



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Síntese dos Fragmentos C1-C5 e C7-C13 da

(-)-Ebelactona A



Dissertaçã o de Mestrado

Aluna: Caroline da Costa Silva Gonçalves Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

Julho/2005

i

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

Gonçalves, Caroline da Costa Silva. G586s Síntese dos fragmentos C1-C5 e C7-C13 da (-) - ebelactona A / Caroline da Costa Silva Gonçalves. -- Campinas, SP: [s.n], 2005.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

Dissertação – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

Ebelactonas. 2. Aldol anti. 3. Hidroboração.
 Epoxidação. I. Dias, Luis Carlos. II. Universidade
 Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Synthesis of C1-C5 and C7-C13 fragments of (-) - ebelactone A

Palavras-chave em inglês: Ebelactones, Anti aldol, Hydroboration, Epoxidation

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química Orgânica

Banca examinadora: Luiz Carlos Dias (Orientador), Hélio A. Stefani, José Augusto Rosario

Data de defesa: 29/07/2005

Este trabalho é dedicado a meus pais, a meu marido Flávio, a minha filha Inaiá, a meus irmãos e a meus sobrinhos Caian e Otto. Com muito, muito amor.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Dias pela excelente orientação, dedicação, atenção e pelo privilégio de trabalhar em seu grupo de pesquisa. Nestes três anos de convivência eu aprendi muita coisa e, com certeza seu laboratório oferece um ambiente altamente propício para o desenvolvimento de todos que por aí passam. Gostaria de lhe agradecer também pela sua amizade e compreensão durante todo o período de minha iniciação e mestrado.

A todos os professores que passaram por minha vida e, com os quais tive o prazer de aprender. Principalmente ao Prof. Dr. Luiz Manoel Aleixo (*in memorian*), a quem dedico grande admiração, pela sua amizade e pelo carinho que sempre me teve, ao Prof. Dr. Sebastião Ferreira Fonseca pela dedicação e atenção durante o período em que trabalhamos juntos e ao Prof. Dr. Luiz Carlos Dias que além de meu orientador foi meu professor em disciplinas da graduação e do mestrado. Acho que depois de tanto tempo ele já deve estar meio saturado de mim.

Aos meus amados pais, José Carlos e Mariza, e aos meus irmãos, Cris e Gui, que tanto me apoiaram e me ajudaram em minha trajetória. Aos meus queridos sobrinhos, o sapeca Caian e seu irmãozinho Otto. A todos os felinhos que tive o prazer de conviver durante os últimos 10 anos.

A meu querido Flávio com quem sempre pude contar nos momentos mais difíceis e a minha serelepe Inaiá, pelas suas histórias mirabolantes, pelo seu carinho e companheirismo. Gostaria de lhes dizer que amo muito, muito vocês dois.

A todo o pessoal do laboratório, com muito carinho, Fernanda, Ilton, Andrea, Leo, Airton, Gliseida, Giovanni, Tati e Valéria. A minhas alunas de iniciação Bruna e Thalita que tanto me ensinaram. A meus queridos amigos Paulo, Jana, Simone, Osana e Lú. E a todas as outras pessoas que passaram pelo laboratório nestes três anos, Rosaninha, Aninha, Débora, Márcio, Robson, Florian, Lucy e Ciro.

À técnica Valeria e ao técnico Robson, a Sônia, a Soninha e a Paula da ressonância, ao Cidão e ao Júlio do Massa, ao Toninho e a todos os funcionários da BIQ, um muito obrigada por todo o apoio e dedicação. Ao pessoal da vidraria, não poderia esquecer do Seu Fontana e de suas histórias. Ao pessoal da CPG, Bel, Rodrigo, Élio e Celi e ao pessoal do xerox, Paula e Judite. Enfim, a todos os funcionários maravilhosos do IQ e a todos que, direta e indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho e para a minha formação.

À FAPESP pelo auxílio financeiro.

Curriculum Vitae

Formação Acadêmica

1999-2003	Bacharelado em Química					
	Instituto de Química - UNICAMP					
2003-2005	Mestrado em Ciências					
	Instituto de Química - UNICAMP					
	Projeto: Síntese dos fragmentos C1-C5 e C7-C13 da					
	(–)-ebelactona A					
	Orientador: Dr. Luiz Carlos Dias					
	Agência Financiadora: FAPESP - Processo 03/01447-7					

Atividades Acadêmicas

2000-2001	Iniciação Científica - Instituto de Química - UNICAMP				
	Projeto: Utilização da Polarografia de Pulso Diferencial na				
	Determinação de Fe(III) e Cu(II) em meio de Acetato/EDTA				
	Orientador: Prof. Dr. Luiz Manuel Aleixo				
2000-2002	Iniciação Científica - Instituto de Química - UNICAMP				
	Projeto: Síntese e Caracterização de Substâncias				
	Ciclobutânicas: Fotodimerização no Estado Sólido				
	Orientador: Prof. Dr. Sebastião Ferreira Fonseca				
2000-2003	Iniciação Científica - Instituto de Química - UNICAMP				
	Projeto: Estudos Visando a Síntese Total da (-)-Ebelactona A				
	Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias				

Resumos em Congressos

• Aleixo, L. M.; Gonçalves, C. C. S.; Sitton, M.; Grandin, L. "*Utilização da Polalografia de Pulso Diferencial na Determinação de Fe(III) e Cu(II) em Meio de Acetato/EDTA*", 11° ENQA - Campinas - SP - 18-21/09/2001. Livro de Resumos: EQ-09.

 Aleixo, L. M.; Gonçalves, C. C. S.; Sitton, M.; Grandin, L. "Utilização da Polalografia de Pulso Diferencial na Determinação de Fe(III) e Cu(II) em Meio de Acetato/EDTA", 9º Congresso Interno de Iniciação Científica da UNICAMP- Campinas - SP - 27-28/09/2001.

Fonseca, S. F.; Gonçalves, C. C. S.; Batista, K. M. *"Fotodimerização no Estado Sólido: Síntese e Epimerização de Diésteres Ciclobutânicos"*, 25^a RA
SBQ - Poços de Caldas – MG – 20-23/05/02. Livro de Resumos: FT- 015.

• Fonseca, S. F.; Gonçalves, C. C. S. *"Extração do Beta-Caroteno e Reações em Sala de Aula"*, 25^a RA SBQ - Poços de Caldas - MG - 20-23/05/02. Livro de Resumos: ED - 092.

• Fonseca, S. F.; Gonçalves, C. C. S. *"Extração dos Pigmentos do Espinafre e Separação por Cromatografia em Coluna de Açúcar"*, 25^ª RA SBQ - Poços de Caldas - MG - 20-23/05/2002. Livro de Resumos: ED - 091.

 Fonseca, S. F.; Gonçalves, C. C. S.; Batista, K. M. "Síntese e Caracterização de Substâncias Ciclobutânicas: Fotodimerização no Estado Sólido", 10º Congresso Interno de Iniciação Científica da UNICAMP- Campinas - SP -25-26/09/2001.

• Fonseca, S. F.; Gonçalves, C. C. S.; Batista, K. M. "*Síntese de Diésteres Ciclobutânicos e Caracterização por RMN de ¹H e RMN de ¹³C*", XXV Congresso Latino Americano de Química - Cancun - México - 22-26/09/2002.

• Fonseca, S. F.; Gonçalves, C. C. S. *"Extracto de Pigmentos de Páprica (capsicum anuum) de Separacion por Cromatografia em Coluna de Azucar*

Comercial", XXV Congresso Latino Americano de Química – Cancun – México – 22-26/09/2002.

. Dias, L. C.; Gonçalves, C. C. S.; Rosso, G. B. "Towards the Total Synthesis of (-)-Ebelactone A", 11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis – Canela – RS – Resumo Aceito.

Publicações

• Fonseca, S. F.; Gonçalves, C. C. S. "Extração dos Pigmentos de Espinafre e separação em Coluna de Açúcar Comercial", Química Nova na Escola 2004, 20, 55.

Resumo

As ebelactonas A e B são inibidores enzimáticos isoladas pelo grupo de Umezawa em 1980, a partir de uma cepa de cultura de solos actinomicetos (MG7-G1 referente a *Streptomyces aburaviensis*).

Neste trabalho descrevemos a síntese dos fragmentos C1-C5 e C7-C13 da (–)-ebelactona A.



Os fragmentos C1-C5 e C7-C13 da (–)-ebelactona A são oriundos de um intermediário comum, o álcool **72**. As etapas chave incluem uma reação do tipo aldol *anti* e uma hidroboração diastereosseletiva.

O fragmento C1-C5 foi obtido em 6 etapas a partir da *N*-propioniloxazolidinona com rendimento global de 32%. Alternativamente, sintetizamos o anel β -lactona, uma segunda versão do fragmento C1-C5, sendo o mesmo obtido em 13 etapas com um rendimento global de 2,8%.



O fragmento C7-C13 foi obtido em 14 etapas a partir da Npropioniloxazolidinona com rendimento global de 5,5%. As etapas principais incluem uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons, uma epoxidação diastereosseletiva de um álcool alílico com *m*-CPBA seguida de abertura do epóxido com Me₂CuCNLi₂.



Abstract

The ebelactones A and B are enzime inhibitors isolated by Umezawa and cowokers in 1980, from a culture strain of soil actinomycetes (MG7-G1 related to *Streptomyces aburaviensis*).

This work describes the synthesis of C1-C5 and C7-C13 fragments of (–)-ebelactone A.



The C1-C5 and C7-C13 fragments of (–)-ebelactone A were prepared from a common intermediate, alcohol **72**. Notable features of this approach include an *anti*-aldol reation and a diastereoselective hydroboration.

Fragment C1-C5 was prepared in 6 steps and 32% overall yield from N-propionyloxazolidinone. A second version of C1-C5 fragment, corresponding to the β -lactone ring, was prepared in 13 steps and 2.8% overall yield.



Fragment C7-C13 was prepared in 14 steps and 5.5% overall yield from N-propionyloxazolidinone. Notable features include a Horner-Wadsworth-Emmons, a diastereoselective epoxidation of an allylic alcohol with m-CPBA followed by epoxide opening with Me₂CuLi₂.



Lista de Símbolos e Abreviaturas

An	4-metoxifenil
AcOEt	Acetato de etila
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG	Cromatografia Gasosa
CSA	Ácido canforsulfônico
CH_2Cl_2	diclorometano
DDQ	Dicloro diciano benzoquinona
DIBAL-H	Hidreto de di-isobutilalumínio
DIPEA	Di-isopropiletilamina
DMAP	dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et ₃ N	Trietilamina
EtO ₂	éter etílico
IBX	1-Hidroxi-1,2-benziodoxol-3(H)-ona-1-oxido
I.V.	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
LIDBB	di-terc-butilbifenil litio
<i>m</i> -CPBA	Ácido m-cloro perbenzóico
Me	Metila
MeCN	acetonitrila
NaIO ₄	periodato de sódio
NMO	N-óxido-N-metil morfilina
PE	Ponto de ebulição
PF	Ponto de Fusão

PMB	<i>p</i> -Metoxi benzil
PMP	<i>p</i> -Metoxi fenil
PPTS	<i>p</i> -Tolueno sulfonato de piridínio
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
Rf	Índice de retenção
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
TBAF	Fluoreto de <i>n</i> -tetrabutilamônio
TBS	t-Butildimetilsilil
TES	Trietilsilil
THF	Tetra hidrofurano
TMS	Trimetilsilil
TPAP	Perrutenato de tetra <i>n</i> -propil amônio
TIPS	Triisopropilsilil
TsCl	Cloreto de <i>p</i> -toluenossulfonila
U.V.	Ultra violeta
δ	Deslocamento químico

xxvii

ÍNDICE

Síntese dos fragmentos C1-C5 e C7-C13 da (-)-ebelactona A

1. Introdução	1
1.1. Isolamento	3
1.2. Estudos Biossintéticos	3
1.3. Elucidação Estrutural	4
1.4. Atividade Biológica	9
1.5. Ebelactonas: Sínteses Totais	11
1.5.1. Síntese descrita por Paterson e Colaboradores	11
1.5.2. Síntese descrita por Mandal	15
1.5.3. Síntese descrita por Fleming e Colaboradores	19
2. Objetivos	30
3. Análise Retrossintética	30
4. Resultados e Discussão	31
4.1. Preparação do fragmento C1-C5	31
4.1.1. Síntese do Iodeto 70	31
4.1.2. Síntese do fragmento β -Lactona	44
4.2. Estudos visando a síntese do fragmento C6-C14	46
4.2.1. Rota alternativa visando a obtenção do fragmento C9-C14	46
4.2.2. Obtenção do fragmento C7-C13	49
5. Conclusões e perspectivas	63
6. Parte Experimental	66
6.1. Reagentes e solventes	66
6.2. Métodos Cromatográficos	66
6.3. Métodos Espectrométricos	67

xxxi

6.4. Reagentes preparados	
6.5. Compostos preparados	70
7. Espectros	

1. Introdução

As ebelactonas A (1) e B (2) (Figura 1) são β -lactonas, isoladas pelo grupo de Umezawa em 1980, a partir de cepas de cultura de solos actinomicetos (MG7-G1 referente a *Streptomyces aburaviensis*).¹ Apresentam uma ampla variedade de propriedades biológicas, podendo agir como potentes inibidores de esterases, lipases e aminopeptidases *N*-formilmetioninas localizadas na membrana celular de vários tipos de células animais, acarretando no aumento da resposta imune.

Também fazem parte desta classe a esterastina (**3**), que apresentou atividade inibidora de esterase² e a 1233A (**4**) que é um inibidor de HMG-CoA sintase.³ Recentemente, Morris e colaboradores⁴ isolaram uma nova β -lactona, a vittatalactona (**5**), cuja atividade biológica ainda não foi determinada (Figura 1).

^{1. (}a) Umezawa, H.; Takaaki, A.; Uotani, K.; Hamada, M.; Takeuchi T.; Takahashi, S. J. Antibiot. **1980**, *33*, 1594. (b) Uotani, K.; Naganawa, H.; Kondo, S.; Aoyagi, T.; Umezawa, H. J. Antibiot. **1982**, *35*, 1945.

^{2.} Kondo, S.; Uotani, K.; Miyamoto, M.; Hazato, T.; Naganawa, H.; Aoyagi, T.; Umezawa, H. J. Antibiot. 1978, 31, 639.

^{3.} Tomoda, H.; Kumagai, H.; Ogawa, Y.; Sunazuka, T.; Hashizume, H.; Nagashima, H.; Omura, S. J. Org. Chem. 1997, 62, 2161.

^{4.} Morris, B. D.; Smyth, R. R.; Foster, S. P.; Hoffmann, M. P.; Roelofs, W. L.; Franke, S.; Francke, W. J. Nat. Prod. 2004, 68, 26.





A estrutura da ebelactona A (1) foi determinada por cristalografia de raios X e a estrutura da ebelactona B (2) foi proposta baseada na comparação dos dados espectroscópicos com os da ebelactona A.

Produtos naturais que contém anéis β -lactonas exibem uma ampla variedade de propriedades biológicas o que tem estimulado grande interesse em suas sínteses.⁵ As ebelactonas quando consideradas como moléculas alvo apresentam considerável complexidade estrutural, pois possuem 7 centros estereogênicos e uma dupla ligação trissubstituída. Além disso, estes

^{5.} Pommier, A.; Pons, J. M. Synthesis 1993, 441.

compostos possuem uma função cetona altamente enolizável em condições ácido/base e um anel β -lactona *trans*-dissubstituído (Figura 1).

1.1. Isolamento^{1a}

Um extrato da cultura de solos actinomicetos em acetato de butila foi concentrado a pressão reduzida e o óleo residual obtido foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano-clorofórmio-acetato de etila (5:5:1). As frações ativas foram combinadas e o concentrado foi submetido a uma coluna de sílica gel reversa com metanol-água (1:1), sendo verificada a presença de dois picos ativos (ebelactona A e ebelactona B). Os dois compostos foram recristalizados com metanol-água, sendo a ebelactona A obtida em um rendimento duas vezes maior do que a ebelactona B.

A ebelactona A ($[\alpha]_D$ -221 (*c* 1,0, MeOH)) apresentou-se como um sólido cristalino (P.F. 86 °C) com fórmula molecular C₂₀H₃₄O₄, estabelecida através de análise elementar e espectrometria de massas. A ebelactona B também foi obtida como um sólido cristalino (P.F. 77 °C) de massa molecular C₂₁H₃₆O₄. Ambos os compostos apresentaram espectros de I.V. semelhantes.

1.2. Estudos Biossintéticos⁶

Estudos biossintéticos, utilizando marcadores isotópicos, a partir de precursores acetatos, propionatos e butiratos indicaram que as ebelactonas têm uma mesma origem biossintética, similar a observada para os macrolídeos antibióticos produzidos por *Streptomyces*. A incorporação dos ácidos radioativos, [¹⁴C]-acético e [¹⁴C]-propiônico, nas ebelactonas veio a comprovar que estes são precursores biossintéticos das mesmas.

^{6.} Uotani, K.; Naganawa, H.; Aoyagi, T.; Umezawa, H. J. Antibiot. 1982, 35, 1670.

Ao se promover a incorporação de $[1-^{13}C]$ -propionato à ebelactona A, observou-se o enriquecimento dos picos referentes aos carbonos 1, 3, 5, 7, 9 e 11, ao passo que na ebelactona B foi observado o enriquecimento dos picos 3, 5, 7, 9 e 11 (Figura 2).

Experimentos realizados com $[1-^{13}C]$ -acetato estabeleceram que o C13 e o C14 da ebelactona A e da ebelactona B são derivados do ácido acético. Já os experimentos com $[1-^{13}C]$ -butirato estabeleceram que o C1 da ebelactona B é derivado do ácido butírico (Figura 2).

Desta forma, segundo os resultados obtidos por Umezawa e colaboradores, temos na ebelactona A a incorporação de uma molécula de ácido acético e seis de ácido propiônico e na ebelatona B a incorporação de uma molécula de ácido acético, cinco de ácido propiônico e uma de ácido butírico (Figura 2).

Figura 2



1.3. Elucidação Estrutural^{1b}

A estrutura da ebelactona A foi determinada como sendo (2S,3S,4S,6E,8R,10S,11R,12R)-3,11-dihidroxi-2,4,6,8,10,12-hexametil-9-oxo-6-tetradecenoico-1,3-lactona através de estudos de RMN de ¹H e de ¹³C, espectrometria de massas, análise elementar, I.V., U.V. e cristalografía de

raios-X. A estrutura da ebelactona B foi proposta como sendo (2S,3S,4S,6E,8R,10S,11R,12R)-2-etil-3,11-dihidroxi-4,6,8,10,12-pentametil-9-oxo-6-tetradecenoico-1,3-lactona via comparação com dados espectrométricos da ebelactona A.

