



Instituto de Química
Departamento de Química Orgânica



Estavamicina: Estudos Sintéticos

Tese de Doutorado

Autora: Gliseida Zelayarán Melgar
Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

05 de setembro de 2008

Campinas – SP – Brasil



Laboratório de Química
Orgânica Sintética
<http://www.lqos.iqm.unicamp.br>

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO
INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

M484e Melgar, Gliseida Zelayarán.
Estavamicina: estudos sintéticos / Gliseida
Zelayarán Melgar. -- Campinas, SP: [s.n.], 2008.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

Tese - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. *Diels-Alder* intramolecular. 2. Olefinação de
takai. 3. Acoplamento cruzado de *stille*. 4. Abertura de
lactona com pirrol. I. Dias, Luiz Carlos.
II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Química. III. Título.

Título em inglês: Stawamycin: synthetic studies

Palavras-chaves em inglês: Intramolecular Diels-Alder, Takai olefination, Cross-coupling stille, Lactone opening with pyrrole

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Luiz Carlos Dias (orientador), Timothy John Brocksom (DQ-UFSCAR), Sergio Pinheiro (IQ-UFF), Lúcia Helena Brito Baptistella (IQ-UNICAMP), Fernando Antonio Santos Coelho (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 05/09/2008

Essa tese é dedicada
a Deus pela força, a vontade, a determinação,
a perseverança, a energia e à vida que me deu,
Aqui deixo registrados minha gratidão e louvor!

Essa tese é dedicada
À minha mãe por *Tudo*.
À Ritza Elixane por sua alegria, a força e sentido de viver.
Ao senhor Casana por todo o *vivido*.
À minha *gêmia*, ao senhor Alguiar e ao meu pequeno Caio
pela chance de tornar-me tia, a força e alegria.
À dona *chela*.
À meu pai, ao senhor Yuri e Liz.

NO TE SALVES

No te quedes inmóvil
al borde del camino
no congeles el júbilo
no quieras con desgana
no te salves ahora
ni nunca.

No te salves
no te llenes de calma
no reserves del mundo
sólo un rincón tranquilo
no dejes caer los párpados
pesados como juicios
no te quedes sin labios
no te duermas sin sueño
no te pienses sin sangre
no te juzgues sin tiempo.

Pero si pese a todo
no puedes evitarlo
y congelas el júbilo
y quieres con desgana
y te salvas ahora
y te llenas de calma
y reservas del mundo
sólo un rincón tranquilo
y dejas caer los párpados
pesados como juicios
y te secas sin labios
y te duermes sin sueño
y te piensas sin sangre
y te juzgas sin tiempo
y te quedas inmóvil
al borde del camino
y te salvas
entonces
no te quedes conmigo

Agradecimentos

Ao professor Luiz Carlos, pela oportunidade e privilégio de trabalhar no seu grupo de pesquisa e a chance de aprender os diversos conceitos químicos e procedimentos, em que está envolvido. Pelo conhecimento e discernimento de química orgânica que transmite aos seus alunos, que possibilitou a minha maior solidez e formação em química orgânica, de valor inestimável. E todo convívio, amizade e ajuda. Não tenho palavras. Muito Obrigada!!

Aos professores Fernando e Lúcia pelas sugestões dadas no exame de qualificação.

Ao professor Fernando Coelho por todo o aprendizado com o Baclofen e de síntese orgânica que, durante o período em que fui sua aluna, me deu a base necessária para a minha formação como química orgânica. Sou lhe bastante grata!!

A todo o pessoal do laboratório da *antiga e nova*, por todo o convívio, carinho e aprendizado inestimável, que compartilhamos e ajudaram no meu crescimento, tanto pessoal como profissional. Não colocarei nomes, porque não é necessário pôr uma lista para que saibam que todos contam com meu maior afeto, agradecimento e amizade, que estarão no meu coração sempre!!

Um especial agradecimento a Tati (pela sala) e Leila pela força e amizade, ao Dimas pelo carinho, amizade e força, ao Airton por sua alegria, ajuda e humildade, a Carol, a Bruna, a Valéria, o Leo. Ilton por su amizade e carinho.

Um agradecimento a Maria del Pilar, por toda sua constante amizade e ajuda, especialmente, nos momentos que passei dificuldade. Ao José e Pilar, por esses últimos tempos que moramos juntos, pela ajuda, amizade e a super *gisé*, que ficava brincando com a Ritza e sua alegria. A Honorato, pelo cafezinho das noites. Ao professor Pimentel (IFT-Unesp) pelas palavras de força e toda a ajuda.

Aos amigos de São Paulo, Maria *chiquita*, Ruben, Anita pela amizade e alegria. A Karen e Percy. A Alina e José pela amizade e ajuda com a Ritza. A Milagros, Meche e Cosme.

Ao Robson pela análise dos espectros IV, $[\alpha]_D^{20}$ e ponto de fusão, pela paciência e por ser prestativo.

A todos os funcionários do IQ que sempre colaboraram com as análises realizadas. Aos técnicos de Ressonância, ao pessoal da biblioteca, à Fontana, à Bel da CPG.

À FAPESP pela bolsa concedida e pelo apoio financeiro, que viabilizou este trabalho.

À UNICAMP, através do Instituto de Química, pelas facilidades concedidas para a realização deste trabalho.

E a todos que, direta e indiretamente, contribuíram para a realização desta Tese.

Gracias a TODOS.(em espanhol)

Curriculum Vitae

GLISEIDA ZELAYARÁN MELGAR

Formação Acadêmica

2001-2008 Instituto de Química – UNICAMP

Doutorado em Química Orgânica

Projeto: Estavamicina: Estudos Sintéticos.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

Agência Financiadora: FAPESP (Processo No. 00/06946-6)

1997-2000 Instituto de Química – UNICAMP

Mestrado em Ciências

Projeto: Estudos Visando à Síntese de derivados do Ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butírico (BACLOFEN).

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho

Agência Financiadora: CNPq

1991-1996 Facultad de Ciencia – Escuela de Química, UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERIA, UNI. Lima-Perú

Bacharelado em Química

Publicações em Periódicos

Dias, L. C.; Melgar, G. Z.; Jardim, L. S. A. Jardim *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4427.
Título do Trabalho: “A Short approach to the bicyclo[4.3.0]nonane fragment of Stawamycin”

Resumos em Congressos

- “*Estudos visando a síntese do baclofén*”, 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ, Poços de Caldas/MG, em maio de 1999.

- “*Dupla-diastereosseletividade na síntese da porção carbocíclica da estavamicina*”, 25^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ, Poços de Caldas/MG, em maio de 2002.

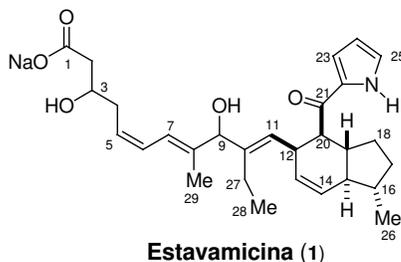
- “*Estudos visando a síntese da porção carbocíclica da estavamicina*”, 27^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – SBQ e XXVI Congresso Latinoamericano de Química – CLAQ, Salvador-BA, em maio de 2004.

- “*Estudos visando a síntese da cadeia lateral C1-C8 da estavamicina*”, 28^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ, Poços de Caldas/MG, em maio de 2005.

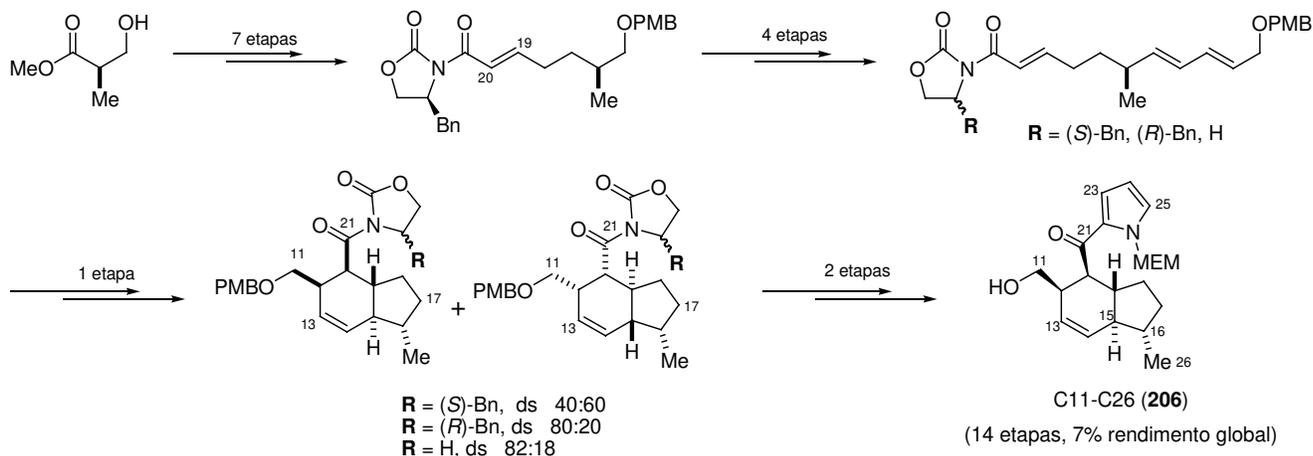
- “*Estudos visando a síntese da estavamicina*”, 29^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – SBQ, Águas de Lindóia/SP, em maio de 2006.

Resumo

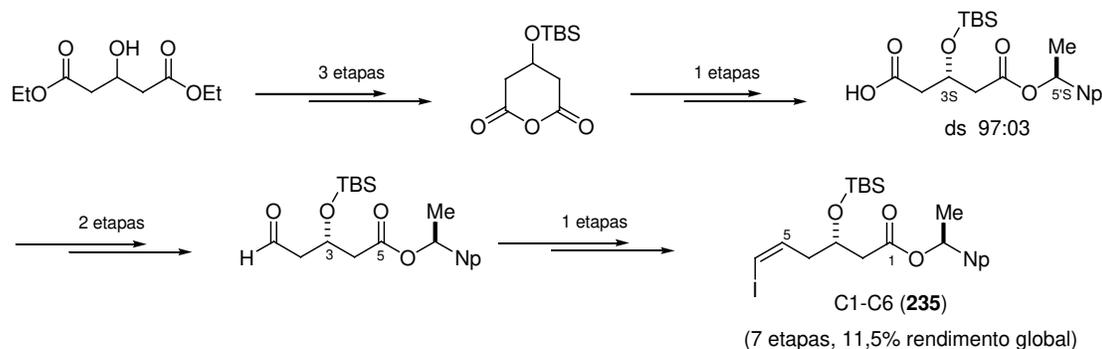
Em 1995 Miao *e colaboradores* relataram o isolamento da estavamicina (**1**), um novo produto natural, membro da família dos pirrolocetoindanos, a partir de uma cultura líquida de *Streptomyces* sp., isolada de uma amostra de terra coletada na Índia. A estavamicina contém uma interessante subestrutura hexahidroindeno de fusão de anel *trans* com 5 centros estereogênicos, uma cadeia lateral que contém outros 2 centros estereogênicos, um álcool dialílico, três duplas ligações e um resíduo de carboxilato de sódio. Apresenta atividade inibidora moderada contra a ligação do fator de transcrição EBV BZLF1 com o DNA com um valor de $IC_{50} = 50 \mu M$.



O fragmento C11-C26 (**206**), contendo o grupo pirrol e 5 centros estereogênicos da estavamicina, foi preparado a partir do (*R*)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila, após uma seqüência de reações, que envolveu 14 etapas (rota linear mais longa) e um rendimento global de 7%. As principais características incluem a preparação de uma imida α,β -insaturada utilizando a reação de Horner-Wadsworth-Emmons, a reação de olefinação de Takai, o acoplamento cruzado de Stille, seguido da cicloadição intramolecular de Diels-Alder que fornece dois adutos bicíclicos, sendo o majoritário correspondente ao produto desejado (para os casos de $\mathbf{R} = (R)\text{-Bn}$ e $\mathbf{R} = \text{H}$). A última etapa foi a preparação da lactona tricíclica seguida da abertura utilizando o 2-lítio-*N*-MEM-pirrol.



O fragmento C1-C6 (**235**) foi preparado a partir do 3-hidroxi-pentanodioato de dietila, após uma seqüência de reações, que envolveu 7 etapas e um rendimento global de 11,5%. As principais características incluem a elegante reação de transesterificação por quebra de simetria, redução do ácido com borana seguida por oxidação de swern e olefinação utilizando o procedimento modificado de Stork-Wittig.

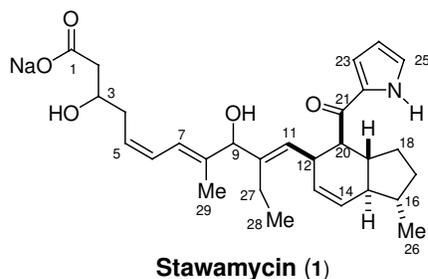


Em conseqüência, a rota de obtenção dos fragmentos C1-C6 e C11-C26 aqui descrita é, em princípio, prontamente aplicável para a preparação da estavamicina e análogos que eventualmente pudessem apresentar atividade farmacológica destacada.

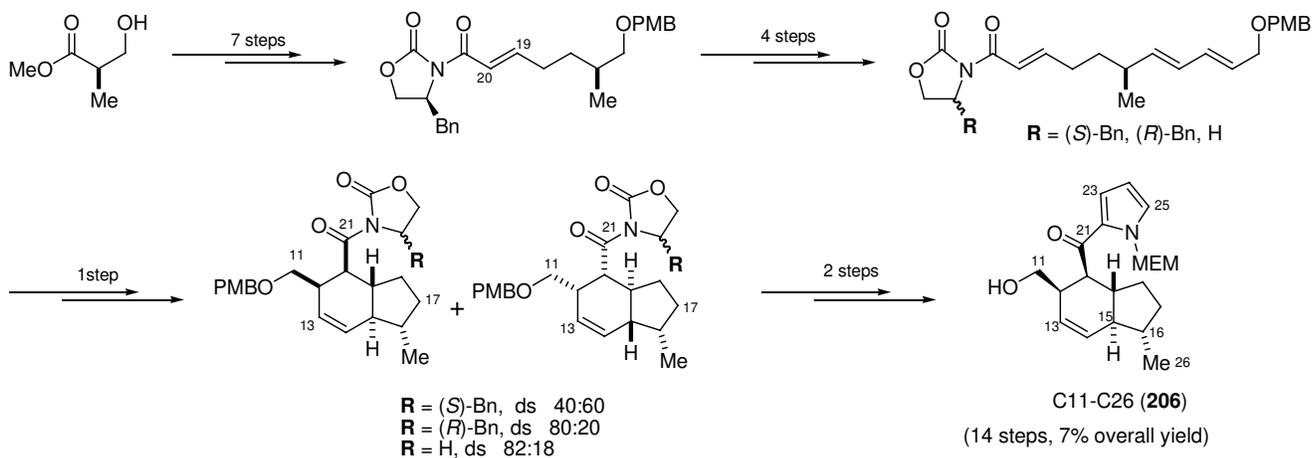
Abstract

Epstein-Barr virus (EBV) is a human herpes virus that infects lymphocytes and epithelial cells. It has been estimated that this virus infects a large part of the world's population. In 1995, stawamycin (**1**), a new natural product from the pyrroloketoidane family was isolated by Miao et. al from a liquid culture of *Streptomyces* sp, and displayed moderate inhibitory activity against the binding of the EBV BZLF1 transcription factor to DNA with $IC_{50} = 50 \mu\text{M}$ in a DNA binding assay. Stawamycin has a trisubstituted *trans*-fused bicyclo[4.3.0]nonane substructure containing five stereogenic centres and a side chain that contains two stereogenic centres at C3 and C9 (absolute configuration not determined), a doubly allylic alcohol and a sodium carboxylate residue.

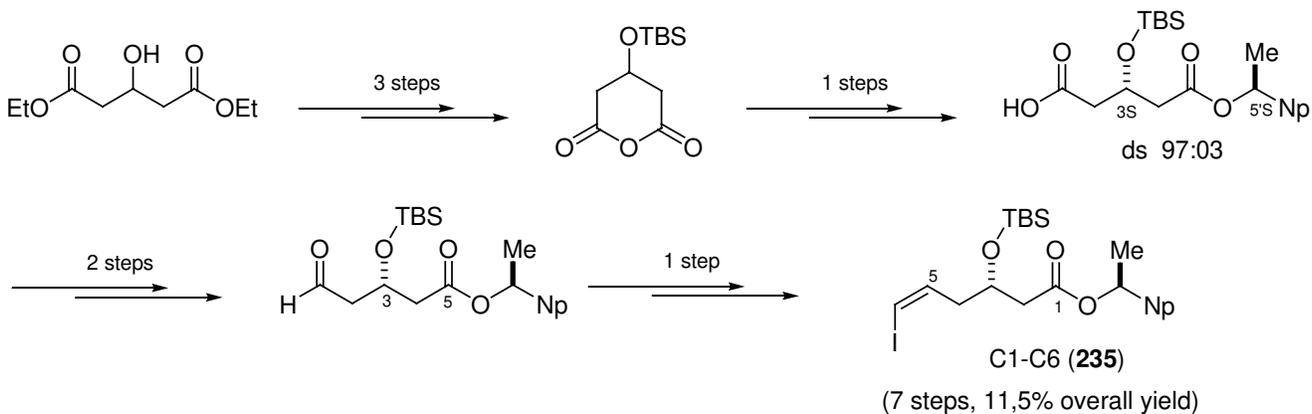
To determine the relative configurations between C3 and C9, to establish the absolute configuration of stawamycin, and to provide material for further biological studies as well as access to novel analogues, we initiated a study towards the synthesis of this very interesting compound. We wish to describe here our successful efforts towards the preparation of the C1–C6 as well as the C11–C26 carbocyclic fragment of stawamycin.



The bicyclo[4.3.0]nonane (C11–C26) fragment of stawamycin has been prepared by a sequence involving 14 steps (7% overall yield) from methyl (*R*)-(-)-3-hydroxy-2-methylpropionate. Key steps are a Pd-catalysed Stille coupling reaction between a vinyl iodide and a vinyl stannane followed by an intramolecular Diels–Alder cycloaddition reaction to give the desired adduct as the major isomer. The best result was obtained with the use of a triene bearing an achiral oxazolidinone in the presence of Et_2AlCl to promote the IMDA cycloaddition reaction. The last step was an preparation of the tricyclic lactone followed by the opening by means of the 2-lithio-N-MEM-pyrrol.



The (C1–C6) fragment of stawamycin has been prepared from diethyl-3-hydroxypentanedioate by a sequence which involved a symmetry breaking reaction of a cyclic anhydride, followed by the formation of a *Z*-vinyl iodide employing a Stork-Wittig procedure.



Sumário

	Pag.
Lista de Abreviaturas.....	xxi
Lista de Tabelas.....	xxiv
Lista de Figuras.....	xxv
Lista de Esquemas.....	xxvii
1. Introdução.....	1
1.1. O vírus herpes.....	1
1.1.1. O vírus herpes simples (hsv).....	2
1.1.2. Vírus herpes Epstein-Barr (EBV).....	3
1.2. Isolamento da estavamicina.....	6
1.3. Elucidação estrutural.....	6
1.4. Reação de Diels-Alder intramolecular (IMDA).....	10
1.4.1. Conceitos de assincronia no estado de transição nas reações IMDA.....	12
1.4.2. Regiosseletividade na reação IMDA e sua classificação.....	13
1.4.2.1. Estado de transição <i>anti</i> e <i>syn</i>	14
1.4.3. Diastereosseletividade na reação IMDA.....	16
1.4.4. Enantioseletividade na reação IMDA.....	25
1.5. Introdução à síntese de sistemas hexahidroindenos via a reação de Diels-Alder intramolecular.....	31
1.6. Exemplos de stereocontrole alílico na reação IMDA: Tensão alílica $A_{1,3}$	32
1.7. Biossíntese nas reações de Diels-Alder.....	35
1.8. Resultados anteriores do laboratório.....	38
2. Objetivos.....	41
3. Análise retrossintética.....	41
4. Resultados e discussão.....	43
4.1. Parte A: Estudos sintéticos visando a obtenção do fragmento C11-C26: Obtenção do fragmento C11C26.....	43
4.1.1. Obtenção do fragmento C11-C21. A reação IMDA na aproximação à síntese do sistema biciclo[4.3.0]nonano (C11-C21).....	43

4.1.1.1. Estudos de IMDA utilizando o auxiliar <i>S</i>	45
4.1.1.2. Estudos de IMDA utilizando o auxiliar <i>R</i>	62
4.1.1.3. Estudos de IMDA utilizando o auxiliar aquiral.....	69
4.1.1.4. Determinação da estereoquímica relativa.....	76
4.1.2. Obtenção do fragmento C11-C26. Abertura da lactona 180	80
4.1.3. Conclusão parcial.....	83
4.2. Parte B: Estudos sintéticos visando a obtenção do fragmento C1-C8.....	86
4.2.1 Conclusão parcial.....	99
5. Parte experimental.....	101
5.1. Reagentes e solventes.....	101
5.2. Métodos cromatográficos.....	101
5.3. Métodos espectrométricos.....	102
5.4. Reagentes preparados.....	103
5.4. Procedimentos e caracterizações.....	106
6. Espectros.....	158

Lista de Abreviaturas

Ac₂O: Anidrido Acético

Anti: Descritor de estereoquímica relativa

AIBN: 2,2'-azo-bis-isobutironitrila

AcOH: Ácido acético

AcOEt: Acetato de etila

Ar: Arila

Bn: Benzila

BHT: 2,6-*di-t*-butila-*p*-cresol

Bu: Butila

CCD: Cromatografia em camada delgada

CG: Cromatografia gasosa

CSA: Ácido 10-canforsulfônico

cis: Descritor de estereoquímica relativa

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

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: Dimetilsufóxido

DME: 1,2-Dimetoxietano

DNA: Ácido desoxirribonucléico

DIPEA: di-*i*-propiletilamina

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DEPT: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

δ: Deslocamento químico (em partes por milhão, ppm)

d: Duplete

dt: Duplo tripleto

dd: Duplo duplete

ddd: Duplo duplo duplete

ds: razão diastereoisomérica

DIBALH: Hidreto de di-*i*-butilalumínio

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

Et: Etila

Eq: Equivalentes

Et₃N: Trietilamina

Et₂O: Éter etílico

E: *entgegen*-descritores de estereoquímica para alcenos

ee: Excesso enantiomérico

HOMO: Orbital molecular ocupado de maior energia

Hz: Hertz

HRMS (EI): Espectrometria de massas de alta resolução (impacto eletrônico)

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence

HWE: Horner-Wadsworth-Emmons

h: Hora

IV: Infravermelho

IMDA: Diels-Alder intramolecular

J: Constante de acoplamento

KHMDS: Hexametil dissilazida de potássio

LUMO: Orbital molecular desocupado de menor energia

m: Multiplete

m/z: Relação massa por carga

MeCN: Acetonitrila

MeI: Iodeto de Metila

MEMCl: Cloreto de metoxietoximetila

min: Minuto

NMO: *N*-metilmorfolina-*N*-óxido

NOESY: Espectroscopia de efeito nuclear de Overhauser

NaHMDS: Hexametil dissilazida de sódio

NBS: *N*-Bromosuccinimida.

OTf: Triflato

Ph: Fenila

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: *tris*-dibenzilidenoacetona *di*-paládio

ppm: Parte por milhão

PMB: *p*-metoxibenzila

PF: Ponto de fusão

RMN: Ressonância magnética nuclear

RMN- ^{13}C : Ressonância magnética nuclear de ^{13}C

RMN- ^1H : Ressonância magnética nuclear de ^1H

Re: Descritor para faces heterotópicas

R_f: Índice de retenção

s: Singleto

sl: Singleto largo

Syn: Descritor de estereoquímica relativa

Si: Descritor para faces heterotópicas

TESCl: Cloreto de trietilsilila

t.a.: Temperatura ambiente

t: Tripleto

td: Tripleto de dupletos

TBSCl: Cloreto de *t*-butildimetilsilila

Ts: *p*-Toluenossulfonila

THF: Tetraidrofurano

TPAP: Perrutenato de tetra *n*-propil amônio

trans: Descritor de estereoquímica relativa

TIPS: tri-*i*-propilsilila

Z: *zusammen*-descritor de estereoquímica para alcenos

Lista de Tabelas

	Pag.
Tabela 1. Herpesvírus que utilizam o homem como hospedeiro.....	2
Tabela 2. Propriedades físico-químicas da estavamicina (1).....	7
Tabela 3. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para a estavamicina (1).....	9
Tabela 4. Aplicação sintética do catalisador 72	28
Tabela 5. Cicloadição IMDA organocatalítica.....	29
Tabela 6. Influência do solvente na reação de olefinação de Takai.....	50
Tabela 7. Influência do solvente na reação de olefinação de Takai.....	52
Tabela 8. Cicloadição IMDA do dienodienófilo 154	57
Tabela 9. Cicloadição IMDA do dienodienófilo 178	60
Tabela 10. Cicloadição IMDA do dienodienófilo 186	65
Tabela 11. Cicloadição IMDA do dienodienófilo 197	71
Tabela 12. Cicloadição IMDA dos dienodienófilos 178 , 186 e 197	74
Tabela 13. Cálculos dos 3J teóricos para a lactona 180 , utilizando o programa PcModel 7.5.....	77
Tabela 14. Abertura da lactona 202	81
Tabela 15. Cicloadição IMDA dos dienodienófilos 178 , 186 e 197	84

Lista de Figuras

	Pag.
Figura 1. Estavamicina (1).....	1
Figura 2. Algumas manifestações clínicas do herpes (HSV): (a) herpes no contorno dos lábios, rosto, órgãos genitais e nádegas, (b) na forma de erupção de grupos de vesículas que, ao se romperem, provocam dor.....	3
Figura 3. Inibidor da replicação do DNA do HSV.....	3
Figura 4. (a) Ilustra as causas da mononucleose. (b) Sistema linfático humano.....	5
Figura 5. Compostos isolados da <i>Streptomyces sp</i>	7
Figura 6. Fragmentos A-E da estavamicina (1) revelados pelo espectro COSY e assistido por RMN ¹ H desacoplado.....	8
Figura 7. (a) Reação [4+2] de simetria permitida. (b) Interação dos orbitais HOMO e LUMO.....	11
Figura 8. Tipos de ligações e modos assíncronicos, na aproximação do dieno ao dienófilo na reação IMDA.....	12
Figura 9. Reação IMDA tipo I.....	14
Figura 10. Reação IMDA tipo II.....	14
Figura 11. Estados de Transição <i>anti</i> e <i>syn</i> de um <i>E,E,E</i> -nonatrieno na reação IMDA.....	14
Figura 12. Cálculos de DFT (B3LYP/6-31+G(d)) para os <i>anti-ET</i> e <i>syn-ET</i>	15
Figura 13. (a) Variação dos níveis de energia dos orbitais LUMO e HOMO em função dos substituintes EWG e ERG, respectivamente. (b) A característica polarização do dienófilo de 2-4 ligações.....	16
Figura 14. Aplicação de auxiliares quirais “externos” na seletividade facial do dienófilo na reação IMDA.....	23
Figura 15. Aplicação de auxiliares quirais em síntese de produtos naturais.....	24
Figura 16. Diversas formas de controle estereoquímico nas reações IMDA.....	25
Figura 17. Hexahidroindenos.....	31
Figura 18. Minimização da tensão alílica A _{1,3} na seletividade da reação IMDA.....	32
Figura 19. (a) Aumento da seletividade e diastereosseletividade <i>endo</i> , assistida por ácidos de Lewis nas reações de Diels-Alder. (b) Efeito π -stacking.....	56

Figura 20. Proposta de aproximação <i>endo</i> da porção dieno ao dienófilo cetoimida α,β -insaturada, de conformação preferencial <i>s-cis</i> , na reação IMDA.....	62
Figura 21. Hipótese da metila em C16 de distinguir as faces diastereotópicas do dieno, na aproximação <i>endo</i> da porção dieno ao dienófilo na reação IMDA.....	68
Figura 22. Participação dos intermediários <i>s-cis</i> e <i>s-trans</i> da porção dienófilo do dienodienófilo 186 na reação IMDA.....	72
Figura 23. Cromatografia gasosa da lactona 180 , obtida a partir do aduto bicíclico 198	73
Figura 24. Cromatografia gasosa da lactona 180 , obtida a partir do aduto bicíclico 179	75
Figura 25. Minimização das lactonas 180a e 180b através do programa <i>Spartan-04</i>	78
Figura 26. Interação tipo hiperconjugativa.....	79
Figura 27. Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) da mistura das lactonas 180a e 180b	79
Figura 28. Proposta do estado de transição para a reação de quebra de simetria: Efeito π -stacking.....	89
Figura 29. . Seletividades observadas nas reações entre o anidrido 164 e diferentes álcoois quirais.....	90

Lista de Esquemas

	Pag.
Esquema 1. Orbitais de fronteira envolvidos na regioseletividade da reação [4+2].....	13
Esquema 2. (a) Influência dos compostos carbonilados α,β -insaturados como dienófilos na diastereosseletividade da reação [4+2]. (b) Previsão da diastereosseletividade através do efeito “Alder <i>endo</i> ”.....	16
Esquema 3. Reação de cicloadição [4+2] nos trienos não ativados.....	17
Esquema 4. Reação de cicloadição [4+2] do <i>E,E,E</i> -nonatrieno ativado.....	18
Esquema 5. Reação de cicloadição [4+2] do <i>Z,E,E</i> - nonatrieno ativado.....	19
Esquema 6. Influência do substituinte na diastereosseletividade da reação IMDA.....	19
Esquema 7. Reação IMDA de decatrienos ativados.....	20
Esquema 8. Diastereosseletividade na reação IMDA.....	20
Esquema 9. Influência do substituinte na diastereosseletividade da reação IMDA.....	21
Esquema 10. Estereocentro do substrato que controla a estereoquímica dos novos centros formados na reação IMDA.....	22
Esquema 11. Aplicação de um auxiliar quiral “interno” na reação IMDA.....	22
Esquema 12. Influência dos auxiliares quirais na diastereosseletividade da reação IMDA.....	24
Esquema 13. Aplicação do ácido de Lewis 60 na reação IMDA de 59	26
Esquema 14. Aplicação do ácido de Lewis 63 na reação IMDA de 62	26
Esquema 15. Ácido de Lewis 67	27
Esquema 16. Aplicação sintética do ácido de Lewis 67	27
Esquema 17. Aplicação de organocatálise na reação IMDA.....	29
Esquema 18. Mecanismo da cicloadição IMDA organocatalítica.....	30
Esquema 19. Um exemplo da imprevisibilidade na reação IMDA em sistemas hexahidroindenos.....	31
Esquema 20. Estereocontrole alílico na seletividade da reação IMDA.....	33
Esquema 21. Estereocontrole alílico na aproximação à indanomicina (2).....	33

Esquema 22. Estereocontrole alílico na seletividade da reação IMDA.....	34
Esquema 23. Estereocontrole alílico na seletividade da reação IMDA.....	34
Esquema 24. Síntese total biomimética da indanomicina (2).....	35
Esquema 25. Evidência da catálise enzimática Diels-Alderase do <i>alternari solani</i> na biossíntese da solanapirona A (123).....	36
Esquema 26. Evidência da catálise enzimática Diels-Alderase no <i>aspergillus terreus</i> na biossíntese da lovastatina (125).....	37
Esquema 27. (a) Resíduos catalíticos envolvidos na reação de formação do ácido macrofômico 131 . (b) Enzima cristalizada na presença do piruvato complexado ao íon Mg^{2+}	37
Esquema 28. Análise retrossintética da estavamicina (1).....	38
Esquema 29. Obtenção da amida de Weinreb α,β -insaturada 145	39
Esquema 30. Obtenção do <i>E,E,E</i> -trieno 133	40
Esquema 31. Reação IMDA do <i>E,E,E</i> -trieno 133	40
Esquema 32. Análise retrossintética da estavamicina (1).....	42
Esquema 33. Controle estereoquímico na reação IMDA na aproximação à síntese da estavamicina (1).....	44
Esquema 34. Obtenção do aldeído 144	46
Esquema 35. Obtenção das oxazolidinonas 167 e 168	46
Esquema 36. Reação de Michaelis-Arbuzov.....	47
Esquema 37. Obtenção do fosfonato 160	47
Esquema 38. Obtenção da imida 170	48
Esquema 39. Mecanismo da reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons.....	48
Esquema 40. Obtenção do aldeído 172	49
Esquema 41. Mecanismo para formação de iodeto vinílico com geometria <i>E</i>	50
Esquema 42. Obtenção da estanana 135	52
Esquema 43. Obtenção do <i>E,E,E</i> -dienodienófilo 154	53
Esquema 44. (a) Mecanismo alternativo para o acoplamento de Stille. (b) Estabilidade do $Pd_2(dba)_3$	54
Esquema 45. Dissociação dos ligantes do complexo $Pd(0)L_4$ em solução.....	55

Esquema 46. Tentativa de obtenção da estanana 175	57
Esquema 47. Obtenção do dienodienófilo 178	58
Esquema 48. Outra alternativa de obtenção do dienodienófilo 178	59
Esquema 49. Obtenção da cetoimida α,β -insaturada 183	63
Esquema 50. Obtenção do dienodienófilo 186	64
Esquema 51. Obtenção do pirano 187	64
Esquema 52. Tentativa de obtenção do álcool 189	66
Esquema 53. Mecanismo de formação da lactona 180 com DDQ.....	66
Esquema 54. Tentativa de obtenção do intermediário bicíclico 191	67
Esquema 55. Obtenção do aduto 194	69
Esquema 56. Obtenção do dienodienófilo 197	70
Esquema 57. Obtenção da lactona 180 a partir do aduto 198	72
Esquema 58. Obtenção da lactona 180 a partir do aduto 179	74
Esquema 59. Estabelecimento da estereoquímica relativa do isômero principal 180a ..	76
Esquema 60. Estabilidade do organolítio, por interação com o oxigênio do grupo protetor no pirrol 199	80
Esquema 61. Obtenção do pirrol 201	80
Esquema 62. Polimerização do pirrol 200 em meio ácido.....	82
Esquema 63. Outra alternativa de obtenção do álcool 203	82
Esquema 64. Obtenção do álcool 206	83
Esquema 65. Obtenção do álcool 206	85
Esquema 66. Análise retrossintética do fragmento C1-C8 da estavamicina (1).....	86
Esquema 67. Mecanismo proposto para a quebra de simetria.....	89
Esquema 68. Mecanismo proposto para a obtenção do ácido carboxílico 211	91
Esquema 69. Obtenção do aldeído (<i>Z</i>)- α,β -insaturado 217	92
Esquema 70. Proteção do álcool primário 163 com TESCl.....	92
Esquema 71. Obtenção do fosfonato 214	93
Esquema 72. Tentativa de proteção do álcool 222 com PMB.....	93
Esquema 73. Tentativa de proteção do álcool 163 com PMB.....	94
Esquema 74. Obtenção do aldeído (<i>E</i>)- α,β -insaturado 232	95

Esquema 75. Proposta de outra rota sintética.....	96
Esquema 76. Tentativa de obtenção da estanana 239	96
Esquema 77. Obtenção do iodoalceno 235	97
Esquema 78. Mecanismos de degradação para: (a) o CH_2I_2 , (b) o iodeto do iodometiltrifenilfosfônio 234	98
Esquema 79. Obtenção do alcino 237	98
Esquema 80. Obtenção do aldeído 217	99
Esquema 81. Obtenção do álcool alílico 231	99
Esquema 82. Obtenção do iodeto vinílico 235	99
Esquema 83. Perspectiva futura.....	100

1. INTRODUÇÃO

A preparação de produtos naturais complexos representa um grande desafio para o químico orgânico sintético. É uma tarefa que exige criatividade, inteligência e perseverança e tem como alicerce o contínuo desenvolvimento de metodologias sintéticas e o aperfeiçoamento constante das técnicas de análise orgânica.

Neste trabalho descrevemos nossos estudos sintéticos visando a obtenção do esqueleto carbônico de um produto natural, a estavamicina (**1**) (Figura 1), capaz de inibir moderadamente ($IC_{50} = 50 \mu M$)¹ o fator de transcrição chave BZLF1, um gene do vírus da herpes Espstein-Barr (EBV) que ativa o ciclo lítico viral (destrutivo) em células infectadas com EBV, que se encontram no ciclo latente (hibernante).

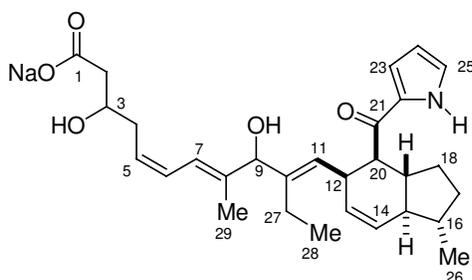


Figura 1. Estavamicina (**1**).²

1.1. O VÍRUS HERPES

Os vírus são agentes infecciosos, que não são considerados como seres vivos, pois não possuem o aparato metabólico para se reproduzirem fora de suas células hospedeiras.³ Estes podem ser classificados de acordo com seu tipo de genoma: RNA e DNA. Cerca de 100 espécies de herpesvírus já foram caracterizadas, pelo menos parcialmente, sendo que 7 delas afetam o homem, os quais possuem DNA como material genético (Tabela 1). Essas espécies de vírus são de grande interesse em clínica médica, pois em seres humanos, os vírus herpes causam diversos malefícios, variando desde simples lesões mucocutâneas até infecções fatais, além de estarem relacionados a alguns tipos de câncer.

¹ Miao, S.; Anstee, M. R.; Baichwal, V.; Park, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5699.

² A numeração adotada para os átomos segue a apresentada na referência 1.

³ www.rxlist.com/cgi/generic/acyclo.htm

A família *herpesviridae* é dividida em três subfamílias, os quais contêm os sete herpesvirus que afetam o homem, sendo as principais doenças associadas mostradas na Tabela 1.

Tabela 1. Herpesvírus que utilizam o homem como hospedeiro.

Família Herpesviridae			
Subfamília	Vírus	Símbolo	Doenças associadas
<i>Alphaherpesviridae</i>	vírus Herpes simples tipo 1	HSV 1	Vesículas ulcerativas nos lábios, língua e gengiva, infecção nos olhos e cérebro.
	Vírus Herpes simples tipo 2	HSV 2	Vesículas ulcerativas na região genital e perianal.
	vírus varicela- zoster	VZV	Vesículas ulcerativas no tronco e membros (catapora) e infecção no cérebro.
<i>Betaherpesviridae</i>	vírus citomegálico	CMV	Infecção nos olhos, rins e cérebro.
	vírus herpes humano tipo 6	HHV 6	Erupções cutâneas.
	vírus herpes humano tipo 7	HHV 7	Nenhuma até o momento.
<i>Gammapherpesviridae</i>	vírus Epstein-Barr	EBV	Mononucleose infecciosa, linfoma de Burkitt e carcinoma nasofaríngeo.

1.1.1. O VÍRUS HERPES SIMPLES (HSV)

Os herpes simples 1 e 2 (HSV)⁴ causam doenças recidivas, geralmente benignas, com lesões localizadas, sofrendo ataques recorrentes pelo resto da vida. As reativações podem ocorrer em intervalos de semanas ou meses, tornando-se cada vez maiores à medida que o indivíduo envelhece, podendo eventualmente cessar. O herpes tem a capacidade de infectar alguns tipos de células de forma lítica (destrutiva) e outros de forma latente (hibernante), sendo reativados em situações de fragilidade do indivíduo como estresse, febre, irradiação solar excessiva, imunossupressão, afetando principalmente a mucosa da boca ou região genital (Figura 2).

⁴ a) www.virologyj.com/content/2/1/78. b) Gaudio, A. C. Relações entre Estrutura Química e Atividade Biológica de Inibidores da Timidina-Cinase do Vírus Herpes Simples; Tese do Instituto de Química da UNICAMP, 1998.



Figura 2. Algumas manifestações clínicas do herpes (HSV): (a) herpes no contorno dos lábios, rosto, órgãos genitais e nádegas, (b) na forma de erupção de grupos de vesículas⁵ que, ao se romperem, provocam dor.⁶

Até o presente momento, não há cura para os indivíduos infectados com HSV, embora existam medicamentos antivirais, que ajudam a diminuir a periodicidade desses ataques e os sintomas da crise herpética.⁷ O fármaco de escolha no combate às infecções por HSV⁸ é o *aciclovir*, desenvolvido nos laboratórios da Wellcome e comercializado sob o nome de Zovirax[®] (Figura 3). O aciclovir é inibidor seletivo das enzimas TK e DNA-polimerase do HSV (essenciais para a replicação do DNA do vírus).

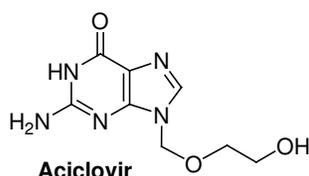


Figura 3. Inibidor da replicação do DNA do HSV.

1.1.2. VÍRUS HERPES EPSTEIN-BARR (EBV)⁹

Aproximadamente 15% da incidência de câncer humano no mundo está associado a infecções virais, causada pelo vírus herpes.¹⁰ O vírus Epstein-Barr (EBV) é uma das sete

⁵ Na forma de um conjunto de bolhas vermelhas e infeccionadas.

⁶ www.som.tulane.edu/classware/pathology/medical_pathology/New_for_98/ComprehensiveReviews/InfectiousDiseasePath.pdf

⁷ Meier, C.; Lomp, A.; Meerbach, A.; Wutzler, P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5157.

⁸ HSV1 e HSV2

⁹ a) Da Silva, G. N. Avaliação de polimorfismo de nucleotídeos simples (SNPs) na região promotora do gene da interleucina 10 em pacientes com Linfoma de Hodgkin, Dissertação de Mestrado da Universidade de Medicina de Botucatu-UNESP, **2004**. b) Pereira de Lima, M. A.; Rabenhorst, S. H. B. *Revista Brasileira de Cancerologia* **2006**, *52*, 87. c) LaJeunesse, D. R.; Brooks, K.; Adamson, A. L. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *333*, 438. d) Petosa, C.; Morand, P.; Baudin, F.; Moulin, M.; Artero, J.-P.; Müller, C. W. *Mol. Cell* **2006**, *21*, 565. e) Sinclair, A. J. *Trends Microbiol.* **2006**, *14*, 289. f) Alves, G.; Macrini, C. M. T.; Nascimento, P. de S.; Morais, J. C.; Ornellas, A. A. *Cancer Lett.* **2004**, *215*, 79. g) Miller, I. G., Jr; El-Guindy, A. *J. Natl. Cancer Inst.* **2002**, *94*, 1733.

espécies de herpesvírus que afetam o homem, membro da subfamília *gammaherpesviridae*, que está associado com várias doenças malignas, incluindo carcinomas nasofaríngeal, doença de Hodgkin, linfoma de Burkitt, doenças linfoproliferativas em pessoas que utilizam drogas imunossupressoras e, recentemente, tem sido discutido sua relação com câncer gástrico e de mama.^{9b,11,12}

O EBV foi descoberto, em 1964 por Epstein e Barr, através de análise em microscópio eletrônico de uma cultura de células, tiradas de um tumor conhecido como linfoma de Burkitt em um paciente africano.¹³ Poucos anos após a descoberta do EBV em 1968, este foi indicado como sendo o causador da mononucleose infecciosa. Seu genoma é constituído por DNA de fita dupla com aproximadamente 170000 pares de bases nitrogenadas e possui um tamanho um pouco superior a 100×10^6 daltons, com um potencial para codificar de 100 a 200 proteínas.

O EBV é conhecido, comumente, como o causador da chamada *doença do beijo*, pois é transmitido por via oral através da tosse, espirro, beijo e ao compartilhar utensílio de alimento.¹⁴ Atinge dois tipos de tecidos: tecidos *linfóides*, infectando linfócitos B e *epiteliais* da nasofaringe, orofaringe e glândulas salivares. O EBV é um microorganismo ubíquo que infecta parte da população mundial,¹⁵ principalmente na Ásia, África e nos Estados Unidos.

O vírus possui dois “estilos de vida”, na forma de infecção latente (hibernante) e na forma de infecção lítica (destrutiva). Após a infecção primária, o indivíduo permanece como portador vitalício do vírus na forma de infecção latente (hibernante) nos linfócitos B, que se encontram no sistema linfático (Figura 4b), nos quais alguns genes do EBV estão expressos, podendo se dar, geralmente, a reativação viral (lítica) em algum momento em que o corpo apresenta o sistema imunológico fraco.

¹⁰ Tsurumi, T. Relatório científico do Instituto de pesquisa central do câncer de Aichi, Japão, **2004-2005**.

¹¹ Hsu, J. L.; Glaser, S. L. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2000**, *34*, 27.

¹² Para revisões sobre EBV e BZLF1, ver: **a)** Miller, G. in “*Virology*”, Ed. By Fields, B. N., 2nd ed., Raven Press Ltd, New York, **1990**; Chapter 68, 1921. **b)** <http://pathmicro.med.sc.edu/virol/mono.jpg>

¹³ Epstein, M. A.; Achong, B. G.; Barr, Y. M.; Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt’s lymphoma, *Lancet* **1964**, *28*, 702.

¹⁴ Kieff, E.; Rickson, A. B. *Epstein–Barr virus and its replication*, in: Knipe, D. M.; Howley, P. M. et al. (eds.), *Fields Virology*, fourth ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2001**, 2511.

¹⁵ Callan, M.F. *Microbes Infect.* **2004**, *6*, 937.

Devido a fatores não totalmente esclarecidos, o EBV pode iniciar um ciclo lítico (destrutivo). O primeiro gene a ser expresso, nesse ciclo de reativação viral, é a proteína BZLF1 também conhecido como ZEBRA,¹⁶ que é um fator de transcrição que ativa uma cascata de eventos, originando a produção de outros genes do EBV (proteínas), requeridos para a replicação viral. Desse modo, novas partículas de vírus são produzidas e o indivíduo inicia o ciclo lítico com o desenvolvimento da doença mononucleose infecciosa (Figura 4a), caracterizada por quadro clínico de febre e patologias benignas ou malignas, nas quais ocorre proliferação de tecidos linfóides. Em outras palavras, inicia-se o processo de infecções no fígado, linfonodos no corpo e na boca (amídalas). Desse modo, o vírus EBV é detectado em secreções de orofaringe, nasofaringe e glândulas salivares.

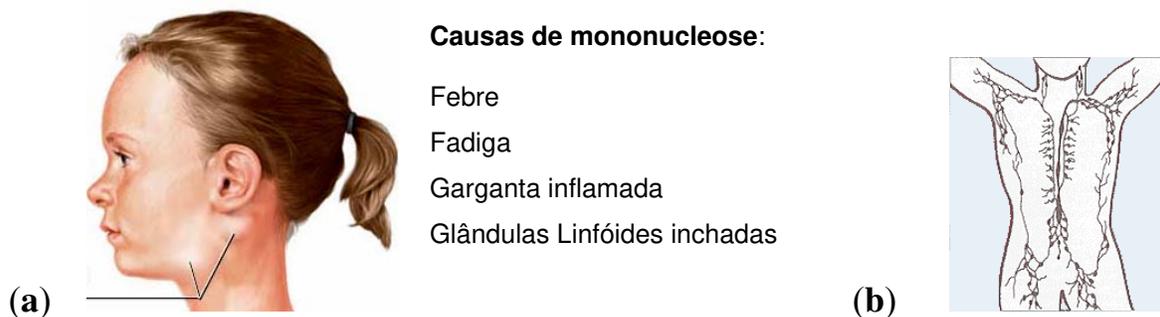


Figura 4. (a) Ilustra as causas da mononucleose. (b) Sistema linfático humano.

Pesquisas voltadas para o tratamento do herpes EBV envolvem a busca de inibidores contra o BZLF1 e, diferente do HSV, até hoje não existe vacina ou inibidor da replicação do DNA viral no tratamento do EBV. Também, não há explicações para a causa da reativação repentina do vírus hibernante no corpo de uma pessoa infectada, contudo, estudos estão sendo realizados para a cura dessa doença.

A estavamicina, assim como os análogos, podem ser importantes no combate ao vírus EBV, uma vez que é capaz de inibir moderadamente ($IC_{50} = 50 \mu M$)¹ o fator de transcrição chave BZLF1, um gene do vírus da herpes Epstein-Barr (EBV), que ativa o ciclo lítico viral (destrutivo).

¹⁶ Granato, M.; Farina, A.; Gonnella, R.; Santarelli, R.; Frati, L.; Faggioni, A.; Angeloni, A. *Virology* **2006**, 347, 109.

1.2. ISOLAMENTO DA ESTAVAMICINA

A estavamicina foi isolada como um pó branco amorfo em 1995,¹ de uma cultura líquida de *Streptomyces* sp. (Tularik 8349) numa amostra de terra na Índia. No mesmo ano, os autores elucidaram a configuração relativa deste produto natural.

A *Streptomyces* sp. foi colocada em 3 L de meio de cultura (glicose-lactose-farmamediapeptona) à 28 °C por 6 dias. A cultura foi extraída com AcOEt e obteve-se 1,32 g de resíduo orgânico, após remoção do solvente sob pressão reduzida. Um terço do extrato orgânico (0,44 g) foi dissolvido em MeOH/H₂O (50%) e lavado com hexano. Este extrato foi submetido a cromatografia CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência) em escala preparativa em uma coluna de fase reversa C18 (21 mm ID x 25 cm), usando um sistema de gradiente de solvente 0-100% MeOH/H₂O. O pico eluído à 95–100% MeOH/H₂O foi, posteriormente, purificado por CLAE semi-preparativa em coluna ciano (10 mm ID x 25 cm, 0 – 100% MeOH/H₂O), para fornecer 12 mg de estavamicina (**1**) pura.

1.3. ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL

A estavamicina (**1**) é um produto natural membro da pequena família dos pirrolocetoindanos, incluindo outros 4 compostos também isolados de *Streptomyces*: a indanomicina (**2**) (X-14547 A),¹⁷ A83094A (**3**),¹⁸ homoiindanomicina (**4**) e cafamicina (**5**) (Figura 5). Esses compostos contêm uma interessante subestrutura hexahidroindeno de fusão de anel *trans*, cuja rota biossintética envolve, provavelmente, um trieno em uma reação de cicloadição de Diels-Alder intramolecular.¹⁹

¹⁷ **a)** Westley, J. W.; Evans, R. H., Jr.; Liu, C.-M.; Hermann, T.; Blount, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6784. **b)** Westley, J. W.; Liu, C.-M. US Patent 4100171, **1978**.

¹⁸ Larsen, S. H.; Boeck, L. D.; Mertz, F. P.; Paschal, J. W.; Oocolowitz, J. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1170.

¹⁹ Stocking, E. M.; Williams, R. M. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3186; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078.

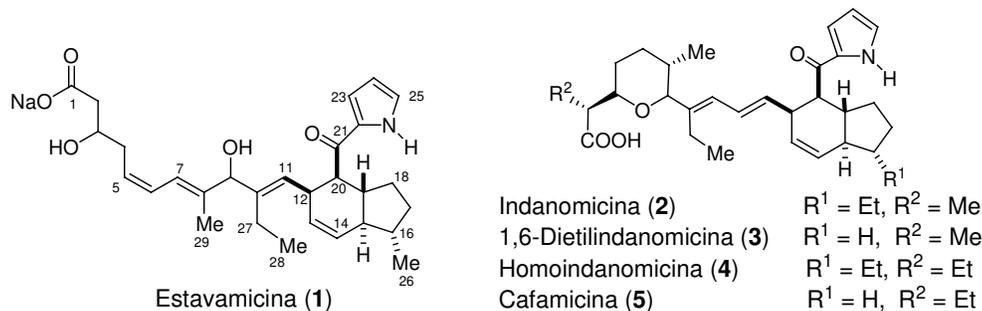


Figura 5. Compostos isolados da *Streptomyces sp.*

A estrutura de **1** foi determinada por uma série de análises espectroscópicas, como UV, HRFABMS, RMN¹H, RMN¹³C, COSY e NOE. Entretanto, seus centros em C3 e em C9, ainda não possuem configuração absoluta determinada.¹

O espectro de UV da estavamicina assemelhou-se ao da indanomicina (**2**), indicando que ambas possuem estruturas similares. O espectro de HRFABMS de **1** revelou a fórmula molecular C₂₉H₃₈NO₅Na, o que requer 11 sítios de insaturação, indicando que a estavamicina existe como um sal de sódio. As propriedades físico-químicas da estavamicina estão sumarizadas na Tabela 2.¹

Tabela 2. Propriedades Físico-Químicas da estavamicina (**1**).

Aparência	Sólido branco amorfo
[α] ₂₀ ^D	-179 (c 0,3; MeOH)
HRFABMS, [M +Na]	526,2579
F. M.	C ₂₉ H ₃₈ NO ₅ Na
FAB-MS (m/z)	m/z 526, 504 (100%), 464
UV (MeOH)	λ _{max} 289 (25,000), 244 (12,000), 206 (13,000) nm
IV (KBr) cm ⁻¹	IR ν _{max} 3649, 3002, 1704, 1638, 1610, 1411, 1053 cm ⁻¹
Solubilidade	MeOH

A presença de um anel pirrol substituído na posição 2 (C22 da estavamicina, Figura 5) foi consistente com uma coloração positiva na reação com 4-dimetilamoniocinamaldeído/HCl. O deslocamento da carbonila no espectro de RMN¹³C (δ 193 ppm) confirmou que o anel pirrol se liga ao restante da molécula na posição 2.

Os deslocamentos químicos no espectro de RMN¹³C entre os núcleos pirrolocetoidanos de **1** e **2** (Figura 5) eram muito similares, sugerindo que, em ambas as moléculas, a

estereoquímica era a mesma na porção carbocíclica. Isto foi confirmado por uma série de resultados de experimentos de NOE.

O espectro de RMN¹³C mostrou só 28 carbonos (3 x CH₃, 5 x CH₂, 7 x CH, 9 x =CH, 3 x =C_o, 1 x C=O) dos 29 requeridos pela fórmula molecular (Tabela 2).

Foi realizado um espectro de COSY, assistido por RMN¹H desacoplado e HMQC, revelando a maioria dos sistemas de *spin* da molécula (fragmentos **A-E**, Figura 6). As diversas correlações C/H de 2 a 3 ligações de HMBC colocaram uma atribuição fundamental na conexão das subestruturas **A-E**:

- O cruzamento de picos entre H20 (3,53 ppm) e C21 (193 ppm) indica a união entre o grupo cetopirrol e o núcleo indano, o que fornece a conectividade entre os fragmentos **A** e **C**.
- O cruzamento de picos a longo alcance entre H9 e 6 carbonos adjacentes (C7, C8, C10, C11, C27 e C29) fornece a conectividade entre os fragmentos **A** e **B** através do fragmento **D**, bem como do fragmento **E** a C10.

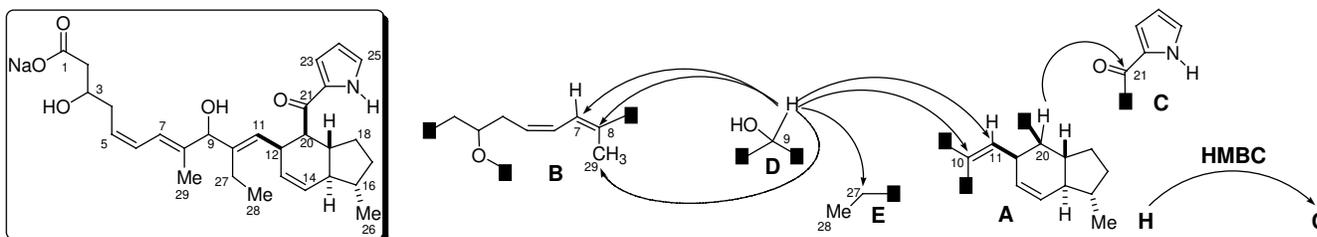


Figura 6. Fragmentos **A-E** da estavamicina (**1**) revelados pelo espectro COSY e assistido por RMN¹H desacoplado.

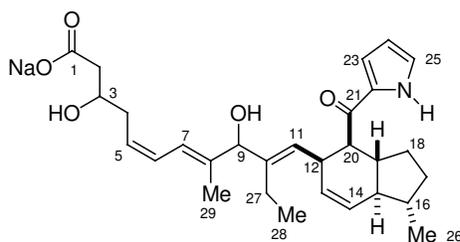
Em DMSO-d₆, observou-se uma troca de sinal de hidrogênios associada à presença do grupo OH no carbono oxigenado em C9. Assim, o agrupamento dos fragmentos (**A-E**) apresentou uma fórmula molecular de C₂₈H₃₇NO₃, justificando todos os carbonos e hidrogênios, observados no espectro de RMN. Entretanto, a fórmula molecular da estavamicina exige o grupo CHO₂Na adicional. Isto pode ser concretizado via a ligação do grupo CO₂Na ao C2 e o hidrogênio restante ao oxigênio em C3. A presença do grupo carbonila, ligado ao C2, foi sustentada por duas evidências:

- O cruzamento de picos entre os hidrogênios metileno em C2 e o sinal de carbono em C1 (C=O, 178 ppm, sinal apropriado para carboxilatos) no espectro HMBC.

- A metilação da estavamicina com MeI/acetona, assinalou no espectro de RMN¹H um singlete referente a um grupo CO₂Me em C1.

Os dados de RMN¹H, RMN¹³C, COSY, NOE e HMBC da estavamicina são apresentados na Tabela 3, juntamente com sua estrutura numerada.¹

Tabela 3. Dados de RMN de ¹H e ¹³C para a estavamicina (**1**).



Deslocamentos químicos de ¹ H e ¹³ C para a estavamicina						
C#	Grupo	$\delta^1\text{H}$ (mult, n ^o H, J (Hz)) [*]	$\delta^{13}\text{C}$	COSY	NOE	HMBC
1	CO		~178			
2	CH ₂	2,37 (m; 1H); 2,26 (dd; 1H; 14,3; 8,2)	43,99	H3	H3	C1; 3
3	CH	3,96 (sl)	70,14	H2; 4	H4; 5	
4	CH ₂	2,37 (m; 2H)	36,16	H3; 5		C2; 3; 6
5	CH	5,49 (dt; 1H; 10,6; 7,4)	127,87	H4;6		C7
6	CH	6,26 (tl; 1H; 11,3)	127,36	H5;7	H5; 29	C4; 8
7	CH	6,37 (dl; 1H; 11,3)	121,08	H6	H4; 9	C5; 9; 29
8	C _q		139,87			
9	CH	4,28 (sl; 1H)	81,61		H7; 11; 27; 28; 29	C7; 8; 10; 11; 27; 29
10	C _q		142,10			
11	CH	5,35 (d; 10,4)	127,21	H12	H9; 19	C9; 10; 20; 27
12	CH	3,66 (ml)	41,29	H13; 20	H13; 20; 27; 28	C10; 20
13	CH	5,44 (ddd; 1H; 9,9; 4,0; 1,6)	131,06	H12; 14		C20
14	CH	5,91 (d; 1H; 9,9)	129,01	H13	H13, 15,26	C12; 16
15	CH	1,56 (m; 1H)	52,76	H16; 19		
16	CH	1,58 (m; 1H)	38,26	H15; 17; 26		
17	CH ₂	$\alpha=2,00$ (m; 1H) $\beta=1,25$ (m; 1H)	33,23	H16; 17 β ; 18 H16; 17 α ; 18	H15; 17 β H16; 17 α ; 18 β	C15; 18; 26 C15; 18; 26
18	CH ₂	$\alpha=2,00$ (m; 1H) $\beta=1,10$ (m; 1H)	28,06	H17; 18 β ; 19 H17; 17 α ; 19		
19	CH	2,00 (m; 1H)	41,92	H15; 18; 20		
20	CH	3,51 (dd; 1H; 11,3; 6,3)	53,04	H12; 19	H12; 15; 23	C11; 12; 21
21	CO		193,00			
22	C _q		133,25			
23	CH	7,04 (dd; 1H; 3,9; 1,4)	118,04	H24; 25		C25
24	CH	6,21 (dd; 1H; 3,9; 2,5)	111,17	H23; 25		C22; 25
25	CH	7,01 (dd; 1H; 2,5; 1,4)	126,48	H23; 24		C22; 23; 24
26	CH ₃	1,05 (d; 3H; 5,8)	19,04	H16		C15; 16; 17
27	CH ₂	1,70 (m; 1H); 1,60 (m; 1H)	20,62	H28	H9; 13; 28	C9; 10; 11; 28
28	CH ₃	0,52 (t; 3H; 6,8)	14,43	H27	H9, 12,13, 27	C10, 27
29	CH ₃	1,47 (s; 3H)	13,29		H6, 9, 11, 28	C7, 8, 9

*Deslocamentos químicos em CD₃OD

Observou-se então, que a estavamicina (**1**) e a indanomicina (**2**) possuem a mesma cadeia carbocíclica, sendo que a diferença está no substituinte R¹, que é metil em **1** e etil em **2** (Figura 5). Porém, há uma diferença significativa na cadeia lateral. A cadeia lateral com o fragmento tetrahidropirano (THP) dos pirrolocetoindanos precedentes (**2-5**, Figura 5) poderia ser prevista, como sendo derivada de um ataque nucleofílico da hidroxila em C3 sobre C7 (da estavamicina), para formar o anel tetrahidropirano e conjugar as duplas ligações de C8-C11.

A estavamicina apresenta-se estável sob a forma de um sólido, assim como solubilizada em MeOH e, rapidamente, decompõe-se produzindo uma mistura complexa, quando em contacto com traços de ácido. Isto é, provavelmente, devido à presença do álcool dialílico em C9. Com a protonação em C9-OH, um ataque nucleofílico (inter ou intramolecular) em C5, C7 ou C11 poderia causar a saída da hidroxila em C9 e, após a migração da ligação dupla, formar uma conjugação estendida.

Provavelmente, devido a sua complexidade e instabilidade, não há nenhuma síntese dessa molécula descrita até o momento.

A estavamicina contém um sistema biciclo[4.3.0]nonano, cuja síntese pode ser planejada através da reação de cicloadição de Diels-Alder. Um problema a se superar na síntese de um biciclo[4.3.0]nonano, é ter a certeza que o isômero correto seja formado: o biciclo de fusão *cis* ou de fusão *trans*. Com isso, o mais importante é entender os fatores que afetam a seletividade *trans/cis*, uma vez que existe um extenso número de variáveis envolvidas.

1.4. REAÇÃO DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR (IMDA)²⁰

A cicloadição de Diels-Alder constitui uma das metodologias sintéticas das reações pericíclicas,²¹ mais úteis, adaptáveis e versáteis na preparação de compostos cíclicos na síntese orgânica moderna.^{21b} A reação de Diels-Alder é uma cicloadição conhecida há

²⁰ Notação adotada do inglês: IMDA = intramolecular Diels-Alder

²¹ a) Fleming, I. *Pericyclic Reactions*, Oxford, New York, **1999**. b) Oppolzer, W. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press, Oxford, **1991**, V. 5.

cerca de 80 anos²² e tem capacidade de gerar duas novas ligações carbono-carbono e, até, quatro centros quirais contíguos em uma única etapa.

Há um contínuo interesse nas reações de Diels-Alder intramoleculares (IMDA), tanto no campo da síntese orgânica,²³ quanto na biossíntese.^{19,24} Uma boa avaliação e entendimento da preferência estereoquímica das reações IMDA é o pivô do sucesso nas aplicações sintéticas e raciocínios biossintéticos. A natureza concertada e suprafacial do processo de formação de ligação, permite a geração de quatro produtos estereoisoméricos, que são relacionados em *endo/exo*.

Sua alta *regio* e *estereosseletividade* de modo previsível através da escolha adequada de um substrato, que contém o dieno e o dienófilo, separados por uma cadeia de três ou mais átomos de carbono, permite a rápida montagem de um composto policíclico, resolvendo complicados desafios sintéticos.²⁵

A reação de Diels-Alder é uma cicloadição [4+2] que ocorre sob condições térmicas (Figura 7a)²⁶ e, freqüentemente, com demanda normal de elétrons, na qual o dieno é rico em elétrons e o dienófilo é deficiente. Os orbitais moleculares envolvidos são o HOMO (orbital molecular ocupado de maior energia) do dieno e o LUMO (orbital molecular vazio de menor energia) do dienófilo. Desse modo, o HOMO e o LUMO são induzidos a interagir na reação, levando ao produto (Figura 7b).

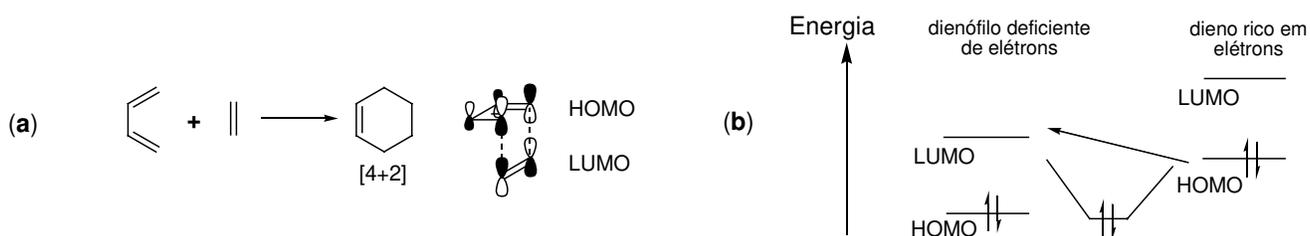


Figura 7. (a) Reação [4+2] de simetria permitida. (b) Interação dos orbitais HOMO e LUMO.

²² a) Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98. b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668.

²³ Bear, B. R.; Sparks, S. M.; Shea, K. J. *Angew. Chem.* **2001**, 113, 864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 820.

²⁴ a) Pohnert, G. *ChemBiochem* **2001**, 2, 873. b) de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Angew. Chem.* **2004**, 116, 162; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 160.

²⁵ Takao, K.; Munakata, R.; Tadano, K. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779.

²⁶ Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London, **1976**, 120.

A versão da reação IMDA possui diferentes vantagens, quando comparada com a versão intermolecular. As reações intramoleculares procedem através de um estado de transição altamente ordenado, que refletem numa maior entropia de ativação negativa que na versão intermolecular. Somado à utilização de dienos ativados, dienófilos ativados ou ambos os componentes ativados, a reação IMDA pode ser realizada até a baixas temperaturas.²⁷

1.4.1. CONCEITOS DE ASSINCRONIA NO ESTADO DE TRANSIÇÃO NAS REAÇÕES IMDA

Assume-se que a reação de Diels-Alder segue um mecanismo concertado,²⁸ entretanto, outros mecanismos como dirradicalares ou dipolares já foram descritos.²⁹ Houk e colaboradores³⁰ propuseram um modelo que propõe o mecanismo concertado, porém com “*assincronia por torção*” (twist asynchrony).^{27c} Este modelo explica que a seletividade da reação é, freqüentemente, controlada pelas diferentes velocidades na formação das ligações externa e interna no estado de transição (Figura 8). Além disso, o modelo assume que tanto o dieno quanto o dienófilo do trieno devem-se colocar coplanares, um sobre o outro (de modo a aproximar os orbitais HOMO do dieno e o LUMO do dienófilo, Figura 8), antes que a formação da ligação possa ocorrer.



Figura 8. Tipos de ligações e modos assincrônicos, na aproximação do dieno ao dienófilo na reação IMDA.

²⁷ **a)** Craig, D. in *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie*; eds. Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.; Thieme: Stuttgart **1995**, vol. *E21c*, 2872. **b)** Roush, W. R. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, 5, 513. **c)** Ciganek, E. *Org. React.* **1984**, 32, 1. **d)** Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brocksom, U. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 597. **e)** Craig, D. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 187.

²⁸ Vijaya, R.; Sastry, G. N. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2002**, 618, 201.

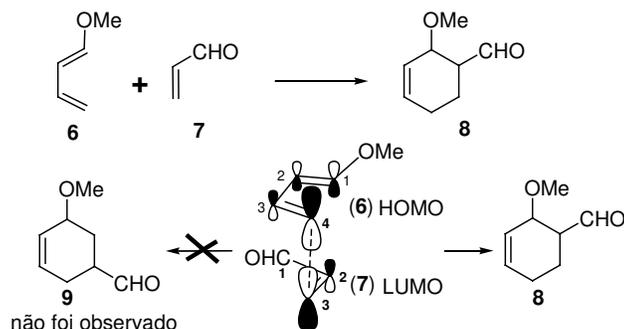
²⁹ **a)** Martin, S.; Tu, C.; Chou, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5274. **b)** Martin, S.; Chou, T.; Tu, C. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3823. **c)** Harirchian, B.; Bauld, N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 927.

³⁰ **a)** Houk, K. N.; Brown, F. K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2297. **b)** Diedrich, M. K.; Klärner, F.-G.; Beno, B. R.; Houk, K. N.; Senderowitz, H.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10255.

1.4.2. REGIOSSELETIVIDADE NA REAÇÃO IMDA E SUA CLASSIFICAÇÃO

A reação de Diels-Alder intermolecular do dieno **6** com o dienófilo **7** leva unicamente ao regioisômero **8** (Esquema 1).²⁶ Esta regiosseletividade pode ser explicada através da interação do HOMO do dieno com o LUMO do dienófilo. A interação será mais forte (linha pontilhada, entre C4-**6** e C3-**7**) entre o orbital em cada molécula com o maior valor de coeficiente, levando ao produto **8** como descrito (Esquema 1).

Esquema 1. Orbitais de fronteira envolvidos na regiosseletividade da reação [4+2].



A reação IMDA normalmente não apresenta o mesmo nível de regiosseletividade, que pode ser alcançada na reação intermolecular. O comprimento da cadeia carbônica, que une o dienófilo e o dieno, restringe as diferentes possibilidades de aproximação do dieno ao dienófilo, baseadas no ponto de conexão do dieno ao dienófilo. As reações IMDA podem ser divididas em duas categorias: tipo I (Figura 9) e tipo II (Figura 10). O tipo I envolve um trieno, o qual contém o dienófilo ligado ao dieno terminal através de uma cadeia carbônica de três ou quatro átomos (Figura 9), podendo fornecer dois produtos: o cicloaduto com fusão *trans* e o *cis*. Quando a cadeia carbônica (de conexão), entre o dieno e o dienófilo, é igual ou maior que 10 átomos de carbono, poderá formar produtos com cabeça de ponte.^{31,32}

³¹ a) Corey, E. J.; Petrzilka, M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 2537. b) Bailey, S.; Thomas, E.; Turner, W.; Jarvis, J. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 474.

³² Ramamurthy, V.; Liu, R. S. H. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3435.

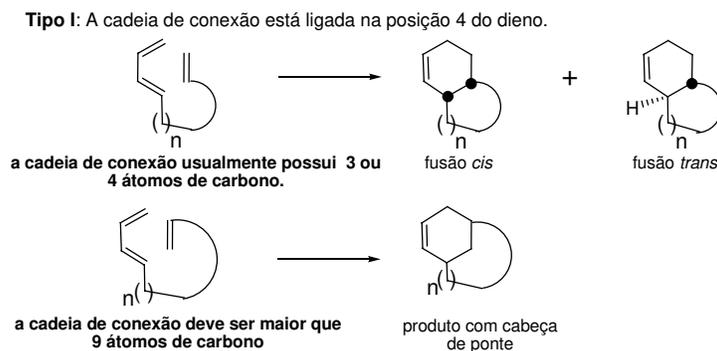


Figura 9. Reação IMDA tipo I.

Na reação IMDA tipo II, o dienófilo está ligado na posição interna ao dieno, através de uma cadeia carbônica de conexão (Figura 10). Nesta tese, será abordada somente a reação IMDA do tipo I.

Tipo II: A cadeia de conexão está ligada na posição 3 do dieno.

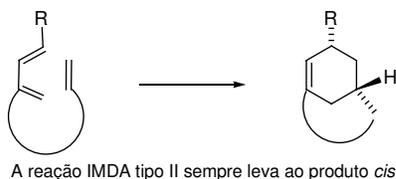


Figura 10. Reação IMDA tipo II.^{33,34}

1.4.2.1. ESTADO DE TRANSIÇÃO *anti* e *syn*^{35,30b}

O dienófilo ligado ao terminal do *E*-diene através de uma cadeia carbônica de conexão com três átomos, pode aproximar-se ao *E*-diene por dois estados de transição (**ET**): representados como *anti-ET* e *syn-ET* (Figura 11).

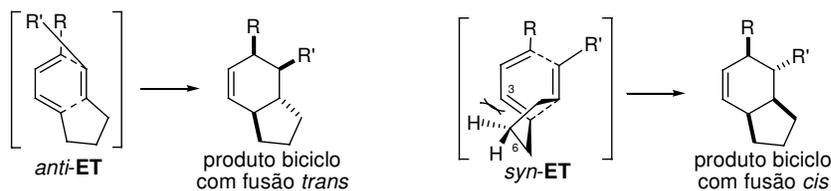


Figura 11. Estados de Transição *anti* e *syn* de um *E,E,E*-nonatrieno na reação IMDA.

³³ Shea, K. J.; Gauthier Jr., D. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7311.

³⁴ Para uma revisão da reação de Diels-Alder intramolecular tipo II, ver: Bear, B. R.; Sparks, S. M.; Shea, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 820.

³⁵ a) House, H. O.; Cronin, T. H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1061. b) Roush, W. R.; Ko, A. I.; Gillis, H. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4264. c) Wu, T.-C.; Houk, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2293. d) Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4008. e) Roush, W. R.; Gillis, H. R.; Ko, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2269.

No *E*-dieno, o *anti*-**ET** é favorecido do ponto de vista estéreo, uma vez que o *syn*-**ET** apresenta interações não ligantes entre C3 e C6. Desse modo, combinações estéreas e fatores eletrônicos determinam a estereoquímica das reações IMDA.

Embora a reação IMDA seja concertada, a formação da ligação no **ET** não é sincronizada. No *anti*-**ET**, a formação da ligação interna está mais adiantada que a formação da ligação periférica ou externa. No *syn*-**ET**, a formação da ligação externa está mais adiantada que a formação da ligação interna (Figuras 8, 11 e 12).³⁶

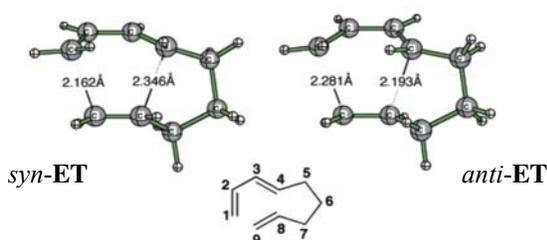


Figura 12. Cálculos de DFT (B3LYP/6-31+G(d)) para os *anti*-**ET** e *syn*-**ET**.

Os orbitais moleculares da reação IMDA tipo I (com demanda normal de elétrons) são mostrados na Figura 13a. A cicloadição pode ser ativada, diminuindo a energia do LUMO do dienófilo,²⁶ ao colocar um substituinte retirador de elétrons (EWG).³⁷ Igualmente, o HOMO do dieno pode ser ativado pela presença de um substituinte doador de elétrons (ERG), que leva a um aumento na energia desse orbital.³⁷ A presença desses substituintes diminui a energia de ativação do **ET** da reação, o que induz a uma maior interação dos orbitais (HOMO do dieno e LUMO do dienófilo), resultando em uma reação mais branda e rápida (Figura 13a).

Outra forma de diminuir a energia de ativação do **ET** é com a utilização de um ácido de Lewis, pois causa uma polarização, que leva ao incremento da reatividade e permite que a reação seja realizada em temperaturas mais baixas, com maior rendimento e régio-estereosseletividade (Figura 13b). Entretanto, já foram encontrados problemas de polimerização de trienos na cicloadição IMDA, quando se utilizou um ácido de Lewis.³⁸

³⁶ Cálculos DFT (teoria de funcional de densidade) em fase-gasosa (B3LYP/6-31+G(d)): Cayser, T. N.; Paddon-Row, M. N.; Moran, D.; Payne, A. D.; Sherburn, M. S.; Turner, P. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 5561.

³⁷ Notação em inglês: EWG = electron withdrawing groups e ERG = electron releasing groups.

³⁸ **a)** Roush, W. R.; Gillis, H. J. *Org. Chem.* **1980**, *45*, 4267. **b)** Selkälä, S. A.; Koskinen, A. M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1620.

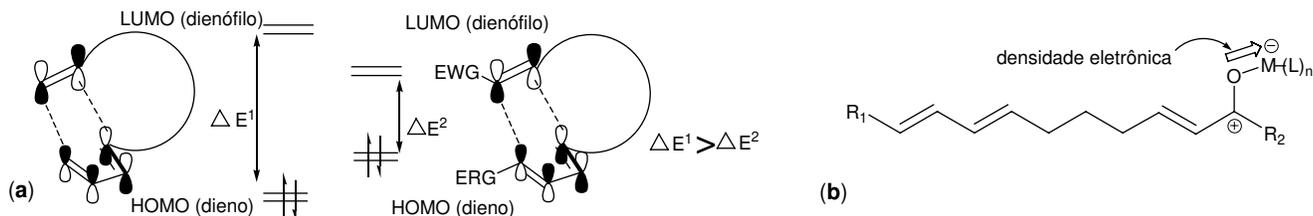
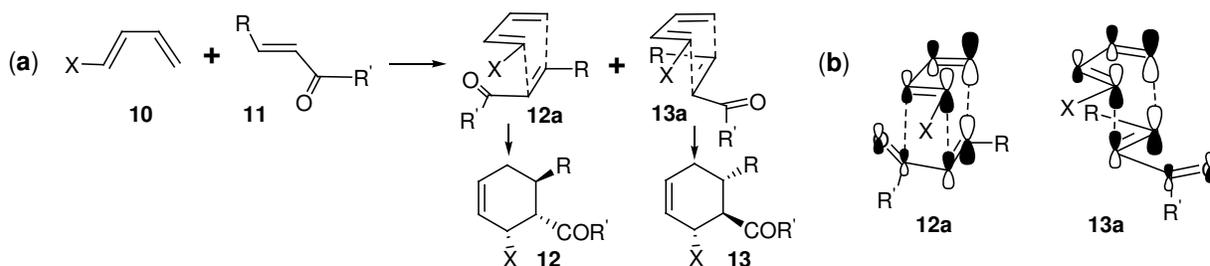


Figura 13. (a) Variação dos níveis de energia dos orbitais LUMO e HOMO em função dos substituintes EWG e ERG, respectivamente. (b) A característica polarização do dienófilo de 2-4 ligações.

1.4.3. DIASTEREOSSELETIVIDADE NA REAÇÃO IMDA

A reação de Diels-Alder intermolecular, entre os compostos **10** e **11**, pode fornecer dois isômeros geométricos: um isômero com os substituintes X e COR' em uma relação *syn*-**12** e, outro, em relação *anti*-**13** (Esquema 2a). O emprego de compostos carbonilados α,β -insaturados, como dienófilos, pode induzir ao aumento da seletividade para a síntese do composto **12**. Nesta situação, o composto **12** é formado preferencialmente com relação ao **13**, devido a um efeito conhecido como “Alder *endo*”²⁶ (Esquema 2b).

Esquema 2. (a) Influência dos compostos carbonilados α,β -insaturados como dienófilos na diastereosseletividade da reação [4+2]. (b) Previsão da diastereosseletividade através do efeito “Alder *endo*”.

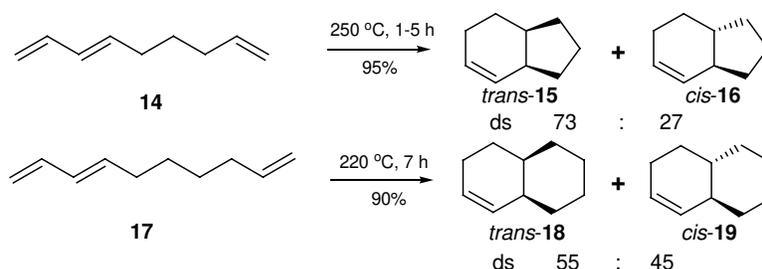


A sobreposição adicional, favorável, de orbitais de fronteira no *endo*-ET em **12a**, entre o orbital π no dieno e o orbital π na carbonila, resulta em uma estabilização, que favorece este estado de transição e fornece o composto **12**. Este tipo de efeito é conhecido como o efeito de interação *secundária de orbitais*, por não estar envolvido diretamente em nenhum dos centros de reação do composto.

A diastereosseletividade, também, está presente nas reações intramoleculares e o efeito Alder *endo* pode ser implementado da mesma maneira. Entretanto, a formação da ligação não sincronizada, entre outros fatores, pode levar a um resultado inesperado.

Tanto nos sistemas nonatrieno quanto nos decatrieno desativados, há preferência para os cicloadutos de fusão *cis*, racionalizados em termos de um **ET** não sincronizado (Figura 8),^{39,36} que é menos pronunciado para os sistemas decatrieno. Porém, a proporção dos produtos pode aumentar ou, até, ocorrer inversão do produto principal através do uso de certos substituintes no trieno (Esquema 3).^{30a,40,35e}

Esquema 3. Reação de cicloadição [4+2] nos trienos não ativados.



A presença de um grupo retirador de elétrons (EWG, CO₂Me) no dienófilo favorece o produto de fusão *trans* (sistemas nonatrieno, Esquema 4)^{38a,41,35e} devido à polarização da dupla ligação, que faz com que o coeficiente do orbital molecular LUMO do β -C do grupo carbonila seja maior que do α -C. Isto leva à formação mais rápida da ligação interna que da ligação periférica no **ET** (Esquema 4). Inicialmente, fatores estéereos e outras interações não ligantes são desenvolvidos no **ET**, e aquele que apresenta maior caráter ciclopentanóide-*trans* torna-se mais estável por efeito estereoeletrônico. Isto é resultado de uma *assincronia por torção* (twist asynchronicity), a qual aplica uma torção na formação da ligação interna. De modo análogo, se o dieno for substituído na parte terminal por um grupo ERG, o coeficiente HOMO seria maior, assim como a seletividade *trans*.

Assumindo que a interação *secundária* de orbitais estabiliza o *endo-ET*, espera-se maior seletividade a favor do produto de fusão *trans* a partir do trieno **20**. Entretanto, a

³⁹ a) Lin, Y.-T.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2269. b) Raimondi, L.; Brown, F. K.; Gonzales, J.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4796. c) Brown, F. K.; Singh, U. C.; Kollman, P. A.; Raimondi, L.; Houk, K. N.; Bock, C. W. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4862.

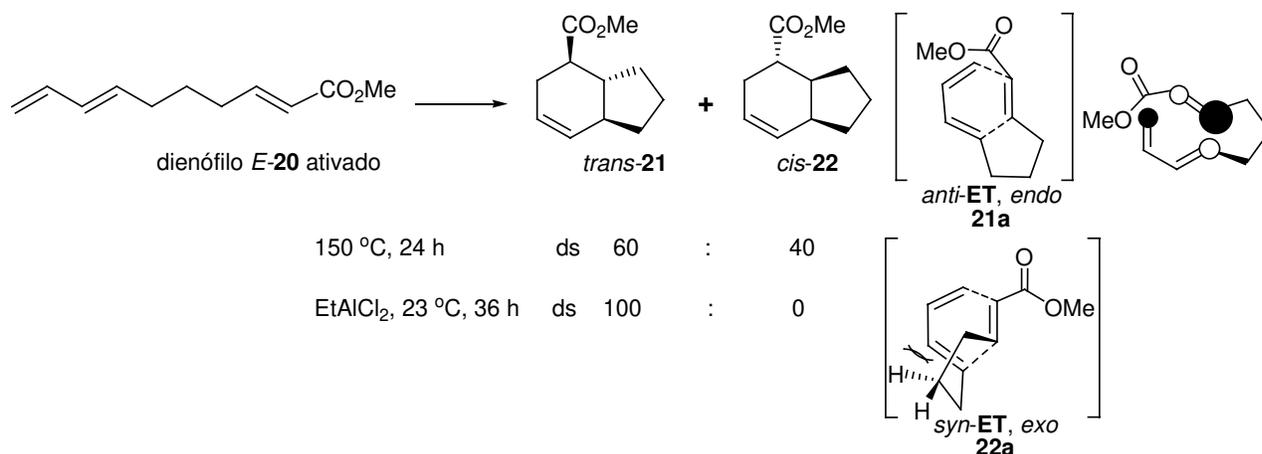
⁴⁰ Roush, W. R.; Peseckis, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6696.

⁴¹ Roush, W. R.; Essinfeld, A.; Warmus, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2447.

proporção observada, entre os isômeros **21** e **22**, foi apenas de 60:40 (**21:22**/60:40, Esquema 4). A ausência do controle promovido pela interação *secundária* de orbitais, que levou ao fracasso da regra *endo* para o trieno **20** não foi surpreendente, visto que, estudos de reações de Diels-Alder, envolvendo dienos e dienófilos acíclicos, mostraram que esta regra funciona bem a baixas temperaturas.⁴²

A utilização de ácidos de Lewis pode afetar dramaticamente a diastereosseletividade da reação IMDA. Isto foi observado com o trieno **20**, que foi ativado com o ácido de Lewis EtAlCl₂,^{35e} o qual levou unicamente ao cicloaduto *trans*-**21** à 23 °C (**21:22**/100:00, Esquema 4), favorecido por fatores estereoeletrônicos (regra *endo*, Esquema 4).^{35e} Esse aumento da seletividade, utilizando ácido de Lewis (interação do grupo carbonila e o ácido de Lewis), foi uma consequência do controle pela interação *secundária* de orbitais.

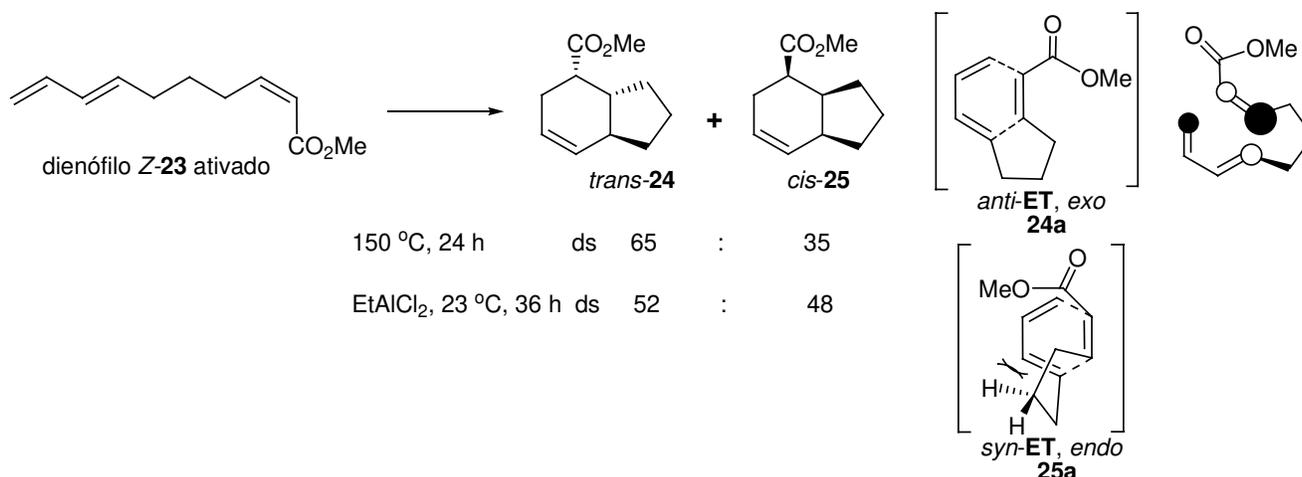
Esquema 4. Reação de cicloadição [4+2] do *E,E,E*-nonatrieno ativado.



A ausência do controle da interação *secundária* de orbitais na reação IMDA do trieno **23** à 150 °C, também foi observada (**24:25**/65:35, Esquema 5). Entretanto, ao contrário do observado com o trieno **20** na presença do EtAlCl₂, com o trieno **23**, contendo geometria *Z* para a ligação dupla do dienófilo, o aumento do controle da interação *secundária* de orbitais foi insuficiente para superar os fatores estéreos presentes no *syn*-ET (**24:25**/52:48, Esquema 5). Conseqüentemente, o trieno **23**, na presença do ácido de Lewis, levou ao produto *trans*-**24** por interações estéreas e ao produto *cis*-**25** por fatores eletrônicos.

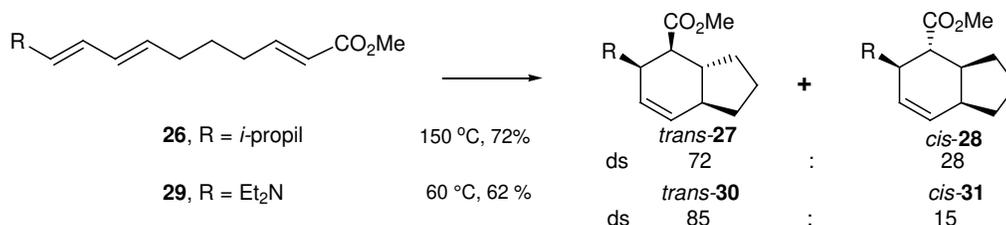
⁴² Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 179.

Esquema 5. Reação de cicloadição [4+2] do *Z,E,E*- nonatrieno ativado.



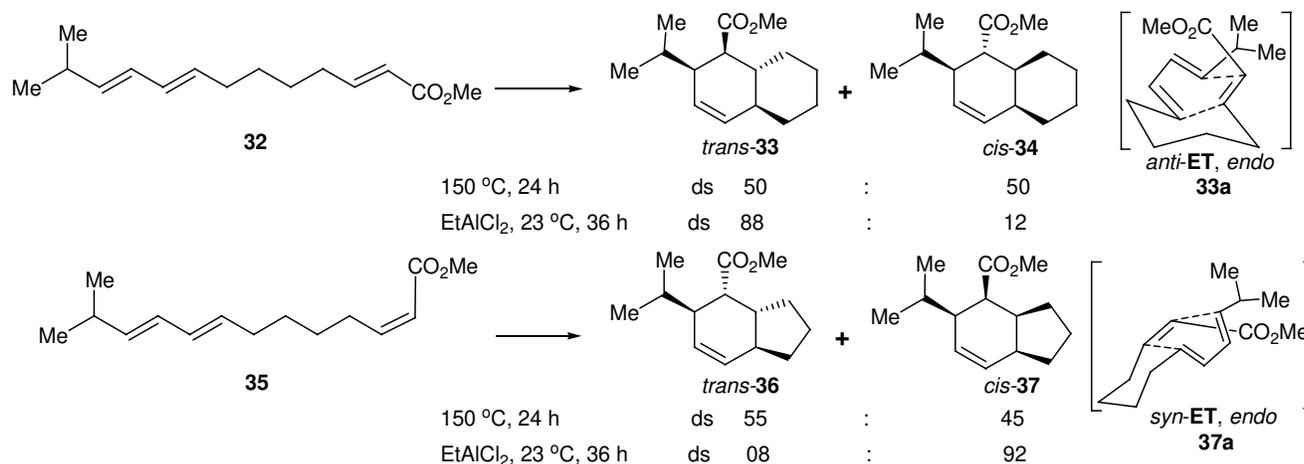
Um substituinte mais volumoso, como a *i*-propila na posição terminal no dieno **26**, muda levemente a seletividade na reação IMDA à 150 °C (**27:28**/72:28, Esquema 6). O grupo dietilamino, como substituinte terminal no dieno do trieno **29**, aumenta consideravelmente a seletividade *trans* (**30:31**/85:15, Esquema 6).^{30a,35b}

Esquema 6. Influência do substituinte na diastereosseletividade da reação IMDA.



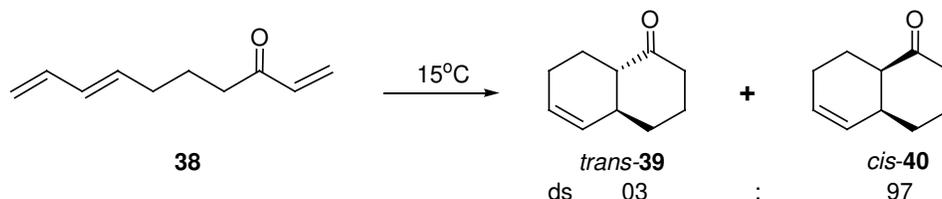
A adição de um grupo retirador de elétrons, como o CO₂Me no dienófilo em sistemas decatrieno (**32** e **35**, Esquema 7), não levou a um aumento da proporção dos produtos na reação IMDA (Esquemas 3 e 7), já que o efeito assincrônico e fatores estéreos são menos pronunciados, comparado com o caso de sistemas nonatrieno (Figura 11).⁴³ A utilização do ácido de Lewis promove o aumento da proporção do produto *endo* (*trans-33* e *cis-37*, Esquema 7), uma vez que as reações são controladas pela interação *secundária* de orbitais, que estabiliza o *endo-ET*.

⁴³ Roush, W. R.; Gillis, H. R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4825.

Esquema 7. Reação IMDA de decatrienos ativados.


Em geral e especialmente a altas temperaturas, a regra *endo* provou não ser confiável ao predizer os resultados nas reações IMDA, particularmente, para trienos contendo cadeias carbônicas com conexão de três átomos.

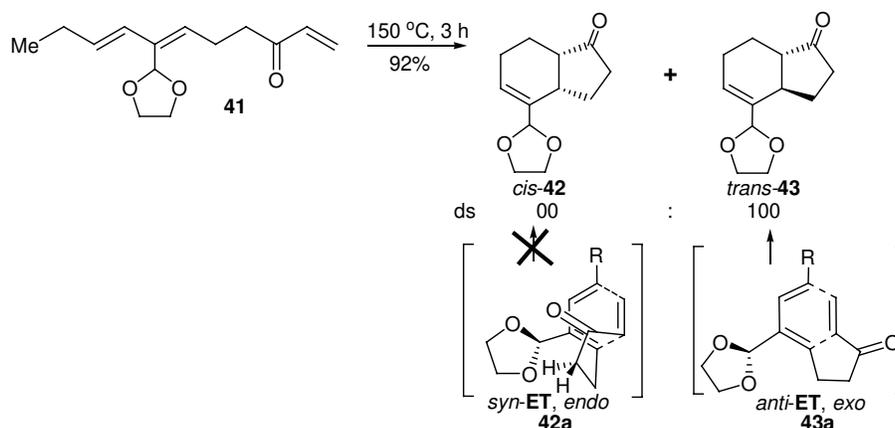
Muitas maneiras de melhorar a seletividade de um isômero particular já foram investigadas. Um exemplo foi utilizando carbonilas internas (que formam parte da cadeia de conexão), como no caso da cetona **38**, que na reação IMDA fornece, preferencialmente, o isômero *cis-40* (*trans-39*:*cis-40*/03:97, Esquema 8).⁴⁴

Esquema 8. Diastereosseletividade na reação IMDA.


Substituintes internos no dieno do nonatrieno **41** podem aumentar de maneira drástica a diastereosseletividade da reação em direção ao isômero de fusão *trans* (**43**, Esquema 9).⁴⁵

⁴⁴ a) Oppolzer, W.; Snowden, R. L.; Simmons, D. P. *Helv. Chim. Acta.* **1981**, *64*, 2002. b) Zschiesche, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 1086. c) Stork, G.; Saccomano, N. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2087. d) Kim, P.; Nantz, M. H.; Kurth, M. J.; Olmstead, M. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1831.

⁴⁵ Ichihara, A.; Kimura, R.; Yamara, S.; Sakamura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6353.

Esquema 9. Influência do substituinte na diastereosseletividade da reação IMDA.

Quando se realiza a reação de Diels-Alder à temperaturas baixas e na presença de um ácido de Lewis, o substrato fornece, geralmente, em maior proporção, os produtos *endo* I e *endo* II do que os produtos *exo* I e *exo* II. Em seguida, se um substituinte quiral for colocado na cadeia carbônica de conexão dos dois centros reativos ou dentro deles (dieno e dienófilo), o substrato se torna quiral. Dessa maneira, a reação torna-se *diastereosseletiva* e não *enantiosseletiva* (no caso de um substrato aquiral que fornece exclusivamente os produtos *endo* I e *endo* II) e, provavelmente, a reação será direcionada por este estereocentro. Dessa forma, na ocasião em que se fizer o planejamento sintético deve-se levar em consideração este estereocentro.

Há muitos exemplos na literatura de diastereosseletividade nas reações IMDA, sendo que o tipo mais comum é aquele onde um ou mais estereocentros no precursor acíclico são utilizados para transmitir estereoquímica (relay of stereochemistry) aos novos centros quirais formados na reação.⁴⁶ Estas reações são extremamente úteis, quando o elemento quiral (interno)⁴⁷ está presente no alvo de interesse (Esquema 10). Entretanto, quando o elemento quiral é externo (*auxiliar quiral*, o qual é conectado no terminal do dienófilo ou dieno) é algo limitado porque às vezes são dificilmente removíveis.

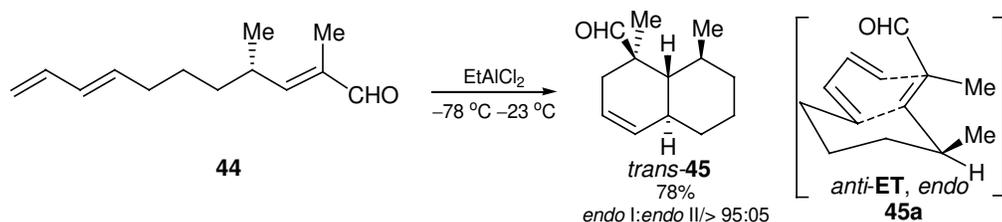
No Esquema 10 observa-se o centro quiral na posição γ em **44**, que exerce um controle estereoquímico nos novos centros formados no bicyclo *trans*-**45** com alta

⁴⁶ **a)** Tanaka, N.; Suzuki, T.; Hosoya, Y.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6488. **b)** Hosokawa, S.; Seki, M.; Fukuda, H.; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2439. **c)** Heckrodt, T. J.; Mulzer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4680. **d)** Motozaki, T.; Sawamura, K.; Suzuki, A.; Yoshida, K.; Ueki, T.; Ohara, A.; Munakata, R.; Takao, K.-i.; Tadano, K.-i. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2261. **e)** Varseev, G. N.; Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4767.

⁴⁷ Taber, D. F.; Saleh, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2361.

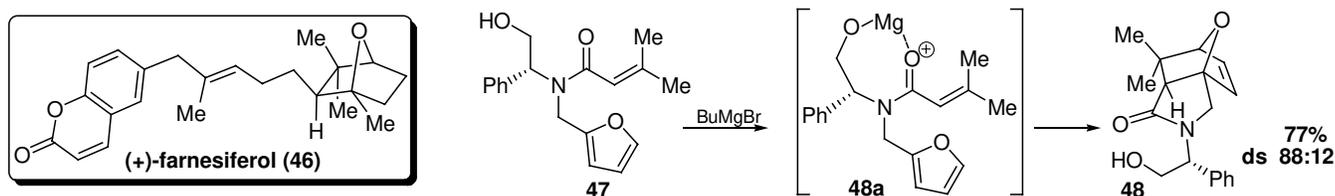
diastereosseletividade (>95:05).⁴⁷ A aproximação do dieno ao dienófilo ocorre pela face oposta à metila na posição γ .

Esquema 10. Estereocentro do substrato que controla a estereoquímica dos novos centros formados na reação IMDA.



Um método mais geral para acessar cicloadutos enantioenriquecidos na reação IMDA é pela utilização de auxiliares quirais que podem ser removidos ao concluir a reação. Mukaiyama⁴⁸ foi o primeiro a publicar o uso destes sistemas na síntese do sesquiterpeno (+)-farnesiferol (**46**) (Esquema 11). A cicloadição intramolecular do dieno furanila **47**, com a amida insaturada, fornece o cicloaduto desejado **48** em rendimento e seletividade moderados. O autor especula que a reação passa pelo intermediário **48a**, que favorece a aproximação do dieno pela face $\text{C}\alpha\text{-Re}$ do dienófilo, conduzindo à formação preferencial do diastereoisômero desejado. Este exemplo é um caso raro de auxiliar “interno” (onde o elemento quiral removível está embutido dentro da cadeia de conexão), em que a subsequente remoção do auxiliar quiral, necessariamente, leva à clivagem do biciclo formado na reação IMDA.

Esquema 11. Aplicação de um auxiliar quiral “interno” na reação IMDA.



Os auxiliares quirais “externos”, que estão conectados na porção terminal do dienófilo, são freqüentemente usados para impor uma melhor diastereosseletividade nas

⁴⁸ Mukaiyama, T.; Iwasawa, N. *Chem. Lett.* **1981**, 29.

reações IMDA e, até hoje, os mais utilizados são a aciloxazolidinona⁴⁹ **49** e a acilcanforsultama⁵⁰ **50** (Figura 14).

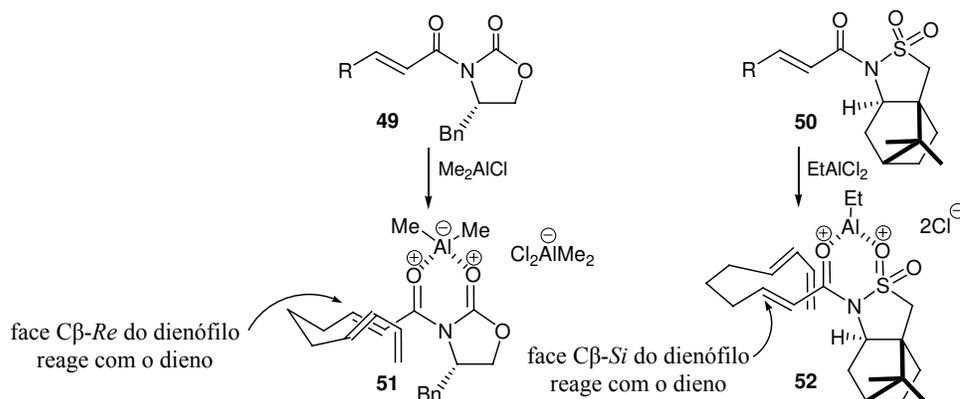


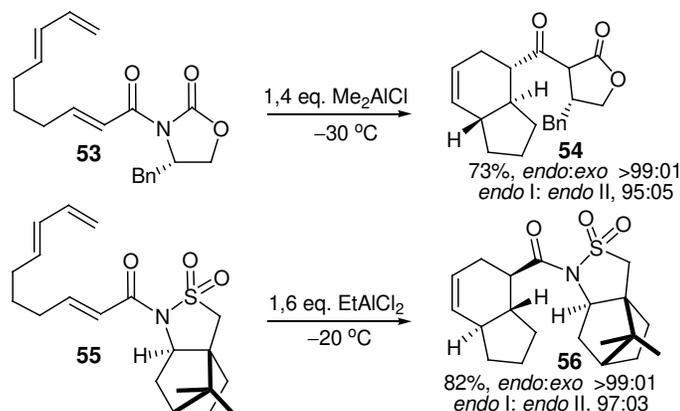
Figura 14. Aplicação de auxiliares quirais “externos” na seletividade facial do dienófilo na reação IMDA.

Ambos auxiliares (**49** e **50**) conferiram os mais altos níveis de reatividade e seletividade nas reações IMDA que outros publicados (Esquema 12) e são conhecidos por envolverem estados de transição similares (Figura 14). Evans e colaboradores⁴⁹ especularam que a adição de um ácido de Lewis a **49** (Figura 14) produz um par iônico, na qual o ataque a face $\text{C}\beta\text{-Re}$ seria preferencial. De modo análogo, o intermediário quelado **52** (Figura 14) prediz corretamente a estereoquímica do produto **56** (Esquema 12).

Cada substrato oferece uma mistura de dois diastereoisômeros de fusão *trans* (*endo* I e *endo* II). A proporção dos produtos corresponde ao excesso enantiomérico da ciclização (após a remoção do auxiliar quiral), que é a medida da eficiência do auxiliar quiral “externo” em direcionar a ciclização preferencial a uma enantioface do dieno.

⁴⁹ **a)** Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4261. **b)** Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4071. **c)** Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238. **d)** Sugahara, T.; Iwata, T.; Yamaoka, M.; Takano, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1821.

⁵⁰ Oppolzer, W.; Dupuis, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5437.

Esquema 12. Influência dos auxiliares quirais na diastereosseletividade da reação IMDA.

A aplicação desses auxiliares, em síntese de produtos naturais complexos, demonstra a sua eficiência. Evans e colaboradores⁵¹ utilizaram a reação IMDA, controlada pela imida quiral, na obtenção de um intermediário biciclo altamente funcionalizado, a (+)-lepicidina **57** (Figura 15). De forma análoga, Oppolzer e colaboradores⁵² aproveitaram o derivado canforsultama quiral na síntese da (-)-isopulo'upona (**58**).

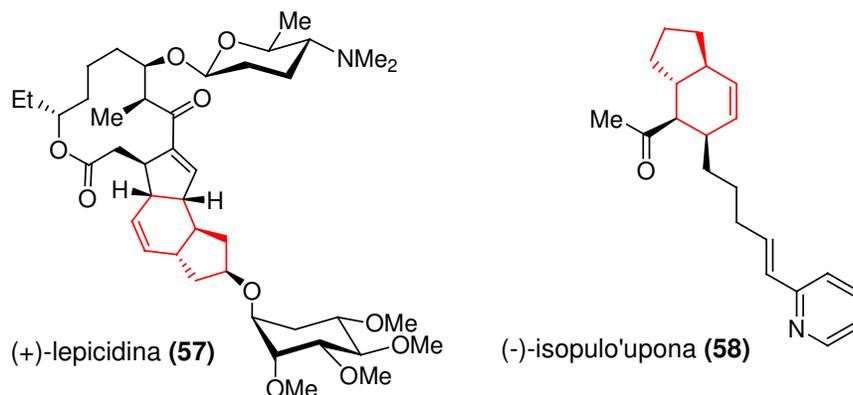


Figura 15. Aplicação de auxiliares quirais em síntese de produtos naturais.

A velocidade de ciclização, rendimento e proporção dos diastereoisômeros nas reações IMDA variam com o ácido de Lewis empregado. Além disso, quanto mais impedido for o grupo carbonila do dienófilo, maior é a polimerização do dieno. Os reagentes como EtAlCl_2 , Me_2AlCl , Et_2AlCl e AlCl_3 , entre outros, são considerados os mais eficientes.^{35e}

⁵¹ a) Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2260. b) Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497.

⁵² Oppolzer, W.; Dupuis, D.; Poli, G.; Raynham, T.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5885.

1.4.4. ENANTIOSSELETIVIDADE NA REAÇÃO IMDA

Para impor enantiosseletividade a um composto aquiral, um reagente quiral deve ser aplicado (Figura 16). A literatura mostra dois métodos para introduzir quiralidade na reação de Diels-Alder: o primeiro seria a utilização de uma molécula quiral diferente do substrato (o *catalisador quiral* que controla a enantiosseletividade da reação, Figura 16C)^{53a} e o outro método seria a *quiralidade* remota do substrato (o auxiliar quiral *externo* removível do substrato ou o elemento quiral *interno* embutido dentro da cadeia de conexão, do dieno ou do dienófilo, Figuras 16A, 16B, 16D), que controla a diastereosseletividade da reação.

