



Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química

**INDUÇÃO 1,5-*ANTI* NA ADIÇÃO DE ENOLATOS DE BORO DE
METILCETONAS QUIRAIS A ALDEÍDOS VISANDO A
SÍNTESE DAS *OSCILATOXINAS A E D***

Dissertação de Mestrado

Aluna: Rosana Zanetti Baú
Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

17 de dezembro de 2002

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP**

B323i

Baú, Rosana Zanetti

Indução 1,5-*anti* na adição de enolatos de
Boro de metilcetonas quirais a aldeídos visando a
síntese das Oscilatoxinas **A** e **D** / Rosana Zanetti
Baú. – Campinas, SP: [s.n], 2002.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

Dissertação (Mestrado) – Universidade
Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Indução 1,5-*anti*. 2. Metilcetona quiral.
3. Oscilatoxina. I. Dias, Luiz Carlos. II. Univer-
sidade Estadual de Campinas. III. Título.

UNIDADE	<u>ICH</u>
Nº CHAMADA	<u>UNICAMP</u>
	<u>B323i</u>
V	EX
TOMBO BC/	<u>53389</u>
PROC.	<u>124/03</u>
C	☐
D	☒
PREÇO	<u>R\$ 11,00</u>
DATA	<u>24/04/03</u>
Nº CPD	

000181085-2

012-2906251

*Este trabalho é dedicado a todos os
doentes de leucemia, na esperança de que
um dia encontrem a cura e não sofram
mais desse mal...*

Agradecimentos

A Deus, que com Suas próprias mãos me sustentou e me fortaleceu para que eu chegasse até aqui, cuidou de cada detalhe da minha vida. Fui testemunha dos Seus muitos milagres em todas as etapas difíceis deste trabalho. A Ele minha gratidão, amor e louvor.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Dias, pela oportunidade de poder trabalhar no grupo durante 5 anos e meio, desde a iniciação científica, com paciência de me ensinar os primeiros passos, a primeira reação, a primeira coluna, a primeira plaquinha cromatográfica. Obrigado pela excelente orientação e condições de trabalho, sempre se preocupando com o bom funcionamento do laboratório, não deixando que nada faltasse. Obrigado pelas idéias brilhantes, pelas discussões tão proveitosas, pelos puxões de orelha, pelo seu interesse em meu crescimento profissional. Obrigado por ser a pessoa que você é, íntegro no que faz, amigo, aberto a ouvir, disposto a ajudar, super responsável, competente no que faz. Obrigado pela compreensão, por me fazer sentir tão bem trabalhando neste laboratório, esteja certo que fiz deste grupo uma extensão da minha família.

Aos meus queridos pais Luiz e Lourdes, pelo total apoio em todas as horas, por tudo que lutaram para que eu tivesse um bom futuro, pelo amor e cuidado sempre tão abundantes.

À minha querida irmã Paty, por ter suportado todas as minhas chatices, pela amizade e compreensão inquestionáveis.

Ao meu esposo Demétrius pela amizade, amor e companheirismo. Pelo constante apoio, por toda força e paciência durante todo este tempo. Por ser sincero, disposto a ajudar, sempre bem humorado, mesmo nas horas mais difíceis. Por me fazer enxergar a vida de um modo diferente, por me ajudar a organizar meu tempo, a ser uma pessoa mais profissional. Obrigado por sua presença, em todos os momentos deste trabalho e da minha vida.

Ao pessoal do laboratório, mesmo aqueles que não estão mais conosco: Márcio, Lú G., Anninha, Andrea, Rô G., Osana, Simone, Léo, Débora, Lú J., Da Paz, Ricardo, Edílson, Paulo, Valéria, Gliseida, Gaspar, Helena, Priscila, pelas risadas, pela amizade, pelo excelente ambiente de trabalho, por toda a ajuda que dispensaram em tantos momentos, por todos os galhos quebrados, pelas conversas tão boas, pelos desabafos, por todo o carinho que sempre senti de vocês. Muito obrigado, estejam certos que nunca irei esquecê-los.

Ao Márcio e à Lú G., que desde minha iniciação científica me ensinaram tantas coisas. A vocês dois meus sinceros agradecimentos, pois não mediram esforços para me ajudar, principalmente neste período final do trabalho, em que precisei tanto. Nunca poderei retribuir tanta ajuda, paciência e dedicação em me ensinar e explicar tantas coisas. Ao Márcio, por preparar as boranas, por secar os solventes, pela amizade e por infinitos cuidados, que fizeram tanta diferença, muitas vezes sobrepondo minhas necessidades às suas. À Lú, por preparar os borotriflato e o auxiliar quiral tantas vezes, pelas discussões sobre química, pela

disponibilidade em me ajudar, às vezes deixando de fazer seu trabalho para me socorrer. Muito, muito, obrigada, meus amigos.

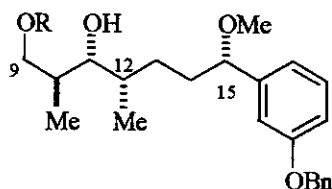
A todos os professores do IQ-Unicamp que contribuíram para minha formação. Aos professores Carlos Roque e Pilli pelo empréstimo de reagentes e pelas discussões sobre química, que foram de grande contribuição. Ao prof. Zukerman-Schpector, da UFSCar, pelas análises de raio-X, o meu muito obrigada.

A todos os funcionários do IQ que sempre me trataram bem e muito contribuíram para o andamento do meu trabalho. À Sônia e Soninha do Ressonância por todos os espectros, ao Cidão e Zelinda pelos massas, ao pessoal da CPG, ao Nelson, Toninho e pessoal da BIQ, ao pessoal do xerox, ao sr. Fontana, Cláudio e Marcão por todo o carinho e prontidão em consertar as vidrarias, ao pessoal da segurança, à minha amiga Cláudia da sala de aparelhos do Bloco D e, finalmente, à querida Val, tão prestativa e disposta em fazer análises de infravermelho, rotação ótica, pontos de fusão entre tantas coisas, obrigado por sua dedicação e amizade.

À FAPESP pela bolsa e reserva técnica tão importantes para a realização deste trabalho. À FAEP pelo auxílio ponte no início do Mestrado.

Resumo

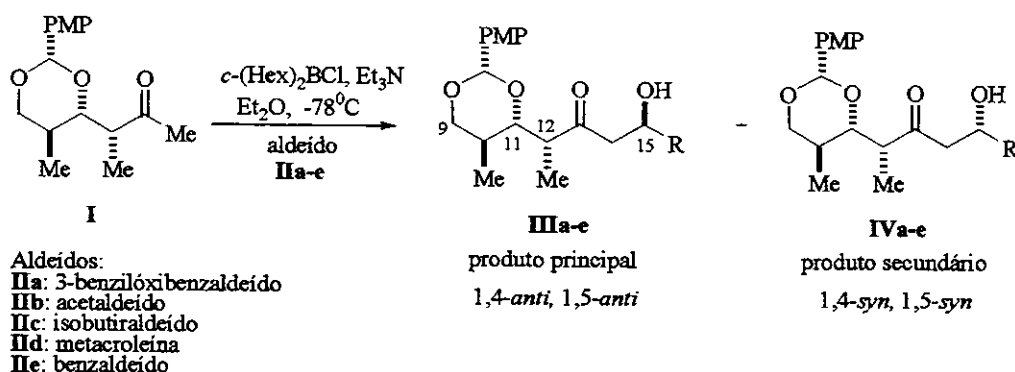
As *Oscilatoxinas A* e *D* são produtos naturais derivados de α -policetideos, extraídos de algas azuis-esverdeadas da classe *Oscillatoriaceae*, as quais apresentaram atividades biológicas como promotores tumorais e agentes antileucêmicos. Neste trabalho, realizamos estudos visando a obtenção dos fragmentos *C9-C21* e *C27-C30* das *Oscilatoxinas*, pois são intermediários importantes e avançados para a síntese do produto natural.



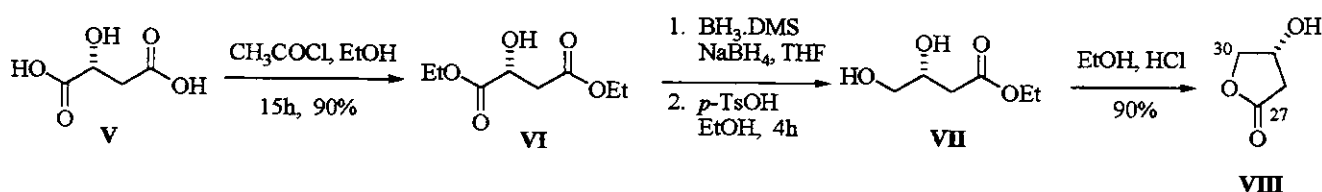
segmento *C9-C21* das *Oscilatoxinas*
1,4-*syn*-1,5-*syn*

Nossa proposta para a construção do centro *C15* envolveu o uso de reações aldólicas entre metilcetonas quirais e aldeídos aquirais. Esperávamos obter bons níveis de indução assimétrica 1,4-*syn* com o controle sendo exercido pela metila em *C12*. No entanto, alta seletividade proveniente de estereoidução 1,5-*anti* foi obtida através de reação aldólica entre a metilcetona **I** e o aldeído aromático **IIa**, mediada pela diciclohexilcloroborana.

A metilcetona **I** apresentou alta seletividade facial, conduzindo ao composto **IIIa**, o qual possui estereoquímica relativa oposta à desejada em proporção diastereoisomérica > 95:5, em 89% de rendimento. Assim, devido ao excelente resultado obtido para o aldeído **IIa**, outros testes foram feitos utilizando-se outros aldeídos aquirais (**IIb-e**), onde também se verificou excelente diastereosseletividade, em favor dos aldóis **IIIb-e**. Esta reação apresentou resultados importantíssimos, pois possibilita a síntese de derivados de policetideos com alto controle diastereoisomérico. A estereoquímica relativa 1,4-*anti*, 1,5-*anti* foi determinada por análise cristalográfica de raio-X do aldol **IIIb** (R=Me).

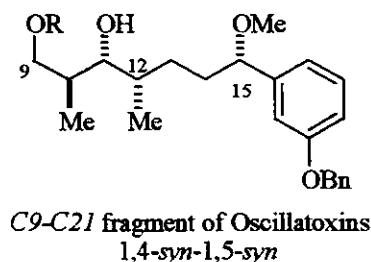


A porção *C27-C30* da *Oscilatoxina* pôde ser obtida em poucas etapas e excelentes rendimentos partindo-se do ácido *D*-Málico **V**, disponível comercialmente.



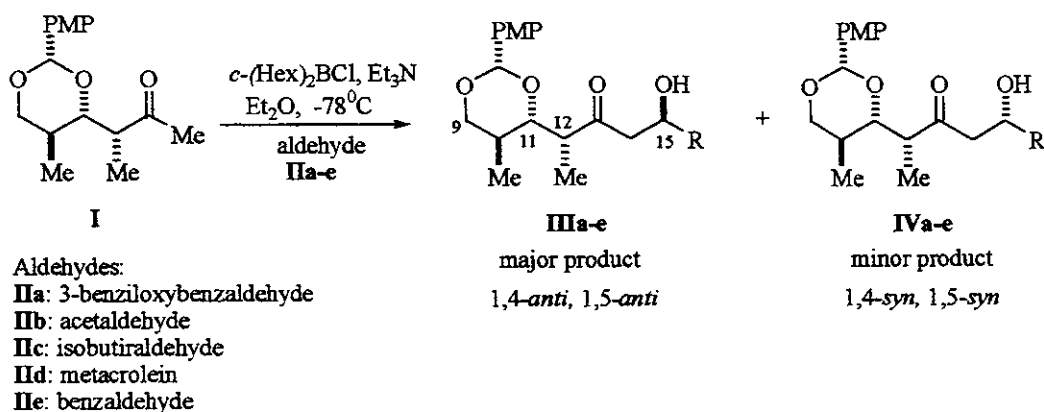
Abstract

Oscillatoxins A and *D* have been isolated from a tropical marine bluegreen algae of the class *Oscillatoriaceae*, which possess significant antileukemic activity. We report here our efforts towards the synthesis of the *C9–C21* and *C27–C30* fragments of *Oscillatoxins*.

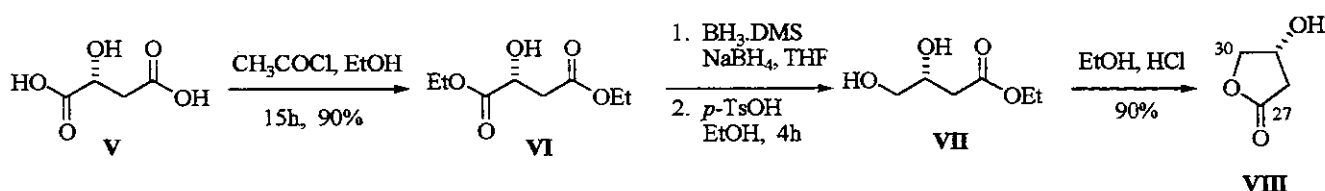


We observed that high levels of substrate-based, 1,5-stereocontrol can be achieved in the boron-mediated aldol reactions of α -methyl- β -alkoxy methyl ketones by the proper choice of protecting groups. These boron-mediated aldol reactions were found to proceed with an unexpectedly high degree of remote stereoinduction (1,5-*anti*:1,5-*syn* >95:5). In all cases, the major 1,5-*anti* adduct **IIIa-e**, corresponding to *re*-face attack on the aldehyde, was obtained, with good selectivities using *c*-(Hex)₂BCl.

