



***Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Departamento de Química Orgânica***

TESE DE DOUTORADO

**Estudos sintéticos visando à elucidação da
estereoquímica de compostos da família das
*Criptomoscatonas D.***

***Aluna: Roberta Lopes Drekenner
Orientador: Ronaldo Aloise Pilli***

**2011
Campinas**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP

D813e Drekenner, Roberta Lopes.
Estudos sintéticos visando à elucidação da
estereoquímica de compostos da família das
Criptomoscatonas D. / Roberta Lopes Drekenner. --
Campinas, SP: [s.n], 2011.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli.

Doutorado - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. *Criptomoscatona*. 2. Alilação de keck. 3. Aldol 1,5-
anti. 4. Lactona. I. Pilli, Ronaldo Aloise. II. Universidade
Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Synthetic studies towards the elucidation of the stereochemistry of
compounds of *Cryptomoscatones D* family

Palavras-chaves em inglês: Cryptomoscatone, Keck's allylation, 1,5-anti aldol,
Lactone

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli (orientador), Prof. Dr. Carlos Roque
Duarte Correia (IQ-UNICAMP), Profa. Dra. Lúcia Helena Brito Baptistella (IQ-
UNICAMP), Profa. Dra. Gloria Lourdes Serra Lemes (FQ-Udelar), Prof. Dr. Antonio Luiz
Braga (DQ-UFSC)

Data de defesa: 21/02/2011

“The structure known, but not yet accessible by synthesis,
is to the chemist what the unclimbed mountain,
the unchartered sea, the untilled field, the unreached planet,
are to the other men.”

R. B. Woodward

Aos meus pais **Volnei** e **Marlene**,
ao meu irmão **Cleiton**,
à minha cunhada **Débora**
e à minha sobrinha **Manuela**.
*“Enquanto houver vocês do outro lado,
aqui do outro eu consigo me orientar...”*

Agradecimentos

Ao Prof. Pilli, pela orientação, amizade, convivência e lições que me permitiu aprender.

Aos professores Carlos Roque, Lúcia Baptistella e Paulo Miranda pelas excelentes contribuições no exame de qualificação.

Aos professores membros da banca de defesa Lúcia Helena Brito Baptistella, Carlos Roque Duarte Correa, Gloria Lourdes Serra Lemes e Antônio Luiz Braga.

Ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, pela estrutura que tornou possível a realização deste trabalho de pesquisa.

Aos professores Ricardo, Adriana, Volpe, Anita e Luciana, pela excelente convivência no período como PED A. Um especial obrigada pelas lições de como ser um educador melhor.

Aos funcionários do RMN Sônia, Paula, Anderson e Tiago pela competência, amizade e solicitude em “quebrar galhos” e tornar as coisas mais simples. O mesmo para Claudinha, Rita, Márcia e Ricardo, excelentes na aquisição de dados de rotação óptica, massas, infravermelho e nas análises de CLAE. À aluna de doutorado Carla Porto, que mesmo com pouco tempo auxiliou nas análises de CG quiral. Ao pessoal da CPG, em especial à Bel, pelo excelente trabalho desenvolvido. A todos os funcionários do IQ que direta ou indiretamente facilitaram este trabalho.

Aos colegas de laboratório: Diogo, Andrea, Leila, Angelo, Mayra, Betinho, Luis Galatico, Gustavo, Nilton, Ilton, Manuel, Ingrid, Alexandre, Leonardo, César, Cilene, Diver, Rosimeire, Gilmar, Débora, Rodrigo, Julio, Vanessa, Carolina, Marjorie, Bruno, Valquírio, Tiago, Pedro, Caio, Aline, Lucas e Letícia. Em especial, à Carolina, pela ajuda na formatação tornando toda a briga com o Word bem menor e à Marjorie, pelas sugestões durante a redação da tese.

Aos amigos do laboratório que foram peças fundamentais nesta etapa de conclusão, Rosimeire, Walkyria e Gilmar, que ouviram, falaram e apoiaram como os verdadeiros amigos fazem (e também leram e releam várias versões). Em

especial à Rosi, pelas leituras incansáveis da versão final e à Walkyria, que apresentou uma excelência profissional como técnica do laboratório, auxiliando além de suas funções.

Aos amigos e colegas dos laboratórios vizinhos do Prof. Roque, Coelho e Luis Dias que ajudaram a resolver problemas, emprestar reagentes, discutir química e também foram excelentes companhias na hora da descontração, principalmente nas pessoas de Angélica, Pablo, Francisco, Patrícia Prediger, Patricia Rezende, Júlio, Carol, Dimas e Sávio.

Aos meus três filhos científicos Alexandre, Renan e Aline, obrigada pela convivência e pela amizade que levarei sempre. Aprendi mais com eles do que eles comigo.

Aos meus amigos químicos e não químicos, que aguentaram cerões, ausências, cansaços e mesmo assim ligavam, convidavam, ouviam, consolavam e acima de tudo permitiram ótimos momentos em suas companhias: Luciana, Renata, Cecília, Marquinhos, Denise, Laís, Malú, Bruna, Vivi, Cléber, Sol, Marilene, Márcio, Mônica, Cláudia, Fabi Ziegler, Camila, Stanis e aos outros dois integrantes do trio ternura, Giovanna e Cedenir. Sem vocês seria quase impossível.

As minhas três grandes amigas que a distância não afastou e sei que seguem com o mesmo amor dos tempos antigos, Marcela, Fabiane U. e Patrícia Moraes.

À minha família, não só pai, mãe, irmão, cunhada e sobrinha, mas todos que precisei abrir mão do convívio e da companhia. Saibam que valeu a pena.

Acima de tudo, devo agradecer muito por aquela chama não ter se apagado dentro de mim. Por sempre ter me preenchido e me feito dar um passo além do que pensava conseguir, permitindo-me chegar até aqui. Esta chama que tantas vezes mudou de nome (fé na vida, fé em Deus ou amor a química) e muitas outras teve todos estes nomes de uma só vez.

Curriculum Vitae Resumido

Formação e atividades acadêmicas

2005 - 2011 Doutorado em Química. Orientador: Ronaldo A. Pilli. Título: Estudos sintéticos visando a elucidação da estereoquímica de compostos da família das *Criptomoscatonas D*. Unicamp, Campinas - SP.

03/2009 - 07/2009 Bolsista do programa estágio docente nível A. Disciplinas Ministradas: QG107- *Química I (biologia) turmas A e B*. Coordenador: Prof. Dr. Ricardo Aparício.

08/2008 - 12/2008 Bolsista do programa estágio docente nível A. Disciplinas Ministradas: QG109- *Química geral experimental*. Coordenador: Profa. Dra. Adriana Vitorino Rossi.

03/2005 - 06/2005 Treinamento no NAPO - Núcleo de Análise e Pesquisa Orgânica, UFSM. *Especificação: Análise de Resíduo de Pesticidas organoclorados, organofosforados, herbicidas ácidos e halofenóis e Implementação de sistemas de qualidade.*

2003 - 2005 Mestrado em Química. Orientador: Hélio Gauze Bonacorso. Título: Síntese de 7-Trifluormetil-5,6-diidrobenzo[*c*]acridinas, UFSM, Santa Maria - RS, 112p, 2005.

03/2002 - 12/2002 Iniciação Científica. *Núcleo de Química de heterociclos (NuQuimHe)*, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Departamento de Química - UFSM. Orientador: Hélio Gauze Bonacorso.

04/2000 - 02/2002 Iniciação Científica. *Laboratório de Síntese de Organocalcogenetos Quirais*, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Departamento de Química - UFSM. Orientador: Prof. Dr. Antônio Luiz Braga. Bolsista Fapergs.

Artigos completos publicados em periódicos

1. Bonacorso, H. G.; Vezzossi, R. P.; Drekenner, R. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. An Easy Approach to the Synthesis of New Fused 3-Aryl-5-trifluoromethyl-7,8-dihydro-6H-thieno[2,1-f][1,2]thiazine 1-Oxide System *Letters in Organic Chemistry* **2009**, *6*, 145.

2. Bonacorso, H. G.; Vezzossi, R. P.; Drekenner, R. L.; Rodrigues, I. R.; Porte, L. M. F.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. Preparation of Novel Trifluoroacetylketene O,N-Acetals and Trifluoromethyl-Containing S,S-Sulfoximido N-Substituted Heterocycles *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2009**, *20*, 1370.

3. Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Silva, L. B.; Zanatta, N. One-pot synthesis of aryl and heteroaroyl substituted hydroxypyrazolines from the reactions of β -alcoxyvinyl trichloromethyl ketones with heteroarylhydrazides *Heteroatom Chemistry* **2006**, *17*, 685.

4. Drekenner, R. L.; Bonacorso, H. G.; Rodrigues, I. R.; Vezzossi, R. P.; Costa, M. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. Synthesis of new fluorine-containing dihydrobenzo[*c*]acridines from

trifluoroacetyl dihydronaphthalene and substituted anilines *Journal of Fluorine Chemistry* **2005**, *126*, 1384.

5. Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Lopes, I.; Flores, A. F. C. Synthesis of tetrahydro-2(1H)quinazolinones, cyclopenta[d]2(1H)Pyrimidinones and their thioxo analogous from 2-trifluoroacetyl-1-methoxycycloalkenes *Synthetic Communications* **2005**, *35*, 3055.

6. Lewandowisk, H.; Drekenner, R. L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Costa, M. B.; Wastowski, A. D.; Silveira, C. C.; Peppe, C. Reactions of β -methoxyvinil trifluoromethyl ketones with 2-pyridinecarboamidrazone. A convenient rout to trifluoro methylated 4,5-dihydro-1H-1-picolinoylpyrazole hydrochlorides *Journal of Fluorine Chemistry* **2003**, *122*, 159.

7. Drekenner, R. L.; Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. Chiral diselenide ligands for the asymmetric cooper-catalyzed conjugate addition of Grignard reagents to enones *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 7329.

Orientações e Supervisões concluídas: Iniciação científica

1. Aline Fernanda Pereira Pinto. Síntese da kavaína e análogos, 2009. Iniciação científica (Química Tecnológica) - UNICAMP. Bolsista PIBIC – CNPq. *Co-orientação sob supervisão do Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli.*

2. Renan Ferreira Barroso. Síntese e Avaliação Biológica de Derivados Fosforilados de Diidropiran-2-onas, 2008. Iniciação científica (Bacharel em Química) - UNICAMP. Bolsista FAPESP. *Co-orientação sob supervisão do Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli.*

3. Alexandre Gomes Ferreira. Síntese de Análogo da Pironetina, 2007. Iniciação científica (Bacharel em Química) - UNICAMP. Bolsista FAPESP. *Co-orientação sob supervisão do Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli.*

4. Renata Piveta Vezzosi. Estudos visando à síntese de novos sistemas 3-aril-5-trifluorometil-7,8-diidro-6H-tieno[2,1-f][1,2]tiazine 1-Oxido, 2004. Iniciação científica (Química Industrial) - UFSM. *Co-orientação sob supervisão do Prof. Dr. Hélio Gauze Bonacorso.*

5. Isadora Reis Rodrigues. Estudos visando à preparação de novos heterociclos S,S-sulfoximido N-substituídos, contendo o grupo trifluorometil, 2003. Iniciação científica (Química Industrial) - UFSM. *Co-orientação sob supervisão do Prof. Dr. Hélio Gauze Bonacorso.*

Para maiores informações, acesse: <http://lattes.cnpq.br/9660949080470329>.

Resumo

Neste trabalho descrevemos os avanços sintéticos para obtenção das Criptomoscatonas D1 (**41**) e D2 (**42**), isoladas da *Cryptocarya mandioccana*, para as quais não se encontram sínteses descritas na literatura e suas estruturas tridimensionais ainda não foram elucidadas.

As estratégias de síntese propostas para os isômeros **41** e **42** foram baseadas em utilizar como etapa chave a reação aldólica com indução remota 1,5-*anti*. A primeira proposta envolveu a síntese da metil cetona (**R**)-**153** em 8 etapas e baixo rendimento global (4,2%). Uma nova proposta sintética foi formulada e resultou na síntese da metil cetona (+/-)-**157** em 3 etapas e 54% de rendimento. Esta abordagem possibilitou a construção do esqueleto carbônico de **41** e **42**, de maneira diastereosseletiva.

A etapa aldol utilizando a metil cetona (+/-)-**157** foi realizada com sucesso, levando a formação de um aduto diastereoisomérico preferencial (+/-)-**162**. Já o centro estereogênico em C2' foi formado via redução 1,3-*syn* empregando-se metodologia de Narasaka para a obtenção de (+/-)-**165a** e 1,3-*anti* com a utilização da metodologia de Evans para obtenção de (+/-)-**165b**. Após manipulações de grupos protetores e de grupos funcionais, os ésteres α,β -insaturados (+/-)-**169a e b** foram obtidos com a ligação dupla com geometria *Z* através de metodologia de Horner-Wadsworth-Emmons, com modificação de Still-Gennari.

A etapa de remoção do grupo acetonídeo levando aos ésteres α,β -insaturados (+/-)-**170a e b** foi realizada em meio ácido brando, sendo a ciclização do anel lactônico destes produtos realizada na presença de óxido de dibutilestanho, com excelentes rendimentos em ambas as etapas. Esta abordagem permitiu a formação do composto (+/-)-**171a** em 6,7% de rendimento e do composto (+/-)-**171b** em 7,6% de rendimento, a partir do *trans*-cinamaldeído. A etapa de remoção do grupo protetor *p*-metoxibenzila, não foi alcançada utilizando-se DDQ ou $ZrCl_4$. Desta forma, embora as sínteses dos compostos **41** e **42** não tenham sido finalizadas e, portanto, a estereoquímica dos produtos naturais da família das Criptomoscatonas D não tenha sido esclarecida, este trabalho permitiu mapear a síntese racêmica destes dois compostos de uma maneira eficiente, contribuindo para que estudos futuros possam definir as estruturas desses produtos naturais.

Abstract

Natural compounds of the 5,6-dihydropyranone family, isolated from the genus *Cryptocarya* (*Laureaceae*), have attracted scientific interest due to their biological activities. Among these compounds, we highlight Cryptomoscatone D1 (**41**) and D2 (**42**), isolated from *C. mandiocanna*, for which a definitive proof of structure is still lacking. In this work, we describe our synthetic efforts toward these compounds.

The synthetic strategies proposed for the syntheses of isomers **41** and **42** were based on a key aldol reaction with 1,5-*anti* remote induction. The first approach involved the synthesis of methyl ketone (*R*)-**153** in 8 steps, however in low overall yield (4.2%). The second synthetic approach led to the synthesis of methyl ketone (+/-)-**157**, in three steps and 54% overall yield.

The aldol step involving methyl ketone (+/-)-**157** successfully led to the formation of the diastereoisomer (+/-)-**162**. The stereogenic center at C2' in (+/-)-**165a** was established via Narasaka's 1,3-*syn* reduction while Evans 1,3-*anti* reduction afforded (+/-)-**165b**. After manipulation of the protecting and functional groups, α,β -unsaturated esters (+/-)-**169a** and **b** were obtained with the desired *Z* double bond via the Still-Gennari modification of the Horner-Wadsworth-Emmons olefination reaction. Cleavage of the acetonide leading to the α, β -unsaturated δ -hydroxyesters (+/-)-**170a** and **b** was achieved under mild acidic conditions, and cyclization was performed in the presence of dibutyltin oxide, in excellent yields for both steps. This approach allowed the formation of compound (+/-)-**171a** in 6.7% yield and compound (+/-)-**171b** in 7.6% yield, from *trans*-cinnamaldehyde. Removal of *p*-methoxybenzyl ether failed using DDQ or ZrCl₄ methodologies.

Although our studies did not elucidate the structures of Cryptomoscatone D1 (**41**) and D2 (**42**), they are a valuable contribution for future efforts aimed to unambiguously establish the structure of these natural products.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Símbolos	xxi
Índice de Figuras	xxiii
Índice de Esquemas	xxv
Índice de Tabelas	xxix
Índice de Espectros	xxxii
1. Introdução.	1
1.1. Considerações gerais.	1
1.2. Diidropiranonas naturais obtidas a partir de plantas do gênero <i>Cryptocarya</i> (<i>Laureaceae</i>).	3
1.2.1. Isolamento de 5,6-diidropiranonas a partir de <i>Cryptocarya</i> spp.	5
1.2.2. Principais abordagens sintéticas descritas na literatura para diidropiranonas isolados a partir de <i>Cryptocarya</i> spp.	21
1.2.2.1. Abordagens sintéticas descritas para a obtenção da criptofoliona (4).	22
1.2.2.2. Abordagens sintéticas descritas para a obtenção das criptocarias triacetato (5) e diacetato (9).	24
1.2.2.3. Abordagens sintéticas descritas para a obtenção da criptocarialactona (6).	31
1.2.2.4. Abordagens sintéticas descritas para a obtenção da estrictifoliona (25).	34
1.2.2.5. Abordagens sintéticas descritas para a obtenção da kurzilactona (26).	40
1.2.2.6. Abordagens sintéticas para a obolactona (35).	42
1.2.2.7. Abordagem sintética descrita para o composto criptopiranomoscatona B1 (49).	44
2. Justificativa e Objetivos.	47
3. Apresentação e discussão dos resultados.	51
3.1. Proposta sintética A: Aldol 1,5-anti – desconexão entre C3'-C4'.	51
3.1.1. Proposta retróssintética:	51

3.1.2. Resultados obtidos.	54
3.1.2.1. Síntese do álcool homoalílico 141 .	54
3.1.2.2. Determinação do excesso enantiomérico e da estereoquímica do álcool homoalílico (R)- 141 .	59
3.1.2.3. Finalização da síntese da metil cetona (R)- 153 .	64
3.2. Proposta sintética B: Aldol 1,5-anti – desconexão entre C6-C1'.	69
3.2.1. Proposta retróssintética:	69
3.2.2. Resultados obtidos.	70
3.2.2.1. Síntese da metil cetona 159 .	70
3.2.2.2. Síntese dos acetonídeos (+/-)- 166a e (+/-)- 166b .	76
3.2.2.3. Síntese dos ésteres α,β -insaturados (+/-)- 169a e (+/-)- 169b .	88
3.2.2.4. Estudos visando a finalização da síntese dos compostos 41 e 42 .	93
4. Considerações Finais e Conclusões.	107
5. Parte Experimental.	111
5.1. Considerações gerais.	111
5.2. Rota sintética A	112
5.2.1. 3-(<i>tert</i> -Butildimetilsililoxi)propan-1-ol (138).	112
5.2.2. 3-(<i>tert</i> -Butildimetilsililoxi)propanal (120).	112
5.2.3. 1-(<i>tert</i> -Butildimetilsililoxi)hex-5-en-3-ol (141).	113
5.2.3.1. Obtenção de (R)- 141 via Metodologia de Keck (2:1 Binol/Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄).	113
5.2.3.2. Obtenção de (R)- 141 via Metodologia de Maruoka.	114
5.2.3.3. Obtenção de (+/-)- 141 .	115
5.2.4. 1-(<i>tert</i> -Butildimetilsililoxi)hex-5-en-3-ol 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato (144).	116
5.2.5. (R)- <i>tert</i> -Butil(3-(4-metoxibenziloxi)hex-5-eniloxi)dimetilsilano [(R)- 149].	117
5.2.6. (R)-3-(4-Metoxibenziloxi)hex-5-en-1-ol [(R)- 150].	118
5.2.7. (R)-3-(4-Metoxibenziloxi)hex-5-enal [(R)- 151].	119
5.2.8. (4 <i>R</i>)-4-(4-metoxibenziloxi)hept-6-en-2-ol (152).	119
5.2.9. (R)-4-(4-metoxibenziloxi)hept-6-en-2-ona [(R)- 153].	120

5.3. Rota sintética B.	121
5.3.1. (<i>E</i>)-1-fenilexa-1,5-dien-3-ol (156).	121
5.3.1.1. Obtenção de (S)- 156 via metodologia de Keck.	121
5.3.1.2. Obtenção de (+/-)- 156 .	121
5.3.2. (<i>E</i>)-[3-(<i>p</i> -metoxibenziloxi)hexa-1,5-dienil]benzeno [(+/-)- 157].	122
5.3.3. (<i>E</i>)-4-(4-Metoxibenziloxi)-6-fenilex-5-en-2-ona [(+/-)- 159].	123
5.3.4. 3-(3-(Tri- <i>i</i> -propilsililoxi)propan-1-ol (160).	124
5.3.5. 3-(Tri- <i>i</i> -propilsililoxi)propanal (161).	125
5.3.6. (3 <i>S</i> [*] , 7 <i>R</i> [*] , <i>E</i>)-9-(<i>Terc</i> -butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-3-(4-metoxibenziloxi)-1-fenilnon-1-en-5-ona [(+/-)- 162].	125
5.3.7. (3 <i>R</i> [*] , 5 <i>R</i> [*] , 7 <i>S</i> [*] , <i>E</i>)-1-(<i>Terc</i> -butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-9-fenilnon-8-ene-3,5-diol [(+/-)- 165a].	127
5.3.7.1. Metodologia utilizando DIBAL-H.	127
5.3.7.2. Metodologia de Narasaka.	127
5.3.8. (3 <i>R</i> [*] , 5 <i>S</i> [*] , 7 <i>S</i> [*] , <i>E</i>)-1-(<i>Terc</i> -butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-9-fenilnon-8-ene-3,5-diol [(+/-)- 165b].	128
5.3.9. <i>Terc</i> -butil(2-((4 <i>R</i> [*] , 6 <i>R</i> [*])-6-((<i>S</i> [*] , <i>E</i>)-2-(4-metoxibenziloxi)-4-fenilbut-3-enil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)etoxi)dimetilsilano [(+/-)- 166a].	129
5.3.10. <i>Terc</i> -butil(2-((4 <i>R</i> [*] , 6 <i>S</i> [*])-6-((<i>S</i> [*] , <i>E</i>)-2-(4-metoxibenziloxi)-4-fenilbut-3-enil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)etoxi)dimetilsilano [(+/-)- 166b].	130
5.3.11. 2-((4 <i>R</i> [*] , 6 <i>R</i> [*])-6-((<i>S</i> [*] , <i>E</i>)-2-(4-Metoxibenziloxi)-4-fenilbut-3-enil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)etanol [(+/-)- 167a].	131
5.3.12. 2-((4 <i>R</i> [*] , 6 <i>S</i> [*])-6-((<i>S</i> [*] , <i>E</i>)-2-(4-Metoxibenziloxi)-4-fenilbut-3-enil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)etanol [(+/-)- 167b].	132
5.3.13. (<i>Z</i>)-4-((4 <i>R</i> [*] , 6 <i>R</i> [*])-6-(<i>S</i> [*] , <i>E</i>)-2-4-metoxibenziloxi)-4-fenilbut-3-enil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)but-2-enoato de metila [(+/-)- 169a].	133
5.3.14. (<i>Z</i>)-4-((4 <i>R</i> [*] , 6 <i>S</i> [*])-6-(<i>S</i> [*] , <i>E</i>)-2-4-metoxibenziloxi)-4-fenilbut-3-enil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)but-2-enoato de metila [(+/-)- 169b].	134
5.3.15. (2 <i>Z</i> , 5 <i>R</i> [*] , 7 <i>R</i> [*] , 9 <i>S</i> [*] , 10 <i>E</i>)-Metil-5,7-diidroxi-9-(4-metoxibenziloxi)-11-fenilundeca-2,10-dienoato [(+/-)- 170a].	135

5.3.16. (2 <i>Z</i> , 5 <i>R</i> [*] , 7 <i>S</i> [*] , 9 <i>S</i> [*] , 10 <i>E</i>)-Metil-5,7-diidroxi-9-(4-metoxibenziloxi)-11-fenilundeca-2,10-dienoato [(+/-)- 170b].	136
5.3.17. (<i>R</i> [*])-6-((2 <i>R</i> [*] , 4 <i>S</i> [*] , <i>E</i>)-2-hidroxi-4-(4-metoxibenziloxi)-6-fenilhex-5-enil)-5,6-diidro-2H-piran-2-ona [(+/-)- 171a].	137
5.3.18. (<i>R</i> [*])-6-((2 <i>S</i> [*] , 4 <i>S</i> [*] , <i>E</i>)-2-hidroxi-4-(4-metoxibenziloxi)-6-fenilhex-5-enil)-5,6-diidro-2H-piran-2-ona [(+/-)- 171b].	138
5.4. Preparação de reagentes utilizados.	139
5.4.1. 2,2,2-Tricloroacetimidato de benzila.	139
5.4.2. Aliltributil estanana.	139
5.4.3. Cloreto de p-metoxibenzila.	140
5.4.4. Diciclohexil cloro borana [(cHex) ₂ BCl].	140
Anexo: Espectros selecionados	141

Lista de Abreviaturas e Símbolos

$[\alpha]_D$ - rotação óptica

δ - deslocamento químico

$\Delta\delta$ - diferença de deslocamento químico

$^{13}\text{C-RMN}$ - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

$^1\text{H-RMN}$ - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

$^{19}\text{F-RMN}$ - Ressonância Magnética Nuclear de Flúor

λ_{max} - comprimento de onda máximo

AcOH - Ácido Acético

CCD - Cromatografia em Camada Delgada

CG - Cromatografia Gasosa

CSA - ácido canforsulfônico

DBU - 1,8-diazabicycloundec-7-eno

DC - Dicroísmo circular

DCC - Dicicloexilcarbodiimida

DCM - Diclorometano

DDQ - Dicianodictloroquinona

DMAP - *N,N*-dimetil amino piridina

DMSO - Dimetilsulfóxido

DMF - Dimetilformamida

DIBAL-H - Hidreto de di-*isobutil*alumínio

DIPEA - Di-*isopropil*-etilamina

DP - Desvio padrão

ee - Excesso enantiomérico

ed - Excesso diastereoisomérico

eq - Equivalente

EIMS - Espectrometria de Massas por Impacto de Elétrons

EMAR - Espectrometria de Massas de Alta Resolução

ESI-MS - Espectrometria de Massas com Ionização por Electrospray

CLAE - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

- IBX** - Ácido 2-iodoxibenzóico
- IC₅₀** - Concentração necessária para inibição de 50% *in vitro*
- IV** - Infravermelho
- KHMDS** - Hexametildissilazida de potássio
- MIC** - Concentração mínima inibitória
- m/z** - Razão carga/massa
- MTPA** - ácido α -metóxi- α -trifluorometil- α -fenil acético
- nOe** - Efeito nuclear Overhauser
- NMO** - *N*-metilmorfolina *N*-óxido
- NMM** - *N*-metilmorfolina
- ORTEP** - Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program
- PM** - Peneira molecular
- PMB** - *p*-Metoxibenzil
- PMBCl** - Cloreto de *p*-metoxibenzila
- ppm** - Parte por milhão
- PPTS** - *p*-Tolueno sulfonato de piridínio
- PTSA** - Ácido *p*-toluenosulfônico
- rd** - Razão diastereoisomérica
- rend.** - Rendimento
- RMN** - Ressonância Magnética Nuclear
- SAMP** - (*S*)-1-amino-2-(metoximetil)pirrolidina
- t.a.** - Temperatura ambiente
- TBAF** - Fluoreto de tetrabutylamônio
- TBS** - *t*-Butildimetilsilil
- TBSCl** - Cloreto de *t*-butildimetilsilila
- Temp** - Temperatura
- THF** - Tetraidrofurano
- TIPS** - Tri-*iso*-propilsilil
- TIPSCl** - Cloreto de tri-*iso*-propilsilila
- TPAP** - Per-rutenato de tetra-*N*-propil amônio
- TMSS** - Tris-(trimetilsilil)silil

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura de piranonas isoladas de <i>Anisata</i> spp. e <i>Cryptocarya</i> spp.	4
Figura 2: Estrutura proposta para a diidropiranona obtida a partir da <i>C. caloneura</i> .	6
Figura 3: Estrutura dos compostos criptofoliona (4) e criptocaria triacetato (5), obtidos em quantidades traço a partir de <i>C. woodi</i> .	7
Figura 4: Estruturas dos compostos criptocarialactona (6), deacetilcriptocarialactona (7) e biciclo 8.	7
Figura 5: Isômeros naturais da criptocarialactona (6) e da deacetilcriptocarialactona (7) isolados de <i>Cryptocarya</i> sp.	8
Figura 6: Compostos isolados da <i>C. latifolia</i> e umuravumbolídio (13), isolado da <i>R. tetradenia</i> .	9
Figura 7: Compostos isolados da planta <i>C. ashersoniana</i> .	11
Figura 8: Produto minoritário isolado da planta <i>C. myrtifolia</i> .	12
Figura 9: Estruturas dos compostos 22 e 23, isolados a partir da planta <i>C. libertiana</i> , originárias do Zimbábue e Louis Trichardt, respectivamente.	12
Figura 10: Estrutura do composto 24, um análogo natural da criptofoliona (4).	13
Figura 11: Estrutura dos compostos estrictifoliona (25), kurzilactona (26) e rugulactona (27).	14
Figura 12: Estrutura dos compostos 28 e 29 isolados da <i>C. strictifolia</i> .	14
Figura 13: Composto 30 isolado da <i>C. rugulosa</i> .	15
Figura 14: Estrutura das massoialactonas (31-n) e δ -decalactona (34).	16
Figura 15: Compostos isolados a partir da <i>C. obovata</i> por Guéritte e colaboradores.	17
Figura 16: Compostos isolados a partir da <i>C. obovata</i> por Quinn e col.	17
Figura 17: Compostos isolados a partir de ramos e caule de <i>C. mandioccana</i> (compostos apresentados com suas estereoquímicas relativas).	19
Figura 18: Estrutura de flavonóides comumente encontrados na <i>C. mandioccana</i> .	20

Figura 19: ORTEP do composto 41 e estrutura do composto 53 isolados a partir da <i>R. floribunda</i> , segundo Kingston.	21
Figura 20: Conformação tipo cadeira para 41 e 42 , segundo figuras do artigo de isolamento.	48
Figura 21: Compostos propostos para serem sintetizados nesta tese de doutorado.	48
Figura 22: Proposta de Corey para o intermediário quiral 142 em uma reação de alilação de Keck do benzaldeído.	58
Figura 23: Modelo de Mosher para a determinação da configuração de álcoois secundários.	60
Figura 24: A) Aplicação do modelo de Mosher para os ésteres (<i>R,R</i> - 144 e (<i>R,S</i> - 144 . B) Expansão do espectro de ¹ H-RMN da mistura de compostos 144 (250 MHz, CDCl ₃).	63
Figura 25: Expansão dos espectros de ¹⁹ F-RMN (250 MHz, CDCl ₃) para a mistura racêmica e a mistura enantiomericamente enriquecida dos compostos (<i>R,R</i> - 144 e (<i>R,S</i> - 144 .	64
Figura 26: Cromatogramas obtidos por CLAE: A) (+/-)- 156 ; B) S-156 .	72
Figura 27: Expansão do espectro de ¹³ C-RMN (62,5 MHz, CDCl ₃) do composto (+/-)- 162 , evidenciando a formação de um isômero preferencial.	79
Figura 28: Proposta de Goodman e col. para as estruturas do estado de transição que explicam a indução assimétrica 1,5- <i>anti</i> .	80
Figura 29: Origem do controle estereoquímico da redução da β-hidroxicetona (+/-)- 162 .	82
Figura 30: Interações tipo hiperconjugativas anoméricas para os acetonídeos 1,3- <i>sin</i> .	85
Figura 31: Estado de transição proposto para definir o curso estereoquímico da redução de Evans.	87

Índice de Esquemas

Esquema 1: Formação dos acetonídeos 14 e 15 utilizados para a determinação da estereoquímica do composto 5 .	10
Esquema 2: Primeira rota descrita para a obtenção do composto 4 .	23
Esquema 3: Segunda rota sintética descrita para a obtenção do composto 4 .	24
Esquema 4: Abordagem sintética apresentada por Nakata para a obtenção da criptocaria triacetato (5) e diacetato (9).	25
Esquema 5: Resumo das rotas sintéticas de O'Doherty para os compostos 5 e 9 .	26
Esquema 6: Obtenção dos compostos 5 e 10 .	27
Esquema 7: Abordagens sintéticas envolvendo resolução cinética hidrolítica para obtenção do composto 9 .	28
Esquema 8: Sínteses de Yadav para o composto 9 .	29
Esquema 9: Formação de 5 e 9 utilizando acoplamento multicomponentes.	30
Esquema 10: Síntese da criptocaria diacetato (9) em 3 etapas, desenvolvida por Yamamoto.	31
Esquema 11: Obtenção do composto 6a , abordagem sintética de Mori.	32
Esquema 12: Resumo da abordagem desenvolvida por Yadav na síntese de 6a .	32
Esquema 13: Segunda rota sintética apresentada por Yadav para a síntese de 6a .	33
Esquema 14: Abordagem de Krishna para a obtenção de 6a .	34
Esquema 15: Primeira abordagem apresentada para a síntese do composto <i>strictifoliona</i> (25).	35
Esquema 16: Síntese formal de 25 desenvolvida por Shibasaki em 2003 e 2004.	36
Esquema 17: Abordagem de Cossy para obter o composto 25 .	36
Esquema 18: Sínteses, total e formal, desenvolvidas por Enders para a obtenção de 25 .	37
Esquema 19: Abordagem de Ramana, partindo da <i>D</i> -glicose (105).	38

Esquema 20: Utilização da ciclização de Prins para a obtenção de 25 .	38
Esquema 21: Resumo da rota de Yadav para a obtenção de 25 , no ano de 2010.	39
Esquema 22: Utilização da reação de dupla alilação para a obtenção do composto 25 .	40
Esquema 23: Primeira síntese total da kurzilactona (26).	41
Esquema 24: Rota para a obtenção de 26 utilizando reação aldólica de Mukaiyama.	42
Esquema 25: Primeira síntese para o composto obolactona (35).	42
Esquema 26: Aplicação da reação de Prins na síntese de 35 .	43
Esquema 27: Síntese da obolactona (35) com ciclização PTSA catalisada.	44
Esquema 28: Primeira síntese total da criptopiranomoscatona (49).	45
Esquema 29: Principal desconexão para a síntese de 41 e 42 .	51
Esquema 30: Resumo da primeira proposta de síntese para a obtenção dos compostos alvo.	52
Esquema 31: Proposta retrossintética para a obtenção da metil cetona 134 .	53
Esquema 32: Síntese do aldeído 120 .	54
Esquema 33: Mecanismo da reação de oxidação de Swern do álcool 138 .	55
Esquema 34: Mecanismo encontrado na literatura para a formação do composto alilado utilizando metodologia de Keck.	57
Esquema 35: Preparação do aldeído (+/-)- 141 .	59
Esquema 36: Obtenção dos ésteres de Mosher derivados do álcool obtido por alilação de Keck.	61
Esquema 37: Mecanismo para formação de ésteres (R,R)- 144 e (R,S)- 144 .	62
Esquema 38: Síntese da metil cetona (R)- 153 .	64
Esquema 39: Mecanismo para a oxidação de álcoois utilizando TPAP e NMO.	67
Esquema 40: Resumo da segunda proposta de síntese para a obtenção dos compostos alvo.	69
Esquema 41: Proposta retrossintética para a obtenção da metil cetona 154 .	70
Esquema 42: Obtenção do intermediário 157 .	70

Esquema 43: Obtenção do intermediário (+/-)- 156 utilizando metodologia de alilação racêmica.	71
Esquema 44: Reação de oxidação de Wacker dos compostos (+/-)- 156 e (+/-)- 157 .	74
Esquema 45: Mecanismo da reação de oxidação de Wacker.	75
Esquema 46: Síntese do aldeído 161 .	77
Esquema 47: Obtenção do acetonídeo (+/-)- 166a .	81
Esquema 48: Dados de RMN de ^{13}C para os acetonídeos 1,3- <i>sin</i> e 1,3- <i>anti</i> .	84
Esquema 49: Síntese dos compostos (+/-)- 165b e (+/-)- 166b .	86
Esquema 50: Obtenção dos intermediários avançados (+/-)- 168a e (+/-)- 168b .	88
Esquema 51: Mecanismo para formação do isômero <i>Z</i> via reação de olefinação Horner-Wadsworth-Emmons com modificação de Still-Gennari.	93
Esquema 52: Etapas restantes para a síntese dos compostos alvo 41 e 42 .	94
Esquema 53: Reação de remoção do grupo protetor acetonídeo levando a formação do composto (+/-)- 170b .	96
Esquema 54: Síntese do isômero (+/-)- 171b .	100
Esquema 55: Proposta mecanística para a obtenção da lactona 171 utilizando Bu_2SnO .	102
Esquema 56: Proposta de ciclo catalítico alternativo para a obtenção da lactona (+/-)- 171 utilizando Bu_2SnO .	103
Esquema 57: Testes reacionais visando a obtenção dos compostos 41 e 42 .	104

Índice de Tabelas

Tabela 1: Resultados de atividade tripanocida e citotóxica para os compostos 35 , 36 e 37 .	18
Tabela 2: Variação das condições reacionais para a reação de alilação.	56
Tabela 3: Variação das condições reacionais para a obtenção dos compostos (+/-)-158 e (+/-)-159 .	74
Tabela 4: Variação das condições reacionais para a obtenção dos compostos (+/-)-162 e (+/-)-163 .	78
Tabela 5: Variação das condições reacionais para a obtenção dos compostos (+/-)-170a e (+/-)-171a .	95
Tabela 6: Variação das condições reacionais para a obtenção do composto (+/-)-171a .	98
Tabela 7: Dados de ^{13}C -RMN dos compostos 41 , 42 , (+/-)-171a e (+/-)-171a .	105

Índice de Espectros

Espectro 1: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto 138 .	143
Espectro 2: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 138 .	143
Espectro 3: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto 120 .	144
Espectro 4: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 120 .	144
Espectro 5: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (R)-141 .	145
Espectro 6: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (R)-141 .	145
Espectro 7: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (R,R)-144 .	146
Espectro 8: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (R,R)-144 .	146
Espectro 9: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) da mistura dos compostos (R,R)-144 e (R,S)-144 .	147
Espectro 10: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) da mistura dos compostos (R,R)-144 e (R,S)-144 .	147
Espectro 11: ^{19}F -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (R,R)-144 .	148
Espectro 12: ^{19}F -RMN (250 MHz, CDCl_3) da mistura dos compostos (R,R)-144 e (R,S)-144 .	148
Espectro 13: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (R)-149 .	149
Espectro 14: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (R)-149 .	149
Espectro 15: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (R)-150 .	150
Espectro 16: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (R)-150 .	150
Espectro 17: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto 152 .	151
Espectro 18: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 152 .	151
Espectro 19: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (R)-153 .	152
Espectro 20: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (R)-153 .	152
Espectro 21: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (S)-156 .	153
Espectro 22: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (S)-156 .	153
Espectro 23: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (S)-157 .	154
Espectro 24: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (S)-157 .	154
Espectro 25: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-159 .	155
Espectro 26: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-159 .	155

Espectro 27: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-162.	156
Espectro 28: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-162.	156
Espectro 29: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-165a.	157
Espectro 30: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-165a.	157
Espectro 31: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-165b.	158
Espectro 32: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-165b.	158
Espectro 33: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-166a.	159
Espectro 34: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-166a.	159
Espectro 35: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-166b.	160
Espectro 36: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-166b.	160
Espectro 37: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-167a.	161
Espectro 38: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-167a.	161
Espectro 39: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-167b.	162
Espectro 40: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-167b.	162
Espectro 41: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-169a.	163
Espectro 42: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-169a.	163
Espectro 43: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-169b.	164
Espectro 44: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-169b.	164
Espectro 45: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-170a.	165
Espectro 46: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-170a.	165
Espectro 47: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-170b.	166
Espectro 48: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-170b.	166
Espectro 49: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-171a.	167
Espectro 50: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-170a.	167
Espectro 51: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-171b.	168
Espectro 52: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-171b.	168

1. Introdução.

1.1. Considerações gerais.

A Química Orgânica está intimamente relacionada com o mundo em que vivemos, promovendo a melhora da qualidade de vida dos indivíduos através da descoberta e do desenvolvimento de moléculas, suas aplicações e mecanismos de atuação em diversos processos biológicos e químicos.¹ Seu crescimento é baseado não só nas necessidades, mas também na curiosidade humana.²

As pesquisas focadas na síntese de produtos naturais tiveram sua origem na determinação da estrutura destes compostos,³ sendo esta a primeira razão para o design e a implementação da síntese total.⁴ Em décadas anteriores aos métodos físicos modernos e a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), a determinação estrutural era feita por estudos de degradação e síntese de fragmentos, sendo também realizada por síntese total.³ Atualmente, com a existência de novos métodos espectroscópicos, tais como a espectroscopia de RMN multidimensional, a espectrometria de massas de alta resolução e a cristalografia de raios X, a determinação estrutural tornou-se uma tarefa menos árdua, podendo-se determinar a estrutura de compostos isolados em quantidades de miligramas.⁵

Por outro lado, a determinação da estereoquímica de produtos naturais quirais em alguns casos ainda é um desafio, sendo que alguns compostos são isolados em quantidades tão pequenas que dificultam sua análise.⁵ A síntese orgânica consiste em uma importante ferramenta para resolver o problema da falta de informações estruturais, uma vez que os dados do composto sintético podem ser comparados com os do natural.

¹ Trost, B. M. *Science* **1992**, *227*, 908.

² Ferreira, V. F.; Correia, C. R. D.; Costa, P. R. R. *Química Nova* **2002**, *25*, 82.

³ Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6654.

⁴ Spzemann, A. M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, DOI: 0.1002/anie.200904761.

⁵ Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012.

Apesar de tantos avanços, a síntese química de um produto natural ainda é o melhor meio de fornecer a prova absoluta da estrutura atribuída.⁶ Na literatura recente, algumas moléculas relativamente simples e outras bem mais complexas tiveram suas estruturas erroneamente atribuídas, sendo tais erros somente detectados após suas sínteses.⁵

Os produtos naturais bioativos têm um impacto dramático na medicina e na sociedade. Eles mostram uma diversidade estrutural aparentemente interminável e são frequentemente encontrados em quantidades minúsculas.⁷ Neste ponto, a síntese orgânica pode ser vista não só como arte, mas também como um ofício, permitindo obter materiais em quantias e purezas apropriadas para validações funcionais futuras,⁸ como por exemplo, extensas investigações biológicas e/ou aplicações medicinais.⁶ Em muitos casos, a síntese é considerada um processo mais rentável do que sua extração, passando a ser um processo economicamente mais viável e desejável.⁶

A inspiração em produtos da natureza também trouxe novas perspectivas para a química orgânica sintética,³ já que análogos de produtos naturais algumas vezes apresentam interesse maior do que os compostos que os originaram. No século XX, a síntese total de produtos naturais complexos definiu as fronteiras da química orgânica, onde a síntese total serviu, e tem servido, como teste final para as novas metodologias e estratégias.⁹

O isolamento de novas moléculas com padrões estruturais únicos e distintas arquiteturas tridimensionais leva à necessidade da descoberta de novas metodologias. No momento em que as ferramentas já conhecidas não são mais eficazes, uma busca por inovação começa.

A busca por uma melhor rota continua sendo um dos principais objetivos da química orgânica sintética, sendo alcançado com melhores rendimentos, menor número de etapas² e também melhores regio e enantiosseletividade.

⁶ Nicolaou, K. C. *Proc. Natl. Acad. Sc.* **2004**, *101*, 11928.

⁷ Ghosh, A. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7967.

⁸ Ley, S. V. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6270.

⁹ Baran, P. S.; Gaich, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657.

1.2. Diidropiranonas naturais obtidas a partir de plantas do gênero *Cryptocarya* (Laureaceae).

Conforme mencionado, os produtos naturais servem de inspiração para a síntese orgânica. O isolamento de novos compostos estimula a exploração de suas estruturas e funções. O desenvolvimento de rotas sintéticas para comprovar estruturas propostas, ou rotas mais eficientes e capazes de obter substâncias em quantidades possíveis de serem testadas motivam os químicos orgânicos sintéticos a focarem seus interesses em compostos de origem natural.

Dentre estes, pode-se citar um grande número de derivados da classe das 5,6-diidro- α -piranonas contendo uma cadeia lateral na posição C6, com unidades 1,3- ou 1,5-dióis.¹⁰

As piran-2-onas ou 6-substituídas-5,6-diidro- α -piranonas são amplamente distribuídas entre fungos e plantas.¹¹ Estes compostos de ocorrência natural foram encontrados em sete gêneros de plantas: *Aniba*, *Ravensara* e *Cryptocarya* (Lauraceae), *Goniothalamus* (Annomaceae), *Piper* (Piperaceae), *Bryonopsis* (Cucubitaceae), e também *Psilotum* e *Tmesipteris* (Psilotaceae).¹²

Os estudos fitoquímicos em gêneros pertencentes a família das *Laureaceae*s demonstram que apenas três deles apresentam a sub-unidade piranona.¹³ Estes compostos obtidos a partir de *Aniba* sp. possuem um grupo metoxila no carbono C4 e uma cadeia lateral carbônica insaturada em C6 (Figura 1). Por outro lado, as piranonas isoladas a partir de *Cryptocarya* sp. não são substituídas em C4, e na cadeia lateral comumente apresentam um grupo estiril em C6,¹² podendo conter uma cadeia de policetídeo (Figura 1).

¹⁰ a) Cossy, J.; BouzBouz, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1995.

¹¹ Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1989**, *55*, 1.

¹² a) Cavalheiro, A. J.; Yoshida, M. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 811. b) Mosaddik, M. A.; Hauqe, M. E.; Rashid, M. A. *Biochem. Systemat. Ecol.* **2000**, *28*, 1039.

¹³ a) Drewes, S. E.; Horn, M. H.; Mavi, S. *Phytochemistry* **1997**, *44*, 437. b) Drewes, S. E.; Horn, M. H.; Scott-Shaw, R. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 321. c) Drewes, S. E.; Horn, M. H.; Wijewardene, C. S. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 333.

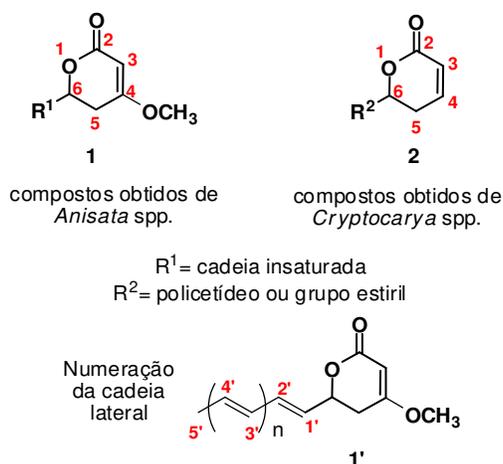


Figura 1: Estrutura de piranonas isoladas de *Anisata* spp. e *Cryptocarya* spp.

O gênero *Cryptocarya* contém cerca de 350 espécies distribuídas principalmente entre Malásia e Austrália,¹⁴ estando também presentes na América do Sul, África do Sul, Madagascar, Ásia e Oceania.¹⁵ Na América do Sul são encontradas aproximadamente 18 espécies neotropicais, não só no sul e sudeste do Brasil, mas também Floresta Amazônica brasileira, Chile, Guiana, Guiana-Francesa, Suriname, Bolívia, Venezuela Andina, Equador, Uruguai e Peru, além da Costa Rica, na América Central.¹⁵ Na África do Sul, algumas espécies são bastante utilizadas na medicina tradicional devido a suas atividades anti-inflamatórias.¹⁶

Cryptocarya spp. apresentam como metabólitos secundários mais comuns alcalóides, flavonóides e α -piranonas.¹⁷ Estes últimos, isolados de diversas fontes, têm apresentado diferentes atividades, tais como inibidor do crescimento de plantas, atividade inibidora de alimentação, atividade antifúngica, atividade citotóxica, antitumoral, dentre outras.¹⁸ Embora a vasta gama de atividades

¹⁴ Telascera, M.; Araújo, C. C.; Marques, M. O. M.; Facanali, R.; de Moraes, P. L. R.; Cavalheiro, A. J. *Biochem. Systemat. Ecol.* **2007**, *35*, 222.

¹⁵ Moraes, P. L. R.; Nehme, C. J.; Alves, M. C.; Derbyshire, M. T. V. C.; Cavalheiro, A. J. *Biochem. Systemat. Ecol.* **2007**, *35*, 233.

¹⁶ Ricardo, M. A. G.; Andreo M. A.; Silva, D. H. S.; Cavalheiro, A. J.; Gamboa, I. C.; Bolzani, V. S.; Silva, D. H. S. *Arkivoc* **2004**, *vi*, 127.

¹⁷ Meragelman, T. L.; Scudiero, D. A.; Davis, R. E.; Staudt, L. M.; MacCloud, T. G.; Cardellina II, J. H.; Shoemaker, R. H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 336.

¹⁸ Para exemplos destas atividades veja: a) Echeverri, F.; Arango, V.; Quiñones, W.; Torres, F.; Escobar, G.; Rosero, Y.; Archbold, R. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 88. b) Tsuchiya, K.; Kobayashi, S.;

biológicas apresentadas por estas classes de compostos seja atribuída a sua inerente tendência a atuar como aceptores de Michael, a natureza da cadeia lateral é determinante para tal atividade.^{10, 19}

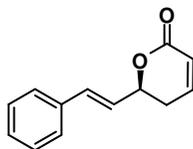
1.2.1. Isolamento de 5,6-diidropiranonas a partir de *Cryptocarya* spp.

Em 1967, Hlubucek e Robertson reportaram um composto natural inédito obtido a partir da *C. caloneura* Kostermans.²⁰ Os autores isolaram um produto cristalino após exaustivas extrações de cascas secas da planta oriunda de Papua Nova-Guiné. Um estudo de degradação foi realizado e juntamente com dados de espectrometria de massas e RMN do composto original e de seus derivados, os autores propuseram a fórmula molecular $C_{13}H_{12}O_2$. A estrutura proposta para o produto não nomeado corresponde à goniotalamina (**3**) (Figura 2). A configuração absoluta foi determinada a partir de um produto obtido na reação de ozonólise, a qual seguida de oxidação com peróxido orgânico levou à formação de ácido benzóico e de ácido málico. O trapeamento do ácido málico na forma do xantato correspondente forneceu um produto correspondente ao padrão *L*-(-)-ácido málico etil xantato, com 11% de racemização. A configuração observada para o derivado de ácido málico indica que seu precursor, o composto **3**, possuía centro estereogênico *S*.

Nishikiori, T.; Nakagawa, T.; Tatsuta, K. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 259. c) Kobayashi, M.; Higuchi, K.; Murakami, N.; Tajima, H.; Aoki, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2859. d) Pilli, R. A.; Fátima, A. de; Conegero, L. S.; Ferreira, C. V.; Kohn, L. K.; Carvalho, J. E. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 3371. e) Stampwala, S. S.; Bunge, R. H.; Hurley, T. R.; Willmer, M. E.; Brankiewicz, A. J.; Steinman, C. E.; Smitika, T. A.; French, J. C. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1601. f) Siegel, S. M. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 566. g) Numata, A. K.; Hokimoto, K.; Takemura, T.; Katsuno, T.; Yamamoto, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2815.

¹⁹ a) Ramana, C. V.; Raghupathi, N.; Gurjar, M. K.; Chorghade, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4073. b) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 94.

²⁰ Hlubucek, J. R.; Robertson, A. V. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2199.



Goniotalamina (3)

Figura 2: Estrutura proposta para a diidropiranona obtida a partir da *C. caloneura*.²⁰

O composto goniotalamina (3) foi isolado de outras plantas pertencentes ao gênero *Goniothalamus* (*Annonaceae*),²¹ *Bryonopsis* (*Cucurbitaceae*)²² e *Cryptocarya*. Deste, a goniotalamina (3) foi obtida a partir das espécies africanas *C. woodii*,^{13b} *C. willey*,^{13b} e *C. latifolia*^{13b} e das espécies brasileiras *C. ashersoniana*²³ e *C. mandioccana*^{12a} (na época erroneamente denominada *C. moschata*).¹⁴

A planta *C. woodii*^{13b} não é rica em piranonas. Além da goniotalamina (3), apresenta apenas traços dos compostos criptofoliona (4) e criptocaria triacetato (5) (Figura 3).

²¹ a) Jewers, K.; Davis, J. B.; Dougan, J.; Manchada, A. H. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 2025. b) lanayat-Hussain, S. H.; Osman, A. B.; Din, L. B.; Ali, A. M.; Snowden, R. T.; McFarlane, M.; Cain, K. *FEBS Lett.* **1999**, *456*, 379. c) Tanaka, S.; Yoichi, S.; Ao, L.; Matumoto, M.; Morimoto, K.; Akimoto, N.; Honda, G.; Tabata, M.; Oshima, T.; Masuda, T.; Asmawi, M. Z. B.; Ismail, Z.; Yusof, S. M.; Din, L. B.; Said, I. M. *Phytotherapy Res.* **2001**, *15*, 681. d) Sam, T. W.; Sew-Yeu, C.; Matsjeh, S.; Gan, E. K.; Razak, D.; Mohamed, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2541. e) Goh, S. H.; Ee, G. C. L.; Chuah, C. H.; Wei, C. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 199. f) Mu, Q.; Tang, W. D.; Li, C. M.; Lou, L. G.; Sun, H. D.; Hu, C. Q. *Planta Med.* **2003**, *69*, 826. g) El-Zayat, A. E.; Ferrigini, N. R.; McCloud, T. G.; Mckenzie, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 955. i) Lan, Y. H.; Chang, F. R.; Yu, J. H.; Yang, Y. L.; Lee, S. J.; Wu, Y. C. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 487. j) Ahmad, F. B.; Tukol, W. A.; Omar, S.; Sharif, A. M. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2430.

²² a) Kabir, K. E.; Khan, A. R.; Mosaddik, M. A. *J. Appl. Ent.* **2003**, *127*, 112. b) Mosaddik, M. A.; Hauqe, M. E.; Rashid, M. A. *Biochem. Systemat. Ecol.* **2000**, *28*, 1039. c) Mosaddik, M. A.; Hauqe, M. E. *Phytotherapy Res.* **2003**, *17*, 1155.

²³ a) Bastos, W. L.; Ricardo, M. A. G.; Andreo M. A.; Silva, D. H. S.; Cavalheiro, A. J. Reunião Anual da *Sociedade Brasileira de Química, Livro de resumos* **2000**, p.PN94. b) Ricardo, M. A. G.; Andreo M. A.; Silva, D. H. S.; Cavalheiro, A. J.; Gamboa I. C.; Bolzani, V. S.; Silva, D. H. S. *Arkivoc* **2004**, *vi*, 127.

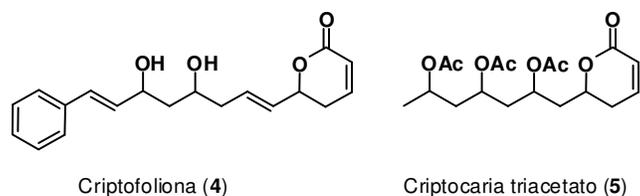


Figura 3: Estrutura dos compostos criptofoliona (4) e criptocaria triacetato (5), obtidos em quantidades traço a partir de *C. woodi*.^{13b}

Além da goniotalamina (3), o composto criptocarialactona (6) (Figura 4) também foi isolado da planta *C. willeyi*,^{13b} sendo reportados em quantidades traço a criptofoliona (4), um composto racêmico derivado da perda do grupo acetil (7) e um biciclo (8), provavelmente oriundo do ataque de Michael da hidroxila da cadeia lateral à ligação dupla do anel lactônico (Figura 4).^{13b}

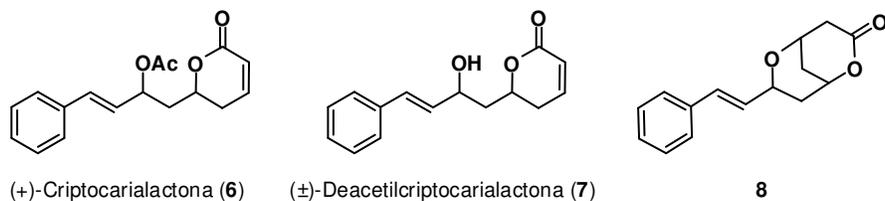


Figura 4: Estruturas dos compostos criptocarialactona (6), deacetilcriptocarialactona (7) e biciclo 8.^{13b}

O composto criptocarialactona (6) também foi isolado da planta *C. bourdilloni*, em 1971,²⁴ e considerado o primeiro composto natural que se assemelha as lactonas do tipo kava (substituídas em C4 com um grupo OCH₃), derivando biogeneticamente de uma via de policetídeo envolvendo três unidades de acetato, iniciada por um ácido cinâmico. Este mesmo composto foi isolado de sementes da planta *C. moschata*²⁵ na sua forma levorrotatória ($[\alpha]_D^{25} -20,0$), oposto do observado quando isolado a partir de *C. bourdilloni* ($[\alpha]_D^{25} 19,0$).²⁴ Em nenhum dos artigos de isolamento a estereoquímica foi detalhada, entretanto o

²⁴ a) Govindachari, T. R.; Parthasarathy, P. C. *Tetrahedron Letters* **1971**, 37, 3401. b) Govindachari, T. R.; Parthasarathy, P. C.; Modi, J. D. *Ind. J. Chem.* **1972**, 10, 149.

²⁵ Spencer, G. F.; England, R. E.; Wolf, R. B. *Phytochemistry* **1984**, 23, 2499.

artigo de Drewes de 1998²⁶ esclarece as estereoquímicas dos compostos naturais baseando-se no trabalho desenvolvido por Meyer²⁷ da síntese da (+)-criptocarialactona (**6**) e de seu epímero. Drewes relata que existem três isômeros naturais da criptocarialactona (Figura 5).

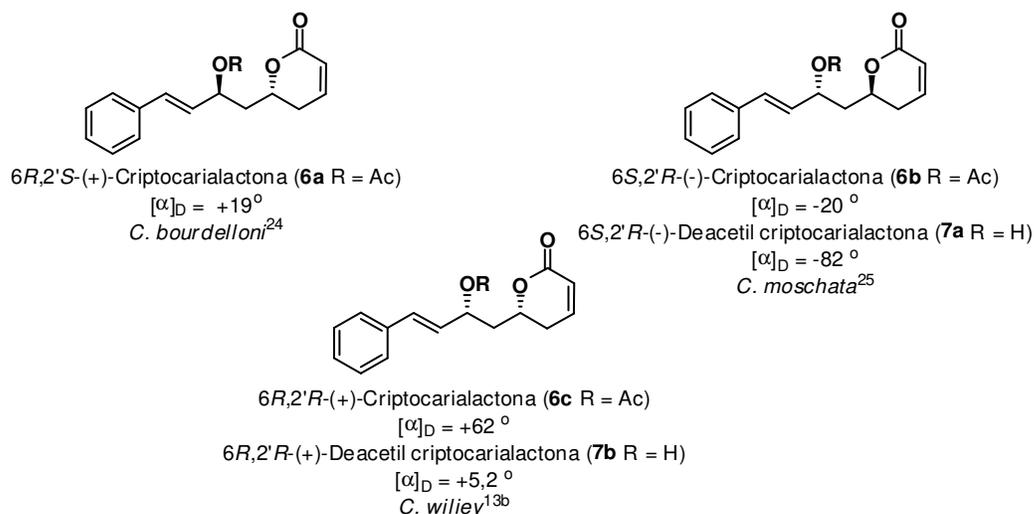


Figura 5: Isômeros naturais da criptocarialactona (**6**) e da deacetilcriptocarialactona (**7**) isolados de *Cryptocarya* sp.²⁶

No estudo fitoquímico de Spencer e colaboradores,²⁵ os compostos isolados da planta *C. moschata* de origem uruguaia, criptocarialactona (**6b**) e deacetilcriptocarialactona (**7a**), foram testados como inibidores naturais de germinação de plantas competidoras em lavouras de soja e trigo. Aplicado a uma concentração de 0,004 M, o composto **7a** impediu completamente a germinação de malva da Índia (*Abutilon theophrasti*) sem afetar as plantações de milho e diminuindo a velocidade da germinação nas plantações de soja. Já o composto **6b** não se demonstrou tão eficiente, reduzindo a germinação de malva da Índia em 50%, na mesma concentração.

²⁶ Drewes, S. E.; Horn, M. M.; Ramesar, N. S.; Ferreira, D.; Nel, R. J. J.; Hutchings, A. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1683.

²⁷ Meyer, H. H. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 977.

C. latifolia é uma das criptocárias africanas mais ricas em α -piranonas e foi estudada fitoquimicamente pelo grupo de Drewes em 1994,²⁸ 1995^{13b, 29} e 1996.^{13c} Em seu primeiro estudo, Drewes e col.²⁸ relataram o isolamento do composto criptofoliona (**4**) e a determinação da estereoquímica relativa da cadeia lateral utilizando metodologia de Richnovsky, atribuída com a relação 1,3-*anti* entre as hidroxilas.³⁰ Em estudos posteriores relataram a presença de goniotalamina (**3**), criptofoliona (**4**), criptocaria triacetato (**5**), criptocaria diacetato (**9**) e os bicíclios **10** e **11** (Figura 6).^{13b, 29} Após reexaminar os extratos da casca da *C. latifolia*,^{13c} o grupo de Drewes encontrou uma nova α -piranona (**12**), isômero estrutural do umuravumbolídio (**13**), isolado da planta *Rwandan tetradenia* (antiga *Iboza*)³¹ (Figura 6).

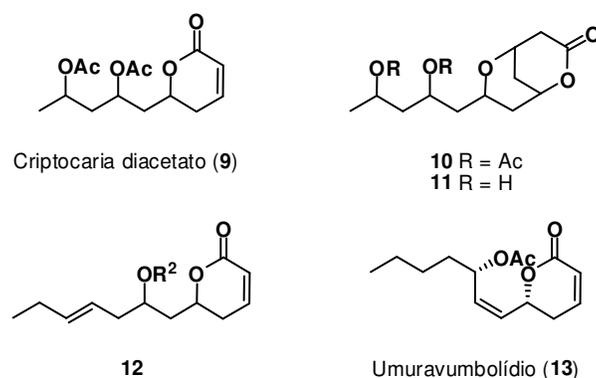


Figura 6: Compostos isolados da *C. latifolia* e umuravumbolídio (**13**), isolado da *R. tetradenia*.^{13b, 13c, 28, 29}

Em 1997,³² Drewes publicou um estudo de determinação da estereoquímica dos compostos criptocaria triacetato (**5**) e criptocaria diacetato (**9**), isolados em

²⁸ Sehapelo, B. M.; Drewes, S. E.; Scott-Shaw, R. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 847.

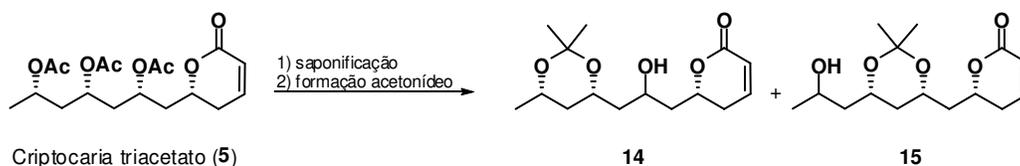
²⁹ Drewes, S.; Horn, M. M.; Shaw, R. S.; Sehlapelo B. M.; Sandor, P. *Phytochemistry* **1995**, *38*, 1427.

³⁰ a) Rychnovsky, S. C.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945. b) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9.

³¹ Van Puyvelde, L.; Dube, S.; Uwimana, E.; Uwera, C.; Dommissse, R. A.; Esmas, E. L.; Van Schoor, O.; Vlietinck, A. J. *Phytochemistry* **1979**, *18*, 1215.

³² Collet, L. A.; Davies-Coleman, T.; Rivett, D. E. A.; Drewes, S. E.; Horn, A. M. *Phytochemistry* **1997**, *44*, 935.

1995 da *C. latifolia*.²⁹ Os autores determinaram a estereoquímica do centro em C6 baseado em um efeito Cotton positivo nas curvas de Dicroísmo Circular (DC), a λ_{max} 257nm, devido a transição $n \rightarrow \pi^*$ da carbonila do sistema α, β -insaturado- δ -lactona. Para os dois compostos, esta observação indica que a configuração absoluta de C6 é *R* baseado nas regras inicialmente propostas por Sneath³³ e modificadas por Beecham.³⁴ A estereoquímica da cadeia lateral do composto **5** foi determinada realizando inicialmente uma reação de saponificação, seguida de formação de acetonídeo, levando a uma mistura de acetonídeos **14** e **15** (Esquema 1), separados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Os dados de RMN dos acetonídeos demonstraram que ambos possuíam a relação *sin*.³⁰ Utilizando metodologia de Mosher³⁵ para os compostos **14** e **15** foi possível determinar a estereoquímica dos centros em C2' e C6'. Para o composto **9** também foi realizada a formação do acetonídeo *sin* na cadeia lateral e, em analogia aos resultados para o composto **5**, a estereoquímica relativa de **9** foi proposta como sendo 2'S,4'S.



Esquema 1: Formação dos acetonídeos **14** e **15** utilizados para a determinação da estereoquímica do composto **5**.³²

Uma das espécies de *Cryptocarya* de origem brasileira que permitiu o isolamento do composto goniotalamina (**3**), a *C. ashersoniana*, teve dois estudos fitoquímicos publicados.²³ No primeiro deles, envolvendo extratos de folhas secas da planta, foram isolados goniotalamina (**3**), 6-propil-5,6-diidro-2-piranona (**16**) e o composto inédito **17**, além dos compostos já conhecidos isoquercetina **18** e

³³ Sneath, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1968**, *7*, 14.

³⁴ Beecham, A. F. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5543.