A fórmula molecular da ebelactona A foi estabelecida como sendo $C_{20}H_{34}O_4$ via análise elementar e espectrometria de massas. No espectro de massas foi observado um pico referente ao íon molecular (*m/z* 338) e outro referente ao produto de descarboxilação (*m/z* 294). O espectro de U.V. apresentou um comprimento de onda máximo em 291 nm em metanol e o espectro de I.V. (Figura 3) indicou a presença de hidroxilas (3500 cm⁻¹), de uma β -lactona (1820 cm⁻¹) e de carbonila (1695 cm⁻¹).





Espectro de I.V. da (-)-ebelactona A.

A análise do espectro de RMN de ¹H (Tabela 1-Figura 4) mostrou a presença de uma estrutura parcial CH₃CHCHCHCH₃ e, com base nos dados espectrométricos da β -lactona esterastina (**3**)² e do antibiótico 1233A (**4**),³ a estrutura é mostrada como sendo A (Figura 5). O espectro de RMN de ¹H também indicou a presença das estruturas parciais B e C, unidas através de um

^{*.} Figura adaptada da referência 1(a).

grupo carbonila. No espectro de RMN de 13 C foi verificada a presença de 2 carbonilas, 7 CH₃, 2 carbonos olefínicos, 2 CH₂ e 7 CH.

Tabela 1: Dados dos espectros de RMN de ¹ H das ebelactonas A (1) e B ((2) e
da acetilebelactona (1a).*	

	δ ppm; multiplicidade (J em Hz)			
Atribuição ^{**}	ebelactona A (1)	ebelactona B (2)	acetilebelactona	
			(1a)	
2'-H ₃	-	1,06; t (7,0)	-	
1'-H ₂	-	~1,86	-	
2-CH ₃	1,38; d (7,5)	-	1,39; d (7,5)	
2-Н	3,29; dq (7,5; 4,0)	3,20; dt (7,0; 4,0)	3,27; dq (7,5; 4,0)	
3-Н	3,88; dd (4,0; 8,0)	3,92; dd (4,0; 8,0)	3,89; dd (4,0; 8,5)	
4- H	~2,00	~2,00	~2,00	
4-CH ₃	0,87; d (6,5)	0,86; d (6,5)	0,86; d (6,5)	
5-H ₂	~1,80 - 2,35; m	~1,80 - 2,38; m	~1,80 - 2,38; m	
6-CH ₃	1,73; d (2,0)	1,73; d (2,0)	1,73; d (2,0)	
7 - H	5,04; m	5,04; m	5,13; m	
8-H	3,59; dq	3,58; dq	3,53; dq	
	(10,0; 7,0)	(10,0; 7,0)	(10,0; 7,0)	
8-CH ₃	1,20; d (7,0)	1,12; d (7,0)	1,12; d (7,0)	
10 - H	2,86; dq (7,5; 3,0)	2,86; dq (7,5; 3,0)	2,98; dq (6,5; 6,5)	
10-CH ₃	1,10; d (7,5)	1,10; d (7,5)	1,05; d (6,5)	
11 - H	3,50; m	3,51; m	5,12; m	
11 - OH	3,03; m	3,04; m	-	
12-Н	~1,40	~1,40	~1,40	
12-CH ₃	0,79; d (6,5)	0,78; d (6,5)	0,86; d (6,5)	
13-H ₂	~1,70	~1,70	~1,70	
14-H ₃	0,87; t (7,0)	0,87; t (7,0)	0,85	
11-Ac	-	-	2,04; s	

$$\begin{array}{c} 0\\ 1\\ R_1 \end{array} \begin{array}{c} 0\\ 3\\ Me \end{array} \begin{array}{c} 0\\ 7\\ Me \end{array} \begin{array}{c} 0\\ R_1 \end{array} \begin{array}{c} 0\\ 0\\ 1\\ 1\\ 1 \end{array} \begin{array}{c} 0\\ R_2 \\ 1\\ 1\\ 1 \end{array} \begin{array}{c} 0\\ R_2 \\ R_1 \end{array} \begin{array}{c} 0\\ R_1 \\ R_2 \\ R_1 \end{array} \begin{array}{c} 0\\ R_1 \\ R_2 \\ R_1 \end{array} \begin{array}{c} 0\\ R_1 \\ R_1 \\ R_2 \\ R_1 \\ R_1$$

1: $R_1 = CH_3$; $R_2 = H$

2:
$$R_1 = {}^{2'}CH_3 {}^{1'}CH_2$$
; $R_2 = H$
1a: $R_1 = CH_3$; $R_2 = CH_3 CO$

*Espectro adiquirido em

CDCl₃ usando TMS como referência interna. **

Figura 4⁷



Espectro de RMN de ¹H da (-)-ebelactona A (CDCl₃, 400 MHz).



Espectro de RMN de ¹H da (-)-ebelactona B (CDCl₃, 400 MHz).

^{7.} Paterson, I.; Hulme, A. N. J. Org. Chem. 1995, 60, 3288.



Figura 5: Estruturas parcias da ebelactona A

O tratamento da ebelactona A (1) com anidrido acético, em piridina, forneceu a acetilebelactona A (1a-Figura 6, Tabela 1), cujo espectro de RMN de ¹H apresentou uma variação no sinal referente a 11-H, de δ 3,50 para δ 5,12, indicando a presença de uma hidroxila em C11. A presença de um CH em C12 foi determinada via experimentos de desacoplamento de spin da dihidroebelactona (1b, Figura 6), obtida através da hidrogenação catalítica da ebelactona A (1). A irradiação do sinal em δ 2,93, que está entre os sinais de 10-H (δ 2,86) e 11-OH (δ 3,0), alterou a multiplicidade no sinal referente a 11-H (δ 3,53, d, J = 8,0 Hz), sugerindo 12-CH.

A análise do espectro de I.V. do éster metílico (1c, Figura 6), obtido a partir da metanólise da ebelactona A (NaOH 0,01N/MeOH), indicou a presença de uma hidroxila (3500 cm⁻¹), de um éster (1730 cm⁻¹) e de uma carbonila (1705 cm⁻¹).

Figura 6



Baseando-se nos dados espectrais obtidos, Umezawa e colaboradores determinaram a estrutura plana da ebelactona A (3,11-dihidroxi-2,4,6,8,10,12-hexametil-9-oxo-6-tetradecenoico-1,3-lactona). A confirmação da estrutura proposta se deu via cristalografia de raios-X de seu *p*-bromobenzoato em C11, sendo que tal técnica também permitiu a elucidação da configuração absoluta da ebelactona A (2S,3S,4S,6E,8R,10S,11R,12R).^{1b}

1.4. Atividade Biológica^{1,8}

Substâncias que possuem a capacidade de inibir a atividade enzimática, através da associação reversível a uma dada enzima, de forma a alterar a ligação enzima/substrato e/ou seu número de reciclagem, são conhecidas por inibidores enzimáticos. Atualmente, boa parte das drogas disponíveis são constituídas por estas substâncias.

Estas substâncias podem atuar por uma série de mecanismos. Em alguns casos, os inibidores são estruturalmente semelhantes ao substrato, podendo competir com o mesmo pelo sítio ativo da enzima, ligando-se especificamente

^{8.} Koller, W.; Trail, F.; Parker, D. M. J. Antibiot. 1990, 43, 734

a ele, mas não reagindo com o mesmo. Portanto, neste tipo de mecanismo de inibição (inibição competitiva), temos a redução da concentração da enzima livre disponível para a ligação com o substrato, devido à formação da ligação enzima-inibidor. Em alguns casos, não se têm semelhanças estruturais entre o inibidor e o substrato, sendo que a inibição se dá via coordenação do inibidor ao complexo enzima/substrato (inibição não competitiva), e neste caso, o processo de inibição provavelmente se dá através da distorção do sítio ativo, acarretando na perda da atividade catalítica da enzima. Podemos ter ainda inibidores que podem se ligar tanto ao sítio enzimático envolvido na ligação com o substrato quanto ao sítio enzimático que participa da catálise (inibição mista).⁹

As ebelactonas agem como inibidores de aminopeptidases *N*formilmetionina, lipases e esterases. Estes inibidores apresentam baixa toxicidade, não acarretando na morte de ratos após a injeção intraperitoneal de 250 mg/Kg de rato. As ebelactonas A e B apresentam 50% de inibição de esterase na concentração de 0,056 μ g/mL e 0,00035 μ g/mL, respectivamente, não sendo detectada atividade antimicrobial em 100 μ g/mL.

As ebelactonas A e B apresentaram potente atividade como inibidores de cutinases produzidas por fungos, podendo agir como protetores de doenças de plantas. As ebelactonas são os primeiros exemplos de inibidores de cutinases oriundas de microorganismos. Neste sentido, a fim de determinar a atividade inibidora de cutinases de fungos, Köller e colaboradores fizeram uso de duas enzimas purificadas a partir da *Venturia inaequalis* (pH ótimo 6,6) e *Rhizoctonia solani* (pH ótimo 9,5). Ambas as cutinases foram inibidas pelas ebelactonas, sendo que no teste com a cutinase extraída da *Rhizoctonia solani*

^{9.} Voet, D.; Voet, J. G.; Pratt, C. W. Fundamentos de Bioquímica, ArtMed, São Paulo, SP, 2000, pp 335-342.

a ebelactona B mostrou uma atividade 300 vezes maior do que a ebelactona A, ao passo que com a cutinase extraída da *Venturia inaequalis* a ebelactona A apresentou-se significativamente mais ativa em comparação a ebelactona B.

A atividade das ebelactonas como inibidoras enzimáticas encontra-se sumarizada na Tabela 2.

	$IC_{50} (\mu g/mL)^*$				
Inibidor	cutinase ^{**}		esterase	lipase	fMet AP ^{***}
	V. i.	<i>R. s.</i>	(fígado de porco)	(pâncreas de porco)	Rato vivo
Ebelactona A	0,08	4,0	0,056	0,003	0,08
Ebelactona B	0,67	0,013	0,00035	0,0008	0,02

Tabela 2: Atividade biológica das ebelactonas.

IC₅₀ é a concentração para 50% de inibição.

** V. i., Venturia inaequalis, R. s., Rhizoctonia solani.

*** fMet AP refere-se a aminopeptidase *N*-formilmetionina

1.5. Ebelactonas: Sínteses totais

1.5.1. Síntese descrita por Paterson e colaboradores^{7,10}

Inicialmente, Paterson e Hulme relataram a síntese racêmica da ebelactona A em 12 etapas, a partir da 3-pentanona, baseada em sucessivas reações aldólicas e em um rearranjo do tipo Ireland-Claisen.¹⁰ A primeira síntese assimétrica da ebelactona A (1) foi relatada em 1995 também pelo grupo de Paterson,⁷ confirmando a configuração absoluta atribuída por Umezawa e colaboradores. Assim como na síntese da (\pm)-ebelactona A a síntese da (-)-ebelactona A, descrita por Paterson e colaboradores, foi fundamentada por uma série de reações aldólicas e um rearranjo do tipo Ireland-Claisen.

^{10.} Paterson, I.; Hulme, A. N. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 7513.

A rota para obtenção do fragmento C3-C14 da (–)-ebelactona A foi iniciada por uma reação aldólica entre a 3-pentanona **6** e a 2-etilacroleína **7**, mediada pelo reagente quiral triflato de (–)-diisopinocanfeilborana,¹¹ fornecendo o aduto aldol *syn* **8** (Esquema 1).^{*} Proteção da hidroxila em C11

com TBSOTf e 2,6-lutidina forneceu o éter de silício 9, o qual foi submetido a uma nova reação aldólica, mediada por triflato de 9-borabiciclo-[3,3]-nonana e Et₃N, com a metacroleína 10, fornecendo o aduto aldol 11.



Esquema 1

O tratamento do aduto aldol **11** com anidrido propiônico, Et₃N e quantidade catalítica de DMAP¹², forneceu o éster **12** (Esquema 2). Uma solução de LDA foi adicionada a uma solução do éster **12** em THF, contendo cloreto de trimetilsilila e Et₃N, originando o (*E*)-silil ceteno acetal **13**, o qual é aquecido de forma a permitir o rearranjo [3,3]-Ireland-Claisen.¹³ Hidrólise do grupo TMS com solução aquosa de HCl 1N, seguido de reação com

^{11. (}a) Paterson, I.; Lister, M. A.; McClure, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4787. (b) Paterson, I.; Lister, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 585.

^{*.} Numeração dos carbonos segue a adotada na referência 1.

^{12.} Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1978, 17, 569.

^{13.} Pereira, S.; Srebnik, M. Aldrichim. Acta 1993, 26, 17.

diazometano, forneceu o éster metílico 14, o qual após redução com DIBAL-H, deu origem ao aldeído 15.



Esquema 2

A construção da ligação C2-C3 se deu através de uma reação aldólica do tipo *anti* entre o aldeído **15** e o tioéster **16** (Esquema 3), mediada por $^{\circ}$ Hex₂BCl e Et₃N.¹⁴ Entretanto, o produto foi obtido como uma mistura dos isômeros **17a**:**17b**:*syn* aldol na proporção de 44:52:4.

^{14.} Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Bakshi, R. K.; Pandiarajan, P. K.; Singaram, B. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 3441.



Esquema 3

A hidrólise do tioéster **17a** com hidroperóxido de lítio resultou no ácido carboxílico **18** (Esquema 4).¹⁵ Reação com PhSO₂Cl e piridina¹⁶ forneceu a β -lactona **19** em 85% de rendimento. Desproteção do grupo TBS em C11 com 40% de HF em CH₃CN seguido de redução sob as condições de Tatsuta e Kinoshita,¹⁷ forneceu a ebelactona A em 77% de rendimento, mas em baixa seletividade na formação do estereocentro em C12 (61:39).

^{15.} Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. Tetrahedron Lett. 1987, 28, 6141.

^{16.} Adam, W. Baeza, J.; Liu, J. C. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 2000.

^{17.} Nakata, M.; Takao, H.; Ikeyama, Y.; Sakai, T.; Tatsuta, K.; Kinoshita, M. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1981, 54, 1749.



Esquema 4

A síntese descrita requer 12 etapas a partir da 3-pentanona 6 e levou a formação da (–)-ebelactona A em 4% de rendimento global.

1.5.2. Síntese descrita por Mandal¹⁸

A segunda síntese da (-)-ebelactona A foi descrita por Mandal em 2002. A análise retrossintética (Esquema 5) mostra que a (-)-ebelactona A poderia ser obtida a partir do acoplamento do tipo Suzuki-Miyaura entre a borana **20** e o iodeto vinílico **21**.

^{18.} Mandal, A. K. Org. Lett. 2002, 12, 2043.



Esquema 5: Análise retrossintética de Mandal

A obtenção da borana **20** é iniciada pela reação aldólica entre a *N*propioniloxazolidinona **22** e o α -benziloxiacetaldeído,¹⁹ conduzindo ao produto de aldol **23** (Esquema 6). Tratamento do aduto aldol **23** com AlMe₃ e Me(OMe)NH.HCl forneceu a correspondente amida de Weinreb a qual deu origem a enona **24**, após tratamento com brometo de 2-propenilmagnésio. Redução 1,3-*anti* com Me₄BH(OAc)₃,²⁰ seguido de tratamento com Me₂C(OMe)₂/PPTS forneceu o acetonídeo **25**. Por fim, a hidroboração seletiva do acetonídeo **25** com 9-BBN, segundo a metodologia de Still,²¹ forneceu a borana **20**.

19. Evans, D. A.; Kaldor, S. W.; Jones, T. K.; Clardy, J.; Stout, T. J. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 7001.

^{20.} Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. J. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 3560.

^{21.} Still, W. C.; Barrish, J. C. J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 2487.



Para a obtenção do iodeto vinílico **21** Mandal promoveu a reação do tipo Roush duplamente assimétrica,²² entre o aldeído **26** e o (*E*)-crotilboronato **27**, conduzindo ao álcool homoalílico **28** (Esquema 7). Proteção da hidroxila secundária com TIPSOTf, seguido de hidrogenação da ligação dupla forneceu o di-silil éter **29**. Clivagem seletiva do grupo TBS primário com quantidade catalítica de PPTS em etanol e subseqüente oxidação de Swern²³ forneceu o aldeído **30**. Reação do aldeído **30** com (*E*)-crotil tributilestanana na presença de BF₃.OEt₂ forneceu o álcool homoalílico **31**. Proteção da hidroxila em C9 com TBSOTf e 2,6-lutidina, seguido de ozonólise e tratamento com dimetil sulfeto, forneceu o aldeído **32** que foi transformado no acetileno **33** usando a metodologia de Corey e Fuchs.²⁴ Reação do acetileno **33** com PhMe₂SiLi e CuCN,²⁵ seguido de tratamento com *N*-iodosuccinimida em MeCN/THF²⁶ forneceu o iodeto vinílico **21**.

^{22. (}a) Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Palmer, M. A. J. J. Org. Chem. 1987, 52, 316. (b) Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 6348.

^{23.} Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D. J. Org. Chem. 1978, 43, 2480.

^{24.} Corey, E. J.; Fuchs, P. L. Tetrahedron Lett. 1972, 13, 3769.

^{25.} Fleming, I.; Newton, T. W.; Roessler, F. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1981, 2527.

^{26.} Stamos, D. P.; Taylor, A. G.; Kishi, Y. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 8647.