The 1,5-*anti*-induction obtained in these boron-mediated aldol reactions did not vary significantly with the size of the aldehyde R group, and high levels of stereocontrol were observed even with acetaldehyde. These results indicate that the nature of the protecting groups is critical in determining the level of induction and that a cyclic protection of the 1,3-diol proved essential for high levels of aldol stereocontrol. These stereoselective aldol reactions should prove valuable in polyketide synthesis and further studies are underway to explore their generality and origin. The relative stereochemistry for aldol adduct **IIIb** (R=Me) was confirmed by a single-crystal X-ray structure determination.



The *C27–C30* fragment of oscillatoxin was prepared in 4 steps and excellent yields starting from commercially available *D*-malic acid **V**.



Curriculum Vitae

1. Instrução

1.1. Ensino Médio: EESG. Prof. Cyro de Barros Rezende - Valinhos - SP (1991-1992) e Instituto de Ensino Sant'Anna - Vinhedo - SP (1993).

1.2. Graduação: Licenciatura em Química - Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas - SP (1996-1999).

1.3. Pós-Graduação: Mestrado em Química – Área de Concentração: Química Orgânica – Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas - SP (2000-2002).

2. Atividades Acadêmicas:

2.1. Iniciação Científica – Bolsa FAPESP (Processo 98/00485-2) – Instituto de Química – UNICAMP – Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (07/1997-12/1999).

Título do trabalho: Dupladiastereodiferenciação na Adição de Alilsilanos e Alilestananas Quirais a Aldeídos com Centro Quiral na Posição Beta.

2.2. Mestrado em Química – Bolsa FAPESP (Processo 00/00754-5) – Instituto de Química – UNICAMP – Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (01/2000-12/2002).

Título do Trabalho: Indução 1,5-*Anti* na Adição de Enolatos de Boro de Metilcetonas Quirais a Aldeídos Visando a Síntese das Oscilatoxinas *A* e *D*.

3. Trabalho em Congresso:

Dias, L. C.; Zanetti, R. M. “Studies towards the Synthesis of C9-C21 Portion of Oscillatoxin D”. 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis – BMOS – Curitiba - PR (20-24/08/2001).

4. Participação em Congressos:

4.1. 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis – 8th BMOS – Hotel Fazenda Fonte Colina Verde – São Pedro – SP – 07 a 11/09/1998.

4.2. 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis – 9th BMOS – Mabú Resort Hotel – Curitiba – PR – 20 a 24/08/2001.

5. Publicação:

“High 1,5-Anti Stereoinduction in Boron-Mediated Aldol Reactions of Methyl Ketones” Dias, L. C.; Bau, R. Z.; Sousa, M. A. Zukerman-Spechter, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4325-4327.

6. Endereço Acadêmico – Contatos:

Instituto de Química – UNICAMP – Laboratório B-207 – C.P. 6154 – CEP. 13083-970.

E-mail: zanettibau@sigmanet.com.br

Índice

1. Introdução	1
1.1. Isolamento e Elucidação Estrutural das Oscilatoxinas <i>A</i> e <i>D</i> .	1
1.2. Atividade Biológica das Oscilatoxinas.	3
1.3. Síntese Descritas Para o Segmento <i>C9-C21</i> e <i>C27-C30</i> das Oscilatoxinas.	6
1.3.1. Síntese de Walkup e Colaboradores.	6
1.3.2. Síntese de Toshima e Colaboradores.	9
1.4. Estereoindução 1,4 e 1,5.	11
1.4.1. Indução Assimétrica 1,4.	12
1.4.2. Estereoindução 1,5.	15
2. Objetivos	17
3. Proposta Inicial	18
4. Resultados e Discussão	21
4.1. Tentativas de Obtenção do Alilsilano Quiral 56 .	21
4.2. Obtenção de Metilcetonas com Diferentes Grupos Protetores.	32
4.3. Reações Aldólicas Utilizando as Metilcetonas 90 e 53 .	41
4.4. Tentativas de Determinação da Estereoquímica Relativa do Aduto Aldol 54a ou 55a .	45
4.5. Reações Aldólicas Entre a Metilcetona 53 e os Aldeídos Aquirais 50a-e .	47
4.6. Construção do Segmento <i>C27-C30</i> das Oscilatoxinas.	50
5. Conclusão e Perspectivas	53
6. Parte Experimental	54
6.1. Reagentes e Solventes.	54
6.2. Métodos Cromatográficos.	54
6.3. Métodos Espectrométricos.	55
6.4. Procedimentos Experimentais.	56
7. Anexo 1. Dados Cristalográficos do Composto 55b	82

8. Espectros	88
9. Cópia do Artigo Publicado na Revista <i>Organic Letters</i>	242

1. Introdução

1.1. Isolamento e Elucidação Estrutural das Oscilatoxinas A e D.

As Oscilatoxinas A e D são produtos naturais derivados de α -policetídeos. Sua ocorrência se dá juntamente com as Aplisiatoxinas em algas azuis-esverdeadas pertencentes à família *Oscillatoriaceae*: *Lyngbya majuscula*, *Schizothrix calcicola* e *Oscillatoria nigroviridis* (Figura 1). Estas algas contêm vários agentes inflamatórios que provocam dermatitis por contato afetando, em alguns momentos durante o verão, banhistas dos mares do Havai.

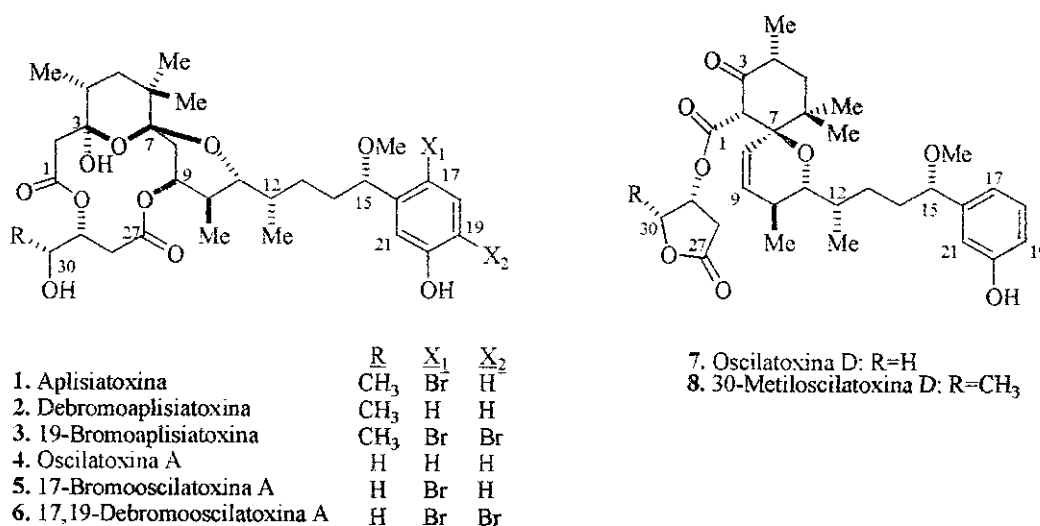


Figura 1. Metabólitos da família *Oscillatoriaceae*.

As toxinas 1 e 2 foram primeiramente isoladas por Kato e Scheuer a partir da glândula digestiva do molusco gastrópodo *Stylocheilus longicauda*, o qual se alimenta da alga *Lyngbya majuscula*¹. Posteriormente, a Aplisiatoxina e a Debromoaplsiatoxina foram isoladas a partir da *Lyngbya majuscula*, a qual foi coletada no lago Enewetak Atoll, nas Ilhas Marshall em 1975, pelo grupo de Jon S. Mynderse². Neste mesmo ano, uma mistura de cianofíceas identificadas como *Schizothrix calcicola* e *Oscillatoria nigroviridis* foram coletadas no mesmo lago fornecendo a Oscilatoxina A e os metabólitos 3, 5 e 6 (Figura 1)³. Posteriormente, em 1985, Mynderse e Moore relataram o isolamento da Oscilatoxina D a partir de um

¹ (a) Kato, Y.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2245-2246; (b) Kato, Y.; Scheuer, P. J. *Pure Appl. Chem.* **1975**, *41*, 1-14; (c) Kato, Y.; Scheuer, P. J. *Pure Appl. Chem.* **1976**, *48*, 29-33.

² Mynderse, J. S.; Moore, R. E.; Kashiwagi, M.; Norton, T. R. *Science* **1977**, *196*, 538-540.

³ (a) Mynderse, J. S.; Moore, R. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2301-2303; (b) Moore, R. E.; Blackman, A. J.; Cheuk, C. E.; Mynderse, J. S.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J.; Woodard, R. W.; Craig, J. C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2484-2489. Extração: 8 kg das cianofíceas foram extraídas com CH₂Cl₂/MeOH dando 14,5 g de extrato, o qual foi submetido à cromatografia em coluna florisil com 75% e 50% de Hexano/CHCl₃ e CHCl₃ resultando nas frações A e B. A fração A (1,30 g) foi filtrada em sílica com mistura 1:1 de MeOH/CHCl₃ e purificada por HPLC (15% CH₃CN/CHCl₃ fornecendo 480 mg do composto 2, 3 mg de 3, 7 mg de 5 e 6 (mistura 1:1) e 86 mg da Oscilatoxina A. A fração B (0,67 g) foi

extrato lipofílico da mistura de *Schizothrix calcicola*/*Oscillatoria nigroviridis* e do composto **8** a partir da *Lyngbya majuscula*⁴.

A determinação da estereoquímica das Oscilatoxinas se deu através de estudos de RMN dos produtos de degradação (por análise de constantes de acoplamento), interações nOe, análises cristalográficas de raio-X e dicroísmo circular (somente para C15). Estes estudos mostraram que as configurações absolutas dos dez carbonos assimétricos são 3*S* (C=O para a Oscilatoxina D), 4*R*, 7*S*, 9*S*, 10*S*, 11*R*, 12*S*, 15*S*, 29*R* e 30*R*^{2b,3}. A Oscilatoxina A e seus derivados possuem na molécula uma macrolactona e a Oscilatoxina D um espiroéter. Todas as Oscilatoxinas possuem em comum a cadeia lateral, de C9 a C21 e a porção C27 a C30, sendo que na Oscilatoxina A este último fragmento é de cadeia aberta e, na Oscilatoxina D, se apresenta como uma lactona.

Richard Moore observou a ocorrência natural de compostos análogos às Oscilatoxinas A e Aplisiatoxinas, que acompanham as algas azuis-esverdeadas, e que podem ser decorrentes de eliminação de uma molécula de água em C3 (Figura 2)^{3b,5}. Estes compostos não apresentam qualquer toxicidade e não são artefatos gerados durante o isolamento das Oscilatoxinas A (compostos **4**, **5** e **6**) e Aplisiatoxinas (compostos **1**, **2** e **3**). Mesmo assim, extremo cuidado deve ser tomado durante o isolamento dessas estruturas, pois exposição dessas toxinas a traços de ácido (em solventes) e em colunas cromatográficas (mesmo em sistemas de fase-reversa) podem resultar em rápida e completa desidratação aos correspondentes compostos anidros **9** a **14**.

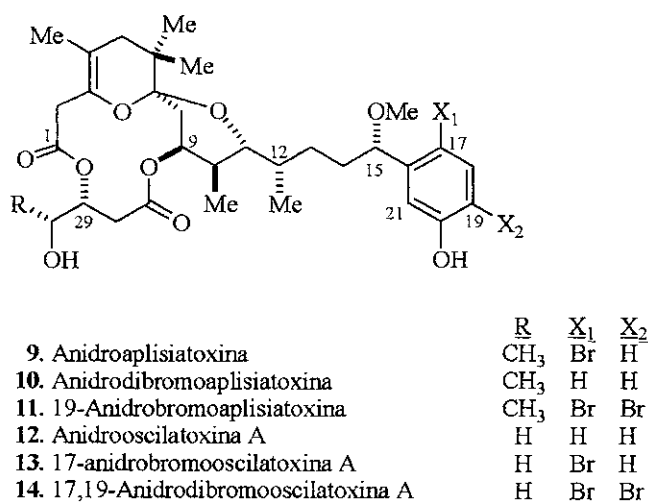


Figura 2. Anidrotaxinas que acompanham as algas azuis-esverdeadas

submetida ao mesmo tratamento da fração A, sendo que o eluente utilizado para HPLC foi 30% CH₃CN/CHCl₃, fornecendo 220 mg de Oscilatoxina A.

