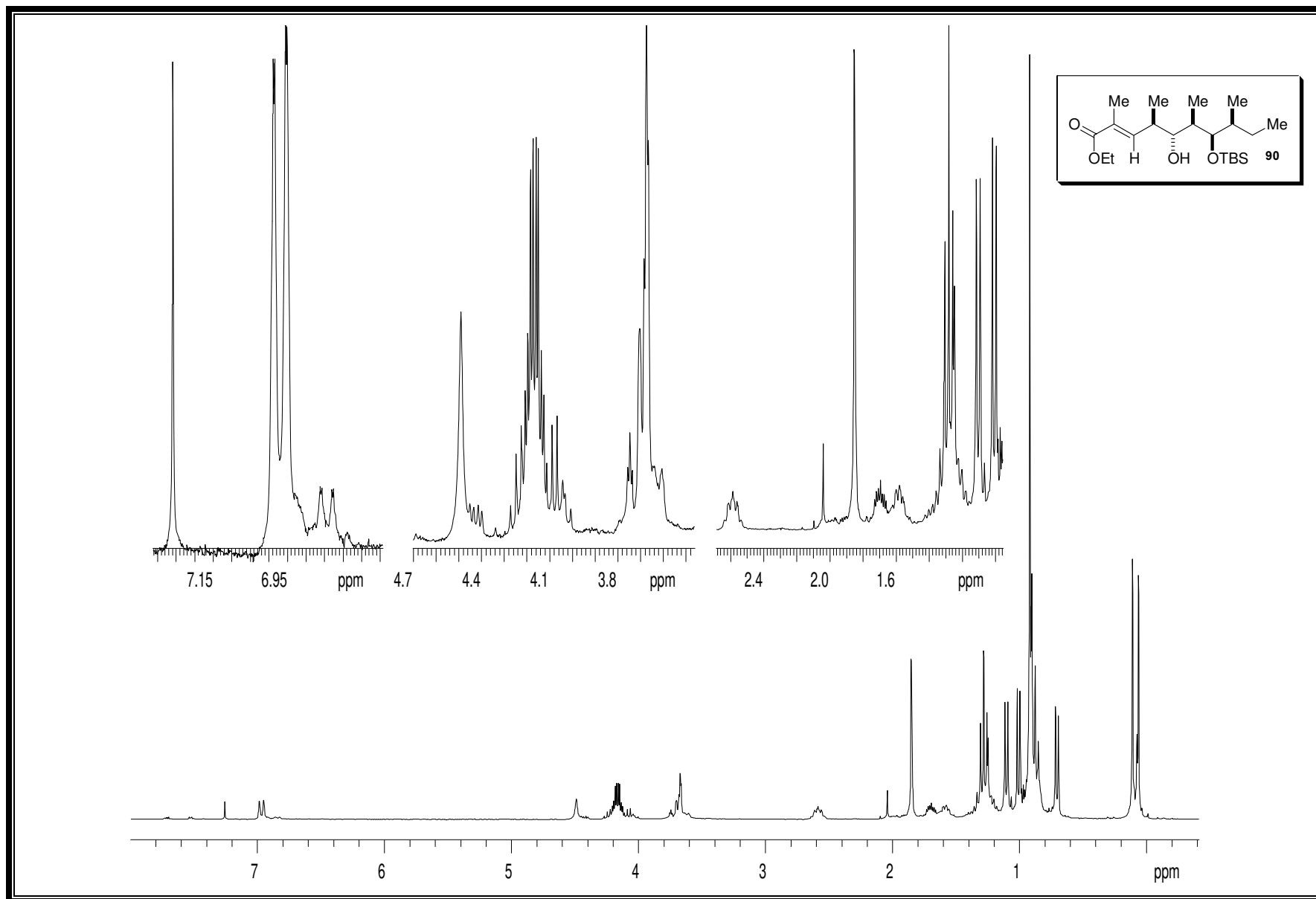
**Espectro 205:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**229**)



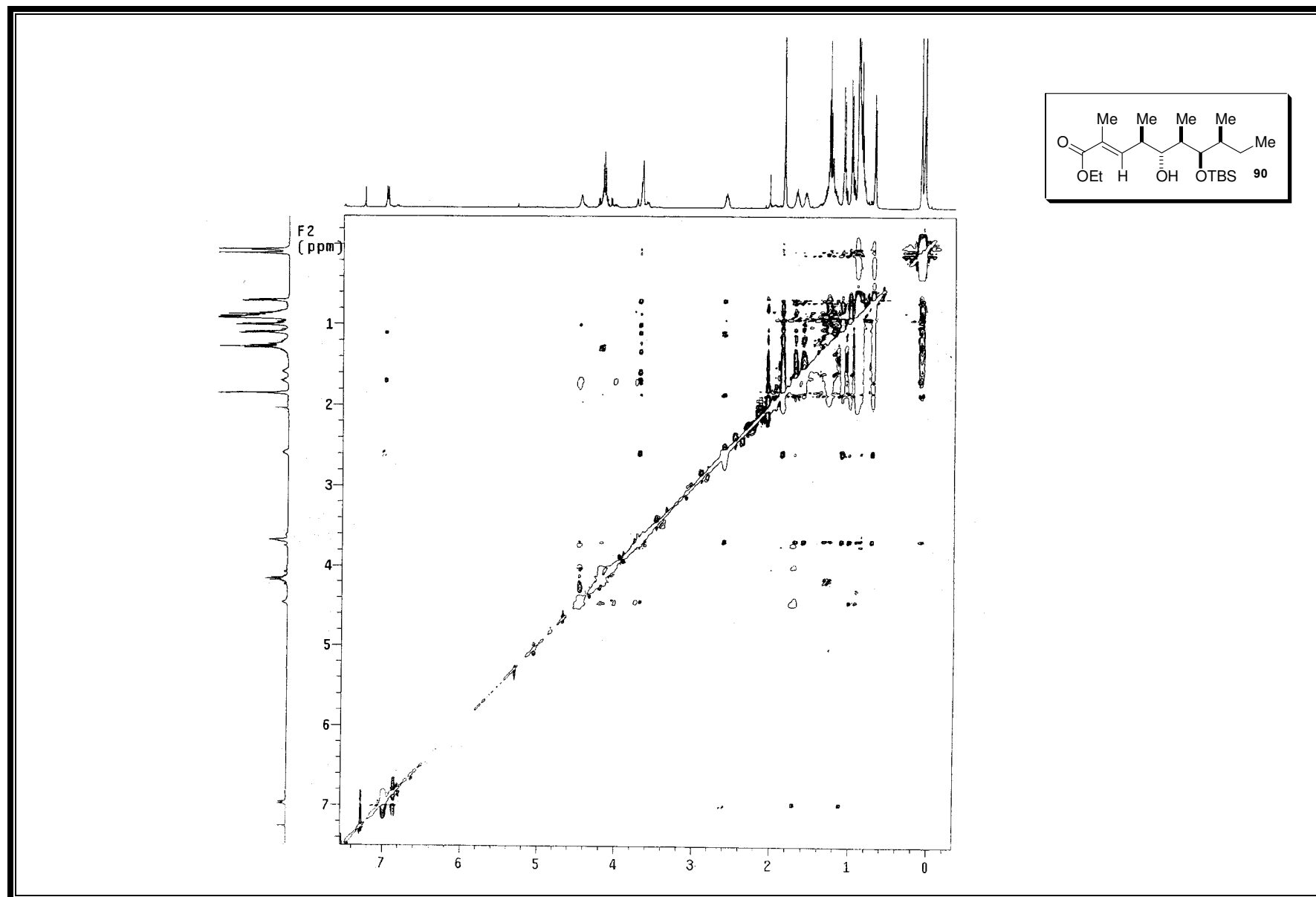
**Espectro 206:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**229**)



