



UNICAMP

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

CARLA CRISTINA PEREZ

**SÍNTESE FORMAL DOS POLICETÍDEOS BICÍCLICOS
SALINECETAIS A E B**

**TESE DE DOUTORADO APRESENTADA AO
INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA EM CIÊNCIAS.**

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ CARLOS DIAS

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA
POR CARLA CRISTINA PEREZ, E ORIENTADA PELO PROF. DR. LUIZ CARLOS DIAS.**

Assinatura do Orientador

CAMPINAS, 2012

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR SIMONE LUCAS - CRB8/8144 -
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP**

P415s Perez, Carla Cristina (1979-).
Síntese formal dos policetídeos bicíclicos salinecetais
A e B / Carla Cristina Perez. – Campinas, SP: [s.n.],
2012.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

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

1. Salinecetal. 2. Policetídeo. 3. Reação aldólica.
I. Dias, Luiz Carlos. II. Universidade Estadual de
Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Formal synthesis of the bicyclic polyketides saliniketals A and B

Palavras-chave em inglês:

Saliniketal

Poliketides

Aldol reaction

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Luiz Carlos Dias [Orientador]

Adriano Lisboa Monteiro

Simon John Garden

Antonio Claudio Herrera Braga

Carlos Roque Duarte Correia

Data de defesa: 29/06/2012

Programa de pós-graduação: Química

Dedico:

Aos meus queridos pais, Antônio Carlos e Olínda, ao meu amado marido Marcelo, aos meus irmãos André e Juliana e à minha afilhada Giovana.

"De tudo, ficaram três coisas: a certeza de que estava sempre começando, a certeza de que era preciso continuar e a certeza de que seria interrompido antes de terminar. Fazer da interrupção um caminho novo. Fazer da queda um passo de dança, do medo uma escada, do sono uma ponte, da procura um encontro."

(Fernando Sabino)

Agradecimentos

- Minha lista de agradecimentos é certamente enorme, o que faz de mim uma pessoa de sorte.

Agradeço:

- À Deus, por sempre me dar força para superar todos os obstáculos e coragem pra recomeçar;

- Ao Prof. Luiz Carlos Dias, pelos anos de convivência e pela oportunidade de crescer em seu grupo de pesquisas; Pelas festinhas que renovavam nossos espíritos; Por permitir minhas viagens pela Europa;

- Aos meus pais, Antonio Carlos e Olinda, por serem a base de tudo e por sempre acreditarem e me apoiarem, incondicionalmente;

- Ao meu marido Marcelo, por tornar esses dias mais leves e fáceis de carregar;

- Aos meus irmãos, André e Juliana, por ser parte de mim, pela amizade, companheirismo e apoio; Aos meus cunhados João e Micaelle;

- À minha sobrinha e afilhada tão especial Giovana, por ser a gotinha de alegria que faltava na nossa família;

- À minha nova família, na qual fui tão bem acolhida: Dalva, Santino, Marco, Cláudia, Amanda e Douglas;

- Aos professores Cláudio Francisco Tormena, Luciana Gonzaga de Oliveira e Antonio Cláudio Herrera Braga por participarem do meu exame de qualificação de área, pelos preciosos conselhos. Em especial ao Prof. Cláudio e sua aluna Denize Favaro, pela ajuda com os experimentos de ressonância.

- Aos grandes amigos que ganhei nesses anos de trabalho na Unicamp;

- Em especial à Fernanda por ser uma grande amiga; por me deixar morar em sua casa, por todo o apoio sempre; À Tatiana pelo especial bom-humor; À Vandinha, por ser uma pessoa linda e especial; À Leilinha, por todas as horas de café, pelos momentos únicos de convivência; Ao Dimas pela saudade que deixou; Ao Ilton, pelas sopas e momentos especiais de descontração; Ao Savinho por ser meu principal companheiro nas aulas de Inglês; Ao Marco, pelas ótimas discussões de química; pela companhia na viagem à Espanha; Ao Robson, pelo impressionante

alto-astral e pelas caronas para sorveteria Sonho de Verão!!! Ao Emílio e a Ellen por tornarem os dias no laboratório mais alegres, pelos momentos de descontração e pelos vídeos que eu nunca encontraria sozinha; Em especial ao Emílio pelo auxílio na correção da tese; Ao João (por ser tão especial) e à Suzane por terem me ensinado tanto; Ao Gustavo por trazer de volta a juventude pro Laboratório; Ao Dessooy, por tentar sempre ser o gerente oficial do grupo; Ao Danilo (carioca), por me apoiar a mudar de fase;

- À todas as queridas pessoas que tive a oportunidade de conviver nesses anos: Ygor, Adriano, Tiago, Ricardo, Lucas, Paula, Lui, Bárbara, Danilo (IC), Demuner, Léo, Andréia, Caroline, Anderson, Airton, Juliana.

- Aos colegas e amigos dos outros laboratórios que de algum modo fizeram parte e ajudaram na conclusão dessa história: Vanessa, Carol, Rosi, Lucas, Gilmar, Rodrigo, Walquíria, Valquírio, Julio, Marília, Kristerson, Giovanni, Lucimara, Luiz, Bruno, Pablo, Patrícia, Roberta, Francisco, Angélica e Caio.

- À Juzinha e à Carol, por dividirem comigo minha última morada, por me deixarem falar a vontade e por serem tão especiais... Em especial à Juzinha por me ajudar na correção da tese.

- À Thalita e Natália, por dividirem comigo minha primeira morada, em especial à Thalita, pelos chazinhos, e pela excelente convivência.

- Às minhas grandes e eternas amigas: Camila e Lidi. Obrigada pela amizade e apoio sempre.

- Aos funcionários do IQ que sempre colaboraram com as análises e serviços prestados, em especial à Rita, Sônia, Paula, Anderson e Bel.

- Ao Instituto de Química da Unicamp pelo apoio técnico

- À FAPESP pela bolsa concedida e todo o auxílio financeiro;

- À Capes e CNPq pelos demais auxílios financeiros;

- À Faepex pelo auxílio ponte.

- À todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para que esse sonho fosse possível.

- Obrigada!!!!

Curriculum Vitae

FORMAÇÃO ACADÊMICA:

- 2008-2012** Instituto de Química – Unicamp
Doutorado em Ciências com ênfase em Química Orgânica
Título: Síntese Formal dos Policetídeos Bicíclicos Salinecetais A e B.
Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias
Agência Financiadora: FAPESP (Processo N° 2007/08564-0)
- 2006-2008** Instituto de Química – Unicamp
Mestrado em Química Orgânica
Título: Síntese de 2-amino-3,5-dióis (1-desoxi-5-hidroxi-5-fingolipídios).
Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias
Agência Financiadora: FAPESP (Processo N° 05/03338-6)
- 2001-2005** Instituto de Química – UNESP – Araraquara
Licenciatura em Química

ATIVIDADES ACADÊMICAS:

- 2002-2005** Iniciação Científica - Instituto de Química – UNESP- Araraquara
Projeto: Isolamento de Casearinas Presentes em *Casearia sylvestris* SW.
Orientador: Prof. Dr. Alberto José Cavalheiro
Agência Financiadora: FAPESP (Processo N° 2002/08451-7)

PUBLICAÇÕES EM PERIÓDICOS:

- Gonzaga, A.S.; Pinheiro, P.F.; Magela, M.; Vieira, G.J.; Perez, C.C.; Tininis, A.G.; Silva, H.G.; Costa-Lotufo, L.V.; do Ó Pessoa, C.; Cavalheiro, A.J. *Chemistry and Biodiversity* **2010**, 7, 205.
- Dias, L.C.; Augusto, T.; Perez, C.C.; Steil, L.J. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2009**, 20, 802.
- Dias, L.C.; Fattori, J.C.; Perez, C.C.; Oliveira, M.O.; Aguiar, A.M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5891.

- Dias, L.C. ; Fattori, J.C., Perez, C.C. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 557.
- Santos, A.G.; Perez, C.C.; Tininis, A.G.; Bolzani, V.S.; Cavalheiro, A.J. *Química Nova* **2007**, 30, 1100.
- Assonuma, M.M.; Tininis, A.G.; Perez, C.C.; Silva, M.R.R.M.; Favoreto, R.; Cavalheiro, A.J. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais* **2006**, 8, 132.

RESUMOS EM CONGRESSOS (6 SELECIONADOS DE UM TOTAL DE 21):

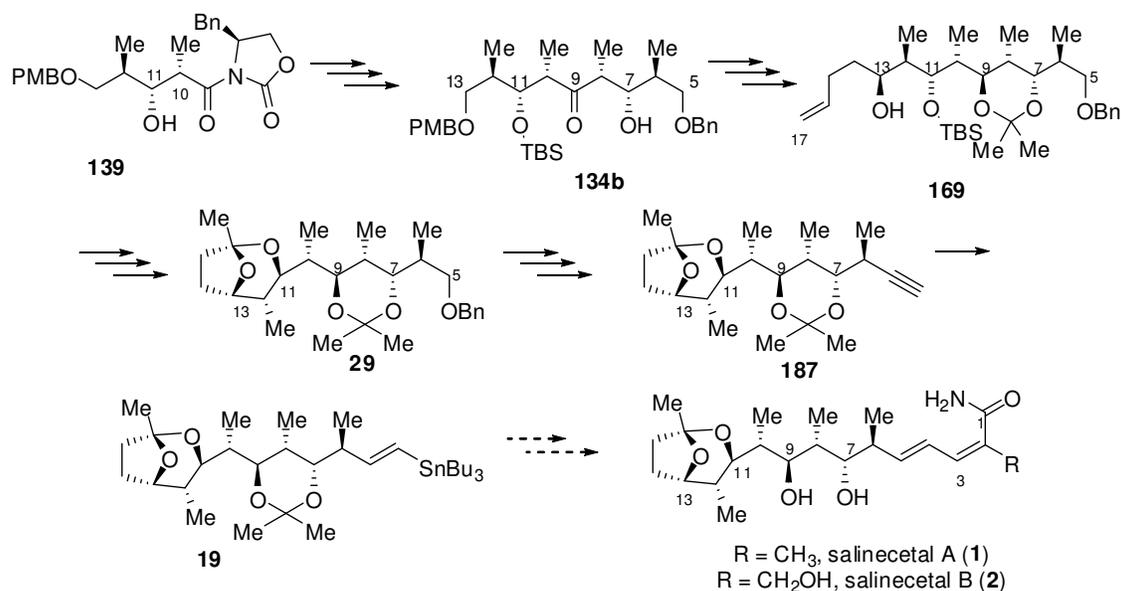
- Perez, C.C.; Dias, L.C. *Synthetic Studies on Saliniketal A*. 17th European Symposium on Organic Chemistry. **2011**, Creta, Grécia.
- Perez, C.C.; Dias, L.C. *Synthesis of the C-5/C-17 Fragment os Saliniketal A*. 14th Brazilian Meeting on Organic Chemistry. **2011**, Brasília, Brasil.
- Perez, C.C.; Dias, L.C. *Synthesis of the C-5/C-13 fragment of saliniketal A*. Second Iberoamerican Symposium on Organic Chemistry. **2010**, Santiago de Compostela, Espanha.
- Perez, C.C.; Soragni Neto, J.; Dias, L.C. *Estudos visando a síntese do policetídeo bicíclico Salinicetal A*. 32^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2009**, Fortaleza, Brasil.
- Perez, C.C.; Ferreira, M.A.B.; Dias, L.C. *Síntese e determinação da estereoquímica relativa de álcoois homoalílicos quirais*. 30^o Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química. **2007**, Águas de Lindóia, Brasil.
- Perez, C.C.; Dias, L.C. *An Efficient Synthesis of Sphingolipid Derivatives*. 12th Braziliam Meeting on Organic synthesis. **2007**, Itapema, Brazil.

PRÊMIOS:

- 2010 - Prêmio pelo melhor poster apresentado no “Second Iberoamerican Symposium on Organic Chemistry,” em Santiago de Compostela (Espanha).
- 2011 - Prêmio pelo melhor trabalho apresentado no “14^o Brazilian Meeting on Organic Synthesis,” em Brasília (Brasil).

RESUMO

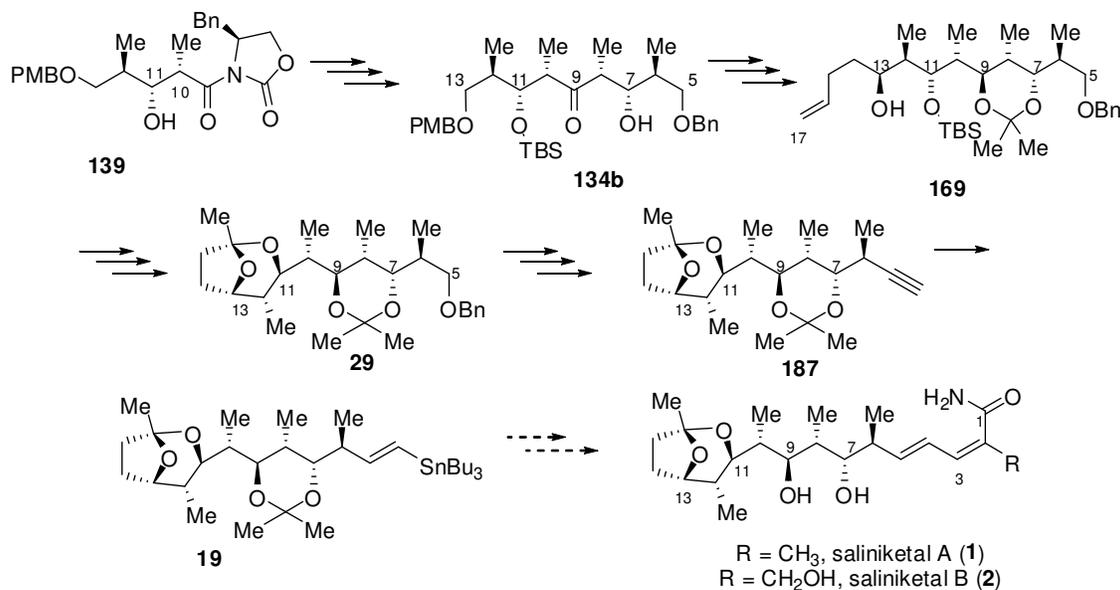
Os salinecetais A e B foram isolados em 2007 por Fenical e colaboradores a partir da actinobactéria marinha *Salinispora arenicola*, e mostraram ser importantes alvos na quimioprevenção do câncer como inibidores da ornitina descarboxilase. Concluímos a síntese do fragmento avançado C-4/C-17 (**19**) envolvendo 19 etapas em 5,5% de rendimento global a partir do éster de Roche (rota linear mais longa). No decorrer deste trabalho algumas mudanças de estratégia se fizeram necessárias, estando sempre voltadas à procura da rota sintética mais criativa e eficiente. Foram utilizadas como etapas chave na rota sintética principal, reações aldólicas do tipo *syn* seletivas para a preparação do aduto **139**, bem como reação aldólica de dupla diastereodiferenciação na preparação de **134b**. Uma reação de Grignard estereocontrolada pelo substrato foi determinante na preparação de **169**, seguido de uma ciclização intramolecular do tipo Wacker para formação do biciclo espirocetal presente em **29**. A reação de homologação de Seyferth-Gilbert foi usada na preparação do alcino **187** e uma *syn*-hidroestanilação converteu o mesmo na estanana vinílica **19**.



Esse resultado permitiu a determinação inequívoca da estereoquímica dos centros formados por comparação com os dados obtidos nesse trabalho com os da literatura, além dessa rota permitir, a princípio, a obtenção dos mesmos fragmentos em escalas maiores.

ABSTRACT

The saliniketals A (**1**) and B (**2**) were isolated in 2007 by Fenical and coworkers from *Salinispora arenicola* and showed to be important inhibitors of ornithine decarboxylase. We concluded the synthesis of C-4/C-17 fragment (**19**) after 19 steps in 5.5% overall yield from Roche ester (longest linear sequence). This work was always focused on the search for the more creative and efficient synthetic route. The key steps involved an efficient syn-aldol reaction for the preparation of adducts **139** and a double diastereo-differentiating aldol reaction for the preparation of **134b**. Substrate controlled Grignard reaction provide **169**, and an intramolecular Wacker-type cyclization established the bicyclic spiroketal in **29**. The Seyferth-Gilbert homologation was used in the preparation of alkyne **187** and a *syn*-hydrostannation provided the vinyl stannane **19**.



This result allowed the unequivocal determination of the stereochemistry for all stereocenters formed by comparison with data obtained from the literature. We are able to conclude a formal total synthesis of saliniketals A and B and the synthetic route is, in principle, amenable to a large scale synthesis.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	xix
Lista de Tabelas.....	xxiii
Lista de Figuras.....	xxv
Lista de Esquemas.....	xxvii
1. Introdução	1
1.1 Isolamento dos Salinecetais A e B.....	2
1.2 Determinação Estrutural	4
1.3 Efeito Inibitório da Enzima Ornitina Decarboxilase (ODC)	8
1.4 Sínteses dos Salinecetais A e B.....	10
1.4.1 Síntese Total dos Salinecetais A e B Descrita por Paterson e Colaboradores	10
1.4.2 Síntese Total do Salinecetal B Descrita por Liu e De Brabander	15
1.4.3 Síntese Formal dos Salinecetais A e B Descrita por Yadav e Colaboradores	19
1.5 Biossíntese dos Salinecetais.....	22
2. Objetivos.....	26
3. Resultados e Discussão	26
3.1 Primeira Estratégia Sintética para a Síntese do Salinecetal A	26
3.2 Modificação na Rota Sintética	36
3.3 Nova Estratégia Sintética para a Síntese do Salinecetal A.....	41
3.3.1 Determinação da Estereoquímica Relativa dos Diastereoisômeros 134a e 134b...51	
3.3.1.1 Estratégia Sintética	51
3.3.1.2 Utilização de Experimento de RMN como Ferramenta na Determinação da Estereoquímica Relativa.....	56
3.3.2 Otimização da Reação Aldólica para Preparação do Fragmento C-5/C-13.....	64
3.3.3 Redução Estereosseletiva 1,3-<i>anti</i> do Fragmento C-5/C-13.....	65
3.3.4 Construção do Fragmento C5-C-17	67
3.3.5 Tentativa de Finalização da Síntese Total.....	79
3.3.6 Preparação do Fragmento C-4/C-17.....	83
4. Conclusões e Perspectivas	89
5. Experimental.....	91

5.1 Reagentes e Solventes Utilizados	91
5.2 Métodos Utilizados na Identificação e Purificação dos Produtos	92
5.2.1 Métodos Cromatográficos	92
5.2.2 Métodos Espectroscópicos	92
5.3 Procedimentos Experimentais	93
6. Anexos	129

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt: acetato de etila

ACS: American Chemical Society

AHBA: (ácido 3-amino-5-hidroxibenzóico)

AIBN: azobisisobutilnitrila

Bn: benzila

Bu: butila

***n*-Bu₃B:** tri-*n*-butilborana

CCD: cromatografia em camada delgada

CSA: ácido (±)-10-canforsulfônico

COSY: **C**ORrelation **S**pectroscop**Y**

CYP: superfamília de citocromo P450

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

DCC: *N,N*-Dicicloexilcarbodiimida

dba: dibenzilidenoacetona

DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DEPT: **D**istortionless **E**nhanced **P**olarization **T**ransfer

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

DIPEA: di-isopropiletilamina

DMAP: 4-Dimetilaminopiridina

DMP: Periodinana de Dess-Martin

DMSO: dimetilsulfóxido

E: *entgegen* – descritor de estereoquímica para alcenos

EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

Et: etila

ET: estado de transição

Et₃N: trietilamina

FID: **F**ree **I**nduction **D**ecay

HOBt: Hidroxibenzotriazol

Hex: hexano

HMBC: Heteronuclear **M**ultiple **B**ond **C**oherence

HSQC: Heteronuclear **S**ingle **Q**uantum **C**oherence

HRMS: High **R**esolution **M**ass **S**pectrometry

HWE: Horner-Wadsworth-Emmons

IBX: ácido 2-Iodoxibenzóico

IC₅₀: concentração requerida para inibir 50% de um dado processo biológico

IPAP: *In*Phase *anti*Phase

lpc: diisopinocanfenil

IV: infra-vermelho

LDA: diisopropilamida de lítio

LiHMDS: bis(trimetilsilil)amideto de lítio

LP: “*lone pair*”, par de elétrons não ligantes

Me: metila

MTPA: α -Metoxi- α - trifluorometilfenilacetato

NBS: *N* – bromosuccinimida

NMO: *N*-metilmorfolina-*N*-óxido

NOE: Nuclear **O**verhauser **E**ffect

NOESY: Nuclear **O**verhauser **E**ffect **S**pectroscopY

Nu: nucleófilo

ODC: ornitina descarboxilase

PCC: Clorocromato de piridínio

Ph: fenila

PKS: enzima policetídeo sintetase

PMB: *p*-metoxibenzila

PR: propila

RCM: reação de metátese de fechamento de anel (ring closing metatesis)

RMN: ressonância magnética nuclear

TBAF: fluoreto de *n*-tetrabutylamônio

TBS: *t*-butildimetilsilila

TBDPS: *t*-butildifenilsilila

Tf: triflato

TIPS: triisopropilsilila

THF: tetraidrofurano

TOCSY: Total **C**orrelation **S**pectroscop**Y**

TPA: 12-*O*-tetra decanoil-forbol-13-acetato

TPAP: perrutenato de tetrapropilamônio

Ts: tosila

rd: razão diastereoisomérica

Z: zusammen – descritor de estereoquímica para alcenos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Reação aldólica mediada por <i>n</i> -Bu ₂ BOTf em diferentes escalas.....	31
Tabela 2: Reação aldólica entre (<i>R</i>)- 137 e (<i>S</i>)- 108	44
Tabela 3: Reações aldólicas de dupla diastereodiferenciação.....	51
Tabela 4: Comparação dos dados de deslocamento químico dos compostos 154a e b	54
Tabela 5: Racionalização das razões diastereoisoméricas obtidas e rendimento das reações aldólicas.....	54
Tabela 6: Dados de RMN de ¹³ C e ¹ H para os diastereoisômeros 134a e 134b	58
Tabela 7: ³ J _{HH} e ^{2,3} J _{CH} (Hz) para o fragmento C-6/C-7 de 134a e 134b	62
Tabela 8: Comparação entre os dados de RMN de ¹ H e ¹³ C para o composto 29 obtido nesse trabalho e o mesmo composto obtido por Paterson e colaboradores.....	77
Tabela 9: Comparação entre os dados de RMN de ¹ H e ¹³ C para o composto 30 obtido nesse trabalho e o mesmo composto obtido por Paterson e colaboradores.....	78
Tabela 10: Comparação entre os dados de RMN de ¹ H e ¹³ C para o composto 187 obtido nesse trabalho e o mesmo composto obtido por Paterson e colaboradores.....	86
Tabela 11: Comparação entre os dados de RMN de ¹ H e ¹³ C para o composto 19 obtido nesse trabalho e o mesmo composto obtido por Paterson e colaboradores.....	87

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Salinecetais A e B isolados da actinobactéria <i>Salinispora arenicola</i>	1.
Figura 2. Metabólitos secundários isolados de <i>S. tropica</i> , <i>S. arenicola</i> e “ <i>S. Pacífica</i> ”.....	3
Figura 3: Correlações chave usadas na construção da estrutura planar do salinecetal A.....	5
Figura 4: Valores de $\Delta\delta_{S-R}$ (ppm) para o mono-derivado MTPA.....	7
Figura 5: Espectro de RMN de 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) referente ao bruto reacional do aduto de aldol na reação teste com $Sn(OTf)_2$	36
Figura 6: Expansão do espectro de RMN de 1H (250 MHz, $CDCl_3$) referente ao bruto da reação aldólica delineada no esquema 30.....	39
Figura 7: Modelo Felkin-Anh de adição à carbonila.....	45
Figura 8: Proposta de Anh para o efeito polar.....	45
Figura 9: Espectro de RMN de 1H da mistura entre 156 e 157	56
Figura 10: Algumas das correlações usadas na construção e confirmação das estruturas planares dos diastereoisômeros 134a e 134b	57
Figura 11: Representação da metodologia IPAP para obtenção das constantes de acoplamento.....	59
Figura 12: Expansão dos sub-espectros dos carbonos C-3 e C-4 para a região de H-7 e C-7 para as regiões de H-8 e H-6 do composto 134a . O multiplete em azul é proveniente do processamento IP+AP (α) e em vermelho do processamento IP-AP (β).....	60
Figura 13: Expansão dos sub-espectros do carbono C-7 para a região dos hidrogênios H-6 e H-8, e do C-3 e C-4 para a região do hidrogênio H-7 do composto 134b . O multiplete em azul é proveniente do processamento IP+AP (α) e em vermelho do processamento IP-AP (β).....	61
Figura 14: Determinação da estereoquímica relativa do diastereoisômero 134a	62
Figura 15: Determinação da estereoquímica relativa do diastereoisômero 134b	63
Figura 16: Aproximação do tipo <i>Felkin</i> do nucleófilo à carbonila leva ao composto 169	72
Figura 17: Equilíbrio de Schlenck proposto para reagentes de Grignard.....	72

Figura 18: Proposta de Estado de transição para mistura de produtos observados na formação de 166	73
Figura 19: Proposta de estado de transição para formação de 169 baseado em equilíbrio de Schlenck.....	74
Figura 20: Mecanismo proposto para a formação de 29	75
Figura 21: Estruturas de ressonância presentes em 177	81
Figura 22: Determinação da estereoquímica relativa do aduto de aldol.....	90

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Determinação da estereoquímica absoluta utilizando o método de Mosher modificado.....	7
Esquema 2: Biossíntese da poliamina.....	9
Esquema 3: Análise retrossintética proposta por Paterson e colaboradores.....	11
Esquema 4: Preparação do composto 28	12
Esquema 5: Preparação da vinilestanana 19	13
Esquema 6: Preparação dos brometos vinílicos correspondentes ao fragmento C-1/C-3 dos salinecetais A e B.....	13
Esquema 7: Obtenção dos salinecetais A e B.....	14
Esquema 8: Análise retrossintética proposta por Liu e De Brabander.....	16
Esquema 9: Preparação da etilcetona 41	17
Esquema 10: Preparação do aldeído 40	18
Esquema 11: Conclusão da síntese total por Liu e De Brabander.....	19
Esquema 12: Análise retrossintética proposta por Yadav e colaboradores.....	20
Esquema 13: Preparação do aldeído 68	21
Esquema 14: Síntese do fragmento 57	21
Esquema 15: Síntese do intermediário comum 30	22
Esquema 16: Rota biossintética da rifamicina.....	24
Esquema 17: Proposta da rota biossintética por Moore e col. para o salinecetal A (Os intermediários destacados em vermelho já foram isolados, caracterizados e publicados em trabalhos anteriores).....	25
Esquema 18: Primeira estratégia sintética proposta.....	28
Esquema 19: Preparação do aldeído 103	29
Esquema 20: Acilação da <i>R</i> -oxazolidinona 108	30
Esquema 21: Estado de transição para formação de enolatos envolvendo <i>n</i> -Bu ₂ BOTf.....	32
Esquema 22: Estado de transição proposto para reações envolvendo enolato de boro.....	32
Esquema 23: Preparação do aldeído 102	33
Esquema 24: Recuperação e reutilização do auxiliar quiral.....	33
Esquema 25: Preparação da Etilcetona (<i>R</i>)- 101	34

Esquema 27: Reação aldólica teste na presença de Sn(OTf) ₂	36
Esquema 28: Modificação da estratégia sintética para a preparação do fragmento 98	37
Esquema 29: Preparação do composto 44	38
Esquema 30: Reação aldólica entre a β-cetoimida 44 e o aldeído 103	39
Esquema 31: Propostas de estado de transição para a reação aldólica mediada por Sn(OTf) ₂	40
Esquema 32: Alternativa proposta na síntese do salinecetal A.....	42
Esquema 33: Preparação do aldeído (<i>R</i>)- 137	43
Esquema 34: Modelo Zimmerman-Traxler para reações aldólicas.....	46
Esquema 35: Estados de transição para reações aldólicas com aldeídos quirais.....	47
Esquema 36: Aproximação do nucleófilo e estado de transição que explica a formação de 139	48
Esquema 37: Preparação da etilcetona 135	48
Esquema 38: Formação do aldeído (<i>S</i>)- 136	49
Esquema 39: Reações aldólicas de dupla diastereodiferenciação.....	50
Esquema 40: Estratégia sintética para determinação da estereoquímica relativa dos diastereoisômeros.....	52
Esquema 41: Remoção do grupo protetor TBS para determinação da estereoquímica relativa dos adutos de aldóis.....	53
Esquema 42: Remoção dos grupos protetores para determinação da estereoquímica.....	55
Esquema 43: Estados de transição para os diastereoisômeros 134a e 134b	64
Esquema 44: Otimização da reação aldólica.....	65
Esquema 45: Redução estereosseletiva 1,3- <i>anti</i> do fragmento C-5/C-13.....	66
Esquema 46: Obtenção do fragmento C5-C13.....	67
Esquema 47: Preparação do acetonídeo 160 e preferência conformacional, bem como seus dados espectroscópicos.....	68
Esquema 48: Preparação do aldeído 162	69
Esquema 49: Preparação do brometo 165	69
Esquema 50: Reação de acoplamento entre o aldeído 162 e o reagente de Grignard 133 ..	70
Esquema 51: Obtenção do composto 29 a partir de 167	70
Esquema 52: Reação de acoplamento do aldeído 162 com reagente de Grignard 69	71
Esquema 53: Preparação do espirocetal 29	74

Esquema 54: Remoção do grupo protetor benzil.....	76
Esquema 55: Preparação do fosfonato 173	79
Esquema 56: Possível isomerização do fosfonato 173	79
Esquema 57: Estratégia para finalização da síntese total.....	80
Esquema 58: Estratégia para preparação da estanana 175	80
Esquema 59: Preparação do composto 178	81
Esquema 60: Tentativa de preparação de 182	82
Esquema 61: Tentativa de preparação da diestanana 183 e preparação da diestanana 186	82
Esquema 62: Estratégia sintética para finalização da síntese proposta.....	83
Esquema 63: Preparação do alcino 187	84
Esquema 64: Mecanismo da reação de homologação Seyferth-Gilbert.....	85
Esquema 65: Obtenção da vinilestanana 19	85
Esquema 66: Preparação da amida 20a	88
Esquema 67: Tentativa de obtenção do salinecetal A (1).....	89
Esquema 68: Síntese formal dos policetídeos salinecetais A e B.....	89

1. INTRODUÇÃO:

“... A natureza sempre despertou no homem um fascínio encantador... Sua principal fonte de inspiração e aprendizado...”¹

Desde a feliz descoberta da penicilina a partir da *Penicillium notatum* por Fleming em 1929 e a observação de seu amplo uso terapêutico, os microorganismos têm se mostrado uma fonte produtiva de metabólitos secundários com ampla diversidade estrutural.²

Muitos pesquisadores têm diferentes opiniões a respeito da real função de metabólitos secundários para os organismos que os produzem. Especulações vão desde a noção de que eles são apenas produtos de resíduos ou artefatos de laboratório, para um conceito de que são participantes neutros em um jogo evolucionário, partindo de idéias de armas químicas e sinalizações. Para alguns metabólitos secundários, sua importante função ecológica ou evolutiva é reconhecida, enquanto para outros o seu exato papel na natureza ainda é desconhecido.³

Pesquisas recentes têm mostrado que nos sedimentos marinhos nas profundezas dos oceanos são encontrados ambientes ricos em actinobactérias, que produzem metabólitos secundários diversificados, incluindo muitos com destacada atividade biológica.^{3c,4}

Nesse contexto de microorganismos marinhos, os policetídeos bicíclicos salinecetais A e B (Figura 1) foram isolados em pequenas quantidades a partir de cepas de *Salinispora arenicola*, apresentando importante atividade na quimioprevenção do câncer. Esses policetídeos apresentam em sua estrutura 9 centros estereogênicos, uma dienamida terminal contendo uma ligação dupla *E* e outra *Z* e um anel 1,4-dimetil-2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-il, o que faz dos salinecetais compostos com arquitetura molecular única.⁵

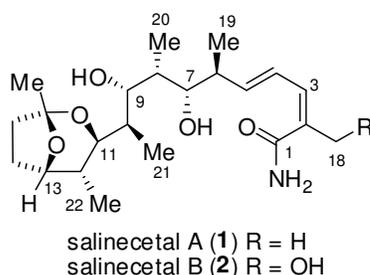


Figura 1: Salinecetais A e B isolados da actinobactéria *Salinispora arenicola*.

¹ Viegas Jr, C.; Bolzani, V.S.; Barreiro, E.J. *Quím. Nova* **2006**, *29*, 326.

² Cragg, G.M.; Newman, D.J. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1923.

³ (a) Firn, R.D.; Jones, C.G. *Mol. Microbiol.* **2000**, *37*, 989. (b) Bennet, J.W. *Can. J. Bot.* **1995**, *73*, S917. (c) Jensen, P.R.; Williams, P.G.; Oh, D-C.; Zeigler, L.; Fenical, W. *Appl. Environ. Microbiol.* **2007**, *73*, 1146.

⁴ Cragg, G.M.; Newman, D.J. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 7.

⁵ Willians, P.G.; Asolkar, R.N.; Kondratyuk, T.; Pezzuto, J.M.; Jensen, P.R.; Fenical, W. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 83.

1.1 ISOLAMENTO DOS SALINECETAIS A E B

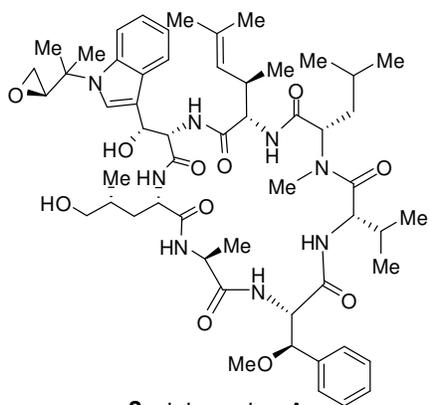
O estudo químico de actinobactérias marinhas tem sido focado nos últimos anos no gênero *Salinispora* e principalmente nas espécies identificadas como *S. tropica*, *S. arenicola* e “*S. pacificam*” (o nome proposto para essa última espécie ainda não está formalmente descrito).^{3c,6} O gênero *Salinispora* é conhecido por produzir interessantes metabólitos secundários, tais como ciclomarina A (**3**), derivados da rifamicina (**4**), análogos de estaurosporina (**6**), assim como compostos recentemente descobertos com singulares diversidades estruturais (Figura 2).^{3c,6b,7}

Em um programa de descobertas de novos agentes na quimioprevenção do câncer, foram isolados em 2007, os salinecetais A (**1**) e B (**2**) (Figura 1 e 2) que além de possuírem uma interessante relação estrutural com a classe de antibióticos rifamicina (**4**) (C-1 a C-15, Figura 2), mostraram ser importantes alvos na quimioprevenção do câncer como inibidores da ornitina descarboxilase, apresentando valores de IC₅₀ de 1,95 ± 0,37 e 7,83 ± 1,2 µg/mL respectivamente.^{6b,5}

Ambos os policetídeos (**1** e **2**) foram isolados de cepas provenientes da actinobactéria marinha *Salinispora arenicola*.⁵

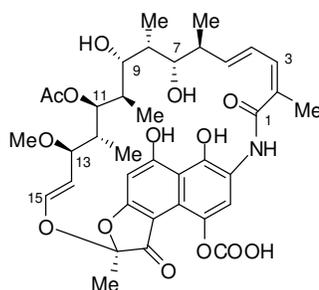
⁶ (a) Maldonado, L.; Fenical, W.; Jensen, P.R.; Kauffman, C.A.; Mincer, T.J.; Ward, A.C.; Bull, A.T.; Goodfellow, M. *J. Sys. Evol. Microbiol.* **2005**, *55*, 1759. (b) Fenical, W.; Jensen, P.R. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 666. (c) Mincer, T.J.; Jensen, P.R.; Kauffman, C.A.; Fenical, W. *Appl. Environ. Microbiol.* **2002**, *68*, 5005.

⁷ (a) Kim, T.K.; Hewavithara, A.K.; Shaw, P.N.; Fuerst, J.A. *Appl. Environ. Microbiol.* **2006**, *72*, 2118. (c) Matsuda, S.; Adachi, K.; Matsuo, Y.; Nukima, M.; Shizuri, Y. *J. Antibiot.* **2009**, *62*, 519.



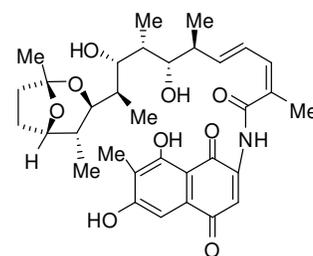
3, ciclomarina A

1999 (Fenical, Clardy, Jensen e col.) - *Streptomyces* sp.
2005 (Jensen, Fenical, Maldonado e col.) - *S. arenicola*



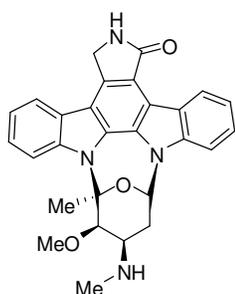
4, rifamicina B

1957 (Sensi e col.) - *Amycolatopsis mediterranei*
2005 (Fuerst e col.) - *S. arenicola*



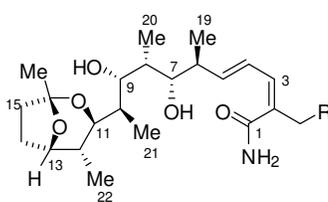
5, salinesporamicina

2009 (Matsuda e col.) - *S. arenicola*



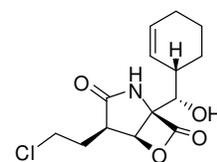
6, estaurosporina

1977 (Masuma e col.) - *Streptomyces*
1995 (Takeshima e col.) - *S. arenicola*



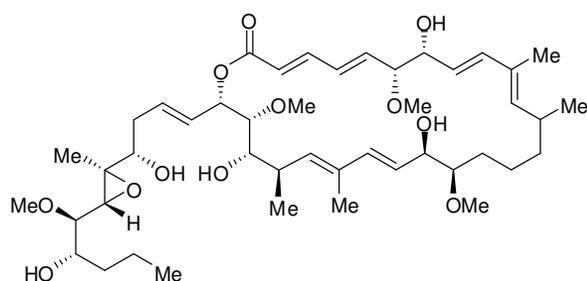
1, R=H, salinecetal A
2, R=OH, salinecetal B

2007 (Fenical e col.) - *S. arenicola*



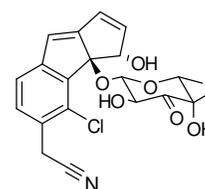
7, salinisporamida A

2003 (Fenical e col.) - *S. tropica*



8, arenicolida A

2006 (Fenical e col.) - *S. arenicola*



9, cianosporasida A

2006 (Fenical e col.) - "*S. pacifica*"

Figura 2. Metabólitos secundários isolados de *S. tropica*, *S. arenicola* e "*S. Pacifica*".^{6b,7}

1.2 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL

O composto opticamente ativo salinecetal A (1) foi isolado como um sólido amorfo ($[\alpha]_D^{20} -13,7$, c 0,133, MeOH) com fórmula molecular estabelecida como $C_{22}H_{37}NO_5$ com base em HRMALDI-FTMS ($[MH]^+$ de m/z 396,2760), contendo 5 graus de insaturações. A presença de um cromóforo simples conjugado foi atribuída devido a uma absorção no UV em 240 nm, conclusão que foi suportada por sinais no espectro de RMN de 1H característicos de um sistema $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado (δ_H 6,17 sl, 6,60 dd e 5,78 dd).⁵

A estrutura planar do salinecetal A foi determinada através de estudos de RMN utilizando principalmente as correlações de HMBC e COSY entre três fragmentos principais (Figura 3).

O primeiro fragmento consistiu no estabelecimento da dienamida terminal. Basicamente, a configuração da dupla ligação em C-4/C-5 foi atribuída como sendo *E* pela constante de acoplamento $^3J_{H-4/H-5} = 15,3$ Hz, enquanto a dupla ligação em C-2/C-3 foi atribuída como *Z* baseado na correlação NOE entre H-3/H-18. Além disso, as correlações de HMBC entre H-3 (δ_H 6,17 dl), um grupo metila alílico (C-18), um carbono sp^2 quaternário (C-2) e um grupo carbonila permitiram estabelecer a estrutura do fragmento C-1/C-5. (Figura 3).

A correlação HMBC entre os hidrogênios metílicos H_3 -20 e três carbonos metínicos, sendo dois deles oxigenados (C-7, δ_C 75,8 e C-9, δ_C 78,2), combinada com a correlação COSY entre os hidrogênios metínicos H-9 e H-10 com H_3 -21 definiram a estrutura como um policetídeo. Esses dados permitiram determinar um fragmento proveniente de duas unidades de propionato (Fragmento C-6/C-10, Figura 3).

O terceiro fragmento foi construído a partir de correlações de HMBC provenientes de H_3 -22, construindo uma unidade 2-metil-1,3-propanodiol, contendo C-11 e C-13. Outras correlações HMBC e COSY fecharam o sistema tetraidrofurano substituído juntamente com as correlações existentes para o carbono cetal em δ_C 106,4 ppm (fragmento C-11/C-17).

A atribuição da estrutura planar foi concluída, principalmente, com as correlações HMBC entre H_3 -21 e C-11 e entre H_3 -19 com C-7 e C-5, conectando todo os sistemas com o fragmento $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado.

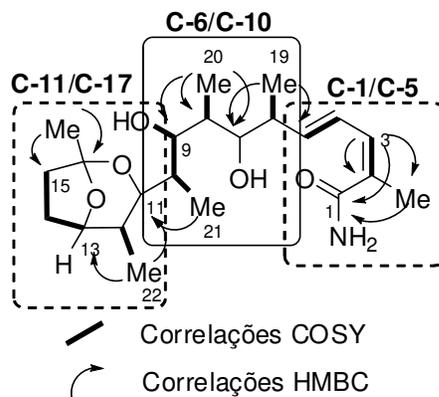


Figura 3: Correlações chave usadas na construção da estrutura planar do salinectal A.⁵

A estereoquímica relativa do salinectal foi determinada utilizando uma série de experimentos incluindo NOE 1D e espectros de *g*HSMQBC, que permitem as análises de configuração baseadas nas constantes de acoplamento ${}^{2,3}J_{\text{CH}}$ e ${}^3J_{\text{HH}}$.⁸ Os centros quirais (C-6/C-7, C-7/C-8, C-10/C-11 e C-12/C-13), foram determinados utilizando as regras estabelecidas por Murata e colaboradores para análises conformacionais de sistemas acíclicos.⁸ A configuração relativa dos centros C-8/C-9 não pôde ser determinada inequivocamente utilizando essas regras, nem com a comparação dos dados de deslocamento químico desses carbonos e da metila em C-20 com dados da literatura para 2-metil-1,3-diol.⁹ Assim, foi necessária a preparação de um acetonídeo para determinação da estereoquímica relativa nesses centros. Os valores de deslocamento químico para as metilas nesse derivado (24,8 e 23,9 ppm) permitiram atribuir a relação 1,3-*anti* entre os grupos hidroxila em C-7 e C-9.¹⁰ Finalmente, as correlações NOE entre H-11, H-14 e H-15 permitiram propor a configuração do anel 1,4-dimetil-2,8-dioxabicyclo-[3.2.1]octan-3-il.

Os autores propuseram a configuração absoluta após a utilização do método de Mosher modificado.⁵ Quando **1** foi tratado com um excesso de cloreto de α -trifluoro- α -metoxi fenilacetila ((*R*) e (*S*)-MTPA-Cl, separadamente) em piridina, resultou na conversão quantitativa a um produto menos polar com peso molecular sugerindo desidratação em ambos os derivados (MM 377, Esquema 1). Os autores suspeitaram inicialmente da perda da hidroxila em C-7 que resultaria em um sistema conjugado de 8 elétrons π . Novo experimento,

⁸ Matsomuri, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibama, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866.

⁹ Kobayashi, Y.; Tan, C.-H. Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2076.

¹⁰ (a) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511. (b) Rychnovsky, S.D.; Skalitzky, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945. (c) Rychnovsky, S.D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511. (d) Rychnovsky, S.D.; Rogers, B.N.; Richardson, T.I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9. Para um estudo teórico veja: (e) Tormena, C.F.; Dias, L.C.; Rittner, R. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 6077.

porém em maior quantidade de material, levou a um produto di-MTPA **11**, o qual pôde ser totalmente caracterizado por RMN 2D. A análise minuciosa dos dados revelou que a carbonila da amida foi convertida em uma nitrila e a hidroxila em C-7 permaneceu intacta, sendo este o primeiro exemplo relatado de conversão de uma amida primária para uma nitrila com cloreto de Mosher.¹¹

Com a aplicação do método de Mosher para os compostos **10a** e **10b**, os autores puderam concluir a determinação da estereoquímica absoluta do salinecetal A (**1**) baseados nos deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ¹H, seguidos, da determinação do $\Delta\delta_{S-R}$ (Figura 4).^{5,12} As diferenças nos deslocamentos químicos quando usada essa estratégia são originadas pelo efeito anisotrópico do anel aromático nos substituintes (Figura 4). Esse efeito permite que em uma determinada conformação se possa atribuir a posição dos grupos ligados ao carbono carbinólico, já que o cone de proteção do anel benzênico blindava diferentemente os substituintes em cada diastereoisômero.^{13,14} Assim, baseados nos valores de $\Delta\delta_{S-R}$, os autores atribuíram a estereoquímica absoluta do centro em C-9 do salinecetal A e determinaram, conseqüentemente, a estereoquímica absoluta de todos os centros estereogênicos.

Com a síntese concluída pelo grupo de pesquisas de Paterson em 2008,¹⁵ a configuração absoluta proposta por Fenical e colaboradores⁵ para os salinecetais A (**1**) e B (**2**) foi validada.

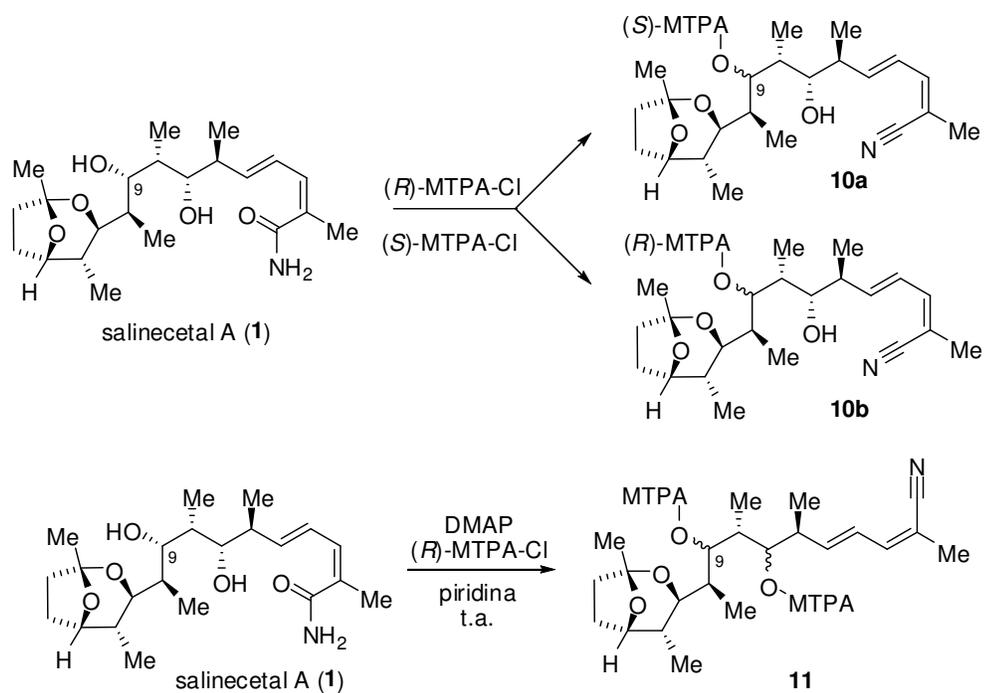
¹¹ Anteriormente foi descrito que cloreto de pivaloila pode converter amidas primárias a nitrilas: Narsaiyah, V.A.; Nagaiah, K. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1271.

¹² Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kasikawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.

¹³ Dale, J.A.; Mosher, H.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.

¹⁴ Barreiros, M.L.; David, J.M.; David, J.P. *Quím. Nova*, **2005**, *28*, 1061.

¹⁵ Paterson, I.; Razzak, M.; Anderson, E.A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3295.



Esquema 1: Determinação da estereoquímica absoluta utilizando o método de Mosher modificado.⁵

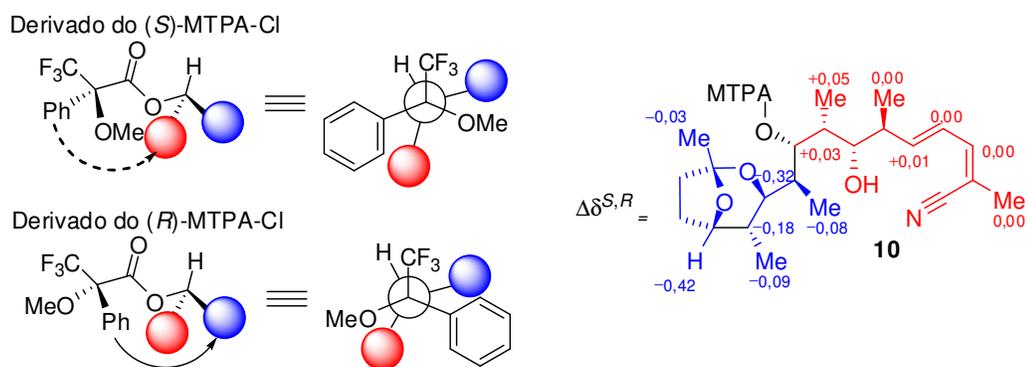


Figura 4: Valores de $\Delta\delta_{S,R}$ (ppm) para o mono-derivado MTPA.⁵

1.3 EFEITO INIBITÓRIO DA ENZIMA ORNITINA DESCARBOXILASE (ODC)

A dor e a devastação causadas pelo câncer são tais que pesquisadores têm dispensado cada vez mais esforços no sentido de investigar substâncias com potencial inibitório da formação de tumores. Esse tipo de pesquisa é chamado de quimioprevenção, e pode ser definida pelo uso de agentes naturais, sintéticos ou biológicos para inverter, suprimir ou prevenir a progressão carcinogênica. Essa estratégia foi desenvolvida por Sporn em 1976, sendo usada até os dias de hoje.¹⁶

As poliaminas, cátions orgânicos derivados de aminoácidos, são substâncias requeridas para o crescimento e proliferação celular. Além disso, o seu metabolismo é frequentemente desregulado em células cancerígenas.¹⁷ Alguns estudos demonstraram que a inibição da enzima responsável pelo primeiro passo na biossíntese de poliaminas, a ornitina descarboxilase (ODC, Esquema 2), causa a apoptose celular em ratos embrionários, estendendo assim a importância desses organocátions em mamíferos.¹⁸

A ODC tem uma história relativamente longa relacionada à quimioprevenção do câncer, sendo todos os promotores de tumores conhecidos, potentes indutores dessa enzima.¹⁹ A enzima catalisa a conversão de ornitina (**15**) para putrescina (**16**), que é o bloco de construção essencial para a produção de poliaminas como espermidina (**17**) e espermina (**18**), dentro da célula (Esquema 2).²⁰ Essa primeira etapa seria a etapa limitante da velocidade na biossíntese de poliaminas. Ao inibir a atividade de ODC, inibe-se também a proliferação celular.

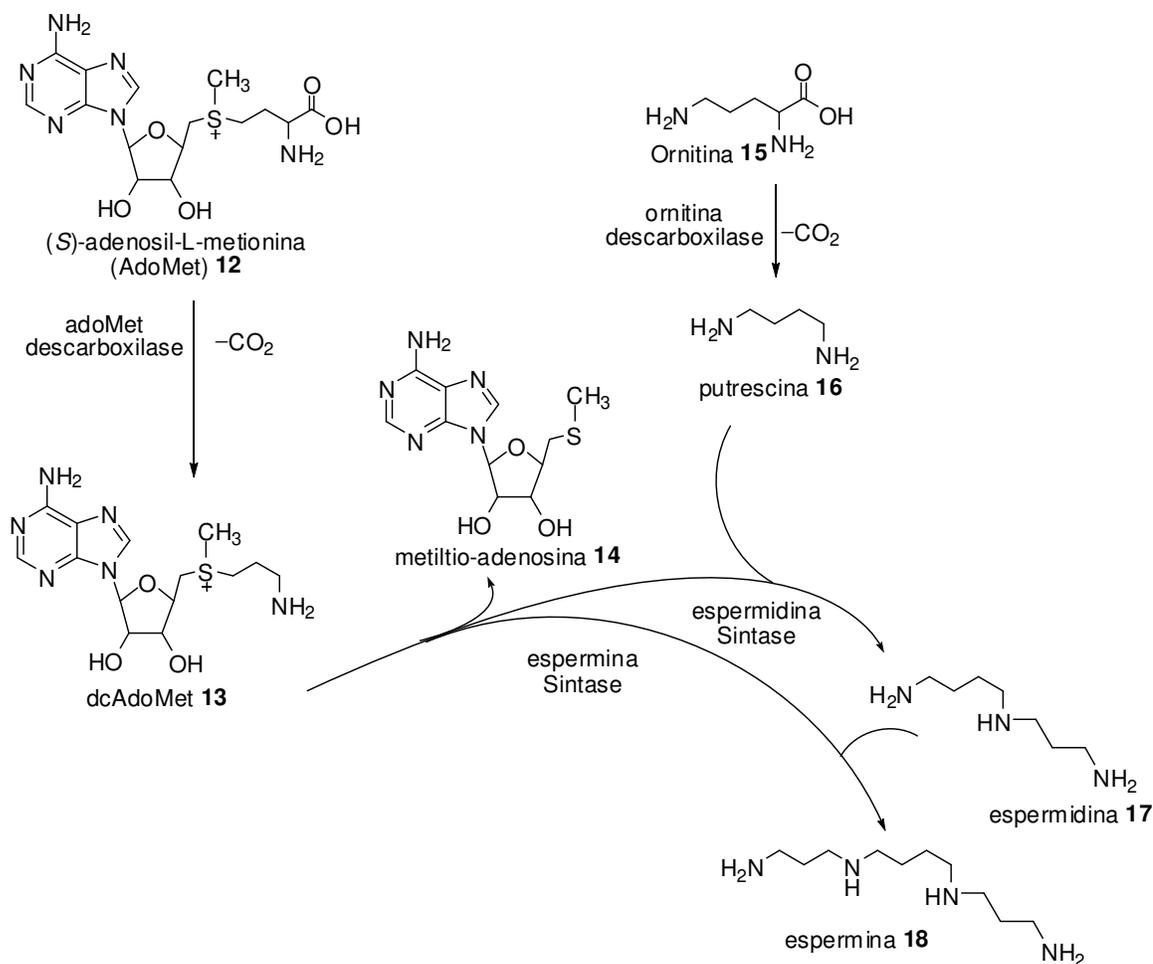
¹⁶ Tsao, A.S.; Kim, E.S.; Hong, W.K. *CA-Cancer J. Clin.* **2004**, *54*, 150.

¹⁷ Casero, R.A.; Marton, L.J. *Nature Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 373.

¹⁸ (a) Pendeville, H.; Carpino, N.; Marine, J.C. *Mol. Cell. Biol.* **2001**, *21*, 6549. (b) Nishimura, K.; Sakuma, A.; Yamashita, T.; Hirokawa, G.; Imataka, H.; Kashigawa, K.; Iragashi, K. *Biochem. Biophys. Res. Co.* **2007**, *364*, 124.

¹⁹ (a) Gerner, E.W. *Cancer Prev. Res.* **2010**, *3*, 125. (b) O'Brien, T.G.; Simsiman, R.C.; Boutwell, R.K. *Cancer Res.* **1975**, *35*, 1662.

²⁰ Tang, X.; Kim, A.L.; Feith, D.J.; Pegg, A.E.; Russo, J.; Zhang, H.; Aszterbaum, M.; Kopelovich, L.; Epstein, E.H.; Bickers, D.R.; Athar, M. *J. Clin. Invest.* **2004**, *113*, 867.



Esquema 2: Biossíntese da poliamina.²¹

Vários compostos de origem marinha têm se mostrado indutores da atividade de ODC, incluindo caliculina A e ácido okadaico²² (isolados de esponjas) e lingbiatoxina A e debromoaplisiatoxina (isolados da cianobactéria marinha *Lyngbya majuscula*).²³ É interessante notar que o papel desses compostos na natureza é regular a formação ou composição das comunidades de bactérias associadas a esponjas e cianobactéria, sendo que o equilíbrio entre elas é responsável pela promoção ou inibição da produção de poliaminas.⁵

Já para os salinectais A e B (**1** e **2**) foram testados os potenciais de inibição de ODC em cultura de células T24, mostrando serem inativos. Porém, quando testados em conjunto com TPA (12-*O*-tetra decanoil-forbol-13-acetato), um potente promotor de tumor que induz a

²¹ Reproduzido de: <http://www.niaid.nih.gov/daids/dtpdb/polyamin.asp>

²² Saganuma, M.; Fujiki, H.; Furuya-Suguri, H.; Yoshizawa, S.; Yasumoto, S.; Kato, Y.; Fusetani, N.; Sugimura, T. *Cancer Res.* **1990**, *50*, 3521.

²³ Fujiki, H.; Mori, M.; Nakayasu, M.; Terada, M.; Sugimura, T.; Moore, R.E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1981**, *78*, 3872.

atividade de ODC, os salinecetais A e B foram significativamente inibidores, apresentando valores de IC_{50} de $1,95 \pm 0,37$ e $7,83 \pm 1,2$ $\mu\text{g/mL}$ respectivamente.⁵

1.4 SÍNTESES DOS SALINECETAIS A E B

Desde o trabalho de isolamento dos salinecetais por Fenical e colaboradores,⁵ a interessante arquitetura molecular apresentada pelos policetídeos bicíclicos salinecetais A (**1**) e B (**2**), aliada à sua importante atividade como inibidor da ornitina descarboxilase, têm despertado grande interesse da comunidade científica como um todo. Desde seu isolamento em 2007 até o momento, foram concluídas 2 sínteses totais do salinecetal B,^{15,24} uma do salinecetal A¹⁵ e uma síntese formal de ambos os policetídeos,²⁵ além de um estudo a respeito da sua rota biossintética em 2010.²⁶ Paterson e colaboradores concluíram a primeira síntese total de ambos os policetídeos em 2008, o que corroborou para a confirmação da estereoquímica relativa e absoluta atribuída por Fenical e colaboradores.^{5,15} Em 2009, Liu e De Brabander²⁴ concluíram uma síntese convergente do salinecetal B, e ainda no mesmo ano, Yadav e seu grupo de pesquisas contribuíram com a síntese formal desses policetídeos.²⁵

1.4.1 SÍNTESE TOTAL DOS SALINECETAIS A E B DESCRITA POR PATERSON E COLABORADORES

Em 2008, Paterson e colaboradores¹⁵ publicaram a primeira síntese total dos salinecetais A e B. Essa síntese destaca-se pela utilização de reações aldólicas no controle de 6 dos 9 centros estereogênicos existentes nos salinecetais, além de uma ciclização intramolecular do tipo Wacker e um acoplamento de Stille para a finalização do fragmento (2Z,4E)-dienamida terminal.

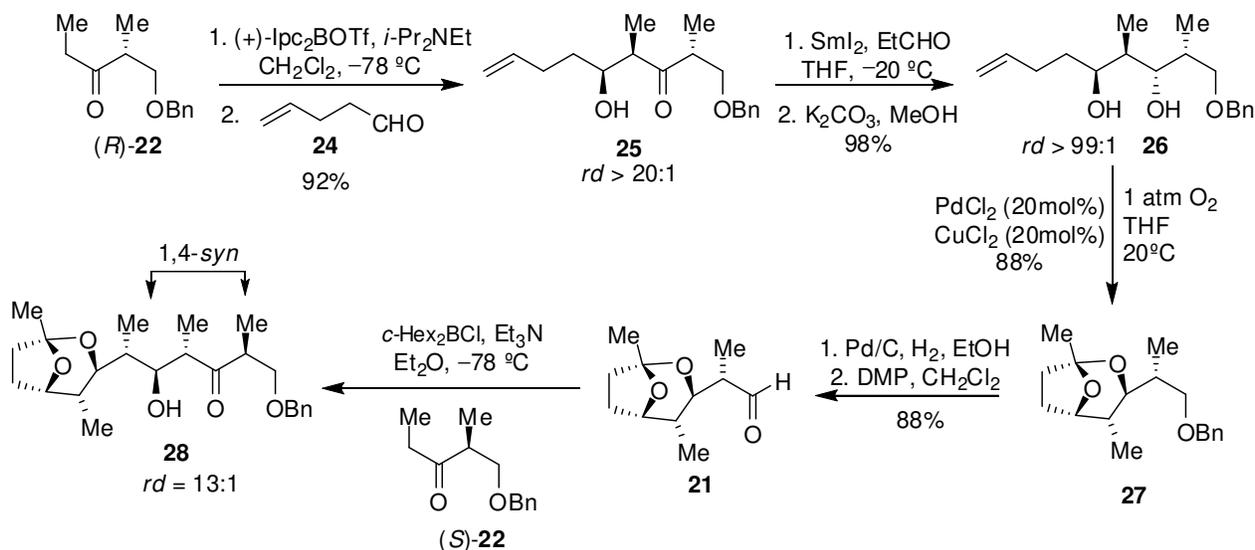
No esquema 3 está descrita a análise retrossintética proposta pelos autores, onde foi previsto que ambos os salinecetais A e B poderiam ser sintetizados a partir do intermediário comum **19**, que corresponde ao fragmento C-4/C-17. A implementação da (2Z,4E)-dienamida terminal pode ser realizada através do acoplamento de Stille entre os fragmentos **19** e **20**. O

²⁴ Liu, J.; De Brabander, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12562.

²⁵ Yadav, J.S.; Hossain, S.S.; Madhu, M.; Mohapatra, D.K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8822.

²⁶ Wilson, M.C.; Gulder, T.A.M.; Mahmud, T.; Moore, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12757.

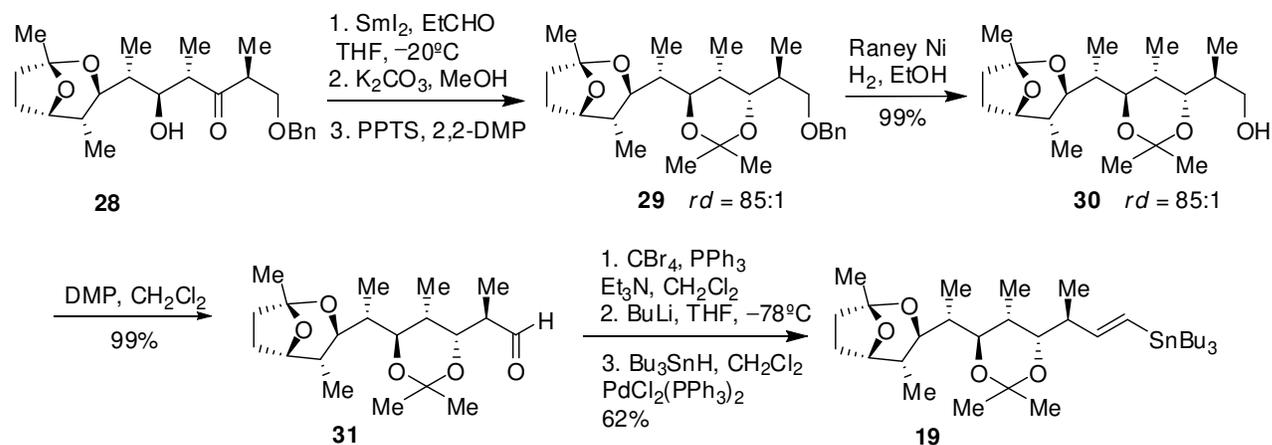
intramolecular foi baseada no trabalho de Grigg e colaboradores³⁰ onde foi demonstrado que sob as condições de oxidação de Wacker (Pd_{cat} com Cu(II) como co-oxidante) é possível converter 1,3-dióis olefínicos em acetais cíclicos. O intermediário **26** foi submetido a essas condições levando ao produto desejado em 88% de rendimento (Esquema 4). Posterior remoção do grupo protetor benzil em condições de hidrogenólise (Pd/C , H_2) seguido da oxidação de Dess-Martin forneceu o aldeído **21** que pôde ser utilizado em uma nova reação aldólica (1,2-*anti*) com a etilcetona (*S*)-**22**. Essa reação aldólica conferiu ao produto **28** uma indução 1,4-*syn* em uma razão diastereoisomérica de 13:1.



Esquema 4: Preparação do composto **28**.¹⁵

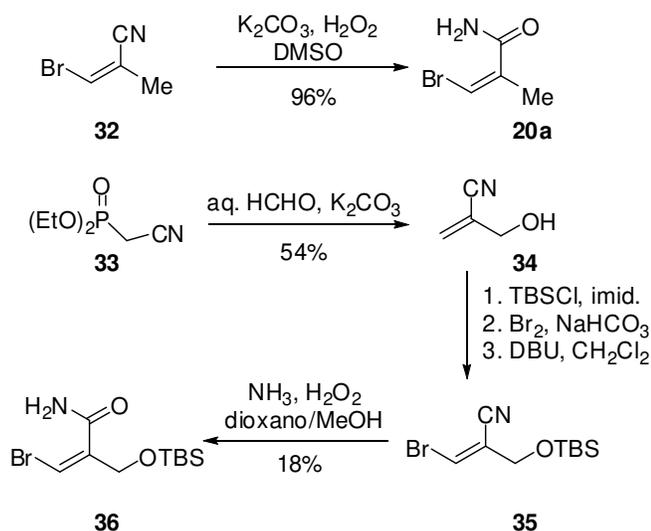
Para a continuidade da rota sintética, os autores realizaram uma nova redução estereosseletiva 1,3-*anti* nas condições de Evans-Tischenko, seguida pela solvólise do éster e formação do acetonídeo, fornecendo o produto **29** (Esquema 5). A remoção do grupo protetor benzílico seguido pela oxidação com periodinana de Dess-Martin e reação nas condições de Corey-Fuchs levaram ao alcino correspondente. Na sequência, reação de *syn*-hidroestanação catalisada por Pd levou à formação da vinilestanana **19** em 62% de rendimento (Esquema 5).

³⁰ Byron, N.T.; Grigg, R.; Kongkathip, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 6, 216.



Esquema 5: Preparação da vinilestanana **19**.¹⁵

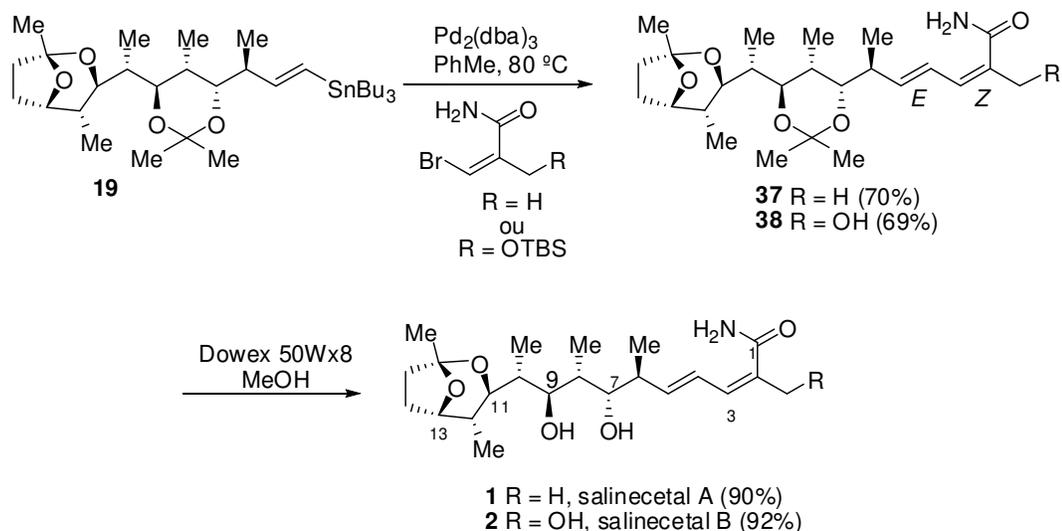
A preparação dos correspondentes brometos (fragmento C-1/C-3) para posterior acoplamento de Stille com a estanana **19** foi realizada em apenas uma etapa de hidrólise oxidativa da (*Z*)-3-bromo-2-metilacrilonitrila para formação de **20a**, enquanto que para a formação do brometo com o éter de silício correspondente à **20b** (**36**) envolveu uma sequência de reações iniciando pelo fosfonato **33** levando à formação do brometo vinílico em 5 etapas (Esquema 6).



Esquema 6: Preparação dos brometos vinílicos correspondentes ao fragmento C-1/C-3 dos salinocetais A e B.¹⁵

Com ambos os fragmentos necessários para o acoplamento de Stille preparados, o grupo (2*Z*,4*E*)-dienamida foi introduzido na molécula através de acoplamento catalisado por Pd₂(dba)₃ (Esquema 7). Posterior remoção dos grupos protetores forneceu os salinecetais A (**1**) e B (**2**) em perfeita concordância com os dados descritos na literatura. Para o produto sintético salinecetal A foi obtido um $[\alpha]_D^{20} -10,0$ (*c* 0,10, MeOH), enquanto no produto natural foi descrita a rotação ótica de $[\alpha]_D^{20} -13,7$ (*c* 0,133, MeOH). O produto sintético salinecetal B obteve uma rotação ótica de $[\alpha]_D^{20} -10,8$ (*c* 0,12, MeOH), enquanto no produto natural foi descrito como $[\alpha]_D^{20} -22,4$ (*c* 0,107, MeOH).⁵

Segundo os autores, a primeira síntese total dos salinecetais A e B foi concluída em 17 etapas (rota linear mais longa) a partir da etilcetona (*R*)-**22**, em um rendimento global de 18,4% e 18,6%, respectivamente. É importante ressaltar que a etilcetona **22** não é um material de partida comercial, e até o nosso conhecimento, sua preparação envolveria 3 etapas, sendo que o correto seria afirmar que a síntese total dos salinecetais A e B foi realizada em 20 etapas, e não em 17 como mencionado pelos autores.



Esquema 7: Obtenção dos salinecetais A e B.¹⁵

1.4.2 SÍNTESE TOTAL DO SALINECETAL B DESCRITA POR LIU E DE BRABANDER

Em 2009, Liu e De Brabander²⁴ descreveram a síntese total do salinecetal B. Esse trabalho apresentou de maneira elegante a síntese do policetídeo em uma estratégia convergente. Os autores utilizaram como etapas chave, reações aldólicas para a formação de 4 centros estereogênicos, uma cicloisomerização catalisada por Pt para a formação do acetal bicíclico e uma fragmentação de di-hidropiranona para a preparação do fragmento (2Z,4E)-dienamida.

A análise retrossintética proposta pelos autores está demonstrada no esquema 8. A síntese do salinecetal B pode ser prevista através de uma fragmentação da di-hidropiranona **39** para formação da dienamida terminal. O fragmento **39**, por sua vez pode ser preparado de maneira convergente através de uma reação aldólica entre a etilcetona **41** e o aldeído **40**. A preparação da etilcetona **41** pode ser vista a partir de uma cicloisomerização do fragmento **42**, que por sua vez pode ser preparado a partir de uma reação aldólica entre o aldeído **43** e a β -cetoimida **44** (Esquema 8).

Tendo definida a estratégia sintética, foi iniciada a síntese com a preparação da etilcetona **41** (Esquema 9).

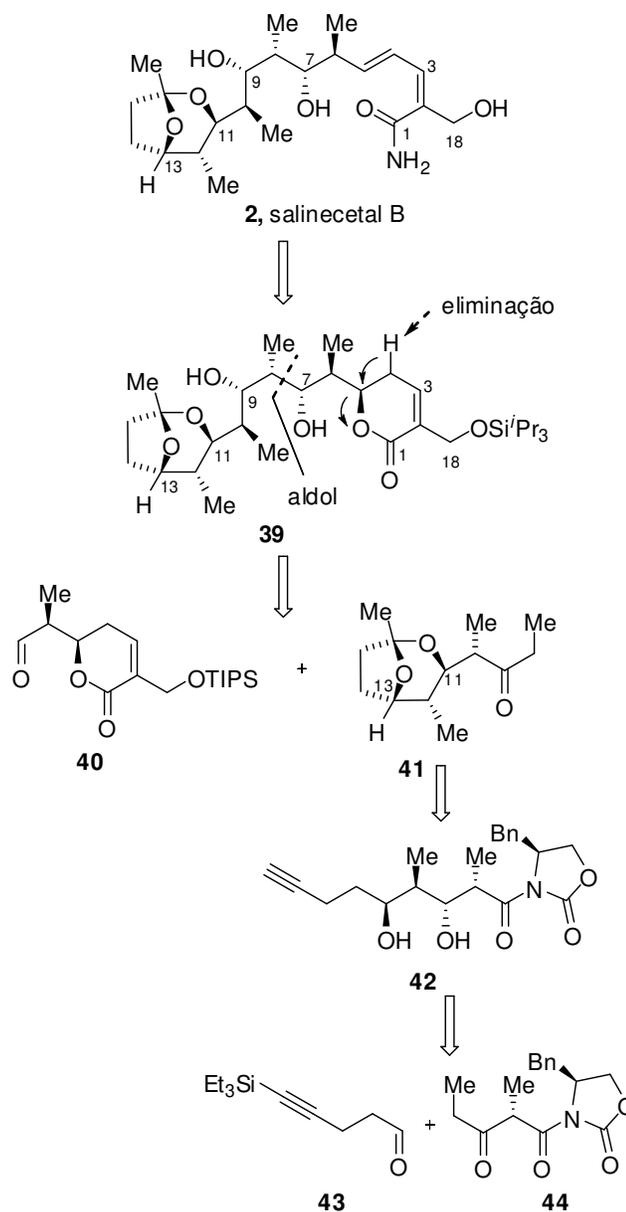
Para isso, a β -cetoimida **44** (preparada a partir da oxazolidinona comercialmente disponível (4S)-N-propionil-4-benzil-2-oxazolidinona),³¹ foi submetida a reação aldólica com o aldeído **43**, proveniente da reação de oxidação nas condições de Swern do álcool **45**. A reação aldólica entre a β -cetoimida **44** e o aldeído **43**, utilizando $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ como ácido de Lewis e Et_3N como base, forneceu o aduto desejado **46** em 82% de rendimento e uma razão diastereoisomérica superior a 16:1. Posteriormente, o aduto de aldol **46** foi submetido às condições de redução estereosseletiva 1,3-*anti*³² utilizando $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, que levou à formação do diol 1,3-*anti* em razão diastereoisomérica maior que 20:1. A dessililação do diol 1,3-*anti* forneceu o alcino **42** em 74% de rendimento para duas etapas. Este, quando submetido às condições de cicloisomerização desenvolvidas pelo grupo de De Brabander³³ conduziu à formação do 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano **48** em rendimento quantitativo.

³¹ Evans, D.A.; Clark, J.S.; Metternich, R.; Novack, V.J.; Sheppard, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866.

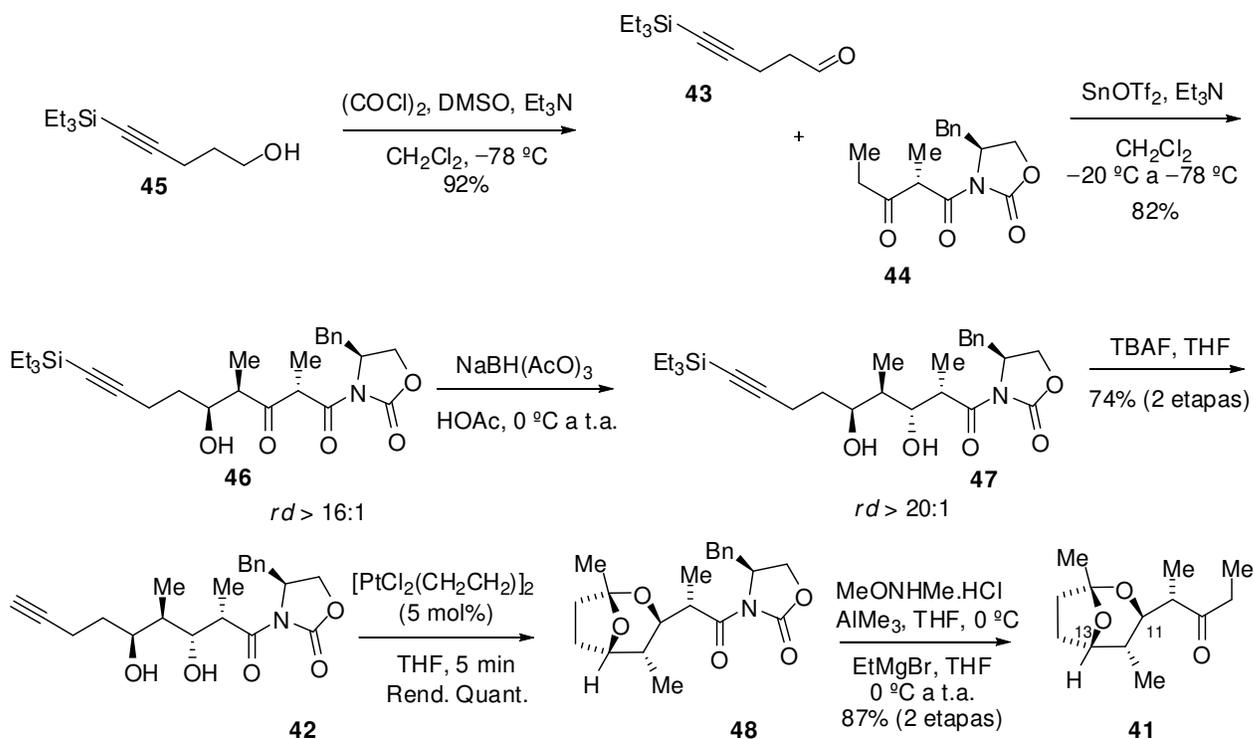
³² (a) Evans, D.A.; Chapman, K.T.; Carreira, E.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560. (b) Evans, D.A.; Chapman, K.T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 39.

³³ Liu, J. De Brabander, J.K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4907.

Tratamento desse biclo nas condições de formação da amida de Weinreb e posterior tratamento com EtMgBr forneceu a etilcetona **41** em 87% de rendimento para duas etapas.



Esquema 8: Análise retrossintética proposta por Liu e De Brabander.²⁴

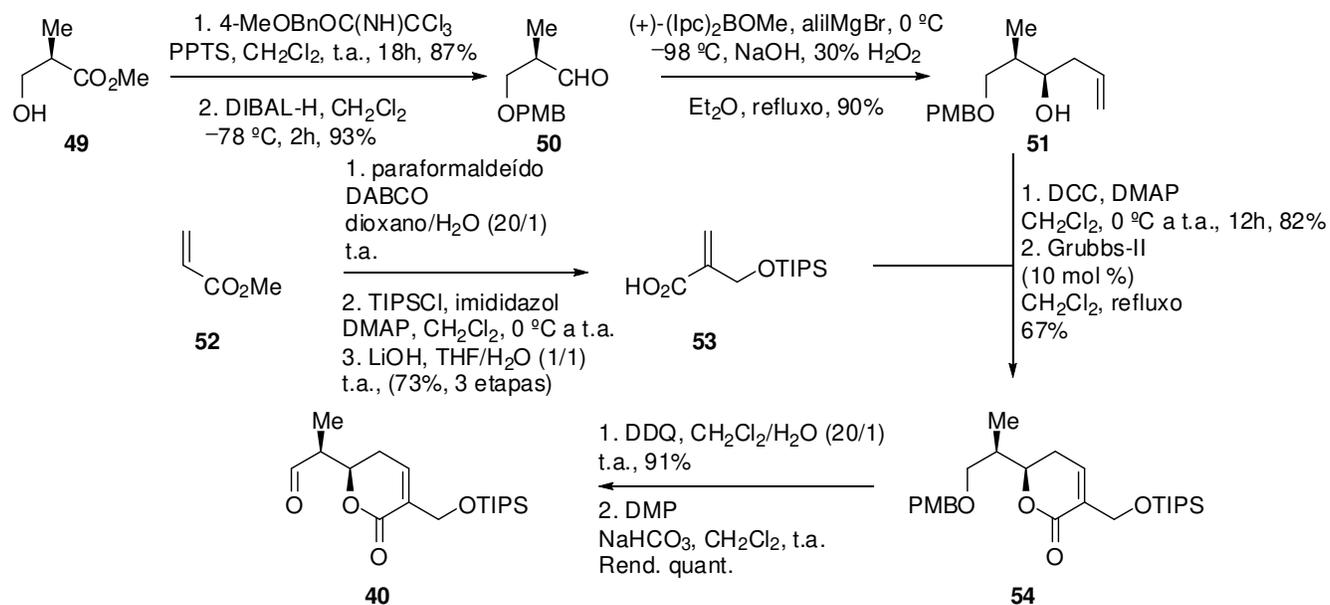


Esquema 9: Preparação da etilcetona **41**.²⁴

A preparação de **40** iniciou-se com a proteção do éster comercialmente disponível **49**, com 2,2,2-tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila, seguido da redução do grupo éster na presença de DIBAL-H a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, levando à formação do aldeído **50** em 93% de rendimento (Esquema 10). Posterior alilação de Brown levou à formação do álcool *syn*-homoalílico **51** em 90% de rendimento.³⁴ Este foi esterificado com o ácido **53**, preparado a partir de **52**, através de uma sequência de reação de Baylis-Hilman,³⁵ sililação e saponificação (73%, 3 etapas). A formação da di-hidropiranona **54** foi concluída via metátese de fechamento de anel (RCM – *ring closing metathesis*) utilizando catalisador de Grubbs de segunda geração em condições altamente diluídas. Finalmente, a desproteção oxidativa (DDQ, 91%) seguida da oxidação com periodinana de Dess-Martin conduziu à formação do aldeído **40** em rendimento quantitativo.

³⁴ Nicolaou, K.C.; Patron, A.P.; Ajito, K.; Richter, P.K.; Khatuya, H.; Bertinato, P.; Miller, R.A.; Tomaszewski, M.J. *Chem.-Eur. J.* **1996**, *2*, 847.

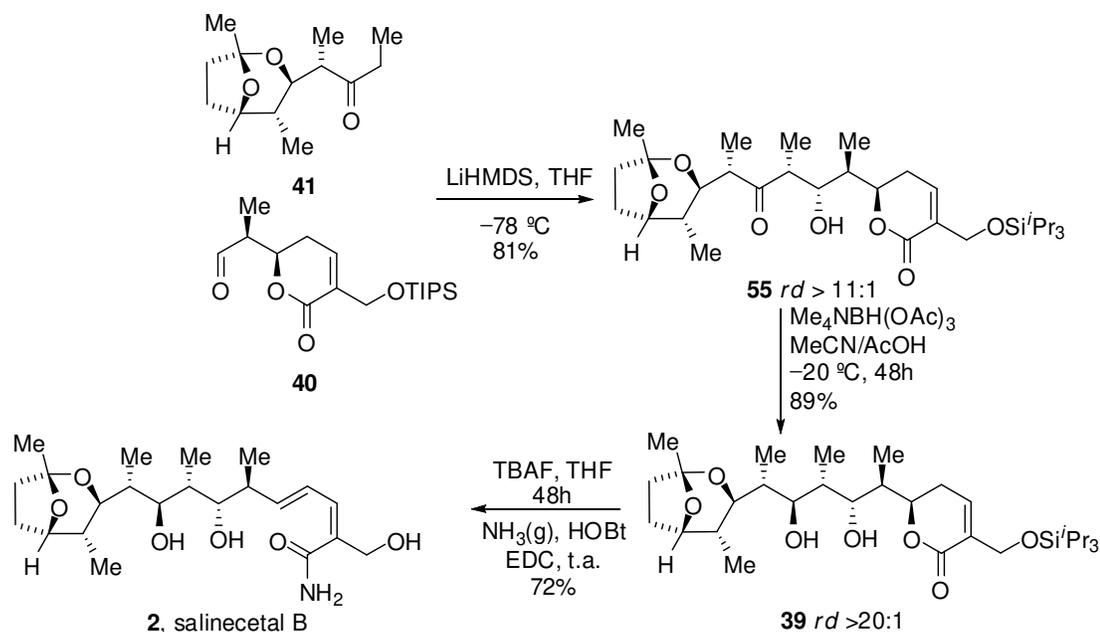
³⁵ Roush, W.R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151.



Esquema 10: Preparação do aldeído 40.²⁴

A reação aldólica entre os dois fragmentos (**40** e **41**) na presença de LiHMDS a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ levou à formação do aduto de aldol *anti*-Felkin **55** com razão diastereoisomérica superior a 11:1 e 81% de rendimento. A redução estereosseletiva 1,3-*anti* da β -hidroxicetona **55** na presença de Me₄NBH(AcO)₃ forneceu o diol 1,3-*anti* **39** com diastereosseletividade maior que 20:1 e 89% de rendimento.³² A dessililação mediada por fluoreto, com concomitante fragmentação da di-hidropiranona **39**, seguida pela amidação *in situ* e liberação do ácido carboxílico levou à formação do salinacetal B (**2**) com um rendimento de 72% para esta operação *one-pot* (Esquema 11).

Dessa forma, os autores concluíram uma síntese curta e convergente de 11 etapas (rota linear mais longa) e um rendimento global de 23%. O produto sintético salinacetal B obteve uma rotação ótica de $[\alpha]_D^{20} -14,6$ (c 0,23, MeOH), enquanto no produto natural foi descrito um $[\alpha]_D^{20} -22,4$ (c 0,107, MeOH).⁵



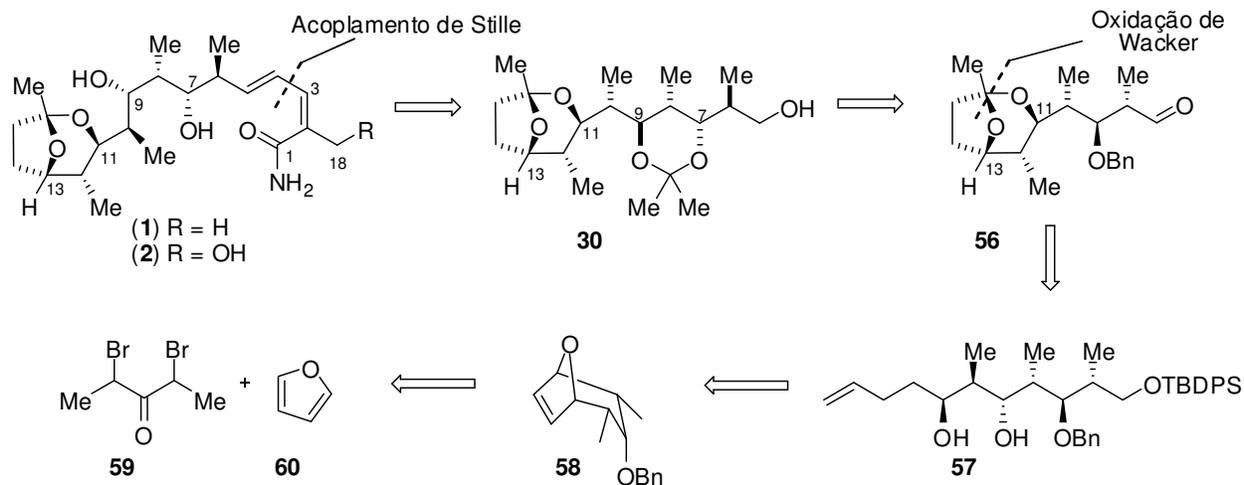
Esquema 11: Conclusão da síntese total por Liu e De Brabander.²⁴

1.4.3 SÍNTESE FORMAL DOS SALINECETAIS A E B DESCRITA POR YADAV E COLABORADORES

A síntese formal do salinectal A e B foi descrita em 2009 por Yadav e colaboradores.²⁵ Nesse trabalho, os autores utilizaram como etapas chave, técnicas de dessimetriação para criar 6 centros estereogênicos contíguos da molécula a partir de um único precursor bicíclico, uma reação de Grignard estereocontrolada, uma ciclização do tipo Wacker e uma reação aldólica 1,2-*anti* utilizando o protocolo de Pirrung-Heathcock. Apesar de uma síntese relativamente longa, os autores concluíram-na de forma bastante estereoconvergente.

A análise retrossintética proposta está delineada no esquema 12, onde a preparação do fragmento **30**, comum à síntese total dos salinectais por Paterson e colaboradores,¹⁵ pode ser obtido através de uma reação aldólica 1,2-*anti* de Pirrung-Heathcock.³⁶ O biciclo **56**, por sua vez, seria obtido através de uma reação de ciclização do tipo Wacker a partir de **57**. A preparação do composto **57** foi visualizada a partir de uma técnica de dessimetriação de **58**, para criar 6 dos 8 centros estereogênicos contíguos existentes na molécula. O composto **58**, por sua vez, poderia ser obtido por uma cicloadição [4+3] entre **59** e o furano **60**.

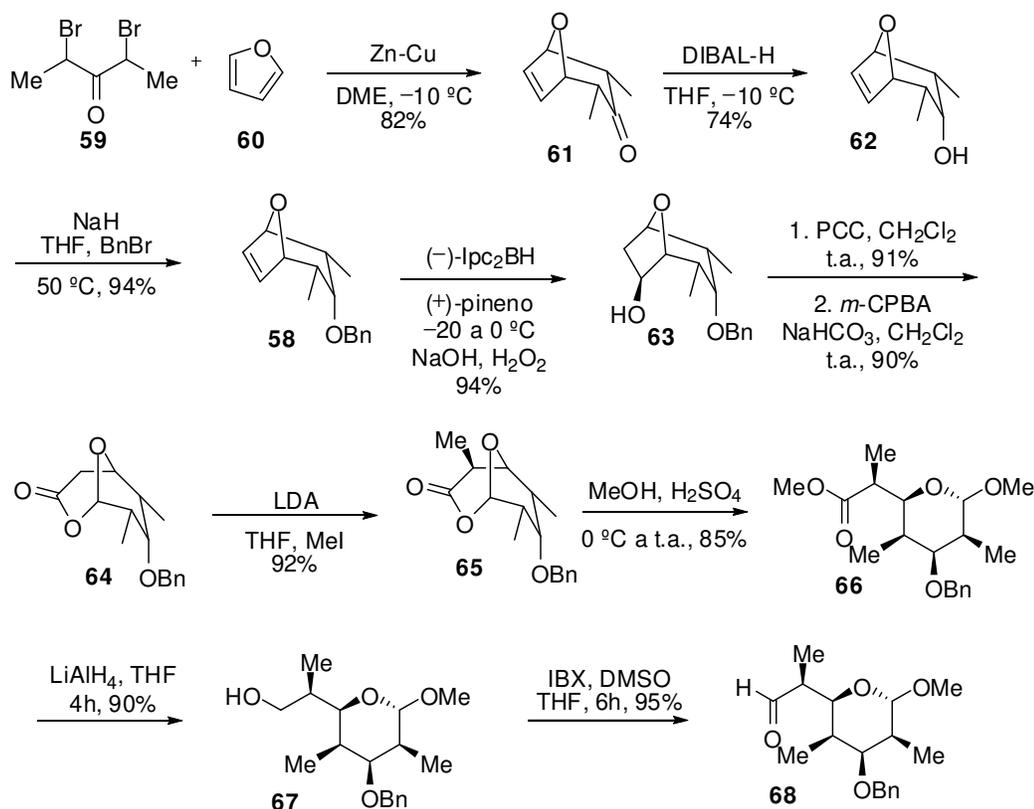
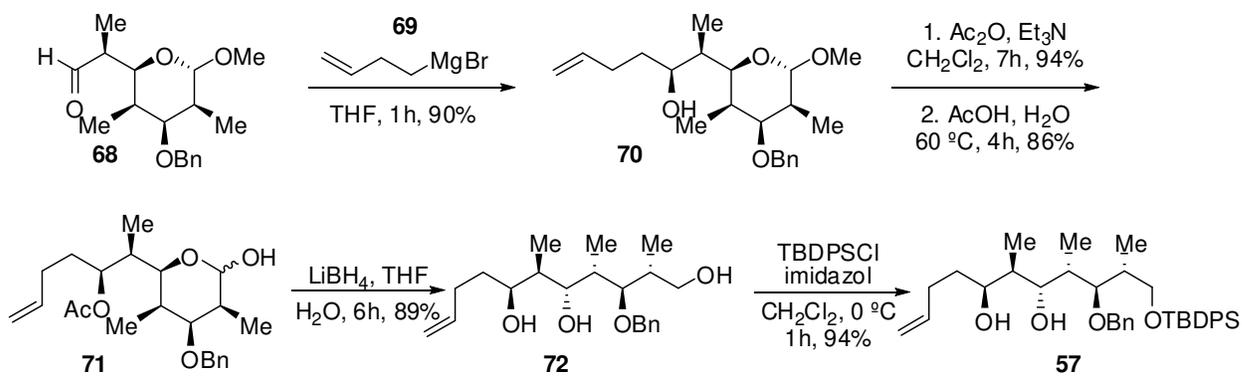
³⁶ Pirrung, M.C.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1727.



Esquema 12: Análise retróssintética proposta por Yadav e colaboradores.²⁵

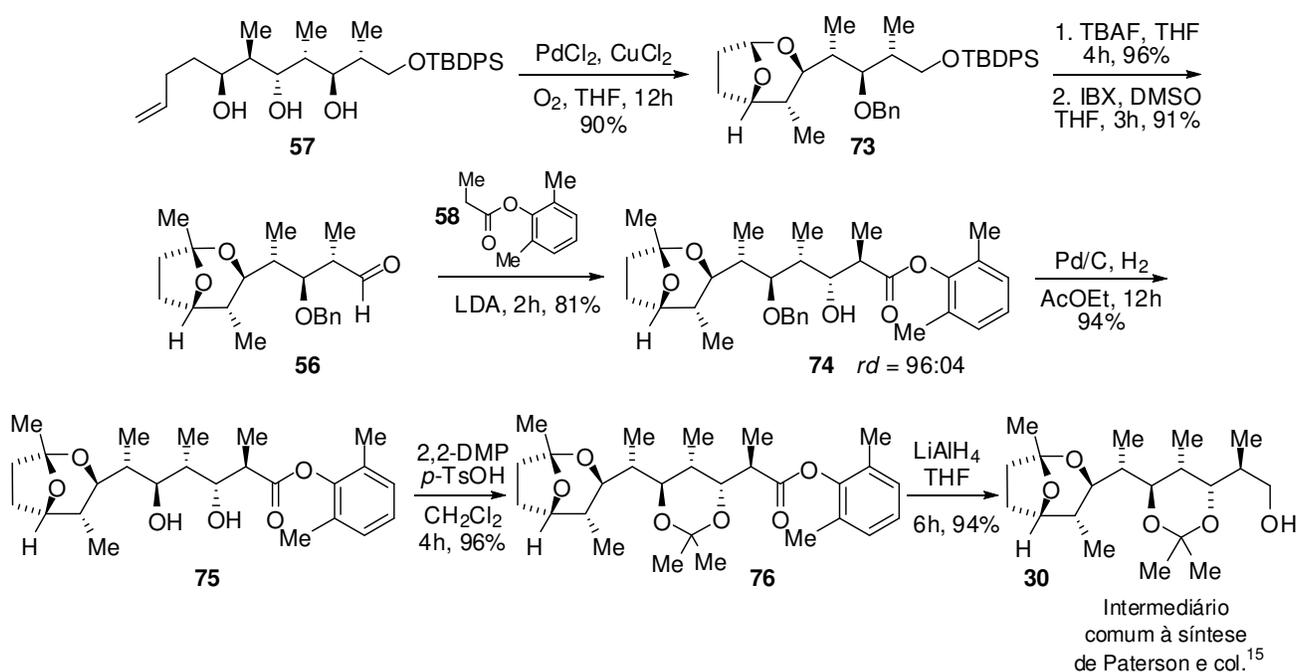
A síntese foi iniciada com a preparação do composto **58** a partir de uma cicloadição [4+3] mediada por Zn-Cu entre 2,4-dibromopentan-3-ona (**59**) e o furano (**60**), para formar o composto **61** (Esquema 13). A redução da cetona **61** na presença de DIBAL-H, seguida da proteção com brometo de benzila levou à formação do composto **58**. Posterior hidroboração assimétrica, seguida de oxidação mediada por PCC, reação de Baeyer-Villiger e alquilação, conduziu à formação do composto **65**. Metanólise da lactona bicíclica **65** catalisada por ácido, forneceu **66** em 85% de rendimento. Tratamento com hidreto de alumínio e lítio (90%), seguido pela oxidação com IBX em DMSO forneceu o aldeído **68** em 95% de rendimento.

Dando continuidade à síntese, o aldeído **68**, após ser submetido à reação de Grignard com **69** em THF, forneceu o composto **70** em 90% de rendimento e razão diastereoisomérica de 96:4 (Esquema 14). O grupo hidroxila foi protegido como um derivado acetato e seu tratamento com ácido acético aquoso (60%) a 60 °C forneceu o lactol **71** em 86% de rendimento. Tratamento de **71** com LiBH₄ forneceu o tetrol **72** e posterior proteção da hidroxila primária com TBDPSCI na presença de imidazol à 0 °C levou à formação de **57** em 84% de rendimento para as duas etapas.