⁴ Entzeroth, M.; Blachman, A. J.; Mynderse, J. S.; Moore, R. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1255-1259. Isolamento: Procedimento similar à ref. 2 foi utilizado (filtração em sílica e cromatografia em fase-reversa) para obter a Oscilatoxina D e o composto **8** a partir do extrato lipofílico da mistura de *S. calcicola*/*O. nigroviridis*.

⁵ Moore, R. E. *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1919-1934.

1.2. Atividade Biológica das Oscilatoxinas.

Intensas pesquisas sobre a ação biológica das Oscilatoxinas e Aplisiatoxinas foram realizadas principalmente por Moore e Mynderse com o objetivo de mostrar que estes compostos podem ser usados para desenvolver métodos de busca por agentes quimiopreventivos do câncer. A intenção é desenvolver novas drogas que não apenas irão matar células cancerígenas (agentes quimioterapêuticos), mas também prevenir sua formação (agentes quimiopreventivos), ambas nos estágios inicial e avançado do desenvolvimento tumoral ^{2,5}.

Com o extrato etanólico aquoso das algas da família *Oscillatoriaceae* foram feitos testes *in vitro* para citotoxicidade e testes *in vivo* para atividade anticancerígena. As Oscilatoxinas e seus derivados se mostraram ativos contra leucemia linfoblástica de rato P-388 e contra células do tipo L1210 (linfoma humano).

A tabela abaixo mostra alguns resultados obtidos por Moore e Mynderse de extratos de algas azuis-esverdeadas contra leucemia P-388 ². A atividade é expressa como a razão entre as médias do tempo de sobrevivência do rato doente tratado (T) pelo tempo de sobrevivência do rato doente sem tratamento (C), vezes 100. As doses indicam as quantidades de extrato injetadas intraperitonealmente duas vezes ao dia, durante 10 dias após 24 horas da injeção do extrato.

Alga	Atividade (T/C X 100)	Dose (mg)
<i>Lyngbya majuscula</i>	144	0.011
<i>Oscillatoria nigroviridis</i> e <i>Schizothrix calcicola</i> (1:1)*	140	0.0047
<i>Oscillatoria nigroviridis</i> e <i>Schizothrix calcicola</i> (1:1)*	122	0.74

Tabela 1. Atividade de extratos de algas azuis-esverdeadas coletadas no lago Enewetak Atol. * Mistura inseparável. Quantidades relativas das algas como indicadas.

Uma droga é considerada boa contra leucemia quando cerca de 50% dos ratos sobrevivem após o tratamento por 10 dias (LD₅₀). Nos testes realizados por Moore e Mynderse uma média de 80% dos ratos sobreviveu ao final do tratamento indicando, portanto, uma atividade antileucêmica muito boa ².

Além disso, as Oscilatoxinas e seus derivados não parecem agir como carcinogênicos, e sim, como cocarcinogênicos (promotores tumorais), substâncias que aceleram o desenvolvimento de tumores benignos ou malignos a partir de células que são expostas a substâncias carcinogênicas.

Os mais conhecidos promotores tumorais, ao nível de concentrações nanomolares, na qual atividade hormonal é observada são os ésteres forbóis. Dentre eles, o mais potente é o TPA, 12-*O*-tetradecanoilforbol-

13-acetato, um agente altamente inflamatório encontrado no óleo Cróton ⁶. Sugimura, ao comparar os resultados obtidos para as Oscilatoxinas com aqueles conhecidos para o TPA, Teleocidina B e Linbiatoxina A (promotores tumorais) verificou que as Oscilatoxinas se mostraram igualmente potentes, mesmo possuindo estruturas diferentes desses compostos (Figura 3) ⁵.

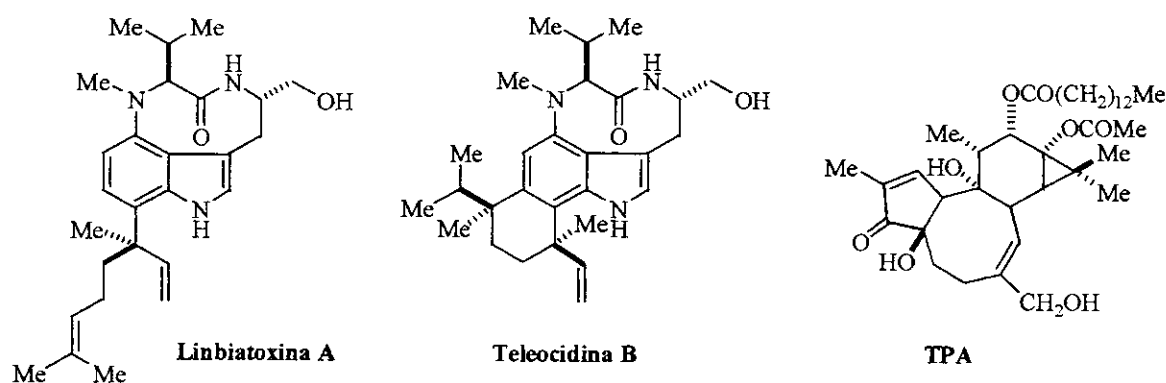


Figura 3. Promotores tumorais mais potentes já conhecidos.

Ainda não se conhece exatamente como é o mecanismo de ação de um promotor tumoral. Estima-se que ele se liga a um receptor na membrana plasmática, frequentemente um receptor do tipo forbóide. Associado a este receptor forbóide estão diversas respostas biológicas, por exemplo, inibição da ligação do fator de crescimento epidermal (EGF) com seu receptor, uma proteína do tipo hormônio a qual estimula vários eventos da divisão celular ⁷. Assim, os testes para as Oscilatoxinas foram feitos *in vivo* no sentido de verificar a força da ligação das mesmas a um receptor forbóide e posterior inibição da ligação do EGF ao seu receptor ⁵. Dos testes realizados somente a Debromoaplsiatoxina (composto 2) apresentou baixa atividade.

A indução química de um câncer de pele, em ratos, procede em dois estágios. O primeiro estágio, a iniciação tumoral, ocorre quando a pele é exposta a uma pequena dose de um carcinogênico (iniciador). No entanto, este primeiro contato com o carcinogênico é insuficiente para produzir tumores visíveis durante a vida do animal. Em seus estudos sobre promoção tumoral, Moore verificou que tumores de pele somente se desenvolvem quando esta é repetidamente exposta ao cocarcinogênico no segundo estágio, a promoção tumoral. Geralmente um carcinogênico pode agir como iniciador e promotor em altas doses, mas, um promotor tumoral sozinho não é carcinogênico. Ele somente causa câncer após a iniciação do processo tumoral ⁵.

Em ratos, por exemplo, tumores de pele podem ser produzidos pela aplicação de grandes doses do carcinogênico DMBA (7,12-dimetilbenzantraceno). Quando pequenas quantidades (100 µg) de DMBA são

⁶ Voet, D.; Voet, J. G. *Biochemistry* 1995, 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc., 704-710, 1287-1290.

⁷ (a) Fujiki, H.; Tanaka, Y.; Miyake, R.; Kikkawa U.; Nishizuka, Y.; Sugimura, T. *Bioch. Bioph. Res. Comm.* 1984, 120, 339-343; (b) Arcoleo, J. P.; Weinstein, I. B. *Carcinogenesis* 1985, 6, 213-217.

aplicadas não há desenvolvimento de tumores durante toda a vida do rato. No entanto, se 2.5 µg de um promotor tumoral (linbiatoxina A, teleocidina B, TPA ou Oscilatoxinas) é aplicado continuamente (duas vezes na semana, por um período de 30 semanas) após a exposição ao DMBA, tumores de pele se desenvolvem em todos os ratos tratados dessa maneira. Se a aplicação é interrompida ou os intervalos de aplicação são estendidos, os tumores não são produzidos ⁵. Dessa forma, a promoção tumoral pode ser um processo reversível ⁸.

Em vista desses resultados estima-se que as algas azuis-esverdeadas que contêm esses promotores tumorais possam desempenhar um papel em câncer de estômago humano, possivelmente entre os Havaianos que consomem grandes quantidades de comida marinha, pois é a população que tem a mais alta incidência de câncer gastrointestinal do mundo. Os Havaianos freqüentemente se alimentam de frutos do mar que contêm carcinogênicos e compostos halogenados mutagênicos ⁹. Portanto, existe a possibilidade de que essas pessoas estejam obtendo somente a partir da dieta alimentar todos os ingredientes exogênicos necessários para o desenvolvimento de câncer gastrointestinal ¹⁰.

Assim, três classes de compostos químicos são agora conhecidas como promotores tumorais que agem em concentrações nanomolares e são: ésteres diterpenóides (TPA), alcalóides indóis (Teleocidina B e Linbiatoxina A) e bislactonas fenólicas (Oscilatoxinas). Mesmo tendo estruturas totalmente diferentes, os três grupos agem essencialmente da mesma maneira em vários sistemas biológicos, se ligando ao mesmo receptor forbóide e produzindo as mesmas respostas biológicas. Em adição, estes compostos mostram os mesmos potenciais como promotores tumorais *in vivo*. É interessante observar que as três classes exibiram atividades antileucêmicas ^{2, 11}. Suas similares bioatividades, em particular o mesmo comportamento de ligação ao receptor forbóide, sugere que os compostos têm certamente características estruturais em comum.

Poucos estudos sobre estrutura/atividade foram feitos nas Oscilatoxinas, sabe-se apenas que a hidroxila em C3 é necessária para a atividade desses compostos, pois as anidrooscilatoxinas (compostos 9 a 14, figura 2), como já discutido anteriormente, são não-tóxicas e se mostraram inativas em todos os ensaios de atividade de promoção tumoral. Observou-se que a toxicidade também é perdida quando o -OH fenólico é metilado ⁵.

Apesar das atividades biológicas das Oscilatoxinas parecerem antagônicas, ora contra leucemia, ora como promotores tumorais, ainda se tem grande interesse farmacológico nesta classe de compostos, pois o conhecimento detalhado do mecanismo de ação de um promotor tumoral pode levar à elucidação do modo de interação desses compostos num organismo vivo e, conseqüentemente, possibilitar a criação de agentes quimiopreventivos do câncer.

⁸ Berenblum, I. *Cancer Res.* **1941**, *1*, 807-814.

⁹ (a) Bureson, B. J.; Moore, R. E.; Roller, P. P. *J. Agric. Food Chem.* **1976**, *24*, 856-861; (b) Waraszkiewicz, S. M.; Sun, H. H.; Erickson, K. L.; Finer, J.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3194-3204.

¹⁰ Moore, R. E. *The Water Environment: Algal Toxins and Health* **1981**, W.W. Carmichael ed., Plenum, New York, 15-23.

¹¹ (a) Cardellina II, J. H.; Marner, F. J.; Moore, R. E. *Science* **1979**, *204*, 193-195; (b) Kupchan, S. M.; Baxter, R. L. *Science* **1975**, *187*, 652-653; (c) Kupchan, S. M.; Uchida, I.; Brannmann, A. R.; Daily, R. G.; Fei, B. Y. *Science* **1976**, *191*, 571-572.

1.3. Sínteses descritas para o segmento C9-C21 e C27-C30 das Oscilatoxinas.

Dessa classe de compostos, a primeira síntese total foi descrita por Kishi e *col.* para a Aplisiatoxina 1 e Debromoaplsiatoxina 2, em 1987¹². Posteriormente outras sínteses totais também foram realizadas, visto que estes compostos apresentam estruturas elegantes e atrativas do ponto de vista sintético¹³.

Nessas sínteses os autores sintetizam outros fragmentos que compõem as Oscilatoxinas, sendo que na síntese descrita por Ireland para a Aplisiatoxina, o centro estereogênico em C15 é obtido através da adição de um reagente de Grignard a um aldeído gerando uma mistura diastereoisomérica de 1:1, a qual foi separada por cromatografia em coluna nas últimas etapas da síntese^{13a}.

Vários estudos visando a síntese das Oscilatoxinas são encontrados na literatura, tanto para as porções macrolactona (Oscilatoxinas A 4-6 e Aplisiatoxinas 1-3) e espiroéter das Oscilatoxinas D 7 e 8¹⁴, assim como para os fragmentos C9-C21 e C27-C30, que são do nosso interesse. Dessa forma, serão mostradas apenas as sínteses desses últimos fragmentos já reportados na literatura para as Oscilatoxinas A e D.