**Espectro 207:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (**229**)



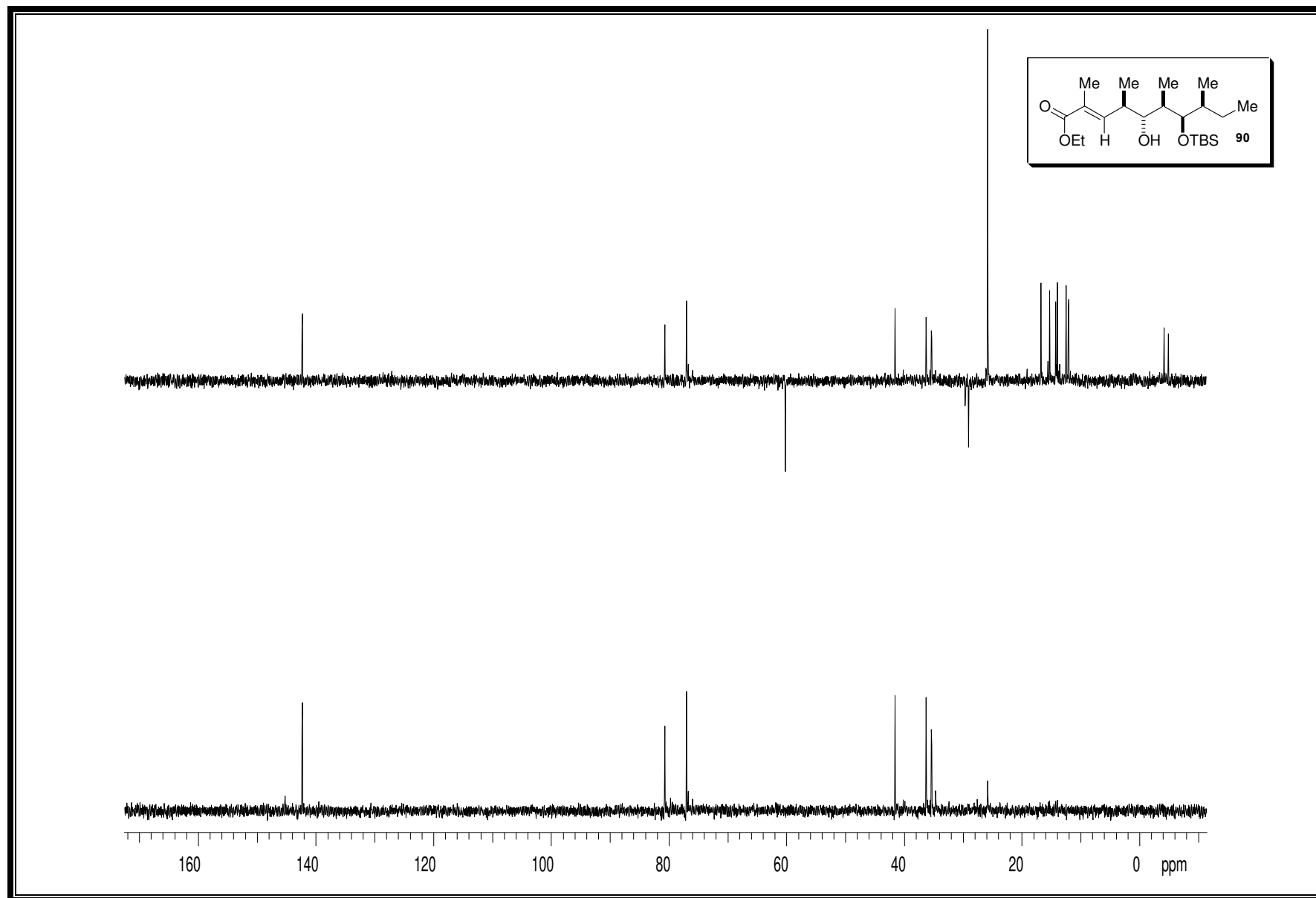
**Espectro 208:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**90**)