CO2[/]Pr CO₂ⁱ Pi OTBS TBSO OH 1. TIPSOTf, 2,6-lutidina TBSO OTIPS peneira molecular, -78 °C, 30 min CH₂Cl₂, 0 °C a 25 °C, 6-12 h CHO g 11 11 `Me Et₃N, 20 °C, 10 h, NaOH aq. 2. 5% Pd/C, H₂, 25 °C, 12 h Ŵе Me Me Ŵе Me 85% 26 98% (2 etapas) 29 28 ed = 97:3 1. PPTS, EtOH, 55 °C, 16 h OTIPS ОН OTIPS SnBu₃ 2. (COCI)2, DMSO, CH2CI2, -78 °C OHC Me 11 Me 9 9 11 BF₃.OEt₂, -98 °C a 25 °C, 8 h 30 min. Et₃N. -78 °C a -20 °C. 30 min Ŵе Me Мe Мe Me 97% ed = 96:4 98% (2 etapas) 30 31 1. CBr₄, Ph₃P, 0 °C 1. TBSOTf. 2.6-lutidina TBSO OTIPS Me TBSO OTIPS 2.i. ⁿBuLi, -78 °C a 0 °C, 2 h CH₂Cl₂, 0 °C a 25 °C, 16 h OHC Me 2. O3, CH2Cl2/MeOH (1:1, v:v) 11 Me 2.ii. Mel, 0 °C a 25 °C, 12 h -78 °C, Me₂S, -78 °C a 25 °C, 3 h Мe Me Me Мe Мe Me 83% (2 etapas) 32 33 90% (2 etapas) 1. PhMe₂SiLi, CuCN, 0 °C 40 min, 0 °C, 1 h OTIPS TBSO N-iodosuccinimida Me MeCN/THF (4:1, v/v) 9 11

Ŵе

21

Мe

Ŵе

Me

Esquema 7

Acoplamento do tipo Suzuki-Miyaura²⁷ entre a borana **20** e o iodeto **21** forneceu o produto **34** (Esquema 8). O tratamento do composto **34** com CSA em MeOH/CH₂Cl₂ promoveu a clivagem seletiva do acetonideo e do grupo TBS e subseqüente tratamento com naftaleneto de lítio acarretou na remoção do éter benzílico. Clivagem do 1,2-diol com periodato de sódio, seguida de oxidação do aldeído intermediário usando as condições de Pinnick,²⁸ forneceu o ácido carboxílico **35**. Reação de lactonização com PhSO₂Cl e piridina,¹⁶

25 °C, 16 h

90% (2 etapas)

^{27.} Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A. J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 314.

^{28.} Bal, B. S.; Childers, W. E., Jr; Pinnick, H. W. Tetrahedron 1981, 37, 2091.

conduziu a β -lactona, a qual foi submetida à oxidação em C9 sob as condições de Dess-Martin.²⁹ Finalmente, clivagem do grupo TIPS usando 48% HF em CH₃CN forneceu a (–)-ebelactona A (1).

Esquema 8



A síntese descrita levou a formação da (–)-ebelactona A (1) em 20% de rendimento correspondente às 20 etapas.

1.5.3. Síntese descrita por Fleming e colaboradores³⁰

Fleming e colaboradores concretizaram a síntese da 2-*epi*-ebelactona A em 2004, fazendo uso da química de organo-silício.^{30b} O mesmo grupo havia descrito, em 1990, a síntese parcial da ebelactona A, segundo a mesma

^{29. (}a) Dess, D. B.; Martin, J. C. J. Org. Chem. **1983**, 48, 4155. (b) Dess, D. B.; Martin, J. J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113, 7277. (c) Ireland, R. E.; Liu, L. J. Org. Chem. **1993**, 58, 2899. (d) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. J. Org. Chem. **1994**, 59, 7549 (e) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. J. Org. Chem. **1999**, 64, 4537.

^{30. (}a) Fleming, I. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1879. (b) Archibald S. C.; Barden, D. J., Bazin, J. F. Y.; Fleming, I.; Foster, C. F.; Mandal, A. K.; Mandal, A. K.; Parker, D.; Takaki, K.; Ware, A. C.; Willians, A. R. B.; Zwicky, A. B. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1051.

metodologia.^{30a} A análise retrossintética (Esquema 9) proposta mostra que a ebelactona A poderia ser obtida a partir do acoplamento entre os fragmentos C1-C5 (**36**), C6-C8 (**37**) e C9-C14 (**38**).

Esquema 9: Análise retrossintética de Fleming e colaboradores.



A preparação do fragmento C1-C5 (**36**) foi iniciada por uma adição conjugada de divinil ciano cuprato de lítio à β -sililacriloil sultama **38**³¹ (Esquema 10) fornecendo o produto **39**. Remoção do auxiliar quiral com MeOMgI forneceu o composto **40**, o qual sofreu a primeira metilação com LDA/MeI conduzindo a olefina **41**, que foi posteriormente convertida ao composto **42**, após seqüência de 6 etapas.

^{31.} Oppolzer, W.; Mills, R. J.; Pachinger, W.; Stevenson, T. Helv. Chim. Acta 1986, 69, 1542.


Metilação do éster **42** forneceu o composto **43**, o qual foi então transformado no ácido **44**, após saponificação e conversão do grupo silila à hidroxila (Esquema 11). O tratamento do ácido **44** com ^{*t*}BuCHO, TMSOTf, seguido de reação com TBAF.AcOH e oxidação sob as condições de Dess-Martin,²⁹ forneceu o correspondente aldeído **36** (Esquema 11).

Esquema 11



Fleming e colaboradores também descreveram uma outra abordagem sintética para obtenção do fragmento C1-C5 (Esquema 12). Reações dos aldeídos **45a,b** com o (*E*)-crotilboronato **27** derivado do tartarato de diisopropila,²² forneceu os álcoois **46a,b**. Ozonólise forneceu os correspondentes aldeídos que foram oxidados aos hidróxiácidos **47a,b**, os quais foram posteriormente convertidos ao aldeído **36**.

Esquema 12



O fragmento C6-C8 consiste no alenilsilano **37**, o qual pode ser obtido a partir do álcool propargílico **48** via o éster sulfonato **49** (Esquema 13).³² O álcool propargílico **48** por sua vez pode ser obtido através da redução da 4-trimetilsililbut-3-in-2-ona sob as condições de Midland e Brown.³³

^{32. (}a) Fleming, I.; Takaki, K.; Thomas, A. P. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1987, 2269. (b) Buckle, M. J.

C.; Fleming, I.; Gil, S.; Pang, K. L. C. Org. Biomol. Chem 2004, 2, 749.

^{33. (}a) Brown, H. C.; Pai, G. G. J. Org. Chem. 1982, 47, 1606. (b) Midland, M. M.; McDowell, D. C.; Hatch,

R. L.; Tramontano, A. A. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 867.



A primeira rota sintética utilizada para obtenção do fragmento C9-C14 (**30**), teve início com uma reação de adição conjugada entre a sultama de Oppolzer **50** e o 2-propenilciano cuprato de lítio, resultando no aduto **51** (Esquema 14). Remoção do auxiliar quiral seguido de metilação forneceu o éster **52**. As próximas etapas envolveram a redução do éster, tosilação da hidroxila e incorporação do grupo CH₃ através de reação com cuprato de dimetila, resultando no composto **53**. Subseqüente hidroboração forneceu o álcool primário **54**, o qual foi então convertido ao aldeído **30**, após seqüência de 5 etapas.



Fleming e colaboradores ainda experimentaram outras duas alternativas sintéticas para obtenção do composto **30**, nas quais não estava envolvido o estereocontrole baseado na química de organo-silício. Na primeira rota o centro em C12 é oriundo de uma alquilação de Evans, ao passo que os centros em C10-C11 foram gerados a partir de uma reação aldólica do tipo Evans-*syn* (Esquema 15). O composto **55** é convertido ao composto **56**, via uma reação de alquilação de Evans. A *N*-butiriloxazolidinona **56** é posteriormente convertida ao aldeído **57**, após seqüência de 3 etapas. Reação aldólica entre o aldeído **57** e o enolato de boro **58**, forneceu o aduto de aldol **59** em apenas 14% de rendimento. A próxima etapa envolveu a transamidação utilizando as

condições de Weinreb.³⁴ Tratamento da β -hidroxicetona **59** com MeONHMe.HCl e AlMe₃ forneceu a amida de Weinreb **60**, a qual foi então convertida ao aldeído **30**.

Esquema 15



Na segunda rota sintética desenvolvida para o fragmento C9-C14 não envolvendo a química de organo-silício, Fleming e colaboradores descrevem a preparação do fragmento C9-C14 (**30**) de forma equivalente à descrita por Mandal no Esquema 7.¹⁸ Neste caso, o álcool homoalílico **28** foi preparado a partir da reação do tipo Roush entre o aldeído **26** e o (*E*)-crotilboronato **27**. O álcool **28** foi então convertido ao éter de silício **30**, após seqüência de 4 etapas (Esquema 16).

^{34. (}a) Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. Synth. Commun. 1982, 12, 989. (b) Sibi, M. P. Organic Preparations and Procedures Int. 1993, 25, 15.



Primeiramente foi realizado o acoplamento entre o alenilsilano **37** (fragmento C6-C8) e o aldeído **30** (fragmento C9-C14), sendo o produto **61** obtido como uma mistura de diastereoisômeros (Esquema 17). Entretanto, como a hidroxila em C9 será posteriormente oxidada, a baixa seletividade obtida nesta reação não representa um sério problema para a continuidade da síntese da ebelactona A (**1**).

Esquema 17



Proteção da hidroxila secundária do composto **61a** com TESOTf e 2,6lutidina, seguido de sililcupração²⁵ forneceu o correspondente vinilsilano **62** (Esquema 18), o qual foi então transformado no iodeto vinílico **63** (fragmento C6-C14) após tratamento com *N*-iodo-succinimida.²⁶

Esquema 18



O acoplamento do tipo Nozaki-Hiyama-Kishi, entre o iodeto vinílico **63** e o aldeído **36**, forneceu o álcool **64** como uma mistura de diastereoisômeros em C5 (Esquema 19).

Esquema 19



O tratamento do álcool 64 com SOCl₂ conduziu à mistura dos cloretos 65a/65b (Esquema 20). O tratamento desta mistura de cloretos com di-*terc*-butilbifenil lítio, conduziu ao composto 66 havendo, entretanto, a

epimerização do centro estereogênico em C2. Finalmente, o composto **66** foi convertido ao correspondente ácido **67** o qual após tratamento com PhSO₂Cl e piridina,¹⁶ forneceu uma mistura da 2-*epi*-ebelactona **68** e do 11-benzenosulfonato **69**.

Esquema 20



Fleming e colaboradores descrevem várias rotas para a obtenção dos fragmentos C1-C5 (**36**) e C9-C14 (**30**). Entretanto os autores encontraram dificuldades nas etapas finais da síntese. Além da epimerização do centro em C2 ao se tratar à mistura dos cloretos **65a** e **65b** com LIDBB e na etapa final de lactonização, também observaram a formação do 11-benzosulfonato. Considerando as rotas mais eficientes para a obtenção dos fragmentos envolvidos na proposta sintética de Fleming, a mistura dos composto 2-epi-

ebelactona A (68) e do 11-benzosulfonato (69) foi obtida em 26 etapas e em um rendimento global de 0,25%.

2. Objetivos

Nosso objetivo inicial consistiu no desenvolvimento de uma abordagem convergente e eficiente para a síntese da (–)-ebelactona A. Planejamos uma rota sintética, baseada em reações já desenvolvidas e experimentadas com sucesso em nosso grupo de pesquisa para a síntese de moléculas complexas do ponto de vista estrutural.³⁵

É nossa intenção que esta rota sintética possa conduzir também a obtenção de derivados da (–)-ebelactona A com potencial atividade farmacológica.

3. Análise Retrossintética

A nossa análise retrossintética para a (–)-ebelactona A (Esquema 21) mostra que esta pode ser obtida a partir do iodeto de alquila **70** (fragmento C1-C5) e do iodeto vinílico **71** (fragmento C6-C14). Tanto **70** como **71** seriam provenientes de um intermediário comum, similar ao álcool **72**.

O iodeto de alquila **70** pode ser obtido a partir do álcool primário **72**, oriundo do aduto aldol **73**, obtido a partir da metacroleína **10** e da *N*-propioniloxazolidinona **74**. O iodeto vinílico **71** é visto como proveniente do intermediário **76**, que pode ser preparado a partir do epóxido **75**. O epóxido **75** pode ser obtido a partir do álcool **72** (intermediário comum nesta proposta de síntese da (–)-ebelactona A), após oxidação da hidroxila em C5, seguido de acoplamento do tipo Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), redução do éster obtido para um álcool alílico e epoxidação.

^{35. (}a) Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; Vilcachagua, J. P.; Nigsch, F. J. Org. Chem. 2005, 70, 2225. (b) Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; de Sousa, M. A. Org. Lett. 2003, 5, 265. (c) Dias, L. C.; de Sousa, M. A. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 5625.



Esquema 21: Análise Retrossintética.*

4. Resultados e Discussão

4.1. Preparação do fragmento C1-C5

4.1.1. Sintese do Iodeto 70

Nossa abordagem sintética para a obtenção do fragmento C1-C5 aldólica assimétrica iniciou-se com reação (*R*)-*N*a entre а propioniloxazolidinona 74 (obtida via acilação da correspondente

^{*} A numeração dos carbonos segue a adotada na referência 1.

^{**} A numeração entre parêntesis refere-se aos átomos no fragmento C6-C14.

oxazolidinona)^{36,37} e a metacroleina **10**, através da utilização de MgCl₂ como ácido de Lewis, na presença de Et₃N, TMSCl e NaSbF₆, em AcOEt como solvente (Esquema 22). O aduto aldol **73** foi isolado em 77% de rendimento com seletividade de aproximadamente 97:3 (*anti:syn*), determinada por espectroscopia de RMN de ¹H. ^{38,39}

Esquema 22



Vários estudos comprovam que o uso de oxazolidinonas *N*-aciladas como **74** em reações do tipo aldol *syn* com tetracloreto de titânio ou trifluorometanossulfonato de di-*n*-butilborila fornece adutos aldólicos *syn* com elevado nível de estereocontrole.³⁷ Entretanto, a aplicação desta metodologia na obtenção dos correspondentes adutos aldólicos *anti* não é bem sucedida. Recentemente, Evans e colaboradores descreveram que a utilização de MgCl₂ como ácido de Lewis, na presença de Et₃N e clorotrimetilsilano (TMSCl), catalisa reações aldólicas entre *N*-aciloxazolidinonas quirais e aldeídos aromáticos ou α,β -insaturados com elevada diastereosseletividade *anti*.³⁸

^{36.} Evans, D. A.; Gage, J. R. Org. Synth. 1989, 68, 83.

^{37. (}a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 2127. (b) Evans, D. A.; Takacs, L.

R.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartroli, J. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109. (c) Evans , D. A.; Taber, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4675. (d) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. J. Am. Chem. Soc. **1979**, *101*, 6120.

^{38. (}a) Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, W. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 392. (b) Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. Org. Lett. 2002, 4, 1127.

^{39.} Dias, L. C.; Steil, L. J.; Vasconcelos, V. A. Tetrahedron: Asymmetry 2004, 15, 147.

onde o magnésio encontra-se coordenado não somente aos oxigênios do enolato e do aldeído mas também ao oxigênio da carbonila da *N*-propioniloxazolidinona (Figura 7), sendo que a aproximação do aldeído ocorre pela face menos impedida. Já as reações do tipo aldol *syn* passam por um intermediário cíclico quelado do tipo cadeira, onde o ácido de Lewis encontra-se coordenado apenas aos átomos de oxigênio do enolato e do aldeído, sendo que a orientação da carbonila do auxiliar quiral é oposta à do oxigênio do enolato, a fim de minimizar efeitos de dipolo.





Segundo Evans e colaboradores,³⁸ as reações aldólicas do tipo *anti*, catalisadas por haletos de magnésio, ocorrem via o ciclo catalítico apresentado no Esquema 23. Inicialmente, tem-se a formação do complexo Mg-*N*-propioniloxazolidinona (**A**), que subseqüentemente reage com Et₃N dando origem ao enolato (**B**), o qual é reversivelmente adicionado ao aldeído, formando o aldolato de magnésio (**C**). Por fim, o clorotrimetilsilano intercepta

Āе

D

. Bn

irreversivelmente o aldolato, que subseqüentemente libera o centro metálico para outra molécula de *N*-propioniloxazolidinona.

Ŵе

С

Bn

Esquema 23

A próxima etapa envolveu a desproteção da hidroxila secundária do aduto aldol **73** com ácido trifluoracético em MeOH seguido de clivagem redutiva do auxiliar quiral em **77** com LiBH₄ e MeOH,⁴⁰ sendo o diol **78** obtido em 79% de rendimento, correspondente a 2 etapas (desproteção da hidroxila secundária e clivagem redutiva do auxiliar quiral) (Esquema 24).

^{40.} Evans, D. A.; Ratz, A. M.; Huff, B. E.; Sheppard, G. S. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 3448.



A configuração relativa (*syn:anti*) de adutos de aldol pode ser estabelecida através da análise dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C. Normalmente, constantes de acoplamento pequenas entre os hidrogênios nas posições 2 e 3 (H₂ e H₃) (3-5 Hz) são observadas para adutos *syn*, enquanto valores maiores de constante de acoplamento (7-10 Hz) comumente são observados em adutos *anti*. No espectro de RMN de ¹³C o deslocamento químico da metila α carbonila de adutos *syn* (9-12 ppm) é inferior ao observado para adutos *anti* (12-18 ppm).⁴¹ A análise detalhada do espectro de RMN de ¹³C do composto 77, mostrou que os sinais obtidos condiziam com aqueles descritos na literatura para o aldol "Evans *anti*", com o sinal referente a metila em C2 (α carbonila) aparecendo em 15,4 ppm. No espectro de RMN de ¹H não foi possível determinar com absoluta certeza os valores das constantes de acoplamento dos hidrogênios em C2 e C3, devido à sobreposição dos sinais.

A configuração absoluta do composto 77 foi confirmada por comparação do valor de $[\alpha]_D$ do aduto aldol 77 ($[\alpha]^{25}_D$ -35.0; *c* 1.23, CH₂Cl₂) com os dados do correspondente enantiômero descrito na literatura ($[\alpha]_D$ +57.8; *c* 1.46, CH₂Cl₂).^{38(a)}

^{41.} Heathcock, C. H. em Asymmetric Synthesis; Morrison, R. T., Ed.; Academic Press: Orlando, FL, **1984**, Vol. 3, pp 111-212.

Proteção das hidroxilas do diol **78** com TBSOTf e 2,6-lutidina forneceu o diéter de silício **79** em 69% de rendimento (Esquema 25).

A próxima etapa envolveu a tentativa de hidroboração. Optamos por não promover este estudo no aduto aldol **73** a fim de evitar a formação de produtos de lactonização, oriundos do ataque da hidroxila em C5 (formada na hidroboração) na carbonila exocíclica em C1, já observado em substratos semelhantes na literatura⁴² e também no nosso grupo de pesquisa. Primeiramente, realizamos a reação de hidroboração do diéter de silício **79** com 9-BBN⁴³ (solução 0,5M em THF), seguido de tratamento oxidativo (Esquema 25). Várias modificações nos parâmetros experimentais (temperatura reacional, concentração dos reagentes e tempo de reação) e no tratamento oxidativo (meio tamponado ou meio básico) foram testadas, mas o álcool **80** não foi obtido em nenhuma das condições experimentadas. Tentamos ainda promover a reação de hidroboração utilizando BH₃.SMe₂,⁴⁴ mas novamente o produto **80** não foi obtido.





