



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Instituto de Química

TESE DE DOUTORADO

**“ ESTUDOS SOBRE A SÍNTESE DE LACTONAS
DE 10-MEMBROS: PINOLIDOXINA,
HERBARUMINA I E HERBARUMINA II ”**

Adão Aparecido Sabino

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

Campinas - S.P.
- Abril / 2002 -

UNIDADE	30
Nº CHAMADA	THUNICAMP
	Sa13e
V	EX
TOMBO BC/	53367
PROC.	124103
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	29/09/03
Nº CPD	

BIB. 290668

CM00182569-9

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP

Sa13e

Sabino, Adão Aparecido

Estudos sobre a síntese de lactonas de 10-
membros: pinolidoxina, herbarumina I e herbaru-
mina II / Adão Aparecido Sabino. -- Campinas,
SP: [s.n], 2002.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

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

1. Nozaki-Hiyama-kishi. 2. Pilolidoxina.
3. Herbarumina I. I. Pilli, Ronaldo Aparecido.
- I. Universidade Estadual de Campinas. III. Título

" A coisa mais nobre que podemos experimentar é o mistério. Ele é a emoção fundamental, paralela ao berço da verdadeira ciência. Aquele que não o conhece, que não mais pode cogitar, que não mais sente admiração, está praticamente morto !"

Albert Einstein

DEDICATÓRIA

Eu gostaria de dedicar esse trabalho aos meus pais Benedito e Teresinha que me deram à luz desse mundo, acompanhado de proteção, carinho e amor. Sem vocês eu não estaria aqui.....

Gostaria também de dedicar as minhas queridas irmãs Eva e Raquel, aproveitando para compartilhar com suas maravilhosas filhas, Ana Beatriz e Amanda Letícia, mulheres que amo de paixão.

E Finalmente, eu dedico essa tese à minha companheira e grande amor da minha vida, Gislaine, por tudo o que já vivemos e viveremos juntos....

AGRADECIMENTOS

Após um período de quase seis anos trabalhando arduamente neste projeto, eu olho para trás e vejo uma multidão de pessoas a quem sou grato pela solidariedade, companheirismo, compreensão, algumas vezes intolerância e principalmente pela capacidade crítica. Esse ambiente heterogêneo foi decisivo para que eu me sentisse à vontade para trabalhar e resolver os problemas, muitos, que surgiram ao longo dessa caminhada. Os amigos me davam força para insistir, quando o bom senso dizia o contrário e muitas vezes as críticas mais ásperas me impediam de cair na acomodação. Esse ambiente dificilmente será esquecido e sua filosofia estará comigo onde quer que eu vá.

Meus agradecimentos começam com aquele que foi o mais importante de todos. Ao professor ou melhor, ao amigo Pilli que mesmo sem me conhecer, me aceitou de braços abertos e me apoiou incondicionalmente durante o desenvolvimento desse trabalho. Ele me ensinou o verdadeiro significado de ser um cientista, sempre com suas idéias e entusiasmo cativante, mostrou que ainda é possível ser um ótimo pesquisador sem ser corrompido pelo sistema. A ele meu eterno agradecimento.

Agradeço também a grande amiga Conceição Oliveira (véia), vizinha de bancada e a quem eu mais me afeiçoei no laboratório. Ainda tenho saudades dos bons tempos em que brincávamos com todos no grupo, tornando o ambiente descontraído e extremamente agradável. Hoje à distância nos separa, mas a amizade cultivada nesse período continua forte como sempre. Agradeço também ao seu marido Jair que acabou se tornando meu grande amigo, mesmo com sua breve passagem pela Unicamp, compensada pela suas idas e vindas para a tradicional partida de futebol que compartilhávamos com certa frequência

Devo agradecer aos gaúchos que passaram pelo laboratório durante minha estadia e que me ensinaram um jeito todo especial de ser. A eles, Adriano, Marcelo (pirata), Cristina, Giovanni, Rodrigo e Lápis (com quem infelizmente eu convivi pouco) e Maurício com quem tive agradáveis momentos de discussões científicas. A todos vocês meu obrigado.

Agradeço a outros que já estavam no grupo quando cheguei como Alice, Clécio, Carlos Souto, Carlos Kleber, Liomar, Vanda, Valéria, Conceição Alves e seu Marido José (duas pessoas maravilhosas) e a grande amiga Denise Curi. Todos aos quais eu devo muitas coisas como companheirismo, conhecimento e muita receptividade quando eu cheguei.

Agradeço também a outros que chegaram depois como Leonardo, Paulo Zanotto (o grande Zé bolacha), Ivan, Andréia (que eu gostaria de ter conhecido e convivido mais tempo), Patrícia (com seu visual todo discreto...), Nilton (o tagarela do grupo!!!!), Leila e Ramon.

Gostaria também de deixar um agradecimento todo especial a grandes amigos que vieram depois e que eu considero muito, como o Gustavo (o pervertido do grupo), pessoa maravilhosa, humana, extremamente inteligente e acima de tudo muito humilde. Ao Ângelo (batatinha) pela grande amizade conquistada, e pela visão romântica da química e da educação, aproveitando também para agradecer sua esposa Luzia a quem eu posso chamar de amiga. Agradeço ao meu grande amigo e padrinho Fernando (Zé) pelos agradáveis momentos que tivemos, onde sempre travávamos discussões ferrenhas e ao mesmo tempo agradáveis sobre algum assunto. Aproveito também para agradecer a sua esposa Gisele.

Não posso deixar de agradecer aos alunos de iniciação científica que passaram pelo grupo como Ana, Bruno, Maíra (loirinha), Betinho, e aos técnicos Wanda, Cida, Gian e ao grande, e competente, amigo Rinaldo.

Um grande abraço eu devo a outras pessoas que apesar de não terem feito parte do grupo, também passaram pela minha vida nesse período como Gelson, Denise, Aline, Luciana, Adair, Jair Maggioni, Edmir (cobaia), Maurício, Luiz Antônio, Rafael, Silvio, Paulão, Denílson, Rodolfo, Elias, Mola, Edson (protegido), Elias Severino, Elias Salvador, Claudinha, Paulo T, Meiriane, Nunes, Daniela, Ítalo, João e ao grande amigo Ângelo.

Um especial agradecimento ao amigo Cláudio, com quem eu passei noites afora discutindo sobre filosofia, astronomia, ciência, futebol enfim, tudo o que tínhamos em comum.

Agradeço também aos técnicos da Unicamp, que possibilitaram as análises indispensáveis ao andamento desse trabalho, como Sonia, Soninha, Paula, Claudia, Zelinda e Cidão.

A todos que eu citei e aos que por algum motivo (velhice) eu esqueci, meu MUITO OBRIGADO. Estejam certos que de alguma forma ou outra, todos fizeram, e alguns ainda fazem, parte da minha vida e da minha história.

Como não poderia deixar de ser, meu especial agradecimento a toda minha família que sempre me apoiou em todas as minhas decisões, especialmente minha esposa, companheira e alma gêmea Gislaine.

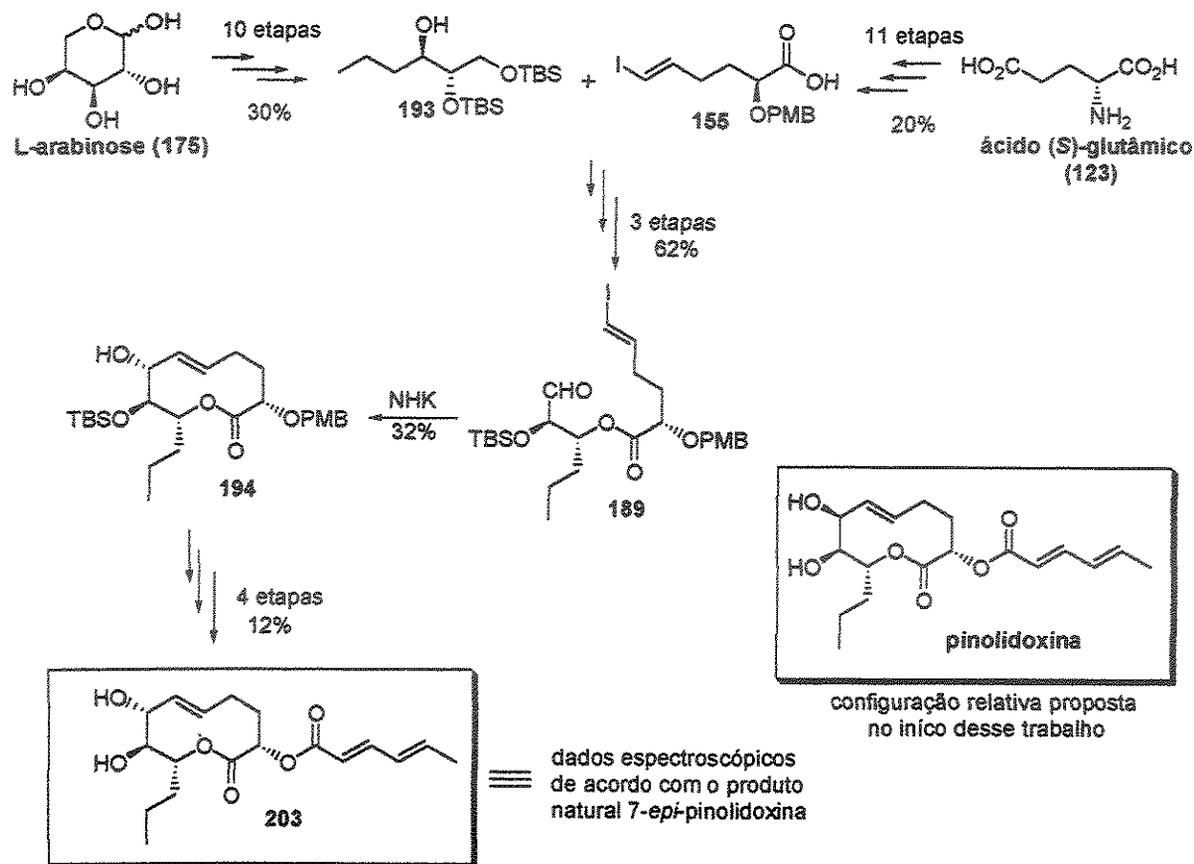
RESUMO

Esse trabalho teve como objetivo estudar a síntese de lactonas de 10-membros, com possível atividade fitotóxica, e também coletar informações sobre os aspectos estereoquímicos do acoplamento de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK), reação utilizada como etapa chave nesse trabalho.

A primeira parte desses estudos visou a síntese e determinação da configuração relativa/absoluta da pinolidoxina, uma lactona de 10-membros com atividade fitotóxica, isolada por Evidente e colaboradores, do fungo *Ascochyta pinodes*, e cuja configuração relativa parcial (C-7/C-8/C-9) foi equivocadamente atribuída por esses.

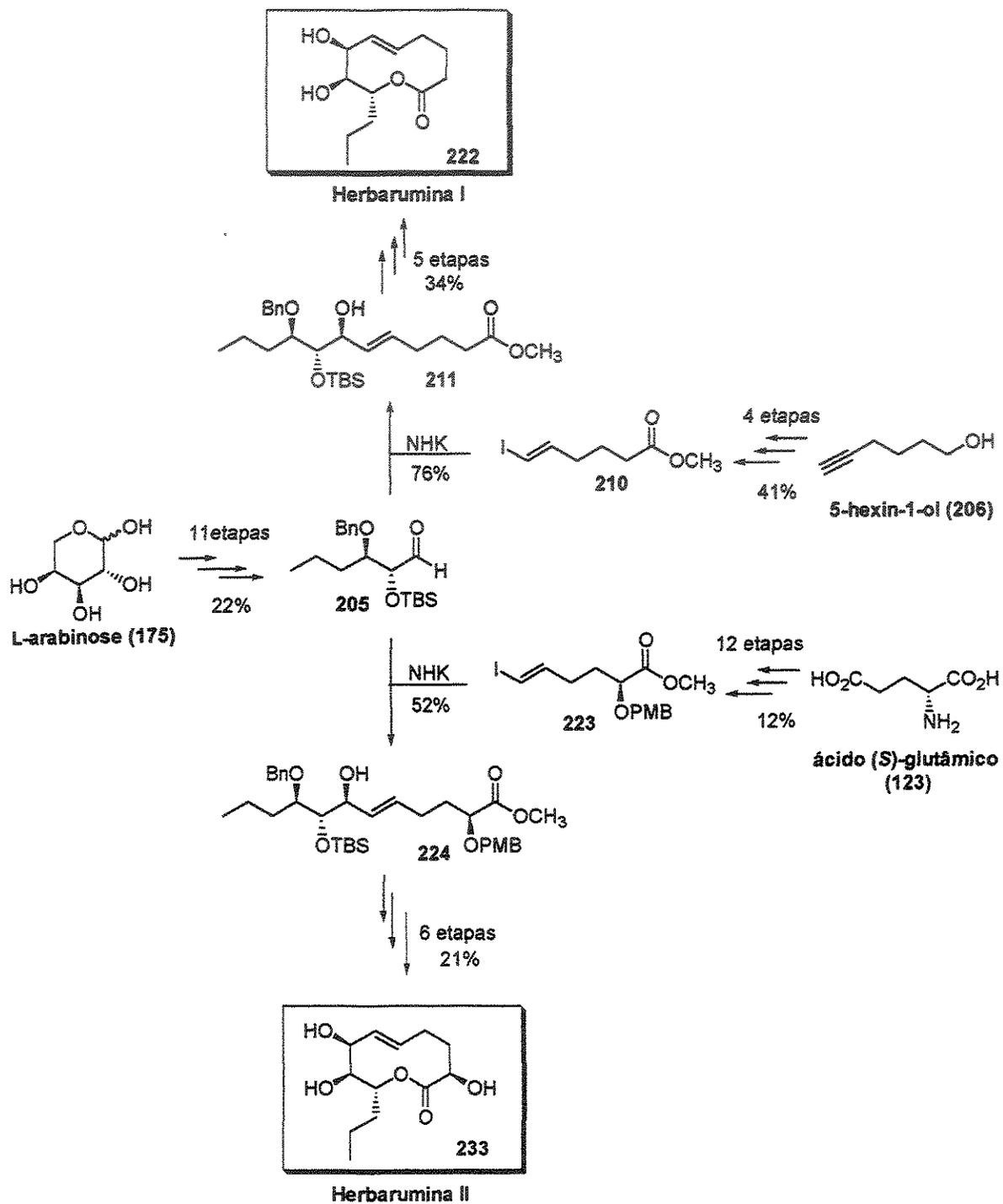
Baseado inicialmente em nossa proposta de configuração relativa para a pinolidoxina (2*S**, 7*S**, 8*S**, 9*R**) o álcool 193 (obtido da L-arabinose em 10 etapas e 30% de rendimento) foi esterificado com o ácido 155 [obtido do ácido (*S*)-glutâmico em 11 etapas e 20% de rendimento]. O éster 189 resultante foi utilizado na reação de NHK intramolecular, fornecendo a lactona de 10-membros 194, isolada em 32% como único diastereoisômero.

A relação C-7/C-8 obtida (*trans*) nessa lactona, impossibilitou a síntese da estrutura proposta por nós para a pinolidoxina (2*S**, 7*S**, 8*S**, 9*R**), no entanto, ela permitiu a conversão para o composto 203, em 19 etapas e 0,5% de rendimento global, cujos dados espectroscópicos estão de acordo com os dados apresentados para o composto natural 7-*epi*-pinolidoxina. Este resultado validou nossa proposta inicial para a configuração relativa da pinolidoxina.



Na segunda parte do trabalho, foi descrito a utilização do acoplamento de NHK intermolecular, visando a síntese da herbarumina I (222), outra lactona de 10-membros, também com atividade fitotóxica, isolada por Mata e colaboradores do fungo *Phoma herbarum*. A reação do iodeto vinílico 210 (obtido do 5-hexin-1-ol em 4 etapas e 41% de rendimento) com o aldeído 205 (obtido da L-arabinose em 11 etapas e 22% de rendimento), mediada por CrCl_2 , forneceu majoritariamente o álcool alílico 211 (produto Felkin), que foi convertido na (+)-herbarumina I (222) em 17 etapas e 6% de rendimento global. Visando a síntese da pinolidoxina (com a configuração $2S^*$, $7S^*$, $8S^*$, $9R^*$) a mesma estratégia foi utilizada, fornecendo após o acoplamento intermolecular de NHK, entre os fragmentos 205 e 223 [obtido do ácido (S)-glutâmico em 12 etapas e 12% de rendimento], o álcool alílico 224 como isômero majoritário (produto Felkin). No entanto, nas últimas etapas da rota sintética uma epimerização inesperada em C-2 impossibilitou a síntese da pinolidoxina,

redirecionando o trabalho e permitindo a síntese da herbarumina II (233) em 19 etapas e 1% de rendimento global.

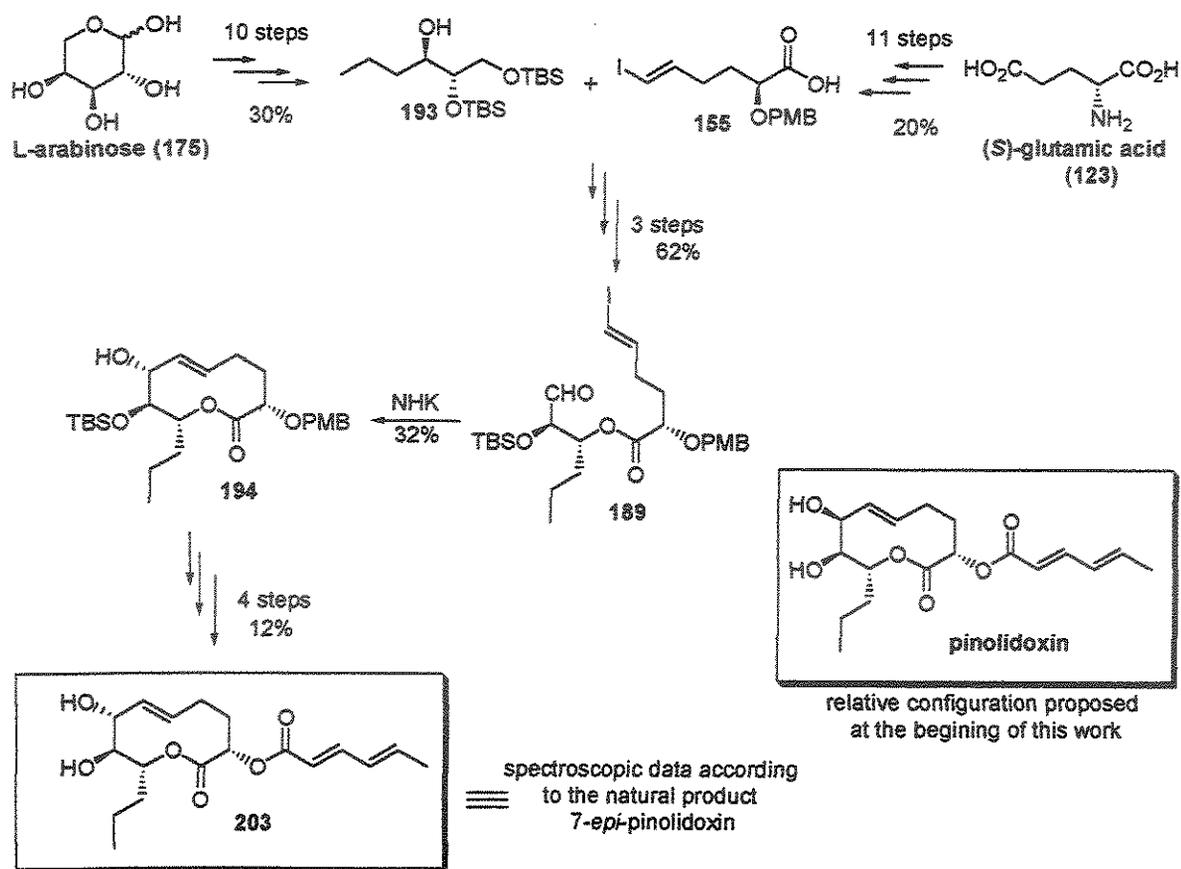


ABSTRACT

This work aimed the total synthesis of 10-membered lactones with potential phytotoxic activity and the collection of data on the stereochemical outcome of the Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) coupling reaction, the key synthetic step in our studies.

In the first part of our work we focused on the assignment of the relative/absolute configuration of pinolidoxin, a phytotoxic 10-membered lactone isolated by Evidente and coworkers from *Ascochyta pinodes*, and which had its relative configuration only partially assigned in the literature.

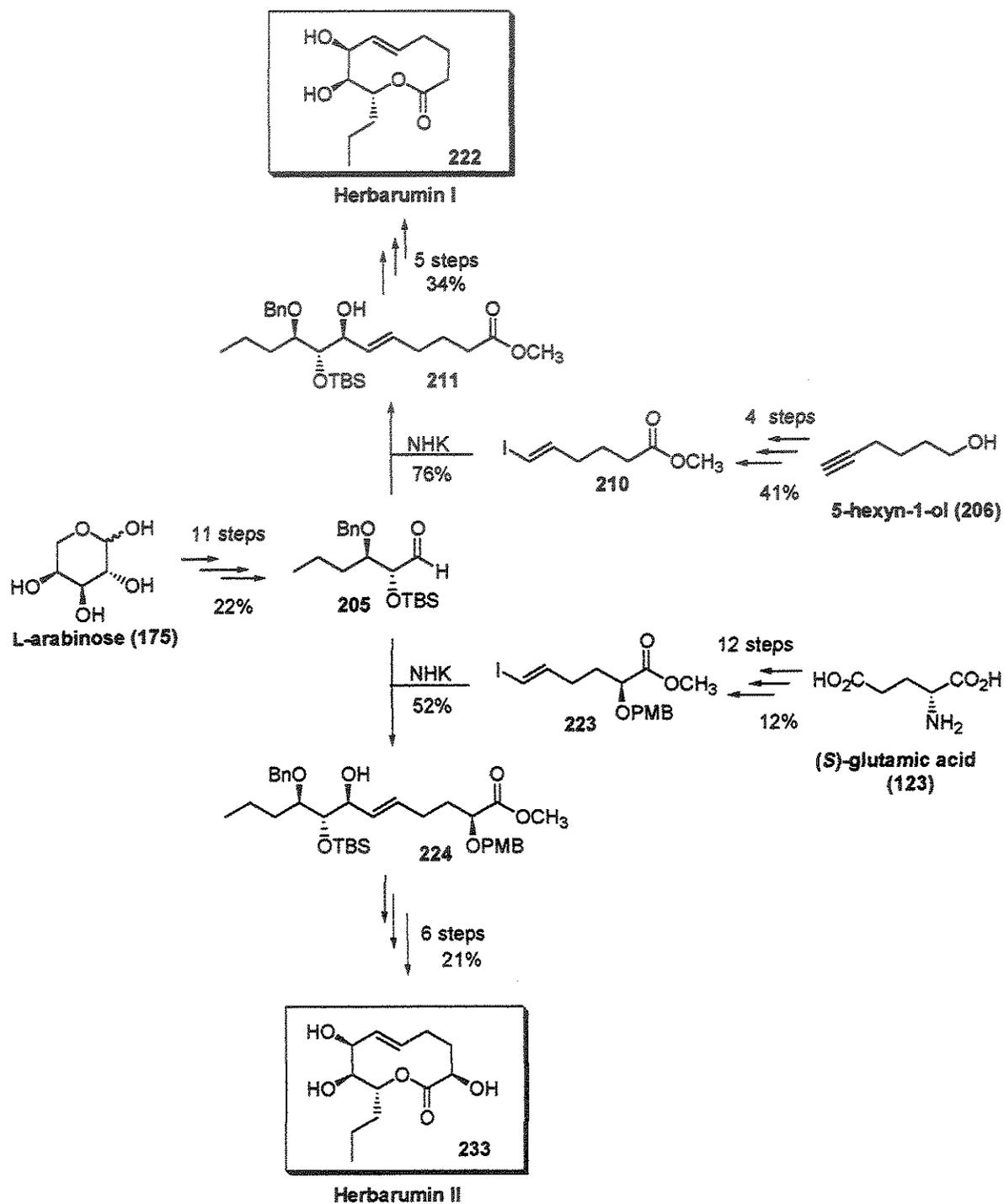
Based on our working hypothesis that pinolidoxin would display 2*S**, 7*S**, 8*S**, 9*R** relative configuration, alcohol **193** (from L-Arabinose, 10 steps, 30% overall yield) was esterified with carboxylic acid **155** (from (*S*)-glutamic acid, 11 steps, 20% overall yield). The resulting ester **189** was employed in the intramolecular Nozaki-Hiyama-Kishi reaction from which 10-membered lactone (**194**) was isolated in 32% yield as a single diastereoisomer. The *trans* relationship at C-7/C-8 in lactone **194** precluded its conversion to the putative structure proposed for pinolidoxin but allowed its conversion to 7-*epi*-pinolidoxin (**203**) in 19 steps and 0.5% overall yield, a result which validated the proposed relative configuration of pinolidoxin.



In the second part, the use of the intermolecular version of the Nozaki-Hiyama-Kishi reaction for the synthesis of Herbarumin I (**222**), another phytotoxic 10-membered lactone isolated by Mata and co-workers from *Phoma herbarum*, is described. The CrCl_2 -mediated reaction of vinylic iodide **210** (from 5-hexyn-1-ol, 4 steps, 41% overall yield) with aldehyde **205** (from L-Arabinose, 11 steps, 22% yield) afforded Felkin allylic alcohol **211** as the major isomer which was converted to (+)-herbarumin I (**222**) in 17 steps and 6% overall yield.

We next focused on the preparation of pinolidoxin through the use of the intermolecular Nozaki-Hiyama-Kishi for the coupling of vinylic iodide **223** [from (S)-glutamic acid, 12 steps, 12% overall yield] with aldehyde **205**. As described in the synthesis of herbarumin I (**222**), the Felkin allylic alcohol **224** was obtained as the major product but during the final steps of our synthetic plan an unexpected epimerization at C-2

precluded its conversion to pinolidoxin and led to the total synthesis of Herbarumin II (233) in 19 steps and 1% overall yield.



Curriculum Vitae

ADÃO APARECIDO SABINO

R: Pedro Vieira da Silva, 64 ap. 31
Santa Genebra - Campinas
13080-570 - S.P.

Brasileiro

Casado, 30 anos
Tel. (0xx-19) 3208-4102
sabino@iqm.unicamp.br

FORMAÇÃO ACADÊMICA

Graduação

- Universidade Federal de São Carlos (UFSCar):
1990 - 1993: Bacharel em Química.

Mestrado

- Universidade Federal de São Carlos (UFSCar):
1994 - 1996: Mestrado em Química na área de Síntese Orgânica, resultando na dissertação intitulada: “*Síntese de Produtos Naturais Ciclobutânicos*” orientação: Prof. Dr José Tércio B. Ferreira[†]

Doutorado

- Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP):
1996 - 2002: Doutorado em Química na área de Síntese Orgânica, resultando na tese intitulada: “*Estudos Sobre a Síntese de Lactonas de 10- Membros: Pinolidoxina, Herbarumina I e Herbarumina II*” – orientação: Prof. Dr Ronaldo Aloise Pilli

BOLSAS DE ESTUDO

- Bolsa da CAPES, do Programa Especial de Treinamento (PET), de janeiro/1991 a dezembro /1991
- Bolsa de Iniciação Científica CNPq/RHAE, de agosto/1992 a julho/1993
- Bolsa de Mestrado CNPq, de agosto/1993 a fevereiro/1996
- Bolsa de Doutorado FAPESP, de abril/1996 a outubro/2000

TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS DE QUÍMICA:

➤ Nacionais:

- “Oxidação de Compostos Orgânicos em Fase Sólida” - *Livro de Resumo da 2ª Jornada de Iniciação Científica e Tecnológica em Química da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto 1992*
- “Utilização de KMnO₄ Adsorvido em Sílica Gel na Clivagem Oxidativa de Dióis Vicinais”- *Livro de Resumos da 16ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Caxambu 1993*
- “Síntese Formal da (S)-(+)-Junionona”- *Livro de Resumos da 19ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas 1996*
- “Síntese Total da (+)-Herbarumina I” – *Livro de Resumos da 25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira da Química, Poços de Caldas 2002*

➤ Internacionais:

- “An Expeditious Enantioselective Synthesis of (+)-*cis* Planococoyl Acetate, The Sex Pheromone of the Citrus Mealybug *Planococcus citri* (Risso)” – *International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu – Hawaii 1995*
- “The Nozaki-Hiyama-Kishi Reaction: an Approach to the Asymmetric Total Synthesis of the Decanolate Pinolidoxin” – *8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS), São Pedro - São Paulo 1998*
- “The Absolute Configuration of Pinolidoxin and 7-Epi-Pinolidoxin, Phytotoxic Metabolites from *Ascochyta* Pinodes” – *22nd IUPAC International Symposium on the Chemistry of Natural Products, São Carlos - São Paulo 2000*
- “Studies Toward the Synthesis of Natural lactones Via The Intermolecular Nozaki-Hiyama-Kishi Reaction” – *9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS), Curitiba - Paraná 2001*

TRABALHOS PUBLICADOS:

- Sabino, A. A. and Ferreira, J. T. B., “Oxidative Studies of Vicinal Diols, α -Hydroxyketones and α -Diketones Using Solid-supported Potassium Permanganate on Sílica Gel”, *J. Braz. Chem. Soc.*, **1994**, 5, 67-68
- Sabino, A. A. and Pilli, R. A., “Total Synthesis os (+)-Herbarumin I Via Intermolecular Nozaki-Hiyama-Kishi Reactions”, *Tetrahedron Lett.*, **2001** 43, 2819-2821

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- Ac** – acil
AcO – acetato
Ac₂O – anidrido acético
AcOH – ácido acético
AIBN – 2,2-azo bis(isobutironitrila)
Ar – grupo arila com algum substituinte
Bn – grupo benzil
BnBr – brometo de benzila
BOCl – N,N'-bis(2-oxa-3-oxazolidinil)fosforodiamida
Bz – grupo benzoil
BzCl – cloreto de benzoila
CCD – cromatografia em camada delgada
CD – dicroísmo circular
CG – cromatografia gasosa
CSA – ácido cânfor sulfônico
DDQ – 2,3-dicloro-4,5-diciano benzoquinona
DCC – dicitcloexil carbodiimida
DEAD – dietil azo dicarboxilato
DIBAL-H – hidreto de diisobutil alumínio
DIC – diisopropil carbodiimida
DIPEA – diisopropil etil amina
DMAP – N,N-4-dimetil amino piridina
DME – etileno glicol dimetil éter
DMF – dimetil formamida
DMSO – dimetil sulfóxido
EDTA – ácido etileno diamin tetra-acético
e.e – excesso enantiomérico
EI – impacto de elétrons
EM – espectrometria de massa

Eq. - equivalentes
EtOH – etanol
FTIR – infra vermelho com transformada de Fourier
HF – ácido fluorídrico
HPLC – cromatografia líquida de alta performance
HRMS – espectrometria de massa de alta resolução
LiDDBB - di-*terc*-butil-bifenil lítio
LiAlH₄ – hidreto de lítio e alumínio
MHz – mega Hertz
MP – material de partida
MS – peneira molecular
MTPA – ácido fenil-metóxi-trifluorometil acético
NHK – reação de Nozaki-Hiyama-Kishi
NOe – efeito nuclear Overhauser
NOESY – espectroscopia com efeito nuclear Overhauser
NMO – N-metil morfolina N-óxido
PDC – dicromato de piridínio
Ph – grupo fenil
PhH - benzeno
PMB – grupo *p*-metóxi benzil
4-PP – 4-pirrolidino piridina
PPTS – *p*-tolueno sulfonato de piridínio
PTSA – ácido *p*-tolueno sulfônico
Py – piridina
RMN¹H – ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN¹³C - ressonância magnética nuclear de carbono 13
SET – mecanismo de transferência de um elétron
t.a – temperatura ambiente
TBAF – fluoreto de tetrabutyl amônio
TBDPS – grupo de proteção *terc*-butil difenil silila
TBDPSCI – cloreto de *terc*-butil difenil silila

TBS – grupo protetor *terc*-butil dimetil silila

TBSCl – cloreto de *terc*-butil dimetil silila

TBSOTf – triflato de *terc*-butil dimetil silila

TBTH – hidreto de tributil estanho

***t*Bu** – grupo *terc*-butil

Tf – grupo triflato (trifluoro metano sulfonil)

TFA – ácido trifluoro acético

THF – tetraidrofurano

TPAP – perrutenato de tetrapropil amônio

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 – Composto cíclicos de tamanho médio.....	1
1.1.1 – Lactonas de Tamanho Médio	7
1.1.1.1 – Lactonas de 10-membros (nonenólídeos ou nonanolactonas).....	11
1.1.1.1.1. – Conformação de Lactonas de 10-Membros.....	15
1.1.1.2 – Métodos de Lactonização.....	19
1.1.1.2.1 – Método de Corey	20
1.1.1.2.2 – Método de Mukaiyama.....	21
1.1.1.2.3 – Método de Masamune	22
1.1.1.2.4 – Métodos usando Anidridos Mistos.....	23
1.1.1.2.4.1 – Anidrido Piválico Misto	24
1.1.1.2.4.2 – Método de Yamaguchi	25
1.1.1.2.4.3 – Anidrido 2,6-Diclorobenzóico Misto	26
1.1.1.2.5 – Anidrido Fosfórico	26
1.1.1.2.6 – Método de Mitsunobu	28
1.1.1.2.7 – Método usando Carbodiimida.....	29
1.1.1.2.8 – Método de Hanessian	30
1.2 – Pinolidoxina.....	31
1.2.1 – Isolamento e Determinação Estrutural	31
1.2.2 – Atividade Biológica.....	32
1.2.3 – Síntese Publicada.....	33
1.3 – Herbarumina I e Herbarumina II.....	39
1.3.1. – Isolamento e Determinação Estrutural	39
1.3.2. – Sínteses Publicadas.....	41
1.4 – Reação de Nozaki-Hiyama-kishi (NHK)	43

1.4.1 – Aspectos Históricos e Mecanísticos	43
1.4.2 – Versão Catalítica da Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi	48
1.4.3 – Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi Assimétrica.....	50
1.4.4 – Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi em água	51
1.4.5 – Estado de Transição para a Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi.....	52
1.4.6 – Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi Intermolecular	54
1.4.7 – Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi Intramolecular	55
1.4.7.1 – Construção de Anéis de 10-Membros Através da Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi Intramolecular.....	57
2. OBJETIVOS.....	59
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	63
3.1 – Rota intramolecular	63
3.1.1 – Preparação do Fragmento D.....	63
3.1.2 – Preparação do Fragmento C	96
3.1.3 – Preparação da Subunidade B.....	103
3.1.4 – Preparação da Subunidade A.....	112
3.2 - Rota Intermolecular.....	121
3.2.1 – Preparação do Fragmento F.....	122
3.2.2 – Preparação do Fragmento K.....	123
3.2.3 – Preparação da Subunidade J.....	127
3.2.4 – Macrolactonização e Síntese da Herbarumina I.....	133
3.2.5 – Preparação do Fragmento G.....	137
3.2.6 – Preparação da subunidade E.....	138
3.2.7 – Preparação da Subunidade A, através da Reação de Macrolactonização.....	141
4. CONCLUSÕES	154
4.1 – Versão Intramolecular	154
4.2 – Versão Intermolecular	155
5. PARTE EXPERIMENTAL	157
5.1 – Generalidades	157
5.2 – Procedimentos	158

5.2.1 - Procedimento e Cuidados para a Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK)..	158
5.2.1.1 – Preparação e Ativação da Mistura de CrCl ₂ / NiCl ₂	158
5.2.1.2 – Desgaseificação do Solvente Utilizado na Reação de NHK.....	158
5.2.1.3 – Procedimento Geral para a Elaboração da Reação de NHK.....	158
5.2.2 - Preparação do Composto (124) → ácido (2 <i>S</i>)-5-oxatetraidro-2-furancarboxílico	159
5.2.3 - Preparação do Composto (125) → (5 <i>S</i>)-5-hidroximetiltetraidro-2-furanona .	160
5.2.4 - Preparação do Composto (137) → 2,2,2-tricloro-1-(4-metoxibenzilóxi)-1- etanimina.....	161
5.2.5 - Preparação do Composto (126) → (5 <i>S</i>)-5-(4-metoxibenziloximetil) tetraidro-2- furanona.....	161
5.2.6 - Preparação do Composto (127) → ácido (4 <i>S</i>)-4-hidróxi-5-(4-metóxi benzilóxi) pentanóico	162
5.2.7 - Preparação do Composto (138) → (4 <i>S</i>)-4-hidróxi-5-(4-metóxi- benzilóxi) pentanoato de metila.....	162
5.2.8 - Preparação do Composto (128) → (4 <i>S</i>)-4-[<i>terc</i> -butil(dimetil)-sililóxi]-5-(4- metóxi benzilóxi) pentanoato de metila	163
5.2.9 - Preparação do Composto (140) → (4 <i>S</i>)-5-(4-metóxi-benzilóxi) pentano-1,4- diol.....	164
5.2.10 - Preparação do Composto (141) → 1-[(2 <i>S</i>)-2,5-bis-(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)- pentilóxi metil]-4-metóxi benzeno	165
5.2.11 - Preparação do Composto (129) → (4 <i>S</i>)-4-[<i>terc</i> -butil(dimetil) sililóxi]-5-(4- metóxi benzilóxi)pentano-1-ol	165
5.2.12 - Preparação do Composto (130)→ (4 <i>S</i>)-4-(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-5-(4- metóxi benzilóxi) pentanal	166
5.2.13 - Preparação do Composto (131) → 1-[(2 <i>S</i> ,5 <i>E</i>)-6-iodo-2-(<i>terc</i> -butil-dimetil- sililóxi)-5-hexeniloximetil]-4-metóxi benzeno	167
5.2.14 - Preparação do Composto (132) → (2 <i>S</i> ,5 <i>E</i>)-6-iodo-2-(<i>terc</i> -butil-dimetil- sililóxi) -5-hexen-1-ol.....	168
5.2.15 - Preparação do Composto (152) → álcool (1 <i>S</i> ,4 <i>E</i>)-5-iodo-1-(4-metóx- benzilóxi metil)-4-pentenílico	168

5.2.16 - Preparação do Composto (161) → (5 <i>S</i>)-5-(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóximetil) tetraidro-2-furanona.....	169
5.2.17 - Preparação do Composto (162) → (5 <i>S</i>)-5-[<i>terc</i> -butil(dimetil)sililóximetil] tetraidro-2-furanol	170
5.2.18 - Preparação do Composto (163) → álcool (1 <i>S</i> ,4 <i>E</i>)-1-[<i>terc</i> -butil(dimetil) sililóxi-metil]-5-iodo-4-pentenílico.....	170
5.2.19 - Preparação do Composto (164) → (5 <i>S</i>)-5-(4-metóxi-benziloxi-metil)- tetraidro-2-furanol	171
5.2.20 - Preparação do Composto (152) → álcool (1 <i>S</i> ,4 <i>E</i>)-5-iodo-1-(4-metóxi-benzilóxi-metil)-4-pentenílico.....	172
5.2.21 - Preparação do Composto (172) → (2 <i>S</i>)-5-oxatetraidro-2-furancarboxilato de metila.....	172
5.2.22 - Preparação do Composto (167) → (2 <i>S</i>)-pentano-1,2,5-triol.....	173
5.2.23 - Preparação do Composto (168) → 3-[(4 <i>S</i>)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il]-1-propanol.....	174
5.2.24 - Preparação do Composto (169) → 3-[(4 <i>S</i>)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il] propanal.....	174
5.2.25 - Preparação do Composto (171) → (2 <i>S</i> ,5 <i>E</i>)-6-iodo-5-hexeno-1,2-diol.....	175
5.2.26 - Preparação do Composto (154) → (2 <i>S</i> ,5 <i>E</i>)-6-iodo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-hexen-1-ol.....	176
5.2.27 - Preparação do Composto (174) → (2 <i>S</i> ,5 <i>E</i>)-6-iodo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-hexenal.....	177
5.2.28 - Preparação do Composto (155) → ácido (2 <i>S</i> ,5 <i>E</i>)-6-iodo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-hexenóico.....	178
5.2.29 - Preparação do Composto (177) → (3 <i>aR</i> ,6 <i>aR</i>)-2,2-dimetilperidrofuro[3,4- <i>d</i>][1,3]dioxol-4-ol	179
5.2.30 - Preparação do Composto (178) → (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimetil-5-(1-propenil)-1,3-dioxolan-4-il-metanol.....	180
5.2.31 - Preparação do Composto (179) → (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimetil-5-propil-1,3-dioxolan-4-il-metanol	181
5.2.32 - Preparação do Composto (180) → (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-hexano-1,2,3-triol.....	181

5.2.33 - Preparação do Composto (183) → (1 <i>R</i>)-1-[(4 <i>S</i>)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il]butan-1-ol.....	182
5.2.34 - Preparação do Composto (184) → acetato de (1 <i>R</i>)-1-[(4 <i>S</i>)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il] butila.....	182
5.2.35 - Preparação do Composto (185) → (2 <i>S</i> ,5 <i>E</i>)-6-iodo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-hexenoato de (1 <i>R</i>)-1-[(4 <i>S</i>)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il] butila.....	183
5.2.36 - Preparação do Composto (190) → (4 <i>S</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-benzilóxi-butil]-2,2-dietil-1,3-dioxolane.....	184
5.2.37 - Preparação do Composto (191) → (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-benzilóxi-hexano-1,2-diol ...	185
5.2.38 - Preparação do Composto (192) → 1-(1 <i>R</i>)-1-[(1 <i>S</i>)-1,2-bis-(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)etil]butilóxi-metil-benzeno	186
5.2.39 - Preparação do Composto (193) → álcool (1 <i>R</i>)-1-[(1 <i>S</i>)-1,2-bis(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-etil] butílico.....	186
5.2.40 - Preparação do Composto (187) → (2 <i>S</i> ,5 <i>E</i>)-6-iodo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-hexenoato de (1 <i>R</i>)-1-[(1 <i>S</i>)-1,2-bis(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)ethyl] butila.....	187
5.2.41 - Preparação do Composto (188) → (2 <i>S</i> ,5 <i>E</i>)-6-iodo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-hexenoato de (1 <i>R</i>)-1-[(1 <i>S</i>)-1-(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-2-hidroxietil] butila.....	188
5.2.42 - Preparação do Composto (189) - (com TPAP) → (2 <i>S</i> ,5 <i>E</i>)-6-iodo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-hexenoato de (1 <i>R</i>)-1-[(<i>R</i>)-1-(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-1-formil-metil] butila	189
5.2.43 - Preparação do Composto (189) - (com Dess Martin)	190
5.2.44 - Preparação do Composto (194) → (3 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-9-(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-8-hidróxi-3-(4-metóxi-benzilóxi)-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2 <i>H</i> -2-oxecina.....	190
5.2.45 - Preparação do Composto (200) → (7 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,11 <i>aR</i>)-7-hidróxi-2,2-dimetil-4-propil-3 <i>a</i> ,6,7,8,9,11 <i>a</i> -hexaidro-4 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>c</i>]oxecin-6-ona.....	191
5.2.46 - Preparação do Composto (202) → anidrido 2,4-dicloro-6-clorometil-benzóico (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-2,4-hexadienóico	192
5.2.47 - Preparação do Composto (201) → (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-2,4-hexadienoato de (7 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> , 4 <i>R</i> , 11 <i>aR</i>)-2,2-dimetil-6-oxo-4-propil-3 <i>a</i> ,6,7,8,9,11 <i>a</i> -hexaidro-4 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>c</i>]oxecin-7-ila.....	192

5.2.48 - Preparação do Composto (203) → (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-2,4-hexadienoato de (3 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-8,9-diidróxi-2-oxo-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2 <i>H</i> -3-oxecínila	193
5.2.49 - Preparação do Composto (204) → (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-benzilóxi-2-(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi) hexan-1-ol	194
5.2.50 - Preparação do Composto (205) → (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-benzilóxi-2-(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi) hexanal	195
5.2.51 - Preparação do Composto (207) → (<i>E</i>)-6-tributilestanil-5-hexen-1-ol	195
5.2.52 - Preparação do Composto (208) → (<i>E</i>)-6-iodo-5-hexen-1-ol	196
5.2.53 - Preparação do Composto (209) → ácido (<i>E</i>)-6-iodo-5-hexenóico	197
5.2.54 - Preparação do Composto (210) → (<i>E</i>)-6-iodo-5-hexenoato de metila	197
5.2.55 - Preparação do Composto (211) → (<i>E</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-9-benzilóxi-8-(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-7-hidróxi-5-dodecenoato de metila	198
5.2.56 - Preparação do Composto (212) → (<i>E</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-9-benzilóxi-7,8-bis(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-5-dodecenoato de metila	199
5.2.57 - Preparação do Composto (213) → (<i>E</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-7,8-bis(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-9-hidróxi-5-dodecenoato de metila	200
5.2.58 - Preparação do Composto (214) → ácido (<i>E</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-7,8-bis(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-9-hidróxi-5-dodecenóico	200
5.2.59 - Preparação do Composto (220) → (8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-8,9-bis(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2 <i>H</i> -2-oxecínona	201
5.2.60 - Preparação do Composto (222) - (+)-Herbarumina I → (8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-8,9-diidróxi-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2 <i>H</i> -2-oxecínona	202
5.2.61 - Preparação do Composto (223) → (2 <i>S</i> ,5 <i>E</i>)-6-iodo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-hexenoato de metila	203
5.2.62 - Preparação do Composto (224) → (2 <i>S</i> ,5 <i>E</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-8,9-bis(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-7-hidróxi-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-dodecenoato de metila	203
5.2.63 - Preparação do Composto (226) - com TBSCl e imidazol → (2 <i>S</i> ,5 <i>E</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-9-benzilóxi-7,8-bis(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-dodecenoato de metila	205
5.2.64 - Preparação do Composto (226) - com TBSOTf e 2,6 lutidina	206

5.2.65 - Preparação do Composto (227) → ácido (2 <i>S</i> ,5 <i>E</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-9-benzilóxi-7,8-bis(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-dodecenóico.....	206
5.2.66 - Preparação do Composto (228) → ácido (2 <i>S</i> ,5 <i>E</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-7,8-bis(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-9-hidróxi-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-dodecenóico.....	207
5.2.67 - Preparação do Composto (229) → (8 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-8,9-bis(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-3-(4-metóxi-benzilóxi)-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2 <i>H</i> -2-oxecinona ..	208
5.2.68 - Preparação do Composto (230) → (8 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-8,9-bis(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-3-hidróxi-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2 <i>H</i> -2-oxecinona	209
5.2.69 - Preparação do Composto (231) → (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-2,4-hexadienoato de (8 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-8,9-bis(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililóxi)-2-oxa-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2 <i>H</i> -3-oxecinila	209
5.2.70 - Preparação do Composto (232) → (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-2,4-hexadienoato de (8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-8,9-diidroxi-2-oxa-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2 <i>H</i> -3-oxecinila	210
5.2.71 - Preparação do Composto (233) - (+)-Herbarumina II – (à partir do composto 232) → (8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-3,8,9-triidróxi-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2 <i>H</i> -2-oxecinona	211
5.2.72 - Preparação do Composto (233) - (+)-Herbarumina II - (à partir do composto 230).....	212
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	213
7. ESPECTROS SELECIONADOS	214

1. INTRODUÇÃO

1.1 – Composto cíclicos de tamanho médio

Os composto orgânico cíclico podem ser classificados em 4 grupos de acordo com seu tamanho:

- Ciclos pequenos: formado por compostos cíclicos contendo anéis de 3 a 4 membros. São compostos com elevada tensão, mesmo assim são encontrados na natureza como metabólitos secundários de plantas e insetos.
- Ciclos normais: formados por compostos cíclicos contendo anéis de 5 a 7 membros. São os compostos cíclicos mais abundantes na natureza, sendo encontrado nas mais diversas fontes e com grande importância para a o homem.
- Ciclos médios: formados por compostos cíclicos contendo anéis de 8 a 11 membros. Apresentam uma energia de tensão maior que os anéis médios e são encontrados em diversas fontes naturais . Sua grande importância se deve ao fato de que muitos constituintes dessa família apresentam grande atividade biológica de interesse.
- Ciclos grandes ou macrociclos: formados por compostos contendo anéis a partir de 12 membros. Estão entre os compostos cíclicos menos estudados. São encontrados com uma certa frequência em fontes naturais complexas como organismos marinhos. Devido a alta atividade biológica encontrada por vários representantes, tem crescido o interesse em seu estudo.

Essa classificação parece ser arbitrária, mas está baseada em estudos da energia de tensão e do calor de formação desses compostos. Uma análise desses dados, apresentados na tabela 1 e no gráfico 1, sugere uma semelhança entre 4 grupos distintos.

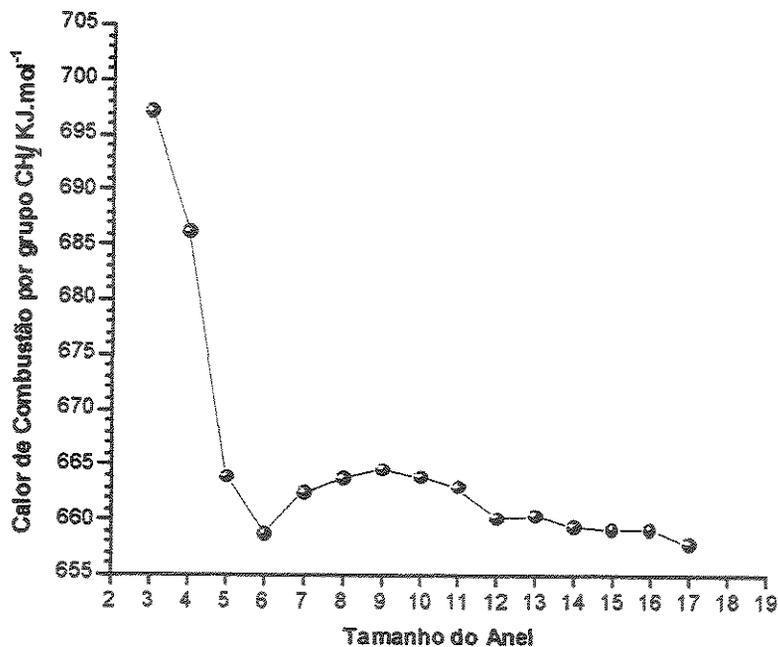


Gráfico 1. Calor de combustão por unidade CH₂, para cicloalcanos

Tabela 1. Valores de calor de combustão e tensão para cicloalcanos.

Tamanho do anel		Calor de combustão		Tensão total	
		(Kcal.mol ⁻¹)	(KJ.mol ⁻¹)	(Kcal.mol ⁻¹)	(KJ.mol ⁻¹)
<i>Pequeno</i>	3	499,8	2091,3	27,5	115,1
	4	656,1	2745,0	26,3	110,1
<i>Normal</i>	5	793,4	3319,6	6,2	26,0
	6	944,8	3952,9	0,1	0,5
	7	1108,3	4637,3	6,2	26,2
<i>Médio</i>	8	1269,2	5310,3	9,7	40,5
	9	1429,6	5981,3	12,6	52,7
	10	1586,8	6639,1	12,4	51,8
	11	1743,1	7293,3	11,3	47,3
<i>Grande</i>	12	1893,4	7921,9	4,1	17,2
	13	2051,9	8585,0	5,2	21,5
	14	2206,1	9230,9	1,9	8,0
	15	2363,5	9888,7	1,9	7,8
	16	2521,0	10547,7	2,0	8,0
	17	2673,2	11184,5	-3,3	-13,9

Tentativas de classificar esses grupos por ordem de reatividade também tem sido feitas, porém esse tipo de racionalização parece ser um pouco mais complicado, haja vista que esses diferentes anéis se comportam de forma variada em função do tipo de reação. Uma generalização grosseira pôde ser estabelecida entre a velocidade de reação e o tamanho do anel a ser formado, baseando-se em muitos exemplos de reações intramoleculares que levam ao fechamento do anel¹. Segundo essa estimativa, esses sistemas seguem a ordem $5 > 6 > 4 > 7 > 3 > 8 - 10$ de reatividade relativa. Dentro dessa classificação pode-se observar que os anéis de tamanho médio e grande são os mais difíceis de serem formados e essa particularidade pode ser observada através dos resultados obtidos na ciclização de ω -bromocarboxilatos para a obtenção de lactonas (gráfico 2) e da ciclização de ω -bromoalquilfenolatos para formação de éteres (gráfico 3).

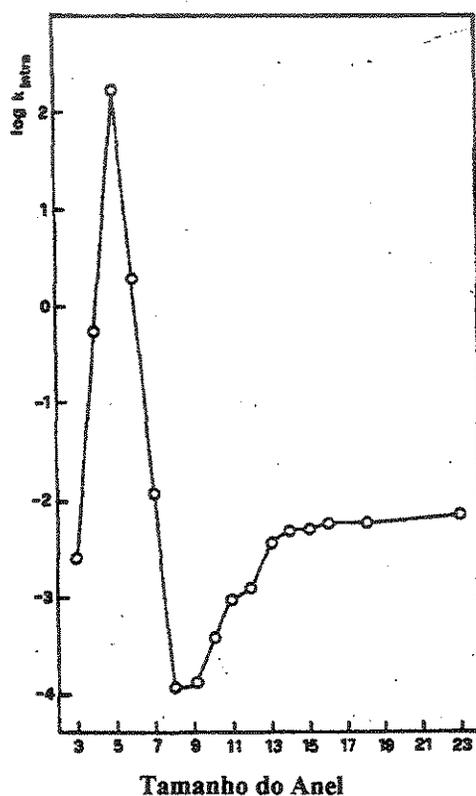


Gráfico 2. Velocidade de ciclização de ω -bromocarboxilatos.

¹ Illuminati, G and Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* 1981, 14, 95.

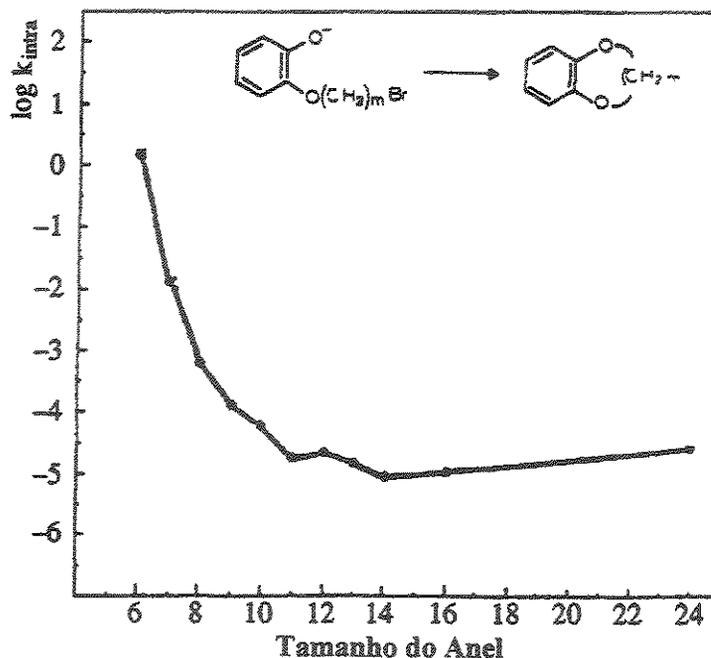


Gráfico 3. Velocidade de ciclização de ω-bromoalquilfenolatos

Dentro desses grupos, particular atenção deve ser dada aos anéis de tamanho médio. A importância desses compostos tem aumentado consideravelmente na química orgânica, devido ao crescente número de substâncias encontradas em fontes naturais como hidrocarbonetos e heterociclos (éteres, lactonas, aminas, amidas) e que apresentam atividade biológica. Esses compostos são mais difíceis de serem sintetizados por métodos de ciclização do que outros cicloalcanos, incluindo os macrociclos. E essas dificuldades são causadas pelo fato de que essa ciclização é desfavorecida por fatores entrópicos e entálpicos².

Os fatores entrópicos foram levantados pela primeira vez por Ruzicka³, que percebeu que cadeias longas apresentam um elevado grau de liberdade, tornando improvável que os extremos dessas cadeias se encontrem com a orientação molecular requerida para formar o anel. Em função disso uma reação que compete com a formação do anel é a dimerização ou oligomerização (polimerização) do sistema, uma vez que se em X-(CH₂)_n-Y os grupos funcionais X e Y são capazes de interagir entre si para formar um

² Sicher, J. *Progr. Stereochem.* 1962, 3, 202.

³ Ruzicka, L., Brugger, W., Pfeiffer, M., Schinz, H. and Stoll, M. *Helv. Chim. Acta* 1926, 9, 499.

anel, existe também a possibilidade dessa interação ocorrer entre duas moléculas para formar um dímero.

Os fatores entálpicos estão basicamente relacionados a fatores estéricos que de certa forma introduzem uma tensão nesses anéis. Esses efeitos estão divididos da seguinte forma:

- Tensão Angular (Tensão de Baeyer): um alcanos normal apresenta uma hibridização sp^3 cuja geometria tetraédrica impõe um ângulo de ligação igual a $109^{\circ}28'$ no entanto, um cicloalcano apresenta um ângulo diferente desse valor (ideal) e esse desvio da normalidade é conhecido como tensão angular. Apesar dessa força contribuir para a tensão nos anéis de tamanho médio, sua magnitude nesses sistemas é muito pequena, em função da grande mobilidade conformacional que permite um alívio dessa tensão mediante pequenas rotações em torno da ligação C-C. E isso é particularmente verdade pelo fato de que a tensão angular encontrada é mínima para os anéis médios e grandes.
- Tensão Torcional (Tensão de Pitzer): em uma cadeia carbônica linear os átomos vicinais em torno de uma ligação simples tendem a adotar uma distribuição mais alternada possível para fugir de uma interação repulsiva. Quando esses átomos por algum motivo são forçados a se aproximar (eclipsamento), ocorre um aumento da energia do sistema, chamada de tensão torsional, figura 1. Devido a imposições geométricas, cicloalcanos em geral não conseguem manter um arranjo alternado ideal, o que faz com que apresentem uma tensão angular considerável, contribuindo para a dificuldade de ciclização de alguns anéis como os cicloalcanos de tamanho médio.

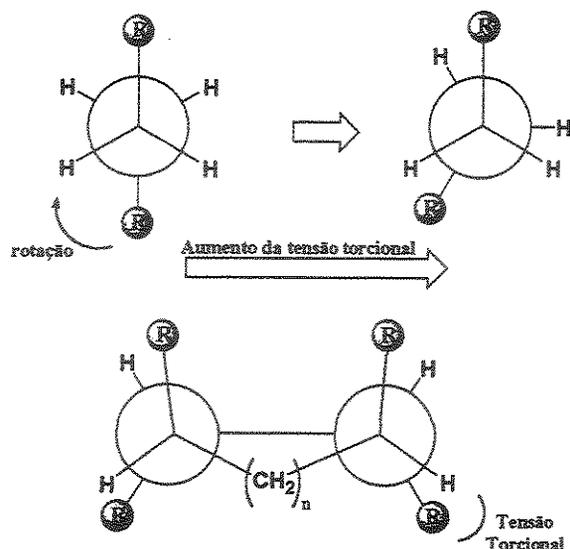


Figura 1. Representação da tensão torcional em sistemas acíclicos e cíclicos

- Tensão Transanular⁴: são interações repulsivas do tipo van der Waals que ocorrem entre grupos, normalmente hidrogênicos, que estão geralmente em posições cruzadas ou opostas dentro do anel. Em função de algumas conformações do anel esses grupos adotam uma orientação tal que ficam voltados para dentro do anel. Essa interação é quase uma exclusividade de cicloalcanos de tamanho médio (8 – 11 membros) e é devido a esse efeito que esses cicloalcanos apresentam uma energia de tensão e conseqüentemente calor de combustão maior que os restantes. Isso implica também na reatividade desses sistemas, já que reações que diminuem o número de substituintes em um carbono, teoricamente diminuem essa interação repulsiva. Portanto, reações como oxidação e substituição nucleofílica (para abertura do anel) são favorecidas e reduções ou adições à carbonilas são desfavorecidas. A facilidade de formação desses ciclos também está condicionada ao tipo de substituição que o anel resultante terá, sendo de uma forma geral mais difícil de ser obtida que o restante dos cicloalcanos.

⁴ Prelog, V. "Perspectives in Organic Chemistry", Interscience, New York, p. 96ff., 1956.

1.1.1 – Lactonas de Tamanho Médio⁵

Fazem parte dessa classe todas as lactonas que possuem anéis de 8 a 11 membros, como já descrito para cicloalcanos de uma forma geral. Esses compostos são encontrados na natureza em plantas, insetos (feromônios), bactérias (antibióticos) e fungos, todos podendo ser de origem terrestre ou marinha.

A velocidade de ciclização de lactonas de 3 a 23 membros foi estudada com grande precisão por Illuminati⁶ e colaboradores, em cima de um trabalho desenvolvido anteriormente por Hunsdiecker e Erlbach⁷, que utilizaram a reação de ciclização de ácidos ω -bromo alcanóicos, promovida por uma base (KOH ou diisopropilamina) em dimetil sulfóxido aquoso. Esse trabalho revelou uma velocidade máxima de ciclização para lactonas de 5 membros e uma queda considerável na velocidade de ciclização a medida que se aumenta o tamanho do anel, chegando num valor crítico para lactonas de 8 membros que se formam 10⁶ vezes mais lentamente que as γ -butirolactonas. Depois eles observaram um pequeno aumento na velocidade de ciclização até chegar as lactonas de 18 membros, onde essa velocidade se aproximou da faixa de formação de ésteres, gráfico 4.

⁵ Revisão sobre lactonas de tamanho médio: Rousseau, G. *Tetrahedron* 1995, 51, 2777.

⁶ a. Galli, C., Illuminati, G., Mandolini, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 8374.

b. Galli, C., Illuminati, G., Mandolini, L., Tamborra, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 2591.

c. ref. 1

⁷ Hunsdiecker, H., Erlbach, H. *Chem. Ber.* 1947, 80, 129.

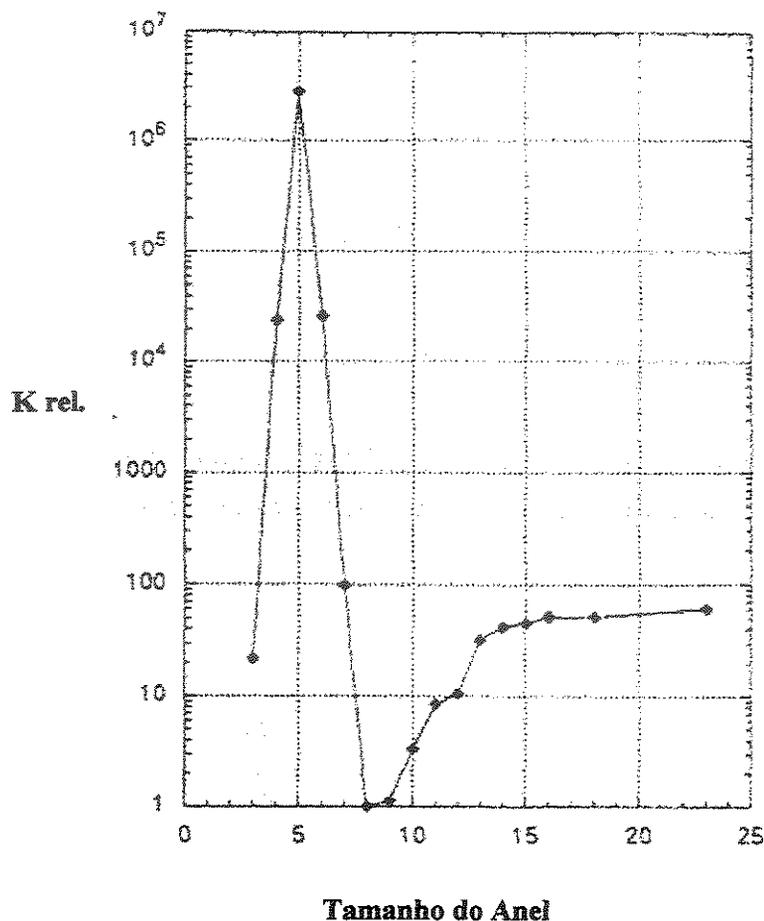


Gráfico 4. Velocidade de formação de lactonas a partir de ω -bromocarboxilatos.

Com base nesses resultados os autores desse trabalho concluíram que do ponto de vista sintético é provável que a formação de lactonas de 3 a 7 e de 13 a 18 membros seja obtida em bons rendimentos enquanto que a obtenção de lactonas de 8 a 12 membros seja obtida em baixos rendimentos, apresentando como reação de competição a dimerização ou oligomerização⁸ (polimerização).

De uma forma geral a ciclização de lactonas de tamanho médio parece apresentar uma dificuldade maior em se formar, a exemplo dos cicloalcanos de tamanho médio. E essa maior dificuldade provavelmente está relacionada a maior tensão transanular presente em lactonas de tamanho médio. Por outro lado uma comparação entre a energia de tensão entre cicloalcanos de tamanho médio e lactonas de tamanho correspondente mostra que as

⁸ Galli, C., Mandolini, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 252.

lactonas apresentam uma tensão um pouco menor, sugerindo que são mais fáceis de ciclizar do que os correspondentes cicloalcanos. Na tabela 2 pode-se observar perfeitamente a redução da tensão em lactonas de tamanho médio.

Tabela 2. Energia de tensão de cicloalcanos e lactonas.

Tamanho do Anel	Cicloalcanos ⁹	Lactonas ¹⁰
	Energia de Tensão / Kcal.mol ⁻¹	
6	0	11,2
7	6,2	10,7
8	9,6	12,4
9	12,5	11,8
10	12,9	8,2
11	11,2	7,3
12	4,0	7,1

Essa redução da energia de tensão pode ser explicada por alguns fatores estereoeletrônicos. As lactonas de uma forma geral podem existir tanto na conformação *Z* quanto na conformação *E*, figura 2. A conformação *Z* é a de menor energia numa magnitude de 2-8 Kcal.mol⁻¹ sendo encontrada em lactonas de tamanho médio e grande^{11,12}. Os anéis normais devido à pequena liberdade conformacional são forçados a adotar a conformação *E*. Para lactonas de 8 e 9 membros foi observado um equilíbrio conformacional entre as duas possibilidades.

⁹ a. Engler, E. M., Andose, J. D., Schleyer, P. V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 80005.

b. Anet, F. A. L. in "Conformational Analysis of Medium-Sized Heterocycles", Glass, R. S. Ed. **1988**, VCH Publisher, Inc., p. 35.

¹⁰ Wiberg, K. B., Waldron, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7697.

¹¹ Huisgen, R., Ott, H. *Tetrahedron* **1959**, *6*, 253.

¹² Wiberg, K. B., Waldron, R. F., Schulte, G., Saunders, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 971.

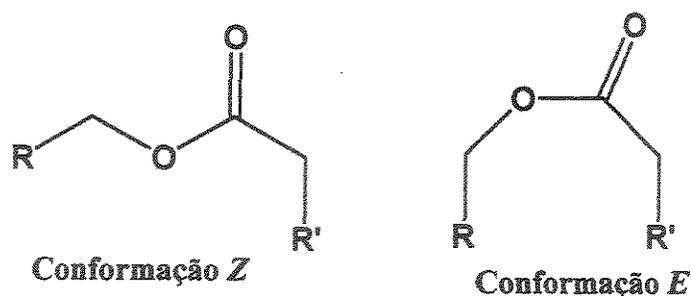


Figura 2. Conformações para ésteres e lactonas

Essa diferença de energia em favor do confômero Z, pode ser explicada por dois motivos:

- a conformação Z apresenta uma menor interação repulsiva entre os grupos R e R' enquanto que a forma E acomoda os dois grupos no mesmo lado.
- a outra explicação é mais moderna e lança mão da teoria de orbitais moleculares¹³. Segundo seus defensores, a forma Z possibilita uma interação entre o orbital σ não ligante do oxigênio com o orbital σ^* (antiligante) da ligação C-O da carbonila da lactona, baixando a energia do sistema, figura 3. Na forma E essa interação não é possível, pois esses orbitais estão orientados em lados opostos.

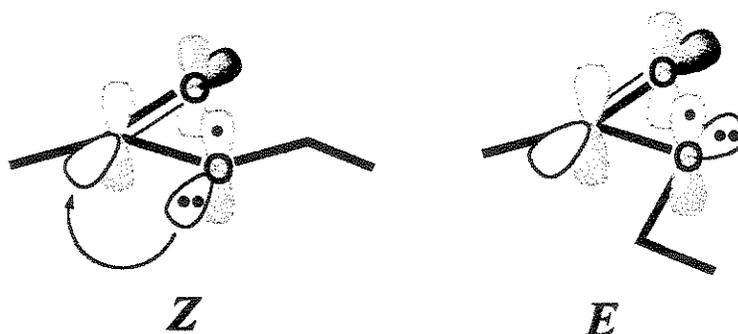


Figura 3. Estabilização eletrônica para o confômero Z de ésteres e lactonas

¹³ Kirby, A. in *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer, New York, 1983.

Outro fator eletrônico que ajuda a diminuir a tensão das lactonas de tamanho médio em relação aos cicloalcanos correspondentes foi considerada por Wiberg¹² e colaboradores e observada em lactonas de 10 membros, figura 4. Segundo eles a distância internuclear obtida experimentalmente, entre hidrogênio e oxigênio localizados em lados opostos do anel, foi de 2,34Å ao passo que o valor calculado era de 2,58Å, sugerindo que houve algum tipo de interação atrativa entre esses dois átomos, o que ajudaria a minimizar a interação transanular repulsiva, comum nesses sistemas.

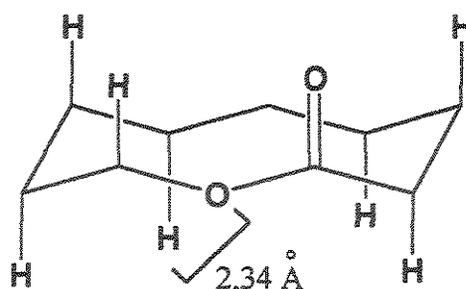
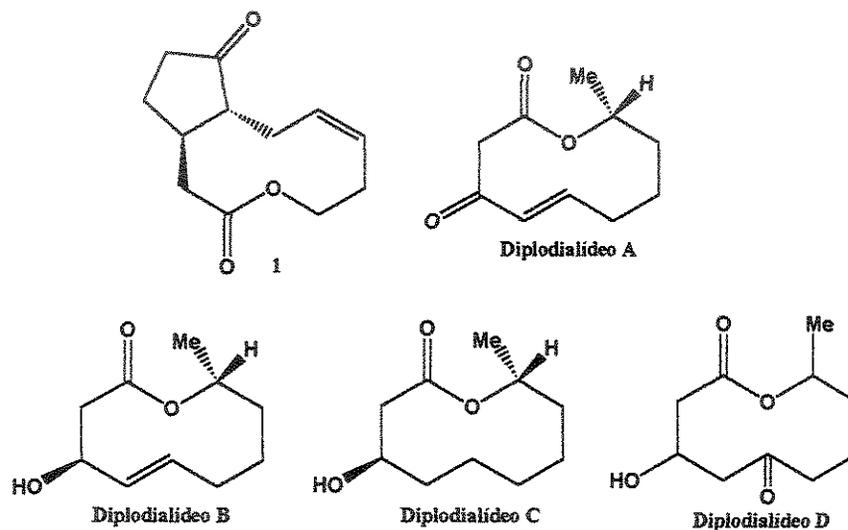


Figura 4. Atração eletrostática entre H-O em lactonas de 10-membros.

1.1.1.1 – Lactonas de 10-membros¹⁴ (nonenolídeos ou nonanolactonas)

Um exame da literatura sobre lactonas isoladas de fonte natural revela que a grande maioria dos trabalhos trata de γ e δ lactonas, seguidas das lactonas de tamanho grande (macrolídeos). Essa última classe tem recebido especial atenção em função de apresentarem grande atividade biológica e fazerem parte da composição de importantes drogas farmacêuticas, como a lipstatina (orlistat[®]), mevinolina (lovastatin[®]), eritromicina A, FK 206, nistatina, anfotericina B, rapamicina, avermectina (ivermec[®]) entre outras. Contudo pouca atenção tem sido dada a lactonas de tamanho médio, em especial as lactonas de 10-membros. Nos últimos anos esse interesse tem crescido e vários trabalhos apareceram na literatura revelando novas estruturas e atividades biológicas promissoras.

É provável que a primeira lactona de 10-membros a ser isolada tenha sido a jasmino cetolactona 1, obtida do óleo essencial do *Jasminum grandiflorum* em 1942¹⁵ e cuja estrutura foi confirmada apenas 20 anos depois¹⁶. A partir daí começaram a aparecer outros trabalhos de isolamento como os diplodialídeos A-D¹⁷ que inibem a hidroxilase esteroidal e as decarestrictinas A-K¹⁸ que foram isoladas como metabólitos da fermentação de *Penicillium simplicissimum* e apresentam uma importante atividade inibidora sobre a biossíntese do colesterol.



¹⁴ Dräger, G., Kirsching, A., Thiericke, R. and Zerlin, M. *Nat. Prod. Rep.* 1996, 13, 365.

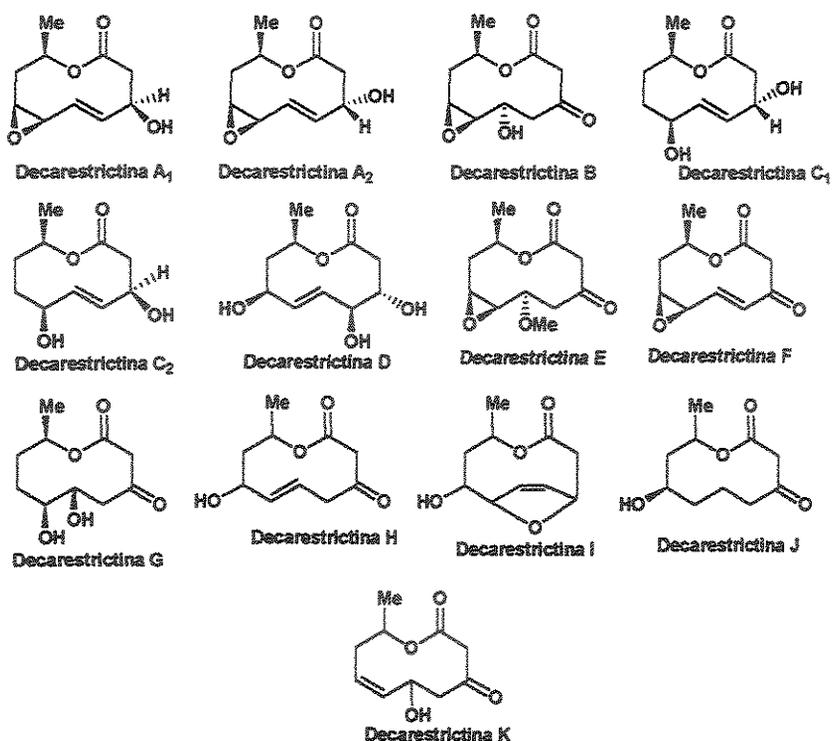
¹⁵ Naves, Y. R., Grampoloff, A. V. *Helv. Chim. Acta* 1942, 25, 1500.

¹⁶ Demole, E., Wilhalm, B., Stoll, M. *Helv. Chim. Acta* 1964, 47, 1152.

¹⁷ Ishida, T. and Wada, K. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* 1975, 209.

¹⁸ a. Göhrt, A., Zeeck, A., Hütter, K., Kirsch, R., Kluge, H., Thiericke, R. *J. Antibiotics* 1992, 45, 66.

b. Grabley, S., Hammann, P., Hütter, K., Kirsch, R., Kuge, H., Thiericke, R., Mayer, M., Zeeck, A. *J. Antibiotics* 1992, 45, 1176.



Apesar das várias exemplificações de lactonas de 10-membros com atividade biológica feitas até aqui, pode-se afirmar que o número dessas lactonas isoladas até hoje não deve ultrapassar a casa dos 60 exemplares, sendo a grande maioria isolada de fungos¹⁴, gráfico 5.

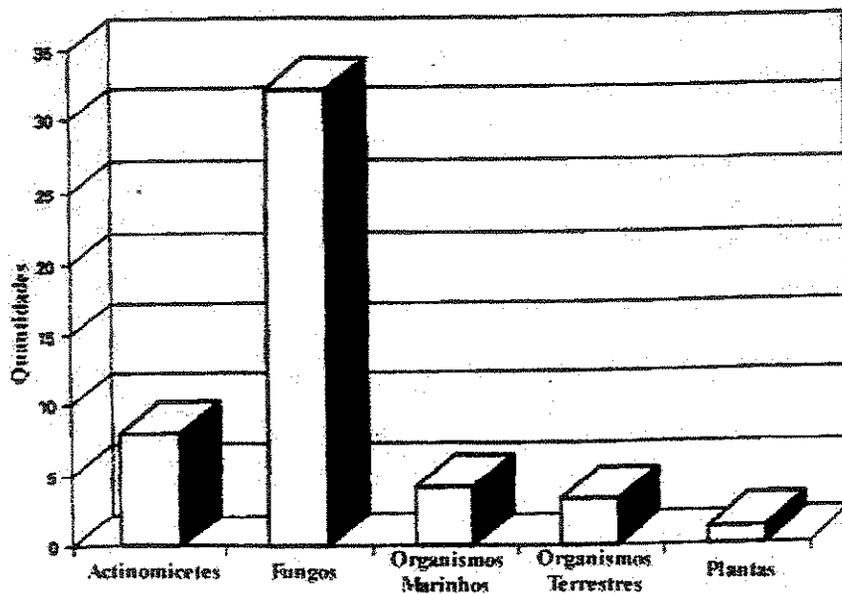
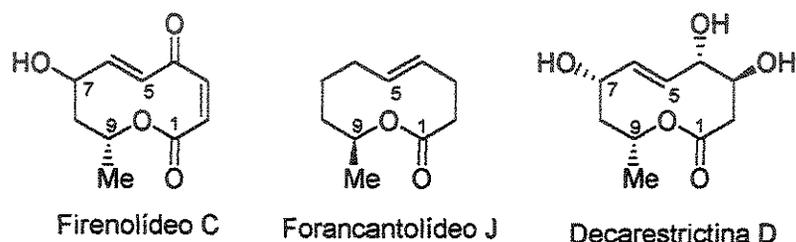


Gráfico 5. Fontes de isolamento de lactonas de 10-membros (gráfico adaptado da referência 14)

Embora vários sistemas de classificação para lactonas de 10-membros estejam baseados na origem biogenética ou biossintética^{19,20} desses produtos naturais, Dräger e colaboradores¹⁴ decidiram reclassificar os nonenolídeos, uma vez que existe muito pouco estudo biossintético sobre lactonas de 10-membros. Segundo esses autores essas lactonas estariam divididas em três grupos:

- nonenolídeos simples: são aqueles que normalmente apresentam uma metila, geralmente localizada sobre o carbono C-9, e substituintes oxigenados como epóxido, hidroxilas e grupos cetona, podendo estar distribuídos sobre todo o anel lactônico. A maioria dessas lactonas apresentam também uma dupla ligação como o Firenolídeo C²¹, o Forancantolídeo J²² e a Decarestrictina D¹⁸, alguns exemplares dessa divisão.



- nonenolídeos com cadeia alquílica estendida: essas lactonas apresentam basicamente as mesmas funcionalizações descritas para os nonenolídeos simples, com a diferença que apresentam uma cadeia alquílica lateral, que pode ter de 3 a 11 carbonos, e geralmente está localizada na posição C-9. A Pinolidoxina²³, a Herbarumina I²⁴ e o Microcarpalídeo²⁵ são representantes dessa categoria.

¹⁹ Rohr, J. and Zeeck, A. in *Biotechnology Focus* 2, ed. R. K. Finn and P. Práve, Hanser Publishers, Munich, 1989, p. 251.

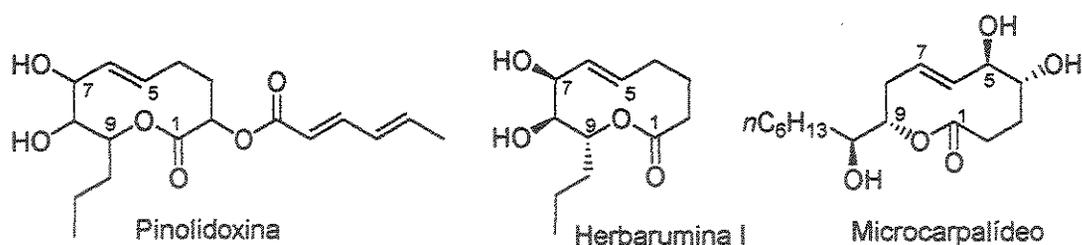
²⁰ Rohr, J. and Thiericke, R. *Nat. Prod. Rep.* 1992, 9, 103.

²¹ Nukina, M.; Sassa, T.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 301.

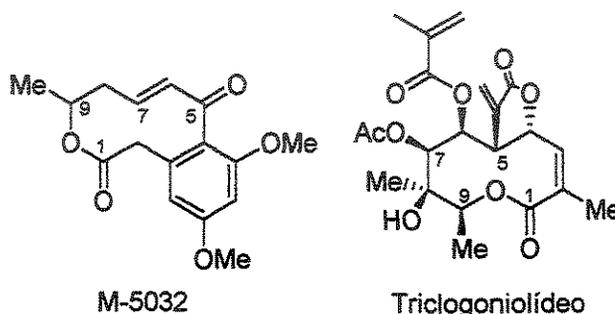
²² Moore, B. P.; Brown, W. V. *Aust. J. Chem.* 1976, 29, 1365.

²³ Evidente, A.; Lanzetta, R.; Capasso, R.; Vurro, M.; Bottalico, A. *Phytochemistry* 1993, 34, 999.

²⁴ Cruz, J. F. R.; Aguirre, G. G.; Rojas, C. M. C. G. and Mata. R. *Tetrahedron* 2000, 56, 5337.



- nonenolídeos complexos: são as lactonas de 10-membros que além de apresentarem as características descritas anteriormente, devem possuir anéis adicionais ligados ao esqueleto carbônico. O M-5032²⁶ assim como o Triclogoniolídeo²⁷ representam bem essa divisão.



1.1.1.1.1. – Conformação de Lactonas de 10-Membros

Quando se pensa na conformação de lactonas de 10-membros fica difícil não associá-la a conformação de sistemas mais simples como os ciclodecanos. Estudos computacionais com modelos²⁸ tem mostrado que cicloalcanos de tamanho entre 10 e 24 membros adotam conformações muito semelhantes ao arranjo cristalino do diamante. Posteriormente, estudos de cristalografia de raio-x de ciclodecanos²⁹ confirmaram que esse

²⁵ Ratnayake, A. S.; Yoshida, W. Y.; Mooberry, S. L. and Hemscheidt, T. *Org. Lett.* 2001, 3, 3479.

²⁶ *Eur. Pat.*, 1989, 89136261.18

²⁷ Bohlmann, F.; Zdero, C.; Pickard, J.; Robinson, H.; King, R. M. *Phytochemistry* 1981, 20, 1323.

²⁸ Dale, J. J. *J. Chem. Soc.* 1963, 93.

²⁹ Dunitz, J. D and Ibers, J. A. in *Perspectives in Structural Chemistry*, Vol II, eds., John Wilwy & Sons, New York, 1968, pp. 1-70.

sistema, em estado sólido, realmente adota uma conformação do tipo barco-cadeira-barco (BCB), exatamente como no arranjo do diamante, figura 5.

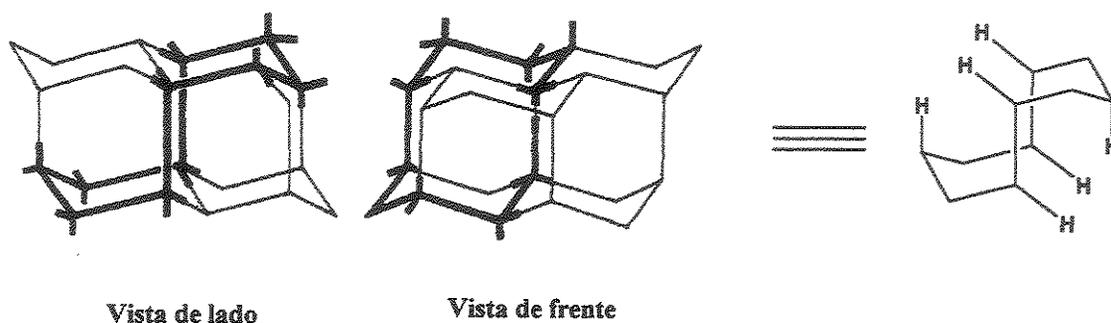


Figura 5. Conformação de ciclodecanos em estado sólido

Mais recentemente, estudos de cristalografia para lactonas de 10-membros, demonstraram uma conformação, em estado sólido, muito parecida com a barco-cadeira-barco encontrada para ciclodecanos.

Estudos de RMN a baixa temperatura associada a cálculos para o *trans*-ciclodeceno³⁰, revelaram 5 conformações para esse composto. Isso leva a pensar que lactonas de 10-membros devem existir em várias conformações fora do estado sólido.

Em 1998 Noe e colaboradores³¹ publicaram um estudo conformacional sobre lactonas de 10-membros, utilizando ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C à baixa temperatura, associados a cálculos de energia livre e descobriram 6 conformações possíveis para essas lactonas, fora do estado sólido, figura 6.

³⁰ Pawwar, D. M.; Noe, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 12821.

³¹ Pawar, D. M.; Smith, S. V.; Moody, E. M. and Noe, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 8241.

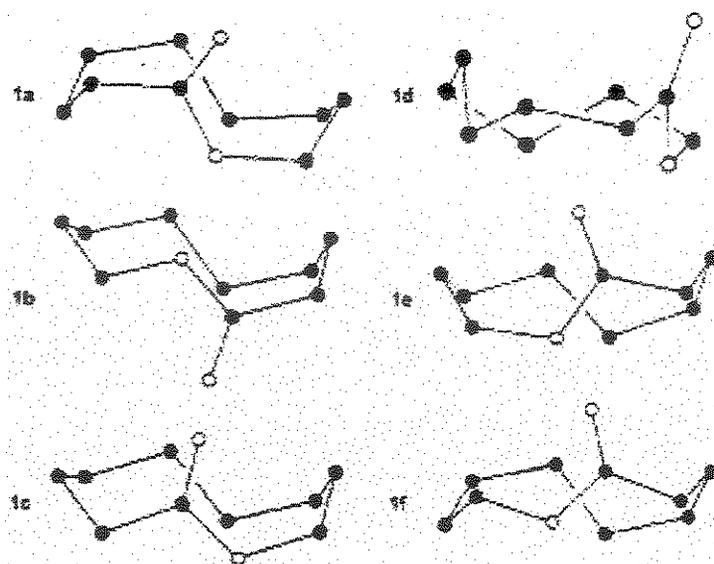


Figura 6

Esses resultados revelaram ainda que as conformações 1a, 1b e 1c são de menor energia e que a conformação 1a representa a de maior população para as lactonas de 10-membros, mostrando que mesmo em solução a conformação mais estável é também a mais próxima do estado sólido, ou seja barco-cadeira-barco. A conformação 1c vem a seguir como a segunda de menor energia, acompanhada de perto pela conformação 1b. Dados de cálculos³¹ semi-empíricos e *ab initio*, mostram a diferença de energia livre relativa e a população para os vários confôrmeros, tabelas 3 e 4.

Tabela 3. Cálculos semi empíricos de energia livre e populações para vários confôrmeros de nonanolactonas.

Confôrmeros	Energia de tensão relativa (Kcal.mol ⁻¹)	25°C		-133,1° C	
		Energia livre relativa (Kcal.mol ⁻¹)	População	Energia livre relativa (Kcal.mol ⁻¹)	População
1a	0,00	0,00	0,655	0,00	0,962
1b	1,57	1,16	0,092	1,24	0,011
1c	1,64	0,76	0,182	1,01	0,026
1d	2,64	1,60	0,044	1,83	0,001
1e	2,90	2,30	0,013	2,49	0,000
1f	3,00	2,29	0,013	2,49	0,000

Tabela 4. Cálculos de energia para alguns conformêros de nonanolactonas.

Conformêros	HF/6-311+G*	MP2/6-31G+
1a	0,00	0,00
1b	2,32	2,33
1c	0,69	1,67

Apesar desses resultados sugerirem que lactonas de 10-membros sempre irão adotar a conformação barco-cadeira-barco como a mais estável, isso não pode ser adotado como regra geral. Outros resultados da literatura sugerem que lactonas de 10-membros funcionalizadas podem adotar outras conformações em solução e a temperatura ambiente. Um exemplo é a estrutura da decarrestrictina D¹⁸, que apresenta alguns dados de RMN de ¹H, que só podem ser explicados através de uma conformação cadeira-cadeira-cadeira, como mostrado na figura 7. As constantes de acoplamento entre H₆-H₇, H₇-H₈ e H₈-H₉ apresentam valores da ordem de 9 a 12 Hz que só podem ser justificados se esses hidrogênios guardarem uma disposição *trans* di-axial entre si. Para que isso seja verdade, aquela região do anel deve adotar uma conformação do tipo cadeira, a exemplo do bem estudado cicloexano. Por outro lado, as constantes de acoplamento entre H₂-H₃, H₃-H₄ e H₄-H₅ apresentam valores da ordem de 3 a 6 Hz, característicos de uma disposição *trans* di-equatorial ou *cis* axial-equatorial (também observada no cicloexano), que só podem ser explicados se aquela pedaço do anel também adotar uma conformação do tipo cadeira. Portanto esses resultados mostram que a Decarrestrictina D deve adotar, em solução, uma conformação do tipo cadeira-cadeira-cadeira, como sendo de menor energia.

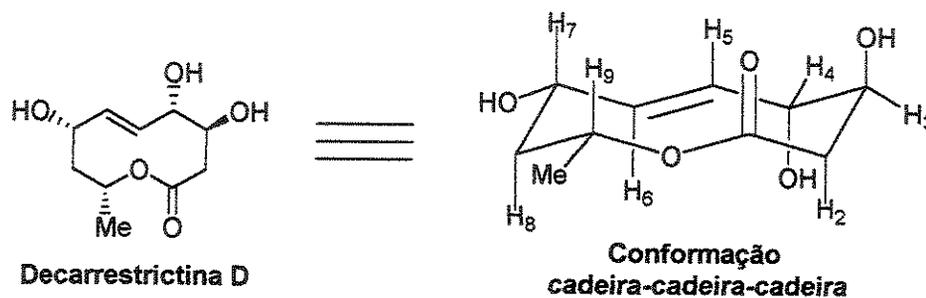


Figura 7. Conformação principal da Decarrestrictina D

Outro exemplo da literatura onde uma lactona de 10-membros funcionalizada adota uma conformação diferente daquela observada para nanolactonas simples, é o trabalho de isolamento e determinação estrutural da Herbarumina I²⁴. Nesse trabalho Mata e colaboradores fizeram observações semelhantes através do estudo de RMN de ¹H e também através de cálculos semi-empíricos, chegando à conclusão que essa lactona deve adotar, em solução, a conformação do tipo cadeira-cadeira-cadeira como de menor energia, figura 8.



Figura 8. Conformação principal para a Herbarumina I

1.1.1.2 – Métodos de Lactonização

A obtenção de lactonas de tamanhos médio e grande pelo método de ciclização é dificultada principalmente por causa de fatores entrópicos, pois a probabilidade dos extremos de uma cadeia se encontrarem e reagirem é pequena. As lactonas de tamanho médio sofrem um agravante a mais, pois apresentam fatores estéricos (energias de tensão) que dificultam ainda mais essa aproximação, favorecendo assim a formação do dímero. Pensando nesse tipo de dificuldade Ruggli³² em 1912 propôs que o reagente fosse utilizado numa concentração extremamente baixa. Sua proposta experimental consistiu em introduzir todo o composto a ser ciclizado, de uma única vez e em grande quantidade de solvente, no início da reação. Posteriormente o método de alta diluição foi aperfeiçoado por Ziegler³³, que sugeriu que o composto a ser ciclizado deveria ser adicionado no meio reacional em

³² Ruggli, P. *Liebigs Ann. Chem.* 1912, 392, 92.

etapas porém, numa velocidade extremamente lenta. Um dos inconvenientes das reações feitas em alta diluição é que o tempo reacional aumenta consideravelmente. O outro ponto é que grandes volumes de solvente inviabilizam uma possível aplicação industrial.

A primeira tentativa de obtenção de lactonas de tamanho médio através da ciclização direta de ω -hidróxi ácidos foi reportada por Stoll e Rouvé³⁴. No entanto eles mostraram que o oligômero foi o produto principal e que a lactona de interesse foi obtida em baixíssimo rendimento. Numa tentativa de melhorar esse resultado eles usaram trifluoreto de boro eterado ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), como catalisador, na presença de pedaços de poliestireno não funcionalizado porém, sem sucesso. Apesar disso, esse procedimento foi utilizado posteriormente na síntese do foracantolideo I³⁵, com sucesso (60% de rendimento). Muitas outras tentativas de obtenção de lactonas de tamanho médio através da reação direta de ω -hidróxi ácidos foram feitas porém, sempre com resultados insatisfatórios.

Numa tentativa de melhorar o método de obtenção de lactonas de tamanho médio e grande, foram desenvolvidos vários métodos que ativam um ou ambos os sítios do hidróxi ácido precursor.

1.1.1.2.1 – Método de Corey

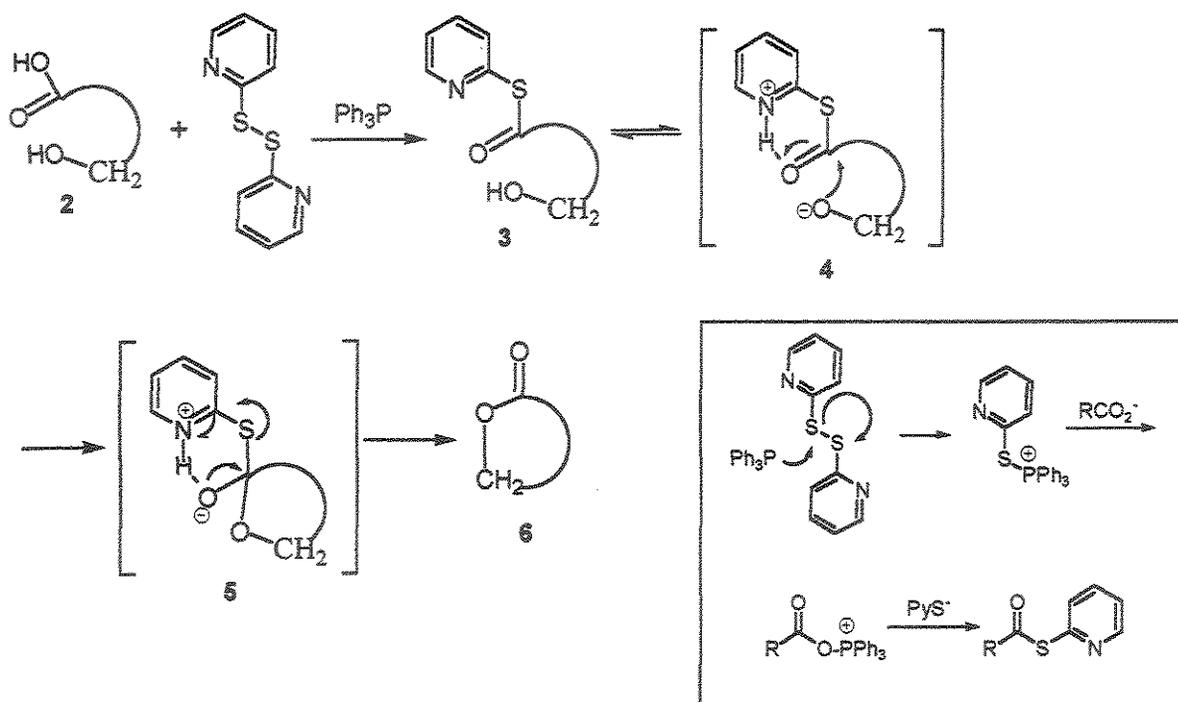
Em 1974, Corey e Nicolaou³⁶ descobriram que hidróxi ácidos podem ser ativados eficientemente por 2,2'-dipiridil dissulfeto. O hidróxi ácido **2** na presença desse composto e de trifenilfosfina, forma primeiramente um tioéster **3** que, posteriormente, tem seu próton hidroxílico removido pelo nitrogênio básico do anel piridínico, formando o intermediário **4**. Esse intermediário sofre então a reação de ciclização intramolecular, dando origem a lactona **6**, esquema 1.

³³ Ziegler, K.; Eberle, H.; Ohlinger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1933**, 504, 94

³⁴ Stoll, M.; Rouvé, A. *Helv. Chim. Acta* **1935**, 18, 1087.

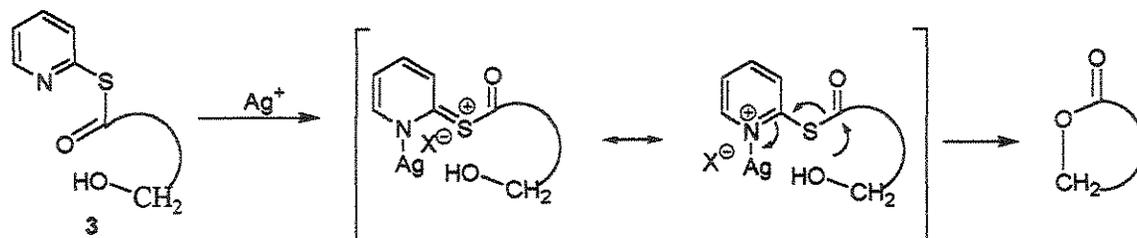
³⁵ Cossy, J.; Pete, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 989.

³⁶ Corey, E. J. and Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5614.



Esquema 1. Mecanismo do método de Corey para lactonização

Uma modificação importante desse método foi descrita por Gerlach and Thalmann³⁷, que usaram íons de prata (AgClO_4 ou AgBF_4) para ativar o éster 2-piridinotiol, através de uma complexação, esquema 2.

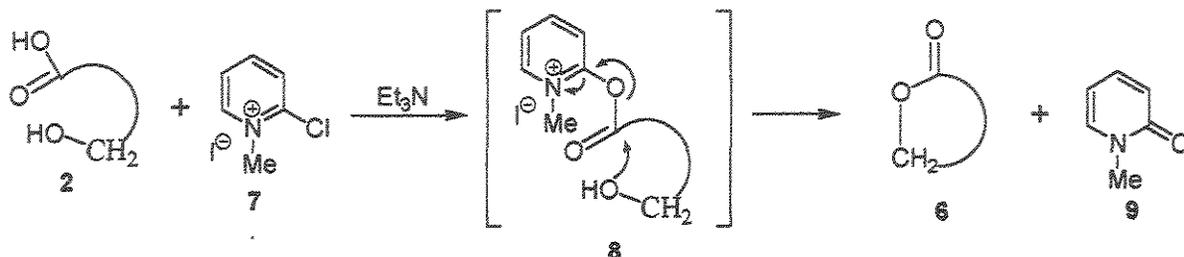


Esquema 2. Mecanismo de ativação da lactonização de Corey, por sais de prata

1.1.1.2.2 – Método de Mukaiyama

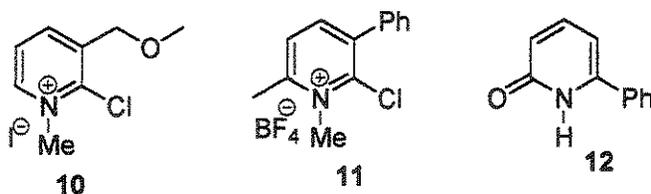
Em 1976, Mukaiyama e colaboradores³⁸ desenvolveram um eficiente método de macrolactonização promovida por iodeto de 1-metil-2-cloro piridínio. O mecanismo dessa

reação, esquema 3, é muito semelhante ao método de Corey porém, nesse procedimento Mukaiyama verificou que utilizando trietilamina como base, os rendimentos eram superiores. Normalmente essa reação é feita em refluxo de acetonitrila ou diclorometano.



Esquema 3. Mecanismo da lactonização de Mukaiyama

Mukaiyama também experimentou, com sucesso, outros derivados do sal de piridínio^{39,40,41} nessas reações e verificou que em alguns casos os rendimentos eram até superiores e atribuiu isso ao fato de que o reagente de piridínio 7 muitas vezes sofre decomposição ou reações paralelas como o ataque da base na posição 2. No esquema 4, estão representados alguns desses derivados.



Esquema 4. Exemplos de outros reagentes usados na lactonização de Mukaiyama

1.1.1.2.3 – Método de Masamune

³⁷ Gerlach, H.; Thalmann, A. *Helv. Chim. Acta* 1974, 57, 2661.

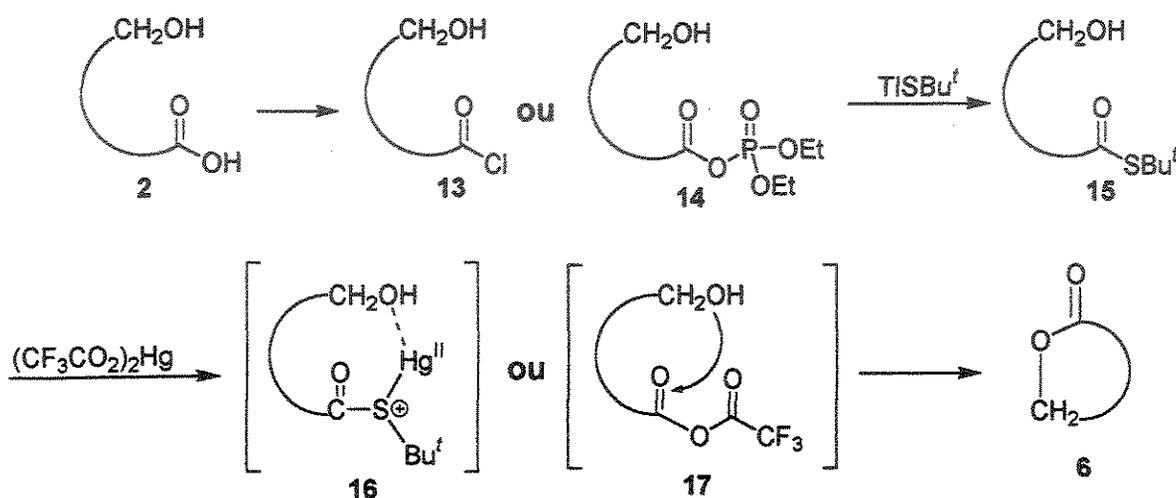
³⁸ Mukaiyama, T.; Usui, M.; Saigo, K. *Chem. Lett.* 1976, 49.

³⁹ Narasaka, K.; Masui, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* 1977, 763.

⁴⁰ Roush, W. R.; Blizzard T. A. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 4332.

⁴¹ Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Kikuchi, K. *Chem. Lett.* 1977, 441.

Masamune e colaboradores⁴² desenvolveram um novo método de lactonização, que aproveita a grande eletrofilicidade de mercúrio II, frente a sulfetos. A idéia do método é transformar o hidróxi ácido 2 em um tioéster 15. Isso pode ser conseguido através da reação de um derivado do hidróxi ácido (13 ou 14) com tiolatos de tálío. Esse tioéster na presença de sais de mercúrio II, normalmente trifluoroacetato de mercúrio, leva a formação da lactona 6. esquema 5. O mecanismo dessa reação ainda não está totalmente esclarecido, havendo dúvidas sobre qual intermediário estaria participando da reação: um complexo de mercúrio 16 ou um anidrido trifluoroacético misto 17.



Esquema 5. Mecanismo da lactonização de Masamune

1.1.1.2.4 – Métodos usando Anidridos Mistos

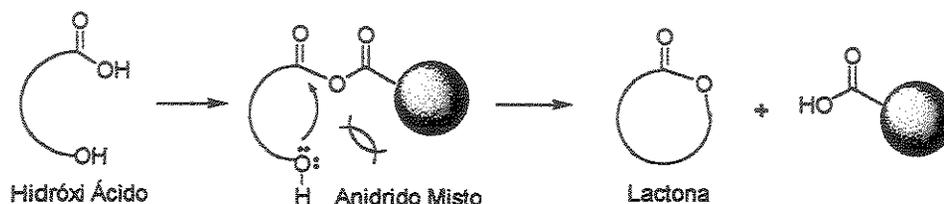
Nessa estratégia de lactonização, o grupo carboxila do hidróxi ácido é transformado primeiramente num anidrido misto, aumentando a eletrofilicidade da carbonila e favorecendo o ataque intramolecular da hidroxila. O segredo dessa estratégia é fazer com que no momento do ataque, a hidroxila encontre dois sítios nucleofílicos porém, bem

⁴² a. Masamune, S.; Kim, C. U.; Wilson, K. E.; Spessard, G. O.; Georghiou, P. E.; Bates, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 3512.

b. Masamune, S.; Yamamoto, H.; Kamata, S.; Fukizawa, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 3513.

c. Masamune, S.; Kamata, S.; Schilling, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 3515.

distintos. Um desses sítios é pouco reativo ou pouco acessível por razões estéricas e o outro sítio (carbonila proveniente do ácido de partida) deve ser mais reativo ou mais acessível estericamente. Hoje existem muito métodos de lactonização utilizando essa abordagem porém, aqui serão discutidos apenas alguns.



Esquema 6. Mecanismo de lactonização através de um anidrido misto

1.1.1.2.4.1 – Anidrido Piválico Misto

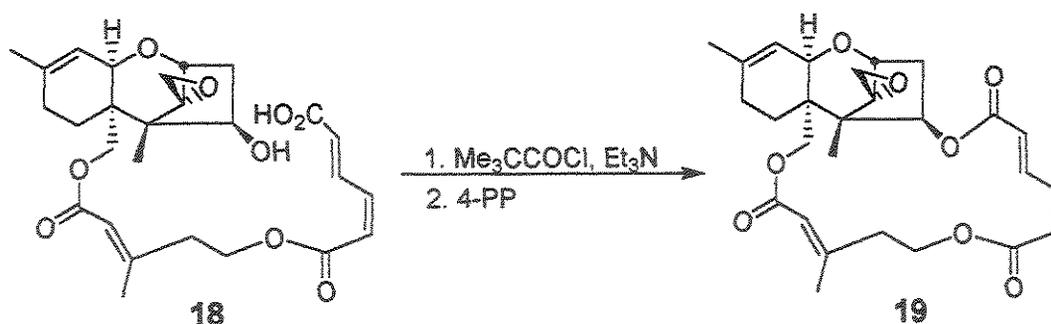
Esse método foi utilizado por Roush e Blizzard⁴³ na síntese da micotoxina verrucarina J⁴⁴. Nesse trabalho um dos intermediários da síntese, o seco ácido 18 foi tratado com 2 equivalentes de cloreto de pivaloíla e 3 equivalentes de trietilamina em diclorometano (0,01 mol.L⁻¹) e o anidrido misto resultante foi tratado *in situ* com 4-pirrolidino piridina (4-PP), promovendo o fechamento do anel e fornecendo a lactona natural verrucarina J (19) em rendimento superior a 60%, esquema 7. Esse método também foi aplicado na síntese da verrucarina B⁴⁵ e da 4-epiverrucarina A⁴⁶.

⁴³ Roush, W. R.; Blizzard, T. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 758.

⁴⁴ Narasaka, K.; Sakakura, T.; Uchimaru, T.; Guédin-Vuong, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2954.

⁴⁵ Roush, W. R.; Blizzard, T. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4332.

⁴⁶ Jeker, N.; Tamn, C. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1094.



Esquema 7. Lactonização através de anidrido misto

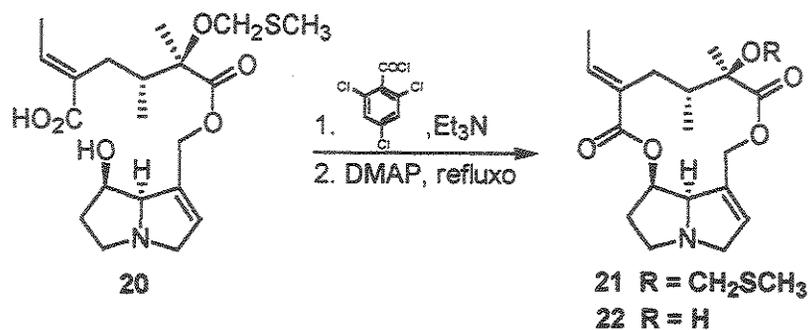
1.1.1.2.4.2 – Método de Yamaguchi

Esse método foi introduzido na literatura por Yamaguchi⁴⁷ em 1979 e faz uso do cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla para a formação do anidrido misto. Apesar de poucas discussões a respeito da reatividade desse tipo de anidrido misto, é possível que a presença de três átomos de cloro induzam elétrons para o anel aromático, tornando uma das carbonilas menos eletrofílica e também esses três átomos de cloro, conferem um grande volume estérico naquele lado do anidrido. É provável que essa metodologia seja a mais utilizada em tentativas de obtenção de lactonas de tamanho médio ou macrolactonas. Hoje existem vários trabalhos onde se utilizam pequenas modificações experimentais nesse método. Yamada e colaboradores⁴⁸ aplicaram essa metodologia em uma das etapas de síntese dos alcalóides macrocíclicos (-)-integerrimina e (-)-monocrotalina. Na síntese da (-)-integerrimina (**22**)^{48a}, eles trataram o seco ácido **20** com cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla e trietil amina e o anidrido misto resultante foi adicionado lentamente a uma solução contendo dimetil amino piridina (DMAP) em refluxo, fornecendo a macrolactona **21** em 75% de rendimento, esquema 8.

⁴⁷ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1979, 52, 1989.

⁴⁸ a. Niwa, H.; Miyachi, Y.; Uosaki, Y.; Kuroda, A.; Ishiwata, H.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4609.

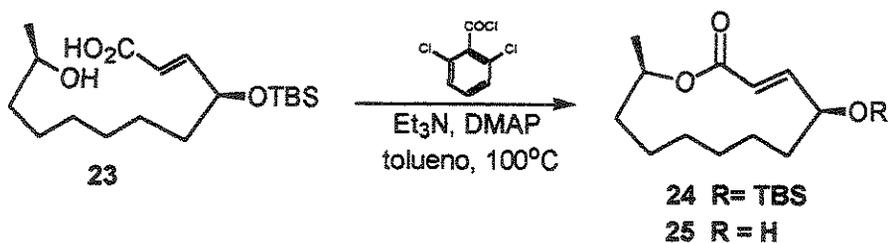
b. Niwa, H.; Okamoto, O.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5139.



Esquema 8. Lactonização através do Método de Yamaguchi

1.1.1.2.4.3 – Anidrido 2,6-Diclorobenzóico Misto

Esse método na verdade é uma variação do método de Yamaguchi e a única diferença é o cloreto de ácido utilizado para formar o anidrido misto. Essa modificação foi feita por Zwanenburg e colaboradores⁴⁹ durante a síntese da lactona de 12-membros, patulolídeo C (25), esquema 9.



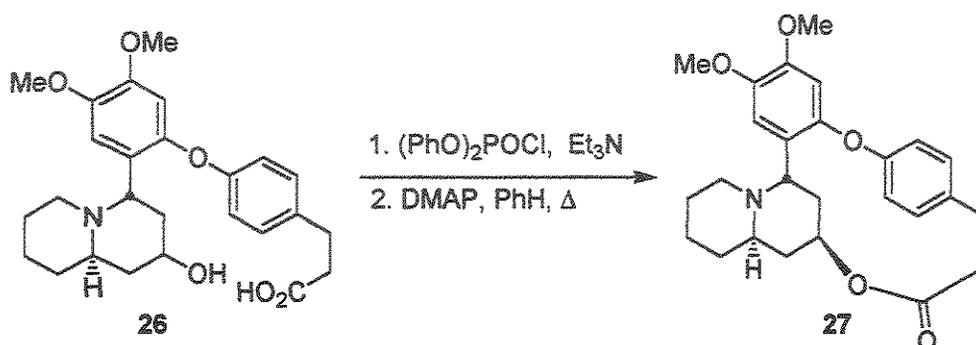
Esquema 9

1.1.1.2.5 – Anidrido Fosfórico

Durante a síntese do polioxomacrolídeo de 14-membros narbonolídeo, Masamune e colaboradores falharam na tentativa de lactonização usando sua metodologia com tioéster. Para resolver esse problema eles desenvolveram um anidrido fosfórico misto, derivado do

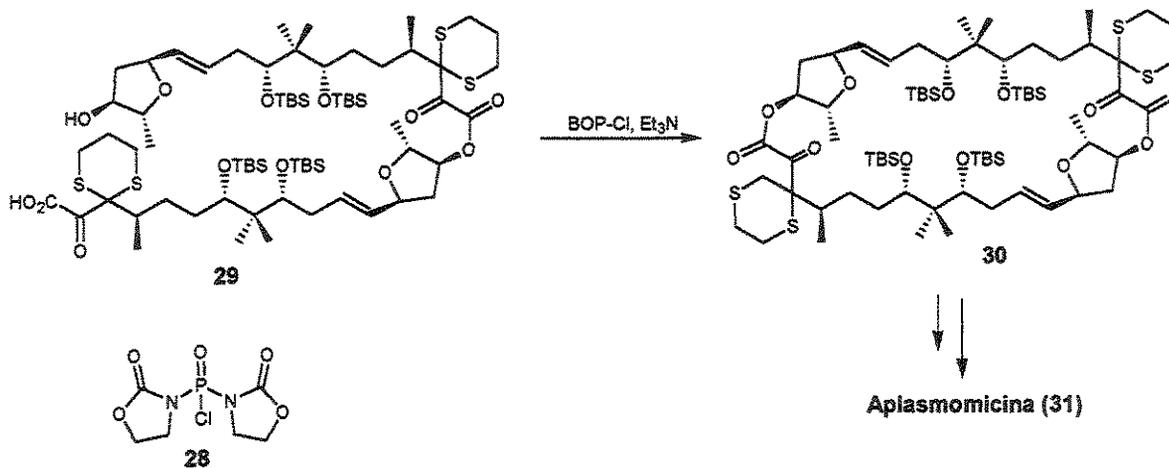
⁴⁹ Thijs, L.; Egenberger, D. M.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2153.

clorofosfato de difenila⁵⁰. Esse método foi posteriormente aplicado com sucesso por Fukumoto e colaboradores⁵¹, em uma etapa da síntese do alcalóide vertalina, esquema 10.



Esquema 10

Outro reagente útil para macrolactonização via anidrido fosfórico é o cloreto de *N,N'*-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforodiamida (BOCl, 28), que foi utilizado por Corey e colaboradores⁵² na primeira síntese do antibiótico aplasmomicina (31), esquema 11.



Esquema 11

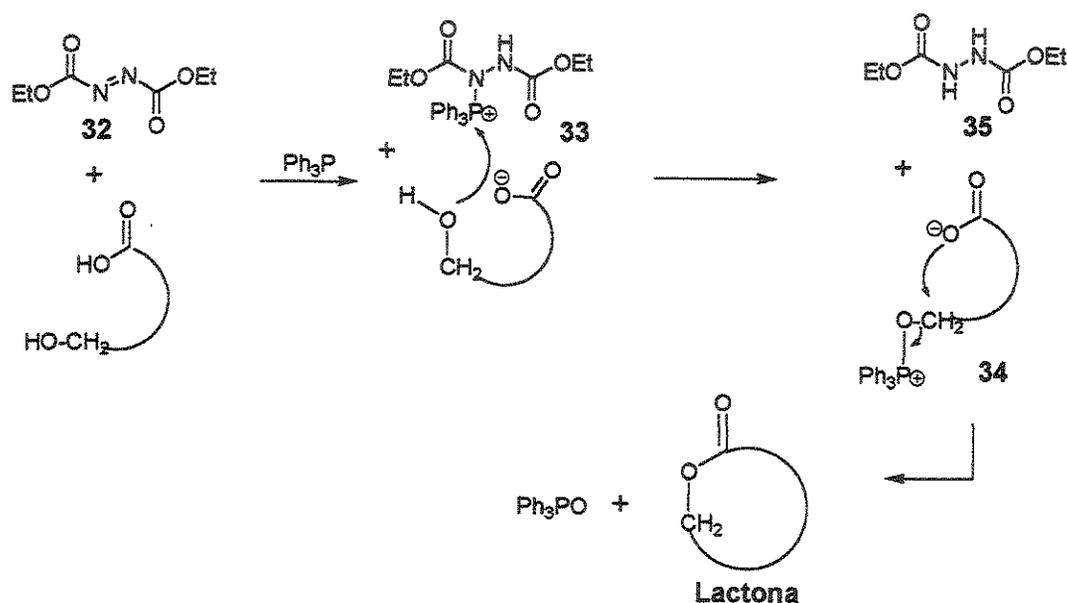
⁵⁰ Kaiho, T.; Masamune, S.; Toyoda, T. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1612.

⁵¹ Shishido, K.; Tanaka, K.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 532.

⁵² Corey, E. J.; Hua, D. H.; Pan, B. C.; Seitz, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6818.

1.1.1.2.6 – Método de Mitsunobu

Outra metodologia que pode ser usada para a obtenção de lactonas médias e grandes, é uma reação conhecida a bastante tempo para a inversão de hidroxilas secundárias, conhecida como reação de Mitsunobu⁵³. O princípio dessa reação está baseado na transformação da hidroxila do ω-hidróxi ácido em um bom grupo abandonador, permitindo que o carboxilato ataque o carbono onde a hidroxila está ligada, fechando assim o anel da lactona. A ligação dessa hidroxila a um agente altamente oxofílico é a força motriz dessa reação. Para se conseguir isso a trifetil fosfina é ativada através da reação com um derivado de azodicarboxilato. O mais usado é o dietil azodicarboxilato (DEAD, 32), que reage com a trifetil fosfina, formando o intermediário 33 que posteriormente é atacado pela hidroxila do hidróxi ácido. A hidroxila sobre o intermediário 34 é agora deslocada pelo carboxilato, dando lugar a lactona, esquema 12.

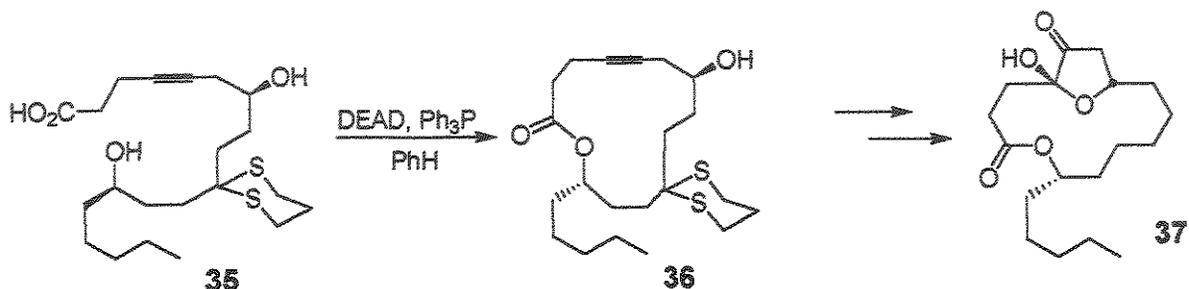


Esquema 12. Mecanismo da lactonização de Mitsunobu

⁵³ a. Mitsunobu, O. *Synthesis* 1980, 1.

b. Kurihara, T.; Nakajima, Y.; Mitsunobu, O. *Tetrahedron Lett.* 1976, 2455.

Em 1989 Seebach e colaboradores⁵⁴ empregaram esse procedimento na síntese da gloeosporona (**37**). O tratamento do seco ácido **35** com DEAD e trifetil fosfina (Ph_3P), forneceu a macrolactona **36** em 67% de rendimento, esquema 13.



Esquema 13

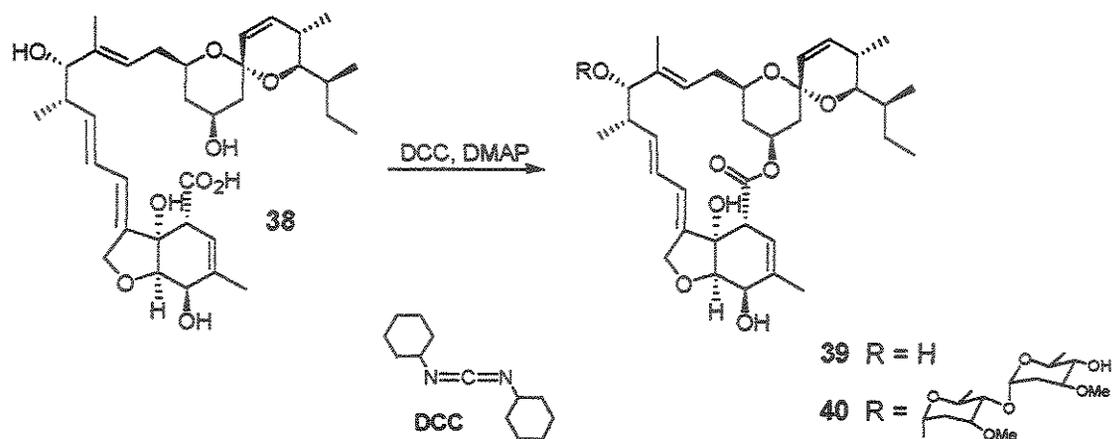
1.1.1.2.7 – Método usando Carbodiimida

Dicicloexilcarbodiimida (DCC) é um reagente bem conhecido para a formação de ligação peptídica assim como para esterificação no entanto, sua utilização em reações de macrolactonização é pouco explorada. Na reação de lactonização também é necessária a presença da base dimetil amino piridina (DMAP), como Keck já havia mencionado para reações de esterificação⁵⁵. Hanessian e colaboradores⁵⁶ utilizaram essa metodologia de macrolactonização na síntese do antibiótico (+)-avermectina B_{1a} (**40**) e obtiveram a lactona desejada **39**, apesar do baixo rendimento (30%), esquema 14.

⁵⁴ Seebach, D.; Adan, G.; Zibuck, R.; Simon, W.; Rouilly, M.; Meyer, W. L.; Hinton, J. F.; Privett, T. A.; Templeton, G. E.; Heiny, D. K.; Gisi, U.; Binder, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1233.

⁵⁵ Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394.

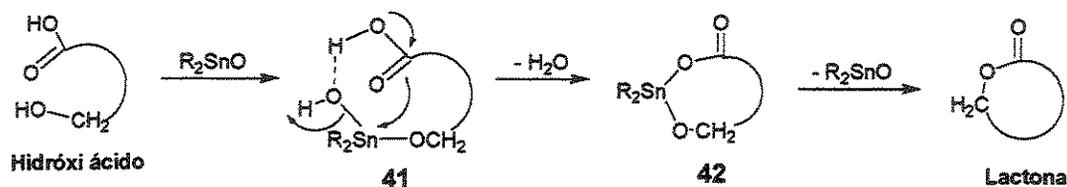
⁵⁶ Hanessian, S.; Ugolini, A.; Dubé, D.; Hodges, P. J.; André, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2776.



Esquema 14

1.1.1.2.8 – Método de Hanessian

Em 1980, Hanessian e colaboradores⁵⁷ desenvolveram um método de lactonização induzido por óxido de organoestanho, que pode ser utilizado na construção de macrolactonas. Um exemplo é a conversão do ácido 15-hidróxi pentadecanóico na correspondente lactona em 60% de rendimento, mediante tratamento com óxido de dibutil estanho ($n\text{-Bu}_2\text{SnO}$) e refluxo. O mecanismo proposto (esquema 15) para essa reação envolve uma complexação, perda de água e clivagem do catalisador (composto de estanho) concomitantemente com a formação da lactona. Apesar deste procedimento ser promissor, a reação é reversível sendo portanto, dependente da natureza do substrato, da concentração e do tipo de óxido de organoestanho utilizado.



Esquema 15. Mecanismo da lactonização de Hanessian

⁵⁷ a. Shanzer, a.; Mayer, S. N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 176.
 b. Shanzer, A.; Berman, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 259.

1.2 – Pinolidoxina

1.2.1 – Isolamento e Determinação Estrutural

O gênero do fungo *Ascochyta* possui muitas espécies com atividades fitopatogênicas que provocam danos em colheitas, causando lesões (necrose) nas folhas, caules e frutos de várias culturas. O fungo *Ascochyta pinodes* Jones, é uma dessas espécies que conhecidamente causam lesões em plantas, em particular ele é o agente responsável pela antracnose da ervilha (*Pisum sativum* L.), doença caracterizada pelo aparecimento de lesões severas nas folhas e vagens dessa cultura. Evidente e colaboradores²³, com o objetivo de isolar a (s) substância (s) que causava essas lesões, cultivaram esse fungo sobre grãos de trigo esterilizados e obtiveram um extrato, que após partição e purificação cromatográfica, forneceu um metabólito principal, que eles denominaram Pinolidoxina.

Após um minucioso estudo espectroscópico de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , em uma e duas dimensões, espectrometria de massa e espectroscopia no infravermelho, eles chegaram a conclusão que se tratava de uma lactona de 10 membros com uma dupla endocíclica de geometria *E*, duas hidroxilas livres, uma hidroxila esterificada com ácido sórbico (ácido *E,E*-2,4-hexadienóico) e uma cadeia lateral com três carbonos (*n*-propil), cuja estrutura está representada na figura 9.

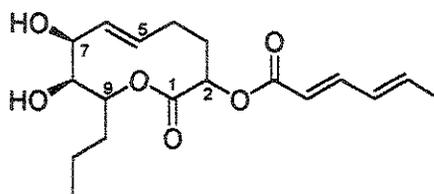


Figura 9. Configuração relativa C-7/C-8 *cis*, sugerida por Evidente e colaboradores²³

A presença do diol foi confirmada pela preparação do dimetil acetal e a presença da dupla endocíclica através de análises comparativas de RMN, antes e depois de uma hidrogenação catalítica. A estereoquímica absoluta desse composto não foi determinada,

assim como sua configuração relativa porém, os autores sugerem uma relação *cis* para o diol, apesar de não estar muito claro como eles chegaram a essa conclusão.

Posteriormente eles publicaram um outro trabalho⁵⁸ relatando o isolamento de outros três metabólitos (minoritários) desse mesmo extrato, que guardam grande semelhança estrutural com a pinolidoxina. Considerando essa semelhança, esses compostos foram chamados de Epipinolidoxina (43), Diidropinolidoxina (44) e Epoxipinolidoxina (45), figura 10. As estereoquímicas absolutas e relativas desses compostos também não foram determinadas porém, eles sugeriram uma relação *trans* para o diol da Epipinolidoxina baseados em dados de RMN de ¹H. A constante de acoplamento entre H_{7,8} é igual a 8,6 Hz, ao passo que para a Pinolidoxina é de 2,5 Hz. A relação entre as hidroxilas de 44 e 45 parece ser *cis* como na Pinolidoxina. Essas análises estão bem discutidas nesse trabalho, ao contrário do trabalho anterior.

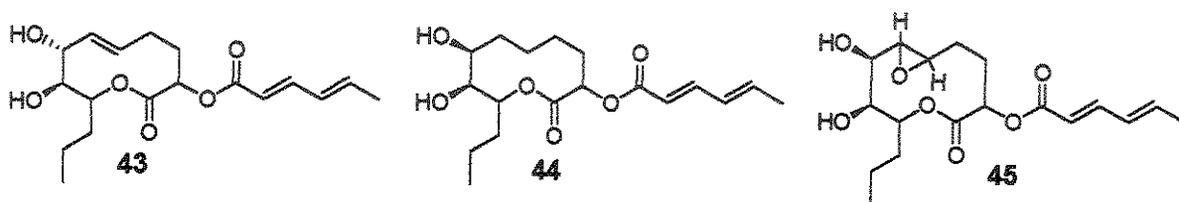


Figura 10. nonenolídeos minoritários isolados do fungo *Ascochyta pinodes*

1.2.2 – Atividade Biológica

Testes de atividade biológica foram conduzidos com esses 4 substratos. O teste de fitotoxicidade foi primeiramente conduzido^{23,58} sobre folhas e vagens de feijão e ervilha e, posteriormente⁵⁹, sobre folhas de ervas daninhas e algumas culturas (beterraba, pepino, tomate, sorgo e alcachofra). E os resultados mostraram que a Pinolidoxina apresenta uma atividade maior que seus derivados, para a maioria das plantas testadas⁶⁰.

⁵⁸ Evidente, A.; Capasso, R.; Abouzeid, M. A.; Lanzetta, R.; Vurro, M.; Bottalico, A. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1937.

⁵⁹ Evidente, A.; Capasso, R.; Andolfi, A.; Vurro, M.; Zonno, M. C. *Nat. Toxins* **1998**, *6*, 183.

⁶⁰ A atividade foi desprezível para as folhas de tomate.

O teste de atividade fungicida⁵⁹ foi conduzido sobre um fungo muito sensível e de fácil manipulação (*Geotrichum candidum*), que mostrou que as quatro substâncias praticamente não apresentam atividade anti-fúngica.

Finalmente testes de zootoxicidade⁵⁹ foram feitos sobre *Artemia salina* L., mostrando que a Pinolidoxina praticamente não apresenta essa atividade, ao contrário da Epipinolidoxina e da Epoxipinolidoxina.

Testes de estrutura-atividade⁵⁹ foram feitos sobre os 4 substratos e alguns derivados (acetilados, cetalizados e hidrogenados) mostrando que as atividades apresentadas necessitam da presença do diol e da cadeia *n*-propil. A dupla não representa muita importância assim como a cadeia de sorbato.

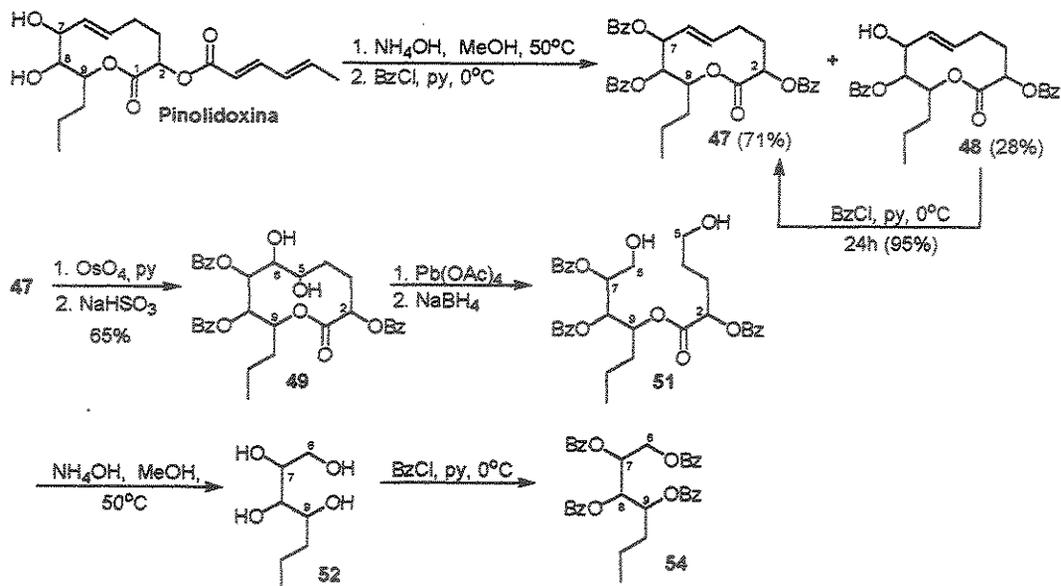
1.2.3 – Síntese Publicada

Recentemente, Evidente e colaboradores⁶¹ publicaram um trabalho discutível de degradação e semi síntese da Pinolidoxina, onde eles propõem equivocadamente uma configuração absoluta para três (C-7, C-8 e C-9) dos quatro centros do produto natural.