Esquema 13: Preparação do aldeído **68**.²⁵Esquema 14: Síntese do fragmento **57**.²⁵

Para a preparação do intermediário avançado **30**, os autores propuseram a utilização de uma ciclização intramolecular do tipo Wacker, fornecendo o desejado [3.2.1]-dioxabicyclo **73** em 90% de rendimento. A remoção do grupo protetor TBDPS, na presença de TBAF em THF forneceu o álcool primário, o qual foi oxidado com IBX para obter o aldeído **56** em 91%

de rendimento. Esse aldeído, submetido à reação aldólica utilizando o protocolo de Pirrung-Heathcock,³⁶ forneceu o intermediário **74** em uma razão diastereoisomérica de 96:4. A hidrogenação catalítica do composto **74**, seguida pela proteção com 2,2-dimetoxipropano forneceu o acetonídeo **76**. Após tratamento de **76** com hidreto de lítio e alumínio foi concluída a síntese formal de Yadav e colaboradores com a obtenção de **30**, fragmento comum à síntese de Paterson e colaboradores.¹⁵ Esse intermediário apresentou uma rotação ótica de $[\alpha]_D^{20} -6,1$ (*c* 1,24, CHCl₃), condizente com os dados obtidos por Paterson:¹⁵ $[\alpha]_D^{20} -6,2$ (*c* 0,81, CHCl₃).



Esquema 15: Síntese do intermediário comum **30**.²⁵

1.5 BIOSÍNTESE DOS SALINECETAIS

A similaridade estrutural do fragmento C-1/C-15, incluindo a exata estereoquímica relativa e absoluta, entre os salinecetais A (**1**) e B (**2**) e a rifamicina (**4**) (Figura 2), além dos seus isolamentos a partir do mesmo meio de fermentação instigaram os pesquisadores a especulações a respeito da origem biossintética dos salinecetais.⁵

Um apurado trabalho envolvendo precursor marcado isotopicamente, assim como experimentos de mutagênese e complementação, sugere que a origem biossintética da

rifamicina seja a partir de uma unidade aromática, AHBA (ácido 3-amino-5-hidroxibenzóico), através de um caminho metabólico via policetídeo sintetase tipo I (PKS I) na qual a extensão da cadeia é formada usando duas unidades acetato e oito unidades de propionatos (Esquema 16).³⁷ Acredita-se que a origem metabólica do AHBA seja a partir da via de xiquimato, embora, os intermediários anteriores ao AHBA não foram incorporados no mecanismo biossintético da rifamicina nesse estudo.

Em 2010, Moore e colaboradores publicaram o primeiro estudo referente à biossíntese dos salinecetais.²⁶ Nesse trabalho, foram estudadas as relações biossintéticas entre a rifamicina e estes policetídeos.

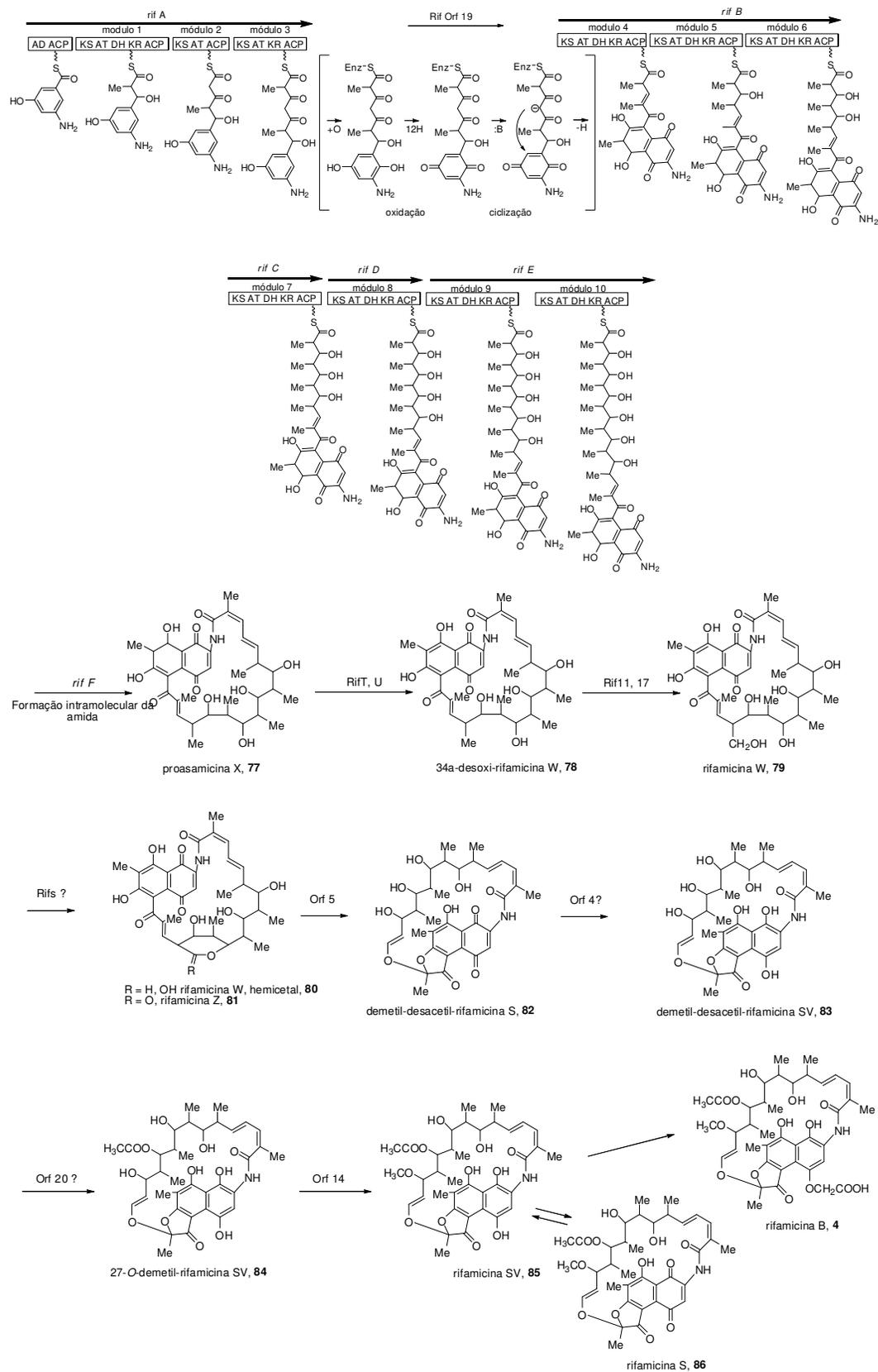
Assim como a rifamicina, os salinecetais são exemplos de como a “alfaiataria” enzimática de produtos naturais por CYPs (ou citocromo P450) podem produzir novas estruturas químicas através de reações químicas complexas.²⁶

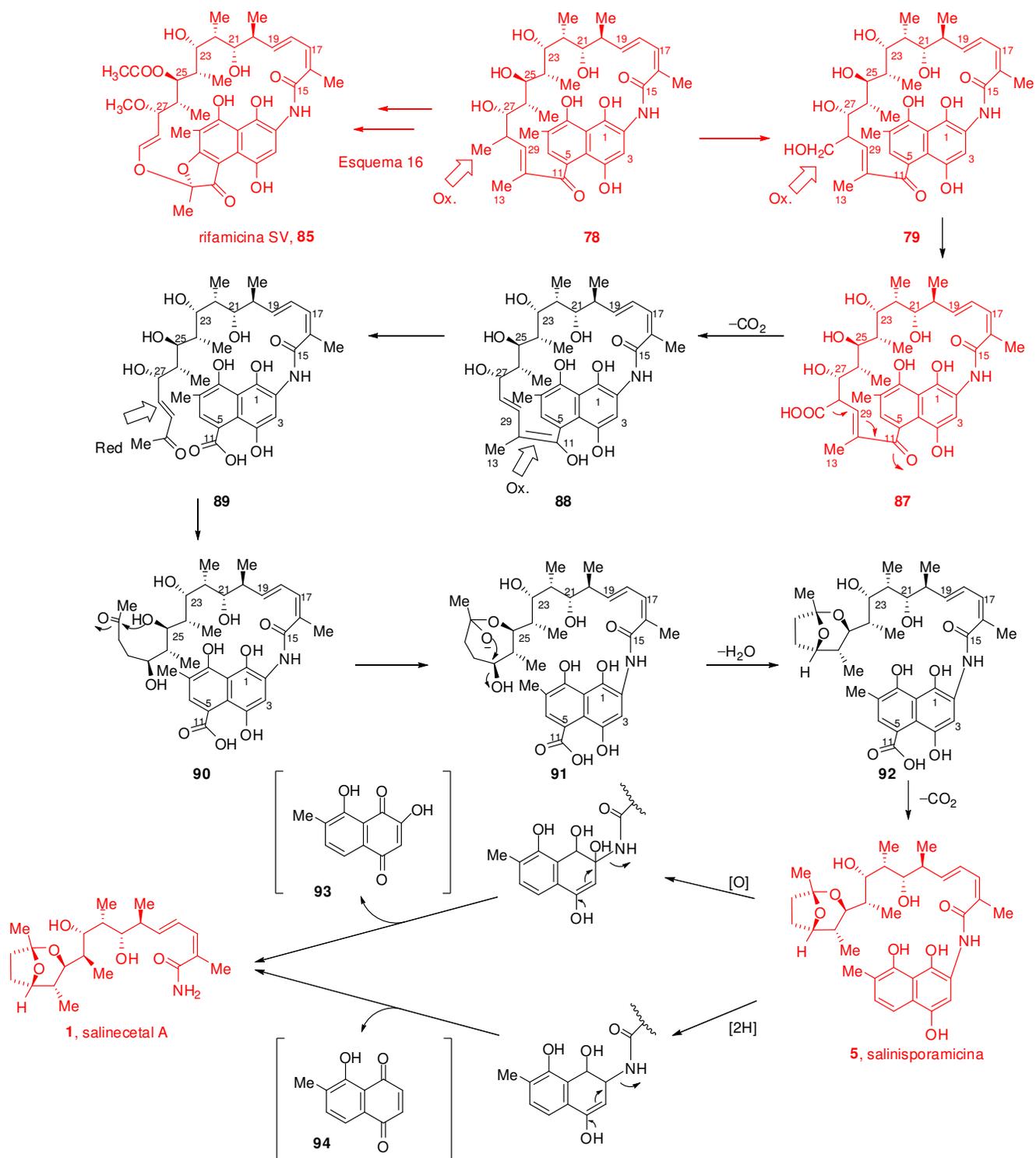
CYP é um grande e diverso grupo de enzimas conhecidas por catalisar uma abundância de modificações oxidativas de várias maneiras (hidroxilação de carbono saturado, epoxidação de dupla ligação, oxidação de heteroátomos, oxidação de aromáticos, entre outras) em uma larga gama de substratos moleculares.³⁸

Moore e colaboradores sugerem que a CYP codificada como *sare1259* possa ser a chave biossintética que governa o caminho metabólico para a formação desses metabólitos. As múltiplas oxidações a partir do intermediário **78** (comum à rota biossintética da rifamicina, esquema 16), podem levar à formação da rifamicina ou dos salinecetais (Esquema 17). No caso da formação dos salinecetais, a proposta é guiada por duas oxidações sucessivas para formar o composto **87**, seguido de uma reação de descarboxilação deslocando a dupla ligação da posição C-12/C-29 para posição C-11/C-12. A CYP *sare1259* realiza a clivagem oxidativa de **88**, e após redução da olefina em C-28/C-29 (**89**), seguido de um rearranjo, formaria o intermediário **92**. A posterior reação de descarboxilação leva à formação do composto recentemente isolado por Matsuda e col. da espécie *S. arenicola*, denominado salinisporamicina A (**5**).^{7c} O isolamento desse metabólito secundário a partir dessas culturas de bactérias sugere que a formação do bicíclico cetol ocorra anteriormente à formação da amida primária. Os mecanismos para essa última etapa podem envolver tanto uma oxidação da quinona na posição C-2 ou redução da mesma para a hidroquinona, seguida por uma clivagem retro-Michael da ligação C-N, produzindo assim o salinecetal A (Esquema 17).

³⁷ Floss, A.G.; Yu, T-W. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 621.

³⁸ Meunier, B.; Visser, S.I.P.; Shaik, S. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3947.

Esquema 16: Rota biossintética da rifamicina. ^{37,39}



Esquema 17: Proposta da rota biossintética por Moore e col. para o salinecetal A (Os intermediários destacados em vermelho já foram isolados, caracterizados e publicados em trabalhos anteriores).^{26,40}

⁴⁰ Reproduzido e traduzido com a permissão de ACS Publication. Autorização no anexo 148.

2. OBJETIVOS

Inspirados pelo desafio sintético e complexidade estrutural apresentada pelos policetídeos bicíclicos salinecetais A (**1**) e B (**2**) (Figura 1), propusemos nesse trabalho, a síntese total do salinecetal A.

Assim, nosso principal objetivo foi investigar uma rota sintética curta e eficiente para a obtenção de maiores quantidades de policetídeo, fornecendo assim material suficiente desse produto natural para estudos biológicos futuros. Pretendíamos também que a rota sintética permitisse a preparação de análogos estruturais mais simples do salinecetal A para avaliações futuras do seu potencial farmacológico.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 PRIMEIRA ESTRATÉGIA SINTÉTICA PARA A SÍNTESE DO SALINECETAL A

A síntese de longas cadeias contendo centros estereogênicos adjacentes é um grande desafio sintético. Enquanto a construção de dois centros estereogênicos na formação de uma ligação C-C pode ser relativamente bem controlada em apenas um passo, a construção de centros subsequentes depende de fatores como a quiralidade e a estereoindução de ambos os pares da reação, assim como da metodologia selecionada, devendo ser visualizada antecipadamente na escolha da estratégia sintética.⁴¹

A construção dos estereocentros contidos no salinecetal A pode abranger inúmeras metodologias, tais como reações aldólicas,⁴² adição de reagentes crotilmetálicos a aldeídos,⁴³ epoxidação,⁴⁴ alquilações,⁴⁵ entre outras. Já a (2Z,4E)-dienamida terminal, presente nesse policetídeo, pode ser construída utilizando principalmente metodologias de

⁴¹ Hoffman, R.W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1987**, *26*, 489.

⁴² Schetter, B.; Mahrwald, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506.

⁴³ Kim, I.S.; Han, S.B.; Krische, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2514.

⁴⁴ a) Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806. b) Jacobsen, E.N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421. c) Yoon, T.P.; Jacobsen, E.N. *Science* **2003**, *299*, 1691. (d) Gao, Y.; Hanson, R.; Klunder, J.M.; Ko, S.Y.; Masamune, H.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

⁴⁵ a) Frater, G.; Müller, U.; Günther, W. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269. b) Job, A.; Janeck, C.F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253. c) Glorius, F.; Gnass, Y. *Synthesis* **2006**, 1899.

acoplamento cruzado, tais como Stille,⁴⁶ Suzuki,⁴⁷ ou mesmo reações de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)⁴⁸.

Em nosso trabalho propusemos primeiramente a construção dos centros estereogênicos utilizando principalmente reações aldólicas estereosseletivas (principal alvo de estudo metodológico do nosso grupo de pesquisas), assim como uma reação de acoplamento de Stille para implementação da dienamida terminal.

Os nossos estudos se iniciaram baseados na rota retróssintética delineada no esquema 18. O anel de espirocetal pode ser preparado a partir da ciclização de **95** pelo ataque das hidroxilas O-11 e O-13 na carbonila em C-16.⁴⁹ A amida **95** seria proveniente do acoplamento de Stille entre o iodeto vinílico **96** e a estanana vinílica **97**.⁴⁶ O iodeto **96** é proveniente do aldeído **98**,⁵⁰ que pode ser preparado a partir da abertura do epóxido **99**.⁵¹ Este epóxido seria preparado a partir do intermediário **100**, resultante da reação entre um enolato de estanho gerado a partir de (*R*)-**101** com o aldeído **102**.⁵² Este aldeído seria proveniente de uma reação aldólica *syn* seletiva utilizando o aldeído aquiral **103**.⁵³

⁴⁶ (a) Stille, J.K.; Groh, B.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813. (b) Espinet, P.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704. (c) Farina, V. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 73. (d) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585. (e) Stille, J.K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 508. (f) Dunston, M.A.J.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1235.

⁴⁷ (a) Zhu, B.; Panek, J.S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2575. (b) Mapp, A.K.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 23.

⁴⁸ (a) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934. (b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411. (c) Ando, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4745. (d) Ando, K.; Narumiya, K.; Takada, H.; Teruya, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1460. (e) Chakor, N.S.; Musso, L.; Dallavalle, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 844.

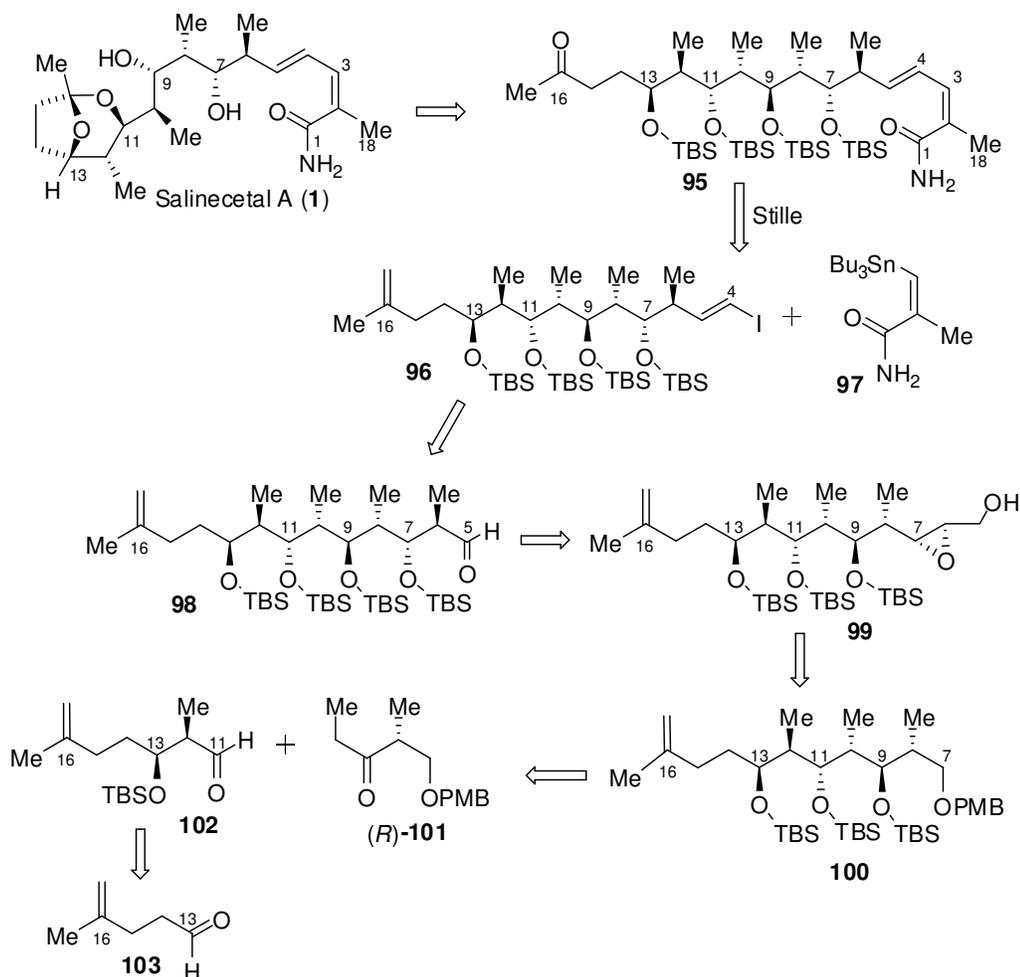
⁴⁹ (a) Dias, L.C.; de Oliveira, L.G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2587. (b) Dias, L.C.; Correia, V.G.; Finelli, F.G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7683.

⁵⁰ (a) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408. (b) Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951.

⁵¹ (a) Dias, L.C.; de Oliveira, L.G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3951. (b) Johnson, M.R.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4347. (c) Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873. (d) Lipshutz, B.H.; Kozlowski, J.; Wilhelm R.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2305. (e) Kigoshi, H.; Suenaga, K.; Mutou, T.; Ishigaki, T.; Atsumi, T.; Ishiwata, H.; Sakakura, A.; Ogawa, T.; Ojika, M.; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5326.

⁵² (a) Evans, D.A.; Clark, J.S.; Metternich, R.; Novack, V.J.; Sheppard, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866 (b) Evans, D.A.; Ng, H.P.; Clark, J.S.; Rieger, D.L. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127. (c) Mukaiyama, T.; Iwasawa, N.; Stevens, R.W.; Haga, T. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1381.

⁵³ (a) Evans, D.A.; Gage, J.R. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83.

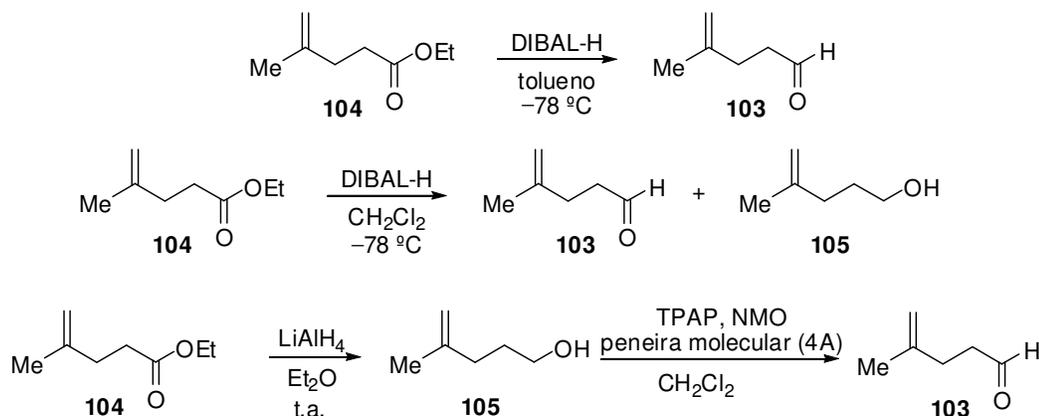


Esquema 18: Primeira estratégia sintética proposta.

Para a preparação do aldeído **103**, o éster comercialmente disponível **104** foi tratado com DIBAL-H (solução 1,5 mol.L⁻¹ em tolueno) à -78 °C (Esquema 19). Apesar da análise por cromatografia em camada delgada (CCD) parecer indicar a conversão completa do éster ao aldeído, após extração e remoção do solvente em evaporador rotativo, a massa do resíduo recuperada foi correspondente a apenas 10% de rendimento do produto bruto. Acreditamos que esse resultado se deva ao ponto de ebulição do aldeído (122,8 °C) muito próximo ao ponto de ebulição do tolueno (110,6 °C), podendo estar relacionada à perda do material na tentativa de remoção do solvente.

Ao utilizarmos diclorometano como solvente nessa reação de redução com DIBAL-H, utilizando os mesmos parâmetros reacionais, obtivemos uma mistura entre o álcool **105** e o aldeído **103**, mesmo ainda após 3h de reação a -78 °C.

Dessa forma, uma alternativa para esse problema foi encontrada na redução do éster **104** utilizando LiAlH_4 em éter etílico levando ao álcool **105**, seguida pela oxidação de Ley⁵⁴ utilizando CH_2Cl_2 como solvente. O bruto reacional foi concentrado em evaporador rotativo com controlador de vácuo e a temperatura do banho foi mantida a $0\text{ }^\circ\text{C}$, passando para a etapa seguinte sem nenhuma purificação.



Esquema 19: Preparação do aldeído **103**.

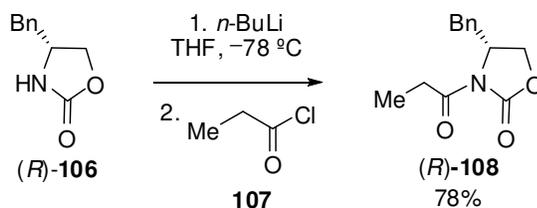
O mecanismo da oxidação de Ley é complexo e a dificuldade em estabelecer um mecanismo exato se deve ao fato de todos os complexos de rutênio ($\text{Ru}^{(\text{VIII})}$, $\text{Ru}^{(\text{VII})}$, $\text{Ru}^{(\text{VI})}$, $\text{Ru}^{(\text{V})}$ e $\text{Ru}^{(\text{IV})}$) serem capazes de oxidar os alcoóis aos compostos carbonílicos. No caso da condição reacional utilizada nesse trabalho, o TPAP pôde ser usado em quantidade catalítica devido à presença do co-oxidante NMO. Evidências experimentais indicam que a presença de água no meio reacional diminui a eficiência da reação; por isso em nossa metodologia, acrescentamos a utilização de peneira molecular (4Å) ativada.⁵⁵

Com o aldeído **103** em mãos, a próxima etapa foi a preparação do auxiliar quiral necessário para a indução assimétrica na reação aldólica posterior. Assim, o ânion de lítio da (*R*)-oxazolidinona **106** (Esquema 20) foi tratado com solução de *n*-BuLi em THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e em seguida com cloreto de propanoila **107**, previamente destilado, obtendo o auxiliar quiral (*R*)-**108** em 78% de rendimento (Esquema 20).⁵⁶

⁵⁴ Ley, S.V.; Norman, J.; Griffith, W.P.; Marsden, S.P. *Synthesis* **1994**, 639.

⁵⁵ Kurti, L. Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and detailed mechanism*. Estados Unidos: Elsevier Academic Press, **2005**, 262.

⁵⁶ (a) Falck, J.R.; He, A.; Fukui, H.; Tsutsui, H.; Radha, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4527. (b) Dias, L.C.; de Oliveira, L.G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2587.



Esquema 20: Acilação da *R*-oxazolidinona **108**.

A reação aldólica foi então realizada preparando-se o enolato *Z* através da adição lenta de *n*-Bu₂BOTf à oxazolidinona (*R*)-**108** em CH₂Cl₂, a -10 °C, seguida da adição de DIPEA (Tabela 1). A temperatura foi reduzida à -78 °C e o aldeído **103** foi adicionado lentamente.^{53,57} Depois de finalizada a reação, o aduto aldólico **109** foi obtido em 63% de rendimento para 3 etapas e uma diastereosseletividade superior a 95:05. Esta reação apresentou melhor rendimento e boa seletividade quando realizada na escala de 1,0 mmol. Entretanto, quando realizada em escalas maiores, observamos uma queda significativa no rendimento da reação (Tabela 1).

⁵⁷ (a) Evans, D.A.; Bartoli, J.; Shih, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. (b) Evans, D.A.; Taber, T.R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4675. (c) Evans, D.A.; Takacs, L.R.; McGree, L.R.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J.; Bartoli, J. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109. (d) Evans, D.A.; Vogel, E.; Nelson, J.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120. (e) Evans, D.A.; Vogel, E.; Nelson, J.V.; Taber, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099. (f) Evans, D.A.; Nelson, J. V.; Taber, T.R. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1. (g) Heathcock, C.H. *Aldrichim. Acta* **1990**, *23*, 99.

Tabela 1: Reação aldólica mediada por *n*-Bu₂BOTf em diferentes escalas.

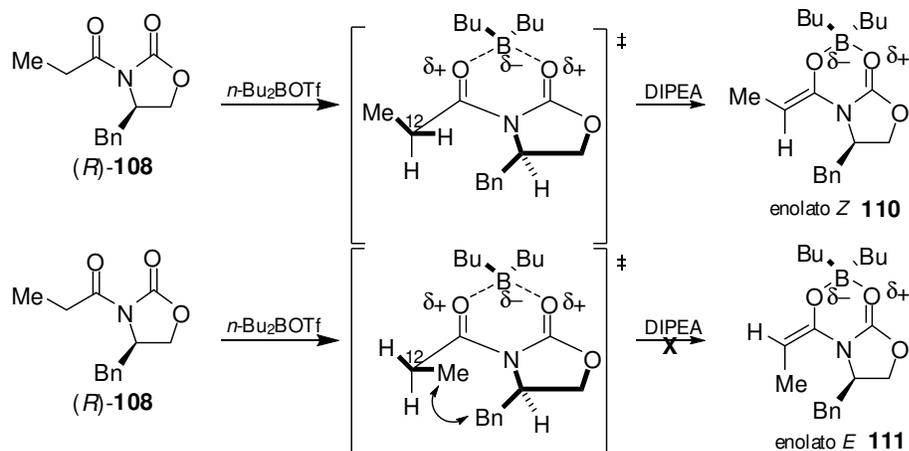
Entrada	Quant. Utilizada de aldeído (mmol)	Rendimento (%) Para 3 etapas
1	1	63
2	2	50
3	4	17
4	8	8

A configuração relativa (*syn:anti*) de adutos de aldol pode ser estabelecida através da análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C. Normalmente, constantes de acoplamento pequenas entre hidrogênios nas posições 12 e 13 (2,5 – 5Hz) são observados para adutos *syn*, enquanto valores maiores de constantes de acoplamento (7 – 10Hz) comumente são observados em adutos *anti*. No espectro de RMN de ¹³C, o deslocamento químico da metila na posição α -carbonila para adutos *syn* possui valores de 9 a 12 ppm, ao passo que para adutos *anti* são observados valores de deslocamento entre 12 e 18 ppm.⁵⁸ Segundo a análise do espectro de RMN de ¹H do aduto de aldol **109**, a constante de acoplamento de $J = 2,77$ Hz confirmou a relação 1,2-*syn* para os substituintes em C12 e C13. No espectro de RMN de ¹³C foi verificado um deslocamento químico de 10,6 ppm para a metila em α carbonila, condizente com adutos 1,2-*syn*.

As oxazolidinonas *N*-aciladas como (*R*)-**108** sofrem enolizações altamente estereosseletivas com di-*n*-butilborotriflato para formar enolatos com geometria *Z* (**110**) (Esquema 21).⁵⁷ A interação entre o grupo CH₃ em C-12 com o fragmento benzila e a tensão do tipo alílica A_{1,3} entre a metila e o anel da oxazolidinona⁵⁹ desfavorecem a formação do enolato *E* (**111**).

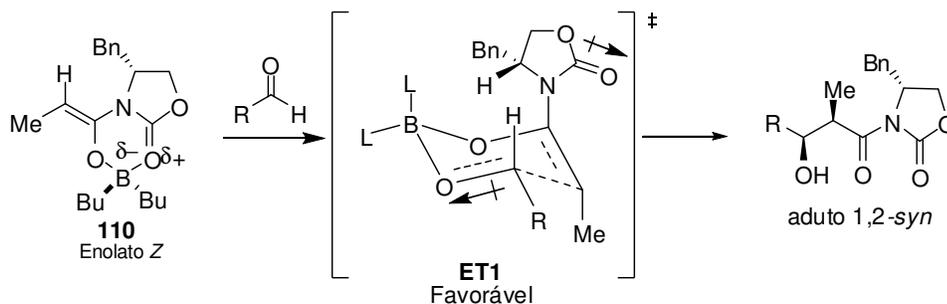
⁵⁸ Heathcock, C.H. em *Asymmetric Synthesis*; Morrison, R.T., Estados Unidos, Orlando: Elsevier Academic Press, **1984**, 3, 111.

⁵⁹ Hoffmann, R.W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841.



Esquema 21: Estado de transição para formação de enolatos envolvendo $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$.

A diastereosseletividade *syn* da reação aldólica pode ser explicada por um estado de transição do tipo cadeira, onde o oxigênio do enolato e do grupo carbonila da oxazolidinona se orientam em direções contrárias para minimizar os efeitos de dipolo. O aldeído se aproxima do enolato pela face menos impedida, oposta ao grupo benzila do auxiliar quiral, formando o aduto de aldol com a estereoquímica desejada (Esquema 22).



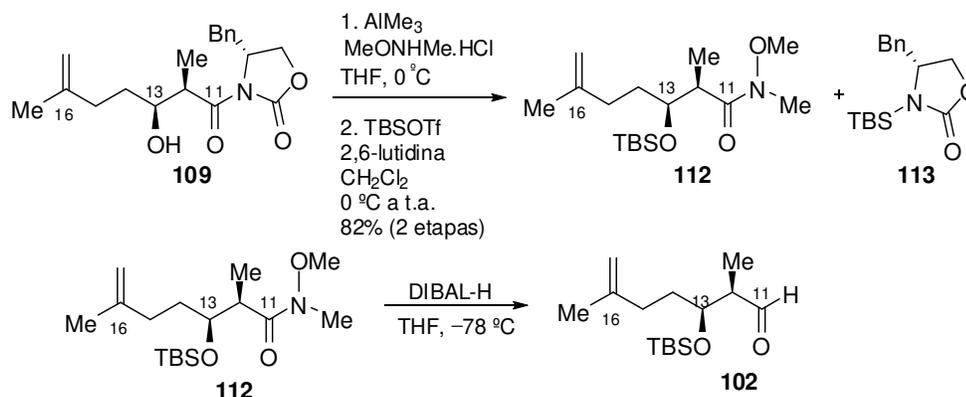
Esquema 22: Estado de transição proposto para reações envolvendo enolato de boro.

O aduto de aldol **109** foi posteriormente submetido a uma reação de transaminação na presença de *N,O*-dimetilhidroxilamina e trimetilalumínio em THF, levando à correspondente amida de Weinreb.⁶⁰ Esta amida, sem prévia purificação, foi submetida a uma reação para a proteção da sua hidroxila secundária com TBSOTf e 2,6-lutidina em CH_2Cl_2 ⁶¹ levando à amida de Weinreb silylada **112** em 82% de rendimento, correspondente às etapas de

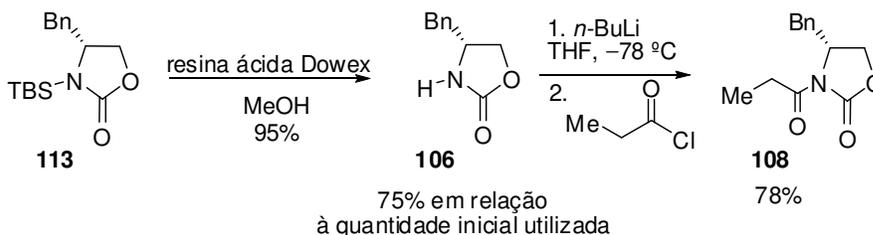
⁶⁰ Basha, A.; Lipton, N.; Weinreb, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171.

⁶¹ Barth, R.; Mulzer, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4718.

transamidação e proteção (Esquema 23). Nessa etapa da síntese, o auxiliar quiral utilizado nas reações aldólicas foi recuperado protegido com TBS (**113**), sendo que uma etapa de remoção do grupo protetor TBS na presença de resina ácida Dowex em metanol levou à recuperação de **106**, que é reutilizável conforme esquema 24. A amida de Weinreb foi então tratada na presença de DIBAL-H levando à formação do aldeído **102**, utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia (Esquema 23).



Esquema 23: Preparação do aldeído **102**.

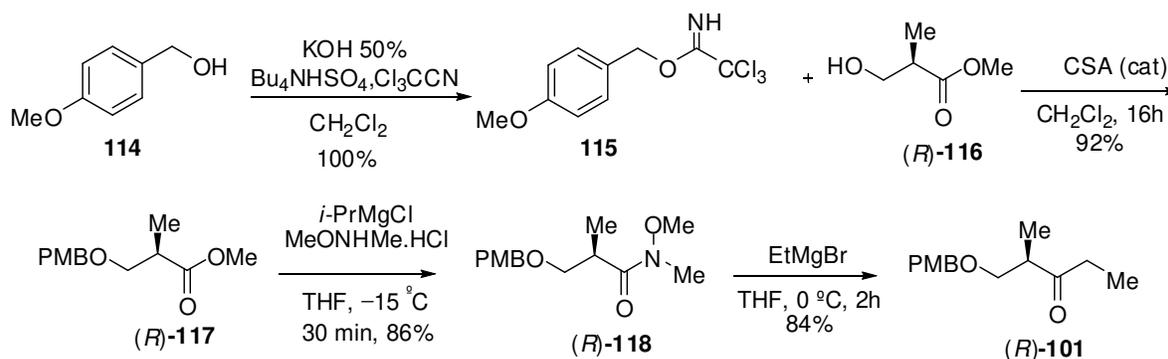


Esquema 24: Recuperação e reutilização do auxiliar quiral.

O próximo passo na rota sintética proposta seria uma segunda reação aldólica entre o aldeído **102** recentemente preparado e a etilcetona (*R*)-**101** na presença de $\text{Sn}(\text{OTf})_2$.⁵²

Para isso, iniciamos a preparação da etilcetona (*R*)-**101** com o tratamento do 3-hidroxi-2-metilpropanoato de metila (*R*)-**116** com tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila na presença de quantidade catalítica de ácido canforsulfônico, fornecendo o éster protegido (*R*)-**117** em

92% de rendimento.⁶² Tratamento de (*R*)-**117** com *N,O*-dimetilhidroxilamina e *i*-PrMgCl em THF levou à correspondente amida de Weinreb (*R*)-**118** em 86% de rendimento. A amida foi tratada na presença de EtMgBr em THF à 0 °C levando à etilcetona (*R*)-**101** em 84% de rendimento (Esquema 25).⁶³



Esquema 25: Preparação da Etilcetona (*R*)-**101**.

A reação aldólica estereocontrolada entre o aldeído **102** e a etilcetona (*R*)-**101** utilizando $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ deveria fornecer o aduto **119** (Esquema 26).⁵² A reação foi então conduzida tratando-se uma suspensão de $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ em CH_2Cl_2 com trietilamina e imediatamente resfriada à -20 °C. Após alguns minutos, uma solução 0,5 M da cetona (*R*)-**101** foi adicionada gota a gota. Após 1 h, a solução foi resfriada a -78 °C e o aldeído **102** foi adicionado lentamente mantendo a agitação e a mesma temperatura.

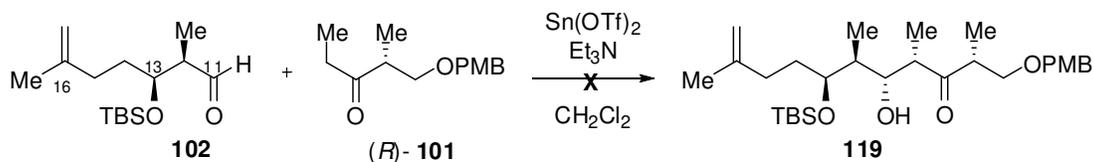
Na primeira tentativa de reação aldólica, tomamos o cuidado de tratar o reagente de estanho com tolueno para remoção de qualquer traço de água seguido de um tratamento com éter etílico anidro para remoção de traços de ácido. Porém, não foi observada formação de produto e 30% do aldeído, além de 98% da etilcetona foram recuperados.⁶⁴ Atribuímos a esse resultado um possível problema no $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, podendo este apresentar-se parcialmente hidrolisado, dado ao grande tempo de acondicionamento e estocagem inapropriada. Outra

⁶² (a) Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139. (b) Tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzoil foi preparado em rendimento quantitativo segundo procedimento descrito na literatura: Patil, V.J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1481.

⁶³ (a) Paterson, I. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1821. (b) Paterson, I.; Channon, J.A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 797. (c) Paterson, I.; Goodman, J.M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7121. (d) Paterson, I.; Lister, M.A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 585.

⁶⁴ (a) Paterson, I.; Perkins, M.V. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1811. (b) Möller, M.; Nederberg, F.; Lim, L.S.; Känge, R.; Hawker, C.J.; Hedrick, J.L.; Gu, Y.; Shah, R.; Abbott, N.L. *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **2001**, *39*, 3529. (c) Batchelor, R.J.; Ruddick, J.N.R.; Sams, J.R.; Aubke, F. *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 1414. (d) Evans, D.A.; Weber, A.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757.

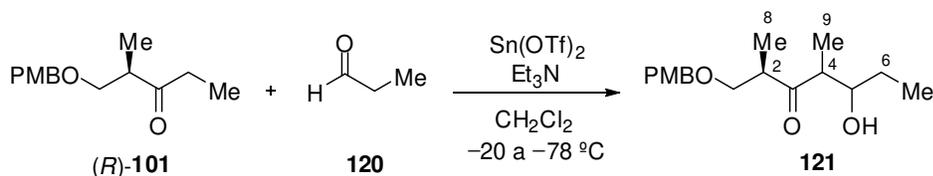
tentativa foi realizada tratando-se o reagente $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ proveniente de um frasco recém aberto em *Glove Box* com o mesmo protocolo descrito anteriormente para remoção de ácido trifílico, mas também não foi observada formação de produto.



Esquema 26: Tentativa de preparação do aduto **119**.

O reagente $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ livre de ácido trifílico é imprescindível para a realização dessa reação e para conferir a qualidade do reagente fizemos um teste utilizando propionaldeído **120** recém destilado e a etilcetona (*R*)-**101** (Esquema 27).

A reação teste foi feita de duas maneiras, na primeira utilizando o $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ diretamente do frasco (recém aberto em *glove Box*) e na segunda, fizemos uma pré-lavagem em tolueno anidro para retirada de traços de água, seguida da lavagem em éter etílico anidro para retirada de qualquer traço de ácido. Observamos que ao utilizar o reagente diretamente do frasco, nenhum sinal de aduto de aldol era observado, enquanto ao usá-lo após a destilação azeotrópica em tolueno seco foram observados no espectro de RMN de ^1H do bruto reacional (Figura 5), sinais que evidenciavam a obtenção do aduto de aldol. O aparente tripleto em 1,06 ppm se refere às metilas $\text{H}_3\text{-8}$ e $\text{H}_3\text{-9}$ ligadas aos carbonos metínicos C-2 e C-4. Em 2,45 e 3,20 ppm observamos multipletes característicos de hidrogênios metínicos α -carbonila (figura 5). O sinal em 3,35 ppm refere-se ao hidrogênio carbinólico da ligação formada na reação aldólica. Com esse resultado, acreditamos que o fator que estava impedindo a eficiência da reação aldólica não estava relacionado ao reagente de estanho e achamos que o mais viável nesse momento seria uma modificação da rota sintética, sendo os parâmetros dessa reação, interessantes alvos de estudos posteriores para o grupo de pesquisas.



Esquema 27: Reação aldólica teste na presença de Sn(OTf)_2 .

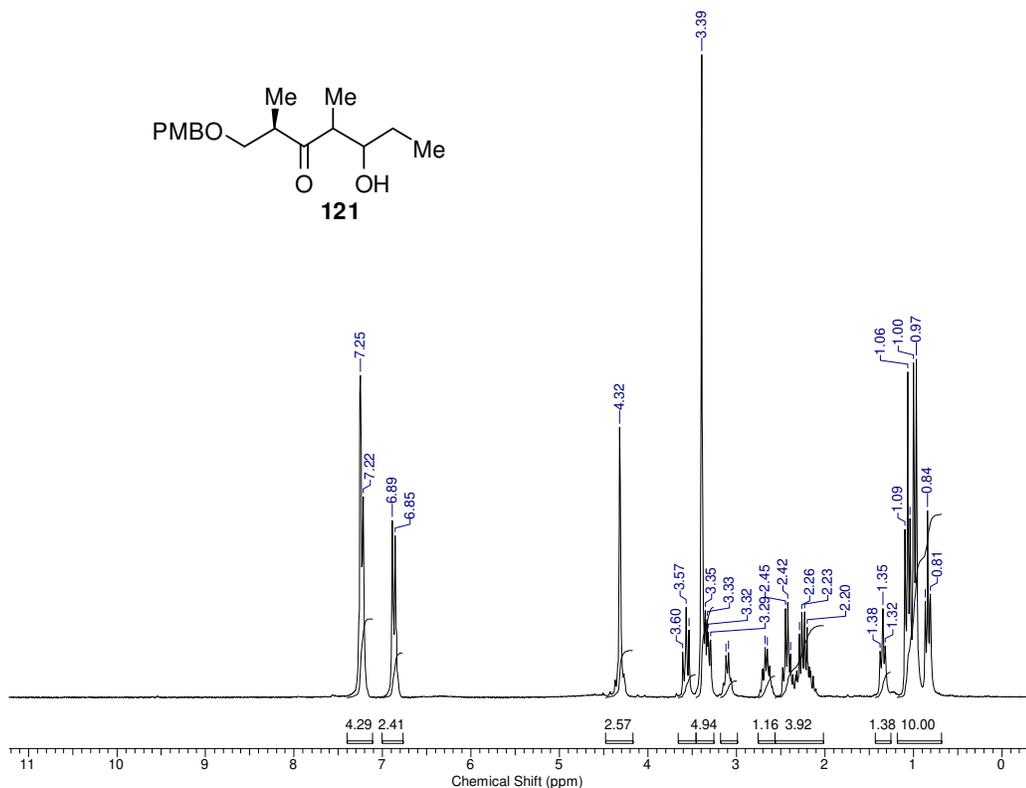


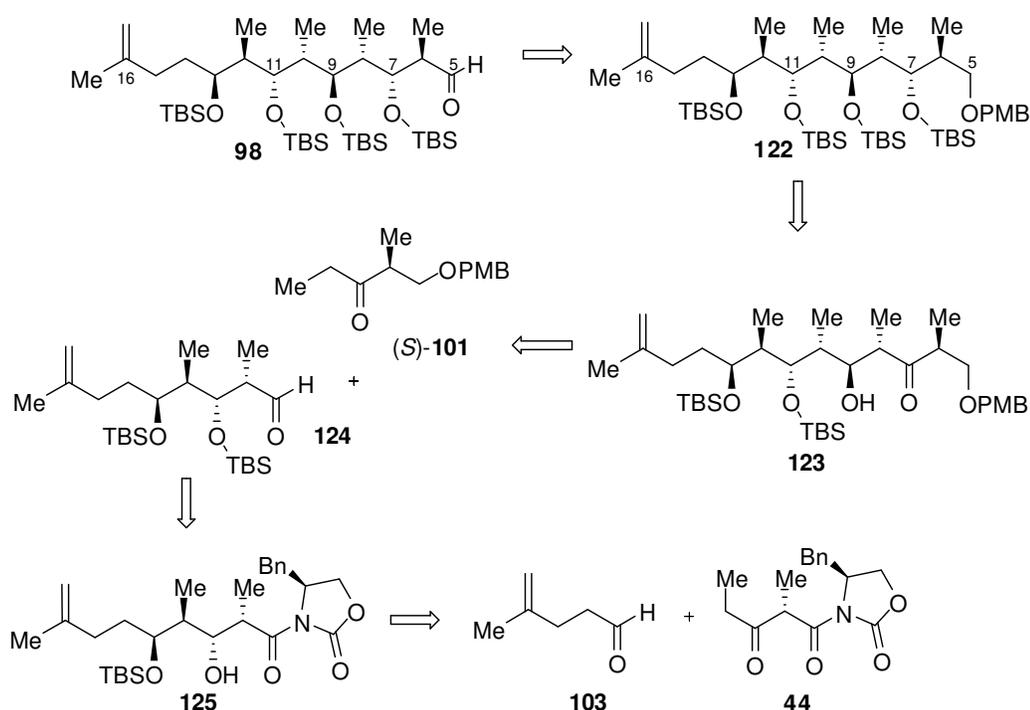
Figura 5: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) referente ao bruto reacional do aduto de aldol na reação teste com Sn(OTf)_2 .

3.2 MODIFICAÇÃO NA ROTA SINTÉTICA

Frente a estes resultados, racionalizamos uma modificação na rota onde a preparação do fragmento **98** (Esquema 18 e 28) seria possível em um menor número de etapas quando comparado com a proposta anterior. Com isso, seria presumível a preparação do salinecetal A em 17 etapas contra 21 da primeira estratégia. Como pode ser observado no esquema 28, mantemos a utilização de reações aldólicas como etapas chave na preparação desse fragmento.

Assim, o fragmento **98** poderia ser obtido através da remoção do grupo protetor na hidroxila primária em **122** seguida por uma reação de oxidação. O fragmento **122** por sua

vez, seria obtido a partir de uma redução seletiva 1,3-*anti*⁶² seguida de reação de proteção do composto **123**, que é proveniente de uma reação aldólica 1,2-*anti*-1,4-*syn* mediada por (cHex)₂BCl entre **124** e (S)-**101**.⁶⁵ O fragmento **125**, precursor do aldeído **124**, pode ser obtido através da reação aldólica *syn* seletiva mediada por Sn(OTf)₂ entre a β-cetoimida **44** e o aldeído **103** (Esquema 28).⁵²



Esquema 28: Modificação da estratégia sintética para a preparação do fragmento **98**.

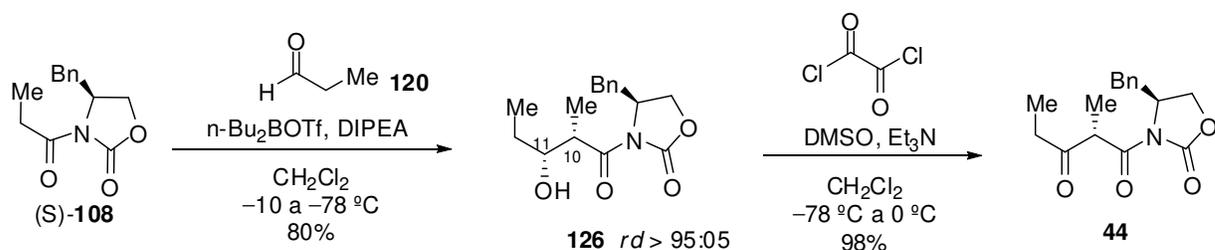
Iniciamos com a preparação da β-cetoimida **44** segundo procedimento descrito na literatura por Evans e colaboradores (Esquema 29).^{53,57} Nessa metodologia, utilizou-se a reação aldólica mediada por *n*-Bu₂BOTf entre o auxiliar quiral (S)-**108** (preparado como demonstrado no esquema 20, item 3.1, para o respectivo enantiômero) e propionaldeído previamente destilado, fornecendo o composto **126** em 80% de rendimento em uma razão diastereoisomérica maior que 95:05. A razão diastereoisomérica dessa reação aldólica é explicada pela formação do enolato *Z*, como demonstrado anteriormente no esquema 21. Com a formação seletiva do enolato *Z* e a passagem pelo estado de transição do tipo cadeira equivalente ao delineado no esquema 22, é possível obter o aduto de aldol com a

⁶⁵ Paterson, I.; Goodman, J.M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7121.

estereoquímica correspondente. A configuração relativa (*syn:anti*) desse aduto de aldol foi estabelecida conforme descrito anteriormente para o aduto **109** (Tabela 1). Segundo a análise do espectro de RMN de ^1H do aduto de aldol **126**, a constante de acoplamento de $J = 2,50$ Hz confirmou a relação 1,2-*syn* para os substituintes em C10 e C11. No espectro de RMN de ^{13}C foi verificado um deslocamento químico de 10,8 ppm para a metila em α carbonila condizente com adutos 1,2-*syn*.⁵⁸

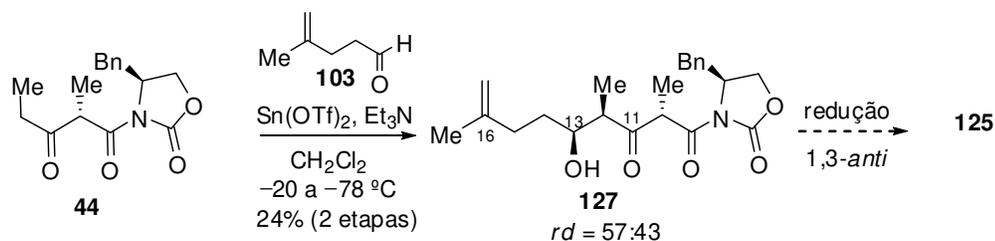
A configuração absoluta do aduto **126** foi também confirmada pela comparação com os dados de RMN de ^1H , ^{13}C e $[\alpha]_D^{20}$ com os disponíveis na literatura.⁶⁶ $[\alpha]_D^{20}$ obtido: +51,5 (c 1,9, CHCl_3); $[\alpha]_D^{20}$ literatura: +53,8 (c 2,1, CHCl_3).

O aduto de aldol **126**, quando submetido às condições de oxidação de Swern levou à formação da β -cetoimida correspondente (**44**, esquema 29).



A posterior reação aldólica foi então conduzida tratando-se uma suspensão de $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (previamente lavado com tolueno e éter etílico anidros) em CH_2Cl_2 , com trietilamina e imediatamente resfriada à -20 °C. Depois de alguns minutos, uma solução 0,5 M da β -cetoimida **44** foi adicionada gota a gota. Após uma hora, a solução foi resfriada à -78 °C e o aldeído adicionado lentamente mantendo a agitação.⁵² O produto foi obtido como uma mistura de diastereoisômeros na proporção 57:43 (determinada pelo espectro de RMN de ^1H do bruto reacional, figura 6) e um rendimento de 24% para 3 etapas.

⁶⁶ Cane, D.E.; Tan, W.; Ott, V.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 527.



Esquema 30: Reação aldólica entre a β -cetoimida **44** e o aldeído **103**.

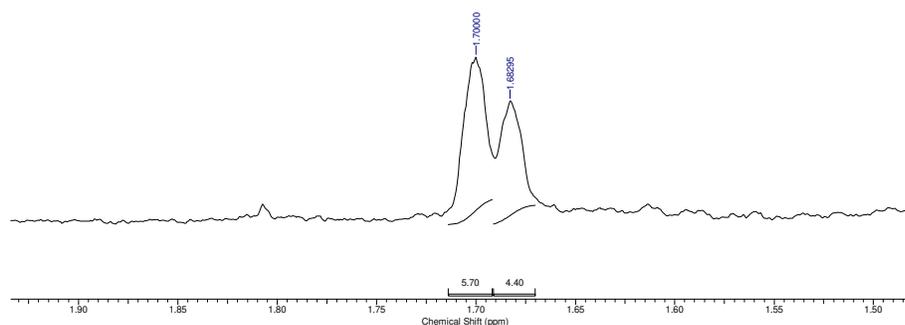


Figura 6: Expansão do espectro de RMN de ^1H (1,5 a 1,9 ppm, 250 MHz, CDCl_3) referente ao bruto da reação aldólica delineada no esquema 30.

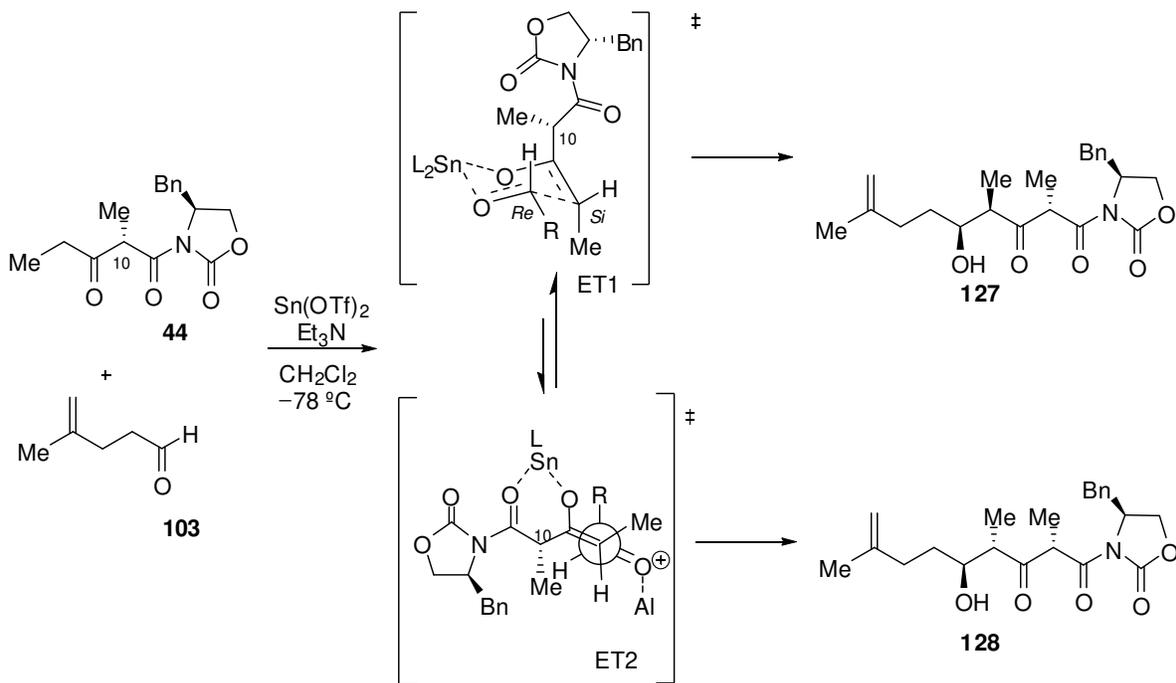
É conhecido na literatura que a utilização de $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ em reações aldólicas fornece preferencialmente enolatos *Z*.^{52a} Assim, uma proposta para o mecanismo dessa reação seria a passagem por um estado de transição do tipo cadeira com os oxigênios do aldeído e do enolato complexando com o Sn como demonstrado no esquema 31 (ET1). Essa conformação mantém o grupo benzila e a metila da β -cetoimida apontados para fora do anel fazendo com que a face *Re* do aldeído se aproxime pela face *Si* do enolato. Nesse tipo de reação foi observado que o controle na estereoquímica se deve em maior parte à influência da metila em C-10, com a quiralidade da oxazolidinona ocupando um papel secundário.^{52a}

Uma possível explicação para a baixa seletividade encontrada nesse trabalho seria a reação passar por um estado de transição aberto (ET2), que seria justificado se parte do $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ estivesse hidrolisado. Sabemos que a estereosseletividade nesse tipo de reação aldólica pode depender de vários fatores, sendo um deles o número de equivalentes do ácido de Lewis utilizado.⁶⁷ O estado de transição aberto minimizaria interações repulsivas entre os

⁶⁷ Walker, M.A.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747.

grupos com orientações em *gauche* sobre a ligação sendo formada, fazendo com que a face *Si* do aldeído se aproxime pela face *Si* do enolato (Esquema 31).⁶⁷

Podemos supor que a dificuldade no manuseio do reagente $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, reforçariam a hipótese da hidrólise do reagente utilizado e explicaria também, o baixo rendimento obtido nessa reação aldólica, já que esta é bastante sensível a traços de ácido no meio reacional.



Esquema 31: Propostas de estado de transição para a reação aldólica mediada por $\text{Sn}(\text{OTf})_2$.

Concomitante a esses estudos, houve a publicação da síntese do salinecetal B por De Brabander e colaboradores,²⁴ com uma etapa chave muito parecida com a utilizada em nosso trabalho. Nessa síntese, os autores utilizaram a β -cetoimida **44** em uma reação aldólica com o aldeído **43** (previamente preparado) na presença de $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ fornecendo o aduto **46** em excelente rendimento e seletividade (Item 1.4.2, esquema 9).

A publicação dessa síntese, aliada aos resultados encontrados, nos levou a propor novas alternativas para a síntese do salinecetal A. A principal estratégia para a modificação da rota se baseava em não utilizar o aldeído **103** nas reações iniciais, já que o aumento da escala reacional torna difícil a manipulação do mesmo em reações aldólicas, além de buscarmos alternativas diferentes das sínteses já publicadas. Uma vez que a estratégia

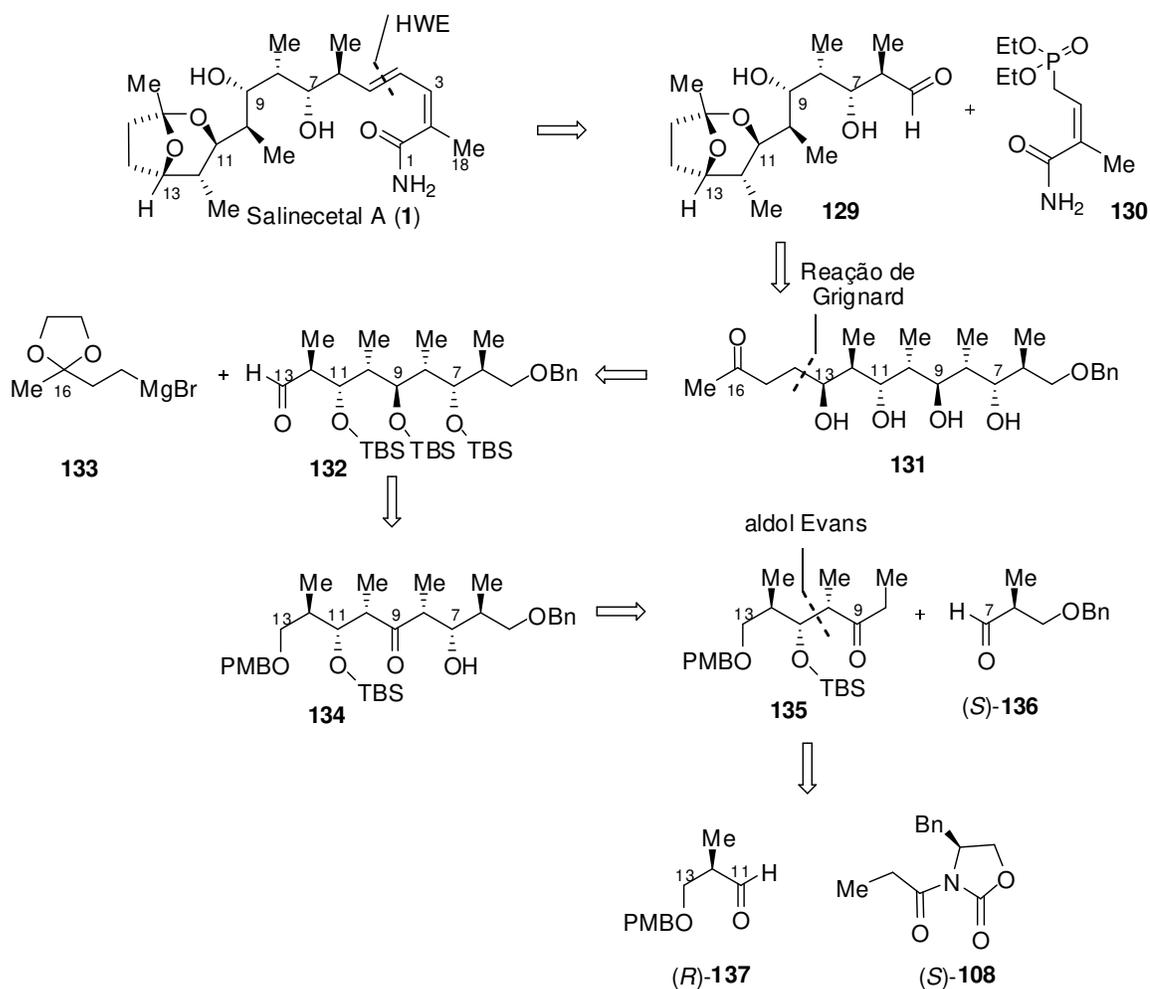
sintética comumente utilizada na construção de policetídeos se baseia em reações aldólicas, propusemos uma nova desconexão na molécula que tornasse a síntese ainda mais convergente, usando essas reações como principais etapas chave (Esquema 32).

3.3 NOVA ESTRATÉGIA SINTÉTICA PARA A SÍNTESE DO SALINECETAL A

Como uma alternativa para modificação da rota, racionalizamos a construção do salinecetal A através de uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre o fosfonato **130** e o aldeído **129**.^{48c} O aldeído **129**, por sua vez, pode ser sintetizado a partir da espirocetalização intramolecular do composto **131**,⁴⁹ seguido da remoção do grupo protetor benzila e oxidação de sua hidroxila primária. O fragmento avançado **131** pode ser proveniente de uma reação de Grignard entre **133** e o aldeído **132**.^{25,68} Esse aldeído pode ser obtido a partir da redução estereosseletiva 1,3-*anti*³² de **134** seguido da remoção do grupo protetor da hidroxila primária em C-13 e oxidação. O composto **134** pode ser preparado a partir da reação aldólica entre **135** e (*S*)-**136**,⁶⁹ sendo **135** proveniente da reação aldólica *syn* seletiva mediada por boro entre (*R*)-**137** e (*S*)-**108**⁵³ (Esquema 32).

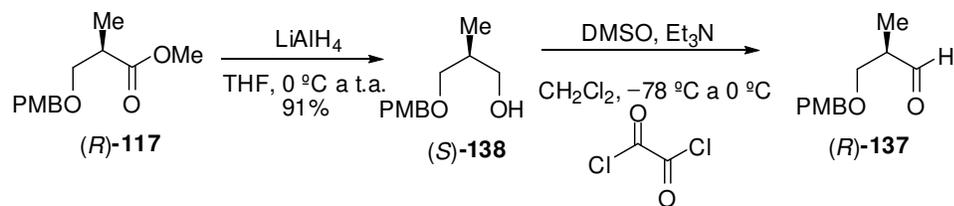
⁶⁸ Carpenter, J.; Northrup, A.B.; Chung, D.M.; Wiener, J.J.M.; Kim, S.-G.; MacMillan, D.W.C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3568.

⁶⁹ Evans, D.A.; Dart, M.J.; Duffy, J.L.; Rieger, D.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9073.



Esquema 32: Alternativa proposta na síntese do salinecetal A.

Iniciamos essa estratégia concentrando nossos esforços na preparação do fragmento **134** (C-5/C-13). Para isso, o éster (*R*)-**117**, previamente preparado (Item 3.1, esquema 25) foi submetido à redução com LiAlH_4 em THF à $0\text{ }^\circ\text{C}$, fornecendo o álcool (*S*)-**138** em 91% de rendimento (Esquema 33). O álcool foi submetido às condições de oxidação de Swern fornecendo o aldeído (*R*)-**137** que foi utilizado sem purificação na etapa seguinte.

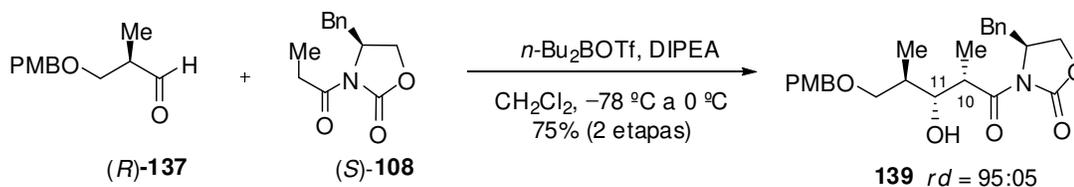


Esquema 33: Preparação do aldeído (R)-137.

De posse de (R)-137, partimos para a reação aldólica com o enolato de boro da *N*-propioniloxazolidinona (S)-108 em CH_2Cl_2 e DIPEA à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ fornecendo o aduto 139 com um rendimento de 75% (referente à duas etapas) e razão diastereoisomérica de 95:05. Essa reação foi testada também em diferentes escalas (1, 2, 10 e 13 mmol de aldeído) observando uma reprodutibilidade no rendimento e na seletividade (Tabela 2). A configuração relativa (*syn:anti*) desse aduto de aldol foi estabelecida conforme descrito anteriormente para o aduto 109. Segundo a análise do espectro de RMN de ^1H do aduto de aldol 139, a constante de acoplamento de $J = 3,3\text{ Hz}$ confirmou a relação 1,2-*syn* para os substituintes em C-10 e C-11. No espectro de RMN de ^{13}C foi verificado um deslocamento químico de 9,6 ppm para a metila em α carbonila condizente com adutos 1,2-*syn*.⁵⁸

A configuração absoluta do aduto 139 foi também confirmada pela comparação com os dados de RMN de ^1H , ^{13}C e $[\alpha]_D^{20}$ com os disponíveis na literatura para seu respectivo enantiômero: $[\alpha]_D^{20}$ obtido: +21,0 (c 1,1, CHCl_3); $[\alpha]_D^{20}$ literatura para o enantiômero: -21,0 (c 1,24, CHCl_3).⁷⁰

⁷⁰ Dias, L.C.; Salles, A.G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5584.

Tabela 2: Reação aldólica entre (*R*)-**137** e (*S*)-**108**.

Entrada	Quant. Utilizada de aldeído (mmol)	Rendimento (%) Para 2 etapas
1	1	75
2	2	76
3	10	74
4	13	76

A discussão sobre a formação do enolato de boro *Z*, bem como o estado de transição do tipo cadeira pelo qual passa esse tipo de reação que favorece a formação dos adutos 1,2-*syn* em uma relação *anti* ao grupo benzila da oxazolidinona foi delineada para a formação do aduto **109** nos esquemas 21 e 22 (Item 3.1). Porém, quando a reação aldólica ocorre com um aldeído contendo um centro estereogênico na posição α , deve-se aplicar os conceitos do modelo Zimmerman-Traxler⁷¹ aliados aos conceitos do modelo de Felkin-Anh de adição à carbonila.⁷²

No modelo de Felkin-Anh, o ataque do nucleófilo à carbonila ocorre pelo lado oposto ao maior grupo (R_G), estando o grupo menos volumoso (R_P) mais próximo do grupo R' (Figura 7). Em outra aproximação do tipo *anti*-Felkin, o grupo médio (R_M) fica próximo ao grupo R' e a aproximação do nucleófilo teria uma interação do tipo *gauche* com o grupo R_M , sendo então desfavorecida.

Pela trajetória de Bürgi e Dunitz, o nucleófilo ataca em um ângulo de 107° com relação à carbonila. Quando há grupos eletronegativos (X) ligados ao centro alfa à carbonila, os substituintes tendem a acomodá-lo de forma antiperiplanar ao ataque do nucleófilo. Desta forma, o ataque Felkin é favorecido também pela estabilização do estado de transição,

⁷¹ Zimmerman, H.E.; Traxler, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

⁷² (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199. (b) Bürgi, H.B.; Dunitz, J.D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065. (c) Anh, N.T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145.

através da interação entre o orbital $\sigma_{\text{Nu-C}}$ em formação com o orbital $\sigma^*_{\text{C-X}}$, paralelo a este (Figura 8).

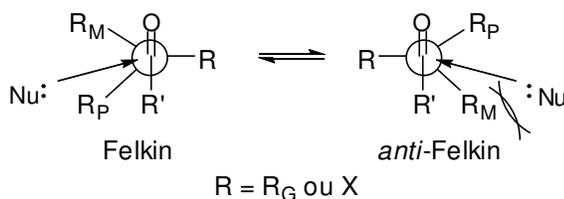


Figura 7: Modelo Felkin-Anh de adição à carbonila.

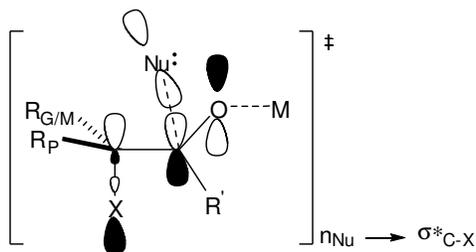
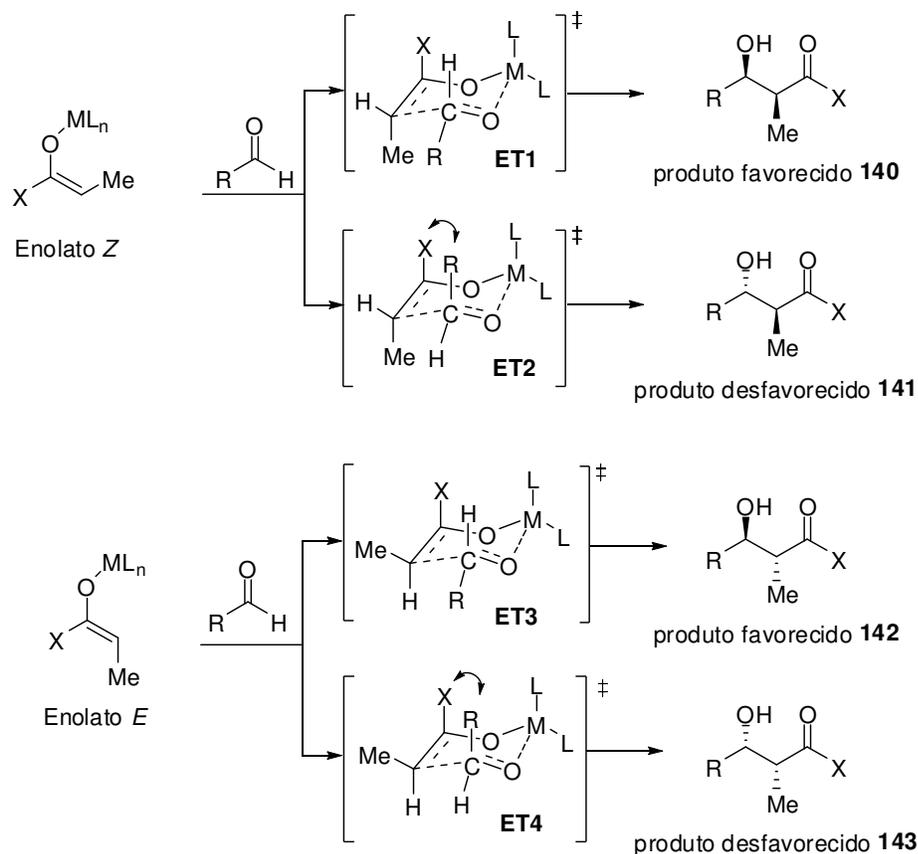


Figura 8: Proposta de Anh para o efeito polar.

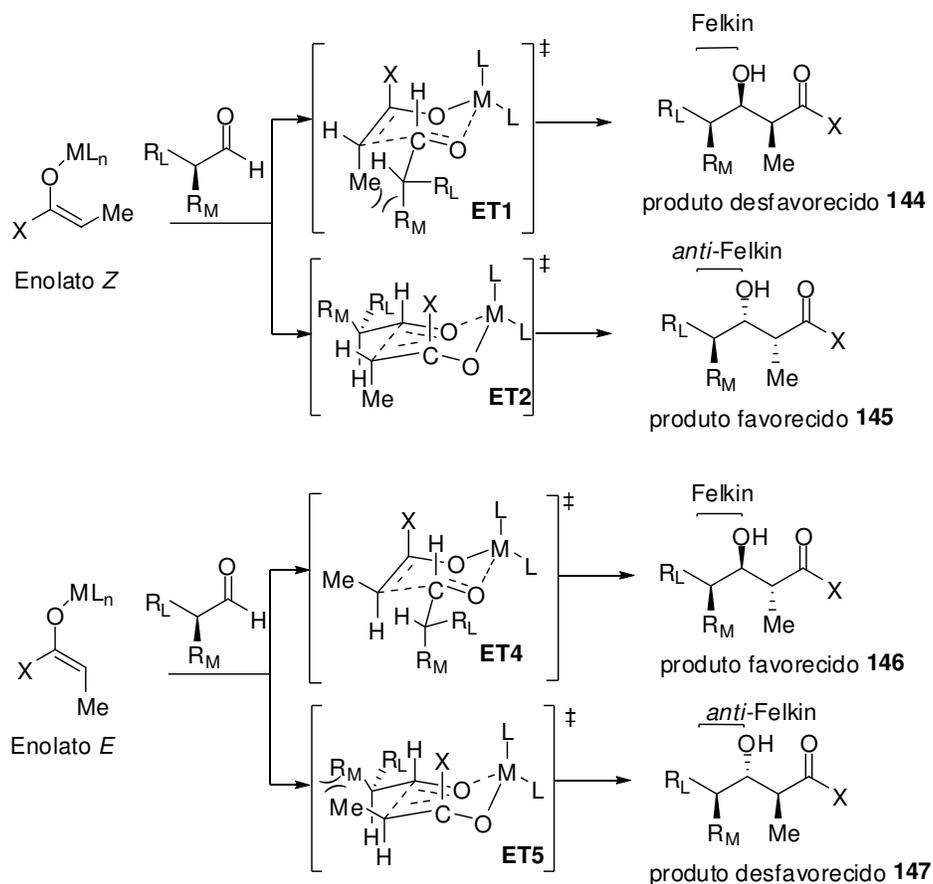
No modelo Zimmerman-Traxler é proposto que algumas reações aldólicas passam por um estado de transição de seis membros em uma conformação do tipo cadeira. Assim, é conhecido que enolatos com geometria *Z* fornecem preferencialmente produtos com estereoquímica relativa 1,2-*syn*, enquanto enolatos com geometria *E* conduzem preferencialmente a produtos com estereoquímica relativa 1,2-*anti*. Neste modelo, as interações desfavoráveis do tipo *syn*-pentano são responsáveis por direcionar o estado de transição preferencial (Esquema 34).⁷¹



Esquema 34: Modelo Zimmerman-Traxler para reações aldólicas.

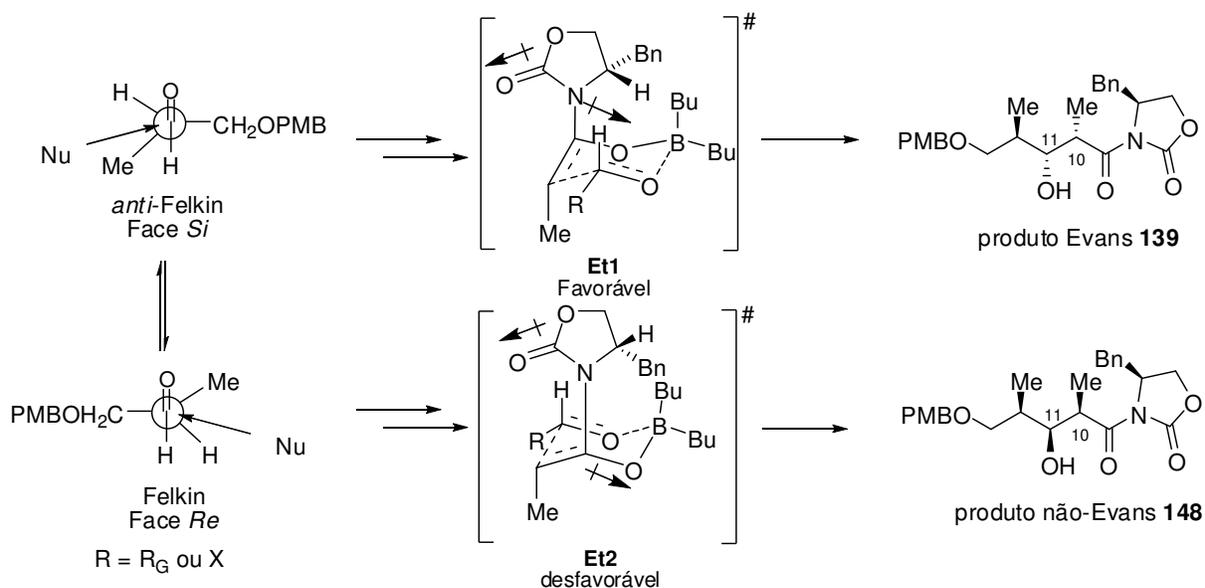
Ao aplicarmos os conceitos dos modelos de Felkin-Anh e Zimmerman-Traxler simultaneamente, observamos que a reação aldólica entre enolato *E* e aldeídos quirais α -substituídos fornece predominantemente adutos de aldol *anti* com adição Felkin, enquanto enolatos *Z* levam à formação de adutos de aldol *syn* com adição *anti*-Felkin (Esquema 35).⁷³

⁷³ O uso do termo "Felkin" refere-se ao diastereoisômero previsto pelo paradigma de Felkin-Anh. O termo "*anti*-Felkin" refere-se ao diastereoisômero não previsto por esse modelo de indução.



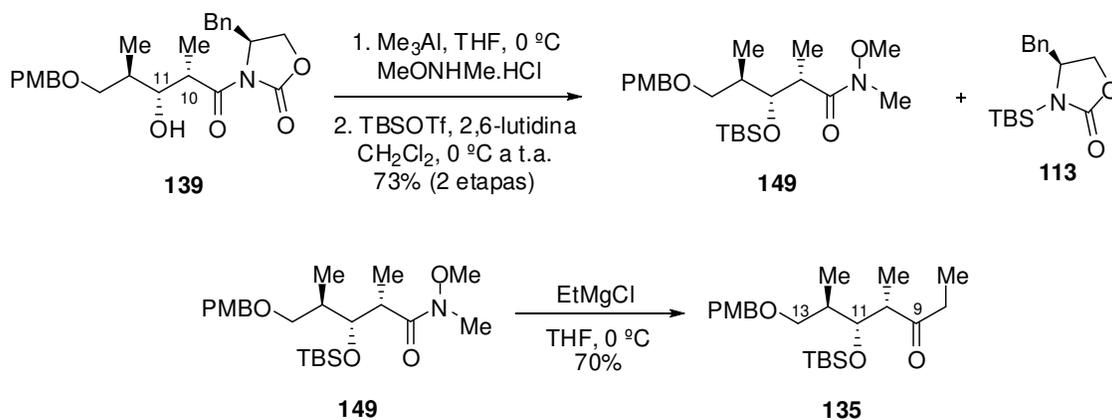
Esquema 35: Estados de transição para reações aldólicas com aldeídos quirais.

No caso da reação em questão (Tabela 2), o enolato de boro Z se aproxima do aldeído em uma relação *anti*-Felkin, pois apesar das interações desfavorecidas, este evita as interações 1,3-diaxiais entre o grupo benzila do anel oxazolidinona, o grupo butila do boro e o hidrogênio do aldeído levando a um estado de transição de baixa energia (Esquema 36). A aproximação do nucleófilo do tipo Felkin levaria ao estado de transição ET2 de maior energia. Em ambas as aproximações, o grupo carbonila da oxazolidinona, bem como o oxigênio do enolato são mantidos em posições contrárias, diminuindo assim o momento de dipolo.



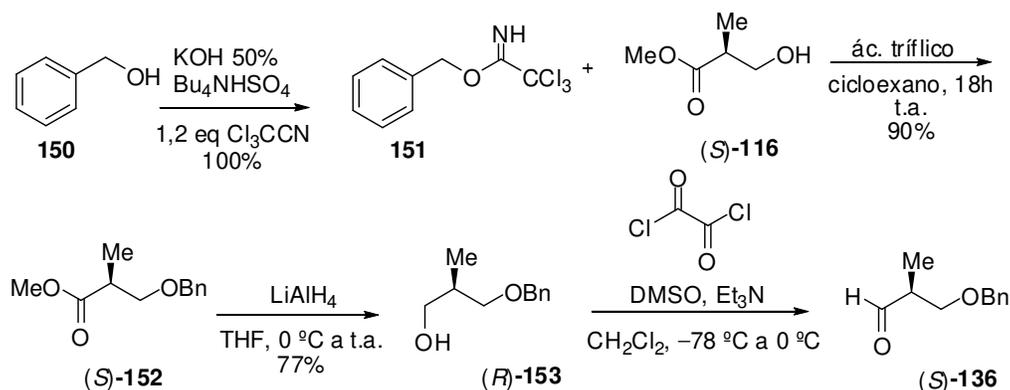
Esquema 36: Aproximação do nucleófilo e estado de transição que explica a formação de **139**.

Dando continuidade à rota sintética, a reação de transaminação nas condições de Weinreb, seguido de proteção da hidroxila secundária com o grupo TBS e tratamento com o reagente de Grignard conduziu à etilcetona **135** em 51% de rendimento (referente às 3 etapas, esquema 37). Na etapa de proteção da hidroxila secundária presente na amida de Weinreb **149**, foi recuperado o auxiliar quiral **113** protegido, conforme mencionado anteriormente e delineado nos esquemas 23 e 24 (Item 3.1).



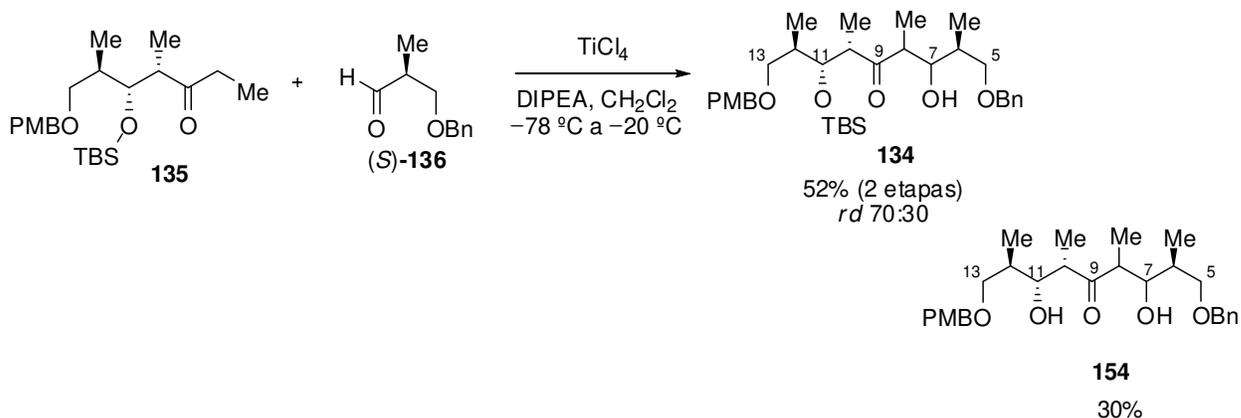
Esquema 37: Preparação da etilcetona **135**.

A próxima etapa foi a preparação do aldeído **136** a partir da proteção do éster (*S*)-metil-3-hidroxi-2-metilpropanoato (*S*)-**116** com 2,2,2-tricloro acetimidato de benzila (previamente preparado)^{62b} na presença de quantidade catalítica de ácido trifílico (Esquema 38).²⁸ Redução de (*S*)-**152** com hidreto de lítio e alumínio em THF à 0 °C forneceu o álcool (*R*)-**153** em 77% de rendimento. O álcool foi submetido às condições de oxidação de Swern fornecendo o aldeído (*S*)-**136** que foi utilizado sem purificação na etapa seguinte (Esquema 38).



Esquema 38: Formação do aldeído (*S*)-**136**.

O aldeído (*S*)-**136** e a etilcetona **135** foram submetidos à reação aldólica empregando TiCl₄, onde foi obtido o aduto de aldol **134** em uma proporção diastereoisomérica de 70:30 (determinado massa:massa) em um rendimento de 52% para 2 etapas (Esquema 39). Com o aumento da escala reacional, a razão diastereoisomérica e o rendimento se mantiveram (*rd* 72:28, 52%), e foi possível isolar também um produto de desproteção da hidroxila secundária em um rendimento de 30%.



Esquema 39: Reações aldólicas de dupla diastereodiferenciação.

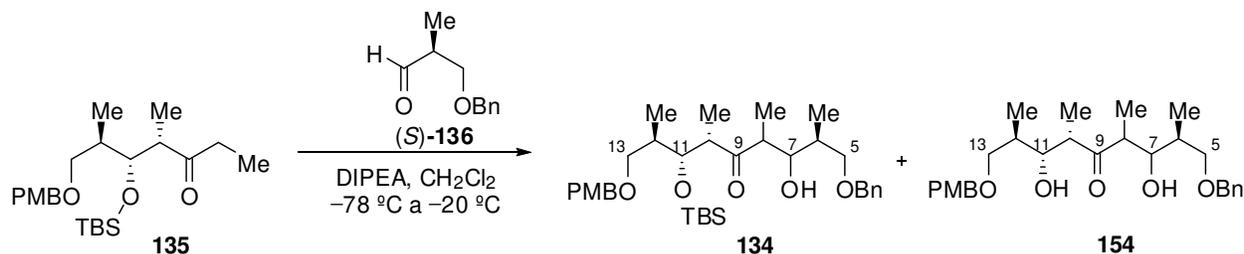
Na literatura⁶⁹ observamos por analogia que, a reação descrita no esquema 39 seria um caso de dupla diastereodiferenciação do tipo “*matched*”, em que além da formação do enolato *Z*, a presença do centro em α no aldeído também pode controlar a seletividade do produto da reação.

Assim, nós testamos a reação aldólica com outros dois ácidos de Lewis: SnCl_4 e $\text{Ti}(\text{iPrO})\text{Cl}_3$, esperando o mesmo senso de indução para a formação do enolato e um ataque do tipo *anti* Felkin do enolato ao aldeído.

A reação aldólica utilizando SnCl_4 como ácido de Lewis, na presença de DIPEA em CH_2Cl_2 à -78 °C durante 1,5 h e à -20 °C durante 16 h, teve o mesmo senso de indução anterior resultando na formação de uma mistura diastereoisomérica na proporção 83:17 entre os diastereoisômeros, sendo isolado o mesmo produto de desproteção da hidroxila secundária em um rendimento de 18% (Tabela 3).

A utilização de $\text{Ti}(\text{iPrO})\text{Cl}_3$ na presença de DIPEA a -78 °C durante 1,5h e à -20 °C durante 16 h⁷⁴ resultou em uma inversão da seletividade, sendo obtido o diastereoisômero secundário das reações anteriores como principal nessa reação (Tabela 3). Novamente, o mesmo produto de desproteção foi isolado em um rendimento de 15%.

⁷⁴ Solsona, J.G.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 519.

Tabela 3: Reações aldólicas de dupla diastereodiferenciação.

AC. Lewis	Rend. (2 etapas)	<i>Rd</i> (134a:134b)	Rend. 154
TiCl ₄	52%	72:28	30%
SnCl ₄	58%	83:17	18%
Ti(<i>i</i> -PrO)Cl ₃	60%	20:80	15%

É conhecido na literatura que TiCl₄ pode desproteger éteres de TBS, enquanto há relatos de que grupos *N*-trimetilsilila-etoximetilas (SEM) são removidos na presença de SnCl₄⁷⁵ explicando, assim, o resultado quando a reação permanece 16 h a -20 °C. Uma alternativa para esse problema seria manter a reação sempre a -78 °C impedindo a remoção do grupo protetor em temperatura mais alta. Outra opção seria aumentar o número de equivalentes de base e caso não tivéssemos um resultado positivo, poderíamos também trocar o grupo protetor TBS por TBDPS ou TIPS, tratando-se de grupos protetores mais robustos.

Assim, nessa etapa do trabalho, despender tempo para conhecer a estereoquímica relativa desse fragmento complexo foi crucial, já que a continuidade da síntese depende da confirmação inequívoca dos centros formados, para assim selecionar o ácido de Lewis utilizado na reação aldólica de dupla diastereodiferenciação e posterior otimização da mesma usando as alternativas descritas.

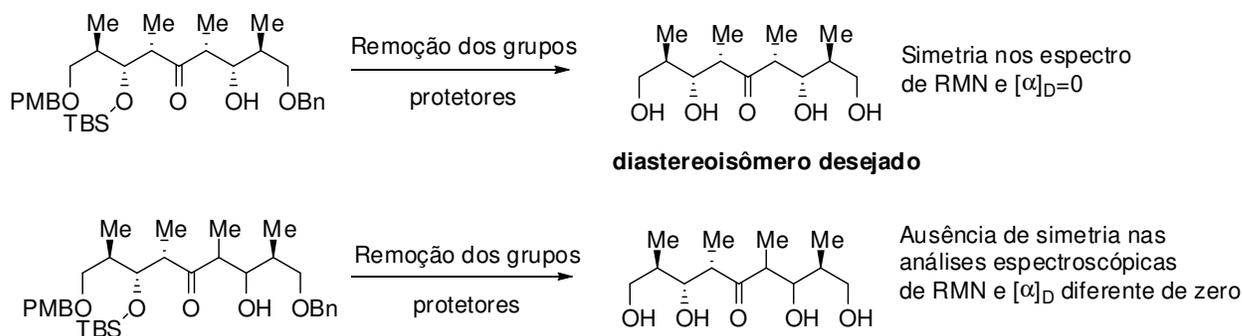
3.3.1 DETERMINAÇÃO DA ESTEREOQUÍMICA RELATIVA DOS DIASTEREISÔMEROS 134a E 134b

3.3.1.1 ESTRATÉGIA SINTÉTICA

A primeira proposta para determinação da estereoquímica foi a remoção de todos os grupos protetores de ambos os diastereoisômeros, seguido da análise espectroscópica dos

⁷⁵ (a) Lida, A.; Okazaki, H.; Misaki, T.; Sunagawi, M.; Sazaki, A.; Tanabe, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5380. (b) Chandra, T.; Broderick, W.E.; Broderick, J.B. *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **2010**, *29*, 132.

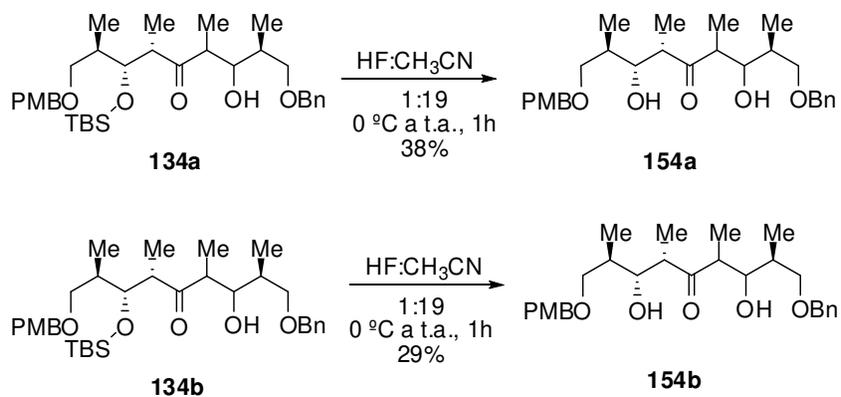
substratos formados. Esperava-se que com a remoção desses grupos seria possível analisar os dados de $[\alpha]_D^{20}$ e RMN de ^1H e ^{13}C identificando o diastereoisômero desejado por sua simetria nos espectros e ausência de rotação ótica. Com os dados dos dois isômeros formados, teríamos uma determinação inequívoca da estereoquímica do produto desejado (Esquema 40).



Esquema 40: Estratégia sintética para determinação da estereoquímica relativa dos diastereoisômeros.

Assim, optamos primeiramente pela remoção do grupo protetor da hidroxila secundária para evitar uma possível ciclização que poderia ocorrer com a remoção do grupo protetor da hidroxila primária seguida pela remoção do grupo TBS em meio ácido.

Os diastereoisômeros **134a** e **134b** foram tratados com $\text{HF}:\text{CH}_3\text{CN}$ (1:19) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ permanecendo a temperatura ambiente durante 1 h, resultando nos produtos **154a** em 38% de rendimento e **154b** em 29% de rendimento, sendo possível no caso de **134b**, recuperar o material de partida (Esquema 41). Para **134b**, quando a reação foi mantida nessas condições durante mais de uma hora, começamos a observar na placa cromatográfica um aumento de manchas caracterizando uma possível degradação do produto formado ou do material de partida, sendo esse o motivo da finalização da reação.



Esquema 41: Remoção do grupo protetor TBS para determinação da estereoquímica relativa dos adutos de aldóis.

Com esse resultado em mãos, também pudemos comparar os espectros obtidos com aqueles provenientes do produto de desproteção observado na reação aldólica delineada na tabela 3. Concluimos pela análise dos espectros que os produtos de desproteção são todos provenientes do mesmo diastereoisômero **134b** (tabela 4).

Se extrapolarmos os dados das razões diastereoisoméricas baseados na identificação do aduto desprotegido, e se os rendimentos das reações aldólicas forem racionalizados baseados na recuperação desse mesmo composto, temos os resultados descritos na tabela 6.

É claro que considerando todas as etapas envolvidas no processo de purificação desses compostos sabemos que durante as etapas de separação podemos ter perdido mais de um diastereoisômero do que de outro e essa extrapolação pode não ser correta. Mas essa é apenas uma racionalização dos resultados encontrados baseados na massa recuperada de cada diastereoisômero após separação por coluna cromatográfica. Esses dados indicam que as reações onde estiveram envolvidos enolatos de titânio, apresentaram o mesmo senso de indução, sendo o senso de indução oposto, aquele observado quando utilizado como ácido de Lewis SnCl₄.

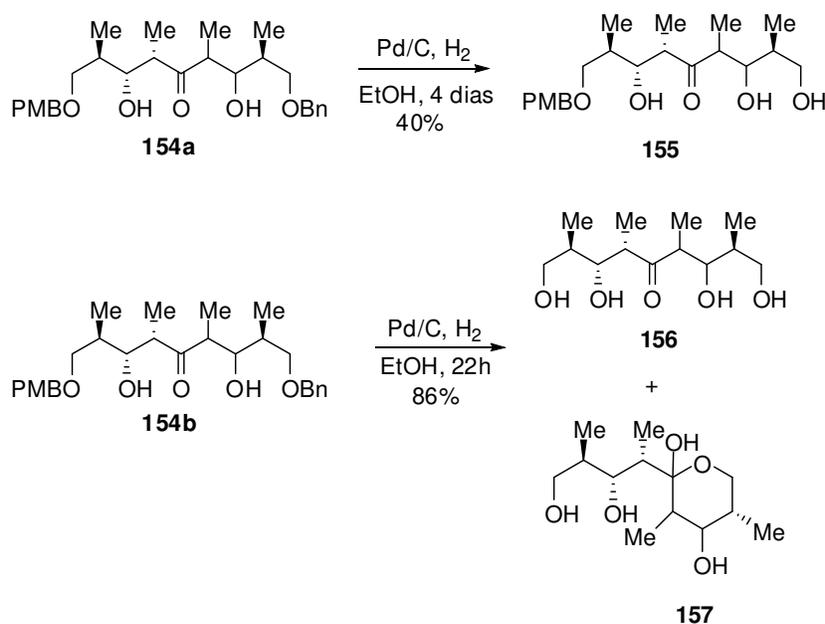
Tabela 4: Comparação dos dados de deslocamento químico dos compostos **154a** e **154b** e do produto que teve seu grupo de protetor removido durante as reações aldólicas descritas na tabela 3.