^{42.} Day, B. W.; Kangani, C. O.; Avor, K. S. Tetrahedron: Asymmetry 2002, 13, 1161.

^{43. (}a) Crimmins, M. T.; Al-awar, R. S.; Vallin, I. M.; Hollis, W. G., Jr.; O'Mahony, R.; Lever, J. G.; Bankaitis-Davis, D. M. J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 7513. (b) Ohba, M.; Kawase, N.; Fujii, T. J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 8250.

^{44.} Dias, L. C.; Diaz, G.; Ferreira, A. A.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. Synthesis 2003, 603.

Sendo assim, optamos por testar a reação de hidroboração com outros grupos protetores nas hidroxilas em C1 e C3 (Esquema 26). Tratamento de 77 com TESOTf e 2,6-lutidina a 0 °C em CH₂Cl₂, forneceu o éter de silício 81 em 63% de rendimento para duas etapas (remoção do TMS e proteção com TES) (Esquema 26). Clivagem redutiva do auxiliar quiral com $LiBH_4$ e H_2O^{45} em éter a 25 °C, forneceu o álcool primário 82 em 58% de rendimento. Proteção da hidroxila primária C1 cloreto de tritila em com (TrCl), dimetilaminopiridina (DMAP) e Et₃N em CH₂Cl₂ a 25 °C forneceu o composto 83 em 38% de rendimento (rendimentos para as duas últimas etapas não foram otimizados).

Esquema 26



Em seguida, reação de **83** com 9-BBN (solução 0,5M em THF) em THF a 25 °C, seguido de tratamento oxidativo com EtOH, tampão fosfato pH 7,0 e H_2O_2 30%, não forneceu o álcool primário **84** esperado, sendo recuperado o material de partida e o material mono protegido com tritil, sem o grupo TES em C3 (Esquema 27). Em contrapartida, a reação de **83** com BH₃.SMe₂

^{45.} Evans, D. A.; Fitch, D. M. J. Org. Chem. 1997, 62, 454.

(solução 2M em THF) forneceu o álcool **84** em 30% de rendimento e em baixa diastereosseletividade (66:34) (Esquema 27).



Esquema 27

Essa baixa seletividade indicou que a escolha dos protetores não foi a mais adequada. A análise dos resultados obtidos mostra que não há diferença entre as faces *re* e *si* na dupla ligação e neste ponto, decidimos utilizar um protetor cíclico, que poderia fornecer um ambiente mais propício para que a reação de hidroboração ocorresse com melhor diastereosseletividade. Desta forma, como alternativa de obtenção do álcool 2,3-*anti* e 2,4-*syn*, fizemos uso do protetor cíclico *p*-metoxibenzilideno acetal.

Reação do diol **78** com *p*-metoxibenzaldeído dimetil acetal e quantidade catalítica de CSA,⁴⁶ em CH₂Cl₂ a 25 °C, forneceu o PMB-acetal **85**, em 87% de rendimento (Esquema 28).

^{46.} Johansson, R.; Samuelsson, B. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1984, 2371.



A estereoquímica relativa para o PMB-acetal **85** foi confirmada via análise das constantes de acoplamento no espectro de RMN de ¹H. Os altos valores de constante de acoplamento entre Ha-Hd (J = 11,4 Hz) e Hc-Hd (J = 11,4 Hz) e Hc-Hd (J = 11,4 Hz) estabelecem a estereoquímica *trans*, proposta para a ligação C2-C3 em **85**, e conseqüentemente, *anti* para **78**.

A próxima etapa envolveu a reação de hidroboração diastereosseletiva do PMB-acetal **85**. Tratamento de **85** com 9-BBN conduziu a **72** em apenas 31% de rendimento (Esquema 29). Tratamento do PMB-acetal **85** com BH₃.SMe₂ (2 equiv, solução 2M em THF) sob agitação a -30 °C por 36 h, seguido de tratamento oxidativo com EtOH, NaOH 3M e H₂O₂ 30%, forneceu o álcool primário **72** em 70% de rendimento e em uma relação diastereoisomérica > 95:5.



Para confirmação da estereoquímica relativa do álcool **72** promoveu-se a desproteção do benzilideno acetal a fim de se obter o triol **86** (Esquema 30). Em uma primeira tentativa de obtenção do triol **86**, o álcool **72** foi tratado com resina ácida (Dowex[®]) em CH₂Cl₂ e H₂O, a temperatura ambiente por 60 h. A reação foi então filtrada, diluída com água e extraída com CH₂Cl₂, sendo recuperado apenas o material de partida. Em uma segunda tentativa o álcool **72** foi mantido sob agitação em ácido acético 80%, a temperatura ambiente por 2 h, e o meio foi então neutralizado com solução aquosa de NH₄OH 50%. O produto não foi obtido e o material de partida não foi recuperado. Para evitar perdas na solução aquosa, o álcool foi tratado com CSA em metanol por 3 dias sob aquecimento a 50 °C. A mistura foi concentrada sob vácuo, sendo o triol (**86**) obtido em 47% de rendimento. O espectro de RMN de ¹³C apresentou apenas 4 sinais [δ 14,3 (CH₃); 36,6 (CH); 68,8 (CH₂) e 83,3(CH)], confirmando a estereoquímica relativa para as ligações C2-C3 e C3-C4, pois trata-se de um triol simétrico.

Esquema 30



Devido a problemas encontrados na purificação do triol **86**, dificultando a obtenção de espectros melhores deste composto, optamos por promover a abertura do protetor PMP do álcool **72** a fim de obter o diol simétrico **87**.^{*} Tratamento do álcool **72** com DIBAL-H a -30 °C em CH₂Cl₂ forneceu o diol simétrico **87** (Esquema 31), cujo espectro de RMN de ¹³C apresentou apenas 10 sinais [δ 12,5 (CH₃); 37,5 (CH); 55,3 (CH₃); 66,3 (CH₂); 73,6 (CH₂); 81,1 (CH); 113,8 (CH); 129,5 (CH); 130,6 (C₀); 159,3 (C₀).]. Este resultado confirma que o produto obtido na etapa de hidroboração do PMB-acetal **85** é o álcool **72**, já que o diol **87**, assim como o triol **86**, trata-se de um composto simétrico.

Esquema 31



Um resultado semelhante com relação à estereoquímica observada na hidroboração de **85** foi constatado por Breite e Zahn^{47a} ao promover a hidroformilação do alceno **88** (Esquema 32), similar ao PMB-acetal **85**.

^{*} Este resultado foi obtido em conjunto com o pesquisador, bolsista de pós-doutorado FAPESP, Giovanni B. Rosso (Processo 04/10751-4).

^{47. (}a) Breit B.; Zahn, S. K. J. Org. Chem. 2001, 66, 4870. (b) Hoffmann, R. W. Chem. Rev. 1989, 89, 1841.



Tratamento de 88 com Rh(CO)₂acac/4 P(OPh)₃ em tolueno conduziu ao aldeído 89 em 80% de rendimento e >99:1 de seletividade. Por sua vez, tratamento de 90, que não possui a metila em C₂, conduziu à mistura 47:53 de 91a: 91b. Segundo Breit e Zahn, o alceno 88 adotaria uma conformação em solução similar à conformação A (Figura 8), a fim de minimizar as interações repulsivas do tipo 1,3-dimetil *syn*-pentano e tensão alílica $(A_{1,2})^{47b}$ observadas na conformação B (Figura 8). Neste caso, a metila em C2 estaria exercendo um papel fundamental no controle da diastereosseletividade da reação. Além disto, o substituinte em C2 estaria forçando a aproximação do catalizador [L_nRhH] pela face *re*, menos impedida da dupla ligação e conseqüentemente levando a formação do produto 89. Na ausência deste grupo metila em C2 (alceno 90) a formação do produto 3,4-syn (91b) seria favorecida, mas não de forma significativa, em relação ao produto 3,4-anti (91a) (Esquema 32). Este dado suporta tanto a análise dos resultados da hidroformilação realizada por Breit e Zahn com o alceno **88**,^{47a} como o resultado obtido em nosso trabalho, em que a hidroboração de 85 conduziu a 72, com alta seletividade.

Figura 8



Na sequência, tratamento do álcool **72** com trifenilfosfina, iodo e imidazol em CH_2Cl_2 a 0 °C por 15 min e a 25 °C por 40 min,⁴⁸ forneceu o iodeto **70** (fragmento C1-C5) em 86% de rendimento (Esquema 33).

Esquema 33



Desta forma, o fragmento C1-C5 (iodeto **70**) foi obtido em 6 etapas a partir da *N*-propioniloxazolidinona (**74**), em um rendimento global de 32%. Os centros em C2 e C3 são oriundos de uma reação tipo aldol *anti*, com diastereosseletividade de 97:3 (*anti:syn*) e o centro em C4 foi introduzido através de uma reação de hidroboração diastereosseletiva, em uma relação diastereoisomérica >95:5. A estereoquímica relativa foi determinada como sendo 2,3-*anti* e 2,4-*syn* através da comparação com os dados de RMN de ¹H e de ¹³C com o aduto aldol descrito na literatura e de acordo com os dados de constante de acoplamento do PMB-acetal **85** e os dados de RMN de ¹H do

^{48.} Dias, L. C.; de Oliveira, L. G. Org. Lett. 2004, 15, 2587.

triol simétrico **86** e do diol simétrico **87**. A confirmação da configuração absoluta foi determinada via comparação dos valores de $[\alpha]_D$ do aduto aldol **77** com o correspondente enantiômero descrito na literatura.

4.1.2. Síntese do fragmento β-Lactona^{*}

Como alternativa para se realizar o acoplamento entre os fragmentos C1-C5 e C6-C14 e providenciar um caminho eficiente para a obtenção de derivados da (–)-ebelactona A, investigamos uma rota para a construção do fragmento β -lactona, a partir do álcool 72. Vale ressaltar que essa seqüência de reações estudadas para a construção do anel β -lactona poderá ser utilizada nas etapas finais da síntese da (–)-ebelactona A. Também é nossa intenção realizar alguns estudos biológicos com as β -lactonas obtidas.

Tratamento do álcool **72** com tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila⁴⁹ em CH₂Cl₂, na presença de quantidade catalítica de CSA (Esquema 34), seguido de reação com PPTS (1.4 equiv) em MeOH, forneceu o diol **92** em 75% de rendimento (2 etapas). Proteção das hidroxilas em C1 e C3 do diol **92** com TBSOTf e 2,6-lutidina forneceu o di-éter de silício **93** em 75% de rendimento. Remoção seletiva do protetor TBS em C1 com HF-piridina a -30 °C forneceu o álcool primário **94** em 88% de rendimento.

^{*.} Esta parte do trabalho foi realizada em conjunto com o pesquisador, bolsista de pós-doutorado FAPESP, Giovanni B. Rosso (Processo 04/10751-4).

^{49.} Patil, V. J. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 1481.



Oxidação da hidroxila primária em C5 sob as condições de Swern²³ forneceu o correspondente aldeído, o qual foi subseqüentemente oxidado ao ácido **95** (65%, 2 etapas) sob as condições de Pinnick (Esquema 35).²⁸ Desproteção da hidroxila secundária em C3 do ácido **95** com TBAF forneceu o β -hidroxi ácido **96**, o qual foi submetido à reação de lactonização sob as condições de Adam,¹⁶ com TsCl e piridina, fornecendo a β -lactona **97** em 33% de rendimento (não otimizado) (Esquema 35).

O espectro de I.V. da lactona **97** apresentou uma banda intensa em 1820 cm⁻¹, região característica de carbonila de anéis β -lactona (1820 - 1840 cm⁻¹).⁵⁰ No espectro de I.V. da (–)-ebelactona A, também observa-se uma banda intensa em 1820 cm⁻¹.

^{50.} Searles, G. W. em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1984**, Vol. 7, pp 363-401.



Esta seqüência levou a formação da β -lactona de maneira eficiente, sem epimerização do centro α carbonila. Sendo a β -lactona **97** obtida em 13 etapas em um rendimento global de 2,8%, a partir da *N*-propioniloxazolidinona (**74**).

4.2. Estudos Visando a Síntese do Segmento C6-C14

4.2.1. Rota Alternativa Visando a Obtenção do Fragmento C9-C14

Antes de termos visualizado que os fragmentos da (–)-ebelactona A poderiam ser preparados a partir de um intermediário comum, testamos uma rota alternativa para a obtenção do fragmento C9-C14 (Esquema 36). Reação aldólica entre a (*S*)-*N*-propioniloxazolidinona **98** e o aldeído **99** na presença de tetracloreto de titânio em CH₂Cl₂ forneceu o aduto aldol **100** em 69% de rendimento e em uma relação diastereoisomérica de 87:13 . Assim, realizamos a reação com a (*S*)-*N*-propioniloxazolidinona **98** e o aldeído **99** na presença de triflato de di-*n*-butilborila e Et₃N em CH₂Cl₂, a -78 °C. O aduto aldol **100** foi obtido em 77% de rendimento com seletividade maior que 95:5, determinada por espectroscopia de RMN de ¹H.

Com o aduto aldol **100** em mãos, voltamos nossa atenção para a reação de hidrogenação catalítica da ligação dupla, que poderia conduzir à formação estereosseletiva do centro C12 da ebelactona. O aduto aldol **100** foi submetido à reação de hidrogenação catalítica com H₂, Pd/C 5%, em AcOH, a temperatura ambiente, por 5 horas, sendo constatado, por espectroscopia de RMN de ¹H, a não conversão do material de partida. Em nova tentativa, o aduto aldol **100** foi submetido à reação de hidrogenação catalítica com H₂, Pd/C 10% em AcOEt, mantendo-se a mistura reacional em agitação por 16 h, sendo obtido o produto **101** em 50% de rendimento como uma mistura diastereoisomérica de 50:50.

Esquema 36



Devido à ausência de seletividade obtida na reação de hidrogenação promovemos a proteção da hidroxila secundária do aldol **100** (Esquema 37). Reação do aldol **100** com TBSOTf e 2,6-lutidina forneceu o aldol sililado **102** em baixos rendimentos, sendo recuperado o auxiliar quiral ((*S*)-*N*-

propioniloxazolidinona **98**), oriundo de uma reação de retro-aldol, além do produto de eliminação (perda do grupo OTBS). Proteção da hidroxila secundária com TBSCl e imidazol em DMF, a 25 °C, forneceu o aduto aldol **102** em rendimento quantitativo.

Esquema 37



Hidrogenação catalítica do aduto aldol **102**, com H₂, Pd/C 10% em AcOEt, a 25 °C não forneceu o produto esperado, sendo recuperado o material de partida. Desta forma utilização de hidróxido de paládio como catalisador forneceu o aduto aldol **103a/103b** em 80% de rendimento com seletividade 25:75 (**103a/103b**) (Esquema 38), determinada via comparação com dados espectroscópicos do enantiômero do aduto aldol todo *syn⁵¹* anteriormente sintetizado no nosso grupo de pesquisa. Através da comparação dos espectros concluímos que **103b** foi obtido como isômero principal.

^{51.} Dias, L. C.; Meira, P. R. R. J. Org. Chem. 2005, 70, 4762.



Este resultado inviabilizou a continuação deste estudo, visto que o produto **103a** era o desejado.

4.2.2. Obtenção do Fragmento C7-C13

O fragmento C7-C13 é visto como proveniente do álcool **72** (intermediário comum na nossa proposta de síntese da (–)-ebelactona A). O álcool **72** foi submetido à oxidação sob as condições de Swern,²³ com concomitante reação de acoplamento do tipo HWE com o cetofosfonato **104** na presença de NaH em THF a 0 °C, com o objetivo de preparar o éster **105** (Esquema 39). Esta reação foi realizada 2 vezes e em ambas obteve-se apenas o éster **106**, oriundo do acoplamento entre o cetofosfonato **104** e o anisaldeído proveniente da desproteção do grupo acetal. Baseado nestes resultados imprevistos e tendo em vista a sensibilidade de aldeídos com centro α -carbonila, as reações de HWE foram realizadas imediatamente após a etapa de oxidação. Desta forma, visualizamos duas possibilidades: ocorre formação do

aldeído **107** (Esquema 39) e durante o tratamento da reação temos a desproteção do acetal PMP ou então ocorre apenas a desproteção durante o curso da reação. A percepção da perda do grupo acetal por cromatografia em camada delgada é dificultada devido à proximidade entre o Rf do aldeído **107** e o *p*-metoxibenzaldeído.

Esquema 39



Baseado nestes resultados decidimos investigar outras condições reacionais para promover a oxidação de 72. O álcool 72 foi oxidado com TPAP (5 mol%), NMO (1,5 equiv.) e peneira molecular em CH_2Cl_2 , a 25 °C (Esquema 40).⁵² O aldeído 107 bruto, foi submetido a acoplamento do tipo HWE com o cetofosfonato 104, fornecendo o éster 105 em baixo rendimento (33%) e como uma mistura de epímeros em C10 (proveniente da epimerização do centro α -carbonila do aldeído 107). Oxidação do álcool 72 nas condições de Dess Martin,²⁹ seguido de reação do tipo HWE também forneceu o éster

^{52. (}a) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. Synthesis 1994, 639. (b) Bloch, R.; Brillet, C. Synlett 1991, 829.

105 como uma mistura de epímeros em C10. Várias alterações nas condições reacionais foram experimentadas, mas a epimerização no centro α -carbonila continuou sendo observada.

Esquema 40



Desta forma, decidimos promover um estudo mais detalhado desta seqüência reacional (oxidação/HWE), a fim de definir em qual etapa a epimerização do centro estereogênico em C10 estava ocorrendo.

Reação do álcool **72** nas condições de Dess-Martin²⁹ forneceu o aldeído **107** em 78% de rendimento (Esquema 41). O aldeído foi então isolado e caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C (Figura 9) antes de se promover o acoplamento. Através da análise dos espectros de RMN verificouse que a epimerização do centro α -carbonila não estava ocorrendo na etapa de oxidação, utilizando as condições de periodinana de Dess-Martin.





Figura 9



Espectro de RMN de 13 C do aldeído **107** (C₆D₆, 75MHz).