Primeiramente eles fizeram a degradação da Pinolidoxina, transformando-a em um derivado tetrabenzoato (esquema 16). Isso foi feito da seguinte forma:

- a pinolidoxina foi tratada com hidróxido de amônio em metanol para hidrolisar a cadeia do éster sorbato e, posteriormente, o triol resultante foi protegido na forma do tri benzoato (47).
- A olefina endocíclica foi diidroxilada com tetróxido de ósmio fornecendo o diol 49, que depois foi clivado oxidativamente com tetra acetato de chumbo e o bis aldeído resultante, reduzido para o diol acíclico 51.
- Este foi totalmente hidrolisado com hidróxido de amônio em metanol e um dos produtos obtidos, o tetrol 52 foi transformado no tetra éster benzoil 54 através da reação com cloreto de benzoíla.

⁶¹ Napoli, L.; Messere, A.; Palomba, D.; Piccialli, V.; Evidente, A.; Piccialli, G. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 3432.



Esquema 16. Degradação da pinolidoxina, reazilada por Evidente e colaboradores⁶¹.

A etapa seguinte foi sintetizar o fragmento **54**, esquema 17. Para isso eles assumiram que estavam corretos em sua análise posterior⁵⁸ sobre a disposição *cis* para os carbonos C-7/C-8. Com isso em mente propuseram um estratégia de síntese que fornecesse os dois diastereoisômeros de **54** (C-7/C-8/C-9 *cis* e C-7/C-8 *cis*, C-8/C-9 *trans*), na versão racêmica. Partindo do ácido meso tartárico (**55**) prepararam o diol **56** em algumas etapas. Esse diol foi mono protegido na forma do éter de silício **57** e após oxidação do álcool livre, obtiveram o aldeído **60**.

Uma adição de Grignard sobre este aldeído forneceu uma mistura dos diastereoisômeros **61a** e **61b**. Eles assumiram, baseados na literatura⁶², que o isômero majoritário (**61b**) era resultado de uma adição do tipo Felkin, porém essa citação não trata do mesmo sistema utilizado por eles. Apesar disso a literatura⁶³ mostra que a adição de reagentes de Grignard a derivados de 2,3-O-isopropilideno furanoses, fornecem majoritariamente o isômero *anti* (Felkin), portanto a atribuição deles estava certa.

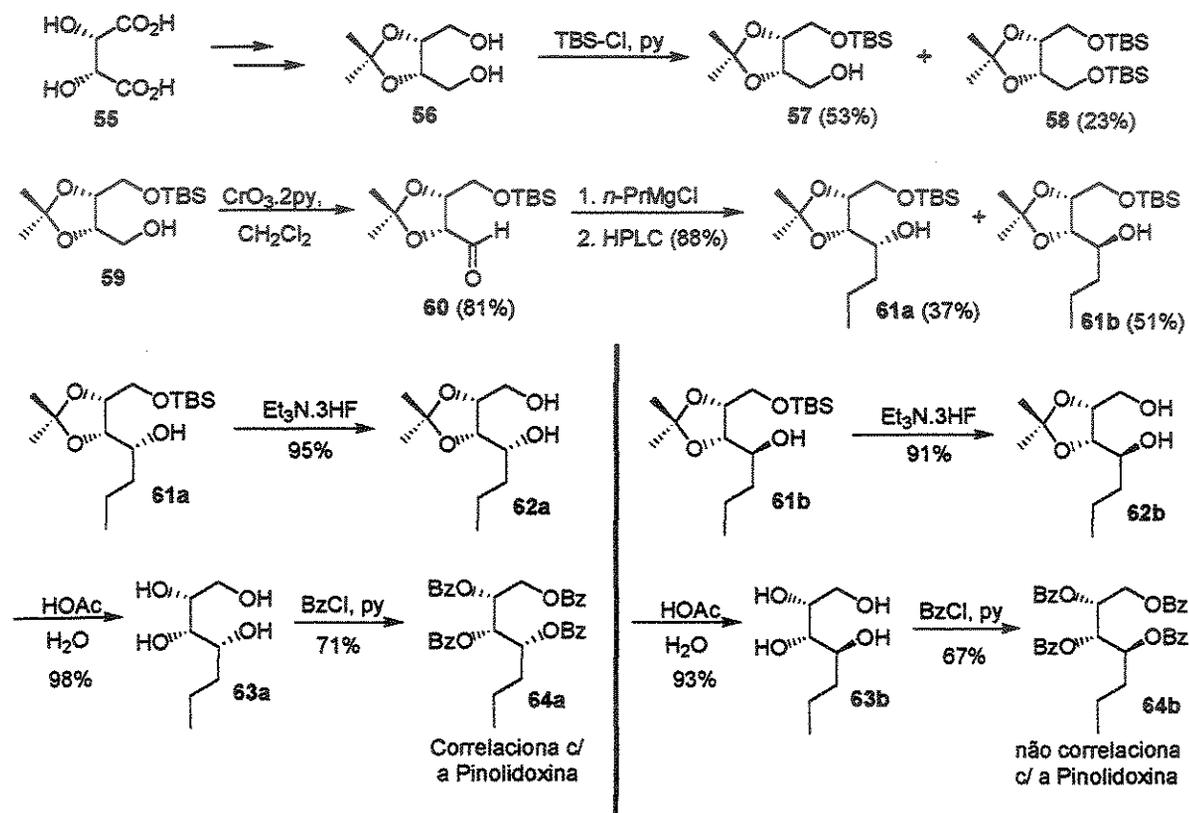
⁶² a. Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943.

b. Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247.

⁶³ Mekki, B.; Singh, G. and Wightman, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5143 – 5146.

Esses dois álcoois tiveram seu grupo de silício e o acetonídeo removidos e ambos os dióis **63a** e **63b** foram protegidos na forma do tetra éster benzoil **64a** e **64b**.

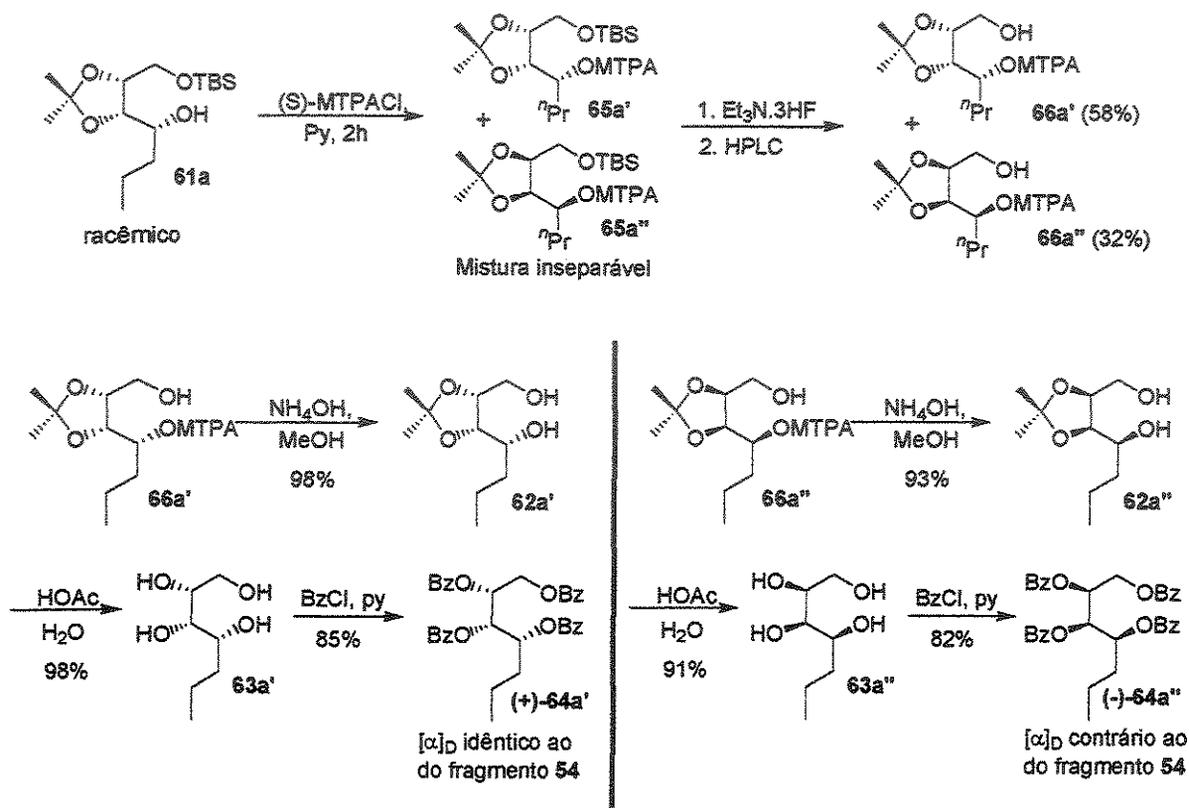
Os dados espectroscópicos para o composto **64a** se mostraram idênticos aos dados do composto **54**. Com isso eles concluíram que a estereoquímica relativa da Pinolidoxina era C-7/C-8 *cis* e C-8/C-9 também *cis* (esta última afirmação contradiz os dados do trabalho anterior⁵⁸, que sugere uma relação C-8/C-9 *trans*). Portanto é possível que eles tenham interpretado mal os dados espectroscópicos.



Esquema 17

“Tendo a certeza da configuração relativa” eles partiram para determinar a absoluta. Para isso foi necessário resolver o racemato **64a** e comparar o sinal de $[\alpha]_D$ dos enantiômeros com o produto de degradação **54**. Partindo do composto **61a** eles o transformaram numa mistura de diastereoisômeros (**65a** e **65a'**) através da reação com um éster de Mosher. Após separação dos diastereoisômeros, os mesmos foram transformados

(separadamente) nos derivados (+)-64a' e (-)-64a'', esquema 18. A comparação do sinal de $[\alpha]_D$, mostrou que o composto (+)-64a' era igual ao produto de degradação 54. Se eles tiverem errado na comparação espectroscópica, um dos diastereoisômeros de configuração C-8/C-9 *anti* pode ter o mesmo $[\alpha]_D$ do composto 54.



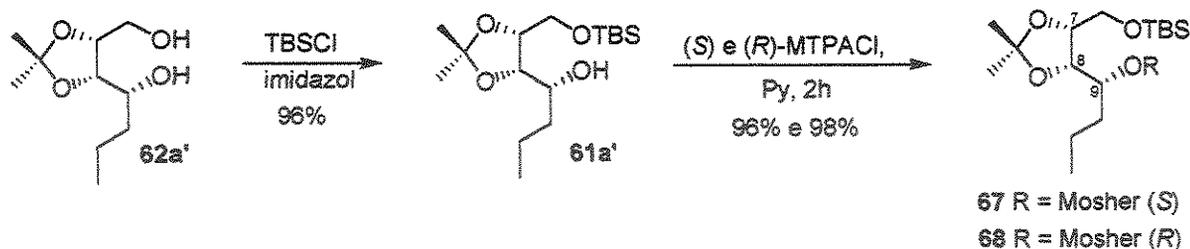
Esquema 18

Evidente e colaboradores sabiam que o enantiômero (+)-64a' era idêntico ao composto 54 vindo da degradação da Pinolidoxina porém, eles não sabiam a configuração absoluta desse fragmento. Portanto o composto 62a' foi transformado seletivamente no mono éter de silício 61a' e, posteriormente, nos derivados 67 e 68, esquema 19. Através do método de Mosher⁶⁴ a estereoquímica do centro C-9 foi determinada como sendo (R).

⁶⁴ a. Dale, J. A., Dull, D. L., Mosher, H. S., *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 2543.

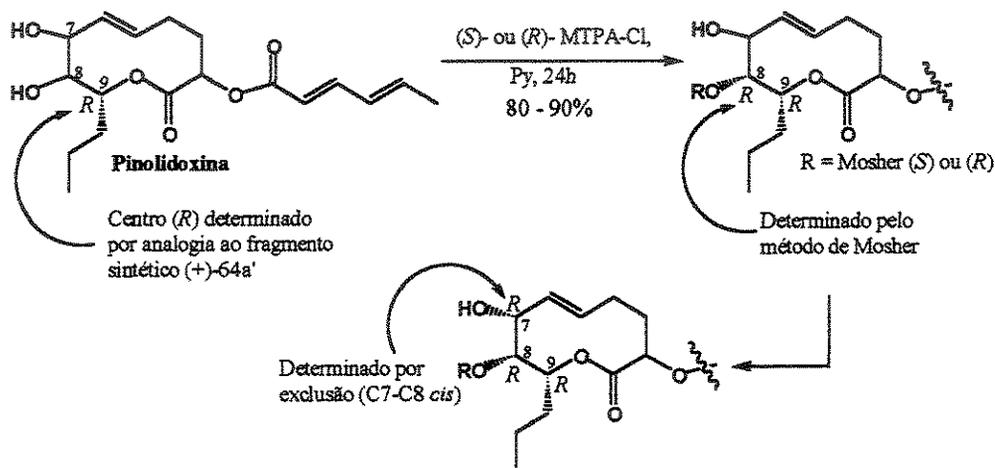
b. Dale, J. A., Mosher, H. S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 512.

c. Ohtani, I., Kusumi, T., Kashman, Y. and Kakisawa, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 4092



Esquema 19

O centro C-8 também foi determinado pelo método de Mosher, como sendo (*R*) através da derivatização seletiva da hidroxila em C-8 sobre a estrutura da Pinolidoxina. Uma vez que eles sabiam a relação C7/C-8 (*cis*), o centro C-7 foi estabelecido por exclusão como sendo (*R*), esquema 20.

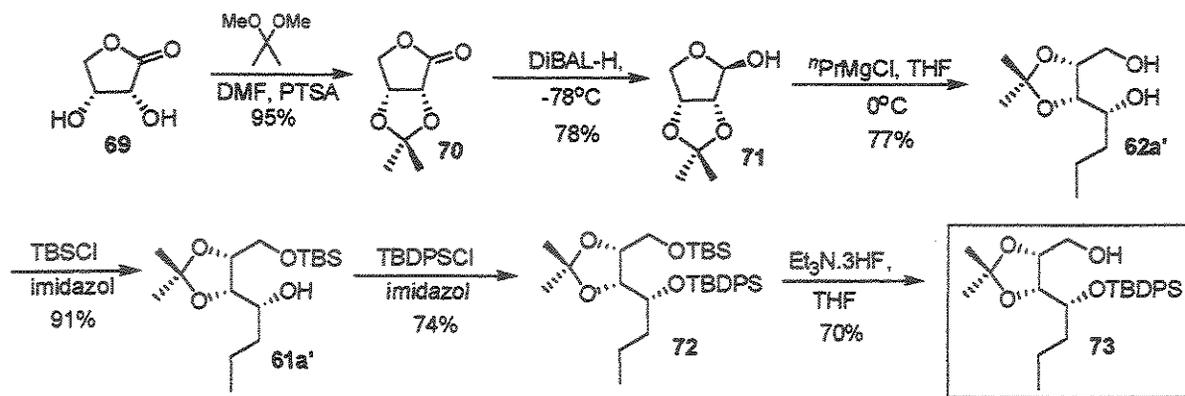


Esquema 20. Configuração absoluta dos centros C-7/C-8 e C-9 da Pinolidoxina, inferida “erroneamente” por Evidente e colaboradores⁶¹.

Determinada a configuração absoluta 7*R*,8*R*,9*R* de três centros da Pinolidoxina (que eles achavam estar correta), Evidente e colaboradores⁶¹ propuseram uma síntese estereosseletiva para a porção C6 – C12. Partindo da D-eritrono lactona (69), eles prepararam o acetal 70 e, posteriormente, essa lactona foi transformada no lactol 71. Adição estereosseletiva de um reagente de Grignard forneceu o álcool 62a' em 77% de

rendimento (nessa etapa eles cometeram outro erro, já que é bem conhecida na literatura⁶³ que esse tipo de adição fornece majoritariamente o isômero *anti*).

Proteção seletiva da hidroxila primária na forma do éter de silício 61a', seguida da proteção da hidroxila secundária na forma de outro éter de silício 72 e remoção do grupo de silício TBS (*terc*-butil dimetil silil), forneceu o fragmento 73 (esquema 21), que segundo os autores está sendo utilizado em uma abordagem de síntese total da Pinolidoxina.



Esquema 21

Apesar desses estudos, cabe ressaltar que a determinação da configuração *7R,8R,9R* para a pinolidoxina, vai de encontro com os dados de RMN de ¹H para esse produto natural, obtidos pelo próprio Evidente em trabalho anterior⁵⁸. Segundo ele documentou, H-7/H-8 apresentam uma disposição *cis* (J_{H7-8} 2,5 Hz) no entanto, as constantes de acoplamento entre H-8/H-9 (9,4 Hz), sugerem uma disposição *trans* entre esses hidrogênios.

Outro ponto questionável desse trabalho é que eles pensaram ter chegado no composto 73, mas devem ter chegado em um diastereoisômero (*anti*), que não levaria a pinolidoxina com a configuração proposta por eles. Dado essa seqüência de equívocos, nós desconsideramos esse trabalho e nos baseamos apenas no trabalho original⁵⁸, considerando a configuração C-7/C-8 *cis* e propondo uma configuração C-8 / C-9 *trans*.

1.3 – Herbarumina I e Herbarumina II

1.3.1. – Isolamento e Determinação Estrutural

O gênero de fungo *Phoma* abrange cerca de 2000 espécies, muitas delas com expressiva atividade fitopatogênica, podendo causar sérias doenças sobre culturas de grande importância comercial. Esses danos se caracterizam por lesões necróticas sobre as folhas, caules e frutos⁶⁵.

A espécie *Phoma herbarum* é um fungo de larga distribuição no planeta, sendo encontrado em plantas, no solo e na água. Ele apresenta uma grande fitotoxicidade, inibindo o crescimento da alga *Chlorella pyrenoidosa*, *in vitro*, e causando lesões nos brotos de *Avena fatua* e nos brotos e folhagem do dente-de-leão (*Taraxacum officinale*).

Mata e colaboradores²⁴, durante suas pesquisas sobre potenciais agente herbicidas de origem natural, isolaram da cultura desse fungo duas substâncias que inibiam⁶⁶ o crescimento dos brotos de *Amaranthus hypochondriacus* L. e que foram chamados de Herbarumina I e Herbarumina II.

Uma minuciosa análise dos experimentos de RMN de ¹H e ¹³C (em uma e duas dimensões) assim como espectrometria de massa e espectroscopia no infravermelho, conduziram a elucidação da estrutura dessas duas novas substâncias. Ambas são lactonas de 10-membros com uma dupla endocíclica de geometria *E*, possuindo duas hidroxilas vicinais e uma cadeia lateral de três carbonos (*n*-propil). A Herbarumina II apresenta também uma terceira hidroxila, figura 11.

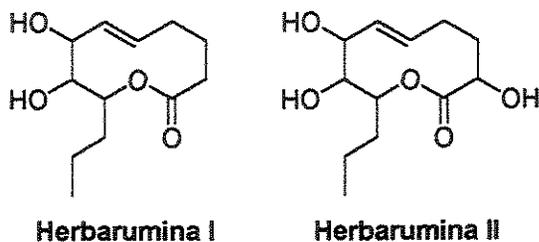


Figura 11. Nonenolídeos isolados de *Phoma herbarum*

⁶⁵ Domsh, K. H.; Gams, W.; Anderson, T. H. *Compendium of Soil fungi*, Academic: London, 1980; Vol. 1.

⁶⁶ IC₅₀ para Herbarumina I (5,43x10⁻⁵ Mol.L⁻¹) e Herbarumina II (1,24x10⁻⁴ Mol.L⁻¹).

A estereoquímica relativa da Herbarumina I foi determinada através de experimentos de NOESY e cálculos de mecânica molecular. A comparação das constantes de acoplamento vicinais encontradas experimentalmente com os valores calculados em cima da conformação de menor energia encontrada (cadeira-cadeira-cadeira), levou Mata a assumir que o valor de 2,5 Hz para H-7/H-8 correspondia a uma disposição *cis* equatorial-axial, e a constante de 9,5 Hz para H-8/H-9 a uma disposição *trans* diaxial. Portanto a estereoquímica relativa para a Herbarumina I era C-7/C-8 – *cis* e C-8/C-9 – *trans*. A configuração absoluta foi determinada através de experimentos de dicroísmo circular (CD) sobre um derivado di-*p*-bromobenzoato, segundo método de Harada e Nakanishi⁶⁷, que revelaram a configuração 7*S*, 8*S*, 9*R*, figura 12.

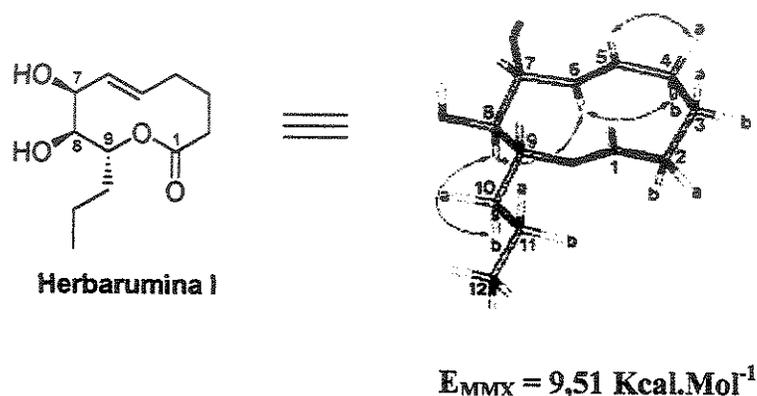


Figura 12. Configuração absoluta da Herbarumina I e conformação de menor energia

Uma análise do espectro (em clorofórmio) de RMN de ¹H da Herbarumina II mostrou a presença de dois confôrmeros (86:14) que foram confirmados por cálculos semi-empíricos (figura 13). A exemplo da herbarumina I, comparações das constantes de acoplamento obtidas experimentalmente com as calculadas, para a conformação de menor energia encontrada (cadeira-cadeira-cadeira), revelaram uma disposição relativa igual a Herbarumina I, ou seja, C-7/C-8 – *cis* ($J_{7,8} = 2,5 \text{ Hz}$) e C-8/C-9 – *trans* ($J_{8,9} = 9,8 \text{ Hz}$). Da mesma forma a constante de 8,2 Hz para H-2/H-3a mostrou uma disposição *trans* diaxial

⁶⁷ a. Harada, N.; Nakanishi, K. *Acct. Chem. Res.* 1972, 5, 257.

b. Lin, Y. Y.; Risk, M.; Ray, S. M.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Golik, J.; James, J. C.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 6773.

na conformação mais estável, deixando a hidroxila em equatorial portanto, a configuração relativa C-8/C-2 é *cis*. A configuração absoluta da Herbarumina II foi determinada de maneira análoga à Herbarumina I, onde o experimento de CD sobre o derivado tri-*p*-bromobenzoato revelou a configuração 2*R*, 7*S*, 8*S*, 9*R*.

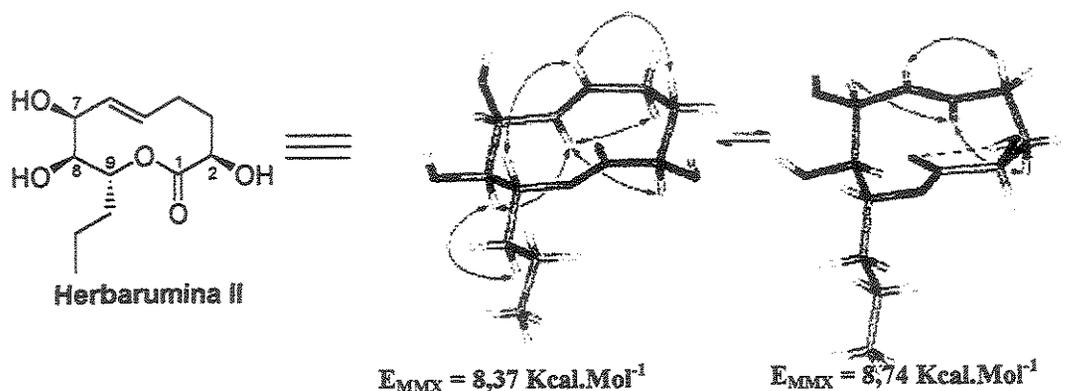


Figura 13. Configuração absoluta da Herbarumina II e conformações de menor energia

1.3.2. – Sínteses Publicadas

Recentemente Fürstner⁶⁸ e colaboradores publicaram a primeira síntese da Herbarumina I, usando como etapa chave o fechamento do anel de 10-membros através de uma reação de metátese de olefina⁶⁹. Eles iniciaram a síntese com o composto D-ribonolactona (74), derivado da D-ribose⁷⁰. Esse composto teve sua hidroxila transformada em um tosilato que posteriormente foi tratado com metóxido de sódio para fornecer o epóxido 76. Segundo a proposta o metóxido ataca a lactona, numa reação de transesterificação e o alcóxido resultante desloca o tosilato vicinal, formando o epóxido. O anel oxirano foi aberto pelo ataque de um cuprato⁷¹ e o alcóxido liberado promoveu uma reação de transesterificação, resultando na lactona de 5-membros 77.

⁶⁸ Fürstner, A.; Radkowski, K. *Chem. Commun.* 2001, 671.

⁶⁹ Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2073.

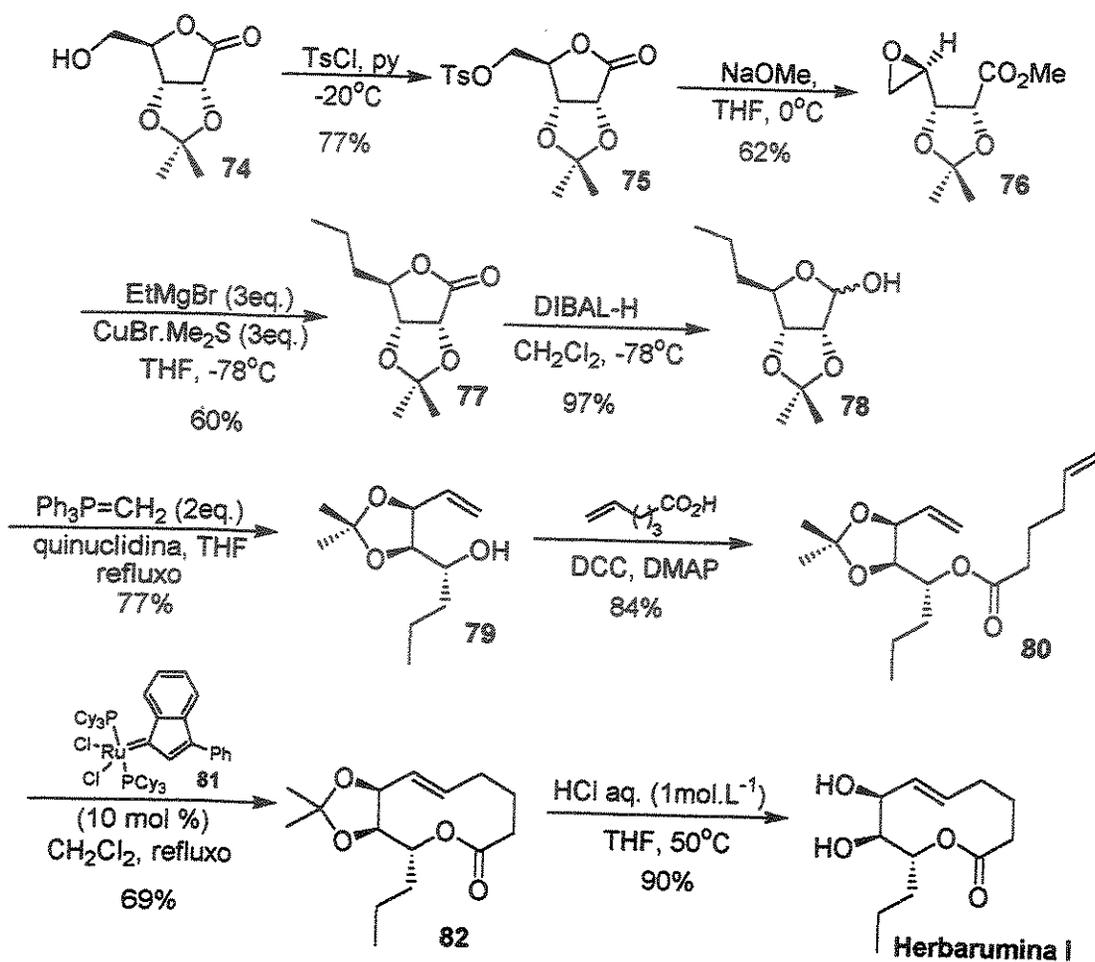
⁷⁰ Hough, L.; Jones, J. K. N.; Mitchell, D. L. *Can. J. chem.* 1958, 36, 1720.

⁷¹ Takahata, H.; Uchida, Y.; Momose, T. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5628.

Segundo o autor, tentativas de preparar **77** diretamente de **75**, mediante reação com cuprato (EtMgBr + CuBr.Me₂S), forneceram rendimentos insatisfatórios e um subproduto bromado, resultante do deslocamento do tosilato pelo brometo.

A lactona foi reduzida ao lactol **78** através da reação com hidreto de diisobutil alumínio (DIBAL-H) e este, capturado com um ilídeo não estabilizado, dando origem a olefina **79**. A etapa seguinte foi a esterificação da hidroxila livre com o ácido 5-hexenóico na presença de dicitcloexil carbodiimida (DCC) e *N,N*-dimetil amino piridina (DMAP), fornecendo o éster **80**. Esse composto foi então submetido a reação de metátese para formação do anel de 10-membros. Segundo os autores existem muitos exemplos na literatura que mostram que essa reação geralmente fornece uma mistura de olefinas *E/Z*, no entanto, a presença do acetonídeo no composto **80**, de alguma forma confere alguma rigidez, facilitando a aproximação das olefinas terminais e favorecendo a formação da dupla endocíclica de geometria *E*. Isso aparentemente foi verdade uma vez que a lactona **82** foi obtida em bons rendimentos (69%) como único produto, mediante reação com o catalisador de rutênio⁷² **81**. Finalmente o acetonídeo foi removido em meio ácido, através de tratamento com HCl aquoso, fornecendo a herbarumina I em oito etapas e 11% de rendimento a partir da D-ribonolactona (**74**), esquema 22.

⁷² a. Fürstner, A.; Hill, A. F.; Liebl, M.; Wilton-Ely, J. D. E. T. *Chem. Commun.* 1999, 601.
b. Fürstner, A.; Thiel, O. R. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1738.



Esquema 22

1.4 – Reação de Nozaki-Hiyama-kishi (NHK)⁷³

1.4.1 – Aspectos Históricos e Mecanísticos

A aplicação de reagentes de cromo em síntese orgânica tem crescido desde o início do século 20, sendo que a preparação de compostos de organocromo tem recebido especial atenção. Um dos primeiros experimentos nesse sentido talvez tenha sido a transmetalção de fenil Grignard com CrCl_3 para a formação da espécie bis(benzeno)cromo⁷⁴.

⁷³ Excelente revisão: Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991.

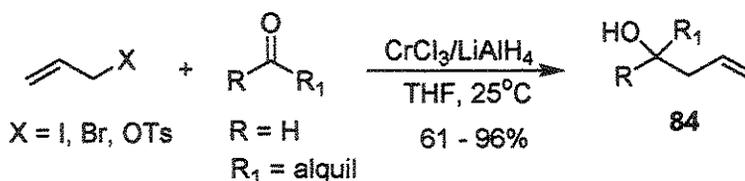
⁷⁴ Hein, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52*, 195.

Posteriormente, Anet e Leblanc⁷⁵ foram os primeiros a preparar compostos de benzilcrômio em água através da reação de Cr(II) com cloreto de benzila. Estudos posteriores feitos por Kochi e colaboradores⁷⁶, mostraram que a inserção oxidativa de Cr(II) na ligação C-heteroátomo de haletos de benzila ou alquila se dava através de duas etapas consecutivas de transferência simples de elétrons (SET), sugerindo que antes da formação do reagente de organocrômio, a reação se passa por uma espécie radicalar intermediária, esquema 23.



Esquema 23. Mecanismo de inserção do crômio na ligação Carbono-heteroátomo

Em 1977 Nozaki e Hiyama⁷⁷ publicaram um trabalho mostrando a adição de haletos e tosilatos alílicos à aldeídos e cetonas, mediada por Cr(II), levando a formação de álcoois homoalílicos em bons rendimentos, esquema 24.



Esquema 24. Típica reação de Nozaki-Hiyama

Esse trabalho pioneiro chamou a atenção da comunidade científica para a utilidade e importância de reagentes de organocrômio, na formação de ligação C-C, através de uma reação do tipo Barbier. Em 1978 Heathcock⁷⁸ mostrou que a adição de alilcrômio a

⁷⁵ Anet, F. A. L.; Leblanc, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2649.

⁷⁶ a. Kochi, J. K.; Davis, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5264.

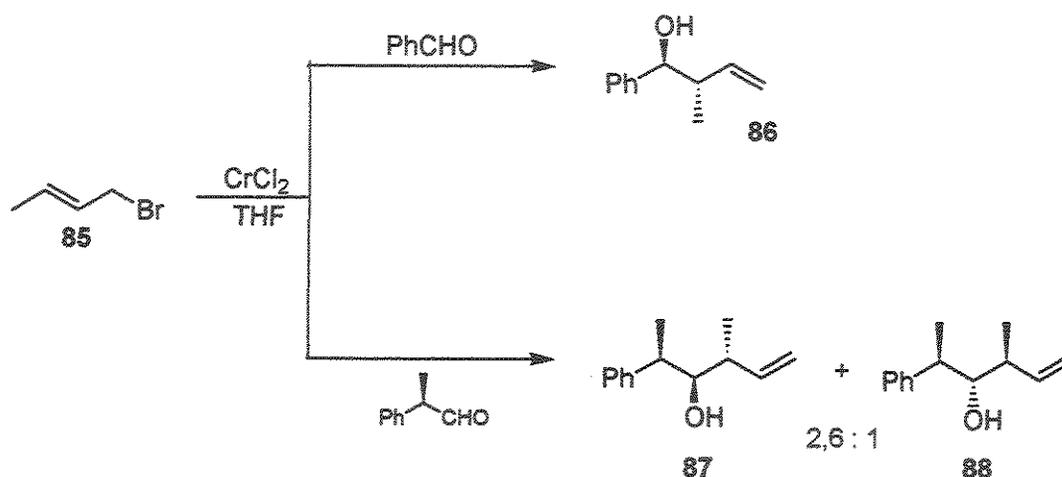
b. Kochi, J. K.; Singleton, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1582.

⁷⁷ a. Okude, Y.; Hirato, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179.

b. Okude, Y.; Hiyama, T.; Nozaki, T. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3829.

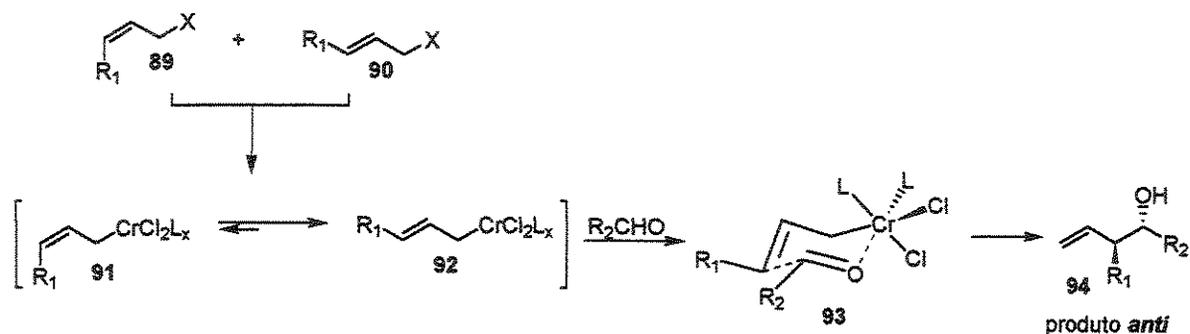
⁷⁸ Buse, C. T.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1685.

aldeídos levava a formação de álcoois homoalílicos, em geral com grande seletividade *anti*, esquema 25.



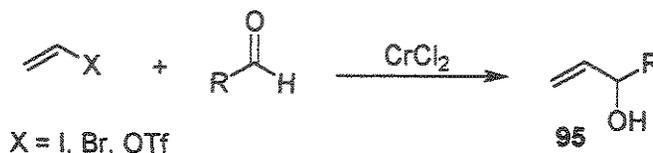
Esquema 25. Adição *anti* de alil crômio a aldeídos

Essa elevada estereosseletividade era independente da geometria da dupla e esse resultado foi interpretado em termos de um rápido equilíbrio entre as espécies alílicas (*E*) e (*Z*), em favor do isômero (*E*). Este então se adiciona ao aldeído, através de um estado de transição cíclico de 6 membros, do tipo Zimmerman-Traxler, levando preferencialmente ao produto *anti*, esquema 26.



Esquema 26. Proposta mecanística para à adição *anti* de alil crômio à aldeídos

Em 1983 Nozaki e Hiyama⁷⁹ mostraram que haletos vinílicos também era capazes de se adicionar à aldeídos, fornecendo álcoois alílicos em bons rendimentos. Essa reação apresentava grande quimiosseletividade, havendo um ataque preferencial à aldeídos frente à cetonas. Posteriormente Nozaki e colaboradores⁸⁰ verificaram que triflatos vinílicos também sofriam essa reação, levando aos mesmos álcoois alílicos, esquema 27.



Esquema 27. Típica reação de Nozaki-Hiyama-Kishi

A reatividade entre espécies vinílicas foi comparada⁸¹, revelando que iodetos reagem mais rapidamente que brometos e triflatos, e cloretos praticamente não reagem. Os brometos e triflatos têm reatividades muito semelhantes. Outro ponto importante que foi observado nesses trabalhos é que espécies vinílicas dissubstituídas e trissubstituídas de geometria (*E*) reagem com aldeídos, preservando a configuração da dupla porém, espécies (*Z*) trissubstituídas convergem para os produtos de configuração (*E*).

Historicamente até esse momento, essas reações de adição de alil e vinil crômio à aldeídos e/ou cetonas ficaram conhecidas como reação de “Nozaki-Hiyama”.

Posteriormente, alguns pesquisadores começaram a observar que as reações de vinil crômio, ao contrário das reações com alil crômio, nem sempre eram reprodutíveis e esse fato estava misteriosamente relacionado ao lote de cloreto de crômio (II) utilizado. Esse comportamento incomum, gerou a suspeita de que o sucesso dessa reação estivesse ligado a presença de algum contaminante desconhecido no CrCl₂ utilizado.

Essa dúvida começou a ser esclarecida quando Nozaki⁸⁰ e Kishi⁸² descobriram simultaneamente que cloreto de níquel (NiCl₂) ou acetato de paládio [Pd(OAc)₂]

⁷⁹ Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281.

⁸⁰ Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048.

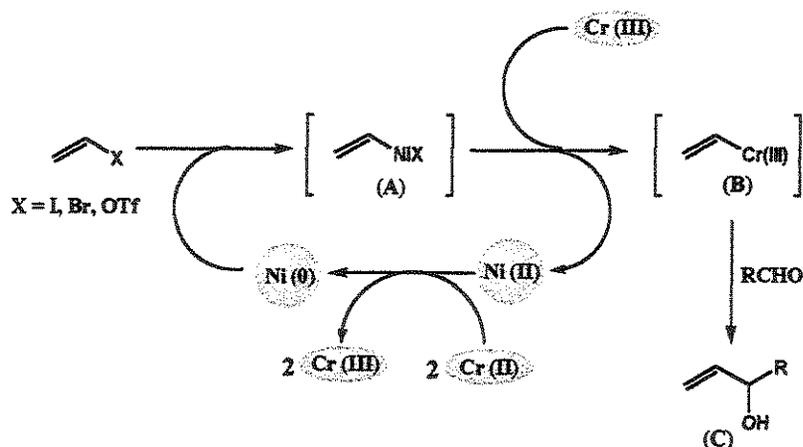
⁸¹ Kress, M. H.; Ruel, R.; Miller, W. H.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6003.

⁸² Jin, H.; Uenishi, J. -I.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644.

catalisavam essa reação. Nozaki verificou através de fluorescência de raio-X, que os lotes de CrCl_2 utilizados com sucesso, realmente estavam contaminados com níquel (II). Durante seus estudos sintéticos sobre a Palitoxina, Kishi mostrou que quando a reação era feita com CrCl_2 de alta pureza, a reação não funcionava e quando eles dopavam com NiCl_2 ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a reação funcionava.

A racionalização desses resultados, culminou em uma nova proposta mecanística para essa reação, que passou a ser conhecida a partir daí, como reação de “Nozaki-Hiyama-Kishi” (NHK).

Segundo essa nova proposta, a primeira etapa é a redução do $\text{Ni}(\text{II})$ à níquel elementar (metálico), através da transferência de dois elétrons vindos do $\text{Cr}(\text{II})$. A espécie de níquel metálica se insere de forma oxidativa na ligação carbono-heteroátomo, formando o intermediário vinil níquel (A). A etapa seguinte é a transmetalção do níquel pelo crômio (III), formando o vinil crômio, que por último se adiciona ao aldeído, gerando o álcool alílico (C), esquema 28.



Esquema 28. Mecanismo proposto para a reação de Nozaki-Hiyama-Kishi

Segundo o novo mecanismo proposto, a quantidade teórica de $\text{Cr}(\text{II})$ necessária para a reação se completar são 2 equivalentes em relação ao substrato vinílico. No entanto, a prática mostra que quantidades maiores são necessárias, para se conseguir bons

rendimentos, especialmente para acoplamentos intramoleculares, em que a reação é conduzida sob alta diluição.

Outro ponto importante dessa reação é que a quantidade de níquel não deve ultrapassar 1%, devendo ficar entre 0,1 e 1% (m/m), pois quantidades maiores favorecem a dimerização da espécie vinílica⁸³.

O solvente normalmente utilizado nessa reação é a dimetilformamida (DMF) no entanto, dimetilsulfóxido também é utilizado conduzindo a reação de forma limpa mas com tempos de reação maiores. Tetraidrofurano (THF) está limitado a alguns exemplos devido a baixa solubilidade do CrCl₂ neste solvente, e outras misturas como DMF/THF, DMF/Me₂S, DMSO/Me₂S também são utilizadas porém, sem uma explicação clara de sua necessidade.

Outro detalhe importante para o sucesso dessa reação é a ausência de oxigênio, uma vez que a presença deste imediatamente oxida o Cr(II) à Cr(III), interrompendo a primeira etapa da reação, ou seja, a redução de Ni(II) à Ni(0).

1.4.2 – Versão Catalítica da Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi

Apesar da reação de Nozaki-Hiyama-Kishi ter sido bastante popularizada na literatura química através de sua aplicação em sínteses de moléculas complexas como a Palitoxina⁸⁴, Rapamicina⁸⁵, Brevetoxina B⁸⁶, Halicondrina⁸⁷, etc, em todos esses casos, grandes quantidades de CrCl₂ foram necessárias para que a reação acontecesse. Isso traz alguns inconvenientes como o alto custo do CrCl₂; grandes dificuldades com o descarte dos sais metálicos resultantes e a alta toxicidade do crômio (III), que está associado a formação de radicais OH no metabolismo podendo causar danos ao DNA⁸⁸. Este último

⁸³ Semmelhack, M. F.; Helquist, P. M.; Gorzynski, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9234.

⁸⁴ Kishi, Y. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 313.

⁸⁵ Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Bertinato, P.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N.; Koide, K. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318

⁸⁶ Nicolaou, K. C.; Theodorakis, E. A.; Rutjes, F. P. J. T.; Tiebes, J.; Sato, M.; Untersteller, E.; Xiao, X. –Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1171.

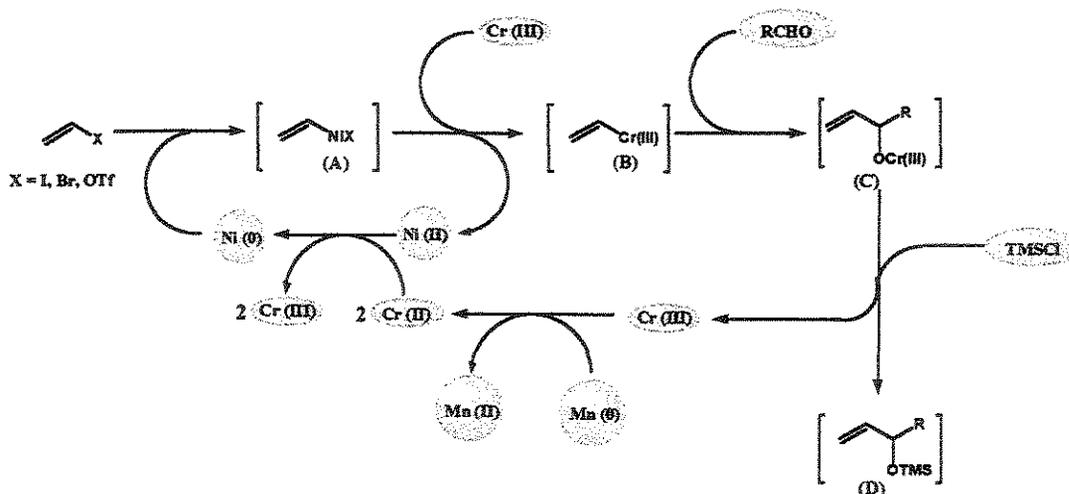
⁸⁷ Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162.

⁸⁸ Shi, X.; Leonard, S. S.; Liu, K. J.; Zang, L.; Gannett, P. M.; Rojanasakul, Y.; Castranova, V.; Vallyathan, V. *J. Inorg. Biochem.* **1998**, *69*, 263.

inconveniente praticamente inviabiliza a utilização desta reação em aplicações industriais, visando a produção de fármacos.

Para contornar esse inconveniente, quantidades pequenas de crômio (II) são desejáveis pois um redutor adicional, que fosse barato e não tóxico, poderia levar o Cr(III) gerado à Cr(II) e iniciar o ciclo da reação mostrada no esquema 28. No entanto, essa idéia esbarra no fato de que após a adição do vinil crômio a carbonila, o crômio (III) fica fortemente ligado ao alcóxido formado, impedindo sua redução num eventual processo catalítico. A solução para esse problema veio através do trabalho de Fürstner e colaboradores⁸⁹, que tiveram a feliz idéia de introduzir um reagente mais oxofílico que o crômio, que é capaz de deslocá-lo do oxigênio permitindo sua posterior redução.

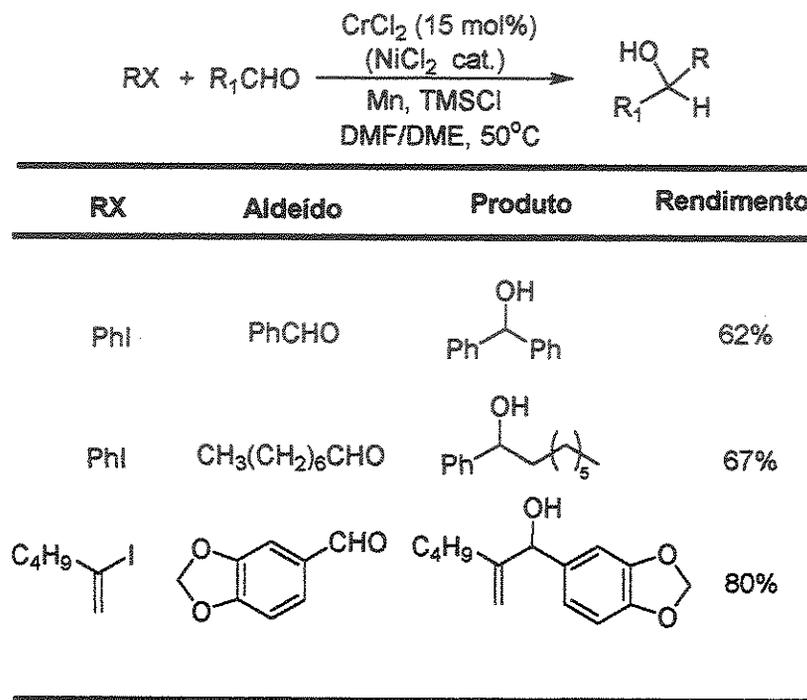
O reagente oxofílico utilizado foi o cloreto de trimetil silano (TMSCl) ou o $\text{ClMe}_2\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{CN}$ e o redutor escolhido foi o manganês metálico, que apresenta uma toxicidade baixa, é relativamente barato e praticamente inerte frente à espécie vinílica. O mecanismo para esse ciclo catalítico está representado no esquema 29 e guarda grande semelhança como o ciclo original, proposto para a reação de NHK.



Esquema 29. Mecanismo proposto por Fürstner⁸⁹ para a versão catalítica da reação de Nozaki-Hiyama-Kishi

⁸⁹ a. Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 12349.
 b. Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 2533.

Outra grande vantagem dessa metodologia é que não é necessário iniciar a reação com CrCl_2 mas com CrCl_3 que é mais barato. O solvente dessa reação é uma mistura de DME/DMF (20:3) e normalmente a reação é feita à 50°C . Apesar desse grande avanço os substratos testados para essa reação são relativamente simples, esquema 30, e até agora nenhum exemplo de aplicação em síntese apareceu na literatura.



Esquema 30. Alguns exemplos do uso da reação de Nozaki-Hiyama-Kishi catalítica

Posteriormente, outros métodos catalíticos surgiram na literatura^{90,91,92} porém, nenhum deles se compara ao método introduzido por Fürstner, sendo limitados a substratos específicos e a procedimentos de pouca praticidade.

1.4.3 – Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi Assimétrica

Apesar do grande uso da reação de NHK em várias abordagens de síntese para moléculas complexas, pouca atenção tem sido dada a versão assimétrica dessa reação. O

⁹⁰ Grigg, R.; Putnikivic, B.; Urch, C. J. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6307.

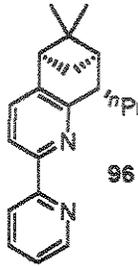
⁹¹ Kuroboshi, M.; Tanaka, M.; Kishimoto, S.; Tanaka, H.; Torii, S. *Synlett* 1999, 69.

primeiro a relatar algum resultado nesse sentido foi Kishi e colaboradores⁹³ que propuseram a utilização de biperidinas quirais para a quelação seletiva do cromo frente ao níquel e assim induzir alguma quiralidade no acoplamento.

A reação idealizada por Kishi se processou de forma rápida e a baixa temperatura (-20°C). No entanto, um baixo nível de enantiosseletividade foi alcançado para o acoplamento de iodetos vinílicos com benzaldeído, esquema 31.

RX	PhCHO	CrCl ₂ (NiCl ₂ cat.) Ligante		
RX	Temp.(0°C)	t (h)	e.e (%)	
	30	1	29	
	-20	48	43	
	30	1	38	
	-20	48	51	

Ligante =



96

Esquema 31. Uso de ligante quiral na reação de Nozaki-Hiyama-Kishi

Recentemente, um outro método apareceu na literatura⁹⁴, que faz uso das condições catalíticas desenvolvidas por Fürstner e de um reagente de Salen quiral desenvolvido por Jacobsen, como ligante do cromo. Nesse trabalho bons níveis de enantiosseletividade foram obtidos (77 - 89% e.e.) no entanto, os exemplos mostrados são de haletos alílicos ou propargílicos reagindo com aldeídos, ou seja, trata-se na verdade de uma reação de Nozaki-Hiyama e não de Nozaki-Hiyama-Kishi, como os autores afirmam.

1.4.4 – Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi em água

Talvez um dos trabalhos mais inovadores sobre o acoplamento de NHK tenha sido publicado recentemente por Micskei e colaboradores⁹⁵, que propuseram pela primeira vez a reação de um haleto aromático a um aldeído promovida por Cr(II) em água. O mérito do

⁹² Durandetti, M.; Nédélec, J. -Y.; Périchon, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2073.

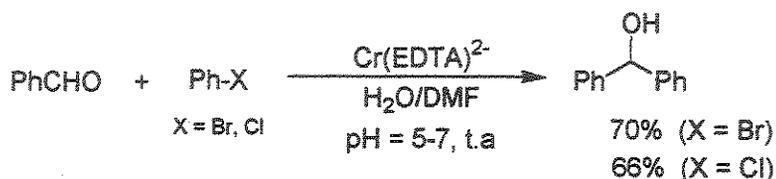
⁹³ Chen, C.; Tagami, K.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5386.

⁹⁴ Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Ronchi, A. U. *Polyhedron* **2000**, *19*, 537.

⁹⁵ Micskei, K.; Szikszai, A. K.; Gyarmati, J.; Hajdu, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7711.

trabalho foi mostrar que é possível promover uma reação de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) em água e que usando ligantes adequados, o Cr(II) pode se inserir na ligação C-hereteroátomo sem intermédio de Ni(0).

Na prática a espécie reativa é o complexo Cr(EDTA)^{2-} [gerado de $\text{Cr(OAc)}_2 + \text{Na}_2\text{EDTA}$], que promove a adição de bromobenzeno e clorobenzeno a benzaldeídos em bons rendimentos, numa mistura de água/DMF, esquema 32.



Esquema 32. Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi em água

Esse trabalho abre uma nova frente de pesquisa para a reação de NHK, onde ligantes quirais podem ser utilizados numa possível versão enantiosseletiva eficiente para essa reação, assim como uma versão catalítica assimétrica em água poderia ser desenvolvida, talvez associando a metodologia de Fürstner a essa metodologia.

De qualquer forma grandes avanços foram introduzidos:

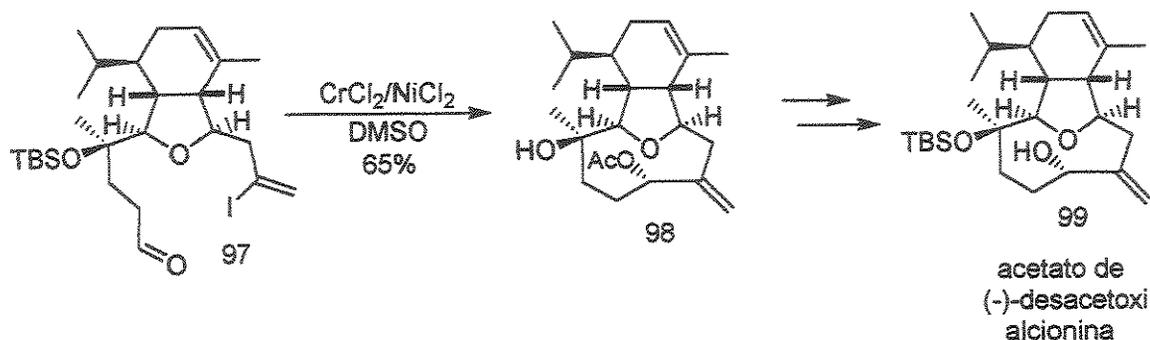
- A preocupação com o tratamento do solvente a ser utilizado deixa de ser um inconveniente nesse tipo de reação;
- A presença de níquel dopando o CrCl_2 passa a ser desnecessária;
- A reatividade de cloretos arílicos frente a aldeídos ficou evidenciada.

1.4.5 – Estado de Transição para a Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi

Apesar da maioria dos trabalhos em que a reação de NHK é utilizada mostrar que há uma ligeira preferência facial na aproximação ao aldeído pelo vinil crômio, a maioria evita fazer qualquer discussão a respeito do possível estado de transição pela qual a reação se processa. Com certeza o primeiro a sugerir algo semelhante a um estado de transição tenha sido Overman⁹⁶ durante a síntese de um diterpeno da família das Eunicelinas. Neste trabalho o iodeto vinílico 97 foi submetido a um acoplamento de NHK intramolecular,

⁹⁶ MacMillan, D. W. C.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 10391.

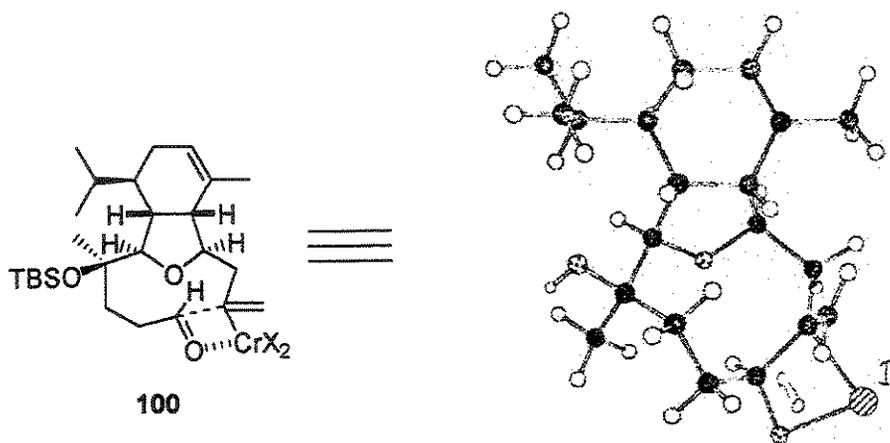
resultando no fechamento do anel de 9-membros **98** com uma surpreendente estereosseletividade de 20:1, esquema 33.



Esquema 33

Esse resultado fez com que Overman propusesse um modelo de aproximação, baseado em modelagem, onde o vinil crômio formaria um anel de 4 membros com a carbonila do aldeído, jogando o oxigênio e o crômio para fora do anel e o hidrogênio do aldeído para dentro do anel, de maneira a minimizar interações estéricas, esquema 34.

Segundo Overman o estado de transição que levaria ao epímero minoritário seria desestabilizado por interações torsionais e transanulares, durante a formação do anel de 9-membros.



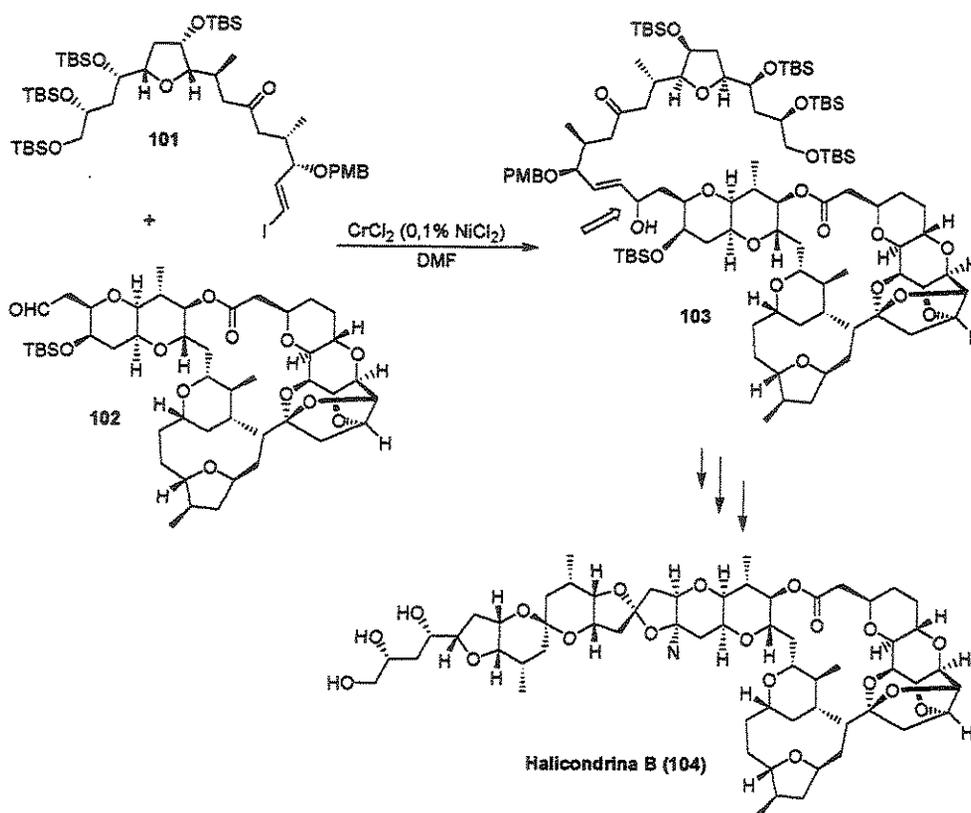
Esquema 34. Primeira proposta de estado de transição para o acoplamento de Nozaki-Hiyama-Kishi intramolecular

1.4.6 – Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi Intermolecular

Depois da publicação do trabalho de Nozaki e Hiyama⁷⁹ em 1983 sobre a adição de iodetos vinílicos à aldeídos, talvez quem tenha contribuído mais com exemplos da reação de NHK na versão intermolecular tenha sido o grupo do prof. Kishi.

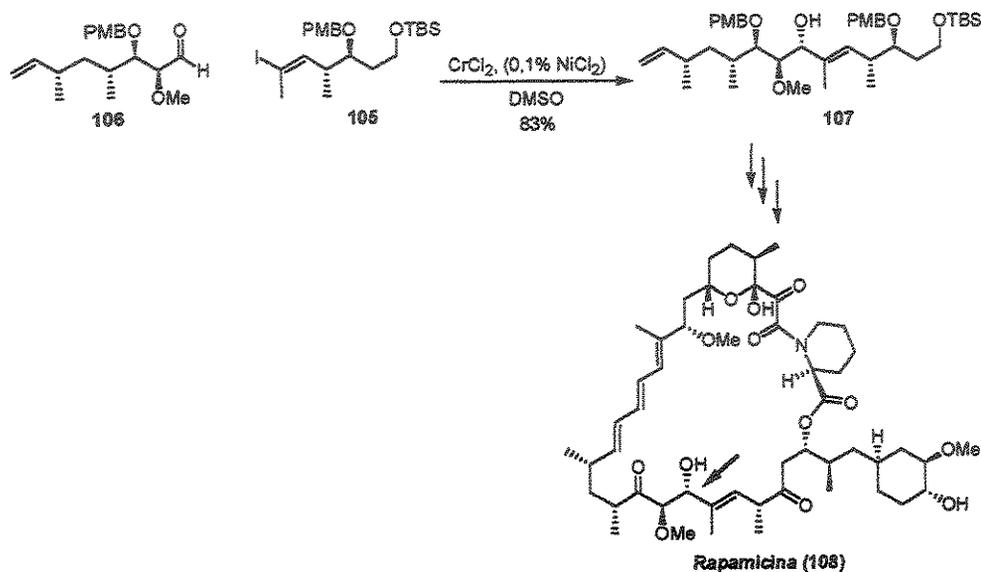
Durante seus esforços visando a síntese da Palitoxina⁸², ele fez um estudo sistemático da reação de NHK, variando aldeídos e iodetos, assim como suas proporções necessárias para que reação se processasse da melhor maneira possível. Esses estudos foram ponto de partida para popularizar essa metodologia de formação de ligação C-C, em síntese orgânica.

Depois desse trabalho muitas abordagens de síntese de moléculas complexas, foram surgindo tendo como uma das etapas o acoplamento intermolecular de Nozaki-Hiyama-Kishi. Como exemplo podemos citar a síntese do anticancerígeno Halicondrina B⁸⁷, onde Kishi e colaboradores lançaram mão desse acoplamento mais de uma vez, esquema 35.



Esquema 35

Outro trabalho de destaque foi a síntese da Rapamicina (108) por Nicolaou e colaboradores⁸⁵, que utilizaram esse acoplamento em uma das etapas. O iodeto vinílico 105 foi acoplado ao aldeído 106, resultando no álcool alílico 107 em 83% de rendimento e numa proporção de 2:1 do produto Felkin, esquema 36.



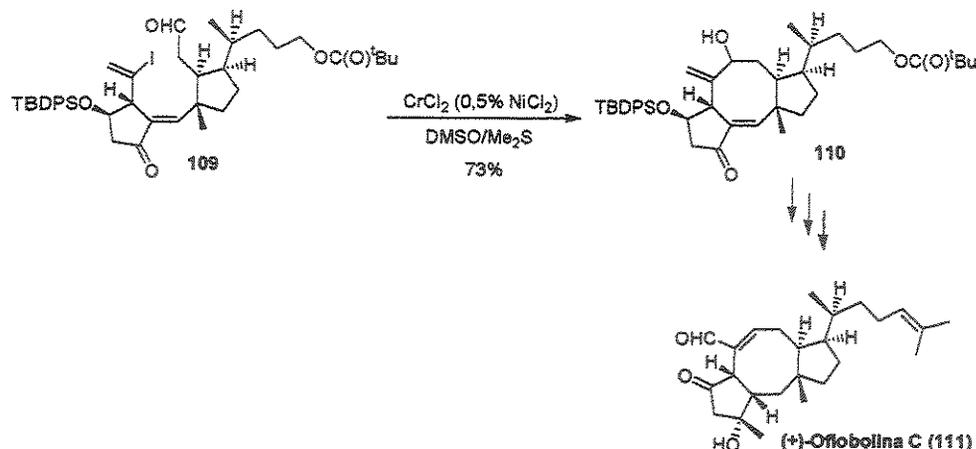
Esquema 36

Poderíamos citar aqui muitos outros trabalhos no entanto, isso fugiria aos propósitos dessa breve introdução sobre a reação de NHK intermolecular, cuja abordagem em síntese orgânica é mais numerosa que a versão intramolecular.

1.4.7 – Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi Intramolecular

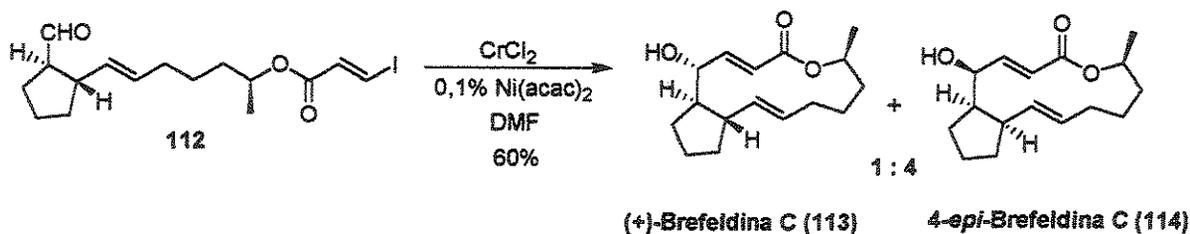
A versão intramolecular da reação de NHK foi utilizada pela primeira vez por Kishi e colaboradores, durante a síntese da Ofiobolina C⁹⁷ (111), onde o anel de 8-membros 110 foi construído em 50% de rendimento como único estereoisômero, esquema 37.

⁹⁷ Rowley, M.; Tsukamoto, M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2735.



Esquema 37

Outra síntese elegante utilizando essa abordagem foi a obtenção do antibiótico Brefeldina C (113), descrita por Schreiber e colaboradores⁹⁸. Nesse trabalho eles obtiveram o anel de 13-membros em 60% de rendimento, numa estereosseletividade de 1:4, sendo a Brefeldina C o produto minoritário, esquema 38.

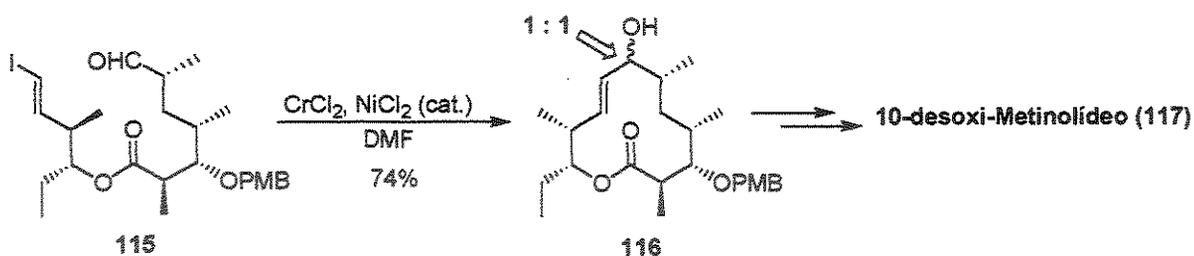


Esquema 38

Em 1998 Pilli e colaboradores⁹⁹ usaram o acoplamento de Nozaki-Hiyama-Kishi intramolecular visando a síntese da aglicona do 10-desoximetinolídeo. O anel de 12 membros 116 foi construído em 76% de rendimento numa mistura de 1:1 no centro alílico, esquema 39

⁹⁸ Schreiber, S. L.; Meyers, H. V.; *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 5198.

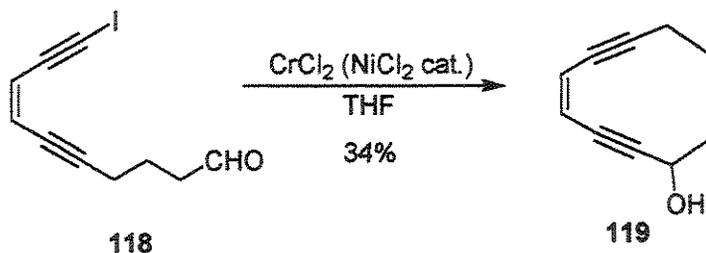
⁹⁹ Pilli, R. A.; Andrade, C. K. Z.; Souto, C. R. O.; Meijere, A. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 7811.



Esquema 39

1.4.7.1 – Construção de Anéis de 10-Membros Através da Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi Intramolecular

A utilização da reação de NHK na construção de anéis de 10-membros não é muito comum, sendo que poucos exemplos dessa estratégia são encontrados na literatura. Um dos primeiros exemplos foi a construção de sistemas *eno-diinos*¹⁰⁰. Durante os estudos de síntese de análogos da aglicona dos antibióticos Esperamicina¹⁰¹ e Caliceamicina¹⁰², o anel de 10-membros 119 foi obtido em 34% de rendimento a partir do acoplamento do iodeto alquinílico 118, esquema 40.



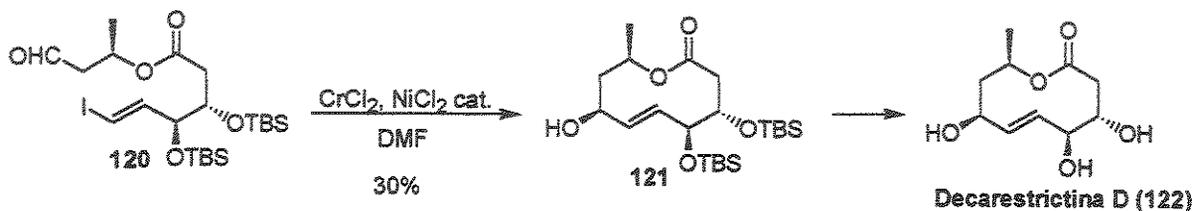
Esquema 40

¹⁰⁰ Crévisy, C.; Beau, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1991.

¹⁰¹ Golik, J.; Dubay, G.; Groenewold, G.; Kawaguchi, H.; Konishi, M.; Krishnan, B.; Ohkuma, H.; Saitoh, K.; Doyle, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3462.

¹⁰² Lee, M. D.; Dunne, T. S.; Ellestad, G. A.; Siegel, M. M.; Morton, G. O.; McGahren, W. J.; Borders, D. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3466.

Em 1998 Pilli e colaboradores¹⁰³ publicaram o primeiro exemplo da formação de uma lactona de 10-membros utilizando a reação de Nozaki-Hiyama-Kishi. Durante a síntese da Decarestrictina D (122) eles obtiveram a lactona 121 em 30% de rendimento¹⁰⁴, como único diastereoisômero, esquema 41.



Esquema 41

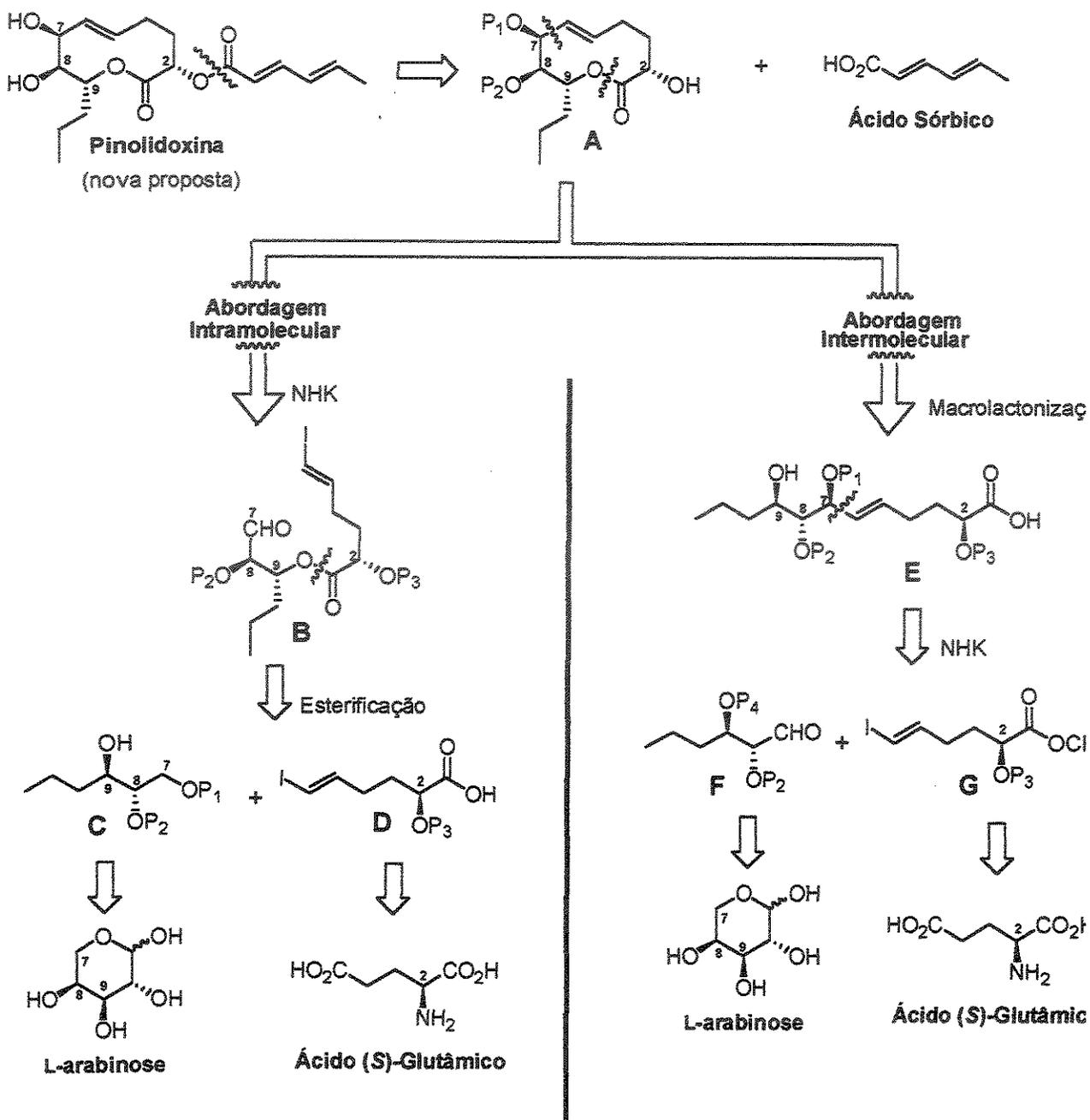
¹⁰³ Pilli, R. A.; Victor, M. M. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39, 4421.

¹⁰⁴ Esse rendimento é para três etapas, incluindo a ciclização

2. OBJETIVOS

O primeiro objetivo desse trabalho é sintetizar a Pinolidoxina visando esclarecer sua configuração absoluta. Após nossa análise dos dados espectroscópicos disponíveis na literatura²³ para esse produto natural, consideramos que a relação *cis* entre as hidroxilas sob C-7/C-8 ($J_{H7-8} = 2,5$ Hz), proposta por Evidente²³ está correta e acreditamos que a relação C-8/C-9 seja *trans*, justificando o valor da constante de acoplamento entre H-8/H-9 (9,4 Hz), encontrada. Não consideramos aqui a proposta de configuração dos centros C-7/ C-8 e C-9 feitas no último trabalho de Evidente⁶¹, por considerarmos que está equivocada.

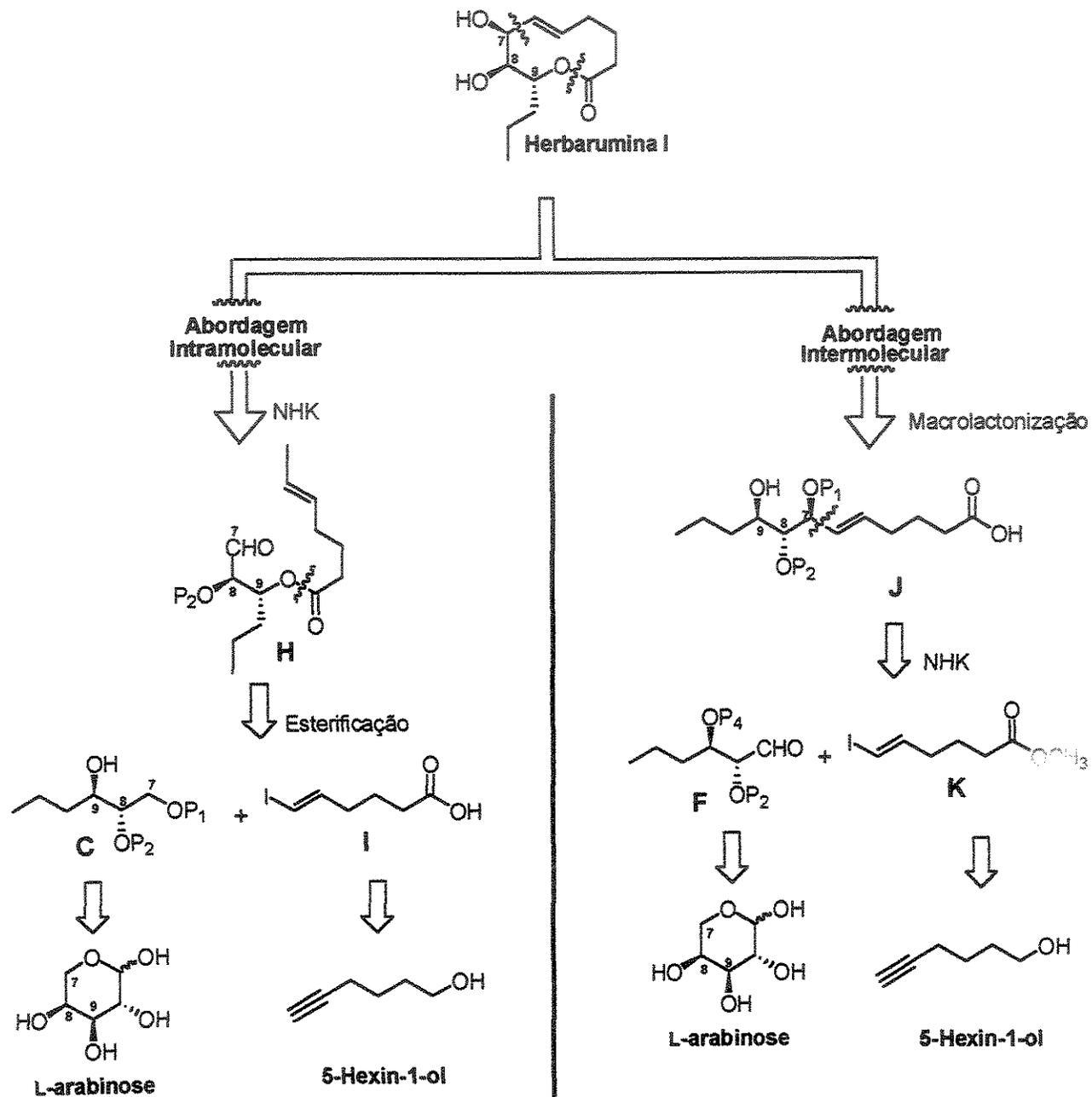
O centro estereogênico em C-2 é desconhecido e portanto resolvemos começar com a configuração (*S*), já que ele viria facilmente do ácido glutâmico natural. A configuração C-8/C-9 (*trans*) viria inicialmente do açúcar L-arabinose que forneceria a configuração 8*S*, 9*R*. O centro C-7 seria obtido através de uma reação de Nozaki-Hiyama Kishi (NHK) entre um iodeto vinílico e um aldeído. Como os aspectos estereoquímicos dessa reação não são totalmente conhecidos, nosso segundo objetivo será estudar a reação de NHK sobre um aldeído oxigenado em α e β , nas versões intra e intermoleculares. A análise retrossintética, esquema 42, mostra em detalhes as rotas inter e intramolecular que levariam a Pinolidoxina.



Esquema 42. Análise retróssintética da Pinolidoxina

O terceiro objetivo do trabalho é aplicar os resultados obtidos por estudos de acoplamento de NHK, visando a Pinolidoxina, na síntese de outra lactona de 10-membros também fitotóxica, conhecida como Herbarumina I. A estratégia seria parecida com a anterior, admitindo duas abordagens: uma intermolecular e outra intramolecular. A

abordagem escolhida será a que fornecer melhor resultado na síntese da Pinolidoxina. O esquema 43 mostra as duas abordagens em detalhes.



Esquema 43. Análise retrossintética da Herbarumina I

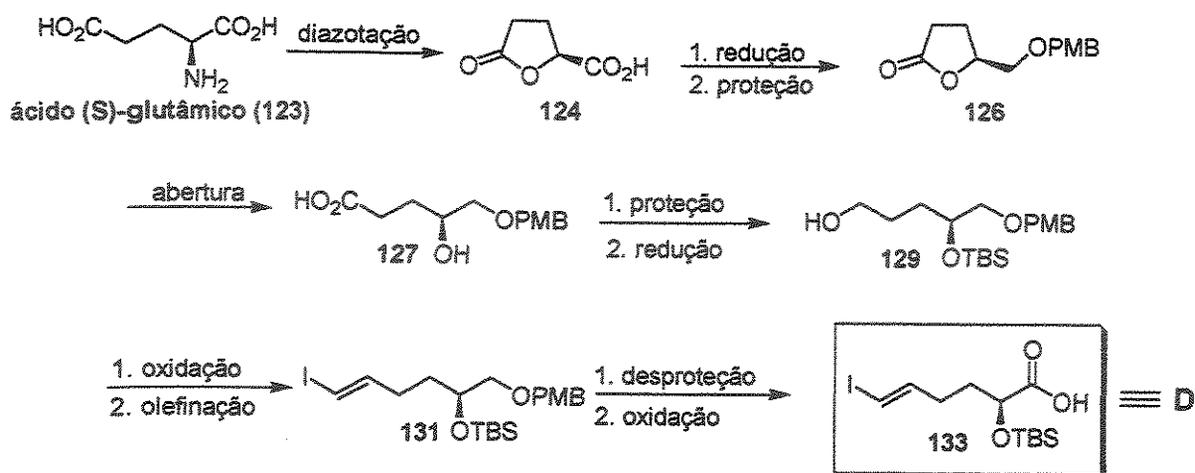
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 – Rota intramolecular

Esse trabalho foi iniciado pela rota que levaria a síntese da Pinolidoxina. Como mostrado no esquema 42, tínhamos em mãos duas abordagens no entanto, decidimos apostar primeiro na rota intramolecular, acreditando que a seletividade do acoplamento de Nozaki-Hoyama-Kishi seria melhor, uma vez que o fechamento de um anel de 10-membros não acomoda muitas possibilidades de aproximação entre o iodeto vinílico e o aldeído.

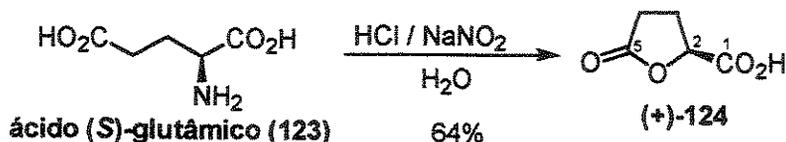
3.1.1 – Preparação do Fragmento D

O primeiro passo foi preparar o iodeto vinílico **D**, cujo centro estereogênico em C-2 com a configuração (*S*), viria do ácido (*S*)-glutâmico. A seqüência reacional proposta está representada no esquema 44 e basicamente consiste em converter o ácido glutâmico (**123**) na lactona **124** que posteriormente seria reduzida a um álcool primário e este protegido na forma do éter *p*-metóxi benzílico (PMB) **126**. A abertura da lactona forneceria o hidróxi ácido **127** que teria sua hidroxila em C2 protegida na forma de um éter de silício e posteriormente seria transformado no álcool **129**. A transformação do álcool no aldeído e este no iodeto vinílico **131**, nos deixariam em posição de obter o composto **133** (correspondente ao D) mediante a remoção do éter PMB e oxidação ao ácido carboxílico.



Esquema 44

A primeira etapa foi a desaminação nitrosa¹⁰⁵ do ácido (S)-glutâmico com ácido nitroso gerado *in situ*, obtendo-se o ácido 124 em 65% de rendimento, após purificação (esquema 45).



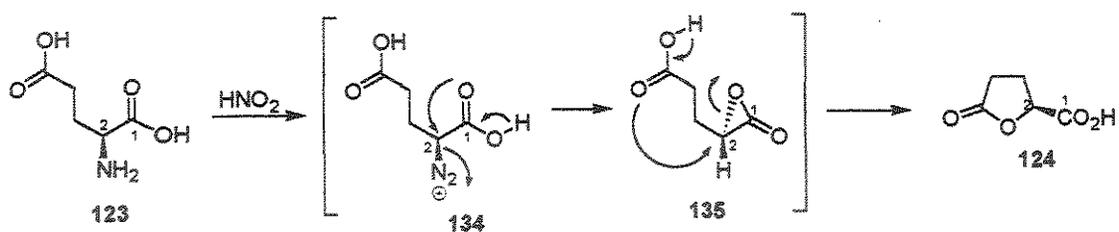
Esquema 45

O mecanismo proposto¹⁰⁶ para essa reação é primeiramente a formação do íon diazônio 134, pela ação do ácido nitroso gerado *in situ*, que sofre uma assistência anquimérica da carbonila vicinal, formando a lactona de 3-membros 135 com inversão em C-2. A grande tensão desse anel é aliviada pelo ataque da outra carbonila em C-2, com nova inversão, resultando na lactona de 5-membros 124, com a mesma configuração do ácido glutâmico de partida, esquema 46.

¹⁰⁵ a. Vigneron, J. P.; Méric, R.; Larchevêque, M.; Debal, A.; Lallemand, J.Y.; Kunesch, G.; Zagatti, P.; Gallois, M. *Tetrahedron* 1984, 40, 3521.

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

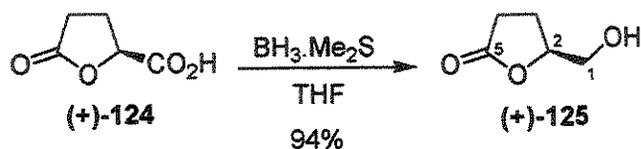
¹⁰⁶ Gringore, O. L. and Rouessac, F. P. *Org. Synth. Coll.* Vol. VII, 1990, 99.



Esquema 46

Por motivos de solubilidade, resolveu-se esterificar (éster metílico) o substrato 124, para analisar por métodos espectroscópicos. Uma análise de RMN de ^1H (300 MHz) mostrou a presença de um tripleto mal resolvido (t, $J = 5,64$ Hz) na região de δ 4,96, correspondentes ao hidrogênio carbinólico sob C-2. A metila do éster (resultante da esterificação do ácido 124 com diazometano) aparece em δ 3,81 como um singlete bem intenso. Uma análise de infravermelho confirmou a presença da carbonila da lactona com uma banda em 1770 cm^{-1} e também a carbonila do éster com uma banda em 1717 cm^{-1} . Uma análise de RMN de ^{13}C revelou a presença de seis carbonos inclusive os dois carbonos sp^2 das carbonilas da lactona e do éster.

Obtido o substrato 124, a etapa seguinte seria a redução do ácido carboxílico seletivamente frente a carbonila da lactona. Isto é descrito na literatura¹⁰⁵ para ser feito com borana complexada com dimetil sulfeto ($\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$). Seguindo o procedimento de literatura obteve-se o álcool 125 em 94 % de rendimento após purificação, esquema 47.

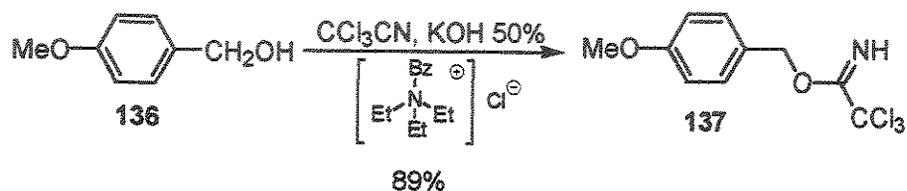


Esquema 47

Uma análise de RMN de ^1H (300 MHz) do substrato obtido revelou a presença do hidrogênio sob C-2 como um duplo duplo duplo dubleto (dddd, $J = 3,0; 4,5; 6,9$ e $7,5$ Hz) em δ 4,64. Em δ 3,66 e 3,90 aparecem dois duplos dubletos (dd, $J = 4,5$ e $12,4$ Hz) e (dd, $J = 3,0$ e $12,4$ Hz) respectivamente, cada qual integrando para um próton, correspondente aos

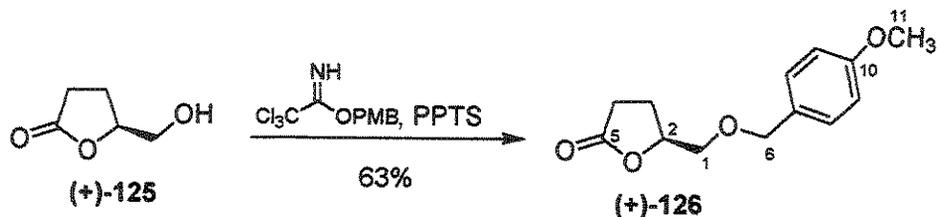
dois hidrogênios sob C-1. O infravermelho mostrou a presença de apenas uma banda na região de 1770 cm^{-1} correspondente a carbonila da lactona e outra banda intensa em 3417 cm^{-1} característica da hidroxila sob C-1. O espectro de RMN de ^{13}C revelou a presença de cinco sinais todos coerentes com os dados da literatura para esse álcool¹⁰⁵.

A etapa seguinte foi a proteção da hidroxila do álcool 125 na forma do éter *p*-metóxi-benzílico (PMB). Esse procedimento é descrito na literatura¹⁰⁷ para ser efetuado em altíssimos rendimentos através da reação do álcool, que se deseja proteger, com tricloroacetoimidato de *p*-metóxi-benzila 137. O reagente foi preparado a partir do álcool *p*-metóxi-benzílico (136) e tricloacetoneitrila¹⁰⁸ em 89% de rendimento, esquema 48. Uma análise de cromatografia gasosa revelou a presença de 15% do álcool *p*-metóxi-benzílico.



Esquema 48

Esse material foi utilizado sem purificação na proteção do álcool 125, fornecendo o éter 126 em 63% de rendimento após purificação, esquema 49. O baixo rendimento dessa reação se deve ao fato de ter sobrado o álcool benzílico na reação de preparação do reagente 137. Como este último foi utilizado sem purificação prévia, o álcool que havia sobrado (15%) acabou sendo protegido pelo reagente, formando o éter PMB-O-PMB e diminuindo o rendimento desta reação.



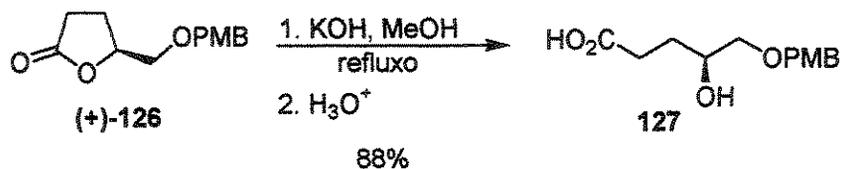
Esquema 49

¹⁰⁷ Yonemitsu, O.; Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 33, 4139.

¹⁰⁸ Patil, V. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 1481.

Uma análise de RMN de ^1H (300 MHz) do produto protegido 126, revelou a presença de um duplo dubleto ($J = 3,39$ e $10,98\text{Hz}$) em δ 3,55 e outro duplo dubleto ($J = 3,29$ e $10,98$ Hz) em δ 3,64, ambos dos hidrogênios sob C-1. Na região de δ 4,62 - 4,69 aparece um multiplete integrando para um próton correspondente ao hidrogênio sob C-2. Em δ 4,49 apareceu um dubleto ($J = 2,19$ Hz) integrando para dois prótons, equivalentes aos dois hidrogênios benzílicos em C-6. A metoxila do anel aromático aparece como um singleto em δ 3,80 e os quatro hidrogênios do anel aromático aparecem como dois dubletos, um (sob C-8) em δ 7,24 ($J = 8,42$ Hz) e outro (sob C-9) em δ 6,88 ($J = 8,42$ Hz). O espectro de RMN de ^{13}C não deixa dúvidas quanto a obtenção do produto 126, revelando a presença de onze sinais, todos condizentes com o produto formado.

Dando continuidade à rota proposta, a lactona 126 foi tratada com hidróxido de potássio em refluxo de metanol, e após neutralização forneceu o hidróxi ácido 127 em 88% de rendimento, como mostrado no esquema 50. Uma análise de infravermelho mostrou uma banda larga de 3428 a 2930 cm^{-1} , característica de hidroxila de ácido. Em 1713 cm^{-1} aparecia também uma banda intensa característica da carbonila do ácido e a banda que caracterizaria a carbonila da lactona (1770 cm^{-1}) estava ausente. Uma análise posterior através de RMN de ^1H a 80 MHz revelou a presença do hidróxi ácido.



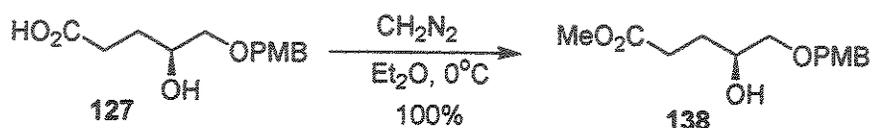
Esquema 50

Partindo-se do hidróxi ácido 127, submeteu-se o mesmo às condições de silição¹⁰⁹ (cloreto de *tert*-butil dimetil silila (TBSCl), *N,N*-dimetil amino piridina (DMAP) e trietil amina (Et_3N) em dimetil formamida (DMF). Após 36 horas de reação recuperou-se todo o composto de partida. Resolveu-se então utilizar condições mais eficientes para essa proteção como a utilização de imidazol como base, condições estas que são aplicadas na

¹⁰⁹ Chaudhary, K. S.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.*, 1979, 20, 99.

proteção de hidroxilas secundárias¹¹⁰. Quando submeteu-se o composto 127 foi submetido a estas novas condições obteve-se apenas o material de partida, mesmo depois de 36 horas de reação acompanhadas por análises de cromatografia em camada delgada (CCD) e gasosa (CG). Começamos então a acreditar que o problema dessa reação fosse a presença da hidroxila do ácido, que de alguma forma estava dificultando essa proteção. Resolveu-se então esterificar esse ácido e posteriormente tentar a proteção novamente com TBSCl.

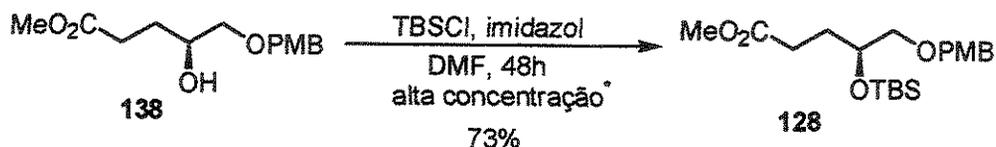
O hidróxi ácido 127 foi submetido à reação de esterificação com diazometano (CH_2N_2), fornecendo o éster 138 em 100% de rendimento, esquema 51. Essa reação também apresentou um problema pois, quando essa esterificação foi repetida em grande escala (3 mmoles) ela forneceu a lactona 126 no lugar do éster 138.



Esquema 51

Uma análise de RMN de ^1H (à 80 MHz) mostrou a presença de um singlete em δ 3,7, integrando para três hidrogênios, correspondente a metoxila do éster. Em δ 3,8 aparece mais um singlete integrando para três prótons correspondentes a metoxila do grupo PMB. A análise de infravermelho revelou uma absorção em 3471 cm^{-1} característica de hidroxilas de álcoois e uma absorção em 1733 cm^{-1} correspondente a carbonila de éster, já que a absorção da carbonila do ácido 127 aparecia em 1717 cm^{-1} .

Uma vez esterificado o ácido, a etapa seguinte seria a tentativa de proteção da hidroxila com TBSCl e imidazol. Esta condição* de fato forneceu o produto sililado 128 em 73% de rendimento após purificação, esquema 52.



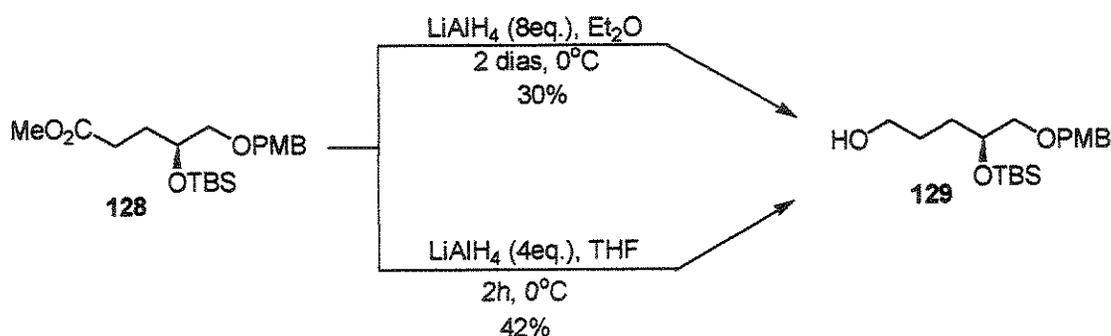
Esquema 52

¹¹⁰ Corey, E. J.; Venkatswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 6190.

* quantidade de DMF suficiente para formar uma pasta (alta concentração).

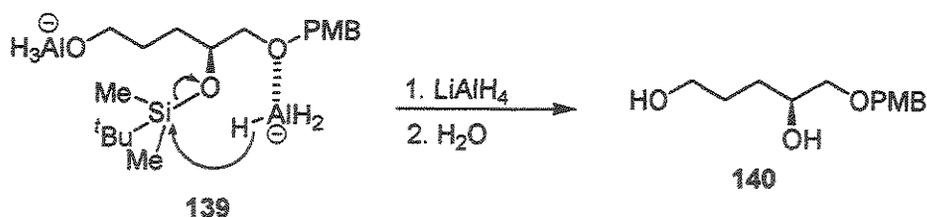
A análise de RMN de ^1H (à 300 MHz) mostrou a presença de um singlete em δ - 0,007 integrando para seis hidrogênios, referentes as duas metilas ligadas ao silício. Em δ 0,86 aparece um singlete integrando para nove hidrogênios, referentes as três metilas do *tert*-butil do grupo de silício. Em δ 3,66 aparece um singlete integrando para três prótons referente a metila do éster. Em δ 3,81 aparece outro singlete integrando para três prótons referentes a metoxila aromática do grupo PMB. Uma análise de infravermelho revelou a ausência da absorção da hidroxila, que aparecia no composto anterior em 3471 cm^{-1} e a presença da absorção em 1733 cm^{-1} característica da carbonila do éster. Uma análise do espectro de RMN de ^{13}C (a 75 MHz) mostrou a presença de quinze sinais de carbono que estão de acordo com o composto 128.

Obtido o éster 128, a etapa seguinte seria a redução do carbometóxi para o álcool correspondente 129. Quando este éster foi submetido a redução utilizando-se hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4) em éter etílico a reação foi extremamente lenta, resultando na recuperação de boa parte do material de partida. A quantidade de hidreto foi aumentada gradativamente num total de 8 equivalentes, porém, após 2 dias de reação, obteve-se 60% do produto desejado (através de análise por cromatografia gasosa), que após extração e purificação baixou para 30%. Resolveu-se mudar o solvente da reação utilizando no lugar de éter etílico, tetraidrofurano (THF) que se mostrou mais eficiente, com aumento na velocidade de reação. O éster na presença de 4 equivalentes de hidreto em THF foi totalmente consumido após 2 horas de reação. Apesar do consumo quase completo do material de partida, após extração e purificação obteve-se apenas 42% do álcool desejado 129, esquema 53.



Esquema 53

Um fato curioso nessa reação foi o aparecimento de um pouco de diol, resultante da desproteção do grupo TBS. Isso deve ter ocorrido devido a presença de um grupo oxigenado (grupo O-PMB) próximo ao TBS, possibilitando uma quelação do metal com esse oxigênio vizinho e conseqüentemente uma aproximação do hidreto ao grupo TBS, esquema 54. Esse tipo observação já havia sido relatado por Brussee¹¹¹, que mostrou que um grupo TBS vizinho a um éter pode fornecer o produto de desproteção, quando é submetido a reação com LiAlH₄/THF, mesmo que em pequenas proporções.

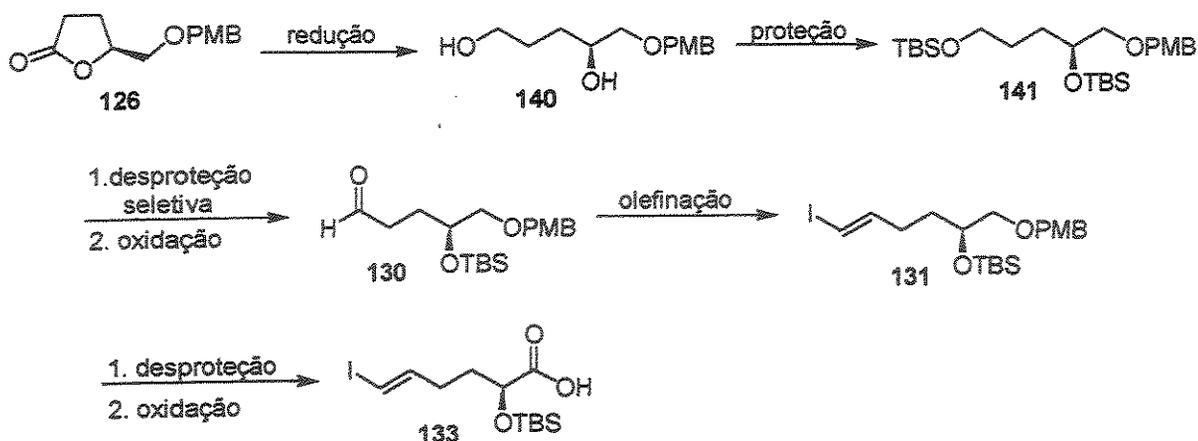


Esquema 54

A faixa de rendimento para as duas condições, a princípio, parece a mesma porém, deve-se ressaltar que quando se utiliza Et₂O como solvente a reação é muito lenta mesmo com 8 equivalentes de hidreto, enquanto no caso do THF a reação é mais rápida. Apesar de ter-se utilizado 4 equivalentes de hidreto, é possível que mesmo com menor excesso de LiAlH₄, rendimentos da mesma ordem sejam alcançados.

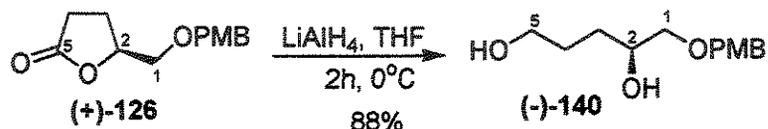
Frente a esse problema e ao problema da esterificação em grande escala do hidróxi ácido 127 ao éster 138, apresentado na página 64 (passagem mostrada no esquema 51), resolveu-se fazer uma modificação na rota proposta (para a obtenção do iodeto vinílico 133) a partir da lactona 126, evitando assim as etapas problemáticas. Essas mudanças são mostradas no esquema 55.

¹¹¹ Vries, E. F. j.; Brussee, J.; Gen, A. V. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 7133.



Esquema 55

A lactona 126 foi submetida à reação com hidreto de lítio e alumínio em THF, fornecendo o diol 140 em 88% de rendimento, esquema 56. Um subproduto dessa reação é o álcool *p*-metóxi benzílico, resultante da desproteção do grupo PMB, que foi detectado em 8% de rendimento.

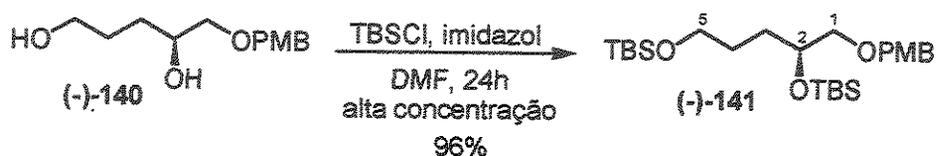


Esquema 56

Uma análise de RMN de ¹H (à 300 MHz) mostrou a presença de sinais característicos do grupo PMB, como por exemplo o sinal da metoxila a δ 3,81 como um singlete, integrando para três hidrogênios. Em δ 4,48 aparece outro singlete integrando para dois hidrogênios referentes aos hidrogênios benzílicos. Os sinais aromáticos aparecem em δ 7,26 e 6,89 ambos como dubletos ($J= 9,0$ Hz) e ($J= 8,4$ Hz) respectivamente, garantindo assim a integridade desse grupo de proteção. O sinal dos dois hidrogênios carbinólicos sob C-1 aparecem como dois duplo dubletos ($J= 9,3$ e $3,3$ Hz) e ($J= 9,3$ e $7,8$ Hz) em δ 3,32 e 3,47, respectivamente. Na região de δ 3,56 à 3,74 aparece um sinal pouco resolvido, mas integrando para os dois hidrogênios carbinólicos sob C-5. O hidrogênio carbinólico sob C-2 aparece como um multipeto na região de δ 3,78 à 3,88. A confirmação da obtenção do diol 140 veio com a análise do espectro de infravermelho,

onde pode-se observar uma banda intensa em 3448 cm^{-1} referente às hidroxilas. A banda de carbonila que aparecia na lactona de partida não aparece.

O diol **140** foi protegido na forma do di-éter de silício **141** mediante tratamento com TBSCl e imidazol em *N,N*-dimetil formamida (DMF), em 96% de rendimento após purificação, esquema 57.

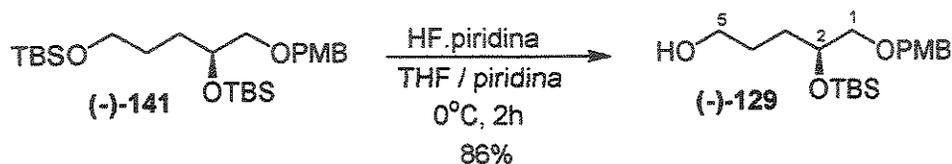


Esquema 57

A confirmação da obtenção desse produto veio com a análise de RMN de ^1H (à 300 MHz) onde pôde-se observar a presença de uma singlete em δ 0,04 integrando para doze hidrogênios, referente aos hidrogênios das metilas ligadas ao silício. As metilas das duas *tert*-butilas aparecem como dois singletos integrando para nove hidrogênios cada, em δ 0,87 e 0,88. Os dois hidrogênios benzílicos aparecem como um singlete em δ 4,44. Os dois hidrogênios carbinólicos sob C-1 aparecem, cada um deles, como um duplo dubleto em δ 3,33 ($J= 9,6$ e $5,4$ Hz) e δ 3,37 ($J= 9,6$ e $5,4$ Hz). Uma análise do espectro de infravermelho permitiu constatar que a banda característica de hidroxila não estava presente, confirmando assim a obtenção do composto **141**.

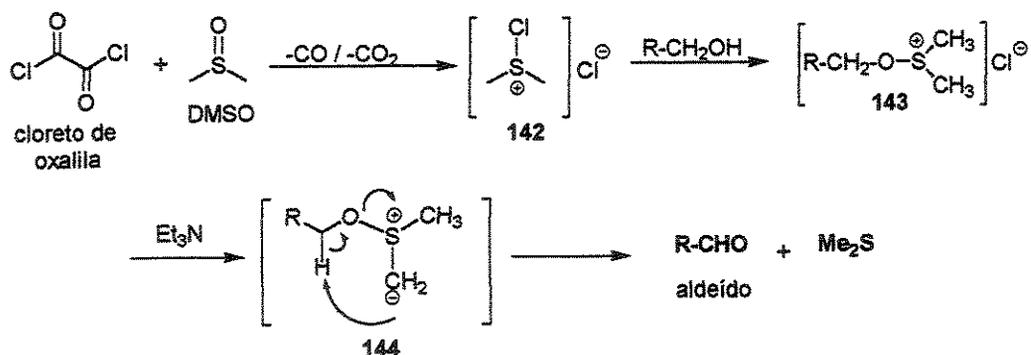
A etapa seguinte seria a desproteção seletiva do grupo de silício (TBS) primário frente ao secundário. Para isso lançamos mão da metodologia utilizada por Evans¹¹² na síntese da (+)-Caliculina A, que faz uso do complexo (comercial) de HF.piridina em uma solução de THF tamponada com piridina. Quando essas condições foram utilizadas no composto **141**, a desproteção seletiva do grupo de silício sob C-5 foi alcançada, fornecendo o álcool **129** em 86% de rendimento, esquema 58. O espectro de infravermelho mostrou a presença da banda de hidroxila em 3415 cm^{-1} .

¹¹² Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 9434.



Esquema 58

A etapa seguinte foi a oxidação do álcool 129 ao correspondente aldeído. Para tal a metodologia escolhida foi a oxidação de Swern¹¹³, que faz uso de uma espécie ativada de dimetil sulfóxido. Essa espécie é formada pela reação entre cloreto de oxalila e dimetil sulfóxido (DMSO), formando a espécie ativada 142. Este intermediário altamente eletrofílico reage com o álcool, formando o intermediário 143. Imediatamente uma base, adicionada posteriormente, abstrai um hidrogênio de uma das metilas ligadas ao enxofre da espécie 143, dando origem a um aldeído e liberando uma espécie reduzida de enxofre (dimetil sulfeto). O mecanismo proposto para essa oxidação está montado no esquema 59. Essa metodologia é muito utilizada em síntese orgânica por ser eficiente e principalmente suave, sendo compatível com a maioria dos grupos funcionais.



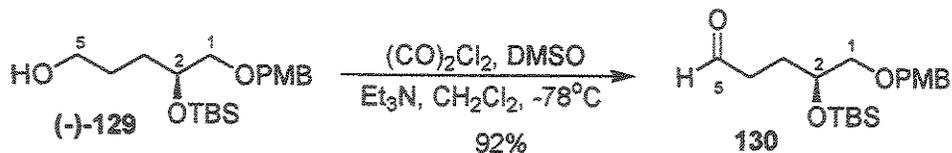
Esquema 59

Na molécula em questão isso é particularmente importante, haja vista que ela apresenta um grupo lábil como o TBS. Outro ponto importante é que o aldeído obtido normalmente apresenta uma pureza suficiente para ser utilizado na etapa subsequente, sem purificação. Isso é importante quando se trabalha com aldeídos que de uma forma geral não apresentam grande estabilidade, fazendo-se necessário sua rápida purificação e

¹¹³ a. Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* 1978, 34, 1651.

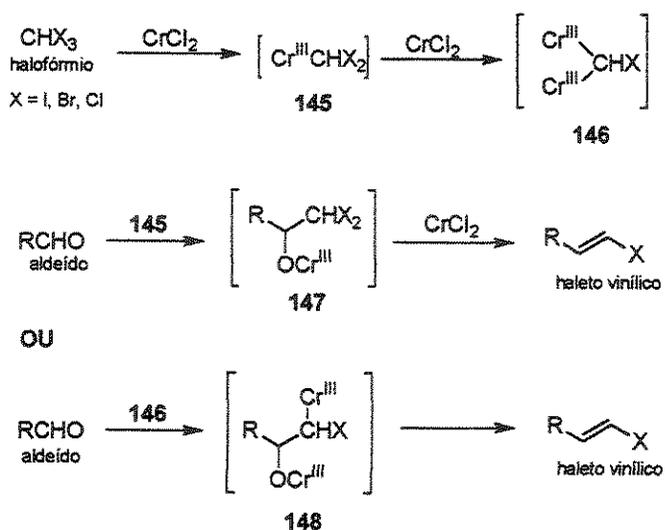
b. Ireland, R. E.; Norbeck, D. W. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2198.

utilização. Quando o álcool 129 foi tratado sob as condições de Swern, forneceu o aldeído 130 em 92% de rendimento, após duas horas (esquema 60). Uma análise de infravermelho do produto obtido mostrou a presença de uma absorção em 1724cm^{-1} , característica do aldeído, já que o álcool inicial não apresentava essa absorção.



Esquema 60

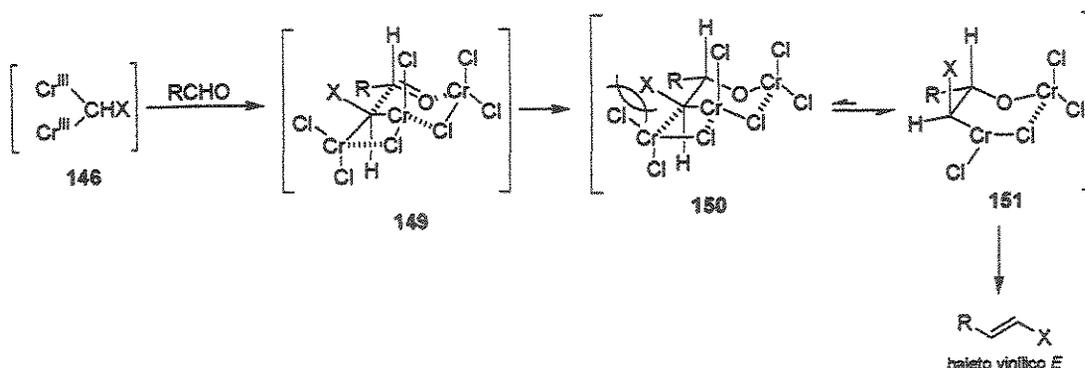
Uma vez obtido o aldeído, a etapa seguinte foi a preparação do iodeto vinílico 131, a partir da reação do aldeído com iodofórmio (CHI_3) mediado por Cr(II) , através de uma variante da reação de Takai-Utimoto¹¹⁴. O mecanismo dessa reação foi proposto inicialmente por Takai e colaboradores, que sugeriram que um halofórmio qualquer na presença de cloreto de cromo II, pode dar origem a duas espécies intermediárias (145 e 146) e ambas levariam ao haleto vinílico, preferencialmente com a geometria *E*, após reação com um aldeído, esquema 61.



Esquema 61

¹¹⁴ Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 7408.

Segundo Takai, é mais provável que a espécie que realmente participa dessa reação seja o intermediário 146. Posteriormente Hodgson¹¹⁵ propôs que a espécie 146 reage com o aldeído através do estado de transição cíclico de 6 membros 149 e a alta estereosseletividade desta reação, estaria ligada ao alívio das tensões estéricas entre R e o haleto, provocando uma mudança na conformação do intermediário 150. O novo conformero 151 levaria então a formação da olefina *E*, esquema 62.



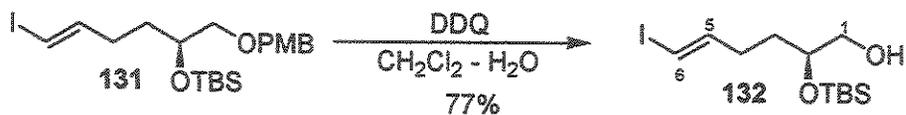
Esquema 62

Quando o aldeído 130 foi submetido às condições dessa reação, resultou em uma mistura de produtos sendo que o iodeto desejado 131 (apenas o isômero *E*) foi obtido em 20% de rendimento após purificação. Uma análise de RMN de ¹H (à 300 MHz) mostrou em δ 5,99 um duplo tripleto (dt, $J=14,7$ e $1,5$ Hz) integrando para um próton referente ao hidrogênio olefinico em C-6 e também em δ 6,52 aparece outro duplo tripleto (dt, $J=14,7$ e $7,2$ Hz) integrando para um próton que é característico do hidrogênio olefinico em C-5. Esse dados determinaram a configuração da dupla ligação ($C_5=C_6$) através da constante de acoplamento entre eles de $14,7$ Hz que é característica de dupla ligação *E*. Uma análise do espectro de infravermelho mostrou a ausência da absorção em 1723cm^{-1} característica do aldeído de partida e ao mesmo tempo esse espectro mostrou uma absorção em 1610cm^{-1} característica da deformação axial C=C.

Antes de investir mais nessa etapa visando melhorar o rendimento da olefinação, resolveu-se seguir para a etapa de remoção do grupo PMB, para verificar se o iodeto

¹¹⁵ Hodgson, D. M.; Boulton, L. T.; Maw, G. N. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2234.

vinílico era compatível com essas condições. A metodologia mais utilizada na literatura para a remoção deste grupo é a reação com DDQ¹¹⁶ (2,3-dicloro-4,5-diciano benzoquinona). Portanto o iodeto vinílico foi tratado com DDQ numa mistura de diclorometano/água, fornecendo o álcool 132 em 77% de rendimento, esquema 63.



Esquema 63

Uma análise do espectro de RMN¹H (à 300MHz) mostrou que em δ 6,03 aparece um duplo tripleto ($J= 14,1$ e $1,5$ Hz) integrando para um hidrogênio, característico do hidrogênio H-6. Em δ 6,51 aparece um duplo tripleto ($J= 14,1$ e $6,9$ Hz) integrando para um hidrogênio, característico do hidrogênio H-5. Portanto, a integridade da olefina estava preservada. Para confirmar se a desproteção havia ocorrido, bastou procurar o sinal característico dos hidrogênios da metoxila aromática em δ 3,8 que aqui estava ausente, ou os hidrogênios aromáticos que também estavam ausentes. Outra evidência foi o singlete que aparecia δ 4,4 correspondente aos hidrogênios benzílicos, que também estavam ausentes. O grupo TBS apesar de estar vizinho, não sofreu nenhuma reação indesejada, pois pode-se ver um singlete δ 0,08 integrando para seis hidrogênios, referentes aos hidrogênios das duas metilas ligadas ao silício. Os hidrogênios das *tert*-butila, também aparecem como um singlete em δ 0,9. Portanto essas evidências indicaram que a reação de remoção do grupo PMB funcionou bem.

Voltou-se para a etapa da olefinação e após várias experimentações o iodeto vinílico 131 foi obtido em 80% de rendimento. Como esse produto já havia sido caracterizado antes por RMN de ¹H, a presença da olefina foi confirmada apenas pela análise de cromatografia gasosa.

No entanto, quando essa olefina foi submetida novamente às condições de desproteção com DDQ, a análise de cromatografia gasosa mostrou a presença de um sinal

¹¹⁶ Horita, K.; Yohioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron*, 1986, 42, 3021.

adicional muito próximo ao sinal do álcool 132 e a proporção entre eles era de 4,5:1. Começamos então a desconfiar da presença do isômero *Z* da olefina, que ainda não havia sido detectada.

A dúvida nesse momento era se a olefina *Z* veio da etapa da olefinação de Takai ou se era resultado de uma isomerização na etapa de remoção do grupo PMB. Portanto o aldeído 130 foi novamente submetido às condições de olefinação e o produto analisado por RMN de ^1H (à 300 MHz), mostrando que ao lado ou mesmo embaixo dos sinais haviam pequenas duplicações, que caracterizavam a presença do isômero *Z*.

Estranhamente a análise por cromatografia gasosa mostrava apenas um sinal, provavelmente devido à impossibilidade de separação desses isômeros (*E* + *Z*) na coluna do cromatógrafo. A etapa de remoção do PMB foi repetida e agora a análise de cromatografia gasosa mostrou novamente a presença de dois sinais muito próximos. Uma análise de espectrometria de massa acoplada ao cromatógrafo gasoso (figura 15) mostrou que realmente se tratava da mistura de olefinas.

O espectro de RMN de ^1H do álcool 132 não mostrou claramente uma duplicação dos sinais, mas a presença dos hidrogênios olefinicos do isômero *Z* pode ser observada na região de 6,18 ppm, indicado pela seta no espectro abaixo (figura 14).

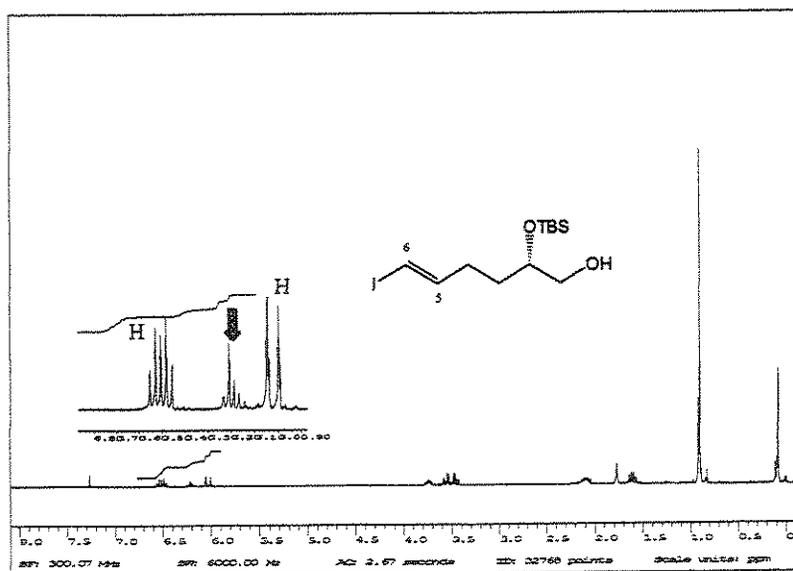


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da olefina *E* 132, contaminada com seu isômero *Z*

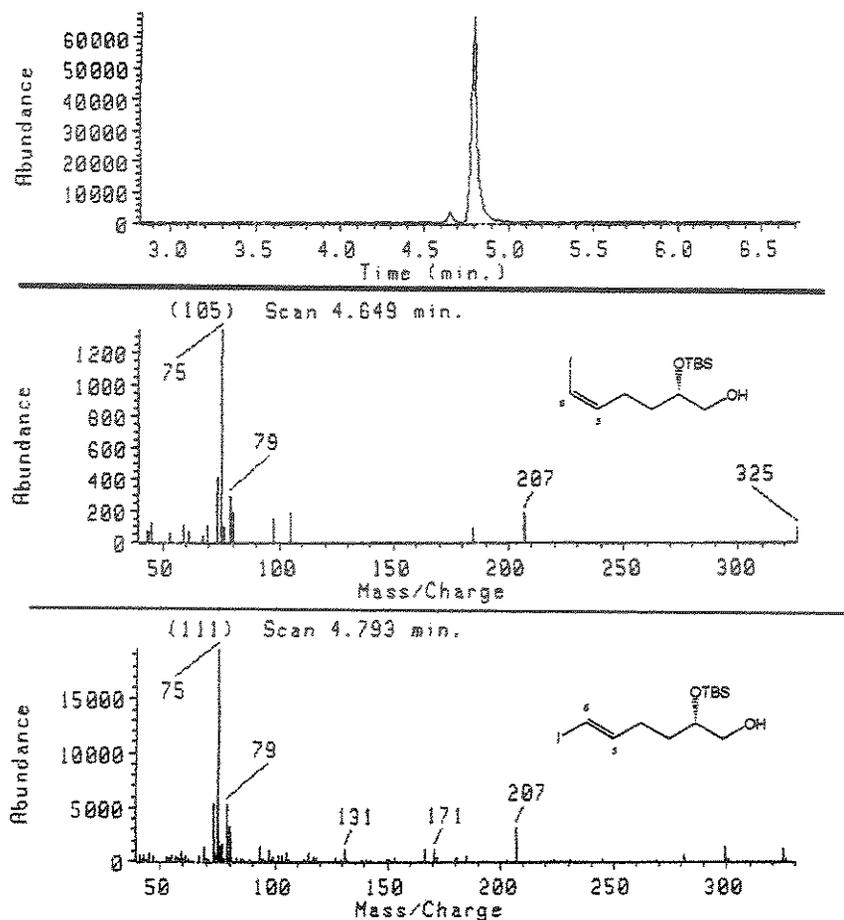
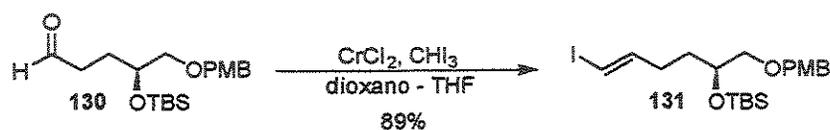


Figura 15. Espectrometria de massa (70 eV) da mistura de olefina

Com o objetivo de aumentar a proporção do isômero *E*, recorreu-se a uma modificação da olefinação de Takai, desenvolvida pelo prof. Evans¹¹⁷ 117, durante a síntese da Lepicidina, onde ele estuda a seletividade da formação da dupla ligação variando o solvente. O melhor solvente encontrado por ele foi dioxano, onde a seletividade fica na faixa de 22:1 porém, o tempo de reação é demasiadamente longo. Outro resultado ao qual ele chegou foi que uma mistura de dioxano/THF (6/1) traz uma seletividade muito boa (11 :1) num tempo hábil (5 horas). Portanto a olefina 131 foi obtida em 89% de rendimento, após purificação cromatográfica (esquema 64), sob essas novas condições.

¹¹⁷ Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 4497.



Esquema 64

Uma análise do espectro de RMN de ^1H (figura 16) desse material mostrou a presença do sinal olefínico adicional, e uma proporção de 10 : 1 em favor da olefina *E*, considerando que debaixo daquele sinal (indicado pela seta) encontram-se dois prótons (H-5 e H-6 do isômero *Z*).

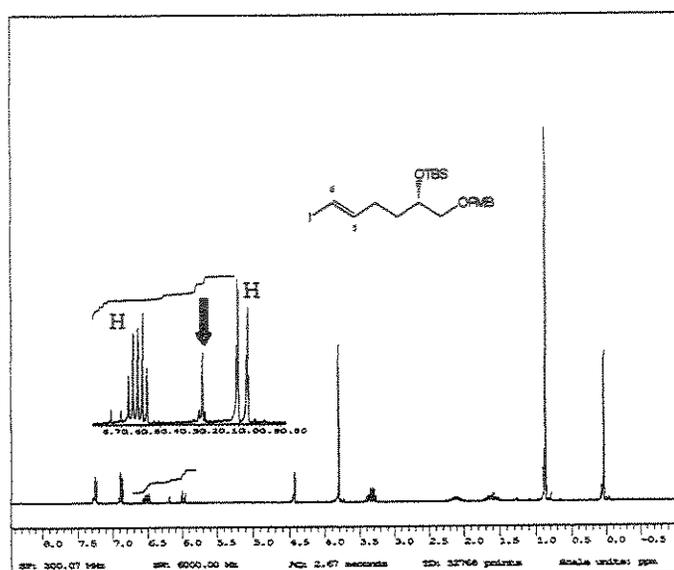
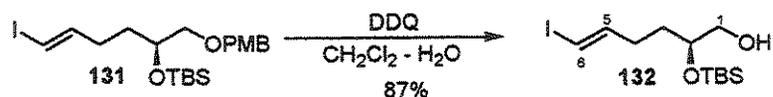


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (300 Mhz, CHCl_3) da olefina *E* 132, contaminada com seu isômero *Z* (10:1)

Como essa mistura não apresenta separação na análise cromatográfica, o grupo PMB foi removido com DDQ, para fornecer o álcool em 132 em 87% de rendimento como mostrado no esquema 65.



Esquema 65

Esse álcool após ser injetado no cromatógrafo gasoso, mostrou dois sinais numa proporção de 9,8 : 1. A figura 17 mostra os dois cromatogramas dos iodetos vinílicos provenientes da reação de Takai normal e modificada, respectivamente.

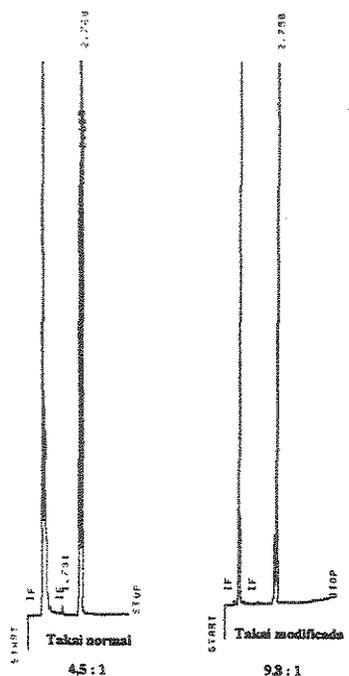
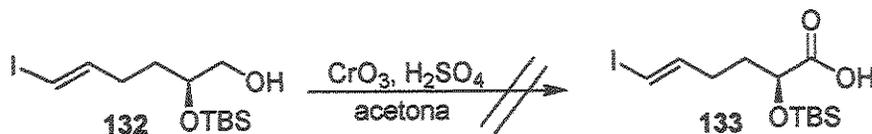


Figura 17. Análise de cromatografia gasosa da mistura (*E* + *Z*) de iodetos vinílicos

A etapa seguinte foi à oxidação do álcool 132 no correspondente ácido carboxílico 133. A primeira condição testada foi a de Jones¹¹⁸ (utilizou-se o reagente numa concentração de 1,9 mol/L), no entanto, observou-se por análise de CCD (cromatografia em camada delgada) um grande número de compostos de difícil separação, sendo que o material de partida foi consumido completamente, mas não foi detectada a formação do ácido desejado. Uma nova tentativa de realizar essa oxidação foi efetuada, diminuindo-se a concentração do reagente de Jones para 1,4 mol/L, no entanto, houve a formação de dois produtos principais (análise de CG) e ainda sobrou álcool. O espectro de infravermelho dessa mistura revelou a presença de ácido carboxílico através de uma banda de carbonila em 1718 cm⁻¹ e uma banda larga em 3396 cm⁻¹ porém, uma análise do espectro de RMN de ¹H mostrou que havia sobrado cerca de 20% do álcool de partida e principalmente, que a hidroxila secundária havia sofrido desproteção parcial. Outro agravante era que a análise

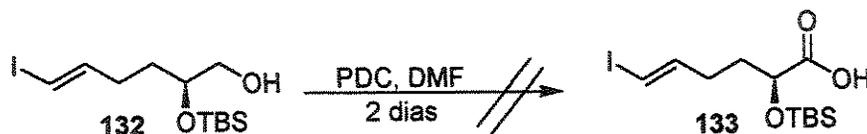
¹¹⁸ Meinwald, J.; Crandall, J.; Hymans, W. E. *Org. Synth. Coll.*, 5, 866.

por CCD mostrava dois sinais mais definidos, e vários outros de menor intensidade, indicando que a reação não havia se processado de maneira limpa. A condição de Jones foi testada exaustivamente variando-se temperatura, tempo de adição e concentração, no entanto, sempre era observada a queda do grupo de silício, esquema 66.