154^a	154b	Aduto recuperado na reação aldólica
δ ¹ H (J Hz)	δ ¹ H (J Hz)	δ ¹ H (J Hz)
0,77 d, 3H (6,8)	0,77 d, 3H (6,9)	0,76 d, 3H (6,8)
0,90 d, 3H (6,9)	0,80 d, 3H (7,0)	0,81 d, 3H (7,0)
0,93 d, 3H (6,8)	1,12 d, 3H (7,0)	1,12 d, 3H (6,9)
1,23 d, 3H (6,8)	1,14 d, 3H (7,1)	1,13 d, 3H (7,0)
1,53-1,61 m, 1H	1,87-1,93 m, 1H	1,86-1,93 m, 1H
1,94-2,04 m, 1H	1,87-1,93 m, 1H	1,87-1,94 m, 1H
2,73 dq, 1H (2,7, 9,4)	2,83 dd, 1H (5,0, 7,5)	2,84 dd, 1H (4,9, 7,5)
2,99 dq, 1H (7,1, 9,5)	2,87 dd, 1H (5,0, 7,5)	2,87 dd, 1H (5,0, 7,5)
3,21 s, 1H	3,30 m, 1H	3,30 m, 1H
	3,40 m, 1H	3,41 m, 1H
3,19 s, 1H	3,44-3,55 m, 2H	3,43-3,55 m, 2H
3,27 m, 1H	3,44-3,55 m, 2H	3,43-3,55 m, 2H
3,31 s, 3H	3,29 s, 3H	3,30 s, 3H
3,64 dd, 1H (2,7, 5,2)	3,95-3,99 m, 2H	3,96-3,99 m, 2H
3,86 dl, 1H		
4,12 s, 1H		
4,14 s, 1H	4,24 sl, 2H	4,24 s, 1H
4,31 s, 2H	4,26 s, 2H	4,27 s, 2H
6,79 d, 2H (8,7)	6,77 d, 2H (8,7)	6,78 d, 2H (8,5)
7,07-7,22 m, 7H	7,07-7,23 m, 7H	7,07-7,23 m, 7H

Tabela 5: Racionalização das razões diastereoisoméricas obtidas e rendimento das reações aldólicas

Ac. Lewis	Rend. (2 etapas)	<i>rd</i> (134a:134b)
TiCl ₄	82%	45:55
SnCl ₄	76%	86:14
Ti(<i>i</i> -PrO)Cl ₃	75%	15:85

Ainda na tentativa de determinação da estereoquímica relativa, a próxima etapa foi a remoção de ambos os grupos protetores PMB e Bn pela hidrogenação em Pd/C à pressão atmosférica (1 atm).⁷⁶ Para o diastereoisômero **154a**, mesmo após 96 horas nessas condições, não houve remoção do grupo protetor PMB, mas para o diastereoisômero (**154b**) foi possível a remoção total de ambos os grupos protetores (**156**). Nesse último, porém, foi observado que ao remover os grupos protetores, o mesmo sofre uma ciclização que foi comprovada pela existência de uma mistura do produto de desproteção (**156**) e do hemicetal (**157**) nos espectros de RMN ¹H e ¹³C (Esquema 42, figura 9).



Esquema 42: Remoção dos grupos protetores para determinação da estereoquímica.

O experimento de RMN de ¹H apresentou a existência de sinais característicos do composto livre de grupos protetores, porém em mistura com **157** (Figura 9). No experimento de RMN de ¹³C observamos um espectro de uma molécula simétrica, com apenas 7 sinais e um sinal de pequena intensidade em δ 219,0. Porém, quando repetimos o experimento um dia depois, o sinal característico de carbonila não estava mais presente, sendo agora observado um sinal em δ 102,4, característico de hemicetal (anexos 85 e 86). O espectro de RMN de ¹H do composto **155** também mostrou uma mistura de produtos sugerindo ser indício da mesma ciclização (anexo 83). Esses resultados mostraram uma inviabilidade na

⁷⁶ Silva, A.J.M.; Netto, C.D.; Costa, P.R.R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 979.

estratégia adotada, já que essa ciclização não permite uma inequívoca análise nos dados de RMN e $[a]_D^{20}$, levando-nos a mudar a estratégia de determinação da estereoquímica dos adutos.

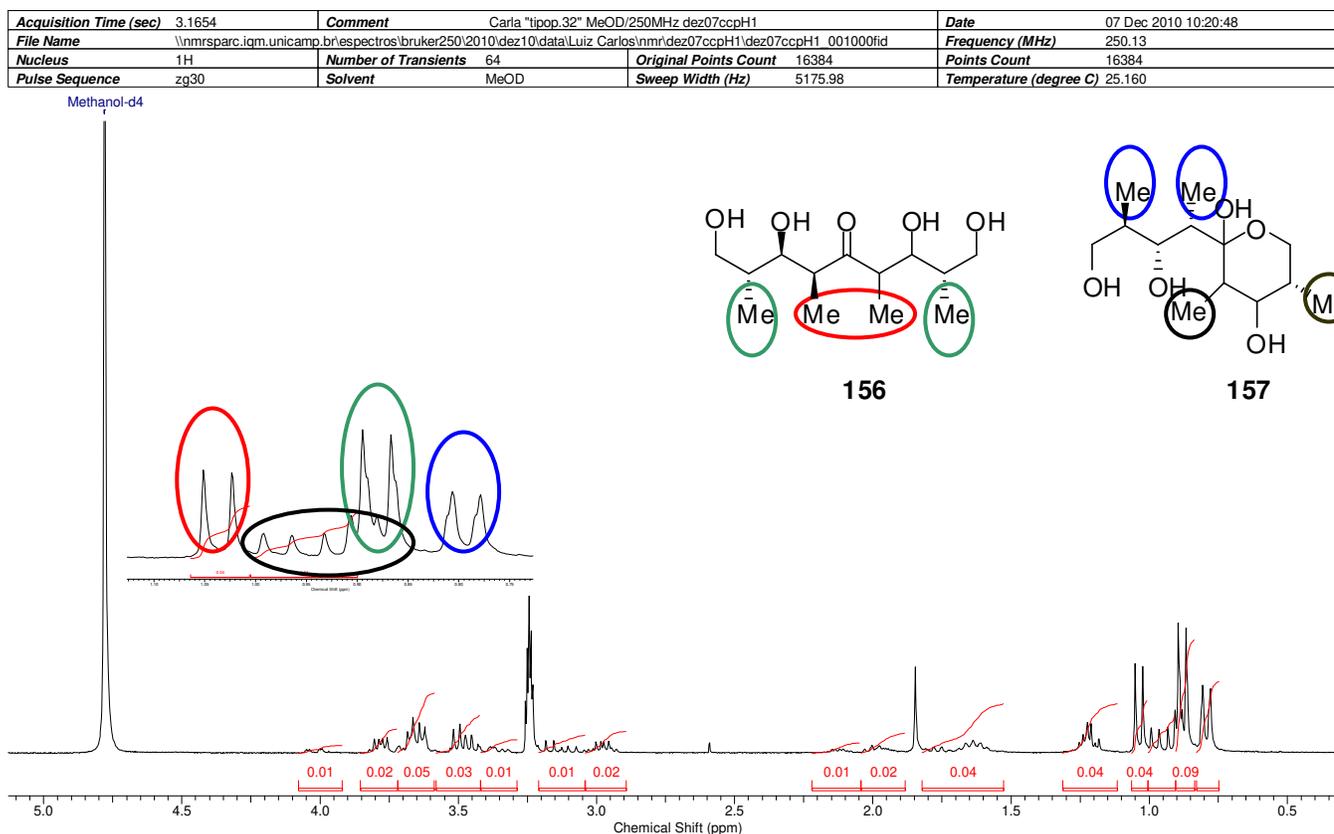


Figura 9: Espectro de RMN de ¹H da mistura entre 156 e 157.

3.3.1.2 UTILIZAÇÃO DE EXPERIMENTO DE RMN COMO FERRAMENTA NA DETERMINAÇÃO DA ESTEREOQUÍMICA RELATIVA

Uma elegante alternativa para a determinação da estereoquímica relativa foi racionalizada com base nas regras de Murata e colaboradores para análise conformacional de sistema acíclicos, usando constantes de acoplamento hidrogênio-hidrogênio (³J_{H,H}) e carbono-hidrogênio (^{2,3}J_{C,H}).⁸

Em solução, os diastereoisômeros existem em um equilíbrio conformacional e o balanço entre a população relativa de cada confômero, associada aos efeitos dos substituintes nos mesmos, pode refletir como uma média nos deslocamentos químicos e nas constantes de acoplamento ³J_{H,H} e ^{2,3}J_{C,H} do diastereoisômero. Este resultado é um facilitador na determinação da razão populacional dos confômeros, assim como

determinação do diastereoisômero.⁷⁷ Murata e colaboradores estabeleceram regras empíricas baseadas no comportamento de várias substâncias com configuração absoluta conhecida, sendo possível atribuir determinados valores de $^3J_{H,H}$ e $^{2,3}J_{C,H}$ a cada diastereoisômero.⁸

Essas determinações são possíveis graças aos avanços na espectroscopia de RMN, que permitem medir constantes de acoplamento a longa distância ($^nJ_{XH}$) com precisão, tornando essa uma poderosa ferramenta nos laboratórios mais modernos de química orgânica.⁷⁸

Para realizar esse estudo, foi feita uma atribuição precisa dos sinais em RMN de 1H e ^{13}C baseada nos experimentos de DEPT-135 e nas correlações observadas nos experimentos HSQC, HMBC, COSY e NOESY. Os espectros foram obtidos no equipamento Bruker AVANCE III 400 MHz e para minimizar o efeito de ligação de hidrogênio intramolecular, foi usado como solvente uma mistura de piridina- d_5 e CD_3OD (1:1).

Os experimentos de HSQC e HMBC permitiram atribuir os hidrogênios ligados aos respectivos carbonos e carbonos vizinhos, sendo a última relação confirmada pelo experimento de COSY relacionando os acoplamentos H-H (figura 10). A análise dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT-135 confirmou os sinais atribuídos (Tabela 6).

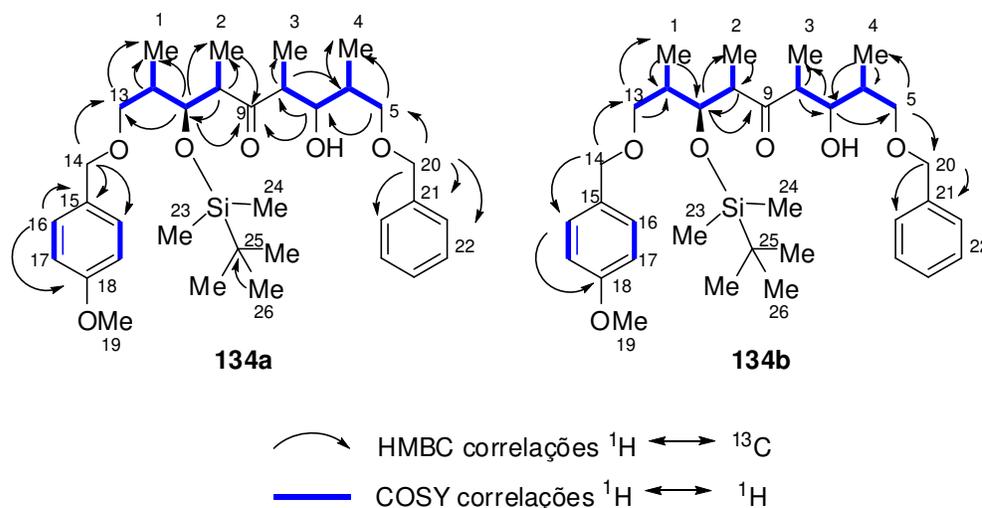


Figura 10: Algumas das correlações usadas na construção e confirmação das estruturas planares dos diastereoisômeros **134a** e **134b**.

⁷⁷ Seco, J.M.; Quinoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.

⁷⁸ Santos, F.P.; Tese de Doutorado: "Determinação e Análise das Constantes de Acoplamento $^nJ_{CH}$ (N=2, 3, 4) em Derivados do Norbornano" – IQ – Unicamp – Agosto de 2009.

Tabela 6: Dados de RMN de ^{13}C e ^1H para os diastereoisômeros **134a** e **134b**

DIASTEREOISÔMERO 134a				DIASTEREOISÔMERO 134b		
C, H	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (JHZ)	NOESY	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (JHZ)	NOESY
1	15,5 (CH ₃)	0,87-0,89 m, (3H)		15,8 (CH ₃)	0,81 d, 3H (7,1)	10, 11, 8
2	13,1 (CH ₃)	1,10 d, 3H (7,3)	10, 24	14,1 (CH ₃)	1,04 d, 3H (7,1)	8, 3
3	14,5 (CH ₃)	0,87-0,89 c, 3H	6	11,1 (CH ₃)	1,11 d, 3H (7,1)	10, 2
4	9,9 (CH ₃)	0,87-0,89 m, 3H	8	15,6 (CH ₃)	0,89 d, 3H (6,8)	7, 8
5a 5b	74,7 (CH ₂)	3,34 dd, 1H (5,9, 9,3) 3,51 dd, 1H (8,1, 9,3)		73,8 (CH ₂)	3,42 dd, 1H (6,4, 9,2) 3,70 dd, 1H (5,4, 9,2)	20
6	35,9 (CH)	1,91 ddd, 1H (1,9, 7,5, 13,5)	7, 3	38,1 (CH)	1,79 m, 1H	
7	73,9 (CH)	4,08 dd, 1H (1,9, 9,8)	6, 3	74,1 (CH)	4,00 dd, 1H (4,5, 7,2)	8,1
8	48,8 (CH)	3,02 dd, 1H (7,0, 9,8)	4	48,3 (CH)	3,04 dd, 1H (4,5 e 7,1)	10
9	217,9 (C ₀)	-		217,4 (C ₀)	-	
10	51,5 (CH)	2,99 m, 1H	2	48,9 (CH)	3,14 dd, 1H (5,4 e 7,1)	7, 8, 11, 1
11	73,89 (CH)	4,20 at, 1H (4,4)	1, 12, 24	74,7 (CH)	4,20 at, 1H (4,3)	1, 10, 11
12	40,2 (CH)	1,98 ddq, 1H (1,5, 6,0, 11,5)	11	39,9 (CH)	1,90 m, 1H	11
13a 13b	73,0 (CH ₂)	3,26 dd, 1H (7,0, 9,0) 3,55 dd 1H (5,4, 9,0)		72,9 (CH ₂)	3,20 dd, 1H (6,6, 9,1) 3,50 dd, 1H (6,3, 9,1)	14
14	73,5 (CH ₂)	4,33 sl 2H	13	73,6 (CH ₂)	4,33 sl, 2H	13
15	132,0 (C ₀)	-		131,9 (C ₀)	-	
16	130,3(CH) 114,7(CH)	6,83 d, 2H (8,5)	19	130,3 (CH) 114,7 (CH)	6,84 d, 2H (8,0)	
17	137,3 (2CH)	7,20-7,24 m, 2H		137,3(2 CH)	7,20-7,28 m, 2H	
18	160,3 (C ₀)	-		160,4 (C ₀)	-	
19	55,6 (CH ₃)	3,62 s, 3H	16	55,6 (CH ₃)	3,60 s, 3H	
20	73,8 (CH ₂)	4,35 sl, 2H	5	74,0 (CH ₂)	4,38 dl, 2H (4,0)	5
21	139,9 (C ₀)	-		139,9 (C ₀)	-	
22	129,2;128,5 124,8 (5CH)	7,20-7,24 m, 5H		129,2;128,4 124,8(5CH)	7,20-7,28 m, 5H	
23	-3,3 (CH ₃)	-0,03 s, 3H		-3,8 (CH ₃)	-0,04 s, 3H	
24	-3,9 (CH ₃)	0,01 s, 3H	2, 11	-3,3 (CH ₃)	-0,01 s, 3H	
25	19,2 (C ₀)	-		19,2 (C ₀)	-	
26	26,8 (CH ₃)	0,79 s, (9H)		26,8 (CH ₃)	0,79 s, 9H	

Para a determinação das constantes de acoplamento ${}^{2,3}J_{CH}$ foi usado o experimento HSQC-TOCSY-IPAP.⁷⁹ O experimento HSQC-TOCSY é uma combinação de um experimento de HSQC com um bloco de transferência de magnetização homo nuclear TOCSY, onde o primeiro bloco codifica cada hidrogênio com relação ao deslocamento químico do heteronúcleo ao qual está diretamente ligado, enquanto o segundo bloco conecta este heteronúcleo com todo o subsistema *spin*. A metodologia conhecida como IPAP (*inphase-antiphase*) requer a obtenção de dois espectros, um com multipletos em fase (IP) e o outro com multipletos em antifase (AP). A edição e subtração dos experimentos (FIDs) na etapa de processamento resultam na obtenção de dois sub-espectros com componentes α e β dos multipletos separados e a separação entre as componentes fornece o valor do acoplamento (Figura 11).^{78,80}

As constantes de acoplamento são determinadas após a aquisição dos dois FIDs (IP e AP) sendo necessário fazer duas cópias do FID HSQC-TOCSY-IP. Posteriormente, uma das cópias desse FID deve ser somada ao FID original do HSQC-TOCSY-AP já previamente processado fornecendo assim, a componente α dos multipletos (IP+AP). A partir da segunda cópia do FID HSQC-TOCSY-IP deve-se subtrair o FID original do espectro HSQC-TOCSY-AP obtendo-se nesse caso a componente β dos multipletos (IP-AP). As constantes de acoplamento são determinadas obtendo-se os sub-espectros em 1D (projeção na dimensão de aquisição F2) IP+AP e IP-AP e a diferença em Hz entre as componentes α e β dos multipletos é o valor da constante de acoplamento (Figura 11).

$$\begin{array}{rcccl}
 & \text{IP} & & \text{AP} & \\
 & \begin{array}{c} \uparrow \uparrow \\ \hline \end{array} & & \begin{array}{c} \uparrow \\ \hline \end{array} & \\
 \text{IP+AP} & + & & & = \frac{|J|}{\alpha} \\
 & \begin{array}{c} \uparrow \uparrow \\ \hline \end{array} & + & \begin{array}{c} \uparrow \\ \hline \end{array} & \\
 \text{IP-AP} & - & & & = \frac{\beta}{\beta}
 \end{array}$$

Figura 11: Representação da metodologia IPAP para obtenção das constantes de acoplamento.

⁷⁹ Experimentos de HSQC-TOCSY-IPAP realizados pela aluna do Prof. Dr. Cláudio Francisco Tormena: Favaro, D.C.; Dissertação de mestrado: "Determinação e análise da influência angular e eletrônica nas constantes de acoplamento ${}^nJ_{CH}$ em 2-x-4-t-butilciclohexanonas e 2-x-4-t-butil ciclohexanóis (X=H, Me, F, Cl, Br)" – IQ – Unicamp – Fevereiro de 2011.

⁸⁰ Fañanas, P.N.; Tese de Doutorado: "Disseny i aplicació de nous mètodes de RMN" – Universitat Autònoma de Barcelona – Junho de 2007.

Nas figuras 12 e 13 podemos observar os sub-espectros (projeção 1D) utilizados para determinar as constantes de acoplamento para as moléculas **134a** e **134b**, respectivamente. Nos anexos 67 e 76 estão indicados os mapas de contorno dos espectros HSQC-TOCSY-IPAP para as moléculas **134a** e **134b**, onde é possível observar a sobreposição das componentes α e β .

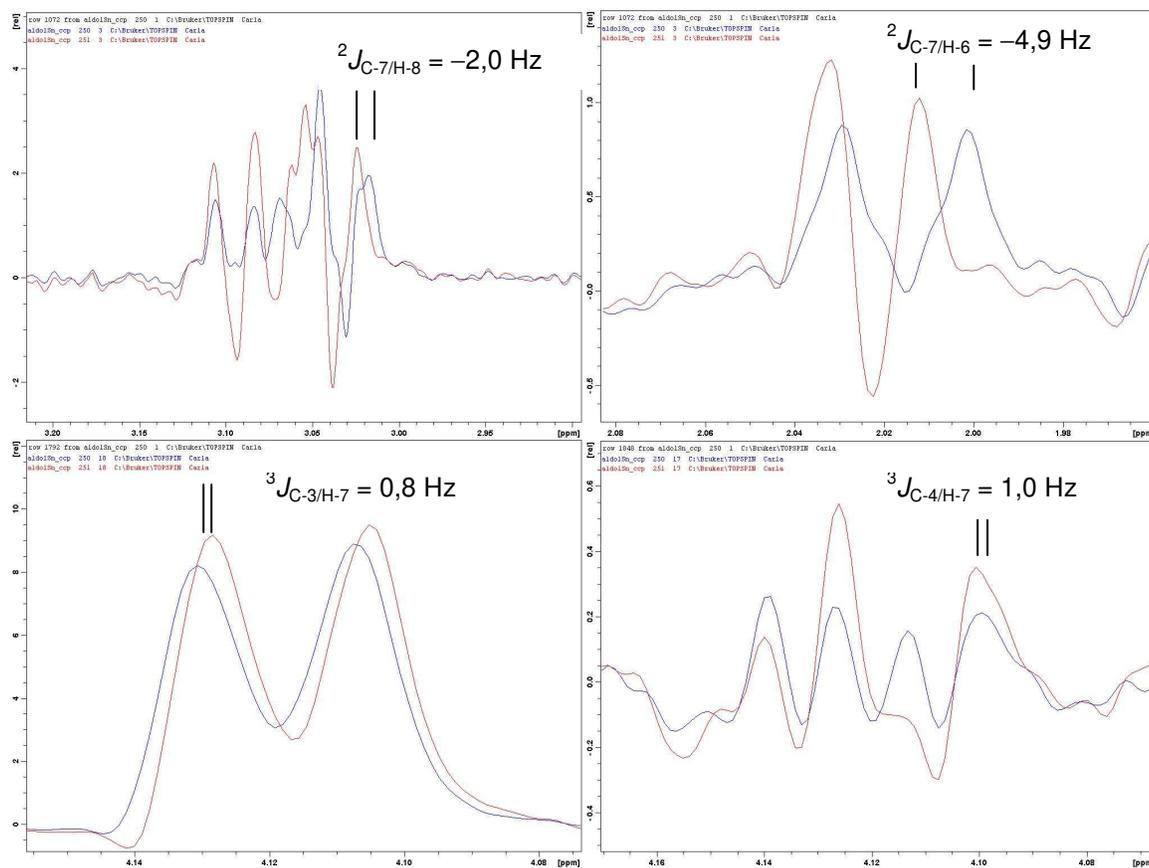


Figura 12: Expansão dos sub-espectros dos carbonos C-3 e C-4 para a região de H-7 e C-7 para as regiões de H-8 e H-6 do composto **134a**. O multiplete em azul é proveniente do processamento IP+AP (α) e em vermelho do processamento IP-AP (β).

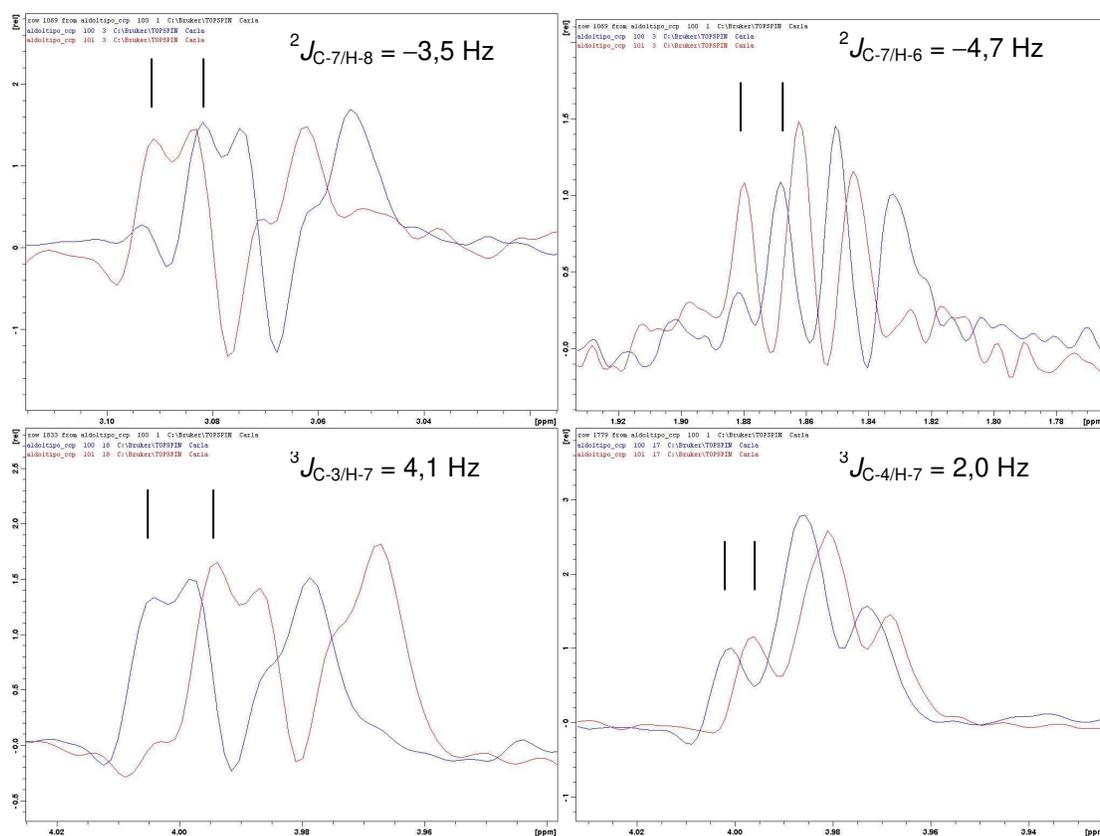


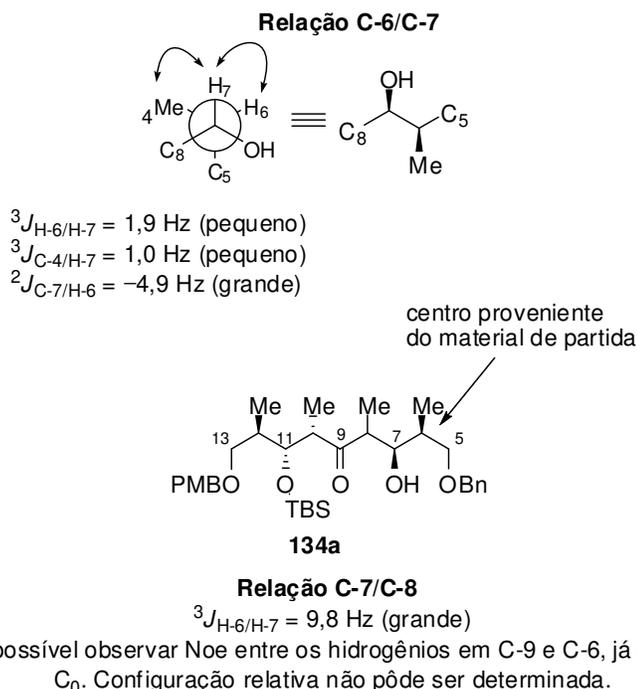
Figura 13: Expansão dos sub-espectros do carbono C-7 para a região dos hidrogênios H-6 e H-8, e do C-3 e C-4 para a região do hidrogênio H-7 para o composto **134b**. O multiplete em azul é proveniente do processamento IP+AP (α) e em vermelho do processamento IP-AP (β).

Depois da obtenção das constantes de acoplamento ${}^{2,3}J_{CH}$ pela técnica HSQC-TOCSY-IPAP, e ${}^3J_{HH}$ pelos espectros de RMN de 1H (Tabela 7), foi possível aplicar as regras empíricas de Murata e colaboradores⁸ para determinação da estereoquímica relativa dos compostos.

Tabela 7: $^3J_{HH}$ e $^{2,3}J_{CH}$ (Hz) para o fragmento C-6/C-7 de **134a** e **134b**.

Diastereoisômero	Núcleos acoplados	$^3J_{HH}$	Núcleos acoplados	$^2J_{CH}$	Núcleos acoplados	$^3J_{CH}$
134^a	H-8/H-7	9,8	C-7/H-8	-2,0	C-3/H-7	0,8
	H-7/H-6	1,9	C-7/H-6	-4,9	C-4/H-7	1,0
134b	H-8/H-7	4,5	C-7/H-8	-3,5	C-3/H-7	4,1
	H-7/H-6	7,2	C-7/H-6	-4,7	C-4/H-7	2,0

No diastereoisômero **134a**, as constantes de acoplamento $^3J_{H-6/H-7} = 1,9$ Hz e $^3J_{C-4/H-7} = 1,0$ Hz indicam uma orientação *gauche* entre H-6 e H-7 e C-4 e H-7. A constante de acoplamento $^2J_{C-7/H-6} = -4,9$ Hz é característica de um rotâmero como o descrito na figura 14. Para a relação 7/8, a constante de acoplamento $^3J_{H-7/H-8} = 9,8$ Hz indica uma orientação *anti* entre H-7 e H-8, mas infelizmente, sendo que C-9 não possui hidrogênios (C_0), não é possível a observação de um efeito NOE entre os hidrogênios que deveriam estar presentes em C-9 e C-6 para determinação da estereoquímica segundo as regras de Murata e colaboradores. Deste modo, não foi presumível afirmar a estereoquímica relativa entre 7/8 no diastereoisômero **134a**.

**Figura 14:** Determinação da estereoquímica relativa do diastereoisômero **134a**.

No diastereoisômero **134b**, os valores $^3J_{H-8/H-7} = 4,5$ Hz, $^3J_{C-3/H-7} = 4,1$ Hz e $^2J_{C-7/H-8} = -3,5$ Hz são acoplamentos médios que indicam um sistema de rotâmeros com confômeros alternados (I e II, figura 15). Os dados sugerem que H-8/7-OH alternam as interações *anti* e *gauche* somente no par de rotâmeros indicados na figura 15. Esses rotâmeros resultam na relação 7,8-*syn*. Para a relação 6/7, os valores $^3J_{H-6/H-7} = 7,2$ Hz (médio), $^3J_{C-4/H-7} = 2,0$ Hz (pequeno) e $^2J_{C-7/H-6} = -4,7$ Hz (médio) indicam outro sistema de rotâmeros com confômeros alternantes (III e IV, figura 15). Esses dados sugerem uma relação 6/7-*anti*, e sendo o centro em C-6 proveniente do material de partida, conclui-se que o diastereoisômero **134b** é o composto com a estereoquímica desejada (Figura 15).

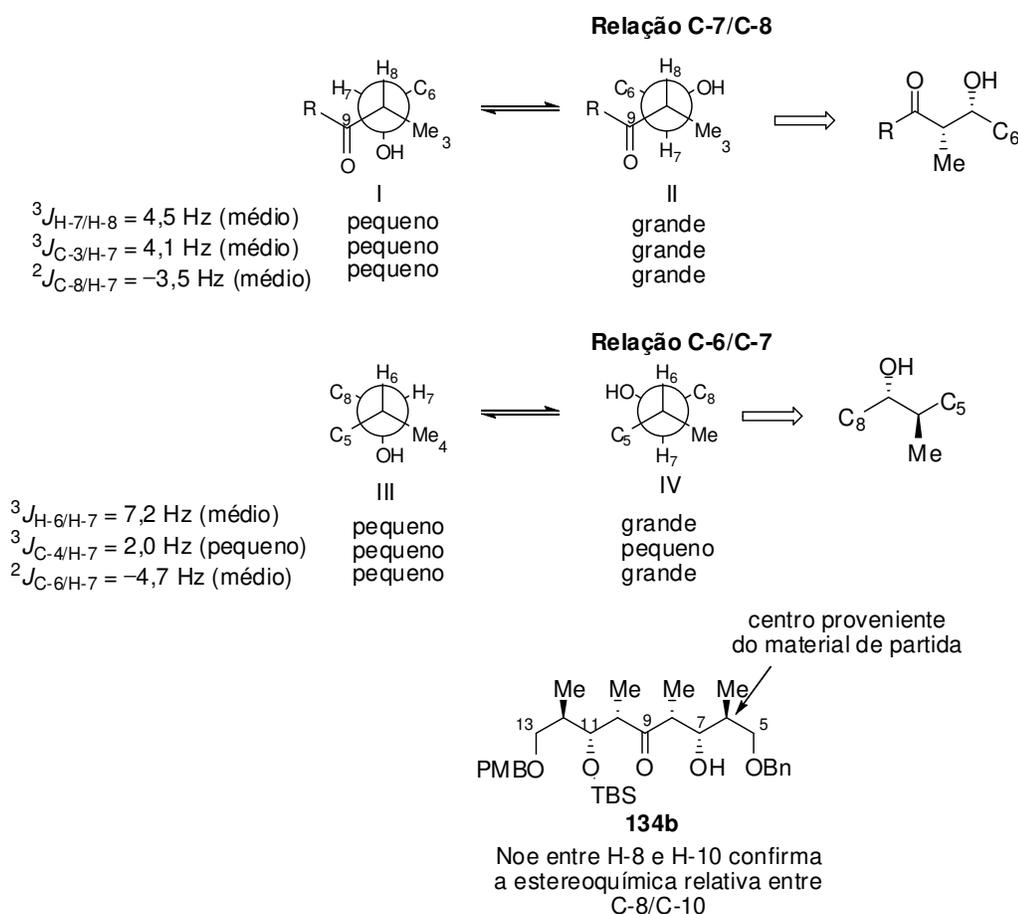


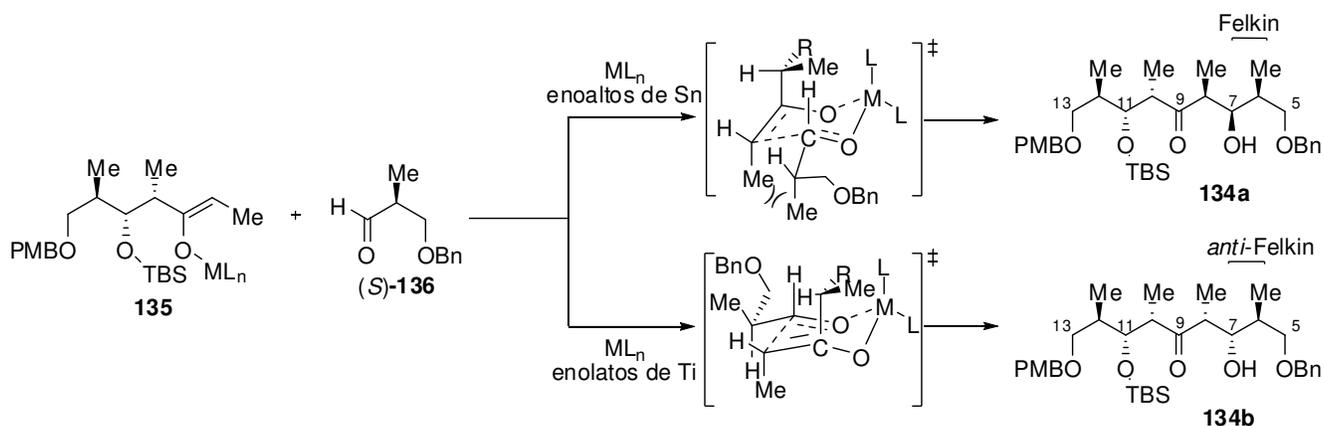
Figura 15: Determinação da estereoquímica relativa do diastereoisômero **134b**.

Assim, apesar de não ser possível determinar a estereoquímica relativa do diastereoisômero **134a**, podemos supor que a relação 7/8 nesse composto seria uma relação *syn* proveniente da reação de um enolato *Z*, frequentemente observado quando usados

enolatos de Ti ou Sn, em uma adição Felkin ao aldeído.^{52a} Nesse estado de transição do tipo cadeira, a face *Re* do enolato se aproxima pela face *Si* do aldeído (Esquema 43).

A utilização de $Ti(iPrO)Cl_3$ como ácido de Lewis fornece, preferencialmente, o diastereoisômero **134b**, onde provavelmente o estado de transição cíclico quelado aproxima a face *Si* do enolato com a face *Re* do aldeído em uma relação do tipo *anti*-Felkin (Esquema 43).⁸¹

Esses dois estados de transição sozinhos, não explicam a diferença de seletividade observada quando utilizado os diferentes ácidos de Lewis. No entanto, o total entendimento do mecanismo dessa reação ainda não foi concluído em nosso laboratório.



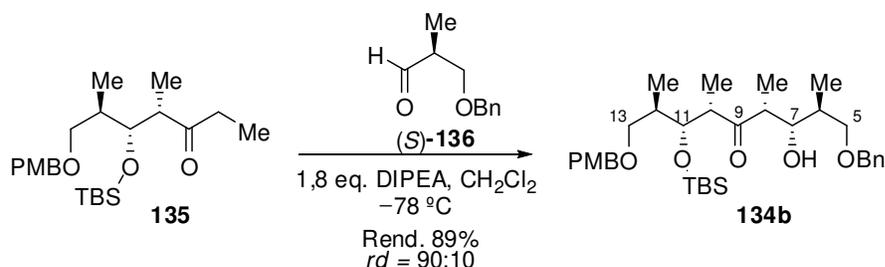
Esquema 43: Estados de transição para os diastereoisômeros **134a** e **134b**.

3.3.2 OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO ALDÓLICA PARA PREPARAÇÃO DO FRAGMENTO C-5/C-13

O fragmento avançado **134b**, inédito na literatura, apresenta 6 dos 9 centros estereogênicos consecutivos presentes nos salinocetais A (**1**) e B (**2**). Com a estereoquímica determinada e atribuída a esse composto (**134b**) como sendo o produto desejado, partimos para otimização da reação aldólica para obtenção desse aduto de aldol. A primeira estratégia adotada foi a repetição da reação com $Ti(iPrO)Cl_3$ como ácido de Lewis, porém, com a utilização de excesso de DIPEA (1,8 equivalentes), além de manter a temperatura da reação a $-78^{\circ}C$ durante toda a reação aldólica para evitar a remoção do grupo protetor da hidroxila

⁸¹ (a) Evans, D.A.; Rieger, D.L.; Bilodeau, M.T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047. (b) Solsona, J.G.; Romea, P.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 519.

secundária (Esquema 44). Nessa metodologia, não foi observado nenhum produto de desproteção, e o aduto **134b** foi obtido em um rendimento de 89%, com uma diastereosseletividade de 90:10. O aumento na seletividade nesse caso confirma que o aduto de aldol que sofria desproteção era o principal e por isso a menor seletividade naquela condição descrita na Tabela 3.

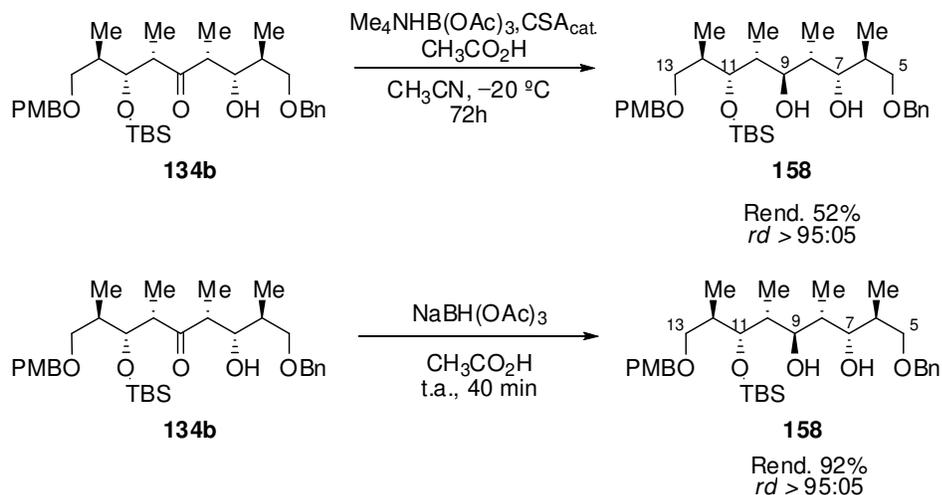


Esquema 44: Otimização da reação aldólica.

3.3.3 REDUÇÃO ESTEREOSELETIVA 1,3-ANTI DO FRAGMENTO C-5/C-13

O próximo passo na rota sintética foi uma redução estereosseletiva 1,3-*anti* do aduto de aldol **134b** (Esquema 45). Como estratégia, foi utilizado o protocolo de Evans e colaboradores.³² O aduto de aldol **134b** foi submetido às condições de redução estereosseletiva 1,3-*anti* utilizando triacetoxiboroidreto de tetrametilamônio ($\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$) na presença de ácido acético glacial, acetonitrila e CSA em quantidade catalítica, levando à formação do diol **158** em excelente razão diastereoisomérica ($rd >95:05$) e 52% de rendimento, sendo recuperado 28% do aduto de aldol de partida.

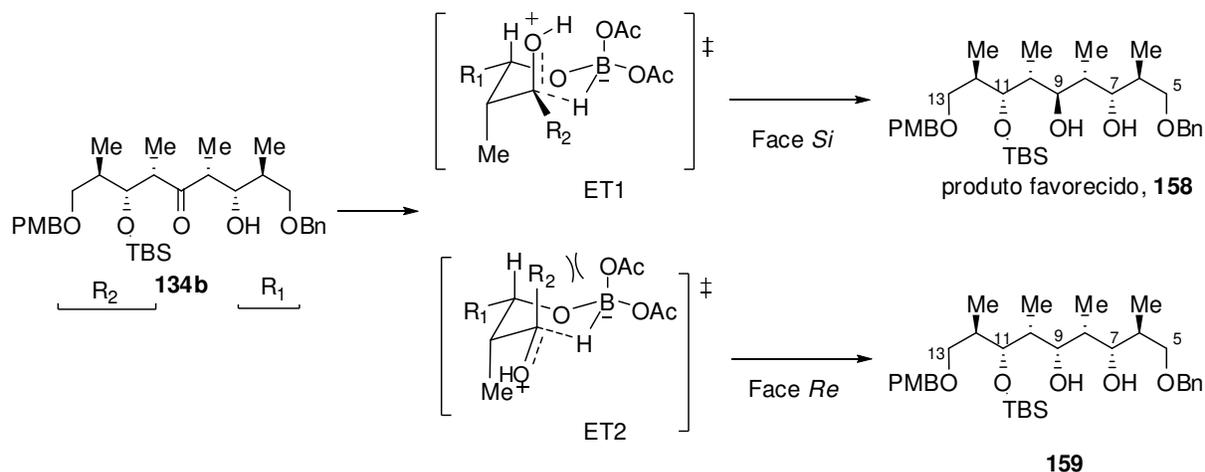
Na tentativa de melhorar o rendimento dessa reação de redução 1,3-*anti*, testamos outra metodologia que utiliza como agente redutor o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, gerado *in situ* pela adição de NaBH_4 em ácido acético glacial.³² Utilizando essa metodologia, foi possível obter o diol **158** em 92% de rendimento e uma razão diastereoisomérica superior a 95:05 (Esquema 45). A grande vantagem dessa metodologia em relação à usada anteriormente é que, além da reação se proceder o tempo todo à temperatura ambiente, em apenas 40 minutos a mesma é concluída, consumindo todo o material de partida, o que é extremamente importante para uma etapa tão avançada da síntese.



Esquema 45: Redução estereosseletiva 1,3-*anti* do fragmento C-5/C-13.

No trabalho onde essa metodologia de redução estereosseletiva 1,3-*anti* foi desenvolvida,^{32a} Evans e colaboradores verificaram que a presença e a quantidade de ácido acético não só aumenta o rendimento da reação, como aumenta modestamente a estereosseletividade dos dióis desejados. Além disso, presença de impurezas no reagente $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ podem interferir no rendimento e seletividade da reação. O reagente $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ é preparado *in situ* na reação em questão, e nessa condição, maior quantidade de ácido acético foi utilizada. Podemos ter indícios então, da explicação para o aumento no rendimento da reação quando utilizada essa metodologia.

A alta estereosseletividade dessa reação pode ser explicada por um mecanismo em que ocorre a troca do ligante acetoxila do agente redutor pela função hidroxila do substrato. A adição do hidreto intramolecular forma um estado de transição em que a competição entre ET1 e ET2 (Esquema 46) levará a formação do isômero **158** como produto principal. Como pode ser observado no Esquema 46, a interação 1,3-diaxial $\text{R}_2 \leftrightarrow \text{OAc}$ existente em ET2 desestabiliza esse estado de transição, enquanto a mesma interação 1,3-diaxial em ET1 $\text{OH}^+ \leftrightarrow \text{OAc}$ estabiliza e favorece a formação dos dióis com estereoquímica 1,3-*anti*.^{32a}



Esquema 46: Obtenção do fragmento C5-C13.

3.3.4 CONSTRUÇÃO DO FRAGMENTO C5-C-17

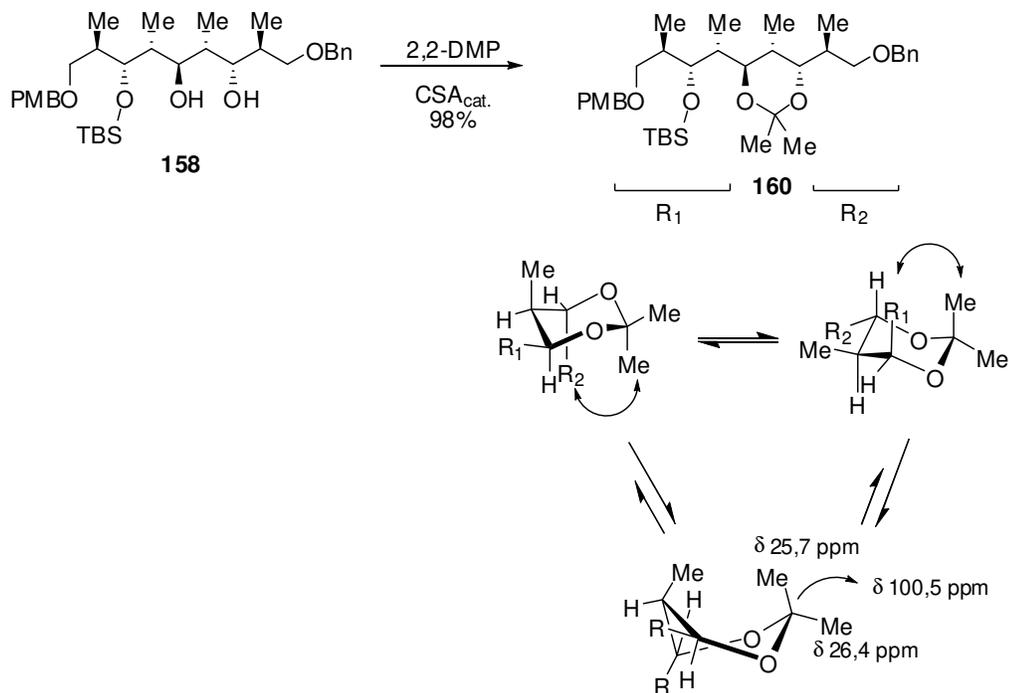
Com o fragmento inédito (**158**), contendo 7 centros estereogênicos consecutivos, o próximo passo foi a reação de proteção de suas hidroxilas secundárias em C-7 e C-9. Desse modo, o composto **158** foi tratado com 2,2-dimetoxipropano e quantidade catalítica de CSA durante 24 horas fornecendo o acetonídeo **160** correspondente, em 98% de rendimento (Esquema 47). Essa etapa do trabalho também permitiu a confirmação da estereoquímica do acetonídeo formado.

Segundo Rychnovsky,¹⁰ a análise de apenas 3 carbonos permite a determinação inequívoca da estereoquímica relativa do acetonídeo formado proveniente de 1,3-dióis. Isso, porque os acetonídeos em *cis* permanecem preferencialmente na conformação em cadeira, enquanto os acetonídeos em *trans* preferem a conformação bote torcido, refletindo assim nos deslocamentos químicos provenientes do carbono cetral e das metilas substituintes. Para os grupamentos metílicos dos acetonídeos em *cis* são observados deslocamentos químicos em 30 e 19 ppm, enquanto para os grupamentos metílicos dos acetonídeos em *trans* a faixa é de 24-26 ppm.¹⁰ Os carbonos acetais, por sua vez, apresentam deslocamentos químicos de $98,1 \pm 0,83$ ppm para acetonídeos em *cis* e $100,6 \pm 0,25$ para acetonídeos em *trans*.^{10,82}

Para o acetonídeo **160** obtido nesse trabalho, o valor encontrado no espectro de RMN de ¹³C para C-8 foi 100,5 ppm, enquanto as metilas do acetonídeo foram 25,7 e 26,4 ppm,

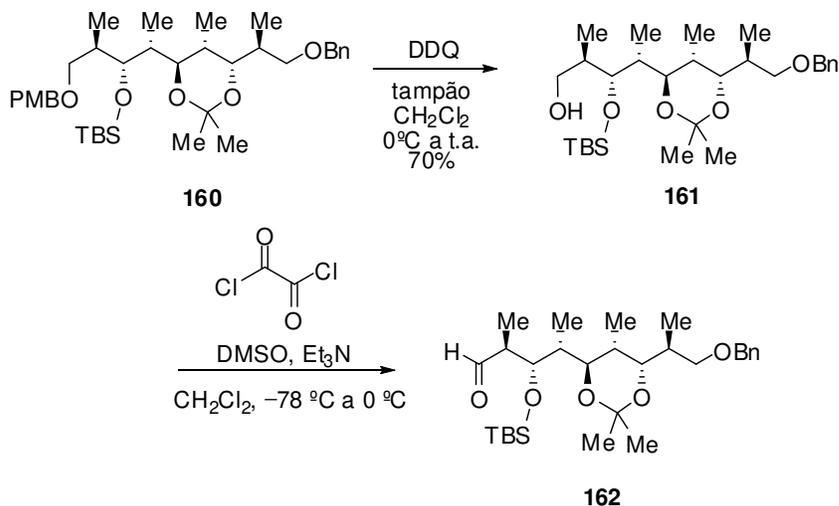
⁸² Evans, D.A.; Rieger, D.L.; Gage, J.R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099.

que são condizentes com os valores para acetonídeos em *trans* segundo as regras de Rychnovsky.¹⁰



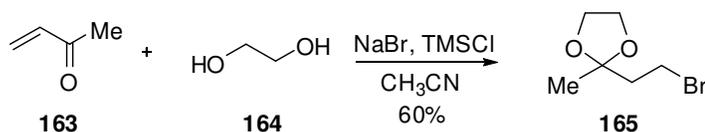
Esquema 47: Preparação do acetonídeo **160** e preferência conformacional, bem como seus dados espectroscópicos.

A remoção do grupo PMB na presença de DDQ e tampão pH = 7 forneceu o álcool **161** em 70% de rendimento. Posterior oxidação da hidroxila primária sob as condições de Swern levaram ao aldeído **162** que foi utilizado sem purificação na etapa seguinte (Esquema 48). Até o momento, nenhum desses intermediários (**160**, **161** e **162**) foi descrito na literatura.



Esquema 48: Preparação do aldeído **162**.

A preparação do reagente de Grignard para posterior acoplamento com o aldeído **162** se deu a partir da cetona vinílica **163**, tratada com etilenoglicol na presença de NaBr e TMSCl para gerar o brometo **165** em um rendimento de 60% (Esquema 49).⁸³



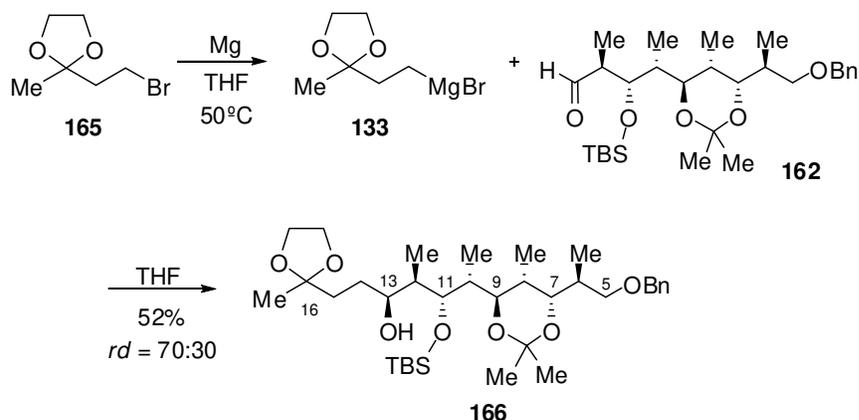
Esquema 49: Preparação do brometo **165**.

A estratégia da utilização da reação de Grignard controlada pelo substrato foi baseada em trabalhos descritos na literatura.^{25,68,84} O reagente de Grignard gerado *in situ* foi adicionado lentamente a uma solução do aldeído em THF a -78°C . O produto **166** foi obtido em um rendimento de 52% e uma razão diastereoisomérica de 70:30, não sendo possível a separação dos diastereoisômeros em coluna cromatográfica (Esquema 50).⁸⁵

⁸³ (a) Larson, G.L.; Klesse, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3627. (b) Singh, S.; Guiry, P.J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5758.

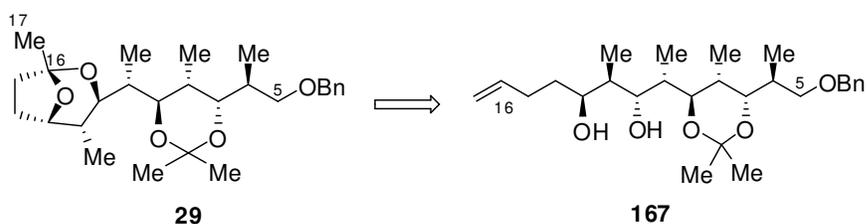
⁸⁴ Francke, W.; Schroder, F.; Philipp, P.; Meyer, H.; Sinnwell, V.; Gries, G. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 363.

⁸⁵ Singh, S.; Guiry, P.J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5701.



Esquema 50: Reação de acoplamento entre o aldeído **162** e o reagente de Grignard **133**.

Com esse resultado em mãos, achamos interessante testar uma modificação na rota, já que a baixa seletividade encontrada, aliada à dificuldade de separação dos diastereoisômeros obtidos em um fragmento tão avançado seria inviável para continuidade da mesma. Assim, a modificação consistiu na troca da carbonila protegida em C-16 por uma dupla ligação, evitando assim a manipulação posterior de grupos de proteção. Nessa nova estratégia, a posterior espirocetalização não poderia mais ocorrer em meio ácido, sendo agora proposta uma oxidação de Wacker, seguido da espirocetalização intramolecular (ciclização do tipo Wacker) a partir do composto **167** (Esquema 51).¹⁵

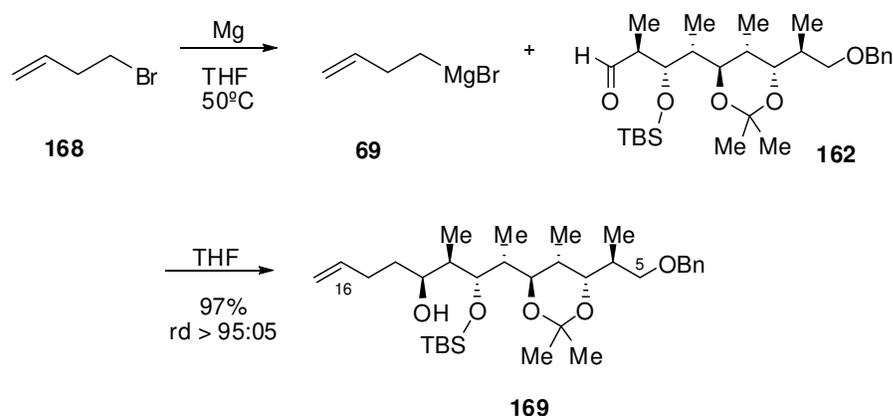


Esquema 51: Obtenção do composto **29** a partir de **167**.

Assim, a modificação envolveu a adição do reagente de Grignard **69** (proveniente do brometo **168** comercial)⁸⁶ ao aldeído **162** nas mesmas condições anteriores, obtendo o produto **169** em 97% de rendimento e uma razão diastereoisomérica superior a 95:05 (Esquema 52). É importante salientar que o fragmento avançado **169** tem 8 dos 9 estereocentros presentes nas estruturas dos salinocetais A e B, tratando-se de mais um

⁸⁶ Taber, D.F.; Guo, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *72*, 9479.

composto inédito na literatura. Frente a esse excelente resultado, o fragmento **169** foi selecionado para prosseguimento da rota sintética visando a síntese do salinectal A.



Esquema 52: Reação de acoplamento do aldeído **162** com reagente de Grignard **69**.

Apesar da história da reação de Grignard ter mais de 100 anos, o mecanismo detalhado para a formação da ligação C-C em adição de reagentes de Grignard a compostos carbonílicos ainda é desconhecido.⁸⁷ Esperava-se que as seletividades nesses produtos de adição do reagente de Grignard ao aldeído (Esquemas 50 e 52) fossem em favor de um produto de adição 1,2-*syn* com o ataque do nucleófilo ocorrendo preferencialmente pela face *Si* do aldeído em uma adição do tipo Felkin-Anh.⁷² Nesse modelo, o ataque do nucleófilo ocorre pelo lado oposto ao maior grupo (R), estando o grupo menos volumoso (H) mais próximo do H do aldeído (Figura 16). Pela trajetória de Bürgi e Dunitz, o nucleófilo ataca em um ângulo de 107° com relação à carbonila.

⁸⁷ Yamabe, S.; Yamazaki, S. *PATAI's Chemistry of Functional Groups: Theoretical Studies of the addition of RMgX to carbonyl compounds*, **2009**, 1.

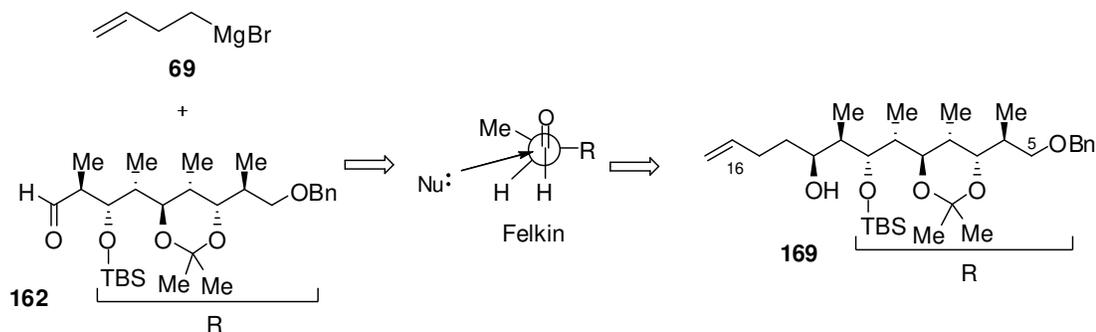


Figura 16: Aproximação do tipo *Felkin* do nucleófilo à carbonila leva ao composto **169**.

Essa proposta é certamente viável no caso da adição do reagente de Grignard **69** ao aldeído **162**, mas não explica a diminuição na estereosseletividade da reação quando adicionamos o reagente de Grignard **133** ao mesmo aldeído (Esquema 50). Uma proposta para explicar o mecanismo da reação envolvido nesse caso, pode estar relacionada com a formação de dímeros pelo reagente de Grignard. Um mecanismo bastante aceito para essa reação são as moléculas de reagente de Grignard agirem em equilíbrio como dímeros de Schlenck (Figura 17), onde todas as três espécies podem reagir com o composto carbonílico.^{87,88}

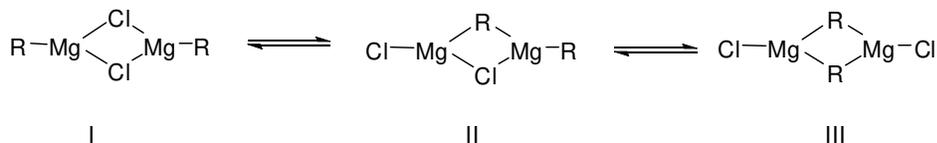


Figura 17: Equilíbrio de Schlenck proposto para reagentes de Grignard.

Para a formação de **166** (Esquema 50), nos baseamos em estudos teóricos descritos na literatura,⁸⁷ nos quais é proposto que, em compostos carbonílicos contendo grupamentos α -alcóxidos, ao invés da presença isolada dos dímeros de Schlenck, devemos considerar um dímero contendo o oxigênio da carbonila e da posição alfa se coordenando com o magnésio. Da mesma forma, a presença de um grupamento alcóxido na posição gama ao magnésio, pode orientar a formação de um estado de transição quelado, contendo na esfera de

⁸⁸ Ashby, E.; Laemmle, J.; Neumann, H.M. *Acc. Chem. Res.* **1974**, 272.

coordenação do magnésio, o oxigênio carbonílico, o oxigênio alcóxido e dois cloretos.^{87,89} Assim, uma proposta para baixa seletividade encontrada na reação delineada no esquema 50 seria uma competição entre duas aproximações, uma com a adição do nucleófilo à carbonila com uma aproximação do tipo *Felkin* (ET1), e outra uma aproximação do tipo quelada (ou *anti-Felkin*), em que a passagem pelo estado de transição ET2 expõe a face *Re* do aldeído para adição do nucleófilo à carbonila (Figura 18).

Uma proposta através da formação de dímeros com a molécula de solvente se coordenando ao magnésio também explicaria a ótima seletividade para o composto **169** (Figura 19).^{87,88}

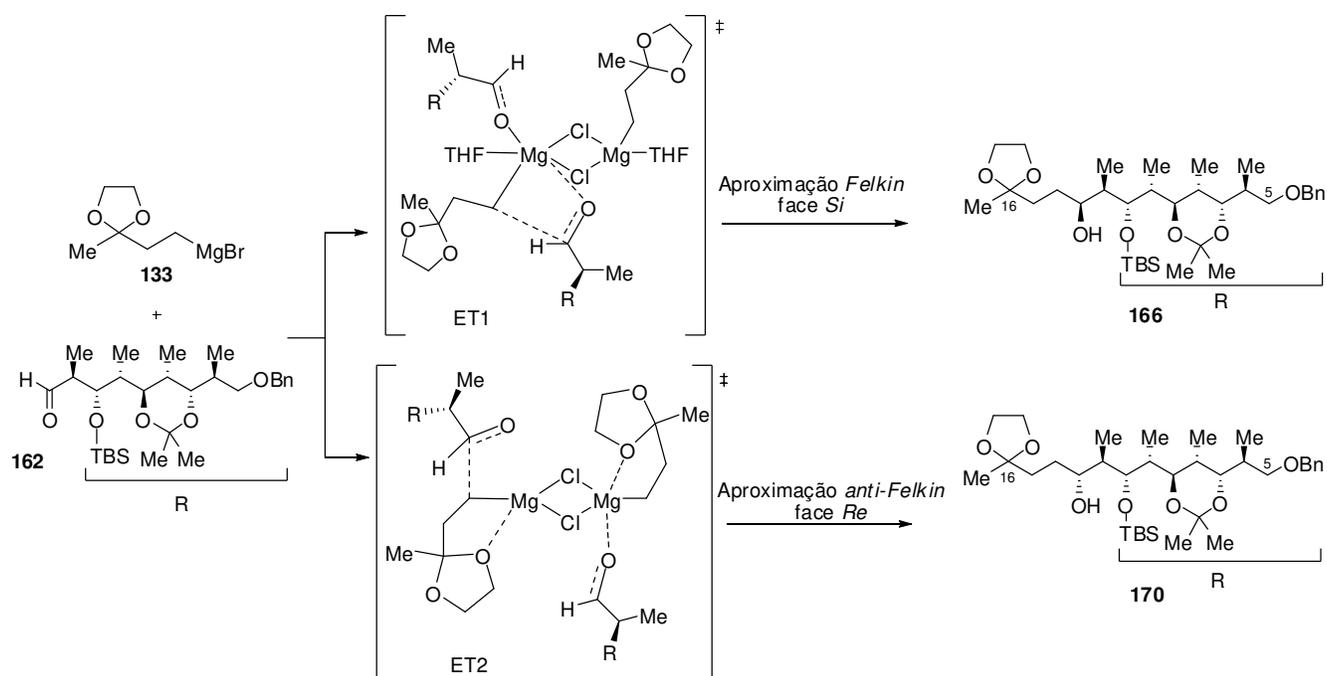


Figura 18: Proposta de Estado de transição para mistura de produtos observados na formação de **166**.

⁸⁹ Miles, W.H.; Rivera, S.L.; del Rosário, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 305.

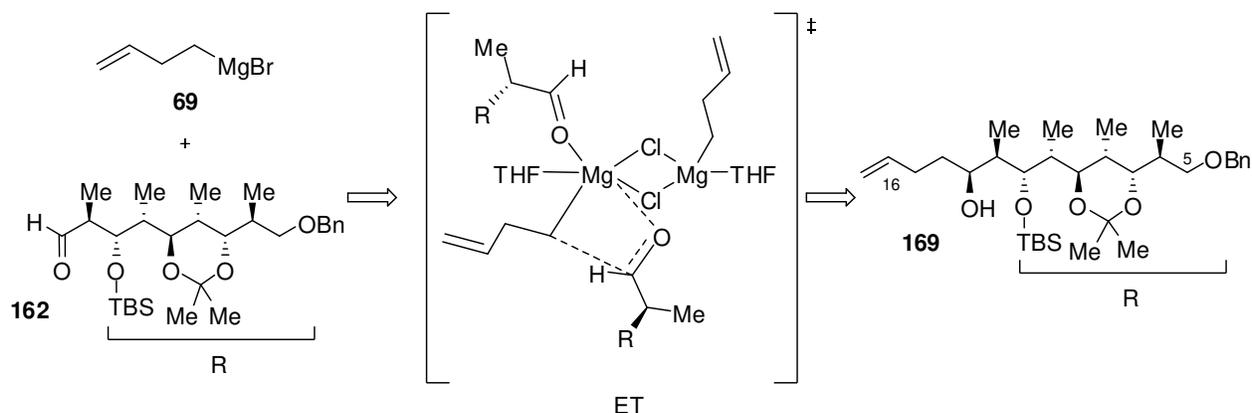
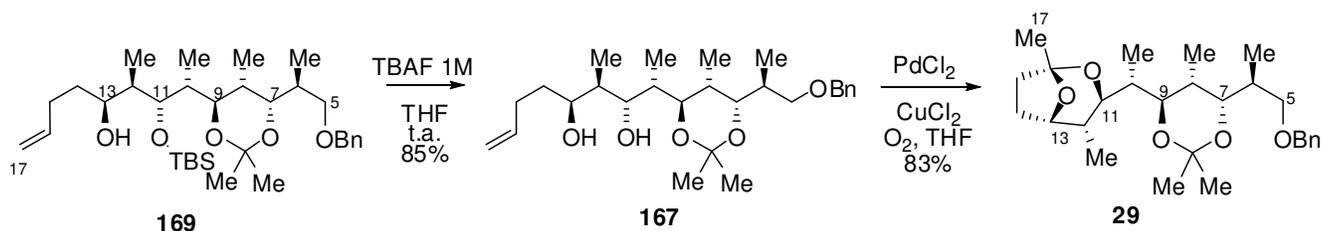


Figura 19: Proposta de estado de transição para formação de **169** baseado em equilíbrio de Schlenck.

Para confirmação da estereoquímica do produto **169** obtido no esquema 52 e dando também continuidade na rota sintética, o grupo TBS foi removido da hidroxila secundária do composto (**169**) utilizando TBAF e o mesmo foi submetido à reação de ciclização intramolecular do tipo Wacker (Pd_{cat} com Cu(II) como co-oxidante), baseada no trabalho de Paterson e colaboradores, em excelente rendimento (Esquema 53).¹⁵



Esquema 53: Preparação do espirocetal **29**.

A ciclização intramolecular do tipo Wacker, usando oxigênio como nucleófilo é um dos processos mais importantes para a preparação de *O*-heterociclos.^{30,90} O uso de grupos carbonílicos e hidroxilas é bem fundamentado para a obtenção de lactonas e éteres cíclicos, respectivamente. No caso da reação em questão, o mecanismo proposto seria a primeira complexação da espécie de Pd ao alceno **167**, seguido do ataque da hidroxila em uma ciclização 5-*exo-trig* resultando na espécie **III**. Posterior eliminação de Hidreto libera a

⁹⁰ Veja revisões em: (a) Zeni, G.; Larock, R.C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. (b) Beccalli, E.M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318.

espécie de paládio **V** e o intermediário **IV**, cuja catalise ácida leva à formação do bicíclico acetal rígido **29** (Figura 20).^{15,91}

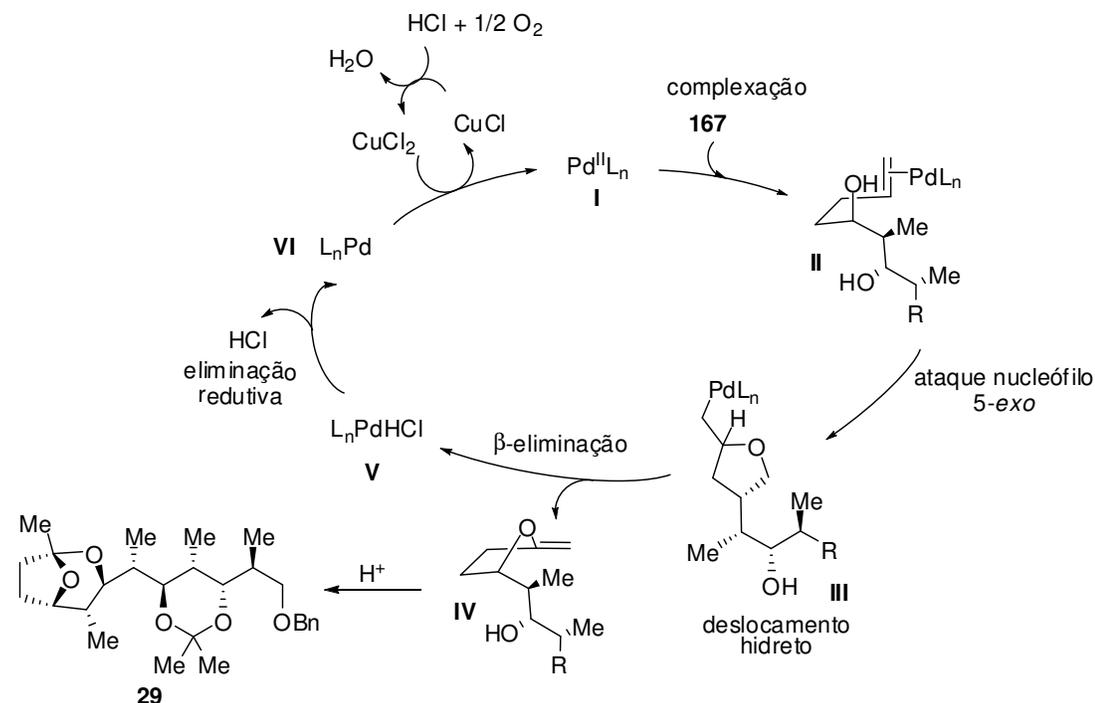


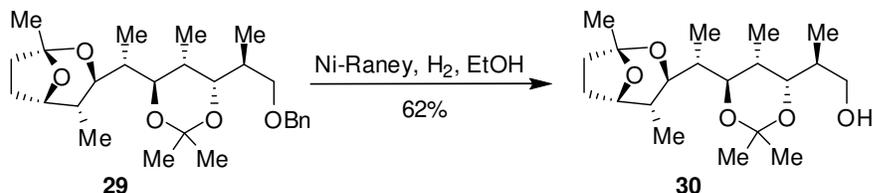
Figura 20: Mecanismo proposto para a formação de **29**.

Nessa etapa do trabalho, foi obtido um produto intermediário avançado **29** em perfeita concordância com o produto obtido por Paterson e colaboradores na síntese dos salinocetais A e B (Tabela 8).¹⁵ O fragmento avançado apresenta-se em concordância com o descrito na literatura, onde além dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C comparados e descritos na tabela 8, sua rotação ótica foi $[\alpha]_D^{20} = -8,3$ (c 0,30, CHCl_3) enquanto para o produto obtido por Paterson e colaboradores a rotação ótica apresentada foi $[\alpha]_D^{20} = -8,6$ (c 0,33, CHCl_3).¹⁵

Apesar de pequenas discrepâncias na tabela 8 apresentadas para os C-19 e H-25, as mesmas foram esclarecidas em contato com o Prof. Dr. Paterson e sua colaboradora Mina Razzak como sendo erros de digitação (Anexos 120 e 121). Além disso, posterior remoção do grupo protetor benzila seguindo as condições reacionais de hidrogenólise na presença de Ni-Raney permitiram nova comparação com os dados de deslocamento químico de RMN de ^1H e ^{13}C com aqueles reportados por Paterson para o mesmo composto e mostraram dessa

⁹¹ (a) Tkenaka, K.; Mohanta, S.C.; Patil, M.L.; Rao, C.V.L.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3480. (b) J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts", **2004**, Primeira Edição, Wiley, 29-35.

vez, perfeita concordância (Tabela 9).¹⁵ A rotação ótica para o composto **30** obtido nesse trabalho foi de $[\alpha]_D^{20} +6,0$ (c 0,78; CHCl_3) enquanto a rotação ótica para o composto obtido por Paterson foi $+6,2$ (c 0,81, CHCl_3).¹⁵

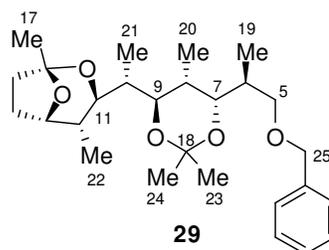


Esquema 54: Remoção do grupo protetor benzil.

Com a preparação do composto **30**, obtivemos todos os 9 centros estereogênicos contidos na estrutura dos salinocetais A (**1**) e B (**2**), e esse resultado bastante satisfatório permitiu a determinação inequívoca da estereoquímica dos centros formados pela comparação com os dados obtidos nesse trabalho com os da literatura.

A obtenção do fragmento comum à síntese de Paterson e col.¹⁵ e de Yadav e col.²⁵ em 16 etapas e 8% de rendimento global, permitiu confirmar a veracidade da estereoquímica atribuída quando utilizado como ferramenta a RMN para o composto **134b**.

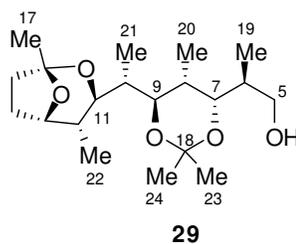
Tabela 8: Comparação entre os dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **29** obtido nesse trabalho e o mesmo composto obtido por Paterson e colaboradores¹⁵



Posição	Composto 29 (CDCl ₃ , 500 MHz)	Composto 29 (Lit. ¹⁵) (CDCl ₃ , 500 MHz)	Composto 29 (CDCl ₃ , 125 MHz)	Composto 29 (Lit. ¹⁵) (CDCl ₃ , 125 MHz)
	^1H	^1H	^{13}C	^{13}C
5	3,57 (1H, dd, <i>J</i> 8,8 e 3,2 Hz) 3,43 (1H, dd, <i>J</i> 8,8 e 6,3 Hz)	3,58 (1H, dd, <i>J</i> 8,8 e 3,0 Hz) 3,43 (1H, dd, <i>J</i> 8,7 e 6,3 Hz)	70,3	70,2
6	1,91-1,72 (1H, m)	1,91-1,72 (m, 1H)	36,3	36,3
7	3,63 (1H, dd, <i>J</i> 10,7 e 3,7 Hz)	3,64 (1H, dd, <i>J</i> 10,9 e 3,7 Hz)	73,3	73,3
8	1,91-1,72 (1H, m)	1,91-1,72 (m, 1H)	33,9	33,9
9	3,27 (1H, dd, <i>J</i> 9,3 e 6,6 Hz)	3,28 (1H, dd, <i>J</i> 9,1 e 6,5 Hz)	80,4	80,3
10	1,69-1,73 (1H, m)	1,70-1,63 (1H, m)	38,9	38,9
11	3,72 (1H, dd, <i>J</i> 10,5 e 1,9 Hz)	3,73 (1H, dd, <i>J</i> 10,6 e 1,7 Hz)	72,8	72,7
12	1,98-1,92 (1H, m)	1,99-1,92 (1H, m)	34,3	34,3
13	4,19 (1H, dd, <i>J</i> 6,1 e 3,4 Hz)	4,20 (1H, dd, <i>J</i> 5,8 e 3,7 Hz)	74,9	74,8
14	1,91-1,72 (2H, m)	1,91-1,72 (m, 2H)	25,8	25,8
15	1,91-1,72 (2H, m)	1,91-1,72 (m, 2H)	33,8	33,8
16			104,9	104,9
17	1,41 (3H, s)	1,42 (3H, s)	23,6	23,6
18			100,4	100,4
19	0,94 (3H, d, <i>J</i> 6,6 Hz)	0,98 (3H, d, <i>J</i> 6,8 Hz)	13,4	12,9 (13,4*)
20	0,89 (3H, d, <i>J</i> 7,3 Hz)	0,90 (3H, d, <i>J</i> 6,7 Hz)	12,6	12,4
21	0,87 (3H, d, <i>J</i> 7,1 Hz)	0,88 (3H, d, <i>J</i> 7,1 Hz)	8,0	8,0
22	0,66 (3H, d, <i>J</i> 7,1 Hz)	0,68 (3H, d, <i>J</i> 6,9 Hz)	12,9	12,6
23	1,27 (3H, s)	1,29 (3H, s)	24,3	24,3
24	1,25 (3H, s)	1,26 (3H, s)	24,1	24,1
25	4,46 (1H, d, <i>J</i> = 11,7 Hz) 4,48 (1H, d, <i>J</i> = 11,7 Hz)	4,49 (2H, dd, <i>J</i> 14,2 e 11,9 Hz)*	72,9	72,9
			127,4	127,4
ArH	7,31-7,32 (5H, m)	7,34-7,26 (5H, m)	127,6	127,6
			128,3	128,3
			139,1	139,1

* Em contato com o Prof. Ian Paterson e a co-autora do trabalho, Mina Razzak, foi confirmado haver um erro de digitação em sua publicação sendo correto o valor de 13,4 ppm para o deslocamento do carbono 19 em seu composto. Outro erro foi também relacionado à atribuição do hidrogênio 25 como dd, já que o mesmo trata-se de um carbono diastereotópico (Anexos 120 e 121).

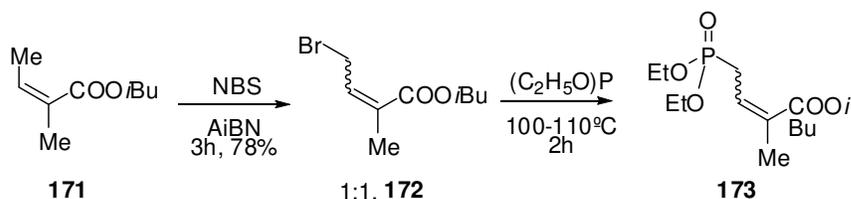
Tabela 9: Comparação entre os dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **30** obtido nesse trabalho e o mesmo composto obtido por Paterson e colaboradores.¹⁵



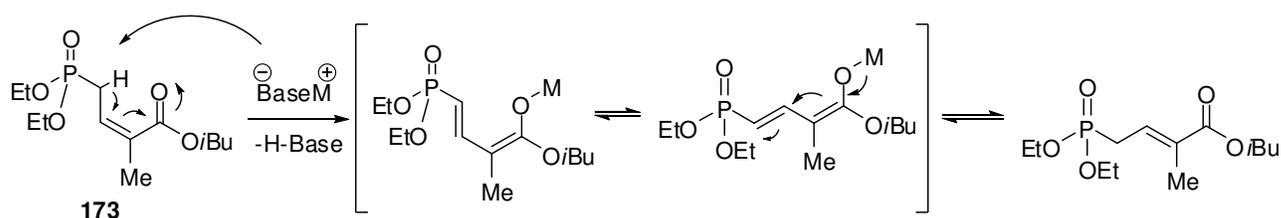
Posição	Composto 30 (CDCl ₃ , 500 MHz)	Composto 30 (Lit.) ¹⁵ (CDCl ₃ , 500 MHz)	Composto 30 (CDCl ₃ , 125 MHz)	Composto 30 (Lit.) ¹⁵ (CDCl ₃ , 125 MHz)
	^1H	^1H	^{13}C	^{13}C
5	3,57 (1H, m) 3,34 (1H, m)	3,57(1H qd <i>J</i> 11,2; 3,1Hz) 3,34 (1H, m)	69,4	69,5
6	1,64-2,02 (1H, m)	1,63-2,03 (m, 1H)	36,4	36,6
7	3,68 (1H, dd, <i>J</i> 10,5 e 3,9 Hz)	3,69 (1H, dd, <i>J</i> 10,5 e 3,8 Hz)	74,6	74,7
8	1,64-2,02 (1H, m)	1,63-2,03 (m, 1H)	34,2	34,3
9	3,34 (1H, m)	3,34 (1H,m)	80,2	80,4
10	1,64-2,02 (1H, m)	1,63-2,03 (m, 1H)	38,9	39,0
11	3,75 (1H, dd, <i>J</i> 10,7 e 1,9 Hz)	3,74 (1H, dd, <i>J</i> 10,5 e 1,9 Hz)	72,9	72,7
12	1,64-2,02 (1H, m)	1,63-2,03 (m, 1H)	34,8	34,9
13	4,22 (1H, dd, <i>J</i> 6,5 e 3,7 Hz)	4,23 (1H, dd, <i>J</i> 6,1 e 3,5 Hz)	76,3	76,5
14	1,64-2,02 (2H, m)	1,63-2,03 (m, 2H)	26,0	26,1
15	1,64-2,02 (2H, m)	1,63-2,03 (m, 2H)	33,7	33,9
16			104,9	105,0
17	1,44 (3H, s)	1,45 (3H, s)	23,4	23,5
18			100,5	100,6
19	0,94 (3H, d, <i>J</i> 6,8 Hz)	0,95 (3H, d, <i>J</i> 6,8Hz)	12,9	13,1
20	0,90 (3H, d, <i>J</i> 7,1 Hz)	0,91 (3H, d, <i>J</i> 7,0 Hz)	12,5	12,6
21	0,77 (3H, d, <i>J</i> 6,8 Hz)	0,77 (3H, d, <i>J</i> 6,8 Hz)	7,9	8,0
22	0,69 (3H, d, <i>J</i> 7,1 Hz)	0,70 (3H, d, <i>J</i> 7,0 Hz)	12,6	12,7
23	1,32 (3H, s)	1,33 (3H, s)	24,2	24,4
24	1,39 (3H, s)	1,40 (3H, s)	24,0	24,1
C5OH	3,61 (1H, m)	3,61 (1H, m)		

3.3.5 TENTATIVA DE FINALIZAÇÃO DA SÍNTESE TOTAL

A próxima etapa envolveu a preparação do fosfonato para posterior reação de Horner-Wadsworth-Emmons. O éster angelato de *iso*-butila **171**, comercialmente disponível, foi convertido ao brometo **172** por bromação com NBS. A reação de Arbuzov forneceu o fosfonato **173** em 65% de rendimento.^{48c} Foi observada uma isomerização na preparação do brometo **172**, sendo obtido o produto em uma razão isomérica de 1:1 (Esquema 55). Apesar da tentativa de separação por coluna cromatográfica, a análise de RMN de ¹³C mostrou ainda uma mistura de produtos. Optamos pela preparação do fosfonato a partir da mistura e tentativa de separação dos isômeros posteriormente. Porém, a dificuldade na revelação desse material em placa cromatográfica dificultou a separação dos isômeros. Com esse resultado, acreditamos que essa alternativa seria inviável para finalização da rota, pois o fosfonato poderia isomerizar também durante a reação de Horner-Wadsworth-Emmons (Esquema 55).

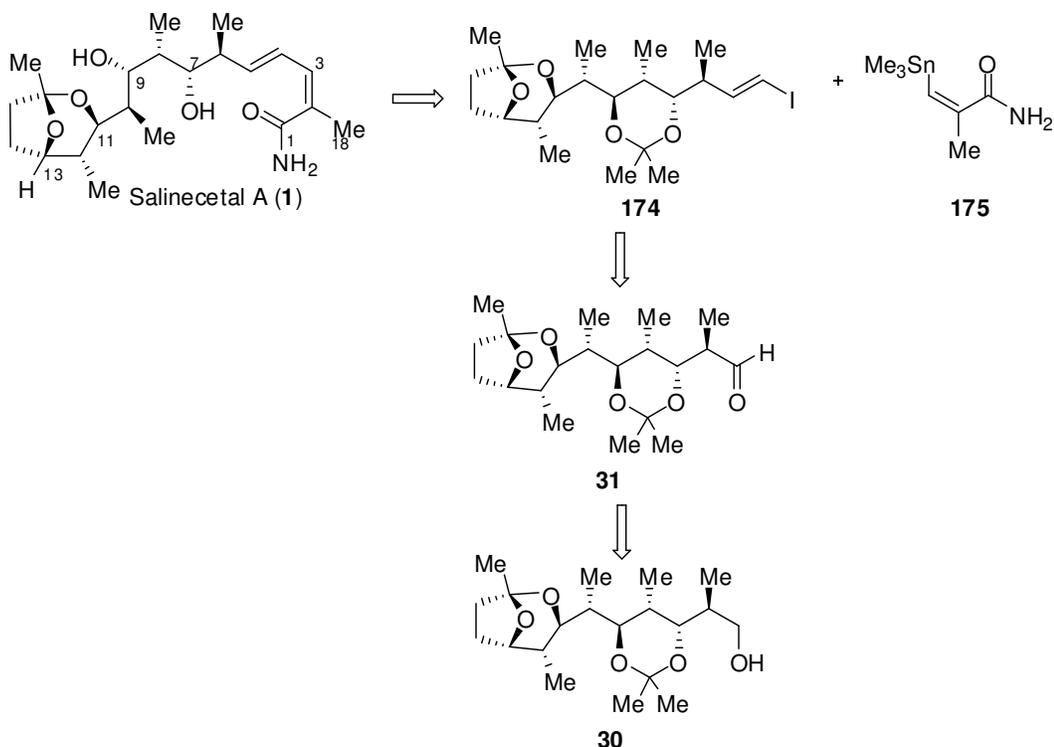


Esquema 55: Preparação do fosfonato **173**.



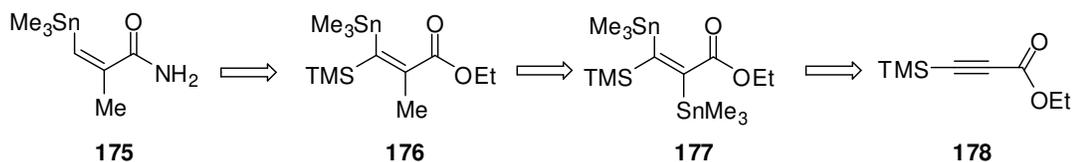
Esquema 56: Possível isomerização do fosfonato **173**.

Assim, apostamos em uma nova modificação da rota sintética, onde a finalização seria através de um acoplamento de Stille entre a estanana vinílica **175** e o iodeto **174** (Esquema 57). A estanana vinílica, por sua vez, poderia ser proveniente do aldeído **31**, que é obtido através da oxidação do álcool **30**.



Esquema 57: Estratégia para finalização da síntese total.

A estanana **175**, por sua vez, pode ser preparada através de dessilação do alceno **176** seguido de uma amidacção. O éster **176** pode ser preparado através de uma alquilação no carbono alfa à carbonila em **177**. O composto **177** seria proveniente de uma isomerização térmica a partir da diestanição de **178** (Esquema 58).⁹²



Esquema 58: Estratégia para preparação da estanana **175**.

⁹² (a) Oda, H.; Sato, M.; Morizawa, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2877. (b) Piers, E.; Skerij, R.T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 626. (c) Niestroj, M.; Neumann, W.P.; Mitchel, T.N. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *519*, 45. (d) Mancuso, J.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1653. (e) Konno, T.; Kinugawa, R.; Morigaki, A.; Ishihara, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8456. (f) Piers, E.; Skerij, R.T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4423. (g) Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171. (g) Sugawara, T.; Shibazaki, M.; Nakahara, H.; Suzuki, K. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 345.

A estratégia da utilização de um alcino protegido com TMS foi baseado no trabalho de Sweeney e colaboradores⁹³ onde foi observado que a presença de um grupo volumoso na posição 3, leva à alquilações preferenciais na posição 2, embora essa posição seja menos eletrofílica (Figura 21).

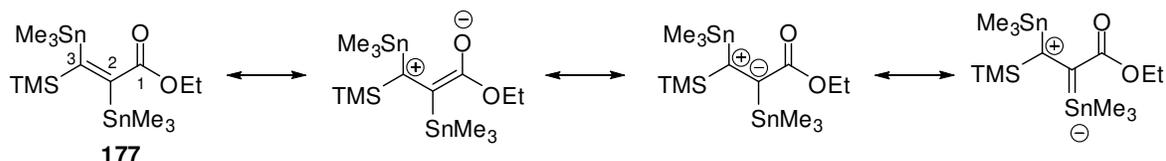
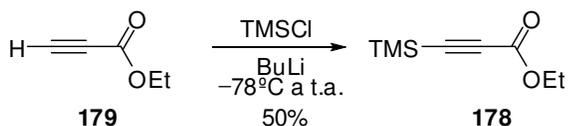


Figura 21: Estruturas de ressonância presentes em **177**.

Assim, na primeira etapa para preparação da estanana **177**, o propiolato de etila foi submetido a tratamento com BuLi na presença de TMSCl fornecendo o composto **178** em 50% de rendimento (Esquema 59).

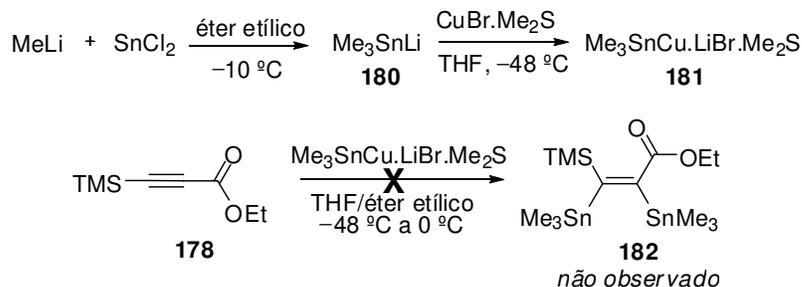


Esquema 59: Preparação do composto **178**.

O próximo passo seria a preparação do catalisador **181** e posterior adição ao éster **178**. Para isso, foi preparada uma solução de trimetilestanilítio **180** com a adição de MeLi à uma suspensão de SnCl₂ em éter etílico. A essa solução, foi adicionado o complexo de brometo de dimetilsulfeto de cobre, sendo mantido sob agitação durante 20 minutos à -48 °C. Após esse tempo, uma solução do éster em THF foi adicionada a uma solução do catalisador e mesmo após de 3 horas à 0 °C, nenhum indício de formação de produto foi observado, sendo recuperado todo o material de partida.⁹⁴

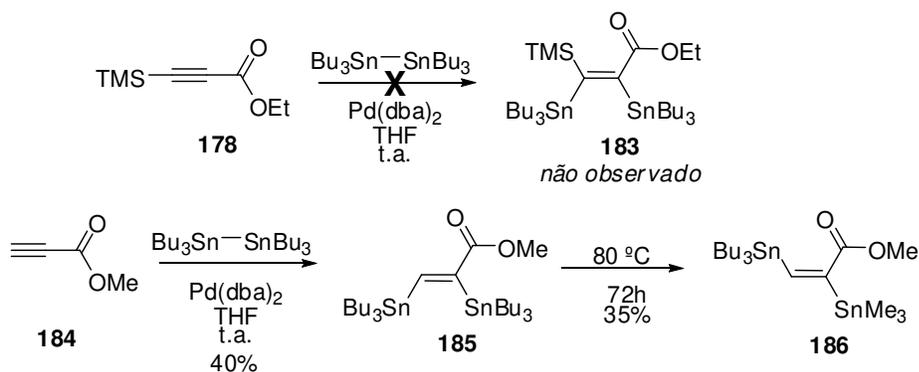
⁹³ Carter, N.B.; Mabon, R.; Sweeney, J.B. *Synlett* **2006**, 10, 1577.

⁹⁴ (a) Gilman, H.; Rosenberg, S.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3592. (b) Still, W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4836. (c) Piers, E.; Chong, J.M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1602 (d) Piers, E.; Chong, J.M.; Morton, H.E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4905. (e) Piers, E.; Skerlj, R.T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 626.



Esquema 60: Tentativa de preparação de **182**.

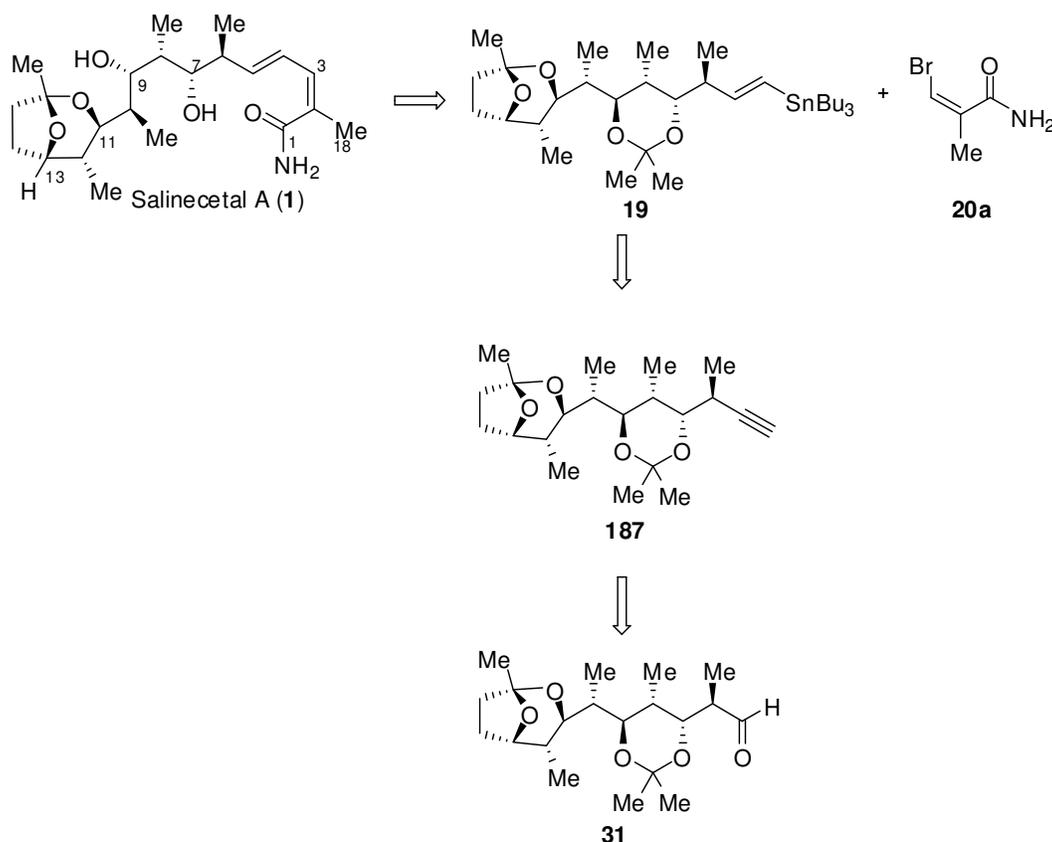
Outra tentativa para a preparação do mesmo composto foi a adição do alcino **178** em uma solução contendo $\text{Pd}(\text{dba})_2$ em THF, seguido da adição de hexabutildiestanana a temperatura ambiente e deixado *over night*. No dia seguinte, não havia traços da estanana desejada e o material de partida foi recuperado. Para validar a metodologia, testamos a reação de diestanição do alcino terminal, utilizando as mesmas condições anteriores, sendo que foi obtido a *Z*-diestanana **185**, cuja isomerização térmica ($80\text{ }^\circ\text{C}$) durante 72h forneceu a *E*-diestanana **186** desejada em um rendimento de 35% (Esquema 61). Esse resultado sugere que a ineficiência da reação para a preparação de **178** se deva, provavelmente, ao impedimento estérico provocado pelo grupo TMS.



Esquema 61: Tentativa de preparação da diestanana **183** e preparação da diestanana **186**.

3.3.6 PREPARAÇÃO DO FRAGMENTO C-4/C-17

Frente a esses resultados, modificamos novamente a rota sintética proposta para a obtenção do salinecetal A (**1**), onde a preparação do policetídeo bicíclico poderia ser visualizada a partir do acoplamento de Stille entre a estanana **19** e o brometo **20a**. A estanana **19**, por sua vez pode ser preparada a partir do alcino **187** que é proveniente do aldeído **31** através de uma homologação de Seyferth-Gilbert (Esquema 62).⁹⁵

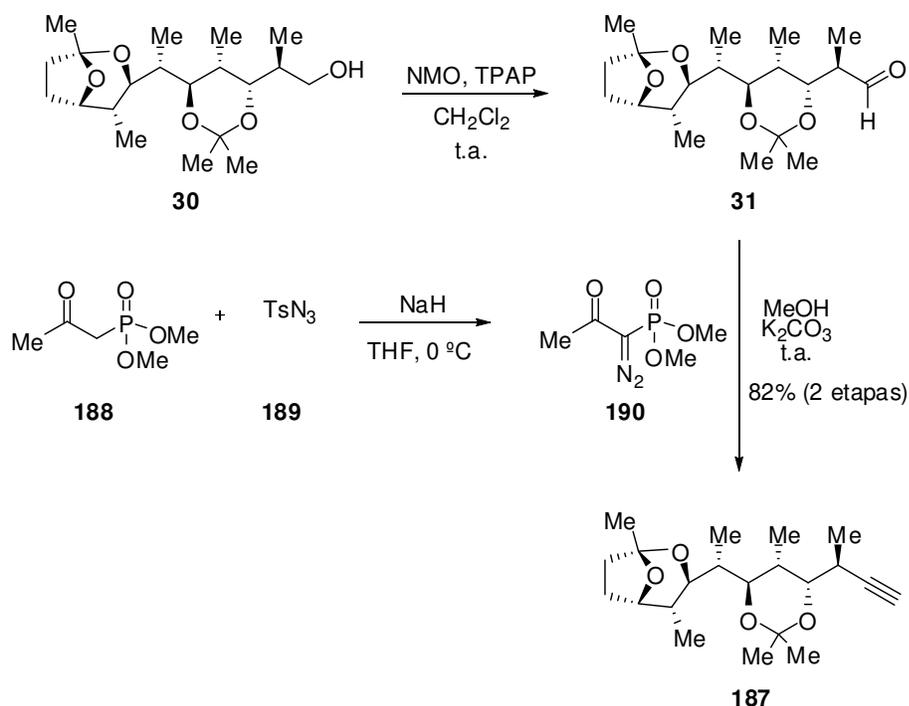


Esquema 62: Estratégia sintética para finalização da síntese proposta.

Iniciamos essa nova estratégia com a preparação do alcino **187**. Para isso, o álcool **30** foi oxidado na presença de TPAP⁵⁴ seguido da homologação de Seyferth-Gilbert utilizando o reagente de Ohira-Bestmann, recentemente preparado, fornecendo o alcino **187** em 82% de rendimento, correspondente as etapas de preparação do aldeído e homologação Seyferth-Gilbert (Esquema 63).⁹⁵ É importante ressaltar que nesse trabalho, o alcino **187** foi obtido em apenas duas etapas, a partir do álcool **30**, enquanto no trabalho de Paterson e

⁹⁵ Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561.