1.3.1. Síntese de Walkup e colaboradores¹⁵.

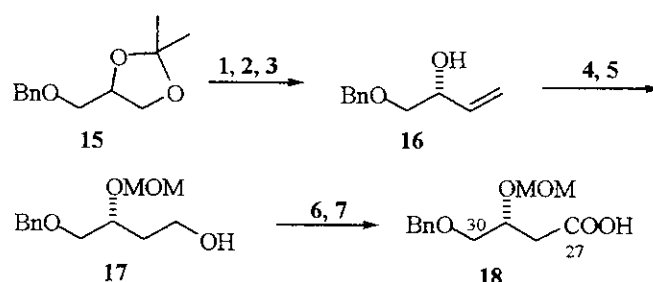
Primeiramente, Walkup sintetizou a porção C27-C30 da Oscilatoxina A em 7 etapas, partindo do composto 15, como mostra o esquema 1^{15a}. Reação do composto 15 com periodato, em meio ácido, forneceu o α -benziloxiacetaldeído, o qual foi submetido à adição de brometo de vinilmagnésio conduzindo ao álcool alílico. Resolução cinética usando a reação de epoxidação de Sharpless conduziu ao álcool alílico 16 com excesso enantiomérico maior do que 98%, baseado em análises de RMN-¹⁹F dos respectivos ésteres de Mosher. Proteção da hidroxila seguido de hidroboração conduziu ao álcool 17, que se mostrou instável à estocagem sofrendo transacetilação intramolecular do grupo MOM, levando ao produto 1,3-dioxano. Oxidação de 17 com PCC forneceu um aldeído também instável, o qual foi oxidado para o respectivo ácido carboxílico 18. Walkup observou que o ácido 18 também se mostrou instável durante sua estocagem e atribuiu esta instabilidade à incompatibilidade experimental entre os grupos MOM e -COOH próximos.

¹² Park, P.; Broka, C. A.; Johnson, B. F.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6205-6207.

¹³ Para outras sínteses totais ver: (a) Ireland, R. E.; Thaisrivongs, S.; dussault, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5768-5779; (b) Okamura, H.; Kuroda, S.; Ikegami, S.; Tomita, K.; Sugimoto, Y.; Sakaguchi, S.; Ito, Y.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10531-10554.

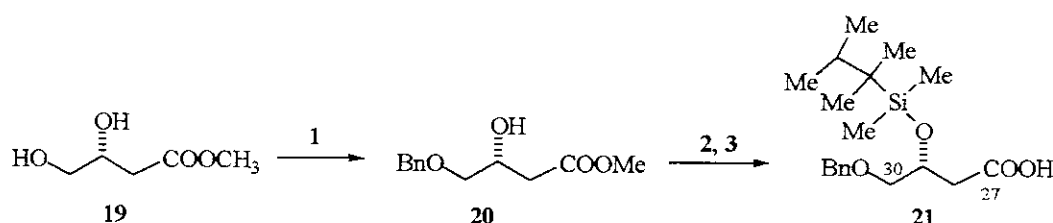
¹⁴ (a) Stolze, D. A.; Sierra, F. P.; Heeg, M. J.; Albizati, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4081-4084; (b) Haddad, N.; Rukhman, I.; Abramovich, Z. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7629-7636.

¹⁵ (a) Walkup, R. D.; Cunningham, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4019-4022; (b) Walkup, R. D.; Kane, R. R.; Boatman, P. D.; Cunningham, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7587-7590; (c) Walkup, R. D.; Boatman, P. D.; Kane, R. R.; Cunningham, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3937-3940; (d) Walkup, R. D.; Kahl, J. D.; Kane, R. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113-9116.

Esquema 1. Obtenção do fragmento C27-C30 da Oscilatoxina A por Walkup e *col.*

1. NaIO_4 , H_2SO_4 dil., (64%)
2. a) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, THF; b) H_2O (65%)
3. $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, (-)-diisopropil tartarato, $t\text{BuOOH}$, CH_2Cl_2 , -30°C , 28h.
4. $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 24h. (92%)
5. a) BH_3SMe_2 , THF, 0°C ; b) 30% H_2O_2 , NaOH 1M (96%)
6. PCC, CH_2Cl_2 , 1.5 h.
7. KMnO_4 , THF, 2.5 h. (48%, duas etapas)

Devido a estes problemas o grupo protetor da hidroxila foi substituído pelo grupo *t*-hexildimetilsilil e a rota sintética mudada, na qual várias etapas foram suprimidas, obtendo-se melhores resultados (Esquema 2). Neste caso, o fragmento desejado pôde ser obtido em apenas três etapas partindo-se do (*R*)-3,4-dihidroxibutanoato de metila **19** em tratamento com brometo de benzila e monóxido de prata, conduzindo à formação de **20**. Posterior sililação da hidroxila, seguido de saponificação e acidificação conduziu ao ácido **21**, o qual apresentou extraordinária estabilidade com relação ao análogo protegido com o grupo MOM.

Esquema 2. Rota alternativa para obtenção do fragmento C27-C30.

1. PhCH_2Br , Ag_2O , THF, ultrasom, 10°C (60-70%)
2. $\text{ThexMe}_2\text{SiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 24h. (96%)
3. a) NaOH 1M; b) HCl 20% até pH 4 (71%)

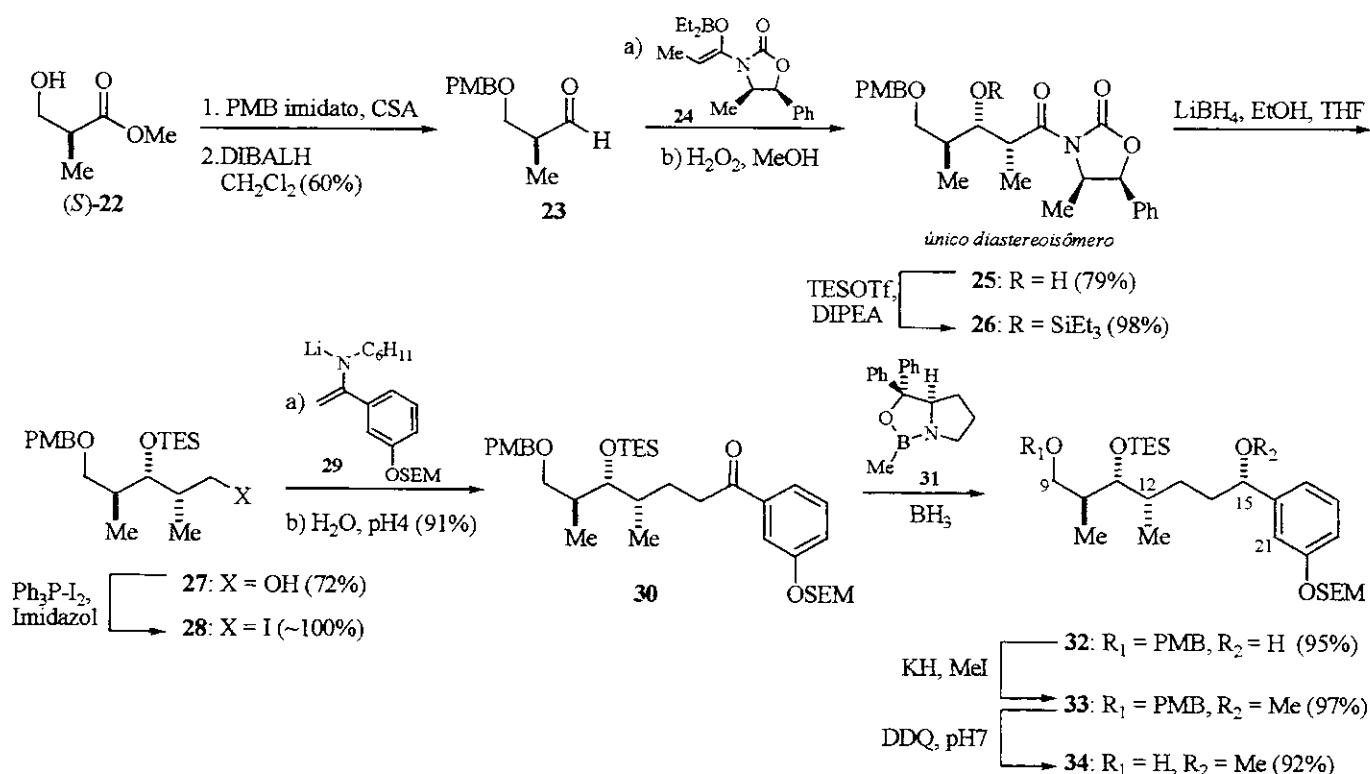
Walkup e colaboradores também realizaram a síntese do fragmento C9-C21 das Oscilatoxinas usando como estratégia uma reação aldólica de Evans para construção dos centros C11 e C12 e redução assimétrica com a oxazaborolidina de Corey para obter o centro em C15 (Esquema 3) ^{15b,d}.

A rota se inicia com a proteção do composto **22** com acetimidato de PMB, seguido de redução ao aldeído **23** utilizando DIBALH. Adição do aldeído ao enolato de boro da oxazolidinona **24**, segundo

ozazolidinona derivada da fenilpropanolamina conduz a melhores resultados, comparada com outras ozazolidinonas quirais, pois o aldol pôde ser isolado por cristalização do bruto reacional, como único diastereoisômero (Esquema 3).

Posterior proteção da hidroxila do composto **25** com o grupo trietilsilil e subsequente remoção redutiva do auxiliar quiral conduziu ao álcool **27**, o qual foi convertido ao iodeto **28** usando as condições de Corey. O iodeto em *C13* foi então substituído pela litioenamina **29** derivada da *N*-ciclohexilimina proveniente da 3-trimetilsililetoxi-metoxi-acetofenona, conduzindo (após hidrólise do grupo imina) à cetona **30**. Posterior redução assimétrica de Corey catalizada pela oxazaborolidina **31**, da carbonila em *C15* levou ao álcool **32** como único diastereoisômero (determinado como sendo o epímero *15S* por dicroísmo circular). Finalmente, metilação da hidroxila e clivagem oxidativa do éter de PMB, sob condições brandas, forneceu o fragmento desejado das Oscilatoxinas, *C9-C21*, em 10 etapas ^{15d}.

Esquema 3. Síntese da porção *C9-C21* das Oscilatoxinas.



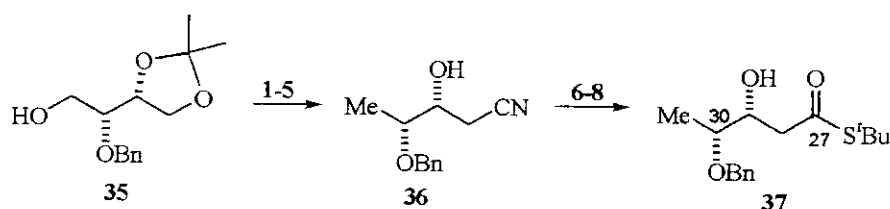
Como observado, Walkup obtêm ambos os fragmentos de maneira elegante, com excelentes diastereosseletividades e com bons rendimentos.

1.3.2. Síntese de Toshima e colaboradores¹⁶.

Toshima e *col.* realizaram as sínteses totais de diversas Oscilatoxinas iniciando com estudos envolvendo a obtenção de fragmentos desses compostos que pudessem ser acoplados para fornecer o produto final. Em seu primeiro trabalho^{16a} este autor mostra a síntese de três fragmentos da Aplisiatoxina 1 (*C1-C7*, *C8-C21* e *C27-C31*) e nos trabalhos posteriores como estes fragmentos foram acoplados produzindo as referidas estruturas^{16b-d}.

Para a síntese da porção *C27-C31* da Aplisiatoxina, Toshima parte do ácido *D*-tartárico, segundo metodologia descrita no esquema 4. Proteção da hidroxila do composto **35** com o grupo tosila, seguido de tratamento com LiAlH_4 e remoção do acetal via hidrólise ácida conduziu a um álcool intermediário. Proteção da hidroxila novamente com o grupo tosila e posterior reação com cianeto de potássio em DMSO conduziu ao derivado ciano **36**. Após tratamento de **36** com HCl em metanol e base, seguido de reação com DCC na presença de *t*-BuSH forneceu o tiol éster **37**. O autor considerou que este é um intermediário versátil para se realizar os acoplamentos posteriores e, neste caso, não forneceu os rendimentos dessas reações^{16a}. Vale salientar que este fragmento foi obtido em cerca de 8 etapas, contra apenas 3 comparando com a metodologia descrita por Walkup. No entanto, Walkup sintetizou a porção *C27-C30*, a qual não possui a metila em *C31*.

Esquema 4. Síntese do fragmento *C27-C31*.



1. TsCl , piridina; 2. LiAlH_4 , THF; 3. HCl aq./MeOH; 4. TsCl , piridina; 5. KCN , DMSO.
6. HCl /MeOH; 7. NaOH aq., THF; 8. *t*-BuSH, DCC, DMAP/DMF.