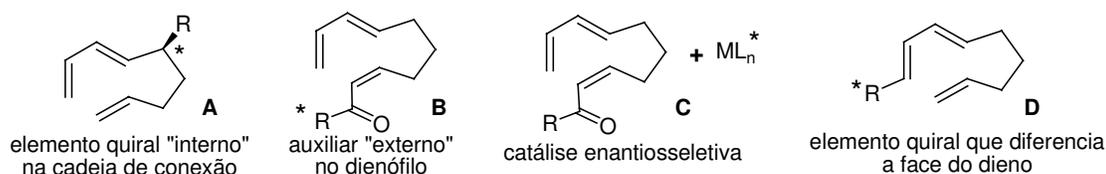


Figura 16. Diversas formas de controle estereoquímico nas reações IMDA.^{53b}

Em contraste com as reações de Diels-Alder bimoleculares,⁵⁴ na qual há centenas de variantes envolvendo catálise assimétrica, existem, relativamente, poucos exemplos de reações IMDA enantiosseletivas.

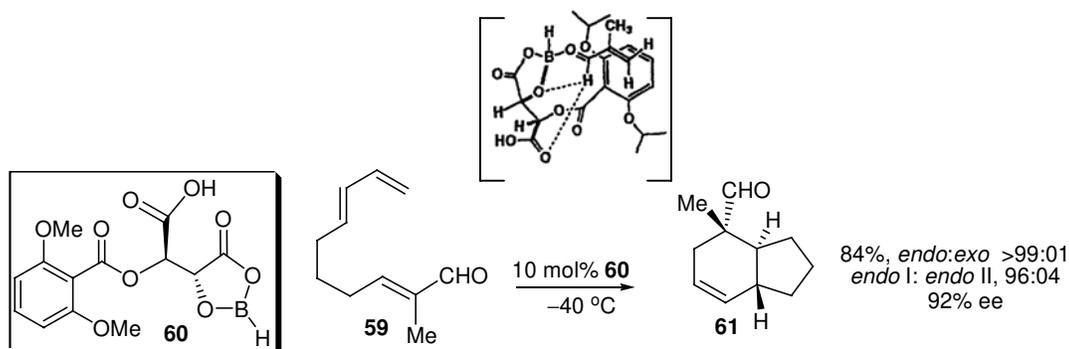
O grupo de Yamamoto e colaboradores^{55a} foi um dos primeiros a descrever resultados satisfatórios na utilização do ácido de Lewis quiral **60** (Esquema 13) na catálise assimétrica de reações IMDA. O tratamento do trieno **59** com o complexo quiral aciloxiborana **60** leva ao biciclo [4.3.0] **61** em bom rendimento e excelentes diastereo e enantiocontrole (Esquema 13). Entretanto, é difícil concluir a generalidade deste sistema de catalisador nas reações IMDA, já que a ciclização de um análogo trieno **62** (faltando o grupo α -Me) procedeu em 46% ee (*endo* I:*endo* II/ 73:27).

⁵³ a) Dias, L. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 289. b) Lilly, M. J.; Miller, N. A.; Edwards, A. J.; Willis, A. C.; Turner, P.; Paddon-Row, M. N.; Sherburn, M. S. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2525.

⁵⁴ Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650.

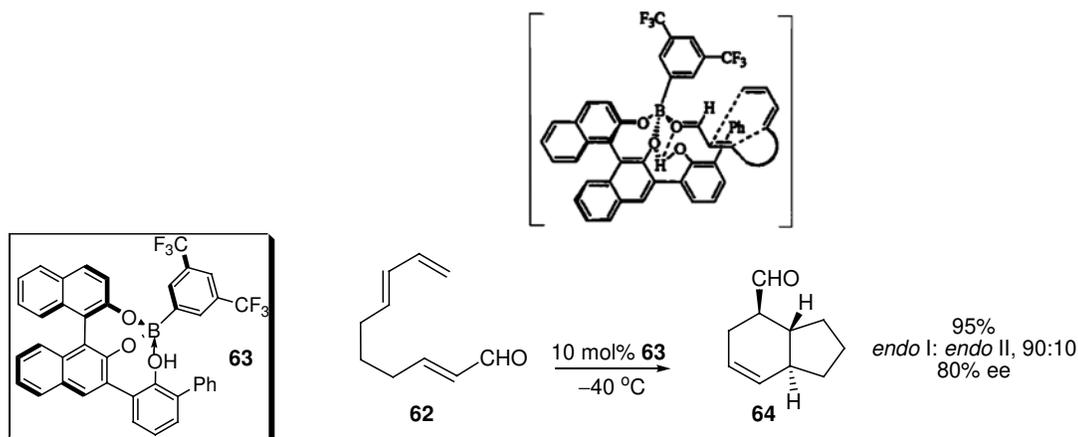
⁵⁵ a) Furuta, K.; Kanematsu, A.; Yamamoto, H.; Takaoka, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7231. b) Ishihara, K.; Hideki, K.; Masayuki, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6920. c) Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3049.

Esquema 13. Aplicação do ácido de Lewis **60** na reação IMDA de **59**.



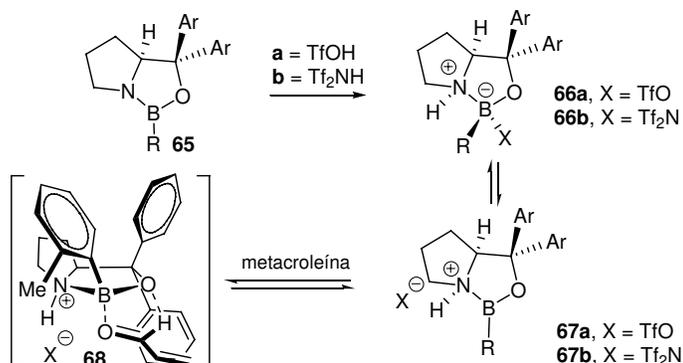
Esta baixa enantiosseletividade foi posteriormente resolvida por Yamamoto,^{55b,c} que desenvolveu o catalisador **63** derivado do binaftol, o qual assistido com um ácido de Bronsted, catalisa a reação do aldeído **62** em alto rendimento (95%). A ciclização oferece um único diastereoisômero (*endo*) em 80% ee (Esquema 14).

Esquema 14. Aplicação do ácido de Lewis **63** na reação IMDA de **62**.

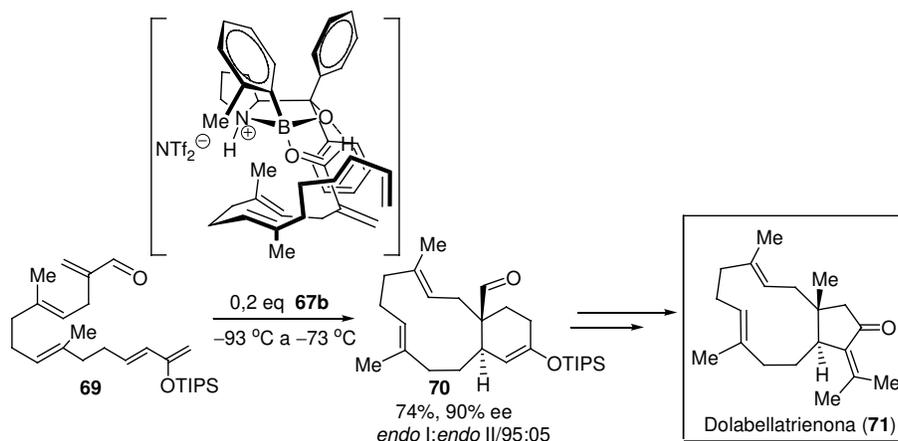


Corey e colaboradores,^{54,56} na investigação de novos tipos de catalisadores de reações IMDA enantiosseletivas, desenvolveram um ácido de Lewis, que é um potente catalisador catiônico, no qual empregaram, como um pré-catalisador, a oxazaborolidina **65** derivada da prolina e, como um ativador, o ácido triflico ou a triflimida (Tf_2NH), gerando uma mistura de duas espécies *N*-protonadas **66** e **67** em equilíbrio (Esquema 15). A coordenação do α,β -enal (exemplo: metacroleína), ao ácido de Lewis **67**, está mostrada no Esquema 15.

⁵⁶ a) Corey, E. J.; Lee, T. W. *Chem. Commun.* **2001**, 1321. b) Corey, E. J.; Shibata, T.; Lee, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808. c) Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388.

Esquema 15. Ácido de Lewis **67**.


Após a aplicação do catalisador **67b** em diversas reações IMDA enantiosseletivas, utilizando alguns nonatrienos e decatrienos, que levaram a excelentes resultados,^{57a} Corey e colaboradores^{57b} descreveram uma estratégia sintética eficiente na síntese total de uma molécula complexa, a dolabellatrienona **70**, que tem como etapa chave a macrobicyclização IMDA enantiosseletiva tipo I, utilizando o ácido de Lewis catiônico **67b** como catalisador. A aproximação do grupo dieno à face mais acessível estereoelêtronicamente do dienófilo levou a um único diastereoisômero (*endo*) em 90% ee (Esquema 16).

Esquema 16. Aplicação sintética do ácido de Lewis **67**.


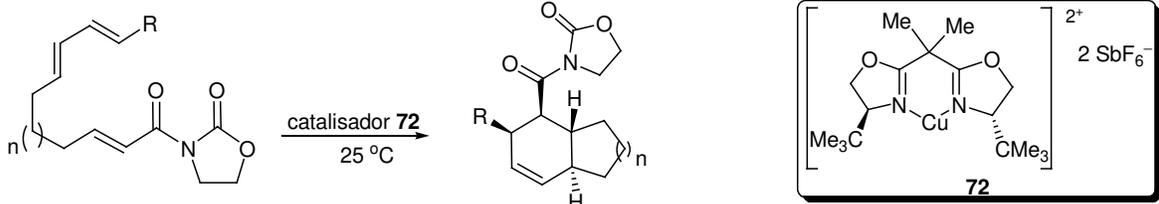
Um dos estudos mais extensos, sobre reações catalíticas IMDA assimétricas, foi publicado por Evans e colaboradores,⁵⁸ que descreveram a aplicação do catalisador catiônico *t*-butila-bis(oxazolona)-C2-simétrico-Cu(II) **72**. Algumas trienimidias insaturadas ciclizaram eficientemente na presença de **72**, oferecendo os biciclos [4.3.0] e [4.4.0] em

⁵⁷ a) Zhou, G.; Hu, Q-Y; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3979. b) Snyder, S. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 740.

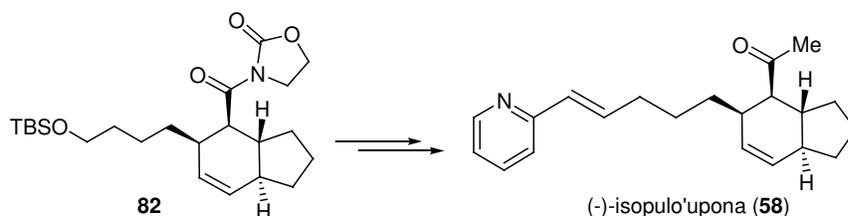
⁵⁸ Evans, D. A.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 786.

bons rendimentos e seletividades (Tabela 4, com exceção de **77**, entrada 3). A aplicação sintética deste processo foi demonstrada na subsequente conversão do cicloaduto **82** ao produto natural, (-)-isopulo'upona (**58**).

Tabela 4. Aplicação sintética do catalisador **72**.



Entrada	Trienimida	n	R	Catalisador(mol%)	Produto	Rend. (%)	endo/exo	% ee
1	73	1	H	10	74	89	>99:01	86
2	75	1	Ph	5	76	86	>99:01	92
3	77	2	H	10	78	<20	--	--
4	79	2	Ph	10	80	97	84:16	97
5	81	1	(CH ₂) ₄ OTBS	5	82	81	>99:01	96



Embora muitos estudos tenham contribuído significativamente para o desenvolvimento do campo da catálise assimétrica em reações IMDA, ainda há melhoras que podem ser feitas nos métodos atuais. Não há estudos que tenham explorado particularmente uma grande extensão de substratos, portanto, é difícil concluir a generalidade destes sistemas de catalisadores nas reações IMDA.

Uma variante útil, em reações IMDA assimétricas, é a tecnologia de organocatálise enantiosseletiva, que permite acesso direto a aldeídos bicíclicos funcionalizados. MacMillan e colaboradores^{59,60} estabeleceram a ativação de uma carbonila α,β -insaturada (diminuição da energia do LUMO), via a formação reversível de íons imínio,⁶¹ como nova aproximação às reações IMDA enantiosseletivas. A aplicação sintética deste novo protocolo foi demonstrada pela preparação de uma série de cicloadutos em alto rendimento

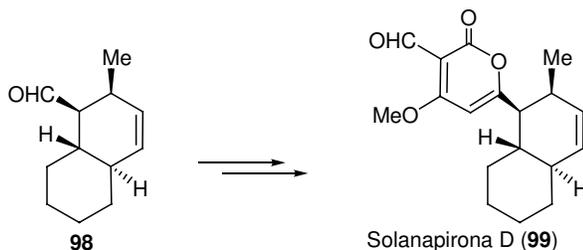
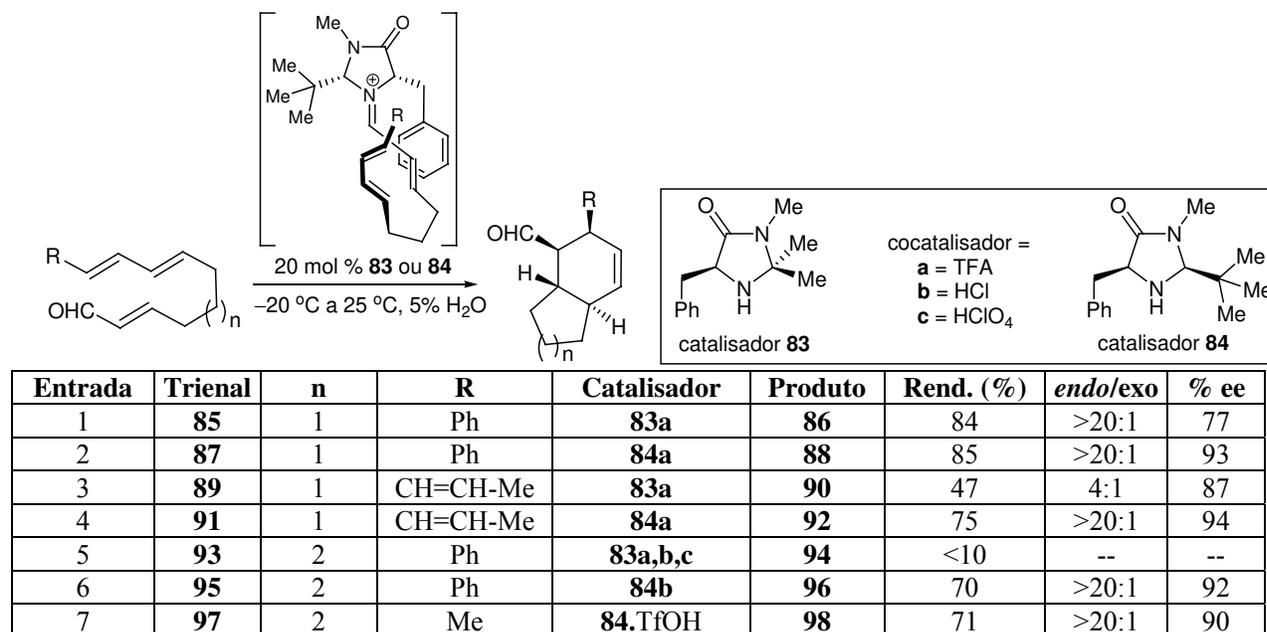
⁵⁹ a) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458. b) MacMillan, D. W. C.; Ahrendt, K. US Patent application US2002016473, **2002**.

⁶⁰ Wilson, R. M.; Jen, W. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11616.

⁶¹ Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874.

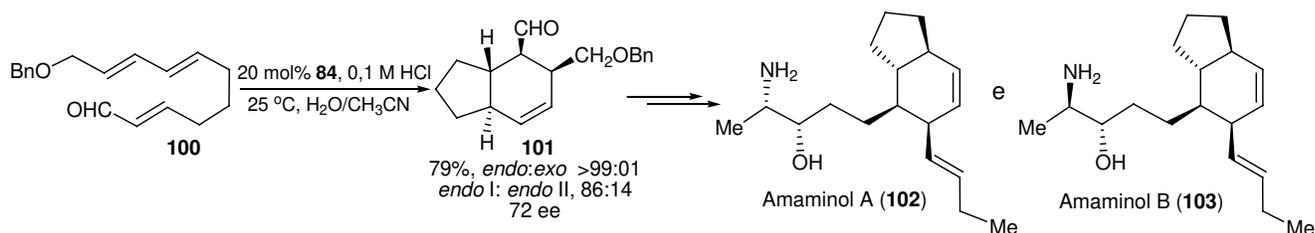
e seletividade e via a síntese total de um metabólito marinho, a solanapirona D (**99**) (Tabela 5, entrada 7).

Tabela 5. Cicloadição IMDA organocatalítica.



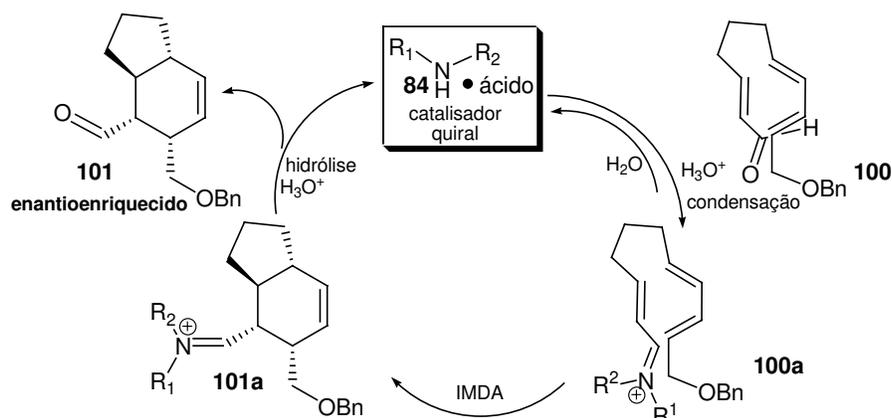
No mesmo período, Koskinen e colaboradores^{38b} estudaram a preparação do bicyclo [4.3.0]nonano **101** através da reação IMDA organocatalítica, que visava a síntese do amaminol A (**102**) e B (**103**) (citotóxicos contra células da leucemia, Esquema 17), obtendo o melhor resultado ao utilizar o catalisador **84** de MacMillan⁵⁹ (Tabela 5).

Esquema 17. Aplicação de organocatálise na reação IMDA.



O mecanismo, proposto para a cicloadição IMDA organocatalítica, está mostrado no Esquema 18. Condensação do aldeído **100** com a amina enantiopura **84** leva à formação reversível de um íon imínio **100a**, que ativa o dienófilo, o suficiente, para ser capaz de realizar uma reação IMDA com a porção dieno da molécula. Após o cicloaduto **101a** formado, o catalisador é recuperado por hidrólise, fornecendo o biciclo **101**, seguido de um novo ciclo catalítico.

Esquema 18. Mecanismo da cicloadição IMDA organocatalítica.



Conseqüentemente, prevê-se que este novo campo da reação de cicloadição organocatalítica livre de metal, que está em desenvolvimento, crescerá rapidamente no futuro.⁶²

Finalmente, comparando as duas aproximações de cicloadição IMDA assimétrica, utilizando auxiliar quiral ou catalisadores quirais (e substratos aquirais), pode-se considerar que ambas têm vantagens e desvantagens. Enquanto a primeira reação exige dois passos sintéticos extras, isso é, a incorporação e remoção do auxiliar, a outra não exige, além do benefício de, na maioria dos casos, poder usar uma quantidade catalítica de material quiral, suficiente para alcançar um processo enantiosseletivo. A vantagem da reação, que envolve auxiliar quiral, seria que os produtos diastereoisoméricos obtidos são, geralmente, facilmente separáveis, fornecendo após a remoção do auxiliar produtos enantiopuros. Porém, ao utilizar catalisadores quirais, são obtidos cicloadutos como mistura enantiomérica, que são difíceis de resolver (exemplo: muitas etapas cromatográficas sob

⁶² Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79.

fase estacionária quiral). Deste modo, há uma demanda maior na procura de catalisadores mais eficientes, que possam fornecer praticamente um único enantiômero.

1.5. INTRODUÇÃO À SÍNTESE DE SISTEMAS HEXAHIDROINDENOS VIA A REAÇÃO DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR

Hexahidroindeno é um nome trivial dado ao sistema biciclo[4.3.0]nonano, contendo uma dupla ligação e, assim como, a compostos que contêm o mesmo sistema de anel básico (Figura 17).⁶³

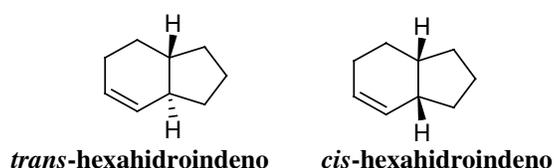
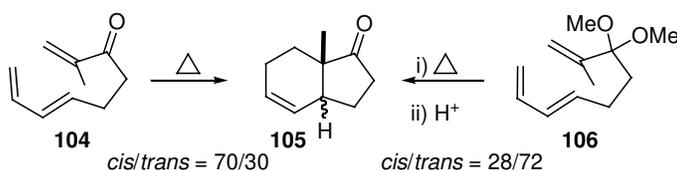


Figura 17. Hexahidroindenos.

A reação de cicloadição de IMDA é particularmente útil na preparação de sistemas hexahidroindenos. Um primeiro problema a superar, quando temos uma síntese de hexahidroindeno, é a capacidade de prever a estereoquímica resultante da reação IMDA e, assim, a certeza que o isômero correto seja formado: a forma *cis* ou a *trans* (Figura 17).

De fato, o mais importante é entender os fatores que afetam a seletividade cinética *trans/cis*, uma vez que existe um extenso número de fatores envolvidos. Um exemplo da imprevisibilidade da reação é mostrado no Esquema 19. O trieno **104** forneceu predominantemente o isômero *cis* do hexahidroindeno **105**, porém o trieno **106**, derivado acetal de **104**, levou ao produto majoritário *trans*.⁶³

Esquema 19. Um exemplo da imprevisibilidade na reação IMDA em sistemas hexahidroindenos.



⁶³ Jankowski, P.; Marczak, S.; Wicha, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12071.

A regra Alder *endo* geralmente determina a orientação do ataque, entretanto, a formação da ligação assincrônica, entre outros fatores, pode levar a um resultado inesperado, o que é observado nas reações realizadas a altas temperaturas. Vale notar que, para formar qualquer hexahidroindeno *cis* na reação IMDA, este deve proceder pelo estado de transição menos favorável (*syn-ET*, **22a**, Esquema 4, supra, que apresenta maior tensão e interações não ligantes).

1.6. EXEMPLOS DE ESTEREOCONTROLE ALÍLICO NA REAÇÃO IMDA: TENSÃO ALÍLICA $A_{1,3}$

O resultado estereoquímico na reação IMDA do (2*E*,7*E*)-deca-2,7,9-trienoato (Figura 18) pode ser controlado pela minimização da tensão alílica $A_{1,3}$ entre o estereocentro em C6 (Figura 18, elemento quiral *interno*) e o substituinte em C8 (R^3 pode ser H, Figura 18), que dá-se no estado de transição do produto menos favorecido, incrementando a sua energia. Entretanto, a magnitude do estereocontrole alcançado normalmente é variável.^{64,53b}

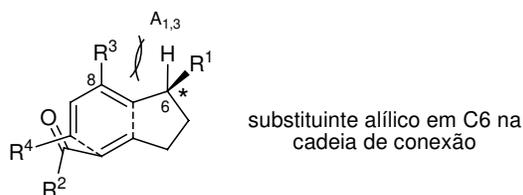
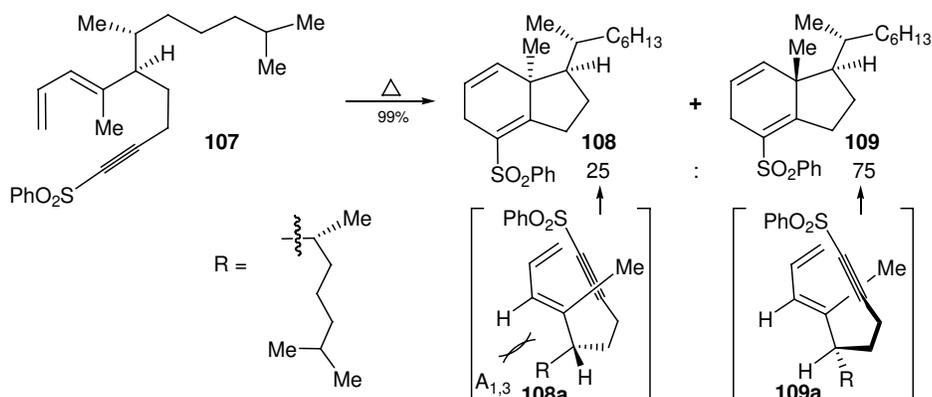


Figura 18. Minimização da tensão alílica $A_{1,3}$ na seletividade da reação IMDA

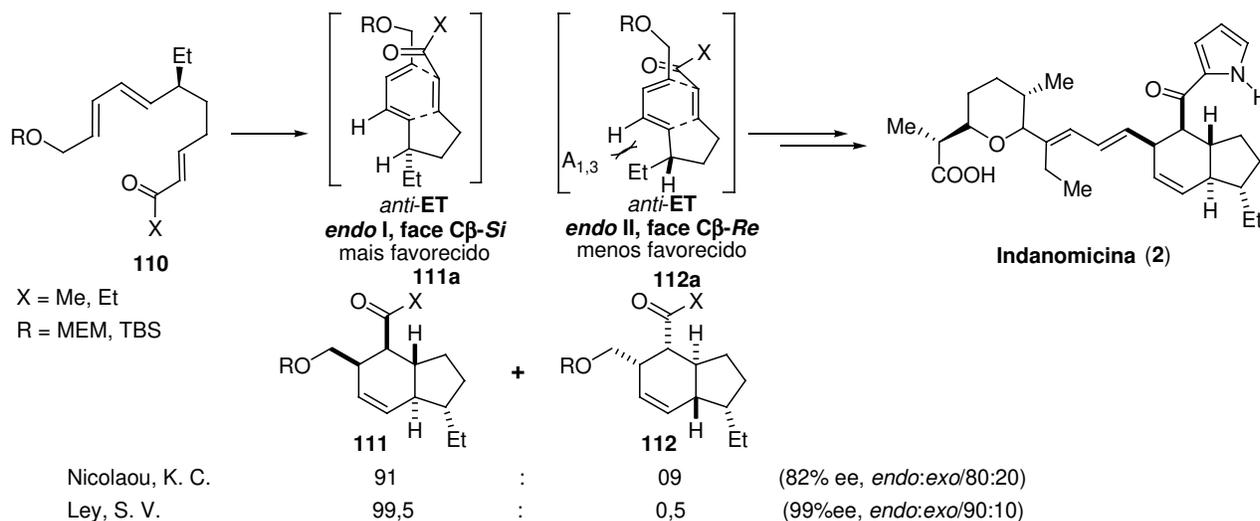
Há vários precedentes na literatura, sugerindo que a minimização da tensão alílica $A_{1,3}$ na reação IMDA auxilia a previsão da preferência facial para o produto desejado. Um exemplo foi descrito por Craig e colaboradores⁶⁵ na reação IMDA, que envolve um alcino como dienófilo (**107**, Esquema 20). Nesta situação, dois produtos diferentes são formados pela aproximação do dieno às duas faces do dienófilo (**108a** e **109a**, Esquema 20).

⁶⁴ Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.

⁶⁵ a) Clasby, M. C.; Craig, D.; Jaxa-Chamiec, A. A.; Lai, J. Y. Q.; Marsh, A.; Slawin, A. M. Z.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4769. b) Craig, D. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 187.

Esquema 20. Estereocontrole alílico na seletividade da reação IMDA.


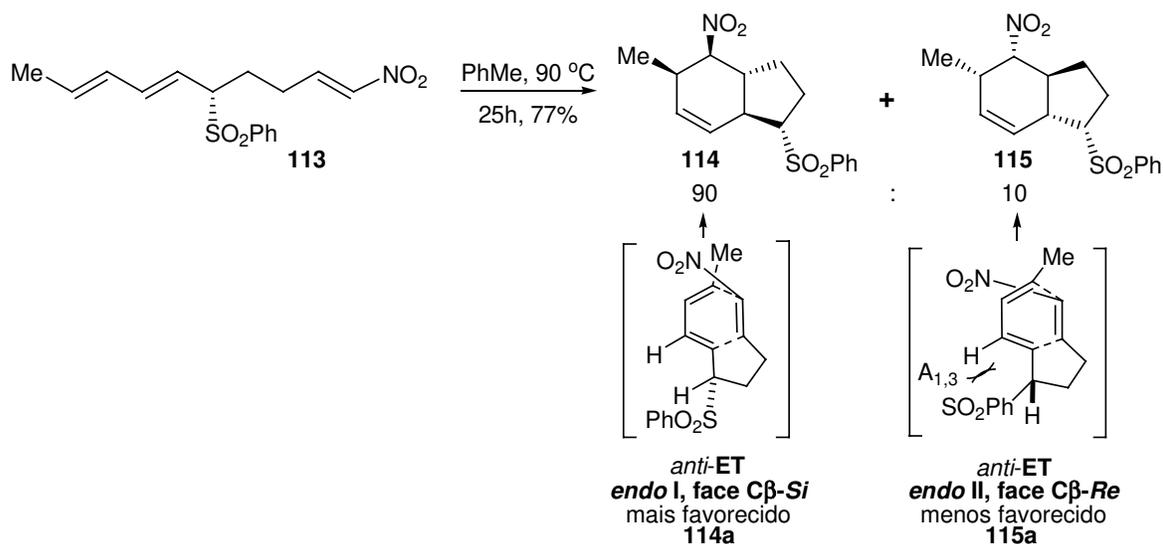
Outro suporte teórico da literatura foi dado por Roush e colaboradores,⁶⁶ seguido de outros grupos de pesquisa, na aproximação à síntese da indanomicina (**2**) (X-14547A, Figura 5), nos quais **110** reage para dar predominantemente **111** (Esquema 21), mostrando que a tensão alílica $A_{1,3}$ em **112a** foi suficientemente significativa para a reação proceder via o estado de transição **111a**, resultado observado tanto por Nicolaou,^{66c} quanto por Ley.^{66e}

Esquema 21. Estereocontrole alílico na aproximação à indanomicina (**2**).


⁶⁶ a) Roush, W. R.; Myers, A. G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1509. b) Nicolaou, K. C.; Magolda, R. L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1506. c) Nicolaou, K. C.; Papahatjis, D. P.; Claremon, D. A.; Magolda, R. L.; Dolle, R. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1440. d) Roush, W. R.; Hall, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5200. e) Edwards, M. P.; Ley, S. V.; Lister, S. G.; Palmer, B. D.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3503. f) Burke, S. D.; Piscopio, A. D.; Kort, M. E.; Matulenko, M. A.; Parker, M. H.; Armistead, D. M.; Shankaran, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 332.

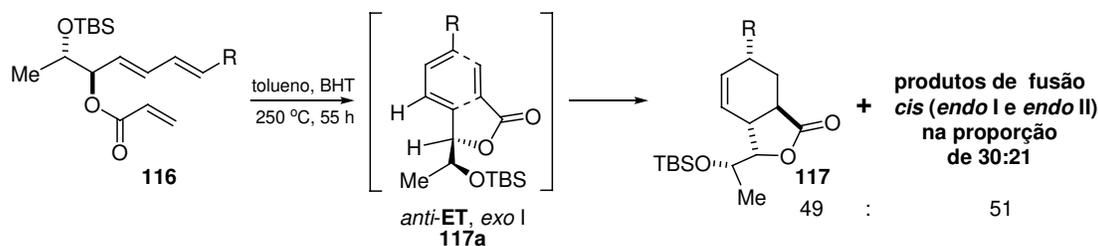
Igualmente, na reação IMDA do nitrotrieno **113**,⁶⁷ contendo um estereocentro adjacente ao dieno, observou-se a preferência para o produto *endo* I-**114** (*endo* I-**114**:*endo* II-**115**/ 90:10) por minimização de tensão alílica A_{1,3} (Esquema 22), que foi importante no incremento da diferença de energia entre os estados de transição dos dois produtos.

Esquema 22. Estereocontrole alílico na seletividade da reação IMDA.



Outro exemplo, descrito por White e colaboradores,⁶⁸ envolve um éster conjugado ao dienófilo, que leva à formação de três dos quatro cicloadutos diastereoisoméricos possíveis, observando-se a preferência para o produto *exo* I-**117** (*exo* I:*exo* II/ 49:00) por minimização de tensão alílica A_{1,3} (Esquema 23).

Esquema 23. Estereocontrole alílico na seletividade da reação IMDA.



⁶⁷ Oppolzer, W. *Helv. Chim. Acta* **1975**, 587.

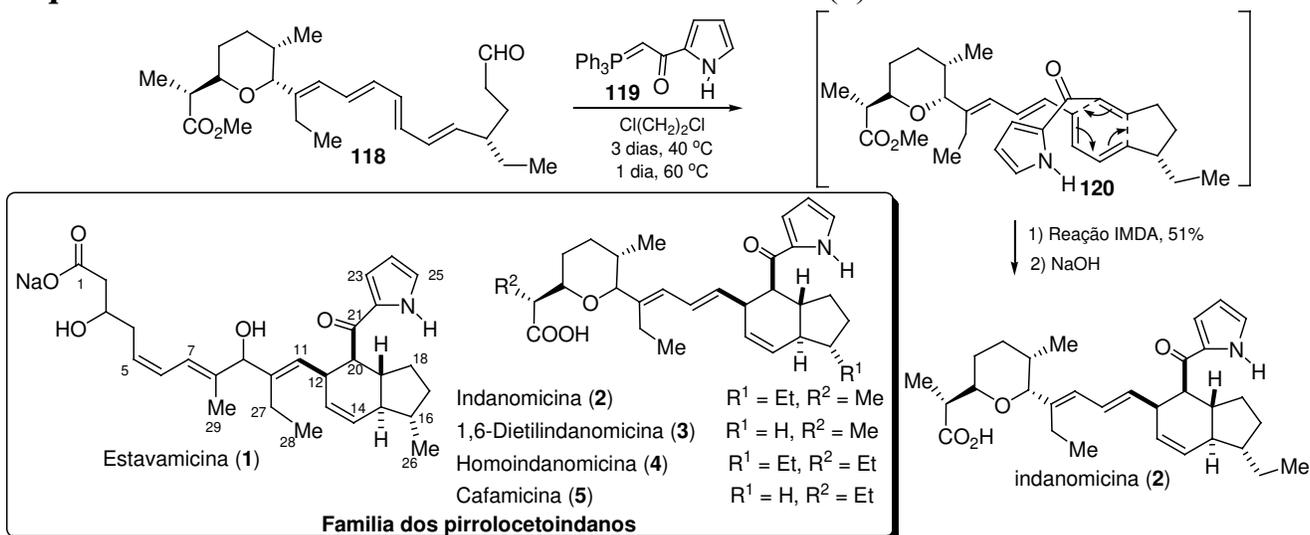
⁶⁸ White, J. D.; Demnitz, F. W. J.; Oda, H.; Hassler, C.; Snyder, J. P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3313.

1.7. BIOSSÍNTESE NAS REAÇÕES DE DIELS-ALDER^{19,24,69}

Na literatura, foi postulado o envolvimento de enzimas Diels-Alderase na construção de diversos bicíclis, que geram arranjos complexos de produtos naturais no caminho biossintético.¹⁹

Não existem estudos biossintéticos para a estavamicina (**1**). No entanto, há evidências de outro membro desta pequena família dos pirrolocetoindanos, a indanomicina (**2**), cuja biossíntese envolveria a catálise enzimática Diels-Alderase. O suporte foi proporcionado através da sua síntese biomimética (Figura 5, página 6). Roush e colaboradores^{66a,70} postularam a biossíntese de (**2**), que abrange uma reação IMDA via o intermediário **120** (Esquema 24). Baseada nesta hipótese, a síntese total biomimética foi concluída, utilizando a reação IMDA de **120**, como etapa chave. O cicloaduto foi obtido em 51% de rendimento (Esquema 24).¹⁹

Esquema 24. Síntese total biomimética da indanomicina (**2**).



Há uma evidência crescente, na biossíntese de diversos produtos naturais que são enantiomericamente puros, do envolvimento de reações de Diels-Alder mediadas por

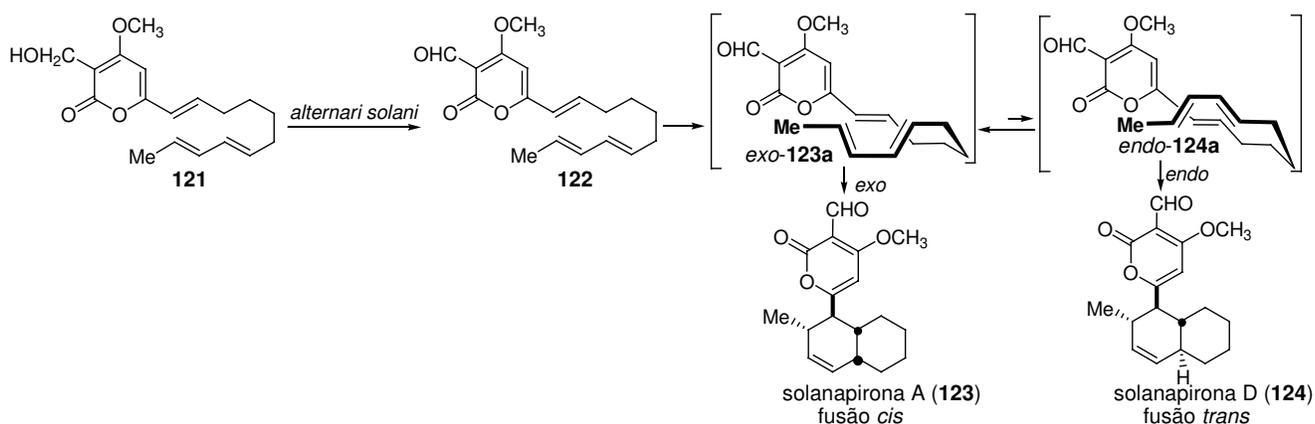
⁶⁹ Pohnert, G. *ChemBioChem* **2003**, *4*, 713.

⁷⁰ a) Roush, W. R.; Peseckis, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4879. b) Roush, W. R.; Peseckis, S. M.; Walts, A. E.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3429.

enzimas. Os três sistemas que proporcionaram o maior suporte da existência de uma enzima Diels-Alderase são:

a) A atividade enzimática de um extrato de células do *alternari solani*,⁷¹ a qual catalisa a conversão de **122** aos produtos solanapirona A (**123**) e D (**124**) em 25% de rendimento na proporção *exo:endo*/53:47 (Esquema 25). A conversão de **121** leva a **123** e **124** em 19% de rendimento na proporção *exo:endo*/85:15 (pureza ótica de 99% ee para **123**) e a **122** em 6% de rendimento (Esquema 25), mostrando que o extrato enzimático catalisa as etapas de oxidação e cicloadição.

Esquema 25. Evidência da catálise enzimática Diels-Alderase do *alternari solani* na biossíntese da solanapirona A (**123**).



b) Uma segunda evidência, da existência destas enzimas, foi obtida do estudo de um potente inibidor da biossíntese do colesterol, a lovastatina (**125**), comercializado sob o nome de Mevacor[®],⁷² prevenindo doenças cardiovasculares (Esquema 26). A atividade enzimática, da sintase lovastatina nonacetídeo (LNKS),⁷³ (isolada e purificada do extrato *aspergillus terreus*) foi avaliada no trieno **126**, levando ao produto **127a** (estereoquímica análoga à lovastatina (**125**)) junto com os produtos **127b** e **127c** (Esquema 26). Ao utilizar a enzima desnaturada,⁷⁴ os adutos **127b** e **127c** foram obtidos na proporção 50:50 (Esquema 26).

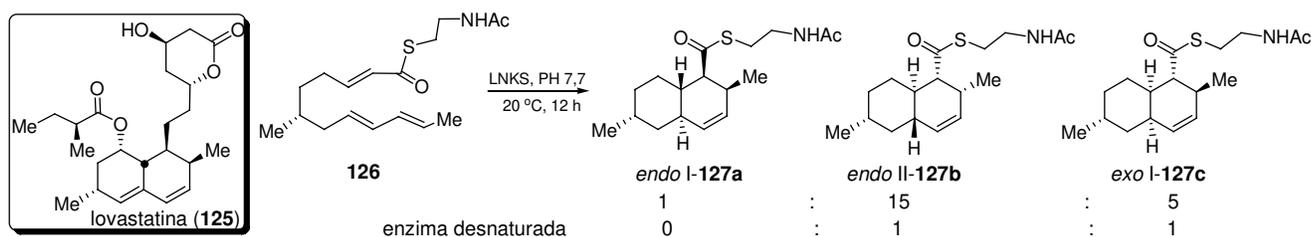
⁷¹ a) Ichihara, A.; Tazaki, S.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5373. b) Oikawa, H.; Katayama, K.; Suzuki, Y.; Ichihara, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1321.

⁷² <http://en.wikipedia.org/wiki/Lovastatin>

⁷³ Notação adotada do inglês: LNKS = Lovastatin nonaketide synthase.

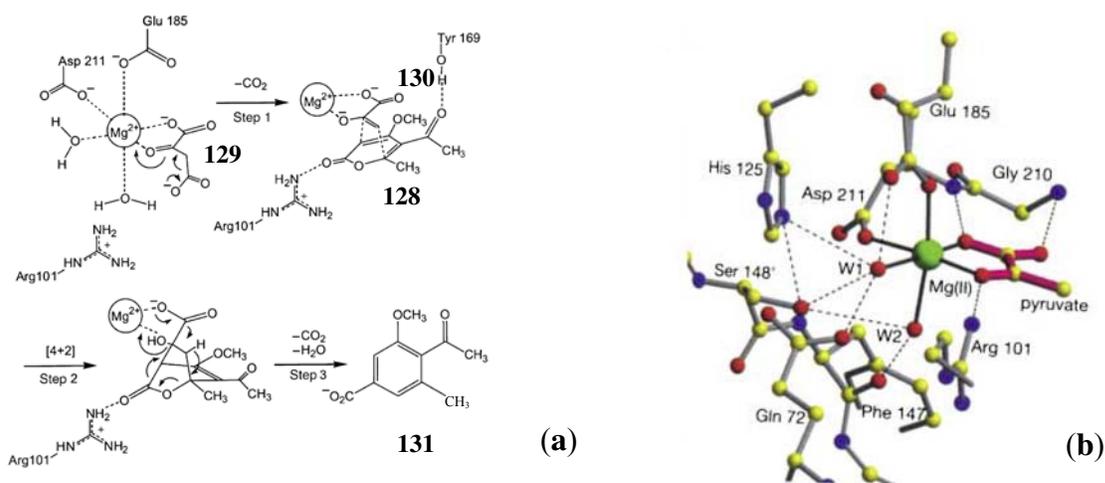
⁷⁴ Por aquecimento.

Esquema 26. Evidência da catálise enzimática Diels-Alderase no *aspergillus terreus* na biossíntese da lovastatina (**125**).



c) A busca por enzimas Diels-Alderase levou à primeira elucidação da estrutura cristalina da enzima macrofomato sintase natural, isolada do fungo patogênico *macrofoma commelinae*,^{69,75} que ajudou a auxiliar o entendimento do mecanismo da formação do ácido macrofômico **131**, a partir da 2-pirona **128** e do oxaloacetato **129** (Esquema 27a). A enzima foi cristalizada na presença do piruvato **130**, complexado ao íon Mg^{2+} , os quais são essenciais para a atividade catalítica (Esquema 27b).

Esquema 27. (a) Resíduos catalíticos envolvidos na reação de formação do ácido macrofômico **131**. (b) Enzima cristalizada na presença do piruvato complexado ao íon Mg^{2+} .



Desta forma, estes estudos mostram a grande potencialidade do catalisador enzimático nas reações de Diels-Alder, já que pode redirecionar o curso da reação ao produto que normalmente não é favorecido, reduzindo seletivamente a alta energia do seu estado de transição.

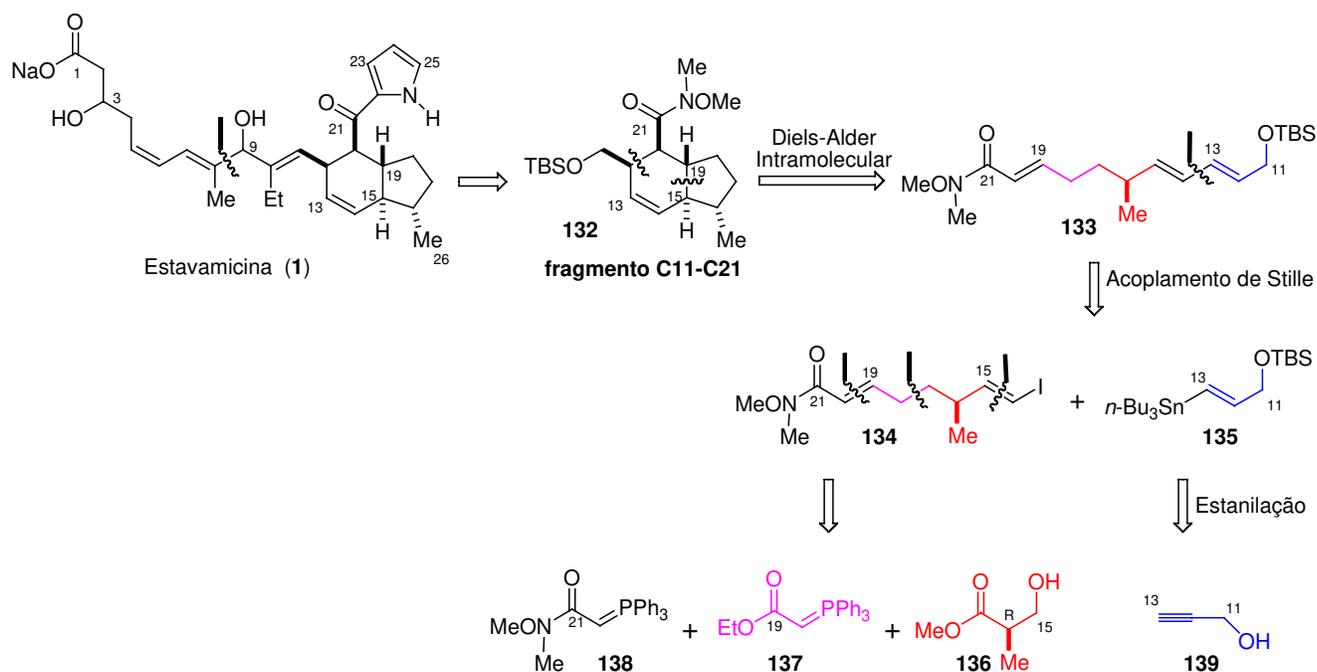
⁷⁵ Ose, T.; Watanabe, K.; Mie, T.; Honma, M.; Watanabe, H.; Yao, M.; Oikawa, H.; Tanaka, I. *Nature* **2003**, *422*, 185.

1.8. RESULTADOS ANTERIORES DO LABORATÓRIO

Antes de discutir os resultados obtidos neste trabalho, pretende-se descrever resumidamente os resultados obtidos pela aluna Luciana S. A. Jardim durante o seu mestrado, na síntese do fragmento C11-C21 da estavamicina (**1**).⁷⁶

Uma análise retrossintética de **1** mostra que o fragmento bicíclico **132** pode ser preparado via reação IMDA de **133**, o qual por sua vez poderia ser construído via o acoplamento cruzado de Stille entre o iodeto vinílico **134** e a vinilestanana **135** (Esquema 28).

Esquema 28. Análise retrossintética da estavamicina (**1**).

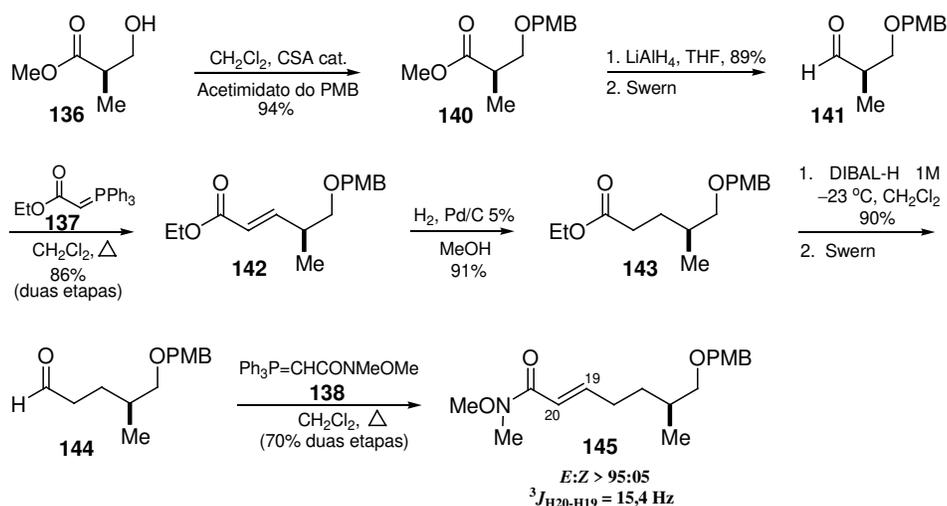


A síntese do fragmento C11-C21 começa com a preparação do éster **140**, o qual foi preparado a partir do (*R*)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila **136** (comercial) pelo tratamento com o tricloroacetimidato do PMB sob catálise ácida (ácido canforsulfônico, 94%). O éster **140** foi reduzido com LiAlH_4 em THF e submetido às condições de oxidação de Swern, levando ao aldeído **141**. Na seqüência, o aldeído **141** (utilizado sem prévia purificação) foi homologado, através da reação de Wittig, com o ilídeo estabilizado **137** em

⁷⁶ Dias, L. C.; Jardim, L. S. A.; Ferreira, A. A.; Soarez, H. U. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 463.

CH₂Cl₂ e sob refluxo, durante 20 horas, para fornecer o éster α,β -insaturado **142** em 86% de rendimento correspondente às duas etapas (Esquema 29). A hidrogenação da dupla ligação do éster α,β -insaturado **142** sob condições brandas (H₂, Pd/C, 25 °C, 1 atm, 40 min, 91%) ofereceu o éster **143**, mantendo o grupo PMB intacto.⁷⁷ Em seguida, este foi reduzido com DIBAL-H 1M em tolueno à -23 °C e, posteriormente, submetido às condições de oxidação de Swern, levando ao aldeído **144**. Na seqüência, o aldeído **144** foi acoplado com a fosforana **138**, utilizando a reação de Wittig, que forneceu a amida de Weinreb α,β -insaturada **145** (*E:Z*>95:05, ³*J* 15,4 Hz) em 70% de rendimento para a seqüência de duas etapas (Esquema 29).

Esquema 29. Obtenção da amida de Weinreb α,β -insaturada **145**.



A remoção do grupo PMB em **145** com DDQ forneceu o álcool **146**, em 91% de rendimento (Esquema 30). A próxima etapa envolveu a oxidação do álcool **146** ao aldeído **147**, que foi diretamente submetido às condições de olefinação de Takai, para levar ao produto **134** em 60% de rendimento correspondente às duas etapas ((*E:Z*>95:05, ³*J* 15,4 Hz, Esquema 30).

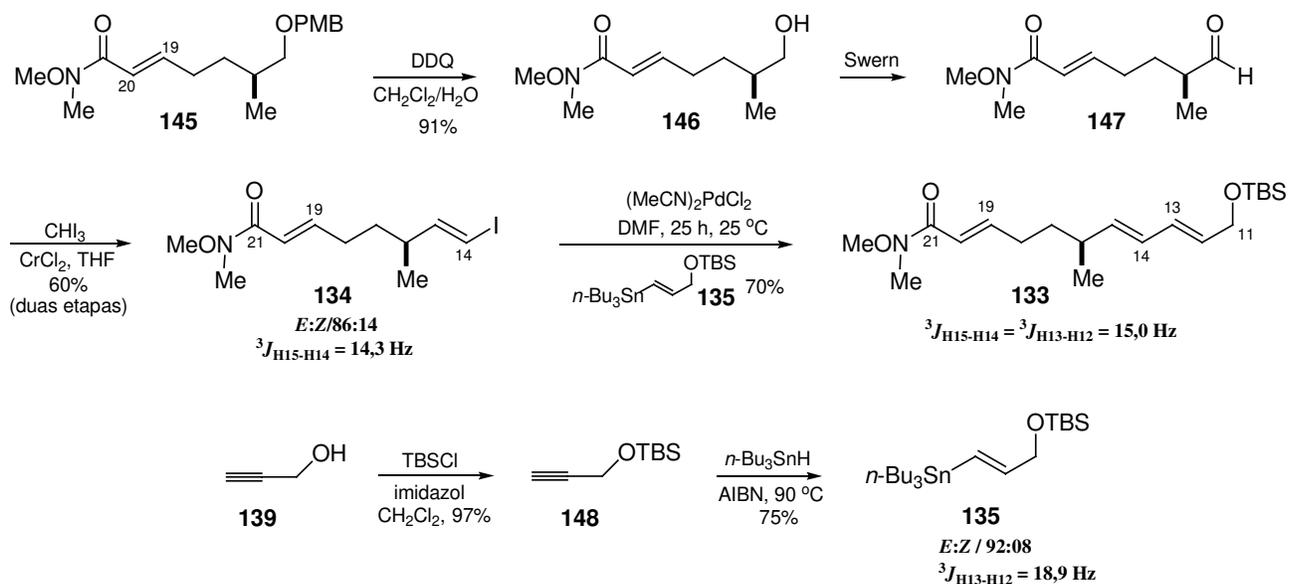
A próxima etapa envolveu a preparação da vinilestanana **135** (Esquema 30), a partir do álcool propargílico **139**. A proteção do álcool **139** com TBSCl e imidazol conduziu ao alcino **148**, em 97% de rendimento. Em seguida, a estanana **135** foi obtida pelo tratamento

⁷⁷ Dias, L. C.; Campano, P. L. J. *Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 97.

do álcool protegido **148** com $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN e benzeno em refluxo por 30 minutos (75% de rendimento, $E:Z/92:08$).

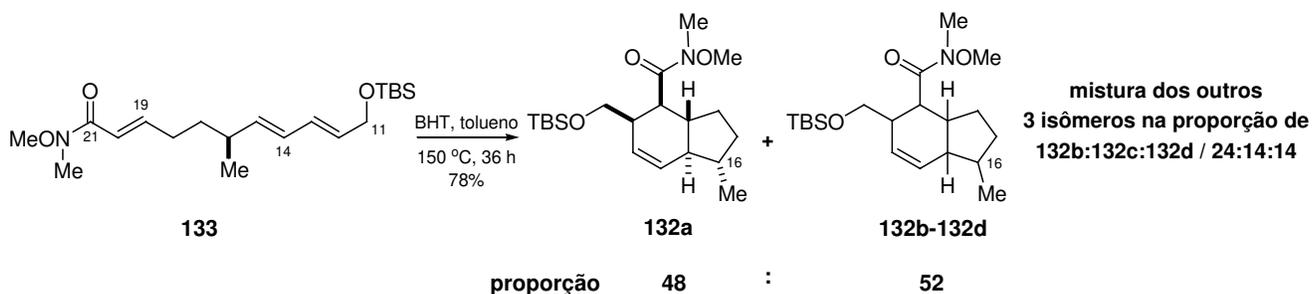
O acoplamento do iodeto vinílico **134** com a vinilestanana **135** foi realizado utilizando as condições de Stille, na presença do $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$, para levar ao E,E,E -trieno **133** em 70% de rendimento (Esquema 30).

Esquema 30. Obtenção do E,E,E -trieno **133.**



Na seqüência, a reação de cicloadição térmica de Diels-Alder intramolecular do trieno **133** fornece como produto uma mistura de 4 isômeros (proporção de 48:24:14:14, **132A-132D**) em 78% de rendimento. Nesta cicloadição, a metila em C16 exerce um controle apenas moderado (Esquema 31).

Esquema 31. Reação IMDA do E,E,E -trieno **133.**



2. OBJETIVOS

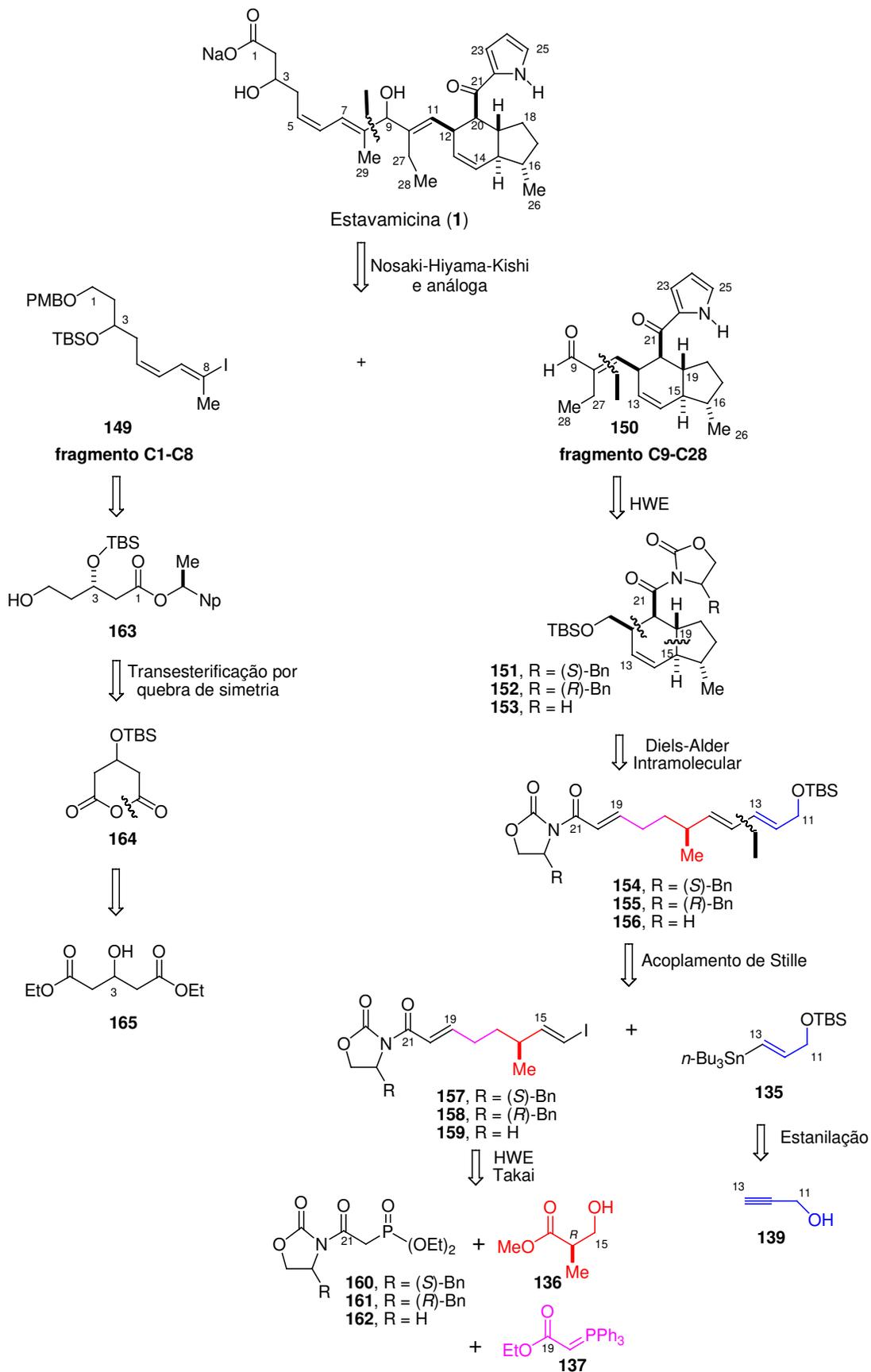
O objetivo deste trabalho é desenvolver uma rota sintética curta e eficiente para a síntese total da estavamicina que, principalmente, possibilite a construção seletiva do hexahidroindeno de fusão *trans* através da reação IMDA. Ao mesmo tempo, tornar possível a abertura de um caminho sintético para a obtenção de análogos mais simples, que eventualmente pudessem apresentar atividade farmacológica destacada.

3. ANÁLISE RETROSSINTÉTICA

A estavamicina contém um anel carbocíclico com 5 centros estereogênicos e uma cadeia lateral com 2 centros estereogênicos. A análise retrossintética (Esquema 32) mostra que a estavamicina pode ser dividida em 2 fragmento, C1-C8 (cadeia acíclica) e C9-C28 (anel carbocíclico), podendo ser acoplados através de uma reação de Nosaki-Hiyama-Kishi ou similar. Os centros em C12, C15, C19 e C20 poderiam ser estabelecidos via a reação de cicloadição intramolecular de Diels-Alder, envolvendo **154**, **155** ou **156**, os quais, por sua vez, poderiam ser construídos via o acoplamento cruzado de Stille entre os iodetos vinílicos **157-159** e a vinilestanana **135**. Os iodetos vinílicos **157-159** podem ser construídos a partir dos fosfonatos **160-162**, do álcool **136** e da fosforana **137**. O álcool propargílico **139** levaria a estanana vinílica **135** a partir da reação de proteção com TBS, seguido de hidroestanição. O fragmento C1-C8 seria visualizado a partir do intermediário **163**, que seria preparado a partir de uma reação de transesterificação por quebra de simetria do anidrido **164**. A numeração dos átomos de carbono, em todos os intermediários, segue a adotada na Figura 1.

Realizaremos o estudo via a reação IMDA assistida por um ácido de Lewis, utilizando três oxazolidinonas: (*S*)-Bn, (*R*)-Bn e aquiral, na porção dienófilo em **154**, **155** ou **156**, visando aumentar a diastereosseletividade para o produto *trans*-hexahidroindeno *endo* I, que contém a estereoquímica relativa do anel bicíclico da estavamicina. A função do auxiliar quiral é diferenciar a face diastereotópica do dienófilo no trieno, na aproximação do dieno ao dienófilo na reação de cicloadição intramolecular de Diels-Alder.

Esquema 32. Análise retróssintética da estavamicina (1).



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. PARTE A: ESTUDOS SINTÉTICOS VISANDO A OBTENÇÃO DO FRAGMENTO C11-C26: OBTENÇÃO DO FRAGMENTO C11-C26.

4.1.1. OBTENÇÃO DO FRAGMENTO C11-C21. A REAÇÃO IMDA NA APROXIMAÇÃO À SÍNTESE DO SISTEMA BICICLO[4.3.0]NONANO (C11-C21)

Inicialmente, o projeto envolveu o estudo visando a obtenção de um melhor caminho sintético na construção do fragmento C9-C28, visto que, em um primeiro trabalho⁷⁶ realizado no nosso laboratório, obteve-se como produto a mistura de 4 isômeros (proporção de 48:24:14:14) da reação de cicloadição térmica de Diels-Alder intramolecular em 78% de rendimento (Esquema 31), na qual a metila em C16 exerce um controle apenas moderado.

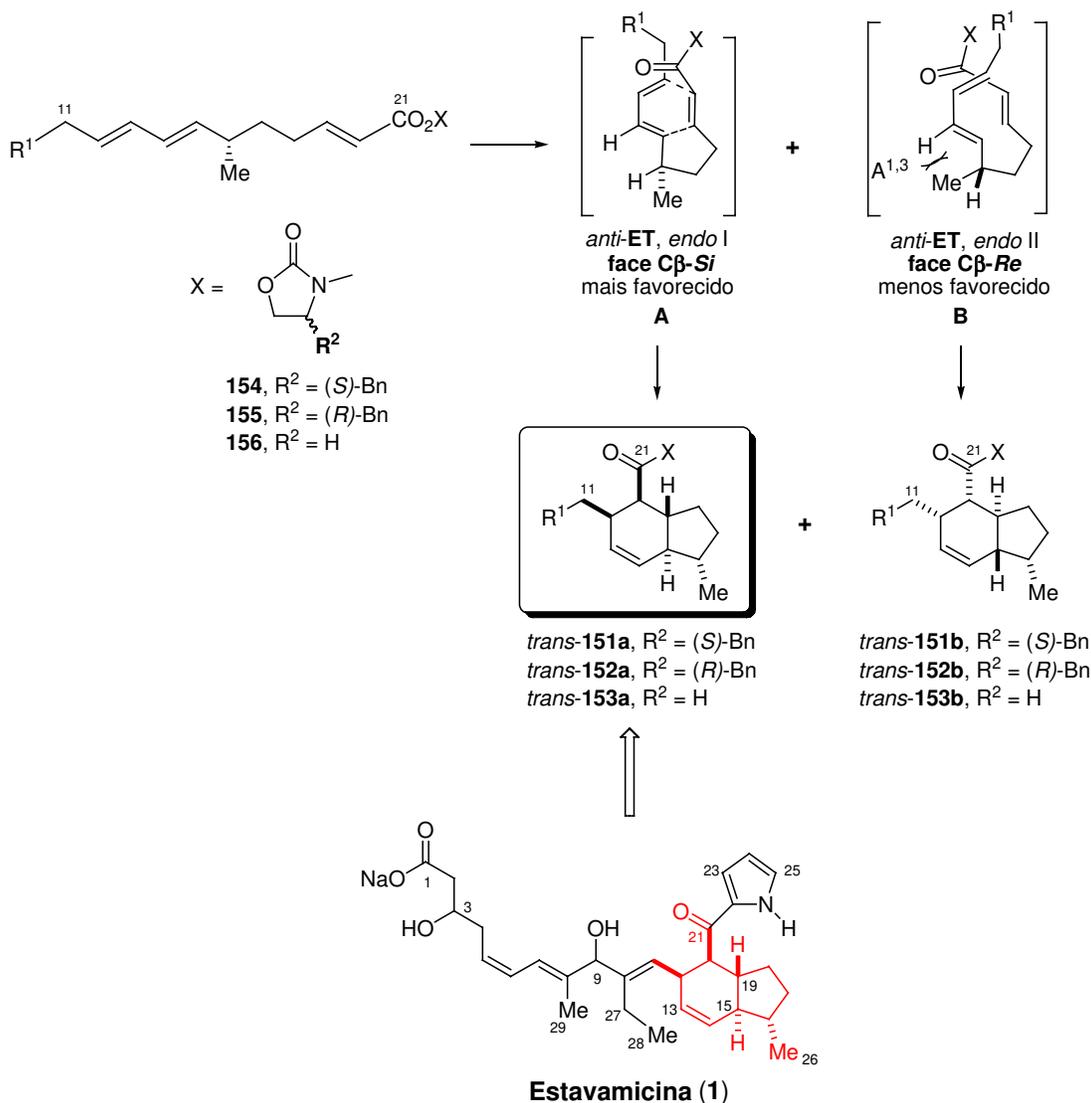
Dessa forma, um dos principais objetivos foi investigar a síntese do fragmento C11-C21 da estavamicina (**1**, Esquema 33) via a reação IMDA assistida por um ácido de Lewis e à baixa temperatura, visando aumentar a diastereosseletividade para os produtos *endo*. Em seguida, seria favorecido o *trans*-hexahidroindeno *endo* I desejado (Esquema 33, **151a-153a**) por minimização de tensão alílica $A_{1,3}$ (*anti-ET*, face $c\beta$ -*Si*, o elemento quiral *interno* diferencia as faces diastereotópicas do dieno, Esquema 33), e/ou pela introdução de um auxiliar quiral *externo* (que diferencia as faces do dienófilo), que ao se combinar levam ao mesmo diastereoisômero preferencial (*matched*)⁷⁸ e, posteriormente, ao fragmento bicíclico da estavamicina (**1**) (Esquema 33, fragmentos **151a-153a**).

Este auxiliar fornece um dienófilo com duas carbonilas, para uma maior complexação com o ácido de Lewis, o qual promove a reação de cicloadição em condição mais branda e rápida (Figura 14). Os auxiliares escolhidos foram a oxazolidinona (*S*)-Bn, (*R*)-Bn e aquiral (Esquema 33, **154-156**), utilizados para diferenciar a face do dienófilo no trieno na reação IMDA, visando favorecer o *trans*-hexahidroindeno *endo* I, que contém a estereoquímica do bicíclo da estavamicina.

⁷⁸ Os termos *matched* e *mismatched* foram propostos por Masamune para caracterizar a situação onde os dois fragmentos que estão sendo unidos apresentam o mesmo senso de indução na formação do novo centro quiral ou induções opostas, respectivamente: Masamune, S.; Choy, W.; Peterson, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 1.

Os trienos **154-156** contêm uma cadeia de conexão de três átomos de carbono e na seqüência podem sofrer assincronia por torção, promovendo a formação dos biciclos de fusão de anel *cis* (produtos *exo* I e *exo* II), entretanto, como as reações dos trienos, que contêm dienodienófilos ativados, serão realizadas a temperatura baixa e assistida com ácido de Lewis, essas mesmas serão controladas pela interação *secundária* de orbitais, que estabiliza o *endo-ET*, fornecendo em maior proporção os biciclos de fusão *trans* (produtos *endo* I e *endo* II).

Esquema 33. Controle estereoquímico na reação IMDA na aproximação à síntese da estavamicina (**1**).



4.1.1.1. ESTUDOS DE IMDA UTILIZANDO O AUXILIAR S

A rota sintética para a obtenção do fragmento C11-C21 da estavamicina, inicia com a preparação do dienodienófilo **154** (Esquema 33, contendo a oxazolidinona **S**). Subseqüentemente, nesse ponto, se realizará o estudo metodológico da reação de Diels-Alder, utilizando vários catalisadores e condições reacionais e, posteriormente, com os dienodienófilos **155** contendo a oxazolidinona **R** e **156** contendo a oxazolidinona aquiral, respectivamente.

A nossa aproximação para o dienodienófilo **154** inicia-se com a preparação do aldeído **144**, a partir do éster **136**, em escala de gramas (Esquema 34).

A proteção do (*R*)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila **136** com tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (PMB),⁷⁹ na presença de quantidade catalítica de ácido canforsulfônico (CSA), forneceu o éster **140**, que foi reduzido com LiAlH₄ em THF e,⁸⁰ em seguida, submetido às condições de oxidação de Swern,⁸¹ conduzindo ao aldeído desejado **141**. Na seqüência, o aldeído bruto **141** foi homologado, através da reação de Wittig, com a fosforana **137** (preparada a partir do bromoacetato de etila)⁸² em CH₂Cl₂ e sob refluxo, durante 3 horas, fornecendo o éster α,β -insaturado **142** em 72% de rendimento para a seqüência de 4 etapas. A conversão do éster **142** ao **143**, por hidrogenação catalítica (acompanhada por cromatografia gasosa por apresentar o mesmo **R_f** que o produto), levou a um rendimento de 88%, mantendo o grupo PMB intacto.⁷⁷ A adição, gota a gota, de uma solução do DIBAL-H 1M, através da parede do balão, ao éster **143** em CH₂Cl₂, à -80 °C, forneceu o aldeído⁸³ desejado **144** em 90% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica *flash* (Esquema 34). Cabe ressaltar, que por CCD, sempre, se observava o álcool e o éster de partida, que ao serem isolados os rendimentos não passavam de 3%.

⁷⁹ a) Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1988**, 29, 4139. b) Patil, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1481.

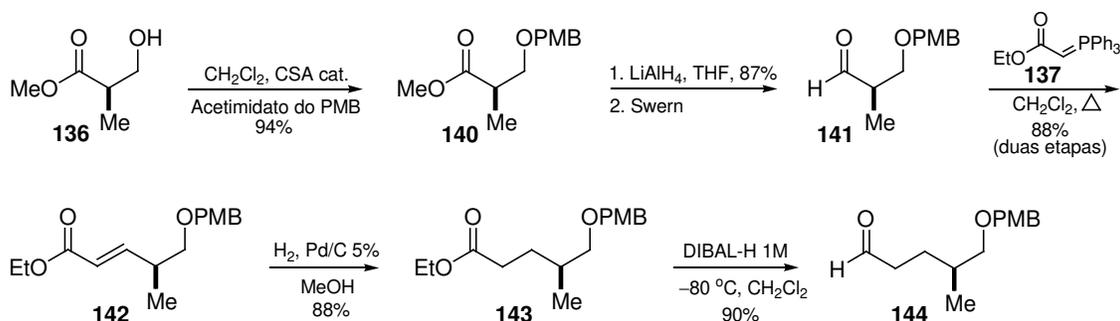
⁸⁰ Nystrom, R.F.; Brown, W.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1197.

⁸¹ a) Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480. b) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165. c) Burke S.D.; Cobb, J.E.; Takeuchi, K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2138.

⁸² a) Gutmann, H. *Helv. Chim. Acta.* **1957**, 40, 1242. b) Nicolaou, K. C.; Härter, J. L.; Nadin, A. *Liebigs Ann.* **1997**, 7, 1283.

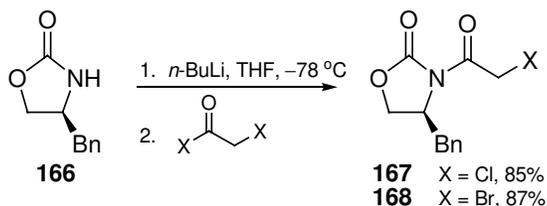
⁸³ Jay, R. L.; Joseph, F. D.; Jacob, J. P.; Jeffrey, L. S.; Nwe, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1487.

Esquema 34. Obtenção do aldeído **144**.



Inicialmente, escolhemos o fosfonato **160**, preparado a partir da (*S*)-oxazolidinona **166**, para o acoplamento com o aldeído **144** (Esquemas 35, 36 e 37). A uma solução da oxazolidinona **166** à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se *n*-BuLi (1,097 M, 1,05 eq, previamente titulado), seguido do aquecimento à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e agitação por 30 minutos. Após a reação ser esfriada à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se cloreto de cloroacetila, obtendo-se a oxazolidinona⁸⁴ **167** em 85% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica *flash*. A oxazolidinona **168**⁸⁵ foi preparada em 87% de rendimento, por um procedimento semelhante ao utilizado para a obtenção de **167** (Esquema 35).

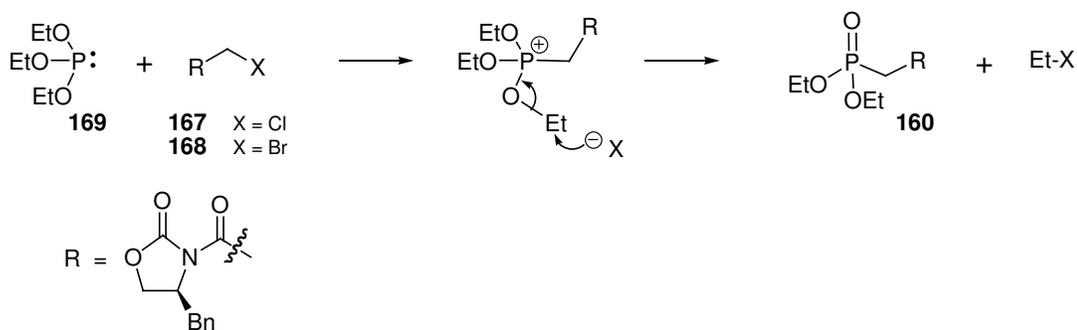
Esquema 35. Obtenção das oxazolidinonas **167** e **168**.



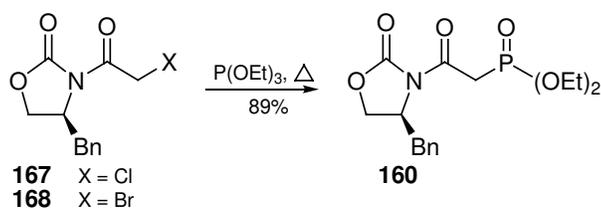
Para a preparação de fosfonatos de alquila a partir de haletos de alquila, utilizando as condições de Michaelis-Arbuzov, os fosfitos podem ser empregados, no lugar de fosfinas (Esquema 36). Os fosfonatos podem ser utilizados para a olefinação de aldeídos e cetonas, e são mais reativos e seletivos que as fosforanas correspondentes.

⁸⁴ Ahmed, A.; Lendon, N. P.; Drake, S. E.; Ivan, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4595.

⁸⁵ Stacie, S. C. K.; Richard, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2725.

Esquema 36. Reação de Michaelis-Arbuzov.

Dessa forma, o fosfonato **160**⁸⁶ foi preparado pelo tratamento do haleto **167** ou **168** com trietilfosfito à 90 °C, por 10 horas e 50 °C por 5 horas, respectivamente, em 89% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica *flash* (Esquema 37).

Esquema 37. Obtenção do fosfonato **160**.

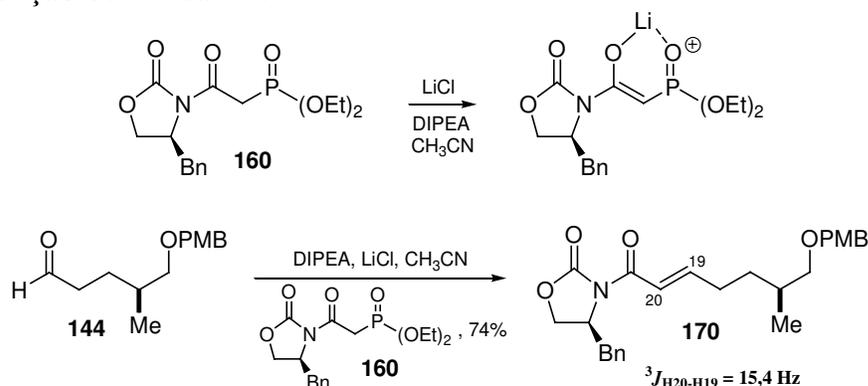
A próxima etapa envolveu o acoplamento de Horner-Wadsworth-Emmons entre o aldeído **144** e o fosfonato **160**, utilizando LiCl e DIPEA^{87,88} (Esquema 38). A uma suspensão de LiCl anidro em acetonitrila, adicionou-se o fosfonato **160** e DIPEA, seguido do aldeído **144**, o qual foi mantido sob agitação por 24 horas, fornecendo a imida **170** em 74% de rendimento (*E:Z*>95:05), com recuperação de parte do material de partida (Esquema 38). Tanto DIPEA como DBU são bases brandas que servem para gerar o intermediário enolato assistido pelo LiCl, que é um intermediário ativo para interagir com o aldeído **144** (Esquema 38) e promover o acoplamento de Horner-Wadsworth-Emmons em condições brandas. O valor de 15,4 Hz para a constante de acoplamento entre os hidrogênios do sistema α,β -insaturado confirma a geometria *E* para **170**.

⁸⁶ Kende, A. S.; Kawamura, K.; Orwat, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5821.

⁸⁷ Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essensfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183.

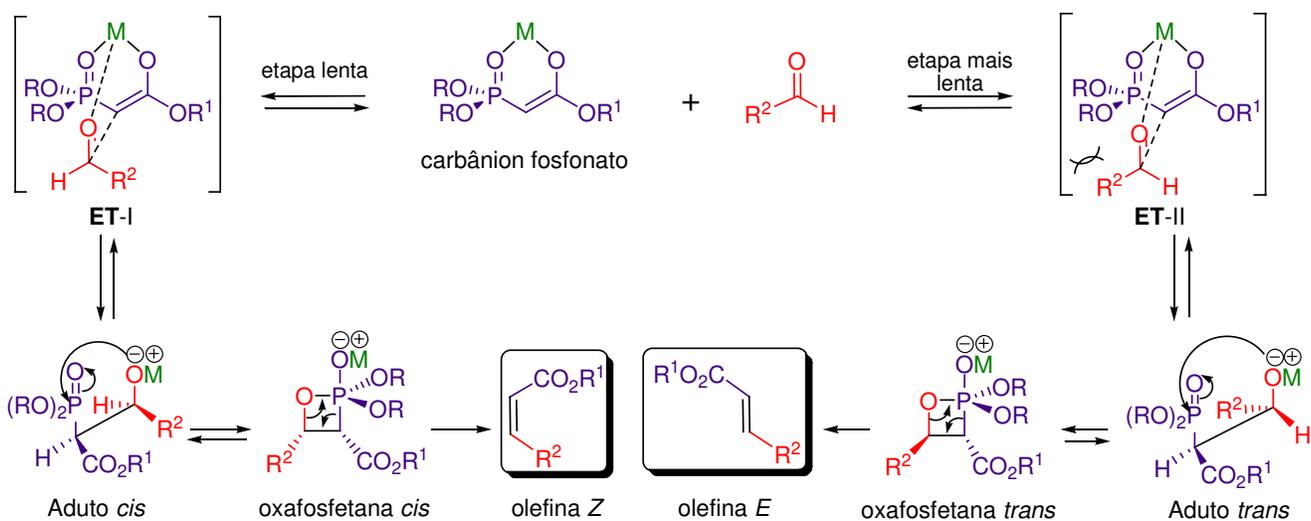
⁸⁸ a) David, A. E.; Jeffrey, S. J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 786. b) David, A.; Karl, A. S.; Wade, D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3009.

Esquema 38. Obtenção da imida **170**.



A estereosseletividade nas reações de Horner-Wadsworth-Emmons pode ser justificada por fatores cinéticos e termodinâmicos, os que controlam a formação dos adutos *cis* e *trans* (Esquema 39).⁸⁹

Esquema 39. Mecanismo da reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons.⁹⁰



A formação predominante das olefinas *trans*, no caso dos reagentes dialquiltosfonoacetatos, pode ser explicada por fatores termodinâmicos, já que essas reações estão sobre o controle de equilíbrio, que procede por ser o carbânion fosfonato estabilizado (Esquema 39), o qual torna a reação de olefinação um processo reversível, cujo produto depende apenas da estabilidade termodinâmica.⁸⁹

⁸⁹ a) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6815. b) Bestmann, H. *J. Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 515. c) Brandt, P.; Norrby, P. O.; Martin, I.; Rein, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1280. d) Para uma recente discussão sobre a origem da seletividade em reações de Wittig: Robiette, R; Richardson, J.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem.* **2005**, *127*, 13468.

⁹⁰ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, **2005**.

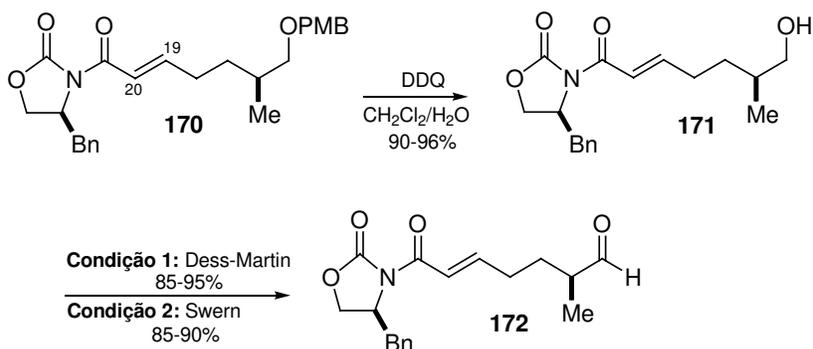
A formação predominante de olefinas *cis* pode ser resultado do aumento da eletrofilicidade do fósforo, devido ao caráter retirador de elétrons dos grupos substituintes como nos casos envolvendo fosfonatos de Still-Gennari⁹¹ [bis(trifluoroetil)fosfonoacetatos] e fosfonatos de Ando⁹² (diarilfosfonoacetatos). Estes fosfonatos (*Z*)-seletivos tornam a formação do aduto *cis* intermediário irreversível (Esquema 39), levando rapidamente a decomposição para olefinas *cis*. O produto de uma reação irreversível depende apenas de velocidades relativas. Deste modo, essas reações estão sobre o controle cinético.⁸⁹

Remoção do grupo PMB de **170** com DDQ, por 2 horas, forneceu o álcool **171** em 90-96% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica *flash*. Na seqüência, a próxima etapa envolveu a oxidação do álcool **171** ao aldeído **172** (Esquema 40), utilizando duas condições:

a) **Primeira condição:** A reação do álcool **171** com 2 eq do reagente de Dess-Martin⁹³ levou ao aldeído⁹⁴ **172** em 85-95% de rendimento, após filtração em coluna de sílica (5 cm).

b) **Segunda condição:** O álcool **171**, submetido às condições de oxidação de Swern, seguido de filtração rápida (coluna de 1 cm de celite), forneceu o aldeído **172** em torno de 85-90% de rendimento.

Esquema 40. Obtenção do aldeído **172**.



⁹¹ Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405.

⁹² a) Ando, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4105. b) Ando K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934. c) Ando K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8411.

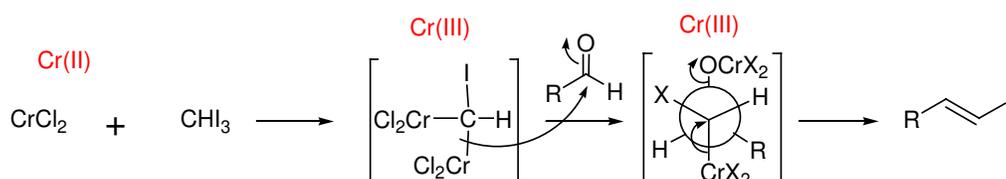
⁹³ O reagente de Dess-Martin foi preparado conforme descrito na literatura, ver: a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277. b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155. c) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2899. d) Frigerio, M.; Santagostinho, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537.

⁹⁴ Hu, T.; Takenaka, N.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9229.

O próximo passo envolveu a preparação do iodeto vinílico **157**, utilizando a reação de olefinação de Takai (olefinação Takai-Utimoto),^{95a} necessária para a etapa do acoplamento Stille. A olefinação de Takai consiste na reação de aldeídos com iodofórmio na presença de cloreto de cromo II em THF com homologação de um carbono e formação preferencial de olefinas com geometria *E* (Esquema 41).

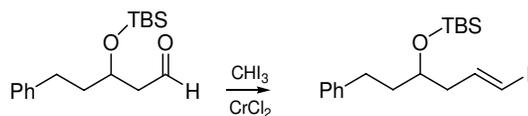
O mecanismo exato não é conhecido, entretanto, a reação foi interpretada como envolvendo a reação de CrCl_2 com o CHI_3 , formando uma espécie dicromo geminal, que é um nucleófilo e ataca o aldeído. A preferência pela geometria *E* está relacionada ao alívio das tensões estéricas entre os grupos R do aldeído e o iodo (Esquema 41).

Esquema 41. Mecanismo para formação de iodeto vinílico com geometria *E*.⁹⁰



Evans e colaboradores,⁵¹ durante a síntese da lepicidina (Figura 15, página 24), realizaram estudos bastante interessantes sobre a influência do solvente na geometria do iodeto vinílico (Tabela 6). Os autores observaram que com a mistura dioxano:THF/6:1 a seletividade *E/Z* foi bem maior que em THF puro (entradas 1 e 3) e que em dioxano puro esta seletividade foi ainda maior (entrada 2), mas com queda no rendimento e na velocidade de reação.

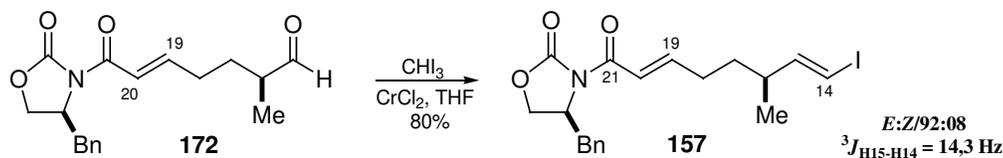
Tabela 6. Influência do solvente na reação de olefinação de Takai.⁵¹



Entrada	Solvente	Tempo	<i>E:Z</i>	Rendimento (%)
1	THF	4 horas	80:20	73%
2	Dioxano	4 dias	96:04	40%
3	6:1/Dioxano:THF	8 horas	93:07	69%

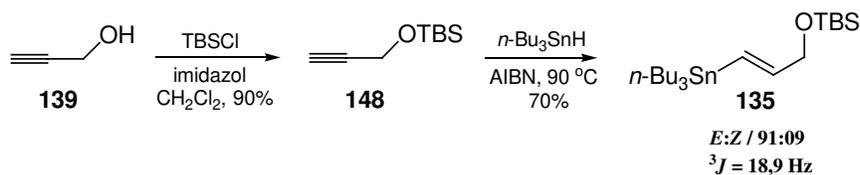
Desse modo, o aldeído **172** foi submetido às condições de olefinação de Takai.⁹⁵ A uma suspensão de 19,5 eq de CrCl₂ em THF, protegida da luz e sob forte agitação, foi adicionada, gota a gota, via cânula a várias condições de temperatura (Tabela 7), uma solução do aldeído e 6,5 eq de iodofórmio em THF. Após 3 horas de reação na mesma temperatura e monitorada por placa cromatográfica foi obtido o iodeto vinílico **157**. Os resultados da reação da olefinação de Takai estão mostrados na Tabela 7. Observou-se baixo rendimento à -10 °C e à temperatura ambiente (entradas 1 e 3), enquanto que a 0 °C os rendimentos são razoáveis (entrada 2). Com a mudança da polaridade do solvente (entrada 4), se promoveu o aumento da seletividade, na obtenção do iodeto vinílico *E* frente ao *Z* (determinada por RMN-¹H), entretanto, o rendimento da reação permaneceu baixo. A adição rápida via cânula da solução de iodofórmio e aldeído em THF à mistura CrCl₂ e THF, à 0 °C, conduziu ao aumento da seletividade do iodeto vinílico *E* frente ao *Z* (92/08) em 80% de rendimento (entrada 5). No espectro de RMN-¹H realizado em CDCl₃, a constante de acoplamento ³*J* entre os hidrogênios vinílicos em H14 (5,7 ppm) e H15 (6,1 ppm) do iodeto **157** foi de 14,3 Hz confirmando a geometria *E*. O emprego de benzeno deuterado (C₆D₆), como solvente para a caracterização do iodeto vinílico **157** no espectro de RMN-¹H, conduziu a uma melhor visualização dos deslocamentos químicos dos hidrogênios vinílicos da ligação dupla α,β-insaturada (H19 e H20), visto que em CDCl₃ deslocam-se na região dos aromáticos, dificultando sua visualização. O hidrogênio vinílico H19 aparece em 7.3 ppm, como um duplo-triplete, e o outro hidrogênio vinílico H20 aparece em 7.6 ppm, como um dublete (RMN-¹H, C₆D₆, 300 MHz). A constante de acoplamento ³*J*, entre os hidrogênios vinílicos H19-H20, foi de 15,4 Hz, confirmando a geometria *E*.

⁹⁵ a) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408. b) Utimoto, K.; Takai, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1990**, *48*, 962. c) Hodgson, D. M.; Boulton, L. T.; Maw, G. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2234. d) Utimoto, K.; Takai, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1988**, *46*, 66. e) Paterson, I.; Lombart, H.; Allerton, C. M. N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 19.

Tabela 7. Influência do solvente na reação de olefinação de Takai.

Entrada	Temperatura	<i>E:Z</i>	THF:dioxano	Rendimento (%)
1	temperatura amb.	83:17	1:0	43
2	0 °C (adição gota a gota)	86:14	1:0	70
3	-10 °C	86:14	1:0	38
4	0 °C	92:08	1:1	45
5	0 ° - 4 °C (adição rápida)	92:08	1:0	80

A próxima etapa envolveu a preparação da vinilestanana **135** (Esquema 42), a partir do álcool propargílico **139**. A proteção do álcool **139**, com TBSCl e imidazol, conduziu ao alcino **148** em 90% de rendimento. Em seguida, a estanana **135**⁹⁶ foi obtida pelo tratamento do álcool protegido **148** com *n*-Bu₃SnH e AIBN à 90 °C por 30 minutos (70% de rendimento). O intermediário **135** foi obtido como uma mistura de isômeros na proporção aproximada de 91:09 (*E:Z*). A proporção dos isômeros foi obtida através da integração relativa dos sinais dos hidrogênios do grupo CH₂OTBS (o produto principal em δ 4,2 ppm e o produto secundário em δ 4,1 ppm) no espectro de RMN-¹H. A constante de acoplamento ³*J* entre os hidrogênios vinílicos da estanana **135** foi de 18,9 Hz, confirmando a geometria *E*.

Esquema 42. Obtenção da estanana **135**.

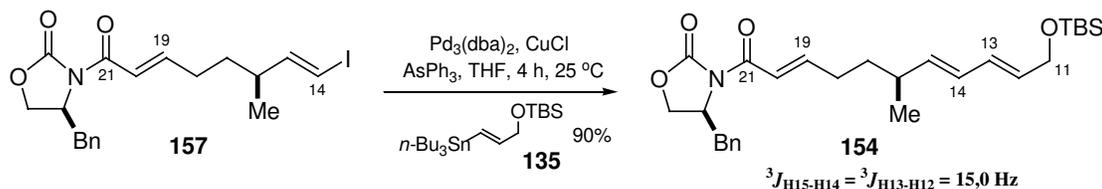
O acoplamento do iodeto vinílico **157** com a vinilestanana **135** foi realizado utilizando as condições de Stille⁹⁷ (Esquema 43). O acoplamento do iodeto **157** com a estanana **135** em THF, na presença de CuCl, AsPh₃ e Pd₂(dba)₃, forneceu o *E,E,E*-

⁹⁶ Odden, G.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1153.

⁹⁷ a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 508. b) Stille, J. K.; Groh, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 813. c) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9585. d) Farina, V. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 73. e) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. *J. Org. React.* **1998**, 50, 1. f) Mimière, S.; Cintrat, J.-C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7385. g) Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4704.

dienodienófilo **154**, como único isômero, em 90% de rendimento, após 4 horas à temperatura ambiente. A constante de acoplamento 3J entre os hidrogênios vinílicos H15-H14 e H13-H12 foi de 15,0 Hz confirmando a geometria *E*.

Esquema 43. Obtenção do *E,E,E*-dienodienófilo **154**.



O acoplamento de reagentes organoestanho com eletrófilos orgânicos, catalisados por complexos de Pd, está hoje firmemente estabelecida como uma metodologia sintética importante, considerada um dos métodos de formação estereoespecífica de ligações C-C mais potentes, com rendimentos elevados, sob condições brandas e tolerando uma ampla variedade de funcionalidades (exemplo: CO₂R, CN, OH, CHO). Por isso, é um método atraente, principalmente, porque as espécies organoestanho são facilmente disponíveis, são estáveis à luz e à umidade, o qual motiva aos químicos sintéticos, cada vez mais, a sua utilização na construção de moléculas complexas altamente funcionalizadas e com potencial atividade biológica.^{98,51b}

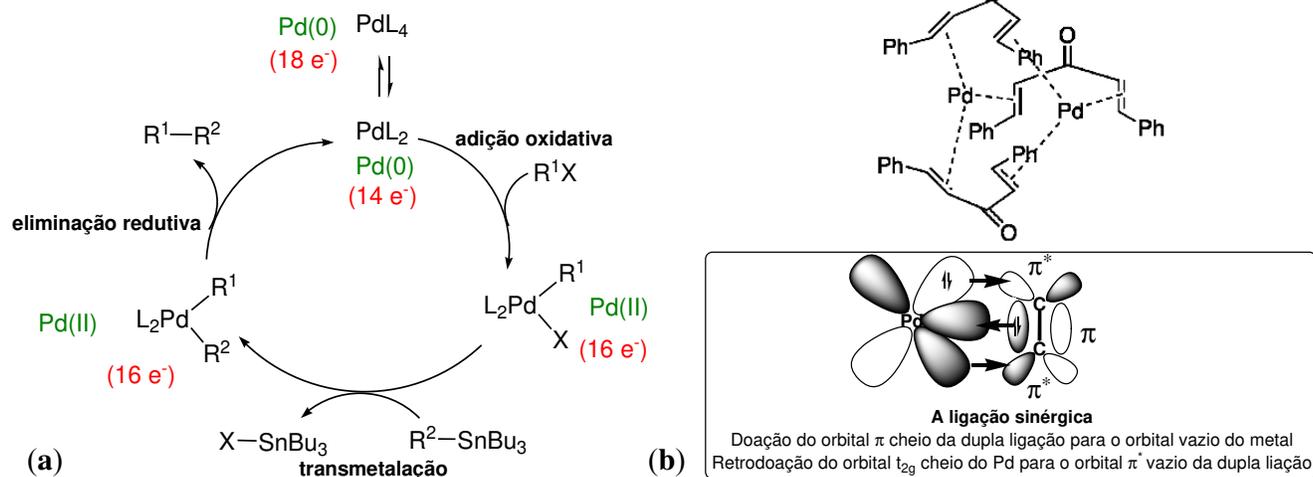
O Esquema 44a ilustra um mecanismo alternativo para a reação de acoplamento de Stille. Dentre as três etapas do ciclo catalítico, a etapa de transmetalção é considerada o passo determinante da velocidade da reação.⁹⁹

Na literatura, existem diferentes métodos de reação do acoplamento de Stille, que utilizam variados solventes polares apróticos como DMF, DMSO NMP, bem como solventes apróticos menos polares como o dioxano e o THF, sendo esses últimos de mais fácil remoção do produto reacional. O catalisador Pd é utilizado com diferentes ligantes, necessários para dar maior atividade ao sistema catalítico, bem como para estabilizar e solubilizar o intermediário Pd(0) (para o caso do Pd₂(dba)₃, o dba se liga ao Pd através de uma *ligação sinérgica*, levando o complexo Pd₂(dba)₃ à maior estabilização, ver o Esquema 44b). Dessa forma, podem incrementar a velocidade da etapa de adição oxidativa.

⁹⁸ Kusaka, S-i; Dohi, S.; Doi, T.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8857

Em alguns trabalhos,^{97f,99} foi recomendada a utilização de sais de cobre em conjunto com ligantes brandos, tais como AsPh_3 , para promover o aumento da velocidade da reação de acoplamento de Stille.

Esquema 44. (a) Mecanismo alternativo para o acoplamento de Stille. (b) Estabilidade do $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.

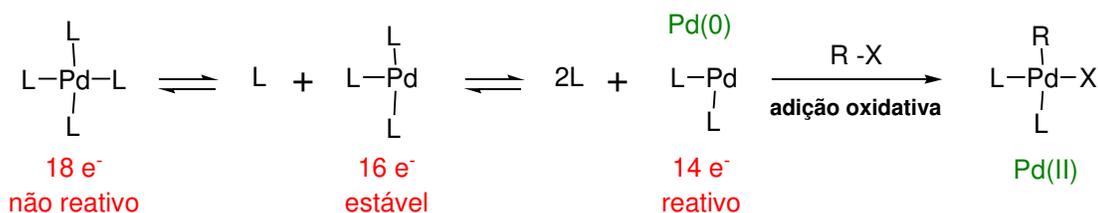


O paládio pode existir em dois estados de oxidação estáveis, 0 e +2, apresentando fácil intercâmbio redox entre esses dois estados de oxidação, os quais são responsáveis pela variedade de reações em síntese orgânica (exemplo: reações de Suzuki, Sonogashira, Stille, Heck). Dessa maneira, cada estado de oxidação tem sua própria química. Os complexos de paládio (0), com configuração d^{10} , apresentam os orbitais **d** completos de elétrons e, em seguida, por ser rico em elétrons, confere ao paládio caráter **nucleofílico** nas reações orgânicas, o qual o leva a realizar reações de adição oxidativa com substrato orgânicos contendo haletos e triflatos, formando complexos de paládio (II). Na reação de Stille e na etapa de adição oxidativa, se atribui que o complexo $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ é o catalisador reativo, já que contém 14 elétrons na esfera de coordenação (complexo coordinativamente não saturado, pois precisa ter 18 elétrons para ser saturado) e possui o espaço livre, necessário, para a reação ocorrer. Este complexo ativo é formado *in situ* por dissociação dos ligantes do complexo $\text{Pd}(0)\text{L}_4$ na reação (Esquemas 44a e 45).

⁹⁹ a) Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978. b) Han, X.; Stoltz, B. M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600.

O Pd(II), com configuração d^8 , apresenta característica de um **eletrófilo**, já que o complexo Pd(II)L₄ possui 16 elétrons na camada de valência, isto é, por ser eletronicamente insaturado (não cumpre a regra dos 18 elétrons) e por ter um estado de oxidação positivo de +2. Essas características o tornam reativo nas etapas de transmetalção e de eliminação redutiva, regenerando o Pd(0), seguido de um novo ciclo catalítico (Esquema 44a).

Esquema 45. Dissociação dos ligantes do complexo Pd(0)L₄ em solução.^{100,90}



A próxima etapa envolveu o estudo da cicloadição intramolecular de Diels-Alder do dienodienófilo **154**.

A reação de Diels-Alder é um dos mais poderosos métodos de construção de ligação C-C em síntese orgânica.^{101,102,53a} A força motriz é a formação de duas novas ligações σ (sigma). Em compostos carbonílicos α,β -insaturados, a complexação do oxigênio da carbonila (C=O) com um ácido de Lewis, conduz a uma redução da energia de ativação e um aumento na seletividade *endo* comumente observada em catálise das reações de Diels-Alder (Figura 19a).¹⁰² Então, o produto *endo* é um produto cinético e sua formação é explicada por interação *secundária de orbitais* (Esquema 2, página 16).

Em seguida, seria favorecido o produto *endo* I desejado, utilizando os dienófilos *N*-aciloxazolidinonas quirais α,β -insaturadas,¹⁰³ na presença de ácidos de Lewis derivados de alumínio (R₂AlCl). O complexo dienófilo-ácido de Lewis foi sugerido por Evans e colaboradores, quando observaram o aumento da reatividade e seletividade para os produtos *endo* (*endo/exo*), em vários trabalhos experimentais, explicando o aumento da

¹⁰⁰ Clayden, J.; Greeves, N.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, **2001**.

¹⁰¹ a) Yakelis, N. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 957. b) Evans, D. A.; Scheindt, K. A.; Downey, C. W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3009. c) Evans, D. A.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 786.

¹⁰² a) Evans, D. A.; Johnson, J. S. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Germany, 1999; Chapter 33.1.

¹⁰³ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238.

diastereosseletividade *endo* I (*endo* I/ *endo* II, introdução do auxiliar quiral *externo* que diferencia as faces do dienófilo) por ser de origem estereoeletrônica, devido a uma transferência de carga (efeito π -stacking) entre o anel aromático do grupo benzil e a dupla ligação da carboimida α,β -insaturada de conformação preferencial *s-cis*¹⁰⁴ (Figura 19b).

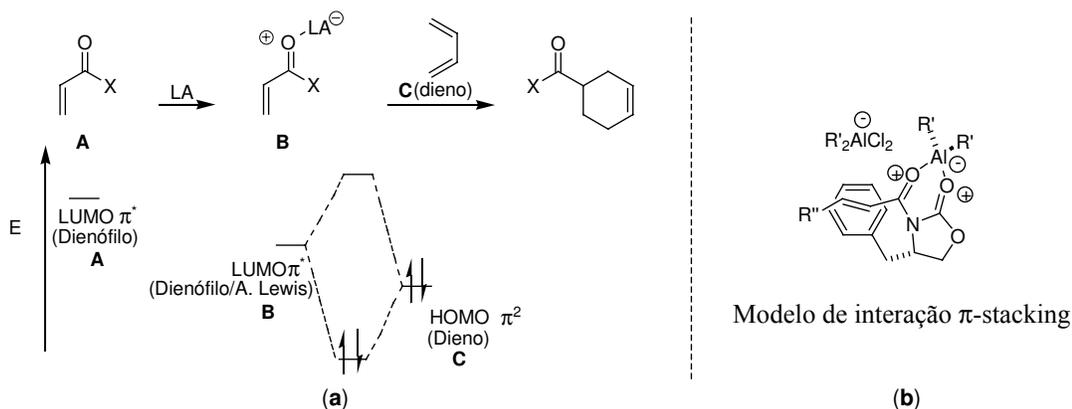
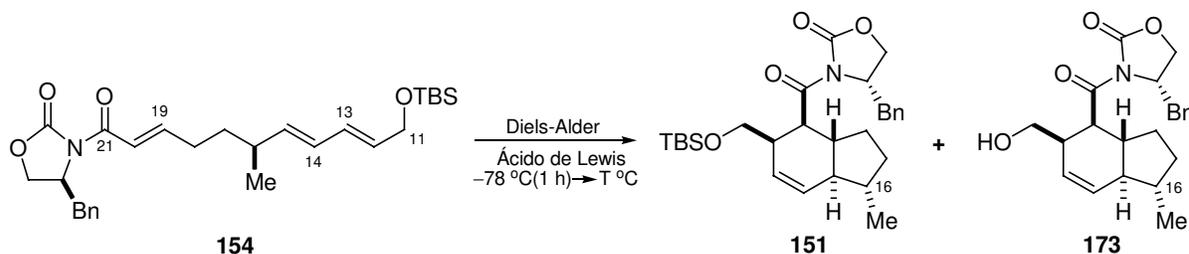


Figura 19. (a) Aumento da seletividade e diastereosseletividade *endo*, assistida por ácidos de Lewis nas reações de Diels-Alder. (b) Efeito π -stacking.

Os resultados do estudo da cicloadição intramolecular de Diels-Alder do dienodienófilo **154** estão mostrados na Tabela 8. A reação de cicloadição intramolecular do dienodienófilo **154** na presença de Me₂AlCl (1M, 2eq), à -78 °C, não formou o produto desejado (entrada 1), sendo que o mesmo foi observado quando a reação foi colocada à -40 °C e à -20 °C, (entradas 2 e 3). À 0 °C, foi obtido o intermediário **173** com perda do grupo TBS em 10% de rendimento, como uma mistura de dois isômeros na proporção de 50:50, caracterizada no espectro de RMN-¹H pela integração dos dois dubletos em 1,0 e 0,8 ppm relativo ao CH₃ em C16 (entrada 4). A reação a 25 °C levou a completa decomposição do material de partida (entrada 5). Ao utilizar triflato de Itérbio¹⁰⁵ (Yb(OTf)₃) não houve formação do produto (entradas 6 e 7).

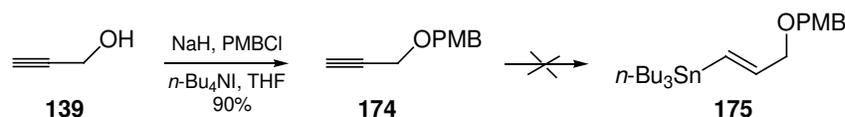
¹⁰⁴ a) Castellino S.; Dwight W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2986. b) Wirth, T.; Adam, W.; Pastor, A.; Peters, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 501. c) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; von Matt, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559.

¹⁰⁵ Inokuchi, T.; Okano, M.; Miyamoto, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8059.

Tabela 8. Cicloadição IMDA do dienodienófilo **154**.