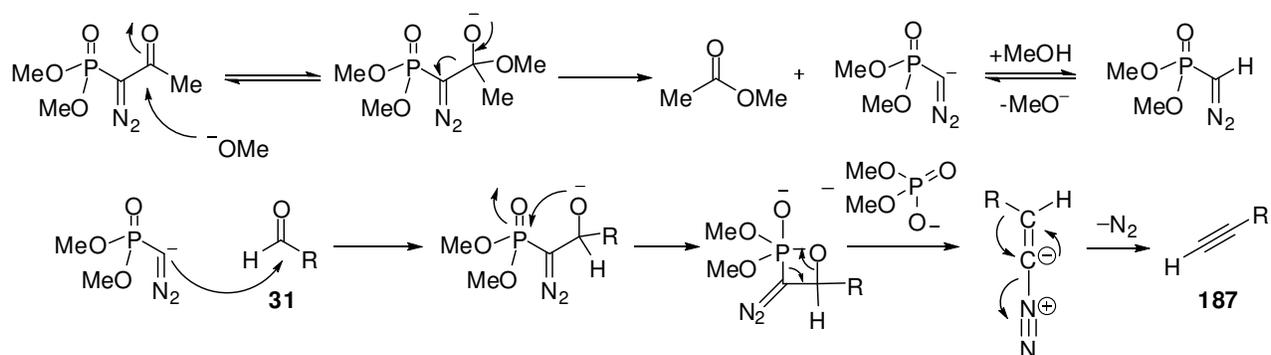
colaboradores, o mesmo foi obtido em três etapas em um rendimento de 61% a partir do mesmo álcool.



Esquema 63: Preparação do alcino **187**.

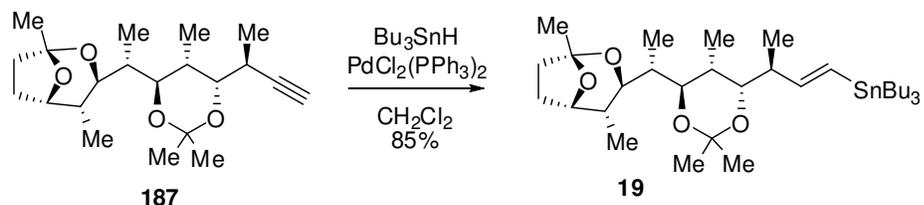
O mecanismo da homologação de Seyferth-Gilbert utilizando o procedimento modificado de Ohira-Bestmann tem como primeira etapa a desacilação do reagente pelo íon metóxido. O carbânion resultante ataca o grupo carbonila do aldeído e é formado um intermediário do tipo oxafosfetano, cujo rearranjo fornece o termicamente instável diazoalceno. Ao perder nitrogênio em uma α -eliminação é obtido o alcino correspondente (Esquema 64).⁹⁶

⁹⁶ Gilbert, J.C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837.



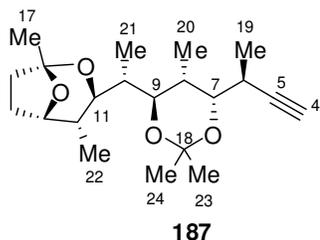
Esquema 64: Mecanismo da reação de homologação de Seyferth-Gilbert.

O alcino **187** foi submetido à reação de *syn*-hidroestanilação catalisada por $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ levando à formação da vinilestanana **19** em 85% de rendimento correspondente ao fragmento C-4/C-17 dos salinecetais (Esquema 65). O alcino **187** e a vinilestanana **19** tiveram seus dados de RMN de ^1H e ^{13}C comparados com dados da literatura mostrando ótima concordância (Tabelas 10 e 11).¹⁵



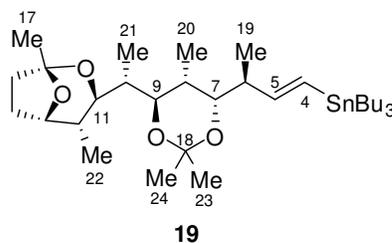
Esquema 65: Obtenção da vinilestanana **19**.

Tabela 10: Comparação entre os dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **187** obtido nesse trabalho e o mesmo composto obtido por Paterson e colaboradores.¹⁵



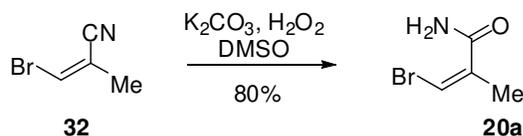
Posição	Composto 187 (CDCl ₃ , 400 MHz)	Composto 187 (Lit.) ¹⁵ (CDCl ₃ , 500 MHz)	Composto 187 (CDCl ₃ , 100 MHz)	Composto 187 (Lit.) ¹⁵ (CDCl ₃ , 125 MHz)
	^1H	^1H	^{13}C	^{13}C
4	2,04 (1H, d <i>J</i> 2,3 Hz)	2,04 (1H, d, <i>J</i> 2,3 Hz)	68,4	68,4
5			87,2	87,2
6	2,53 (1H, ddq <i>J</i> 13,8, 6,8 e 2,3 Hz)	2,53 (1H, ddq, <i>J</i> 13,7, 6,7, 2,2 Hz)	27,1	27,1
7	3,65 (1H, dd, <i>J</i> 10,3 e 3,7 Hz)	3,65 (1H, dd, <i>J</i> 10,5, 3,7 Hz)	72,9	72,8
8	1,75-1,91 (1H, m)	1,75-1,91 (1H, m)	36,0	36,0
9	3,30 (1H, dd <i>J</i> 9,0 e 6,5 Hz)	3,30 (1H, dd, <i>J</i> = 8,9, 6,5 Hz)	80,3	80,2
10	1,64-1,71 (1H, m)	1,64-1,71 (1H, m)	38,8	38,8
11	3,73 (1H, dd, <i>J</i> 10,8 e 2,0 Hz)	3,73 (1H, dd, <i>J</i> 10,8, 2,1 Hz)	72,8	72,7
12	1,93-2,00 (1H, m)	1,93-2,00 (1H, m)	33,8	33,8
13	4,20 (1H, at, <i>J</i> 4,8 Hz)	4,20 (1H, dd, <i>J</i> 6,0, 3,8 Hz)	74,5	74,5
14	1,75-1,91 (2H, m)	1,75-1,91 (2H, m)	24,2	24,2
15	1,75-1,91 (2H, m)	1,75-1,91 (2H, m)	34,2	34,2
16			104,9	104,8
17	1,42 (3H, s)	1,42 (3H, s)	25,6	25,6
18			100,8	100,8
19	1,13 (3H, d, <i>J</i> 7,0 Hz)	1,13 (3H, d, <i>J</i> 6,9 Hz)	16,6	16,6
20	0,88 (6H, d, <i>J</i> 6,8 Hz)	0,88 (6H, d, <i>J</i> 6,9 Hz)	12,4	12,4
21	0,88 (6H, d, <i>J</i> 6,8 Hz)	0,88 (6H, d, <i>J</i> 6,9 Hz)	7,8	7,8
22	0,68 (3H, d, <i>J</i> 7,0 Hz)	0,69 (3H, d, <i>J</i> 7,0 Hz)	12,5	12,5
23	1,34 (3H, s)	1,34 (3H, s)	23,4	23,4
24	1,36 (3H, s)	1,36 (3H, s)	24,0	24,0

Tabela 11: Comparação entre os dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **19** obtido nesse trabalho e o mesmo composto obtido por Paterson e colaboradores.¹⁵



Posição	Composto 19 (CDCl_3 , 500 MHz)	Composto 19 (Lit.) ¹⁵ (CDCl_3 , 500 MHz)	Composto 19 (CDCl_3 , 125 MHz)	Composto 19 (Lit.) ¹⁵ (CDCl_3 , 125 MHz)
	^1H	^1H	^{13}C	^{13}C
4	5,94 (1H, d, J 19,2 Hz)	5,93 (1H, d, J 19,2 Hz)	125,6	125,6
5	6,01 (1H, dd, 5,9 e 19,2 Hz)	6,02 (1H, dd, J 19,0, 5,9 Hz)	152,7	152,7
6	2,24-2,31 (1H, m)	2,24-2,31 (1H, m)	38,9	38,8
7	3,46 (1H, dd, J 11,0, 4,0 Hz)	3,47 (1H, dd, J 10,5, 3,7 Hz)	73,5	73,5
8	1,71-1,81 (1H, m)	1,73-1,81 (1H, m)	36,5	36,4
9	3,27 (1H, dd, J 9,1 e 7,0 Hz)	3,29 (1H, dd, J 9,2, 6,9 Hz)	80,2	80,2
10	1,63-1,70 (1H, m)	1,63-1,70 (1H, m)	40,0	40,0
11	3,74 (1H, m)	3,73 (1H, dd, J 10,7, 1,7 Hz)	72,9	72,8
12	1,93-2,00 (1H, m)	1,93-2,00 (1H, m)	33,8	33,8
13	4,20 (1H, m)	4,20 (1H, dd, J 5,9, 3,7)	74,7	74,6
14	1,84-1,90 (2H, m)	1,83-1,91 (2H, m)	24,2	24,2
15	1,71-1,81 (1H, m)	1,73-1,81 (1H, m)	34,2	34,1
	1,84-1,90 (1H, m)	1,83-1,91 (1H, m)		
16			104,9	104,8
17	1,41 (3H, s)	1,42 (3H, s)	25,6	25,6
18			100,4	100,3
19	0,82-0,92 (24H, m)	0,83-0,92 (3H, m)	15,6	15,6
20	0,82-0,92 (24H, m)	0,83-0,92 (3H, m)	12,5	12,5
21	0,82-0,92 (24H, m)	0,83-0,92 (3H, m)	7,9	7,9
22	0,67 (3H, d, J 7,0 Hz)	0,68 (3H, d, J 7,0 Hz)	12,9	12,9
23	0,82-0,92 (24H, m)	0,83-0,92 (3H, m)	23,5	23,5
24	0,82-0,92 (24H, m)	0,83-0,92 (3H, m)	24,0	24,0
			9,5	9,4
Sn(Bu) ₃	0,82-0,92 (24H, m)	0,83-0,92 (9H, m)	13,7	13,7
	1,22-1,33 (12H, m)	1,24-1,36 (12H, m)	27,3	27,3
	1,43-1,54 (6H, m)	1,44-1,53 (6H, m)	25,7	25,6
			29,1	29,1

Com a obtenção da vinilestanana **19** partimos para a preparação do brometo **20a**¹⁵ através da hidrólise oxidativa da (*Z*)-3-bromo-2-metilacrilonitrila levando ao sólido branco correspondente ao fragmento C-1/C-3 do salinecetal A.



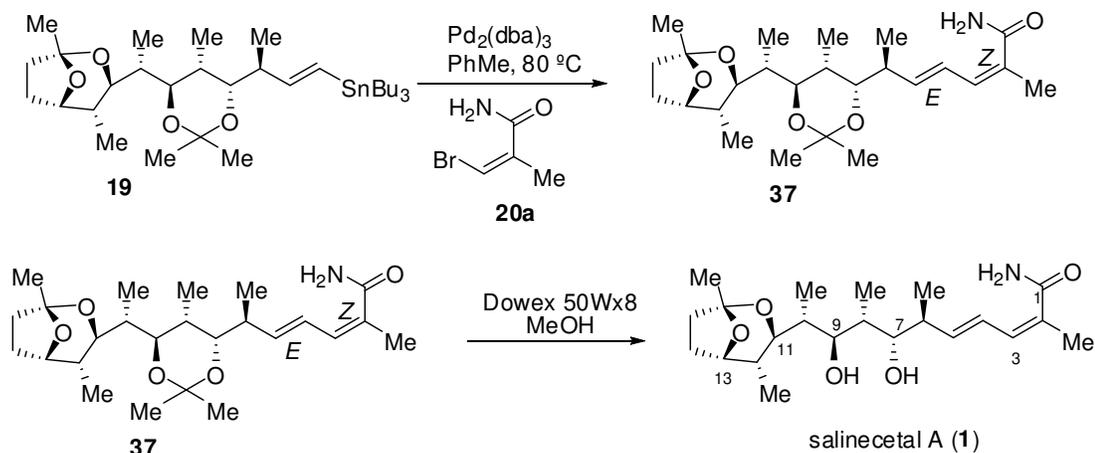
Esquema 66: Preparação da amida **20a**.

Com ambos os fragmentos necessários para a introdução do grupo dienamida terminal, efetuamos o acoplamento de Stille na presença de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (Esquema 67). Apesar de um aparente resultado promissor, obtivemos uma mistura de difícil separação, onde não foi possível isolar o composto **37**.

A partir dessa mistura, testamos a posterior remoção do grupo protetor acetonídeo utilizando resina ácida Dowex em metanol (Esquema 67). Porém, ainda foi obtida uma combinação complexa de produtos, em que inúmeras tentativas de purificação foram ineficazes. Esse material bruto, no entanto, foi enviado para análise de massas de alta resolução, sendo observado o pico íon molecular referente à $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NO}_5$ ($[\text{MH}]^+$ de m/z 396,2772, calculado = 396,2750, anexo 146), sugerindo a presença do composto salinecetal A (**1**) na mistura.

Infelizmente, devido à pouca massa desse material bruto (1,3 mg), não foi possível separar a mistura até o momento. Mas a existência do sinal referente ao produto desejado é um excelente indício de sucesso na síntese total do salinecetal A (**1**).

No entanto, com a obtenção do composto **19**, concluímos de maneira eficiente uma síntese formal dos salinecetais A (**1**) e B (**2**) em 19 etapas e 5,5% de rendimento global.

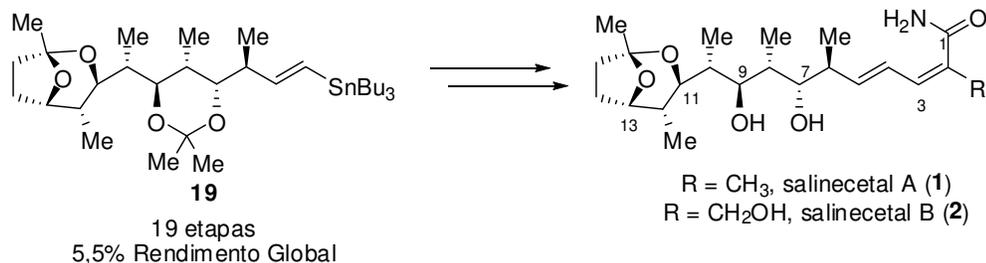


Esquema 67: Tentativa de obtenção do salinecetal A (**1**).

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O estudo visando a síntese dos policetídeos bicíclicos salinecetais A (**1**) e B (**2**) apresentou resultados bastante satisfatórios no que diz respeito a preparação do fragmento C-4/C-17 (**19**). Além de esse fragmento conter todos os 9 centros estereogênicos consecutivos presentes nos salinecetais, e uma dupla *E* funcionalizada para posterior acoplamento de Stille e finalização da rota, a obtenção desse composto se caracteriza também como a síntese formal dos policetídeos bicíclicos.¹⁵

Dessa forma, concluímos nesse trabalho a síntese formal de ambos os salinecetais A (**1**) e B (**2**) em 19 etapas e 5,5% de rendimento global a partir do ester de Roche (rota linear mais longa) (Esquema 68).



Esquema 68: Síntese formal dos policetídeos salinecetais A e B.

No decorrer desse trabalho várias mudanças de estratégia se fizeram necessárias, estando sempre voltadas à procura da rota sintética mais criativa e eficiente.

As reações envolvidas na estratégia selecionada para a preparação do fragmento **19** ocorreram com boas diastereosseletividades e rendimentos. Foram utilizadas como etapas chave, reações aldólicas estereosseletivas, reação de redução 1,3-*anti*, adição de reagente de Grignard, oxidação de Wacker, homologação de Seyferth-Gilbert e *syn*-hidroestanição.

A reação aldólica de Evans seguida por uma reação aldólica de dupla diastereodiferenciação permitiu construir o fragmento **134b** que contém 6 dos 9 centros desejados.

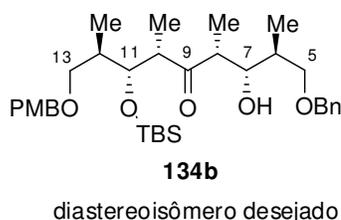


Figura 22: Determinação da estereoquímica relativa do aduto de aldol.

A estereoquímica desse fragmento foi atribuída utilizando como ferramenta a RMN.⁸ A técnica HSQC-TOCSY-IPAP forneceu dados relevantes de RMN nessa determinação onde a geração de dois sub-espectros permitiu a precisa determinação das constantes de acoplamento, sendo essas as responsáveis pela atribuição da estereoquímica do aduto **134b** como sendo 6,7-*anti* e 7,8-*syn* (Figura 22).

Posterior redução estereosseletiva 1,3-*anti*, seguido de etapas de desproteção, e oxidação (principalmente oxidação de Wacker)¹⁵ forneceu o núcleo 2,8-dioxabíciclo[3.2.1]octano presente nos salinecetais. A homologação de Seyferth-Gilbert acompanhada da reação de *syn*-hidroestanição permitiu preparar o fragmento avançado **19** contendo todos os 9 centros presentes nas estruturas dos salinecetais, além da dupla *E* na posição 4/5 (Esquemas 53, 63 e 65).

A obtenção da estanana **19** e do brometo **20a** também possibilitou uma tentativa de finalização da síntese total do salinecetal A (**1**) obtendo, no entanto, uma mistura de difícil separação, cuja tentativa de remoção do grupo protetor acetonídeo forneceu ainda uma mistura, contendo indícios da presença do policetídeo por análise de massas de alta resolução (Esquema 67, anexo 146).

Acreditamos que a repetição da rota sintética para acúmulo de material permitirá a conclusão dessa síntese e estudos visando esse resultado estão em curso no nosso grupo de pesquisas.

5. EXPERIMENTAL

5.1 REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS

Diclorometano, tolueno, trietilamina, DIPEA, tetracloreto de titânio, tetracloreto de estanho, dimetilsulfóxido e acetonitrila foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetraidrofurano e éter etílico foram tratados com hidreto de cálcio, destilados e novamente tratados com sódio e benzofenona antes de serem utilizados. Ácido acético foi destilado na presença de anidrido acético e KMnO_4 . Cloreto de oxalila foi destilado antes do uso. Tetraisopropóxido de titânio foi destilado sob vácuo (0,8 mmHg) e utilizado imediatamente. Ácido canforsulfônico (CSA) foi recristalizado em acetato de etila e posteriormente seco sob vácuo. *N*-bromosuccinimida (NBS) foi purificada dissolvendo 30 g em 300 mL de água destilada em ebulição e filtrada com o frasco imerso em um banho de gelo, deixando repousar nessa temperatura durante 2h. Os cristais foram filtrados e lavados com água gelada, sendo posteriormente seco sob vácuo.⁹⁷ $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ foi lavado azeotrópicamente com tolueno, seguido de éter etílico secos. Níquel de Raney (2g) foi aquecido a 50 °C durante 4 horas em solução aquosa de NaOH (6M, 250 mL), resfriado à temperatura ambiente, sendo o supernadante decantado e o sólido lavado repetidamente com água destilada até pH = 7,0; o sólido foi então lavado em etanol absoluto e usado imediatamente. Peneira molecular 4Å foi ativada a 160-200 °C sob vácuo (0,8 mmHg) por 12 h. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio. Todas as reações em que nada foi especificado foram realizadas sob atmosfera de argônio.

⁹⁷ Perrin, D.D.; Amarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: London, 1980.

5.2 MÉTODOS UTILIZADOS NA IDENTIFICAÇÃO E PURIFICAÇÃO DOS PRODUTOS

5.2.1 MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS

Para purificação dos compostos foi utilizada cromatografia em coluna, contendo como fase estacionária sílica-gel Aldrich (0,035-0,070 mm, 60 Å) e fase móvel conforme descrito nos procedimentos experimentais. Utilizamos também cromatografia em camada delgada preparativa para purificação (fase estacionária sílica gel, 500µm F₂₅₄ - Merck).

O método utilizado para o acompanhamento das reações foi cromatografia em camada delgada, utilizando placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck).

5.2.2 MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono (RMN de ¹³C) foram obtidos nos equipamentos Varian INOVA 500 MHz, Bruker AVANCE DRX 250 MHz, Bruker AVANCE III 400 MHz, Bruker AVANCE III 500 MHz, e Gemini 300 MHz e os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna o clorofórmio, benzeno ou metanol deuterados (7,25, 7,16 ou 3,30 ppm, respectivamente) para o RMN de ¹H e (77,0, 128,0 ou 49,0 ppm, respectivamente) para RMN de ¹³C. A multiplicidade das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN de ¹H foi indicada segundo a conversão: a (aparente) s (simpleto), sl (simpleto largo), d (dubleto), dl (dubleto largo), t (tripleto), q (quarteto), dd (duplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto), dt (duplo tripleto), td (tripleto de dubletos), ddt (duplo duplo tripleto), dq (duplo quarteto), qd (quarteto de dubletos), qt (quinteto), st (sexteto), sp (septeto), e m (multipeto). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN de ¹H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, número de hidrogênios, constante de acoplamento em Hz).

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos nos aparelhos Perkin-Elmer 1600 FTIR, Nicolet (impact 40) e IR200 spectrometer (Thermo Nicolet) com as frequências de absorção sendo expressas em cm⁻¹. Os ângulos de desvio da luz polarizada (α) foram observados nos polarímetros Carl Zeiss modelo Polamat A (lâmpada de Hg) e LEP (lâmpada

de sódio), utilizando celas de 1 cm, sendo descritos como se segue: $[\alpha]_D^{20}$ (c (g/100 ml), solvente).

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos no instrumento Xevo Q-ToF da Waters (Micromass). Os valores de capilar e temperatura da fonte foram respectivamente: 3 KV e 100 °C.

5.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Preparação do di-*n*-butil borotriflato:^{57e}

Sob atmosfera inerte, em um balão de 50 mL com condensador de refluxo e com 1/3 da parte do volume total de ácido trifílico (2,65 mL; 30 mmol) adicionou-se tri-*n*-butil borana (7,3 mL, 30 mmol). A mistura foi aquecida a 50 °C, observando-se a liberação de gás. O restante do ácido trifílico foi adicionado gota a gota. A mistura foi mantida nessas condições por 16 horas. O boro triflato foi destilado à vácuo (70 °C, 0,4 mmHg), obtendo-se um óleo levemente amarelo.

Preparação de TBSOTf:⁹⁸

Sob atmosfera inerte, em um balão de 50 mL com condensador de refluxo e com 12 g (79,2 mmol) de TBSCl, foi adicionado ácido trifílico (7,0 mL; 79,2 mmol) lentamente e a mistura foi aquecida a 50 – 60 °C. Após 16 horas, a mistura foi destilada à vácuo (70 °C, 0,4 mmHg), obtendo-se um óleo incolor.

Preparação de 2,2,2-tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila:^{62b}

A uma solução de 5,27 g (41,5 mmol) do álcool *p*-metoxibenzílico em 50 mL de CH₂Cl₂ adicionou-se 50 mL de uma solução aquosa de hidróxido de potássio 50% e 71,3 mg (2,1 mmol) de hidrogenossulfato de tetra *n*-butilamônio. A mistura reacional foi mantida sob vigorosa agitação magnética a –15 °C. Após 5 min adicionou-se, gota a gota, 5 mL de tricloroacetoneitrila, mantendo-se a mistura reacional sob agitação nessa temperatura por 30

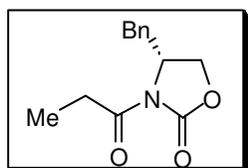
⁹⁸ Inoue, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1980**, *53*, 174.

min. Transcorridos esse período, a mistura reacional foi levada a 25 °C, permanecendo sob vigorosa agitação por mais 30 min. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotativo até 1/3 do seu volume.

Preparação de 2,2,2-tricloroacetimidato de benzila:^{62b}

Mesmo procedimento para preparação de 2,2,2-tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila.

Preparação do (*R*)-4-benzil-3-propanoil-2-oxazolidinona ((*R*)-108):



Em um balão de 250 mL, sob atmosfera de argônio, contendo uma solução da (*R*)-4-benzil-2-oxazolidinona (3,4 g, 19,2 mmol) em THF (60,7 mL) e a -78 °C, adicionou-se *n*-BuLi (0,87 M em hexano, 22,8 mL, 19,8 mmol) lentamente. Em seguida, adicionou-se cloreto de propionila (1,9 mL, 21,6 mmol), recentemente preparado e previamente destilado. Manteve-se a mistura reacional a -78 °C por 1 hora e a temperatura ambiente por 3 horas. Adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (13 mL) e evaporou-se o solvente da reação no evaporador a pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 15 mL), lavou-se a fase orgânica com solução de NaOH 1 M (3 x 10 mL) e com solução aquosa saturada de NaCl (3x15 mL). Secou-se com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi removido em evaporador rotativo, restando um óleo amarelo viscoso. Em seguida, o bruto reacional foi recristalizado na presença de éter etílico e hexano em igual quantidade (5 mL de cada). O produto foi obtido como sólido cristalino branco em 78% de rendimento.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 2,76 (dd, 1H, *J* = 9,8 e 13,6 Hz), 2,85-3,03 (m, 2H), 3,29 (dd, 1H, *J* = 3,2 e 13,3 Hz), 4,13-4,22 (m, 2H), 4,61-4,71 (m, 1H), 7,18 – 7,35 (m, 5H).

RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃) δ 8,4 (CH₃), 29,2 (CH₂), 37,9 (CH₂), 55,2 (CH), 66,2 (CH₂), 127,2 (CH), 128,8 (CH), 129,3 (CH), 135,2 (C₀), 153,8 (C₀), 173,9 (C₀),

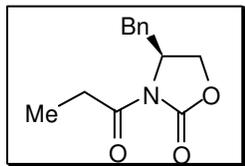
IV ν_{máx} (filme): 3438; 2986; 2940; 1779; 1693; 1361; 1219; 1241; 1219; 1079; 761; 732; 699 cm⁻¹.

CCD: Rf 0,57 (AcOEt/Hex 40%)

Ponto de fusão: 44 – 45 °C

$[\alpha]_D^{20}$: -65,0 (c 1,01, CHCl₃), lit. -65,1 para o respectivo enantiômero (c 1,00, CHCl₃)⁹⁹

Preparação do (S)-4-benzil-3-propanoil-2-oxazolidinona ((S)-108):



O auxiliar quiral (S)-**108** foi preparado utilizando o mesmo procedimento do seu enantiômero. Obteve-se um sólido cristalino branco em 80% de rendimento.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 2,76 (dd, 1H, *J* = 13,0; 9,5 Hz), 2,89-3,03 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H, *J* = 13,0; 3,0 Hz), 4,22-4,16 (m, 2H), 4,65-4,70 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H).

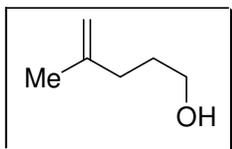
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 8,3 (CH₃), 29,2 (CH₂), 37,9 (CH₂), 55,1 (CH), 66,2 (CH₂), 127,3 (CH), 128,9 (CH), 129,4 (CH), 135,3 (C₀), 153,5 (C₀), 174,0 (C₀).

IV ν_{máx} (filme): 3084; 2985; 2942; 1782; 1702; 1497; 1361; 1219; 1126; 1082; 1014; 964; 877; 759; 736; 698; 630; 574; 488 cm⁻¹.

CCD: R_f 0,57 (AcOEt/Hex 40%)

$[\alpha]_D^{20}$: +53,0 (c 1,00, CHCl₃), lit. +55,6 (c 1,27, CHCl₃)¹⁰⁰

Preparação do 4-metilpent-4-en-1-ol (105):



A uma solução à 0 °C contendo 500 mg (3,52 mmol) do éster comercialmente disponível etil 4-metil-4-pentenoato (**104**) em 15 mL de éter etílico foi adicionado LiAlH₄ lentamente (133 mg, 3,52 mmol). A mistura reacional foi levada à temperatura ambiente e agitada vigorosamente sob atmosfera de argônio durante 3 horas. A solução foi resfriada novamente à 0 °C e adicionou-se lentamente éter etílico e acetato de etila (aproximadamente 10 mL de cada solvente). Adicionou-se uma solução aquosa 0,1 M de NaOH gota a gota (com cuidado!) até que a solução apresentasse um precipitado branco. Após filtração do sólido em funil com vidro sinterizado, separou-se a fase aquosa e extraiu-se com AcOEt:Éter etílico 1:1. A fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada. Obteve-se um óleo incolor que foi utilizado sem purificação na etapa seguinte.

⁹⁹ Fotiadou, A.D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4592.

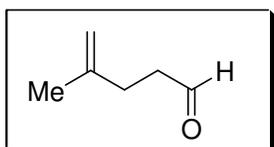
¹⁰⁰ May, A.E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3292.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 1,64-1,75 (m, 2H), 1,73 (s, 3H); 2,09 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,65 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 4,71 (sl, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 22,3 (CH_3), 30,5 (CH_2), 34,1 (CH_2), 62,8 (CH_2), 110,2 (CH_2), 145,5 (C_0).

CCD: R_f 0,2 (AcOEt/Hex 20%).

Preparação do 4-metilpent-4-en-1-al (103):



Procedimento A: Em um balão contendo 300 mg (2,10 mmol) do éster (**104**) em 14 mL de tolueno, sob agitação, adicionou-se lentamente 1,54 mL (2,31 mmol) de DIBAL-H (solução em tolueno $1,5 \text{ mol.L}^{-1}$) gota a gota à -78 °C e sob atmosfera de argônio. Após 30 minutos,

adicionou-se 1,4 mL de metanol cautelosamente e 12,7 mL de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio a 0 °C e sob agitação. Decorridos 60 minutos, a fase orgânica foi extraída com diclorometano e seca com Na_2SO_4 anidro. Obteve-se 20,7 mg de um óleo marrom correspondente ao resíduo bruto e referente a 10% de rendimento.

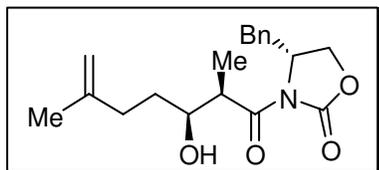
Procedimento B: Uma solução de 258 mg (2,58 mmol) do álcool **105** em 5,2 mL de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente foram agitados em peneira molecular em pó (4 Å) durante 15 minutos. Após esse tempo, 452,10 mg (3,87 mmol) de NMO foram adicionados e a suspensão foi agitada vigorosamente por mais 15 minutos. Então, uma ponta de espátula de TPAP foi adicionada e a suspensão foi agitada por 3 horas. A mistura reacional foi filtrada em sílica e evaporada sob vácuo. Obteve-se 150 mg de óleo marrom que foi utilizado sem purificação na etapa seguinte.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 1,70 (m, 3H), 2,30 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,53 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,64 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 9,73 (t, 1H, $J = 2,5$ Hz).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 22,5 (CH_3), 29,7 (CH_2), 41,7 (CH_2), 110,6 (CH_2), 143,6 (C_0), 202,0 (C_0).

CCD: R_f 0,42 (AcOEt/Hex 20%).

Preparação do (*R*)-4-benzil-3-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2,6-dimetil-hept-6-enil)oxazolidin-2-ona (**109**):



Num balão de 250 mL, contendo uma solução do auxiliar quiral (*R*)-**108** (179 mg, 0,8 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL), sob atmosfera de argônio e a -10 °C foi lentamente adicionado *n*-Bu₂BOTf (232 mg, 0,84 mmol, 0,21 mL, d = 1,089 g/mL) previamente preparado e recentemente destilado. Em seguida, adicionou-se DIPEA (169 mg, 1,30 mmol, 0,23 mL) gota a gota. A temperatura foi reduzida a -78 °C e uma solução resfriada (banho de gelo) de aldeído **103** (98 mg, 1,0 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi mantida nessas condições por 30 min e a -10 °C por 2h. Então, com o auxílio de um funil de adição, adicionou-se tampão fosfato (3 mL) e metanol (8,5 mL). A seguir, adicionou-se uma mistura 2:1 de MeOH:H₂O₂ 25% (7 mL:3,5 mL), gota a gota, mantendo-se em agitação por 1 hora à -5 °C. Os solventes foram retirados em evaporador rotativo sob pressão reduzida e o bruto reacional foi extraído com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, com solução aquosa saturada de NaCl e seca com Na₂SO₄ anidro e evaporada. O bruto reacional foi purificado através de cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt como fase móvel em um gradiente de concentração de 25 a 35% de AcOEt. O produto **109** foi obtido como um óleo amarelo claro em 63% de rendimento para 3 etapas e *rd* >95:05.

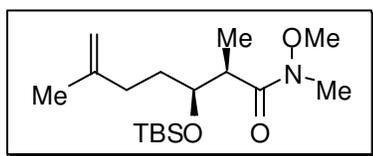
RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 1,20-1,31 (m, 5H), 1,72 (s, 3H), 2,01-2,36 (m, 3H), 2,78 (dd, 1H, *J* = 10,0 e 15,0 Hz), 3,24 (dd, 1H, *J* = 5,0 e 15,0 Hz), 3,77 (ddd, 1H, *J* = 2,77, 6,97 e 14,06 Hz), 3,95 (ddd, 1 H, *J* = 2,77, 4,4 e 8,6 Hz), 4,15 – 4,26 (m, 2H), 4,65 – 4,75 (m, 3H), 7,18 – 7,36 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,9 MHz): δ 10,6(CH₃), 22,6 (CH₃), 29,7 (CH₂), 31,7 (CH₂), 34,1 (CH), 37,6 (CH₂), 42,0 (CH₂), 55,2 (CH), 66,1 (CH₂), 71,1 (CH), 110,2 (CH₂), 127,4 (CH), 128,9 (CH), 129,3 (CH), 145,2 (CH), 153,3 (C₀), 177,4 (C₀).

IV v_{max} (filme): 3055; 2977; 2928; 2858; 2305; 1782; 1695; 1456; 1384; 1265; 1108; 895 cm⁻¹.

CCD: R_f 0,5 (AcOEt/Hex 20%).

Preparação do (2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-*N*-metoxi-*N*,2,6-trimetil-hept-6-enamide (112):



1) Num balão de 100 ml, adicionou-se lentamente $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (2,0 M em tolueno; 3,7 mL; 7,5 mmol) a uma suspensão de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxiamina (748,9 mg, 7,7 mmol) em THF (5,6 mL). A mistura reacional permaneceu a 0 °C por 30 min e a temperatura ambiente por 90 minutos. A seguir, a mistura reacional teve a temperatura ajustada a -20 °C e então adicionou-se via cânula, uma solução de aduto de aldol **109** (635,6 mg, 1,9 mmol) em THF (4,4 mL). A temperatura foi elevada a 0 °C onde permaneceu sob agitação por mais 90 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi transferida via cânula para um erlenmeyer contendo uma solução de HCl 0,5 M (11,1 mmol, 22,3 mL) e 22,3 mL de CH_2Cl_2 , permanecendo em agitação a 0 °C por 90 minutos. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) e a fase orgânica lavada com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL) e seca com Na_2SO_4 anidro. Obteve-se um óleo amarelo que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação:

2) A um balão contendo 530 mg (2,45 mmol) da amida de Weinreb foi adicionado 3,5 mL de CH_2Cl_2 e o sistema foi levado à 0 °C. Em seguida, 1,90 mL (16,1 mmol) de 2,6 lutidina foi adicionado seguido da adição de 1,5 mL de TBSOTf (6,6 mmol). O sistema reacional foi agitado à 0 °C por 10 minutos e 1 hora e 30 minutos a 25 °C. Para a finalização da reação foi adicionado éter etílico gelado e solução aquosa 1N de NaHSO_4 . A mistura reacional foi extraída com éter etílico, lavada com água destilada, solução aquosa saturada de NaHCO_3 e solução saturada aquosa de NaCl. As fases orgânicas reunidas foram secas com Na_2SO_4 anidro e concentradas em evaporador rotativo. O bruto reacional foi purificado através de cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt como fase móvel em um gradiente de concentração de 20 a 40% de AcOEt, fornecendo o produto **112** como um óleo amarelo claro em 82% de rendimento para 2 etapas.

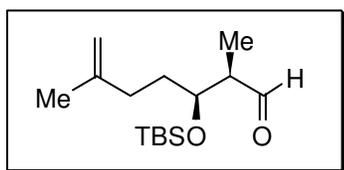
RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 0,05 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,15 (d, 3H, $J = 2,5$ Hz), 1,53-1,65 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,66 – 4,66 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ -4,2 (CH_3), -4,5 (CH_3), 14,7(CH_3), 18,1 (C_0), 22,6 (CH_3), 25,9 (CH_3), 32,2 (CH_2), 33,9 (CH_2), 40,5 (CH), 61,4 (CH_3), 73,3 (CH), 109,5 (CH_2), 146,2 (C_0), 176,5 (C_0).

IV ν_{\max} (filme): 2959; 2860; 2359; 2332; 1746; 1661; 1470; 1389; 1257; 1214; 1128; 841 cm^{-1} .

CCD: R_f 0,3 (AcOEt/Hex 10%).

Preparação do (2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,6-dimetil-hept-6-en-1-al (102):



Em um balão sob atmosfera inerte foi preparada uma solução da amida de Weinreb **112** em THF (79 mg, 0,37 mmol em 6,3 mL de THF). A solução foi resfriada à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e DIBAL-H (1,5 mL, 1,5 mmol solução 1M em tolueno) foi adicionado gota a gota. Após 2

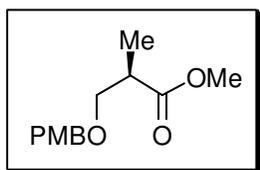
horas, a temperatura reacional foi elevada para $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ e manteve-se nessa temperatura por 1,5 h. Após, foi adicionado 0,05 mL de metanol e 0,4 mL de solução aquosa de tartarato de sódio e potássio, mantendo-se a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 1 hora. Extraiu-se com CH_2Cl_2 e após remoção do solvente em evaporador rotativo, o bruto reacional foi utilizado na etapa seguinte sem purificação.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 0,03 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,06 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,24 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 2,42-2,51 (m, 1 H), 4,07-4,13 (m, 1H), 4,67 (sl, 1H), 4,71 (sl, 1H), 9,76 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ $-4,6$ (CH_3), $-4,3$ (CH_3), 22,5 (C_0), 25,7 (CH_2), 32,4 (CH_2), 33,8 (CH_2), 51,1 (CH), 71,8 (CH), 110,2 (CH_2), 145,0 (C_0), 205,2 (C_0).

CCD: R_f 0,8 (AcOEt/Hex 20%).

Preparação do (*R*)-2-metil-3-(4-metóxi-benzilóxi)-propanoato de metila ((*R*)-117):



A uma solução do (*R*)-(-)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de metila (*R*)-**116** (2,3 g; 19,6 mmol) em CH_2Cl_2 (44 mL), e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 2,2,2-tricloroacetimidato de *p*-metóxi-benzila **115** (29,7 mmol), previamente preparado. Adicionou-se ácido canforsulfônico em

quantidade catalítica (ponta de espátula) e agitou-se por 16 horas a temperatura ambiente, observando-se a mudança da cor do meio reacional de amarelo límpido para amarelo turvo. A mistura reacional foi diluída com éter etílico (200 mL) e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , posteriormente com água e com solução aquosa saturada de NaCl . Secou-se com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado, restando um sólido amarelado, que

foi purificado através de cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (94/06) como fase móvel, fornecendo o composto (*R*)-**117** como um óleo amarelo claro em um rendimento de 92%.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,14 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 2,77 – 2,70 (m, 1H), 3,43 (dd, 1H, $J = 9,2; 5,9$ Hz), 3,60 (dd, 1H, $J = 9,2; 7,4$ Hz), 3,66 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,37 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 4,42 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 6,85 (ddd, 2H, $J = 2,8, 5,0$ e 8,4 Hz), 7,20 (ddd, 2H, $J = 2,8, 5,0$ e 8,4 Hz).

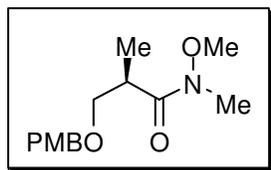
RMN de ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13,9 (CH_3), 40,1 (CH), 51,6 (CH_3), 55,2 (CH_3), 71,6 (CH_2), 72,7 (CH_2), 113,7 (CH), 129,3 (CH), 130,1 (CH), 159,1 (C_0), 175,3 (C_0).

IV ν_{max} (filme) 2953; 2860; 1740; 1612; 1514; 1462; 1302; 1250; 1036; 822 cm^{-1} .

CCD: R_f 0,18 (AcOEt/hexano 6%).

$[\alpha]_D^{20}$: -6,0 (c 0,80, CHCl_3), lit -8,0 (c 0,90, CHCl_3)¹⁰¹

Preparação do (*R*)-metil 3-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpropanoato ((*R*)-**118**):



A uma solução contendo uma mistura de hidrocloreto de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (11,4 g, 117 mmol) e o éster protegido **117** (18,6 g, 78 mmol) em THF (130 mL) à -15 °C, foi adicionado *i*-PrMgCl (117 mL, 234,6 mmol, 2M em éter etílico). A velocidade de adição é controlada

para manter a temperatura da reação à -15 °C. Depois de 30 minutos nessa temperatura tratou-se com solução aquosa saturada de NH_4Cl e extraiu-se com Et_2O . As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na_2SO_4 anidro, e concentradas em evaporador rotativo. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt em um gradiente de concentração de 30 a 50% de AcOEt como fase móvel. Foi obtido um óleo amarelo claro em um rendimento de 86%.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 1,07 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz), 3,17 (s, 3H), 3,37 (dd, 1H, $J = 5,0$ e 7,5 Hz), 3,66 (dd, 1H, $J = 7,5$ e 10,0 Hz), 3,66 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,37 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz), 4,45 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz), 6,83 (ddd, 2H, $J = 1,9, 4,5$ e 8,5 Hz), 7,22 (ddd, 2H, $J = 1,9, 4,5$ e 8,5 Hz).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 14,2 (CH_3), 31,8 (CH), 35,8 (CH_3), 55,2 (CH_3), 61,4 (CH_3), 72,2 (CH_2), 72,8 (CH_2), 113,6 (CH), 129,0 (CH), 130,4 (C_0), 159,0 (C_0), 175,8 (C_0).

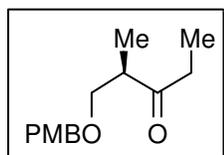
¹⁰¹ Lorens, M; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4371.

IV ν_{\max} (filme): ν 3489; 2977; 2937; 2864; 1659; 1514; 1464; 1387; 1248; 1174; 1099; 1034; 820 cm^{-1} .

CCD: Rf 0,1 (AcOEt/Hex 20%).

$[\alpha]_D^{20}$: -2,5 (c 1,07, CHCl_3), lit -3,04 (c 1,02, CHCl_3)¹⁰²

Preparação do (*R*)-1-(4-metoxibenzióxi)-2-metilpentan-3-ona (*R*)-101:



A uma solução de amida de Weinreb (*R*)-118 (5 g, 19,7 mmol) em THF (163 mL) à 0 °C, foi adicionado EtMgBr (24,7 mL, 75,0 mmol, 3M em THF), gota a gota. Após 2h sob agitação nesta temperatura, tratou-se com solução aquosa saturada de NH_4Cl e extraiu-se com Et_2O . O extrato orgânico foi tratado com Na_2SO_4 anidro e concentrado em evaporador rotativo. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (75/25) como fase móvel. Foi obtido um óleo incolor em um rendimento de 84%.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 1,04 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,06 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz), 2,49 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,79-2,93 (m, 1H), 3,42 (dd, 1H, $J = 5,0$ e 9,0 Hz), 3,59 (dd, 1H, $J = 7,5$ e 9,0 Hz), 3,79 (s, 3H), 4,37 (d, 1H, $J = 11,8$ Hz), 4,42 (d, 1H, $J = 11,8$ Hz), 6,86 (ddd, 2H, $J = 2,8, 5,0$ e 8,5 Hz), 7,21 (ddd, 2H, $J = 2,8, 5,0$ e 8,5 Hz).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 7,6 (CH_3), 13,6 (CH_3), 35,3 (CH_2), 46,2 (CH), 55,3 (CH_3), 72,1 (CH_2), 72,9 (CH_2), 113,8 (CH), 129,2 (CH), 130,2 (C_0), 159,2 (C_0), 213,8 (C_0).

IV ν_{\max} (filme): ν 2977; 2937; 2878; 1714; 1612; 1514; 1460; 1362; 1248; 1174; 1094; 1036; 820 cm^{-1} .

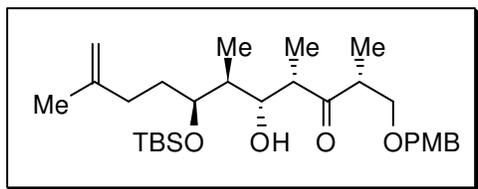
CCD: Rf 0,55 (AcOEt/Hex 20%).

$[\alpha]_D^{20}$: -20,0 (c 1,11, CHCl_3), lit -22,5 (c 1,12, CHCl_3)¹⁰³

¹⁰² Handa, M.; Scheidt, K.A.; Bossart, M.; Zheng, N.; Roush, W.R.M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1031.

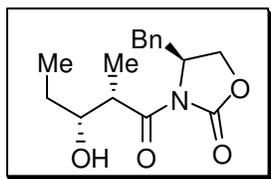
¹⁰³ Paterson, I.; Temal-Laib, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2473.

Tentativa de preparação da (2*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*S*)-1-(4-metoxibenziloxi)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-2,4,6,10-tetrametilundec-10-en-3-ona (119):



Uma suspensão de $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ anidro e livre de ácido (1,05 eq, 0,25 M) em CH_2Cl_2 à 25 °C foi tratada com trietilamina (1,05 eq) e então imediatamente a temperatura foi diminuída para -20 °C. Depois de 5 minutos, a solução de cetona **101** (1,0 eq, 0,35 0,75 M em CH_2Cl_2) é adicionada gota a gota durante um período de 5 min. A suspensão resultante é agitada por 1 h e então diminuiu-se a temperatura para -78 °C. Adicionou-se 53 mg (1,0 eq, CH_2Cl_2) do aldeído **101** e manteve-se a agitação a -78 °C por 30 min. A solução foi transferida rapidamente por cânula á uma solução a 0 °C de 1:1 CH_2Cl_2 :1N NaHSO_4 (aq) (130 mL/1mmol de cetona). Depois de 5 a 10 min sob vigorosa agitação a 0 °C, a fase aquosa é extraída por várias vezes com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada em evaporador rotativo. O bruto reacional foi analisado não sendo observado a formação de produto.

Preparação da (S)-4-benzil-3-((2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-metilpentanoil)oxazolinin-2-ona (126):



Procedimento semelhante ao da preparação do composto **109**. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (80/20) como fase móvel, fornecendo o produto **126** como um sólido branco em 80% de rendimento em uma razão diastereoisomérica superior a 95:05.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,06 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,31 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,34 – 1,41 (m, 1H), 1,55 – 1,63 (m, 1H), 1,11 (dd, 1H, $J = 10,0$ e 12,5 Hz), 2,82 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 2,87 (dl, 1H, $J = 2,5$ Hz), 3,14 (at, 1H, $J = 7,5$ Hz), 3,42 (dd, 1H, $J = 2,5$ e 7,5 Hz), 3,86 – 3,93 (m, 2H), 4,07 – 4,14 (m, 1H), 6,85 (dd, 2H, $J = 2,5$ e 8,0 Hz), 7,00 – 7,08 (m, 3H).

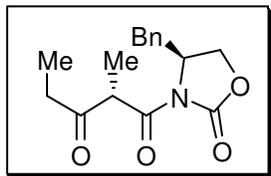
RMN de ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,8 (CH_3), 27,3 (CH_2), 37,6 (CH_2), 42,4 (CH), 54,9 (CH), 65,6 (CH_2), 73,2 (CH), 127,4 (CH), 128,9 (CH), 129,6 (CH), 135,7 (C_0), 152,9 (C_0), 177,5 (C_0).

IV ν_{max} (filme) 3444; 2985, 1776; 1699; 1357; 975; 736 cm^{-1} .

CCD: Rf 0,09 (AcOEt/hexano 20%).

$[\alpha]_D^{20}$ +51,5 (c 1,9, CHCl_3); lit. $[\alpha]_D^{20}$ +53,8 (c 2,1, CHCl_3).⁶⁶

**Preparação do (S)-1-((S)-4-benzil-2-oxooxazolidinona-3-il)-2-metilpentano-1,3-diona
(44):**



Preparou-se uma solução à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, de 0,3 mL (3,1 mmol) de cloreto de oxalila em 15,4 mL de CH_2Cl_2 , onde adicionou-se 0,31 mL (4,4 mmol) de DMSO. Manteve-se sob agitação nessas condições por 30 minutos.

Em seguida, adicionou-se 0,33 g (1,1 mmol) da β -cetoimida **126** dissolvido em 4 mL de CH_2Cl_2 . Após 30 minutos de agitação, à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se 1,0 mL (7,1 mmol) de trietilamina (Et_3N), mantendo-se sob agitação por 30 min à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e depois elevou-se a temperatura para $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicionou-se solução saturada de NH_4Cl , separou-se as fases, sendo a fase aquosa extraída com éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (80/20) como fase móvel, fornecendo o produto **44** como um sólido branco em 98% de rendimento.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,96 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,32 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz), 2,49 – 2,48 (m, 2H), 2,66 (dd, 1H, $J = 10,0$ e 12,5 Hz), 3,20 (dd, 1H, $J = 5,0$ e 15,0 Hz), 4,03 – 4,17 (m, 2H), 4,49 (q, 1H, $J = 7,5$ Hz); 4,59 – 4,68 (m, 1H); 7,07 – 7,11 (m, 2H); 7,17 – 7,23 (m, 3H).

RMN de ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5 (CH_3), 12,8 (CH_3), 33,9 (CH_2), 37,8 (CH_2), 52,7 (CH), 55,1 (CH), 66,4 (CH_2), 127,3 (CH), 128,2 (CH), 128,9 (CH), 129,3 (CH), 135,1 (C_0), 153,8 (C_0), 170,1 (C_0), 208,2 (C_0).

IV ν_{max} (filme) 3061; 3030; 2984; 2941; 1780; 1699; 1651; 1454; 1391; 1351; 1265; 1248; 1224; 1211; 1080; 1008.

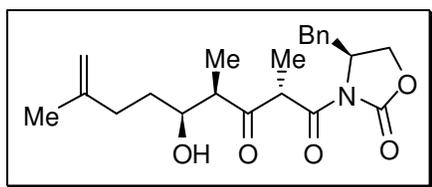
CCD: Rf 0,4 (AcOEt/hexano 20%).

$[\alpha]_D^{20}$: +215,0 (c 0,11, CHCl_3), lit. $-141,4$ para o respectivo enantiômero (c 0,99, CHCl_3)¹⁰⁴

Ponto de fusão: 42-43 $^{\circ}\text{C}$

¹⁰⁴ Stang, E. M.; White, M.C. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 547.

Preparação do (2*S*, 4*R*, 5*S*)-1-((*S*)-4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-5-hidroxi-2,4,8-trimetilnon-8-en-1,3-diona (127**):**



Uma suspensão de $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (lavado previamente com tolueno anidro, seguido de éter etílico anidro) (1,3 g, 3,2 mmol) em CH_2Cl_2 (84 mL) à 25 °C é tratada com trietilamina (326 mg, 3,2 mmol, 0,5 mL) e então imediatamente a

temperatura foi diminuída para -20 °C. Depois de 5 minutos, a solução de cetona **44** (885 mg, 3,1 mmol, 0,75 M em CH_2Cl_2) é adicionada gota a gota durante um período de 5 min. A suspensão resultante é agitada por 1 h e então diminuiu-se a temperatura para -78 °C. Adicionou-se 301 mg (3,1 mmol, 1 mL de CH_2Cl_2) do aldeído **103** e manteve-se a agitação a -78 °C por 30 min. A solução foi transferida rapidamente por cânula a uma solução a 0 °C de 1:1 CH_2Cl_2 :1N NaHSO_4 (aq) (130 mL/1mmol de cetona). Depois de 5 a 10 min sob vigorosa agitação a 0 °C a fase aquosa foi extraída por 3 vezes com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (80/20) como fase móvel, fornecendo **127** como um óleo incolor em 24% de rendimento para 3 etapas e uma razão diastereoisomérica de 57:43.

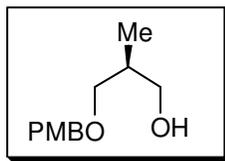
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,22 (d, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,45 (d, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,70 (s, 3H), 1,63 – 1,73 (m, 2H), 1,97 – 2,23 (m, 2H), 2,71 – 2,82 (m, 3H), 3,27 (dd, $J = 5,0$ e 15,0 Hz; 1H), 3,85 – 3,91 (m, 1H), 4,12 – 4,26 (m, 2H), 4,5 (dl, 2H, $J = 5,0$ Hz), 4,72 – 4,76 (m, 1H), 4,85 (q, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,15 – 7,34 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,2 (CH_3), 12,8 (CH_3), 22,3 (CH_3), 31,6 (CH_2), 34,1 (CH_2), 37,7 (CH_2), 48,4 (CH), 51,8 (CH), 55,1 (CH), 66,4 (CH_2), 70,8 (CH), 110,2 (CH_2), 127,3 (CH), 128,2 (CH), 129,2 (CH), 134,9 (C_0), 145,2 (C_0), 153,3 (C_0), 170,2 (C_0), 211,8 (C_0).

IV ν_{max} (filme) 3515; 3058; 2976; 2941; 1780; 1712; 1388; 1357; 1267; 738 cm^{-1} .

CCD: R_f 0,15 (AcOEt/hexano 20%).

$[\alpha]_D^{20}$ +150,0 (c 1,7, CHCl_3).

Preparação do (S)-2-metil-3-(4-metóxi-benzilóxi)-propanol (S)-138:

Procedimento semelhante ao utilizado para preparar o composto **105**. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (80/20) como fase móvel, fornecendo o composto (S)-**138** (91%; 4,2 g; 20 mmol) como um óleo amarelo claro em 91% de rendimento.

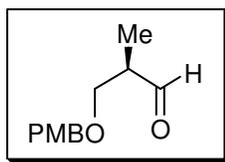
RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 2,01 – 2,13 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 3,39 (t, $J = 8,7$ Hz; 1H), 3,52 (dd, $J = 4,7$; 8,6 Hz, 1H), 3,56 – 3,61 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,88 (ad, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,25 (ad, $J = 8,7$ Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13,6 (CH₃), 35,6 (CH), 55,3 (CH₃), 67,9 (CH₂), 73,0 (CH₂), 75,1 (CH₂), 113,7 (CH), 129,1 (CH), 130,0 (C₀), 159,1 (C₀).

IV ν_{\max} (filme) 3425; 2933; 2916; 1612; 1512; 1247; 819; 736 cm⁻¹.

CCD: R_f 0,15 (AcOEt/hexano 20%).

$[a]_D^{20}$ -14,0 (c 1,17, CHCl₃); lit. $[a]_D^{20}$ -14,2 (c 0,38, CHCl₃)¹⁰¹

Preparação do (R)-2-metil-3-(4-metóxi-benzilóxi)-propanal (R)-137:

Mesmo procedimento usado na preparação de **44**. O aldeído (R)-**137** foi obtido, em massa quantitativa, como um óleo amarelo claro e utilizado em seguida sem purificação. A secagem azeotrópica do aldeído foi feita através de lavagem com benzeno anidro, seguida da retirada do solvente em bomba de vácuo.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,95 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz), 2,21 – 2,29 (m, 1H), 3,32 – 3,35 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 6,86 (ad, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,23 (ad, 2H, $J = 8,7$ Hz), 9,55 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz).

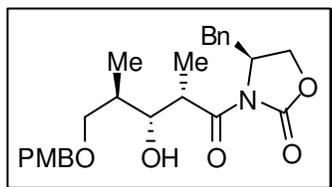
RMN de ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,6 (CH₃), 46,9 (CH); 54,7 (CH₃); 69,8 (CH₂); 72,9 (CH₂); 114,1 (CH); 129,4 (CH); 130,5 (C₀); 159,8 (C₀); 202,4 (C₀);

CCD: R_f 0,35 (AcOEt/hexano 20%).

$[a]_D^{20}$ -7,0 (c 0,7, CHCl₃); lit. $[a]_D^{20}$ -33,0 (c 1,0, CHCl₃)¹⁰⁵

¹⁰⁵ Brunjes, M.; Sourkouni-Argirusi, G.; Kirschning, A. *Adv. Synt. Cat.* **2003**, *345*, 635.

Preparação de (S)-4-benzil-3-((2S, 3R, 4R)-3-hidroxi-5-(4-metoxibenxilóxi)-2,4-dimetilpentanoil)oxazolidin-2-ona (139):



Procedimento semelhante ao da preparação do composto **109**. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel como fase estacionária (0,035-0,070 mm, 60 Å) e $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}/\text{AcOEt}$ 75/80/20 como fase móvel, fornecendo o

produto **139** como um óleo amarelo claro em 75% de rendimento para 2 etapas e uma razão diastereoisomérica de 95:05.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,96 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,27 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,95 – 2,09 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H, $J = 10,0$ Hz, $J = 13,5$ Hz), 3,32 (dd, 1H, $J = 3,0$ Hz, $J = 13,5$ Hz), 3,54 (dd, 1H, $J = 7,0$ Hz, $J = 9,5$ Hz), 3,58 (dd, 1H, $J = 4,5$ Hz, $J = 9,5$ Hz) 3,80 (s, 3H), 3,88 (dd, 1H, $J = 3,3$ Hz, $J = 8,3$ Hz), 3,96 (dq, 1H, $J = 3,3$ Hz, $J = 7,0$ Hz), 4,17 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 6,88 (ad, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,26 (m, 7H).

RMN de ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,6 (CH_3), 13,4 (CH_3), 35,8 (CH), 37,5 (CH_2), 40,5 (CH), 54,8 (CH_3), 55,4 (CH), 65,9 (CH_2), 73,0 (CH_2), 74,4 (CH_2), 75,2 (CH), 113,6 (CH), 127,1 (CH), 128,2 (CH), 128,8 (CH), 129,1 (CH), 129,7 (C_0), 135,1 (C_0), 153,0 (C_0), 159,1 (C_0), 176,0 (C_0).

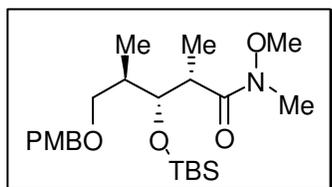
IV ν_{max} (filme) 3481; 3010; 2968; 2935; 1780; 1699; 1514; 1386; 1245; 1211; 757 cm^{-1} .

CCD: Rf 0,21 (AcOEt/hexano 20%).

$[\alpha]_D^{20}$ +21,0 (c 1,1; CHCl_3), lit –21,0 (c 1,24; CHCl_3) para o respectivo enantiômero.⁷⁰

HRMS (ESI-TOF-MS): Calculado $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_6$: 442,2230; Encontrado: 442,2208

Preparação de (2R,3S,4S)-3-(terc-butildimetilsililóxi)-N-metoxi-5-(4-metoxibenxilóxi)-N,2,4-dimetilpentanamida (149):



Procedimento semelhante ao da preparação do composto **112**. O substrato obtido foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt 80/20 como fase móvel, fornecendo a amida de

Weinreb protegida **149** em 73% de rendimento para 2 etapas.

RMN de ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 0,10 (s, 3H); 0,14 (s, 3H); 1,02 (s, 9H); 1,18 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,34 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,08 (sl, 3H), 3,30 (dd, 2H,

$J = 5,3$ Hz, $J = 9,0$ Hz), 3,31 (s, 3H), 3,68 (dd, 1H, $J = 8,3$ Hz, $J = 2,8$ Hz), 4,31 (dd, 1H, $J = 7,5$ e $12,0$ Hz), 4,38 (s, 2H), 6,78 (ad, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (ad, 2H, $J = 8,8$ Hz).

RMN de ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -3,9 (2CH_3); 15,0 (CH_3), 15,4 (CH_3), 18,3 (C_0), 26,1 (CH_3), 32,1 (CH_3), 38,8 (CH), 39,2 (CH), 55,2 (CH_3), 61,2 (CH_3), 71,8 (CH_2), 72,6 (CH_2), 76,0 (CH), 113,6 (CH), 129,2 (CH), 130,8 (C_0), 159,0 (C_0), 176,7 (C_0).

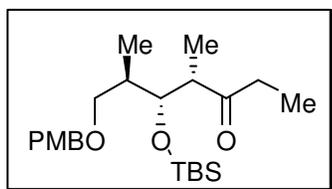
IV ν_{max} (filme) 3018; 2958; 2935; 2858; 1649; 1512; 1249; 1215; 757 cm^{-1} .

CCD: Rf 0,36 (AcOEt/hexano 20%).

$[\alpha]_D^{20}$ +8,0 (c 1,02; CHCl_3) lit -7,0 (c 1,28; CHCl_3) para o respectivo enantiômero.¹⁰⁶

HRMS (ESI-TOF-MS): Calculado $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{NO}_5\text{Si}$: 440,2832; Encontrado: 440,2805.

Preparação de (2*R*, 3*S*, 4*S*)-5-(*terc*-butildimetilsililóxi)-7-(4-metoxibenzióxi)-4,6-dimetilheptan-3-ona (135):



A uma solução de **149** (1,1g, 2,7 mmol) em THF seco (45 mL) à 0 °C foi adicionado gota a gota EtMgBr (2,0 M solução em THF, 5,2 mL, 10,4 mmol). A reação se completou em 1,5 h e tratou-se com a adição cuidadosa de solução aquosa saturada de NH_4Cl . As fases

foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e concentradas em evaporador rotativo. Purificação por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (80/20) como fase móvel forneceu o produto como um óleo amarelo claro em 70% de rendimento.

RMN ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,95 – 1,01 (m, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,07 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,96 – 2,29 (m, 3H), 2,60 – 2,71 (m, 1H), 3,23 (dd, 1H, $J = 7,5$ e $10,0$ Hz), 3,31 (s, 3H), 3,47 (dd, 1H, $J = 5,0$ e $7,5$ Hz), 4,19 – 4,23 (m, 1H), 4,28 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 4,34 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 6,80 (ad, 2H, $J = 8,9$ Hz), 7,22 (ad, 2H, $J = 8,0$ Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz, C_6D_6) δ (ppm): -4,1 (CH_3), -4,9 (CH_3), 7,8 (CH_3), 14,7 (CH_3), 18,6 (C_0), 26,3 (CH_3), 34,8 (CH_2), 39,5 (CH), 49,4 (CH), 54,7 (CH_3), 72,1 (CH_2), 73,0 (CH_2), 74,7 (CH), 114,0 (2CH), 129,4 (2CH), 129,8 (C_0), 159,7 (C_0), 212,1 (C_0).

IV ν_{max} (filme) 3016; 2958; 2935; 2856; 1708; 1612; 1514; 1461; 1361; 1249; 1095; 1039; 837; 757 cm^{-1} .

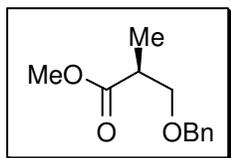
¹⁰⁶ Dias, L.C.; Lima, D.J.P.; Gonçalves, C.C.S.; Andricopulo, A.D. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1491.

CCD: Rf 0,8 (20% AcOEt/hexano).

$[\alpha]_D^{20} +11,0$ (c 2,20; CHCl₃)

HRMS (ESI-TOF-MS): Calculado C₂₃H₄₀O₄SiNa: 431,2594; Encontrado: 431,2614.

Preparação de (S)-metil 3-(4-metoxibenzióxi)-2-metilpropanoate (S)-152:



A uma solução do composto comercial (S)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila **116** 2,8 mL (25,0 mmol) em 90 mL de diclorometano, sob agitação, foi adicionada através de cânula, a solução de tricloroacetimidato de benzila **151** 6,9 g (27,5 mmol) em 180 mL de ciclohexano. Em seguida, 0,9

mL de ácido trifílico (10 mmol) foi adicionado gota a gota, formando um precipitado branco. A reação permaneceu sob agitação por 18 horas à temperatura ambiente. Após este período, o sólido foi decantado e o sobrenadante transferido para um funil de separação. O sólido branco cristalino foi lavado com hexano (2 x 25 mL) e a fase orgânica foi reunida ao sobrenadante. O extrato orgânico foi então lavado com 35 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio seguido de 35 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo. O resíduo foi lavado com hexano (2 x 50 mL) e concentrado novamente. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (95/05) como fase móvel resultando em 4,48 g de um óleo incolor em 86% de rendimento.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1,20 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 2,81 (ddq, 1H, *J* = 7,3, 7,0, 5,9 Hz), 3,51 (dd, 1H, *J* = 5,9, 9,2 Hz), 3,68 (dd, 1H, *J* = 7,3, 9,2 Hz), 3,69 (s, 3H), 4,50 (d, 1H, *J* = 11,8Hz), 4,54 (d, 1H, *J* = 11,8Hz), 7,28-7,40 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 14,6 (CH₃), 40,8 (CH), 52,3 (CH₃), 72,5 (CH₂), 73,6 (CH₂), 127,9 (CH), 128,0 (CH), 128,7 (CH), 138,6 (CH), 175,6 (C₀).

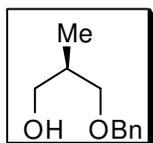
IV (filme) ν (cm⁻¹): 2950; 2856; 1740; 1496; 1454; 1433; 1364; 1250; 1200; 1172; 1098; 1028; 838; 738; 698 cm⁻¹.

CCD: Rf 0,52 AcOEt/hexano 20%.

$[\alpha]_D^{20} +13,7$ (c 1,90, CHCl₃), lit -10,6 (c 1,35, CHCl₃) para o respectivo enantiômero.¹⁰⁷

¹⁰⁷ Paquette, L.A.; Guevel, R.; Sakamoto, S.; Kim, I.H.; Crawford, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6096.

Preparação de (*R*)-3-(benziloxi)-2-metilpropan-1-ol (*R*)-153:



A uma suspensão de LiAlH_4 (3,6 g; 96 mmol) em THF anidro (200 mL), sob atmosfera de argônio, adicionou-se uma solução do éster (*S*)-152 (5,0 g; 24,0 mmol), em THF (34,2 mL), gota a gota, através de um funil de adição, a $-40\text{ }^\circ\text{C}$.

Lavou-se o funil de adição com THF (2 mL) e agitou-se por 2 horas. Após esse período, a temperatura foi elevada a temperatura ambiente agitando-se por 16 horas. A solução foi resfriada novamente à $0\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionados lentamente éter etílico e acetato de etila (aproximadamente 50 mL de cada solvente). Adicionou-se uma solução aquosa 0,1 M de NaOH gota a gota (com cuidado!) até que a solução apresentasse um precipitado branco. A mistura reacional foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (3x70 mL) e seca com Na_2SO_4 anidro. O produto foi filtrado em sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) usando AcOEt como eluente.

CCD: Rf 0,2 AcOEt/hexano 20%.

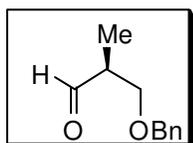
RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 0,81 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,93-2,05 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 3,34 (dd, 1H, $J = 7,9, 8,8$ Hz), 3,43-3,54 (m, 3H), 4,38 (d, 1H, $J = 11,8$ Hz), 4,43 (d, 1H, $J = 11,8$ Hz), 7,17-7,27 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 13,4 (CH_3), 35,5 (CH), 67,7 (CH_2), 73,3 (CH_2), 75,3 (CH_2), 127,5 (CH), 127,6 (CH), 128,4 (CH), 138,0 (C_0).

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3405; 2868; 2360; 1459; 1368; 1091; 1039; 913; 735 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} +11,5$ (c 1,00, CHCl_3), lit +12,0 (c 2,00, CHCl_3).¹⁰⁸

Preparação de (*S*)-3-(benziloxi)-2-metilpropanal (*S*)-136:



O álcool (*R*)-145 foi usado na reação de oxidação nas condições de Swern, conforme procedimento descrito para preparação de 44. O aldeído (*S*)-136 foi utilizado sem purificação na etapa seguinte. A secagem azeotrópica do

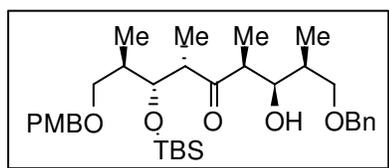
aldeído foi feita através de lavagem com benzeno anidro, seguida da retirada do solvente em bomba de alto vácuo.

CCD: Rf 0,7 (AcOEt/hexano 20%).

¹⁰⁸ Zhou, X-T.; Lu, L.; Furkert, D.P.; Wells, C.E.; Carter, R.G *Angew. Chem., Inter. Ed.* **2006**, *45*, 7622.

RMN de ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 0,93 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,15 – 2,26 (m, 1H), 3,28 – 3,32 (m, 2H), 4,27 (sl, 2H), 7,17 – 7,26 (m, 5H), 9,52 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H).

Preparação de (2R, 3R, 4S, 6S, 7S, 8S)- 1-(4-metoxibenziloxi)-9-(benziloxi)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-2,4,6,8-tetrametilnonan-5-ona (134a):



Procedimento a: Tetracloreto de titânio (111 mg, 0,6 mmol, 0,05 mL) foi adicionado gota a gota a uma solução 0,2M de etilcetona **135** (230 mg, 0,5 mmol) em CH_2Cl_2 (3,0 mL) à -78 °C fornecendo uma mistura amarela. Depois de 2 minutos,

DIPEA (80 mg, 0,6 mmol) foi adicionada, gota a gota e a solução amarela resultante foi agitada a -78 °C por 1h. O aldeído (100 mg, 0,5 mmol, em 1 mL de CH_2Cl_2) foi adicionado gota a gota e a solução foi agitada à -78 °C por 1,5h e por 16h à 23 °C. A reação foi finalizada à -78 °C, pela adição de 1:1 v:v de solução aquosa saturada de NH_4Cl e CH_2Cl_2 , sendo a mistura aquecida à temperatura ambiente. A mistura foi diluída em éter etílico e lavada com H_2O , solução aquosa saturada de NaHCO_3 e solução aquosa saturada de NaCl . As fases aquosas combinadas foram extraídas com éter etílico e secas com Na_2SO_4 anidro. O bruto reacional foi submetido à cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt/ CH_2Cl_2 (75/5/20) como fase móvel resultando em **134a** como um óleo incolor em 52% de rendimento para 2 etapas (preparação do aldeído e reação aldólica) e uma diastereosseletividade de 72:28, apresentando 30% de um produto de desproteção da hidroxila secundária.

Procedimento b: O mesmo procedimento descrito no item a utilizando como ácido de Lewis SnCl_4 . O bruto reacional foi submetido à cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt/ CH_2Cl_2 (75/5/20) como fase móvel resultando, fornecendo **134a** como um óleo incolor em 58% de rendimento para 2 etapas (preparação do aldeído e reação aldólica) e uma diastereosseletividade de 83:17 apresentando 17% de um produto de desproteção da hidroxila secundária.

RMN ^1H (400 MHz, MeOD:piridina-*d*5 1:1)¹⁰⁹ δ (ppm): $-0,03$ (s, 3H), $0,01$ (s, 3H), $0,79$ (s, 9H), $0,87$ - $0,89$ (m, 9H), $1,10$ (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), $1,91$ (m, 1H), $1,98$ (m, 1H), $2,99$ (m, 1H), $3,02$ (m, 1H), $3,26$ (dd, $J = 7,0, 9,0$ Hz, 1H), $3,34$ (dd, $J = 5,9, 9,3$ Hz, 1H), $3,51$ (dd, $J = 8,1,$

¹⁰⁹ Solvente utilizado para evitar interações de ligações de hidrogênio intramoleculares, referência ajustada no espectro de RMN de ^1H para MeOD 3,30 q e no espectro de RMN de ^{13}C para MeOD 49,0 sept).

9,3 Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 5,4, 9,0$ Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,08 (dd, $J = 1,9, 9,8$ Hz, 1H), 4,20 (at, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,33 (sl, 2H), 4,35 (sl, 2H), 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,20-7,24 (m, 7H).

RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD:piridina- d_5 1:1) 109 δ (ppm): -3,28 (CH₃), -3,15 (CH₃), 9,9 (CH₃), 13,1 (CH₃), 14,5 (CH₃), 15,5 (CH₃), 19,2 (C₀), 26,8 (CH₃), 35,9 (CH), 40,2 (CH), 48,8 (CH), 51,5 (CH), 55,6 (CH₃), 73,0 (CH₂), 73,5 (CH₂), 73,8 (CH₂), 73,89 (CH), 73,9 (CH), 74,7 (CH₂), 114,7 (CH), 124,8 (CH), 128,5 (CH), 129,2 (CH), 130,3 (CH), 132,0 (C₀), 137,3 (CH), 139,9 (C₀), 160,3 (C₀), 217,9 (C₀).

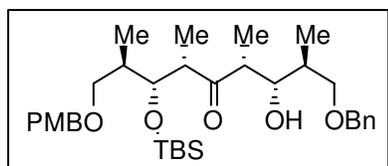
IV ν_{max} (filme) 3446; 3016; 2956; 2931; 2856; 2397; 1703; 1612; 1514; 1460; 1361; 1249; 1216; 1089; 756 cm^{-1} .

CCD: Rf 0,6 (20% AcOEt/Hex)

$[\alpha]_D^{20} +1,0$ (c 1,22; CH₂Cl₂)

HRMS (ESI-TOF-MS): Calculado C₃₄H₅₅O₆Si: 587,3768; Encontrado: 587,3773.

Preparação de (2R, 3R, 4S, 6R, 7S, 8S)- 1-(4-metoxibenziloxi)-9-(benziloxi)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-2,4,6,8-tetrametilnonan-5-ona (134b):



Ti(*i*-PrO)₄ recentemente destilado (83 μL , 0,3 mmol) foi adicionado a uma solução de TiCl₄ (92 μL , 0,8 mmol) em 1 mL de CH₂Cl₂ a 0 °C sob atmosfera de argônio. A mistura amarela foi agitada durante 10 min a 0 °C e mais 10 min à temperatura

ambiente. Adicionou-se mais 1 mL de CH₂Cl₂ e a solução sem cor resultante foi adicionada durante 10-15 min a uma solução da etilcetona **135** (1 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) à -78 °C sob atmosfera de argônio, seguido da adição de DIPEA (0,2 mL, 1,1 mmol, 1eq). A solução vermelha escura resultante foi agitada durante 1,5h à -78 °C. Após, adicionou-se 1,5 eq do aldeído e a agitação continuou por mais 30 min à -20 °C. Finalizou-se a reação com adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl sob vigorosa agitação à temperatura ambiente e a mistura foi diluída em éter etílico (10 mL) e lavada com H₂O (10 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (10 mL). As fases aquosas foram extraídas com éter etílico (3x10 mL) e as fases orgânicas foram secas com MgSO₄ anidro. O bruto reacional foi submetido à cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt/CH₂Cl₂ (75/5/20) como fase móvel, fornecendo **134b** como um óleo incolor em 60% de rendimento para 2 etapas (preparação do aldeído e reação aldólica) e uma diastereosseletividade de 20:80

(**134a:134b**) apresentando 15% de um produto de desproteção da hidroxila secundária. Com a utilização de 1,8 equivalentes de DIPEA, e a reação o tempo todo à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, mantendo constante os outros parâmetros reacionais, o rendimento da reação foi de 89% para uma razão diastereoisomérica de 90:10 em favor do produto **134b**.

RMN ^1H (400 MHz, MeOD:piridina- d_5 1:1)¹⁰⁹ δ (ppm): $-0,04$ (s, 3H), $-0,01$ (s, 3H), $0,79$ (s, 9H), $0,81$ (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), $0,89$ (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), $1,04$ (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), $1,11$ (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), $1,79$ (m, 1H), $1,90$ (m, 1H), $3,04$ (dd, $J = 4,5, 7,1$ Hz, 1H), $3,14$ (dd, $J = 5,4, 7,1$ Hz, 1H), $3,20$ (dd, $J = 6,6, 9,1$ Hz, 1H), $3,42$ (dd, $J = 6,4, 9,2$ Hz, 1H), $3,50$ (dd, $J = 6,3, 9,1$ Hz, 1H), $3,60$ (s, 3H), $3,70$ (dd, $J = 5,4, 9,2$ Hz, 1H), $4,00$ (dd, $J = 4,5, 7,2$ Hz, 1H), $4,20$ (at, 1H), $4,33$ (sl, 2H), $4,38$ (dl, $J = 4,0$ Hz, 2H), $6,84$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), $7,20$ - $7,28$ (m, 7H).

RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD:piridina- d_5 1:1)¹⁰⁹ δ (ppm): $-3,8$ (CH_3), $-3,3$ (CH_3), $11,1$ (CH_3), $14,1$ (CH_3), $15,6$ (CH_3), $15,8$ (CH_3), $19,2$ (C_0), $26,8$ (CH_3), $38,1$ (CH), $39,9$ (CH), $48,3$ (CH), $48,9$ (CH), $55,6$ (CH_3), $72,9$ (CH_2), $73,6$ (CH_2), $73,8$ (CH_2), $74,0$ (CH_2), $74,1$ (CH), $74,7$ (CH), $114,7$ (CH), $124,8$ (CH), $128,7$ (CH), $129,2$ (CH), $130,3$ (CH), $131,9$ (C_0), $137,3$ (CH), $139,9$ (C_0), $160,4$ (C_0), $217,4$ (C_0).

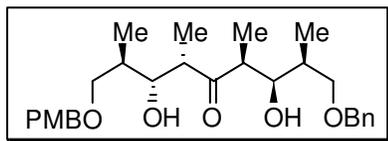
IV ν_{max} (filme) 3475; 2956; 2931; 2881; 2856; 1697; 1614; 1514; 1461; 1454; 1362; 1301; 1250; 1092; 1039; 999; 833 cm^{-1} .

CCD: Rf 0,5 (20% AcOEt/Hex)

$[\alpha]_D^{20} +13,0$ (c 0,5; CHCl_3)

HRMS (ESI-TOF-MS): Calculado $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_6\text{SiNa}$: 609,3588; Encontrado: 609,3587.

Preparação de (2S, 6S, 7R, 8R)-1-(benziloxi)-3,7-dihidroxi-9-(4-metoxibenziloxi)-2,4,6,8-tetrametilnonan-5-ona (**154a**):



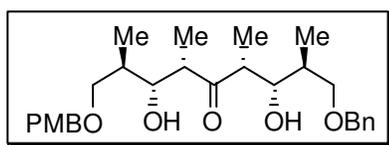
Em um frasco contendo 140 mg (0,24 mmol) do aduto de aldol **134a** adicionou-se 2,2 mL de uma solução HF: CH_3CN (1:19) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Elevou-se a temperatura ambiente, agitou-se por 1 hora e diluiu-se com 10 mL de Et_2O . A mistura foi lavada com solução aquosa de NaHCO_3 (sat.) e a fase aquosa extraída com Et_2O . O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 anidro e concentrado a vácuo. O bruto foi purificado através de cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (85/15) como fase móvel, fornecendo o composto **154a** como um óleo amarelo em 38% de rendimento.

RMN ¹H (250 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 0,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,53-1,61 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 1H), 2,73 (dq, $J = 2,7, 9,4$ Hz, 1H), 2,99 (dq, $J = 7,1, 9,5$ Hz, 1H), 3,19 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,27 (sl, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,64 (dd, $J = 2,7, 5,2$ Hz, 1H), 3,86 (dl, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 6,79 (d, $J = 8,7$, 2H), 7,07-7,22 (m, 7H).

IV ν_{\max} (filme) 3462; 2964; 2934; 2878; 2856; 1709; 1614; 1514; 1456; 1377; 1364; 1301; 1248; 1089; 1036; 980 cm^{-1} .

CCD: Rf 0,2 (20% AcOEt/Hex)

Preparação de (2S, 3S, 4R, 6S, 7R, 8R)-1-(benziloxi)-3,7-dihidroxi-9-(4-metoxibenziloxi)-2,4,6,8-tetrametilnonan-5-ona (154b):



Procedimento semelhante ao da obtenção de **154a**. O bruto foi purificado através de cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (85/15) como fase móvel fornecendo o composto **154b** como um óleo amarelo em 29% de rendimento.

RMN ¹H (250 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 0,77 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,12 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,87-1,93 (m, 1H), 2,83 (dd, $J = 5,0, 7,5$ Hz, 1H), 2,87 (dd, $J = 5,0, 7,5$ Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,44-3,55 (m, 2H), 3,95-3,99 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 6,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,07-7,23 (m, 7H).

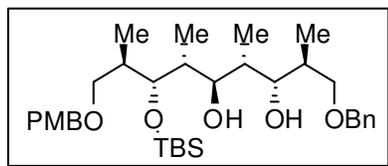
IV ν_{\max} (filme) 3446; 2957; 2932; 2856; 1703; 1612; 1514; 1460; 1249; 1217; 1090; 1074; 1038; 999 cm^{-1} .

CCD: Rf 0,2 (20% AcOEt/Hex)

Tentativa de preparação do composto (155 e 156):

O mesmo procedimento foi realizado para ambos os diastereoisômeros (**154a** e **154b**): Um balão contendo 0,09 mmol do composto e 11,7 mg de Pd/C 10% foi hidrogenada a temperatura ambiente e pressão atmosférica durante 4 dias para **155** e 22h para **156**. Quando a reação foi finalizada, foi filtrada em um “plug” de sílica e concentrado sob vácuo.

Preparação do (2S, 3S, 4R, 5R, 6R, 7R, 8R)-1-(benzilóxi)-7-(*terc*-butildimetilsililóxi)-9-(4-metóxi-benzilóxi)-2,4,6,8-tetrametilnonan-3,5-diol (158):



Procedimento a: A uma solução de 1,6 mmol de $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ em 0,6 mL de acetonitrila, adicionou-se 1,0 mL de ácido acético. Esta mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. Em seguida, foi resfriada

a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-se, gota a gota, uma solução da β -hidroxicetona (0,2 mmol) dissolvida em 0,6 mL de acetonitrila. Adicionou-se 0,1 mmol de CSA dissolvido em 1,1 mL de ácido acético:acetonitrila 1:1 e a mistura foi deixada sob agitação por 72 horas a $-22\text{ }^\circ\text{C}$. O tratamento da reação foi feito diluindo-se a mistura com 30 mL de éter etílico e adicionando-se 10 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e tartarato de sódio e potássio. A mistura foi deixada sob vigorosa agitação por cerca de 8 horas. A fase orgânica foi extraída com éter e seca com sulfato de magnésio anidro. O produto foi concentrado a vácuo e purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (90:10) como fase móvel fornecendo o produto como óleo incolor em 52%, sendo recuperado 28% de material de partida

Procedimento b: A 0,6 mL de ácido acético à $0\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado NaBH_4 (32,3 mg, 0,89 mmol). Depois da evolução de gás (aproximadamente 10 minutos) a reação foi levada a temperatura ambiente por 1 hora. A essa solução foi adicionada uma solução do aduto de aldol **134b** (54 mg, 0,09 mmol em 0,3 mL de ácido acético). Depois de 40 minutos, o solvente do bruto reacional foi evaporado sob vácuo sendo o resíduo adicionado em uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (2,5 mL, adicionar com cuidado!). A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 3mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de Na_2SO_4 e NaCl . Secas com Na_2SO_4 anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (90:10) como fase móvel fornecendo o produto como óleo incolor em 92% de rendimento e uma seletividade superior a 95:05.

RMN ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 0,17 (s, 3H), 0,30 (s, 3H), 0,56 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,03 (s, 9H), 1,13 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,24 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,73 – 1,81 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 2,12-2,18 (m, 2H), 3,27-3,31 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,39 (dd, $J = 7,3$ e $8,7$ Hz, 1H), 3,61-3,71 (m, 2H), 3,94 (dl, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,04 (ad, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,16

(sl, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,04 – 7,23 (m, 5H), 7,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, C_6D_6) δ (ppm): -4,2 (CH_3), -3,8 (CH_3), 11,1 (CH_3), 11,5 (CH_3), 13,0 (CH_3), 15,2 (CH_3), 18,7 (C_0), 26,5 (CH_3), 34,2 (CH), 36,4 (CH), 39,1 (CH), 39,9 (CH), 54,8 (CH_3), 72,0 (CH_2), 73,3 (CH_2), 74,3 (CH), 76,1 (CH_2), 76,2 (CH), 78,0 (CH), 114,1 (CH), 127,8 (CH), 127,9 (CH), 128,3 (CH), 128,7 (CH), 129,4 (CH), 138,3 (C_0), 159,6 (C_0).

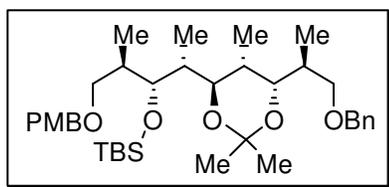
IV ν_{max} (filme): 3460; 2930; 2856; 1651; 1643; 1633; 1614; 1506; 1464; 1265; 1094; 1036; 739 cm^{-1} .

CCD: Rf 0,4 (20% AcOEt/Hex)

$[\alpha]_D^{20} +3,0$ (c 0,41; CHCl_3)

HRMS (ESI-TOF-MS): calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{O}_6\text{Si}$: 589,3925; encontrado: 589,3918.

Preparação do ((2*R*, 3*R*, 4*R*)-4-((4*R*, 5*R*, 6*S*)-6-((*S*)-1-(benzilóxi)propan-2-il)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-4-il)-1-(4-metoxibenzilóxi)-2-metilpentan-3-iloxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (160):



A um balão contendo 96 mg (0,16 mmol) do diol **158** a 25 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 5 mg de CSA dissolvidos em 6,3 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 18h a

temperatura ambiente, encerrando-se com a adição de 10 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 10 mL de éter etílico. Separou-se a fase orgânica e secou-se a mesma com Na_2SO_4 anidro. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (90:10) como fase móvel fornecendo o produto como óleo incolor em 98% de rendimento.

RMN ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 0,17 (s, 3H), 0,20 (s, 3H), 0,93-1,03 (m, 9H), 1,04 (s, 9H), 1,10 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,83 – 1,89 (m, 3H), 2,10-2,17 (m, 1H), 3,26-3,34 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,49-3,58 (m, 3H), 3,83 (dd, J 3,6 e 10,7 Hz, 1H), 4,37 (sl, 2H), 4,40 (sl, 2H), 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,09 – 7,33 (m, 7H).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, C_6D_6) δ (ppm): -4,1 (CH_3), -3,7 (CH_3), 11,4 (CH_3), 12,9 (CH_3), 13,5 (CH_3), 13,7 (CH_3), 18,7 (C_0), 24,5 (CH_3), 25,7 (CH_3), 26,4 (CH_3), 34,3 (CH), 36,0 (CH), 40,5 (CH), 41,5 (CH), 54,7 (CH_3), 70,1 (CH), 72,6 (CH_2), 72,8 (CH), 72,9 (CH_2), 73,4 (CH_2), 78,1

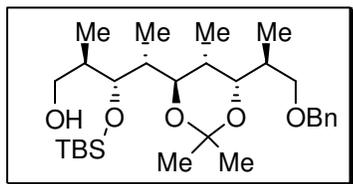
(CH), 100,5 (C₀), 114,1 (CH), 127,5 (CH), 127,7 (CH), 128,3 (CH), 128,5 (CH), 129,2 (2CH), 139,6 (C₀), 159,6 (C₀).

IV v_{max} (filme) 2958; 2856; 1613; 1513, 1451, 1378; 1265; 1248 cm⁻¹.

CCD: Rf 0,8 (20% AcOEt/Hex)

HRMS (ESI-TOF-MS): calculado para C₃₇H₆₀O₆SiNa: 651,4057; encontrado: 651,4042.

Preparação do ((2*R*, 3*R*, 4*R*)-4-((4*R*, 5*R*, 6*S*)-6-((*S*)-1-(benzilóxi)propan-2-ol)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-4-il)-3-(*tert*-butil)dimetilsililóxi)-2-metilpentan-1-ol (161):



A uma solução do composto **160** (83,6 mg, 0,13 mmol) em 2,1 mL de uma mistura de CH₂Cl₂:tampão (18:1) à 0 °C adicionou-se 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (45,2 mg, 0,20 mmol) deixando-se a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Adicionou-se H₂O destilada, filtrou-se a mistura sendo o sobrenadante recolhido. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄ anidro e concentrado em evaporador rotativo. O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (80:20) como fase móvel obtendo-se o produto com um óleo amarelo pálido em um rendimento de 72%.

RMN ¹H (250 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 0,15 (s, 6H), 0,84 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 1,32 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,72-2,05 (m, 4H), 2,64 (sl, 1H), 3,23 (dd, *J* = 6,6 e 9,8 Hz, 1H), 3,48-3,61 (m, 4H), 3,78 (dd, *J* = 3,9 e 10,8 Hz, 1H), 4,26 (dl, *J* = 4,42 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 7,09-7,21 (m, 3H), 7,30 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): -4,3 (CH₃), -4,1 (CH₃), 11,3 (CH₃), 12,8 (CH₃), 13,4 (CH₃), 14,3 (CH₃), 18,6 (C₀), 24,2 (CH₃), 25,4 (CH₃), 26,2 (CH₃), 34,1 (CH), 36,6 (CH), 39,1 (CH), 43,2 (CH), 65,3 (CH₂), 70,1 (CH), 72,3 (CH), 72,5 (CH), 73,4 (CH₂), 79,0 (CH), 100,9 (C₀), 127,3 (CH), 127,9 (2CH), 138,4 (C₀).

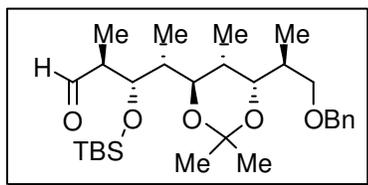
IV v_{max} (filme) 3487; 2960; 2934; 2855; 1698; 1684; 1601; 1579; 1511; 1262; 1161; 1028 cm⁻¹.

CCD: Rf 0,6 (20% AcOEt/Hex)

[α]_D²⁰ +8,0 (c 0,8; CH₂Cl₂)

HRMS (ESI-TOF-MS): calculado para C₂₈H₄₉O₅Si: 493,3349; encontrado: 493,3396.

Preparação do ((2S, 3S, 4R)-4-((4R, 5R, 6S)-6-((S)-1-(benzilóxi)propan-2-il)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-4-il)-3-(*terc*-butil)dimetilsililóxi)-2-metilpentanal (162):



Preparou-se uma solução à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, de 0,02 mL (0,21 mmol) de cloreto de oxalila em 1,0 mL de CH_2Cl_2 , onde adicionou-se 0,02 mL (0,29 mmol) de DMSO. Manteve-se sob agitação nessas condições por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se 39 mg

(0,08 mmol) do álcool **161** dissolvido em 0,3 mL de CH_2Cl_2 . Após 30 minutos de agitação, à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se 0,07 mL (0,48 mmol) de trietilamina (Et_3N), mantendo-se sob agitação por 1,5h à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicionou-se solução aquosa saturada de NH_4Cl , separou-se as fases, sendo a fase aquosa extraída com éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotativo. O bruto reacional foi utilizado nas etapas seguintes sem prévia purificação.

RMN ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 0,08 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,85 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,93-0,96 (m, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 1H), 2,43-2,45 (m, 1H), 3,24 (dd, $J = 6,2$ e 9,0 Hz, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,76 (dd, $J = 3,6$ e 10,7 Hz, 1H), 4,40 (sl, 2H), 7,10-7,22 (m, 3H), 7,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 9,70 (d, $J = 2,2$ Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz, C_6D_6) δ (ppm): $-4,2$ (CH_3), $-3,7$ (CH_3), 10,4 (CH_3), 11,0 (CH_3), 12,9 (CH_3), 13,4 (CH_3), 18,7 (C_0), 24,8 (CH_3), 25,7 (CH_3), 26,2 (CH_3), 34,3 (CH), 36,2 (CH), 42,3 (CH), 53,1 (CH), 69,8 (CH_2), 72,4 (CH), 72,8 (CH), 73,4 (CH_2), 77,3 (CH), 100,6 (C_0), 127,3 (CH), 127,9 (CH), 138,5 (C_0), 202,8 (C_0).

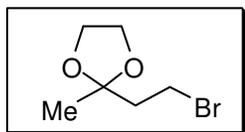
IV ν_{max} (filme) 2983; 2932; 2857; 1724; 1379; 1265; 1223; 740 cm^{-1} .

CCD: Rf 0,4 (20% AcOEt/Hex)

$[\alpha]_D^{20} +23,0$ (c 1,5; CH_2Cl_2)

HRMS (ESI-TOF-MS): calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{O}_5\text{Si}$: 491,3193; encontrado: 491,3232.

Preparação do 2-(2-bromoetil)-2-metil-1,3-dioxolano (165):



A uma solução de 6,1 g (60 mmol) de NaBr em 75 mL acetonitrila foi adicionado TMSCl (6,5g, 60 mmol). A suspensão resultante foi agitada por 5 minutos e adicionada vagarosamente a uma mistura de metilvinilcetona (4,2 g e etileno glicol (3,35 mL, 60 mmol) à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ em 75 mL de acetonitrila. A

resultante foi misturada e agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. A mistura foi então colocada em 50 mL de solução aquosa 5% de NaHCO₃ e 300 mL de pentano. Foram formadas 3 fases e a fase inorgânica inferior foi removida, sendo as 2 fases lavadas com solução aquosa 5% de Na₂S₂O₃. Então, foi adicionado 50 mL de solução aquosa saturada de NaCl até restar apenas uma fase (foram necessárias 8-10 lavagens). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de K₂CO₃. Após evaporação o resíduo foi destilado (80 °C, 4 mBar) obtendo o produto em um rendimento de 60%.

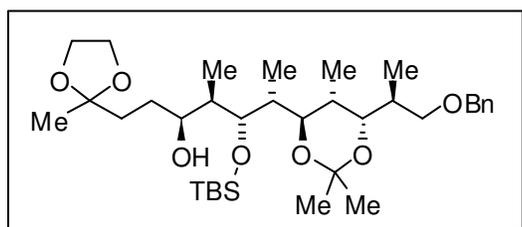
RMN ¹H (250 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 1,30 (s, 3H), 2,13 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 3,54 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 3,90-3,92 (m, 4H).

RMN ¹³C (125 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 24,1 (CH₃), 39,4 (CH₂), 42,2 (CH₂), 64,6 (2CH₂), 108,5 (C₀).

IV ν_{\max} (filme) 3433; 2975; 1450; 1375; 1265; 1076; 1045; 739 cm⁻¹.

CCD: Rf 0,7 (20% AcOEt/Hex)

Preparação do (3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-6-((4*R*, 5*R*, 6*S*)-6-((*S*)-1-(benziloxi)propan-2-il)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-4-il)5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4-metil-1-(2-metil-1,3-dioxalan-2-il)heptan-3-ol (166):



Preparação do reagente de Grignard: Em um balão de 100 mL contendo 2 bocas, acoplado a um funil de adição e um condensador de refluxo, adicionou-se, gota a gota, uma solução do brometo em THF (1,03 g, 5,29 mmol em 1 mL de THF) a uma suspensão de

magnésio metálico (165 mg, 6,88 mmol) pré-ativado em 7 mL de THF e 2 gotas de 1,2-dibromoetano. A reação foi mantida sob refluxo durante 5h.

Adição do reagente de Grignard ao aldeído: A uma solução do aldeído (670 mg, 1,32 mmol) em THF a -78 °C foi adicionada, lentamente, 13,2 mL da solução do reagente de Grignard (cerca de 1h). Após, a solução foi levada à 0 °C e mantida sob agitação durante 1 h e então foi finalizada com a adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e após evaporação o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (80:20) como fase móvel, obtendo-se o produto com um óleo amarelo em um rendimento de 52% e uma diastereosseletividade de 70:30.

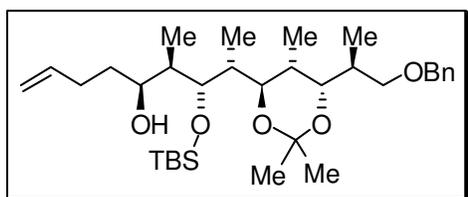
RMN ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 0,04 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,80 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,93-1,00 (m, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,15 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,31 (sl, 6H), 1,50-1,55 (m, 1H), 1,65-1,69 (m, 1H), 1,86-2,19 (m, 2H), 3,54-3,68 (m, 4H), 3,86-4,04 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 7,09-7,22 (m, 3H), 7,33 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (125 MHz, C_6D_6) δ (ppm): -4,8 (CH_3), -4,2 (CH_3), 10,7 (CH_3), 11,6 (CH_3), 13,3 (CH_3), 14,2 (CH_3), 18,3 (C_0), 24,1 (CH_3), 24,8 (CH_3), 26,0 (CH_3), 26,03 (CH_3), 33,4 (CH_2), 34,9 (CH_2), 37,7 (CH), 39,7 (CH), 39,9 (CH), 64,6 (CH_2), 71,9 (CH), 72,0 (CH), 73,3 (CH), 79,8 (CH), 96,9 (C_0), 110,2 (C_0), 127,4 (CH), 127,8 (CH), 128,2 (CH), 139,8 (C_0).

IV ν_{max} (filme) 3433; 2960; 2930; 2856; 1651; 1612; 1514; 1460; 1379; 1265; 1078; 741 cm^{-1} .

CCD: Rf 0,3 (20% AcOEt/Hex)

Preparação do (5*S*, 6*R*, 7*R*, 8*R*)-8-((4*R*, 5*R*, 6*S*)-6-((*S*)-1-(benziloxi)propan-2-il)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-4-il)-7-(*terc*-butildimetilsililoxi)-6-metilnon-1-en-5-ol (169):



Preparação do reagente de Grignard: Em um balão de 100 mL com 2 bocas e acoplado a um funil de adição e um condensador de refluxo, adicionou-se, gota a gota, uma solução do 4-bromo-1-buteno em THF (7,2 g, 53,0 mmol em 25 mL de THF) a uma suspensão de magnésio metálico pré-ativado (2,1 g, 87,5 mmol) em 5 mL de THF. A reação foi mantida à temperatura ambiente durante 4,5h.