³⁵ a) Dael, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543. b) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.

hiperine (**19**) (Figura 7).^{23a} Os compostos **18** e **19** apresentaram significativa atividade antioxidante. O composto **16** já foi isolado anteriormente como um constituinte volátil do tabaco *Burley* curado ao ar³⁶ e do fungo *Lasiodiplodia thobromae*,³⁷ tendo sido denominado como lasiolactona. Em um segundo estudo, além dos compostos **3** e **16**, também foi isolado um composto bicíclico para o qual a estrutura **20** foi atribuída (Figura 7).^{23b} Os compostos **3**, **16** e **20** foram testados como agentes antifúngicos contra *Cladosporium cladosporioides* e *C. sphaerospermum*, sendo que apenas **16** se mostrou moderadamente ativo (concentração mínima inibitória - MIC 8 µg) comparado com os padrões nistatina (MIC, 0,5 µg) e miconazol (MIC 0,5 µg).^{23b} A outra *Criptocaria* brasileira que foi identificada como fonte de goniotalamina (**3**), a *C. mandioccana*, será comentada posteriormente, com mais detalhes, devido a sua importância para esta tese.

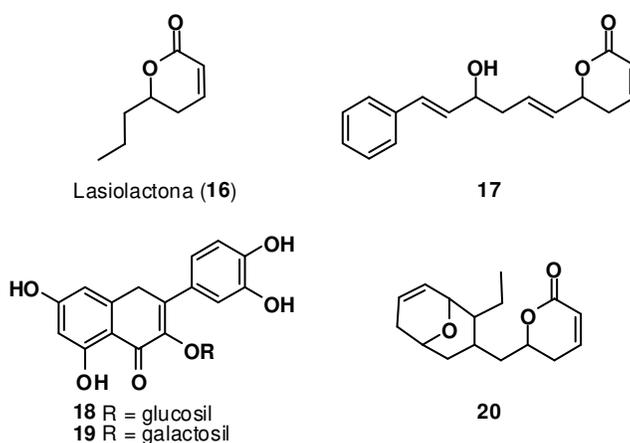


Figura 7: Compostos isolados da planta *C. ashersoniana*.²³

Os compostos criptofoliona (**4**) e criptocaria triacetato (**5**), já mencionados como metabólitos secundários das plantas *C. latifolia* e *C. woodi*, também foram encontrados na espécie *C. myrtifolia*.^{13, 28} Embora nesta planta seja difícil encontrar outro composto além da criptofoliona (**4**), no estudo de 1995,²⁸ Drewes e col. mencionaram a formação de um composto minoritário correspondente ao

³⁶ Fujimori, T.; Kasuga, R.; Matsushita, H.; Kaneko, H.; Noguchi, M. *Agr. Biol. Chem.* **1976**, *40*, 303.

³⁷ Matsumoto, M.; Nago, H. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1994**, *58*, 1262.

produto de oxidação da posição α -estirênica (**21**) (Figura 8). Os autores afirmam que este composto não era um artefato de extração.

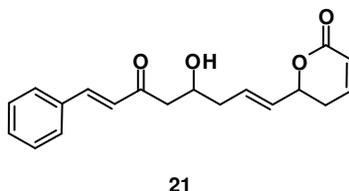


Figura 8: Produto minoritário isolado da planta *C. myrtifolia*.²⁸

Criptofoliona (**4**) também foi descrita na espécie *C. libertiana*, oriunda de plantas das florestas de Ngoye (Província de Kwazulu-Natal, África do Sul) e do Zimbábue. No Zimbábue, foi encontrado também o produto de monoacetilação de **4**, o composto **22** (Figura 9).^{13a} Nas plantas de Ngoye, os compostos já conhecidos criptocarialactona (**6**) e deacetilcriptocarialactona (**7**) foram também isolados.^{13a} Já para as espécies obtidas na província de Louis Trichardt (África do sul) isolou-se apenas um composto oriundo da perda de uma molécula de água (**23**) (Figura 9).^{13a} Neste trabalho, os autores não mencionam a estereoquímica dos produtos isolados.

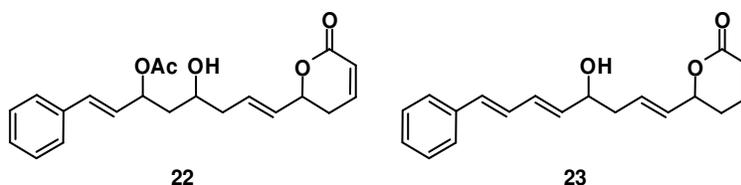
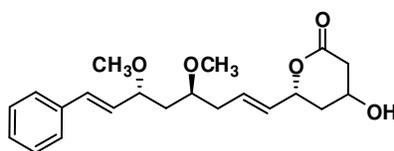


Figura 9: Estruturas dos compostos **22** e **23**, isolados a partir da planta *C. libertiana*, originárias do Zimbábue e Louis Trichardt, respectivamente.^{13a}

Outra fonte natural para o composto **4** é a espécie *C. alba*.³⁸ Esta árvore, nativa do Chile central, é conhecida como peumo e seus frutos foram consumidos por índios Mapuches e ainda hoje são consumidos pelas populações rurais. Os extratos etanólicos obtidos a partir destes frutos mostraram efeito de eliminação

³⁸ Schmeda-Hirschmann, G.; Astudillo, L.; Bastida, J.; Codina, C.; Rojas De Arias, A.; Ferreira, M. E.; Inchausti, A.; Yaluff, G. *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, *53*, 563.

de radicais livres. Desta planta, os autores isolaram o composto já conhecido **4** e seu derivado *O*-metilado, sem a ligação dupla no anel lactônico, o composto **24** (Figura 10). Também foi sintetizado um análogo acetilado pela reação de **4** com anidrido acético/piridina. Com relação à estereoquímica, para o composto **4** foi realizada uma comparação direta com os dados obtidos no artigo de isolamento de 1994 a partir da *C. latifolia*.²⁸ Já para o composto **24**, a estereoquímica dos centros da cadeia lateral e do anel lactônico foi relacionada com a estereoquímica de **4**. O centro em C4 não foi determinado.



24

Figura 10: Estrutura do composto **24**, um análogo natural da criptofoliona (**4**).³⁸

Enquanto o composto **4** apresentou atividade contra *Tripanossoma cruzi*, com redução de tripomastigotas em 77% em uma concentração de 250 µg L⁻¹, o composto **24** foi inativo. Já a atividade leishmanicida do composto **4** foi considerada moderada, enquanto **24** não apresentou atividade.

A citotoxicidade em macrófagos também foi testada para a criptofoliona (**4**), sendo observada 50% de morte de macrófagos a uma concentração de 25 µg L⁻¹, considerada moderada para uma atividade contra *Tripanozoma cruzi* em ratos.

Outras três lactonas com estruturas relacionadas à criptofoliona (**4**) foram isoladas de fontes naturais distintas: estrictifoliona (**25**),³⁹ kurzilactona (**26**)⁴⁰ e rugulactona (**27**)⁴¹ (Figura 11).

³⁹ Juliawaty, L. D.; Kitajima, M.; Takayama, H.; Achmad, A. Aimi, N. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 989.

⁴⁰ Sévenet, X. F.; Hamid, A.; Hadi, A.; Remy, F.; Païs *Phytochemistry* **1993**, *33*, 1272.

⁴¹ Meragelman, T. L.; Scudiero, D. A.; Davis, R. E.; Staudt, L. M.; MacCloud, T. G.; Cardellina II, J. H.; Shoemaker, R. H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 336.

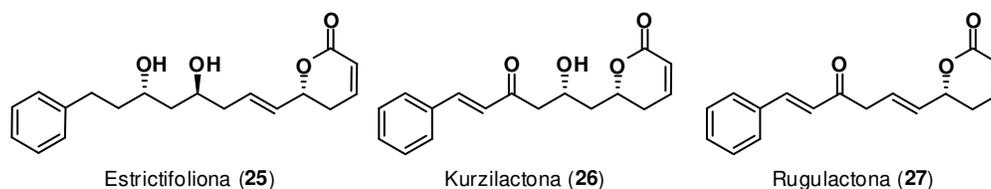


Figura 11: Estrutura dos compostos estrictifoliona (25),³⁹ kurzilactona (26)⁴⁰ e rugulactona (27).⁴¹

O composto **25** foi isolado em 2000 por Aimi e colaboradores³⁹ a partir da planta *C. strictifolia*, que cresce nas florestas tropicais da Indonésia. Os autores determinaram a estereoquímica dos dois centros estereogênicos da cadeia lateral de **25** utilizando metodologias de Rychnovsky (relativa)³⁰ e de Mosher (absoluta).³⁵ O centro estereogênico do anel lactônico foi determinado baseando-se na observação de um efeito Cotton positivo na curva de dicroísmo circular.

A partir da *C. strictifolia* também foram isolados os compostos pinocembrin (**28**)⁴² e liscamina (**29**) (Figura 12).⁴³ O composto **28** já foi isolado da *C. ferrea* e da *C. carriaefolia*. Por sua vez, o composto **29** foi detectado em uma espécie de *Cryptocarya* pela primeira vez.

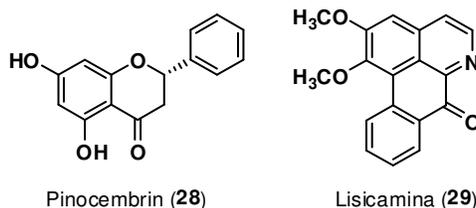


Figura 12: Estrutura dos compostos **28** e **29** isolados da *C. strictifolia*.³⁹

A kurzilactona (**26**) (Figura 11) foi obtida a partir da *C. kurzii*, originária da Malásia,⁴⁰ e a sua estrutura foi atribuída utilizando técnicas de RMN, infravermelho (IV) e espectrometria de massas por impacto de elétrons (EIMS). Foram realizados testes de citotoxicidade contra carcinoma humano nasofaríngeo - células

⁴² Wagner, H.; Chan, V. M.; Sonnenbichler, J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *21*, 1799.

⁴³ Guinadeau, H. *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 761.

KB, com resultado de $IC_{50} = 1 \mu\text{g mL}^{-1}$. Uma baixa atividade contra *Staphylococcus aureus* foi observada em ensaio em placa (MIC $150 \mu\text{g mL}^{-1}$).

O isolamento da rugulactona (**27**) ocorreu em 2009,⁴¹ quando os autores buscavam inibidores mais potentes para o fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B).⁴⁴ Ao realizarem ensaios HTS (“*High-throughput screening*”) de diversos produtos naturais foi encontrado que extratos orgânicos da planta *C. rugulosa* Hook. apresentavam elevados níveis de inibição de um fator nuclear, o IKK β . A análise deste extrato levou ao isolamento do composto **27**, até então inédito, e também da criptocariona (**30**) (Figura 13). Para a rugulactona (**27**), o centro estereogênico em C6 foi atribuído com base nos resultados de dicróismo circular. O isolamento de **27** e **30** possibilitou a identificação de um novo padrão químico de inibidores de caminhos ativados por NF- κ B.

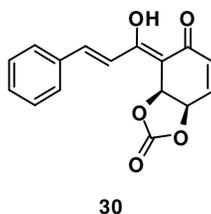


Figura 13: Composto **30** isolado da *C. rugulosa*.⁴¹

Além da *C. ashersoniana*, apenas duas outras espécies de *Cryptocarya* forneceram lactonas com a cadeia lateral completamente saturada. Os compostos com o padrão estrutural da lasiolactona (**16**) foram isolados da casca,⁴⁵ do corno e dos frutos⁴⁶ da *C. massoy*. Os compostos isolados foram massoialactona C10 (**31**), massoialactona C12 (**32**) e massoialactona C14 (**33**) (Figura 14). Também foi identificado um derivado sem a ligação dupla no anel lactônico, a δ -decalactona (**34**). Nenhuma observação sobre as suas estereoquímicas foi relatada.

⁴⁴ Este caminho de sinalização é constitutivamente ativo em muitos tipos de câncer e é considerado um potencial alvo terapêutico.

⁴⁵ Cavill, G. W. K.; Clark, D. V.; Whitfield, F. B. *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 2819.

⁴⁶ Rali, T.; Wossa, S. W.; Leach, D. N. *Molecules* **2007**, *12*, 149.

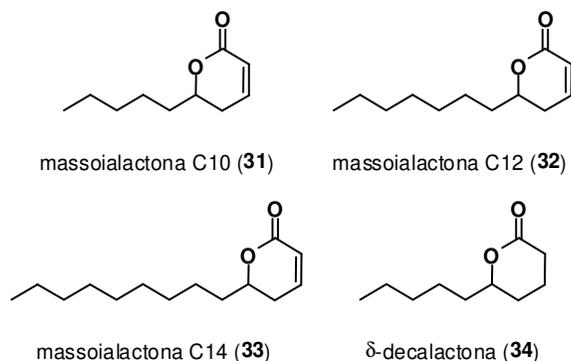


Figura 14: Estrutura das massoiactonas (**31-33**) e δ -decalactona (**34**).^{45, 46}

As massoiactonas **31**, **32** e **33** foram inicialmente relatadas como óleos essenciais raros identificados por Abe.⁴⁷ O composto **31** também foi isolado como constituinte minoritário dos óleos voláteis de *Achillea fragrantissima*.⁴⁸ O composto **33**, encontrado apenas nas folhas de *C. massoy*, foi também isolado como principal constituinte do óleo das folhas da *C. cunninghamii*.⁴⁹ Acredita-se que os compostos **31-33** protejam a planta como defensivos químicos com ação formicida.^{45, 50}

Poucas lactonas naturais provenientes do gênero *Cryptocarya* possuem um anel heterocíclico na cadeia lateral, sendo exemplos a obolactona (**35**) e a obochalcolactona (**36**) (Figura 15). Estes dois compostos foram isolados da *C. obovata*, oriunda de Hanoi (Vietnã), por Guéritte e colaboradores,⁵¹ juntamente com uma série de compostos com padrão estrutural variado. Entre eles, foi isolada a criptofoliona (**4**), que teve seus dados comparados com os da literatura.²⁸ Esta planta possui uma atividade citotóxica média em células KB, com inibição de 56% e 23% a $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ para extratos etanólicos de frutos e cascas, respectivamente. Com relação a estereoquímica, foi realizada análise de raio X para determinar a estrutura relativa e a presença de efeito Cotton positivo no dicroísmo circular sugeriu que o centro estereogênico em C6 possua a configuração *R*.

⁴⁷ Abe, S. *J. Chem. Soc. Japan* **1937**, 58, 246.

⁴⁸ Fleisher, Z.; Fleisher, A. *J. Essent. Oil Res.* **1993**, 5, 211.

⁴⁹ Brophy, J. J.; Goldsack, R. J.; Forster, P. I. *J. Essent. Oil Res.* **1998**, 10, 73.

⁵⁰ Lloyd, H. A.; Schmuff, N. R.; Hefetz, A. *Biochem. Mol. Biol.* **1984**, 78, 687.

⁵¹ Dumontet, V.; Hung, N. V.; Adeline, M.-T.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Sévenet, T.; Guéritte, F. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 858.

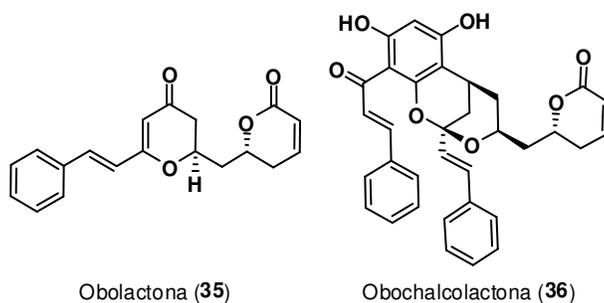


Figura 15: Compostos isolados a partir da *C. obovata* por Guéritte e colaboradores.⁵¹

Em 2010, Quinn e col.⁵² publicaram a descoberta de uma nova diidropiranona a partir da *C. obovata*. Em testes HTS desenvolvidos para estimar a viabilidade contra *Trypanosoma brucei brucei* (*T. b. brucei*) em uma biblioteca de produtos naturais foi encontrado que extratos da folha de *C. obovata* mostraram atividade com considerável seletividade frente células HEK293 (>10 vezes). A análise destes extratos levou ao isolamento do composto 7,8-diidroobolactona (37) (Figura 16), que teve sua estrutura atribuída por análise de raio X e dicroísmo circular. Além desta diidropiranona, foram também isolados os compostos psoralen (38),⁵³ 4',7-di-*O*-metil naringenin (39)⁵⁴ e 7-*O*-metil naringenin (40)⁵⁵ (Figura 16).

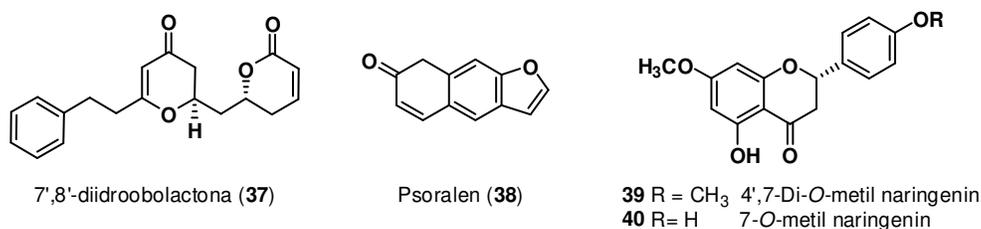


Figura 16: Compostos isolados a partir da *C. obovata* por Quinn e col.⁵²

⁵² Davis, R. A.; Demirkiran, O.; Sykes, M. L.; Avery, V. M.; Suraweera, L.; Fechner, G. A.; Quinn, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 4057.

⁵³ Masuda, T.; Takasugi, M.; Anetai, M. *Phytochemistry* **1997**, 47, 13.

⁵⁴ Rossi, M. H.; Yoshida, M.; Maia, J. G. S. *Phytochemistry* **1997**, 45, 1263.

⁵⁵ Perry, N. B.; Foster, L. M. *Planta Med.* **1994**, 60, 491.

Na Tabela 1 estão compilados os resultados apresentados nos dois artigos^{51, 52} para as atividades tripanocida e citotóxica contra 3 linhagens de células tumorais e célula sadia para os compostos **35**, **36** e **37**.

Tabela 1: Resultados de atividade tripanocida e citotóxica para os compostos **35**, **36** e **37**.

	IC50 ± DP (µM) ou % inibição ± DP		Resultados preliminares IC50 (µM) <i>in vitro</i> ¹ KB ^a	IC50 (µM) <i>in vitro</i>		
	<i>T. b. brucei</i>	HEK293		A549 ^b	MCF-7 ^c	Células HeLa ^d
35 ⁵¹	5,3 ± 0,8	13,2 ± 2.2	3	43	32	24
36 ⁵¹	-	-	5	-	-	-
37 ⁵²	2,8 ± 0.1	20,4 ± 8,8	-	78	-	43

a) tipo de célula HeLa b) mama c) pulmão d) ovário

A planta brasileira *C. mandioccana* tem sido amplamente estudada pelo grupo do professor Cavalheiro (UNESP- Araraquara),^{12a, 15, 56, 57, 58, 59} sendo inicialmente denominada de *C. moschata*.^{12a, 56, 57} Esta árvore costuma atingir 30-40 m de altura e é encontrada na floresta Atlântica, principalmente na região sudeste do Brasil,^{12a} sendo suas frutas conhecidas pelo seu aroma e sabor pungentes, apresentando propriedades estomacais, anti-cólica e diarreia.¹⁵

O primeiro estudo fitoquímico realizado sobre esta planta^{12a} envolveu o isolamento e a caracterização de 13 compostos: goniotalamina (**3**), criptofoliona (**4**),⁶⁰ criptomoscatoa D1 (**41**),⁶¹ criptomoscatoa D2, (**42**), criptomoscatoa E2 (**43**), criptomoscatoa E3 (**44**), criptomoscatoa F1 (**45**), criptopiranomoscatoa A1 (**46**), criptopiranomoscatoa A2 (**47**), criptopiranomoscatoa A3 (**48**), criptopiranomoscatoa B1 (**49**), criptopiranomoscatoa B2 (**50**) e criptopiranomoscatoa B4 (**51**) (Figura 17).

⁵⁶ Nehme, C. J.; Moraes, P. L. R.; Cavalheiro, A. J. *Biochem. Systemat. Ecol.* **2002**, *30*, 613.

⁵⁷ Nehme, C. J.; Bastos, W. L.; de Araújo, A. J.; Cavalheiro, A. J. *Phytochem. Anal.* **2005**, *16*, 93.

⁵⁸ Nehme, C. J.; de Moraes, P. L. R.; Tininis, A. G.; Cavalheiro, A. J. *Biochem. Systemat. Ecol.* **2008**, *36*, 602.

⁵⁹ Bandeira, K.; Cavalheiro, A. J. *Cromatographia* **2009**, *70*, 1455.

⁶⁰ Neste artigo, erroneamente denominada criptomoscatoa E1, erro corrigido na referência número 58.

⁶¹ Neste artigo, erroneamente denominada criptofoliona, erro corrigido na referência número 58.

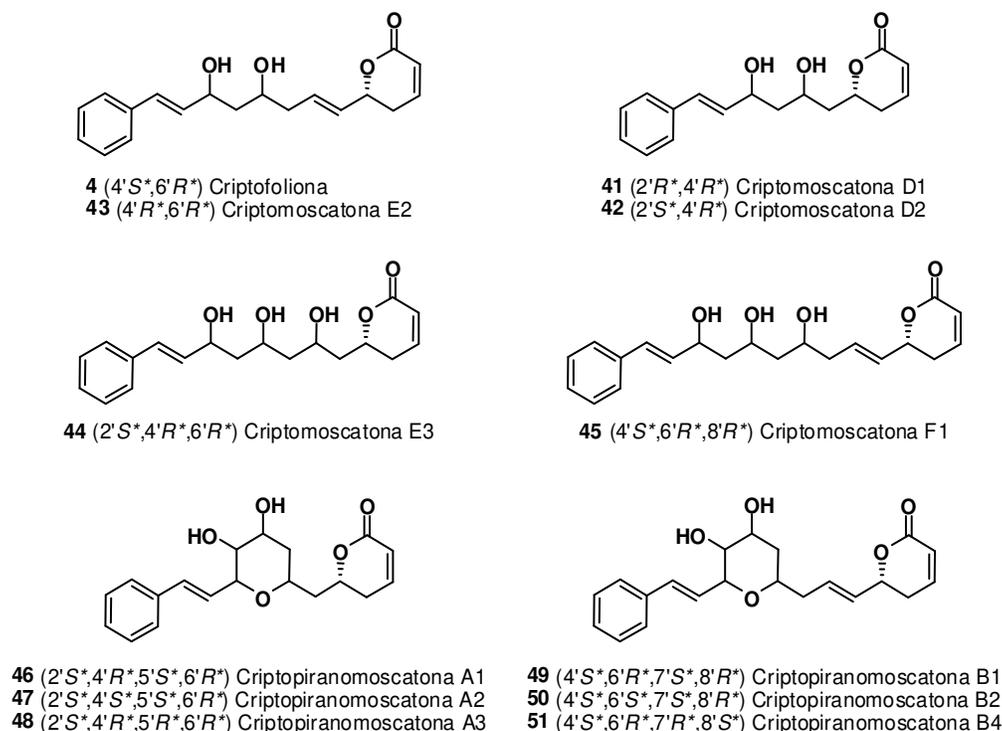


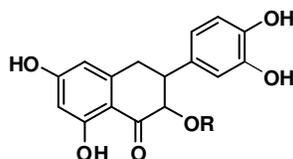
Figura 17: Compostos isolados a partir de ramos e caule de *C. mandioccana* (compostos apresentados com suas estereoquímicas relativas).

Os autores não determinaram a configuração absoluta dos centros estereogênicos das cadeias laterais, entretanto propuseram a estereoquímica *R* para o centro do anel lactônico das piranonas isoladas. Esta proposta foi feita com base na presença de um efeito Cotton positivo nas curvas de dicroísmo circular na região de 254-272 nm. A estereoquímica relativa dos centros estereogênicos da cadeia lateral foi sugerida baseando-se em estudos de modelos da literatura⁶² e dados de RMN dos compostos isolados. Entretanto, muitas dúvidas ainda persistem sobre a atribuição feita.

Em 2002, Cavalheiro e colaboradores⁵⁶ publicaram um estudo de padrões quimiotípicos da *C. mandioccana* Nees, originária do Parque Estadual Carlos Botelho. Já em 2005,⁵⁷ foi publicado um estudo complementar onde estirilactonas foram apontadas como metabólitos secundários típicos desta planta, principalmente da casca. Este estudo descreveu a presença dos compostos

⁶² Hoffmann, R. W.; Weidmann, U. *Chemische Berichte* **1985**, *118*, 3980.

goniotalamina (**3**), criptofoliona (**4**), deacetylcriptocarialactona (**7**), criptomoscatoa D1 (**41**), criptomoscatoa D2 (**42**), criptomoscatoa E2 (**43**), criptomoscatoa E3 (**44**) e criptomoscatoa F1 (**45**). Além das lactonas mencionadas, foram também encontrados uma série de flavonóides quercetina (**52a-f**) (Figura 18). Sobre esta espécie de planta, os autores afirmam que a casca é rica em estililpiranonas, enquanto nas folhas também estão presentes flavonóides.⁵⁸



- 52a** R = galactopiranosídeo
52b R = glucopiranosídeo
52c R = xilanopiranosídeo
52d R = arabinopiranosídeo
52e R = alopiranosídeo
52f R = rhamnopiranosídeo

Figura 18: Estrutura de flavonóides comumente encontrados na *C. mandioccana*.⁵⁶

O composto criptomoscatoa D1 (**41**) foi também isolado por Kingston e col.⁶³ a partir da planta *Ravensara floribunda*, pertencente à ordem *Ravensara*, da família das *Lauraceae*. Este resultado foi divulgado durante o congresso da sociedade Americana de Farmacognosia no ano de 2006, juntamente com o isolamento de seu isômero, denominado ravensaranona (**53**) (Figura 19). Neste trabalho, os autores relataram a estrutura de raio X (ORTEP- “Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program”) para a criptomoscatoa D1 (**41**). No entanto, representaram para a ravensaranona (**53**) a mesma estrutura tridimensional (Figura 19), o que acrescentou uma incerteza sobre a real estrutura dos compostos relatados por Kingston e colaboradores.⁶³ A atividade citotóxica destes compostos foi testada contra linhagens de células cancerígenas de ovário humano A2780, sendo encontrados valores de IC₅₀ de 12 e 8,5 µg/mL para os compostos **41** e **53**, respectivamente.

⁶³ Murphy, B. T.; Brodie, P.; Miller, J. S.; Razafitsalama, L. J.; Andriantsiferana, R.; Rasamison, V. E.; Kingston, D. G. I. http://www.phcog.org/AnnualMtg/2006/papers/P_225.pdf (acessado em 03/05/08).

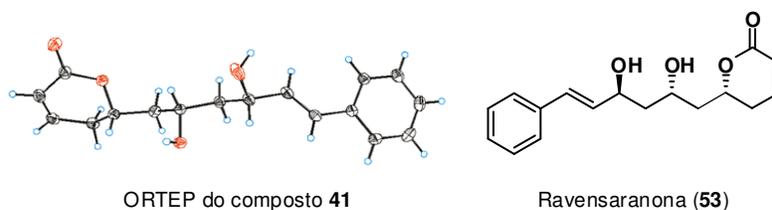


Figura 19: ORTEP do composto **41** e estrutura do composto **53** isolados a partir da *R. floribunda*, segundo Kingston.⁶³

1.2.2. Principais abordagens sintéticas descritas na literatura para diidropiranonas isolados a partir de *Cryptocarya* spp.

Muitas diidropiranonas descritas anteriormente ainda não apresentam síntese parcial e/ou total publicadas na literatura. Embora a síntese de alguns compostos, como a criptocaria diacetato (**9**) e a strictifoliona (**25**), seja descrita em inúmeros artigos, os compostos que possuem uma cadeia lateral sem a presença de centros estereogênicos são os mais pesquisados, como a goniotalamina (**3**)⁶⁴ e as massoialactonas (**31-33**).⁶⁵ Foge do escopo deste trabalho apresentar as rotas sintéticas destes compostos, assim como as da lasiolactona (**16**)⁶⁶ e da rugulactona (**27**),⁶⁷ que também apresentam cadeia lateral sem quiralidade.

⁶⁴ a) Pinar, K.; Ozgur, Y.; Ali, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 311. b) Harsh, P.; O'Doherty, G. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5051. c) Bose, D. Subhas, R.; Narimha, A. V.; Srikanth, B. *Synthesis* **2008**, 2323. d) Sabitha, G.; Sudhakar, K.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8599. e) Pospisil, J.; Marko, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5933. f) de Fátima, A.; Kohn, L. K.; Antonio, M. A.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2927. g) Liu, Z.-Y.; Ji, J.-X.; Li, B.-G. *J. Chem. Res.* **2004**, 61. h) Sundby, E.; Perk, L.; Anthonsen, T.; Aasen, A. J.; Hansen, T. V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 521. i) Gruttadauria, M.; Lo Meo, P.; Noto, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 83. j) de Fátima, A.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8721.

⁶⁵ a) Garg, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8677. b) Carosi, L.; Hall, D. G. *Canad. J. Chem.* **2009**, *87*, 650. c) Yoshikawa, K.; Kitahara, T. *Flav. Frag. J.* **2008**, *23*, 441. d) Sabitha, G.; Bhaskar, V.; Yadav, J. S. *Synthetic Commun.* **2008**, *38*, 3129. e) Sabitha, G.; Gopal, P.; Yadav, J. S. *Synthetic Commun.* **2007**, *37*, 1495. f) Touati, R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Ben Hassine, B.; Genet, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *17*, 3400. g) Haase, B.; Schneider, M. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1017. h) Pomakotr, M.; Jarupn, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2253. i) Bagal, Sharanjeet K.; Tournier, Lucie; Zard, Samir Z. *Synlett* **2006**, 1485. j) D'Annibale, A.; Ciaralli, L.; Bassetti, M.; Pasquini, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6067.

⁶⁶ a) Fleming, I.; Reddy, N. L.; Takaki, K.; Ware, A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1472. b) May, W. A.; Peterson, R. J.; Chang, S. S. *J. Food Sc.* **1978**, *43*, 1248. c) Shao, L.; Kawano, H.;

Os oito compostos isolados de *Cryptocarya* spp. com cadeia lateral quiral cujas sínteses foram descritas são criptofoliona (**4**), criptocaria triacetato (**5**) e diacetato (**9**), criptocarialactona (**6**), estrictifoliona (**25**), kurzilactona (**26**), obolactona (**35**) e criptopiranomoscatona B1 (**49**).

Para estes compostos, diferentes abordagens sintéticas são descritas, onde a formação dos centros estereogênicos da cadeia lateral envolve reações aldólicas, reduções seletivas, abertura de epóxidos quirais e resolução cinética, entre outras. Com relação à formação dos anéis da diidropiranona, a reação mais empregada é a de metátese de olefinas de fechamento de anel (RCM; “ring-closing metathesis”)⁶⁸, seguida da reação de *trans*-esterificação intramolecular de um éster α,β -insaturado δ -hidroxilado.

1.2.2.1. Abordagens sintéticas descritas para a obtenção da criptofoliona (**4**).

A primeira síntese reportada para o composto criptofoliona (**4**) foi realizada por Katsuki,⁶⁹ em 2005, permitindo a obtenção dos isômeros (6*R*,4'*S*,6'*R*)-**4a** e (6*S*,4'*S*,6'*R*)-**4b**. A rota apresentada para sintetizar a criptofoliona (**4**) foi baseada na reação de hetero Diels-Alder assimétrica para construção dos dois centros estereogênicos, utilizando como indutor de assimetria um catalisador de cromo (**56**) (Esquema 2). Após a primeira reação de Diels-Alder, o cicloaduto **57** foi convertido em um 3,5-diol, que depois de algumas etapas de manipulação de grupos funcionais e proteção/desproteção levou ao aldeído **58**. Com a realização da segunda hetero Diels-Alder e o tratamento com ácido trifluoro acético, foi obtido

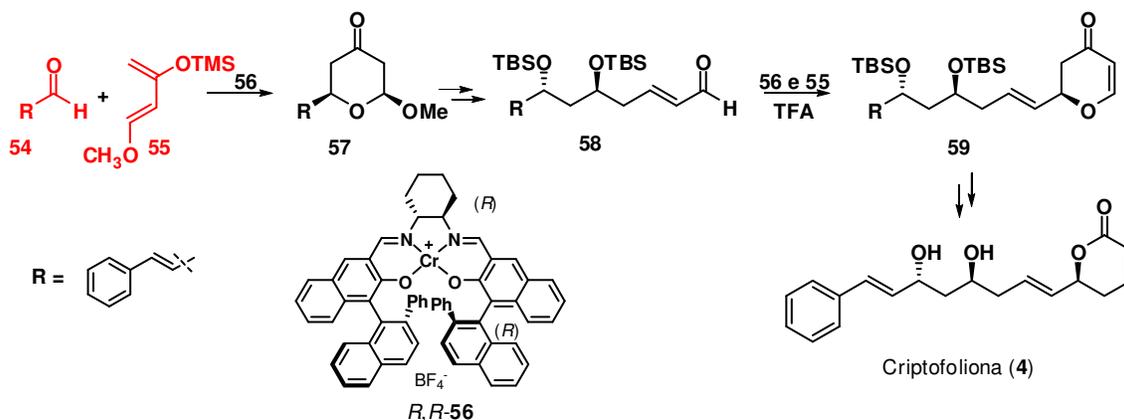
Saburi, M.; Uchida, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1997. d) Hayashi, M.; Inoue, T.; Oguni, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 341. e) Shao, L.; Kawano, H.; Saburi, M.; Uchida, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1997.

⁶⁷ a) Reddy, D. K.; Shekhar, T.; Reddy S.; Reddy, S. P.; Vendakateswarlu, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2315. b) Mohapatra, D. K.; Das, P. P.; Reddy, S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5941. c) Reddipalli, G.; Venkataiah, M.; Fadnavis, N. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 320.

⁶⁸ a) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413. b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117. d) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127. e) Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *Quimica Nova* **2005**, *28*, 692.

⁶⁹ Matsuoka, Y.; Aikawa, K.; Irie, R.; Katsuki, T. *Heterocycles* **2005**, *66*, 187.

o composto **59** em ambos os isômeros em C6, variando a configuração do catalisador.



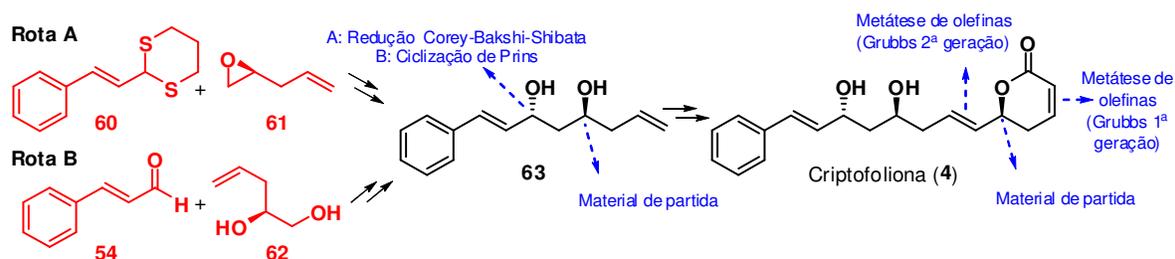
Esquema 2: Primeira rota descrita para a obtenção do composto **4**.⁶⁹

No esquema 2 está representada a rota para a obtenção do centro C6 com configuração *R*. Após submeter o composto **59** a reação de redução de Luche,⁷⁰ transformação do enol éter para o metil acetal correspondente, em meio ácido, associada com a migração da ligação dupla e oxidação de Jones, o composto **4** foi obtido.

Embora no primeiro artigo de isolamento do composto **4** conste o valor de rotação óptica ($[\alpha]_D^{23} + 57^\circ$ (c 0,52 CH₂Cl₂), nenhuma proposta de estereoquímica foi realizada.²⁸ Somente em 2000,^{12a} ao ser isolada da *C. mandioccana*, a estereoquímica da cadeia lateral foi sugerida como *anti* baseando-se em dados de ¹³C-RMN. O centro em C6 foi atribuído com base nos dados de dicroísmo circular. Após a síntese de Katsuki, a estereoquímica foi sugerida como sendo 6*R*,4'*S*,6'*R* analisando dados de RMN e na comparação da rotação óptica. Foi descrito que o isômero **4a** apresentou $[\alpha]_D^{24} + 48^\circ$ (c 0,011, CH₂Cl₂), enquanto o isômero **4b** apresentou $[\alpha]_D^{24} - 14^\circ$ (c 0,034, CH₂Cl₂). No entanto, como os valores de rotação óptica foram obtidos em concentrações diferentes, esta atribuição não pode ser dada como certa.

⁷⁰ Gemel, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.

Recentemente, Yadav publicou uma nova síntese para o isômero (6*R*,4'*S*,6'*R*) da criptofoliona (**4a**).⁷¹ Este artigo descreveu duas rotas para a obtenção do intermediário avançado **63**, sendo que este sofreu reação de metátese cruzada de olefinas (CM; “cross-methatesis”) com uma vinil lactona já utilizada em outra rota em seu grupo de pesquisa.⁷² O composto **63** foi obtido a partir da ditiana **60** e do epóxido **61** ou ainda pela ciclização de Prins do *trans*-cinamaldeído (**54**) com o diol **62** (Esquema 3).



Esquema 3: Segunda rota sintética descrita para a obtenção do composto **4**.⁷¹

1.2.2.2. Abordagens sintéticas descritas para a obtenção das criptocarias triacetato (**5**) e diacetato (**9**).

A primeira síntese dos compostos **5** e **9** foi publicada em 1999 por Nakata e colaboradores.⁷³ Nesta síntese, as etapas chaves envolveram a epoxidação assimétrica de Sharpless, a adição estereosseletiva de um grupo alil ao epóxi aldeído mediada por LiClO₄ e a abertura do anel epóxido de maneira regioseletiva utilizando Cp₂TiCl-*t*-BuSnH. A homologação da cadeia a partir de **64** ocorreu utilizando reações de manipulação de grupos funcionais e olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons,⁷⁴ levando aos intermediários necessários para a epoxidação de Sharpless. O fechamento do anel lactônico ocorreu pela ciclização

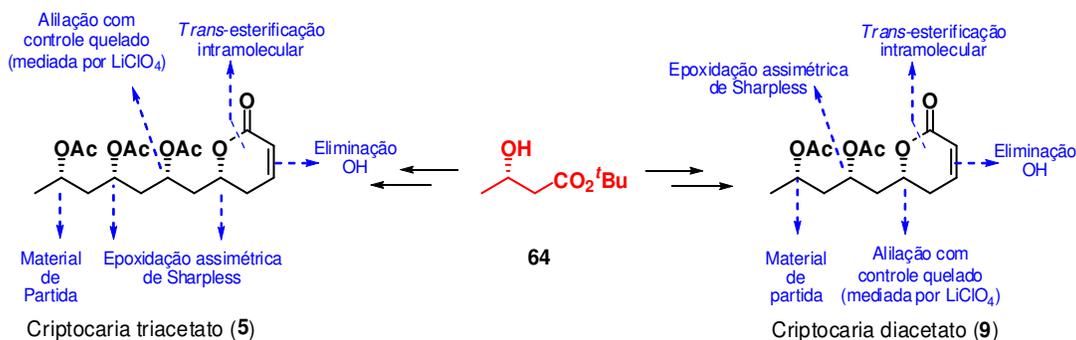
⁷¹ Sabitha, G.; Reddy, S. S. S.; Reddy, D. V.; Bhaskar, V.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2010**, 3453.

⁷² Sabitha, G.; Fátima, N.; Reddy, E. V.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6087.

⁷³ Jørgensen, K. B.; Suenaga, T.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8855.

⁷⁴ a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61. b) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 680.

de um intermediário poli-hidroxiado contendo a função ácido carboxílico, seguido de eliminação da hidroxila com 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) (Esquema 4).



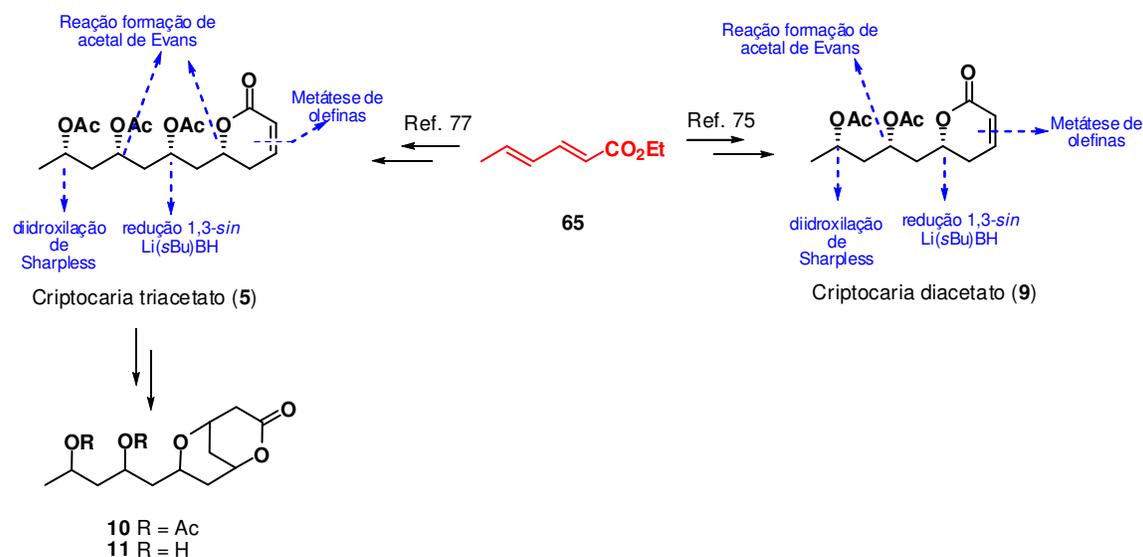
Esquema 4: Abordagem sintética apresentada por Nakata para a obtenção da criptocaria triacetato (5) e diacetato (9).⁷³

Partindo do reagente comercial (*S*)-3-hidroxi-*t*-butirato de *t*-butila (64), os compostos 5 e 9 foram obtidos em 24 e 16 etapas, respectivamente. Neste trabalho, os autores confirmaram a estereoquímica proposta por Drewes³² para a criptocaria triacetato (5) e determinaram a estereoquímica absoluta do composto 9.

Em 2001,⁷⁵ o composto criptocaria diacetato (9) foi sintetizado por O'Doherty em apenas 10 etapas e com 14% de rendimento global, a partir do material de partida comercial sorbato de etila (65) (Esquema 5). O centro quiral em C4' foi formado utilizando dihidroxilação de Sharpless, sendo que o uso da sequência de reações Os/Pd para formação de um δ -hidroxi-enoato se mostrou bem eficiente. Os outros centros estereogênicos foram introduzidos via formação de acetal de Evans⁷⁶ e redução 1,3-*sin* de hidroxicetona. Esta rota foi realizada com bom controle enantio- e diastereoisomérico e envolveu a estratégia de metátese de olefinas de fechamento de anel (Grubbs 1^a geração) para a formação do anel lactônico.

⁷⁵ O'Doherty, G. A.; Hunter, T. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2777.

⁷⁶ Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2446.



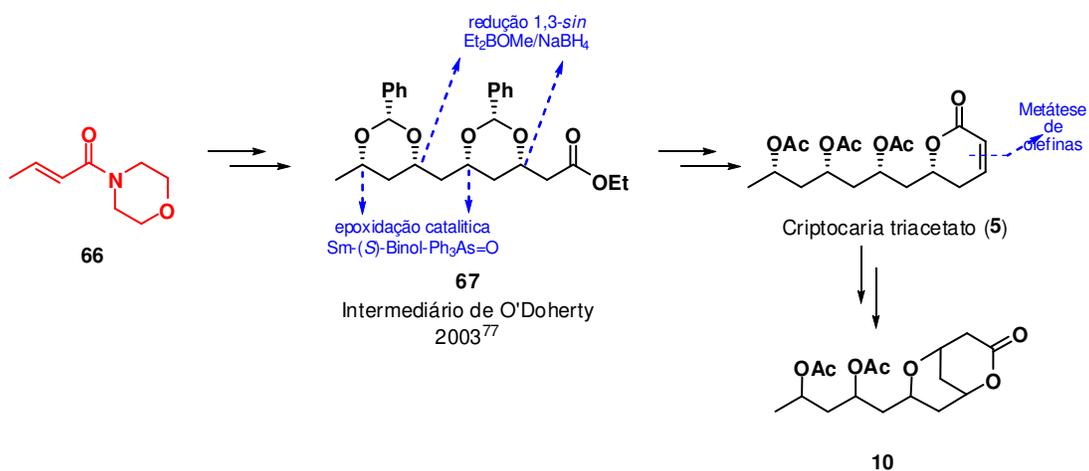
Esquema 5: Resumo das rotas sintéticas de O'Doherty para os compostos **5**⁷⁷ e **9**.⁷⁵

Esta mesma abordagem foi publicada em 2003⁷⁷ para a síntese do composto **5** (Esquema 5). Como este possui uma unidade de acetato a mais que **9**, foi realizada a homologação da cadeia com a reação de metátese cruzada utilizando o catalisador de Grubbs de 2^a geração, seguida de uma nova formação de acetal de Evans utilizando PhCHO e 10 mol% de *t*-BuOK. Esta rota foi realizada em 13 etapas com rendimento global de 11%. Neste trabalho, também foram obtidos os compostos bicíclicos **10** e **11**, com rendimentos de aproximadamente 4% (Esquema 5).

Uma nova estratégia de epoxidação catalítica assimétrica foi aplicada por Shibasaki, em 2004,⁷⁸ na síntese da cryptocaria triacetato (**5**). Esta metodologia consistiu em utilizar o catalisador Sm-S-Binol-Ph₃As=O na epoxidação de morfolinil amidas α,β -insaturadas. Esta abordagem permitiu a obtenção de um intermediário avançado **67**, já utilizado na síntese de O'Doherty⁷⁷ (Esquema 6).

⁷⁷ O'Doherty, G. A.; Smith, C. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1959.

⁷⁸ Shibasaki, M.; Ohshima, T.; Nemoto, T.; Horiuchi, Y.; Tosaki, S.-Y. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1527.



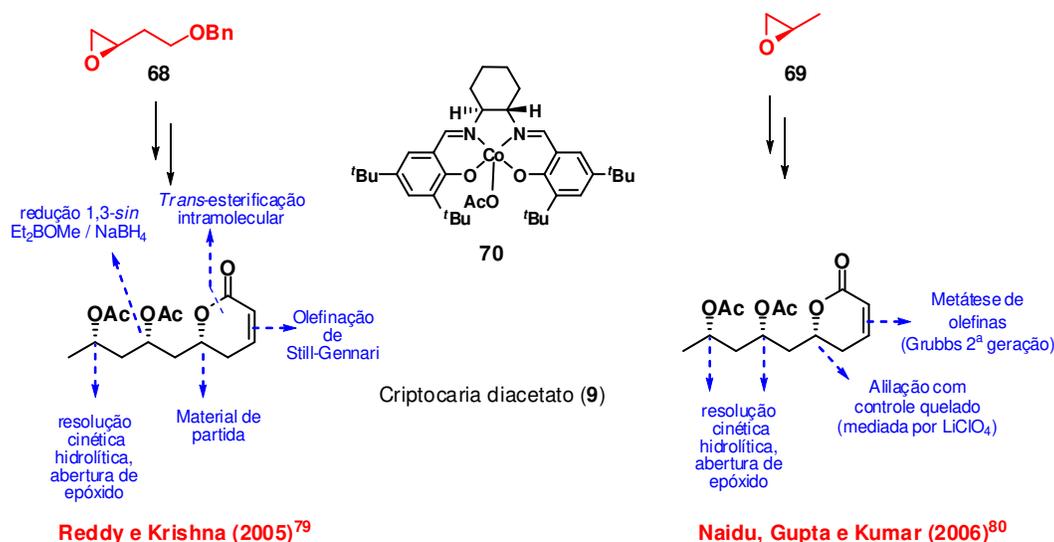
Esquema 6: Obtenção dos compostos **5** e **10**.⁷⁸

A utilização de resolução cinética hidrolítica (HKR; “hydrolytic kinetic resolution”) para a síntese do composto **9** foi publicada em 2005 por Reddy⁷⁹ e em 2006 por Naidu.⁸⁰ As duas rotas partiram de epóxidos quirais (**68** e **69**) em suas misturas enantioméricas e utilizaram o complexo (S,S)-SalenCo^{III}OAc (**70**), desenvolvido por Jacobsen,⁸¹ para realizar a resolução (Esquema 7). As duas rotas foram concluídas em 18 etapas e obtiveram rendimentos globais de 2,7% (2005) e 2,2% (2006).

⁷⁹ Reddy, V. V. R.; Krishna, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3905.

⁸⁰ Naidu, S. V.; Gupta, P.; Kumar, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1397.

⁸¹ Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science* **1997**, *277*, 936.

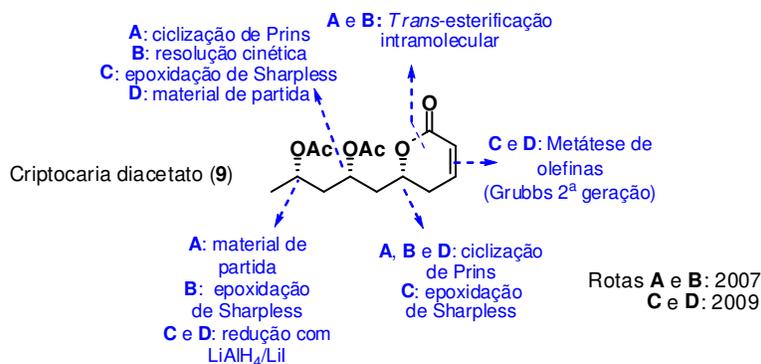


Esquema 7: Abordagens sintéticas envolvendo resolução cinética hidrolítica para obtenção do composto **9**.^{79, 80}

Em dois trabalhos, de 2007⁸² e 2009,⁸³ o grupo de Yadav publicou 4 rotas para a obtenção do composto **9**. O centro quiral em C6 foi formado utilizando ciclização de Prins/clivagem redutiva nas rotas **A**, **B** e **D**, sendo que a mesma reação definiu também C2' na rota **A**, onde C4' foi oriundo do material de partida (Esquema 8). Na rota **B**, obteve-se o centro em C2' por resolução cinética, utilizando epoxidação de Sharpless, reação também utilizada na formação de C4'. As rotas **A** e **B** foram concluídas utilizando reação de Still-Gennari para formação da dupla com geometria *Z*, seguida de *trans*-esterificação intramolecular.

⁸² Yadav, J. S.; Rao, P. P.; Reddy, M. S.; Rao, N. V.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1469.

⁸³ Yadav, J. S.; Prasad, M. N.; Reddy, N. M.; Sabitha, G. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 967.



Esquema 8: Sínteses de Yadav para o composto **9**.^{82, 83}

Nas rotas **C** e **D** foi utilizada a reação de metátese de olefinas para fechamento do anel lactônico α,β -insaturado. O centro em C4' foi construído da mesma maneira nas duas rotas, com reação de redução 1,3-*sin* (Esquema 8).

O uso de suporte sólido foi reportado por Waldman⁸⁴ em 2007 para a síntese da cryptocaria triacetato (**5**). Após imobilizar o aldeído em um suporte polimérico, foi realizada reação de alilação de Brown (uso de alil *i*-pinocanfeilborana como agente alilante).⁸⁵ Para a obtenção dos aldeídos necessários para realizar outras alilações, foram realizadas sequências de ozonólise/alilação. Esta metodologia permitiu a obtenção de todos os isômeros de 1,3-polióis com excessos enantioméricos e diastereoisoméricos superiores a 89%. O composto **5** foi obtido em 10 etapas.

O acoplamento multicomponentes de Smith-Tietze⁸⁶ foi utilizado para obter a cryptocaria triacetato (**5**) e diacetato (**9**) em trabalhos independentes de She⁸⁷ e Gurjar,⁸⁸ em 2009 (Esquema 9).

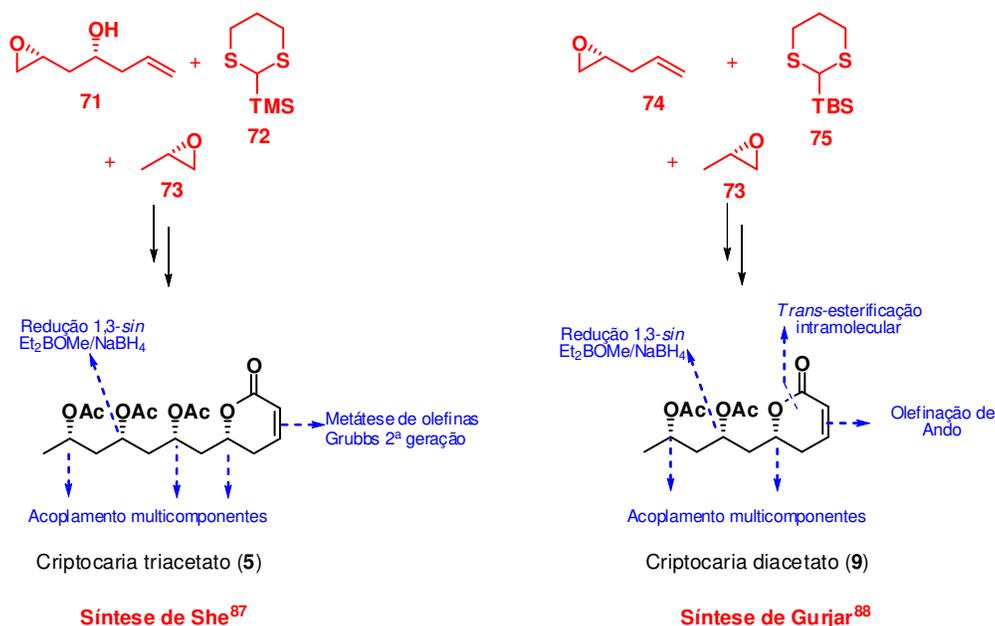
⁸⁴ Umarey, J. D.; LeBmann, T.; García, A. B.; Mamane, V.; Sommer, S.; Waldmann, H. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3305.

⁸⁵ a) Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *2*, 319. b) Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919.

⁸⁶ a) Tietze, L. F.; Geissler, H.; Gewrt, J. A.; Jakobi, U. *Synlett* **1994**, 511. b) Smith, A. B., III; Boldi, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6925.

⁸⁷ Wang, X.; Wang, W.; Zheng, H.; Su, Y.; Jiang, T.; He, Y.; She, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3136.

⁸⁸ Gurjar, M.; Raghupathi, N.; Chorghade, M. S. *Heterocycles* **2009**, *77*, 945.

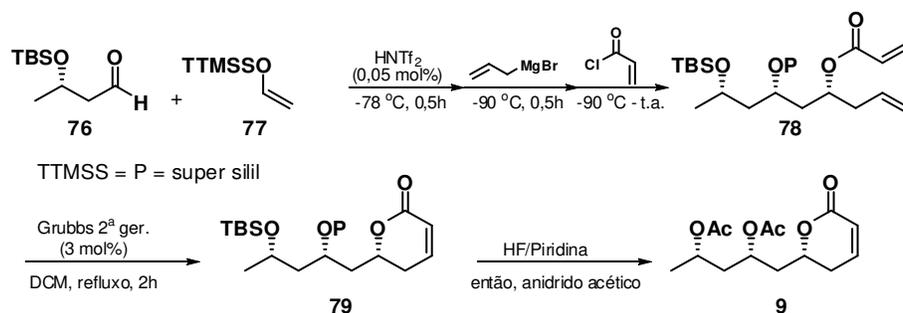


Esquema 9: Formação de **5** e **9** utilizando acoplamento multicomponentes.^{87, 88}

Para o composto **5**, os centros em C6, C2' e C6' foram formados no acoplamento multicomponentes, sendo que o centro em C4' foi obtido em reação de redução 1,3-*syn*. Na conclusão da síntese, o anel lactônico foi ciclizado utilizando RCM. A síntese do composto **9** envolveu o acoplamento de ditiana sililada para a obtenção dos centros em C6 e C4', redução 1,3-*syn* para definir C2', olefinação de Ando para a formação da ligação dupla com geometria *Z* e *trans*-esterificação para realizar a ciclização da diidropiranona. Ambos os compostos foram obtidos com rendimento global de 23%, sendo os compostos **5** e **9** obtidos em 7 e 6 etapas, respectivamente.

Embora a obtenção de **9** descrita na rota acima tenha apresentado excelentes rendimentos e baixo número de etapas, a melhor abordagem de obtenção deste composto foi publicada em 2007,⁸⁹ utilizando a reação aldólica de Mukaiyama. Excelentes excessos enantio- e diastereoisoméricos foram obtidos pelo uso do grupo protetor tris-(trimetilsilil)silil (super silil, TTMSS). A síntese da cryptocaria diacetato (**9**) foi concluída em apenas 3 etapas com rendimento de 32% (Esquema 10).

⁸⁹ Yamamoto, H.; Boxer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2762.



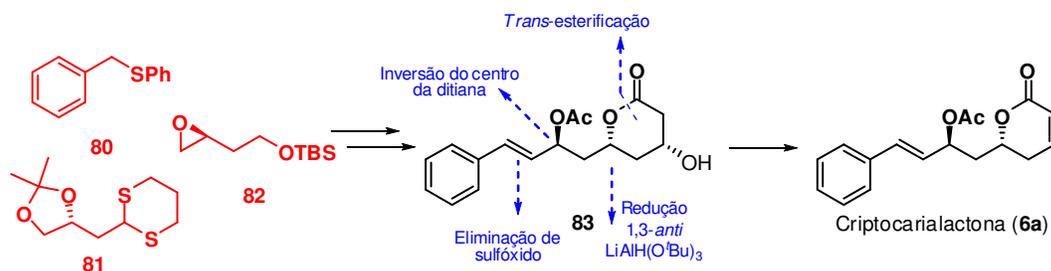
Esquema 10: Síntese da criptocaria diacetato (**9**) em 3 etapas, desenvolvida por Yamamoto.⁸⁹

1.2.2.3. Abordagens sintéticas descritas para a obtenção da criptocarialactona (**6**).

A primeira síntese reportada para a criptocarialactona (**6**) data de 1984 e foi desenvolvida por Meyer.²⁷ Esta síntese partiu de um aldeído quiral, que sofreu uma reação aldólica com um diânion derivado do acetoacetato de etila. Após reação aldólica o β -ceto éster cíclico teve a carbonila da função cetona reduzida a álcool, sendo que a eliminação da hidroxila levou a lactona α,β -insaturada. Esta metodologia forneceu a criptocarialactona (**6a**) e seu epímero em C6, sendo fundamental para Drewes²⁶ realizar a determinação da estereoquímica dos diferentes isômeros isolados a partir da *C. bourdilloni*,²⁴ *C. moschata*²⁵ e *C. willey*.²⁶

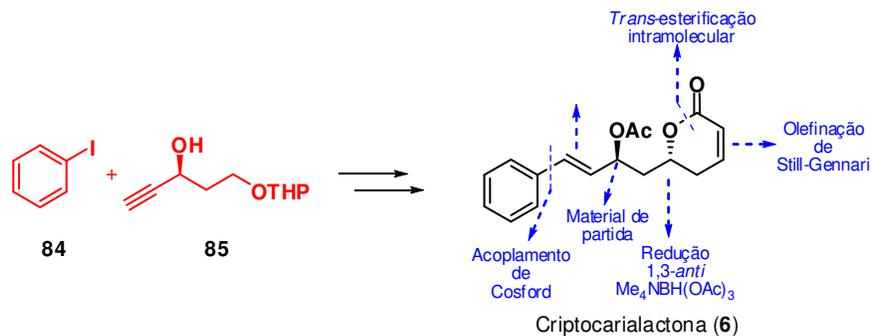
Apresentando stereocontrole, a primeira rota para a síntese do composto **6** foi apresentada por Mori,⁹⁰ em 1994, realizada via o acoplamento de uma ditiana quiral com um epóxido, sendo o centro em C2' oriundo da inversão do centro da ditiana e C6 obtido por redução 1,3-*anti* (Esquema 11).

⁹⁰ Mori, Y.; Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2161.



Esquema 11: Obtenção do composto **6a**, abordagem sintética de Mori.⁹⁰

O grupo de Yadav foi responsável por duas rotas sintéticas para o composto **6a**.^{91,92} No primeiro trabalho, em 2008, Yadav descreveu a síntese da (6*R*,2'*S*)-criptocarialactona (**6a**) e aplicou esta mesma metodologia na obtenção do composto com configuração 6*S*,2'*S*, realizando ainda uma segunda síntese do epímero de **6a** por meio de uma abordagem semelhante à descrita na síntese da (*R*)-goniotalamina (**3**).⁹³ A rota de obtenção de **6a** baseou-se no acoplamento cruzado de Cosford entre o iodeto vinílico **84** e o alcino **85**, que contém o centro quiral da posição C2'. Após manipulação de grupos funcionais, o centro quiral em C6 foi formado utilizando reação de redução de Evans ($\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$). A ligação dupla com geometria *Z* necessária na lactona α,β -insaturada final foi formada via reação de olefinação de Still-Gennari, concluindo a rota com a reação de *trans*-esterificação intramolecular (Esquema 12).



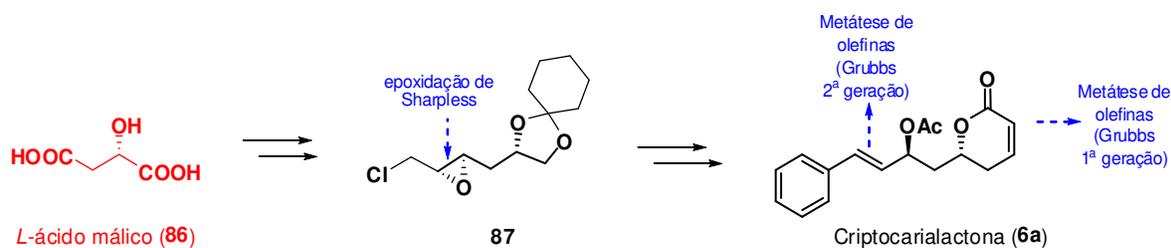
Esquema 12: Resumo da abordagem desenvolvida por Yadav na síntese de **6a**.⁹¹

⁹¹ Sabitha, G.; Bhaskar, V.; Reddy S. S. S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10207.

⁹² Sabitha, G.; Vangala, B.; Reddy S. S. S.; Yadav, J. S. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 329.

⁹³ Sabitha, G.; Sudhakar, K.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8599.

Já no artigo de 2010,⁹² Yadav demonstrou a síntese de **6a** partindo do composto quiral *L*-ácido málico (**86**), chegando no intermediário **87**, já utilizado na síntese de um fragmento da (-)-macrolactina A.⁹⁴ Neste intermediário, o epóxido foi formado utilizando epoxidação assimétrica de Sharpless e sua abertura levou a um centro quiral com configuração necessária para o centro C2' do composto alvo **6a** (Esquema 13). A ligação dupla exocíclica com geometria *E* foi formada utilizando metátese de olefinas, sendo esta reação responsável também pela formação do anel lactônico.



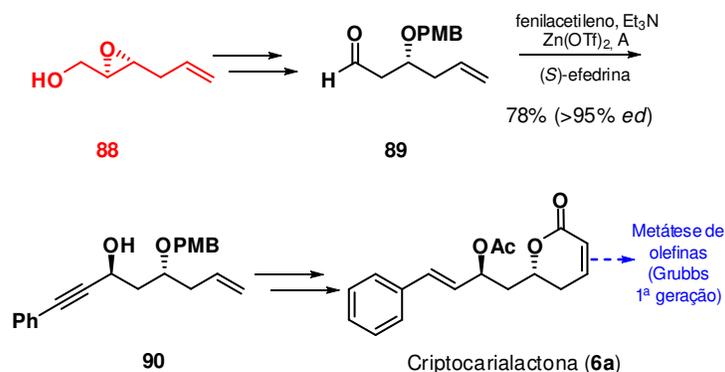
Esquema 13: Segunda rota sintética apresentada por Yadav para a síntese de **6a**.⁹²

Entre as duas publicações de Yadav, uma outra abordagem sintética foi proposta por Krishna e colaboradores,⁹⁵ onde o centro assimétrico em C6 foi conservado do material de partida. Os autores apresentaram o uso de um 2,3-epoxi-álcool quiral **88** como precursor e uma reação de alquenição assimétrica catalisada por (-)-*N*-metil epinefrina (alquenição de Carreira⁹⁶) para a formação de C2' (Esquema 14). O anel lactônico foi ciclizado utilizando reação de metátese de olefinas, com catalisador de Grubbs de 1ª geração.

⁹⁴ Sabitha, G.; Kumar, R.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 463.

⁹⁵ Krishna, P. R.; Lopinti, K.; Reddy, K. L. N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, pp não reportada.

⁹⁶ Sasaki, H.; Boyall, D.; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 964.