Uma vez constatado que a epimerização do centro α -carbonila estava ocorrendo na etapa de HWE, decidimos realizar o acoplamento entre o aldeído **107** e o cetofosfonato **104** em uma condição reacional mais branda. O cetofosfonato **104** foi tratado com LiCl (7 equiv) e DIPEA (1 equiv) em

acetonitrila a 25 °C,⁵³ seguido da adição do aldeído bruto (Esquema 42). Purificação por coluna "flash" forneceu o éster **105** apenas em baixos rendimentos, não sendo obsevado a epimerização do centro α carbonila.

Alternativamente, testamos uma reação⁵⁴ utilizando o cetofosfonato **104** (1,5 equiv.), Et₃N (1,2 equiv) e LiBr (1,5 equiv), a 0 °C, sendo recuperado uma mistura 1:1 do aldeído **107**:éster **105**, determinado por espectroscopia de RMN de ¹H. Em nova tentativa, o cetofosfonato **104** foi tratado com LiBr (3 equiv) e Et₃N (1,5 equiv) em THF, a 0 °C por 30 minutos, o aldeído foi então adicionado e a mistura reacional foi mantida sob agitação a 25 °C por 12 horas (Esquema 42). Purificação por coluna "flash" forneceu o éster **105** em 69% para duas etapas, em uma relação diastereoisomérica de 83:17 (isômeros em C10 não separados em coluna cromatográfica), determinada via análise de RMN de ¹³C. Embora apenas satisfatório, este foi o melhor resultado obtido para a obtenção de **105** decidimos continuar a rota sintética.

Esquema 42



A próxima etapa envolveu a redução do éster metílico **105** com DIBAL-H (3 equiv., solução 1,2M) a -78 °C (Esquema 43), sendo o álcool alílico **108**

^{53.} Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essenfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183.

^{54. (}a) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Suga, H. Chem. Lett. 1987, 323. (b) Rathke, M. W.; Nowak, M. J. Org. Chem. 1985, 50, 2624.

obtido em 98% de rendimento após purificação por cromatografia "flash". Na seqüência, o álcool alílico foi submetido à reação de epoxidação com *m*-CPBA (3 equiv.) em CH_2Cl_2 a 0 °C, fornecendo o epóxido **109** em 50% de rendimento, não sendo recuperado o material de partida.

Esquema 43



O próximo passo na síntese do fragmento C6-C13 consistiu na tentativa de abertura do epóxido em **109**, para seguir na rota sintética e também utilizar o diol obtido para determinar a estereoquímica relativa para as etapas de formação e abertura do epóxido. Aberturas régio e estereosseletivas de epóxidos quirais têm sido alvo de muitos estudos envolvendo a síntese de compostos opticamente ativos. É bastante conhecido que o ataque nucleofílico em oxiranas substituídas ocorre no carbono menos substituído. Entretanto, geralmente é necessário a presença de uma função próxima a C2 para que o controle da regiosseletividade da reação seja mais efetivo (Figura 10).⁵⁵

^{55. (}a) Righi, G.; Pescatore, G.; Bonadies, F.; Bonini, C. Tetrahedron 2001, 57, 5649. (b) Sasaki, M.; Tanino,

K.; Miyashita, M. Org. Lett. 2001, 3, 1765

Figura 10



A princípio, a abertura nucleofilica de epóxidos funcionalizados pode ocorrer nas posições C2 e C3 e por isso o controle reacional tem sido feito utilizando um reagente quelante (M), a fim de se promover o direcionamento da abertura do anel para a posição C3 através de um ataque intermolecular do nucleófilo externo (Figura 10A). A abertura na posição C2 poderia ser realizada através de um ataque nucleofilico intramolecular ou condições não quelantes (Figura 10B). Assim, o uso de reagentes organoalumínio conduz a 1,2-dióis substituídos em C3, enquanto que reagentes do tipo Gilman reagem preferencialmente na posição C2, levando a 1,3-dióis (Esquema 44).⁵⁵

Esquema 44



Conforme discutido anteriormente, a reação com Me_3Al ocorre seletivamente na posição C3. Entretanto, o pré-tratamento com BuLi leva a formação do alcóxido de lítio, resultando em uma drástica inversão de seletividade (Tabela 3).

Tabela 3: Diferença de regiosseletividade entre reagentes de organolítio e organocobre.^{55b}

TBSO OH Reagentes TBSO OH TBSO OH TBSO OH TBSO OH OH OH OH				
110 111 111		a: R = Me 112a: R = Me b: R = Et 112b: R = Et		
Reagentes	Condições	R	111:112	Rendimento (%)
Me ₃ Al	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 30 min	Me	08:92	87
BuLi/Me ₃ Al	CH ₂ Cl ₂ , -30 a 0 °C, 2h	Me	92:08	93
Me ₂ CuLi	Éter, -40 °C, 1h	Me	85:15	94
BuLi/Et ₃ Al	CH ₂ Cl ₂ , -30 a 0 °C, 2h	Et	97:03	92

Os resultados obtidos por Miyashita e colaboradores sugerem que a reação com Me₃Al/BuLi se dá via a formação de um complexo de alumínio, com preferência por uma substituição do tipo 5-exo em C2 (Figura 11).^{55b}

Figura 11



A princípio, tentamos promover a abertura regiosseletiva do epóxido **109** mediante as condições desenvolvidas por Miyashita e colaboradores.^{55b} No entanto, o tratamento do epóxido **109** com Me₃Al (4,5 equiv) e *n*-BuLi (1,8 equiv) não conduziu ao diol **113** desejado, sendo o material de partida apenas parcialmente recuperado. Algumas alterações nas condições experimentais foram testadas mas a reação de abertura do anel epóxido não ocorreu em nenhuma das condições utilizadas.
Uma outra tentativa que faz o uso de MeLi.LiBr (solução 2,2M em éter, 20 equiv) e CuCN (10 equiv), também não conduziu ao produto desejado, sendo o material de partida apenas parcialmente recuperado. Nova tentativa de abertura utilizando CuCN (10 equiv) e MeLi (solução 1,4M, 20 equiv) em CH₂Cl₂ a -78 °C (45 min) e a -30 °C (24 h), também não forneceu o produto esperado, recuperando-se o material de partida. Tratamento do epóxido **109** com CuCN (10 equiv) e MeLi (solução 1.4M, 20 equiv) em CH₂Cl₂ a -78 °C por 30 min e a -30 °C por 72 h promoveu a abertura apenas parcial do anel epóxido (Esquema 45). Testamos ainda a utilização de um cuprato misto de alta ordem, Me(2-tienil)Cu(CN)Li₂,⁵⁶ mas novamente observamos apenas a abertura parcial do anel epóxido.

Esquema 45



Frente aos resultados até aqui obtidos como: rendimento moderado na formação do epóxido **109**, às tentativas frustradas de abertura do epóxido **109**,

^{56.} Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J. A.; Parker; D. A.; Nguyen, S. L.; McCarthy, K. E. J. Organomet. Chem. 1985, 285,437.

e com base em dados anteriores obtidos em nosso grupo de pesquisa,^{35,44,52,57} optamos por dar continuidade aos nossos estudos através da utilização de protetores de silício nas hidroxila em C7 e C9.

Remoção do protetor *p*-metoxibenzilideno acetal no éster **105**, com PPTS/MeOH (Esquema 46), forneceu o diol **114** em 98% de rendimento. Proteção das hidroxilas com TBSOTf e 2,6-lutidina forneceu o éster **115** em baixo rendimento (45%), sendo que o material de partida não foi recuperado.

Esquema 46



Devido ao baixo rendimento obtido na etapa de proteção do diol **114** e pela baixa seletividade observada na formação do éster **105** (Esquema 42) optamos por testar uma outra alternativa sintética para obter o éster **115**.^{*} Felizmente, esta mudança forneceu resultados muito bons até o momento. Remoção seletiva do protetor *p*-metoxibenzila do composto **93** (ver Esquema

^{57. (}a) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 185. (b) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 8883.

^{*} Estes últimos resultados foram realizados em conjunto com o pesquisador, bolsista de pós-doutorado FAPESP, Giovanni B. Rosso (Processo 04/10751-4).

34) com DDQ e tampão fosfato pH 7,0 em CH_2Cl_2 , forneceu o álcool primário **80** em 88% de rendimento (Esquema 47).

Esquema 47



Oxidação da hidroxila primária em C11 do álcool **80**, sob as condições de Dess-Martin,²⁹ seguido de reação do tipo HWE com LiCl, DIPEA em acetonitrila não conduziu ao éster **115** esperado. Reação do tipo HWE mediada por LiBr/Et₃N em THF forneceu o éster **115** (Esquema 48) como um único isômero, em 70% de rendimento (2 etapas). Vale salientar que ao contrário do observado na formação do éster **105**, quando isolamos uma mistura 83:17, este foi o único produto isolado nesta reação. Redução do éster α,β -insaturado **115** com DIBAL-H em CH₂Cl₂ conduziu ao álcool alílico **116** em 93% de rendimento.



Esquema 48

Segundo estudos realizados independentemente pelos grupos de Isobe, Nakata e Miyashita,⁵⁸ em reações de epoxidação de álcoois alílicos mediadas por *m*-CPBA, os grupos protetores de TBS e TES além de consistirem em grupos protetores efetivos, atuam como eficientes grupos diretores. Estas reações são controladas por fatores estereoeletrônicos onde a epoxidação da dupla ligação ocorre estereosseletivamente pela face oposta ao grupo sililoxi volumoso, sendo o ataque direcionado pela interação de hidrogênio entre a hidroxila alílica e um dos oxigênios do *m*-CPBA. No estado de transição proposto (Figura 12), a cadeia carbônica principal adota um conformação *anti* linear, não havendo a coordenação do *m*-CPBA com o oxigênio do grupo sililoxi.⁵⁹

^{58 (}a) Isobe, M.; Kitamura, M.; Mio, S.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 221. (b) Maruyama, K.; Ueda, M.; Sasaki, S.; Iwata, Y.; Miyazawa, M.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4517. (c) Jorgensen, K.

B.; Koshino, H.; Nakata, T. *Heterocycles* **1998**, *47*, 679.

^{59.} Shambayati, S.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L.; Schreiber, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 697.

A próxima etapa envolveu a epoxidação do álcool alílico **116** com *m*-CPBA (Esquema 49), sendo o epóxido **75** obtido em 80% de rendimento e com ótima seletividade (>95:5), determinada por RMN de ¹H.

Finalmente, o tratamento do epóxido **75** com Me₂Cu(CN)Li₂, em THF, forneceu o diol **117** (fragmento C7-C13) em 60% de rendimento (Esquema 51). Baseados em resultados anteriores obtidos em nosso grupo de pesquisa, supõe-se que a estereoquímica relativa dos centros formados nas reações de epoxidação/abertura de epóxido seja C10-C11 (*syn*) e C11-C12 (*anti*).^{35,52,57}

Figura 12

OTBS OTBS TBSO OH TBSO m-CPBA ŌН Ó CH₂Cl₂, 0 °C 13 13 9 9 80% Ŵе Ŵе Ŵе Ŵе 75 116 ed >95:5 Me₂CuCNLi₂, THF TBS -30°C,72 h TBSO OH 60% 13 7 9 Ŵе Ŵе Me 117 (fragmento C7-C13)

Esquema 49

Desta forma, o diol **117** foi obtido em 14 etapas a partir da *N*-propioniloxazolidinona **74** e em um rendimento global de 5,5%.

Para confirmar a estereoquímica relativa 1,2-*syn* para C10-C11 e 1,2*anti* para C11-C12, formada na etapa de epoxidação seguida por abertura *trans*-seletiva, promoveremos a ciclização intramolecular do composto **117**, a fim de obter o pirano **118** (Esquema 50). Tratamento do diol **117** com TsCl em piridina, seguido de desproteção das hidroxilas em C7 e C9 com TBAF em THF, deverá conduzir ao composto cíclico **118**. Estas reações serão realizadas pelo pesquisador de pós-doutorado, Giovanni B. Rosso.

Esquema 50



5. Conclusões e Perspectivas

O iodeto **70** (fragmento C1-C5 foi obtido em 6 etapas, a partir da *N*propioniloxazolidinona **74**, com rendimento global de 32% e em boa diastereosseletividade. A estereoquímica relativa foi determinada via análise dos dados de RMN de ¹H e ¹³C dos compostos **85**, **86** e **87** e a absoluta através da comparação de $[\alpha]_D$ entre o aduto aldol **77** e o correspondente enantiômero descrito na literatura.

O diol **117** (fragmento C7-C13) foi obtido em 14 etapas e 5,5% de rendimento global a partir da *N*-propioniloxazolidinona **74**, via o álcool **72**, intermediário comum na nossa proposta sintética da (–)-ebelactona A. A configuração relativa do diol **117** deverá ser determinada através da análise dos dados de RMN de ¹H do pirano **118**.

Nosso objetivo agora é avançar na síntese do fragmento C6-C14 e esperamos concretizar a síntese da (–)-ebelactona A (1) com o auxílio do pesquisador de pós-doutorado Giovanni B. Rosso, bolsista FAPESP. Tosilação da hidroxila primária em C13 do diol 117 seguido de reação com $Me_2Cu(CN)Li_2$, deve fornecer o álcool 76. Proteção da hidroxila em C11 com acetimidato de PMB, seguido de desproteção seletiva e oxidação deverá fornecer o aldeído 119, intermediário que pode fornecer o acetileno 120

através de uma reação do tipo Corey-Fuchs.²⁴ Sililcupração²⁵ do acetileno **120** fornecerá o vinilsilano, que após tratamento com *N*-iodosuccinimida²⁶ deverá ser convertido ao iodeto vinílico **71** com retenção de configuração (Esquema 51).

Esquema 51



Com os dois fragmentos em mãos iniciaremos estudos visando seu acoplamento (Esquema 52). A primeira tentativa envolverá um acoplamento de Suzuki. Tratamento do iodeto 70 com *t*-BuLi, seguido de adição de 9-BBN-OMe deve conduzir ao intermediário 121. Acoplamento com o iodeto vinílico 71, na presença de $Pd(dppf)Cl_2^{27}$ deve conduzir a 122.

Esquema 52



Abertura do PMB-acetal com DIBAL-H seguida por remoção do protetor TBS em C9, deverá conduzir ao álcool **123** (Esquema 53). Oxidação com PDC, seguido de remoção do grupo PMB com DDQ/H₂O e concomitante lactonização deve conduzir à (-)-ebelactona A (**1**).

Esquema 53



Já testamos uma rota para a obtenção do anel β -lactona e acreditamos que a síntese total da (–)-ebelactona A poderá ser concluída em breve. Algumas modificações ainda serão investigadas com o objetivo de diminuir o número de etapas apresentadas nos esquemas 51, 52 e 53.

6. Parte Experimental

6.1.Reagentes e Solventes

As reações envolvendo condição anidra foram realizadas sob atmosfera de argônio, sendo os balões previamente flambados. Trietilamina, 2,6-lutidina, piridina, DIPEA, acetonitrila e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Metanol foi seco com Mg/I₂ e destilado. Tetrahidrofurano e éter etílico foram tratados com sódio metálico e benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. O cloreto de propinoila e cloreto de oxalila foram destilados imediatamente antes do uso. Peneira molecular foi ativada a 160 °C, sob vácuo (0,8 mmHg) por 6h. CuCN foi ativado a 65 °C, sob vácuo (0,8 mmHg) por 4 h, LiBr foi ativado a 80 °C, sob vácuo (0,8 mmHg) por 6 h. CSA foi recristalizado com AcOEt a quente.⁶⁰ Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio.

6.2. Métodos Cromatográficos

As cromatografias de adsorção (cromatografia "flash") foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (230-400 mesh). Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações. As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando-se placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F_{254} (Merck). As análise por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP 6890, utilizando-se cromatografia semi capilar HP-5 (5% PhMe silicone, 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm).

^{60 .} Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. Purification of Laboratory Chemical 1988, Pergamon Press, 3 rd Ed.

6.3. Métodos Espectrométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono (RMN de ¹³C) foram obtidos nos aparelhos Varian Gemini 300 e Varian Inova 500. As multiplicidades das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN de ¹H foram indicadas segundo a convenção: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto), quint (quinteto), dd (duplo dubleto), dt (duplo tripleto), dq (duplo quarteto), ddd (duplo dubleto), apt (aparente tripleto) e m (multipleto). 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 de infravermelho foram obtidos num aparelho Perkin-Elmer 1600 FTIR, com as freqüências de absorção sendo expressas em cm⁻¹. Os pontos de fusão foram obtidos num aparelho Microquímica MQAPF-301.

Os ângulos de desvio do plano da luz polarizada (α) foram observados nos Polarímetros Carl Zeiss Jene Polamat A (lâmpada de Hg) e LEP (lâmpada de sódio), utilizando celas de 1 cm, sendo descritos como segue: [α]_D (c (g/100mL), solvente). As conversões das raias foram feitas através da utilização da seguinte fórmula: α_{Hg} = 1,17549 (α_{Na}).

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos no aparelho VGAutoespec-Micromass.

6.4. Reagentes preparados



1-Hidroxi-1,2-benziodoxol-3(H)-ona-1-oxido (**IBX**)²⁹ A uma suspensão de 36,0 g (58,5 mmol) de oxone em 130 mL de água deionizada, adicionou-se 10,0 g (40,3 mmol) de ácido 2-iodobenzóico. A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética, a 70 °C por 3 h. Transcorrido este período, a suspensão foi resfriada a 5 °C, permanecendo nesta temperatura por 1,5 h, quando foi filtrada e o sólido obtido lavado com água destilada (6 x 20 mL) e acetona (2 x 20 mL). Obteve-se 9,63 g de um sólido branco cristalino, correspondendo a um rendimento de 85%.

P.F.: 232 °C (lit. P.F.: 233 °C).²⁹

AcO OAc 1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(H)-ona²⁹

A uma solução de 4,8 g (17,1 mmol) do IBX em 20 mL de anidrido acético previamente destilado, adicionou-se 0,024 g (0,13 mmol) de *p*-TsOH. A mistura reacional foi mantida sob agitação a 80 °C por duas horas e sob repouso, a temperatura ambiente, por mais 2 dias para recristalização. Após este período o sólido foi filtrado sob atmosfera de argônio e lavado com éter etílico anidro. Obteve-se 5,8 g do sólido branco cristalino, correspondendo a um rendimento de 80%.