Esquema 66

Outro procedimento descrito na literatura¹¹⁹ para levar álcoois primários diretamente para ácidos é PDC (dicromato de piridínio) em DMF. Quando o álcool 132 foi submetido a essas condições reacionais não foi observada a formação do produto após dois dias de reação, recuperando-se todo o material de partida, esquema 67.



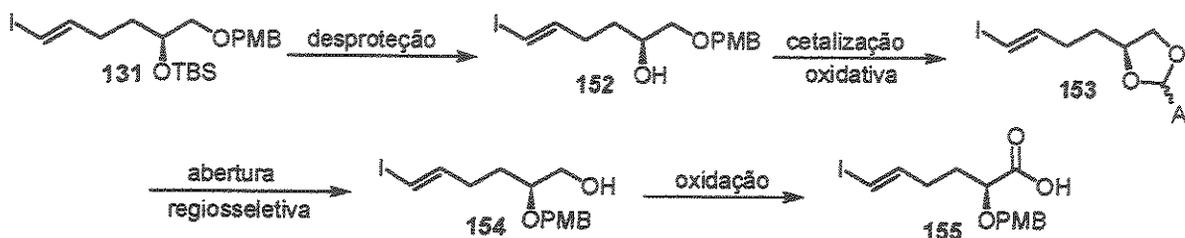
Esquema 67

Esses resultados nos levaram a pensar que o problema estava no grupo de silício na posição α à carboxila a ser formada pois, era um grupo volumoso e também lábil frente às condições ácidas empregadas. Uma forma de resolver esse problema seria trocar o grupo de silício por outro menos volumoso, e mais resistente às condições oxidativas empregadas. Como o grupo PMB (*p*-metóxi benzil) já vinha sendo utilizado nesse projeto e ao mesmo tempo apresenta as características desejadas acima, ele foi escolhido como grupo de proteção para substituir o TBS da posição α .

Uma alternativa para colocar o grupo PMB no lugar do TBS, seria partir do composto 131, retirar o grupo TBS, e promover uma cetalização oxidativa para se obter o

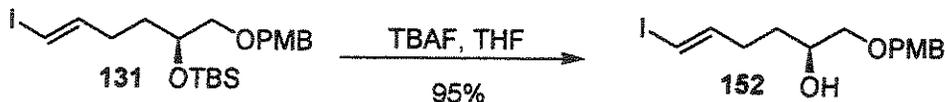
¹¹⁹ Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.*, 1979, 399.

acetal **153**, que sofreria uma abertura regioseletiva resultando no álcool **154**. Este análogo do álcool **132** seria então submetido às condições de oxidação, esquema 68.



Esquema 68

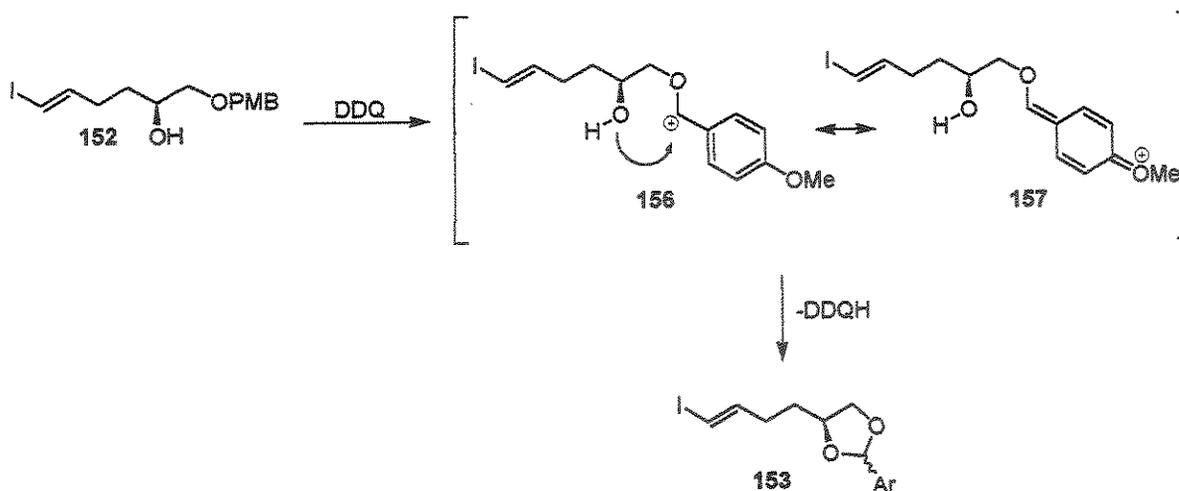
O composto **131** foi tratado com fluoreto de tetrabutil amônio (TBAF), resultando no álcool **152** em 95% de rendimento (esquema 69). O espectro de infravermelho mostrou uma banda intensa em 3417 cm^{-1} , característica de hidroxila. Uma análise do espectro de RMN de ^1H (à 500 MHz) mostrou que os sinais característicos dos hidrogênios das metilas pertencentes ao grupo de silício haviam desaparecidos. Essas análises portanto comprovaram a remoção do grupo TBS e obtenção do álcool **152**.



Esquema 69

O álcool obtido foi submetido a uma oxidação com 2,3-dicloro,5,6-diciano benzoquinona (DDQ), a fim de fornecer o acetal **153**. Essa reação é feita em condições anidras, uma vez que segundo o mecanismo proposto¹²⁰, ela passa por um carbocátion benzílico, que sofre um ataque intramolecular da hidroxila vizinha (esquema 70). Caso houvesse água no meio, haveria competição pelo carbocátion, levando a outro produto.

¹²⁰ Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 889.



Esquema 70. Mecanismo da cetalização oxidativa de éter *p*-metóxi benzílico, promovida por DDQ

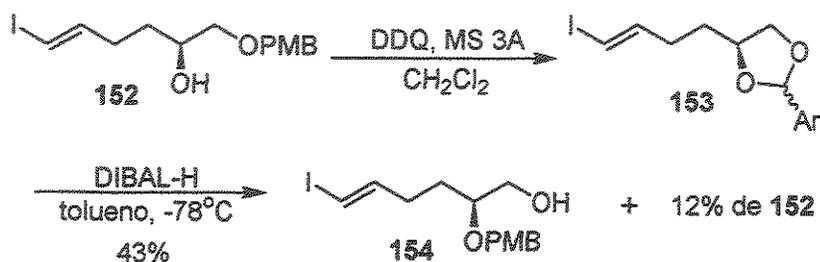
A primeira tentativa foi realizada com 1 equivalente de DDQ, resultando no acetal **153** porém, com sobra do álcool de partida. Uma análise de CG mostrou a presença de dois sinais muito próximos, provavelmente a de isômeros no novo centro estereogênico formado. Outra observação importante foi que quando essa reação foi extraída, houve uma redução na área correspondente aos sinais da mistura de isômeros e um aumento na proporção do álcool de partida. Isso nos levou a acreditar que o acetal formado estava sofrendo abertura em meio aquosa, uma vez que a extração exigiu uma partição em meio aquoso. Na tentativa de melhorar esses resultados foram feitas duas modificações:

- a primeira foi o aumento da quantidade de DDQ (1,3 equivalentes), com o objetivo de consumir todo o álcool de partida.
- segundo, a extração foi feita sem utilizar partição aquosa, apenas filtrou-se a reação, concentrou-se à pressão reduzida e submeteu-se a etapa seguinte.

Quando se repetiu a oxidação do PMB, adotando as modificações acima, o controle por CG mostrou que praticamente todo álcool havia sido consumido, e havia formado a mistura dos isômeros **153**. Após extração, esse material foi submetido a uma abertura regioseletiva¹²¹ com hidreto de diisobutil alumínio (DIBAL-H), fornecendo após 2 horas o

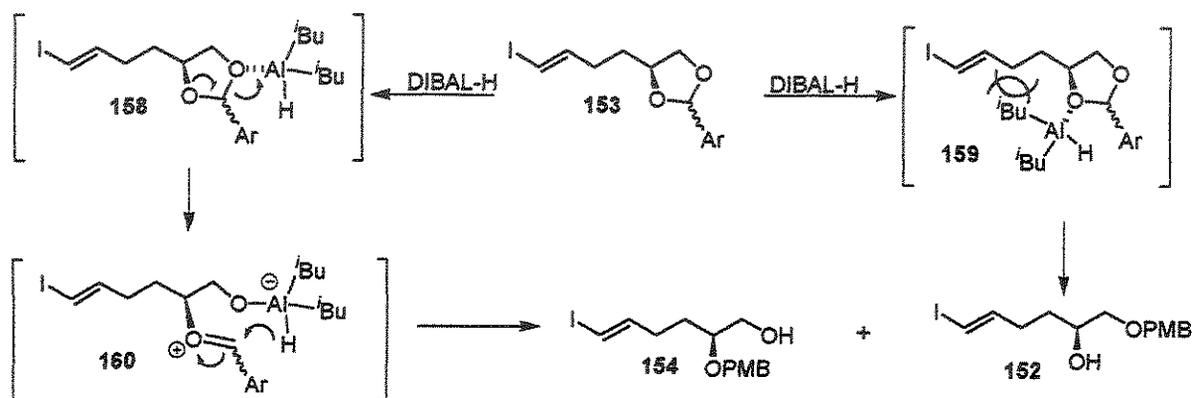
¹²¹ Nakatsuka, M.; Ragan, J. A.; Sammakia, T.; Smith, D. B.; Uehling, D. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 5583.

álcool **154** em 43% de rendimento, para as duas etapas, esquema 71. O regioisômero **152** foi detectado e isolado em 12% de rendimento.



Esquema 71

O mecanismo proposto para a abertura regioseletiva¹²² sugere uma quelação do alumínio do DIBAL-H com o oxigênio menos impedido do acetal **153** e posteriormente, um ataque do hidreto ao centro benzílico, esquema 72.

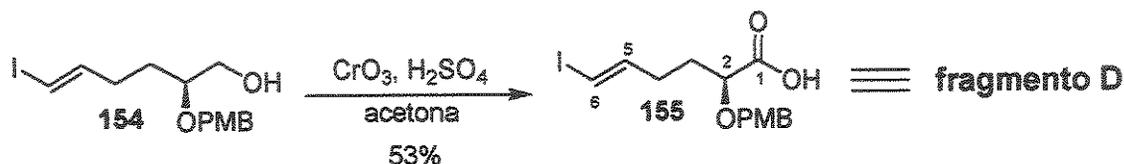


Esquema 72. Mecanismo da abertura regioseletiva do acetal do PMB, promovida por DIBAL-H

Uma análise do espectro de infravermelho mostrou a presença de uma banda em 3435 cm⁻¹, característica da presença da hidroxila. O espectro de RMN de ¹H (à 500 MHz) mostrou o sinal do hidrogênio H-2 mais protegido (δ 3,47 ; multiplete), e os sinais dos hidrogênios H-1 mais desprotegidos [δ 3,51 (dd) e 3,69 (dd)], confirmando assim a obtenção do composto **154** como isômero majoritário.

¹²² Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* 1983, 1593.

Apesar do rendimento das duas etapas ter sido baixo (43%), foi necessário verificar se a próxima etapa (oxidação) funcionaria bem, uma vez que a reação com o grupo de silício (TBS) vicinal, não forneceu bom resultado. A metodologia escolhida para a oxidação foi novamente o reagente de Jones¹¹⁸. Quando o substrato **154** foi tratado debaixo dessas condições, forneceu o ácido desejado **155**, porém em apenas 53% de rendimento, esquema 73.

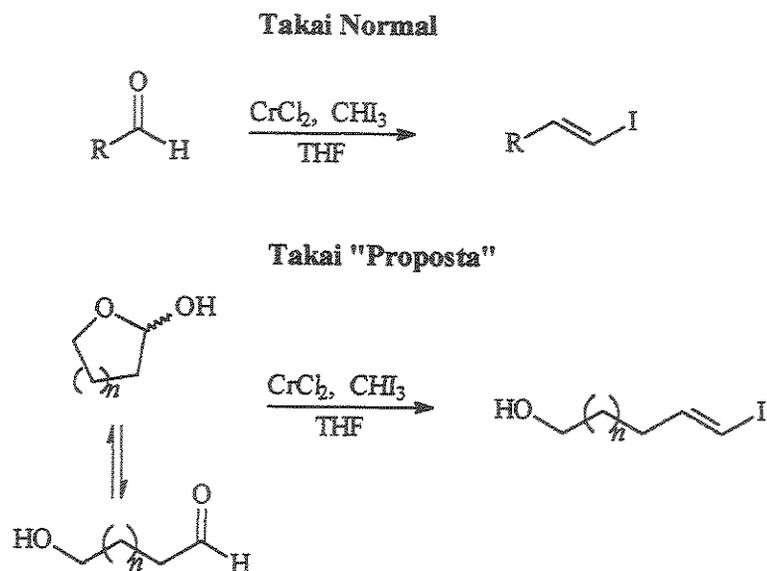


Uma análise do espectro de infravermelho mostra a presença de uma banda larga em 3406 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação O-H do ácido e uma banda intensa em 1718 cm^{-1} , característica do estiramento C=O da carbonila do ácido. O espectro de RMN de ^{13}C mostra um sinal em δ 176,9 que é característico do carbono não hidrogenado da carbonila do ácido.

Apesar do rendimento baixo dessa reação, não foi recuperado material de partida. O acompanhamento dessa oxidação (por cromatografia em camada delgada, CCD) revelou a formação de outros produtos não identificados, alguns deles subprodutos de oxidação da posição benzílica (provavelmente).

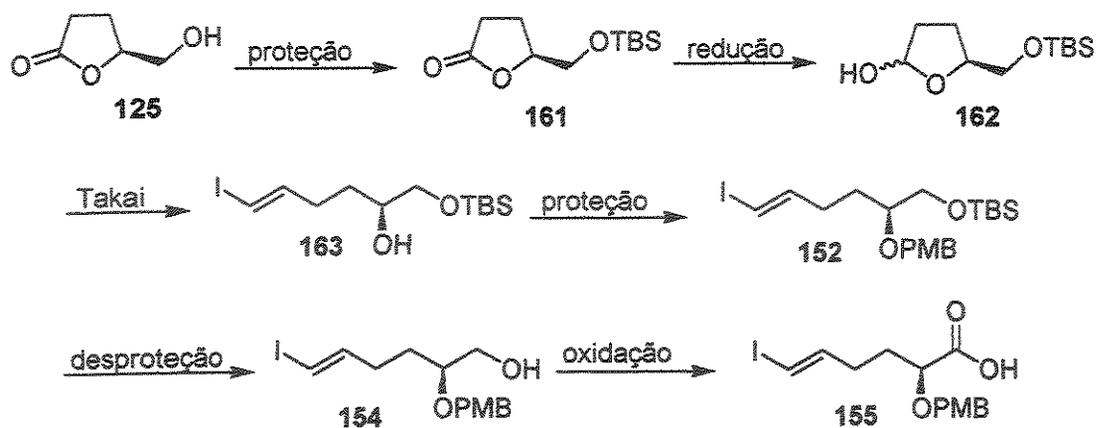
A próxima etapa seria preparação do fragmento C (esquema 42, página 58) e posterior esterificação com o fragmento D (**155**) porém, devido ao baixo rendimento das três últimas reações, somado a rota demasiadamente longa de preparação do precursor **152**, resolveu-se testar outras estratégias que possibilitassem obter o ácido **155** em rendimentos maiores e número de etapas menores. Para isso foram propostas duas rotas alternativas (esquema 75 e esquema 76). Ambas apostam na olefinação de Takai¹¹⁴ sobre um lactol de cinco membros.

A reação de Takai foi desenvolvida para a obtenção de haletos vinílicos a partir de aldeídos, portanto uma vez que um lactol é um equilíbrio tautomérico com a forma hidróxi aldeído, em teoria deveria sofrer à reação de Takai, esquema 74.



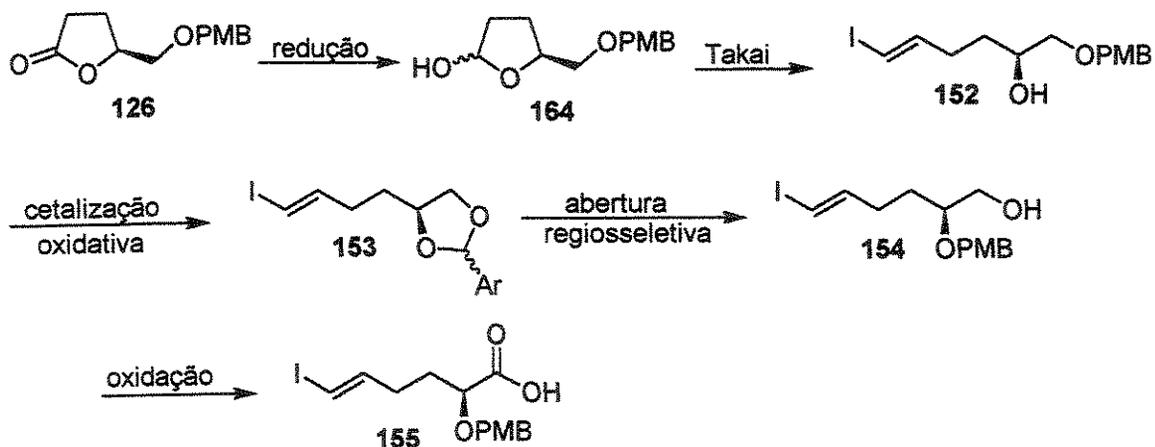
Esquema 74. Reação de Takai sobre um lactol

Na primeira proposta partir-se-ia da lactona 125, a hidroxila seria protegida com cloreto de *tert*-butil dimetil silila (TBS), a lactona 161 sofreria uma redução com DIBAL-H para o lactol 162 e este então sofreria a reação de Takai proposta, para fornecer o iodeto vinílico 163. Este teria sua hidroxila livre protegida com *p*-metóxi benzil (PMB) e após remoção do grupo TBS e oxidação da hidroxila livre, teríamos o ácido 155, esquema 75. A vantagem dessa rota é que primeiro ela apresenta 8 etapas até o ácido (contra 12 da rota original) e segundo é que ela permite a introdução do grupo PMB de forma simples, já na posição α ao grupo carboxila.



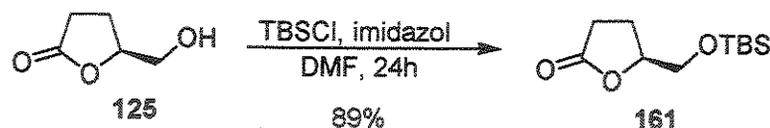
Esquema 75

Na segunda rota proposta iniciariamos com a lactona 126, que posteriormente seria reduzida com DIBAL-H para o lactol 164 e submetido a reação de Takai para fornecer o iodeto vinílico 152. A partir desse composto em diante a rota é idêntica a mostrada no esquema 68 (página 78), com a vantagem de ser mais rápida (8 etapas até o ácido 155) do que a proposta anterior (12 etapas até o ácido 155).



Esquema 76

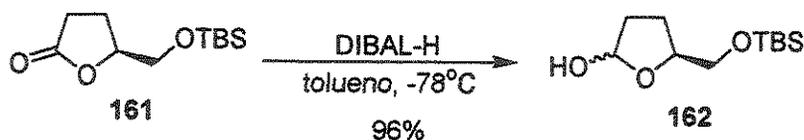
Começando pela primeira proposta o composto 125 foi tratado com cloreto de *tert*-butil dimetil silila na presença de imidazol, usando DMF como solvente. Após um dia de reação obteve-se 89% do composto protegido 161, esquema 77.



Esquema 77

Uma análise do espectro de RMN de ^1H mostrou a presença de dois singletos em δ 0,054 e 0,061, ambos integrando para 3 hidrogênios, referentes as duas metilas ligadas ao silício. Em δ 0,88 aparece outro singlete, integrando para nove hidrogênios, referentes ao grupo *tert*-butil ligado ao silício. O espectro de infravermelho mostrou a ausência da banda de hidroxila porém, a banda da carbonila da lactona aparece em 1778 cm^{-1} . Esses dados confirmam a obtenção do substrato 161.

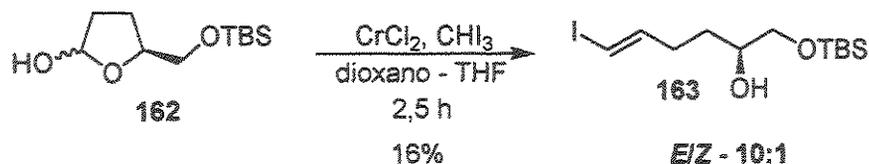
A lactona 161 foi tratada com hidreto de diisobutil alumínio à -78°C para fornecer o lactol 162 em 96% de rendimento* após 1 hora de reação, esquema 78. Uma análise do espectro de infravermelho mostrou a presença de uma banda intensa em 3435 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H da hidroxila. O espectro de RMN de ^1H mostrou que o grupo de silício permaneceu intacto. A proporção do centro anomérico não pode ser avaliada, no entanto acredita-se que exista uma pequena preferência pela face *re* da carbonila da lactona, devido a um possível impedimento à face *Si*, causado pelo grupo OTBS.



Esquema 78

O lactol 162 foi submetido a olefinação de Takai, utilizando-se a modificação de Evans¹¹⁷ (uso de uma mistura de 1,4-dioxano/THF, como solvente), para favorecer a formação do isômero *E*, no entanto o iodeto vinílico 163 foi obtido em apenas 16% de rendimento, numa proporção de *E/Z* igual à 10/1, esquema 79.

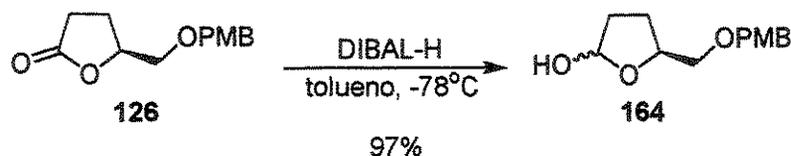
* Rendimento bruto, haja vista que tentativas de purificação levaram a uma parcial decomposição



Esquema 79

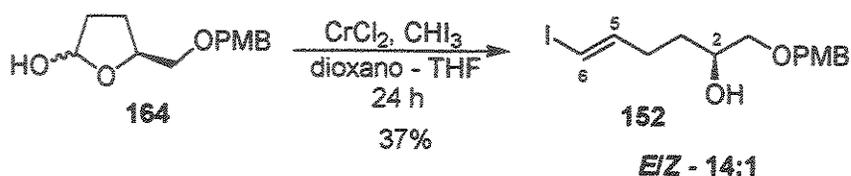
Apesar de várias repetições, o rendimento ficou sempre nessa faixa. Esse resultado foi atribuído a do grupo TBS frente ao meio ligeiramente ácido. Apesar da proporção da olefina *E* ter sido alta, e da reação de Takai ter funcionado sobre um lactol, o baixíssimo rendimento da mesma, nos obrigou a abandonar essa proposta e partir para a segunda (esquema 76), onde o lactol teria um grupo de proteção mais resistente, no caso o PMB.

A lactona **126** foi submetida a uma redução com DIBAL-H, fornecendo o lactol **164** em 97% de rendimento, esquema 80. Uma análise do espectro de infravermelho mostrou o aparecimento de uma banda em 3415 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação O-H. A ausência do estiramento da ligação C=O também foi um indicio da obtenção do lactol. Uma análise do espectro de RMN de ^1H mostrou a presença de um singlete em δ 3,67 (integrando para 3 hidrogênios) característico de metoxila. Em δ 4,34 aparece um dubleto (integrando para 2 hidrogênios) referente aos dois hidrogênios benzílicos do grupo PMB. O sinal do hidrogênio anomérico do lactol aparece como dois sinais (um dubleto e um duplo dubleto) em δ 5,24 e 5,34 ambos integrando para $\frac{1}{2}$ hidrogênio, correspondentes a mistura de 1:1 daquele centro. Portanto, esses dados acima confirmam a redução da lactona e a integridade do grupo PMB.



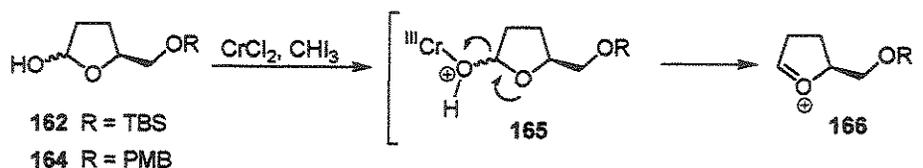
Esquema 80

O lactol **164** foi submetido à olefinação de Takai-Utimoto, usando a modificação de Evans e colaboradores¹¹⁷, e forneceu o iodeto vinílico **152** em 37% de rendimento com uma proporção de 14:1 do isômero *E*, esquema 81. Uma análise do espectro de RMN de ¹H mostrou que os dois sinais do centro anomérico (δ 5,24 e 5,34) haviam desaparecido e que dois duplo duplo dubletos apareciam em δ 6,01 e 6,49 (ambos integrando para um hidrogênio), referentes aos hidrogênios olefinicos (H-5 e H-6). Essa análise também mostrou que o grupo PMB permaneceu intacto, apresentando o sinal da metoxila em δ 3,79 (como um singlete), o sinal dos dois hidrogênios benzílicos em δ 4,46 (agora como um singlete) e os sinais dos hidrogênios aromáticos em δ 6,88 e 7,24 (como dois dubletos).



Esquema 81

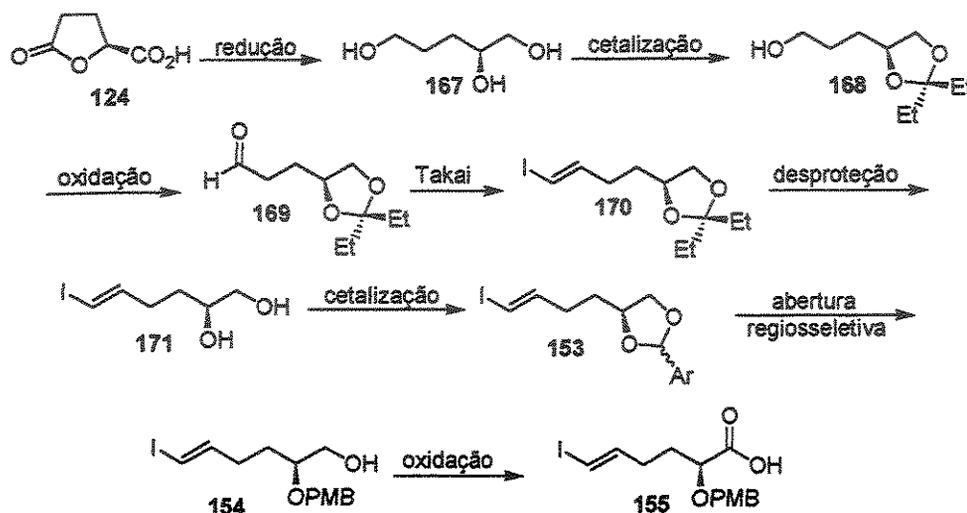
A seletividade dessa reação (14:1) foi excelente, haja vista que o melhor resultado conseguido até aqui foi de 10:1 (esquema 64, página 75). Porém, quando essa reação foi repetida em escala maior (1 mmol) o rendimento não passou dos 19%. Frente a esse resultado, levantou-se a suspeita de que o lactol **164** (e anteriormente o **162**) estivesse sendo transformado em um oxa-carbênio **166** e este dando lugar a reações paralelas, corrompendo o rendimento desta reação, esquema 82.



Esquema 82. Proposta de formação de um oxa-carbênio durante a reação de Takai

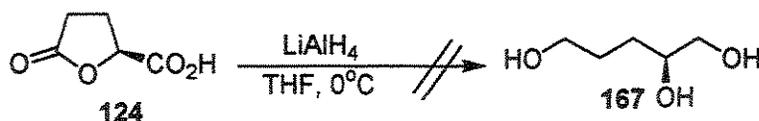
Frente a esses problemas, foi proposta uma nova rota para a preparação do ácido **155**. Essa nova proposta teria 9 etapas (uma a mais) e como precursor, o mesmo material de partida utilizado até agora em todas as propostas para a síntese do fragmento **D**, ou seja, o

ácido (*S*)- glutâmico. A lactona ácido 124 seria reduzida com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4) para o triol 167 e este protegido na forma do acetal 168. A hidroxila livre seria oxidada para o aldeído 169 e, posteriormente, esse substrato seria submetido a olefinação de Takai. O iodeto vinílico 170 teria seu grupo acetal removido e o diol 171, seria transformado no acetal *p*-metóxi benzílico 153. Uma abertura regioseletiva com DIBAL-H forneceria o álcool 154 e este seria oxidado ao ácido 155, esquema 83.



Esquema 83

Partindo da lactona 124 tentou-se reduzi-la para o triol 167 com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4) no entanto, após a elaboração não foi detectada a presença do triol 167, apesar de todo o ácido 124 ter sido consumido, esquema 84.



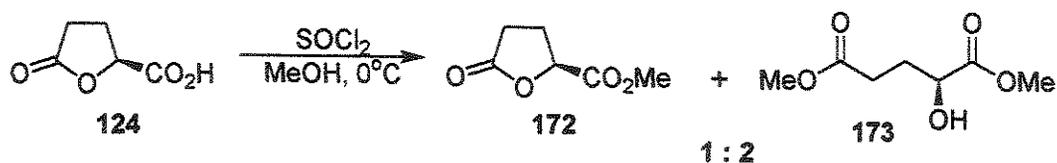
Esquema 84

Uma análise cuidadosa da literatura¹²³ mostrou que a maioria das vezes que um ácido dicarboxílico era reduzido ao respectivo triol, este o era a partir do di-éster correspondente. As metodologias descritas na literatura para esterificação de ácidos

¹²³ Coppola, G. M.; Schuster, H. E. " *α -Hydroxy Acids in Enantioselective Syntheses*" 1997, ed. VCH, p. 214.

carboxílicos são vastas e uma das mais eficientes e simples é a esterificação com diazometano. No entanto, para grandes quantidades de material essa metodologia se mostra um tanto cara e não recomendável do ponto de vista de segurança. Portanto, decidiu-se empregar uma metodologia alternativa que utiliza metanol e cloreto de tionila¹²⁴ (SOCl₂).

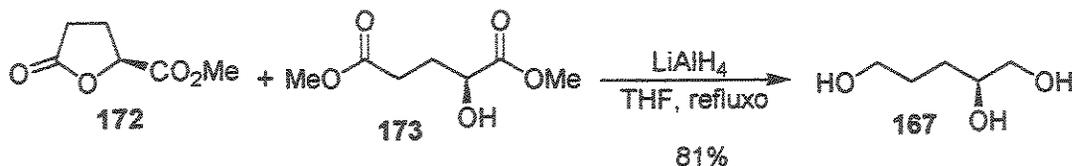
O acompanhamento da reação de esterificação da lactona 124 por cromatografia gasosa mostrou um total consumo do material de partida e o aparecimento de um único sinal com tempo de retenção diferente. A análise de infravermelho mostrou a presença de uma banda intensa em 3498 cm⁻¹ (estiramento O-H de hidroxila) e duas bandas de carbonilas, sendo uma característica de lactona de 5-membros (1782 cm⁻¹) e outra de um éster comum (1733 cm⁻¹). A presença da banda de hidroxila chamou a atenção para a presença do produto de abertura do anel. Uma análise do espectro de RMN de ¹H mostrou a presença três singletos (δ 3,69 , 3,80 e 3,82 com integração 2:2:1) que condiziam com hidrogênios de metoxila. Em δ 4,25 observou-se um duplo dubleto e em δ 4,97 um multiplete, ambos característicos de hidrogênios carbinólicos. No entanto, o produto 172 deveria ter apenas uma metoxila e não três, assim como deveria ter apenas um padrão para o hidrogênio carbinólico do anel no lugar de dois. Uma análise do espectro de RMN de ¹³C mostrou a presença de quatro sinais de carbonos não hidrogenados (δ 170,4 ; 173,7 ; 175,2 e 176) referentes a quatro carbonilas. Pode-se notar também o sinal referente a três metoxilas (δ 51,6 ; 52,5 e 52,7) assim como dois sinais para carbonos carbinólicos (δ 69,4 e 75,6). Esses dados em conjunto com a análise do espectro de infravermelho, nos levaram a concluir que essa esterificação tinha resultado em um mistura do produto desejado 172 com o hidróxi di-éster 173, numa proporção de 1:2, respectivamente, esquema 85



Esquema 85

¹²⁴ Welch, C. J.; Börjesson, L. *Tetrahedron*, 1992, 48, 6325.

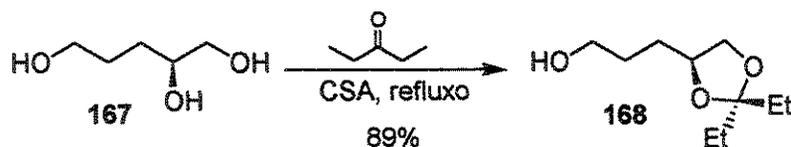
Apesar desse resultado, a redução da mistura também levaria ao triol 167 de interesse. Portanto esses dois compostos foram submetidos ao tratamento com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4), fornecendo o triol 167 em 81% de rendimento, esquema 86.



Esquema 86

Uma análise do espectro de infravermelho mostrou a presença de uma banda intensa em 3456 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação O-H de hidroxila, assim como a ausência de qualquer banda de carbonila. O espectro de RMN de ^{13}C mostrou a presença de apenas cinco sinais, sendo dois característicos de carbonos alifáticos ($\delta\ 29,7$ e $30,8$) e três referentes a carbonos carbinólicos ($\delta\ 63$; $67,4$ e $73,1$). Esses dados confirmam a obtenção do triol 167.

Esse triol foi tratado com 3-pentanona* na presença catalítica de ácido cânfor sulfônico (CSA), resultando no acetal 168 em 89% de rendimento, esquema 87.

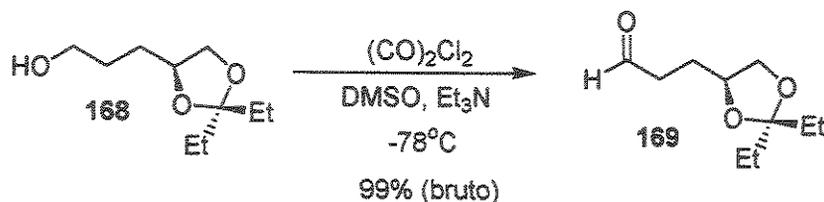


Esquema 87

Uma análise de RMN de ^1H mostrou a presença de dois tripletos (integrando para três hidrogênios cada) em $\delta\ 0,82$ e $0,84$, referentes as duas metilas do acetal. Em $\delta\ 1,54$ e $1,58$ aparecem dois quadrupletos (integrando para dois hidrogênios cada), referentes aos dois grupos CH_2 do acetal. O espectro de RMN de ^{13}C apresenta dez sinais, sendo que as duas metilas aparecem em $\delta\ 7,72$ e $8,01$. O sinal característico do carbono não hydrogenado do acetal aparece em $\delta\ 112,9$, bem característico para esse tipo de substrato. Com esses dados pôde-se confirmar a obtenção do acetal 168.

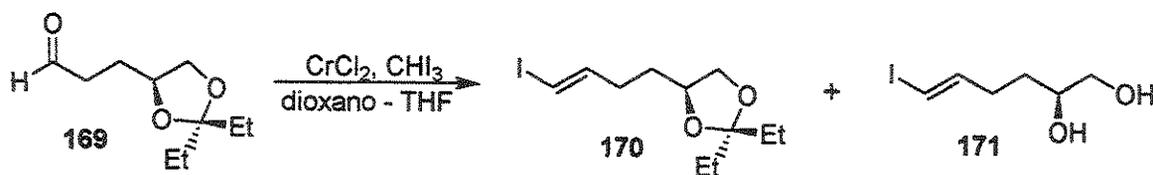
* utilizou-se a 3-pentanona no lugar da acetona, porque o acetal etílico foi menos lábil nas etapas seguintes.

O composto **168** foi transformado no aldeído **169** através da oxidação de Swern¹¹³, para fornecer o aldeído de interesse em 99% de rendimento*, esquema 88. Para evitar uma possível decomposição desse aldeído, ele foi submetido a próxima etapa sem purificação prévia.



Esquema 88

O aldeído **169** foi tratado sob as condições de Takai ($\text{CrCl}_2 / \text{CHI}_3$) modificada (condições de Evans¹¹⁷) para fornecer o iodeto de interesse. No entanto o rendimento não pôde ser estimado, uma vez que uma análise de RMN de ^1H (do bruto) mostrou uma mistura dos compostos **170** e **171**, esquema 89. A presença do diol **171** também foi evidenciada pela análise do espectro de infravermelho, que mostrou uma banda de absorção intensa em 3381 cm^{-1} , característica de hidroxila. A proporção dos isômeros *E/Z* pôde ser estimada dentro de uma faixa (12/1 à 16/1) no entanto, foi o melhor resultado obtido para esse tipo de transformação. Acreditamos que a formação do diol seja consequência da queda do acetal, devido à acidez do crômio.

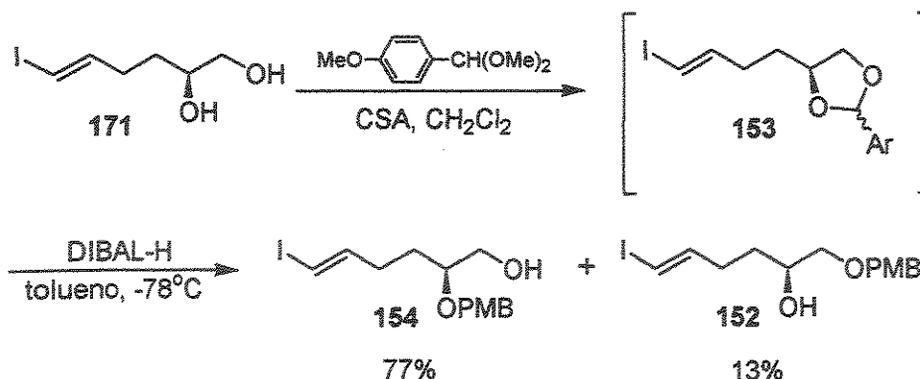


Esquema 89

Essa mistura foi tratada com HCl 20% em metanol e forneceu apenas o diol **171** em 66% de rendimento (a partir do aldeído **169**). A etapa seguinte foi o tratamento do diol com *p*-metóxi benzaldeído dimetil acetal na presença de ácido cânfor sulfônico catalítico. A formação do acetal **153** foi acompanhada por cromatografia gasosa e após 24 horas todo

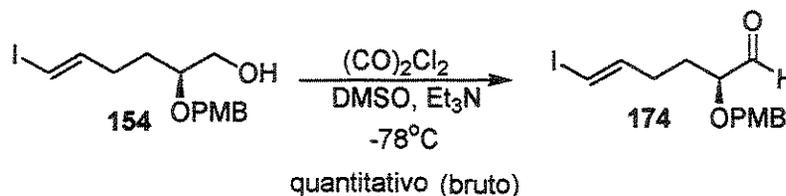
* rendimento bruto

o diol havia reagido. Para evitar hidrólise desse acetal, a etapa de partição foi evitada. A etapa seguinte foi a abertura regioseletiva¹²¹ com DIBAL-H portanto, a reação de cetalização foi apenas neutralizada com trietil amina e o solvente removido. Traços de água foram removidos através de um azeótropo com benzeno anidro. O resíduo obtido foi diluído com THF e tratado com DIBAL-H, fornecendo o álcool 154 em 77% de rendimento purificado, a partir do diol 171, esquema 90. O regioisômero também foi isolado (em 13% de rendimento).



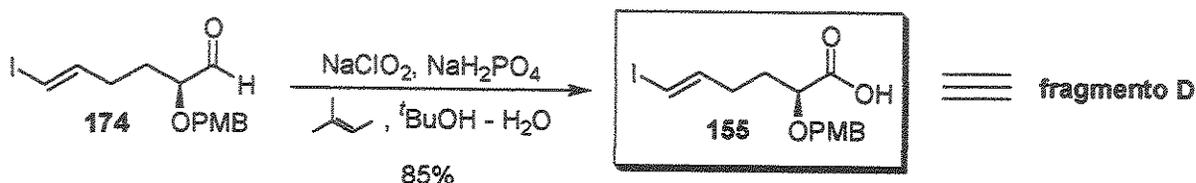
A etapa seguinte seria a oxidação do álcool 154 diretamente para o ácido 155 no entanto, essa reação estava com um rendimento na faixa de 53% (esquema 73, página 84) e resultava também na formação de vários subprodutos. Portanto, resolveu-se aumentar uma etapa e testar uma metodologia de preparação de ácidos carboxílicos a partir de aldeídos.

O álcool 154 foi então submetido às condições de Swern¹¹³, para fornecer o aldeído 174 de forma quantitativa¹²⁵ (rendimento bruto), esquema 91. Esse material foi então submetido a etapa seguinte sem purificação prévia.



¹²⁵ Uma análise de cromatografia gasosa mostrou que todo o álcool havia sido consumido.

A metodologia escolhida para a oxidação do aldeído ao ácido de forma suave¹²⁶, lança mão de clorito de sódio como oxidante, na presença de um interceptador de radicais (2-metil-2-buteno) e um tampão fosfato. O aldeído 174 foi então submetido à essas condições resultando no ácido carboxílico 155 em 85% de rendimento, esquema 92.



Esquema 92

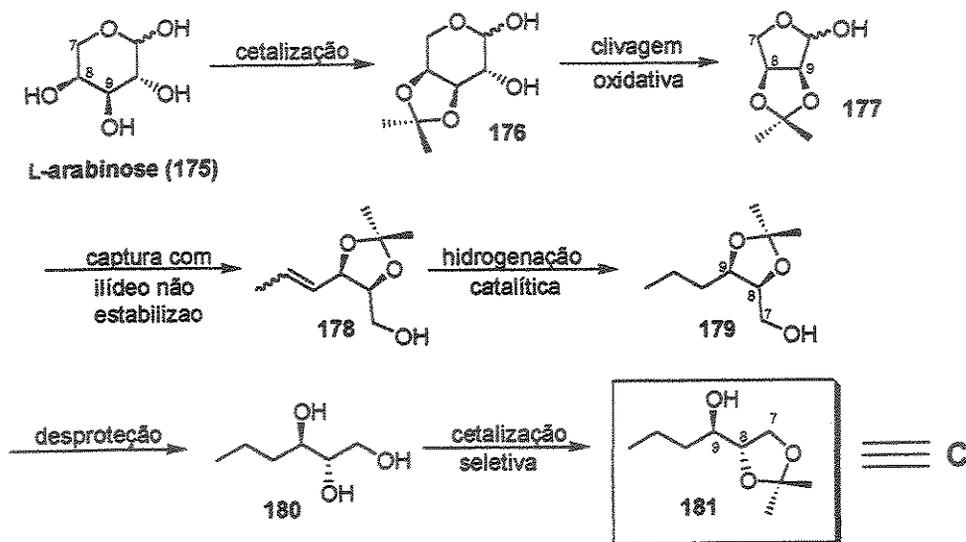
Uma análise do espectro de infravermelho mostrou uma banda larga em 3406 cm^{-1} , característica do estiramento O-H de ácido. Em 1718 cm^{-1} aparece uma banda intensa que também é característica de ácido (estiramento C=O). O espectro de RMN de ^1H mostrou a presença de apenas um hidrogênio carbinólico alifático em $\delta\ 3,96$ como um duplo dubleto. O espectro de RMN de ^{13}C mostrou a presença de um sinal de carbono não hidrogenado em $\delta\ 176,88$, referente ao carbono carboxílico. As duas técnicas também mostraram que os sinais referentes ao grupo PMB e a dupla estavam íntegros (sem vestígios de oxidação da posição benzílica). Essas análises confirmam a obtenção do ácido 155. Portanto o fragmento D foi obtido em 11 etapas e 20% de rendimento global.

3.1.2 – Preparação do Fragmento C

O fragmento C foi proposto para vir do açúcar L-arabinose. Inicialmente a configuração seria da L-arabinose (175) que forneceria os centros estereogênicos $9R$, $8S$. Partindo da L-arabinose as hidroxilas com disposição *cis* (em C-8 e C-9) seriam protegidas na forma do acetal 176 e este seria clivado oxidativamente fornecendo o lactol de 5-membros 177. Esse composto seria capturado por um ilídeo não estabilizado resultando na

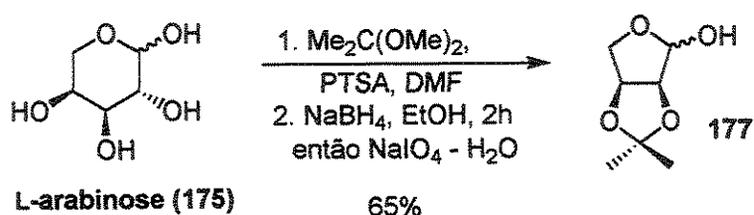
¹²⁶ Pinnick, H. W.; Childers, W. E.; Bal, B. S. *Tetrahedron*, 1981, 37, 2091.

olefina 178, que então sofreria uma hidrogenação catalítica. O acetal 179 seria removido em meio ácido e o fragmento 181 (fragmento C) seria obtido após uma cetalização seletiva, esquema 93.



Esquema 93

Começando pela preparação do lactol 177, segundo procedimento da literatura¹²⁷, a L-arabinose (175) foi submetida a proteção das hidroxilas *cis* com dimetoxipropano sob catálise de ácido *p*-toluenosulfônico (PTSA), seguido da oxidação com periodato de sódio (NaIO₄). Porém, no lugar do lactol obteve-se uma mistura complexa de produtos de difícil identificação. Uma alternativa foi adaptar a metodologia acima com outra¹²⁸ que faz uso de boridreto de sódio (NaBH₄), antes da adição de NaIO₄. Quando essa modificação foi utilizada, obteve-se o lactol 177 em 65% de rendimento, esquema 94.



Esquema 94

¹²⁷ Thompson, D. K.; Hubert, C. N.; Wightman, R. H. *Tetrahedron* 1993, 49, 3827.

¹²⁸ Ballou, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 165.

Uma análise de RMN de ^1H (300MHz), mostrou a presença de dois singletes em δ 1,25 e 1,40 integrando para três prótons cada, correspondentes as metilas isopropilidênicas. Em δ 4,51 aparece um dubleto integrando para um próton (d, $J= 5,85$ Hz), correspondente ao hidrogênio do carbono C-2. Em δ 4,77 aparece um duplo dubleto integrando para um próton (dd, $J= 5,85$ e $3,66$ Hz), correspondente ao hidrogênio em C-3. E finalmente em δ 5,35 aparece um singlete integrando para um próton, correspondente ao hidrogênio anomérico. O fato de este último aparecer como um singlete (no lugar de um dubleto) e também do hidrogênio em C-2 aparecer como um dubleto (no lugar de um duplo dubleto), indica que o isômero α do lactol 177 está em maior porcentagem (figura 18) que o isômero β , que através do espectro de RMN de ^1H revela uma proporção de $\alpha:\beta$ igual a 3,8 : 1, respectivamente. Uma análise do espectro de RMN ^{13}C mostrou a presença de sete carbonos (todos duplicados devido a presença do isômero minoritário), com seus deslocamentos coerentes com os dados da literatura¹²⁷. Uma análise de infravermelho revelou uma banda em 3423 cm^{-1} , correspondente a hidroxila do carbono C-1.

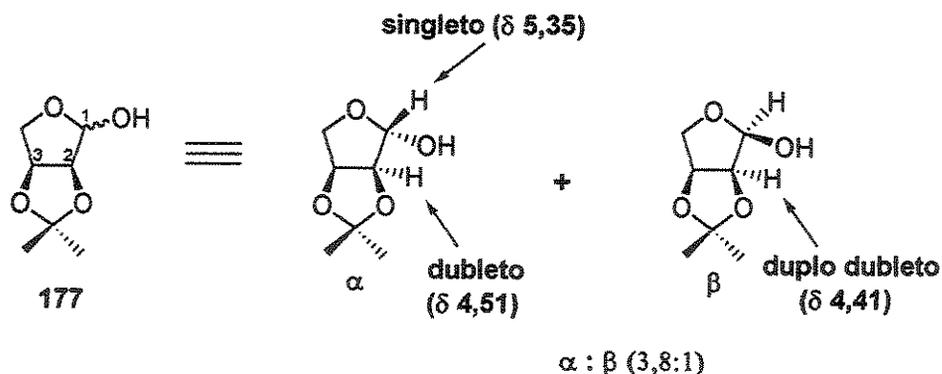
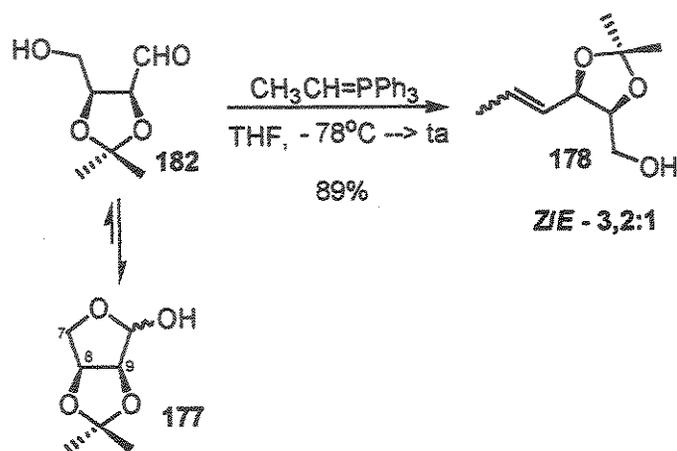


Figura 18. Padrão de acoplamento para o hidrogênios anomérico do lactol

Uma vez preparado o lactol 177, a etapa seguinte seria a captura do mesmo com um ílideo não estabilizado (etil trifetilfosforana). A primeira tentativa efetuada para esta reação resultou numa mistura (*E*)/(*Z*) da olefina 178 em 38%. Após diversas tentativas, conseguiu-se obter um rendimento de 89%, onde uma análise de cromatografia gasosa mostrou a

presença da mistura de olefinas numa proporção de 3,2:1. Posteriormente essa mistura foi analisada por RMN de ^1H (300 MHz) e ^{13}C , mostrando que a olefina em maior porcentagem era a de geometria Z, esquema 95.

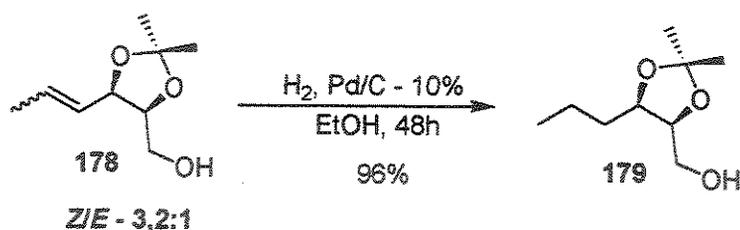


Esquema 95. Captura de do lactol 177 por um ílideo não estabilizado

Como os sinais dessa olefina estavam mais intensos, pôde-se analisar melhor os dados desse isômero. Em δ 1,39 e 1,50 aparecem dois singletos integrando para três prótons cada, provenientes das metilas isopropilidênicas. Na região de δ 1,71 aparece um duplo dubleto (dd, $J = 7,05$ e $1,65$ Hz) integrando para três prótons, característicos dos hidrogênios da metila alílica. Os hidrogênios olefinicos aparecem em δ 5,58 e 5,74 como um duplo quadruplo dubleto (dq, $J = 11,2; 7,1; 7,1; 7,1$ e $1,5$ Hz) e um duplo duplo dubleto (ddd, $J = 11,02; 7,2$ e $1,5$ Hz), respectivamente. Uma análise de infravermelho confirmou a presença da hidroxila através de uma banda em 3444 cm^{-1} .

Com a mistura de olefinas em mãos, a etapa seguinte seria sua hidrogenação catalítica¹²⁹, fornecendo o álcool saturado 179. Esta reação foi efetuada sob uma atmosfera de hidrogênio, utilizando-se como catalisador 10% de paládio sob carvão, resultando no composto saturado 179 em 96% de rendimento, após 48 horas reação, esquema 96.

¹²⁹ Hudlicky, M.; "Reductions in Organic Chemistry" ed. John Wiley & Sons, New York, 1984, p. 201.



Esquema 96

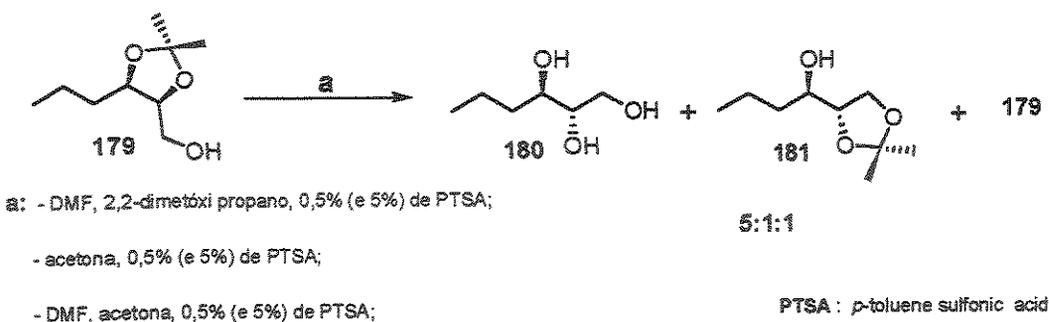
O interessante dessa etapa é que, como descrito na literatura, o isômero (*Z*) reage mais rapidamente, tendo sido hidrogenado no final de 24 horas de reação, enquanto que o isômero (*E*) foi totalmente consumido apenas depois de 48 horas de reação.

Uma análise de RMN de ^1H (300 MHz) revelou a presença das metilas isopropilidênicas como singletos em δ 1,36 e 1,47, ambos integrando para três prótons cada, mostrando a integridade deste grupo durante a hidrogenação. Os indicativos de que a hidrogenação funcionou são:

- o desaparecimento dos hidrogênios da metila alílica que apareciam em δ 1,71 como um duplo dubleto e também o desaparecimento dos hidrogênios olefinicos que apareciam em δ 5,74 como um duplo duplo dubleto, e em δ 5,48 como um duplo quadruplo dubleto.

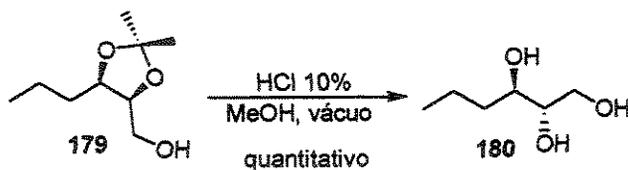
Uma análise de infravermelho relevou a banda da hidroxila em 3447 cm^{-1} e o espectro de RMN de ^{13}C mostra a presença de nove carbonos (sem estarem duplicados), sendo que os carbonos olefinicos (para o isômero *Z*) que apareciam em 129,29 e 125,51 ppm, respectivamente, não aparecem.

A partir do composto 179 a etapa seguinte seria a desproteção do cetal e proteção seletiva 1,3 como mostrado no esquema 93, página 96. No entanto resolveu-se fazer um teste de equilibração termodinâmica sobre o composto 179, levando em consideração que um acetal terminal é mais estável que um acetal interno *cis*. Quando o substrato foi submetido às condições de equilíbrio, em meio ácido, forneceu uma mistura de três compostos, esquema 97, sendo que o acetal de interesse 181 era o minoritário. As condições de equilibração foram variadas no entanto, sempre resultavam na mistura de produtos.



Esquema 97

Frente a esse problema resolvemos preparar uma acetonídeo que fosse mais sensível a fatores estéricos e que apresentasse diferenças de estabilidade relativa (entre sua forma interna e terminal) maiores. É descrito na literatura¹³⁰ que o acetal derivado da 3-pentanona, forma-se preferencialmente com dióis 1,2 frente a 1,3. Na formação de acetonídeos de 5 membros, o isômero terminal é obtido preferencialmente ao interno, devido a fatores estéricos. Portanto, o acetal 179 foi primeiramente transformado no triol 180, mediante reação com ácido clorídrico 10% em metanol, de forma quantitativa, esquema 98. Cabe ressaltar que esse rendimento foi conseguido, devido a utilização de vácuo durante a reação, pois isso remove a acetona formada no meio, deslocando o equilíbrio para a formação do triol.

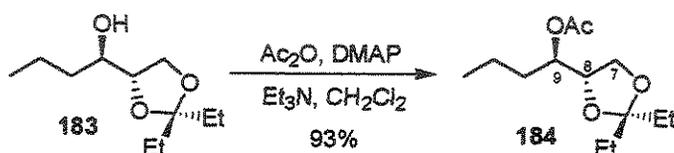


Esquema 98

O triol 180 foi submetido a proteção com 3,3-dimetóxi pentano na presença de ácido *p*-tolueno sulfônico (PTSA) e, após 24 horas, forneceu um produto majoritário (análise por cromatografia gasosa) em 72% de rendimento. Uma análise do espectro de RMN de ¹³C revelou um sinal de carbono quaternário em δ 112,74 característico de carbono cetálico. Uma análise no espectro de RMN de ¹H (à 300MHz) mostrou um tripleto em δ 0,89 (t, J= 7,2 Hz) e outro em δ 0,91 (t, J= 7,2 Hz). Na região de δ 1,34 a 1,71 observou-se um

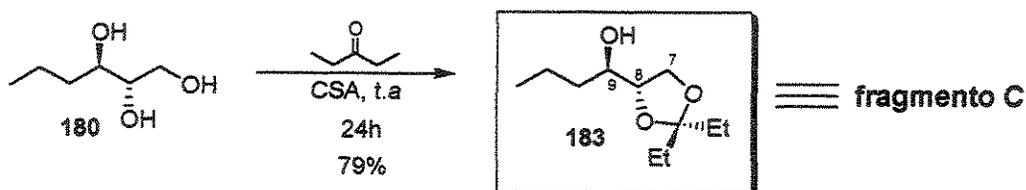
¹³⁰ Masamune, S.; Ma, P.; Okumoto, H.; Ellingboe, J. W.; Ito, Y. *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 2837.

congestionamento dos sinais, que integram para oito prótons, sendo possível atribuir com certeza um quadrupeto em δ 1,62 (q, $J= 7,2$ Hz). Esses dados confirmaram a formação do acetal da 3-pentanona porém, restava saber qual acetal havia se formado (o interno ou o terminal). Para isso foi necessário fazer o derivado acetilado desse composto obtido, para analisarmos por RMN de ^1H . Como a acetilação provoca um desproteção (~ 1 ppm) do sinal do hidrogênio carbinólico sob aquela hidroxila, uma simples verificação da integral, resolveria a questão de qual acetal havia se formado. Esse álcool obtido majoritariamente (na reação de cetalização) foi submetido a reação com anidrido acético¹³¹, na presença de *N,N*-dimetil amino piridina (DMAP) e trietil amina, fornecendo um composto acetilado em 93% de rendimento. Uma análise de RMN de ^1H mostrou a presença de um duplo tripleto em δ 5,09 (dt, $J= 8,0$ e 4,8 Hz) integrando para um próton, referente ao hidrogênio sob C9 (que no álcool aparece em torno de δ 4,0). Portanto o composto acetilado 184 apresentou o acetal na posição terminal, esquema 99.



Esquema 99

Posteriormente, o acetal desejado 183 (fragmento C) também foi obtido através da simples reação do triol 180 com a 3-pentanona sob catálise de ácido cânfor sulfônico (CSA), em rendimento ligeiramente superior (79%), como único produto, esquema 100.



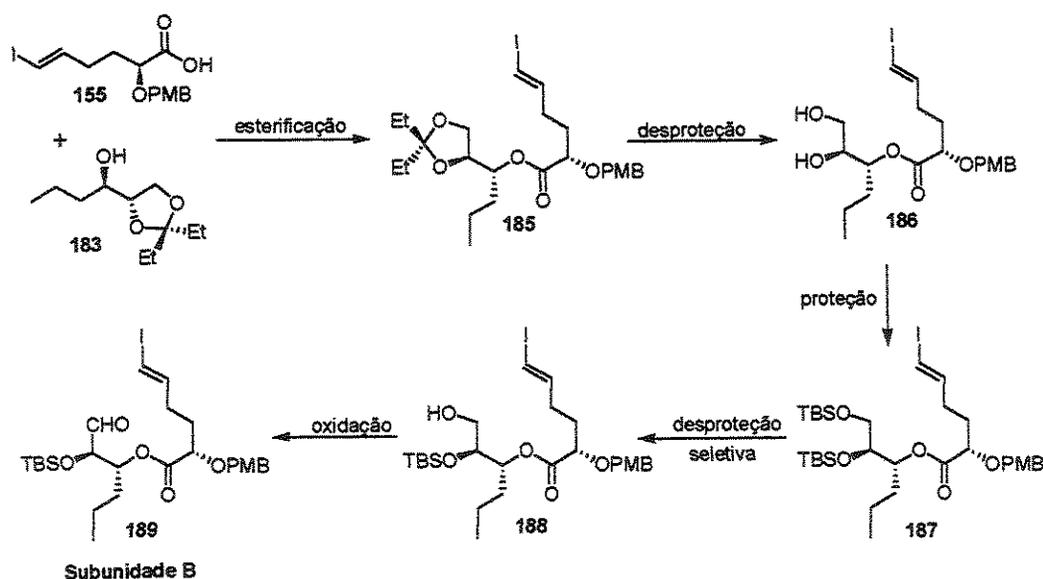
Esquema 100

Essa rota levou a obtenção do fragmento C (183) em 6 etapas e 44% de rendimento global a partir do açúcar L-arabinose (175), com a configuração 8*S*, 9*R* no produto final.

¹³¹ Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int Ed. Engl.* 1978, 17, 569.

3.1.3 – Preparação da Subunidade B

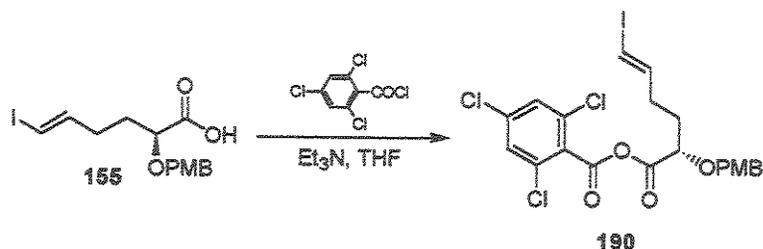
O composto **B** é o precursor da etapa chave dessa abordagem de síntese da Pinolidoxina. É sobre ele que tentaremos obter o anel de 10-membros usando o acoplamento de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) intramolecular, como mostrado no esquema 42 (página 60). Esse acoplamento também dará origem a um novo centro estereogênico (C-7) e acreditamos que o grupo oxigenado vizinho ao aldeído possa influenciar na seletividade dessa reação. Portanto, o grupo de proteção escolhido para ficar α a esse aldeído é o grupo de silício TBS. Acreditamos também que a presença desse grupo volumoso ao lado do aldeído, faça com que a espécie vinílica de crômio (formada durante o acoplamento de NHK) adote uma trajetória preferencial de ataque, resultando assim em alguma seletividade. A preparação do segmento **B** (189) começaria com a esterificação do fragmento **C** (183) com o fragmento **D** (155), resultando no éster 185. Este teria seu acetal removido e o diol 186 seria então protegido na forma do di éter de silício 187. Após desproteção seletiva de um dos grupos de silício, o álcool 188 seria oxidado para o aldeído 189 (composto **B**), esquema 101.



Esquema 101

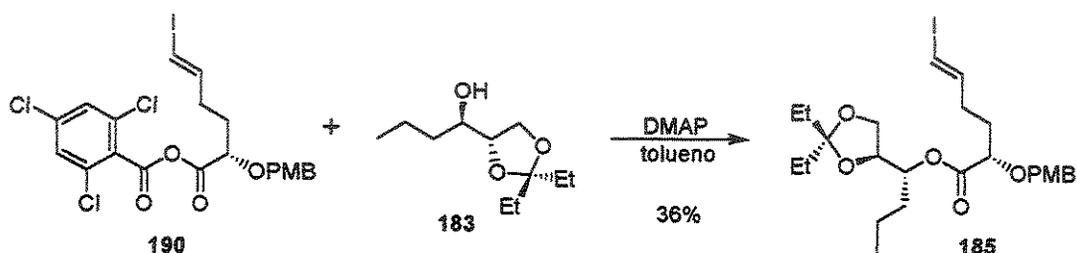
A primeira etapa foi a esterificação do fragmento 183 com o fragmento 155. Para esse tipo de reação existem várias metodologias descritas na literatura e a escolhida foi a esterificação de Yamaguchi⁴⁷. Segundo esse procedimento o ácido foi tratado com o cloreto

de 2,4,6-tricloro benzoíla na presença de trietil amina para fornecer o anidrido misto 190, esquema 102. Esse anidrido sofreu uma filtração em condições anidras e foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia.



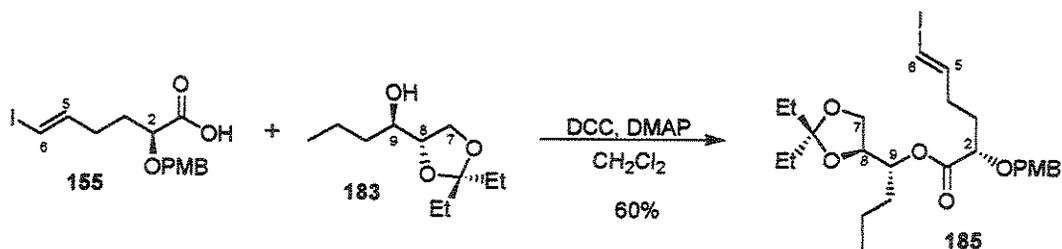
Esquema 102

O anidrido misto 190 foi submetido a reação com o álcool 183, fornecendo o éster 185 em apenas 36% de rendimento, esquema 103. Várias tentativas foram feitas utilizando essa metodologia mas, todas levaram ao éster em baixos rendimentos.



Esquema 103

Com o objetivo de melhorar esse rendimento, outro método de esterificação foi testado. O uso de um método mais tradicional como dicicloexil carbodiimida (DCC)⁵⁵, sob catálise de *N,N*-dimetil amino piridina (DMAP), forneceu o éster 185 em 60% de rendimento, esquema 104. Um derivado do DCC (diisopropil carbodiimida – DIC) também foi utilizado porém, forneceu o éster com a mesma faixa de rendimento (63%).



Esquema 104

Uma análise do espectro de infravermelho mostrou a presença de uma banda intensa em 1747 cm^{-1} , característica do estiramento C=O de carbonila de éster. A ausência da banda de hidroxila mostrou que não havia mais ácido carboxílico. Uma análise do espectro de RMN de ^1H mostra em δ 5,11 um duplo duplo dubleto (integrando para um hidrogênio), referente ao hidrogênio carbinólico geminal à hidroxila que foi esterificada, sinal este com deslocamento químico alto demais para ser dos substratos originais.

Essa análise também mostrou que o grupo PMB assim como o acetal estava intacto, com todos os seus deslocamentos característicos. Uma análise do espectro de RMN de ^{13}C mostrou todos os sinais para os 25 carbonos do éster **185**. Em δ 172,29 aparece um sinal de carbono não hydrogenado, referente à carbonila do éster. Esses dados confirmam a obtenção do éster **185**.

A etapa de retirada do grupo acetal, trouxe uma certa preocupação uma vez que essa reação teria que ser feita necessariamente, em meio ácido e isso poderia promover reações de transesterificação das hidroxilas livres com o grupo éster, fato que já tinha sido observado em outros trabalhos do nosso grupo de pesquisa¹³².

As condições clássicas para a remoção de grupos acetais, fazem uso de HCl ou ácido *p*-tolueno sulfônico (PTSA) utilizando metanol como solvente porém, inicialmente esse solvente foi evitado devido a possibilidade de transesterificação com o éster.

Como primeiro teste utilizou-se HCl (10%) em tetraidrofurano (THF) e após duas horas de reação, havia apenas material de partida. Outra metodologia testada foi cloreto férrico¹³³ em diclorometano porém, essa tentativa levou a uma mistura do diol de interesse **186** e um isômero resultante da transesterificação, não caracterizado¹³⁴.

¹³² Victor, M. M., "Uso e Estereoquímica da Reação Nozaki-Hiyama-Kishi na Formação de Liagação C-C em Lactonas de 10 Membros. Sínteses Totais e Enantiosseletivas da (-)-Decarestrictina D e (-)-Aspinolideo B". Campinas, S.P., 2000. 352p. Tese (Doutorado em Química Orgânica). Instituto de Química, UNICAMP.

¹³³ Stephanie, E. S.; Steven, L. R.; Janet, K. B.; Gregory, J. E.; Joe, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6684.

¹³⁴ Não foi definida qual hidroxila transesterificou.

Foram testadas outras metodologias (tabela 5) sendo que, na maioria dos casos, a reação não ocorria ou ficava muito lenta ou ainda gerava subprodutos resultante da transesterificação com as hidroxilas livres. De todas as tentativas, a que mostrou melhor resultado foi a utilização de isopropanol e HCl 10% porém, em grande escala essa reação levava dias e gerava o subproduto de transesterificação (20%).

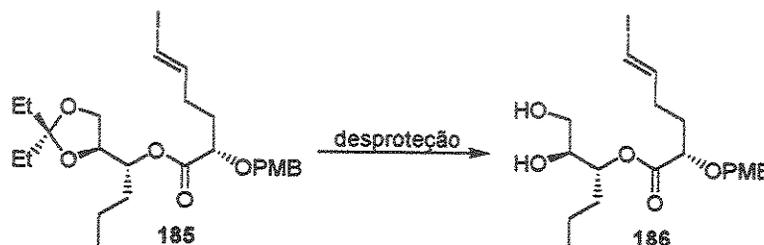


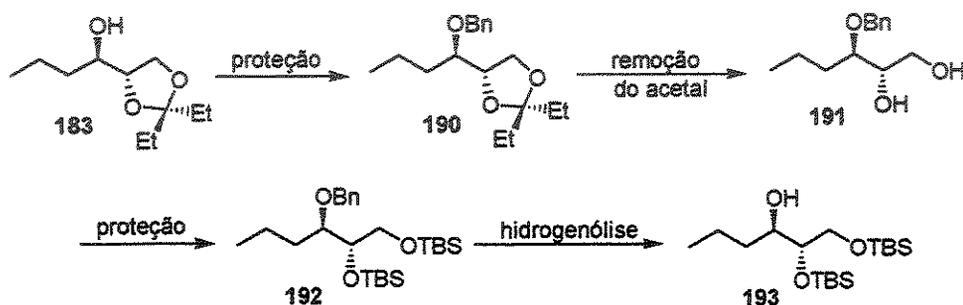
Tabela 5 – Condições de descetalização testadas no substrato 185.

Entrada	Condições	Tempo	Resultado
1	FeCl ₃ .6H ₂ O -- CH ₂ Cl ₂	4 h	Mp + diol + subprodutos
2	CSA -- THF : H ₂ O (0,6%)	12 h	MP
3	CSA -- DMF : H ₂ O (1,2%)	12 h	MP
4	SiO ₂ /CSA -- CH ₂ Cl ₂	3 h	MP + subproduto
5	SiO ₂ / ác. Oxálico -- CH ₂ Cl ₂	3 h	Mp + diol
6	HOAc/THF/H ₂ O (3:1:1) + TFA*	15 h	Mp + diol
7	Isopropanol/HCl 10%, vácuo	48 h	Produto + MP + subproduto
8	EtOH/HCl -- EtOH	5 h	MP + diol
9	MeOH / HCl -- MeOH	4 h	MP + diol + subproduto
10	MeOH / HCl -- isopropanol	12 h	MP + diol + subproduto
11	1,3 propanodiol, PTSA	48 h	MP

MP = material de partida ; * após 12 horas de reação

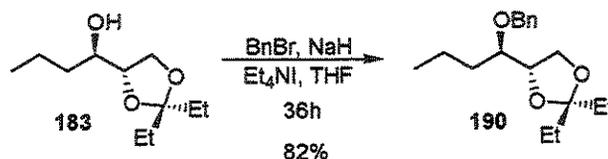
Essa dificuldade em obter o diol 186, forçou uma mudança na rota sintética originalmente proposta para a obtenção do seguimento B. Como a etapa seguinte seria a proteção das hidroxilas na forma do éter de silício, seria mais lógico esterificar o ácido 155 com um derivado do álcool 183, que já tivesse no lugar do acetal os grupos de silício.

Esse composto (193) viria do álcool 183 numa seqüência de 4 etapas. Primeiramente teria sua hidroxila livre protegida na forma do éter benzílico 190, subseqüentemente o acetal seria removido em condições ácidas e o diol 191 seria siliado com TBS-Cl. Finalmente o grupo benzil seria removido através de uma hidrogenólise, resultando no álcool 193, esquema 105. Apesar dessa nova abordagem apresentar duas etapas a mais em relação à abordagem anterior, ela evita a etapa de remoção do acetal 185.



Esquema 105

O álcool 183 foi submetido a uma reação de benzilação seguindo procedimento descrito na literatura¹³⁵. Esse procedimento gera primeiro o alcóxido, com hidreto de sódio, que posteriormente ataca o brometo de benzila, levando a formação do éter. Essas condições forneceram o composto desejado 190 em 82% de rendimento, após 36 horas de reação, esquema 106.



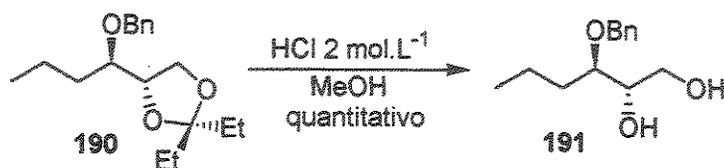
Esquema 106

¹³⁵ a. Czernecki S.; Georgoulis C.; Provelenghiou, C. *Tetrahedron Lett.* 1976, 3535.

b. Kanai K.; Sakamoto, I.; Ogawa, S.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987, 60, 1529.

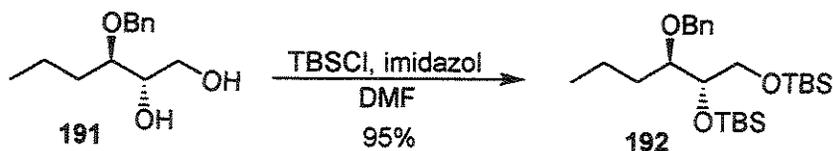
Uma análise de RMN de ^1H (à 300 MHz) revelou a presença de dois dubletos, um em δ 4,79 e outro em 4,86, ambos integrando para um hidrogênio, característicos dos hidrogênios benzílicos. Os sinais dos hidrogênios aromáticos aparecem com um singlete largo em δ 7,54. O espectro de RMN de ^{13}C também mostra a presença de carbonos olefinicos assim como o carbono não hidrogenado do acetal.

O composto 190 foi tratado com uma solução aquosa de HCl 2mol/l, usando-se metanol como solvente, fornecendo ao final de 3 horas o diol 191 em rendimento praticamente quantitativo, esquema 107. Essa reação, como era esperado, não apresentou problemas, uma vez que o grupo benzila é resistente a meio ácido.



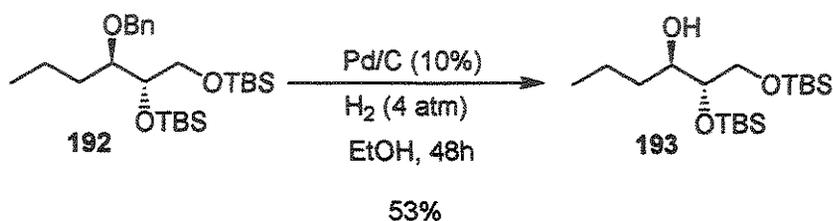
Uma análise do espectro de infravermelho mostrou a presença de uma banda de absorção intensa em 3419 cm^{-1} , característica de hidroxila. O espectro de RMN de ^1H revelou que as duas metilas (dois tripletos) do grupo acetal estavam ausentes e também uma análise do espectro de RMN de ^{13}C revelou que o composto obtido apresentava 5 sinais a menos que o composto 190, confirmando a remoção do grupo acetal.

O diol 191 foi tratado com cloreto de *tert*-butil dimetil silila (TBSCl) na presença de imidazol, usando-se como solvente dimetilformamida (DMF). Após purificação, o produto desejado 192 foi obtido em 95% de rendimento, esquema 108. Cabe ressaltar que a utilização de altas concentrações é imprescindível para o sucesso desta etapa.



Uma análise de infravermelho mostrou a ausência da banda de hidroxila. O espectro de RMN de ^1H revelou a presença de um singlete em δ 0,27 ppm e outro em 0,29 ppm, ambos integrando para 6 hidrogênios cada, característicos das metilas ligadas ao silício. Em 1,11 ppm aparece um singlete integrando para 18 hidrogênios, correspondentes as metilas dos grupos *tert*-butilas do TBS. Isso comprova a formação do di-éter de silício 192.

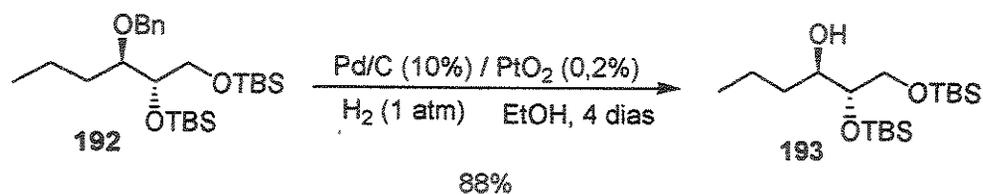
Finalmente, o composto 192 foi submetido a uma hidrogenação catalítica¹³⁶, na presença de paládio sob carvão (10%). Inicialmente foi utilizada 1 atm de pressão de hidrogênio, resultando em apenas 18% do álcool 193. Essa pressão foi aumentada gradativamente até o limite de 4 atm, onde o álcool 193 foi obtido em 53% de rendimento após 48h de reação, esquema 109.



Esquema 109

Tentativas de hidrogenólise sob catálise de óxido de platina levaram a produtos de migração do grupo TBS, assim como hidrogenação do anel aromático do grupo benzila. Uma mistura de 10% de paládio sob carvão e 0,2% de óxido de platina, sob 1 atmosfera de hidrogênio, levou a remoção do grupo benzila em 88% de rendimento após 4 dias de reação, esquema 110. Acreditamos que a dificuldade encontrada na remoção dos 2 grupos de silício, seja causada por um impedimento estérico desses durante a aproximação do substrato na superfície do metal (catalisador).

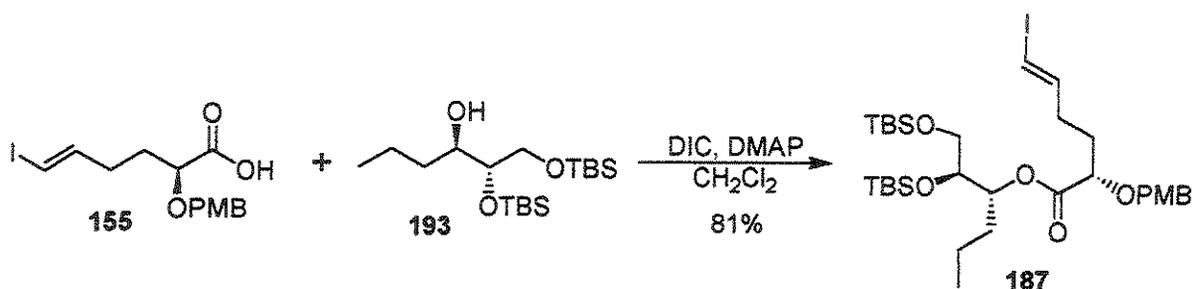
¹³⁶ Heathcock, C. H.; Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 1746.



Esquema 110

Uma análise do espectro de infravermelho mostrou a presença de uma banda intensa em 3514 cm^{-1} , característica da absorção de hidroxila.

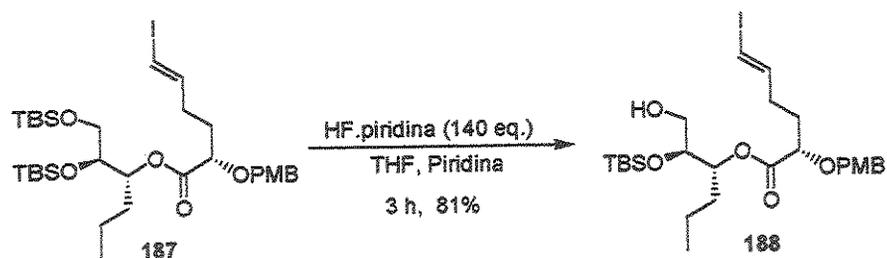
O ácido **155** foi esterificado com o álcool **193**, mediante reação com diisopropil carbodiimida (DIC) na presença de DMAP, fornecendo o éster **187** em 81% de rendimento após purificação, esquema 111. Esse rendimento nos surpreendeu devido ao fato do álcool **193** ter sido esterificado em rendimento superior ao obtido com o álcool **183** (63%), já que a presença de 2 grupos TBS próximos a hidroxila livre, deveriam impor um volume estérico superior ao de um acetal.



Esquema 111

Uma análise do espectro de RMN de ^1H mostrou a presença de um singlete (integrando para 12 hidrogênios) em δ 0,083 referente as metilas ligadas ao grupo de silício. Em δ 0,90 e 0,92 aparecem dois singletos (cada um integrando para nove hidrogênios), característicos das metilas do grupo *tert*-butil ligado ao silício. Os sinais referentes ao grupo PMB e ao iodeto vinílico estão presentes garantindo a integridade dessas funções. O espectro de infravermelho mostra uma banda em 1745 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ da carbonila do éster e a banda referente ao estiramento $\text{O}-\text{H}$ de hidroxilas está ausente. Esses dados confirmam a obtenção do éster **187**.

O éster dissililado **187** foi submetido a uma reação de desproteção seletiva, com o complexo de HF.piridina em THF tamponado com piridina, resultando no álcool **188** em 81% de rendimento, após 3 horas de reação, esquema 112. Essa reação exigiu 130 equivalentes de HF, sendo que quantidades menores (48 equivalentes como descrito na metodologia da literatura¹¹²) levaram a rendimentos inferiores e tempo de reação superior (48 horas).



Esquema 112

Uma análise de infravermelho mostrou uma banda intensa em 3521 cm^{-1} característica de absorção de hidroxila e também aparece uma banda em 1741 cm^{-1} que corresponde a absorção da carbonila do éster. Para evitar que esse álcool sofresse uma possível transesterificação, ele foi rapidamente submetido a etapa de oxidação, sem purificação prévia.

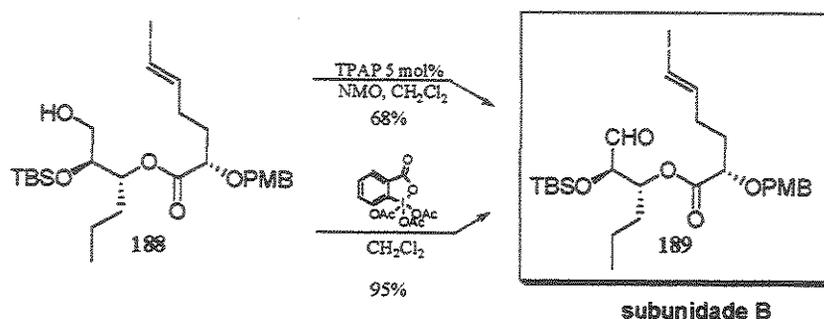
A primeira tentativa de oxidar o substrato **188** foi feita sob às condições de Swern¹¹³, que se mostrou ineficiente para esse substrato, resultando em uma mistura de vários compostos. Outra metodologia descrita para a obtenção de aldeídos a partir de álcoois, sob condições brandas, é a que faz uso de perrutenato de tetrapropil amônio (TPAP)¹³⁷ e metil morfolina N-óxido (NMO) como co-oxidante. Essas condições forneceram o aldeído **189** (seguimento B) em 68% de rendimento, esquema 113. Outro reagente que é descrito na literatura para levar álcoois primários à aldeídos, de forma tão branda quanto TPAP, é a periodinana de Dess-Martin¹³⁸, cuja aplicação experimental foi aperfeiçoada recentemente por Schreiber e colaboradores¹³⁹.

¹³⁷ William P. G.; Steven V. Ley. *Aldrichimica Acta*, 1990, 23, 13.

¹³⁸ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 4156.

¹³⁹ Schreiber, S. L.; Meyer, S. D. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 7549.

Essa condição forneceu o aldeído desejado **189** (seguimento **B**) em 95% e rendimento, esquema 113.



Esquema 113

Uma análise do espectro de RMN de ¹H mostrou a presença do sinal de aldeído em δ 9,52 ppm (d, J= 1,95 Hz). Essa técnica também mostrou a integridade da dupla ligação e a presença dos hidrogênios do grupo PMB e do grupo TBS.

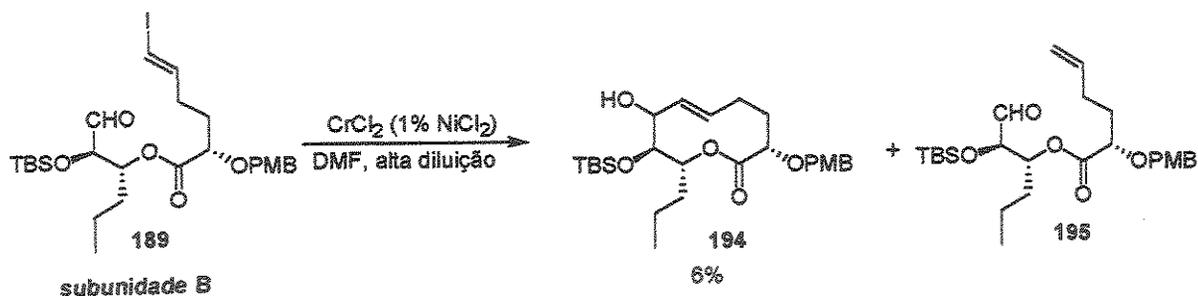
3.1.4 – Preparação da Subunidade A

A partir da subunidade **B** (**189**) a etapa chave dessa abordagem sintética seria testada. Essa parte do trabalho apresentava dois pontos de dúvida:

- o primeiro era que o acoplamento de Nozaki-Hiyama-Kishi sobre o substrato **189** daria lugar a um anel lactônico de 10-membros e na literatura existe apenas um exemplo do uso dessa reação na formação lactonas de 10-membros (síntese da Decarestrictina D¹⁰³) e mesmo assim esse exemplo não apresentava um centro estereogênico oxigenado e protegido com um grupo volumoso vizinho ao aldeído, como no caso do composto **189**.
- a segunda questão era quanto à seletividade desse acoplamento. Não havia possibilidade de prever qual isômero se formaria majoritariamente, caso houvesse alguma seletividade.

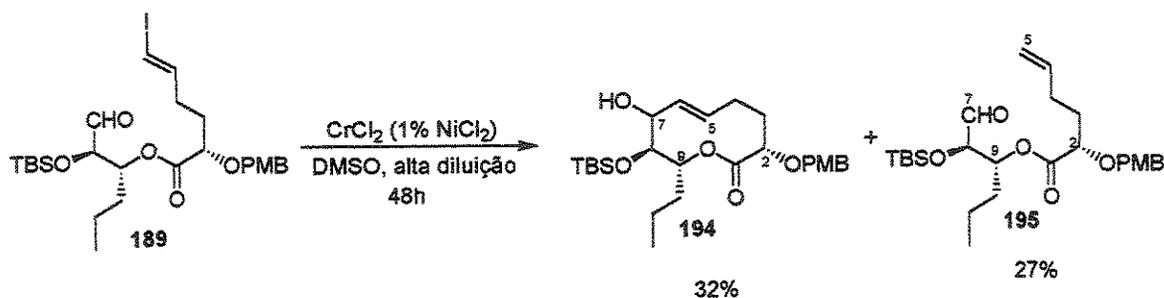
Portanto o aldeído **189** foi submetido às condições do acoplamento de NHK intramolecular, utilizando-se inicialmente 14,6 eq. de CrCl₂ (com 1% de NiCl₂), dimetil

formamida (DMF) como solvente e alta diluição ($\sim 3 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$). Após 24 horas obteve-se apenas 3% do produto que foi caracterizado como o aduto da ciclização 194. Essa reação se mostrou extremamente suja, sendo que o aldeído de partida não foi recuperado. Outras tentativas foram feitas no entanto, o melhor rendimento obtido foi de 6%, sendo que uma análise de RMN de ^1H revelou também a presença de um subproduto (não quantificado) que foi identificado como sendo a olefina terminal 195, esquema 114.



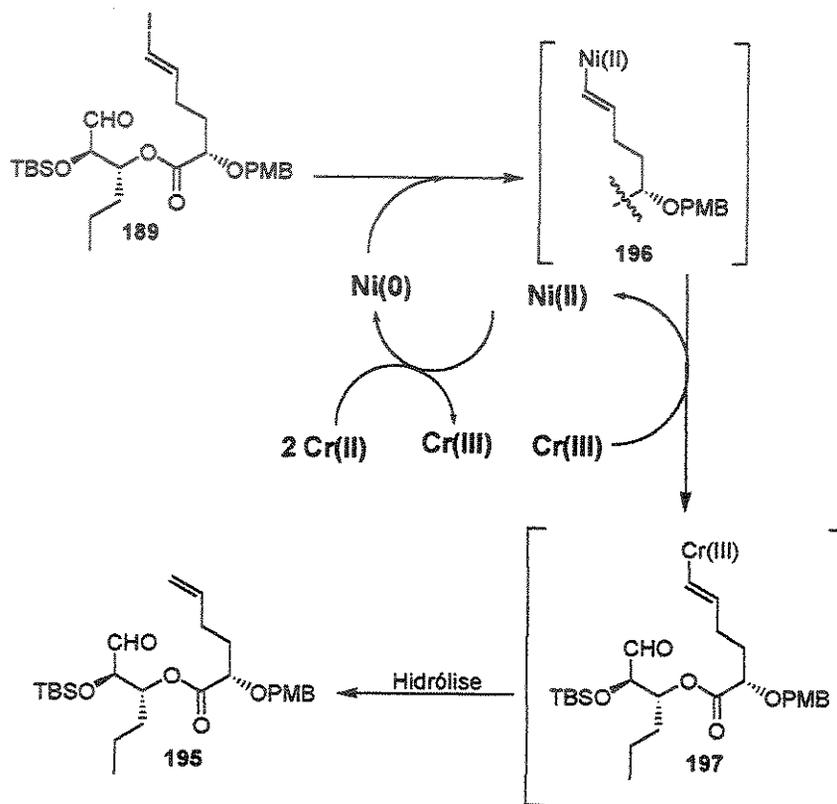
Esquema 114

Numa tentativa de melhorar esse resultado, a reação foi repetida utilizando-se dimetil sulfóxido (DMSO) como solvente, baseado no comentário do professor Kishi⁸², a reação de eliminação em aldeídos α e/ou β oxigenados é minimizada em DMSO. Essa nova condição forneceu o produto de acoplamento 194 em 32% de rendimento porém, foi obtido também o subproduto reduzido 195 em 27% de rendimento, esquema 115. Apesar do rendimento ter melhorado, esse resultado não foi reproduzível, já que outras tentativas levaram ao produto 194 em baixo rendimento.



Esquema 115

A formação do subproduto 195 pode ser explicada com base no mecanismo proposto⁷⁹ para esta reação (esquema 28, página 46). Primeiramente o Ni (0) gerado *in situ* insere-se na ligação carbono-iodo, com posterior transmetalacão dando origem à espécie vinílica de cromo 197. Essa espécie organometálica deveria atacar a carbonila do aldeído (gerando o aduto ciclizado) porém, devido a um “possível” impedimento estérico causado pelo grupo TBS vizinho, essa ciclização se tornou lenta. Com um tempo de vida maior, essa espécie captura um próton do meio durante a etapa de extração, dando origem ao subproduto 195, esquema 116.

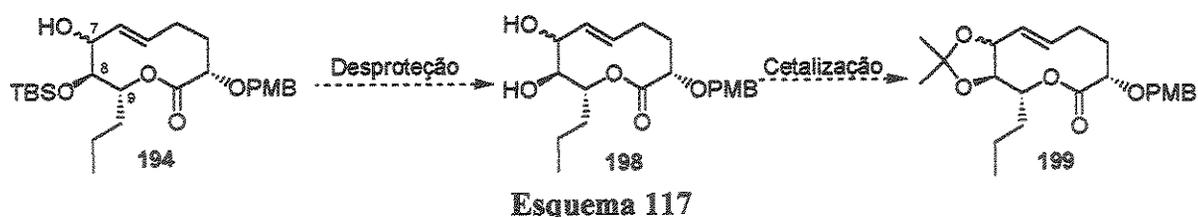


Esquema 116. Proposta mecanística para a formação da olefina terminal durante o acoplamento de Nozaki-Hiyama-Kishi

Apesar do acompanhamento desta reação por cromatografia gasosa ter indicado a formação de apenas um produto de ciclização, confirmado pelas análises de RMN de ¹H, o baixo rendimento desta reação não permitiu afirmarmos que esse acoplamento forneceu apenas um isômero na posição C7. Outro ponto importante era a determinação da

configuração do centro C7 formado, pois havia a necessidade de esclarecermos se tínhamos chegado na configuração relativa C7/C8 - *cis*, proposta para a pinolidoxina (proposta por Evidente e colaboradores^{23,61}).

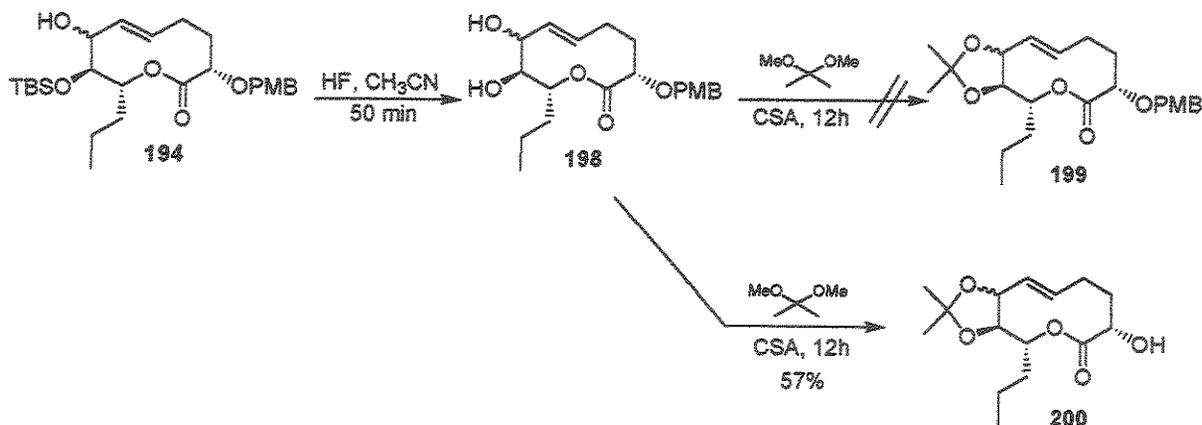
Essa determinação seria possível através de estudos espectroscópicos dos hidrogênios H-7, H-8 e H-9 no derivado isopropilidênico 199, obtido através de uma reação de acetalização sobre o diol 198, que por sua vez seria obtido mediante desproteção do grupo de silício do produto do acoplamento de NHK 194, esquema 117.



O composto 194 foi tratado com HF em acetonitrila e mediante monitorização por cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia gasosa (CG) verificou-se, ao final de 50 minutos, que todo o material de partida havia sido consumido em detrimento da formação de um composto mais polar (provavelmente o diol 198). O produto obtido foi submetido a etapa de acetalização sem purificação prévia.

Esse material foi então tratado com 2,2-dimetóxi propano na presença de ácido cânfor sulfônico (CSA). Como a quantidade do diol era pequena, a adição do reagente em quantidades estequiométricas se tornava impraticável, o que nos obrigou a utilizá-lo como solvente da reação. Após 12 horas de reação, verificou-se (por CCD e CG) a presença de um grande número de produtos. Após purificação em coluna cromatográfica, um produto majoritário foi isolado. Uma análise de RMN de ¹H (à 500 MHz) mostrou a ausência dos sinais benzílicos assim como dos hidrogênios aromáticos do grupo *p*-metóxi benzil (PMB). Por outro lado foi possível constatar a presença de dois singletos em δ 1,39 e 1,42 (ambos integrando para 3 hidrogênios cada), condizentes com as duas metilas do acetal. Os sinais do esqueleto ciclizado estavam todos presentes, confirmando assim a integridade da estrutura. Uma análise de RMN de ¹³C mostrou a presença de um sinal em δ 108,9

característica do carbono não hidrogenado do acetal. Por outro lado os sinais do grupo de proteção (PMB) estavam todos ausentes. Através dessas análises concluiu-se que a reação de acetalização havia promovido também a retirada do grupo de proteção (PMB) fornecendo o álcool **200** em 57% de rendimento, esquema 118.



Uma análise criteriosa do composto **200**, por RMN de ^1H , mostrou que o sinal para H-7 aparece em δ 4,01 como um tripleto com $J= 9\text{Hz}$ e H-8 aparece em δ 3,43 também como um tripleto com $J= 8,9\text{Hz}$. Considerando que H-7 acopla apenas com H-6 e com H-8 e as duas constantes são grandes, e H-8 acopla apenas com H-7 e H-9 com constantes grandes, pôde-se concluir que o acoplamento entre H-7 e H-8 são grandes. Considerando também que o anel de 10 membros adote uma conformação cadeira-cadeira-cadeira, foi possível concluir que essas constantes são compatíveis com uma disposição *trans diaxial*¹⁴⁰ entre H-7 e H-8. Essa verificação indicou que a estereoquímica, em C-7, obtida no aduto ciclizado era inversa (*trans*) à estereoquímica do produto natural pinolidoxina^{23,61}. A certeza dessa conclusão veio após experimentos de NOESY 1D sobre composto **200**. Quando o hidrogênio H-8 foi irradiado, verificou-se um incremento de 1,81% em H-6. Por outro lado, quando H-7 foi irradiado verificou-se um incremento de 3,25% em H-5 e 2,31% em H-9 e de apenas 0,85% em H-8. Irradiamos também H-9 e como esperado, observou-se um incremento de 1,74% em H-7 e de 0,6% em H-8. Esse resultado confirmou as suspeitas

¹⁴⁰ Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. "Introduction to Spectroscopy: A guide for students of organic chemistry", 2^o ed., Saunders Golden Sunburst Series, 1996, pág. 194.

de que o acoplamento de NHK sobre substrato 189 forneceu um epímero (em C7) do produto desejado. A figura 21 mostra em detalhes o resultado do experimento de NOESY-1D.

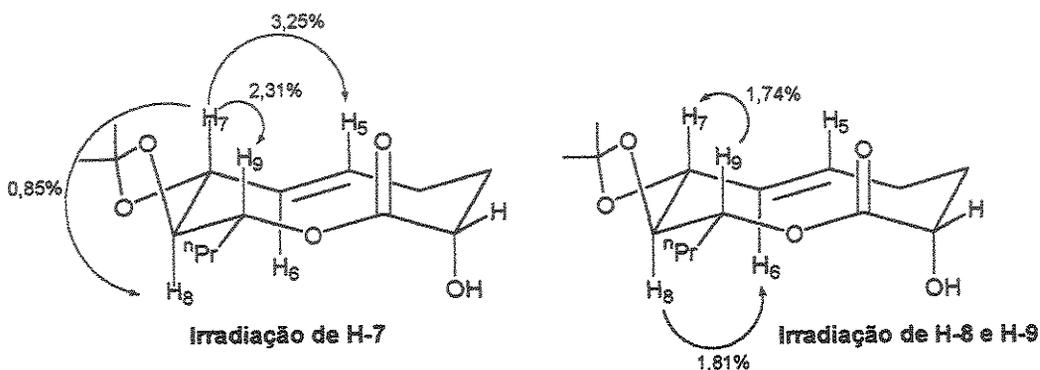
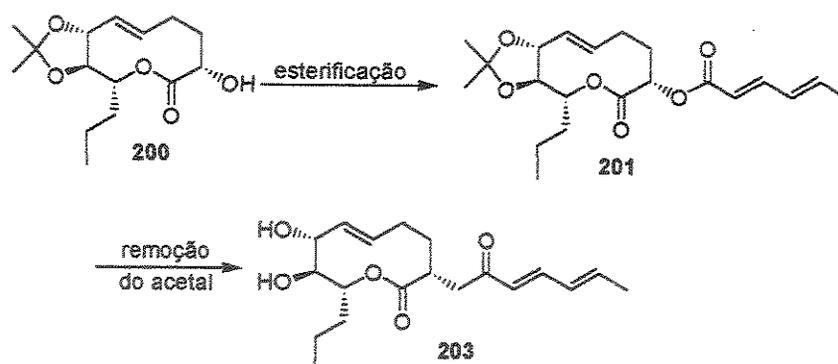


Figura 19. Incrementos de nOe para o acetal 200

Com o resultado inverso ao esperado, uma solução seria inverter o centro em C-7, com o objetivo de chegar na configuração relativa (C-7/C-8) correta, da Pinolidoxina. No entanto, a pequena quantidade de material (composto 200) obtido até esse ponto, tornou essa opção impraticável.

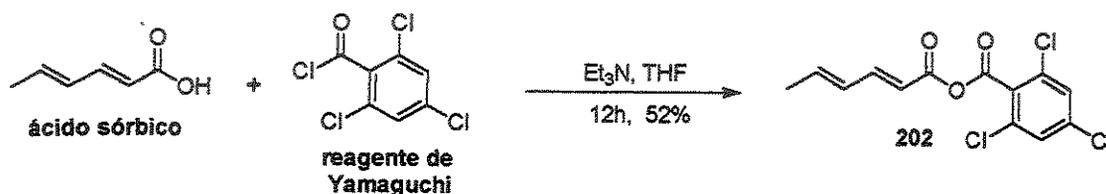
A solução encontrada foi avançar com o composto 200 em direção à síntese de um outro composto também isolado por Evidente e colaboradores⁵⁸, do extrato do fungo *Ascochyta pinodes*, denominado 7-*epi*-Pinolidoxina (epímero em C-7) e que apresentava a mesma configuração relativa (C-7/C-8 *trans*) obtida por nós. Além do mais esse epímero, a exemplo da Pinolidoxina, apresentava atividade fitotóxica e ainda uma pequena atividade citotóxica.

De posse desses dados nós visualizamos a possibilidade de atribuir a configuração absoluta desse novo metabólito, assim como da Pinolidoxina (de forma indireta). Para isso era necessário esterificar a hidroxila sob C-2 do composto 200 com o ácido sórbico e posteriormente retirar o acetal, esquema 119. Esse novo composto (203) teria seus dados espectroscópicos (RMN ¹H e ¹³C) assim como o valor de $[\alpha]_D$, comparados com os da literatura.



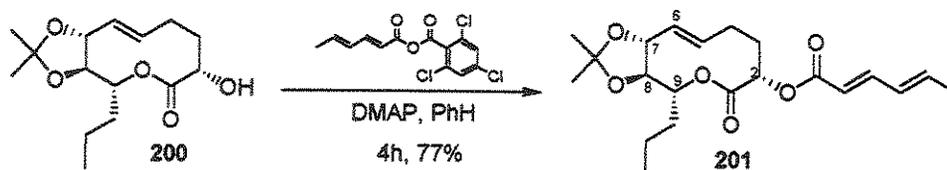
Esquema 119

Primeiramente o ácido sórbico foi tratado com o reagente de Yamaguchi, fornecendo o anidrido misto **202** em 52% de rendimento, esquema 120. Uma rápida análise do produto através de espectroscopia no infravermelho revelou a presença de uma banda em 1815 cm^{-1} e outra em 1770 cm^{-1} , referentes as carbonilas do anidrido misto.



Esquema 120

O álcool **200** foi tratado com excesso do anidrido misto **202** (3 eq.), resultando no produto de esterificação **201** em 77% de rendimento, ao final de 4 horas de reação, esquema 121.



Esquema 121

Uma análise criteriosa dos espectros de RMN de ^1H do composto **201** confirmaram sua obtenção e, nesse ponto, seria possível determinar a configuração absoluta da 7-epi-

pinolidoxina pela simples comparação dos espectros obtidos e do valor de $[\alpha]_D$, do produto cetalizado, descrito na literatura⁵⁸. No entanto, os autores que isolaram o produto natural descreveram apenas alguns dados de RMN e infelizmente não mencionaram nenhuma medida¹⁴¹ de $[\alpha]_D$. A tabela 6 mostra uma rápida comparação dos dados de RMN de ¹H do produto obtido **201** com o isolado (7,8-O,O'-isopropilideno-7-epi-pinolidoxina).

Tabela 6. Comparação espectroscópica de **201** com o análogo descrito na literatura.

HIDROGÊNIO	COMPOSTO	
	7,8-O,O'- isopropilideno-7-epi-pinolidoxina ^a	201 ^b
H2 ^c	5,26 dd (5,6 e 1,7 Hz)	5,31 dd (6,8 e 1,5 Hz)
H5	5,68 tl (15,4 Hz)	5,68 ddd (14,9 ; 11,2 e 3,2 Hz)
H6	5,53 dd (15,4 e 8,9 Hz)	5,53 dd (15,4 e 9,5 Hz)
H7	4,03 t (8,9 Hz)	4,00 t (8,9 Hz)
H8	3,34 t (8,9 e 9,2 Hz)	3,35 t (8,9 Hz)
H9 ^c	4,92 td (9,4 e 2,6 Hz)	5,11 td (9,5 e 2,7 Hz)

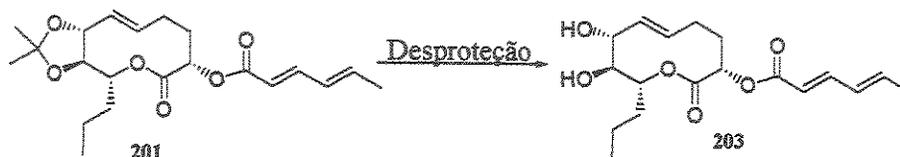
a. dados adquiridos à 400MHz. b. dados adquiridos a 500 MHz. c. o autor não traz esses valores para o produto cetalizado, ele apenas diz que são iguais aos da 7-epi-pinolidoxina.

Essa comparação dos dados deixou claro que o produto **201** apresenta a mesma configuração relativa do produto descrito na literatura⁵⁸ porém, como dito anteriormente a falta do valor de $[\alpha]_D$, tornou necessário a preparação do diol **203** para se determinar a configuração absoluta.

Apesar do pouco material disponível o composto **201** foi utilizado para se obter o diol **203**. Essa reação aparentemente simples, trouxe alguns problemas. A primeira condição testada foi HCl 10% em metanol porém, após 24h de reação recuperou-se apenas o material de partida. Outra condição testada foi ácido *p*-tolueno sulfônico (PTSA) em THF mas com resultado semelhante. Testou-se também uma mistura de ácido acético/THF/água e após 12h de reação, começaram a aparecer vários subprodutos porém, sem nenhum indício da desproteção do acetal. A troca do ácido acético da mistura por ácido

¹⁴¹ Nosso grupo entrou em contato com os autores do isolamento, para pedir informações sobre a medida de $[\alpha]_D$, porém ela não havia sido feita e eles não dispunham mais do substrato para fazê-la.

trifluoroacético, resultou no produto desejado **203** porém, em um baixo rendimento, esquema 122.



	Condição	Tempo	Resultado
1	THF / HCl 10%	24 h	Mp
2	THF / PTSA	24 h	Mp
3	AcOH / THF / H ₂ O	12 h	Mp + sub.
4	TFA / THF / H ₂ O	24 h	203

Esquema 122. Condições testadas para a remoção do acetal **201**

Apesar da obtenção do diol desejado **203**, a quantidade obtida desse material foi suficiente apenas para uma análise de RMN de ¹H. Os dados obtidos foram então comparados com os da pinolidoxina e da 7-epi-pinolidoxina. Uma análise desses dados (tabela 7) mostrou uma total concordância entre nosso composto (**203**) e a 7-epi-pinolidoxina, nos encorajando a admitir que obtivemos a mesma configuração relativa, inclusive no centro C-2, do produto natural.

Tabela 7. Dados de RMN¹H para o composto sintético (**203**) e os produtos naturais.

	Composto (203)		7-epi-Pinolidoxina		Pinolidoxina	
	δ (ppm)	³ J (Hz)	δ (ppm)	³ J (Hz)	δ (ppm)	³ J (Hz)
H2	5,26 dd	5,86 / 1,7	5,26 dd	5,6 / 1,7	5,25 dd	5,6 / 1,7
H7	3,83 t	8,8	3,83 td	8,6	4,44 sl	2,4 / 1,4
H8	3,39 dd	9,3 / 9,0	3,39 t	9,4 / 8,6	3,53 dd	9,4 / 1,4
H9	4,93 td	9,3 / 2,7	4,92 td	9,4 / 2,6	5,05 td	9,4 / 2,6

A dúvida é se chegamos na configuração absoluta da 7-epi-pinolidoxina ou no enantiômero desta. A resposta viria da simples comparação da rotação ótica do produto

sintético 203 com o produto natural porém, devido ao pouco material obtido não foi possível medir a rotação ótica e comparar com a do produto natural.

Apesar dessa parte do trabalho não ter permitido a síntese da pinolidoxina, devido ao acoplamento de Nozaki-Hiyama-Kishi ter fornecido exclusivamente o isômero com disposição H-7/H-8 *trans*, contrária a desse produto natural (H-7/H-8 - *cis*), acreditamos ter chegado na configuração relativa da 7-*epi*-pinolidoxina. Esse resultado mostrou que estávamos certos em nossa proposta inicial para a estereoquímica relativa dos centros C-8 e C-9 da pinolidoxina (H-8/H-9 - *trans*), já que deve ser a mesma da 7-*epi*-pinolidoxina. Isso mostra também que a proposta de Evidente e colaboradores⁶¹ para a estereoquímica de C-8/C-9 (H-8/H-9 - *cis*) estava errada.

Esse resultado também mostrou que nós acertamos em trazer a configuração do centro em C-2, derivada do ácido (*S*)-glutâmico.

3.2 - Rota Intermolecular

Como não foi possível sintetizar a pinolidoxina, utilizando o acoplamento de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) intramolecular (essa reação forneceu baixo rendimento e estereoquímica contrária), resolveu-se investigar a versão intermolecular desse acoplamento.

No entanto, por uma simples questão de escolha, resolveu-se começar pela síntese da Herbarumina I, haja vista também, que a estereoquímica absoluta desse produto natural, ao contrário da pinolidoxina, estava bem estabelecida, .

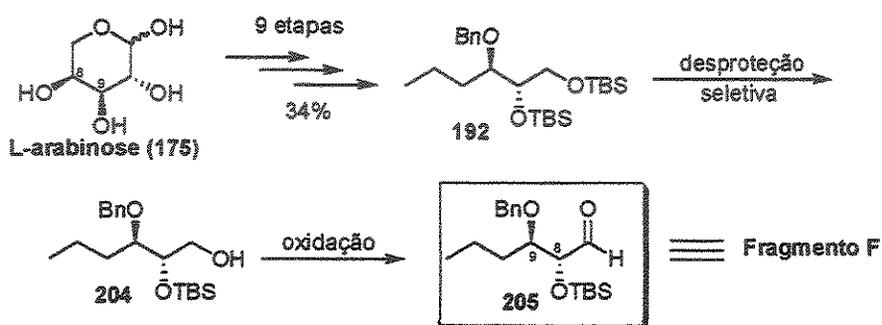
Como descrito no esquema 43 (página 61), esse acoplamento intermolecular (uma das etapas chaves) exigiu a preparação do fragmento **K** e do fragmento **F**. A reação entre eles resultou na formação do centro estereogênico C-7 e, como os aspectos estereoquímicos para esse acoplamento não estavam estabelecidos, não foi possível prever se haveria alguma preferência facial pelo ataque da espécie vinílica de crômio ao aldeído.

Uma análise dos exemplos da literatura onde esse acoplamento (NHK) foi utilizado na versão intermolecular, mostrou uma pequena preferência (na maioria dos exemplos) para o produto de adição do tipo Felkin porém, resultados inversos também foram encontrados.

Portanto, essa parte do trabalho também visou recolher informações sobre os aspectos estereoquímicos dessa reação.

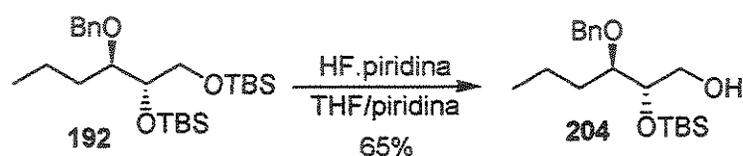
3.2.1 – Preparação do Fragmento F

O fragmento F (aldeído 205) na verdade é um derivado do composto 192, utilizado na tentativa de síntese da pinolidoxina. Portanto seus dois centros estereogênicos (C-8 e C-9) virão do açúcar L-arabinose (175) e sua obtenção compreenderá duas etapas, sendo a primeira uma desproteção seletiva do grupo de silício (TBS) sobre a hidroxila primária de 192 que posteriormente, será oxidada ao aldeído 205 (fragmento F), esquema 123.



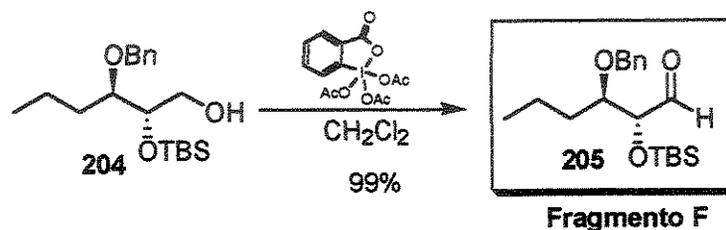
Esquema 123

O composto 192 foi submetido a uma desproteção seletiva¹¹² com o complexo de HF.piridina em uma solução de tetraidrofurano (THF) tamponada com piridina, fornecendo o álcool 204 em 65% de rendimento, esquema 124. Apesar dessa reação já ter sido utilizada antes nesse trabalho, o rendimento para o substrato 204 não foi tão bom, mesmo depois de várias tentativas de melhorá-lo. Uma análise do espectro de infravermelho mostrou a presença de uma banda de absorção em 3467 cm^{-1} , característica de hidroxila e inexistente no material de partida. O espectro de RMN de ^1H mostrou a presença de dois singletos em δ 0,31 e 0,32, integrando para três hidrogênios cada, correspondentes as duas metilas ligadas ao silício e também pôde ser observada a presença de um singletto (integrando para 9 hidrogênios) em δ 1,13 correspondente aos hidrogênios das metilas da *tert*-butila, do único grupo TBS.



Esquema 124

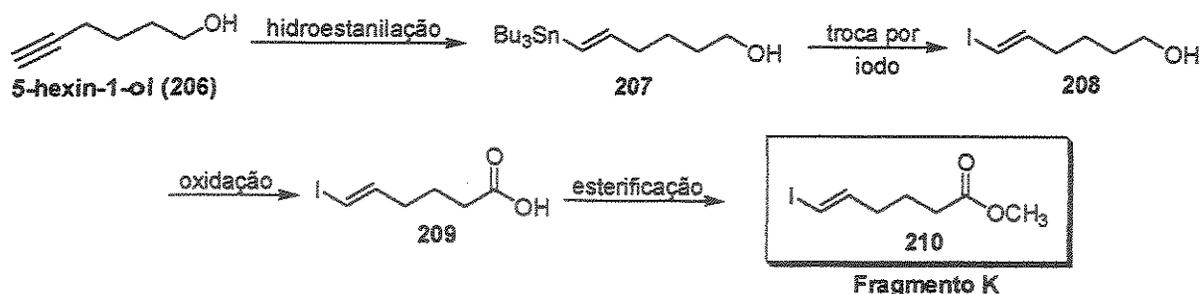
O composto 204 foi oxidado ao aldeído 205 (fragmento F) em rendimentos praticamente quantitativos (99%), utilizando-se o reagente de Dess-Martin¹³⁹, conhecido por fornecer uma oxidação branda e em excelentes rendimentos, esquema 125. Uma análise do espectro infravermelho mostrou o desaparecimento da banda de hidroxila e a presença da banda de absorção da carbonila em 1736 cm^{-1} . O espectro de RMN de ^1H mostrou a presença de um dubleto ($J= 1,47\text{ Hz}$) em $\delta 9,59$, característico da presença do aldeído. O espectro de RMN de ^{13}C também confirmou sua obtenção através do sinal da carbonila em $\delta 203,4$.



Esquema 125

3.2.2 – Preparação do Fragmento K

O iodeto vinílico 210 (fragmento K) foi preparado rapidamente através de 4 etapas a partir do alcino 5-hexin-1-ol (206). A primeira etapa foi a hidroestanilação da tripla ligação seguida da troca do estanho pelo iodo. O álcool 208 foi oxidado ao ácido 209 que posteriormente foi transformado no éster metílico 210, esquema 126.



Esquema 126

A obtenção de estananas vinílicas a partir de alcinos pode ser feita de três maneiras:

- através da reação com hidretos de trialquil estanho na presença de um iniciador radicalar (geralmente AIBN)¹⁴².
- através de uma reação de hidrozirconação (reação não radicalar)¹⁴³.
- através da reação com hidretos de trialquil estanho (estequiométrico), na presença de um catalisador de paládio ou molibdênio (reação não radicalar)¹⁴⁴.

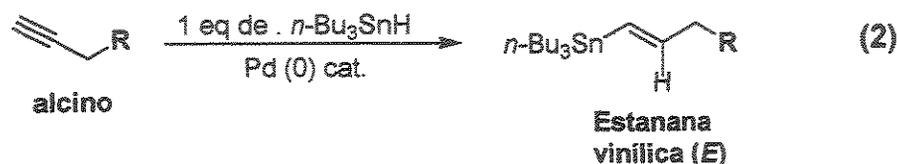
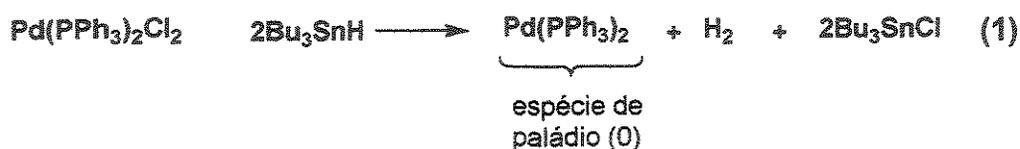
O primeiro método foi descartado por que faz uso de excesso de hidreto de tributil estanho (TBTH), reagente caro e tóxico. O segundo método exige duas etapas, sendo que primeiro a preparação de uma estanana acetilênica e depois a reação com um reagente de zircônio.

O terceiro método foi escolhido por fazer uso de quantidades estequiométricas de hidreto de tributil estanho e catalíticas de paládio. O complexo de paládio utilizado é o dicloreto de bis-trifenilfosfina paládio, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. O mecanismo para essa reação não é bem conhecido mas, sabe-se que a primeira etapa é a redução do complexo de paládio (II) pelo hidreto de tributil estanho formando uma espécie de paládio (0). Este então promove a adição *syn* do TBTH à tripla ligação, gerando estananas vinílicas com excelente estereosseletividade, em favor do isômero *E*, esquema 127

¹⁴² Jung, M. E.; Light, L. A.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3851.

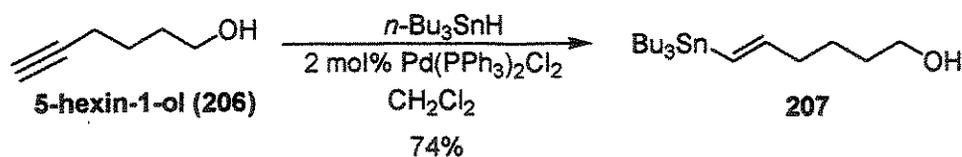
¹⁴³ Lipshutz, B. H.; Kell, R.; Barton, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5861.

¹⁴⁴ Zhang, H. X.; Guibé, F.; Bavaloin, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1857.



Esquema 127. Mecanismo da hidroestanilação de alcinos com TBTH e paládio

O 5-hexin-1-ol (206) foi tratado com TBTH na presença de 2% em mol de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, em diclorometano, fornecendo a (*E*)-estanana vinílica 207 em 74% de rendimento, após purificação, esquema 128. O espectro de RMN de ^1H mostrou a presença de um dubleto ($J=19,0$ Hz, 1H) em δ 5,88 e de um duplo tripleto ($J= 18,8$ e $5,0$ Hz, 1H) em δ 5,96, correspondentes aos dois hidrogênios da olefina *E* formada. O espectro de RMN de ^{13}C revelou a presença dos sinais da dupla ligação (δ 127,72 e 149,24 ppm).

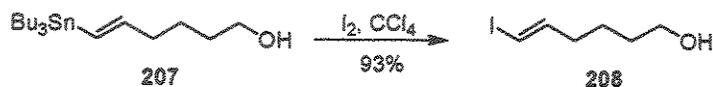


Esquema 128

A estana vinílica 207 foi submetida a uma reação de iodação¹⁴⁵, fornecendo o iodeto vinílico 208 de forma totalmente estereosseletiva, em 93% de rendimento (esquema 129). A presença do isômero *Z* não foi detectada. O único inconveniente desta reação é a grande dificuldade em remover os resíduos de estanho do produto. O espectro de RMN de ^1H mostrou a presença de duplo tripleto ($J= 14,7$ e $1,47$ Hz, 1H) em δ 6,01 e outro duplo tripleto ($J= 14,3$ e $6,96$ Hz, 1H) em δ 6,52, característicos dos hidrogênios olefinicos. Os sinais dos hidrogênios do grupo butila (ligados ao estanho) não foram detectados. As constantes de acoplamento da ordem de 14 Hz revelaram que a geometria da dupla foi

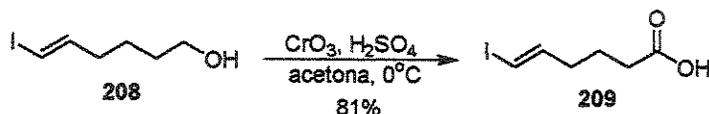
¹⁴⁵ Ensley, H. E.; Buescher, R. R.; Lee, K. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 404.

mantida. Uma análise do espectro de RMN de ^{13}C revelou a presença de um dos carbonos olefinicos em δ 146,31 ppm e outro em δ 74,75 ppm, este último característico do carbono olefinico ligado ao iodo.



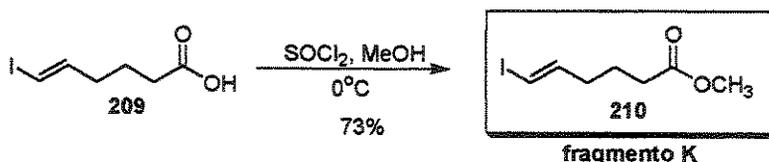
Esquema 129

O álcool obtido foi submetido a uma oxidação, nas condições de Jones, fornecendo o ácido carboxílico 209 em 81% de rendimento, esquema 130. Uma análise do espectro de infravermelho mostrou a presença de uma banda larga em 3047 cm^{-1} característica da hidroxila do ácido. Em 1711 cm^{-1} aparece um banda de absorção, correspondente à carbonila do ácido. O espectro de RMN de ^1H revelou a presença de duplo tripleto ($J=14,3$ e $1,46\text{ Hz}$, 1H) em δ 6,06 e outro duplo tripleto ($J=14,3$ e $7,7\text{ Hz}$, 1H) em δ 6,49, característicos dos hidrogênios olefinicos e mostrando também que a geometria da dupla ligação foi mantida.



Esquema 130

O ácido 209 foi rapidamente esterificado com cloreto de tionila (SOCl_2)¹²⁴ em metanol, fornecendo o éster metílico 210 (fragmento K) em 73% de rendimento, esquema 131. Uma análise do espectro de infravermelho revelou a presença de uma banda em 1736 cm^{-1} , referente à absorção da carbonila do éster. Não foi observada nenhuma banda de hidroxila. O espectro de RMN de ^1H mostrou a presença de um singlete em δ 3,65 ppm (integrando para três hidrogênios) característico da metoxila do éster.

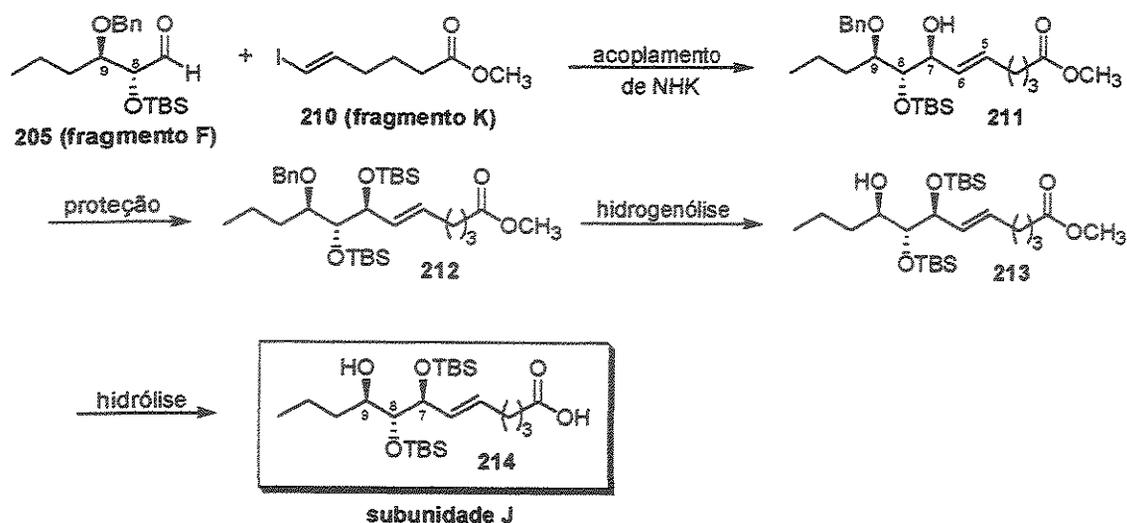


Esquema 131

3.2.3 – Preparação da Subunidade J

A preparação da subunidade J (214) compreende uma das etapas chaves dessa abordagem, segundo a qual os fragmentos F (205) e K (210) serão acoplados através de uma reação de Nozaki-Hiyama-Kishi intermolecular. Esse acoplamento dará origem a um novo centro estereogênico (C-7) no entanto, a configuração desse centro não pode ser prevista e, além disso, não esperamos uma grande seletividade uma vez que a literatura mostra que a versão intermolecular desse acoplamento, na maioria das vezes, ocorre com baixa estereosseletividade. O produto Felkin é o isômero desejado pois fornece a estereoquímica correta para avançarmos em direção à síntese da Herbarumina I, enquanto que o produto *anti*-Felkin necessariamente teria que ser submetido a uma reação de inversão (reação de Mitsunobu) para poder ser utilizado nessa rota. Essa reação também trará novas informações sobre os aspectos estereoquímicos utilizando um aldeído oxigenado em α e β , e a influência de um grupo protetor vicinal. Esses novos dados junto com outros em andamento nos ajudarão a entender melhor a topologia dessa reação, que é um dos assuntos de interesse no grupo.

Os fragmentos 205 e 210 serão submetidos à reação de NHK fornecendo o aduto 211 (isômero escolhido caso haja mistura) que, subseqüentemente, terá o álcool alílico protegido na forma do éter de silício 212. A etapa seguinte exigirá algum cuidado, pois será necessária a remoção do grupo benzil frente a uma dupla ligação. Obtido o álcool 213, o mesmo sofrerá uma hidrólise de seu éster metílico, levando ao ácido 214 (seguimento J), esquema 132.

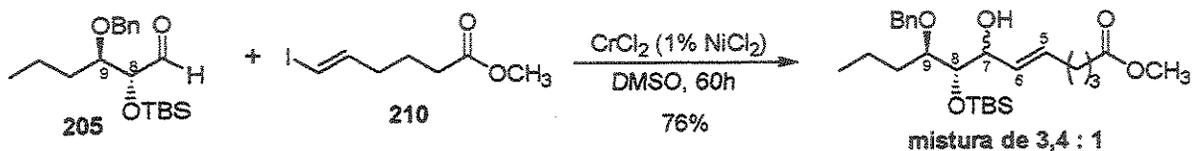


Esquema 132

O aldeído 205 e o iodeto vinílico 210 foram submetidos a reação de NHK, em dimetil sulfoxido como solvente, fornecendo uma mistura de álcoois alílicos numa proporção¹⁴⁶ de 3,4:1 em 76% de rendimento, após inúmeras experimentações, esquema 133. Uma análise detalhada dessa reação, mostrou que o iodeto vinílico precisou ser utilizado em excesso (0,6 eq. de excesso) para que a reação se completasse e, estranhamente, esse excesso não pôde ser adicionado logo de início, mas sim após 20 horas do início da reação. Quando todo o iodeto foi adicionado no início, por algum motivo, uma parte foi consumida muito antes do aldeído. No entanto, quando uma quantidade suplementar de iodeto vinílico foi adicionada, após algum tempo de reação, ela permaneceu mais tempo no meio reacional, promovendo a reação por completo com o aldeído. É importante ressaltar também que esse rendimento foi alcançado utilizando-se um procedimento de elaboração da reação, desenvolvido pelo prof. Kishi¹⁴⁷. Segundo esse procedimento, ao final da reação é adicionada uma solução de serinato de sódio ou potássio, e após algum tempo a reação é extraída. Isso faz com que o serinato, que é um excelente ligante, se coordene preferencialmente com o crômio (III), expulsando o álcool alílico formado e aumentando sua recuperação. De outra forma, uma parte desse álcool ficaria ligada ao crômio (ao final da reação) diminuindo o rendimento.

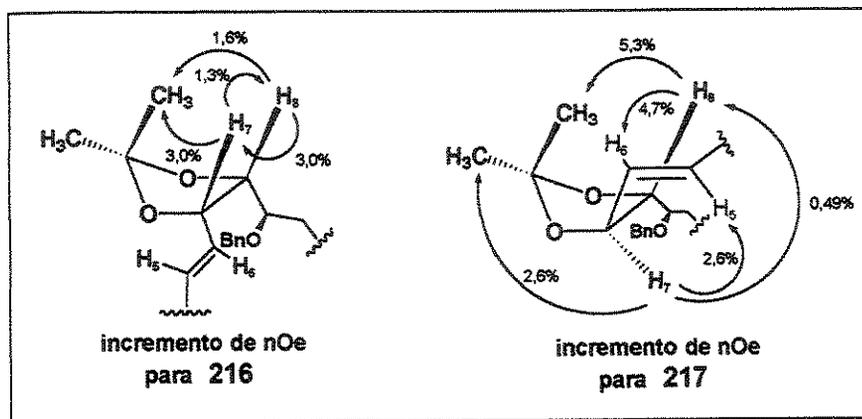
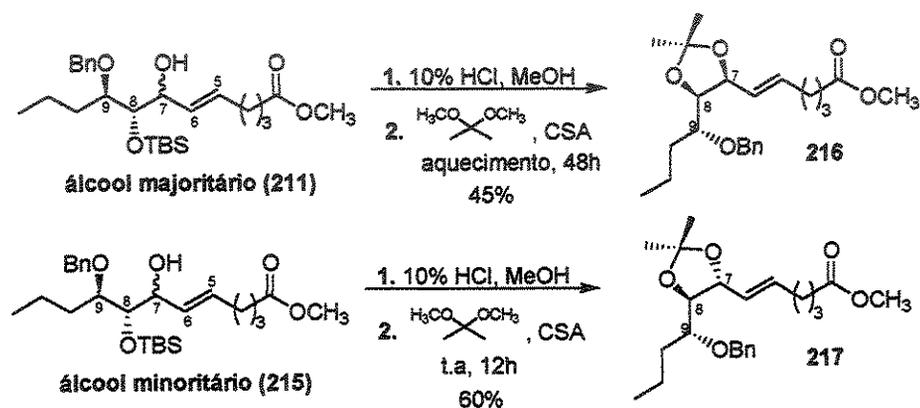
¹⁴⁶ Proporção determinada após separação em coluna cromatográfica.