Adição do reagente de Grignard ao aldeído: A uma solução do aldeído (50 mg, 0,10 mmol) em THF (1 mL) a -78°C foi adicionada, lentamente, 0,16 mL da solução do reagente de Grignard (cerca de 1h). Após, a solução foi levada à temperatura ambiente e mantida sob agitação durante 1 h e então foi finalizada com a adição de solução aquosa saturada de NH_4Cl . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e após evaporação, o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (85:15) como fase móvel obtendo-se o produto com um óleo amarelo em um rendimento de 97% e uma diastereosseletividade superior a 95:05.

RMN ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 0,15 (s, 6H), 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,00 (s, 9H), 1,03 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,41-2,37 (m, 8H), 2,85 (dl, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,26 (dd, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,78 (dd, $J = 3,8$ e 10,7 Hz, 1H), 4,01-4,06 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,33 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J =$

12,6 Hz, 1H), 4,95 (ad, $J = 10,1$ 2H), 5,10 (add, $J = 1,7$ e $17,1$, 2H), 5,79-5,95 (m, 1H), 7,06-7,21 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, C_6D_6) δ (ppm): -4,4 (CH_3), -3,5 (CH_3), 10,3 (CH_3), 11,7 (CH_3), 12,8 (CH_3), 13,4 (CH_3), 18,6 (C_0), 24,2 (CH_3), 25,5 (CH_3), 26,3 (CH_3), 31,0 (CH_2), 34,2 (CH), 34,9 (CH_2), 36,6 (CH), 42,1 (CH), 45,4 (CH), 70,1 (CH), 71,1 (CH), 72,4 (CH_2), 73,4 (CH_2), 77,1 (CH), 78,7 (CH), 100,8 (C_0), 114,7 (CH), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 128,3 (CH), 128,5 (CH), 139,2 (CH), 139,5 (C_0).

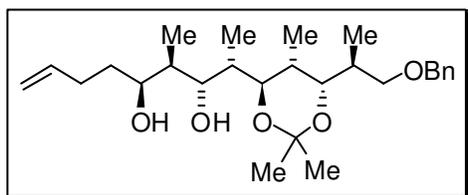
IV ν_{max} (filme) 3421; 2978; 1641; 1454; 1379; 1265; 1085; 1047; 739 cm^{-1} .

CCD: Rf 0,6 (20% AcOEt/Hex)

$[\alpha]_D^{20} +12,0$ (c 2,0; CH_2Cl_2)

HRMS (ESI-TOF-MS): calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{59}\text{O}_5\text{Si}$: 563,4132; encontrado: 563,4127.

Preparação do (2S, 3R, 4R, 5S)-2-((4S, 5R, 6S)-6-((S)-1-(benziloxi)propan-2-il)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-4-il)-4-metilnon-8-ene-3,5-diol (167):



A uma solução de 17 mg do composto **169** (0,03 mmol) em 0,2 mL de THF, à temperatura ambiente, adicionou-se 0,06 mL (0,06 mmol) de uma solução de TBAF 1M em THF. A mistura da reação foi agitada por 16 horas,

evaporada sob vácuo e purificada por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (80:20) como fase móvel obtendo-se o produto com um óleo incolor em um rendimento de 85%.

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 0,71 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,76 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,44-1,47 (m, 1H), 1,57-1,59 (m, 1H), 1,74-1,96 (m, 4H), 2,20-2,21 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,80 (sl, 1H), 3,32 (dd, $J = 2,9$ e $7,8$ Hz, 1H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,53 (s, 1H), 4,05 (dl, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,99 (ddt, $J = 1,2$, $2,2$ e $10,2$ Hz, 1H), 5,10 (ddd, $J = 1,8$, $3,9$ e $17,1$ Hz, 1H), 5,83-5,91 (m, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (125 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 11,5 (CH_3), 11,97 (CH_3), 11,98 (CH_3), 13,5 (CH_3), 23,3 (CH_3), 24,8 (CH_3), 26,0 (CH_3), 25,9 (CH_2), 31,5 (CH_2), 33,0 (CH), 34,3 (CH), 35,8 (CH), 37,3 (CH), 40,6 (CH), 70,6 (CH), 72,3 (CH), 72,8 (CH), 73,4 (CH_2), 81,3 (CH), 101,2 (C_0), 114,6 (CH_2), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 127,9 (CH), 128,3 (CH), 128,5 (CH), 139,3 (C_0).

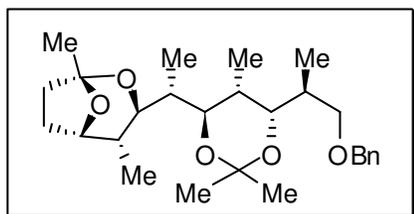
IV ν_{\max} (filme) 3485; 2978; 2935; 1454; 1381; 1265; 1381; 1265; 1223; 739 cm^{-1} .

CCD: Rf 0,25 (20% AcOEt/Hex)

$[\alpha]_D^{20} +5,0$ (c 1,15; CH_2Cl_2)

HRMS (ESI-TOF-MS): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_5$: 433,2954 encontrado: 433,2965.

Preparação do (1S, 3R, 4R, 5S)-3-((R)-1-((4R, 5R, 6S)-6-((S)-1-(benziloxi)propan-2-il)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-4-il)etil)-1,4-dimetil-2,8-dioxabibiclo[3.2.1]octano (29):



A uma solução contendo o diol **167** (80,5 mg, 0,18 mmol) em THF (1,8 mL) a 0 °C foi adicionado CuCl_2 (4,8 mg, 0,04 mmol) e PdCl_2 (6,3 mg, 0,04 mmol). A reação foi purgada 3 vezes com oxigênio e agitada vigorosamente por 24 h à 0 °C.

A reação foi finalizada pela adição de éter etílico (2,0 mL) e filtrada em um “plug” contendo $\text{Na}_2\text{SO}_4:\text{SiO}_2$ (1:1). O extrato bruto foi concentrado em evaporador rotativo e purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (80:20) como fase móvel obtendo-se o produto com um óleo incolor em um rendimento de 83%.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,66 (3H, d, J 7,1 Hz), 0,87 (3H, d, J 7,1 Hz), 0,89 (3H, d, J 7,3 Hz), 0,94 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,25 (3H, s), 1,27 (3H, s), 1,41 (3H, s), 1,69-1,73 (1H, m), 1,72-1,91 (6H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 3,27 (1H, dd, J 9,3 e 6,6 Hz), 3,43 (1H, dd, J 8,8 e 6,3 Hz), 3,57 (1H, dd, J 8,8 e 3,2 Hz), 3,63 (1H, dd, J 10,7 e 3,7 Hz), 3,72 (1H, dd, J 10,5 e 1,9 Hz), 4,19 (1H, dd, J 6,1 e 3,4 Hz), 4,46 (1H, d, J =11,7 Hz), 4,48 (1H, d, J =11,7 Hz), 7,31-7,32 (5H, m).

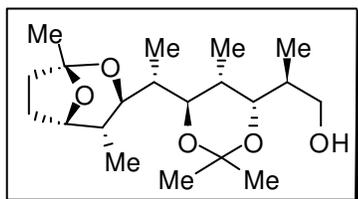
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,0 (CH_3), 12,6 (CH_3), 12,9 (CH_3), 13,4 (CH_3), 23,6 (CH_3), 24,1 (CH_3), 24,3 (CH_3), 25,8 (CH_2), 33,8 (CH_2), 33,9 (CH), 34,3 (CH), 36,3 (CH), 38,9 (CH), 70,3 (CH_2), 72,8 (CH), 72,9 (CH_2), 73,3 (CH), 74,9 (CH), 80,4 (CH), 100,4 (C_0), 104,9 (C_0), 127,4 (CH), 127,6 (CH), 128,3 (CH), 139,1 (C_0).

IV ν_{\max} (filme) 2982; 2935; 2879; 1462; 1379; 1265; 1227; 1022; 739 cm^{-1} .

CCD: Rf 0,60 (30% AcOEt/Hex)

$[\alpha]_D^{20} -8,3$ (c 0,3; CHCl_3); lit $-8,6$ (c 0,33; CHCl_3)¹⁵

Preparação do (S)-2-((4S, 5R, 6R)-6-((R)-1-((1S, 3R, 4R, 5S)-1,4-dimetil-2,8-dioxabibclo[3.2.1]octan-3-il)etil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-4-il)propan-1-ol (30):



A uma solução do éter benzílico (10 mg, 0,023 mmol) em etanol absoluto (0,5 mL) foi adicionada quantidade catalítica de Ni de Raney (100 g éter, 5g Ni de Raney). A reação foi degaseificada e purgada com H₂ deixando a temperatura ambiente por 7 dias. A

mistura foi filtrada em celite e o produto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (70:30) como fase móvel obtendo-se o produto com um óleo incolor em um rendimento de 62% sendo recuperado 30% do material de partida.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,69 (3H, d, *J* 7,1 Hz), 0,77 (3H, d, *J* 6,8 Hz), 0,90 (3H, d, *J* 7,1 Hz), 0,94 (3H, d, *J* 6,8 Hz), 1,32 (3H, s), 1,39 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,67-2,01 (8H, m), 3,34 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,68 (1H, dd, *J* 10,5 e 3,9 Hz), 3,75 (1H, dd, *J* 10,7 e 1,9 Hz), 4,22 (1H, dd, *J* 6,5 e 3,7 Hz).

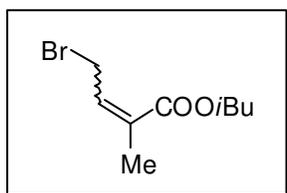
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,9 (CH₃), 12,5 (CH₃), 12,6 (CH₃), 12,9 (CH₃), 23,4 (CH₃), 24,2 (CH₃), 26,0 (CH₂), 33,7 (CH₂), 34,2 (CH), 34,8 (CH), 36,4 (CH), 38,9 (CH), 69,4 (CH₂), 72,9 (CH), 74,6 (CH), 76,3 (CH₂), 80,2 (CH), 100,5 (C₀), 104,9 (C₀).

IV v_{max} (filme): 3455; 2971; 1701; 1654; 1464; 1382; 1233; 1163; 1021; 983; 891 cm⁻¹.

CCD: Rf 0,30 (30% AcOEt/Hex)

$[\alpha]_D^{20}$ +6,0 (c 0,78; CHCl₃), lit +6,2 (c 0,81, CHCl₃)¹⁵

Preparação do isobutil 4-bromo-2-metil-2-enoato (172):



A uma solução em refluxo do éster comercial **171** (1g, 6,4 mmol) em CH₂Cl₂ (16 mL) foi adicionado uma mistura de 2,2'-azobisisobutironitrila (AIBN) (10,5 mg, 0,064 mmol) e NBS (634 mg, 7,04 mmol) em 3 porções em intervalos de 1 hora. Depois da última

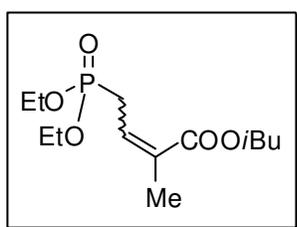
porção adicionada, a mistura foi resfriada a 0 °C, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (90:10) como fase móvel, obtendo-se o produto com um óleo amarelo claro em um rendimento de 78%.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 6H), 1,77 (dd, $J = 1,2$ e 8,5 Hz, 1H), 1,81 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 1,87-2,00 (m, 2H), 3,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,84 (qd, $J = 1,3$ e 6,6 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12,2 (CH_3), 19,1 (CH_3), 26,0 (CH_2), 27,8 (CH), 71,1 (CH_2), 134,7 (CH), 139,5 (C_0), 165,5 (C_0).

CCD: Rf 0,63 (20% AcOEt/Hex)

Preparação do isobutil 4-(dietoxifosfotil)-2-metilbut-2-enoato (173):

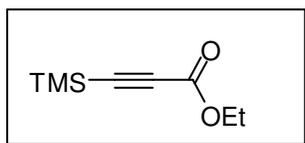


Uma solução contendo 2,3 g (9,7 mmol) do brometo **172** em 35 mL de $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})\text{P}$ foi aquecida a 100-110 °C durante 2h. Após a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e todo o reagente foi removido na bomba de alto-vácuo. A dificuldade de revelação na placa cromatográfica do material não permitiu sua purificação.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) – Sinais do composto **173 no espectro do resíduo bruto - δ** (ppm): 0,91 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,23-1,32 (m, 10H), 4,01-4,13 (m, 8H), 6,80 (qd, $J = 1,5$ e 6,0 Hz, 1H).

IV ν_{max} (filme): 2983; 1712; 1471; 1444; 1254; 1170; 1104; 1028; 971; 806 cm^{-1} .

Preparação de 3-(trimetilsilil)propiolato de etila (178):



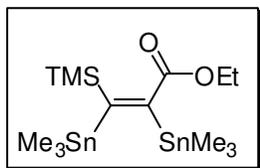
Propiolato de etila (1,2 mL, 10 mmol) em éter etílico (20 mL), foi resfriado à -78°C . *n*-Butil lítio (1,6 M, 6,5 mL, 10 mmol) foi adicionado durante 10 minutos e a mistura foi agitada à -78°C durante 30 minutos. Cloreto de trimetilsílica (1,26 mL, 10 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 4 h. A reação foi finalizada com a adição de solução aquosa saturada de NH_4Cl (20 mL), extraída com éter etílico, lavada com H_2O destilada, com solução aquosa saturada de NaCl e a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro. Após removido todo o solvente em evaporador rotativo, o resíduo foi destilado à 130 °C e 30 mmHg, obtendo-se o produto **178** como um óleo incolor em 50% de rendimento.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,22 (s, 9H), 1,29 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 4,20 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,9 (3CH_3), 14,0 (CH_3), 62,0 (CH_2), 93,6 (C_0), 94,6 (C_0), 153,0 (C_0).

CCD: Rf 0,60 (20% AcOEt/Hex)

Tentativa de Preparação do 3-(trimetilsilil)-2,3-bis(trimetilestanil) (**Z**) acrilato de etila (182):

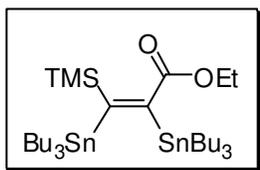


Preparação do trimetilestanilítio: A uma suspensão de 1,16g de SnCl_2 (6,10 mmol) em 14 mL de éter etílico a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, foi adicionado gota a gota 11,5 mL de metil lítio (18,3 mmol, 1,6 M em éter etílico). A coloração final da solução foi marrom escuro.

Preparação do catalisador $\text{Me}_3\text{SnCu.LiBr.Me}_2\text{S}$: O complexo brometo de dimetilsulfeto de cobre (1,26g, 6,11 mmol) foi adicionado a uma solução à $-48\text{ }^\circ\text{C}$ de trimetilestanilítio (6,10 mmol). A solução vermelha permaneceu sob agitação durante 20 minutos e foi usada imediatamente.

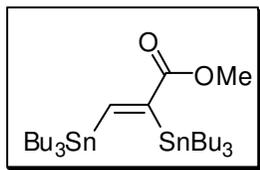
Preparação do acrilato de (*E*)-etil 3-(trimetilsilil)-2,3-bis(trimetilestanil): Uma solução de 400 mg do éster em THF (24 mL) à $-48\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionada à solução do catalisador recentemente preparada (15 mL). A solução foi agitada durante 30 minutos nessa temperatura e 3 h a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Finalizou-se a reação filtrando a mistura em celite, mas nenhum indício de formação de produto foi obtido, sendo recuperado todo o material de partida.

Tentativa de Preparação do 3-(trimetilsilil)-2,3-bis(tributylestanil) (**Z**) - acrilato de etila (183):



A um balão seco, sob atmosfera de argônio, contendo 44,3 mg (0,048 mmol) de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ foram adicionados 6 ml de THF seguido da adição do alcino **178** (206 mg, 1,21 mmol). A seguir, 722 mg de hexabutylestanana (1,21 mmol) foi adicionado em uma porção à temperatura ambiente. A reação foi deixada *over night* e após a remoção do solvente em evaporador rotativo e filtração em alumina básica, o material de partida foi recuperado.

Preparação de 2,3-bis(tri-*n*-butil)estanil (*Z*)- acrilato de etila (**185**):



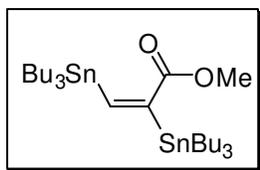
Mesmo procedimento descrito na tentativa de preparação de **183**. Após remoção do solvente em evaporador rotativo, o bruto reacional foi separado em coluna cromatográfica utilizando como fase estacionária alumina básica e Hex:AcOEt como fase móvel em um gradiente de concentração de Hexano 100% à Hex:AcOEt 95:05. O produto foi obtido como um óleo amarelo em um rendimento de 40%.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,85-1,00 (m, 30H), 1,26-1,37 (m, 12H), 1,41-1,53 (m, 12H), 3,70 (s, 3H), 8,20 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,1 (CH₂), 13,6 (CH₃), 27,3 (CH₂), 28,9 (CH₂), 51,7 (CH₃), 157,1 (C₀), 163,3 (CH), 170,4 (C₀).

CCD: R_f 0,70 (20% AcOEt/Hex)

Preparação de 2,3-bis(tri-*n*-butil)estanil (*E*)- acrilato de etila (**186**):



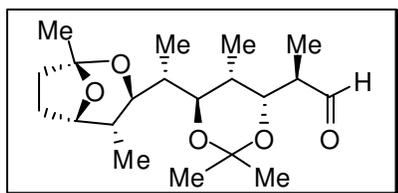
O composto **185** puro foi aquecido à 80 °C durante 72h. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica utilizando como fase estacionária alumina básica e Hex:AcOEt como fase móvel em um gradiente de concentração de Hexano 100% à Hex:AcOEt 95:05. O produto foi obtido como um óleo amarelo em um rendimento de 35%.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,76-0,92 (m, 30H), 1,20-1,36 (m, 12H), 1,41-1,56 (m, 12H), 3,71 (s, 3H), 7,40 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,4 (CH₂), 11,3 (CH₂), 13,7 (CH₃), 27,2 (CH₂), 29,0 (CH₂), 29,2 (CH₂), 51,7 (CH₃), 155,2 (C₀), 169,1 (CH), 171,1 (C₀).

CCD: R_f 0,90 (20% AcOEt/Hex)

Preparação de (*R*)-2-((4*R*,5*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-((1*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,4-dimetil-2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etil)-2,2-5-trimetil-1,3-dioxan-4-il)propanal (**31**):

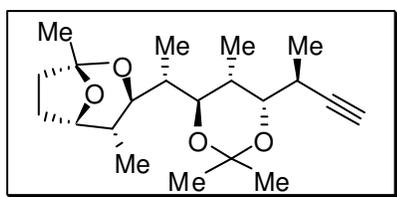


A uma solução contendo 3 mg (0,08 mmol) do álcool em 1 mL de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente foram adicionados 3 mg de peneira molecular em pó (3 mg) permanecendo sob agitação

durante 15 minutos. Após esse tempo, 1,5 mg (0,012 mmol) de NMO foram adicionados e mantidos sob agitação por mais 15 minutos. Quando 1,5 mg (0,004 mmol) de TPAP foram adicionados, a reação permaneceu sob agitação por mais 15 minutos e a suspensão foi filtrada em um pequeno “plug” de sílica e o solvente evaporado sob vácuo. O resíduo da reação foi utilizado na etapa seguinte sem purificação.

CCD: Rf 0,39 (30% AcOEt/Hex)

Preparação do (1*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-((*R*)-1-((4*R*,5*R*,6*S*)-6-((*S*)-but-3-in-2-il)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-4-il)etil)-1,4-dimetil-2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano (187):



Preparação do reagente de Ohira-Bestmann: Uma solução de TsCl (7,7g, 40,6 mmol) e NaN₃ (2,6g, 40,6 mmol) em acetona e H₂O (115 mL + 115 mL) foi mantida sob agitação à 0 °C durante 2 horas. A acetona foi evaporada e a mistura extraída

com éter etílico, sendo a parte orgânica evaporada e o resíduo reservado (93% de rendimento). A uma solução contendo NaH (60% em óleo mineral, 0,96g, 40,6 mmol) em THF (97 mL) à 0 °C foi adicionada, gota a gota, o fosfonato (6,05g, 36,5 mmol) dissolvido em THF (97 mL). A solução foi mantida nessa temperatura durante 1 hora e então TsN₃ (7,9 g, 40,2 mmol) foi adicionada em uma porção sendo a mistura resultante agitada durante 10 min à 0 °C. O resíduo resultante foi filtrado em sílica e concentrado em evaporador rotativo. O óleo amarelo foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia.

Preparação do Alcino: O aldeído (3 mg, 0,008 mmol) e o reagente de Ohira-Bestmann (3,2 mg, 0,016 mmol) foram dissolvidos em MeOH (0,5 mL) à temperatura ambiente. K₂CO₃ (2,9 mg, 0,002 mmol) foi adicionado e a mistura mantida sob agitação nessa temperatura durante 18 horas. A reação foi interrompida com a adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl, extraído com AcOEt e evaporado em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (90:10) como fase móvel, obtendo-se o produto com um óleo incolor em um rendimento de 82%.

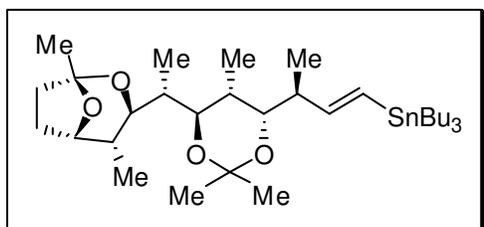
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0,68 (3H, d, *J* 7,0 Hz), 0,88 (6H, d, *J* 6,8 Hz), 1,13 (3H, d, *J* 7,0 Hz), 1,34 (3H, s), 1,36 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,64-1,71 (1H, m), 1,75-1,91 (5H, m), 1,93-2,00 (1H, m), 2,04 (1H, d *J* 2,3 Hz), 2,53 (1H, ddq *J* 13,8, 6,8 e 2,3 Hz), 3,30 (1H, dd *J* 9,0 e 6,5 Hz), 3,65 (1H, dd, *J* 10,3 e 3,7 Hz), 3,73 (1H, dd, *J* 10,8 e 2,0 Hz), 4,20 (1H, at, *J* 4,8 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,8 (CH_3), 12,4 (CH_3), 12,5 (CH_3), 16,6 (CH_3), 23,4 (CH_3), 24,0 (CH_3), 24,2 (CH_2), 25,6 (CH_3), 27,1 (CH), 33,8 (CH), 34,2 (CH_2), 36,0 (CH), 38,8 (CH), 68,4 (CH), 72,8 (CH), 72,9 (CH), 74,5 (CH), 80,3 (CH), 87,2 (C_0), 100,8 (C_0), 104,9 (C_0).

IV ν_{max} (filme): 3266; 2956; 2922; 2850; 2333; 1739; 1462; 1299; 1183; 1030 cm^{-1} .

CCD: Rf 0,5 (20% AcOEt/Hex)

Preparação do (1*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-((*R*)-1-((4*R*,5*R*,6*S*)-6-((*S*)-but-3-in-2-il)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-4-il)etil)-1,4-dimetil-2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano (19):



A uma solução do alcino **187** (2 mg, 0,006 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,8 mg, 20 mol%) em CH_2Cl_2 (150 μL) a temperatura ambiente, foi adicionado Bu_3SnH (2,1 μL , 0,01 mmol). A reação foi agitada durante 2 horas nessa temperatura e concentrada sob vácuo. O produto foi

purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e Hex/AcOEt (95:05) como fase móvel, obtendo-se o produto com um óleo incolor em um rendimento de 85%.

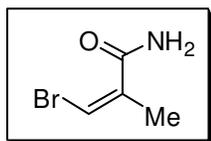
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,67 (3H, d, J 7,0 Hz), 0,82-0,92 (24H, m), 1,22-1,33 (12H, m), 1,41 (3H, s), 1,43-1,54 (6H, m), 1,63-1,70 (1H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 1,84-1,90 (3H, m), 1,93-2,00 (1H, m), 2,24-2,31 (1H, m), 3,27 (1H, dd, J 9,1 e 7,0 Hz), 3,46 (1H, dd, J 11,0 e 4,0 Hz), 3,74 (1H, m), 4,2 (1H, m), 5,94 (1H, d, J 19,2 Hz), 6,01 (1H, dd, 5,9 e 19,2 Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,9 (CH_3), 9,5 (CH_2), 12,5 (CH_3), 12,9 (CH_3), 13,7 (CH_3), 15,6 (CH_3), 23,5 (CH_3), 24,0 (CH_3), 24,2 (CH_2), 25,7 (CH_3), 27,3 (CH_2), 29,1 (CH_2), 33,8 (CH), 34,2 (CH_2), 36,5 (CH), 38,9 (CH), 40,0 (CH), 72,9 (CH), 73,5 (CH), 74,7 (CH), 80,2 (CH), 100,4 (C_0), 104,9 (C_0), 125,6 (CH), 152,7 (CH).

IV ν_{max} (filme): 2950; 2930; 1463; 1379; 1228; 1181; 1024; 974 cm^{-1} .

CCD: Rf 0,45 (10% AcOEt/Hex)

Preparação de (*Z*)-3-bromo-2-metilacrilamida (**20a**):



A mistura 1:1 comercialmente disponível de (*E*) e (*Z*)-3-bromo-2-metilacrilonitrila (1g) foi submetida à separação em coluna cromatográfica usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e uma mistura de Et₂O/Éter de petróleo como fase móvel utilizando um gradiente de concentração de 2,5 a 5% de Et₂O em éter de petróleo. As frações contendo o composto (*Z*) mais polar (*R_f* 0,37 20% AcOEt:Hex) foram concentradas sob vácuo até ¼ do volume original e utilizadas na etapa seguinte. Ao resíduo, foi adicionado DMSO (10 mL) e solução aquosa de K₂CO₃ (35 mL, 10% V/V), seguido da adição gota a gota de 15 mL de H₂O₂ 30%. A mistura bifásica foi agitada vigorosamente durante 30 minutos e finalizada com a adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (75 mL). A mistura reacional foi extraída com AcOEt e lavada com água destilada, solução aquosa saturada de NaCl, e seca com Na₂SO₄ anidro. Após remoção dos solventes, obteve-se a amida **20a** como um sólido que foi recristalizado partir de uma mistura de CH₂Cl₂/heptano fornecendo o produto em 80% de rendimento.

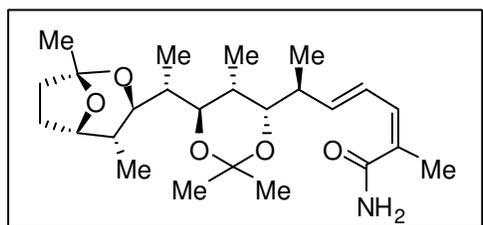
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2,02 (3H, d, *J* 1,52 Hz), 6,36 (1H, d, *J* 1,52 Hz).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 21,1 (CH₃), 104,5 (CH), 137,5 (C₀), 168,7 (C₀).

IV ν_{max} (filme): 3367; 3174; 1651; 1288; 1134; 933 cm⁻¹.

CCD: *R_f* 0,40 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

Tentativa de Preparação de (*S*, 2*Z*, 4*E*)-6-((4*S*, 5*R*, 6*R*)-6-((*R*)-1-((1*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-1,4-dimetil-2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-4-il)-2-metilhepta-2,4-dienamida (**37**).

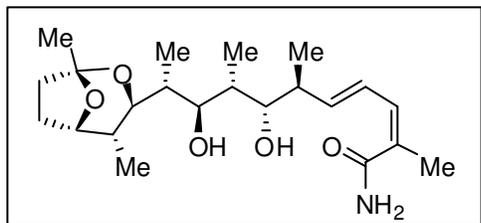


A uma solução sob agitação contendo o brometo vinílico **20a** (17 mg, 42,6 μmol) e a vinilestanana **19** (3 mg, 4,65 μmol) em tolueno degaseificado foi adicionado Pd₂(dba)₃ (5 mol%) dissolvido em tolueno degaseificado tolueno (100 mL). A solução vermelha foi

aquecida a 80 °C e deixada sob agitação durante 16 h. A temperatura da solução foi então levada à temperatura ambiente e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em 30% de EtOAc/hexano e filtrado através de um pequeno *plug* de sílica. O *plug*

foi então eluída com 50% MeOH/CH₂Cl₂, esta fração após remoção do solvente sob vácuo, foi submetida à próxima etapa sem purificação.

Tentativa de Preparação de (2Z, 4E, 6S, 7S, 8R, 9R, 10R)-10-((1S, 3S, 4R, 5S)-1,4-dimetil-2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7,9-di-hidroxi-2,6,8-trimetilundec-2,4-dienamida (1).



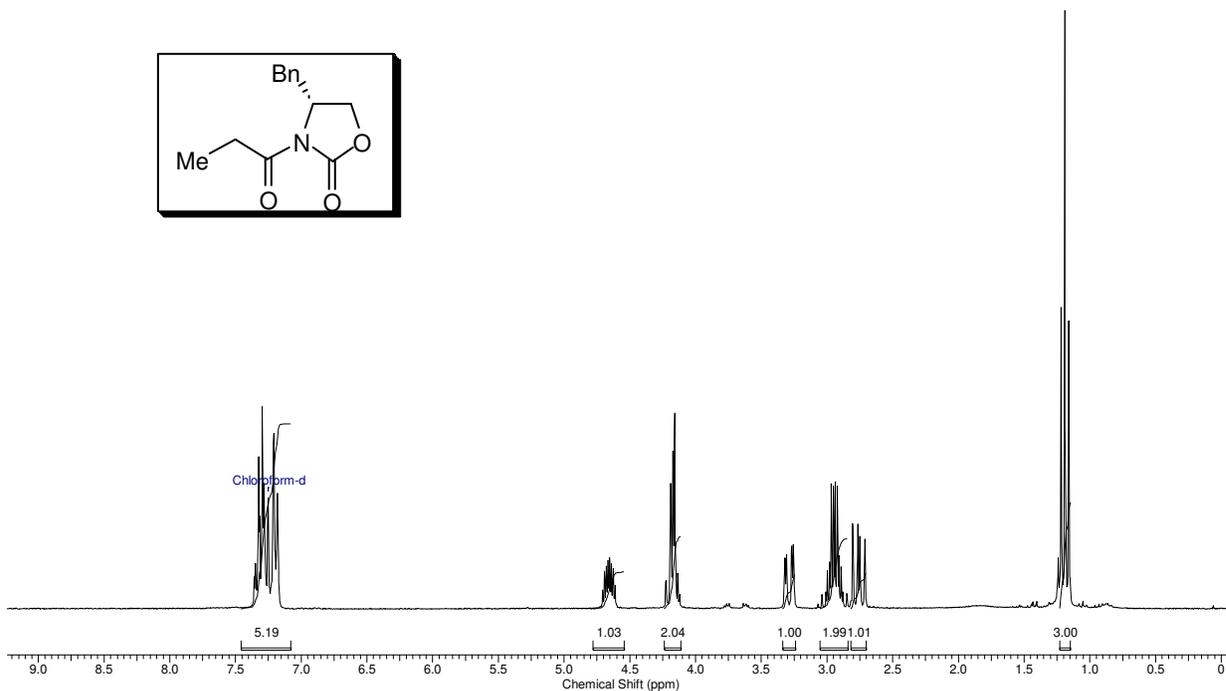
A uma solução contendo a mistura bruta do acetonído **37** (1,5 mg) em MeOH (200 uL) à t.a. foi adicionada resina ácida Dowex 50 W8-100 (20 mg). A mistura heterogênea foi agitada vigorosamente durante 24 h. A mistura foi então filtrada através de um *plug* de

algodão de algodão e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel (0,035-0,070 mm, 60 Å) como fase estacionária e 5% MeOH/CH₂Cl₂ como fase móvel. Não foi possível obter o produto purificado.

HRMS (ESI-TOF-MS): calculado para C₂₂H₃₈NO₅: 396,2750 encontrado: 396,2772.

6. ANEXOS

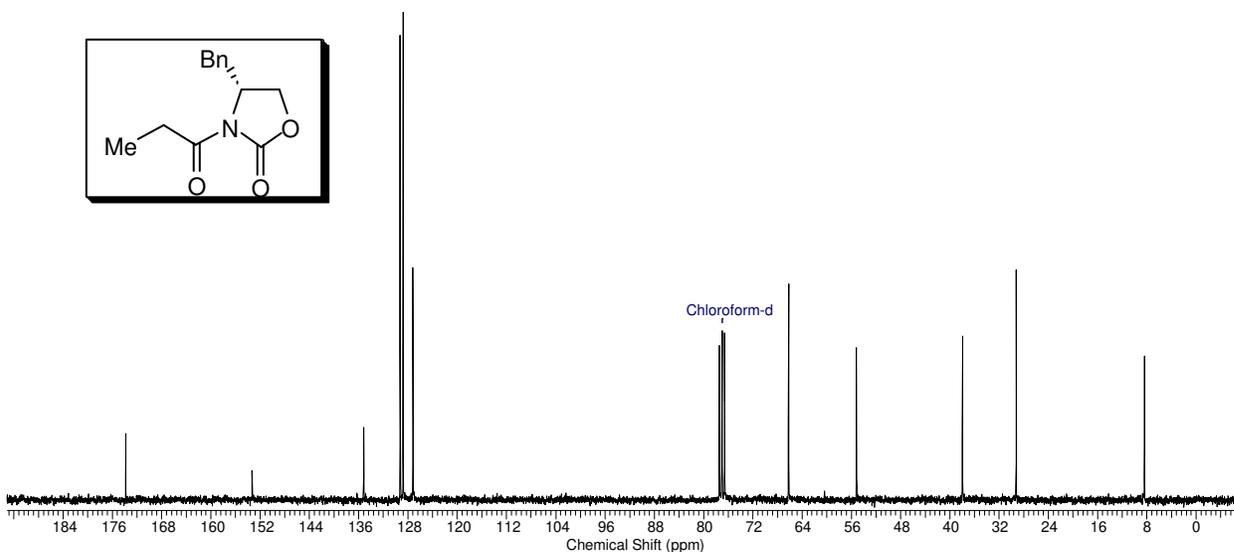
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	A4_mai27ccpH2_CDCl3	Date	27 May 2008 13:37:04
File Name	G:\lid espectros\mai27ccpH2\mai27ccpH2_001000fid	Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	¹ H
Number of Transients	16	Original Points Count	16384	Points Count	16384
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98	Pulse Sequence	zg30
				Temperature (degree C)	27.000



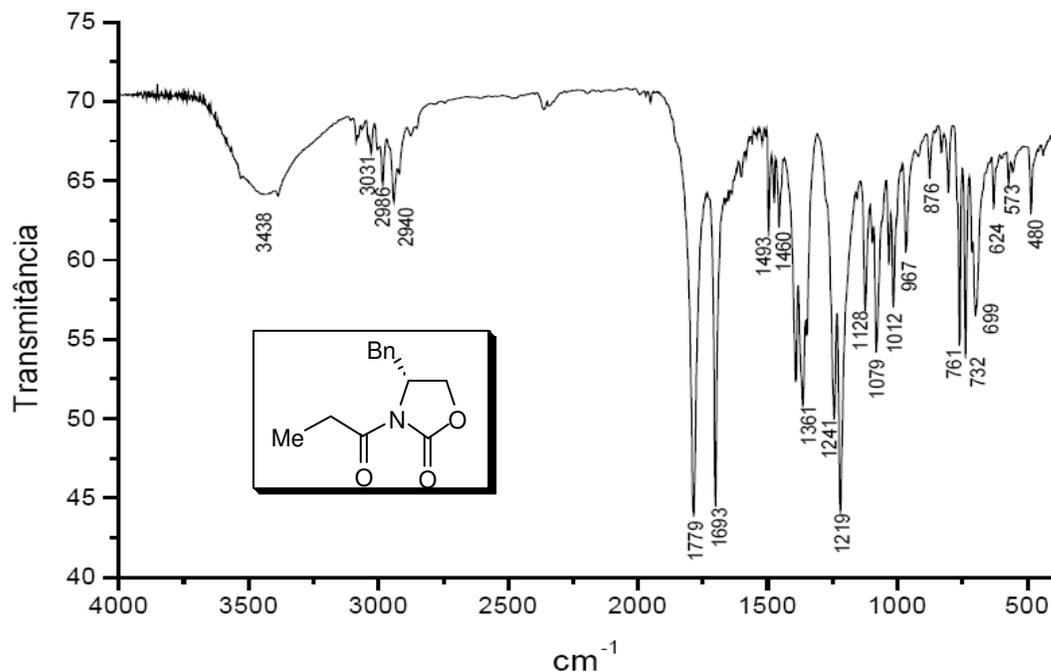
Anexo 1: Espectro de RMN de ¹H de (*R*)-108 (CDCl₃, 250 MHz).

8 Jun 2009

Acquisition Time (sec)	0.8000	Comment	Carla auxiliar cdcl3	Date	Apr 18
File Name	\spinlab\espectros\archive\gemini\abr18smp\Gbr18smpC1	Frequency (MHz)	75.46	Nucleus	¹³ C
Number of Transients	5000	Original Points Count	16000	Points Count	16384
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	20000.00	Pulse Sequence	s2pul
				Temperature (degree C)	22.000

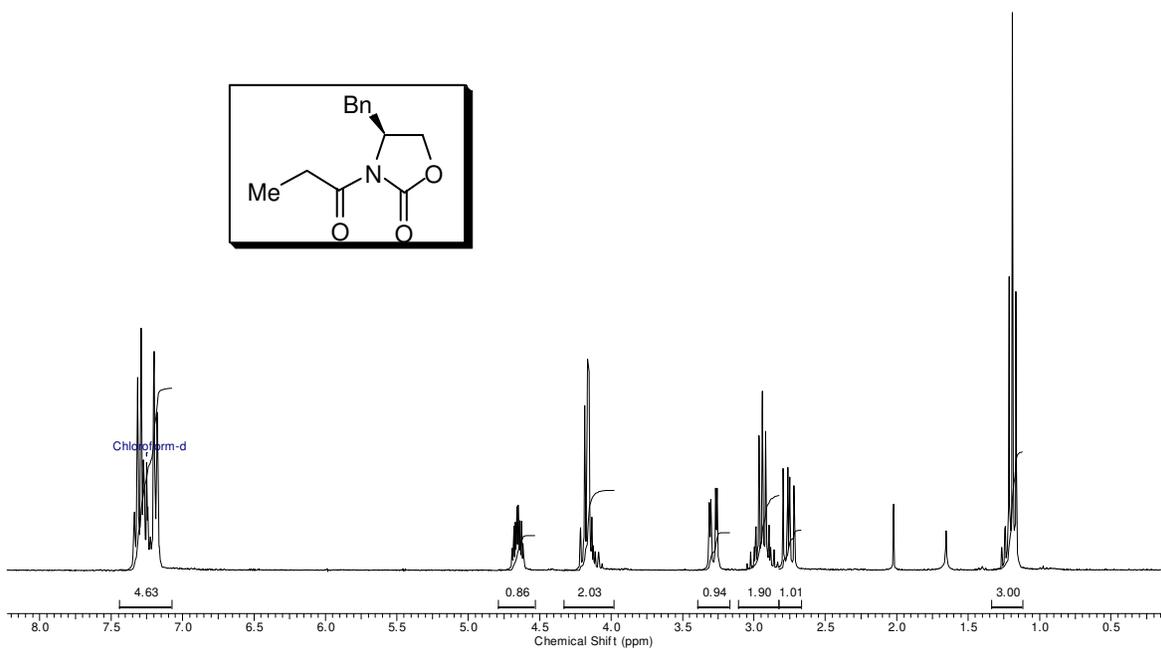


Anexo 2: Espectro de RMN de ¹³C de (*R*)-108 (CDCl₃, 75,5 MHz).



Anexo 3: Espectro de IV de (*R*)-108 (CH₂Cl₂).

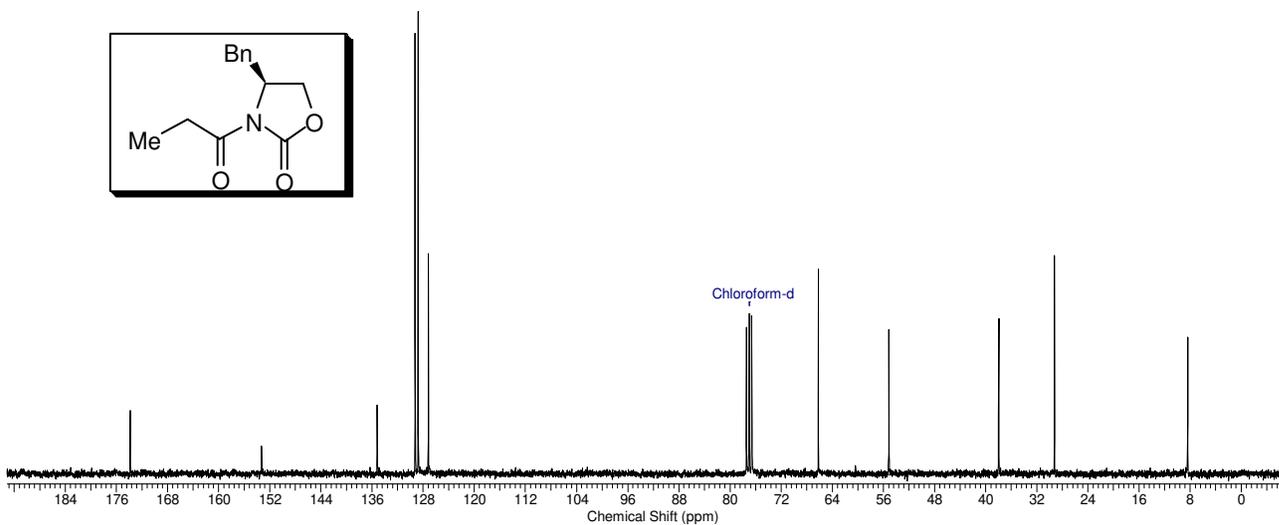
Acquisition Time (sec)		Comment		Date	
2.6667		auxiliar cdc3 abr18smpH2		7 May 2012	
File Name		\nmrsparc.lqm.unicamp.br/espectros\gemin\abr18smpH2		Frequency (MHz)	
1H		Number of Transients 16		Original Points Count 16000	
Pulse Sequence		Solvent CHLOROFORM-D		Points Count 16384	
Temperature (degree C)		22.000		Sweep Width (Hz) 6000.00	



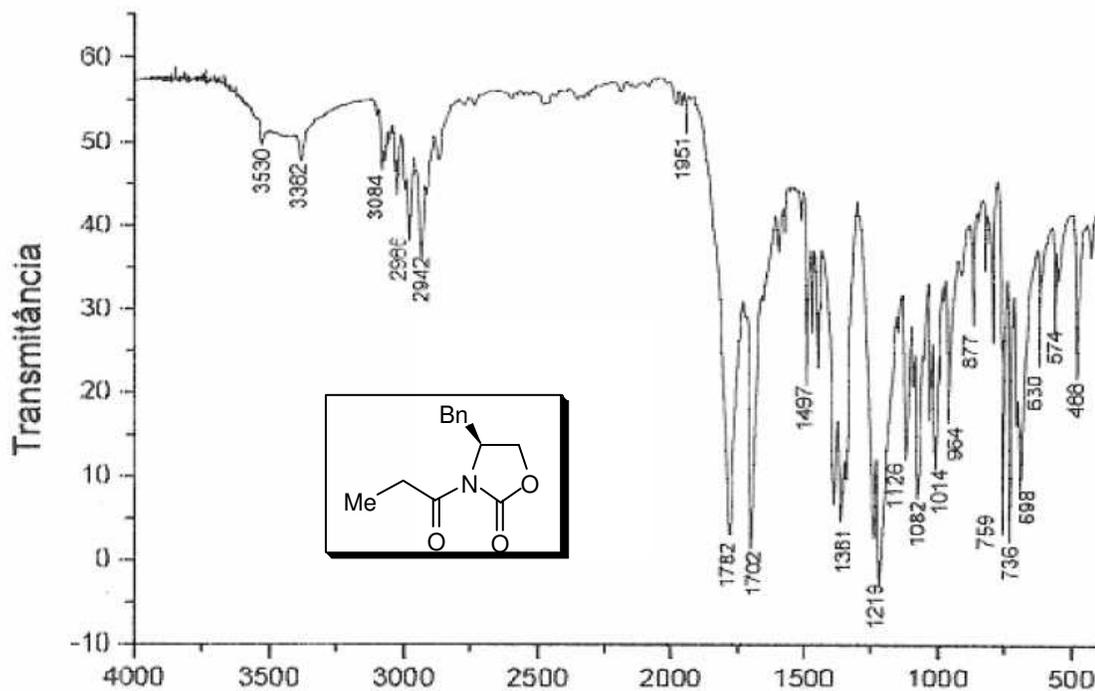
Anexo 4: Espectro de RMN de ¹H de (*S*)-108 (CDCl₃, 300 MHz).

8 Jun 2009

Acquisition Time (sec)	0.8000	Comment	Carla auxiliar S ccd3	Date	Ago 21		
File Name	\spinlab\spectros\archive\gemin\abr18smp\abr18smpC1		Frequency (MHz)	75.46	Nucleus	¹³ C	
Number of Transients	5000	Original Points Count	16000	Points Count	16384	Pulse Sequence	s2pul
Solvent	CHLOROFORM-D		Sweep Width (Hz)	20000.00	Temperature (degree C)	22.000	

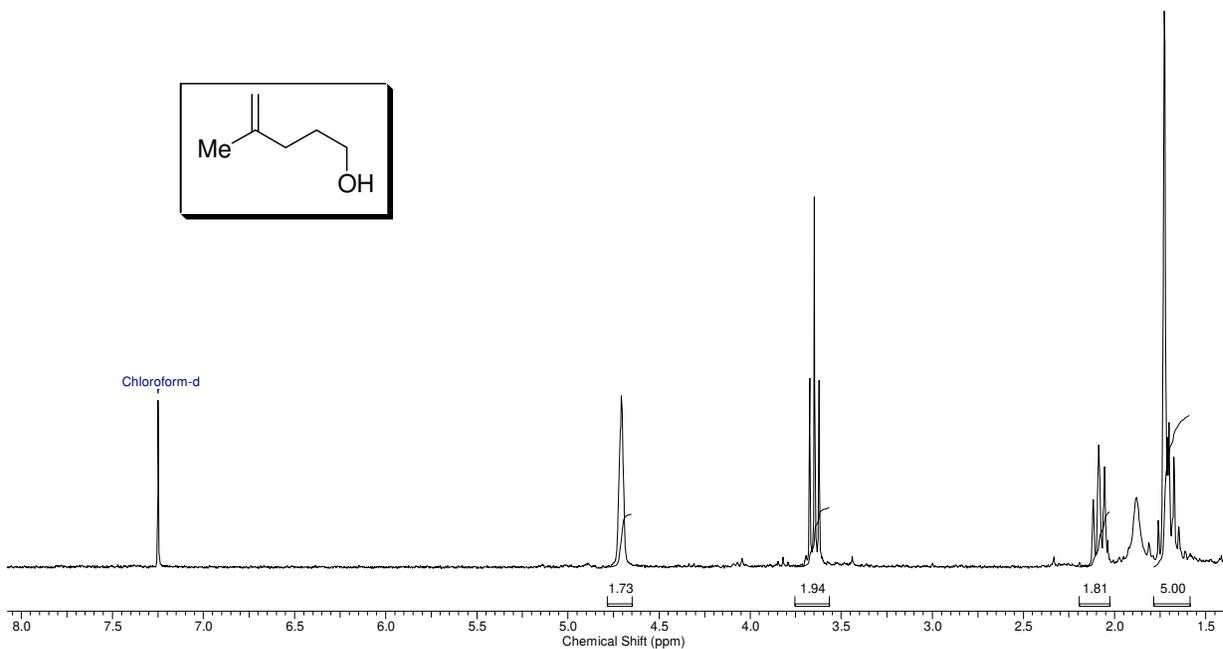


Anexo 5: Espectro de RMN de ¹³C de (S)-108 (CDCl₃, 75 MHz).



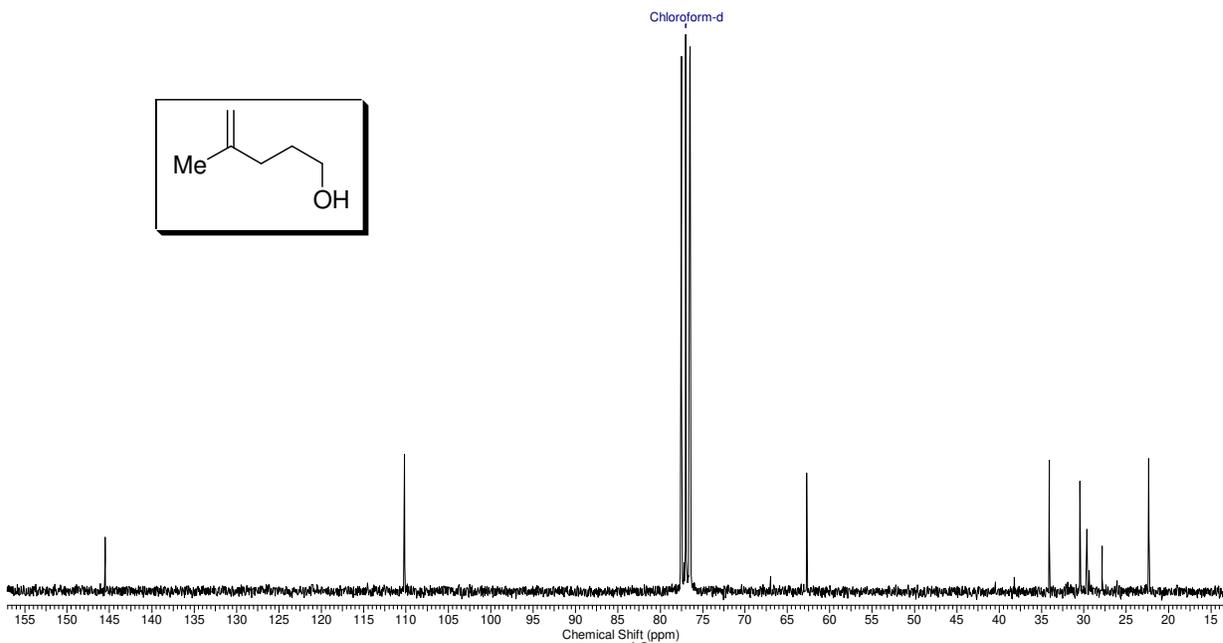
Anexo 6: Espectro de IV de (S)-108 (filme).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Date	21 Jul 2011 17:53:50	Frequency (MHz)	250.13
File Name	\\nmr\parc.ig.unicamp.br\spectros\bruker250\2008\ago08\data\Luiz Carlos\nmr\ago19ccpH_001001r	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Nucleus	^1H	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
Pulse Sequence	zg30			Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



Anexo 7: Espectro de RMN de ^1H de 105 (CDCl_3 , 250 MHz).

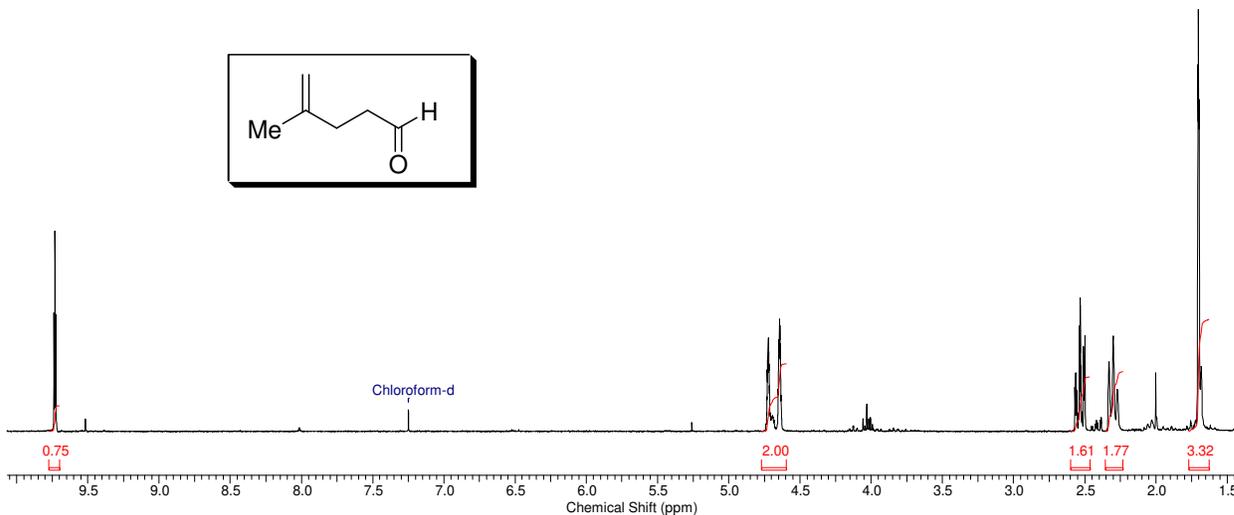
Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Carla "alcohol dupla" cdcl3 250MHz ago19ccpC	Date	21 Jul 2011 17:53:38
File Name	\\nmr\parc.ig.unicamp.br\spectros\bruker250\2008\ago08\data\Luiz Carlos\nmr\ago19ccpC_001001r	Number of Transients	2021	Original Points Count	16384
Nucleus	^{13}C	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
Pulse Sequence	zgpg30			Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



Anexo 8: Espectro de RMN de ^{13}C de 105 (CDCl_3 , 62,9 MHz).

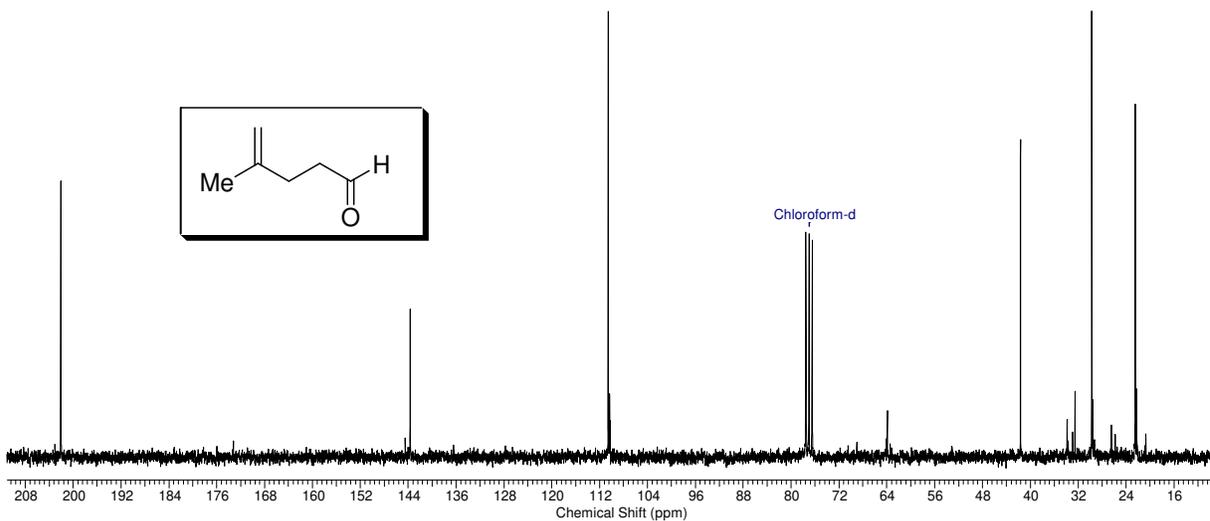
9 Jun 2009

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla aldeido23 250MHz ago06ccpH4	Date	06 Aug 2008 21:45:36
File Name	\spinlab\espectros\archive\bruker250\2008\ago08\data\Luiz Carlos\nmr\ago06ccpH4\ago06ccpH4_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	16384
				Temperature (degree C)	27.000

Anexo 9: Espectro de RMN de ¹H de 103 (CDCl₃, 250 MHz).

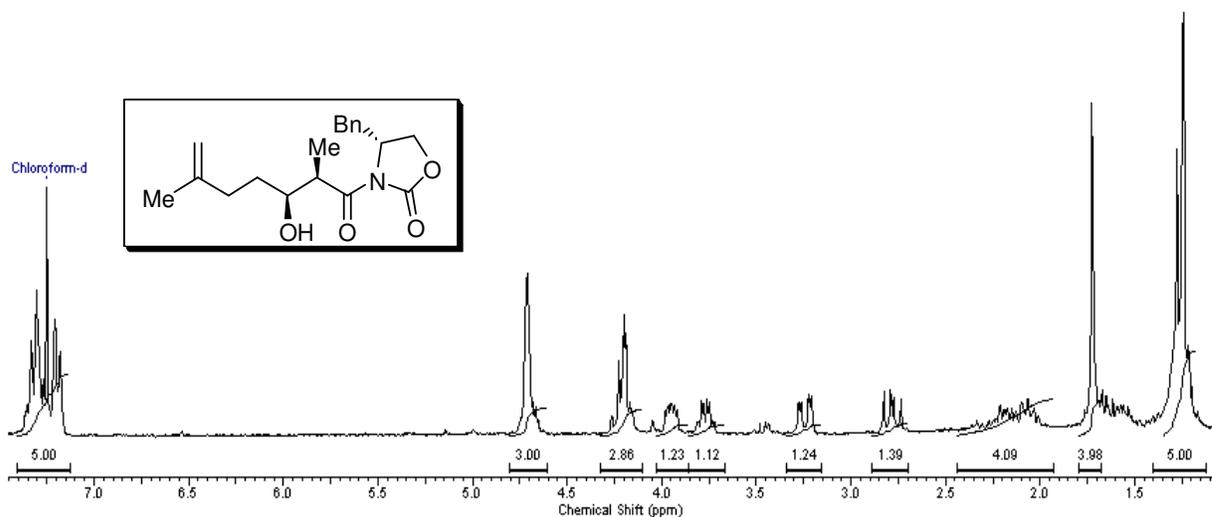
9 Jun 2009

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Carla aldeido23 250MHz ago06ccpC1	Date	06 Aug 2008 22:00:32
File Name	\spinlab\espectros\archive\bruker250\2008\ago08\data\Luiz Carlos\nmr\ago06ccpC1\ago06ccpC1_001000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	265	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Points Count	16384
				Temperature (degree C)	27.000

Anexo 10: Espectro de RMN de ¹³C de 103 (CDCl₃, 62,9 MHz).

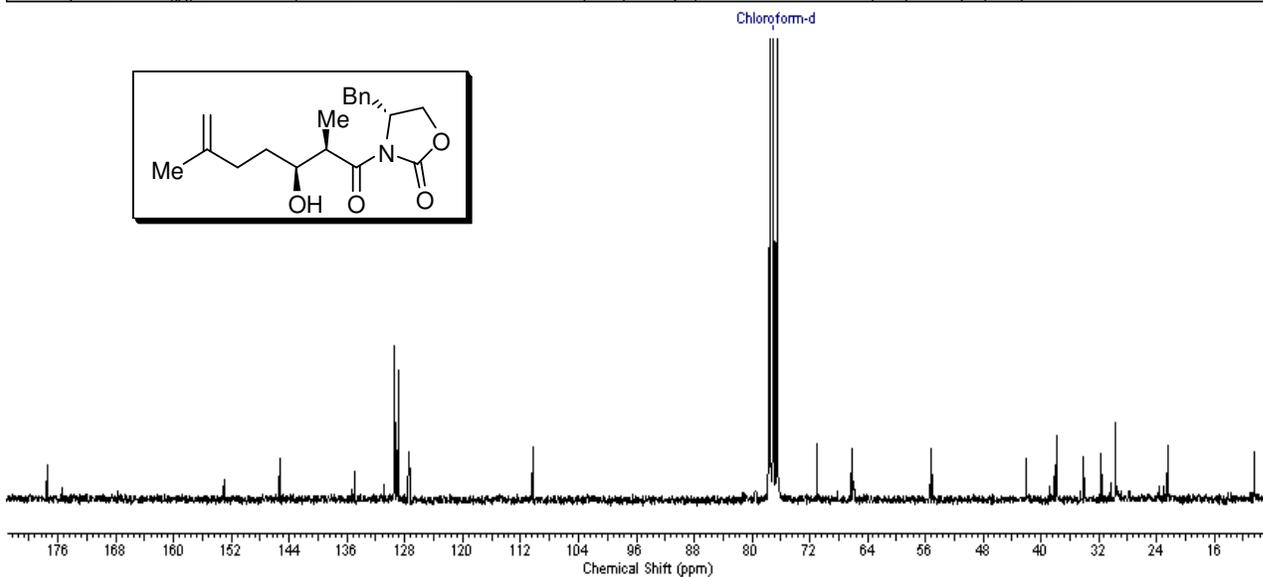
23 Jun 2009

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carta "aldol" CDCl3/250qnp ago13ocpH1	Date	13 Aug 2008 22:00:32
File Name	Yspnlab.iqm.unicamp.br/espectros/bruker250/2008/ago08/data/Luiz_Carlos/hmr/ago13ocpH1/ago13ocpH1_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	1H	Number of Transients	64	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	16384
				Temperature (degree C)	27.000

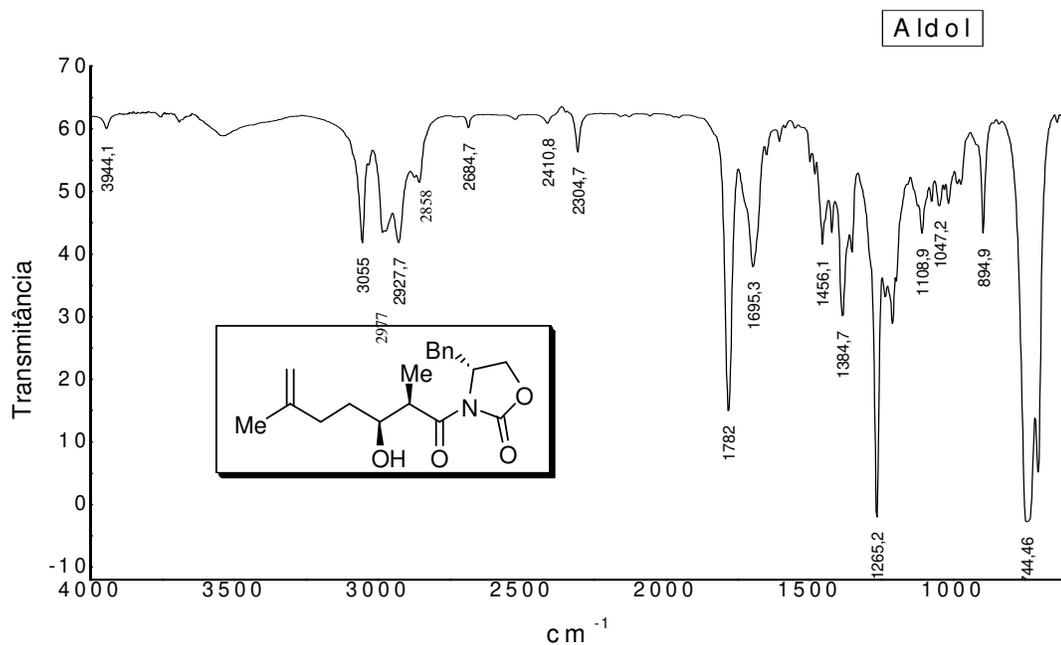


Anexo 11: Espectro de RMN de ^1H de **109** (CDCl_3 , 250 MHz).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Date	20 Aug 2008 05:11:28	Frequency (MHz)	62.90
File Name	Yspnlab.iqm.unicamp.br/espectros/bruker250/2008/ago08/data/Luiz_Carlos/hmr/ago19ocpC1/ago19ocpC1_001000fid			Points Count	16384
Nucleus	^{13}C	Number of Transients	8000	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	27.000

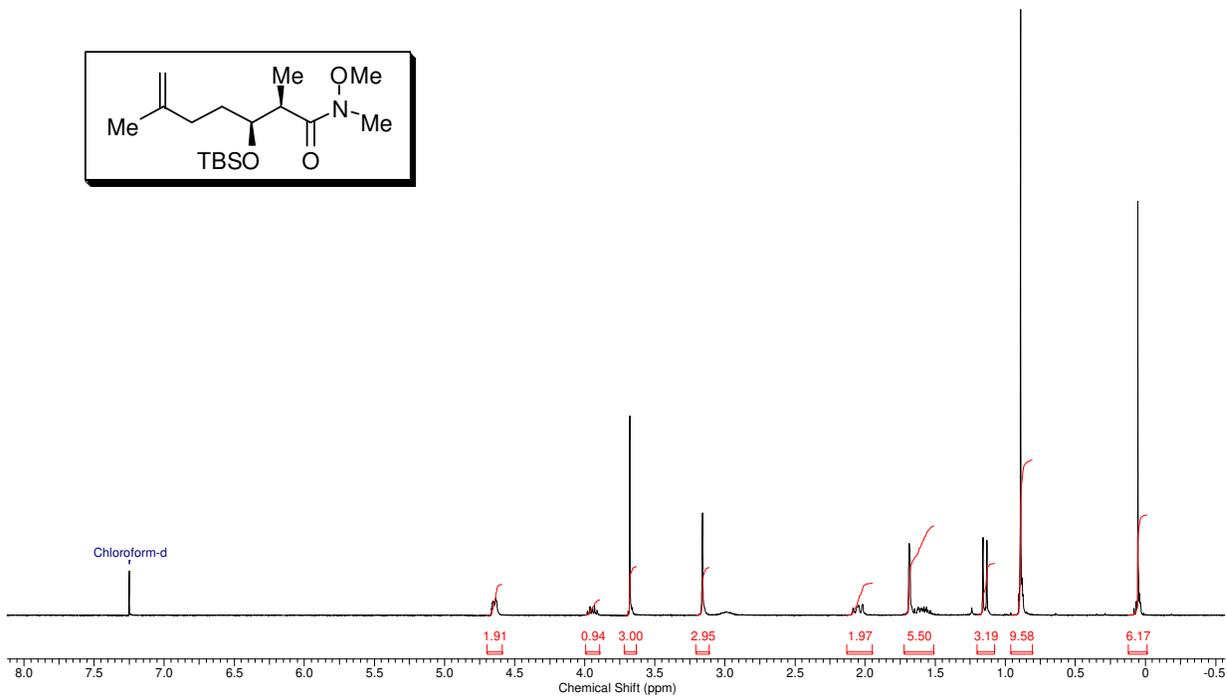


Anexo 12: Espectro de RMN de ^{13}C de **109** (CDCl_3 , 62,9 MHz).



Anexo 13: Espectro de IV de 109 (filme).

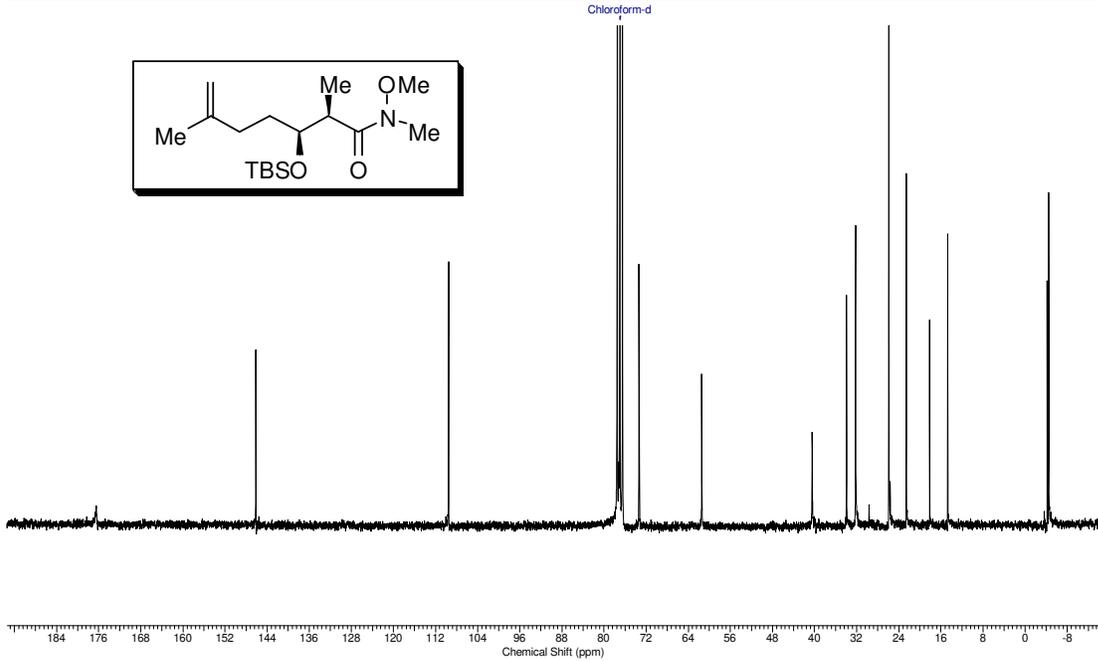
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla AmidaTBS CDCl ₃ 250MHz out15cspH2	Date	15 Oct 2008 23:00:16
File Name	\spinlab\spectros\archive\bruker250\2008\out08\data\Luiz Carlos\nmr\out15cspH2\out15cspH2_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	16384
				Temperature (degree C)	27.000



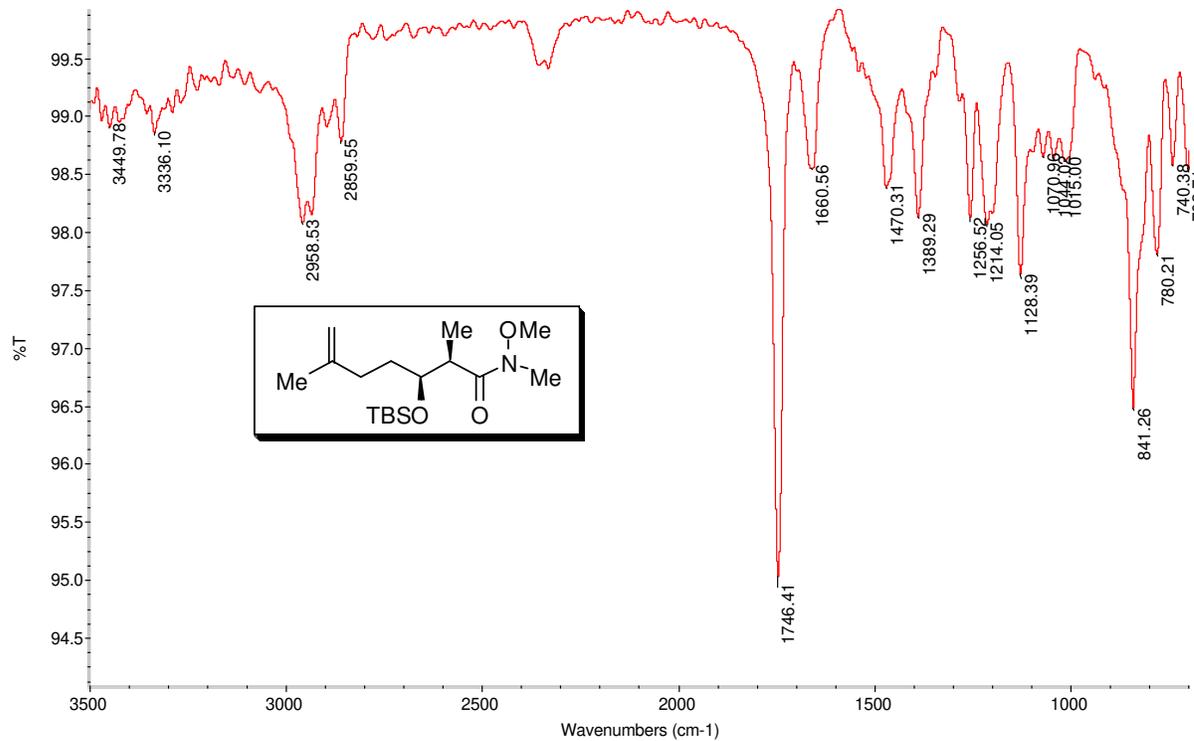
Anexo 14: Espectro de RMN de ¹H de 112 (CDCl₃, 250 MHz).

10 Jun 2009

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Carla "AmidaTBS" CDCl3 250MHz out15scpc2	Date	17 Oct 2008 07:10:56
File Name	\spinlab\spectros\archive\bruker\250\2008\out08\data\Luiz Carlos\vmr\out15scpc2\out15scpc2_001000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	13C	Number of Transients	10000	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	27.000



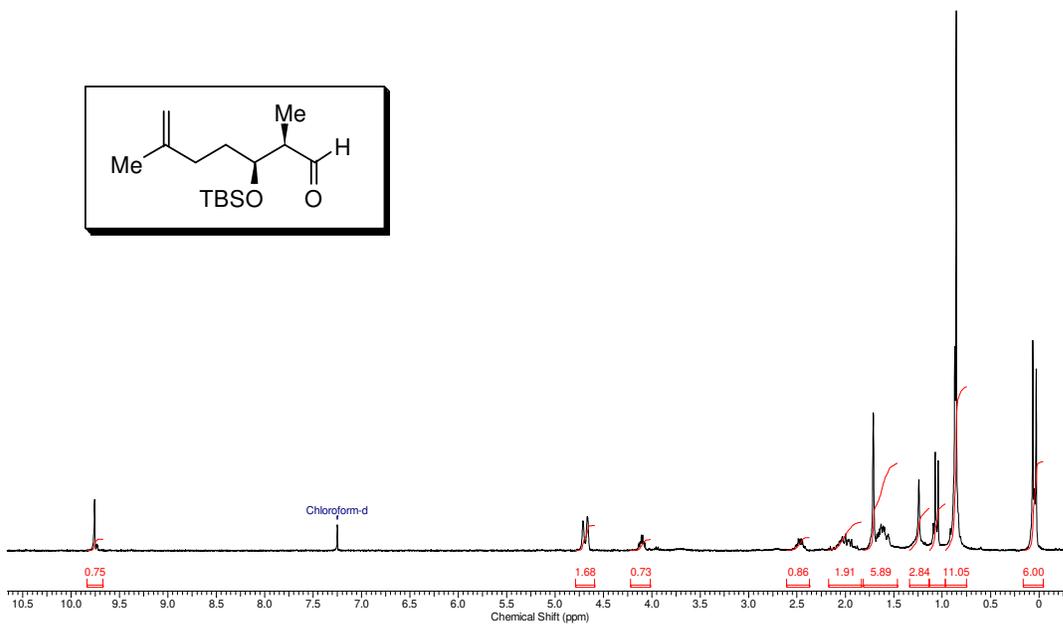
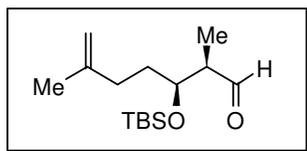
Anexo 15: Espectro de RMN de ¹³C de 112 (CDCl₃, 62,9 MHz).



Anexo 16: Espectro de IV de 112 (filme).

10 Jun 2009

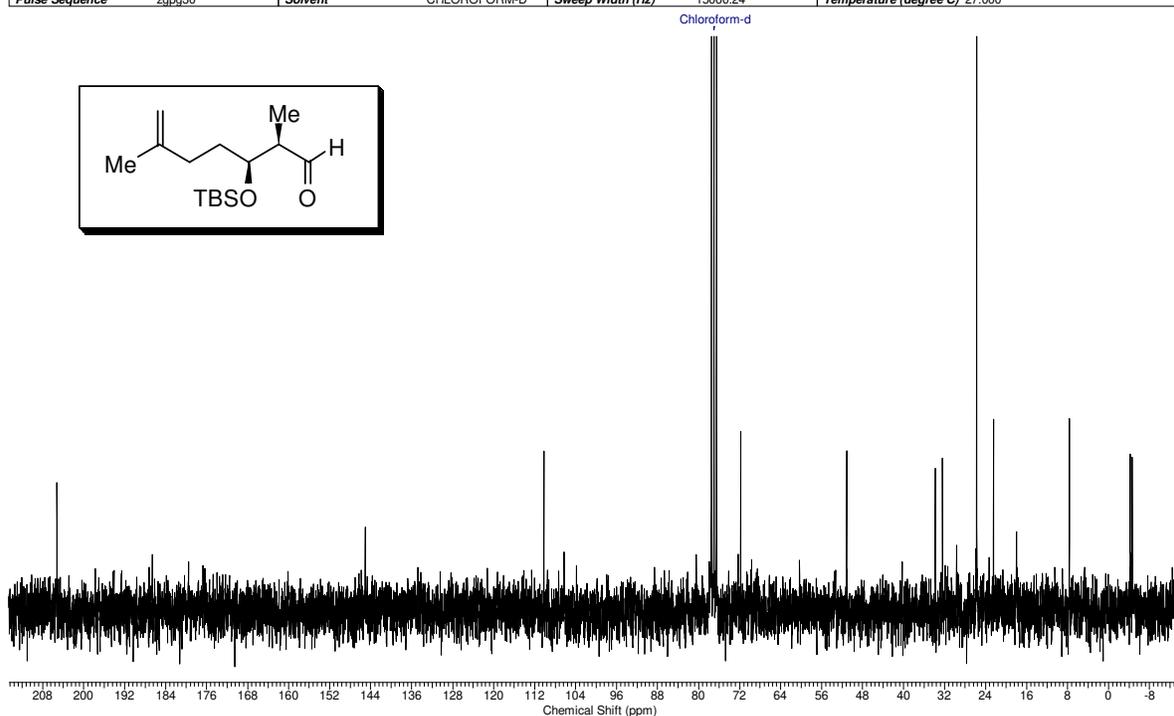
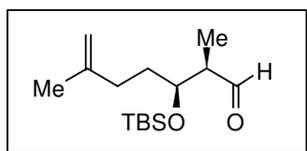
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	abr15scpH2 - Carla CDCI3 aldol2.4	Date	15 Apr 2009 21:26:24
File Name	\spinlab\espectros\archive\bruker250\2009\abr09\data\Luiz Carlos\nmr\abr15scpH2\abr15scpH2_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	32	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	16384
				Temperature (degree C)	27.000



Anexo 17: Espectro de RMN de ¹H de 102 (CDCl₃, 250 MHz).

15 Jun 2009

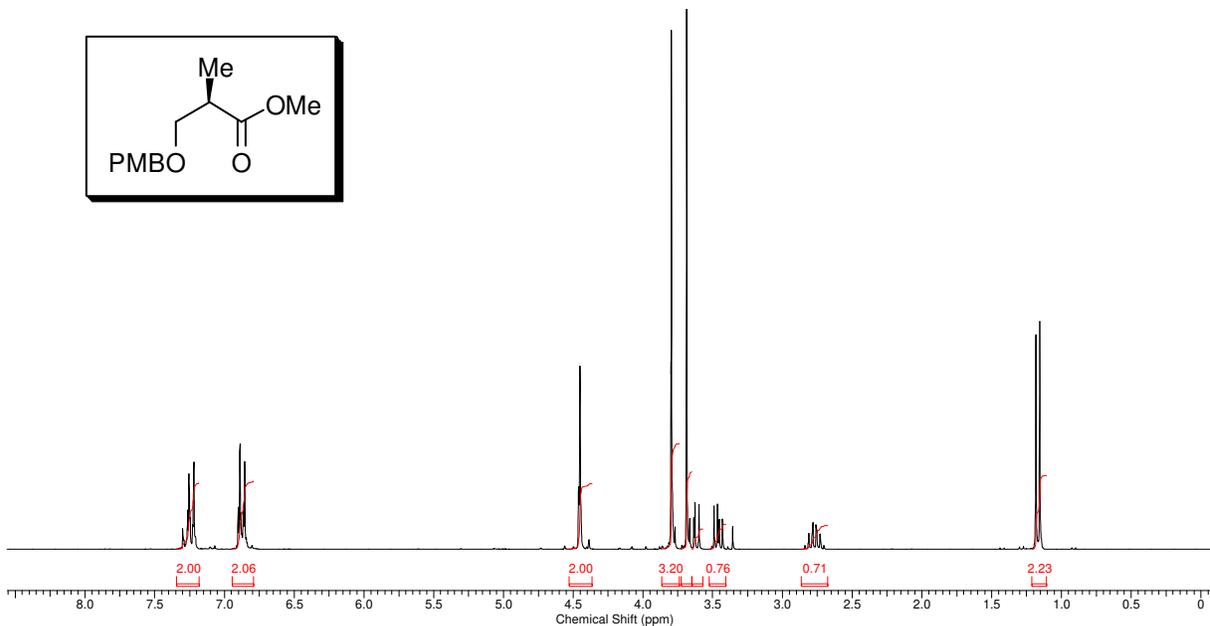
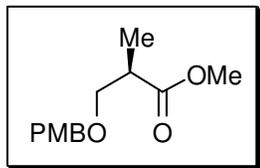
Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	abr15scpC - Carla CDCI3 aldol2.4	Date	15 Apr 2009 21:34:56
File Name	\spinlab\espectros\archive\bruker250\2009\abr09\data\Luiz Carlos\nmr\abr15scpC\abr15scpC_001000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	100	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Points Count	16384
				Temperature (degree C)	27.000



Anexo 18: Espectro de RMN de ¹³C de 102 (CDCl₃, 62,9 MHz).

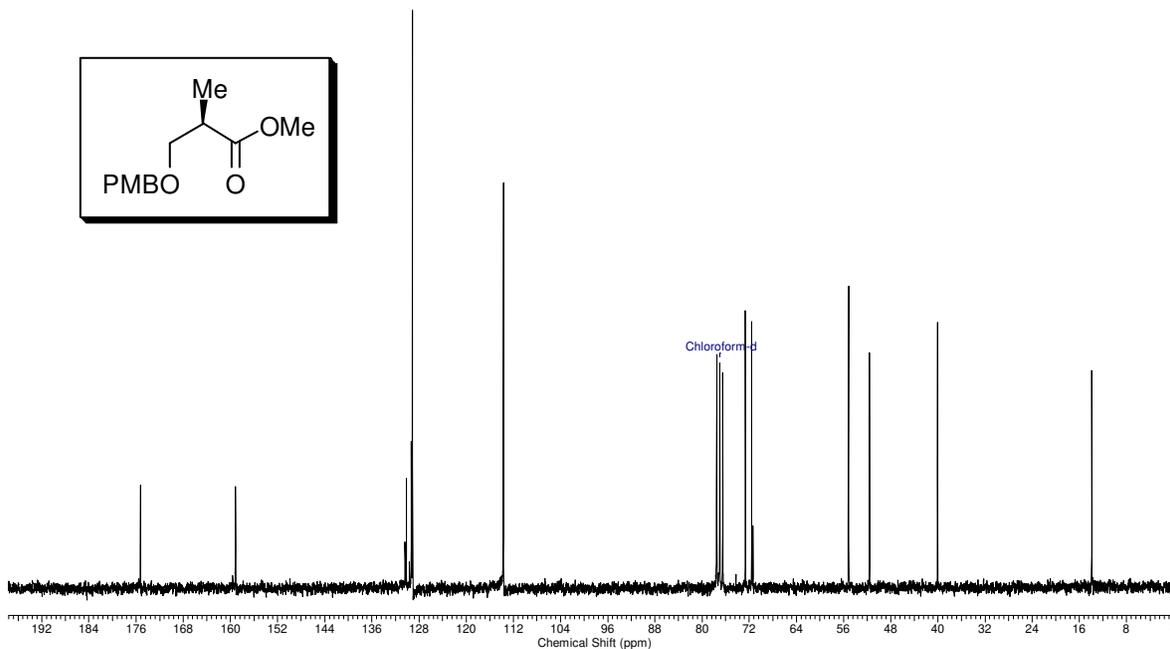
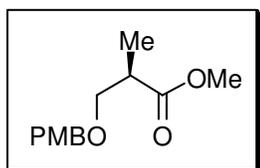
1 Jul 2009

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	éster PMB ago27ccpH1 CDCl3	Date	27 Aug 2008 21:52:00
File Name	\nmri\espectros\bruker\250\2008\ago08\data\Luiz Carlos\nmri\ago27ccpH1_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	27.000

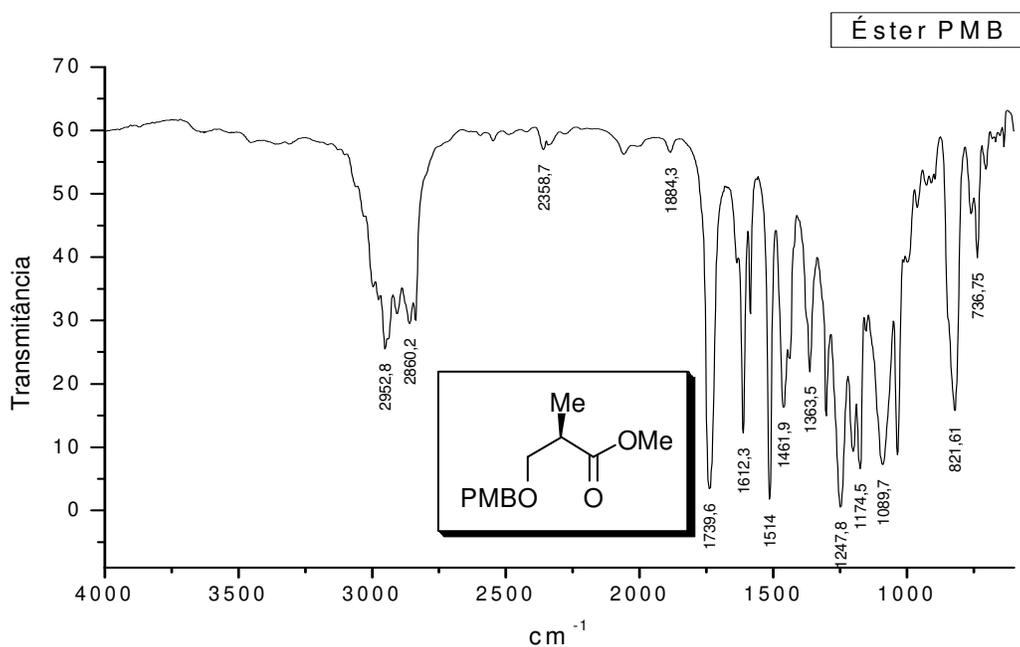


Anexo 19: Espectro de RMN de ¹H de (R)-117 (CDCl₃, 250 MHz).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	"éster PMB" ago28ccpC1 CDCl3	Date	28 Aug 2008 18:33:36
File Name	\nmri\espectros\bruker\250\2008\ago08\data\Luiz Carlos\nmri\ago28ccpC1_001000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	216	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	27.000

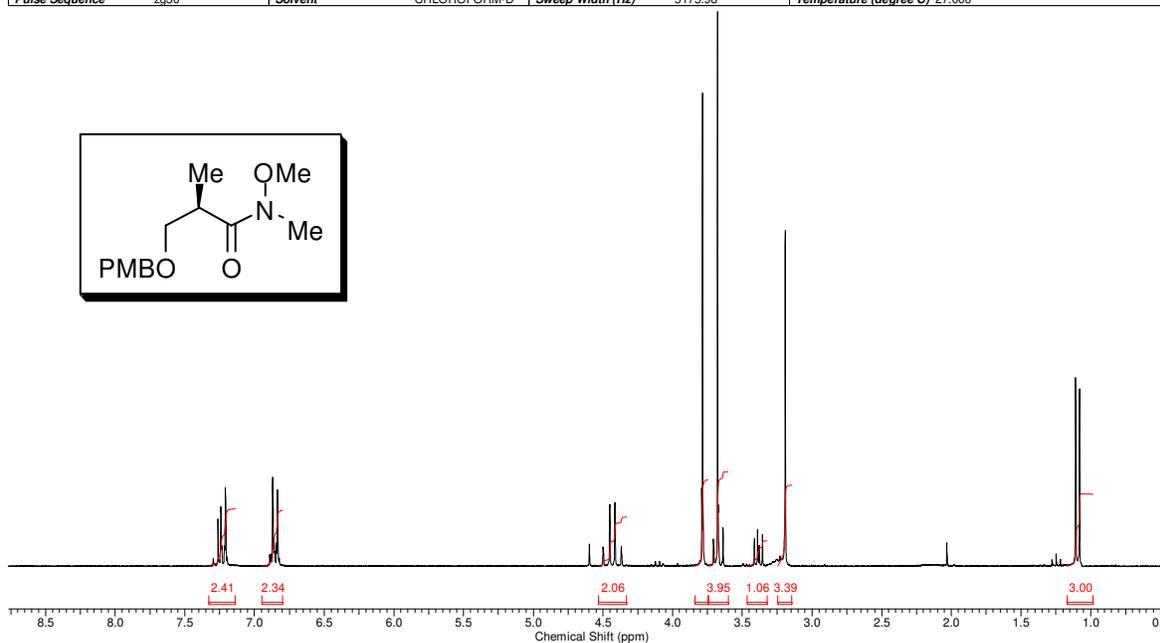


Anexo 20: Espectro de RMN de ¹³C de (R)-117 (CDCl₃, 62,9 MHz).

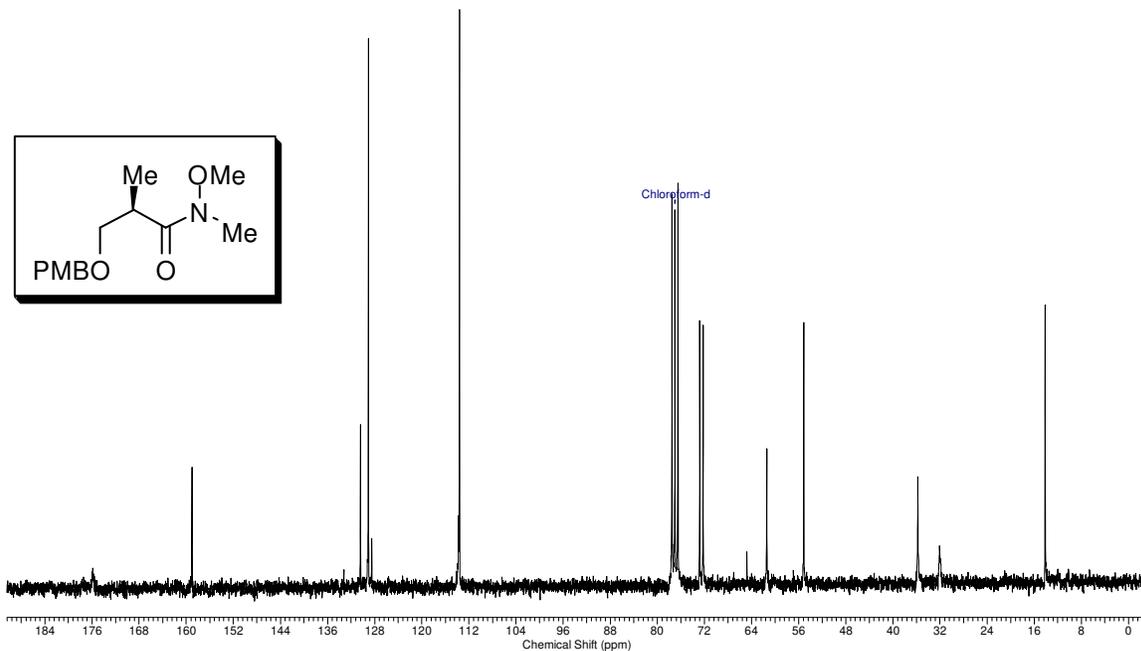
Anexo 21: Espectro de IV de (*R*)-117 (filme).

1 Jul 2009

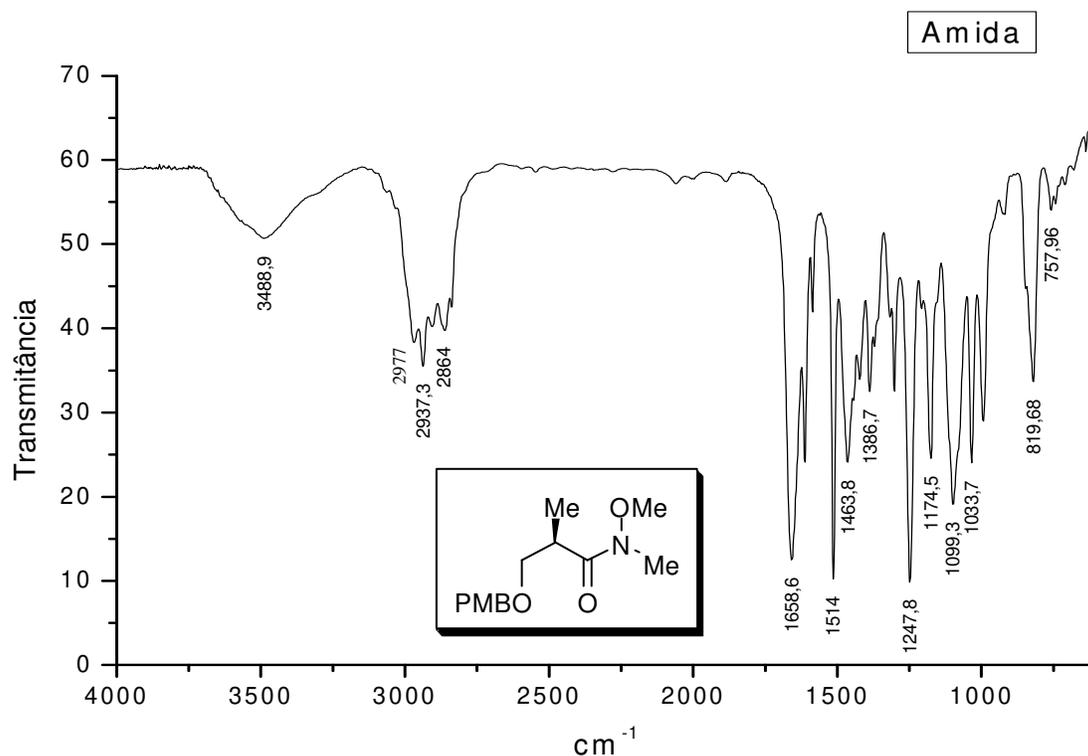
Acquisition Time (sec)	6.3308	Comment	Carla "amida" cdcl3/250qnp set24ccpH	Date	24 Sep 2008 21:30:40
File Name	\nmr1\espectros\bruker250\2008\set08\data\Luiz Carlos\nmr1\set24ccpH\set24ccpH_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000

Anexo 22: Espectro de RMN de ¹H de (*R*)-118 (CDCl₃, 250 MHz).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Carla amida cdcl3 250MHz set29ccpC	Date	29 Sep 2008 16:25:36
File Name	\\nmr\espectros\bruker\250-2008\set08\data\Luiz Carlos\nmr\set29ccpC\set29ccpC_001000fid	Frequency (MHz)	62.90	Points Count	16384
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	643	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	27.000

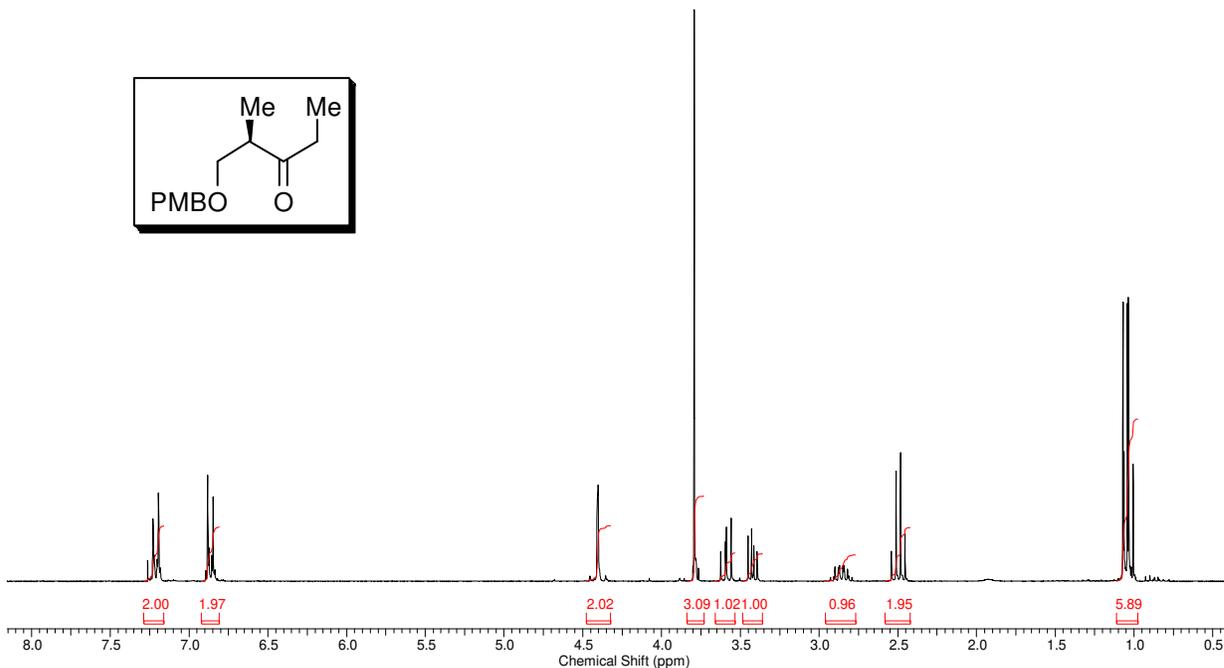


Anexo 23: Espectro de RMN de ¹³C de (*R*)-118 (CDCl₃, 62,9 MHz).



Anexo 24: Espectro de IV de (*R*)-118 (filme).