Esquema 14: Abordagem de Krishna para a obtenção de **6a**.⁹⁵

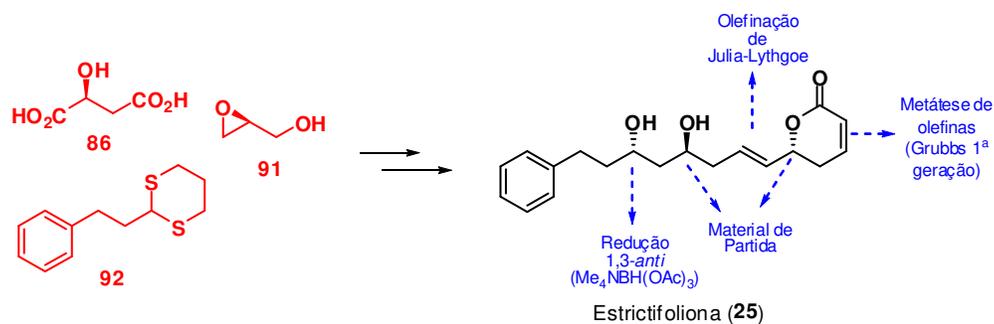
Os isômeros **6b** e **6c** ainda não foram sintetizados. Somente o enantiômero (6*S*,2*S*) de **6c** teve síntese total já descrita,⁹¹ sendo também reportada a síntese do isômero (6*S*,2*S*) do composto deacetilado **7b**.⁹¹

1.2.2.4. Abordagens sintéticas descritas para a obtenção da estrictifoliona (**25**).

O composto estrictifoliona (**25**), isolado em 2000,³⁹ teve sua estereoquímica sugerida com base em análise de dados espectroscópicos de RMN. Tal proposta foi confirmada em 2002, pelo mesmo grupo de pesquisa, através de síntese total.⁹⁷ Esta abordagem envolveu o uso de dois materiais de partida quirais, *S*-ácido málico (**86**) e *S*-glicidol (**91**). Estes dois centros estereogênicos originaram os centros em C4' e C6, respectivamente. A ligação dupla da cadeia lateral foi formada utilizando uma reação de olefinação de Julia-Lythgoe⁹⁸ e o anel lactônico foi formado utilizando a reação de metátese de olefinas de fechamento de anel (Esquema 15). Esta rota foi concluída em 19 etapas.

⁹⁷ Juliawaty, L. D.; Watanabe, Y.; Kitajima, M.; Achmad, S. A.; Takayama, H.; Aimi, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8657.

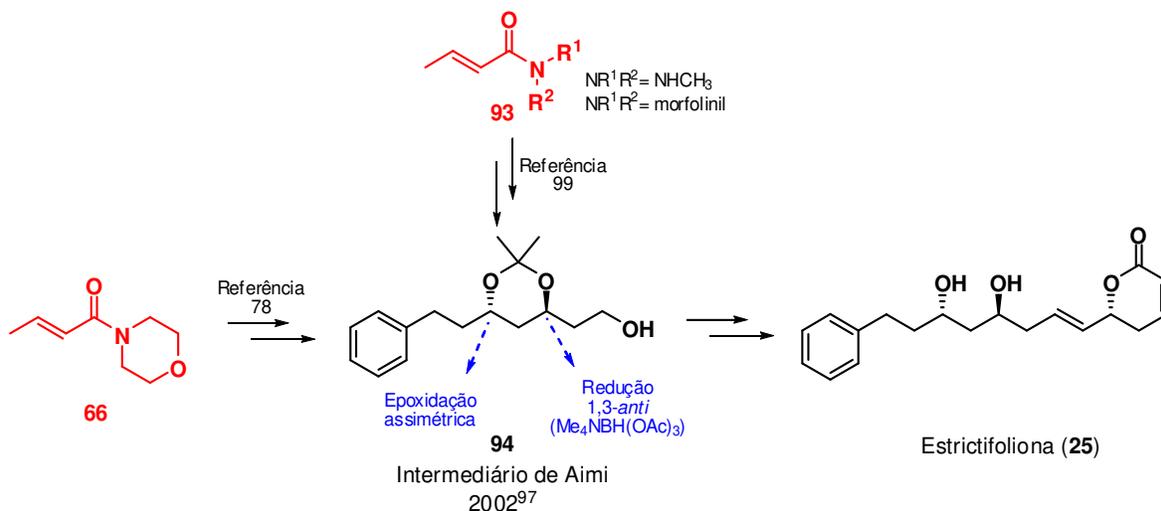
⁹⁸ a) Julia, M.; Paris, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833. b) Julia, M. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 763. c) Kocienski, P. *Phosphorus Sulfur* **1985**, *24*, 477. d) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Roberts, D. *A. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 834.



Esquema 15: Primeira abordagem apresentada para a síntese do composto strictifoliona (**25**).⁹⁷

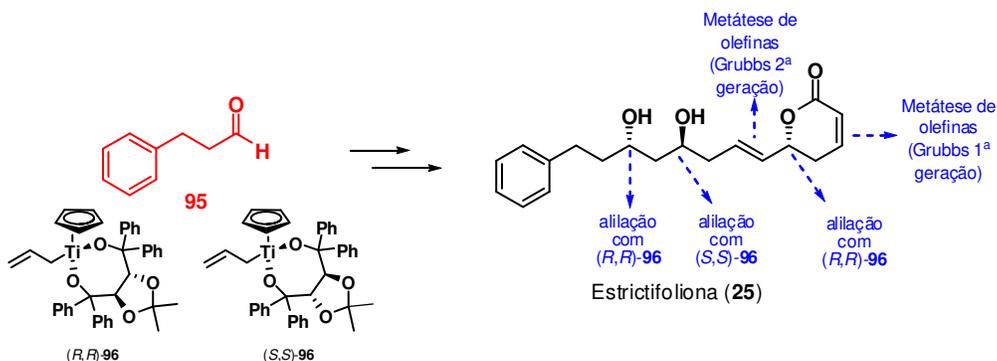
No ano de 2003, Shibasaki utilizou uma abordagem de epoxidação assimétrica de imidazóis e amidas α,β -insaturadas (**93**) para a síntese de **25**.⁹⁹ Utilizando complexos de lantanídeos-Binol (lantânio, praseodímio e samário) na etapa de epoxidação e reduções diastereosseletivas, os autores obtiveram o intermediário **94** já utilizado por Aimi na síntese de 2002.⁹⁷ Em 2004, uma abordagem semelhante foi novamente aplicada a síntese da strictifoliona (**25**).⁷⁸ Desta vez, utilizando o catalisador Sm-S-Binol- $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ na epoxidação de morfolinil amidas **66** α,β -insaturadas, novamente o intermediário **94** foi obtido (Esquema 16).⁹⁷ Neste mesmo artigo, a segunda abordagem também foi utilizada na síntese do composto criptocaria triacetato (**5**), conforme descrito no Esquema 6.

⁹⁹ Tosaki, S.-Y.; Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 495.



Esquema 16: Síntese formal de **25** desenvolvida por Shibasaki em 2003⁹⁹ e 2004.⁷⁸

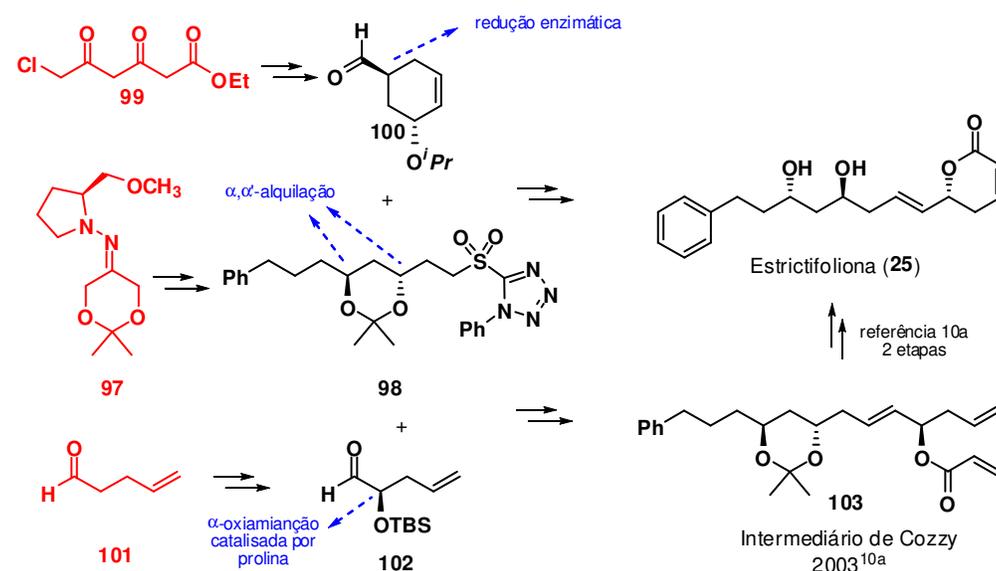
Ainda no ano de 2003, Cossy e BouzBouz publicaram a síntese total de **25** em apenas 9 etapas.¹⁰ Esta metodologia baseou-se em 3 aliações assimétricas utilizando catalisadores de titânio (**96**), desenvolvida por Duthaler e Hafner,¹⁰⁰ partindo do 3-fenilpropionaldeído (**95**) (Esquema 17). Esta abordagem levou ao composto **25** com rendimento global de 23%.



Esquema 17: Abordagem de Cossy para obter o composto **25**.¹⁰

¹⁰⁰ a) Riediker, M.; Duthaler, R. O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 494. b) Duthaler, R. O.; Hafner, A.; Riediker, M. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 631.

Em 2004, Enders publicou a síntese total e formal de **25**.¹⁰¹ As etapas chaves utilizadas nas duas rotas envolveram olefinação de Julia-Lythgoe⁹⁸ na criação da dupla exocíclica e protocolo de α,α' -bisalquilação/desoxigenação utilizando como substrato SAMP-hidrazona (**97**) na formação do diol *anti* (Esquema 18). Na síntese total, o centro do anel lactônico foi formado utilizando redução enzimática/ciclização de **99**. Na síntese formal, o centro em C6 foi formado por uma oxaminação catalisada por prolina, seguida de redução. Nesta última rota foi obtido o intermediário avançado **103**, já utilizado na síntese de Cossy.¹⁰ A segunda rota foi necessária devido a baixa seletividade na etapa de olefinação de Julia-Lythgoe entre **98** e **100**.

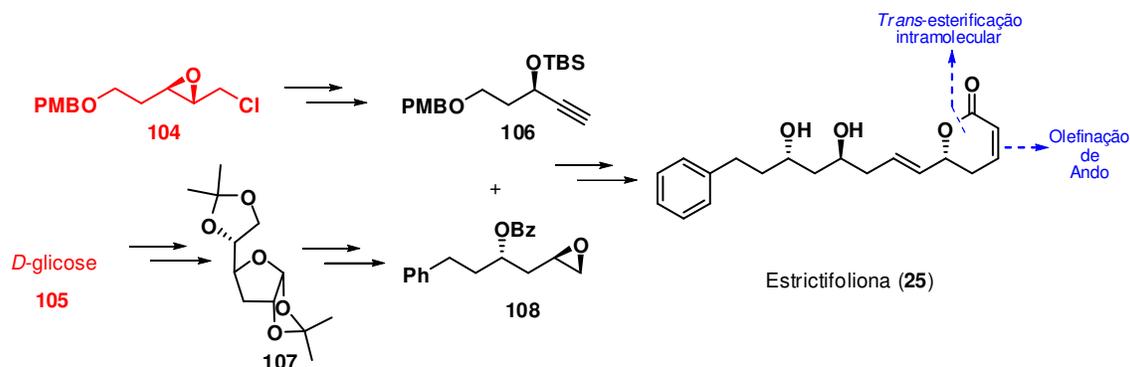


Esquema 18: Sínteses, total e formal, desenvolvidas por Enders para a obtenção de **25**.¹⁰¹

Ramana publicou em 2005 uma abordagem baseada em carboidratos,^{19a} onde foram utilizados como material de partida o cloroepóxido **104** e a *D*-glicose (**105**), contendo todos os centros estereogênicos necessários (Esquema 19). O composto **105** foi obtido por reação de epoxidação assimétrica de Sharpless e

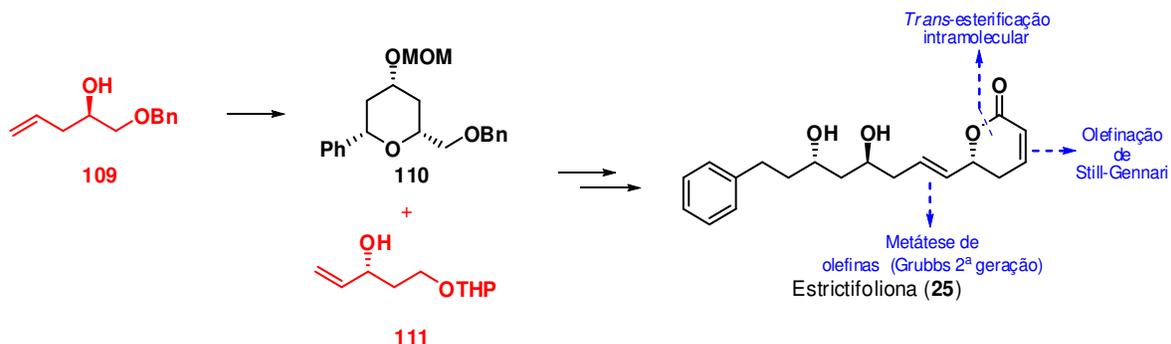
¹⁰¹ Enders, D.; Lenzen, A.; Müller, M. *Synthesis* **2004**, 1489.

levou ao alcino **106** em uma reação de dupla eliminação. Já a *D*-glicose forneceu o intermediário **95** utilizando metodologia de Barton,¹⁰² que após uma série de etapas levou ao epóxido **108**. Os intermediários **106** e **108** foram acoplados utilizando protocolo de abertura de epóxidos de Yamaguchi.¹⁰³ Esta rota foi eficiente avaliando sua diastereosseletividade, entretanto envolveu um grande número de etapas.



Esquema 19: Abordagem de Ramana, partindo da *D*-glicose (**105**).^{19a}

Semelhantemente as sínteses já apresentadas para os compostos criptofoliona (**4**)⁷¹ e criptocaria diacetato (**9**),^{82, 83} a reação de Prins foi novamente aplicada por Yadav,¹⁰⁴ agora na síntese de **25**. Partindo dos álcoois alílico **109** e vinílico **110**, Yadav descreveu a síntese de **25** em 9 etapas, com rendimento global de 5,4% (Esquema 20).



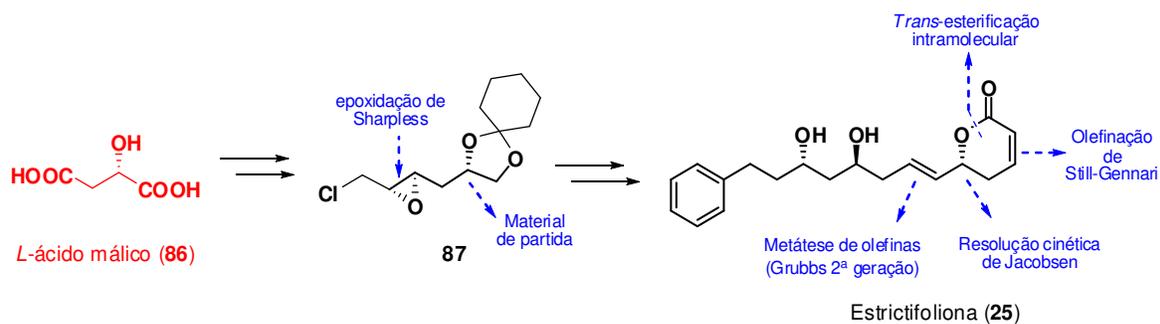
Esquema 20: Utilização da ciclização de Prins para a obtenção de **25**.¹⁰⁴

¹⁰² Barton, D. H.; McCombie, W. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1574.

¹⁰³ Yamaguchi, M.; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 391.

¹⁰⁴ Sabitha, G.; Fatima, N.; Gopal, P.; Reddy, C. N.; Yadav, J. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 184.

Partindo do *L*-ácido málico (**86**), em 2010,⁹² Yadav demonstrou a síntese de **25** utilizando a mesma metodologia de síntese do composto **6a** (Esquema 13). Após obter o intermediário **87**, foi realizada uma série de reações de manipulação de grupos funcionais e homologação da cadeia, além de uma reação de metátese cruzada de olefinas com um fragmento enantiomericamente puro. Este fragmento foi derivado de um epóxido racêmico, no qual foi aplicada metodologia de resolução cinética hidrolítica com catalisador de Jacobsen (*R,R*-**70**) (Esquema 21).



Esquema 21: Resumo da rota de Yadav para a obtenção de **25**, no ano de 2010.⁹²

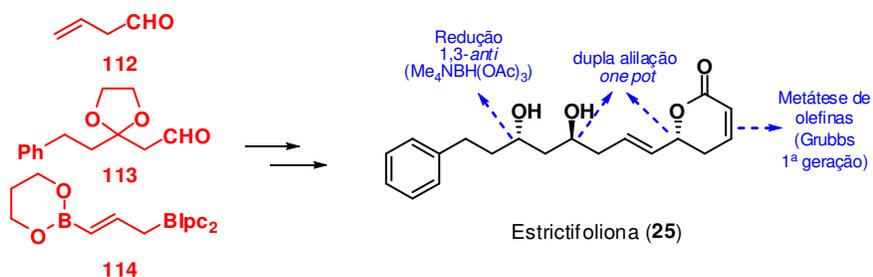
Em 2010,¹⁰⁵ Das publicou uma estratégia para a síntese da estrictifoliona **25** utilizando como etapas chaves resolução cinética de Sharpless para a síntese da cadeia lateral e metátese de olefinas para completar a síntese. O anel lactônico foi obtido a partir do *L*-ácido ascórbico, em 13 etapas. Esta metodologia se mostrou eficiente para a síntese assimétrica de **25**, entretanto envolveu um grande número de etapas, sendo que abordagens semelhantes já foram publicadas para a síntese de outras 5,6-diidropiranonas.^{82, 92, 104}

Ainda em 2010, uma das rotas mais elegantes publicada para a síntese de **25** foi descrita por She,¹⁰⁶ sendo finalizada em 5 etapas com rendimento de 23%. Esta abordagem envolveu a metodologia de dupla alilação *one pot* mediada por boro. Embora neste artigo duas rotas sejam descritas, a mais eficiente delas envolveu a dupla alilação para a construção dos centros C6 e C4' e uma redução

¹⁰⁵ Das, B.; Veeranjanyulu, B.; Balasubramanyam, P.; Srilatha, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2762.

¹⁰⁶ She, X.; Xu, K.; He, L.; Wang, X.; Xie, X.; Tang, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8234.

de Evans para formar o centro em C6'. O anel lactônico foi formado utilizando metátese de olefinas de fechamento de anel (Esquema 22).

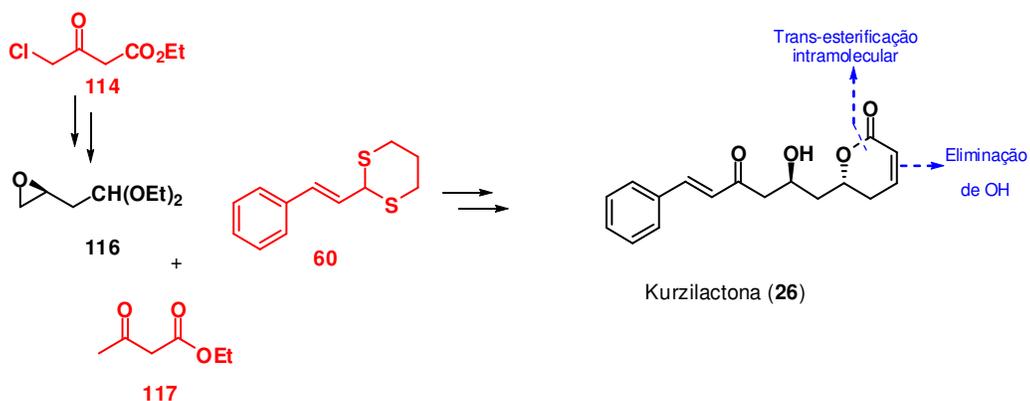


Esquema 22: Utilização da reação de dupla alilação para a obtenção do composto 25.¹⁰⁶

1.2.2.5. Abordagens sintéticas descritas para a obtenção da kurzilactona (26).

A kurzilactona (26), quando isolada, teve a estereoquímica relativa determinada como sendo 1,3-*sin*. Entretanto, após síntese total foi averiguado que a relação correta entre os centros estereogênicos era 1,3-*anti*. A primeira síntese de 26 foi realizada de maneira divergente,¹⁰⁷ onde ambos os estereoisômeros 6*R*,2'*S* e 6*S*,2'*R* foram obtidos. A etapa chave desta rota consistiu no ataque a um epóxido quiral 116, contendo um *synthon* aldeído na forma de um ortoéster, por um ânion acila derivado de 60 (Esquema 23). O composto 116 foi preparado a partir do 4-cloroacetoacetato de etila (114) através de redução estereosseletiva utilizando o complexo $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(R)\text{-BINAP}]$. Desta forma, a construção de C2' foi realizada de maneira seletiva, enquanto C6 foi formado via reação aldólica com acetoacetato de etila (117), onde os dois produtos diastereoisoméricos foram obtidos na proporção 1,7:1 em favorecimento do isômero *sin*. O anel lactônico foi formado utilizando uma reação de ciclização-eliminação. Os dados dos compostos sintetizados e do composto de origem natural foram comparados e a configuração da kurzilactona (26) de origem natural foi determinada como sendo 6*R*,2'*S*.

¹⁰⁷ Jiang B.; Chen Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2835.



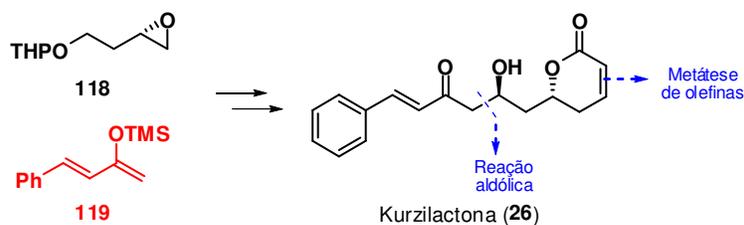
Esquema 23: Primeira síntese total da kurzilactona (**26**).¹⁰⁷

Em 2006, o isômero 6*S*,2'*R* de **26** foi obtido usando abordagem de resolução cinética hidrolítica de epóxido,¹⁰⁸ utilizando o catalisador de Jacobsen, abordagem já descrita para a síntese de outros compostos.^{79, 80, 92} Após isolar o epóxido de configuração *R*, com relação *anti* na cadeia lateral, foi realizada abertura deste epóxido com ditiana. Após manipulações de grupos funcionais e homologação da cadeia, o anel lactônico foi obtido utilizando reação de metátese de olefinas. A rotação óptica observada ($[\alpha]_D^{20} -85$ c 0,235, CHCl_3) apresentou sinal oposto do reportado para o produto natural ($[\alpha]_D^{20} + 84$ c 0,231, CHCl_3).

Em 2009,¹⁰⁹ ambos os enantiômeros do produto natural kurzilactona (**26**) foram obtidos utilizando como etapa chave uma reação aldólica de Mukaiyama (Esquema 24). O produto natural teve o centro em C6 obtido do epóxido quiral **118**, enquanto o centro em C2' foi obtido na reação aldólica mediada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, obtendo relação de 9:1, em favor do isômero *anti*. Esta rota se demonstrou eficiente no número de etapas (7 etapas), no rendimento global (44%) e na diastereosseletividade (*rd* 90:10 na etapa aldol), além de que o enantiômero da kurzilactona (**26**) também pôde ser obtido variando a configuração do epóxido de partida **118**.

¹⁰⁸ Kim, Y.-J.; Tae, J. *Synlett* **2006**, 61.

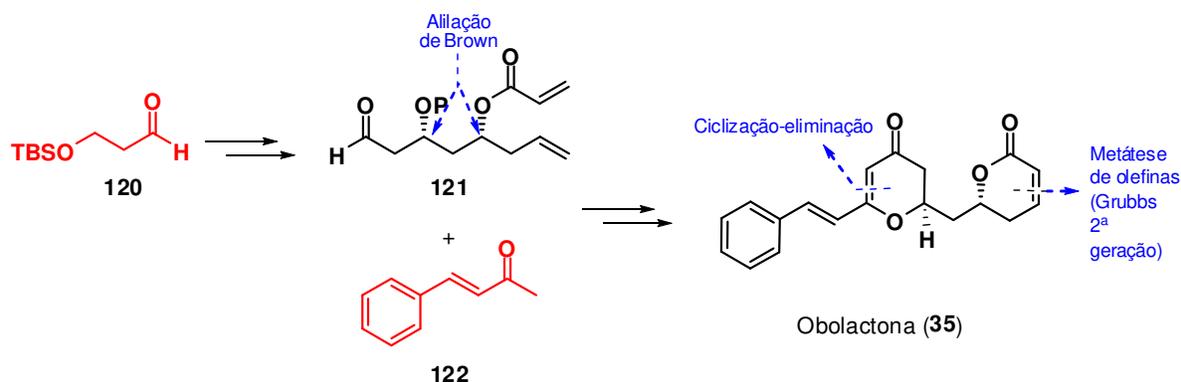
¹⁰⁹ Sabitha, G.; Gopal, P.; Reddy, C. N.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2009**, 3301.



Esquema 24: Rota para a obtenção de **26** utilizando reação aldólica de Mukaiyama.¹⁰⁹

1.2.2.6. Abordagens sintéticas para a obolactona (**35**).

O composto obolactona (**35**) tem 3 rotas sintéticas relatadas na literatura, sendo que a primeira síntese de **35** foi realizada por She e col.¹¹⁰ em 11 etapas. Nesta abordagem, os dois centros estereogênicos foram formados utilizando reação de alilação de Brown.⁸⁵ O anel γ -lactônico foi obtido por ciclização do intermediário β -diceto álcool, enquanto que a α -piranona foi obtida via metátese de olefinas de fechamento de anel com catalisador de Grubbs de segunda geração (Esquema 25).

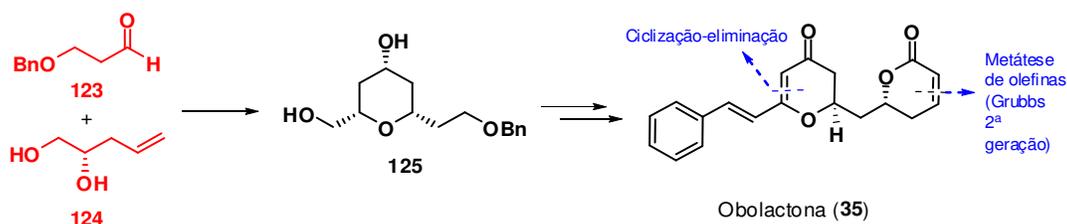


Esquema 25: Primeira síntese para o composto obolactona (**35**).¹¹⁰

Em 2010, Yadav aplicou novamente a reação de ciclização de Prins entre o álcool homoalílico **123** e o aldeído **124** como passo chave para a obtenção da

¹¹⁰ Zhang, J.; Li, Y.; Wang, W.; She, X.; Pan, X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2918.

obolactona (**35**) (Esquema 26).¹¹¹ Após obter o éter cíclico **125**, proveniente da ciclização de Prins, uma série de reações tais como manipulação de grupos protetores, inversão de um centro quiral utilizando reação de Mitsunobu e abertura reductiva do anel utilizando zinco foi obtido o mesmo intermediário que She,¹¹⁰ com todos os centros estereogênicos nas conformações necessárias. As etapas de aldol e ciclizações foram realizadas como na primeira síntese de **35**.



Esquema 26: Aplicação da reação de Prins na síntese de **35**.¹¹¹

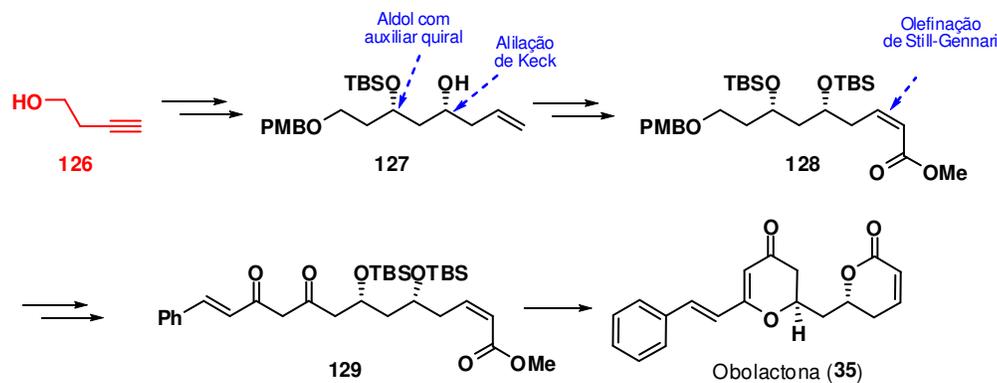
Uma nova abordagem foi desenvolvida por Krishna e Srinivas.¹¹² No trabalho publicado em 2010, os dois anéis heterocíclicos da obolactona foram obtidos a partir de uma ciclização tandem, catalizada por *p*-tolueno sulfonato de piridínio (PTSA), uma abordagem prática e elegante (Esquema 27). A síntese iniciou com o álcool homopropargílico **126**, que após uma série de etapas levou ao álcool **127**, já sintetizado por Wu e colaboradores.¹¹³ Neste intermediário, o centro quiral foi formado na reação aldólica mediada por enolato de boro, utilizando auxiliar quiral (*2R*)-*N*-acetilbornenosultama. O segundo centro quiral foi obtido a partir de alilação de Keck.¹¹⁴ O intermediário **128** foi obtido a partir de reação de clivagem oxidativa em **127** e reação Horner-Wadsworth-Emmons. Após manipulação de grupos protetores e grupos funcionais o intermediário **129** foi obtido e submetido a catálise de PTSA, o que levou a formação da obolactona (**35**) em 75% de rendimento para esta última etapa e 11% de rendimento a partir do álcool **127**.

¹¹¹ Sabitha, G.; Prasad, M. N.; Shankaraiyah, K.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2010**, 1171.

¹¹² Krishna, P. R.; Srinivas, P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2295.

¹¹³ Wu, Y.; Liao, X.; Wang, R.; Xie, X.-S.; De Brabander, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3245.

¹¹⁴ a) Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8467. b) Keck, G. E.; Geraci, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7827.



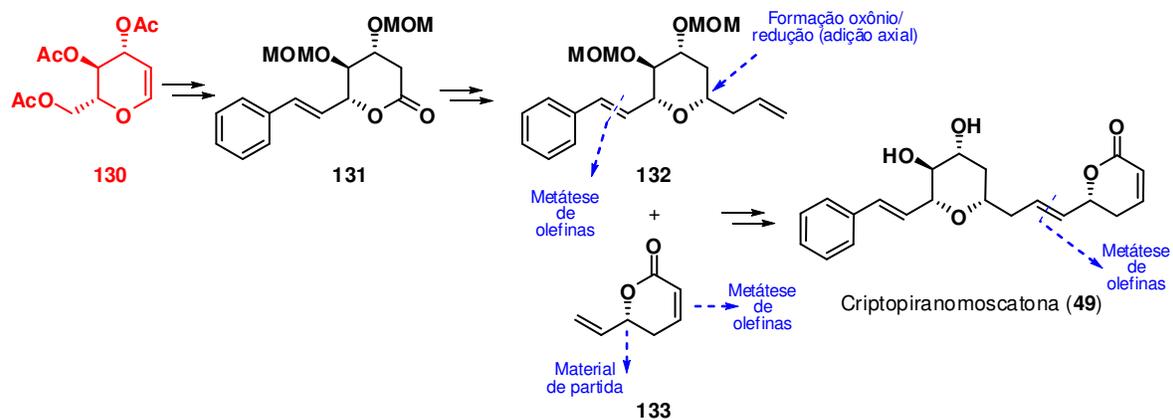
Esquema 27: Síntese da obolactona (**35**) com ciclização catalisada por PTSA.¹¹²

1.2.2.7. Abordagem sintética descrita para o composto criptopiranomoscatona B1 (**49**).

Dos compostos inéditos isolados da *C. mandioccana* por Cavalheiro e Yoshida,^{12a} apenas o composto **49** teve sua síntese reportada na literatura. Recentemente, Yadav descreveu a síntese da criptopiranomoscatona B1 (**49**) partindo do reagente comercial 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glicol (**130**), que já possui em sua estrutura 3 dos 5 centros estereogênicos necessários para a construção da molécula alvo.¹¹⁵ Após manipulação de grupos de proteção, oxidação da hidroxila 1^a, seguida de reação de Wittig e formação da lactona foi realizada a reação de metátese cruzada, levando a formação do intermediário **131** (Esquema 28). O centro estereogênico em C4' foi formado utilizando reação de formação de oxônio seguida de redução com Et₃SiH do derivado alilado de **131**. Para a finalização da síntese, o intermediário **132** foi submetido a uma reação de metátese cruzada com a lactona **133**, já utilizada por Yadav na síntese da criptofoliona (**4**),⁷¹ criptocarialactona (**6a**)⁹² e da strictifoliona (**25**).¹⁰⁴ A síntese de **49** permitiu a confirmação da estereoquímica relativa proposta no artigo de isolamento.^{12a}

¹¹⁵ Sabitha, G.; Sankara, S. S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6259.

Entretanto, como o valor de rotação óptica do produto natural não foi reportado, a estereoquímica absoluta permanece desconhecida.



Esquema 28: Primeira síntese total da criptopiranomoscatona (49).¹¹⁵

2. Justificativa e Objetivos.

Como já mencionado, no artigo de isolamento dos compostos criptomoscatoona D1 (**41**) e D2 (**42**) somente consta a proposta de configuração *R* para o centro em C6 baseado em dados de dicroísmo circular e uma proposta de estereoquímica relativa dos centros estereogênicos da cadeia lateral.^{12a}

Os dados espectroscópicos de ¹H-RMN e de ¹³C-RMN dos compostos **41** e **42** têm como principais diferenças os valores de deslocamento químico para os carbonos C2' e C4', consistindo assim em um par diastereoisomérico. A configuração relativa dos dois compostos foi baseada no uso de modelos desenvolvidos por Hoffman e Wiedman,⁶² utilizando os dados de RMN de compostos 1,3-dióis com diferentes configurações e também assumindo a hipótese de formação de uma ligação de hidrogênio responsável por manter as moléculas **41** e **42** em uma conformação cadeira.^{12a}

Os autores afirmaram que pelos deslocamentos de C2' (67,5 ppm) e C4' (73,7 ppm) do composto **41** estarem em campo mais baixo que os deslocamentos do composto **42** (C2' 64,7 ppm, C4' 70,5 ppm), os substituintes de **41** assumiram uma relação eritro, onde o grupo estiril e o anel α -piranona se encontram em uma posição equatorial. Por outro lado, pelos deslocamentos em campo mais alto observados para o composto **42**, os autores assumem uma configuração eritro para os dois substituintes, onde estes ocupam a posição axial.^{12a} Vale ressaltar que a nomenclatura eritro e treo adotada pelos autores não é a mais correta para indicar este tipo de relação, sendo utilizada por estes autores para indicar uma relação *cis* e *trans* entre os substituintes na conformação cadeira estabilizada por ligações de hidrogênio.

O artigo de isolamento apresentou algumas incoerências no texto e nas figuras apresentadas, assim como nos conceitos utilizados. Inicialmente, como **41** apresentou uma configuração *trans* entre os substituintes em C2' e C4', estes deveriam ocupar as posições axial e equatorial (Figura 20) e não ambos em equatorial. Outro ponto importante é que ao analisarmos a relação *cis* entre os substituintes da conformação cadeira proposta para **42**, pode ser observada uma

forte interação estérica 1,3 desfavorável, sendo provável que ambos assumam a posição equatorial (Figura 20).

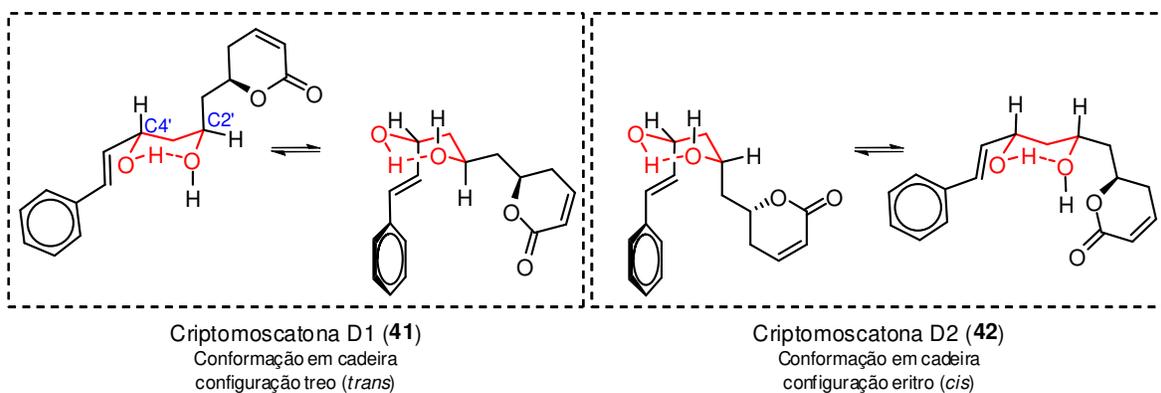


Figura 20: Conformação tipo cadeira para **41** e **42**, segundo figuras do artigo de isolamento.

Em função das incertezas no artigo de isolamento, a estereoquímica relativa das moléculas criptomoscato D1 (**41**) e D2 (**42**) permanece, até o momento, desconhecida. Com a publicação do isolamento de **41** a partir da planta *R. floribunda* bem como a confusão entre as estruturas do composto **41** e da Ravensaranona (**53**) (Figura 19), publicadas por Kingston e colaboradores,⁶³ a dúvida sobre a estrutura tridimensional dos compostos aumentou.

Frente a falta de informações sobre a estereoquímica dos compostos **41** e **42**, isolados da planta *C. mandioccana*, este trabalho tem como objetivo auxiliar na elucidação das estruturas tridimensionais destes compostos. Para tanto, propomos a síntese de dois estereoisômeros da família das *Criptomoscato*s D (Figura 21).

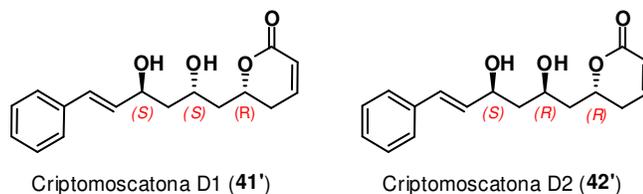
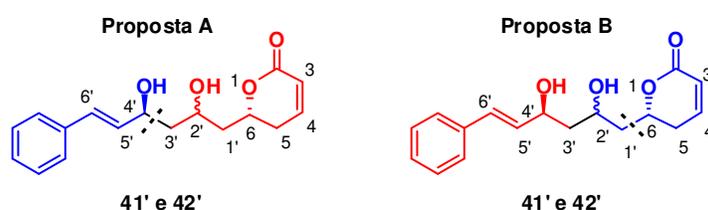


Figura 21: Compostos propostos para serem sintetizados nesta tese de doutorado.

A escolha dos isômeros a serem sintetizados foi influenciada pelos resultados de estudo de dicroísmo circular obtidos no isolamento, assumindo-se a configuração *R* para a estereoquímica do anel lactônico. O centro em C4' foi atribuído com configuração *S* (1,5-*anti* com relação a C6), tendo em vista as metodologias encontradas na literatura para as reações aldólicas com indução remota.

3. Apresentação e discussão dos resultados.

Durante os estudos realizados para a obtenção dos compostos criptomoscatoona D1 (**41'**) e D2 (**42'**), duas propostas sintéticas foram avaliadas e serão discutidas em dois tópicos. Ambas as propostas utilizaram as mesmas etapas chaves para a construção dos centros estereogênicos, variando entre si a desconexão da reação aldólica com indução 1,5-*anti* (Esquema 29) e, desta forma, também a ordem de realização das outras reações selecionadas.



Esquema 29: Principal desconexão para a síntese de **41'** e **42'**.

3.1. Proposta sintética A: Reação Aldólica com indução 1,5-*anti* - desconexão entre C3'-C4'.

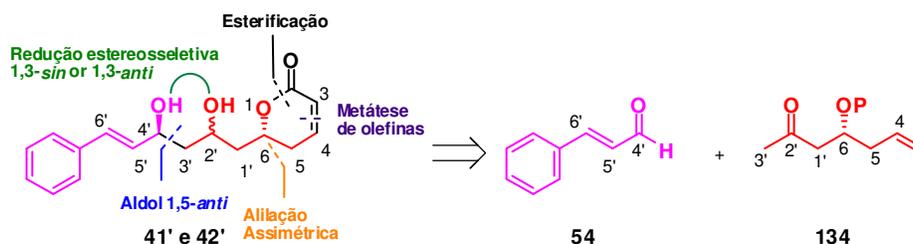
3.1.1. Proposta retrossintética:

Em nosso grupo de pesquisa, os compostos da família das *Criptomoscatoonas* D já foram alvo de estudos. Durante o mestrado de Mayra B. Salvador, uma rota baseada em sucessivas reações de alilação foi proposta.¹¹⁶ Entretanto, foram encontrados problemas de seletividade nas etapas de alilação assimétrica e também na remoção de um grupo protetor benzila na presença de insaturações.

Tendo em vista os obstáculos já descritos na síntese destas piranonas, uma nova abordagem foi necessária. A primeira proposta baseou-se na utilização da

¹¹⁶ Salvador, M. B. "Estudos visando à elucidação estrutural de uma diidro-2*H*-piranona natural." Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, Unicamp, 2007.

reação aldólica assimétrica com indução remota 1,5-*anti* como etapa principal, com desconexão entre os carbonos C3'-C4' da cadeia lateral. As outras etapas chaves envolvidas nesta proposta foram a reação de alilação assimétrica, a reação de metátese de olefinas⁶⁸ e a redução estereosseletiva 1,3-*sin* ou 1,3-*anti* (Esquema 30).



Esquema 30: Resumo da primeira proposta de síntese para a obtenção dos compostos alvo.

Esta proposta consiste em formar o anel lactônico utilizando metátese de fechamento de anel de um álcool homoalílico em sua forma éster acrílico.

O centro estereogênico em C2' pode ser prontamente obtido via reação de redução seletiva 1,3-*sin* ou 1,3-*anti*. Para a obtenção do composto **41'**, poderia ser realizada uma redução 1,3-*anti* utilizando a metodologia de Evans,¹¹⁷ enquanto que para a obtenção de **42'** seria necessário realizar uma redução 1,3-*sin* utilizando DIBAL-H.¹¹⁸

A formação do centro estereogênico em C4' ocorreria via reação aldólica, com indução 1,5-*anti*, mediada por enolato de boro. Paterson¹¹⁹ e Evans¹²⁰ reportaram casos de estereoindução que ocorrem em reações aldólicas com enolatos de boro, onde algumas β -alcoximetil cetonas levam a adutos aldólicos 1,5-*anti* com altos níveis de diastereosseletividade. Estes adutos formados podem ser reduzidos com controle estereoquímico, sendo uma rota eficiente para a

¹¹⁷ a) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560. b) Evans, D. A.; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5939.

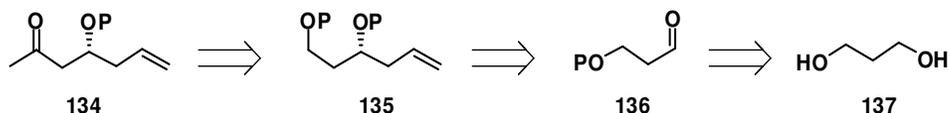
¹¹⁸ Pilli, R. A.; Correia, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *41*, 3017.

¹¹⁹ Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585.

¹²⁰ a) Evans, D. A.; Colemann, P. J.; Cote, B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 788. b) Evans, D. A.; Colemann, P. J.; Cote, B.; Connel, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10893.

síntese de 1,3-polióis,¹²¹ como pode ser evidenciado na rota sintética de uma série de produtos naturais, como forboxazol B,¹²² roxaticina,¹²³ discordemolídeo,¹²⁴ pelorusídeo A,¹²⁵ leucascandrolídeo,¹²⁶ reideispongiolídeo A,¹²⁷ espongiostatina¹²⁸ e dolabelídeo D.¹²⁹

A metil cetona **134**, já contendo o centro estereogênico em C6, poderia ser obtida a partir de **135** via reação de desproteção do álcool primário, oxidação a aldeído, adição de metil lítio e nova oxidação (Esquema 31). Por sua vez, o intermediário **135** seria derivado do diol **137**, após manipulação dos grupos funcionais e reação de alilação assimétrica (Esquema 31).



Esquema 31: Proposta retró sintética para a obtenção da metil cetona **134**.

Dentre os métodos de alilação catalítica e assimétrica que empregam adição de reagentes de alilestanho a aldeídos, na presença de complexos de Ti(IV),^{100, 114, 130} foi proposta a utilização das metodologias desenvolvidas por Maruoka^{130b} e Keck,¹¹⁴ onde Binol é utilizado como fonte de quiralidade. Esta escolha baseou-se no fato destes dois métodos serem catalíticos, utilizarem

¹²¹ Goodman, J. M.; Paton, R. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4299.

¹²² Evans, D. A.; Fitch, D. M.; Smith, T. E.; Cee, V. J.; Cho, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10033.

¹²³ a) Paterson, I.; Collet, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *42*, 1187. b) Evans, D. A.; Connel, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10899.

¹²⁴ Arefolov, A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2397.

¹²⁵ Paterson, I.; Di Francesco, M. E.; Kuhn, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 599.

¹²⁶ a) Paterson, I.; Tudge, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 343. b) Paterson, I.; Tudge, M. *Tetrahedron*. **2003**, *59*, 6833.

¹²⁷ Paterson, I.; Britton, R.; Ashton, K.; Knust, H.; Stafford, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11986.

¹²⁸ a) Evans, D. A.; Troter, B. W.; Coleman, P. J.; Côté, B.; Dias, L. C.; Rajapaske, H.; Tyler, A. N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8671. b) Paterson, I.; Coster, M. J.; Chen, D. Y.-K.; Gibson, K. R.; Wallace, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2410.

¹²⁹ Park, P. K.; O'Malley, S. J.; Schmidt, D. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2796.

¹³⁰ a) Costa, A. L.; Piazza, M. G.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001. b) Hanawa, H.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1708.

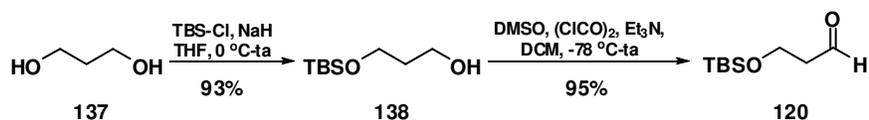
reagentes comerciais [(*R,R*-Binol e $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$], e, no caso da alilação de Keck, por já ter sido aplicada ao 3-(*terc*-butildimetilsililoxi)propanal com bons resultados.¹³¹

3.1.2. Resultados obtidos.

3.1.2.1. Síntese do álcool homoalílico **141**.

O álcool homoalílico **141**, necessário na rota de síntese da metil cetona **134**, protegida com o grupo *t*-butildimetilsilila, foi sintetizado em 3 etapas a partir do 1,3-propanodiol **137** em 66% de rendimento.

Inicialmente, o 1,3-propanodiol (**137**) foi convertido no composto monoprottegido **138** utilizando cloreto de *t*-butilclorodimetilsilila (TBSCl), segundo metodologia de McDougal e Oh¹³² para monoproteção de dióis simétricos. Esta metodologia baseia-se na insolubilidade, em THF, do alcóxido formado pela abstração de um hidrogênio hidroxílico pelo hidreto de sódio. Posteriormente, o alcóxido foi tratado com o agente siliante fornecendo o diol monoprottegido **138** em rendimento de 93% (Esquema 32).



Esquema 32: Síntese do aldeído **120**.

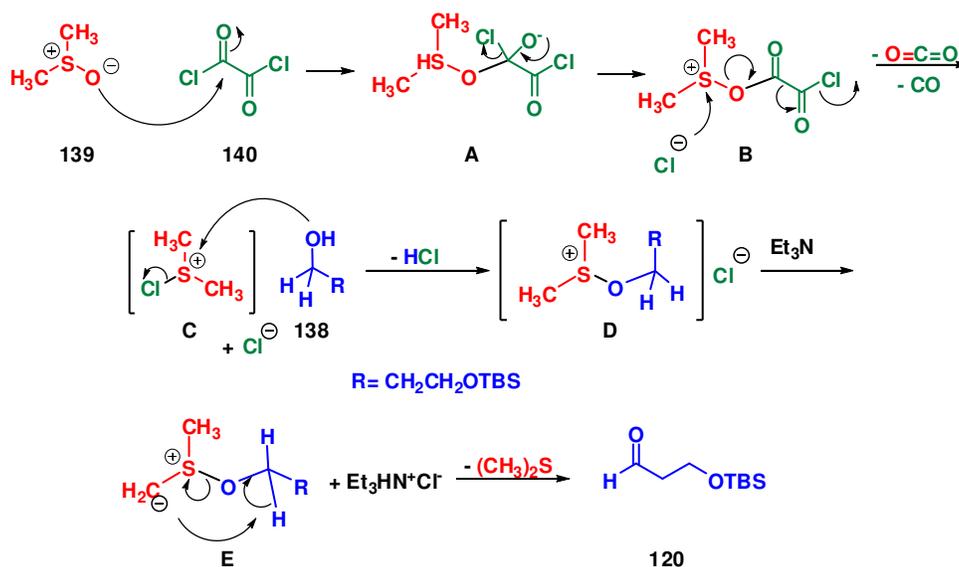
Para o composto **138**, a análise do espectro de ^1H -RMN evidenciou a incorporação de apenas um grupo *t*-butildimetilsilila (TBS), devido a presença de dois tripletos na região de 3,82 ppm e 3,80 ppm. O mesmo foi observado no espectro de carbono, onde os carbonos metilênicos apresentaram dois sinais

¹³¹ Kurosu, M.; Lorca, M. *Synlett* **2005**, 1109.

¹³² MacDougall, P. G.; Rico, J. G.; Oh, Y. I.; Condom, B. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388.

distintos em 62,6 e 62,0 ppm e outro em 34,2 ppm, além dos sinais referentes ao grupo TBS em 25,8, 18,1 e -5,5 ppm.

A etapa de oxidação foi realizada sob condições de Swern,¹³³ levando ao aldeído correspondente **120**, com rendimento de 95% em apenas 1 h de reação (Esquema 32). O mecanismo da reação de Swern consiste inicialmente na ativação do dimetilsulfóxido (**139**) com cloreto de oxalila (**140**), produzindo o intermediário **B**, que se decompõe levando ao sal clorosulfônio **C**. Após esta etapa, ocorre a ativação do álcool **138**, que ao perder HCl e ser atacado pela base, forma um ílideo alcoxissulfônio **E** que sofre uma prototropia interna, levando ao aldeído **120** e dimetilssulfeto (Esquema 33).¹³⁴



Esquema 33: Mecanismo da reação de oxidação de Swern do álcool **138**.¹³⁴

O espectro de ¹H-RMN do aldeído **120** mostrou o desaparecimento de um dos tripletos na região de 3,8 ppm e o surgimento de um sinal característico de aldeído em 9,79 ppm, mantendo os sinais dos 4 hidrogênios metilênicos e do grupo TBS. Para o ¹³C-RMN, o sinal referente a função aldeído foi observado em

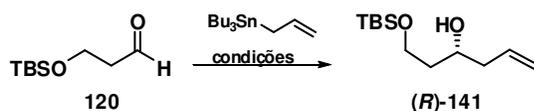
¹³³ a) Swern, D.; Omura, K. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651. b) Mancuso, A. J.; Huang, S. -L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.

¹³⁴ Kürti, I.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions on Organic Synthesis*, Ed Elsevier Academic Press, 2005.

201,9 ppm. A formação da carbonila também foi confirmada pelo espectro de IV, com o surgimento da banda em 1730 cm^{-1} , sendo que o sinal referente a função álcool não foi mais observado.

A reação de alilação do composto **120** para levar ao álcool opticamente ativo (**R**)-**141** foi realizada utilizando tanto a metodologia de Maruoka quanto a metodologia de Keck, sendo esta última realizada em duas proporções estequiométricas diferentes e com variação do solvente. Todos os testes foram realizados com (*R*)-Binol. As condições experimentais testadas e os resultados obtidos estão sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2: Variação das condições reacionais para a reação de alilação.



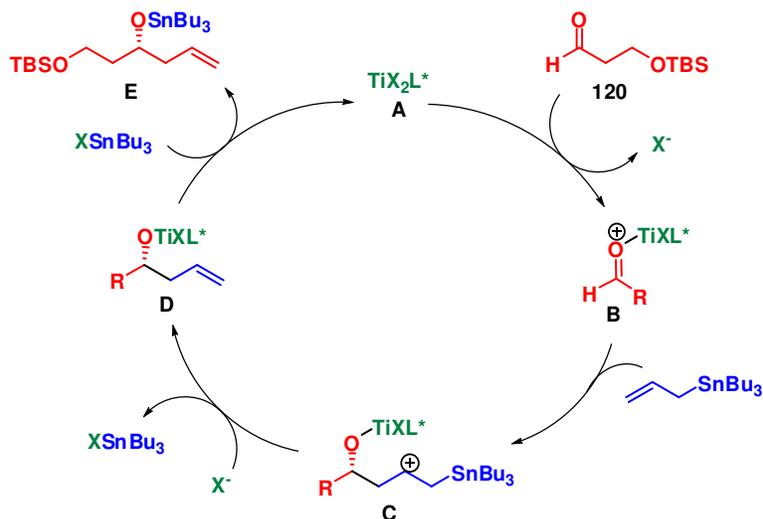
<i>Metodologia</i>	<i>Estequiometria Binol:Ti</i>	<i>Solvente</i>	<i>Rendimento</i>
Maruoka ^a	2:1	DCM	25%
Keck ^b	1:1	DCM	45%
Keck ^b	2:1	Tolueno	50%
Keck ^b	2:1	DCM	75%

a) TiCl_4 , $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1h, t.a., Ag_2O , 5h, DCM, (*R,R*)-Binol, 2h, $-15\text{ }^\circ\text{C}$, aldeído, aliltributilestanana, 1h, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 25 h. b) (*R,R*)-Binol, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, 4Å PM, solvente, $50\text{ }^\circ\text{C}$, 1h, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, aldeído, aliltributilestanana, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 20h.

O melhor rendimento foi obtido quando se empregou a metodologia de Keck utilizando a proporção estequiométrica 2:1 Binol/ $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, em diclorometano como solvente, sendo este o procedimento adotado na rota.

O mecanismo exato para a reação de alilação utilizando as condições de Keck não é completamente entendido. Entretanto, sabe-se que a carbonila do aldeído ativada pelo complexo Binol-titânio **B** sofre um ataque nucleofílico do alil estanho. Após a perda do grupo tributilestanho, ocorre a formação de um alcóxido homoalílico de titânio (IV) **D**. Subsequentemente, o ácido de Lewis é

regenerado através de uma reação de transmetalção (Esquema 34).^{134, 135} Estudos sobre o mecanismo desta reação sugerem o envolvimento de um complexo dimérico $(\text{Binol})_2\text{Ti}_2\text{X}_4$.^{135d} Contudo, estudos de Kurosa e Lorca revelaram a formação de um cluster que contém múltiplos átomos de titânio.¹³¹



Esquema 34: Mecanismo encontrado na literatura para a formação do composto alilado utilizando metodologia de Keck.^{134, 135}

Quanto ao curso estereoquímico da reação, um modelo proposto por Corey e Lee^{135d} postula que uma ligação de hidrogênio $\text{C-H}\cdots\text{O}$ no estado de transição é o fator determinante para a estereoquímica absoluta obtida no álcool homoalílico, como pode observada em **142** (Figura 22).

¹³⁵ a) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D.; Grier, M. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6548. b) Faller, J. W.; Sams, D. W. I.; Liu, X.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1217. c) Denmark, S. E.; Hosoi, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5133. d) Corey, E. J.; Lee, T. W. *Chem. Commun.* **2001**, 1321.

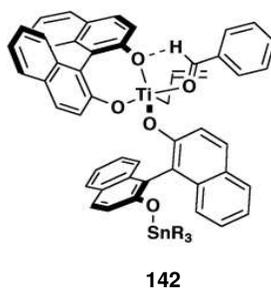


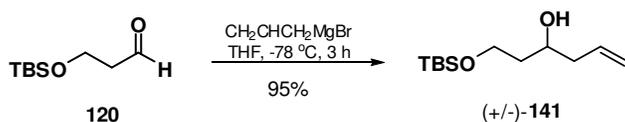
Figura 22: Proposta de Corey para o intermediário quiral **142** em uma reação de alilação de Keck do benzaldeído.^{135d}

O composto majoritário, considerado como **(R)-141** apresentou em seu espectro de ¹H-RMN sinais referentes aos hidrogênios alílicos como sendo dois multipletos, com deslocamento de 5,07-5,15 e 5,77-5,93 ppm, com integrais de 2 e 1 hidrogênios, respectivamente. Os sinais referentes aos hidrogênios metilênicos ligados a hidroxila protegida e ao hidrogênio metínico ligado a hidroxila livre saíram com deslocamento de 3,76-3,94 ppm, na forma de um multiplete. O espectro apresentou multiplete relativo aos hidrogênios alílicos na região de 2,23-2,28 ppm, e dos hidrogênios metilênicos restantes na região de 1,63-1,70 ppm. Também foram observados os sinais referentes às metilas do grupo TBS, como dois singletos em 0,90 e 0,08 ppm. O espectro de ¹³C-RMN apresentou os sinais referentes aos carbonos vinílicos em 135,0 e 117,3 ppm, os sinais dos três carbonos metilênicos em 71,3; 42,0 e 37,7 ppm e do carbono metínico em 62,6 ppm. Os carbonos do grupo TBS apresentaram deslocamento químico em 25,8; 18,1 e -5,5 ppm. A análise do espectro de IV mostrou como banda principal a referente ao estiramento da ligação O-H, em 3451 cm⁻¹, além de que não foi constatada a banda referente ao estiramento da ligação C=O na região de 1700 cm⁻¹, característico de aldeídos. O valor de rotação óptica [α]_D medido para este composto foi de + 7,4^o (c 1,03, CHCl₃).¹³⁶

¹³⁶ [α]_D reportado para **(R)-141**: +7,8 (c 1,0, CHCl₃); Reddipalli, G.; Venkataiah, M.; Fadnavis, N. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 320.

3.1.2.2. Determinação do excesso enantiomérico e da estereoquímica do álcool homoalílico (*R*)-141.

Após a obtenção do álcool homoalílico (*R*)-141 de maneira enantiosseletiva, para que o excesso enantiomérico fosse avaliado foi necessária a síntese do padrão racêmico. O composto (+/-)-141 foi obtido por reação do aldeído 120 com brometo de alil magnésio com 95% de rendimento (Esquema 35).



Esquema 35: Preparação do aldeído (+/-)-141.

De posse do padrão racêmico foram realizadas derivatizações dos compostos (*R*)-141 e (+/-)-141, utilizando metodologia de Mosher.³⁵ Em 1969, Mosher^{35a} demonstrou que ésteres derivados de álcoois enantiomericamente puros em ambas as formas (*R*)- ou (*S*)- do ácido α -metóxi- α -trifluorometil- α -fenil acético (MTPA) apresentavam diferentes deslocamentos químicos (δ) em análises de RMN. Com base nos resultados obtidos, Mosher propôs um modelo que correlaciona a configuração absoluta dos ésteres e a diferença de deslocamento químico ($\Delta\delta$). Primeiramente, Mosher afirmou que em solução a conformação mais estável para os ésteres 143a-d é aquela em que o hidrogênio metínico está coplanar com a carbonila e o grupo CF_3 (Figura 23).

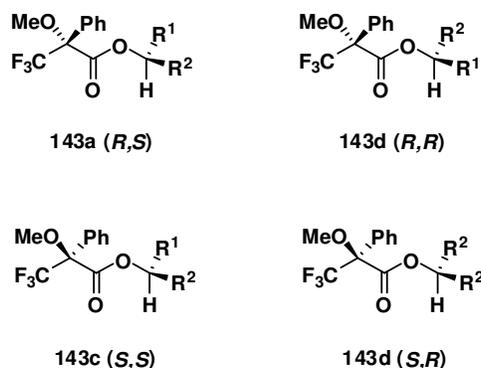


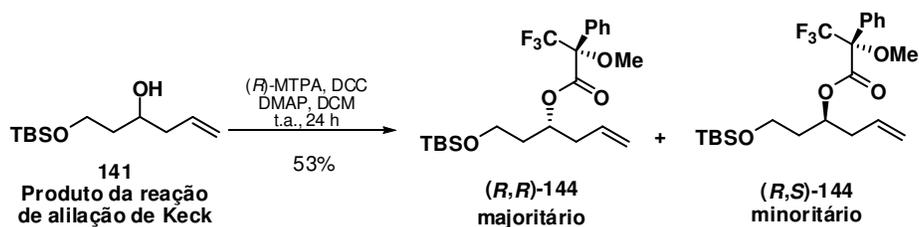
Figura 23: Modelo de Mosher para a determinação da configuração de álcoois secundários.³⁵

A análise do modelo proposto por Mosher explica a diferença de deslocamentos químicos em $^1\text{H-RMN}$ para os ésteres diastereotópicos **143a-b** e **143c-d** através do efeito de anisotropia que o grupamento fenila α -carbonila causa nos grupos R^1 e R^2 (proteção e desproteção). Desta forma, os grupos R^1 ou R^2 que encontram-se justapostos com o substituinte fenila sofrem um efeito de proteção, aparecendo em campo mais alto nos espectros de $^1\text{H-RMN}$. Ao analisarmos os exemplos **143a** e **143b**, os grupos R^2 e R^1 encontram-se mais protegidos, respectivamente, e assumindo uma ordem de prioridade de Canh-Ingold-Prelog (CIP) $\text{R}^2 > \text{R}^1$, a configuração absoluta dos álcoois precursores de **143a** e **143b** pode ser determinada como sendo *S* para **a** e *R* para **b**.

Com a aplicação deste modelo, a determinação da configuração absoluta poderia ser realizada através da derivatização de um único enantiômero do álcool com ambas as formas do MTPA ou pela derivatização de dois enantiômeros com uma única forma de MTPA.

Para a aplicação deste modelo no produto da reação de alilação de Keck, os ésteres de Mosher foram sintetizados a partir de reação do álcool alílico (**R**)-**141** com (*R*)-MTPA, 1,3-diciclohexilcarboxidiimida (DCC) e *N,N*-dimetilamino piridina (DMAP) como catalisador, sendo obtida uma mistura de diastereoisômeros com rendimento de 53% (Esquema 36). Tendo em vista o baixo rendimento reacional, para se certificar que ambos os isômeros de **141** reagiram de forma igual com o MTPA, o material de partida recuperado da reação de esterificação foi

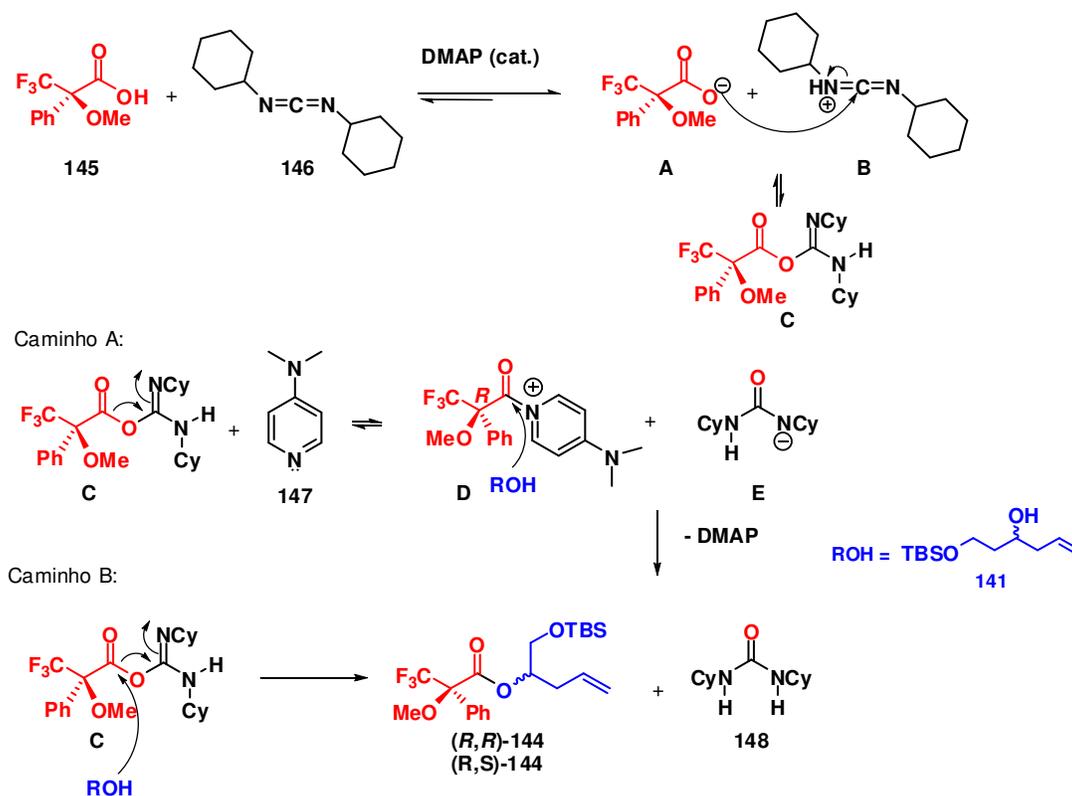
purificado e a reação repetida, obtendo rendimento semelhante ao primeiro ciclo, evidenciando assim que não estava ocorrendo resolução cinética durante a formação do éster de Mosher.