**Espectro 209:** Espectro de NOESY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (**90**)



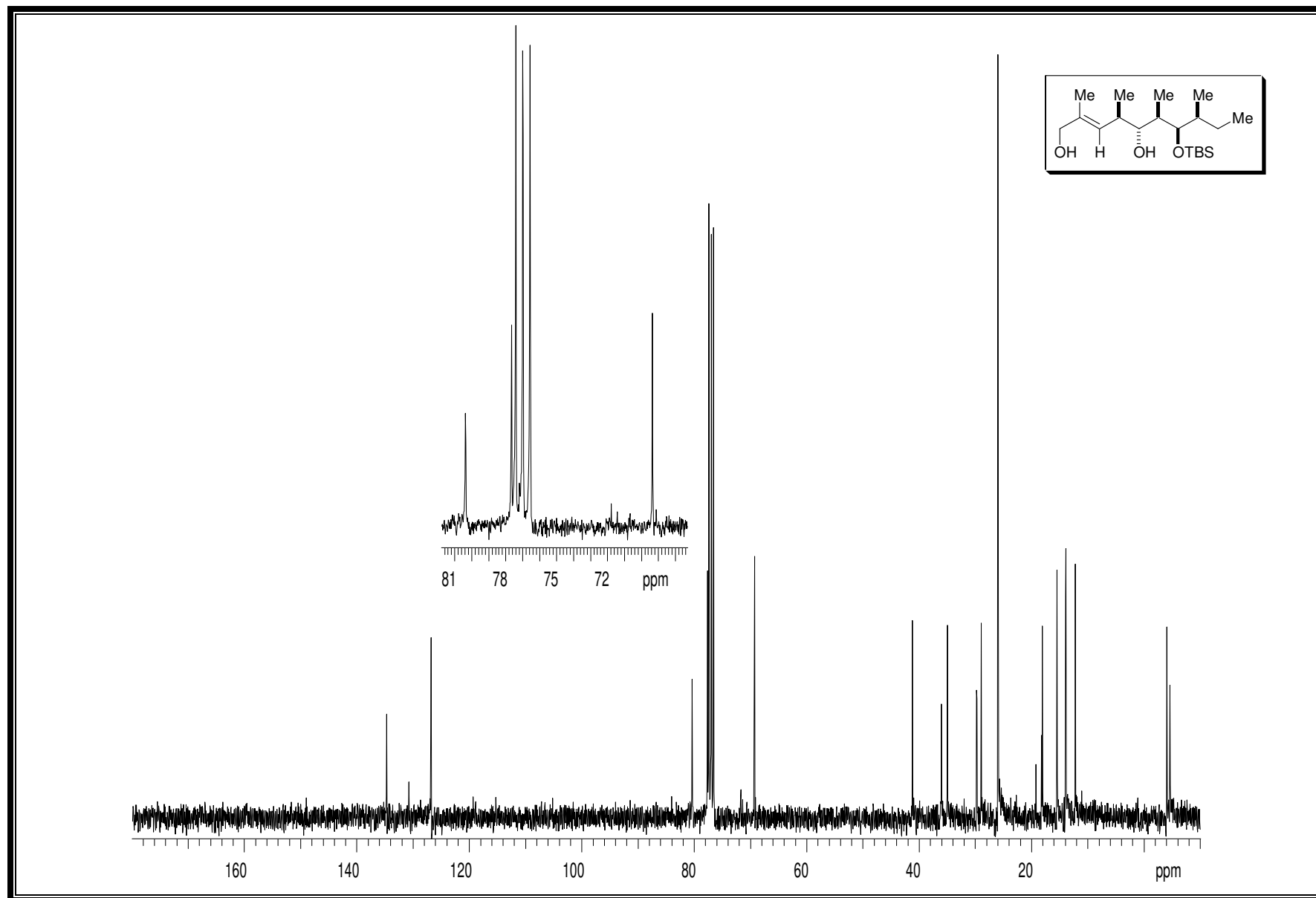
**Espectro 210:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**90**)



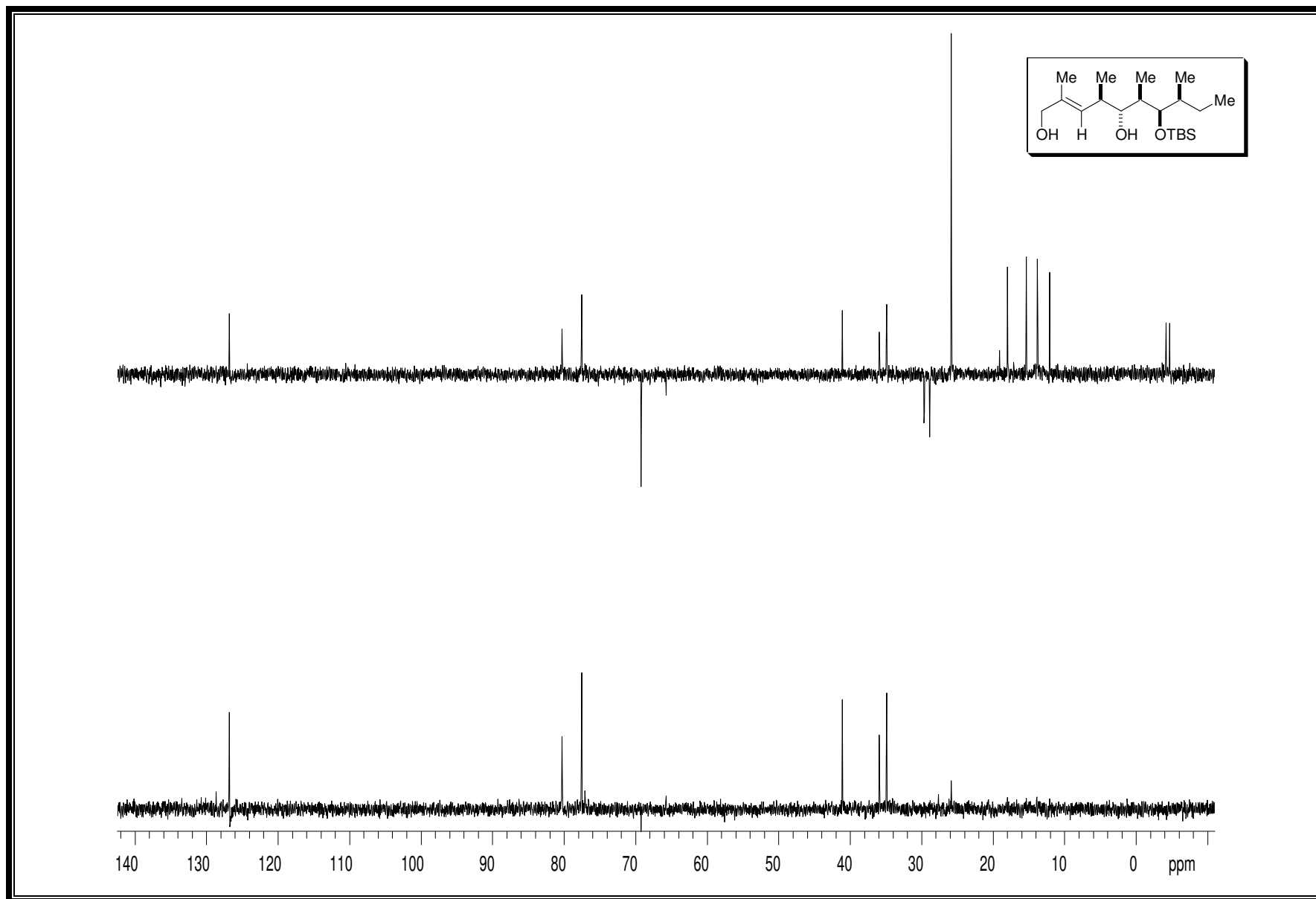
**Espectro 211:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (90)