Entrada	T °C da reação	Acido de Lewis	Rendimento (%)
1	-78 °C (5 h)	2.0 eq 1M Me ₂ AlCl	material de partida
2	-40 °C (5 h)	2,0 eq 1M Me ₂ AlCl	material de partida
3	-20 °C (5 h)	2,0 eq 1M Me ₂ AlCl	material de partida
4	0 °C (8 h)	2,0 eq 1M Me ₂ AlCl	10% (173)
5	25 °C	2,0 eq 1M Me ₂ AlCl	muitos subprodutos
6	0 °C	0,1 eq Yb(OTf) ₃	material de partida
7	25 °C	0,1 eq Yb(OTf) ₃	material de partida

Neste ponto do trabalho, investigamos um caminho alternativo visando trocar o grupo protetor TBS empregado na síntese do dienodienófilo **154**, por um grupo protetor mais resistente a condições ácidas (Esquema 47). Desse modo, o álcool **139** foi protegido com PMBCl para fornecer o alcino **174**, o qual foi submetido às condições de hidroestanição com *n*-Bu₃SnH e AIBN, levando a vários subprodutos de difícil purificação (Esquema 46).

Esquema 46. Tentativa de obtenção da estanana **175**.

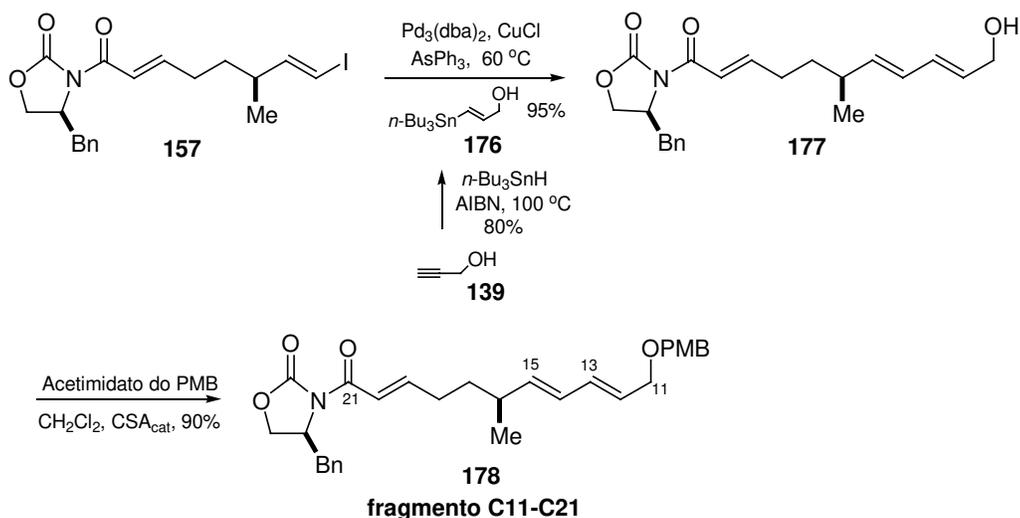
Baseados em vários trabalhos¹⁰⁶ que realizaram o acoplamento de Stille utilizando a estanana **176**,¹⁰⁷ preparamos o álcool alílico **177** (Esquema 47). A reação do álcool **139** com *n*-Bu₃SnH e AIBN à 90 °C, por 5 horas, levou a estanana **176** em 80% de rendimento. Esse foi o melhor resultado, após inúmeras tentativas e ao trocar com outra garrafa de reagente de *n*-Bu₃SnH (Esquema 47). O acoplamento do iodeto vinílico **157** com 3 eq da estanana **176** nas condições de Stille, por 4 horas à 60 °C, forneceu o produto **177** (95%), o

¹⁰⁶ a) Chemler, S. R.; Iserloh, U.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2949. b) Sugiyama, H.; Yokokama, F.; Shioiri, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2149.

¹⁰⁷ Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3851.

qual foi protegido com acetimidato de PMB para conduzir ao fragmento C11-C21 **178**, da estavamicina, em 86% de rendimento para as duas etapas (Esquema 47). É importante ressaltar que esta reação de acoplamento de Stille não procede à temperatura ambiente.

Esquema 47. Obtenção do dienodienófilo **178**.

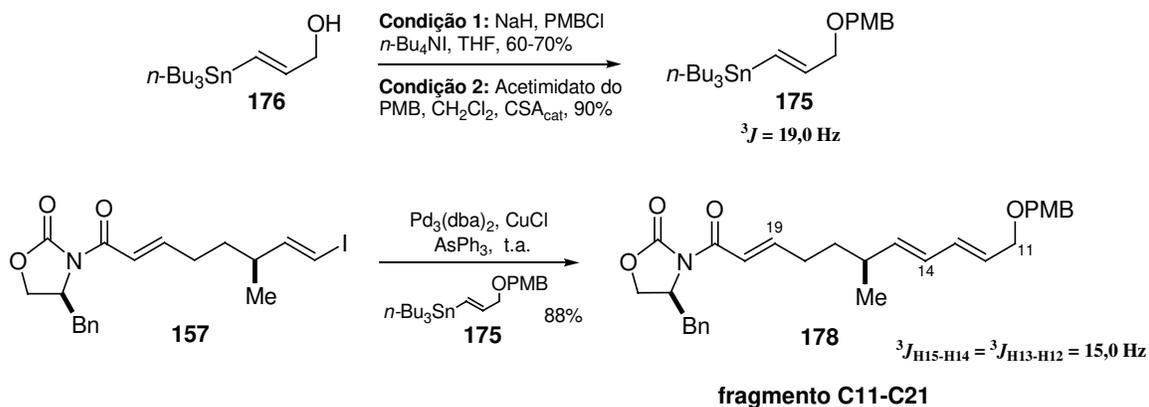


Após purificação do intermediário **178**, observamos no espectro RMN- ^1H um sinal largo em torno de 6.8-6.3 ppm (como impureza), que não conseguimos separar de **178**. Tentativas da proteção do álcool **177**, utilizando NaH, PMBCl e $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ levou a completa decomposição do material. Na dúvida se a impureza poderia ter alguma interferência na reação de Diels-Alder, resolvemos acoplar a estanana **175** (já protegida com o PMB) com o iodeto vinílico **157** (Esquema 48).

A estanana **176** foi protegida por dois métodos, o primeiro usando PMBCl, NaH e $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ em THF, para levar ao éter **175** em torno de 60-70% de rendimento. Entretanto, observou-se no monitoramento por CCD, o R_f do PMBCl muito próximo ao R_f do produto, dificultando a purificação. No segundo método, utilizamos o acetimidato de PMB e ácido canforsulfônico em CH_2Cl_2 , para fornecer o produto **175** em 90% de rendimento, mostrando uma maior facilidade na purificação. A constante de acoplamento 3J entre os hidrogênios vinílicos da dupla ligação foi de 19,0 Hz, confirmando a geometria *E* (Esquema 48). Ao acoplar a estanana **175** com o iodeto vinílico **157** nas condições de Stille à temperatura ambiente por 3 horas, obtivemos a 2-oxazolidinona **178** em 88% de rendimento, sem a presença da impureza observada anteriormente no espectro de RMN- ^1H .

A constante de acoplamento 3J entre os hidrogênios vinílicos H15-H14 e H13-H12 foi de 15,0 Hz confirmando a geometria *E* (Esquema 48).

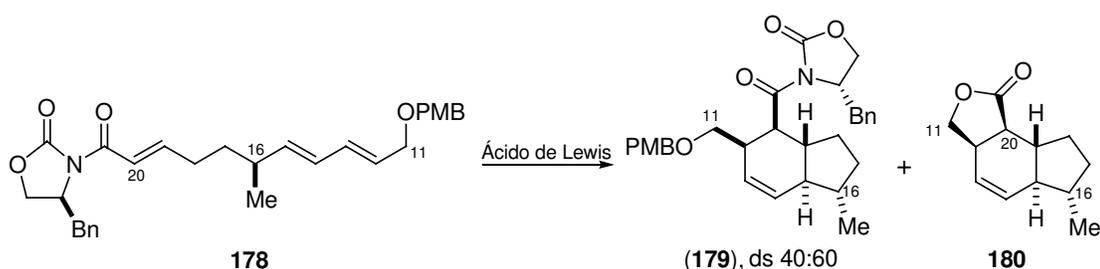
Esquema 48. Outra alternativa de obtenção do dienodienófilo **178**.



Os resultados da reação de cicloadição IMDA do dienodienófilo **178** estão mostrados na Tabela 9. Quando o dienodienófilo **178** foi tratado com 2,5 eq de Me_2AlCl 1M à -78°C , não observamos formação do produto (entrada 1). A reação realizada à 0°C forneceu o produto de Diels-Alder em 10% de rendimento (entrada 2). No espectro de RMN^1H observou-se a presença de dois isômeros na proporção de 40:60. Ao utilizar 3,5 eq do Me_2AlCl 1M, observamos aumento no rendimento para 25% (entrada 3). Quando se empregou 7,0 eq de Me_2AlCl 1M, o rendimento foi para 30% (entrada 4), entretanto, observamos por análise de CCD outras manchas não identificáveis. A reação a temperatura ambiente conduziu à decomposição do material de partida (entrada 5). Realizamos vários testes com outros ácidos de Lewis (entradas 6-12), porém, não conseguimos melhores resultados. Os testes foram realizados em escala de 10 a 30 miligramas e foi observada a decomposição do material de partida, após tentativa de recuperação por coluna cromatográfica. Ao utilizar o Et_2AlCl 1M observou-se o mesmo comportamento que com o Me_2AlCl 1M (entradas 13 e 14). O aumento para 10,0 eq de Et_2AlCl 1M, utilizando 88 mg do dienodienófilo **178**, exibiu por CCD, o desaparecimento do material de partida. Em seguida, após filtração do bruto reacional em coluna de sílica, utilizando como eluente acetato de etila, o espectro de RMN^1H mostrou, para nossa surpresa, a lactona **180** (o *R_f* da lactona **180** é bastante próximo ao aduto de Diels-Alder **179** (26% AcOEt/hexano),

entrada 15). A lactona **180** em baixas concentrações, por análise de CCD, não revela no ultravioleta e revela melhor (pouco visível), quando a placa é queimada com o reagente ácido fosfomolibdico. A lactona **180** se mostrou como uma mistura de dois isômeros na proporção de 40:60 segundo análise do espectro de RMN-¹H. Não foi possível identificar a estereoquímica dos isômeros por terem o mesmo *R_f* e não serem separáveis por coluna cromatográfica. Dos resultados obtidos, concluímos que a (*S*)-4-fenilmetil-2-oxazolidinona, usada para preparar o dienodienófilo **178**, não diferenciou as faces do grupo dienófilo na reação IMDA.

Tabela 9. Cicloadição IMDA do dienodienófilo **178**.



Entrada	Temperatura (T °C)	Tempo	Ácido de Lewis	Rendimento (%)
1	-78 °C	4 h	2,5 eq Me ₂ AlCl 1M	material de partida
2	-78 °C(1 h) → 0 °C	5 h	2,5 eq Me ₂ AlCl 1M	10
3	-78 °C(1 h) → 0 °C	5 h	3,5 eq MeAlCl 1M	25
4	-78 °C(1 h) → 0 °C	8 h	7,0 eq Me ₂ AlCl 1M	30
5	-78 °C(1 h) → t.a.	2 h	2,5 eq Me ₂ AlCl 1M	várias manchas
6	-78 °C	1 min	2,0 eq SnCl ₄ 1M	várias manchas
7	0 °C	2 h	1,2 eq ZnCl ₂	5
8	0 °C → t.a.	24 h	1,2 eq ZnCl ₂	várias manchas
9	t.a.*	2 h	LiClO ₄ 5M em éter	várias manchas
10	t.a.*	6 h	Cu(OTf) ₂ 30 mol %	material de partida
11	t.a.*	6 h	Zn(OTf) ₂ 30 mol %	material de partida
12	t.a.*	1 h	2,0 eq Cu(OTf) ₂	decomposição
13	-78 °C (1 h) → 0 °C	3 h	2,5 eq Et ₂ AlCl 1M	8
14	-78 °C (1 h) → 0 °C	3 h	5,0 eq EtAlCl 1M	26
15	-78 °C (1 h) → 0 °C	3 h	10,0 eq Et ₂ AlCl 1M	35 (Lactona 180)

- t.a. = temperatura ambiente.

Dessa forma, mostramos uma proposta de aproximação *endo*¹⁰⁸ da porção dieno ao dienófilo cetoimida α,β -insaturada, de conformação preferencial *s-cis*, na reação IMDA, ativada por um ácido de Lewis (Figuras 20A e 20B), que conduziria a dois produtos *endo* com fusão de anéis *trans*. Esta proposta justificaria os resultados da baixa seletividade obtidos utilizando a porção (*S*)-oxazolidinona no dienodienófilo **178** (ds 40:60), já que o estado de transição *endo* II (Figura 20B) seria o mais favorecido, por mostrar o dieno aproximando-se pela face preferencial do dienófilo (diferenciada pelo auxiliar quiral). Entretanto, não apresenta alta seletividade decorrente de uma interação alílica $A_{1,3}$,^{109,110} conduzindo ao aumento da proporção do produto menos favorecido *endo* I (Figura 20A, estereoquímica relativa do anel bicíclico da estavamicina).

Então, para esta proposta de aproximação *endo*, o auxiliar quiral (*S*)-oxazolidinona, incluído no dienodienófilo **177**, tem preferência dominante sobre a face $c\beta$ -*Re* do dienófilo (40:60/*endo* I:*endo* II), sobrepondo a preferência facial imposta pela Me em C16 (elemento quiral *interno*), que tem preferência sobre a face $c\beta$ -*Si*, o que leva aos resultados da baixa seletividade. Este é um caso de reação *mismatched*⁷⁸ (Figuras 20A e 20B).

Os produtos *exo* com fusão de anéis *cis* são menos favorecidos por fatores estereoeletrônicos (Figuras 20C e 20D). Baseados nestas considerações, partimos para a preparação do dienodienófilo que apresenta o auxiliar quiral (*R*)-oxazolidinona, que nos levaria, a princípio, ao produto *endo* I com a estereoquímica relativa do anel bicíclico da estavamicina.

¹⁰⁸ **a)** Roush, W. R. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost B. M., ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol 5. **b)** Houk, K.; Brown F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2297.

¹⁰⁹ **a)** Nicolaou, K. C.; Papahatjis, D. P.; Claremon, D. A.; Magolda, R. L.; Dolle, R. E. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1440. **b)** Burke, S. D.; Piscopio, A. D.; Kort, M. E.; Matulenko, M. A.; Parker, M. H.; Armistead, D. M.; Shankaran, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 332. **c)** Craig, D. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 187. **d)** Oppolzer, W. *Helv. Chim. Acta* **1975**, 587.

¹¹⁰ Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841.

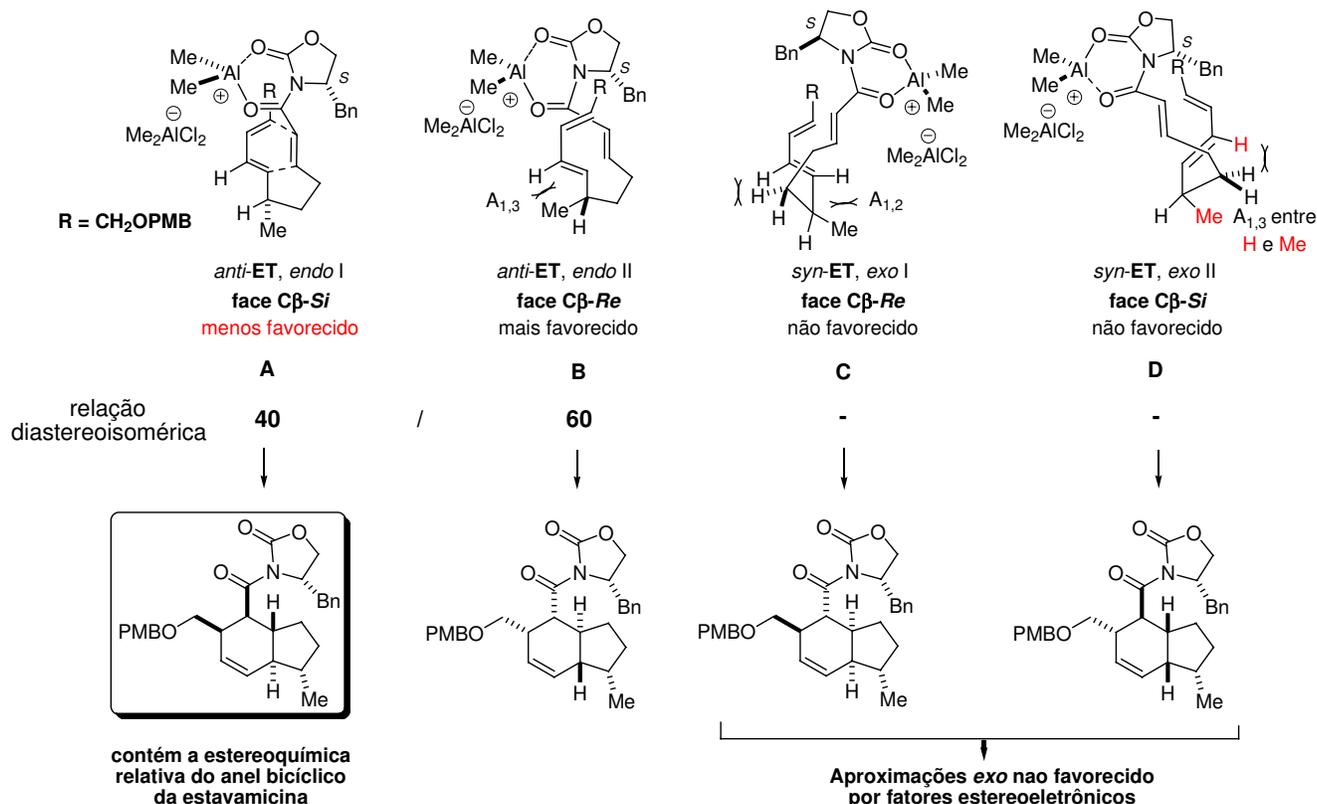
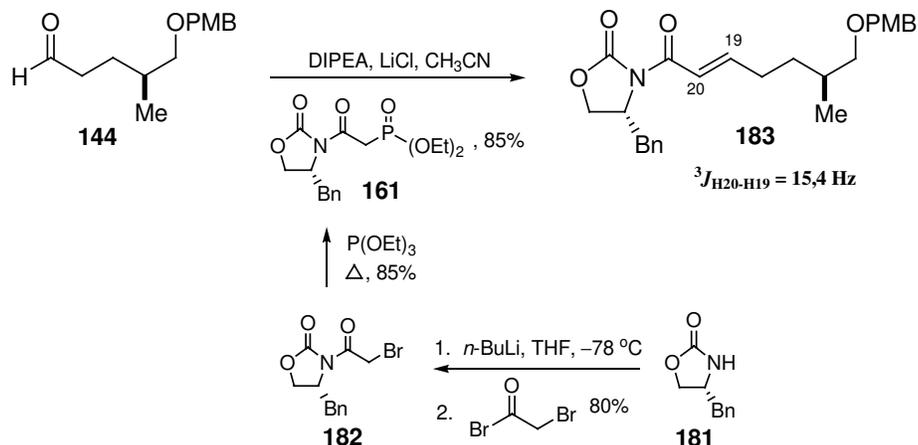


Figura 20. Proposta de aproximação *endo* da porção dieno ao dienófilo cetoimida α,β -insaturada, de conformação preferencial *s-cis*, na reação IMDA.

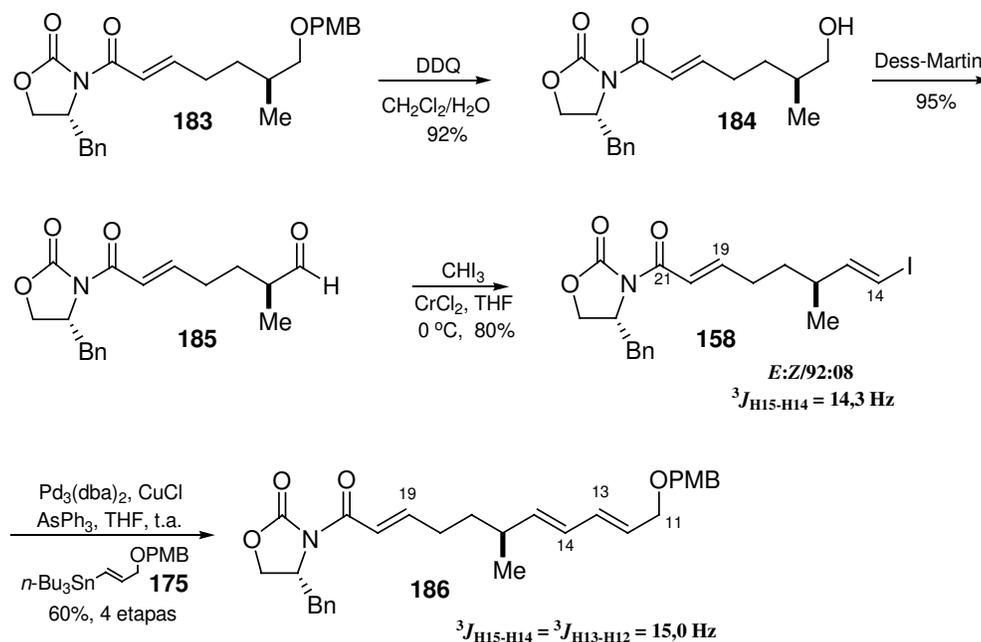
4.1.1.2. ESTUDOS DE IMDA UTILIZANDO O AUXILIAR *R*

Iniciamos com a preparação do fosfonato **161** de forma idêntica à utilizada na obtenção de seu enantiômero **160** (Esquema 37) a partir da (*R*)-oxazolidinona **181** (Esquema 49). A cetoimida α,β -insaturada **183** foi obtida em 85% de rendimento, após purificação por cromatografia *flash*, utilizando a reação de Horner-Wadsworth-Emmons com o aldeído **144**. O valor de 15,4 Hz para as constantes de acoplamento entre os hidrogênios do sistema α,β -insaturado confirma a geometria *E* para **183** (Esquema 49).

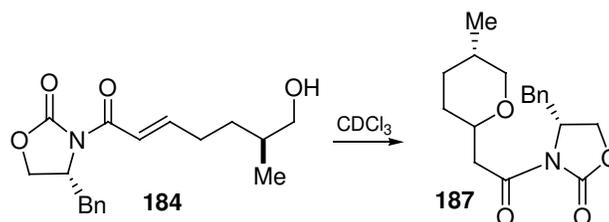
Esquema 49. Obtenção da cetoimida α,β -insaturada **183**.



O tratamento de **183** com DDQ forneceu o álcool **184**, que na seqüência foi oxidado ao aldeído **185** com 2 eq da periodinana de Dess-Martin (Esquema 50). Em seguida, o aldeído **185** foi submetido às condições de olefinação de Takai à 0 °C, por 3 horas, fornecendo o iodeto vinílico **158** (na proporção *E*:*Z*/92:08). No espectro de RMN-¹H realizado em C₆D₆, a constante de acoplamento 3J entre os hidrogênios H14-H15 foi de 14,3 Hz confirmando a geometria *E*. O acoplamento de Stille entre o iodeto vinílico **158** e a estanana **175** por 3 horas, conduziu ao dienodienófilo **186** em 60% de rendimento, para as quatro etapas. A constante de acoplamento 3J entre os hidrogênios vinílicos H15-H14 e H13-H12 foi de 15,0 Hz, confirmando a geometria *E* (Esquema 50).

Esquema 50. Obtenção do dienodienófilo **186**.

A reação de oxidação do álcool **184** ao aldeído **185**, nas condições de Swern, conduziu a rendimentos de produto em torno de 20-40%. Dados do espectro de RMN-¹H do álcool **184** em CDCl₃ revelam que este composto é sensível em meio levemente ácido conduzindo ao pirano **187** (mistura ~50:50 entre diastereoisômeros), através de uma adição de Michael intramolecular (Esquema 51).

Esquema 51. Obtenção do pirano **187**.

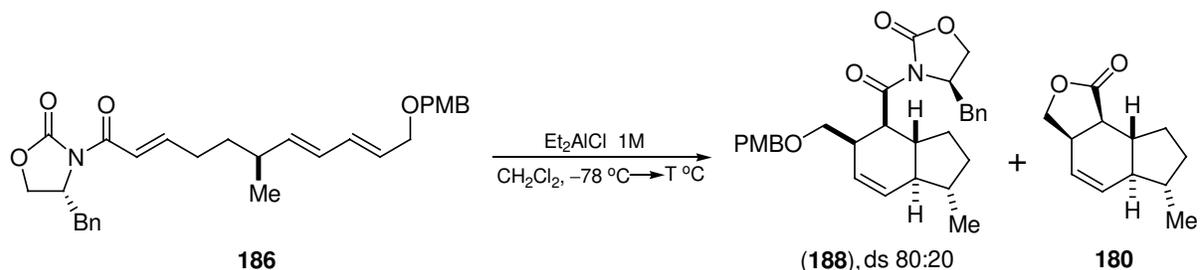
Cabe ressaltar que os diastereoisômeros **178** (Esquema 48) e **186** (Esquema 50) têm o mesmo **R_f** e espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C, IV muito parecidos, diferindo apenas nos valores de $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$.

A seguir, mostramos os resultados da reação da cicloadição de Diels-Alder intramolecular do dienodienófilo **186** (Tabela 10).

A reação do dienodienófilo **186** na presença de Et₂AlCl 1M (entrada 1), forneceu o aduto **188** em aproximadamente 59% de rendimento. O espectro de RMN-¹H mostrou a presença da lactona **180** em pequena quantidade, que exibe quase o mesmo *R_f* que o aduto **188**. A reação à temperatura ambiente levou a 50% de rendimento de **188** (entrada 4). As reações realizadas à -20 °C e à -10 °C não levaram a formação do produto (entrada 3). Ao utilizar 5eq de Et₂AlCl 1M observamos a formação do produto **188** em 30% de rendimento (entrada 2), observando no espectro de RMN-¹H a presença da lactona **180**.

Na análise do espectro de RMN-¹H do cicloaduto **188** observou-se a presença de dois isômeros, na proporção de 80:20, pela integração dos sinais das metilas em 1,0 ppm e 0,8 ppm. Neste ponto, com base nos resultados, concluímos que o auxiliar quiral (*R*) da 4-fenilmetil-2-oxazolidinona tem preferência sobre a face cβ-*Si* da porção dienófilo na reação IMDA de **186**, da mesma maneira como a metila em C16 (Tabela 10, este é um caso de reação *matched*), mostrando ser mais limpa e de maior rendimento que o dienodienófilo **178** (Tabela 9).

Tabela 10. Cicloadição IMDA do dienodienófilo **186**.

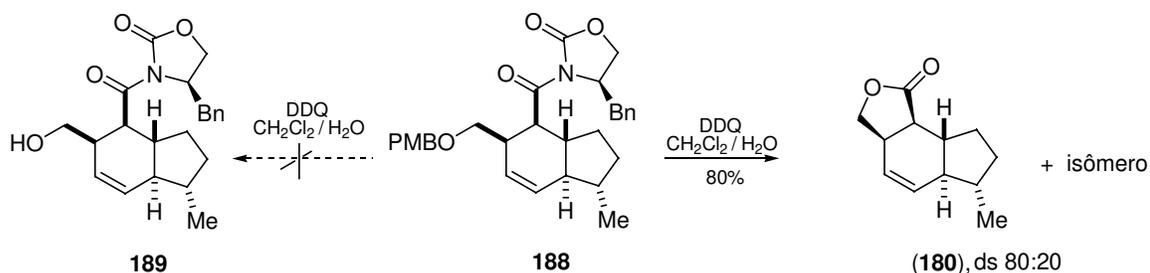


Entrada	Temperatura (T °C)	Tempo	Acido de Lewis	Rendimento (%)
1	-78 °C (1 h) → 0 °C	6 h	2,5 eq Et ₂ AlCl 1M	59
2	-78 °C (1 h) → 0 °C	2 h e 30 min	5,0 eq Et ₂ AlCl 1M	30
3	-78 °C (1 h) → -10 °C ou -20 °C	6 h	2,5 eq Et ₂ AlCl 1M	MP*
4	-78 °C (1 h) → 0 °C (4 h) → t.a.	30 min	2,5 eq Et ₂ AlCl 1M	50

*MP = material de partida

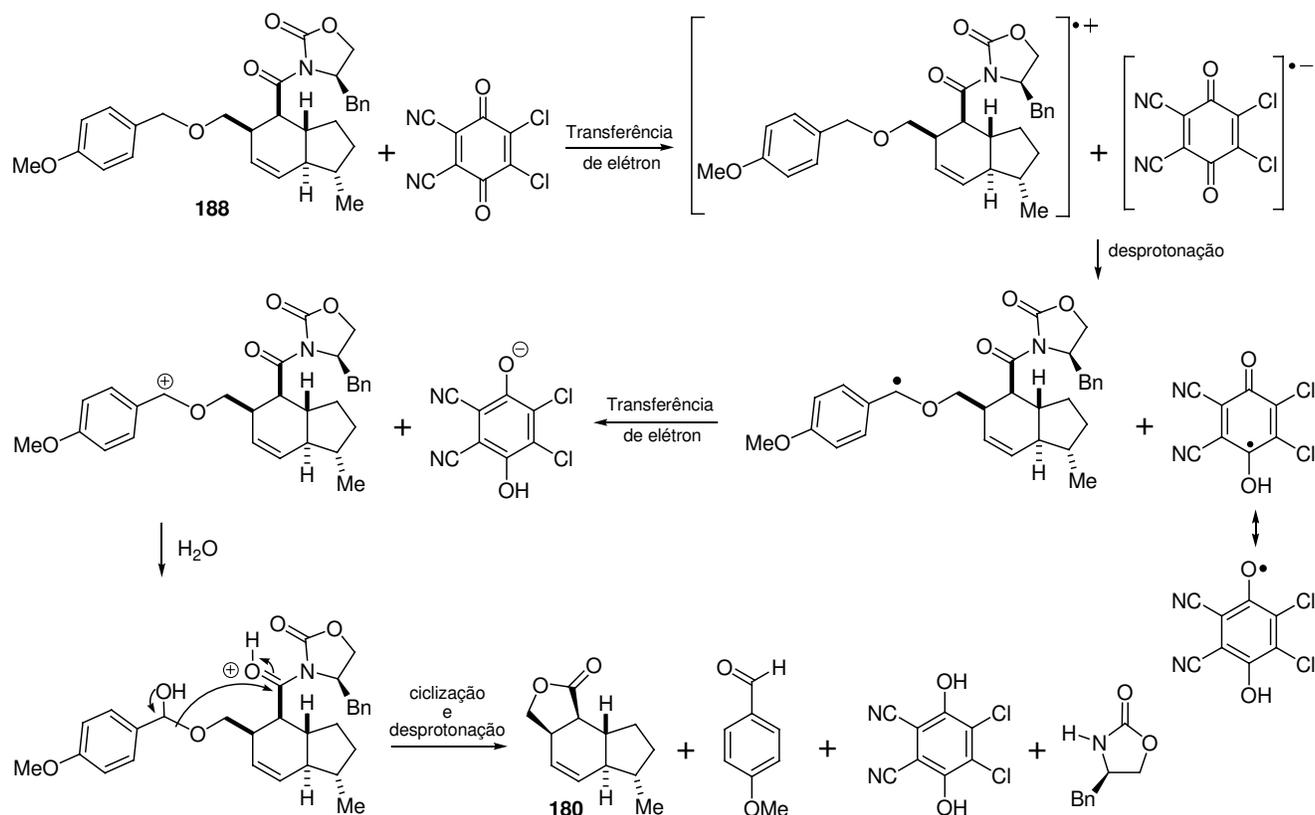
O grupo PMB do cicloaduto **188** foi removido com DDQ, visando fornecer o álcool **189**, porém, após 2 horas de reação, se observou a formação de dois isômeros da lactona **180** em 80% de rendimento, na proporção de ds 80:20 (Esquema 52).

Esquema 52. Tentativa de obtenção do álcool **189**.



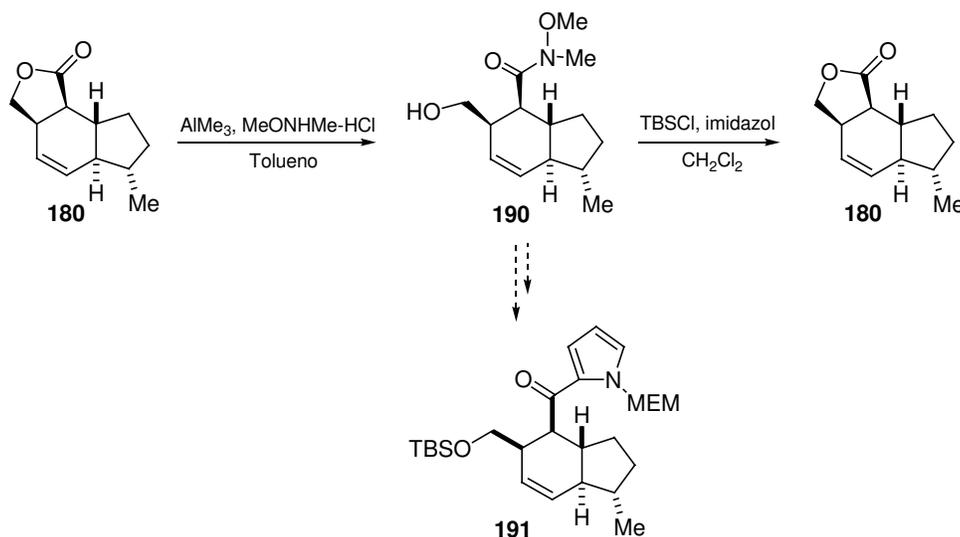
A remoção do PMB do **188** com DDQ levou a um produto não esperado, a lactona **180**. O resultado pode ser explicado examinando o mecanismo (Esquema 53). Na primeira etapa ocorre a transferência de um elétron do intermediário **188** ao DDQ, formando um cátion radical de **188** e um ânion radical do DDQ. Logo, o cátion radical é desprotonado pelo ânion radical, seguido da oxidação do radical benzila por DDQ, que leva ao cátion benzila. Adição de uma molécula de água, ciclização e deprotonação conduz à lactona **180** (Esquema 53).

Esquema 53. Mecanismo de formação da lactona **180** com DDQ.



Dando continuidade com a seqüência da análise retrossintética proposta no Esquema 32, é realizada a abertura da lactona **180** com AlMe_3 e MeONHMe-HCl , obtendo a amida de weinreb **190** que sem prévia purificação foi tratada com TBSCl em CH_2Cl_2 , conduzindo à relactonização de **190**. O objetivo, neste ponto, era preparar o biciclo **191** (Esquema 54).

Esquema 54. Tentativa de obtenção do intermediário bicíclico **191**.



Seguindo com o objetivo inicial do projeto, e ainda não satisfeitos com os resultados obtidos, preparamos o dienodienófilo com a oxazolidinona aquiral para investigar o seu comportamento na reação IMDA assistida com ácido de Lewis.

Nesta proposta, a hipótese seria que a metila em C16 pudesse distinguir as faces diastereotópicas do dieno no dienodienófilo, por minimização de tensão alílica $A_{1,3}$ (elemento quiral *interno*), que ao atribuir a conformação preferencial da porção dienófilo cetoimida α,β -insaturada como *s-cis* no estado de transição, o dieno se aproximaria à face $c\beta$ -*Si* do dienófilo, favorecendo o produto *trans*-hexahidroindeno *endo* I desejado, que contém a estereoquímica relativa da estavamicina (Figura 21).

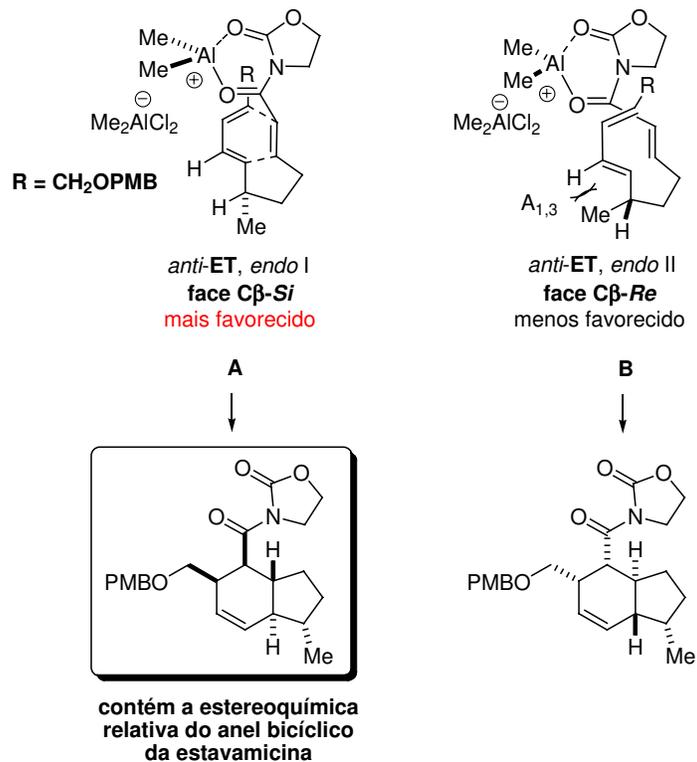
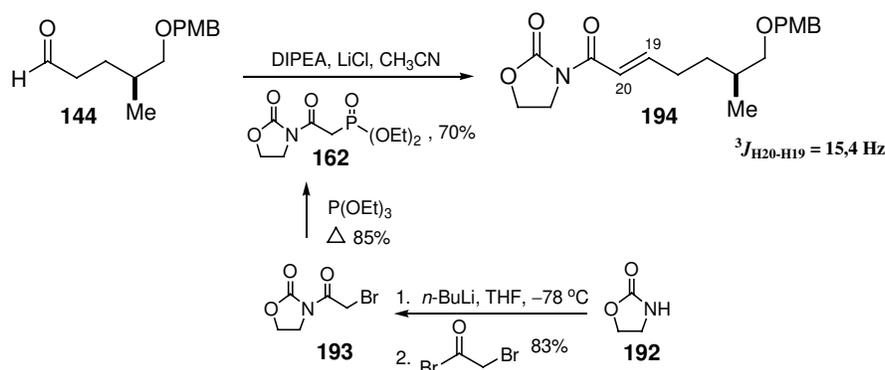


Figura 21. Hipótese da metila em C16 de distinguir as faces diastereotópicas do dieno, na aproximação *endo* da porção dieno ao dienófilo na reação IMDA.

4.1.1.3. ESTUDOS DE IMDA UTILIZANDO O AUXILIAR AQUIRAL

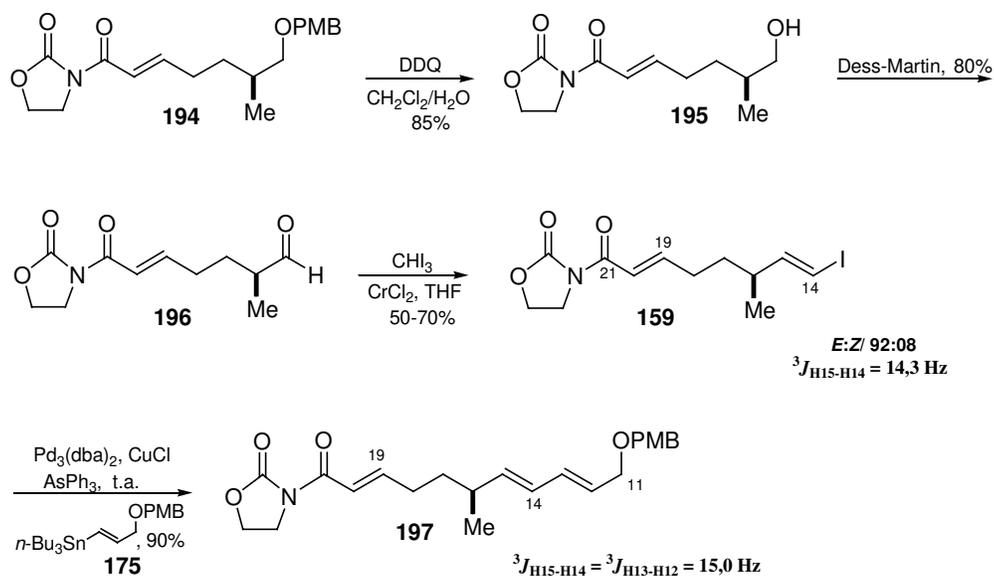
Iniciamos esta rota com a preparação do fosfonato **162** partindo da oxazolidinona aquiral **192** (Esquema 55). A reação de Horner-Wadsworth-Emmons entre o fosfonato **162** e o aldeído **144** conduziu ao intermediário **194** em 70% de rendimento. O valor de 15,4 Hz para as constantes de acoplamento entre os hidrogênios do sistema α,β -insaturado confirma a geometria *E* para **194** (Esquema 55).

Esquema 55. Obtenção do aduto **194**.

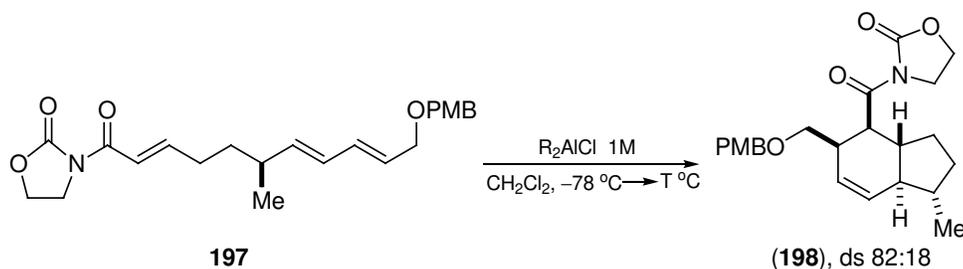


O tratamento de **194** com DDQ fornece o álcool **195**, o qual foi imediatamente oxidado ao aldeído **196** com o reagente de Dess-Martin em 68% de rendimento, para evitar levar a subprodutos de ciclização. Na seqüência, o aldeído **196** foi tratado nas condições de olefinação de Takai para fornecer o iodeto **159**, em rendimentos que variaram de 50-70%, na proporção de *E*:*Z*/92:08. No espectro de RMN-¹H realizado em C₆D₆, a constante de acoplamento 3J entre os hidrogênios H14-H15 foi de 14,3 Hz, confirmando a geometria *E*. O acoplamento de Stille do iodeto vinílico **159**, com a estanana **175** em THF, forneceu o dienodienófilo **197** em 90% de rendimento. A constante de acoplamento 3J entre os hidrogênios vinílicos H15-H14 e H13-H12 foi de 15,0 Hz, confirmando a geometria *E* (Esquema 56).

Esquema 56. Obtenção do dienodienófilo **197**.



Com o dienodienófilo **197** realizamos vários testes, visando obter o aduto de Diels-Alder **198** (Tabela 11). A reação do dienodienófilo **197** com 2,5 eq de Et_2AlCl , à 0 °C, forneceu o bicyclo **198** em 55% de rendimento (entrada 1) numa mistura de isômeros de 82:18. Com 5 eq de Et_2AlCl 1M observou-se decomposição do material de partida (entrada 2) e utilizando 1 eq de Et_2AlCl 1M à -35 °C por 24 horas, o aduto **198** foi obtido em 55% de rendimento (entrada 3). Ao aumentar o tempo reacional para 3 e 5 dias (entradas 4 e 5) com apenas 1 eq de Et_2AlCl 1M, observamos a formação do aduto **198** em 70% e 87% de rendimento respectivamente, como uma mistura de isômeros na proporção de ds 82:18.

Tabela 11. Cicloadição IMDA do dienodienófilo **197**.

Entrada	Temperatura (T °C)	Tempo	Ácido de Lewis	Rendimento (%)
1	-78 °C (1 h) → 0 °C	6 h	2,5 eq Et ₂ AlCl 1M	55
2	-78 °C (1 h) → 0 °C	2 h e 30 min	5,0 eq Et ₂ AlCl 1M	subproduto
3	-78 °C (1 h) → -35 °C	1 dia	1,0 eq Et ₂ AlCl 1M	55
4	-78 °C (1 h) → -35 °C	3 dias	1,0 eq Me ₂ AlCl 1M	70
5	-78 °C (1 h) → -35 °C	5 dias	1,0 eq Me ₂ AlCl 1M	87

Para o caso do dienodienófilo contendo a oxazolidinona aquiral, a utilização de menor número de equivalentes de ácido de Lewis na reação de Diels-Alder e maior tempo reacional, conduziu a melhores rendimentos e aumento da seletividade. A metila em C16 distingue as faces diastereotópicas do dieno no dienodienófilo, por minimização de tensão alílica A_{1,3} (elemento quiral *interno*). O dieno se aproxime da face cβ-Si do dienófilo, favorecendo o produto *trans*-hexahidroindeno *endo* I desejado, que contém a estereoquímica relativa da estavamicina, de acordo ao modelo proposto na Figura 21.

A proposta de aproximação *endo* da porção dieno ao dienófilo cetoimida α,β-insaturada de conformação preferencial *s-cis*, da reação IMDA do dienodienófilo **186** (Tabela 10), que contém a oxazolidinona *R* e assistida por um ácido de Lewis, deveria conduzir, com maior seletividade, ao produto *endo* I, comparado à reação IMDA do dienodienófilos contendo a oxazolidinona aquiral **197** (Tabela 11). Isto é, a dupla diastereoseletividade, tanto pela Me em C16 (elemento quiral *interno*, diferencia as faces do dieno) bem como pelo (*R*)-Bn da oxazolidinona (auxiliar quiral *externo*, diferencia as faces do dienófilo) em **186** (Figura 22a, leva ao mesmo diastereoisômero preferencial, *matched*), deveria levar em maior proporção ao produto *endo* I que o dienodienófilo **197**, cuja seletividade é controlada apenas pela Me em C16 (elemento quiral *interno* que diferencia as faces do dieno). Isto sugere que o dienodienófilo **186** estaria participando de um estado de transição com intermediários *s-cis* e *s-trans* em torno da porção dienófilo (Figura 22b).

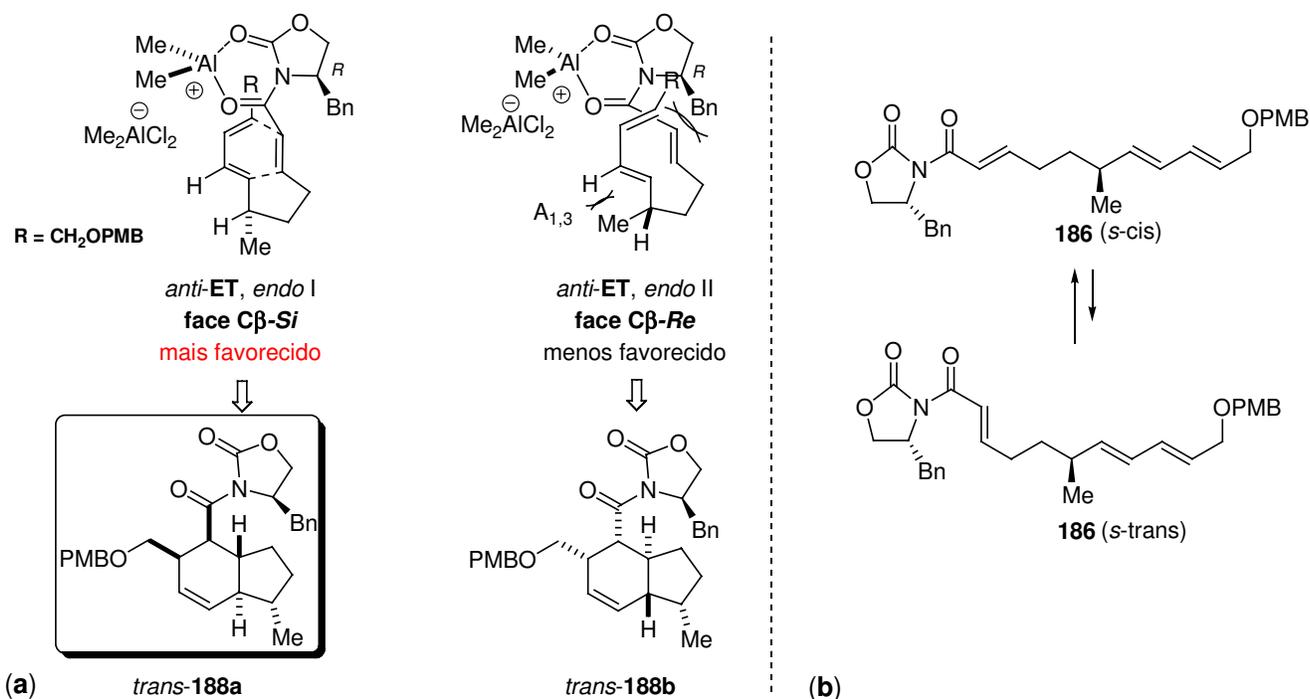
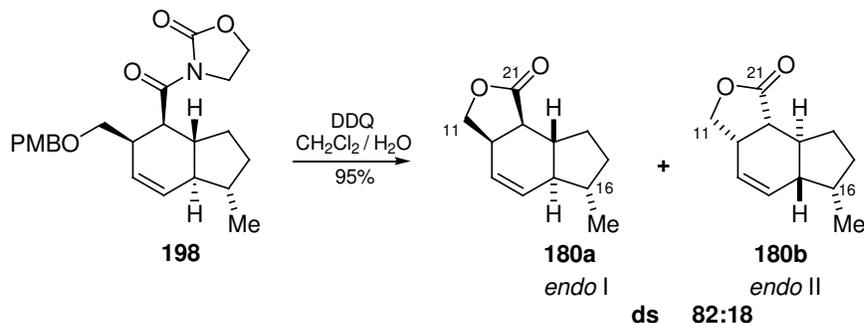


Figura 22. Participação dos intermediários *s-cis* e *s-trans* da porção dienófilo do dienodienófilo **186** na reação IMDA.

O próximo passo envolveu o tratamento do aduto de Diels-Alder **198** com DDQ fornecendo a lactona **180** em 95% de rendimento, na forma de um sólido cristalino (Esquema 57). Tanto pela análise do espectro de RMN-¹H, bem como por cromatografia gasosa observou-se a presença de dois diastereoisômeros numa relação de 82:18 (Figura 23).

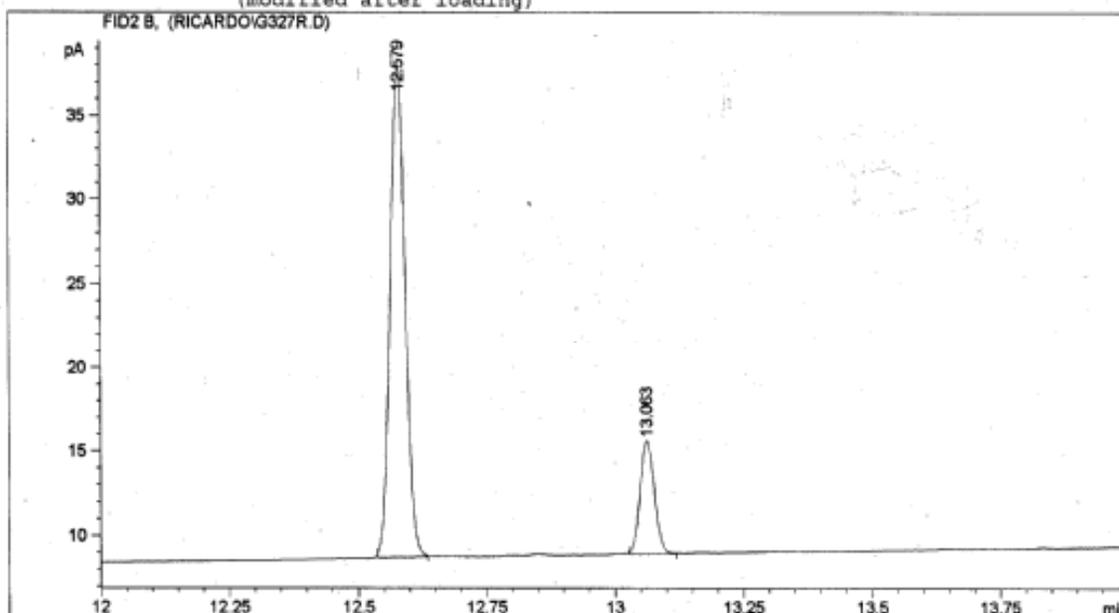
Esquema 57. Obtenção da lactona **180** a partir do aduto **198**.



```

=====
Injection Date   : 6/25/2004 3:56:40 PM
Sample Name     : G327r
Acq. Operator   : ricardo
Location        : Vial 1
Inj             : 1
Inj Volume      : Manually
Acq. Method     : C:\HPCHEM\1\METHODS\METODO4B.M
Last changed    : 1/13/2004 7:38:43 PM by ricardo
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\METODO4B.M
Last changed    : 6/25/2004 4:14:54 PM by ricardo
                  (modified after loading)
=====

```



```

=====
Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By       : Signal
Multiplier      : 1.0000
Dilution        : 1.0000

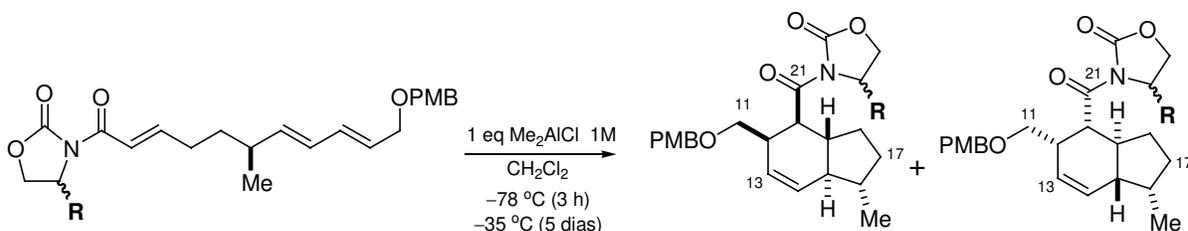
```

```
Signal 1: FID2 B,
```

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	12.579	BB	0.0318	59.48634	29.18766	82.19964
2	13.063	BB	0.0305	12.88179	6.66554	17.80036

Figura 23. Cromatografia gasosa da lactona **180**, obtida a partir do aduto bicíclico **198**.

Utilizando a melhor condição na reação IMDA (entrada 5, Tabela 11), foram tratados, novamente, o dienodienófilo que contém o indutor quiral (*S*)-**178** e o dienodienófilo com indutor quiral (*R*)-**186** com 1 eq do Me₂AlCl 1M, para levar aos adutos **179**, **188** e seus isômeros, respectivamente, em 88% de rendimento (Tabela 12).

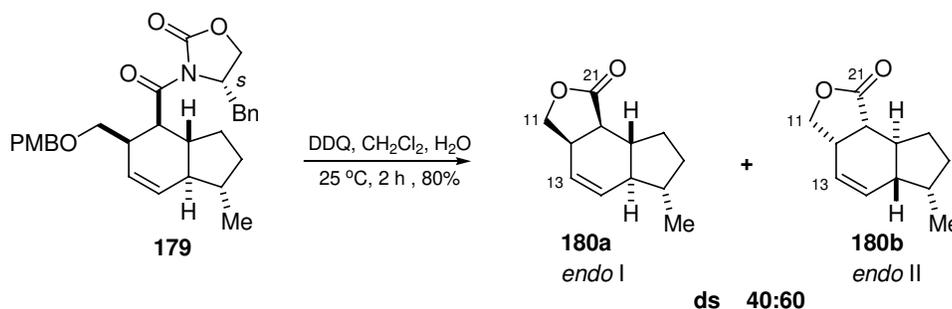
Tabela 12. Cicloadição IMDA dos dienodienófilos **178**, **186** e **197**.R = (*S*)-Bn **178**R = (*R*)-Bn **186**R = H **197**R = (*S*)-Bn **179a**, *endo* I R = (*S*)-Bn **179b**, *endo* IIR = (*R*)-Bn **188a**, *endo* I R = (*R*)-Bn **188b**, *endo* IIR = H **198a**, *endo* I R = H **198b**, *endo* II

Grupo R	Temperatura (°C)	Tempo (dias)	ds*	Rendimento (%)
(<i>S</i>)-Bn	-78 °C (3 horas) → -35 °C	5	40:60	88
(<i>R</i>)-Bn	-78 °C (3 horas) → -35 °C	5	80:20	88
H	-78 °C (3 horas) → -35 °C	5	82:18	87

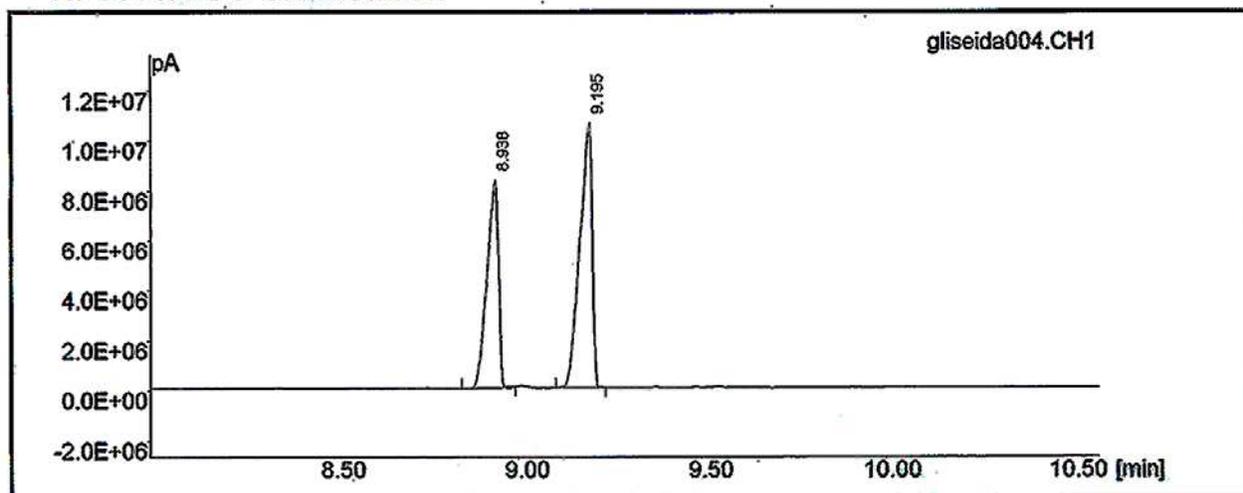
*ds = razão diastereoisomérica. A proporção foi obtida das lactonas correspondentes de cada dienodienófilo.

Portanto, todos os dienodienófilos levaram aos adutos de Diels-Alder em bons rendimentos. Ao utilizar o auxiliar quiral *R*, não se observa aumento da seletividade da reação de Diels-Alder, comparado ao auxiliar aquiral (Tabela 12), sugerindo a participação de um estado de transição com intermediários *s-cis* e *s-trans* em torno da porção dienófilo (Figura 22b). Apenas o dienodienófilo **178**, que contém (*S*)-oxazolidinona, fornece a mais baixa seletividade, de acordo com o modelo de estado de transição proposto na Figura 20.

O tratamento do aduto de Diels-Alder **179** com DDQ fornece a lactona **180** em 95% de rendimento, na forma de um sólido cristalino (Esquema 58). Tanto pela análise do espectro de RMN-¹H, bem como por cromatografia gasosa observou-se a presença de dois diastereoisômeros numa relação de ds 40:60 (Figura 24).

Esquema 58. Obtenção da lactona **180** a partir do aduto **179**.

HP3398A GC Chemstation



Data File : C:\HP3398A\DATA\gliseida004.CH1
 Operator : DEFAULT
 Group : HP
 System Name : System 1
 File Information : g341
 Injection Date : 5-Apr-2005 11:44:40
 Curr. Date : 5-Apr-2005 12:07:26

Acquisition Time : 11.98 [mins]
 Injection Volume = 1.0000
 Dilution(%) = 100.000
 Multiplier = 1.000
 Vial # = 1

Instrument Method : MÉTODO-3
 Analysis Method :
 Calculation Mode : % Area
 Nb of integration : 0
 Date of last Integration :

#	Name	RT [min]	Area [pA*s]	Amount [%]
1		8,938	17858014	41,8732
2		9,195	24789860	58,1268

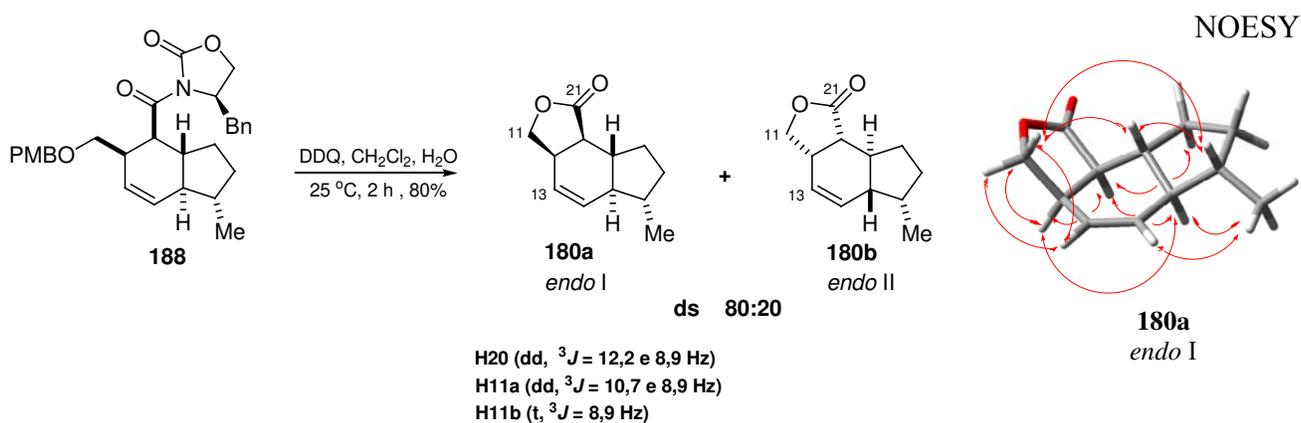
Figura 24. Cromatografia gasosa da lactona **180**, obtida a partir do aduto bicíclico **179**.

A reação IMDA do dienodienófilo **197**, que contém a oxazolidinona aquiral, conduz a uma mistura diastereoisomérica na proporção de 82:18, que nos leva a concluir que o grupo CH₃ em C16 de **197** controla a aproximação *endo* na reação de Diels-Alder pela face C β -Si (C19) da porção dienófilo (elemento quiral *interno*, Figura 21).

4.1.1.4. DETERMINAÇÃO DA ESTEREOQUÍMICA RELATIVA

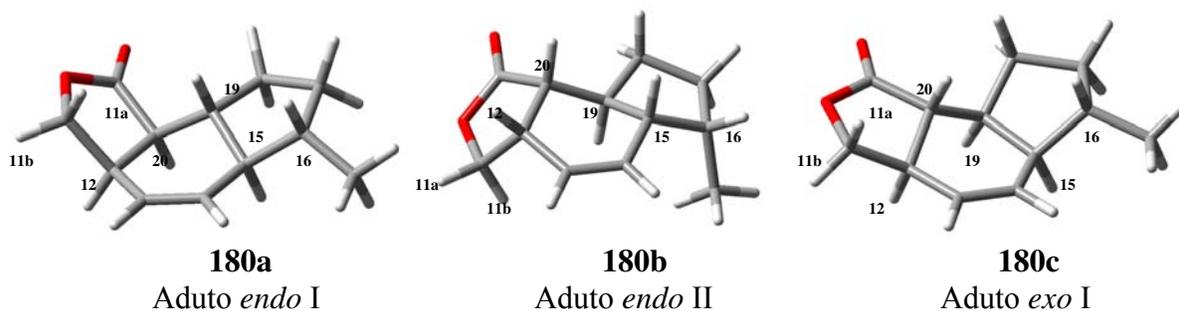
A estereoquímica relativa para o isômero principal **180a** (Esquema 59) pôde ser estabelecida pela análise das constantes de acoplamento no espectro de RMN- ^1H , bem como pelo experimento bidimensional do tipo NOESY ^1H - ^1H . A interação de NOESY ^1H - ^1H entre H11a/H19, H11b/H12, H15/H20, H16/H19 e H15/Me, juntamente com os valores das constantes de acoplamento de H20 com H12 e H19 (dd, 12,2 e 8,9 Hz) confirma a relação *trans*-diaxial entre H19 e H20, e a relação *cis* entre H12 e H20, estabelecendo a estereoquímica relativa do *trans*-hexahidroindeno **180a-endo I**, como isômero principal (Esquema 59), que é a desejada para a síntese da estavamicina e análogos.

Esquema 59. Estabelecimento da estereoquímica relativa do isômero principal **180a**.



A fim de ajudar na confirmação da estereoquímica relativa da lactona principal **180a**, foram calculados as constantes de acoplamento teórico (3J) dos adutos bicíclicos *endo I*, *endo II* e *exo I* (Figura 20, página 60) no programa PcModel 7.5 (otimizações feitas em MMX, Tabela 13).¹¹¹

¹¹¹ Cálculos realizados pelo aluno Marco A. B. Ferreira, aluno de mestrado do prof. Luiz Carlos Dias.

Tabela 13. Cálculos dos 3J teóricos para a lactona **180**, utilizando o programa PcModel 7.5.

Adutos	$^3J_{C20-C12}$ (Hz)	$^3J_{C20-C19}$ (Hz)	$^3J_{C12-C11a}$ (Hz)	$^3J_{C12-C11b}$ (Hz)	Ang $_{C20-C12}$ *	Ang $_{C20-C19}$ *
<i>endo</i> I	8,8	12,7	11,1	8,1	27,1	175,8
<i>endo</i> II	8,7	12,7	8,0	11,1	28,0	174,8
<i>exo</i> I	12,7	12,7	11,6	7,2	172,4	175,5
180a	8,9	12,2	10,7	8,9	-	-

* Ang = ângulo diedro.

As constantes de acoplamento teórico, das lactonas **180a-endo** I e **180b-endo** II, são claramente parecidas, bem como os ângulos diedros. Da mesma forma, essas constantes de acoplamento são, também, muito próximos das obtidas experimentalmente (Esquema 59). Por outro lado, as constantes de acoplamento para a lactona **180c-exo** I se mostram significativamente diferentes, cujos dados confirmam a formação exclusiva dos diastereoisômeros *endo* e, em seguida, a proposta de aproximação *endo* para essas reações IMDA, favorecidos energeticamente por fatores estereoeletrônicos (controle cinético, Figuras 20, 21 e 22).

As estruturas das lactonas **180a** e **180b** mostradas no Esquema 58 foram, também, minimizadas utilizando o programa *Spartan-04* (Figura 25).

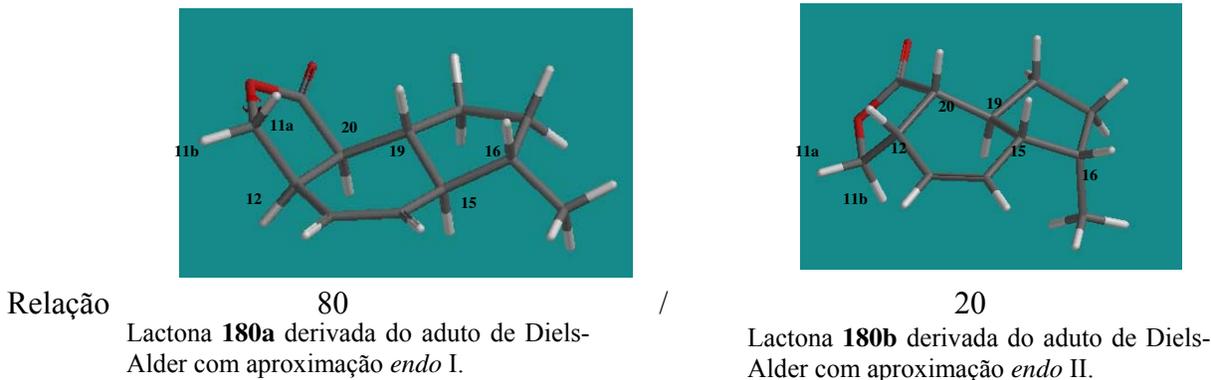


Figura 25. Minimização das lactonas **180a** e **180b** através do programa *Spartan-04*.

As estruturas das lactonas (**180a**, **180b**) minimizadas através do programa *Spartan-04A* (Figura 25), associadas a interações estereoeletrônicas, ajudaram a identificar os deslocamentos químicos dos sinais referentes as metilas dos dois diastereoisômeros *endo* no espectro de RMN¹-H (Figuras 25 e 27).

A estrutura da lactona **180b** (produto *endo* II), minimizada através do programa *Spartan-04*, mostra a metila em C16 (Figura 25, produto minoritário) em posição *anti*-periplanar ao H15, com um ângulo diedro de quase 180°, onde a interação estabilizante entre o orbital ligante σ C-H e o orbital antiligante σ^* C-CH₃ ($\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-CH}_3}$, maior sobreposição de orbitais, Figura 26), causa um deslocamento da metila em C16 para campo mais alto, o que é indicado no aumento da blindagem (aumento da densidade eletrônica, 0,8 ppm no espectro de RMN-¹H, sinal observado a baixa intensidade, Figura 27). Esses dados foram comparados com a metila em C16 da lactona **180a** (lactona principal, *endo* I), que possui um ângulo diedro menor com o H15 (menor sobreposição de orbitais, Figura 25) e, portanto, uma menor blindagem (1,1 ppm no espectro de RMN-¹H, sinal observado com maior intensidade). Esta interação tipo hiperconjugativa pôde explicar os deslocamentos químicos de 0,8 ppm e 1,1 ppm das metilas em C16 para as lactonas **180b** e **180a**, respectivamente, bem como ajudar a confirmar a estrutura relativa do anel bicíclico da estavamicina.

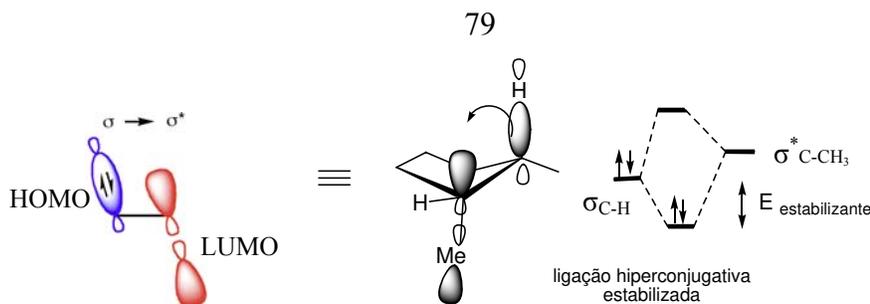


Figura 26. Interação tipo hiperconjugativa.

Portanto, o espectro de RMN-¹H da lactona **180** mostra dois sinais de metila (em C16 da estavamicina) de diferentes intensidades, os quais confirmam a presença dos dois diastereoisômeros *endo* em diferentes proporções (*endo* I e *endo* II), sendo a de maior intensidade referente a lactona **180a** (em 1,1 ppm), que contém a stereoquímica relativa do anel bicíclico da estavamicina (Figura 27).

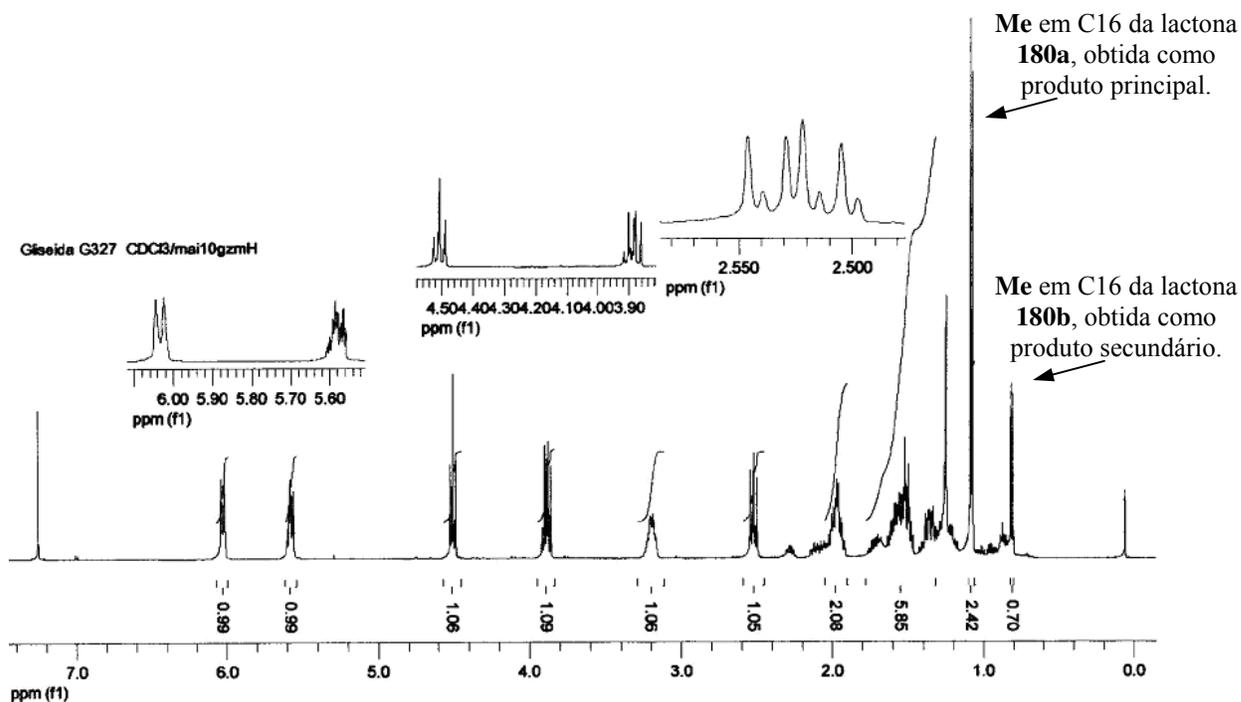


Figura 27. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) da mistura das lactonas **180a** e **180b**.

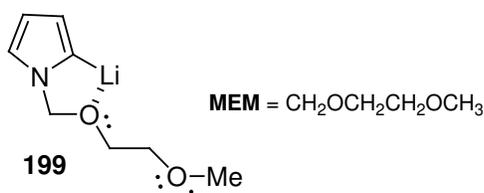
Os resultados obtidos nas reações de Diels-Alder intramoleculares com os dienodienófilos contendo as oxazolidinonas *R*, *S* e aquiral foram publicados na revista *Tetrahedron Letters*¹¹² em 2005.

¹¹² Dias, L. C.; Melgar, G. Z.; Jardim, L. S. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4427.

4.1.2. OBTENÇÃO DO FRAGMENTO C11-C26. ABERTURA DA LACTONA **180**

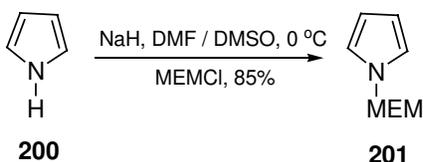
Neste ponto, investigamos a incorporação do anel pirrol no esqueleto tricíclico da lactona **180**. A abertura da lactona **180** foi realizada utilizando o 2-lítio-*N*-MEM-pirrol.¹¹³ Muchowski¹¹⁴ e Levy¹¹⁵ sugeriram a estabilidade do organolítio **199** por estar envolvido na interação com o oxigênio do grupo protetor do nitrogênio do pirrol, formando um anel de 5 membros (Esquema 60).

Esquema 60. Estabilidade do organolítio, por interação com o oxigênio do grupo protetor no pirrol **199**.



Iniciamos com a preparação do pirrol protegido com metoxietoximetil (MEM) **201**. A adição de MEMCl, gota a gota, à 0 °C, a uma solução do pirrol **200** (inicialmente destilado e tratado com NaH) em DMF/DMSO, seguido de agitação por 30 minutos à 25 °C, levou ao pirrol protegido **201** em 85% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica *flash* (Esquema 61).

Esquema 61. Obtenção do pirrol **201**.



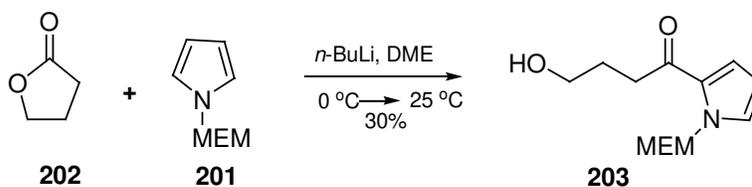
¹¹³ **a)** Edwards, M. P.; Ley, S. V.; Lister, S. G.; Palmer, B. D.; William, D. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3503. **b)** Burke, S. D.; Piscopio, A. D.; Kort, M. E.; Matulenko, M. A.; Parker, M. H.; Armistead, D. M.; Shankaran, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 332. **c)** Boeckman, R. K. Jr.; Enholm, E. J.; Demko, D. M.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4743. **d)** Nicolaou, K. C.; Papahatjis, D. P.; Claremon, D. A.; Magolda, R. L.; Dolle, R. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1440. **e)** Nicolaou, K. C.; Magolda, R. L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1506. **f)** Edwards, M. P.; Ley, S. V.; Lister, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 361.

¹¹⁴ Muchowski, J. M.; Solas, D. R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 203.

¹¹⁵ Hasan, I.; Marinelli, E. R.; Lin, L-C. C.; Fowler, F. W.; Levy, A. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 157.

Em seguida, realizou-se um estudo *modelo* na abertura da γ -lactona **202**, para aperfeiçoar as condições reacionais da abertura na lactona **180**. Variamos dois parâmetros, o número de equivalentes do pirrol **201** e o tempo reacional (Tabela 14). A reação da abertura da lactona **202** com o pirrol **201** em DME (previamente tratado com uma solução de *n*-BuLi 2,35 M),^{116,113} foi realizada em 5 min à 25 °C, em 30% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica *flash* (entradas 3 e 4). No entanto, foi observada a decomposição do material de partida **202** e do produto reacional **203** com o aumento do tempo reacional (entrada 2).

Tabela 14. Abertura da lactona **202**.



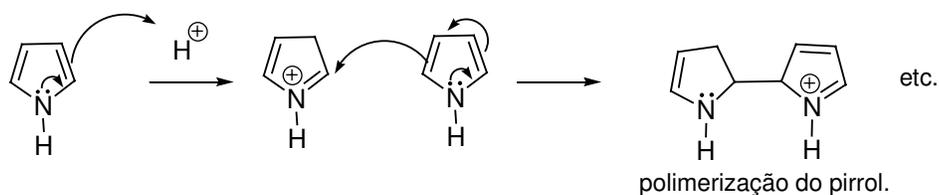
Entrada	Nº de equivalentes do Pirrol 201	Temperatura (°C)	Tempo	Rendimento (%)
1	2,03	25 °C	40 min.	30
2	1,5	25 °C	2 h	0
3	1,5	25 °C	5 min.	30
4	2,0	25 °C	5 min.	30

Vale salientar que foi observada a instabilidade dos compostos derivados do pirrol **200** (**201** e **203**), que aumenta em solução levemente ácida de clorofórmio. Para contornar esse problema, esses foram estocado em benzeno anidro e na geladeira.

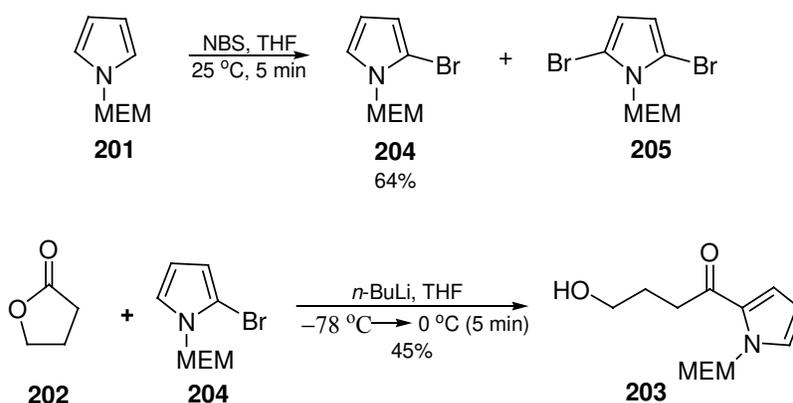
Em geral, o pirrol é mais reativo, com relação a eletrófilos, que o benzeno, o qual o leva a fazer substituições eletrofílicas com maior facilidade. A diferença é que o par de elétrons livres do nitrogênio está deslocalizado com o anel aromático, tornando-o mais rico em elétrons, isto é, mais nucleofílico.

Entretanto, devido a essa reatividade, em meio ácido, pode resultar em polimerização do pirrol, associada à facilidade de protonação do anel pirrol (Esquema 62).

¹¹⁶ a) Garg, N. K.; Caspi, D. D.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9552. b) Garg, N. K.; Caspi, D. D.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5970.

Esquema 62. Polimerização do pirrol **200** em meio ácido.

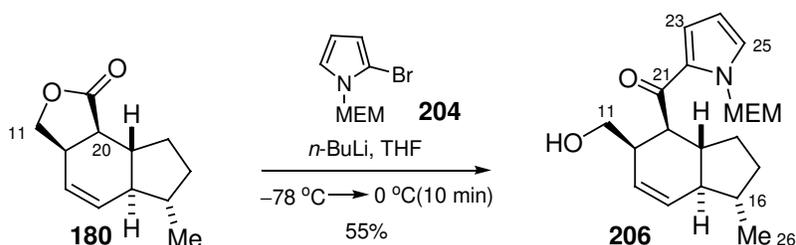
Alternativamente e devido ao baixo rendimento obtido na abertura da lactona **202**, optamos por utilizar o 2-bromo pirrol **204**¹¹⁶ para a sua abertura, visando promover a reação a temperaturas mais baixas. O pirrol **201** tratado com 1 eq de NBS levou ao bromopirrol **204** em 64% de rendimento. Ao adicionar mais 0,3 eq de NBS observou-se como subproduto o 2,5-dibromo MEM pirrol **205** (Esquema 63). O pirrol **204** mostrou-se instável em meio levemente ácido como CDCl_3 , assim como em CH_2Cl_2 , sendo preparado e utilizado no prazo máximo de uma semana. Na seqüência, a lactona **202** foi tratada com 2 eq do bromo pirrol **204** (previamente submetido a 1,1 eq *n*-BuLi 2,4 M), à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e imediatamente aquecida à $0\text{ }^\circ\text{C}$, fornecendo o álcool **203** em 45% de rendimento (Esquema 63). É importante salientar que a reação mostrou-se mais limpa, comparada com aquela em que se empregou o pirrol **201** e *n*-BuLi em DME (Tabela 14).

Esquema 63. Outra alternativa de obtenção do álcool **203**.

Dando continuidade com a rota sintética, a lactona **180** foi tratada com 3,5 eq do 2-bromo pirrol **204** em THF (previamente submetido a *n*-BuLi) à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, seguido de aquecimento à $0\text{ }^\circ\text{C}$ e agitação por 10 minutos, forneceu o álcool **206** em 55% de

rendimento, após purificação por coluna cromatográfica *flash*, intermediário que contém o fragmento C11-C26 da estavamicina, (Esquema 64).

Esquema 64. Obtenção do álcool **206**.



4.1.3. CONCLUSÃO PARCIAL

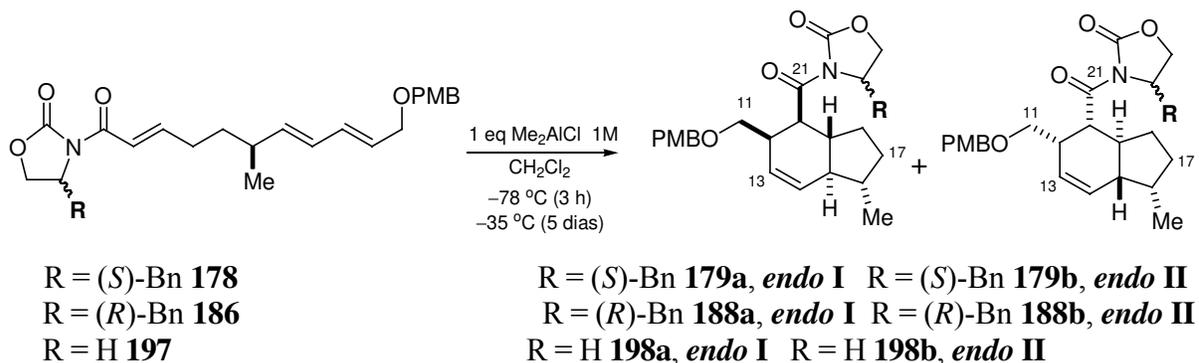
A primeira parte do trabalho envolveu a elaboração de uma alternativa sintética que possibilitou a construção do fragmento carbocíclico C11-C26 da estavamicina. A rota proposta utiliza como etapa chave o estudo via a reação IMDA assistida por um ácido de Lewis. A utilização de três oxazolidinonas: (*S*)-Bn, (*R*)-Bn e aquiral, na porção dienófilo, visou aumentar a diastereosseletividade para o produto *trans*-hexahidroindeno *endo* I, que contém a estereoquímica relativa do anel bicíclico da estavamicina. A última etapa chave foi a abertura da lactona **180** com o derivado litiado do pirrol **204** (Esquema 64).

Utilizando a melhor condição obtida na reação IMDA, todos os dienodienófilos **178**, **186** e **197** levaram aos adutos de Diels-Alder em bons rendimentos. Ao utilizar o auxiliar quiral *R*, não se observa aumento da seletividade da reação de Diels-Alder, comparado ao auxiliar aquiral (Tabela 15), sugerindo a participação de um estado de transição com intermediários *s-cis* e *s-trans* em torno da porção dienófilo (Figura 22b). Apenas o dienodienófilo **178**, que contém (*S*)-oxazolidinona, fornece a mais baixa seletividade (Tabela 15), de acordo com o modelo de estado de transição proposto na Figura 20 (um caso de reação *mismatched*).

A reação IMDA do dienodienófilo **197**, que contém a oxazolidinona aquiral, conduz a uma mistura diastereoisomérica na proporção de 82:18 (Tabela 15), que nos leva a

concluir que o grupo CH₃ em C16 de **197** controla a aproximação *endo* na reação de Diels-Alder pela face Cβ-Si (C19) da porção dienófilo, comportando-se como elemento quiral *interno* (Figura 21).

Tabela 15. Cicloadição IMDA dos dienodienófilos **178**, **186** e **197**.



Grupo R	Temperatura (°C)	Tempo (dias)	ds*	Rendimento (%)
(<i>S</i>)-Bn	-78 °C (3 horas) → -35 °C	5	40:60	88
(<i>R</i>)-Bn	-78 °C (3 horas) → -35 °C	5	80:20	88
H	-78 °C (3 horas) → -35 °C	5	82:18	87

*ds = razão diastereoisomérica. A proporção foi obtida das lactonas correspondentes de cada dienodienófilo.

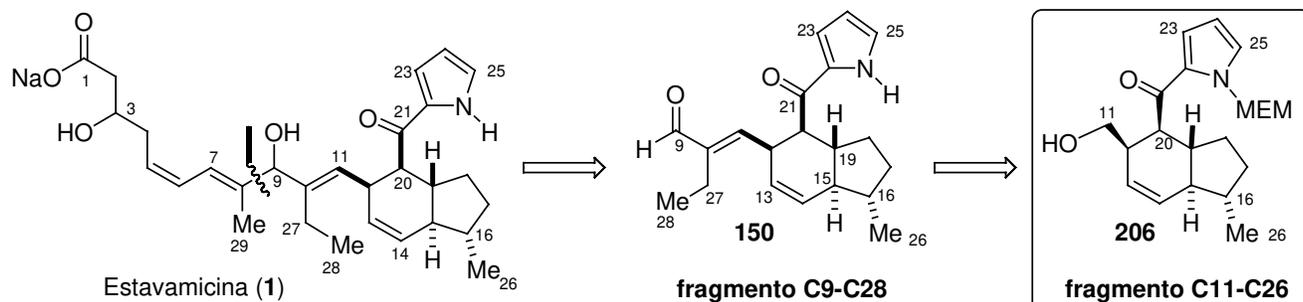
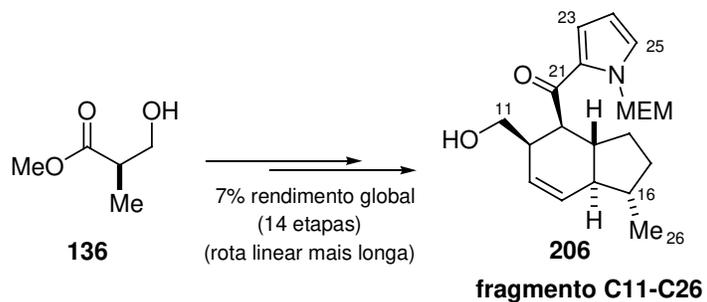
Na etapa de remoção do grupo PMB dos anéis bicíclicos **179**, **188** e **198** (Esquemas 58, 59 e 57 respectivamente), foi descoberto, de maneira eficiente, uma reação consecutiva (tandem) de remoção do grupo PMB/lactonização, que proporcionou um acesso, direto e rápido, à lactona **180** desejada em excelentes rendimentos (80-95% de rendimento).

A abertura da lactona **180** com o bromopirrol **204**, via a adição de um derivado litiado de pirrol à 0 °C (utilizando menor temperatura, comparar o Esquema 64 e a Tabela 14), forneceu um intermediário importante para a síntese da estavamicina, o álcool primário **206** em 55% de rendimento.

Assim, foi concluída a síntese do álcool primário **206**, correspondente ao fragmento C11-C26 da estavamicina em 14 etapas, com um rendimento global de 7% (seqüência linear mais longa), já contendo o grupo pirrol e 5 centros estereogênicos da estavamicina. Este substrato representa um intermediário avançado que pode ser utilizado para a síntese total da estavamicina (**1**) (Esquema 65). Dessa forma, foi construída uma rota sintética curta, elegante, eficiente e versátil, que possibilitou a construção seletiva do

hexahidroindeno de fusão *trans* através da reação IMDA assistida com ácido de Lewis, criando em uma única etapa quatro estereocentros contíguos, tornando possível a abertura de um caminho sintético para a obtenção de análogos mais simples, que eventualmente pudessem apresentar atividade farmacológica destacada.

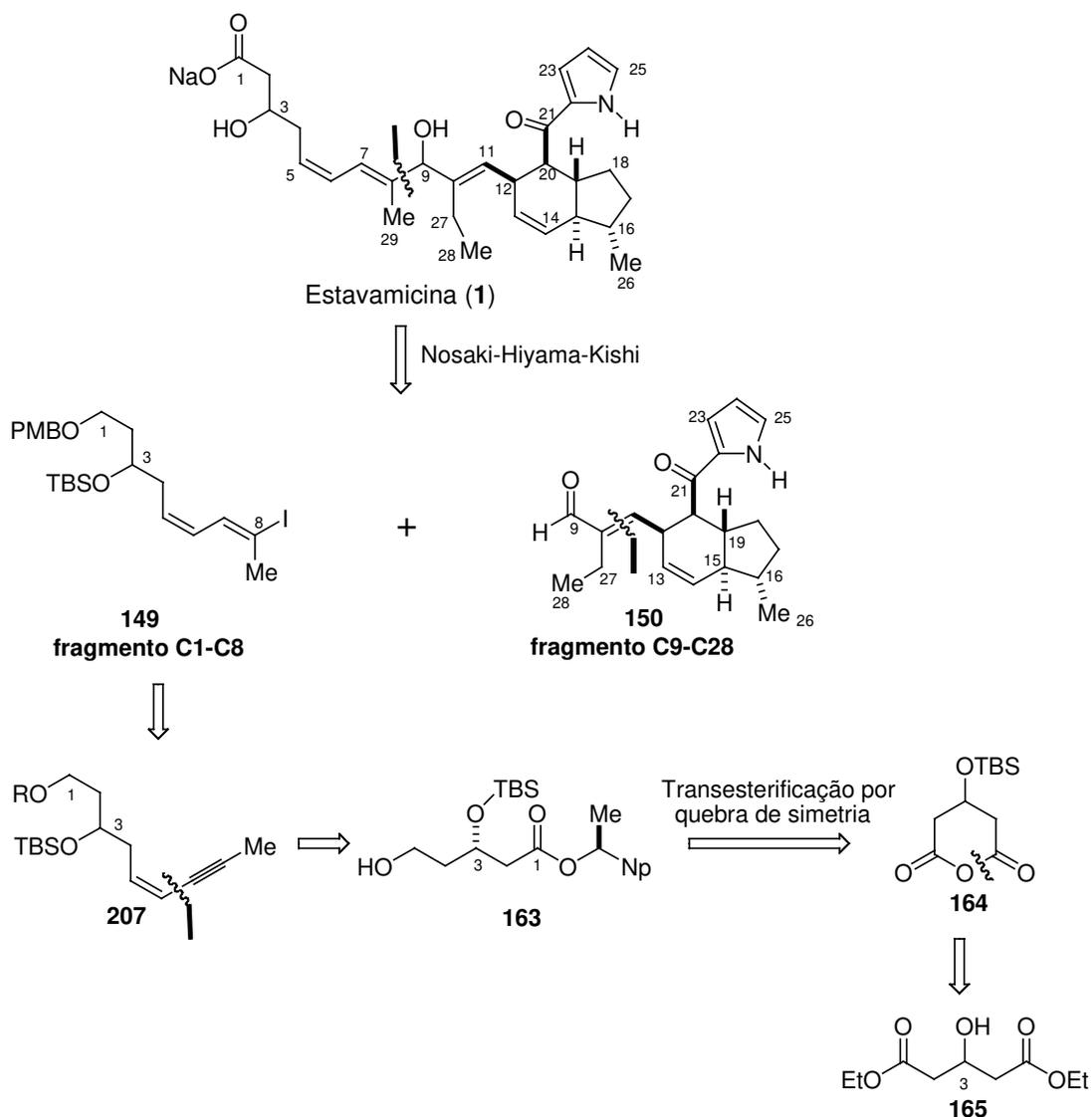
Esquema 65. Obtenção do álcool **206**.



4.2. PARTE B: ESTUDOS SINTÉTICOS VISANDO A OBTENÇÃO DO FRAGMENTO C1-C8

O fragmento C1-C8 seria visualizado a partir do intermediário **163**, que seria preparado a partir de uma reação de transesterificação por quebra de simetria do anidrido **164** (Esquema 66). O fragmento C1-C8 contém o centro estereogênico em C3, a dupla ligação *Z* em C5-C6 e a dupla ligação *E* em C7-C8.

Esquema 66. Análise retrossintética do fragmento C1-C8 da estavamicina (**1**).



Esta parte do trabalho envolveu a elaboração de uma alternativa sintética que possibilite a construção da cadeia lateral (fragmento C1-C8) da estavamicina.

A aproximação para o fragmento C1-C8 iniciou-se com a preparação do anidrido cíclico **164**, realizado em 3 etapas (85% de rendimento), a partir do 3-hidroxipentanodioato de dietila **165** (disponível comercialmente). Proteção do 3-hidroxipentanodioato de *di*-etila **165** com TBSCl e imidazol em CH₂Cl₂, à temperatura ambiente durante 15 horas, forneceu o silil éter **208**. Subseqüentemente tratamento deste silil éter com NaOH em metanol como solvente conduziu ao dicarboxilato de sódio **209**, que foi submetido à reação com anidrido acético sob refluxo por 1,5 horas, fornecendo o anidrido cíclico **164** como um sólido marrom, que foi isolado em 85% de rendimento referente as três etapas, após recristalização em hexano (Esquema 66). É importante salientar que estas três etapas foram realizadas em seqüência, utilizando os brutos reacionais dos compostos **208** e **209**.

A próxima etapa envolveu uma reação de transesterificação diastereosseletiva por quebra de simetria¹¹⁷ do anidrido cíclico **164**, utilizando o método desenvolvido por Heathcock e colaboradores.^{117a}

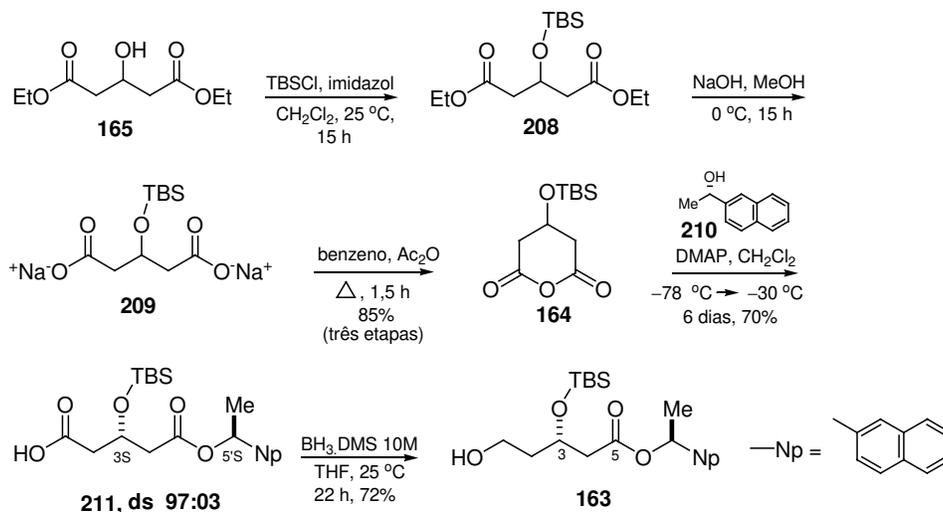
A abertura do anidrido cíclico **164** com o (*S*)-1-(2-naftalenila)etanol **210**, na presença de DMAP, conduzindo ao ácido **211** em 70% de rendimento (ds 97:03). Este valor de diastereosseletividade foi obtido através das intensidades relativas dos sinais referentes aos hidrogênios do grupo -CH₃CHNp em δ 1,62 ppm (produto principal) e δ 1,60 ppm (produto secundário), como dubletos (³*J* 6,6 Hz), dos dois diastereoisômeros [(*3S*,*5'S*), (*3R*,*5'S*)]. O $[\alpha]_D^{20}$ do ácido **211** foi de -50,2 (*c* 2,15; CH₂Cl₂) e na literatura encontra-se o valor de $[\alpha]_D^{20}$ -55,0 (*c* 0,94, CH₂Cl₂) (Esquema 66).^{51b}

O álcool **163** foi obtido através da redução seletiva da função ácido carboxílico no composto **211**^{51b,117d,117e,118} com BH₃.DMS 10M, em 72% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica *flash* (Esquema 66). Esta é uma modalidade de redução específica para ácidos carboxílicos na presença da função éster, que permanece intacta.

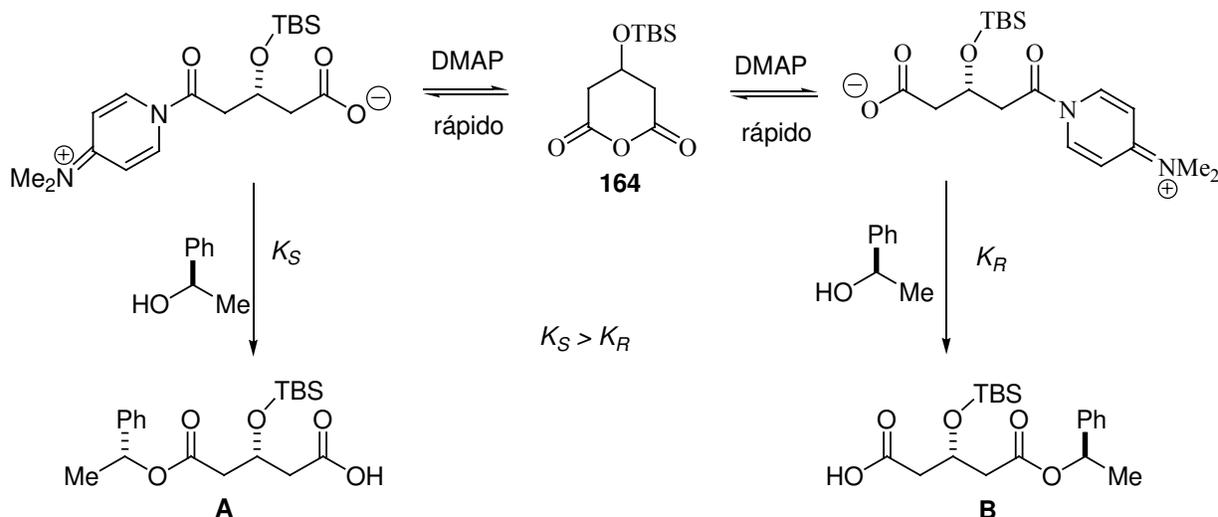
¹¹⁷ **a)** Heathcock, C. H.; Hadley, C. R.; Rosen, T.; Theisen, P. D.; Hecker, S. J. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1858. **b)** Karanewsky, D. S.; Malley, M. F.; Gougoutas, J. Z. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3744. **c)** Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2260. **d)** Whitesell, J. K.; Lawrence, R. M.; Chen, H. H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4779. **e)** Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Hung, D. T.; Kawaguchi, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 1184. **f)** Theisen, P. D.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2374.

¹¹⁸ Blackwell, C. M.; Davison, A. H.; Launchbury, S. B.; Lewis, C. N.; Morrice, E. M.; Reeve, M. M.; Roffey, J. A. R.; Tipping, A. S.; Todd, R. S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1935.

Esquema 66. Obtenção do álcool **163**.



O reconhecimento pró-quiral, em reações de acilação, pode ser discutido com base no Esquema 67, que sugere um mecanismo para a reação entre o anidrido **164** e o *R*-(2)-feniletanol. O primeiro estágio é a reação entre o anidrido **164** e o DMAP, para a formação dos intermediários *R* e *S*, que possuem velocidades de formação idênticas, visto que, tanto o anidrido **164** quanto o DMAP são aquirais. O reconhecimento pró-quiral, provavelmente, ocorre na reação competitiva dos intermediários com o álcool quiral, sendo que as diferenças de velocidade devem ter origem nos diferentes efeitos de repulsão e atração nos estados de transição diastereoisoméricos. Na reação entre o álcool quiral e o intermediário *N*-acilpiridínio, o ácido **A** é formado preferencialmente, devido a K_S ser maior que K_R para este álcool.

Esquema 67. Mecanismo proposto para a quebra de simetria.

Com a adição do álcool *R*-(2)-feniletanol, a reação passa por um estado de transição, onde o intermediário assume uma conformação do tipo cadeira. O estado de transição proposto é favorecido em razão dos dois sistemas aromáticos se encontrarem perfeitamente paralelos e coplanares. Esse arranjo promove uma interação eletrônica entre o sistema aromático rico em elétrons (HOMO) e o sistema aromático deficiente em elétrons (LUMO), estabilizando o estado de transição¹¹⁹ (efeito π -stacking, Figura 28).

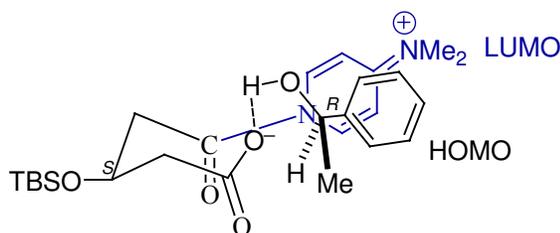


Figura 28. Proposta do estado de transição para a reação de quebra de simetria: Efeito π -stacking.

A importância do efeito ‘ π -stacking’ foi demonstrada por Heathcock e colaboradores, na reação entre o anidrido **164** e diferentes álcoois quirais (Figura 29), em que os autores observaram, que quanto maior o número de cadeias aromáticas (conjugação

¹¹⁹ Jones, G. B.; Chapman, B. J. *Synthesis* **1995**, 5, 475.

mais estendida) que o álcool possui, maior a seletividade observada. Entretanto, isto pode, também, estar relacionado com o aumento do efeito estéreo do sistema aromático.

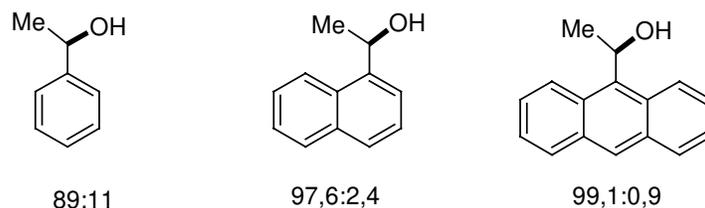
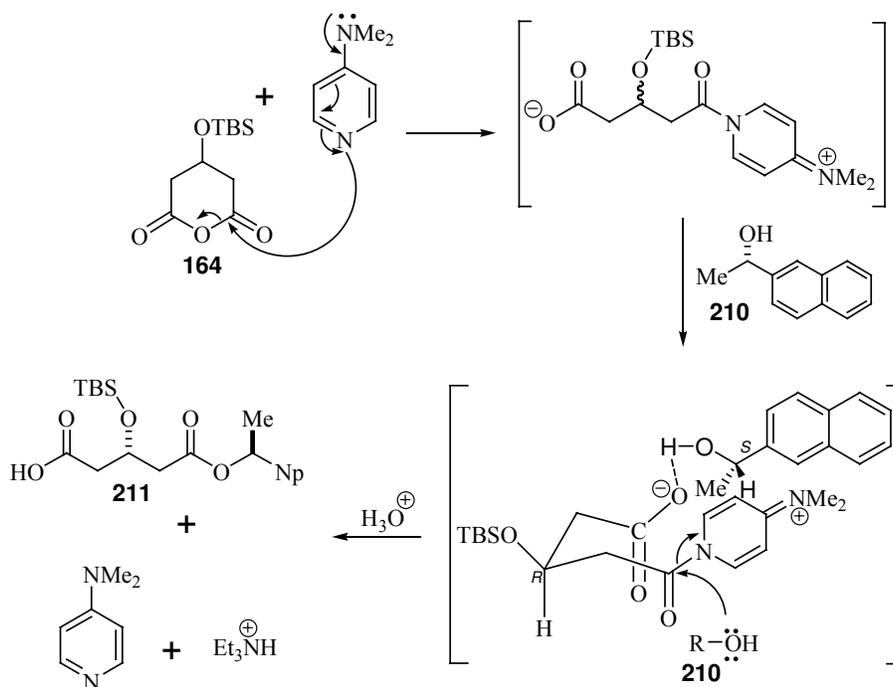


Figura 29. Seletividades observadas nas reações entre o anidrido **164** e diferentes álcoois quirais.