P.F.: 132-134 °C (lit. P.F.: 133-134 °C).²⁹

p-Metoxibenzaldeído dimetil acetal⁴⁶

Uma solução de *p*-metoxibenzaldeído (10 mL, 82,2 mmol), trimetilortoformiato de metila (13,6 mL, 123,2 mmol) e ácido canforsulfônico (CSA) (0,14 g, 0,6 mmol) foi mantida sob agitação magnética, a temperatura ambiente por 18 h. Transcorrido este período, adicionou-se 0,14 g (1,2 mmol) de carbonato de sódio sendo a mistura resultante mantida sob agitação magnética por uma hora. O resíduo foi filtrado e o formiato de metila destilado a pressão atmosférica. Destilação sob pressão reduzida forneceu o *p*-metoxibenzaldeído dimetil acetal como um líquido incolor.



Tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila⁴⁹

p-metoxibenzílico em 5 mL de CH₂Cl₂ adicionou-se 5

mL de uma solução aquosa de hidróxido de potássio 50% e 71,3 mg (0,21 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, 0,5 mL de tricloroacetonitrila, mantendo-se a agitação nesta temperatura por 30 min. Transcorrido este período a mistura reacional foi levada a 25 °C, permanecendo sob agitação por mais 30 min. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). As fases combinadas foram secas e concentradas no rotaevaporador a pressão reduzida até 1/3 do volume inicial. A solução resultante foi filtrada com celite[®] (3 cm) e concentrada novamente no rotaevaporador, obtendo-se 1,06 g do tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila como um líquido amarelo.

Rendimento: 100%.

Rf 0,43 (hexano/AcOEt 10%).

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

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

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

Cloreto de propionila⁶¹

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

Ao término da adição do ácido propiônico, a mistura reacional foi mantida sob refluxo por 1,5 h. O produto foi purificado por microdestilação. P.E.: 76-79 °C (lit. P.E. 77-79 °C).⁶¹

6.5. Compostos preparados

N-propioniloxazolidinona (R)-(-)-(74)³⁶

A uma solução de 5,27 g (29,9 mmol) de (*R*)-4-(fenilmetil)-2oxazolidinona em 100 mL de THF a -78 °C adicionou-se 12 mL de *n*-BuLi em hexano (30,2 mmol) gota a gota por aproximadamente 15 min. Em seguida adicionou-se 2,86 mL (32,9 mmol) de cloreto de propionila previamente destilado. A solução foi deixada sob agitação a -78 °C por 30 min e posteriormente a temperatura ambiente por mais 30 min. O excesso de cloreto de propionila foi então consumido pela adição de 20 mL de solução aquosa saturada de cloreto de amônio e o solvente evaporado no rotaevaporador. A solução resultante foi extraída com CH₂Cl₂ (5 x 10 mL) e o extrato orgânico foi lavado com 15 mL de solução aquosa de NaOH 1M e 15 mL de solução aquosa saturada de NaCl. O extrato orgânico combinado foi

^{61 .} Helferich, B.; Shaefer; W. em *Organic Syntheses*, 2nd ed., John Wiley & Sons, New York, **1994**, *I*, pp 147-149.

rotaevaporador. O material resultante foi recristalizado com hexano a 0 °C obtendo-se 5,2 g da oxazolidinona (R)-(–)-74 como um sólido branco cristalino.

Rendimento: 85%.

Rf 0,57 (hexano/AcOEt 40%).

 $[\alpha]_{D}$ -100,5 (*c* 1,01; EtOH) (lit $[\alpha]_{D}$ -93,0 (*c* 1,01, EtOH)).³⁶

P.F.= 44-45 °C (lit. 44-46 °C).³⁶

I.V. (KBr): 3031, 2986, 2940, 1779, 1693, 1361, 1241, 1219, 1079 cm⁻¹.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,59 (t, 3H, J = 7,3 Hz,), 2,76 (dd, 1H, J = 9,7 e 13,3 Hz), 2,98 (m, 2H), 3,32 (dd, 1H, J = 3,2 e 13,3 Hz), 4,20 (m, 2H), 4,69 (ddd, 1H, J = 3,3 , 6,9 e 13,2 Hz), 7.29 (m, 5H).

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

HRMS calculada para C₂₂H₂₃NO₄: 233,1051; encontrado: 233,1052.

(R)-4-benzil-3-((2S,3R)-2,4-dimeti-3(trimetilsiloxi)pent-4enoil)oxazolidin-2-ona (73)

A uma solução da *N*-propioniloxazolidinona **74** (1,16 g, 5,00 mmol), MgCl₂ (48 mg, 0,5 mmol) e 530 mg de Na₂SbF₆ em AcOEt (10 mL) adicionou-se Et₃N (1,4 mL, 10,0 mmol), metacroleina (0,62 mL, 6,0 mmol) e clorotrimetilsilano (0,91 mL, 7,5 mmol), mantendo-se sob agitação a temperatura ambiente por 3 dias. Após este período filtrou-se a solução em um plug de sílica com 200 mL de éter e a mistura resultante foi então concentrada sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 10%) forneceu 1,18 g (3,12 mmol) do aldol **73**.

Rendimento: 77%.

Rf 0,36 (hexano/AcOEt 10%).

[α]_D -24.0 (*c* 1,37; CH₂Cl₂).

I.V. (filme): 3060, 3030, 2960, 1779, 1701, 1650, 1454, 1390, 1265, 1211, 1105, 1073, 1039, 879, 843, 745, 704 cm⁻¹.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,09 (s, 9H); 0,99 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,76 (s, 3H); 2,74 (dd, 1H, J = 9,7 e 13,2 Hz); 3,34 (dd, 1H, J = 3,3 e 13,2 Hz); 4,15 (m, 3H); 4,43 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,73 (m, 1H); 4,95 (t, 1H, J = 1,46 Hz); 4,97 (sl, 1H); (2s, 2H); 7,3 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 0,07; 14,2; 15,9; 38,0; 41,6; 55,1; 65,6; 80,1; 114,7; 127,3; 128,9; 129,3; 135,5; 144,9; 153,2; 176,2.

HRMS calculada para C₂₀H₂₉NO₄Si: 375,1866; encontrado: 375,1790.

(4S)-3-((3S,2R)-3-Hidroxi-2,4-dimetilfenil-4-enoil)-4-benzil -1,3-oxazolidin-2-ona (77)

^{(Bn} A uma solução do aduto aldol **73** (960 mg, 2,56 mmol) em metanol (20 mL), adicionou-se 0,2 mL de ácido trifluoracético, mantendo-se a reação em agitação magnética à temperatura ambiente por 30 min. A solução resultante foi filtrada em um plug de sílica (hexano/AcOEt 40%) e o solvente evaporado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" forneceu 776,1g do produto como um óleo amarelo.

Rendimento: 100%

Rf 0,26 (hexano/AcOEt 30%).

 $[\alpha]_{\rm D}$ -35,0 (*c* 1,23; CH₂Cl₂).

I.V. (filme): 3504, 3066, 3031, 2980, 2925, 1778, 1700, 1650, 1452, 1388, 1210 cm⁻¹.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,16 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz); 1,82 (s, 3H); 2,79 (dd, 1H, *J* = 9,5 e 13,6 Hz); 2,85 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz); 3,34 (dd, 1H, *J* = 3,3 e 13,6 Hz); 4,20 (m, 3H); 4,71 (m, 1H); 4,99 (s, 1H); 5,04 (s, 1H); 7,30 (m, 5H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 15,4; 17,7; 38,4; 41,0; 56,1; 66,6; 79,8; 114,5; 127,7; 129,3; 129,9; 135,6; 145,1; 154,1; 176,9.

OH OH (2S,3R)-2,4-dimetilpent-4-eno-1,3-diol (78)

 M_{Me} O aduto aldol 77 bruto obtido na etapa anterior foi tratado com 0,12 mL de metanol anidro e 1,4 mL (2,82 mmol) de uma solução 2 M de LiBH₄ em THF (evolução de gás) em 8,5 mL de THF, ficando sob agitação a 0 °C por uma hora. Após este período a reação foi concluída pela adição de 12 mL de solução aquosa de tartarato de Na⁺/K⁺ 1 M, ficando sob agitação por mais 30 min a 0 °C. A mistura foi então diluída com 19 mL de CH₂Cl₂ e 10 mL da solução de tartarato Na⁺/K⁺ 1 M. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 25%) forneceu 265 mg (2,04 mmol) do diol **78**.

Rendimento: 79% (para duas etapas).

Rf 0,2 (hexano/AcOEt 25%).

[α]_D -3.0 (*c* 0,75; CHCl₃).

IV (filme): 3370, 3078, 2961, 2918, 2870, 1650, 1450, 1370, 1300, 1150, 1090, 1020, 900 cm⁻¹.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,78 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz); 1,74 (s, 3H); 1,90 (m, 1H); 2,80 (sl, 2H); 3,65 (dd, 1H, *J* = 7,7 e 10,6 Hz); 3,74 (dd, 1H, *J* = 3,7 e 10,6 Hz); 3,97 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 4,89 (sl, 1H); 4,94 (s, 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), 75 MHz): δ 12,7; 15,8; 36,1; 66,8; 81,7; 112,3; 145,0.

TBSO OTBS (3R,4R)-3,5-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilpent-1me mo (79)

A uma solução de 265 mg (2,04 mmol) do diol **78** em 2,3 mL de diclorometano a 0 °C, adicionou-se 0,6 mL (5,22 mmol) de 2,6-lutidina e 1,16 mL (5,04 mmol) de TBSOTf, mantendo-se sob agitação por 1 h. Após este período adicionou-se 5 mL de água e a mistura resultante foi extraída com éter etílico. O extrato orgânico foi lavado com 5 mL de solução aquosa gelada de HCl 1%, 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 5 mL de solução aquosa saturada de NaCl. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 5%) forneceu 500 mg (1,4 mmol) do diol sililado **79**. Rendimento: 69%.

Rf 0,88 (hexano/AcOEt 10%)

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ -0,01 (s, 3H); -0,02 (s, 3H); -0,03 (s, 3H); -0,04 (s, 3H); 0,71 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 0,88 (s, 9H); 0,90 (s, 18H); 1,60 (s, 3H); 1,65 (m, 1H); 3,45 (dd, 1H, J = 6,6 e 9,5 Hz); 3,66 (dd, 1H, J = 3,3 e 9,5 Hz); 3,78 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 4,73 (sl, 2H).



(*R*)-4-benzil-3-((2*S*,3*R*)-2,4-dimetil-3-trietilsiloxi)pent-4enoil)oxazolidin-2-ona (81)

Bn Me Me A uma solução de 1 mmol do aduto aldol 77 bruto em 2,5 mL de CH₂Cl₂ adicionou-se 0,13 mL (1,12 mmol) de 2,6-lutidina e 0,22 mL (1,0 mmol) de triflato de trietilsilila (TESOTf) a 0 °C. Após 30 min de reação

adicionou-se mais 0,07 mL (0,6 mmol) de 2,6-lutidina e 0,11 mL (0,5 mmol) de TESOTf, mantendo sob agitação por mais 30 min. À mistura reacional foram adicionados 2 mL de água, as fases foram separadas e o extrato aquoso foi extraído com CH_2Cl_2 (3 x 3 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 10%) forneceu 248,7 mg (0,6 mmol) do aduto aldol **81**.

Rendimento: 63% (para duas etapas).

Rf 0,18 (hexano/AcOEt 8%).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,78 (q, 6H, J = 8,0 Hz); 1,10 (t, 9H, J = 8,0 Hz); 1,17 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,82 (s, 3H); 2,57 (dd, 1H, J = 9,5 e 13,2 Hz); 3,18 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 3,32 (dd, 1H, J = 3,3 e 13,2 Hz); 3,50 (dd, 1H, J = 3,0 e 9,0 Hz); 4,29 (m, 1H); 4,53 (m, 1H); 4,75 (d, 1H, J = 9,5 Hz); 4,83 (sl, 1H); 4,93 (sl, 1H); 7,07 (m, 5H).

OH OTES (2R,3R)-2,4-dimetil-(trietilsiloxi)pent-4-en-1-ol (82)

Me Me A uma solução de 248,7 mg (0,6 mmol) do aduto aldol 81 em

2,83 mL de Et₂O e 0,0124 mL (0,68 mmol) de H₂O a temperatura ambiente adicionou-se 0,33 mL (0,66 mmoL) de uma solução 2M de borohidreto de lítio em THF. Após 5 h adicionou-se 1,6 mL de solução aquosa saturada de tartarato de Na⁺/K⁺, as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (5 x 3 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 10%) forneceu 85,2 mg (0,35 mmol) do álcool **82**.

Rendimento: 58%.

Rf 0,27 (hexano/AcOEt 10%);

RMN de ¹H (300 MHz, C₆D₆): δ 0,64 (q, 6H, J = 8,0 Hz); 0,78 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,02 (t, 9H, J = 8,0 Hz); 1,65 (s, 3H); 1,8 (m, 1H); 2,19 (sl, 1H); 3,71 (m, 2H); 3,92 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 4,78 (sl, 1H); 4,79 (sl, 1H).

OTr OTES Me Me ((3*R*,4*R*)-2,4-dimetil-5-9,tritiloxi)pent-1-en-3-iloxi)trietilsilano (83)

A uma solução de 85,2 mg (0,35 mmol) do álcool **82** em 1,0 mL de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, adicionou-se 0,087 mL (0,63 mmol) de Et_3N , 120 mg (0,42 mmol) de cloreto de trifenilmetila e 2,16 mg (0,018 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP). Após 12 h a mistura foi diluída com hexano (2 mL), filtrada em um plug de sílica e concentrada sob vácuo. Purificação via cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 5%) forneceu 63,4 mg (0,128 mmol, 38% de rendimento), do diol protegido **83**.

Rendimento: 38%.

Rf 0.6 (hexano/AcOEt 10%).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,76 (q, 6H, J = 8,1 Hz); 1,15 (t, 9H, J = 8,1 Hz); 1,25 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,90 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 3,25 (t, 1H, J =

8,4 Hz); 3,90 (dd, 1H, *J* = 3,7 e 8,4 Hz); 4,03 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz); 4,98 (sl, 1H); 5,01 (s, 1H); 7,36 (m, 9H); 7,87 (d, 6H, *J* = 7,3 Hz).

PMP (2*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-4-(prop-1-en-2-il)-1,3dioxano (85)

Me Me A uma solução de 297,3 mg (2,29 mmol) do diol **78** em 10 mL de CH_2Cl_2 adicionou-se 0,8 mL (4,58 mmol) de *p*-metoxibenzaldeído dimetil acetal e quantidade catalítica de ácido canforsulfônico (12,7 mg). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a 25 °C por 12 h. Transcorrido este período a reação foi diluída com CH_2Cl_2 (3 mL) e adicionou-se 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃, as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (5 x 5 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 3%) forneceu 493 mg (2 mmol) do PMB-acetal **85**.

Rendimento: 87%.

Rf 0.6 (hexano/AcOEt 10%).

 $[\alpha]_{\rm D}$ -30 (*c* 1,59; CH₂Cl₂)

I.V. (filme): 3077, 2960, 2925, 2837, 1640, 1618, 1520, 1459, 1383, 1300, 1250, 1112, 1037, 904 cm⁻¹.

RMN de ¹H (C₆D₆, 300 MHz,): δ 0,43 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz); 1,81 (s, 3H); 1,89 (m, 1H); 3,27 (t, 1H, *J* = 11,0 Hz); 3,31 (s, 3H); 3,70 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz); 4,03 (dd, 1H, *J* = 4,8 e 11,0 Hz); 4,92 (s, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,5 (s, 1H); 6,8 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 7,4 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz).

RMN de ¹³C (C₆D₆, 75 MHz): δ 12,2; 17,6; 31,3; 54,7; 72,9; 88,2; 101,2; 113,7; 114,3; 128,3; 132,1; 143,5; 160,3.

HRMS calculada para C₂₀H₂₉NO₄Si: 248,1412; encontrado: 248,1245.

РМР (S)-2-((2R,4S,5R)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4il)propan-1-ol (72)

^{Me} Me A uma solução de 0,133 mg (0,54 mmol) do PMB-acetal **85** em 3,8 mL de THF adicionou-se 0,53 mL de BH₃.SMe₂ (1,06 mmol, solução 2M em THF). A mistura reacional foi mantida sob agitação a -30 °C por 36 h. A reação foi cessada pela adição de 1,5 mL de EtOH, 3,3 mL de solução aquosa de NaOH 3N e 3,3 mL de H₂O₂ 30% (evolução de gás), a mistura resultante foi mantida sob agitação a 0 °C por 30 min e a temperatura ambiente por mais 12 h. A mistura foi diluída com 6 mL de AcOEt e 6 mL de solução aquosa de sulfito de sódio 10%. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com AcOEt (5 x 4 mL). Ao extrato orgânico combinado adicionou-se 6 mL de solução aquosa saturada de NaCl, as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 30%) forneceu 100 mg (0,38 mmol) do álcool **72**, sendo recuperado o material de partida.

Rendimento: 70%.

Rf 0,28 (hexano/AcOEt 30%).

 $[\alpha]_{\rm D}$ -4 (*c* 1,16; CH₂Cl₂).

P.F. = 99-101 °C.

I.V. (filme): 3420, 3365, 2971, 2919, 2850, 1614, 1520, 1460, 1396, 1209, 1249, 1175, 1033, 970 cm⁻¹.

RMN de ¹H (C₆D₆, 500 MHz): δ 0,37 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,20 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,80 (m, 1H); 2,10 (m, 1H); 2,22 (sl, 1H); 3,17 (m, 2H); 3,30 (s, 3H); 3,76 (m, 1H); 3,91 (dd, 1H, J = 11,0 e 4,0 Hz); 3,93 (dd, 1H, J = 11,0 e 4,8 Hz); 5,30 (s, 1H); 6,8 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,60 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

RMN de ¹³C (C₆D₆, 75 MHz): δ 12,3; 15,7; 31,7; 36,1; 54,8; 63,7; 73,1; 87,8; 101,9; 113,9; 128,6, 131,9; 160,3.

HRMS calculada para $C_{15}H_{22}O_4$: 266,1518; encontrado: 266,1544.

OH OH OH (2R,3S,4S)-2,4-dimetilpentano-1,3,5-triol (86)

A uma solução de 46,5 mg (0,17 mmol) do álcool 72 em 5,8 mL Me Me de MeOH foi adicionada quantidade catalítica de CSA (4,04 mg) e a mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 72 h e a 50 °C por mais 72 h. Após este período a mistura foi concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 50%), sendo obtido 12 mg (0,081 mmol, 47% de rendimento) do triol 86.

Rf 0,13 (hexano/AcOEt 80%).

OH

Мe Мe

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): δ 14,3; 36,6; 68,8; 83,3.