¹⁴⁷ Stamos, D. P.; Sheng, X. C.; Chen, S. S.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* 1997, 36, 6355.



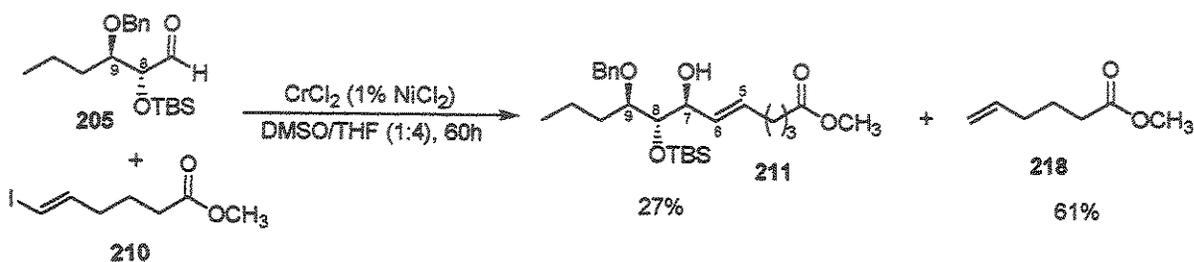
Esquema 133

As olefinas foram transformadas (de forma separada) nos respectivos derivados isopropolidênicos (216 e 217) e estes foram submetidos a um experimento de NOESY 1D. Após essas análises, esquema 134, chegou-se a conclusão que o produto majoritário era resultado de uma adição, da espécie vinílica de cromo, do tipo Felkin (configuração 7*S*) e que essa configuração (C-7/C-8 – *anti*; C-8/C-9 – *anti*) permitiria o avanço em direção à síntese da Herbarumina I.



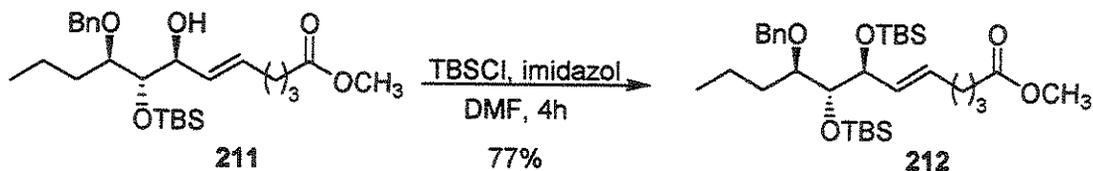
Esquema 134

Nós tentamos melhorar essa seletividade, utilizando uma mistura de DMSO/THF. Isso porque esperávamos que a presença de um solvente menos coordenante, pudesse favorecer um possível estado de transição quelado, levando a uma preferência por uma das faces do aldeído. De fato, quando essa mistura foi utilizada, obteve-se apenas o produto Felkin **211** porém, em baixo rendimento (27%) sendo ainda isolada a olefina terminal **218** em 61% , esquema 135.



Esquema 135

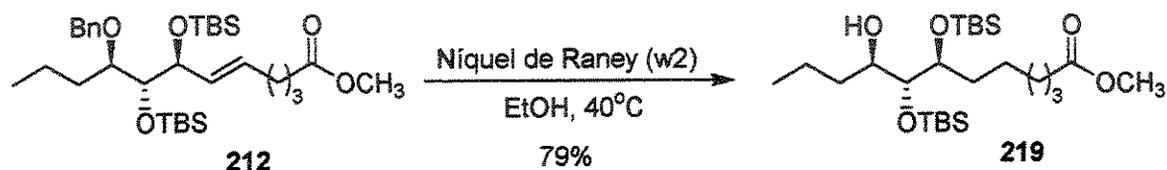
O álcool majoritário **211** foi então submetido a uma reação de proteção da hidroxila alílica com cloreto de *tert*-butil dimetil silano (TBSCl) na presença de imidazol, fornecendo o di-éter de silício **212** em 77% de rendimento, esquema 136.



Esquema 136

Uma análise do espectro de infravermelho mostrou a ausência da banda de absorção da hidroxila. O espectro de RMN de ^1H revelou a presença de quatro singletos na região de 0 à 0,06 ppm (cada um integrando para três hidrogênios) característicos das metilas ligadas aos grupos de silício. Em 0,86 e 0,87 ppm pôde ser observado a presença de dois singletos (cada um integrando para 9 hidrogênios), característicos das metilas dos dois grupos *tert*-butila do TBS. O espectro de RMN de ^{13}C também confirma a presença do novo grupo de silício.

A etapa seguinte seria a remoção do grupo benzila, no entanto o método mais comum para a retirada desse grupo de proteção, a hidrogenação catalítica promovida por Pd/C, é incompatível com o substrato 212 devido à presença da dupla ligação, que sob essas condições também seria reduzida. Outro problema seria a presença de dois grupos volumosos (TBS) próximos ao éter benzílico, que poderia dificultar a aproximação de algum reagente e conseqüentemente a hidrogenólise. Uma busca na literatura revelou a existência de outros métodos de hidrogenólise que poderiam ser compatíveis com a dupla ligação. O primeiro método a ser testado foi desenvolvido por Yonemitsu e colaboradores¹⁴⁸, que relataram a remoção de grupos benzil e p-metoxi benzil (PMB) com níquel de Raney (tipo W2¹⁴⁹). Nesse trabalho os autores mostraram ser possível a hidrogenólise na presença de uma olefina (alceno). No entanto, quando o substrato 212 foi submetido à essas condições, a dupla ligação também foi hidrogenada, esquema 137.



Esquema 137

Outro método testado foi o uso de ânion radical. O primeiro deles foi o naftaleneto de lítio¹⁵⁰, que é largamente empregado em hidrogenólise de grupos benzila. No entanto, quando essa condição foi testada, recuperou-se todo o material de partida. Outro reagente considerado mais eficiente para a remoção de benzil, usando esse princípio, é o di-*terc*-butil-bifenil lítio (LiDBB)¹⁵¹, no entanto quando utilizado sobre o composto 212, não promoveu a remoção do éter benzílico.

Um método mais recente, descrito para a remoção de grupos benzila na presença de olefinas, faz uso de cloreto de cromo (II) na presença de iodeto de lítio¹⁵². No entanto,

¹⁴⁸ Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021.

¹⁴⁹ Smith, G. V.; Notheisz, F. *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*, ed. Academic Press, **1999**, p. 4.

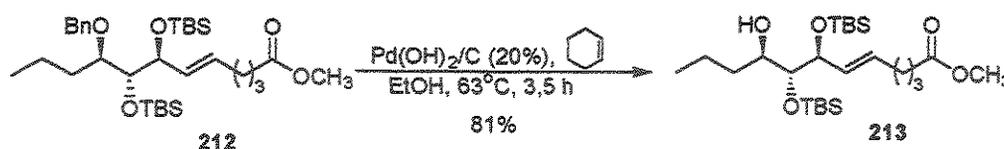
¹⁵⁰ a. Liu, h. J.; Yip, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2253.

b. Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14355.

¹⁵¹ Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924.

¹⁵² Falck, J. R.; Barma, D. K.; Baati, R.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1281.

essas condições também foram ineficazes sobre o substrato **212**. Provavelmente a presença dos dois grupos TBS vizinhos esteja dificultando a coordenação do sal de Cr (II) e posterior aproximação do ânion iodeto para a remoção do grupo benzil. Nesse ponto, chegamos até mesmo a cogitar a necessidade de trocar os grupos TBS por grupos menores. No entanto, antes dessa nova mudança de rota sintética, resolvemos fazer um último teste utilizando a metodologia de transferência de hidrogênio catalisada por paládio. A condição testada faz uso de cicloexeno e hidróxido de paládio em etanol¹⁵³, sob aquecimento. Para nossa satisfação, quando o substrato **212** foi submetido a essas condições, forneceu o álcool **213** em 81% de rendimento, esquema 138.



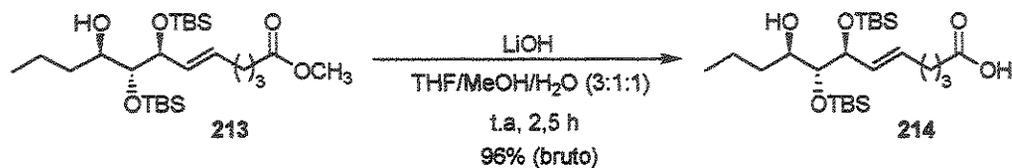
Esquema 138

Uma análise do espectro de infravermelho mostrou a presença de uma banda de absorção em 3523 cm^{-1} , característica da hidroxila. Uma análise do espectro de RMN de ^1H mostrou que os sinais característicos dos hidrogênios do grupo benzil estavam ausentes, enquanto os hidrogênios da olefina (C-5/C-6) apareciam como um multipeto (integrando para dois hidrogênios) na região de δ 5,43 à 5,60. Uma análise do espectro de RMN de ^{13}C também mostrou que os sinais do grupo benzil não estavam presentes mas, os carbonos C-5 e C-6 apareciam em δ 131,1 e 132,0, característicos de carbonos olefinicos.

A etapa seguinte foi a hidrólise do éster metílico **213** para o correspondente hidróxi ácido **214**. A metodologia escolhida faz uso de hidróxido de lítio em uma mistura de THF/MeOH/H₂O (3:1:1). Quando o substrato **213** foi submetido à essas condições, forneceu o hidróxi ácido de interesse **214** (subunidade J) em 96% de rendimento bruto, esquema 139. Uma análise do espectro de infravermelho mostrou a presença de uma banda larga em 3398 cm^{-1} , bem característica da hidroxila do ácido. Em 1712 cm^{-1} apareceu uma

¹⁵³ Medich, J. R.; Kunnen, K. B.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4131.

banda intensa, correspondente absorção da carbonila do ácido. Uma análise do espectro de RMN de ^1H mostrou que os hidrogênios da metoxila do éster não estavam presentes, confirmando assim a obtenção da subunidade J, que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia.



Esquema 139

3.2.4 – Macrolactonização e Síntese da Herbarumina I

Após a obtenção do hidróxi ácido 214 a etapa seguinte seria a reação intramolecular entre esses grupos funcionais, fornecendo a lactona de 10-membros. Existem vários métodos na literatura que promovem esse tipo de reação e um método que vem sendo utilizado constantemente em síntese de lactonas complexas e com grande eficiência é o método de Yamaguchi⁴⁷, que faz uso do cloreto de 2,4,6-tricloro benzoíla e dimetil amino piridina (DMAP), sob alta diluição. No entanto, têm surgido na literatura¹⁵⁴ vários exemplos de sistemas complexos, que falharam em ciclizar quando submetidos à essas condições. Durante a síntese do eritronolídeo A, Yonemitsu¹⁵⁵ mostrou ser possível contornar esse problema, tratando um anidrido misto de Yamaguchi com uma alta concentração de DMAP. Essa modificação forneceu uma lactona de 14-membros, que não tinha sido obtida usando o método tradicional de Yamaguchi.

O hidróxi ácido 214 foi então submetido às condições de Yamaguchi modificada porém, após várias tentativas nenhuma lactona foi isolada, resultando ao contrário uma mistura complexa e com pouca recuperação de massa. Frente a esse resultado começamos a desconfiar que o problema estivesse na presença de dois grupos volumosos (TBS) vicinais,

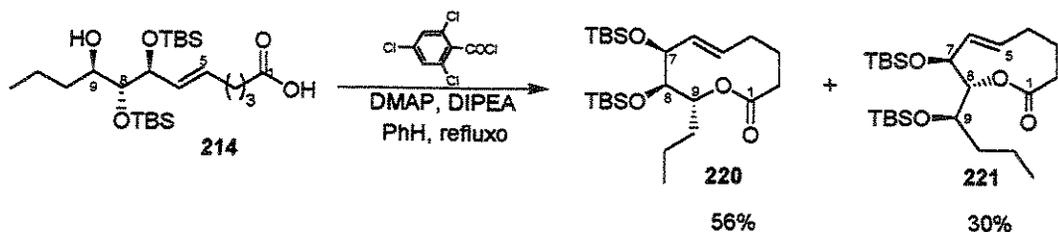
¹⁵⁴ Stork, G.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1565.

¹⁵⁵ Hikota, M.; Tone, H.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 7.

numa disposição *cis*. Para que a lactona se formasse era necessário que esses grupos ficassem eclipsados, forçando as duas cadeias, que iriam reagir, a ficarem do mesmo lado. No entanto, essa interação repulsiva entre esses grupos afastava essas cadeias, dificultando a reação. Uma alternativa para isso seria obrigar as duas cadeias a ficar do mesmo lado e isso seria possível se, no lugar de dois grupos TBS com uma disposição *cis*, nós tivéssemos um acetônio. Porém, isso exigiria uma manipulação de grupos funcionais, aumentando o número de etapas da rota sintética.

Esse tipo de problema também foi enfrentado por Yamada^{48a}, durante a síntese da (-)-Integerrimina, e por Evans¹⁵⁶, durante a síntese da Epongistatina 2. Nesses trabalhos esses pesquisadores verificaram que podiam obrigar o sistema a adotar a conformação necessária à ciclização, usando refluxo. Portanto, quando as condições de Yamaguchi modificada foram testadas sob refluxo, forneceram as lactonas.

Quando o hidróxi ácido **214** foi submetido às condições de Yamaguchi modificada, sob refluxo, forneceu a lactona de 10-membros **220** em 56% de rendimento, esquema 140. No entanto, essa reação também forneceu a lactona de 9-membros **221** em 30% de rendimento. Acreditamos que esse composto seja resultado da ciclização de um subproduto vindo da hidrólise do éster metílico **213** (esquema 139). É conhecido que grupos de silício sofrem migração para hidroxilas vizinhas em meio básico portanto, durante a etapa de hidrólise do éster metílico, o grupo TBS sob o carbono C-8 deve ter migrado para a hidroxila livre sob C-9 e, como o produto dessa reação não foi purificado, esse subproduto também foi para a etapa de macrolactonização, fornecendo a lactona de 9-membros.



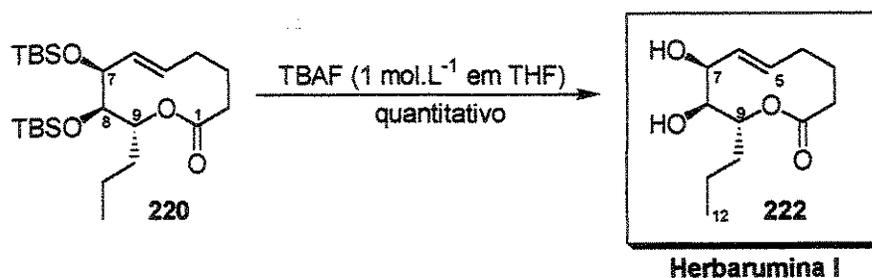
Esquema 140

¹⁵⁶ Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Coleman, P. J.; Côté, B.; Dias, L. C.; Rajapakse, H. A.; Tyler, A. N. *Tetrahedron*, 1999, 55, 8671.

Uma análise do espectro de infravermelho de **220**, mostrou a presença de uma banda em 1739 cm^{-1} , característica da absorção da carbonila da lactona. Na região de hidroxila não foi observada nenhuma absorção. O espectro de RMN de ^1H mostrou a presença de um triplo dubleto (integrando para um hidrogênio) em $\delta\ 5,32$ característico do hidrogênio H-9. Esse sinal se deslocou quase 1ppm em relação ao hidróxi ácido precursor **219**, confirmando assim a obtenção da lactona.

Obtida a lactona **220** a etapa seguinte foi a remoção dos grupos de silício. Isso foi realizado através do tratamento com uma solução de fluoreto de tetrabutil amônio (TBAF) 1 mol.L^{-1} em THF, resultando no diol **222** (Herbarumina I) de forma quantitativa, esquema

Uma análise do espectro de infravermelho mostrou a presença de uma banda intensa em 3437 cm^{-1} característico de hidroxila. Em 1720 cm^{-1} aparece uma banda intensa, correspondente à carbonila da lactona.



Esquema 141

Uma comparação espectroscópica (RMN ^1H e ^{13}C) mostrou uma total concordância dos dados do composto sintetizado **222** com os dados da literatura para a Herbarumina I natural²⁴ e, sintética (obtida por Fürstner e colaboradores⁶⁸), tabela 8 e tabela 9.

Tabela 8. Comparação de RMN ¹H do composto 222^a com a Herbarumina I natural^b e sintética^c (Fürstner).

	Composto 222		Herbarumina I Natural ²⁴		Herbarumina I Sintética (Fürstner ⁶⁸)	
	δ	³ J (Hz)	δ	³ J (Hz)	δ	³ J (Hz)
H-5	5,51 dddd	15,8/9,3/3,5/1,8	5,52 dddd	15,5/10,0/4,0/2,5	5,49 dddd	15,8/10,3/4,0/2,3
H-6	5,62 dd	16,1 / 1,5	5,62 dd	15,5 / 2,5	5,58 ddd	15,8/1,7/1,0
H-7	4,43 sl	-	4,43 quint.	2,0	4,40 quint.	2,3
H-8	3,51 dd	9,7 / 2,4	3,52 dd	9,8 / 2,5	3,48 dd	9,8 / 2,3
H-9	4,95 td	9,7 / 2,6	4,96 td	9,8 / 2,5	4,92 td	9,6 / 2,6
H-12	0,93 t	7,3	0,89 t	7,5	0,89 t	7,3

a. (à 300 MHz, CDCl₃); b. (à 500 MHz, CDCl₃); c. (à 600 MHz, CDCl₃)

Tabela 9. Comparação de RMN ¹³C do composto 222 com a Herbarumina I (natural e sintética).

	Composto 222 ^a	Herbarumina I natural ^b	Herbarumina I sintética (Fürstner) ^c
	δ	δ	δ
C-1	176,4	176,4	176,3
C-2	34,4	34,4	34,4
C-3	24,7	24,6	24,6
C-4	33,3	33,3	33,3
C-5	124,9	124,8	124,7
C-6	130,5	130,7	130,7
C-7	73,3	73,3	73,3
C-8	73,7	73,6	73,6
C-9	70,2	70,2	70,1
C-10	33,6	33,7	33,7
C-11	18,0	17,9	17,9
C-12	13,8	13,8	13,8

a. (à 75 MHz, CDCl₃); b. (à 125 MHz, CDCl₃); c. (à 75 MHz, CDCl₃)

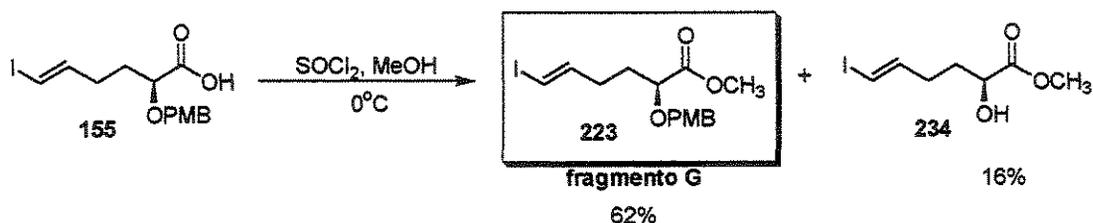
A confirmação da síntese da Herbarumina I veio após a comparação da rotação ótica, que mostrou um valor $\{ [\alpha]_D +18 (c 0,1; EtOH) \}$ próximo ao relatado para o produto natural $\{ [\alpha]_D +28 (c 0,1; EtOH) \}$. Cabe ressaltar que a leitura para o composto 222 está mais próxima, do valor para produto natural, do que a obtida por Fürstner $\{ [\alpha]_D +10,8 (c 0,1; EtOH) \}$. Após essas comparações, concluiu-se que a Herbarumina I foi sintetizada através dessa abordagem em 17 etapas e 6% de rendimento global.

3.2.5 – Preparação do Fragmento G

Como o acoplamento de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) intermolecular entre o aldeído 205 e o iodeto vinílico 210 forneceu majoritariamente o produto *anti* (adição do tipo Felkin), constatou-se a viabilidade da utilização desse acoplamento intermolecular, também na síntese da pinolidoxina. Para isso foi necessário preparar o fragmento 223 e submetê-lo a reação com o mesmo aldeído utilizado na síntese da Herbarumina I.

O composto 223 (fragmento G) foi obtido a partir do ácido 155 (fragmento D) cuja preparação e utilização foi descrita na abordagem de síntese intramolecular visando a pinolidoxina, (sintetizado em 11 etapas e 20% de rendimento a partir do ácido (*S*)-glutâmico).

O ácido 155 foi então transformado no éster metílico 223, mediante tratamento com cloreto de tionila ($SOCl_2$) e metanol. Essa reação forneceu o éster 223 em 62% de rendimento (esquema 142) e surpreendentemente, o hidróxi éster 234 também foi isolado (em 16%), como resultado da desproteção do grupo *p*-metóxi benzil (PMB), nas condições reacionais.



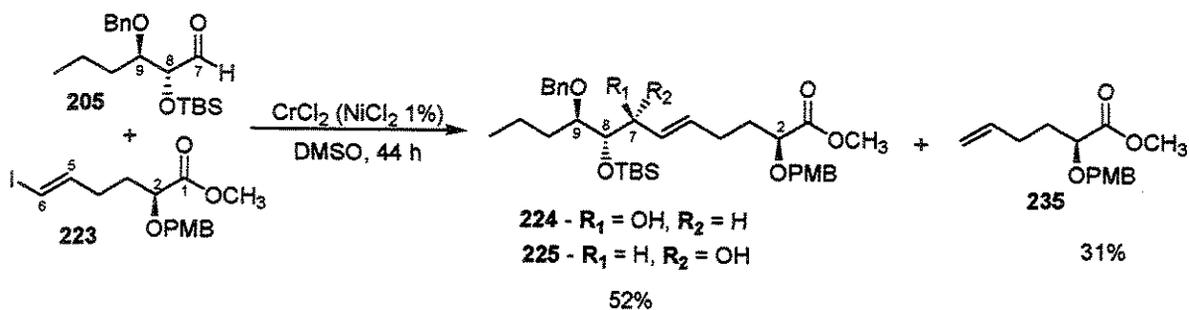
Esquema 142

Uma análise do espectro de infravermelho mostrou a presença de uma banda de absorção em 1747 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da carbonila do éster, e ausência da banda de absorção de hidroxila.

3.2.6 – Preparação da subunidade E

A subunidade E foi preparado a partir do acoplamento de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) intermolecular, entre o aldeído **205** (fragmento F) e o iodeto vinílico **223** (fragmento G). A previsão da estereosseletividade desse acoplamento foi baseada no resultado obtido durante a síntese da Herbarumina I, onde o mesmo aldeído **205** e um iodeto vinílico muito semelhante (**210**), forneceu o produto majoritário *anti*, como resultado de uma adição do tipo Felkin. A única diferença entre o iodeto vinílico **223** e o iodeto utilizado anteriormente (**210**), é a presença de um centro estereogênico em C-2, que está distante para causar alguma indução na formação de C-7.

Os fragmentos **205** e **223** foram submetidos às condições da reação de NHK, utilizando-se como solvente dimetil sulfóxido (DMSO). Como melhor resultado obteve-se os álcoois alílicos **224** e **225** em 52% de rendimento, esquema 143. Esses álcoois foram obtidos numa proporção de 3,3:1 em favor do produto Felkin (composto **224**), a exemplo do resultado obtido na estratégia de síntese da Herbarumina I. Além dos álcoois alílicos, também foi obtida a olefina terminal **235** (em 31% de rendimento, resultante da protonação da espécie vinílica de crômio), e o aldeído de partida (em 23% de rendimento).

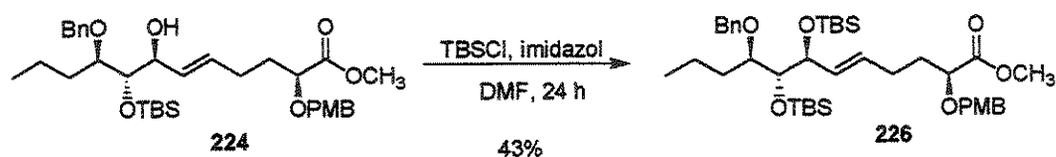


Esquema 143

A configuração do produto majoritário não foi determinada através do derivado isopropilidênico, como feito na abordagem de síntese da Herbarumina I (esquema 134), mas sim após a etapa de formação da lactona de 10-membros (seqüência reacional que será discutida mais a diante). Isso porque dispúnhamos de pouco material para avançarmos na rota e a transformação nos respectivos acetonídeos, consumirá parte desse substrato, já que na abordagem de síntese da Herbarumina I essa passagem não apresentou bons rendimentos (esquema 134). Nós acreditávamos também ser pouco provável que a simples presença de um centro estereogênico em C-2, distante do carbono nucleofílico da espécie vinílica de crômio derivada de **223**, promovesse uma inversão na seletividade.

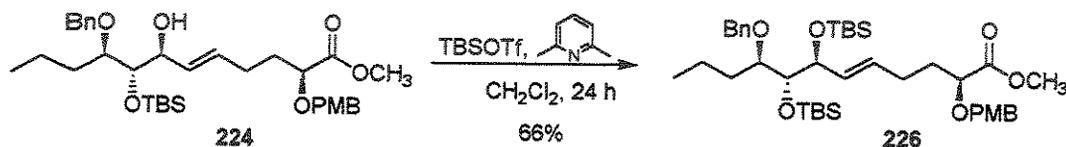
A determinação da configuração em C-7 foi adiada pois acreditávamos que a mesma seria facilmente obtida, através de análises de RMN de ^1H na lactona de 10-membros correspondente (**229**), onde as constantes de acoplamento de H-7, H-8 e H-9 seriam comparadas com os sistemas já estudados na síntese da Herbarumina I e 7-*epi*-pinolidoxina.

O álcool alílico majoritário (**224**) foi então submetido a reação de proteção com cloreto de *tert*-butil dimetil silila (TBSCl) na presença de imidazol que, no entanto, forneceu o produto sililado **226** em apenas 43% de rendimento, esquema 144, com recuperação do álcool de partida em 49% de rendimento. Várias tentativas de melhorar esse rendimento foram feitas, no entanto o resultado, usando estas condições, foi sempre o mesmo.



Esquema 144

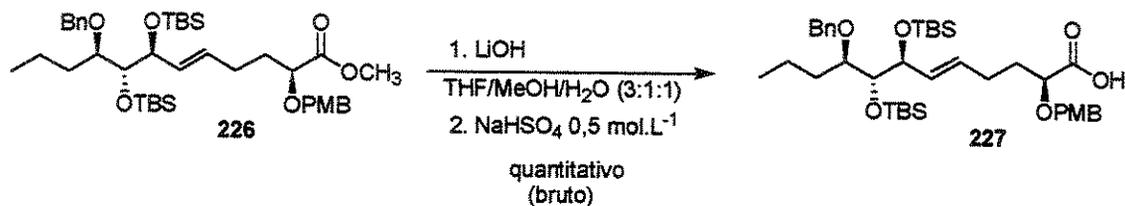
Outra condição de proteção, considerada mais eficiente, foi utilizada. O álcool alílico **224** foi tratado com triflato de *tert*-butil dimetil silila (TBSOTf) na presença de 2,6-lutidina resultando, após várias tentativas, no produto sililado em 66% de rendimento (esquema 145), com recuperação do álcool de partida em 31% de rendimento.



Esquema 145

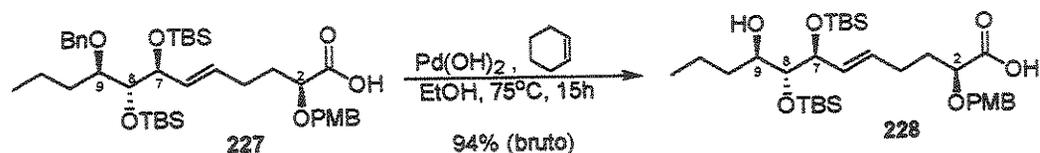
Uma análise do espectro de infravermelho mostrou que a banda característica da absorção de hidroxila não estava presente e em 1747 cm^{-1} uma banda intensa correspondente ao estiramento da carbonila do éster. Uma análise do espectro de RMN de ^1H revelou a presença de 4 singletos (cada um integrando para três hidrogênios) na região de δ -0,01 à 0,07, referentes as metilas do grupo de silício (TBS). Em δ 0,88 observou-se um singlete (integrando para 18 hidrogênios) correspondente as metilas do grupo *tert*-butila do protetor de silício. Esses dados evidenciaram a presença de um segundo grupo de proteção *tert*-butil dimetil silila (TBS).

As etapas seguintes seriam a hidrogenólise do grupo benzil e hidrólise do éster metílico no entanto, durante a síntese da Herbarumina I nós constatamos que a etapa de hidrólise em meio básico, promovia a migração de um grupo TBS para a hidroxila livre vicinal. Portanto, com o objetivo de impedir essa migração nós resolvemos inverter essa seqüência, promovendo primeiro a hidrólise e depois a hidrogenólise. Então o éster metílico 226 foi tratado com hidróxido de lítio numa mistura de THF/MeOH/H₂O – 3:1:1 (v/v/v), fornecendo o ácido carboxílico 227 em rendimento quantitativo após 1,5 hora de reação, esquema 146. Uma análise do espectro de infravermelho mostrou a presença de uma banda larga de absorção em 3189 cm^{-1} , característica do estiramento da hidroxila do ácido. Na região de 1720 cm^{-1} também pôde ser visto a banda de absorção da carbonila do ácido.



Esquema 146

O ácido **227** foi submetido à reação de hidrogenólise já descritas durante a síntese da Herbarumina I [$\text{Pd}(\text{OH})_2$, cicloexeno/etanol, aquecimento]. A única dúvida era se o grupo *p*-metóxi benzil (PMB) iria resistir a essas condições. Felizmente, após a reação verificou-se a obtenção do hidróxi ácido **228** (fragmento E) em 94% de rendimento bruto, esquema 147. Ao contrário da reação descrita no esquema 138 (página 128), a hidrogenólise do substrato **227** exigiu um aquecimento maior (75°C) e um tempo de reação também maior (15 horas).



Esquema 147

Uma análise do espectro de RMN de ^1H (à 300 MHz) mostrou a presença de apenas dois sinais de hidrogênios benzílicos (um duplete em δ 4,42 e outro em δ 4,62) e também a presença de apenas quatro hidrogênios aromáticos. A certeza de que o grupo *p*-metóxi benzil (PMB) se manteve intacto nas condições reacionais veio também com a observação de um singleto em δ 3,80 (integrando para três hidrogênios) referentes ao hidrogênios da metoxila deste grupo. A evidência de que a olefina resistiu às condições de hidrogenólise, veio pela observação dos sinais dos hidrogênios H-5 e H-6, como um multiplete (integrando para dois hidrogênios), na região de δ 5,46 - 5,58.

3.2.7 - Preparação da Subunidade A, através da Reação de Macrolactonização

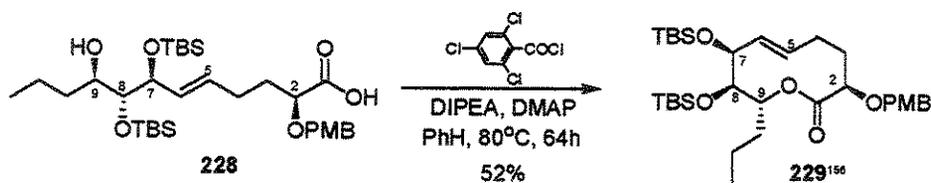
A obtenção da lactona de 10-membros **229**¹⁵⁷ através da reação do hidróxi-ácido **228** é uma das etapas chaves dessa abordagem, uma vez que se ela falhasse, seria difícil de obter esse anel, utilizando o fragmento avançado que tínhamos em mãos. Mas como essa reação já havia fornecido bom resultado na rota de síntese da Herbarumina I, as chances dela funcionar novamente, agora sobre este novo substrato, eram grandes, principalmente

¹⁵⁷ O composto **229** foi obtido com o centro C-2 invertido, resultado que foi confirmado nas etapas seguintes.

devido a grande semelhança entre os dois hidróxi ácidos **228** e **214**. Também, durante a síntese da Herbarumina I, essa etapa de ciclização forneceu além da lactona de 10-membros (**220**), uma lactona de 9-membros (**221**), cuja formação foi atribuída a migração do grupo TBS em meio básico, durante a etapa de hidrólise. No entanto, isso foi uma hipótese mais provável, que poderia ser comprovada agora durante a lactonização do hidróxi ácido **228**, uma vez que a reação de hidrólise do éster metílico foi conduzida na ausência de hidroxilas livres próximas aos grupos de silício (TBS). Caso essa lactona de 9-membros também fosse isolada agora, seria um indício de que a migração do grupo TBS teria ocorrido durante a hidrogenólise ou até mesmo durante a macrolactonização.

Outra questão importantíssima que precisava ser esclarecida era se o isômero majoritário obtido na reação de Nozaki-Hiyama-Kishi (esquema 143) e que foi trazido até esse ponto da rota sintética, realmente apresentava a configuração do produto Felkin (7S), pois, caso contrário, não levaria aos centros C-7/C-8 da estrutura da pinolidoxina proposta por Evidente²³ e que nós assumimos estar correta.

O hidróxi ácido **228** foi então tratado com excesso do reagente de Yamaguchi (cloreto de 2,4,6-tricloro benzoíla) e, após a formação *in situ* do anidrido misto, este foi adicionado lentamente sobre uma solução de *N,N*-dimetil amino piridina (DMAP) em refluxo de benzeno. Após 64 horas de reação, a lactona **229**¹⁵⁷ foi obtida como único produto, em 52% de rendimento, esquema 148.



Esquema 148

A obtenção da lactona de 10-membros **229** como único produto, confirmou nossa hipótese de que a migração do grupo de silício (TBS), na síntese da Herbarumina I, realmente ocorreu durante a etapa de hidrólise do éster metílico (esquema 139, página 129).

Uma análise de infravermelho mostrou a ausência da banda de absorção de hidroxila. Em 1747 cm^{-1} aparece uma banda de absorção característica da presença da carbonila da lactona. Uma análise do espectro de RMN de ^1H (à 300 MHz) revelou que o sinal do hidrogênio H-7 aparece como um multipletto largo em $\delta\ 4,28$, indicando que ele deve acoplar com os hidrogênios H-6 e H-8 com constantes pequenas (singleto largo). Por outro lado o sinal do hidrogênio H-8 aparece como um duplo dubleto ($J\ 8,8$ e $1,5\text{ Hz}$) em $\delta\ 3,53$ indicando que ele acopla com H-7 com uma constante pequena ($1,5\text{ Hz}$) e com H-9 com uma constante grande ($8,8\text{ Hz}$). Esses dados só podem ser racionalizados se considerarmos que o composto 229 adota uma conformação do tipo cadeira-cadeira-cadeira (figura 20) ou pelo menos, a região de C-5 à C-8 adote a conformação cadeira. Assim seria possível explicar as multiplicidades de H-7 e H-8. Infelizmente o sinal correspondente ao hidrogênio H-9, ficou sobreposto aos sinais dos hidrogênios olefinicos, impedindo a verificação (com certeza) de seu sistema de spin. Os sinais dos hidrogênios olefinicos aparecem como multipletos (sobrepostos aos sinais de H-9), impedindo da mesma forma sua verificação. Devido a essas dificuldades em atribuir o padrão de multiplicidade de alguns hidrogênios, não foi possível determinarmos com certeza a configuração do centro C-7 e portanto a configuração do produto majoritário da reação de NHK, nesse ponto.

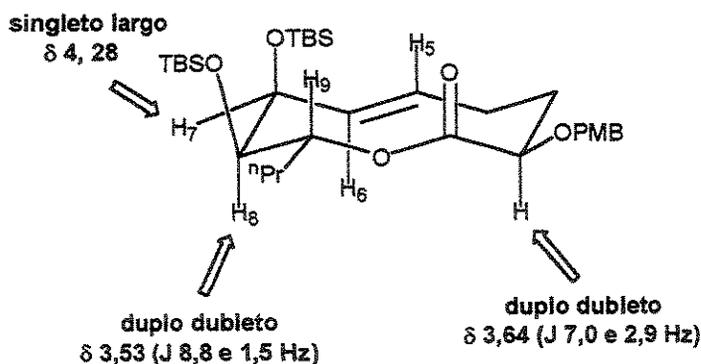
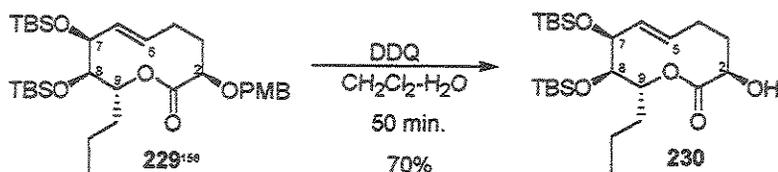


Figura 20. Alguns dados de RMN de ^1H para o composto 229¹⁵⁷.

Na tentativa de esclarecermos essa dúvida, avançamos para a etapa seguinte que requeria a remoção do grupo de proteção *p*-metóxi benzil (PMB). O composto 229 foi então submetido às condições clássicas¹¹⁶ para a remoção desse protetor, que faz uso de

DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano benzoquinona) na presença de água, fornecendo o álcool **230** em 70% de rendimento após purificação, esquema 149.



Esquema 149

Uma análise do espectro de infravermelho mostrou a presença de uma banda de absorção em 3487 cm^{-1} , característica da presença de hidroxila. Em 1736 cm^{-1} observou-se também uma banda intensa referente à deformação da carbonila da lactona. Uma análise do espectro de RMN de ^1H (à 300 MHz) mostrou a presença dos sinais característicos dos hidrogênios benzílicos, assim como a ausência dos sinais para os hidrogênios aromáticos. Esses dados juntos com a análise de infravermelho, confirmaram a remoção do grupo PMB. A análise espectroscópica mostrou que o sinal do hidrogênio olefinico H-6 aparece como um duplo dubleto ($J\ 15,8$ e $1,5\text{ Hz}$) em $\delta\ 5,54$. A constante maior corresponde ao acoplamento com H-5 através da dupla ligação de geometria *E*. A constante menor resulta do acoplamento com um dos hidrogênios alílicos em H-4. O sinal do hidrogênio H-7 aparece como um dubleto ($J\ 1,5\text{ Hz}$) em $\delta\ 4,32$ indicando um acoplamento pequeno com H-8 e provavelmente nenhum acoplamento com H-6 (ou muito pequeno). O sinal do hidrogênio H-8 aparece como um duplo dubleto ($J\ 8,8$ e $1,5\text{ Hz}$) em $\delta\ 3,53$. A constante pequena é correspondente ao acoplamento com H-7 e a constante grande com H-9. O hidrogênio H-9 apresenta um sinal em $\delta\ 5,42$, como um duplo duplo dubleto ($J\ 10,8; 8,2$ e $2,6\text{ Hz}$) caracterizando um acoplamento grande com H-8 ($8,2\text{ Hz}$) e com um dos hidrogênios H-10. Para satisfazer esse sistema de acoplamentos somos obrigados a admitir que o álcool **230** adota uma conformação principal do tipo cadeira-cadeira-cadeira (figura 21) e também comprova que a relação entre os hidrogênios em C-7/C-8 é *cis*, e entre aqueles em C-8/C-9 é *trans*. Portanto, foi possível confirmar que o produto majoritário da reação de NHK (mostrado no esquema 143, página 134), é do tipo Felkin como foi previsto em nossa proposta inicial.

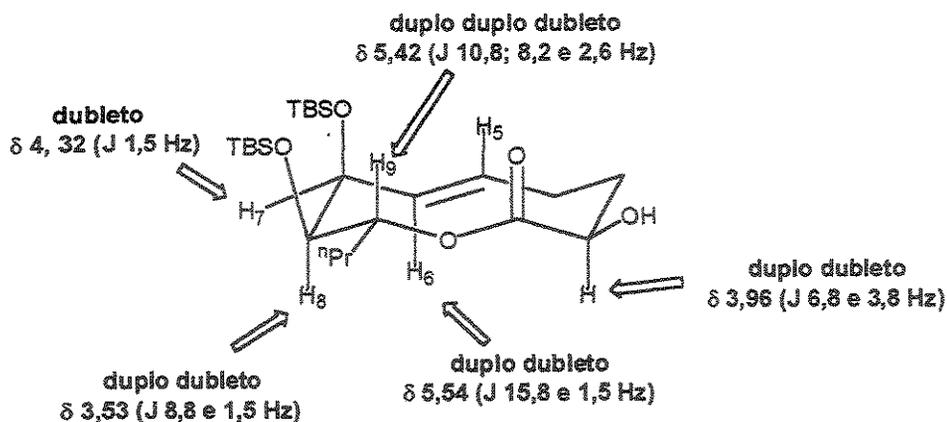
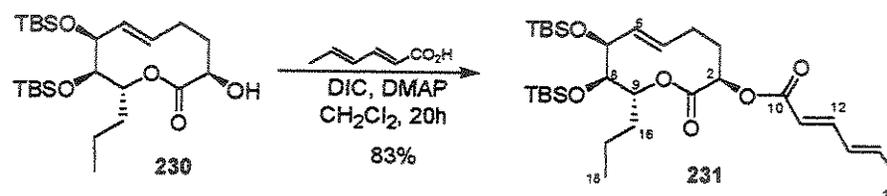


Figura 21. Alguns dados de RMN de ^1H para o composto 230.

Tendo assegurado que a estereoquímica do intermediário avançado 230 era a necessária para se chegar à síntese da pinolidoxina (segundo nossa interpretação dos dados espectroscópicos obtidos por Evidente no trabalho de isolamento da pinolidoxina, C-7/C-8 é *cis* e C-8/C-9 é *trans*), promovemos a esterificação da hidroxila livre sobre C-2 com o ácido sórbico.

A primeira tentativa de esterificação foi feita utilizando-se a metodologia de Yamaguchi⁴⁷, uma vez que essa havia fornecido bons resultados na esterificação de um fragmento semelhante ao 230, com ácido sórbico (resultado mostrado no esquema 121 da página 115). Porém, todas as tentativas de preparação do anidrido misto entre o ácido sórbico e o cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla falharam. Apesar dessa reação já ter sido apresentada anteriormente com esses mesmos substratos (esquema 120, página 115), nós atribuímos esse resultado negativo ao estado do reagente de Yamaguchi, que já vinha apresentado problemas em outros trabalhos em andamento no grupo. Tentando contornar esse imprevisto, resolveu-se esterificar o álcool 230 com o ácido sórbico, utilizando o reagente diisopropil carbodiimida (DIC) na presença de *N,N*-dimetil amino piridina (DMAP). Essas condições forneceram o éster de interesse 231 em 83% de rendimento, esquema 150.



Esquema 150

Uma análise do espectro de infravermelho do composto 231 revelou que não havia nenhuma banda de absorção na região típica para hidroxila. Por outro lado em 1747 e 1720 cm^{-1} havia duas bandas intensas, ambas características do estiramento de carbonilas, a primeira da lactona e a segunda do éster insaturado. Em 1643 e 1616 cm^{-1} apareciam duas bandas de absorção, características do estiramento de ligação dupla C-C. Uma análise do espectro de RMN de ^1H (à 300 MHz) mostrou os sinais característicos do grupo sorbato: H-11 em δ 5,77 como um dubleto (J 15,4 Hz); H-12 como um multipletto em δ 7,10 à 7,53; H-13/H-14 como multipletos em δ 6,08 - 6,24 e H-15 como dubleto (J 5,3 hz) em δ 1,86. O sinal do hidrogênio H-2 aparece como um duplo dubleto (J 10,2 e 3,3 Hz) em δ 4,80. O sinal do hidrogênio H-7 aparece como um singleto largo em δ 4,31 (constante de acoplamento pequena com H-8). O sinal para o hidrogênio H-8 aparece em δ 3,60 como um duplo dubleto (J 9,0 e 1,3 Hz), sendo que a constante grande é do acoplamento com H-9 e a pequena com H-7. O sinal característico para o hidrogênio H-9 aparece como um triplo dubleto (J 8,9 e 2,2 Hz) em δ 5,36. Uma das constantes grande é referente ao acoplamento com H-8 e a outra com um dos hidrogênios H-16. Para que esses acoplamentos possam ser explicados, novamente é necessário considerar que o composto 231 adota uma conformação principal do tipo cadeira-cadeira-cadeira (figura 22). No entanto os valores das constantes de acoplamento para H-2 (10,2 e 3,3 Hz) só podem ser explicados se esse hidrogênio (H-2) e um dos hidrogênios H-3 estiverem numa disposição *trans* diaxial (para justificar a constante grande).

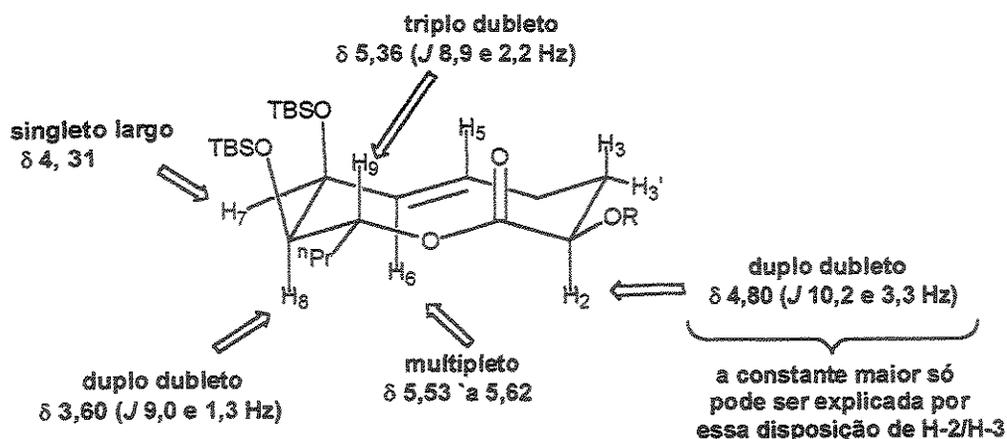
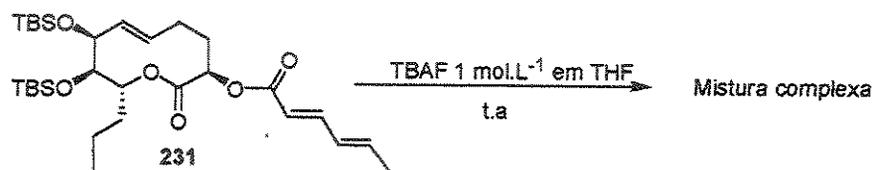


Figura 22. Alguns dados de RMN de ^1H para o composto 231. $\text{R} = \text{CH}_3(\text{CH})_4\text{CO}$.

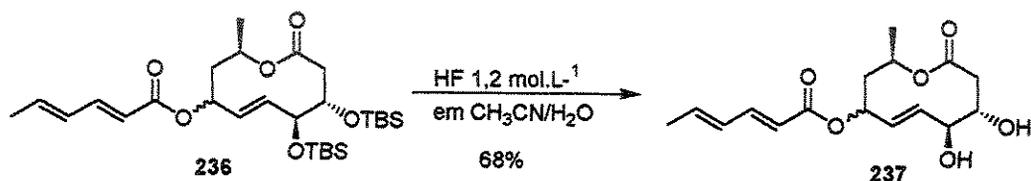
Outro ponto que nos chamou a atenção foi o deslocamento químico do hidrogênio H-2 (δ 4,80). Como o composto 231 guarda uma grande semelhança com a estrutura da pinolidoxina, seria razoável esperar que o deslocamento dos hidrogênios, principalmente de H-2 (que está no carbono, onde a hidroxila foi esterificada com o ácido sórbico) estivesse próximo dos valores da pinolidoxina. No entanto o valor de deslocamento químico dos hidrogênios H-2 (δ 5,25; duplo dubleto - J 5,6 e 1,7 Hz) e H-9 (δ 5,05; triplo dubleto - J 9,4 e 2,6 Hz) estavam muito diferentes, praticamente trocados e a constante de acoplamento de H-2 era menor. Esses valores (para o composto 231) poderiam até ser explicados para H-9 devido a presença dos grupos de silício vizinhos no entanto, eles estão longe de H-2 para causar influência. Nesse ponto nós começamos a desconfiar que o centro em C-2 estava invertido, resultado de uma epimerização em alguma etapa anterior. Para confirmarmos essas suspeitas, bastaria remover os grupos de silício e comparar os dados espectroscópicos com o produto natural pinolidoxina.

Portanto, o composto 231 foi tratado com uma solução $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$ de fluoreto de tetrabutyl amônio (TBAF), em THF. Essa desproteção já havia sido feita durante a síntese da Herbarumina I, num substrato muito parecido (esquema 141, página 131) porém, ao contrário do ótimo resultado obtido naquela rota, o composto 231 forneceu uma mistura complexa quando foi tratado nas mesmas condições, esquema 151.



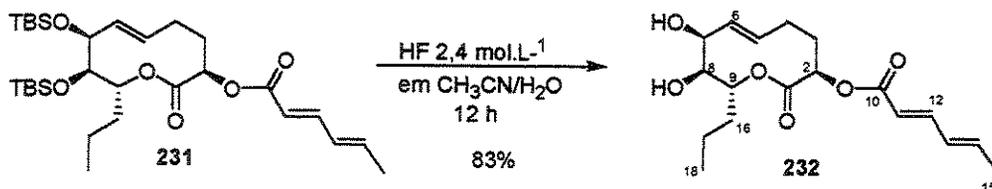
Esquema 151

Esse resultado inesperado fez com que buscássemos alternativas brandas para essa desproteção. O prof. Evans durante a síntese da Caliculina A¹¹², utilizou uma solução de ácido fluorídrico (HF) 1,2 mol.L⁻¹ numa mistura de acetonitrila/água para promover a remoção de vários grupos de silício, na última etapa da síntese desse composto. Nós então resolvemos utilizar essa metodologia para remover os grupos de silício (TBS) do composto 231. No entanto, como dispúnhamos de pouco material, nós realizamos primeiro um teste de desproteção, usando essas condições, em um substrato modelo (composto 236). Quando esse composto foi submetido às condições do prof. Evans, o diol 237 foi obtido em bons rendimentos, esquema 152.



Esquema 152

Como a reação teste havia funcionado sobre um modelo muito parecido com o composto 231, este foi então submetido às condições de desproteção descritas acima. As primeiras tentativas se mostraram ineficientes, resultando em uma reação extremamente lenta. Isso nos obrigou a aumentar a concentração de HF para 2,4 mol.L⁻¹, que forneceu o diol 232 em 83% de rendimento, esquema 153.



Esquema 153

Uma análise do espectro de infravermelho do composto 232 mostrou a presença de uma banda de absorção em 3408 cm^{-1} , característica da presença de hidroxila. Em 1738 e 1719 cm^{-1} observou-se duas bandas intensas referentes ao estiramento das carbonilas da lactona e do éster, respectivamente. Uma análise do espectro de RMN de ^1H revelou que os sinais correspondentes aos hidrogênios das metilas ligadas ao silício assim como das metilas dos grupos *terc*-butila, estavam ausentes. Isso junto com a análise de infravermelho confirmou a remoção dos grupos de silício (TBS). Agora que os grupos de silício foram removidos, as diferenças nos deslocamentos químicos dos hidrogênios H-2 e H-9 deveriam desaparecer e, de fato, o sinal para o hidrogênio H-9 do material sintético está de acordo com aquele descrito para o produto natural. No entanto, o sinal para o hidrogênio H-2 no material sintético continuou apresentando deslocamento químico e constante de acoplamento diferente daquele descrito para o mesmo hidrogênio no produto natural. Na figura 23, é mostrada uma comparação entre os hidrogênios dos centros estereogênicos, do produto sintético 232 com os do produto natural Pinolidoxina.

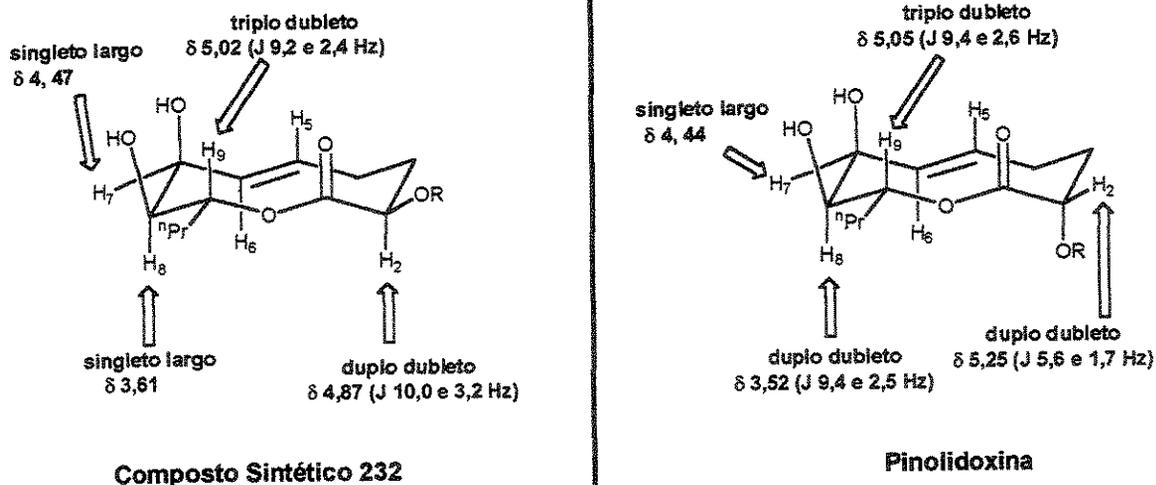


Figura 23

Apesar do sinal do hidrogênio H-8 não estar resolvido, pode-se notar que a grande diferença está no hidrogênio H-2 (tanto no deslocamento quanto nas constantes de acoplamento). Uma análise do espectro de RMN de ^{13}C também mostrou algumas diferenças no deslocamento químico, principalmente para os carbonos C-2 e C-9. O valor de deslocamento para o carbono C-2 e C-8 na pinolidoxina é δ 69,8 e 71,3, respectivamente, enquanto que para o composto **232** é δ 71,4 e 73,0, respectivamente. Somado a isso, também notou-se um valor de rotação óptica diferente, para o composto sintético **232** { $[\alpha]_{\text{D}} +66,7$ (c 0,075 em CHCl_3)}, daquele descrito para a pinolidoxina { $[\alpha]_{\text{D}} +142,9$ (c 0,31 em CHCl_3)}. Essas análises nos convenceram que o produto **232** não apresentava a mesma configuração relativa da pinolidoxina e nossas suspeitas de que o centro estereogênico em C-2 sofreu uma epimerização, ficaram mais fortes.

Nesse caso então o composto **232** deveria apresentar uma configuração C-7/C-8 *cis*, C-8/C-9 *trans* e C-9/C-2 *trans* que é encontrada no produto natural Herbarumina II, figura 24, derivado hidroxilado em C-2 da Herbarumina I. Portanto, se o composto sintético **232** estivesse com o centro C-2 invertido, bastaria remover o grupo sorbato e comparar os dados espectroscópicos do triol obtido com os do produto natural Herbarumina II.

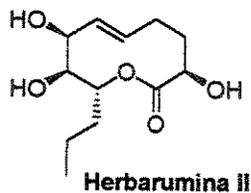
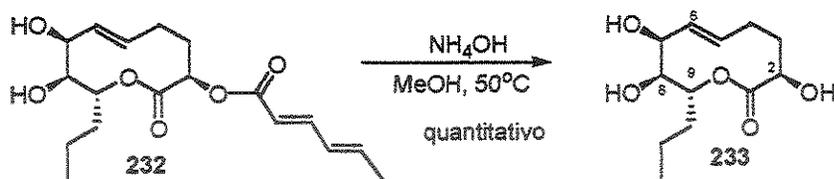


Figura 24

Para confirmar a hipótese de epimerização em C-2, o diol **232**, foi tratado com um solução de hidróxido de amônio em metanol⁶¹, sob aquecimento, fornecendo o triol **233** em rendimento quantitativo, esquema 154.



Esquema 154

Uma análise comparativa entre os dados espectroscópicos de RMN de ^1H , entre o composto **233** e a Herbarumina II²⁴, evidenciou grande concordância, principalmente entre os hidrogênios dos centros estereogênicos (H-2, H-7, H-8 e H-9) e também entre os hidrogênios olefínicos (H-5 e H-6), tabela 10.

Tabela 10. Dados de RMN ^1H ¹⁵⁸ para o composto sintético **233** e o produto natural Herbarumina II.

	Composto 233 ^a		Herbarumina II ^b	
	δ	^3J (Hz)	δ	^3J (Hz)
H-2	4,01 dd	7,7 / 3,3	3,,99 dd	8,2 / 3,0
H-5	5,59 dddd	16,2 / 7,8 / 5,5 / 2,0	5,59 dddd	16,3 / 8,0 / 5,5 / 2,5
H-6	5,64 dd	16,3 / 1,7	5,63 dd	16,3 / 2,5
H-7	4,49 sl	-	4,48 sl	-
H-8	3,56 dd	9,9 / 2,6	3,56 dd	9,8 / 2,5
H-9	5,06 td	9,5 / 2,6	5,06 td	9,8 / 2,5

a. (à 500 MHz, CDCl_3); b. (à 500 MHz, CDCl_3)

No entanto, uma comparação entre os dados de RMN de ^{13}C mostrou algumas diferenças significativas principalmente para os sinais dos carbonos C-2, C-7 e C-8. Felizmente durante contato com o prof. Fürstner¹⁵⁹, ele confidenciou que durante seus estudos visando a síntese da Herbarumina II essas diferenças também foram observadas. Após uma troca de informações com os autores do isolamento²⁴, o prof. Fürstner constatou que haviam ocorrido alguns erros de transcrição para o artigo de isolamento. Estes dados foram então corrigidos, mostrando agora uma total concordância com os dados do composto **233**, tabela 11.

¹⁵⁸ Para o conformero majoritário

¹⁵⁹ Comunicação pessoal.

Tabela 11. Dados¹⁵⁸ de RMN¹³C para o composto sintético 233 e o produto natural Herbarumina II, antes e depois da correção do prof. Fürstner.

	Composto 233 ^a	Herbarumina II ^b	Valores corrigidos ¹⁵⁹
	δ	δ	δ
C-1	177,0	177,0	177,1
C-2	70,6	72,6	70,6
C-3	33,8	33,8	33,8
C-4	25,1	25,2	25,2
C-5	122,5	122,4	122,4
C-6	131,9	131,9	131,9
C-7	73,2	68,3	73,2
C-8	73,0	71,8	73,0
C-9	71,9	70,7	71,9
C-10	33,8	33,8	33,8
C-11	17,9	17,8	17,8
C-12	13,9	13,8	13,8

a. (à 75 MHz, CDCl₃); b. (à 125 MHz, CDCl₃)

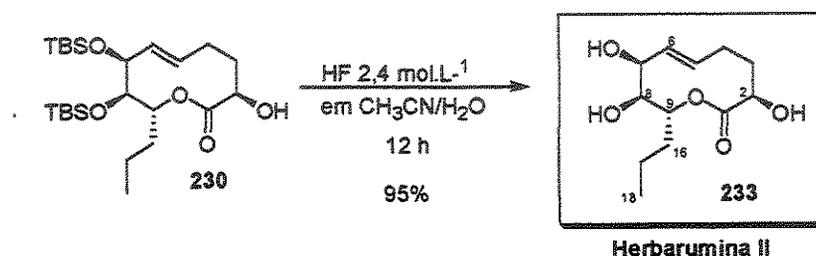
Cabe ressaltar também que espectro de RMN de ¹H e ¹³C mostraram também uma duplicação dos sinais, referente ao conformero minoritário da Herbarumina II. Essa observação foi relatada pela prof^a. Mata e colaboradores durante o trabalho de isolamento. O prof. Fürstner também observou esses sinais.

A concordância entre os dados espectroscópicos (de RMN de ¹H e ¹³C) e de rotação óptica específica { produto 233 [α]_D + 24 (c 0,1 em MeOH) e herbarumina II²⁴ [α]_D + 30,8 (c 0,1 em MeOH)} nos convenceram que o composto sintético 233 trata-se da Herbarumina II.

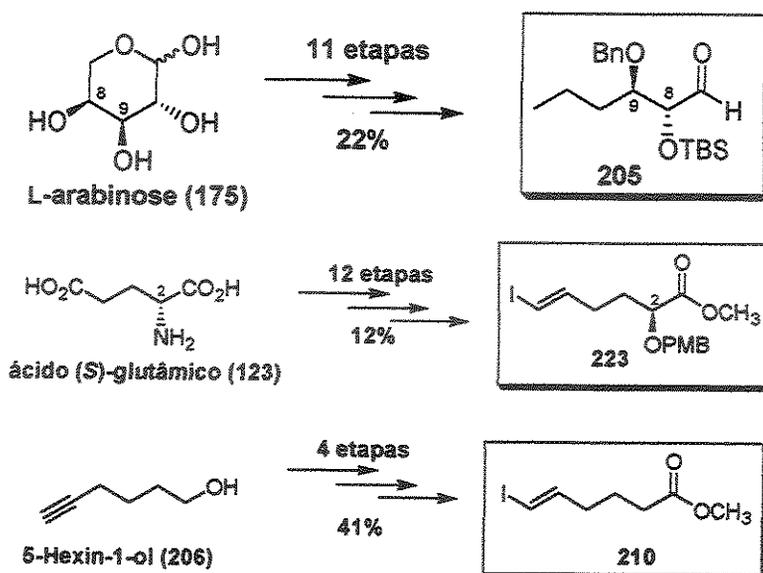
Essa conclusão confirmou nossa hipótese de epimerização no centro C-2, mas levantou a questão sobre qual etapa seria responsável por essa isomerização. Depois de uma análise sobre toda a rota sintética, discutida até aqui, nós chegamos a conclusão de que a etapa mais provável de ter ocorrido essa inversão foi durante a lactonização do composto

228 (esquema 148, página 143). O excesso de DMAP (fortemente básico) e o aquecimento favoreceram uma possível equilibração termodinâmica. Portanto, todas os intermediários sintetizados a partir da lactonização do composto 228 estão com o centro C-2 invertido.

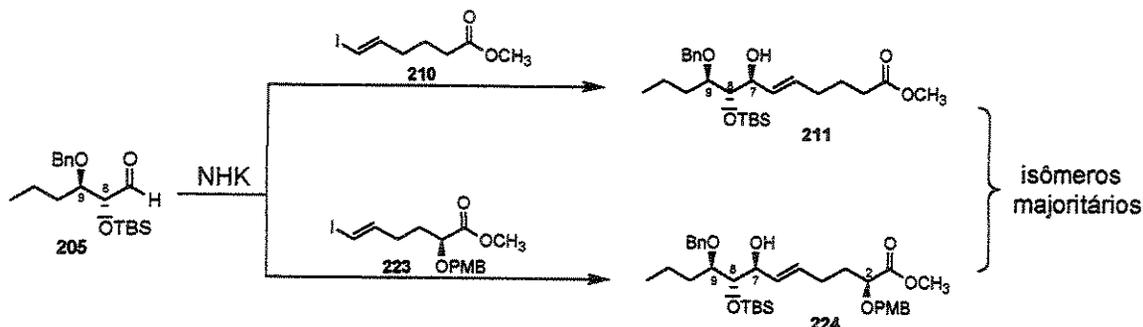
Uma vez que essa comprovação resultou na síntese da Herbarumina II e em termos sintéticos a etapa de esterificação com o ácido sórbico e posterior remoção, são desnecessárias, nós resolvemos otimizar a obtenção da Herbarumina II a partir do fragmento 230. Isso também tiraria a dúvida da epimerização em C-2 ter ocorrido durante a esterificação do composto 230 (esquema 150) ou durante a remoção dos grupos de silício do composto 231 (esquema 153). Portanto o álcool 230 foi submetido às condições de desproteção do grupo de silício (TBS), já descritas anteriormente, com HF numa solução de acetonitrila/água, resultando no triol 233 (Herbarumina II) em 95% de rendimento, esquema 155.



Esquema 155



O acoplamento de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) intermolecular entre o aldeído 205 e os iodetos vinílicos tanto aquiral (210) quanto quiral (223), forneceram majoritariamente (3,4:1) os isômeros 210 e 224 respectivamente, com disposição C-7/C-8 *anti*, caracterizando uma adição preferencial do tipo Felkin.



A estereoquímica principal obtida nesse acoplamento permitiu a síntese do produto natural Herbarumina I em 17 etapas e 6% de rendimento global a partir da L-arabinose (175) e do 5-hexin-1-ol (206).

No que se refere ao acoplamento entre o aldeído 205 e o iodeto vinílico 223, a soma da estereoquímica favorecida na reação de NHK aliada a uma epimerização casual em C-2, permitiu também a síntese da Herbarumina II em 19 etapas e 1% de rendimento global, a partir da L-arabinose (175) e do ácido (S)-glutâmico (123).

Do conjunto de resultados alcançados ao longo deste trabalho, pôde-se confirmar a nossa proposta inicial da configuração relativa (2*S**, 7*S**, 8*S**, 9*R**) para a pinolidoxina.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 – Generalidades

Todos os solventes utilizados na parte experimental deste trabalho, assim como alguns reagentes, foram purificados segundo procedimentos descritos na literatura¹⁶⁰. Os solventes utilizados no processo de extração foram evaporados sob pressão reduzida, através da utilização de um evaporador rotativo BUCHLER INSTRUMENTS. As purificações por cromatografia em coluna foram feitas utilizando-se sílica gel (70-230 e 230-400 mesh). As medidas de rotação óptica específica foram feitas em um polarímetro POLAMT A (Carl Zeiss/Jena), usando-se uma cela de quartzo e lâmpada de mercúrio ($\lambda = 546$ nm), e PERKIN-ELMER modelo 241 (UFSCar - DQ), sendo que a maioria das amostras foram dissolvidas em clorofórmio e suas concentrações estabelecidas em g/100mL. A maioria das reações, assim como os compostos purificados, foram analisados através de um cromatógrafo a gás HEWLETT PACKARD modelo-5890, equipado com detetor de ionização de chama e coluna semi capilar HP-5 (5% PhMeI silicone) de 30 m. Os espectros na região do infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro NICOLET INPACT 410 (FTIR) e as absorções expressas em números de onda (cm^{-1}). Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN¹³C) e de hidrogênio (RMN¹H) foram ambos registrados em um aparelho VARIAN GEMINI 300, BRUKER AC 300/P e VARIAN INOVA 500. Os deslocamentos químicos dos espectros de RMN¹H e RMN¹³C foram apresentados em δ , e as multiplicidades (do espectros de RMN¹H) após atribuídas foram apresentadas de maneira abreviada:

d - dubleto; **dd** - duplo dubleto; **ddd** - duplo duplo dubleto; **dq** - duplo quadrupletto; **dt** - duplo triplete; **m** - multipletto; **q** - quadrupletto; **quint** - quintupletto; **s** - singletto; **sl** - singletto largo; **sext** - sextupletto; **t** - triplete; **td** - triplo dubleto.

¹⁶⁰ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals", 3 ed. Oxford, Pergamon Press, 1988, 391 p.

5.2 – Procedimentos

5.2.1 - Procedimento e Cuidados para a Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK)

5.2.1.1 – Preparação e Ativação da Mistura de CrCl_2 / NiCl_2

O cloreto de cromo (II) (Aldrich, 99%) utilizado na reação de Nozaki-Hiyama-Kishi foi dopado com 0,5 a 1% (m/m) de cloreto de níquel (II) (aldrich, 98%). Essa mistura foi preparada dentro de uma “dry Box”, sob atmosfera de argônio e ausência de oxigênio. Após a mistura física desses dois compostos, é necessária uma ativação sob alto vácuo (10^{-2} mmHg) e 290°C , durante 10 horas, utilizando-se um aparato chamado Kugelrohr. Esse equipamento garante além da temperatura constante uma boa agitação, detalhe importante para a homogeneização da mistura final.

5.2.1.2 – Desgaseificação do Solvente Utilizado na Reação de NHK

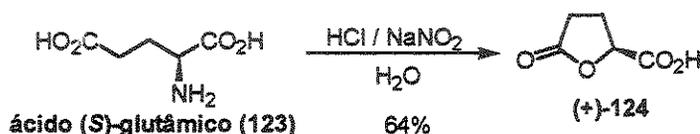
O solvente utilizado na reação de NHK, deve ser inevitavelmente desgaseificado, sob pena da reação não funcionar. Os solventes utilizados aqui foram DMF (dimetilformamida) e DMSO (dimetilsulfóxido). Ambos foram desgaseificados mediante a utilização de alto vácuo (10^{-2} mmHg) e nitrogênio líquido. O solvente é colocado dentro de um balão e levado para uma bomba de alto vácuo. O balão é então rapidamente mergulhado em nitrogênio líquido por alguns segundos (com agitação, que pode ser manual) e posteriormente sonicado durante 1 minuto. Novamente o balão é mergulhado em um banho de nitrogênio líquido por alguns segundos e posteriormente sonicado. Essas etapas são repetidas diversas vezes (5 – 6 vezes), até que não mais se observe o desprendimento de bolhas durante a sonicação. Lembrando que todas essas etapas devem ser feitas com o solvente sob alto vácuo.

5.2.1.3 – Procedimento Geral para a Elaboração da Reação de NHK

Um dos grandes problemas da reação de Nozaki-Hiyama-Kishi é a recuperação de massa do produto final da reação. E aparentemente o motivo dessa dificuldade é a formação de um complexo de cromo com o produto final (álcool alílico), que é difícil de ser removido da fase aquosa (solvente utilizado durante a elaboração). Na literatura existem

diversas propostas de tratamento da reação, porém o único que realmente leva a uma recuperação de massa aceitável, foi introduzido por Kishi e colaboradores¹⁴⁷, que faz uso de uma solução aquosa de serinato de sódio ou potássio. Esse aminoácido (ligante bidentado) consegue se coordenar ao crômio mais fortemente, deslocando o álcool alílico de interesse. E o interessante é que uma vez que esse aminoácido é usado na forma de seu carboxilato de sódio ou potássio, ele confere uma grande solubilidade ao seu complexo com o crômio, em água. Os detalhes experimentais poderão ser encontrados mais à frente durante as etapas onde se empregou a reação de NKH ou pode se encontrar em um trabalho do prof. Kishi¹⁶¹. O importante é manter uma relação de 7,0 mL de uma solução 1,0 mol.L⁻¹ de serinato para cada 1,0 mmol de crômio utilizado.

5.2.2 - Preparação do Composto (124) → ácido (2S)-5-oxatetraidro-2-furancarboxílico



Em um balão de 500 mL de três bocas, contendo 10 g (68 mmol) de ácido (S)-glutâmico em 100 mL de água destilada, adicionou-se 6,1g (88,4 mmol; 1,3 eq.) nitrito de sódio (NaNO₂). Com ajuda de um funil de adição, adicionou-se 41 mL de uma solução 2 mol/L de HCl durante 20 minutos, mantendo-se a temperatura do sistema em torno de 15 à 18°C. Terminada a adição, deixou-se sob agitação durante 12 horas. Evaporou-se a água a pressão reduzida, tomando cuidado de não aquecer o banho acima de 50°C, obtendo-se um sólido branco envolto de um óleo amarelado. Essa mistura foi diluída com acetona à quente e filtrada para a retirada do sólido. Esse processo de lavagem foi repetido diversas vezes. A acetona foi retirada à pressão reduzida (banho ≤ 50°C) obtendo-se 9,37g de um óleo amarelo. Esse material foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se sílica comum (70 - 230 Mesh) e como eluente uma mistura de acetona / diclorometano (1:1). As frações foram agrupadas e o solvente retirado à pressão reduzida, fornecendo o produto 124

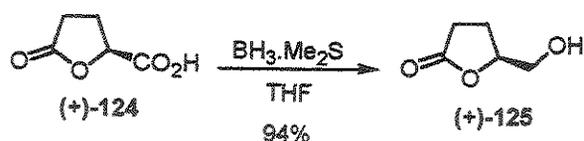
¹⁶¹ Stamos, D. P., Chen, S. S. and Kishi, Y. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7552-7553.

na forma de um óleo amarelado que após 1,5 horas em bomba de vácuo rendeu 5,727g (84,7%) de um sólido ligeiramente amarelado.

Dados para o éster metílico do composto 124:

RMN¹H (300 MHz - CDCl₃) δ: 2,28 - 2,40 (m, 1H); 2,50 - 2,67 (m, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,96 (t, J = 5,64Hz, 1H); **RMN¹³C (75MHz - CDCl₃)** δ: 170,22; 75,54; 25,67; 26,58; 175,86; 52,63. $[\alpha]_D +5,9$ (c 3,1 em MeOH)

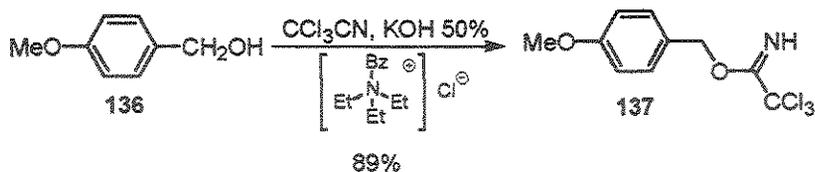
5.2.3 - Preparação do Composto (125) → (5S)-5-hidroximetiltetraidro-2-furanona



Em um balão de 50 mL de 3 bocas, acoplado a um condensador de refluxo e contendo 0,5g (3,84 mmol) da lactona 124 em 3,5 mL de THF anidro e atmosfera de argônio, adicionou-se (a temperatura ambiente) 0,44 mL (4,42 mmol; 1,15 eq.) de borana complexada em dimetil sulfeto (BH₃.Me₂S) durante 50 minutos, sob vigorosa agitação magnética. Após 3 horas de reação adicionou-se 2,8 mL de metanol e destilou-se a temperatura ambiente. Adicionou-se mais 4,6 mL de metanol e repetiu-se a destilação anterior. Após as destilações deixou-se durante 1 hora em bomba de vácuo. O resíduo amarelo obtido foi destilado lentamente (185°C, 0,5 mmHg) em um sistema “Kugelrhor”, fornecendo 0,421g (94%) do álcool 125 na forma de um óleo incolor.

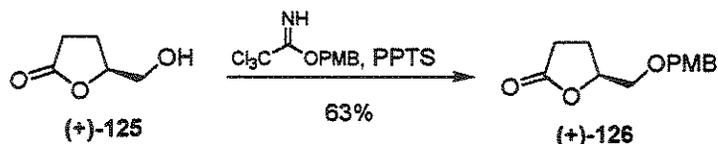
RMN¹H (300 MHz - CDCl₃) δ: 2,15 (dddd, J = 12,6; 9,9; 8,1; 6,9Hz, 1H); 2,28 (dddd, J = 12,6; 9,3; 7,5; 6,3Hz, 1H); 2,54 (ddd, J = 17,7; 9,3; 8,1Hz, 1H); 2,64 (ddd, J = 17,7; 9,9; 6,0Hz, 1H); 2,92 (sl, 1H); 3,66 (dd, J = 12,45; 4,5Hz, 1H); 3,90 (dd, J = 12,45; 3,0Hz, 1H); 4,64 (dddd, J = 7,5; 6,9; 4,5; 3,0Hz, 1H); **RMN¹³C (75MHz - CDCl₃)** δ: 64,04; 80,82; 23,09; 28,64; 177,77.; **I.V. (v_{max}, filme cm⁻¹):** 3417; 2938; 1770; 1355; 1189; 1062; 948.; $[\alpha]_D +31,9$ (c 2,9 em EtOH).

5.2.4 - Preparação do Composto (137) → 2,2,2-tricloro-1-(4-metoxibenziloxi)-1-etanimina



Em um balão de 50 mL contendo 1,0g (7,23 mmol) do álcool *p*-metóxi benzílico 136 em 10 mL de diclorometano, adicionou-se 10 mL de uma solução de KOH 10% e 15 mg de cloreto de benzil trietil amônio. A mistura resultante foi agitada na faixa de -10 à -15°C durante 5 minutos. Após esse tempo adicionou-se gota à gota 0,87 mL (1,253g ; 8,68 mmol; 1,2 eq.) de tricloro acetonitrila. A mistura resultante foi agitada na mesma temperatura por 0,5 hora e depois à temperatura ambiente por mais 0,5 hora. Separou-se fase orgânica da aquosa e esta última foi lavada 3 vezes com diclorometano. As frações orgânicas foram agrupadas com a fase orgânica separada inicialmente, secada com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e concentrada à pressão reduzida, fornecendo 1,820g (89%) do produto 137 na forma de um óleo avermelhado.

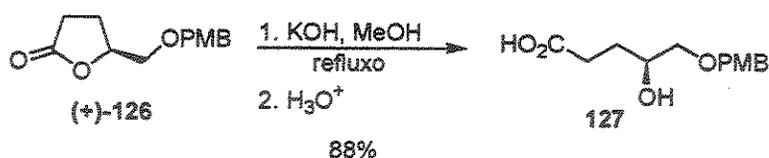
5.2.5 - Preparação do Composto (126) → (5*S*)-5-(4-metoxibenziloximetil) tetraidro-2-furanona



Em um balão de 25 mL contendo 0,758g (3,9 mmol; 2 eq.) do tricloroacetoimidato 137, 98 mg (0,39 mmol; 10%) de *p*-tolueno sulfonato de piridínio (PPTS) tudo em 5 mL de diclorometano, adicionou-se de uma vez o 0,226g (1,95 mmol) do álcool 125 em 5 mL de diclorometano e manteve-se a reação sob agitação magnética durante 12 horas. Após esse tempo retirou-se o solvente à pressão reduzida, obtendo-se um resíduo sólido, que posteriormente foi lavado várias vezes com uma mistura de diclorometano/hexano 19:1. Concentrou-se o solvente da lavagem à pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna flash (sílica 230 - 400 Mesh) utilizando-se como eluente hexano / acetato de etila (1:1). As frações foram agrupadas e concentradas à pressão reduzida, fornecendo 0,262g (63%) do produto 126 na forma de um óleo incolor.

RMN¹H (300 MHz - CDCl₃) δ : 2,10 (dddd, $J = 12,81; 9,88; 6,95; 5,85$ Hz, 1H); 2,27 (dddd, $J = 12,8; 9,88; 7,68; 5,69$ Hz, 1H); 2,47 (ddd, $J = 17,5; 9,88; 6,95$ Hz, 1H); 2,61 (ddd, $J = 17,5; 9,88; 6,59$ Hz, 1H); 3,55 (dd, $J = 10,98; 3,39$ Hz, 1H); 3,64 (dd, $J = 10,98; 3,29$ Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,49 (d, $J = 2,16$ Hz, 2H); 4,62 - 4,69 (m, 1H); 6,88 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 7,24 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); **RMN¹³C (75MHz - CDCl₃)** δ : 71,15; 78,99; 24,01; 28,26; 177,52; 73,19; 129,36; 113,89; 129,77; 159,44; 55,18.
 $[\alpha]_D + 9,7$ (c 1,0 em CHCl₃).

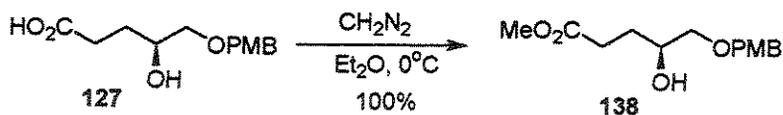
5.2.6 - Preparação do Composto (127) \rightarrow ácido (4S)-4-hidróxi-5-(4-metóxi benzilóxi) pentanóico



Em um balão de 15 mL contendo 151 mg (0,64 mmol) da lactona 126 em 7,5 mL metanol destilado (MeOH), adicionou-se 43,2 mg (0,77 mmol, 1,2 eq.) de hidróxido de potássio e levou-se o sistema ao refluxo durante 3 horas. Após esse período, retirou-se o metanol à pressão reduzida, através de um evaporador rotativo, adicionou-se ao resíduo 15 mL de acetato de etila e acidificou-se o meio (pH \sim 5) com uma solução de ácido clorídrico (HCl) 5%. Separou-se as fases e a fase aquosa foi lavada diversas vezes com acetato de etila (4 x 5 mL). Agrupou-se as fases orgânicas, secou-se com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e concentrou-se em evaporador rotativo à pressão reduzida, obtendo-se 144 mg (88,5%) do produto 127, na forma de um óleo amarelado, que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia.

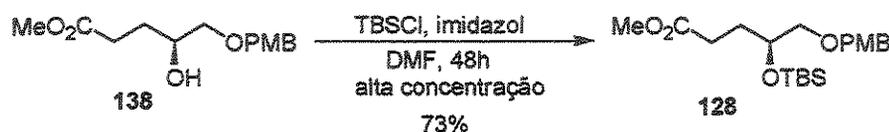
LV. (v_{max} , filme cm⁻¹): 3428; 2930; 2861; 1713; 1650; 1612; 1513; 1244; 1174; 1089; 1033; 819.

5.2.7 - Preparação do Composto (138) \rightarrow (4S)-4-hidróxi-5-(4-metóxi- benzilóxi) pentanoato de metila



Em um balão de 25 mL contendo 209 mg (0,82 mmol) do ácido 127 em 10 mL de éter etílico destilado, adicionou-se lentamente à 0°C uma solução etérea de diazometano até o meio ficar amarelado (excesso de diazometano). Deixou-se o sistema aberto e em repouso durante 30 minutos e após, retirou-se o solvente à pressão reduzida em um evaporador rotativo. O resíduo obtido foi filtrado em coluna cromatográfica (sílica 70 - 230 Mesh) com éter etílico como eluente, após foi novamente concentrado à pressão reduzida, resultando em 220 mg (100%) do produto 138 como um óleo levemente amarelado. RMN^1H (80 MHz - CDCl_3) δ : 1,75 (m, 2H); 2,4 (m, 2H); 3,4 (m, 2H); 3,7 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 4,4 (s, 2H); 6,8 (d, J=9Hz, 2H); 7,2 (d, J=8Hz, 2H).; LV. (v_{max} , filme cm^{-1}): 3471; 2921; 2854; 1733; 1612; 1511; 1438; 1247; 1172; 1085; 1031.

5.2.8 - Preparação do Composto (128) \rightarrow (4S)-4-[*tert*-butil(dimetil)-sililóxi]-5-(4-metóxi benzilóxi) pentanoato de metila

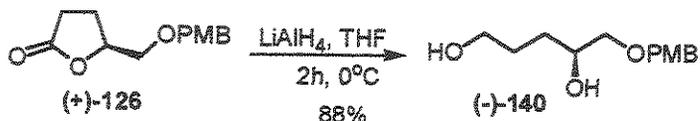


Em um balão de 5 mL contendo 108 mg (0,40 mmol) do hidróxi éster 138, 109 mg (1,6 mmol; 4 eq) de imidazol e 120,6 mg (0,80 mmol; 2 eq) de cloreto de *tert*-butil dimetil silano (TBSCl), adicionou-se dimetil formamida (DMF) anidra o suficiente para formar uma pasta (de 2 a 3 gotas) e deixou-se sob vigorosa agitação magnética e atmosfera de argônio durante 4 dias. Após esse período, diluiu-se o meio com 4 mL de diclorometano e transferiu-se para um funil de separação onde adicionou-se mais 10 mL de diclorometano destilado. Lavou-se a fase orgânica várias vezes com água destilada (4 x 5 mL) e secou-se com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4). O solvente foi retirado à pressão reduzida através de um evaporador rotativo resultando em um resíduo amarelado, que após purificação por cromatografia em coluna (sílica 70 - 230 Mesh), utilizando-se como eluente hexano - acetato de etila 1:1, resultou em 111 mg (73%) do produto 128 na forma de um óleo incolor.

RMN^1H (300 MHz - CDCl_3) δ : -0,007 (s, 6H); 0,866 (s, 9H); 1,75 (m, 1H); 1,91 (m, 1H); 2,37 (dd, J=6,9; 3,3Hz, 1H); 2,39 (dd, J=6,9; 3,6Hz, 1H); 3,31 (dd, J=9,9; 6Hz, 1H); 3,38 (dd, J=9,9; 5,4Hz, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,86 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 6,88 (d,

$J=8,7\text{Hz}$, 2H); 7,26 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H); RMN^{13}C (75MHz - CDCl_3) δ : 73,95/72,93; 70,12; 29,43; 174,59; 51,38; 130,56; 129,42; 113,85; 159,44; 55,17; -5,25 e -4,74; 25,63; 17,86.

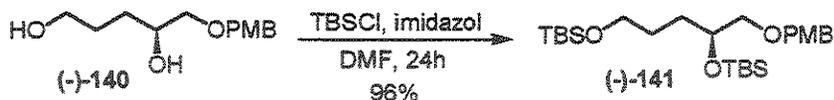
5.2.9 - Preparação do Composto (140) \rightarrow (4S)-5-(4-metóxi-benzilóxi) pentano-1,4-diol



Em um balão de 25 mL contendo 32,1 mg (0,846 mmol, 2 eq) de hidreto de lítio e alumínio (LAH) dissolvido em 3,5 mL de tetraidrofurano (THF) anidro, adicionou-se (em banho de gelo e atmosfera de argônio) 100 mg (0,423 mmol) da lactona 126, dissolvida em 2 mL de THF anidro. Após duas horas de vigorosa agitação magnética, diluiu-se com 15 mL de éter etílico destilado, adicionou-se duas gotas de água destilada e deixou-se agitando durante 10 minutos. Então adicionou-se duas gotas de uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) 10% e deixou-se mais 10 minutos. Após esse tempo adicionou-se mais seis gotas de água destilada e após mais 10 minutos houve a formação de um precipitado branco no meio, que foi filtrado e lavado diversas vezes com éter etílico destilado. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e concentrada à pressão reduzida, fornecendo 103 mg de um óleo incolor. Esse material foi purificado através de coluna cromatográfica (sílica 70 – 230 mesh), utilizando-se uma mistura de hexano : acetato de etila (1:1) como eluente, fornecendo 89,4 mg (88%) do diol 140, na forma de um óleo viscoso e incolor.

RMN^1H (300 MHz - CDCl_3) δ : 1,41- 1,62 (m, 2H); 1,69 (quint, $J=6,6\text{Hz}$, 2H); 2,52 – 2,72 (sl, 2H); 3,32 (dd, $J=9,3$; 7,8Hz, 1H); 3,47 (dd, $J=9,3$; 3,3Hz, 1H); 3,56 – 3,74(m, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,78 – 3,88 (m, 1H); 4,48 (s, 2H); 6,89 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H); 7,26 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H); RMN^{13}C (75MHz - CDCl_3) δ : 72,97 / 74,12 ; 70,29 ; 28,89 / 29,91; 62,69; 130,13; 129,6; 113,97; 159,61; 55,16; **L.V.** (ν_{max} , filme cm^{-1}): 3448; 2927; 2862; 1612; 1514; 1462; 1246; 1090; 1034; 820. $[\alpha]_D$ -8,4 (c 1,0 em EtOH).

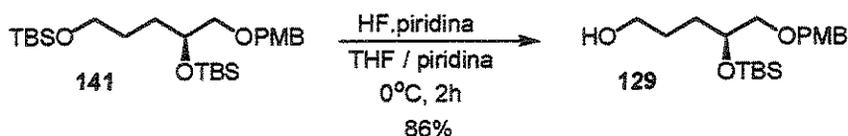
5.2.10 - Preparação do Composto (141) → 1-[(2*S*)-2,5-bis-(*tert*-butil-dimetil-sililóxi)-pentilóxi metil]-4-metóxi benzeno



Em um balão de 25 mL contendo 700 mg (2,91 mmol) do diol 140, adicionou-se 1,66 g (11 mmol, 3,8 eq) de cloreto de *tert*-butil dimetil silila e 2,99 g (44 mmol, 4eq em relação ao TBSCl) de imidazol, tudo sob atmosfera de argônio. Adicionou-se em seguida dimetil formamida anidra (DMF), gota a gota até formar um pasta (tudo sob vigorosa agitação magnética). Após 24 horas de reação diluiu-se o meio com 20 mL de diclorometano e lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio (4 x 5 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e concentrada à pressão reduzida, fornecendo um resíduo oleoso amarelado. Após ser purificado através de coluna cromatográfica à média pressão (sílica 230 – 400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (9:1), obteve-se 1,3 g (96%) do produto 141, na forma de um óleo incolor.

RMN¹H (300 MHz - CDCl₃) δ: 0,04 (s, 12H); 0,88 (s, 9H); 0,89 (s, 9H); 1,4 – 1,7 (m, 4H); 3,33 (dd, J=9,6; 5,4Hz, 1H); 3,37 (dd, J=9,6; 5,4Hz, 1H); 3,57 – 3,64 (m, 2H); 3,8 – 3,9 (m, 1H); 3,8 (s, 3H); 4,44 (s, 2H); 6,87 (dd, J=9; 2,4Hz, 2H); 7,25 (dd, J=8,7; 1,5Hz, 2H); **RMN¹³C (75MHz - CDCl₃)** δ: 72,91 / 74,43; 71,35; 28,4 / 30,83; 63,31; 130,81; 129,37; 113,81; 159,38; 55,16 ; -5,59 / -5,08 / -4,69; 17,94 / 18,11; 25,69 / 25,76; **I.V. (v_{max}, filme cm⁻¹):** 2952; 2856; 1614; 1514; 1468; 1361; 1252; 1095; 837; **[α]_D** -8,2 (c 1,2 em CHCl₃).

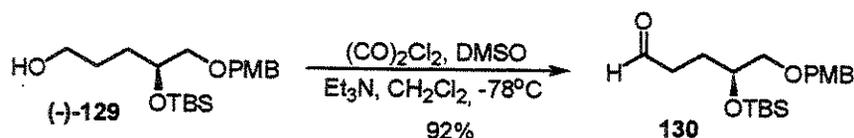
5.2.11 - Preparação do Composto (129) → (4*S*)-4-[*tert*-butil(dimetil) sililóxi]-5-(4-metóxi benzilóxi)pentano-1-ol



Em um frasco de de Nalgen® de 50 mL, contendo 400 mg (0,85 mmol) do álcool 141 dissolvido em 8 mL de tetraidrofurano, adicionou-se (à 0°C) 6 mL de uma solução de HF em piridina [solução preparada a partir de 0,8g de HF.Py (Aldrich) + 6,4 mL de THF +

1,6 mL de piridina]. Após 2 horas de reação, adicionou-se, à 0°C e gota a gota, uma solução saturada de Na₂CO₃ até pH > 7. Diluiu-se o meio com 40 mL de éter etílico e lavou-se com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e concentrada à pressão reduzida, fornecendo 420 mg de um resíduo amarelo. Esse material após ser purificado em coluna cromatográfica à média pressão (sílica 230 – 400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano: acetato de etila (9:1), forneceu 258 mg (86%) do álcool 129 desejado, na forma de um óleo incolor. **RMN¹H (300 MHz - CDCl₃)** δ: 0,061 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 1,62 (m, 4H); 2,04 (sl, 1H); 3,36 (dd, J=9,6; 6Hz, 1H); 3,42 (dd, J=9,6; 5,7Hz, 1H); 3,62 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,90 (m, 1H); 4,45 (s, 2H); 6,88 (d, J=8,7Hz, 2H); 7,25 (d, J=8,7HZ, 2H); **RMN¹³C (75MHz - CDCl₃)** δ: 73,86/72,97; 71,05; 31,30/28,17; 63,05; 130,38; 129,22; 113,69; 159,10; 55,23; -4,46 / -4,83; 25,83; 18,12; **L.V. (ν_{max}, filme cm⁻¹):** 3399; 2927; 2854; 1614; 1511; 1459; 1249; 1101; 1037; 829.

5.2.12 - Preparação do Composto (130) → (4S)-4-(terc-butil-dimetil-sililóxi)-5-(4-metóxi benzilóxi) pentanal

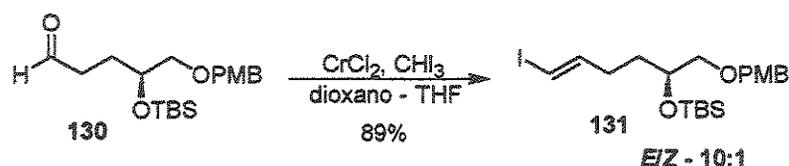


Em um balão de 15 mL contendo 26 μL (38,1 mg; 0,3 mmol; 1,2 eq.) de cloreto de oxalila em 2,5 mL de diclorometano anidro, resfriado à -78°C e sob atmosfera de argônio adicionou-se, com vigorosa agitação magnética, 43 mL (47 mg; 0,6 mmol; 2 eq. em relação ao cloreto de oxalila) de dimetil sulfóxido anidro (DMSO). Após 20 minutos adicionou-se o 89 mg (0,25 mmol) do álcool 129 dissolvido em 2 mL de diclorometano anidro. Depois de 15 minutos adicionou-se 0,17 mL (121,4 mg; 1,2 mmol; 4 eq. em relação ao cloreto de oxalila) da trietil amina (Et₃N) e imediatamente levou-se o sistema à 0°C. Após 1,5 horas retirou-se o banho de gelo, adicionou-se mais diclorometano e solução saturada de cloreto de sódio (NaCl). Lavou-se duas vezes com uma solução 10% de ácido clorídrico (HCl) e mais duas vezes com água destilada. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e concentrada em evaporador rotativo à pressão reduzida, resultando em

81 mg (92%) do produto 130 na forma de um óleo amarelado, que foi imediatamente utilizado na etapa seguinte.

I.V. (ν_{\max} , filme cm^{-1}): 3457; 2927; 2854; 1724; 1610; 1511; 1465; 1249; 1035; 833; 777

5.2.13 - Preparação do Composto (131) → 1-[(2*S*,5*E*)-6-iodo-2-(*tert*-butil-dimetil-sililóxi)-5-hexeniloximetil]-4-metóxi benzeno

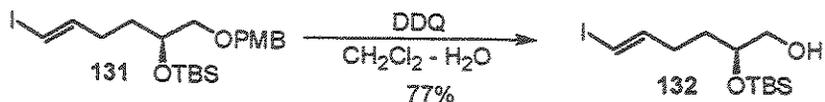


Em um balão contendo 164 mg (7,5 eq; 1,34 mmol) de cloreto de crômio II (CrCl_2), sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,6 mL de tetraidrofurano anidro, tomando-se o cuidado de manter a temperatura com um banho de água. Após 15 min sob vigorosa agitação magnética, adicionou-se gota a gota uma solução de 63 mg (0,179 mmol) do aldeído 130 e 133,8 mg (1,9 eq; 0,34 mmol) de iodofórmio, ambos dissolvidos em 3,5 mL 1,4-dioxano anidro. Após 2,5h adicionou-se 40 mL de éter etílico destilado e mais 20 mL de água destilada. Após a separação das fases, a porção aquosa foi saturada com cloreto de sódio sólido e extraída exaustivamente com acetato de etila. As frações orgânicas foram combinadas e lavadas com solução de tiosulfato de sódio 10%. Após secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração do solvente, restou um resíduo marrom escuro. A esse material foi adicionado algumas gotas de hexano, seguido de sucessivas precipitações para eliminação do iodofórmio. Após as precipitações o material oleoso foi purificado através de coluna cromatográfica com sílica normal (hexano/acetato de etila – 4/1, como eluente), resultando em 74,5 mg (89%) do iodeto vinílico 131 (numa mistura de *E/Z* – 10:1).

RMN¹H (300 MHz - CDCl_3) :: 0,042 (s, 6H); 0,88 (s, 9H); 1,6 (m, 2H); 2,1 (m, 2H); 3,32 (dd, $J=9,6; 6\text{Hz}$, 1H); 3,37 (dd, $J=9,6; 5,7\text{Hz}$, 1H); 3,82 (s, 4H); 4,45 (s, 2H); 5,99 (dt, $J=14,7; 1,5\text{Hz}$, 1H); 6,52 (dt, $J=14,7; 7,2\text{Hz}$, 1H); 6,89 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H); 7,26 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H); **RMN¹³C (75MHz - CDCl_3)** δ : 73,39/74,45; 70,92; 31,97/33,52; 147,13; 74,95; 130,99; 129,89; 114,31; 159,90; 55,62; -4,68 / -4,20; 18,32; 26,09;

I.V. (ν_{\max} , filme cm^{-1}): 2925; 2854; 1610; 1511; 1463; 1249; 1089; 1035; 835.

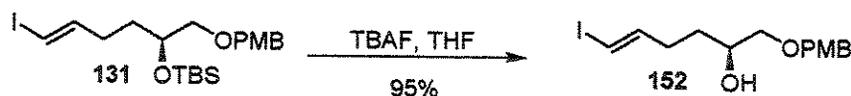
5.2.14 - Preparação do Composto (132) → (2*S*,5*E*)-6-iodo-2-(*terc*-butil-dimetil-sililóxi)-5-hexen-1-ol



Em um balão de 15 mL contendo 45 mg (0,094 mmol) do iodeto 131 dissolvido em uma mistura de diclorometano (2,4 mL) e água destilada (126 mL), adicionou-se 32,2 mg (0,142 mmol, 1,5 eq) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ). Após 50 minutos de reação diluiu-se com 10 mL de diclorometano e lavou-se com solução saturada de Na₂CO₃ (3 x 5 mL) e água destilada (1 x 5 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e concentrada à pressão reduzida, fornecendo 30 mg de um óleo viscoso e amarelo. Após purificação desse material através de cromatografia em coluna (sílica 70 – 230 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano: acetato etila (9:1), obteve-se 26 mg (77%) do álcool 132 na forma de um óleo incolor.

RMN¹H (300 MHz - CDCl₃) δ: 0,085 (s, 6H); 0,9 (s, 9H); 1,61 (td, J=11,1; 4,8Hz, 1H); 3,56 (dd, J=11,1; 4,2Hz, 1H); 3,70 – 3,78 (m, 1H); 6,03 (dt, J=14,1; 1,5Hz, 1H); 6,51 m (dt, J=141; 6,9Hz, 1H); **RMN¹³C (75MHz - CDCl₃)** δ: 65,99 ; 71,86; 31,69 / 32, 3 ; 146,14 ; 74,88 ; -4,86 / -4,83 ; 17,81; 25,6 : **I.V. (ν_{max}, filme cm⁻¹):** 3415; 2931; 2856; 1685; 1604; 1466; 1388; 1254; 1111; 1043; 837; 777.

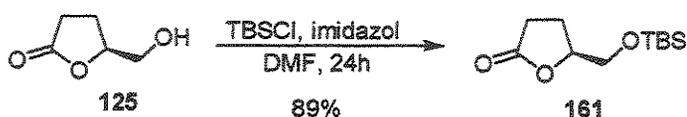
5.2.15 - Preparação do Composto (152) → álcool (1*S*,4*E*)-5-iodo-1-(4-metóxi- benziloxi metil)-4-pentenílico



Em um balão contendo 100 mg (0,21 mmol) do iodeto 131 dissolvido em 15 mL de tetraidrofurano (THF) destilado, adicionou-se gota a gota uma solução de 109,8 mg (2 eq; 0,42 mmol) de fluoreto de tetrabutil amônio (TBAF.xH₂O) em 4,5 mL de THF. A reação foi mantida durante 12 h, após o qual o meio reacional foi concentrado à pressão reduzida (em evaporador rotativo). O resíduo resultante foi diluído com éter etílico, lavado (3 x 5 mL) com solução saturada de cloreto de amônio (NH₄Cl), em seguida lavado (2 x 3 mL)

com solução de tiosulfato de sódio 10 % ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) e finalmente com água destilada (2 x 3 mL). A fase etérea foi secada com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4), filtrada e concentrada a pressão reduzida, fornecendo 72 mg (95%) do álcool 152 na forma um óleo amarelado, que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia. RMN^1H (à 500 MHz ; CDCl_3): δ - 1,51 m (2 H); 2,13 m (1 H); 2,20 m (1 H); 2,49 sl (1 H); 3,28 dd ($J = 9,3; 7,6\text{Hz}$, 1 H_1); 3,44 dd ($J = 9,5; 3,2\text{Hz}$, 1 H_1); 3,69 m (1 H_2); 3,80 s (3 H_{12}); 4,44 s (2 H_7); 6,01 dt ($J = 14,4; 1,5\text{Hz}$, 1 H_5); 6,49 ddd ($J = 14,4; 7,3; 7,3\text{Hz}$, 1 H_5); 6,88 d ($J = 8,5\text{Hz}$, 2 H_{10}); 7,24 d ($J = 8,8\text{Hz}$, 2 H_9); I.V. (ν_{max} , filme cm^{-1}): 3417; 2918; 2860; 2357; 1610; 1514; 1460; $[\alpha]_D + 2,8$ (c 3,6 em CHCl_3).

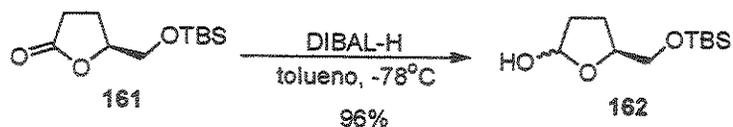
5.2.16 - Preparação do Composto (161) \rightarrow (5*S*)-5-(*tert*-butil-dimetil-sililóximetil) tetraidro-2-furanona



Em um balão contendo 133 mg (1,14 mmoles) da lactona 125, 343,7 mg (2 eq; 2,88 mmoles) de cloreto de *tert*-butil dimetil silano (TBS-Cl) e 232,8 mg (3,42 mmoles) de imidazol, adicionou-se algumas gotas de dimetilformamida (DMF) anidra, o suficiente para formar uma pasta. Após 24 horas sob atmosfera de argônio e vigorosa agitação magnética, diluiu-se com 15 mL de diclorometano e lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem com sulfato de sódio anidro e concentração à pressão reduzida, obteve-se um resíduo amarelado que foi purificado através de coluna cromatográfica com sílica comum (hexano/acetato de etila - 1/1, como eluente), resultando em 232 mg (89%) da lactona siliada 161 na forma de um óleo incolor.

RMN^1H (à 300 MHz, CDCl_3): δ - 0,054 s e 0,061 s (3 H_6 e 3 H_6'); 0,86 s (9 H_7); 2,22 m (2 H_3); 2,46 ddd ($J = 10,9; 9,9; 6,6\text{Hz}$, 1 H_4); 2,60 ddd ($J = 17,6; 10,3; 7,3\text{Hz}$, 1 H_4); 3,67 dd ($J = 11,4; 3,4\text{Hz}$, 1 H_1); 3,85 dd ($J = 11,4; 3,3\text{Hz}$, 1 H_1); 4,57 dddd ($J = 8,4; 5,1; 3,3; 3,3\text{Hz}$, 1 H_2); I.V. (ν_{max} , filme cm^{-1}): 2935; 2858; 1466; 1415; 1356; 1257; 1120; 1032; 943; 841; 777.

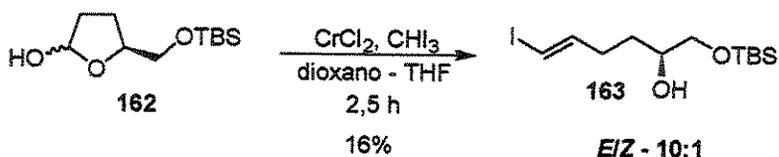
5.2.17 - Preparação do Composto (162) → (5S)-5-[*tert*-butil(dimetil)sililóximetil] tetraidro-2-furanol



Em um balão contendo 130 mg (0,56 mmol) da lactona 161 dissolvida em 2 mL de tolueno anidro, sob atmosfera de argônio e refrigerada à -78°C , adicionou-se gota a gota 0,84 mL (1,5 eq; 0,84 mmol) de hidreto de diisobutil alumínio (DiBAL-H). Após 1h40min de reação adicionou-se, cuidadosamente, 0,7 mL de metanol destilado deixando por 20 min. Após esse tempo levou-se o sistema à 0°C deixando mais 20 min. Adicionou-se 10 mL de éter etílico, levando posteriormente o sistema à temperatura ambiente. Após aumentar a temperatura adicionou-se 4 gotas de água destilada e seguidos 30 min, a suspensão foi filtrada sob vácuo e lavada exaustivamente com acetato de etila. A fase orgânica secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada para fornecer 125 mg (96%) do lactol sililado 162 na forma de um óleo incolor, submetido a etapa seguinte sem purificação prévia, tomando-se o cuidado de secar antes com benzeno.

RMN¹H (à 300 MHz, CDCl₃): δ - 0,08 s (6 H); 0,90 s (9 H); 1,46 m (1 H); 1,56 m (1 H); 1,71 m (2 H); 2,75 sl (1 H); 3,41 dd (J = 9,9; 7,7Hz, 1 H); 3,65 m (3H).

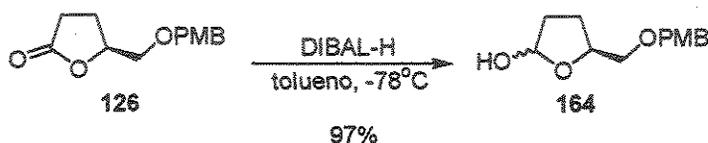
5.2.18 - Preparação do Composto (163) → álcool (1S,4E)-1-[*tert*-butil(dimetil) sililóxi-metil]-5-iodo-4-pentenílico



Em um balão contendo 397 mg (7,5 eq; 3,23 mmoles) de cloreto de crômio II (CrCl₂), sob atmosfera de argônio, adicionou-se 1,4 mL de tetraidrofurano anidro, tomando-se o cuidado de manter a temperatura com um banho de água. Após 15 min sob vigorosa agitação magnética, adicionou-se gota a gota uma solução de 100 mg (0,43 mmol) do lactol 162 e 322,8 mg (1,9 eq; 0,82 mmol) de iodofórmio, ambos dissolvidos em 8 mL 1,4-dioxano anidro. Após 2,5h adicionou-se 40 mL de éter etílico destilado e mais 20 mL de água destilada. Após a separação das fases, a porção aquosa foi saturada com cloreto de

sódio sólido e extraída exaustivamente com acetato de etila. As frações orgânicas foram combinadas e lavadas com solução de tiosulfato de sódio 10%. Após secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração do solvente, restou um resíduo marrom escuro. A esse material foi adicionado algumas gotas de hexano, seguido de sucessivas precipitações para eliminação do iodofórmio. Após as precipitações o material oleoso foi purificado através de coluna cromatográfica com sílica normal (hexano/acetato de etila – 4/1, como eluente), resultando em 24 mg (16%) do iodeto vinílico 163.

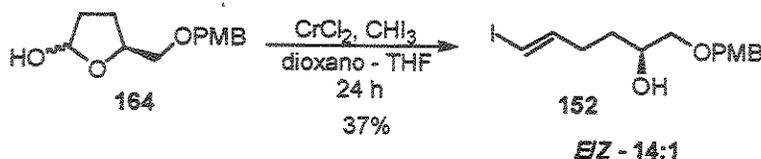
5.2.19 - Preparação do Composto (164) → (5S)-5-(4-metóxi-benziloxi-metil)-tetraidro-2-furanol



Em um balão contendo 126 mg (0,53 mmol) da lactona 126 dissolvida em 2 mL de tolueno anidro, sob atmosfera de argônio e refrigerado à -78°C , adicionou-se gota a gota 0,64 mL (1,2eq; 0,64 mmol) de hidreto de diisobutil alumínio (DiBAL-H) Após 3 horas de reação adicionou-se, cuidadosamente, 0,5 mL de metanol destilado e seguidos 20 min, levou-se o sistema à 0°C deixando por mais 20 min. Adicionou-se então 10 mL de éter etílico destilado, levando-se posteriormente o sistema à temperatura ambiente. Adicionou-se 2 gotas de água destilada e após 20 minutos, o sólido em suspensão foi filtrado sob vácuo e lavado exaustivamente com acetato de etila. Após concentração sob pressão reduzida e purificação por coluna cromatográfica usando sílica flash (acetato de etila/hexano – 2/1, como eluente), obteve-se 123 mg (97%) do lactol 164 na forma de um óleo incolor.

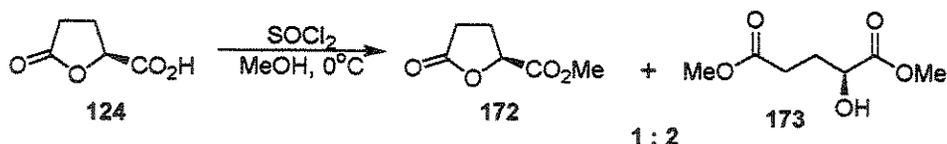
RMN¹H (à 300 MHz, CDCl₃): δ - 1,46 - 2,04 m (4H); 3,24 d (J = 4,8Hz, 1 H); 3,36 dd (J = 4,4; 3,7Hz, 1 H); 3,67 s (3 H); 4,0 - 4,12 m (1 H); 4,34 d (J = 13,2Hz, 2 H); 5,23 s e 5,35 s (1 H); 6,69 d (J = 8,4Hz, 2 H); 7,09 d (J = 8,1Hz, 2 H); **L.V.** (v_{max} , filme cm^{-1}): 3415; 2916; 2854; 1612; 1512; 1458; 1250; 1174; 1066; 1030; 818

5.2.20 - Preparação do Composto (152) → álcool (1*S*,4*E*)-5-iodo-1-(4-metóxi-benzilóxi-metil)-4-pentenílico



Em um balão contendo 387,14 mg (7,5 eq; 3.15 mmol) de cloreto de crômio II (CrCl₂) adicionou-se 1,4 mL de tetraidrofurano (THF), tomando o cuidado de refrigerar o balão com o crômio. Após 20 min sob vigorosa agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se gota a gota (através de cânula) uma solução de 100 mg (0,42 mmol) do lactol 164 e 315 mg (1,9 eq; 0,8 mmol) de iodofórmio, ambos dissolvidos em 8 mL de 1,4-dioxano anidro. Após 12 horas de reação adicionou-se 40 mL de éter etílico e 20 mL de água destilada. A fase orgânica foi separada, a fase aquosa saturada com cloreto de sódio (NaCl) sólido e tratada com 0,3 mL de etileno diamina. Extraiu-se a fase aquosa exaustivamente com éter etílico e após combinar todas as porções orgânicas, lavou-se (1 x 7 mL) com tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃) 10% e com solução de ácido clorídrico 10% (1 x 5 mL). A fase etérea foi secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada à pressão reduzida, fornecendo um resíduo marrom escuro contendo óleo e sólido. A esse material adicionou-se algumas gotas de hexano destilado e com o auxílio de uma pipeta de Pasteur transferiu-se o solvente para outro balão. Repetiu-se esse procedimento 3 vezes e após concentrar a solução de hexano, obteve-se um óleo marrom com menos sólido. Novamente adicionou-se algumas gotas de hexano e transferiu-se para outro recipiente e concentrou-se. Esse procedimento foi realizado 3 vezes. O resíduo marrom resultante foi purificado através de coluna cromatográfica com sílica comum (hexano/acetato de etila – 1/2, como eluente), resultando em 56 mg (37%) do iodeto 152, na forma de um óleo amarelo claro.

5.2.21 - Preparação do Composto (172) → (2*S*)-5-oxatetraidro-2-furancarboxilato de metila

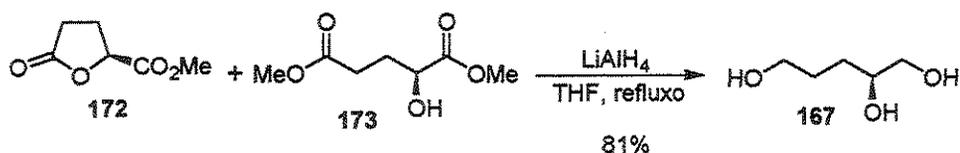


Em um balão contendo 1,5 g (11,53 mmoles) da lactona 124 dissolvida em 29 mL de metanol destilado e refrigerada à 0°C, adicionou-se cuidadosamente 1,85 mL (2,2 eq; 24,5 mmoles) de cloreto de tionila (SOCl₂), durante um período de 1 hora. Após 12 horas de reação, o solvente foi retirado à pressão reduzida e o resíduo deixado em bomba de vácuo durante 30 min. Esse material foi filtrado em uma coluna com sílica, concentrado e purificado em coluna cromatográfica contendo sílica comum (hexano/acetato de etila – 1/1, como eluente), fornecendo 1,86 g da mistura da lactona 172 e do hidróxi éster 173.

Substrato 172: RMN¹H (à 300 MHz, CDCl₃): δ - 1,92 ddd (J = 8,1; 8,1; 6,6Hz, 1 H); 1,97 ddd (J = 8,1; 8,1; 6,2Hz, 1 H₂); 2,16 ddd (J = 7,3; 7,3; 4,0Hz, 1 H); 2,21 ddd (J = 7,7; 7,7; 4,0Hz, 1 H); 3,82 s (3 H₆); 4,97 dd (J = 7,0; 4,0Hz, 1 H); RMN¹³C (à 75 MHz, CDCl₃): 170,44; 75,60; 25,65/26,55; 176,06; 52,67

Substrato 173: RMN¹H (à 300 MHz, CDCl₃): δ - 2,30 – 2,66 m (4H); 2,74 sl (1 H); 3,69 s e 3,80 s (3 H₆ e 3 H₇); 4,25 dd (J = 8,1; 4,4Hz, 1 H); RMN¹³C (à 75 MHz, CDCl₃): 175,15; 69,39; 29,11/29,26; 173,70; 51,63/52,54;

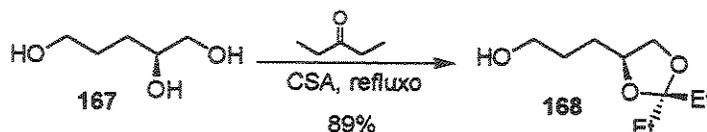
5.2.22 - Preparação do Composto (167) → (2S)-pentano-1,2,5-triol



Em um balão contendo 57,7 mg (3,8 eq; 1,52 mmoles) de hidreto de lítio e alumínio (LiAlH₄) em 3,5 mL de tetraidrofurano (THF) anidro, refrigerado à 0°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se gota a gota 58 mg (0,4 mmol) da lactona 172 em 1 mL de tetraidrofurano anidro. Ao término da adição aumentou-se a temperatura do sistema para 50°C deixando-se sob vigorosa agitação magnética durante 12 horas. Após esse tempo levou-se o sistema ao refluxo (~ 70°C) por 4 horas e então, refrigerou-se o sistema para 50°C e adicionou-se, cuidadosamente (gota a gota), 0,35 mL de água destilada. Decorridos 15 min a suspensão foi filtrada em celite, lavando-se primeiramente com THF e posteriormente com metanol (exaustivamente). Depois de concentrado, o resíduo foi purificado através de coluna cromatográfica com sílica comum (clorofórmio/metanol – 9/1, como eluente), resultando em 39 mg (81%) do triol 167, na forma de um óleo viscoso

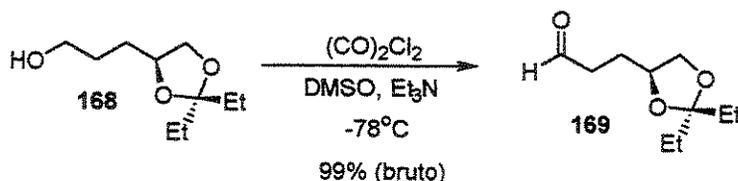
incolor. **RMN¹H** (à 300 MHz, CD₃OD): δ - 1,40 m (1 H₃); 1,62 m (3H); 3,42 dd (J = 10,9; 6,2Hz, 1 H); 3,48 dd (J = 11,3; 4,8Hz, 1 H); 3,57 m (3H); 4,88 s (3 H); **RMN¹³C** (à 75 MHz, CD₃OD): 63,03/67,37; 73,14; 29,73/30,81; **L.V.** (ν_{\max} , filme cm⁻¹): 3456; 2927; 2871; 1662; 1417; 1051; 876

5.2.23 - Preparação do Composto (168) → 3-[(4S)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il]-1-propanol



Em um balão contendo 718 mg (5,98 mmoles) do triol 167, adicionou-se 20 mL de 3-pentanona e 1 cristal de ácido cânfor sulfônico (CSA). O sistema foi levado à refluxo durante 24 horas, após o qual adicionou-se 3 gotas de trietil amina. Após 10 min os voláteis foram removidos à pressão reduzida e o resíduo purificado através de coluna cromatográfica com alumina (50 mesh), utilizando-se como eluente clorofórmio/metanol – 19/1, obtendo-se 996 mg (89%) do cetal 168 na forma de um óleo incolor. **RMN¹H** (à 300 MHz, CDCl₃): δ - 0,82 t (J = 7,3Hz, 3 H); 0,84 t (J = 7,3Hz, 3 H); 1,55 q (J = 7,3Hz, 2 H); 1,58 q (J = 7,3Hz, 2 H); 1,60 m (4H); 2,50 sl (1 H); 3,41 dd (J = 7,3; 7,3Hz, 1 H); 3,6 m (2H); 4,02 m (2H); **RMN¹³C** (à 75 MHz, CDCl₃): 70,21; 29,18/29,55/29,76/29,96; 62,44; 112,89; 7,72/8,02; **EM (EI) m/z**: 159 ([M-C₂H₅]⁺, 25%); 129 (6%); 11 (18%); 85 (70%); 75 (10%); 67 (15%); 57 (100%); 43 (25%); $[\alpha]_D^{20}$ +13,8 (c 2,9 em CHCl₃).

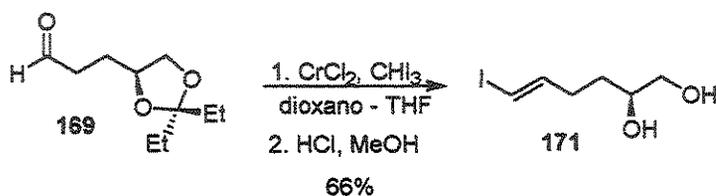
5.2.24 - Preparação do Composto (169) → 3-[(4S)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il] propanal



Em um balão contendo 5 mL de diclorometano seco, sob atmosfera de argônio e refrigerado à -78°C, adicionou-se 104,3 μ L (1,2 eq; 1,2 mmoles) de cloreto de oxalila.

Seguidos 5 min adicionou-se 170,3 μL (2 eq; 2,4 mmoles) de dimetil sulfóxido (DMSO). Após 30 min adicionou-se 188 mg (1 mmol) do álcool 168 dissolvido em 5 mL de diclorometano seco. Transcorridos 40 min adicionou-se 669 μL (4 eq; 4,8 mmoles) de trietil amina, seguido do aumento imediato da temperatura para à ambiente. Após 40 minutos diluiu-se a reação com 35 mL de diclorometano, lavando-se (2 x 5 mL) primeiramente com solução de cloreto de sódio ($\frac{1}{2}$ solução saturada e $\frac{1}{2}$ água destilada) e posteriormente com água destilada (1 x 7 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e concentrada à pressão reduzida, resultando em 185 mg (99%) aldeído 169 na forma de um óleo amarelo, utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia.

5.2.25 - Preparação do Composto (171) \rightarrow (2*S*,5*E*)-6-iodo-5-hexeno-1,2-diol

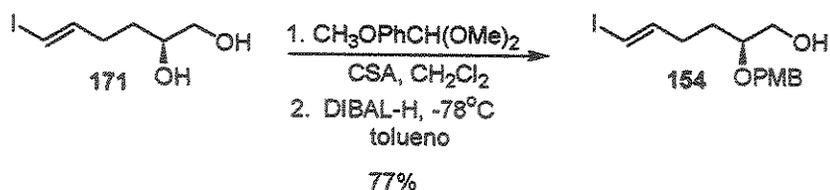


Em um balão contendo 1,82 g (7,5 eq; 15 mmoles) de cloreto de crômio II (CrCl_2), adicionou-se 6,6 mL de tetraidrofurano (THF) anidro, tomando-se o cuidado de manter sistema em um banho com água e com uma agitação magnética intensa. Após 20 min, adicionou-se gota a gota uma solução de 2 mmoles do aldeído 169 e 1,49 g (1,9 eq; 3,8 mmoles) de iodofórmio, em 40 mL de 1,4-dioxano anidro. Após 2,5h adicionou-se 200 mL de acetato de etila e 200 mL de uma solução de cloreto de sódio ($\frac{1}{2}$ solução saturada mais $\frac{1}{2}$ água destilada). As fases foram separadas, a porção aquosa saturada com cloreto de sódio sólido e lavada (6 x 50 mL) com acetato de etila. As porções orgânicas foram combinadas e lavada (1x 15 mL) com solução de tiosulfato de sódio 10%. Após concentração à pressão reduzida, o resíduo foi diluído com 70 mL de metanol destilado e tratado com 6 gotas de ácido clorídrico 2 mol/l. Após 2 horas o solvente foi retirado à pressão reduzida e o resíduo purificado através de coluna cromatográfica com sílica flash

(acetato de etila/hexano – 2/1, como eluente), fornecendo 320 mg (66%) do iodeto vinílico 171 na forma de um óleo amarelo claro.

IV (cm^{-1}): 3381; 2929; 1645; 1606; 1444; 1099; 1043; 935; 866; EM (EI) m/z : 224 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 31%); 211 (12%); 194 (10%); 180 (57%); 167 (100%); 127 (20%); 115 (25%); 97 (20%); 83 (40 %); 55 (80%); $[\alpha]_{\text{D}}$ -1 2,5 (c 2,4 em CHCl_3).

5.2.26 - Preparação do Composto (154) \rightarrow (2*S*,5*E*)-6-iodo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-hexen-1-ol

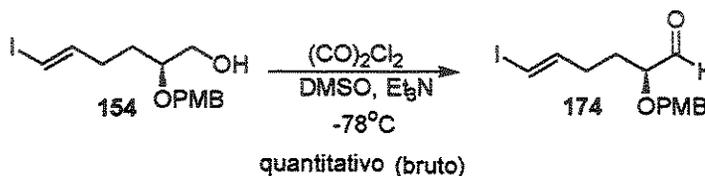


Em um balão contendo 350 mg (1,44 mmoles) do diol 171 dissolvido em 11 mL de diclorometano anidro, adicionou-se 16,7 mg (5 mmol%; 0,072 mmol) de ácido canforsulfônico (CSA) e 312,7 μL (1,2 eq; 331,5 mg ; 1,82 mmoles) de *p*-metóxi benzaldeído dimetil acetal. Após 1,5 h sob agitação e atmosfera inerte, adicionou-se 3 gotas de trietil amina destilada e ao final de 30 min, retirou-se o solvente à pressão reduzida. O resíduo foi mantido em bomba de vácuo durante 30 minutos. Após esse tempo adicionou-se 0,4 ml de benzeno seco e após remoção à pressão o resíduo deixou-se por mais 20 minutos em bomba de vácuo. Adicionou-se 15 mL de tolueno anidro, refrigerou-se à -78°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se gota a gota 5,8 mL (4 eq; 5,16 mmoles) de uma solução de hidreto de diisobutil alumínio em tolueno. Após 3,5 h de reação adicionou-se, cuidadosamente, 7 mL de metanol destilado e levou-se o sistema a temperatura ambiente. Seguidos 15 minutos, adicionou-se 70 mL de éter etílico destilado e após 15 minutos, 14 gotas de água destilada. Decorridos 30 min filtrou-se a suspensão sob vácuo (com auxílio de um funil de placa sinterizada) lavando-se exaustivamente o sólido com acetato de etila destilado. A solução orgânica foi concentrada à pressão reduzida fornecendo um resíduo amarelo que após purificação através de cromatografia em coluna (sílica flash; hexano/acetato de etila 2/1 como eluente) forneceu 576 mg de um óleo incolor. Esse

material foi mantido a 85°C e 0,5 mmHg em um micro destilador (Kugelrohr) durante 1,5 h. Após esse tempo restou 402 mg (77%) de um óleo incolor, caracterizado como o álcool 154.

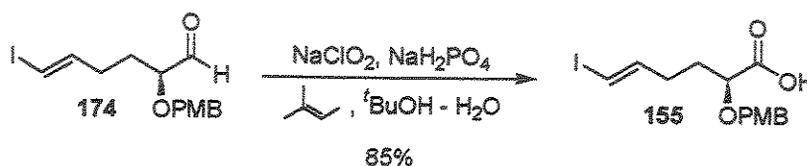
RMN¹H (à 500 MHz, CDCl₃): δ - 1,60 m (1 H₃); 1,70 m (1 H₃); 2,1 m (2 H₄); 3,47 m (1 H₂); 3,51 dd (J = 11,2; 5,6Hz, 1 H₁); 3,69 dd (J = 11,2; 3,4Hz, 1 H₁); 3,82 s (3 H₁₁); 4,49 s (2 H₇); 5,96 dt (J = 14,4; 1,5Hz, 1 H₆); 6,47 ddd (J = 14,4; 7,1; 7,1Hz, 1 H₅); 6,90 d (J = 8,8Hz, 2 H₁₀); 7,28 d (J = 8,8Hz, 2 H₉); **IV** (cm⁻¹): 3435; 2927; 2870; 1610; 1512; 1460; 1300; 1246; 1174; 1034; 949; 820. **EM (EI) m/z**: 235 ([M-I]⁺, 2%); 217 (1%); 199 (3%); 167 (3%); 137 (6%); 121 (100%); 109 (2%); 91 (5%); 78 (10%); [α]_D -16 (c 2,5 em CHCl₃).

5.2.27 - Preparação do Composto (174) → (2*S*,5*E*)-6-iodo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-hexenal



Em um balão contendo 1,5 mL de diclorometano anidro e refrigerado à -78°C, adicionou-se 30,4 μL (1,2 eq; 0,35 mmol) de cloreto de oxalila. Após 5 min adicionou-se, cuidadosamente, 49,7 μL (2 eq; 0,7 mmol) de dimetil sulfóxido (DMSO) anidro. Decorridos 30 min adicionou-se 104 mg (0,29 mmol) do álcool 154 dissolvido em (0,8 + 0,8 mL) de diclorometano anidro e 30 min depois adicionou-se 195,2 μL (4 eq; 1,4 mmol) de trietil amina e levou-se o sistema à temperatura ambiente Decorridos 30 min, diluiu-se o sistema com diclorometano (15 mL), lavando-se (2 x 7 mL) com solução saturada de cloreto de sódio, seguido da lavagem com água destilada (1 x 5 mL). Após secagem e filtração, retirou-se o solvente à pressão reduzida, obtendo-se o aldeído desejado 174 na forma de um óleo amarelado, que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia.

5.2.28 - Preparação do Composto (155) → ácido (2*S*,5*E*)-6-iodo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-hexenóico

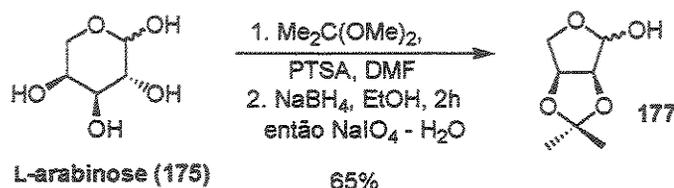


Em um balão contendo 0,29 mmol do aldeído 174 dissolvido em 6 mL de *tert*-butanol e refrigerado à 0°C, adicionou-se 1,5 mL (14,2 mmol) de 2-metil-2-buteno. Em outro frasco preparou-se 2,4 mL de uma solução aquosa com 212 mg (9,2 eq; 2,67 mmol) de clorito de sódio (NaOCl₂) e 240 mg (6,9 eq; 2 mmoles) de fosfato de sódio monobásico (NaH₂PO₄). Essa solução foi adicionada sobre o aldeído gota a gota durante 10 minutos. O banho de gelo foi retirado e o sistema foi bem vedado e mantido sob agitação magnética durante 12 h. Após esse tempo os voláteis foram retirados à pressão reduzida (com auxílio de um evaporador rotativo) e o resíduo dissolvido em 7 mL de água destilada. A fase aquosa foi lavada (2 x 7mL) com hexano destilado, acidificada para pH = 3 com solução de ácido clorídrico 10 % (HCl) e extraída (7 x 5 mL) com éter etílico destilado. A fase etérea foi agrupada e secada com sulfato de magnésio anidro e após concentração à pressão reduzida obteve-se 93 mg (85%) do ácido 155 na forma de um sólido amarelado, utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia.

RMN¹H (à 300 MHz, CDCl₃): δ - 1,88 ddd (J = 7,3; 6,9; 6,6Hz, 2 H₃); 2,18 ddd (J = 7,7; 7,3; 6,9Hz, 2 H₄); 3,88 s (3 H₁₂); 3,96 dd (J = 6,2; 6,2Hz, 1 H₂); 4,39 d (J = 11,1Hz, 1 H₇); 4,67 d (J = 10,8Hz, 1 H₇); 5,93 d (J = 14,2Hz, 1 H₆); 6,42 ddd (J = 14,2; 7,3; 7,3Hz, 1 H₅); 6,91 d (J = 8,4Hz, 2 H₁₀); 7,28 d (J = 9,1Hz, 2 H₉).

RMN¹³C (à 75 MHz, CDCl₃): 176,88; 75,67/76,06; 30,96/31,34; 144,68; 72,30; 128,87; 130,09; 114,08; 159,82; 55,26. **IV (cm⁻¹):** 3406; 2929; 1718; 1608; 1512; 1458; 1250; 1171; 1109; 1032; 947; 822. **[α]_D** - 53,3 (c 3,0 em CHCl₃).