Esquema 36: Obtenção dos ésteres de Mosher derivados do álcool obtido por alilação de Keck.

Devido à baixa eletrofilicidade dos ácidos carboxílicos, a esterificação direta é facilitada pela presença de um agente desidratante como o DCC, que na presença de DMAP (**147**) como catalisador, leva a formação do intermediário **C**, mais eletrofílico que o ácido de partida. Este intermediário pode sofrer o ataque direto do álcool ou ainda ser atacado por DMAP (**137**), levando em ambos os casos aos ésteres desejados **144** e também a um derivado de uréia **148** (Esquema 37).¹³⁷

¹³⁷ March, J. *Advanced Organic Chemistry*, JohnWiley & Sons, New York, 1985.



Esquema 37: Mecanismo para formação de ésteres (*R,R*)-144 e (*R,S*)-144.

A determinação da estereoquímica do composto majoritário foi realizada pela análise de ^1H -RMN. Tendo como base o modelo de Mosher, o composto majoritário seria aquele em que o grupo alila se encontra no mesmo lado da fenila na porção derivada do (*R*)-MTPA na conformação representada na Figura 23, devido ao cone de blindagem deste grupamento (Figura 24A). A análise de ^1H -RMN dos produtos obtidos pela derivatização com (*R*)-MTPA mostrou a variação do hidrogênio carbinólico de mais de 1 ppm (da região de 3,70 para 5,32 ppm), sendo observado também a presença dos hidrogênios da metoxila com um singlete e dos dois multipletos relativos ao grupo fenila nas regiões de 3,53 , 7,38-7,41 e 7,53-7,56 ppm, respectivamente.

Observando os dados de ^1H -RMN, um dos compostos diastereoisoméricos, o majoritário, mostrou a variação no deslocamento do sinal referente aos hidrogênios vinílicos com relação ao outro isômero (de 5,00-5,06 para 5,13-5,15 ppm) (Figura 24). Logo, os resultados de ^1H -RMN indicam a formação preferencial

do estereoisômero **(R,R)-144a**, consistente com a formação de **(R)-141** como produto majoritário da reação de alilação catalítica e assimétrica (Figura 24).

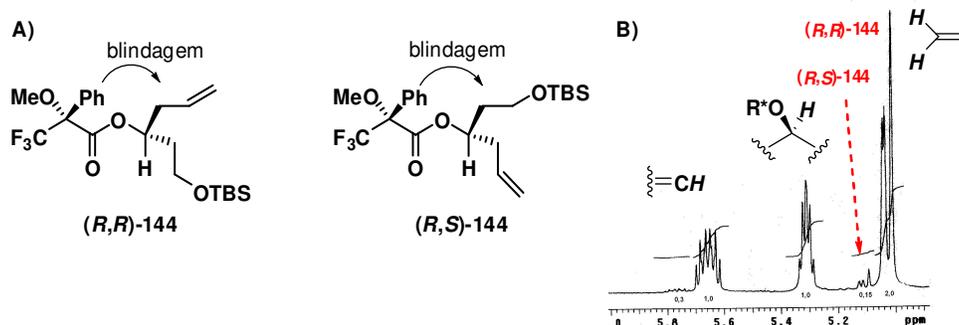


Figura 24: A) Aplicação do modelo de Mosher para os ésteres **(R,R)-144** e **(R,S)-144**. B) Expansão do espectro de ¹H-RMN da mistura de compostos **144** (250 MHz, CDCl₃).

De posse do éster de Mosher, foi realizada a determinação do excesso enantiomérico utilizando experimentos de ¹⁹F-RMN. Para tanto, a mistura racêmica dos ésteres **144** foi sintetizada partindo do composto **(+/-)-141**, com rendimento de 50%. Na Figura 25 estão os espectros de ¹⁹F-RMN dos ésteres de Mosher derivados da reação utilizando metodologia de Keck e metodologia racêmica. Pode-se verificar pela integração dos sinais uma razão diastereoisomérica >95:5.

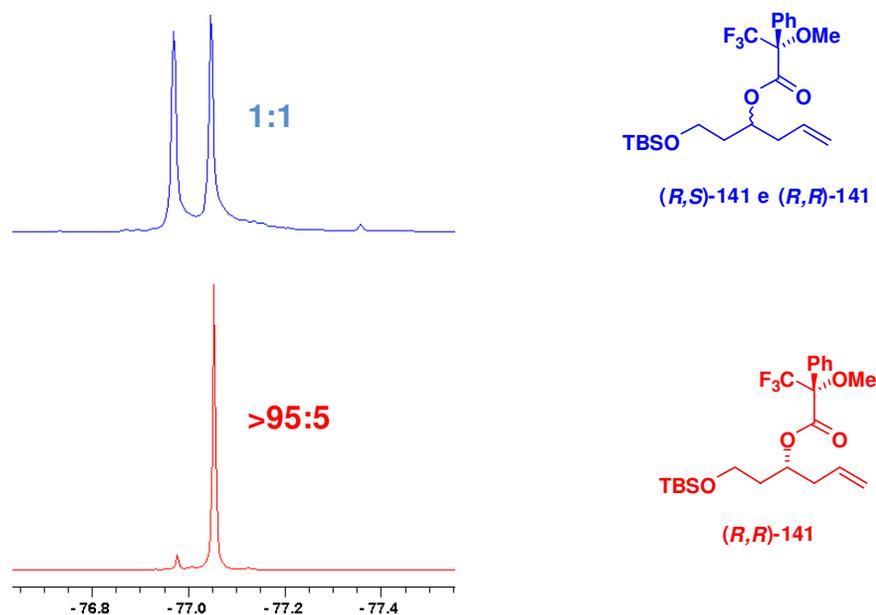
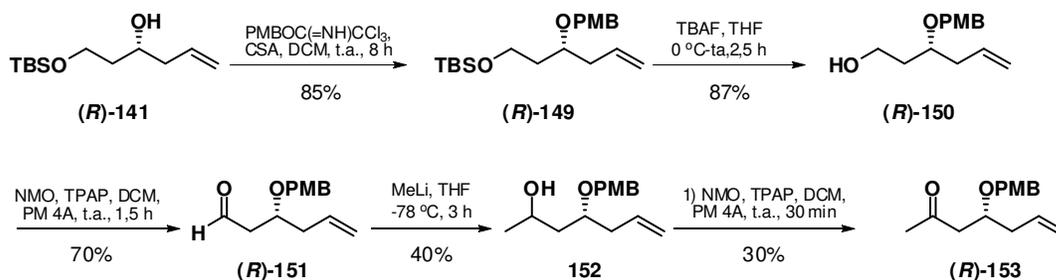


Figura 25: Expansão dos espectros de ^{19}F -RMN (250 MHz, CDCl_3) para a mistura racêmica e a mistura enantiomericamente enriquecida dos compostos (R,R) -144 e (R,S) -144.

3.1.2.3. Finalização da síntese da metil cetona (R) -153.

Tendo determinado a estereoquímica do produto da reação de alilação, foi retomada a rota para a síntese da metil cetona. Esta abordagem envolveu reações de proteção/desproteção e manipulações de grupos funcionais, culminando na adição de MeLi ao aldeído (R) -151, seguida de nova oxidação (Esquema 38).



Esquema 38: Síntese da metil cetona (R) -153.

O álcool homoalílico (**R**)-**141** teve sua hidroxila livre protegida para evitar a oxidação do álcool secundário em etapa posterior. A reação de proteção ocorreu na presença de 2,2,2-tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila,¹³⁸ em diclorometano como solvente e ácido canforsulfônico (CSA) catalítico para fornecer o composto (**R**)-**149** em rendimento de 85%. A escolha do grupo *p*-metoxibenzila ocorreu em função dos resultados encontrados por Paterson e col.,¹¹⁹ onde é descrita a utilização de uma 3-hidroxi metilcetona protegida com PMB em reação aldólica com indução remota 1,5-*anti*, obtendo bons rendimentos e excessos enantioméricos.

O composto (**R**)-**149** foi caracterizado por ¹H-RMN, ¹³C-RMN, análise de infravermelho e espectrometria de massa de alta resolução com ionização electrospray (EMAR-ESI). A análise de ¹H-RMN evidenciou a incorporação de grupo *p*-metoxibenzila pela presença do singleto em 3,80 ppm referente aos hidrogênios do grupo metoxila, dois dubletos referentes aos hidrogênios metilênicos α -anel aromático em 4,42 e 4,52 ppm e dois dubletos em 6,87 e 7,26 relativos ao anel aromático. O espectro de ¹³C-RMN apresentou sinais relativos ao grupo OCH₃ em 55,3 ppm, ao grupo OCH₂Ar em 70,8 ppm e quatro sinais na região dos aromáticos, em 159,1; 131,0; 129,3 e 113,7 ppm. A análise do espectro de IV mostrou o desaparecimento da banda de absorção característica da hidroxila livre.

A análise do espectro de massas de alta resolução nos forneceu forte evidência da formação do éter (**R**)-**149**. A massa calculada para o composto C₂₀H₃₄O₃Si em sua forma protonada é de *m/z* 351,2355, sendo que sua medida (*m/z* 351,2329) está dentro do erro calculado através da expressão ($|\text{valor calculado} - \text{valor medido}| / \text{valor calculado}$) $\times 10^6 \leq 50$. O valor de rotação óptica $[\alpha]_D$ observado para este composto foi de -19 (c 0,71, CHCl₃).¹³⁹

O éter (**R**)-**149** teve sua hidroxila primária desprotegida utilizando fluoreto de tetrabutílamônio (TBAF), em diclorometano. Esta reação é baseada na formação de uma ligação Si-F, que possui energia muito alta. Desta forma,

¹³⁸ Patil, V. J. *Tetrahedron* **1996**, *37*, 1481.

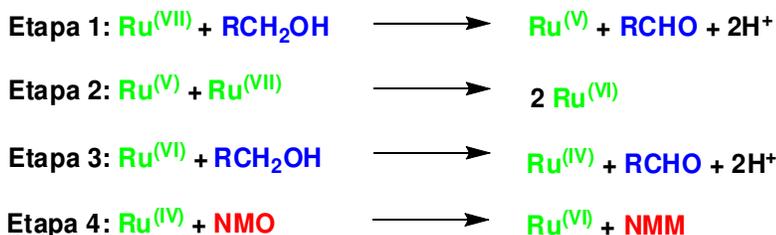
¹³⁹ Valor de $[\alpha]_D$ não reportado na literatura.

ocorreu a liberação da hidroxila primária com a formação de (**R**)-**150** com rendimento de 87%. A caracterização por ^1H -RMN mostrou o desaparecimento dos dois singletos referentes as metilas do grupo TBS (na região de 0 e 1 ppm). O mesmo foi observado no espectro de ^{13}C -RMN, além da desblindagem do sinal relativo ao carbono metilênico de 75,1 ppm no composto protegido para 77,5 ppm no composto desprotegido. O espectro de IV mostrou uma banda de absorção característica em 3412 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H. A análise do espectro de massas de alta resolução apresentou valor de m/z 237,1453 para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ em sua forma protonada, sendo que o valor calculado de m/z 237,1453. O valor de $[\alpha]_D$ observado para este composto foi de -41° (c 1,06, CHCl_3).¹⁴⁰

A etapa de oxidação do álcool primário (**R**)-**150** foi realizada utilizando perrutenato de tetra-*n*-propil amônio (TPAP) e *N*-óxido de *N*-metil morfolina (NMO), como co-catalisador, segundo metodologia desenvolvida por Ley e colaboradores.¹⁴¹ As condições reacionais para esta oxidação envolvem TPAP, NMO, DCM e peneira molecular, sendo esta última responsável pela absorção de água formada durante a reação e também da água de cristalização do NMO. O mecanismo para esta oxidação consiste em uma primeira etapa onde o rutênio oxida uma molécula de álcool à aldeído, sendo reduzido de Ru (VII) para Ru (V). A segunda etapa consiste em uma oxidação-redução entre dois átomos de rutênio, com número de oxidação V e VII, passando ambos a número de oxidação VI. O rutênio (VI) oxida outra molécula de álcool, sendo reduzido a Ru (IV). Em uma quarta etapa, NMO atua como co-oxidante, regenerando Ru (VI), sendo reduzido a *N*-metilmorfolina (NMM) (Esquema **39**).¹³⁴

¹⁴⁰ $[\alpha]_D$ reportado para (**R**)-**150**: $-31,9$ (c 1,02, CHCl_3); Yadav, J. S.; Kumar, G. G. K. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 480.

¹⁴¹ a) Ley, S. V.; Griffith, W. P.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625. b) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P. *Synthesis*, **1994**, 639.



NMO = *N*-metilmorfolina *N*-óxido
 NMM = *N*-metilmorfolina

Esquema 39: Mecanismo para a oxidação de álcoois utilizando TPAP e NMO.¹³⁴

O aldeído (**R**)-**151** foi utilizado na reação de adição de MeLi sem purificação prévia, sendo obtido com rendimento de 70%.¹⁴² Este composto foi caracterizado por infravermelho, onde foi observado o desaparecimento da banda de absorção do estiramento da ligação O-H e o surgimento da banda característica do estiramento da ligação C=O de aldeídos em 1724 cm⁻¹. A análise do espectro de massas de alta resolução indicou a formação do aldeído (**R**)-**151** com valor de *m/z* 257,1150 para C₁₄H₁₈O₃ em um cluster com o íon sódio (valor calculado de *m/z* 257,1154). O valor de rotação óptica [α]_D observado para este composto foi de -38° (c 0,64, CHCl₃).¹⁴³

A adição de MeLi no aldeído (**R**)-**151**, utilizando THF como solvente a -78 °C, levou a formação do álcool secundário **152** em uma mistura diastereoisomérica, com rendimento de 40%. Este foi analisado por espectroscopia de IV, sendo observado o desaparecimento da banda em 1724 cm⁻¹ e o surgimento da banda em 3410 cm⁻¹, relativa à formação do álcool **152**.

Após a obtenção do álcool **152**, foi realizada uma nova oxidação para obtenção da cetona (**R**)-**153**, novamente utilizando o sistema TPAP/NMO em DCM. A metil cetona (**R**)-**153** foi sintetizada com rendimento de 31% para a etapa de oxidação. Com base nos baixos rendimentos encontrados, outras metodologias

¹⁴² Através de placa cromatográfica se evidenciou a formação de um único produto (R_f=0,78, hexano/acetato 2:1).

¹⁴³ [α]_D reportado para (**S**)-**151**: +39,8 (c 0,61, CHCl₃); Keck, G. E.; Welch, D. S.; Vivian P. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3667.

de oxidação foram utilizadas como ácido 2-iodoxibenzóico (IBX),¹⁴⁴ periodinana de Dess-Martin¹⁴⁵ e oxidação de Swern, sendo que nenhum dos rendimentos ultrapassou o encontrado na oxidação de Ley.

A cetona (**R**)-**153** foi caracterizada por espectroscopia de ¹H-RMN, ¹³C-RMN, análise de IV e EMAR-ESI. O espectro de ¹H-RMN apresentou os sinais referentes ao grupo metila como um singleto em 2,14 ppm. Os hidrogênios diastereotópicos α -carbonílicos apresentaram dois duplo dubletos em 2,51 e 2,72 ppm, sendo observados também os sinais referentes ao grupo protetor PMB como dois dubletos em 4,42 e 4,52 ppm e o singleto relativo a metoxila em 3,79 ppm.

A análise do espectro de ¹³C-RMN apresentou o sinal em 207,6 ppm referente a carbonila da cetona e o sinal referente ao grupo metila em 31,1 ppm, além dos sinais dos carbonos aromáticos do grupo PMB (113,7; 129,4; 130,5 e 159,2 ppm), dos sinais referentes a ligação dupla em 117,8 e 134,0 ppm, um sinal referente ao grupo metoxila em 55,2 ppm, três sinais relativos aos carbonos metilênicos em 38,4; 48,1 e 71,2 ppm e um sinal em 74,5 ppm referente ao carbono metínico. A análise de IV apresentou em 1714 cm⁻¹ a banda de estiramento C=O. A análise do espectro de massas de alta resolução apresentou valor de m/z 271,1346 para C₁₅H₂₀O₃ em um cluster com o íon sódio, sendo o valor calculado de m/z 271,1310. O valor de $[\alpha]_D$ observado para este composto foi de -31° (c 1,16, CHCl₃).¹⁴⁶

A metil cetona (**R**)-**153** foi obtida em 5 etapas a partir do álcool homoalílico **141**, com rendimento de 6,4%. Já o rendimento global foi de 4,2%, a partir do diol **137**. O avanço na rota proposta foi comprometido, sendo realizada uma nova abordagem.

¹⁴⁴ Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **2001**, *40*, 2812.

¹⁴⁵ Dess, M. D.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.

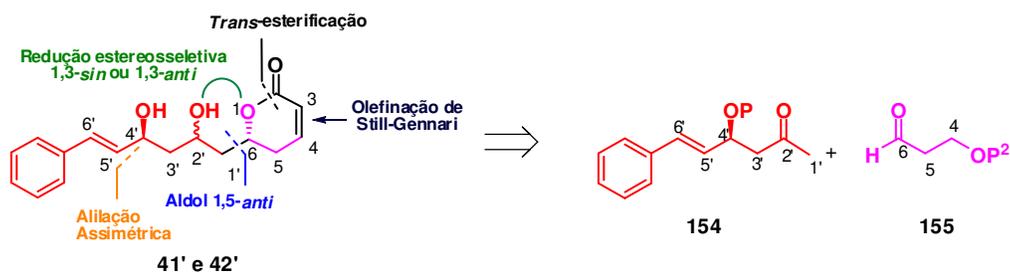
¹⁴⁶ Valor de $[\alpha]_D$ não reportado na literatura

3.2. Proposta sintética B: Reação Aldólica com indução 1,5-anti-desconexão entre C6-C1'.

3.2.1. Proposta retrossintética:

Embora a nova proposta retrossintética também envolva como etapa chave uma reação aldólica 1,5-*anti*, a nova desconexão visa formar a ligação entre os carbonos C6-C1'.

Em uma análise inicial, a rota para a obtenção dos compostos **41'** e **42'** envolve como etapas chaves, além da reação aldólica, a redução estereosseletiva 1,3-*sin* ou 1,3-*anti*, a formação da ligação dupla com geometria *Z* via reação de olefinação de Still-Gennari¹⁴⁷ e o fechamento do anel através de uma reação de *trans*-esterificação intramolecular (Esquema 40).



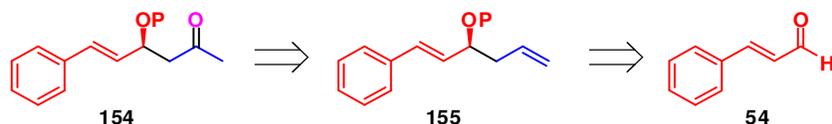
Esquema 40: Resumo da segunda proposta de síntese para a obtenção dos compostos alvo.

A formação do centro estereogênico em C6 pode ocorrer via reação aldólica, com indução 1,5-*anti*, mediada por enolatos de boro. Por sua vez, o centro estereogênico em C2' será formado por redução estereosseletiva induzida pelo substrato, semelhante ao proposto na rota anterior.

Nesta nova abordagem, a síntese da metil cetona **154** pode ser realizada em apenas 3 etapas envolvendo uma alilação assimétrica, proteção da hidroxila livre e oxidação de Wacker¹⁴⁸ (Esquema 41).

¹⁴⁷ Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405.

¹⁴⁸ a) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Ruttiger, R.; Kojer, H. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 176. b) Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, 369. c) Lyons, J. E. *Catal. Today* **1988**, 3, 245. d)



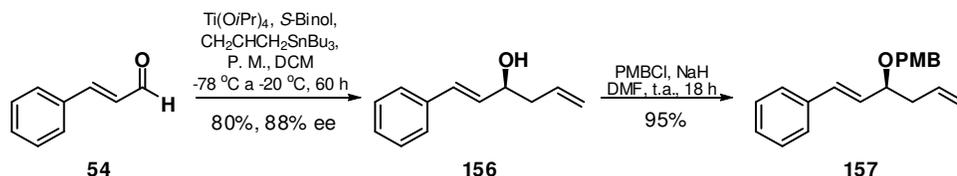
Esquema 41: Proposta retróssintética para a obtenção da metil cetona **154**.

Novamente, a metodologia de Keck foi escolhida na etapa de alilação, pois além de ser catalítica, assimétrica e utilizar reagentes comerciais, também já foi aplicada em nosso grupo de pesquisa na síntese do álcool homoalílico derivado do *trans*-cinamaldeído (**54**), com excelentes rendimento e enantiosseletividade.¹⁴⁹

3.2.2. Resultados obtidos.

3.2.2.1. Síntese da metil cetona **159**.

Visando a obtenção do composto alvo **154** na sua forma protegida com *p*-metoxibenzila **159**, inicialmente foi realizada a síntese do álcool homoalílico (**S**)-**156** derivado do *trans*-cinamaldeído (**54**). A primeira reação envolvendo a alilação de **54** utilizando as condições de Keck foi realizada com rendimento de 80% (Esquema 42).



Esquema 42: Obtenção do intermediário **157**.

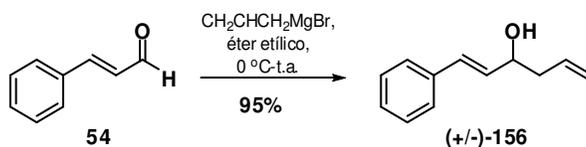
Beyramabadi, S. A.; Eshtiagh-Hosseini, H.; Housaindokht, M. R.; Morsali, A. *Organometallics* **2008**, *27*, 72. e) Muzart, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7505.

¹⁴⁹ de Fátima, A., "Goniotalamina, Epoxigoniotalamina, Argentilactona e derivados: Sínteses totais e atividades antiproliferativas contra células tumorais humanas", Tese de Doutorado, Instituto de Química, Unicamp, 2005.

O composto **(S)**-156 foi analisado por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN, além de espectroscopia de infravermelho. Pelo espectro de ^1H -RMN foi evidenciada a formação do produto pelo sinal referente ao hidrogênio carbinólico na região de 4,33-4,41 ppm, um multipeto referente aos hidrogênios alílicos em 2,32-2,51 e dois multipletos nas regiões de, 5,15-5,24 e 5,78-5,95 ppm referentes aos hidrogênios da dupla ligação. Também foram observados os sinais do grupo estiril.

No espectro de ^{13}C -RMN foram evidenciados os sinais da ligação dupla do grupo alil em 118,5 e 131,5 ppm. Já em campo mais alto foram observados os sinais do carbono carbinólico em 71,7 ppm e do grupamento CH_2 em 42,0 ppm. Os sinais da ligação dupla estirênica apresentaram deslocamento químico 127,7 e 130,4 ppm e os deslocamentos dos carbonos aromáticos foram de 126,5 (2C), 128,6 (2C), 134,0 e 136,6 ppm. O espectro de IV evidenciou a função álcool com a banda em 3375 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação OH, sendo que nenhuma banda representativa de estiramento de ligação C=O foi observada.

O excesso enantiomérico foi determinado utilizando análises de cromatografia líquida utilizando o padrão racêmico **(+/-)**-156. Para isso, o composto **54** foi alilado de maneira racêmica utilizando brometo de alil magnésio, em éter etílico, sendo o produto obtido com rendimento de 95% (Esquema 43).



Esquema 43: Obtenção do intermediário **(+/-)**-156 utilizando metodologia de alilação racêmica.

Tendo em mãos o composto **156**, em suas formas racêmica e enantiomericamente enriquecida, foram realizadas as análises de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com coluna quiral. Com isto, os níveis de seletividade na alilação do *trans*-cinamaldeído, catalisadas por espécies titânio-Binol, foram verificadas como superiores a 88%, confirmando a eficiência do

processo (Figura 26). A estereoquímica deste centro foi determinada através de análise de rotação óptica, sendo que a literatura¹⁴⁹ apresenta $[\alpha]_D = -22,8^\circ$ (c 2,0, CHCl₃) e o observado foi $[\alpha]_D = -21^\circ$ (c 2,0, CHCl₃).

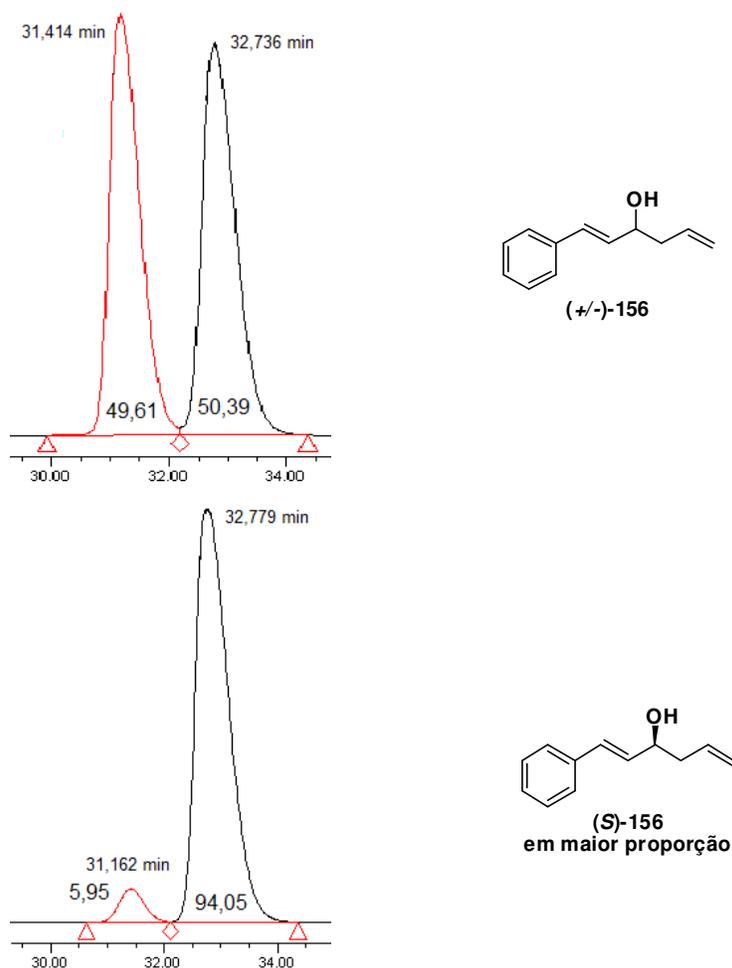


Figura 26: Cromatogramas obtidos por CLAE: A) (+/-)-156; B) **S**-156. Condições: coluna Chiralpak IA (4,6 mm Ø x 250 mmL, tamanho da partícula 5 µm), eluente hexano/isopropanol (98:2), fluxo 0,6 mL/min e leitura a um comprimento de onda (λ_{max}) = 242 nm.

Após a obtenção do composto (**S**)-156 foi realizada a etapa de proteção utilizando cloreto de *p*-metoxibenzila, NaH como base e DMF como solvente (Esquema 42). A reação levou a formação do composto (**S**)-157 com rendimento de 95%.

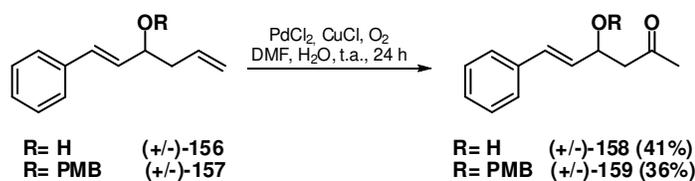
A análise de ^1H -RMN evidenciou a incorporação do grupo *p*-metoxibenzila pela presença do sinal em 3,81 ppm relativo aos hidrogênios metílicos, dos dois dubletos em 4,37 e 4,58 ppm dos hidrogênios diastereotópicos do grupo benzila e ainda do dubleto em 6,89 ppm e do multiplete na região de 7,26-7,44 ppm, totalizando nove hidrogênios aromáticos. Também foram observados os sinais dos dois hidrogênios metilênicos em 2,33-2,57 ppm, do hidrogênio metínico em 3,97 ppm e quatro sinais referentes aos cinco hidrogênios ligados aos carbonos das duas duplas ligações.

O espectro de ^{13}C -RMN apresentou os sinais relativos ao grupo *p*-metoxibenzila em 55,5 e 79,4 ppm (OCH_3 e OCH_2Ar , respectivamente) e na região dos aromáticos 113,9-159,9 ppm. A análise de IV mostrou o desaparecimento da banda de absorção característica da hidroxila livre. A análise do espectro de massas de alta resolução apresentou valor de m/z 295,1710 para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$ em sua forma protonada, sendo que o valor calculado é de m/z 295,1698.

Neste ponto do trabalho optou-se pelo uso de uma rota racêmica para que todas as reações envolvidas pudessem ser mapeadas. Tal escolha foi necessária devido a alilação de Keck apresentar um baixo rendimento com o aumento da escala reacional. Desta forma, o composto **157** foi obtido em sua forma racêmica utilizando o produto de alilação do *trans*-cinamaldeído com brometo de alilmagnésio, conforme já descrito no Esquema 42.

Para finalizar a síntese da metilcetona (+/-)-**159** foi utilizada a reação de oxidação de alcenos a compostos carbonílicos catalisada por paládio, conhecida como reação de Wacker.¹⁴⁸

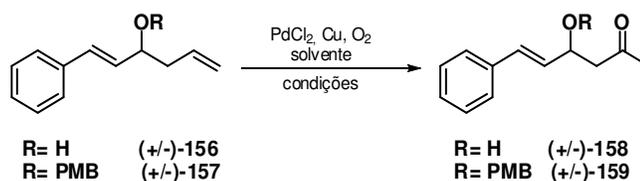
Tal procedimento consistiu na oxidação da ligação dupla terminal na presença de PdCl_2 , de uma espécie de cobre como co-catalisador (Cu) e atmosfera de oxigênio em solução aquosa. Inicialmente, estas condições foram testadas nos compostos (+/-)-**156** e (+/-)-**157** a fim de avaliar a influência do grupo hidroxila livre e protegido (Esquema 44).



Esquema 44: Reação de oxidação de Wacker dos compostos (+/-)-156 e (+/-)-157.

Os resultados preliminares não serviram para avaliar qual o melhor substrato a ser oxidado. Dessa forma, foi realizada uma série de experimentos variando quantidades de PdCl_2 , empregando dois co-catalisadores diferentes de cobre, diferentes estequiometrias, além de variar o solvente e a temperatura reacional. Os resultados encontrados estão sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3: Variação das condições reacionais para a obtenção dos compostos (+/-)-158 e (+/-)-159.



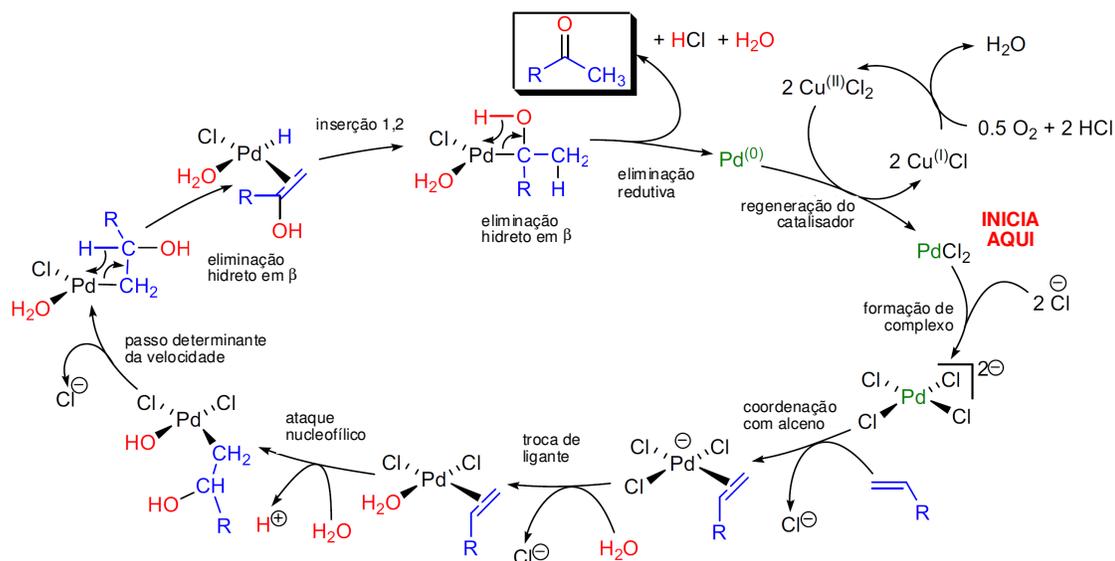
	<i>Substrato</i>	<i>PdCl₂</i> (eq.)	<i>Co-catalisador</i>	<i>Solvente</i>	<i>Temp.</i> (°C)	<i>Tempo</i> (h)	<i>Produto / rend.</i> (%) ^a
1	(+/-)-156	0,1	0,1 eq. CuCl	DMF/H ₂ O	25	2	(+/-)-158 / 35 (34)
2	(+/-)-156	0,1	0,1 eq. CuCl	DMF/H ₂ O	25	24	(+/-)-158 / 32 (25)
3	(+/-)-156	0,1	0,1 eq. Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	DMF/H ₂ O	65	2	(+/-)-158 / 12 (27)
4	(+/-)-156	0,1	1 eq. CuCl	DMF/H ₂ O	65	12	(+/-)-158 / 24 (42)
5	(+/-)-156	1	1 eq. CuCl	DMF/H ₂ O	25	24	(+/-)-158 / 36 (11)
6	(+/-)-157	0,1	0,1 eq. CuCl	DMF/H ₂ O	25	24	(+/-)-159 / 41 (16)
7	(+/-)-157	0,1	0,2 eq. Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	DMF/H ₂ O	65	10	(+/-)-159 / 31 (50)
8	(+/-)-157	0,1	0,2 eq. CuCl	DMA/H ₂ O	65	10	(+/-)-159 / 32 (20)
9	(+/-)-157	0,1	2 eq. CuCl	DMF/H ₂ O	25	24	(+/-)-159 / 60 (12)
10	(+/-)-157	1	2 eq. Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	DMF/H ₂ O	25	2	(+/-)-159 / 62 (12)

a) rendimento reacional (recuperação material de partida) em %

Observando-se os resultados encontrados na Tabela 3, os melhores rendimentos foram obtidos quando a reação de Wacker foi realizada para o

substrato (+/-)-**157**, obtendo (+/-)-**159** com rendimentos de 60% e 62% (entradas 9 e 10). Isso nos levou a adotar a condição da entrada 9, pois embora a entrada 10 apresente menor tempo reacional, a condição experimental da entrada 9 requer cloreto de paládio em quantidades catalíticas.

O mecanismo da reação de Wacker, embora não totalmente esclarecido, envolve a complexação do alceno com Pd, seguido do ataque do nucleófilo, que pode ocorrer intra ou intermolecular, sendo este o passo determinante da velocidade. Após a eliminação de hidreto, ocorre a restituição do catalisador e a formação do produto oxidado. A espécie de cobre atua como re-oxidante do paládio (0) para paládio (II) (Esquema 45).¹³⁴



Esquema 45: Mecanismo da reação de oxidação de Wacker.^{134, 148}

O composto (+/-)-**159** apresentou no espectro de ¹H-RMN o desaparecimento dos sinais da ligação dupla terminal (antes em 5,05-5,14 e 5,78-5,94 ppm), um novo sinal em 2,17 ppm relativo a metila da cadeia principal, a alteração na multiplicidade dos hidrogênios (antes alílicos e agora α-carbonílicos), acompanhado da desblindagem de um dos hidrogênios, apresentando dois dubletos de dubletos em 2,60 e 2,91 ppm. No espectro de carbono foi evidenciado

o sinal do carbono carbonílico em 206,5 ppm, o sinal da metila da cadeia principal em 31,1 ppm, além dos sinais característicos já apresentados pela molécula. No espectro de IV foi observada a banda característica do estiramento da ligação C=O de cetonas em 1714 cm^{-1} . A análise de EMAR-ESI apresentou valor de m/z 310,1585 para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3$ [M^+], sendo que o valor calculado de m/z 310,1569.

3.2.2.2. Síntese dos acetonídeos (+/-)-**166a** (1,3-*sin*) e (+/-)-**166b** (1,3-*anti*).

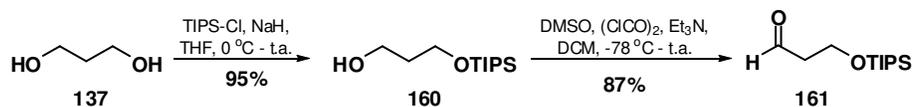
Para avançar na rota de síntese dos compostos **41'** e **42'**, após a obtenção da metil cetona (+/-)-**159** foram realizados testes da reação aldólica desta metil cetona com o aldeído **136**, com dois grupos protetores diferentes.

As reações aldólicas consistem em uma das ferramentas mais úteis para a construção de ligações carbono-carbono, sendo que os fatores responsáveis pelo controle da diastereosseletividade envolvendo enolatos metálicos estão relacionados com a natureza do ácido de Lewis utilizado, presença de centros estereogênicos nos substratos e no ácido de Lewis, volume e natureza dos substituintes nos substratos, além das condições reacionais.^{122,123}

Com base em dados da literatura para as reações com indução 1,5-*anti*, decidiu-se utilizar enolatos de boro. Foram testadas como ácido de Lewis duas boranas com reatividades diferentes, Bu_2BOTf e $(\textit{c}\text{-Hex})_2\text{BCl}$. Observando a grande dependência desta reação frente a variações de condições reacionais, realizou-se uma série de experimentos, alterando não só a ordem de adição dos reagentes, o tempo de enolização e a temperatura de enolização, como também o grupo de proteção do aldeído **136**, utilizando TBS (**120**) e TIPS (**161**).

O aldeído **120** foi obtido como já descrito anteriormente no Esquema 32, enquanto que a síntese do aldeído **161** foi realizada de maneira análoga, variando o agente sililante. Desta maneira, o diol **137** foi convertido no composto monoprottegido **160** utilizando cloreto de tri-*iso*-propilsilila (TIPSCI), segundo metodologia de McDougal e Oh.¹³² O diol monoprottegido **160** foi obtido em 85%

de rendimento e submetido a condições de condições de Swern, levou ao aldeído correspondente **161** com rendimento de 87% (Esquema 46).



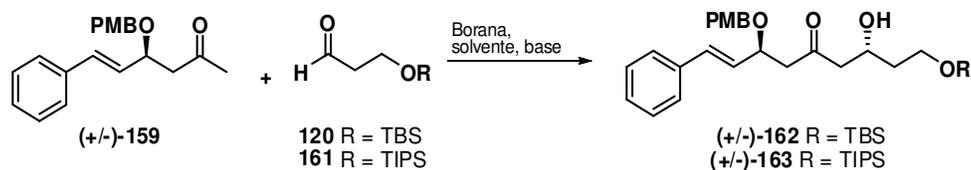
Esquema 46: Síntese do aldeído **161**.

O composto **160** foi analisado por ¹H-RMN e a incorporação de apenas um grupo tri-*iso*-propilsilila (TIPS) foi evidenciada devido a presença de dois tripletos na região de 3,84 ppm e 3,93 ppm. Observando o espectro de ¹³C-RMN, os carbonos metilênicos apresentaram dois sinais distintos em 62,6 e 63,5 ppm e outro em 34,3 ppm, além dos sinais referentes ao grupo TIPS em 11,9 e 18,0 ppm.

O produto da etapa de oxidação **161** também foi analisado por ¹H-RMN, sendo evidenciado o desaparecimento de um dos tripletos na região de 3,8 ppm e o surgimento de um sinal característico de aldeído em 9,84 ppm, mantendo os sinais dos 4 hidrogênios metilênicos e do grupo protetor. No espectro de ¹³C-RMN o sinal referente a função aldeído foi observado em 202,3 ppm. A formação da carbonila também foi confirmada pelo espectro de IV, com o surgimento da banda em 1730 cm⁻¹, não sendo mais observado o sinal referente ao estiramento da ligação O-H.

De posse dos dois aldeídos, foi realizada uma série de experimentos variando a estequiometria do reagente de boro, sua natureza, temperatura e tempo de enolização e reacional, além do solvente. Os resultados encontrados estão listados na Tabela 4.

Tabela 4: Variação das condições reacionais para a obtenção dos compostos (+/-)-**162** e (+/-)-**163**.



	Aldeído	Borana	Base	Solvente	Temp. enolização/ tempo	Tempo reacional Temp.	Produto / rend. (%)
1	120 (1,5 eq.)	(cHex) ₂ BCl (1,05 eq.)	Et ₃ N (1,1 eq.)	Et ₂ O	-78 °C / 2 h	2 h / -78 °C 20 h / -20 °C	-
2	120 (3 eq.)	(cHex) ₂ BCl (1,05 eq.)	Et ₃ N (1,1 eq.)	Et ₂ O	-78 °C / 1 h -20 °C / 0,5 h 0 °C / 0,5 h	2 h / -78 °C 20 h / -20 °C	(+/-)- 162 / 17
3	120 (1,5 eq.)	(cHex) ₂ BCl (1,05 eq.)	Et ₃ N (1,1 eq.)	DCM	-78 °C / 1 h -20 °C / 0,5 h 0 °C / 0,5 h	2 h / -78 °C 20 h / -20 °C	-
4	161 (1,5 eq.)	(cHex) ₂ BCl (2,1 eq.)	Et ₃ N (2,2 eq.)	DCM	-78 °C / 1 h -20 °C / 0,5 h 0 °C / 0,5 h	2 h / -78 °C 20 h / -20 °C	(+/-)- 163 / 25
5	120 (1,5 eq.)	Bu ₃ BOTf (1,05 eq.)	DIPEA (1,1 eq.)	DCM	-78 °C / 1 h	2 h / -78 °C 20 h / -20 °C	-
6	161 (1,5 eq.)	Bu ₃ BOTf (1,05 eq.)	DIPEA (1,1 eq.)	DCM	-78 °C / 1 h	2 h / -78 °C 20 h / -20 °C	-
7	120 (1,5 eq.)	Bu ₃ BOTf (3 eq.)	DIPEA (3,3 eq.)	Et ₂ O	-78 °C / 1 h	2 h / -78 °C 20 h / -20 °C	(+/-)- 162 / 33
8	120 (3 eq.)	(cHex) ₂ BCl (3,0 eq.)	Et ₃ N (3,3 eq.)	DCM	-78 °C / 2 h	3 h / -78 °C	(+/-)- 162 / 55

Embora triflatos de boro sejam mais reativos que cloro boranas, os melhores resultados em termos de rendimento foram encontrados utilizando-se (c-Hex)₂BCl com o aldeído **120**, sendo empregados diclorometano como solvente e Et₃N como base (entrada 8). Embora a relação 1,5-*anti* não tenha sido confirmada, a análise de ¹³C-RMN do produto obtido demonstrou claramente a obtenção de um isômero preferencial (entradas 8), o que pode ser observado na Figura 27 pela expansão do espectro de ¹³C-RMN do composto (+/-)-**162**.

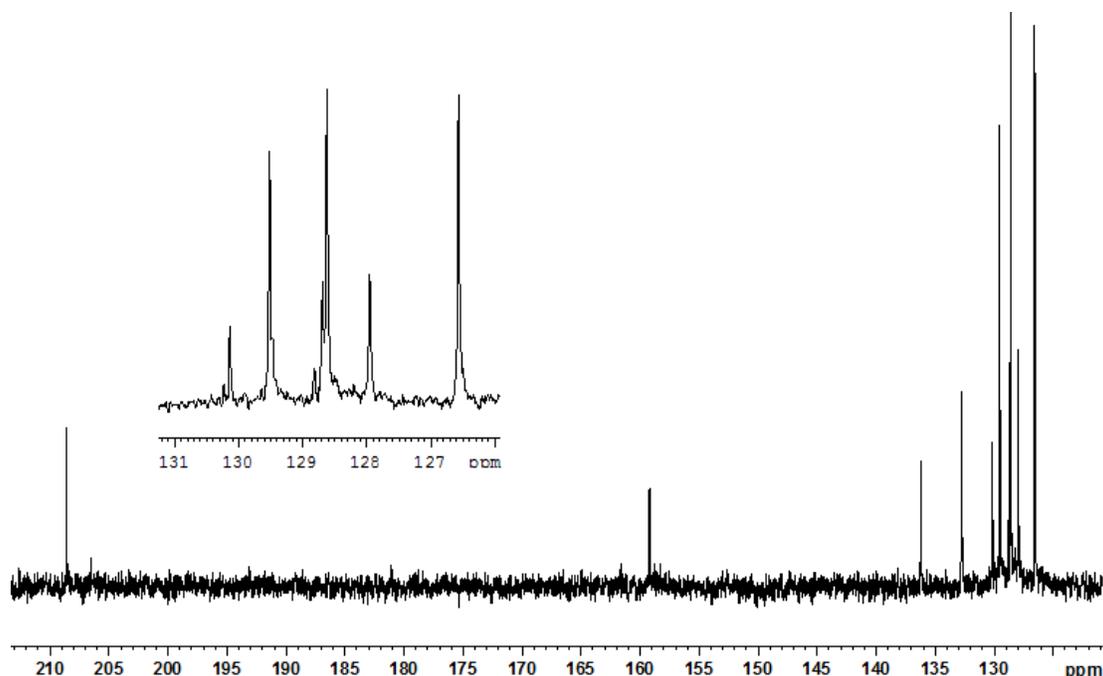


Figura 27: Expansão do espectro de ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-162.

A caracterização do aduto (+/-)-162 por ^1H -RMN baseou-se na presença de dois multipletos em 1,60-1,68 e 2,55-2,64 ppm relativos a dois hidrogênios metilênicos cada, sendo este último sobreposto a um dos hidrogênios do outro grupo metilênico α -carbonílico, que apresentou o segundo hidrogênio diastereotópico como um dubleto de dubleto em 2,93 ppm. Os hidrogênios do CH_2 ligado ao oxigênio siliado foram observados como um multipletto em 3,79-3,81 ppm. Este último sinal encontra-se sobreposto ao singletto dos hidrogênios metílicos do grupo protetor *p*-metoxibenzila, que apresentou deslocamento de 3,79 ppm. Os hidrogênios diastereotópicos do grupo protetor PMB apresentaram deslocamento semelhante aos hidrogênios metínicos, sendo observados dois multipletos na região de 4,28-4,37 e 4,44-4,56 ppm, cada um deles com integração correspondente a dois hidrogênios. Foram evidenciados ainda os sinais do grupo TBS, da ligação dupla estirênica e dos dois sistemas aromáticos presentes na molécula.

No espectro de ^{13}C foi evidenciado um sinal referente a cetona em 208,6 ppm, 10 sinais dos carbonos aromáticos e da ligação dupla na região de 113,8-

159,2 ppm, sinais referentes aos dois carbonos carbinólicos em 76,1 e 66,9 ppm, aos carbonos sp^3 do grupo de proteção PMB em 55,2 e 70,3, quatro sinais relativos aos carbonos metilênicos em 61,4, 51,0, 49,5 e 38,3 ppm, além dos sinais do grupo TBS.

O excesso diastereoisomérico encontrado para as reações aldólicas mediadas por enolatos de boro pode ser explicado assumindo-se dois modelos para o estado de transição, podendo este adotar conformação do tipo bote ou do tipo cadeira. Recentemente, Goodman e Paton¹²¹ publicaram um estudo teórico onde foi proposta a existência de uma ligação entre o hidrogênio do aldeído e o oxigênio do substituinte em β , levando a uma estabilização do estado de transição proposto (Figura 28). A magnitude desta ligação formil foi avaliada para estados de transição do tipo bote e do tipo cadeira, sendo a conformação bote favorecida. Na Figura 28 estão sendo comparados os estados de transição que levam a indução 1,5-*sin* **164a** e 1,5-*anti* **164b**, sendo que é possível observar que em **164a** existe uma interação estérea entre o grupo β -alquil e o ligante de boro, desfavorecendo esta aproximação.

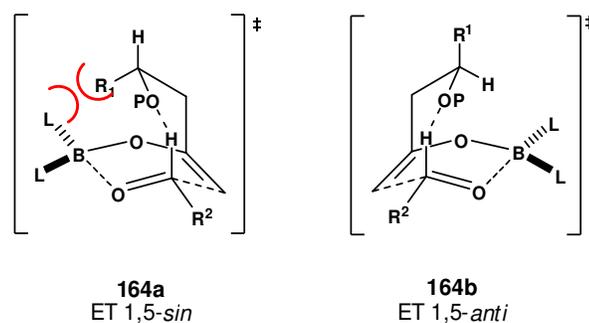
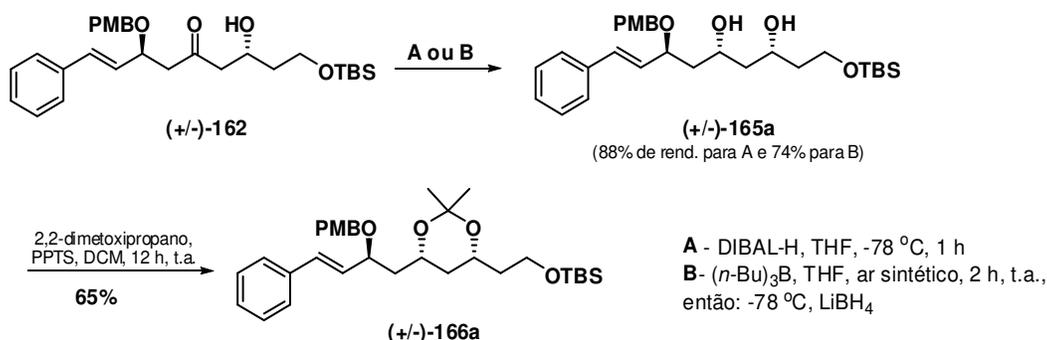


Figura 28: Proposta de Goodman e Paton para as estruturas do estado de transição que explicam a indução assimétrica 1,5-*anti*.¹²¹

Após a obtenção do aduto aldólico foi realizada a etapa de redução seletiva. Inicialmente, foi empregada a redução 1,3-*sin* do composto (+/-)-**162**, visando obter o alvo sintético **41'**. Após redução, foi realizada a proteção do diol com 2,2-dimetoxipropano e *p*-tolueno sulfonato de piridínio (PPTS) (Esquema 47),

sendo nesta segunda etapa determinado o excesso diastereoisomérico da etapa de redução.



Esquema 47: Obtenção do acetonídeo (+/-)-166a.

A redução da β -hidroxicetona (+/-)-162 foi inicialmente realizada utilizando-se DIBAL-H, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, escolhido por ser uma metodologia bastante simples e direta. Embora nesta condição tenha sido obtido um bom rendimento, após formação do acetonídeo (+/-)-166a observou-se uma baixa seletividade do composto 1,3-*sin* com relação ao composto 1,3-*anti* (4,5:1) (Esquema 14).

A seletividade pode ser explicada pela formação de um intermediário alcóxido metálico, permitindo a formação de complexos cíclicos com rígida organização estrutural,¹⁵⁰ sendo que a preferência facial decorre da transferência intermolecular dos íons hidretos para o intermediário cíclico favorecido por efeitos estereoeletrônicos (Figura 29).¹¹⁸

¹⁵⁰ a) Bartoli, G.; Belluci, M. C.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Marcanti, E.; Sambri, L. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2590. b) Hoyeda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **2003**, *93*, 1307. c) Narasaka, K.; Pai, F. -C. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2233.

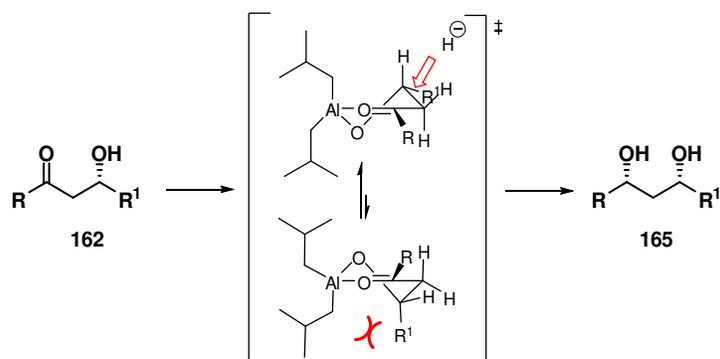


Figura 29: Origem do controle estereoquímico da redução da β -hidroxicetona (+/-)-**162**.^{118, 150}

Com a análise do curso estereoquímico da reação, pode-se inferir que quanto mais compacto for o estado de transição cíclico, maior deverá ser a seletividade.

Comparando o tamanho de ligação O-B e B-C com ligações M-O e M-C¹⁵¹ pode-se dizer que um estado de transição onde o complexo cíclico possui como agente quelante um átomo de boro é mais compacto do que utilizando alumínio, zinco ou magnésio, uma vez que as ligações O-B e B-C são mais curtas. Desta forma, para contornar o baixo excesso obtido na reação de redução com DIBAL-H foi realizada a reação de redução nas condições modificadas de Narasaka e Pai.^{150c, 152} Em termos de mecanismo, cabe ressaltar que uma maior diastereosseletividade da redução utilizando esta metodologia está relacionada ao fato de inicialmente ser formado um complexo com boro e só então o agente redutor ser adicionado.

De fato, a análise do espectro de hidrogênio do diol (+/-)-**165a** demonstrou um aumento na proporção do isômero preferencial, fato confirmado após a obtenção do acetonídeo (+/-)-**166a**, sendo que esta metodologia levou ao diol em

¹⁵¹ **M-O** = 1,9-2,2 Å; **B-O** = 1,4-1,5 Å; **M-C** = 2,0-2,2 Å e **B-C** = 1,5-1,6 Å; sendo **M** = Li, MgLi, ZnLi, AlLi₂

¹⁵² a) Narasaka, K.; Pai, F. –C. *Chem. Lett.* **1980**, 1415. b) Paterson, I.; Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287. c) Nicolaou, K. C.; Nold, A. L.; Milburn, R. R.; Schindler, C. S.; Cole, K. P.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1760. d) Kathawala, F. G.; prager, B.; Prasad, K.; Repič, O.; Shapiro, M. J.; Stahler, R. S.; Widler, L. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 803.

rendimento de 74%. Tradicionalmente, o protocolo de Narasaka utiliza como agente redutor NaBH_4 . Entretanto, em nosso trabalho foi utilizado LiBH_4 , por apresentar melhor solubilidade em THF, podendo ser adicionado em solução.

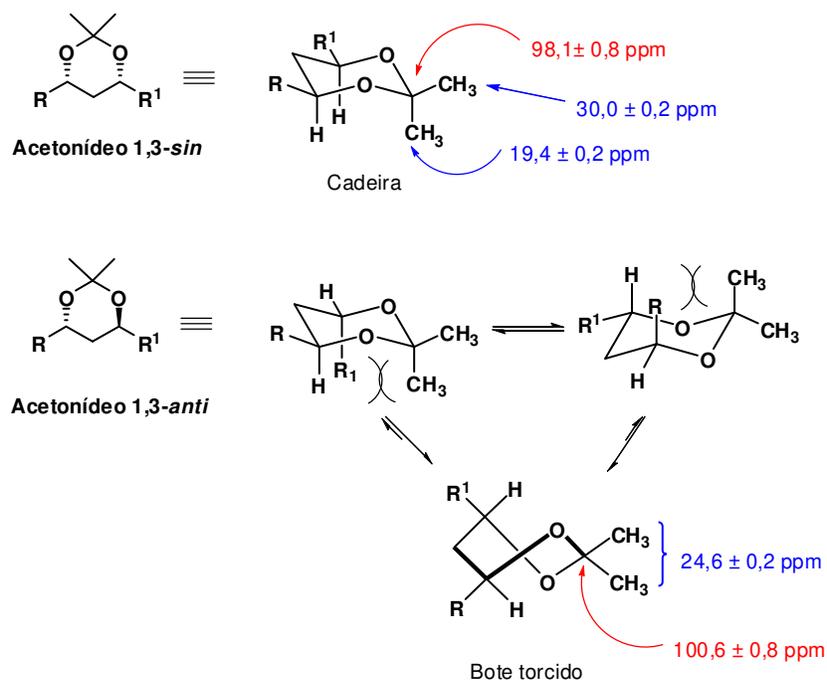
Analisando o espectro de ^1H -RMN, a formação do diol **(+/-)-165a** foi evidenciada pela blindagem no deslocamento químico de um dos grupos α -carbonílicos, antes na região de 2,55-2,64 ppm e agora na região de 1,42-1,81 ppm, como um multipletto, juntamente com mais dois CH_2 , totalizando 6 hidrogênios. Os três hidrogênios carbinólicos se encontram com deslocamentos químicos na região de 4,06-4,34 ppm, juntamente com um dos hidrogênios diastereotópicos do CH_2 pertencente ao grupo PMB. O segundo hidrogênio do CH_2 do grupo de proteção apresentou um dubleto em 4,60 ppm e o grupo CH_3 apresentou deslocamento químico de 3,80-3,90 ppm, sobreposto aos hidrogênios metilênicos ligados ao átomo de oxigênio siliado. Os sinais do grupo TBS também foram observados, assim como o dubleto de dubletos em 6,18 ppm e o dubleto em 6,58 ppm, ambos da ligação dupla e os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos em 6,89 ppm e 7,24-7,34, como um dubleto e um multipletto, respectivamente.

Na análise de ^{13}C -RMN foi observado o desaparecimento do sinal da função cetona, sendo observados três sinais relativos aos carbonos carbinólicos em 75,8, 70,3 e 62,0 ppm. Os sinais dos carbonos sp^3 do grupo PMB apresentaram deslocamentos de 72,2 e 55,3 ppm. Foram observados os sinais do grupo TBS em 25,9, 18,2 e -5,5 ppm. Os sinais dos carbonos sp^2 da ligação dupla e aromáticos apresentaram deslocamento químico na faixa de 113,9 a 159,2 ppm.

Como mencionado, a determinação da estereoquímica do isômero preferencial foi realizada utilizando-se a metodologia desenvolvida por Rychnovsky,³⁰ que consiste em sintetizar o acetonídeo correspondente ao diol e analisar o deslocamento químico dos substituintes metila e do carbono quaternário da função cetala.

Os acetonídeos derivados de dióis 1,3-*sin* preferem adotar a conformação em cadeira. Enquanto um grupo metila ocupa a posição axial, o outro grupo metila ocupa a posição equatorial. No espectro de ^{13}C -RMN, a metila axial apresenta deslocamento químico de $\delta=19,4 \pm 0,2$ ppm, enquanto o grupo metila em

equatorial apresenta $\delta=30,0 \pm 0,2$ ppm. O carbono quaternário do cetal apresenta $\delta=98 \pm 0,8$ ppm (Esquema 48).¹⁵³



Esquema 48: Dados de RMN de ^{13}C para os acetonídeos 1,3-*sin* e 1,3-*anti*.¹⁵³

Em acetonídeos 1,3-*sin*, onde as interações de natureza estérica mantêm o anel na conformação cadeira, o aumento da blindagem carbono cetal, assim como do grupo metil posicionado na posição axial da conformação cadeira pode ser explicado pelas interações do par de elétrons não ligantes dos átomos de oxigênio e o orbital anti-ligante da ligação C-Me_{axial} ($n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-Me}}$), que causam um deslocamento para o campo mais alto destes dois sinais (Figura 30).¹⁵³

¹⁵³ Tormena, C. F.; Dias, L. C.; Rittner, R. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 6077.

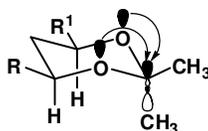


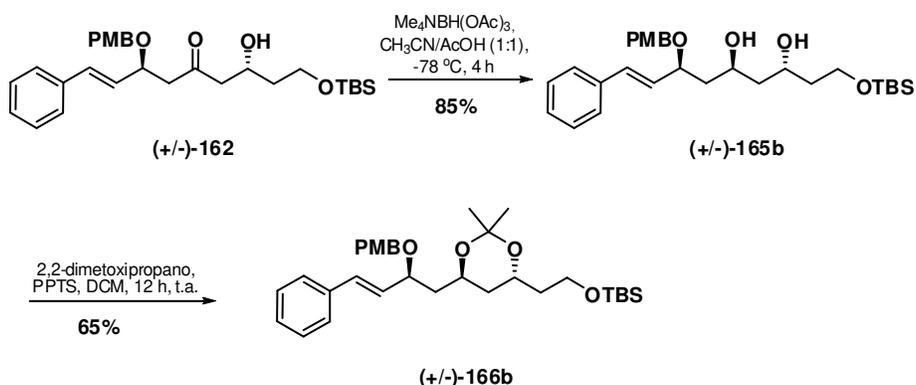
Figura 30: Interações tipo hiperconjugativas anoméricas para os acetonídeos 1,3-*sin*.¹⁵³

Já os acetonídeos derivados de dióis 1,3-*anti* adotam a conformação bote torcido, onde os dois grupos metila estão em vizinhança idêntica, apresentando o mesmo deslocamento químico, cerca de $\delta=24,6 \pm 0,2$ ppm. O carbono quaternário do acetonídeo apresenta $\delta= 100,6 \pm 0,8$ ppm (Esquema 48).

Desta forma, o acetonídeo **(+/-)-166a** foi sintetizado com rendimento médio de 65% e a análise do seu espectro de ¹³C-RMN apresentou um sinal em 98,5 ppm e outro em 100,3 ppm, referente ao carbono do cetel dos dois isômeros. Quando foi utilizada a metodologia envolvendo DIBAL-H para a síntese do diol precursor do acetal, foi observada uma proporção de 4,5:1. Para o composto **(+/-)-166a**, obtido pela rota B (metodologia de Narasaka), tem-se apenas o sinal em 98,5 ppm, indicando uma seleção maior que 95:5.

Após determinar as condições reacionais para obtenção do acetonídeo **(+/-)-166a**, foi sintetizado o acetonídeo **(+/-)-166b**. Para obter a relação 1,3-*anti* no diol **(+/-)-165b** foi aplicada a metodologia desenvolvida por Evans, que consiste em empregar o redutor triacetoxiboridreto de tetrametilamônio (Me₄NBH(OAc)₃). O uso deste redutor brando é o meio mais comum para obter a relação *anti* em 1,3-dióis, normalmente levando a bons rendimentos e excelentes excessos diastereoisoméricos.¹⁵⁴ Desta maneira, a reação do aduto **(+/-)-162** com Me₄NBH(OAc)₃ levou ao diol **(+/-)-166b** com 85% de rendimento, utilizando como solvente uma mistura 1:1 de acetonitrila/ácido acético (Esquema 49).

¹⁵⁴ Bode, S. E.; Wolberg, M.; Müller, M. *Synthesis* **2006**, 557.



Esquema 49: Síntese dos compostos (+/-)-165b e (+/-)-166b.

O espectro de ^1H -RMN do produto (+/-)-165b apresentou sinais semelhantes ao seu diastereoisômero (+/-)-165a. O sinal correspondente a um dos CH_2 α -carbonílicos antes na região de 2,55-2,64 ppm, com a redução apresentou deslocamento na região de 1,58-2,05 ppm, na forma de um multipletto sobreposto a outros quatro hidrogênios metilênicos. Foram evidenciados os multipletos dos hidrogênios carbinólicos em 4,14-4,27 ppm, os dois dubletos do CH_2 pertencente ao grupo protetor PMB em 4,35 e 4,59 ppm e um singletto referente a metila pertencente ao mesmo grupo em 3,79 ppm, mesma região onde foi observado um multipletto referente aos hidrogênios metilênicos ligados ao grupo OTBS. Foram evidenciados também os sinais do grupo protetor TBS, os sinais dos hidrogênios da ligação dupla e dos aromáticos. Já no espectro de ^{13}C -RMN, o deslocamento químico dos carbonos do produto (+/-)-165b apresentaram pequenas diferenças com relação ao isômero (+/-)-165a. Os sinais referentes aos três carbonos carbinólicos, no isômero (+/-)-165a apresentaram deslocamento de 75,8, 72,2 e 69,1 ppm, enquanto no isômero (+/-)-165b estes mesmo carbonos apresentaram deslocamentos de 80,3, 68,7 e 68,2 ppm. A região dos carbonos sp^2 não sofreu alterações com relação a (+/-)-165a, o mesmo observado para os carbonos metilênicos da cadeia principal e para os carbonos dos grupos protetores PMB e TBS.