(2S,4R,5R)-3-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilpentano-1,5-diol PMB. OH (87)

A uma solução de 50 mg (0,18 mmol) do álcool 72 em 2 mL de CH₂Cl₂ adicionou-se 0,4 mL de DIBAL-H (0,55 mmol, solução 1,5 M), a mistura reacional foi mantida sob agitação a -30 °C por 18 h. Após este período a mistura reacional foi transferida via cânula para um balão contendo 1,8 mL de uma solução 1:1 de CH₂Cl₂/solução aquosa saturada de tartarato de Na^+/K^+ . A mistura foi então aquecida à temperatura ambiente e mantida sob agitação magnética por mais 30 min. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (5 x 3 mL). O combinado orgânico foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação via cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 40%) forneceu 30 mg (0,11 mmol) do álcool 87. Rendimento: 61%.

Rf 0,20 (hexano/AcOEt 50%)

I.V. (filme): 3400, 3051, 2967, 2032, 2875, 1610, 1264, 1032 cm⁻¹.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz,): δ 1,01 (d, 6H, *J* = 7,0 Hz); 1,74 (sl, 2H); 2,04 (m, 2H); 3,60 (m, 5H); 3,82 (s, 3H); 4,56 (s, 2H); 6,8 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 7,30 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), 75 MHz): δ 12,5; 37,5; 55,3; 66,3; 73,6; 81,1; 113,8; 129,5; 130,6; 159,3.

PMP ((2*R*,4**R**,5*R*)-4-(*R*-1-iodopropan-2-il)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxano (70)

Me Me A uma solução de 466 mg (1,71 mmol) de trifenilfosfina e 316,6 mg (4,65 mmol) de imidazol em 2,5 mL de CH₂Cl₂, a 0 °C, adicionou-se 433 mg (1,71 mmol) de iodo. Após 10 min, uma solução do 83 mg (0,31 mmol) do álcool **72** em 0,5 mL de CH₂Cl₂ foi adicionada via cânula. A mistura reacional foi mantida sob agitação a 0 °C por 15 min e a 25 °C por 16 h. Após este período, a solução foi diluída com CH₂Cl₂ e lavada com solução aquosa saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (5 x 5mL). Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 20%) forneceu 101,5 mg (0,27 mmol) do iodeto **70**.

Rendimento: 86%.

Rf 0,30 (hexano/AcOEt 5%)

 $[\alpha]_{\rm D}$ -23,5 (*c* 3,12; CH₂Cl₂).

I.V. (filme): 3044, 2965, 2937, 2840, 1616, 1518, 1458, 1388, 1300, 1166, 1155, 1031, 828 cm⁻¹.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz,): δ 0,33 (d, 3H, J = 6,7 Hz); 1,26 (d, 3H, J = 6,7 Hz); 1,77 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 3,07 (m, 2H); 3,15 (t, 1H, J = 11,0 Hz);

3,36 (m, 1H); 3,39 (s, 3H); 3,91 (dd, 1H, *J* = 4,8 e 11,0 Hz); 5,34 (s, 1H); 6,95 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 7,65 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 9,4; 12,0; 18,9; 31,1; 38,2; 54,7; 72,7; 85,9; 101,4; 113,7; 127,8; 131,9; 160,4.

HRMS calculada para $C_{15}H_{21}IO_3$: 376,0535; encontrado: 376,0557.

OH OH (2R,3R,4S)-5-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilpentano-1,3diol (92)

A uma solução de 60 mg (0,22 mmol) do álcool **72** em 1,3 mL de CH_2Cl_2 adicionou-se via cânula 0,24 g (0,91 mmol) de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila previamente preparado e 18,6 mg de CSA (0,08 mmol). A solução resultante foi mantida sob agitação por 16 h a 25 °C. Após este período, a solução foi diluída com éter etílico e lavada com soluções aquosas saturadas de NaHCO₃ (4,5 mL); NaCl (4,5 mL) e água (4,5 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida.

A uma solução do produto bruto da etapa anterior em 13 mL de metanol adicionou-se 59 mg de PPTS (0,23 mmol), a mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 h a 45 °C. Após este período, a solução foi então concentrada sob pressão reduzida no rotaevaporador. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 50%) forneceu 39,14 mg (0,15 mmol) do diol **92**.

Rendimento: 75% (2 etapas)

Rf 0,02 (hexano/AcOEt 25%)

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,95 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz); 0,98 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz); 1,75 (sl, 1H); 1,82 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 3,60 (dd, 1H, *J* = 6,2 e 10,7 Hz); 3,68 (dd, 1H, *J* = 3,8 e 9,3 Hz); 3,54 (m, 3H); 3,78 (m, 1H); 3,80 (s, 3H);

4,08 (sl, 1H); 4,42 (d, 1H, *J* = 11,6 Hz); 4,45 (d, 1H, *J* = 11,6 Hz); 6,87 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz); 7,22 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz). RMN de ¹³C (CDCl₃, 300 MHz): 14,5; 14,6; 35,4; 37,1; 55,2; 66,9; 73,3; 74,0; 82,7; 113,9; 129,3; 129,5; 159,4.

TBSO OTBS 1-(((2*S*,3*S*,4*R*)-3,5-bis(*terc*-butildimetilsiloxi)-2,4dimetilpentiloxi)metil)-4-metoxibenzeno (93)

A uma solução de 77,4 mg (0,28 mmol) do diol **92** em 1,4 mL de CH_2Cl_2 , adicionou-se 0,071 mL (0,63 mmol) de 2,6-lutidina e 0,14 mL (0,62 mmol) de triflato de *t*-butildimetil silila. A reação foi mantida sob agitação a 0 °C, por 1 h. Após este período, adicionou-se 0,5 mL de água. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (5 x 3 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 20%) forneceu 101,3 mg (0,21 mmol) do composto **93**.

Rendimento: 76%

Rf 0,70 (hexano/AcOEt 30%)

I.V. (filme): 3053; 2961; 2926; 2855; 1725; 1613; 1511; 1465; 1246; 1180; 1070; 1033 cm⁻¹.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,02 (s, 6H); 0,03 (s, 6H); 0,86 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 0,90 (d, 3H; *J* = 7,0 Hz); 0,99 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz); 1,83 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 3,23 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz); 3,38 (dd, 1H, *J* = 7,5 e 9,8 Hz); 3,56 (m, 2H); 3,67 (dd, 1H, *J* = 5,2 e 9,8 Hz); 3,80 (s, 3H); 4,40 (s, 2H); 6,86 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz); 7,25 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ -5,4; -5,3; -4,2; -4,0; 14,5; 15,8; 18,3; 18,3; 26,0; 26,1; 37,0; 39,7; 55,3; 65,2; 72,4; 72,6; 76,5; 113,7; 129,1; 130,9; 159,0.

HO OTBS (2*R*,3*R*,4*S*)-5(4-metoxibenziloxi)-3-(*terc*-Me Me butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilpentan-1-ol (94)

Para uma solução de 62 mg (0,13 mmol) do composto **93** em 1,4 mL de THF, em um frasco de polietileno, foi adicionado 1,2 mL de uma solução estoque de HF-piridina (4,4 mL de HF-piridina, 8,7 mL de piridina e 22 mL de THF), sendo a reação mantida sob agitação a -30 °C por 72 h. A reação foi neutralizada pela transferência da mistura reacional a 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e deixada sob agitação por mais 10 min. A mistura foi então diluída com 5 mL de AcOEt, as fases foram separadas e o extrato aquoso extraído com AcOEt (5 x 5 mL) Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 30 %) forneceu 42,05 mg (0,11 mmol) do álcool **94**.

Rf 0,12 (hexano/AcOEt 10%).

Rendimento: 88%.

 $[\alpha]_{\rm D}$ -0,3 (*c* 0,74, CH₂Cl₂).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,09 (s, 3H); 0,12 (s, 3H); 0,91 (s, 9H); 0,99 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,00 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,84 (m, 1H); 2,4 (m, 1H); 2,64 (sl, 1H); 3,30 (dd, 1H, J = 6,7 e 9,2 Hz); 3,48 (dd, 1H, J = 5,9 e 9,2 Hz); 3,58 (dd, 1 H, J = 5,9 e 11,0 Hz); 3,67 (dd, 1H, J = 4,0 e 11,0 Hz); 3,72 (t, 1H, J = 5,1 Hz); 3,82 (s, 3H); 4,39 (d, 1H, J = 11,7 Hz); 4,44 (d, 1H, J = 11,7 Hz); 6,89 (d, 2H, J = 8,8 Hz); 7,26 (d, 2H, J = 8,8 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ -4,3; -4,1; 13,8; 16,3; 18,2; 26,0; 36,7; 39,1; 55,3; 65,9; 72,1; 72,7; 79,0; 113,7; 129,1; 130,6; 159,1.

Ácido(2*S*,3*S*,4*S*)-5-(4-metoxibenziloxi)-3-(*terc*-

A uma solução de 14,4 μ L (0,16 mmol) de cloreto de oxalila em 1 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C adicionou-se 23,56 μ L (0,33 mmol) de DMSO. Após 15 min adicionou-se, via cânula, 42,05 mg (0,11 mmol) do álcool **94** em 0,5 mL de CH₂Cl₂. A reação foi mantida sob agitação nesta temperatura por mais 30 min, quando então se adicionou, gota a gota, 80 μ L de Et₃N. A solução foi mantida sob agitação nesta temperatura por 30 min e por mais 30 min a 0 °C. Transcorrido este período adicionou-se 0,5 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl. A mistura foi levada a 25 °C e diluída com 3 mL de CH₂Cl₂ e 3 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl. As fases foram separadas e o extrato aquoso extraído com CH₂Cl₂ (5 x 3 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro e concentrado no rotaevaporador.

A uma solução de 0,11 mmol do aldeído obtido na etapa anterior e 0,041 mL (0,38 mmol) de 2-metil-2-buteno em 1,8 mL de *t*-BuOH, a temperatura ambiente, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 0,10 g (1,10 mmol) de NaClO₂ e 0,11 g (0,89 mmol) de NaH₂PO₄ em 1,8 mL de água destilada, permanecendo sob agitação magnética nesta temperatura por 12 h. Transcorrido este período, a mistura reacional foi diluída com 2 mL de éter etílico e 1 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com éter etílico (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 30%) forneceu 26,15 mg do ácido **95** (0,066 mmol).

Rendimento: 60% (2 etapas).

Rf 0,25 (hexano/AcOEt 30%).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 0,11 (s, 3H); 0,15 (s, 3H); 0,2 (s, 6H); 0,92 (s, 9H); 0,93 (s, 9H); 0,95 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,26 (d, 3H, J = 7,3 Hz); 2,11 (m, 1H); 2,64 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 4,00 (dd, 1H, J = 2,9 e 4,8 Hz);4,38 (d, 1H, J = 11,7 Hz); 4,45 (d, 1H, J = 11,7 Hz); 6,89 (d, 2H, J = 8,8 Hz); 7,23 (d, 2H, J = 8,8 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 300 MHz): -4,7; -4,4; 12,4; 16,1; 18,0; 25,8; 38,8; 41,6; 55,3; 71,6; 72,7; 76,2; 113,8; 129,1; 130,3; 159,2; 177,6.

HO ME ME OPMB Ácido(2*S*,3*S*,4*S*)-5-(4-metoxibenziloxi)-3-hidroxi-2,4dimetilpentanóico (96)

O ácido **95** da etapa anterior (26,15 mg, 0,06 mmol) foi tratado com TBAF (1,10 mL, 1,10 mmol) em 2 mL de THF. A reação foi mantida sob agitação a 55 °C por 48 h. Purificação por cromatografia "flash" forneceu 13,0 mg (0,046 mmol) do ácido **96**.

Rendimento: 77%.

Rf 0,20 (hexano/AcOEt 50%).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,86 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz); 1,26 (d, 3H, *J* = 7,3 Hz); 1,75 (m, 1H); 2,62 (m, 1H); 3,38 (apt, 1H, *J* = 8,8 Hz); 3,52 (dd, 1H, *J* = 4,4 e 8,1 Hz); 3,57 (dd, 1H, *J* = 4,0 e 9,2 Hz); 3,74 (s, 3H); 4,40 (s, 2H), 6,82 (d, 2H, 8,4 Hz); 7,16 (d, 2H, 8,4 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 13,7; 15,0; 36,1; 42,8; 55,3; 73,5; 75,0; 78,8; 114,0; 127,8; 129,5; 159,6; 176,3.

(3*S*,4*S*)-4-((*S*)-1-(4-metoxibenzioxi)propan-2-il)-3-Me^N OPMB metiloxetan-2-ona (97)

A uma solução de 4,20 mg (0,015 mmol) do β -hidroxi ácido **96** em 1 mL de piridina foi adicionado (0,03 mmol) de cloreto de *p*-toluenosulfonila. A mistura reacional foi mantida sob agitação a -30 °C por 72 h. Após este período adicionou-se 1 mL de água gelada. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com éter etílico (5 x 3 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por cromatografia "flash" forneceu 1,25 mg (0,005 mmol) da β -lactona **97**.

Rendimento: 33%.

I.V.(filme): 2960; 2927; 2853; 1820; 1611; 1513; 1458; 1356; 1250; 1175 cm⁻¹.

HRMS calculada para C₁₅H₂₀O₄: 264,1362; encontrado: 264,1232.

(S)-4-benzil-((2S,3S,E)-3-hidroxi-2,4-dimetilhex-4me moil)oxalan-2-one (100)

A uma solução de 350 mg (1,5 mmol) da (*S*)-*N*propioniloxazolidinona **98** em 3,3 mL de CH_2Cl_2 a -10 °C, adicionou-se 1,8 mL (0,45 mmol) de di-*n*-butilborotriflato seguido por 1,9 mL (0,27 mmol) de Et₃N, gota a gota. A temperatura foi levada a -78 °C e adicionou -se 0,14 mL (1,7 mmol) de *trans* 2-metil-2-butanal (**99**) gota a gota. A solução resultante foi mantida sob agitação magnética a -78 °C por 2 h, sendo então interrompida pela adição de 5 mL de solução gelada de tampão fosfato pH 7,0 e 5 mL de MeOH gelado. À solução turva resultante adicionou-se 5 mL de uma solução gelada 2:1 de MeOH/H₂O₂ 30%. A solução resultante foi mantida sob agitação por 1 h e o material volátil foi removido no rotaevaporador a pressão reduzida. O resíduo foi extraído com Et_2O (5 x 5 mL) e a fase orgânica lavada com 3 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio 5% e 3 mL de solução aquosa saturada de NaCl. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado no rotaevaporador a pressão reduzida. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 15%) forneceu 362,5 mg (1,15 mmol) do aduto aldol **100**.

Rendimento: 77%.

Me Me

Rf 0,23 (hexano/AcOEt 30%).

I.V. (filme): 3423; 3028; 2960; 2930; 2858; 1781; 1700; 1460; 1382; 1211; 1100; 1070; 1012; 963; 870; 836; 758; 705 cm⁻¹.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,20 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz); 1,62 (s, 3H); 1,66 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz); 1,77 (sl, 1H); 2,80 (dd, 1H, *J* = 9,5 e 13,6 Hz); 3,29 (dd, 1H, *J* = 3,3 e 13,6 Hz); 3,99 (dq, 1H, *J* = 3,3 e 6,9 Hz); 4,23 (m, 2H); 4,37 (sl, 1H); 4,70 (m, 1H); 5,63 (m, 1H); 7,30 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), 75 MHz): δ 11,0; 13,4; 38,1; 40,8; 55,6; 66,4; 75,6; 120,7; 127,5; 129,1; 129,5; 134,3; 135,2; 153,0; 177,0.

(S)-4-benzil-3-((2S,3S,*E*)-3-(*terc*-butildimetilsiloxi)-2,4-^{Me} dimetilhex-4-enoil)oxalan-2-one (102)

A uma solução de 106 mg (0,35 mmol) do aduto aldol **100** em 1 mL de DMF, adicionou-se 9,3 mg (1,37 mmol) de imidazol e 123 mg (0,81 mmol) de cloreto de *terc*-butildimetilsilila (TBSCl). A mistura reacional foi mantida sob agitação a 25 °C por 72 h, sendo então diluída com 0,5 mL de hexano e 0,5 mL de água. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com hexano (5 x 3 mL), o extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" forneceu 150 mg (0,35 mmol) do produto. Rendimento: 100%.

Rf 0,53 (hexano/AcOEt 10%).

I.V. (filme): 3065; 3033; 2980; 2927; 2858; 1780; 1700; 1450; 1039; 1217; 1105; 1015; 924; 824; 760; 701 cm⁻¹.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ -0,04 (s, 3H); 0,02 (s, 3H); 0,9 (s, 9H); 1,22 (d, 3H, J = 6,6 Hz); 1,56 (d, 3H, J = 7,3 Hz); 1,57 (s, 3H); 2,75 (dd, 1H, J = 9,5 e 13,6 Hz); 3,27 (dd, 1H, J = 3,3 e 13,2 Hz); 4,09 (m, 3H); 4,24 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 4,53 (m, 1H); 5,42 (m, 1H); 7,28 (m, 5H); RMN-¹³C (75MHz CDCl₃): δ -5,1; -4,6; 11,5; 13,1; 13,4; 18,3; 25,9; 37,8; 42,6; 55,7; 65,9; 76,6; 121,3; 127,2; 128,8; 129,3; 135,2; 136,1; 152,8; 174,9.

PMP (*R*)-2-((2*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4il)propanal (107)

Me Me A uma solução de 50 mg (0,19 mmol) do álcool 72 em 11,65 mL de CH₂Cl₂ adicionou-se 0,18 mL (9,23 mmol) de piridina, seguido de adição de 0,31 g (0,74 mmol) do reagente de Dess-Martin, mantendo sob agitação a 0 °C por 15 min e a temperatura ambiente por mais 2 h. Após este período a mistura reacional foi diluída com 6,0 mL de Et₂O e adicionou-se 2,6 mL de solução aquosa saturada de Na₂CO₃ e 3,35 mL de solução aquosa de Na₂S₂O₃ 0,5 N, mantendo sob agitação por 30 min. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (5 x 3 mL), o extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 10%) forneceu 39,4 mg (0,15 mmol) do aldeído **107**.

Rendimento: 78%.

Rf 0,43 (hexano/AcOEt 30%); P.F. = 30-33 °C.

I.V. (filme): 2962, 2842, 2727, 1720, 1614, 1520, 1463, 1338, 1246, 1095, 1033 cm⁻¹.