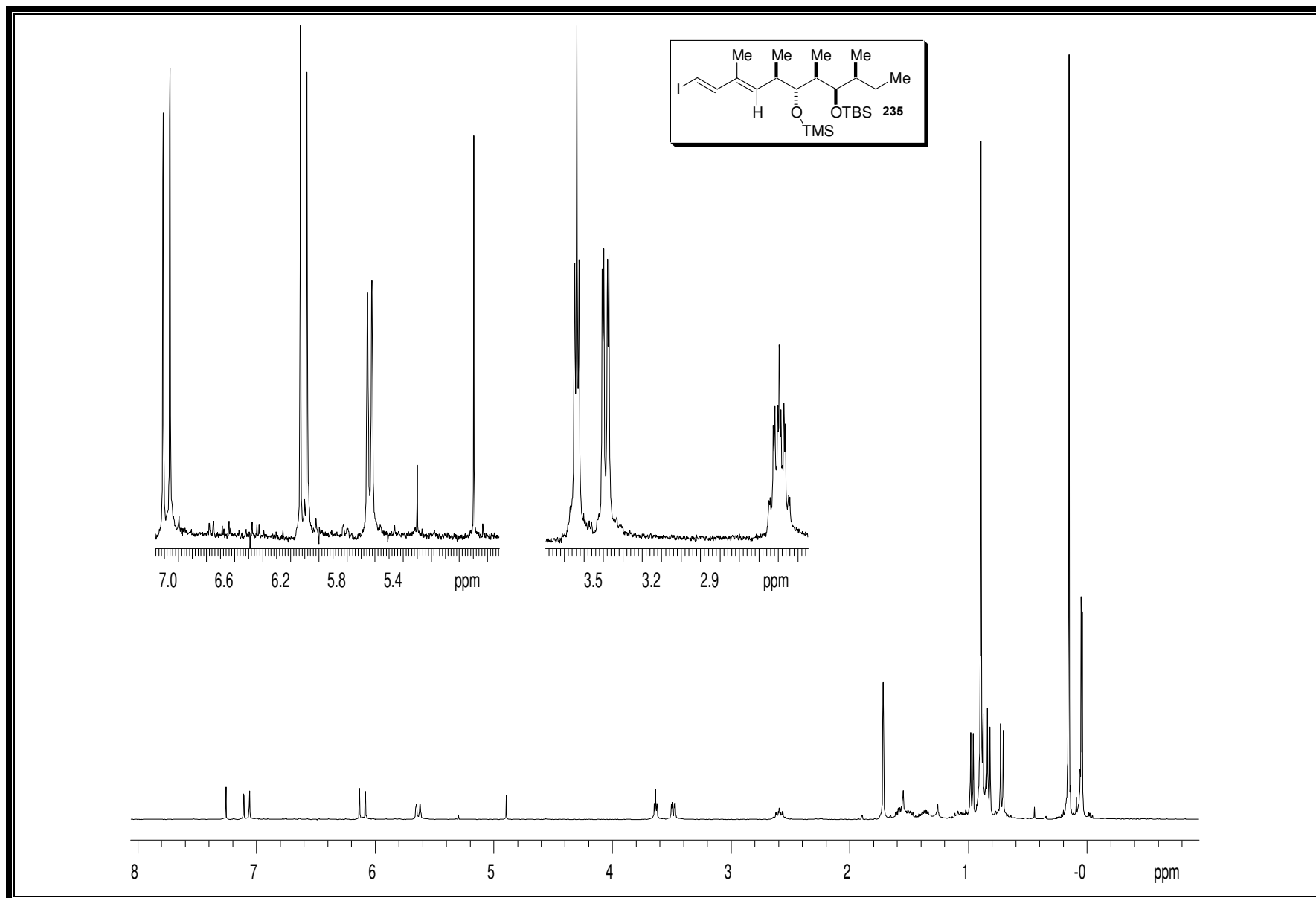
**Espectro 212:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (*E,4R,6R,7R,8S*)-7-*terc*-butil(dimetil)sililoxi-2,4,6,8-tetrametil-2-deceno-1,5-diol



**Espectro 213:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do  $(E,4R,6R,7R,8S)$ -7-*tert*-butil(dimetil)sililoxi-2,4,6,8-tetrametil-2-deceno-1,5-diol



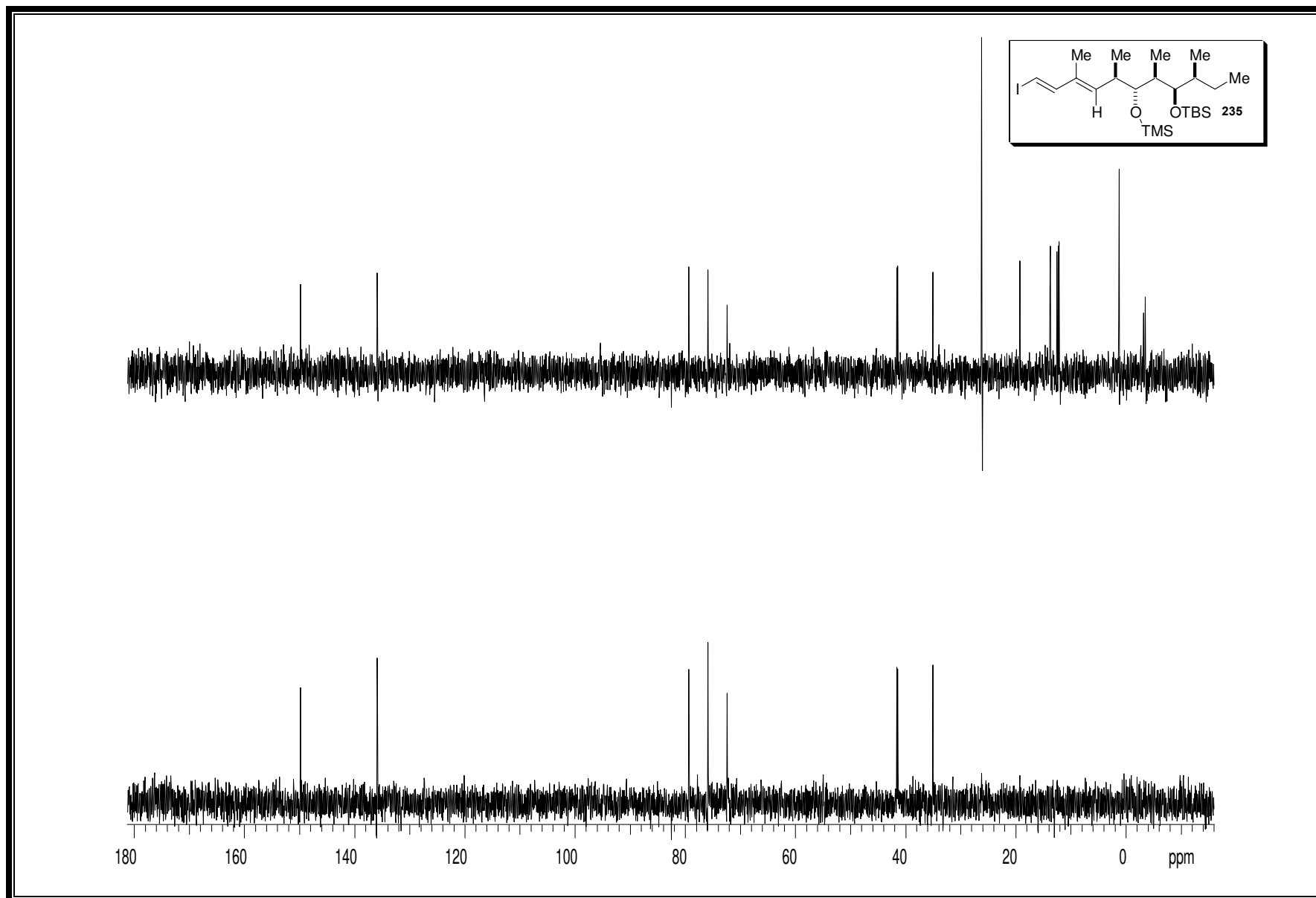
**Espectro 214:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do *(E,4R,6R,7R,8S)*-7-*tert*-butil(dimetil)sililoxi-2,4,6,8-tetrametil-2-deceno-1,5-diol