O mecanismo desta redução envolve uma troca do ligante ácido acético do ânion triacetoxiboridreto por uma molécula de álcool. O intermediário resultante,

um alcoxiacetatoboridreto, reduz a cetona próxima por uma transferência intramolecular de hidreto. Esta transferência só é possível devido a este redutor ser um doador de hidreto mais forte que, por exemplo, boridreto de sódio. O curso estereoquímico desta reação pode ser racionalizado pelo estado de transição descrito na Figura 31. Como este intermediário cíclico de seis membros assume a conformação cadeira, a diastereosseletividade é racionalizada pela transferência de hidreto ocorrendo preferencialmente pela face da cetona que permite que seu substituinte R permaneça em uma posição de menor impedimento estérico, ou seja, pseudo-equatorial.¹¹⁷

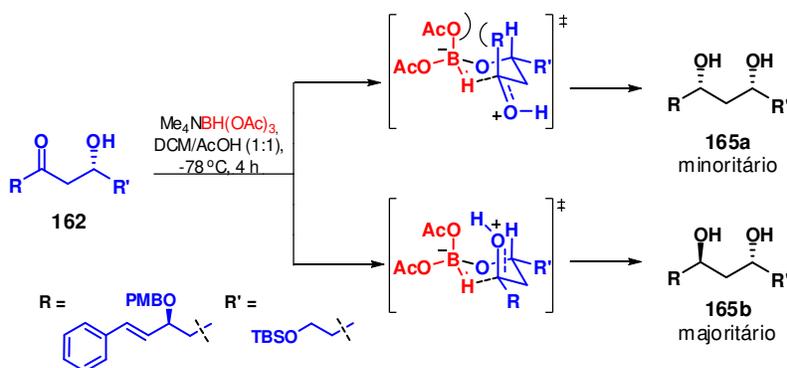


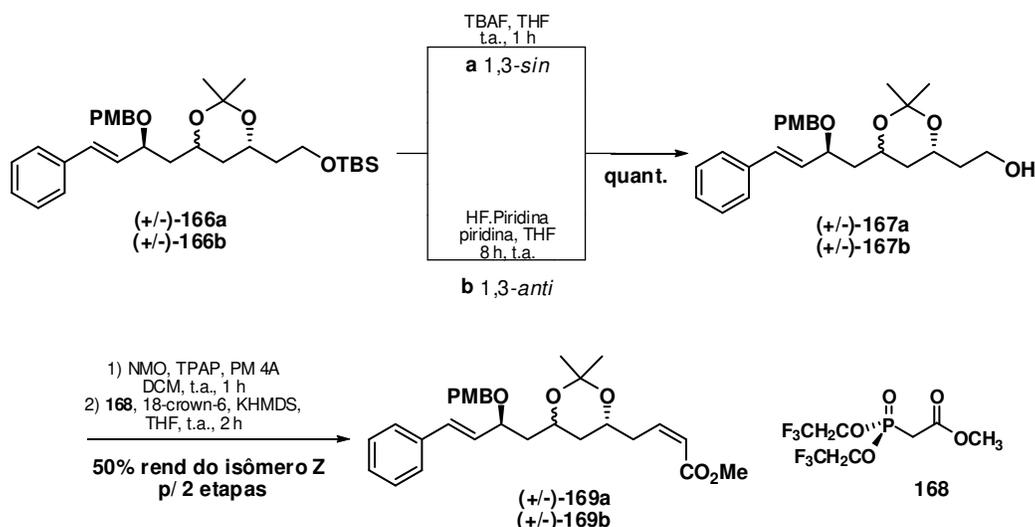
Figura 31: Estado de transição proposto para definir o curso estereoquímico da redução de Evans.¹¹⁷

Obtido o álcool (+/-)-**165b** foi realizada a reação de formação do acetonídeo correspondente (+/-)-**166b** (Esquema 49). O produto foi obtido com rendimento médio de 65%, de maneira análoga ao isômero (+/-)-**166a**.¹¹⁷ Para o isômero (+/-)-**166b**, o carbono quaternário da função cetal, no espectro de ¹³C-RMN apresentou unicamente um sinal em 100,3 ppm. Já para as metilas desta mesma função, foram observados dois sinais com apenas uma leve variação do deslocamento químico (24,8 e 25,1 ppm). Para o isômero 1,3-*sin* (+/-)-**166a**, o carbono quaternário foi observado com um deslocamento de 98,5 ppm, ao passo que as metilas foram observadas em 19,9 e 30,3 ppm. Pelo modelo de Rychnovsky³⁰

podemos afirmar que a razão diastereoisomérica da reação foi superior a 95:5 também para a redução 1,3-*anti*.

3.2.2.3. Síntese dos ésteres α,β -insaturados (+/-)-**169a** e (+/-)-**169b**.

Dando continuidade a rota sintética proposta para os compostos **41'** e **42'**, após a síntese dos compostos (+/-)-**166a,b** foi realizada a obtenção dos intermediários avançados (+/-)-**169** contendo todos os átomos de carbono necessários para a obtenção das moléculas alvo. Foram então realizadas as etapas de desproteção da hidroxila primária, oxidação e olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons, utilizando a modificação de Still-Gennari¹⁴⁷ (Esquema 50).



Esquema 50: Obtenção dos intermediários avançados (+/-)-**168a** e (+/-)-**168b**.

Para o isômero 1,3-*sin* (+/-)-**166a**, o grupo protetor de silício foi removido utilizando TBAF, levando ao álcool (+/-)-**167a** com rendimento quantitativo. Entretanto, ao aplicarmos esta mesma metodologia ao isômero 1,3-*anti* (+/-)-**166b**, foi observada a degradação do material de partida. Como alternativa, foi aplicado como metodologia de remoção de grupos protetores sililados o complexo

HF-piridina, com base nos resultados obtidos por Williams na síntese do Forboxazol A.¹⁵⁵ Esta alternativa levou ao álcool primário correspondente (+/-)-**167b** em rendimento quantitativo.

As análises de ¹H-RMN e ¹³C-RMN dos compostos (+/-)-**167a** e **b** confirmaram a remoção do grupo protetor TBS, não sendo observado nenhum sinal relativo aos hidrogênios deste grupo. Em ambos espectros de IV destes compostos foi observada a banda referente a hidroxila livre na região de 3400 cm⁻¹.

Ao compararmos os espectros de ¹H-RMN dos compostos (+/-)-**167a** e (+/-)-**167b** com seus precursores observamos que não ocorreu uma variação significativa nos deslocamentos dos hidrogênios metílicos do acetonídeo, ou dos hidrogênios metilênicos da molécula. Para o composto (+/-)-**167a**, a região dos hidrogênios carbinólicos apresentou uma definição maior, sendo que o sinal dos 3 hidrogênios, na forma de um multiplete em 4,05-4,24 ppm, não saiu sobreposto a nenhum outro sinal. Já para o composto (+/-)-**167b**, o mesmo multiplete referente a estes três hidrogênios apresentou deslocamento de 3,84-4,13, havendo sobreposição aos sinais da metoxila do grupo PMB e dos hidrogênios do carbono metilênico ligado a hidroxila livre.

Comparando os espectros de ¹³C-RMN dos compostos (+/-)-**167a** e **b**, poucas variações foram encontradas. Os deslocamentos químicos que mais discordaram entre si foram os referentes aos carbonos carbinólicos. Enquanto o composto (+/-)-**167a** apresentou sinais em 65,1, 69,4 e 75,4 ppm para os três carbonos carbinólicos, o composto (+/-)-**167b** apresentou sinais em 63,5, 66,4 e 77,0 ppm. Os sinais do acetonídeo do composto (+/-)-**167a** 1,3-*syn* referentes aos carbonos das metilas apresentaram deslocamento em 19,9 e 30,3 ppm, já para o carbono quaternário o deslocamento encontrado foi de 98,7 ppm. Os mesmo sinais para o composto (+/-)-**167b** 1,3-*anti* foram observados em 24,8, 25,0 e 100,5 ppm.

A análise do espectro de massas de alta resolução para os compostos (+/-)-**167a** e (+/-)-**167b** de fórmula molecular C₂₆H₃₄O₅ apresentaram valores de *m/z*

¹⁵⁵ Williams, D. R.; Kiryanov, A. A.; Emde, U.; Clark, M. P.; Nerliner, M. A.; Reeves, J. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 12058.

427,2491 e 427,2630, para suas formas protonadas, sendo que o valor calculado de m/z para este composto protonado foi de 427,2484.

Após obter os álcoois **(+/-)-167a,b** foi realizada a etapa de oxidação segundo a metodologia desenvolvida por Ley¹⁴¹ (Esquema 50). Este intermediário foi isolado e utilizado sem prévia purificação na etapa de olefinação.

Para obter a ligação dupla com a geometria necessária *Z* foi escolhida a reação de Horner-Wadsworth-Emmons, com a variação desenvolvida por Still e Gennari.¹⁴⁷ Foi utilizado como reagentes trifluoroetilfosfona éster (**168**), hexametildissilazida de potássio (KHMDS) e éter de coroa 18-crown-6, em THF. Os produtos **(+/-)-169a** e **b** foram obtidos em 50% de rendimento para as duas etapas (Esquema 50).

No espectro de ¹H-RMN do composto **(+/-)-169a** foi evidenciada a ligação dupla pelo surgimento dos sinais em 5,82-5,88 e 6,36 ppm, como um multipeto e dubleto de tripletos, respectivamente. O sinal dos hidrogênios metílicos da função éster apresentaram deslocamento químico em 3,70 ppm, próximo ao deslocamento dos hidrogênios metílicos do grupo *p*-metoxibenzila (3,81 ppm). Foi observado a desblindagem de dois hidrogênios metilênicos. Os hidrogênios antes na região de 1,57-1,78 ppm agora apresentaram deslocamento de 2,68-2,97 ppm, característico de CH₂ alílico. Os sinais da ligação dupla estirênica, do anel aromático e demais hidrogênios metilênicos e metílicos não sofreram muita variação. Os sinais dos hidrogênios carbinólicos foram observados como dois multipetos em 3,95-3,98 e 4,10-4,23 ppm, com integração de um e dois hidrogênios, respectivamente.

A análise do espectro de ¹³C-RMN do composto **(+/-)-169a** apresentou os carbonos do grupo acetal em 19,9, 30,2 e 98,7 ppm. Já os carbonos metilênicos apresentaram deslocamento químico de 35,6, 36,9 e 43,0 ppm. O carbono metílico do éster teve seu sinal em 51,1 ppm, enquanto o CH₃ do grupo PMB teve deslocamento em 55,3 ppm. Os carbonos carbinólicos foram observados em 65,1, 68,5 e 75,4 ppm, na mesma região o carbono metilênico do grupo PMB (70,2 ppm). A ligação dupla do sistema α,β -insaturado apresentou deslocamento químico de 120,6 e 146,1 ppm, sendo encontrados na região de aromáticos mais

dez sinais referentes a carbonos sp^2 da outra ligação dupla e dos anéis aromáticos. A carbonila do éster α,β -insaturado foi observada em 166,7 ppm. O espectro de IV apresentou banda característica de carbonilas de éster α,β -insaturado em 1720 cm^{-1} .

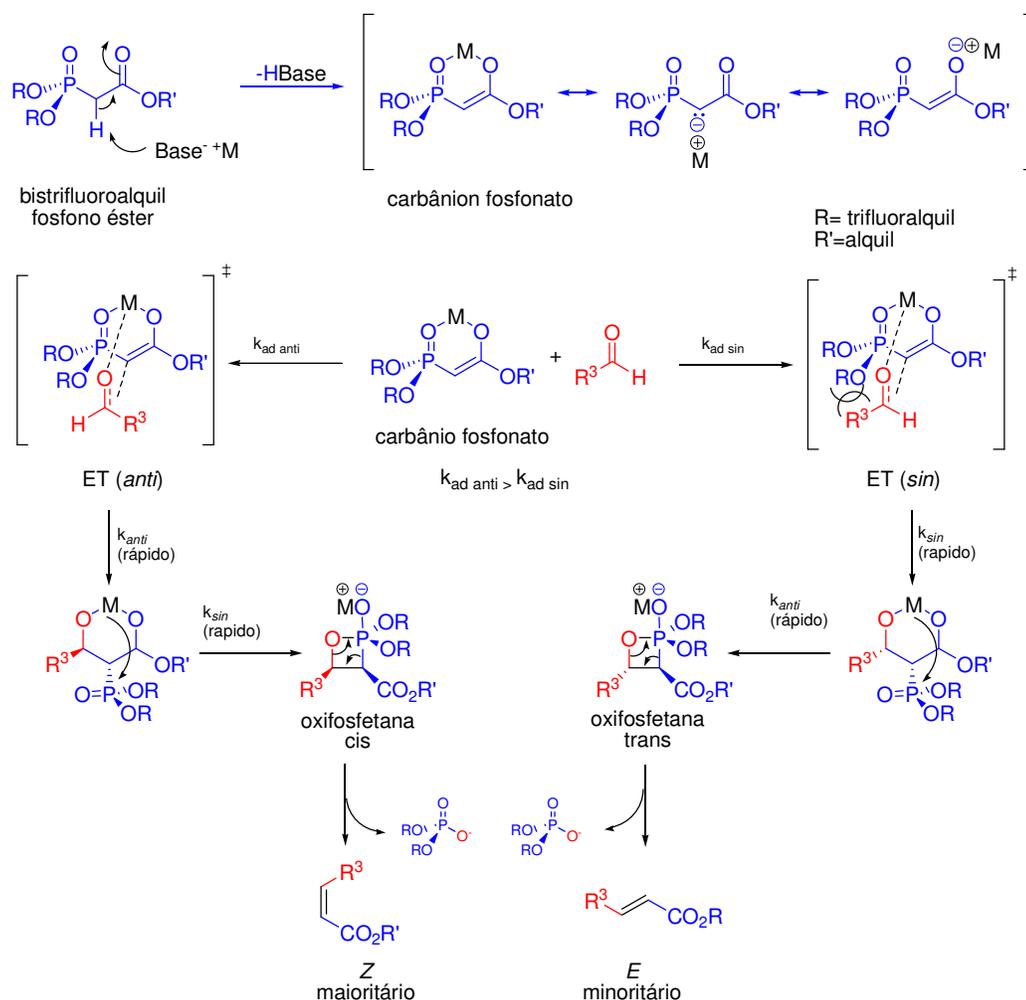
Para o composto **(+/-)-169b** as mesmas observações foram realizadas, sendo que no espectro de $^1\text{H-RMN}$, os hidrogênios alílicos apresentaram-se como um multipletto em 2,65- 2,99 ppm. A ligação dupla do sistema α,β -insaturado foi observada em 5,85 ppm (dubleto) e em 6,26-6,36 ppm (multipletto). O sinal dos hidrogênios metílicos da função éster e do grupo PMB foram observados em 3,70 e 3,81 ppm, respectivamente. Os hidrogênios carbinólicos foram observados como dois multipletos em 3,85-4,03 (2H) e em 4,06-4,31 ppm (1H).

Os sinais do grupo acetonídeo na análise do espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ do composto **(+/-)-169b** foram observados em 24,7, 24,9 e 100,4 ppm. Já os carbonos metilênicos apresentaram deslocamento químico de 34,9, 38,0 e 41,6 ppm. O carbono metilênico do grupo PMB foi observado em 69,9 ppm, na mesma região dos carbonos carbinólicos (63,5, 66,0 e 77,0 ppm). O carbono metílico do éster teve seu sinal observado em 51,0 ppm, enquanto o CH_3 do grupo PMB teve deslocamento de 55,3 ppm. Os sinais aromáticos e das duas duplas ligações foram observados na região de 113,8 a 159,1 ppm. A carbonila do éster α,β -insaturado foi observada em 166,7 ppm, deslocamento idêntico ao isômero **(+/-)-169a**. O espectro de IV apresentou banda caracteística de carbonilas de éster em 1721 cm^{-1} .

Para o composto **169a** também foi realizado espectro de $n\text{Oe-RMN}$, onde um incremento de 2,11% foi encontrado para o hidrogênio vinílico quando irradiado o outro hidrogênio da ligação dupla. Este baixo valor encontrado colocou em dúvida a geometria da ligação dupla do produto preferencialmente obtido. Entretanto, ao isolar o produto minoritário e comparar os valor da constante de acoplamento entre os hidrogênios da ligação dupla, foram encontrados $J = 11\text{ Hz}$ para o composto majoritário e $J = 15\text{ Hz}$ para o composto minoritário. Como a constante de acoplamento menor refere-se ao isômero *cis*, a seletividade na etapa de formação da ligação dupla foi confirmada.

As reações de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons e Wittig para alídeos estabilizados com aldeídos são os dois métodos mais utilizados para a preparação de alcenos com geometria *E*. Em 1983, Still e Gennari¹⁴⁷ introduziram o primeiro caminho geral para preparar olefinas *Z* a partir de aldeídos pela modificação do reagente fosfonato utilizado na olefinação de Homer-Wadsworth-Emmons. Este caminho utiliza o acoplamento eletrofílico de bis(trifluoralquil) fosfonoésteres com aldeídos, na presença de bases fortes para preparar cetonas e ésteres *Z*- α,β -insaturados, sendo que bons resultados são observados para a obtenção de alcenos bis e tri-substituídos.¹³⁴

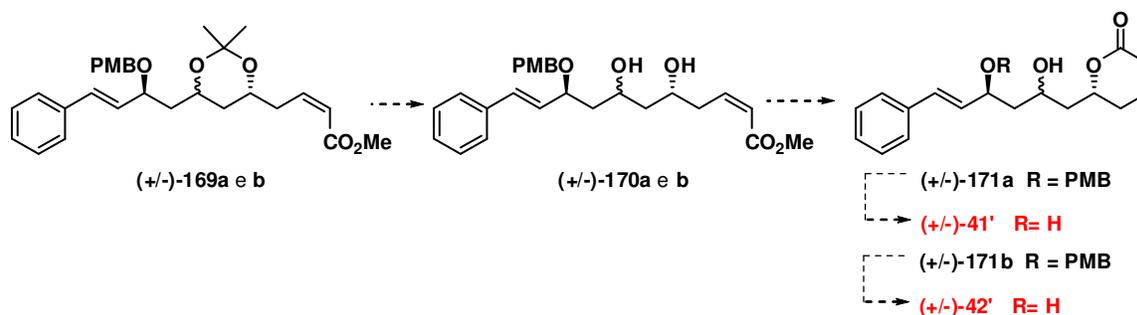
O mecanismo para a olefinação Horner-Wadsworth-Emmons não é completamente esclarecido, sendo que na modificação de Still-Gennari o fósforo tem dois grupos trifluoralcóxidos retiradores de elétrons. Neste caso, o rearranjo do aduto quelado para formar a oxifosfetana é favorecido e a etapa de eliminação é mais rápida que a adição inicial, que essencialmente torna-se irreversível (o inverso da olefinação original). Como resultado, a formação do estereoisômero *Z* é predominante (Esquema 51).¹³⁴



Esquema 51: Mecanismo para formação de alcenos com configuração *Z* via reação de olefinação Horner-Wadsworth-Emmons com modificação de Still-Gennari.¹³⁴

3.2.2.4. Estudos visando a finalização da síntese dos compostos **41'** e **42'**.

As etapas finais da rota sintética consistiram em remover o grupo acetônio e realizar a ciclização, formando a lactona. Além disso, pretendia-se remover o grupo de proteção *p*-metoxibenzílico (Esquema 52).

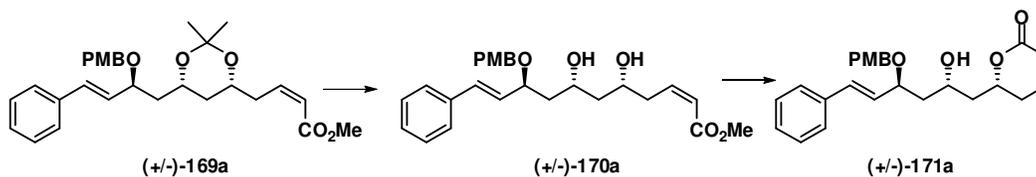


Esquema 52: Etapas restantes para a síntese dos compostos alvo **41'** e **42'**.

Para ésteres α - β -insaturados- δ -hidroxilados protegidos com grupos acetônídeos é encontrado na literatura que condições ácidas levam à remoção do grupo protetor, seguido de ciclização.^{71, 91, 156} Baseado nestes precedentes, inicialmente foram testadas para o composto **(+/-)-169a** várias condições experimentais variando-se o catalisador, o solvente e a temperatura. As observações experimentais estão listadas na Tabela 5.

¹⁵⁶ a) George, S.; Sudali, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2007**, *18*, 975. b) Nakata, T.; Suenega, T.; Nakashima, K.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6529. c) Sabitha, G.; Sudhakar, K.; Reddy, N. M.; Rajkumar, M. Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6567. d) Sabitha, G.; Srinivas, C.; Sudhakar, K.; Rajkumar, M.; Maruthi, C.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2007**, 3886.

Tabela 5: Variação das condições reacionais para a obtenção dos compostos (+/-)-170a e (+/-)-171a.



	<i>Catalisador</i>	<i>Solvente</i>	<i>Temp.</i>	<i>Tempo</i>	<i>Composto observado (rend %)</i>
1	CSA	MeOH	65 °C	6 h	(+/-)-169a
2	PTSA	MeOH	25 °C	1 h	- ^a
3	PPTS	C ₆ H ₆	25 °C	24 h	(+/-)-169a
4	PPTS	C ₆ H ₆	80 °C	2 h	- ^a
5	-	C ₆ H ₆	80 °C	12 h	(+/-)-169a
6	PPTS	CH ₂ Cl ₂	25 °C	1 h	- ^a
7	PPTS	CH ₃ CN	25 °C	1 h	- ^a
8	PPTS	CH ₃ CN	82 °C	3 h	- ^a
9	HCl 4%	CH ₃ CN	0 °C	8 h	(+/-)-170a (98 %)

a) produtos de decomposição não caracterizados.

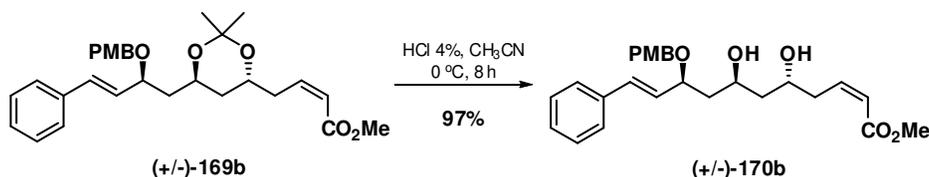
Algumas das condições utilizadas levaram a recuperação do material de partida (entradas 1,3 e 5), mas na maioria dos casos ocorreu a decomposição do mesmo. Em apenas uma situação o composto resultante da remoção do acetonídeo **(+/-)-170a** foi obtido em excelente rendimento, quando utilizado HCl 4% em acetonitrila (entrada 9). O composto **(+/-)-171a** não foi observado em nenhuma situação.

Nos espectros de ¹H-RMN e ¹³C-RMN do composto **(+/-)-170a** foi observada a remoção do grupo acetonídeo, sendo que para a análise de hidrogênio na região de campo mais alto foram observados dois multipletos com integrais correspondentes a dois hidrogênios cada (1,49-1,68 e 1,79-1,83 ppm). O deslocamento dos dois hidrogênios alílicos foram observados como um multipletto em 2,79-2,84 ppm. Dois singletos com integração correspondente a três hidrogênios foram observados em 3,70 e 3,80 ppm referentes as duas metilas. Os hidrogênios carbinólicos foram observados como um multipletto em 3,94-4,38 ppm sobreposto a um dos hidrogênios metilênicos do grupo PMB. Os sinais dos hidrogênios da ligação dupla foram observados em 5,87-5,92, 6,18, 6,36-6,47 e

6,60 ppm. Os sinais aromáticos foram observados como um dubleto em 6,89 ppm e um multipletto em 7,23-7,40 ppm, com integrais de 2 e 7 hidrogênios, respectivamente.

No espectro de ^{13}C -RMN foram observados os sinais dos carbonos metilênicos em 36,9, 42, 6 e 42,8 ppm e os sinais das duas metilas em 51,1 e 55,3 ppm. O carbono metilênico do grupo PMB apresentou deslocamento em 70,0 ppm, enquanto os carbonos carbinólicos foram observados em 70,2, 71,8 e 77,2 ppm. Também foram observados 12 sinais dos carbonos sp^2 das duplas ligações e dos anéis aromáticos entre 114,0 e 159,3 ppm, sendo que o sinal da carbonila apresentou deslocamento em 167,1 ppm. No espectro de IV foram observadas as bandas características do estiramento da ligação OH e do estiramento da ligação dupla C=O.

Após obter o diol livre **(+/-)-170a**, a mesma metodologia foi aplicada na síntese do isômero 1,3-*anti* **(+/-)-170b** com sucesso (Esquema 53).



Esquema 53: Reação de remoção do grupo protetor acetonídeo levando a formação do composto **(+/-)-170b**.

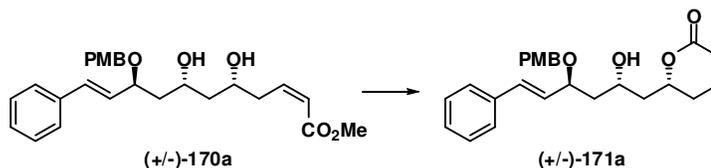
Novamente, nos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN do composto **(+/-)-170b** foi observada a remoção do grupo acetonídeo, sendo que para a análise de hidrogênio foram observados dois multipletos com integrais correspondentes a dois hidrogênios cada (1,55-1,73 e 1,93-2,07 ppm). Um multipletto em 2,80-2,86 ppm foi observado para os dois hidrogênios alílicos e dois singletos com integração correspondente a três hidrogênios cada foram observados em 3,69 e 3,78 ppm, referentes as duas metilas. Um único multipletto foi observado para os três hidrogênios carbinólicos em 4,03-4,27 ppm, sem sobreposição aos dois hidrogênios metilênicos do grupo PMB em 4,34 e 4,60 ppm. A região dos sinais

dos hidrogênios das duplas ligações e aromáticos foram observados com deslocamento semelhantes aos do isômero 1,3-*sin* **(+/-)-170a**.

Para a análise de ^{13}C -RMN foram observados os sinais dos carbonos metilênicos em 36,8, 42, 5 e 42,7 ppm e os sinais das duas metilas em 51,1 e 55,2 ppm. O mesmo deslocamento do carbono metilênico do grupo PMB apresentado para o isômero **(+/-)-170a** foi observado para o isômero **(+/-)-170b** (70,0 ppm), enquanto os carbonos carbinólicos foram observados em 68,3, 69,3 e 80,7 ppm. Os 12 sinais dos carbonos sp^2 das duplas ligações e dos anéis aromáticos foram observados entre 114,0 e 159,3 ppm, sendo que o sinal da carbonila apresentou deslocamento em 167,0 ppm. Novamente, no espectro de IV foram observadas as bandas características do estiramento da ligação OH e do estiramento da ligação dupla C=O. A análise do espectro de massas de alta resolução para os compostos **(+/-)-170a** e **(+/-)-170b**, de fórmula molecular $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_6$, apresentou valores de m/z 464,2151 e 441,2263, para suas formas sodiada e protonada, respectivamente. Os valores calculados para estes compostos foram de m/z 464,2131 e 441,2277.

Após obtenção dos dois isômeros do diol intermediário **(+/-)-170**, foi iniciada uma nova série de testes visando à obtenção do composto ciclizado **(+/-)-171**.

Novamente, o isômero 1,3-*sin* foi testado, sendo que para a ciclização de **(+/-)-170a** foram variados reagente, solvente, temperatura e uso de microondas (Tabela 6).

Tabela 6: Variação das condições reacionais para a obtenção do composto (+/-)-171a.

	Catalisador ^a	Solvente	Temp.	Tempo	Composto observado (rend %)
1	CSA	CH ₂ Cl ₂	25 °C	3 h	- ^c
2	PPTS	C ₆ H ₆	25 °C	24 h	(+/-)-170a
3	PPTS	C ₆ H ₆	80 °C	3 h	- ^c
4	-	C ₆ H ₆	80 °C	24 h	(+/-)-170a
5	Dowex	CH ₃ CN	25 °C	30 h	(+/-)-171a (traço)
6	Dowex	CH ₃ OH	65 °C	18 h	- ^d
7	PPTS	CH ₃ CN	82 °C	3 h	- ^c
8	PPTS	CH ₃ CN	25 °C	24 h	(+/-)-170a
9	AcOH 10 %	CH ₃ CN	0 °C	6 h	(+/-)-170a
10	AcOH 10 %	CH ₃ CN	25 °C	24 h	(+/-)-170a
11	AcOH 10 %	CH ₃ CN	25 °C / MW ^b	3 h	(+/-)-170a
12	HCl 4 %	CH ₃ CN	0 °C	6 h	(+/-)-171a (traço)
13	HCl 4 %	CH ₃ CN	25 °C	6 h	(+/-)-171a (10%)
14	HCl 4 %	CH ₃ CN	60 °C / MW ^b	30 min	- ^d
15	HCl 10 %	CH ₃ CN	0 °C	6 h	(+/-)-171 (traço)
16	HCl 10 %	CH ₃ CN	25 °C	6 h	(+/-)-171 (8%)
17	-	CH ₃ CN	60 °C / MW ^b	4 h	(+/-)-170a
18	PPTS	CH ₃ CN	60 °C / MW ^b	2 h	(+/-)-170a
19	KHMDS	THF	-78 °C	30 min	- ^e
20	Bu ₂ SnO	CH ₃ CN	82 °C	8 h	(+/-)-171a (95%)

a) CSA = ácido canforsulfônico, TSA = ácido *p*-tolueno sulfônico, PPTS= *p*-tolueno sulfonato de piridínio, AcOH = ácido acético, KHMDS = hexametildissilazida de potássio. b) potência de 100 W. c) produtos de decomposição, não caracterizados. d) traços do produto, porém com subprodutos de decomposição. e) recuperação parcial do material de partida, com traços do produto ciclizado e subprodutos.

A utilização de catálise ácida levou somente a obtenção do produto em uma quantia mensurável utilizando HCl 4 %, na temperatura ambiente por 24 h (entrada 13). Na maior parte dos experimentos ocorreu a recuperação do material de partida ou a decomposição do mesmo. Como o emprego do meio ácido não levou a resultados satisfatórios, foi utilizado meio básico empregando KHMDS (entrada 19) e embora o produto ciclizado pudesse ser visualizado por cromatografia em camada delgada (CCD), produtos de decomposição também ocorreram com um curto período reacional.

Como alternativa, foi testada uma metodologia já conhecida para reações de *trans*-esterificação intermolecular que envolve o uso de óxido de dibutil estanho

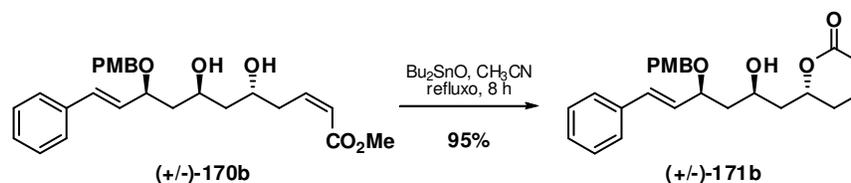
como base de Lewis.¹⁵⁷ Felizmente, esta reação levou a formação do produto ciclizado **(+/-)-171a**, em 95% de rendimento em 8h, utilizando acetonitrila em temperatura de refluxo (entrada 20).

O composto **(+/-)-171a** na análise de ¹H-RMN apresentou um multipeto em 1,71-2,07 ppm (4H) e outro multipeto em 2,36-2,41 ppm (2H) referentes aos 6 hidrogênios metilênicos da cadeia principal. Somente um singlete com integração correspondente a três hidrogênios foi observado em 3,80 ppm, indicando que houve a ciclização. Na região dos hidrogênios carbinólicos observaram-se dois multipetos, sendo o primeiro correspondente a dois hidrogênios carbinólicos e um hidrogênio diastereotópico do CH₂ do grupo protetor *p*-metoxibenzila em 4,09-4,37 ppm. O segundo multipeto foi observado na sobreposição do terceiro hidrogênio carbinólico com o outro hidrogênio diastereotópico do grupo PMB em 4,57-4,71 ppm. Uma alteração relevante foi observada no deslocamento de um dos hidrogênios da ligação dupla, agora pertencente a lactona α,β -insaturada. O multipeto que antes apresentava deslocamento de 6,36-6,47 ppm agora é observado sobreposto ao sinal de dois hidrogênios aromáticos do grupo PMB em 6,87-6,91 ppm.

No espectro de ¹³C-RMN foram observados os sinais dos carbonos metilênicos em 29,2, 41,8, 42,4 e 70,2 ppm, sendo este último do grupo PMB. O sinal da metila deste mesmo grupo foi observado em 55,3 ppm. Os sinais dos carbonos carbinólicos apresentaram deslocamento de 65,4, 76,2 e 77,1 ppm. Na região dos carbonos *sp*², a principal alteração observada foi para o deslocamento do sinal da carbonila de 167,1 ppm para **(+/-)-170a** e 164,3 ppm para **(+/-)-171a**. Na análise de IV foi observado as bandas principais em 3429 cm⁻¹, do estiramento da ligação OH e em 1709 cm⁻¹ para o estiramento da ligação C=O.

Com o sucesso desta metodologia, o isômero **(+/-)-171b** foi sintetizado com as mesmas condições já aplicadas (Esquema 54), sendo o produto obtido com rendimento de 95%.

¹⁵⁷ Baumhof, P.; Mazitschek, R.; Giannis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3672.



Esquema 54: Síntese do isômero (+/-)-171b.

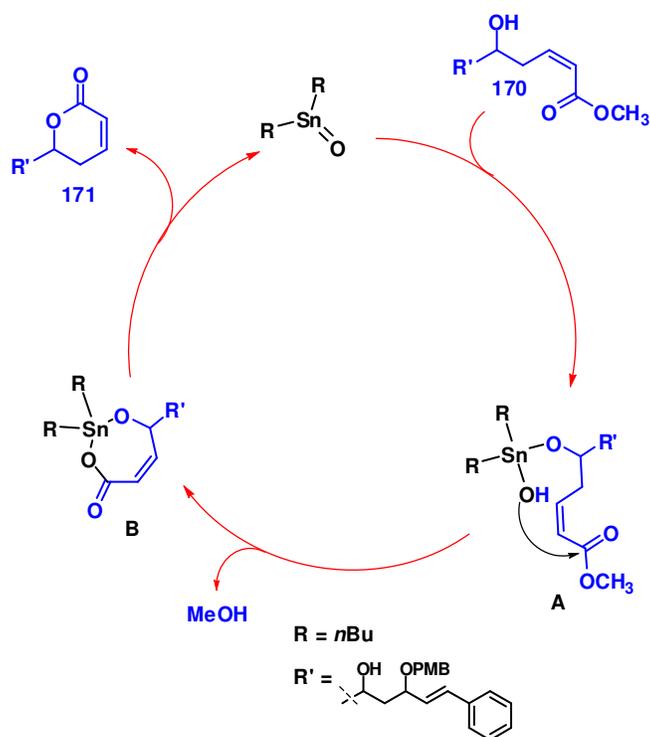
O composto (+/-)-171b foi analisado por $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$ e IV. Na análise de $^1\text{H-RMN}$ foi observado um multipletto em 1,73-1,89 ppm (4H) e outro multipletto em 2,30-2,35 ppm (2H) referentes aos 6 hidrogênios metilênicos da cadeia principal. O singletto, com integração correspondente a três hidrogênios, foi observado em 3,80 ppm, referente aos hidrogênios metílicos do grupo PMB. A região dos hidrogênios carbinólicos foi observada como dois multiplettos, sendo um deles correspondente a dois hidrogênios carbinólicos e um dos hidrogênios diastereotópicos do CH_2 do grupo protetor *p*-metoxibenzila em 4,20-4,37 ppm e o outro multipletto em 4,68-4,76 ppm relativo ao terceiro hidrogênio carbinólico. O segundo hidrogênio diastereotópico do grupo PMB foi observado como um dubleto em 4,60 ppm. A mesma variação no deslocamento de um dos hidrogênios da ligação dupla agora pertencente a lactona α,β -insaturada descrito para o isômero (+/-)-171a foi observada para o isômero (+/-)-171b, sendo que o multipletto que antes apresentava deslocamento de 6,32-6,46 ppm agora é observado sobreposto ao sinal de dois hidrogênios aromáticos do grupo PMB em 6,86-6,90 ppm.

Para a análise de $^{13}\text{C-RMN}$ foram observados os sinais dos carbonos metilênicos em 30,0, 43,0, 43,2 e 70,1 ppm. O sinal da metila do grupo PMB foi observado em 55,3 ppm. Os sinais dos carbonos carbinólicos apresentaram deslocamento de 67,0, 74,8 e 80,9 ppm. Novamente, na região dos carbonos sp^2 , a principal alteração observada foi para o deslocamento do sinal da carbonila de 167,0 ppm para (+/-)-170b e 164,5 ppm para (+/-)-171b. As bandas principais observadas no espectro de IV foram observadas em 3466 cm^{-1} , devido ao estiramento da ligação OH e em 1716 cm^{-1} relativo ao estiramento da ligação C=O . A análise do espectro de massas de alta resolução para os compostos (+/-)-171a e (+/-)-171b apresentaram valores correspondentes a sua fórmula molecular

$C_{26}H_{30}O_5$, após perda de uma molécula de água e protonação, com m/z 391,1968 e 391,1954, respectivamente, sendo que o valor calculado para este composto foi de m/z 391,1909.

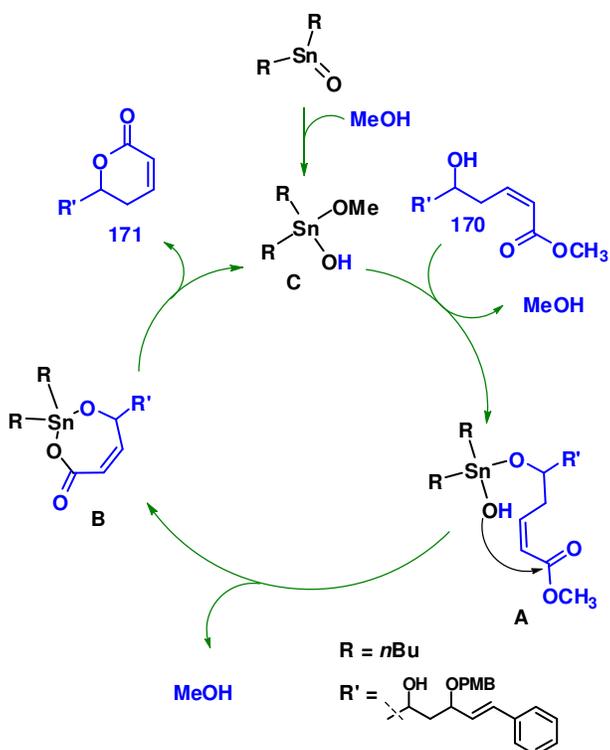
A utilização de Bu_2SnO em reações de trans-esterificação intramolecular ainda não foi reportado na literatura e nenhuma proposta mecanística foi realizada para seu uso em reações de *trans*-esterificação intermolecular.¹⁵⁷ Em 2009, Munshi¹⁵⁸ publicou o uso Bu_2SnO como catalisador em reação de formação do carbonato derivado de 1,2-glicerol e CO_2 , propondo um mecanismo confirmado por estudos espectroscópicos, onde os intermediários foram identificados e caracterizados. Com base neste mecanismo, nossa proposta consiste em dois caminhos reacionais. Inicialmente, uma molécula do álcool de partida **170** reage com óxido de dibutil estanho levando a formação do intermediário **A**. Este intermediário reage de maneira intramolecular, formando um intermediário cíclico de 7 membros **B** e liberando metanol. Após esta etapa, ocorre a formação do produto por uma nova esterificação intramolecular levando a lactona **171** e regenerando o óxido de dibutil estanho (Esquema 55).

¹⁵⁸ George, J.; Patel, Y.; Pillai, S. M.; Munshi, P. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2009**, *304*, 1.



Esquema 55: Proposta mecanística para a obtenção da lactona **171** utilizando Bu_2SnO .

Como neste ciclo ocorreu a liberação de metanol, é plausível que ocorra o ataque de metanol ao óxido de dibutilestanho, levando a formação de um intermediário **C**. Este intermediário sofre uma reação de substituição devido ao ataque do álcool **170**, liberando metanol e o intermediário **A** por um segundo caminho reacional (Esquema 56).



Esquema 56: Proposta de ciclo catalítico alternativo para a obtenção da lactona (+/-)-171 utilizando Bu_2SnO .

Com o sucesso alcançado na reação de ciclização foram realizados testes reacionais para a remoção do grupo protetor *p*-metoxibenzila. Na literatura, diferentes metodologias são relatadas para realizar a remoção deste grupo de proteção, sendo comum o uso de reagentes oxidantes (1,2-dicloro-4,5-dicianoquinolina¹⁵⁹ e nitrato de cério amoniacal¹⁶⁰), ácidos de Lewis (ZrCl_4 ,¹⁶¹ AlCl_3 ,¹⁶² $\text{SnCl}_2/\text{Me}_3\text{SiCl}$ ¹⁶³) ou ainda reagentes redutivos ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{NaBH}_3\text{CN}$ ¹⁶⁴).

Como primeira metodologia de remoção do grupo PMB, optou-se pelo uso de DDQ na desproteção do composto (+/-)-171a (Esquema 57). Para evitar que uma variação brusca no pH levasse a decomposição do material de partida foi

¹⁵⁹ Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021.

¹⁶⁰ Johansson, R.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2772.

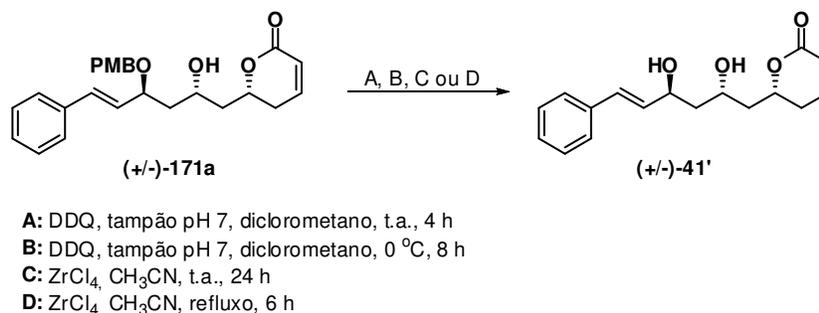
¹⁶¹ Sharma, G. V. M.; Reddy, C. G.; Krishna, P. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4574.

¹⁶² Bouzide, A.; Sauv e, G. *Synlett*, **1997**, 1153.

¹⁶³ Akiyama, T.; Shima, H.; Ozaki, S. *Synthesis* **1992**, 415.

¹⁶⁴ Srikrishna, A.; Viswajanani, R.; Sattigeri, J. A.; Vijaykumar, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5961.

utilizado um meio tamponado em pH7, utilizando tampão fosfato. Após isolamento da reação, observou-se a decomposição do material de partida. Como esta reação foi realizada a temperatura ambiente, um novo teste foi realizado a 0 °C, entretanto o mesmo resultado foi obtido. Repetida a reação para (+/-)-**171b**, a 0 °C, novamente foi observado a decomposição do substrato.

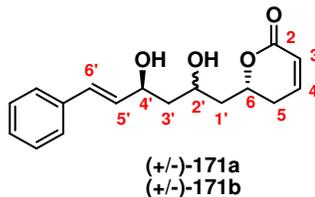


Esquema 57: Testes reacionais visando a obtenção do composto (+/-)-**41'**.

Como o substrato se mostrou bem sensível, uma metodologia mais branda foi necessária. Escolheu-se utilizar ZrCl₄, com CH₃CN como solvente (Esquema 57). Inicialmente, a reação foi mantida a temperatura ambiente. Como o material de partida não foi consumido, elevou-se a temperatura para refluxo de CH₃CN, observando o consumo do mesmo (Esquema 57). A análise do meio reacional por ¹H-RMN não permitiu a caracterização do composto obtido. Entretanto, o uso da técnica de massas com ionização electrospray permitiu evidenciar um íon molecular correspondente ao produto esperado após a perda de água e protonação. A massa calculada deste íon foi de *m/z* 271,1334, enquanto que o valor experimental foi de *m/z* 271,1379 (erro de 16,5 aceitável).

Mesmo sem a remoção do grupo protetor, os dados de ¹³C-RMN dos compostos protegidos com o grupo *p*-metoxibenzila (+/-)-**171a**, **b** foram comparados com os dados dos dois compostos isolados por Cavalheiro,^{12a} Criptomoscatoona D1 (**41**) e D2 (**42**) e com o composto **41** isolado por Kingston⁶³ (Tabela 7).

Tabela 7: Dados de ^{13}C -RMN dos compostos **41**, **42**, (+/-)-**171a** e (+/-)-**171b**.



Carbono	41 ^{12a} (Cavalheiro)	42 ^{12a} (Cavalheiro)	41 ^{63, 165} (Kingston)	(+/-)- 171a	(+/-)- 171b
C-5	29,9	29,7	30,0	29,2	30,0
C-1'	42,9	42,4	42,6	41,8	43,0
C-3'	43,5	43,2	43,4	42,4	43,2
C-2'	67,5	64,7	64,6	65,4	67,0
C-4'	73,7	70,5	70,5	70,2	70,1
C-6	74,7	75,0	75,1	76,2	74,8
C-3	121,9	121,3	121,4	121,3	121,3
C-2'' e 6''	126,5	126,5	126,7	126,6	126,6
C-4''	127,8	127,8	127,8	128,0	128,0
C-3'' e 5''	128,6	128,6	128,7	128,7	128,7
C-5'	130,3	130,3	130,3	130,0	129,7
C-6'	131,5	131,5	131,9	132,6	132,9
C-1''	136,5	136,5	136,7	136,2	136,1
C-4	145,4	145,5	145,8	145,3	145,3
C-2	164,0	164,5	164,8	164,3	164,5

A comparação dos deslocamentos dos carbonos carbínicos dos compostos (+/-)-**171a,b** com os dados de deslocamento dos produtos naturais não nos permite afirmar que a estereoquímica dos compostos sintetizados corresponde a dos isolados por Cavalheiro¹² e Kingston.¹⁵ Para o composto (+/-)-**171a** podemos observar divergências nos deslocamentos dos carbonos C6 e C2'

¹⁶⁵ Dados gentilmente cedidos pelo Dr. Brian T. Murphy

com relação aos compostos **41** e **42**, enquanto em **(+/-)-171b** as divergências são observadas em C6 com relação a **41** e C2' com relação a **42**.

Estes resultados apontam a necessidade de encontrarmos uma metodologia eficiente e seletiva para remoção do grupo protetor ou ainda considerar uma nova abordagem visando à obtenção do isômero 1,5-*sin* a fim de definirmos de forma inequívoca a estereoquímica dos produtos naturais denominados de Criptomoscatoona D1 e D2.

4. Considerações Finais e Conclusões.

Durante este trabalho duas rotas de síntese foram propostas visando estabelecer a estereoquímica relativa para as Criptomoscatonas D1 e D2 (**41'** e **42'**, respectivamente).

A primeira proposta, baseada em uma desconexão entre os carbonos C3' e C4', envolveu como etapa chave uma reação aldólica com indução remota 1,5-*anti*. Para esta proposta foram realizadas 8 das 15 etapas necessárias para sua conclusão, sendo que a metil cetona (**R**)-**153** foi obtida com rendimento global de 4,2% a partir do álcool comercial 1,3-propanodiol (**136**).

Para esta rota, a instalação do centro estereogênico em C4' foi realizada utilizando-se uma reação de alilação através da metodologia catalítica de Keck, com rendimento de 75% e com excelente excesso enantiomérico. Para a determinação da configuração absoluta do isômero formado, foi empregada a metodologia de Mosher sendo observado que o isômero preferencial possuía configuração *R*.

As reações seguintes de manipulação de grupos funcionais e grupos de proteção foram realizadas com sucesso para obtenção dos compostos **137**, **120**, (**R**)-**149** e (**R**)-**150**, levando a bons rendimentos. Entretanto, as reações que levaram a obtenção dos compostos (**R**)-**151**, **152** e (**R**)-**153** apresentaram baixos rendimentos, resultados bastante inesperados. Embora esta rota tenha se mostrado promissora inicialmente, as últimas etapas para a obtenção do composto (**R**)-**153** nos levou a uma nova proposta de síntese.

A segunda rota sintética proposta foi baseada na desconexão entre os carbonos C6 e C1', tendo novamente como etapa chave a reação aldólica com indução 1,5-*anti*. Com relação à nova proposta, embora a metodologia de Keck tenha sido aplicada com sucesso para a obtenção do álcool homoalílico (**S**)-**156**, optou-se por uma metodologia racêmica de alilação visando mapear a rota sintética em sua versão racêmica.

Dessa forma, a metil cetona **156** foi obtida em sua forma racêmica através da sequência de etapas alilação, proteção e oxidação de Wacker, com rendimento de 54% a partir do *trans*-cinamaldeído.

Com relação a reação aldólica, foram estabelecidas as condições para a obtenção do aduto com rendimentos moderados em torno de 55%, com excelente razão diastereoisomérica, embora a estereoquímica desta etapa não tenha sido determinada.

As reações de redução 1,3-*sin* e 1,3-*anti*, levando aos alcoóis (+/-)-**165a,b**, foram realizadas com sucesso utilizando as metodologias de Narasaka e Evans, respectivamente. Em ambos os casos, a formação dos acetonídeos (+/-)-**166a, b** mostrou que as razões diastereoisoméricas foram > 95:5, utilizando-se a metodologia de Rychnovsky.

As etapas de manipulação de grupos funcionais foram realizadas nas mesmas condições para os dois isômeros, sendo que uma variação foi necessária somente na remoção do grupo TBS para a obtenção dos compostos (+/-)-**167a, b**. O composto (+/-)-**166a** apresentou excelente reatividade frente à TBAF, levando ao álcool (+/-)-**167a** em rendimento quantitativo. Já ao aplicar as mesmas condições para o composto (+/-)-**166b**, foi observada a formação de produtos de decomposição. Desta maneira, a remoção do grupo TBS em (+/-)-**166b** foi realizada utilizando HF-piridina, fornecendo o álcool (+/-)-**167b** também em rendimentos quantitativo.

Após manipulação de grupos funcionais, os ésteres α,β -insaturados (+/-)-**169a, b** foram obtidos com geometria da ligação dupla *Z* através de metodologia de Horner-Wadsworth-Emmons, com modificação de Still-Gennari.

As etapas de remoção do grupo protetor acetonídeo nos compostos (+/-)-**169a, b** e ciclização tornaram-se bastante problemáticas devido a sensibilidade dos substratos frente a condições ácidas. A remoção do grupo acetonídeo foi realizada com sucesso utilizando a metodologia branda de HCl 4% em acetonitrila, a 0 °C, em 98% e 97% de rendimento para obtenção dos compostos (+/-)-**170a e b**, respectivamente. A etapa de trans-esterificação intramolecular, que também apresentou problemas, foi solucionada, após inúmeros testes, utilizando óxido de

dibutilestanho, metodologia até então somente aplicada a reações de *trans*-esterificação intermolecular. Esta abordagem levou as 5,6-diidropiranonas (+/-)-**171a, b**, protegidas com o grupo *p*-metoxibenzila em 95% de rendimento para esta etapa e 6,7% de rendimento a partir do *trans*-cinamaldeído para o isômero (+/-)-**171a** e 7,6% para o isômero (+/-)-**171b**.

A etapa de remoção do grupo protetor *p*-metoxibenzila não foi alcançada utilizando-se DDQ ou ZrCl₄. Dessa forma, embora as sínteses dos compostos **41'** e **42'** não tenham sido finalizadas e portanto a estereoquímica dos produtos naturais da família das Criptomoscatonas D não tenha sido esclarecida, este trabalho permitiu mapear a síntese racêmica destes dois compostos de uma maneira eficiente, contribuindo para que estudos futuros possam estabelecer as estruturas desses produtos naturais.

5. Parte Experimental.

5.1. Considerações gerais.

As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera inerte de nitrogênio, em balão previamente flambado.

Os solventes comerciais utilizados foram tratados e destilados. O tetraidrofurano (THF) e o éter etílico foram inicialmente destilados sob hidreto de cálcio e hidróxido de sódio, respectivamente, e redistilados sob sódio/benzofenona imediatamente antes do uso. Acetonitrila e diclorometano foram refluxados sob hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e não tiveram prévia purificação.

As separações em colunas cromatográficas foram feitas com sílica Aldrich (70-230 mesh), já para a cromatografia em placa utilizou-se folhas de alumínio com sílica 60 F₂₅₄, Merck.

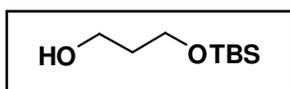
Os espectros de ¹H-RMN, ¹³C-RMN e ¹⁹F-RMN foram obtidos em equipamento Bruker 250. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm, tendo como padrão interno tetrametilsilano ou clorofórmio deuterado. Indicou-se número de hidrogênios, a multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; dd, duplo dubleto; dq, duplo quarteto; ddd, duplo duplo dubleto; dqd, duplo quarteto dubleto; t, tripleto; q, quarteto; quint, quinteto; sext, sexteto; sept, septeto; m, multipletto; sl, sinal largo; quid, quinteto de dubleto), sendo a constante de acoplamento (J) em Hertz.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em aparelho Thermo Nicolet, com as frequências de absorção expressas em cm⁻¹.

Os valores de rotação óptica específica foram medidos a 20 °C em um polarímetro Perkin Elmer 241 a 598 nm (raia D do sódio).

5.2. Rota sintética A

5.2.1. 3-(*terc*-Butildimetilsililoxi)propan-1-ol (**138**).



A um balão sob atmosfera de N₂ foi adicionado NaH (60% em óleo mineral, 0,350 g, 8,72 mmol) que foi lavado com hexano (3 x 10 mL) e seco sob fluxo intenso de N₂. Ao balão foi adicionado THF seco (6 mL), e a mistura foi resfriada à 0 °C, seguido da adição lenta de 1,3-propanodiol (**137**, 0,69 mL, 9,57 mmol). Após a adição do diol, a mistura foi mantida sob agitação a t.a. por 45 minutos. Uma solução de TBS-Cl (1,20g, 8 mmol) em THF (4 mL) foi então lentamente adicionada, mantendo-se a agitação por 18 h. Após este período de reação, a mistura foi diluída em éter etílico (30 mL), lavada com solução aquosa de K₂CO₃ 10% e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi evaporado sob vácuo. Um óleo incolor correspondente ao produto monoprotetido **138** (1,41 g; 7,42 mmol) foi obtido em 93% de rendimento.

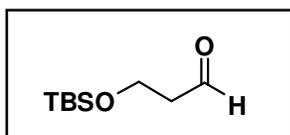
IV (filme): 3299, 2954, 2929, 2885, 2857, 1471, 1356, 1254, 1070, 1005, 834 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,072 (6H, s); 0,89 (9H, s); 1,77 (2H, qui, *J* = 5,5); 2,64 (1H, l); 3,80 (2H, t, *J* = 5,46); 3,82 (2H, t, *J*=5,5).

¹³C-RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -5,5; 18,1; 25,8; 34,2; 62,0; 62,6.

Rf: 0,72 (hexano/acetato de etila 4:1).

5.2.2. 3-(*terc*-Butildimetilsililoxi)propanal (**120**).



A um balão sob atmosfera de N₂ foi adicionado DMSO (0,32 mL, 4,53 mmol) e DCM (4 mL). O sistema foi resfriado a -78 °C e cloreto de oxalila (0,18 mL, 2,04 mmol) recém destilado, foi adicionado. Após 5 min. adicionou-se uma solução do álcool **138** (0,335g, 1,62 mmol) em DCM (1 mL). A reação foi mantida sob agitação por 1

hora, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, quando foi adicionada Et_3N (1,13 mL, 8,1 mmol). A temperatura foi então elevada a t. a. e o sistema mantido sob agitação por mais 45 min. Após este período, a mistura reacional foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , água destilada e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente foi evaporado sob vácuo. Um óleo amarelo correspondente ao aldeído **120** (0,274 g; 1,46 mmol) foi obtido em 95% de rendimento.

IV (filme): 2955, 2929, 2885, 2857, 1730, 1472, 1255, 1097, 835 cm^{-1} .

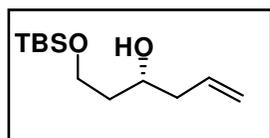
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,03 (6H, s); 0,79 (9H, s); 2,58 (2H, td, $J = 5,8$, $J = 1,8$); 3,97 (2H, t, $J = 6$); 9,79 (1H, t, $J = 1,8$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -5,5; 18,2; 25,8; 46,5; 57,4; 201,9.

Rf: 0,84 (hexano/acetato de etila 4:1).

5.2.3. 1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)hex-5-en-3-ol (**141**).

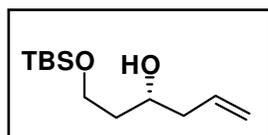
5.2.3.1. Obtenção de (**R**)-**141** via Metodologia de Keck (2:1 Binol/ $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$).



A uma solução de (**R**)-Binol (0,0835 g, 0,029 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionada peneira molecular macerada ainda quente (1,15 g), seguida da adição de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (43 μL ; 0,0145 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 1h e, após este tempo, o sistema foi resfriado a t.a., sendo o aldeído **120** (0,275 g; 1,46 mmol) adicionado. A temperatura foi levada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e a aliltributil estanana (0,55 mL; 1,66 mmol) foi adicionada. O balão foi vedado e mantido sob repouso, a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 60 h. Após este período, a mistura reacional foi diluída em DCM e uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 foi adicionada. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com DCM (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO_4 e o solvente foi evaporado sob vácuo, evitando aquecimento. O

produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 10:1), para a obtenção de um óleo amarelado correspondente ao álcool homoalílico (**R**)-**141** (0,251 g; 1,09 mmol), em 75% de rendimento.

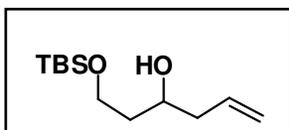
5.2.3.2. Obtenção de (**R**)-**141** via Metodologia de Maruoka.



A uma solução de TiCl_4 (2,92 μL ; 0,0266 mmol) em DCM (0,5 mL) a 0 $^\circ\text{C}$, foi adicionado $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (23,9 μL ; 0,0798 mmol). Após 5 min, a temperatura foi elevada até t.a. e a reação mantida sob agitação por 1 h, quando foi adicionado Ag_2O (0,0123 g; 0,0532 mmol). A mistura foi mantida ao abrigo da luz e sob agitação a t.a., por 5 horas. Uma solução de (*R*)-Binol (0,036 g, 0,11 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionada, sendo a agitação mantida por mais 2 h. Após este tempo, a mistura de reação foi resfriada a -78 $^\circ\text{C}$ e foram adicionados o aldeído **120** (0,100 g; 0,532 mmol) e a aliltributil estanana (0,183 mL; 0,585 mmol). O balão foi vedado e deixado sob repouso, a -20 $^\circ\text{C}$, por 76 h. Após este período, diluiu-se a mistura reacional em DCM e adicionou-se uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO_4 . O solvente foi evaporado sob vácuo, evitando aquecimento. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 10:1), para a obtenção de um óleo amarelado correspondente ao álcool homoalílico **141** (0,048 g; 0,21 mmol), em 40% de rendimento.

$$[\alpha]_{\text{D}} = +7,4^\circ \text{ (c 1,02, CHCl}_3\text{)}.$$

5.2.3.3. Obtenção de (+/-)-141.



A um balão contendo uma solução do aldeído **120** (2,63 g, 15 mmol) em éter etílico (20 mL), a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, sob agitação e atmosfera de N_2 , foi adicionado lentamente uma solução 1M de brometo de alilmagnésio (18 mL). Após 2 horas de agitação a temperatura ambiente, a mistura foi diluída em éter etílico e o sistema foi resfriado a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, sendo lentamente gotejada uma solução saturada de NaHCO_3 . Extraíu-se a mistura com diclorometano, as fases orgânicas combinadas e secas com MgSO_4 . Após filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório, evitando aquecimento. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 10:1), para a obtenção de um óleo amarelado correspondente ao álcool homoalílico (+/-)-**156** (3,27 g; 14,2 mmol), em 95% de rendimento.

IV (filme): 3451, 2954, 2930, 2858, 1472, 1255, 1088, 1004, 913 e 835 cm^{-1} .

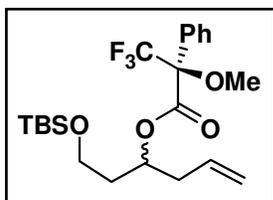
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,08 (6H, s); 0,90 (9H, s); 1,63-1,70 (2H, m); 2,23-2,28 (2H, m); 2,74 (1H, sl); 3,76-3,94 (3H, m); 5,07-5,15 (2H, m); 5,77-5,93 (1H, m).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -5,5; 18,1; 25,8; 37,7; 42,0; 62,6; 71,3; 117,3 e 135,0.

Rf: 0,70 (hexano/acetato de etila 2:1).

EMAR (ESI⁺): massa exata calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$ [MH^+] 231,1780; encontrado 231,1796.

5.2.4. 1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)hex-5-en-3-il 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato (**144**).



A um balão previamente flambado e sob atmosfera de argônio, foi adicionado o álcool **141** (0,05 g, 0,22 mmol), DCM (1,5 mL), DCC (0,073 g, 0,242 mmol), DMAP (ponta de espátula) e (*R*)-MTPA (0,057 g, 0,242 mmol). A reação foi mantida sob agitação por cerca de 18 h, diluída em DCM e tratada com solução saturada de NaHCO₃. A fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos, secos com MgSO₄ e concentrados à vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 10:1).

(*R,R*)-144: rendimento de 53% (53 mg, 0,12 mmol).

IV (filme): 2930, 2856, 1747, 1255, 1169, 1099, 1019 e 836 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,05 (6H, s); 0,08 (9H, s); 1,77-1,13 (m, 2H); 2,32- 2,50 (m, 2H); 3,53 (3H, sl); 3,63-3,75 (2H, m); 5,00-5,06 (m, 2H); 5,32 (1H, q, ³J=6); 5,58-5,83 (1H, m); 7,38-7,41 (3H, m); 7,53-7,56 (2H, m).

¹³C-RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -5,5; 18,2; 25,9; 36,2; 38,2; 55,3; 59,0; 73,7; 84,6 (d, *J* = 27,3 Hz); 118,4; 127,4; 123,2 (d, *J* = 287 Hz); 128,4; 129,5; 132,3; 132,8; 166,0.

¹⁹F-RMN (235 Hz, CDCl₃): δ -76,98; -77,05 (1:20).

Rf: 0,48 (hexano/acetato de etila 10:1).

EMAR (ESI⁺): massa exata calculada para C₂₂H₃₄F₃O₄Si [MH⁺] 447,2178; encontrado 447,2065.

[α]_D= +6° (c 1,15, CHCl₃).

Mistura diastereoisomérica dos compostos (*R,R*)-144 e (*R,S*)-144: rendimento de 50% (49 mg, 0,11 mmol)

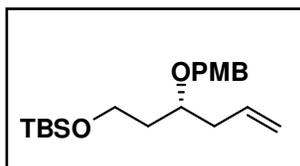
IV (filme): 2960, 2916, 2849, 1713, 1611, 1512, 1356, 1248, 1033, e 820 cm⁻¹.

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,02 (6H, s); 0,91 (9H, s); 1,23-1,31 (1H, m); 1,76-1,89 (2H, m); 2,37-2,50 (m, 2H,); 3,48-3,67 (5H, m); 5,00-5,15 (2H, m); 5,29-5,36 (1H, m); 5,57-5,85 (1H, m); 7,38-7,41 (3H, m); 7,53-7,55 (2H, m).

¹⁹F-RMN (235 MHz, CDCl₃): δ -76,98; -77,05 (1:1).

Rf: 0,48 (hexano/acetato de etila 10:1).

5.2.5. (*R*)-*tert*-Butil(3-(4-metoxibenzióxi)hex-5-eniόxi)dimetilsilano [**(*R*)-149**].



A uma solução do álcool (***R***-141 (0,338 g; 1,47 mmol) e 2,2,2-triloroacetimidato de *p*-metoxibenziola (1,08 g; 3,82 mmol) em DCM anidro (8 mL) foi adicionado ácido 10-canforsulfônico (34 mg; 0,147 mmol) à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio. Após 8h de reação, diluiu-se a mistura em éter etílico e lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ e com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente evaporado sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 10:1), para a obtenção de um óleo amarelado correspondente ao éter *p*-metoxibenziólico **149** (4,7201 g; 17,65 mmol), em 85% de rendimento.

IV (filme): 2954, 2929, 1514, 1470, 1249, 1091 e 836 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,05 (6H, s); 0,90 (9H, s); 1,73 (2H, q *J* = 6,3); 2,31-2,36 (2H, m); 3,61-3,74 (3H, m); 3,80 (3H, s); 4,42 (1H, d, *J* = 11); 4,52 (1H, d, *J* = 11); 5,05-5,13 (2H, m); 5,71-5,93 (1H, m); 6,87 (2H, d, *J* = 8,5); 7,26 (2H, d, *J* = 8,5) .

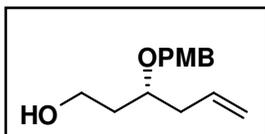
¹³C-RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -5,31; 18,3; 25,9; 37,3; 38,5; 55,3; 59,7; 70,8; 75,1; 113,7; 116,9; 129,3; 131,0; 134,9 e 159,1.

Rf: 0,84 (hexano/acetato de etila 2:1).

EMAR (ESI⁺): massa exata calculada para C₂₀H₃₅O₃Si [MH⁺] 351,2355; encontrado 351,2329.

[α]_D = -19° (c 0,71, CHCl₃).

5.2.6. (*R*)-3-(4-Metoxibenziloxi)hex-5-en-1-ol [(*R*)-150].



A uma solução do composto **149** (0,111 g; 0,317 mmol) em THF (6 mL), a 0 °C, foi adicionado uma solução de fluoreto de tetrabutílamônio 1M em THF (0,63 mL; 0,63 mmol), contendo 5% de água. O sistema foi mantido a 0°C e sob agitação por 30 min e posteriormente manteve-se à t.a. por 2 h. Após este período, a mistura reacional foi diluída em acetato de etila e lavada com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente evaporado sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 2:1), para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao álcool primário **150** (0,065 g; 0,275 mmol), em 87% de rendimento.

IV (filme): 3412, 2955, 2927, 2871, 1613, 1514, 1248, 1035, 821 cm⁻¹.

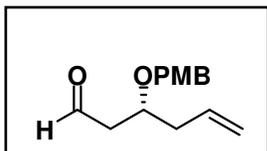
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,73-1,82 (2H, m); 2,25-2,50 (2H, m); 3,66-3,80 (6H, m); 4,42 (1H, d, *J* = 11,5); 4,59 (1H, d, *J* = 11,5); 5,07-5,14 (2H, m); 5,73-5,90 (1H, m); 6,88 (2H, d, *J* = 8,5); 7,26 (2H, d, *J* = 8,5) .