Considerando-se os estudos feitos por Heathcock e colaboradores, uma proposta de mecanismo para a reação de transesterificação por quebra de simetria, entre o anidrido **164** e o álcool quiral **210**, é representada no Esquema 68. A reação deve passar por um estado de transição, onde o intermediário assume uma conformação do tipo cadeira, tendo uma molécula de álcool formando uma ligação de hidrogênio com o grupo carboxilato do composto intermediário. O estado de transição proposto é favorecido em razão dos dois sistemas aromáticos se encontrarem perfeitamente paralelos e coplanares. Esse arranjo promove uma interação eletrônica entre o sistema aromático rico em elétrons e o sistema aromático deficiente de elétrons, estabilizando o estado de transição (efeito ‘ π -stacking’).^{117d,e}

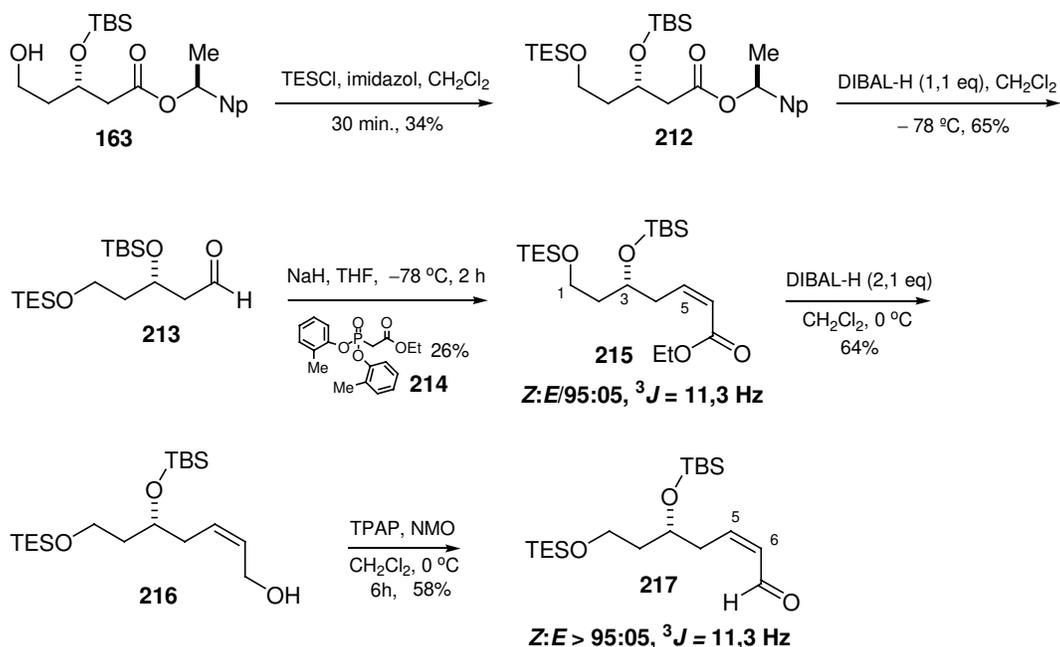
Na próxima etapa, uma segunda molécula do álcool (*S*)-1-(2-naftalenil)etanol **210** realiza um ataque nucleofílico sobre a carbonila mais deficiente de elétrons, levando à formação do produto desejado. Dessa forma, a configuração absoluta em C3 no composto seria justificada, em função do grupo OTBS assumir uma posição *pseudo-equatorial*, no arranjo tipo cadeira do intermediário, congelando esta conformação (Esquema 68).

O efeito ‘ π -stacking’ explica a alta diastereoseletividade obtida, já que faz com que uma das faces da carbonila a ser atacada fique impedida, favorecendo o ataque na outra face (face *Si*).

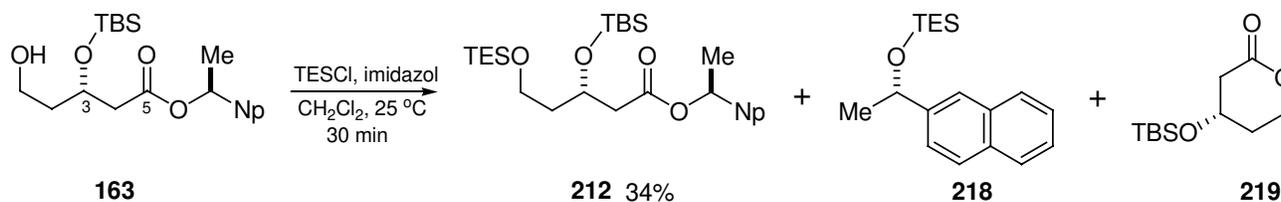
Esquema 68. Mecanismo proposto para a obtenção do ácido carboxílico **211**.

A próxima etapa envolveu a proteção do álcool primário **163** com TESCl, para fornecer o éster intermediário **212** (34%), o qual foi reduzido com DIBAL-H 1M, conduzindo ao aldeído **213** (Esquema 69). Em seguida, o éster (*Z*)- α,β -insaturado **215** foi obtido, em alta diastereosseletividade, a partir da reação de Horner-Wadsworth-Emmons entre o aldeído **213** e o fosfonato **214**, utilizando o protocolo de Ando.^{92,120} A geometria (*Z*) da dupla ligação de **215** foi confirmada pela análise da constante de acoplamento (3J) entre os hidrogênios H5-H6 com valor de 11,3 Hz (H5: 6,35 ppm, H6: 5,84 ppm). O éster **215** foi reduzido com 2,1 eq DIBAL 1M em CH₂Cl₂ à 0 °C, para levar ao álcool **216**, que oxidado na presença de TPAP, NMO e peneira molecular 4 Å, forneceu o aldeído (*Z*)- α,β -insaturado **217** em 2,1% de rendimento para cinco etapas (Esquema 69). A diastereosseletividade observada foi maior que *Z:E*>95:05 e uma constante de acoplamento (3J) entre H5 e H6 de 11,3 Hz, obtido pela análise do espectro de RMN-¹H.

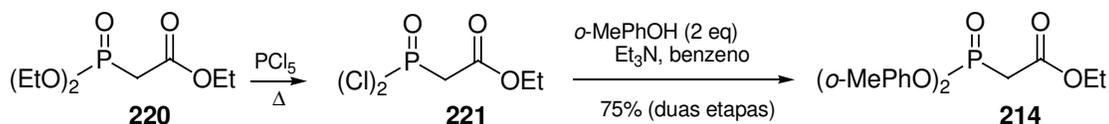
¹²⁰ Ando, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4747.

Esquema 69. Obtenção do aldeído (*Z*)- α,β -insaturado **217**.

É importante ressaltar que, ao proteger o álcool **163** com TESI, observou-se como subproduto o (*S*)-1-(2-naftalenila)etanol **218**, protegido com TES, deduzindo a formação da lactona de 6 membros **219**, que não foi isolada, o qual explica o baixo rendimento obtido nessa etapa (Esquema 70). Cabe destacar, também, que os rendimentos não foram otimizados.

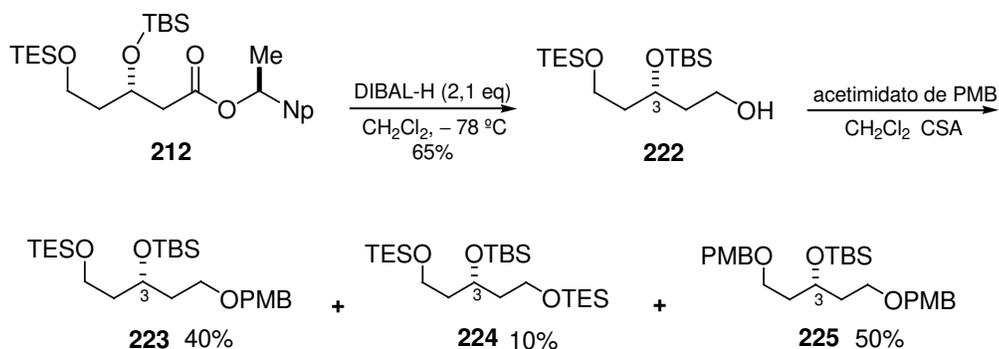
Esquema 70. Proteção do álcool primário **163** com TESI.

A preparação do fosfonato **214** foi realizada utilizando o fosfonato **220** (disponível comercialmente) através do tratamento com PCl₅ sob refluxo, que após destilação a vácuo conduziu ao intermediário **221**, o qual foi submetido à tratamento com uma solução de *o*-cresol e Et₃N em benzeno à 0 °C, fornecendo o fosfonato **214** em 75% de rendimento (duas etapas, Esquema 71).

Esquema 71. Obtenção do fosfonato **214**.

Esta seqüência de reações levou ao aldeído **217** em baixos rendimentos (que não foi otimizada, Esquema 69), uma vez que poderia ser decorrente da fácil remoção do grupo TES do álcool primário intermediário. Esta rota nos encorajou a investigar uma segunda abordagem para a preparação do fragmento C1-C8 da estavamicina, realizando transformações químicas com o grupo OTES e deixando o outro extremo da cadeia protegido com PMB.

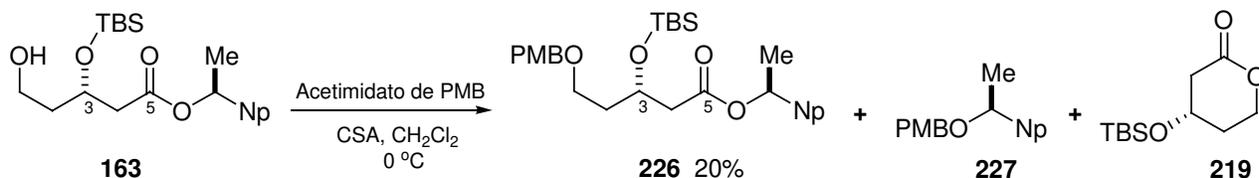
Seguindo a nova abordagem, o éster **212** foi reduzido com DIBAL-H 1M, conduzindo ao álcool **222** em 65% de rendimento, que em seguida foi protegido com acetimidato de PMB na presença do ácido canforsulfônico, à 0 °C por 7 horas, fornecendo **222** em 40% de rendimento. Entretanto, observamos a formação de dois subprodutos **224** (10%) e **225** (50%). Dessa maneira, esta reação mostrou a fácil remoção do grupo TES (Esquema 72).

Esquema 72. Tentativa de proteção do álcool **222** com PMB.

Neste ponto, optamos por trocar o grupo protetor TES por um mais resistente a condições ácidas e mantendo-se as mesmas seqüências reacionais, a fim de melhorar os rendimentos. O álcool primário **163** foi protegido com acetimidato de PMB na presença do ácido canforsulfônico à 0 °C para fornecer o éter **226** em 20% de rendimento (Esquema 73). Deste modo, isolou-se o álcool quiral (*S*)-1-(2-naftalenil)etanol protegido com PMB

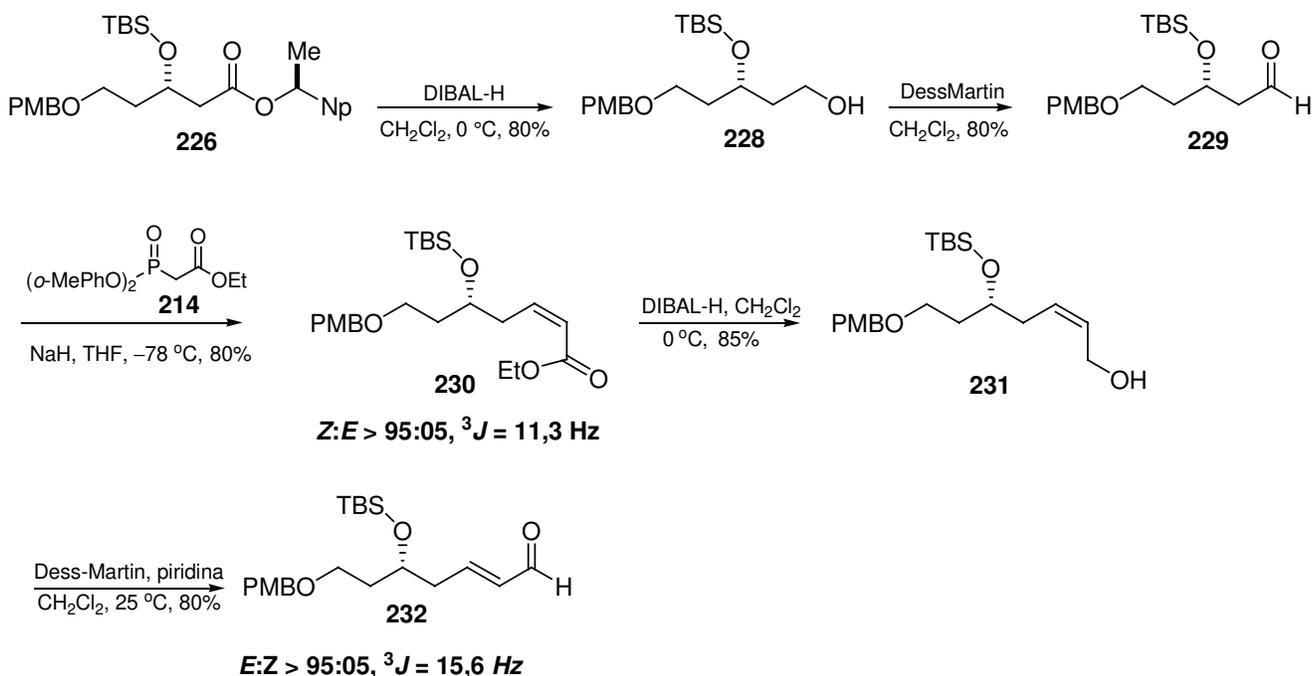
227, deduzindo a formação da lactona de 6 membros **219**, que não foi isolada (Esquema 73).

Esquema 73. Tentativa de proteção do álcool **163** com PMB.



O éter do PMB **226** foi reduzido com DIBAL-H 1M ao correspondente álcool **228**, o qual foi oxidado, com o reagente de DessMartin, ao aldeído **229**, em 64% de rendimento para as duas etapas (Esquema 74). O éster α,β -insaturado **230** foi obtido em 80% de rendimento, através do acoplamento de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre o aldeído **229** e o fosfonato **214**.^{92,120} A diastereosseletividade observada foi maior que 95:05 e a dupla ligação *Z* foi confirmada, pela constante de acoplamento (3J) de 11,3 Hz entre os hidrogênios H5-H6. Na seqüência, o éster **230** foi reduzido com DIBAL à 0 °C, ao álcool alílico **231** e em seguida foi oxidado com a periodinana de DessMartin, na presença de piridina em CH₂Cl₂, levando ao aldeído **232** em 68% de rendimento, após 2 horas de reação para duas etapas (Esquema 74). A piridina serve para neutralizar o ácido acético liberado da periodinana de DessMartin, o que evita a remoção do TBS no meio reacional. Na análise do espectro de RMN-¹H foi observada a isomerização do aldeído (*Z*)- α,β -insaturado ao aldeído (*E*)- α,β -insaturado **232**, termodinamicamente mais estável. A isomerização do alceno poderia estar sendo promovida pela piridina, já que existe precedente na literatura onde se verifica esse tipo de isomerização.¹²¹

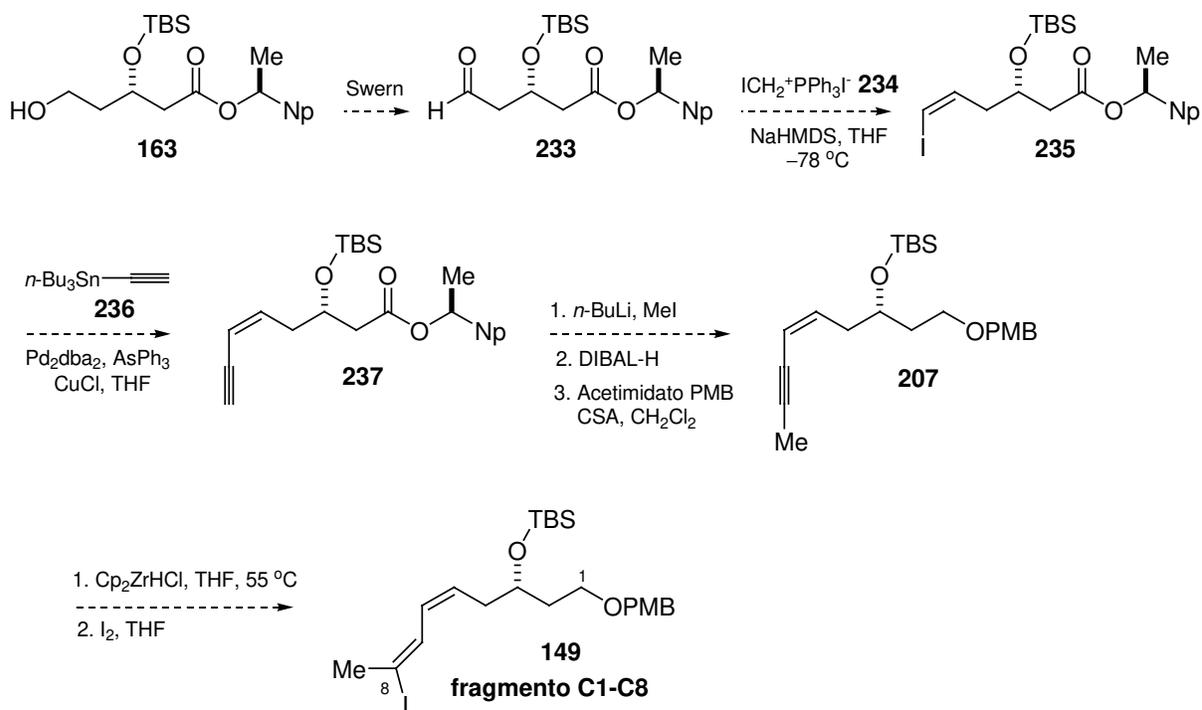
¹²¹ Wender, P. A.; Hegde, S. G.; Hubbard, R. D.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4956.

Esquema 74. Obtenção do aldeído (*E*)- α,β -insaturado **232.**


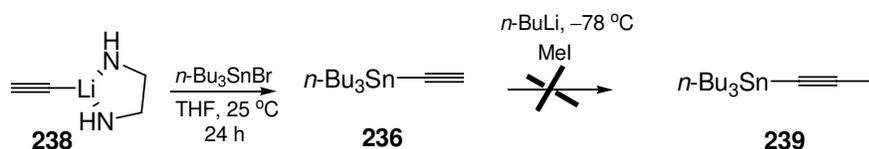
Devido aos baixos rendimentos obtidos na proteção do álcool **163** e em paralelo a nossa rota sintética, na aproximação ao fragmento C1-C8 da estavamicina, surgiu a idéia de uma outra rota sintética, proposta a partir da oxidação do álcool primário **163** através do protocolo de Swern, descrita na literatura em bons rendimentos. Esta rota mostra ser mais promissora para a abordagem a nosso alvo sintético, já que o álcool **163** não passaria pela reação de proteção obtidos em baixos rendimentos. O aldeído **233** seria convertido ao iodeto vinílico (*Z*) **235**, utilizando o procedimento modificado de Stork-Wittig,¹²² que em seguida seria acoplado ao alcino **236** através da reação de Stille, para obter o alcino **237**. Posterior metilação e redução do alcino **237** resultaria o álcool primário correspondente, que após proteção com PMB, levaria ao fragmento C1-C8 **149**, através da reação de hidrozirconação¹²³ seguido de iodinação (Esquema 75).

¹²² a) Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173. b) Williams, G. M.; Roughley, S. D.; Davies, J. E.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4900. c) Bestmann, H. J.; Rippel, H. C.; Dostalek, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5261.

¹²³ a) Buchwald, S. L.; LaMaire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T.; King, S. M. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 3895. b) Arefolow, A.; Langille, N. F.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3281.

Esquema 75. Proposta de outra rota sintética.

Utilizando o trabalho de Pancrazi¹²⁴ e Logue¹²⁵ e colaboradores, preparamos a estanana **236** a partir do acetileto de lítio comercial **238** (complexado com etilenodiamina) e brometo de tributilestanho, em THF à 0°C , seguido de agitação por 24 horas à 25°C , em 65% de rendimento (Esquema 76). Tentativas de promover a metilação do alcino **236** não levaram à estanana **239**.

Esquema 76. Tentativa de obtenção da estanana **239**.

Na seqüência, o álcool **163** foi oxidado ao respectivo aldeído **233** nas condições de Swern, em 70% de rendimento (Esquema 77), o qual foi convertido ao iodeto vinílico (Z) **235**, utilizando o procedimento modificado de Stork-Wittig¹²² ($[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{I}]^+$, KHMDS).

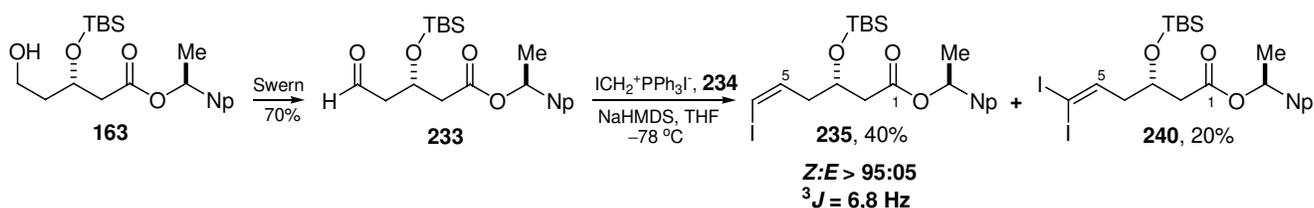
¹²⁴ Betzer, J-F.; Ardisson, J.; Pancrazi, A. *Chemistry* **2001**, *4*, 695.

¹²⁵ Logue, M. W.; Teng, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2549.

Assim, o iodeto do iodometiltrifenilfosfônio **234**¹²⁶ foi preparado pelo procedimento de Seyferth,¹²⁷ na ausência da luz, em 83% de rendimento.

Na seqüência, o aldeído **233** foi submetido à reação modificada de Stork-Wittig, adicionando-se hexametildissililazida de sódio a uma suspensão do sal **234** em THF à 25 °C e agitação por 5 minutos. Resfriado à -78 °C, o aldeído **233** foi adicionado, fornecendo o iodeto vínílico **235** em 40% de rendimento, numa razão *Z:E* > 95:05 determinada por RMN-¹H (Esquema 77). A geometria (*Z*) da dupla ligação foi confirmada pela constante de acoplamento (³*J*) de 6,8 Hz entre os hidrogênios ligados aos carbonos C5-C6 (H6: 6,34 ppm, d; H5: 6,27 ppm, q). Entretanto, observou-se a formação do subproduto **240** em 20% de rendimento, atribuído ao mal estado do reagente CH₂I₂ (proveniente do nosso almoxarifado), já que é facilmente oxidável na presença da luz e umidade.^{122c,128}

Esquema 77. Obtenção do iodoalceno **235**.



A formação do diiodoalceno **240** como subproduto, decorrente da degradação do sal fosfônio **234** ou do CH₂I₂ (reagente da reação de Seyferth), é conhecida na literatura.^{122c,128} Ao utilizar o CH₂I₂ previamente destilado, bem como o iodeto do iodometiltrifenilfosfônio **234** recentemente preparado, levaria em maior proporção o produto desejado **235**.

No Esquema 78 mostramos o possível mecanismo de degradação do CH₂I₂ (reagente) e do iodeto do iodometiltrifenilfosfônio **234** (produto da reação de Seyferth),¹²⁷ cujo produto (**244**) está envolvido na formação do subproduto **240** (Esquema 77).^{128,122c}

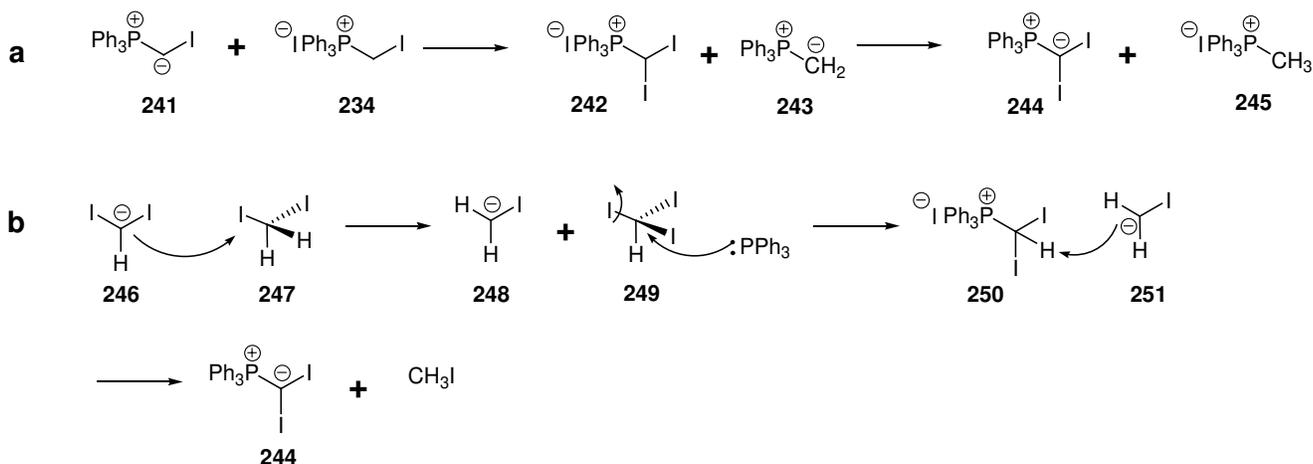
A degradação tanto em **a** quanto em **b**, inicia pela desprotonação espontânea de **241** e **246**, respectivamente, levando à formação da fosforana **244**, que ao se acoplar com o aldeído **233**, fornece o diiodoalceno **240** (subproduto, Esquema 77).

¹²⁶ Dias, L. C.; Oliveira de, L. G.; Vilcachagua, J. D.; Nigsch, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2225.

¹²⁷ Seyferth, D.; Heeren, J. K.; Singh, G.; Grim, S. O.; Hughes, W. B. *J. Organometal. Chem.* **1966**, *5*, 267.

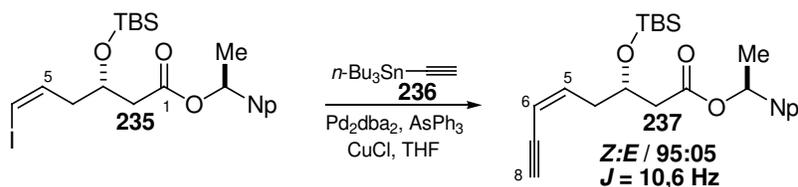
¹²⁸ **a)** Fischer, H.; Fischer, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 658. **b)** Lakhri, Y.; Taillefumier, C.; Chrétien, F.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7265.

Esquema 78. Mecanismos de degradação para: (a) o CH_2I_2 , (b) o iodeto do iodometiltrifenilfosfônio **234**.



O acoplamento de Stille entre o iodeto **235** e 5 eq da estanana **236** (previamente preparado) forneceu uma mistura do alcino **237** e do iodeto **235**, que são inseparáveis. Não foi calculado o rendimento do alcino **237** por apresentar quase o mesmo R_f (no CCD) do iodeto **235**. A mistura está na proporção 50:50, obtida através da análise do espectro de RMN- ^1H (Esquema 79). O espectro de RMN- ^1H do alcino **237** confirmou a geometria (Z) da dupla ligação com 3J de 10,6 Hz (H6: 6,1 ppm, m; H5: 5,6 ppm, d) e a presença do hidrogênio terminal do grupo alcino com deslocamento químico em 3,1 ppm (H8: 3,1 ppm, s). A fácil decomposição da estanana **236** não promoveu a completa transformação do iodeto **235** ao alcino **237** na reação de acoplamento de Stille, o que deve levar a repensar outra metodologia na colocação do grupo alcino em conjugação ao alceno em **237**.

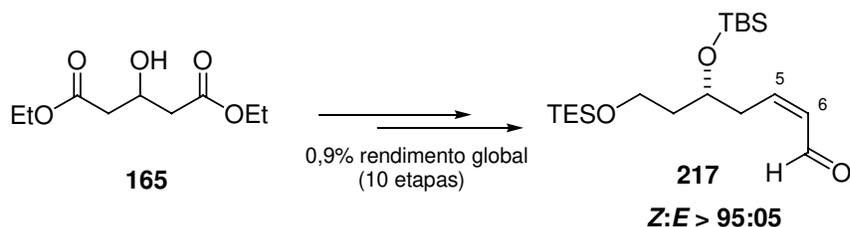
Esquema 79. Obtenção do alcino **237**.



4.2.1 CONCLUSÃO PARCIAL

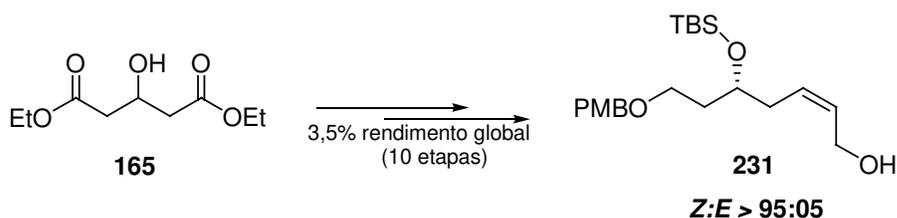
O aldeído **217** foi obtido em 10 etapas com um rendimento global de 0,9% (Esquema 80). Esta etapa não foi otimizada.

Esquema 80. Obtenção do aldeído **217**.



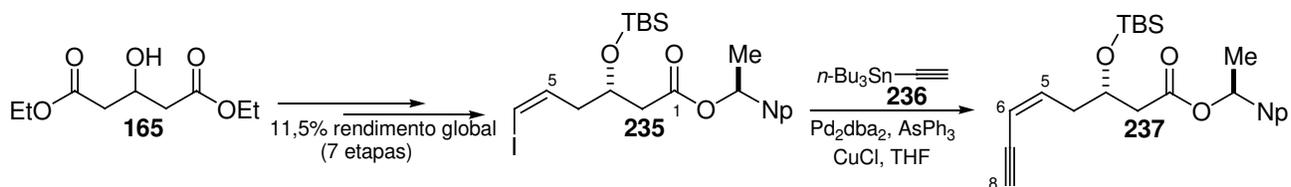
Na segunda alternativa sintética, o álcool alílico **231** foi obtido em 10 etapas com rendimento global de 3,5%, também não foi otimizado (Esquema 81).

Esquema 81. Obtenção do álcool alílico **231**.



Uma terceira alternativa foi testada com o iodeto vinílico (*Z*) **235**, sendo obtido em 7 etapas com rendimento global de 11,5%. A fácil decomposição da estanana **236** não promoveu a completa transformação do iodeto **235** ao alcino **237** na reação de acoplamento de Stille (Esquema 82).

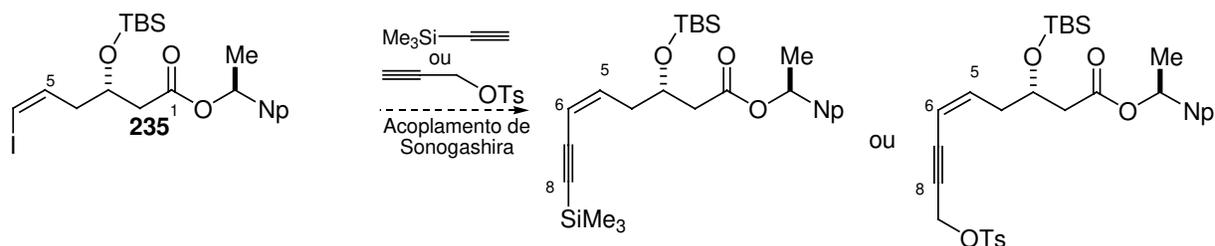
Esquema 82. Obtenção do iodeto vinílico **235**.



Alternativas futuras envolverão a investigação de outras metodologias para a colocação do grupo alcino em conjugação ao alceno em **235**, que pouparia a fácil decomposição da estanana **236**. O trimetilsililacetileno comercial ou o álcool propargílico

protegido poderia ser acoplado com o iodeto **2354** através do acoplamento de Sonogashira,¹²⁹ utilizando o complexo de Pd como catalisador, em meio básico com Et₃N, para a remoção do hidrogênio do alcino (Esquema 83).

Esquema 83. Perspectiva futura.



Diante dos resultados obtidos, a última rota sintética se mostraria mais curta, elegante e versátil poupando passar pela proteção do álcool **163**, que conduz a uma reação secundária (a lactonização), com perda do (*S*)-1-(2-naftalenila)etanol **210**, em meio levemente ácido (Esquemas 70 e 73).

Desta forma, visualizamos um caminho sintético que se mostraria mais curto e versátil, envolvendo métodos sintéticos elegantes, que proporcionam um acesso mais direto à síntese do fragmento C1-C8 da estavamicina (**1**).

¹²⁹ a) Hayford, A.; Kaloko, J.; El-Kazaz, S.; Bass, G.; Harrison, C.; Corprew, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2671. b) Marshall J. A.; Bourbeau, M. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3931.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. REAGENTES E SOLVENTES

As reações envolvendo condição anidra foram realizadas sob atmosfera de argônio, em balão previamente flambado. Trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilsulfóxido, piridina, benzeno, dimetilformamida, acetonitrila e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetrahydrofurano, tolueno e éter etílico foram tratados com sódio metálico e benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Anidrido acético foi tratado com sulfato de magnésio anidro e destilado antes do uso. Metanol e etanol foram tratados com magnésio e iodo (I₂) e destilados antes do uso. Cloreto de oxalila foi destilado imediatamente antes do uso. Peneira molecular foi ativada a 160 °C, sob vácuo (0,8 mmHg) por 6 horas. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio.

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

5.2. MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS

As cromatografias de adsorção em coluna (cromatografia *flash*) foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (70 - 230 mesh e 230 - 400 mesh).¹³⁰ Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações. As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando-se placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck). As visualizações foram auxiliadas por lâmpada de UV, imersão em ácido fosfomolibdico e/ou solução de permanganato de potássio e posterior aquecimento.

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

¹³⁰ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. *Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

Condição padrão para análise por cromatografia gasosa (CG): T(injetor) = 250 °C; T (detector) = 270 °C; T (inicial) = 150 °C; Tempo (inicial) = 0,33 min.; taxa = 10 °C/minuto.; T (final) = 200 °C; Tempo (final) = 1,00 minuto.; Taxa A = 15 °C/minuto.; T (final) = 300 °C; Tempo (final) = 4,00 min.; gás de arraste: N₂; detector: FID.

5.3. MÉTODOS ESPECTROMÉTRICOS

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-¹H) e de carbono (RMN-¹³C) foram obtidos nos aparelhos Bruker AC 300/P, Varian Gemini 300 e Varian Inova 500. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal de clorofórmio deuterado (7.26 ppm) (7.15 ppm para os casos nos quais C₆D₆ foi empregado como solvente) e o clorofórmio deuterado (77.0 ppm) para RMN-¹³C (128.0 ppm para os casos nos quais C₆D₆ foi empregado como solvente). A multiplicidade das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN-¹H foi indicada segundo a convenção: ap (aparente), s (singleto), sl (singleto largo), d (duplete), t (triplete), tl (triplete largo), td (triplo dublete), q (quarteto), dd (duplo duplete), ddd (duplo duplo duplete), dt (duplo triplete), ddt (duplo duplo triplete), qt (quinteto), st (sexteto), dst (duplo sexteto), sp (septeto), dsp (duplo septeto) e m (multiplete).

Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN-¹H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios). Os espectros de infravermelho foram obtidos num aparelho Perkin-Elmer 1600 FTIR, com as frequências de absorção sendo expressas em cm⁻¹, utilizando-se pastilhas de KBr e janelas de NaCl.

Os ângulos de desvio do plano da luz polarizada (α) foram observados nos aparelhos LEP A2 e Polamat A da Carl-Zeiss, equipados com lâmpadas de sódio (589 nm) e mercúrio (546 nm), respectivamente, utilizando celas de 1 cm de diâmetro e concentrações expressas em g/100 mL, sendo reportados como segue: $[\alpha]_D^{20}$ (c (g/100 mL), solvente). As conversões para a raia D do sódio foram feitas através da utilização da seguinte fórmula:

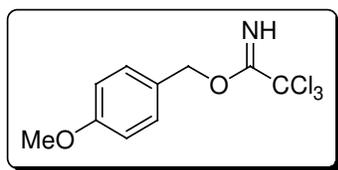
$$\alpha_{\text{Hg}} = 1,17543 \alpha_{\text{Na}}$$

As análises elementares foram obtidas a partir de um analisador elementar Perkin Elmer PE2400 Series II, através de injeção direta.

As medidas de ponto de fusão foram feitas em um aparelho Microquímica MQAPF – 301.

5.4. REAGENTES PREPARADOS

2,2,2-tricloroacetimidato de 4-metoxibenzila.



A uma solução de 5,27 g (41,5 mmol) do álcool *p*-metoxibenzílico em 50 mL de CH₂Cl₂ adicionou-se 50 mL de uma solução aquosa de hidróxido de potássio 50% e 712,9 mg (2,1 mmol) de hidrogenossulfato de tetra *n*-butilamônio. A mistura reacional resultante foi mantida sob vigorosa agitação magnética a -15 °C. Após 5 minutos, adicionou-se, gota a gota, 5,0 mL (49,80 mmol) de tricloroacetoneitrila, mantendo-se a agitação nessa temperatura por 30 minutos. Transcorrido este período a mistura reacional foi levada à 25 °C, permanecendo sob agitação por mais 30 minutos. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida até 1/3 do volume inicial. A solução resultante foi filtrada em Celite[®] (3 cm) e concentrada novamente no rota evaporador.

Rendimento: 10,6 g (100%).

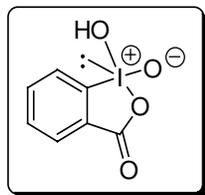
R_f 0,43 (10% AcOEt/hexano).

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

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

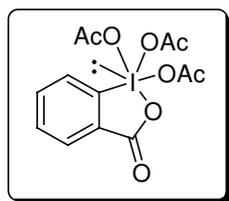
IV (filme, cm⁻¹) ν 3340, 2956, 2836, 1664, 1614, 1515, 1463, 1378, 1302, 1249, 1176, 1077, 1035, 981, 822, 796.

1 hidroxi-1,2-benziodoxol-3-(H)-ona-1-oxido (IBX)



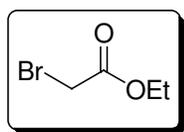
A uma suspensão de 36,0 g (58,5 mmol) de Oxone em 130 mL de água deionizada, adicionou-se 10,0 g (40,3 mmol) de ácido 2-iodobenzóico em uma porção. A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética, à 70 °C, por 3 horas. Transcorrido este período, a suspensão foi resfriada à 5 °C, permanecendo nesta temperatura por 1,5 horas, quando foi filtrada e o sólido obtido lavado com água destilada (120 mL) e acetona (40 mL). Obteve-se 9,63 g de um sólido branco cristalino, correspondendo a 85% de rendimento. P.F. 232 °C (lit. P.F. 233 °C).⁹³

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



A uma solução de 4,8 g (17,1 mmol) do IBX em 20 mL de anidrido acético, adicionou-se 0,024 g (0,13 mmol) de *p*-TsOH. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à 80 °C por 2 horas e, em seguida, deixada em repouso por dois dias. Após recristalização, o produto foi filtrado sob atmosfera de argônio e lavado com éter etílico anidro. Rendimento: 5,80 g (80%). P.F. 132-134 °C (lit. P.F. 133-134 °C).⁹³

2-bromoacetato de etila.

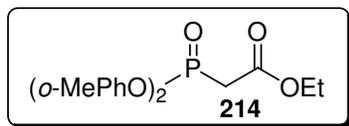


A uma mistura de 5,0 g (35,9 mmol) de ácido bromoacético, 23,6 mL (400 mmol) de álcool etílico em 95 mL de benzeno foram adicionados 0,62 mL de ácido sulfúrico concentrado. Após aquecimento sob refluxo durante 31 horas, a solução resultante foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ e seca com MgSO₄. O produto, como um óleo incolor, foi purificado por destilação. Rendimento: 4,8 g (80%). P.E. 159 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,21 (q, *J* 7,1 Hz, 2H); 3,81 (s, 2H); 1,28 (t, *J* 7,1 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 167,3; 62,2; 25,79; 13,7.

IV (filme, cm⁻¹) ν 2980, 2902, 1728, 1407, 1367, 1280, 1172, 1113, 1025, 947, 860, 663.

2-((bis(*o*-toliloxi))fosforil)acetato de etila (214).

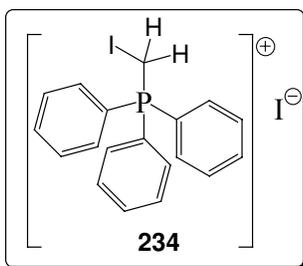
Em um balão de 25 mL, adicionou-se 11,61 g (55,75 mmol) de PCl_5 sob 5,0 g (22,30 mmol) de trietilfosfonoacetato **220** à 0 °C. Quando a reação exotérmica completou, a mistura foi aquecida à 75 °C durante 10 horas. Destilação do bruto removeu $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$ e o excesso de PCl_5 . O material isolado, 4,45 g (21,69 mmol) do composto clorado **221**, foi dissolvido em 30 mL de benzeno e tratado com uma solução de 4,69 g (43,38 mmol) de *o*-cresol e 6,1 mL (43,38 mmol) de trietilamina em benzeno à 0 °C. Após agitação por 1 hora à 25 °C, a mistura foi filtrada e o filtrado diluído com 20 mL de AcOEt, lavado sucessivamente com solução 1N de NaOH (60 mL), solução aquosa saturada de NH_4Cl e solução aquosa saturada de NaCl e seca com MgSO_4 . O produto **214** foi purificado por cromatografia flash, utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (9:1). Rendimento: 5,82 g (75%, duas etapas).

Rf 0,27 (25% AcOEt/hexano);

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,20-7,31 (m, 2H); 7,05-7,18 (m, 6H); 4,23 (q, J 7,1 Hz, 2H); 3,34 (d, $J_{\text{H-P}}$ 22,0 Hz, 2H); 2,26 (s, 6H); 1,27 (t, J 7,1 Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164,5; 148,6; 148,5; 131,3; 129,0; 126,9; 125,2; 120,1; 85,6; 61,9; 34,7 (d, CH_2 , $J_{\text{C-P}}$ 136,7 Hz); 16,3; 14,1.

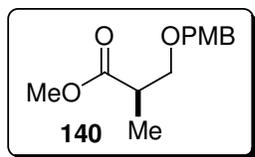
IV (filme, cm^{-1}) ν 3054, 2986, 2931, 1735, 1580, 1487, 1371, 1286, 1233, 1109, 1048, 954, 808, 762, 708.

Iodometiltrifenilfosfônio (234).

Em um balão de 50 mL equipado com um sistema de refluxo e protegido da luz, foi adicionado 6,03 g (23 mmol) de trifenilfosfina e (30 mmol) do diiodometano **247** em 6 mL de benzeno e a solução foi aquecida a 50 °C. Após 20 horas em agitação, a reação foi filtrada, e o sólido obtido foi lavado com benzeno, seguido da secagem sob alto vácuo, que levou a formação do sal de fosfônio **234** em 83% de rendimento.

5.5. PROCEDIMENTOS E CARACTERIZAÇÕES

(*R*)-metil-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpropanoato (**140**).



Para 2,6 g (22 mmol) do (*R*)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de metila **136** em 50 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado 9,36 g (33,2 mmol) de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila e 0,3 g (1,14 mmol) do ácido canforsulfônico. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 18 horas. Transcorrido este período, a mistura reacional foi diluída com 200 mL de éter etílico e extraída com soluções aquosas saturadas de NaHCO₃ (2 x 50 mL), NaCl (50 mL) e água destilada (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (9:1). Obteve-se 5,0 g do éster **140** como um óleo incolor, em 94% de rendimento.

R_f 0,42 (10% AcOEt/hexano).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -7,8$ (*c* 1,09; CHCl₃), [lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -11,2$ (*c* 1,10; CHCl₃).¹³¹

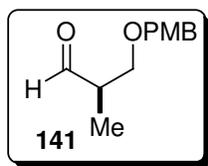
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (dt, *J* 9,7; 2,5 Hz, 2H); 6,85 (dt, *J* 9,7; 2,5 Hz, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,60 (dd, *J* 9,2; 7,3 Hz, 1H); 3,43 (dd, *J* 9,2; 5,8 Hz, 1H); 2,73 (m, 1H); 1,15 (d, *J* 7,3 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 175,6; 159,4; 130,3; 129,3; 113,7; 72,6; 71,5; 55,0; 51,5; 39,9; 13,6.

IV (filme, cm⁻¹) ν 2951, 2860, 1738, 1612, 1513, 1462, 1301, 1248, 1200, 1174, 1090, 1034.

Massa de alta resolução calculada para C₁₃H₁₈O₄: 238,1205. Encontrada: 238,1183.

¹³¹ Nicolaou, K. C.; Patron, A. P.; Ajito, K.; Richter, P. K.; khatuya, H.; Bertinato, P.; Miller, R. A.; Tomaszewshi, M. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 847.

(R)-3-(4-metoxibenzi)loxi)-2-metilpropanal (141).

Em um balão de 250 mL, sob atmosfera de argônio, adicionou-se 1,05 g de LiAlH_4 (27,5 mmol), seguido de 90 mL de THF e agitou-se à 40 °C. Em outro balão preparou-se uma solução do éster **140** (2,62 g, 11 mmol) em 17 mL de THF. Esta solução foi então adicionada, gota a gota, à solução de LiAlH_4 em THF. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 2 horas à -40 °C e em seguida à temperatura ambiente por mais 15 horas. Após este período, a reação foi diluída com éter etílico (5mL) e adicionou-se 0,63 mL de água. Após 2 horas, adicionou-se 1,26 mL de solução aquosa de NaOH 16% e, após mais 2 horas, tornou-se a adicionar 0,63 mL de água. A reação permaneceu sob agitação até que ficasse branca. Após este tratamento, extraiu-se a reação com éter e solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 anidro e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. Obteve-se 2,07 g do álcool correspondente, como um óleo incolor, após coluna cromatográfica *flash* (utilizando-se 20% AcOEt/hexano), em 89% de rendimento.

Rf 0,2 (30% AcOEt/hexano).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -15,0$ (*c* 1,15; CHCl_3), [lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -18,7$ (*c* 1,14, CHCl_3)].^{131,132}

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,21 (dt, *J* 9,0; 2,5 Hz, 2H); 6,85 (dt, *J* 9,1, 2,5 Hz, 2H); 4,42 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,55 (m, 2H); 3,45 (dd, *J* 9,0; 5,0 Hz, 1H); 3,38 (dd, *J* 9,1; 7,7 Hz, 1H); 2,80 (sl, 1H); 2,02 (m, 1H); 0,86 (d, *J* 7,0 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl_3) δ 159,0; 130,0; 129,0; 113,6; 74,6; 72,8; 67,3; 55,0; 35,4; 13,4.

IV (filme, cm^{-1}) ν 3420, 2957, 1612, 1586, 1513, 1464, 1362, 1301, 1248, 1173, 1090, 1035, 820.

Massa de alta resolução calculada para o $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 210,1255. Encontrada: 210,1254.

Adicionou-se em um balão de 15 mL, 1,5 mL de CH_2Cl_2 e 60 μL (0,72 mmol, 1,35 eq.) de cloreto de oxalila previamente destilado. Resfriou-se a solução à -78 °C e, em seguida adicionou-se, gota a gota, 151 μL de DMSO seco. A mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos e adicionou-se 0,112 g (0,53 mmol) do álcool correspondente em 1,5 mL de CH_2Cl_2 . Após 30 minutos, adicionou-se, gota a gota, 0,39 mL (2,79 mmol) de

¹³² Walkup, R. D.; Kahl, J. D.; Kane, R. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113.

triethylamina, sendo a suspensão lentamente levada à temperatura de 0 °C, permanecendo sob agitação por mais 1,0 hora. Retirou-se o banho e a reação foi diluída em 7,3 mL de éter etílico e lavada com 1 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl. Separou-se as fases, sendo a aquosa extraída com 2 porções de 2,5 mL de éter etílico e a orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e concentrado em rotaevaporador, levando ao aldeído bruto **141**.

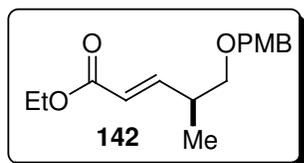
Rf 0,4 (30% AcOEt/hexano).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,7 (d, *J* 1,7 Hz, 1H); 7,23 (dt, *J* 9,7; 2,5 Hz, 2H); 6,87 (dt, *J* 9,7; 2,5 Hz, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,65 (dd, *J* 9,5; 6,6 Hz, 1H); 3,60 (dd, *J* 9,5; 5,5 Hz, 1H); 2,61-2,68 (m, 1H); 1,11 (d, *J* 7,3 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 203,9; 159,2; 129,9; 129,2; 113,7; 72,9; 69,7; 55,2; 46,7; 10,6.

IV (filme, cm⁻¹) ν 2934, 2855, 2722, 1723, 1612, 1585, 1513, 1459, 1361, 1302, 1248, 1174, 1095, 1034, 819.

(*S,E*)-5-(4-metoxibenziloxi)-4-metilpent-2-enoato de etila (142).



O aldeído bruto **141** foi adicionado num balão sob atmosfera inerte, com 291 mg (0,84 mmL, 1,65 eq) de fosforana **137** e CH₂Cl₂ suficiente para dissolver todos os reagentes.

Manteve-se o sistema sob refluxo por 3 horas, até consumo do material de partida acompanhado com monitoramento da reação. Concentrou-se em evaporador rotativo e purificou-se em cromatografia *flash*, utilizando como eluente 10% AcOEt/hexano conduzindo a 116,5 mg do produto puro **142** com 88% de rendimento para as duas etapas.

Rf 0,53 (30% AcOEt/hexano).

[α]_D²⁰ -20,0 (*c* 0,75; CHCl₃)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (d, *J* 8,8 Hz, 2H); 6,90 (dd, *J* 15,9; 7,0 Hz, 1H); 6,85 (d, *J* 8,8 Hz, 2H); 5,82 (dd, *J* 15,6; 1,4 Hz, 1H); 4,43 (s, 2H); 4,15 (q, *J* 7,2 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,36 (dd, *J* 9,0; 6,6 Hz, 1H); 3,32 (dd, *J* 9,1; 6,2 Hz, 1H); 2,60 (m, 1H); 1,26 (t, *J* 7,2 Hz, 3H); 1,06 (d, *J* 6,6 Hz, 3H).

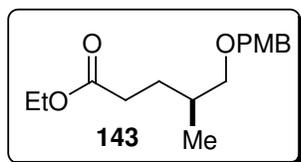
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 166,7; 159,2; 151,2; 130,2; 129,2; 120,9; 113,7; 73,5; 72,7; 60,2; 55,2; 36,7; 16,0; 4,2.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3003, 2934, 2837, 2787, 2547, 2284, 2051, 1888, 1611, 1584, 1510, 1464, 1443.

Massa de alta resolução calculada para o C₁₆H₂₂O₄: 278,1518. Encontrada: 278,1518.

Análise elementar calculada para o C₁₆H₂₂O₄: C 69,04; H 7,97. Encontrada: C 68,53; H 8,12.

(S)-5-(4-metoxibenziloxi)-4-metilpentanoato de etila (143).



Em um balão de 25 mL, dissolveu-se 116,5 mg (0,419 mmol) do éster α,β-insaturado **142** em 2,36 mL de MeOH. Adicionou-se 11,81 mg de Pd/C 5% e a mistura reacional permaneceu sob forte agitação, à temperatura ambiente sob atmosfera de H₂ durante 50

minutos sendo monitorada por cromatografia gasosa até consumo total do material de partida. Após este período, a mistura reacional foi filtrada em uma coluna de celite e o filtrado concentrado no rotaevaporador. Purificação em cromatografia *flash*, utilizando-se como eluente 10% AcOEt/hexano, forneceu 103,2 mg do produto puro **143** como um óleo amarelo, em um rendimento de 88%.

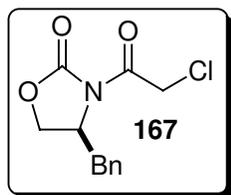
R_f 0,57 (30% AcOEt/hexano)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (d, *J* 8,8 Hz, 2H); 6,86 (d, *J* 8,8 Hz, 2H); 4,42 (s, 2H); 4,08 (q, *J* 7,2 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,25 (dd, *J* 6,0; 4,6 Hz, 2H); 2,30 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 1,44 (m, 1H); 1,23 (t, *J* 7,1 Hz, 3H); 0,92 (d, *J* 6,6 Hz, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 174,2; 159,3; 131,0; 129,4; 114,0; 75,4; 72,9; 60,5; 55,5; 33,3; 32,3; 29,1; 17,1; 14,5.

IV (filme, cm⁻¹) ν 2957, 2857, 1743, 1682, 1443, 1420, 1303, 1264, 1175, 1075, 964, 902, 841, 774, 652.

Massa de alta resolução calculada para C₁₆H₂₄O₄: 280,1674. Encontrada: 280,1673.

(S)-4-benzil-3-(2-cloroacetil)oxazolidin-2-ona (167).

A uma solução do (*S*)-4-fenilmetil-2-oxazolidinona **166** (510,3 mg, 2,88 mmol) em 14,4 mL de THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se, gota a gota, 2,75 mL de *n*-BuLi (1,1 M em hexano, 1,05 eq). Em seguida, a temperatura foi elevada à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, permanecendo sob agitação por 30 minutos. Após a reação ser esfriada à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 0,24 mL cloreto de cloroacetila (3,02 mmol, 1,05 eq) previamente destilado, em 4,32 mL de THF e em agitação foi levada lentamente à temperatura ambiente. Tratou-se a reação com uma solução tampão de fosfato pH 7 e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase orgânica com água destilada e solução aquosa saturada de NaCl, e secou-se com MgSO_4 anidro. A mistura reacional foi concentrada em rotaevaporador e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando-se como eluente 25-35% de AcOEt/hexano. Obteve-se 0,62 g de produto **167** como um sólido branco em 85% de rendimento.

Rf 0,72 (50% AcOEt/hexano).

P. F. $74,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

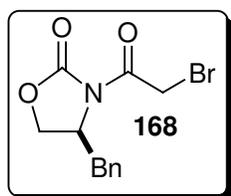
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 81,72$ (*c* 1,1; CHCl_3),

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,12-7,30 (m, 5H); 4,67 (s, 2H); 4,63 (m, 1H); 3,27 (dd, *J* 13,6; 3,3 Hz, 1H); 2,74 (dd, *J* 13,6; 9,5 Hz, 1H).

RMNC- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,0; 153,1; 134,4; 129,5; 129,0; 127,5; 67,0; 55,5; 43,7; 37,5.

IV (filme, cm^{-1}) ν 3063, 3033, 2962, 2925, 2858, 1787, 1719, 1396, 1357, 1223, 1112, 918.

Massa de alta resolução calculada para o $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NCl}$: 253,5916. Encontrada: 253,0467.

(S)-4-benzil-3-(2-bromoacetil)oxazolidin-2-ona (168).

A uma solução do (*S*)-4-fenilmetil-2-oxazolidinona **166** (0,395 g, 2,23 mmol) em 10 mL de THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se, gota a gota, 2,69 mL de *n*-BuLi (0,91 M em hexano, 1,1 eq), sendo a mistura levada à temperatura de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, permanecendo sob agitação por 30 minutos.

Após a reação ser esfriada à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se gota a gota uma solução de 0,29 mL de brometo de bromoacetila (3,34 mmol, 1,5 eq), em 2,95 mL de THF. A solução amarela foi agitada à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 minutos. Tratou-se a reação com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase orgânica com água destilada e solução aquosa saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 anidro. A mistura reacional foi concentrada em rotaevaporador e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando-se como eluente 25-35% de AcOEt /hexano. Obteve-se 0,578 g de produto **168** como um óleo viscoso em 87% de rendimento.

Rf 0,7 (50% AcOEt /hexano).

$[\alpha]_D^{20} +65,73$ (*c* 2,19; CH_2Cl_2)

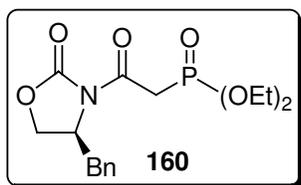
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,20-7,40 (m, 5H); 4,70 (m, 1H); 4,54 (d, *J* 1,8 Hz, 2H); 4,25 (m, 2H); 3,33 (dd, *J* 13,2; 3,3 Hz, 1H); 2,81 (dd, *J* 13,2; 9,5 Hz, 1H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165,8 152,8; 134,6; 129,3; 128,9; 127,4; 66,7; 55,5; 37,6; 28,3.

IV (filme, cm^{-1}) ν 3063, 3025, 2979, 2927, 1787, 1700, 1396, 1361, 1210, 1095, 997, 740, 701.

Massa de alta resolução calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$: 297,0000. Encontrada: 297,0012.

(S)-2-(4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-oxoetilfosfonato de dietila (160).



1^a Condição: Em um balão de 15 mL equipado com um condensador, adicionou-se 258,0 mg (1,02 mmol) do cloreto da oxazolidinona **167** e 0,25 mL de trietilfosfito (1,43 mmol, 1,4 eq), previamente destilado. Agitou-se a solução à $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 10 horas.

Após o consumo do material de partida, levou-se à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida ($\sim 1\text{ mmHg}$). O produto foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando-se como eluente 50% AcOEt /hexano. Obteve-se 354,0 mg do produto **160**, como um óleo viscoso amarelado, em 89% de rendimento.

2^a Condição: Em um balão de 15 mL equipado com um condensador, adicionou-se 334 mg (1,12 mmol) do brometo da oxazolidinona **168** e 0,27 mL de trietilfosfito (1,57 mmol,

1,4 eq), previamente destilado. Agitou-se a solução à 50 °C por 5 horas. Após o consumo do material de partida, levou-se à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida (~1 mmHg). O produto foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando-se como eluente 50% AcOEt/hexano. Obteve-se 354,0 mg do produto **160**, como um óleo viscoso amarelado, em 89% de rendimento.

Rf 0,10 (50% AcOEt/hexano).

$[\alpha]_D^{20} +47,96$ (*c* 2,73; CH₂Cl₂).

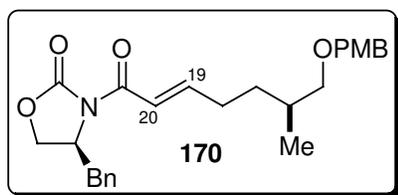
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,36 (m, 5H); 4,71 (m, 1H); 4,18 (m, 6H); 3,8 (2xddd, *J*_{CHH-P} 22,0; 14,0 Hz, 2H); 3,35 (dd, *J* 13,2; 3,3 Hz, 1H); 2,75 (dd, *J* 13,2; 9,9 Hz, 1H); 1,35 (t, *J* 7,2 Hz, 6H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 165,0; 153,3; 135,1; 129,4; 129,0; 127,3; 66,0; 62,7; 55,4; 37,6; 35,2; 33,4; 16,3.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3060, 2980, 2933, 2870, 1777, 1691, 1391, 1364, 1319, 1260, 1214, 1030, 970, 760, 702.

Massa de alta resolução calculada para C₁₆H₂₂NO₆P: 355,1185. Encontrada: 355,1185.

(S)-3-((S,E)-7-(4-metoxibenziloxi)-6-metilhept-2-enoil)-4-benziloxiazolidin-2-ona (170).



Em um balão de 25 mL, adicionou-se 0,99 g (3,53 mmol) do éster **143** e 4,5 mL de CH₂Cl₂. A mistura reacional foi colocada em um banho à -80 °C e adicionou-se, gota a gota pelas paredes do balão, 4,17 mL de uma solução de DIBAL-H 1M (1,17 eq) em CH₂Cl₂ (previamente preparado) (4,17 mmol, 1,18 eq) durante 30 minutos. Decorrido esse período, adicionou-se 6 mL de solução de Rochelle a mesma temperatura (solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio), permanecendo sob agitação até o clareamento das fases (aproximadamente 2 horas). A fase aquosa foi extraída com 3 porções de CH₂Cl₂. As fases aquosas foram combinadas e lavadas com 10 mL de NaCl e então secas com MgSO₄. Após ser concentrado em rotaevaporador, o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (5-15% AcOEt/hexano), para fornecer o aldeído **144**, como um óleo amarelado, em 90% de rendimento.

R_f 0,33 (20% AcOEt/Hexano).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,88 (s, 1H); 7,24 (d, *J* 8,8 Hz, 2H); 6,86 (d, *J* 8,8 Hz, 2H); 4,44 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,3 (d, *J* 6,0 Hz, 2H); 2,32 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,45 (m, 1H); 0,95 (d, *J* 6,6 Hz, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 202,5; 159,0; 130,5; 129,0; 113,7; 75,0; 72,7; 55,3; 41,6; 33,1; 26,0; 17,0.

Em um balão adicionou-se 0.61 g de LiCl (14,28 mmol, 4,76 eq) e 36 mL de CH₃CN anidro. A esta suspensão, colocou-se em agitação 1,21 g (3,4 mmol, 1,14 eq) do fosfonato **160** e 0,62 mL de DIPEA (3,4 mmol, 1,14 eq), e 0,71 g (3 mmol) do aldeído **144** à temperatura ambiente. Após agitação por 20 horas à temperatura ambiente, tratou-se com uma porção de solução aquosa saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄ anidro. A mistura reacional foi concentrada em rotaevaporador e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando-se como eluente 10% AcOEt/hexano. O produto **170** foi obtido como um sólido branco, em 74% de rendimento.

R_f 0,21 (20% AcOEt/hexano).

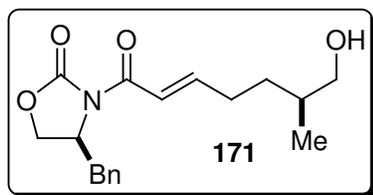
P.F. 53-55 °C. [α]_D²⁰ +62.2 (*c* 1,43; CHCl₃),

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,10-7,28 (m, 9H); 6,81 (d, *J* 8,6 Hz, 2H); 4,65 (m, 1H); 4,36 (s, 2H); 4,11 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,26 (dd, *J* 13,4; 3,3 Hz, 1H); 3,21 (m, 2H); 2,72 (dd, *J* 13,4; 9,5 Hz, 1H); 2,25 (m, 2H); 1,73 (m, 1H); 1,59 (m, 1H); 1,28 (m, 1H); 0,88 (d, *J* 6,7 Hz, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 165,1; 159,1; 129,1; 129,4; 130,7; 135,4; 151,8; 153,4; 128,9; 127,3; 120,3; 113,8; 75,1; 72,7; 66,1; 55,3; 55,2; 37,9; 33,1; 32,0; 30,2; 16,9.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3029, 2927, 2850, 1782, 1680, 1632, 1605, 1357, 1246, 1206, 1100, 1033, 833, 701.

Massa de alta resolução calculada para C₂₆H₃₁NO₅: 437,2157. Encontrada: 437,2149.

(S)-4-benzil-3-((S,E)-7-hidroxi-6-metilhept-2-enoil)oxazolidin-2-ona (171).

À uma mistura de 1,63 g (3,73 mmol) da oxazolidinona **170** em CH₂Cl₂/H₂O (38,1/2,1 mL), adicionou-se 0,95 g (4,12 mmol) do DDQ à temperatura ambiente. Após 2 horas lavou-se a mistura reacional com soluções aquosas saturadas de

NaHCO₃ (20 mL) e de NaCl (20 mL), extraíndo com 2 x 39 mL de CH₂Cl₂. Secou-se com MgSO₄ anidro, o solvente foi evaporado em rotaevaporador e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (20% AcOEt/hexano), para fornecer o produto **171**, como um sólido branco, em 90% de rendimento.

R_f 0,18 (35% AcOEt/hexano).

P.F. 60-61 °C.

[α]_D²⁰ +59,93 (*c* 1,0; CHCl₃).

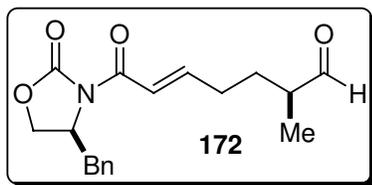
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,14-7,36 (m, 7H); 4,72 (m, 1H); 4,17 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 3,32 (dd, *J* 13,6; 3,3 Hz, 1H); 2,79 (dd, *J* 13,6; 9,5 Hz, 1H); 2,34 (m, 2H); 1,68 (m, 3H); 1,31 (m, 1H); 0,95 (d, *J* 6,6 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 164,9; 153,3; 151,4; 135,2; 129,3; 128,8; 127,2; 120,3; 67,8; 66,1; 55,3; 37,9; 35,3; 31,4; 30,2; 16,5.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3441, 3090, 3029, 2921, 2873, 1774, 1680, 1632, 1352, 1210, 1108, 1037, 807, 701.

Massa de alta resolução calculada para C₁₈H₂₃NO₄: 317,1627. Encontrada: 317,1630.

Análise elementar calculada para C₁₈H₂₃NO₄: C 68,12; H 7,3; N 4,41. Encontrada: C 68,13; H 7,5; N 4,46.

(*S,E*)-7-((*S*)-4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-metil-7-oxohept-5-enal (172).

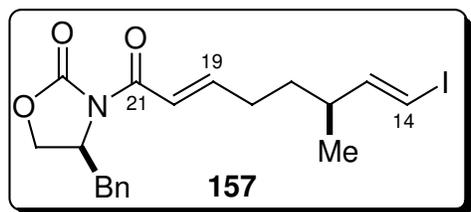
1ª Condição: Em um balão de 15 mL, à 0 °C, adicionou-se 66 mg (0,21 mmol) do álcool **171** e 2 mL de CH₂Cl₂. Em agitação a essa temperatura, colocou-se 0,21 mL (2,57 mmol) de piridina, seguido de 0,18 g (0,43 mmol, 2eq) da periodinana de Dess-Martin. Após agitação por 30 minutos

à 0 °C, retirou-se o banho de gelo, deixando-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 1 hora. Tratou-se então a reação com 4 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃, 4 mL de solução aquosa saturada de Na₂S₂O₃ e lavou-se as fases aquosas com duas porções de 8 mL de CH₂Cl₂. Secou-se com MgSO₄ anidro. Obteve-se 59 mg do produto, como um óleo amarelado, após rápida filtração em coluna cromatográfica, com um rendimento de 90 % do composto **172**.

2ª Condição: Adicionou-se em um balão de 15 mL, 1,9 mL de CH₂Cl₂ e 87,6 µL (1,05 mmol, 1,46 eq.) de cloreto de oxalila previamente destilado. Resfriou-se a solução à -78 °C e em seguida adicionou-se, gota a gota, 143,3 µL (2,15 mmol) de DMSO seco. A mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos e adicionou-se 228 mg (0,72 mmol) do álcool **171** em 0,7 mL de CH₂Cl₂. Após 30 minutos, adicionou-se, gota a gota, 0,51 mL (3,68 mmol) de trietilamina, sendo a suspensão lentamente levada à temperatura de 0 °C, permanecendo sob agitação por mais 1,0 hora. Retirou-se o banho e a reação foi diluída em 2 mL de éter etílico e lavada com 0,6 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl. Separou-se as fases, sendo a aquosa extraída com 3 porções de 1,4 mL de éter etílico e a orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e concentrado em rotaevaporador. Filtrou-se em celite[®] com CH₂Cl₂, seguido de evaporação do solvente. O produto bruto reacional foi utilizado na próxima etapa sem purificação por cromatografia *flash*.

Rf 0,2 (26% AcOEt/hexano).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,65 (d, *J* 1,8 Hz, 1H); 7,11-7,36 (m, 7H); 4,73 (m, 1H); 4,19 (m, 2H); 3,34 (dd, *J* 13,3; 3,1 Hz, 1H); 2,80 (dd, *J* 13,3; 9,7 Hz, 1H); 2,39 (m, 3H); 1,96 (m, 1H); 1,56 (m, 1H); 1,16 (d, *J* 7,0 Hz, 3H).

(S)-4-benzil-3-((S,2E,7E)-8-iodo-6-metilocta-2,7-dienoil)oxazolidin-2-ona (157).

1ª Condição: A uma solução de 155 mg (1,17 mmol) de CrCl_2 em 0,4 mL de THF, sob forte agitação para homogeneizar a solução, protegida da luz, foi adicionado via cânula, gota a gota, à 0 °C, uma solução de 18,5 mg (0,06 mmol) do aldeído **172**, e 153 mg (0,39

mmol) de iodofórmio em 1,2 mL de THF. Após agitação por 3,5 horas, à 0 °C, a reação foi terminada pela adição de 1 mL de água e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com 4 porções de 2 mL de éter etílico e, as fases orgânicas combinadas foram lavadas com 3 mL de solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,5N e 3 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e após filtração, o solvente foi evaporado sob vácuo, seguido de purificação por cromatografia *flash* (0-5% AcOEt/hexano) forneceu 18,1 mg do iodeto vinílico **157** como uma mistura de 86:14/*E:Z* dos diastereoissômeros em 70% de rendimento.

2ª Condição: A uma solução de 1,79 g (13,59 mmol) de CrCl_2 em 4,53 mL de THF, sob forte agitação para homogeneizar a solução, protegida da luz, foi adicionado via cânula, gota a gota, à 0 °C, uma solução de 252 mg (0,8 mmol) do aldeído **172**, e 1,73 g (4,43 mmol) de iodofórmio em 13,6 mL de THF. Após agitação por 1 hora e 40 minutos à temperatura ambiente, a reação foi terminada pela adição de 10 mL de água e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com 4 porções de 15 mL de éter etílico e, as fases orgânicas combinadas foram lavadas com 20 mL de solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,5N e 20 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e após filtração, o solvente foi evaporado sob vácuo, seguido de purificação por cromatografia *flash* (0-5% AcOEt/hexano) fornecendo 150 mg do iodeto vinílico **157** como uma mistura de 83:17/*E:Z* dos diastereoissômeros em 43% de rendimento.

3ª Condição: A uma solução de 1,62 g (12,22 mmol) de CrCl_2 em 4,1 mL de THF, sob forte agitação para homogeneizar a solução, protegida da luz, foi adicionado via cânula, à 0 °C, uma solução de 227 mg (0,72 mmol) do aldeído **172**, e 1,56 g (3,97 mmol) de iodofórmio em THF : dioxano (4,1 mL:4,1 mL). Após agitação por 1 hora e 40 minutos, à 0 °C, a reação foi terminada pela adição de 10 mL de água e as fases foram separadas. A

fase aquosa foi extraída com 4 porções de 15 mL de éter etílico e, as fases orgânicas combinadas foram lavadas com 20 mL de solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,5N e 20 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e após filtração, o solvente foi evaporado sob vácuo, seguido de purificação por cromatografia *flash* (0-5% AcOEt/hexano) fornecendo 133 mg do iodeto vinílico **157** como uma mistura de 92:08/ *E:Z* dos diastereoissômeros em 45% de rendimento.

4ª Condição: A uma solução de 937 mg (7.08 mmol) de CrCl_2 em 2,43 mL de THF, sob forte agitação para homogeneizar a solução, protegida da luz, foi adicionado rapidamente via cânula, à 0 °C, uma solução de 109 mg (0,35 mmol) do aldeído **172**, e 929 mg (2,36 mmol) de iodofórmio em 7,3 mL de THF. Após agitação por 2 horas, à 0 °C, a reação foi terminada pela adição de 6 mL de água e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com 4 porções de 12 mL de éter etílico e, as fases orgânicas combinadas foram lavadas com 18 mL de solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,5N e 18 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e após filtração, o solvente foi evaporado sob vácuo, seguido de purificação por cromatografia *flash* (0-5% AcOEt/hexano) fornecendo 122 mg do iodeto vinílico **157** como uma mistura de 98:0.8/*E:Z* dos diastereoissômeros em 80 % de rendimento.

R_f 0,46 (26% AcOEt/hexano).

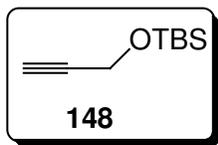
$[\alpha]_D^{20}$ +66,51 (*c* 2,53; CH_2Cl_2).

RMN-¹H (300 MHz, C_6D_6) δ 7,63 (d, *J* 15,4 Hz, 1H); 7,27 (dt, *J* 15,4; 7,0 Hz, 1H); 7,01 (m, 3H); 6,93 (d, *J* 6,8 Hz, 2H), 6,12 (dd, *J* 14,3, 8,4 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* 14,3 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H); 3,52 (dd, *J* 8,8; 2,6 Hz, 1H); 3,19 (t, *J* 8,8 Hz, 1H); 3,08 (dl, *J* 13,4 Hz, 1H); 2,39 (tl, *J* 13,4 Hz, 1H); 1,86 (m, 2H); 1,73 (m, 1H); 1,06 (q, *J* 6,96 Hz, 2H); 0,64 (d, *J* 6,9 Hz, 2H).

RMN-¹³C (75 MHz, C_6D_6) δ 164,8; 153,4; 151,2; 150,5; 135,9; 129,6; 129,0; 127,3; 121,3; 74,6; 65,6; 55,2; 40,3; 37,7; 34,1; 30,3; 19,3.

IV (filme, cm^{-1}) ν 3091, 3067, 3030, 2964, 2923, 2861, 1777, 1683, 1638, 1457, 1358, 1210, 1105, 1008, 953, 768, 698.

Massa de alta resolução calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{INO}_3$: 439,0644. Encontrada: 439,0518.

***t*-Butildimetil(prop-2-iniloxi)silano (148).**

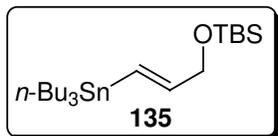
À uma solução de 0,97 g (17,36 mmol) do álcool propargílico **139** em 7,2 mL de CH₂Cl₂, adicionou-se 2,78 g (18,46 mmol) de TBSCl, seguido de 2,5 g (36,73 mmol) de imidazol à temperatura ambiente. A mistura reacional permaneceu sob refluxo durante 1 hora. Após este período, A reação foi tratada com água gelada. Realizou-se a extração com 2 x 10 mL de CH₂Cl₂ e secou-se a fase orgânica com MgSO₄ anidro. O produto foi concentrado em rotaevaporador para ser purificado por cromatografia *flash* (5% AcOEt/hexano), fornecendo o produto **148**, como um óleo amarelado em 90% de rendimento.

R_f 0,70 (5% AcOEt/hexano).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,31 (d, *J* 2,2 Hz, 2H); 2,38 (t, *J* 2,2 Hz, 1H); 0,91 (s, 9H); 0,13 (s, 6H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 82,1; 72,5; 51,2; 25,4; 17,9; 5,7.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3309, 2959, 2928, 2861, 1470, 1362, 1253, 1094, 1001, 836, 775, 656.

(*E*)-*t*-butildimetil(3-(tributilestanil)allyloxy)silano (135).

Misturou-se em 306 mg (1,8 mmol) do silil éter **148**, 0,5 mL (1,87 mmol) de *n*-Bu₃SnH e 10 mol% de AIBN à temperatura ambiente. A reação permaneceu à 80 °C por 30 minutos e então foi concentrada no rotaevaporador. O óleo residual foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando-se como eluente 100% hexano. Fornecendo o alceno **135** como um óleo incolor, correspondendo a 70% de rendimento.

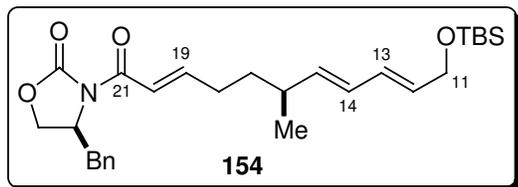
R_f 0,50 (100% hexano).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,19 (dt, 1H, *J* 18,9; 1,5 Hz); 6,06 (dt, *J* 18,9; 4,0 Hz, 1H); 4,20 (dd, *J* 4,1; 1,4 Hz, 2H); 1,45 (m, 6H); 1,25 (m, 6H); 0,90 (m, 15 H); 0,92 (s, 9 H); 0,08 (s, 6 H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 147,4; 126,9; 66,7; 29,0; 27,2; 25,9; 18,3; 13,6; 9,3; -5,3.

IV (filme, cm⁻¹) ν 2959, 2928, 2856, 1459, 1362, 1248, 1089, 836, 775.

(S)-4-benzil-3-((S,2E,7E,9E)-11-(t-butildimetilsililoxi)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)oxazolidin-2-ona (154).



Em um balão contendo 71,69 mg (0,728 mmol) de CuCl e 5,04 mg (0,02 mmol) de AsPh₃, flambado e com fluxo constante de argônio, adicionou-se 5,6 mL de THF, em concomitante agitação, e em seguida, adicionou-se 6,53 mg (0,007 mmol) de Pd₂dba₃. Após agitação por 30 minutos à temperatura ambiente, adicionou-se 66,4 mg (0,151 mmol) do iodeto vinílico **157** em 1 mL de THF, via cânula, e a mistura tornou-se marrom. A suspensão foi agitada por mais 30 minutos na mesma temperatura. Adicionou-se então a solução de 77,84 mg (0,169 mmol, 1,12 eq) da estanana **135** em 1 mL de THF, via cânula, sendo agitado por mais 4 horas à temperatura ambiente. Decorrido esse período, a mistura foi filtrada em celite® (1cm) utilizando como eluente éter etílico, e concentrado em rotaevaporador. Após purificação por cromatografia *flash* (15% AcOEt/hexano), obteve-se 64,4 mg, como um sólido branco, em 90% de rendimento.

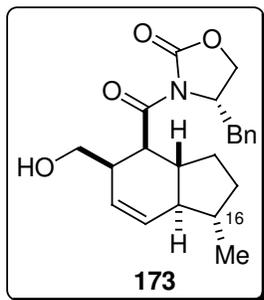
R_f 0,55 (26% AcOEt/hexano).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,16-7,37 (m, 7H); 6,19 (dd, *J* 15,0; 10,6 Hz, 1H); 6,03 (dd, *J* 15,0; 10,6 Hz, 1H); 5,68 (dt, *J* 15,0; 5,5 Hz, 1H); 5,51 (dd, *J* 15,0; 8,1 Hz, 1H); 4,73 (m, 1H); 4,19 (m, 4H); 3,34 (dd, *J* 13,6; 3,3 Hz, 1H); 2,79 (dd, *J* 13,6; 9,5 Hz, 1H); 2,26 (m, 3H); 1,52 (m, 2H); 1,03 (d, *J* 7,0 Hz, 3H); 0,92 (s, 9H); 0,08 (s, 6H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 164,9; 153,2; 151,5; 138,8; 135,2; 130,6; 129,9; 129,3; 128,8; 128,7; 127,1; 120,2; 66,1; 63,5; 55,3; 37,9; 36,5; 35,2; 30,6; 26,0; 20,6; 17,6; -5,1.

IV(filme, cm⁻¹) ν 3422, 2926, 2853, 1782, 1681, 1628, 1455, 1355, 1201, 1101, 838.

(S)-4-benzil-3-((1S,3aR,4S,5R,7aR)-5-(hidroximetil)-1-metil-octahidro-1H-indeno-4-carbonil)oxazolidin-2-ona (173).



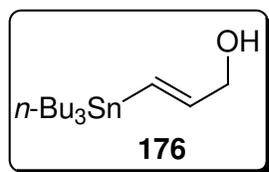
1^a Condição: A uma solução de 31,5 mg (0,065 mmol) do dienodienófilo **154** em 2,95 mL de CH₂Cl₂, à -78 °C, adicionou-se, gota a gota, 130,35 µL (0,13 mmol) de Me₂AlCl (1M em hexano). Aumentou-se a temperatura à 0 °C, deixando em agitação por 8 horas e acompanhado com monitoramento da reação. Terminou-se a reação com 5 mL de CH₂Cl₂ e adição de SiO₂. Após evaporação do solvente, purificou-se por cromatografia *flash* (10% AcOEt/hexano). Obteve-se 2,5 mg do biciclo **173** em 10% de rendimento.

2^a Condição: A uma solução de 19,6 mg (0,041 mmol) do dienodienófilo **154** em 0,8 mL de tolueno seco, à 0 °C, adicionou-se 1,26 mg (5 mol%) do Yb(OTf)₃. Após 10 horas de reação à 0 °C, observou-se somente material de partida, então, foi mantido à temperatura ambiente, sem observar alguma alteração.

Rf 0,69 (26% AcOEt/hexano).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,16-7,40 (m, 5H); 5,70-5,90 (m, 2H); 4,73 (m, 1H); 4,17 (m, 2H); 3,78 (m, 1H); 3,44 (dd, *J* 12,8; 3,3 Hz, 1H); 2,85 (m, 1H); 2,62 (ddd, *J* 13,2; 10,6; 2,2 Hz, 1H); 2,0 (m, 3H); 1,10-1,30 (m, 4H); 1,05 (d, *J* 6,2 Hz, 3H).

(E)-3-(tributilestanil)prop-2-en-1-ol (176).



Em um balão de 15 mL adicionou-se 252 mg (4,49 mmol) do álcool propargílico **139**, 73,81 mg (0,45 mmol) do AIBN e, 1,4 mL (5,39 mmol) do *n*-Bu₃SnH, à temperatura ambiente. Permitiu-se ser aquecido à 90-98 °C e deixou-se em agitação por 5 horas. Tirou-se em *vácuo* o excesso de reagentes e purificou-se por cromatografia *flash* (3% AcOEt/hexano), fornecendo 1,24 g do alceno **176** em 80% de rendimento, na forma de um óleo transparente.

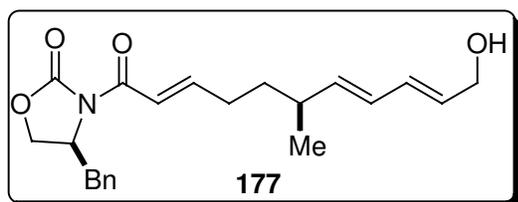
Rf 0,25 (10% AcOEt/hexano).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,07-6,25 (m, 2H); 4,16 (sl, 2H); 1,40-1,60 (m, 6H); 1,20-1,40 (m, 6H); 0,80-1,0 (m, 15H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 146,9; 128,2; 66,3; 29,1; 27,3; 13,8; 9,5.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3316, 2957, 2928, 2848, 1608, 1460, 1373, 1076, 990, 870.

(S)-4-benzil-3-((S,2E,7E,9E)-11-hidroxi-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)oxazolidin-2-ona (177).



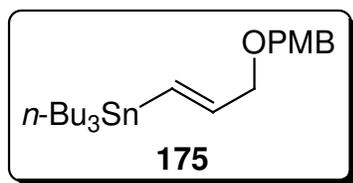
Em um balão contendo 114,98 mg (1,17 mmol) de CuCl e 8,08 mg (0,03 mmol) de AsPh₃, flambado e com fluxo constante de argônio, adicionou-se 8,98 mL de THF, sob concomitante agitação, e em seguida, adicionou-se 10,8 mg (0,01

mmol) de Pd₂dba₃. Após agitação por 30 min. à temperatura ambiente, adicionou-se 106,5 mg (0,24 mmol) do iodeto vinílico **157** em 1,6 mL de THF, via cânula, e a mistura tornou-se marrom. A suspensão foi agitada por mais 30 minutos na mesma temperatura. Adicionou-se então, a solução de 252,6 mg (0,73 mmol, 3 eq) da estanana **176** em 1,6 mL de THF, via cânula, sendo agitado por mais 1 hora à temperatura ambiente. Aumentou-se a temperatura à 60 °C e deixou-se em agitação por 3 horas até o consumo do iodeto vinílico de partida. Decorrido esse período, a mistura foi filtrada em celite® (1cm) utilizando como eluente éter etílico, e concentrado em rotaevaporador. Após purificação por cromatografia *flash* (25-35% AcOEt/hexano), obteve-se 85,6 mg do dienodienófilo **177**, como um óleo bem viscoso, em 95% de rendimento.

Rf 0,08 (26% AcOEt/hexano).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,13-7,38 (m, 7H); 6,22 (dd, *J* 15,0; 10,3 Hz, 1H); 6,04 (dd, *J* 15,0; 10,6 Hz, 1H); 5,76 (dt, *J* 15,0; 5,9 Hz, 1H); 5,54 (dd, *J* 15,0; 8,1 Hz, 1H); 4,72 (m, 1H); 4,17 (m, 4H); 3,33 (dd, *J* 13,6; 3,3 Hz, 1H); 2,79 (ddd, *J* 13,6; 9,5; 1,5 Hz, 1H); 2,28 (m, 3H); 1,67 (sl, 1H); 1,51 (m, 2H); 1,03 (d, *J* 7,0 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 164,9; 153,3; 151,4; 139,9; 135,2; 131,6; 130,0; 129,3; 128,8; 128,5; 127,2; 120,3; 66,1; 63,4; 55,3; 37,9; 36,5; 35,1; 30,6; 20,5.

(E)-(3-(4-metoxibenziloxi)prop-1-enil)tributilestanana (175).

1ª Condição: Em um balão de 15 mL, adicionou-se 209,7 mg (1,18 mmol) do álcool propargílico protegido com PMB **174**, 19,43 mg (0,12 mmol) do AIBN e, 0,42 mL (1,54 mmol) do *n*-Bu₃SnH, à temperatura ambiente. Manteve-se a reação à 90-98 °C, sob agitação por 5 horas. Observou-se no

monitoramento da reação por cromatografia de camada delgada, o aparecimento de uma grande quantidade de produtos de difícil purificação.

2ª Condição: NaH (9,85 mg 0,15 mmol, 60% disperso em óleo mineral), previamente lavado no meio reacional com pentano anidro, foi suspenso em 0,812 mL de THF sob argônio e esfriado à 0 °C. Adicionou-se então, a essa suspensão 42,3 mg (0,12 mmol) da estanana **176** em 1 mL de THF. A mistura foi aquecida a temperatura ambiente. Após agitação por 1 hora, a mistura foi esfriada à 0 °C, adicionou-se, então, *n*Bu₄Ni (9 mg, 0,024 mmol) e 19,94 µL (0,15 mmol) do PMBCl. A mistura reacional resultante foi permitida aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 24 horas. Terminou-se a reação com a adição de 3 mL de CH₂Cl₂ e adição de SiO₂, em seguida evaporou-se o solvente. A purificação por cromatografia *flash* (3% AcOEt/hexano) forneceu 39 mg do produto **175**, na forma de um óleo transparente, em 70% rendimento. **R_f** 0,7 (20% AcOEt/hexano).

3ª Condição: Para 143,7 mg (0,414 mmol) da estanana **176** em 5,8 mL de CH₂Cl₂ foram adicionados 174,8 mg (0,621 mmol) de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (preparado previamente) e 5,66 mg (0,022 mmol) do ácido canforsulfônico. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 18 horas. Transcorrido este período, a mistura reacional foi diluída em éter etílico e extraída com soluções aquosas saturadas de NaHCO₃, NaCl e água destilada. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash*, em seguida obteve-se 174 mg do éster **175** como um óleo incolor, em 90% de rendimento.

R_f 0,70 (20% AcOEt/hexano).

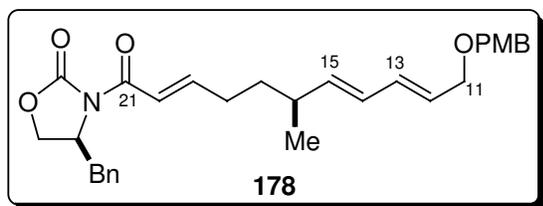
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (d, *J* 8,4 Hz, 2H); 6,87 (d, *J* 8,4 Hz, 2H); 6,22 (d, *J* 19,0 Hz, 1H); 6,07 (dt, *J* 19,0; 5,1 Hz, 1H); 4,44 (s, 2H); 4,02 (d, *J* 4,9 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 1,40-1,60 (m, 6H); 1,20-1,40 (m, 6H); 0,80-1,0 (m, 15H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159,0; 144,5; 131,2; 130,4; 129,3; 113,7; 73,7; 71,6; 55,3; 29,2; 27,4; 13,8; 9,6.

IV (filme, cm⁻¹) ν 2954, 2926, 2852, 1611, 1515, 1463, 1246, 1094, 816.

Análise elementar calculada para C₂₃H₄₀O₂Sn: C 59,12; H 8,63. Encontrada: C 59,03; H 8,75.

(S)-3-((S,2E,7E,9E)-11-(4-metoxibenziloxi)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)-4-benziloxazolidin-2-ona (178).



1ª Condição: NaH (2,33 mg 0,058 mmol, 1,2 eq, 60% disperso em óleo mineral), previamente lavado no meio reacional com pentano anidro, foi suspenso em 0,32 mL de THF sob argônio e esfriado à 0 °C. Adicionou-se

então, a essa suspensão 17,9 mg (0,048 mmol) do álcool **177** em 0,3 mL de THF. A mistura foi aquecida a temperatura ambiente. Após agitação por 1 hora, a mistura foi esfriada à 0°C, adicionou-se, então, *n*Bu₄NI (3,6 mg, 0,01 mmol) e 7,93 μL (0,06 mmol) do PMBCl. A mistura reacional resultante foi permitida aquecer até a temperatura ambiente, e quando foi monitorada por cromatografia de camada delgada, observou-se formação de muitos produtos de difícil purificação.

2ª Condição: Para 18,3 mg (0,05 mmol) do álcool **177** em 0,4 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado 15,38 mg (0,055 mmol) de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila preparado previamente e 0,7 mg (0,003 mmol) do ácido canforsulfônico. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 18 horas. Transcorrido este período, a mistura reacional foi diluída com CH₂Cl₂ e adicionou-se SiO₂, e concentrada no rotaevaporador à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (9:1). Obteve-se 21,8 mg do

dienodienófilo **178**, como um sólido branco, em 90% de rendimento. **R_f** 0,35 (26% AcOEt/hexano).

3ª Condição: Em um balão contendo 142 mg (1,44 mmol) de CuCl e 10 mg (0,04 mmol) de AsPh₃, flambado e com fluxo constante de argônio, adicionou-se 10 mL de THF, em concomitante agitação, e em seguida, adicionou-se 15 mg (0,016 mmol) de Pd₂dba₃. Após agitação por 30 minutos à temperatura ambiente, adicionou-se 144 mg (0,33 mmol) do iodeto vinílico **157** em 2 mL de THF, via cânula, e a mistura tornou-se marrom. A suspensão foi agitada por mais 30 minutos na mesma temperatura. Adicionou-se então, a solução de 199 mg (0,432 mmol, 1,3 eq) da estanana **175** em 2 mL de THF, via cânula, sendo agitado por mais 3 horas à temperatura ambiente. Decorrido esse período, a mistura foi filtrada em celite® (1cm) utilizando como eluente éter etílico, e concentrado em rotaevaporador. Após purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt/hexano), obteve-se 142 mg, de **178** como um óleo transparente, em 88% de rendimento.

R_f 0,21 (20% AcOEt/hexano).

$[\alpha]_D^{20} +37,28$ (*c* 1,9; CH₂Cl₂).

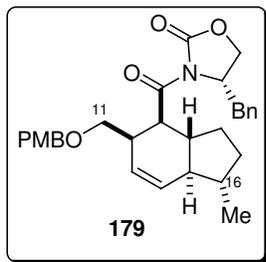
RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆) δ 0,88 (d, *J* 7,0 Hz, 3H); 1,20 (m, 2H); 2,0 (m, 3H); 2,27 (m, 1H); 3,05 (dd, *J* 13,6; 2,9 Hz, 1H); 3,15 (t, *J* 8,4 Hz, 1H); 3,27 (s, 3H); 3,41 (dd, *J* 8,4; 2,6 Hz, 2H); 3,92 (dl, *J* 5,9 Hz, 2H); 4,20 (m, 1H); 4,38 (s, 2H); 5,25 (dd, *J* 15,0; 8,1 Hz, 1H); 5,71 (dt, *J* 15,0; 5,9 Hz, 1H); 6,01 (dd, *J* 15,0; 10,3 Hz, 1H); 6,25 (dd, *J* 15,0; 10,3 Hz, 1H); 6,77 (d, *J* 8,5 Hz, 2H); 6,88 (dl, *J* 9,5 Hz, 2H); 7,0 (m, 3H); 7,2 (d, *J* 8,5 Hz, 2H); 7,35 (dt, *J* 15,0; 6,9 Hz); 7,68 (d, *J* 15,0 Hz, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ 164,9; 159,7; 153,4; 151,1; 139,6; 136,0; 132,7; 131,2; 129,6; 129,4; 128,9; 128,6; 128,3; 127,2; 121,2; 114,1; 71,9; 70,3; 65,6; 55,2; 54,8; 37,7; 36,7; 35,3; 30,7; 20,5.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3096, 3067, 3027, 2960, 2927, 2854, 1777, 1684, 1631, 1511, 1457, 1361, 1245, 1105, 993, 819, 766, 708.

Massa de alta resolução calculada para C₃₀H₃₅NO₅: 489,2515. Encontrada: 489,2523.

(S)-3-((1S,3aR,4S,5R,7aS)-5-((4-metoxibenziloxi)metil)-1-metil-2,3,3a,4,5,7a-hexaidro-1H-indeno-4-carbonil)-4-benziloxazolidin-2-ona (179).



1ª Condição: A uma solução de 16,8 mg (0,034 mmol) do dienodienófilo **178** em 2 mL de CH₂Cl₂, à -78 °C, adicionou-se, gota a gota, 5 eq 172 µL (0,172 mmol) de Me₂AlCl 1M. Aumentou-se a temperatura à 0 °C, deixando em agitação por 3 horas e acompanhado com monitoramento da reação. Terminou-se a reação com 5 mL de CH₂Cl₂ e adição de SiO₂. Após evaporação do

solvente, purificou-se por cromatografia *flash* (4% AcOEt/hexano). Obteve-se 4,4 mg do produto **179** em 26% de rendimento.

2ª Condição: A uma solução de 80 mg (0,163 mmol) do dienodienófilo **178** em 9,4 mL de CH₂Cl₂, à -78 °C, adicionou-se, gota a gota, 1 eq 163,34 µL (0,163 mmol) de Me₂AlCl 1M. Aumentou-se a temperatura à -35 °C, deixando em agitação por 5 dias. Terminou-se a reação com 5 mL de AcOEt e adição de SiO₂. Após evaporação do solvente, purificou-se por cromatografia *flash* (4% AcOEt/hexano). Obteve-se 70 mg do produto **179** em 88% de rendimento em uma mistura de dois isômeros de 40/60.

Rf 0,53 (26% AcOEt/hexano).

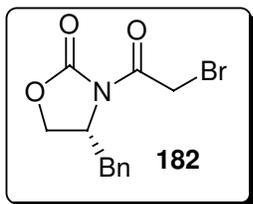
[α]_D²⁰ +67,61 (*c* 1,01; CH₂Cl₂).

isômero principal:

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,15-7,35 (m, 5H); 7,08 (d, *J* 8,9 Hz, 2H); 6,75 (d, *J* 8,9 Hz, 2H); 5,89 (d, *J* 9,78 Hz, 1H); 5,52-5,56 (m, 1H); 4,52-4,56 (m, 1H); 4,34 (s, 2H); 4,0-4,09 (m, 1H); 3,97-3,99 (m, 1H); 3,65-3,73 (m, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,48-3,53 (m, 1H); 3,20-3,40 (m, 3H); 1,10-2,30 (m, 8H); 1,03 (d, *J* 6,1 Hz, 3H); 0,80 (d, *J* 7,0 Hz, 3H).

IV (filme, cm⁻¹) ν 3060, 3020, 2960, 2862, 1774, 1691, 1611, 1510, 1390, 1247, 1210, 1102, 1033, 823, 736, 696.

Massas alta resolução calculada para C₃₀H₃₅NO₅: 489,2515. Encontrada: 489,2518.

(R)-4-benzil-3-(2-bromoacetil)oxazolidin-2-ona (182).

A uma solução de (*R*)-4-fenilmetil-2-oxazolidinona **181** (901 mg, 5,09 mmol) em 22,8 mL de THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se, gota a gota, com agitação 2,45 mL de *n*-BuLi (2,28 M em hexano, 5,6 mmol, 1,1 eq), sendo a mistura levada à temperatura de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, permanecendo sob agitação por 30 minutos. Após a reação ser esfriada à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se, gota a gota uma solução de 0,67 mL de brometo de bromoacetila (7,63mmol, 1,5 eq), em 7,2 mL de THF. A solução amarela clara ficou em agitação à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 minuto. Tratou-se a reação com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase orgânica com água destilada, solução aquosa saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 anidro. A mistura reacional foi concentrada em rotaevaporador e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando-se como eluente 10-30% de AcOEt/hexano. Obteve-se 1,2 g de produto **182** como um óleo viscoso em 80% de rendimento.

Rf 0,33 (30% AcOEt/hexano).

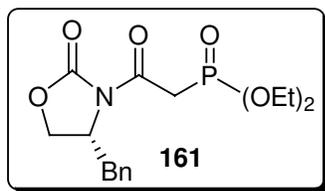
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -65,73$ (*c* 2,19; CH_2Cl_2).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,20-7,40 (m, 5H); 4,70 (m, 1H); 4,54 (d, *J* 1,8 Hz, 2H); 4,25 (m, 2H); 3,33 (dd, *J* 13,2; 3,3 Hz, 1H); 2,81 (dd, *J* 13,2; 9,5 Hz, 1H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165,8; 152,8; 134,6; 129,3; 128,9; 127,4; 66,7; 55,5; 37,6; 28,3.

IV (filme, cm^{-1}) ν 3063, 3025, 2979, 2927, 1787, 1700, 1396, 1361, 1210, 1095, 997, 740, 701.

Massa de alta resolução calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$: 297,0001. Encontrada: 297,0012.

(R)-2-(4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-oxoetilfosfonato de dietila (161).

Em um balão de 15 mL equipado com um condensador, adicionou-se 509,6 mg (1,7 mmol) do brometo da oxazolidinona **182** e 380,3 μL de trietilfosfito (2,23 mmol, 1,3 eq), previamente destilado. Agitou-se a solução à 50 °C por 5 horas.

Após o consumo do material de partida, levou-se à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida ($\sim 1\text{mmHg}$). O produto foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando-se como eluente 50% AcOEt/hexano. Obteve-se 516 mg do produto **161**, como um óleo viscoso amarelado, em 85% de rendimento.

Rf 0,10 (50% AcOEt/hexano).

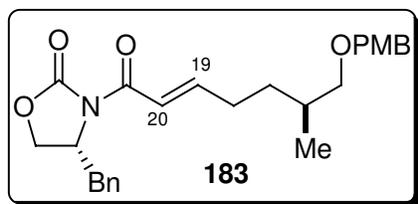
$[\alpha]_D^{20}$ $-64,79$ (c 2,7; CH_2Cl_2).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,20-7,36 (m, 5H); 4,71 (m, 1H); 4,18 (m, 6H); 3,80 (2xddd, $J_{\text{CHH-P}}$ 22,0; 14,0 Hz, 2H); 3,35 (dd, J 13,2; 3,3 Hz, 1H); 2,75 (dd, J 13,2; 9,9 Hz, 1H); 1,35 (t, J 7,2 Hz, 6H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165,0; 153,3; 135,1; 129,4; 129,0; 127,3; 66,0; 62,7; 55,4; 37,6; 35,2; 33,4; 16,3.

IV(filme, cm^{-1}) ν 3073, 2984, 2927, 1778, 1700, 1650, 1396, 1352, 1219, 1158, 1100, 1020, 970, 701.

Massa de alta resolução calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{P}$: 355,1185. Encontrada: 355,1200.

(R)-3-((S,E)-7-(4-metoxibenziloxi)-6-metilhept-2-enoil)-4-benziloxazolidin-2-ona (183).

Em um balão adicionou-se 1,13 g de LiCl (26,67 mmol, 7 eq) e 46 mL de CH_3CN anidro. A esta suspensão, colocou-se em agitação, 1,48 g (4,19 mmol, 1,1 eq) do fosfonato **161**, 0,75 mL de DIPEA (4,19 mmol, 1,1 eq) e 0,9 g (3,81 mmol) do aldeído **144** à temperatura ambiente.

Após agitação por 20 horas à temperatura ambiente, tratou-se com 3 mL de solução aquosa saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 anidro. A mistura reacional foi concentrada em

rotaevaporador e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando-se como eluente 10% AcOEt/hexano. O produto **183** foi obtido como um sólido branco, pesando 1,4 g em 85% de rendimento.

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

P.F. 57-59 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ -64,63 (*c* 2,49; CH₂Cl₂).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (m, 9H); 6,89 (d, *J* 8,8 Hz, 2H); 4,73 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 4,20 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,34 (dd, *J* 13,4; 3,3 Hz, 1H); 3,29 (m, 2H); 2,80 (dd, *J* 13,4; 9,5 Hz, 1H); 2,32 (m, 2H); 1,80 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,34 (m, 1H); 0,88 (d, *J* 6,7 Hz, 3H).

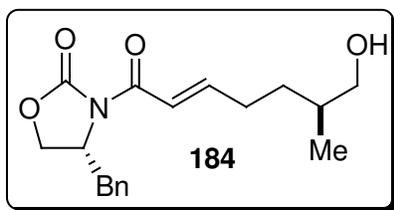
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 165,1; 159,0; 153,4; 151,9; 135,4; 130,7; 129,4; 129,1; 128,9; 127,3; 120,3; 113,7; 75,1; 72,7; 66,1; 55,3; 55,2; 37,9; 33,1; 32,0; 30,2; 16,9.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3099, 3029, 2959, 2929, 2850, 1779, 1683, 1636, 1509, 1452, 1351, 1246, 1097, 1032, 823, 704.

Massa de alta resolução calculada para C₂₆H₃₁NO₅: 437,2202. Encontrada: 437,2203.

Análise elementar calculada para C₂₆H₃₁NO₅: C 71,37; H 7,14; N 3,2. Encontrada: C 70,96; H 7,22; N 3,49.

(R)-4-benzil-3-((S,E)-7-hidroxi-6-metilhept-2-enoil)oxazolidin-2-ona (184).



À uma mistura de 222 mg (0,507 mmol) da oxazolidinona **183** em 5,22/0,28 mL de CH₂Cl₂/H₂O, adicionou-se 129,65 mg (1,1 eq, 0,56 mmol) de DDQ à temperatura ambiente. Após 2 horas lavou-se a mistura reacional com soluções aquosas saturadas de NaHCO₃ (20

mL) e de NaCl (20 mL), extraíndo com 2 x 39 mL de CH₂Cl₂. Secou-se com MgSO₄ anidro, o solvente foi evaporado em rotaevaporador e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (20% AcOEt/hexano), para fornecer o produto **184** com 148 mg, como um sólido branco, em 92% de rendimento.

Rf 0,18 (35% AcOEt/hexano).

P.F. 58-60 °C.

$[\alpha]_D^{20} -84,32$ (c 2,3; CH_2Cl_2).

RMN- ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ 7,70 (d, J 15,4 Hz); 7,41 (dt, J 15,4; 6,6 Hz, 1H); 7,07 (m, 3H); 6,94 (d, J 7,3 Hz, 2H); 4,30 (m, 1H); 3,54 (d, J 9,2 Hz 1H); 3,16 (m, 3H); 3,09 (dd, J 13,4; 3,3 Hz, 1H); 2,37 (dd, J 13,4; 9,5 Hz, 1H); 2,10 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 1,15 (m, 1H); 0,82 (d, J 6,2 Hz, 3H).

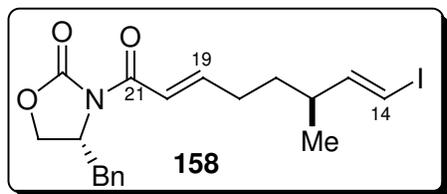
RMN- ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) δ 165,0; 153,5; 151,5; 136,0; 129,6; 128,9; 127,2; 121,0; 67,5; 65,7; 55,2; 37,7; 35,5; 31,7; 30,3; 16,5.

IV (filme, cm^{-1}) ν 3433, 3086, 3032, 2956, 2925, 2860, 1777, 1677, 1633, 1453, 1395, 1358, 1290, 1210, 1103, 1048, 945, 801, 760, 700.

Massa de alta resolução calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 317,1627. Encontrada: 317,1646.

Análise elementar calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C 68,12; H 7,3; N 4,41. Encontrada: C 68,32; H 7,49; N 4,53.

(R)-4-benzil-3-((S,2E,7E)-8-iodo-6-metilocta-2,7-dienoil)oxazolidin-2-ona (158).



Em um balão de 15 mL, à 0 °C, adicionou-se 147,4 mg (0,47 mmol) do álcool **184** em 4,58 mL de CH_2Cl_2 . Em agitação a essa temperatura, colocou-se 0,46 mL (4,55 mmol) de piridina, seguido de 181 mg (1,085 mmol, 2,3 eq) de Dess-Martin. Após agitar por

30 minutos à 0 °C, retirou-se o banho de gelo, deixando-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 1 hora. Tratou-se então a reação com 8 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 , 8 mL de solução aquosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e lavou-se as fases aquosas com duas porções de 16 mL de CH_2Cl_2 . Secou-se com MgSO_4 anidro. Obteve-se 140 mg do produto, como um óleo amarelado, após rápida filtração em coluna cromatográfica, com um rendimento de 95% do composto **185**. R_f 0,2 (26% AcOEt /hexano). O aldeído foi imediatamente utilizado na preparação do iodeto vinílico **158**.

A uma solução de 1,22 g (9,22 mmol) de CrCl_2 em 3,17 mL de THF, sob forte agitação para homogeneizar a solução, protegida da luz, foi adicionado rapidamente, via cânula, à 0 °C, uma solução de 142 mg (0,45 mmol) do aldeído **185**, e 1,21 g (3,09 mmol)

de iodofórmio em 9,5 mL de THF. Após agitação por 1 hora e 40 minutos, à 0 °C, a reação foi terminada pela adição de 6 mL de água e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com 4 porções de 8 mL de éter etílico e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com 12 mL de solução aquosa de Na₂S₂O₃ 0,5N e 12 mL de salmoura. Purificação por cromatografia *flash* (0-5% AcOEt/hexano) forneceu 158 mg do iodeto vinílico **158** em 80% de rendimento.

Rf 0,49 (26% AcOEt/hexano).

$[\alpha]_D^{20}$ -53,18 (*c* 2,5; CH₂Cl₂).

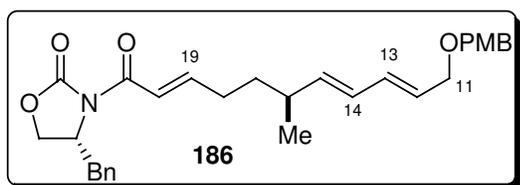
RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆) δ 7,63 (d, *J* 15,4 Hz, 1H); 7,27 (dt, *J* 15,4; 7,0 Hz, 1H); 7,01-7,12 (m, 3H); 6,93 (d, *J* 6,8 Hz, 2H); 6,12 (dd, *J* 14,3; 8,4 Hz, 1H); 5,73 (d, *J* 14,3 Hz, 1H); 4,22-4,35 (m, 1H); 3,52 (dd, *J* 8,8; 2,6 Hz, 1H); 3,19 (t, *J* 8,8 Hz, 1H); 3,08 (dl, *J* 13,4 Hz, 1H), 2,39 (tl, *J* 13,4 Hz, 1H); 1,86 (m, 2H); 1,73 (m, 1H); 1,06 (q, *J* 7,0 Hz, 2H); 0,64 (d, *J* 6,9 Hz, 2H).

RMN-¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ 164,8; 153,4; 151,2; 150,5; 135,9; 129,6; 129,0; 127,3; 121,3; 74,6; 65,6; 55,2; 40,3; 37,7; 34,1; 30,3; 19,3.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3091, 3063, 3028, 2964, 2919, 2866, 1781, 1683, 1633, 1360, 1210, 1107, 1017, 950, 809, 742, 702.

Massa de alta resolução do C₁₉H₂₂INO₃ calculada: 439,0644. Encontrada: 439,0631.

(R)-3-((S,2E,7E,9E)-11-(4-metoxibenziloxi)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)-4-benziloxazolidin-2-ona (186).



Em um balão contendo 158 mg (1,74 mmol) de CuCl e 12 mg (0,048 mmol) de AsPh₃, flambado e com fluxo constante de argônio, adicionou-se 13,5 mL de THF, em concomitante agitação, e em seguida, adicionou-se 16 mg (0,017 mmol) de Pd₂dba₃. Após agitação por 30 minutos à temperatura ambiente, adicionou-se 158 mg (0,359 mmol) do iodeto vinílico **158** em 2,4 mL de THF, via cânula, e a mistura tornou-se marrom. A suspensão foi agitada por mais 30 minutos na mesma temperatura. Adicionou-se então, a solução de 252 mg (0,547 mmol, 1,5 eq) da estanana **175** em 2 mL de THF via cânula sendo agitado por mais

3 horas à temperatura ambiente. Decorrido esse período, a mistura foi filtrada em celite® (1cm) utilizando como eluente éter etílico, e concentrado em rotaevaporador. Após purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt/hexano), obteve-se 151 mg, de **186** como um óleo transparente, em 86% de rendimento.