**Espectro 215:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**235**)



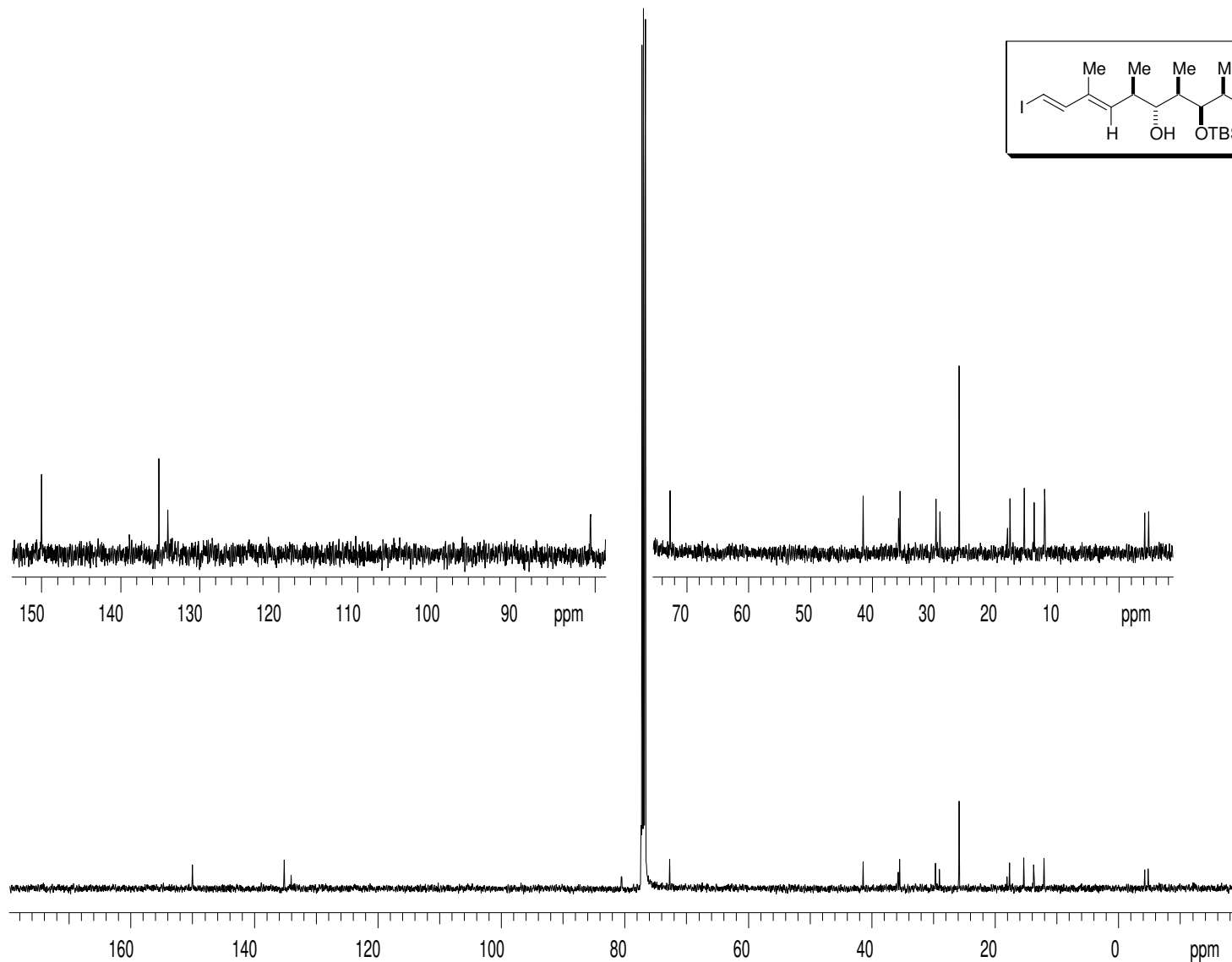
**Espectro 216:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**235**)