¹³C-RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 35,9; 38,0; 55,3; 60,7; 70,7; 77,5; 113,9; 117,5; 129,5; 130,3; 134,2; e 159,2.

Rf: 0,37 (hexano/acetato de etila 2:1).

EMAR (ESI⁺): massa exata calculada para C₁₄H₂₁O₃ [MH⁺] 237,1491; encontrado 237,1453.

[α]_D = -41° (c 1,06, CHCl₃).

5.2.7. *(R)*-3-(4-Metoxibenzi)hex-5-enal [(*R*)-**151**].

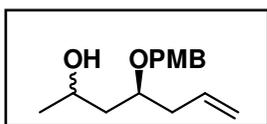
A uma solução do composto **150** (0,148 g; 0,63 mmol) em DCM (6 mL), adicionou-se peneira molecular (0,5 g), mantendo-se a mistura reacional sob agitação por 10 minutos. Após este período, foi adicionado NMO (0,095 g, 0,81 mmol) e agitou-se por mais 10 min. Transcorrido este período, foi adicionado TPAP (0,063, 22 mg), observando-se o aparecimento de coloração verde escura. Após 1,5h a solução foi filtrada em coluna de sílica e eluída com 50 mL de acetato de etila. O solvente foi evaporado sob vácuo e o produto obtido na forma de um óleo incolor correspondente ao aldeído **151** (0,103 g; 0,44 mmol), em 70% de rendimento.

IV (filme): 2913, 2837, 1724, 1513, 1247, 1079, 1034 e 822 cm^{-1} .

Rf: 0,78 (hexano/acetato de etila 2:1).

EMAR (ESI⁺): massa exata calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ [MNa^+] 257,1154; encontrado 257,1150.

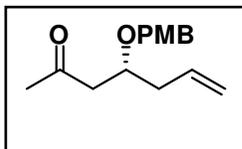
$[\alpha]_{\text{D}} = -38^\circ$ (c 0,64, CHCl_3).

5.2.8. *(4R)*-4-(4-metoxibenzi)hept-6-en-2-ol (**152**).

A uma solução do aldeído **151** (0,091 g; 0,39 mmol) em THF (8 mL), a -78°C , foi adicionado lentamente uma solução de MeLi 0,071M em THF (1,65 mL; 1,17 mmol). Após 3 h, a mistura reacional foi transferida via cânula para um erlenmeyer contendo NH_4Cl e éter etílico, a 0°C , sob forte agitação. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com éter etílico (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos, secos com MgSO_4 e concentrados à vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 10:1), para a obtenção de um óleo amarelado correspondente ao álcool secundário **152** (0,038 g; 0,152 mmol), em 40% de rendimento.

IV (filme): 3410, 2958, 2936, 2868, 2836, 1612, 1513, 1464, 1246, 1035, 819 cm^{-1}
 Rf: 0,33 (hexano/acetato de etila 2:1).

5.2.9. (R)-4-(4-metoxibenziloxi)hept-6-en-2-ona [(R)-153].



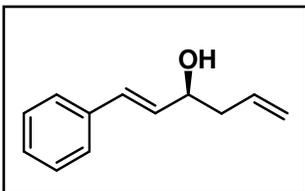
A uma solução do composto **152** (0,038 g; 0,152 mmol) em DCM (1,5 mL), adicionou-se peneira molecular (0,25 g) e mantendo-se a agitação por 10 minutos. Após este período, foi adicionado NMO (0,0232 g, 0,197 mmol), agitando-se por mais 10 min. Transcorrido este período, foi adicionado TPAP (5 mg, 0,015 mmol), observando-se o aparecimento de coloração verde escura. Após 15 min a solução foi filtrada em coluna de sílica e eluída com 50 mL de acetato de etila. O solvente foi evaporado sob vácuo e o produto obtido na forma de um óleo incolor correspondente a metil cetona **143** (0,0115 g; 0,046 mmol), em 30% de rendimento.

IV (filme): 2960, 2916, 2849, 1714, 1676, 1612, 1512, 1248, 1078, 1033, 820 cm^{-1} .
 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2,14 (3H, s); 2,31-2,34 (2H, m); 2,51 (1H, dd, $J = 7,5$, $^3J = 2,5$); 2,72 (1H, dd, $J = 13,7$, $J = 7,5$); 3,79 (3H, s); 3,95-4,04 (1H, m); 4,42 (1H, d, $J = 10$); 4,52 (1H, d, $J = 10$); 5,06-5,13 (2H, m); 5,73-5,89 (1H, m); 6,86 (2H, d, $J = 7,5$); 7,23 (2H, d, $J = 7,5$).
 $^{13}\text{C-RMN}$ (62,5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 31,1; 38,4; 48,1; 55,2; 71,2; 74,5; 113,7; 117,8; 129,4; 130,5; 134,0; 159,2 e 207,6.
 Rf: 0,56 (hexano/acetato de etila 2:1).
EMAR (ESI⁺): massa exata calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ [MNa^+] 271,1310; encontrado 271,1346.
 $[\alpha]_D = -31^\circ$ (c 1,16, CHCl_3).

5.3. Rota sintética B.

5.3.1. (*E*)-1-fenilexa-1,5-dien-3-ol (**156**).

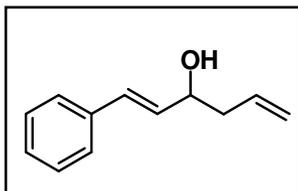
5.3.1.1. Obtenção de (**S**)-**156** via metodologia de Keck.



A uma solução de (*S*)-Binol (0,0835 g, 0,029 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado peneira molecular macerada ainda quente (1,15 g), seguida da adição de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (43 μL ; 0,0145 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 1h, e após este tempo, resfriada a temperatura ambiente e o *trans*-cinamaldeído **54** (0,192 g; 1,46 mmol) foi adicionado. Ajustou-se a temperatura para $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e a aliltributil estanana (0,55 mL; 1,66 mmol) foi adicionada. O balão foi vedado e deixado sob repouso, a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, por 60 h. Após este período a mistura reacional foi diluída em DCM e uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 foi adicionada. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com DCM (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO_4 . O solvente foi evaporado sob vácuo, evitando aquecimento. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 10:1), para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao álcool homoalílico (**-**)-**156** (0,190 g; 1,09 mmol), em 80% de rendimento e 88% de *ee*.

$[\alpha]_D = -21^\circ$ (c 2,0, CHCl_3).

5.3.1.2. Obtenção de (+/-)-**156**.



A um balão contendo uma solução de *trans*-cinamaldeído **54** (2,6 g, 20 mmol) em éter etílico (20 mL), sob agitação e atmosfera de N_2 , foi adicionado lentamente, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, uma solução 1M de brometo de alilmagnésio (30 mL). Após 2

horas de agitação a temperatura ambiente, a mistura foi diluída em éter etílico e o sistema foi resfriado a 0 °C, sendo lentamente gotejada uma solução saturada de NaHCO₃. A mistura foi extraída com diclorometano, as fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO₄. Após filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório, evitando-se aquecimento. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 10:1), para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao álcool homoalílico (+/-)-**156** (3,3 g; 19 mmol), em 95% de rendimento.

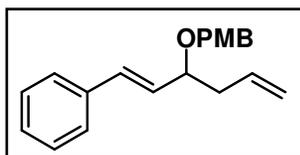
IV (filme): 3375, 3062, 3026, 2928, 1640, 1598, 1493, 967 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,79 (1H, sl); 2,32-2,51 (2H, m); 4,33-4,41 (1H, m); 5,15-5,24 (2H, m); 5,78-5,95 (1H, m); 6,25 (1H, dd, *J* = 13 e 6,2 Hz); 6,62 (1H, d, *J* = 16 Hz); 7,21-7,41 (5H, m).

¹³C-RMN (62,86 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 42,0; 71,7; 118,5; 126,5; 127,7; 128,6; 130,4; 131,5; 134,0; 136,6.

Rf: 0,57 (hexano/acetato de etila 4:1).

5.3.2. (*E*)-[3-(*p*-metoxibenziloxi)hexa-1,5-dienil]benzeno (+/-)-**157**.



A uma dispersão de NaH (60 % em óleo mineral, 0,35 g; 7,95 mmol) em DMF anidro (5 mL) foi adicionado gota-a-gota uma solução do álcool **156** (0,77 g; 4,41 mmol) em DMF (1,5 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 20 minutos e então, cloreto de *p*-metoxibenzila (0,83 g; 5,3 mmol) foi adicionado. Após manter a agitação por 20 horas, a reação foi tratada com água destilada e a mistura extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl e secas com MgSO₄. Após filtração, o solvente foi evaporado sob vácuo e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 4:1), para a obtenção de um

óleo amarelado correspondente ao éter *p*-metoxibenzílico (**+/-**)-**157** (2,22 g; 7,55 mmol), em 95% de rendimento.

IV (filme): 3076, 3031, 2900, 2843, 1612, 1513, 1247, 1071, 1035, 969, 821 e 751 cm^{-1} .

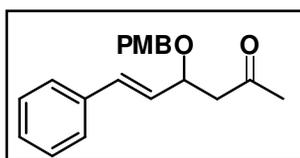
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2,33-2,57 (2H, m); 3,81 (3H, s); 3,97 (1H, q, $J = 7,5$ Hz); 4,37 (1H, d, $J = 11,5$ Hz); 4,58 (1H, d, $J = 11,5$ Hz); 5,05-5,14 (m, 2H); 5,78-5,94 (1H, m); 6,14 (1H, dd, $J = 16$ e 8 Hz); 6,55 (1H, d, $J = 8,5$ Hz); 6,89 (2H, d, $J = 8,5$ Hz); 7,26-7,44 (7H, m).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 40,4; 55,5; 69,9; 79,4; 113,9; 117,0; 126,6; 127,7; 128,6; 129,3; 130,1; 130,8; 132,5; 134,6; 136,7 e 159,9.

Rf: 0,67 (hexano/acetato de etila 4:1).

EMAR (ESI⁺): massa exata calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_2$ [MH^+] 295,1698; encontrado 295,1710.

5.3.3. (*E*)-4-(4-Metoxibenziloxi)-6-fenilex-5-en-2-ona [(**+/-**)-**159**].



A um balão contendo o composto (**+/-**)-**157** (1,01 g; 3,43 mmol) em DMF (20 mL) foram adicionados PdCl_2 (60 mg; 0,34 mmol), CuCl (680 mg; 6,87 mmol) e H_2O (3,5 mL), sucessivamente. A mistura foi mantida sob agitação sob atmosfera de O_2 por 24h e então água foi adicionada. A mistura resultante foi extraída com éter etílico (7 x 40 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 . Após filtração, o solvente foi evaporado sob vácuo e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 4:1), para a obtenção de um óleo incolor correspondente a metil cetona (**+/-**)-**159** (0,69 g; 2,22 mmol), em 60% de rendimento.

IV (filme): 2960, 2916, 2849, 1714, 1676, 1612, 1512, 1356, 1247, 1173, 1078, 1033, 820 cm^{-1} .

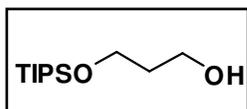
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2,17 (3H, s); 2,60 (1H, dd, $J = 37$ e 4,75 Hz); 2,91 (1H, dd, $J = 22,5$ e 12,75 Hz); 3,80 (3H, s); 4,37 (1H, d, $J = 11,25$ Hz); 4,43-4,51 (1H, m); 4,56 (1H, d, $J = 11,25$ Hz); 6,14 (1H, d, $J = 16$ e 8 Hz); 6,64 (1H, d, $J = 16$ Hz); 6,88 (2H, d, $J = 8,5$ Hz); 7,23-7,32 (7H, m).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 31,1; 49,8; 55,3; 70,3; 76,0; 113,8; 126,6; 127,9; 128,8; 129,5; 130,2; 132,7; 136,2; 137,9; 159,2 e 206,5.

Rf: 0,3 (hexano/acetato de etila 4:1).

EMAR (ESI⁺): massa exata calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3$ [M^+] 310,1569; encontrado 310,1585.

5.3.4. 3-(3-(Tri-*i*-propilsililoxi)propan-1-ol (**160**).



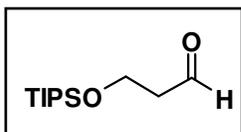
A um balão, sob atmosfera de N_2 , foi adicionado NaH 60 % em óleo mineral (0,350 g, 8,72 mmol), sendo este lavado com hexano (3 x 10 mL) e seco sob fluxo intenso de N_2 . Ao balão foi adicionado THF (6 mL), a temperatura ajustada à 0 °C, seguido da adição lenta de 1,3-propanodiol (**137**, 0,69 mL, 9,57 mmol). Após a adição do diol, a mistura foi mantida sob agitação à t.a. por 45 minutos. Uma solução de TIPS-Cl (1,54g, 8 mmol) em THF (4 mL) foi então lentamente adicionada, mantendo-se a agitação por 18 h. Após este período, a mistura foi diluída em éter etílico (30 mL), lavada com solução aquosa de K_2CO_3 10 % e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente evaporado sob vácuo. Um óleo incolor correspondente ao produto monoprotetido **160** (1,58 g; 6,8 mmol) foi obtido em 85% de rendimento.

IV (filme): 3400, 2942, 2863, 1723, 1465, 1386, 1267, 1105, 1061 e 885 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,07 (21H, m); 1,80 (2H, qui, $J = 5,5$); 3,84 (2H, t, $J = 5,5$); 3,93 (2H, t, $J = 5,5$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,86 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 11,9; 18,0; 34,3; 62,6; 63,5.

5.3.5.3-(Tri-*i*-propilsililoxi)propanal (**161**).

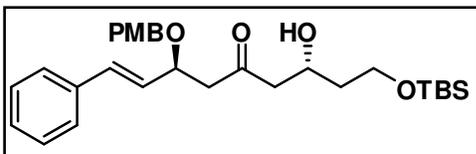


A um balão sob atmosfera de N_2 , foi adicionado DMSO (0,32 mL, 4,53 mmol) e DCM (4 mL). A solução foi resfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e cloreto de oxalila (0,18 mL, 2,04 mmol) foi adicionado. Após 5 min. adicionou-se uma solução do álcool **160** (0,376g, 1,62 mmol) em DCM (1 mL). A mistura reacional foi mantida por 1 hora, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, quando foi adicionada Et_3N (1,13 mL, 8,1 mmol). A temperatura foi então elevada a t.a. e a mistura reacional mantida sob agitação por mais 45 min. Após este período, a mistura foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , água destilada e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente evaporado sob vácuo. Um óleo amarelo correspondente ao aldeído **161** (0,308 g; 1,34 mmol) foi obtido em 87% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,04-1,08 (18H, m); 1,56 (3H, s); 2,62 (2H, td, $J = 7,2$, $J = 2,7$); 4,08 (2H, t, $J = 7,2$); 9,84 (1H, t, $J = 2,7$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,86 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 11,9; 17,9; 46,6; 57,9 e 202,3.

5.3.6. (3*S**, 7*R**, *E*)-9-(Terc-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-3-(4-metoxibenziloxi)-1-fenilnon-1-en-5-ona [(+/-)-**162**].



A um balão contendo uma solução do composto (+/-)-**159** (0,174 g; 0,56 mmol) em DCM (3 mL), sob atmosfera de N_2 e a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, foram adicionados em sequência e rapidamente (*c*-Hex) $_2\text{BCl}$ (0,511 g; 1,68 mmol) e Et_3N (0,93 g; 1,85 mmol). A mistura foi mantida sob agitação por 2h e após este

período, foram adicionados DCM (1 mL) e o aldeído **120** (0,316 g; 1,68 mmol). A reação foi mantida a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e sob agitação por 3 h. Transcorrido este tempo, foi adicionada uma solução 6:1 MeOH/Tampão fosfato pH 7 (1,5 mL) e a temperatura elevada a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após 15 minutos, adicionou-se solução 1:1 MeOH / H_2O_2 (1,5 mL) e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 1 h. A mistura foi então diluída com H_2O , extraída com éter etílico (3 x 10 mL), sendo as fases orgânicas combinadas, lavadas com solução saturada de NaHCO_3 e NaCl e secas com MgSO_4 . Após filtração, o solvente foi evaporado sob vácuo, com leve aquecimento. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 4:1), com Et_3N , para a obtenção de um óleo amarelo correspondente ao aduto aldólico (+/-)-**162** (0,154 g; 0,31 mmol), em 55% de rendimento.

IV (filme): 2960, 2916, 2849, 1714, 1676, 1612, 1512, 1248, 1078, 1033, 820 cm^{-1} .

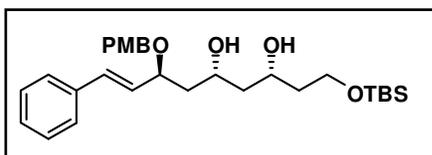
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,06 (6H, s); 0,89 (9H, s); 1,60-1,68 (2H, m); 2,55-2,64 (3H, m); 2,93 (1H, dd, $J = 22,5$ e $12,75$ Hz); 3,79-3,81 (5H, m); 4,28-4,37 (2H, m); 4,44-4,56 (2H, m); 6,12 (1H, dd, $J = 16$ e 8 Hz); 6,62 (1H, d, $J = 15$ Hz); 6,86 (2H, d, $J = 8,7$ Hz); 7,21-7,36 (7H, m).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,86 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -5,50; 18,2; 25,9; 38,3; 49,5; 51,0; 55,2; 61,4; 66,9; 70,4; 76,1; 113,8; 126,6; 127,9; 128,6; 128,7; 129,5; 130,1; 132,8; 136,2; 159,2; 208,6.

Rf: 0,28 (hexano/acetato de etila 4:1).

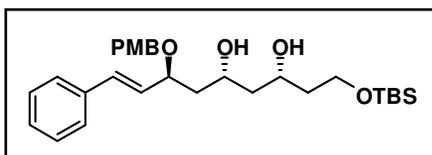
5.3.7. (3*R**, 5*R**, 7*S**, *E*)-1-(*Terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-9-fenilnon-8-ene-3,5-diol [(+/-)-**165a**].

5.3.7.1. Metodologia utilizando DIBAL-H.



A uma solução da β -hidroxicetona (+/-)-**162** (0,05 g; 0,1 mmol) em THF (0,7 mL), a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e em atmosfera de N_2 , uma solução 1,2 M de hidreto de di-*iso*-butil alumínio (0,42 mL, 0,5 mmol) foi adicionada lentamente. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 1h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e após este período, a mistura foi cuidadosamente tratada com solução saturada de sal de Rochelle, até completa dissolução dos sólidos formados. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com éter etílico (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução saturada de NaCl, secos com MgSO_4 , filtrados e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 3:1), para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao composto (+/-)-**165a** (0,044 g; 0,088 mmol), em 88% de rendimento.

5.3.7.2. Metodologia de Narasaka.



A uma solução da β -hidroxicetona (+/-)-**162** (0,047 g; 0,094 mmol) em THF (0,6 mL) a temperatura ambiente e sob atmosfera de N_2 , foram adicionados Bu_3B (0,041 g, 0,23 mmol) e ar sintético (0,35 mL). O sistema foi mantido sob agitação por 2 h a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ e após este período, a reação foi resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ quando adicionou-se uma solução 2M de LiBH_4 (0,070 mL). A mistura foi mantida sob agitação nesta temperatura por 1,5 h, quando foram então adicionados MeOH (1,4 mL), solução tampão fosfato pH 7 (1 mL) e H_2O_2 30 % (0,6 mL). A temperatura foi gradualmente elevada a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, mantendo agitação por 16 h. Após este período, as fases foram separadas, sendo a fase aquosa extraída

com DCM (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos com MgSO₄, filtrados e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 2:1), com Et₃N, para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao composto **(+/-)-165a** (0,035 g; 0,069 mmol), em 74% de rendimento.

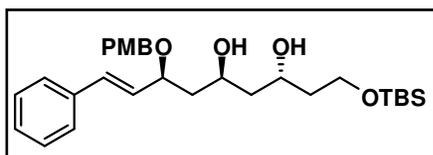
IV (filme): 3431, 2952, 2932, 2856, 1612, 1513, 1249, 1173, 1078, 1035 e 836 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,08 (6H, s); 0,90 (9H, s); 1,42-1,81 (6H, m); 3,80-3,90 (5H, m); 4,06-4,34 (4H, m); 4,60 (1H, d, *J* = 11,25 Hz); 6,18 (1H, dd, *J* = 16 e 8 Hz); 6,58 (1H, d, *J* = 15 Hz); 6,89 (2H, d, *J* = 8,7 Hz); 7,24-7,34 (7H, m).

¹³C-RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -5,5; 18,2; 25,9; 39,0; 43,4; 43,5; 55,3; 62,0; 69,1; 70,3; 72,2; 75,8; 113,9; 126,5; 127,8; 128,6; 129,5; 129,9; 130,4; 132,1; 136,5; 159,2.

Rf: 0,28 (hexano/acetato de etila 2:1).

5.3.8. (3*R, 5*S**, 7*S**, *E*)-1-(Terc-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-9-fenilnon-8-ene-3,5-diol [(+/-)-165b].**



A uma solução de Me₄NBH(OAc)₃ (2,11g, 8,02 mmol) em CH₃CN (3,8 mL) foi adicionado AcOH (3,8 mL). Após agitação por 30 minutos, a reação foi resfriada a -30 °C e uma solução da β-hidroxicetona **(+/-)-162** (0,67 g; 1,33 mmol) em CH₃CN (1,4 mL) foi transferida via cânula para o meio reacional. Após agitação por 2 horas a -30 °C, a temperatura foi levada para -20 °C e manteve-se a reação sob agitação por 18 horas. Então uma solução de sal de Rochelle foi adicionada e a mistura agitada a t.a. por 1 h. Após este período, foi adicionado a mesma quantia de sal de Rochelle e de DCM. As fases foram separadas, sendo a fase aquosa extraída com DCM (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaHCO₃ e solução saturada de

cloreto de sódio, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 2:1), para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao composto **(+/-)-165b** (0,035 g; 0,069 mmol), em 85% de rendimento.

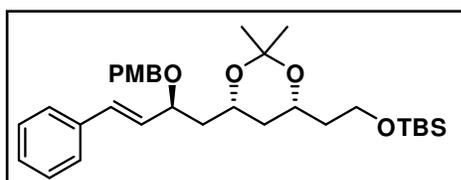
IV (filme): 3443, 2951, 2930, 2857, 1613, 1514, 1250, 1085 e 836 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,08 (6H, s); 0,90 (9H, s); 1,58-2,04 (6H, m); 3,79-3,87 (5H, m); 4,14-4,27 (3H, m); 4,35 (1H, d, *J* = 11,25 Hz), 4,59 (1H, d, *J* = 11,25 Hz); 6,13 (1H, dd, *J* = 15,8 e 8 Hz); 6,59 (1H, d, *J* = 16 Hz); 6,88 (2H, d, *J* = 8,5 Hz); 7,24-7,40 (7H, m).

¹³C-RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -5,5; 18,1; 25,9; 38,9; 43,0; 43,9; 55,2; 62,4; 68,2; 68,7; 70,0; 80,3; 113,9; 126,6; 127,9; 128,6; 129,4; 129,5; 130,0; 132,8; 136,3; 159,3.

Rf: 0,28 (hexano/acetato de etila 2:1).

5.3.9. *Terc-butil(2-((4R*,6R*)-6-((S*,E)-2-(4-metoxibenziloxi)-4-fenilbut-3-enil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)etoxi)dimetilsilano [(+/-)-166a].*



A uma solução do diol **(+/-)-165a** (0,04 g; 0,08 mmol) em DCM (0,3 mL) a temperatura ambiente e sob atmosfera de N₂, foram adicionados 2,2-dimetoxipropano (0,017 g; 0,16 mmol) e PPTS (2 mg). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 4 h. Após este período, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 2:1), com Et₃N, para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao composto **(+/-)-166a** (0,028 g; 0,052 mmol), em 65% de rendimento.

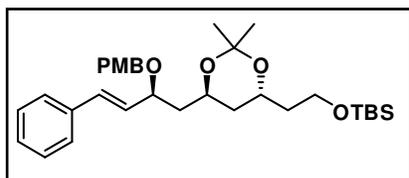
IV (filme): 2950, 2935, 2857, 1613, 1513, 1249, 1095, 1033 e 836 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) (dados do isômero majoritário): δ (ppm) 0,05 (6H, s); 0,90 (9H, s); 1,10-1,75 (12H, m); 3,63-3,77 (2H, m); 3,81 (3H, s); 4,01-4,20 (3H, m); 4,33 (1H, d, *J* = 11,5 Hz); 4,57 (1H, d, *J* = 11,5 Hz); 6,13 (1H, dd, *J* = 16 e 8 Hz); 6,59 (1H, d, *J* = 15 Hz); 6,86-6,91 (2H, m); 7,25-7,43 (7H, m).

¹³C-RMN (62,86 MHz, CDCl₃) (dados do isômero majoritário): δ (ppm) -5,50; 18,3; 19,9; 25,9; 30,3; 37,6; 39,5; 43,1; 55,3; 58,9; 65,1; 65,8; 70,2; 75,4; 98,5; 113,8; 126,5; 127,6; 128,6; 129,6; 130,6; 130,7; 131,7; 136,7; 159,1.

Rf: 0,75 (hexano/acetato de etila 4:1).

5.3.10. *Terc-butil(2-((4R*,6S*)-6-((S*,E)-2-(4-metoxibenziloxi)-4-fenilbut-3-enil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)etoxi)dimetilsilano [(+/-)-166b].*



A uma solução do diol **(+/-)-165b** (0,04 g; 0,08 mmol) em DCM (0,3 mL) a temperatura ambiente e sob atmosfera de N₂, foram adicionados 2,2-dimetoxipropano (0,017 g; 0,16 mmol) e PPTS (2 mg). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 4 h. Após este período, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 2:1), com Et₃N, para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao composto **(+/-)-166b** (0,028 g; 0,052 mmol), em 65% de rendimento.

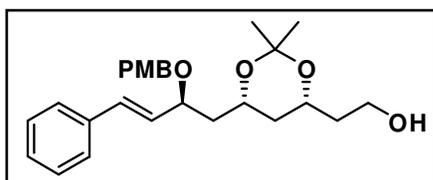
IV (filme): 2986, 2934, 2950, 1613, 1513, 1248, 1171, 1037, 967 e 835 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) (dados do isômero majoritário): δ (ppm) 0,08 (6H, s); 0,93 (9H, s); 1,30-1,45 (6H, m); 1,50-1,84 (6H, m); 3,64-3,72 (2H, m); 3,81 (3H, s); 3,87-4,20 (3H, m); 4,37 (1H, d, *J* = 11,3 Hz); 4,58 (1H, d, *J* = 11,3 Hz); 6,13 (1H, dd, *J* = 16 e 7,6 Hz); 6,61 (1H, d, *J* = 16 Hz); 6,90 (2H, d, *J* = 8,6); 7,27-7,45 (7H, m).

¹³C-RMN (62,86 MHz, CDCl₃) (dados do isômero majoritário): δ (ppm) -5,31; 18,3; 24,8; 25,1; 26,0; 38,7; 39,0; 41,7; 55,2; 59,2; 63,3; 63,5; 69,9; 77,1; 100,3; 113,8; 126,5; 127,8; 128, 6; 129,4; 130,1; 130,8; 133,2; 136,5; 159,1.

Rf: 0,75 (hexano/acetato de etila 4:1).

5.3.11. 2-((4R*,6R*)-6-((S*,E)-2-(4-Metoxibenziloxi)-4-fenilbut-3-enil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)etanol [(+/-)-**167a**].



A um balão contendo uma solução de (+/-)-**166a** (0,107 g; 0,197 mmol) em THF (2 mL), sob atmosfera de N₂, foi adicionado uma solução 1 M de TBAF (0,4 mL), a temperatura ambiente. A reação foi mantida sob agitação por 1 h e o solvente evaporado sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 2:1), para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao álcool primário (+/-)-**167a** (0,084 g; 0,196 mmol), em rendimento quantitativo.

IV (filme): 3441, 3026, 2992, 2941, 1612, 1513, 1450, 1248, 1035 e 875 cm⁻¹.

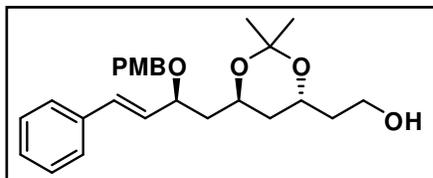
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 1,33 (3H, s); 1,41 (3H, s), 1,57-1,78 (6H, m); 2,53 (1H, sl); 3,72-3,81 (5H, m); 4,05-4,24 (3H, m); 4,33 (1H, d, *J* = 11,2 Hz); 4,58 (1H, d, *J* = 11,2 Hz); 6,05-6,18 (1H, m); 6,60 (1H, d, *J* = 16 Hz); 6,87-6,91 (2H, m); 7,26-7,43 (7H, m).

¹³C-RMN (62,86 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 19,9; 30,3; 37,1; 38,1; 43,0; 55,3; 60,8; 65,1; 69,4; 70,2; 75,4; 98,7; 113,8; 126,5; 127,7; 128,6; 129,6; 130,4; 130,7; 131,8; 136,7 e 159,2.

Rf: 0,2 (hexano/acetato de etila 2:1).

EMAR (ESI⁺): massa exata calculada para C₂₆H₃₅O₅ [MH⁺] 427,2484; encontrado 427,2491.

5.3.12. 2-((4*R**,6*S**)-6-((*S**,*E*)-2-(4-Metoxibenziloxi)-4-fenilbut-3-enil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)etanol [(+/-)-**167b**].



A uma solução do acetonídeo (+/-)-**166b** (0,182 g; 0,336 mmol) em THF (1,5 mL), sob atmosfera de N₂, em um balão plástico, foi adicionada uma solução estoque de HF-piridina em piridina (4,05 mL THF, 1,03 mL piridina, 0,486 mL HF-piridina). A mistura reacional foi agitada a 0 °C por 8 h e foi então adicionado NaHCO₃ sólido, até ficar com pH levemente ácido (pH 5). A mistura reacional foi diluída com água e extraída com AcOEt (3 x 15 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com água, solução saturada de cloreto de sódio, secos com MgSO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 2:1), para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao álcool primário (+/-)-**167b** (0,084 g; 0,196 mmol), em rendimento quantitativo.

IV (filme): 3429, 2986, 2937, 1612, 1513, 1247, 1171, 1035 e 969 cm⁻¹.

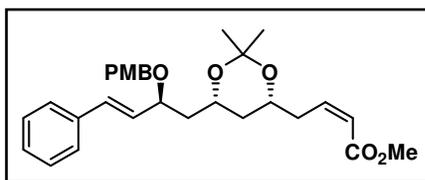
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 1,30 (3H, s); 1,37 (3H, s), 1,57-1,78 (6H, m); 2,45 (1H, sl); 3,71-3,80 (5H, m); 3,84-4,13 (3H, m); 4,33 (1H, d, *J* = 11,3 Hz); 4,55 (1H, d, *J* = 11,3 Hz); 6,03-6,17 (1H, m); 6,56 (1H, d, *J* = 16 Hz); 6,88 (2H, d, *J* = 8,3); 7,24-7,42 (7H, m).

¹³C-RMN (62,86 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 24,8; 25,0; 37,7; 38,3; 41,6; 55,2; 60,7; 63,5; 66,4; 69,8; 77,0; 100,5; 113,8; 126,5; 127,9; 128,7; 129,4; 129,9; 130,7; 133,3; 136,4 e 159,1.

Rf: 0,2 (hexano/acetato de etila 2:1).

EMAR (ESI⁺): massa exata calculada para C₂₆H₃₅O₅ [MH⁺] 427,2484; encontrado 427,2630.

5.3.13. *(Z)*-4-((4*R**, 6*R**)-6-(*S**, *E*)-2-4-metoxibenziloxi)-4-fenilbut-3-enil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)but-2-enoato de metila [(+/-)-**169a**].



A uma solução do álcool (+/-)-**167a** (0,084 g; 0,196 mmol) em DCM (2 mL) sob atmosfera de N₂, foi adicionada peneira molecular 4Å e manteve-se a agitação por 10 min. Após este período, adicionou-se NMO (0,03 g; 0,255 mmol) e a mistura foi agitada por 10 minutos e TPAP (7 mg, 0,02) foi adicionado, observando-se o aparecimento de coloração verde escura. Após consumo do material de partida (1 h), a solução foi filtrada em coluna de sílica e eluída com acetato de etila (50 mL). O solvente foi evaporado sob vácuo e o aldeído intermediário transferido para um balão previamente flambado. A uma solução do *p,p*-bis(2,2,2-trifluoretil)fosfonoacetato de metila (**168**) (0,318 g; 1 mmol) e éter de coroa 18-crown-6 (0,264 g; 1 mmol) em THF (4 mL), sob atmosfera de N₂ e resfriada a -78 °C, foi adicionada uma solução 0,5 M de KHMDS (0,04 mL) e o aldeído descrito acima (0,085 g; 0,2 mmol). A mistura resultante foi agitada por 30 minutos a -78 °C, e após este período foi adicionada uma solução saturada de NH₄Cl. A temperatura reacional foi levada para temperatura ambiente e a mistura reacional foi extraída com éter etílico (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram secas com MgSO₄ e filtradas, sendo o solvente removido sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 4:1), para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao éster (+/-)-**169a** (0,064 g; 0,13 mmol), em rendimento de 65% a partir de (+/-)-**167a**.

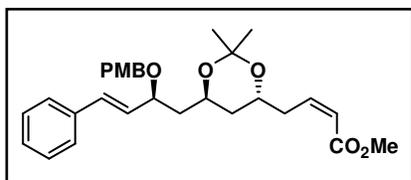
IV (filme): 2993, 2949, 2857, 1720, 1647, 1613, 1513, 1301, 1249, 1110 e 822 cm⁻¹.
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 1,11-1,50 (8H, m); 1,70 (2H, quid, *J* = 3,8 e *J* = 9,8); 2,68-2,97 (2H, m); 3,70 (3H, s); 3,81 (3H, s); 3,95-3,98 (1H, m); 4,10-4,23 (2H, m); 4,32 (1H, d, *J* = 11,2 Hz); 4,56 (1H, d, *J* = 11,2 Hz); 5,82-5,88 (1H, m); 6,12 (1H,

dd, $J = 16$ e $7,8$ Hz); $6,36$ (1H, dt, $J = 11$ e $7,5$ Hz); $6,58$ (1H, d, $J = 15,9$ Hz); $6,88$ (2H, d, $J = 15$); $7,24$ - $7,42$ (7H, m).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,86 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 19,9; 30,2; 35,6; 36,9; 43,0; 51,1; 55,3; 65,1; 68,5; 70,2; 75,4; 98,7; 113,8; 120,6; 126,5; 127,7; 128,6; 129,5; 130,5; 130,7; 131,8; 136,7; 146,1; 159,2 e 166,7.

Rf: 0,4 (hexano/acetato de etila 4:1).

5.3.14. *(Z)*-4-((4*R**, 6*S**)-6-(*S**, *E*)-2-4-metoxibenziloxi)-4-fenilbut-3-enil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)but-2-enoato de metila [(+/-)-**169b**].



A uma solução do álcool (+/-)-**167b** (0,084 g; 0,196 mmol) em DCM (2 mL) sob atmosfera de N_2 , foi adicionada peneira molecular 4\AA e manteve-se a agitação por 10 min. Após este período, adicionou-se NMO (0,03 g; 0,255 mmol) e a mistura foi agitada por 10 minutos e TPAP (7 mg, 0,02) foi adicionado, observando-se o aparecimento de coloração verde escura. Após consumo do material de partida (1 h), a solução foi filtrada em coluna de sílica e eluída com acetato de etila (50 mL). O solvente foi evaporado sob vácuo e o aldeído intermediário transferido para um balão previamente flambado. A uma solução do *p,p*-bis(2,2,2-trifluretilfosfonoacetato de metila (**168**) (0,318 g; 1 mmol) e éter de coroa 18-crown-6 (0,264 g; 1 mmol) em THF (4 mL), sob atmosfera de N_2 e resfriada a -78 °C, foi adicionada uma solução 0,5 M de KHMDS (0,04 mL) e o aldeído descrito acima (0,085 g; 0,2 mmol). A mistura resultante foi agitada por 30 minutos a -78 °C, e após este período foi adicionada uma solução saturada de NH_4Cl . A temperatura reacional foi levada para temperatura ambiente e a mistura reacional foi extraída com éter etílico (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram secas com MgSO_4 e filtradas, sendo o solvente removido sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato 4:1), para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao

éster **(+/-)-169b** (0,064 g; 0,13 mmol), em rendimento de 65% a partir de **(+/-)-167b**.

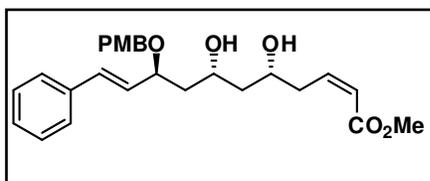
IV (filme): 3025, 2987, 2843, 1721, 1648, 1613, 1586, 1513, 1495, 1408, 1247, 1112, e 821 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): 1,27-1,40 (7H, m); 1,58-1,74 (3H, m); 2,65-2,99 (2H, m); 3,70 (3H, s); 3,81 (3H, s); 3,85-4,03 (2H, m); 4,06-4,31 (1H, m); 4,33 (1H, d, $J = 11,3$ Hz); 4,55 (1H, d, $J = 11,3$ Hz); 5,85 (1H, d, $J = 11,5$); 6,04-6,18 (1H, m); 6,26-6,36 (1H, m); 6,58 (1H, d, $J = 15,9$ Hz); 6,88 (2H, d, $J = 8,5$); 7,24-7,43 (7H, m).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,86 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 24,7; 24,9; 34,9; 38,0; 41,6; 51,0; 55,3; 63,5; 66,0; 69,9; 77,0; 100,4; 113,8; 120,6; 126,5; 127,8; 128,6; 129,4; 129,3; 130,7; 133,2; 136,47; 146,4; 159,1 e 166,7.

Rf: 0,4 (hexano/acetato de etila 4:1).

5.3.15. *(2Z, 5R*, 7R*, 9S*, 10E)-Metil-5,7-diidroxi-9-(4-metoxibenziloxi)-11-fenilundeca-2,10-dienoato [(+/-)-170a]*.



A uma solução do acetonídeo **(+/-)-169a** (0,027 g; 0,062 mmol) em CH_3CN (4 mL), a 0 °C, foram adicionadas 15 gotas de uma solução de HCl 4% em água. A agitação foi mantida a 0 °C por 8 h.

Após este período, foi adicionado NaHCO_3 (100 mg), a mistura foi filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto bruto purificado em coluna cromatográfica usando hexano/acetato de etila (2:1). O diol **(+/-)-170a** (26,8 mg, 0,061 mmol) foi obtido em 98% de rendimento.

IV (filme): 3426, 3027, 2999, 2946, 2911, 1720, 1647, 1612, 1514, 1249, 1071, 1034 e 970 cm^{-1} .

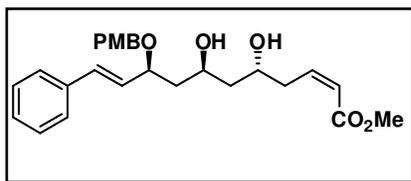
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 1,49-1,68 (2H, m); 1,79-1,83 (2H, m); 2,79-2,84 (2H, m); 3,70 (3H, s); 3,80 (3H, s); 3,94-4,38 (4H, m); 4,59 (1H, d, *J* = 11,4); 5,87-5,92 (1H, m); 6,18 (1H, dd, *J* = 7,9, *J* = 16); 6,36-6,47 (1H, m); 6,60 (1H, d, *J* = 16); 6,89 (2H, d, *J* = 8,7 Hz) e 7,23-7,40 (7H, m).

¹³C-RMN (62,86 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 36,9; 42,6; 42,8; 51,1; 55,3; 70,0; 70,2; 71,8; 77,2; 114,0; 121,0; 126,5; 128,0; 128,7; 129,1; 129,6; 129,9; 132,6; 136,2; 146,5; 159,3 e 167,1.

Rf: 0,22 (hexano/acetato de etila 2:1).

EMAR (ESI⁺): massa exata calculada para C₂₆H₃₂O₆Na [MNa⁺] 464,2131; encontrado 464,2152.

5.3.16. (2*Z*, 5*R*^{*}, 7*S*^{*}, 9*S*^{*}, 10*E*)-Metil-5,7-diidroxi-9-(4-metoxibenziloxi)-11-fenilundeca-2,10-dienoato [(+/-)-170b].



A uma solução do acetnídeo (+/-)-169b (0,027 g; 0,062 mmol) em CH₃CN (4 mL), a 0 °C, foram adicionadas 15 gotas de uma solução de HCl 4% em água. A agitação foi mantida a 0 °C por 8 h.

Após este período, foi adicionado NaHCO₃ (100 mg), a mistura foi filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto bruto purificado em coluna cromatográfica usando hexano/acetato de etila 2:1. O diol (+/-)-170b (25,9 mg, 0,059 mmol) foi obtido em 97% de rendimento.

IV (filme): 3420, 2943, 2910, 1719, 1612, 1513, 1248, 1207, 1070, 1071, 1034, 970 e 819 cm⁻¹.

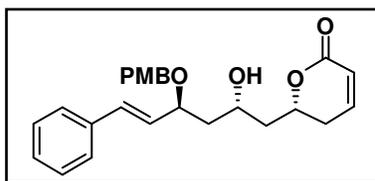
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 1,55-1,73 (2H, m); 1,93-2,07 (2H, m); 2,80-2,86 (2H, m); 3,69 (3H, s); 3,78 (3H, s); 4,03-4,27 (3H, m); 4,34 (1H, d, *J* = 11,3); 4,60 (1H, d, *J* = 11,3); 5,88 (1H, d, *J* = 11,5); 6,11 (1H, dd, *J* = 8,1, *J* = 16); 6,32-6,46 (1H, m); 6,64 (1H, d, *J* = 15); 6,88 (2H, d, *J* = 8,5 Hz) e 7,22-7,43 (7H, m).

¹³C-RMN (62,86 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 36,8; 42,5; 42,7; 51,1; 55,2; 68,3; 69,3; 70,0; 80,7; 114,0; 120,9; 126,6; 128,0; 128,7; 129,1; 129,6; 129,7; 132,9; 136,1; 146,8; 159,3 e 167,0.

Rf: 0,22 (hexano/acetato de etila 2:1).

EMAR (ESI⁺): massa exata calculada para C₂₆H₃₃O₆ [MH⁺] 441,2277; encontrado 441,2263.

5.3.17. *(R^{*})-6-((2R^{*}, 4S^{*}, E)-2-hidroxi-4-(4-metoxibenziloxi)-6-fenilhex-5-enil)-5,6-diidro-2H-piran-2-ona [(+/-)-171a].*



A uma solução do diol (+/-)-**170a** (51,7 mg, 0,117 mmol) em CH₃CN (4 mL), foi adicionado Bu₂SnO (58 mg, 0,235 mmol) e a temperatura elevada para refluxo de CH₃CN. A agitação foi mantida por 8 h e após este período, a mistura reacional foi levada a temperatura ambiente, filtrada em coluna de sílica e eluída com CH₃CN (10 mL). O solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto foi purificado em coluna cromatográfica usando hexano/acetato de etila 1:1. A 5,6-diidropiranona (+/-)-**171a** (23,6 mg, 0,058 mmol) foi obtida em 95% de rendimento.

IV (filme): 3429, 2915, 2854, 1709, 1611, 1513, 1248, 1069, 1034 e 970 cm⁻¹.

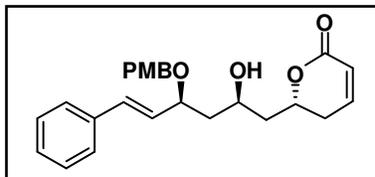
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 1,71-2,07 (4H, m); 2,36-2,41 (2H, m); 3,12 (1H, sl); 3,80 (3H, s); 4,09-4,37 (3H, m); 4,57-4,71 (2H, m); 6,00 (1H, d, *J* = 9,8); 6,19 (1H, dd, *J* = 7,6, *J* = 15,8); 6,61 (1H, d, *J* = 16); 6,87-6,91 (3H, m) e 7,22-7,43 (7H, m).

¹³C-RMN (62,86 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 29,2; 41,8; 42,4; 55,3; 65,4; 70,2; 76,2; 77,1; 113,9; 121,3; 126,6; 128,0; 128,7; 129,0; 129,6; 130,0; 132,6; 136,2; 145,3; 159,3 e 164,3.

Rf: 0,52 (hexano/acetato de etila 1:2).

EMAR (ESI⁺): massa exata calculada para C₂₅H₂₇O₄ [MH⁺- H₂O] 391,1909; encontrado 391,1968.

5.3.18. *(R^*)-6-((2S^*, 4S^*, E)-2-hidroxi-4-(4-metoxibenziloxi)-6-fenilhex-5-enil)-5,6-diidro-2H-piran-2-ona [(+/-)-171b].*



A uma solução do diol **(+/-)-170b** (51,7 mg, 0,117 mmol) em CH₃CN (4 mL), foi adicionado Bu₂SnO (58 mg, 0,235 mmol) e a temperatura elevada para refluxo de CH₃CN. A agitação foi mantida por 8 h e após este período, a mistura reacional foi levada a temperatura ambiente, filtrada em coluna de sílica e eluída com CH₃CN (10 mL). O solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto foi purificado em coluna cromatográfica usando hexano/acetato de etila 1:1. A 5,6-diidropiranona **(+/-)-171b** (23,6 mg, 0,058 mmol) foi obtida em 95% de rendimento.

IV (filme): 3466, 2922, 2861, 1716, 1612, 1513, 1248, 1103, 1033 e 968 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 1,73-1,89 (4H, m); 2,30-2,35 (2H, m); 3,80 (3H, s); 4,20-4,37 (3H, m); 4,60 (1H, d, *J* = 11,2); 4,68-4,76 (1H, m); 5,99-6,16 (2H, m); 6,58 (1H, d, *J* = 16); 6,86-6,90 (3H, m) e 7,23-7,43 (7H, m).

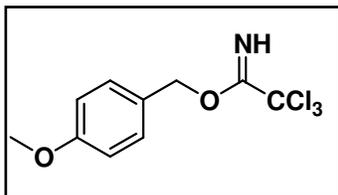
¹³C-RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 30,0; 43,0; 43,2; 55,3; 67,0; 70,1; 74,8; 80,9; 114,0; 121,3; 126,6; 128,0; 128,7; 129,0; 129,6; 129,7; 132,9; 136,1; 145,3; 159,3 e 164,5.

Rf: 0,52 (hexano/acetato de etila 1:2).

EMAR (ESI⁺): massa exata calculada para C₂₅H₂₇O₄ [MH⁺ - H₂O] 391,1909; encontrado 391,1954.

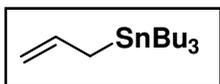
5.4. Preparação de reagentes utilizados.

5.4.1. 2,2,2-Tricloroacetimidato de benzila.



A uma solução de álcool *p*-metoxibenzílico (2,1725 g; 15,7 mmol) em DCM (10 mL), foram adicionados uma solução de KOH aquoso 50% (10 mL) e cloreto de benziltriethylamônio (15 mg). A mistura foi mantida sob agitação a -10 °C e após 5 min, foi adicionado triclorocetonitrila (1,95 mL; 19,3 mmol). A mistura foi mantida a -10 °C por 30 min e à temperatura ambiente por 30 min. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com diclorometano (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura e secos com MgSO₄. O solvente foi removido sob vácuo, obtendo-se um óleo amarelado correspondente ao tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (4,2857 g; 15,14 mmol), em 96% rendimento.

5.4.2. Aliltributil estannana.¹⁶⁶

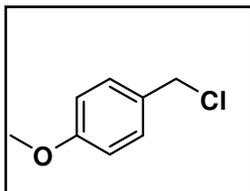


A uma solução de cicloexano e NH₄Cl saturada em água (200 mL, 1:1), em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo de funil de adição, foi adicionado zinco em pó previamente ativado (24,1 g, 368,4 mmol) e Bu₃SnCl (38,1 mL, 140 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e por meio do funil de adição foi gotejado lentamente brometo de alila (32,0 mL, 368,4 mmol). A mistura heterogênea foi mantida sob agitação por 30 min. e após transcorrido este período, foi realizada uma extração com éter de petróleo (5 x 80 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura e secos com MgSO₄. O solvente foi removido sob vácuo, obtendo-se um óleo bruto. Este foi submetido à destilação sob pressão reduzida (190 °C/ 0,7 torr),

¹⁶⁶ von Gyldenfeldt, F.; Marton, D.; Tagliavini, G. *Organomett.* **1994**, *13*, 906.

levando a formação de um óleo incolor correspondente ao composto aliltributil estanho (24,4 g; 73,7 mmol), em 60% rendimento.

5.4.3. Cloreto de *p*-metoxibenzila.

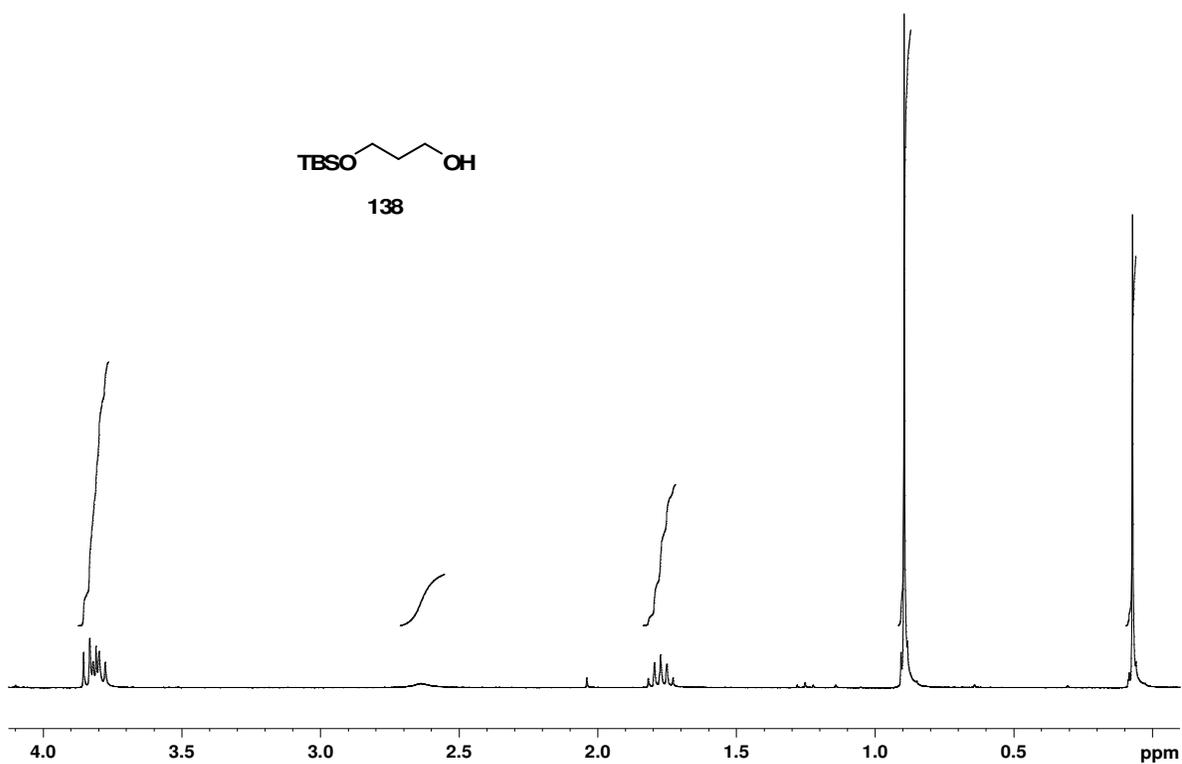


A um balão contendo álcool *p*-metoxibenzílico (1,24 g; 9 mmol) foi adicionado HCl concentrado (27 mL). A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 30 minutos. Após este período, foi adicionado DCM, as fases separadas e a fase aquosa extraída com DCM (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos com MgSO₄ e o solvente foi removido sob vácuo, obtendo-se um óleo amarelado correspondente ao cloreto de *p*-metoxibenzila (1,4 g; 9 mmol), em rendimento quantitativo.

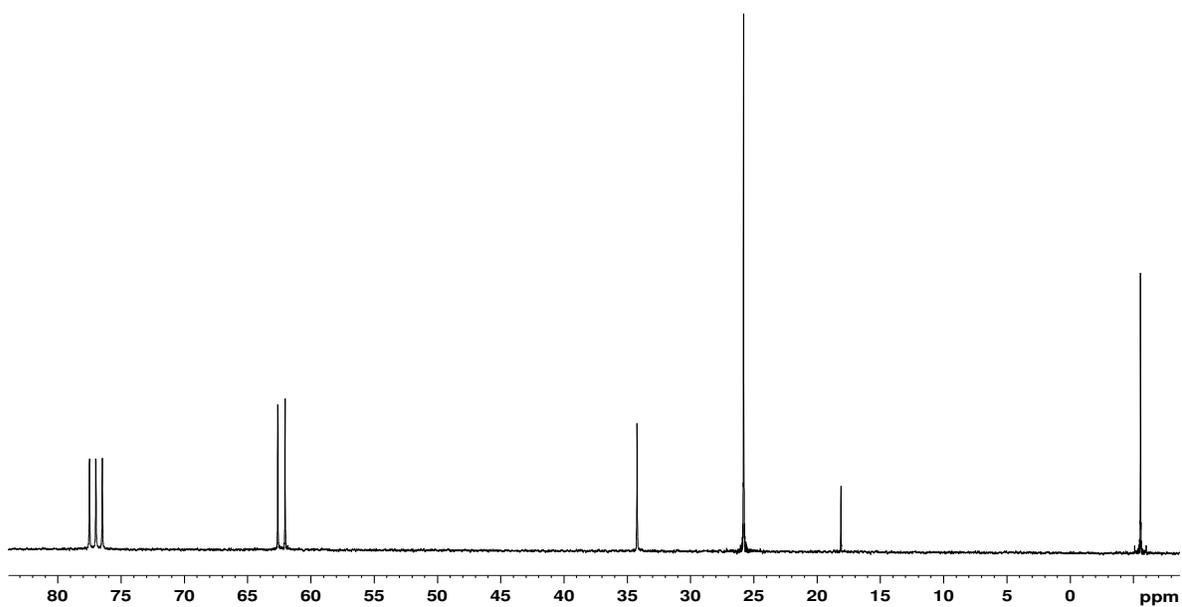
5.4.4. Dicicloexil cloro borana [(*cHex*)₂BCl].

Em um balão contendo uma solução de cicloexeno (9,2 mL, 91,2 mmol) em éter etílico (30 mL), em banho de gelo, foi adicionado cuidadosamente o complexo monocloro borana dimetilsulfeto (5 mL). A mistura foi mantida sob agitação a 0 °C por 2 horas. Após este período, o solvente foi removido por destilação. O resíduo foi destilado a pressão reduzida (0,8 atm, 110 °C), levando a um óleo incolor.

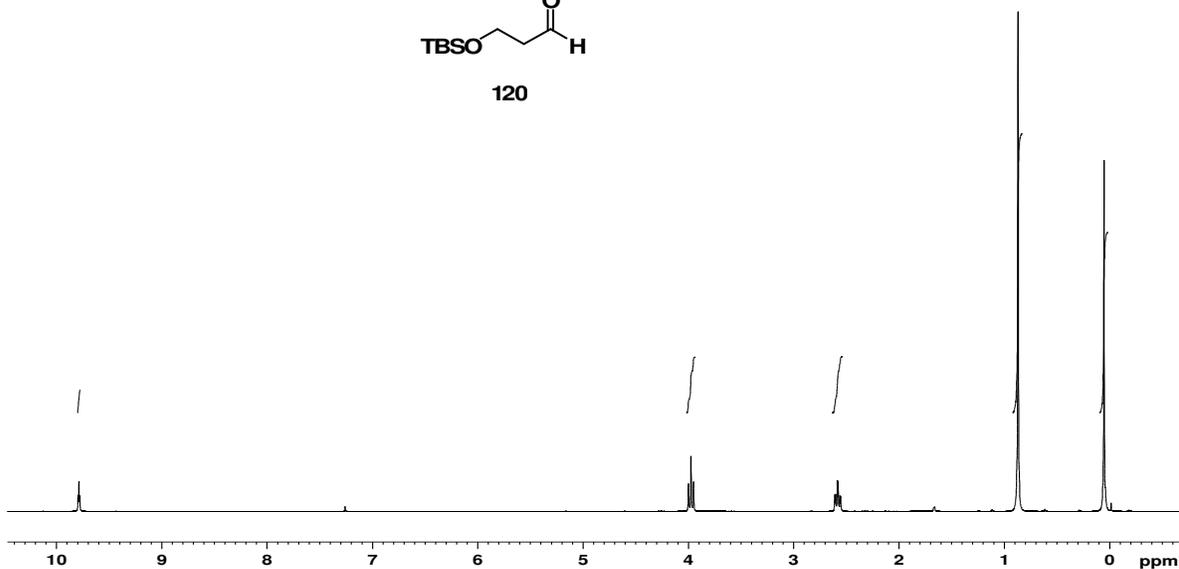
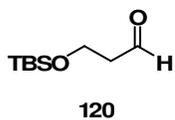
Anexo: Espectros seleccionados



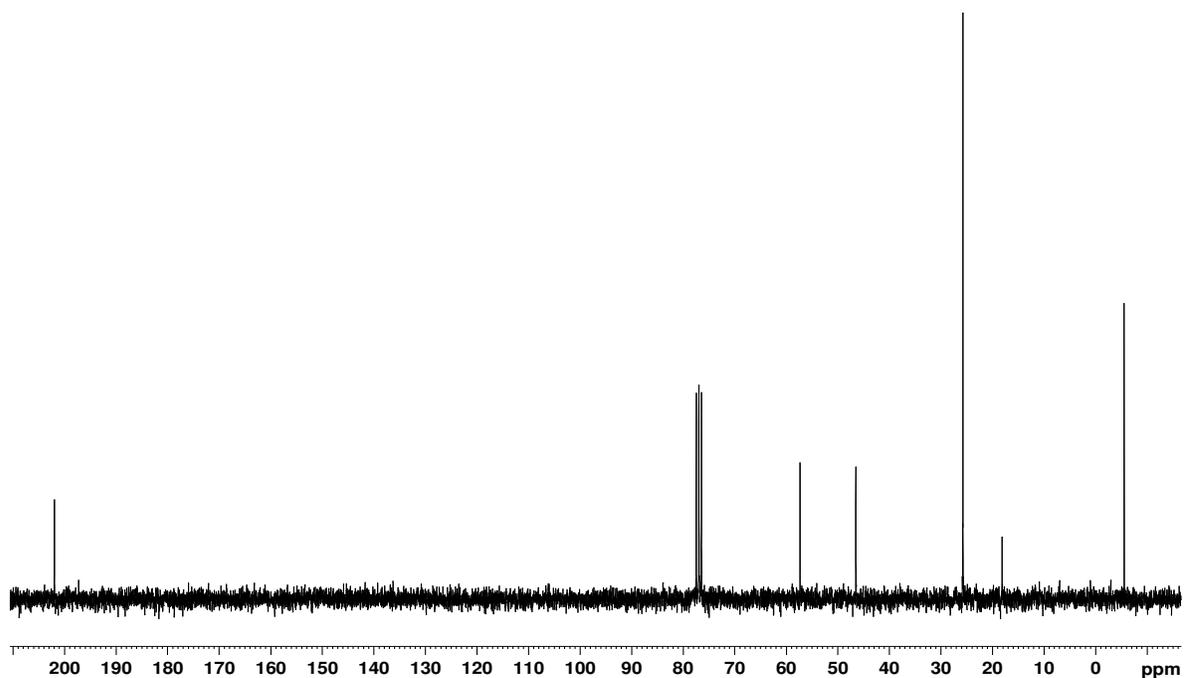
Espectro 1: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) do composto **138**.



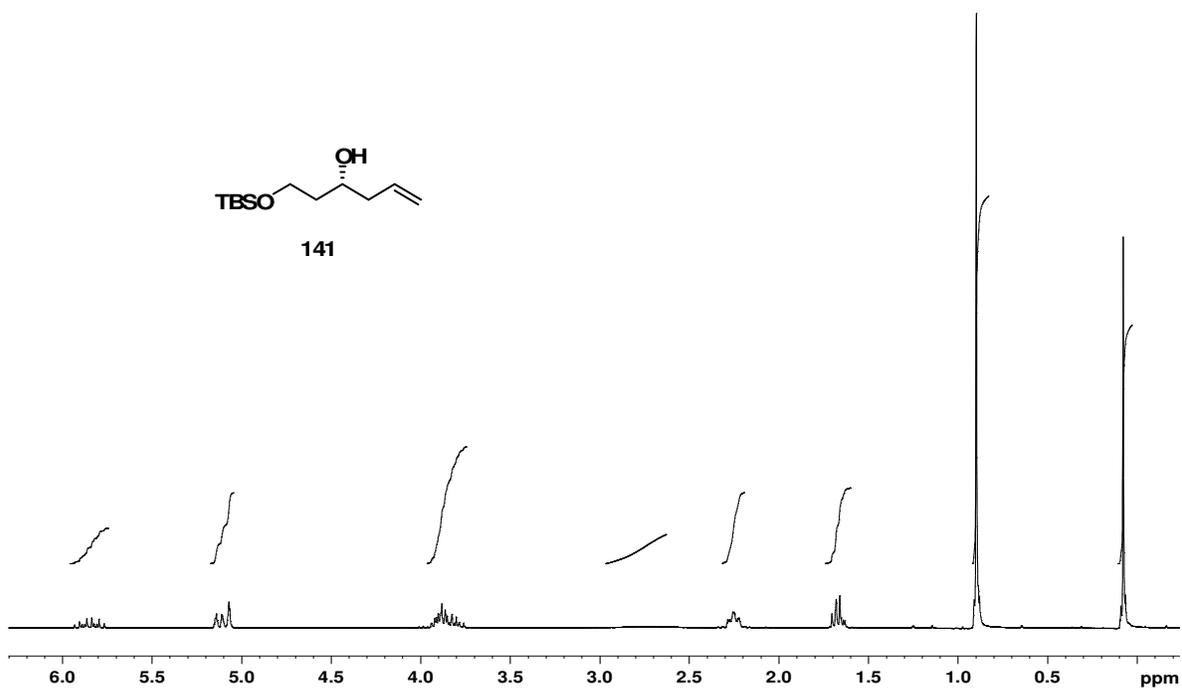
Espectro2: ¹³C-RMN (62,5 MHz, CDCl₃) do composto **138**.



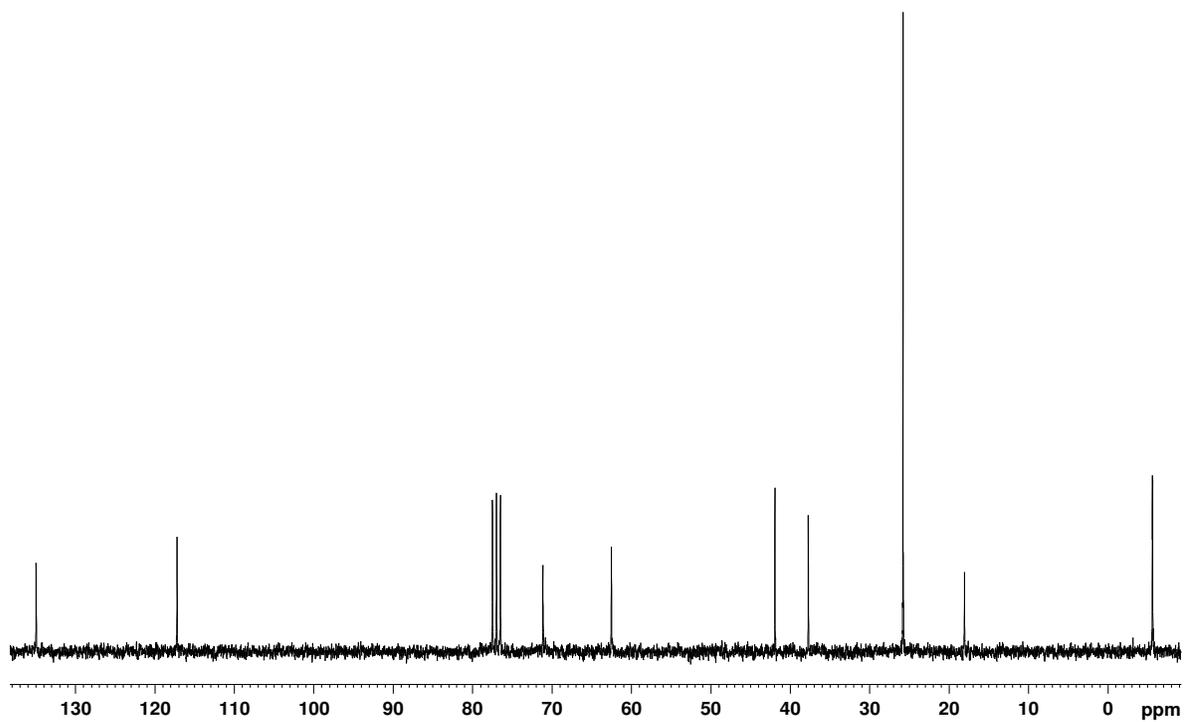
Espectro 3: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto **120**.