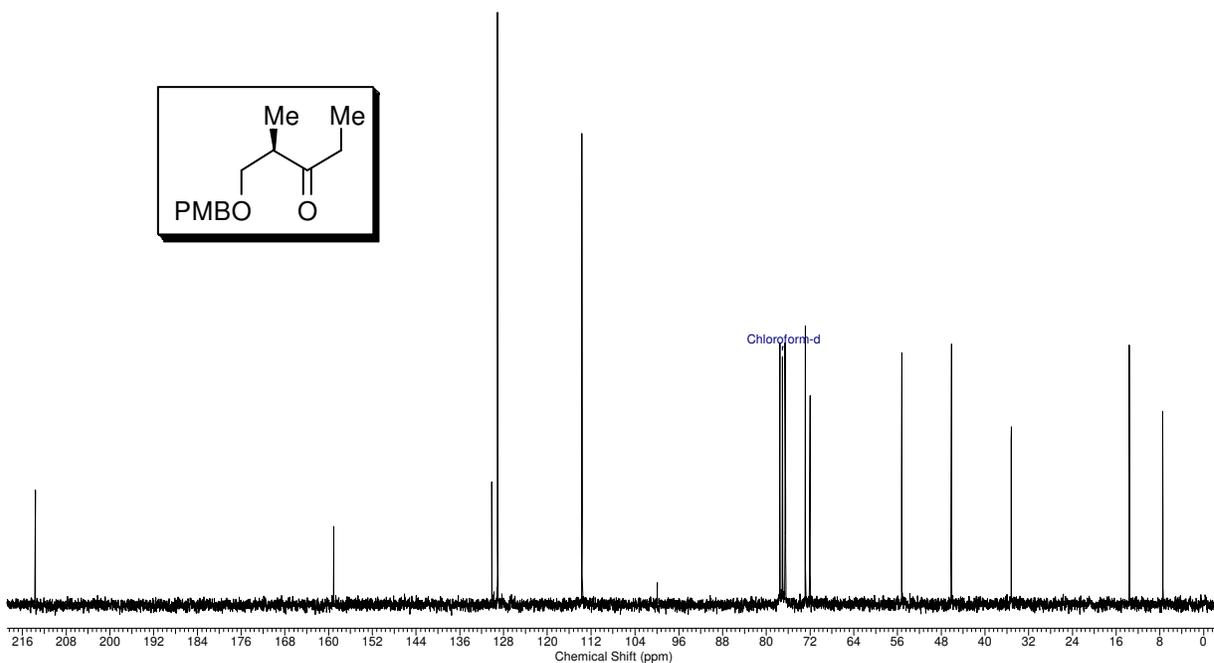
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carta "EtilCetona" CDCl3/250qnp out01ccpH2	Date	01 Oct 2008 21:26:24
File Name	\\nmr\espectros\bruker250\2008\out08\data\Luiz Carlos\nmr\out01ccpH2\out01ccpH2_001000fid	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Nucleus	¹ H	Solvent	CHLOROFORM-D	Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Sweep Width (Hz)	5175.98	Temperature (degree C)	27.000



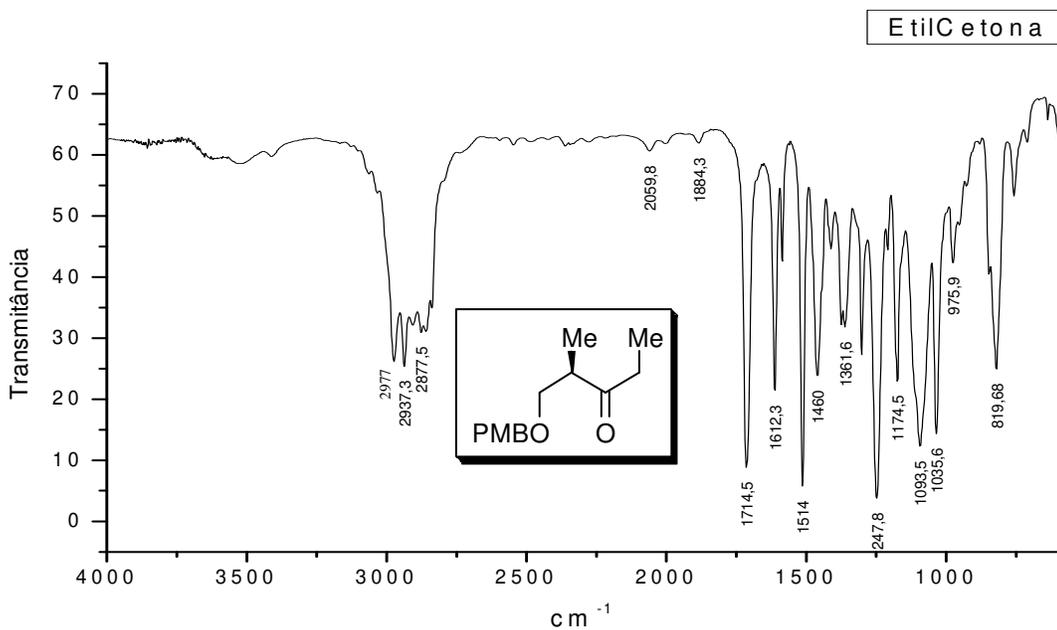
Anexo 25: Espectro de RMN de ¹H de (*R*)-101 (CDCl₃, 250 MHz).

1 Jul 2009

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Carta "EtilCetona" CDCl3/250qnp out01ccpC1	Date	01 Oct 2008 21:43:28
File Name	\\nmr\espectros\bruker250\2008\out08\data\Luiz Carlos\nmr\out01ccpC1\out01ccpC1_001000fid	Number of Transients	257	Original Points Count	16384
Nucleus	¹³ C	Solvent	CHLOROFORM-D	Points Count	16384
Pulse Sequence	zpgq30	Sweep Width (Hz)	15060.24	Temperature (degree C)	27.000

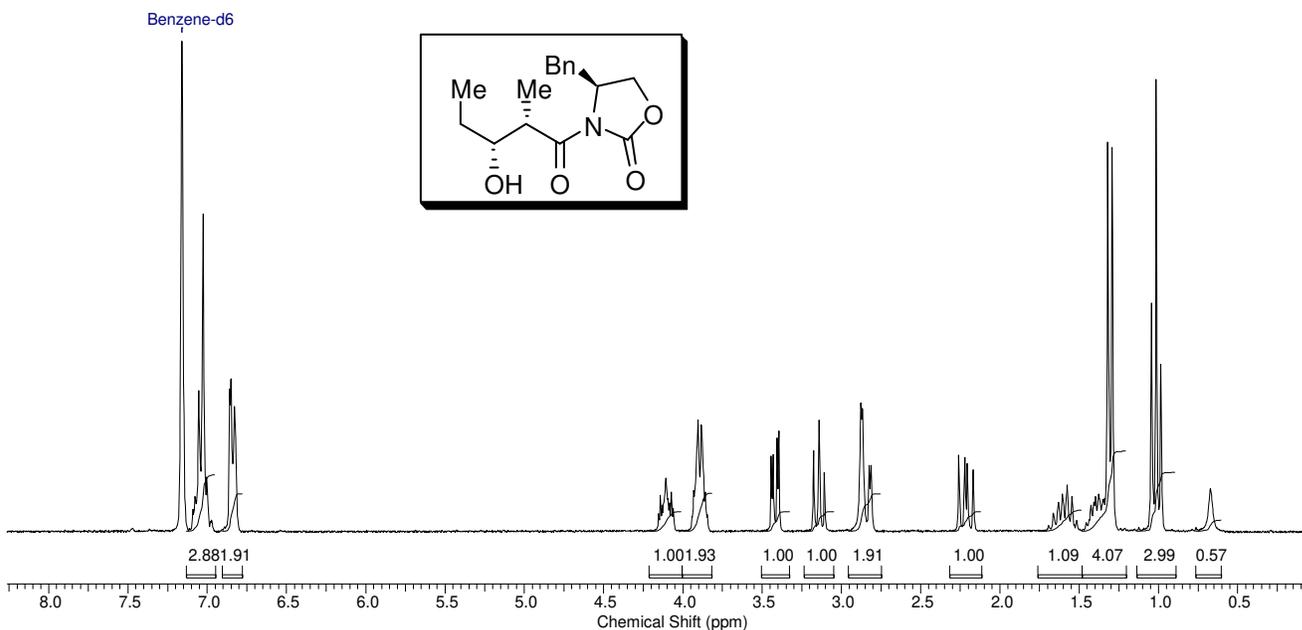


Anexo 26: Espectro de RMN de ¹³C de (*R*)-101 (CDCl₃, 62,9 MHz).



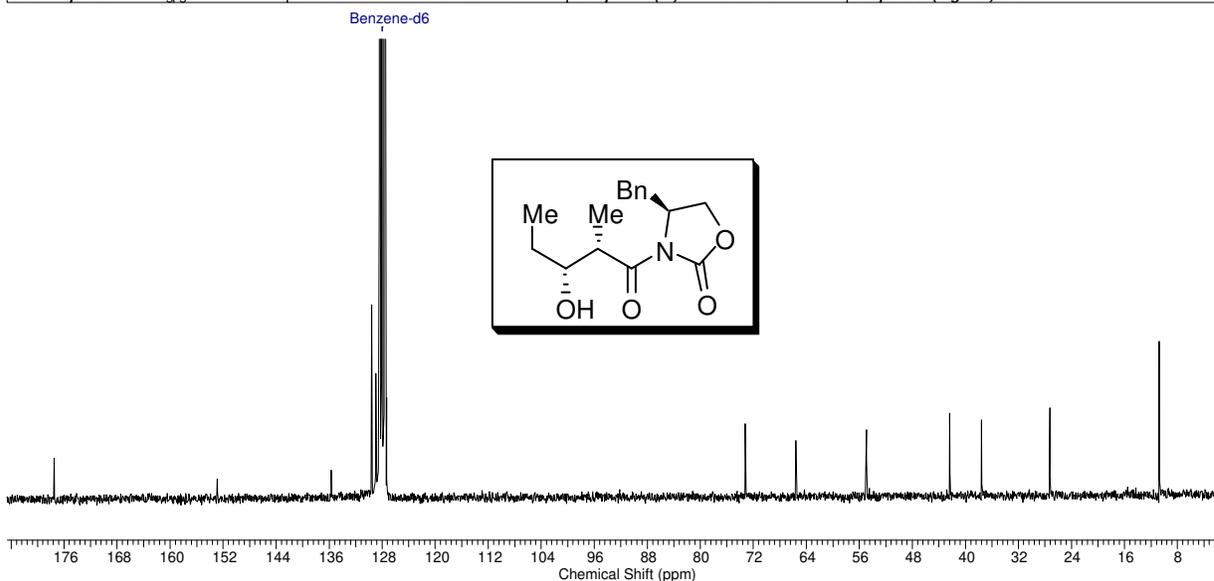
Anexo 27: Espectro de IV de (R)-101 (filme).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla jan20ccpH Baldd C6D6	Date	20 Jan 2010 15:02:24
File Name	\nmrsparc.ig.unicamp.br\spectros\bruker250\2010\jan10\data\Luiz Carlos\nm\jan20ccpH\jan20ccpH_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	16384
				Temperature (degree C)	27.000

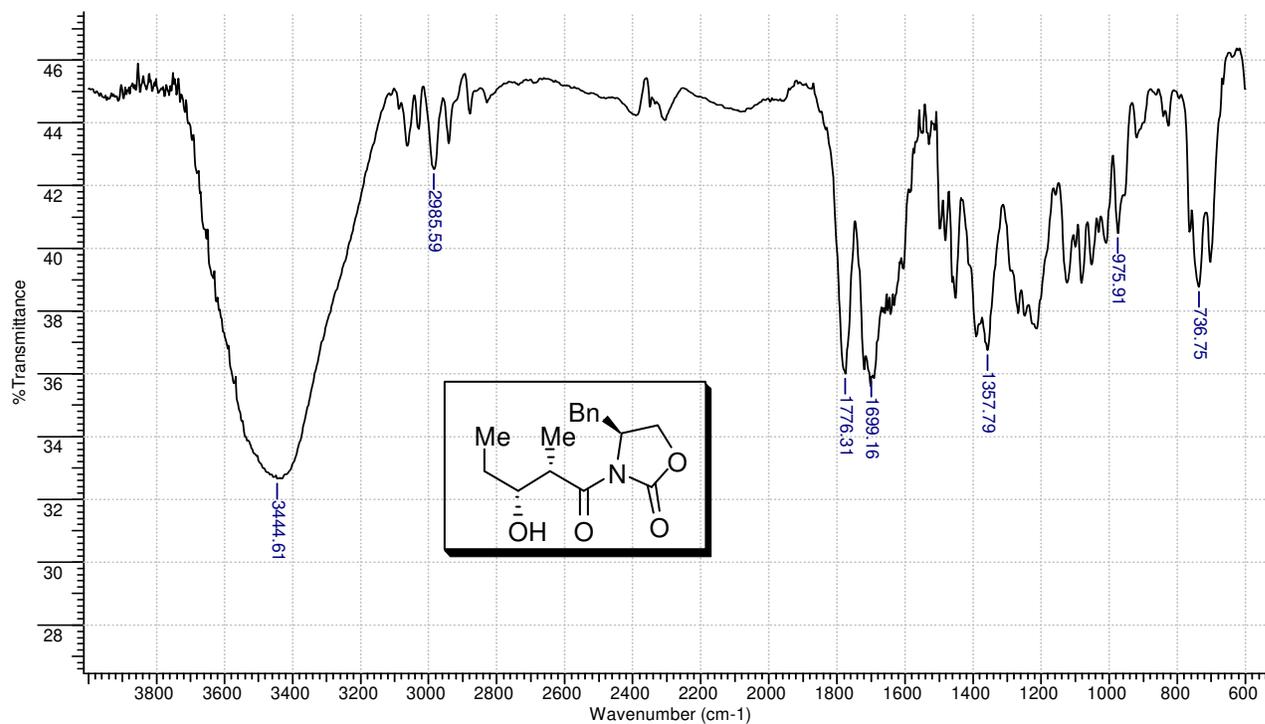


Anexo 28: Espectro de RMN de ¹H de 126 (C₆D₆, 250 MHz).

Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Carla jan20ccpC Baldol C6D6 13C	Date	20 Jan 2010 15:47:12
File Name	\nmr\sparc.igim.unicamp.br\spectros\bruker250.2010\jan10\data\Luiz Carlos\nmr\jan20ccpC\jan20ccpC_001000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	878	Original Points Count	8192
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	27.000

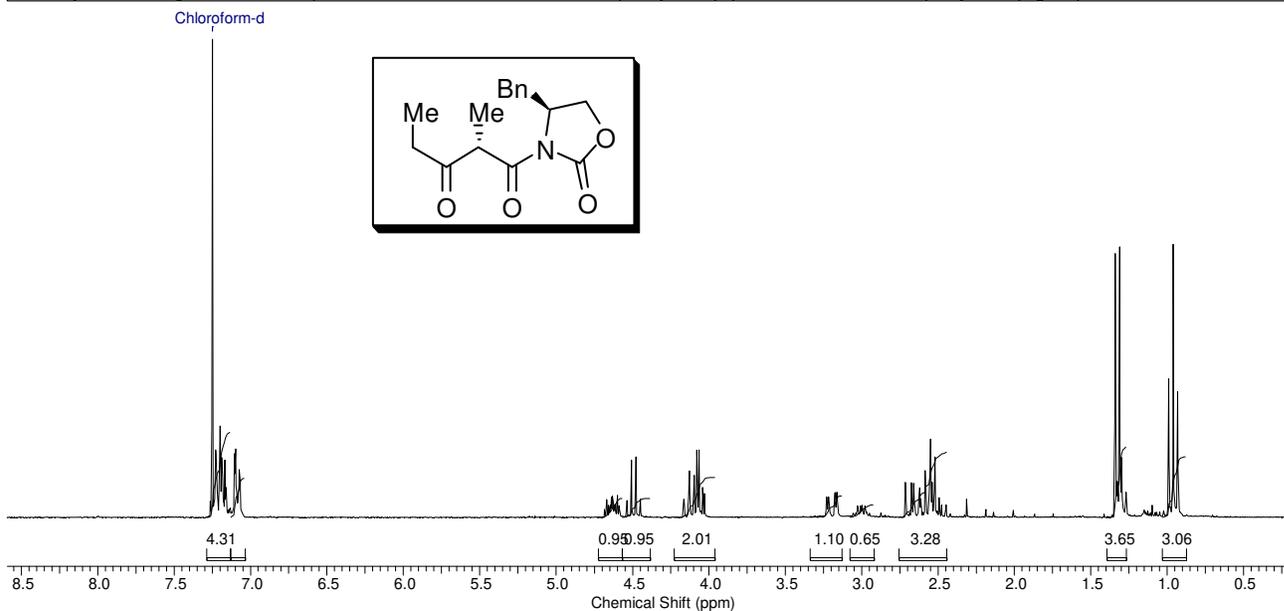


Anexo 29: Espectro de RMN de ¹³C de **126** (C₆D₆, 62,9 MHz).



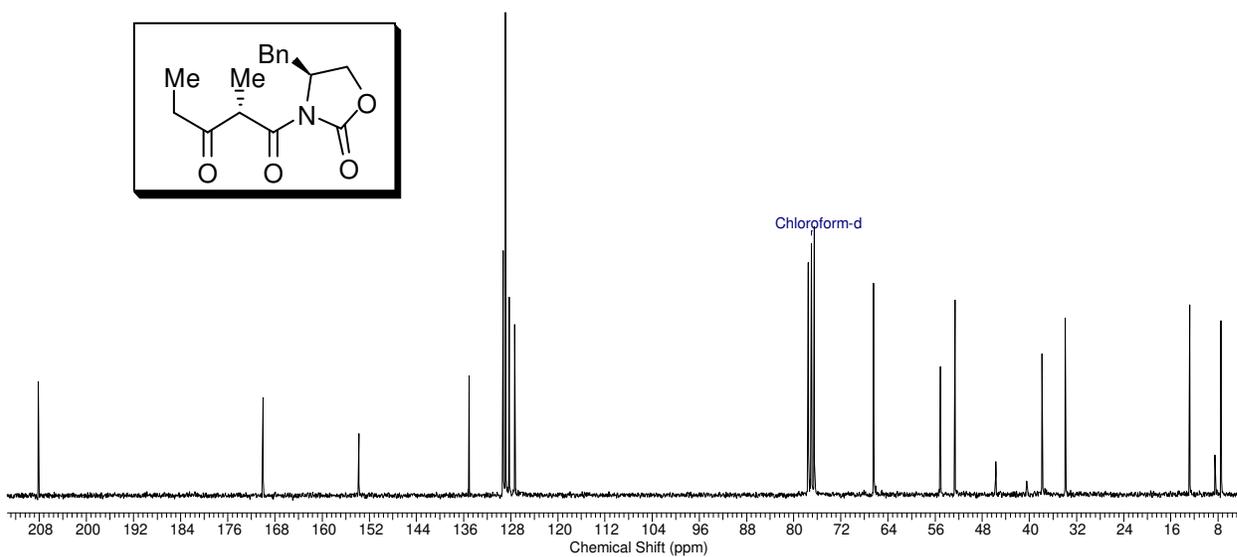
Anexo 30: Espectro de IV de **126** (filme).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla - cetaimida - CDCl ₃ /QNP250 - jan26cqpH2	Date	26 Jan 2010 11:35:28
File Name	\nmrsparc.iqm.unicamp.br\spectros\bruker250\2010\jan10\data\Luiz Carlos\nmr\jan26cqpH2\jan26cqpH2_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	32	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	27.000

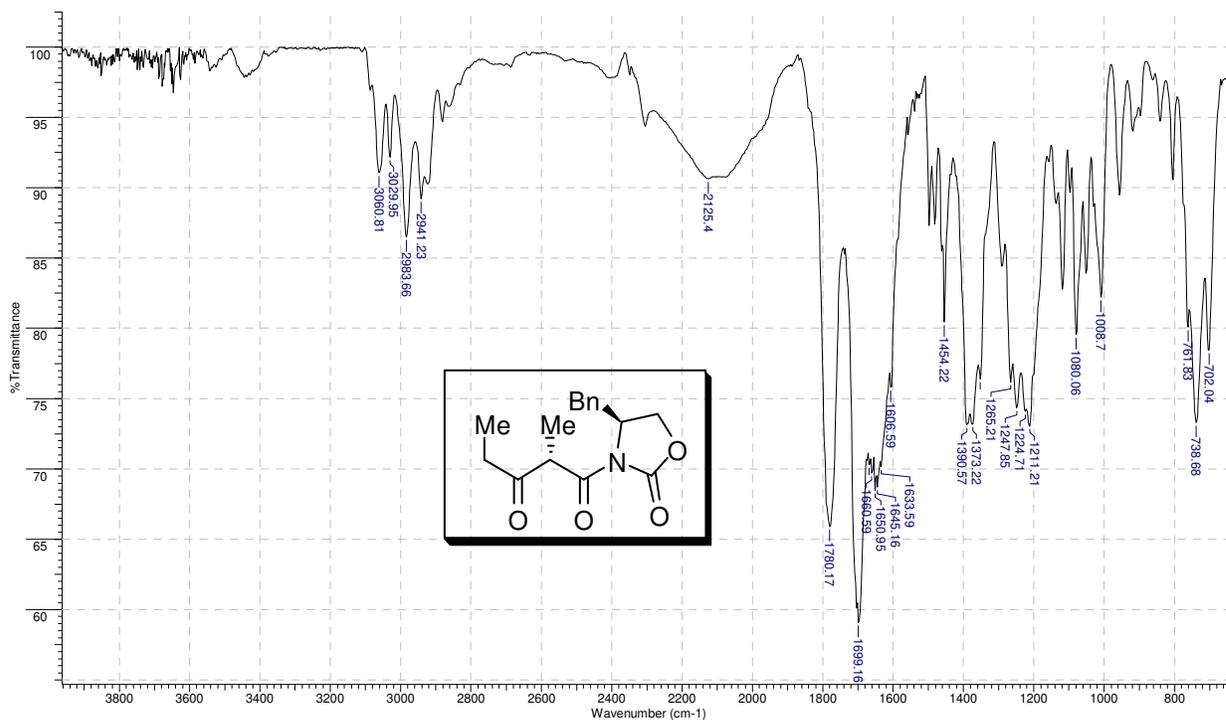


Anexo 31: Espectro de RMN de ¹H de **44** (CDCl₃, 250 MHz).

Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Carla - cetaimida - CDCl ₃ /QNP250 - jan26cqpC	Date	26 Jan 2010 13:28:32
File Name	\nmrsparc.iqm.unicamp.br\spectros\bruker250\2010\jan10\data\Luiz Carlos\nmr\jan26cqpC\jan26cqpC_001000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	2500	Original Points Count	8192
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	27.000

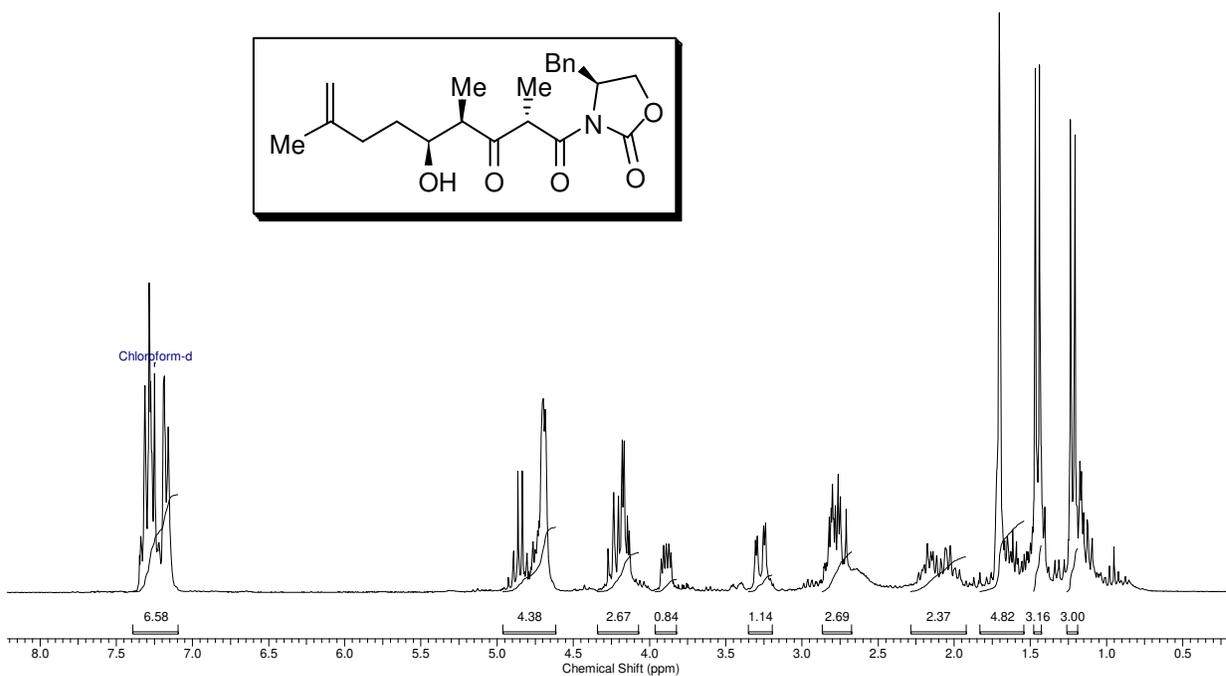


Anexo 32: Espectro de RMN de ¹³C de **44** (CDCl₃, 62,9 MHz).

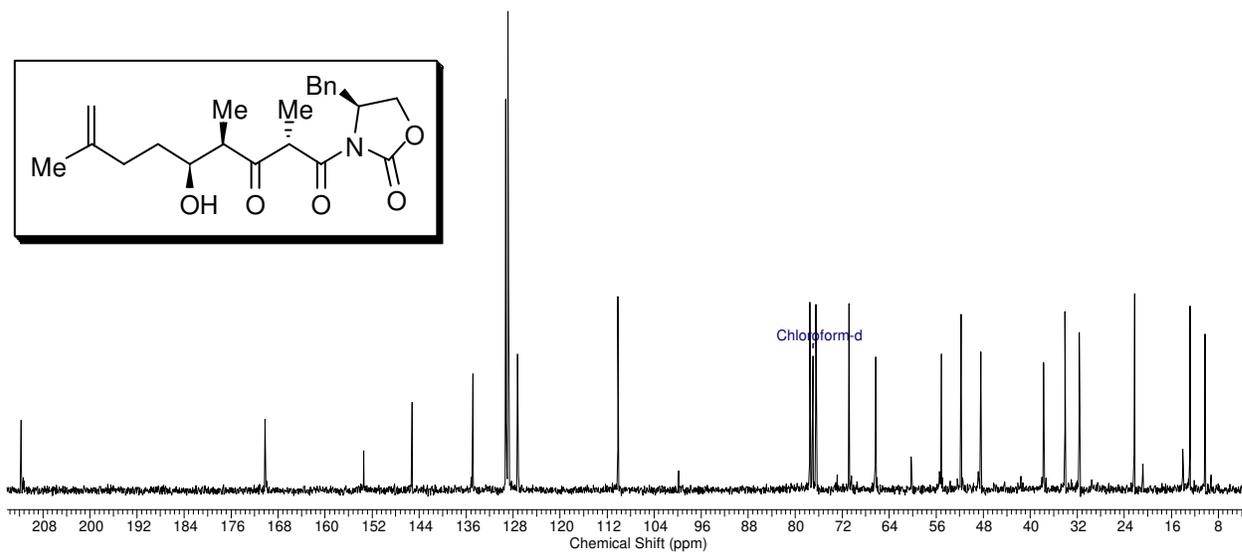


Anexo 33: Espectro de IV de 44 (filme).

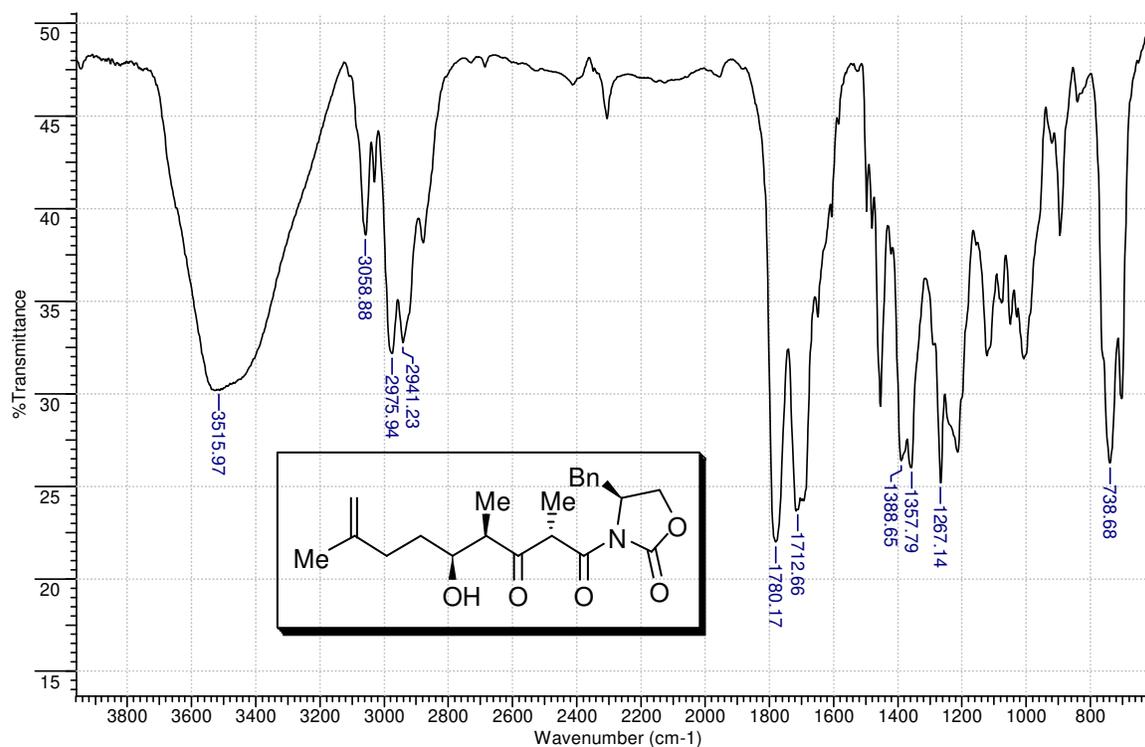
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Sn27 jan28ccpH2 CDCI3	Date	21 Jul 2011 18:19:58
File Name	G:\mid espectros\jan28ccpH2_001001r	Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16384	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Sweep Width (Hz)	5175.98	Temperature (degree C)	27.000	Solvent	CHLOROFORM-D
				Number of Transients	16

Anexo 34: Espectro de RMN de ¹H de 127 (CDCl₃, 250 MHz).

Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Carla "alddSn27" jan27ccpC3 250 MHz CDCI3	Date	27 Jan 2010 15:30:08
File Name	\\nmrparc.igmm.unicamp.br\spectros\bruker250.2010\jan10\data\Luiz Carlos\nmr\jan27ccpC3\jan27ccpC3_001000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	757	Original Points Count	8192
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	27.000

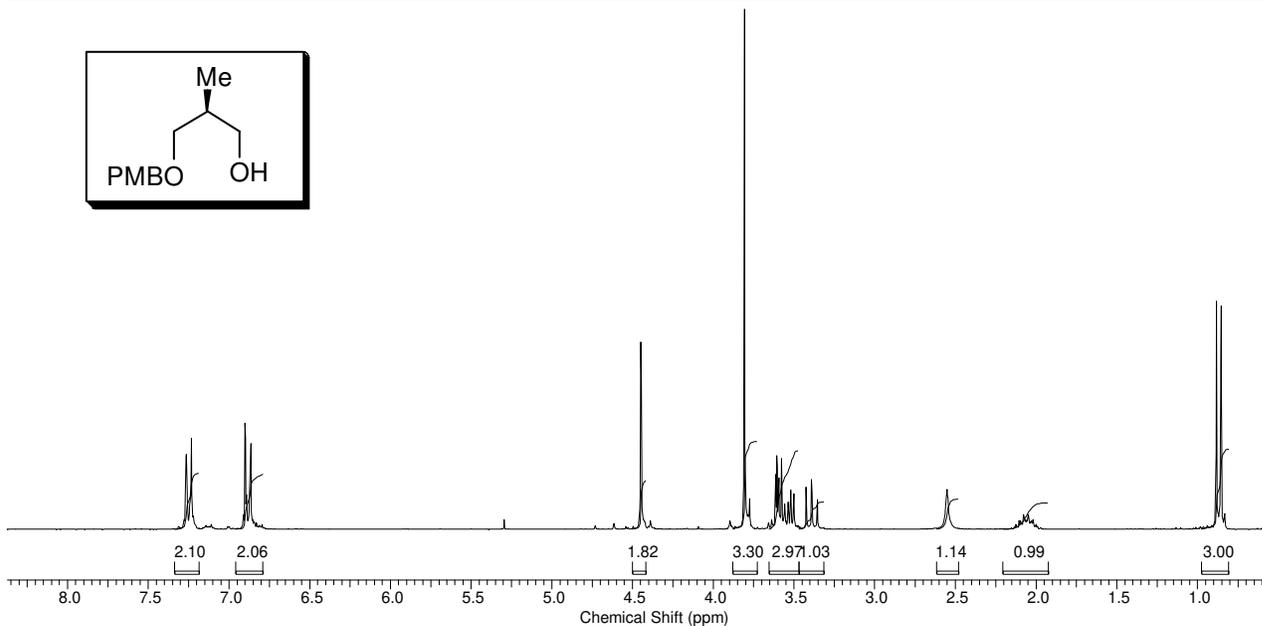


Anexo 35: Espectro de RMN de ¹³C de 127 (CDCl₃, 62,5 MHz).



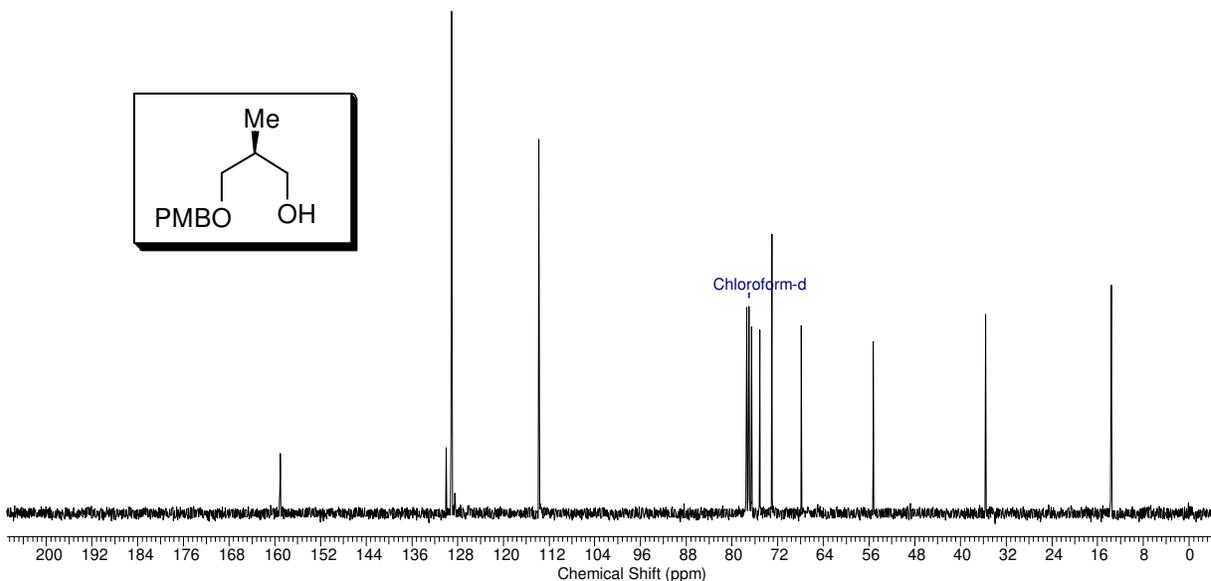
Anexo 36: Espectro de IV de 127 (filme).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla alcohol PMB 250MHz CDCl3 fev10cgpH	Date	10 Feb 2010 14:24:00
File Name	\nmrsparc.iq.unicamp.br/espectros/bruker250.2010/fev10/data/Luiz Carlos/nm1fev10cgpH/fev10cgpH_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	27.000

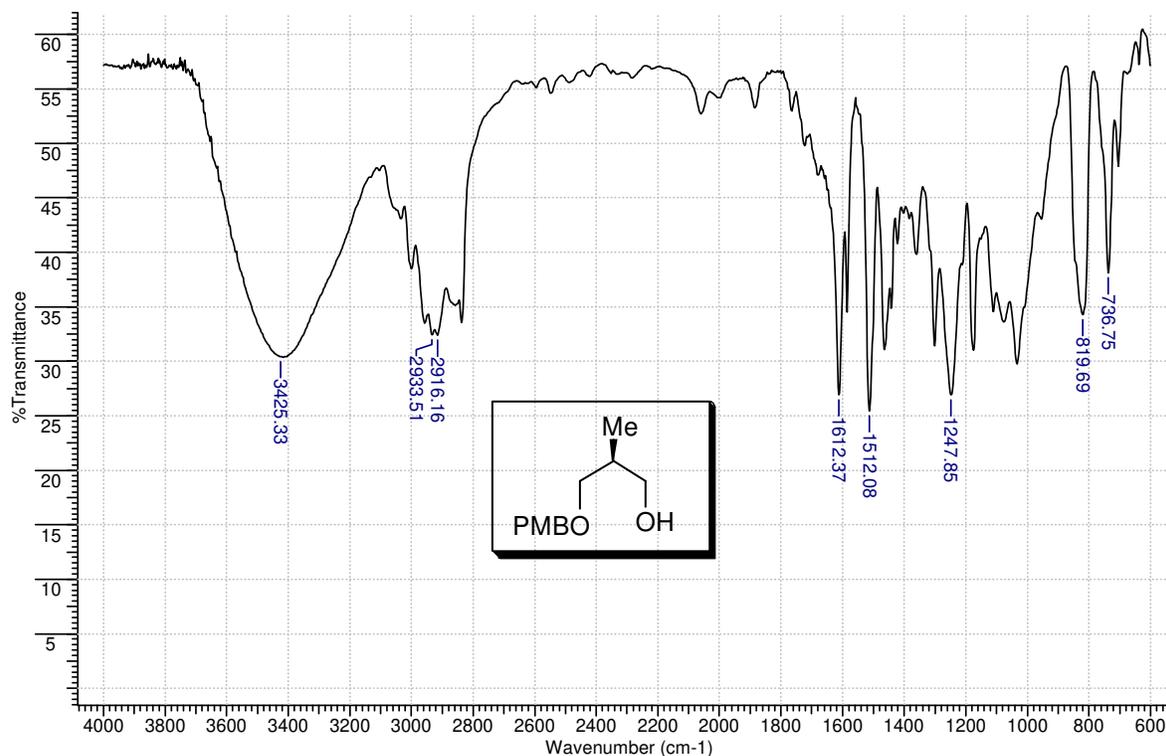


Anexo 37: Espectro de RMN de ^1H de (S)-138 (CDCl_3 , 250 MHz).

Acquisition Time (sec)	0.8000	Comment	F37-48 P9 odd3 mai05smpC	Date	
File Name	\nmrsparc.iq.unicamp.br/espectros/			Frequency (MHz)	75.46
Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1000	Original Points Count	16000
Pulse Sequence	s2pul	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	20000.00
Temperature (degree C)	22.000				



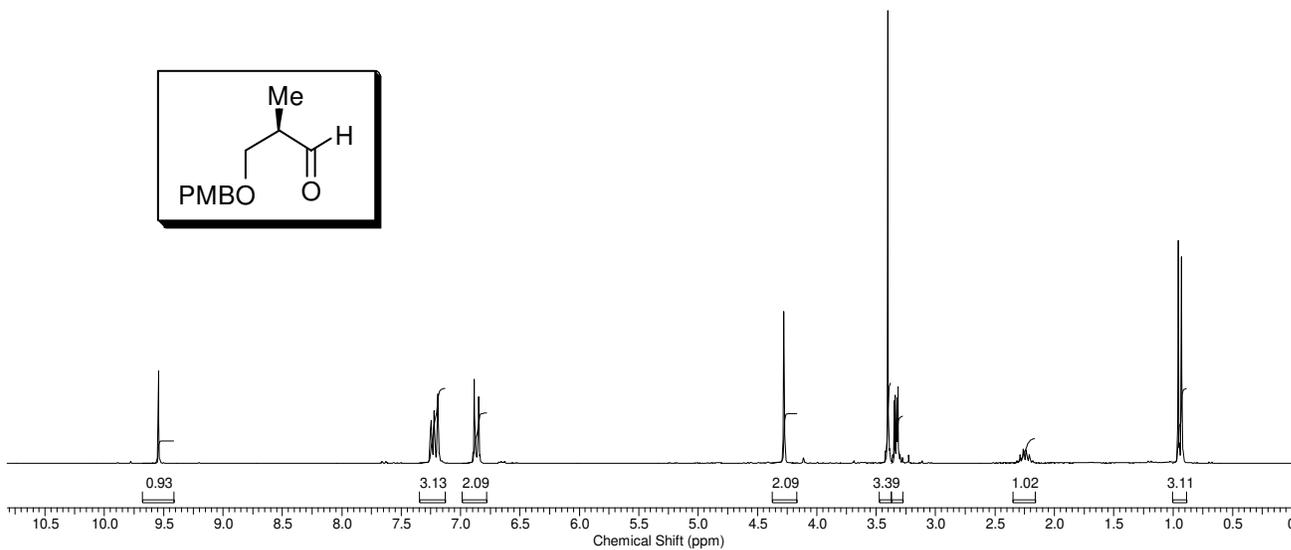
Anexo 38: Espectro de RMN de ^{13}C de (S)-138 (CDCl_3 , 62,5 MHz).



Anexo 39: Espectro de IV (S)-138 (filme).

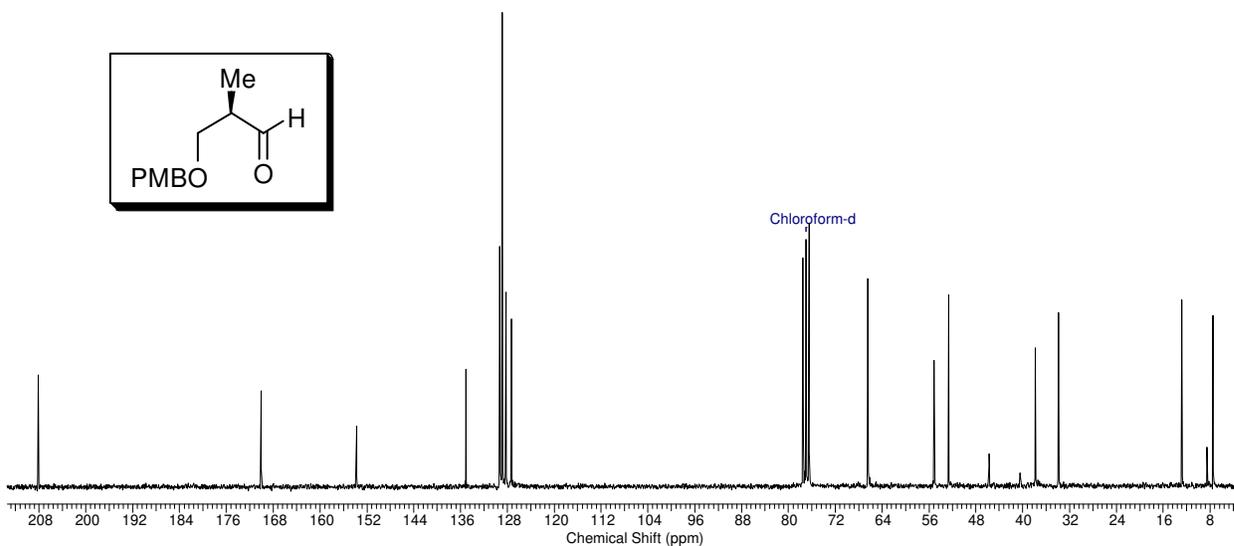
5 Jul 2010

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla aldeido C6D6 250 MHz fev11ccpH	Date	11 Feb 2010 20:22:24
File Name	\nmrsparc.iqm.unicamp.br/espectros/bruker250/2010/fev10/data/Luiz Carlos/nmr/fev11ccpH/fev11ccpH_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	16384
				Temperature (degree C)	27.000

Anexo 40: Espectro de RMN de ^1H de (R)-137 (CDCl_3 , 250 MHz).

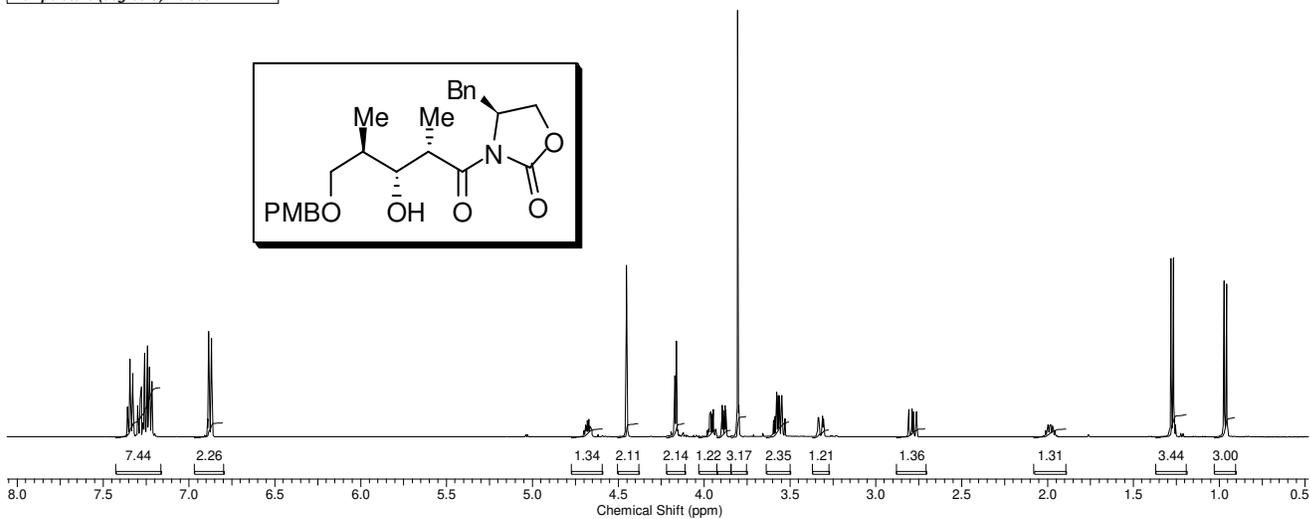
5 Jul 2010

Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Carla - cetaimida - CDCl ₃ /QNP250 - jan26ccpC	Date	26 Jan 2010 13:28:32
File Name	\nmrsparc.iqm.unicamp.br/espectros/bruker250/2010/jan10\data/Luiz Carlos\nm\jan26ccpC\jan26ccpC_001000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	2500	Original Points Count	8192
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Points Count	8192
				Temperature (degree C)	27.000



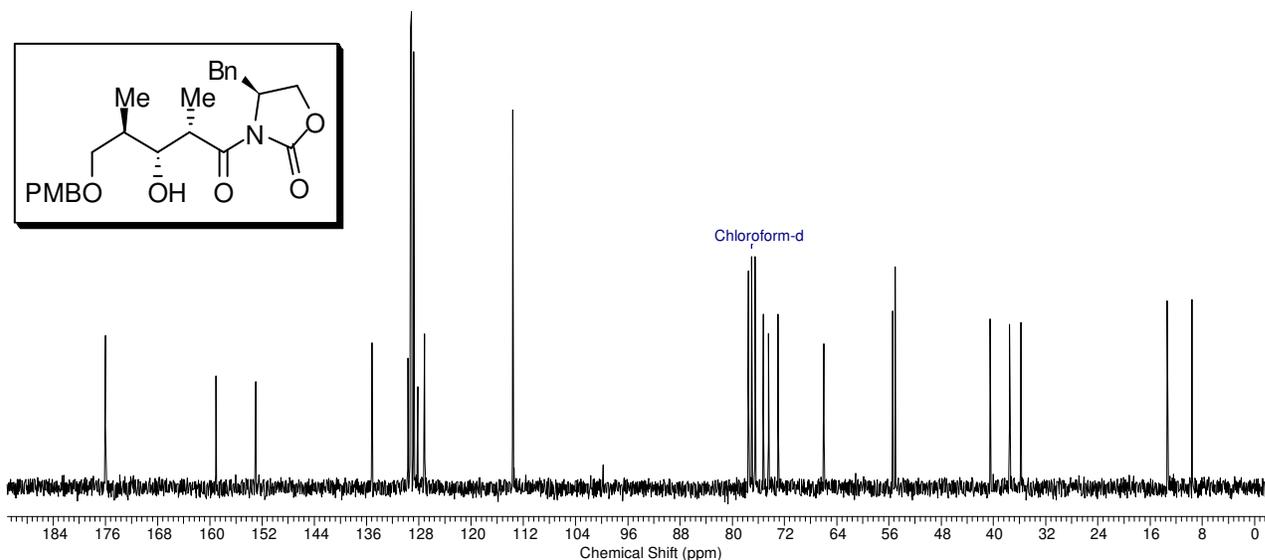
Anexo 41: Espectro de RMN de ¹³C (*R*)-137 (CDCl₃, 62,9 MHz).

Acquisition Time (sec)	3.9991	Comment	"Aldol" CDCl ₃ /PENTA jun08djpH	Date	Jun 8 2010
File Name	\nmrsparc.iqm.unicamp.br/espectros/inoval2010/jun10/jun08djpH			Frequency (MHz)	499.89
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	31993
Pulse Sequence	s2pul	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	8000.00
Temperature (degree C)	25.000			Points Count	32768

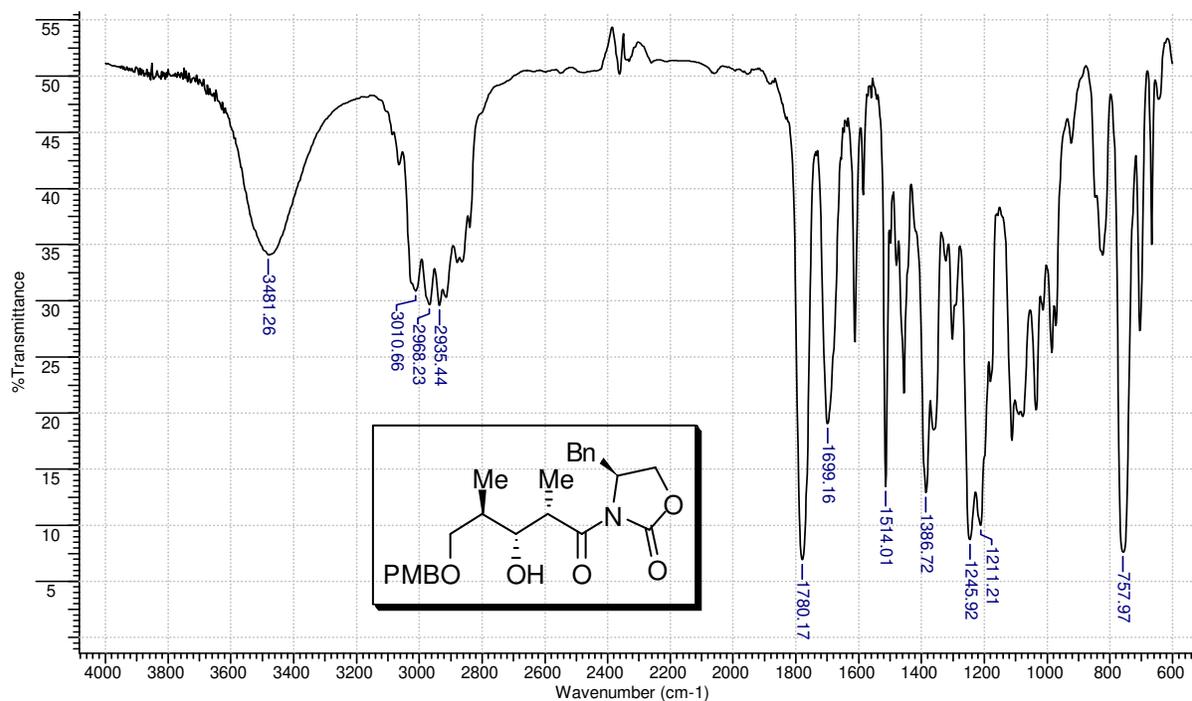


Anexo 42: Espectro de RMN de ¹H de 139 (CDCl₃, 500 MHz).

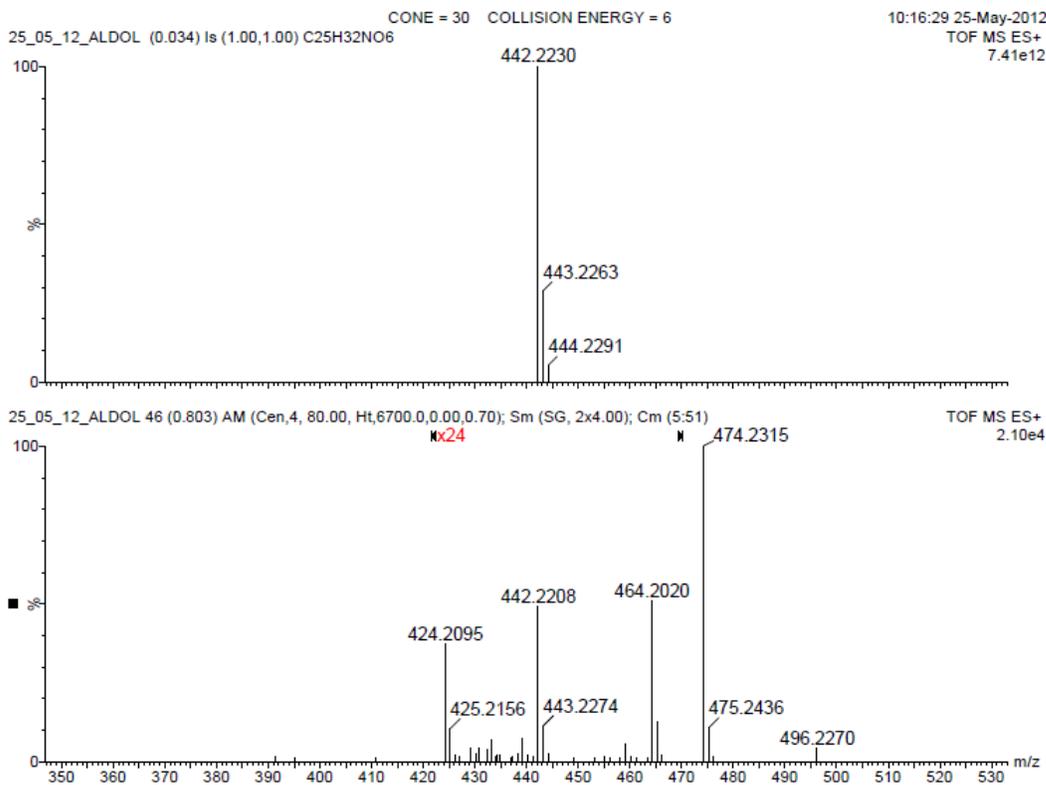
Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	DL 2.47.3 ALDOL.djPHC1 CDC13	Data	22:13:20
File Name	\nmrsparc.igmu.unicamp.br/espectros/bruker250.2010\data/Luiz Carlos\nmr\set11\djPHC1\			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	80	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Points Count	16384
				Temperature (degree C)	27.000



Anexo 43: Espectro de RMN de ¹³C de 139 (CDCl₃, 62,9 MHz).

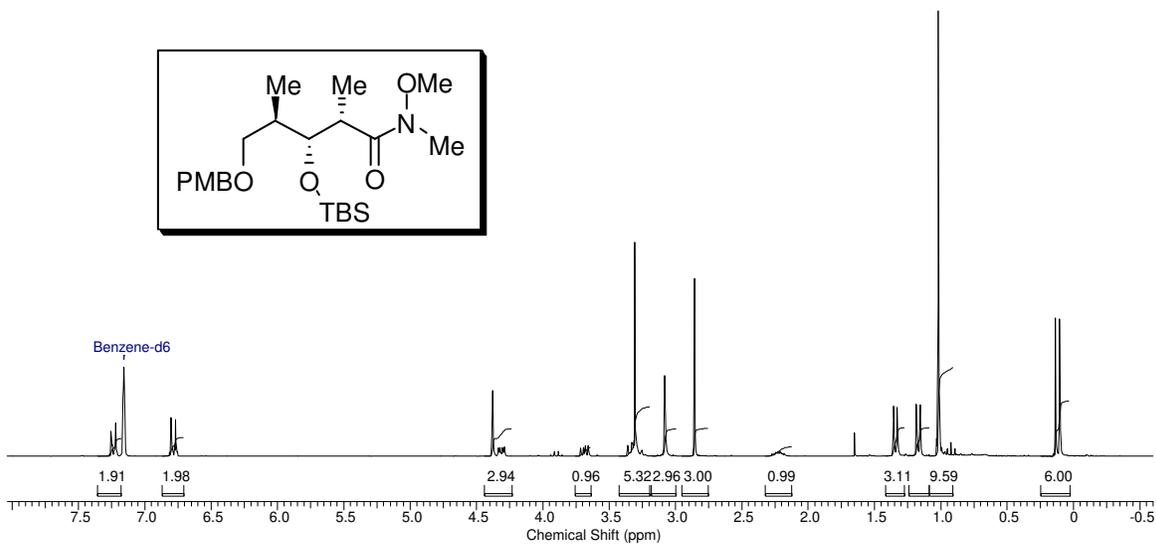


Anexo 44: Espectro de IV de 139 (filme).



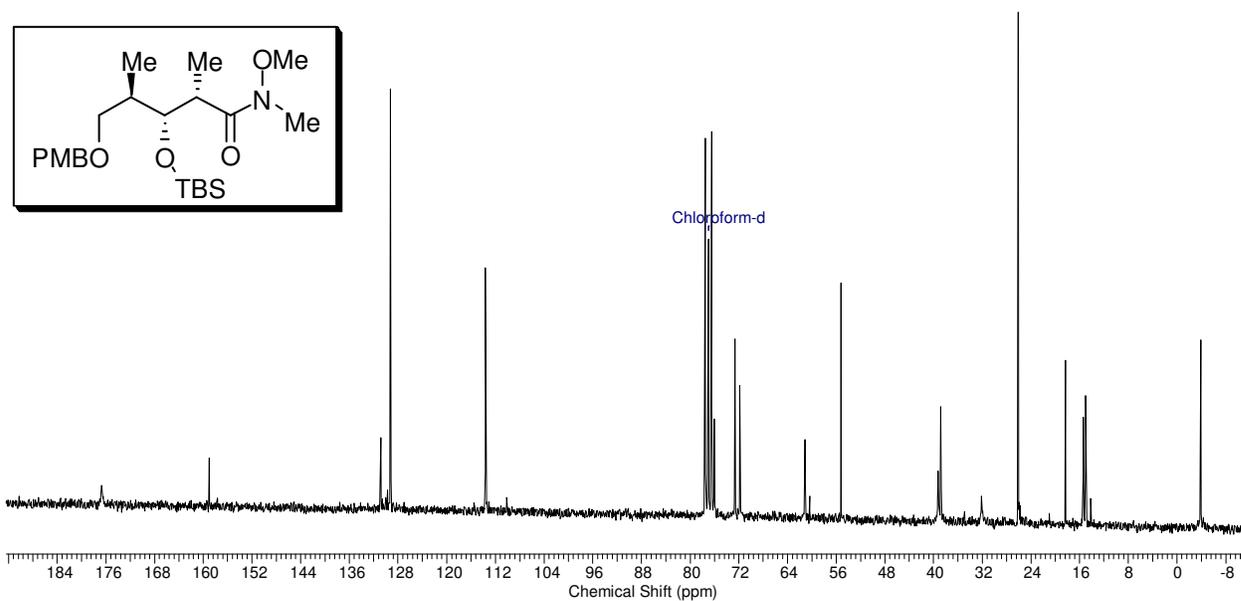
Anexo 45: Espectro de massas de alta resolução (TOF-MS ESI) de **139**.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla.amidaTBSd C6D6 250 MHz.mai27ccpH2	Date	27 May 2010 22:36:48
File Name	\\nmrparc.ig.unicamp.br/espectros/bruker250.2010\mai10\data\Luiz Carlos\nm\mai27ccpH2\mai27ccpH2_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	25.160

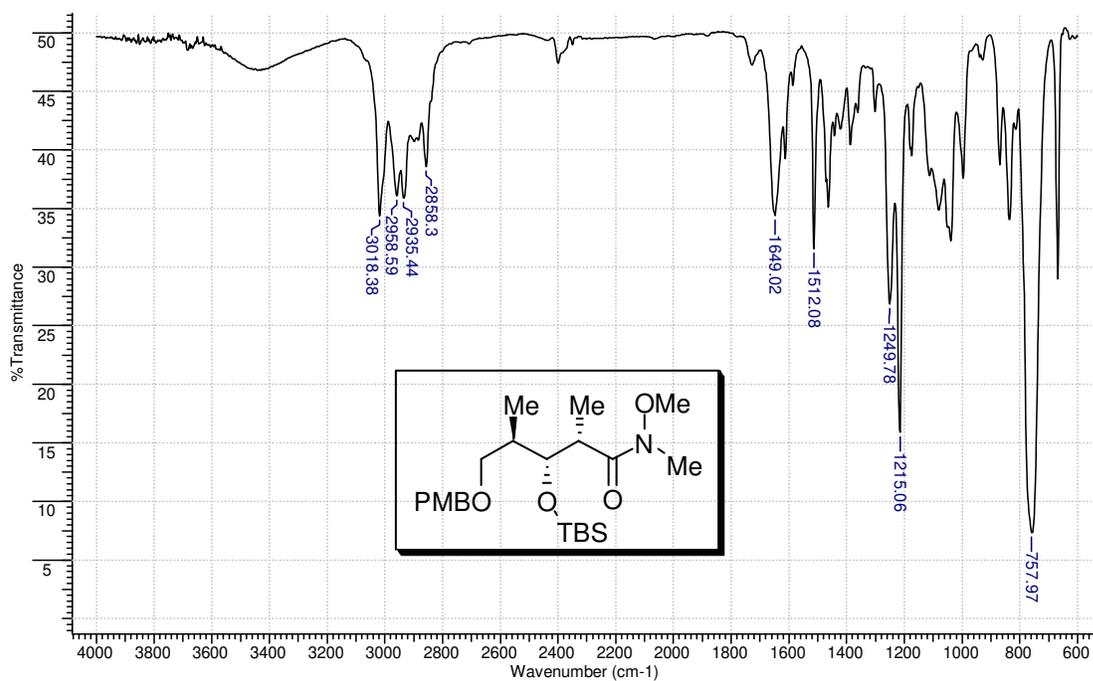


Anexo 46: Espectro de RMN de ¹H de **149** (CDCl₃, 250 MHz).

Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Carla "amidatbs" cdc13/250MHz abr28ccpC	Date	28 Apr 2010 17:06:08
File Name	\nmrsparc.igmmunicamp.br\spectros\bruker250.2010\abr10\data\Luiz_Carlos\nm1abr28ccpC\abr28ccpC_001000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	13C	Number of Transients	1471	Original Points Count	8192
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	27.000

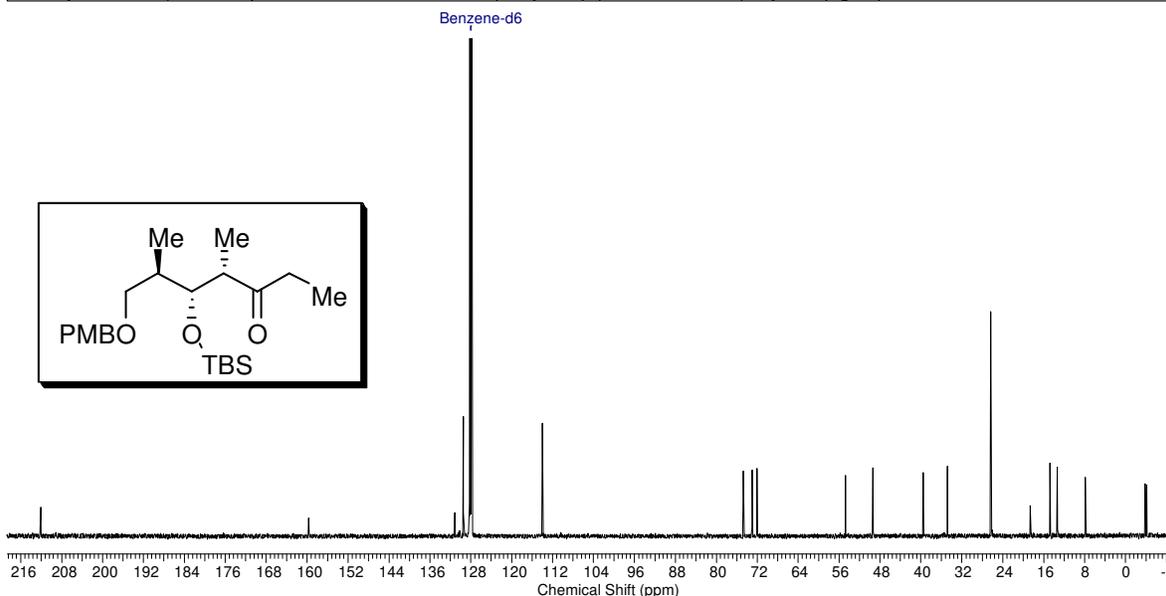


Anexo 47: Espectro de RMN de ^{13}C de 149 (CDCl_3 , 62,9 MHz).

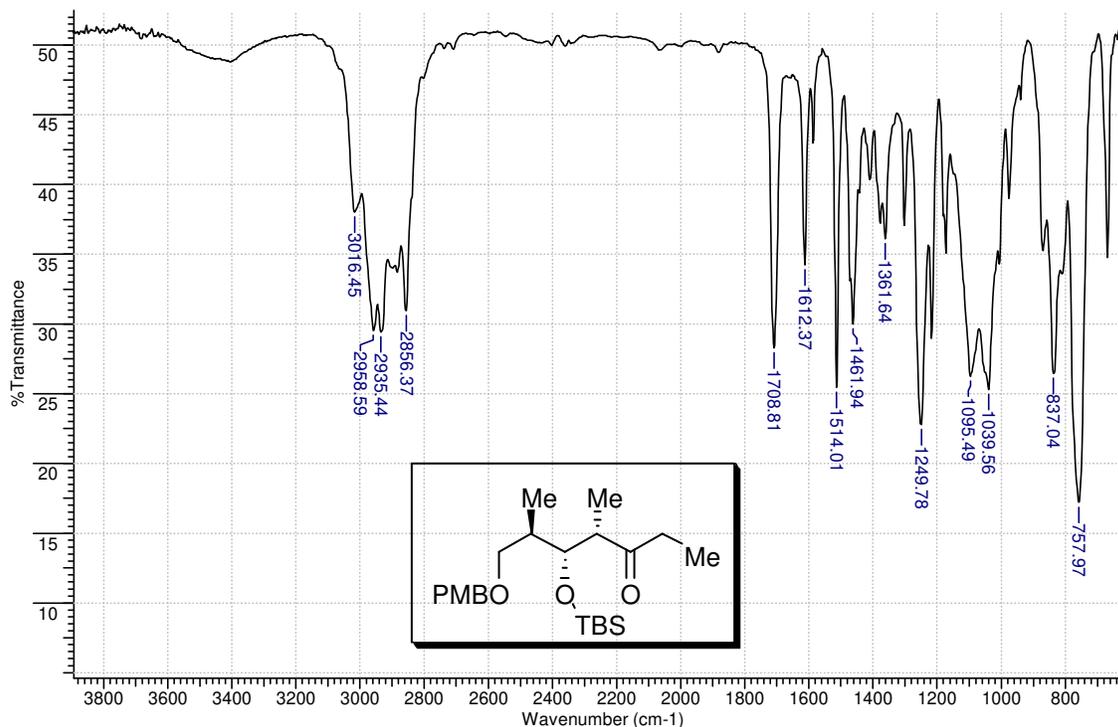


Anexo 48: Espectro de IV de 149 (filme).

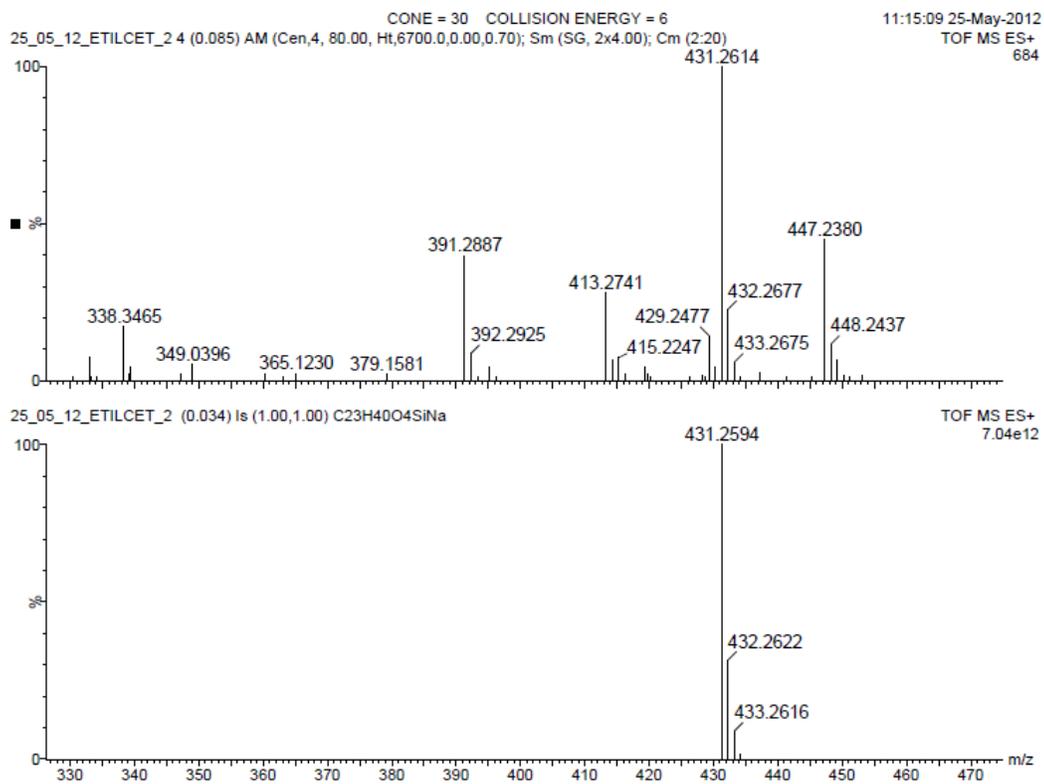
Acquisition Time (sec)	1.3005	Comment	Carla etilceti c6d6tbswrra128cpC	Date	May 28 2010
File Name	\nm\sparc\qimunicamp\br\spectros\inova\2010\ma10\ma128cpC			Frequency (MHz)	125.71
Nucleus	13C	Number of Transients	30000	Original Points Count	39230
Pulse Sequence	s2pul	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	30165.91
				Points Count	65536
				Temperature (degree C)	25.000



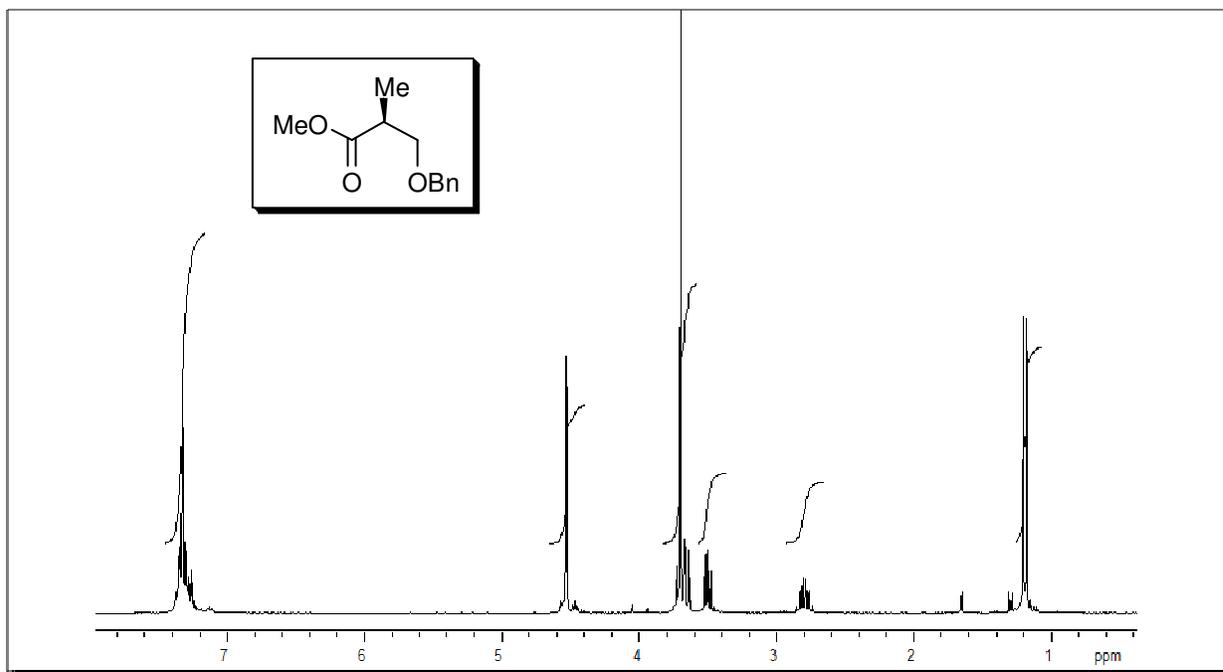
Anexo 51: Espectro de RMN de ¹³C de 135 (C₆D₆, 125 MHz).



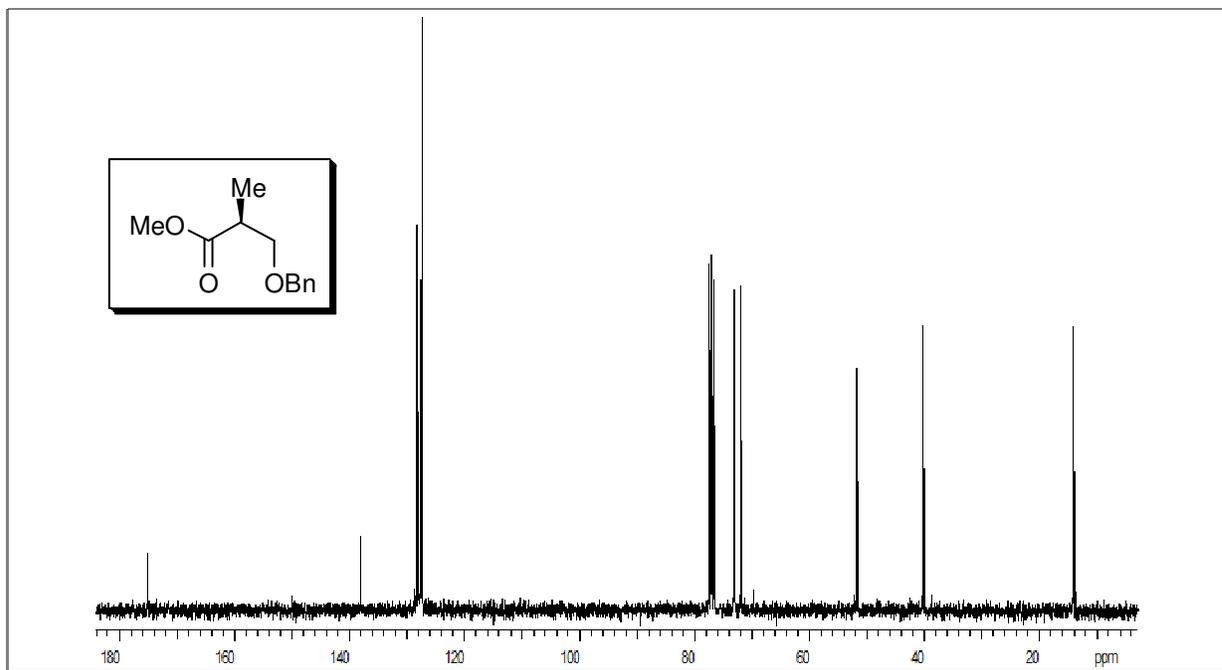
Anexo 52: Espectro de IV de 135 (filme).



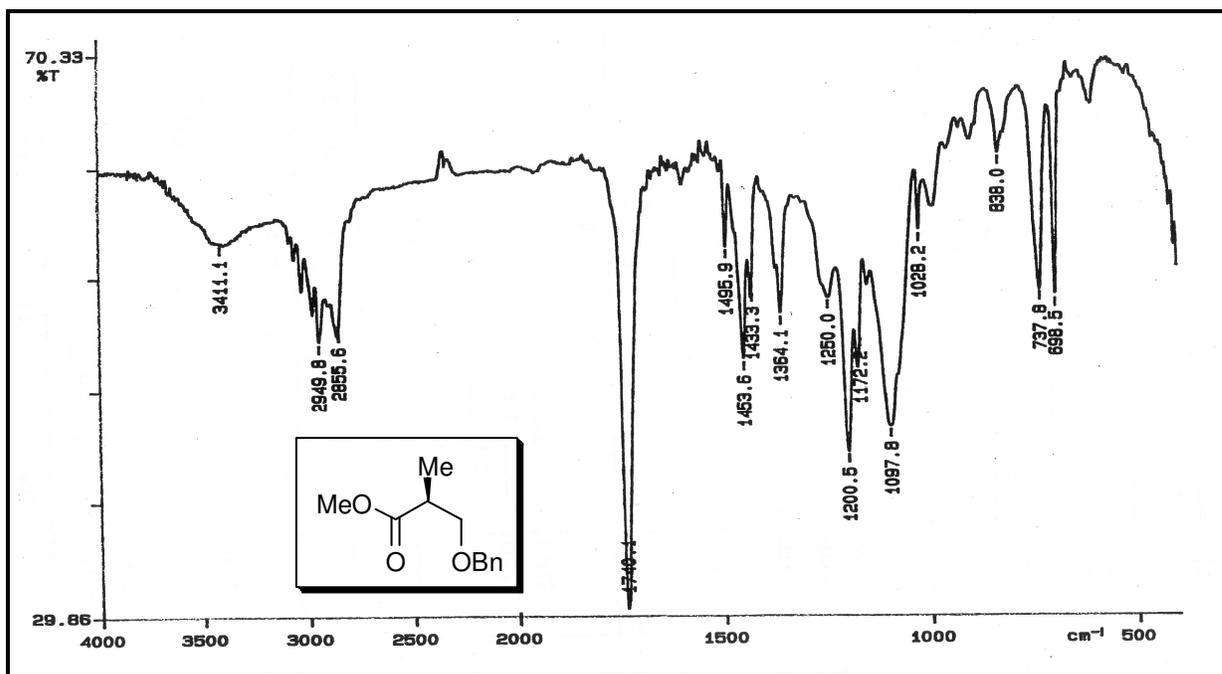
Anexo 53: Espectro de massas de alta resolução (TOF-MS ESI) de **135**.



Anexo 54: Espectro de RMN de ^1H de (*S*)-**152** (CDCl_3 , 300 MHz).



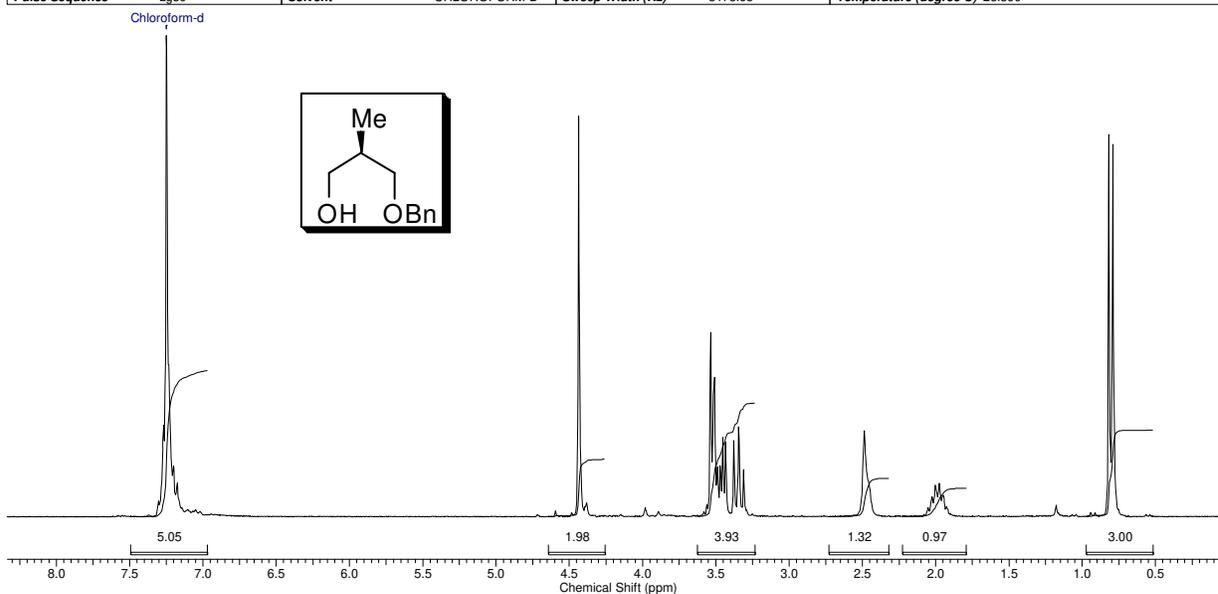
Anexo 55: Espectro de RMN de ^{13}C (S)-152 (CDCl_3 , 75 MHz).



Anexo 56: Espectro de IV de (S)-152 (filme).

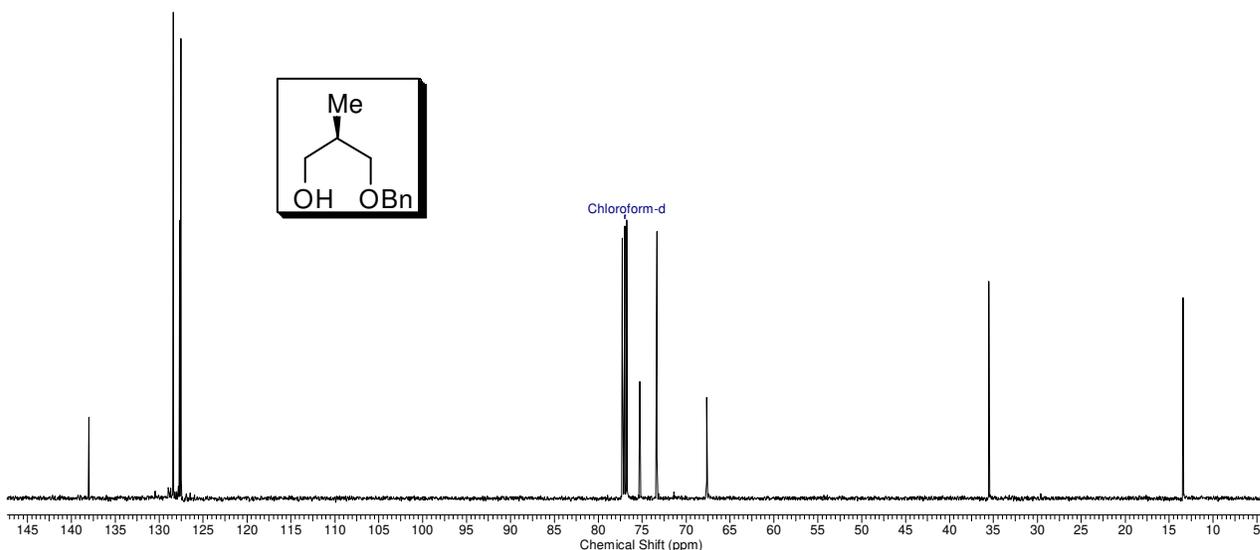
11 May 2012

Acquisition Time (sec)	3.1654	Date	10 May 2012 22:09:04	Frequency (MHz)	250.13
File Name	\nmr\sparc.igq.unicamp.br\espectros\bruker250\2012\mai12\data\Luiz Carlos\nmr\mai10ccpH1\mai10ccpH1_001000fid			Points Count	16384
Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	23.360

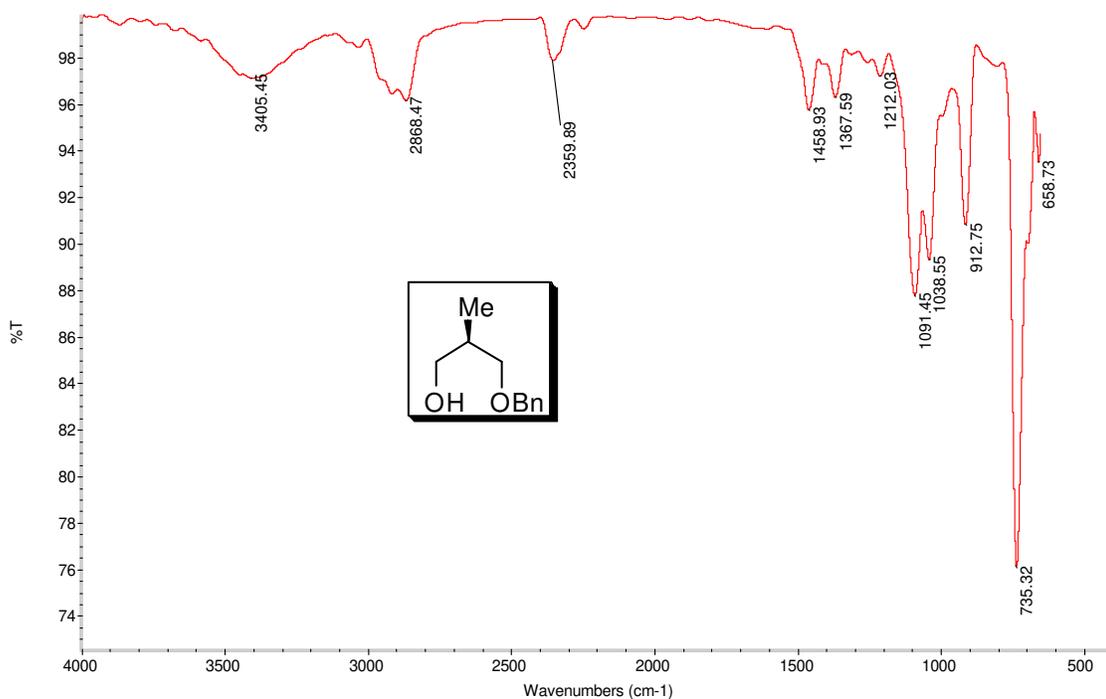


Anexo 57: Espectro de RMN de ¹H do (*R*)-153 (CDCl₃, 250 MHz)

Acquisition Time (sec)	0.4981	Date	11 May 2012 10:40:00	Frequency (MHz)	125.71
File Name	\nmr\sparc.igq.unicamp.br\espectros\avance500\2012\mai12\Luiz Carlos\nmr\mai11ccpC1\mai11ccpC1_001000fid			Points Count	16384
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	302	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	32894.74
				Temperature (degree C)	22.849

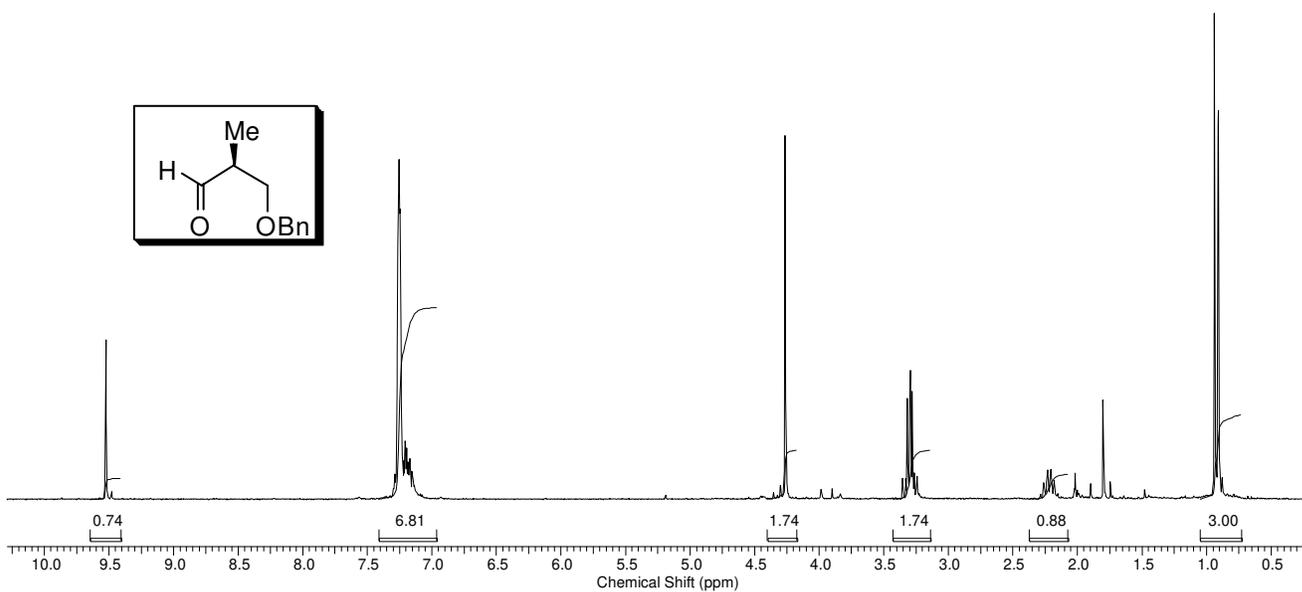


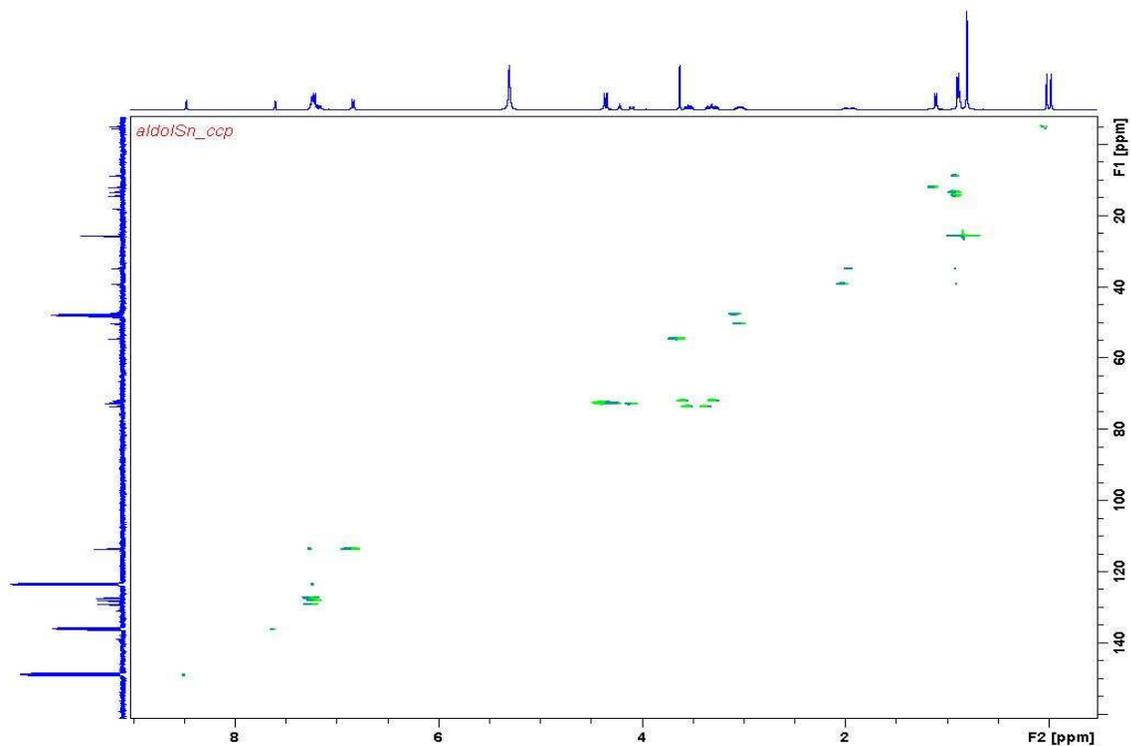
Anexo 58: Espectro de RMN de ¹³C de (*R*)-153 (CDCl₃, 125 MHz).



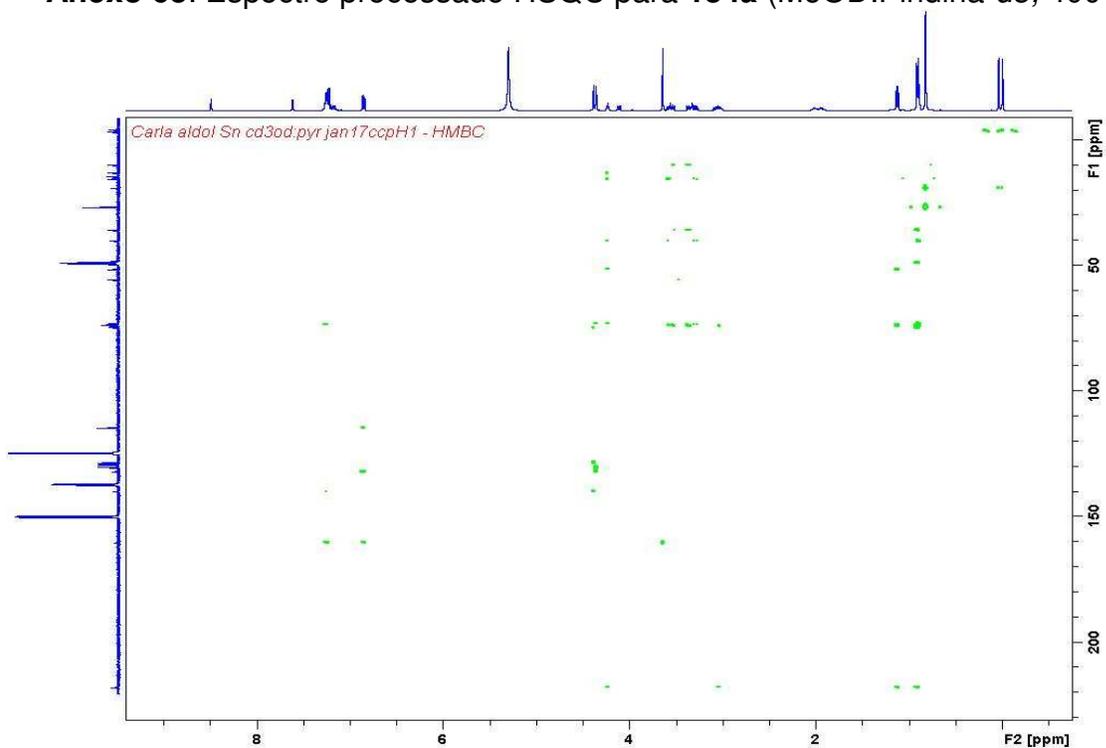
Anexo 59: Espectro de IV de (R)-153 (filme).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla aldolBn_C6D6_jun02ccpH1	Date	02 Jun 2010 15:42:56
File Name	\nmrsparc.iqm.unicamp.br/espectros/bruker250/2010/jun10\data/Luiz Carlos\nmr\jun02ccpH1\jun02ccpH1_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	16384
				Temperature (degree C)	25.160

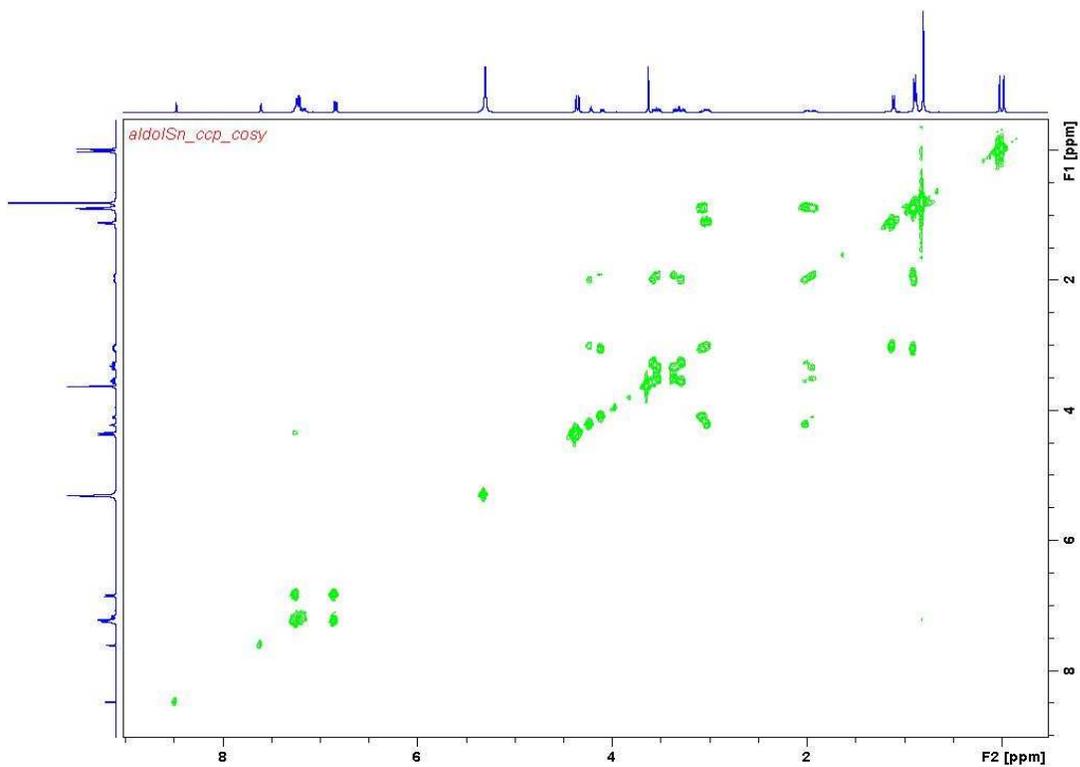
Anexo 60: Espectro de RMN de ¹H de (S)-136 (CDCl₃, 250 MHz).