Rf 0,32 (26% AcOEt/hexano).

$[\alpha]_D^{20}$ -40,57 (*c* 3,45; CH₂Cl₂)

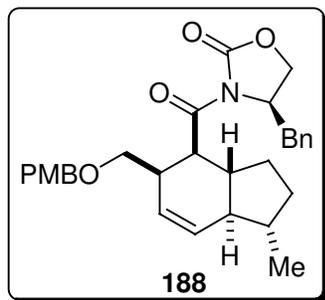
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,13-7,40 (m, 9H); 6,87 (d, *J* 8,4 Hz, 2H); 6,22 (dd, *J* 15,0; 10,3 Hz, 1H); 6,04 (dd, *J* 15,0; 10,6 Hz, 1H); 5,71 (dt, *J* 15,0; 6,2 Hz, 1H); 5,54 (dd, *J* 15,0; 8,1 Hz, 1H); 4,73 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 4,18 (m, 2H); 4,02 (dl, *J* 6,2 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,32 (dd, *J* 13,2; 3,3 Hz, 1H); 2,80 (dd, *J* 13,2; 9,5 Hz, 1H); 2,27 (m, 3H); 1,52 (m, 2H); 1,03 (d, *J* 7,0 Hz, 3H),

RMN-¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ 164,9; 159,7; 153,4; 151,1; 139,6; 136,0; 132,6; 131,2; 129,6; 129,4; 128,9; 128,6; 128,3; 127,2; 121,2; 114,1; 71,9; 70,3; 65,6; 55,2; 54,8; 37,7; 36,7; 35,3; 30,7; 20,5.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3091, 3067, 3027, 2965, 2931, 2854, 1781, 1684, 1631, 1515, 1415, 1361, 1245, 1109, 1032, 989, 824, 762, 700.

Massa de alta resolução calculada para C₃₀H₃₅NO₅: 489,2515. Encontrada: 489,2506.

(R)-3-((1S,3aR,4S,5R,7aS)-5-((4-metoxibenziloxi)metil)-1-metil-2,3,3a,4,5,7a-hexaidro-1H-indeno-4-carbonil)-4-benziloxazolidin-2-ona (188).



1ª Condição: A uma solução de 92,4 mg (0,189 mmol) do dienodienófilo **186** em 11,4 mL de CH₂Cl₂, à -78 °C, adicionou-se, gota a gota, 2,5 eq 474 μL (0,474 mmol) de Me₂AlCl 1M. Aumentou-se a temperatura à 0 °C, deixando em agitação por 6 horas e acompanhado com monitoramento da reação. Terminou-se a reação com 5 mL de CH₂Cl₂ e adição de SiO₂. Após

evaporação do solvente, purificou-se por cromatografia *flash* (4% AcOEt/hexano). Obteve-se 55 mg do produto **188** em 59% de rendimento.

2ª Condição: A uma solução de 60,1 mg (0,123 mmol) do dienodienófilo **186** em 6.7 mL de CH₂Cl₂, à -78 °C, adicionou-se, gota a gota, 1 eq 122,75 µL (0,123 mmol) de Me₂AlCl 1M. Aumentou-se a temperatura à -35 °C, deixando em agitação por 5 dias. Terminou-se a reação com 5 mL de AcOEt e adição de SiO₂. Após evaporação do solvente, purificou-se por cromatografia *flash* (4% AcOEt/hexano). Obteve-se 53 mg do produto **188** em 88% de rendimento numa mistura de dois isômeros de 80/20.

Rf 0,53 (26% AcOEt/hexano).

$[\alpha]_D^{20}$ -93,74 (*c* 1,91; CH₂Cl₂).

isômero principal:

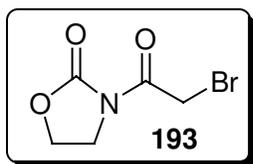
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,15-7,35 (m, 5H); 7,08 (d, *J* 8,9 Hz, 2H); 6,75 (d, *J* 8,9 Hz, 2H); 5,89 (d, *J* 9,8 Hz, 1H); 5,52-5,56 (m, 1H); 4,52-4,56 (m, 1H); 4,34 (s, 2H); 4,00-4,09 (m, 1 H); 3,97-3,99 (m, 1H); 3,65-3,73 (m, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,48-3,53 (m, 1H); 3,2-3,4 (m, 3H), 1,10-2,30 (m, 8H); 1,03 (d, *J* 6,1 Hz, 3H); 0,80 (d, *J* 7,0 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 173,8; 159,1; 153,3; 136,4; 130,2; 129,9; 129,5; 128,7; 128,0; 127,5; 126,9; 113,6; 72,3; 70,5; 66,1; 55,7; 55,1; 51,4; 47,0; 41,5; 38,9; 37,2; 36,9; 32,0; 27,3; 18,3.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3060, 3020, 2950, 2922, 2870, 1708, 1691, 1611, 1511, 1393, 1261, 1200, 1100, 1033, 823, 741.

Massa de alta resolução calculada para C₃₀H₃₅NO₅: 489,2515. Encontrada: 489,2513.

3-(2-bromoacetil)oxazolidin-2-ona (**193**).



A uma solução da 2-oxazolidinona **192** (305 mg, 3,51 mmol) em 15,74 mL de THF à -78 °C, adicionou-se gota a gota e bastante agitação 1,51 mL de *n*-BuLi (2,56 M em hexano, 3,85 mmol, 1,1 eq), sendo a mistura levada à temperatura de -40 °C, permanecendo sob agitação por 30 minutos. Após a reação esfriada à -78 °C, adicionou-se, gota a gota uma solução de 0,46 mL brometo de bromoacetila (5,27 mmol 7,63mmol, 1,5 eq), em 5 mL de THF. A solução amarela clara foi agitada à -78 °C por 30 minutos. Tratou-se a reação com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase orgânica

com água destilada e solução aquosa saturada de NaCl, e secou-se com MgSO₄ anidro. A mistura reacional foi concentrada em rotaevaporador e o resíduo foi purificado por cromatografia flash, utilizando-se como eluente 30-50% de AcOEt/hexano. Obteve-se 605 mg de produto **193** como um óleo viscoso em 83% de rendimento.

Rf 0,44 (50% AcOEt/hexano).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,53 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 4,44 (t, *J* 5,0 Hz, 2H); 4,08 (t, *J* 5,0 Hz, 2H).

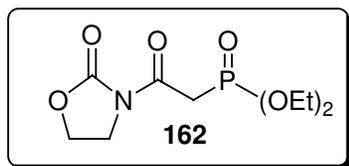
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 165,9; 153,0; 62,5; 42,6; 27,6.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3063, 2984, 2917, 1774, 1700, 1476, 1396, 1365, 1344, 1219, 1158, 1037, 962, 762.

Massa de alta resolução calculada para C₅H₆BrNO₃: 206,9531. Encontrada: 206,9510.

Análise elementar calculada para C₅H₆BrNO₃: C 28,87; H 2,91; N 6,73. Encontrada: C 29,53; H 3,39; N 7,09.

2-oxo-2-(2-oxooxazolidin-3-il)etilfosfonato de dietila (**162**).



Em um balão de 15 mL equipado com um condensador, adicionou-se 549,2 mg (2,64 mmol) do brometo da oxazolidinona **193** e 588,8 μL de trietilfosfito (3,43 mmol, 1,3 eq), previamente destilado. Agitou-se a solução à 45 °C por 3

horas. Após o consumo do material de partida, levou-se à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida (~1mmHg). O produto foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando-se como eluente 50-100% AcOEt/hexano. Obteve-se 595 mg do produto **162**, como um óleo viscoso amarelado, em 85% de rendimento.

Rf 0,18 (AcOEt).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,41 (t, *J* 8,1 Hz, 2H); 4,16 (dq, *J* 7,0; 7,0 Hz, 4H); 4,05 (t, *J* 8,1 Hz, 2H); 3,75 (d, *J*_{H-P} 22,3 Hz, 2H); 1,32 (t, *J* 7,0 Hz, 6H).

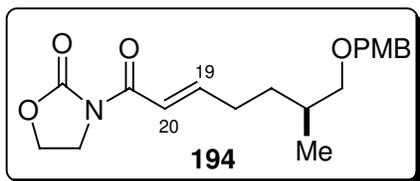
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 164,8; 153,2; 62,8; 62,3 (d, *J*_{C-P} 77 Hz, OCH₂CH₃); 42,7; 33,9 (*J*_{C-P} 132 Hz, CH₂P); 16,4.

IV (filme, cm^{-1}) ν 2986, 2926, 1779, 1695, 1477, 1395, 1364, 1333, 1218, 1168, 1020, 974, 760.

Massa de alta resolução calculada para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_6\text{P}$: 265,0715. Encontrada: 265,0645.

Análise elementar calculada para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_6\text{P}$: C 40,76; H 6,08; N 5,28. Encontrada: C 39,07; H 6,24; N 5,0.

(*S,E*)-3-(7-(4-metoxibenziloxi)-6-metilhept-2-enil)oxazolidin-2-ona (194).



Em um balão adicionou-se 512 mg de LiCl (12,09 mmol, 7 eq) e 20,7 mL de CH_3CN anidro. A esta suspensão, colocou-se em agitação, 0,549 g (2,07 mmol, 1,2 eq) do fosfonato **162**, 0,37 mL de DIPEA (2,07 mmol, 1,2 eq) e 407 mg (1,73 mmol) do aldeído **144** à temperatura ambiente. Após agitação por 20 horas à temperatura ambiente, tratou-se com 3 mL de solução aquosa saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 anidro. A mistura reacional foi concentrada em rotaevaporador e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando-se como eluente 10-50% AcOEt/hexano. O produto **194** foi obtido como um óleo transparente, pesando 420 mg em 70% de rendimento.

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

$[\alpha]_D^{20} +1,7$ (*c* 2,35; CH_2Cl_2).

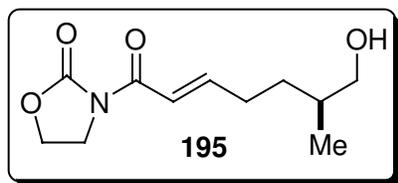
RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,10-7,24 (m, 4H); 6,88 (d, *J* 8,4 Hz, 2H); 4,40 (t, *J* 8,1 Hz, 2H); 4,42 (s, 2H); 4,05 (t, *J* 8,1 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,20-3,30 (m, 2H); 2,20-2,40 (m, 2H); 1,73-1,80 (m, 1H); 1,58-1,70 (m, 1H); 1,26-1,38 (m, 1H); 0,94 (d, *J* 6,6 Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 165,2; 159,0; 153,5; 151,7; 130,7; 129,1; 119,8; 113,7; 75,1; 72,6; 62,0; 55,2; 42,6; 33,0; 31,9; 30,1; 16,9.

IV (filme, cm^{-1}) ν 3095, 2964, 2919, 2853, 1777, 1683, 1638, 1516, 1362, 1247, 1093, 1039, 819, 764, 706.

Massa de alta resolução calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: 347,1733. Encontrado: 347,1711.

Análise elementar calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: C 65,69; H 7,25; N 4,03. Encontrada: C 65,22; H 7,36; N 4,13.

(*S,E*)-3-(7-hidroxi-6-metilhept-2-enoil)oxazolidin-2-ona (195).

À uma mistura de 220,2 mg (0,633 mmol) da oxazolidinona **194** em 6,51/0,35 mL de CH₂Cl₂/H₂O, adicionou-se 161,8 mg (1,1 eq, 0,7 mmol) de DDQ à temperatura ambiente. Após 2 horas lavou-se a mistura

reacional com soluções aquosas saturadas de NaHCO₃ (20 mL) e de NaCl (20 mL), extraindo com CH₂Cl₂ (2 x 39 mL). Secou-se com MgSO₄ anidro, o solvente foi evaporado em rotaevaporador e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (20% AcOEt/hexano), para fornecer 122,3 mg do álcool **195**, como um sólido branco, em 85 % de rendimento.

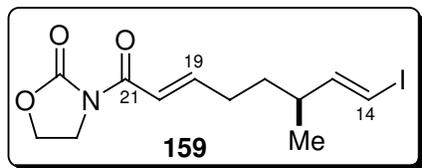
R_f 0,21 (50% AcOEt/hexano)

RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆) δ 7,52 (d, *J* 15,4 Hz, 1H); 7,28 (dt, *J* 15,4; 7,0 Hz, 1H); 3,36 (m, 6H); 2,80 (s1, 1H); 2,13 (m, 2H); 1,57 (m, 2H); 1,20 (m, 1H); 0,86 (d, *J* 6,6 Hz, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, C₆D₆) δ 164,5; 153,1; 150,6; 120,1; 67,2; 61,3; 42,1; 35,3; 31,4; 30,0; 16,3.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3445, 3060, 2962, 2921, 2872, 1776, 1682, 1633, 1479, 1379, 1361, 1228, 1113, 1035, 986, 733, 704.

Massa de alta resolução calculada para C₁₁H₁₇NO₄: 227,1158. Encontrada: 227,1158.

3-((*S,2E,7E*)-8-iodo-6-metilocta-2,7-dienoil)oxazolidin-2-ona (159).

Em um balão de 10 mL, à 0 °C, adicionou-se 42,6 mg (0,187 mmol) do álcool **195** em 1,8 mL de CH₂Cl₂.

Em agitação a essa temperatura, colocou-se 0,46 mL (1,78 mmol) de piridina, seguido de 208 mg (1,25 mmol,

6,6 eq) da periodinana de Dess-Martin. Agitado por 30 minutos à 0 °C. Retirou-se o banho de gelo, deixando-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 1 hora. Tratou-se então a reação com 8 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃, 8 mL de solução aquosa saturada de Na₂S₂O₃ e lavou-se as fases aquosas com duas porções de 16 mL de CH₂Cl₂. Secou-se com MgSO₄ anidro. Obteve-se 33,8 mg do produto, como um óleo amarelado,

após rápida filtração em coluna cromatográfica, com um rendimento de 80% do aldeído **196**. O aldeído foi imediatamente utilizado na preparação do iodeto vinílico **159**.

Rf 0,40 (50% AcOEt/hexano).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,59 (d, *J* 1,8 Hz, 1H); 7,22 (d, *J* 15,4 Hz, 1H); 7,07 (dt, *J* 15,4; 7,0 Hz, 1H); 4,40 (t, *J* 5,0 Hz, 2H); 4,01 (t, *J* 5,0 Hz, 2H); 2,30 (m, 3H); 1,90 (m, 1H); 1,51 (m, 1H); 1,08 (d, *J* 6,6 Hz, 3H).

A uma solução de 0,34 g (2,57 mmol) de CrCl₂ em 0,9 mL de THF, sob forte agitação para homogeneizar a solução, protegida da luz, foi adicionado rapidamente, via cânula, à 0 °C, uma solução de 29 mg (0,128 mmol) do aldeído **196**, e 0,34 g (0,87 mmol) de iodofórmio em 2,7 mL de THF. Após agitação por 2 hora, à 0 °C, a reação foi terminada pela adição de 3 mL de água e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com 4 porções de 4 mL de éter etílico e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com 6 mL de solução aquosa de Na₂S₂O₃ 0,5N e 6 mL de salmoura. Purificação por cromatografia *flash* (0-5% AcOEt/hexano) forneceu 29 mg do iodeto vinílico **159** em 65% de rendimento.

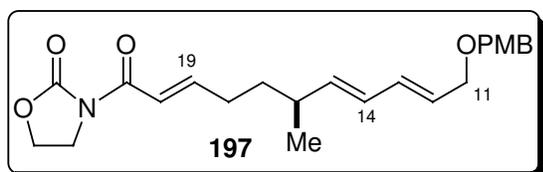
Rf 0,46 (30% AcEt/hexano).

RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆) δ 7,50 (d, *J* 15,4 Hz, 1H); 7,16 (m, 1H); 6,11 (dd, *J* 14,3; 8,4 Hz, 1H); 5,73 (d, *J* 14,3 Hz, 1H); 3,23 (m, 4H); 1,86 (m, 2H); 1,75 (m, 1H); 1,06 (m, 2H); 0,65 (d, *J* 6,6 Hz, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, C₆D₆) δ 164,6; 153,4; 151,2; 150,0; 120,9; 74,8; 61,6; 42,5; 40,5; 34,3; 30,5; 19,6.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3060, 2962, 2921, 2872, 1776, 1682, 1633, 1379, 1361, 1228, 1113, 1035, 733, 704.

3-((*S,2E,7E,9E*)-11-(4-metoxibenziloxi)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)oxazolidin-2-ona (**197**).



Em um balão contendo 73,1 mg (0,80 mmol) de CuCl e 5,6 mg (0,022 mmol) de AsPh₃, flambado e com fluxo constante de argônio, adicionou-se 6,2 mL de THF, em concomitante agitação, e em seguida, adicionou-se 7,4 mg (0,008 mmol) de Pd₂dba₃. Após agitação por

30 minutos à temperatura ambiente, adicionou-se 58 mg (0,17 mmol) do iodeto vinílico **159** em 1,3 mL de THF, via cânula, e a mistura tornou-se marrom. A suspensão foi agitada por mais 30 minutos na mesma temperatura. Adicionou-se então, a solução de 110 mg (0,24 mmol, 1,44 eq) da estanana **175** em 1 mL de THF via cânula sendo agitado por mais 3 horas à temperatura ambiente. Decorrido esse período, a mistura foi filtrada em celite® (1cm) utilizando como eluente éter etílico, e concentrado em rotaevaporador. Após purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt/hexano), obteve-se 59,7 mg de **197** como um óleo transparente, em 90% de rendimento.

Rf 0,17 (30% AcOEt/hexano).

$[\alpha]_D^{20} +1,86$ (*c* 2,15; CH₂Cl₂).

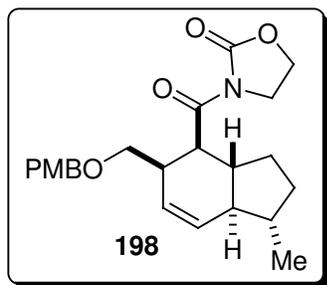
RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆) δ 7,26 (d, *J* 8,4 Hz, 2H); 7,14 (m, 2H); 6,87 (d, *J* 8,4 Hz, 2H); 6,22 (dd, *J* 15,0; 10,3 Hz, 1H); 6,03 (dd, *J* 15,0; 10,3 Hz, 1H); 5,71 (dt, *J* 15,0; 6,2 Hz, 1H); 5,53 (dd, *J* 15,0; 8,1 Hz, 1H); 4,44 (s, 2H); 4,40 (t, *J* 8,1 Hz, 2H); 4,05 (t, *J* 8,1 Hz, 2H); 4,01 (d, *J* 6,2 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,25 (m, 3H); 1,50 (m, 2H); 1,02 (d, *J* 6,6 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165,2; 159,1; 153,5; 151,4; 139,9; 133,1; 130,4; 129,3; 128,6; 127,7; 120,0; 113,7; 71,6; 70,2; 62,0; 55,2; 42,6; 36,4; 35,0; 30,5; 20,4.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3088, 2921, 2848, 1767, 1655, 1508, 1460, 1245, 1030, 822, 753.

Massa de alta resolução calculada para C₂₃H₂₉NO₅: 399,2046. Encontrada: 399,2039.

3-((1S,4S,5R)-5-((4-metoxibenzi)metil)-1-metil-2,3,3a,4,5,7a-hexaidro-1H-indeno-4-carbonil)oxazolidin-2-ona (198).



A uma solução de 43 mg (0,108 mmol) do dienodienófilo **197** em 5,8 mL de CH₂Cl₂, à -78 °C, adicionou-se, gota a gota, 1 eq 107,64 μL (0,108 mmol) de Me₂AlCl 1M. Aumentou-se a temperatura à -35 °C, deixando em agitação por 5 dias. Terminou-se a reação com 3 mL de AcOEt e adição de SiO₂. Após evaporação do solvente, purificou-se por cromatografia *flash* (4%

AcOEt/hexano). Obteve-se 37,2 mg do aduto **198** em 87% de rendimento numa mistura de dois isômeros na proporção de 82/18.

R_f 0,48 (30% AcOEt/hexano).

[α]_D²⁰ -7,31 (*c* 2,6; CH₂Cl₂)

isômero principal:

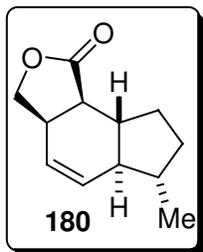
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (d, *J* 8,5 Hz, 2H); 6,85 (d, *J* 8,5 Hz, 2H); 5,92 (d, *J* 9,8 Hz, 1H); 5,44 (m, 1H); 4,30 (d, *J* 11,0 Hz, 1H); 4,16 (d, *J* 11,0 Hz, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,70 (m, 4H); 3,40 (m, 2H); 3,26 (m, 2H); 1,94 (m, 3H); 1,50 (m, 2H); 1,03 (d, *J* 6,2 Hz, 3H); 1,35-0,80 (m, 1H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 173,9; 159,0; 153,5; 130,5; 130,4; 129,1; 126,7; 113,5; 72,2; 70,9; 61,7; 55,3; 51,1; 46,2; 42,4; 41,1; 39,3; 36,8; 31,9; 27,2; 18,6.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3055, 3014, 2950, 2861, 1777, 1697, 1611, 1508, 1381, 1240, 1095, 1035, 830, 733.

Massa de alta resolução calculada para C₂₃H₂₉NO₅: 399,2046. Encontrada: 399,2040.

(3aR,5aS,6S,8aR,8bS)-6-metil-3,3a,6,7,8,8a-hexaidro-5aH-indeno[4,5-c]furan-1(8bH)-ona (180).



1ª Condição: A uma solução de 88,9 mg (0,182 mmol) do dienodienófilo **178** em 11 mL de CH₂Cl₂, à -78 °C, adicionou-se, gota a gota, 10 eq 1,82 mL (1,817 mmol) de Et₂AlCl 1M. Aumentou-se a temperatura à 0 °C, deixando em agitação por 3 horas e acompanhado do monitoramento da reação, observamos uma mancha muito fraca do produto **179** no UV. A lactona **180** não revela no UV. Terminou-se a reação com 5 mL de CH₂Cl₂ e filtração em sílica utilizando AcOEt. Após evaporação do solvente, purificou-se por cromatografia *flash* (4-10% AcOEt/hexano). Obteve-se 12,4 mg do produto **180** em 35% de rendimento.

2ª Condição: À uma mistura de 53 mg (0,108 mmol) do biciclo **188** em 1,12/0,06 mL de CH₂Cl₂/H₂O, adicionou-se 27,82 g de DDQ (0,12 mmol, 1,1 eq) à temperatura ambiente. Após 2 horas lavou-se a mistura reacional com soluções aquosas saturadas de NaHCO₃ e de NaCl, extraído com CH₂Cl₂. Secou-se com MgSO₄ anidro, o solvente foi evaporado em rotaevaporador e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (5% AcOEt/hexano), para fornecer o produto **180** em 16,6 mg, como um sólido branco em 80% de rendimento, numa mistura de dois isômeros na proporção de 80/20.

R_f 0,47 (26% AcOEt/hexano).

P.F. 83-85 °C.

$[\alpha]_D^{20} +8,0$ (*c* 1,0; CH₂Cl₂).

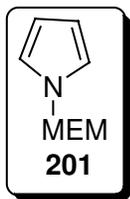
isômero principal:

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,03 (d, *J* 9,8 Hz, 1H); 5,58 (dt, *J* 9,8; 2,9 Hz, 1H); 4,51 (t, *J* 8,9 Hz, 1H); 3,89 (dd, *J* 10,7; 8,9 Hz, 1H); 3,20 (m, 1H); 2,53 (dd, *J* 12,2; 8,9 Hz, 1H); 1,20-2,30 (m, 7H); 1,08 (d, *J* 6,4 Hz, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 178,4; 131,6; 124,2; 72,1; 50,2; 44,4; 41,5; 37,2; 36,6; 31,9; 27,2; 18,6.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3056, 3020, 2930, 2866, 2829, 1771, 1679, 1450, 1375, 1302, 1178, 1007, 874, 745.

Massa de alta resolução calculada para C₁₂H₁₆O₂: 192,1150. Encontrada: 192,1114.

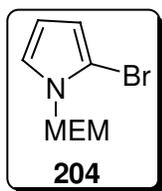
1-((2-metoxietoxi)metil)-1H-pirrol (201).

A uma solução de 190,8 mg de NaH (60%, 4,77 mmol) em 9 ml de DMF e 1,6 mL de DMSO foi adicionado, gota a gota, 0,21 mL (2,98 mmol) do pirrol **200** à 0 °C. A reação foi deixada aquecer a 25 °C mantido sob agitação por 50 minutos e então resfriada a 0 °C. Uma solução de cloreto de MEM (3,88 mmol, 1,3 eq) em 1 mL de DMF foi adicionado, gota a gota, e a mistura resultante foi mantida sob agitação, a 25 °C, por 30 minutos. Transcorrido esse período, a solução foi diluído com 2 mL de éter e lavada com 2 mL de solução saturada de NH₄Cl e 2 mL de solução saturada de NaCl. As fases aquosas combinadas foram extraídas com éter etílico (2 x 2 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado no rotaevaporador à pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (10 % AcOEt/hexano). Obteve-se 390 mg do derivado do pirrol **201** em 85% de rendimento.

Rf 0,25 (15% AcOEt/hexano).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,80 (2xd, *J* 2,2 Hz, 2H); 6,20 (m, 2H); 5,30 (s, 2H); 3,50 (s, 4H); 3,40 (s, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 58,5; 60,6; 28,5; 31,9; 31,3; 20,9.

2-bromo-1-((2-metoxietoxi)metil)-1H-pirrol (204).

Em um balão contendo 228,3 mg (1,47 mmol) do pirrol **201**, diluído em 26 mL de THF, a temperatura ambiente, foi adicionada numa porção 262 mg (1,47 mmol) de NBS recentemente recristalizado. Após agitação por 10 minutos, a mistura reacional foi colocada numa solução aquosa saturada de 10 mL de NaHCO₃ e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com 5 mL de solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ e evaporada a pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* (5% AcOEt/hexano) fornecendo 220,4 mg do bromopirrol **204** em 64% de rendimento.

Rf 0,17 (15% AcOEt/hexano).

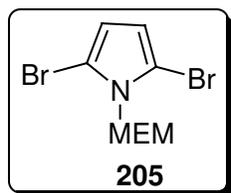
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,87 (t, *J* 2,6 Hz, 1H); 6,19 (d, *J* 2,6 Hz, 2H); 5,32 (s, 2H); 3,56 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,37 (s, 3H).

Espectro de RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆) δ 6,56 (dd, *J* 2,8; 1,83 Hz, 1H); 6,26 (dd, *J* 3,7; 1,8 Hz, 1H); 6,12 (t, *J* 3,3 Hz, 1H); 4,87 (s, 2H); 3,31 (dd, *J* 5,6; 3,2 Hz, 2H); 3,17 (dd, *J* 5,7; 3,3 Hz, 2H); 3,06 (s, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 122,7; 111,9; 110,1; 101,7; 77,2; 71,5; 67,3; 59,0.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3055, 2928, 1637, 1427, 1265, 1115.

2,5-dibromo-1-((2-metoxietoxi)metil)-1H-pirrol (205).



Em um balão contendo 44 mg (0,28 mmol) do pirrol **201**, diluído em 5 mL de THF, a temperatura ambiente, foi adicionada numa porção, 65,6 mg (0,37 mmol, 1,3 eq) de NBS recentemente recristalizado. Após agitação por 10 minutos, a mistura reacional foi colocada numa solução aquosa saturada de 3 mL de NaHCO₃ e as fases

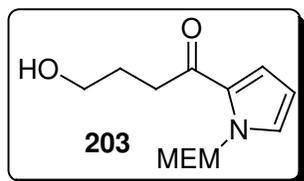
foram separadas. A fase orgânica foi lavada com 3 mL de solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ e evaporada a pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* (5% AcOEt/hexano) fornecendo 42 mg do bromopirrol **204** em 64% de rendimento e 19,5 mg do dibromopirrol **205** em 21% de rendimento.

R_f 0,25 (15% AcOEt/hexano).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,22 (s, 2H); 5,42 (s, 2H); 3,62 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,38 (s, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 112,9; 101,9; 75,4; 71,4; 67,6; 59,0.

4-hidroxi-1-((2-metoxietoxi)metil)-1H-pirrol-2-il)butan-1-ona (203).



A uma solução de 80 mg (0,52 mmol) do pirrol **201** em 0,55 mL de DME à 0 °C foi adicionado, gota a gota, 0,24 mL (2,35 M, 0,57 mmol) de *n*-BuLi. Após 10 minutos, adicionou-se uma solução de 22 mg (0,26 mmol) da lactona **202** em 0,13 mL de DME. A solução resultante foi mantida sob agitação magnética, à

temperatura ambiente, por 40 min. Transcorrido esse período, a solução foi diluída em 5 mL de éter etílico e lavado com solução aquosa de NH₄Cl. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (2 x 3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e

concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (35% AcOEt/hexano), fornecendo 18,5 mg do álcool **203** em 30% de rendimento.

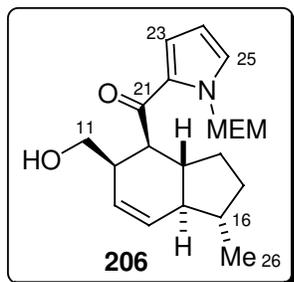
Rf 0,06 (50% AcOEt/hexano).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (dd, *J* 2,7; 1,6 Hz, 1H); 7,05 (dd, *J* 3,9; 1,6 Hz, 1H); 6,21 (dd, *J* 3,9; 2,7 Hz, 1H); 5,80 (s, 2H); 3,71 (t, *J* 5,9 Hz, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,35 (s, 3H); 2,96 (t, *J* 6,9 Hz, 2H); 1,96 (qt, *J* 6,5 Hz, 1H); 1,87 (m, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 191,6; 130,3; 120,8; 109,2; 78,0; 71,6; 67,7; 62,4; 59,0; 36,1; 27,6.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3425, 2926, 1651, 1415, 1236, 1093.

((1S,3aR,4S,5R,7aS)-5-(hidroximetil)-1-metil-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-1H-inden-4-il)(1-((2-metoxietoxi)metil)-1H-pirrol-2-il)metanona (206).



Em um balão contendo 62,46 mg (0,27 mmol) do bromopirrol **204** diluído em 1,2 mL de THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionado, gota a gota, 101 μL do *n*-BuLi (2,42 M em hexano, 0,25 mmol) durante 1 minuto. Após 10 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado, gota a gota, 23,2 mg (0,12 mmol) da lactona **180** diluída em 1 mL de THF durante 1 minuto. A reação foi aquecida a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, mantida sob agitação por 10 minutos, e resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A mistura reacional foi terminada pela adição de 3 mL de uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e em seguida aquecida a $23\text{ }^{\circ}\text{C}$. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído em 3 mL de éter, a seguir foi adicionado 3 mL de H₂O e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com éter (2 x 2 mL). As fases orgânicas foram lavadas com solução satura de NaCl, seca com MgSO₄, seguida de evaporação sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* (30% AcoEt/hexano) fornecendo 23,1 mg do álcool **206** em 55% rendimento.

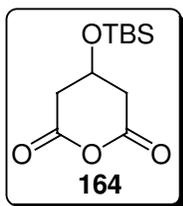
Rf 0,06 (20% AcOEt/hexano).

Isômero principal:

RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆) δ 6,78 (dd, *J* 3,9; 1,6 Hz, 1H); 6,58 (m, 1H); 5,98 (m, 3H); 5,54 (ddd, *J* 9,7; 3,7; 2,5 Hz, 1H); 5,10 (d, *J* 9,7 Hz, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,59 (dt, *J* 11,8; 3,5 Hz, 1H); 3,4-3,2 (m, 4H); 3,03 (s, 3H); 2,75 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,10 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 1,50-1,10 (m, 6H); 0,97 (d, *J* 6,2 Hz, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ 194,2; 131,6; 130,8; 130,1; 129,4; 120,8; 108,7; 78,7; 72,0; 68,0; 64,1; 58,7; 52,1; 51,9; 45,1; 42,8; 37,2; 32,7; 27,5; 19,1.

I.V. (filme, cm⁻¹) ν 3475, 3105, 2930, 2868, 1718, 1647, 1468, 1417, 1300, 1090.

4-(*t*-butildimetilsililoxi)-dihidro-3H-piran-2,6-diona (164).

A solução de 11,4 mL (61 mmol) do 3-hidroxiglutarato de dietila **165**, em 100 mL de CH₂Cl₂, foram adicionados 7,9 g (116 mmol) de imidazol e 13,3 g (88 mmol) de cloreto de *t*-butildimetilsilila. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 15 horas, à temperatura ambiente, diluída com 150 mL de éter etílico e lavada com água (2 x 50 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e concentrada no rotaevaporador à pressão reduzida. A uma solução do silil éter **208** bruto em 75 mL de MeOH à 0 °C, adicionou-se 7,0 g (176 mmol) de NaOH em pastilhas. O banho de gelo foi removido e a suspensão resultante mantida sob agitação durante 12 horas à temperatura ambiente. Transcorrido este período o solvente foi removido no rotaevaporador. O dicarboxilato **209** bruto foi dissolvido em 100 mL de benzeno, seguido pela adição de 75 mL de anidrido acético. A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 1,5 horas. Transcorrido este período, a reação foi diluída com 250 mL de CHCl₃, e lavada com soluções aquosas saturadas de NaHCO₃ (2 x 50 mL) e NaCl (2 x 50 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro. Obteve-se 12,6 g (85% de rendimento, referente a três etapas) do anidrido **164**, como um sólido cristalino levemente amarelado, após recristalização em hexano.

R_f 0,56 (50% AcOEt/hexano).

P.F. 81 °C (lit. 79-81 °C).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,40 (m, 1H); 2,89 (dd, *J* 16,4; 3,7 Hz, 2H); 2,76 (dd, *J* 16,3; 2,7 Hz, 2H); 0,86 (s, 9H); 0,10 (s, 6H).

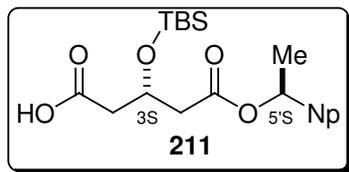
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165,3; 61,8; 39,0; 25,3; 17,5; -5,3.

I.V. (filme, cm⁻¹) ν 2960, 2934, 2857, 1805, 1760, 1472, 1405, 1352, 1337, 1263, 1210, 1191, 1090, 1036, 993, 939, 912, 837, 807, 777.

Massas alta resolução do C₁₁H₂₀O₄Si [M⁺-C₄H₉] calculado: 187,0426, [M⁺-C₄H₉] encontrado: 187,0211.

Ácido (S)-3-(*t*-butildimetilsiloxi)-5-((S)-1-(naftalen-2-il)etoxi)-5-oxopentanoico (211).

A uma solução de 1,50 g (8,72 mmol) de (S)-1-(2-naftalenila)etanol **210** e 0,88 g (7,21 mmol) de DMAP em 5,2 mL de CH₂Cl₂, à -78 °C,



adicionou-se uma solução de 1,22 g (5,01 mmol) do anidrido **164** em 4,2 mL de CH₂Cl₂ via cânula. A solução resultante foi mantida sob agitação à -30 °C por 6 dias. Transcorrido este

período a mistura reacional foi diluída com 70 mL de éter etílico e extraída com 45 mL de solução aquosa de ácido fosfórico 1,0 M. A fase orgânica foi lavada com 22 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases aquosas reunidas foram extraídas com 15 mL de éter. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 7,5 mL de solução aquosa saturada de NaCl, secos com MgSO₄ anidro, filtrados e concentrados no rotaevaporador. O óleo resultante foi diluído com 21 mL de éter etílico e extraído com 45 mL (4,5 mmol) de solução aquosa de NaOH 0,1 M. A fase aquosa foi acidificada com 13,3 mL de solução aquosa de HCl 0,6 M e extraída com éter etílico. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de NaCl, secos com MgSO₄ anidro, filtrados e concentrados no rotaevaporador. Obteve-se 1,46 g do produto **211** como um óleo amarelo claro em 70% de rendimento.

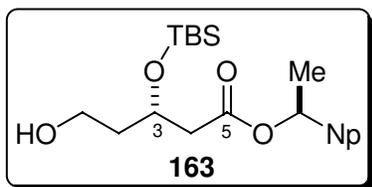
R_f 0,53 (50% AcOEt/hexano).

$[\alpha]_D^{20}$ -50,23 (*c* 2,15; CH₂Cl₂).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (m, 4H); 7,50 (m, 3H); 6,05 (q, *J* 6,6 Hz, 1H); 4,56 (qt, *J* 5,9 Hz, 1H); 2,65 (m, 4H); 1,62 (d, *J* 6,6 Hz, 3H); 0,79 (s, 9H); 0,06 (s, 3H); 0,01 (s, 3H).

I.V. (filme, cm⁻¹) ν 3430, 2956, 2922, 2856, 1733, 1712, 1461, 1383, 1306, 1256, 1200, 1157, 1099, 1062, 972, 838, 778, 747.

Analise elementar calculada para C₂₃H₃₂O₅Si: C 66,31; H 7,74. Encontrada: C 65,95; H 7,82.

(S)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-pentanoato de (S)-1-(naftalen-2-il)etila (163).

A uma solução de 3,15 g (7,57 mmol) do ácido **211** em 20,1 mL de THF, a 0 °C, adicionou-se, gota a gota, 0,77 mL (7,65 mmol) de BH₃.DMS 10 M. A mistura reacional mantida sob agitação por 22 h à temperatura ambiente.

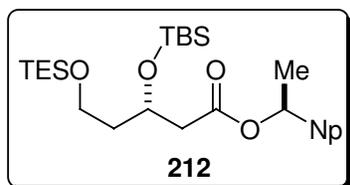
Transcorrido esse período, a mistura foi resfriada à 0 °C e o excesso de borana foi consumido pela adição de 4,7 mL de água. A solução resultante foi concentrada em rotaevaporador, o resíduo diluído em AcOEt, seco com MgSO₄ anidro, filtrado e o solvente removido em rotaevaporador. O óleo resultante foi tratado com 3,8 mL de NaOH 2 M e a mistura agitada por 5h a temperatura ambiente. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com AcOEt (2 x 57,0 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas no rotaevaporador. Obteve-se 2,19 g do álcool **163** como um óleo amarelo claro em 72% de rendimento.

Rf 0,21 (30% AcOEt/hexano).

$[\alpha]_D^{20}$ -55,01 (*c* 1,76; CH₂Cl₂).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (m, 4H); 7,48 (m, 3H); 6,05 (q, *J* 6,6 Hz, 1H); 4,37 (qt, *J* 6,23 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H); 2,61 (dd, *J* 6,8; 5,7 Hz, 2H); 1,81 (m, 2H); 1,63 (d, *J* 6,6 Hz, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,09 (s, 3H); 0,03 (s, 3H).

IV (filme, cm⁻¹) ν 3426, 3056, 2956, 2929, 2856, 1735, 1509, 1472, 1382, 1308, 1255, 1166, 1089, 1063, 1021, 837, 777, 747.

(S)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-(trietilsililoxi)pentanoato de (S)-1-(naftalen-2-il)etila (212).

A uma solução de 2,3 g (5,74 mmoles) do álcool **163** em 9,4 mL de CH₂Cl₂ à temperatura ambiente adicionou-se 0,9 g (13,2 mmoles) de imidazol e 1,92 mL (11,48 mmoles) de cloreto de trietilsilila. A mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos, diluída com 14 mL de éter etílico, em seguida lavada com água destilada (2 x 5 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (2 x 5 mL). As fases aquosas reunidas foram

extraídas com éter etílico. Os extratos orgânicos combinados foram secos com MgSO_4 anidro, filtrados e concentrados em rotaevaporador. Após purificação em coluna cromatográfica *flash* obteve-se 1,0 g do produto **212** como um óleo incolor em 34% de rendimento.

Rf 0,50 (10% AcOEt/hexano).

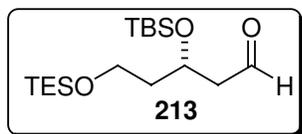
$[\alpha]_D^{20}$ -38,45 (*c* 2,99; CH_2Cl_2).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (m, 4H); 7,47 (m, 3H); 6,05 (q, *J* 6,6 Hz, 1H); 4,3 (qt, *J* 5,9 Hz, 1H); 3,70 (m, 2H); 2,56 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 1,63 (d, *J* 6.6 Hz, 3H); 0,95 (m, 9H); 0,81 (s, 9H); 0,59 (m, 6H); 0,05 (s, 3H); -0,02 (s, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170,8; 139,1; 133,2; 133,0; 128,3; 128,0; 127,6; 126,1; 126,0; 125,1; 124,2; 72,4; 66,8; 59,2; 43,1; 40,3; 25,7; 22,2; 17,9; 6,8; 4,4; -4,8.

IV (filme, cm^{-1}) ν 2952, 2878, 1730, 1461, 1374, 1253, 1164, 1092, 1008, 838, 746.

(S)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-(trietilsililoxi)pentanal (**213**).



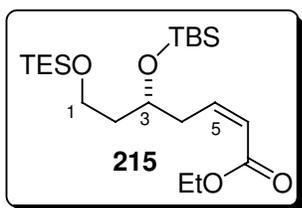
A uma solução de 804 mg (1,56 mmol) do éster **212** em 4,4 mL de CH_2Cl_2 a -78 °C adicionou-se, gota a gota, pela parede do balão, 1,7 mL (1,72 mmol) de DIBAL-H 1M. Após a adição, a mistura reacional foi diluída com CH_2Cl_2 e adicionou-se soluções

aquosas saturadas de tartarato de Na e K e NaCl sob agitação até a completa separação das fases. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 e os extratos orgânicos combinados foram secos com MgSO_4 anidro, filtrados e concentrados em rotaevaporador. Após purificação em coluna cromatográfica *flash*, obteve-se 524 mg do aldeído **213** em 65% de rendimento.

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

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,80 (s, 1H); 4,38 (m, 1H); 3,68 (m, 2H); 2,58 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 0,94 (t, *J* 8,1 Hz, 9H); 0,88 (s, 9H); 0,58 (q, *J* 8,1 Hz, 6H); 0,09 (s, 3H); 0,07 (s, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 202,0; 65,7; 59,0; 51,1; 40,7; 25,8; 18,0; 6,9; 4,5; -4,5; -4,6.

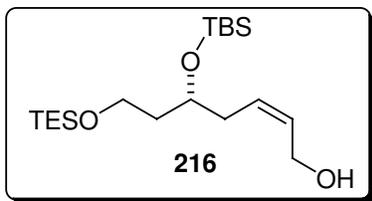
(*R,Z*)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-7-(trietilsililoxi)hept-2-enoato de etila (215**).**

A uma solução de 270,5 mg (0,78 mmol) do éster fosfonato **214** em 10,8 mL de THF a 0 °C, adicionou-se 31 mg de NaH (0,78 mmol, 60% disperso em óleo mineral). Após agitação por 30 min., resfriou-se a solução à -78 °C e adicionou-se uma solução de 242,3 mg (0,70 mmol) do aldeído **213** em THF suficiente para dissolvê-lo, via cânula. Após agitação por 2 horas e sob agitação, adicionou-se solução aquosa saturada de NH₄Cl e a mistura foi levada à temperatura ambiente. A fase aquosa foi extraída com éter etílico e os extratos orgânicos combinados foram secos com MgSO₄ anidro, filtrados e concentrados em rotaevaporador. Após coluna cromatográfica, obteve-se 76 mg do éster α,β -insaturado **215** em 26% de rendimento.

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

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,35 (dt, *J* 11,3; 7,0 Hz, 1H); 5,84 (d, *J* 11,3 Hz, 1H); 4,16 (q, 7,0 Hz, 2H); 3,98 (m, 1H); 3,66 (t, *J* 6,6 Hz, 2H); 2,94 (m, 1H); 2,78 (m, 1H); 1,65 (m, 2H); 1,27 (t, 7,0 Hz, 3H); 0,94 (t, *J* 8,1 Hz, 9H); 0,88 (s, 9H); 0,58 (q, *J* 8,1 Hz, 6H); 0,09 (s, 6H).

IV (filme, cm⁻¹) ν 2955, 2930, 2875, 1720, 1645, 1465, 1415, 1265, 1186, 1093, 1035.

(*R,Z*)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-7-(trietilsililoxi)hept-2-en-1-ol (216**).**

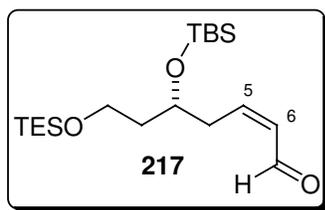
A uma solução de 79 mg (0,19 mmol) do éster α,β -insaturado **215** à -78 °C, adicionou-se, gota a gota, 400 mL (0,4 mmol, 2,1 eq) de DIBAL-H 1M em tolueno. A solução resultante foi mantida sob agitação à 0 °C por 15 min. e em seguida diluída com CH₂Cl₂. Adicionou-se soluções aquosas saturadas de tartarato de Na e K sob agitação até a completa separação das fases. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ e os extratos orgânicos combinados foram secos com MgSO₄ anidro, filtrados e concentrados em rotaevaporador. Após purificação em coluna cromatográfica obteve-se 45,6 mg do álcool **216** em 64% de rendimento.

Rf 0,07 (10% AcOEt/hexano).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,75 (m, 1H); 5,6 (m, 1H); 4,17 (d, *J* 6,6 Hz, 2H); 3,88 (q, *J* 5,9 Hz, 1H); 3,68 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 0,94 (t, *J* 8,1 Hz, 9H); 0,88 (s, 9H); 0,58 (q, *J* 8,1 Hz, 6H); 0,09 (s, 6H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 130,3; 129,0; 69,1; 59,6; 58,6; 40,0; 35,4; 26,0; 18,2; 6,9; 4,5; -4,2; -4,6.

(*R,Z*)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-7-(trietilsililoxi)hept-2-enal (217**).**



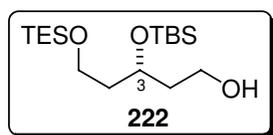
A uma mistura do álcool **216** (31,5 mg, 0,084 mmol), NMO (40,6 mg, 0,31 mmol) e peneira molecular 4 Å em pó (80 mg) em 8 mL de CH₂Cl₂ a 0 °C, adicionou-se 3 mg (3 mol%) de TPAP, em uma porção, permanecendo em agitação magnética por 6 horas. Transcorrido este período, a mistura reacional foi filtrada em uma coluna de sílica-gel utilizando CH₂Cl₂ como eluente. O filtrado foi concentrado no rotaevaporador à pressão reduzida e o resíduo purificado por coluna cromatográfica *flash* (58% de rendimento). Obteve-se 18,1 mg do aldeído **217** em 58% de rendimento.

R_f 0,45 (10% AcOEt/hexano).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,03 (d, *J* 7,7 Hz, 1H); 6,72 (dt, *J* 11,3; 8,4 Hz, 1H); 6,04 (dd, *J* 11,3; 8,4 Hz, 1H); 4,03 (m, 1H); 3,68 (t, *J* 6,2 Hz, 2H); 2,77 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 0,95 (t, *J* 7,7 Hz, 9H); 0,88 (s, 9H); 0,60 (s, 6H); 0,07 (s, 3H); 0,05 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 190,9; 149,3; 131,5; 68,5; 59,2; 40,2; 35,8; 25,9; 18,4; 6,9; 4,5; -4,3; -4,5.

(*R*)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-(trietilsililoxi)pentan-1-ol (222**).**



A uma solução de 580 mg (1,12 mmol) do éster **212** em 3,2 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C adicionou-se, gota a gota, 2,4 mL (2,35 mmoles, 2,1 eq) de DIBAL-H 1 M em tolueno. Após a adição, a mistura reacional foi diluída com CH₂Cl₂ e adicionou-se soluções aquosas saturadas de tartarato de Na e K sob agitação até a completa separação das fases.

A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 e os extratos orgânicos combinados foram secos com MgSO_4 anidro, filtrados e concentrados em rotaevaporador. Purificação por coluna cromatográfica *flash*, forneceu 253,5 mg do álcool **222** em 65% de rendimento.

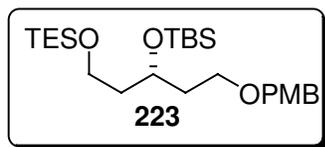
Rf 0,10 (10% AcOEt/hexano).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,07 (qt, J 5,5 Hz, 1H); 3,73 (m, 4H); 2,57 (sl, 1H); 1,76 (m, 4H); 0,94 (t, J 8,1 Hz, 9H); 0,88 (s, 9H); 0,58 (q, J 8,1 Hz, 6H); 0,09 (s, 3H); 0,07 (s, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 69,0; 60,0; 59,4; 39,6; 38,2; 25,8; 17,9; 6,7; 4,3; -4,7.

Análise elementar calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}_2$: C 58,56; H 11,56. Encontrada: C 58,91; H 11,74.

(R)-1-((3-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-(triethylsililoxi)pentiloxi)metil)-4-metoxibenzeno (223).

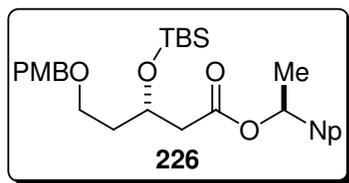


A uma solução de 223 mg (0,64 mmol) do álcool **222** em 0,8 mL de CH_2Cl_2 adicionou-se uma solução de 270,7 mg (0,96 mmol) de acetimidato de PMB em 1,2 mL de CH_2Cl_2 via cânula e 7 mg (5 mol%) de ácido canforsulfônico, à temperatura ambiente. Após 7 horas, a mistura reacional foi diluída com 7 mL de éter etílico e extraída com soluções aquosas saturadas de NaHCO_3 (2 x 3 mL), NaCl (3 mL) e água destilada (2 x 3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. Após purificação em coluna cromatográfica obteve-se 120 mg do produto **223** em 40% de rendimento.

Rf 0,45 (10% AcOEt/hexano).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (d, J 8,4 Hz, 2H); 6,87 (d, J 8,4 Hz, 2H); 4,41 (d, J 3,7 Hz, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,67 (t, J 6,6 Hz, 2H); 3,51 (t, J 6,6 Hz, 2H); 1,71 (m, 4H); 0,95 (m, 9H); 0,88 (s, 9H); 0,60 (m, 6H); 0,05 (s, 3H); 0,04 (s, 3H).

(S)-5-(4-metoxibenzi)loxi)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)pentanoato de (S)-1-(naftalen-2-il)etila) (226).



A uma solução de 642 mg (1,59 mmol) do álcool **163** em 3,5 mL de CH₂Cl₂ adicionou-se uma solução de 680 mg (2,4 mmol, 1,5 eq) de acetimidato de PMB em 2 mL de CH₂Cl₂ via cânula e 18 mg (5 mol%) de ácido canforssulfônico, à temperatura ambiente. Após 7 horas, a mistura reacional foi diluída com 17 mL de éter etílico e extraída com soluções aquosas saturadas de NaHCO₃ (2 x 6 mL), NaCl (6 mL) e água destilada (2 x 6 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. Após purificação em coluna cromatográfica, obteve-se 166 mg do produto **226** em 20% de rendimento.

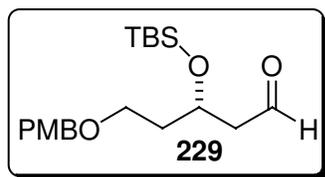
$[\alpha]_D^{20} -35,0$ (*c* 1,4; CHCl₃).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (m, 4H); 7,47 (m, 3H); 7,24 (d, *J* 8,5 Hz, 2H); 6,86 (d, *J* 8,5 Hz, 2H); 6,05 (q, *J* 6,6 Hz, 1H); 4,43 (d, *J* 11,5 Hz, 1H); 4,37 (d, *J* 11,5 Hz, 1H); 4,31 (qt, *J* 6,3 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,52 (t, *J* 6,3 Hz, 2H); 2,54 (d, *J* 6,3 Hz, 2H); 1,83 (q, *J* 6,3 Hz, 2H); 1,61 (d, *J* 6,6 Hz, 3H); 0,80 (s, 9H); 0,04 (s, 3H); 0,02 (s, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 170,7; 159,1; 139,0; 133,2; 132,9; 130,6; 129,2; 128,0; 127,6; 126,1; 126,0; 125,1; 124,2; 113,7; 66,8; 66,2; 55,3; 43,1; 37,2; 22,2; 17,9; -4,8.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3057, 2953, 2929, 2856, 2349, 1734, 1612, 1514, 1464.

(S)-5-(4-metoxibenzi)loxi)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)pentanal (229).



A uma solução de 160 mg (0,31 mmol) do éster **226** em 1 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C adicionou-se, gota a gota, 0,64 mL (0,64 mmoles, 2,1 eq) de DIBAL-H 1 M em tolueno. Após a adição, a mistura reacional foi diluída com CH₂Cl₂ e adicionou-se soluções aquosas saturadas de tartarato de Na e K sob agitação até a completa separação das fases. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ e os extratos orgânicos combinados foram secos com MgSO₄ anidro, filtrados e concentrados em rotaevaporador. Purificação

por coluna cromatográfica *flash*, forneceu 86,8 mg do álcool **228** em 80% de rendimento. O álcool **228** foi imediatamente utilizado na preparação do aldeído **229**.

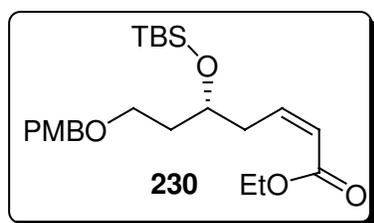
Rf 0,1 (20% AcOEt/hexano).

A uma solução do 86,8 mg (0,24 mmol) do álcool **228** em 2,5 mL de CH₂Cl₂ a 0 °C, foi adicionado 235 µL (2,94 mmol) de piridina e 500 mg (1,19 mmol) de periodinana de Dess-Martin. A reação foi deixada aquecer a 25 °C e em agitação foi mantida por 1 hora. A reação foi terminada pela adição de 2 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 2 mL de solução aquosa de Na₂S₃O₃ 1,5 M. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (2 x 15 mL). O extrato orgânico combinado foi secado, filtrado e evaporado sob vácuo. Após purificação por cromatografia *flash*, forneceu 67 mg do aldeído **229** em 80% de rendimento.

Rf 0,26 (10% AcOEt/hexano).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,78 (t, *J* 2,2 Hz, 1H); 7,25 (d, *J* 8,8 Hz, 2H); 6,88 (d, *J* 8,80 Hz, 2H); 4,40 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,51 (t, *J* 5,9 Hz, 2H); 2,55 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 0,87 (s, 9H); 0,08 (s, 3H); 0,07 (s, 3H).

(*R,Z*)-7-(4-metoxibenziloxi)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)hept-2-enoato de etila (230**).**



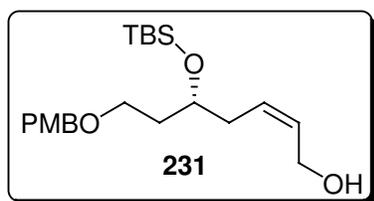
A uma solução de 72 mg (0,21 mmol) do éster fosfonato **70** em 5,7 mL de THF a -78 °C adicionou-se 8,2 mg de NaH (0,21 mmol, 60% disperso em óleo mineral) em suspensão em óleo mineral a 60%, previamente lavado com hexano e seco com argônio. Após agitação por 30 minutos,

adicionou-se uma solução de 65 mg (0,18 mmol) do aldeído **81** em THF suficiente. Após agitação por 2 horas e sob agitação, adicionou-se solução aquosa saturada de NH₄Cl e a mistura foi levada à temperatura ambiente. A fase aquosa foi extraída com éter etílico e o extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado em rotaevaporador. Após coluna cromatográfica, obteve-se 62,3 mg do produto em 80% de rendimento.

Rf 0,64 (10% AcOEt/hexano).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, *J* 8,4 Hz, 2H); 6,86 (d, *J* 8,4 Hz, 2H); 6,34 (dt, *J* 11,3; 7,7; 7,3 Hz, 1H); 5,84 (d, *J* 11,3 Hz, 1H); 4,40 (d, *J* 5,1 Hz, 2H); 4,15 (q, *J* 7,3 Hz, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,48 (t, *J* 6,2 Hz, 2H); 2,94 (m, 1H); 2,80 (m, 1H); 1,74 (q, *J* 6,23 Hz, 2H); 1,28 (t, *J* 7,3 Hz, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,06 (s, 6H).

(*R,Z*)-7-(4-metoxibenziloxi)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)hept-2-en-1-ol (231).



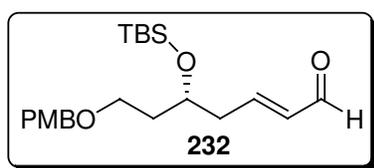
A uma solução do éster α,β -insaturado **230** (58,8 mg, 0,14 mmol) em 3,5 mL de CH₂Cl₂ seco sob agitação, foi adicionado gota a gota durante 30 minutos uma solução de hidreto de diisobutilaluminio em tolueno (DIBAL-H, 0,32 mL, 0,32 mmol) a -23 °C sob atmosfera de argônio. Após 30

minutos, a reação foi terminada pela adição de 5 mL de AcOEt a 0 °C e a agitação foi mantida por 30 minutos. Após esse tempo foi adicionado 15mL de uma solução saturada de sal de Rochelle (tartarato de sódio, e potássio, 10 mL) a 0 °C sob agitação, mantida por mais 2 horas. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 10mL). O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO₄, filtrado e concentrado sob vácuo. Após purificação por coluna cromatográfica *flash*, forneceu 45 mg do álcool alílico **231** em 85% de rendimento.

R_f 0,1 (20% AcOEt/hexano)

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, *J* 8,5 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* 8,5 Hz, 2H), 5,76 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,40 (d, *J* 7,2 Hz, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,50 (t, *J* 6,4 Hz, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

(*R,E*)-7-(4-metoxibenziloxi)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)hept-2-enal (232).



A uma solução de 40 mg (0,11 mmol) do álcool alílico **231** em 15,3 mL de CH₂Cl₂ à 0 °C, foi adicionado 22 μL (0,99 mmol) de piridina e 106,5 g (0,64 mmol) de periodinana de Dess-Martin. A reação foi deixada aquecer a 25 °C e a agitação

foi mantida por 1 hora. A reação foi terminada pela adição de 2 mL de solução aquosa

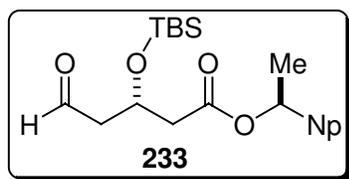
saturada de NaHCO₃ e 2 mL de solução aquosa de Na₂S₃O₃ 1,5 M. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (2 x 15 mL). O extrato orgânico combinado foi secado, filtrado e evaporado sob vácuo para fornecer 33 mg do intermediário aldeído **232** em 80% de rendimento bruto.

Rf 0,35 (20%AcOEt/hexano).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,45 (d, *J* 7,7 Hz, 1H); 7,24 (d, *J* 8,8 Hz, 2H); 6,80 (d, *J* 8,8 Hz, 2H); 6,80 (d, *J* 15,6 Hz, 1H); 6,10 (dd, *J* 15,6; 7,7 Hz, 1H); 4,40 (m 2H); 4,00 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,50 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 0,80 (s, 9H); 0,00 (s, 6H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 193,8; 159,2; 154,97; 135; 130,4; 129,31; 113,81; 72,73; 68,15; 66,21; 55,58; 55,27; 40,8; 37,18; 25,78; 18; -4,7.

(S)-3-(*t*-butildimetilsiloxi)-5-oxopentanoato de (S)-1-(naftalen-2-il)etila (233**).**



Adicionou-se em um balão de 25 mL, 4,7 mL de CH₂Cl₂ e 134 μL (1,52 mmol) de cloreto de oxalila previamente destilado. Resfriou-se a solução à -78 °C e, em seguida, adicionou-se, gota a gota, 159 μL (2,25 mmol) de

DMSO seco. Após a mistura permanecer sob agitação por 30 minutos, adicionou-se 304 mg (0,75 mmol) do álcool **163** em 3,6 mL de CH₂Cl₂. Após 30 minutos, adicionou-se, gota a gota, 0,42 mL (3,00 mmol) de trietilamina, sendo a suspensão lentamente aquecida à 0 °C, permanecendo sob agitação por mais 1 hora. Retirou-se o banho e a reação foi diluída em 2 mL de éter etílico e lavada com 0,6 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl. Separou-se as fases, sendo a aquosa extraída com éter etílico (3 x 1,5 mL) e a orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e concentrado em rotaevaporador. Filtrou-se em celite[®] com CH₂Cl₂, seguido de evaporação do solvente. Após purificação por cromatografia *flash*, forneceu 302 mg do aldeído **233** em 70% de rendimento.

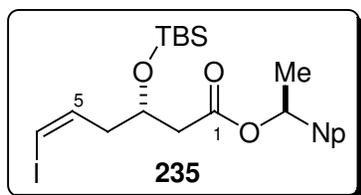
Rf 0,31 (20% AcOEt/hexano).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,78 (m, 1H); 7,83 (m, 4H); 7,48 (m, 3H); 6,06 (q, *J* 6,6 Hz, 1H); 4,64 (qt, *J* 6,2 Hz, 1H); 2,67 (m, 2H); 2,63 (d, *J* 6,2 Hz, 2H); 1,64 (d, *J* 6,6 Hz, 3H); 0,81 (s, 9H); 0,07 (s, 3H); 0,03 (s, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 200,9; 169,9; 138,7; 133,1; 133,0; 128,4; 127,9; 127,6; 126,2; 126,1; 125,1; 124,0; 72,8; 64,9; 50,7; 42,7; 25,6; 22,1; 17,9; -4,9.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3057, 2960, 2930, 2857, 2730, 1732, 1255, 1065.

(S,Z)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-iodohex-5-enoato de (S)-1-(naftalen-2-il)etila (235).



A uma suspensão de 443,7 mg (0,84 mmol) de iodeto de iodometiltrifenilfosfônio **234** a 25 °C em 2,8 mL de THF, foi adicionado lentamente 0,99 mL (0,59 mmol) de uma solução de hexametildisilazida de sódio 0,6M em tolueno. Após agitação por 5 minutos a reação foi resfriada a -78 °C e

100 mg (0,25 mmol) do aldeído **233** em 1,44 mL de THF foi adicionada lentamente pela parede do balão. Após 1 hora a -78 °C (acompanhado por CCD), o banho foi removido e a reação terminada pela adição de 5mL de solução saturada de NH₄Cl. A reação foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 3 mL) e o extrato orgânico seco com MgSO₄, filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (10% AcOEt/hexano) levou a obtenção de 52,3 mg do iodeto vinílico **235** (>95:5 *Z:E*) em 40% de rendimento.

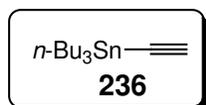
R_f 0.36 (10% AcOEt/hexano).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (m, 4H); 7,45 (m, 3H); 6,34 (d, *J* 6,8 Hz, 1H); 6,27 (q, *J* 6,8 Hz, 1H); 6,06 (q, *J* 6,6 Hz, 1H); 4,32 (qt, *J* 5,9 Hz, 1H); 2,52 (d, *J* 6,2 Hz, 2H); 2,41 (m, 2H); 1,64 (d, *J* 6,6 Hz, 3H); 0,79 (s, 9H); 0,06 (s, 3H); -0,03 (s, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ 170,2; 139,4; 137,2; 134,3; 134,0; 133,8; 133,6; 128,8; 128,6; 126,3; 125,7; 124,5; 85,0; 72,7; 68,3; 42,9; 42,6; 26,1; 22,5; 18,3; -4,3; -4,6.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3055, 2953, 2930, 2856, 1732, 1265, 1063.

Tributil(etinil)estanana (236).



A uma solução do complexo acetilato de lítio etilenodiamina (626,7 mg, 6,81 mmol, 90%) em 9 mL THF adicionou-se, gota a gota, uma solução de 0,54 mL (1,93 mmol) de brometo de tribulestanho em 1 mL

THF a 0 °C. A reação foi deixada aquecer a 25°C e a agitação mantida por 24 horas.

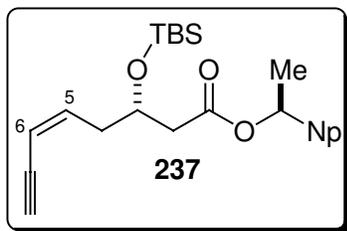
Transcorrido esse período, a mistura reacional foi resfriada a 0 °C e diluída com 8 mL de éter etílico, seguido da adição de 8 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com éter etílico (3 x 8 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. Obteve-se 335 mg do alcino **236** em 65% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica, utilizando-se hexano como eluente.

Rf 0,73 (15% AcOEt/hexano).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,2 (s, 1H); 1,7–0,8 (m, 27 H).

IV (filme, cm⁻¹) ν 3287, 2956, 2932, 2852, 1464.

(S,Z)- 3-(*t*-butildimetilsililoxi)oct-5-en-7-inoato de (S)-1-(naftalen-2-il)etila (237).



Em um balão contendo 27 mg (0,27 mmol) de CuCl e 2 mg (0,01 mmol) de AsPh₃, flambado e com fluxo constante de argônio, adicionou-se 2,3 mL de THF, em concomitante agitação, e em seguida, adicionou-se 2,7 mg (0,003 mmol) de Pd₂dba₃. Após agitação por 30 minutos à temperatura ambiente, adicionou-se 32 mg (0,06 mmol) do iodeto vinílico **235** em 0,41 mL de THF, via cânula, e a mistura tornou-se marrom. A suspensão foi agitada por mais 30 minutos na mesma temperatura. Adicionou-se então, a solução de 94,5 mg (0,3 mmol, 5 eq) da estanana **236** em 1 mL de THF, via cânula, sendo agitado por mais 3 horas à temperatura ambiente. Decorrido esse período, a mistura foi filtrada em celite® (1cm) utilizando como eluente éter etílico, e concentrado em rotaevaporador. Após purificação por cromatografia *flash* (5% AcOEt/hexano), obteve-se uma mistura do alcino **237** e do iodeto **235**. Não foi calculado o rendimento do alcino **237** por apresentar quase o mesmo **Rf** do iodeto **235**.

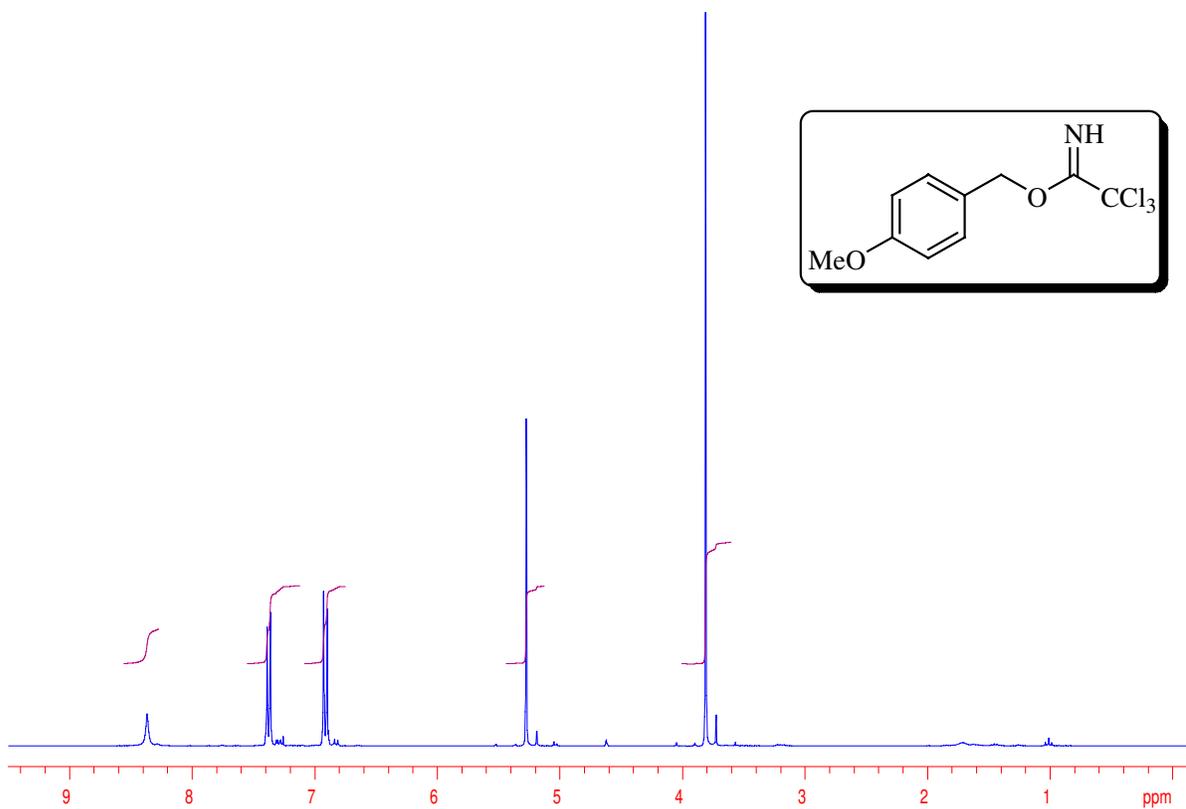
Rf 0,31 (10% AcOEt/hexano).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (m, 4H); 7,49 (m, 3H); 6,07 (m, 2H); 5,57 (d, *J* 10,6 Hz, 1H); 4,31 (qt, *J* 5,9 Hz, 1H); 3,05 (s, 1H); 2,6 (m, 2H); 2,53 (d, *J* 5,8 Hz, 2H); 1,63 (d, *J* 6,6 Hz, 3H); 0,79 (s, 9H); 0,06 (s, 3H); -0,04 (s, 3H).

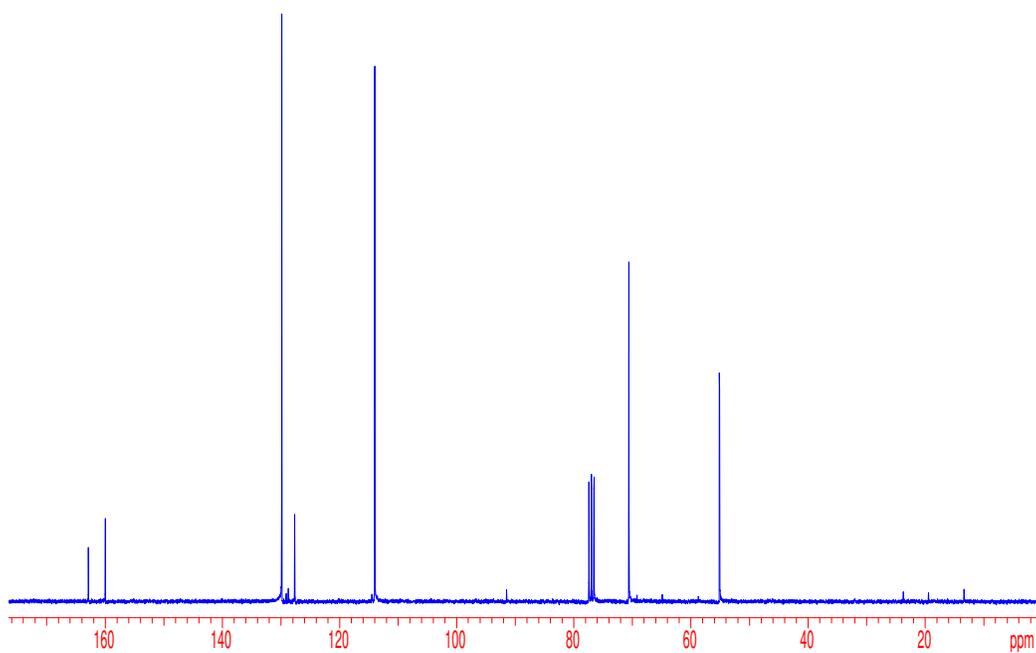
RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 170,8; 140,9; 138,9; 133,7; 133,2; 133,0; 128,6; 128,3; 128,0; 127,6; 126,1; 125,9; 125,1; 124,2; 110,6; 72,5; 68,5; 42,5; 38,1; 25,7; 22,8; 17,9; -4,7; -4,9.

IV (filme, cm⁻¹) ν 3300, 3057, 2953, 2930, 2857, 1734, 1265, 1065.

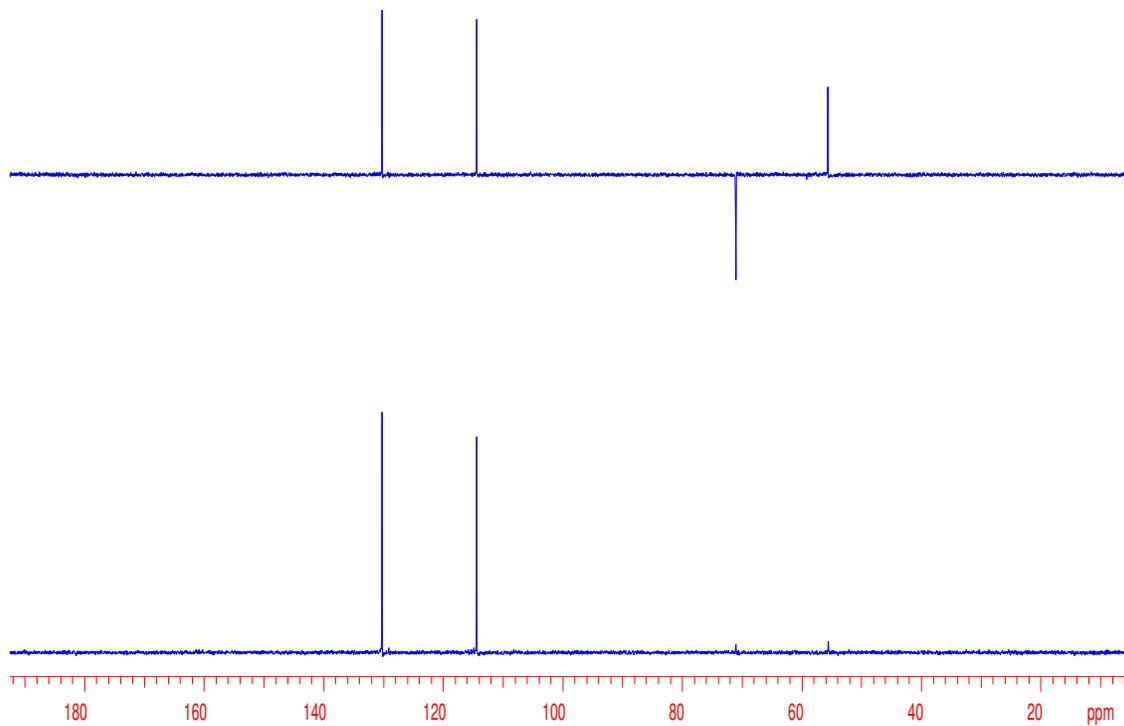
6. ESPECTROS



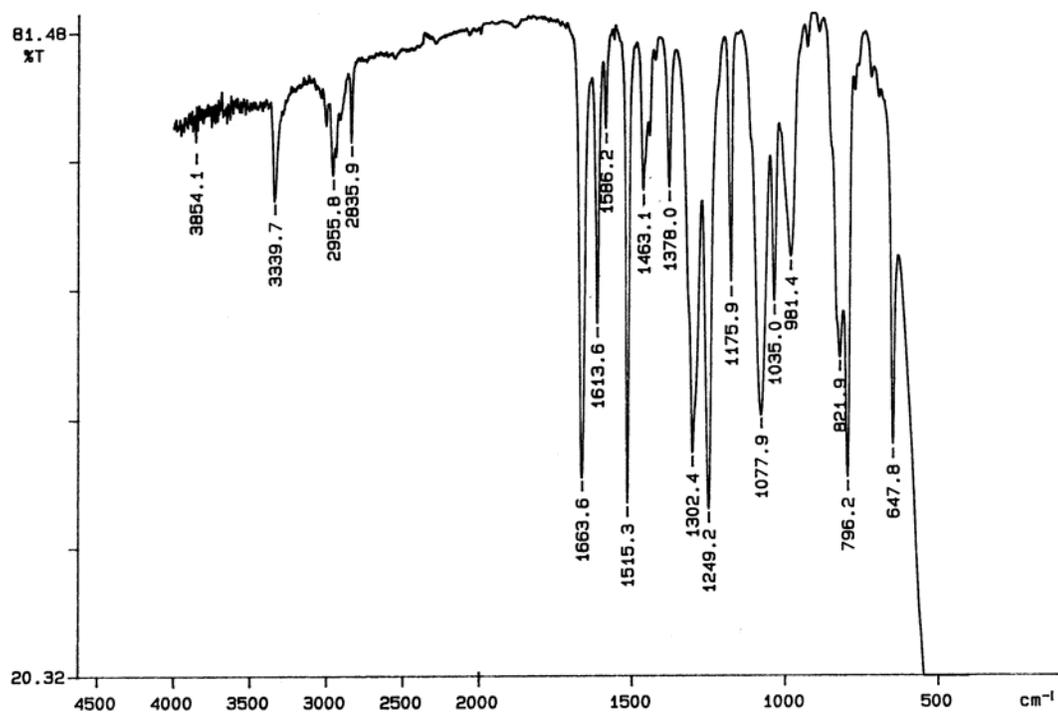
Anexo: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2,2,2-tricloroacetimidato de 4-metoxibenzila.



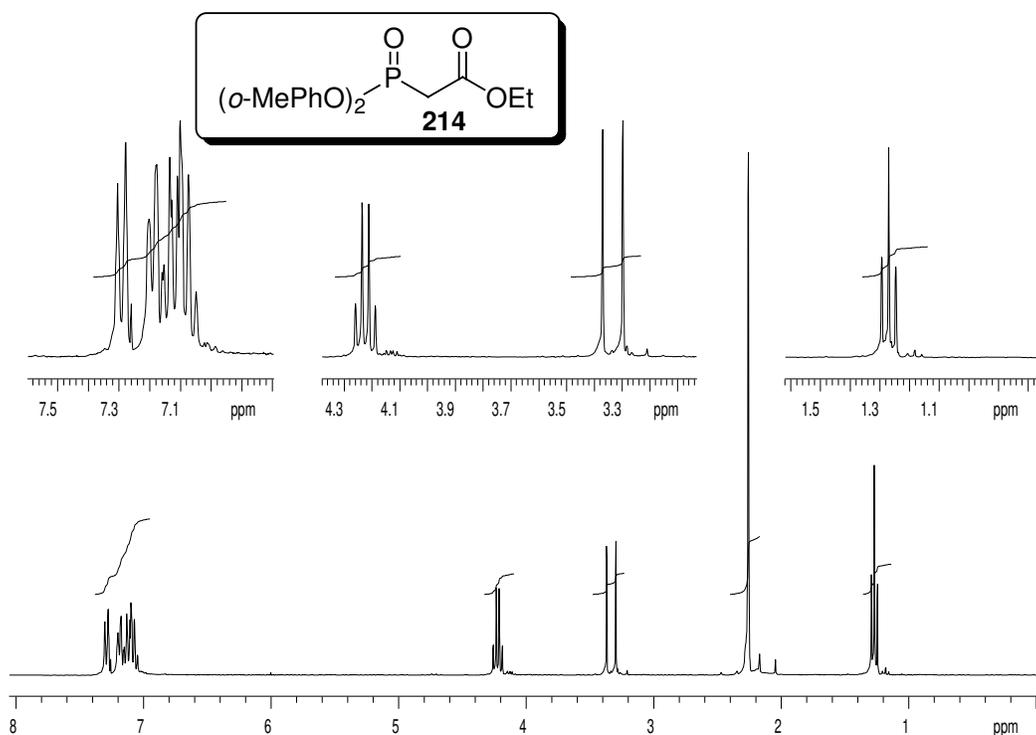
Anexo: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 2,2,2-tricloroacetimidato de 4-metoxibenzila.



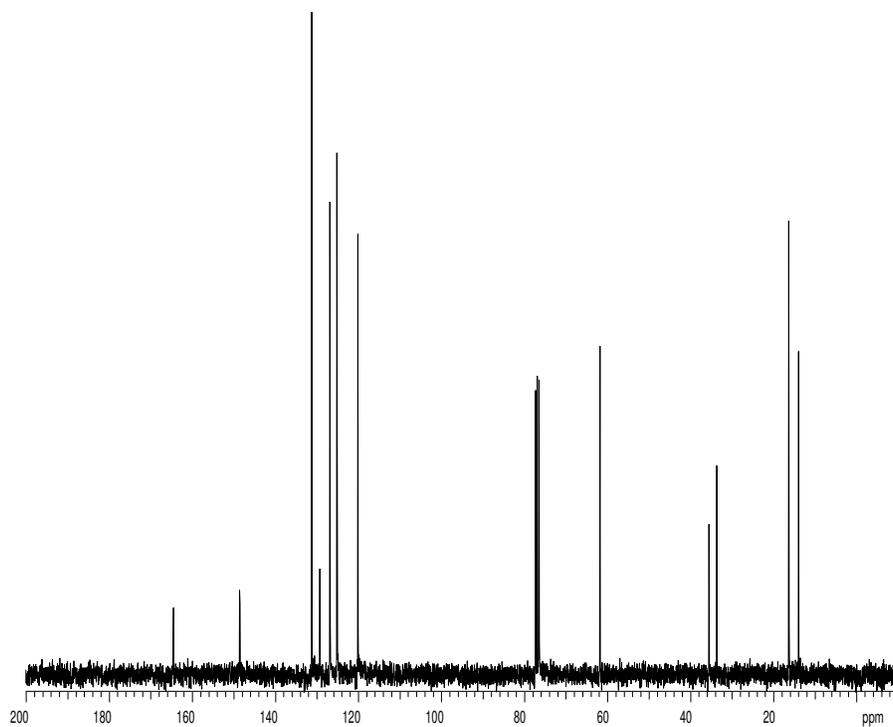
Anexo: DEPT (75 MHz, CDCl_3) do 2,2,2-tricloroacetimidato de 4-metoxibenzila.



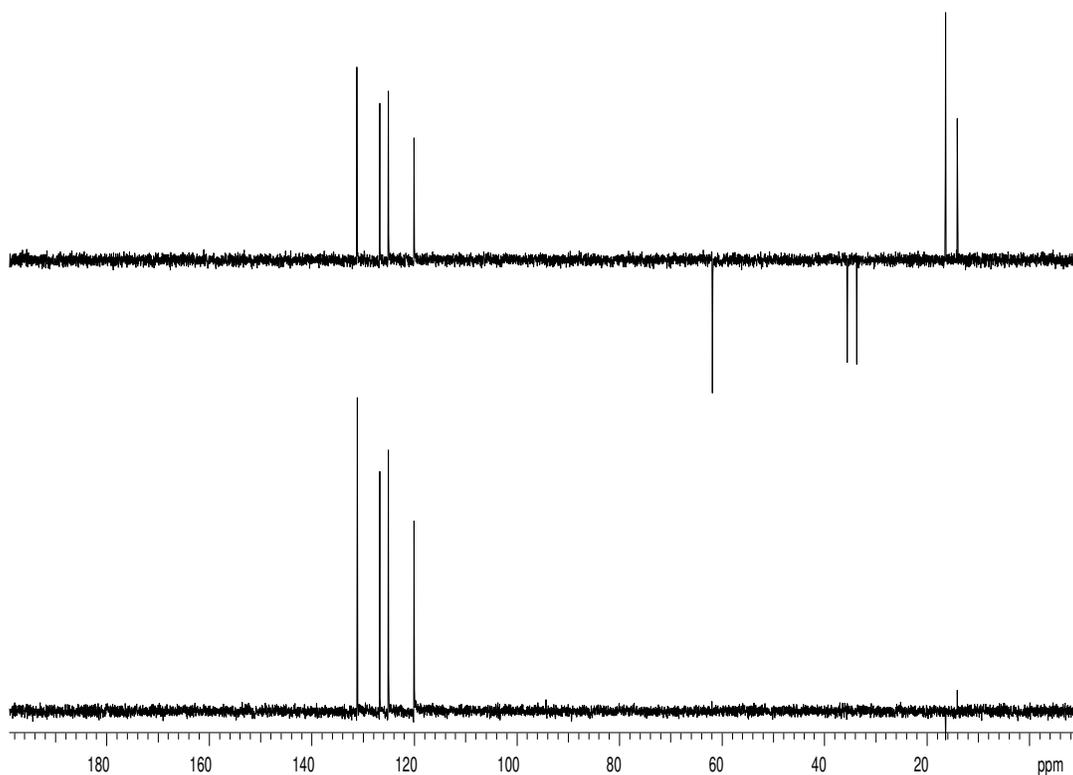
Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do 2,2,2-tricloroacetimidato de 4-metoxibenzila.



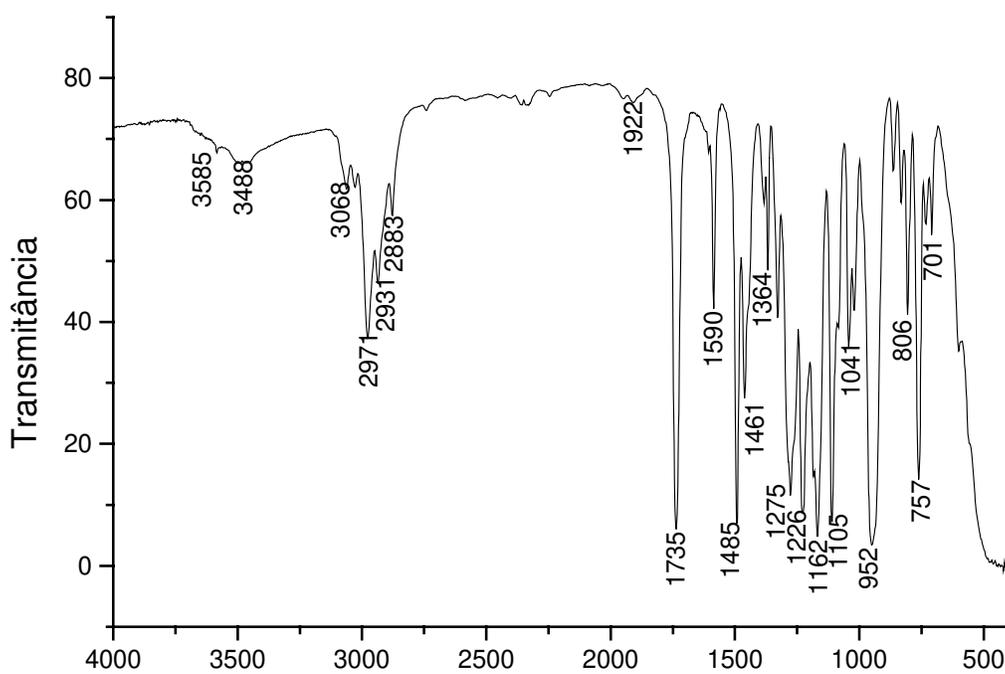
Anexo: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 2-((bis(*o*-toliloxi))fosforila) acetato de etila **214**.



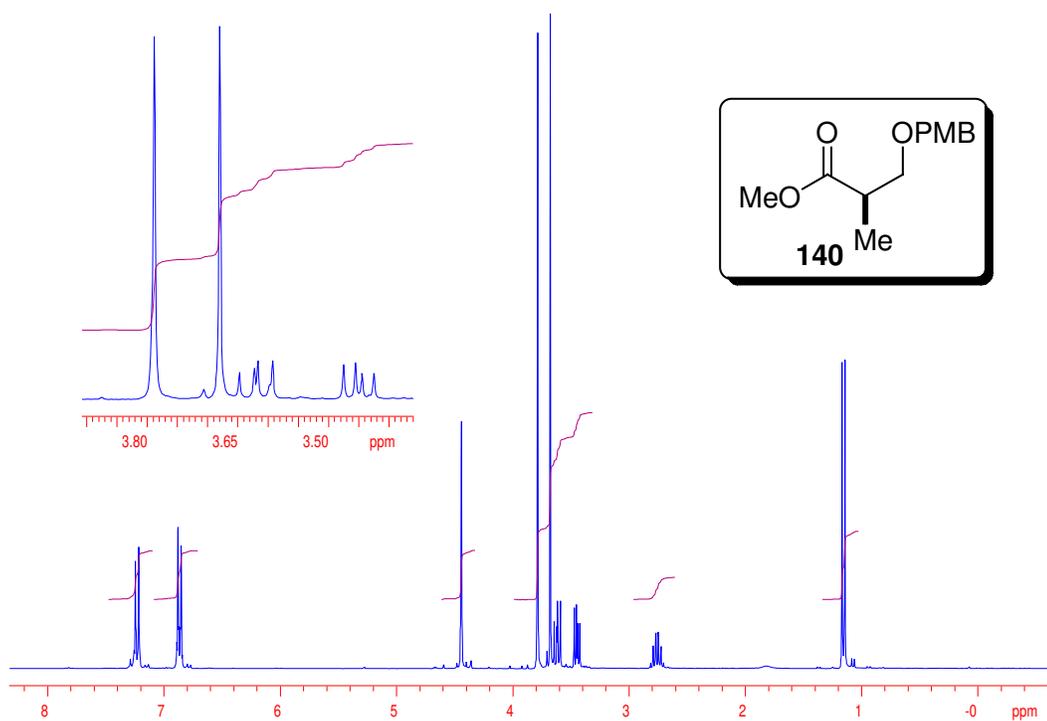
Anexo: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 2-((bis(*o*-toliloxi))fosforila) acetato de etila **214**.



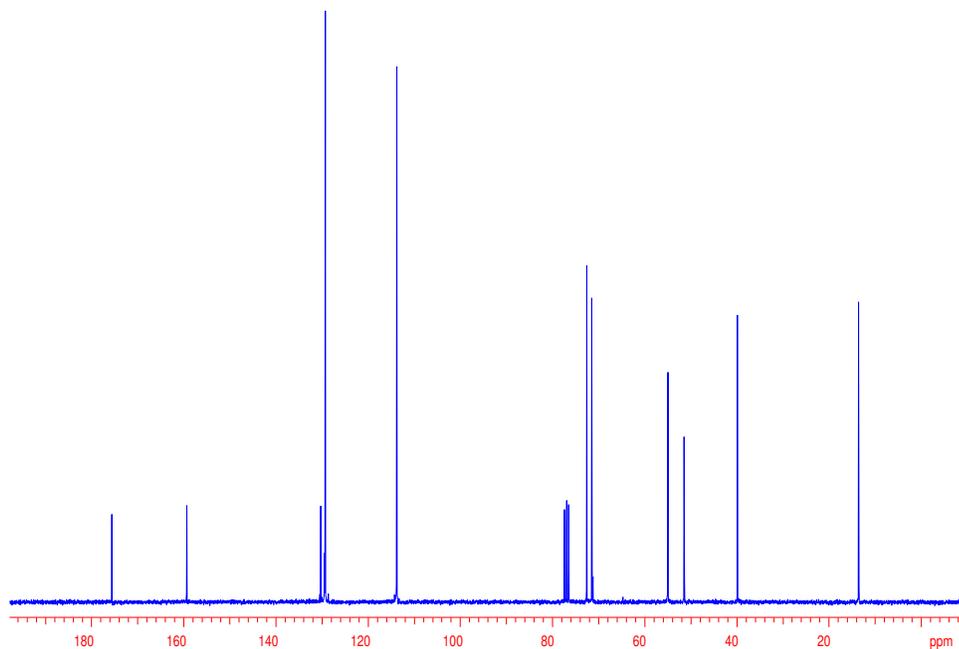
Anexo: DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto 2-((bis(*o*-toliloxi))fosforila)acetato de etila **214**.



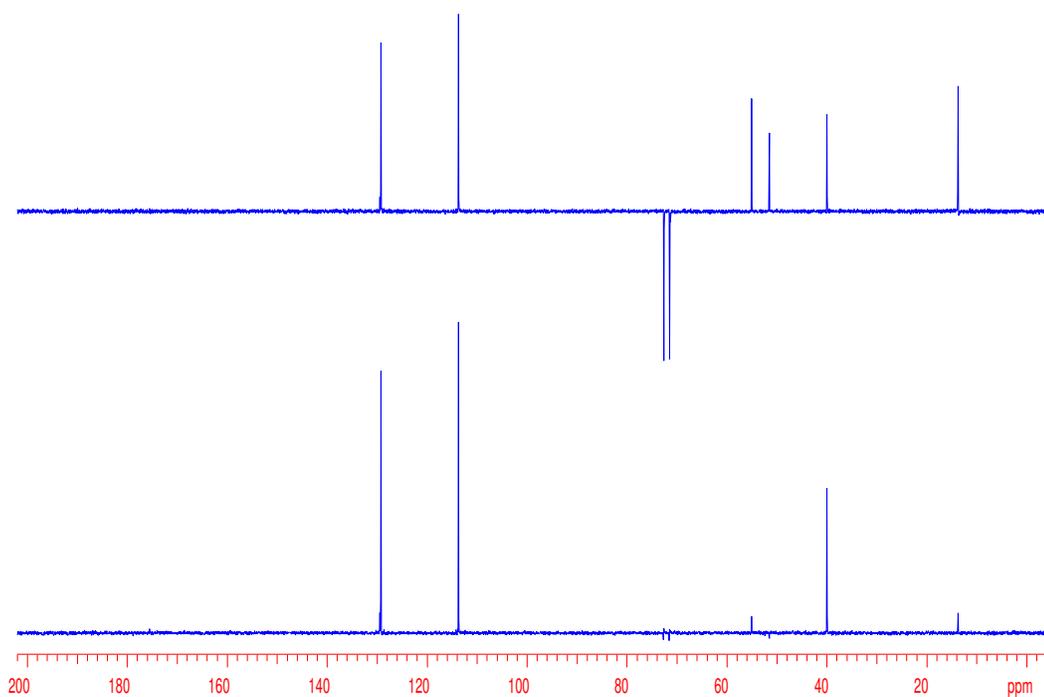
Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto 2-((bis(*o*-toliloxi))fosforila)acetato de etila **214**.



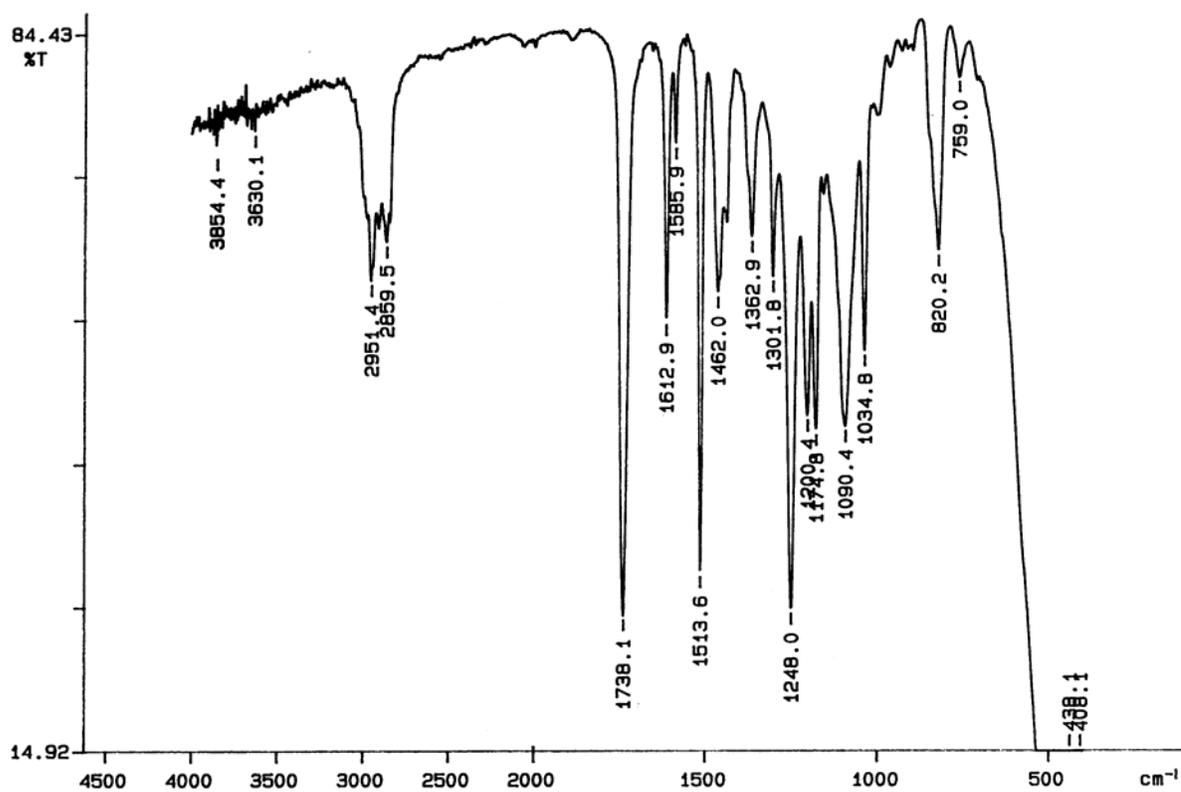
Anexo: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (*R*)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpropanoato de metila **140**.



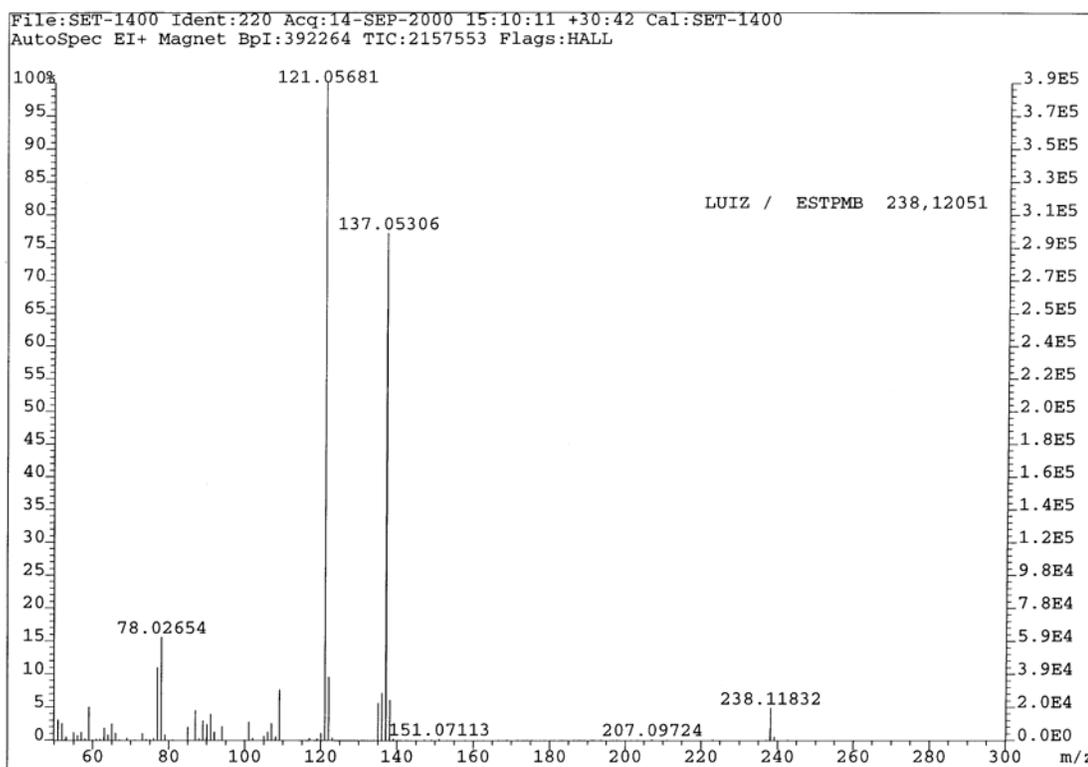
Anexo: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (*R*)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpropanoato de metila **140**.



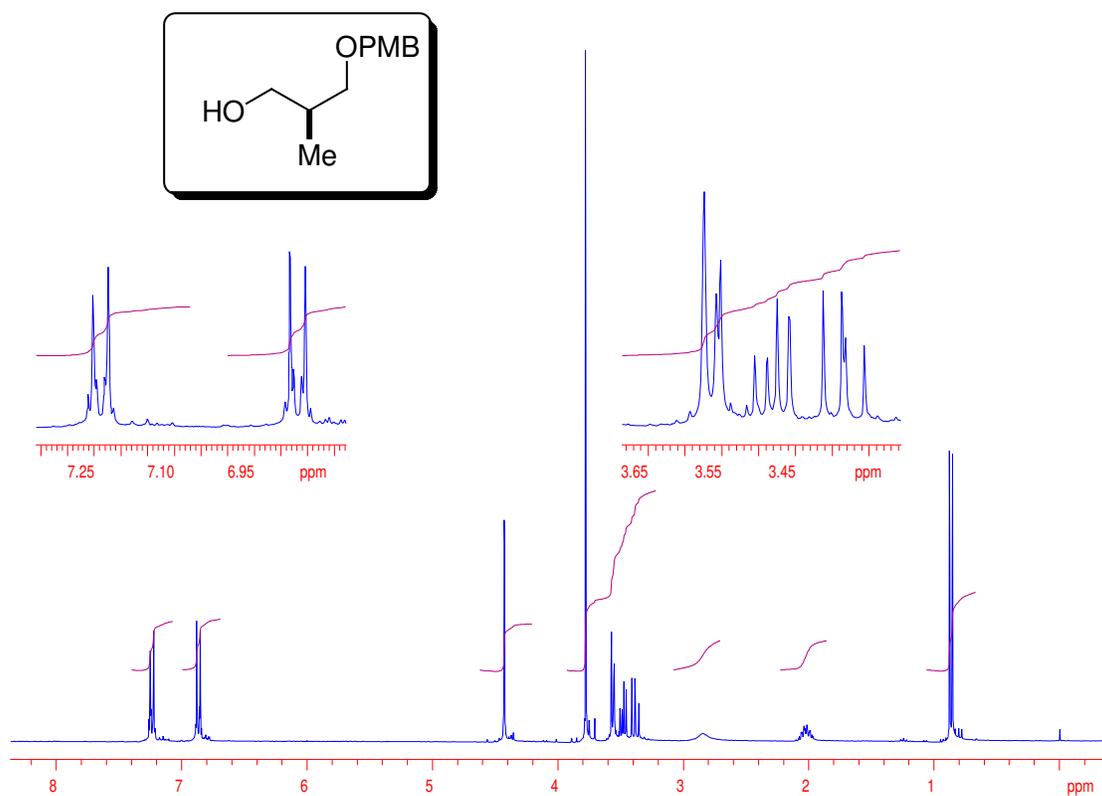
Anexo: DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto (*R*)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpropanoato de metila **140**.



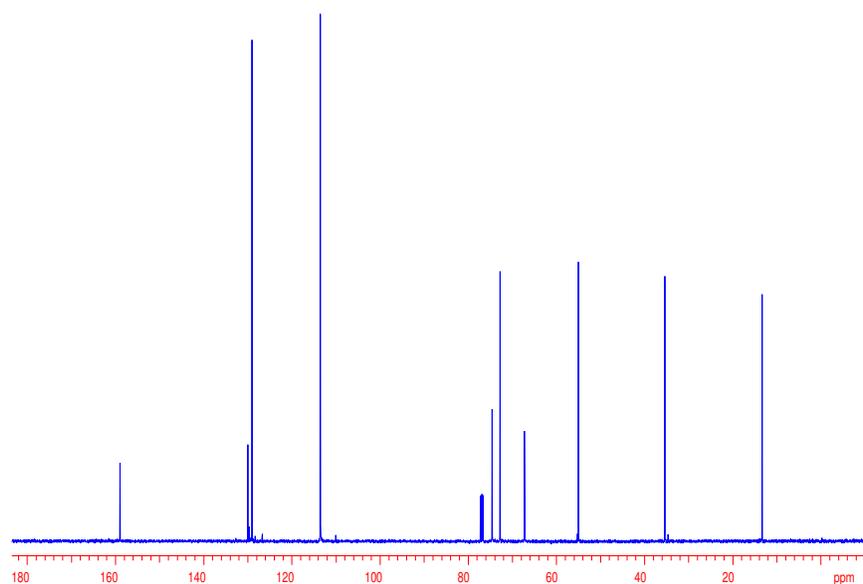
Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (*R*)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpropanoato de metila **140**.



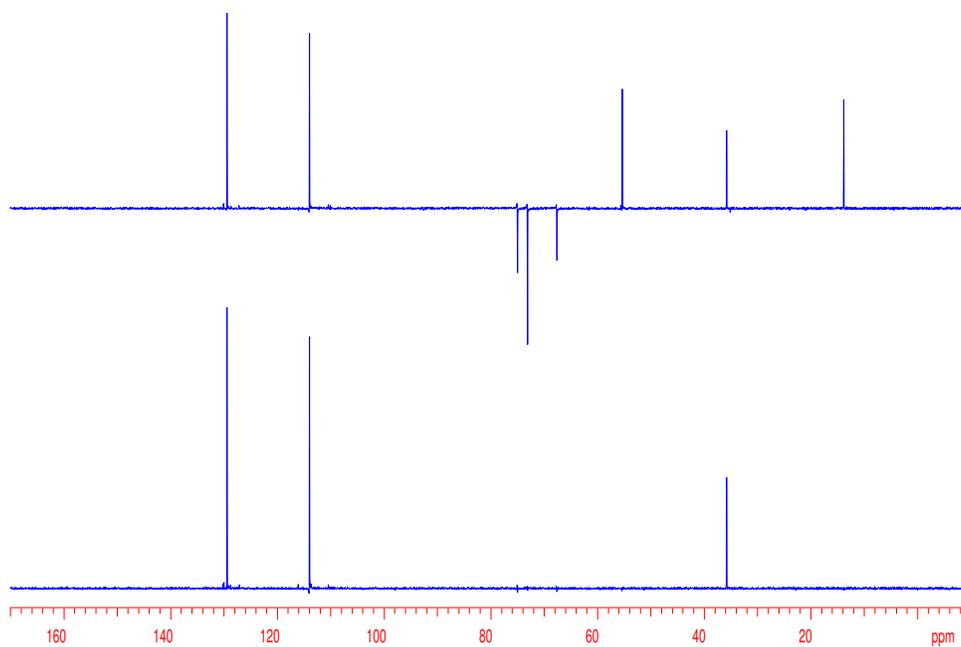
Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de e a 70 eV) do composto (*R*)-3-(4-metoxibenziloxy)-2-metilpropanoato de metila **140**.