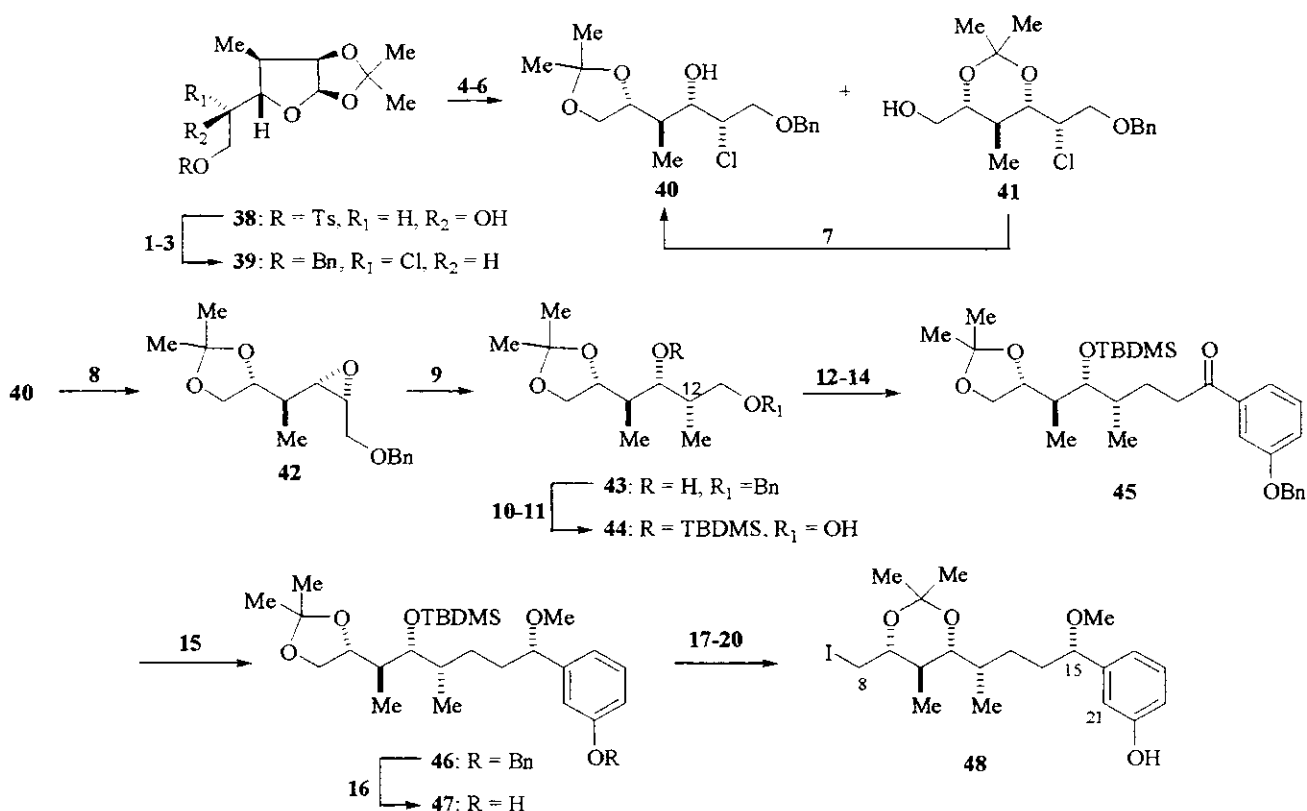
A síntese do fragmento *C8-C21* se inicia com o tosila **38** (Esquema 5), o qual foi convertido para o éter clorobenzílico **39** em três etapas. Hidrólise ácida de **39** seguida de redução com NaBH_4 conduziu ao açúcar de cadeia aberta, o qual foi protegido com 2,2-dimetoxipropano para dar uma mistura dos compostos **40** e **41** em 50 e 46% de rendimento, respectivamente. Isomerização ácida de **41** para o cetel desejado **40** (91% de rendimento), o qual foi tratado com NaOMe forneceu o correspondente epóxido **42** quantitativamente. Na abertura do epóxido de **42** com Me_2CuLi , o álcool **43** foi produzido como produto

¹⁶ (a) Toshima, H.; Yoshida, S.; Suzuki, T.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6721-6724; (b) Toshima, H.; Yoshida, S.; Suzuki, T.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6725-6728; (c) Toshima, H.; Goto, T.; Ichihara, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4361-4364; (d) Toshima, H.; Goto, T.; Ichihara, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3373-3374.

principal (regiosseletividade 11:1) em 81% de rendimento. O álcool **43** foi posteriormente derivatizado em duas etapas para o álcool **44**, o qual sofreu oxidação nas condições de Swern, seguido de acoplamento com uma fosforana e hidrogenação catalítica, o que conduziu à cetona **45** não sendo observado subprodutos de epimerização do carbono *C12*.

Redução assimétrica de Brown utilizando diisopinocanfeilcloroborana seguido de metilação com iodeto de metila conduziu ao composto desejado **46** em cerca de 100% de excesso enantiomérico. O éter **46** foi convertido ao correspondente fenol, cuja curva de dicroísmo circular foi bastante semelhante à debromoaplastoxina **2**, confirmando a stereoquímica obtida na redução do carbono *C15*. O composto **47** foi convertido ao correspondente iodeto **48** em 4 etapas, deixando o segmento funcionalizado para posteriores acoplamentos com outros fragmentos ^{16a}.

Esquema 5. Síntese do fragmento C8-C21.



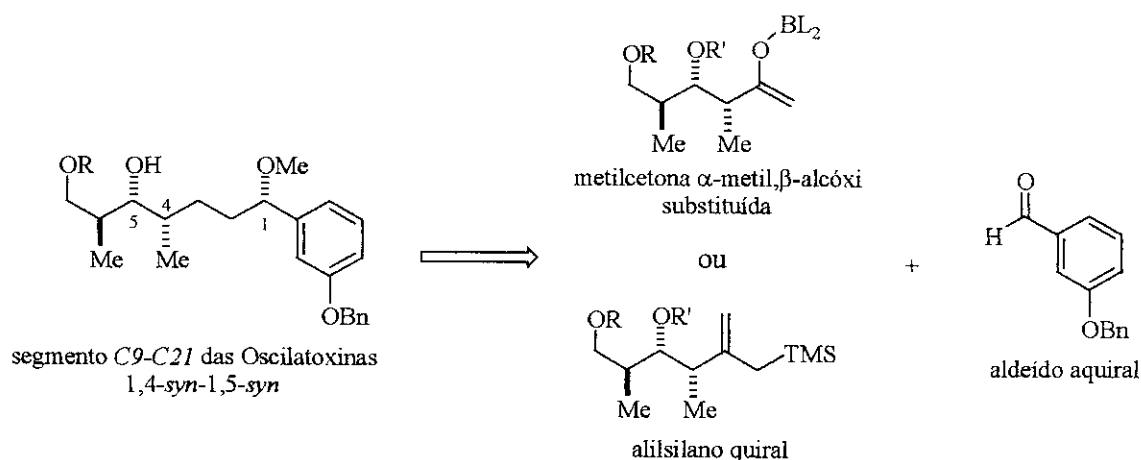
1. NaOMe/BnOH-THF, 18h. (95%); 2. MsCl, piridina (100%); 3. *n*Bu₄NCl/PhH, refluxo, 18h. (94%).
4. IR-120(H⁺)/dioxano-H₂O, refluxo, 15h. (100%); 5. NaBH₄/MeOH aq. (88%); 6. 2,2-dimetoxipropano, TsOH/acetona (**40**:50%, **41**:46%).
7. TsOH (cat.)/acetona, 18h. (**40**: 91%).
8. NaOMe/MeOH, 0 a 40°C, 2h. (100%).
9. Me₂CuLi/Et₂O, -30 a 0°C, 3 h. (81%).
10. TBDMSOTf, Et₃N/CH₂Cl₂, -10 a 0°C, 30 min. (100%); 11. H₂, Pd-C/MeOH, 18h. (100%).
12. Oxid. Swern; 13. Ph₃P=CHCOC₆H₄OBn/PhMe, refluxo, 7.5 h. (71%, 2 etapas); 14. H₂, Pd-C/MeOH, 20 min. (85%).
15. a) Ipc₂BCl/THF, -25°C, 18h.; b) MeI, NaH/THF (74%, 2 etapas).
16. H₂, Pd-C/MeOH (100%).
17. *n*Bu₄NF (100%); 18. TsOH/acetona (100%); 19. MsCl, piridina (100%); 20. NaI/acetona, refluxo, 18 h. (99%).

Como se observa, Toshima obtêm o segmento C8-C21 em 20 etapas, com excelentes rendimentos, contra 10 etapas de Walkup (no entanto, com um carbono a mais). É válido salientar que tanto Toshima quanto Walkup utilizam redução assimétrica para obtenção do centro *S* em C15, todavia com diferentes boranas. Não foi encontrado na literatura metodologia que utilizasse estereoindução 1,4-*syn* ou 1,5-*anti* para obtenção do centro C15 no referido fragmento. Este tipo de estereoindução é o que pretendemos investigar no presente trabalho.

1.4. Estereoindução 1,4 e 1,5.

Visando a síntese do fragmento C9-C21 das Oscilatoxinas A e D não pretendemos utilizar redução de uma carbonila para obter o estereocentro desejado em C15, como tem sido utilizado por diversos grupos de pesquisa. Pretendemos, entretanto, utilizar metodologia de indução assimétrica 1,4 e 1,5 através de: 1. reações aldólicas envolvendo adição de enolatos de boro de metilcetonas ao aldeído aquiral derivado do 3-hidroxibenzaldeído; 2. Adição de alilsilanos quirais a aldeídos (detalhada posteriormente).

Esquema 6. Etapa chave para obtenção do fragmento C9-C21 das Oscilatoxinas.



Esse tipo de estereoindução controlada por reações aldólicas é uma das mais versáteis e poderosas reações de formação de ligações carbono-carbono em síntese orgânica, muito utilizada e eficiente na síntese de produtos naturais derivados de polipropionatos e poliactatos.

Muito se encontra na literatura sobre estudos de reações aldólicas envolvendo estereoindução 1,2 e 1,3, mas com relação a estereoindução 1,4 e 1,5 em sistemas acíclicos estes estudos ainda são poucos, mas têm crescido principalmente na última década¹⁷.

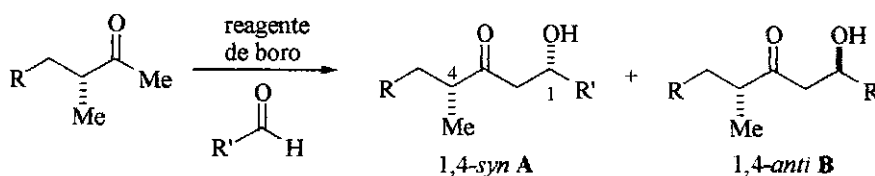
¹⁷ Para estudos de estereoindução 1,2 e 1,3 em reações aldólicas ver: a) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 1-115; b) Evans, D. A.; Takacs, L. R.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartoli, J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, 53, 1109-1127; c) Heathcock, C. H. *Aldrichimica Acta*, **1990**, 23, 99-111; d) Paterson, I.; Goodman, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 997-1000; e) Paterson, I.

1.4.1. Indução Assimétrica 1,4.

- Adição de metilcetonas α -metil substituídas a aldeídos aquirais.

Paterson e *col.* realizaram diversos estudos visando a síntese de derivados de polipropionatos e poliacetatos utilizando enolatos de boro de metilcetonas com centro estereogênico α -carbonila¹⁸. Paterson observou que o senso de indução dessas reações é controlado pelo reagente de boro, onde as melhores diastereosseletividades são obtidas quando se utiliza a borana quiral (-)-Ipc₂BCl favorecendo o aldol proveniente de indução 1,4-*syn* em todos os casos (Esquema 7 e Tabela 2).

Esquema 7. Resultados de Paterson e colaboradores.



R	aldeído	Reagente de boro	A:B	Rendimento (%)
-OBn	metacroleína	<i>n</i> -Bu ₂ BOTf	84:16	45
		<i>c</i> -(Hex) ₂ BCl	86:14	10
		(-)-Ipc ₂ BCl	93:07	84
	<i>n</i> -propionaldeído	(-)-Ipc ₂ BCl	84:16	77
		<i>c</i> -(Hex) ₂ BCl	88:12	84
		(-)-Ipc ₂ BCl	92:08	74
-OTIPS	PMBO(CH ₂) ₂ CHO	(-)-Ipc ₂ BCl	98:02	97
		<i>c</i> -(Hex) ₂ BCl	82:18	90
		(+)-Ipc ₂ BCl	79:21	58

Tabela 2. Resultados de Paterson e colaboradores.

Recentemente, Denmark e Fujimori reportaram um estudo interessante sobre o uso de fosforamidas quirais em reações aldólicas envolvendo enolatos de metilcetonas triclorosililadas. Estes autores conseguem obter aldóis 1,4-*syn* e 1,4-*anti* dependendo da fosforamida que catalisa a reação, o que mostra que o estereocontrole provém do reagente¹⁹.