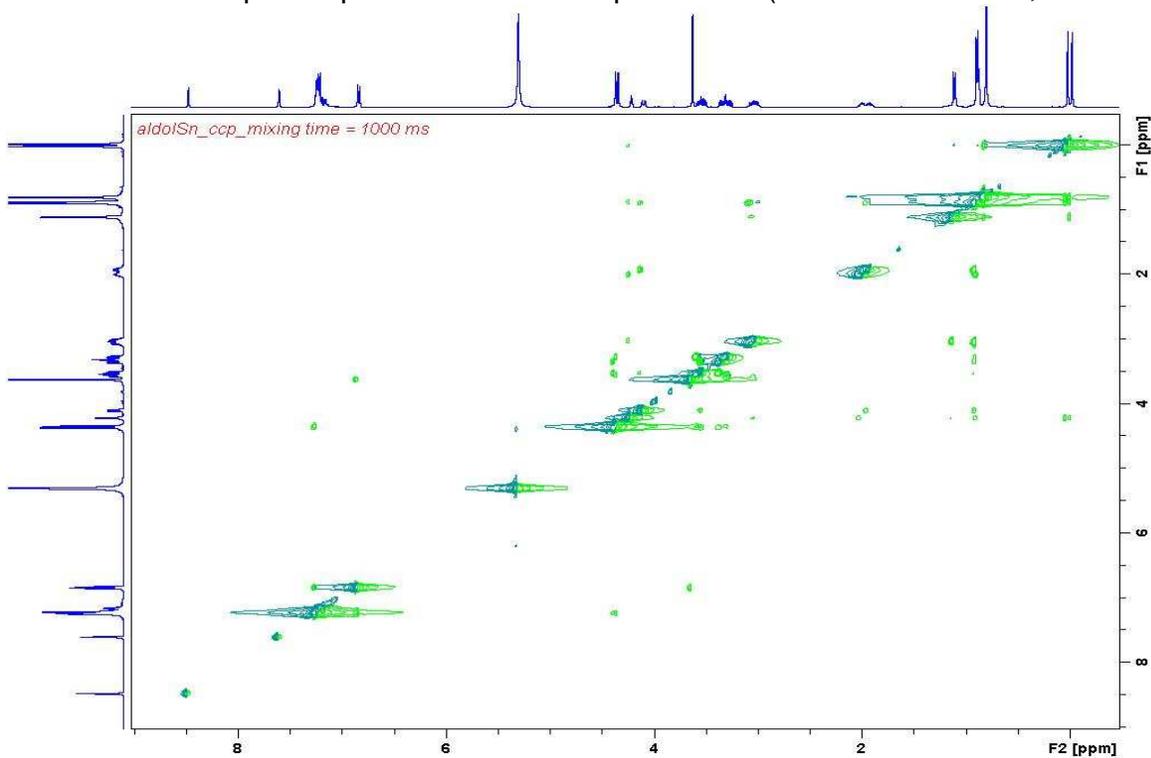
Anexo 63: Espectro processado HSQC para **134a** (MeOD:Piridina-*d*5, 400 MHz).



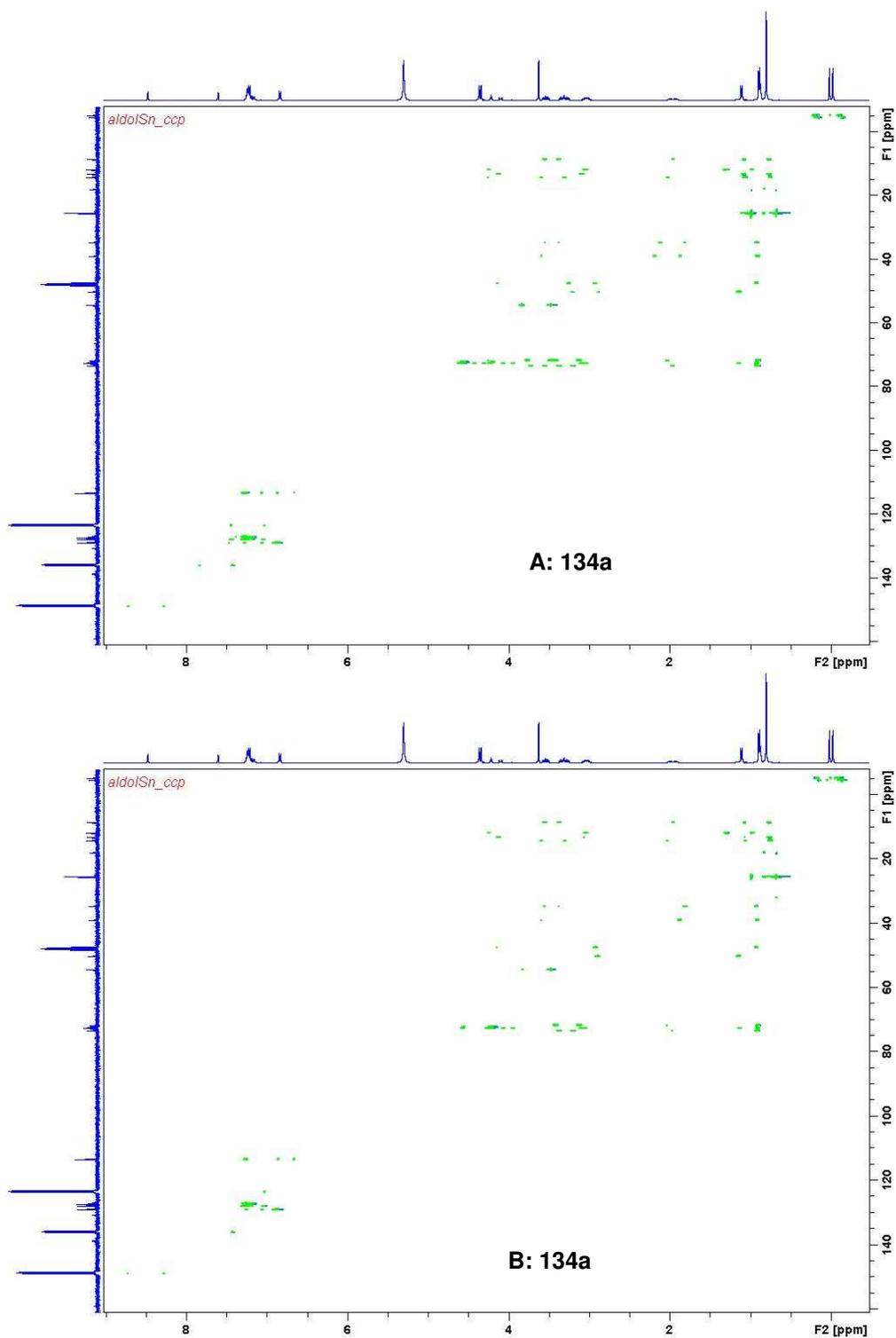
Anexo 64: Espectro processado HMBC para **134a** (MeOD:Piridina-*d*5, 400 MHz).



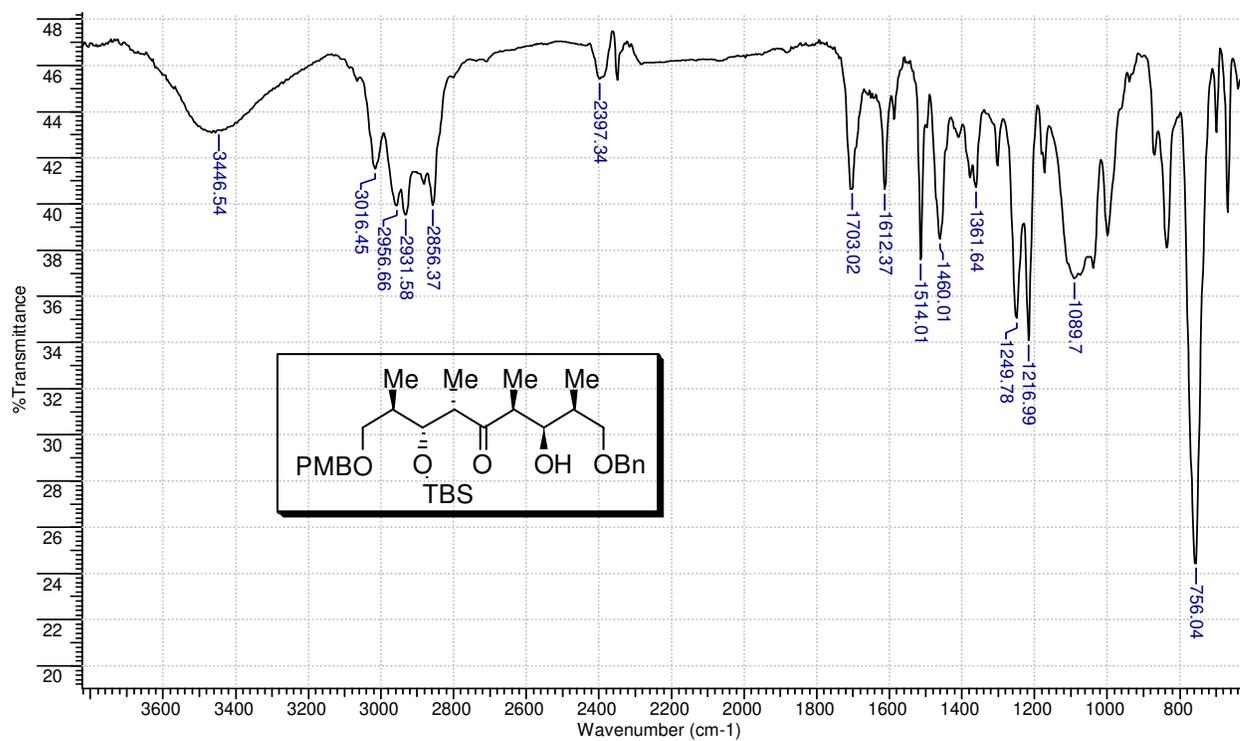
Anexo 65: Espectro processado COSY para **134a** (MeOD:Piridina-*d*5, 400 MHz).



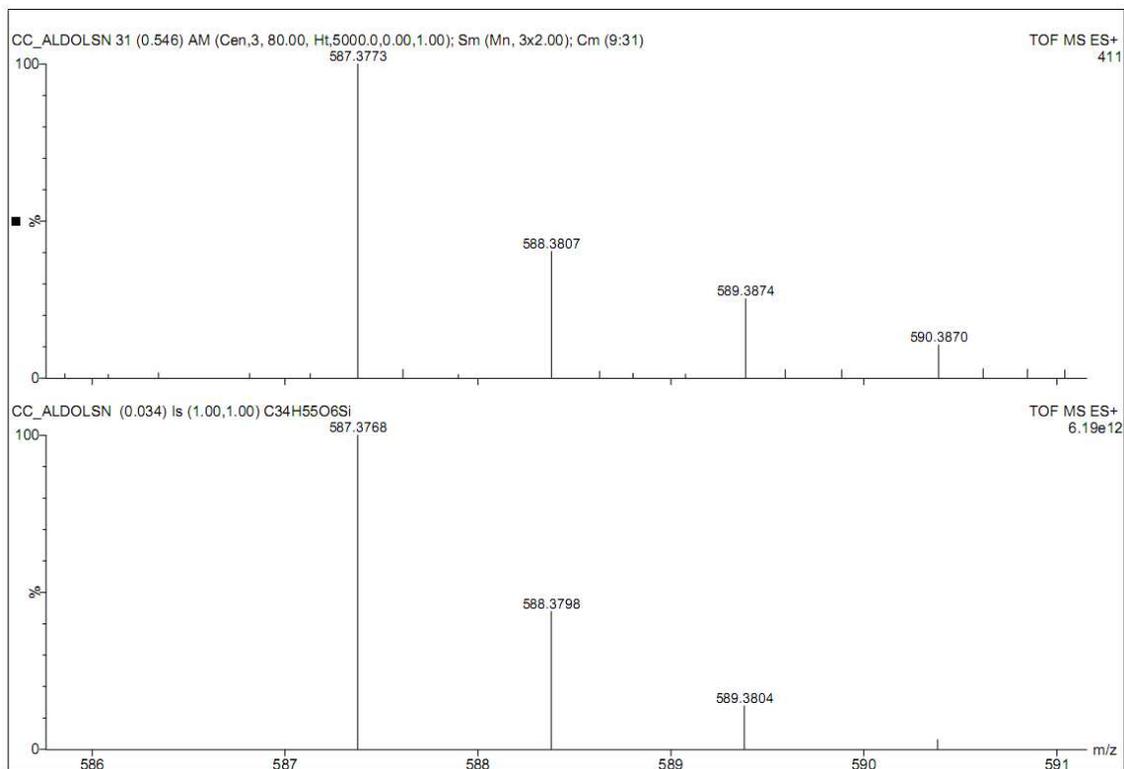
Anexo 66: Espectro processado NOESY para **134a** (MeOD:Piridina-*d*5, 400 MHz).



Anexo 67: Mapas de contorno do espectro HSQC-TOCSY-IPAP com as componentes α e β separadas (Figura A, componente α e Figura B, componente β) obtidos em MeOD: Piridina-*d*₅, 400 MHz, para **134a**.

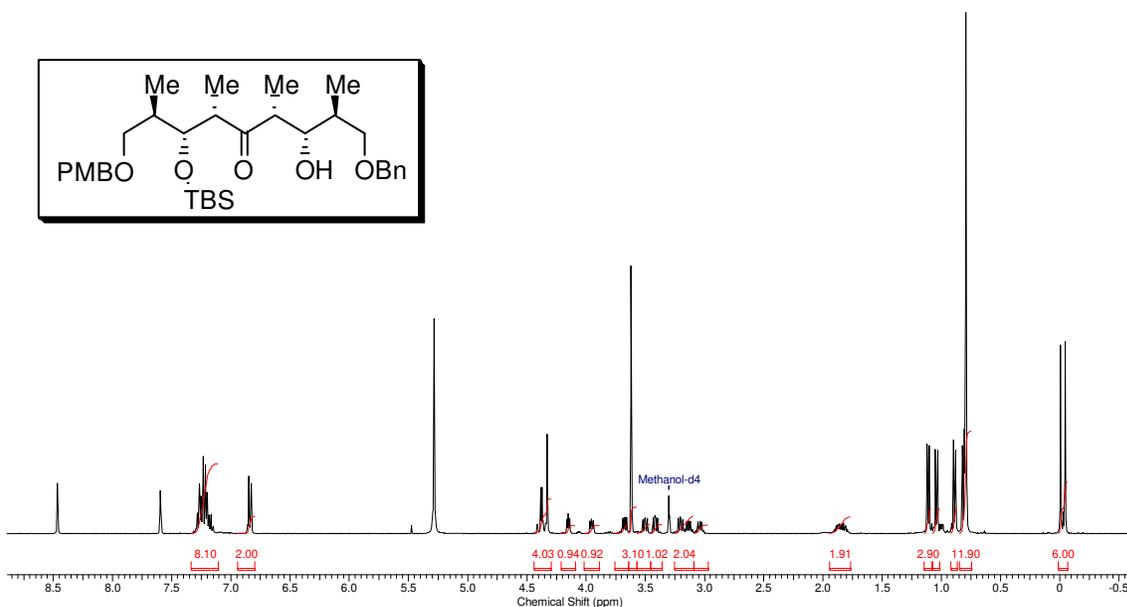


Anexo 68: Espectro de IV de **134a** (filme em CH₂Cl₂).



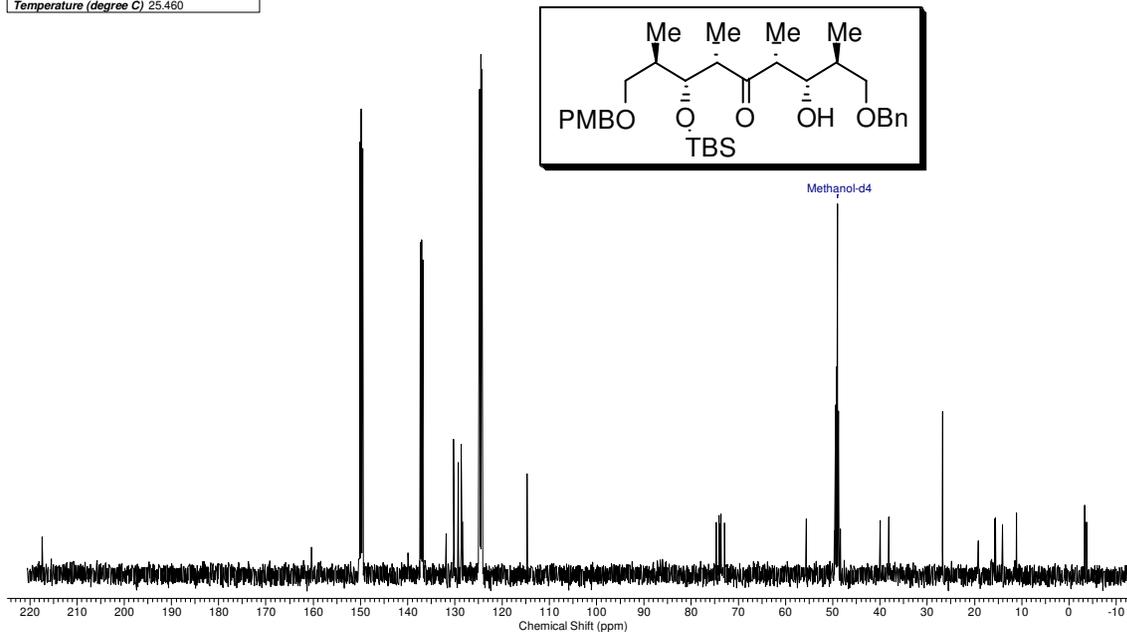
Anexo 69: Espectro de massas de alta resolução (TOF-MS ESI) de **134a**.

Acquisition Time (sec)	6.5012	Date	17 Dec 2010 11:16:16		
File Name	\\nmr\sparc.igq.unicamp.br\espectros\avance400\2010\dez10\data\Luz_Carlos\nmr\aldolipo_ccp\aldolipo_ccp_0010001fd				
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Solvent	MeOD
Temperature (degree C)	25.160			Original Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	5040.32

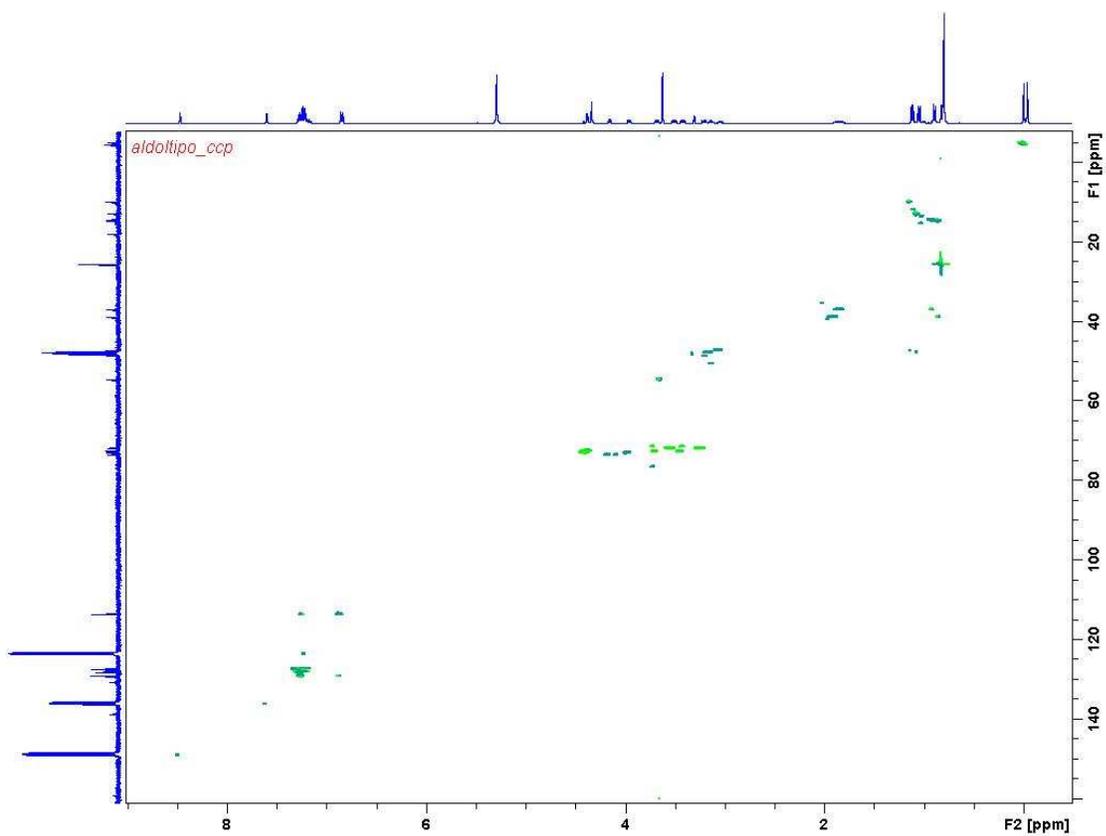


Anexo 70: Espectro de RMN de ¹H de **134b** (MeOD:Piridina-*d*₅, 400 MHz).

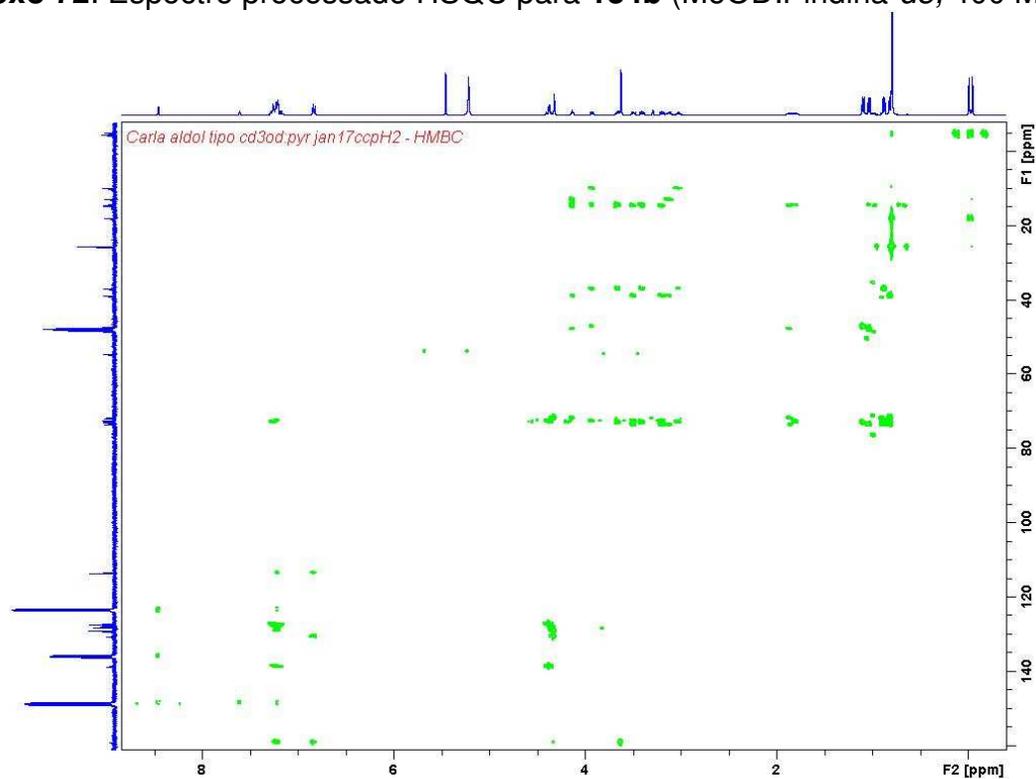
Acquisition Time (sec)	0.6816	Date	17 Dec 2010 11:26:56		
File Name	\\nmr\sparc.igq.unicamp.br\espectros\avance400\2010\dez10\data\Luz_Carlos\nmr\aldolipo_ccp\aldolipo_ccp_0020001fd				
Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	152
Points Count	16384	Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	MeOD
Temperature (degree C)	25.460			Original Points Count	16384
				Sweep Width (Hz)	24038.46



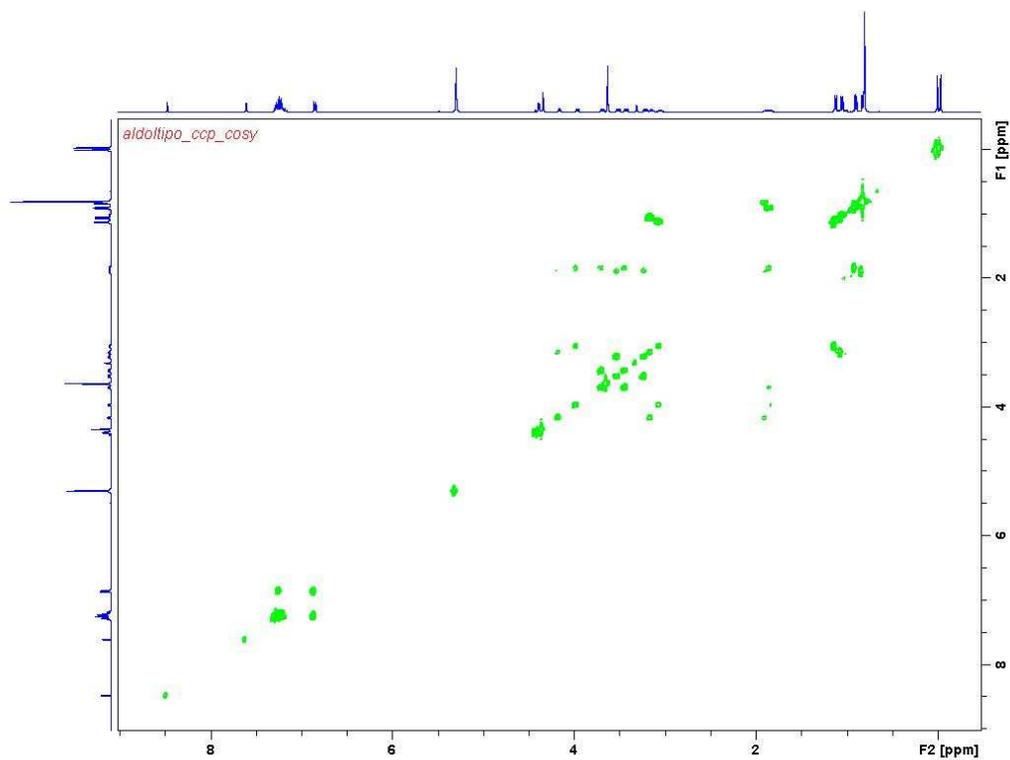
Anexo 71: Espectro de RMN de ¹³C de **134b** (MeOD:Piridina-*d*₅, 100 MHz).



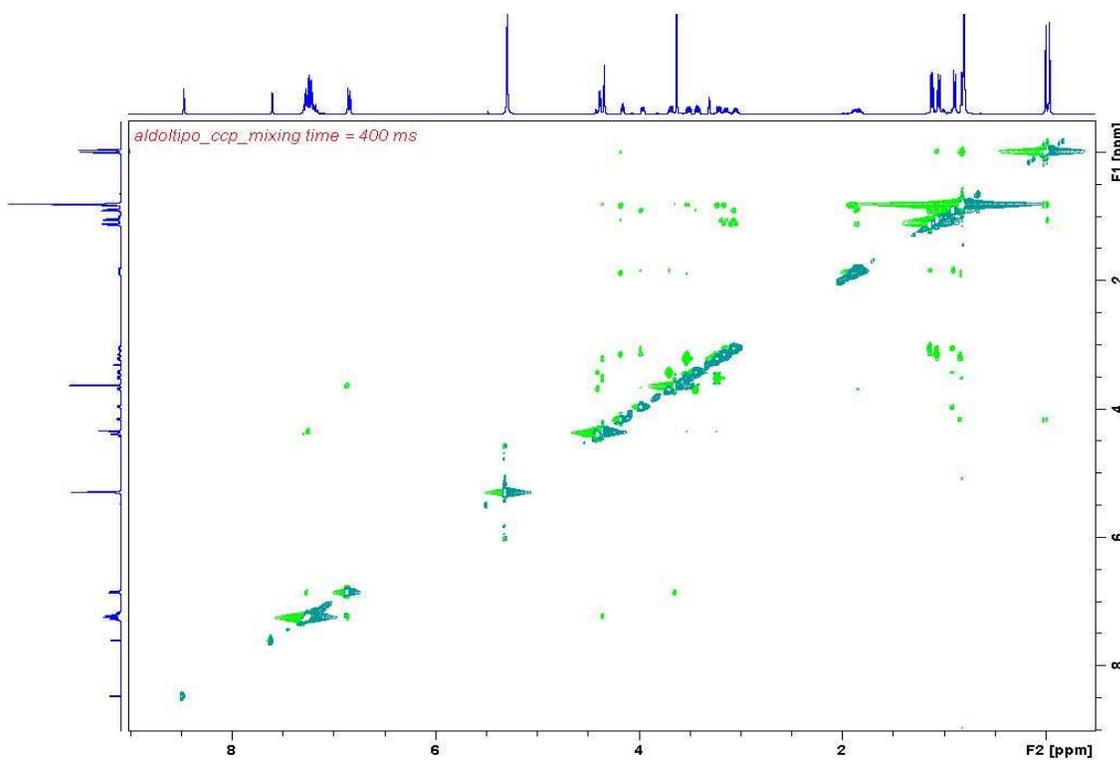
Anexo 72: Espectro processado HSQC para **134b** (MeOD:Piridina-*d*5, 400 MHz).



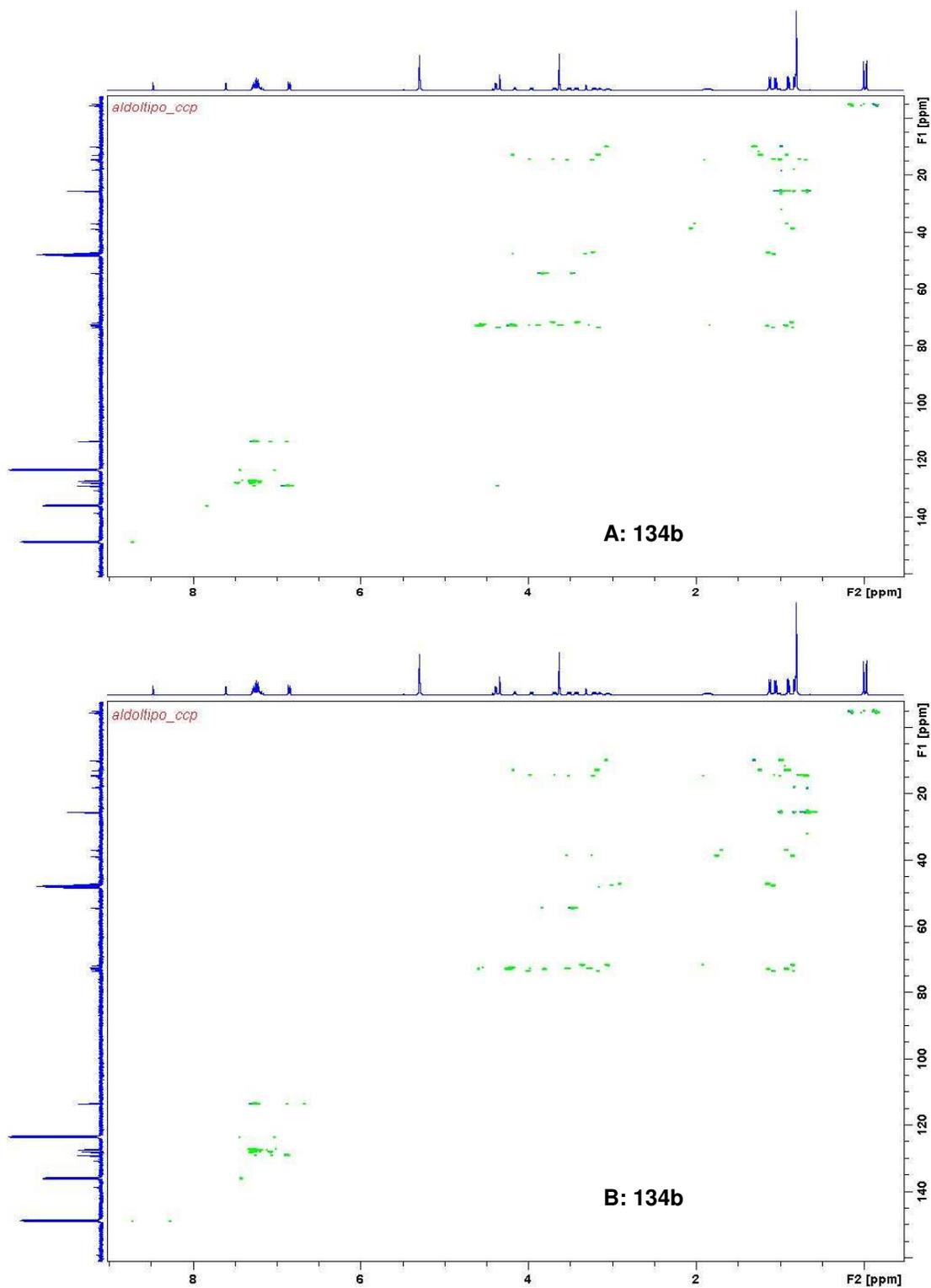
Anexo 73: Espectro processado HMBC de **134b** (MeOD:Piridina-*d*5, 400 MHz).



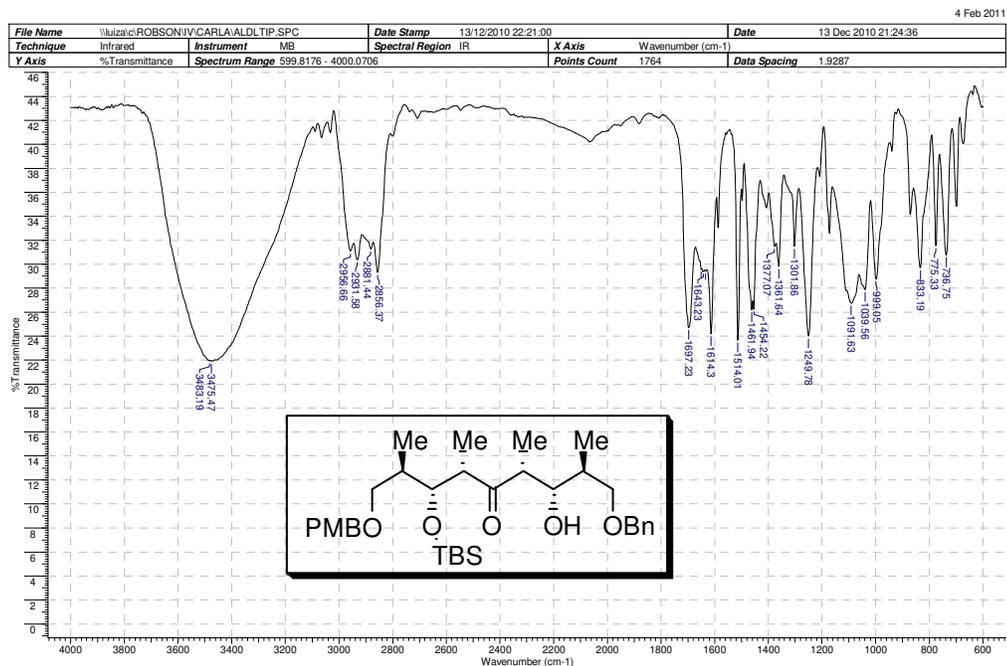
Anexo 74: Espectro processado COSY de **134b** (MeOD:Piridina-*d*5, 400 MHz).



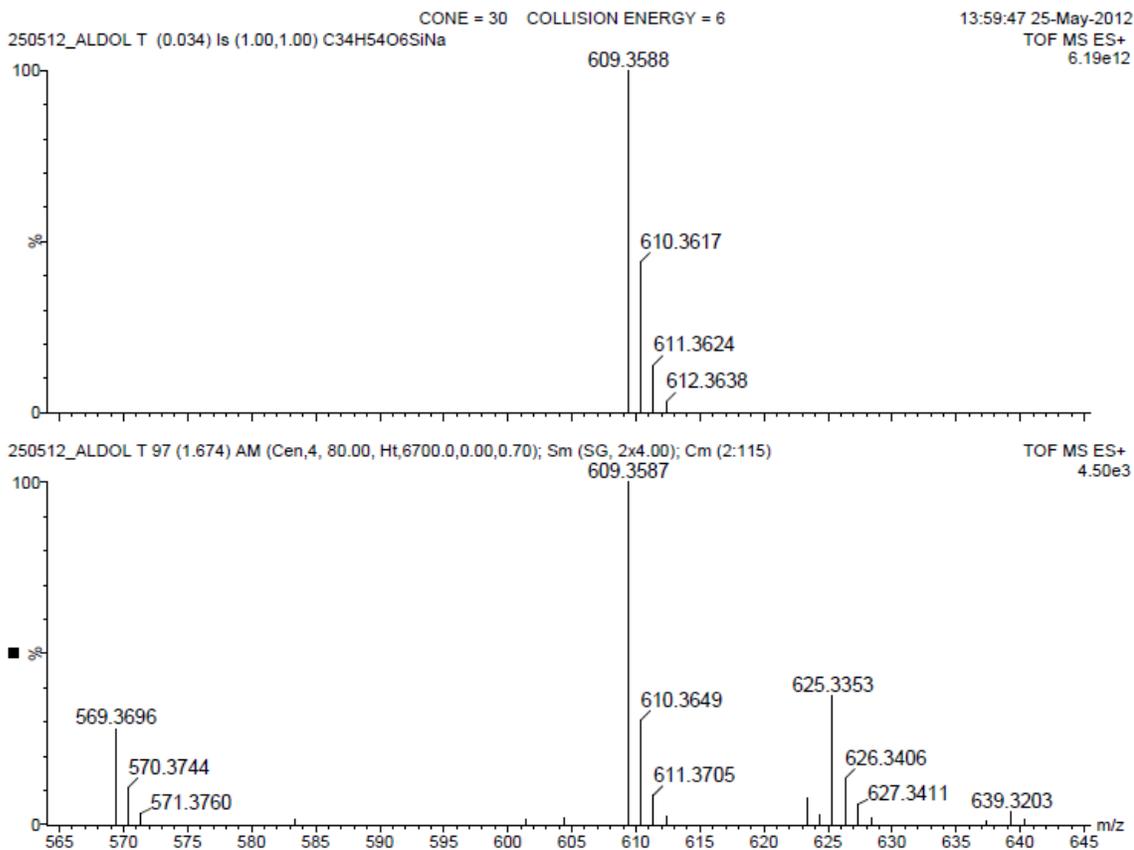
Anexo 75: Espectro processado NOESY de **134b** (MeOD:Piridina-*d*5, 400 MHz).



Anexo 76: Mapas de contorno do espectro HSQC-TOCSY-IPAP com as componentes α e β separadas (Figura A componente α e Figura B componente β) obtidos em MeOD:Piridina- d_5 , 400 MHz, para **134b**.

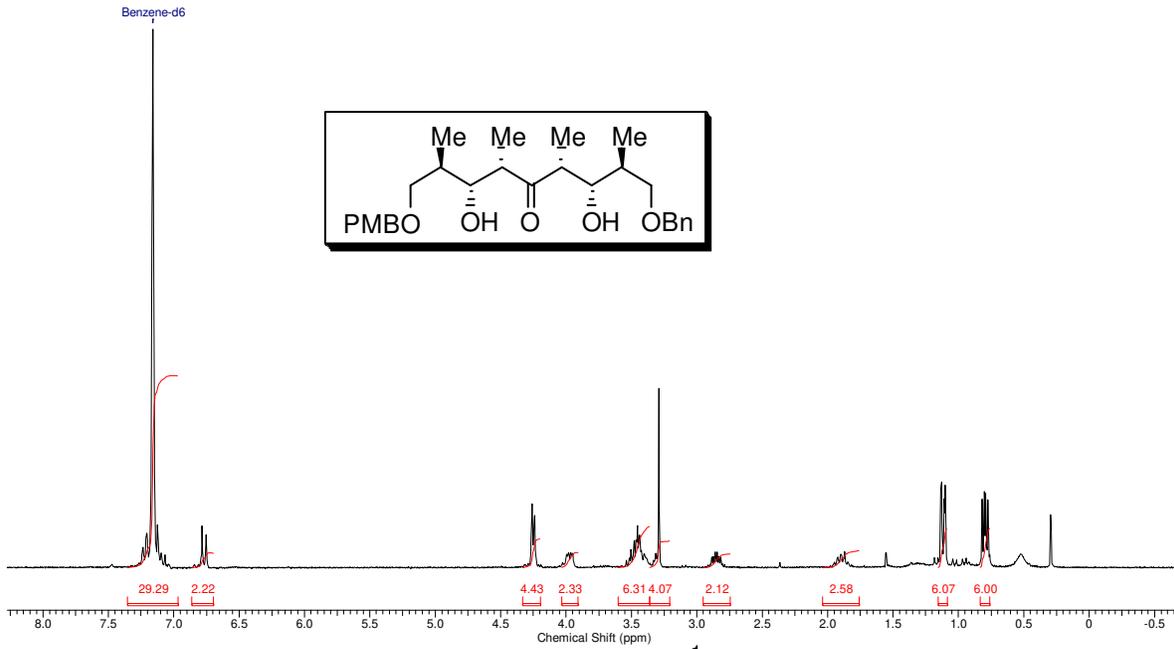


Anexo 77 Espectro de RMN de IV de 134a (filme em CH₂Cl₂).

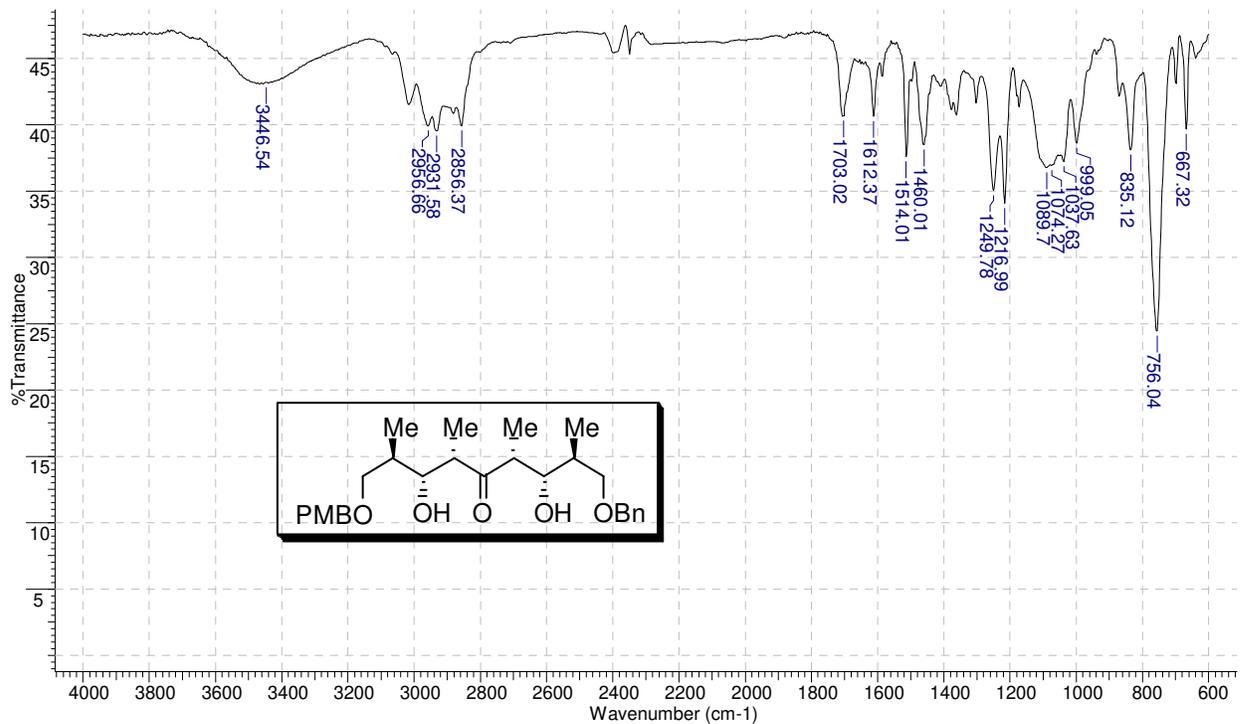


Anexo 78: Espectro de massas de alta resolução (TOF-MS ESI) de 134b.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment		Date	25 Nov 2010 21:05:04
File Name	\\nmr\sparc.lqm.unicamp.br\spectros\bruker250.2010\nov10\data\Luiz_Carlos\nmr\nov25cpH2\nov25cpH2_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	16384
				Temperature (degree C)	25.160

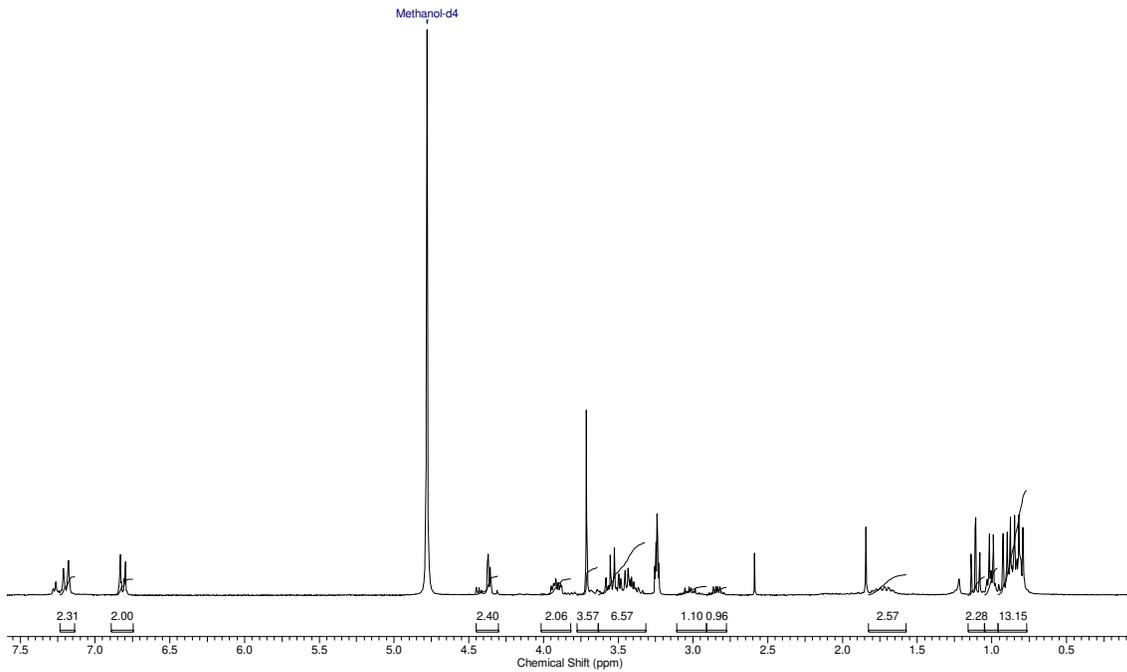


Anexo 81: Espectro de RMN de ¹H de **154b** (C₆D₆, 250 MHz).



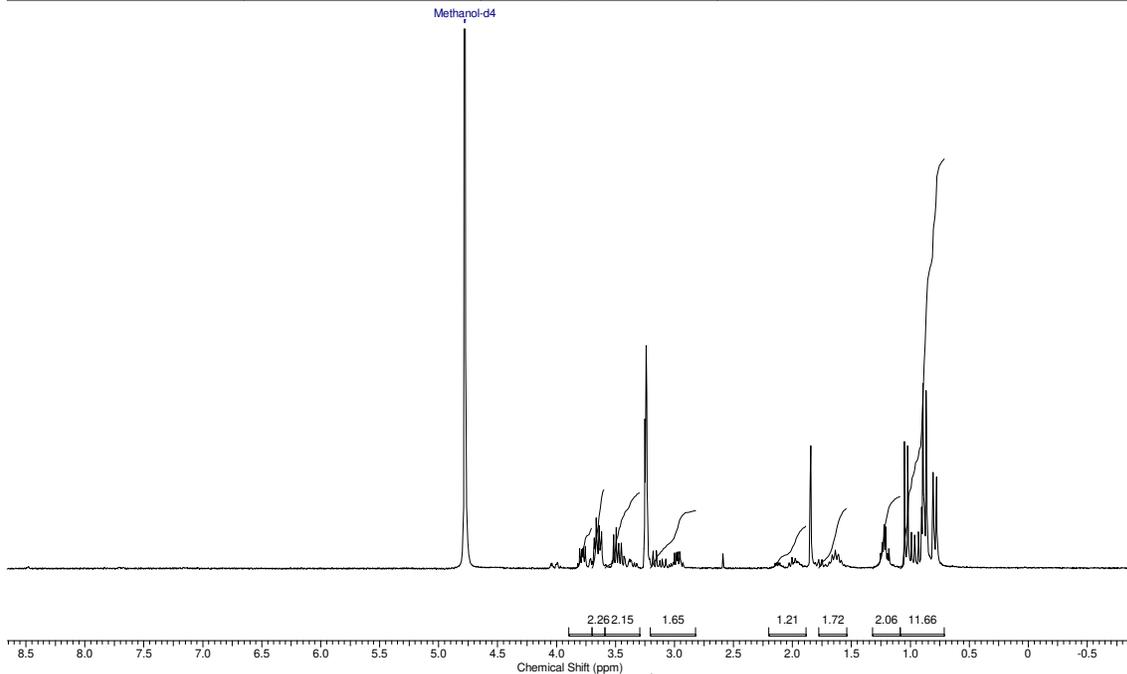
Anexo 82: Espectro de IV de **154b** (filme, CH₂Cl₂).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla "Sn1P.32" MeOD/250MHz dez07ccpH2	Date	07 Dec 2010 10:27:12
File Name	G:\espectros carla 2010 2011\dez07ccpH2\dez07ccpH2_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	32	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	MeOD	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	16384
				Temperature (degree C)	25.160



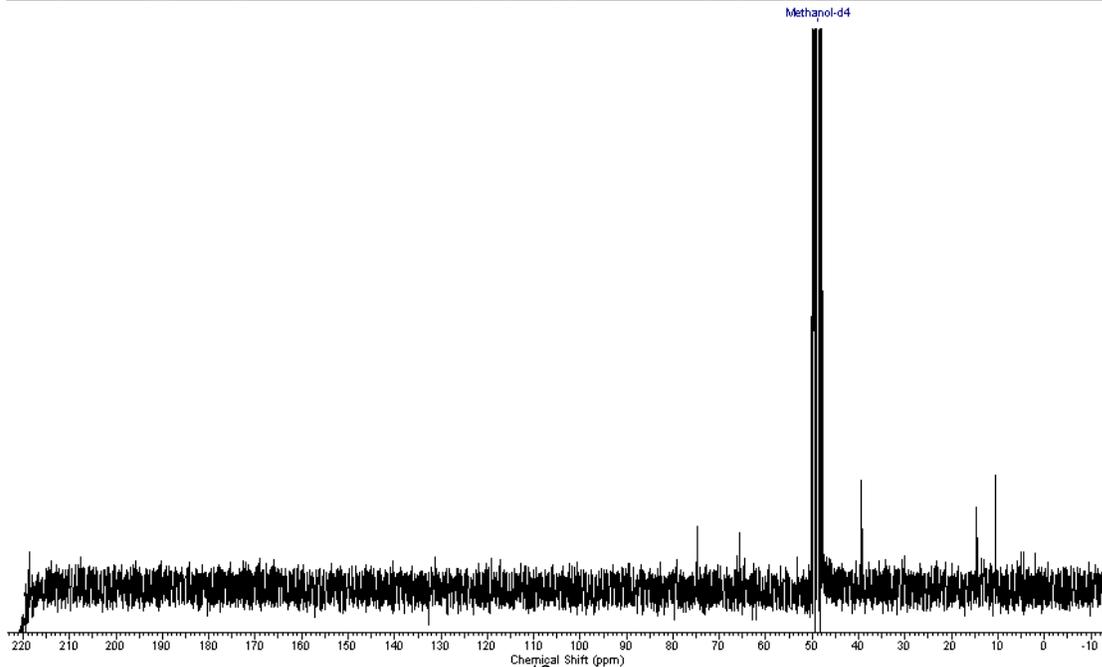
Anexo 83: Espectro de RMN de ¹H de **155**, mais mistura hemiacetal (C₆D₆, 250 MHz).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla "tipop.32" MeOD/250MHz dez07ccpH1	Date	07 Dec 2010 10:20:48
File Name	G:\espectros carla 2010 2011\dez07ccpH1\dez07ccpH1_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	64	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	MeOD	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	16384
				Temperature (degree C)	25.160



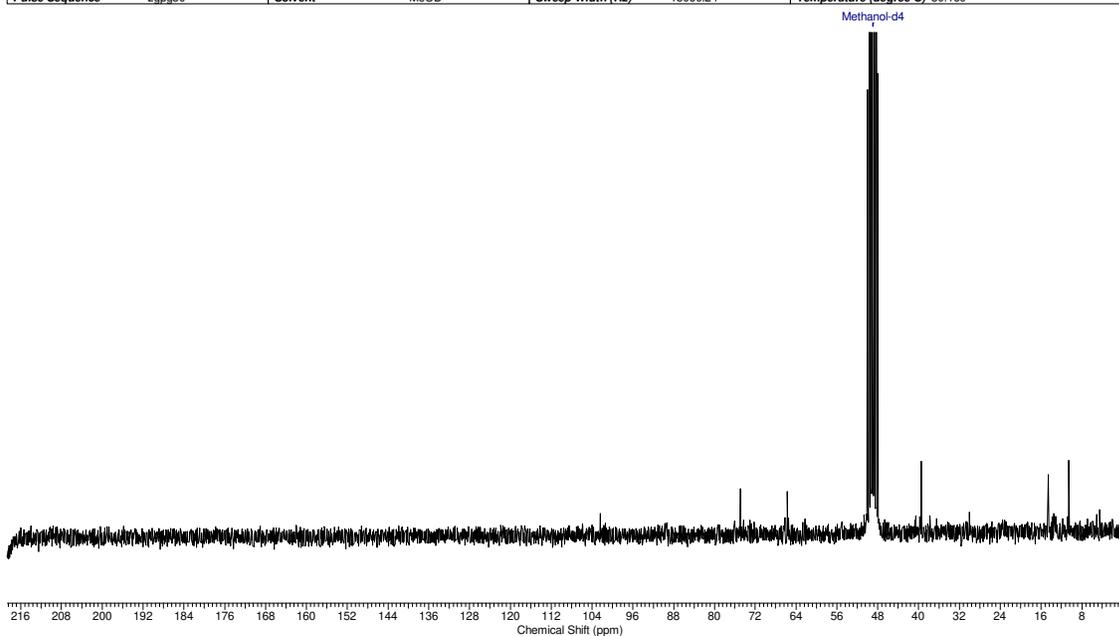
Anexo 84: Espectro de RMN de ¹H de **156** e **157** (MeOD, 250 MHz).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	TIPO- 32 250MHz MeOD dez09ccpC1	Date	09 Dec 2010 17:29:36
File Name	G:\espectros carb		2010.2011\dez09ccpC1\dez09ccpC1_001000fid	Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	4779	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	MeOD	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	30.160



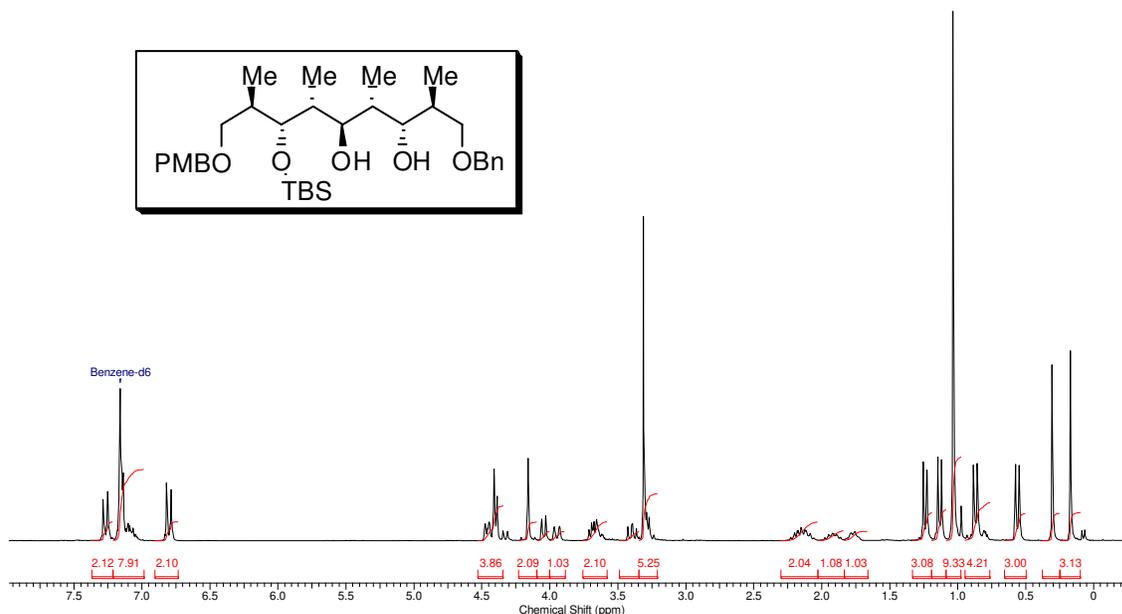
Anexo 85: Espectro de RMN de ¹³C de 156 e 157 (primeiro dia) (MeOD, 62,9 MHz).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	TIPO- 32 250MHz MeOD dez10ccpC1	Date	10 Dec 2010 17:29:36
File Name	\nmr\sparc.lqm.unicamp.br\espectros\bruker250\2010\dez10\data\Luiz Carlos\nmr\dez10ccpC1\dez10ccpC1_001000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	4779	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	MeOD	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	30.160



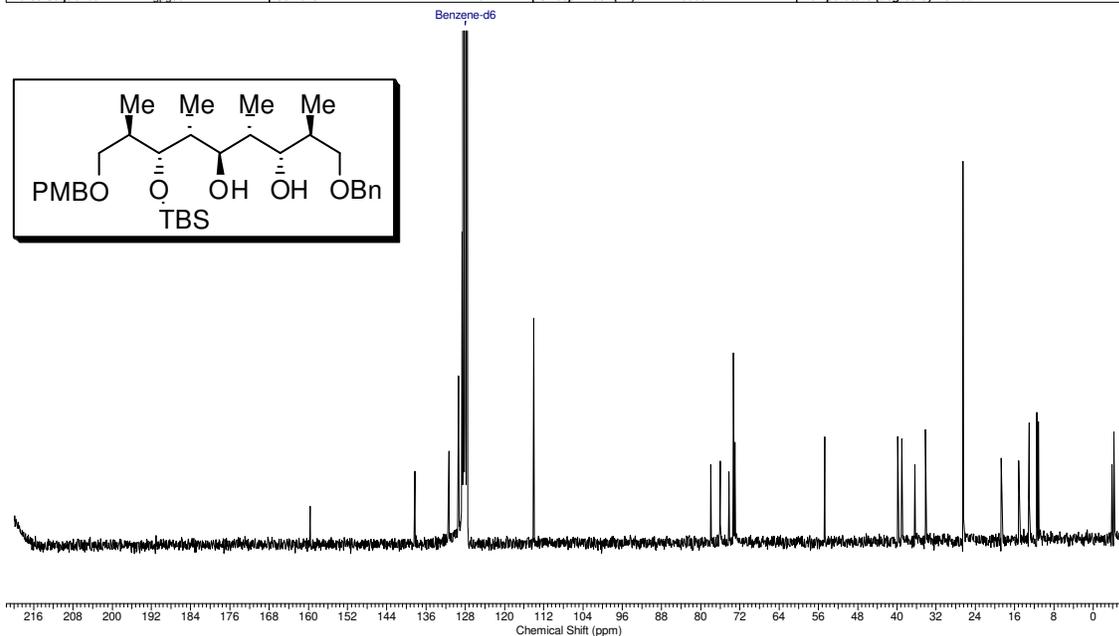
Anexo 86: Espectro de RMN de ¹³C (MeOD, 62,9 MHz) (segundo dia) do composto 156 e 157.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla "diol 44" c6d6 250 MHz lev01ccpH5	Date	01 Feb 2011 20:13:52
File Name	\nmrsparc.igim.unicamp.br/espectros/bruker250/2011\lev1\data\Luiz Carlos\nmr\lev01ccpH5\lev01ccpH5_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	24	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	23.160

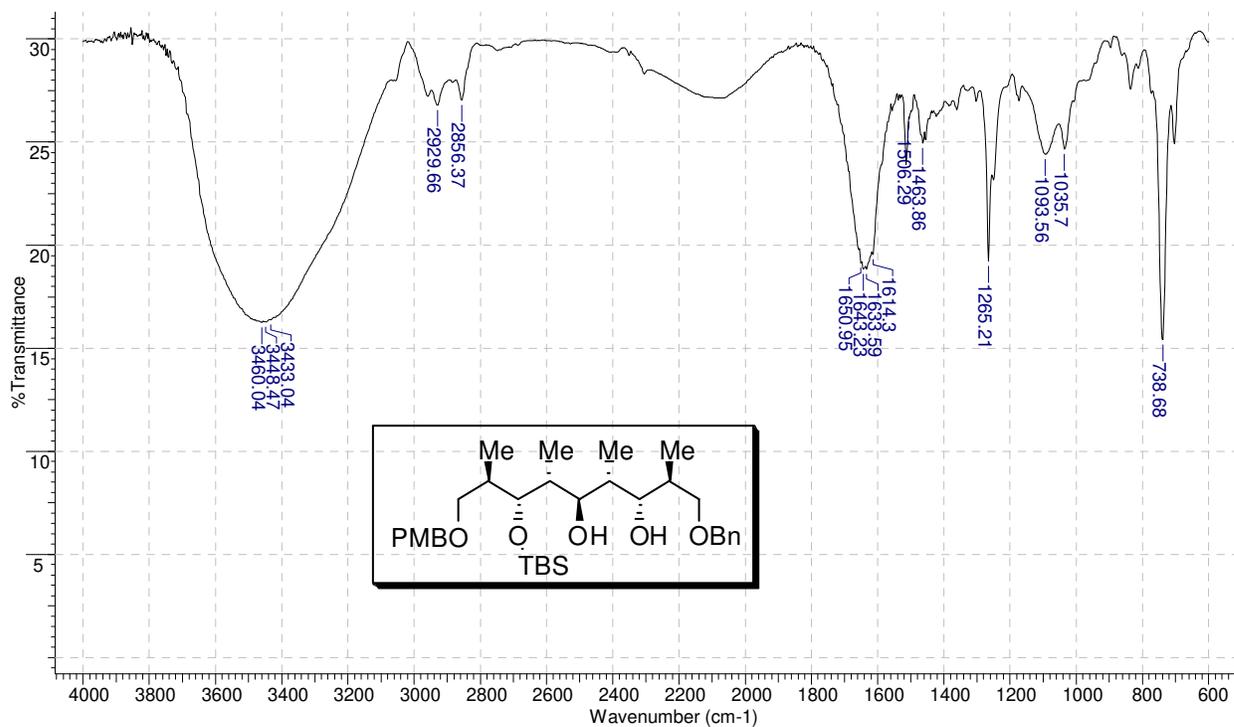


Anexo 87: Espectro de RMN de ¹H de 158 (C₆D₆, 250 MHz).

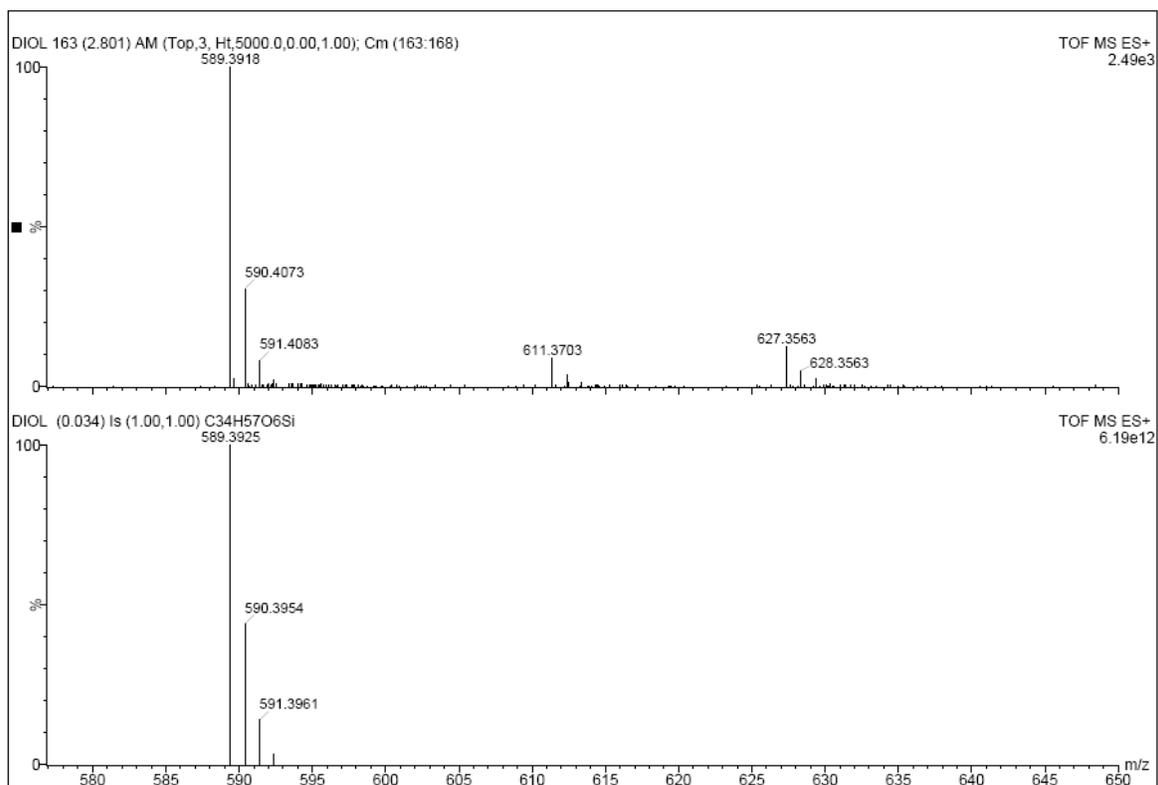
Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Carla "diol 44" c6d6 250 MHz lev01ccpC1	Date	02 Feb 2011 09:44:32
File Name	\nmrsparc.igim.unicamp.br/espectros/bruker250/2011\lev1\data\Luiz Carlos\nmr\lev02ccpC1\lev02ccpC1_001000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	689	Original Points Count	8192
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	23.160



Anexo 88: Espectro de RMN de ¹³C de 158 (C₆D₆, 62,9 MHz).

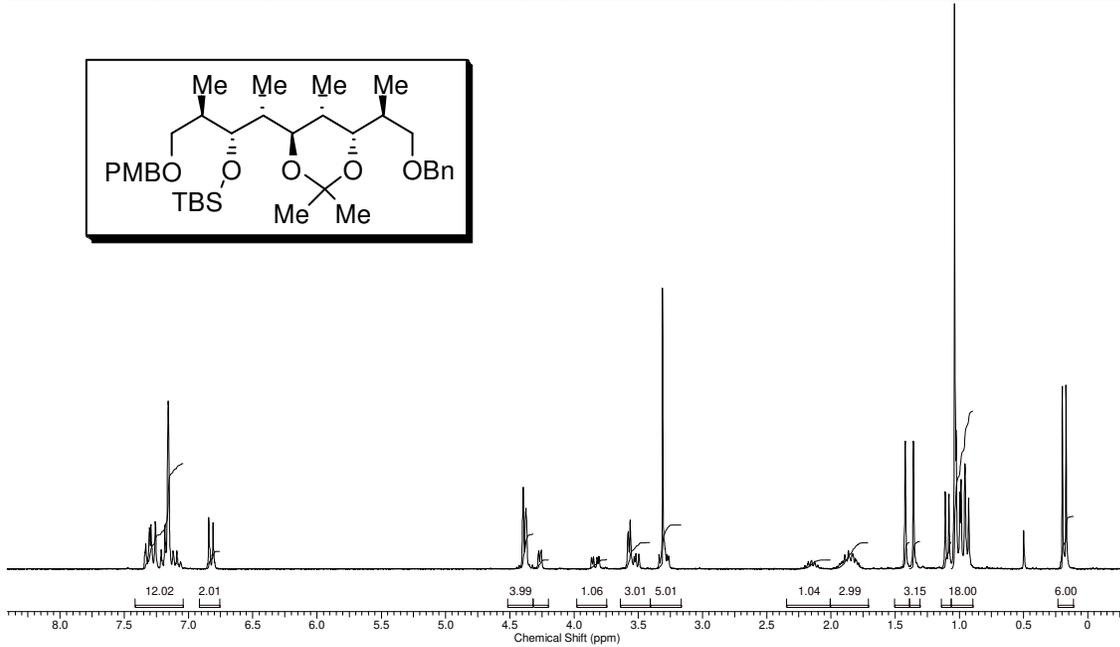


Anexo 89: Espectro de IV de 158 (filme, CH₂Cl₂).



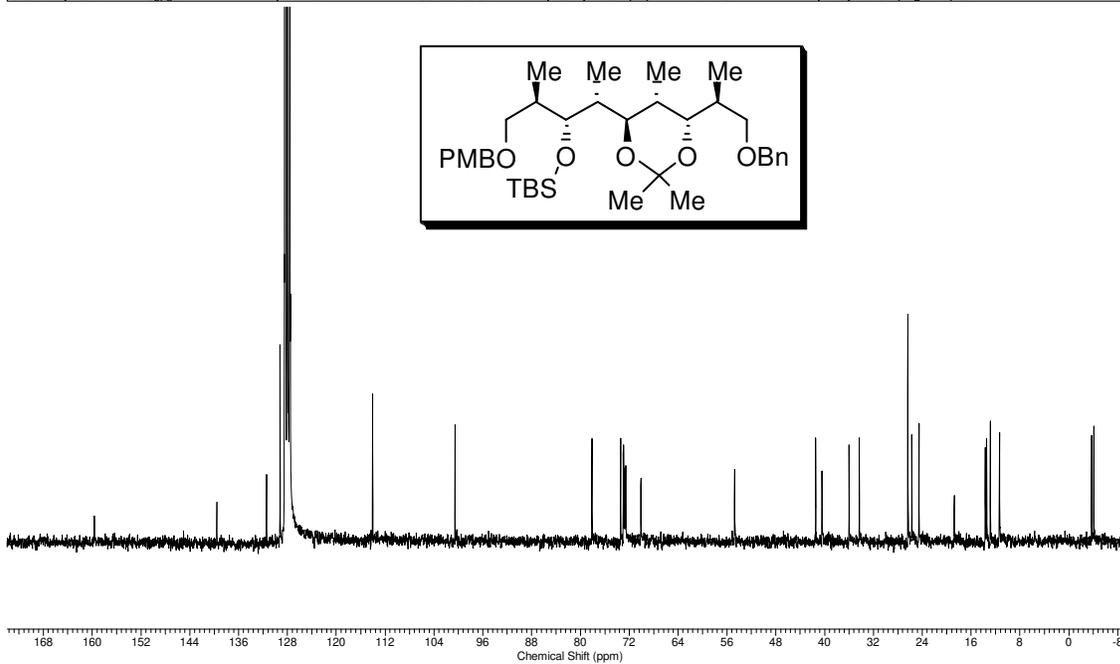
Anexo 90: Espectro de massas de alta resolução (TOF-MS ESI) de 158.

Carla "ccp-acetonideo" C6D6/250MHz - mar01ccpH2			
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla "ccp-acetonideo" C6D6/250MHz - mar01ccpH2
Date	21 Jul 2011 17:30:44	File Name	\\nmrparc.iqm.unicamp.br/espectros/bruker250/2011/mar11\data/Luiz Carlos\nmr\mar01ccpH2_001001r
Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	¹ H
Points Count	32768	Number of Transients	8
Original Points Count	16384	Pulse Sequence	zg30
Sweep Width (Hz)	5175.98	Solvent	BENZENE-D6
Temperature (degree C)	25.160		



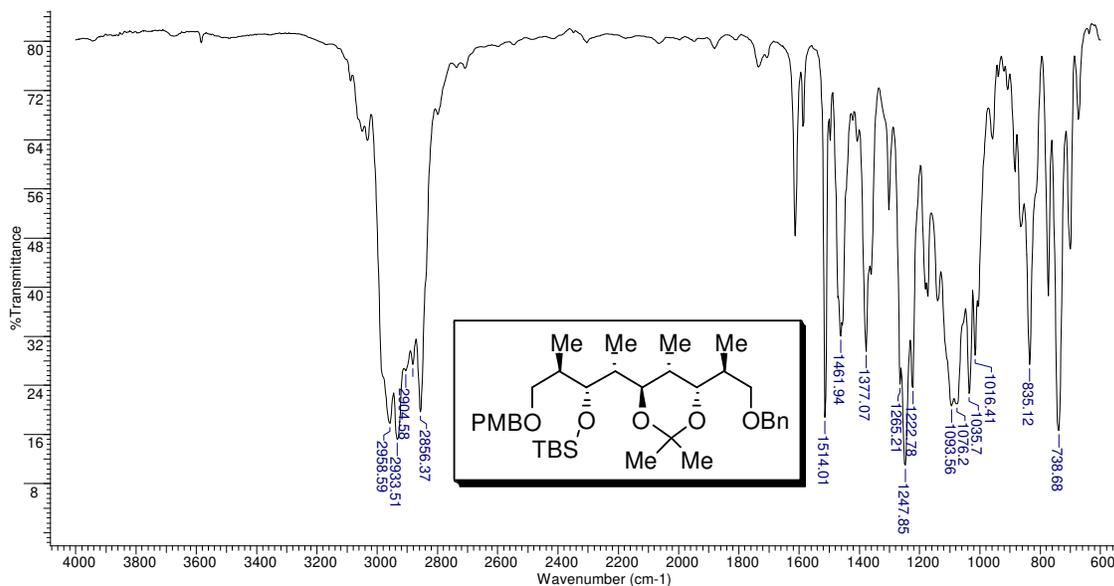
Anexo 91: Espectro de RMN de ¹H de 160 (C₆D₆, 250 MHz).

Carla "ccp-acetonideo" C6D6/250MHz - mar01ccp-C			
Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Carla "ccp-acetonideo" C6D6/250MHz - mar01ccp-C
Date	01 Mar 2011 12:48:00	File Name	\\nmrparc.iqm.unicamp.br/espectros/bruker250/2011/mar11\data/Luiz Carlos\nmr\mar01ccp-C_001000fid
Frequency (MHz)	62.90	Nucleus	¹³ C
Points Count	8192	Number of Transients	1651
Original Points Count	8192	Pulse Sequence	zgpg30
Sweep Width (Hz)	15060.24	Solvent	BENZENE-D6
Temperature (degree C)	25.160		

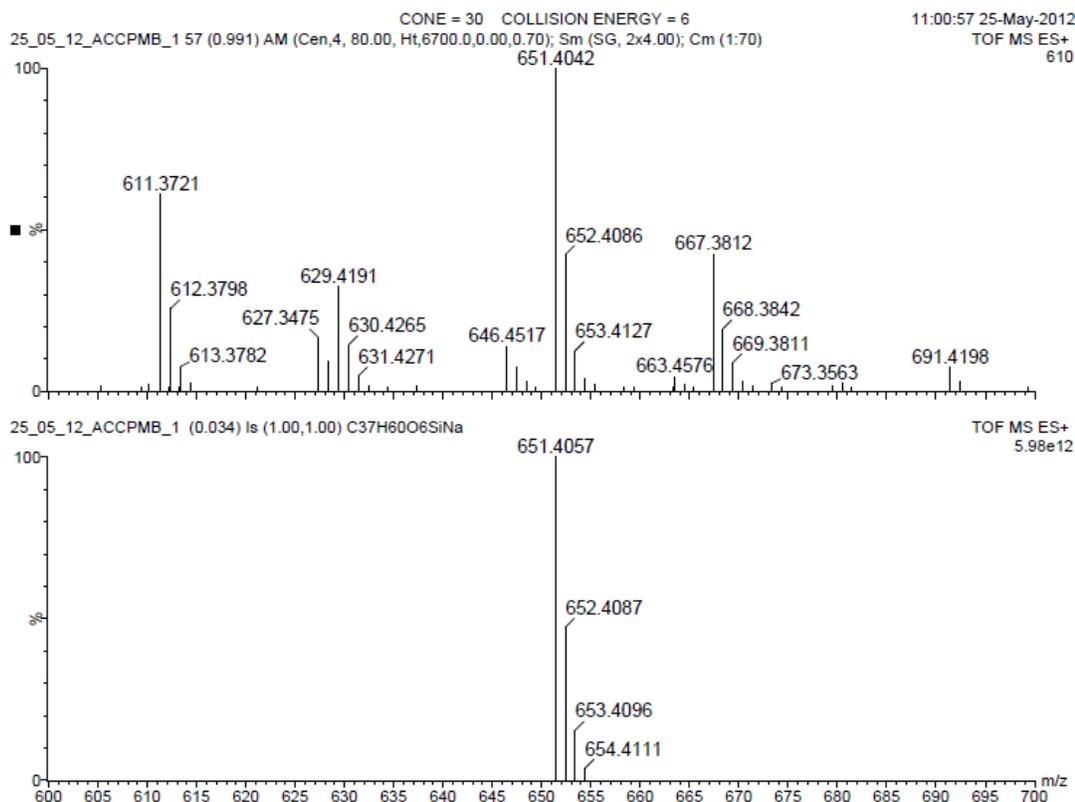


Anexo 92: Espectro de RMN de ¹³C de 160 (C₆D₆, 62,9 MHz).

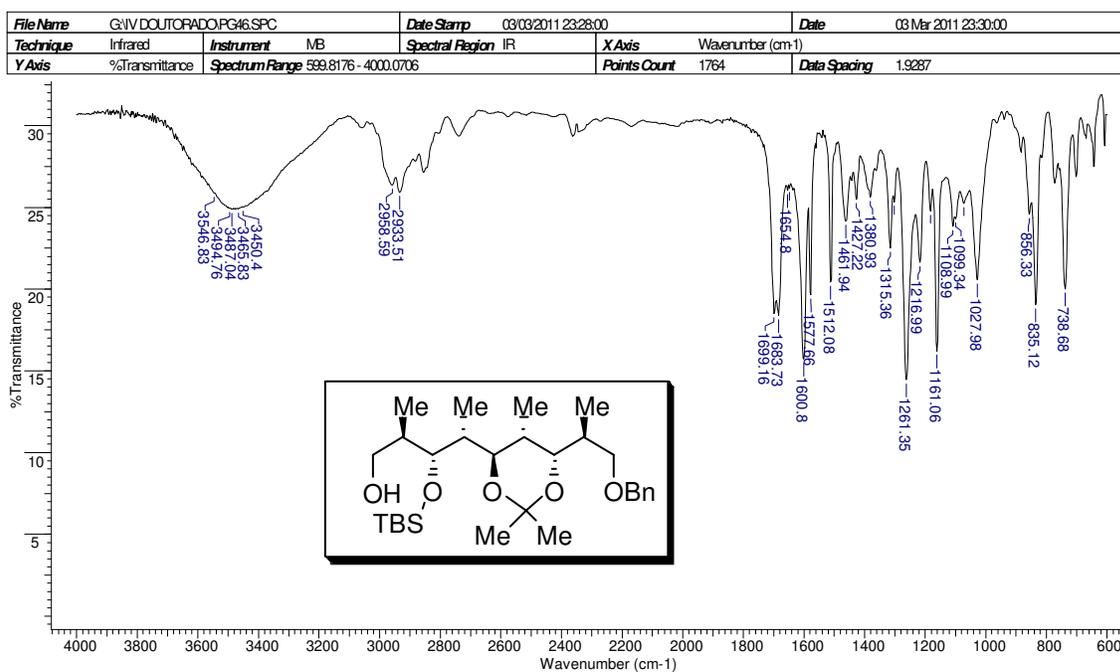
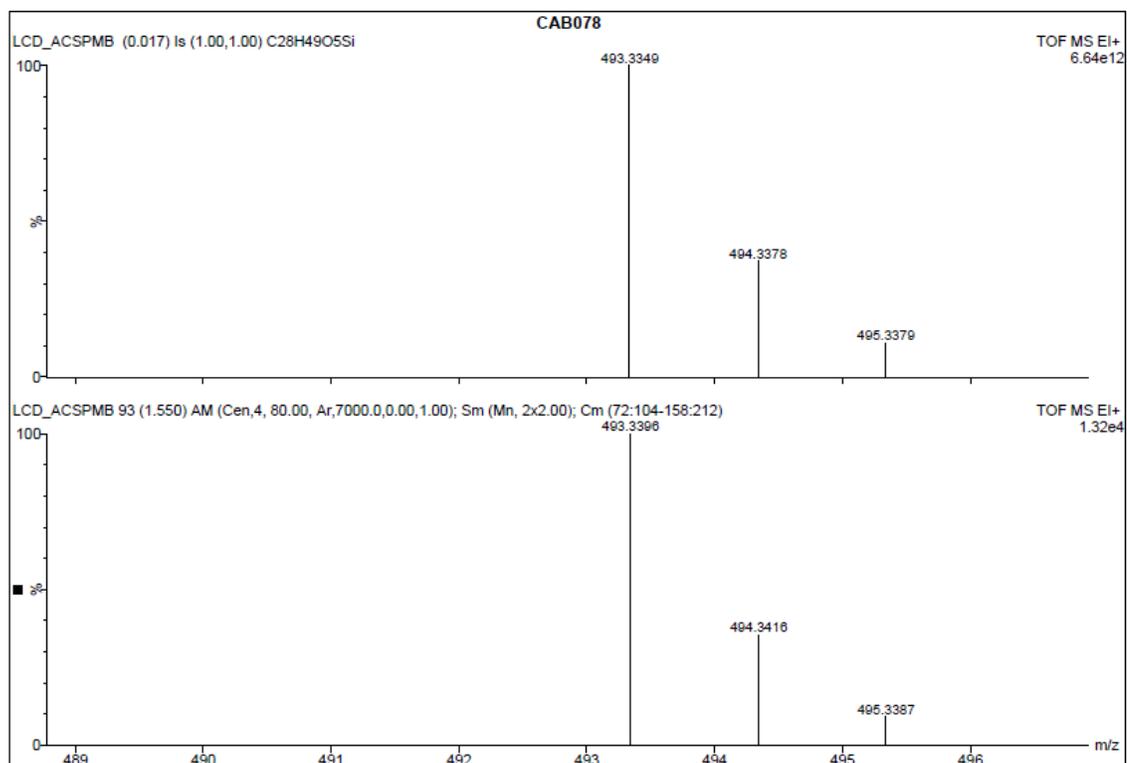
File Name	G:\IV DOUTORADO\ACTNDD.SPC		Date Stamp	14/04/2011 00:09:00		Date	14 Apr 2011 00:10:28	
Technique	Infrared	Instrument	MB	Spectral Region	IR	X Axis	Wavenumber (cm-1)	
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	599.8176 - 4000.0706		Points Count	1764		
						Data Spacing	1.9287	



Anexo 93: Espectro de IV de 160 (filme, CH₂Cl₂).

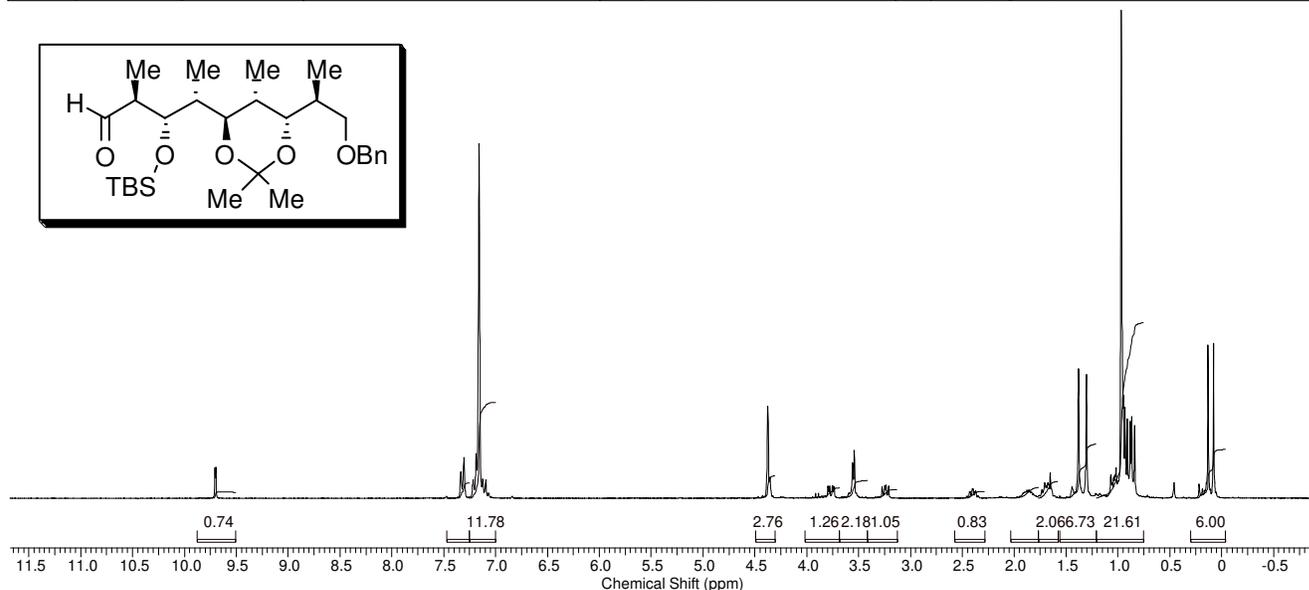


Anexo 94: Espectro de massas de alta resolução (TOF-MS ESI) de 160.

Anexo 97: Espectro de IV de **161** (filme, CH₂Cl₂)Anexo 98: Espectro de massas de alta resolução (TOF-MS ESI) de **161**.

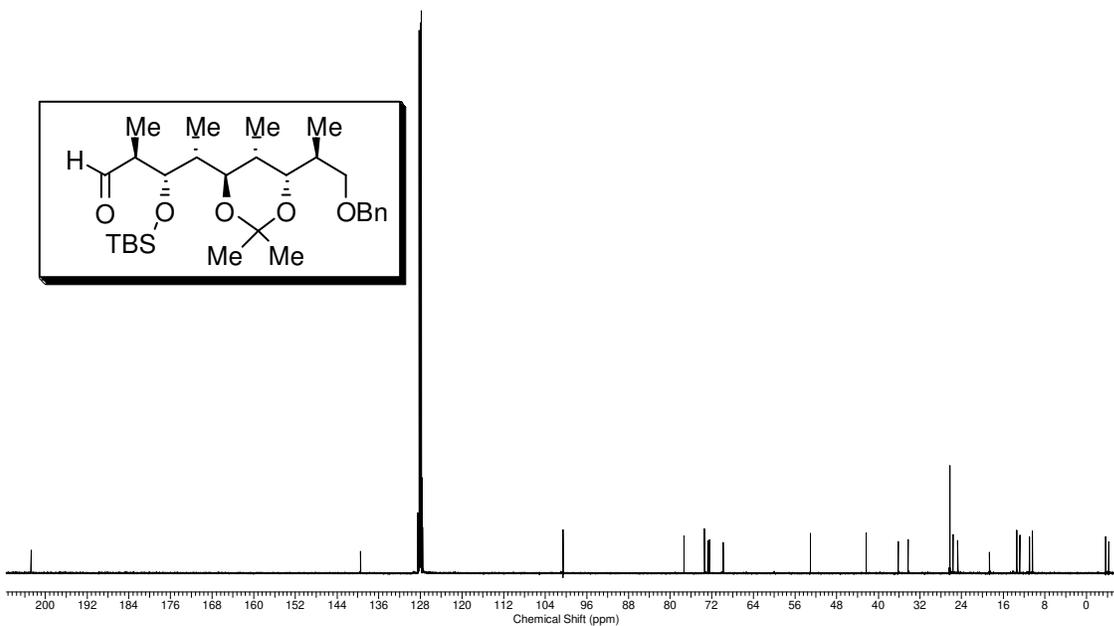
Carla "ald" C6D6 250MHz ago11ccpH3

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla "ald" C6D6 250MHz ago11ccpH3	Date	11 Aug 2011 07:54:16
File Name	\nmrsparc.igim.unicamp.br/espectros/bruker250/2011/ago11/data/Luiz_Carlos/nmr/ago11ccpH3_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	11	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	25.160

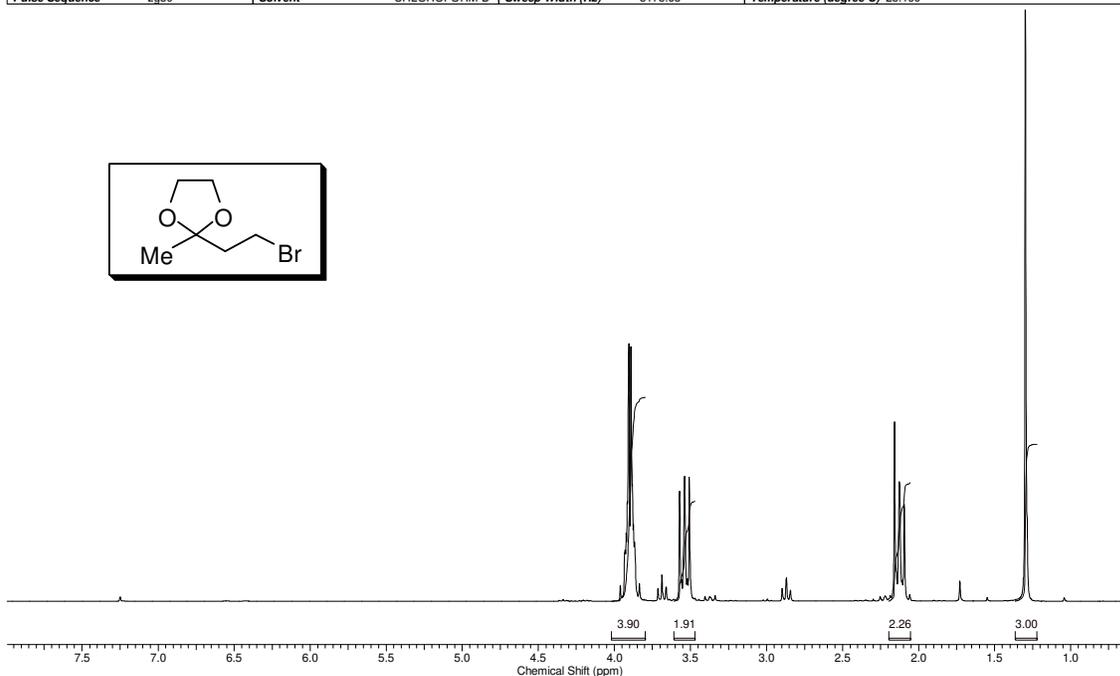
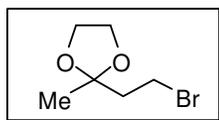
Anexo 99: Espectro de RMN de ¹H de 162 (C₆D₆, 250 MHz).

Carla "Ald." c6d6/bbsw ago11ccpC1

Acquisition Time (sec)	1.3005	Comment	Carla "Ald." c6d6/bbsw ago11ccpC1	Date	11 Aug 2011 02:59:12
File Name	\nmrsparc.igim.unicamp.br/espectros/bruker250/2011/ago11/data/Luiz_Carlos/nmr/ago11ccpC1_fid/ago11ccpC1_fid_001000fid			Frequency (MHz)	125.71
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	2547	Original Points Count	39230
Pulse Sequence	s2pul	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	30165.91
				Temperature (degree C)	24.600

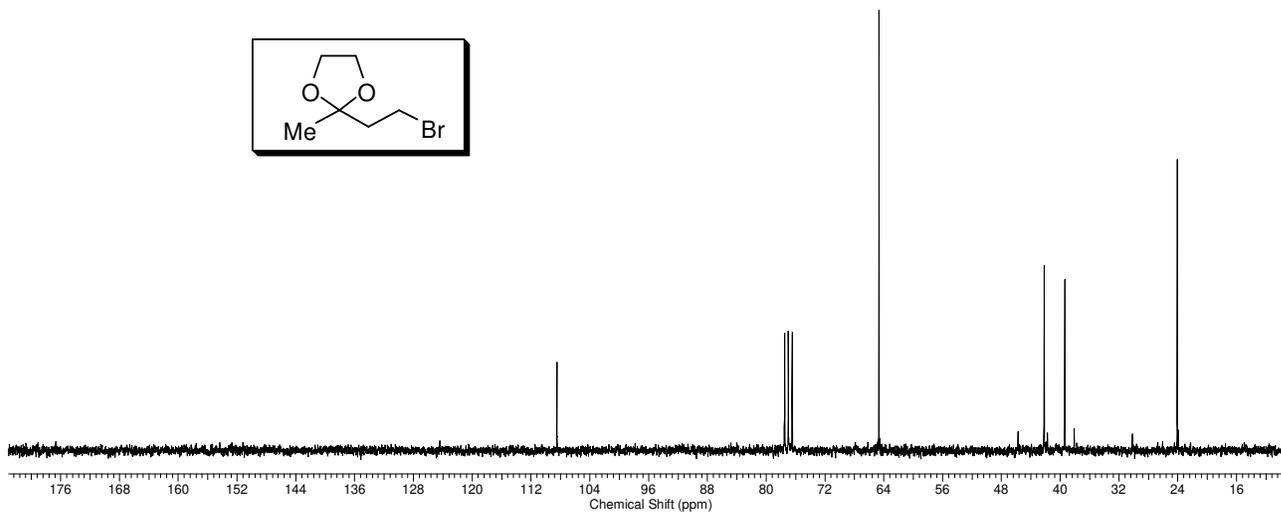
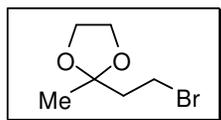
Anexo 100: Espectro de RMN de ¹³C de 162 (C₆D₆, 125 MHz).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Date	02 Aug 2011 08:05:16	Frequency (MHz)	250.13
File Name	\nmrsparc.igmp.unicamp.br/espectros/bruker250/2011/ago11\data/Luiz Carlos\nmr\ago02ccpH_001001r			Points Count	32768
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	25.160

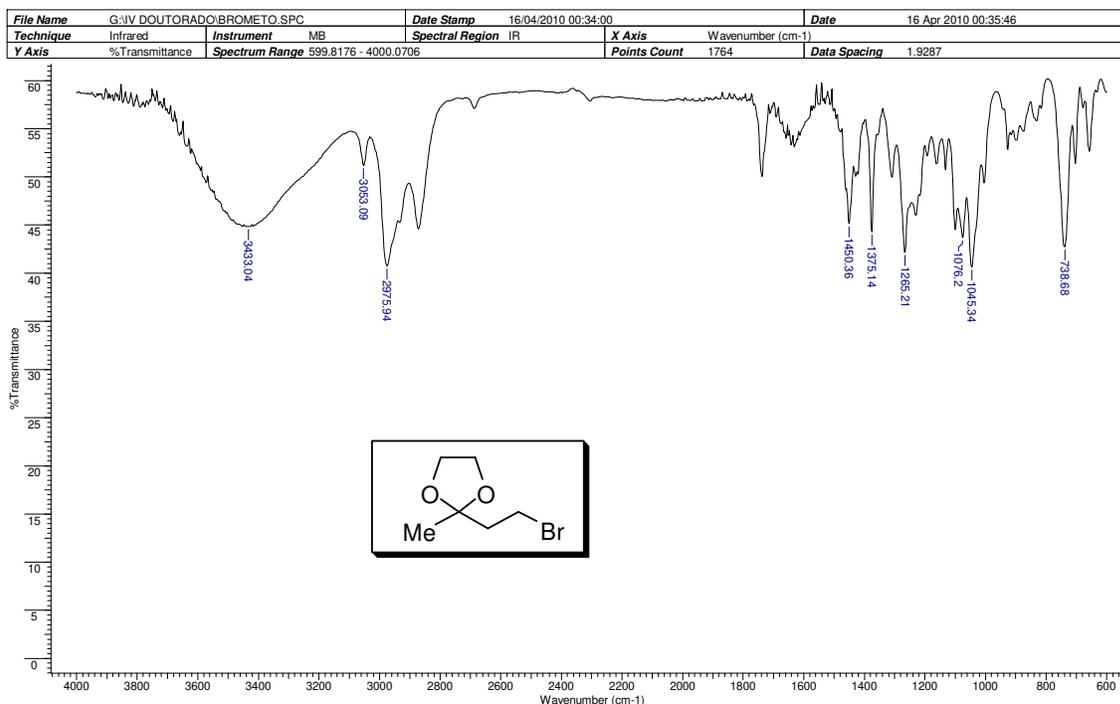


Anexo 103: Espectro de RMN de ¹H de **165** (C₆D₆, 250 MHz).

Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Carla_BrD1_CDCl3_ago02ccpC_13C	Date	02 Aug 2011 08:17:16
File Name	\nmrsparc.igmp.unicamp.br/espectros/bruker250/2011/ago11\data/Luiz Carlos\nmr\ago02ccpC_001001r			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	204	Original Points Count	8192
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	25.160

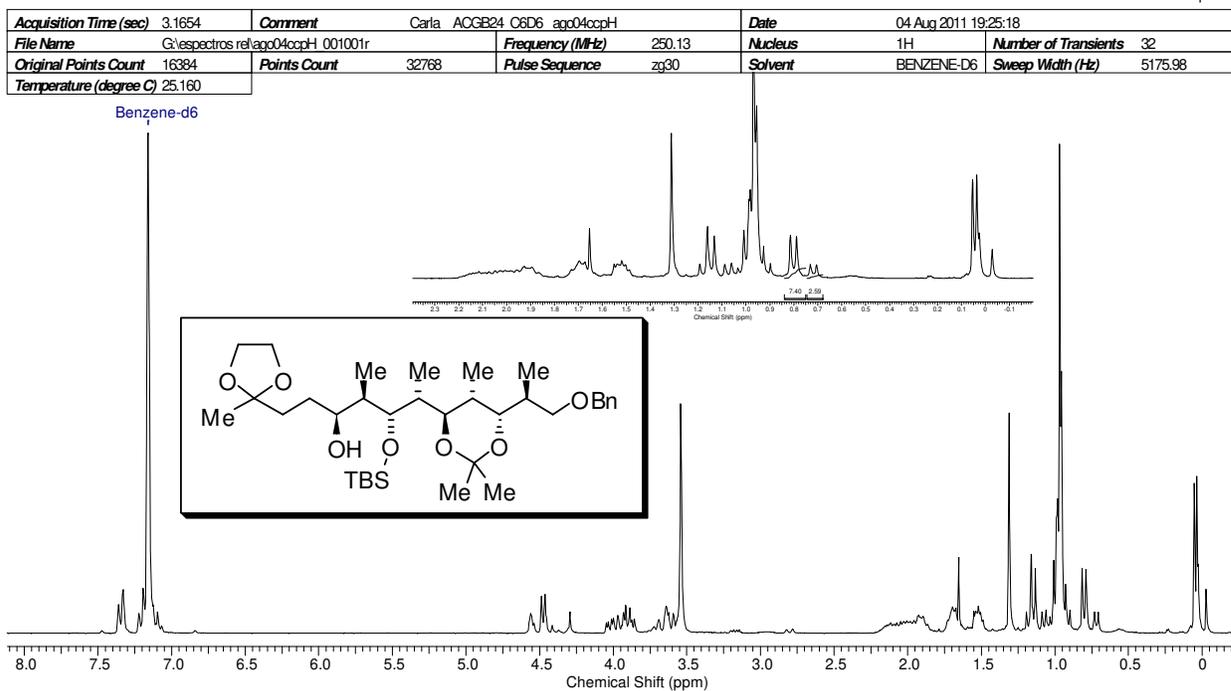


Anexo 104: Espectro de RMN de ¹³C de **165** (C₆D₆, 75 MHz).