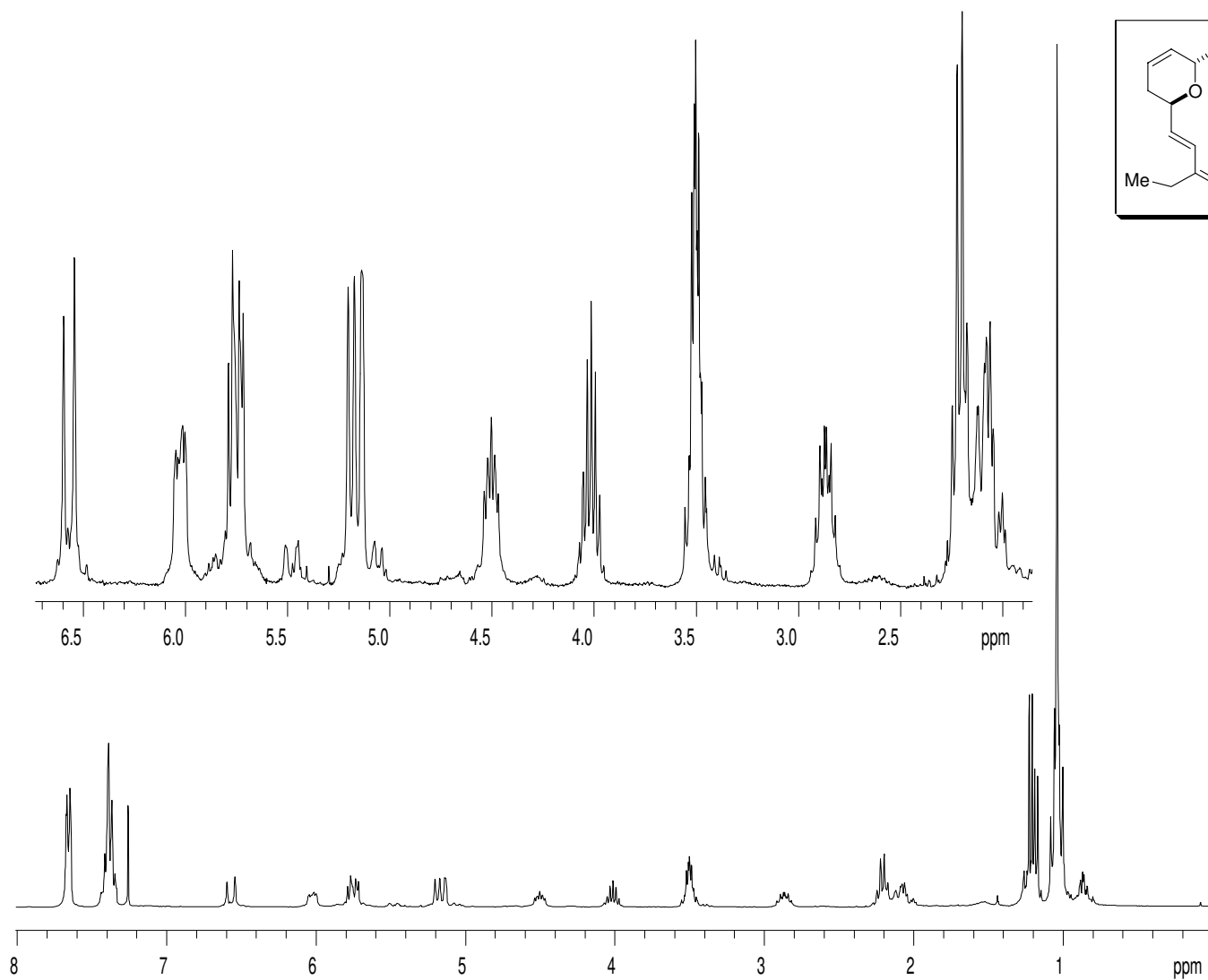
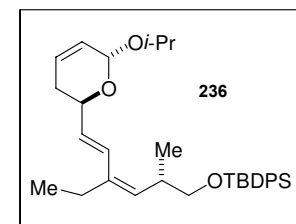
**Espectro 217:** DEPT 90 e 135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (235)



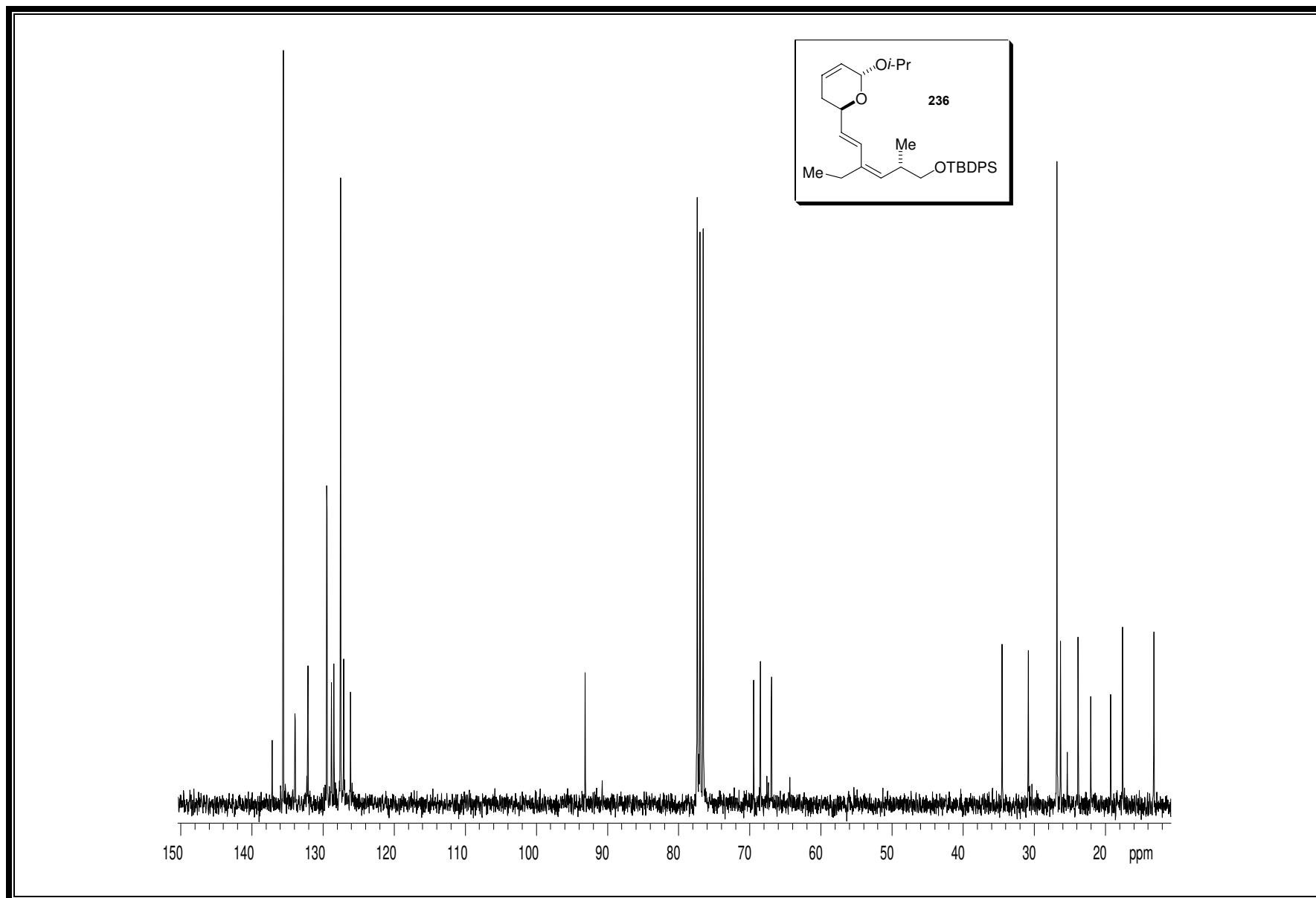
**Espectro 218:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (1*E*,3*E*,5*R*,7*R*,8*R*,9*S*)-1-iodo-8-*terc*-butil(dimetil)sililoxi-3,5,7,9-tetrametil-1,3-undecadien-6-ol