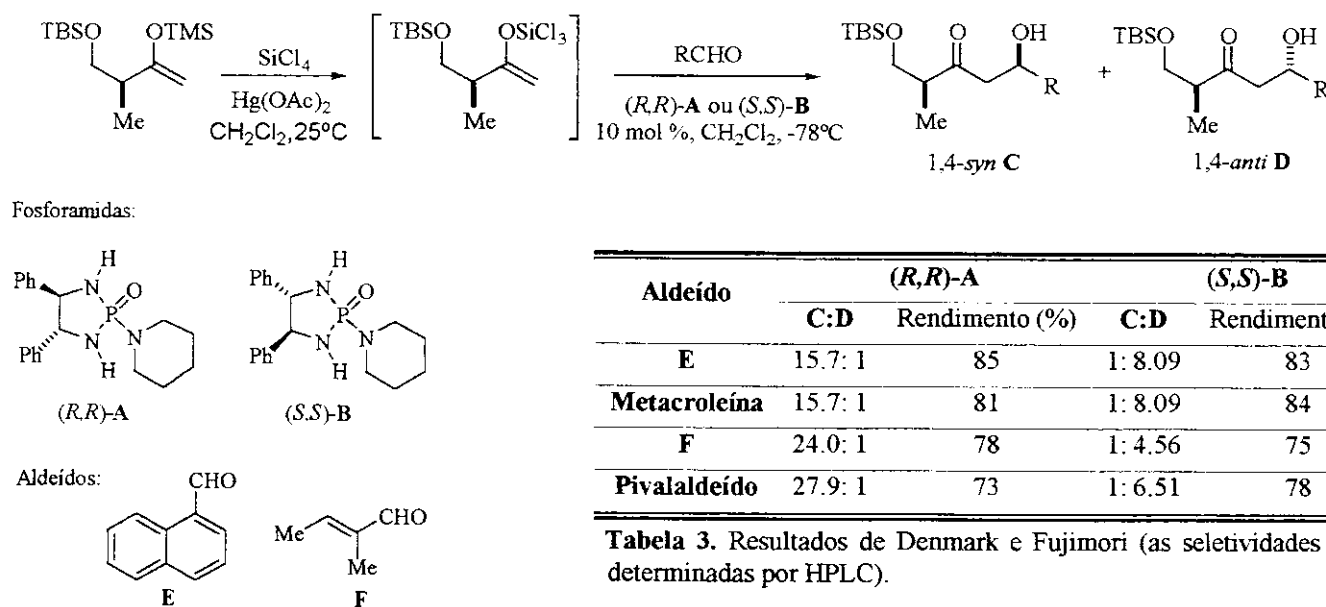
Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C. *Tetrahedron* 1990, 46, 4663-4684; f) Paterson, I.; Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 11287-11314.

¹⁸ a) Paterson, I.; Goodman, J. M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 7121-7124; b) Paterson, I.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8241-8244.

¹⁹ Denmark, S. E.; Fujimori, S. *Synlett* 2001, 1024-1029.

Nestes casos (Esquema 8 e Tabela 3) o tipo de aldeído utilizado influencia na diastereosseletividade das reações, mas é possível reverter a preferência facial com o catalisador quiral (as fosforamidas), o que resulta claramente de um stereocontrole dominante.

Esquema 8. Alguns resultados obtidos por Denmark e Fujimori.



Como é observado na tabela 3, as diastereosseletividades obtidas para as reações com o catalisador (R,R)-A se mostraram melhores com relação ao catalisador (S,S)-B, o que pode indicar uma relação *matched* entre (R,R)-A e a metilcetona e uma relação *mismatched* entre (S,S)-B e a mesma metilcetona. No entanto, os autores não esclarecem o papel das fosforamidas nestas reações e não comentam se as mesmas reações foram realizadas sem estes catalisadores.

- Adição de metilcetonas α-metil, β-alcóxi substituídas a aldeídos aquirais e quirais.

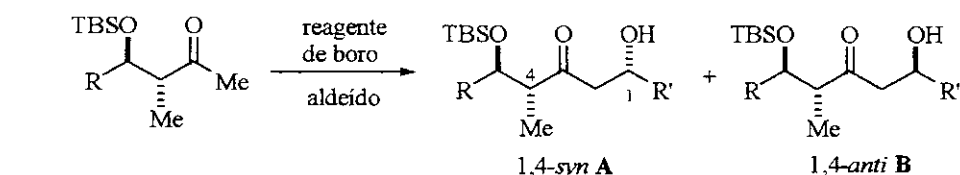
Paterson, visando a síntese do Discodermolideo, realizou diversos estudos com metilcetonas α,β-dissubstituídas a aldeídos aquirais e quirais utilizando diferentes reagentes de boro²⁰.

Como se observa no esquema 9 e tabela 4, dependendo do reagente de boro utilizado pode-se obter ambos os diastereoisômeros 1,4-*syn* ou 1,4-*anti*. No entanto, vale salientar que neste caso pode estar ocorrendo competição entre os dois tipos de stereoindução possíveis, 1,4 e 1,5. Dessa forma, o uso de um reagente de boro indutor de quiralidade se faz necessário^{20a}.

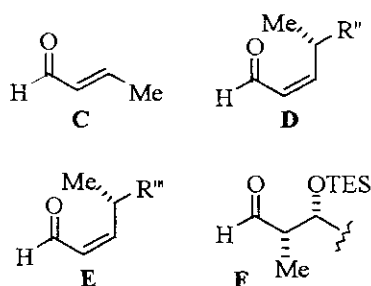
²⁰ a) Paterson, I.; Florence, G. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6935-6939; b) Paterson, I.; Florence, G. J.; Gerlach, K.; Scott, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 377-380; c) Paterson, I.; Chen, D. Y.; Coster, M. J.; Aceña, J. L.; Bach, J.; Gibson, K. R.; Keown, L. E.; Oballa, R. M.; Trieselmann, T.; Wallace, D. J.; Hodgson, A. P.; Norcross, R. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 4055-4060.

Paterson considera que a diciclohexilbromoborana é mais reativa do que a correspondente cloroborana e, portanto, melhor indicada para sistemas que possuem acentuado impedimento estereo^{20c}.

Esquema 9. Estudos realizados por Paterson visando a síntese do Discodermolídeo.



Aldeídos:



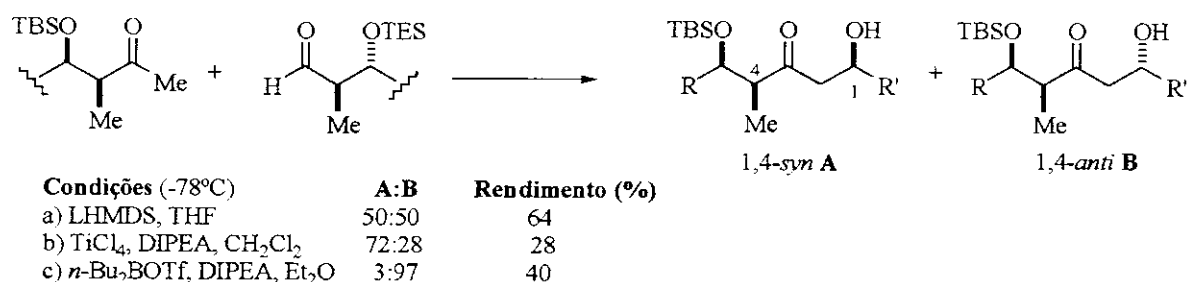
Aldeído	Reagente	A:B	Rendimento (%)
C	<i>c</i> -(Hex) ₂ BCl	54:46	62
	(+)-Ipc ₂ BCl	91:09	64
D	<i>c</i> -(Hex) ₂ BCl	10:90	71
	(+)-Ipc ₂ BCl	80:20	87
	(-)-Ipc ₂ BCl	03:97	88
E	<i>c</i> -(Hex) ₂ BCl	12:88	67
	(+)-Ipc ₂ BCl	84:16	81
F	<i>c</i> -(Hex) ₂ BBr	10:90	92

Tabela 4. Resultados de Paterson e colaboradores.

Roush também possui diversos estudos sobre este tipo de indução assimétrica utilizando, no entanto, não só enolatos de boro de metilcetonas, mas também enolatos de lítio e titânio²¹. Como se observa no esquema abaixo, a preferência facial do aldeído pode ser invertida quando se utilizam diferentes enolatos de metilcetonas, o que aponta novamente para o controle do reagente na indução 1,4. Roush observou também que as seletividades podem ser modificadas variando os grupos protetores das hidroxilas, no entanto, esta variação não é determinante na preferência facial da metilcetona, pois o uso do reagente *n*-Bu₂BOTf, por exemplo, mesmo utilizando diferentes grupos protetores nas hidroxilas, sempre conduz ao produto principal 1,4-*anti* B, com pequenas diferenças de diastereosseletividade^{21a}.

Vale salientar que Roush utiliza aldeídos quirais α,β-dissubstituídos, e estes também exercem controle.

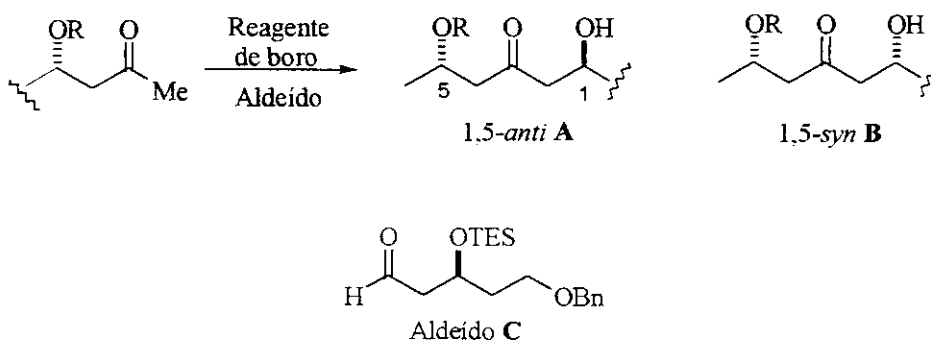
²¹ a) Gustin, D. J.; VanNieuwenhze, M. S.; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 3443-3446; b) Scheidt, K. A.; Tasaka, A.; Bannister, T. D.; Wendt, M. D.; Roush, W. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1652-1655; c) Roush, W. R.; Bannister, T. D.; Wendt, M. D.; VanNieuwenhze, M. S.; Gustin, D. J.; Dilley, G. J.; Lane, G. C.; Scheidt, K. A.; Smith III, W. J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4284-4289.

Esquema 10. Alguns estudos realizados por Roush e colaboradores.

Roush aplicou seus estudos na síntese da Bafilomicina ^{21b} e posteriormente realizou um estudo de ressonância magnética nuclear para determinação da estereoquímica relativa desses aldóis derivados de metilcetonas ^{21c}.

1.4.2. Estereoindução 1,5.

Paterson e Evans possuem alguns estudos sobre indução assimétrica 1,5, ambos utilizando metilcetonas β-alcóxi substituídas em adição a aldeídos. Paterson utiliza em seus estudos somente enolatos de boro de metilcetonas, onde verificou que independente de utilizar indutores de quiralidade (boranas quirais) o senso de indução é o mesmo, favorecendo a formação de aldóis resultantes de indução 1,5-*anti* (Esquema 11 e Tabela 5). Este senso de indução também não se altera quando aldeídos aquirais são utilizados ²².

Esquema 11. Resultados obtidos por Paterson e colaboradores.

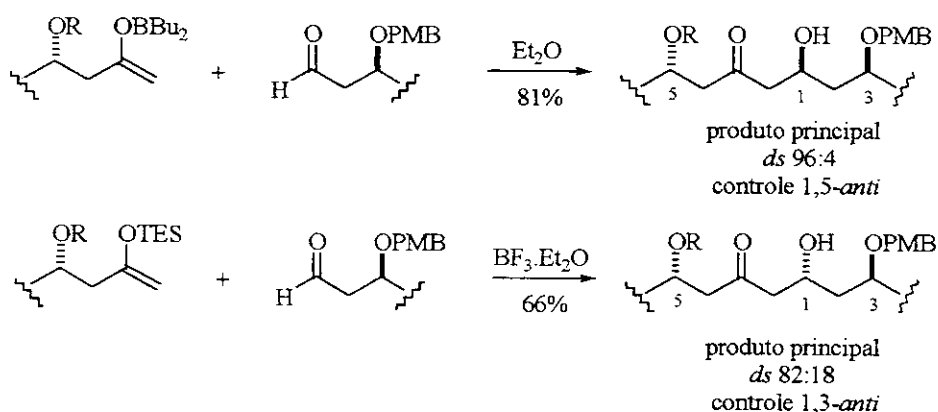
²² a) Paterson, I.; Oballa, R. M.; Norcross, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8581-8584; b) Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8585-8588; c) Paterson, I.; Collet, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1187-1191.