RMN de ¹H (C₆D₆, 300 MHz): δ 0,28 (d, 3H, J = 6,6 Hz); 1,10 (d, 3H, J = 7,3 Hz); 1,91 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 3,10 (t, 1H, J = 11,0 Hz); 3,20 (dd, 1H, J = 2,2 e 10,3 Hz); 3,30 (s, 3H); 3,80 (dd, 1H, J = 4,8 e 11,4 Hz); 5,30 (s, 1H); 6,90 (d, 2H, J = 9,0 Hz); 7,60 (d, 2H, J = 9,0 Hz); 9,70 (d, 1H, J = 2,6 Hz).

RMN de ¹³C (C₆D₆, 75 MHz,): δ 11,2; 11,8; 31,6; 47,9; 54,7; 72,6; 84,5; 101,7; 113,8; 127,7; 131,7; 160,4; 202,4.

HRMS calculada para C₁₅H₂₀O₄: 264,1362, encontrado: 264,1230.

(*E*)-4-((2*R*,4*S*,5*R*)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4-il)pent-2-enoato de metila (105)

 M_{e} Å uma suspensão de 0,05 g (0,6 mmol) de LiBr em THF (2 mL) adicionou-se (0,10 mL, 0,56 mmol) do dietilcetofosfonato de metila (104) e (0,031 mL, 0,22 mmol) de Et₃N, sendo a mistura reacional mantida sob agitação por 30min a 0 °C. Após este período o aldeído 107 bruto (0,16 mmol) dissolvido em THF (1 mL) foi adicionado via cânula e a mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 12 h. A reação foi então cessada pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (5 x 3 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 15%) forneceu 35 mg (0,11 mmol) do éster 105.

Rendimento: 69% (para duas etapas).

Rf 0,32 (hexano/AcOEt 20%).

 $[\alpha]_{\rm D}$ +28 (*c* 0,68, CH₂Cl₂).

 $PF = 111-113 \ ^{\circ}C.$

PMP

I.V. (filme): 3055, 2962, 2843, 1722, 1615, 1253, 1032 cm⁻¹.

RMN de ¹H (C₆D₆, 300 MHz), 0,28 (d, 3H, J = 6,2 Hz); 1.10 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1.8 (m, 1H); 2,3 (m, 1H); 3,03 (dd, 1H, J = 2,0 e 10,0 Hz); 3,13 (t, 1H, J = 11,0 Hz); 3,30 (s, 3H); 3,40 (s, 3H); 3,90 (dd, 1H, J = 4,8 e 11,0 Hz); 5,30 (s, 1H); 5,9 (dd, 1H, J = 1,1 e 15,7 Hz); 6,80 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,4 (dd, 1H, J = 9,2 e 15,7 Hz); 7,6 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

HRMS calculada para $C_{18}H_{24}O_5$: 320,1623, encontrado: 320,1587.

(*E*)-4-((2*R*,4*S*,5*R*)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4il)pent-2-en-1-ol (108)

Me Me A uma solução de 33 mg do éster **105** (0,4 mmol) em 2,4 mL de CH₂Cl₂ adicionou-se 1 mL de DIBAL-H (1,2 mmol, solução 1,2M em tolueno) e a mistura reacional foi mantida sob agitação a -78 °C. Após 2 h a reação foi julgada completa por placa cromatográfica e a mistura reacional foi transferida via cânula para um balão contendo 3,8 mL de uma solução 1:1 de CH₂Cl₂/solução aquosa saturada de tartarato de Na⁺/K⁺. A mistura foi então aquecida à temperatura ambiente e mantida sob agitação magnética por mais 30 min. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (5 x 3 mL). O combinado orgânico foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação via cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 30%) forneceu 61 mg (0,21 mmol) do álcool **108**.

Rendimento: 98%.

PMP

Rf 0,25 (hexano/AcOEt 30%).

I.V. (filme): 3423, 2964, 2925, 2840, 1615, 1525, 1463, 1395, 1251, 1175, 1093, 1035, 972 cm⁻¹.

RMN de ¹H (C₆D₆, 300 MHz,): δ 0,43 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,25 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 2,0 (m, 1H); 2,35 (m, 1H); 3,11 (dd, 3H, J = 1,8 e 10,0 Hz); 3,34 (t, 1H, J

= 5,5 Hz); 3,32 (s, 1H); 3,92 (m, 3H); 5,4 (s, 1H); 5,6 (dt, 1H, *J* = 5,8 e 15,7 Hz); 5,9 (dd, 1H, *J* = 9,0 e 15,7 Hz); 6 9 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz) , 7,7 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz).

$\begin{array}{c} \begin{tabular}{l} & \b$

 M_{e} M_{e} A uma solução do álcool alílico **108** (29 mg, 0,10 mmol) em CH₂Cl₂ a 0 °C adicionou-se 70 mg (0,4 mmol) de *m*-CPBA 77%. A suspensão resultante foi mantida sob agitação nesta temperatura por 4 h. Transcorrido este período adicionou-se 0,6 mL de uma solução aquosa saturada de sulfito de sódio, mantendo-se sob agitação por 30 min. Após este período, adicionou-se 0,6 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (5 x 4 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 30%) forneceu 15 mg (0,05 mmol) do epóxido **109**.

Rendimento: 50%.

Rf 0.13 (hexano/AcOEt 30%).

RMN de ¹H (C₆D₆, 500 MHz): δ 0,34 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz); 1,3 (m, 1H); 1,47 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz); 1,50 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 3,15 (m, 3H); 3,30 (s, 3H); 3,38 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,94 (dd, 1H, *J* = 11,4 e 4,8 Hz); 5,33 (s, 1H), 6,89 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 7,63 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz).

OH OH OH O M_{Me} OCH₃ (4S,5S,6R,E)-metil-5,7-dihidroxi-4,6-dimetilhept-2enoato (114)

A uma solução de 64,9 mg (0,204 mmol) do éster **105** em 9,4 mL de metanol foram adicionados 18 mg de PPTS, sendo a reação mantida sob agitação, a 45

°C, por 24 h. Após este período, o solvente foi removido a pressão reduzida. Purificação por cromatografia "flash" forneceu 34,5 mg (0,20 mmol) do diol 114.

Rendimento: 98%

Rf 0,19 (hexano/AcOEt 30%).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,86 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,15 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,76 (m, 1H); 2,56 (m, 1H); 3,49 (dd, 1H, J = 3,3 e 8,8 Hz); 3,61 (dd, 1H, J = 7,5 e 10,6 Hz); 3,73 (s, 3H); 3,77 (dd, 1H, J = 3,6 e 10,6 Hz); 5,88 (dd, 1H, J = 1,0 e 15,9 Hz); 7,05 (dd, 1H, J = 8,8 e 15, 9 Hz).

TBSO OTBS (2S,3S,4R)-3,5-bis(terc-butildimetilsililoxi)-2,4-

A 87 mg (0,18 mmol) do composto **93** em 1,8 mL de uma solução CH_2Cl_2 :tampão fosfato pH 7,0 (18:1) adicionou-se 0,06 mg (0,264 mmol) de DDQ. A solução foi mantida sob agitação magnética a 25 °C por duas horas. Transcorrido este período adicionou-se 2 mL de água destilada. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (5 x 3 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia "flash" (hexano /AcOEt 10%) forneceu 60 mg (0,16 mmol) do álcool **80**.

Rendimento: 88%

Rf 0,16 (hexano/AcOEt 5%).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,05 (s, 3H); 0,053 (s, 3H); 0,11 (s, 6H); 0,13 (s, 6H); 0,91 (s, 9H); 0,93 (d, 3H, J = 7,3 Hz); 0,93 (s, 9H); 1,02 (d, 3H, J = 7,3 Hz); 1,92 (m, 2H); 2,34 (sl, 1H); 3,47 (dd, 1H, J = 6,4 e 10,0 Hz); 3,60 (m, 2H); 3,71 (dd, 1H, J = 4,2 e 11,2 Hz); 3,78 (t, 1H, J = 4,9 Hz).
TBSO OTBS O (4*S*,5*S*,6*R*,*E*)-metil-5,7-bis(tert-butildimetilsiloxi)-Me Me 4,6-dimetilhept-2-enoato (115)

A uma solução de 51,12 mg (0,14 mmol) do álcool **80** em 2,5 mL de CH_2Cl_2 , a 0 °C, adicionou-se 0,27 mL (13,85 mmol) de piridina e 226 mg (0,53 mmol) do reagente de Dess-Martin. A reação foi então mantida sob agitação a 25 °C por 1 h. Após este período a mistura reacional foi diluída com 4,7 mL de Et_2O e adicionou-se 2,0 mL de solução aquosa saturada de Na_2CO_3 e 2,5 mL de solução aquosa de $Na_2S_2O_3$ 0,5N, mantendo sob agitação por 30 min. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et_2O (5 x 3 mL), o extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo, fornecendo o correspondente aldeído.

A uma suspensão de 50 mg (0,60 mmol) de LiBr em THF adicionou-se 0,10 mL (0,56 mmol) do dietilcetofosfonato de metila e (0,032 mL, 0,22 mmol) de Et₃N, sendo a mistura reacional foi mantida sob agitação por 30 min a 0 °C. Após este período o aldeído bruto da etapa anterior foi adicionado via cânula e a mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 12 h. A reação foi então cessada pela adição de 3 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (5 x 3 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 15%) forneceu 42,17 mg (0,095 mmol) do éster **115** (*ed* > 95:05).

Rendimento: 70% (duas etapas).

Rf 0,68 (hexano/AcOEt 30%)

I.V. (filme): 2952, 2931, 2855, 1726, 1648, 1475, 1388, 1252, 1180, 1083, 1030, 834, 768 cm⁻¹.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,01 (s, 6H); 0,02 (s, 6H); 0,80 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 0,85 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 1,04 (d, 3H, J = 6,6 Hz); 1,77 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 3,40 (dd, 1H, J = 6,2 e 9,9 Hz); 3,57 (dd, 1H, J = 3,3 e 7,3 Hz); 3,59 (s, 3H); 3,61 (dd, 1H, J = 3,0 e 6,0 Hz); 5,74 (d, 1H, J = 15,7 ppm); 7,04 (dd, 1H, J = 8,4 e 15,7 Hz).

HRMS calculada para $C_{22}H_{46}O_4Si$ [M⁺ (430,2935)-(CH₃)₃C⁺]: 373,2230; encontrado: 373,2254.

TBSO OTBS OH (4*S*,5*S*,6*R*,*E*)-5,7-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)-4,6-Me Me dimetilhept-2-en-1-ol (116)

A uma solução de 54,7 mg (0,14 mmol) do éster **115** em 2 mL de $CH_2Cl_2 a -40 \,^{\circ}C$, adicionou-se 0,34 mL (0,41 mmol) de DIBAL-H. Após 1,5 h a reação foi julgada completa por placa cromatográfica e a mistura reacional foi transferida via cânula para um balão contendo 2 mL de uma solução 1:1 de CH_2Cl_2 /solução aquosa saturada de tartarato de Na⁺/K⁺. A mistura foi então aquecida à temperatura ambiente e mantida sob agitação magnética por mais 30 min. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et_2O (5 x 3 mL). O combinado orgânico foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação via cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 30%) forneceu 54 mg (0,13 mmol) do álcool **116**

Rendimento: 93%.

Rf 0,45 (hexano/AcOEt 30%)

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 0,007 (s, 6H); 0,015 (s, 6H); 0,82 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 0,86 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,99 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,43 (sl, 1H); 1,74 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); 3,34 (dd, 1H, J = 7,0 e 9,9 Hz); 3,48 (dd, 1H, J = 3,3 e 6,2 Hz); 3,62 (dd, 1H, J = 5,13 e 9,9 Hz); 4,05 (d, 2H, J = 5,9 Hz); 5,58 (dt, 1H, J = 5,9 e 11,7 Hz); 5,73 (dd, 1H, J = 8,1 e 15,7 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 300 MHz): -5,3; -5,2; -3,9; 14,2; 18,4; 18,7; 25,9; 26,0; 26,2; 40,2; 40,5; 64,1; 65,4; 75,0; 128,2; 135,9. HRMS calculada para C₂₂H₄₆O₄Si [M⁺ (402,2985)-29]: 373,2985; encontrado:

373,2235.

((2*S*,3*S*)-3-((2*R*,3*R*,4*R*)-3,5-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)-4-metilpentan-2-il)oxiran-2-il)metanol (75)

A uma solução de 54 mg (0,134 mmol) do álcool **116** em 1,4 mL de CH_2Cl_2 , a 0 °C, adicionou-se 0,10 mg (0,40 mmol) de *m*-CPBA 77%. Após 3 h adicionou-se 0,8 mL de solução aquosa saturada se sulfito de sódio, sendo mantida sob agitação por mais 30 min, a 25 °C. Após este período, adicionou-se 0,8 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 . O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 30%).

Rendimento: 80%

Rf 0,48 (hexano/AcOEt 30%)

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ ; 0,04 (s, 6H); 0,05 (s, 6H); 0,9 (s, 9H); 0,92 (s, 9H); 1,09 (d, 2H. *J* = 7,0 Hz), 1,61 (m, 1H); 1,71 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 3,03 (m, 2H); 3,45 (dd, 1H, *J* = 6,6 e 9,9 Hz); 3,60 (dd, 2H, *J* = 6,0 e 10 Hz); 3,70 (dd, 1H, *J* = 3,5 e 5,9 Hz), 3,92 (dl, 1H, *J* = 12,1 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 300 MHz): δ -5,3; -4,2; -4,0; 13,5; 15,4; 18,3; 25,9;

TBSO OH OH (2R,3R,4S,5R,6R)-5,7-bis(*terc*-butildimetilsililoxi-2,4,6- Me Me Me Me

A uma suspensão de 0,18 mg (2,01 mmol) de CuCN em 0,5 mL de THF a -78 °C foi adicionado 5,15 mL (4,02 mmol, solução 0,78 mmol) de MeLi. Após 30 min uma solução de 54,38 mg (0,13 mmol) do epóxido 75 em 0,65 mL de THF foi adicionada e a mistura foi deixada a -30 °C por 72 h. A reação foi terminada pela adição de 1 mL de uma solução aquosa de saturada de NH₄Cl e NH₄OH (2:1) e a mistura resultante agitada a 25 °C por 2 h. As fases foram separadas c a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (5 x 5 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 30%) forneceu 34,7 mg (0,08 mmol) do diol 117.

Rendimento: 60%.

Rf 0,45 (hexano/AcOEt 30%)

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 0,00 (s, 6H); 0,08 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,69 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 0,85 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,86 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,13 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 1,79 (m, 211); 1,96 (m, 1H);3,49 (dd, 1H, J = 5,7 e 10,1 Hz); 3,55 (m, 2H); 3,63 (dd, 1H, J = 8,5 e 10,7 Hz); 3,76 (dd, 1H, J = 1,5 e 7,9 Hz), 3,92 (dd, 1H, J = 1,2 e 9,8 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): -5,5; -5,3; -4,3; -3,9; 12,3; 13,2; 13,7; 25,6; 25,9; 26,1; 26,2; 34,3; 37,4; 40,5; 65,1; 69,4; 78,0; 80,4.

41

Т

7. Espectros



Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila



Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila



Espectro de RMN de ¹³C/DEPT 90 °, 135 ° do tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (CDCl₃, 75 MHz).



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



Espectro de RMN de ¹H do composto **74** (CDCl₃, 300 MHz)





Espectro de RMN de ¹³C/DEPT 90 °, 135 ° do composto 74 (CDCl₃, 75 MHz).



Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto 74.



Espectro de massas de alta resolução (E.I.) do composto 74



Espectro de RMN de ¹H do aduto aldol **73** (CDCl₃, 300 MHz)



Espectro de RMN de ¹³C do aduto aldol **73** (CDCL₃, 75 MHz, 25 °C)



Espectro de I.V. do aduto aldol 73



Espectro de massas de alta resolução (E.I.) do aduto aldol 77



Espectro de RMN de ¹³C do aduto aldol 77 (CDCl₃, 75 MHz)



Espectro de I.V. do aduto aldol 77



Espectro de RMN de ¹³C do diol **78** (CDCl₃, 75 MHz)





Espectro de I.V. do diol 78













Espectro de RMN de ¹³C do PMB-acetal **85** (C₆D₆, 75 MHz)



Espectro de I.V. do PMB-acetal 85



Espectro de massas de alta resolução (E.I.) do PMB-acetal 85





Espectro de RMN de 13 C/DEPT 135 °, 90 ° do álcool 72 (C₆D₆, 75 MHz)



Espectro de I.V. do álcool 72



Espectro de massas de alta resolução (E.I.) do álcool 72





Espectro de RMN de ¹³C/DEPT 90 °, 135 ° do diol simétrico 87 (CDCL₃, 75 MHz)





Espectro de RMN de 13 C do iodeto **70** (C₆D₆, 125 MHz)



Espectro de RMN de 13 C/DEPT 135 °, 90 ° do iodeto 70 (C₆D₆, 125 MHz)



Espectro de I.V. do iodeto 70





Espectro de massas de alta resolução (E.I.) do iodeto 70









Espectro de RMN de ¹³C/DEPT 90 °, 135 ° do composto **93** (CDCl₃, 75 MHz)



Espectro de I.V. do composto 93




Espectro de RMN de ¹³C/DEPT 135 °, 90 ° do álcool primário **94** (CDCl₃, 75 MHz)





Espectro de RMN ¹³C do ácido **96** (CDCl₃, 75 MHz)











Espectro de I.V. do aduto de aldol 100.



Espectro de RMN de ¹³C do aduto aldol **102** (CDCl₃, 75 MHz)



Espectro de I.V. do aduto de aldol 102.





Espectro de RMN de 13 C/DEPT 135 °, 90 ° do aldeído **107** (C₆D₆, 75 MHz)



Espectro de I.V. do aldeído 107



Espectro de massa de alta resolução (E.I.) do aldeído 107.



Espectro de I.V. do éster 105





Espectro de massas de alta resolução (E.I.) do éster 105



Espectro de I.V. do álcool alílico 108







Espectro de RMN de ¹H do álcool **80** (CDCl₃, 300 MHz)



Espectro de I.V. do éster 115.



Espectro de massas de alta resolução (E.I.) do éster 115.







Espectro de massa de alta resolução (E.I.) do álcool alílico 116

յերկովիկ արդերին, որերաներ է երաներանին, որոնդություն, որոնդություն, որոնդություն, որոնդություն, որոնդություն 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 360 380 400 420 440

0

40 60 80 100

120

0.0E0

m/z





Espectro de RMN de ¹³C/DEPT 135 °, 90 ° do epóxido 75 (CDCl₃, 75MHz)