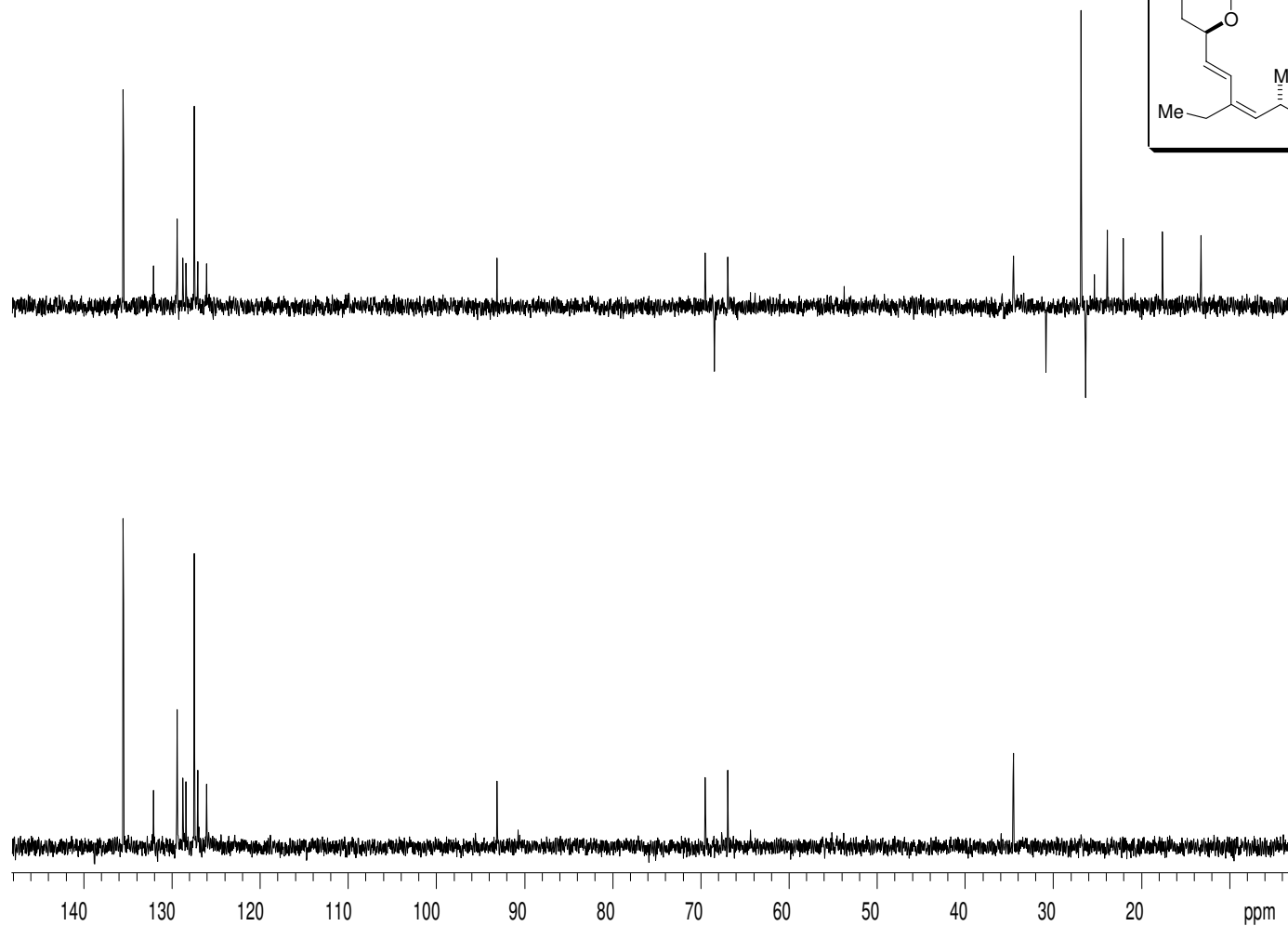
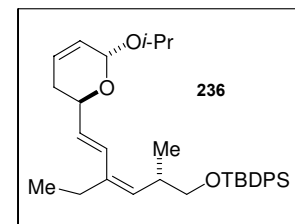
**Espectro 219:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (1*E*,3*E*,5*R*,7*R*,8*R*,9*S*)-1-iodo-8-*terc*-butil(dimetil)sililoxi-3,5,7,9-tetrametil-1,3-undecadien-6-ol