5.2.29 - Preparação do Composto (177) → (3a*R*,6a*R*)-2,2-dimetilperidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ol

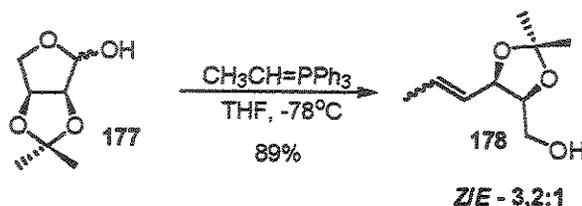


Em um balão de 125 mL contendo 5,0 g (33,3 mmol) de *L*-arabinose 175 em 60 mL de dimetil formamida (DMF) e 75 mg (0,39 mmol; 1,2 %) de ácido *p*-tolueno sulfônico (PTSA), adicionou-se 13,5 mL (11,43g; 109,8 mmol; 3,3 eq.) de 2,2'-dimetóxi propano, deixando-se sob agitação magnética e à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Após esse tempo destilou-se o DMF à pressão reduzida (banho de óleo ~80°C) obtendo-se um resíduo sólido levemente amarelado. Dissolveu-se este sólido em 45 mL de etanol absoluto e adicionou-se lentamente 0,945g (25 mmol; 0,74 eq.) de boridreto de sódio (NaBH₄) dissolvido em 45 mL de etanol absoluto. Após 2 horas de reação neutralizou-se o meio com ácido acético glacial, e retirou-se metade do solvente da mistura à pressão reduzida. Adicionaram-se 45 mL de água destilada e, aos poucos se adicionou 9,315 g (43,5 mmol; 1,3 eq.) de periodato de sódio (NaIO₄) deixando-se sob agitação magnética durante 20 minutos à 0°C. Após esse tempo retirou-se o banho de gelo e deixou-se a reação seguir durante mais 2 horas. Filtrou-se então a suspensão formada sob vácuo, lavando o sólido várias vezes com etanol. O solvente foi retirado à pressão reduzida, fornecendo um sólido branco que foi lavado diversas vezes com diclorometano destilado. Essa mistura de solvente foi secada com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e concentrada à pressão reduzida, fornecendo 3,45g (65%) do produto 177 (numa mistura de α/β = 3,8:1) como um óleo incolor após purificação através de cromatografia flash em coluna (sílica 230 - 400 Mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de éter etílico / éter de petróleo (1:1).
 Dados para o isômero α:

RMN¹H (300 MHz - CDCl₃) δ: 1,25 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 2,96 (sl, 1H); 3,93 (d, J = 10,25Hz, 1H); 4,1 (dd, J = 10,25; 3,66Hz, 1H); 4,51 (d, J = 5,85Hz, 1H); 4,77 (dd, J = 5,85; 3,66Hz, 1H); 5,35 (s, 1H); **RMN¹³C (75MHz - CDCl₃)** δ: 101,81; 85,12; 79,92; 71,90;

112,34; 24,58/26,06.; I.V. (v_{\max} , filme cm^{-1}): 3423; 2985; 2938; 2879; 1375; 1211; 1160; 1099; 1070; 1043.

5.2.30 - Preparação do Composto (178) \rightarrow (4*S*,5*R*)-2,2-dimetil-5-(1-propenil)-1,3-dioxolan-4-il-metanol

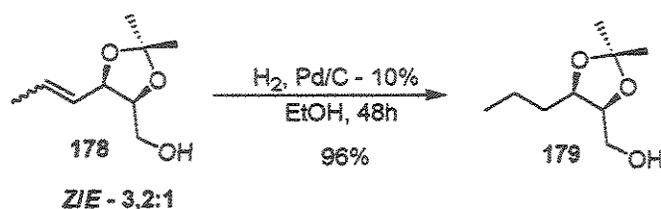


Em um balão de 50 mL contendo 1,156g (3,12 mmol; 2,5 eq.) de brometo de etil trifenil fosfônio em 7 mL de tetraidrofurano (THF) anidro, sob atmosfera de argônio e resfriado à -78° , adicionou-se 2,1 mL (3,12 mmol; 2,5 eq.) de *n*-butil lítio (*n*-BuLi) 1,48 mol/L. Ao término da adição levou-se o sistema à temperatura ambiente e deixou-se sob agitação magnética durante 1 hora. Adicionou-se então 0,200g (1,25 mmol) do lactol 177 em 3 mL de THF anidro e deixou-se durante 3 horas. Após esse tempo resfriou-se o sistema com ajuda de um banho de gelo, diluiu-se com hexano destilado e lentamente adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl). A mistura foi transferida para um funil de separação e lavada várias vezes com éter etílico. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e concentrou-se a mistura à pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelado com um pouco de sólido. Essa mistura foi purificada através de cromatografia em coluna flash (sílica 230 - 400 Mesh) utilizando-se como eluente uma mistura de éter etílico / éter de petróleo (1:1), obtendo-se 191mg (89%) da olefina 178 (numa mistura de (*Z*)/(*E*) igual à 3,2 : 1) na forma de um óleo incolor.

Dados para o isômero (*Z*):

RMN¹H (300 MHz - CDCl_3) δ : 1,39 (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 1,71 (dd, $J = 7,05\text{Hz}, 1,65\text{Hz}$, 3H); 2,96 (sl, 1H); 3,54 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 2H); 4,22 (dt, $J = 7,8; 6,3; 6,3\text{Hz}$, 1H); 5,01 (ddd, $J = 7,65; 7,2; 1,5\text{Hz}$, 1H); 5,58 (dq, $J = 11,2; 7,1; 7,1; 1,5\text{Hz}$, 1H); 5,74 (ddd, $J = 11,02; 7,2; 1,5\text{Hz}$, 1H); **RMN¹³C (75MHz - CDCl_3)** δ : 62,08; 72,63; 78,15; 129,29; 125,51; 13,48; 25,24/27,93; 108,44.; I.V. (v_{\max} , filme cm^{-1}): 3444; 2985; 2935; 2879; 1650; 1373; 1216; 1164; 1043.

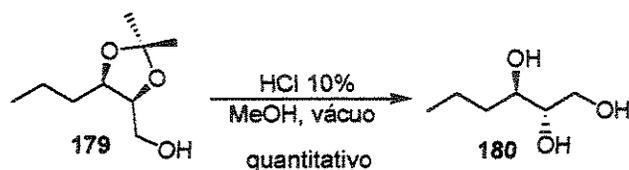
5.2.31 - Preparação do Composto (179) → (4*S*,5*R*)-2,2-dimetil-5-propil-1,3-dioxolan-4-il-metanol



Em um balão de 25 mL contendo 200 mg do catalisador Pd/C-10% sob vácuo, pressurizou-se com atmosfera de hidrogênio (1 atm) seguida da adição de 56 mL de etanol absoluto sob agitação magnética. Adicionou-se lentamente 4,03 g (23,4 mmol) da mistura de olefinas 178 e deixou-se agitando durante 48 horas. Após esse tempo retirou-se o solvente à pressão reduzida, diluiu-se o resíduo obtido com éter etílico e filtrou-se em uma coluna cromatográfica contendo sílica comum (70 - 230 Mesh). Após a retirada do solvente, o resíduo obtido foi purificado através de coluna cromatográfica comum (sílica 70 - 230 Mesh), obtendo-se 3,91 g (96%) do produto 179 na forma de um óleo incolor.

RMN¹H (300 MHz - CDCl₃) δ: 0,95 (t, J = 6,95Hz, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,47 (s, 3H); 1,36 - 1,60 (m, 4H); 2,21 (sl, 1H); 3,60 (sl, 2H); 4,11 - 4,20 (m, 2H).; **RMN¹³C (75MHz - CDCl₃)** δ: 61,70; 76,68; 77,93; 30,78; 19,69; 13,83; 25,36/28,11; 108.; **I.V. (v_{max}, filme cm⁻¹):** 3447; 2985; 2960; 2937; 28,75; 14,54; 1376; 1218; 1039.

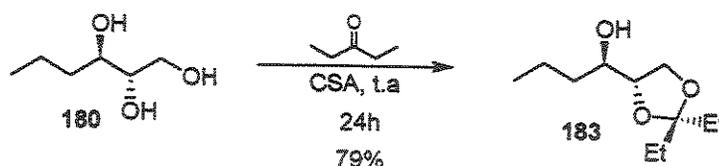
5.2.32 - Preparação do Composto (180) → (2*S*,3*R*)-hexano-1,2,3-triol



Em um balão de 125 mL contendo 2,50 g (14,4 mmoles) do acetonídeo 179 em 25 mL de metanol destilado, adicionou-se 20 gotas de uma solução aquosa de ácido clorídrico 10%. Decorridos 40 minutos sob agitação magnética, o solvente foi removido à pressão reduzida, em um evaporador rotativo. Após a retirada do solvente, deixou-se o sistema sob alto vácuo durante 5 minutos. Adicionaram-se novamente 25 mL de metanol destilado e

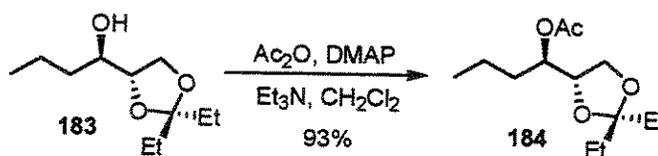
deixou-se mais 40 minutos. Após esse tempo retirou-se o solvente à pressão reduzida, como descrito anteriormente. Essa sistemática foi repetida 4 vezes. Ao final da última evaporação sob vácuo e alto vácuo (durante 30 minutos), obteve-se um 1,91 g (99%) do triol 180 na forma de um sólido branco. Esse que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia, tomando-se o cuidado de secar com benzeno seco.

5.2.33 - Preparação do Composto (183) → (1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il]butan-1-ol



Em um balão de 250 mL contendo 1,91 mg (14,2 mmol) do triol 180, adicionou-se 50 ml de 3-pentanona anidra e alguns cristais de ácido cânfor sulfônico. Após 24 horas de vigorosa agitação magnética, adicionou-se algumas gotas de trietil amina e após 10 minutos o solvente foi removido à pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de coluna cromatográfica normal com alumina (eluente: hexano/acetato de etila - 4:1), fornecendo 2,27 g (79%) do composto 183, como um óleo incolor. **RMN¹H (300 MHz - CDCl₃)** δ: 0,89 (t, J=7,2Hz, 3H); 0,91 (t, J=7,2Hz, 3H); 0,98 - 0,97 (m, 3H); 1,34 - 1,71 (m, 8H); 2,04 (sl, 1H); 3,81 - 4,14 (m, 4H). **RMN¹³C (75MHz - CDCl₃)** δ: 64,62; 70,27/78,85; 34,53; 18,74; 13,73; 112,74; 28,84/29,26; 7,72/7,93. **I.V. (v_{max}, filme cm⁻¹):** 3440; 2965; 3935; 1459; 1376; 1274; 1170; 1079; 919. **EM (ED) m/z :** 173 ([M-C₂H₅]⁺, 42%); 129 (20%); 81 (10%); 57 (100%).

5.2.34 - Preparação do Composto (184) → acetato de (1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il] butila

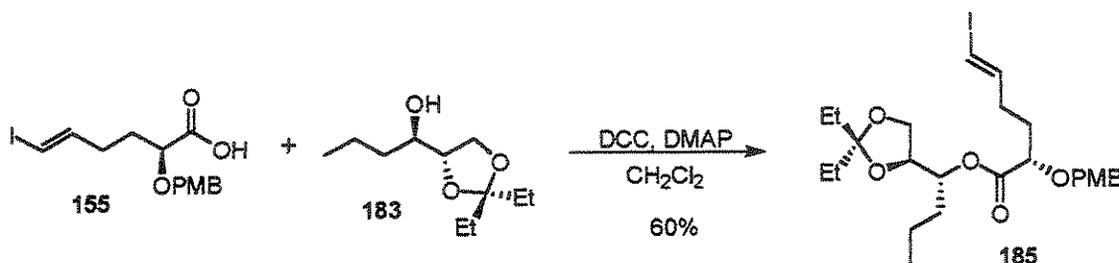


Em um balão de 5 mL contendo 23 mg (0,11 mmol) do cetil 183, 2,7 mg (0,022; 0,2 eq) de dimetil amino piridina (DMAP) e 17,2 mg (0,17 mmol; 1,5 eq.; 23,7 μL) de

triethyl amina (Et_3N) anidra, tudo dissolvido em 1,5 mL de diclorometano anidro, adicionou-se lentamente e à 0°C 16,1 μL (0,17 mmol; 17,4 mg; 1,5 eq.) de anidrido acético (Ac_2O) e deixou-se sob agitação magnética e atmosfera de argônio durante uma noite. Após esse tempo diluiu-se o meio com 10 mL de diclorometano e extraiu-se com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) várias vezes (4 x 5mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e o solvente retirado à pressão reduzida em rota evaporador, resultando em um resíduo oleoso de coloração amarelada. Esse foi purificado através de coluna cromatográfica com sílica flash (230 - 400 Mesh) dopada com 5% de triethyl amina, utilizando-se como eluente hexano - acetato de etila 9:1, resultando em 25 mg (93 %) do composto **184** como um óleo incolor.

RMN^1H (300 MHz - CDCl_3) δ : 0,884 - 0,972 (9H) sendo 0,908 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H) e 0,92 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H); 1,32 - 1,45 (m, 2H); 1,54 - 1,70 (m, 6H) sendo em 1,64 (q, $J=7,5\text{Hz}$); 2,09 (s, 3H), 3,78 (t, 7,5Hz, 1H); 4,04 (dd, $J=7,5$; 7,2Hz, 1H); 4,13 (ddd, $J=7,5$; 7,2; 5,1Hz, 1H); 5,09 (dt, $J=8$; 4,8Hz, 1H). RMN^{13}C (75MHz - CDCl_3) δ : 66,65; 73,31/77,51; 33,29; 18,65; 14,05; 113,81; 29,31/29,80; 8,09/8,23; 171,27; 21,27. I.V. (v_{max} , filme cm^{-1}): 2965; 2938; 1743; 1463; 1371; 1234; 1081; 921.

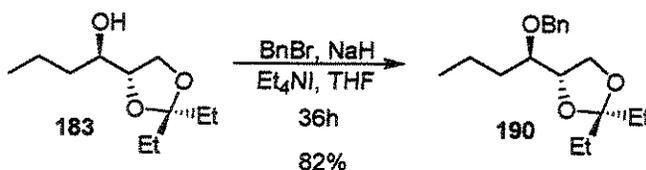
5.2.35 - Preparação do Composto (185) \rightarrow (2*S*,5*E*)-6-iodo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-hexenoato de (1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il] butila



Em um balão contendo 84 mg (0,22 mmol) do ácido **155** e 40,4 mg (0,9 eq; 0,2 mmol) do álcool **183**, ambos dissolvidos em 2,5 mL de tetraidrofurano anidro, adicionou-se 90,8 mL (2 eq; 0,44 mmol) de dicitcloexil carbodiimida (DCC) e 13,4 mg (0,5 eq; 0,11 mmol) de dimetil amino piridina (DMAP). A reação foi mantida sob vigorosa agitação magnética durante 24 horas. Filtrou-se o sistema, lavando-se exaustivamente com éter etílico que após concentração forneceu 202 mg de um resíduo oleoso marrom. Esse

material foi purificado em coluna cromatográfica com alúmina (hexano/diclorometano 2/1, como eluente), resultando em 73 mg (60%) do éster **185** na forma de um óleo incolor. **RMN¹H** (à 500 MHz, CDCl₃): δ - 0,88 t (J = 7,3Hz) 0,90 t (J = 7,3Hz) 0,93 t (J = 7,3Hz) (9 H_{12,21 e 21'}); 1,36 m (2 H₁₀); 1,62 q (J = 7,3Hz, 4 H_{20,21'}); 1,63 q (J = 7,3Hz, 2 H₁₁); 1,80 ddd (J = 13,9; 7,3; 7,3Hz, 2 H₃); 2,16 m (2 H₄); 3,71 dd (J = 7,3; 7,3Hz, 1 H₂); 3,81 s (3 H₁₈); 3,87 dd (J = 6,2; 6,2Hz, 1 H₇); 4,02 dd (J = 8,1; 6,5Hz, 1 H₇); 4,11 ddd (J = 6,5; 6,5; 6,5Hz, 1 H₈); 4,27 d (J = 10,9Hz, 1 H₁₃); 4,65 d (J = 10,9Hz, 1 H₁₃); 5,11 ddd (J = 9,8; 5,5; 5,5Hz, 1 H₉); 5,9 dt (J = 14,2; 1,1Hz, 1 H₆); 6,40 ddd (J = 14,2; 7,3; 7,3Hz, 1 H₅); 6,88 d (J = 8,4Hz, 2 H₁₆); 7,25 d (J = 8,8Hz, 2 H₁₅); **RMN¹³C** (à 125 MHz, CDCl₃): 172,28; 76,1/76,3/77,08; 29,21/29,92/31,77/32,02/33,46; 145,03; 66,79; 74,11; 18,69; 14,13; 72,23; 129,56; 130,08; 114,15; 159,75; 55,54; 113,73; 8,37/8,41; **IV** (cm⁻¹): 2964; 2931; 2879; 1747; 1610; 1512; 1462; 1248; 1163; 1080; 1036; 918. **EM (EI) m/z**: 531 ([M-C₂H₅]⁺, 30%); 347 (7%); 211 (15%); 185 (7%); 171 (25%); 137 (5%); 121 (100%); 99 (7%); 81 (10%). [α]_D - 50 (c 1,0 em CHCl₃).

5.2.36 - Preparação do Composto (190) → (4S)-4-[(1R)-1-benzilóxi-butil]-2,2-diethyl-1,3-dioxolane

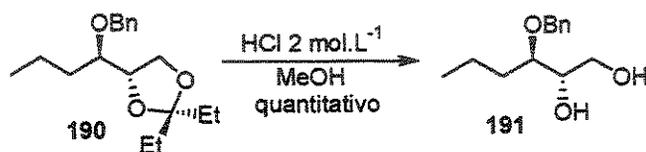


Em um balão contendo 65,2 mg (1,1 eq; 1,63 mmol) de hidreto de sódio (60% em óleo mineral) sob atmosfera de argônio, adicionou-se 1 mL de THF anidro sob vigorosa agitação. Após um minuto a agitação foi interrompida e após mais um minuto o líquido sobrenadante foi removido. Esse procedimento foi repetido mais uma vez. Em seguida foi adicionado ao sólido 1,5 mL de THF anidro e o sistema refrigerado à 0°C. Depois 300 mg (1,48 mmol) do álcool **183** dissolvido em 1,5 mL de THF anidro, foram adicionados sob vigorosa agitação magnética. Após 10 minutos adicionou-se de uma vez 20 mg (0,078 mmol) de iodeto de tetraetil amônio e 0,184 mL (1,05 eq; 265,1 mg; 1,55 mmol) de brometo de benzila. Após 3 horas de reação adicionou-se mais 65,2 mg de hidreto de sódio e 20 mg do iodeto de tetraetil amônio. Após 3 dias de reação o solvente foi removido à

pressão reduzida e o resíduo deixado sob alto vácuo durante 1 hora. Após esse tempo o resíduo branco foi diluído com 50 mL de éter etílico e lavado com água destilada (2 x 10 mL). A fase etérea foi secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada a pressão reduzida, fornecendo após purificação (sílica flash, eluente: hexano acetato – 9/1), 353 mg (82%) do composto 190 na forma de um óleo incolor.

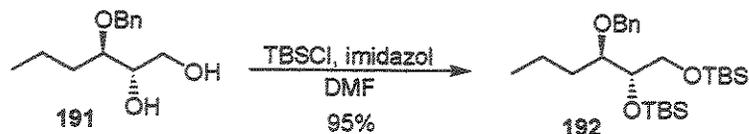
RMN¹H (à 300 MHz, CDCl₃): δ 1,10 t (J = 7,32Hz, 3H); 1,11 t (J = 7,32Hz, 3H); 1,13 t (J = 7,3Hz, 3H); 1,75 m (2 H₄ + 2H₅); 1,87 m (4 H₁₃); 3,37 m (1 H₃); 4,06 m (1 H); 4,28 m (2 H); 4,79 d (J = 12,4Hz, 1 H₇); 4,86 d (J = 11,4Hz, 1 H₇); 7,54 sl (5 H);
RMN¹³C (à 75 MHz, CDCl₃): 66,89/72,83 ; 72,08/78,2 ; 18,25/29,03/29,74/33,67; 14,22; 8,16; 138,64; 127,72/128,31; 127,54.

5.2.37 - Preparação do Composto (191) → (2*S*,3*R*)-3-benzilóxi-hexano-1,2-diol



Em um balão contendo 334 mg (1,14 mmol) do composto 190 dissolvido em 5 mL de metanol destilado, adicionou-se 7 gotas de HCl 2 mol/l, sob vigorosa agitação magnética. Após 3 horas de reação o solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo deixado sob alto vácuo e 70°C durante 40 minutos. Após esse tempo o material foi filtrado em coluna com sílica comum, fornecendo 253 mg do diol 191, que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia. **RMN¹H** (à 300 MHz, CDCl₃): δ 0,85 t (J=7,22Hz, 3H₆); 1,4 m (3H); 1,56 m (1H); 2,47 sl (1H_{OH}); 2,71 sl (1H_{OH}); 3,49 m (1H₃); 3,67 sl (3H); 4,48 d (J=11,5Hz, 1H₇); 4,55 d (J=11,5Hz, 1H₇); 7,25 sl (5H); **RMN¹³C** (à 75 MHz, CDCl₃): 63,27; 72,57/72,70; 81,17; 32,64; 18,67; 14,2; 138,16; 127,83/128,47; **IV** (cm⁻¹): 3419; 2956; 2925; 2870; 1458; 1394; 1209; 1055; 1028; 858; 741

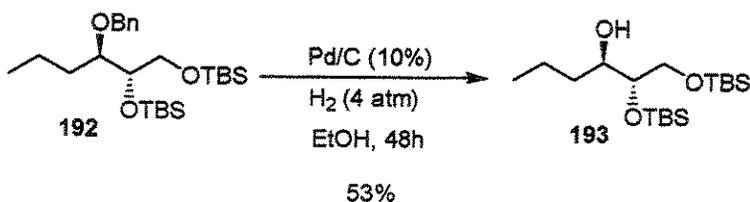
5.2.38 - Preparação do Composto (192) → 1-(1*R*)-1-[(1*S*)-1,2-bis-(*tert*-butil-dimetil-sililóxi)etil]butilóxi-metil-benzeno



Em um balão contendo 235 mg (1,05 mmol) do diol 191 sob atmosfera de argônio, adicionou-se 571,9 mg (8 eq.; 8,4 mmol) de imidazol e 633,1 mg (4 eq.; 4,2 mmol) de cloreto de *tert*-butil dimetil silano. Ao sistema foi adicionado algumas gotas de dimetil formamida anidra (o suficiente para formar uma pasta). Esse material foi mantido por 12 horas sob vigorosa agitação magnética, ao final do qual, foi diluído com 60 mL de diclorometano destilado e lavado com água destilada (2 x 10 mL). A fase orgânica foi então secada com sulfato de sódio anidro, concentrada sob vácuo e após purificação (sílica flash, eluente: hexano/acetato – 9/1) forneceu 452 mg (95%) do composto dissililado 192, na forma de um óleo incolor.

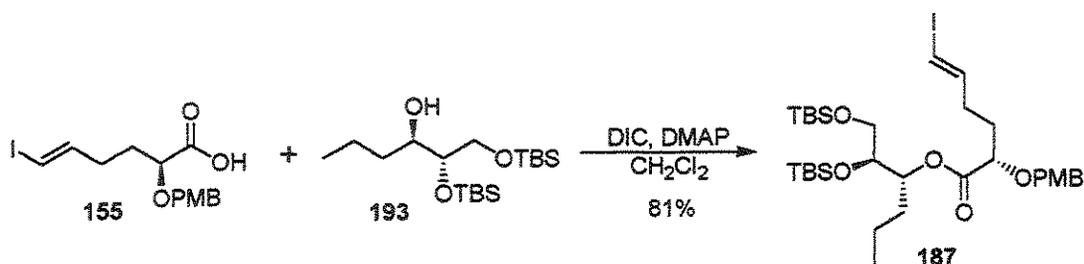
RMN¹H (à 300 MHz, CDCl₃): d 0,27 s (6H₁₂); 0,29 s (6H_{12'}); 1,1 m (3H₆); 1,11 s (18H₁₃); 1,52 m (2H₅); 1,74 m (2H₄); 3,71 m (1H₃); 3,85 m (2H); 4,02 dd (J=8,79; 5,5Hz, 1H₁); 4,7 d (J=11,35Hz, 1H₇); 4,91 d (J=11,72Hz, 1H₇); 7,56 m (5H).; **RMN¹³C (à 75 MHz, CDCl₃):** 64,78; 72,24/80,52; 19,17/32,52; 14,19; 72,44; 139,11; 127,85/128,21; 127,34; -5,42/-5,34/-4,74/-4,4; 25,69/25,99; 18,16/18,33; **IV (cm⁻¹):** 2954; 2929; 2858; 1464; 1387; 1361; 1254; 1109; 966; 835; 777.; **[α]_D** + 21,7 (c 2,3 em CHCl₃).

5.2.39 - Preparação do Composto (193) → álcool (1*R*)-1-[(1*S*)-1,2-bis(*tert*-butil-dimetil-sililóxi)-etil] butílico



Em um balão contendo 425 mg (0,94 mmol) do composto 192 adicionou-se 10 mL de etanol absoluto. O sistema foi purgado com argônio e subseqüentemente adicionou-se 21 mg (5%) de paládio 10% sob carvão. O sistema foi então carregado com uma atmosfera de hidrogênio e o sistema permaneceu sob vigorosa agitação magnética durante 12 horas. Após esse tempo o meio reacional foi transferido para uma cela de hidrogenação e submetida a uma pressão de 1,5 atmosfera de hidrogênio. Após 12 horas a pressão foi aumentada para 2,5 atmosferas. Decorridas mais 12 horas, a pressão foi novamente aumentada ficando em torno de 4 atmosferas. Após 12 horas a reação foi interrompida e filtrada em uma coluna contendo sílica e celite. Após uma lavagem exaustiva com acetato de etila, o solvente foi removido e o resíduo purificado através de cromatografia em coluna (sílica flash, eluente: hexano/acetato – 19/1), fornecendo 189 mg (53%) do álcool 193 na forma de um óleo incolor. **RMN¹H** (à 500 MHz, CDCl₃): δ 0,065 s (3H₇); 0,069 s (3H₇); 0,074 s (3H₇); 0,079 s (3H₇); 0,88 s (9H₈); 0,89 s (9H₈); 1,38 m (2H₅); 1,53 m (2H₄); 2,84 sl (1H_{OH}); 3,58 t (J=5,9 Hz, 1H₁); 3,64 m (1H₁, 1H₂ e 1H₃); **RMN¹³C** (à 125 MHz, CDCl₃): δ: 65,6; 74,6/74,8; 34,5; 14,1/18,9; -5,6; -5,5; -4,8; -4,3; 25,8; 25,9; 18,0; 18,2; **IV** (cm⁻¹): 3514; 2956; 2858; 1466; 1390; 1254; 1109; 1070; 839; 777; 669; **EM (EI) m/z**: 305 ([M-C₄H₉)⁺, 1%), 287 (20%); 209 (40%); 173 (35%); 135 (100%); 121 (44%); 73 (70%); **HRMS (EI) m/z** calculado para C₁₈H₄₂O₃Si₂ [M-C₄H₉)⁺ 305,18701, valor encontrado 305,19682; [α]_D +28,3 (c 2,4 em CHCl₃).

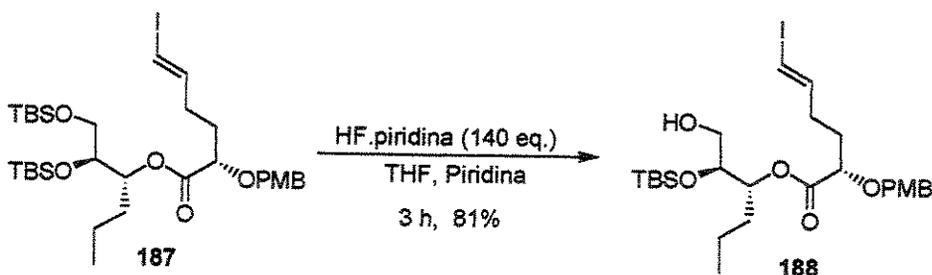
5.2.40 - Preparação do Composto (187) → (2*S*,5*E*)-6-iodo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-hexenoato de (1*R*)-1-[(1*S*)-1,2-bis(*terc*-butil-dimetil-sililóxi)ethyl] butila



Em um balão contendo 79 mg (0,21 mmol) do ácido 155 e 5,1 mg (0,042 mmol, 20mol%) de DMAP, dissolvido em 1,5 mL de diclorometano anidro, adicionou-se 39μl

(1,2 eq.; 31,6 mg; 0,25 mmol) de diisopropil carbodiimida (DIC). Após 20 min. sob vigorosa agitação magnética adicionou-se 76 mg (1 eq.; 0,21 mmol) do álcool 193, dissolvido em 2 mL de diclorometano anidro. Após 24 horas de reação, a suspensão foi concentrada sob vácuo e o resíduo purificado através de cromatografia em coluna (sílica comum, eluente: hexano/acetato – 4/1), fornecendo 122 mg (81%) do éster 187, na forma de um óleo incolor. **RMN¹H** (à 300 MHz, CDCl₃): δ - 0,083 s (12 H₁₉); 0,91 s (9 H₂₀); 0,92 s (9 H₂₀); 0,90 – 0,95 m (3 H₁₂); 1,25 – 1,58 m (2 H₁₀ + 2 H₁₁); 1,83 m (2 H₃); 2,18 m (2 H₄); 3,55 dd (J = 10,5; 6,1Hz, 1 H₇); 3,61 dd (J = 10,5; 6,1Hz, 1 H₇); 3,82 – 3,86 m (1 H₈); 3,83 s (3 H₁₈); 3,88 dd (J = 6,1; 6,1Hz, 1 H₂); 4,28 d (J = 11,2Hz, 1 H₁₃); 4,69 d (J = 11,2Hz, 1 H₁₃); 5,18 ddd (J = 9,8; 3,2; 2,9Hz, 1 H₉); 5,88 dt (J = 14,4; 1,5Hz, 1 H₆); 6,41 ddd (J = 14,4; 7,3; 7,3Hz, 1 H₅); 6,90 d (J = 8,5Hz, 2 H₁₆); 7,28 d (J = 8,8Hz, 2 H₁₅); **RMN¹³C** (à 75 MHz, CDCl₃): 172,17; 74,61/75,71/76,03; 75,71; 30,81/31,47/31,64; 145,05; 64,51; 18,83; 13,88; 71,76; 129,64; 129,97; 113,89; 159,56; 55,23; -5,61/-5,50/-4,95/-4,54; 25,71/25,84; 18,04/18,19; **IV** (cm⁻¹): 2954; 2931; 2858; 1745; 1612; 1514; 1466; 1252; 1113; 835; 777. **EM (EI) m/z**: 663 ([M-*t*Bu]⁺, 10%); 345 (7%); 287 (42%); 213 (25%); 187 (5%); 147 (10%); 121 (100%); 89 (5%); 73 (30%); [α]_D -20,7 (c 2,9 em CHCl₃).

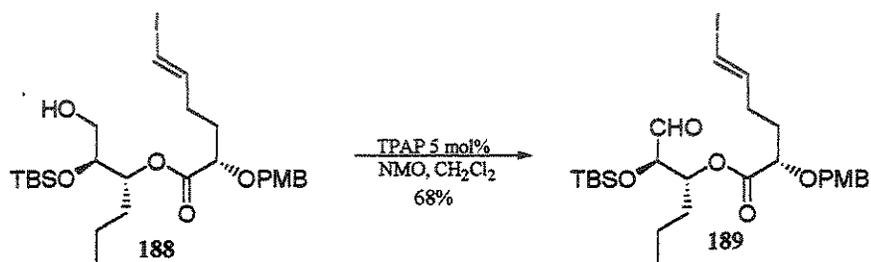
5.2.41 - Preparação do Composto (188) → (2*S*,5*E*)-6-iodo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-hexenoato de (1*R*)-1-[(1*S*)-1-(*terc*-butil-dimetil-silóxi)-2-hidroxi-etil] butila



Em um frasco de Nalgen® contendo 45 mg (0,062 mmol) do composto 187 dissolvido em 2 mL de THF anidro, adicionou-se 0,5 mL de uma solução de HF.Piridina [preparada a partir de 0,77g de HF.Piridina (Aldrich) + 2 mL de THF anidro + 1,6 mL de piridina seca) e o meio reacional foi mantido sob vigorosa agitação magnética. Após uma hora adicionou-se mais 0,5 mL da solução de HF.Piridina. No final de 3 horas diluiu-se o

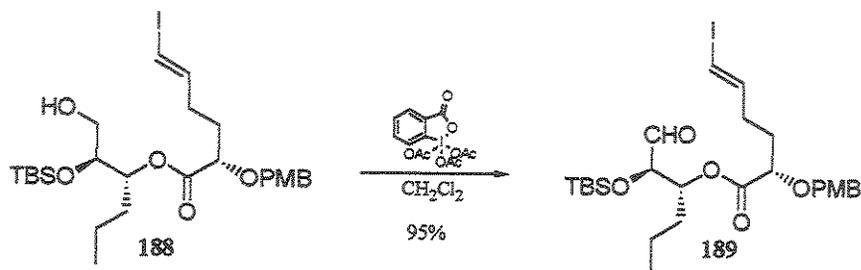
sistema reacional com diclorometano destilado (30 mL) e água destilada (15mL). Adicionou-se lentamente e com cuidado NaHCO_3 sólido até $\text{pH} > 7$. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com água destilada e após secagem com sulfato de sódio anidro o solvente foi retirado à pressão reduzida. O resíduo foi filtrado em coluna (sílica comum, eluente: hexano/acetato – 4/1) fornecendo 30mg (80%) do álcool **188**, na forma de um óleo amarelado. **IV** (cm^{-1}): 3521; 2956; 2929; 2856; 1741; 1612; 1514; 1464; 1250; 1107; 947; 835; 777; **EM (EI) m/z** : 606 ($M^+ < 1\%$); 549 ($M^+ - t\text{Bu}$, 2%); 375 (1%); 325 (4%); 303 (3%); 209 (7%); 173 (30%); 159 (5%); 135 (30%); 121 (100%); 97 (7%); 75 (30%).

5.2.42 - Preparação do Composto (189) - (com TPAP) \rightarrow (2*S*,5*E*)-6-iodo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-hexenoato de (1*R*)-1-[(*R*)-1-(*terc*-butil-dimetil-sililóxi)-1-formil-metil] butila



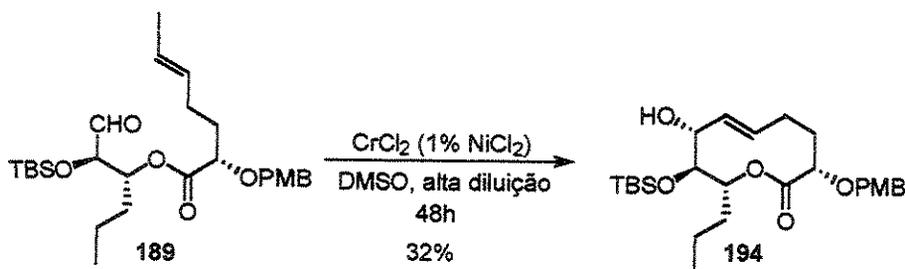
Em um balão contendo 30 mg (0,049 mmol) do álcool **188** e 10,9 mg (1,5 eq.; 0,093 mmol) de N-metil morfolina N-óxido (NMO) dissolvidos em 0,3 mL de diclorometano anidro, adicionou-se 1,09 mg (5 mol%; 3,1 μ mol) de perrutenato de tetrapropil amônio (TPAP). Após 25 minutos adicionou-se mais 10 mg de NMO. Decorridos 45 minutos, sob vigorosa agitação magnética, a reação foi filtrada em coluna (sílica comum, eluente – diclorometano) e o solvente retirado à pressão reduzida, fornecendo 20 mg (68%) do aldeído **189**, na forma de um óleo amarelado. **RMN¹H** (à 500 MHz, CDCl_3): δ 0,025 s (3H₁₉); 0,031 s (3H_{19'}); 0,84 t (J=8,74Hz, 3H₁₂); 0,86 sl (9H₂₀); 1,24 m (4H); 1,74 m (2H₃); 2,08 m (2H₄); 3,75 s (3H₁₈); 3,79 dd (J=7,57; 5,37Hz, 1H₂); 3,96 m (1H₈); 4,19 d (J=11,2Hz, 1H₁₃); 4,58 d (J=11,2Hz, 1H₁₃); 5,18 dt (J=8,79; 4,4; 4,4Hz, 1H₉); 5,82 dt (J=14,41; 1,22Hz, 1H₆); 6,32 dt (J=14,41; 7,57Hz, 1H₅); 9,52 d (J=1,95Hz, 1H₇). **IV** (cm^{-1}): 2954; 2929; 2856; 1738; 1610; 1512; 1466; 1250; 1466; 1250; 1159; 1107; 839; 781.

5.2.43 - Preparação do Composto (189) - (com Dess Martin)



Em um balão contendo 69,9 mg (0,16 mmol; 2 eq.) da periodinana de Dess-Martin em 0,5 mL de diclorometano anidro, adicionou-se de uma vez 50 mg (0,082 mmol) do álcool 188, dissolvido em 1,5 mL de diclorometano, e 3,0 μ l (0,16 mmol; 2 eq.) de água destilada. Após 45 minutos, a reação foi diluída com diclorometano e filtrada em coluna com sílica comum (\varnothing = 1,4 cm e altura = 5,0 cm), fornecendo 47 mg (95%) do aldeído 189, na forma de um óleo amarelo claro. **RMN¹H** (à 500 MHz, CDCl₃): δ 0,025 s (3H₁₉); 0,031 s (3H₁₉); 0,84 t (J=8,74Hz, 3H₁₂); 0,86 sl (9H₂₀); 1,24 m (4H); 1,74 m (2H₃); 2,08 m (2H₄); 3,75 s (3H₁₈); 3,79 dd (J=7,57; 5,37Hz, 1H₂); 3,96 m (1H₈); 4,19 d (J=11,2Hz, 1H₁₃); 4,58 d (J=11,2Hz, 1H₁₃); 5,18 dt (J=8,79; 4,4; 4,4Hz, 1H₉); 5,82 dt (J=14,41; 1,22Hz, 1H₆); 6,32 dt (J=14,41; 7,57Hz, 1H₅); 9,52 d (J=1,95Hz, 1H₇). **IV** (cm⁻¹): 2954; 2929; 2856; 1738; 1610; 1512; 1466; 1250; 1466; 1250; 1159; 1107; 839; 781.

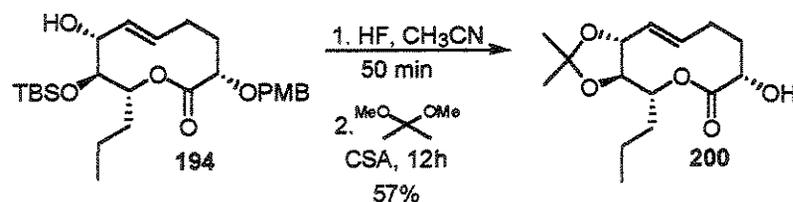
5.2.44 - Preparação do Composto (194) \rightarrow (3*S*,9*S*,8*R*,10*R*)-9-(*tert*-butil-dimetil-sililóxi)-8-hidróxi-3-(4-metóxi-benzilóxi)-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2*H*-2-oxecinona



Em um balão contendo 258 mg (2,1 mmoles; 19 eq.) de cloreto de cromo (II), sob atmosfera de argônio e refrigerado com banho de gelo, adicionou-se 20,0 mL de dimetil

sulfóxido (DMSO) anidro. Após total dissolução do sólido, o banho de gelo foi retirado e 68 mg (0,11 mmol) do aldeído **189**, em 8,0 mL de DMSO, foi adicionado. Decorridas 24 horas, adicionou-se 50,0 mL de solução saturada de cloreto de amônio, lavando-se com acetato de etila (7 x 30,0 mL). A fase orgânica foi agrupada, lavada com 20,0 mL de água destilada, secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada à pressão reduzida. O resíduo obtido, foi purificado através de coluna cromatográfica com sílica flash (eluente – hexano : acetato de etila, 9:1), resultando em 17 mg (32%) do álcool **194**, na forma de um óleo incolor. RMN^1H (à 500 MHz, CDCl_3): δ 0,06 s (6H₁₉); 0,84 m (3H₁₂); 0,86 s (9H₂₀); 1,24 m (4H); 1,88 m (2H₃); 2,36 m (2H₄); 3,52 dd (J=9,28; 8,3Hz, 1H₈); 3,76 s (3H₁₈); 3,92 sl (1H₇); 4,33 d (J=11,5Hz, 1H₁₃); 4,61 d (J=11,5Hz, 1H₁₃); 4,84 td (J=9,77; 9,77; 2,44Hz, 1H₉); 5,39 ddd (J=15,14; 10,74; 4,4Hz, 1H₅); 5,59 dd (J=15,14; 9,77Hz, 1 H₆); 6,9 d (J=8,79Hz, 1H₁₆); 7,28 d (J=8,79Hz, 1H₁₅). IV (cm^{-1}): 3512; 2956; 2929; 2858; 1724; 1612; 1514; 1464; 1252; 1103; 839; 775. EM (EI) m/z: 478 (M^+ , 4%); 357 (4%); 287 (2%); 121 (100%); $[\alpha]_D^{25} +12,1$ (c 0,7 em CHCl_3). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 478,27507, encontrado 478,27565.

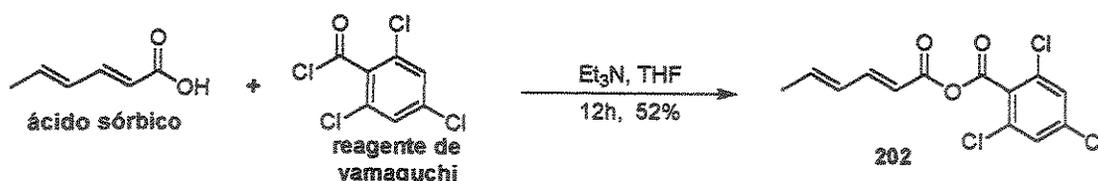
5.2.45 - Preparação do Composto (200) → (7S,3aR,4R,11aR)-7-hidróxi-2,2-dimetil-4-propil-3a,6,7,8,9,11a-hexaidro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]oxecin-6-ona



Em um balão contendo 15 mg (0,031 mmol) do álcool **194** em 1,0 mL de acetonitrila, adicionou-se 3 gotas de uma solução aquosa de HF 40%. Decorrido 1 hora, a reação foi concentrada à pressão reduzida, e o resíduo levado à alto vácuo durante 30 minutos. Adicionou-se então, sob atmosfera inerte, 3 cristais de ácido cânfor sulfônico (CSA), seguido de 0,5 mL de dimetóxi propano. Após 24 horas, adicionou-se 2 gotas de trietil amina e deixando-se sob vigorosa agitação magnética durante 5 minutos. O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo purificado através de coluna cromatográfica com sílica comum (eluente – hexano : acetato de etila, 4:1), fornecendo 5 mg (57%) do

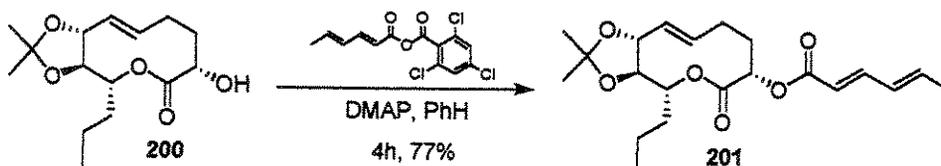
cetal **200**. RMN^1H (à 500 MHz, CDCl_3): δ 0,93 t ($J=7,3$ Hz, 3H_{12}); 1,2 – 1,4 m (1H_{11}); 1,39 s (3H_{14}); 1,42 s (3H_{14}); 1,5 – 1,7 m (2H_{10}); 1,7 – 1,9 m (1H_{11}); 2,0 – 2,2 m (2H_3); 2,3 – 2,6 m (2H_4); 3,43 t ($J=8,9\text{Hz}$, 1H_8); 4,01 t ($J=9\text{Hz}$, 1H_7); 4,37 sl (1H_2); 5,17 td ($J=9,5$; $2,7\text{Hz}$, 1H_9); 5,52 ddd ($J=15,4$; $9,5$; $0,98\text{Hz}$, 1H_6); 5,67 ddd ($J=15,1$; $11,7$; $3,2\text{Hz}$, 1H_5). RMN^{13}C (à 125 MHz, CDCl_3): δ -172,9; 69,8; 74,5; 79,3; 82,1; 17,9; 26,6; 32,0; 34,0; 128,3; 136,7; 13,7; 108,9.

5.2.46 - Preparação do Composto (202) → anidrido 2,4-dicloro-6-clorometil-benzóico (2E,4E)-2,4-hexadienóico



Em um balão contendo 100 mg (0,89 mmol) de ácido sórbico dissolvido em 3,0 mL de tetrahydrofurano (THF) anidro, adicionou-se 137 μL (0,98 mmol; 1,1 eq.) de trietil amina e após 10 minutos, 153 μL (0,98 mmol; 1,1 eq.) de cloreto de 2,4,6-tricloro benzoíla. Após 12 horas sob atmosfera de argônio e intensa agitação magnética, o solvente foi removido sob intenso fluxo de argônio. O resíduo foi lavado com hexano anidro (6 x 0,4 mL) e filtrado com filtro de HPLC. A fase hexânica foi concentrada à pressão reduzida, fornecendo o 148 mg (52%) do anidrido misto **202**, na forma de um sólido amarelo claro. $\text{IV} (\text{cm}^{-1})$: 3082 ; 1815; 1770; 1639; 1606; 1576; 1549; 1439; 1373; 1327; 1211; 1076; 999; 862; 820.

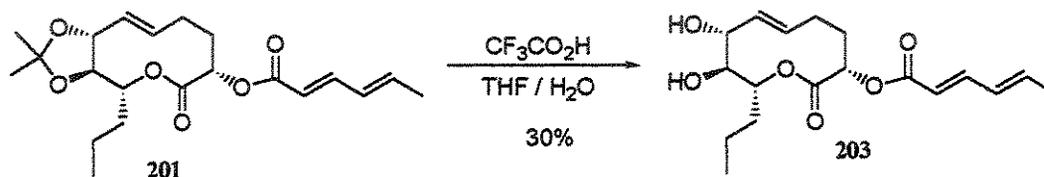
5.2.47 - Preparação do Composto (201) → (2E,4E)-2,4-hexadienoato de (7S,3aR, 4R, 11aR)-2,2-dimetil-6-oxo-4-propil-3a,6,7,8,9,11a-hexaidro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]oxecina-7-ila



Em um balão contendo 5 mg (0,018 mmol) do álcool **200** e 5,3 mg (0,043 mmol; 0,8 eq.) de *N,N*-dimetil amina piridina (DMAP), ambos dissolvidos em 1,0 mL de benzeno

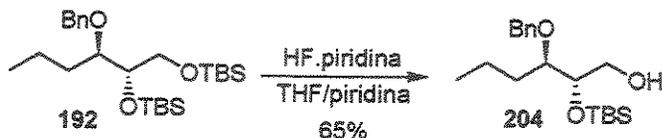
anidro, adicionou-se 0,18 mL (0,054 mmol; 3 eq.) de uma solução do anidrido misto em benzeno. Após 4 horas, a reação foi concentrada sob vácuo e o resíduo colunado com sílica flash (eluente – hexano : acetato de etila, 4:1), resultando em 5,2 mg (77%) do éster **201**, na forma de um óleo amarelo claro. RMN^1H (à 500 MHz, CDCl_3): δ 0,89 t (J=7,3Hz, 3H₁₂); 1,2 – 1,3 m (2H₁₁); 1,39 s (3H₁₄); 1,41 s (3H₁₄); 1,4 – 1,6 m (1H₁₀); 1,6 – 1,8 m (1H₁₀); 2,04 – 2,12 m (1H₃); 2,2 – 2,5 m (1H₃ + 2H₄); 3,35 t (J=8,8; 9,0Hz, 1H₈); 4,0 t (J=8,8; 9,0Hz, 1H₇); 5,11 td (J=9,5; 2,7Hz, 1H₉); 5,32 d (J=1,5Hz, 1H₂); 5,53 dd (J=15,4; 9,5Hz, 1H₆); 5,69 ddd (J=14,9; 11,2; 3,2 Hz, 1H₅); 5,86 d (J= 15,4Hz, 1H₁₆); 6,16 m (1H₁₉ + 1H₁₈); 7,32 dd (J=15,4; 10Hz, 1H₁₇). RMN^{13}C (à 125 MHz, CDCl_3) δ : 13,74; 17,49; 18,72; 26,76; 26,93; 27,62; 30,44; 33,97; 69,55; 73,96; 79,41; 82,03; 108,87; 118,15; 129,15; 129,71; 135,52; 140,25; 145,85.

5.2.48 - Preparação do Composto (203) → (2E,4E)-2,4-hexadienoato de (3S,9S,8R,10R)-8,9-diidróxi-2-oxo-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2H-3-oxecinila



Em um balão contendo 5 mg (0,013 mmol) do composto **201** dissolvido em 1,0 ml de tetraidrofurano (THF), adicionou-se 4 gotas de água e 0,5 ml de ácido trifluoro acético. A reação foi mantida sob forte agitação magnética, durante 24h ao final da qual o ácido foi neutralizado com trietil amina (algumas gotas) e os voláteis removidos à pressão reduzida. O resíduo amarelo resultante foi purificado através de cromatografia em coluna, utilizando-se sílica flash (eluente: clorofórmio: iso-propanol – 19:1), resultando em 1,3 mg (30%) do diol **203**. RMN^1H (à 500 MHz, CDCl_3): δ 0,89t (J 7,3 Hz, 3H); 1,18 – 1,44 m (2H); 1,46 – 1,86 m (2H); 1,90 d (J 5,47 Hz, 3H); 1,96 – 2,10 m (1H); 2,16 – 2,23 m (2H); 2,34 – 2,50 m (1H); 3,39 dd (J 9,3 e 9,0 Hz, 1H); 3,83 t (J 8,8 Hz, 1H); 4,93 td (J 9,3 e 2,7 Hz, 1 H); 5,26 dd (J 5,86 e 1,7 Hz, 1H); 5,86 d (J 15,4 Hz, 1H); 5,55 – 5,60 m (2H); 5,88 d (J 15,4 Hz, 1H); 6,15 – 6,30 m (2H); 7,32 dd (J 15,4 e 1,0 Hz, 1H).

5.2.49 - Preparação do Composto (204) → (2*S*,3*R*)-3-benzilóxi-2-(*terc*-butil-dimetil-sililóxi) hexan-1-ol

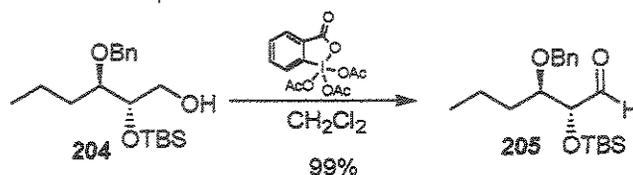


Em um frasco de Nalgen[®] contendo 300 mg (0,66 mmol) do composto 192 em 13,2 mL de tetraidrofurano (THF) anidro, adicionou-se 10,2 mL (~2,5 mmol; 180 eq) de uma solução tamponada de HF.Piridina (preparada à partir de 2,31g da solução de HF.Piridina da Aldrich, mais 4,8 mL de piridina tratada e por último 6 mL de THF) à temperatura ambiente. Após 2,5 horas de reação, resfriou-se o sistema à 0°C e adicionou-se lentamente (gota a gota) e com cuidado uma solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃) até o meio ficar ligeiramente básico (pH ~8). Transferiu-se para um funil de separação e lavou-se com éter etílico (4 x 20 mL) diversas vezes. A fase orgânica foi então lavada uma vez com água destilada (10 mL) e uma vez com uma solução de cloreto de cloreto de sódio saturada (10 mL), secada com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e concentrada em evaporador rotativo à pressão reduzida, fornecendo 230 mg de um óleo amarelado, que após purificação por cromatografia em coluna comum (sílica 70 - 230 Mesh), utilizando-se hexano - acetato de etila 9:1 como eluente, forneceu 145 mg (65%) do álcool 204, na forma de um óleo incolor.

RMN¹H (à 300 MHz, CDCl₃): δ: 0,31 (s, 3H); 0,32 (s, 3H); 1,13 (s, 9H); 1,10 – 1,16 (m, 3H); 1,50 – 1,82 (m, 4H); 2,44 (dd, J=6,96 e 5,13Hz, 1H); 3,74 (dd, J=10,62 e 5,49Hz, 1H); 3,82 – 4,44 (m, 3H); 4,78 (d, J=10,99Hz, 1H); 4,89 (d, J=10,99Hz, 1H); 7,45 – 7,58 (m, 5H). **RMN¹³C** (à 75 MHz, CDCl₃): δ: -4,48; -4,32; 14,34; 18,15; 18,67; 25,92; 33,57; 64,19; 73,05; 74,40; 81,08; 127,50; 127,72; 128,26; 138,39.

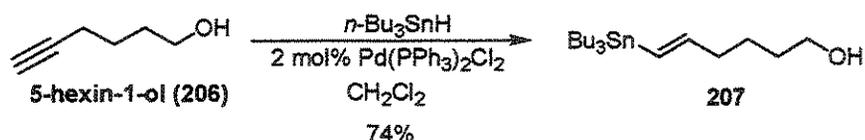
IV (cm⁻¹): 3467; 2954; 2931; 28,62; 1462; 1388; 1361; 1254; 1211; 1107; 960; 837; 775; 737; **EM (EI) m/z**: 307 ([M-CH₃O]⁺, 1%); 281 ([M-C₄H₉]⁺, 10%); 189 (7%); 173 (20%); 159 (7%); 117 (17%); 91 (100%); 75 (28%); 73 (35%); **HRMS (EI) m/z** calculado para C₁₉H₃₄O₃Si [M-CH₃O]⁺ 307,20933, valor encontrado 307,19930; [α]_D +5,5 (c 3,1 em CHCl₃).

5.2.50 - Preparação do Composto (205) → (2*R*,3*R*)-3-benzilóxi-2-(*terc*-butil-dimetil-sililóxi) hexanal



Em um balão contendo 65 mg (0,19 mmol) do álcool 204, em 5 mL de diclorometano anidro, adicionou-se de uma vez 161,2 mg (2 eq. ; 0,38 mmol) da periodinana de Dess-Martin. Em seguida adicionou-se lentamente (gota a gota) 7,6 mL de uma mistura de diclorometano saturado com 7,5 μ L de água. Após 30 minutos o solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo sólido diluído com 20 mL de uma solução [1:1 (v/v) de tiosulfato de sódio 10% e bicarbonato de sódio saturado]. A fase aquosa foi lavada com éter etílico (4x20 mL), separada e secada com sulfato de magnésio anidro. Após filtração o solvente foi removido à pressão reduzida, fornecendo 63 mg do aldeído 205, na forma de um óleo amarelado, fornecendo e por último separada e após separação e secagem. **RMN¹H** (à 300 MHz, CDCl₃): δ : 0,0 (s, 6H); 0,80 (t, J=6,96Hz, 3H); 0,85 (s, 9H); 1,15 – 1,28 (m, 1H); 1,29 – 1,46 (m, 2H); 1,50 – 1,68 (m, 1H); 3,57 (dt, J=7,69 e 3,66, 1H); 4,03 (dd, J=3,30 e 1,46Hz, 1H); 4,45 (d, J=11,72Hz, 1H); 4,60 (d, J=11,72Hz, 1H); 7,16 – 7,30 (m, 5H); 9,59 (d, J=1,47Hz, 1H). **RMN¹³C** (à 75 MHz, CDCl₃): δ : -4,75; -4,62; 14,11; 18,29; 18,81; 25,83; 32,98; 72,49; 79,48; 81,18; 127,50; 127,68; 128,21; 138,06; 203,38. **IV** (cm⁻¹): 3032; 2954; 2931; 2862; 1736; 1462; 1361; 1254; 1111; 841; 779; 737; 698. $[\alpha]_D +13,3$ (c 1,6 em CHCl₃).

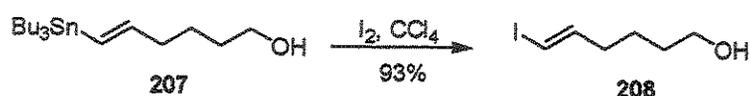
5.2.51 - Preparação do Composto (207) → (*E*)-6-tributilestanil-5-hexen-1-ol



Em um balão contendo 1,5 g (15,28 mmoles) de 5-hexin-1-ol 206 dissolvido em 45 mL de diclorometano anidro e sob atmosfera de argônio, adicionou-se de uma vez 217,6 mg (0,31 mmol) de dicloreto de bistrifenilfosfina paládio (II). Depois adicionou-se

lentamente (gota a gota) 4,52 mL (4,89 mg ; 16,81 mmoles; 1,1 eq.) de hidreto de tributil estanho, durante 10 minutos. Depois de 1h45min de agitação à temperatura ambiente, a agitação foi interrompida e a reação estocada em um freezer (-15°C) durante 12 horas. Após esse tempo o solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo purificado através de cromatografia em coluna flash (utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila – 4:1), fornecendo 4,42 g (74%) da estanana vinílica **207**, na forma de um óleo incolor. **RMN¹H** (à 300 MHz, CDCl₃): δ: 0,86 t (J 7,69 Hz, 6H); 0,89 t (J 7,32 Hz, 9H); 1,30 sext (J 6,96Hz, 6H); 1,30 – 1,64 m (5H); 2,17 td (J 7,32 e 4,76 Hz, 2H); 3,65 q (J 6,23 Hz, 2H); 5,88 d (J 19,0 Hz, 1H); 5,96 dt (J 18,8 e 5,0 Hz, 1H). **RMN¹³C** (à 75 MHz, CDCl₃): δ: 9,22; 13,56; 24,87; 27,14; 29,0; 32,10; 37,41, 62,84; 127,72; 149,24.

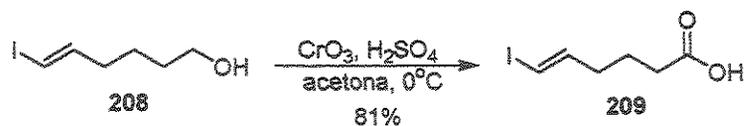
5.2.52 - Preparação do Composto (208) → (*E*)-6-iodo-5-hexen-1-ol



Em um balão contendo 2,0 g (5,14 mmoles) do composto **207**, dissolvido em 57,8 mL de tetracloreto de carbono, adicionou-se de uma vez, 3,27 g (12,9 mmoles; 2,5 eq.) de iodo resublimado. Após 3 horas de agitação à temperatura ambiente, adicionou-se 250 mL de éter etílico e transferiu-se a mistura reacional para um funil de separação. Lavou-se (1x60 mL) com uma solução aquosa de tiosulfato de sódio 10%. A fase orgânica foi separada, secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna flash (eluente – hexano/acetato de etila 1:1), fornecendo 1,079 g (93%), do iodeto vinílico **208**, como um óleo amarelado. **RMN¹H** (à 300 MHz, CDCl₃): δ: 1,40 – 1,64 (m, 4H); 1,72 (sl, 1H); 2,10 (qd, J=7,32 e 1,46Hz, 2H); 3,64 (t, J=6,22Hz, 2H); 6,01 (dt, J=14,7 e 1,47Hz, 1H); 6,52 (dt, J=14,3 e 6,96Hz, 1H). **RMN¹³C** (à 75 MHz, CDCl₃): δ: 24,0; 31,7; 35,6; 62,4; 74,8; 146,3.

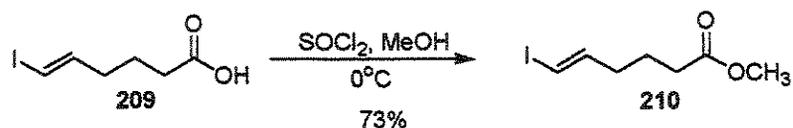
IV (cm⁻¹): 3332; 2933; 2860; 1699; 1651; 1456; 1211; 1063; 949

5.2.53 - Preparação do Composto (209) → ácido (*E*)-6-iodo-5-hexenóico



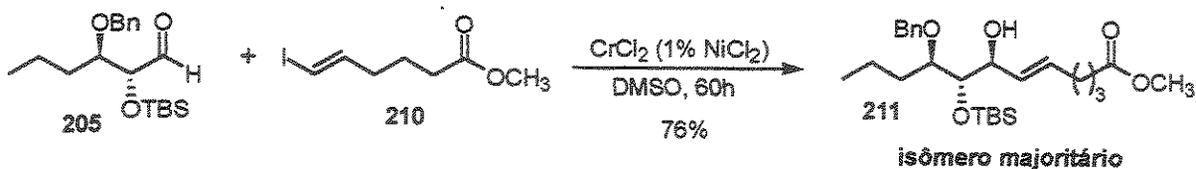
Em um balão contendo 500 mg (2,21 mmoles) do composto 208 dissolvido em 15 mL de acetona e refrigerado à 0°C, adicionou-se lentamente o reagente de Jones (preparado de 1,4 g de trióxido de crômio 6 mL de água e 1,2 mL de ácido sulfúrico), até persistir a coloração laranja/castanho (aproximadamente 1,5 hora). Adicionou-se então algumas gotas de isopropanol até a coloração do meio reacional permanecer verde. Após 10 minutos de vigorosa agitação o solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo diluído com 150 mL de éter etílico. Após lavagem da fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio (1 x 20 mL), secagem com sulfato de magnésio anidro e filtração, o solvente foi removido à pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna normal, fornecendo 429,5 mg (81%) do ácido 209, como um óleo amarelo. IV (cm^{-1}): 3047; 2937; 2667; 1711; 1608; 1431; 1246; 1213; 945; 899

5.2.54 - Preparação do Composto (210) → (*E*)-6-iodo-5-hexenoato de metila



Em um balão contendo 491 mg (2.05 mmoles) do composto 209, dissolvido em 5 mL de metanol destilado, adicionou-se lentamente, à 0°C e atmosfera inerte, 0,17 mL (2,26 mmoles; 1,1 eq.) de cloreto de tionila. Após 30 minutos, o solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna normal (eluente: hexano/aceto de etila - 9:1), resultando em 380 mg (73 %) do éster 210, como um óleo amarelado. **RMN¹H** (à 300 MHz, CDCl₃): δ: 1,72 (quint, J=7,3Hz, 2H); 2,07 (q, J=7,3Hz, 2H); 2,30 (t, J=7,3Hz, 2H); 6,02 (dt, J=14,6 e 1,5Hz, 1H); 6,45 (dt, J=14,3 e 7,3Hz, 1H). **RMN¹³C** (à 75 MHz, CDCl₃): δ: 23,4; 33,0; 35,2; 51,5; 75,5; 145,0; 173,2. IV (cm^{-1}): 2947; 2850; 1736; 1312; 1439; 1365; 1200; 1173; 1018; 949.

5.2.55 - Preparação do Composto (211) → (*E,7S,8S,9R*)-9-benzilóxi-8-(*terc*-butil-dimetil-sililóxi)-7-hidróxi-5-dodecenoato de metila

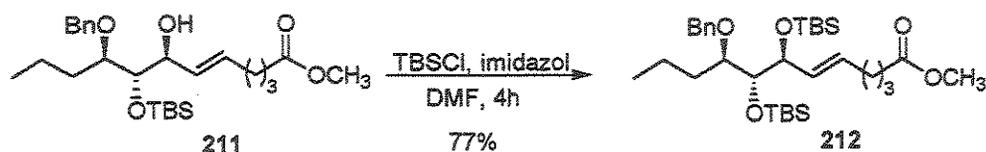


Em um balão contendo 5,0 mL de dimetil sulfóxido tratado e desgaseificado, adicionou-se de uma vez, dentro de uma “dry box”, 329,4 mg (2,68 mmoles; 10 eq.) de uma mistura de cloreto de cromo (II) com 1% de cloreto de níquel (II). A essa solução adicionou-se 90 mg (0,268 mmol) do aldeído 205 dissolvido em 4,9 mL de dimetil sulfóxido tratado e desgaseificado. Após 5 minutos adicionou-se 48 µL (0,284 mmol; 1,06 eq.) do iodeto vinílico 210 puro (com o auxílio de uma microseringa). Após 20 horas de vigorosa agitação magnética sob atmosfera inerte, adicionou-se mais 22,7 µL (0,5 eq.) do iodeto 210. Decorridos 60 horas de reação, diluiu-se com 34 mL de uma mistura de hexano/acetato de etila – 1:1 e adicionou-se 19,6 mL de uma solução 1 mol.L⁻¹ de serinato de sódio. Depois de 20 minutos de agitação intensa, as fases foram separadas e a fase aquosa lavada exaustivamente com a solução de hexano/acetato de etila – 1:1. As porções orgânicas foram agrupadas e o resultante lavado (1 x 30 mL) com uma mistura de solução de cloreto de sódio saturada/água destilada – 1:1. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida, fornecendo 156 mg de um óleo amarelo. Esse material foi purificado através de cromatografia em coluna normal (eluente: hexano/clorofórmio/acetato de etila – 6:2:1), fornecendo 68 mg do álcool 211, 20 mg do diastereoisômero (álcool 215) e 6 mg da mistura de ambos, num rendimento total de 76%.

Dados do para álcool majoritário 211: RMN¹H (à 500 MHz, CDCl₃): δ: 0,07 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,89 (t, J=7,02Hz, 3H); 0,90 (s, 9H); 1,30 – 1,40 (m, 1H); 1,46 – 1,53 (m, 1H); 1,55 – 1,62 (m, 2H); 1,71 (quint, J=7,60Hz, 2H); 2,07 (q, J=7,02Hz, 2H); 2,19 (d, J=3,66Hz, 1H); 2,31 (t, J=7,32Hz, 2H); 3,48 (dt, J=7,6 e 4,0Hz, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,75 (dd, J=4,9 e 4,3Hz, 1H); 4,20 (sl, 1H); 4,22 (d, J=11,3Hz, 1H); 4,59 (d, J=11,3Hz, 1H); 5,58 (dd, J=15,6 e 6,4Hz, 1H); 5,65 (dt, J=15,6 e 6,7Hz, 1H); 7,25 – 7,35 (m, 5H).

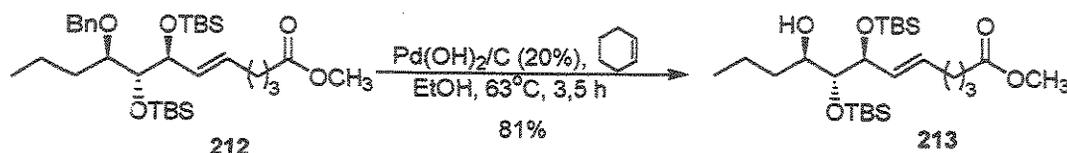
RMN¹³C (à 125 MHz, CDCl₃): δ: -4,44; -4,34; 14,19; 18,21; 18,74; 24,21; 25,94; 31,73; 32,89; 33,40. IV (cm⁻¹): 3494; 3028; 2954; 2862; 1739; 1462; 1369; 1254; 1099; 1099; 972; 841; 779; 737; 694. [α]_D + 4,4 (c 1,9 em CHCl₃).

5.2.56 - Preparação do Composto (212) → (*E,7S,8R,9R*)-9-benzilóxi-7,8-bis(*terc*-butil-dimetil-sililóxi)-5-dodecenoato de metila



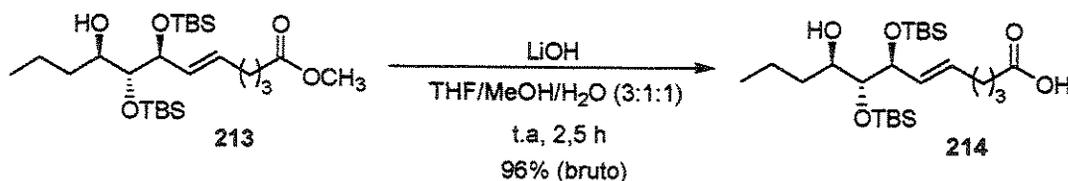
Em um balão contendo 85 mg (0,183 mmol) do álcool alílico **211**, sob atmosfera inerte, adicionou-se de uma vez 55,2 mg (0,366 mmol; 2 eq.) de cloreto de *terc*-butil dimetil silila e 49,8 mg (0,732 mmol; 4 eq.) de imidazol. Adicionou-se então algumas gotas (o suficiente para formar uma “papa”) de *N,N*-dimetil formamida tratada. Após 4 horas de agitação magnética, o solvente foi removido sob alto vácuo e o resíduo purificado através de cromatografia em coluna normal, resultando em 82 mg (77%) do composto **212**, como um óleo incolor. RMN¹H (à 300 MHz, CDCl₃): δ: 0,0 (s, 3H); 0,02 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,05 (s,3H); 0,86 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,89 (t, J=6,96Hz, 3H); 1,20 – 1,40 (m, 1H); 1,44 – 1,64 (m, 3H); 1,70 (quint, J=7,69Hz, 2H); 1,98 – 2,12 (m, 2H); 2,31 (t, J=7,32Hz, 2H); 3,44 – 3,52 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,71 (t, J=4,60Hz, 1H); 4,07 (t, J=5,68Hz, 1H); 4,43 (d, J=11,35Hz, 1H); 4,55 (d, J=11,35Hz, 1H); 5,33 – 5,55 (m,2H); 7,20 – 7,34 (m, 5H). RMN¹³C (à 75 MHz, CDCl₃): δ: -4,50; -4,29; -3,96; -3,67; 14,51; 18,30; 18,46; 18,93; 24,42; 26,10; 26,15; 31,78; 31,83; 33,64; 51,48; 71,55; 75,30; 77,42; 80,01; 127,17; 127,64; 128,06; 131,32; 131,96; 138,89; 173,77. IV (cm⁻¹): 2954; 2931; 2893; 2858; 1743; 1466; 1365; 1254; 1092; 1049; 837; 775; 737. [α]_D +11,2 (c 3,8 em CHCl₃).

5.2.57 - Preparação do Composto (213) → (*E,7S,8R,9R*)-7,8-bis(*tert*-butil-dimetil-sililóxi)-9-hidróxi-5-dodecenoato de metila



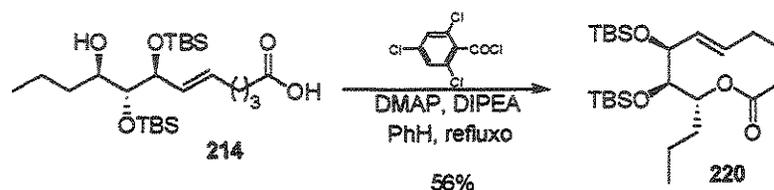
Em um tubo de vidro (com tampa de teflon) contendo 95 mg (0,164 mmol) do composto 212 dissolvido em 7,5 mL de etanol absoluto, adicionou-se 3,0 mL de cicloexeno seco e 58 mg de hidróxido de paládio sob carvão (20% m/m). Após fechamento do tudo, a reação foi aquecida à 63°C durante 3,5 horas. Decorrido esse tempo, a mistura reacional foi filtrada em coluna contendo uma fase de sílica comum e outra de celite, eluindo-se exaustivamente com acetato de etila. O solvente foi removido à pressão fornecendo 82 mg de um óleo amarelo, que foi purificado através de cromatografia em coluna normal (eluente: hexano/acetato de etila – 9:1), fornecendo 65 mg (81%) do álcool 213 (como um óleo incolor) e 10 mg do éter 212. **RMN¹H** (à 300 MHz, CDCl₃): δ: 0,025 (s, 3H); 0,058 (s, 3H); 0,063 (s, 3H); 0,068 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,89 (s, 9H); 0,89 – 0,96 (m, 3H); 1,24 – 1,46 (m, 2H); 1,48 – 1,63 (m, 2H); 1,73 (q, J=7,69Hz, 2H); 2,02 – 2,12 (m, 3H); 2,33 (t, J=7,69Hz, 2H); 3,50 (dd, J=5,13 e 4,03Hz, 1H); 3,60 – 3,66 (m, 1H); 3,67 (s, 3H); 4,15 (dd, J=6,23 e 4,03Hz, 1H); 5,40 – 5,60 (m, 2H). **RMN¹³C** (à 75 MHz, CDCl₃): δ: -4,48; -4,33; -3,74; -3,64; 14,26; 18,30; 19,22; 24,38; 26,03; 26,08; 31,75; 33,57; 34,74; 51,52; 73,34; 76,38; 79,43; 131,10; 131,99; 173,75. **IV** (cm⁻¹): 3523; 2956; 2931; 2831; 2891; 2858; 1743; 1469; 1439; 1363; 1254; 837; 777; 679. [α]_D +14,3 (c 2,1 em CHCl₃).

5.2.58 - Preparação do Composto (214) → ácido (*E,7S,8R,9R*)-7,8-bis(*tert*-butil-dimetil-sililóxi)-9-hidróxi-5-dodecenóico



Em um balão contendo 45 mg (0,092 mmol) do composto 213, dissolvido em 2,5 mL de metanol destilado, adicionou-se 15,5 mg (0,37 mmol; 4 eq.) de hidróxido de lítio mono hidratado. Após 2,5 horas de vigorosa agitação magnética (à temperatura ambiente), o solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo acidificado até pH ~ 4, com uma solução de bissulfato de sódio 0,5 mol.L⁻¹. A fase aquosa foi lavada exaustivamente com acetato de etila, as porções orgânicas foram combinadas, secadas com sulfato de magnésio anidro e concentradas a pressão reduzida, fornecendo 42 mg (96% de rendimento bruto) do hidróxi ácido 214, como um óleo incolor. IV (cm⁻¹): 3398; 2954; 2931; 2858; 1712; 1466; 1412; 1092; 1254; 1092; 1041; 837; 775.

5.2.59 - Preparação do Composto (220) → (8*S*,9*R*,10*R*)-8,9-bis(*tert*-butil-dimetil-sililóxi)-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2*H*-2-oxecinona

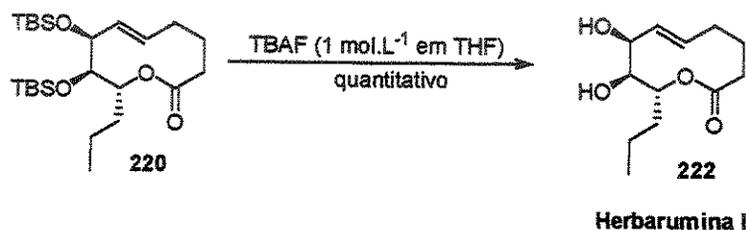


Em um balão contendo 24 mg (0,057 mmol) do composto 214, dissolvido em 5,0 mL de benzeno tratado e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,35 mL (2,0 mmol; 35,1 eq.) de diisopropiletilamina (DIPEA) e 0,19 mL (1,37 mmol; 24 eq.) de cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla dissolvido em 3,4 mL de benzeno tratado. Após 3 horas de agitação magnética, adicionou-se 38,7 mL de benzeno tratado e à mistura resultante foi adicionada, sob atmosfera inerte, durante 24 horas, sobre uma solução de *N,N*-dimetil amino piridina (DMAP) em 75,2 mL de benzeno tratado, sob refluxo. Após o término da adição, o balão que inicialmente continha o composto 214, foi lavado (2 x 19,2 mL) com benzeno tratado e este solvente adicionado, durante 17 horas, sobre a reação em refluxo. Após esse tempo o sistema foi resfriado à temperatura ambiente e tratado com 75 mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio. As fases foram separadas e a fase aquosa lavada (2 x 25 mL) com acetato de etila. As frações orgânicas foram agrupadas, lavadas (1 x 20 mL) com uma solução 0,5 mol.L⁻¹ de bissulfato de sódio (NaHSO₄) e com uma solução saturada de cloreto de sódio (1 x 20 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida, fornecendo 100 mg de um resíduo amarelo. Após

purificação através de cromatografia em coluna normal (eluente: hexano/éter etílico – 29:1, mais uma gota de clorofórmio para cada 3,0 mL dessa mistura), resultando em 13 mg (56%) da lactona **220**, na forma de um óleo incolor.

RMN¹H (à 300 MHz, CDCl₃): δ: 0,018 (s, 3H); 0,082 (s, 3H); 0,10 (s, 3H); 0,12 (s, 3H); 0,90 (t, J=7,69Hz, 3H); 0,93 (s, 9H); 0,96 (s, 9H); 1,20 – 1,36 (m, 4H); 1,62, 1,78 (m, 2H); 1,80 – 2,0 (m, 2H); 2,20 – 2,4 (m, 2H); 3,53 (dd, J=8,79 e 1,46Hz, 1H); 4,27 – 4,31 (m, 1H); 5,27 – 5,33 (m, 1H); 5,42 – 5,62 (m, 2H). **RMN¹³C** (à 125 MHz, CDCl₃): δ: -4,63; -4,42; -4,32; -3,46; 13,81; 14,18; 18,21; 18,33; 25,90; 26,27; 33,35; 33,98; 34,73; 70,42; 74,80; 75,70; 124,83; 132,69; 174,52. **IV** (cm⁻¹): 2954; 2927; 1739; 1466; 1365; 1257; 1092; 868; 837; 775. **[α]_D** +31,2 (c 0,8 em CHCl₃).

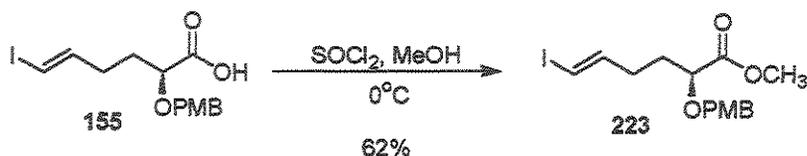
5.2.60 - Preparação do Composto (222) - (+)-Herbarumina I → (8S,9S,10R)-8,9-diidróxi-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2H-2-oxecina



Em um balão contendo 8 mg (0,018 mmol) do composto **220**, dissolvido em 1,6 mL de tetraidrofurano (THF) tratado, adicionou-se uma solução 1,0 mol.L⁻¹ de fluoreto de tetrabutyl amônio em THF. Após 1,5 hora diluiu-se a reação com 20 mL de acetato de etila e adicionou-se 5 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio. As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada exaustivamente com acetato de etila. Posteriormente as porções orgânicas foram agrupadas, secadas com sulfato de magnésio anidro e concentradas à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna normal (eluente: hexano/acetato de etila – 2:1), resultando em 4 mg (98%) do diol **222**. **RMN¹H** (à 300 MHz, CDCl₃): δ: 0,93 (t, J=7,3Hz, 3H), 1,3 – 1,44 (m, 3H), 1,52 – 1,78 (m, 3H), 1,82 – 2,06 (m, 3H), 2,29 – 2,44 (m, 3H), 3,51 (dd, J=9,7 e 2,4Hz, 1H), 4,43 (sl, 1H), 4,95 (td, J=9,7 e 2,6Hz, 1H), 5,51 (dddd, J=15,8; 9,3; 3,5 e 1,8Hz, 1H), 5,62 (dd, J=16,1 e 1,5Hz, 1H). **RMN¹³C** (à 75 MHz, CDCl₃): δ: 13,8; 18,0; 33,6; 70,2; 73,7; 73,3; 130,5; 124,9; 33,3; 24,7; 34,4; 176,4. **IR** (filme KBr): 3437, 2958, 2924, 2854,

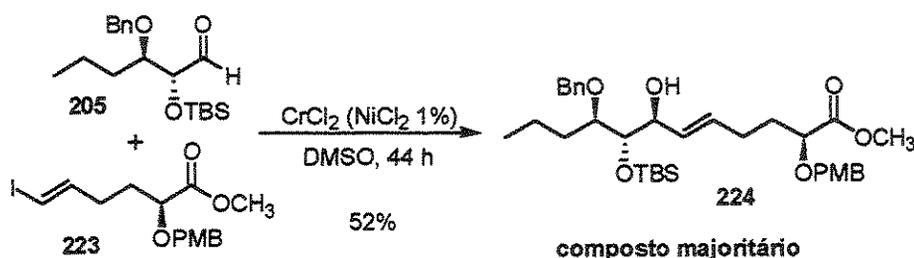
1720, 1647, 1462, 1358, 1254, 1203, 1153, 1057 cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}} +18$ (c 0,1 em EtOH). { lit²⁴. $[\alpha]_{\text{D}} +28$ (c 0,1 ; EtOH)}.

5.2.61 - Preparação do Composto (223) \rightarrow (2*S*,5*E*)-6-iodo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-hexenoato de metila



Em um balão contendo 222 mg (0,59 mmol) do composto 155, dissolvido em 20 mL de metanol destilado, adicionou-se lentamente e à 0°C, 47,4 μL de cloreto de tionila (SOCl_2). Decorridas 2 horas de reação o solvente foi removido à pressão reduzida e o bruto foi purificado através de cromatografia em coluna normal, resultando em 144 mg (62%) do éster metílico 223. **RMN¹H** (à 300 MHz, CDCl_3): δ : 1,81 (q, $J=6,59\text{Hz}$, 2H); 2,15 (dddd, $J=14,65$; 6,96; 2,56 e 1,46Hz, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,89 (t, $J=6,41\text{Hz}$, 1H); 4,30 (d, $J=11,35\text{Hz}$, 1H); 4,64 (d, $J=11,35\text{Hz}$, 1H); 5,90 (dt, $J=14,28$ e 1,46Hz, 1H); 6,40 (dt, $J=14,65$ e 7,32Hz, 1H); 6,88 (d, $J=8,79\text{Hz}$, 2H); 7,26 (d, $J=8,42\text{Hz}$, 2H). **RMN¹³C** (à 75 MHz, CDCl_3): δ : 31,5; 31,7; 52,0; 55,3; 72,0; 75,8; 76,0; 113,7; 113,8; 129,8; 144,7; 159,3; 172,9. **IR (filme KBr)**: 3001; 2951; 2870; 2843; 1747; 1612; 1512; 1442; 1300; 1207; 1207; 1111; 1034; 949; 822; **EM (EI) m/z** : 263 ($[\text{M}-\text{I}]^+$, 3%); 167 (2%); 137 (14%); 121 (100%); 87 (7%); 77 (6%). $[\alpha]_{\text{D}} -84,5$ (c 2,1 em CHCl_3)

5.2.62 - Preparação do Composto (224) \rightarrow (2*S*,5*E*,7*S*,8*S*,9*R*)-8,9-bis(*tert*-butil-dimetil-sililóxi)-7-hidróxi-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-dodecenoato de metila

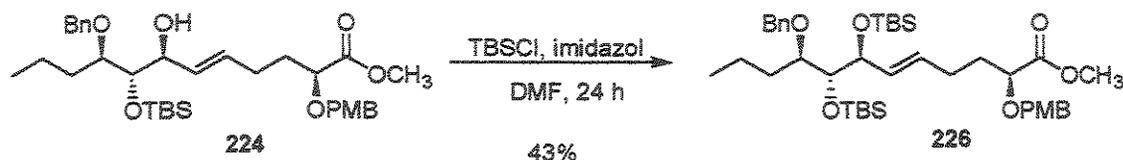


Em um balão contendo 6,0 mL de dimetil sulfóxido tratado e desgaseificado, adicionou-se de um vez, dentro de uma “dry box”, 409,2 mg (3,33 mmoles; 10 eq.) de uma mistura de cloreto de cromo (II) com 1% de cloreto de níquel (II). A essa solução adicionou-se uma mistura de 112 mg (0,333 mmol) do aldeído **205** com 142,8 mg (0,366 mmol; 1,1 eq.) do iodoeto vinílico **223**, dissolvido em 6,0 mL de dimetil sulfóxido tratado e desgaseificado. Após 44 horas diluiu-se com 42 mL de uma mistura de hexano/acetato de etila – 1:1 e adicionou-se 24,3 mL de uma solução 1 mol.L⁻¹ de serinato de sódio. Depois de 20 minutos de agitação intensa, as fases foram separadas e a fase aquosa lavada exaustivamente com a solução de hexano/acetato de etila – 1:1. As porções orgânicas foram agrupadas e o resultante lavado (1 x 30 mL) com uma mistura de solução de cloreto de sódio saturada/água destilada – 1:1. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida, fornecendo 250 mg de um óleo amarelo. Esse material foi purificado através de cromatografia em coluna flash (eluente: hexano/clorofórmio/acetato de etila – 6:2:1), fornecendo 79 mg do álcool **224** e 24 mg do diastereoisômero (álcool **225**), num rendimento total de 52%.

Dados para o composto 224: **RMN¹H** (à 300 MHz, CDCl₃): δ: 0,0 (s,3H); 0,012 (s, 3H); 0,81 – 0,86 (m, 3H); 0,83 (s, 9H); 1,16 – 1,34 (m, 2H); 1,36 – 1,62 (m, 2H); 1,64 – 1,84 (m, 2H); 1,98 – 2,18 (m, 2H); 3,40 (dt, J=7,69 e 4,03Hz, 1H); 3,64 – 3,96 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,86 (t, J=6,72Hz, 1H); 4,09 (t, J=4,94Hz, 1H); 4,26 (d, J=10,99Hz, 1H); 4,40 (d, J=11,72Hz, 1H); 4,50 (d, J=11,35Hz, 1H); 4,55 (d, J=11,35Hz, 1H); 5,43 – 5,63 (m, 2H); 6,72 (d, J=8,79Hz, 2H); 7,20 (d, J=8,79Hz, 2H); 7,17 – 7,28 (m, 5H). **RMN¹³C** (à 75 MHz, CDCl₃): δ: -4,30; -4,22; 14,27; 18,30; 18,80; 26,02; 28,12; 32,31; 32,89; 51,81; 55,24; 71,75; 72,05; 74,38; 76,52; 76,90; 80,77; 113,66; 127,30; 127,59; 128,11; 129,39; 129,55; 130,31; 131,41; 138,45 159,18; 173,06. **IR (filme KBr):** 3502; 2954; 2858; 1747; 1612; 1516; 1462; 1250; 1099; 1034; 837; 775; 741; 698; **EM (EI) m/z:** 600 ([M]⁺, 0,03%); 407 (0,47%); 307 (5%); 211 (5%); 159 (5%); 121 (100%); 91 (93%); [α]_D -27,8 (c 1,6 em CHCl₃)

Composto 225 - IR (filme KBr): 3494; 2954; 2858; 1747; 1612; 1516; 1465; 1250; 1103; 1038; 837; 779; 698. **EM (EI) m/z:** 407 (0,5%); 307 (7%); 211 (5%); 159 (7%); 121 (96%); 91 (100%). [α]_D -23,5 (c 1,7 em CHCl₃)

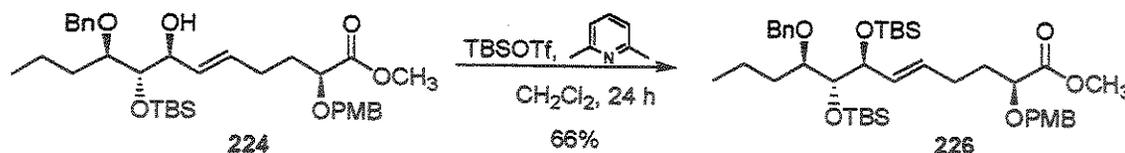
5.2.63 - Preparação do Composto (226) - com TBSCl e imidazol → (2*S*,5*E*,7*S*, 8*R*,9*R*)-9-benzilóxi-7,8-bis(*tert*-butil-dimetil-sililóxi)-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-dodecenoato de metila



Em um balão contendo 77 mg (0,128 mmol) do composto **224** e sob atmosfera de argônio, adicionou-se de uma vez 38,6 mg (0,256 mmol; 2eq.) de cloreto de *tert*-butil dimetil silila (TBSCl) e 34,9 mg (0,512 mmol; 4 eq.) de imidazol. Logo em seguida adicionou-se algumas gotas (o suficiente para formar uma pasta) de *N,N*-dimeti formamida tratada. Após 3 horas de reação, sob uma agitação vigorosa, adionou-se 115,8 mg (0,768 mmol; 6 eq.) de TBSCl e 104,7 mg (1,54 mmol; 12 eq.) de imidazol. Decorridas mais 12 horas, o solvente foi removido sob alto vácuo e o resíduo purificado através de cromatografia em coluna normal (eluente: hexano/clorofórmio/acetato de etila – 6:2:1), fornecendo 39 mg (43%) do composto **226** e 38 mg do material de partida **224**.

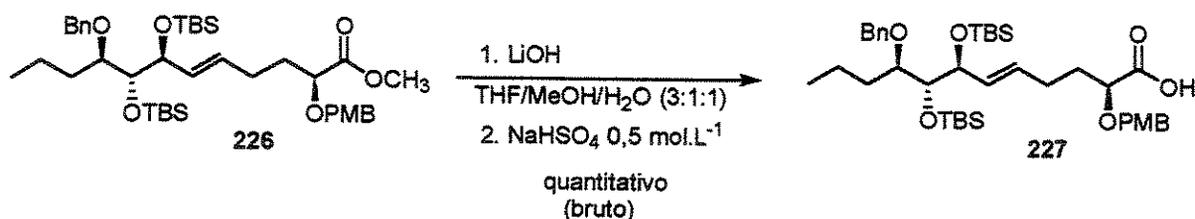
RMN¹H (à 300 MHz, CDCl₃): δ: -0,01 (s, 3H); 0,013 (s, 3H); 0,050 (s, 3H); 0,066 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,91 (t, J=9,77Hz, 3H); 1,24 – 1,40 (m, 1H); 1,48 – 1,66 (m, 3H); 1,78 – 1,90 (m, 2H); 2,04 – 2,24 (m, 2H); 3,45 – 3,51 (m, 1H); 3,71 (t, J=4,27Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,94 (dd, J=7,32 e 4,73Hz, 1H); 4,07 (t, J=5,64Hz, 1H); 4,35 (d, J=10,99Hz, 1H); 4,44 (d, J=11,60Hz, 1H); 4,55 (d, J=11,60Hz, 1H); 4,63 (d, J=11,29Hz, 1H); 5,30 – 5,60 (m, 2H); 6,89 (d, J=8,24Hz, 2H); 7,29 (d, J=8,24Hz, 2H); 7,24 – 7,41 (m, 5H). **RMN¹³C** (à 125 MHz, CDCl₃): δ: -4,70; -4,45; -4,13; -3,81; 14,40; 18,17; 18,34; 18,79; 25,99; 26,05; 28,13; 31,62; 32,42; 51,83; 55,24; 71,50; 72,04; 75,17; 79,98; 113,77; 127,26; 127,71; 128,16; 129,74; 131,09; 132,10; 138,95; 159,38; 173,35. **IR** (filme KBr): 2954; 2931; 2858; 1747; 1612; 1512; 1462; 1250; 1095; 1038; 837; 775; **EM (EI) m/z**: 657 ([M-C₄H₉]⁺, 1%); 407 (6%); 307 (3%); 121 (80%); 91 (100%); **HRMS (EI) m/z** calculado para C₄₀H₆₆O₇Si₂ [M-C₄H₉]⁺ 657,36428, valor encontrado 657,37961; [α]_D -35,7 (c 2,1 em CHCl₃).

5.2.64 - Preparação do Composto (226) - com TBSOTf e 2,6 lutidina



Em um balão contendo 19 mg (0,032 mmol) do álcool alílico 224, dissolvido em 0,3 mL de diclorometano anidro e sob atmosfera inerte, adicionou-se 7,5 μL (0,064 mmol; 2 eq.) de 2,6-lutidina. O sistema foi refrigerado á 0°C e logo em seguida adicionou-se 11 μL (0,048 mmol; 1,5 eq.) de triflato de *tert*-butil dimetil silila (TBSOTf). Decorridos 2 horas de reação, adicionou-se mais 7,3 μL (1 eq.) de TBSOTf e 3,8 μL (1 eq.) de 2,6-lutidina. Após 12 horas da última adição a reação foi diluída com 20 mL de diclorometano, lavada (1 x 5 mL) com uma mistura (1:1) de água e solução de NaCl saturada. Por último lavou-se (1 x 5 mL) com solução saturada de NaCl, secou-se com sulfato de magnésio e após filtração e evaporação do solvente sob vácuo, obteve-se 25 mg de um óleo amarelado. A purificação cromatográfica em coluna normal (eluente: hexano/clorofórmio/acetato de etila – 6:2:1) forneceu 15 mg (66%) do composto 226 e 6 mg do substrato de partida 224.

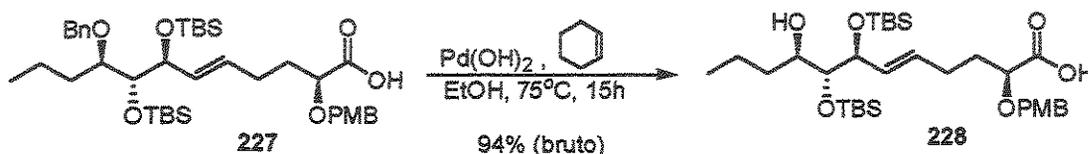
5.2.65 - Preparação do Composto (227) \rightarrow ácido (2*S*,5*E*,7*S*,8*R*,9*R*)-9-benzilóxi-7,8-bis(*tert*-butil-dimetil-sililóxi)-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-dodecenóico



Em um balão contendo 43 mg (0,06 mmol) do composto 226, dissolvido em 1,7 mL de uma mistura de THF/MeOH/H₂O – 3:1:1, adicionou-se à temperatura ambiente, 10,1 mg (0,24 mmol; 4 eq.) de hidróxido de lítio mono hidratado. Após 1,5 hora de reação o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo acidificado a pH ~ 4 com uma solução 0,5 mol.L⁻¹ de bissulfato de sódio (NaHSO₄). A fase aquosa foi lavada exaustivamente com acetato de etila e as frações orgânicas foram agrupadas e lavadas (1 x 10 mL) com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi então secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e teve o solvente removido à pressão reduzida, fornecendo 41 mg

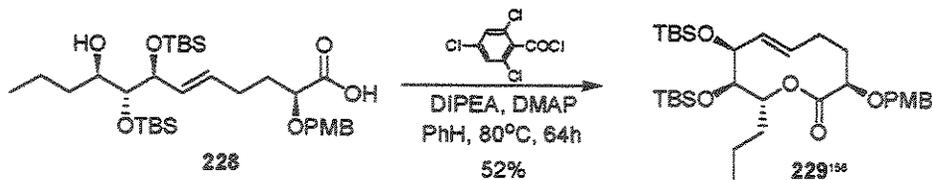
(100% de rendimento bruto) do ácido 227, como um óleo amarelado. IR (filme KBr): 3189; 2954; 2858; 1720; 1612; 1512; 1462; 1250; 1099; 1041; 837; 775; EM (EI) *m/z*: 513 (1%); 393 (2%); 307 (4%); 159 (3%); 121 (100%); 91 (57%), 73 (10%).

5.2.66 - Preparação do Composto (228) → ácido (2*S*,5*E*,7*S*,8*R*,9*R*)-7,8-bis(*tert*-butil-dimetil-sililóxi)-9-hidróxi-2-(4-metóxi-benzilóxi)-5-dodecenóico



O ácido 228 composto foi transferido para um tubo de vidro (com tampa de teflon), purgado com argônio e diluído com 3,0 mL de etanol absoluto. Em seguida adicionou-se 1,5 mL de cicloexeno anidro e 20,6 mg de hidróxido de paládio sob carvão (20 % m/m). O tubo foi fechado e o sistema aquecido à 75°C durante 15 horas. Após esse tempo a reação foi esfriada até à temperatura ambiente e filtrada sob um filtro de HPLC. Após lavagens exaustivas desse filtro com acetato de etila e evaporação do solvente, à pressão reduzida, obteve-se 33 mg (94% de rendimento bruto) do hidróxi ácido 228, como um óleo amarelado e viscoso. RMN¹H (à 300 MHz, CDCl₃): δ: 0,01 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,89 – 0,93 (m, 3H); 1,30 – 1,46 (m, 2H); 1,47 – 1,68 (m, 2H); 1,87 (q, J=6,96Hz, 2H); 2,06 – 2,30 (m, 2H); 3,52 (dd, J=5,49 e 3,66Hz, 1H); 3,61 – 3,71 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,97 (t, J=11,4Hz, 1H); 4,12 – 4,24 (m, 3H); 4,42 (d, J=11,4Hz, 1H); 4,62 (d, J=11,4Hz, 1H); 5,46 – 5,60 (m, 2H); 6,88 (d, J=8,79Hz, 2H); 7,27 (d, J=9,5Hz, 2H).

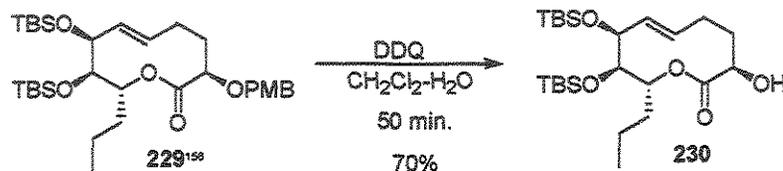
5.2.67 - Preparação do Composto (229) → (8*S*,3*R*,9*R*,10*R*)-8,9-bis(*terc*-butil-dimetil-sililóxi)-3-(4-metóxi-benzilóxi)-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2*H*-2-oxecinona



Em um balão contendo 33 mg (0,0541 mmol) do composto 228, dissolvido em 7,5 mL de benzeno tratado e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,31 mL (1,78 mmol; 30,4 eq.) de diisopropiletilamina (DIPEA) e 0,16 mL (1,19 mmol; 20,4 eq.) de cloreto de 2,4,6-triclobenzoila (puro). Após 20 horas sob agitação magnética, adicionou-se 33,9 mL de benzeno tratado e à mistura resultante foi adicionada, sob atmosfera inerte, durante 24 horas, sobre uma solução de *N,N*-dimetil amino piridina (DMAP) em 65,6 mL de benzeno tratado, sob refluxo. Após o término da adição, o balão que inicialmente continha o composto 228, foi lavado com 33,9 mL de benzeno tratado e esta mistura resultante foi adicionada, durante 20 horas, sobre a reação em refluxo. Após esse tempo o sistema foi resfriado à temperatura ambiente e tratado com 68 mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio. As fases foram separadas e a fase aquosa lavada (3 x 20 mL) com acetato de etila. As frações orgânicas foram agrupadas, lavadas (1 x 15 mL) com uma solução 0,5 mol.L⁻¹ de bissulfato de sódio (NaHSO₄) e com uma solução saturada de cloreto de sódio (1 x 15 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida, fornecendo um resíduo amarelo. Após purificação através de cromatografia em coluna normal (eluente: hexano/acetato de etila – 9:1), resultou em 18 mg (52%) da lactona 229¹⁵⁶, na forma de um óleo incolor. **RMN¹H** (à 300 MHz, CDCl₃): δ: 0,05 s (3H); 0,080s (3H); 0,10 s (3 H); 0,13 s (3H); 0,84 – 0,94 m (3H); 0,93 s (9H); 0,96 s (9H); 1,2 – 1,46 m (4H); 1,50 – 1,72 m (1H); 1,74 – 1,90 m (1H); 1,92 – 2,20 m (1H); 2,24 – 2,44 m (1H); 3,53 dd (J 8,8 e 1,5 Hz, 1H); 3,64 dd (J 6,96 e 2,93 Hz, 1H); 3,80 s (3H); 4,24 d (J 10,99 Hz, 1H); 4,28 sl (1H); 4,47 d (J 10,99 Hz, 1H); 5,30 – 5,65 m (3H); 6,85 d (J 8,79 Hz, 2H); 7,22 d (J 8,79 Hz, 2H). **RMN¹³C** (à 125 MHz, CDCl₃): δ: -4,64; -4,44; -4,33; -3,43; 13,85; 18,19; 18,32; 17,71; 25,87; 26,23; 29,08; 31,72; 34,17; 55,26; 70,54; 71,32; 74,61; 75,42; 79,63; 113,74; 124,53; 129,55; 129,55;

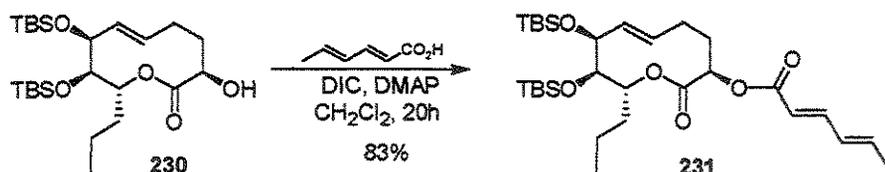
129,76; 132,42; 159,26; 173,31. IR (filme KBr): 2954; 2935; 2858; 1747; 1612; 1581; 1512; 1466; 1373; 1254; 1161; 1088; 872; 833; 775. $[\alpha]_D +73$ (*c* 0,35 em CHCl_3)

5.2.68 - Preparação do Composto (230) \rightarrow (8*S*,3*R*,9*R*,10*R*)-8,9-bis(*tert*-butil-dimetil-sililóxi)-3-hidróxi-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2*H*-2-oxecina



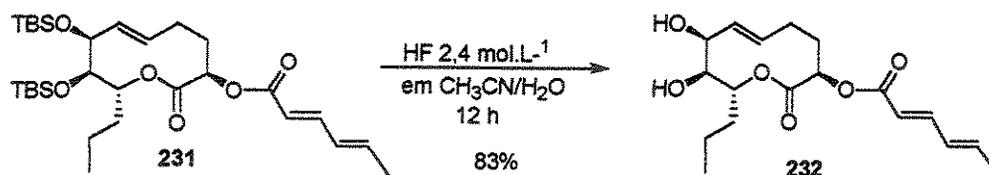
Em um balão contendo 9 mg (0,015 mmol) do substrato 229¹⁵⁷, dissolvido em 0,3 mL de uma mistura de diclorometano e água 18:1 (v/v), adicionou-se de uma vez 5,1 mg (0,0225 mmol, 1,5 eq.) de 2,3-dicloro-5,6-diciano benzoquinona (DDQ). Após 1 hora diluiu-se a reação com 10 mL de diclorometano e filtrou-se em coluna com algodão. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo purificado através de cromatografia em coluna normal, fornecendo 5 mg (70%) do álcool 230, na forma de pequenas escamas brancas. **RMN¹H** (à 300 MHz, CDCl_3): δ : 0,010 (s, 3H); 0,085 (s, 3H); 0,11 (s, 3H); 0,123 (s, 3H); 0,86 – 0,93 (m, 3H); 1,16 – 1,40 (m, 2H); 1,70 – 1,88 (m, 2H); 1,90 – 2,16 (m, 2H); 2,18 – 2,34 (m, 2H); 3,53 (dd, *J*=8,79 e 1,46Hz, 1H); 3,96 (dd, *J*=6,77 e 4,03Hz, 1H); 4,32 (d, *J*=1,46Hz, 1H); 5,42 (ddd, *J*=10,8; 8,2 e 2,6Hz, 1H); 5,54 (dd, *J*=15,75 e 1,46Hz, 1H); 5,57 – 5,68 (m, 1H). **RMN¹³C** (à 75 MHz, CDCl_3): δ : -4,53; -4,33; -4,19; -3,30; 13,92; 18,28; 18,40; 25,26; 25,94; 26,29; 34,17; 35,10; 70,62; 72,23; 74,80; 75,09; 123,61; 133,50; 175,63. IR (filme KBr): 3487; 2954; 2935; 2858; 1736; 1466; 1373; 1259; 1184; 1149; 1088; 945; 874; 837. $[\alpha]_D +32,4$ (*c* 0,2 em CHCl_3).

5.2.69 - Preparação do Composto (231) \rightarrow (2*E*,4*E*)-2,4-hexadienoato de (8*S*,3*R*,9*R*,10*R*)-8,9-bis(*tert*-butil-dimetil-sililóxi)-2-oxa-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2*H*-3-oxecina



Em um balão contendo 9 mg (0,019 mmol) do álcool **230** e 6,4 mg (0,057 mmol; 3 eq.) de ácido sórbico, ambos dissolvidos em 0,9 mL de diclorometano anidro e mantidos sob atmosfera de argônio, adicionou-se 1,3 mg (0,011 mmol) de *N,N*-dimetil amino piridina (DMAP). À essa mistura resultante foi adicionado 10 µL (0,063 mmol) de diisopropil carbodiimida (DIC) e a reação foi mantida sob vigorosa agitação magnética durante 24 horas. Após esse tempo o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo purificado através de cromatografia em coluna normal, fornecendo 9 mg (83%) do éster **231**. **RMN¹H** (à 300 MHz, CDCl₃): δ: 0,024 (s, 3H); 0,093 (s, 3H); 0,11 (s, 3H); 0,14 (s, 3H); 0,89 (t, J=6,96Hz, 3H); 0,94 (s, 9H); 0,96 (s, 9H); 1,2 – 1,46 (m, 2H); 1,66 – 1,82 (m, 2H); 1,86 (d, J=5,13Hz, 3H); 1,90 – 2,26 (m, 2H); 2,30 – 2,46 (m, 2H); 3,60 (dd, J=9,0 e 1,3Hz, 1H); 4,3 (sl, 1H); 4,80 (dd, J=10,2 e 3,3Hz, 1H); 5,36 (td, J=8,9 e 2,2Hz, 1H); 5,53 – 5,62 (m, 2H); 5,77 (d, J=15,4Hz, 1H); 6,08 – 6,24 (m, 2H); 7,10 – 7,35 (m, 1H). **RMN¹³C** (à 75 MHz, CDCl₃): δ: -4,50; -4,29; -4,16; -3,27; 13,98; 18,17; 18,30; 18,77; 25,97; 26,33; 28,41; 30,84; 34,22; 71,89; 73,75; 74,67; 75,25; 118,05; 123,58; 129,65; 133,30; 139,74; 145,76; 165,91; 170,87. **IR (filme KBr)**: 2958; 2931; 2858; 1747; 1720; 1643; 1616; 1471; 1383; 1331; 1254; 1088; 1003; 872; 837. **EM (EI) m/z**: 566 (M⁺, 25%); 509 ([M-C₄H₉], 5%); 423 (10%); 369 (15%); 325 (10%); 255 (10%); 143 (100%); 95 (90%); 73 (55%); **HRMS (EI) m/z** calculado para C₃₀H₅₆O₆Si₂ [M]⁺ 566,34589, encontrado 566,34691; [α]_D +35,7 (c 0,2 em CHCl₃).

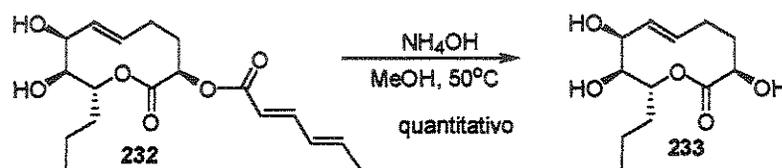
5.2.70 - Preparação do Composto (232) → (2E,4E)-2,4-hexadienoato de (8S,9S,3R,10R)-8,9-diidróxi-2-oxa-10-propil-3,4,5,8,9,10-hexaidro-2H-3-oxecina



Em um frasco de Nalgen®, contendo uma solução do composto **231** (3 mg; 0,0053 mmol) em 0,7 mL de acetonitrila grau HPLC, adicionou-se 40 µl de uma solução de ácido fluorídrico em acetonitrila/água (500 µL de HF 48% + 8,6 mL de acetonitrila + 900 µL de água). Essa mistura foi aquecida à 55°C durante 24 horas, depois o solvente foi removido

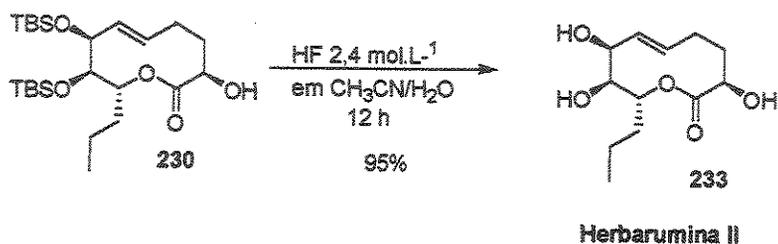
sob vácuo e o resíduo sólido purificado por cromatografia em coluna, fornecendo 1,5 mg (83%) do diol **232**, como um sólido branco. **RMN¹H** (à 500 MHz, CDCl₃): δ: 0,91 (t, J=7,3Hz, 1H); 1,24 – 1,36 (m, 1H); 1,38 – 1,46 (m, 1H); 1,58 – 1,68 (m, 2H); 1,86 (d, J=5,2Hz, 3H); 1,96 – 2,12 (m, 2H); 2,14 – 2,26 (m, 1H); 2,30 – 2,44 (m, 1H); 3,61 (sl, 1H); 4,47 (sl, 1H); 4,87 (dd, J=10,0 e 3,2Hz, 1H); 5,02 (td, J=9,2 e 2,4Hz, 1H); 5,50 – 5,62 (m, 1H); 5,69 (dl, J=16,2Hz, 1H); 5,79 (d, J=15,26Hz, 1H); 6,12 – 6,26 (m, 2H); 7,25 (m, 1H). **RMN¹³C** (à 125 MHz, CDCl₃): δ: 13,9; 17,7; 18,7; 27,7; 31,0; 33,9; 71,4; 73,0; 73,1; 73,2; 117,8; 122,6; 129,7; 131,9; 140,3; 146,3; 166,0; 172,2. **IR** (filme KBr): 3408; 2960; 2922; 2852; 1738; 1719; 1641; 1612; 1246; 1171; 1136; 1055; 1009. $[\alpha]_D^{25} +66,7$ (c 0,075 em CHCl₃)

5.2.71 - Preparação do Composto (**233**) - (+)-Herbarumina II - (à partir do composto **232**) → (8*S*,9*S*,3*R*,10*R*)-3, 8, 9 -triidróxi - 10 -propil - 3, 4, 5, 8, 9, 10 - hexaidro -2*H*-2-oxecinona



Em um tubo selado, contendo 1,4 mg (0,0041 mmol) do composto **232** dissolvido em 0,14 mL de metanol destilado, adicionou-se 0,14 mL de uma solução de hidróxido de amônio (28 – 30%). Após 12 horas de reação à 50°C, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna normal, resultando em 1,0 mg (rendimento quantitativo) do triol **233**, como um sólido branco. **RMN¹H** (à 500 MHz, CDCl₃): δ: 0,92 (t, J=7,32Hz, 3H); 1,25 – 1,40 (m, 2H); 2,02 – 2,12 (m, 2H); 2,26 – 2,38 (m, 3H); 2,6 (sl, 1H); 3,56 (dd, J=9,9 e 2,6Hz, 1H); 4,01 (dd, J=7,7 e 3,3Hz, 1H); 4,49 (sl, 1H); 5,06 (td, J=9,5 e 2,6Hz, 1H); 5,59 (dddd, J=16,2; 7,8; 5,5 e 2,0Hz, 1H); 5,64 (dd, J=16,3 e 1,7Hz). **RMN¹³C** (à 125 MHz, CDCl₃): δ: 13,9; 17,9; 25,1; 33,8; 70,6; 71,9; 73,0; 73,2; 122,5; 131,9; 177,1.

5.2.72 - Preparação do Composto (233) - (+)-Herbarumina II - (à partir do composto 230)



Em um frasco de Nalgen®, contendo uma solução do composto 230 (4 mg; 0,0085 mmol) em 0,16 mL de acetonitrila grau HPLC, adicionou-se 62 µL de uma solução de ácido fluorídrico em acetonitrila/água (500 µL de HF 48% + 8,6 mL de acetonitrila + 900 µL de água). Essa mistura foi aquecida à 55°C durante 12 horas, depois o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna, fornecendo 2,0 mg (95%) do triol 233, como um sólido branco. $[\alpha]_D^{24} +24$ (*c* 0,1 em MeOH) { lit²⁴. $[\alpha]_D^{24} +30$ (*c* 0,1 em MeOH)}.

6. Referências Bibliográficas

1. Illuminati, G and Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.
2. Sicher, J. *Progr. Stereochem.* **1962**, *3*, 202.
3. Ruzicka, L., Brugger, W., Pfeiffer, M., Schinz, H. and Stoll, M. *Helv. Chim. Acta* **1926**, *9*, 499.
4. Prelog, V. "Perspectives in Organic Chemistry", Interscience, New York, p. 96ff., 1956.
5. Revisão sobre lactonas de tamanho médio: Rousseau, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2777.
6. a. Galli, C., Illuminati, G., Mandolini, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8374.
b. Galli, C., Illuminati, G., Mandolini, L., Tamborra, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2591.
c. ref. 1
7. Hunsdiecker, H., Erlbach, H. *Chem. Ber.* **1947**, *80*, 129.
8. Galli, C., Mandolini, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 252.
9. a. Engler, E. M., Andose, J. D., Schleyer, P. V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 80005.
b. Anet, F. A. L. in "Conformational Analysis of Medium-Sized Heterocycles", Glass, R. S. Ed. **1988**, VCH Publisher, Inc., p. 35.
10. Wiberg, K. B., Waldron, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7697.
11. Huisgen, R., Ott, H. *Tetrahedron* **1959**, *6*, 253.
12. Wiberg, K. B., Waldron, R. F., Schulte, G., Saunders, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 971.
13. Kirby, A. in *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer, New York, **1983**.
14. Dräger, G., Kirsching, A., Thiericke, R. and Zerlin, M. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 365.
15. Naves, Y. R., Grampoloff, A. V. *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 1500.
16. Demole, E., Wilhalm, B., Stoll, M. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1152.
17. Ishida, T. and Wada, K. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1975**, 209.
18. a. Göhr, A., Zeeck, A., Hütter, K., Kirsch, R., Kluge, H., Thiericke, R. *J. Antibiotics* **1992**, *45*, 66.
b. Grabley, S., Hammann, P., Hütter, K., Kirsch, R., Kuge, H., Thiericke, R., Mayer, M., Zeeck, A. *J. Antibiotics* **1992**, *45*, 1176.
19. Rohr, J. and Zeeck, A. in *Biotechnology Focus 2*, ed. R. K. Finn and P. Práve, Hanser Publishers, Munich, **1989**, p. 251.
20. Rohr, J. and Thiericke, R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 103.
21. Nukina, M.; Sassa, T.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 301.
22. Moore, B. P.; Brown, W. V. *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 1365.
23. Evidente, A.; Lanzetta, R.; Capasso, R.; Vurro, M.; Bottalico, A. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 999.
24. Cruz, J. F. R.; Aguirre, G. G.; Rojas, C. M. C. G. and Mata, R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5337.
25. Ratnayake, A. S.; Yoshida, W. Y.; Mooberry, S. L. and Hemscheidt, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3479.
26. *Eur. Pat.*, **1989**, 89136261.18
27. Bohlmann, F.; Zdero, C.; Pickard, J.; Robinson, H.; King, R. M. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 1323.

28. Dale, J. J. *J. Chem. Soc.* **1963**, 93.
29. Dunitz, J. D and Ibers, J. A. in *Perspectives in Structural Chemistry*, Vol II, eds., John Wiley & Sons, New York, **1968**, pp. 1-70.
30. Pawwar, D. M.; Noe, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12821.
31. Pawar, D. M.; Smith, S. V.; Moody, E. M. and Noe, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8241.
32. Ruggli, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *392*, 92.
33. Ziegler, K.; Eberle, H.; Ohlinger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1933**, *504*, 94
34. Stoll, M.; Rouvé, A. *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 1087.
35. Cossy, J.; Pete, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 989.
36. Corey, E. J. and Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614.
37. Gerlach, H.; Thalmann, A. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2661.
38. Mukaiyama, T.; Usui, M.; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1976**, 49.
39. Narasaka, K.; Masui, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1977**, 763.
40. Roush, W. R.; Blizzard T. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4332.
41. Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Kikuchi, K. *Chem. Lett.* **1977**, 441.
42. a. Masamune, S.; Kim, C. U.; Wilson, K. E.; Spessard, G. O.; Georghiou, P. E.; Bates, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3512.
b. Masamune, S.; Yamamoto, H.; Kamata, S.; Fukizawa, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3513.
c. Masamune, S.; Kamata, S.; Schilling, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3515.
43. Roush, W. R.; Blizzard, T. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 758.
44. Narasaka, K.; Sakakura, T.; Uchimar, T.; Guédin-Vuong, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2954.
45. Roush, W. R.; Blizzard, T. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4332.
46. Jeker, N.; Tamn, C. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1094.
47. Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
48. a. Niwa, H.; Miyachi, Y.; Uosaki, Y.; Kuroda, A.; Ishiwata, H.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4609.
b. Niwa, H.; Okamoto, O.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5139.
49. Thijs, L.; Egenberger, D. M.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2153.
50. Kaiho, T.; Masamune, S.; Toyoda, T. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1612.
51. Shishido, K.; Tanaka, K.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 532.
52. Corey, E. J.; Hua, D. H.; Pan, B. C.; Seitz, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6818.
53. a. Mitsunobu, O. *Synthesis* **1980**, 1.
b. Kurihara, T.; Nakajima, Y.; Mitsunobu, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2455.
54. Seebach, D.; Adan, G.; Zibuck, R.; Simon, W.; Rouilly, M.; Meyer, W. L.; Hinton, J. F.; Privett, T. A.; Templeton, G. E.; Heiny, D. K.; Gisi, U.; Binder, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1233.
55. Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394.
56. Hanessian, S.; Ugolini, A.; Dubé, D.; Hodges, P. J.; André, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2776.
57. a. Shanzer, a.; Mayer, S. N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 176.
b. Shanzer, A.; Berman, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 259.

58. Evidente, A.; Capasso, R.; Abouzeid, M. A.; Lanzetta, R.; Vurro, M.; Bottalico, A. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1937.
59. Evidente, A.; Capasso, R.; Andolfi, A.; Vurro, M.; Zonno, M. C. *Nat. Toxins* **1998**, *6*, 183.
60. A atividade foi desprezível para as folhas de tomate.
61. Napoli, L.; Messere, A.; Palomba, D.; Piccialli, V.; Evidente, A.; Piccialli, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3432.
62. a. Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943.
b. Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247.
63. Mekki, B.; Singh, G. and Wightman, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5143 – 5146.
64. a. Dale, J. A., Dull, D. L., Mosher, H. S., *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2543.
b. Dale, J. A., Mosher, H. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 512.
c. Ohtani, I., Kusumi, T., Kashman, Y. and Kakisawa, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4092
65. Domsh, K. H.; Gams, W.; Anderson, T. H. *Compendium of Soil fungi*, Academic: London, **1980**; Vol. 1.
66. IC₅₀ para Herbarumina I ($5,43 \times 10^{-5}$ Mol.L⁻¹) e Herbarumina II ($1,24 \times 10^{-4}$ Mol.L⁻¹).
67. a. Harada, N.; Nakanishi, K. *Acct. Chem. Res.* **1972**, *5*, 257.
b. Lin, Y. Y.; Risk, M.; Ray, S. M.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Golik, J.; James, J. C.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773.
68. Fürstner, A.; Radkowski, K. *Chem. Commun.* **2001**, 671.
69. Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073.
70. Hough, L.; Jones, J. K. N.; Mitchell, D. L. *Can. J. chem.* **1958**, *36*, 1720.
71. Takahata, H.; Uchida, Y.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5628.
72. a. Fürstner, A.; Hill, A. F.; Liebl, M.; Wilton-Ely, J. D. E. T. *Chem. Commun.* **1999**, 601.
b. Fürstner, A.; Thiel, O. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1738.
73. Excelente revisão: Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991.
74. Hein, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52*, 195.
75. Anet, F. A. L.; Leblanc, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2649.
76. a. Kochi, J. K.; Davis, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5264.
b. Kochi, J. K.; Singleton, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1582.
77. a. Okude, Y.; Hirato, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179.
b. Okude, Y.; Hiyama, T.; Nozaki, T. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3829.
78. Buse, C. T.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1685.
79. Takai, K.; kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281.
80. Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048.
81. Kress, M. H.; Ruel, R.; Miller, W. H.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6003.
82. Jin, H.; Uenishi, J. -I.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644.
83. Semmelhack, M. F.; Helquist, P. M.; Gorzynski, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9234.
84. Kishi, Y. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 313.
85. Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Bertinato, P.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N.; Koide, K. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318

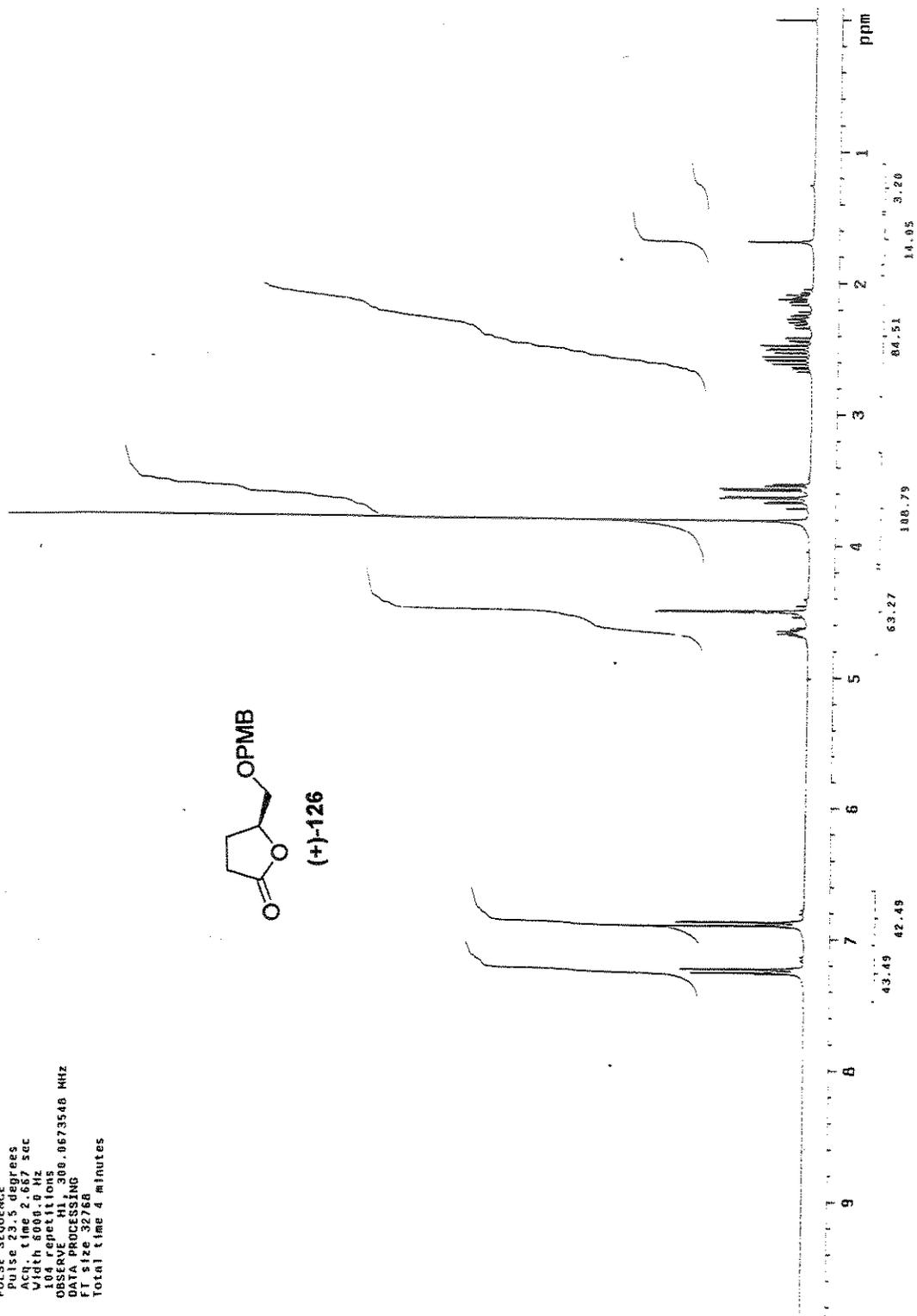
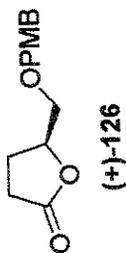
86. Nicolaou, K. C.; Theodorakis, E. A.; Rutjes, F. P. J. T.; Tiebes, J.; Sato, M.; Untersteller, E.; Xiao, X. -Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1171.
87. Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162.
88. Shi, X.; Leonard, S. S.; Liu, K. J.; Zang, L.; Gannett, P. M.; Rojanasakul, Y.; Castranova, V.; Vallyathan, V. *J. Inorg. Biochem.* **1998**, *69*, 263.
89. a. Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349.
b. Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533.
90. Grigg, R.; Putnikovic, B.; Urch, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6307.
91. Kuroboshi, M.; Tanaka, M.; Kishimoto, S.; Tanaka, H.; Torii, S. *Synlett* **1999**, 69.
92. Durandetti, M.; Nédélec, J. -Y.; Périchon, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2073.
93. Chen, C.; Tagami, K.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5386.
94. Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Ronchi, A. U. *Polyhedron* **2000**, *19*, 537.
95. Micskei, K.; Szikszai, A. K.; Gyarmati, J.; Hajdu, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7711.
96. MacMillan, D. W. C.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10391.
97. Rowley, M.; Tsukamoto, M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2735.
98. Schreiber, S. L.; Meyers, H. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5198.
99. Pilli, R. A.; Andrade, C. K. Z.; Souto, C. R. O.; Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7811.
100. Crévisy, C.; Beau, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1991.
101. Golik, J.; Dubay, G.; Groenewold, G.; Kawaguchi, H.; Konishi, M.; Krishnan, B.; Ohkuma, H.; Saitoh, K.; Doyle, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3462.
102. Lee, M. D.; Dunne, T. S.; Ellestad, G. A.; Siegel, M. M.; Morton, G. O.; McGahren, W. J.; Borders, D. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3466.
103. Pilli, R. A.; Victor, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4421.
104. Esse rendimento é para três etapas, incluindo a ciclização
105. a. Vigneron, J. P.; Méric, R.; Larchevêque, M.; Debal, A.; Lallemand, J. Y.; Kunesch, G.; Zagatti, P.; Gallois, M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3521.
b. Ravid, U.; Silverstein, R. M.; Smith, L. R. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1449.
106. Gringore, O. L. and Rouessac, F. P. *Org. Synth. Coll. Vol. VII*, **1990**, 99.
107. Yonemitsu, O.; Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *33*, 4139.
108. Patil, V. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1481.
109. Chaudhary, K. S.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 99.
110. Corey, E. J.; Venkatswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6190.
111. Vries, E. F. j.; Brussee, J.; Gen, A. V. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7133.
112. Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434.
113. a. Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651.
b. Ireland, R. E.; Norbeck, D. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2198.
114. Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7408.
115. Hodgson, D. M.; Boulton, L. T.; Maw, G. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2234.
116. Horita, K.; Yohioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3021.
117. Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497.
118. Meinwald, J.; Crandall, J.; Hymans, W. E. *Org. Synth. Coll.*, *5*, 866.
119. Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 399.

120. Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 889.
121. Nakatsuka, M.; Ragan, J. A.; Sammakia, T.; Smith, D. B.; Uehling, D. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5583.
122. Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1983**, 1593.
123. Coppola, G. M.; Schuster, H. E. “ *α -Hydroxy Acids in Enantioselective Syntheses*” **1997**, ed. VCH, p. 214.
124. Welch, C. J.; Börjesson, L. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 6325.
125. Uma análise de cromatografia gasosa mostrou que todo o álcool havia sido consumido.
126. Pinnick, H. W.; Childers, W. E.; Bal, B. S. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2091.
127. Thompson, D. K.; Hubert, C. N.; Wightman, R. H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3827.
128. Ballou, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 165.
129. Hudlicky, M.; “*Reductions in Organic Chemistry*” ed. John Wiley & Sons, New York, **1984**, p. 201.
130. Masamune, S.; Ma, P.; Okumoto, H.; Ellingboe, J. W.; Ito, Y. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2837.
131. Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569.
132. Victor, M. M., “*Uso e Estereoquímica da Reação Nozaki-Hiyama-Kishi na Formação de Liagação C-C em Lactonas de 10 Membros. Sínteses Totais e Enantiosseletivas da (-)-Decarestrictina D e (-)-Aspinolideo B*”.Campinas, S.P., 2000. 352p. Tese (Doutorado em Química Orgânica). Instituto de Química, UNICAMP.
133. Stephanie, E. S.; Steven, L. R.; Janet, K. B.; Gregory, J. E.; Joe, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6684.
134. Não foi definida qual hidroxila transesterificou.
135. a. Czernecki S.; Georgoulis C.; Provelenghiou, C. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3535.
b. Kanai K.; Sakamoto, I.; Ogawa, S.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1529.
136. Heathcock, C. H.; Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1746.
137. William P. G.; Steven V. Ley. *Aldrichimica Acta*, **1990**, *23*, 13.
138. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4156.
139. Schreiber, S. L.; Meyer, S. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.
140. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. “*Introduction to Spectroscopy: A guide for students of organic chemistry*”, 2º ed. , Saunders Golden Sunburst Series, **1996**, pág. 194.
141. Nosso grupo entrou em contato com os autores do isolamento, para pedir informações sobre a medida de $[\alpha]_D$, porém ela não havia sido feita e eles não dispunham mais do substrato para fazê-la.
142. Jung, M. E.; Light, L. A.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3851.
143. Lipshutz, B. H.; Kell, R.; Barton, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5861.
144. Zhang, H. X.; Guibé, F.; Bavaloine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857.
145. Ensley, H. E.; Buescher, R. R.; Lee, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 404.
146. Proporção determinada após separação em coluna cromatográfica.
147. Stamos, D. P.; Sheng, X. C.; Chen, S. S.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *36*, 6355.
148. Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021.

149. Smith, G. V.; Notheisz, F. "Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry", ed. Academic Press, 1999, p. 4.
150. a. Liu, h. J.; Yip, J. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2253.
b. Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron*, 1997, 53, 14355.
151. Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1924.
152. Falck, J. R.; Barma, D. K.; Baati, R.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 1281.
153. Medich, J. R.; Kunnen, K. B.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4131.
154. Stork, G.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 1565.
155. Hikota, M.; Tone, H.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 7.
156. Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Coleman, P. J.; Côté, B.; Dias, L. C.; Rajapakse, H. A.; Tyler, A. N. *Tetrahedron*, 1999, 55, 8671.
157. O composto 229 foi obtido com o centro C-2 invertido, resultado que foi confirmado nas etapas seguintes.
158. Para o confômero majoritário
159. Comunicação pessoal.
160. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals", 3 ed. Oxford, Pergamon Press, 1988, 391 p.
161. Stamos, D. P., Chen, S. S. and Kishi, Y. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7552-7553.