R	Aldeído	Reagente	A:B	Rendimiento (%)	
TBS	C	(-)-Ipc ₂ BCl	97:03	81	
		c-(Hex) ₂ BCl	91:09	87	
		(+)-Ipc ₂ BCl	89:11	43	
	Isobutiraldeído	c-(Hex) ₂ BCl	77:23	80	
		(-)-Ipc ₂ BCl	95:05	84	
	Metacroleína	c-(Hex) ₂ BCl	71:29	80	
		(-)-Ipc ₂ BCl	90:10	80	
	PMB	Acetaldeído	c-(Hex) ₂ BCl	85:15	78
			(-)-Ipc ₂ BCl	92:08	83
		Isobutiraldeído	c-(Hex) ₂ BCl	92:08	78
(-)-Ipc ₂ BCl			96:04	71	
Metacroleína		c-(Hex) ₂ BCl	91:09	82	
		(-)-Ipc ₂ BCl	93:07	79	
PMBO(CH ₂) ₂ CHO		c-(Hex) ₂ BCl	69:31	61	

Tabela 5. Estudos de estereoindução 1,5 de Paterson e colaboradores.

A maioria dos estudos realizados por Evans também mostra o mesmo senso de indução 1,5-*anti* verificado por Paterson quando ele utiliza enolatos de boro de metilcetonas em adição a aldeídos aquirais e quirais²³. No entanto, Evans reportou que é possível obter o produto 1,5-*syn* quando se adiciona aldeídos β-substituídos a enol silanos na presença de um ácido de Lewis (Esquema 12) sugerindo que ocorre, na verdade, indução 1,3-*anti* ao invés de 1,5-*anti*^{23b}.

Esquema 12. Dupla estereodiferenciação observada por Evans e colaboradores.



Estes resultados mostram que a escolha do enolato é determinante no tipo de indução assimétrica, possibilitando processos aldólicos de dupla diastereodiferenciação e aplicação na síntese de diversos derivados de polipropionatos.

²³ a) Evans, D. A.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6129-6132; b) Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Côté, B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 788-789.

2. Objetivos

O objetivo inicial deste trabalho consistia em propor uma rota sintética curta e eficiente para os fragmentos C9-C21 e C27-C30 das Oscillatoxinas A e D, que podem servir como intermediários importantes e avançados para a síntese do produto natural (Figura 4). Vamos discutir inicialmente a proposta que envolve a utilização de aliisilanos.

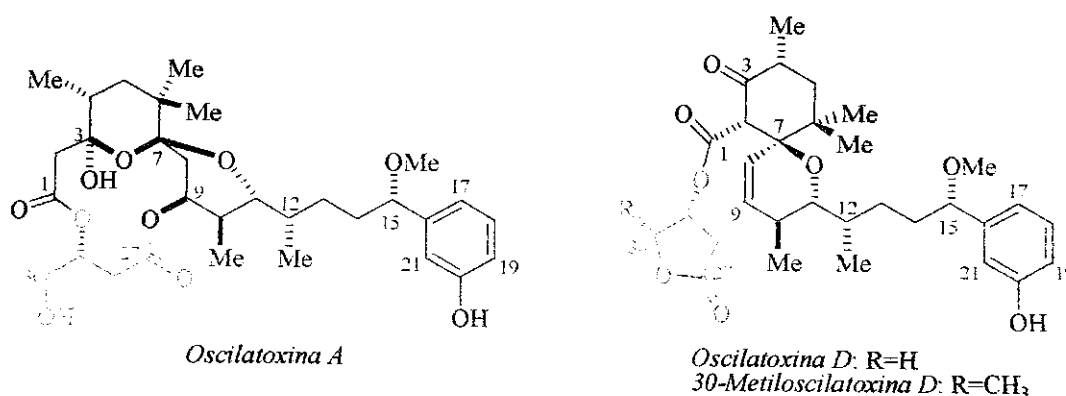
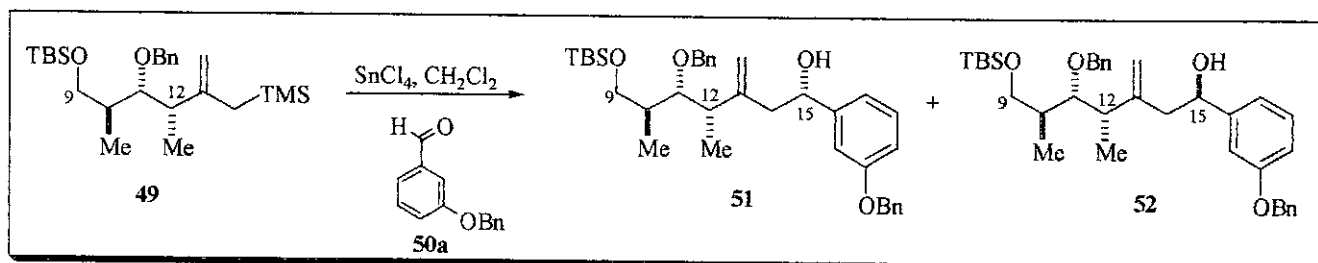


Figura 4. Fragmentos de interesse das Oscillatoxinas A e D.

O grande desafio na preparação do segmento C9-C21 é o controle do centro estereogênico em C15. A proposta inicial era que a construção deste centro fosse realizada através de reação de *indução-1,4* com o controle sendo exercido pela metila em C12 e *indução-1,5* controlada pelo centro em C11²²⁻²⁴. Acreditávamos que a *indução-1,4* desejada poderia ser obtida utilizando-se metodologia que envolve adição do aliisilano quiral **49** ao aldeído aquiral **50a**, na presença de tetracloreto de estanho, conduzindo ao álcool homoalílico **51** (Esquema 13). O sucesso da proposta estava baseado na idéia de que o centro mais próximo, α à dupla ligação, teria efeito predominante com relação ao centro β à dupla ligação.

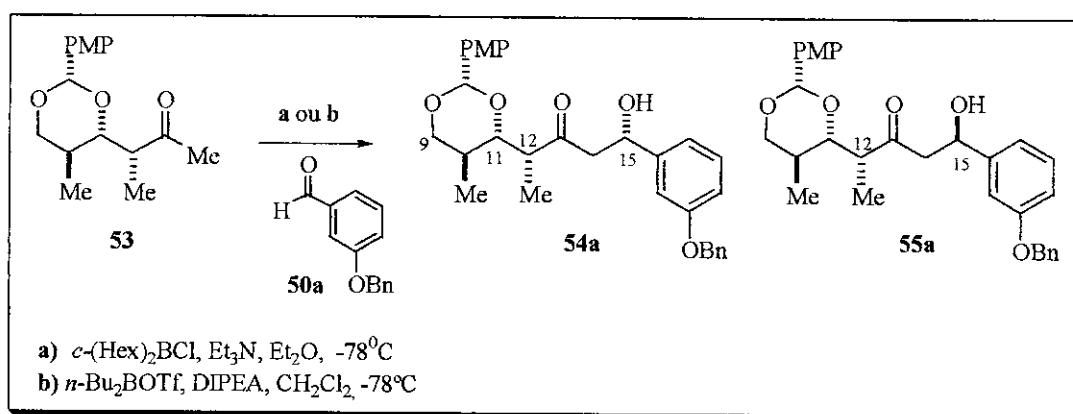
Esquema 13. Formação dos Álcóois Homoalílicos **51** e **52**.



²⁴ (a) Dias, L. C.; Giacomini, R. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5343-5346; (b) Dias, L. C.; Giacomini, R. *J. Braz. Chem. Soc.* 1998, 9, 357-369; (c) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Synlett* 2000, 1, 37-40; (d) Dias, L. C.; Ferreira, A. A.; Diaz, G. *Synlett* 2002, 11, 1845-1849; (e) Dias, L. C.; Ferreira, E. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7159-7162.

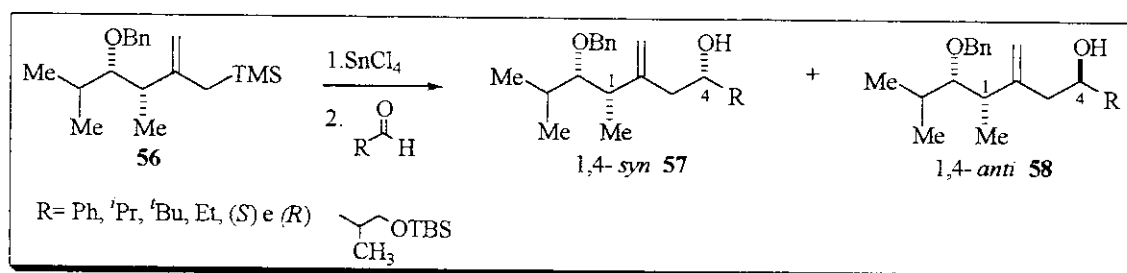
Outra maneira para se obter o fragmento desejado envolve o uso de reações aldólicas entre a metilcetona cíclica **53** e o aldeído **50a**, mediadas por reagentes de boro (Esquema 14). É conhecido que, para se obter indução 1,4-*syn* em reações entre enolatos de boro de metilcetonas e aldeídos deve-se utilizar reagentes de boro possuidores de ligantes quirais, o que será discutido posteriormente^{17d,18,20a,b,22a}. Pretendíamos inicialmente investigar a preferência facial da metilcetona **53** em reações aldólicas utilizando-se diferentes aldeídos aquirais, sendo as reações mediadas por *c*-(Hex)₂BCl e *n*-Bu₂BOTf (Esquema 14). A cetona **53** apresenta um substituinte metil α à carbonila e um substituinte β -alcóxi. Nossa intenção era avaliar qual destes dois estereocentros exerce controle predominante nas reações aldólicas.

Esquema 14. Reações aldólicas entre a metilcetona **53** e o aldeído **50a**.

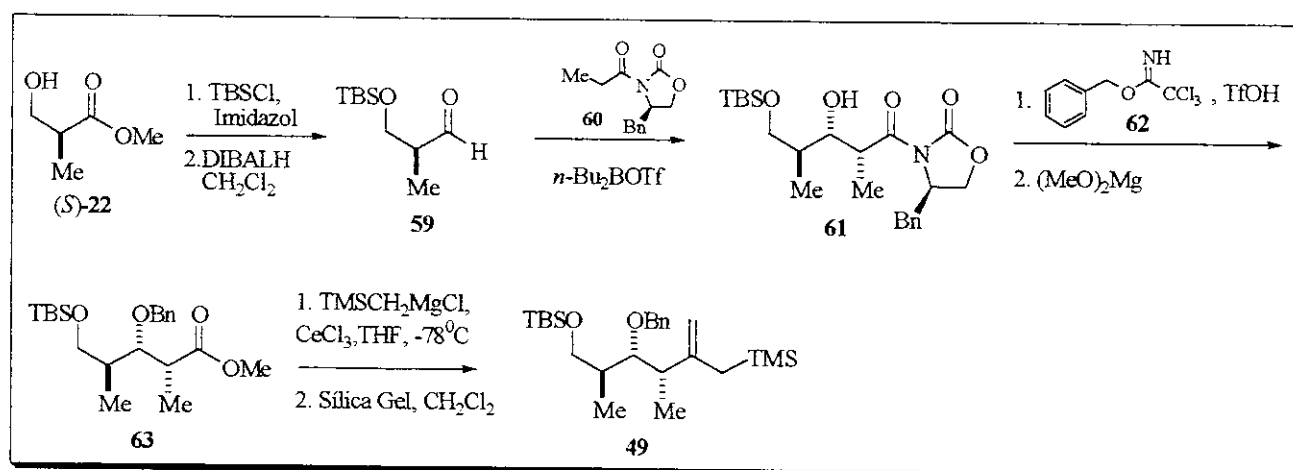


3. Proposta Inicial

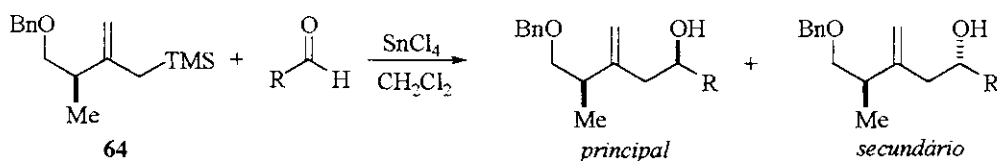
A proposta inicial envolvia a obtenção do composto modelo **56** o qual contém dois centros estereogênicos com estereoquímica relativa 1,2-*syn*, conforme mostra o esquema 15. O interesse na obtenção deste alilsilano era realizar estudo de sua seletividade facial em reações de adição a aldeídos quirais e aquirais, conduzindo aos álcoois homoalílicos 1,4-*syn* **57** e 1,4-*anti* **58**. Estas reações revelariam a preferência facial deste alilsilano e a influência dos aldeídos na seletividade das reações. Esses estudos seriam aplicados na síntese do fragmento C9–C21 das Oscilatoxinas e seriam também de especial importância para outras linhas de pesquisa em andamento no laboratório, visto que estas reações podem fornecer importantes unidades encontradas em muitos produtos naturais com atividade farmacológica pronunciada.

Esquema 15. Proposta para obtenção dos álcoois homoalílicos **57** e **58**.