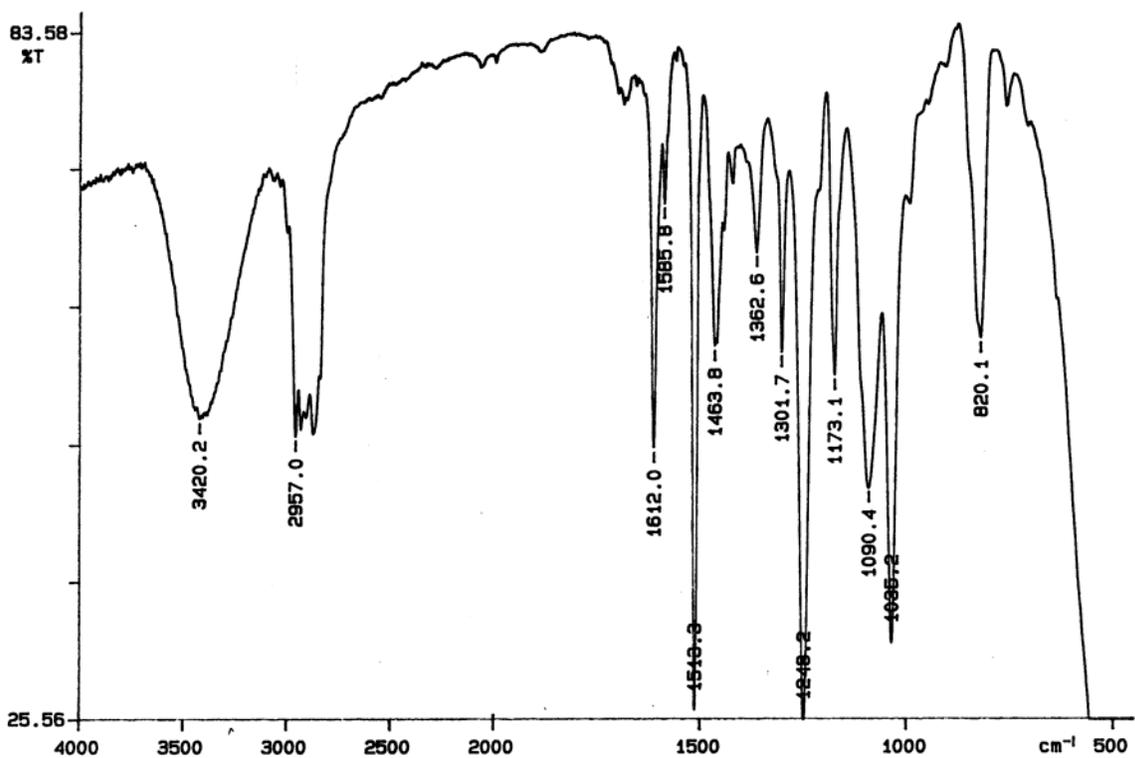
Anexo: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (*S*)-3-(4-metoxibenzióxi)-2-metilpropanol.



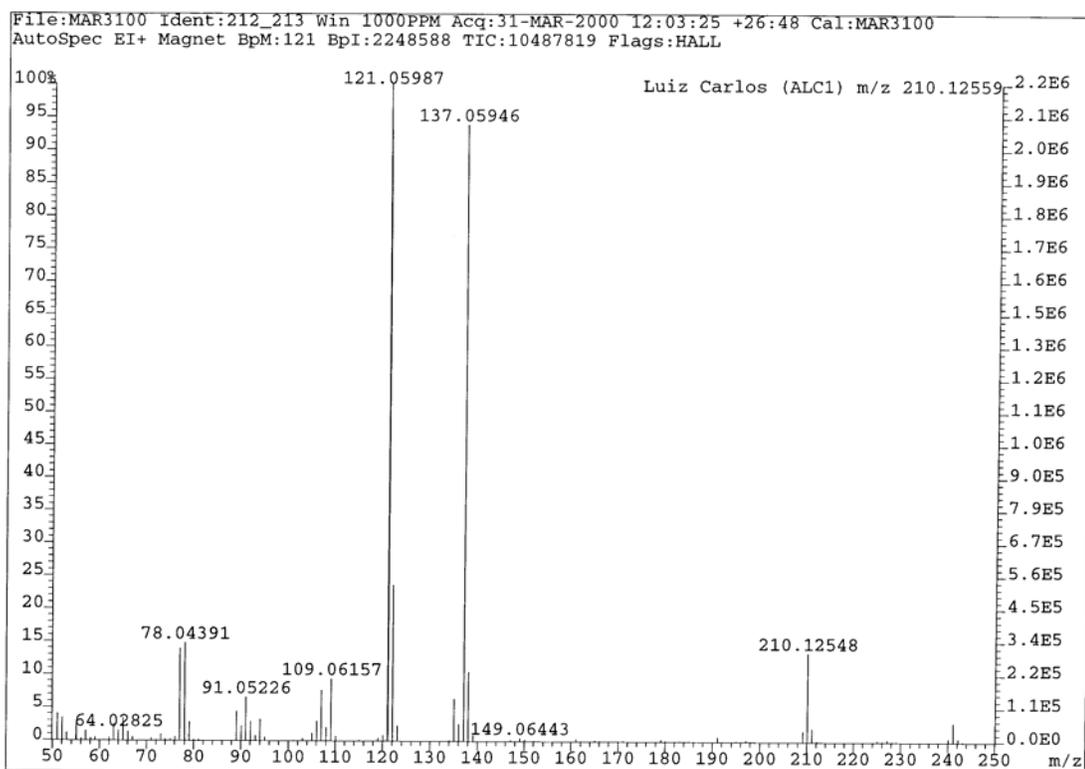
Anexo: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (*S*)-3-(4-metoxibenzióxi)-2-metilpropanol.



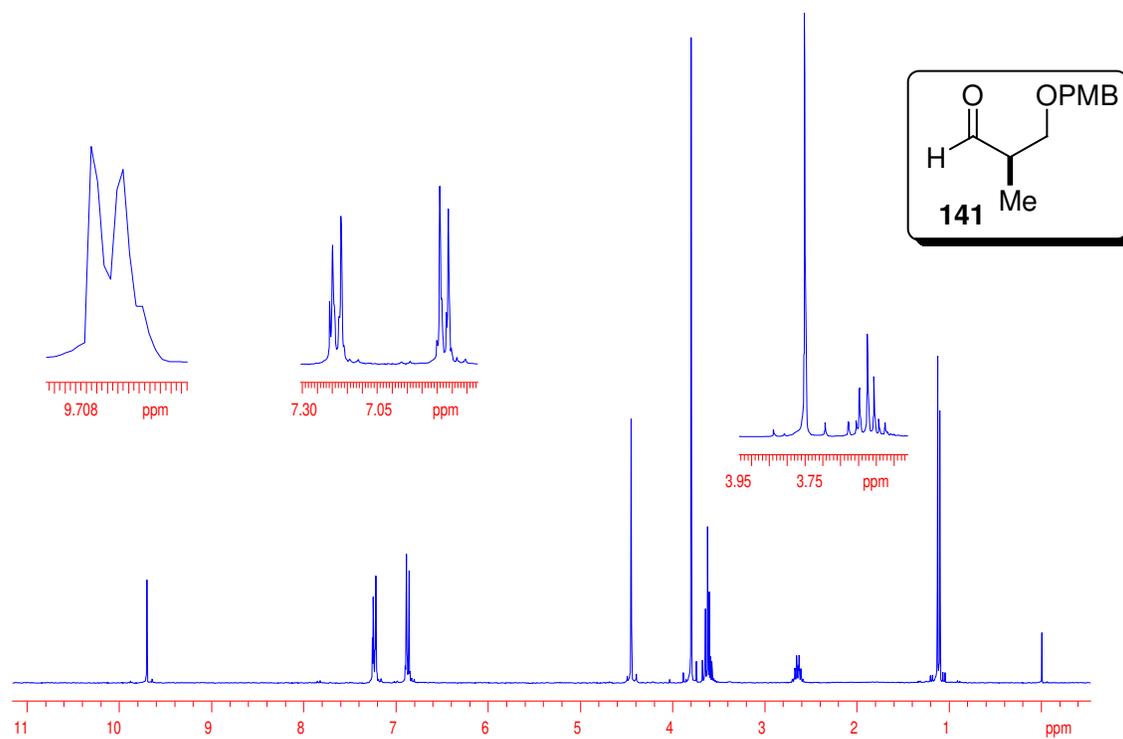
Anexo: DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto (*S*)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpropanol.



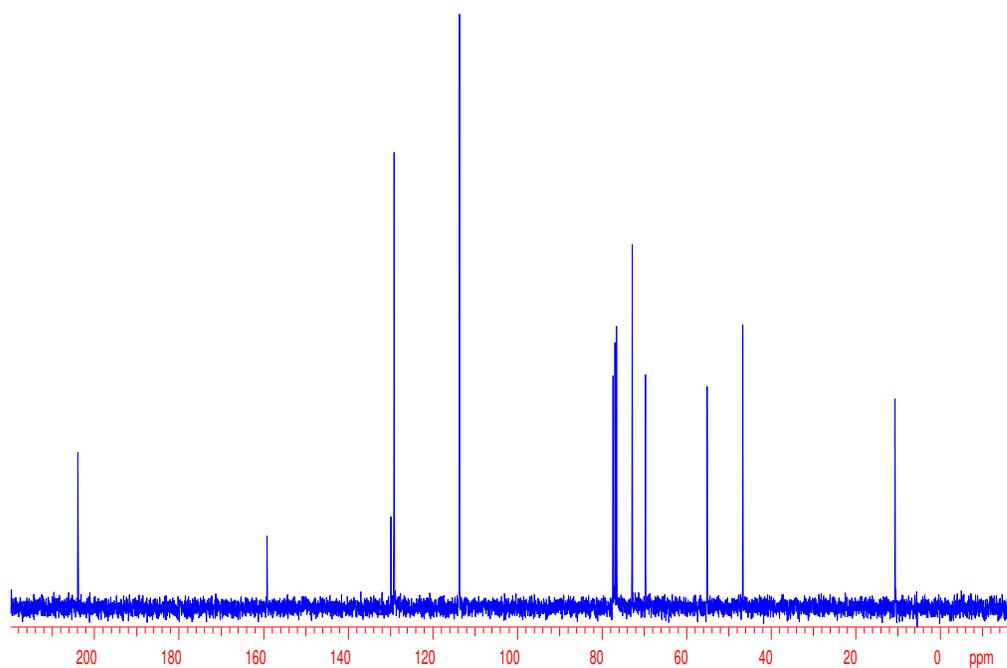
Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (*S*)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpropanol.



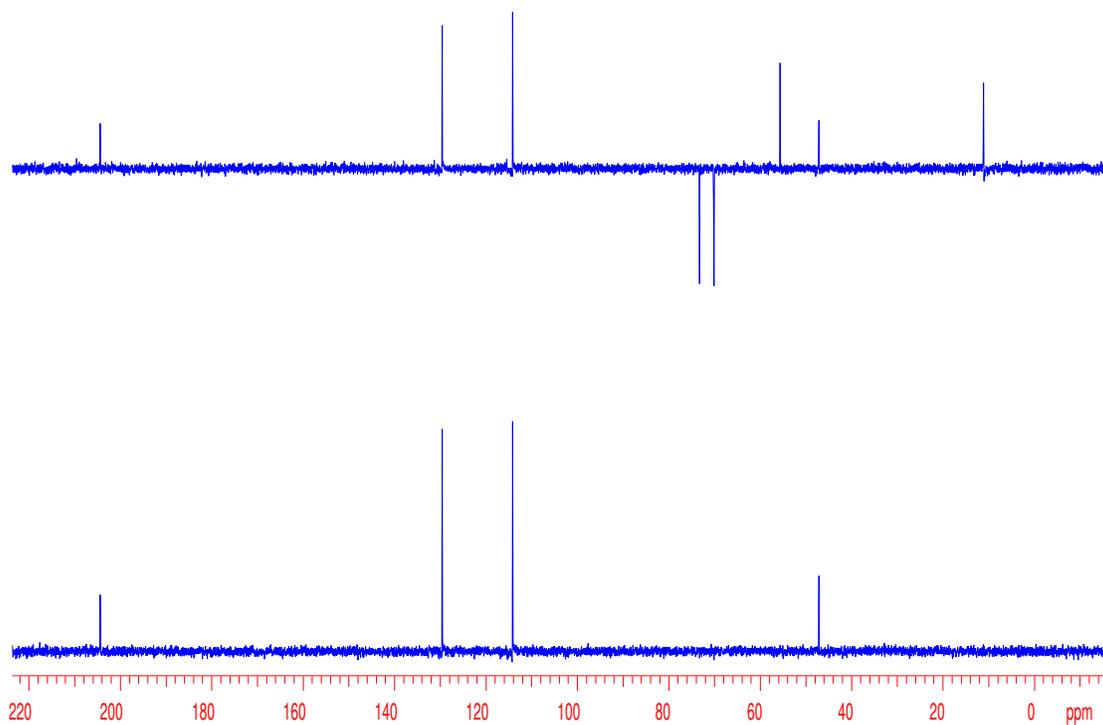
Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de e a 70 eV) do composto (*S*)-3-(4-metoxi-benziloxi)-2-metilpropanol.



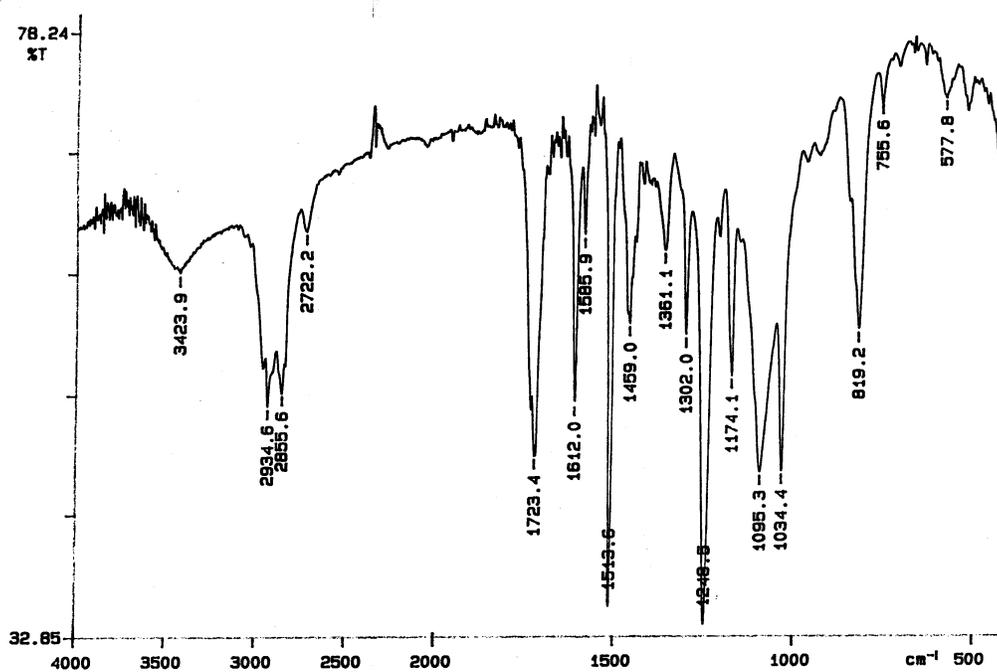
Anexo: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (*R*)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpropanal **141**.



Anexo: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (*R*)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpropanal **141**.

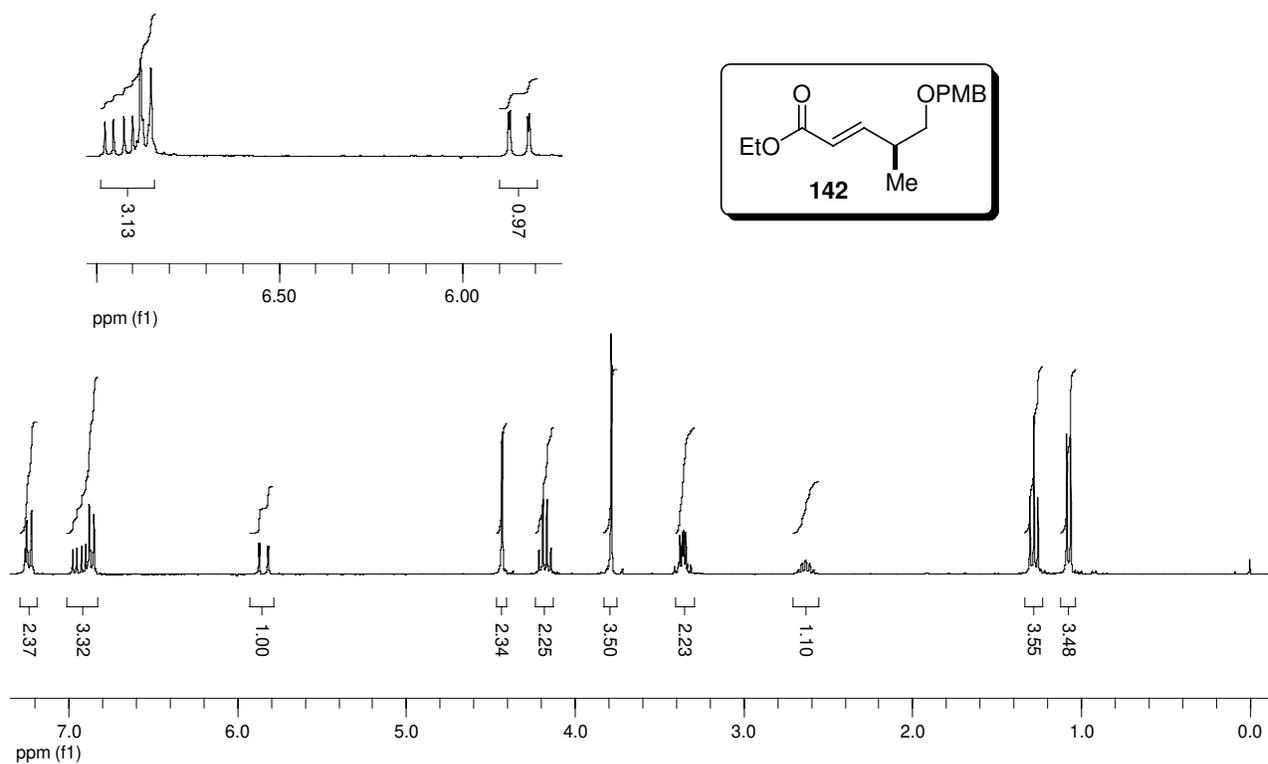


Anexo: DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto (*R*)-3-(4-metoxibenziloxy)-2-metilpropanal 141.

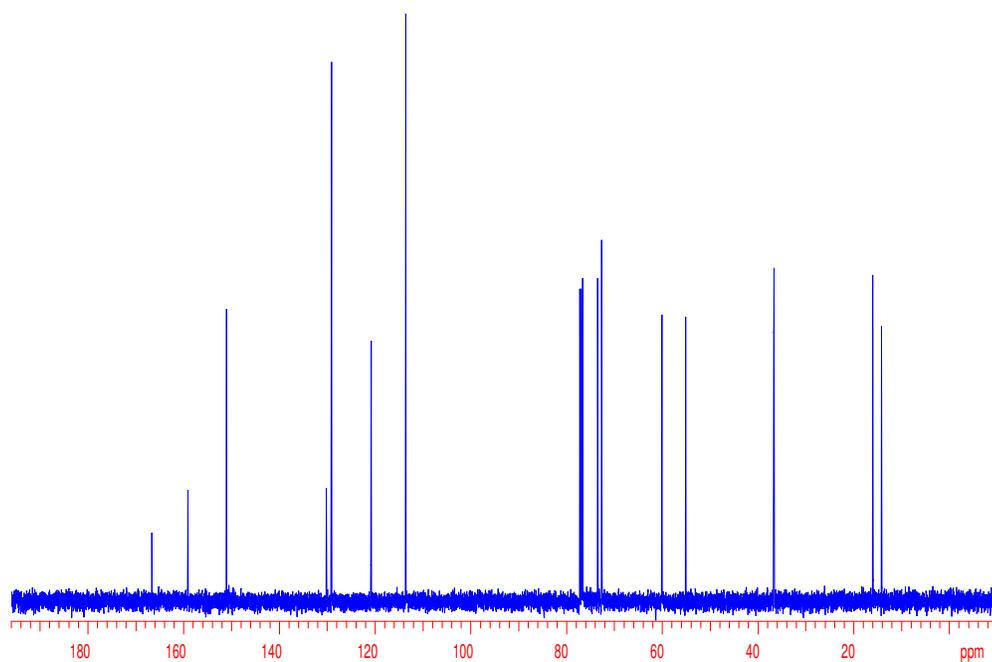


Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (*R*)-3-(4-metoxibenziloxy)-2-metilpropanal 141.

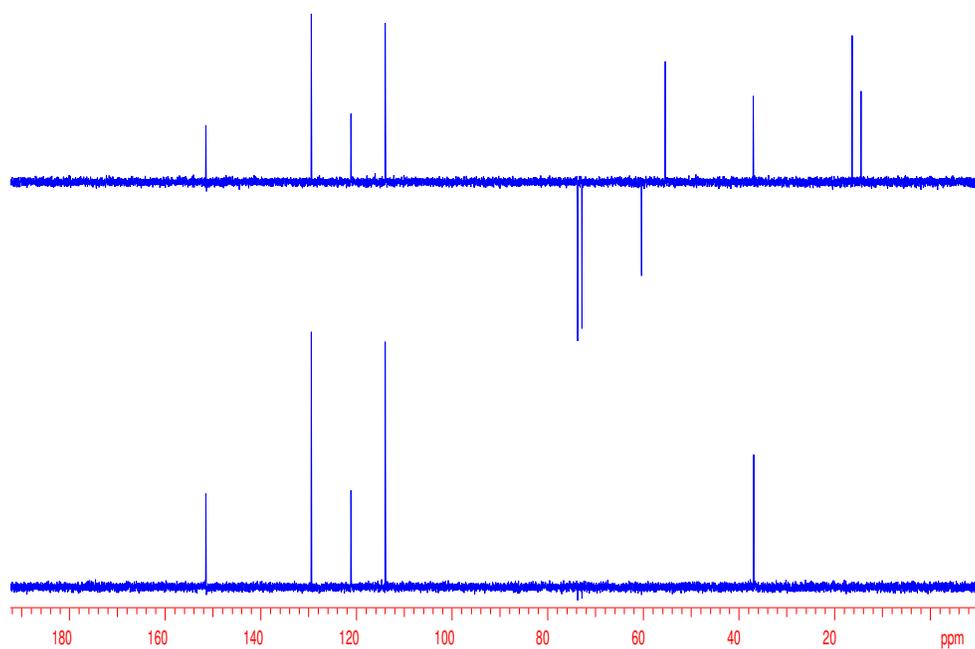
Gliseida, G090, cdcl3, nov08gzmH1



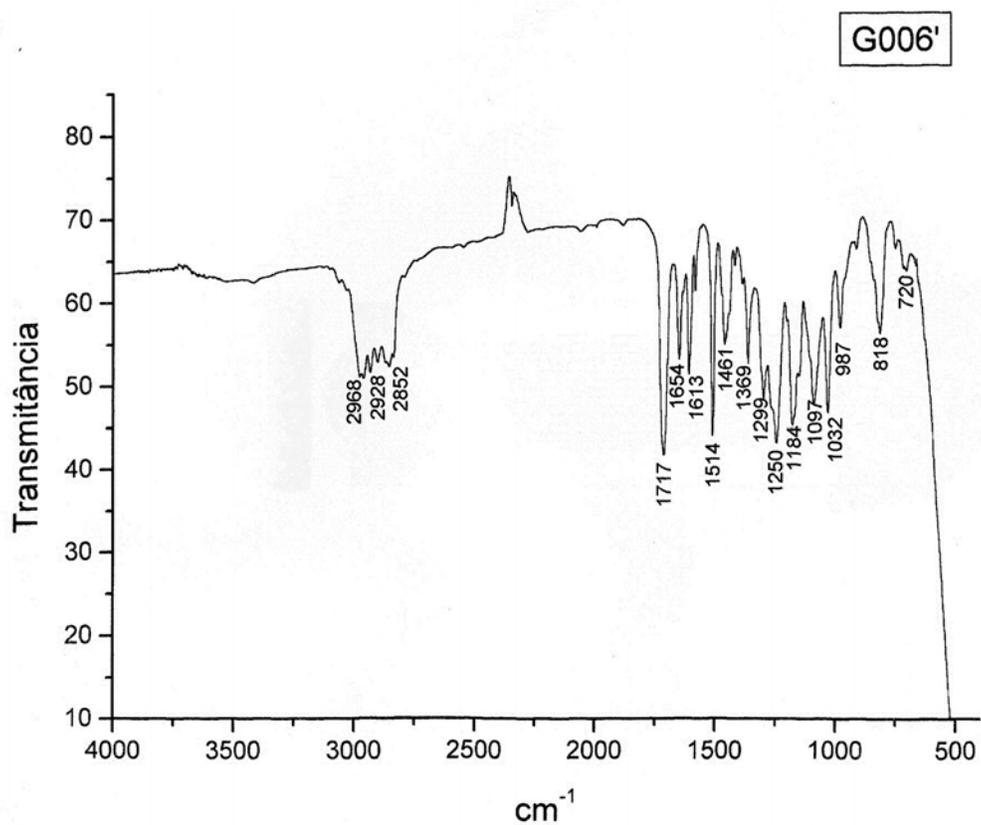
Anexo: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (*S,E*)-5-(4-metoxibenziloxi)-4-metilpent-2-enoato de etila **142**.



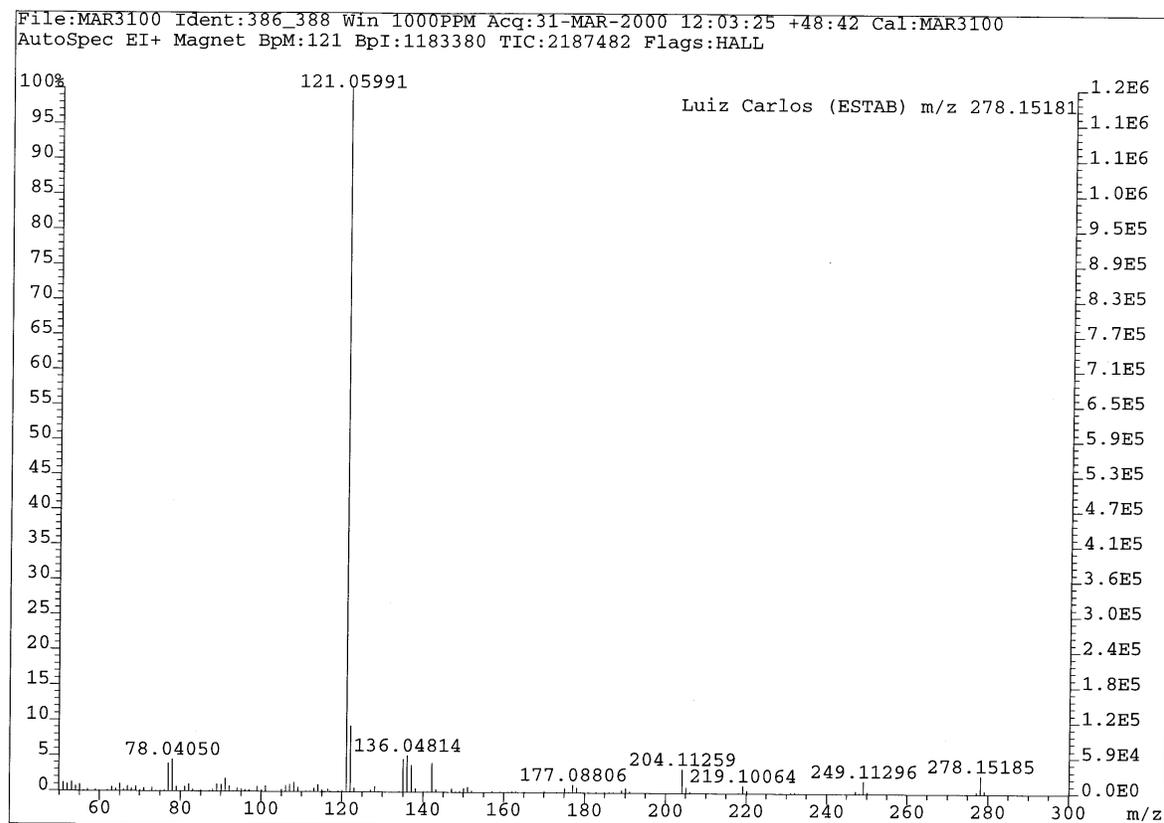
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto (*S,E*)-5-(4-metoxibenziloxi)-4-metilpent-2-enoato de etila **142**.



Anexo: DEPT (125 MHz, CDCl_3) do composto (*S,E*)-5-(4-metoxibenzióxi)-4-metilpent-2-enoato de etila **142**.

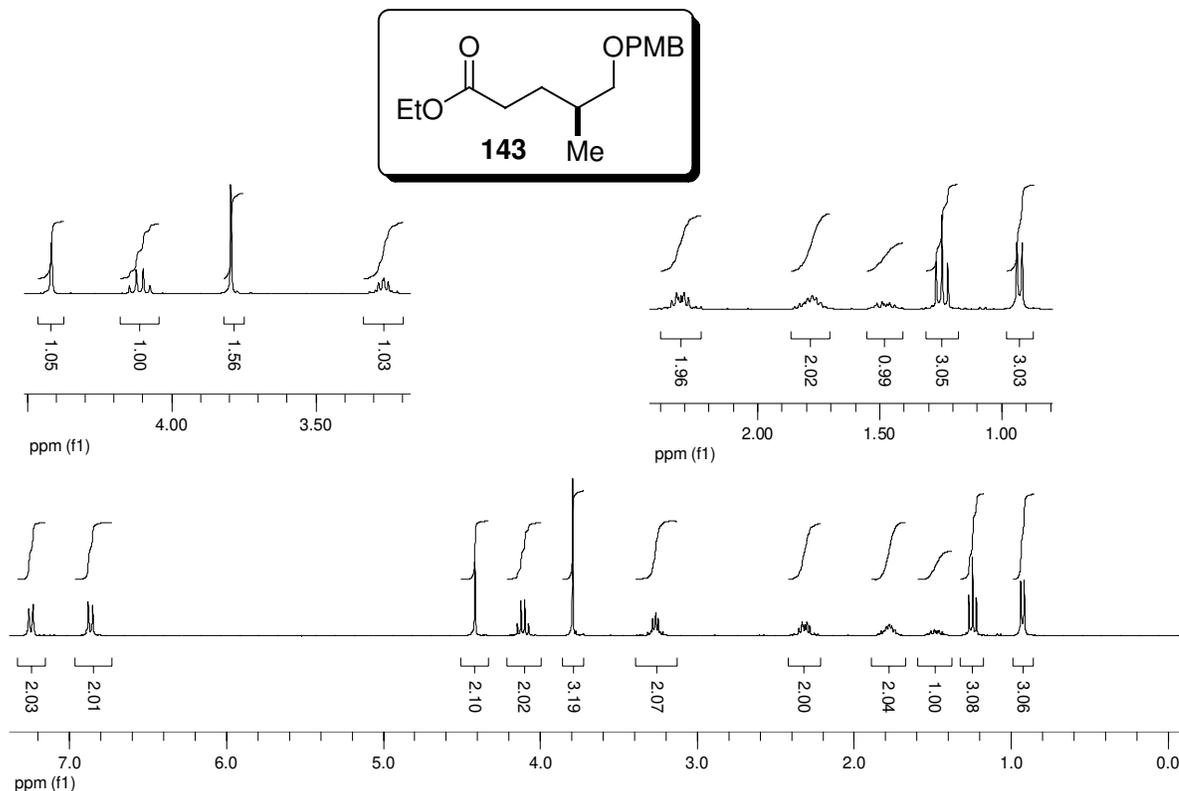


Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (*S,E*)-5-(4-metoxibenzióxi)-4-metilpent-2-enoato de etila **142**.

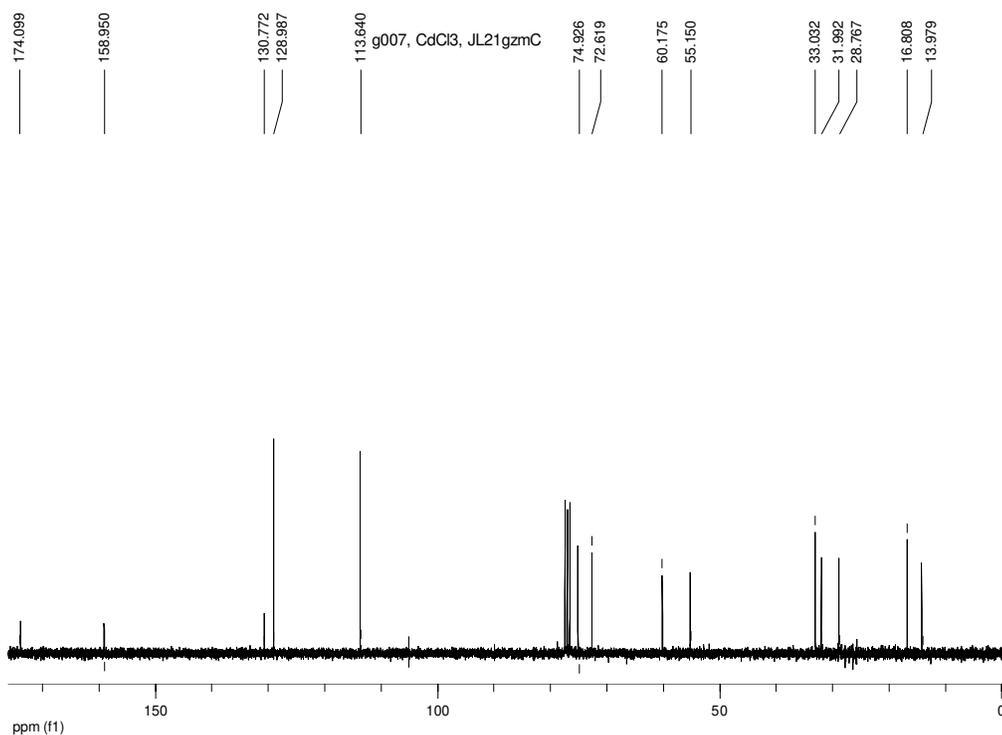


Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de e a 70 eV) do composto (*S,E*)-5-(4-metoxibenziloxi)-4-metilpent-2-enoato de etila **142**.

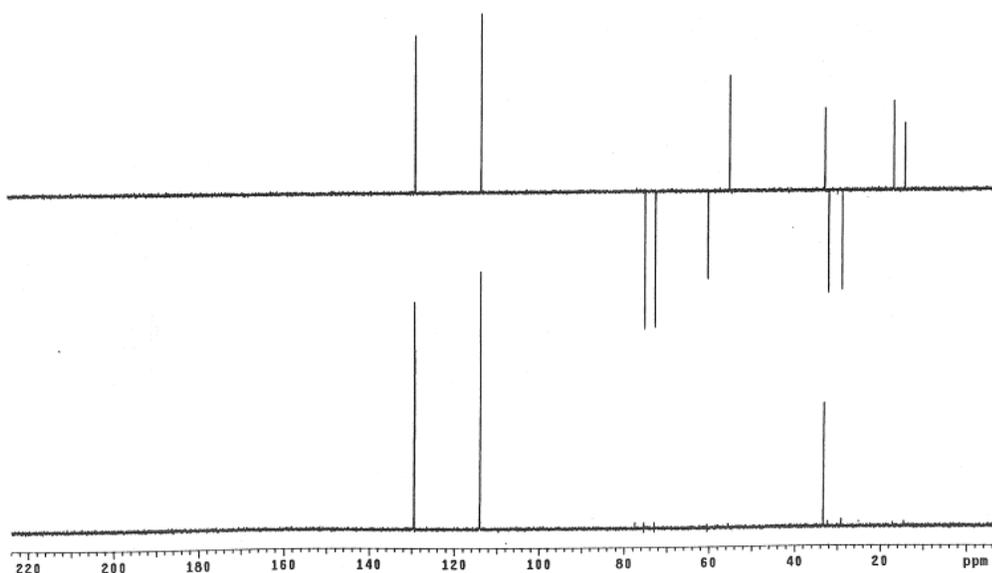
Gliseida, G089, cdcl3, abr01gzmH



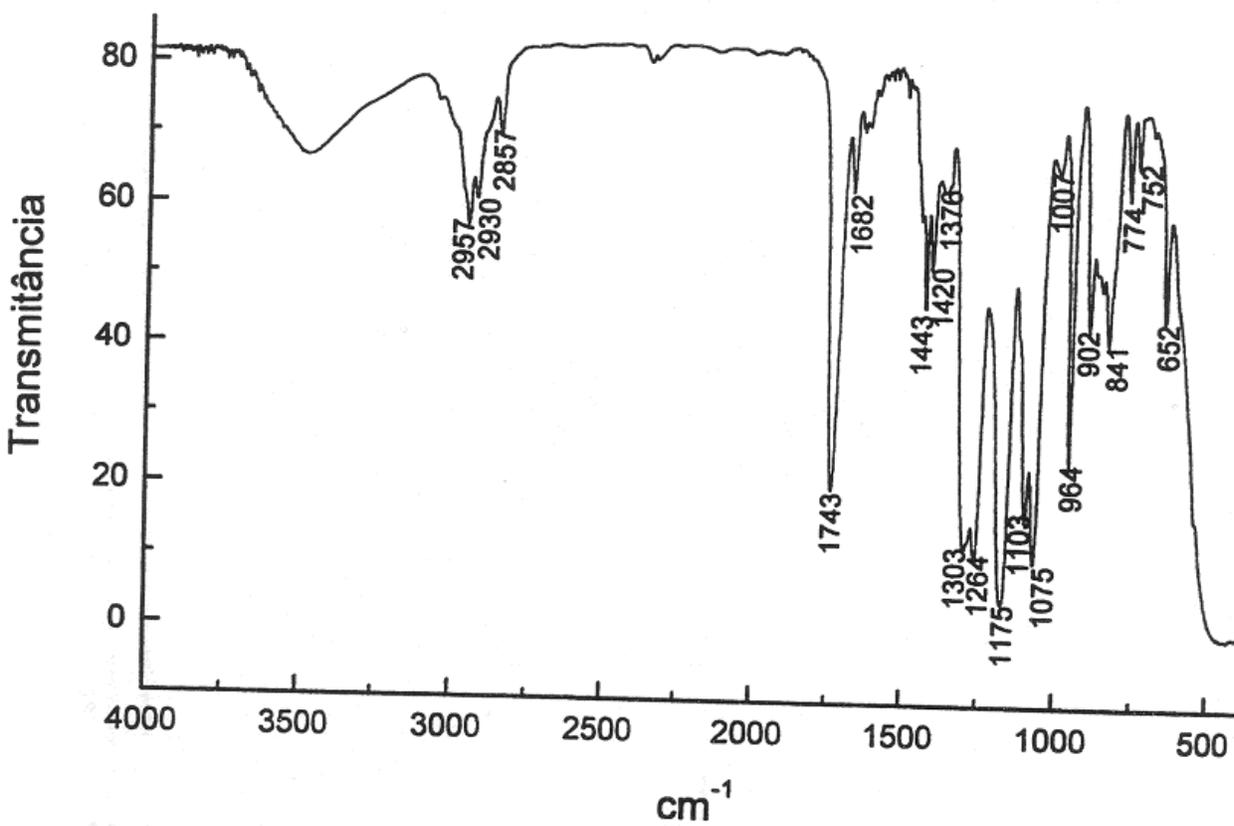
Anexo: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (*S*)-5-(4-metoxibenziloxi)-4-metilpentanoato de etila **143**.



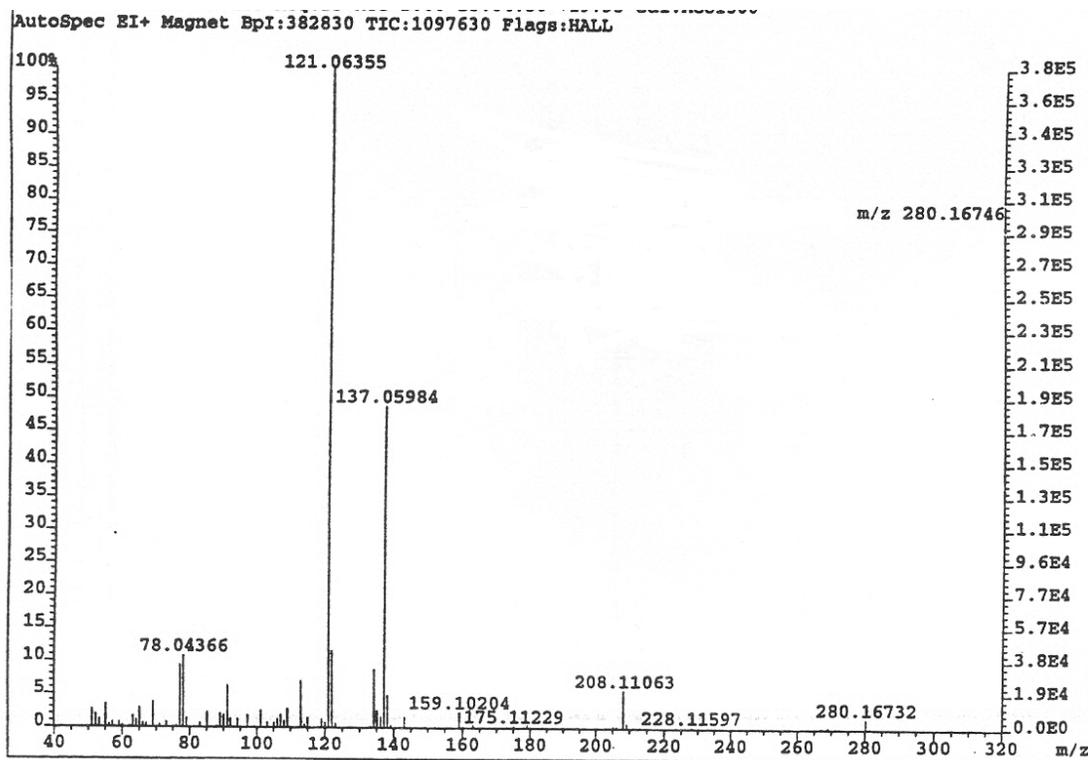
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto (*S*)-5-(4-metoxibenziloxi)-4-metilpentanoato de etila **143**.



Anexo: DEPT (125 MHz, CDCl_3) do composto (*S*)-5-(4-metoxibenziloxi)-4-metilpentanoato de etila **143**.

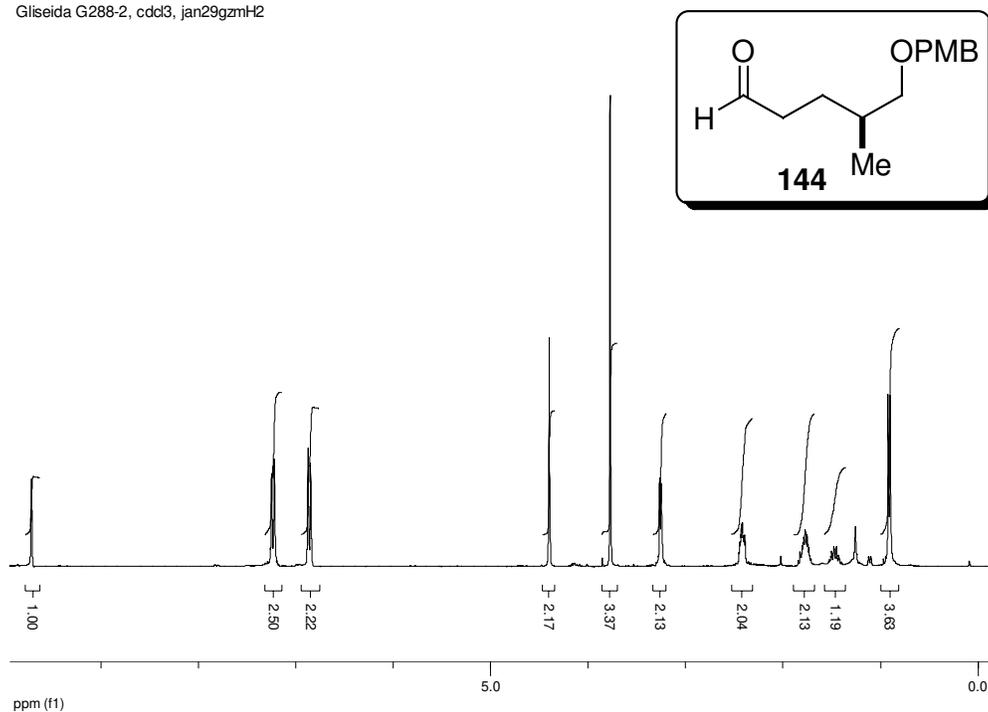


Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (*S*)-5-(4-metoxibenziloxi)-4-metilpentanoato de etila **143**.

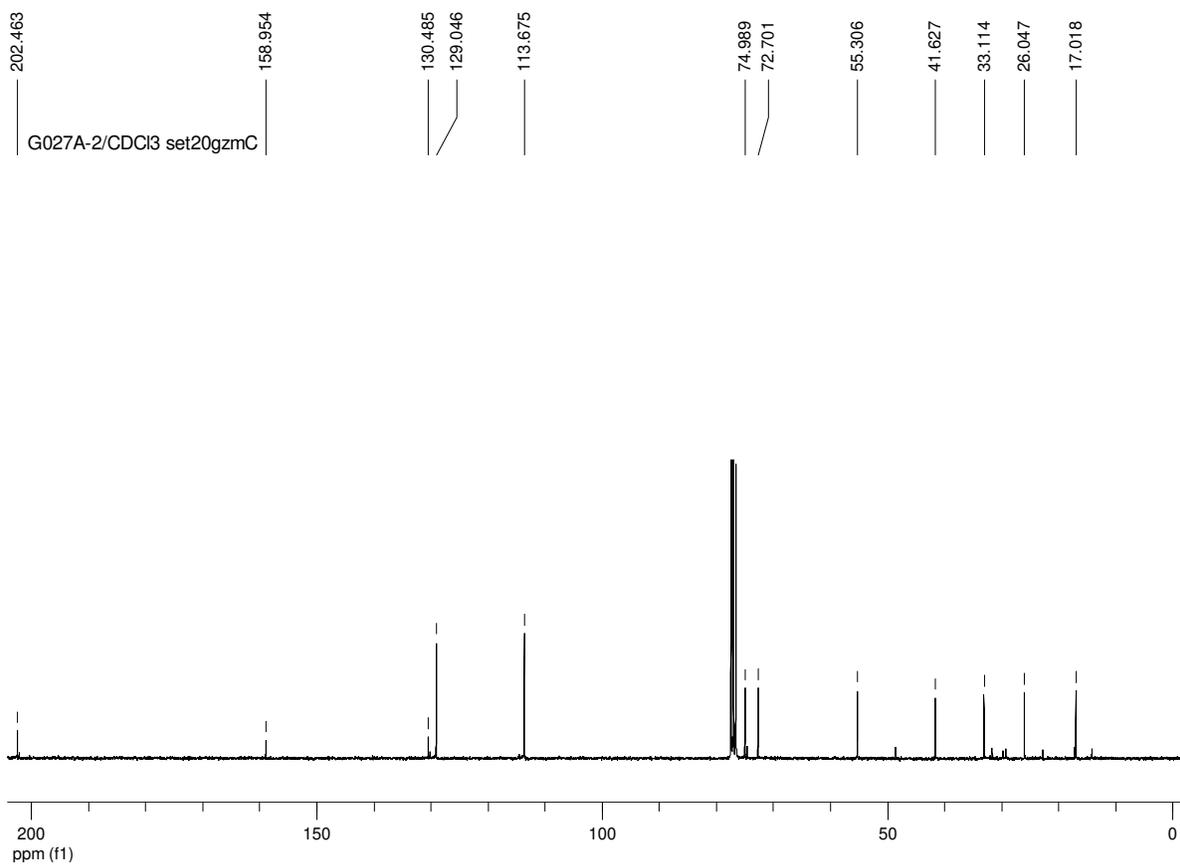


Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de e a 70 eV) do composto (*S*)-5-(4-metoxibenziloxi)-4-metilpentanoato de etila **143**.

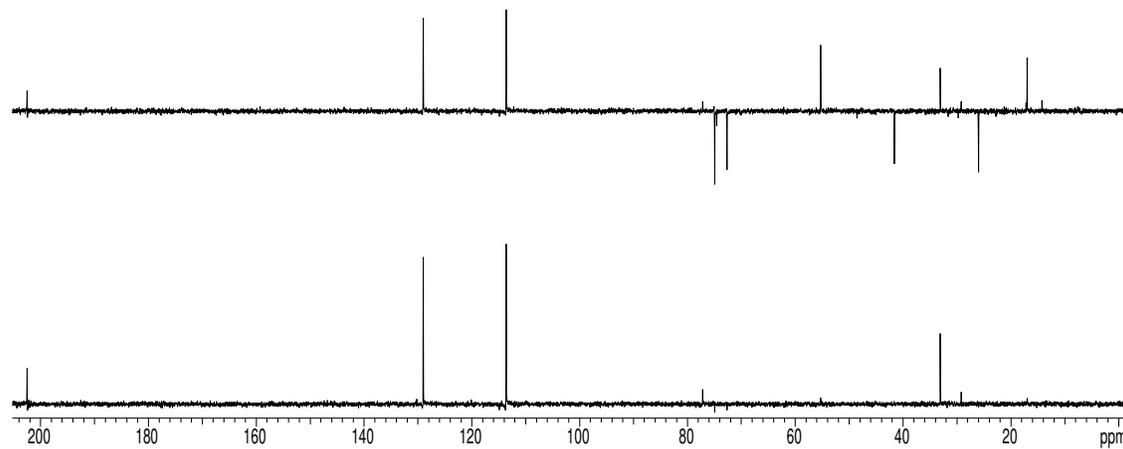
Gliseida G288-2, ccd3, jan29gzmH2



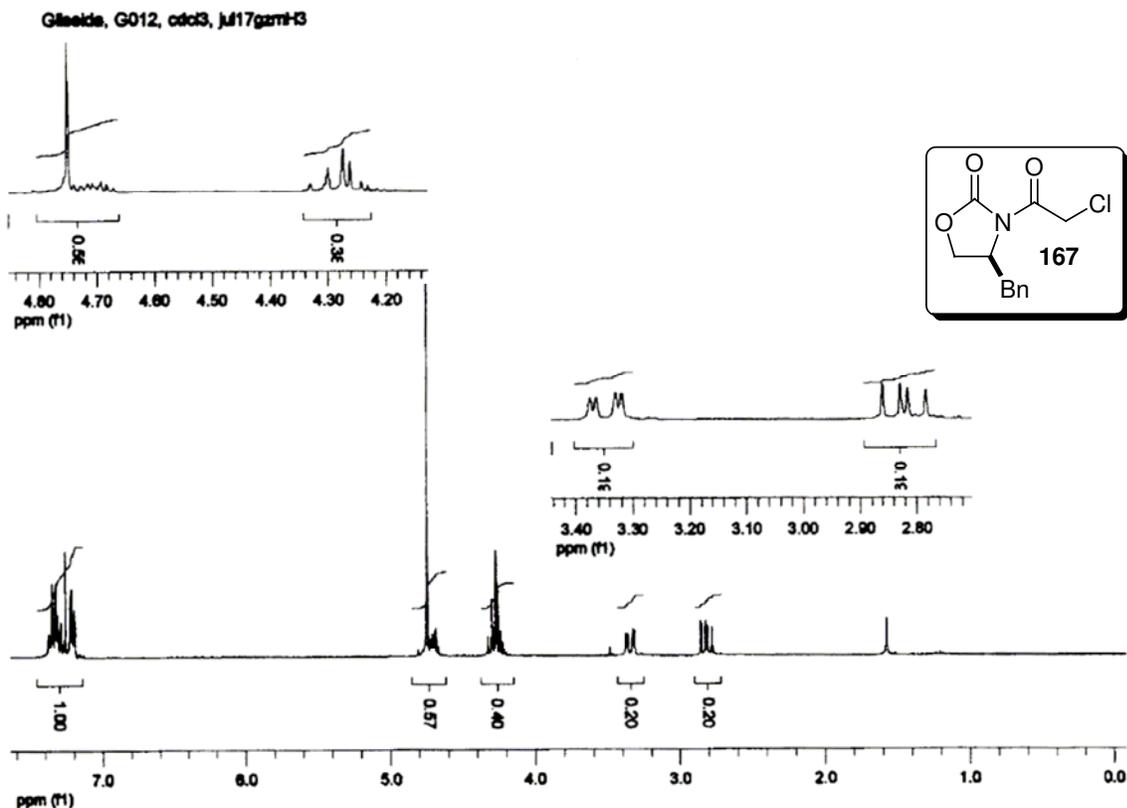
Anexo: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (*S*)-5-(4-metoxibenzi-*loxi*)-4-metilpentanal **144**.



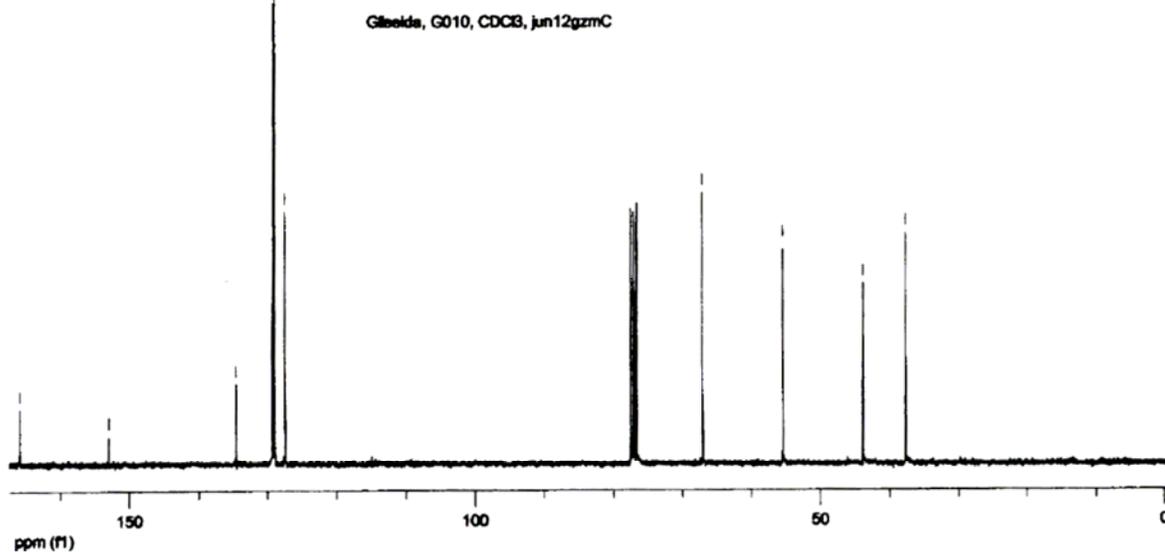
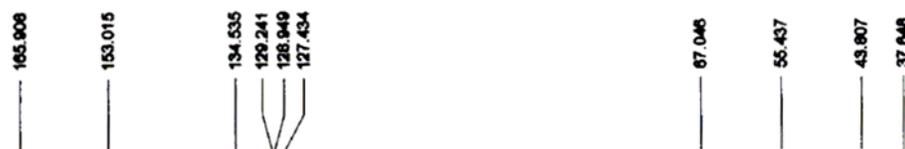
Anexo: Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto (*S*)-5-(4-metoxibenzi-*loxi*)-4-metilpentanal **144**.



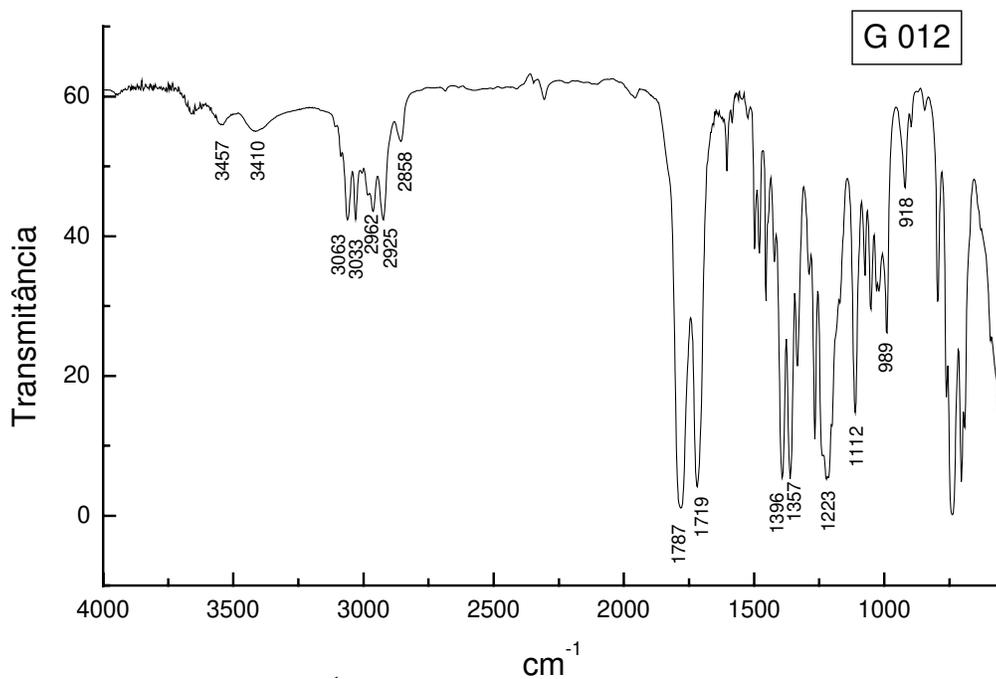
Anexo: DEPT (125 MHz, CDCl₃) do composto (*S*)-5-(4-metoxibenziloxy)-4-metilpentanal **144**.



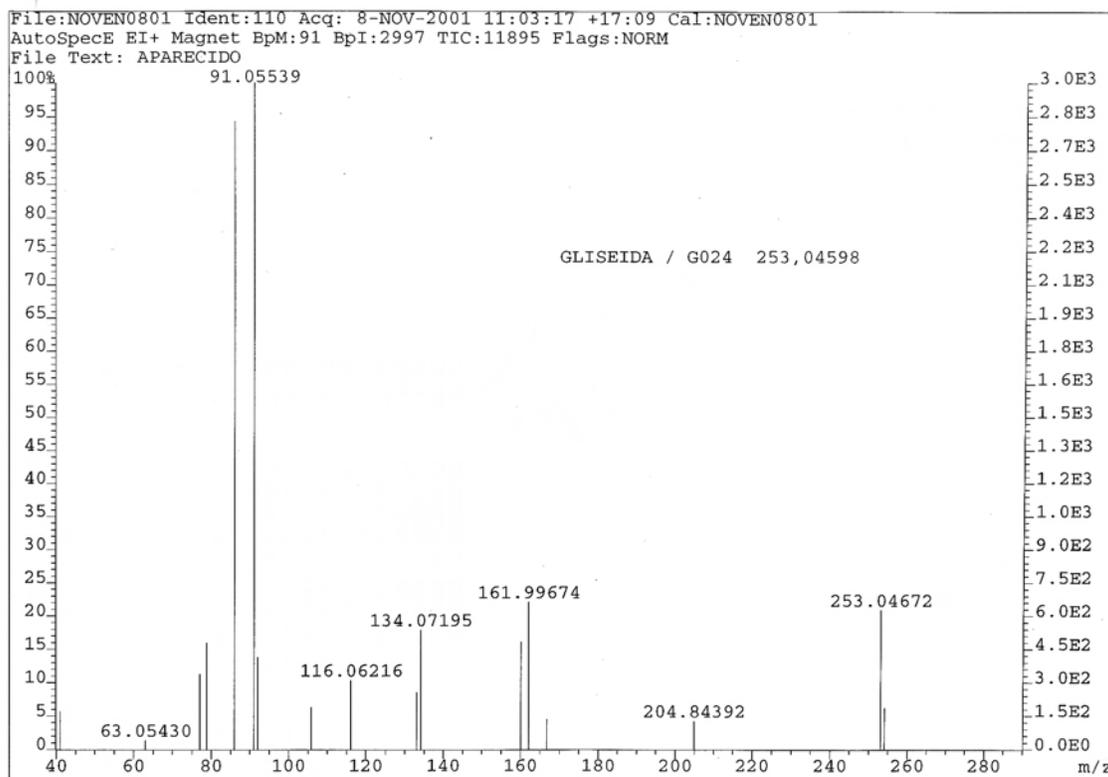
Anexo: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (S)-4-benzil-3-(2-cloroacetil)oxazolidin-2-ona 167.



Anexo: Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto (S)-4-benzil-3-(2-cloroacetil)oxazolidin-2-ona 167.

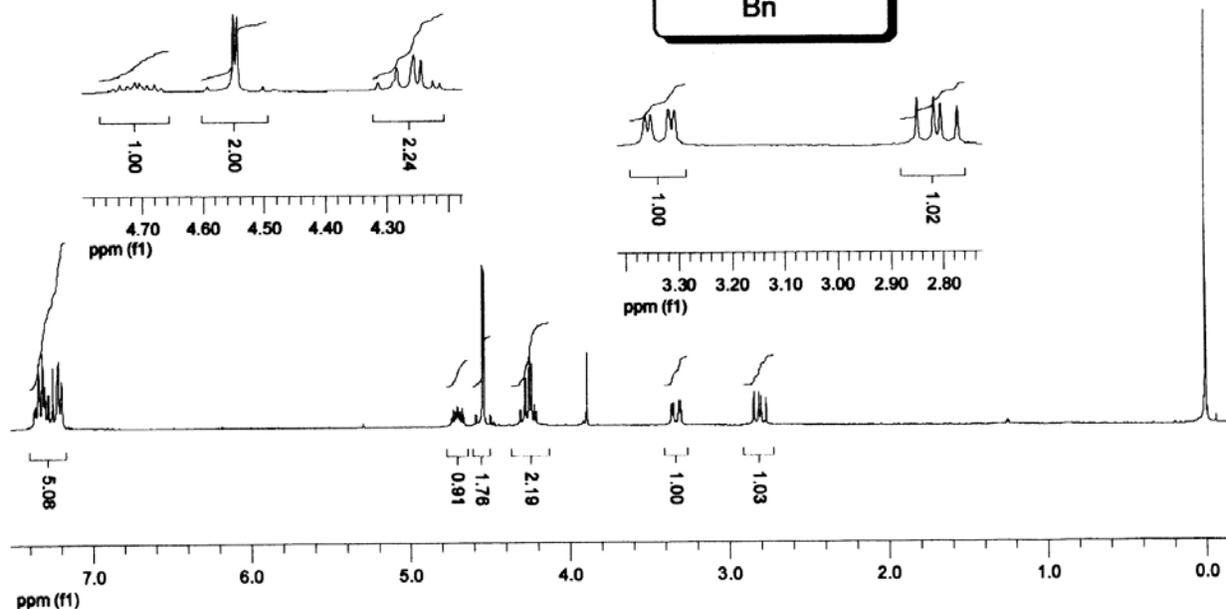
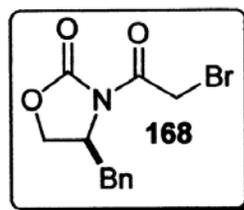


Anexo: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto (*S*)-4-benzil-3-(2-cloroacetil)oxazolidin-2-ona **167**.

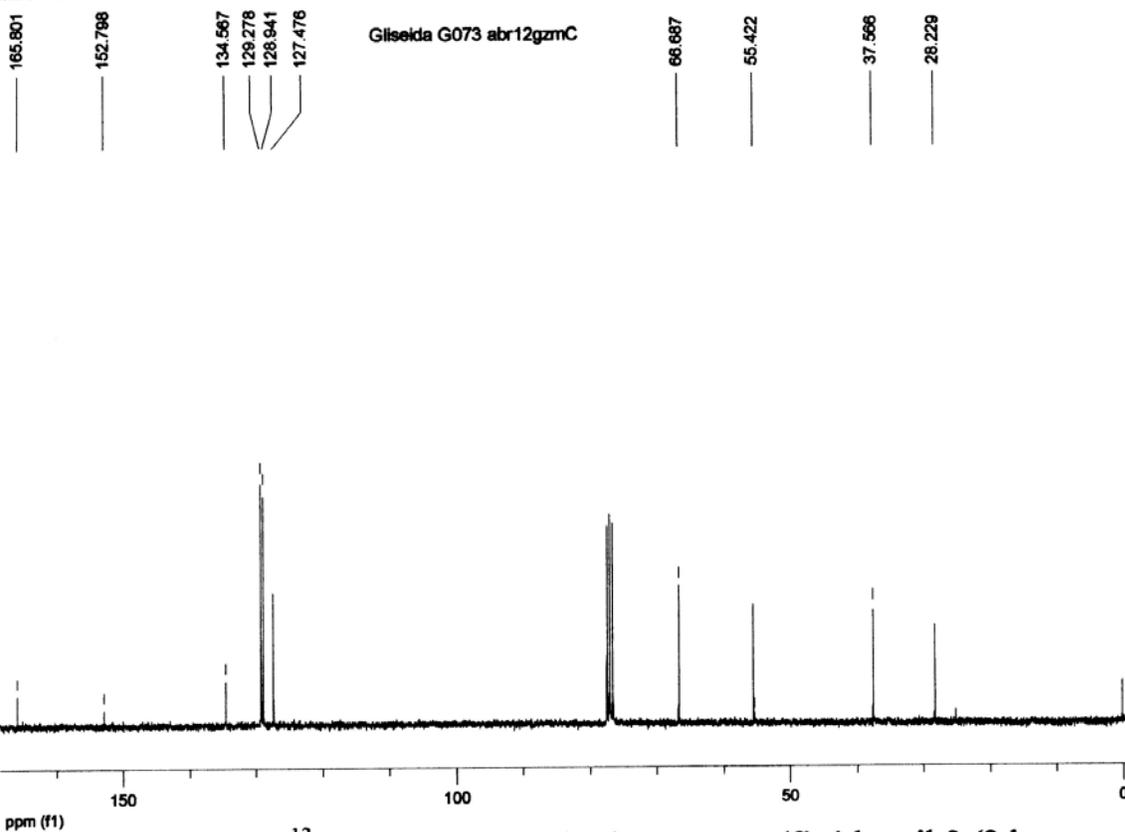


Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de e a 70 eV) do composto (*S*)-4-benzil-3-(2-cloroacetil)oxazolidin-2-ona **167**.

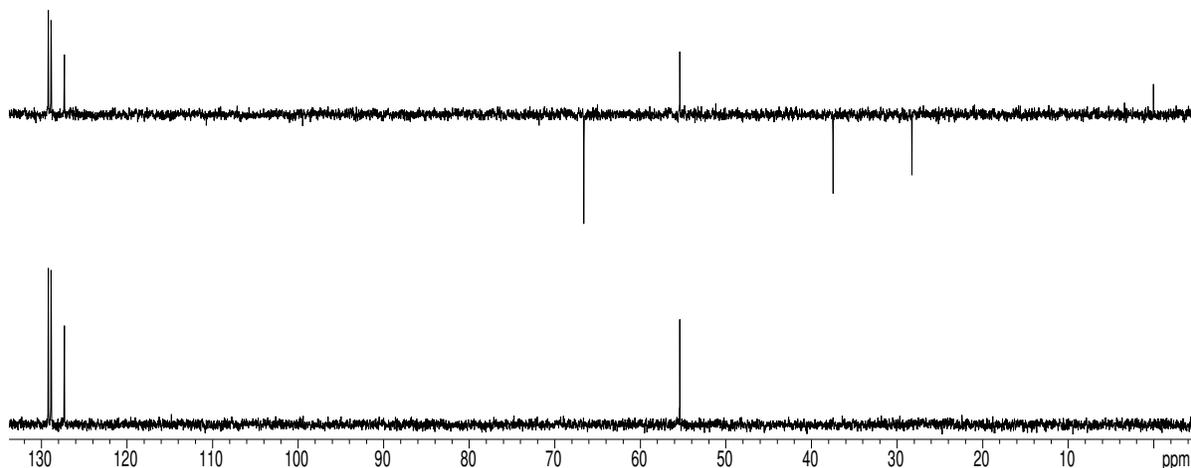
Gliseida, G073, cdd3, abr02gzmH1



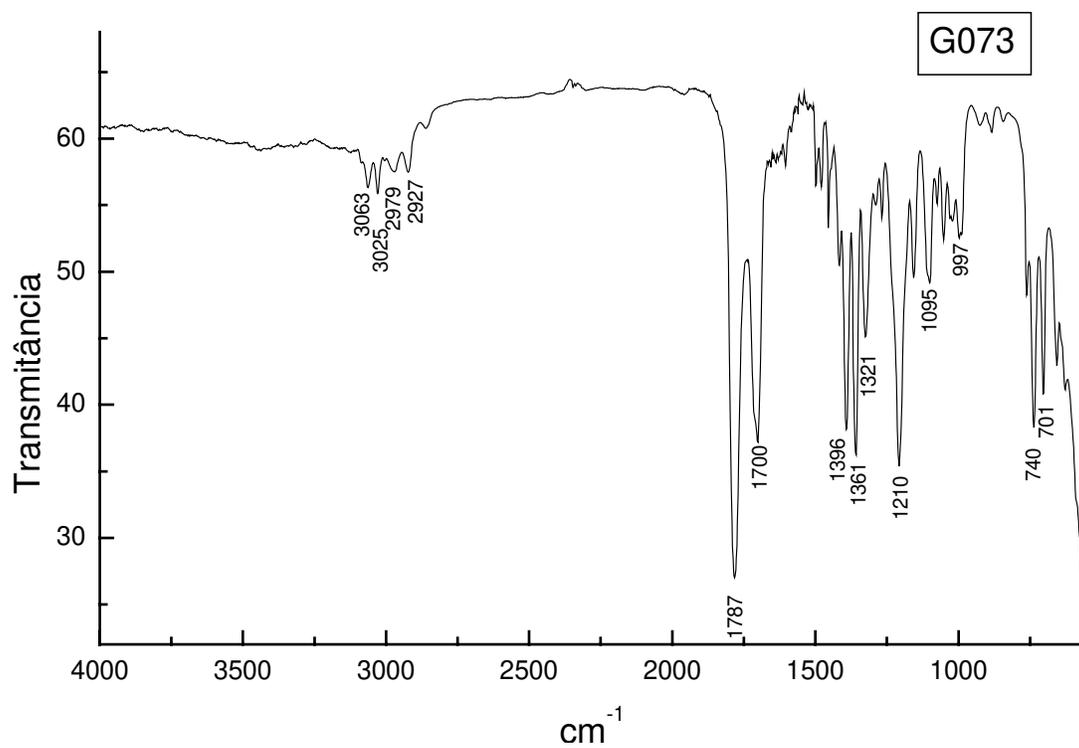
Anexo: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (*S*)-4-benzil-3-(2-bromoacetil)oxazolidin-2-ona **168.**



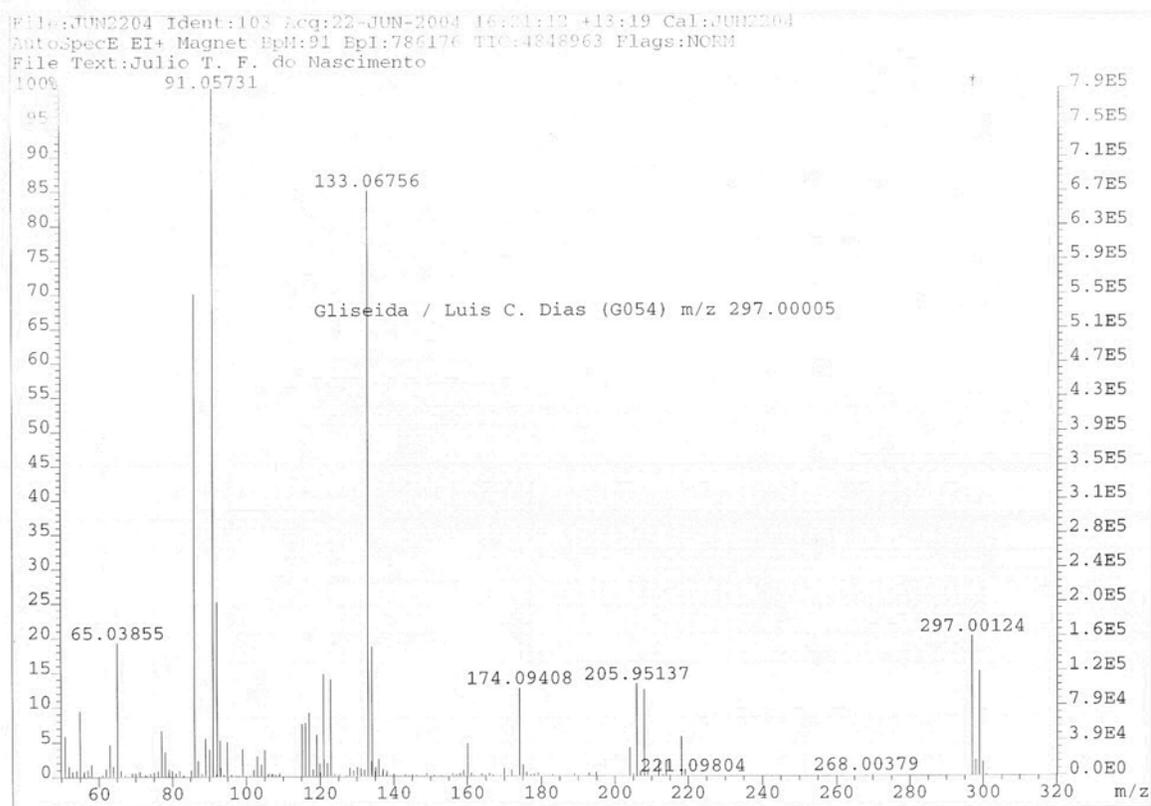
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto (*S*)-4-benzil-3-(2-bromoacetil)oxazolidin-2-ona **168.**



Anexo: DEPT (125 MHz, CDCl_3) do composto (*S*)-4-benzil-3-(2-bromoacetil)oxazolidin-2-ona **168**.

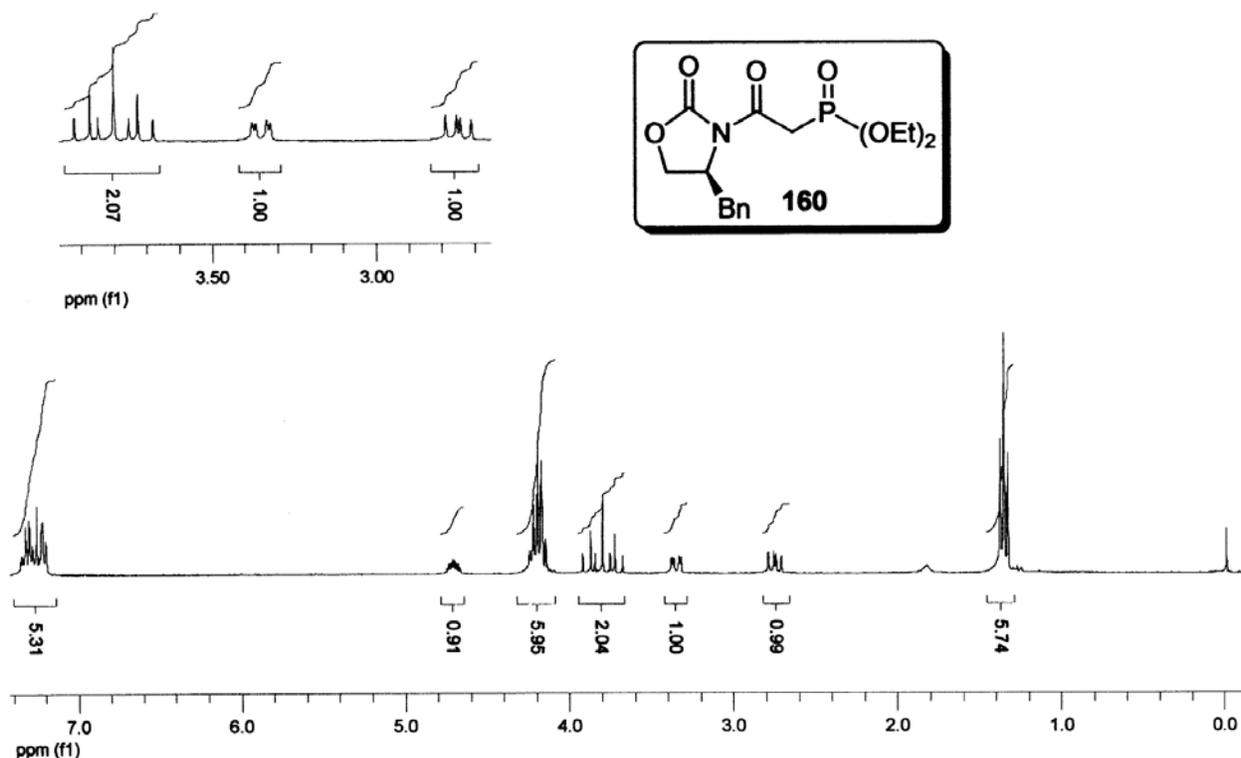


Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (*S*)-4-benzil-3-(2-bromoacetil)oxazolidin-2-ona **168**.

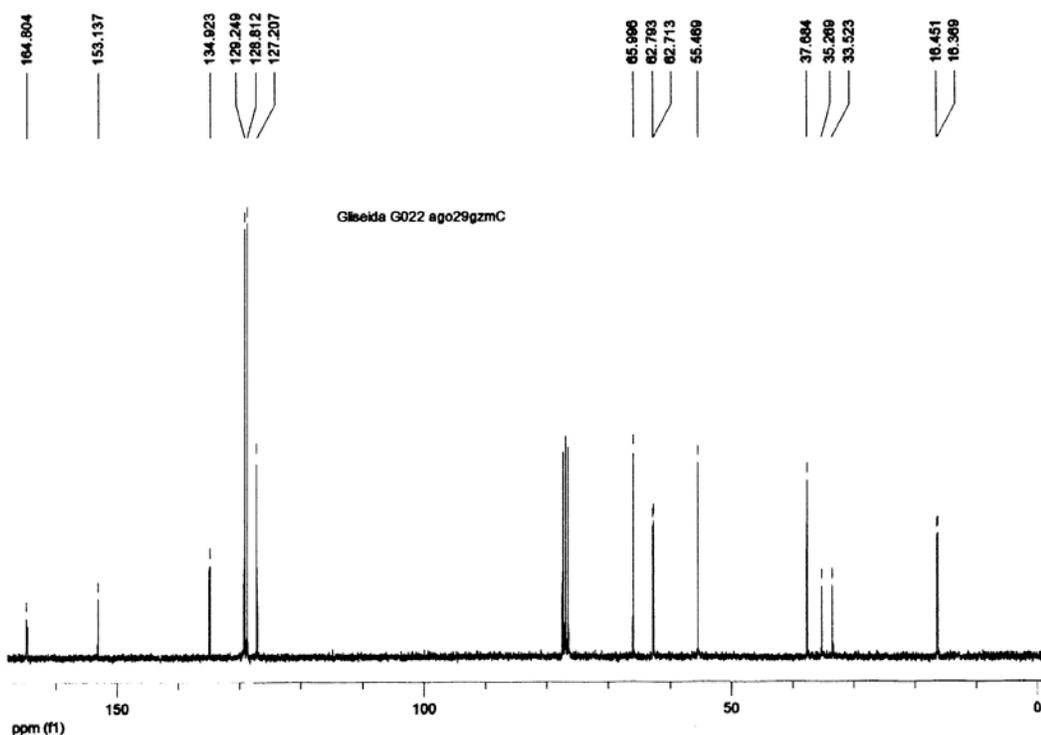


Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de e a 70 eV) do composto (*S*)-4-benzil-3-(2-bromoacetyl)oxazolidin-2-ona **168**.

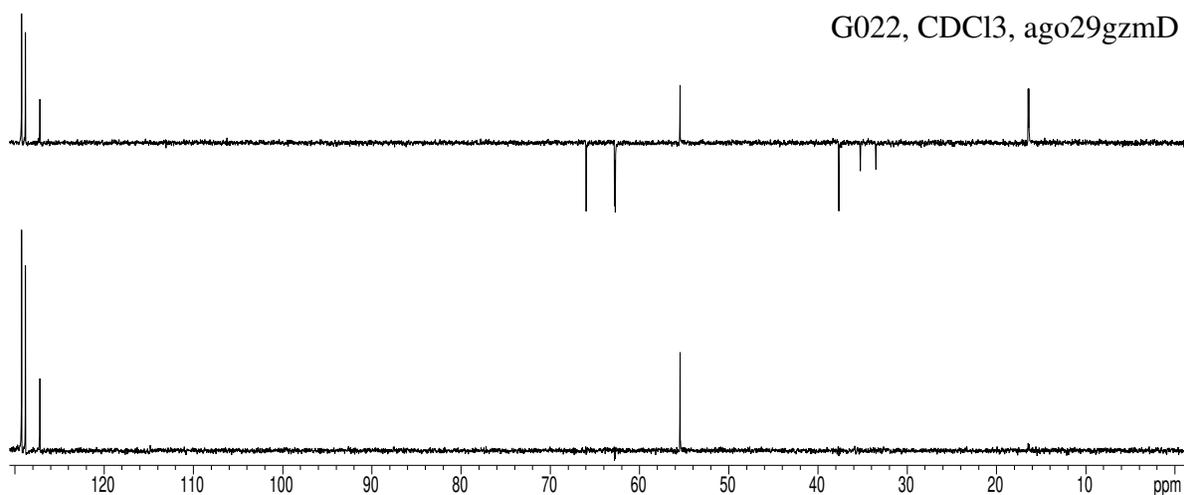
Gliseida, Go44, cdcl3, nov13gzmH



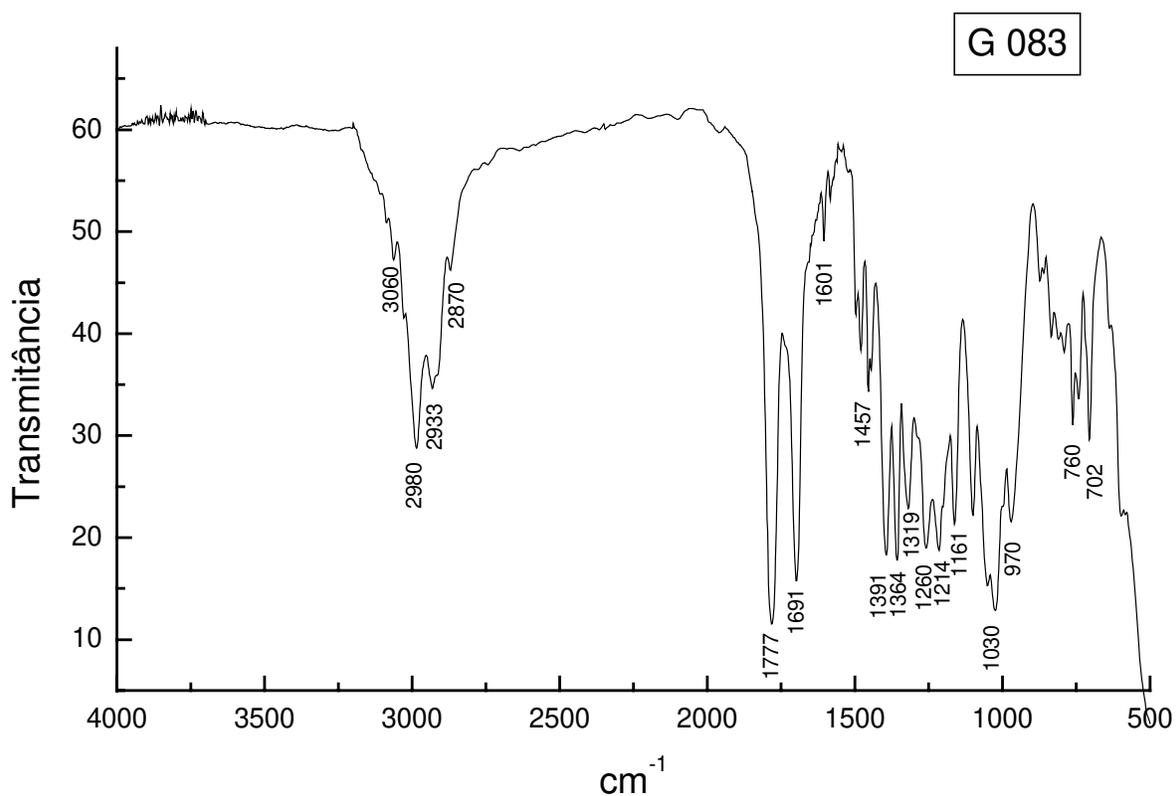
Anexo: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (*S*)-2-(4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-oxoetilfosfonato de dietila **160**.



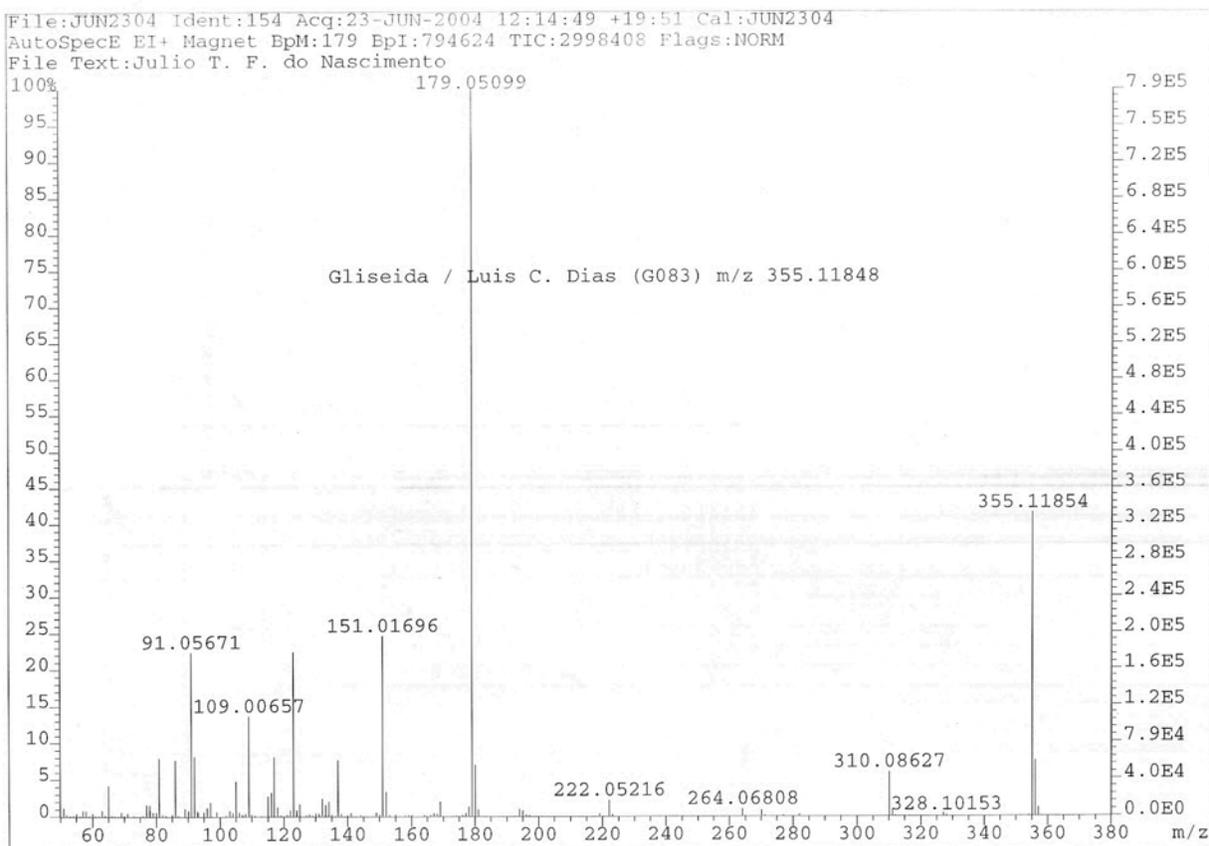
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto (*S*)-2-(4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-oxoetilfosfonato de dietila **160**.



Anexo: DEPT (125 MHz, CDCl₃) do composto (*S*)-2-(4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-oxoetilfosfonato de dietila **160**.

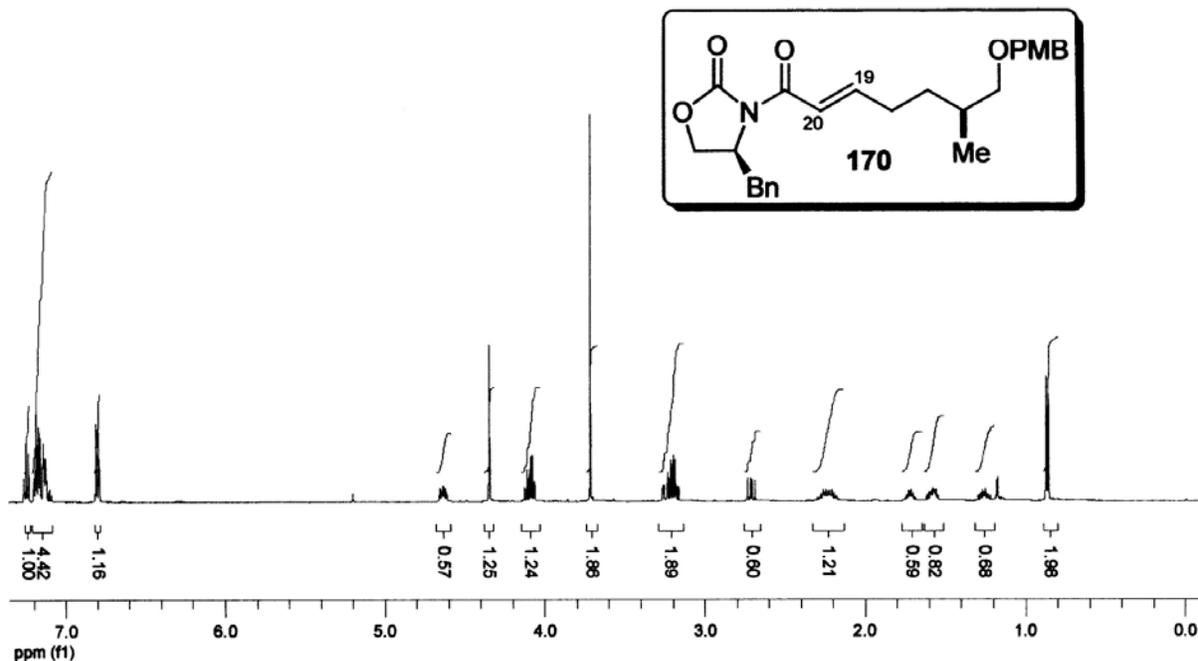


Anexo: Espectro de IV (filme, cm⁻¹) do composto (*S*)-2-(4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-oxoetilfosfonato de dietila **160**.

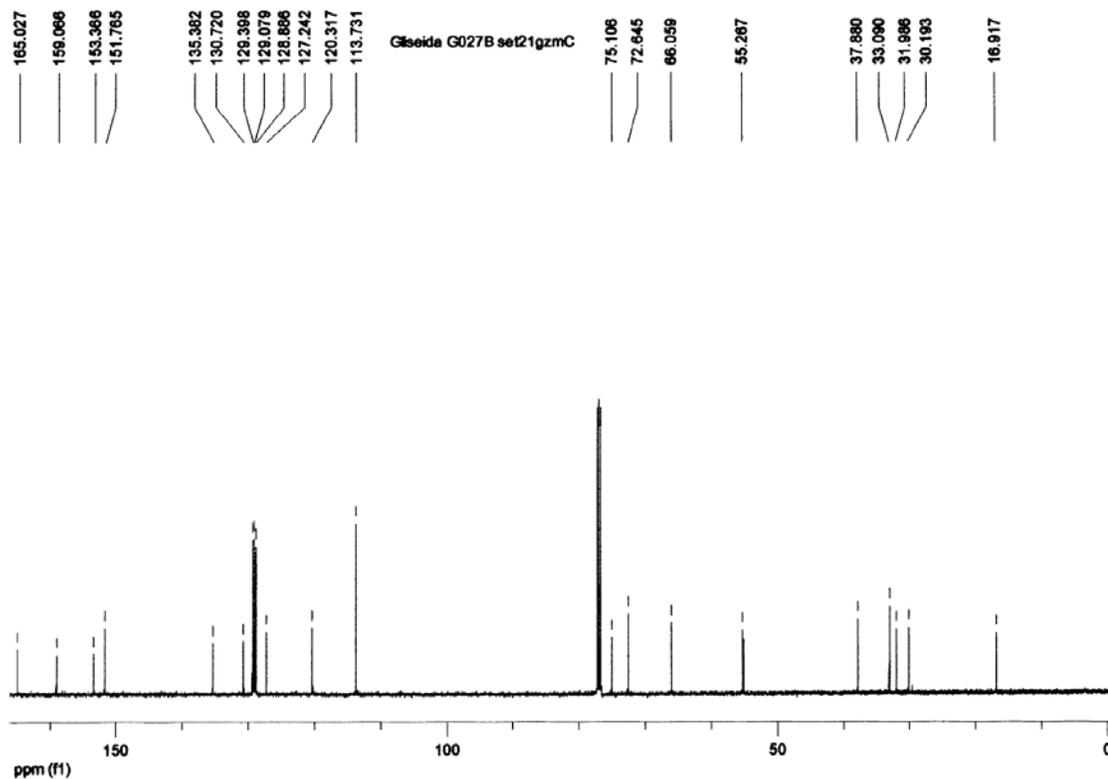


Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de e a 70 eV) do composto (*S*)-2-(4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-oxoetilfosfonato de dietila **160**.

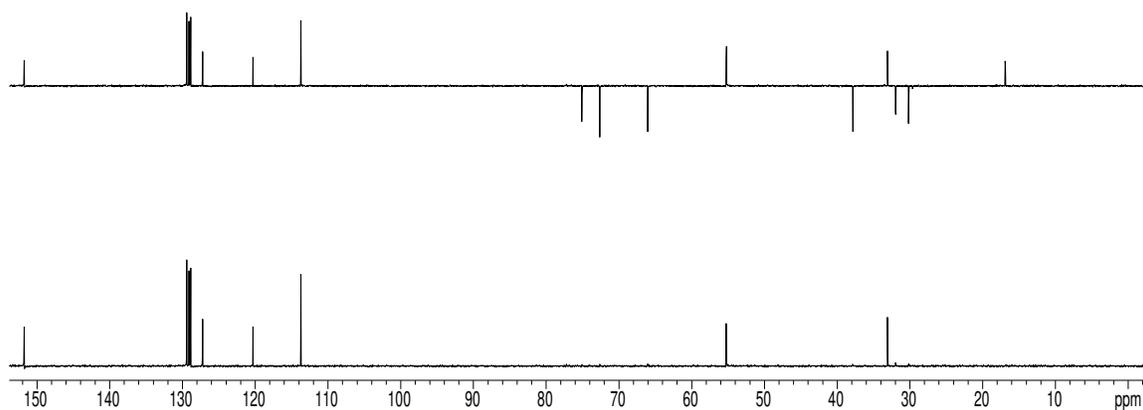
Giseida G027B set21gzmH



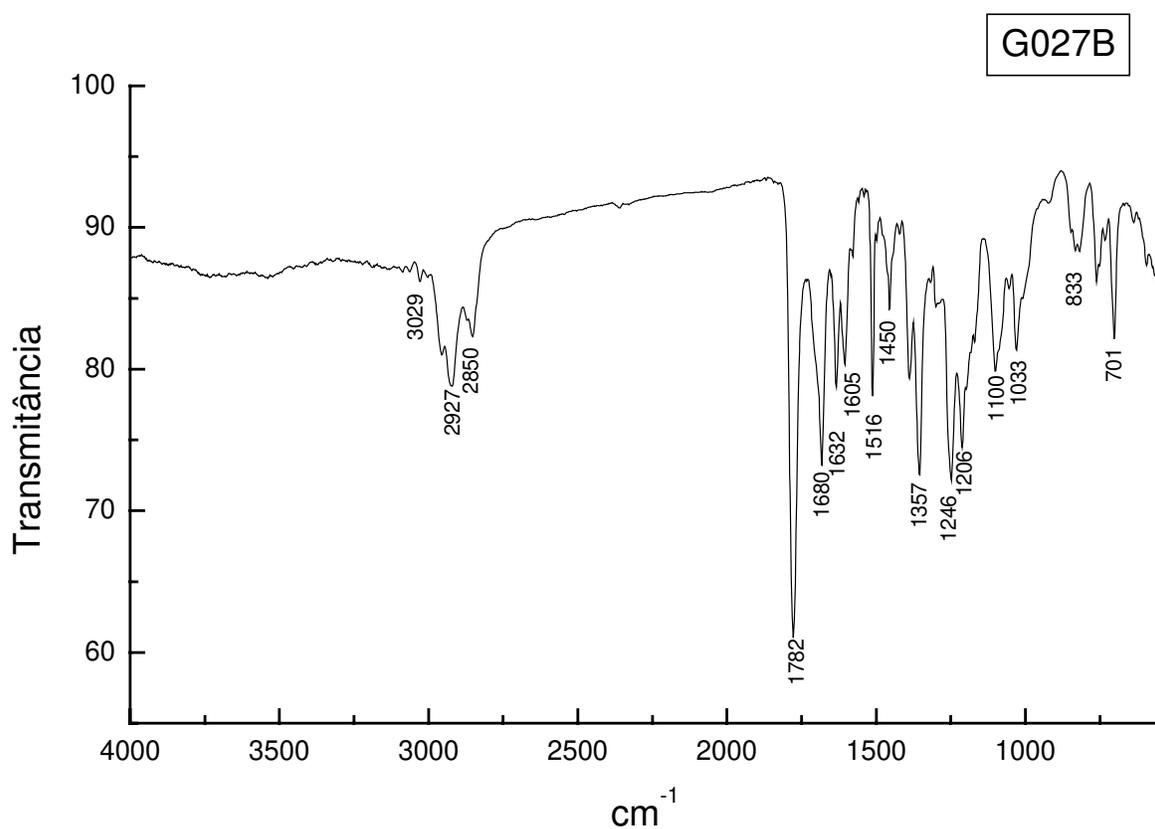
Anexo: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto (*S*)-3-((*S,E*)-7-(4-metoxiben-ziloxi)-6-metilhept-2-enoil)-4-benziloxazolidin-2-ona **170**.



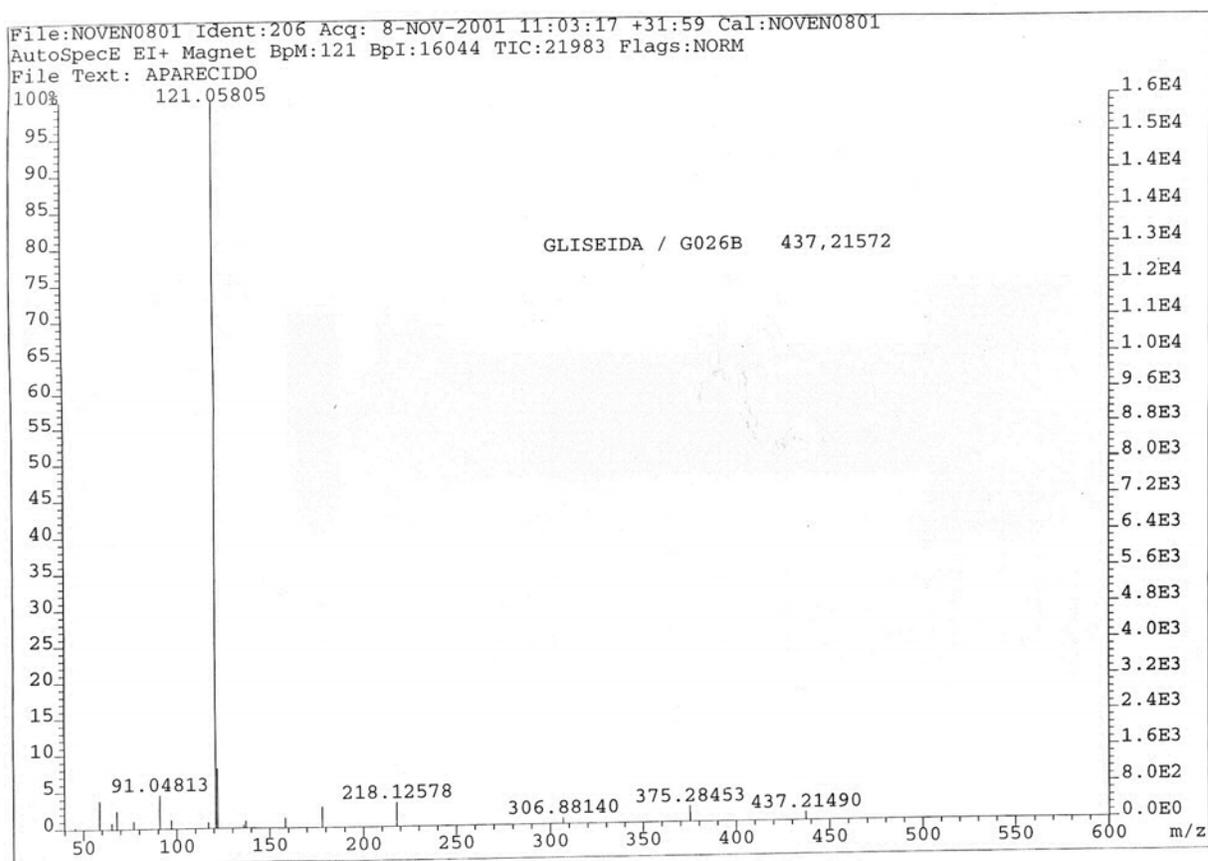
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto (*S*)-3-((*S,E*)-7-(4-metoxiben-ziloxi)-6-metilhept-2-enoil)-4-benziloxazolidin-2-ona **170**.



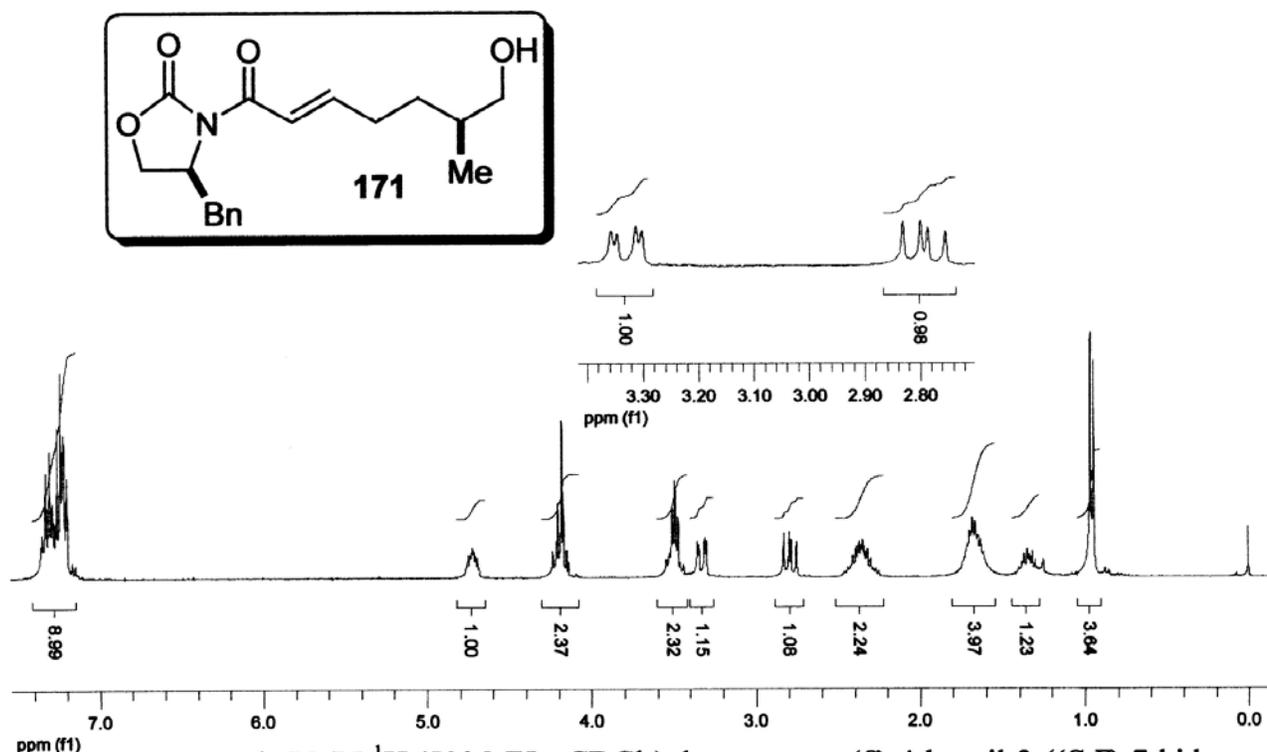
Anexo: DEPT (125 MHz, CDCl_3) do composto (*S*)-3-((*S,E*)-7-(4-metoxibenzióxi)-6-metil-hept-2-enóil)-4-benziloxazolidin-2-ona **170**.



Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (*S*)-3-((*S,E*)-7-(4-metoxibenzióxi)-6-metil-hept-2-enóil)-4-benziloxazolidin-2-ona **170**.



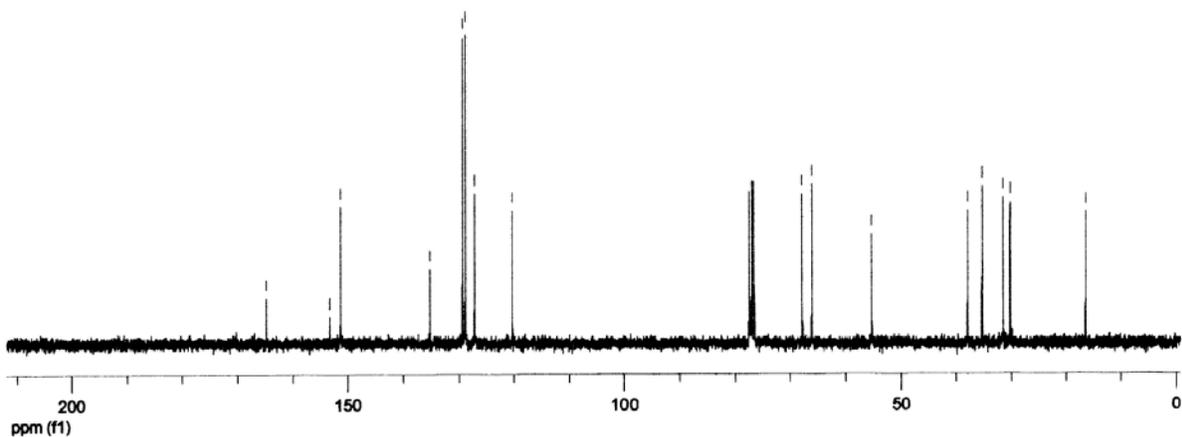
Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de e a 70 eV) do composto (*S*)-3-((*S*,*E*)-7-(4-metoxibenziloxi)-6-metilhept-2-enoil)-4-benziloxazolidin-2-ona **170**.