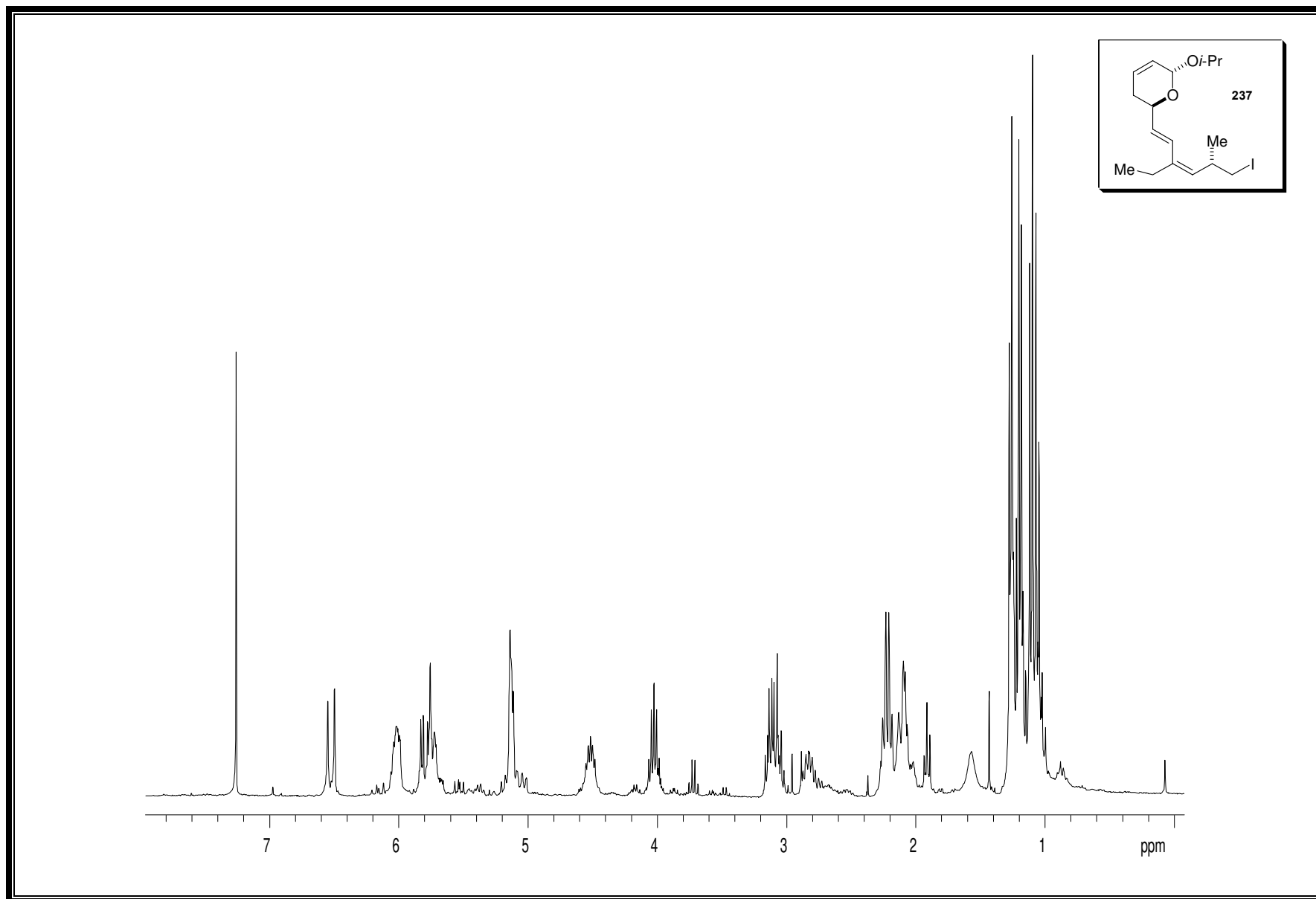
**Espectro 220:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**236**)



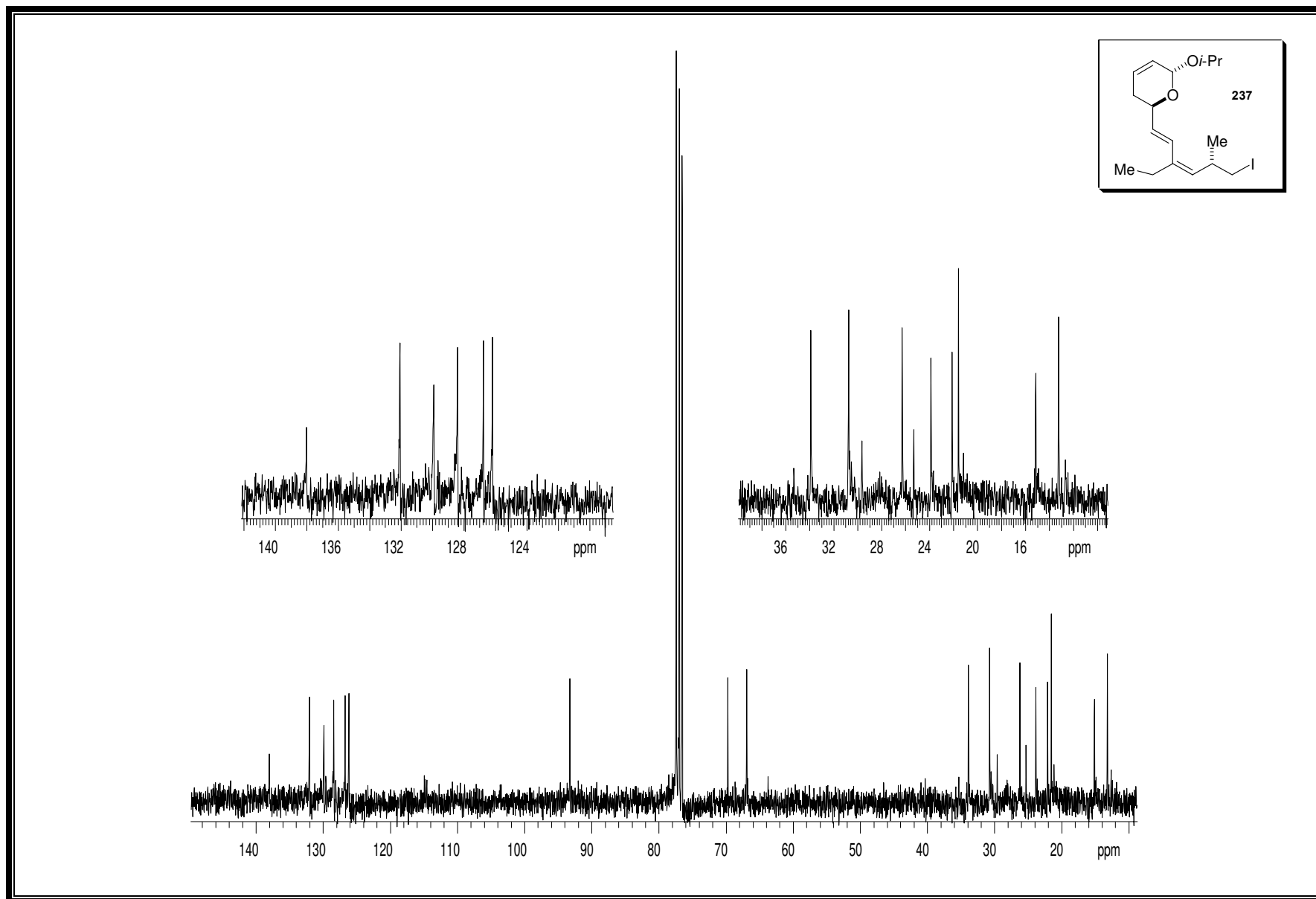
**Espectro 221:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**236**)



**Espectro 222:** DEPT 90 e 135 (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (236)



**Espectro 223:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**237**)



**Espectro 224:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **(237)**