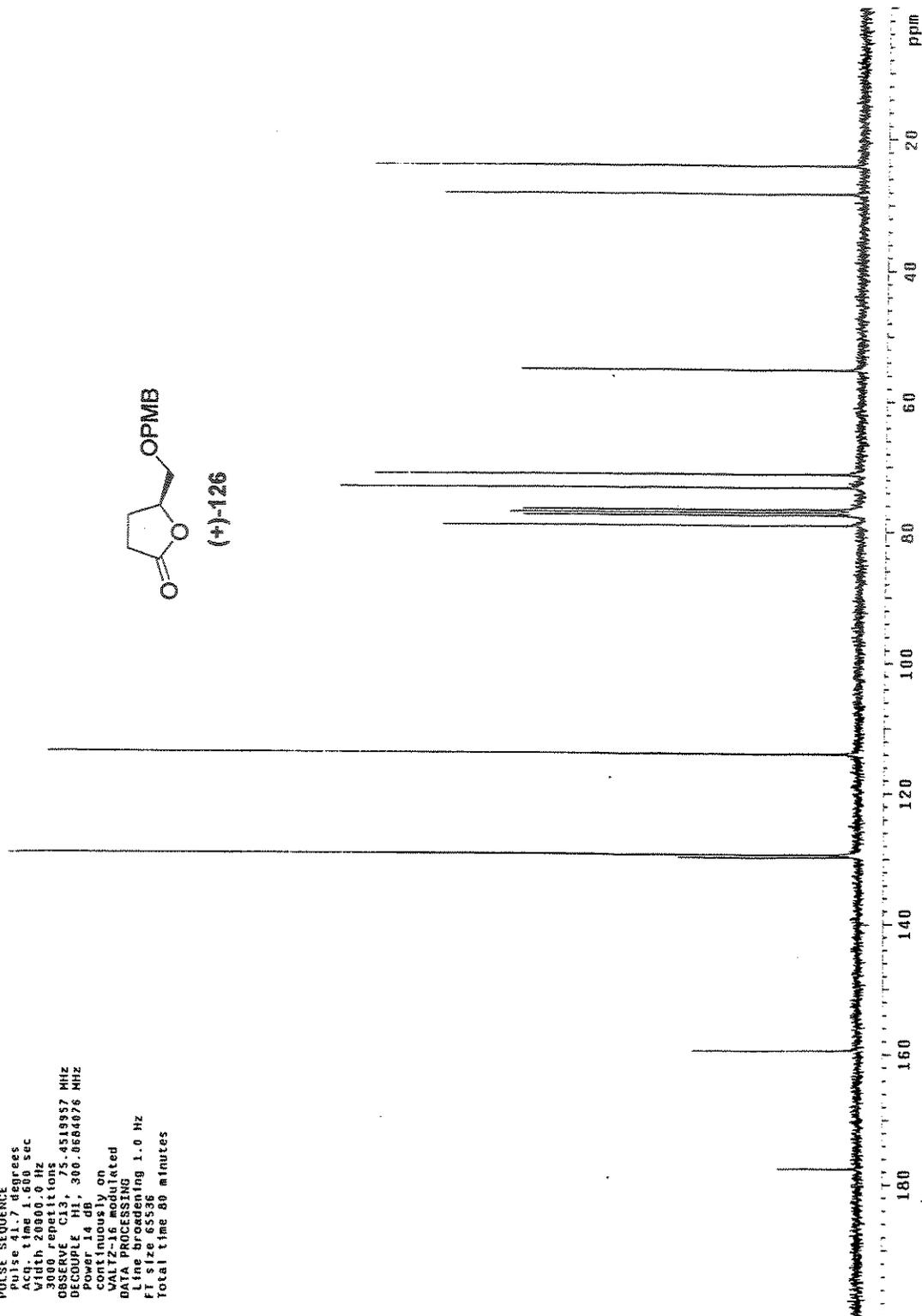
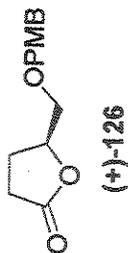
7. ESPECTROS SELECCIONADOS

Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
DEPHI-300BB "gemin1"
PULSE SEQUENCE
pulse 23.5 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
ns 06 repetitions
DATE_09062008.0673548 MHz
0A3749000551MG
FT size 32768
Total time 4 minutes

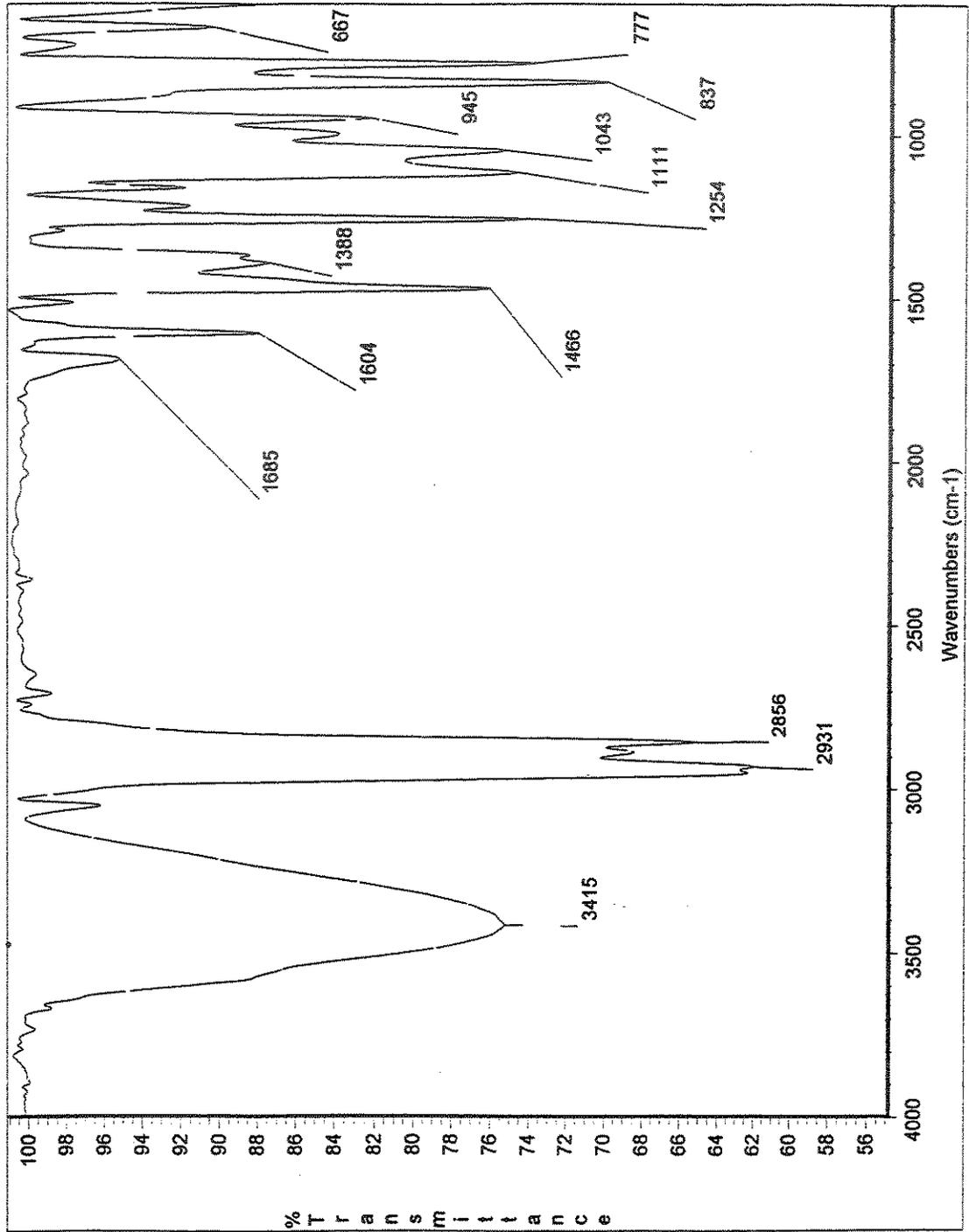


Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do Composto 126

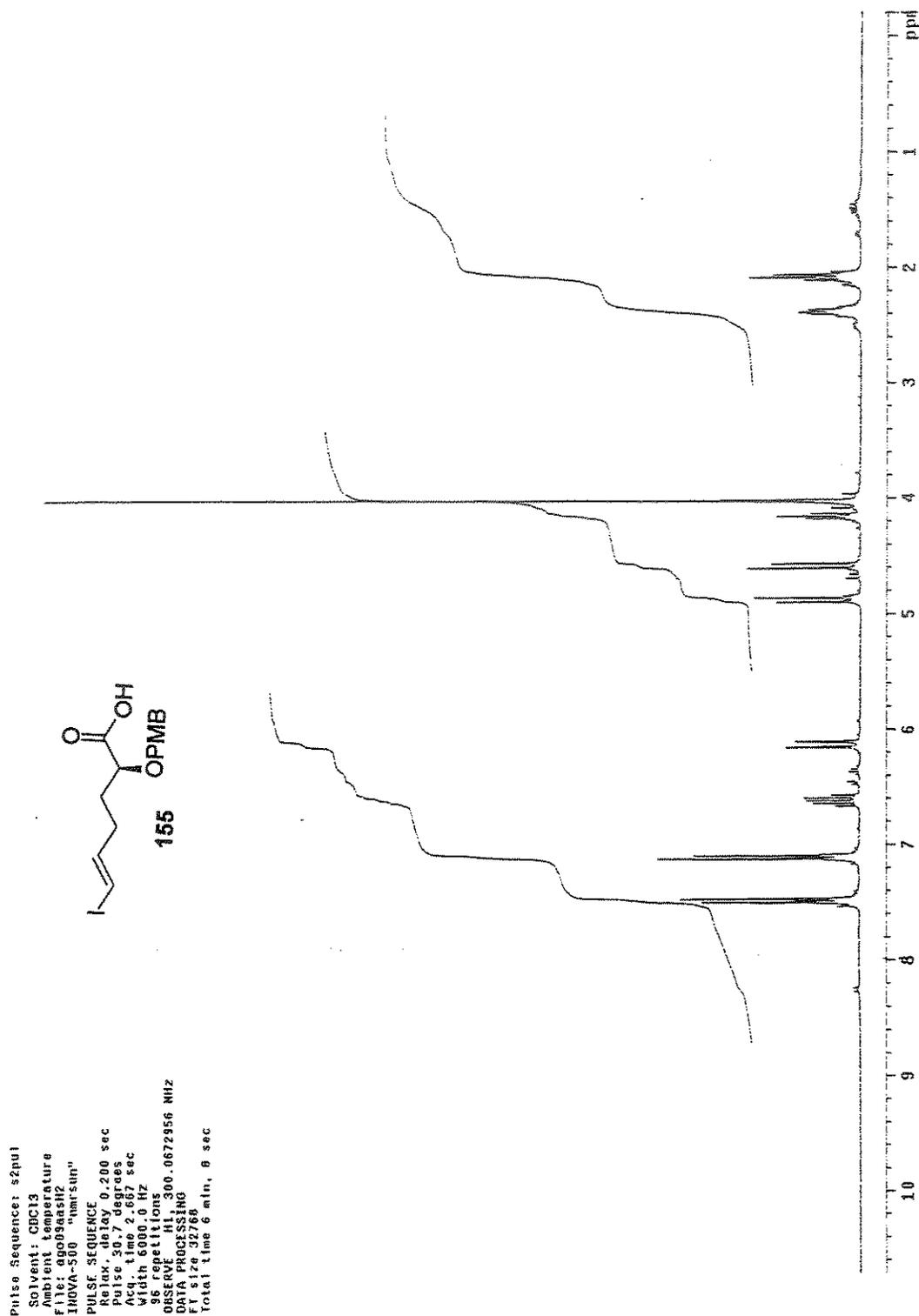
Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 GEMINI-300BB "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 pulse 41.7 degrees
 Acq. time 1.600 sec
 Width 20000.0 Hz
 3000 repetitions
 OBSERVE C13, 75.451957 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0684076 MHz
 Power 14 dB
 Continuously on
 VFA mode selected
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 00 minutes



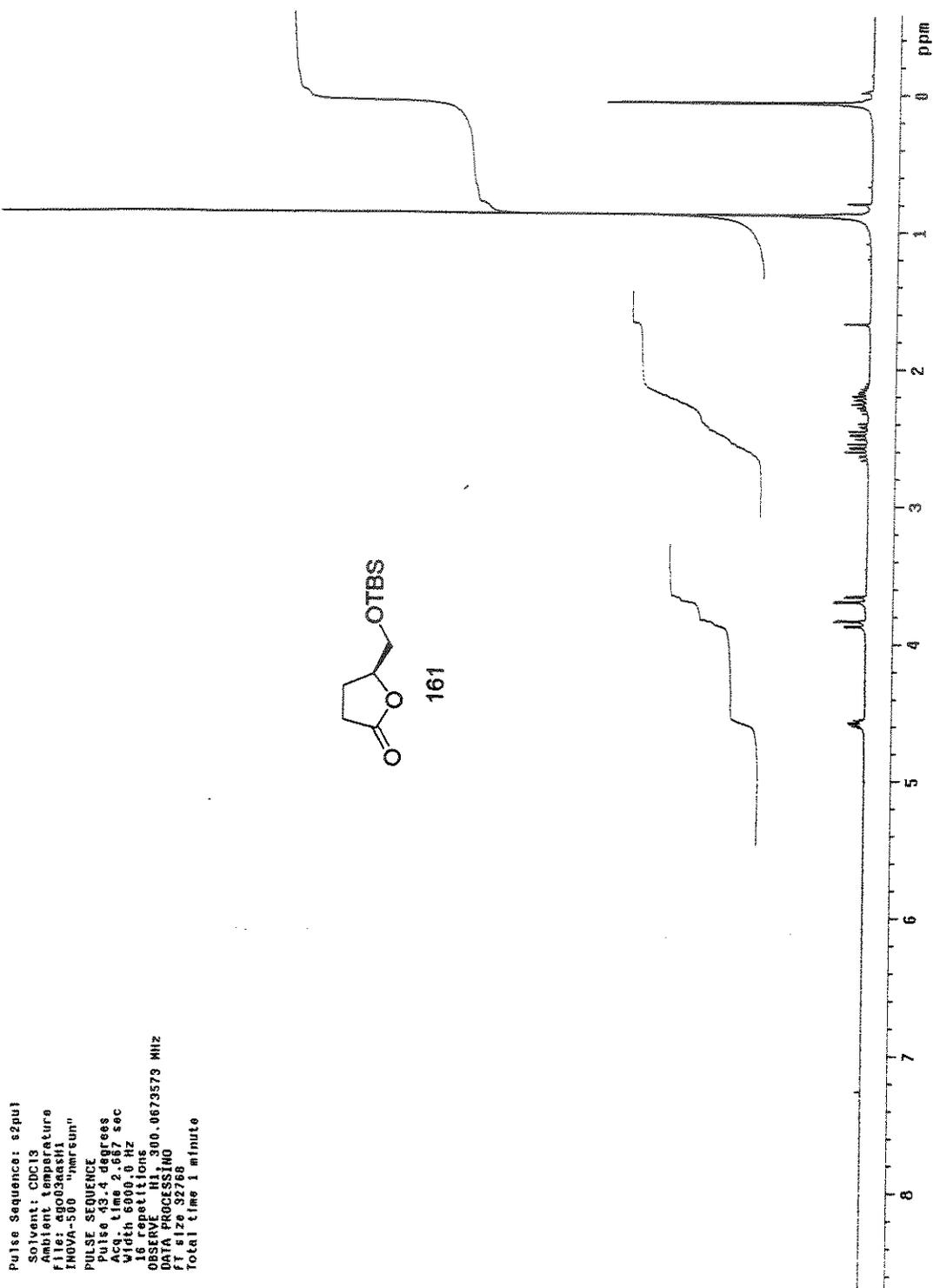
Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do Composto 126



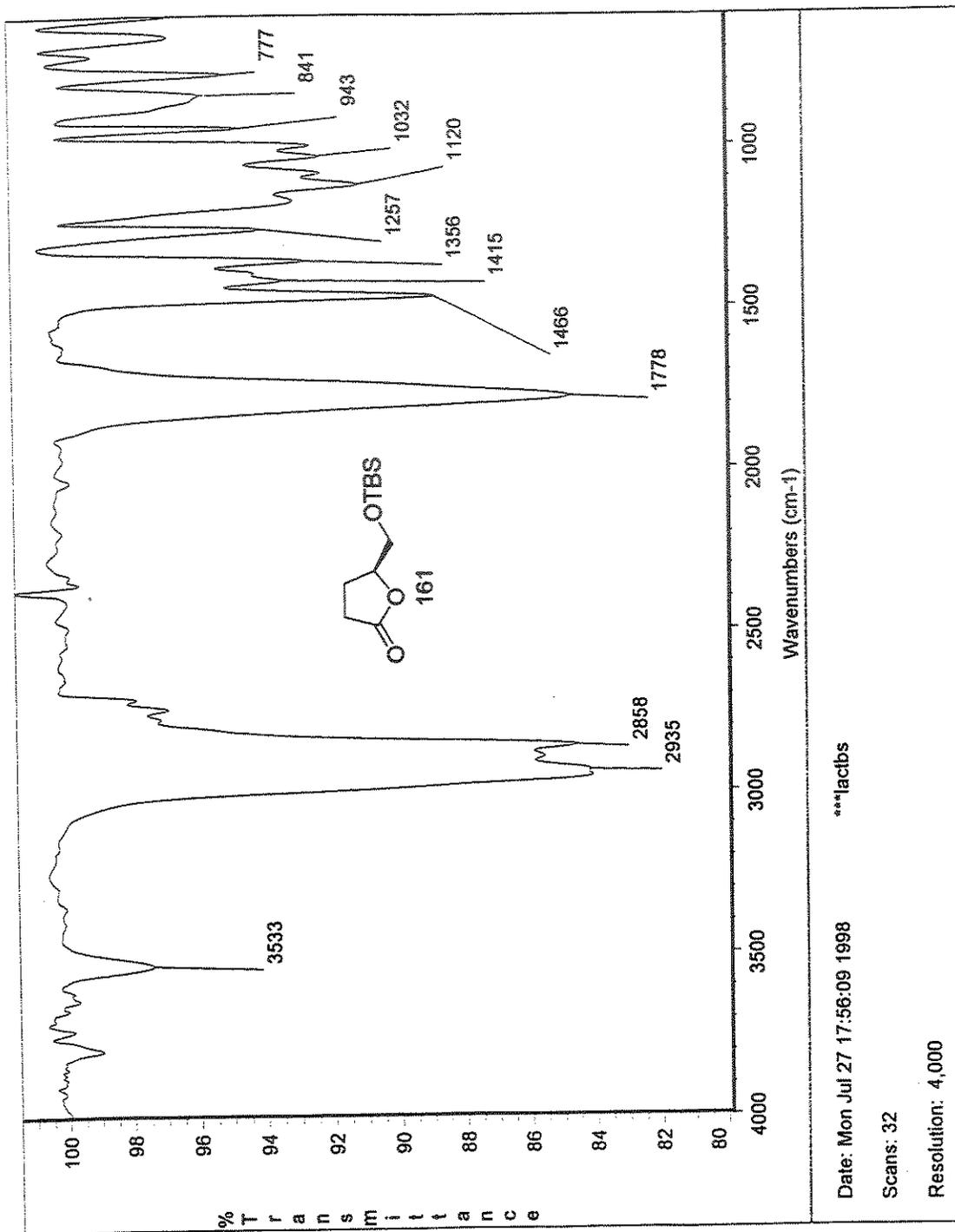
Espectro de Infravermelho do Composto 154



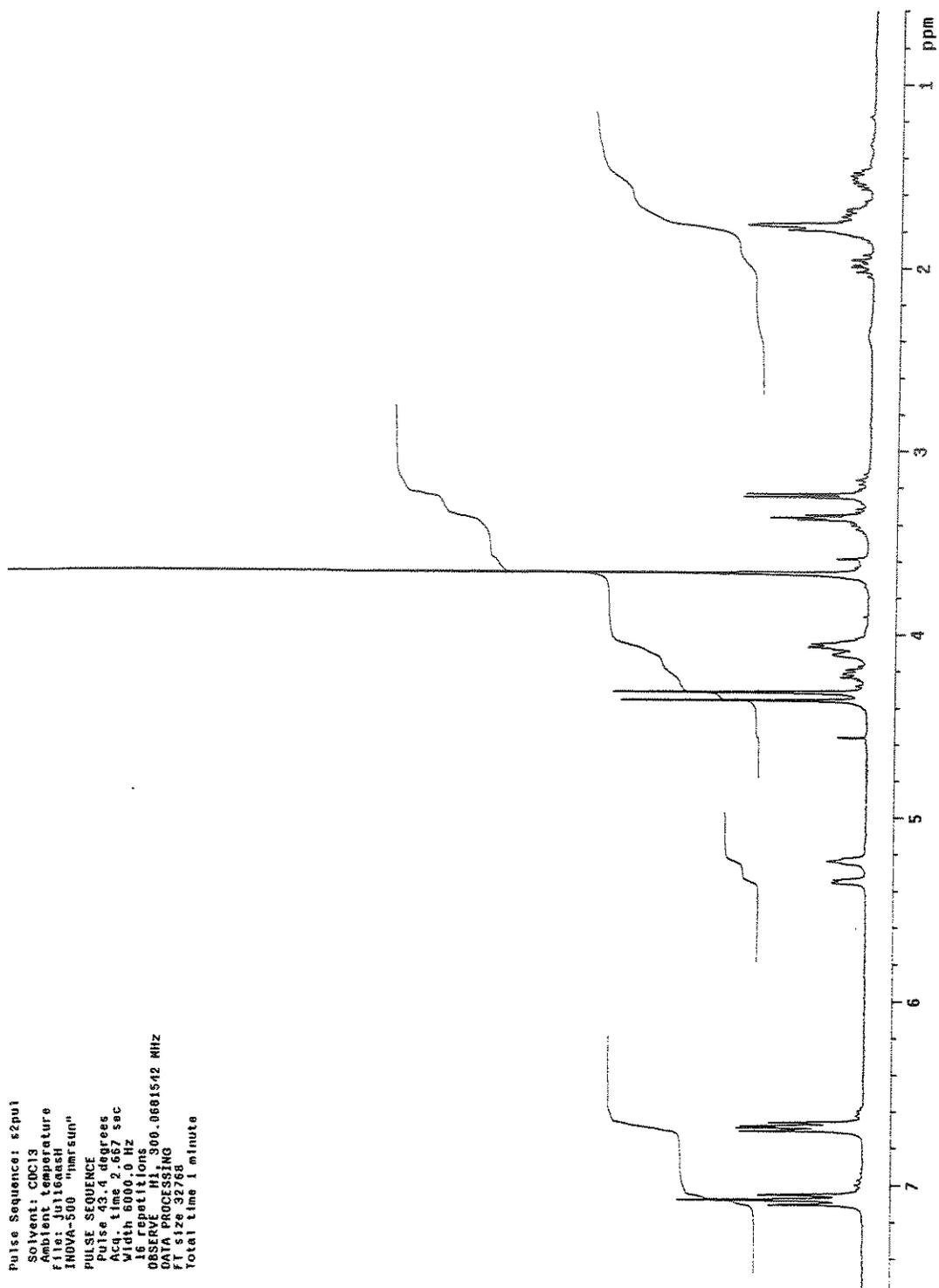
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do Composto 155



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 161

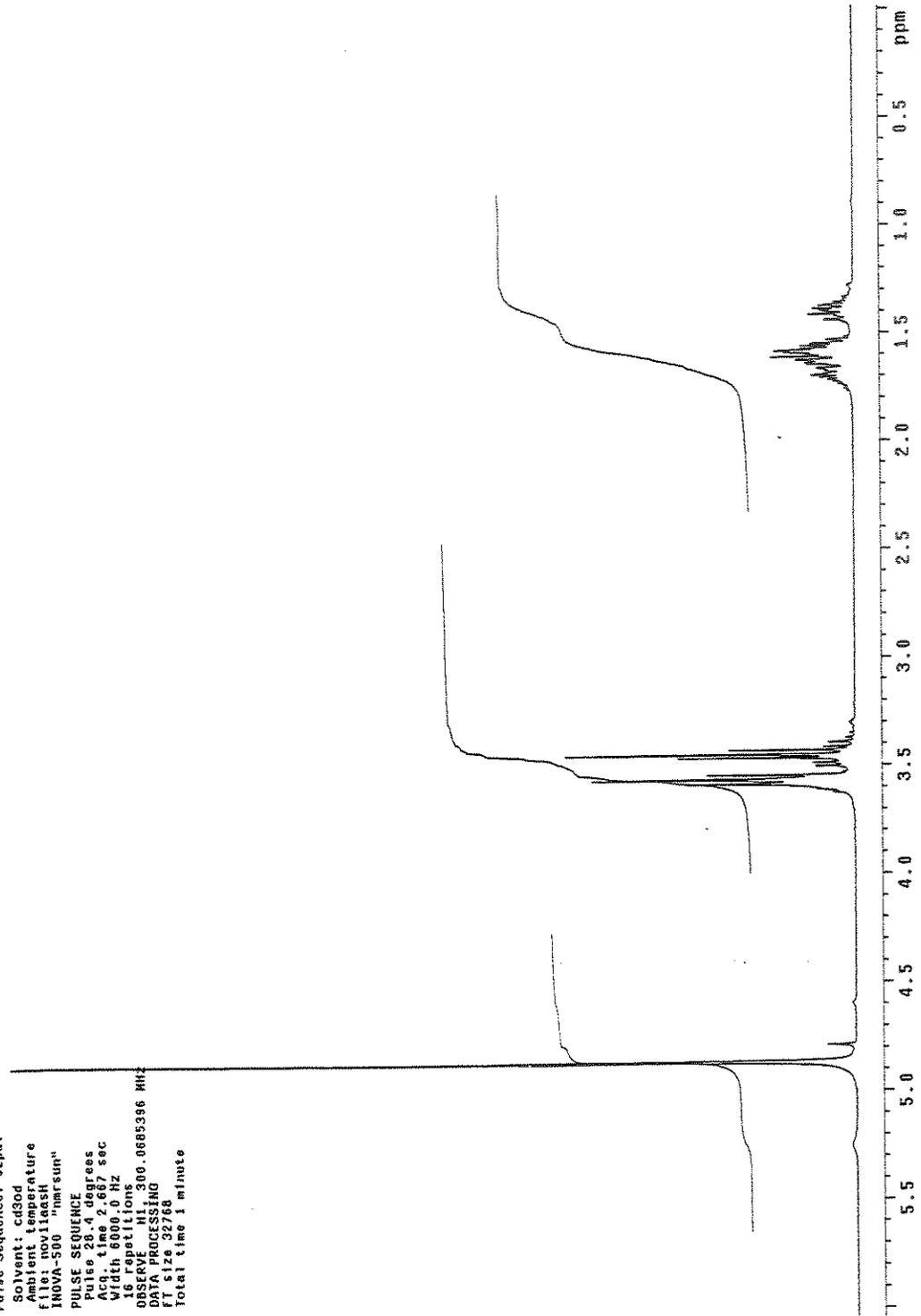


Espectro de Infravermelho do Composto 161



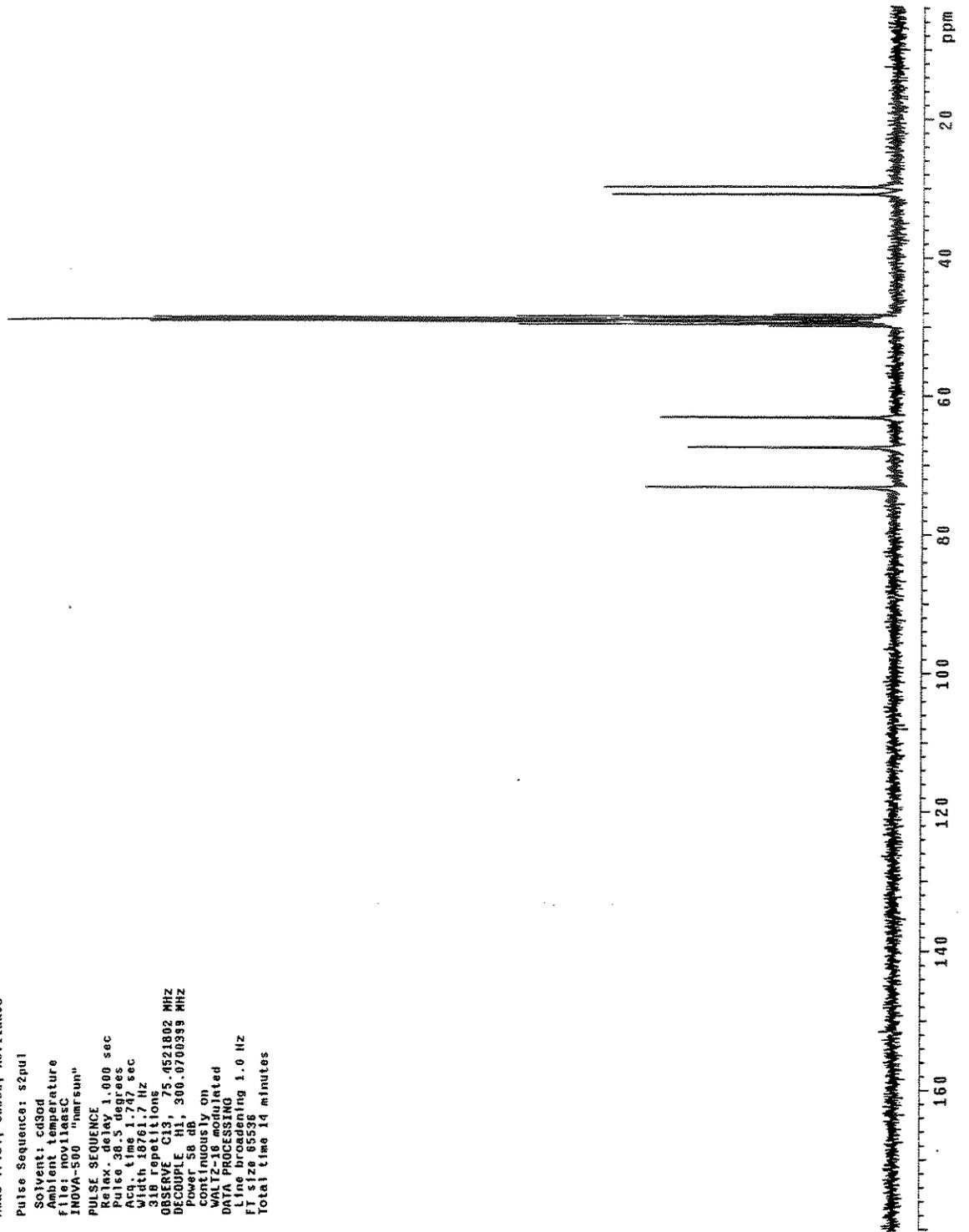
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 164

Adao Triol, cd3od, nov1aesh
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cd3od
Ambient temperature
file: nov1aesh
INOVA-500 "nmrsun"
PULSE SEQUENCE
Pulse 28.4 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
16 repetitions
OBSERVE HI 300.0685396 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 1 minute

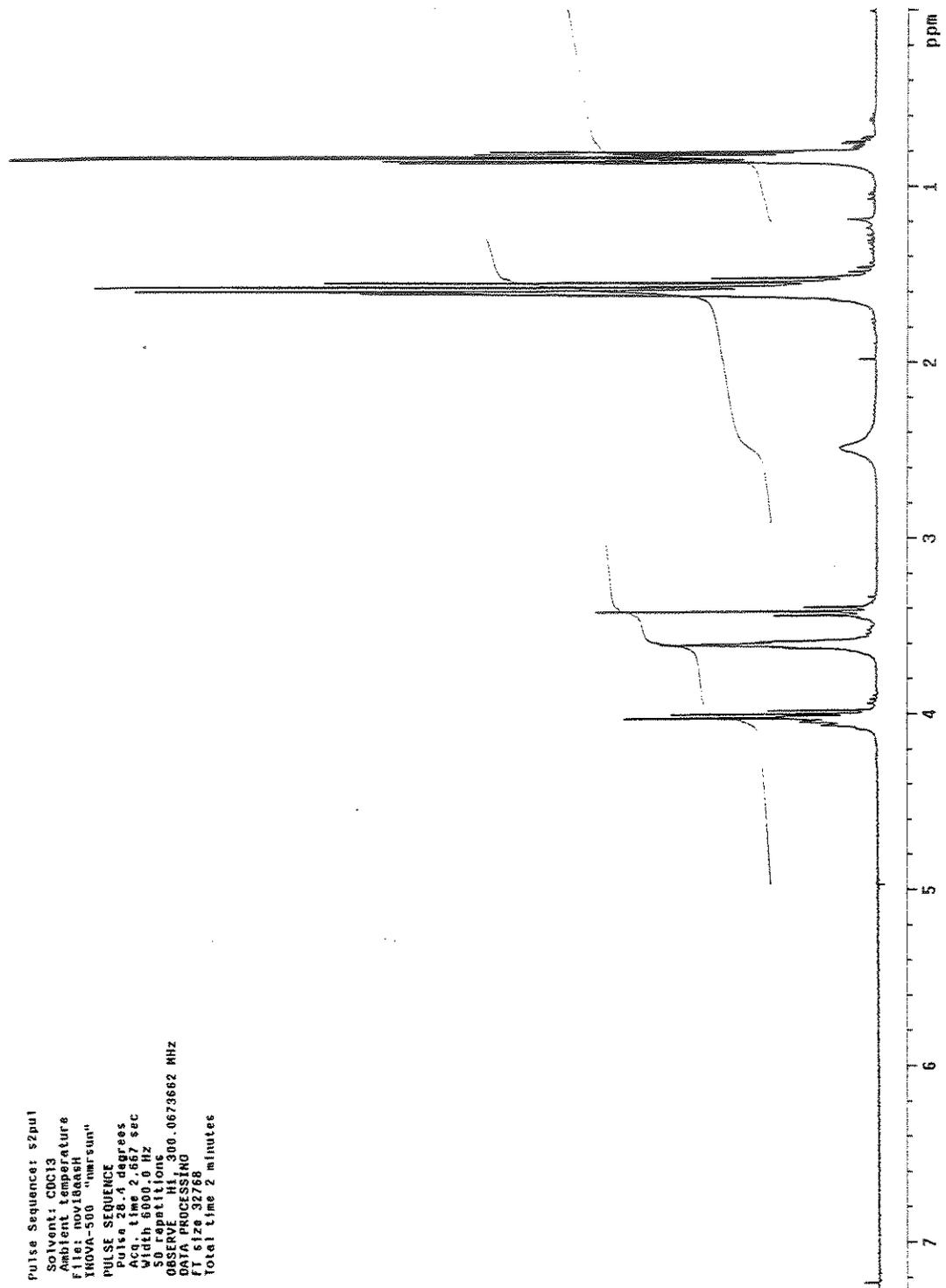


Especro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 167.

Adao Tr1o1, cd3od, nov1aasc
Pulse Sequence: s2pd1
Solvent: cd3od
Ambient temperature
File: nov1aasc
INOVA-500 "hmrsum"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 38.5 degrees
Acq. time 1.747 sec
NUC1 13C
318 PPM
OBSERVE C13, 75.4521802 MHz
DECUPLE H1, 300.8708355 MHz
Power 58 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 85536
Total time 14 minutes

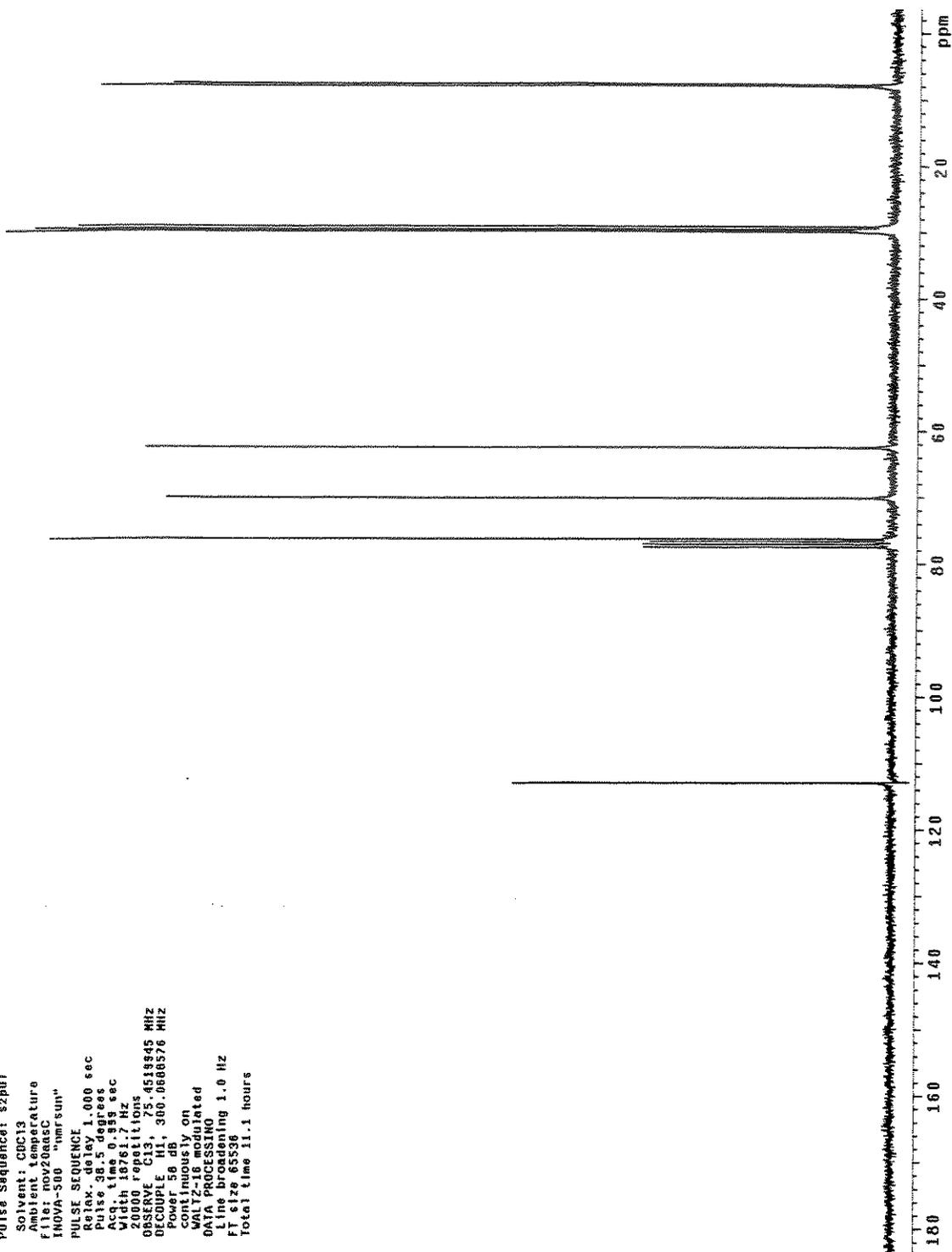


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 167



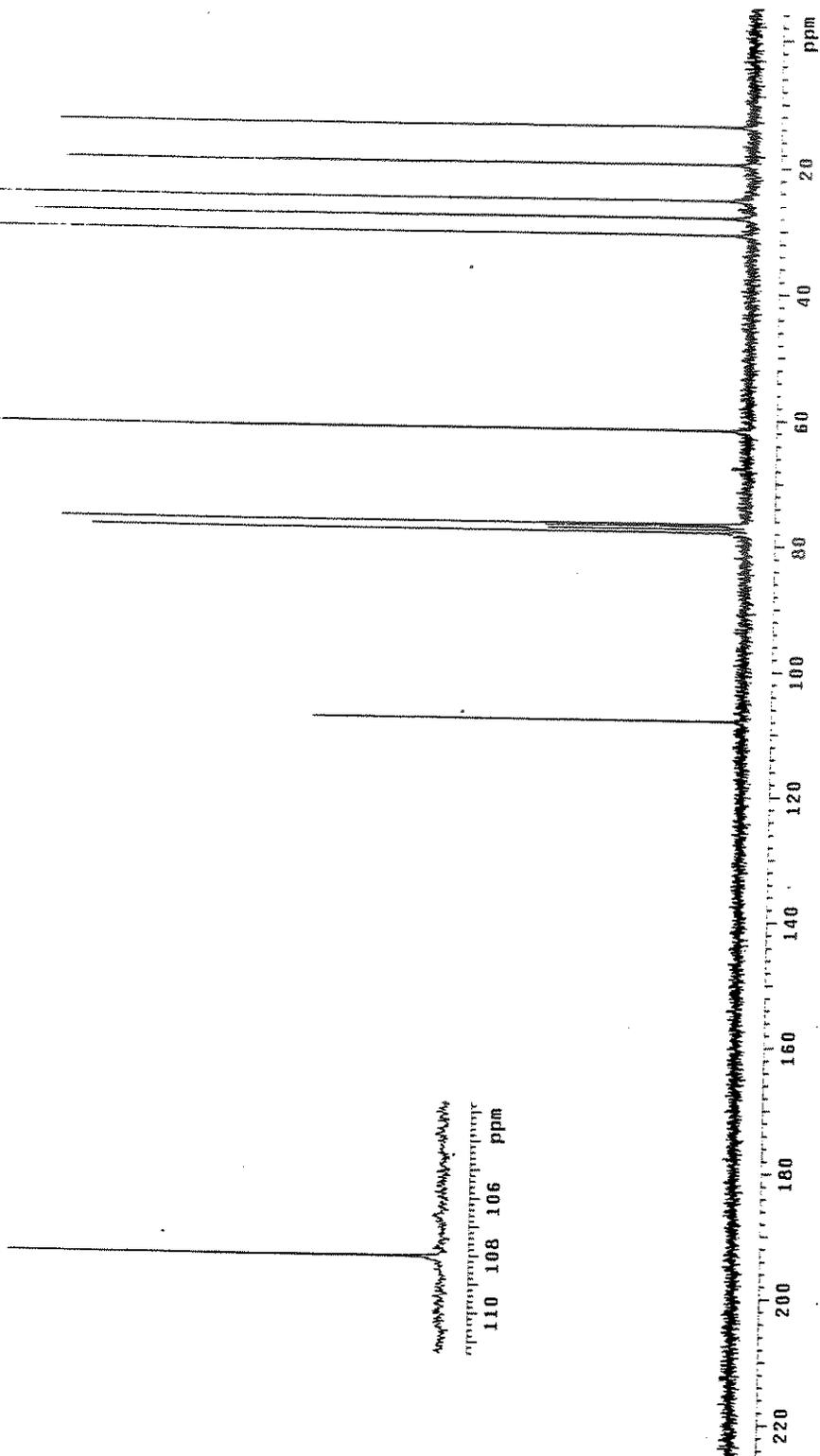
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 168

Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: nov20aasc
INOVA-S00 "hmrsum"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 38.5 degrees
Acq. time 0.859 sec
width 18761.7 Hz
20000 repetitions
OBSERVE C13, 75.4518945 MHz
OBSERVE A1, 300.0680376 MHz
Power 58 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 11.1 hours

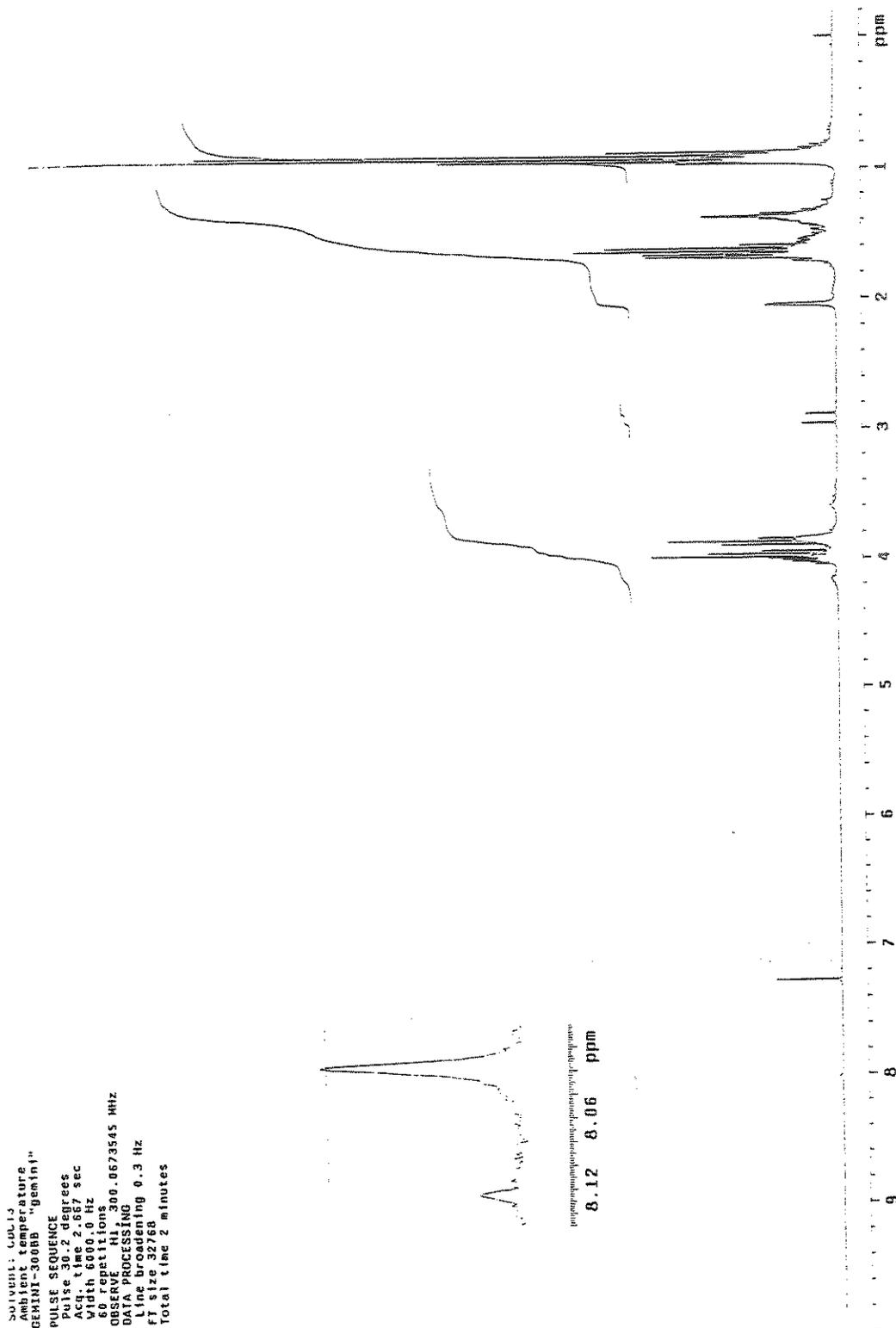


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 168

Adeo "hidrog." set30aasc1
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
GEMINI-300BB "gemin1"
PULSE SEQUENCE
Pulse 41.7 degrees
Acq. time 1.600 sec
Width 20000.0 Hz
641 repetitions
OBSERVE C13, 75.451951 MHz
DECOUPLE H1, 300.0684076 MHz
Power 14 dB
Vertically on
Data acquired
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 17 minutes

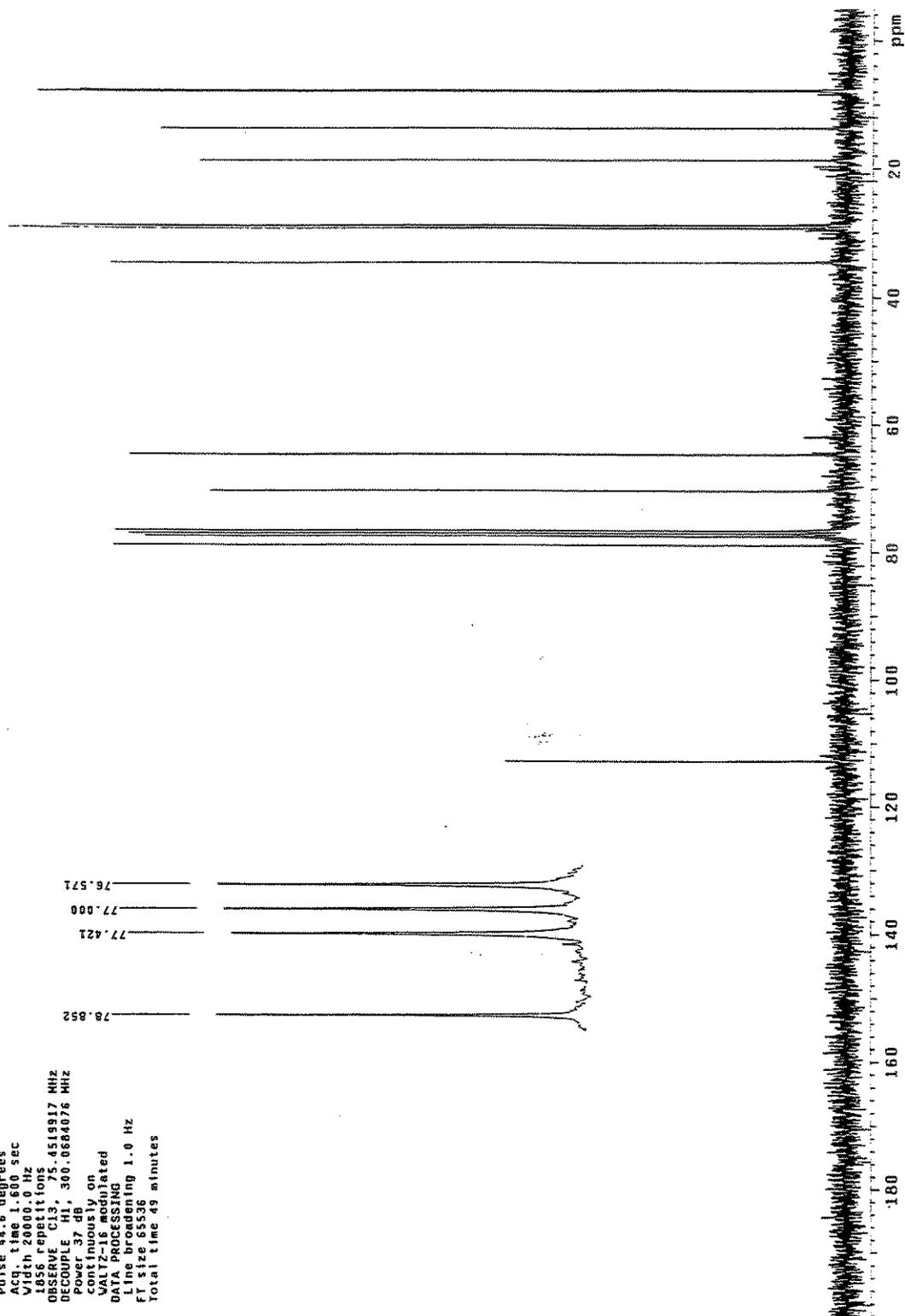


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 179

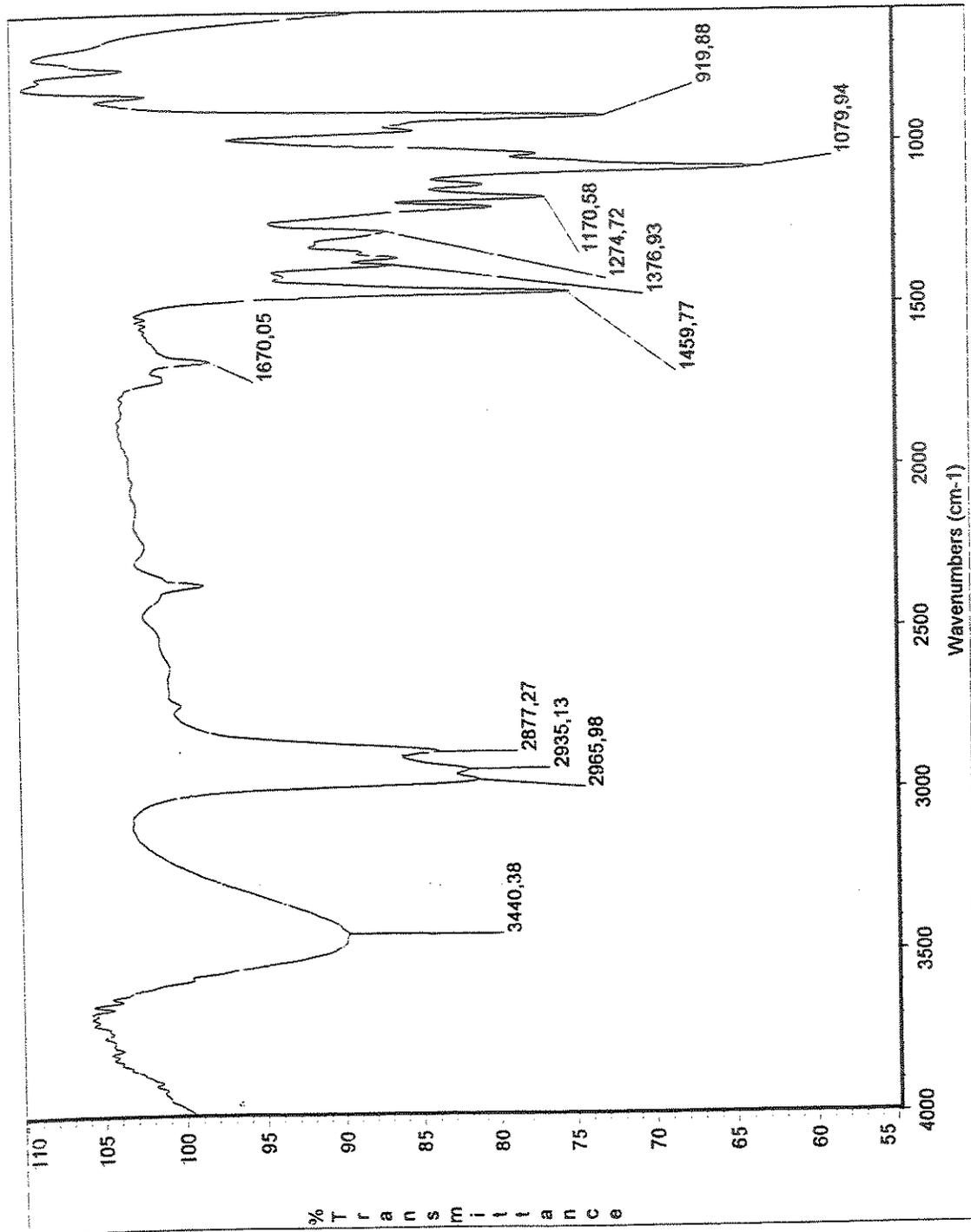


Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do Composto 183

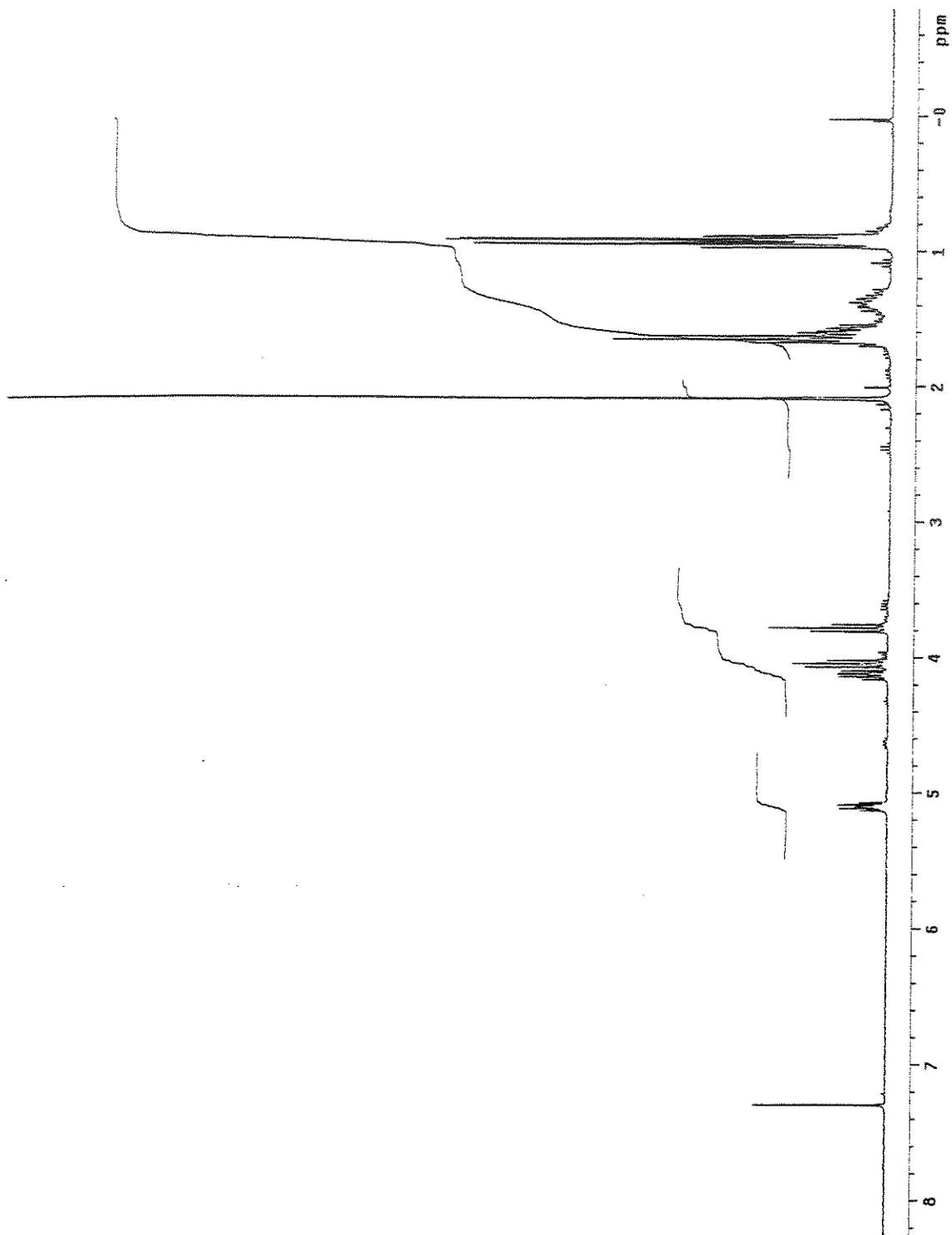
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
GEMINI-300BB "gemin1"
PULSE SEQUENCE
Pulse 44.6 degrees
Acq. time 1.600 sec
Width 20000.0 Hz
1856 repetitions
OBSERVE C13, 75.4519317 MHz
DECOUPLE H1, 300.0664076 MHz
continuously on
VALT2-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 49 minutes



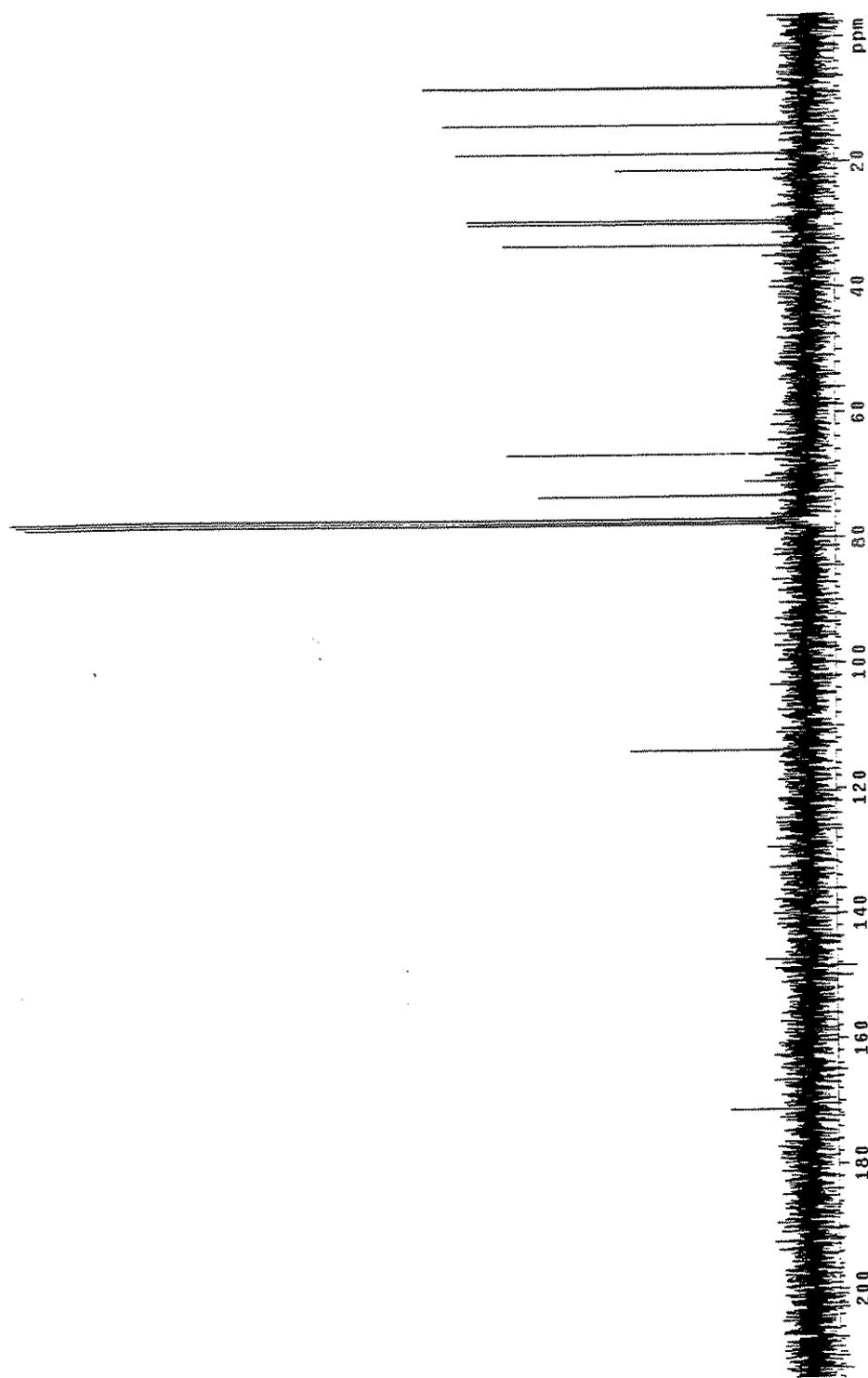
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 183



Espectro de Infravermelho do Composto 183

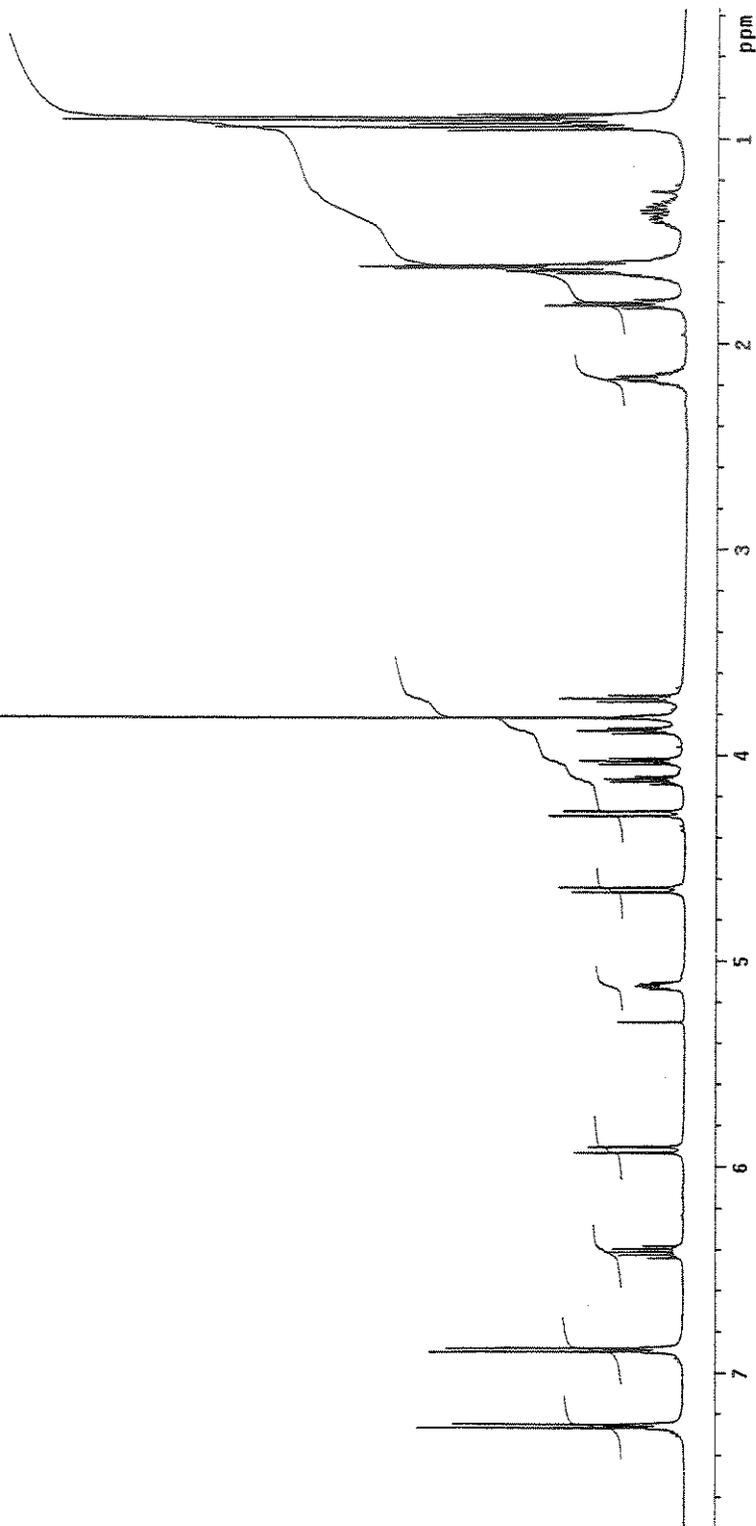


Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 184

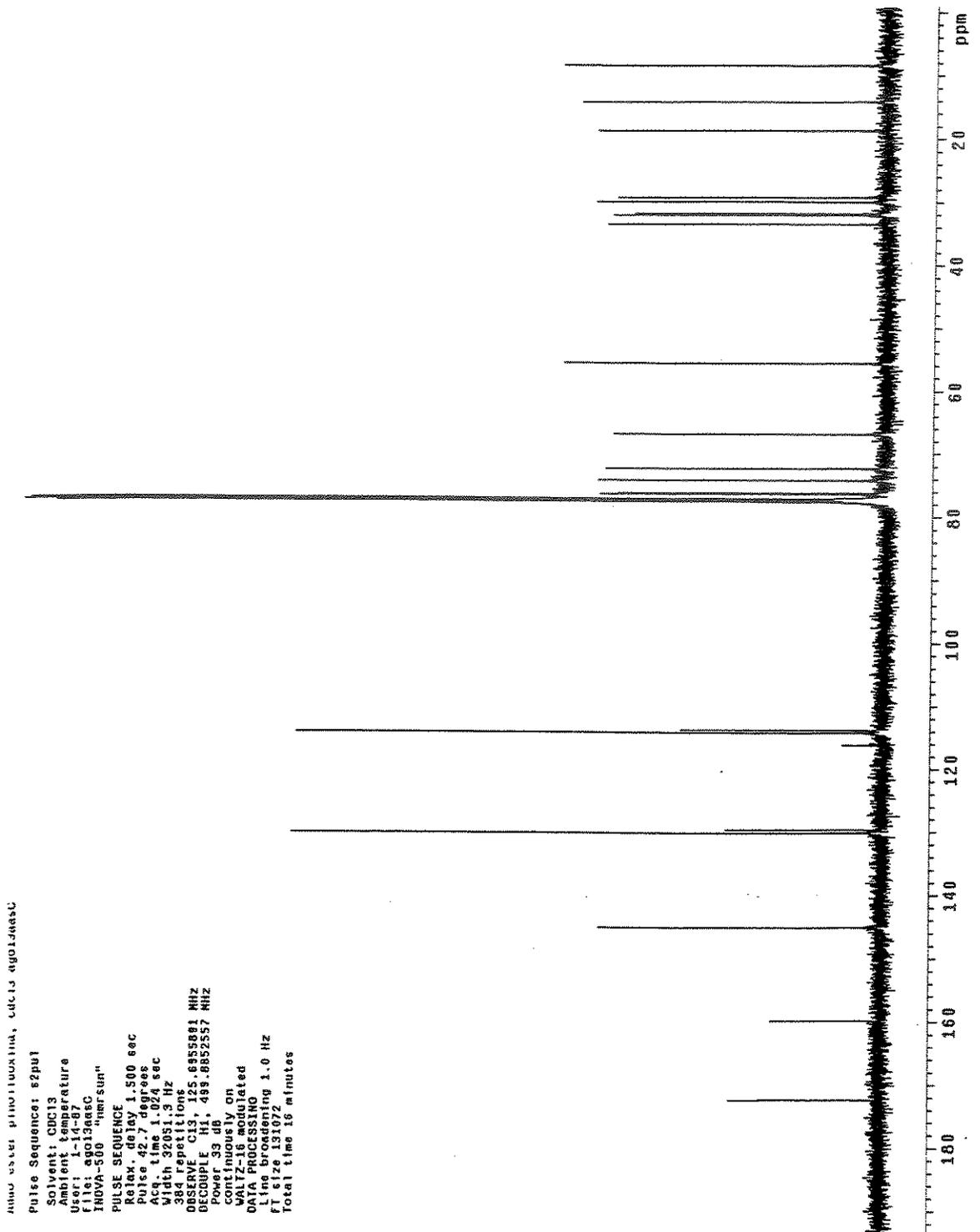


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 184

Adao ester pinolifloxina, cdcl3 agp13aestH
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
INOVA-500 "inova500"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 21 degrees
Acc. time 4.000 sec
Width 8000.0 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 499.8427636 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 1 minute

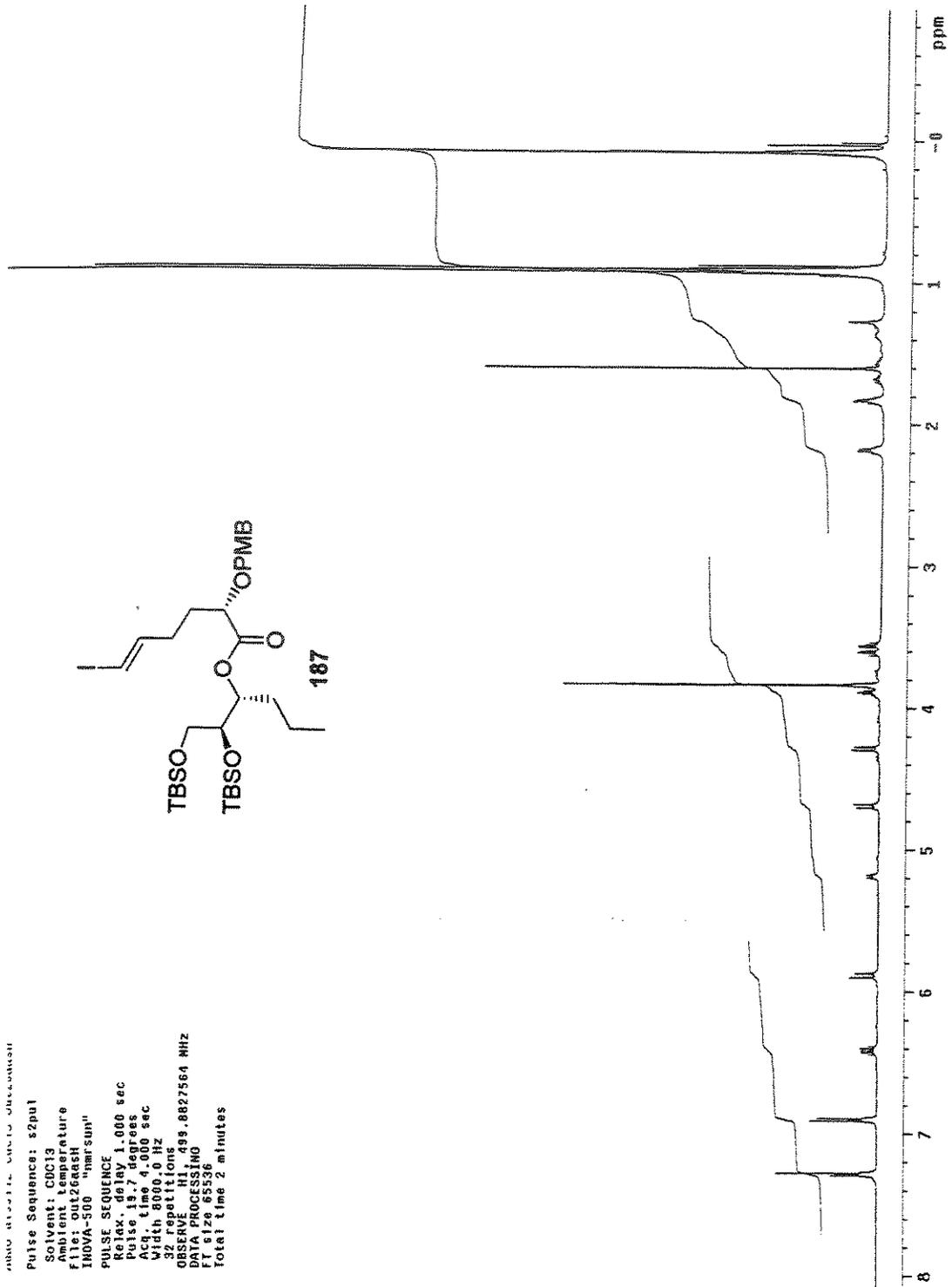
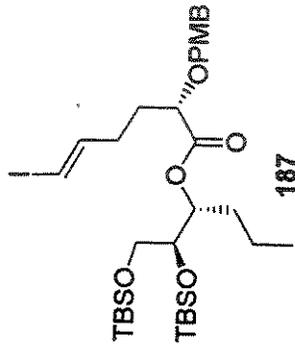


Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do Composto 185

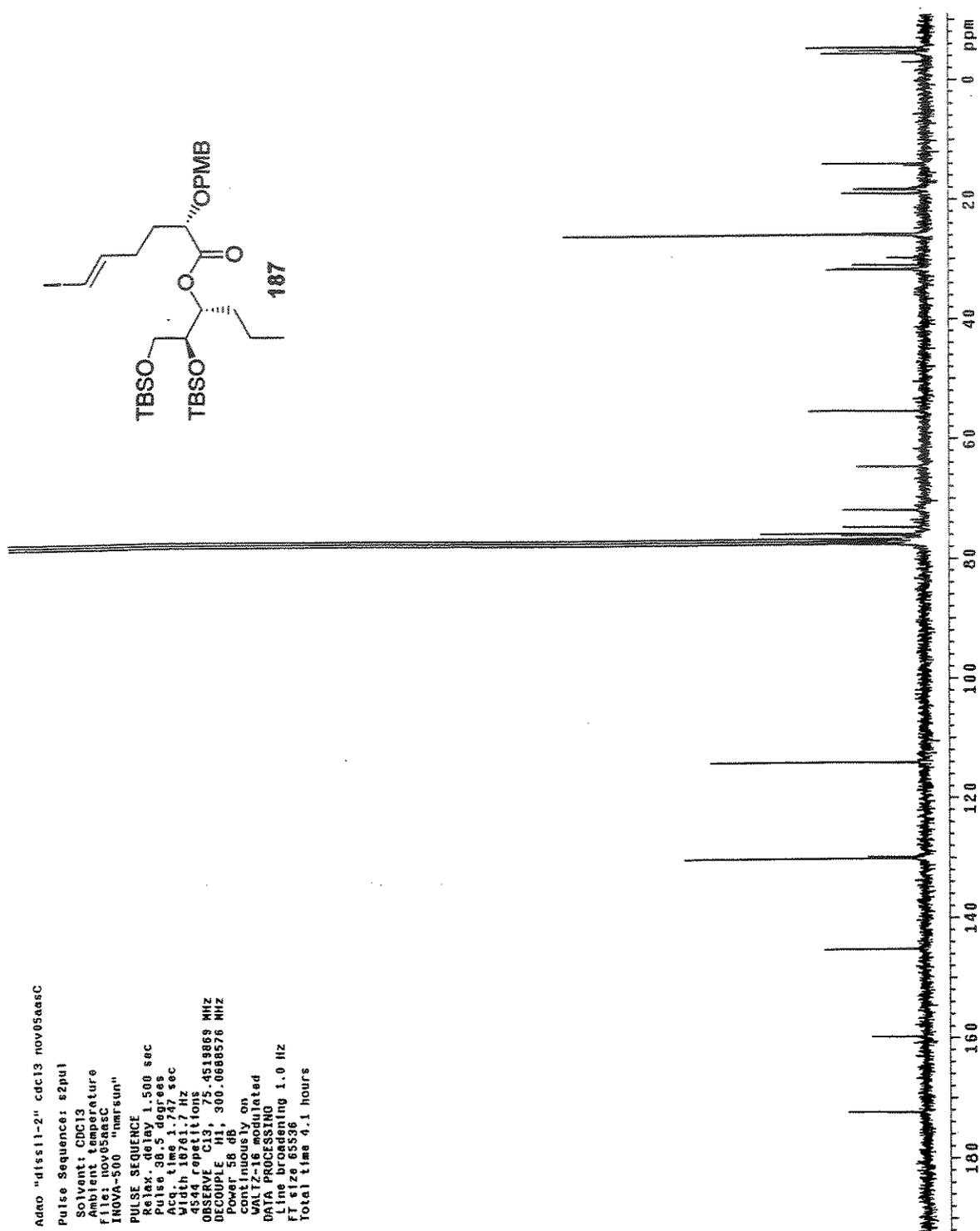


Especro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do Composto 185

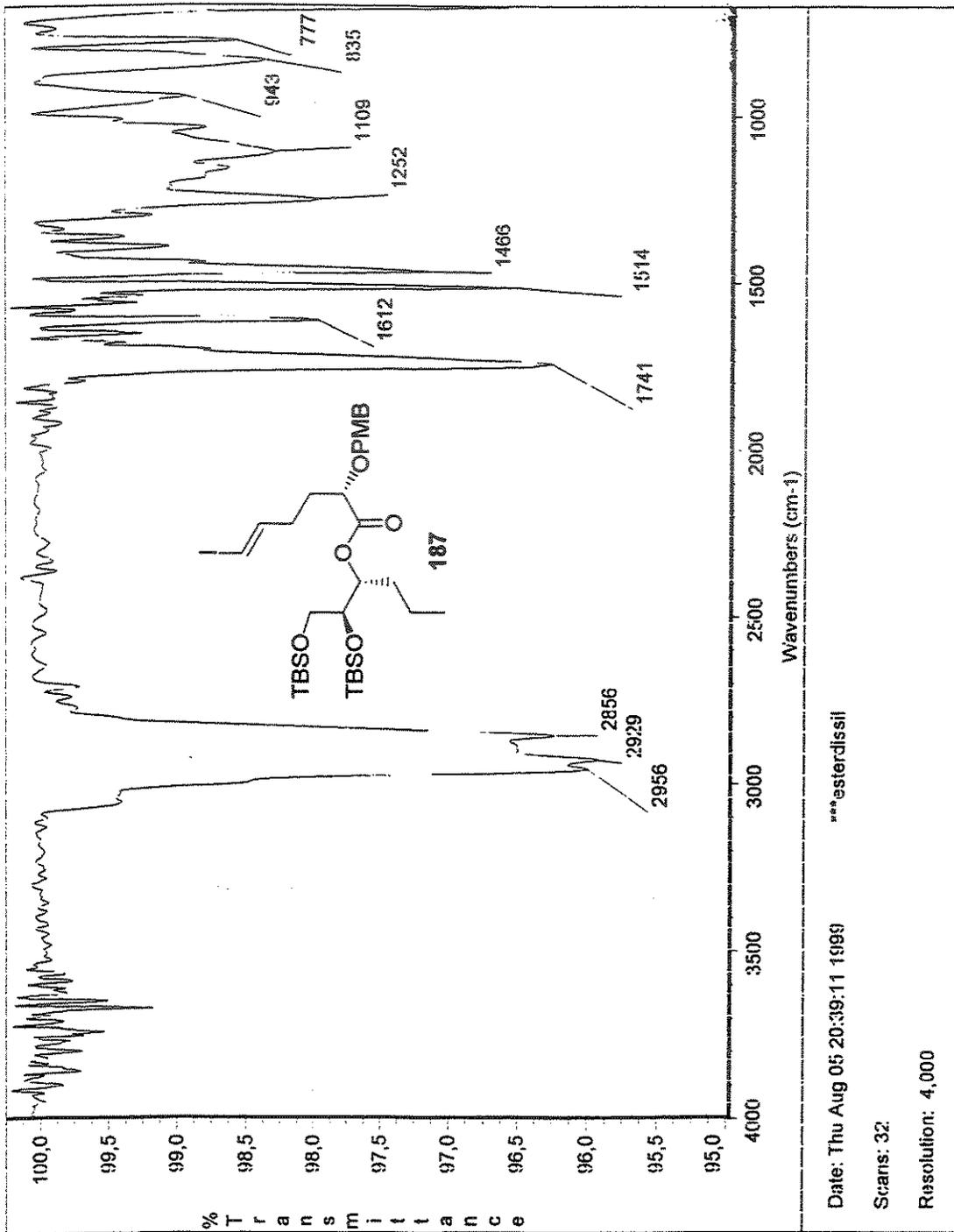
INOVA-500 "nmrsum"
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: out26aash
 INOVA-500 "nmrsum"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 1.000 sec
 Pulse 19.7 degrees
 Acq. time 4.000 sec
 Width 8000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE HI, 499.8827564 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 total time 2 minutes



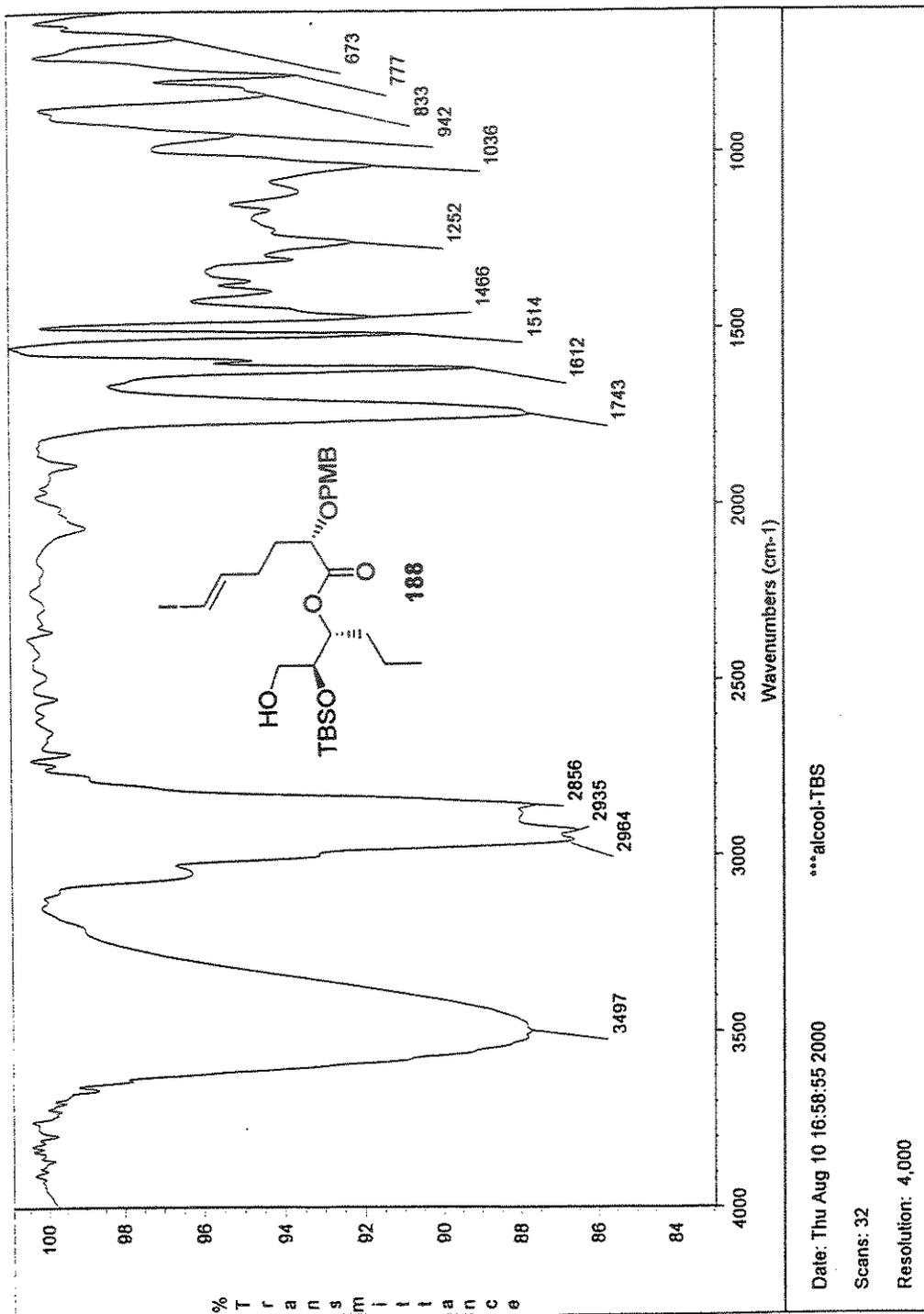
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do Composto 187



Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do Composto 187

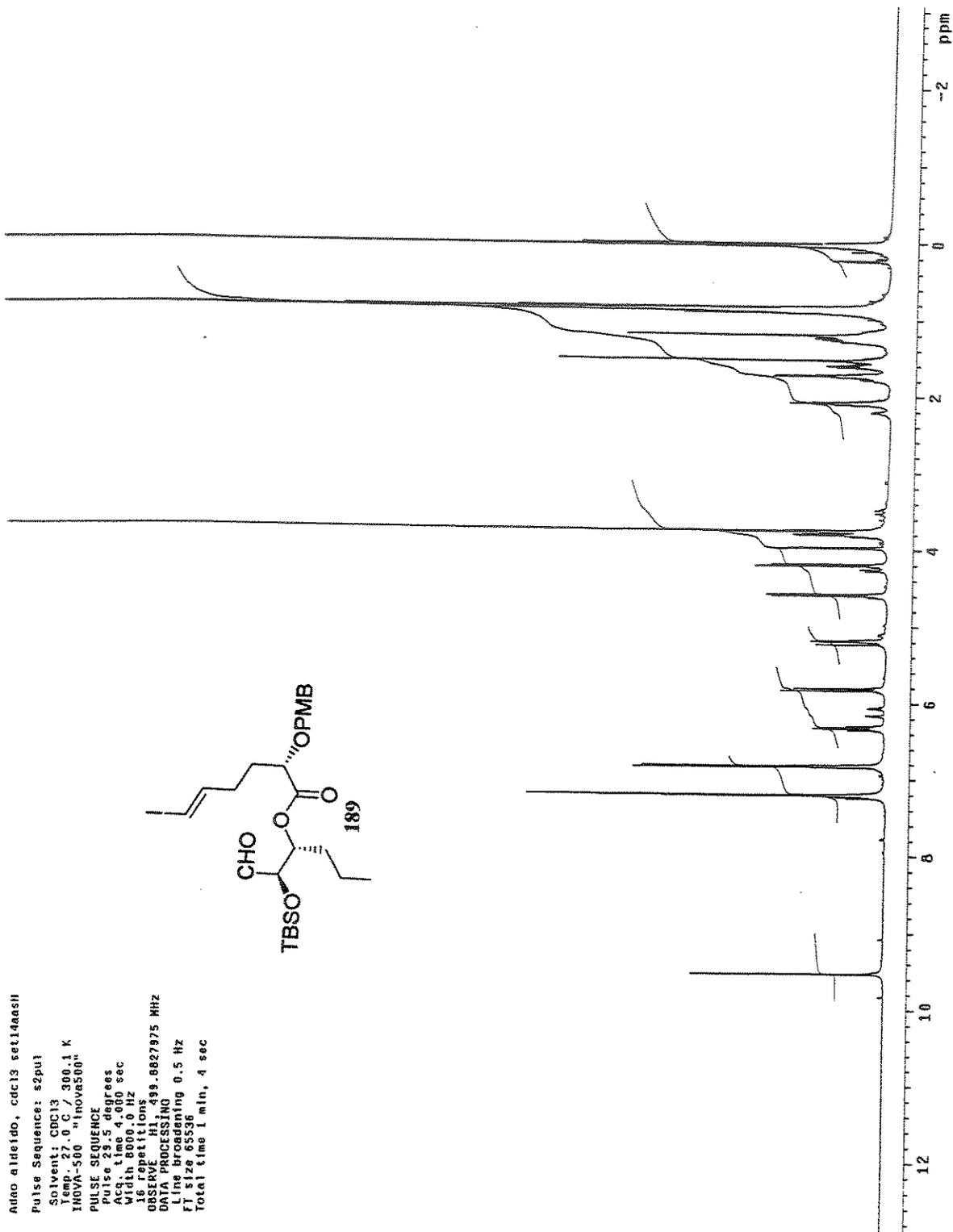
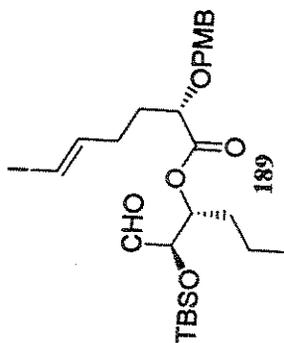


Espectro de Infravermelho do Composto 187

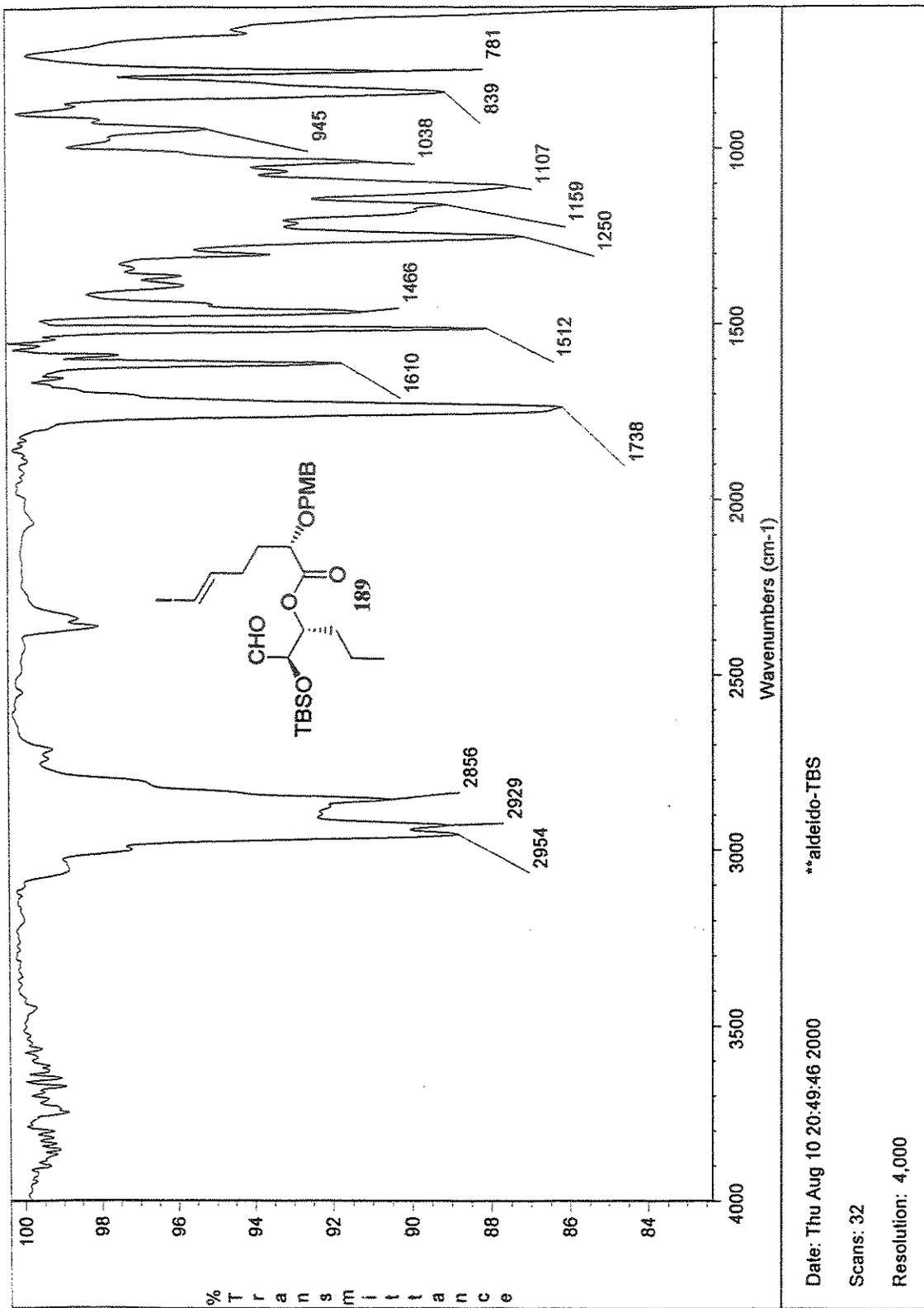


Espetro de Infravermelho do Composto 188

Aldeido, cdc13 set14aasii
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Temp: 27.0 C, 300.1 K
 INOVA-500 "1hnuv500"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 1: 3.5 degrees
 Width: 6.00 sec
 Width: 800.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 499.8827975 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 min, 4 sec

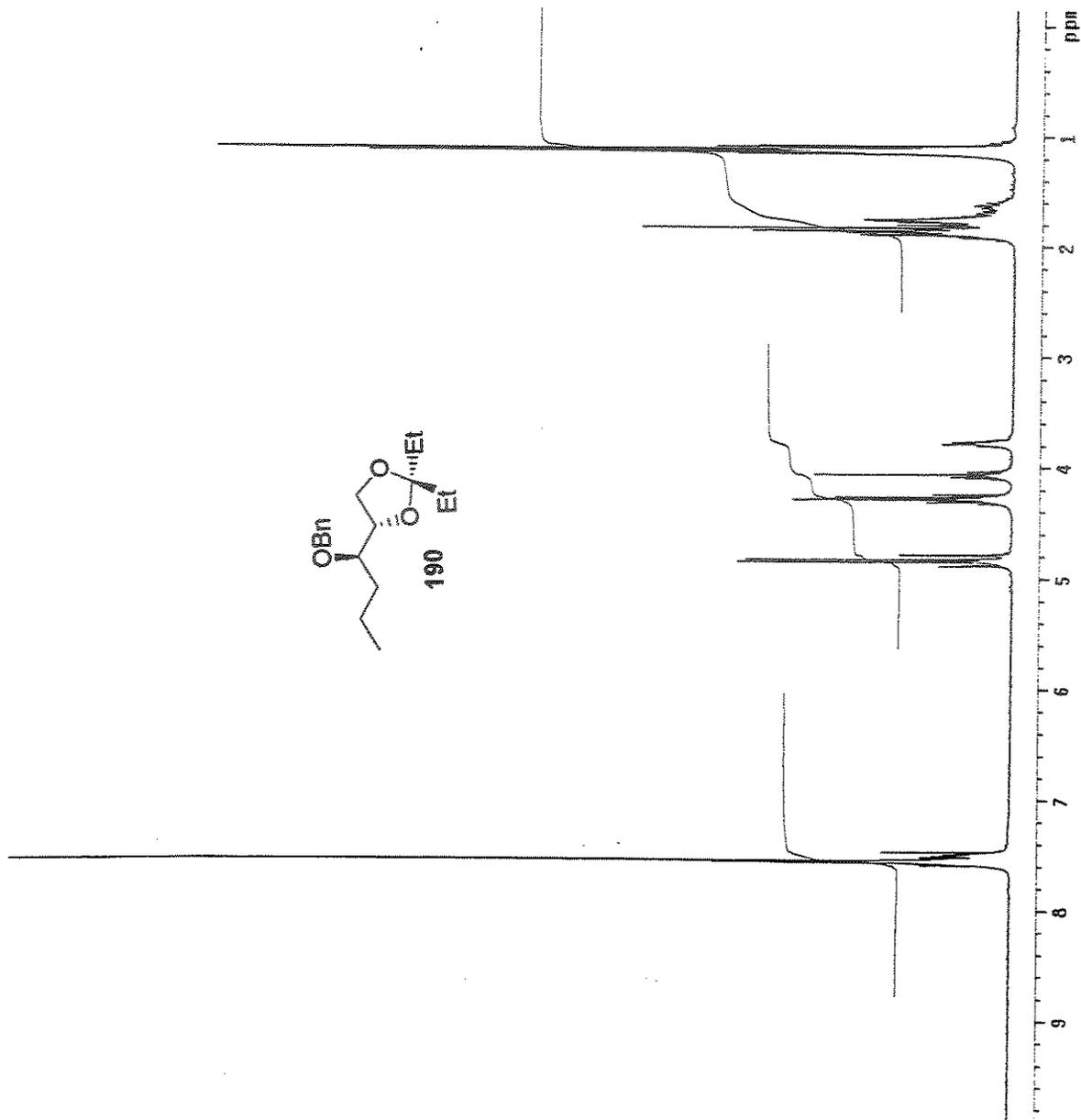
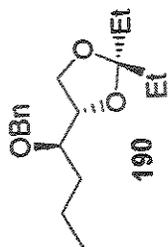


Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do Composto 189

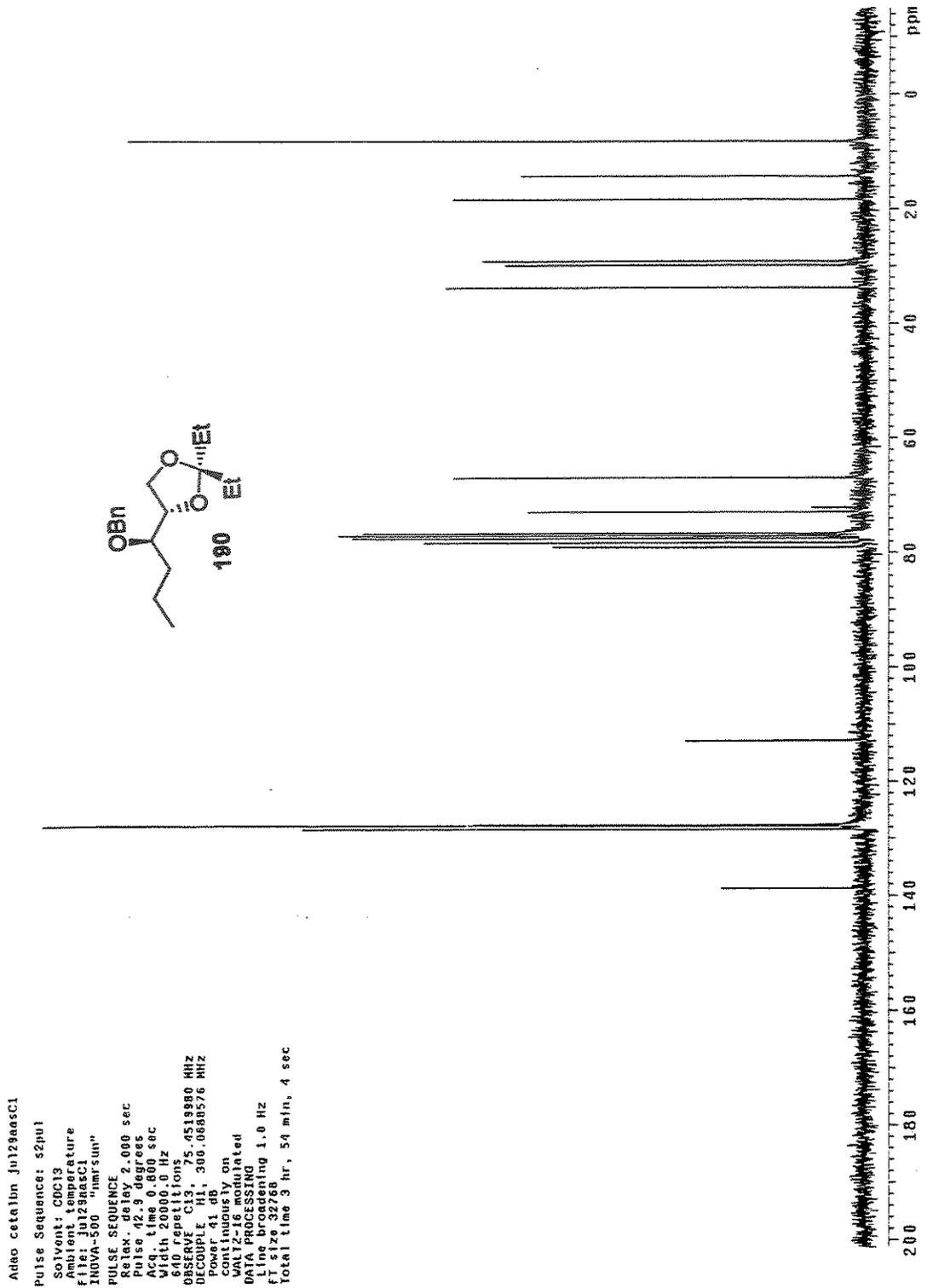


Espetro de Infravermelho do Composto 189

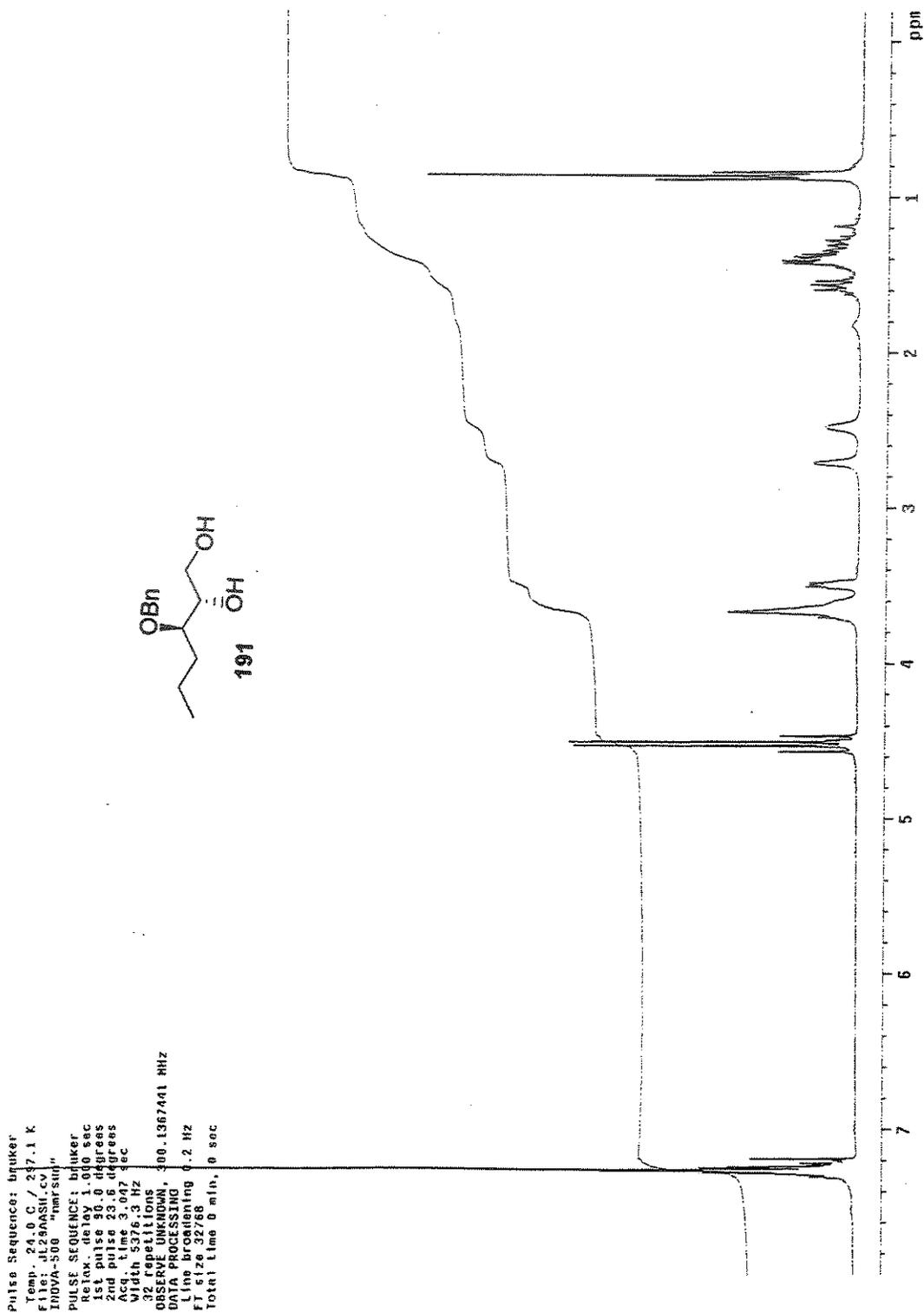
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDCl3
Pulse program: zgpg30
F1: 127.848 MHz
INOVA-500 "nmr500"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 1: 9.00 degrees
Pulse 2: 9.00 degrees
Width 6000.0 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 300.0672956 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 46 sec



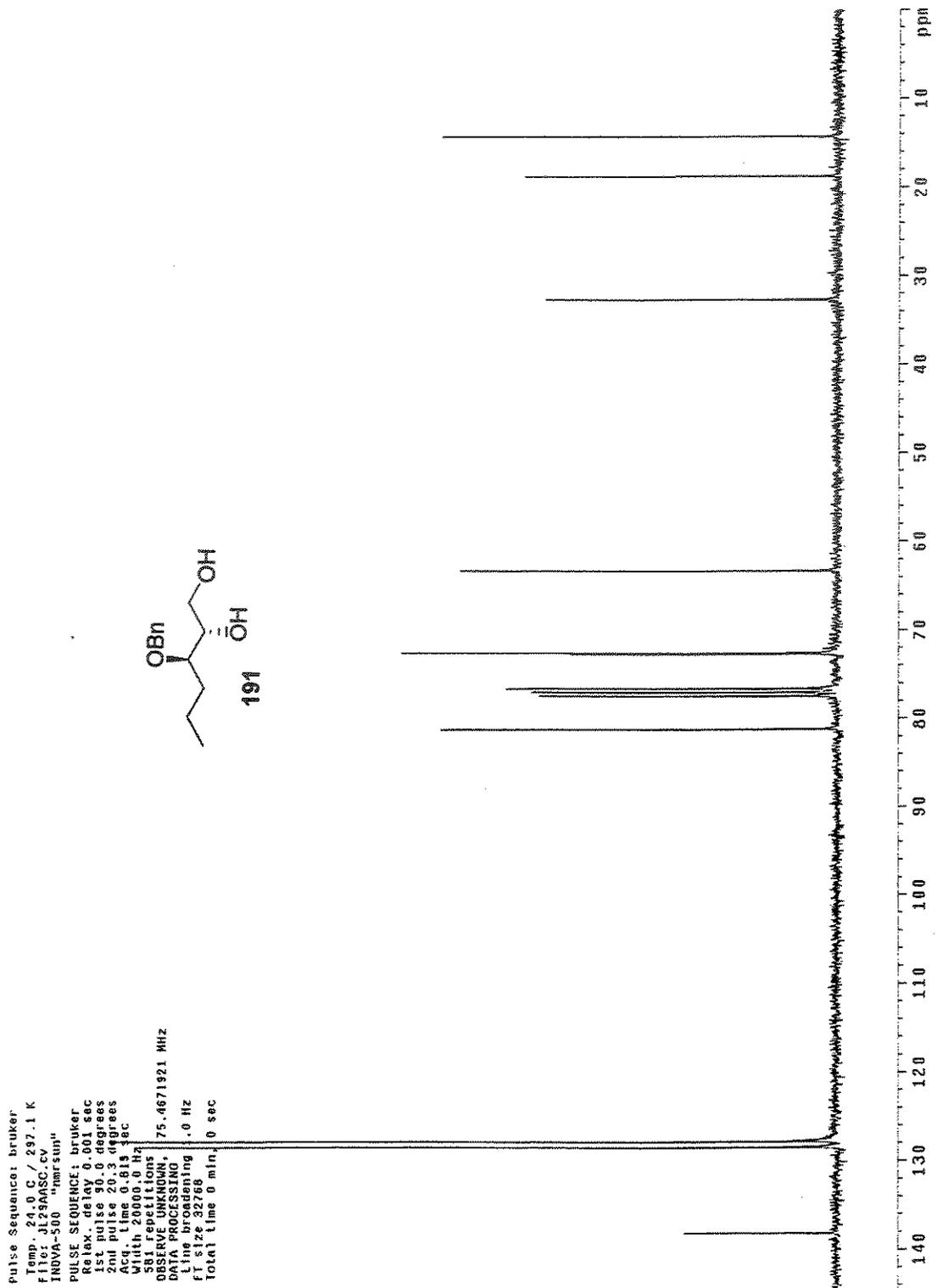
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 190

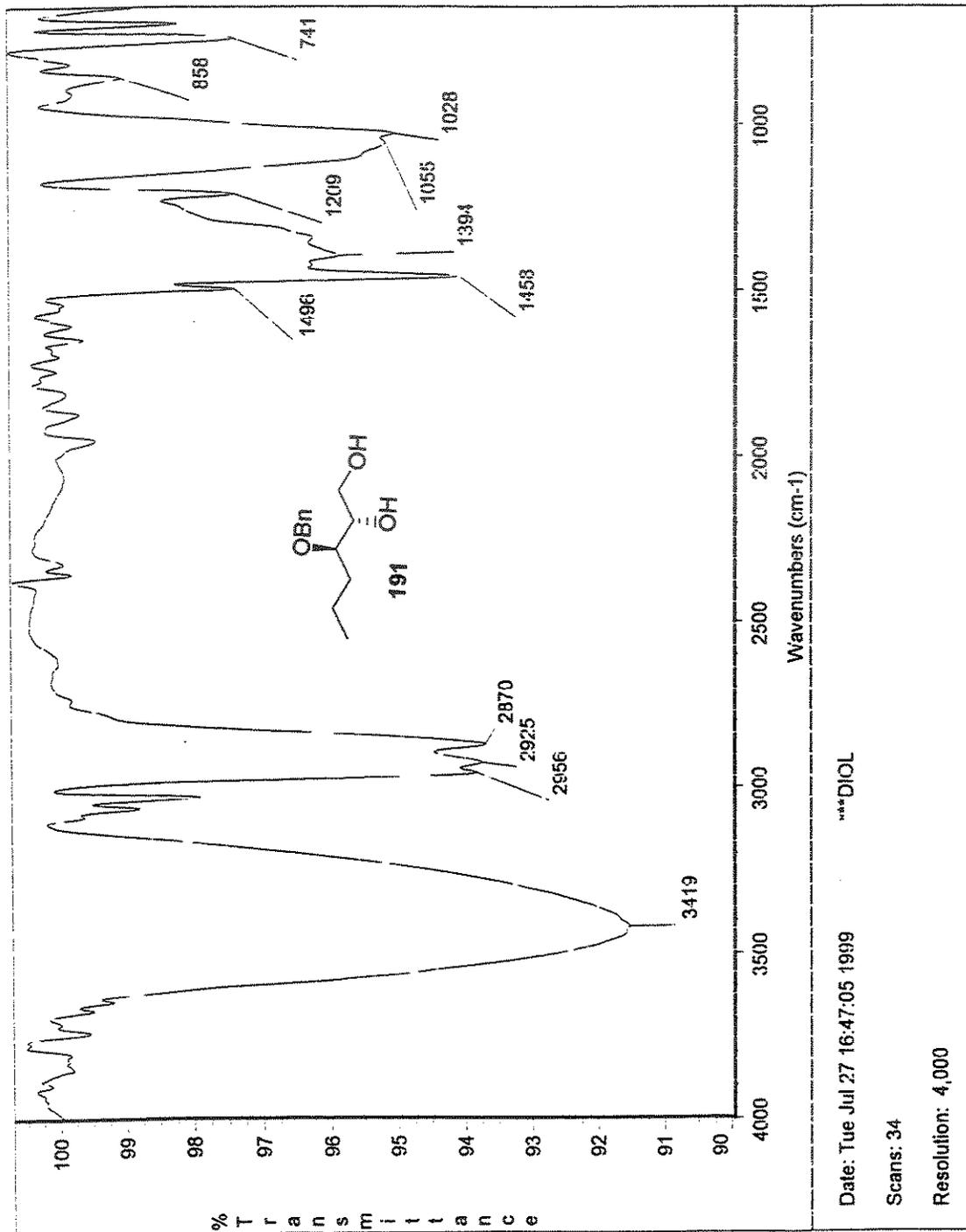


Especiro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 190

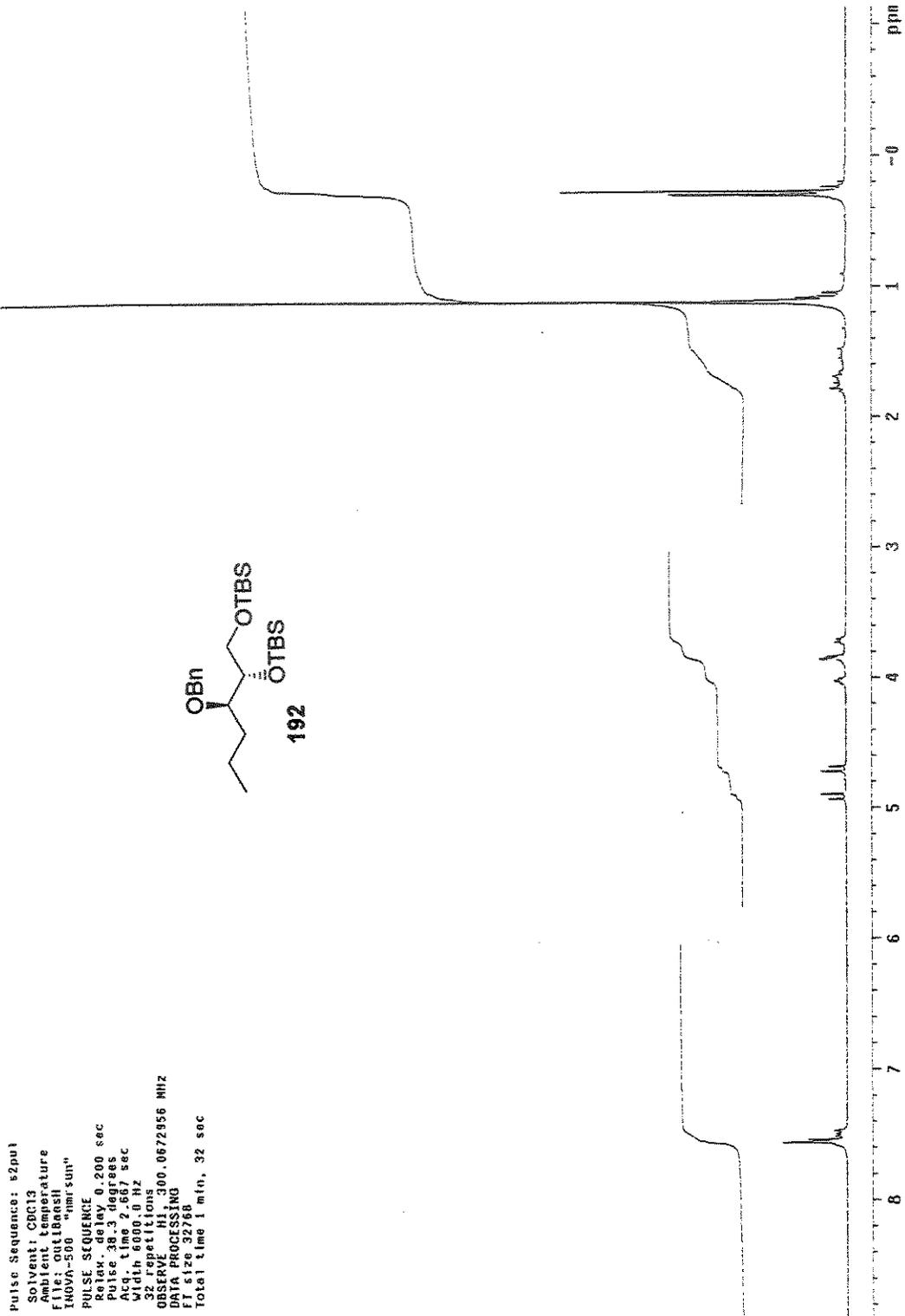


Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 191

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 191



Espectro de Infravermelho do Composto 191



Espetro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do Composto 192

Adao s1111bn out18aasc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient Temperature

File: out18aasc

INOVA-500 "nmr"unp"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 6.806 sec

Width 20000.0 Hz

ORSECURE Cl3, 75.4519968 MHz

DECOUPLE CH1, 300.0668576 MHz

Power 41 dB,

continuously on

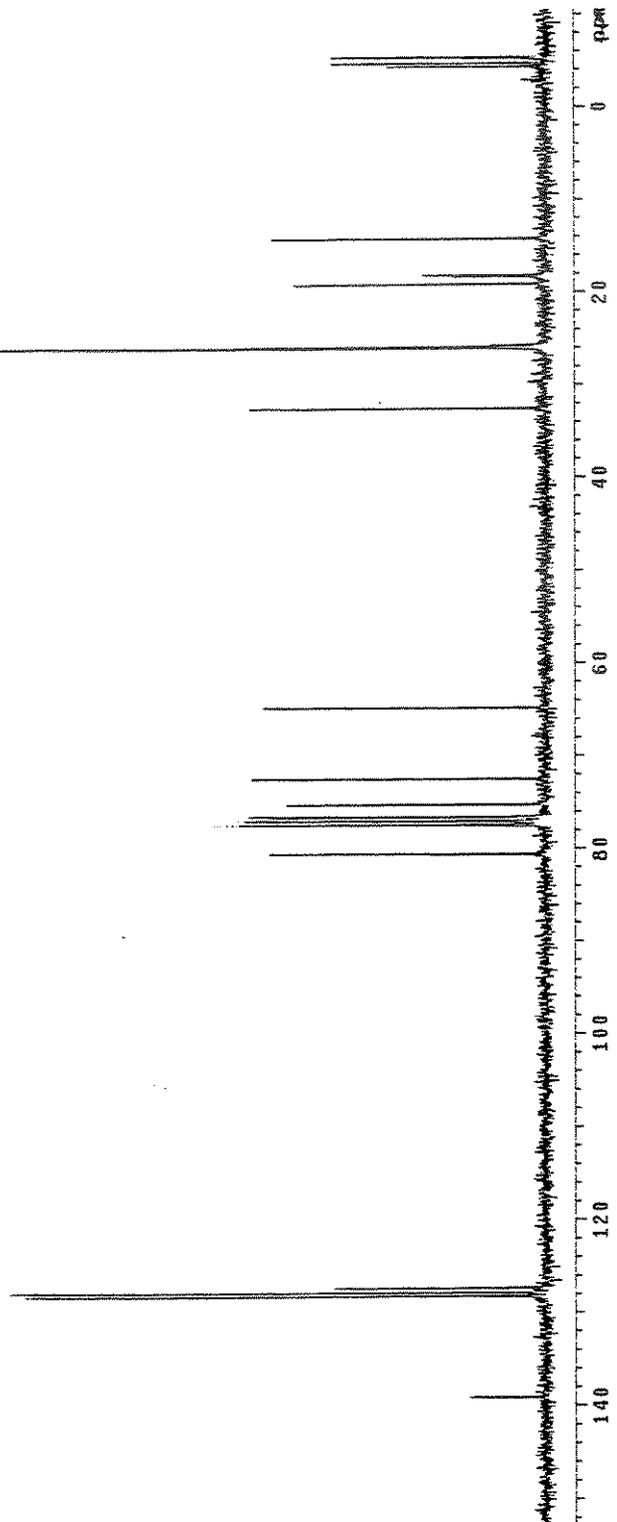
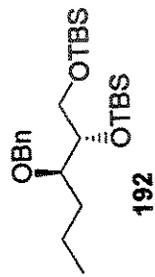
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

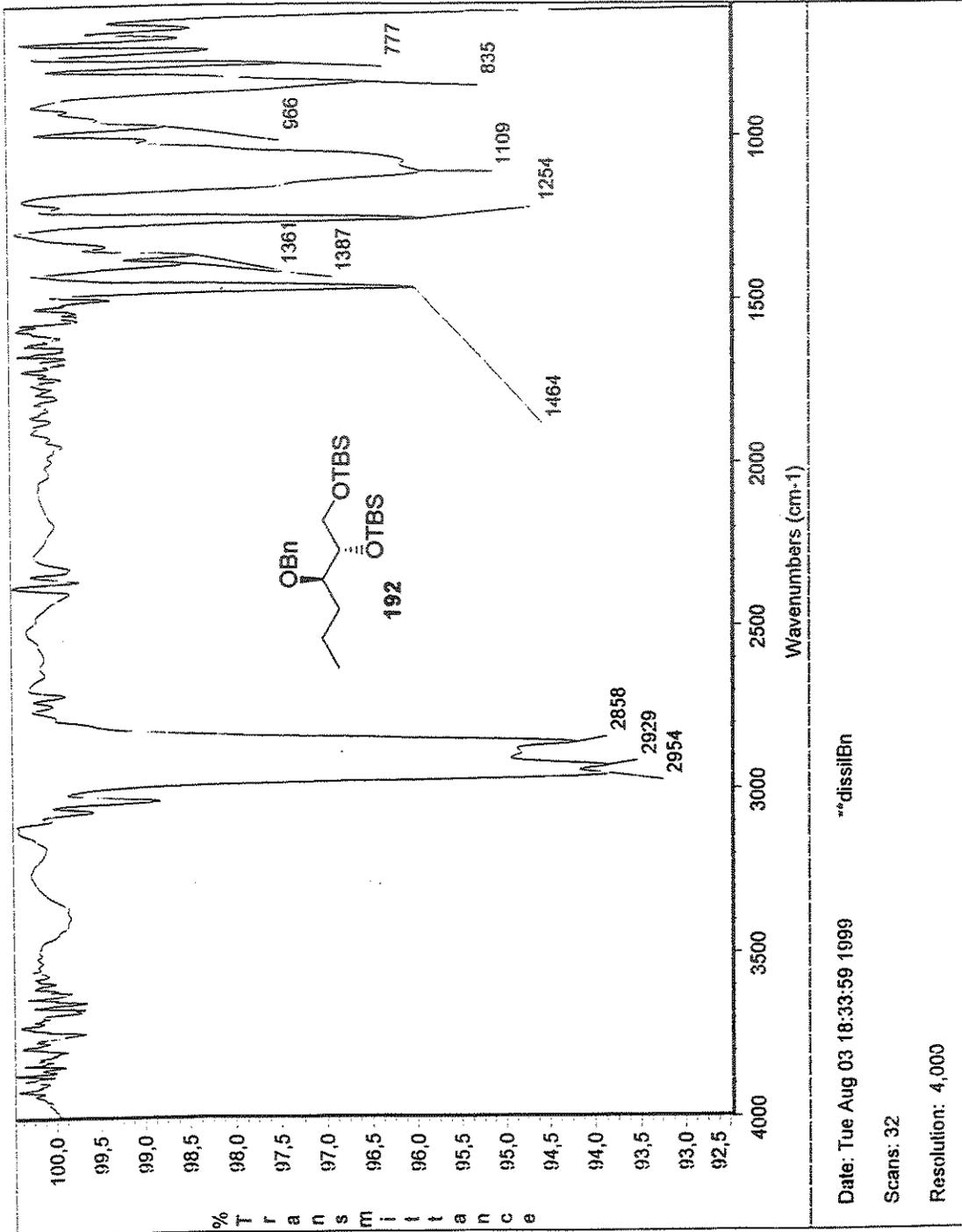
Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec

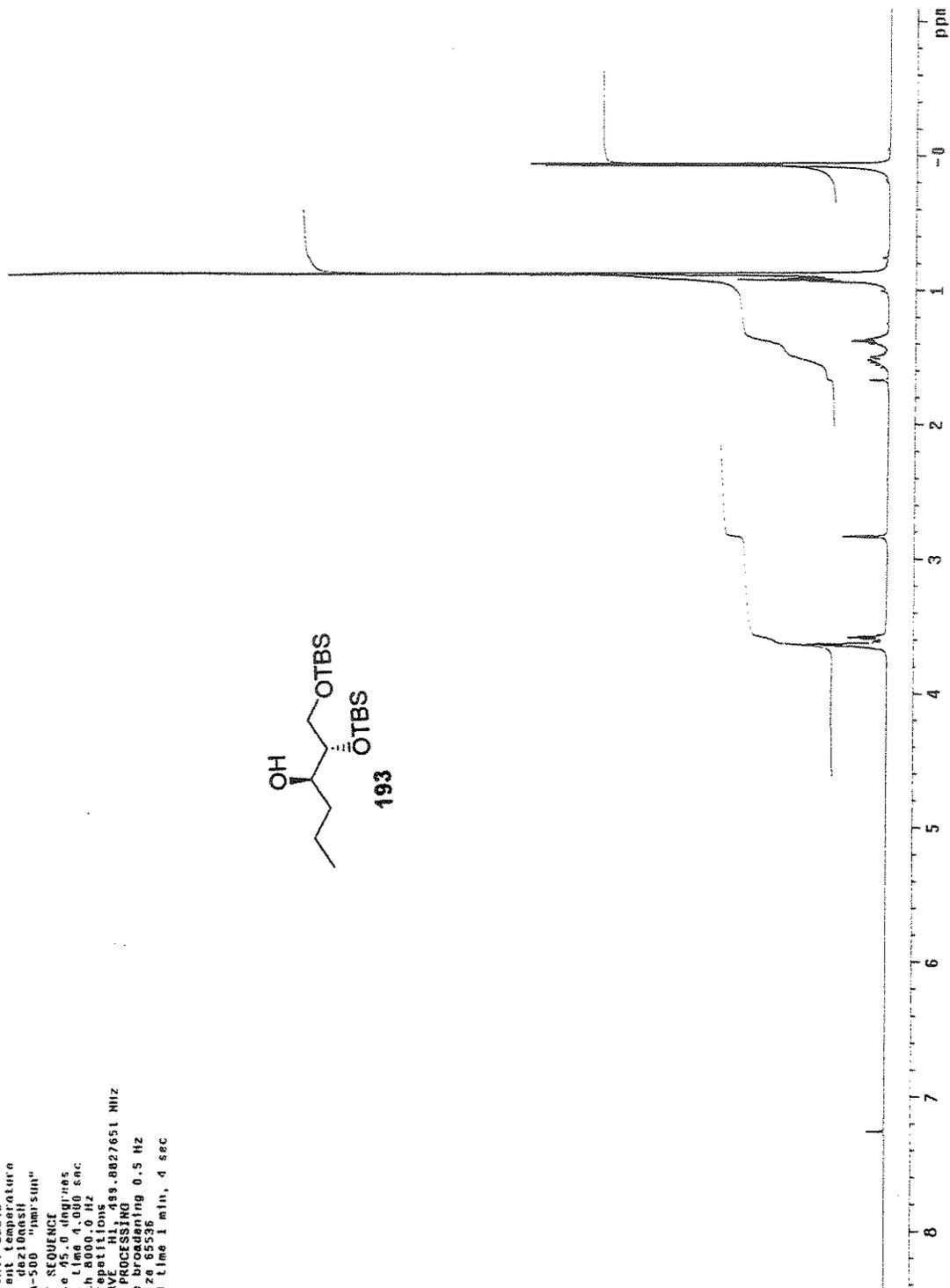
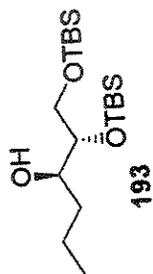


Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do Composto 192



Espectro de Infravermelho do Composto 192

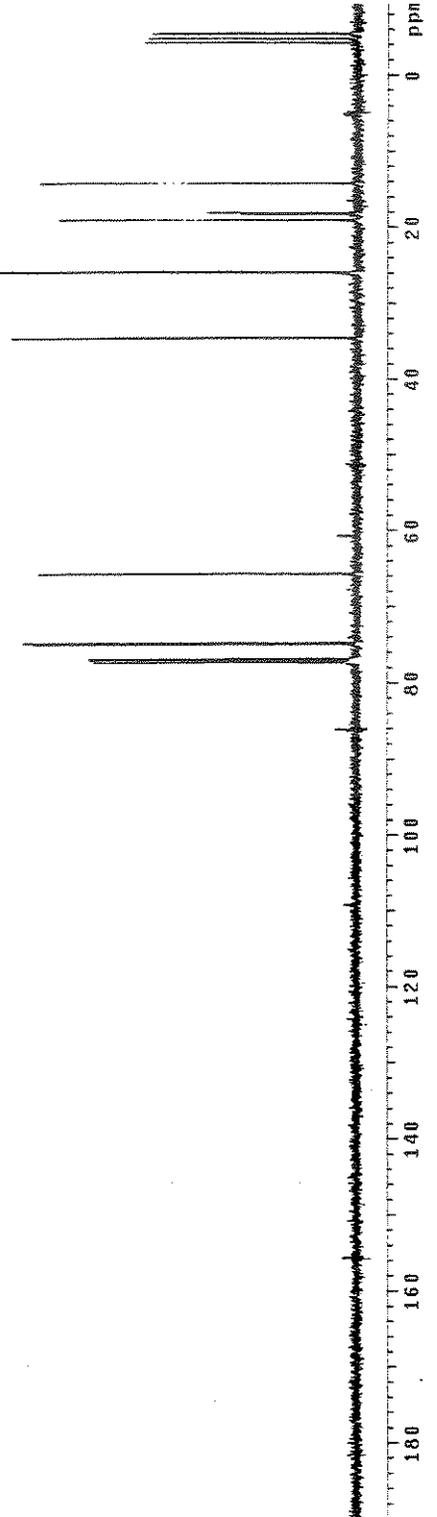
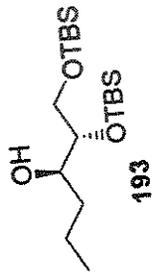
Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Acquisition Temperature:
 File: daz100esh
 INOVA-500 "hmr'sun"
 PULSF SEQUENCE
 Pulse 95.0 degrees
 Acq. Time 4.040 sec
 Width 8000.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 499.8027651 MHz
 DATA PROCESSING
 FT 512 6556
 Total time 1 min, 4 sec



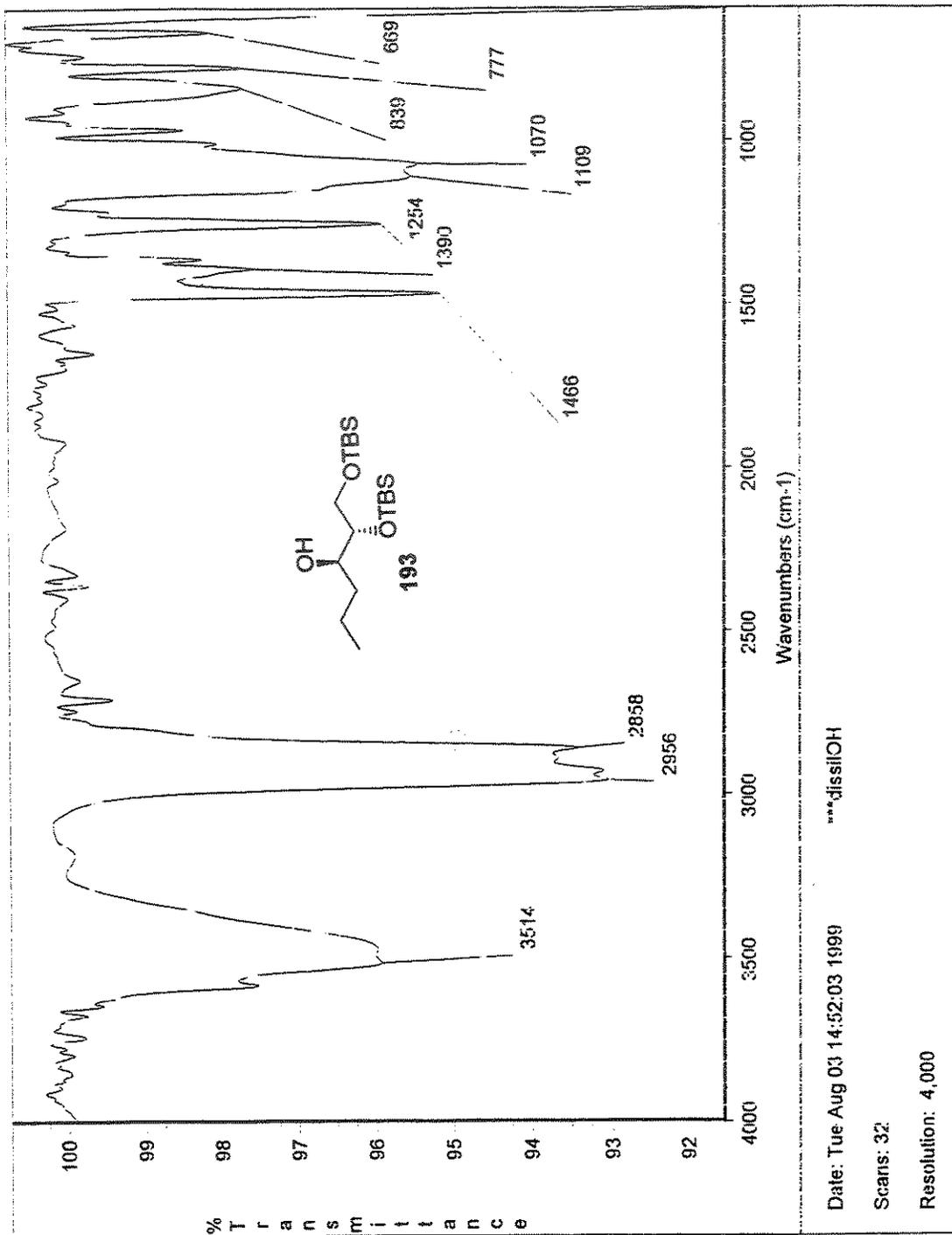
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do Composto 193