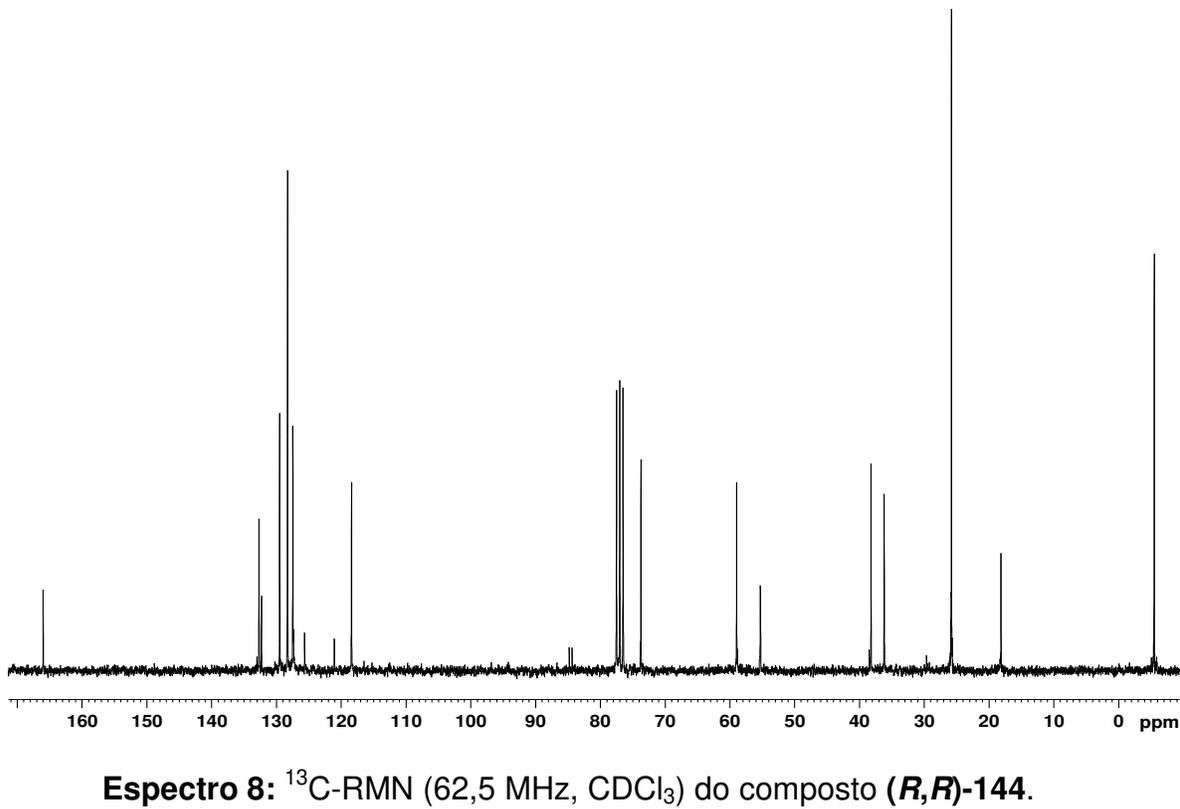
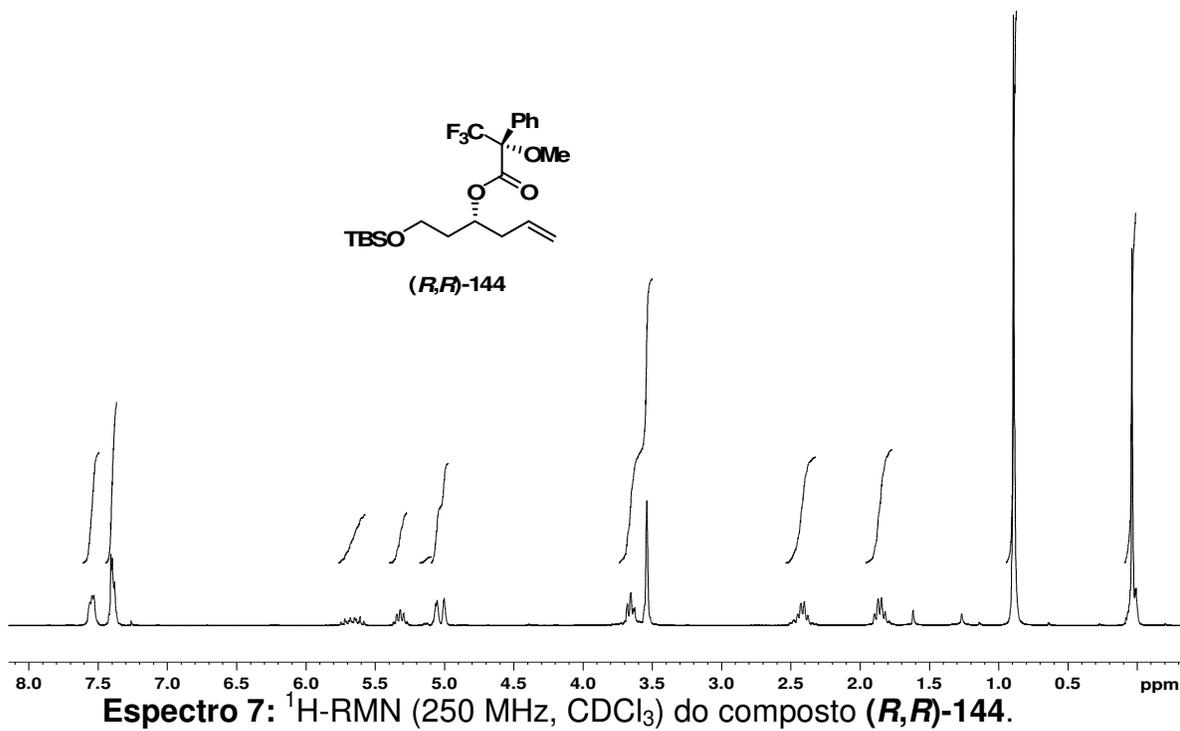
Espectro 4: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **120**.

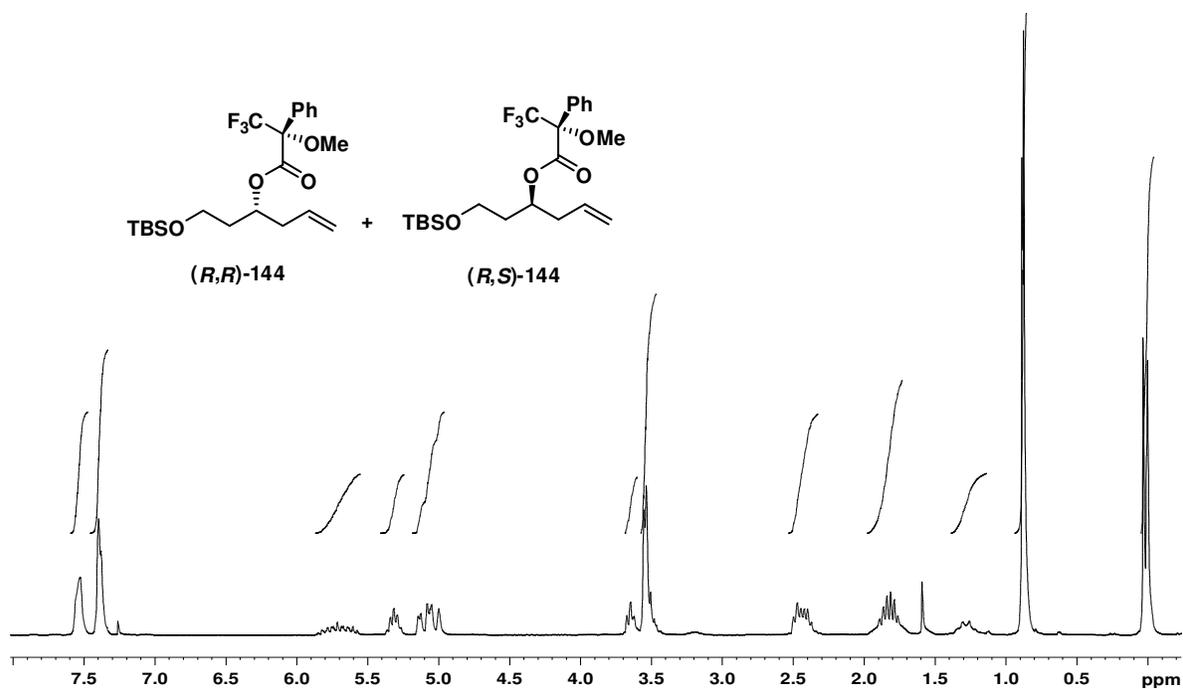


Espectro 5: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-141.

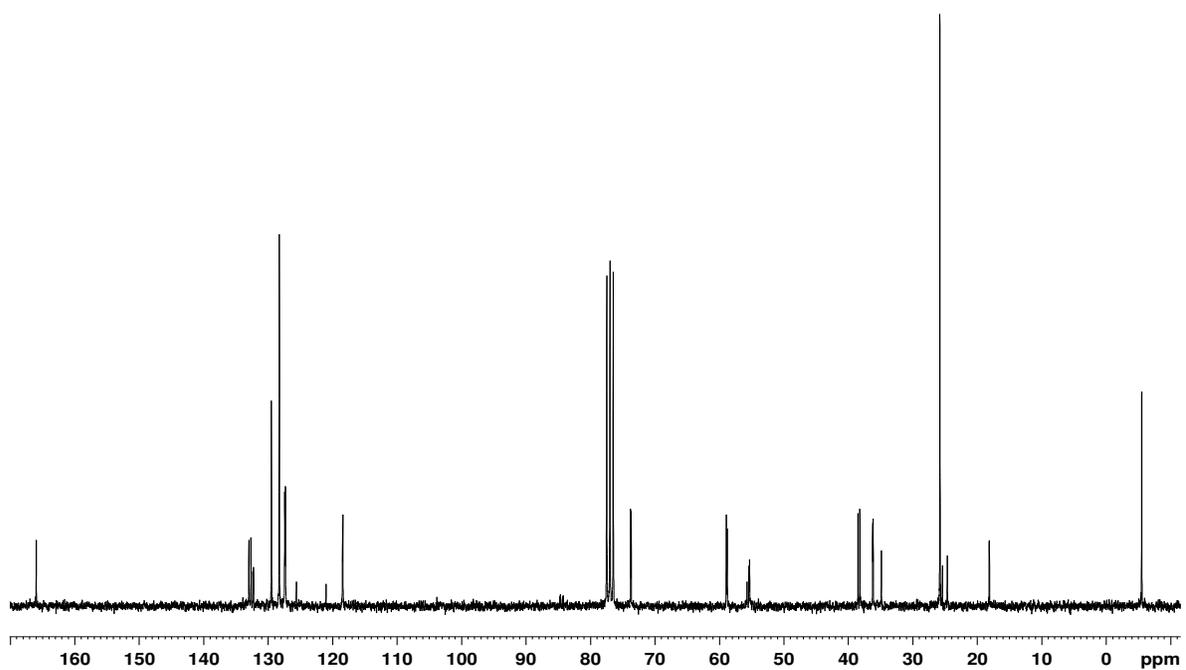


Espectro 6: ¹³C-RMN (62,5 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-141.

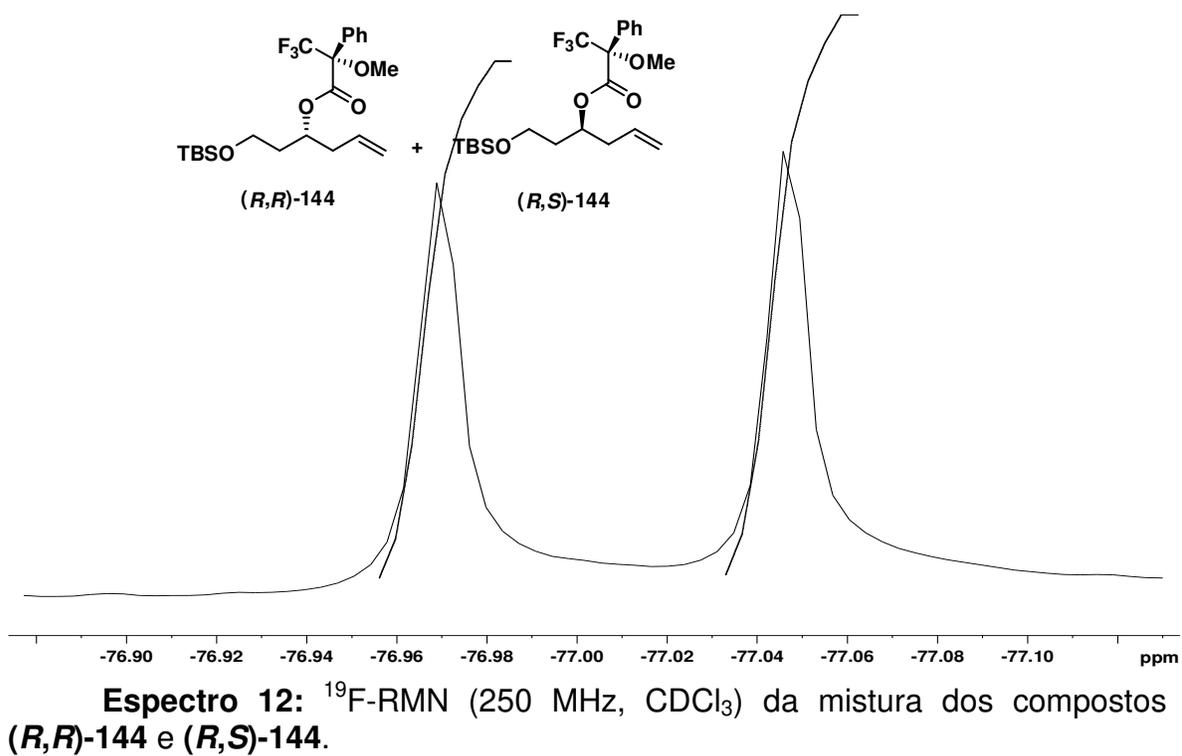
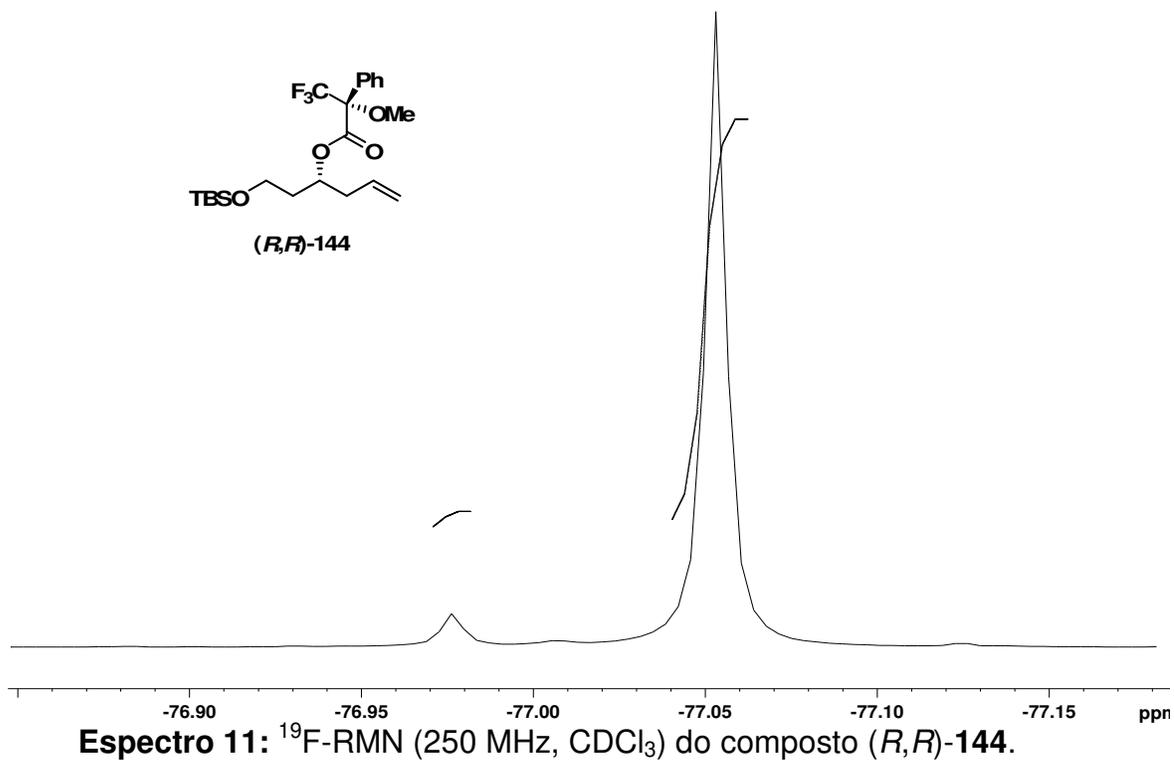


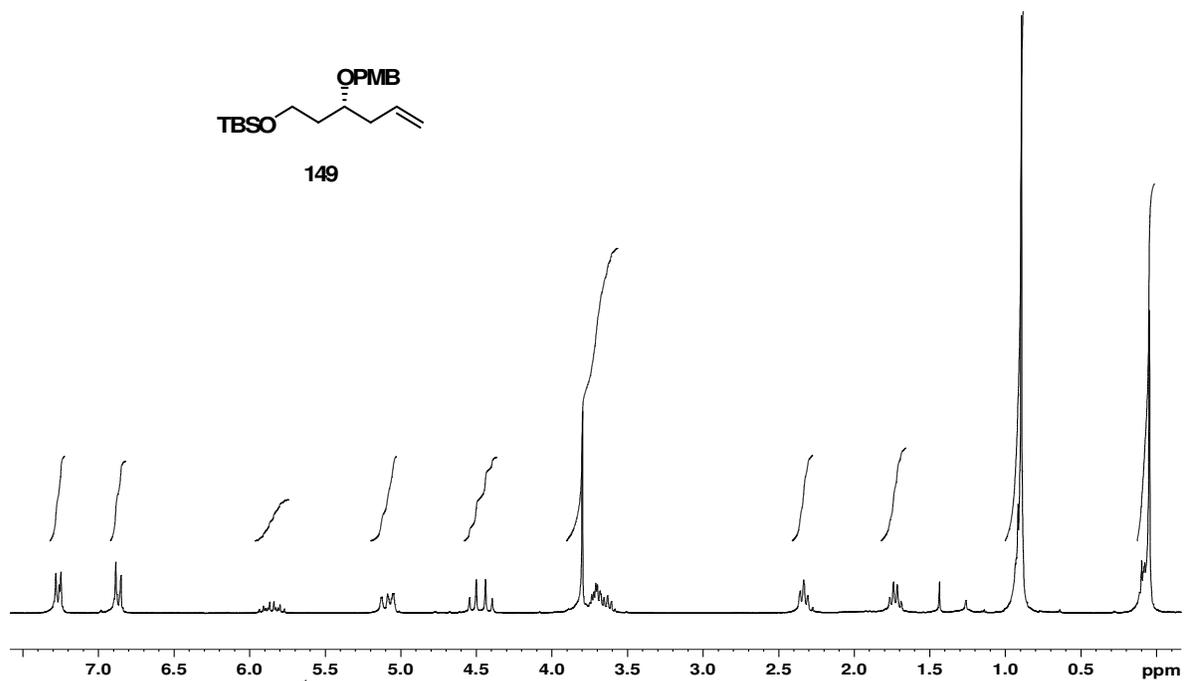
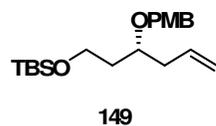


Espectro 9: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) da mistura dos compostos (*R,R*)-144 e (*R,S*)-144.

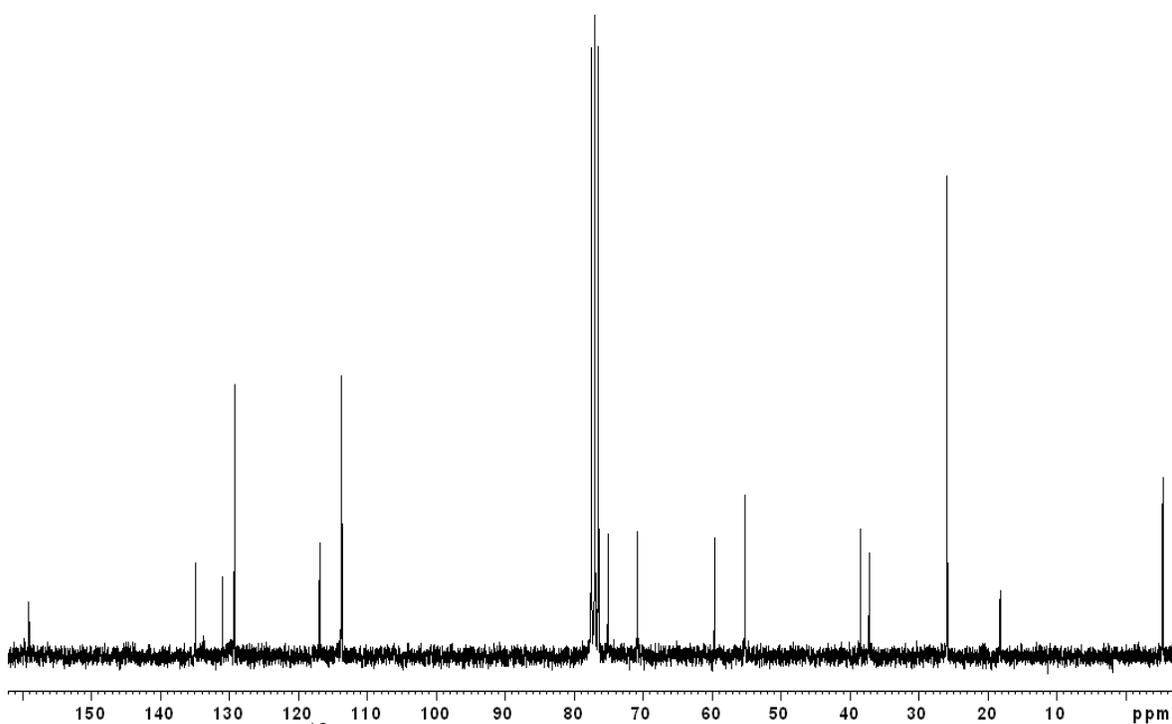


Espectro 10: ¹³C-RMN (62,5 MHz, CDCl₃) da mistura dos compostos (*R,R*)-144 e (*R,S*)-144..

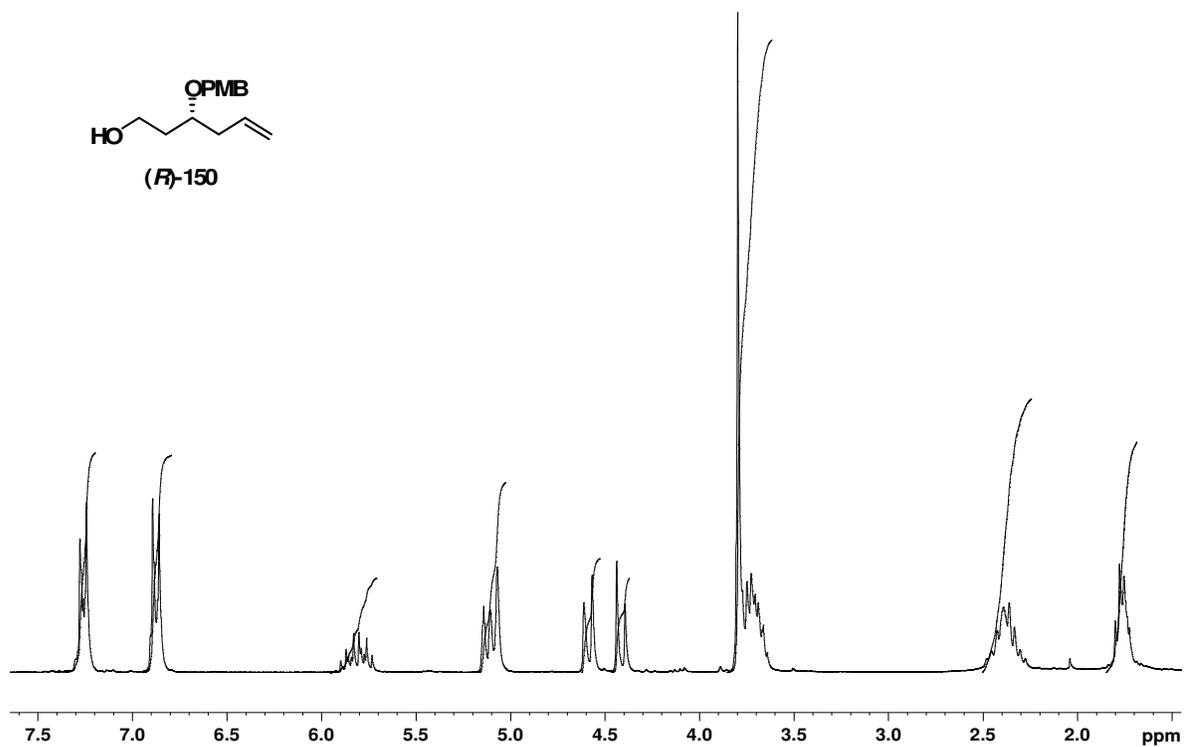




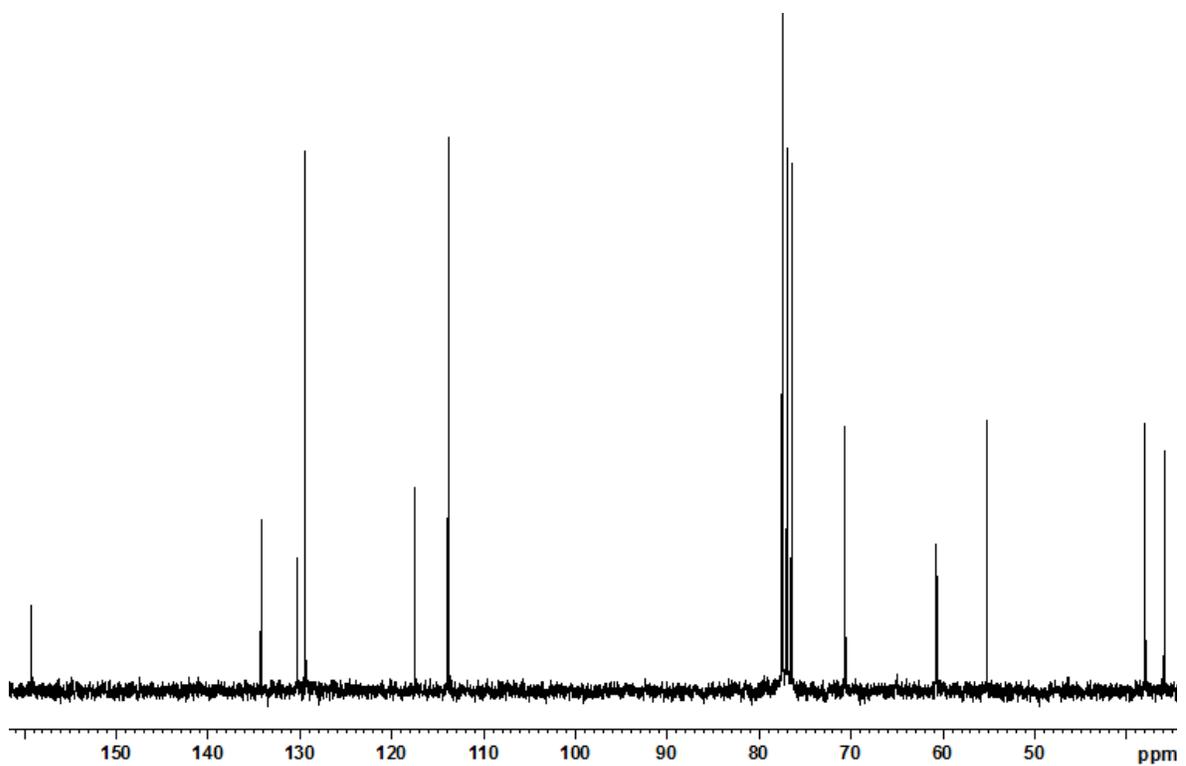
Espectro 13: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (*R*)-149.



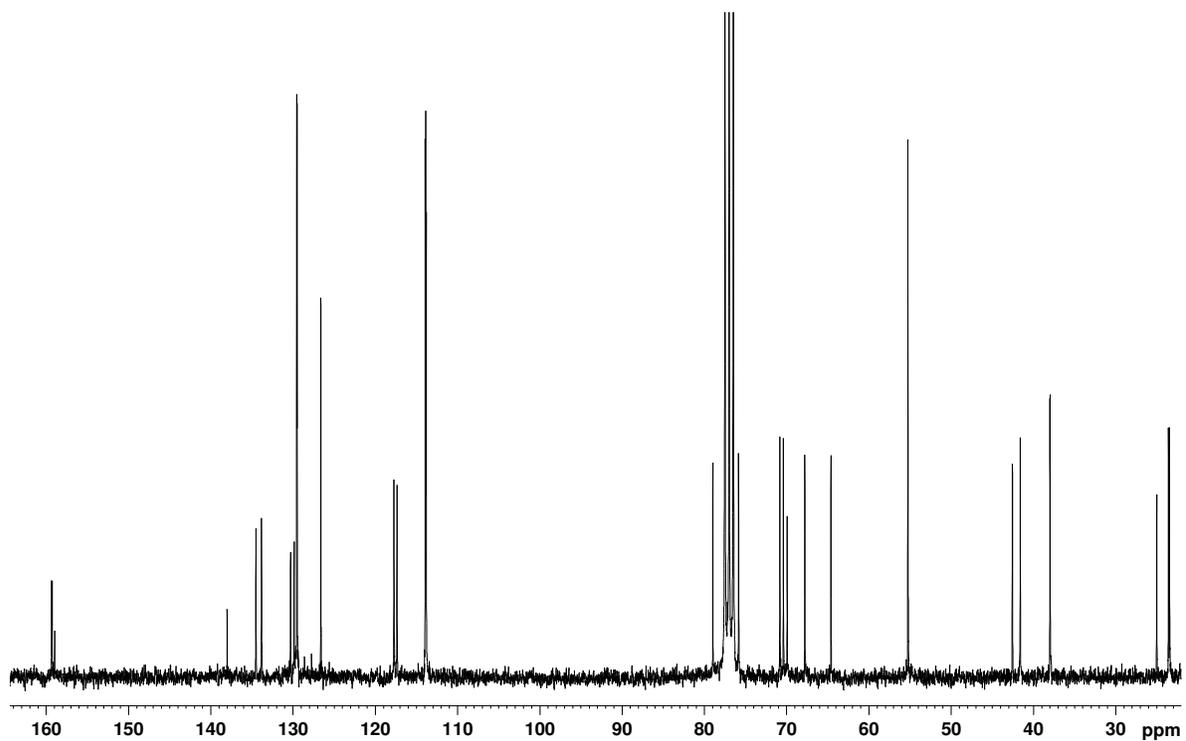
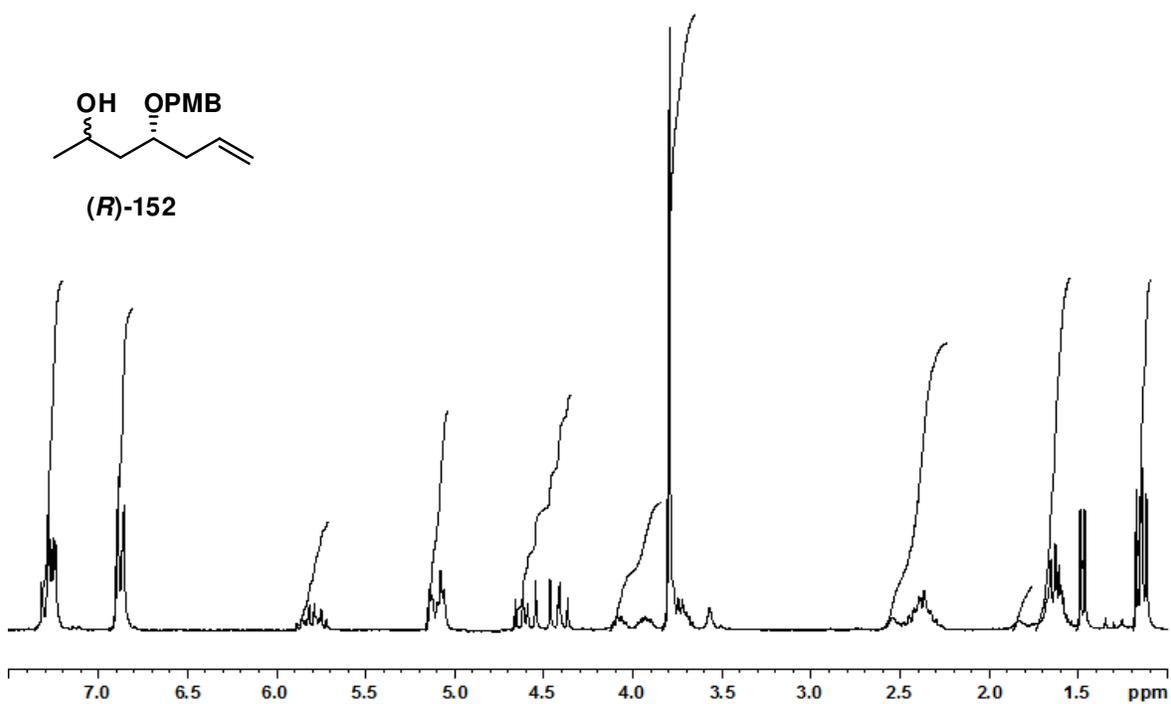
Espectro 14: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (*R*)-149.

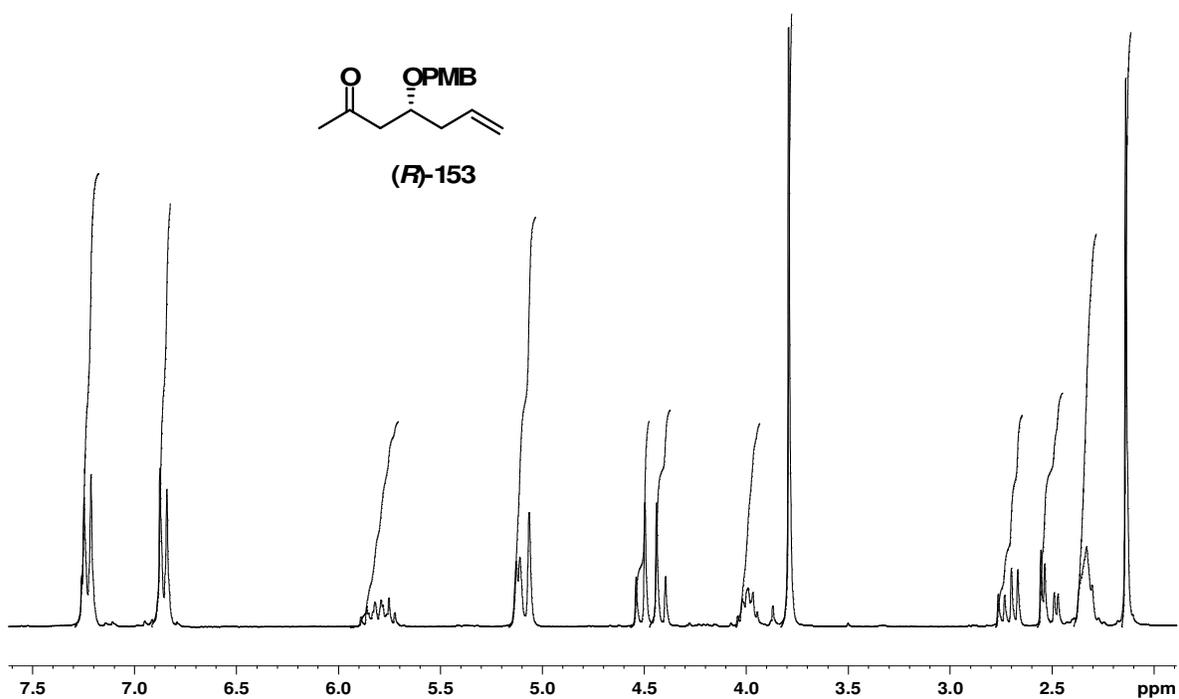


Espectro 15: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-150.

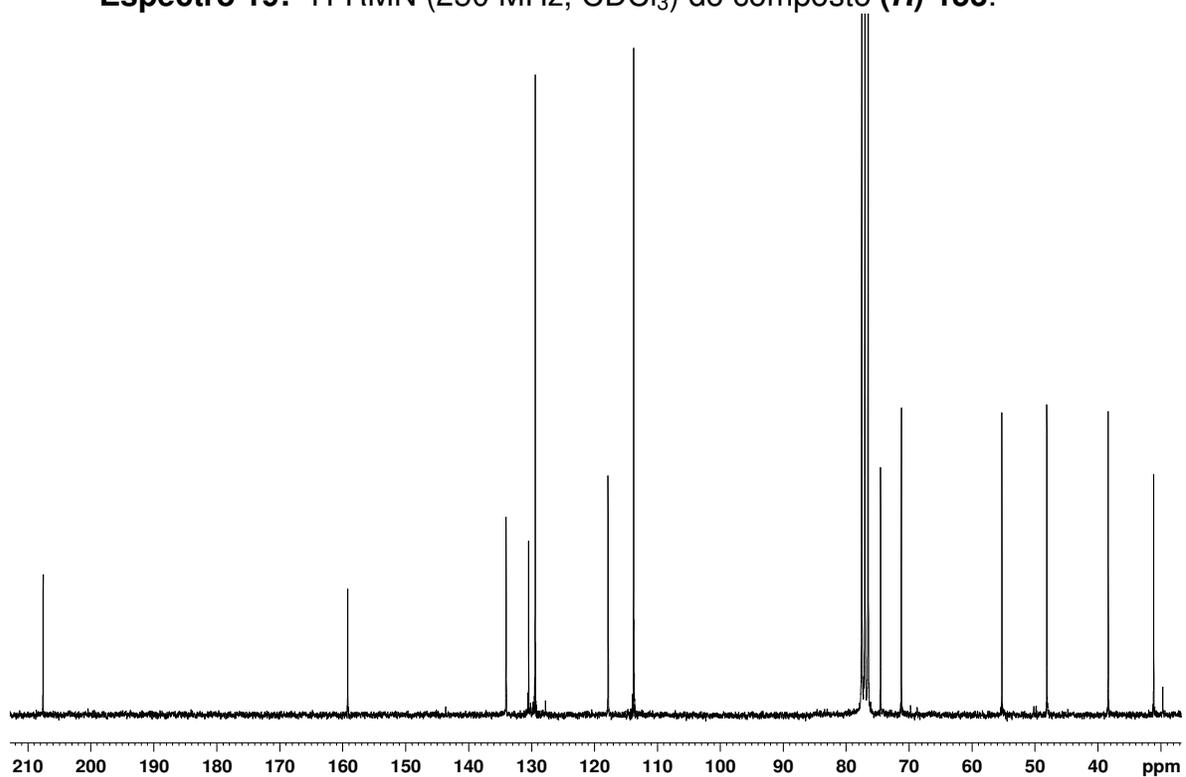


Espectro 16: ¹³C-RMN (62,5 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-150.

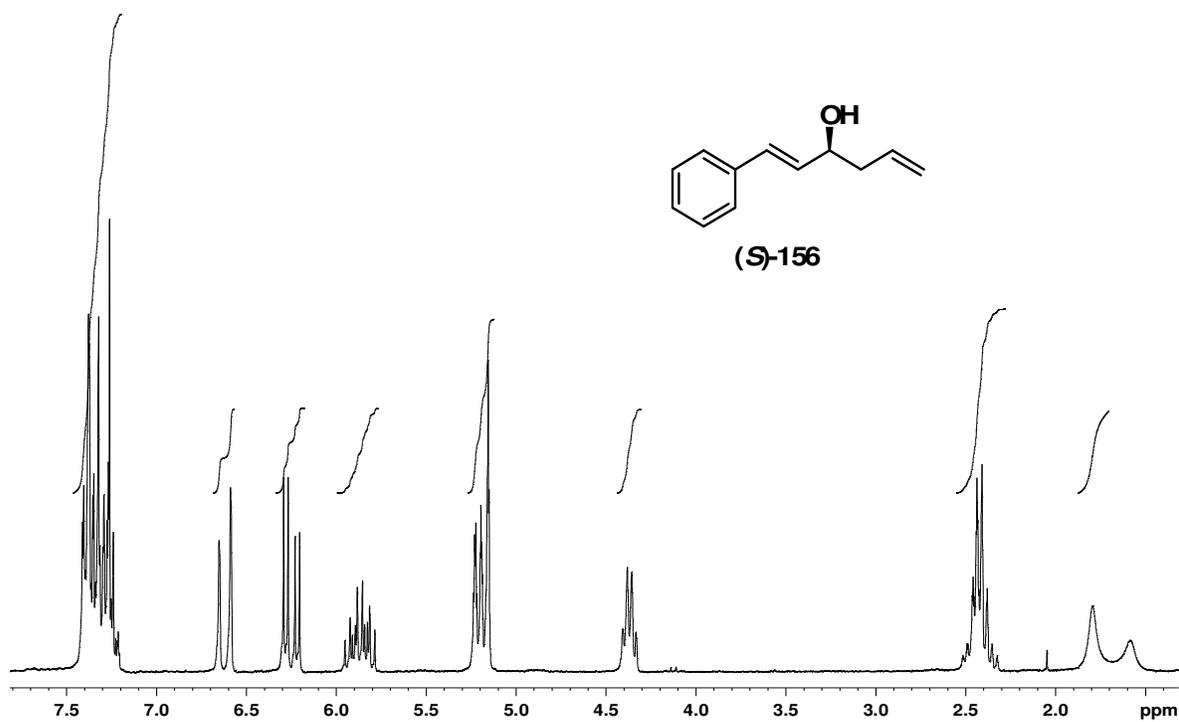




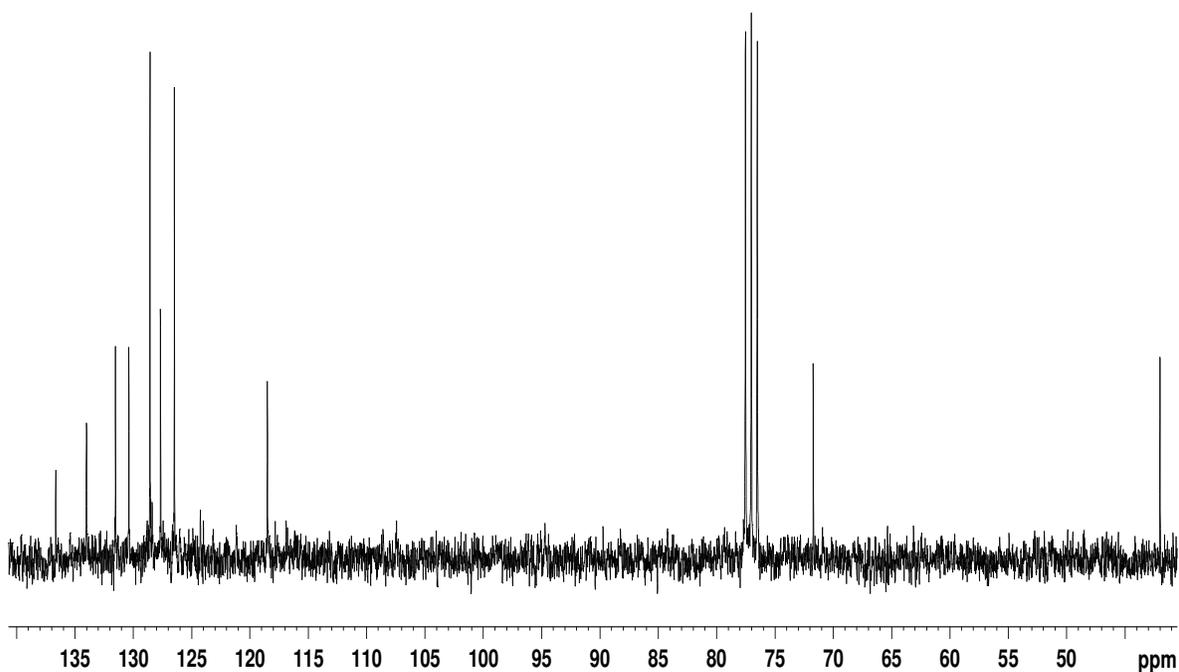
Espectro 19: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) do composto **(R)-153**.



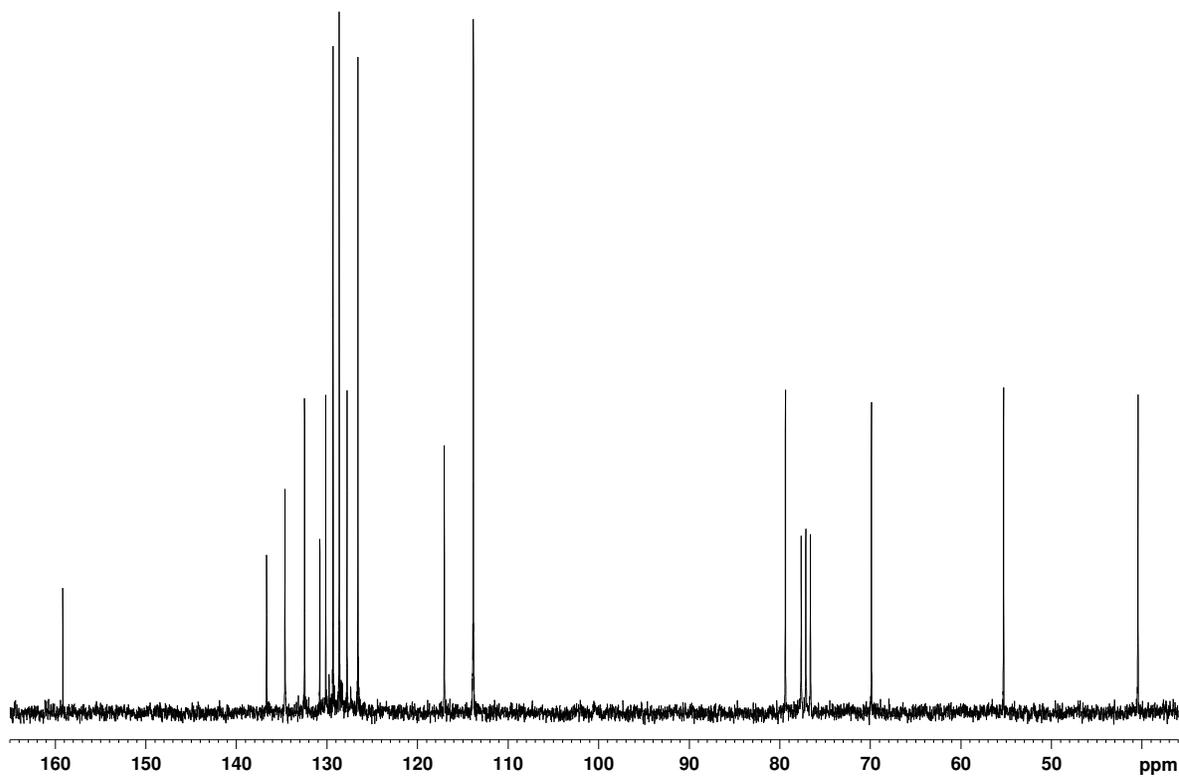
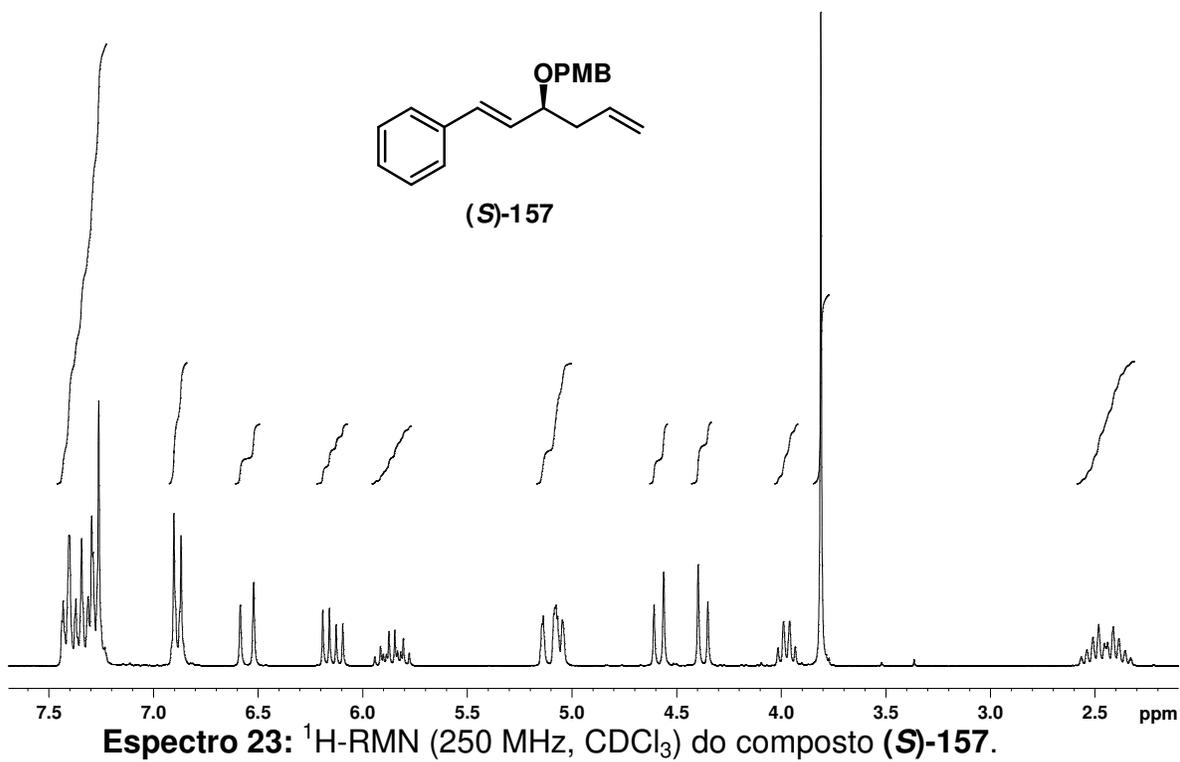
Espectro 20: ¹³C-RMN (62,5 MHz, CDCl₃) do composto **(R)-153**.



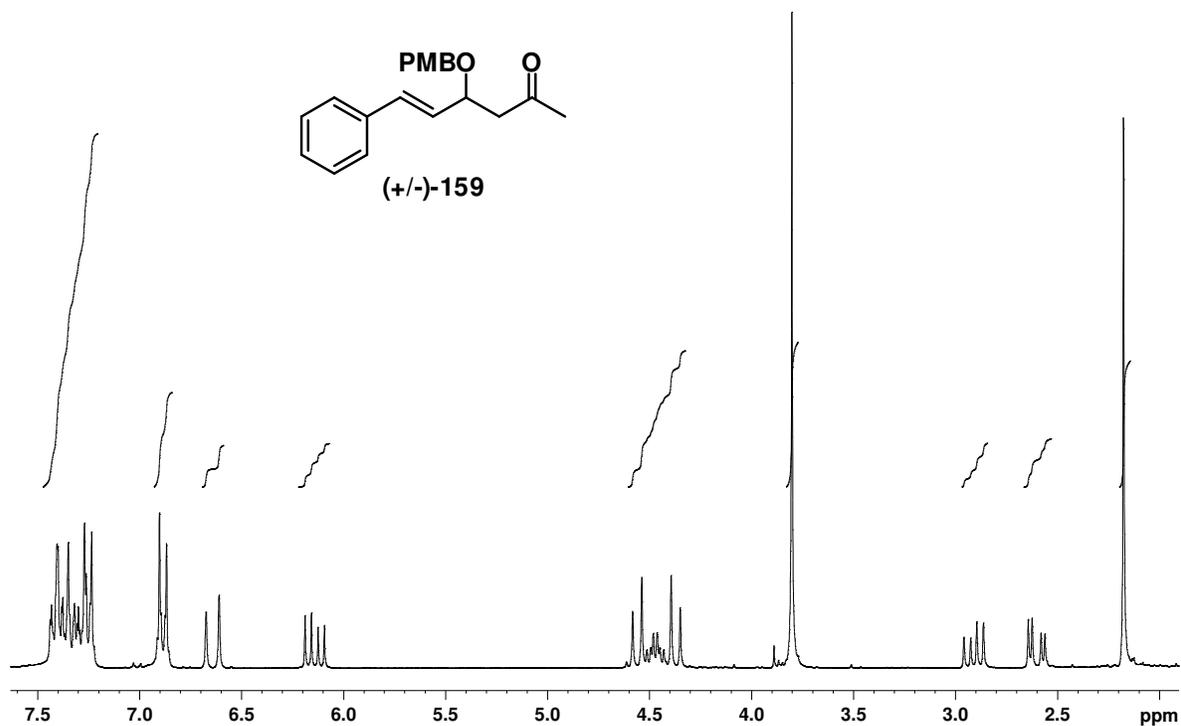
Espectro 21: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) do composto (S)-156.



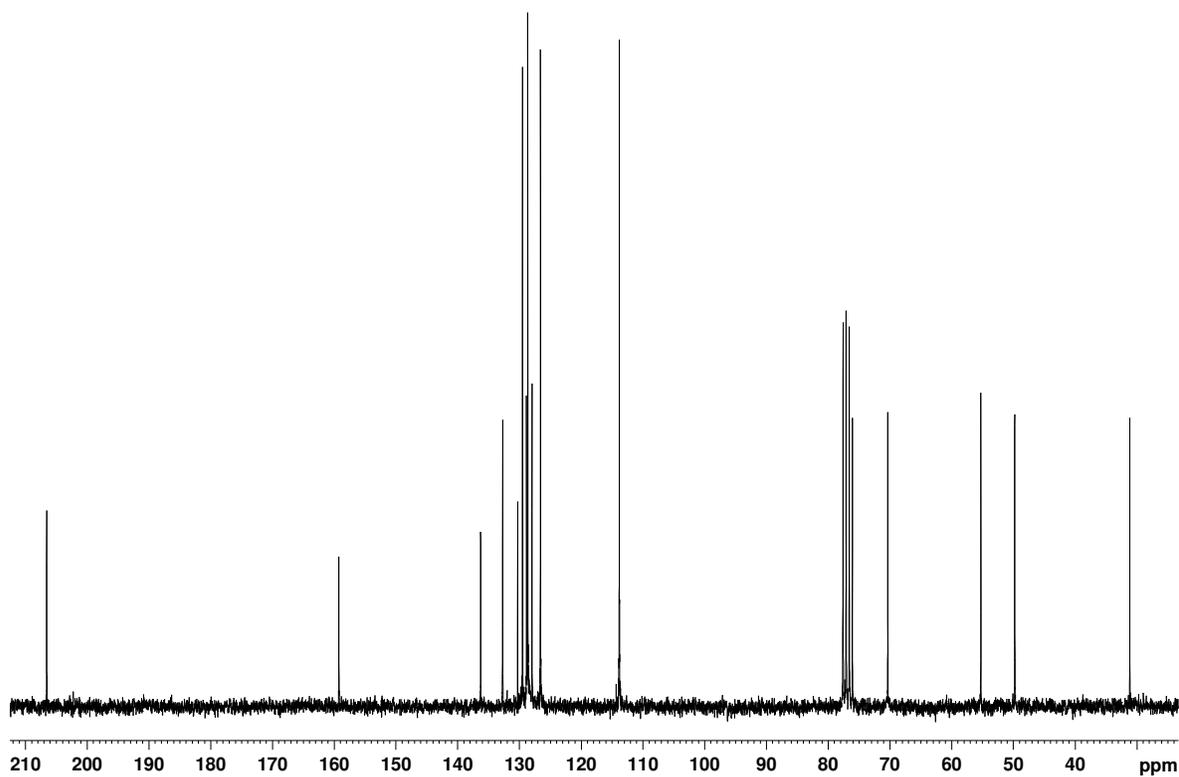
Espectro 22: ¹³C-RMN (62,5 MHz, CDCl₃) do composto (S)-156.



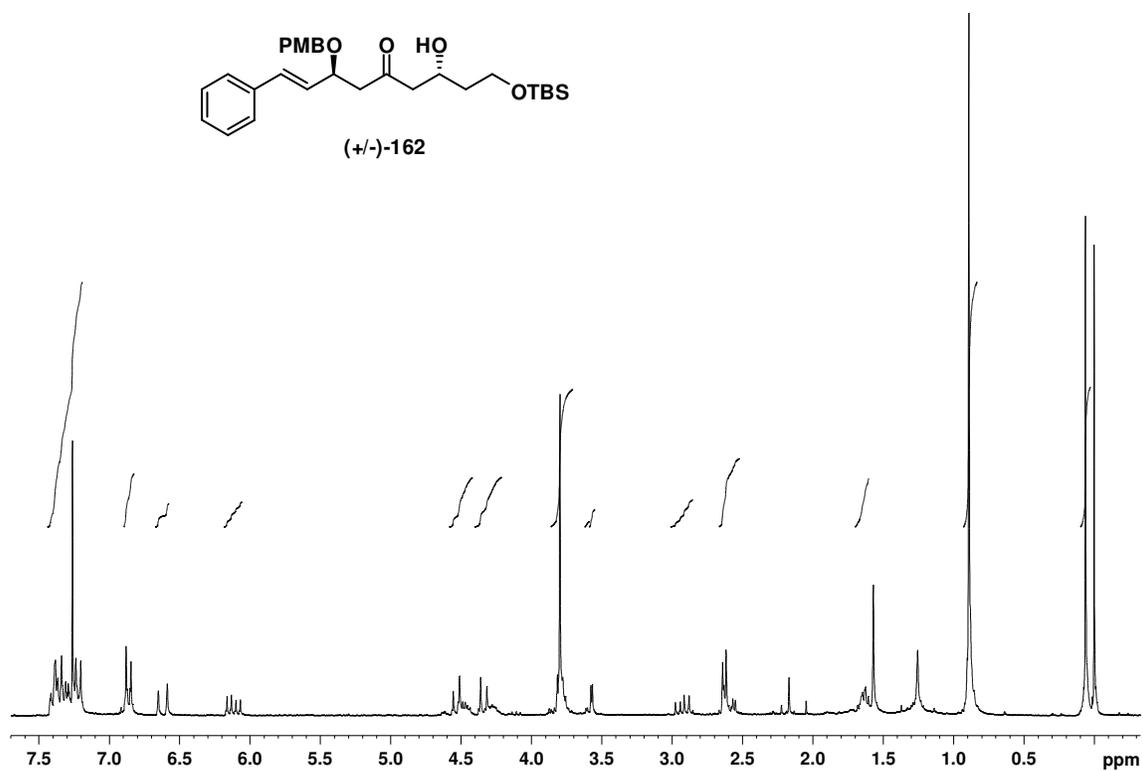
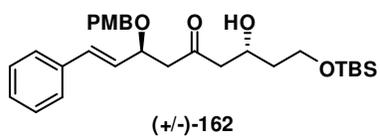
Espectro 24: ¹³C-RMN (62,5 MHz, CDCl₃) do composto (S)-157.



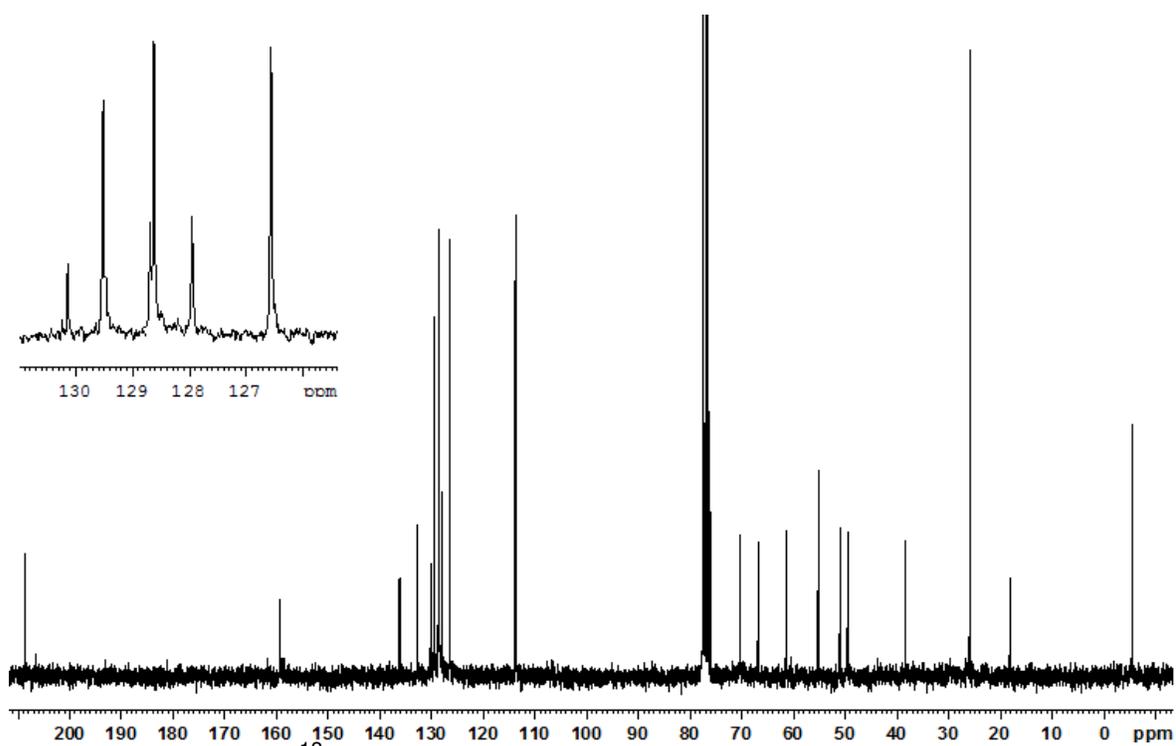
Espectro 25: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) do composto (+/-)-159.



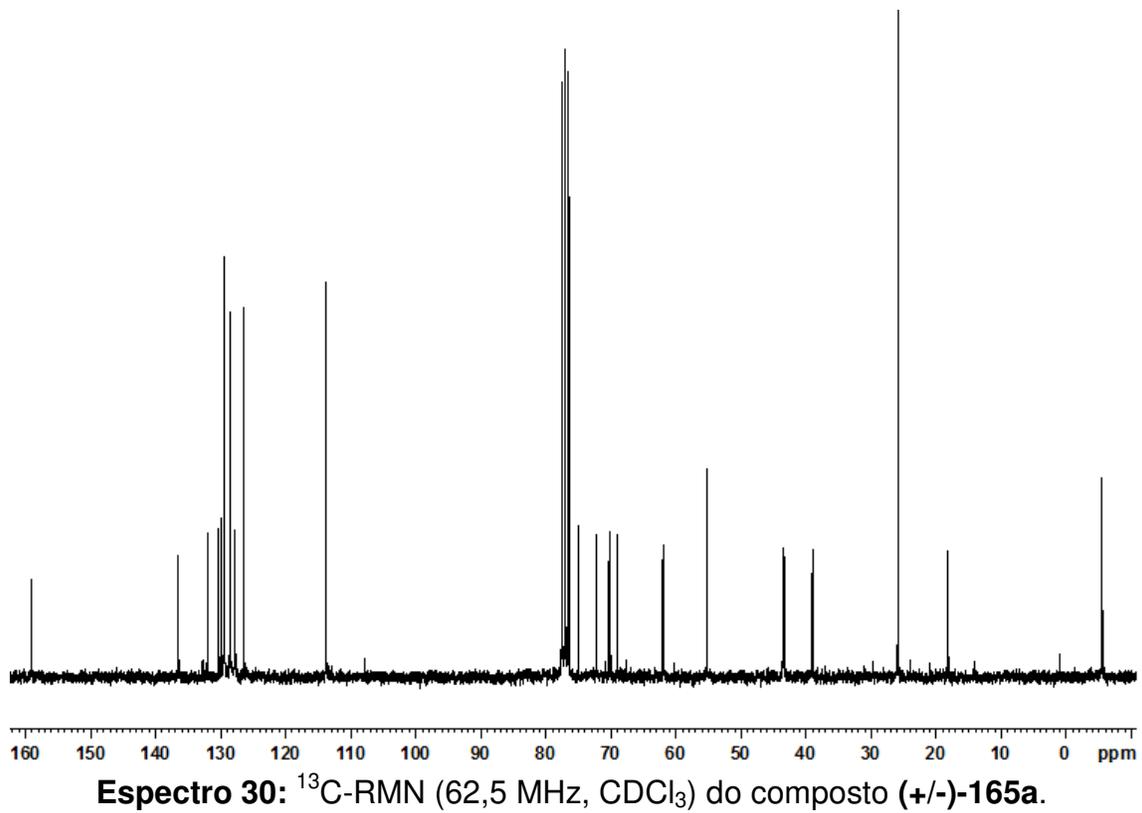
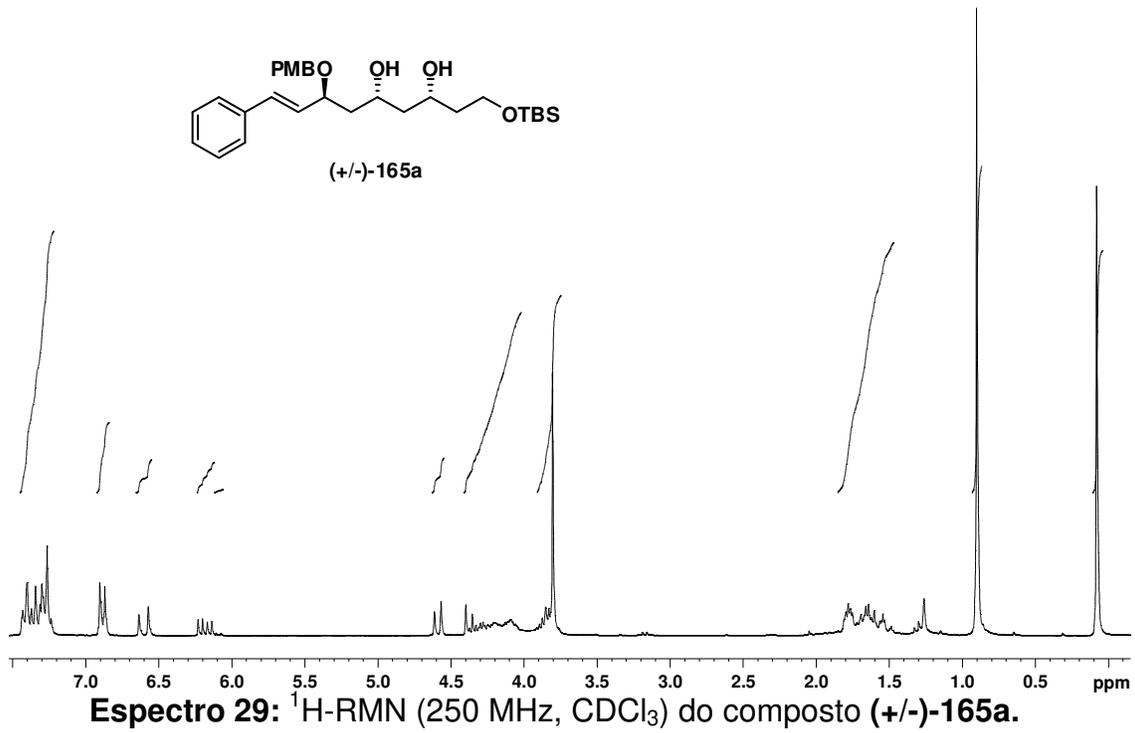
Espectro 26: ¹³C-RMN (62,5 MHz, CDCl₃) do composto (+/-)-159.