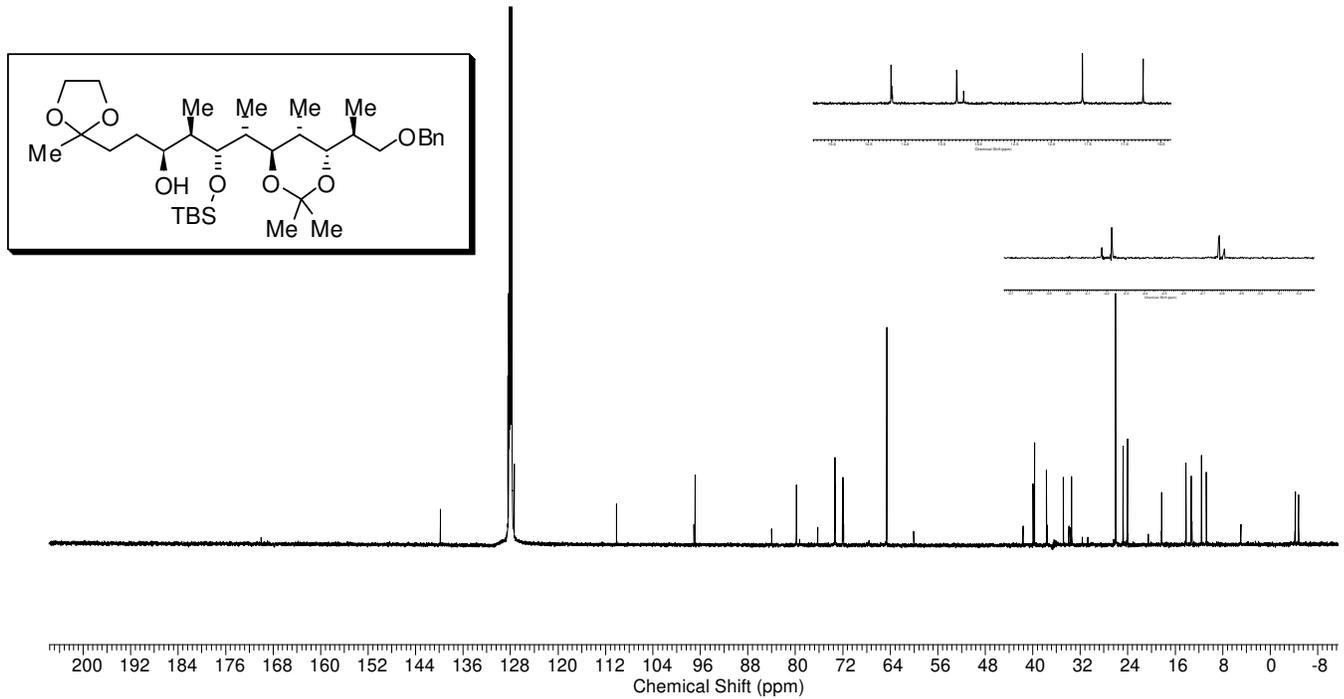
Anexo 105: Espectro de IV de 165 (filme, CH₂Cl₂).

10 Apr 2012

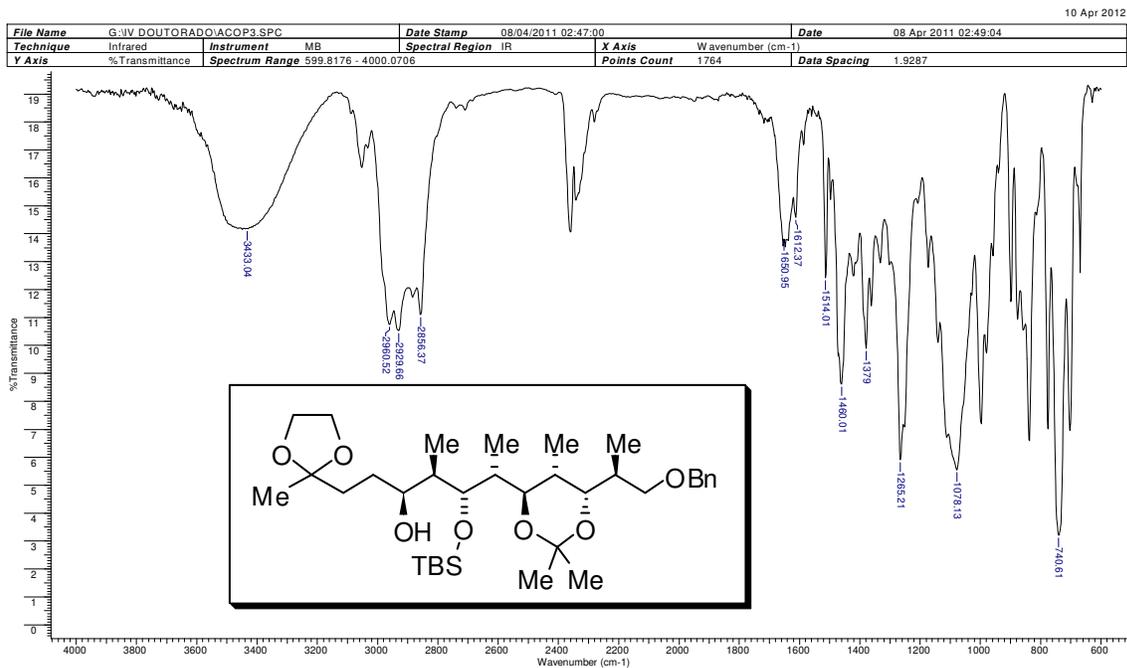


Anexo 106: Espectro de RMN de ¹H de 166 (C₆D₆, 250 MHz).

Acquisition Time (sec)	1.3005	Comment	Carla.ACGB24.c616.tbswago09ocpC	Date	Aug 9 2011
File Name	\nmisparc.iqmicamp.br\espectros\inova\2011\ago11\ago09ocpC			Frequency (MHz)	125.71
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	5000	Original Points Count	39230
Pulse Sequence	squl	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	30165.91
				Points Count	65536
				Temperature (degree C)	24.600

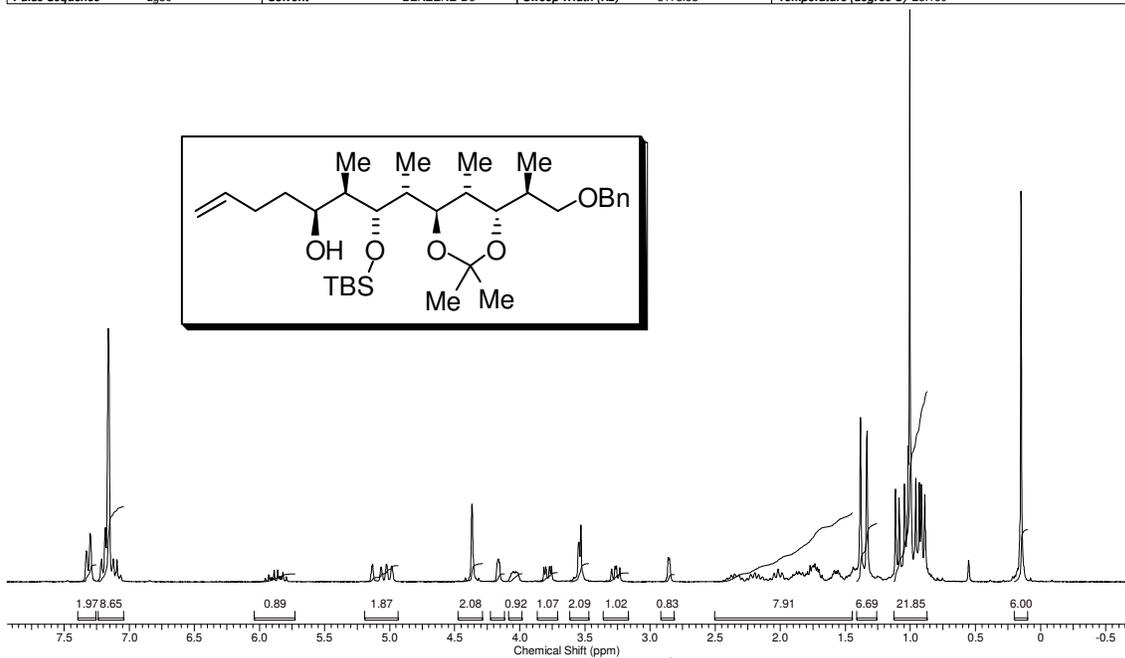


Anexo 107: Espectro de RMN de ¹³C de 166 (C₆D₆, 125 MHz)



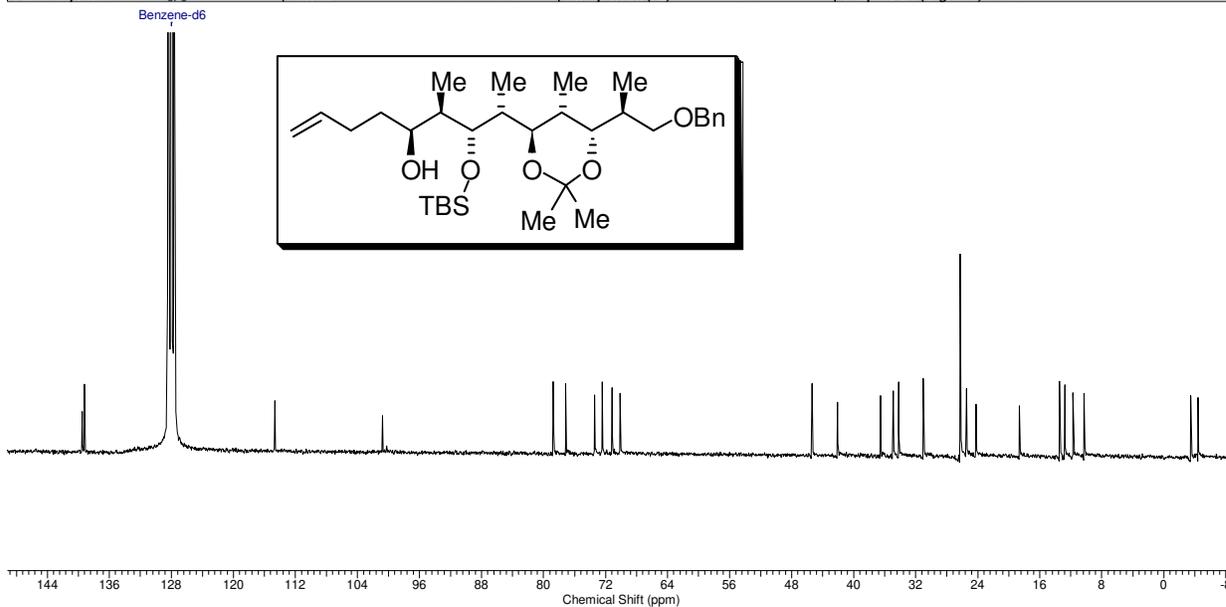
Anexo 108: Espectro de IV de 166 (filme, CH₂Cl₂).

		Carla - T1 - C6D6 - 250mhz ago30ccpH1			
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla - T1 - C6D6 - 250mhz ago30ccpH1	Date	30 Aug 2011 08:54:54
File Name	\\nmrparc.iqm.unicamp.br/espectros/bruker250/2011/ago11/data/Luiz Carlos/nmr/ago30ccpH1_001001r	Number of Transients	16	Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	25.160

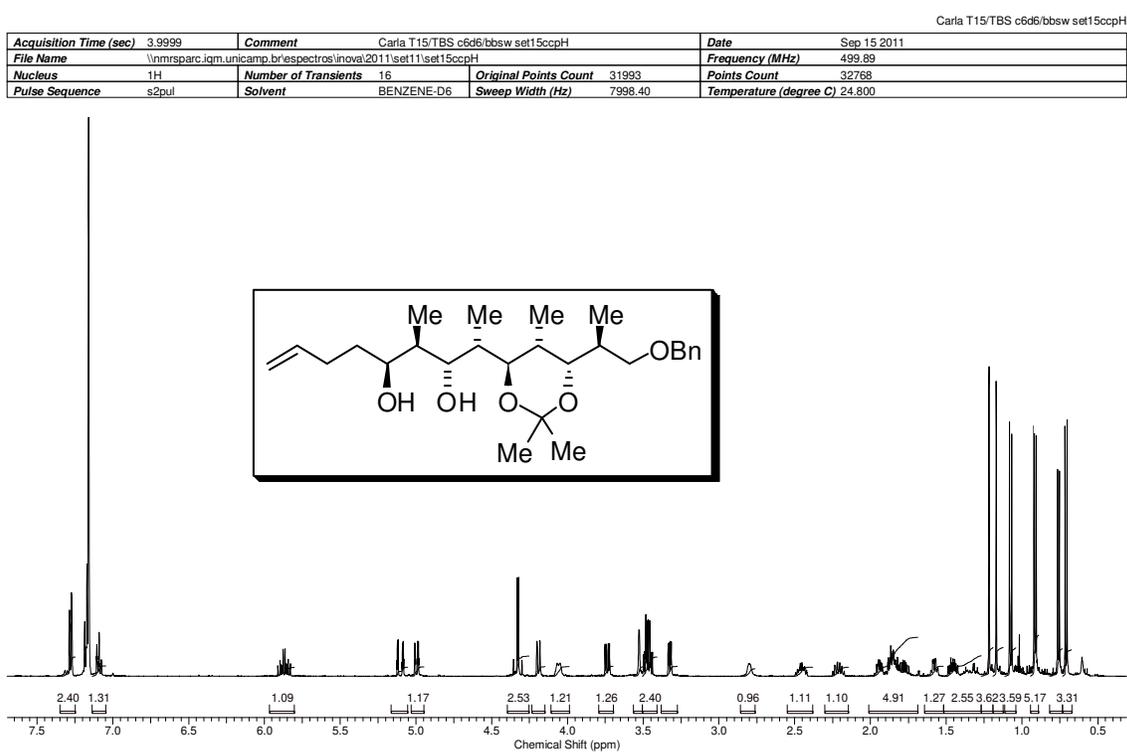
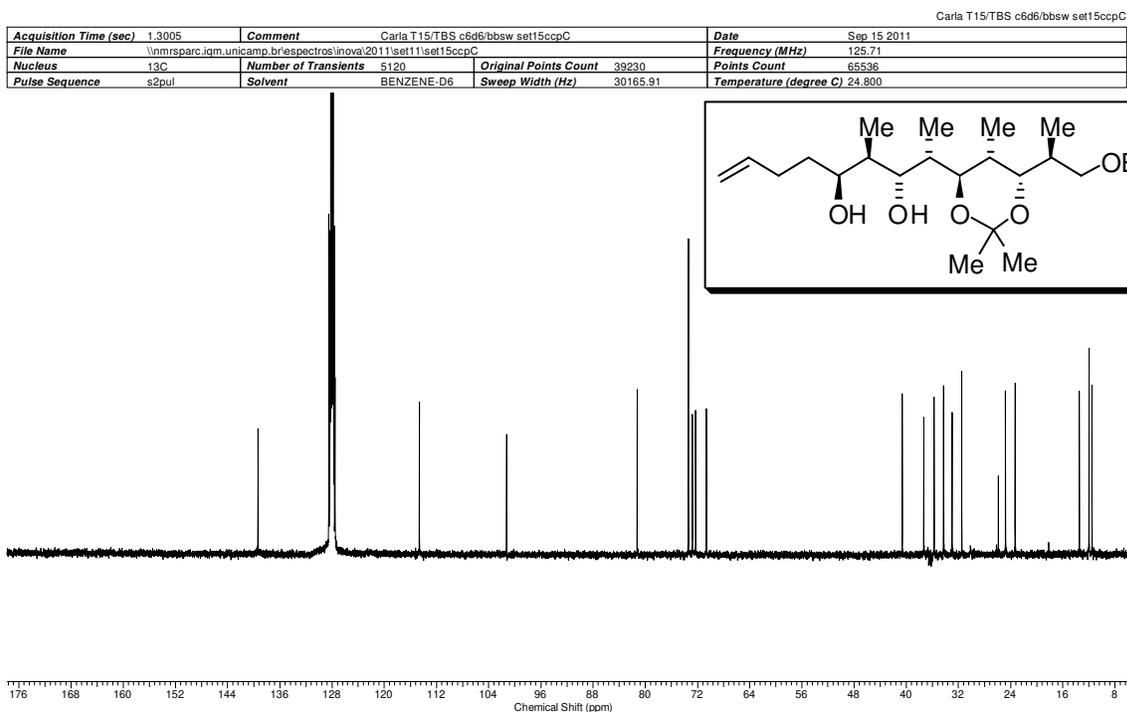


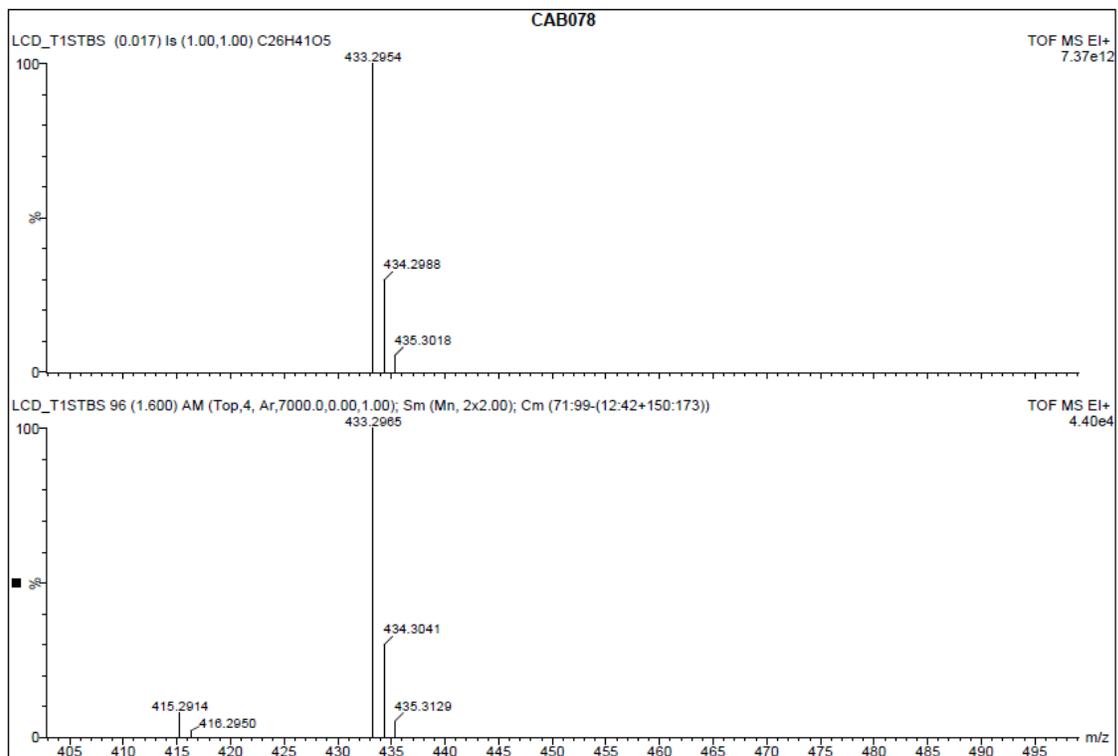
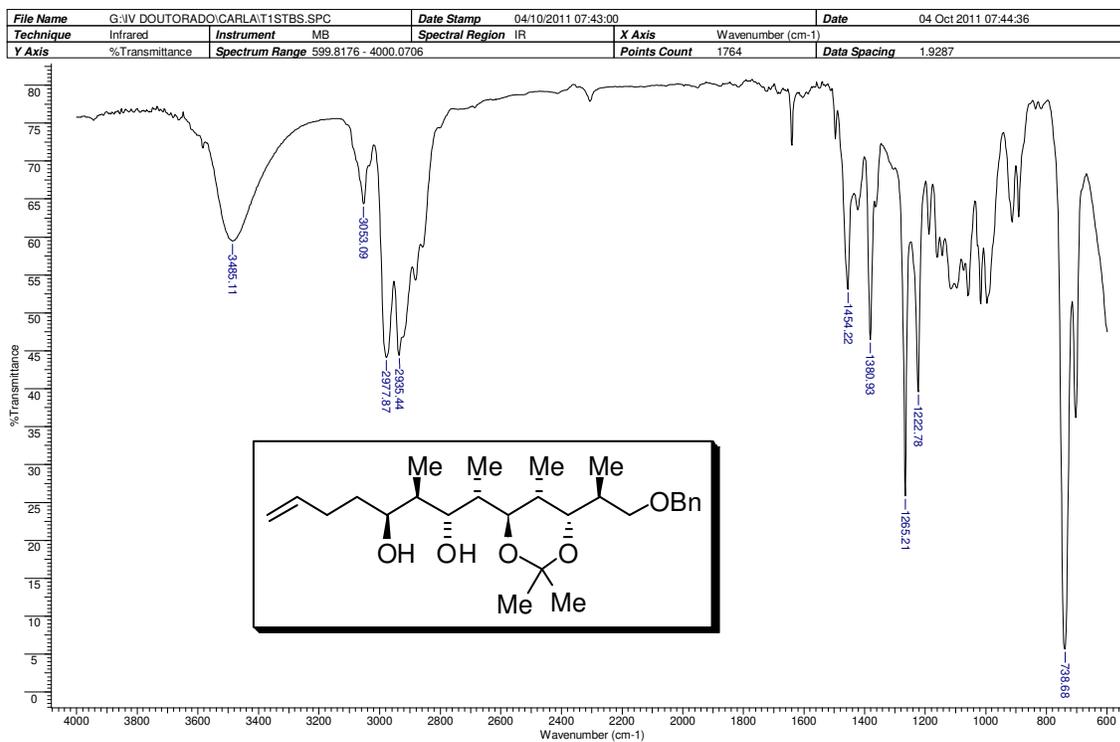
Anexo 109: Espectro de RMN de ¹H de 169 (C₆D₆, 250 MHz).

		20 Apr 2012 11:05:36			
Acquisition Time (sec)	0.5439	Date	20 Apr 2012 11:05:36	Frequency (MHz)	62.90
File Name	\\nmrparc.iqm.unicamp.br/espectros/bruker250/2012/abr12/data/Luiz Carlos/nmr/abr19cepC1/abr19cepC1_001000fid	Number of Transients	15548	Original Points Count	8192
Nucleus	¹³ C	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24
Pulse Sequence	zgpg30			Temperature (degree C)	25.160

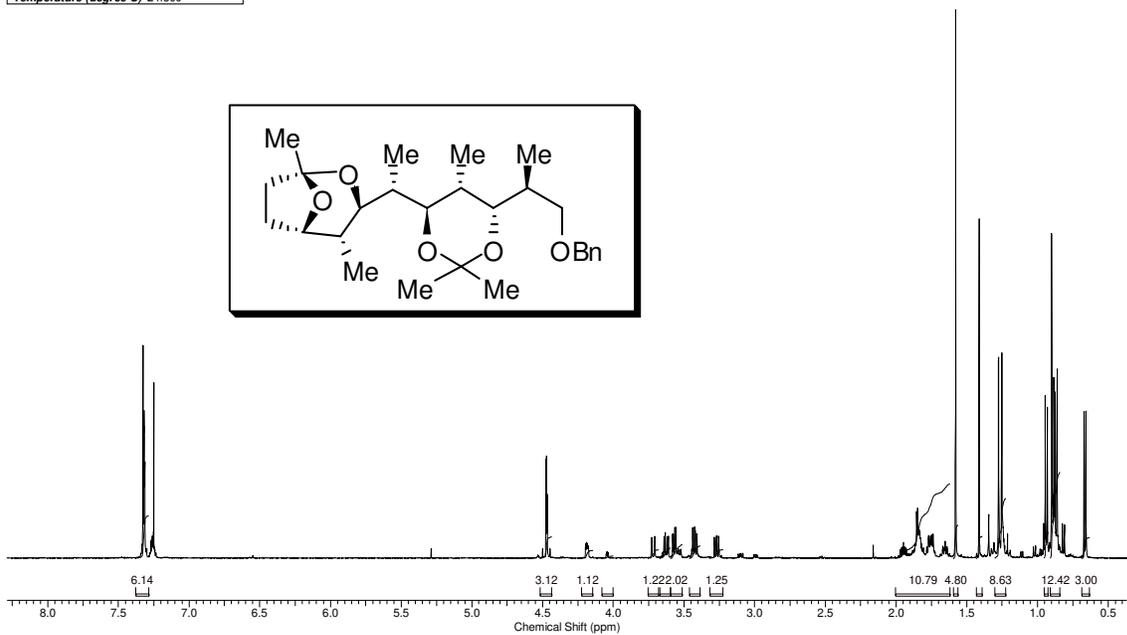


Anexo 110: Espectro de RMN de ¹³C de 169 (C₆D₆, 62,9 MHz).

Anexo 113: Espectro de RMN de ¹H de 167 (C₆D₆, 500 MHz).Anexo 114: Espectro de RMN de ¹³C de 167 (C₆D₆, 125 MHz).

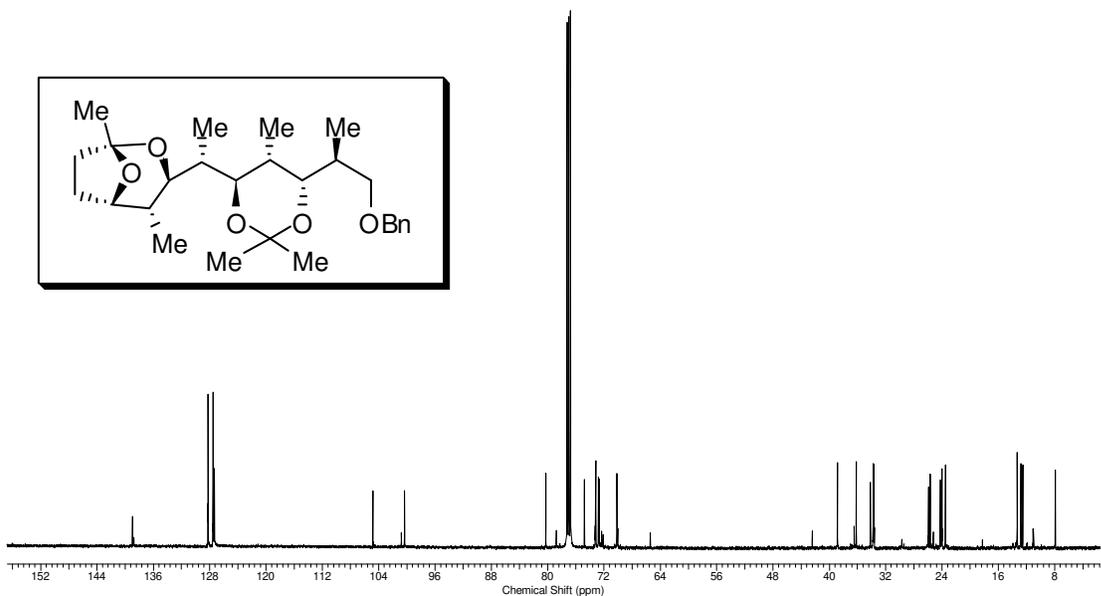


Carla "espiroAc" cdc3/bbsw set15scpH1					
Acquisition Time (sec)	3.9999	Comment	Carla "espiroAc" cdc3/bbsw set15scpH1		
File Name	\nmrsparc.iqm.unicamp.br/espectros/inova/2011/set11/set15scpH1		Date	Sep 15 2011	
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	31993
Pulse Sequence	s2pul	Solvent	CHLOROFORM-D	Frequency (MHz)	499.89
Temperature (degree C)	24.800			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	7998.40

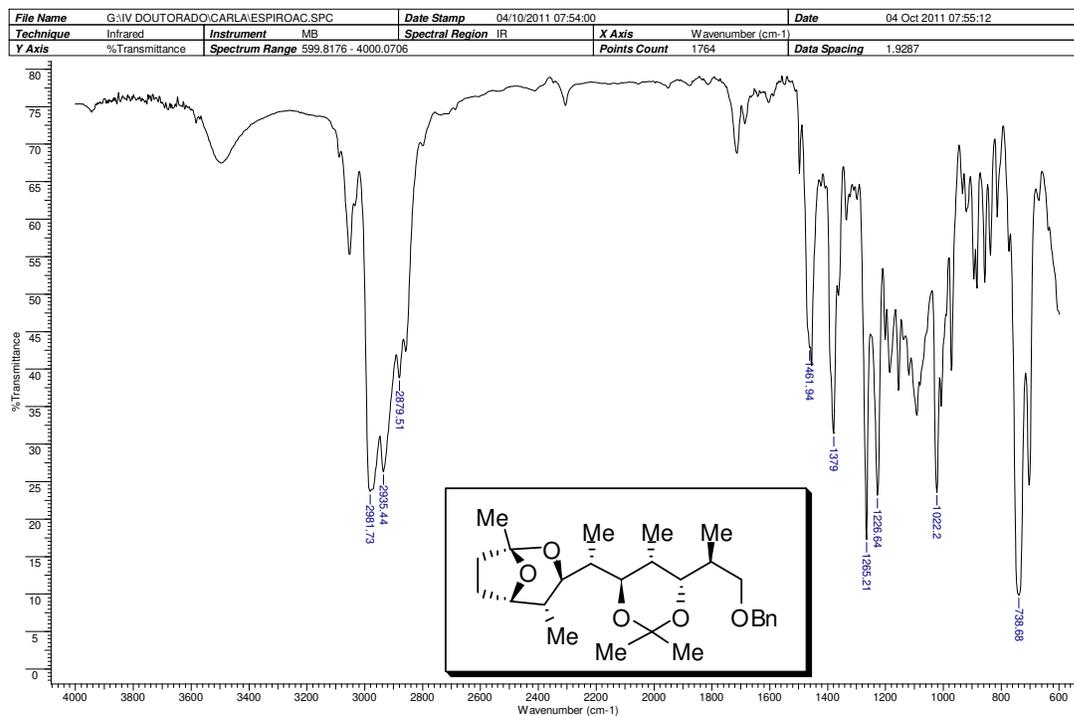


Anexo 117: Espectro de RMN de ¹H de 29 (CDCl₃, 500 MHz).

Carla "espiroAc" cdc3/bbsw set15scpC1					
Acquisition Time (sec)	1.3005	Comment	Carla "espiroAc" cdc3/bbsw set15scpC1		
File Name	\nmrsparc.iqm.unicamp.br/espectros/inova/2011/set11/set15scpC1		Date	Sep 15 2011	
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	30000	Original Points Count	39230
Pulse Sequence	s2pul	Solvent	CHLOROFORM-D	Frequency (MHz)	125.71
Temperature (degree C)	24.800			Points Count	65536
				Sweep Width (Hz)	30165.91



Anexo 118: Espectro de RMN de ¹³C de 29 (CDCl₃, 125 MHz).



Anexo 119: Espectro de IV de **29** (filme, CH₂Cl₂).

Imprimir

<http://br.mg4.mail.yahoo.com/neo/launch?rand=68ngk6v023afi>

Assunto: Re: Org. Lett. 2008, 10, 3295

De: Mina Razzak (razzakmina@gmail.com)

Para: carlacri_iq@yahoo.com.br,

Data: Sábado, 15 de Outubro de 2011 8:15

Hi Carla,

Yes, it must have been a typo in the paper. I'm certain you've made the same compound. As for the Raney Ni, try using freshly prepared catalyst and increasing the loading. It won't hurt. The alternative is to use base buffered Pd/C to cleave the benzyl. Buffering is important because I noticed that the acetonide migrates if given just the smallest amount of acid.

Good luck,
Mina

On 10/15/11, Carla Cristina Perez <carlacri_iq@yahoo.com.br> wrote:

- > Hello Mina,
- > Thank you for your help!
- > I am just in doubt with the data mentioned by you ("13.39, 12.88 and 12.62 (to 2dp)") because are little diferente from those reported in the article (second column of the table attached). But anyway I'm happy, since my data > are the same described by you on the email. Am I right?
- >
- > I would take to make one more question:
- > On the removal of group Bn I tried use the Raney Ni treated exactly as the > standard procedure of Organic Synthesis (attached), but is taking about a > week to remove it under these conditions, always recovering starting > material.
- > There is any more detail that could help me in this reaction?
- > Thanks in advance
- >
- > Carla
- >
- >
- >
- >
- >

- > De: Mina Razzak <razzakmina@gmail.com>
- > Para: Ian Paterson <ip100@cam.ac.uk>
- > Cc: Carla Cristina Perez <carlacri_iq@yahoo.com.br>
- > Enviadas: Sexta-feira, 14 de Outubro de 2011 12:42
- > Assunto: Re: Org. Lett. 2008, 10, 3295
- >
- >
- > Hi Carla,
- >
- > Sorry for the delay in getting back to you. I'm looking at the spectrum > now, and can confirm that my reported shifts are correct: 13.39, 12.88 and > 12.62 (to 2dp).
- >

1 de 2

10/4/2012 16:43

Anexo 120: E-mail de Mina Razzak confirmando ser um erro de digitação os dados descritos no artigo de Paterson e colaboradores para o composto **29**.¹⁵

Imprimir

<http://br.mg4.mail.yahoo.com/neo/launch?.rand=68ngk6v023afi>

Assunto: Re: Org. Lett. 2008, 10, 3295
De: Mina Razzak (razzakmina@gmail.com)
Para: carlacri_iq@yahoo.com.br;
Cc: ip100@cam.ac.uk;
Data: Sexta-feira, 2 de Março de 2012 10:43

Hi Carla,

As I mentioned before, I think it was a typo in our paper. I'm no longer in Cambridge and can't access the data, but I recall looking at the spectra last time you emailed and what you described matched.

Hope this helps.
Best,
Mina

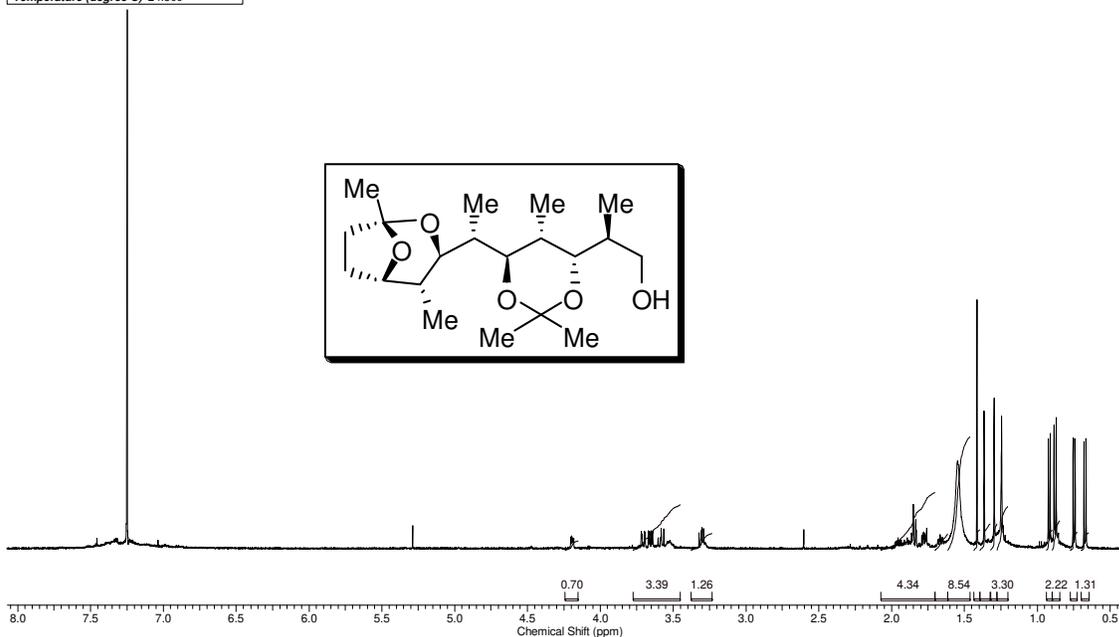
On Fri, Mar 2, 2012 at 1:32 PM, Carla Cristina Perez <carlacri_iq@yahoo.com.br> wrote:

Dear Prof. Ian Paterson,
Sorry to disturb you, but recently I wrote to you and your student, Mina Razzak, about the fragment 15 of the total synthesis of saliniketol A e B published by your research group. At this time, I concluded the preparation of the same compound and recently I underwent a qualifying exam for my doctorate and a professor caught my attention about the signal at 4.49 ppm in the ¹H NMR spectrum. This signal would be related to the diastereotopic hydrogens of the CH₂, present in the protective group Bn and, such as, they should be two signs, not a double doublet as mentioned in the article. So I would like to ask you to let me confirm that your data are actually correct? I believe it should have had some typo.
I really appreciate your attention again

Carla Cristina Perez
PhD student supervised by Prof. Luiz Carlos Dias from Brazil

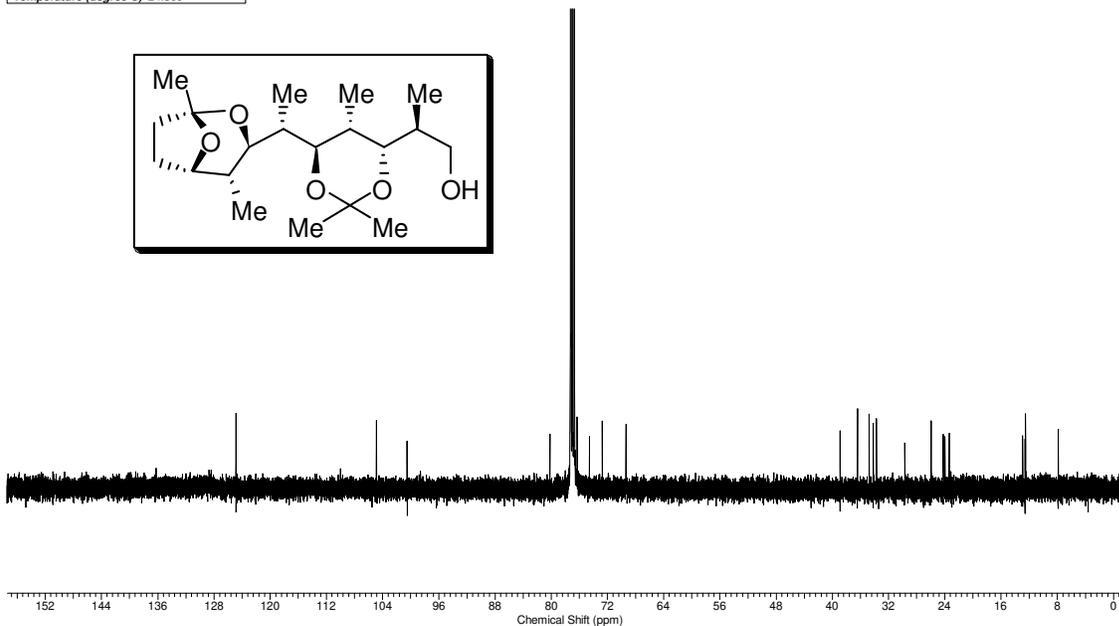
Anexo 121: E-mail de Mina Razzak confirmando ser um erro de digitação os dados descritos no artigo de Paterson e colaboradores para o composto 29.¹⁵

Acquisition Time (sec)	3.9999	Comment	Carla "EspSBn" cdcl3/bbsw out03cppH	Date	Oct 3 2011
File Name	\nmrsparc.igq.unicamp.br/espectros/lnova/2011/out11/out03ccpH	Number of Transients	64	Original Points Count	31993
Nucleus	^1H	Solvent	CHLOROFORM-D	Frequency (MHz)	499.89
Pulse Sequence	s2pul			Points Count	32768
Temperature (degree C)	24.800			Sweep Width (Hz)	7998.40

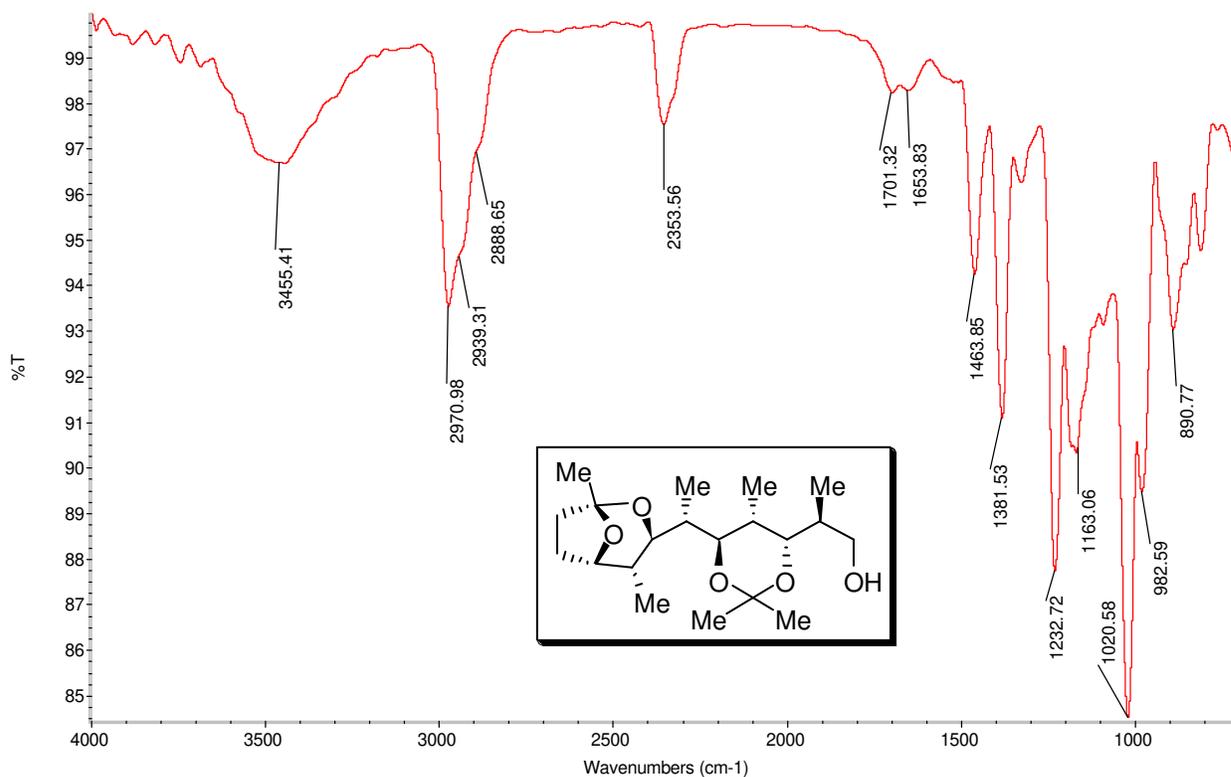


Anexo 122: Espectro de RMN de ^1H de **30** (CDCl_3 , 500 MHz).

Acquisition Time (sec)	1.3005	Comment	Carla "EspSBn" cdcl3/bbsw out03cppC	Date	Oct 3 2011
File Name	\nmrsparc.igq.unicamp.br/espectros/lnova/2011/out11/out03ccpC	Number of Transients	30000	Original Points Count	39230
Nucleus	^{13}C	Solvent	CHLOROFORM-D	Frequency (MHz)	125.71
Pulse Sequence	s2pul			Points Count	65536
Temperature (degree C)	24.800			Sweep Width (Hz)	30165.91

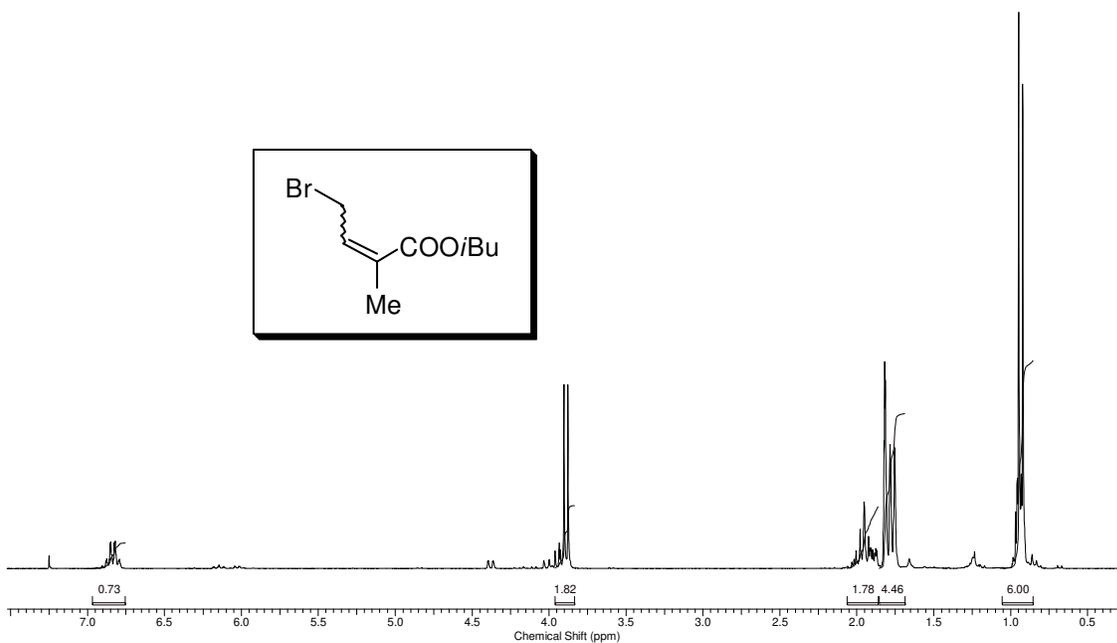


Anexo 123: Espectro de RMN de ^{13}C de **30** (CDCl_3 , 125 MHz).



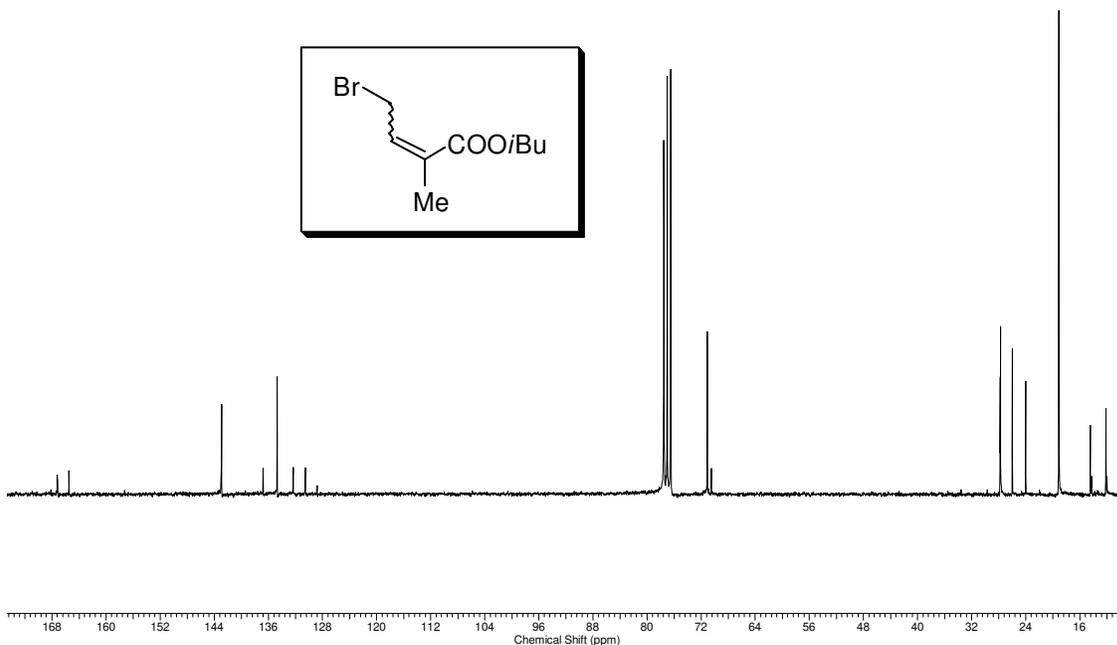
Anexo 124: Espectro de IV de **30** (filme, CH_2Cl_2).

Carla Br minor CDCl3 250 MHz mar15scppH2					
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla Br minor CDCl3 250 MHz mar15scppH2	Date	15 Mar 2012 21:28:32
File Name	\nmr\sparc.lqrm.unicamp.br\spectros\bruker250\2012\mar12\data\Luiz Carlos\nmr\mar15scppH2\mar15scppH2_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	^1H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	25.160



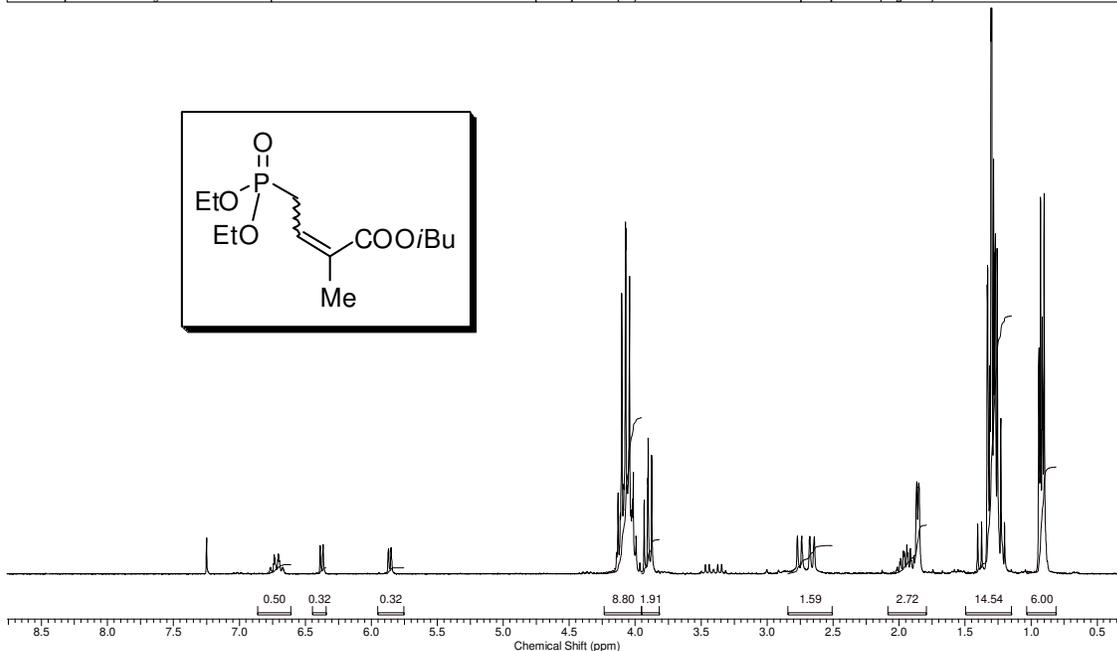
Anexo 125: Espectro de RMN de ^1H de **172** (CDCl_3 , 250 MHz).

Carla brometo CDCl ₃ 250 MHz mar15scpc3 13C					
Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Carla brometo CDCl ₃ 250 MHz mar15scpc3 13C	Date	16 Mar 2012 10:10:08
File Name	\\nmrparc.iam.unicamp.br/espectros/bruker250/2012/mar12/data/Luiz Carlos/nmr/mar15scpc3/mar15scpc3_002000fid	Frequency (MHz)	62.90	Points Count	8192
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	12062	Original Points Count	8192
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	25.160

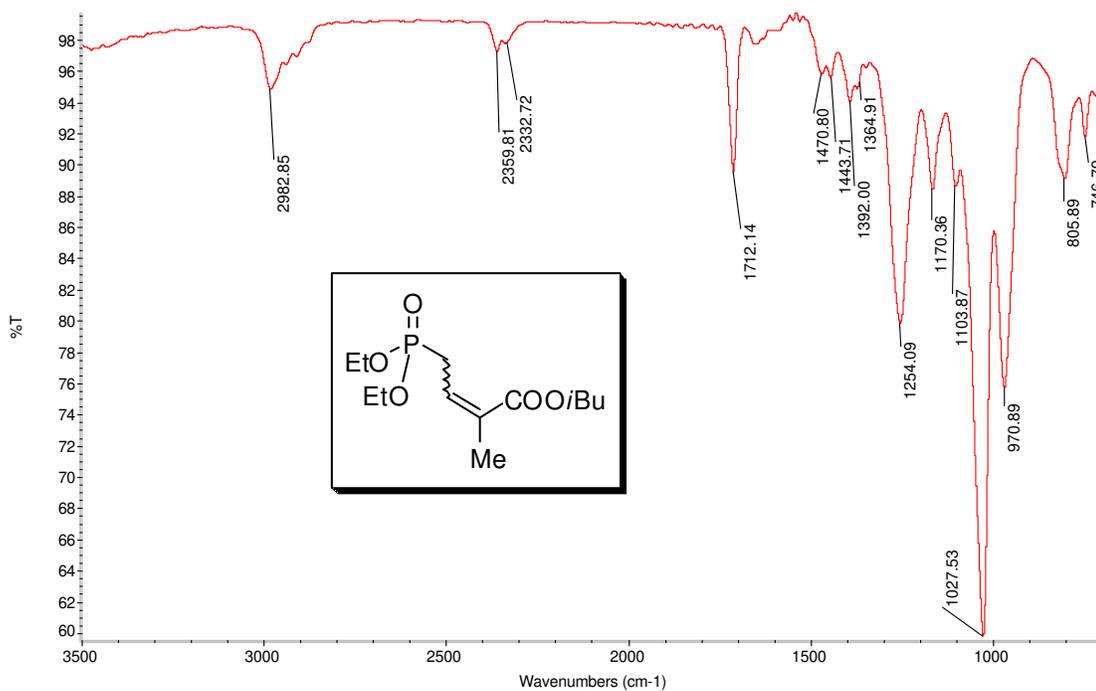


Anexo 126: Espectro de RMN de ¹³C de 172 (CDCl₃, 62,9 MHz).

Carla FOSF CDCl ₃ 250 MHz mar15scph1					
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla FOSF CDCl ₃ 250 MHz mar15scph1	Date	15 Mar 2012 21:24:16
File Name	\\nmrparc.iam.unicamp.br/espectros/bruker250/2012/mar12/data/Luiz Carlos/nmr/mar15scph1/mar15scph1_001000fid	Frequency (MHz)	250.13	Points Count	16384
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	25.160

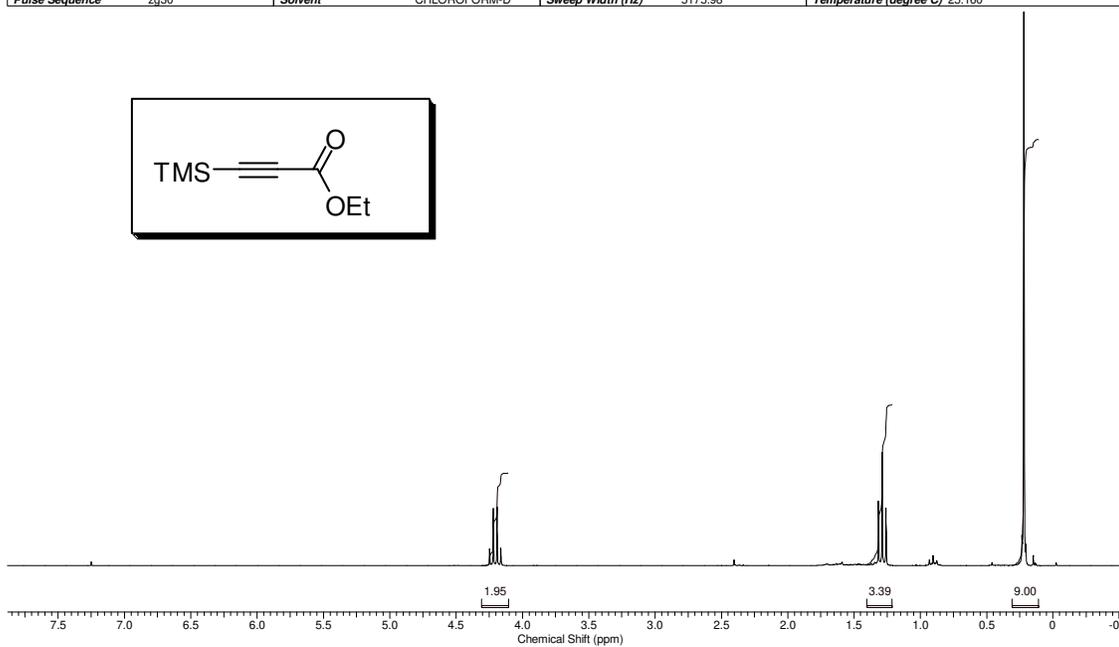


Anexo 127: Espectro de RMN de ¹H do resíduo bruto de 173 (CDCl₃, 250 MHz).

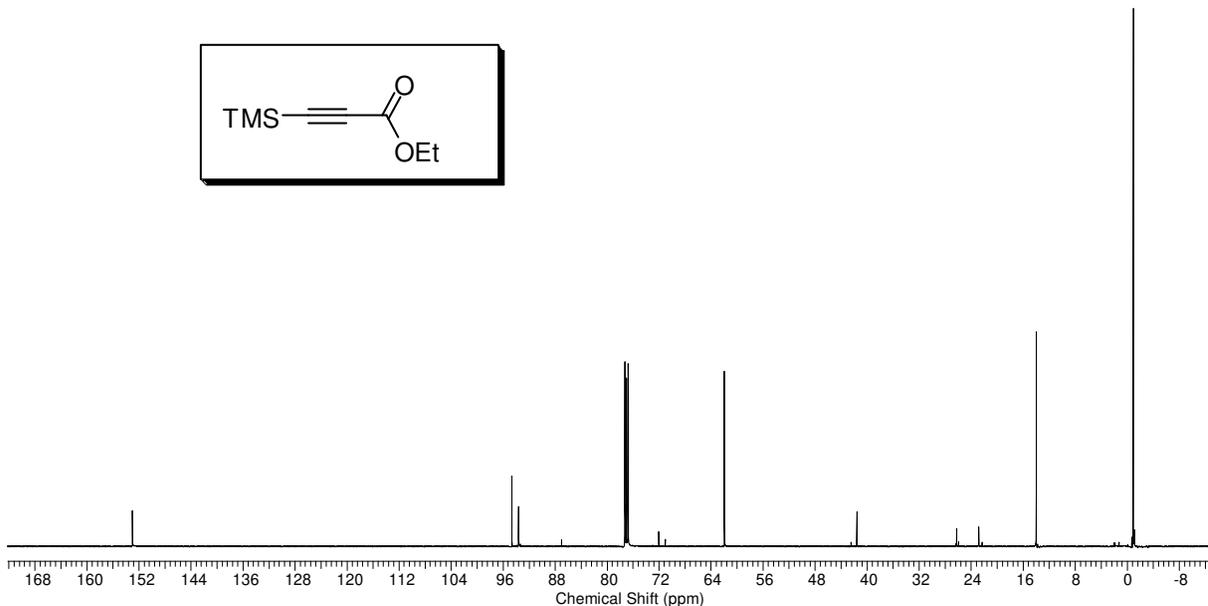
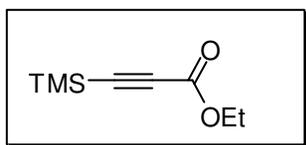


Anexo 129: Espectro de IV de 173 (filme).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla DIEST CDCl3 250 MHz mar22ccpH1	Date	22 Mar 2012 21:45:36
File Name	\nmrsparc.ig.unicamp.br/espectros/braker2502012/mar12\data/Luiz_Carlos\nm/mar22ccpH1/mar22ccpH1_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	25.160

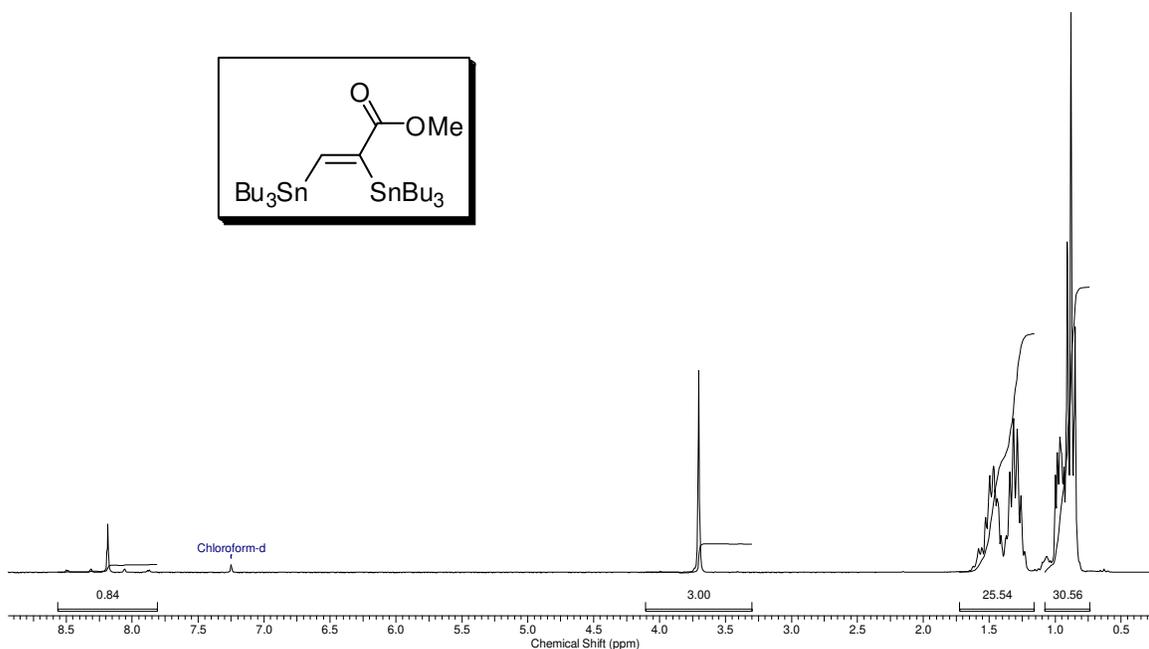
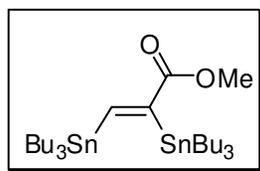
Anexo 130: Espectro de RMN de ^1H de 178 (CDCl_3 , 250 MHz).

Acquisition Time (sec)	0.4981	Date	23 Mar 2012 16:51:12	Frequency (MHz)	125.71
File Name	\nmrsparc.igmmunicamp.br/espectros/avance600/2012/mar/12/Luiz Carlos/mar23ccpC1/mar23ccpC1_001000fid			Points Count	16384
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	2113	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	32894.74
				Temperature (degree C)	23.261



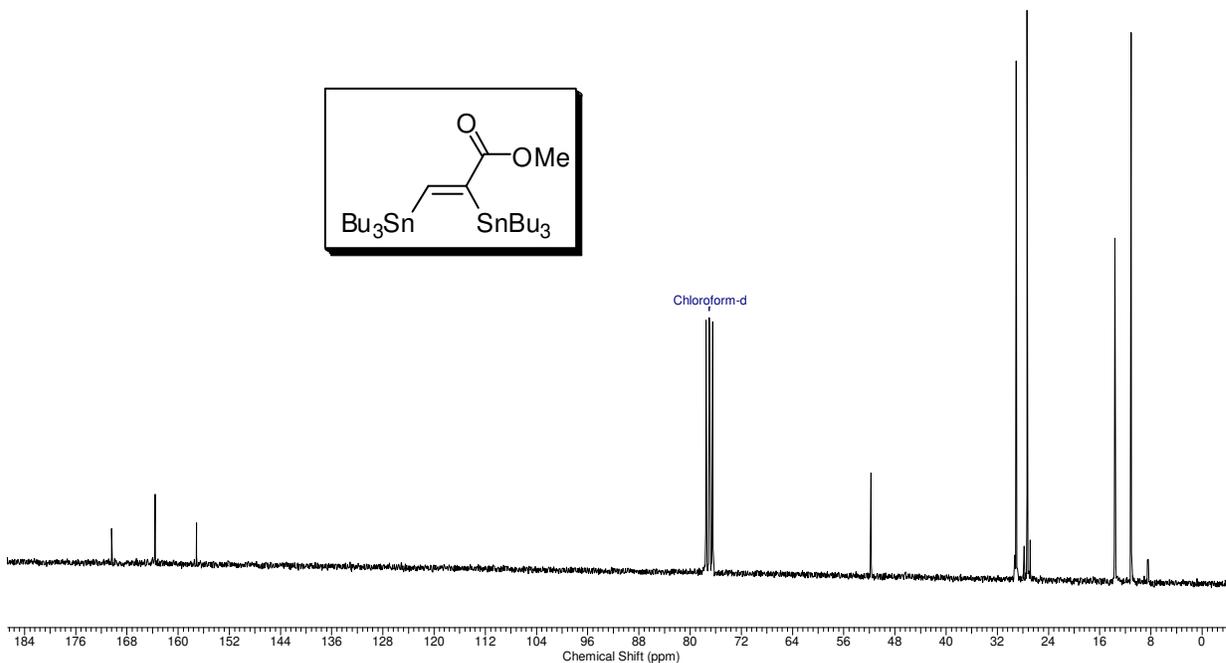
Anexo 131: Espectro de RMN de ¹³C de 178 (CDCl₃, 125 MHz).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Date	19 Apr 2012 19:45:04	Frequency (MHz)	250.13
File Name	C:\Documents and Settings\PART\Meus documentos\laboratório\doutorado\tese\estananas\abr19ccpH2_001001r			Points Count	32768
Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	25.160



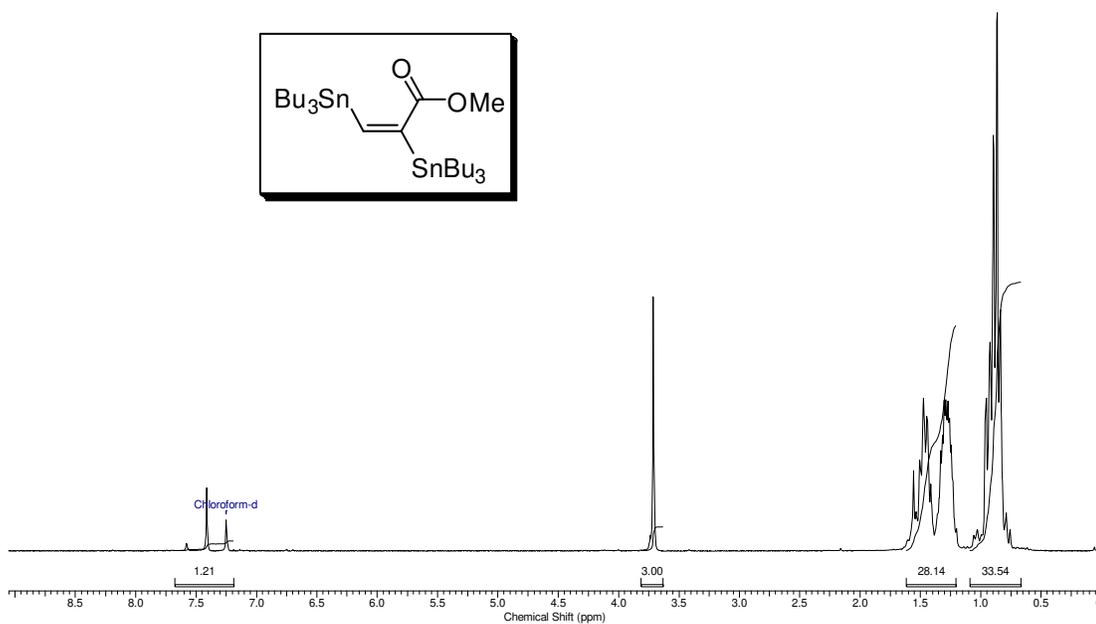
Anexo 133: Espectro de RMN de ¹H de 185 (CDCl₃, 250 MHz).

Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	abr19ccpC2 - Carla CDCI3 diest8 13C	Date	20 Apr 2012 10:50:42
File Name	C:\Documents and Settings\PART\Meus documentos\laboratorio\doutorado\tese\estananas\abr19ccpC2_001001r	Number of Transients	1685	Original Points Count	8192
Nucleus	¹³ C	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
Pulse Sequence	zgpg30			Temperature (degree C)	25.160



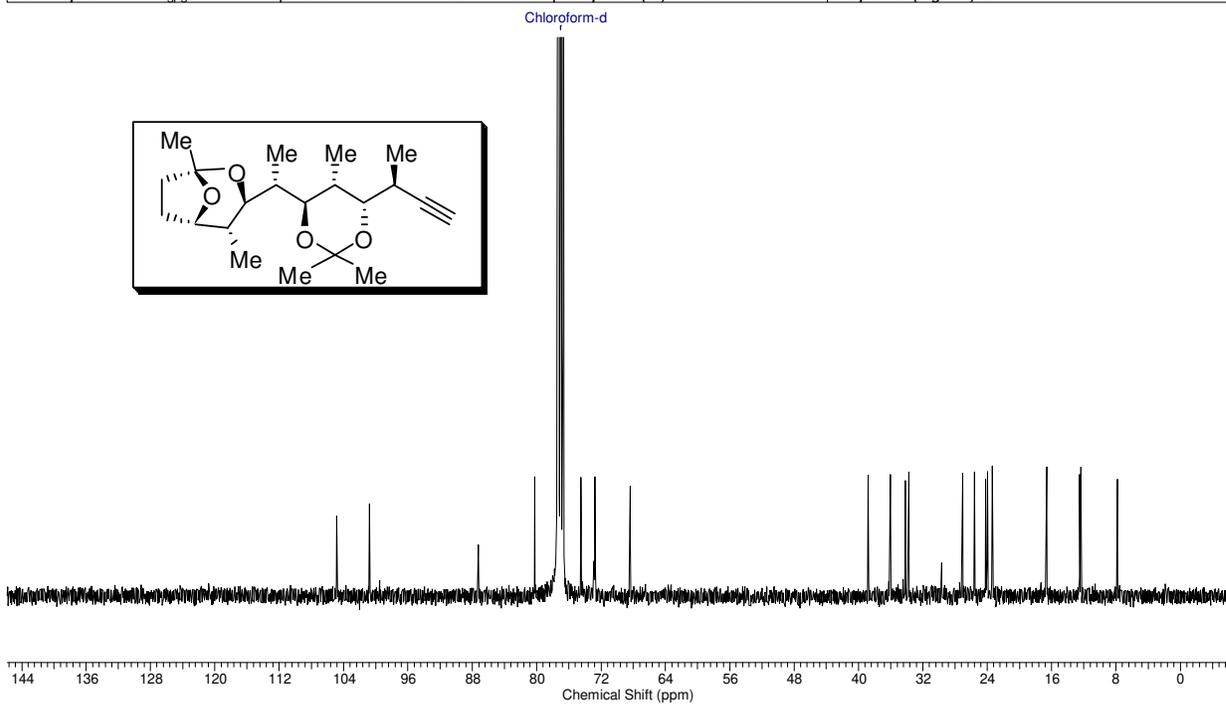
Anexo 134: Espectro de RMN de ¹³C de 185 (CDCl₃, 62,9 MHz).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla_diest05_CDCI3_250MHz_abr24ccpH2	Date	24 Apr 2012 08:22:52
File Name	C:\Documents and Settings\PART\Meus documentos\laboratorio\doutorado\tese\estananas\abr24ccpH2_001001r	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Nucleus	¹ H	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
Pulse Sequence	zg30			Temperature (degree C)	27.000

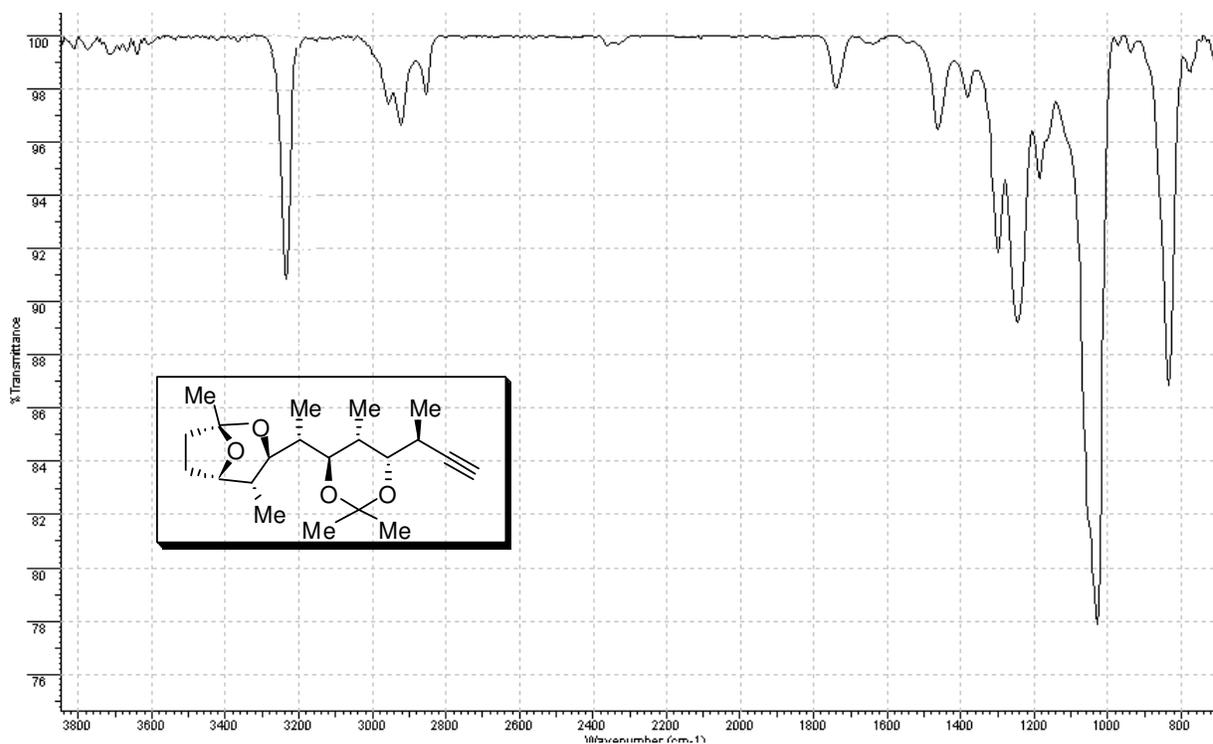


Anexo 135: Espectro de RMN de ¹H de 186 (CDCl₃, 250 MHz).

File Name	\nmr\sparc.igq.unicamp.br\spectros\avance400\2012\mai12\data\Luz Carlos\nmr\mai07\ccpC1_001001r			Frequency (MHz)	100.61
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	27382	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	24038.46
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	25.060

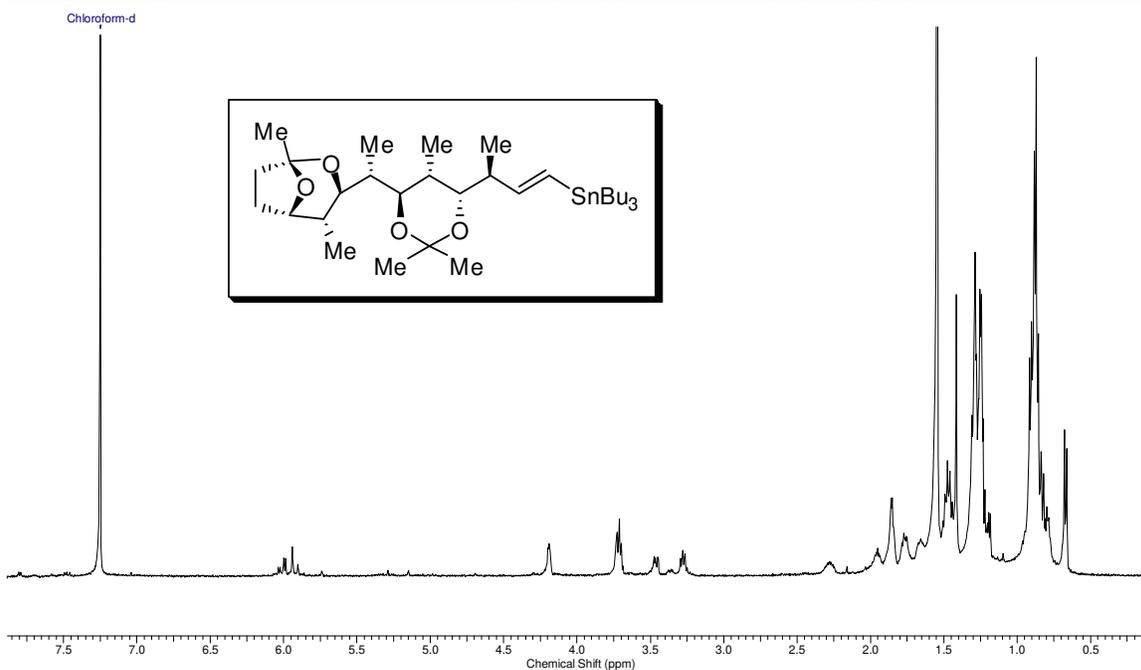


Anexo 138: Espectro de RMN de ¹³C de **187** (CDCl₃, 100 MHz).



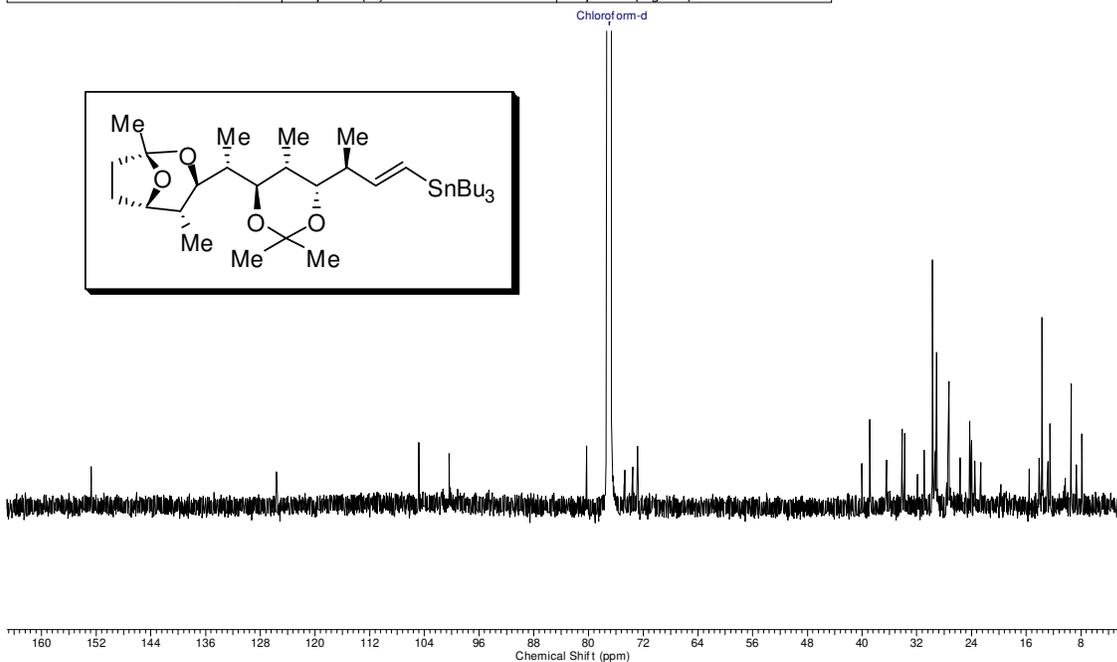
Anexo 139: Espectro de IV de **187** (filme).

Acquisition Time (sec)	1.5903	Date	14 May 2012 17:24:40	Frequency (MHz)	499.87
File Name	C:\Documents and Settings\PART\Meus documentos\laboratório\doutorado\tese\espectros\mai14ccpC1_002001r			Points Count	65536
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	10302.20
				Temperature (degree C)	25.155

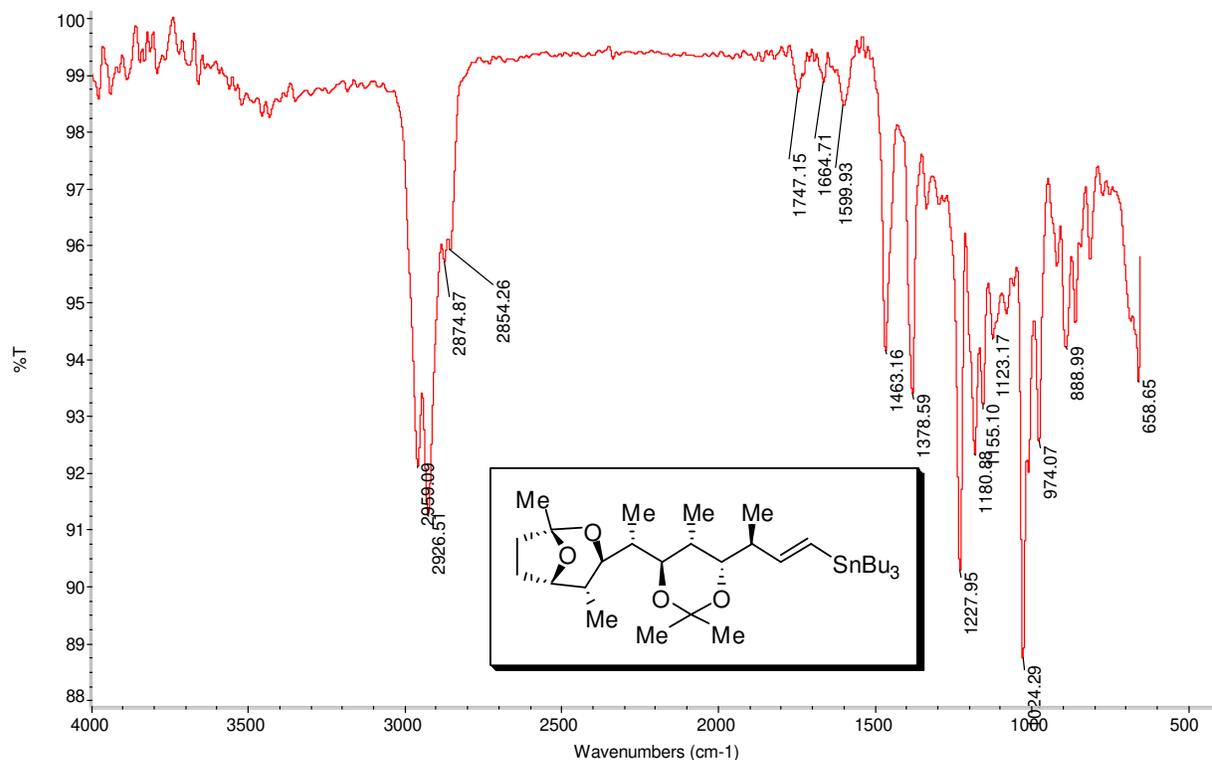


Anexo 140: Espectro de RMN de ¹H de **19** (CDCl₃, 500 MHz).

Acquisition Time (sec)	0.4544	Comment	Carla - ESP T1N - CDCI3 - Avance 600 MHz - mai18ccpH2 13C	Date	21 May 2012 09:30:44
File Name	\\nmrparc.igq.unicamp.br/espectros/avance600/2012/mai12/Luiz Carlos/mai18ccpH2_004001r			Frequency (MHz)	150.91
Nucleus	¹³ C	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	36057.69	Temperature (degree C)	25.143

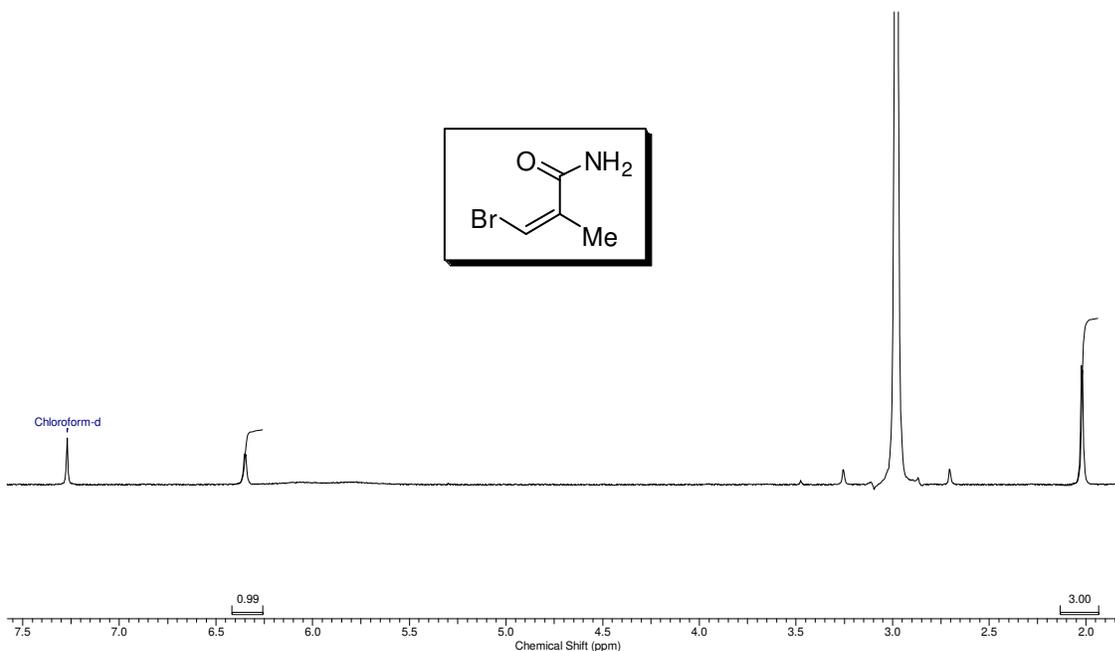


Anexo 141: Espectro de RMN de ¹³C de **19** (CDCl₃, 125 MHz).

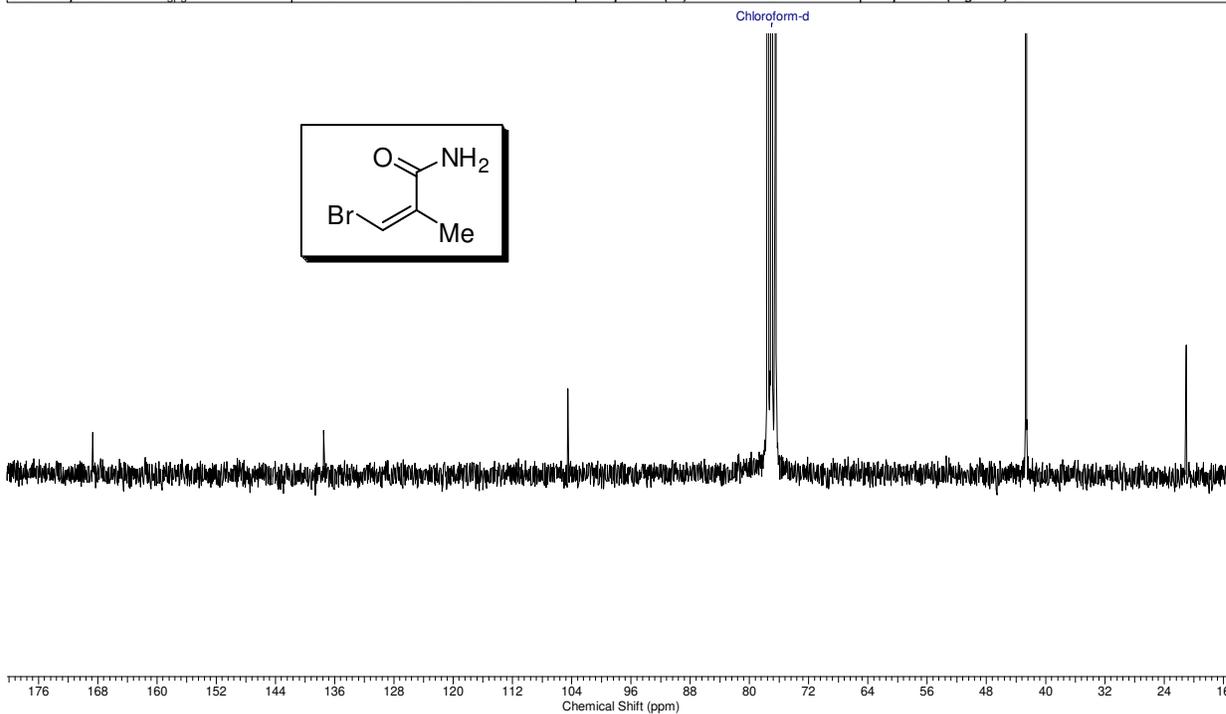


Anexo 142: Espectro de IV de 19 (filme).

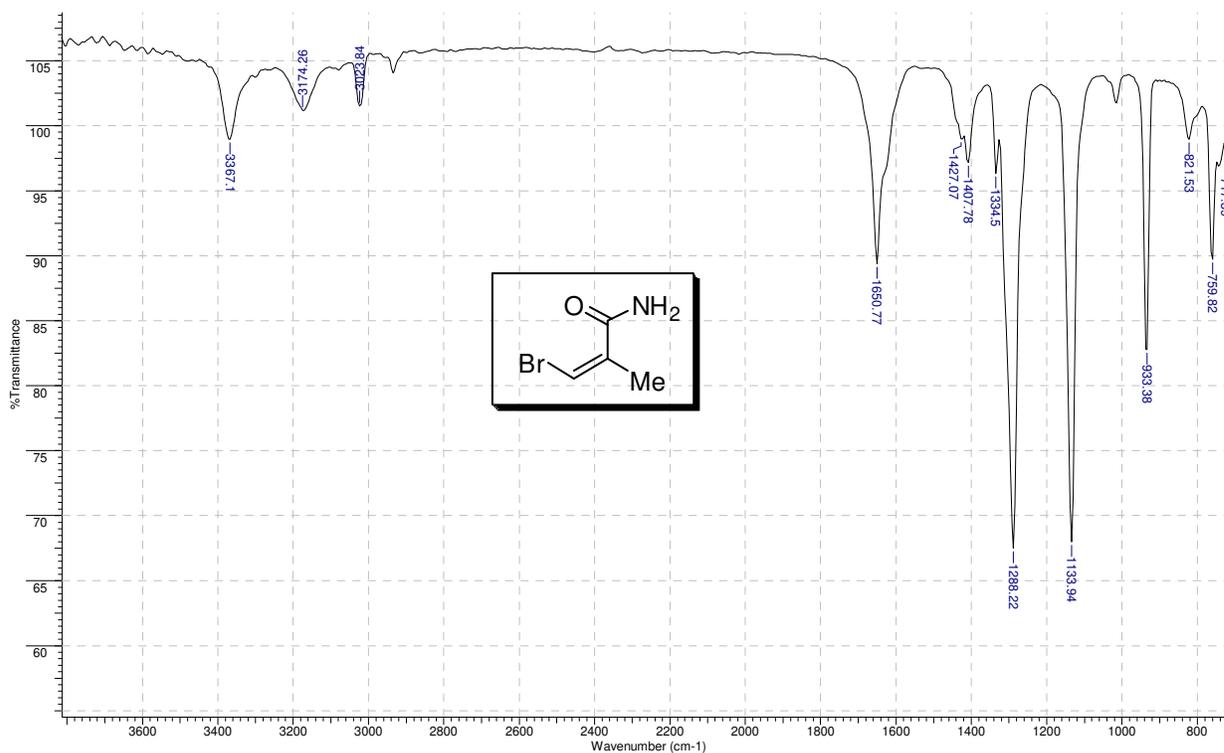
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Carla AM6 CDCI3 250 MHz maI02ccpH3	Date	02 May 2012 12:50:14
File Name	C:\Documents and Settings\PART\Meus documentos\laboratório\doutorado\tese\espectros\maI02ccpH3_001001r	Number of Transients	11	Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	25.160

Anexo 143: Espectro de RMN de ¹H de 20a (CDCl₃, 250 MHz).

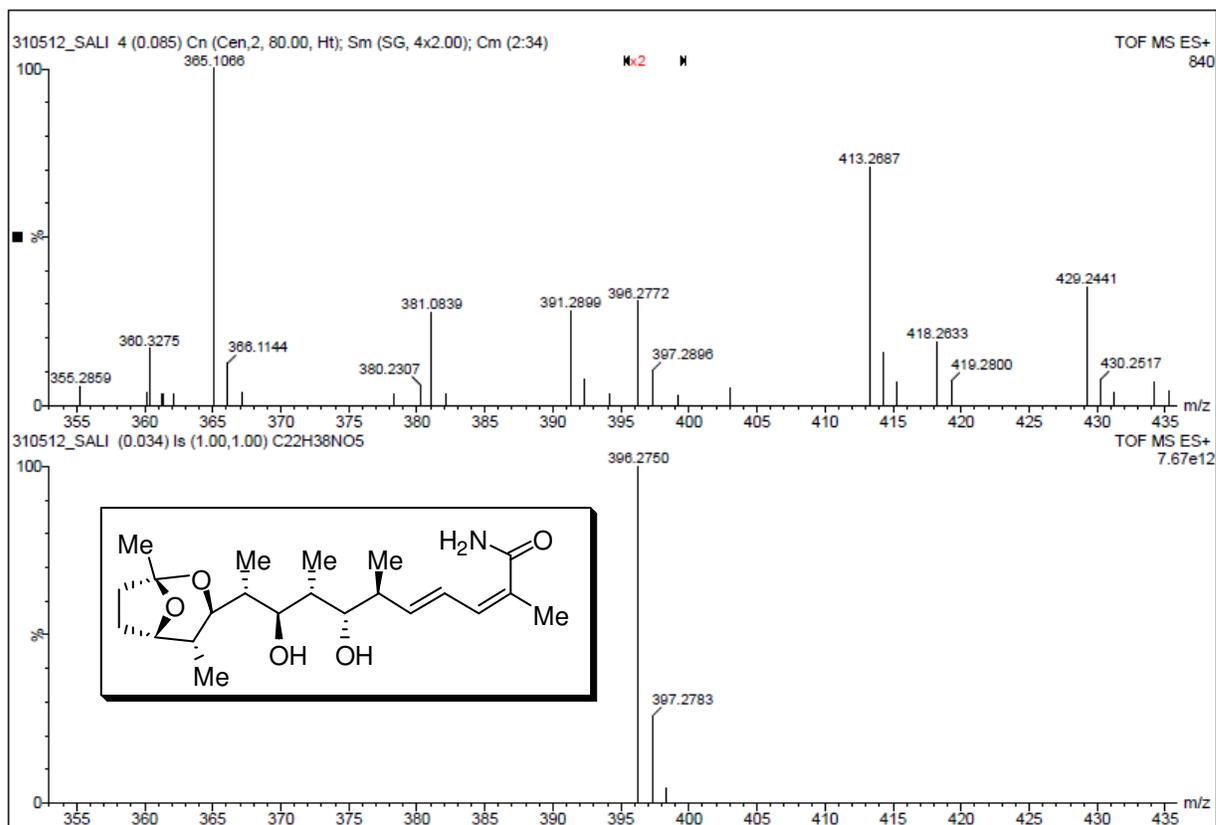
Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Carla mai17ccpC1 250mhz cdcl3	Date	18 May 2012 07:23:36
File Name	C:\Documents and Settings\PART\Meus documentos\laboratório\doutorado\tesel\espectros\mai17ccpC1_002001r	Frequency (MHz)	62.90	Points Count	32768
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	12337	Original Points Count	8192
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	25.160



Anexo 144: Espectro de RMN de ¹³C de **20a** (CDCl₃, 62,9 MHz).



Anexo 145: Espectro de IV de **20a** (filme).



Anexo 146: Espectro de massas de alta resolução (TOF-MS ESI) de mistura bruta contendo salinectal A (1).

Rightslink® by Copyright Clearance Center https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet



Copyright Clearance Center

RightsLink®

[Home](#) [Account Info](#) [Help](#)



ACS Publications
High quality. High impact.

Title: Rifamycin Mode of Action, Resistance, and Biosynthesis

Author: Heinz G. Floss et al.

Publication: Chemical Reviews

Publisher: American Chemical Society

Date: Feb 1, 2005

Copyright © 2005, American Chemical Society

Logged in as:
Carla Cristina Perez

Account #:
3000535255

[LOGOUT](#)

PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE

This type of permission/license, instead of the standard Terms & Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any other uses, please submit a new request.

[BACK](#) [CLOSE WINDOW](#)

Copyright © 2012 [Copyright Clearance Center, Inc.](#) All Rights Reserved. [Privacy statement.](#) Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customercare@copyright.com

1 de 14/6/2012 18:40

Anexo 147: Permissão da ACS Publication para reprodução e tradução da figura 9 do artigo: *Chem Rev.* **2005**, 105, 621.

Rightslink® by Copyright Clearance Center

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

RightsLink®

[Home](#)[Account Info](#)[Help](#)ACS Publications
High quality. High impact.

Title: Shared Biosynthesis of the Saliniketals and Rifamycins in *Salinispora arenicola* is Controlled by the sare1259-Encoded Cytochrome P450

Author: Micheal C. Wilson et al.

Publication: Journal of the American Chemical Society

Publisher: American Chemical Society

Date: Sep 1, 2010

Copyright © 2010, American Chemical Society

Logged in as:

Carla Cristina Perez

Account #:

3000535255

[LOGOUT](#)**PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE**

This type of permission/license, instead of the standard Terms & Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any other uses, please submit a new request.

[BACK](#)[CLOSE WINDOW](#)

Copyright © 2012 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#). Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customercare@copyright.com

Anexo 148: Permissão da ACS Publication para reprodução e tradução da figura 9 do artigo: *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12757.