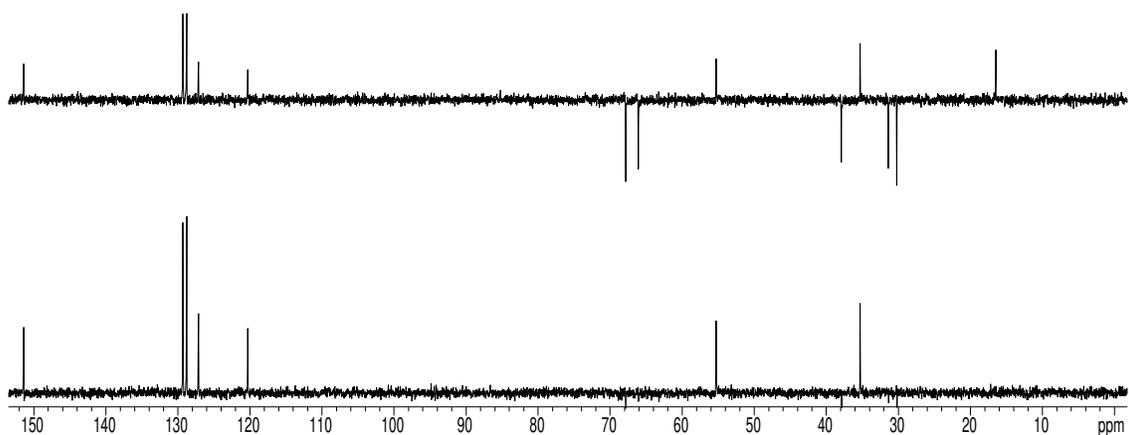
Anexo: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto (*S*)-4-benzil-3-((*S,E*)-7-hidroxi-6-metilhept-2-enil)oxazolidin-2-ona 171.



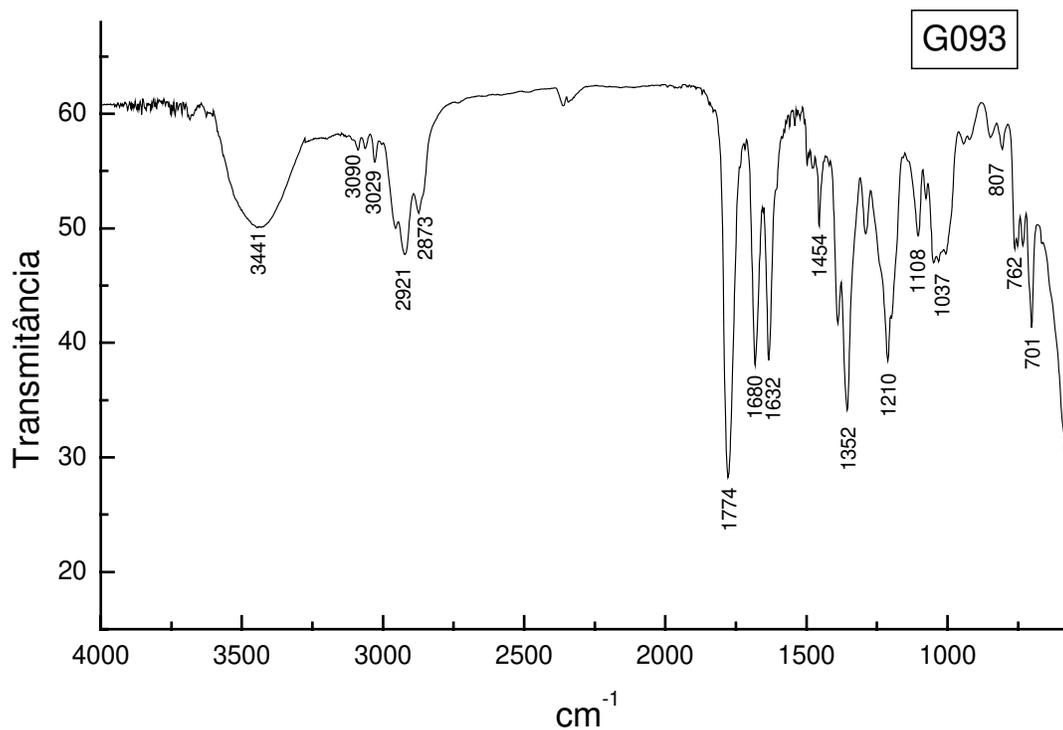
Glêida G049 CDCl₃ dez05gzmC



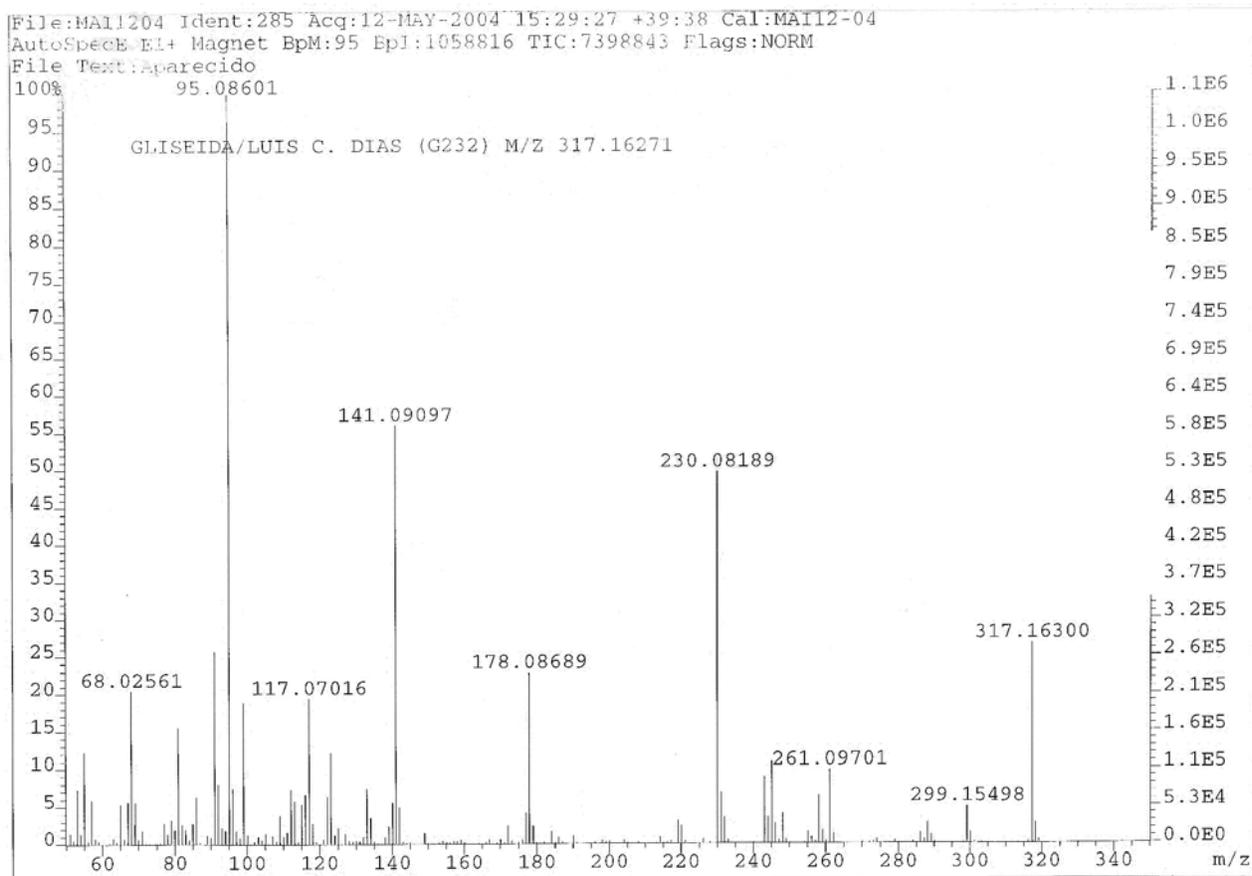
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto (*S*)-4-benzil-3-((*S,E*)-7-hidroxi-6-metilhept-2-enil)oxazolidin-2-ona 171.



Anexo: DEPT (125 MHz, CDCl_3) do composto (*S*)-4-benzil-3-((*S,E*)-7-hidroxi-6-metilhept-2-enoil)oxazolidin-2-ona **171**.

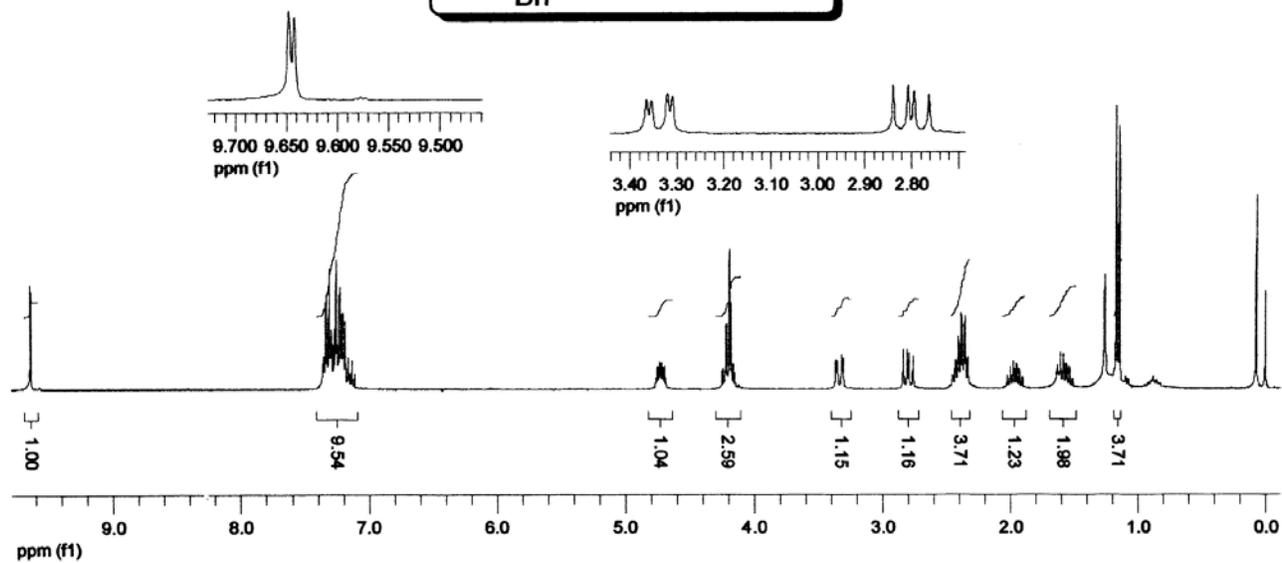
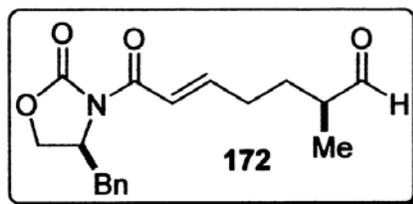


Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (*S*)-4-benzil-3-((*S,E*)-7-hidroxi-6-metilhept-2-enoil)oxazolidin-2-ona **171**.

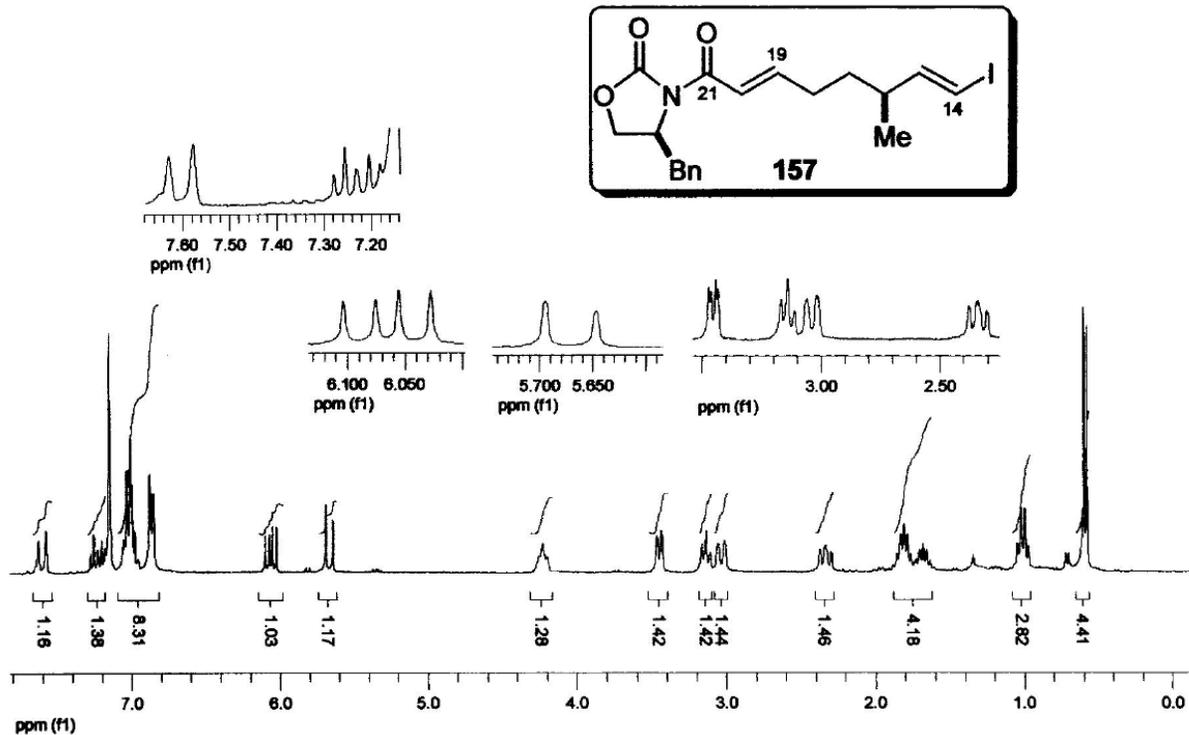


Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de é a 70 eV) do composto (*S*)-4-benzil-3-((*S,E*)-7-hidroxi-6-metilhept-2-enoil)oxazolidin-2-ona **171**.

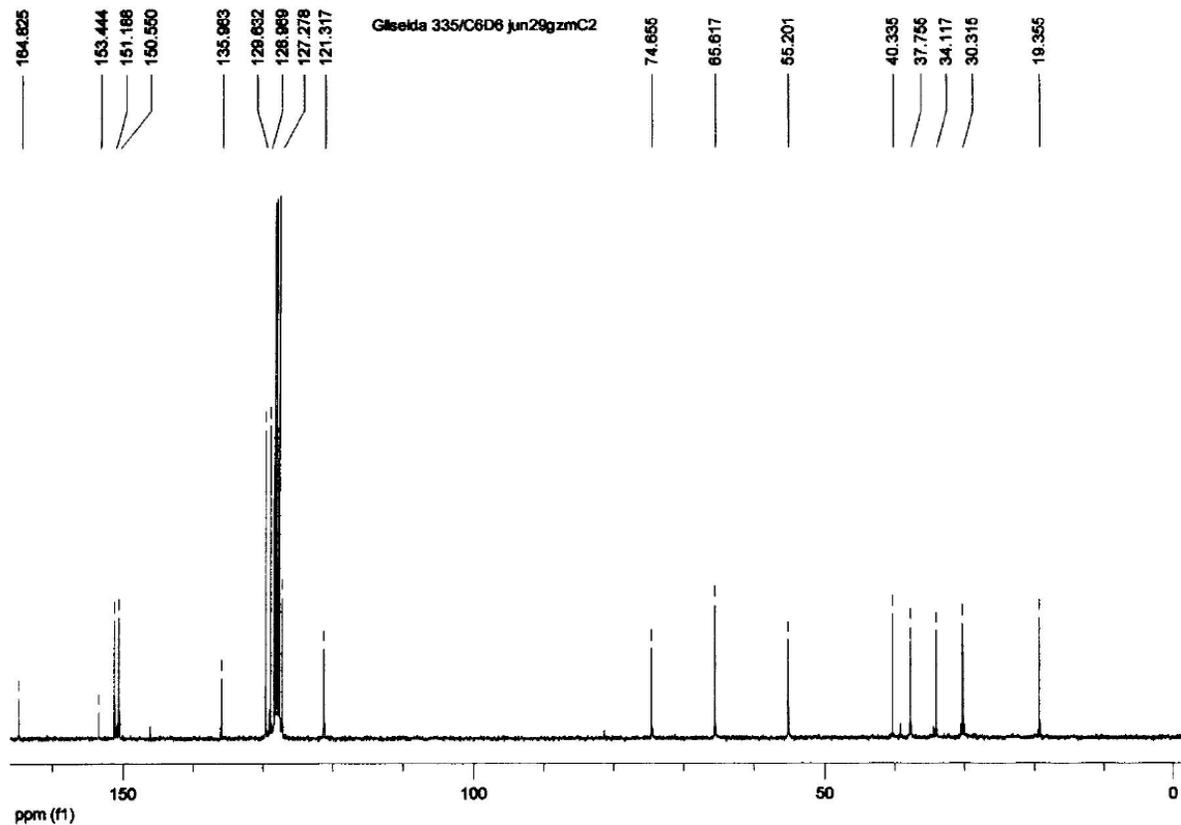
Glseida G037 cdcl3 out10gzmH



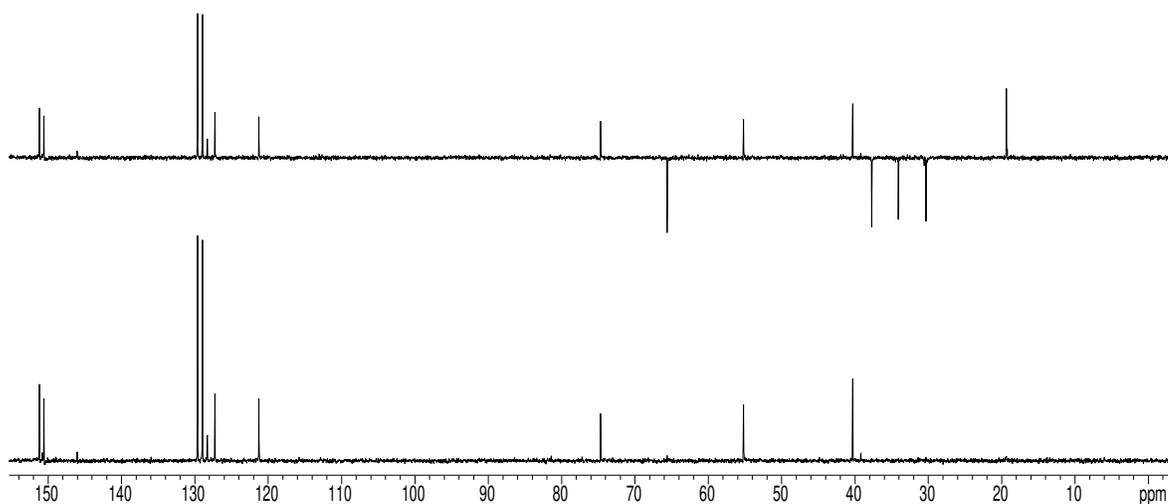
Anexo: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (*S,E*)-7-((*S*)-4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-metil-7-oxohept-5-enal **172**.



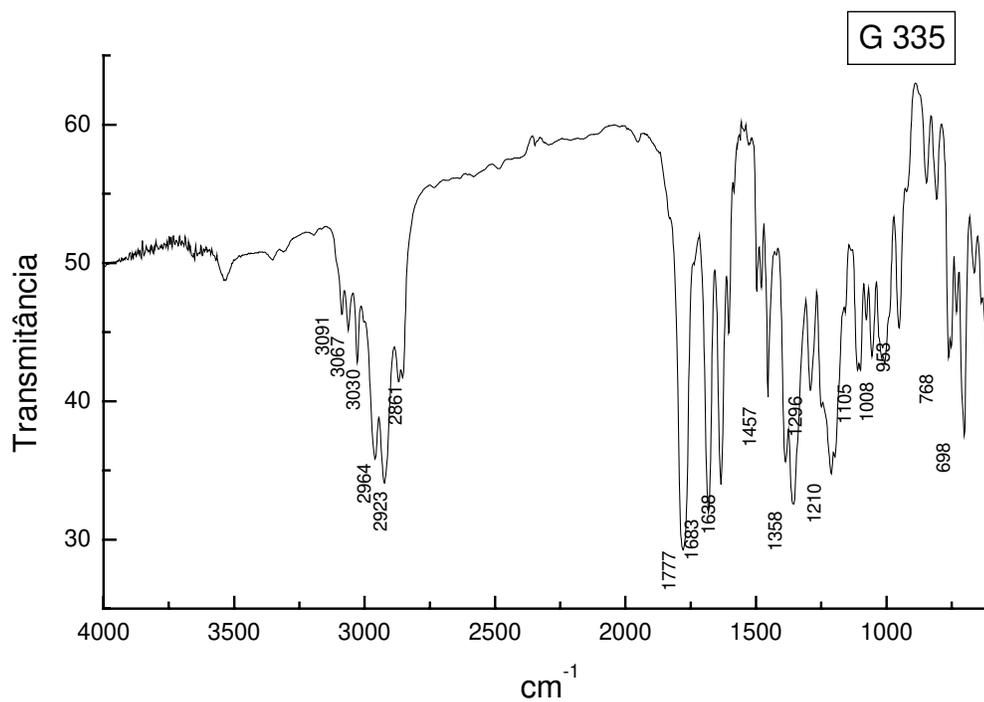
Anexo: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, C_6D_6) do composto (*S*)-4-benzil-3-((*S*,2*E*,7*E*)-8-iodo-6-metilocta-2,7-dienoil)oxazolidin-2-ona **157**.



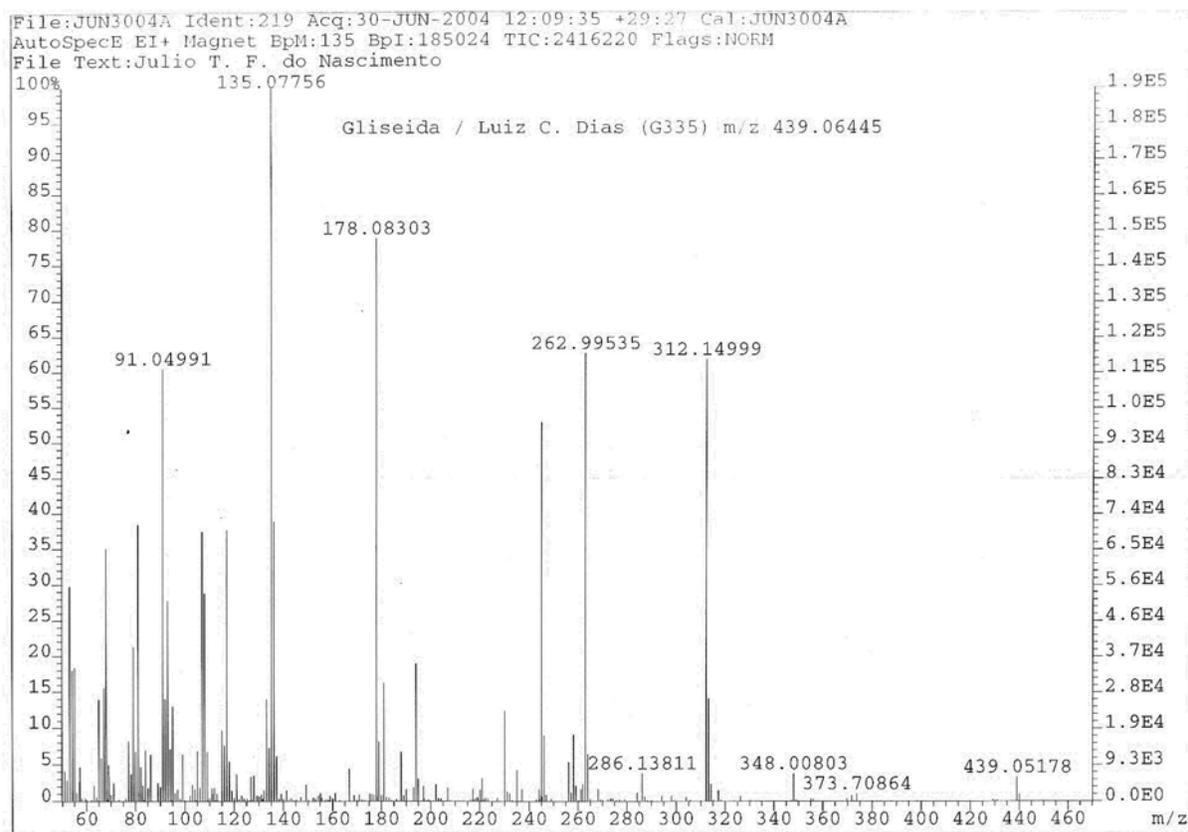
Anexo: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) do composto (*S*)-4-benzil-3-((*S*,2*E*,7*E*)-8-iodo-6-metilocta-2,7-dienoil)oxazolidin-2-ona **157**.



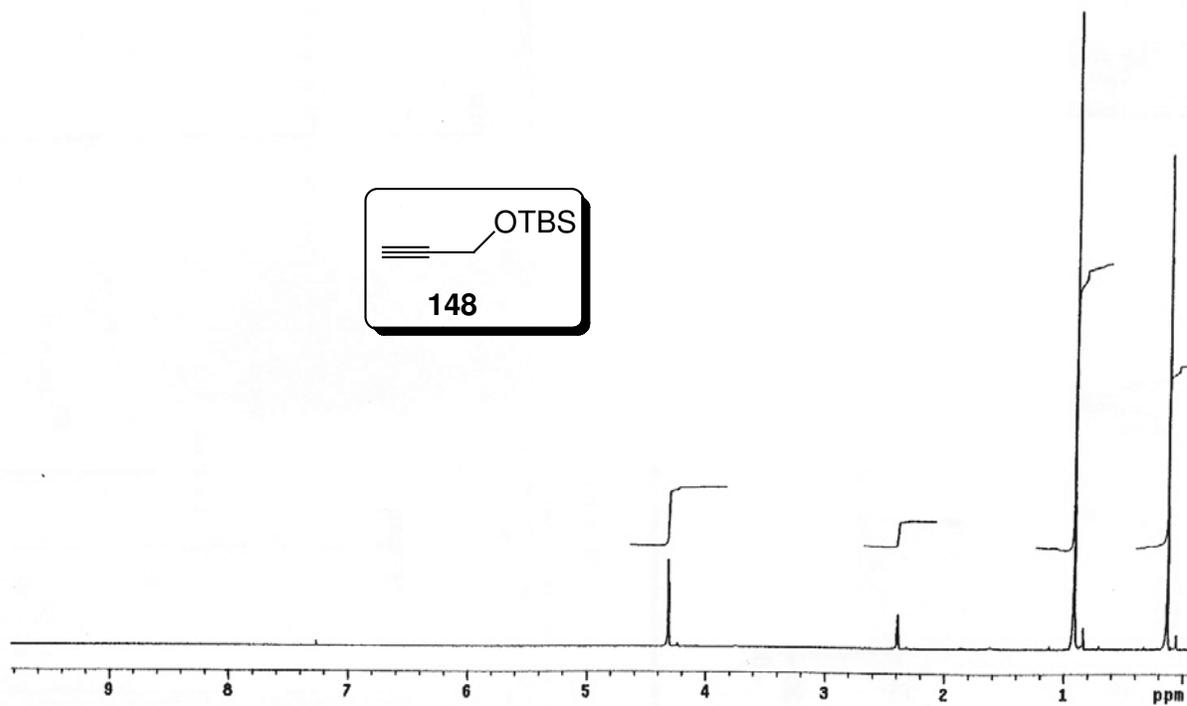
Anexo: DEPT (75 MHz, C_6D_6) do composto (*S*)-4-benzil-3-((*S*,2*E*,7*E*)-8-iodo-6-metilocta-2,7-dienoil)oxazolidin-2-ona **157**.



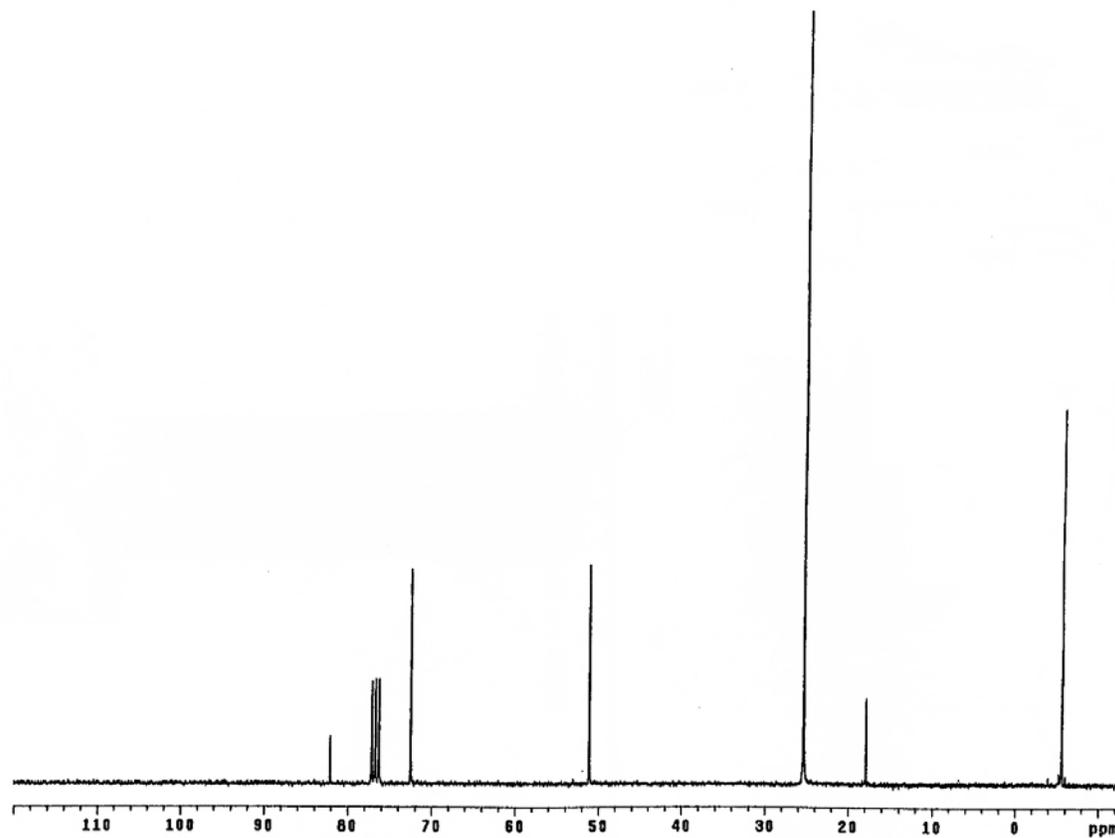
Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (*S*)-4-benzil-3-((*S*,2*E*,7*E*)-8-iodo-6-metilocta-2,7-dienoil)oxazolidin-2-ona **157**.



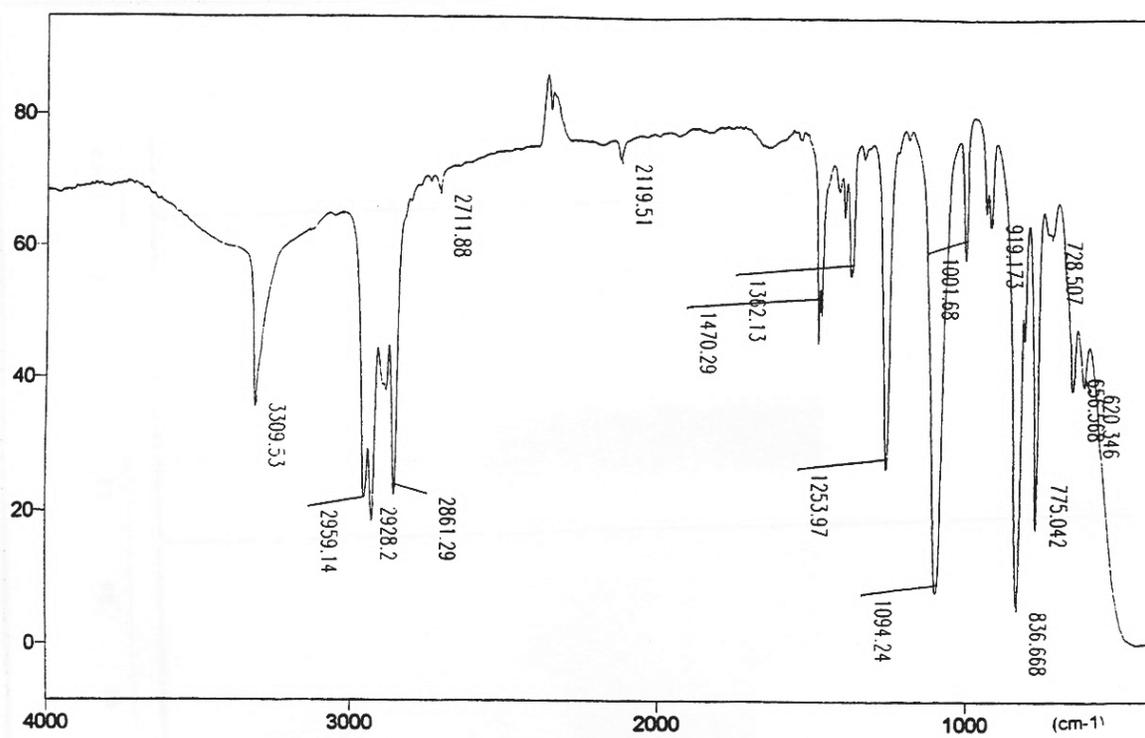
Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de é a 70 eV) do composto (*S*)-4-benzil-3-((*S*,2*E*,7*E*)-8-iodo-6-metilocta-2,7-dienoil)oxazolidin-2-ona **157**.



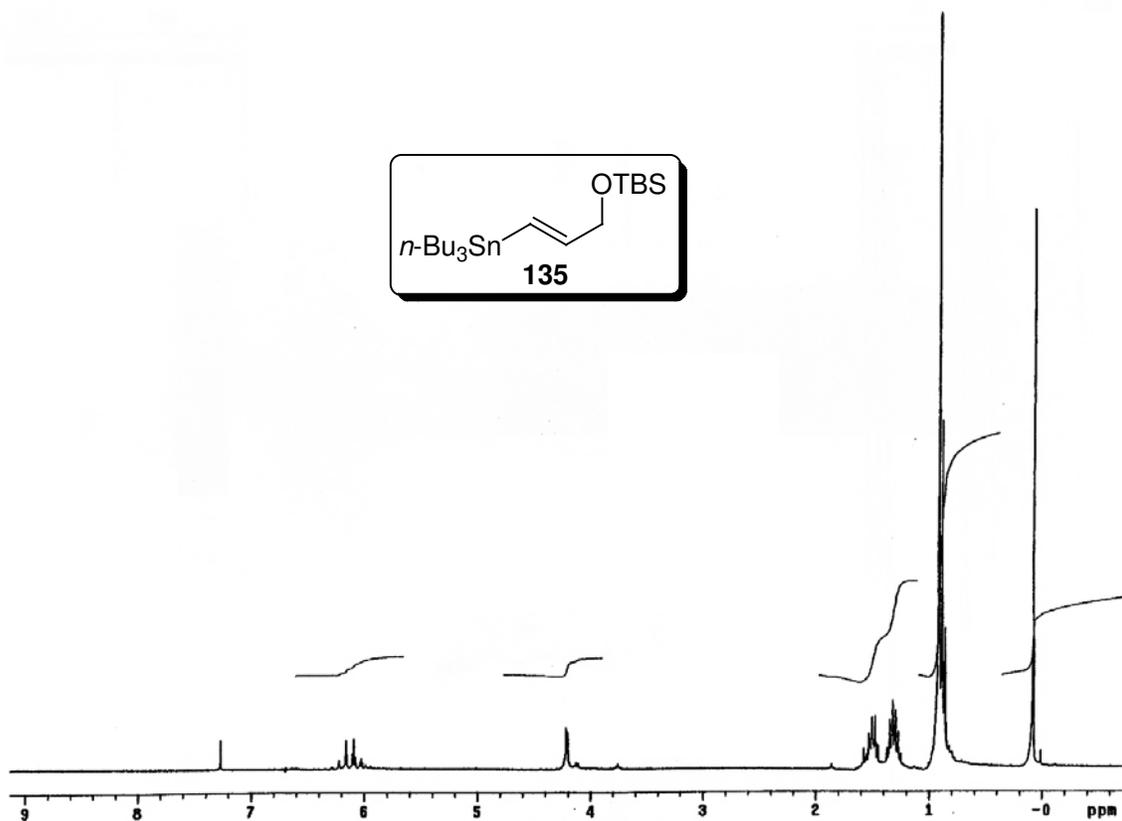
Anexo: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto *t*-butildimetil(prop-2-iniloxi) silano **148**.



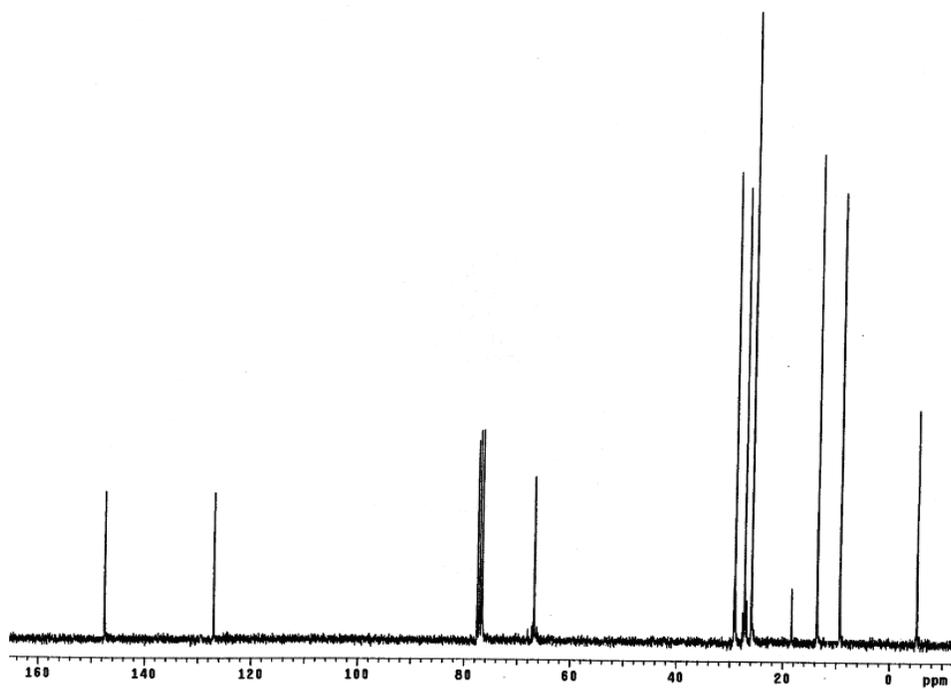
Anexo: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto *t*-butildimetil(prop-2-iniloxi) Silano **148**.



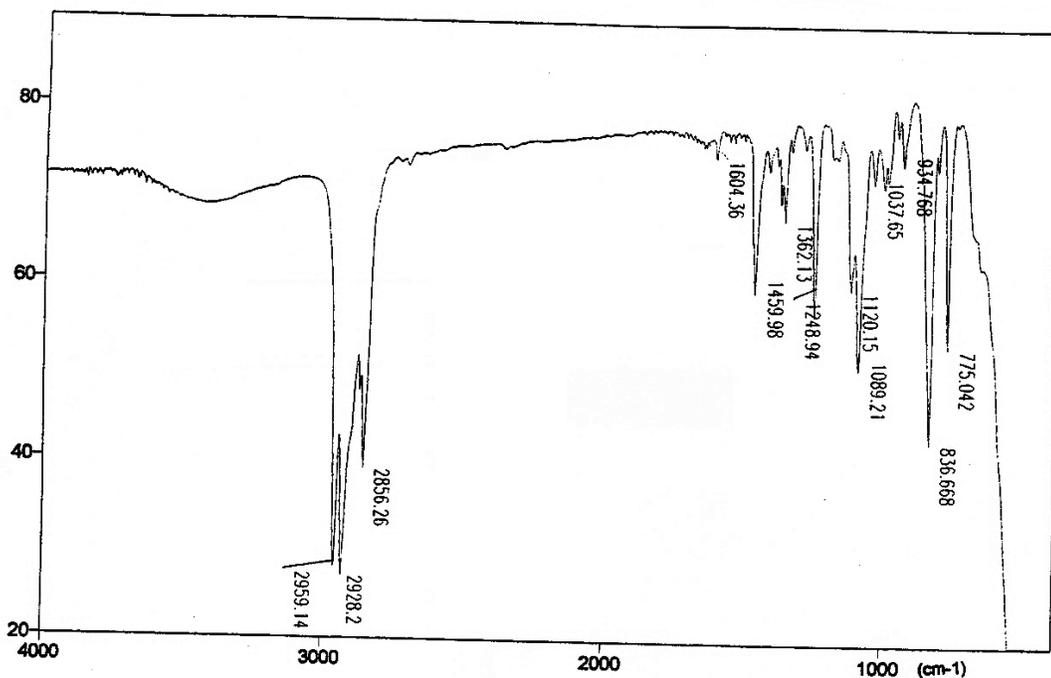
Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto *t*-butildimetil(prop-2-iniloxi)silano **148**.



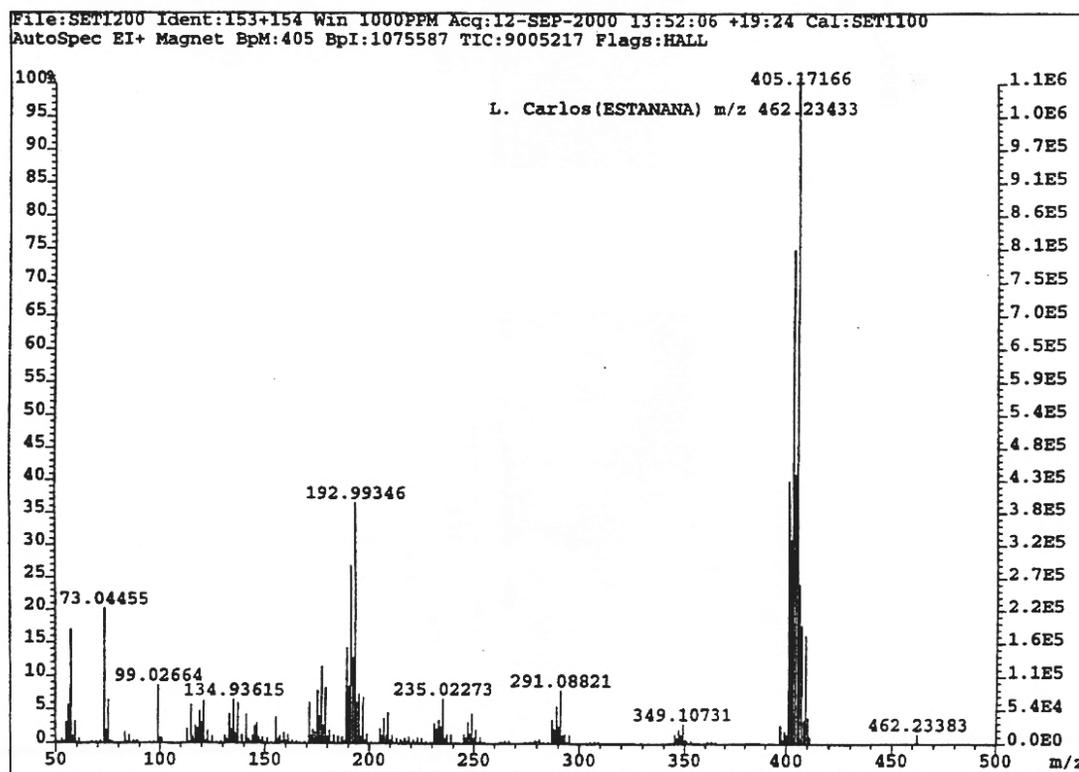
Anexo: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-*t*-butildimetil(3-(tributil estanol)aliloxi)silano **135**.



Anexo: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-*t*-butildimetil(3-(tributil estanol)aliloxi)silano **135**.

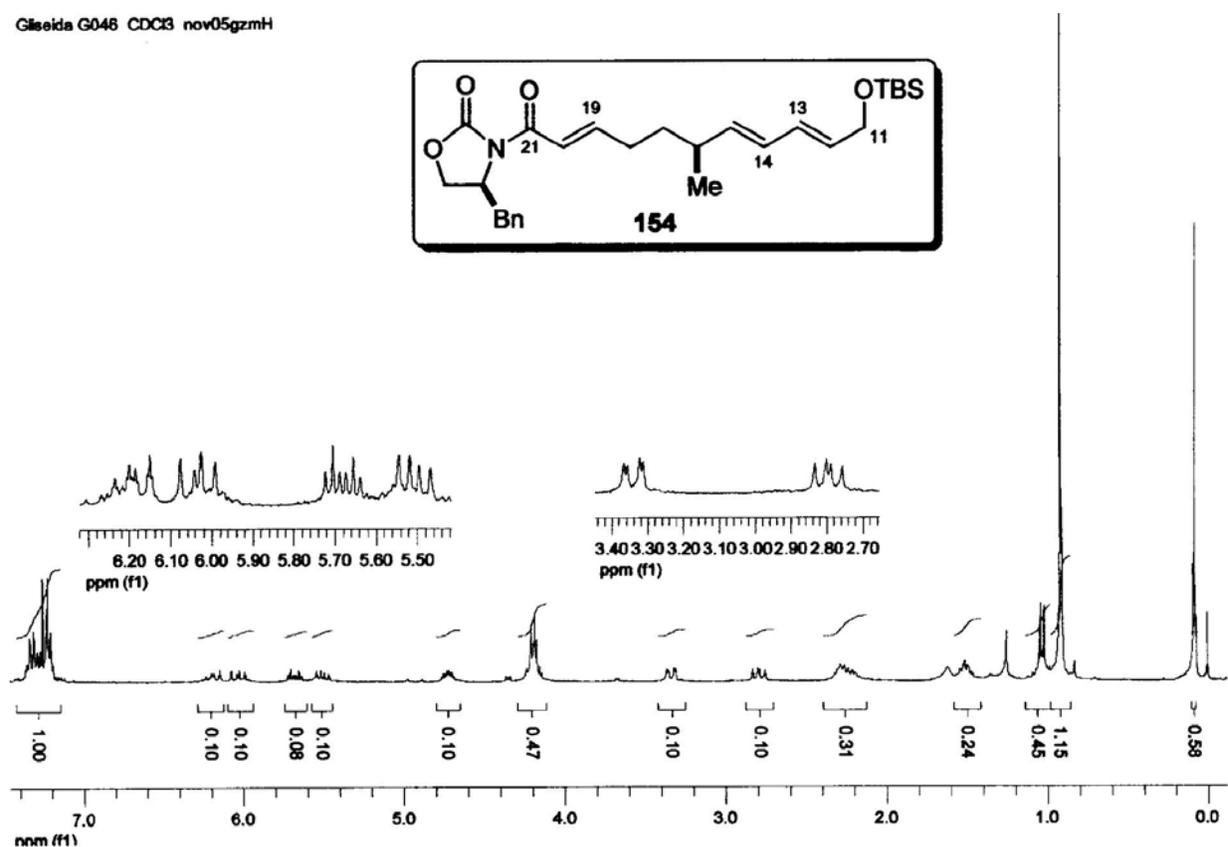


Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (*E*)-*t*-butildimetil(3-(tributilestanil)aliloxi)-silano **135**.

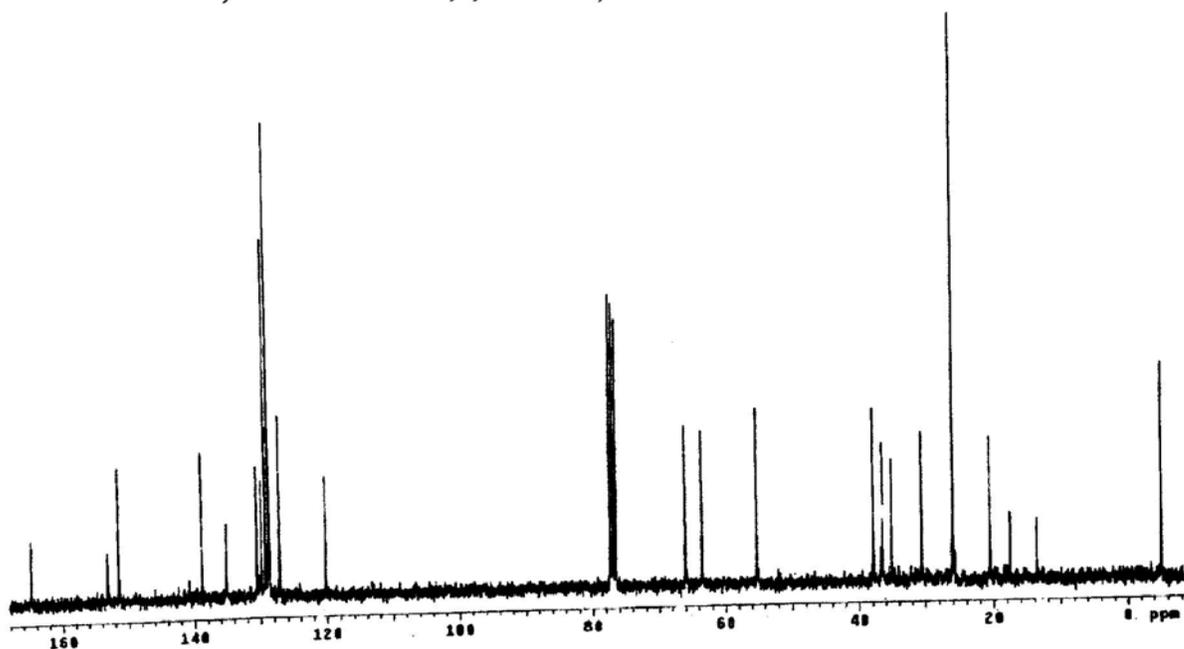


Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de e a 70 eV) do composto (*E*)-*t*-butil dimetil(3-(tributilestanil)aliloxi)silano **135**.

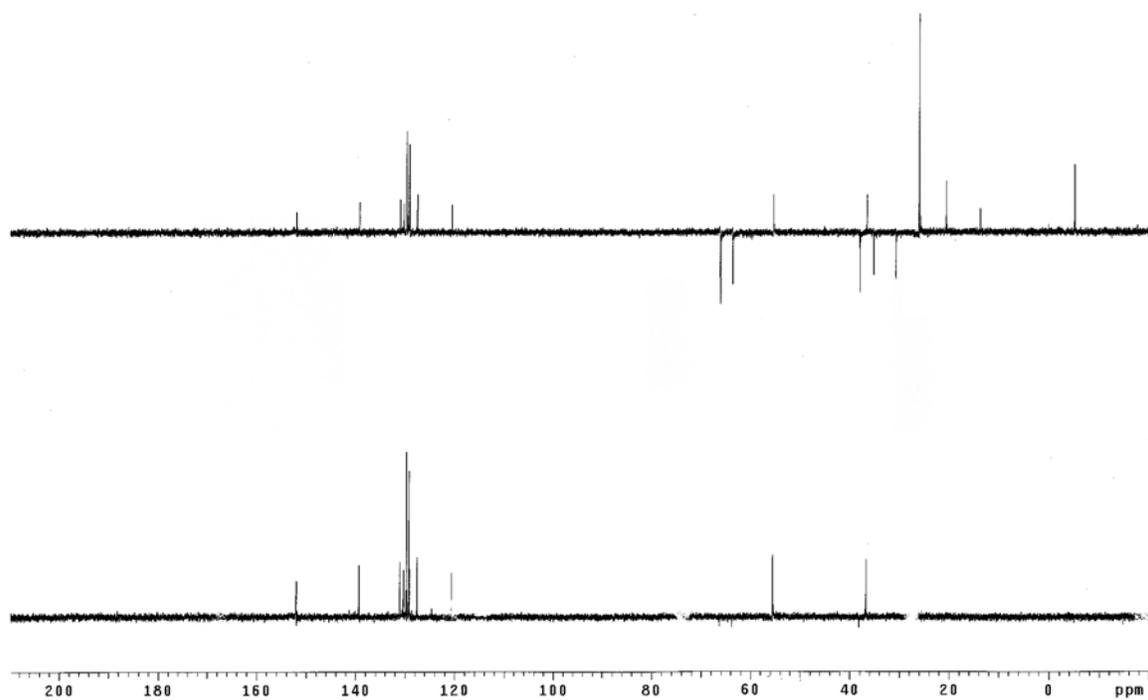
Glseida G046 CDC3 nov05gzmH



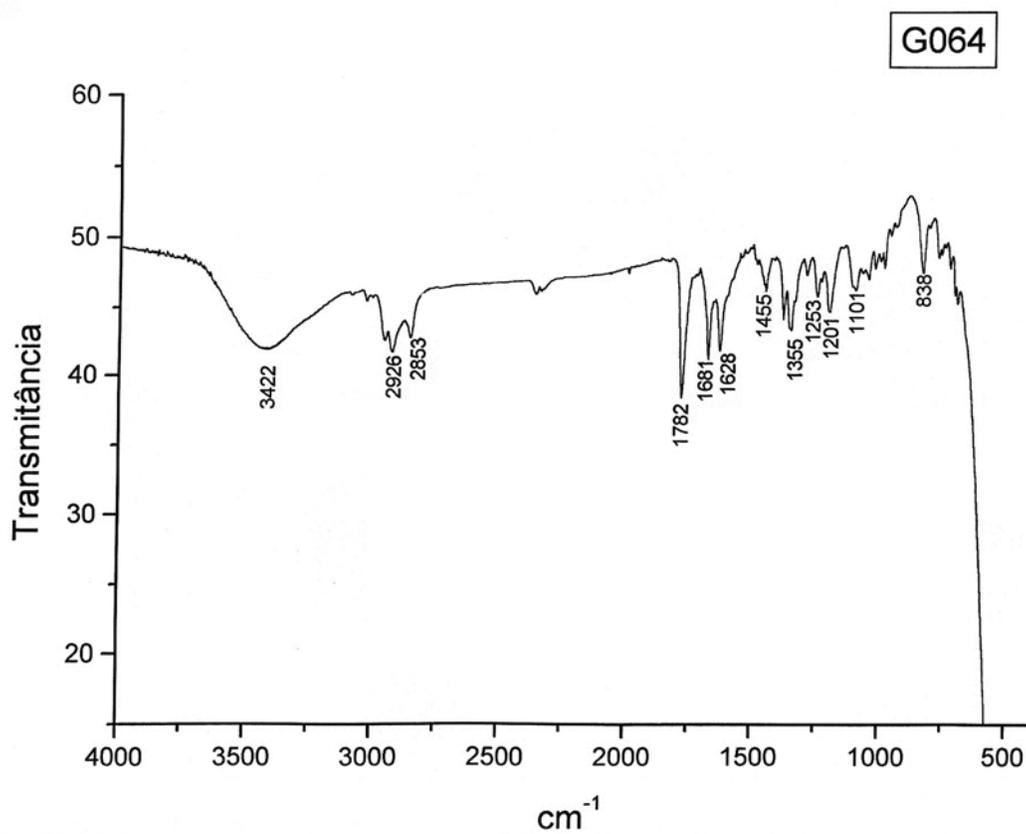
Anexo: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (S)-4-benzil-3-((S,2E,7E,9E)-11-(*t*-butildimetilsililoxy)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)oxazolidin-2-ona **154**.



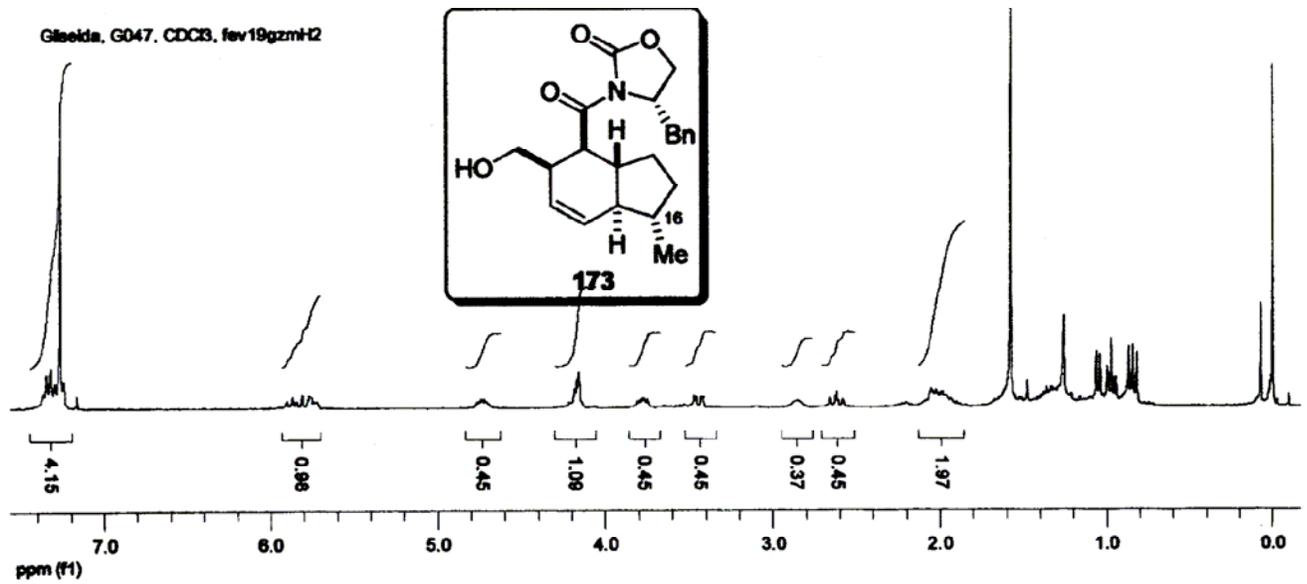
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto (S)-4-benzil-3-((S,2E,7E,9E)-11-(*t*-butildimetilsililoxy)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)oxazolidin-2-ona **154**.



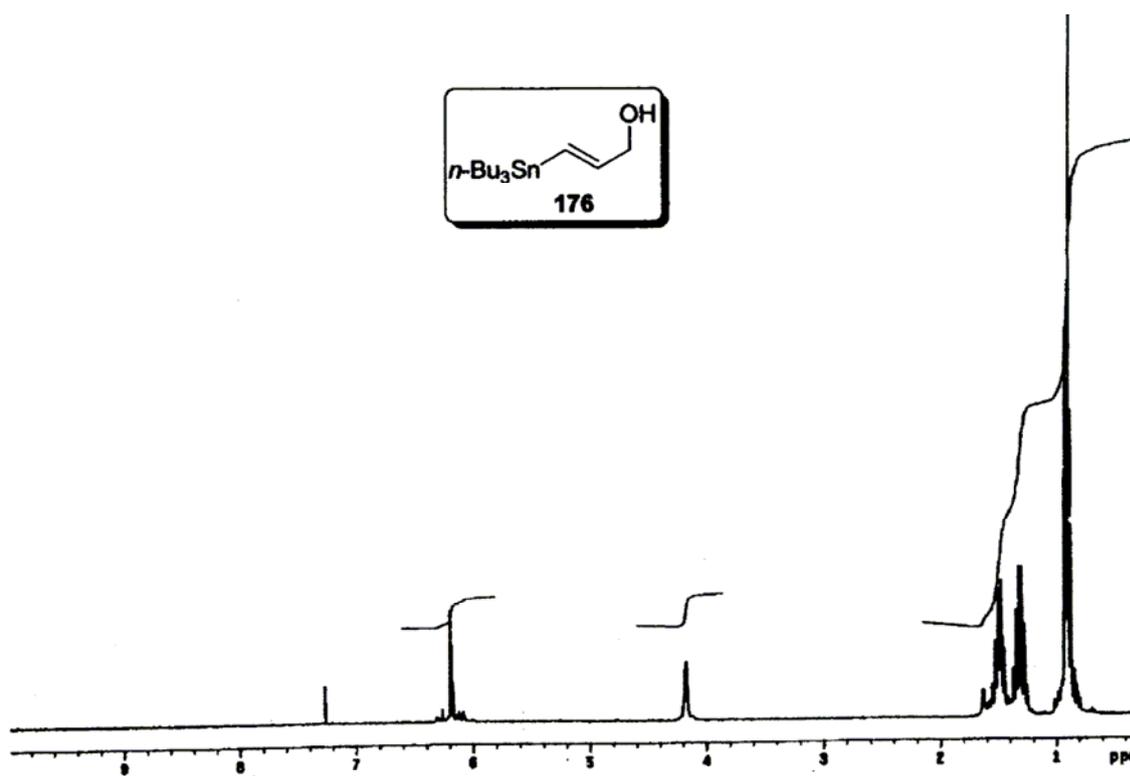
Anexo: DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto (*S*)-4-benzil-3-((*S*,2*E*,7*E*,9*E*)-11-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)oxazolidin-2-ona **154**.



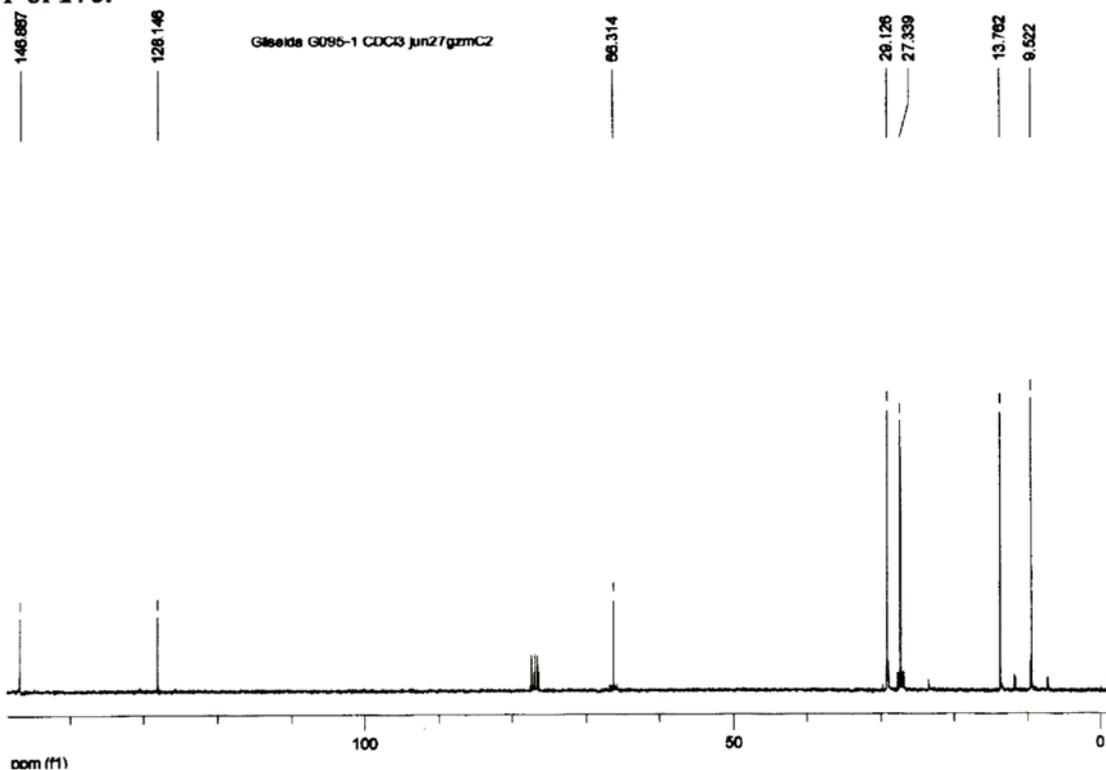
Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (*S*)-4-benzil-3-((*S*,2*E*,7*E*,9*E*)-11-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)oxazolidin-2-ona **154**.



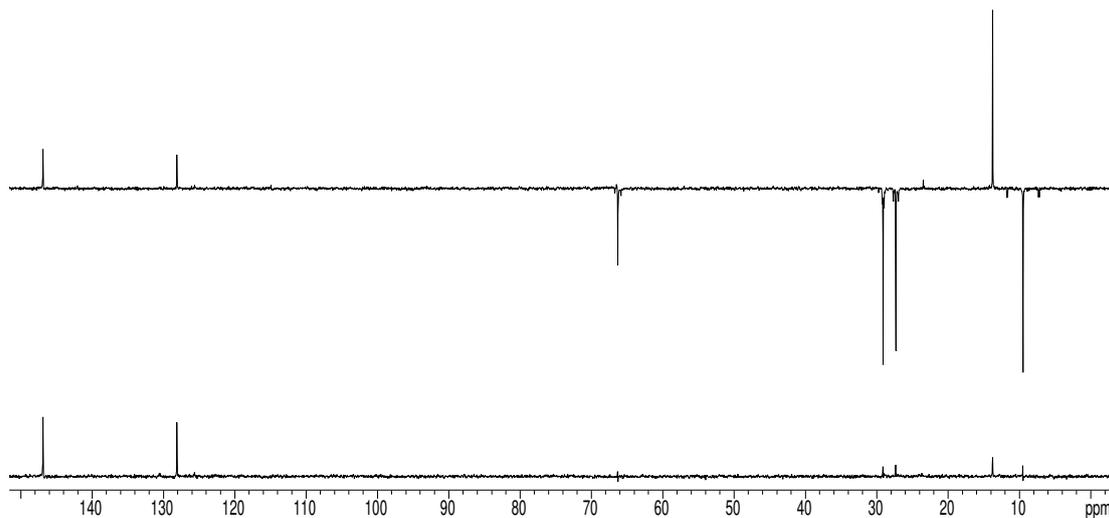
Anexo: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (*S*)-4-benzil-3-((1*S*,3*aR*,4*S*,5*R*,7*aS*)-5-(hidroximetil)-1-metil-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexaidro-1H-indene-4-carbonil)oxazolidin-2-ona 173.



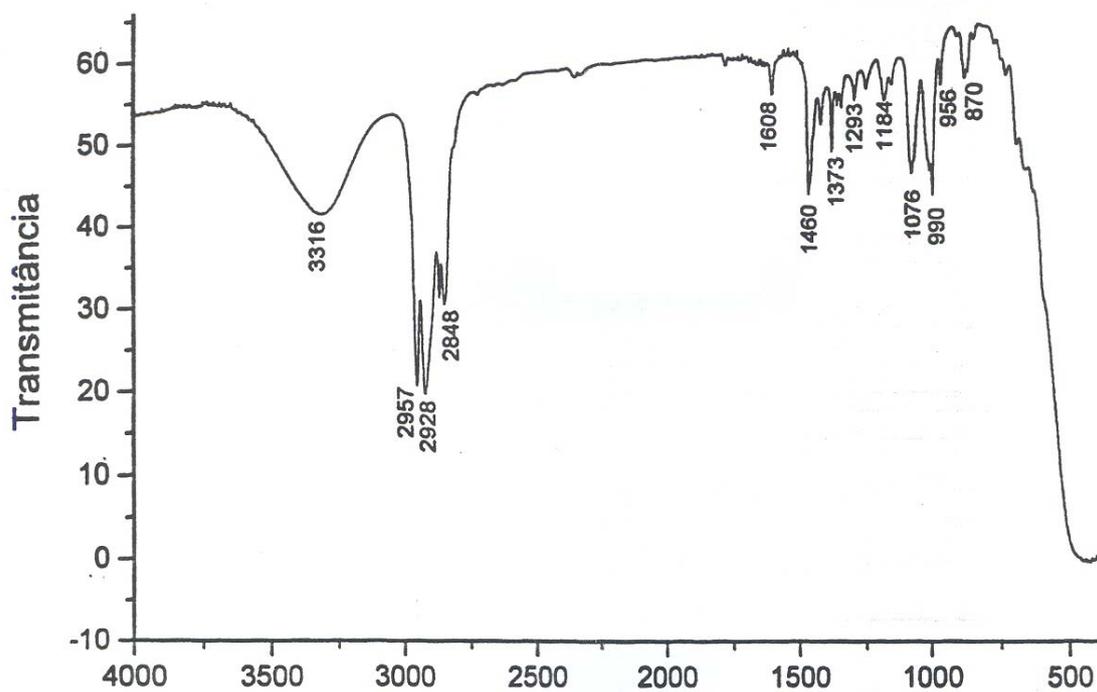
Anexo: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (*E*)-3-(tributilestanil)prop-2-en-1-ol 176.



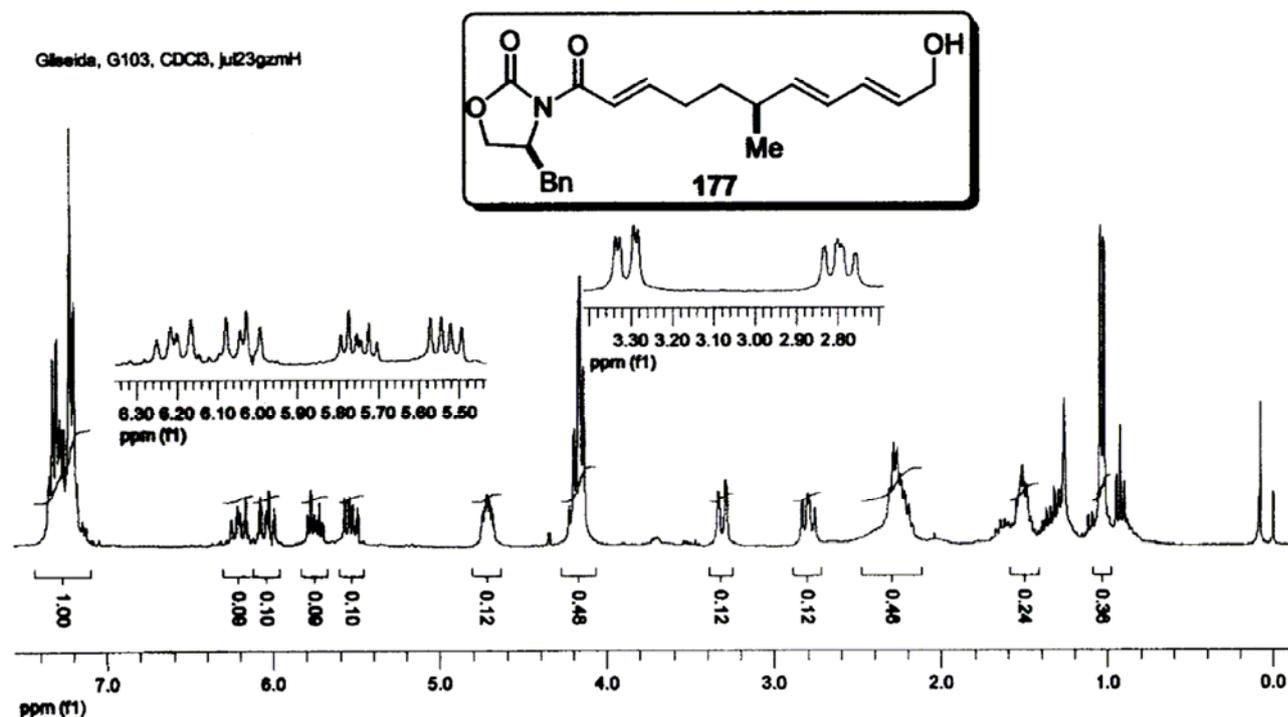
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto (*E*)-3-(tributilestanil)prop-2-en-1-ol 176.



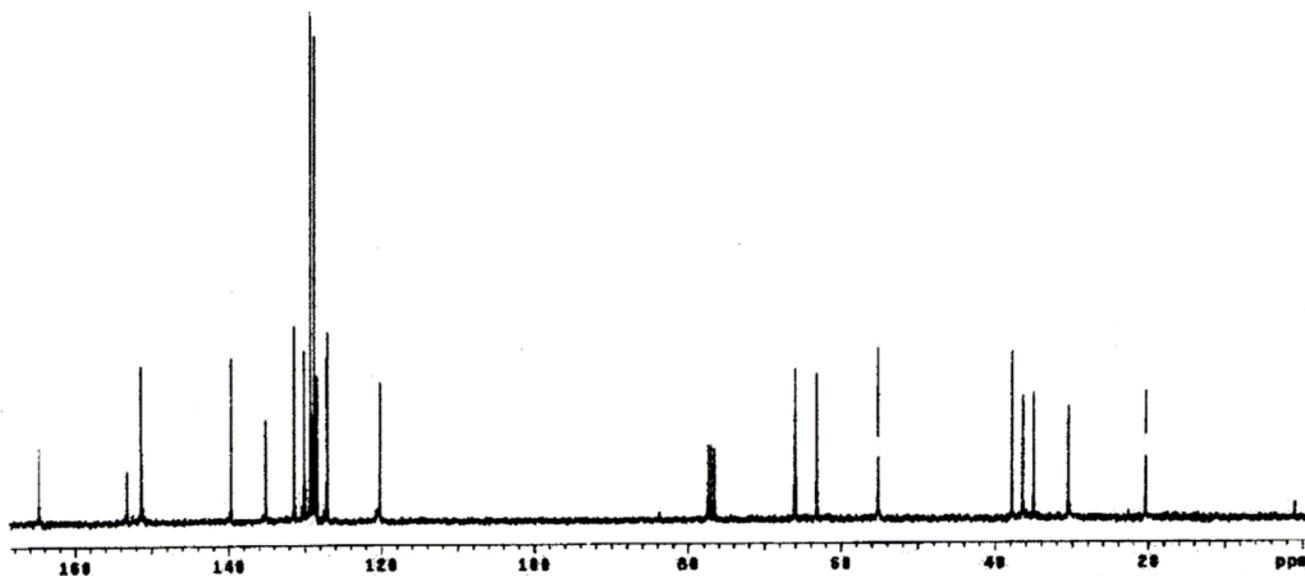
Anexo: DEPT (75 MHz, CDCl₃) do composto (*E*)-3-(tributylestanil)prop-2-en-1-ol **176**.



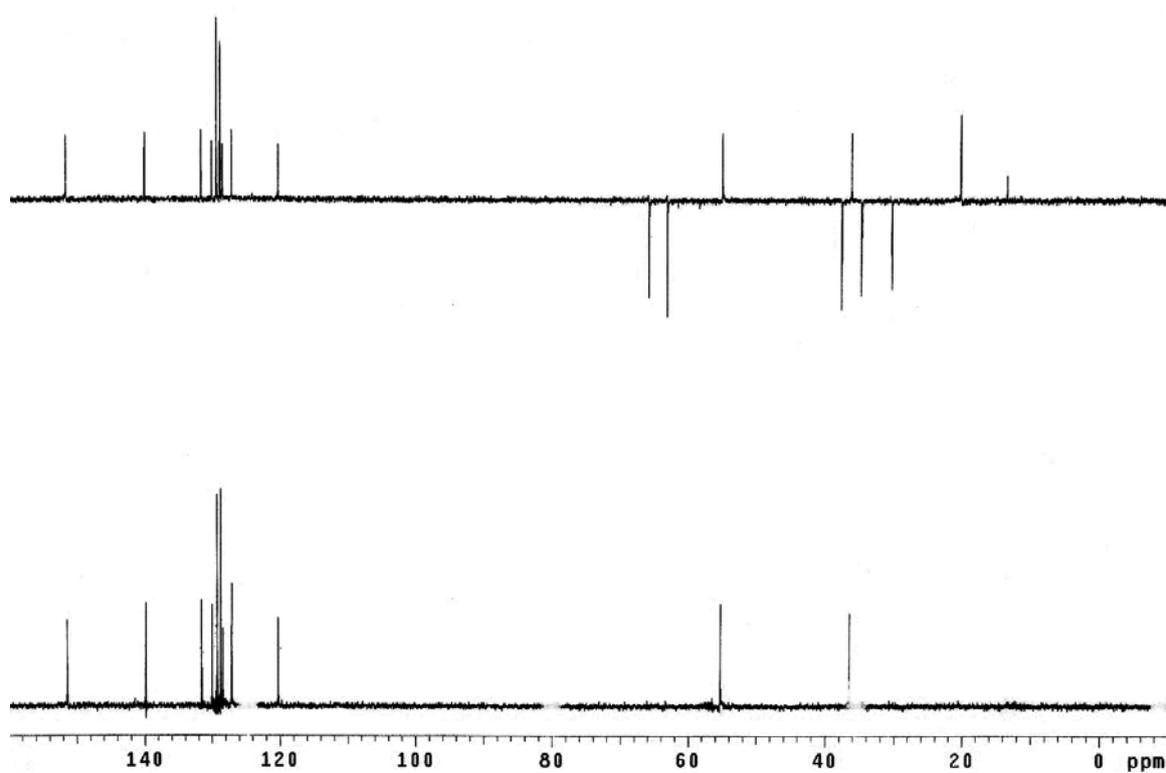
Anexo: Espectro de IV (filme, cm⁻¹) do composto (*E*)-3-(tributylstanil)prop-2-en-1-ol **176**.



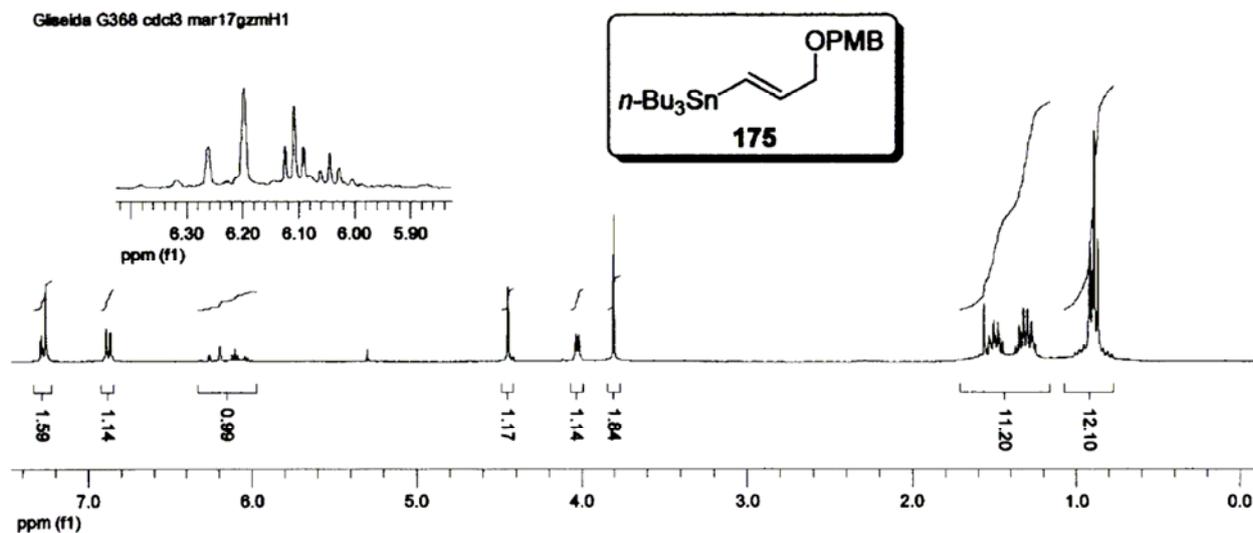
Anexo: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (S)-4-benzil-3-((S,2E,7E,9E)-11-hidroxi-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)oxazolidin-2-ona 177.



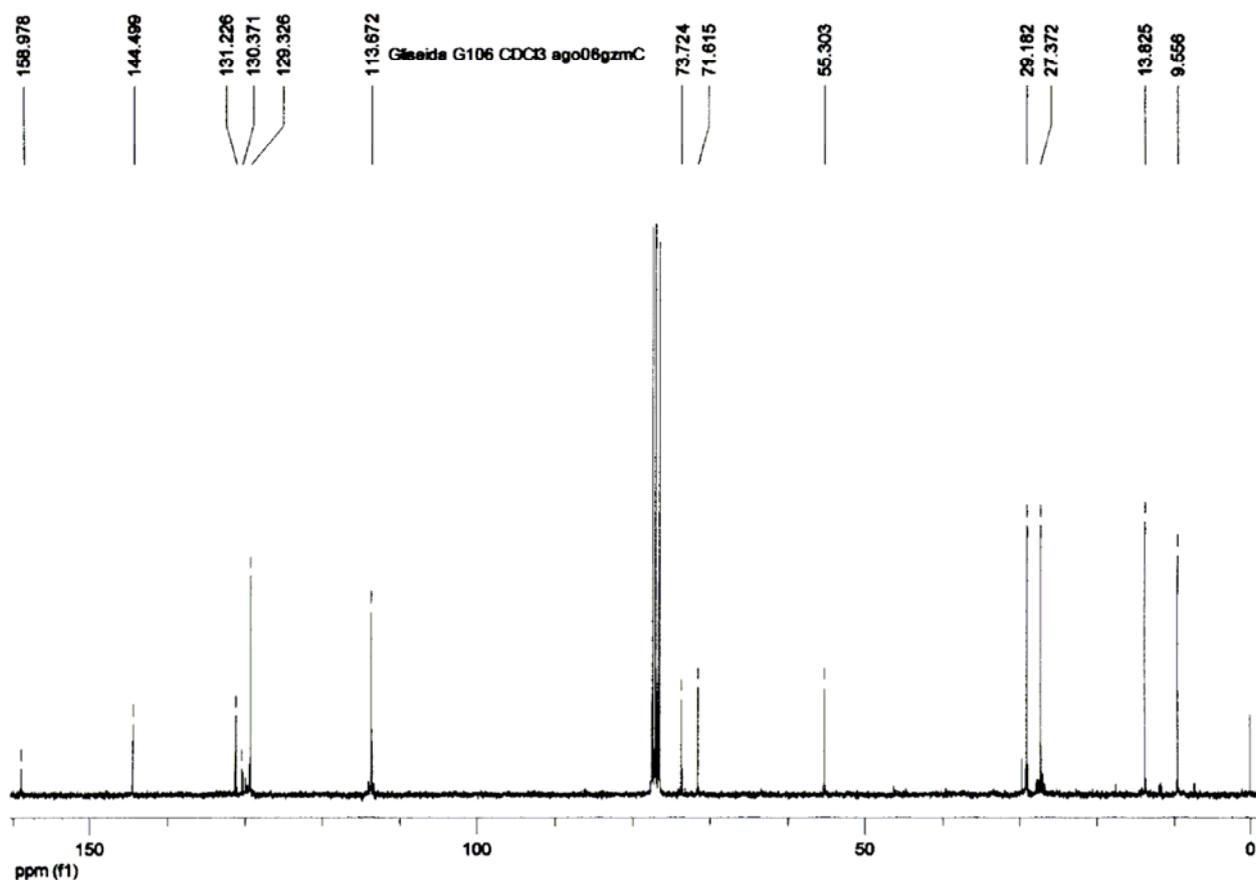
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto (S)-4-benzil-3-((S,2E,7E,9E)-11-hidroxi-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)oxazolidin-2-ona 177.



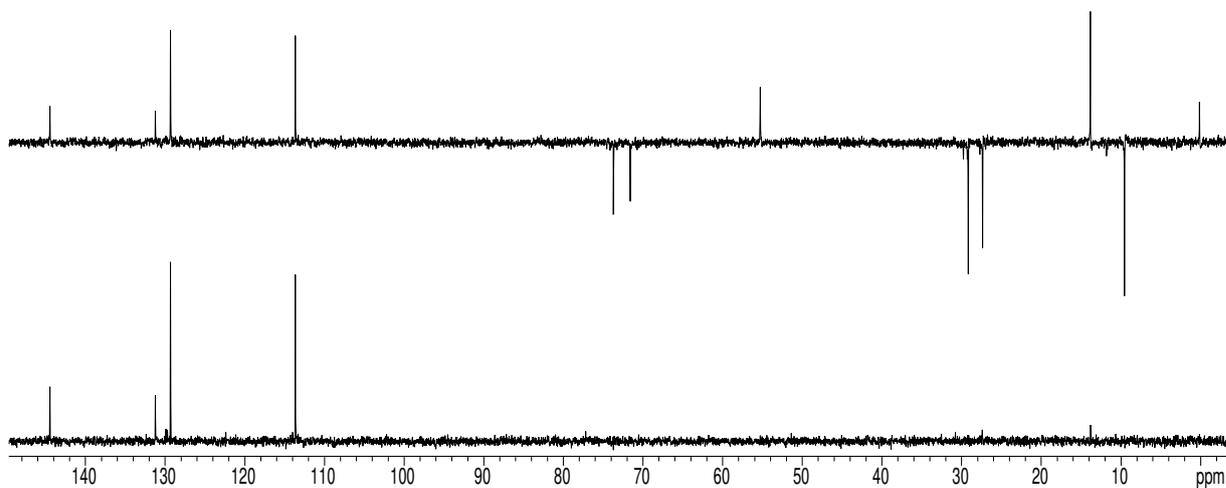
Anexo: DEPT (75 MHz, CDCl₃) do composto (*S*)-4-benzil-3-((*S*,2*E*,7*E*,9*E*)-11-hidroxi-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)oxazolidin-2-ona **177**.



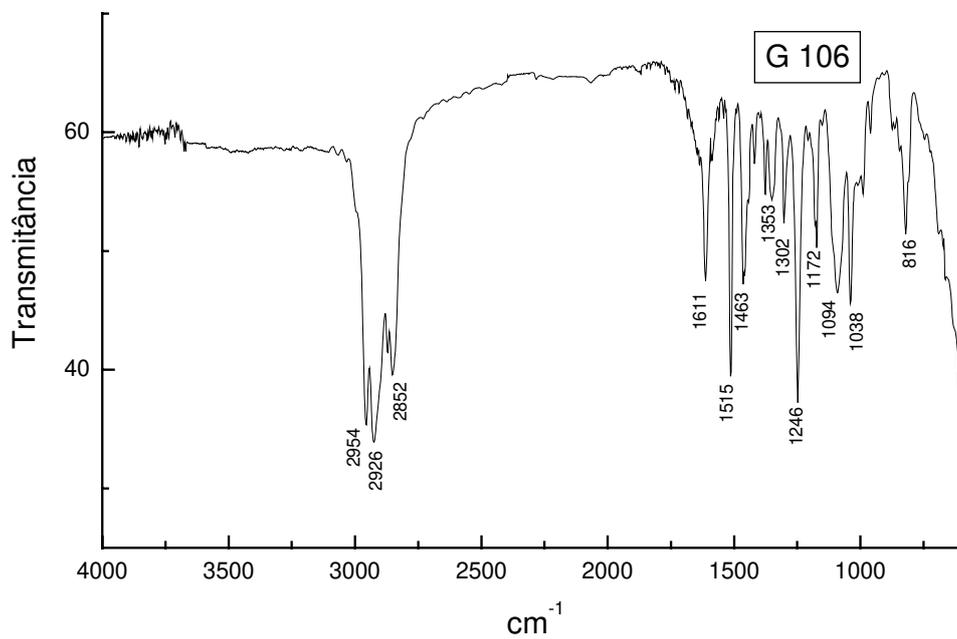
Anexo: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (*E*)-(3-(4-metoxibenzi)prop-1-enil)tributilestanana **175**.



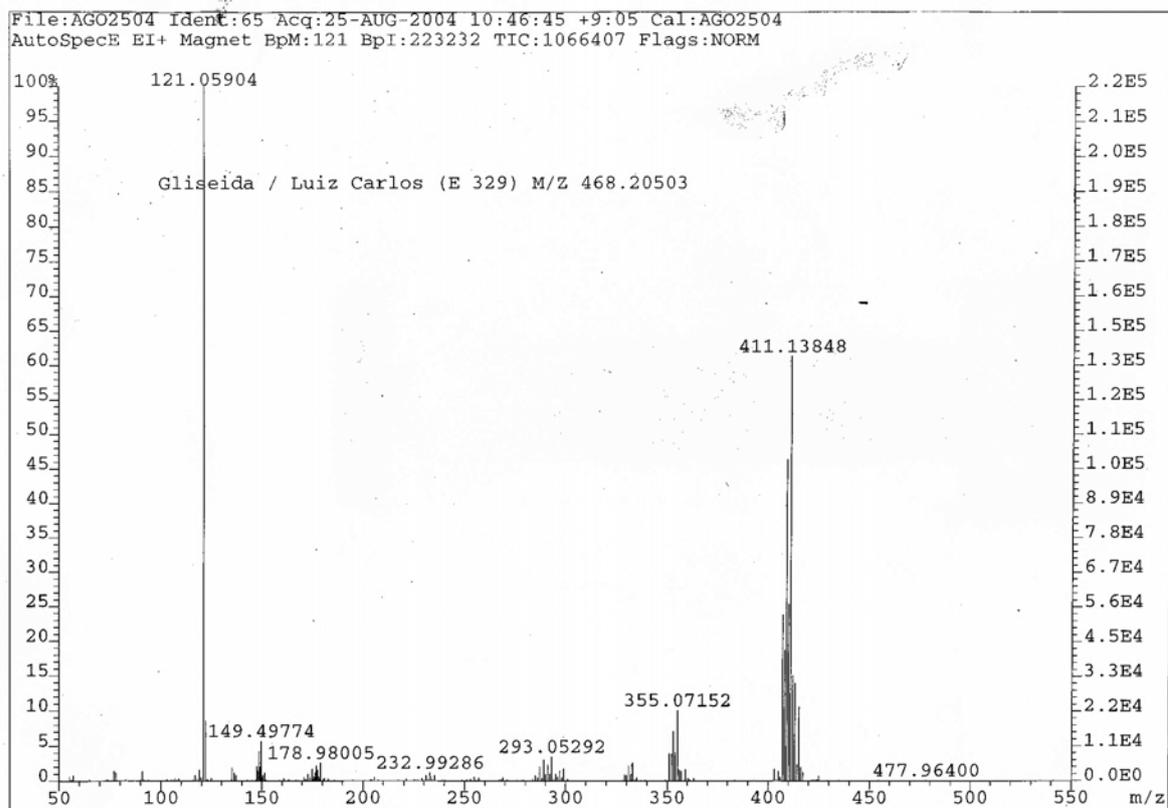
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto (*E*)-(3-(4-metoxibenzi)prop-1-enil)tributilestanana **175**.



Anexo: DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-(3-(4-metoxibenzióxi)prop-1-enil)tributil estanana **175**.

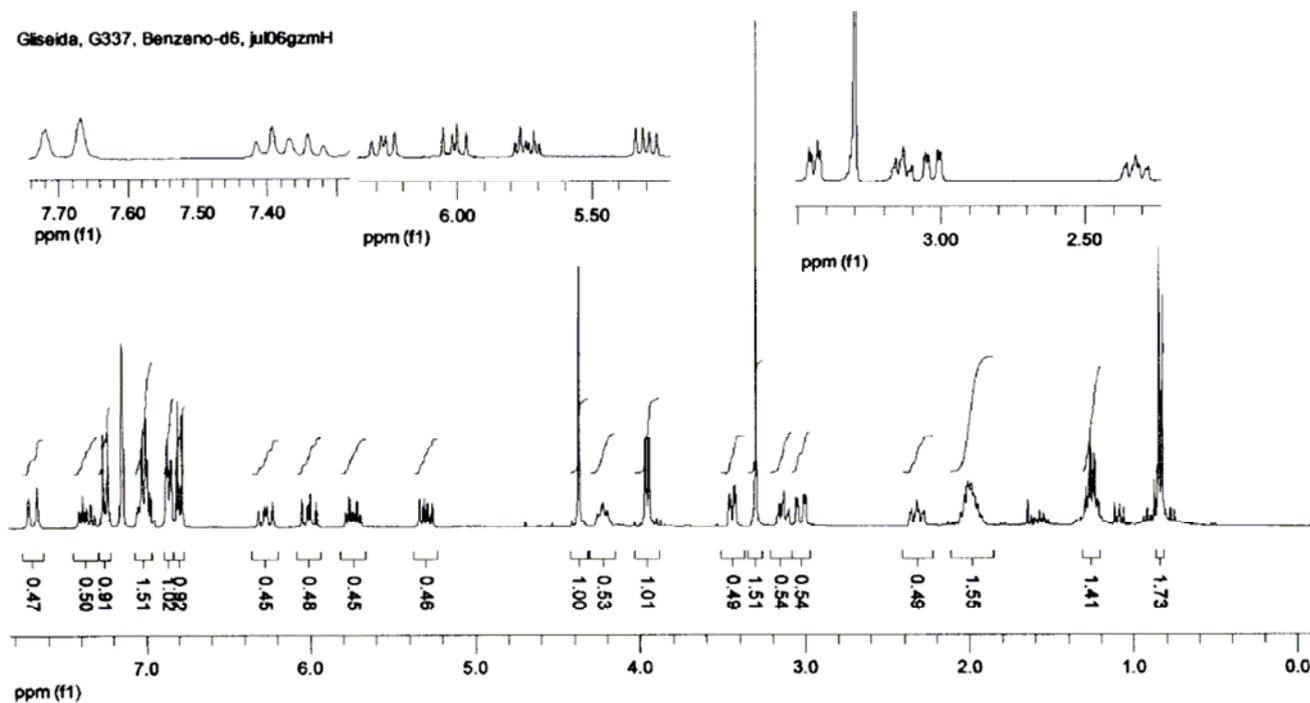


Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (*E*)-(3-(4-metoxibenzióxi)prop-1-enil)-tributilestanana **175**.

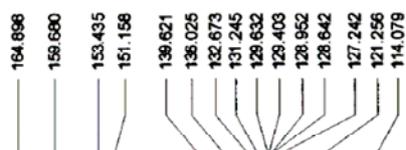


Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de ϵ a 70 eV) do composto (*E*)-(3-(4-metoxibenziloxy)prop-1-enil)tributilestanana **175**.

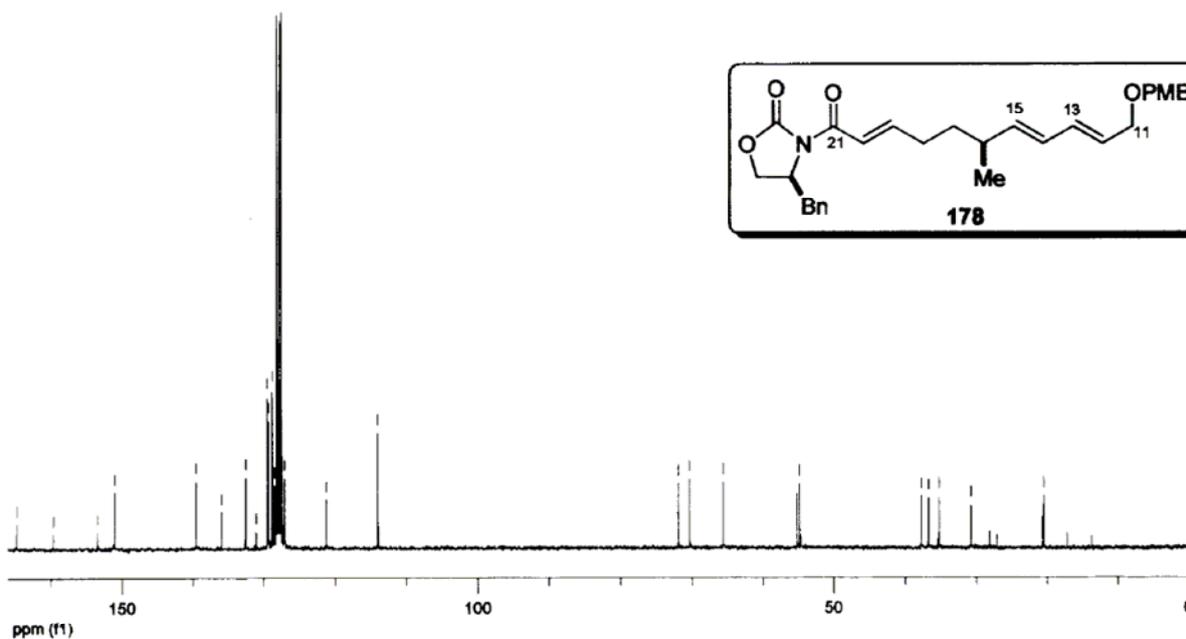
Giseida, G337, Benzeno-d6, ju06gzmlH



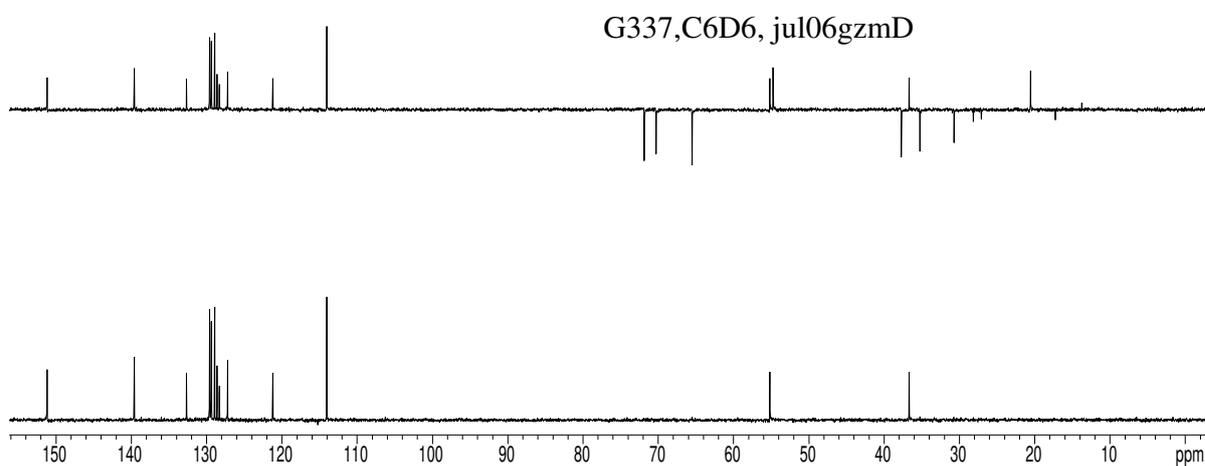
Anexo: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, C_6D_6) do composto (*S*)-3-((*S*,2*E*,7*E*,9*E*)-11-(4-metoxi benziloxi)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)-4-benziloxazolidin-2-ona **178.**



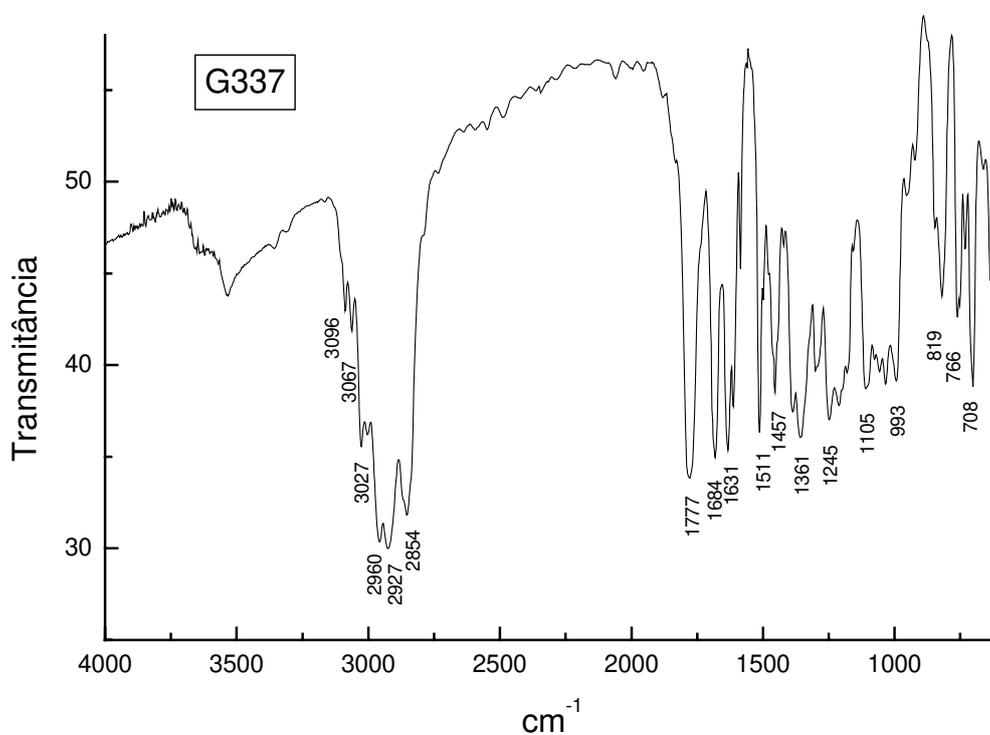
Giseida, G337, Benzeno-d6, ju06gzmlC



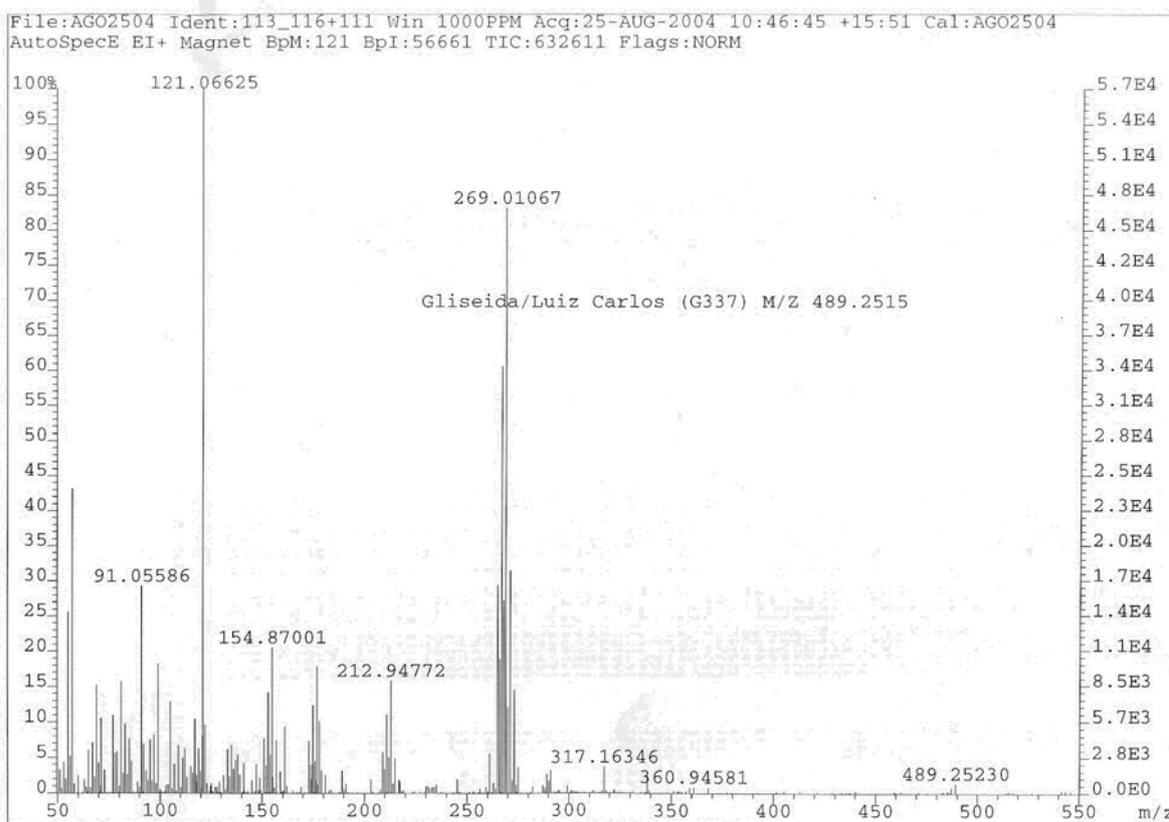
Anexo: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) do composto (*S*)-3-((*S*,2*E*,7*E*,9*E*)-11-(4-metoxi-benziloxi)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)-4-benziloxazolidin-2-ona **178.**



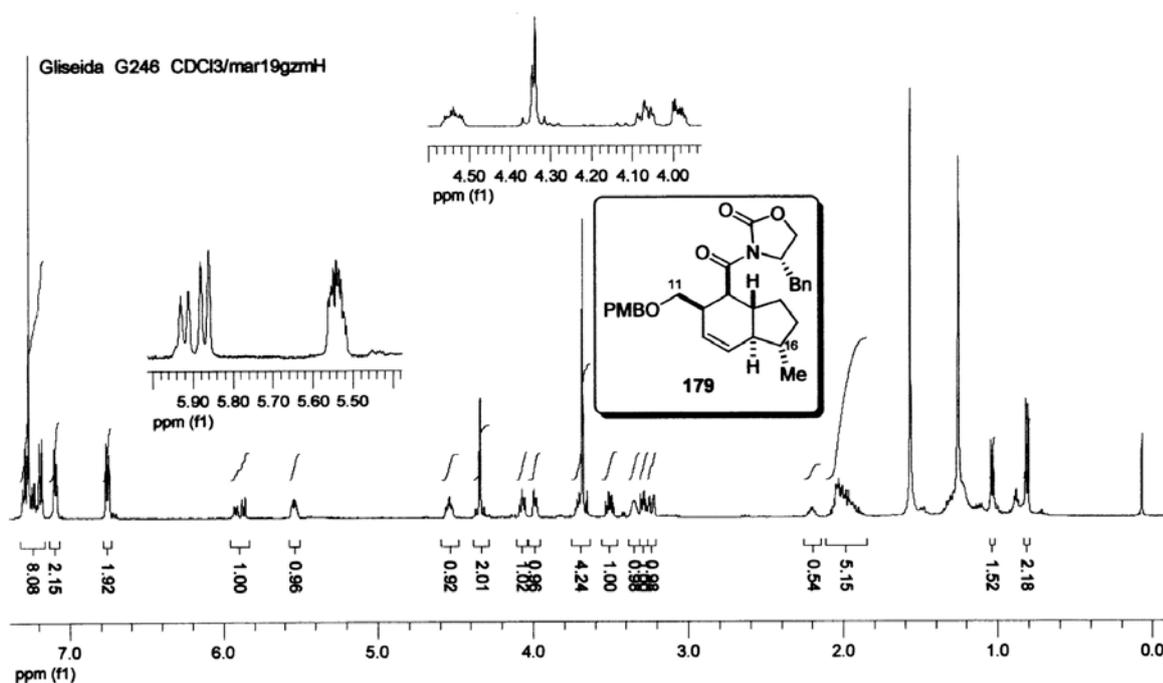
Anexo: DEPT (75 MHz, C_6D_6) do composto (*S*)-3-((*S*,2*E*,7*E*,9*E*)-11-(4-metoxibenziloxi)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)-4-benziloxazolidin-2-ona **178**.



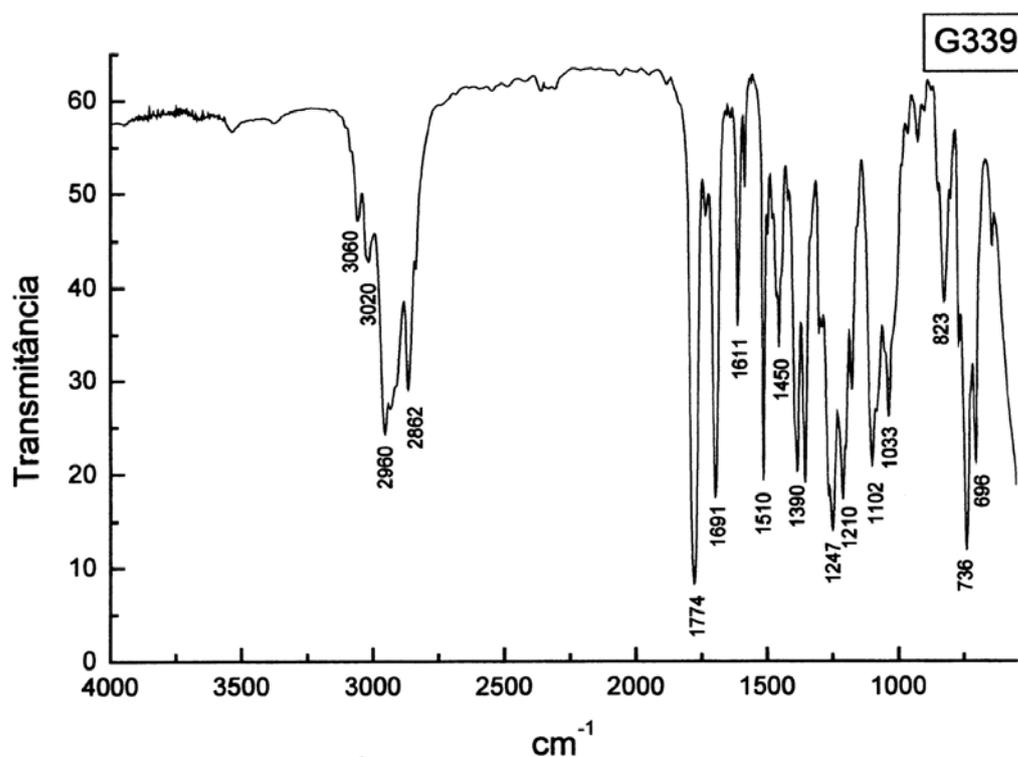
Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (*S*)-3-((*S*,2*E*,7*E*,9*E*)-11-(4-metoxibenzilo-xi)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)-4-benziloxazolidin-2-ona **178**.