NAME: DEZ10AQC

Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 User: l-14-b7
 File: dez10aqc
 INOVA-500 "hmr30p"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 32001.3 Hz
 OBSERVED FREQUENCIES
 125.760310 MHz
 DECOUPLE CH1, 125.760310 MHz
 Power 30 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 3 hr, 31 min, 6 sec



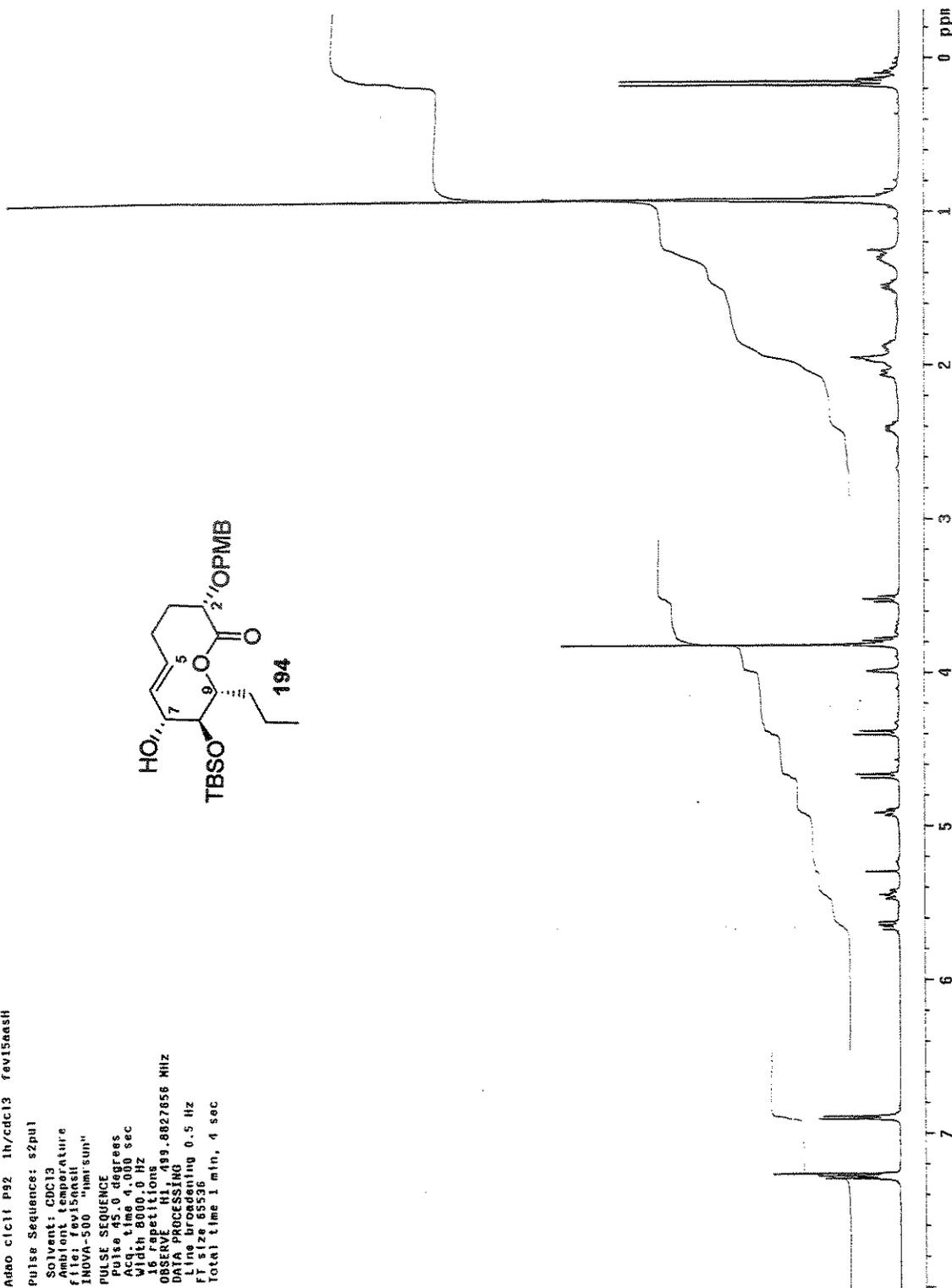
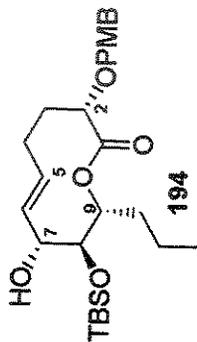
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do Composto 193



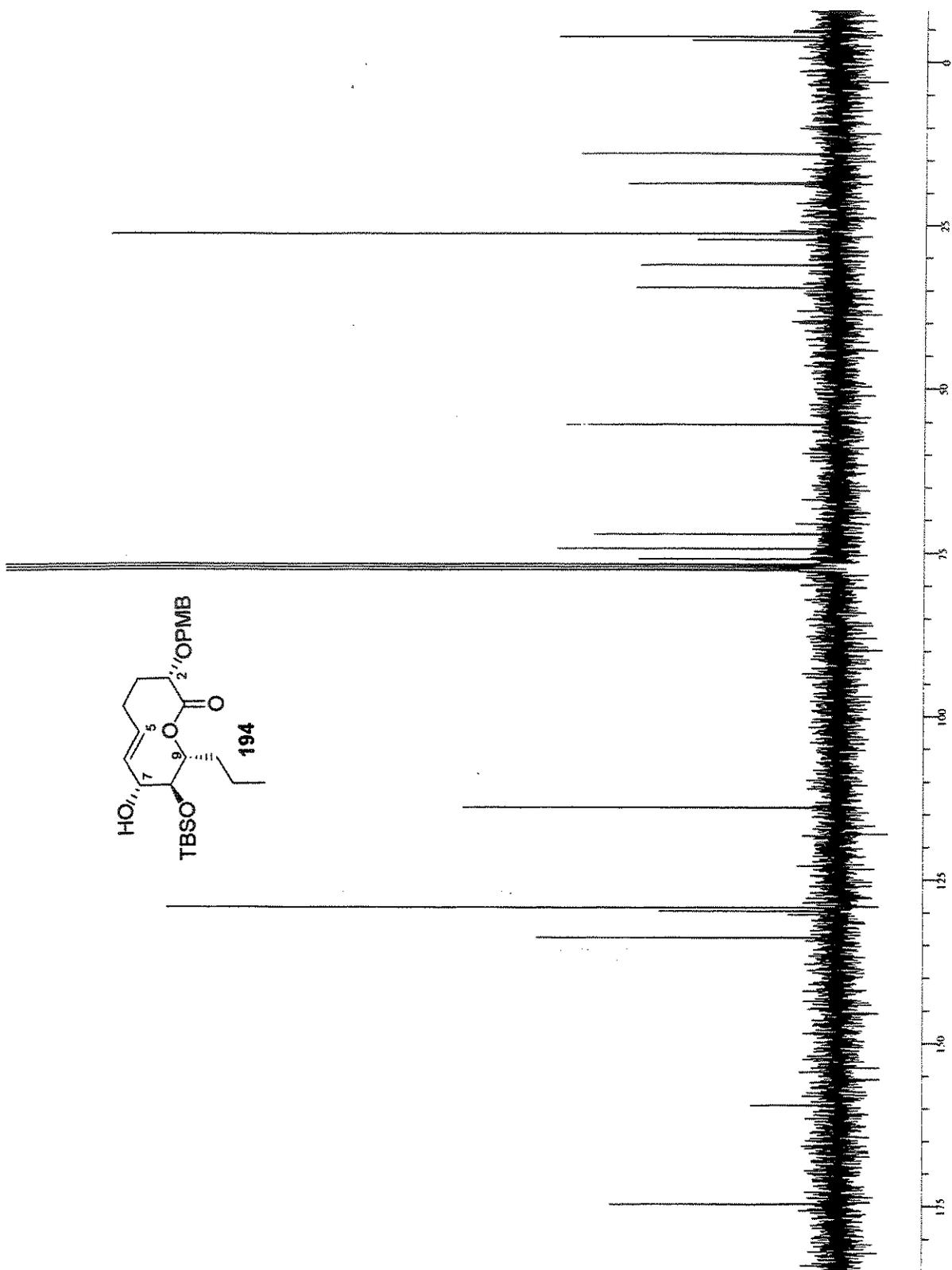
Espectro de Infravermelho do Composto 193

Adao c1c11 p92 1h/cdc13 fev15aesh

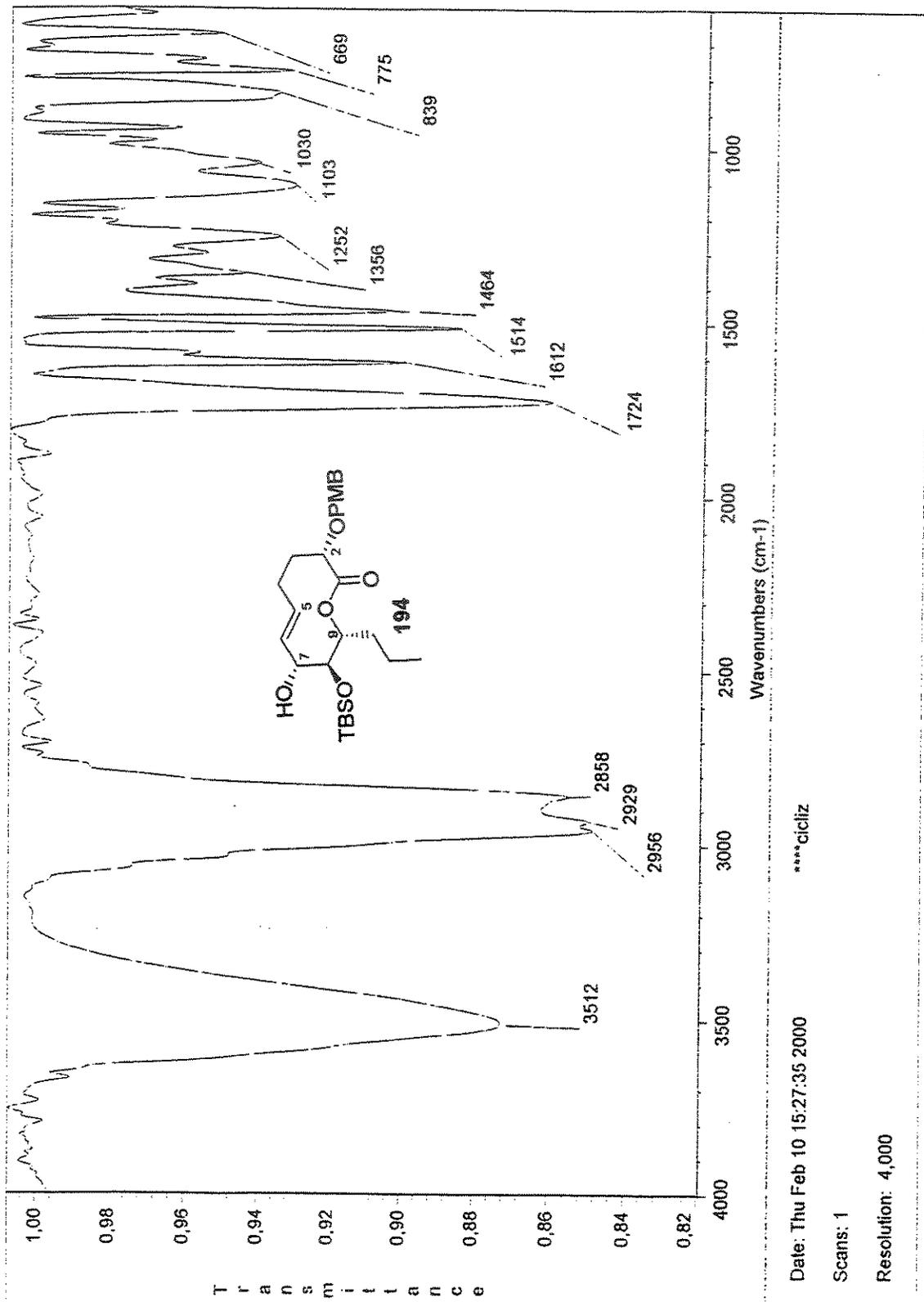
Pulse Sequence: szpul
 Solvent: CDC13
 Name: fev15aesh
 File: fev15aesh
 INOVA-500 "hmtsun"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse: 16.0 degrees
 Acq. time: 4.000 sec
 Width: 8000.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE: H1, 499.8627856 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening: 0.5 Hz
 FT size: 65536
 Total time: 1 min, 4 sec



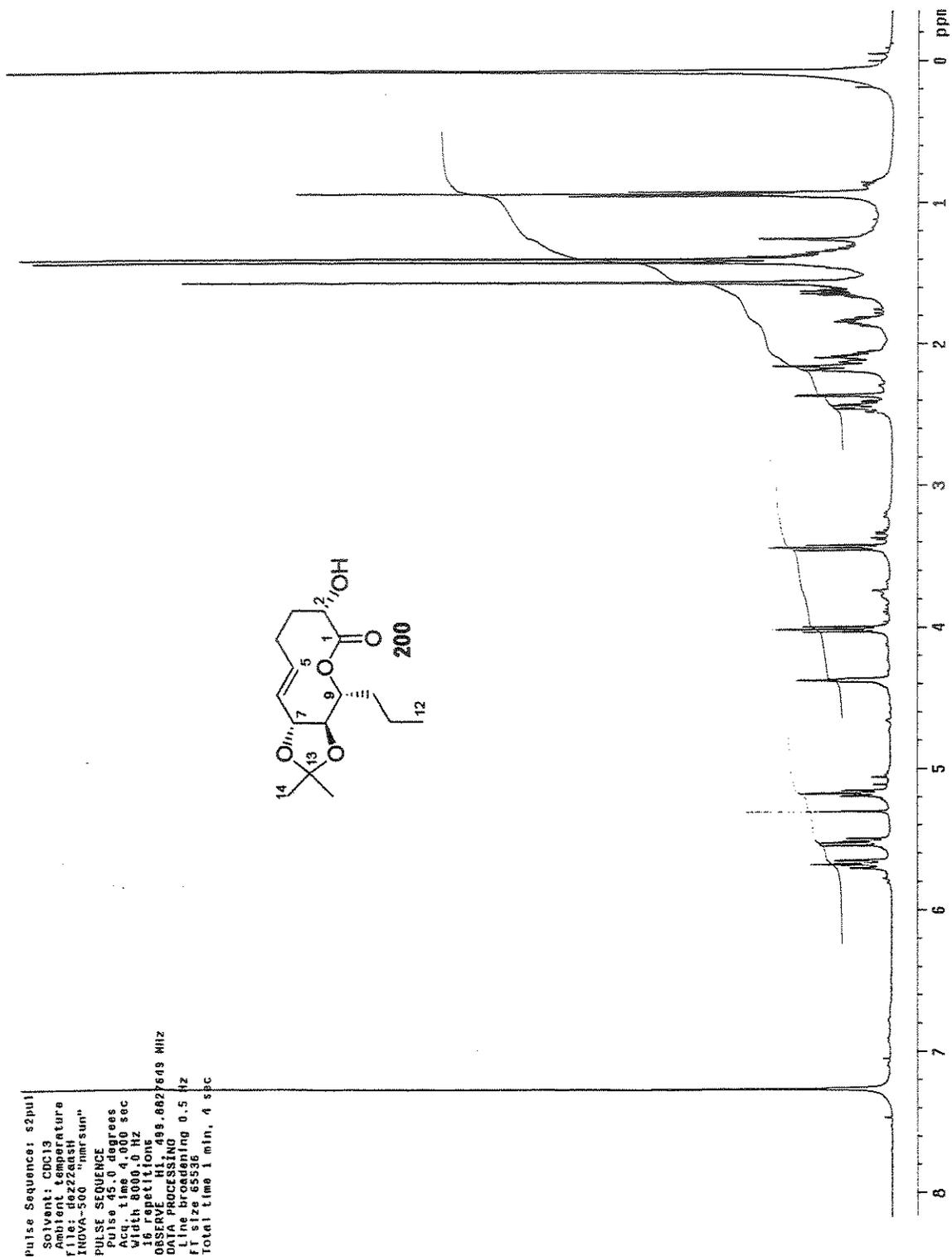
Espetro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do Composto 194



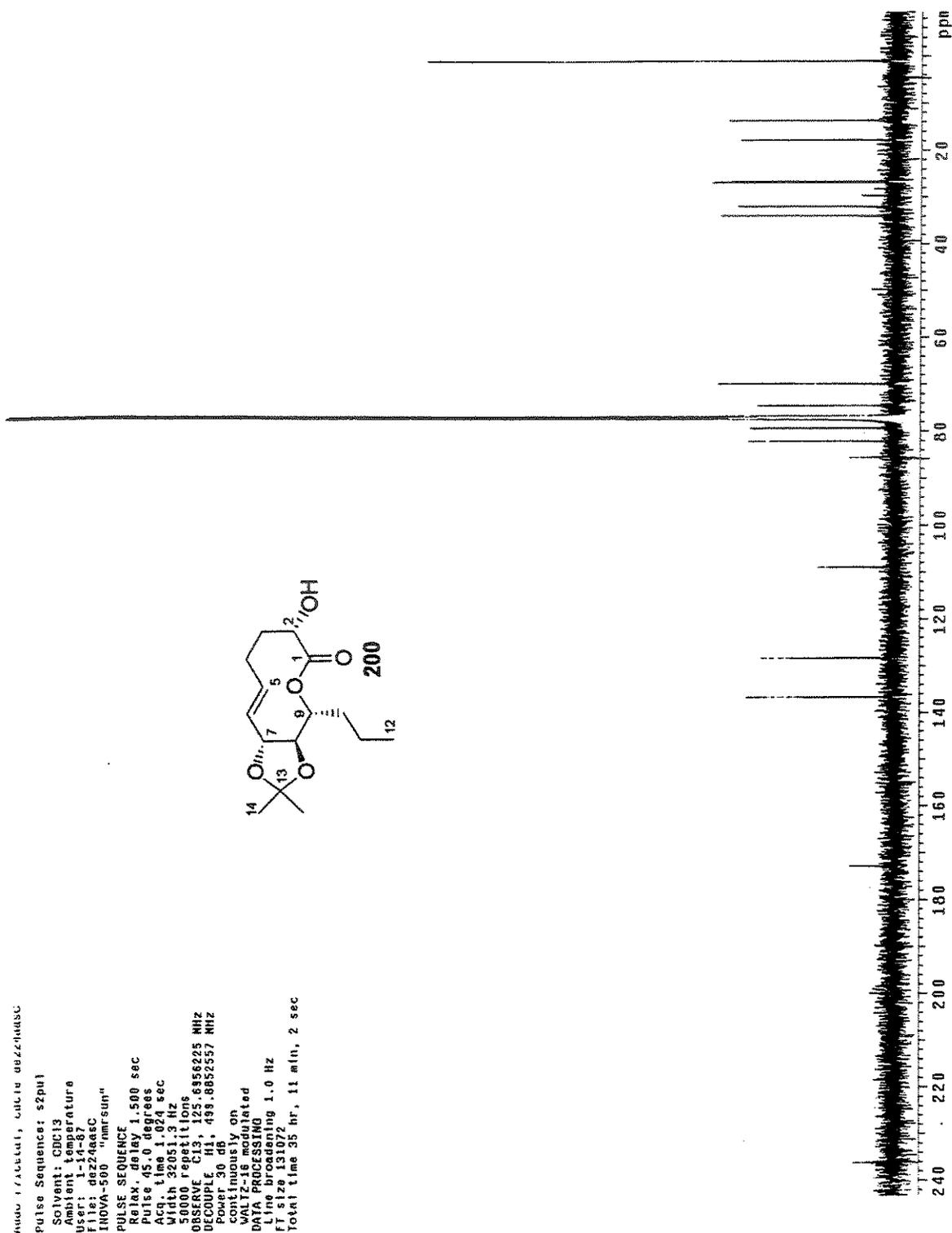
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do Composto 194



Espetro de Infravermelho do Composto 194

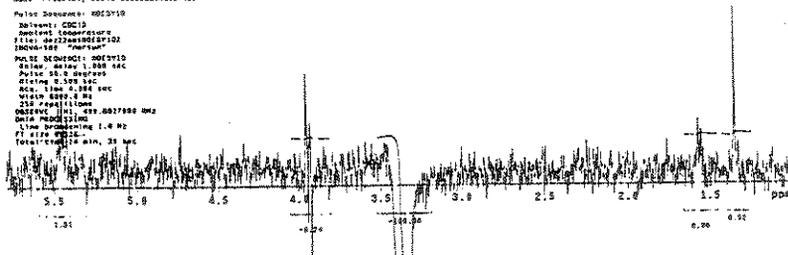


Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do Composto 200

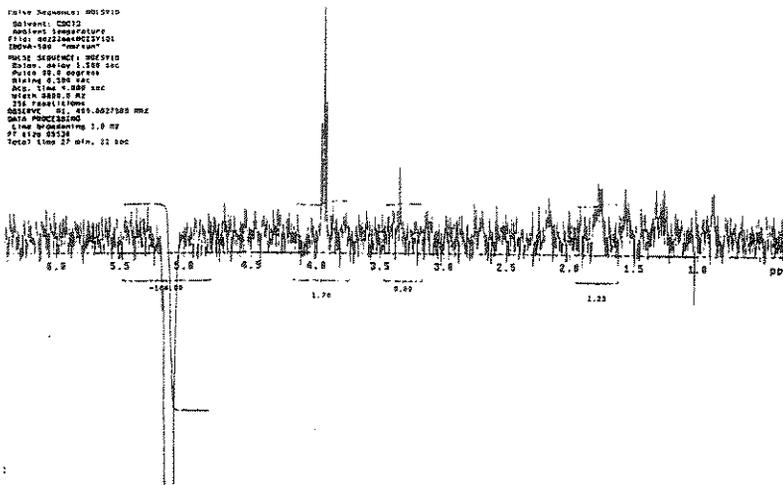


Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do Composto 200

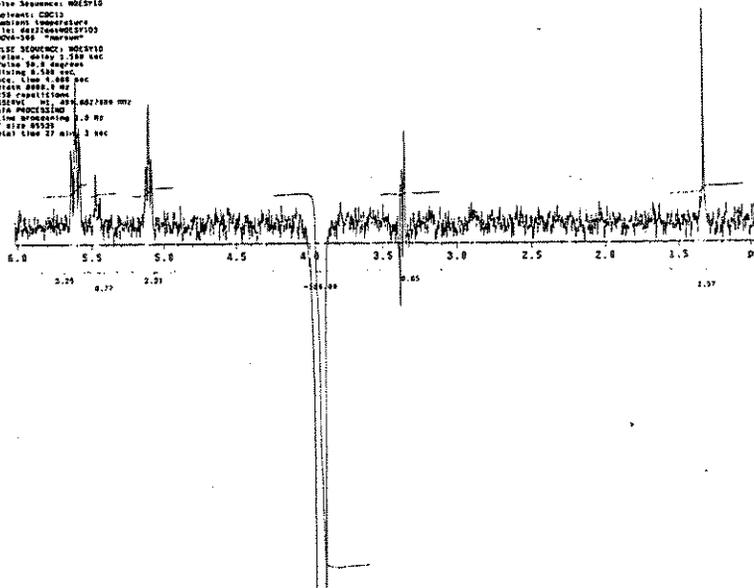
Nome: P1101a1, cnc13 00221a0000100
Pulse Sequence: MZD1D
Solvent: CDCl3
Acquisition Temperature: 300.2 K
P1: 0.221a0000100
INSTR: spect
Pulse Sequence: MZD1D
Pulse delay: 1.500 sec
Pulse 18.0 degrees
Mixing: 0.500 sec
Acc. Time: 0.500 sec
Width: 8888.0 Hz
2D Acquisition
Observed: 101, 697, 6027500 MHz
Data Processing
Line broadening: 1.0 Hz
SI: 32768
F1: 100.626126 MHz, 21 sec
Total time: 27 min, 31 sec



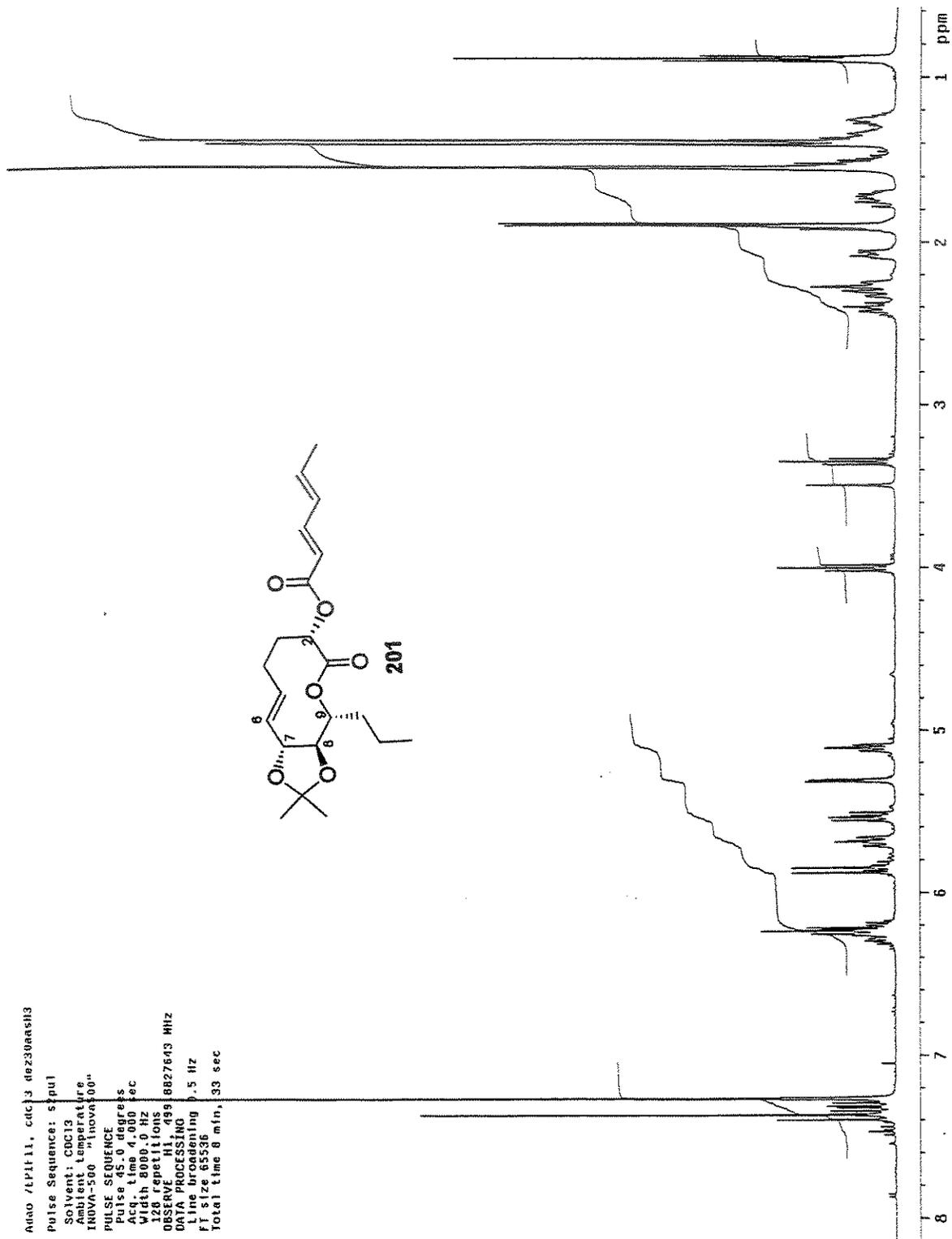
Pulse Sequence: MZD1D
Solvent: CDCl3
Acquisition Temperature: 300.2 K
P1: 0.221a0000100
INSTR: spect
Pulse Sequence: MZD1D
Pulse delay: 1.500 sec
Pulse 18.0 degrees
Mixing: 0.500 sec
Acc. Time: 0.500 sec
Width: 8888.0 Hz
2D Acquisition
Observed: 101, 697, 6027500 MHz
Data Processing
Line broadening: 1.0 Hz
SI: 32768
F1: 100.626126 MHz, 21 sec
Total time: 27 min, 31 sec



Nome: P1101a1, cnc13 00221a0000100
Pulse Sequence: MZD1D
Solvent: CDCl3
Acquisition Temperature: 300.2 K
P1: 0.221a0000100
INSTR: spect
Pulse Sequence: MZD1D
Pulse delay: 1.500 sec
Pulse 18.0 degrees
Mixing: 0.500 sec
Acc. Time: 0.500 sec
Width: 8888.0 Hz
2D Acquisition
Observed: 101, 697, 6027500 MHz
Data Processing
Line broadening: 1.0 Hz
SI: 32768
F1: 100.626126 MHz, 21 sec
Total time: 27 min, 31 sec

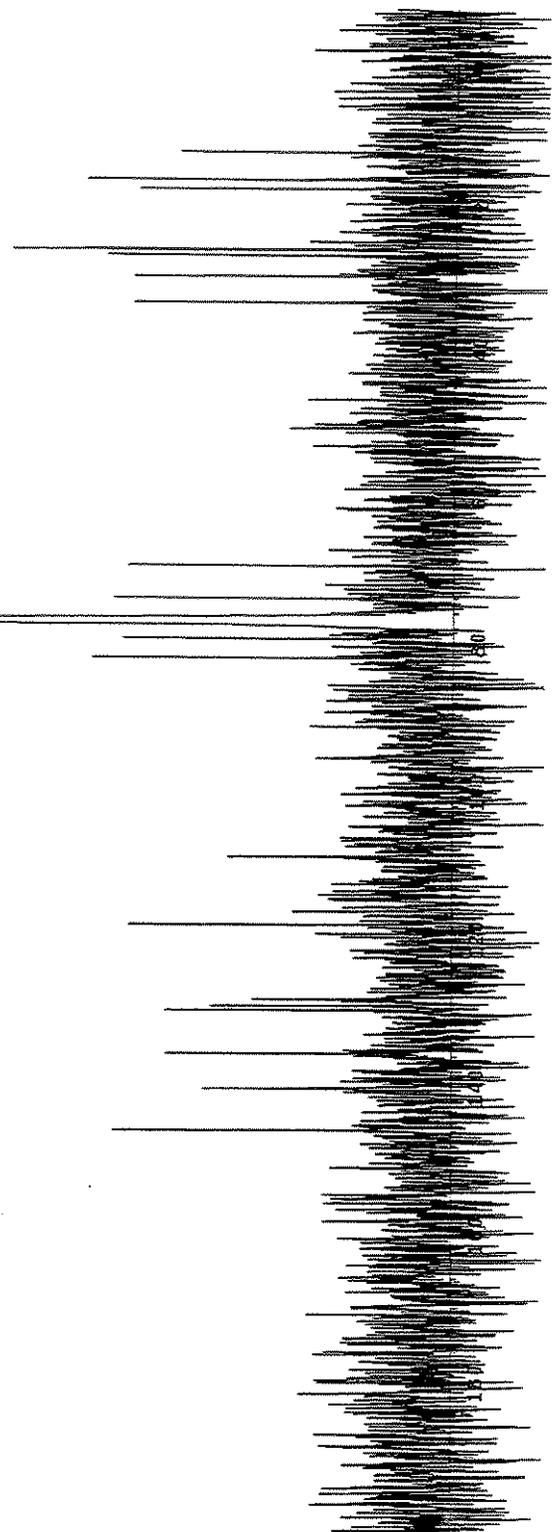
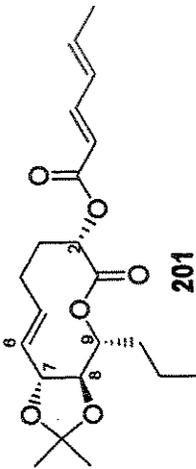


Espectro de NOESY 1D do Composto 200

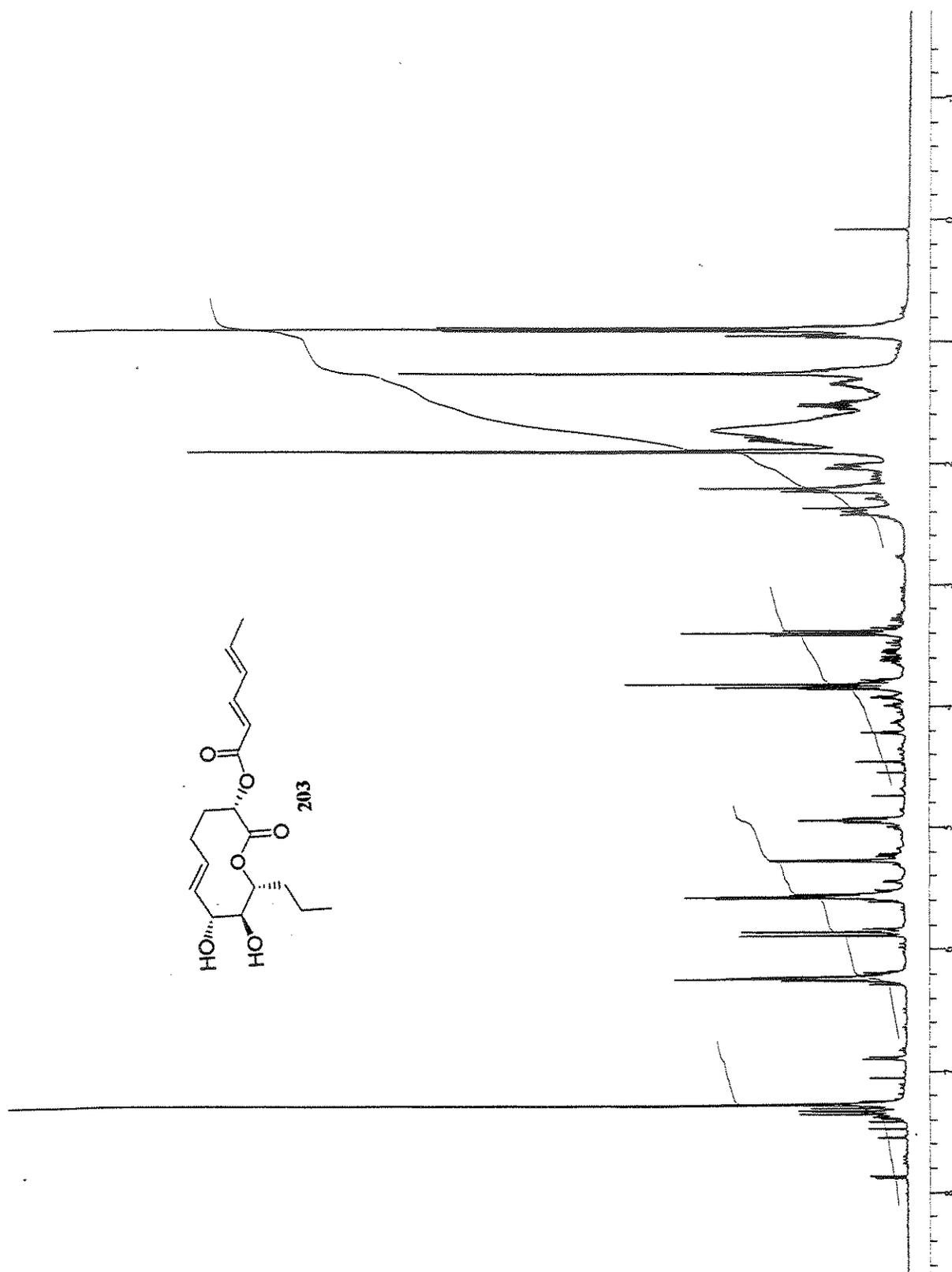


Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do Composto 201

Amd 7EPIF11, cdc13 dez30aesc3
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 11.19
 INOVA-500 "Inova500"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Width 32051.3 Hz
 25000 repetitions
 OBSERVE C13, 125.6956210 MHZ
 DECOUPLE H1, 499.8852557 MHZ
 Power 30 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line Broadening 5.0 Hz
 F1 size 131072
 Total time 21 hr, 6 min, 37 sec

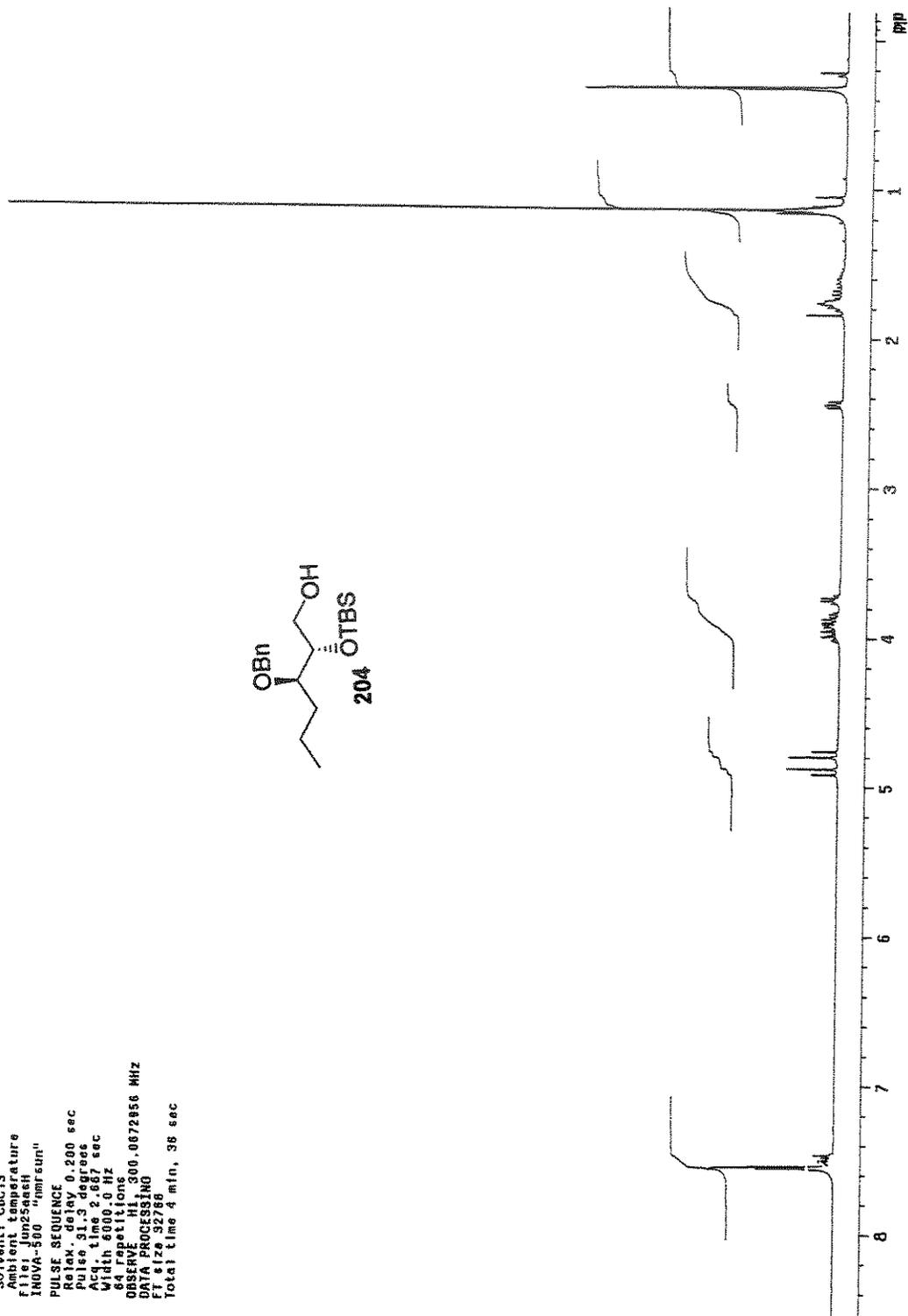
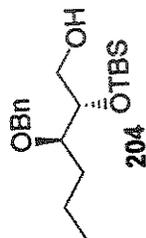


Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do Composto 201



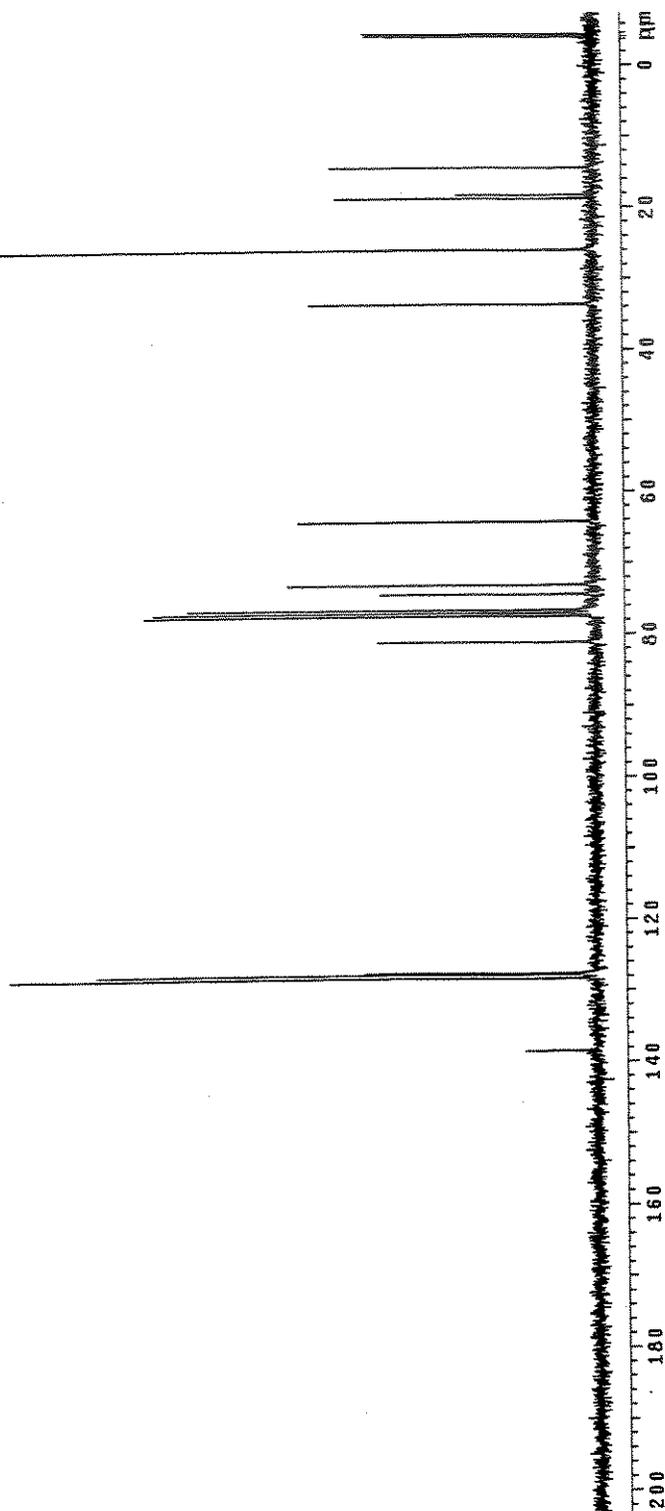
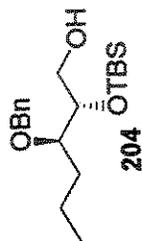
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do Composto 203

Adao, F20C5, cdcl3, Jun25aash
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: Jun25aash
 INOVA-500 "nmrsmn"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 0.200 sec
 Pulse 31.3 degrees
 Acq. time 2.867 sec
 Width 6000.0 Hz
 Spectroscopy
 ORIGIN: 00.0672956 MHz
 DATA PROCESSING
 FI size 32786
 Total time 4 min, 36 sec

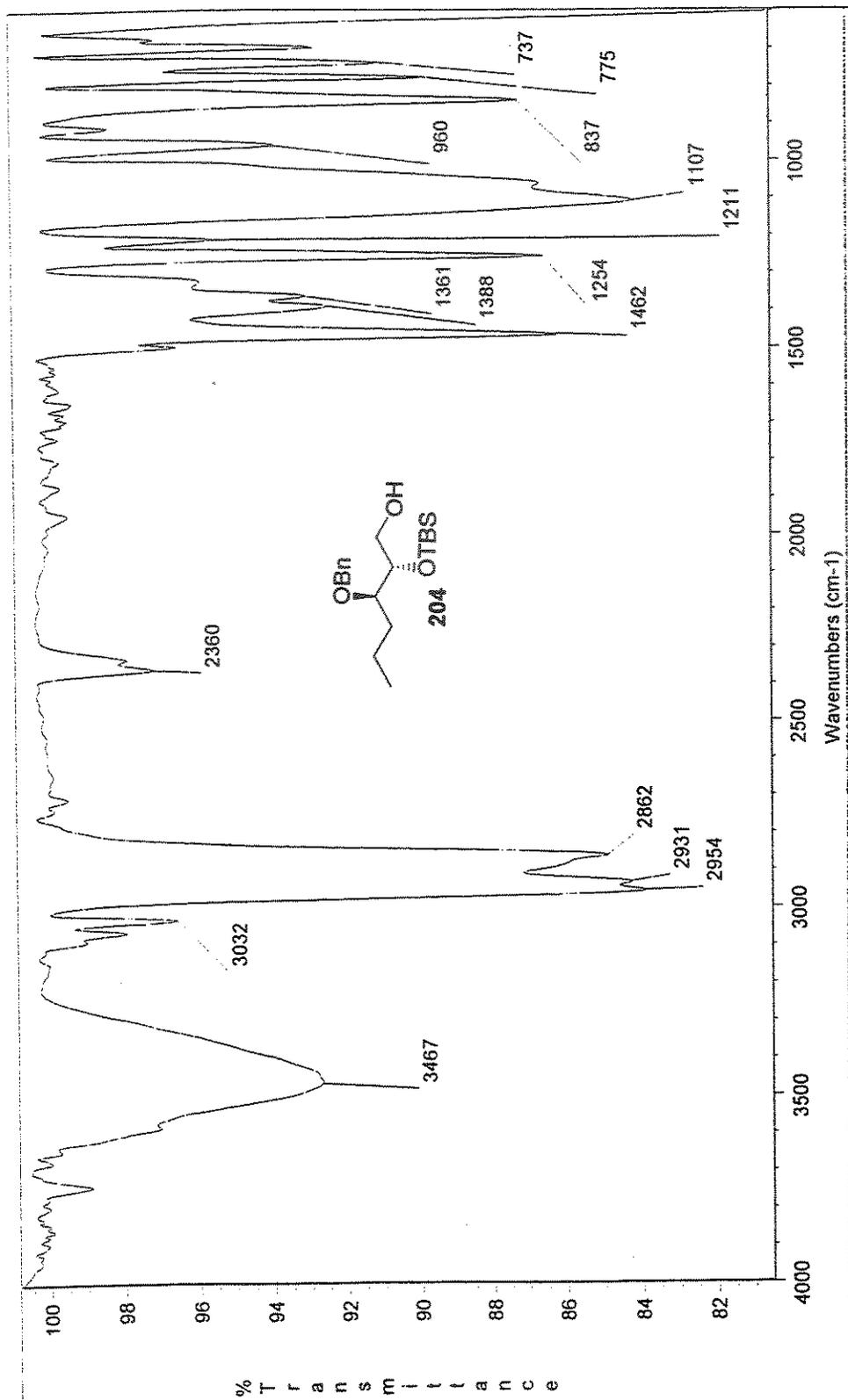


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 204

Adco P20C5 Jun26aasc
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Sample temperature
 File: Jun26aasc
 INOVA-500 "nmr500"
 PULSE SEQUENCE 2.000 sec
 Relax delay 2.000 sec
 Pulse program s2pul
 Pulse 1 0.0800 sec
 Width 20000.0 Hz
 828 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4520029 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0888575 MHz
 Power 41 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 32768
 Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 204



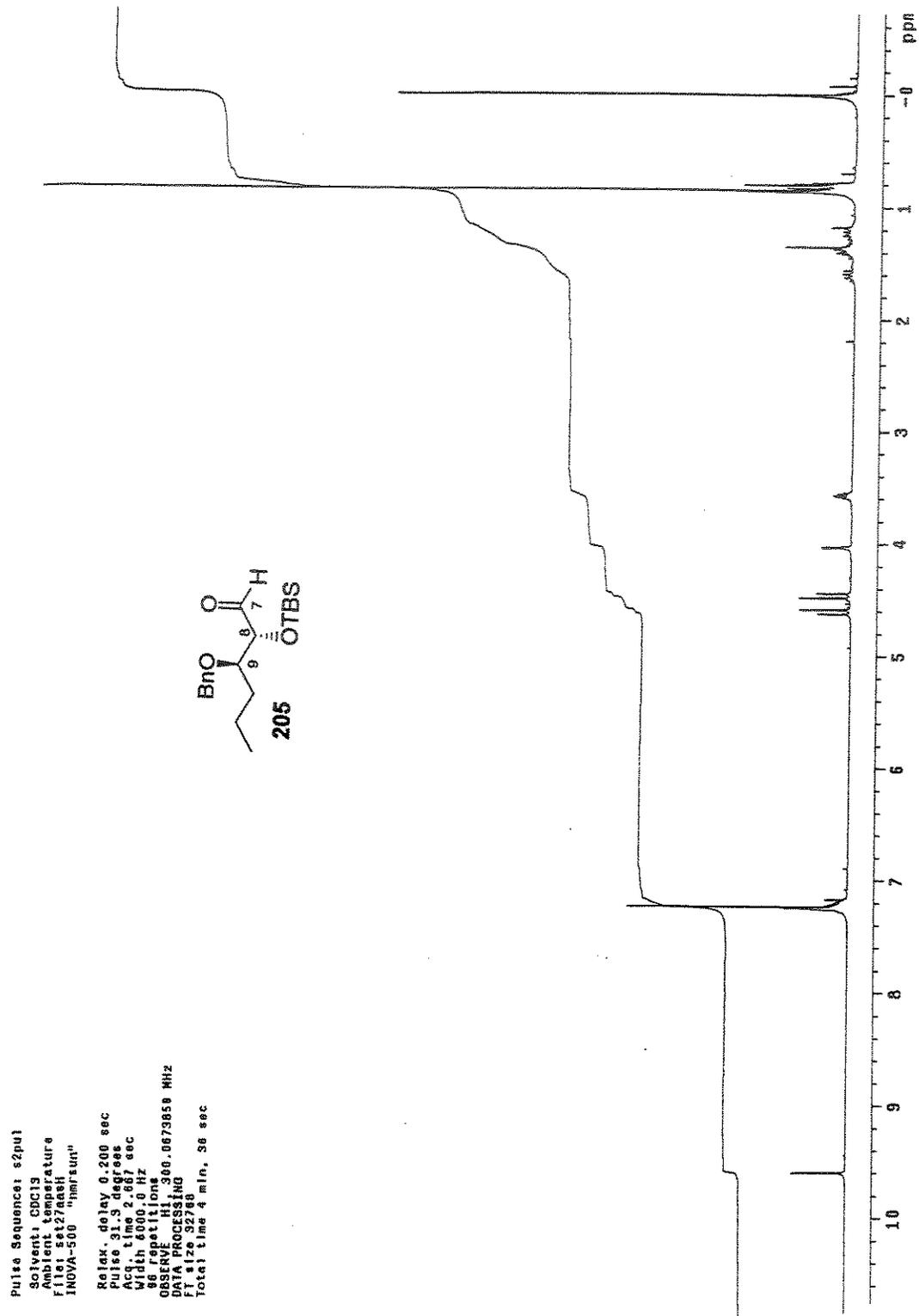
Date: Sat May 05 17:11:10 2001

Scans: 32

Resolution: 8,000

**álcool

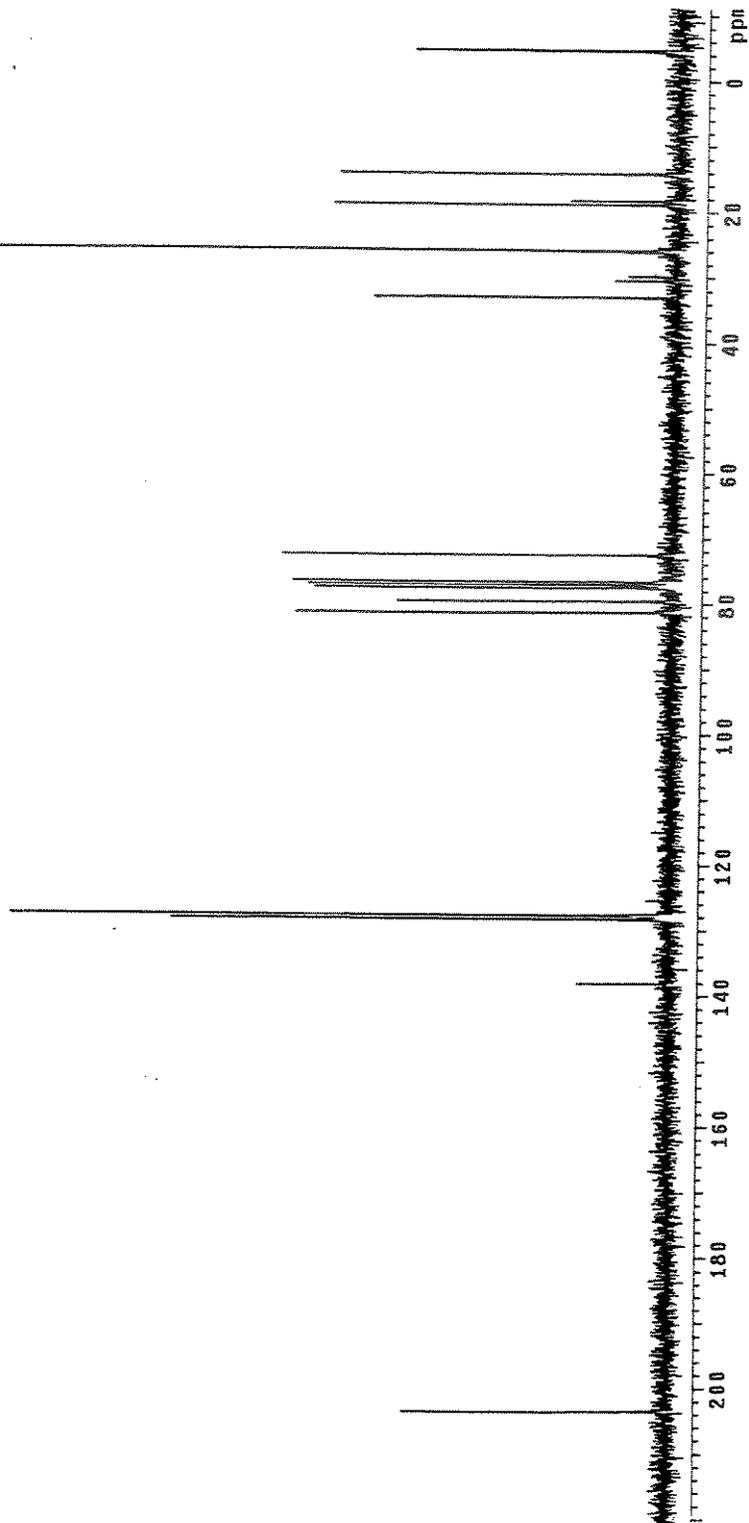
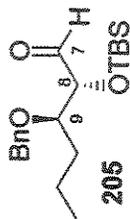
Espectro de Infravermelho do Composto 204



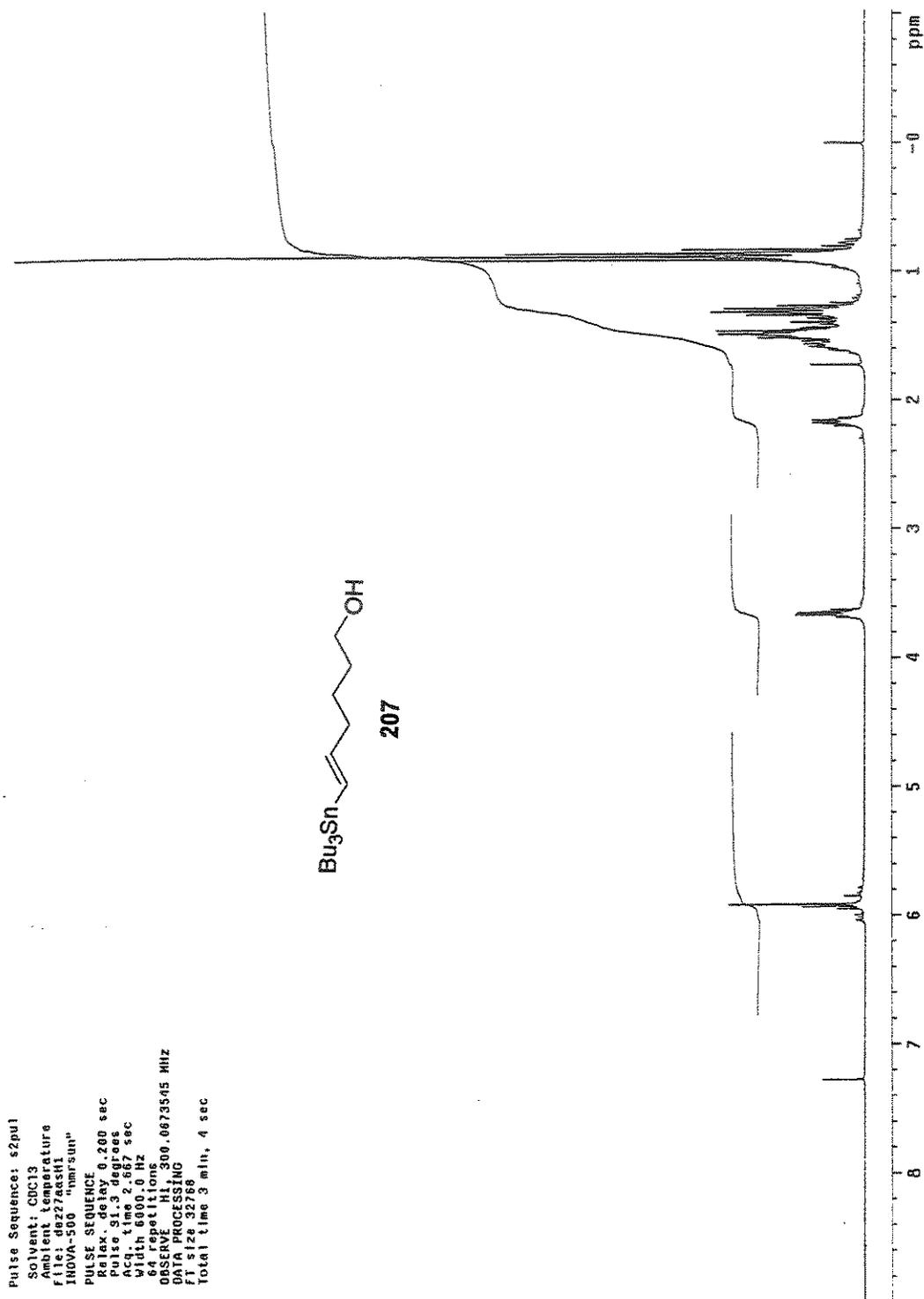
Espetro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do Composto 205

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: set28aasc
INOVA-500 "nmrslm"

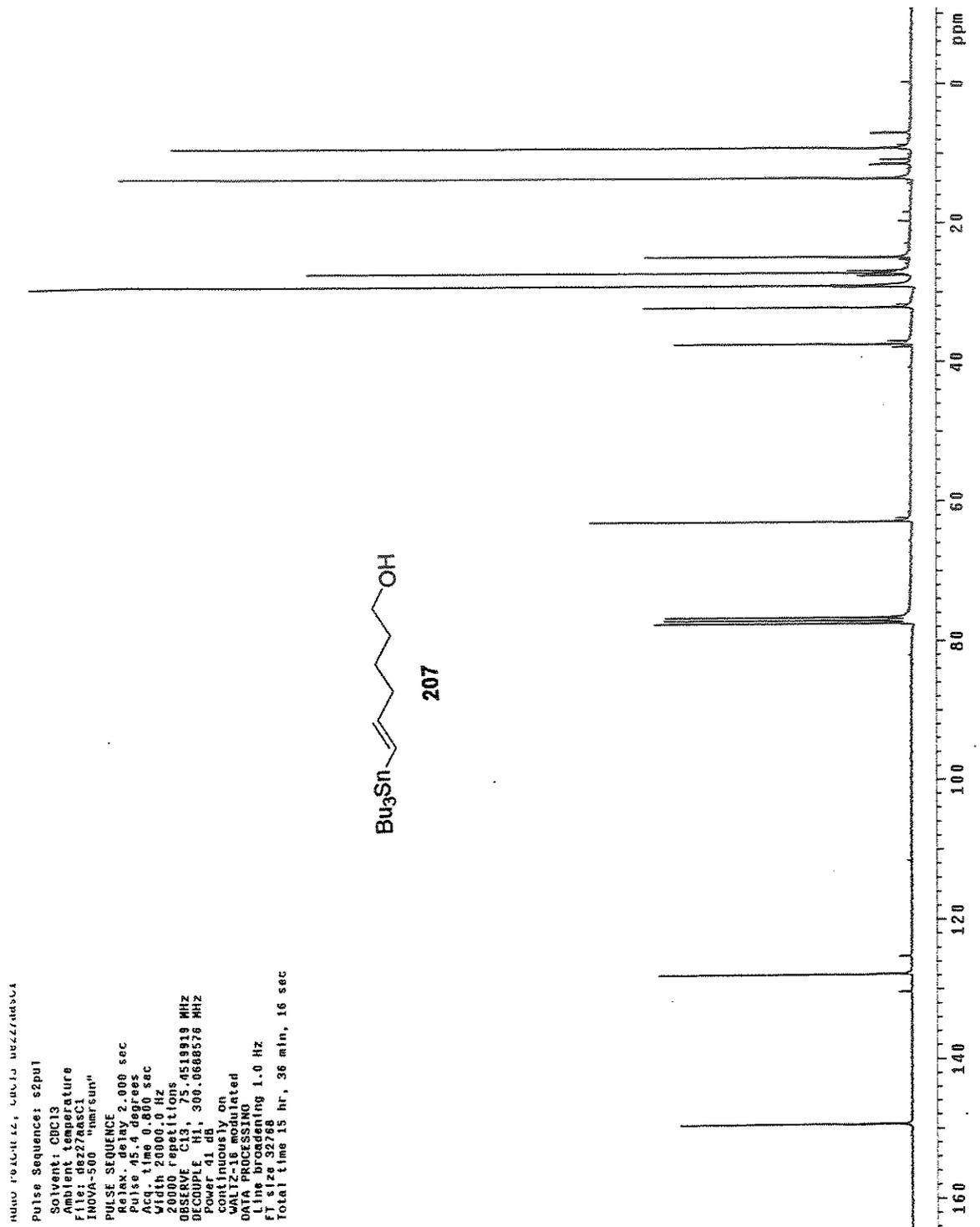
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.4 degree
Acq. time 0.800 sec
Width 20000.0 Hz
336 Repetitions
OBSERVE C13, 75.4520038 MHz
DECOUPLE H1, 300.0888576 MHz
Power 41 db
continuously on
Waltz16 modulated
Data Processing
Line 0
F1 size 32768
Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 205



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 207



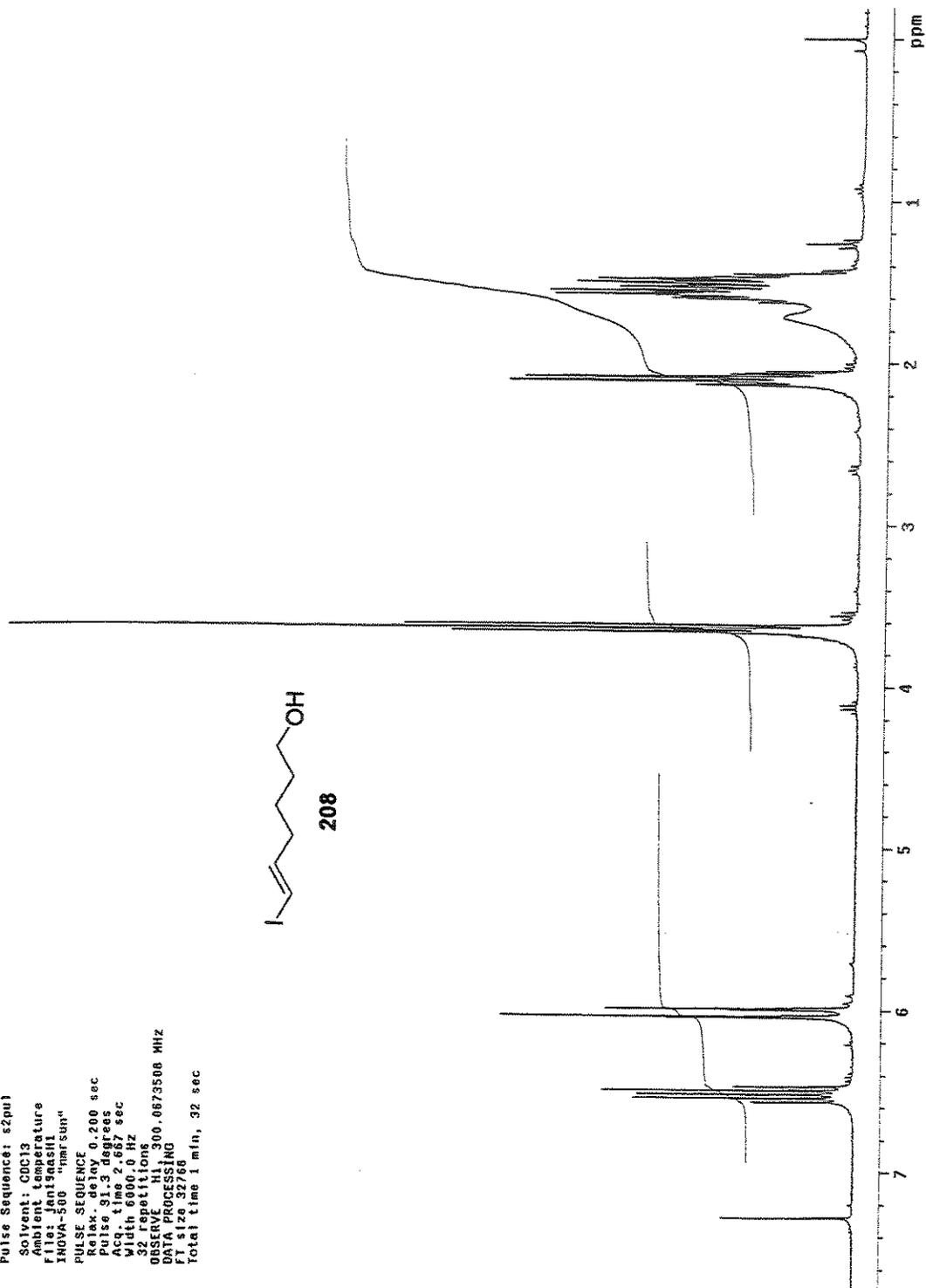
INNO PULCITIZ, LUDU BZZZ/ndbca
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: dz27raasc1
 INOVA-500 "hmrsum"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 45.4 degrees
 Acq. time 0.800 sec
 Width 20000.0 Hz
 32000 repeats
 OBSERVE CH1, 75.451819 MHz
 DECOUPLE CH1, 300.066576 MHz
 Power 41 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 15 hr, 36 min, 16 sec

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do Composto 207

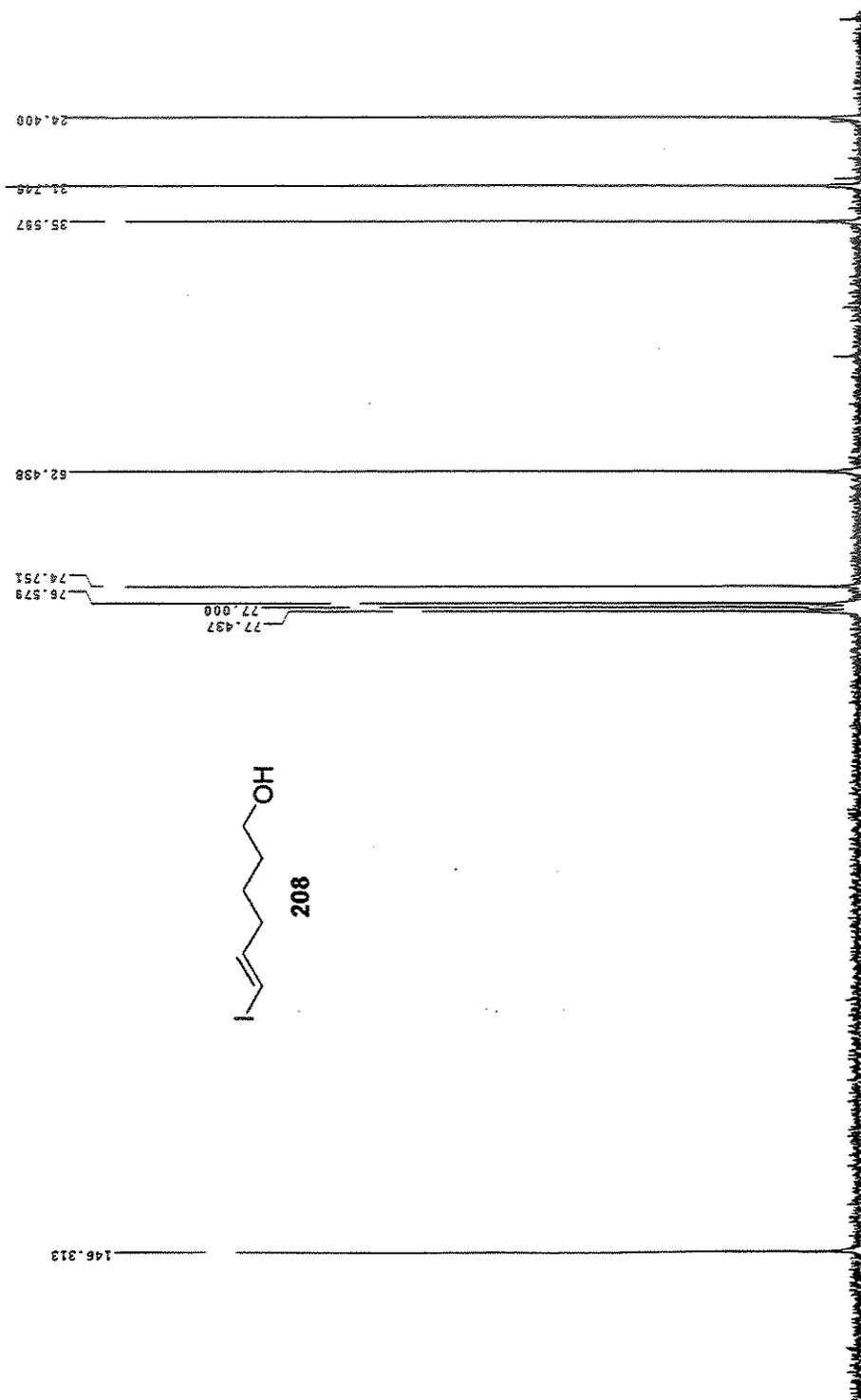
adao p6fc4, cdc13 Jan19aash1
Pulse Sequence: e2pu1
Solvent: CDC13
Ambient Temperature
FID Jan19aash1
INOVA-500 "hmr sum"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 31.2 degrees
Acq. 2.000 sec
Width 6000.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1 300.0673500 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min, 32 sec



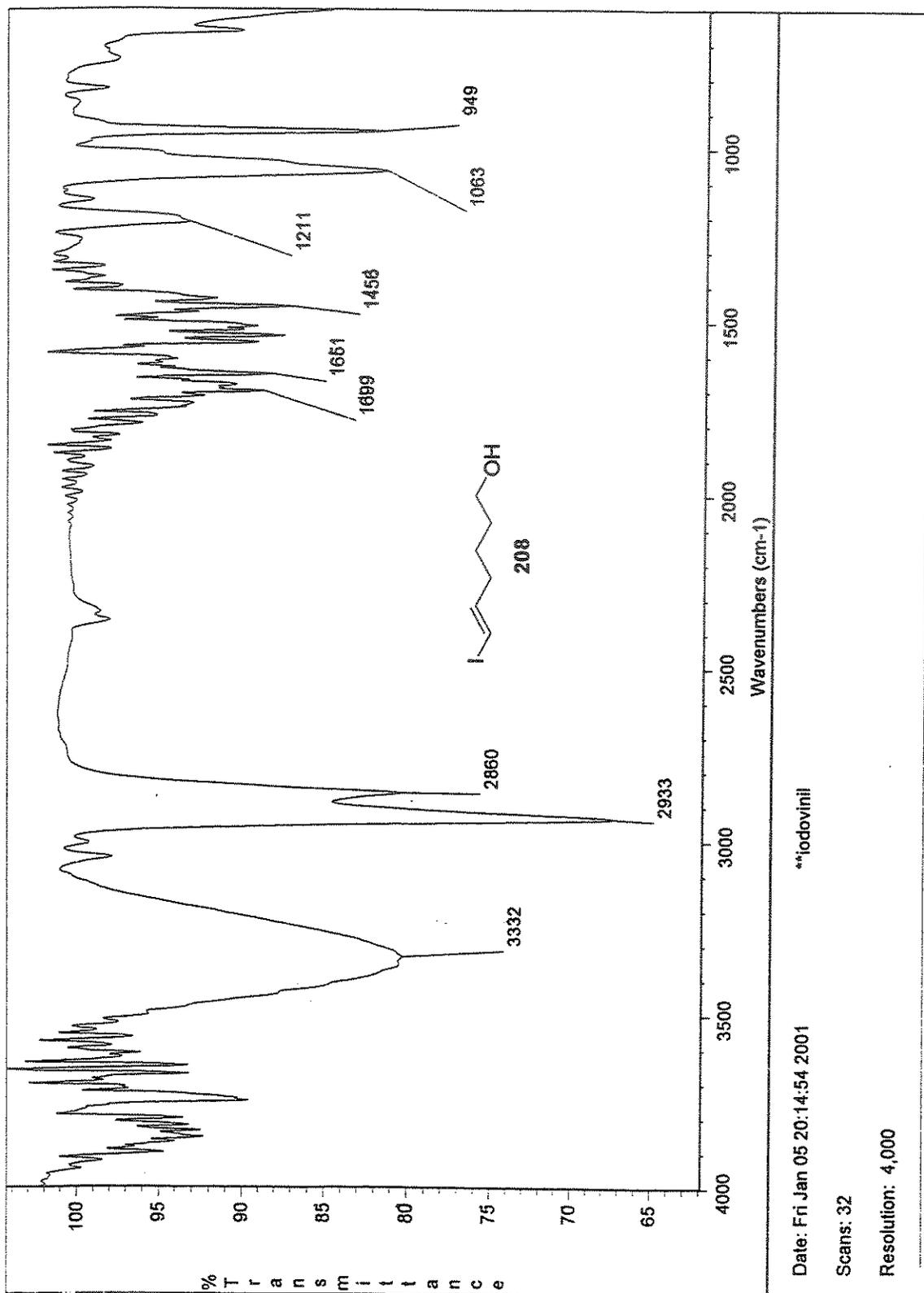
208



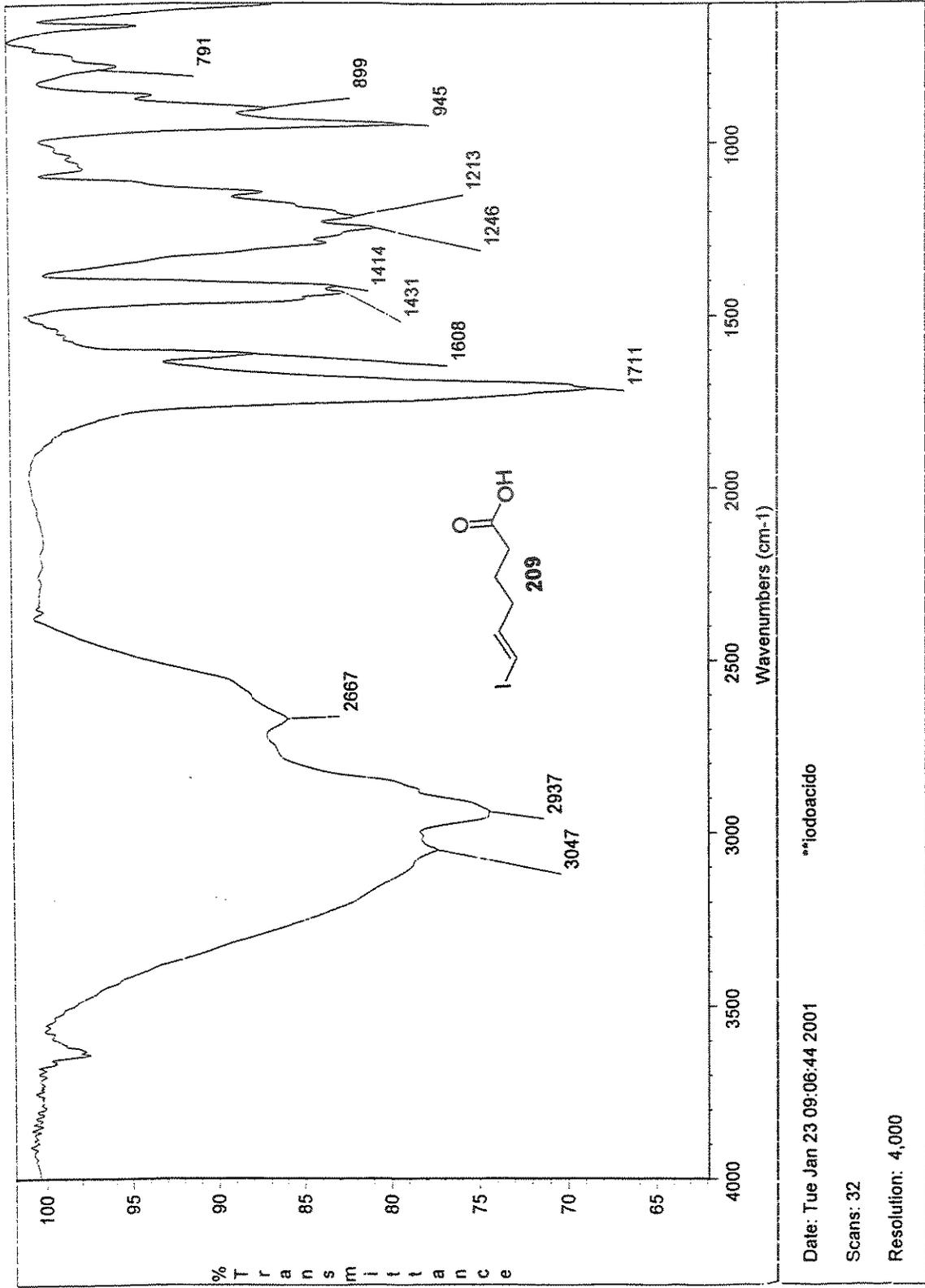
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 208



Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do Composto 208

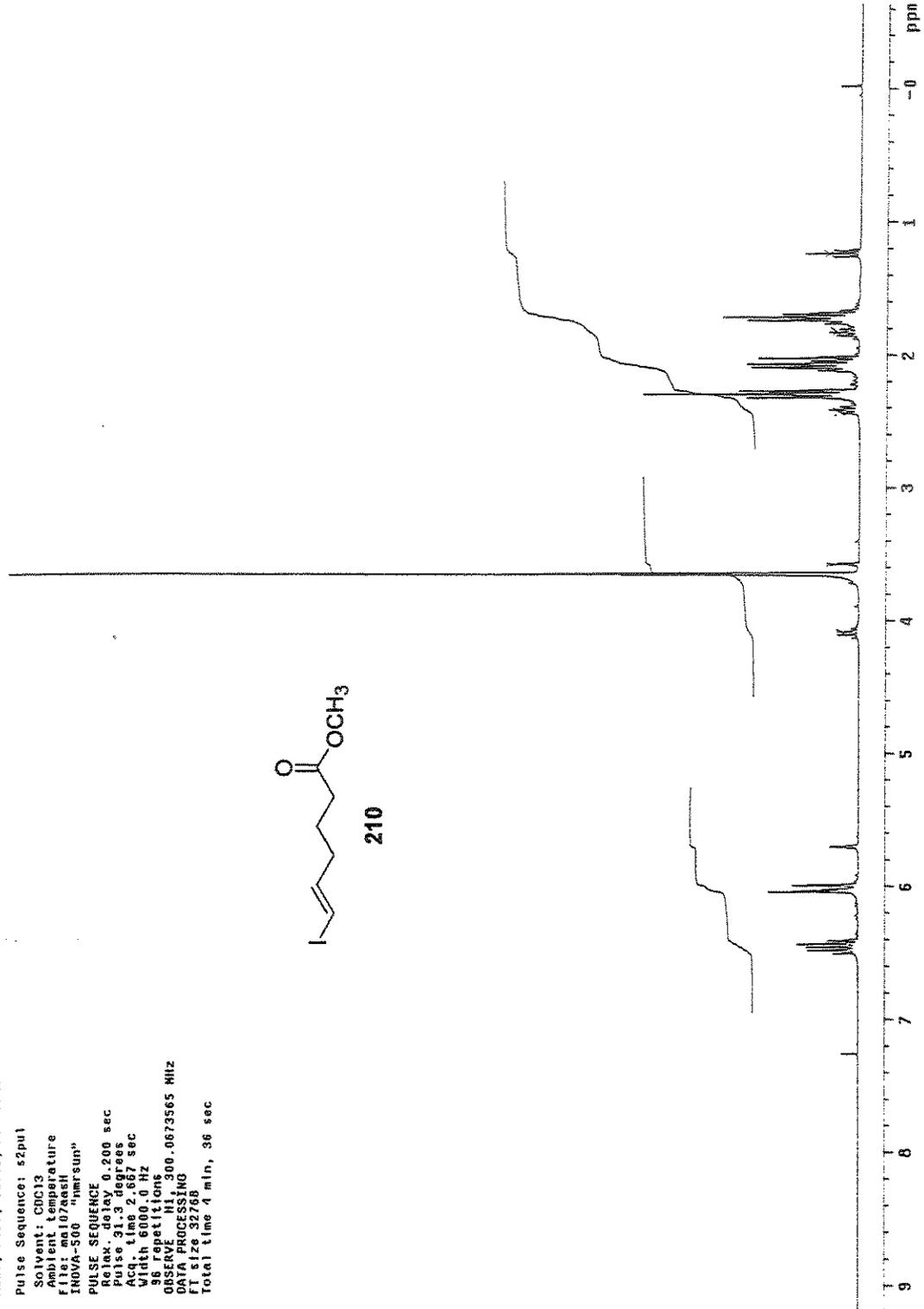


Espectro de Infravermelho do Composto 208

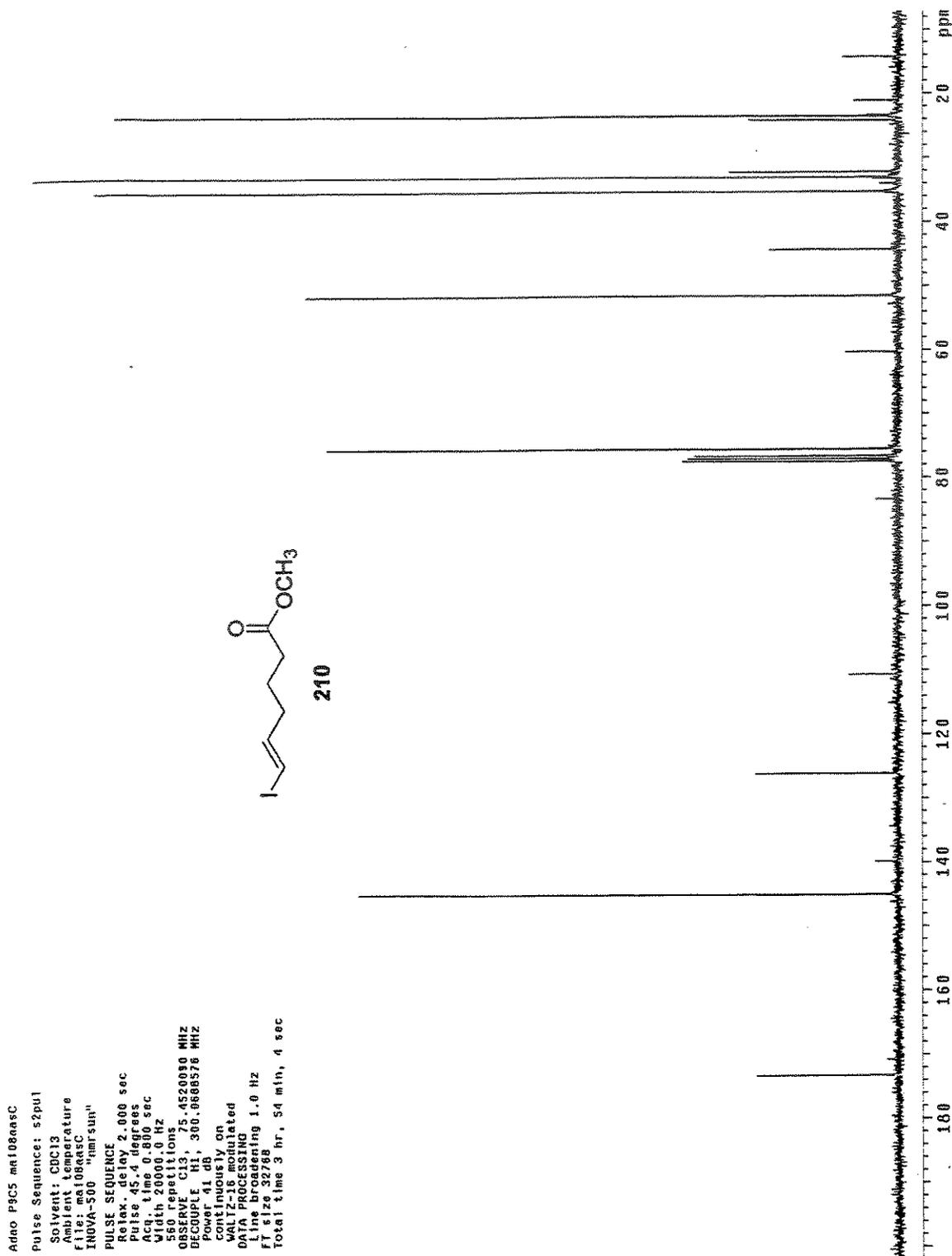


Espectro de Infravermelho do Composto 209

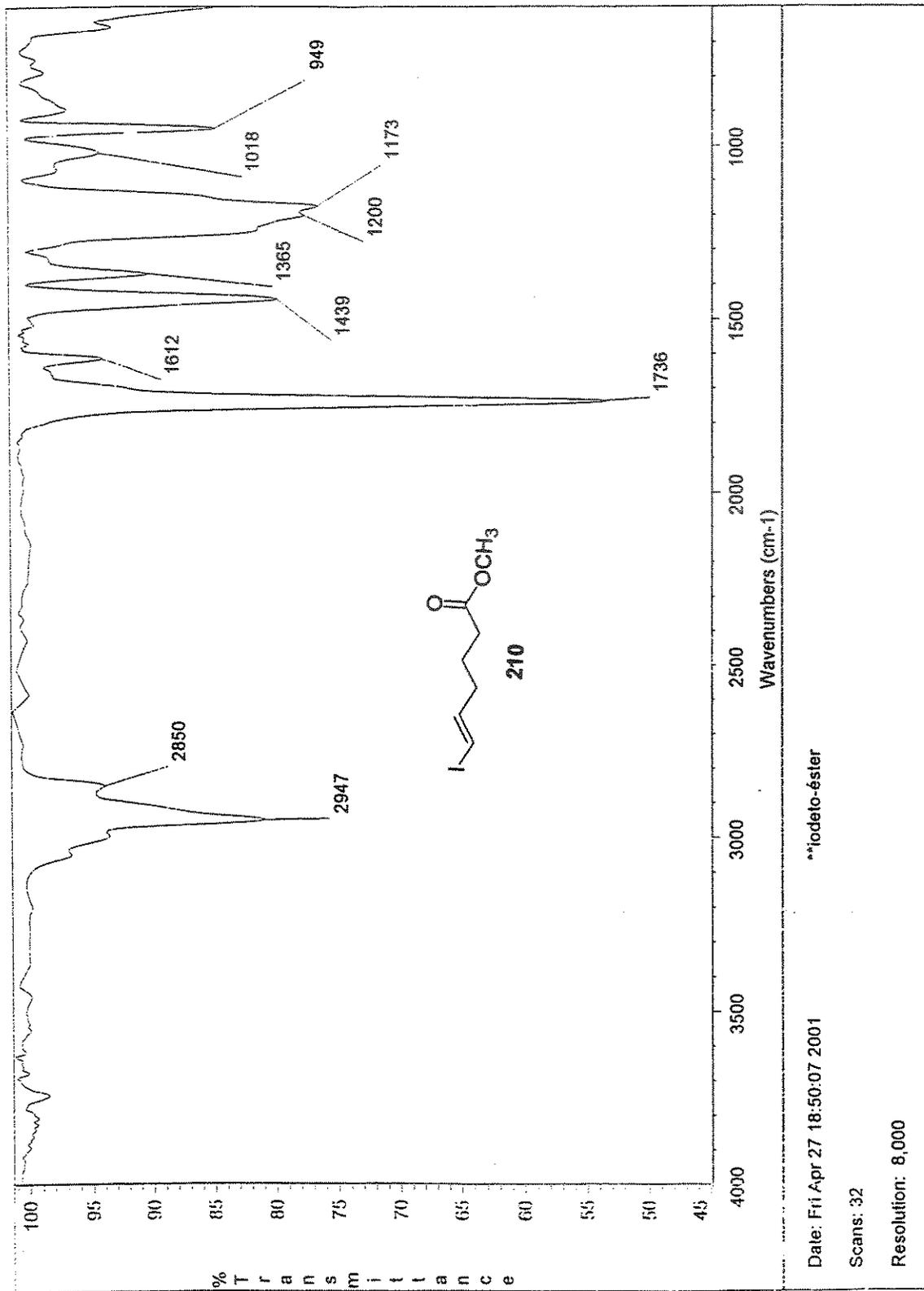
Adno, p9c5, cdc13, ma107aash
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: ma107aash
IROVA-S60 "hmr5un"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 31.3 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
66 Spectral tones
OBSERVE: 1H 300.0673565 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 4 min, 36 sec



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 210

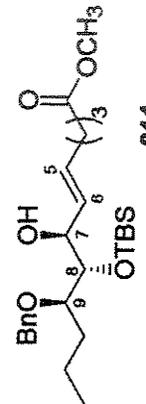


Espetro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do Composto 210

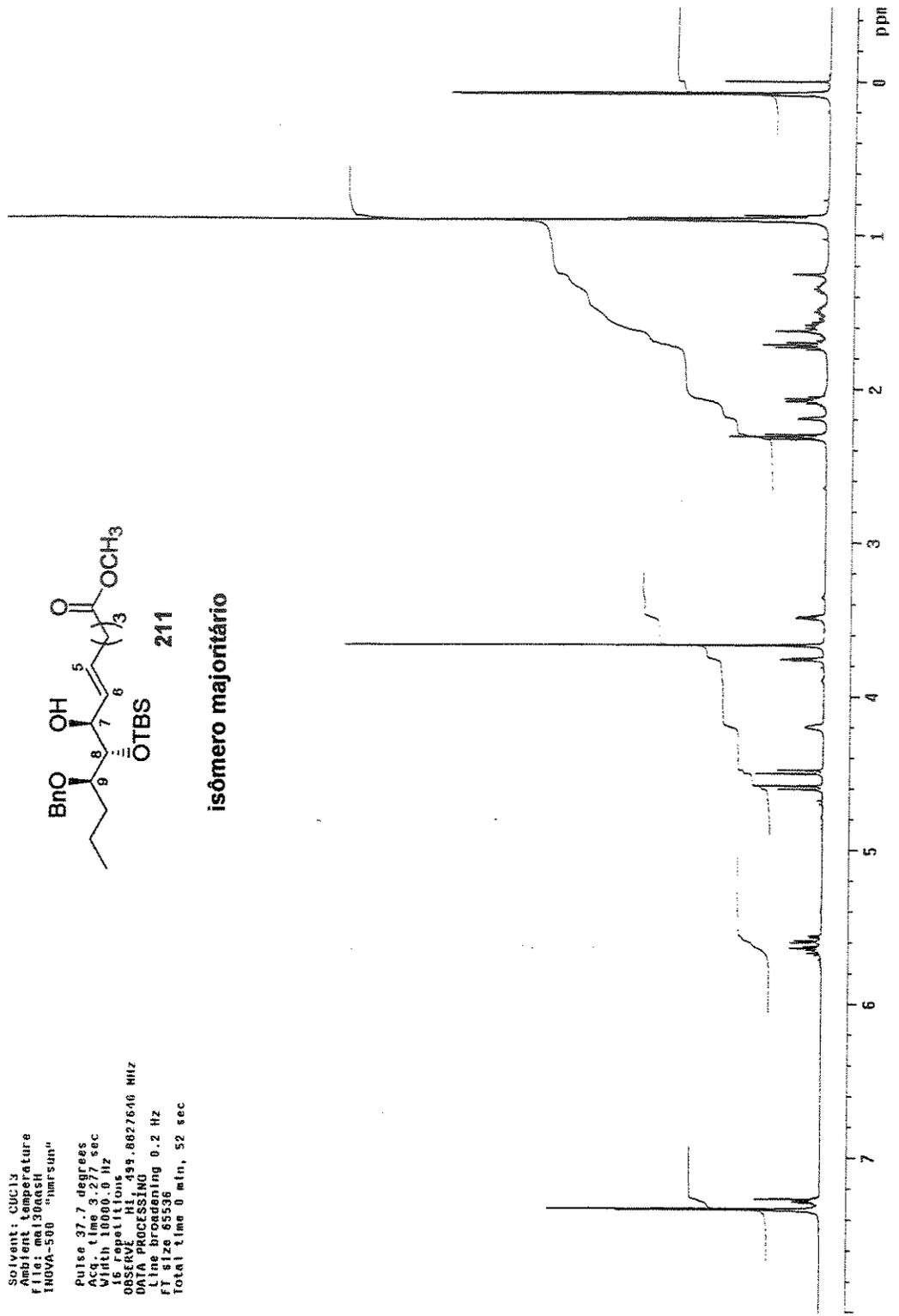


Espectro de Infravermelho do Composto 210

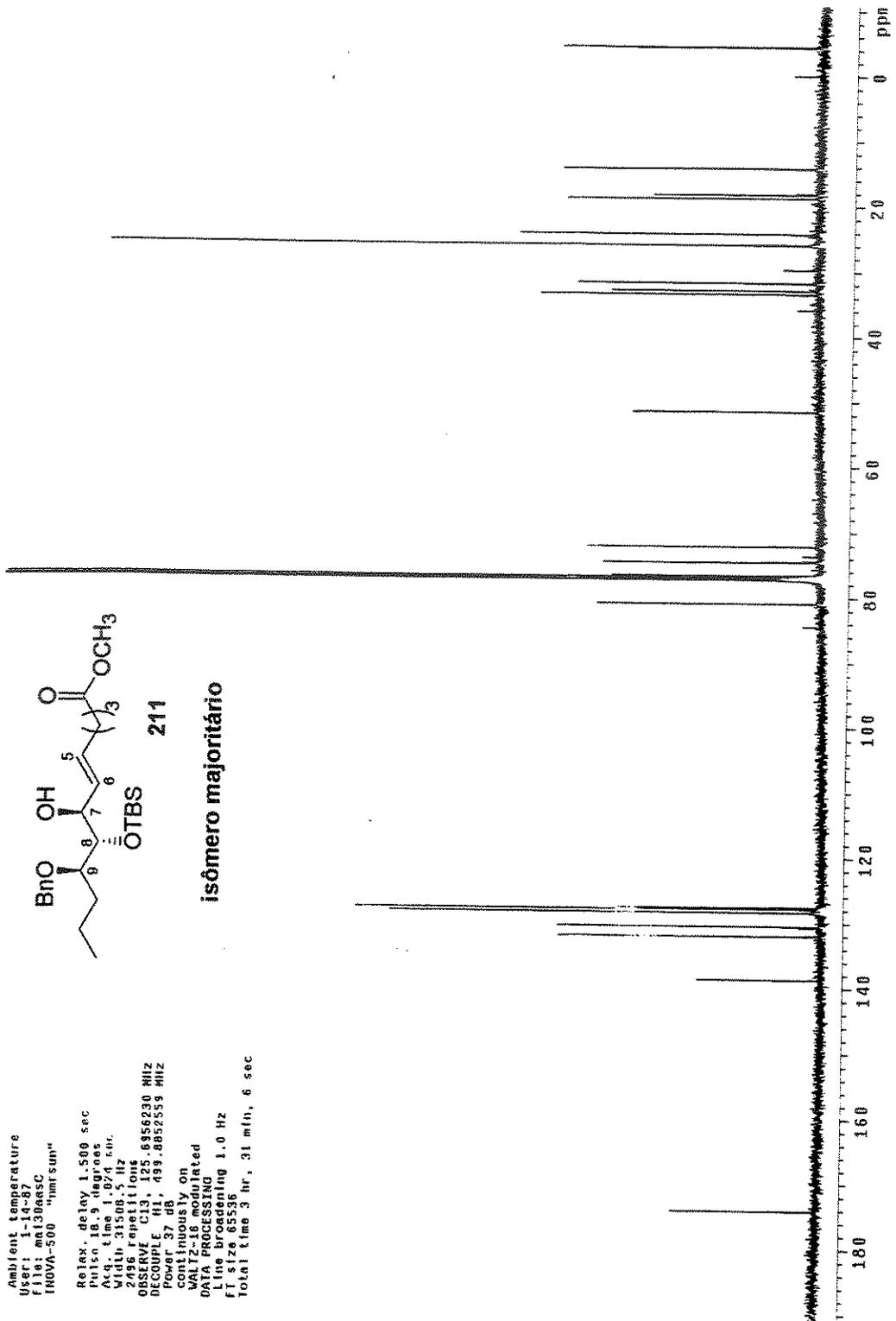
Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: mal300ash
 INOVA-500 "nmrsum"
 Pulse 37.7 degrees
 Acq. time 3.277 sec
 Width 10000.0 Hz
 Observed F1 (MHz)
 ORSERVATION 99.8027640 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FT size 65536
 Total time 0 min, 52 sec



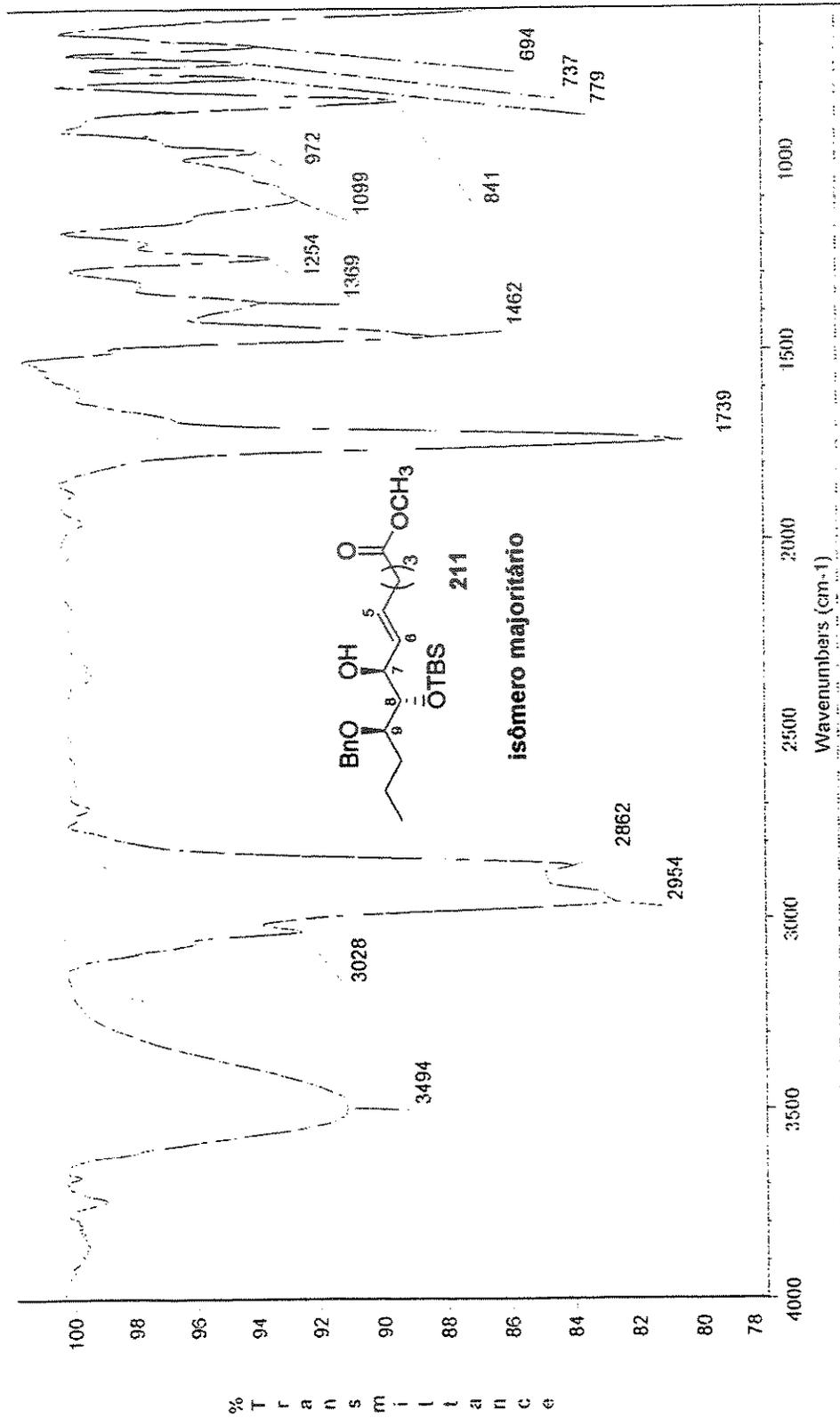
isômero majoritário



Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do Composto 211



Spectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do Composto 211



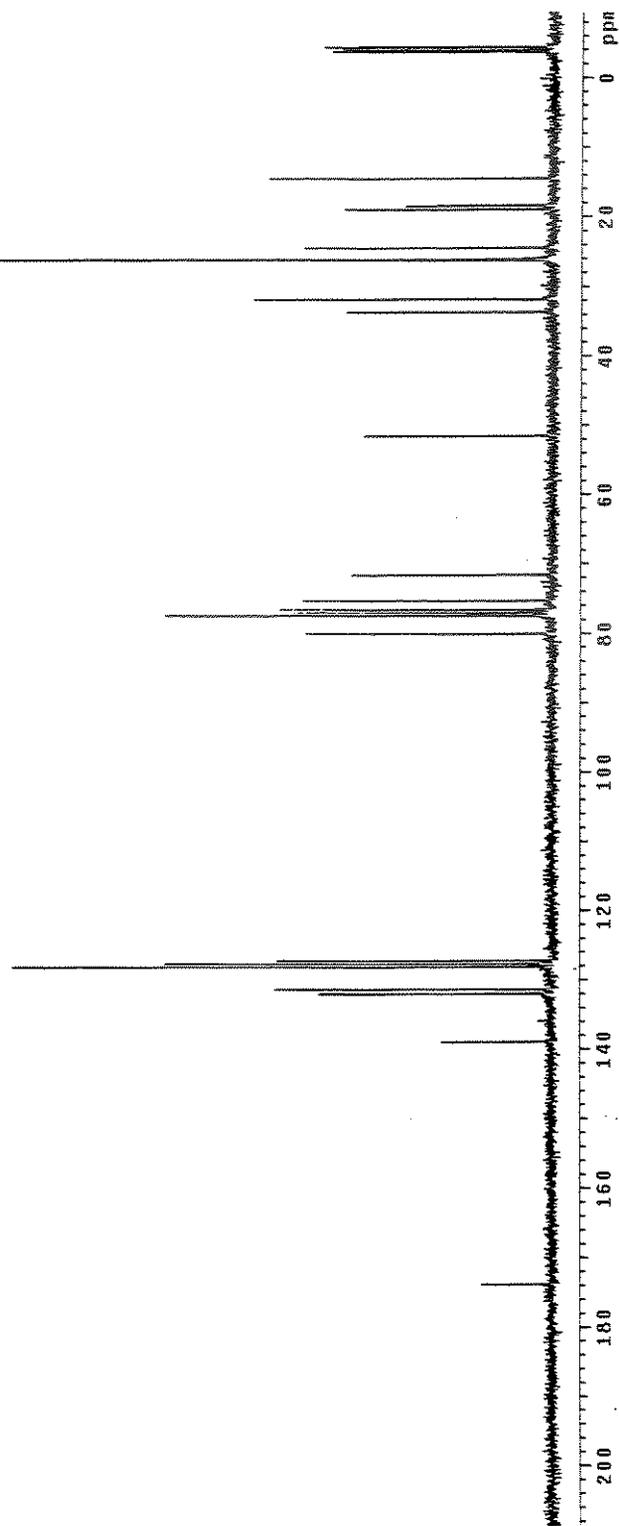
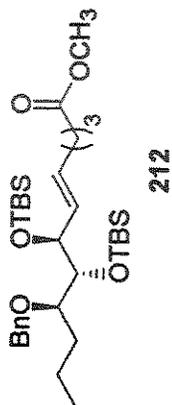
Date: Fri Jun 01 16:21:03 2001

Scans: 32

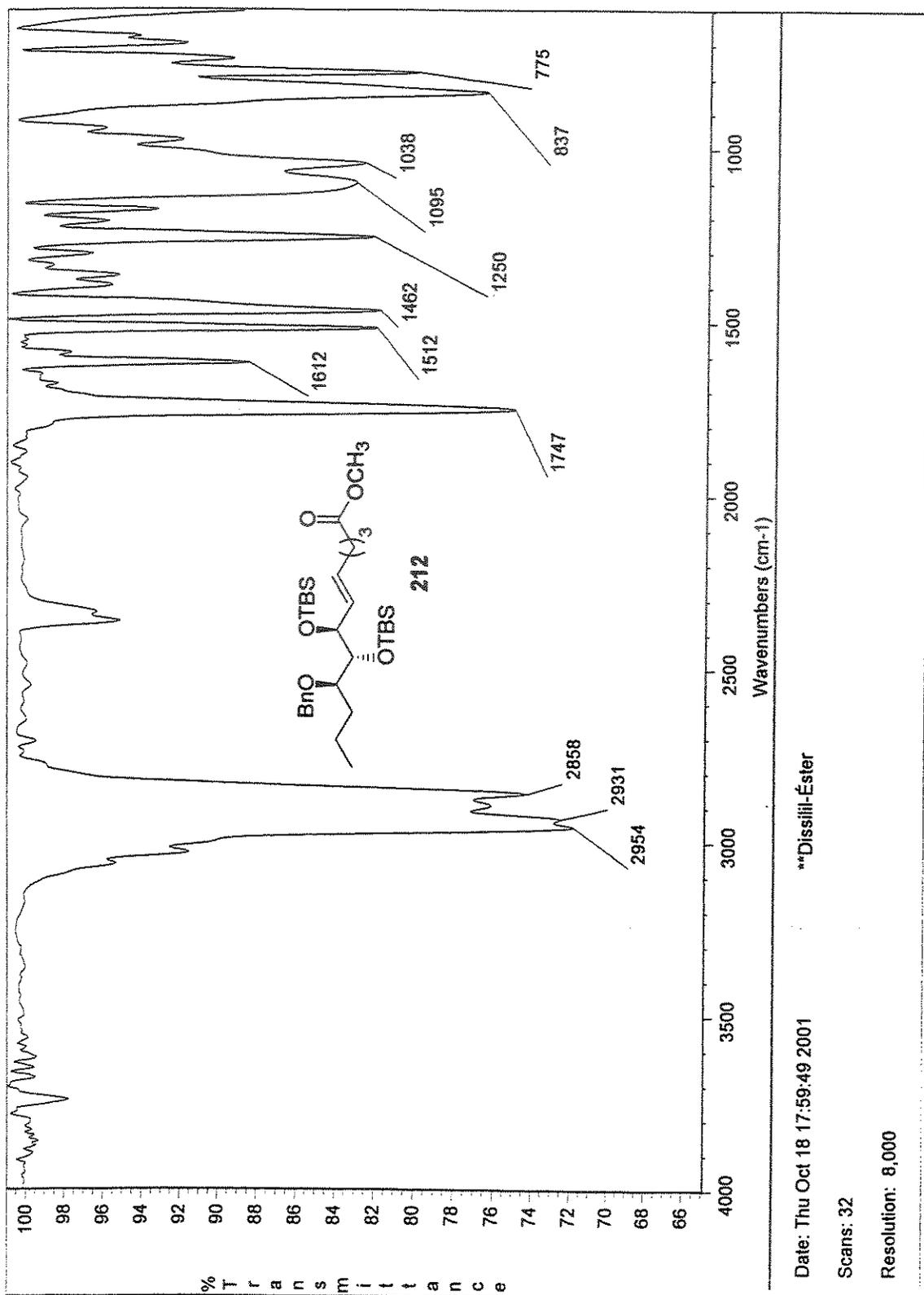
Resolution: 8,000

Espectro de Infravermelho do Composto 211

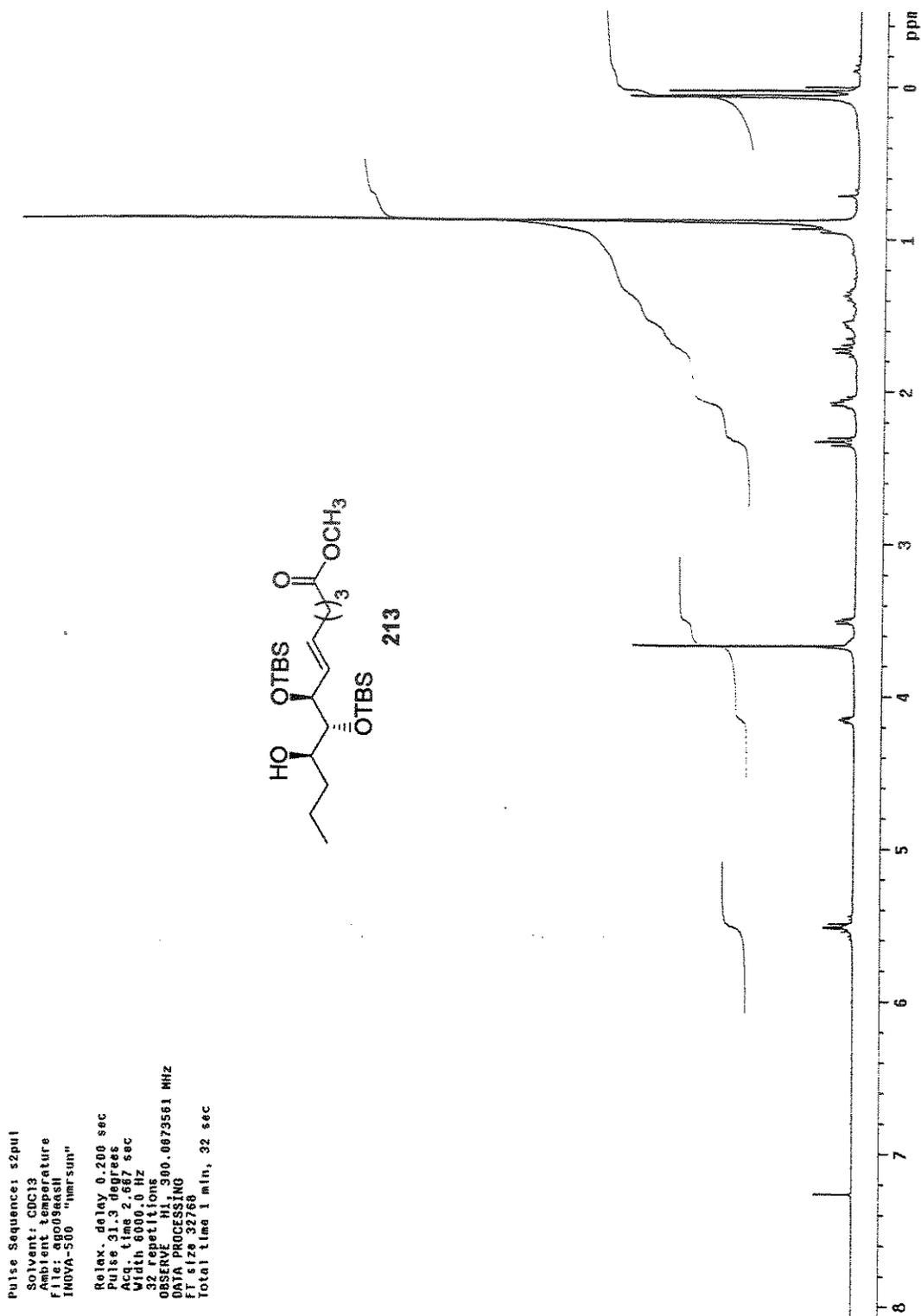
Adao, p23c5, cdc13, Jun18aasc
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: Jun18aasc
 INOVA-500 "nmrsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax-delay 2.000 sec
 Pulse 45.4 degrees
 Acq. time 0.800 sec
 Width 20000.0 Hz
 720 repetitions
 OBSERVE: C13, 75.4528817 MHz
 DECOUPLE: H1, 300.8660576 MHz
 Power 1.00, on
 Lock 1.00, on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do Composto 212



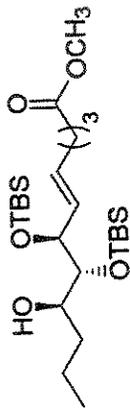
Espectro de Infravermelho do Composto 212



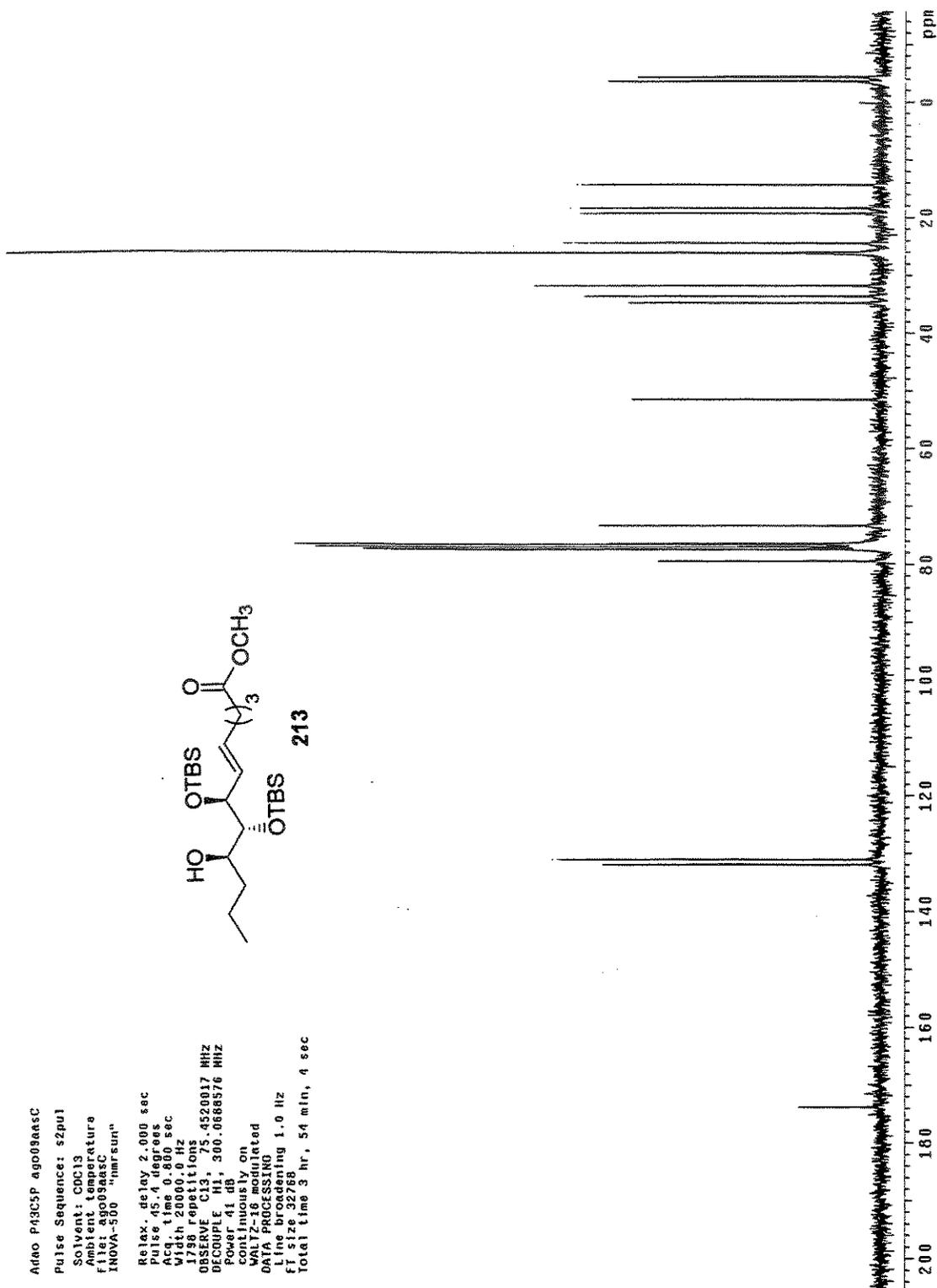
Espetro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do Composto 213

Adao P43CSP ag009aasc
Pulse Sequence: szpul
Solvent: CDCl3
Ambient Temperature
File: ag009aasc
INOVA-500 "nmrsunt"

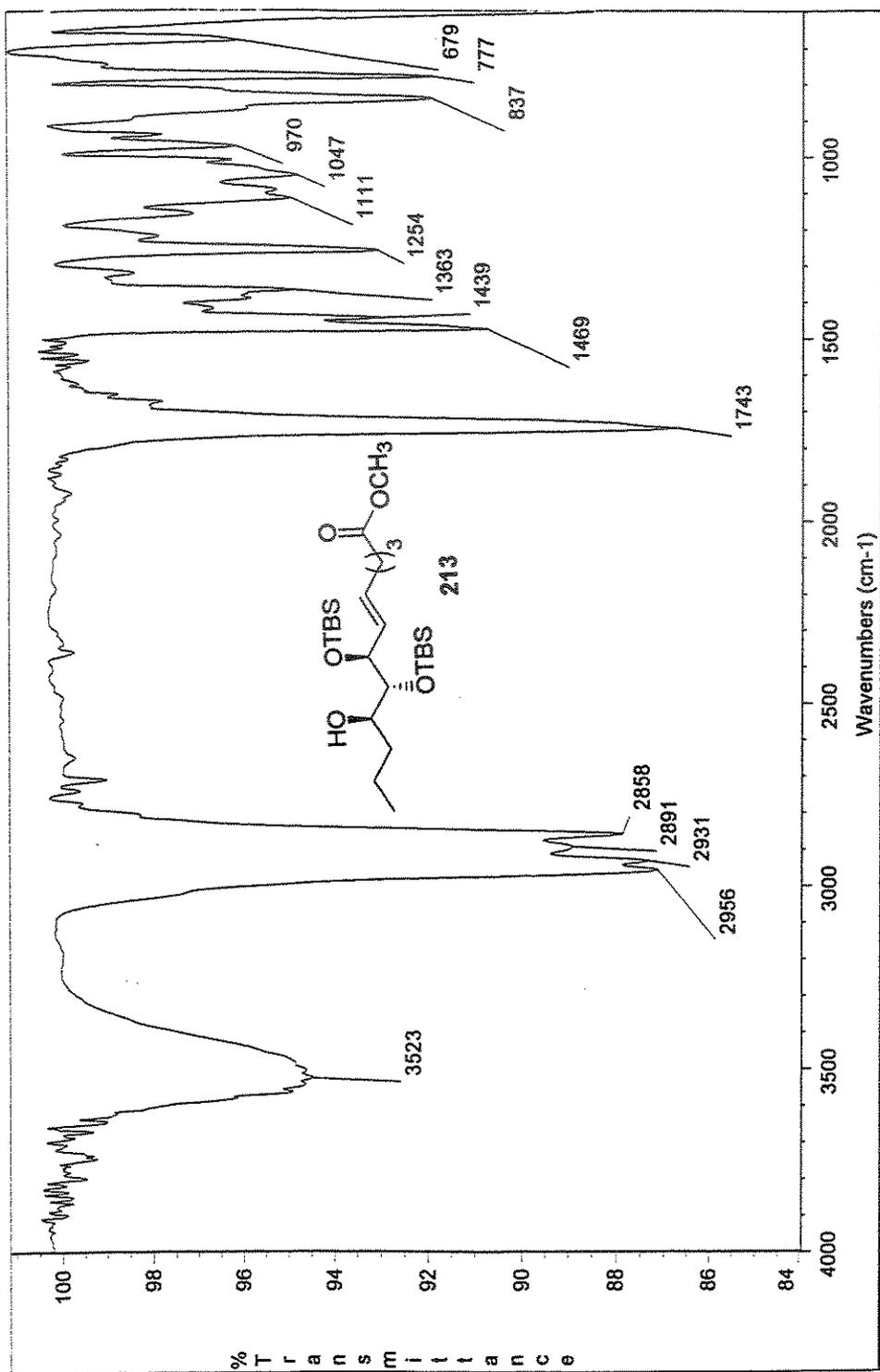
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.4 degrees
Acq. time 0.800 sec
Width 20000.0 Hz
1798 repetitions
OBSERVE C13, 75.4520017 MHz
DECOUPLE H1, 500.0688576 MHz
Power 4f db
Non-industry on
Waltz16 simulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



213



Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do Composto 213

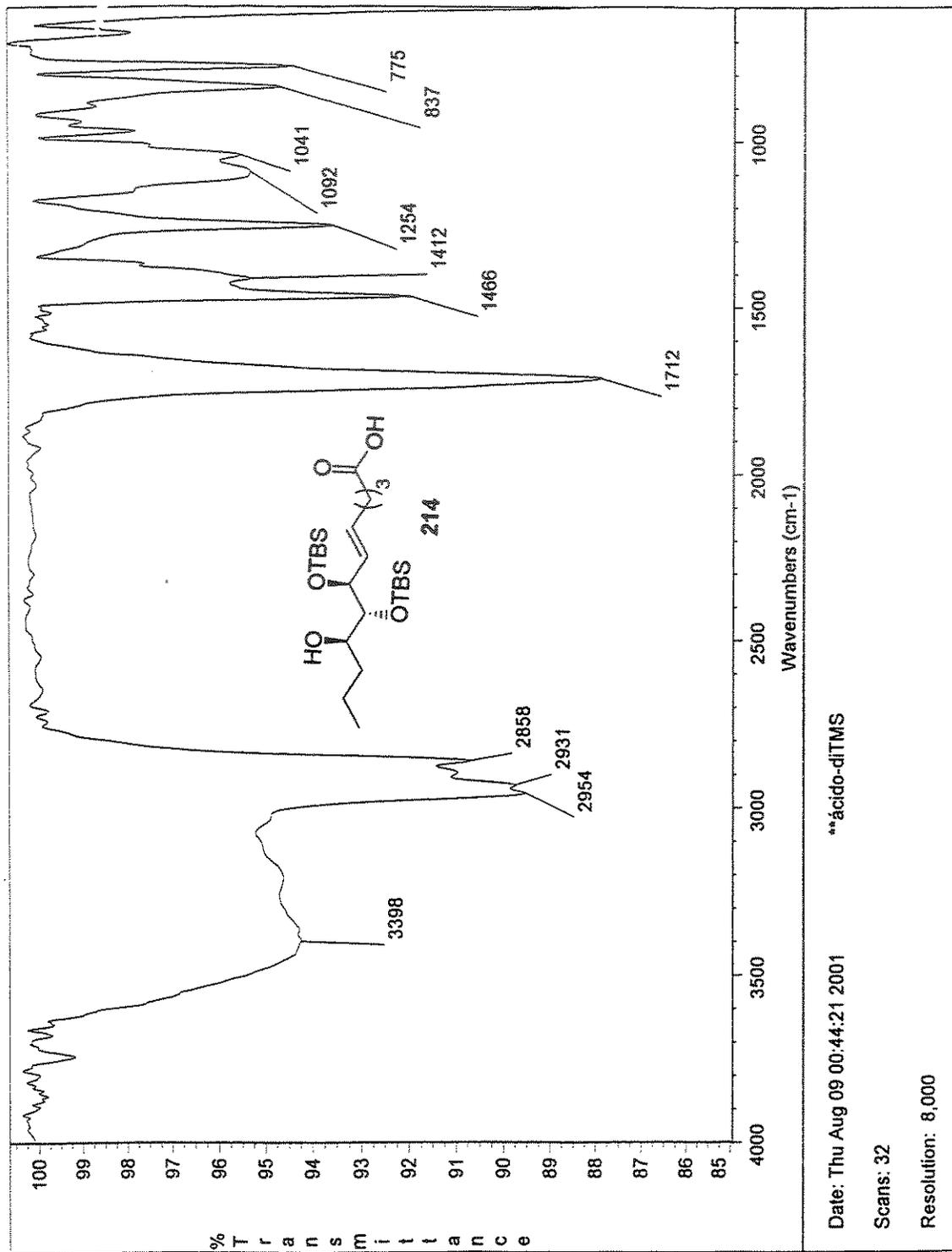


Date: Wed Aug 08 16:43:31 2001 **álcool/diTBS

Scans: 32

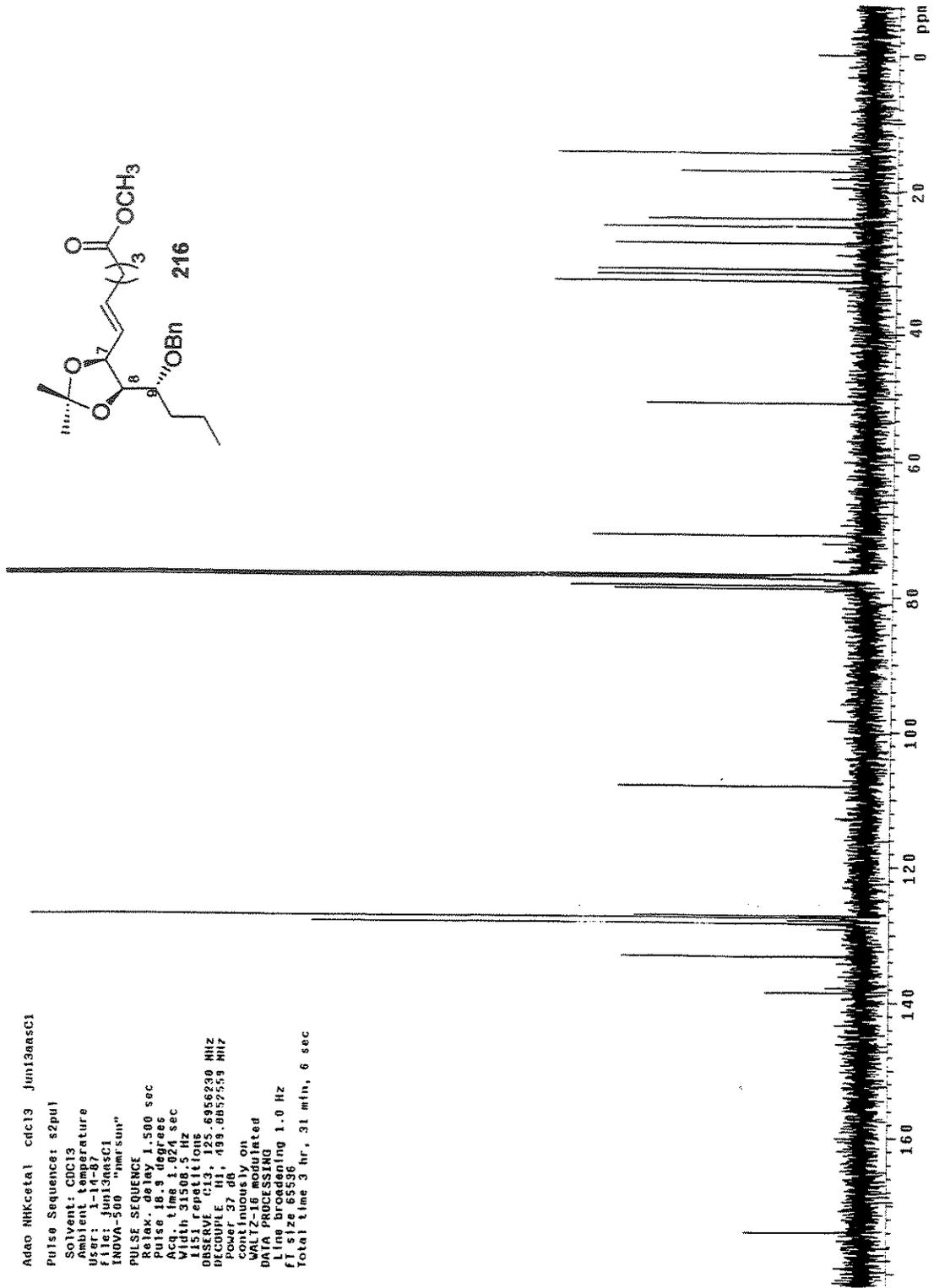
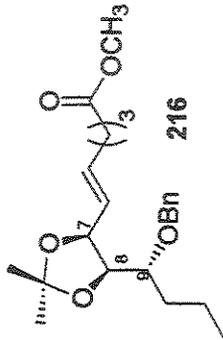
Resolution: 4,000