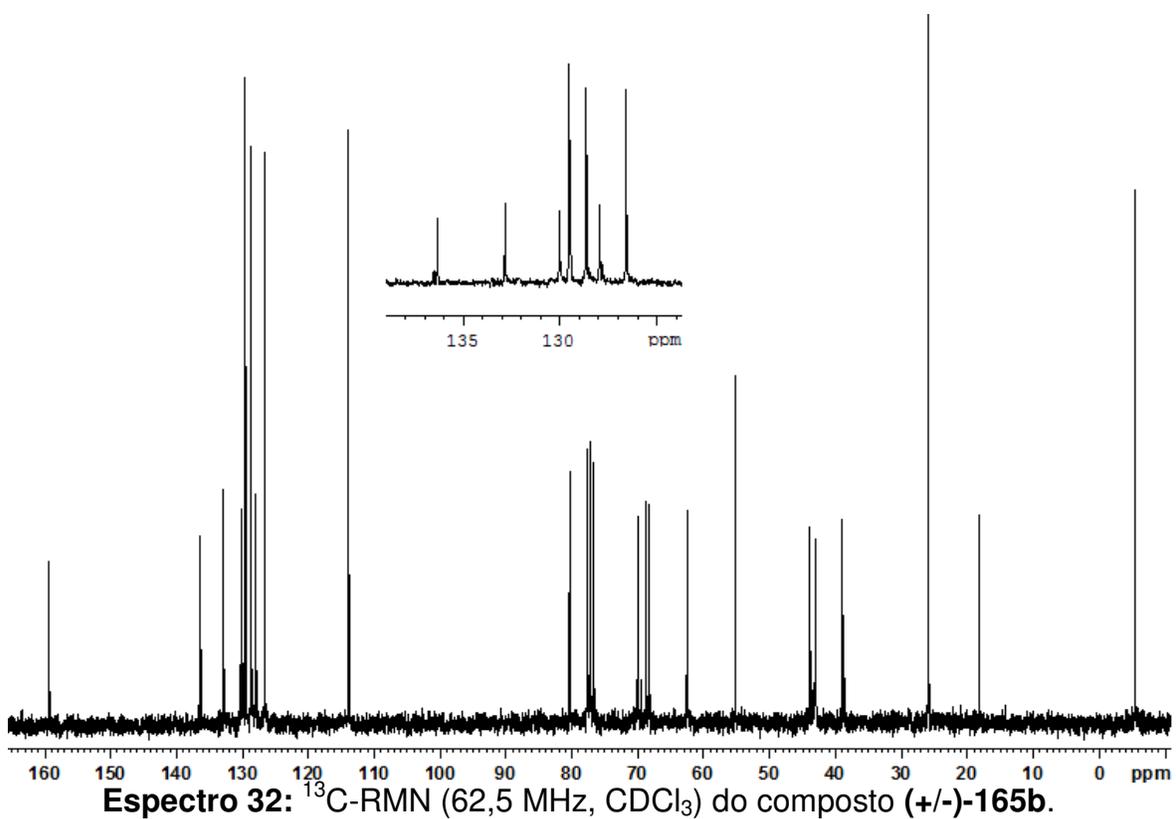
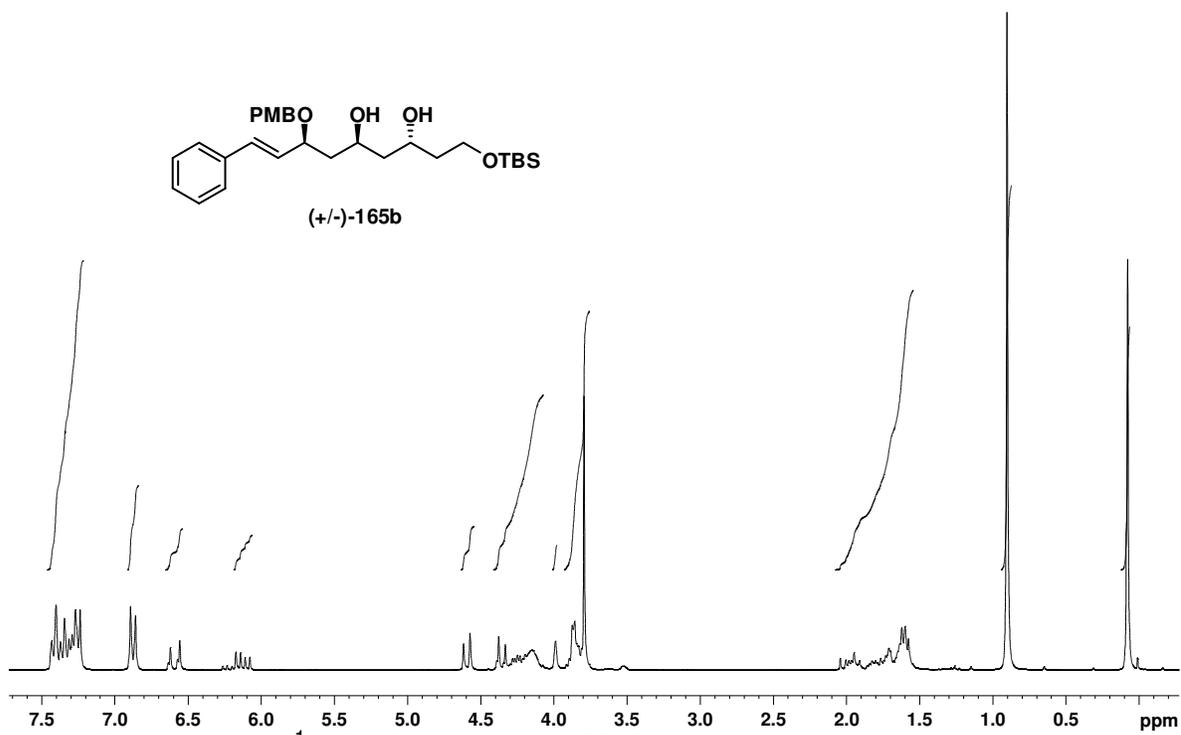


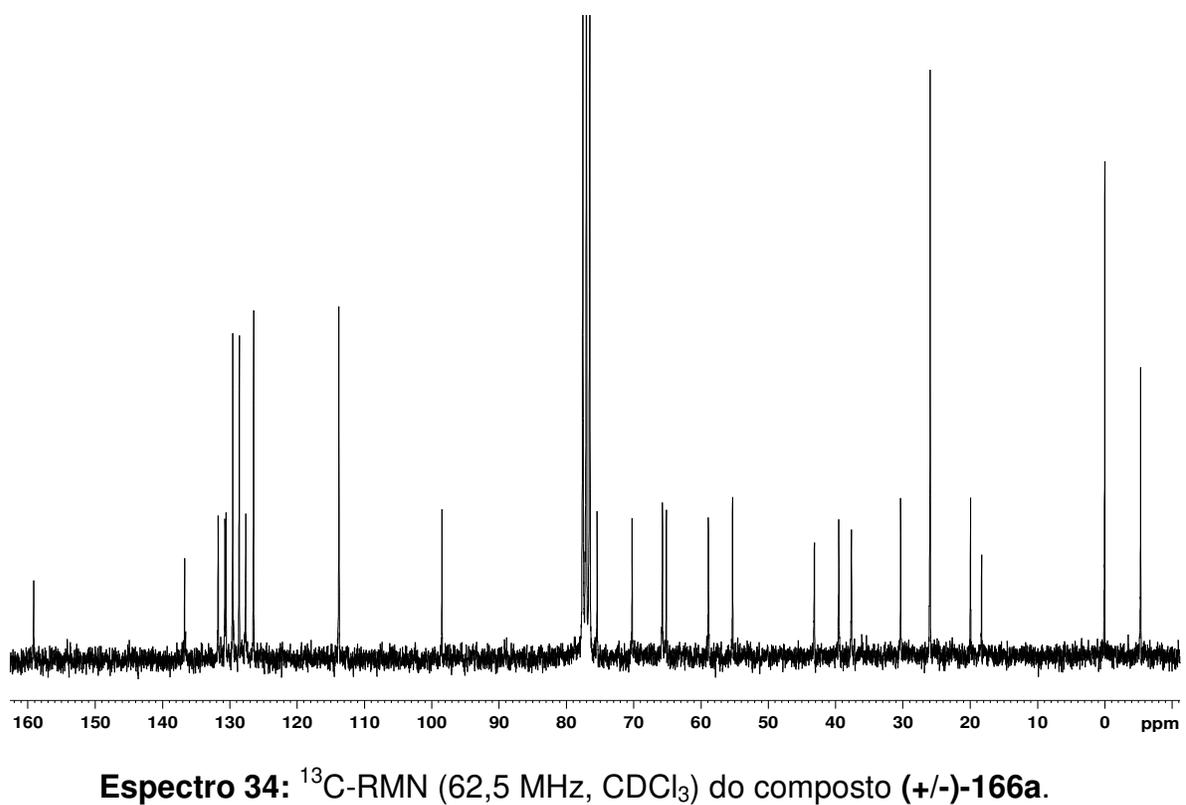
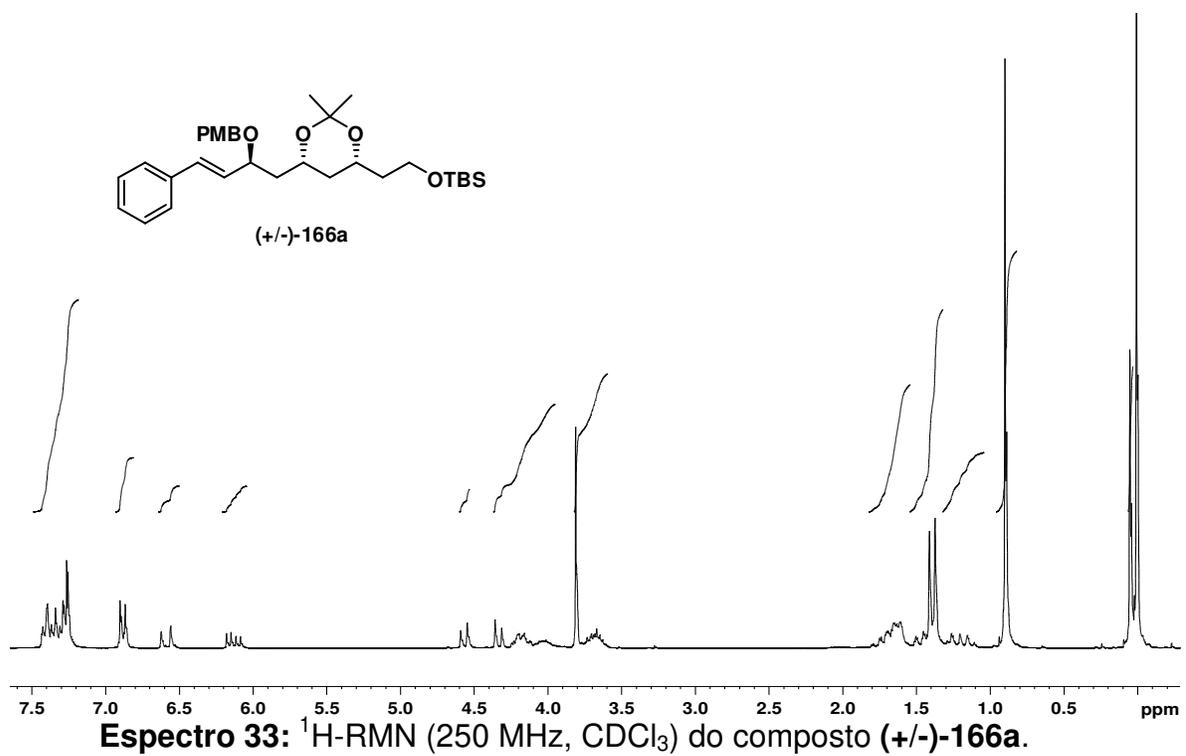
Espectro 27: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-162.

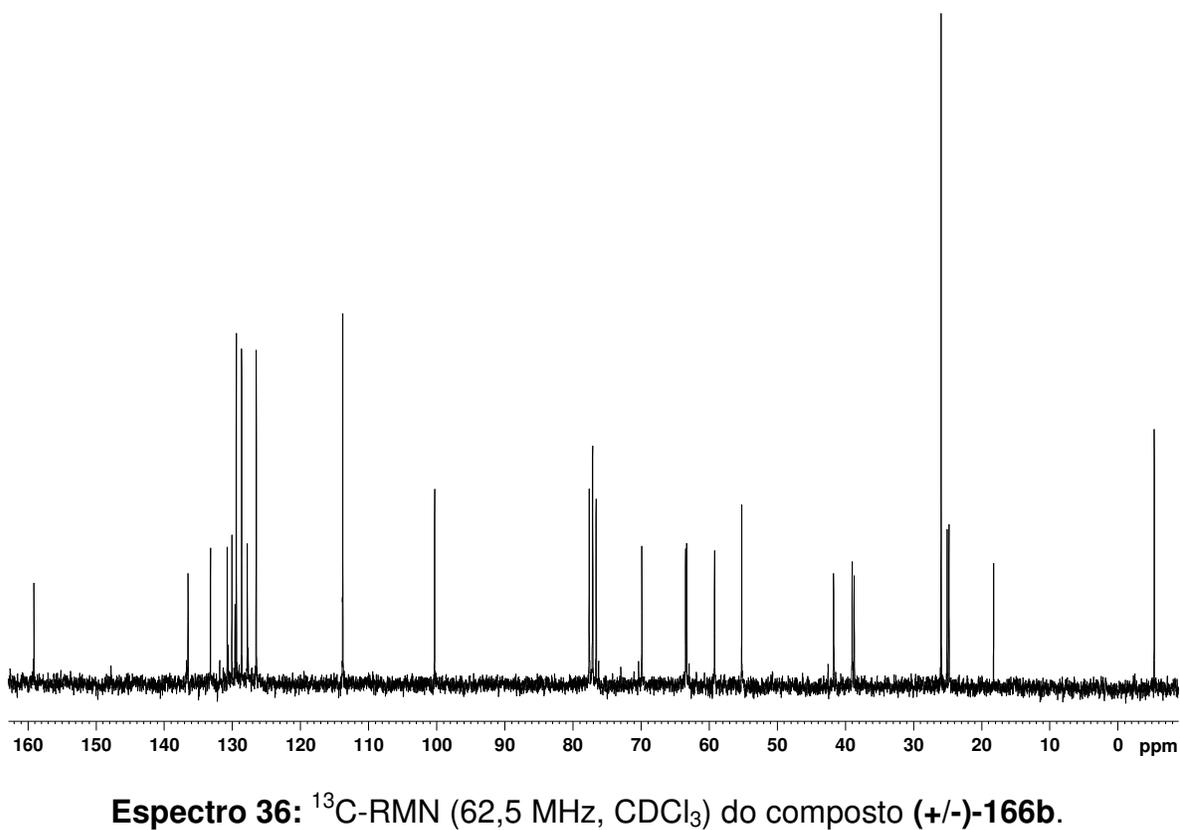
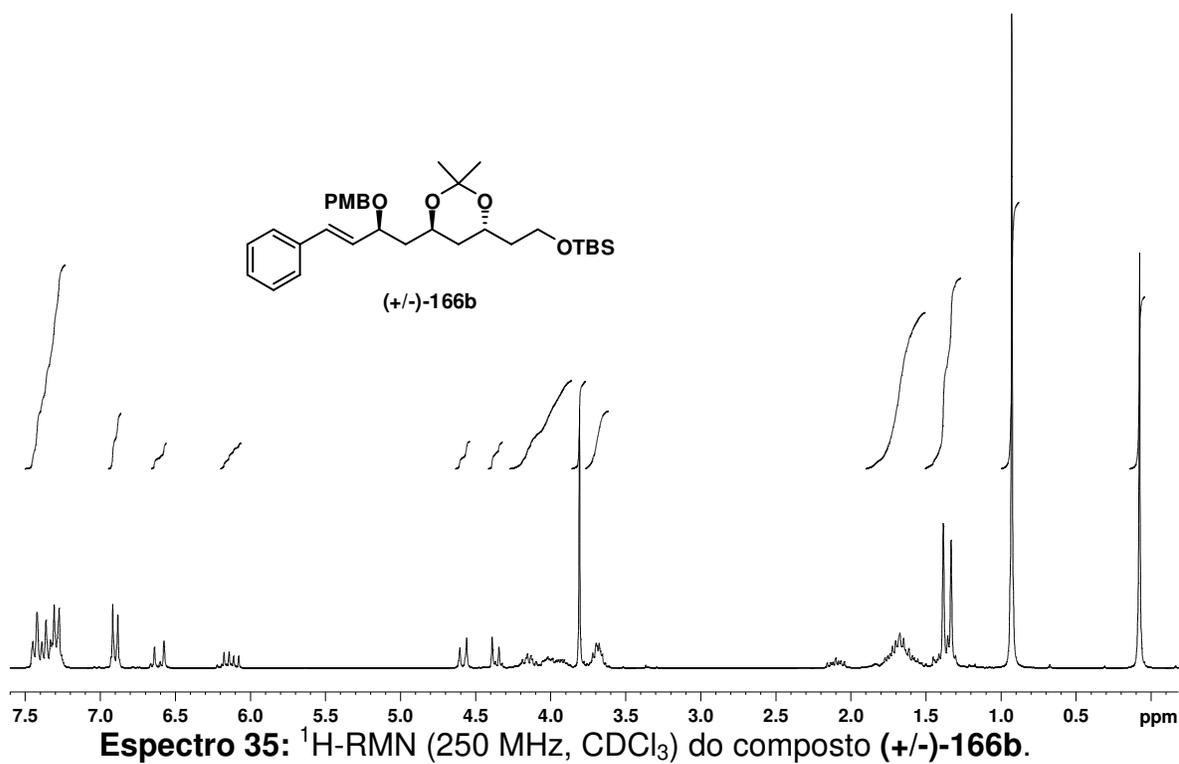


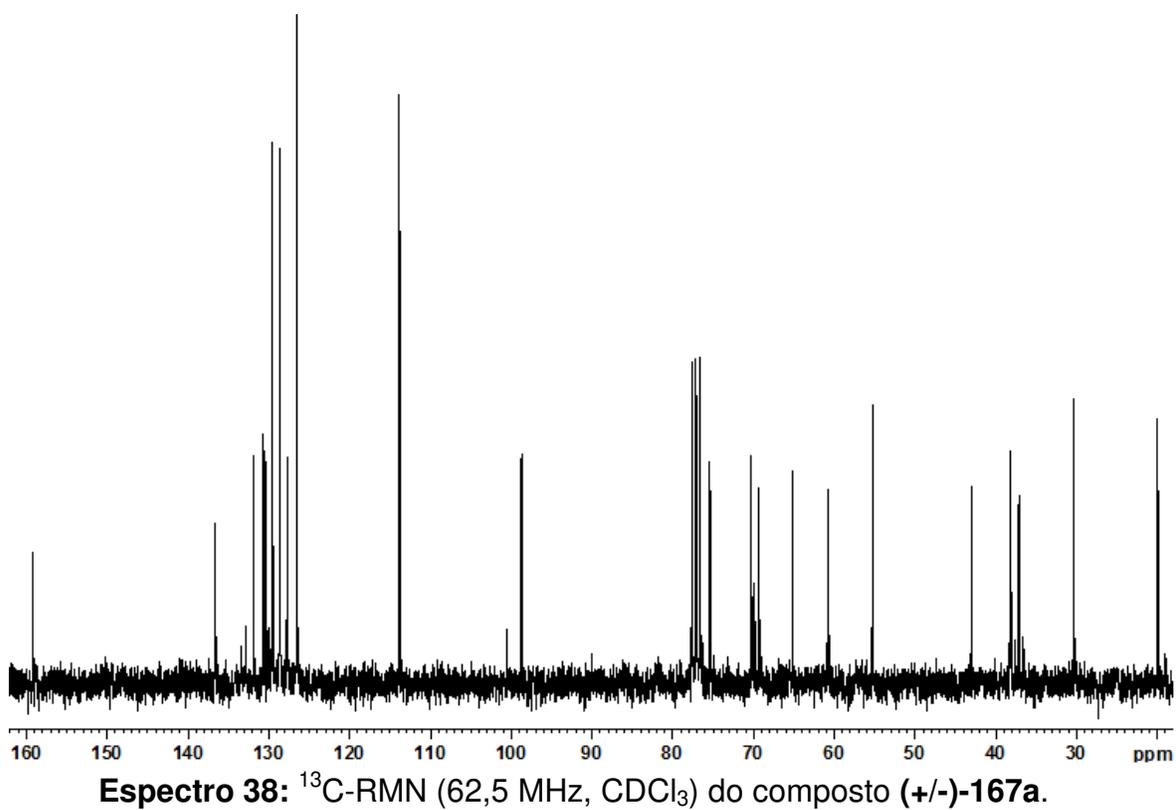
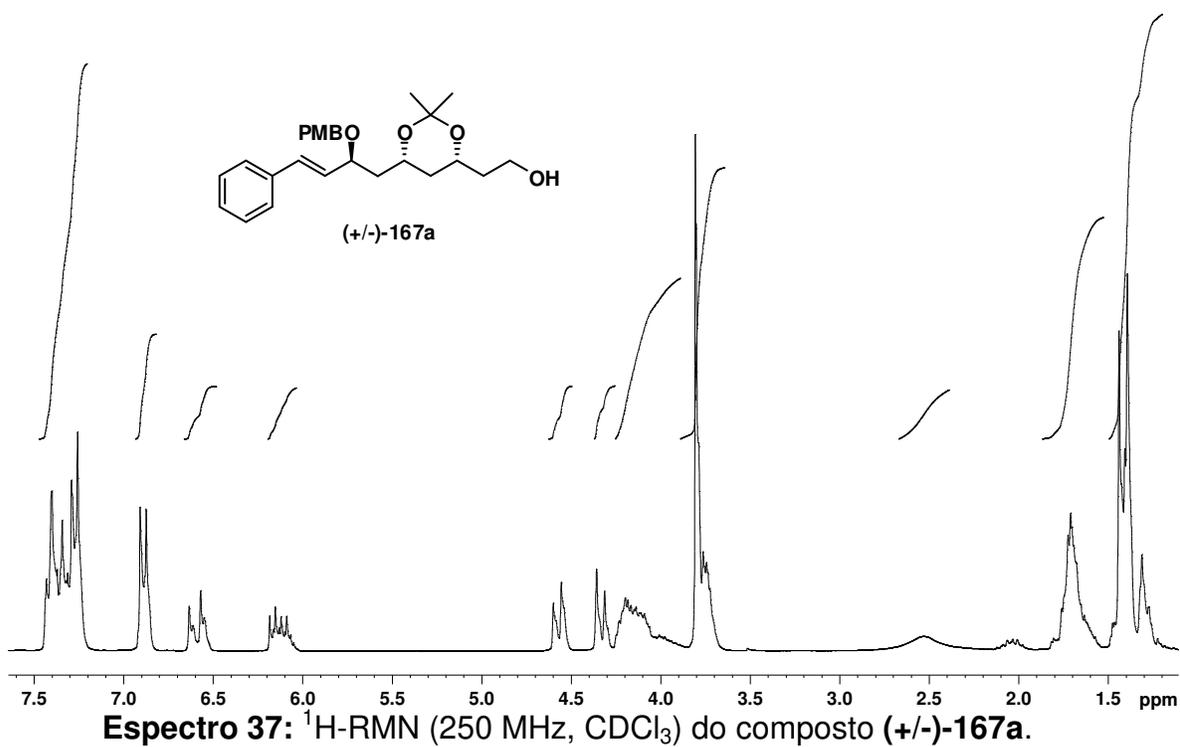
Espectro 28: ^{13}C -RMN (62,5 MHz, CDCl_3) do composto (+/-)-162.

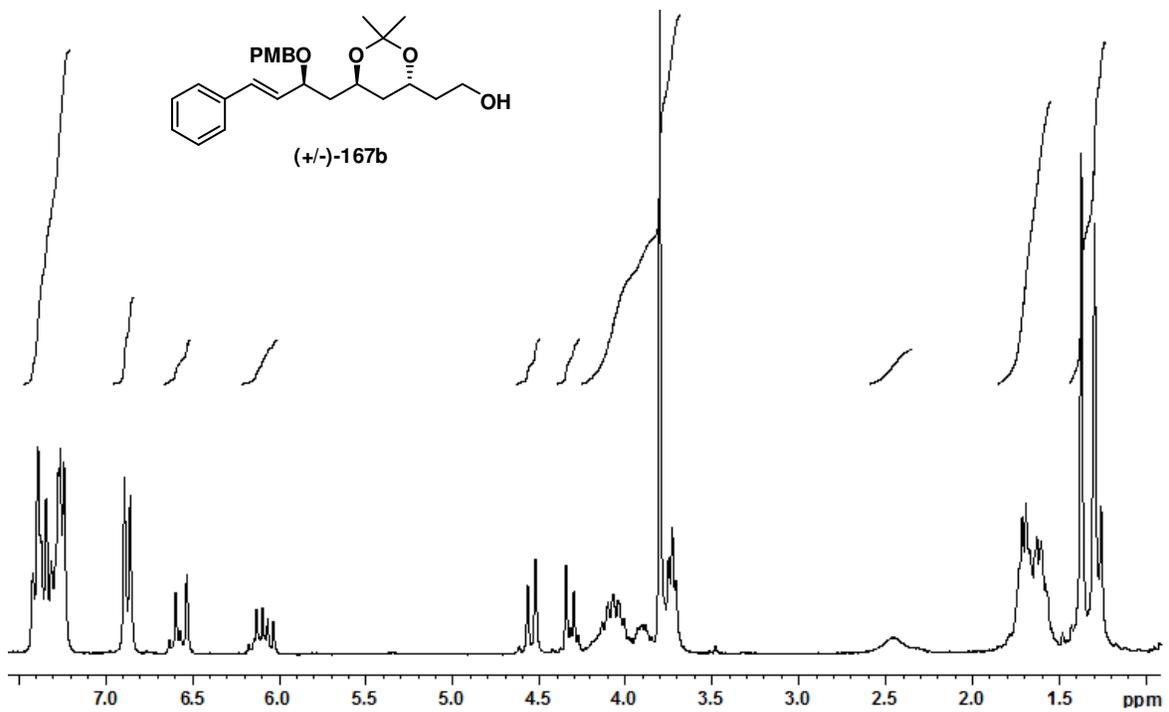




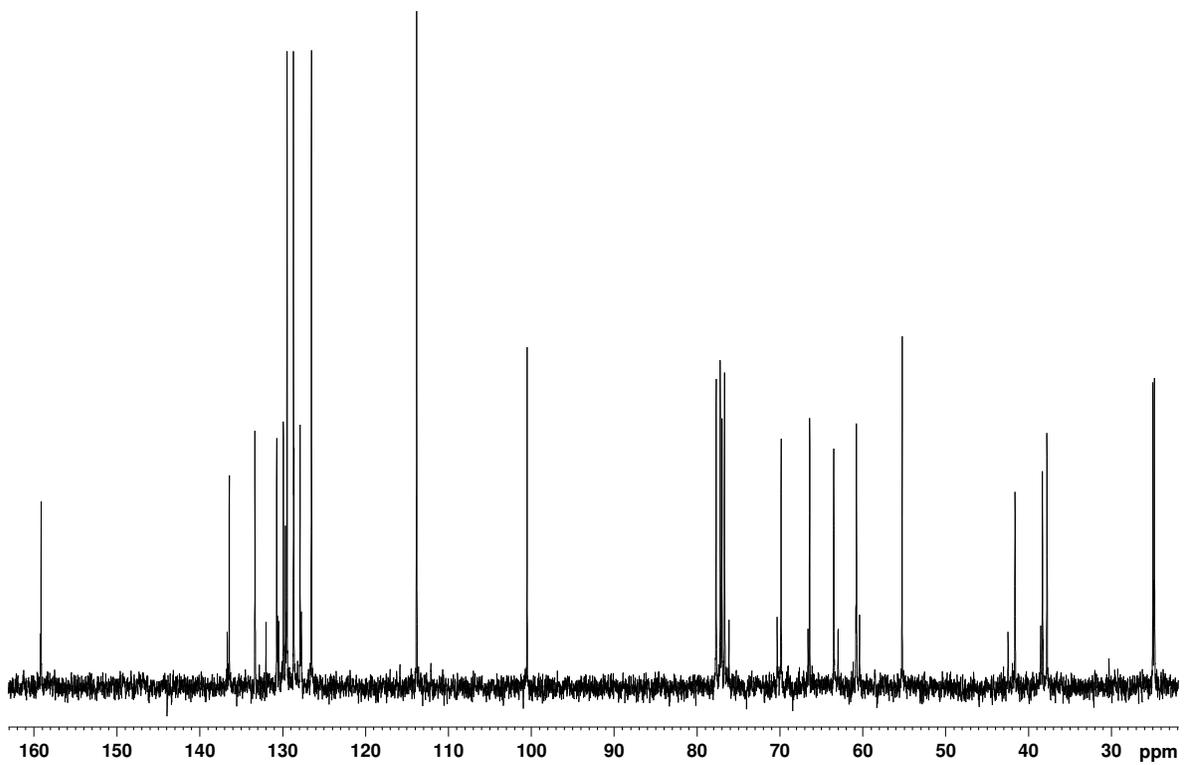




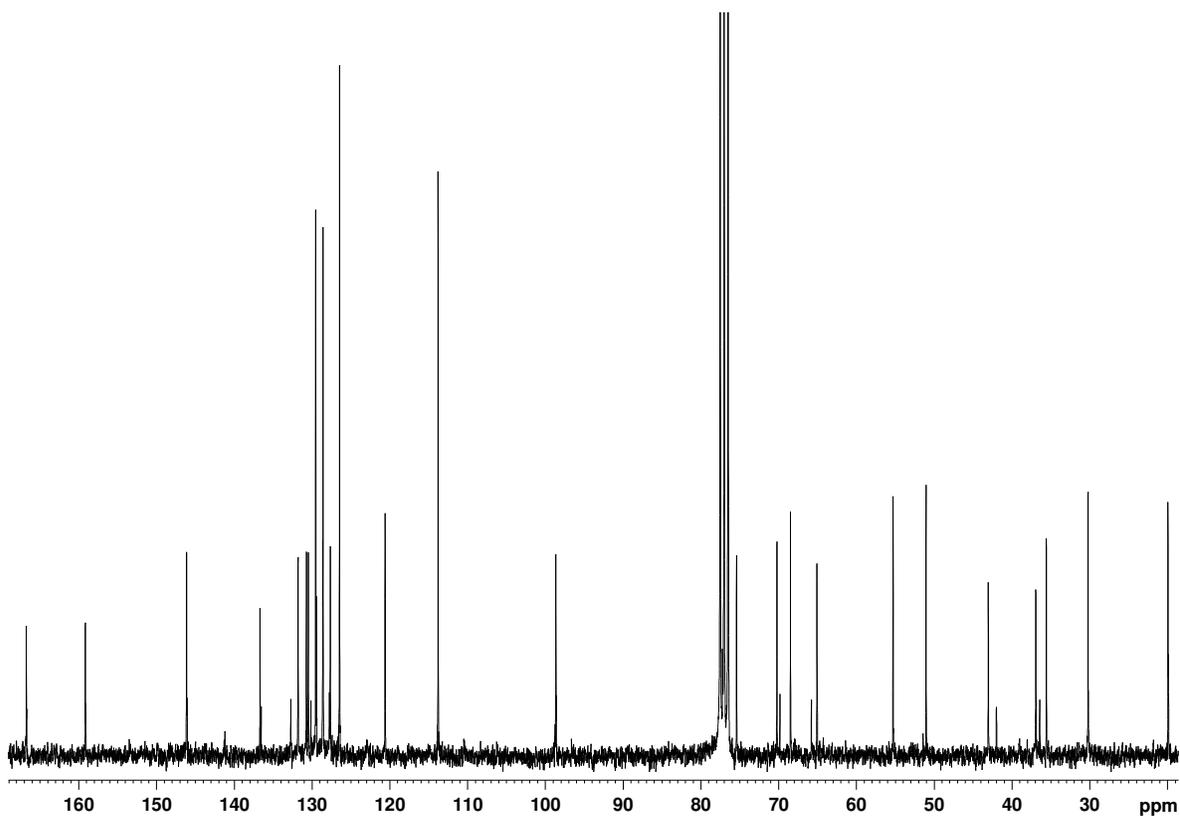
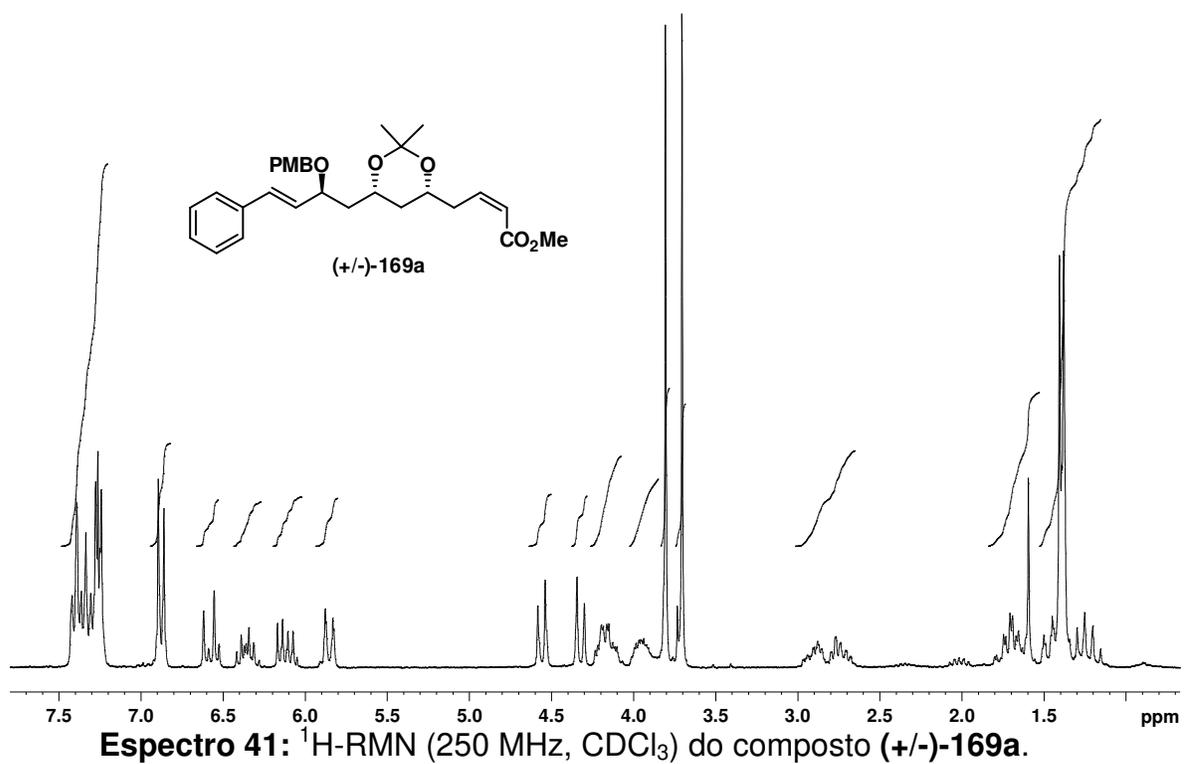


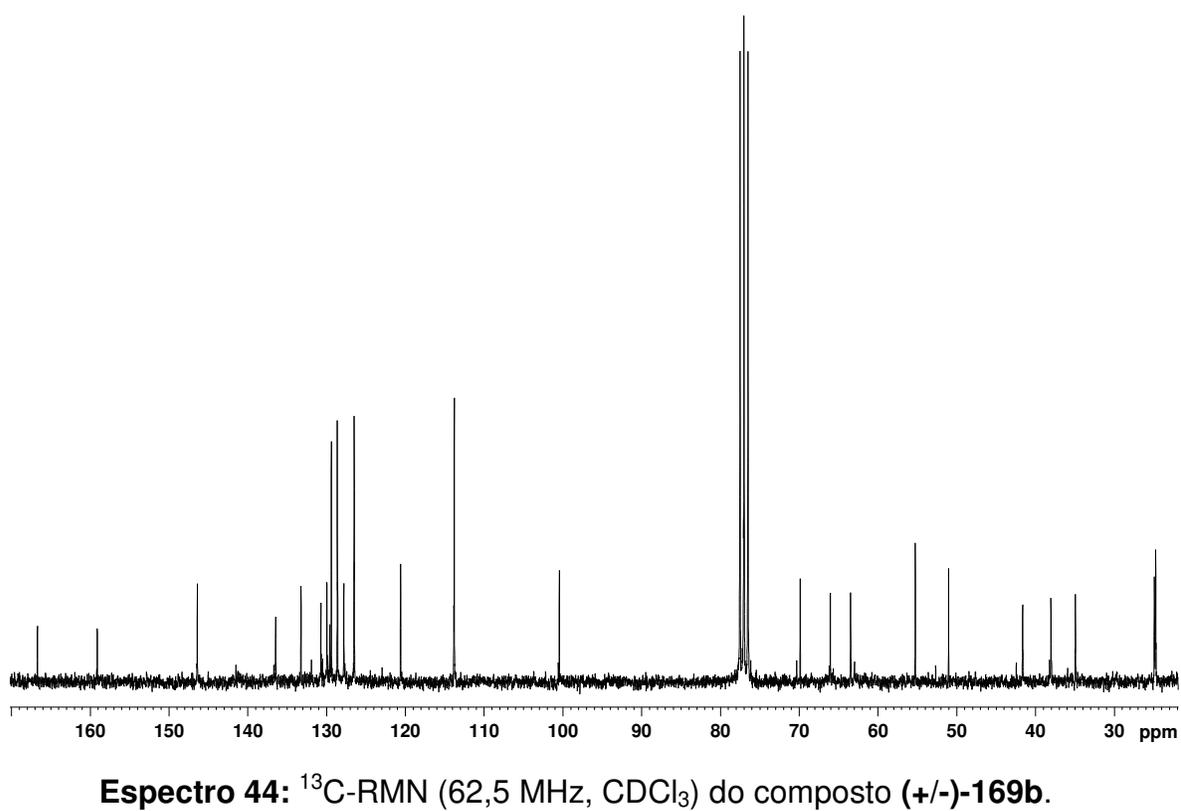
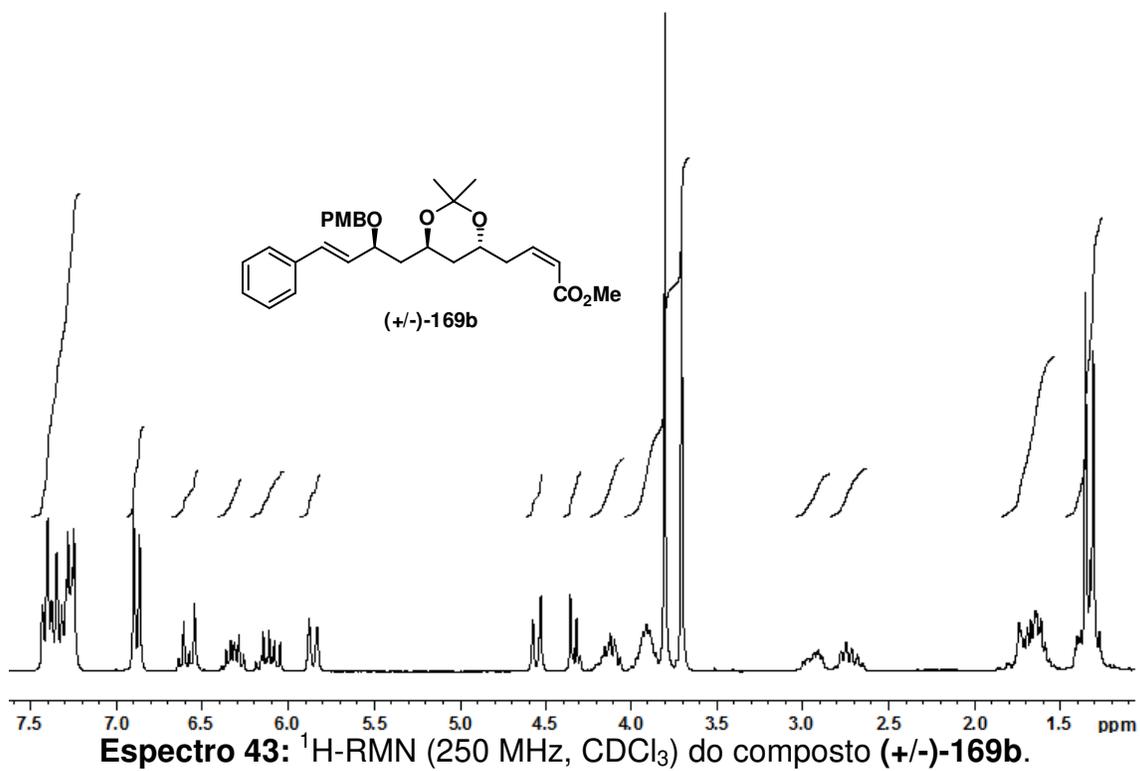


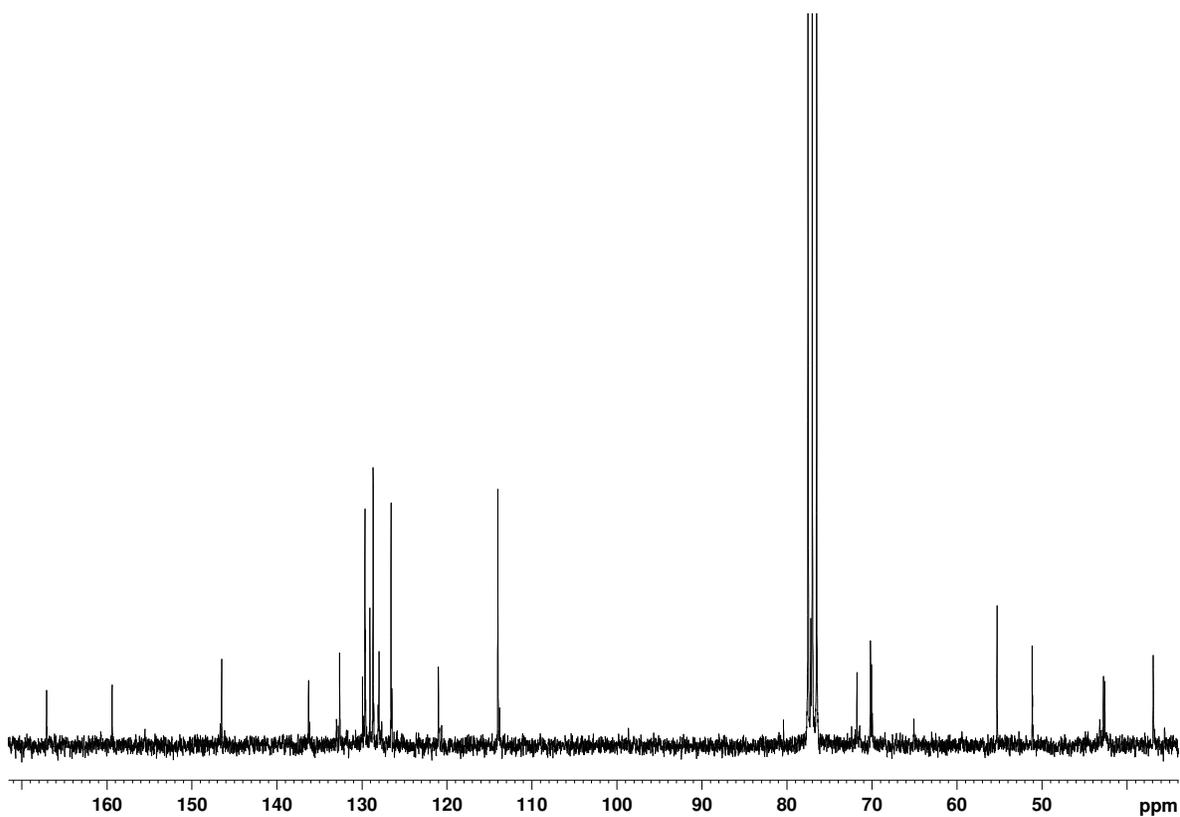
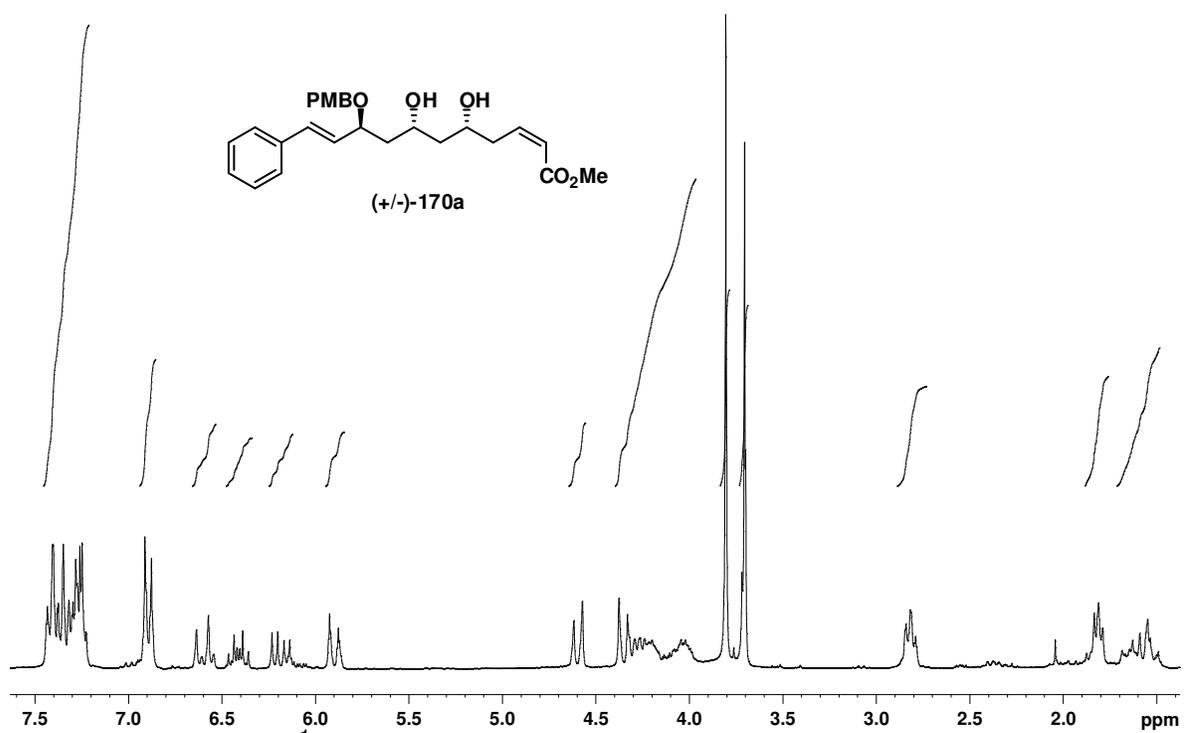
Espectro 39: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) do composto (+/-)-167b.

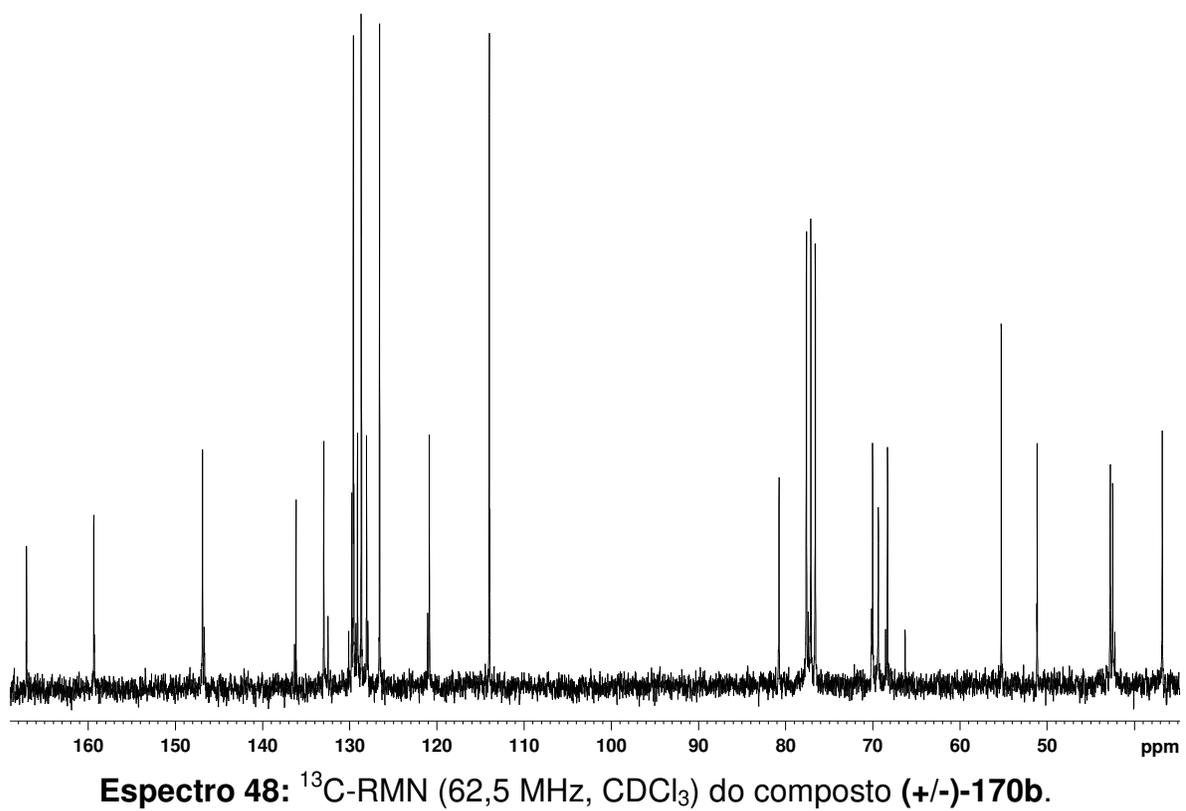
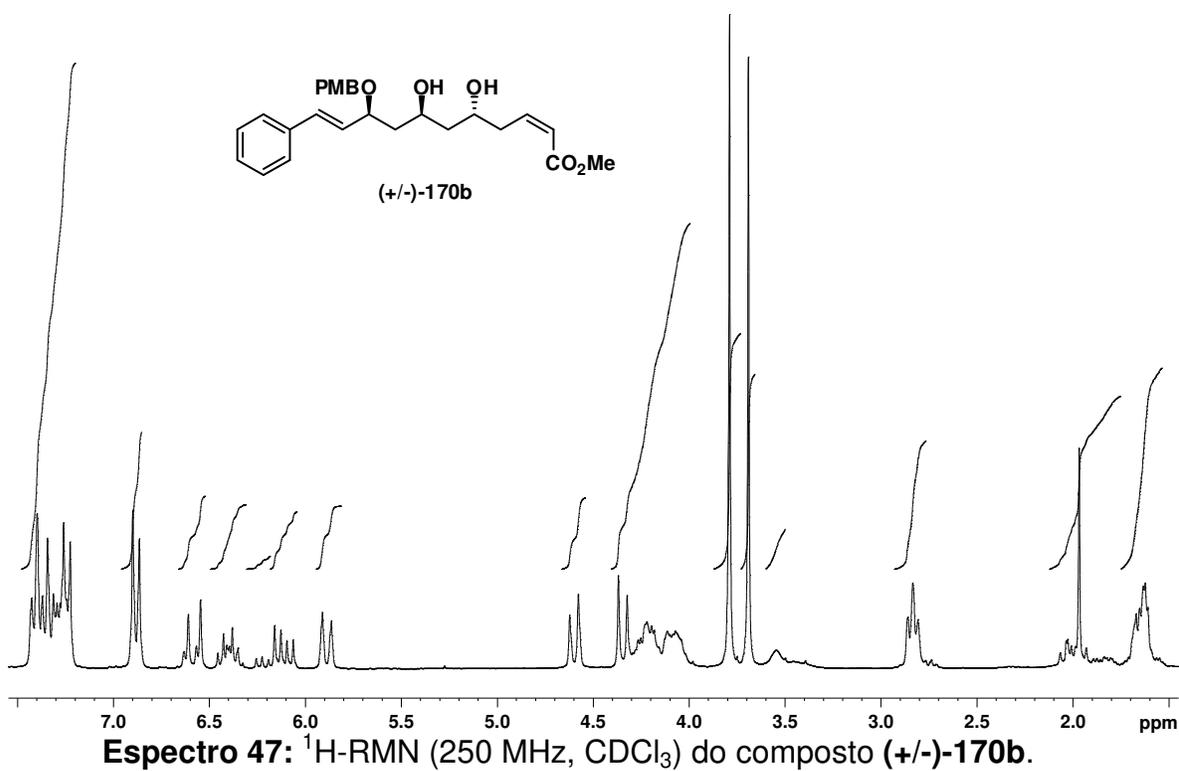


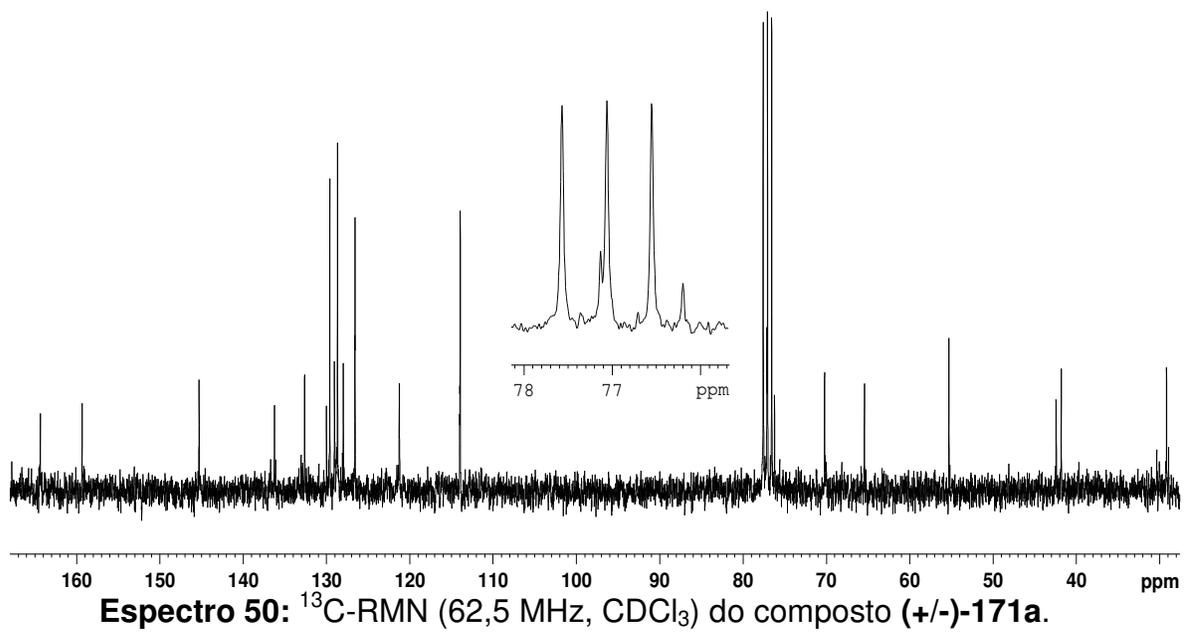
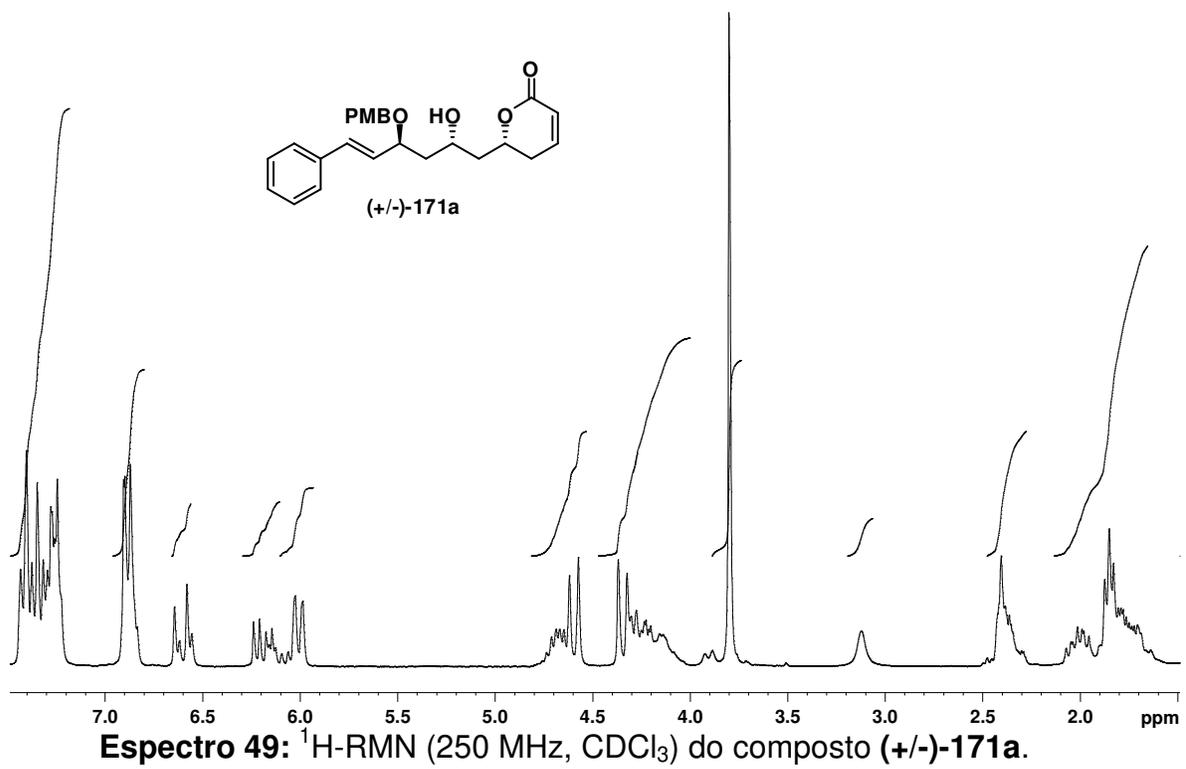
Espectro 40: ¹³C-RMN (62,5 MHz, CDCl₃) do composto (+/-)-167b.

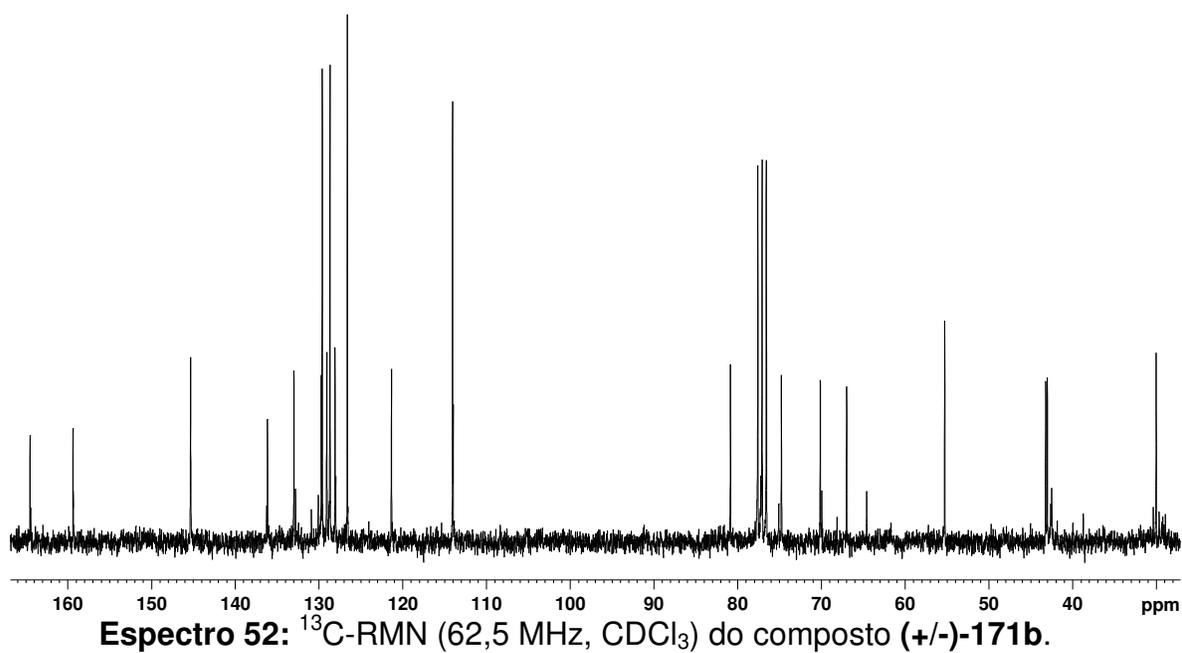
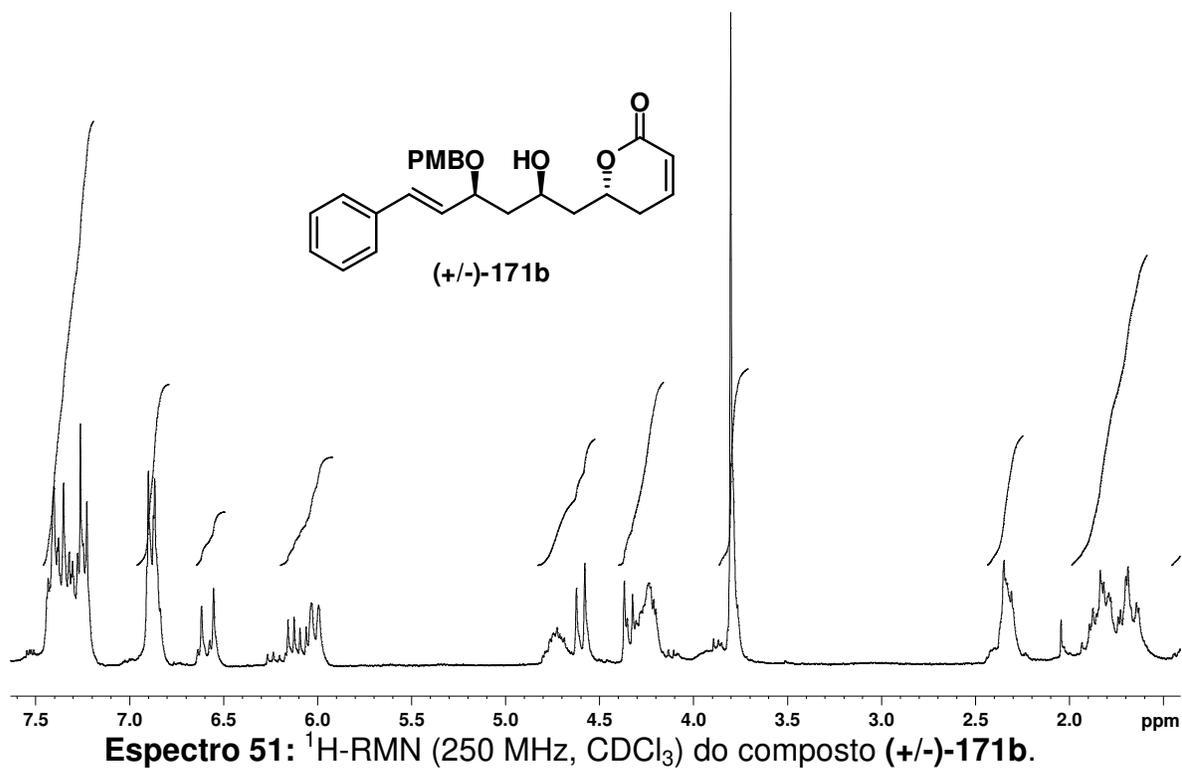












"Nothing in life is to be feared,
it is only to be understood.
Now is the time to understand more,
so that we may fear less."

Marie Curie