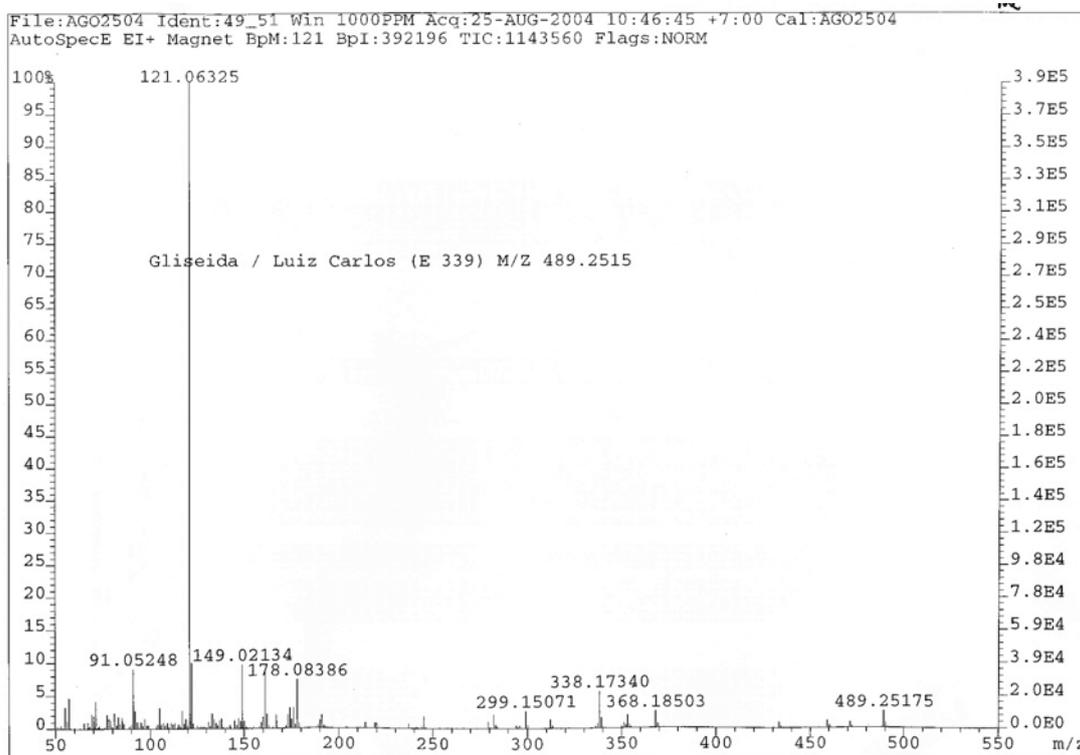
Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de e a 70 eV) do composto (*S*)-3-((*S*,*2E*,*7E*,*9E*)-11-(4-metoxibenziloxi)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)-4-benziloxazolidin-2-ona **178**.



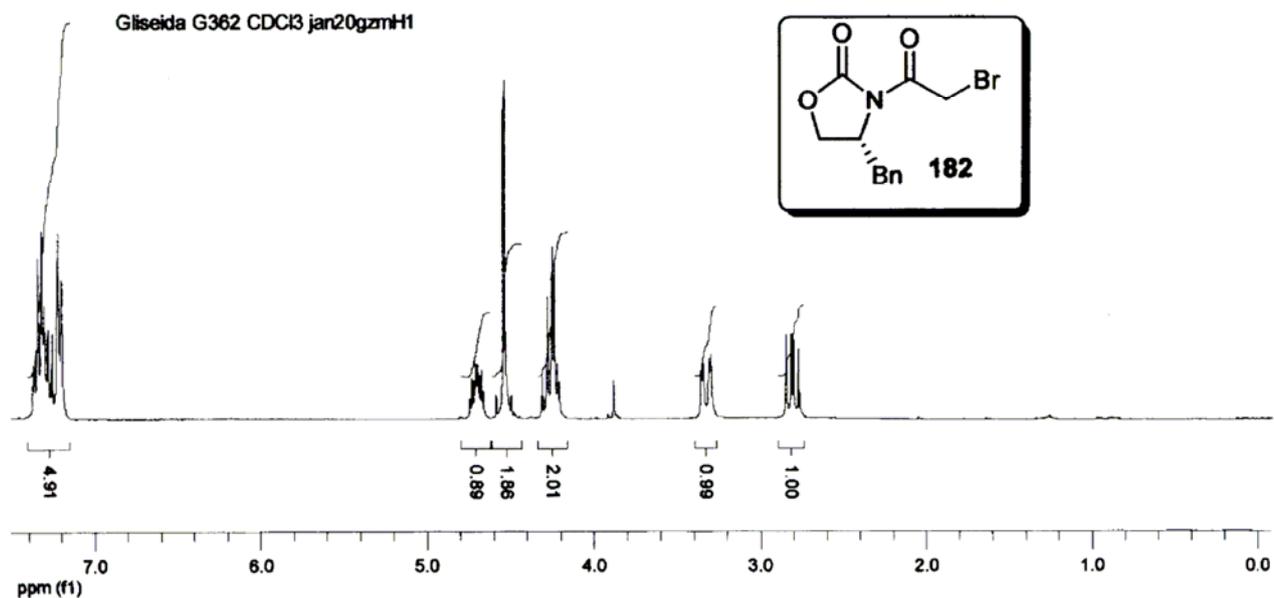
Anexo: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto (*S*)-3-((1*S*,3*aR*,4*S*,5*R*,7*aS*)-5-((4-metoxi-benziloxi)metil)-1-metil-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexaidro-1*H*-indeno-4-carbonil)-4-benziloxazolidin-2-ona **179**.



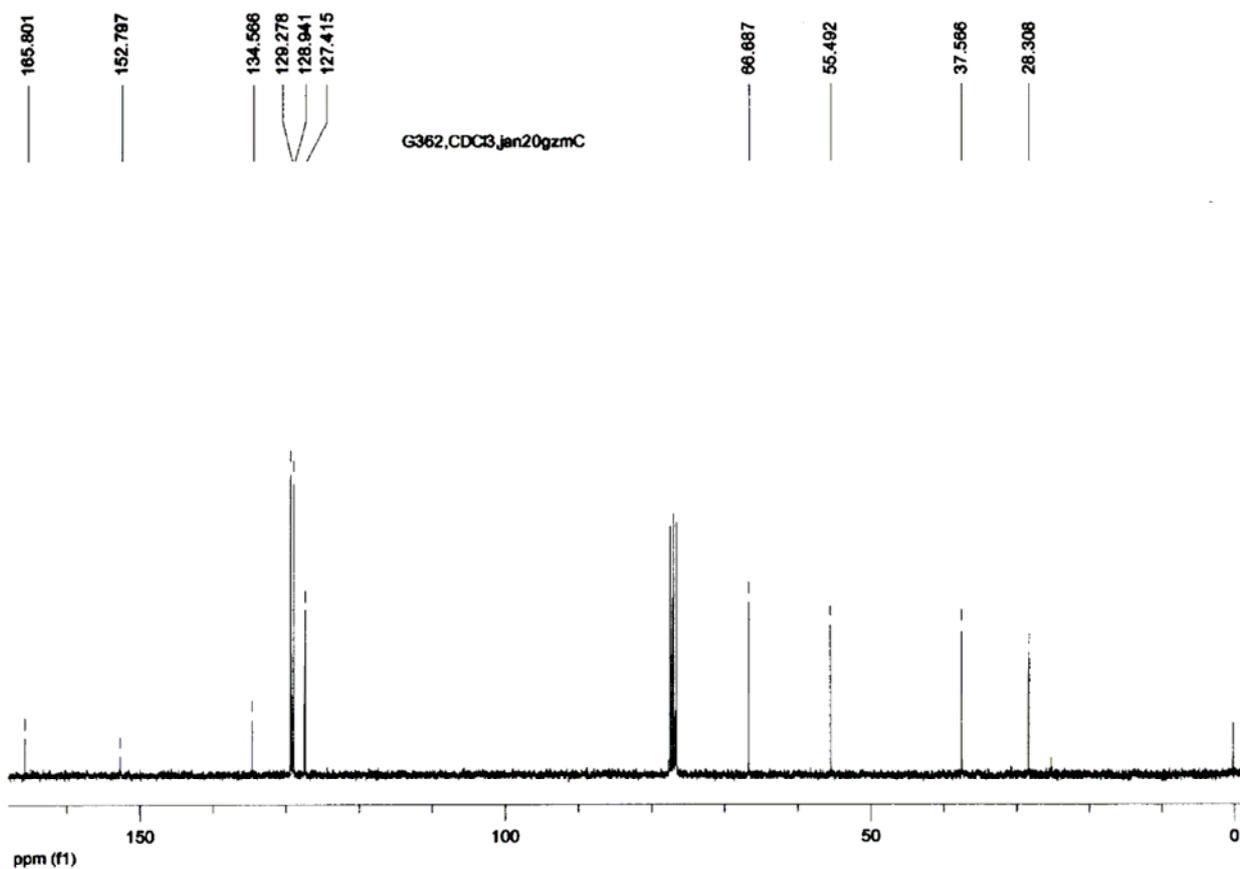
Anexo: Espectro de IV (filme, cm⁻¹) do composto (*S*)-3-((1*S*,3*aR*,4*S*,5*R*,7*aS*)-5-((4metoxibenziloxi)metil)-1-metil-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexaidro-1*H*-indeno-4-carbonil)-4-benziloxazolidin-2-ona **179**.



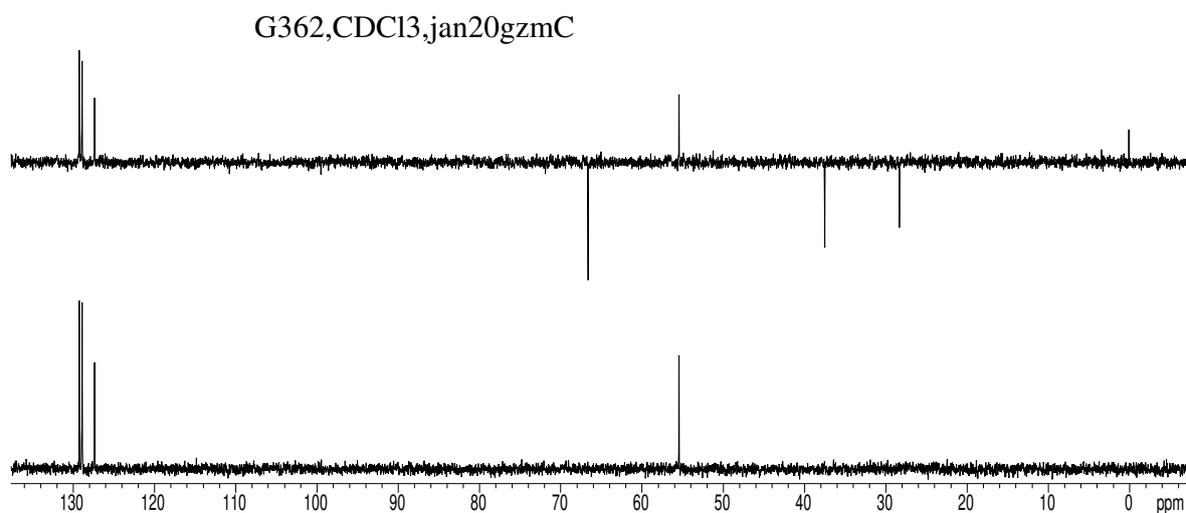
Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de e^- a 70 eV) do composto (*S*)-3-((1*S*, 3*aR*, 4*S*, 5*R*, 7*aS*)-5-((4-metoxibenziloxi)metil)-1-metil-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexaidro-1*H*-indeno-4-carbonil)-4-benziloxazolidin-2-ona **179**.



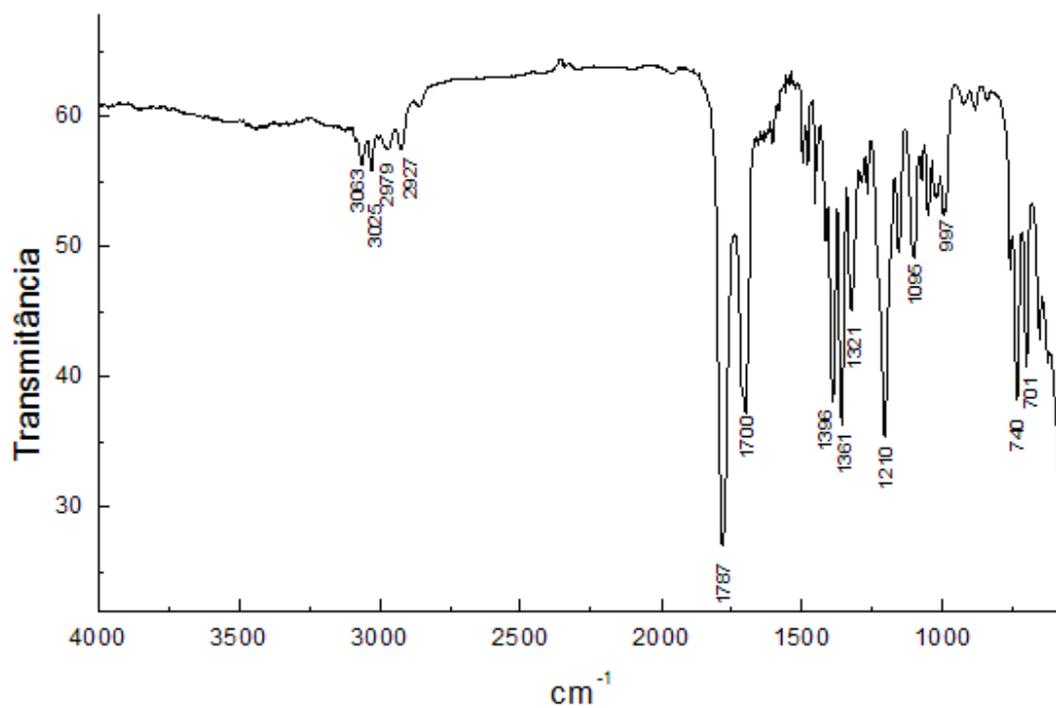
Anexo: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-4-benzil-3-(2-bromoacetil) oxazolidin-2-ona **182**.



Anexo: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-4-benzil-3-(2-bromoacetil) oxazolidin-2-ona **182**.

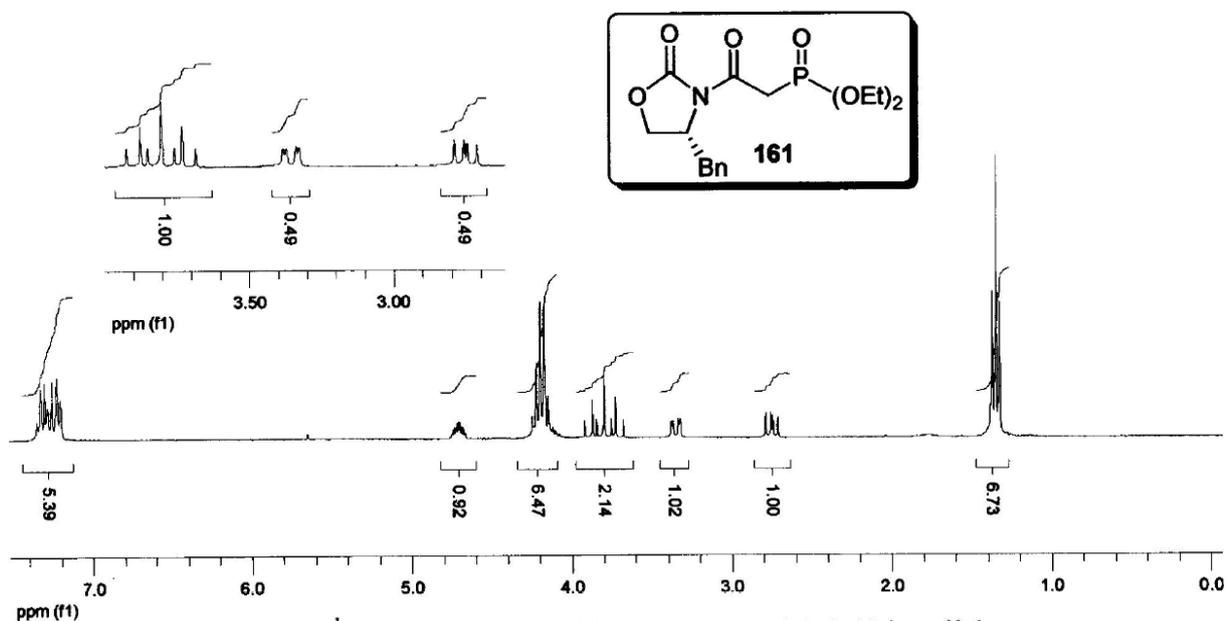


Anexo: DEPT (75 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-4-benzil-3-(2-bromoacetiloxazolidin-2-ona **182**.

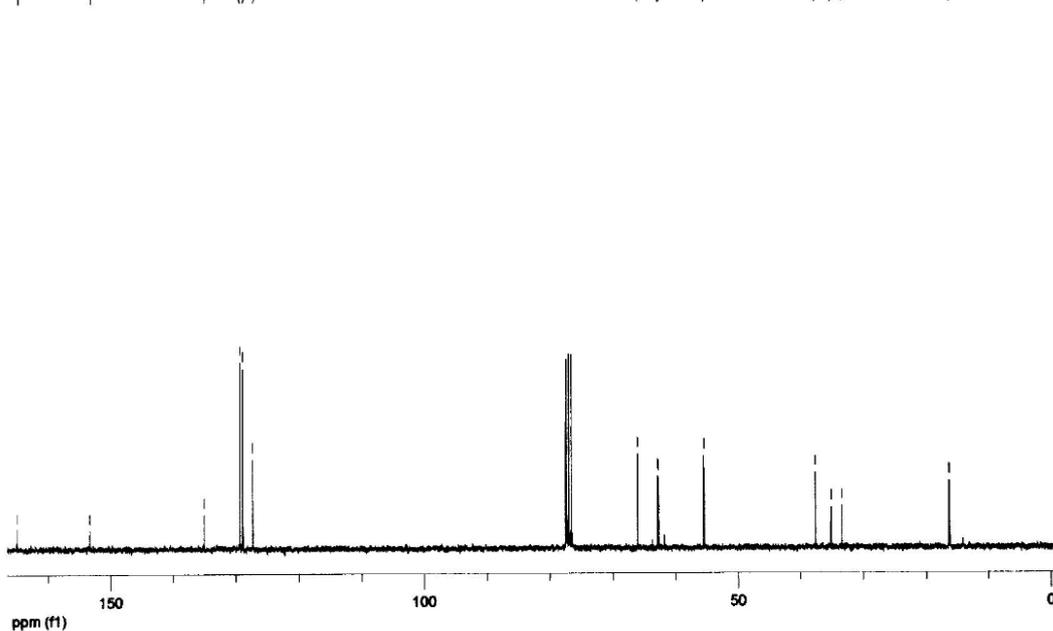


Anexo: Espectro de IV (filme, cm⁻¹) do composto (*R*)-4-benzil-3-(2-bromoacetiloxazolidin-2-ona **182**.

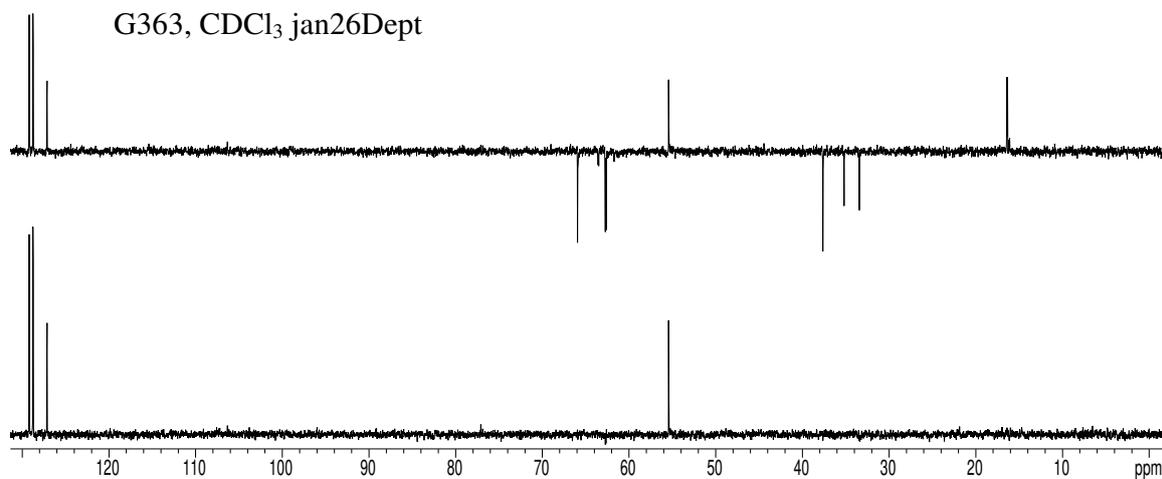
Gliseida G250 abr03gzmH



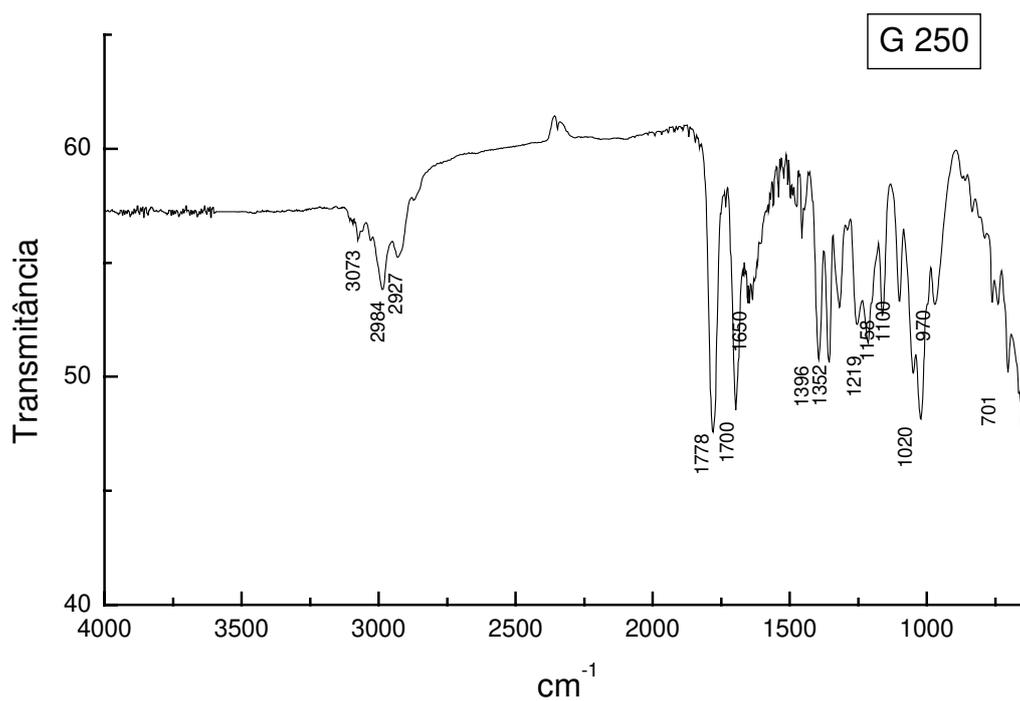
Anexo: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-2-(4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-oxoetilfosfonato de dietila 161.



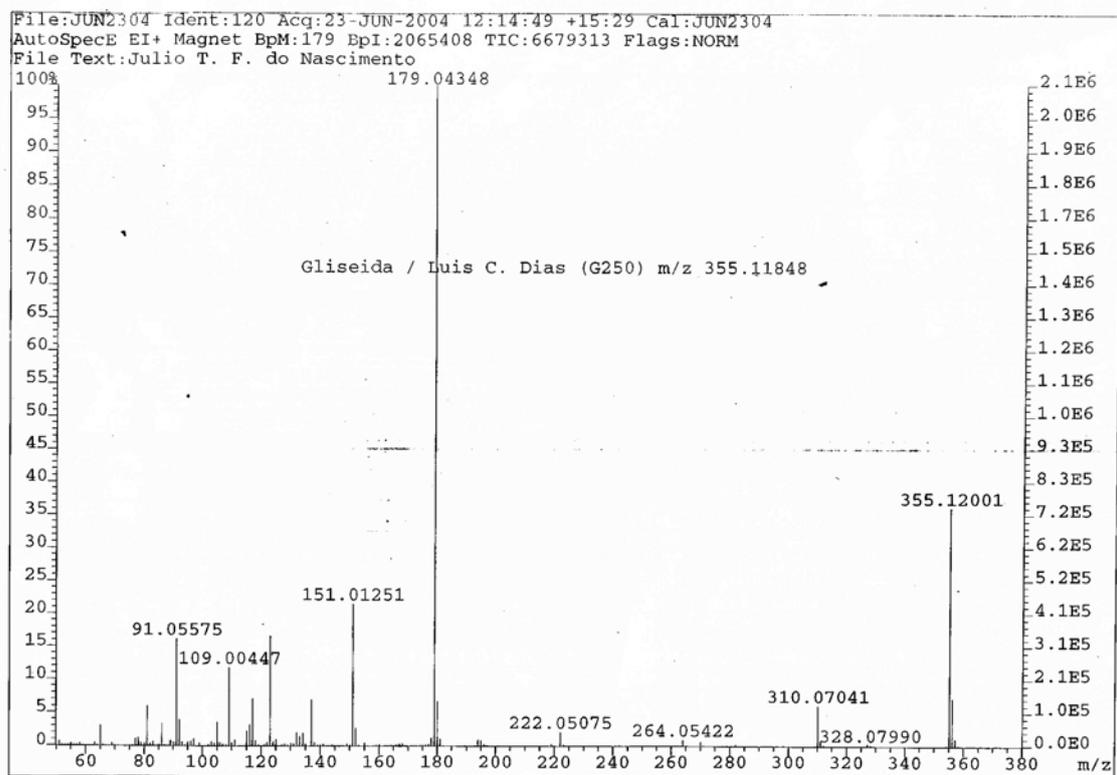
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-2-(4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-oxoetilfosfonato de dietila 161.



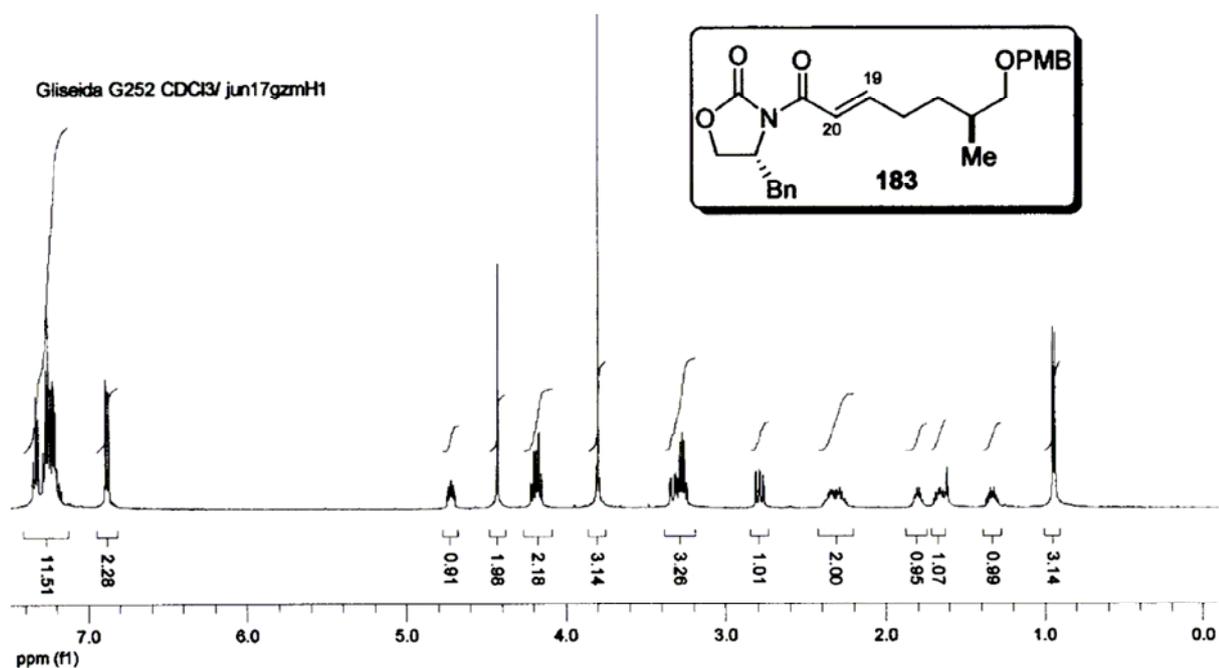
Anexo: DEPT (75 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-2-(4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-oxoetil fosfonato de dietila **161**.



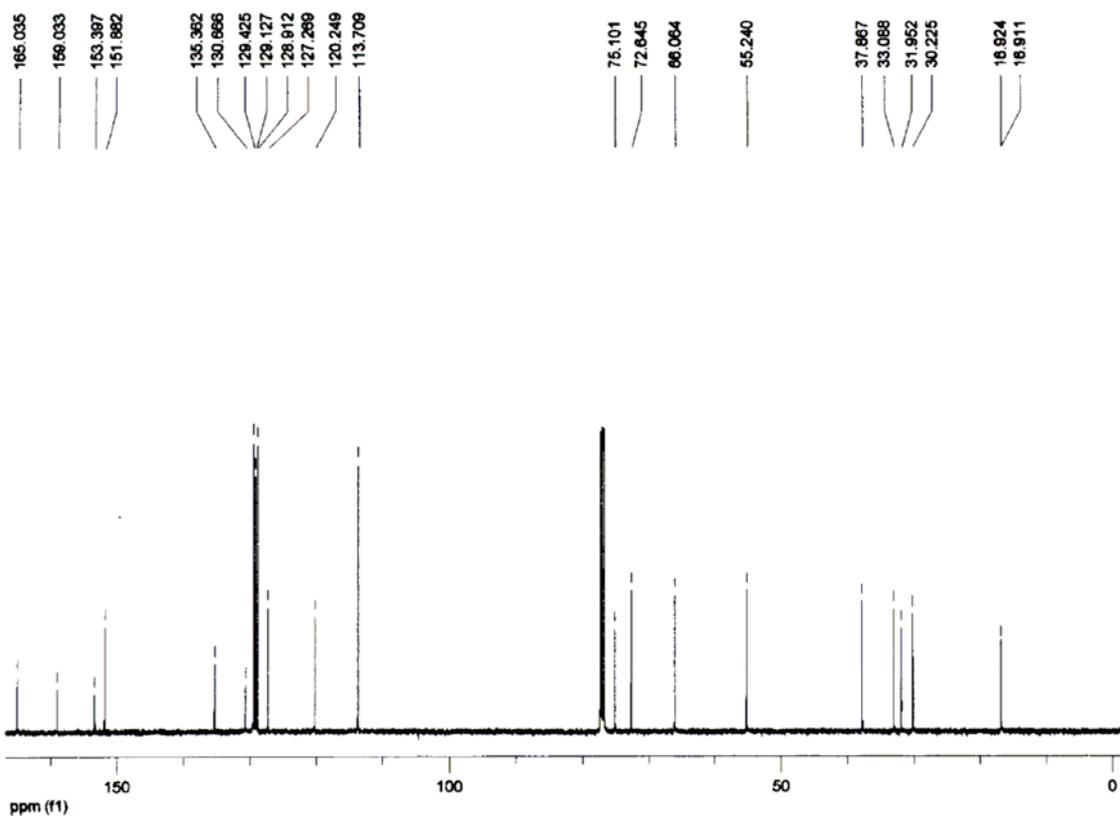
Anexo: Espectro de IV (filme, cm⁻¹) do composto (*R*)-2-(4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-oxoetilfosfonato de dietila **161**.



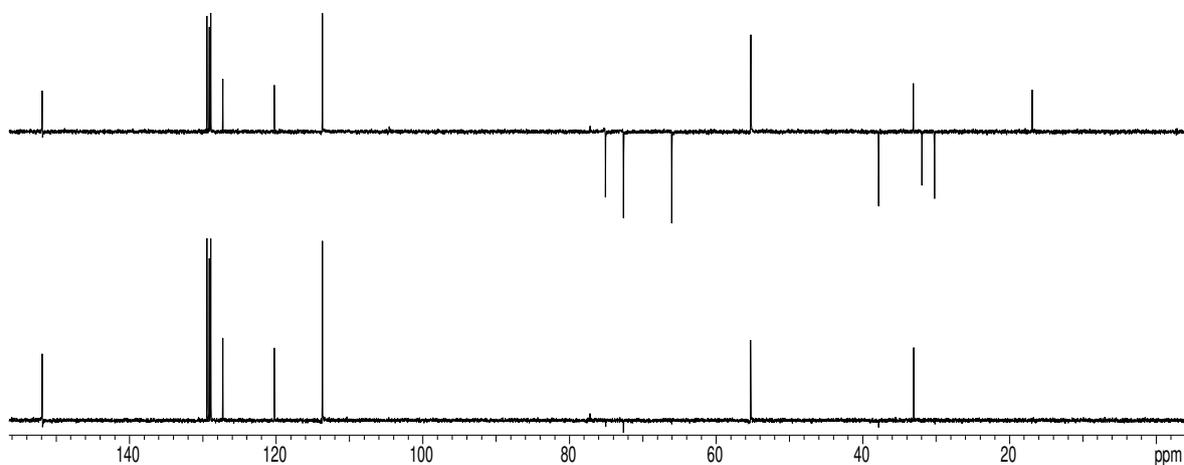
Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de ϵ a 70 eV) do composto (*R*)-2-(4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-oxoetilfosfonato de dietila **161**.



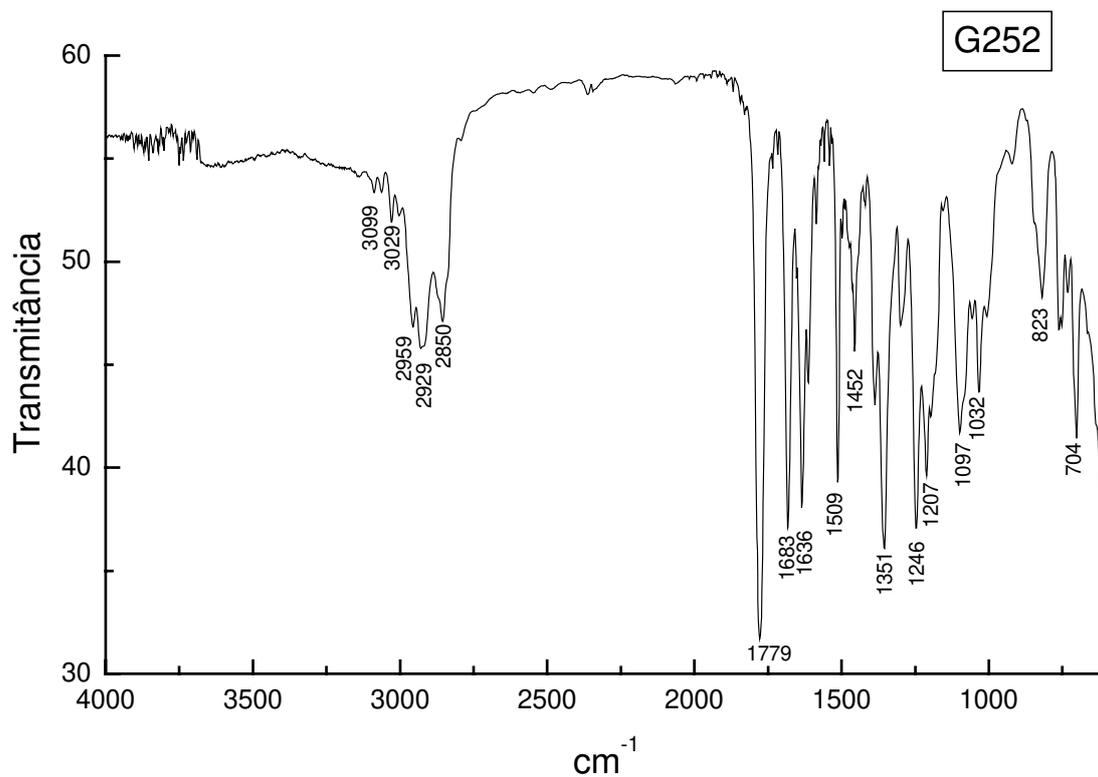
Anexo: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-3-((*S,E*)-7-(4-metoxiben-ziloxi)-6-metilhept-2-enil)-4-benziloxazolidin-2-ona **183**.



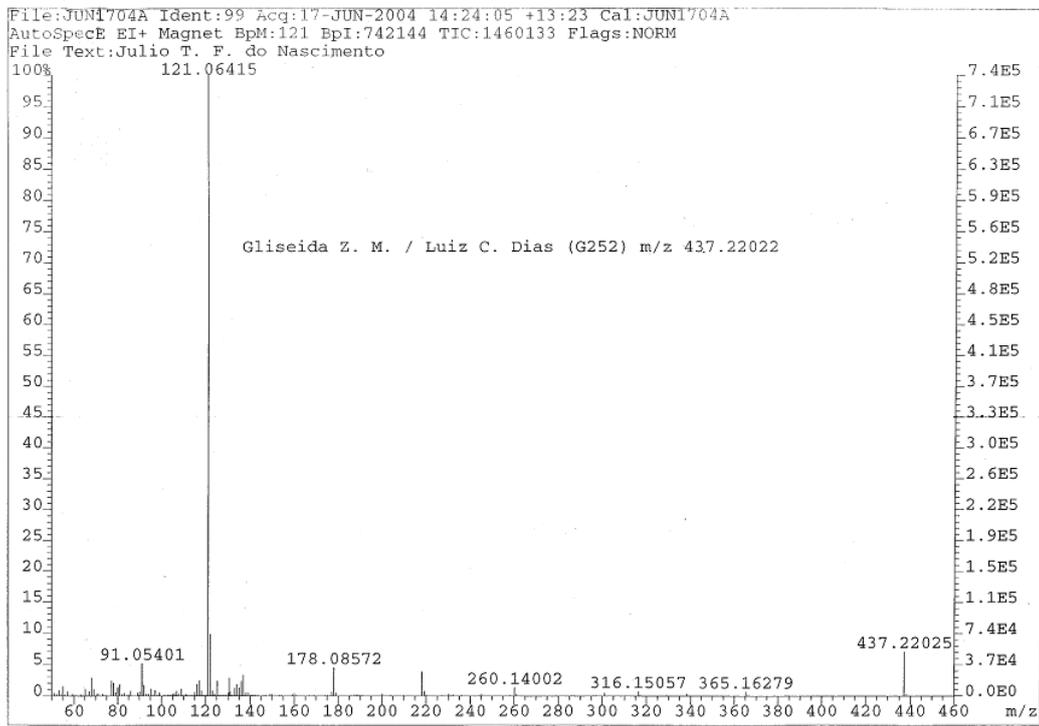
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-3-((*S,E*)-7-(4-metoxiben-ziloxi)-6-metilhept-2-enil)-4-benziloxazolidin-2-ona **183**.



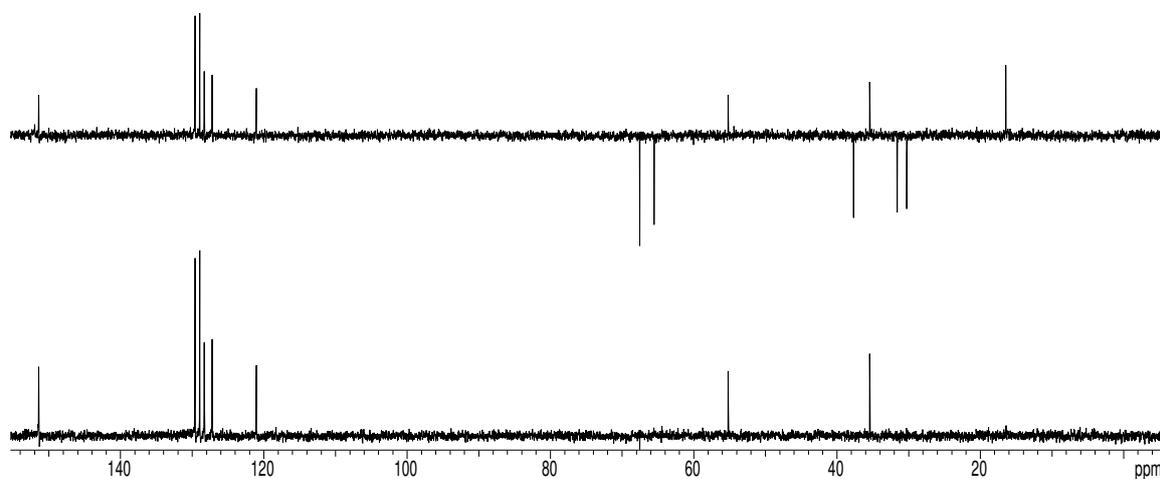
Anexo: DEPT (125 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-3-((*S,E*)-7-(4-metoxibenziloxi)-6-metilhept-2-enoil)-4-benziloxazolidin-2-ona **183**.



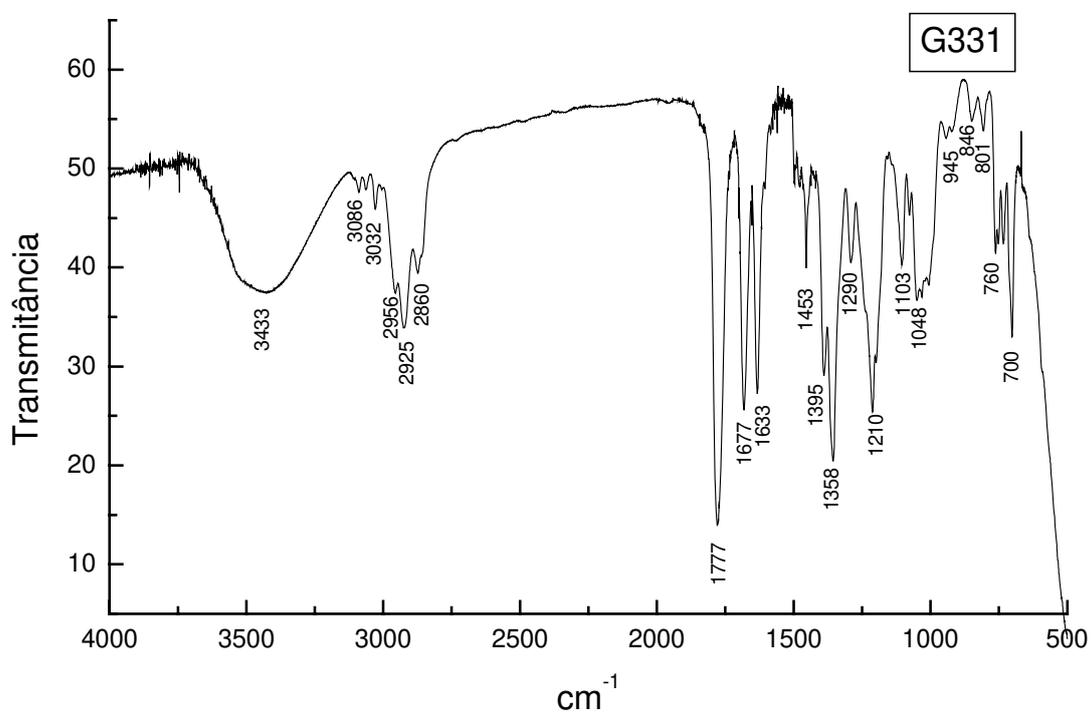
Anexo: Espectro de IV (filme, cm⁻¹) do composto (*R*)-3-((*S,E*)-7-(4-metoxibenziloxi)-6-metilhept-2-enoil)-4-benziloxazolidin-2-ona **183**.



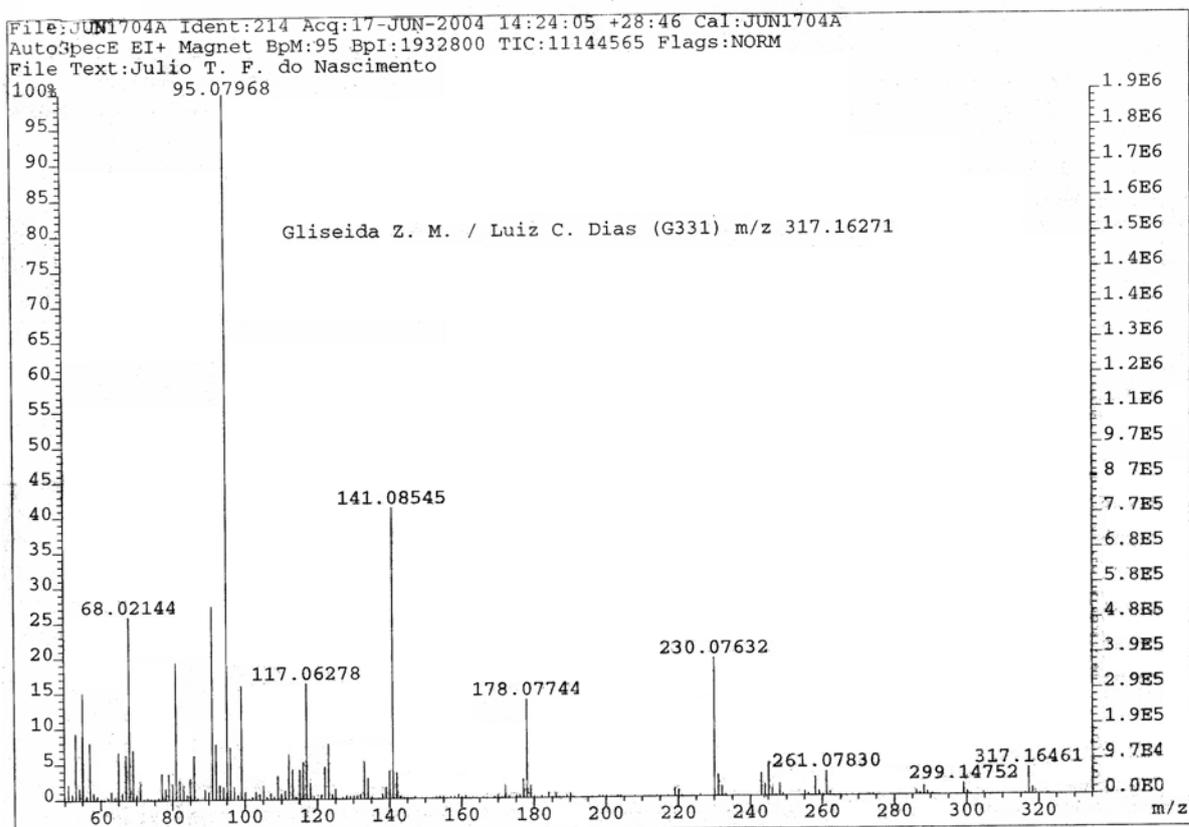
Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de ϵ a 70 eV) do composto (*R*)-3-((*S*,*E*)-7-(4-metoxibenziloxi)-6-metilhept-2-enil)-4-benziloxazolidin-2-ona **183**.



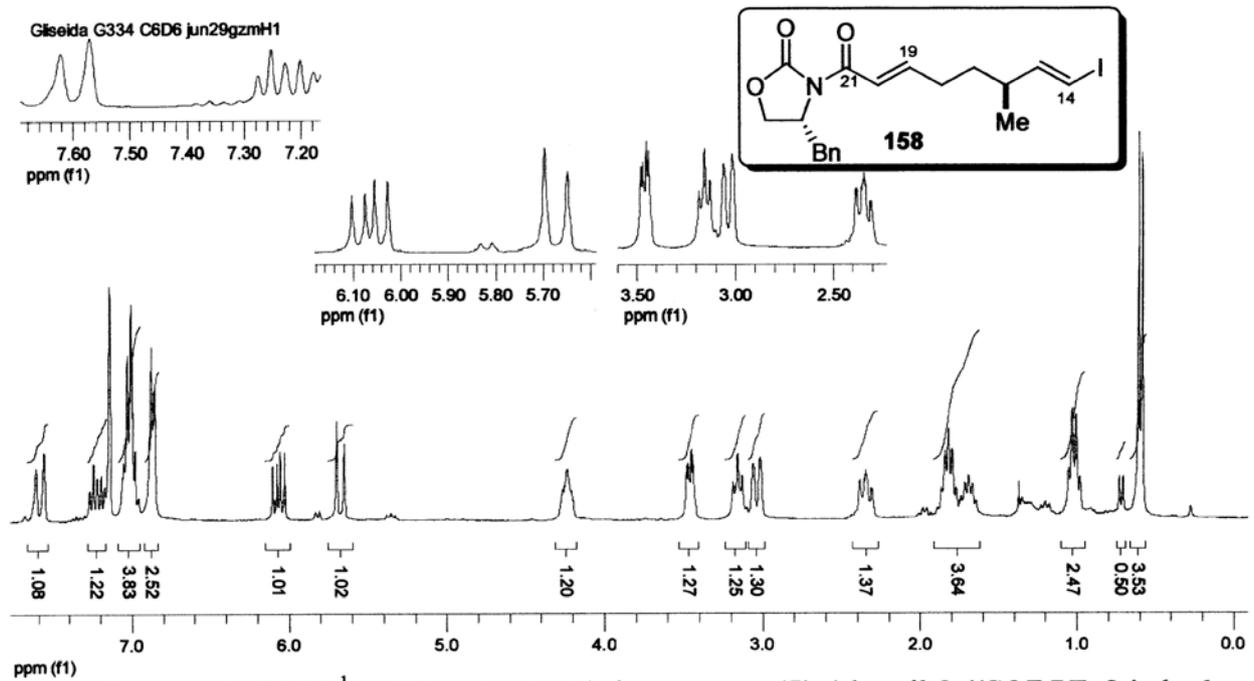
Anexo: DEPT (75 MHz, C₆D₆) do composto (*R*)-4-benzil-3-((*S,E*)-7-hidroxi-6-metilhept-2-enoil)oxazolidin-2-ona **184**.



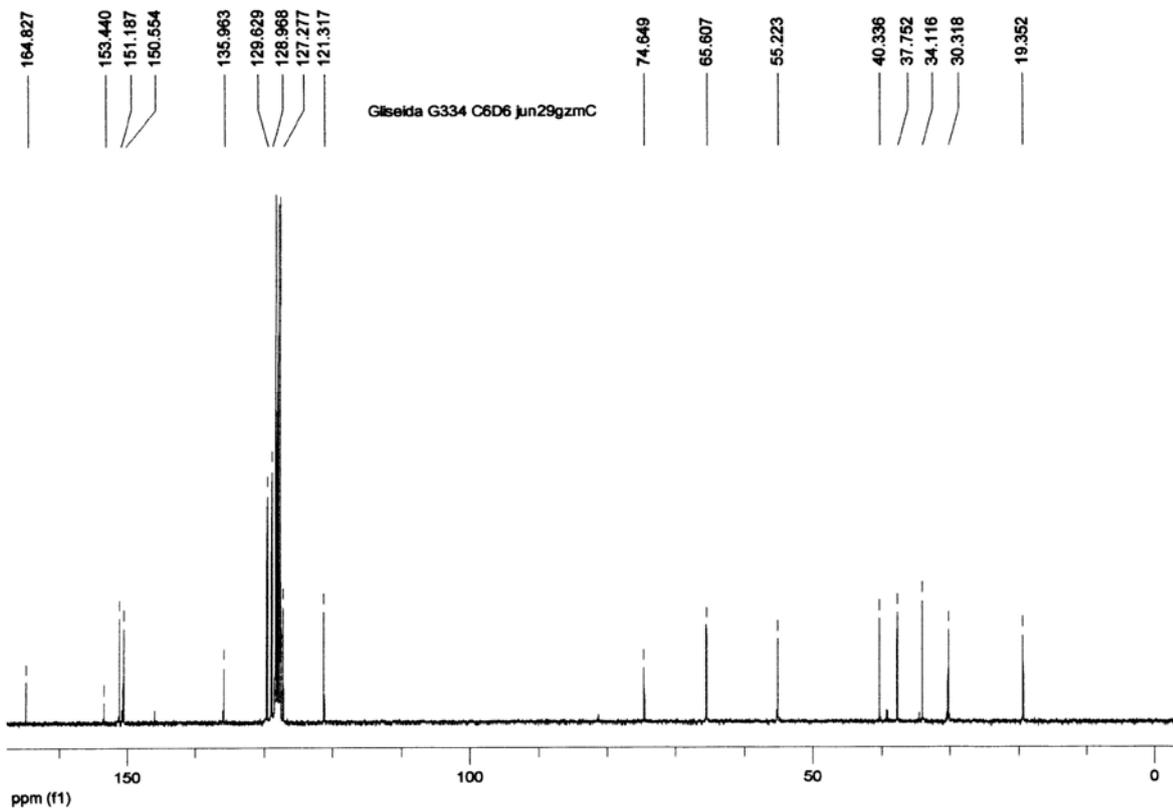
Anexo: Espectro de IV (filme, cm⁻¹) do composto (*R*)-4-benzil-3-((*S,E*)-7-hidroxi-6-metilhept-2-enoil)oxazolidin-2-ona **184**.



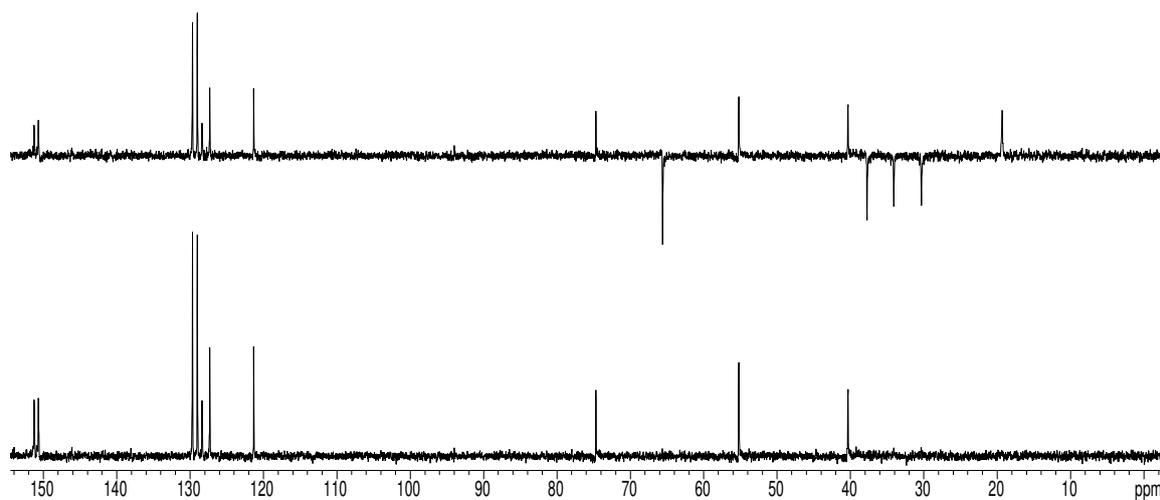
Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de ϵ a 70 eV) do composto (*R*)-4-benzil-3-((*S,E*)-7-hidroxi-6-metilhept-2-enoil)oxazolidin-2-ona **184**.



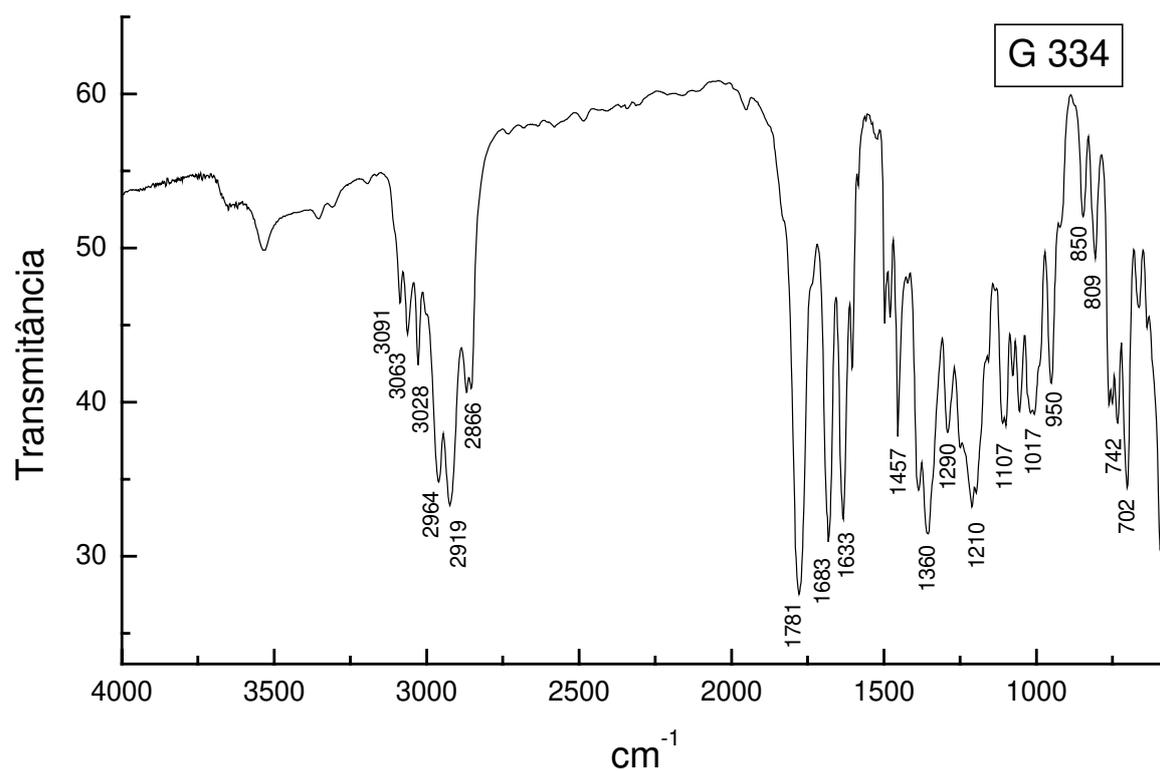
Anexo: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆) do composto (*R*)-4-benzil-3-((*S*,*2E*,*7E*)-8-iodo-6-metilocta-2,7-dienoil)oxazolidin-2-ona **158**.



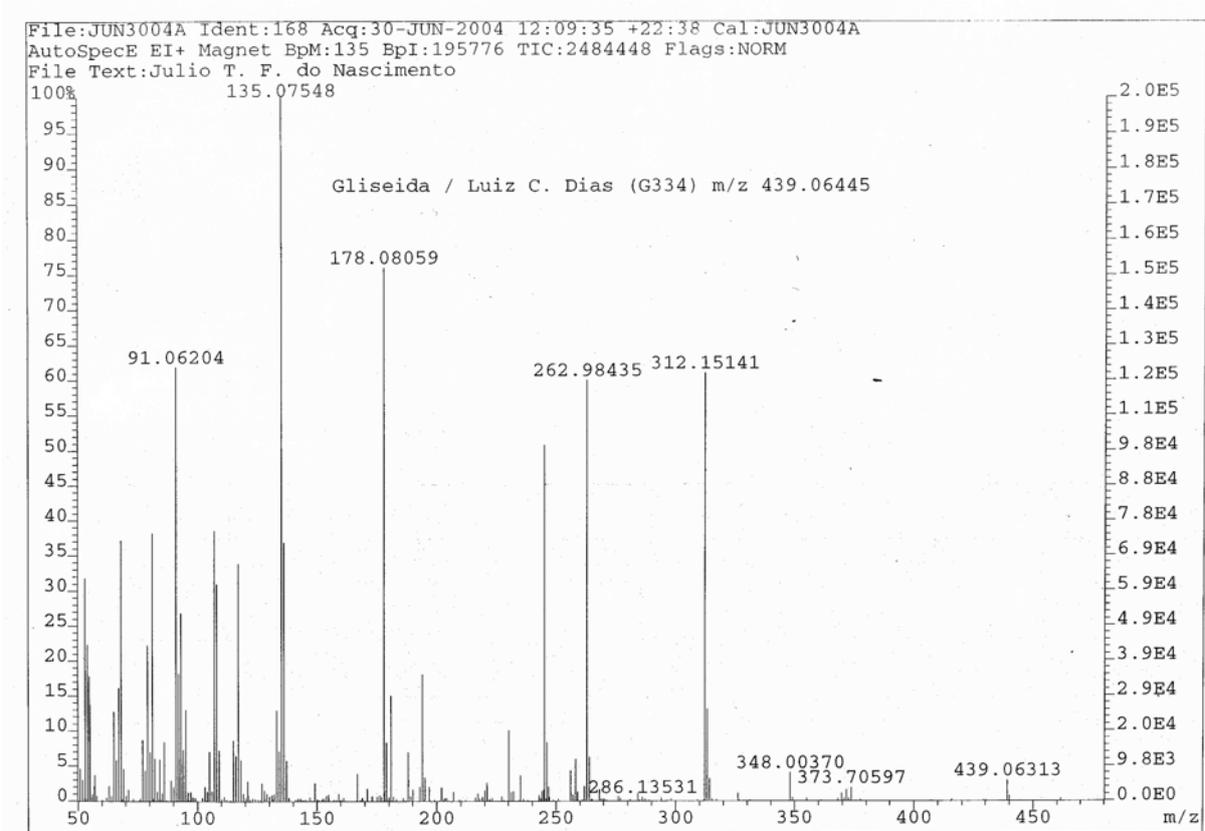
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, C₆D₆) do composto (*R*)-4-benzil-3-((*S*,*2E*,*7E*)-8-iodo-6-metilocta-2,7-dienoil)oxazolidin-2-ona **158**.



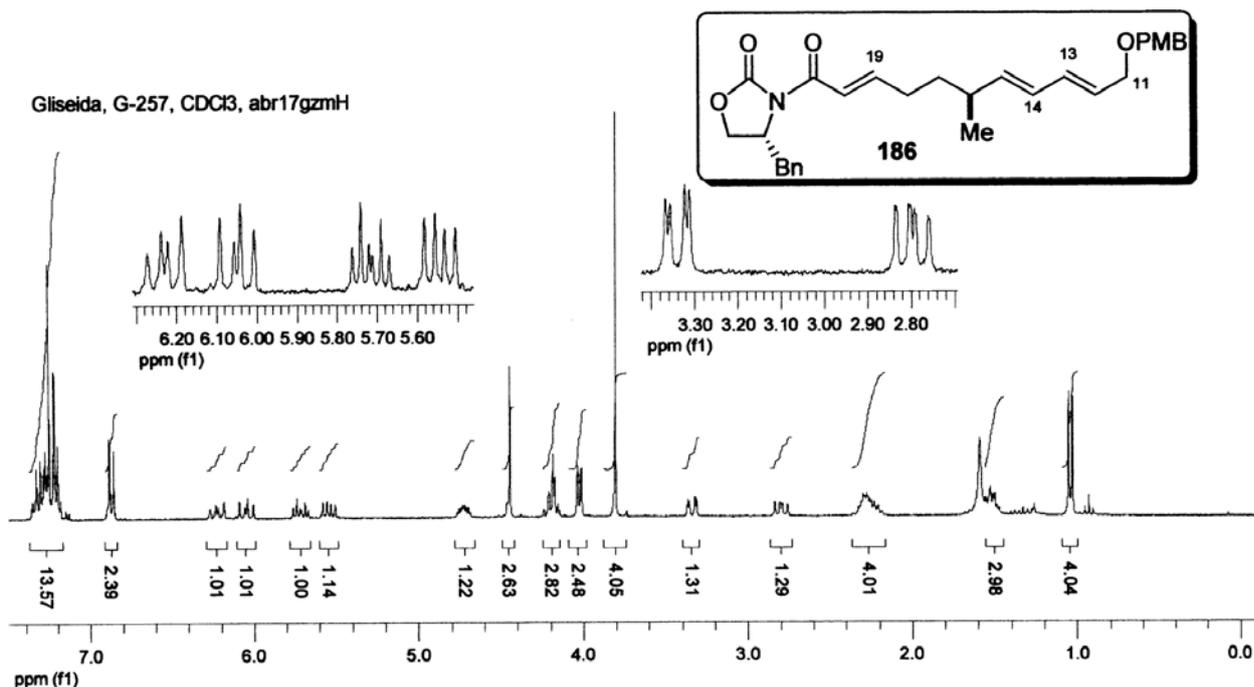
Anexo: DEPT (75 MHz, C₆D₆) do composto (*R*)-4-benzil-3-((*S*,2*E*,7*E*)-8-iodo-6-metil-octa-2,7-dienoil)oxazolidin-2-ona **158**.



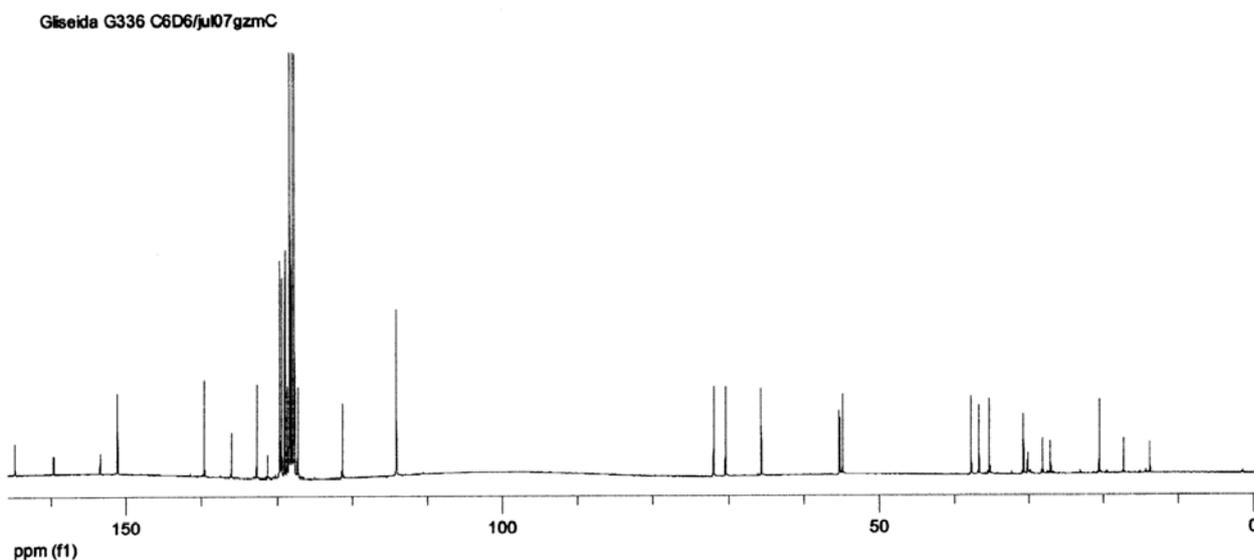
Anexo: Espectro de IV (filme, cm⁻¹) do composto (*R*)-4-benzil-3-((*S*,2*E*,7*E*)-8-iodo-6-metil-octa-2,7-dienoil)oxazolidin-2-ona **158**.



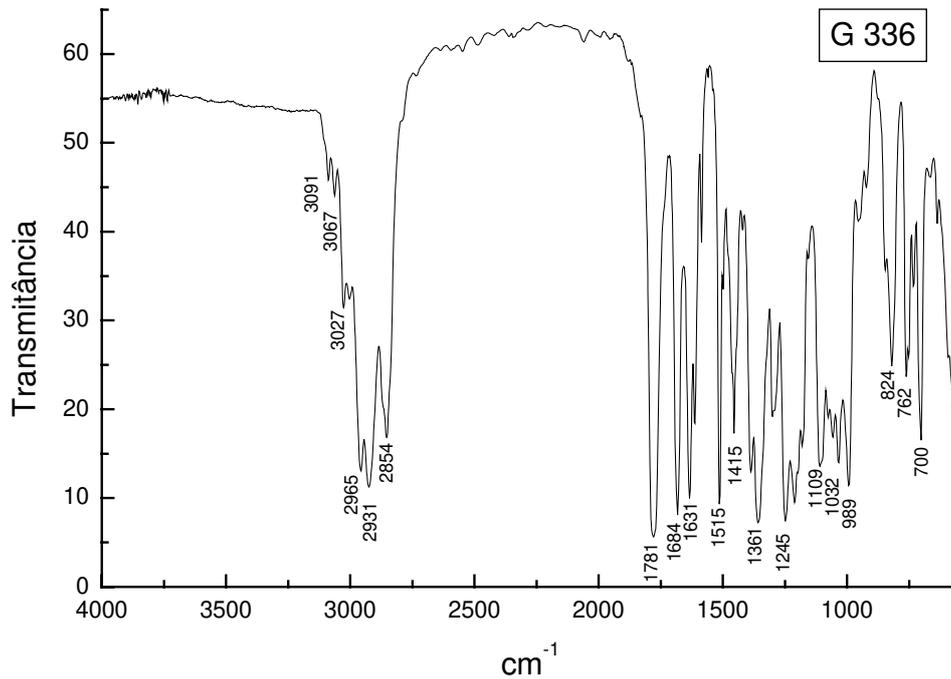
Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de e a 70 eV) do composto (*R*)-4-benzil-3-((*S*,2*E*,7*E*)-8-iodo-6-metilocta-2,7-dienoil)oxazolidin-2-ona **158**.



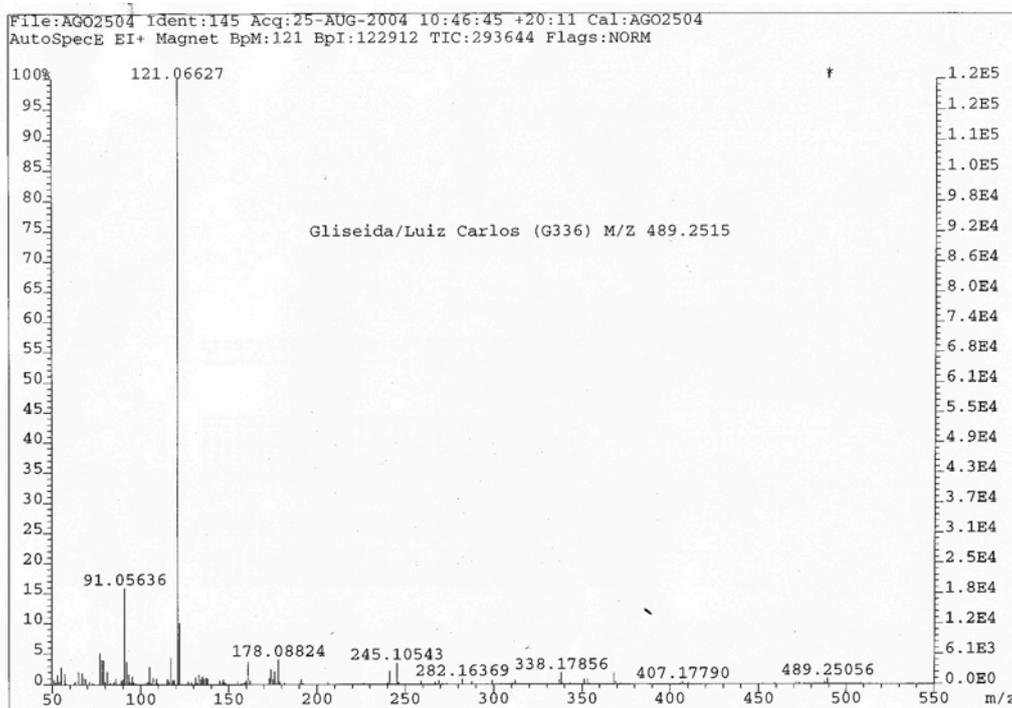
Anexo: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-3-((*S*,2*E*,7*E*,9*E*)-11-(4-metoxi benziloxi)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)-4-benziloxazolidin-2-ona **186**.



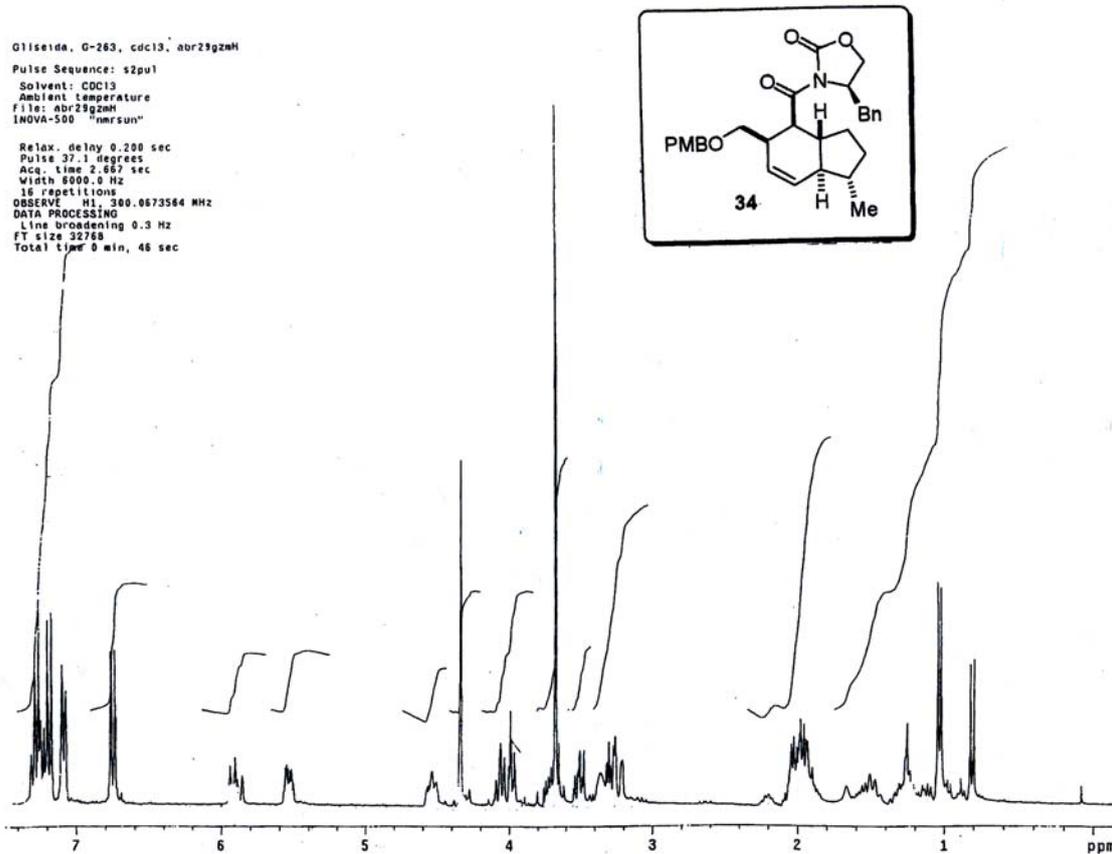
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, C₆D₆) do composto (*R*)-3-((*S*,2*E*,7*E*,9*E*)-11-(4-metoxi benziloxi)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)-4-benziloxazolidin-2-ona **186**.



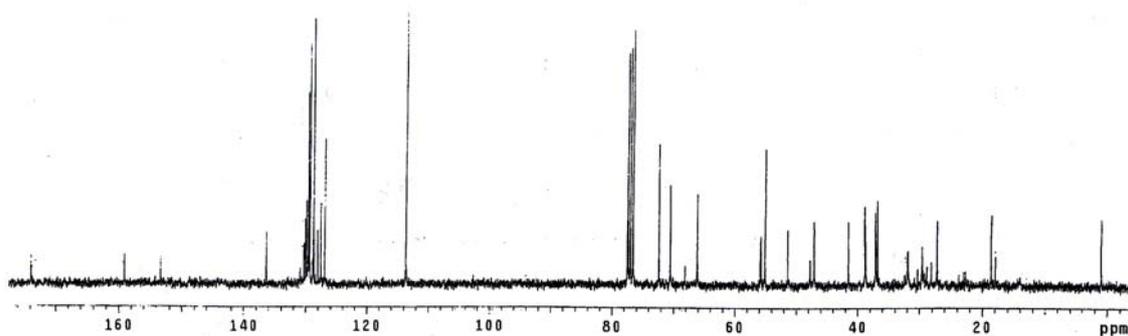
Anexo: Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (*R*)-3-((*S*,2*E*,7*E*,9*E*)-11-(4-metoxibenziloxi)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)-4-benziloxazolidin-2-ona **186**.



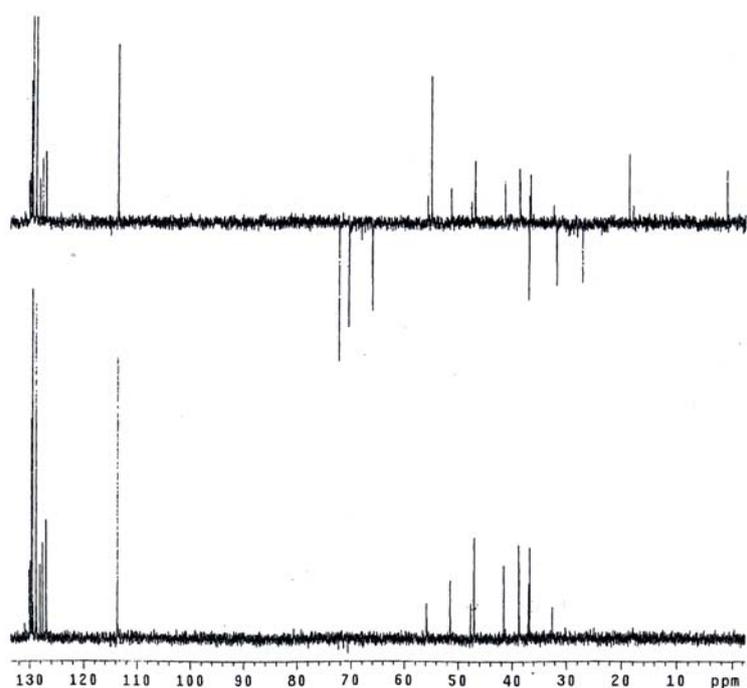
Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de e a 70 eV) do composto (*R*)-3-((*S*,2*E*,7*E*,9*E*)-11-(4-metoxibenziloxi)-6-metilundeca-2,7,9-trienoil)-4-benziloxazolidin-2-ona **186**.



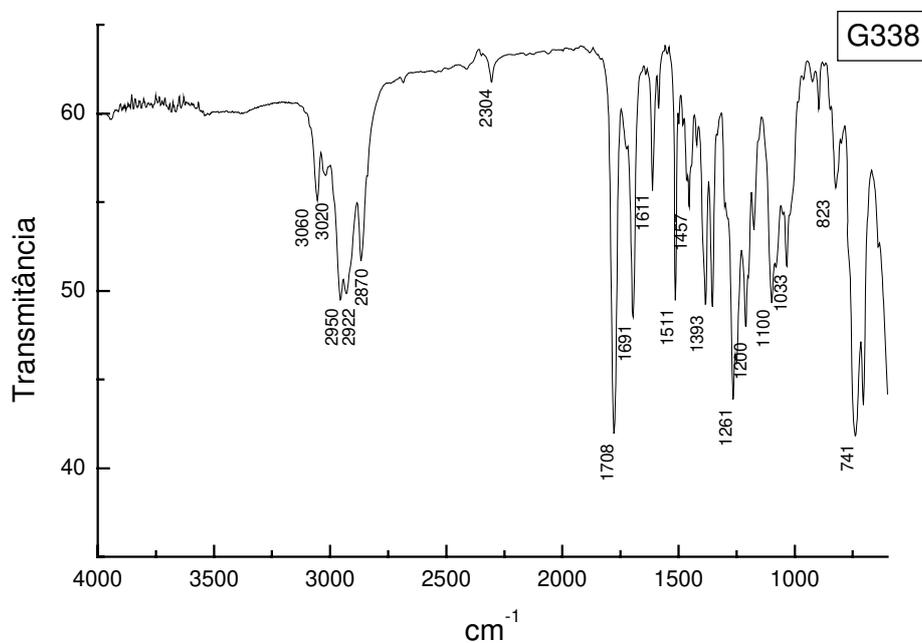
Anexo: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-3-((1*S*,3*aR*,4*S*,5*R*,7*aS*)-5-((4-metoxibenziloxi)metil)-1-metil-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexaidro-1*H*-indeno-4-carbonil)-4-benzilozazolidin-2-ona **188**.



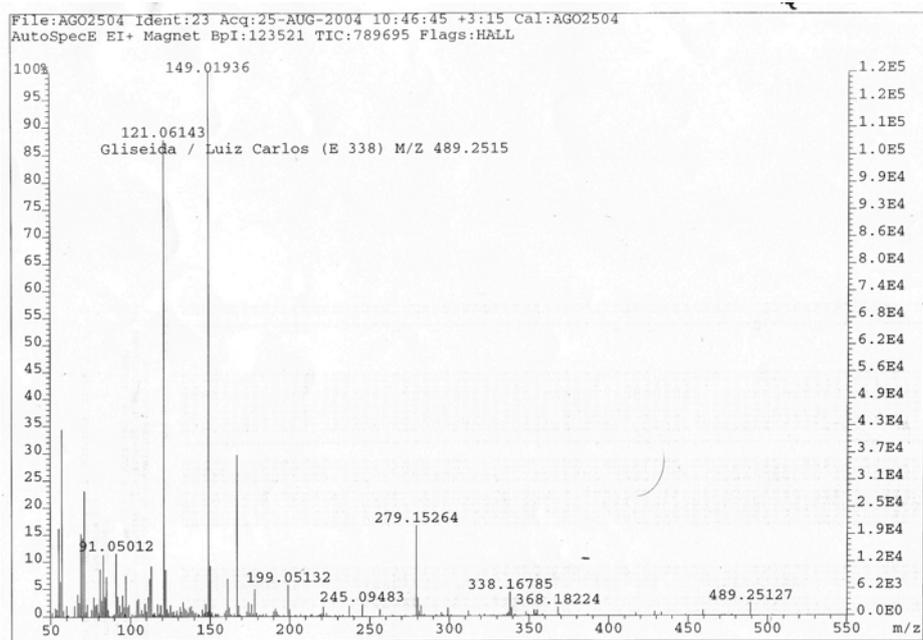
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-3-((1*S*,3*aR*,4*S*,5*R*,7*aS*)-5-((4-metoxibenziloxi)metil)-1-metil-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexaidro-1*H*-indeno-4-carbonil)-4-benzilozazolidin-2-ona **188**.



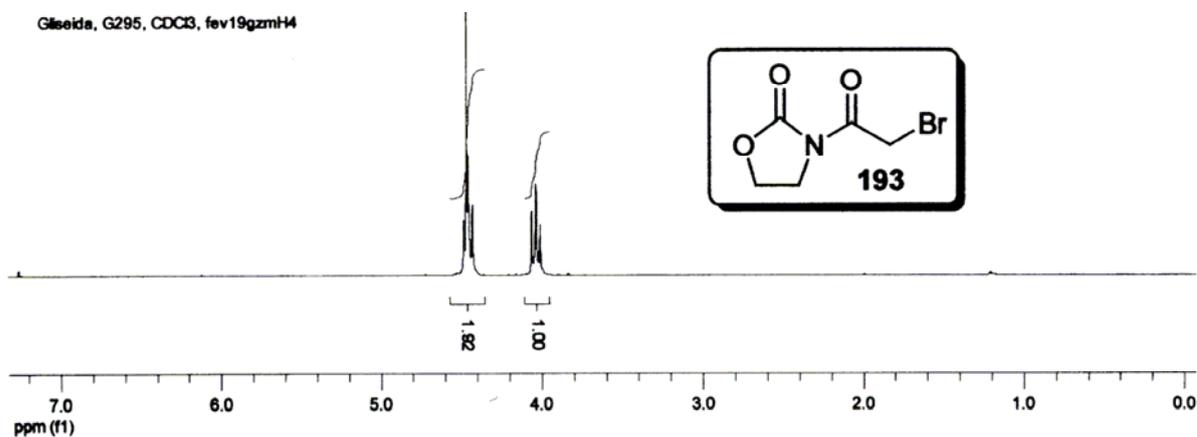
Anexo: DEPT (75 MHz, CDCl₃) do composto (*R*)-3-((1*S*,3*aR*,4*S*,5*R*,7*aS*)-5-((4-metoxibenziloxi)metil)-1-metil-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexaidro-1*H*-indeno-4-carbonil)-4-benziloxazolidin-2-ona **188**.



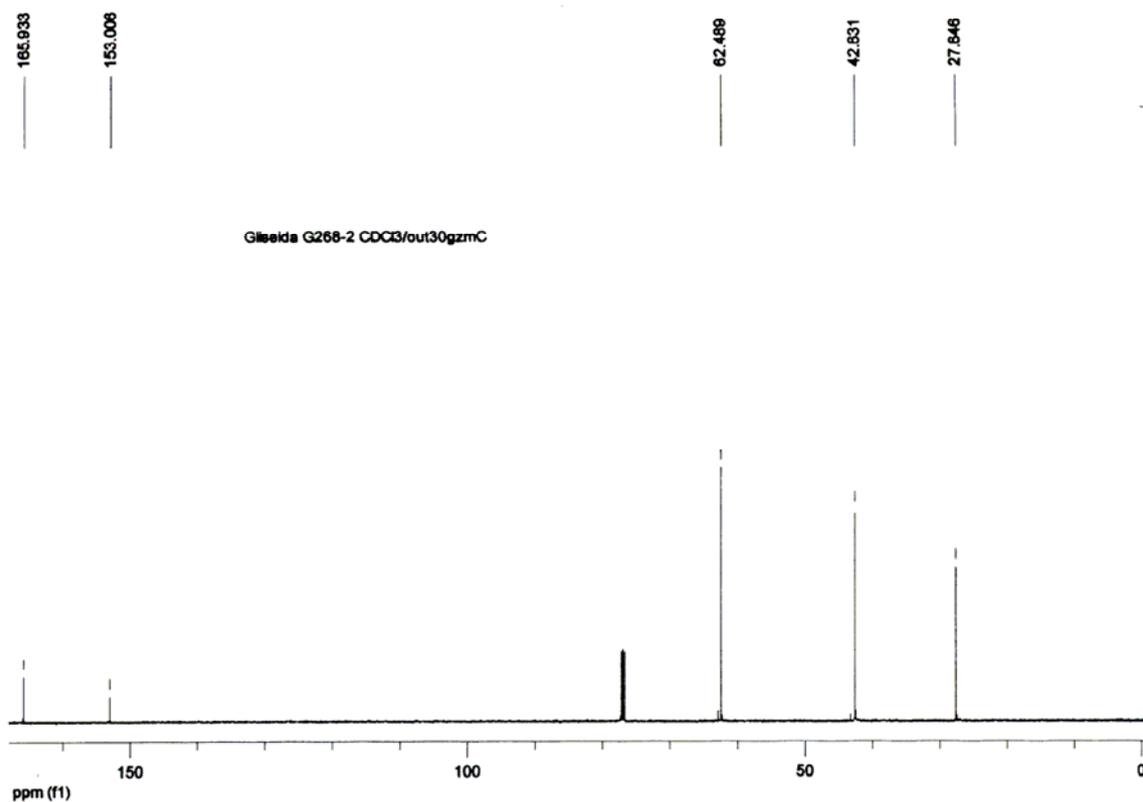
Anexo: Espectro de IV (filme, cm⁻¹) do composto (*R*)-3-((1*S*,3*aR*,4*S*,5*R*,7*aS*)-5-((4-metoxibenziloxi)metil)-1-metil-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexaidro-1*H*-indeno-4-carbonil)-4-benziloxazolidin-2-ona **188**.



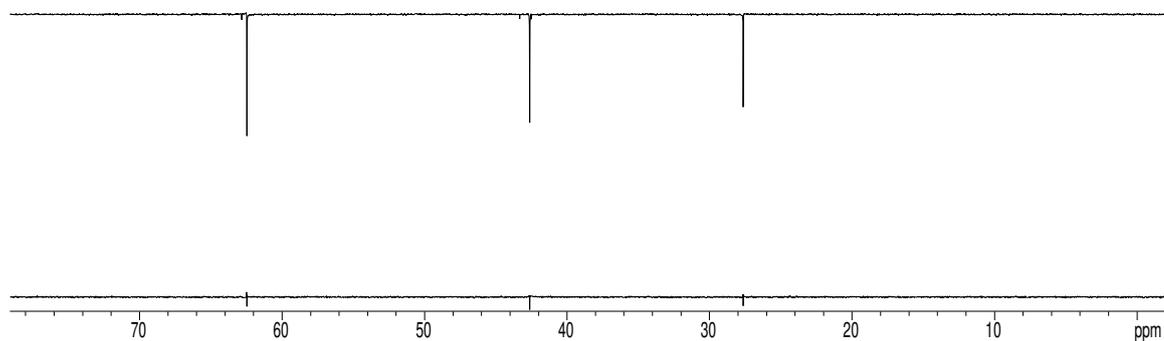
Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de e a 70 eV) do composto (*R*)-3-((1*S*,3*aR*,4*S*,5*R*,7*aS*)-5-((4-metoxibenziloxi)metil)-1-metil-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexaidro-1*H*-indeno-4-carbonil)-4-benziloxazolidin-2-ona **188**.



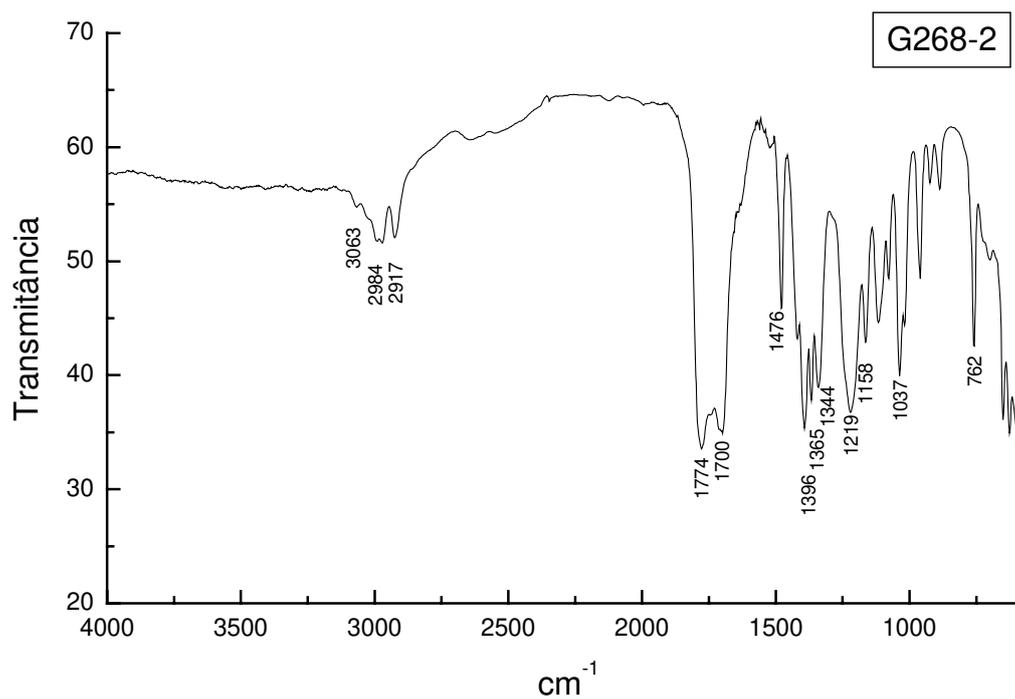
Anexo: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 3-(2-bromoacetyl)oxazolidin-2-ona 193.



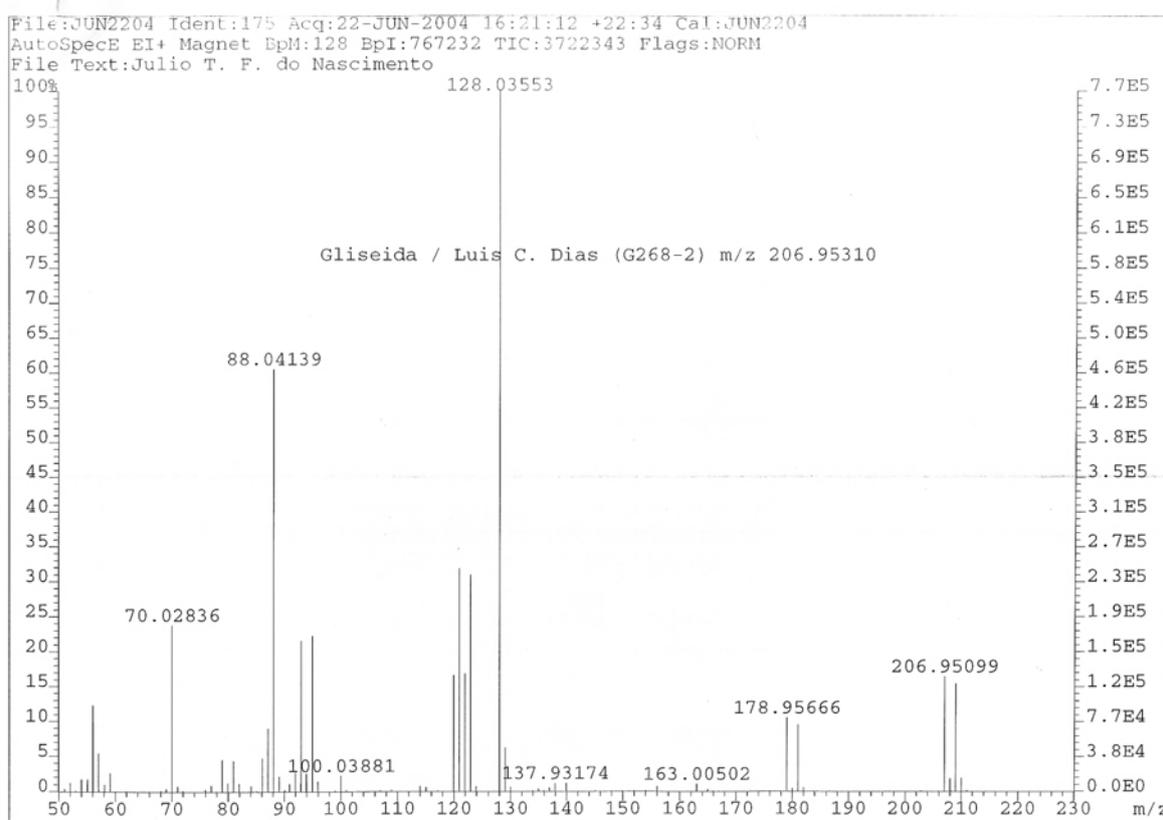
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto 3-(2-bromoacetyl)oxazolidin-2-ona 193.



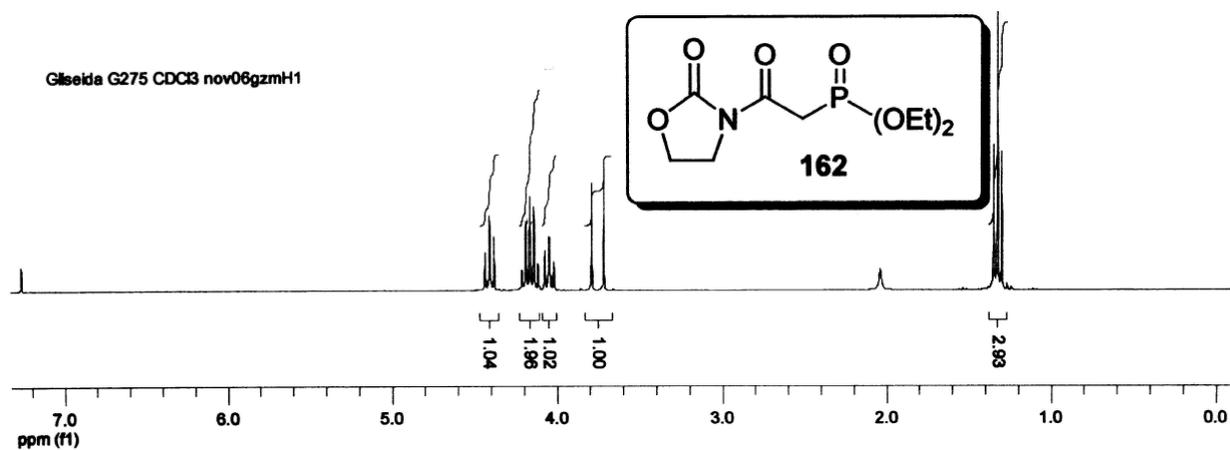
Anexo: DEPT (125 MHz, CDCl₃) do composto 3-(2-bromoacetil)oxazolidin-2-ona **193**.



Anexo: Espectro de IV (filme, cm⁻¹) do composto 3-(2-bromoacetil)oxazolidin-2-ona **193**.



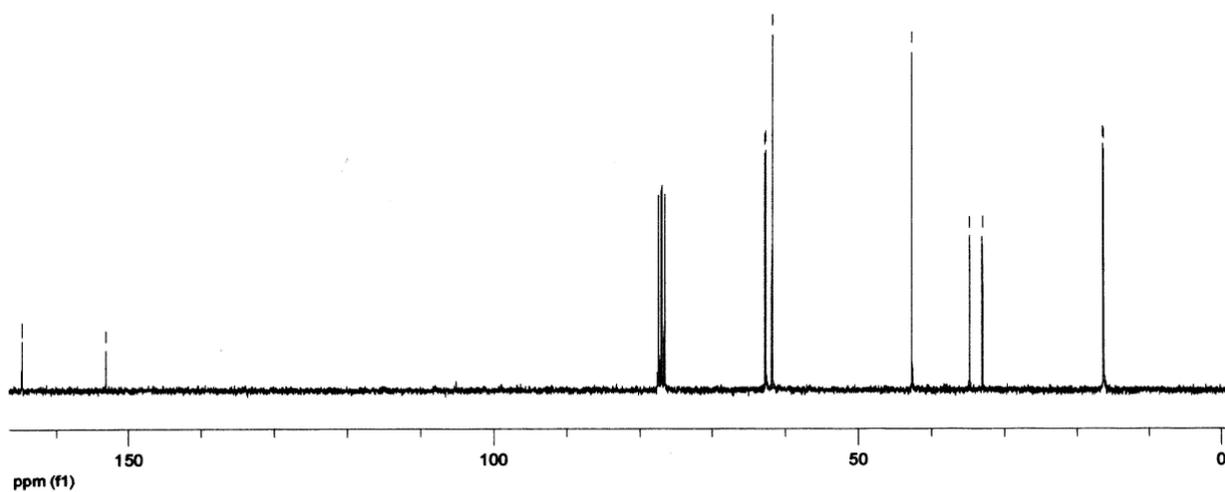
Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de e é a 70 eV) do composto 3-(2-bromo acetil)oxazolidin-2-ona **193**.



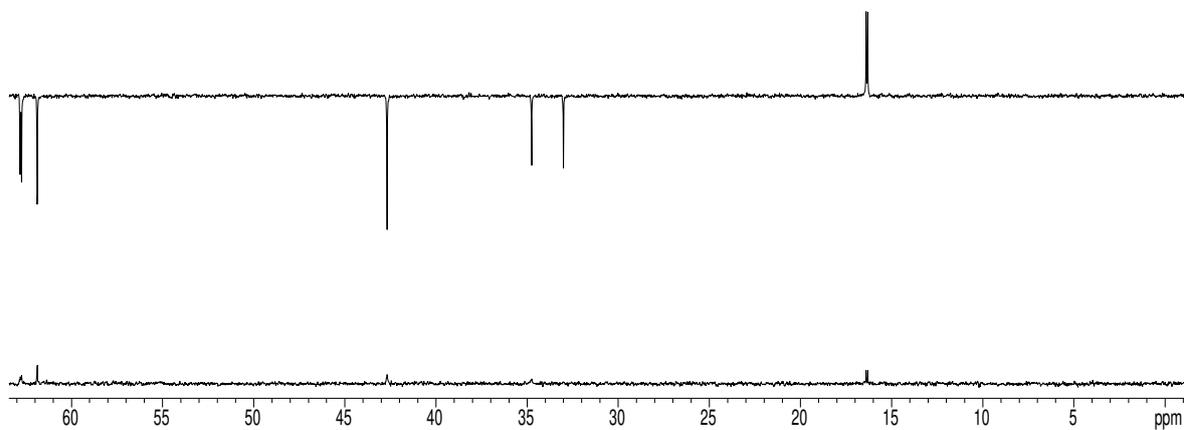
Anexo: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 2-oxo-2-(2-oxooxazolidin-3-il)etilfosfonato de dietila 162.



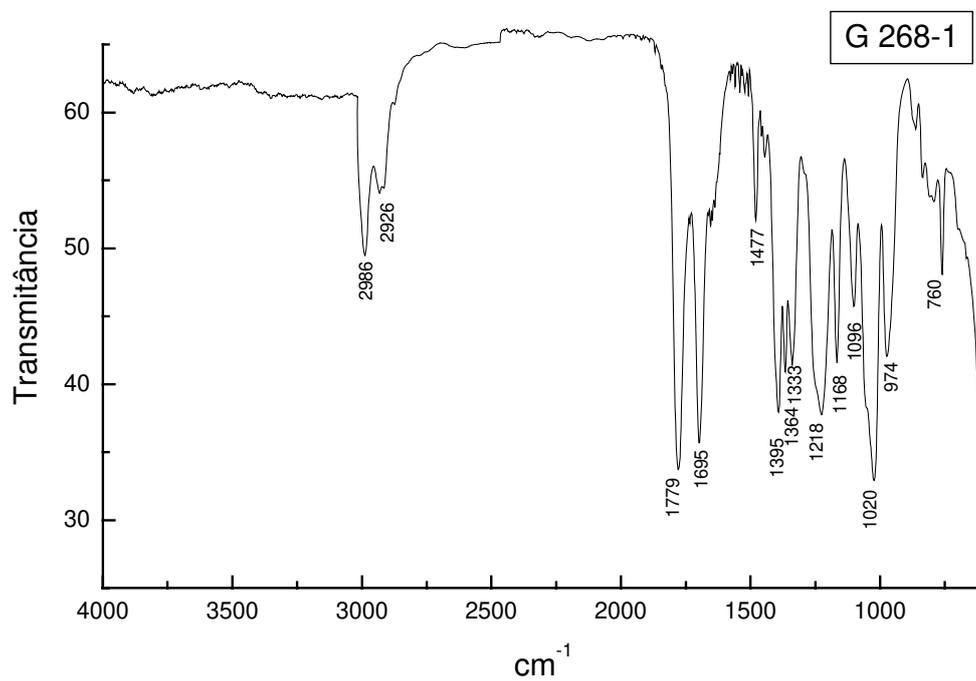
Glseida G268-1 CDCI3 out30gzmC1



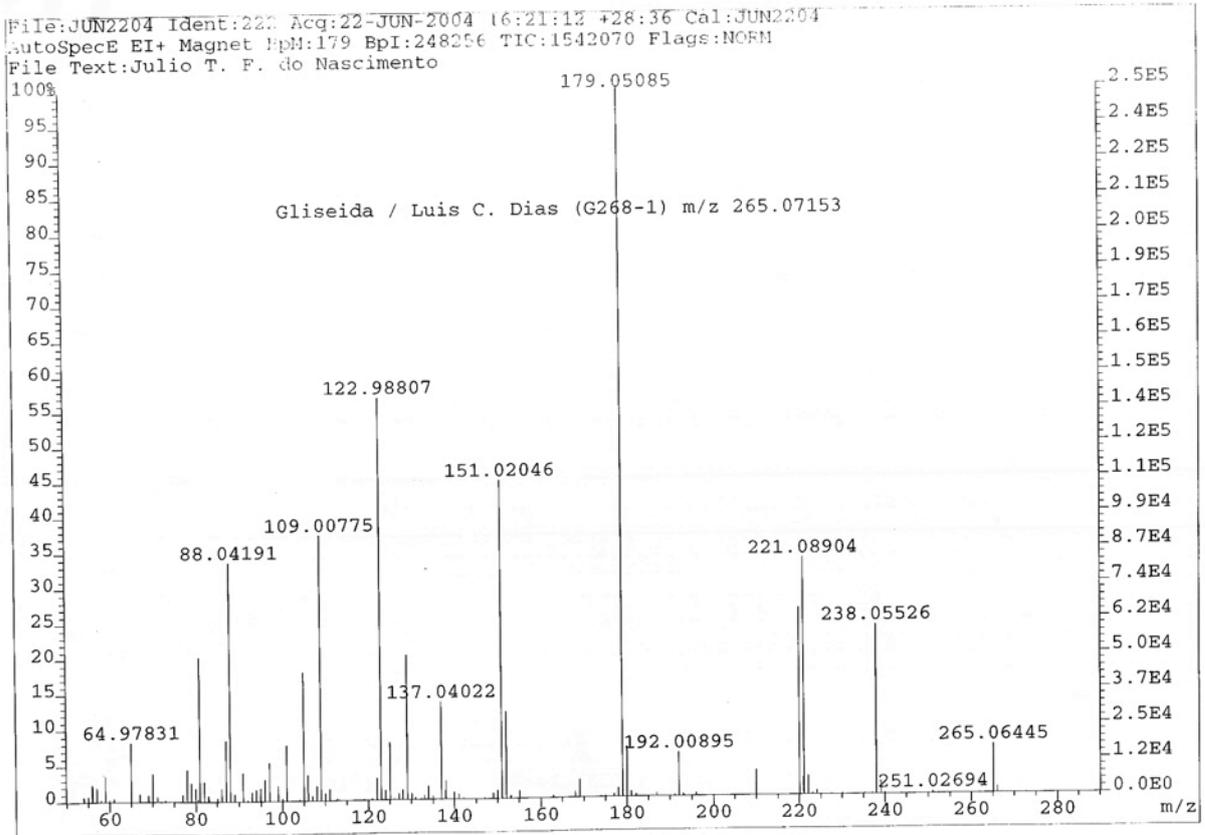
Anexo: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto 2-oxo-2-(2-oxooxazolidin-3-il)etilfosfonato de dietila 162.



Anexo: DEPT (75 MHz, CDCl₃) do composto 2-oxo-2-(2-oxooxazolidin-3-il)etilfosfonato de dietila **162**.



Anexo: Espectro de IV (filme, cm⁻¹) do composto 2-oxo-2-(2-oxooxazolidin-3-il)etilfosfonato de dietila **162**.



Anexo: Espectro de massa de alta resolução (impacto de e a 70 eV) do composto 2-oxo-2-(2-oxooxazolidin-3-il)etilfosfonato de dietila **162**.