Espetro de Infravermelho do Composto 213



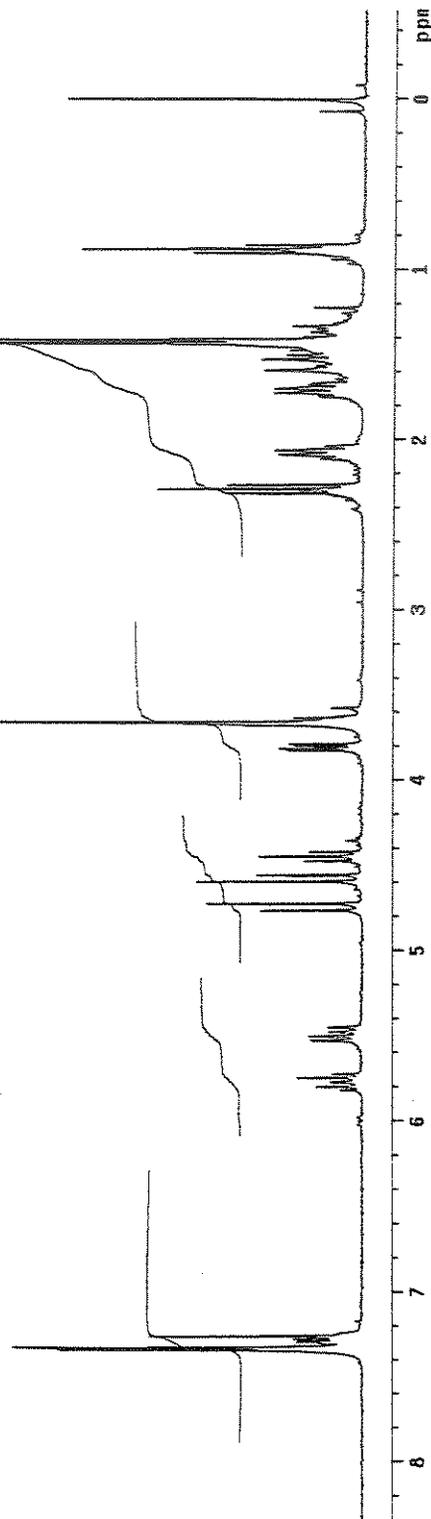
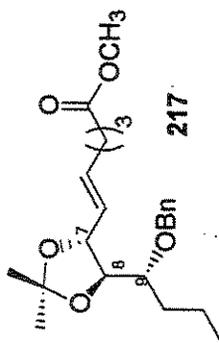
Espectro de Infravermelho do Composto 214

Adao MHKceta1 cdc13 Jun13aasC1
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: Jun13aasC1
 INOVA-500 "hmrsmu"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 18.5 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Wdth 3180 Hz
 1151 CPD 11.7 Hz
 OBSERVE C13 125.6956230 MHz
 DECOUPLE H1 499.6052559 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 FT 5128556
 Total time 3 hr, 31 min, 6 sec



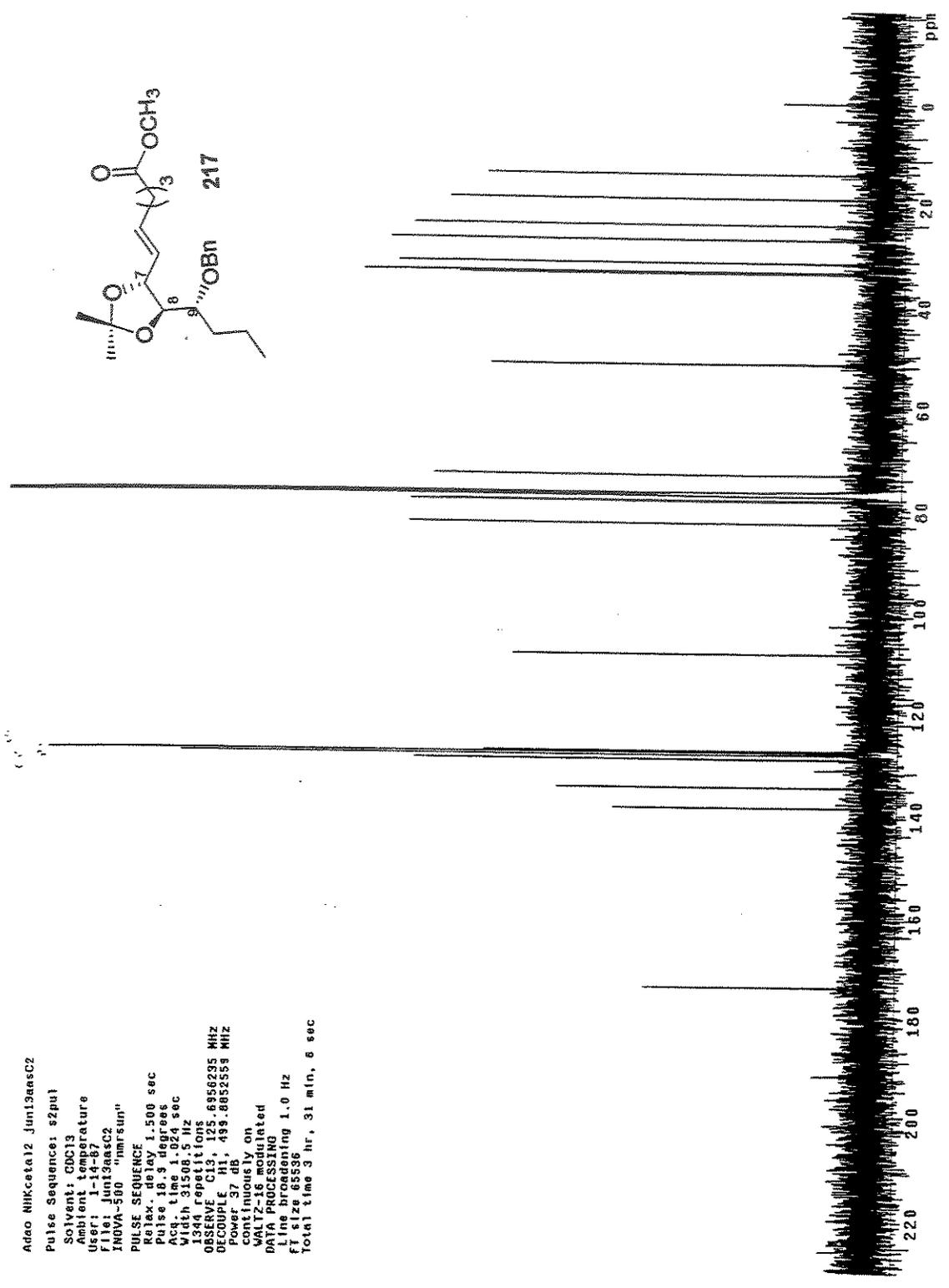
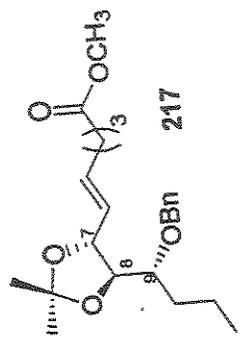
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do Composto 216

Adno, NHKceta12, cdc13, Jun11eash
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: Jun11eash
 INOVA-500 "nmr1un"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 0.200 sec
 Pulse 31.3 degrees
 Acq. time 2.667 sec
 Width 6000.0 Hz
 Spectroscopy
 RESOLUTION 300.0679581 MHz
 DATA ACQUISITION
 FI Size 32788
 Total time 4 min, 38 sec

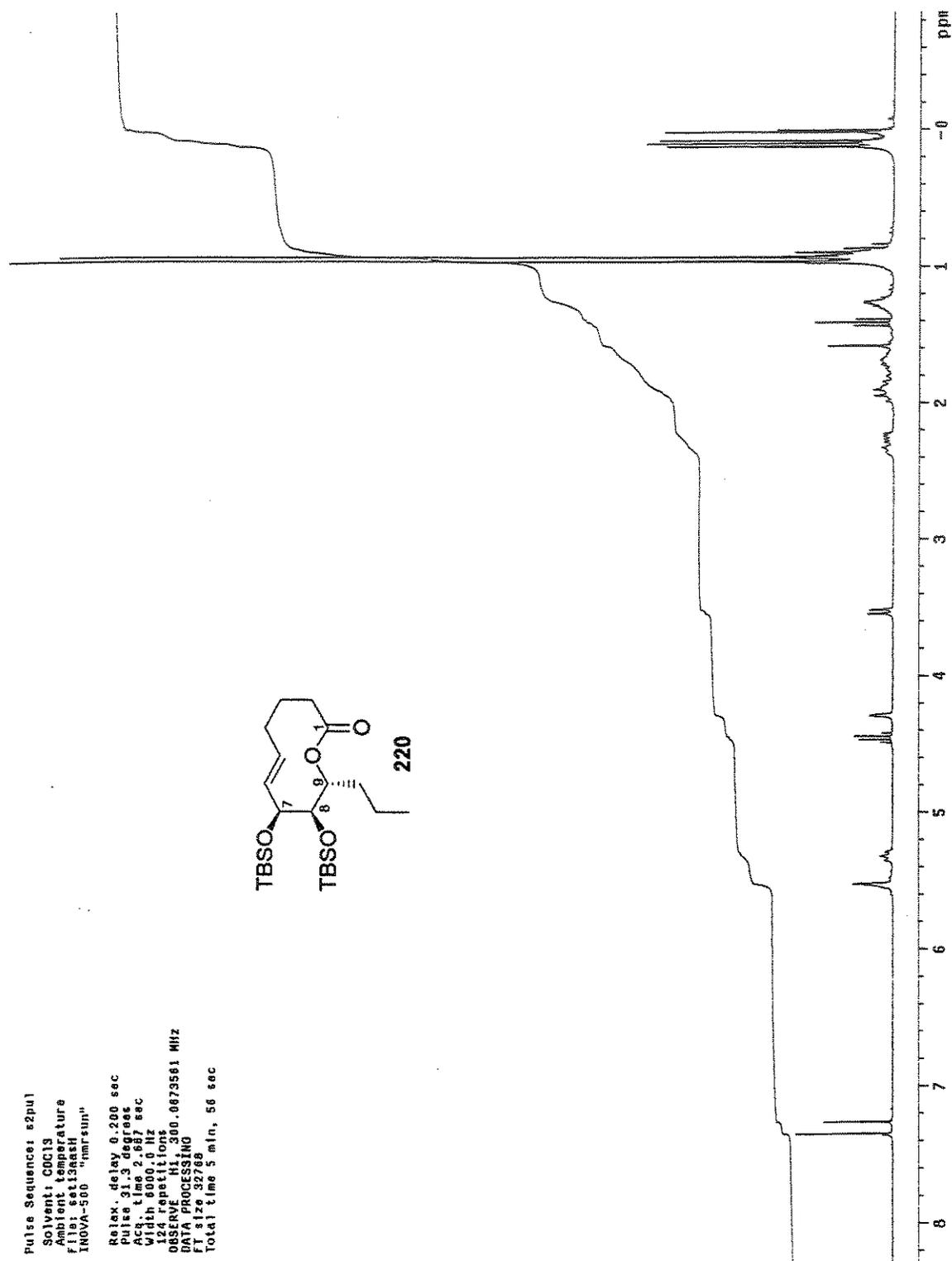


Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 217

Adao NIKceta12 Jun13aac2
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Acquisition Temperature
 User: j1437
 File: Jun13aac2
 INOVA-500 "nmr.sun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 1.500 sec
 Pulse prg 3
 Acq time 1.24 sec
 Width 31508.5 Hz
 1344 repetitions
 OBSERVE C13 125.6956295 MHz
 DECOUPLE H1 499.8652559 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 File size 65536
 Total time 3 hr, 31 min, 6 sec



Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do Composto 217



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 220

Adno P47CS2, cdc13 ago3iaasc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: i-14-87

File: ago3iaasc

INOVA-500 "nmrsua"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 16.8 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 31508.5 Hz

7808 repetitions

OBSERVE C13, 125.6956220 MHz

DECOUPLE H1, 499.8652559 MHz

Power 37 db

Continuously on

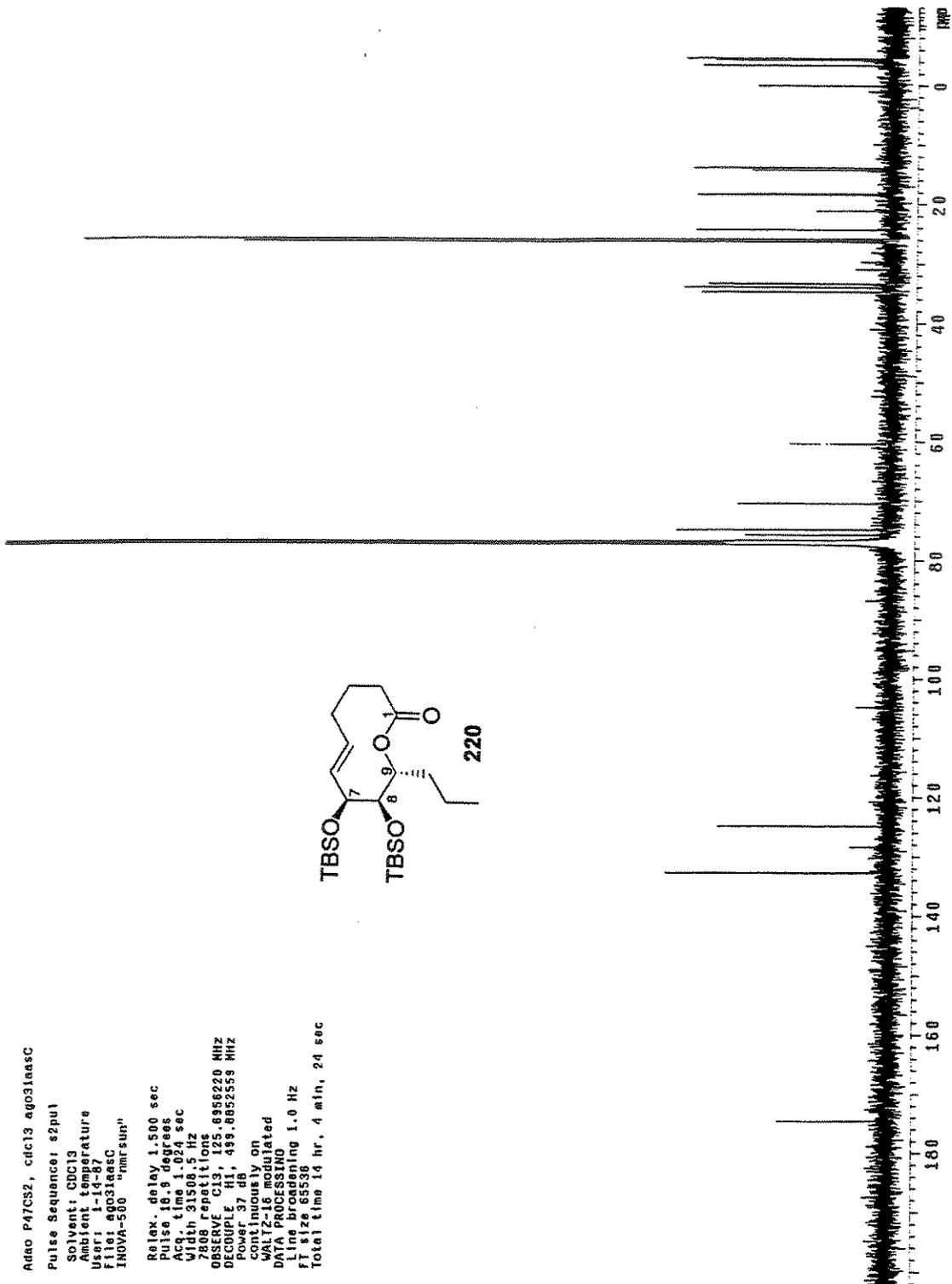
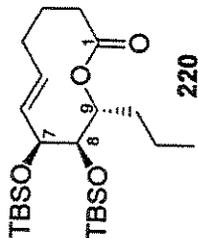
DATA ACQUIRED

DATA PROCESSING

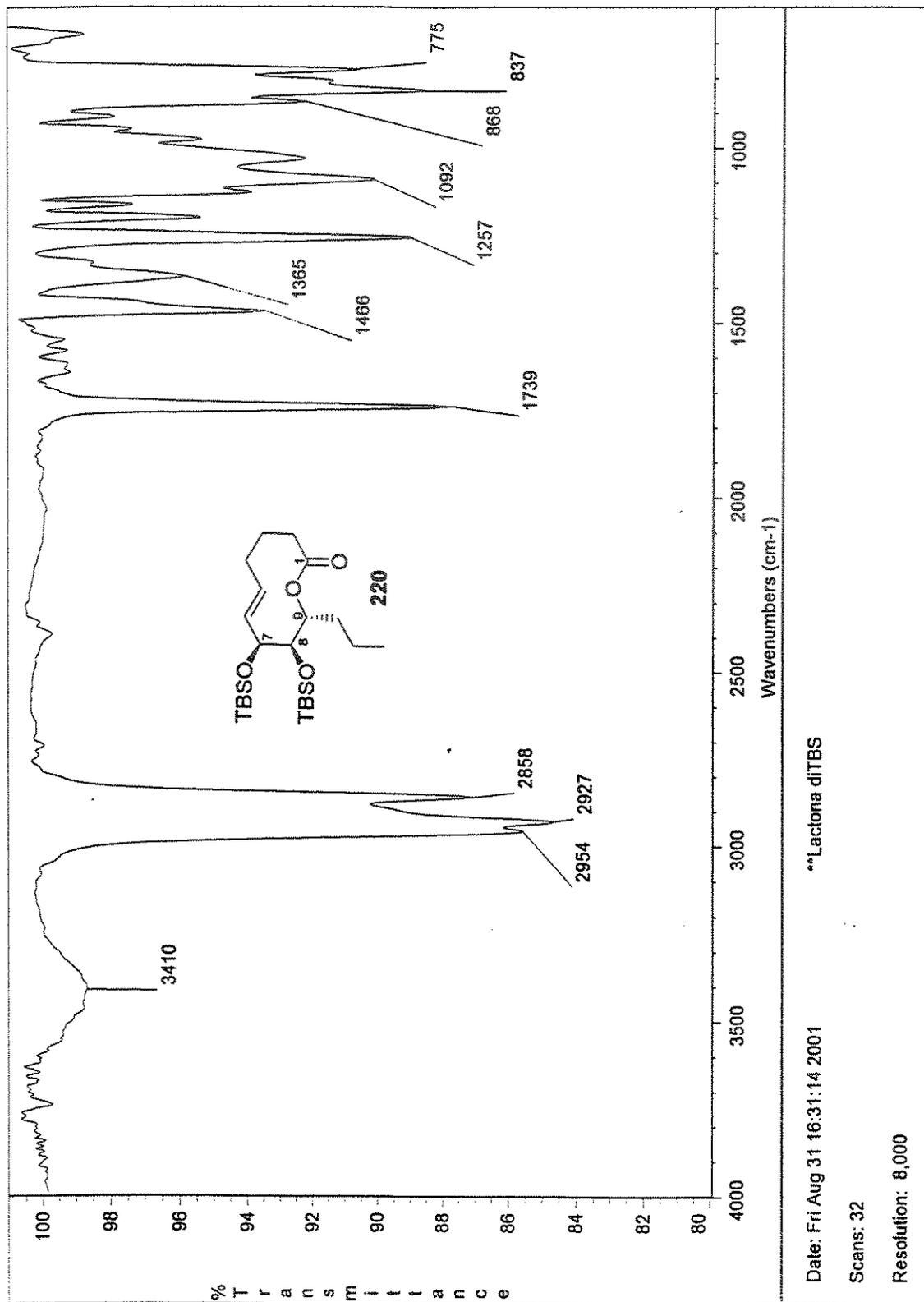
Line broadening 1.0 Hz

FI size 65536

Total time 14 hr, 4 min, 24 sec

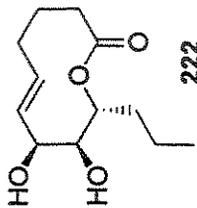


Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do Composto 220

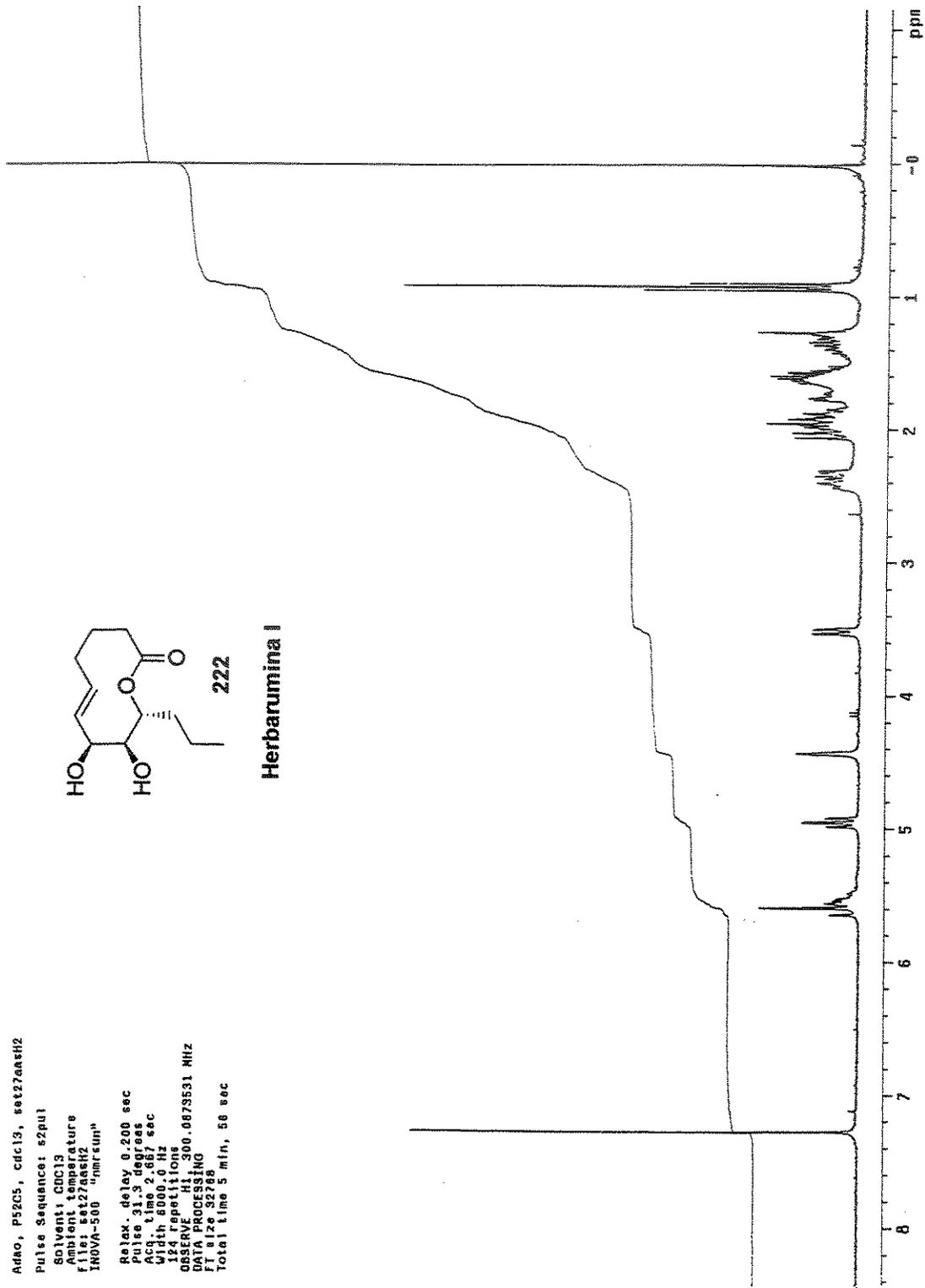


Espectro de Infravermelho do Composto 220

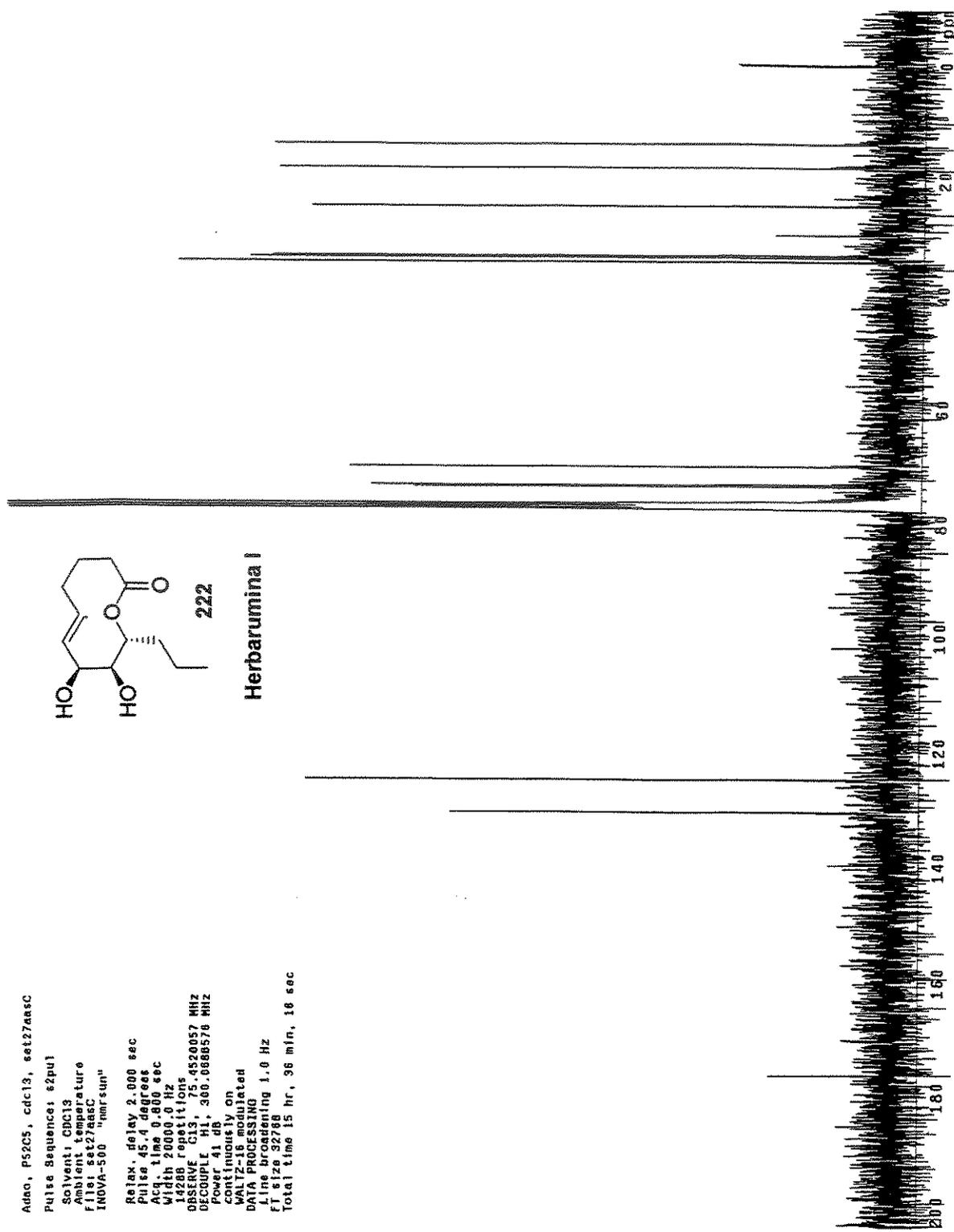
Adao, P52C5, cdcl3, set27aef12
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDCl3
Ambient Temperature
F1: 300.136278 MHz
INOVA-500 "nmrhu1"
Relax. delay: 0.200 sec
Acq: 0.13000000 sec
Acq: 0.08000000 sec
Width: 8000.0 Hz
164 repetitions
OBSERVE: H1, 300.0875531 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32788
Total time 5 min, 56 sec



Herbarumina I

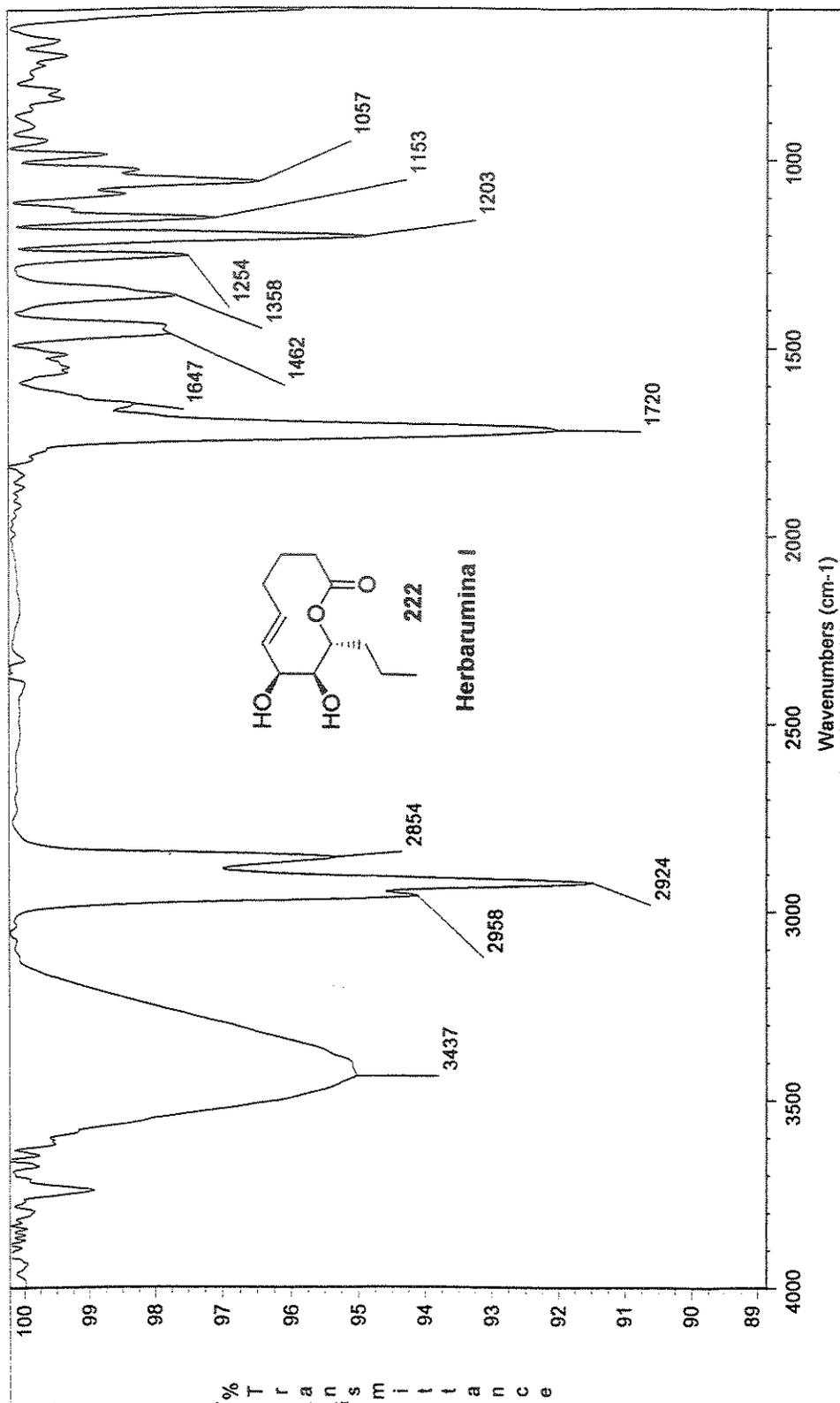


Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 222



Adao, PS205, cdc13, set27aasc
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDC13
 Ambient Temperature
 File: set27aasc
 INOVA-500 1H/13HRSUN
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 45.4 degrees
 Acq. time 0.800 sec
 Width 20000.0 Hz
 14288 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4520057 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0688578 MHz
 Power 41 dB
 continuously on
 continuously modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 15 hr, 36 min, 16 sec

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do Composto 222



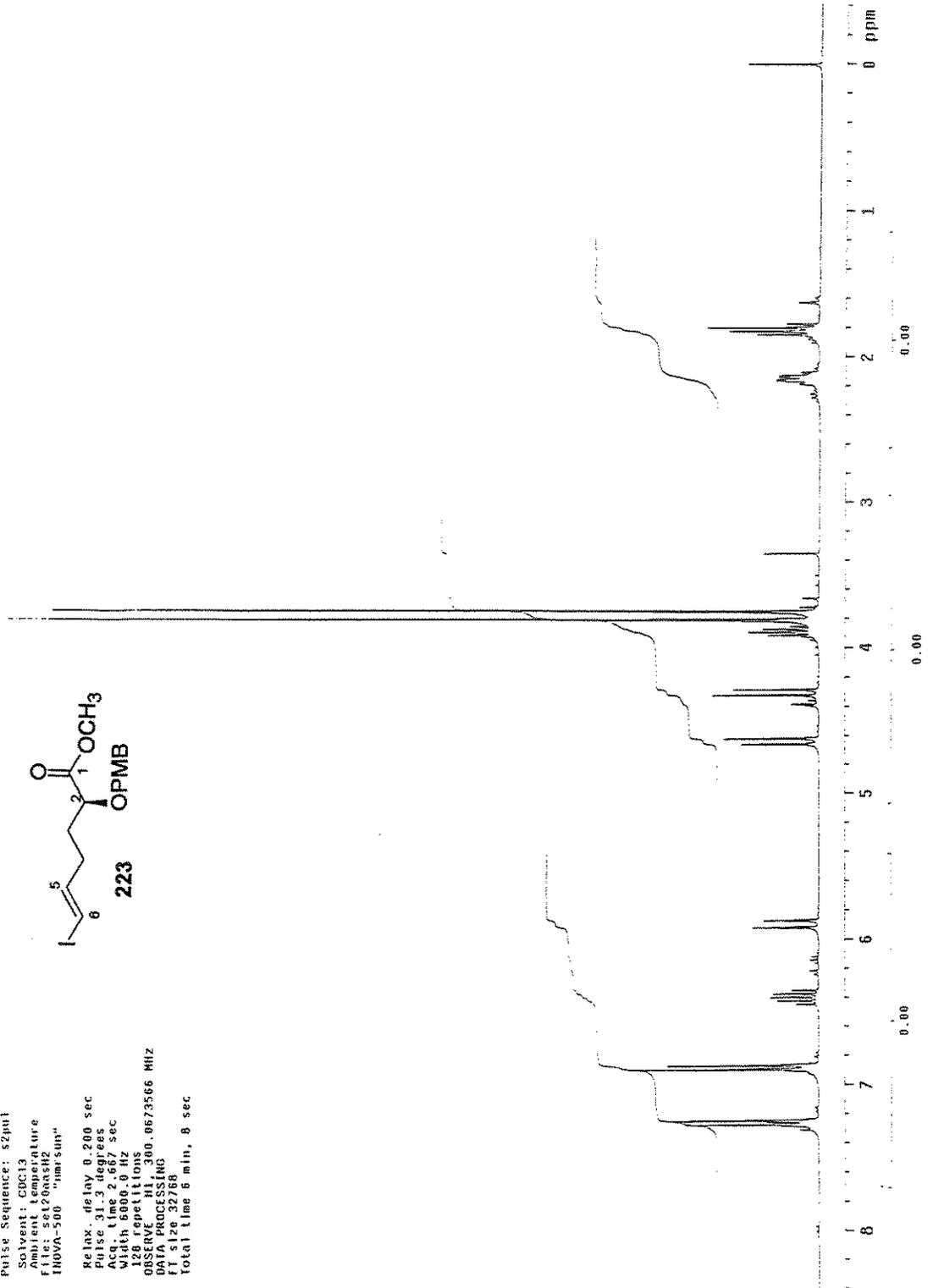
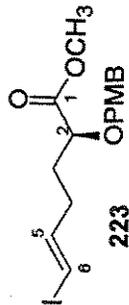
Date: Mon Sep 03 21:30:47 2001

Scans: 40

Resolution: 8,000

Espectro de Infravermelho do Composto 222

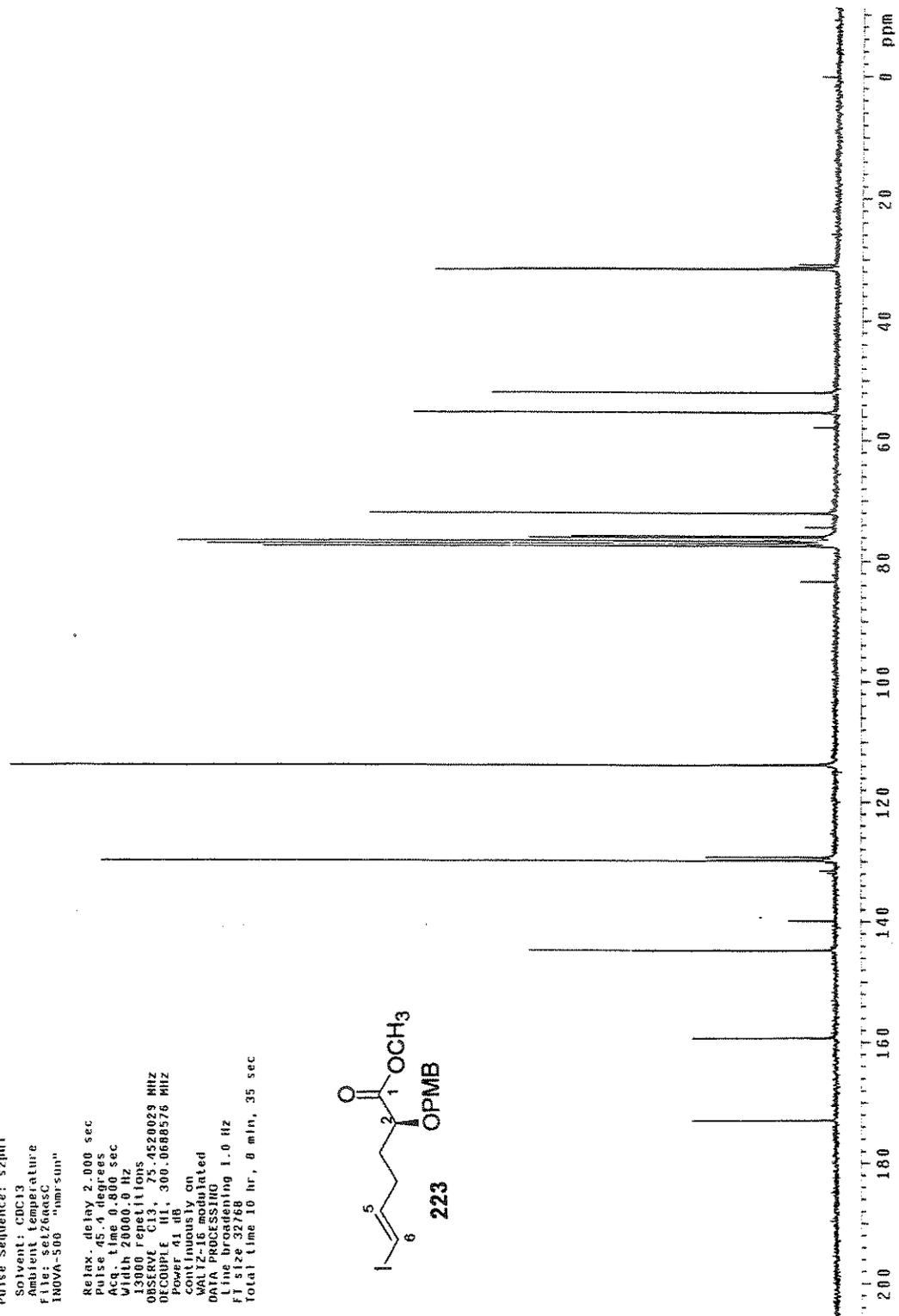
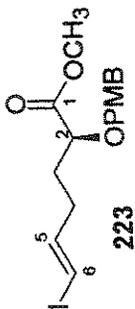
Adap. P3505, ckr13, set200asf2
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 File: set200asf2
 INOVA-500 "hmr5ub"
 Relax. delay 0.200 sec
 Pulse 31.3 degrees
 Acq. time 2.667 sec
 Width 6800.0 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE H1, 380.0673566 MHz
 DATA PROCESSING
 F1 size 32788
 total time 0 min, 8 sec



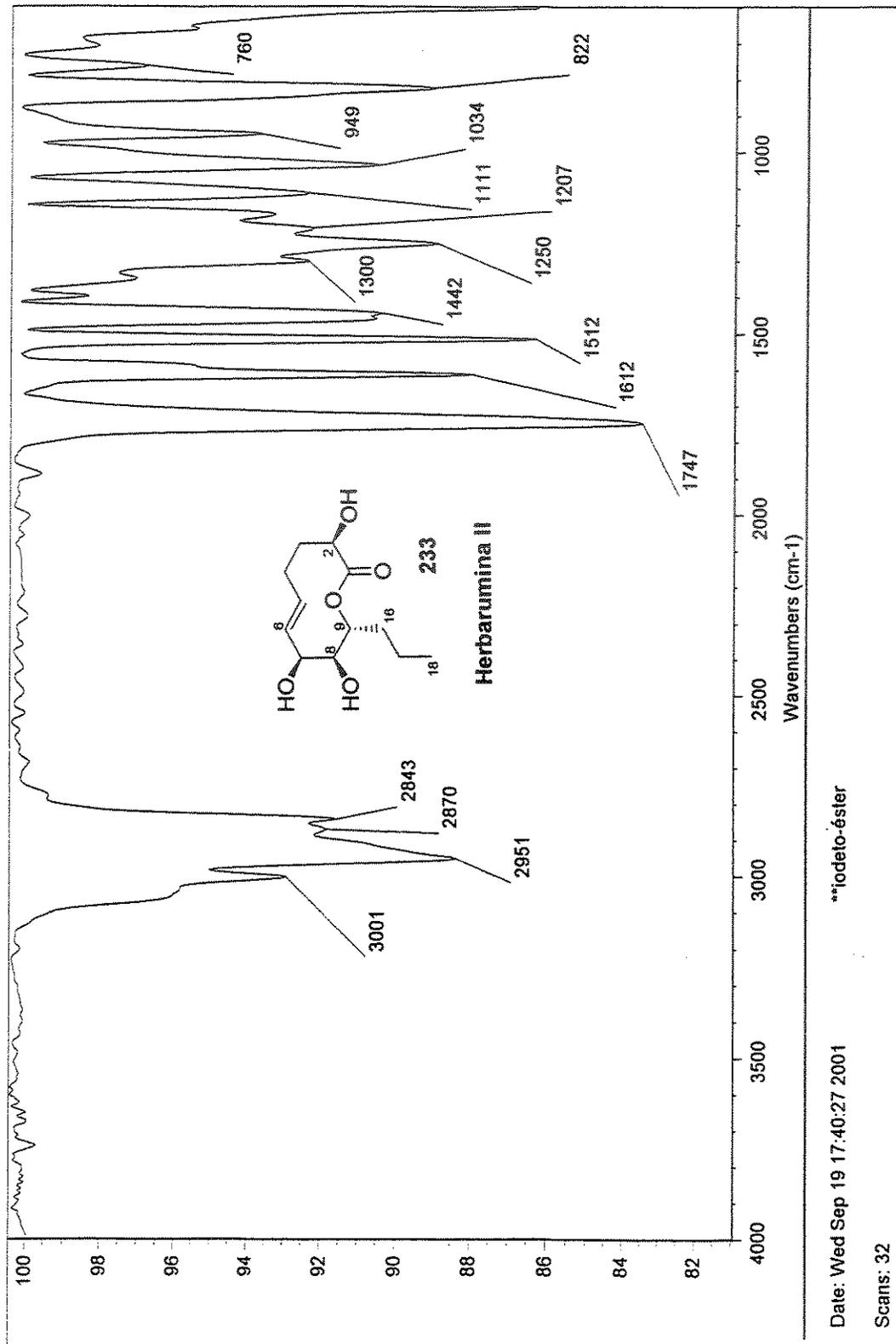
Espetro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do Composto 223

Adao P3SE5 set26aASC
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Acquisition Temperature
File: set26aASC
INOVA-500 "nmrsum"

Relax delay 2.000 sec
Puls 45.4 degrees
Acq. time 0.800 sec
Width 20000.0 Hz
13000 repetitions
OBSERVE C13, 75.4520029 MHZ
DECOUPLE H1, 300.0688576 MHZ
Power 41 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
File size 22700
Total time 10 hr, 8 min, 35 sec

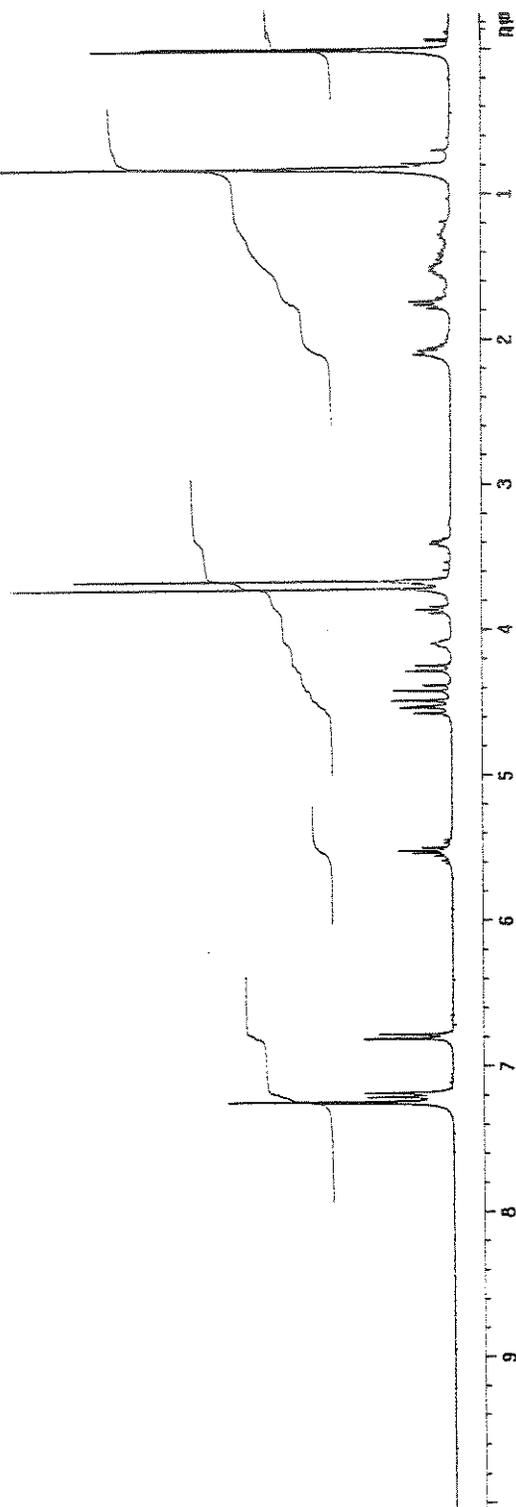
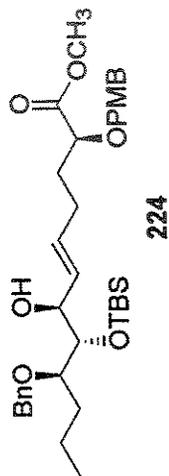


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 223

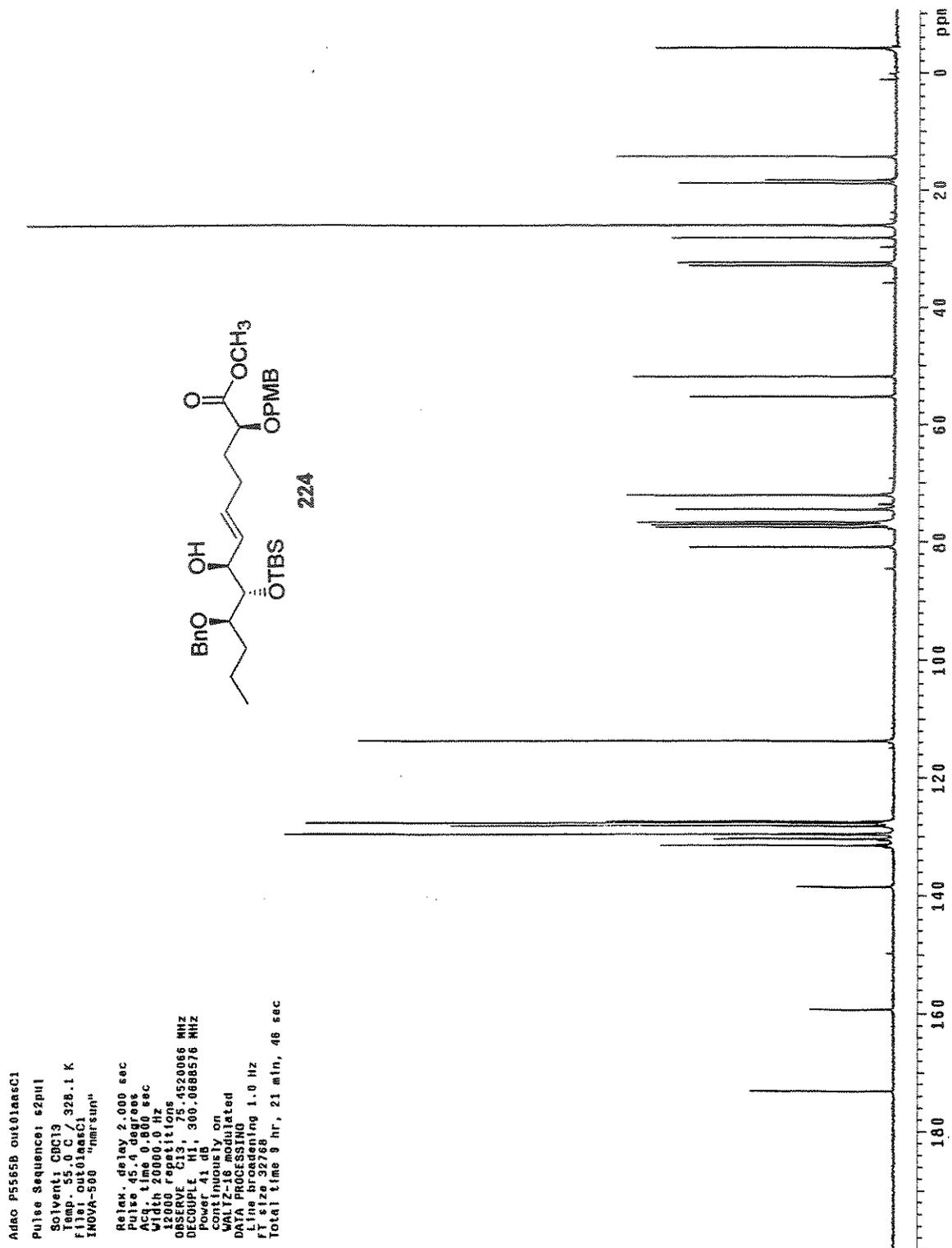


Espectro de Infravermelho do Composto 223

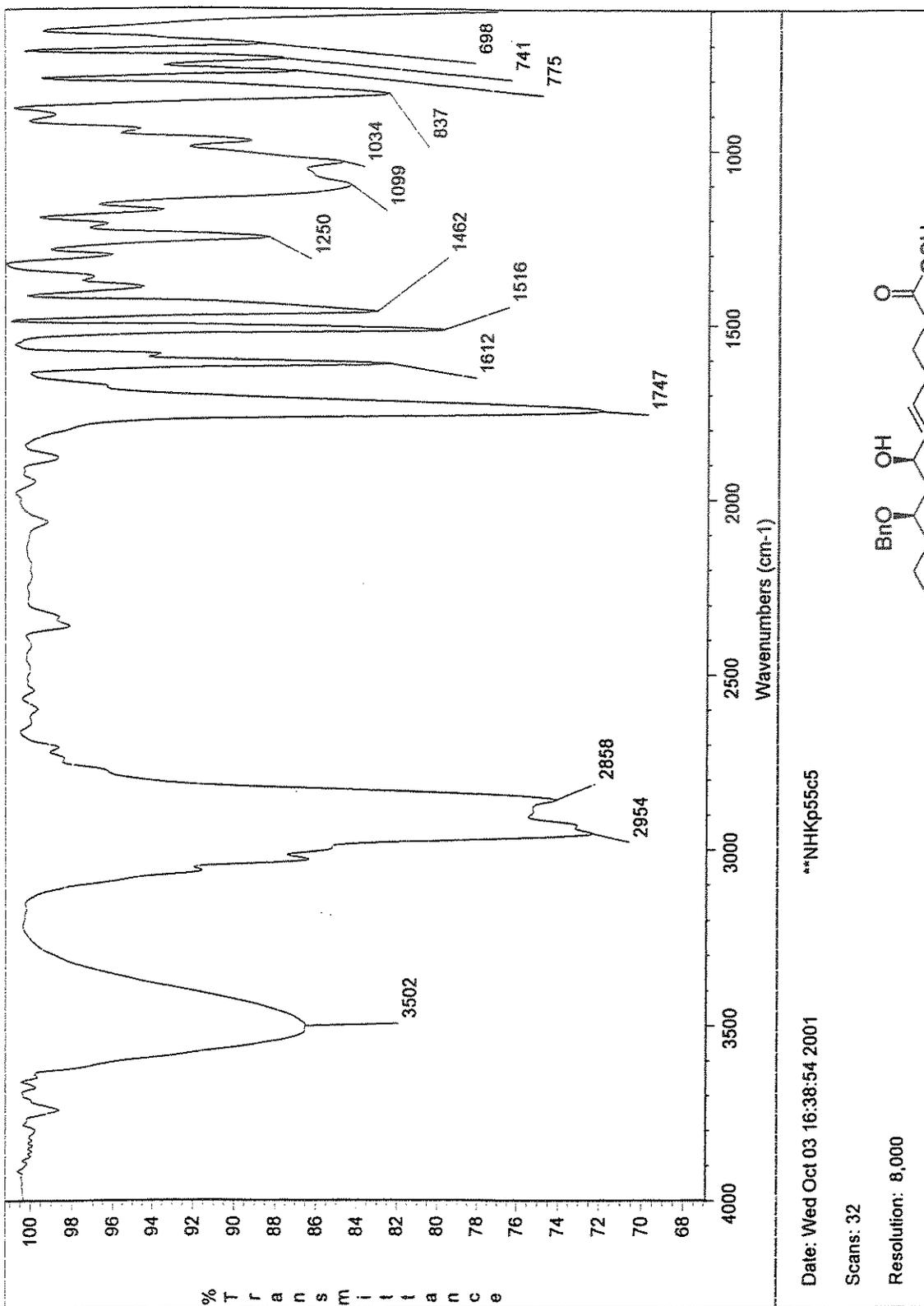
Adno P55CS8, cdc13 out01eash1
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Temp: 55.0 C / 328.1 K
 File: out01eash1
 INOVA-500 "hmr5up"
 Relax. delay 0.200 sec
 Pulse 31.3 degrees
 Acq. time 2.867 sec
 Width 6000.0 Hz
 18 repetitions
 OBSERVED F1 F2 300.0673812 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32788
 Total time 8 min, 48 sec



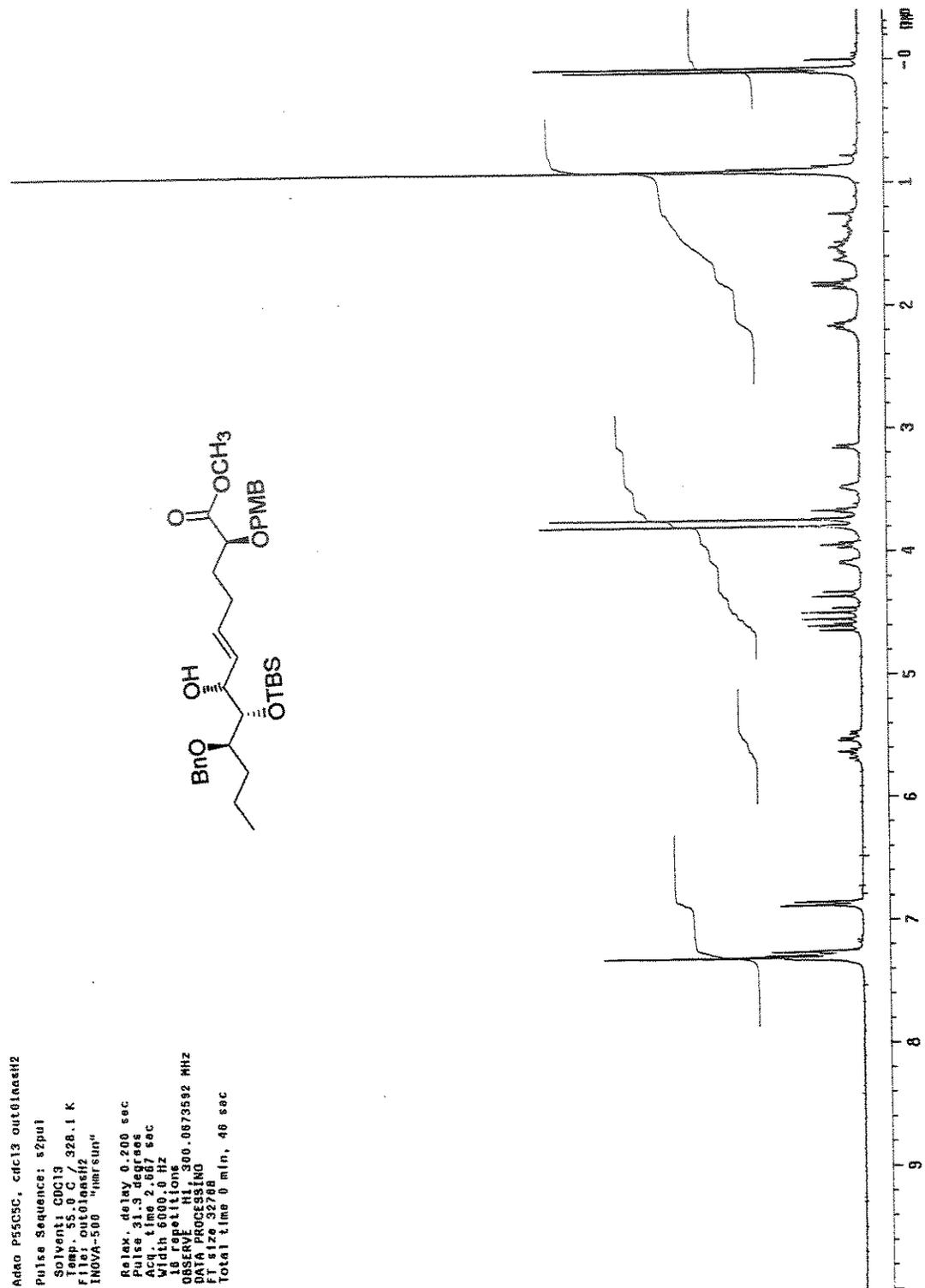
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 224



Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do Composto 224



Espectro de Infravermelho do Composto 224



Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do Composto 225

Adao_P55C5C_01103045C

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl3

File: 01103045C

INOVA-500 "hmr5um"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 28000.0 Hz

13000 repetitions

OBSERVE C13, 75.4520029 MHz

DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz

Power 41 dB

continuously on

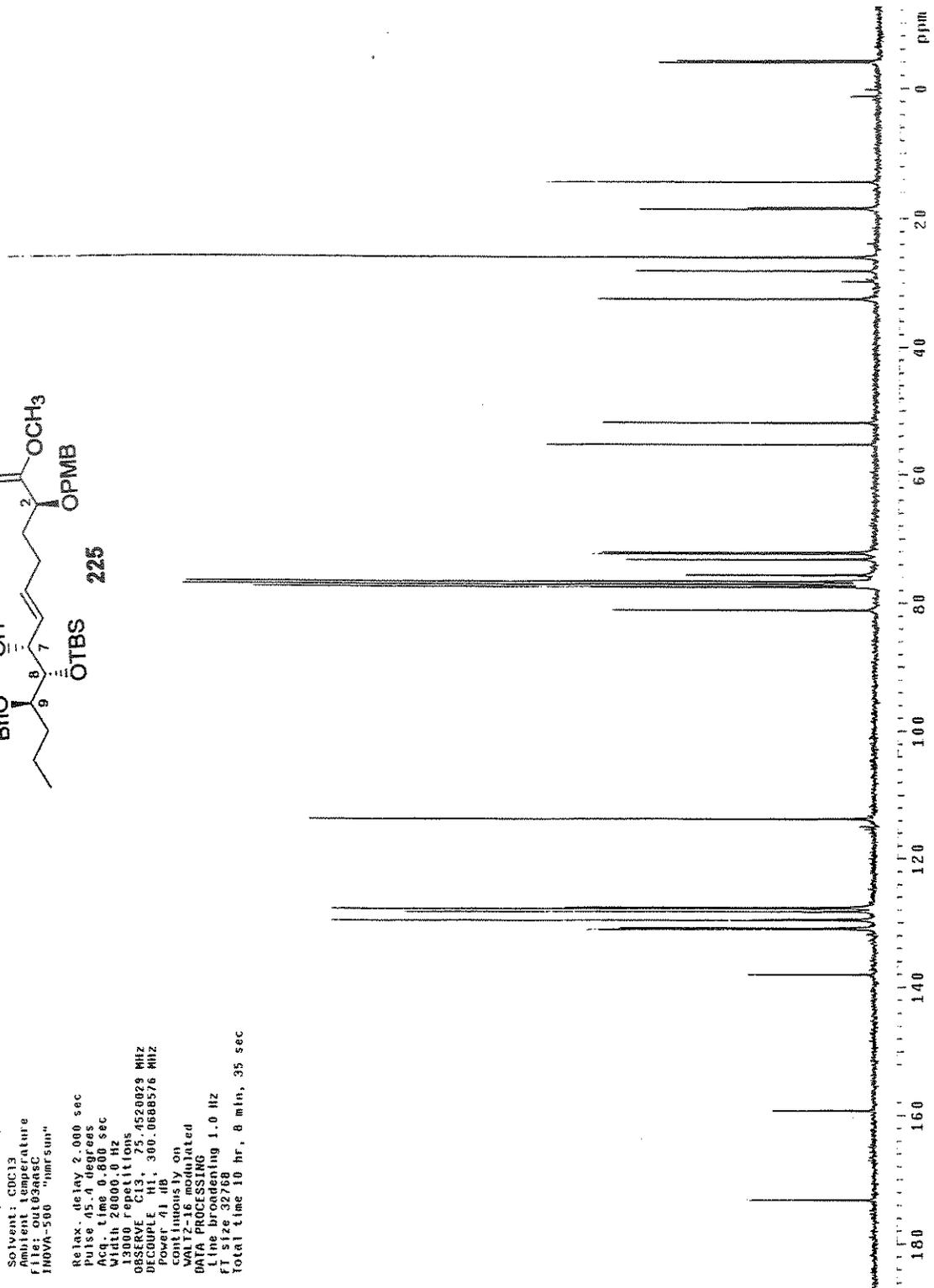
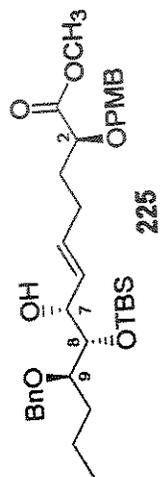
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

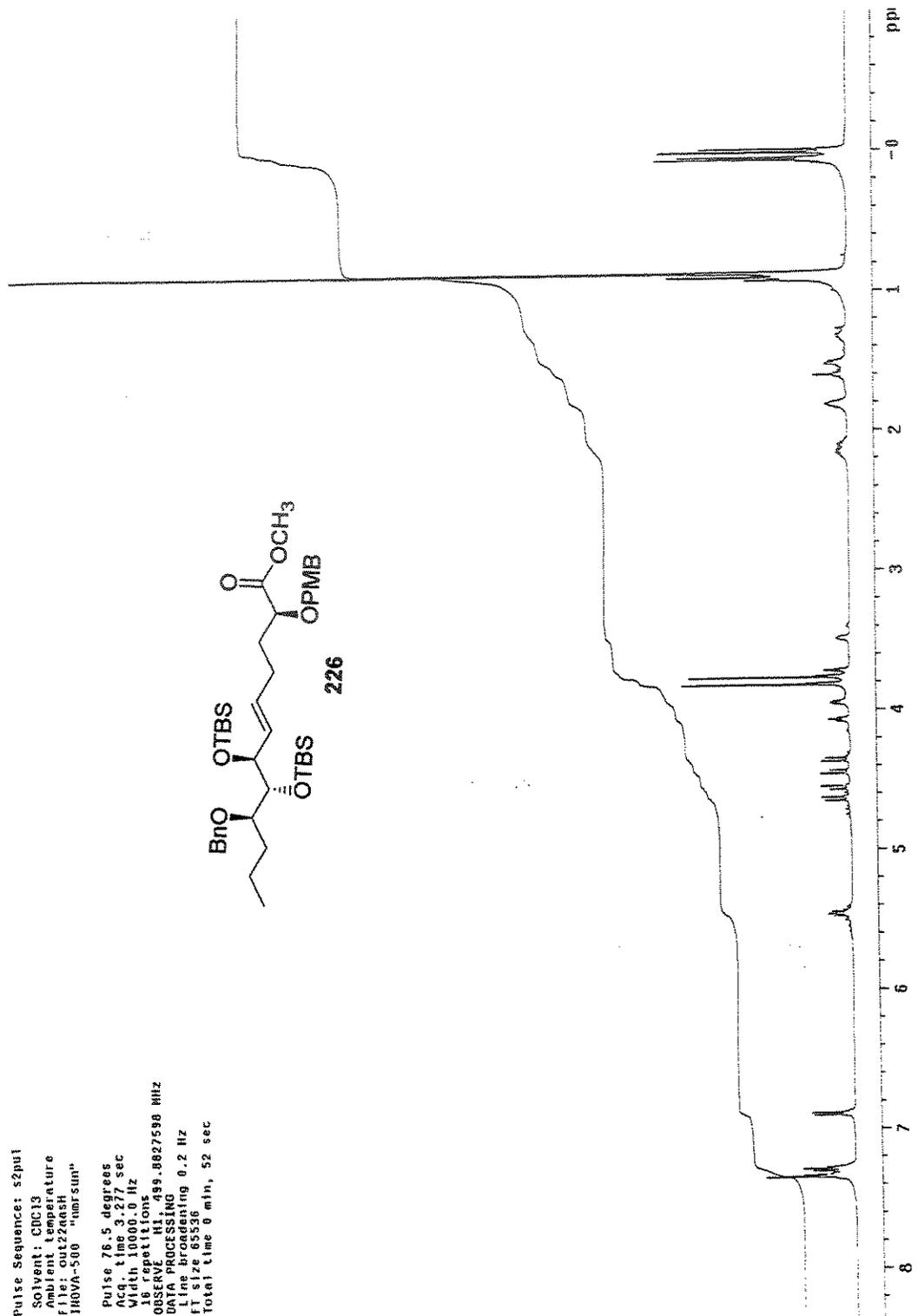
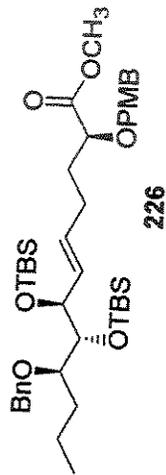
F1 size 32768

Total time 10 hr, 0 min, 35 sec



Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 225

Adao P56C5, clic13 out22aash
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: out22aash
 INOVA-500 "norsun"
 Pulse 76.5 degrees
 Acq. time 3.277 sec
 Width 10000.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 499.8827598 MHz
 DATA PROCESSING
 Line processing 0.2 Hz
 F1 size 65536
 Total time 0 min, 52 sec



Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do Composto 226

Adao P56C5, cdc19 ont22aasc

Pulse Sequence: szpul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: I-14-87

File: ont22aasc

INOVA-500 "nmr.sun"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 12.4 degrees

Width 3ms, 0.824 sec

1601 repetitions

OBSERVE C13, 125.6958230 MHz

DECOUPLE H1, 499.8852559 MHz

Power 34 dB

continuously on

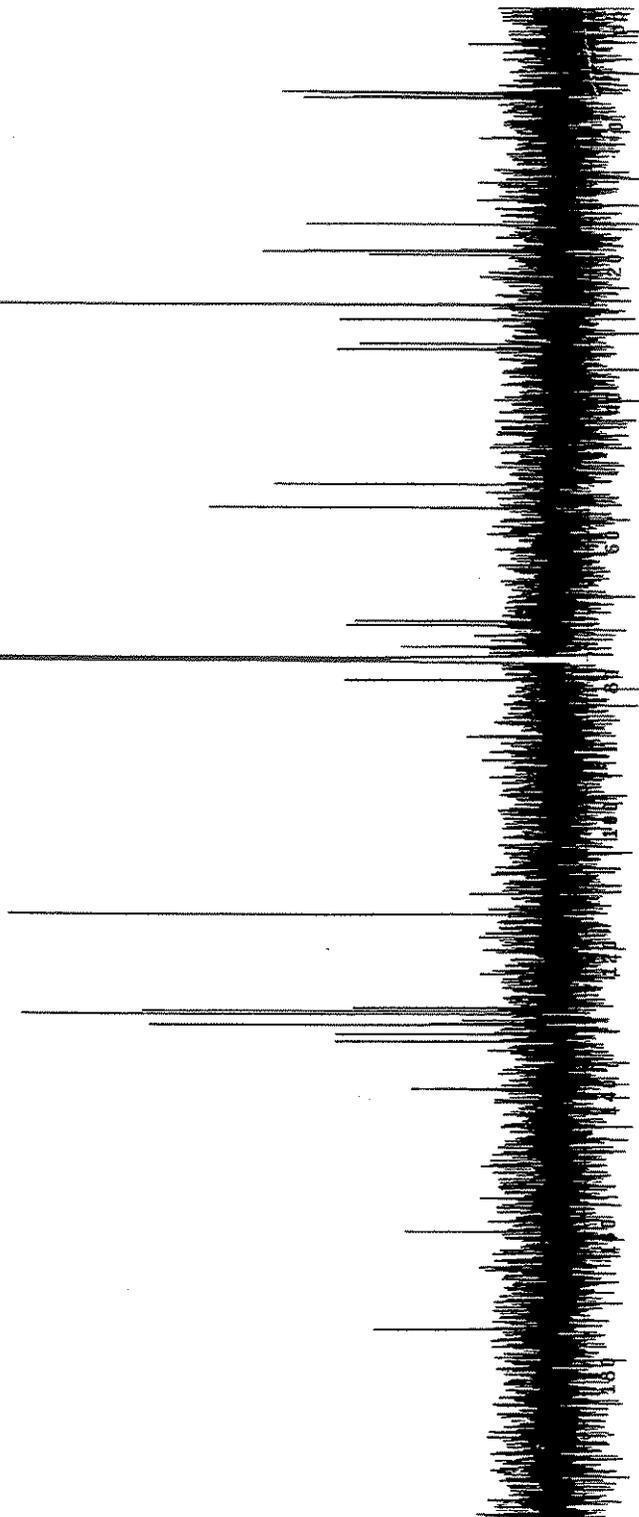
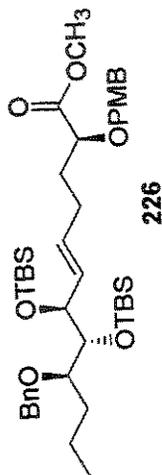
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

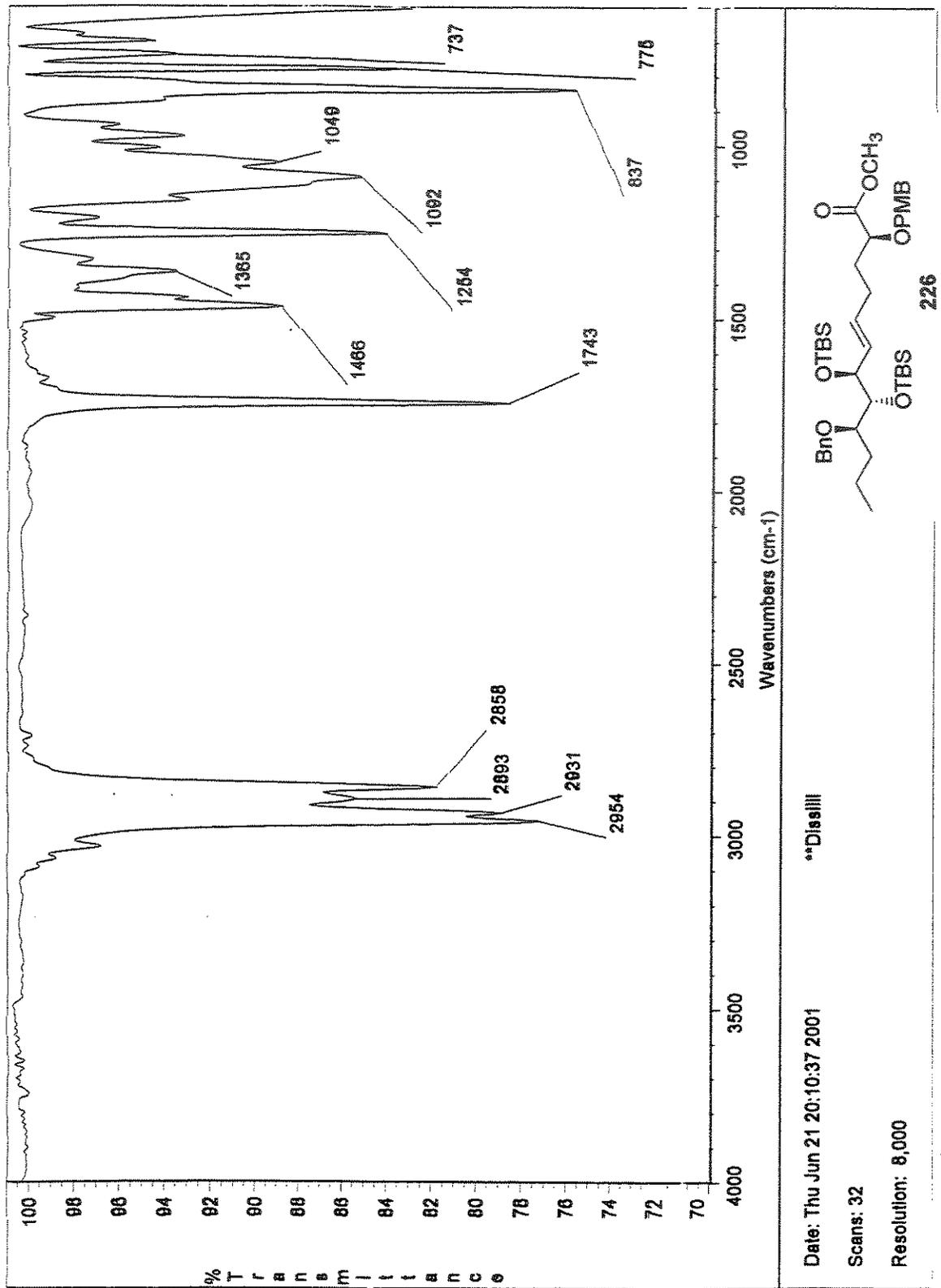
Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

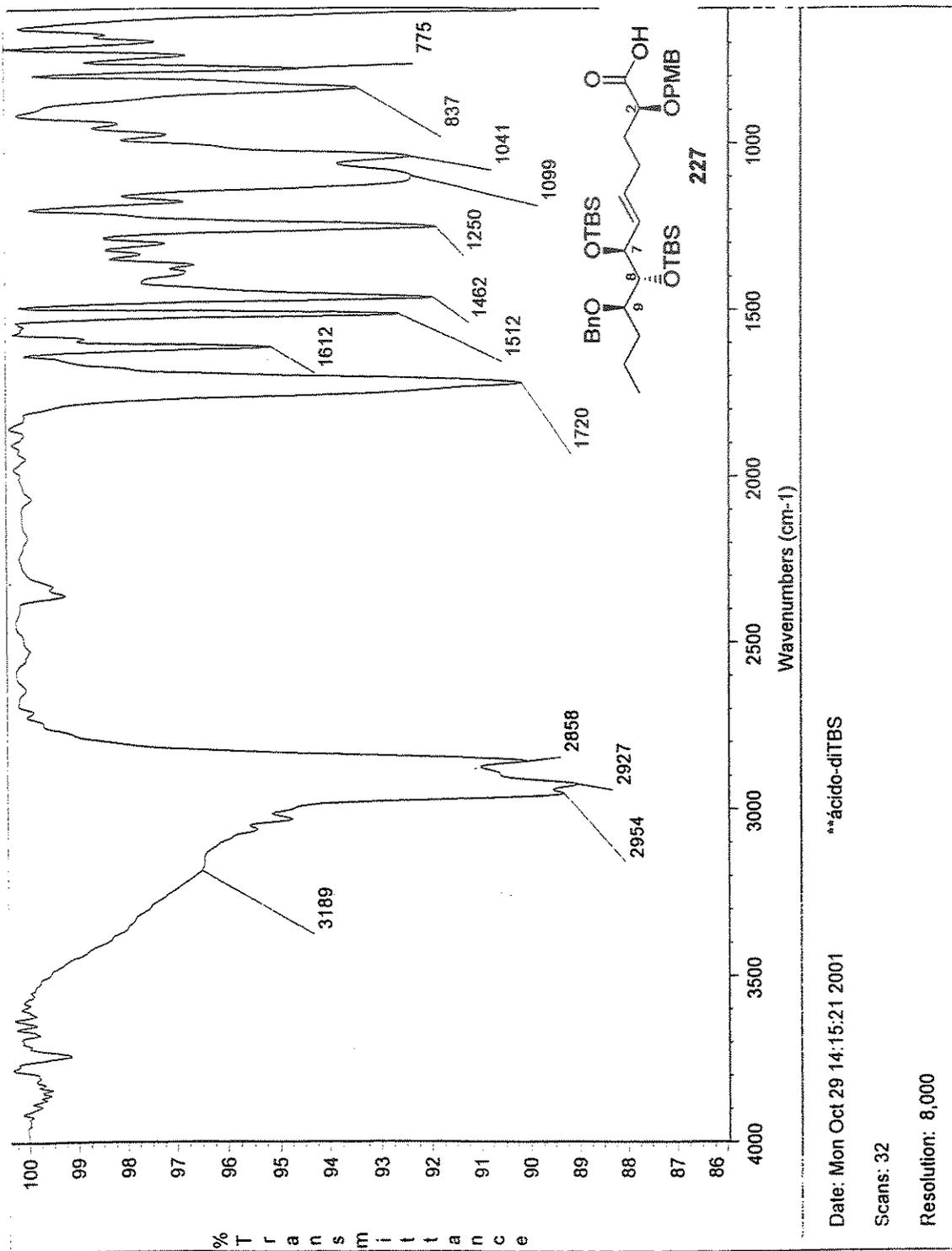
Total time 3 hr, 31 min, 6 sec



Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do Composto 226

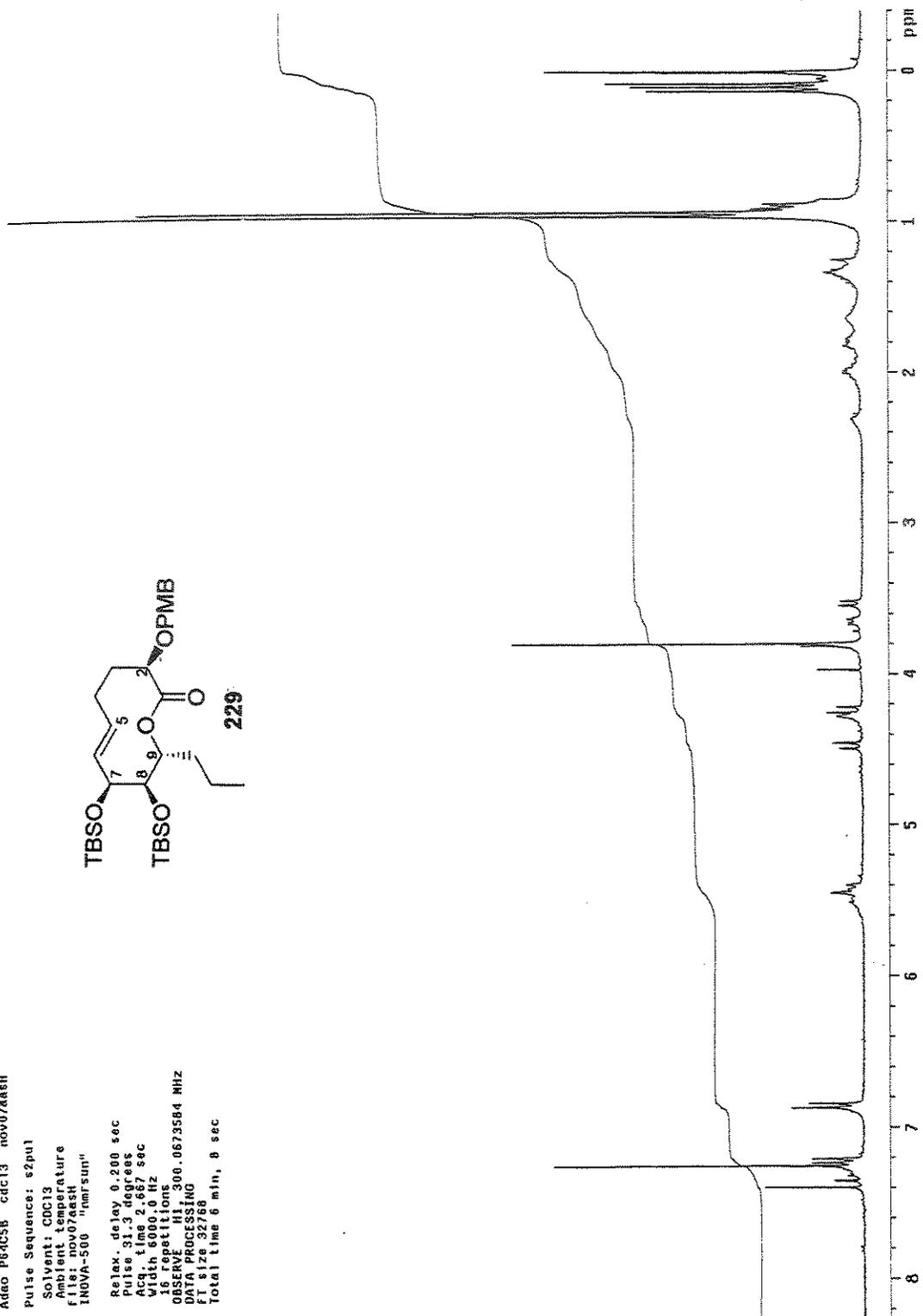
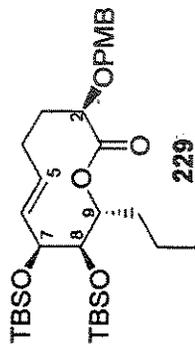


Espectro de Infravermelho do Composto 226

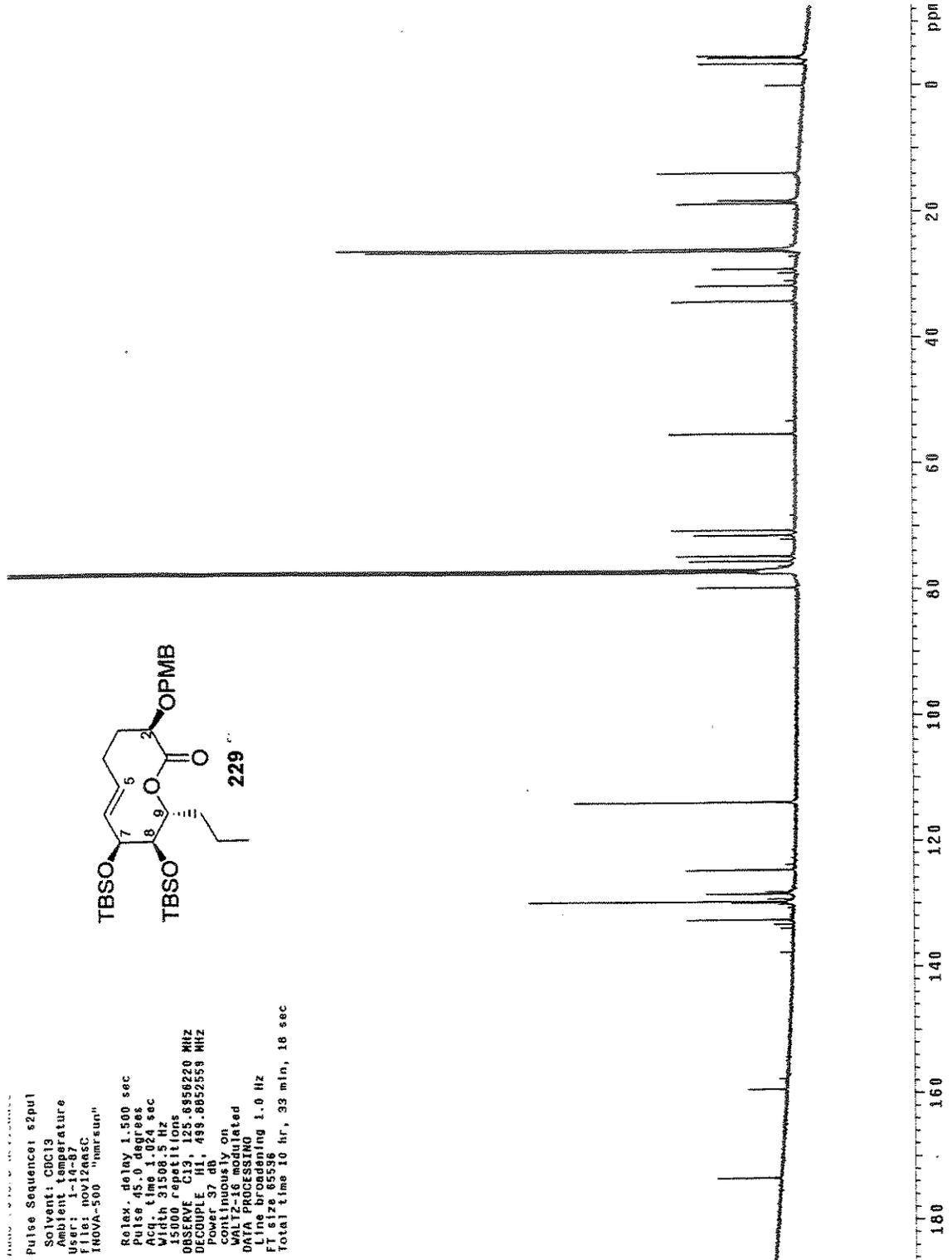


Espectro de Infravermelho do Composto 227

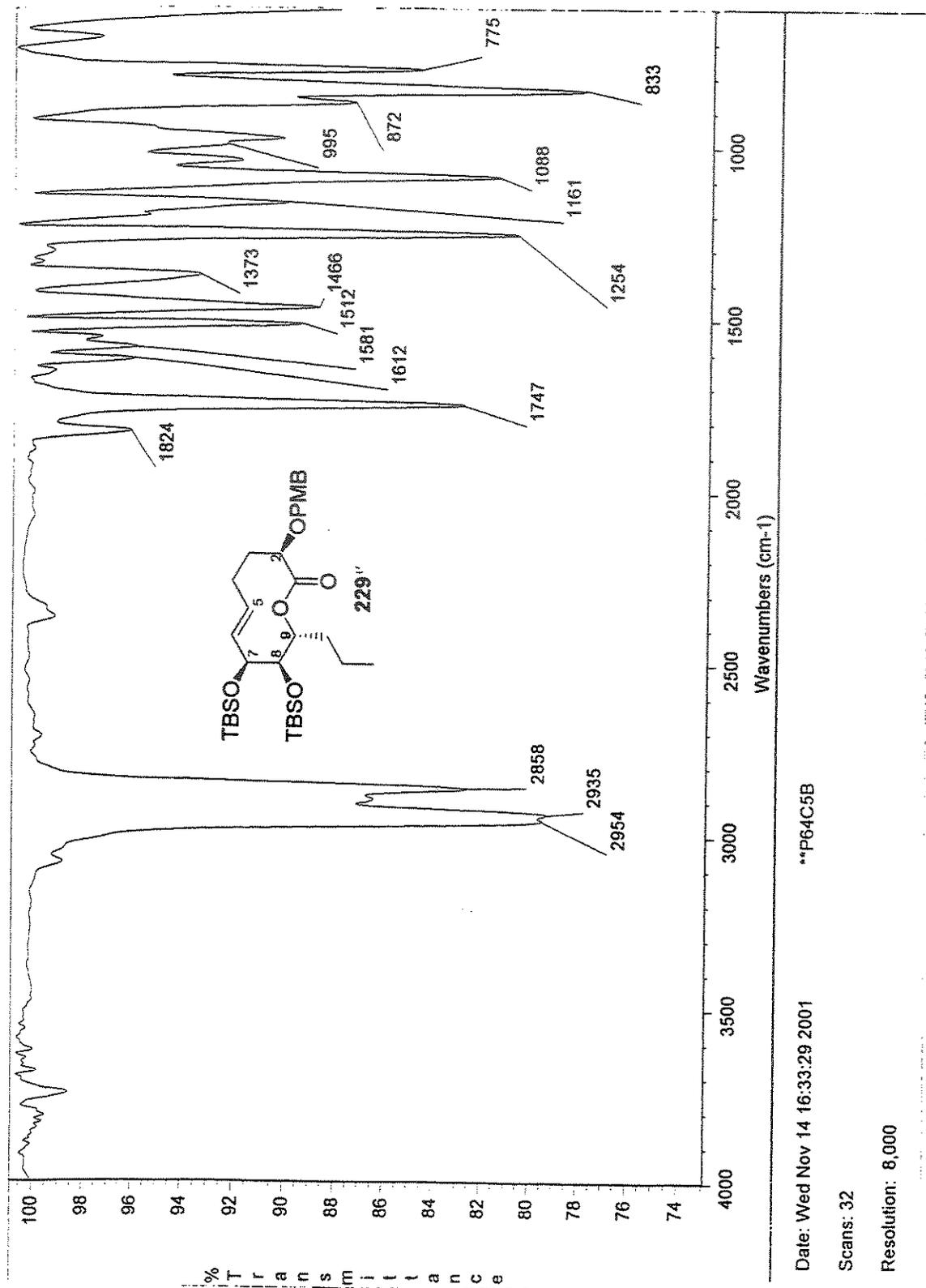
Adept P64C5B cdc13 nov07eash
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: nov07eash
 INOVA-500 "1hmfSun"
 Relax. delay 0.200 sec
 Pulse 31.3 degrees
 Acq. time 2.667 sec
 Width 6000.0 Hz
 18 repetitions
 OBSERVE F1: 300.0673564 MHz
 EXTRA PRECESSING
 F2: 3278
 Total time 6 min, 8 sec



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 229

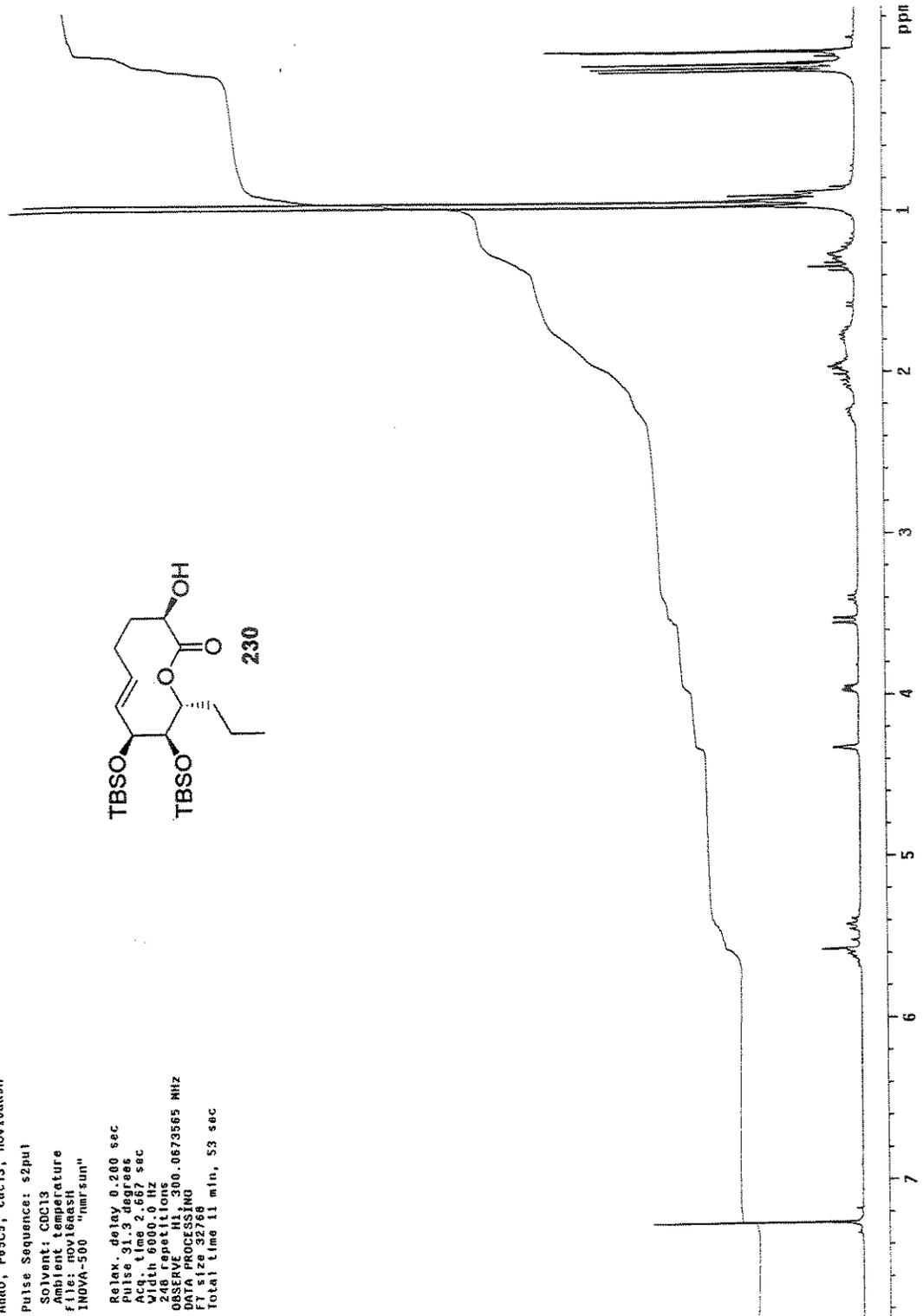
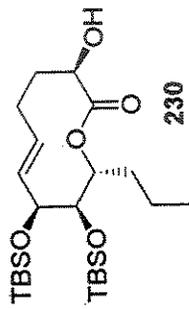


Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do Composto 229



Espectro de Infravermelho do Composto 229

Adao, F85C5, C6C13, nov16aresh
 Pulse Sequence: s2put
 Solvent: CDCl3
 Solvent temperature
 file: nov16aresh
 INOVA-500 "nmr.sun"
 Relax. delay: 0.200 sec
 Pulse: 91.3 degree sec
 Acq. time: 2.657 sec
 Width: 6000.0 Hz
 248 repetitions
 OBSERVE: H1, 300.0673585 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 11 min, 53 sec



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 230

Adao, P6505, cdc13, nov16aasc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Ambient Temperature

File: nov16aasc

INQVA-500 "jmrsum"

Relax. delay 2.000 sec

pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

OBSERVE repetitions

DECOUPLE M1, 75.4520017 MHz

Power 41 dB

continuously on

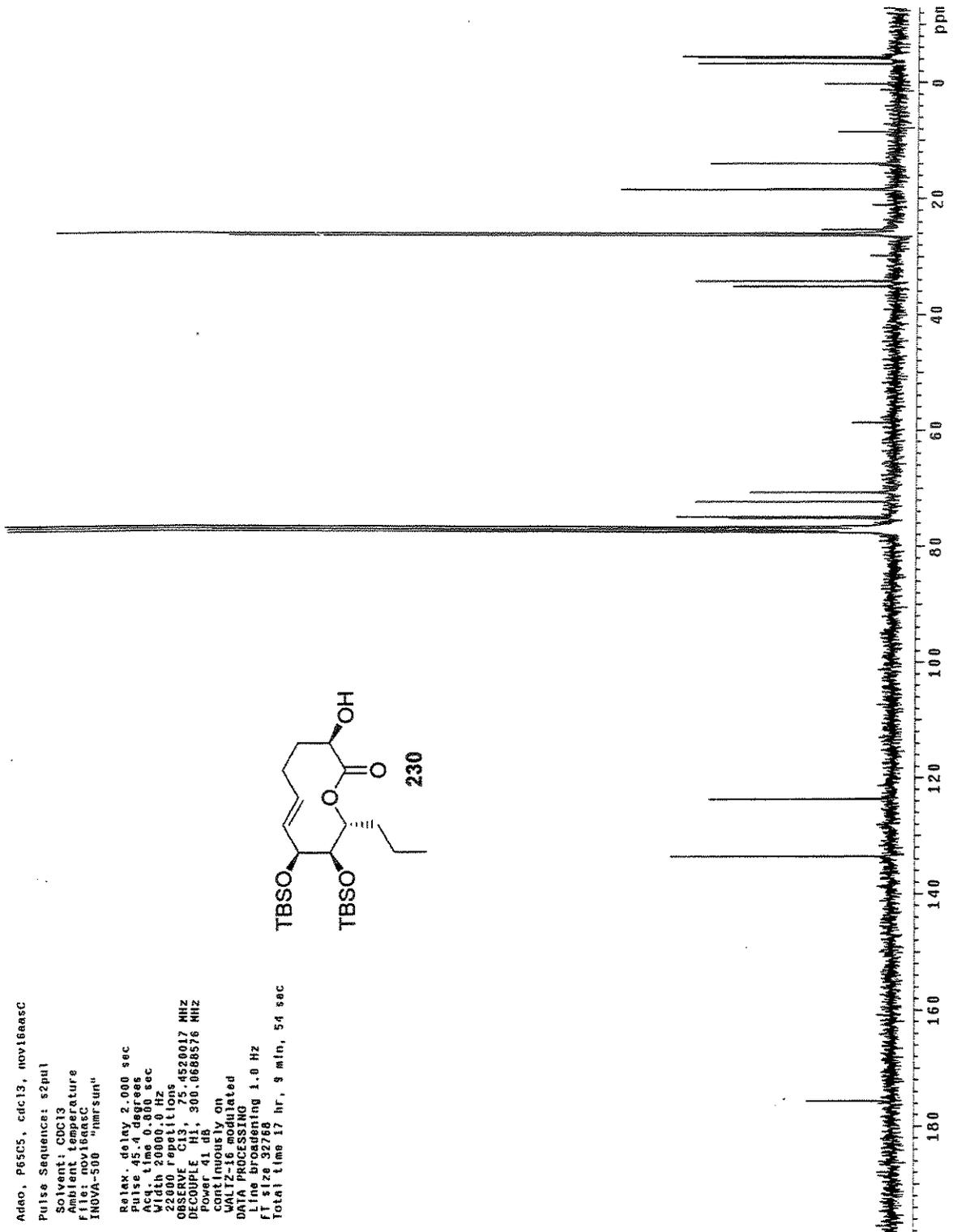
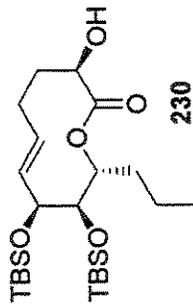
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

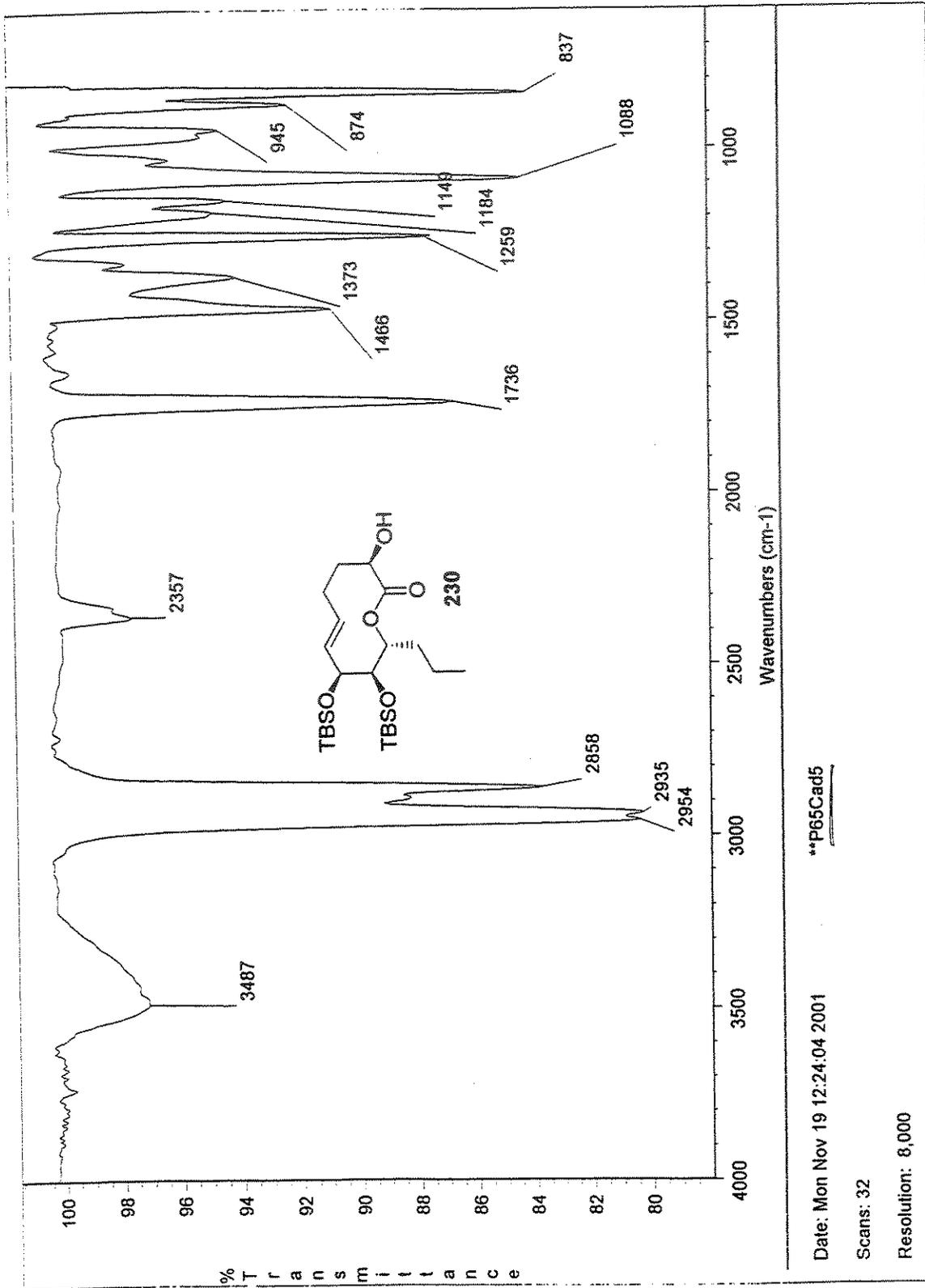
Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 17 hr, 9 min, 54 sec

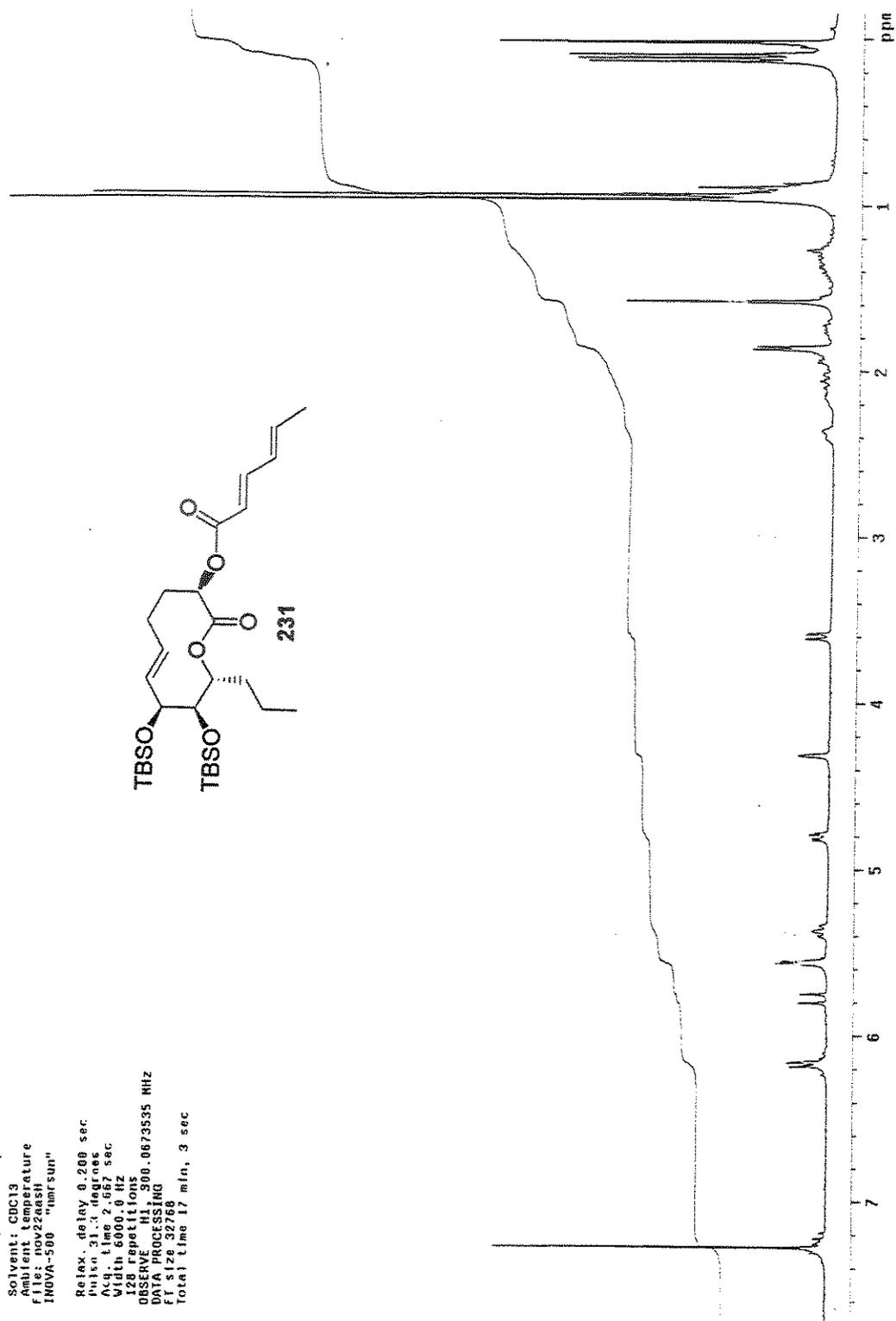


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 230

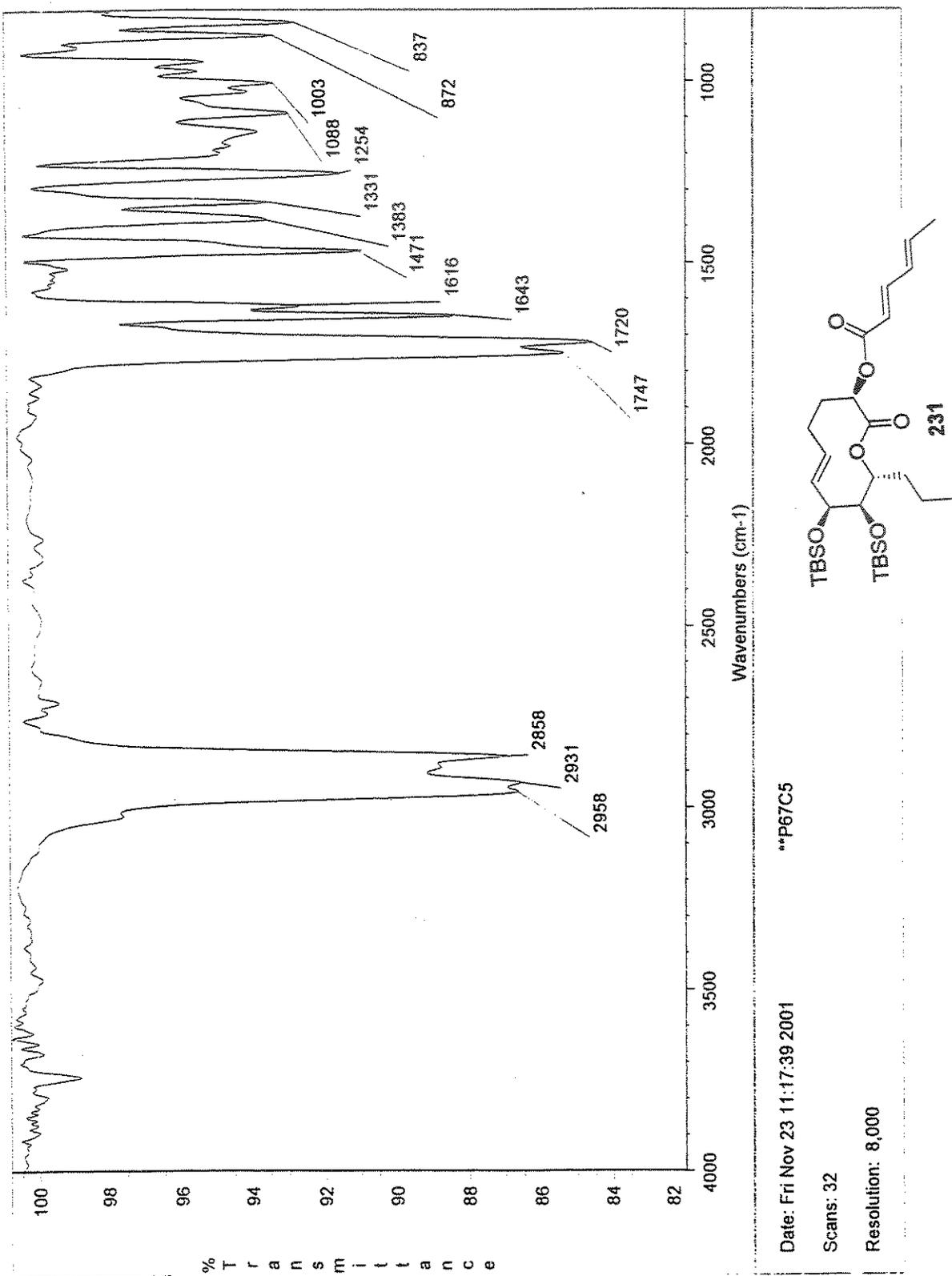


Date: Mon Nov 19 12:24:04 2001
 Scans: 32
 Resolution: 8,000
 **P65Cad5

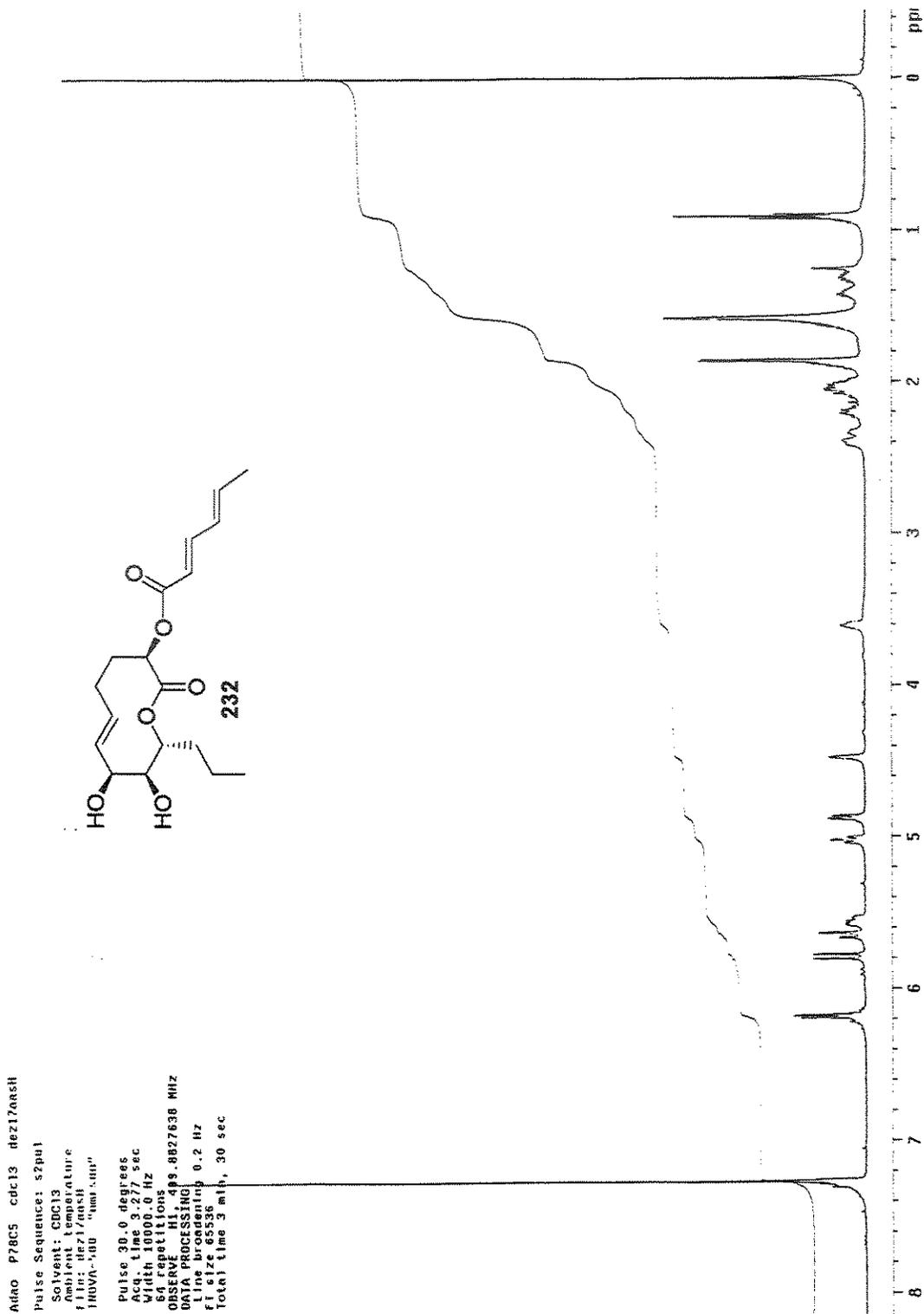
Espectro de Infravermelho do Composto 230



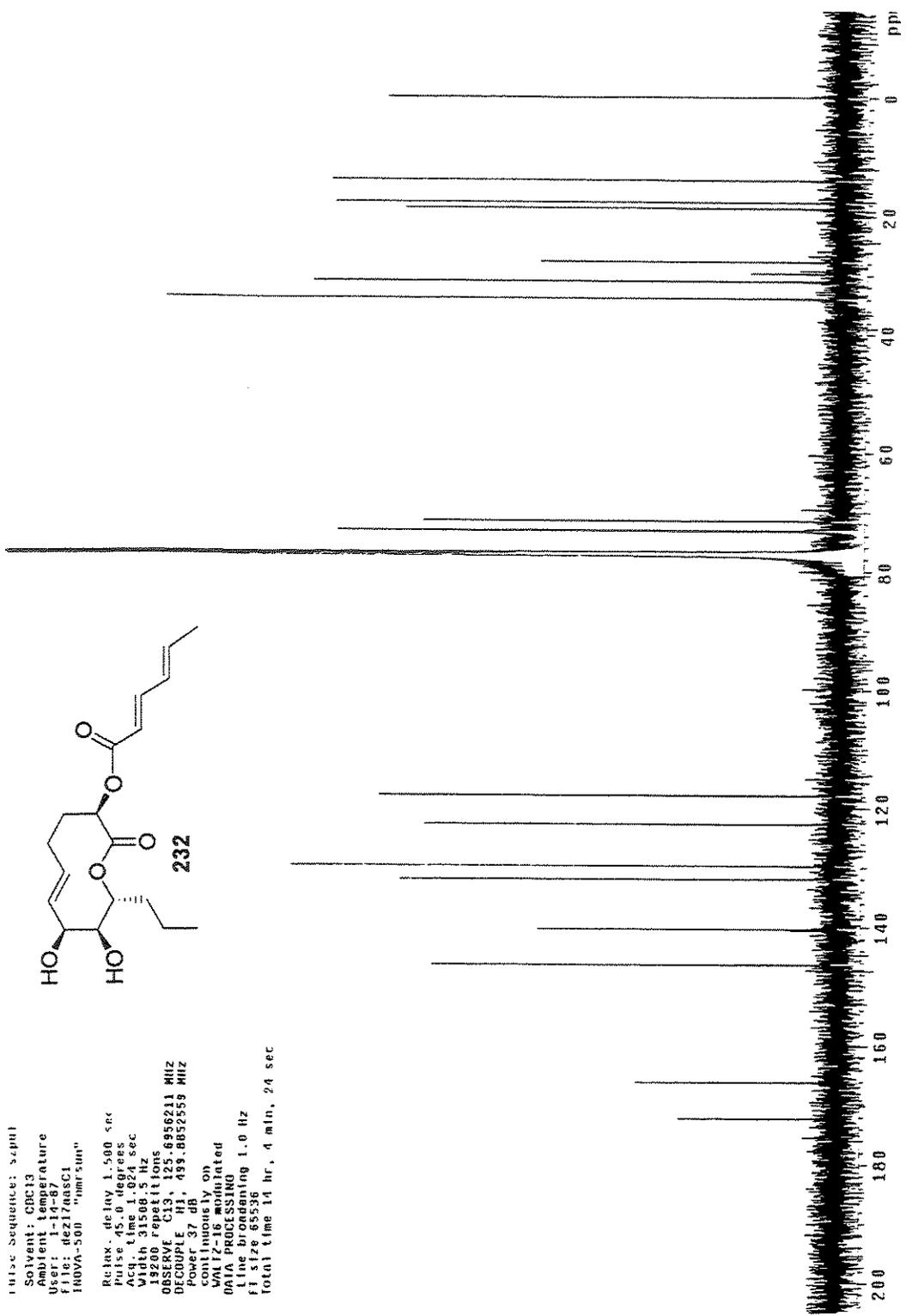
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 231



Espectro de Infravermelho do Composto 231

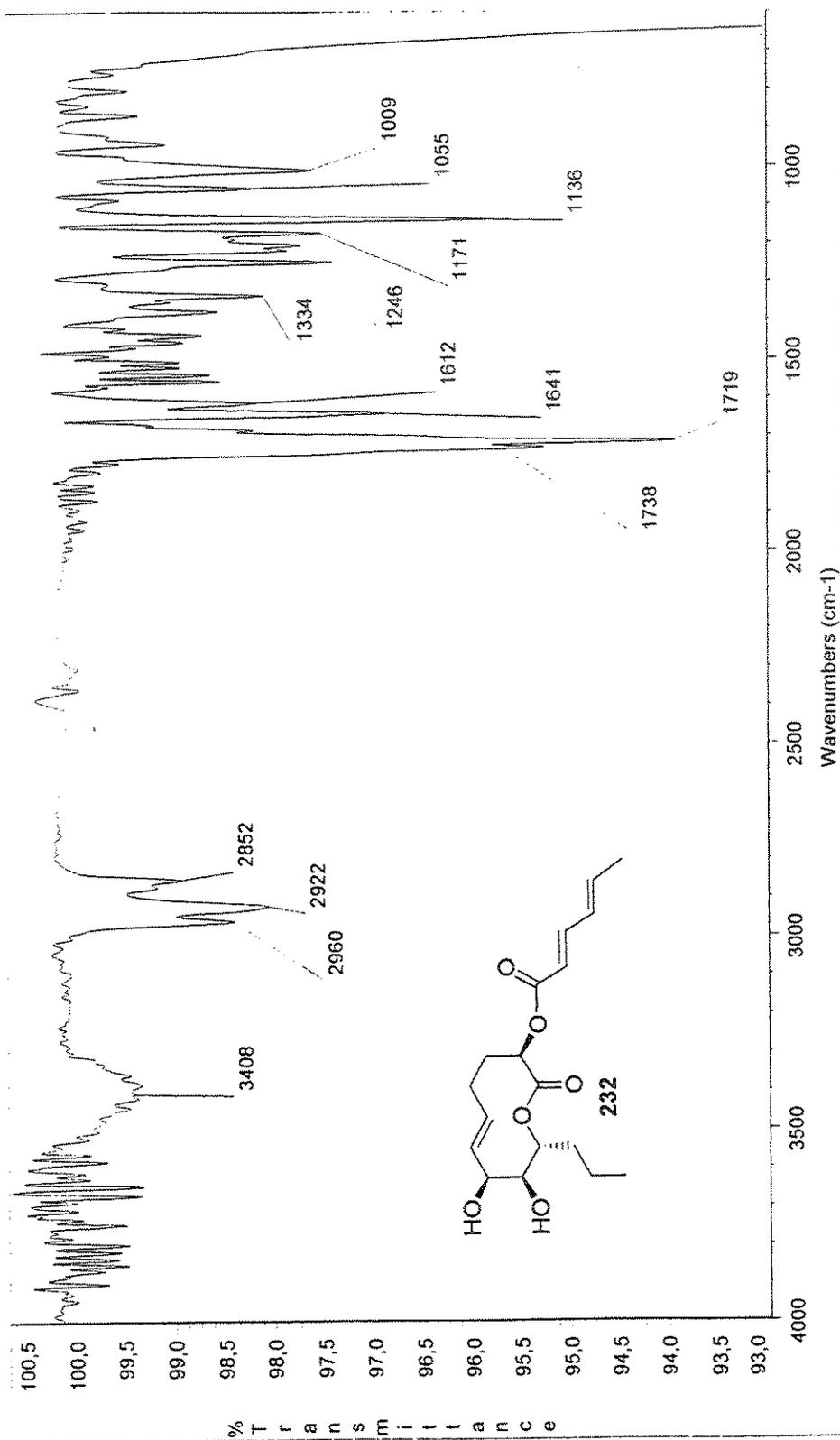


Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do Composto 232



pulse sequence: scpml
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 User: 1-19-87
 File: hz217aasc1
 INOVA-500 "hmf5um"
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 31508.5 Hz
 03200 repetitions
 CHANNEL C13, 125.8950211 MHz
 DECUPLE C13, 499.8652559 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 14 hr, 4 min, 24 sec

Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do Composto 232



**2epi-Pinolidoxina

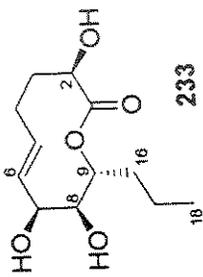
Date: Thu Dec 20 10:29:17 2001

Scans: 32

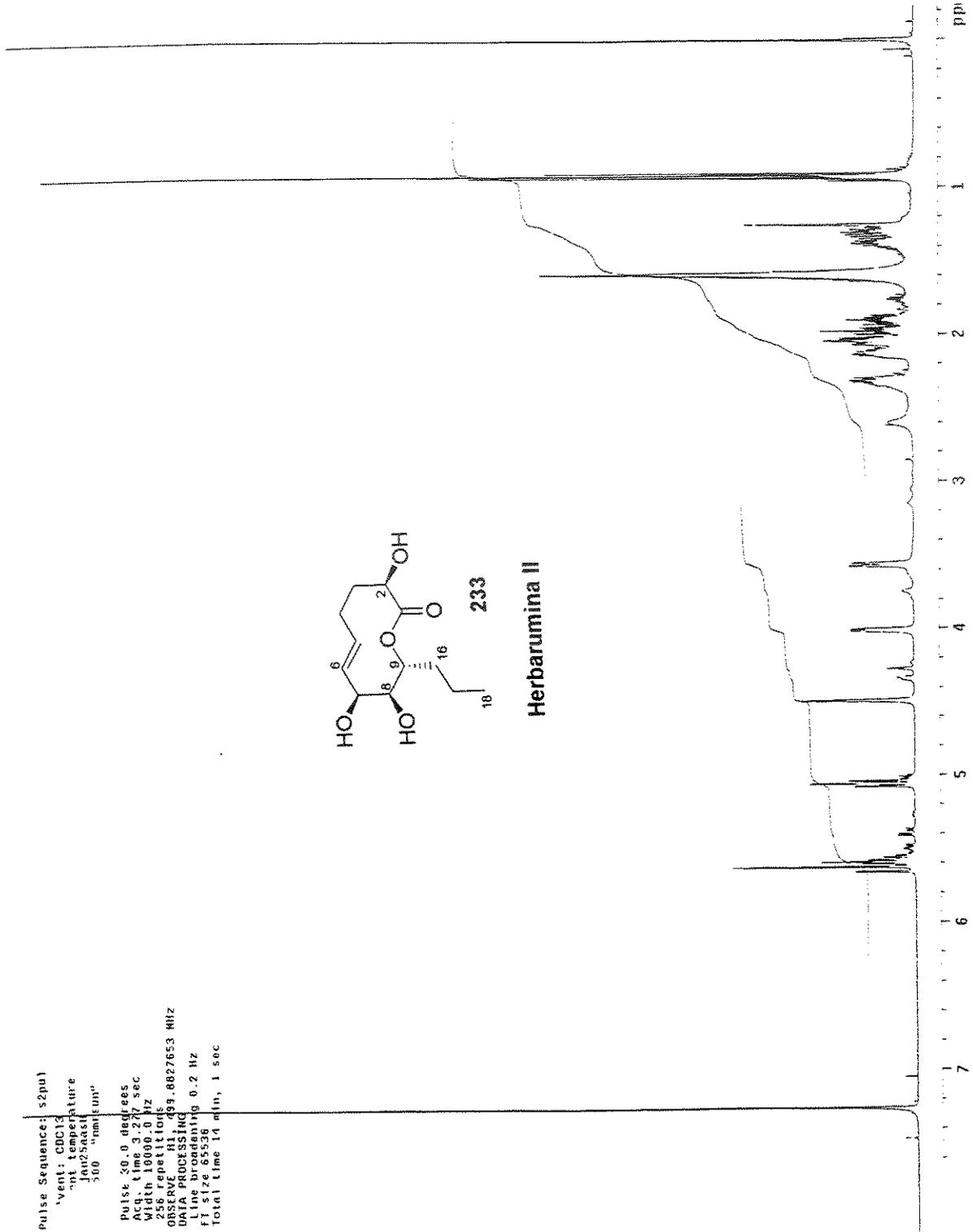
Resolution: 4,000

Espectro de Infravermelho do Composto 232

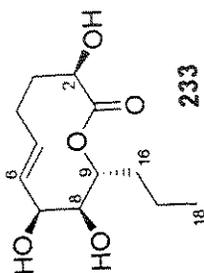
Pulse Sequence: s2pul
 'vent: CDC13
 'nt: temperature
 Jan25aast
 500 "nm1sum"
 Pulse 30.0 degrees
 Acq. time 3.277 sec
 Width 10090.0 Hz
 256 repetitions
 OBSERVED F1 499.6827653 MHz
 DATA PROCESSING
 FT SIZE 65536
 FT RES 0.2 Hz
 Total time 14 min, 1 sec



Herbarumina II



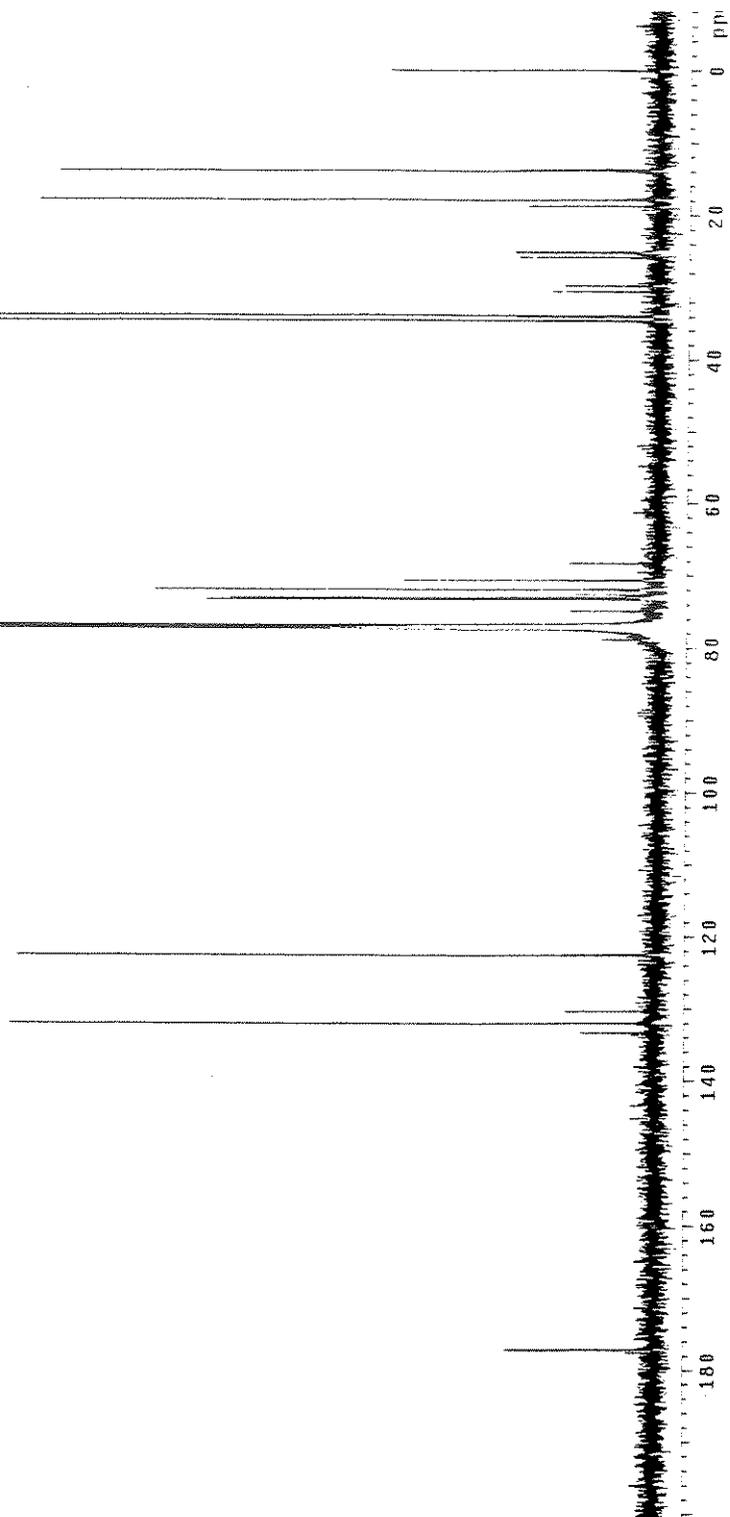
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do Composto 233



Herbarumina II

Pulse Sequence: szpul
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 User: 1-11-87
 File: Jan25ansc
 INOVA-500 "nmr5up"

Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 31508.5 Hz
 23824 repetitions
 OBSERVE C13, 125.6956211 MHz
 DECOUPLE H1, 499.8852559 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 F1 125.6956211 MHz
 F2 499.8852559 MHz
 Total time 35 hr, 11 min, 2 sec



Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do Composto 233