Após os estudos modelo iniciais com o alilsilano **56** pretendia-se obter o alilsilano **49** partindo-se do álcool quiral (*S*)-**22**, conforme mostrado no esquema 16. Proteção da hidroxila do composto **22** com cloreto de *tert*-butildimetilsilila e imidazol com posterior redução utilizando DIBALH deveria fornecer o aldeído **59**. Reação aldólica entre o auxiliar quiral **60** e o aldeído **59**, mediada por di-*n*-butilborotriflato, deveria conduzir ao aldol **61**, o qual seria protegido utilizando-se o acetimidato de benzila **62**, na presença de ácido trifílico. O composto protegido teria o auxiliar quiral removido com dimetóximagnésio fornecendo o éster **63**, o qual seria submetido à reação com clorometiltrimetilsilmagnésio e cloreto de cério fornecendo um carbinol intermediário que, tratado com sílica gel em diclorometano conduziria ao alilsilano **49** (Esquema 16).

Esquema 16. Preparação do alilsilano **49**.

A etapa chave nesta proposta seria a reação entre o alilsilano **49** e o aldeído **50a**, na presença de SnCl_4 , conduzindo ao álcool homoalílico **51**, com estereoquímica 1,4-*syn* (Esquema 13). Este seria o resultado esperado, baseado em estudos anteriores realizados em nosso grupo²⁴. Estes estudos revelaram que o alilsilano controla a seletividade das reações fornecendo como produto principal aquele provindo de indução 1,4-*syn* (Esquema 17).

Esquema 17. Adição de aldeídos ao alilsilano **64**.

Quando tetracloreto de estanho é adicionado ao alilsilano ocorre uma troca de ligantes gerando um intermediário aliltricloroestanho (sua formação foi comprovada em nosso grupo por estudos de RMN- ^{119}Sn) na qual o oxigênio do grupo protetor benzil está coordenado intramolecularmente com o estanho deficiente de elétrons²⁵. Acredita-se que a entrada do aldeído na esfera de coordenação do estanho não interrompe a quelatação intramolecular ao oxigênio (Figura 5).

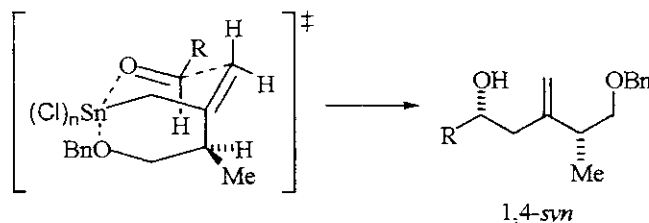
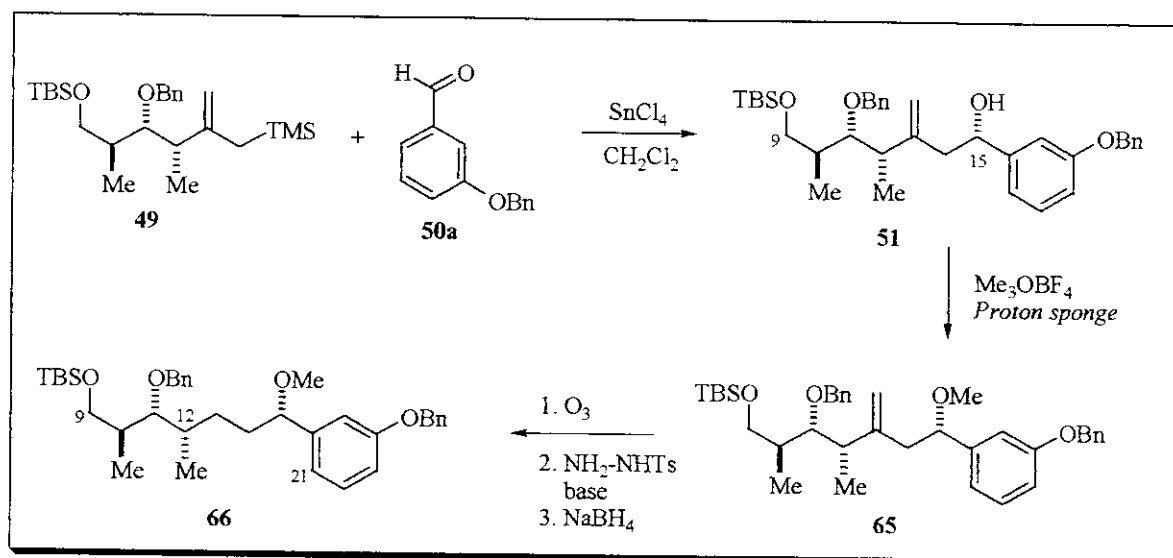


Figura 5. Estado de transição que conduz ao produto de indução 1,4-*syn*.

O grupo alquil do aldeído prefere ficar em posição pseudo-equatorial, aproximando-se pelo lado oposto ao grupo CH_3 do intermediário aliltricloroestannano, e este controla a seletividade da reação resultando em indução 1,4-*syn* (Figura 5)^{24b}.

Baseado nestes resultados acreditávamos que a adição do alilsilano **49** ao aldeído **50a**, na presença de tetracloreto de estanho, deveria conduzir ao álcool homoalílico **51**, que já contém todos os carbonos necessários do fragmento de interesse, sendo que as últimas etapas da síntese consistiriam na metilação da hidroxila em *C15*, utilizando trimetiloxônio tetrafluorborato na presença de *próton sponge* seguido de remoção da ligação dupla via ozonólise, formação de hidrazona e redução com NaBH_4 , conforme esquema **18**, a seguir.

²⁵ Dias, L. C.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1335-1338.

Esquema 18. Proposta para a preparação do composto **66**.

Alguns problemas foram encontrados durante a execução desta proposta inicial, os quais serão discutidos no próximo item juntamente com as alternativas encontradas para o andamento deste projeto.

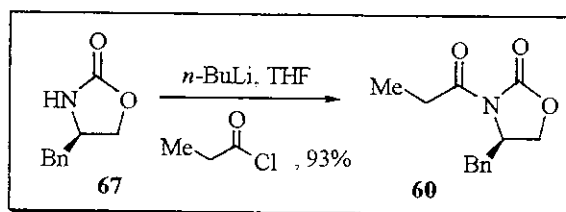
4. Resultados e Discussão

4.1. Tentativas de obtenção do alilsilano quiral **56**.

A rota se inicia com a propionilação da (*R*)-oxazolidinona **67** conforme metodologia descrita na literatura ²⁶. O composto **67**, em THF como solvente, foi tratado com 1 equivalente de *n*-butil lítio em hexano (1.15 M), a -78°C , seguido da adição de 1.1 equivalente de cloreto de propionila pré-destilado (o cloreto de propionila foi obtido a partir da reação do ácido propiônico com SOCl_2) ²⁷. Posterior tratamento da reação após 2 horas com solução saturada de NH_4Cl forneceu o composto **60**, como um sólido branco cristalino, em 93% de rendimento após recristalização utilizando como sistema de solventes AcOEt/Hexano 30%. Este sólido apresentou ponto de fusão na faixa de $44.1\text{--}45.1^\circ\text{C}$, o que está de acordo com os dados da literatura para este composto ($44.0\text{--}46.0^\circ\text{C}$) ²⁶. A caracterização da oxazolidinona propionilada **13** foi realizada através da análise de seus espectros de IV, RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , DEPT, Espectrometria de Massas de Alta Resolução e $[\alpha]_D$.

²⁶ a) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099-3111. b) Evans, D. A.; Gage, J. R. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83-91.

²⁷ Schaefer, W.; Helferich, B. *Org. Synth. Collective Vol. 1*, 147-149.

Esquema 19. Propionilação da (*R*)-oxazolidinona **67**.

Muitos estudos mostram que oxazolidinonas *N*-propioniladas como o composto **60** sofrem enolização altamente estereosseletiva quando tratadas com reagentes de boro, amidetos de lítio ou tetracloreto de titânio formando preferencialmente enolatos com geometria *Z*. Evans e *col.* verificaram que estes sistemas conferem elevados níveis de seleção diastereofacial em reações aldólicas, fornecendo adutos com completo estereocontrole²⁶. Como se observa abaixo, a formação do enolato *E* é desfavorecida devido à interação alílica A^{1,3} presente entre a porção do anel da oxazolidinona contendo o grupo benzil (CHBnCH₂-) e a metila ligada à dupla do enolato. A mesma interação não é observada no enolato *Z* (Figura 6).

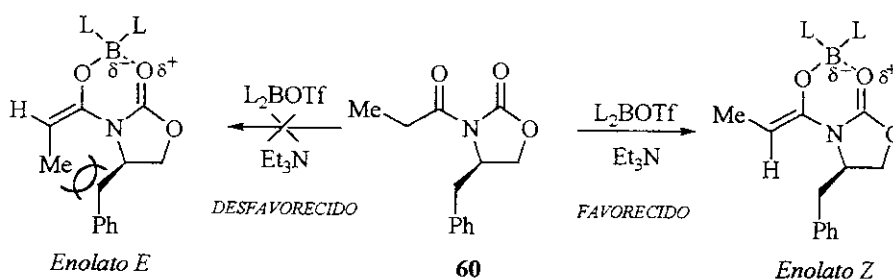


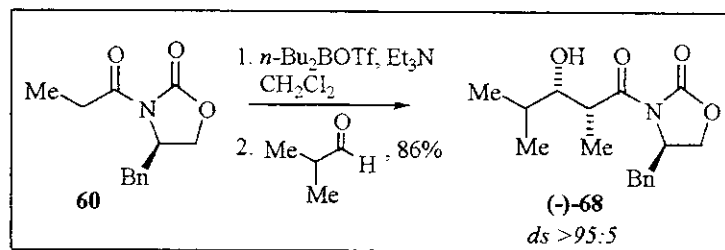
Figura 6. Formação do enolato de boro *Z* da oxazolidinona propionilada.

Tratamento da oxazolidinona propionilada **60** com 1.3 equivalentes de di-*n*-butilboril trifluorometanossulfonato (temperatura entre -5 e -15⁰C) e 1.5 equivalentes de trietilamina forneceu o enolato *Z* *in situ*. A este enolato foram adicionados 2.0 equivalentes de isobutiraldeído, previamente destilado, a -78⁰C, e após 1 hora tratou-se a reação (a 0⁰C) com solução aquosa tampão fosfato pH=7, MeOH e H₂O₂ 30%. Depois da extração com éter etílico seguido de lavagem da fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ e salmoura obteve-se o aldol como um óleo amarelo. Purificação por cromatografia *flash* (Eluente 15% AcOEt/Hexano) forneceu o aduto aldol **68** como um óleo incolor em 86% de rendimento, com seletividade maior que 95:5, confirmada por RMN-¹H (Esquema 20).

Vale salientar que é muito importante o controle da temperatura (abaixo de -5⁰C) durante a adição do *n*-Bu₂BOTf e da amina para formação do enolato, pois, quando a temperatura é elevada a 0⁰C, pode ocorrer

eliminação do auxiliar quiral **67** via ceteno²⁸. Isto foi observado em várias ocasiões em nosso grupo, com adutos aldóis sendo obtidos em rendimentos variáveis.

Esquema 20. Reação Aldólica²⁶.



O aduto **68** foi caracterizado por seus espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C, DEPT, IV, espectrometria de Massas de Alta Resolução e [α]_D apresentando características espectroscópicas condizentes às descritas na literatura para o aduto aldol “Evans-*syn*” enantiomérico (+)-**68**²⁹, como mostrado na tabela a seguir. A atribuição da estereoquímica relativa *syn* em **68** foi baseada na existência de uma correlação bem estabelecida entre as estereoquímicas *syn/anti* e as constantes de acoplamento vicinais dos hidrogênios α e β nos dois centros quirais dos adutos aldol. Adutos contendo substituintes relativamente pouco volumosos nas posições α e β-carbonila dão valores pequenos de *J*_{αβ} (3-5 Hz, como se observa na tabela 6) para diastereoisômeros *syn* e valores grandes (7-10 Hz) para diastereoisômeros *anti*²⁸.

Hidrogênios e carbonos relacionados	Aduto (-)-68		Aduto (+)-68 lit.	
	RMN- ¹ H	RMN- ¹³ C	RMN- ¹ H	RMN- ¹³ C
COCHCH ₃ (centro α-carbonila)	3.97 ppm (qd, <i>J</i> =2.7, 7.0 Hz)	39.6 ppm	3.96 ppm (qd, <i>J</i> =2.6, 7.0 Hz)	39.6 ppm
CHOH (centro β-carbonila)	3.55 ppm (dd, <i>J</i> =2.7, 8.5 Hz)	76.6 ppm	3.54 ppm (dl, <i>J</i> =8.5 Hz)	76.4 ppm

Tabela 6. Comparação entre os resultados obtidos e os disponíveis na literatura para o composto **68**.

Os dibutilboratos de oxazolidinonas propioniladas quirais como **60** fornecem o aduto aldol *syn* com completo estereocontrole, com senso de indução oposto ao previsto para as reações de alquilação análogas^{17a,b}. Nessas alquilações, o metal se coordena à carbonila do anel e ao oxigênio do enolato fixando o sistema fazendo com que o grupo *R* do haleto de alquila seja adicionado pelo lado menos impedido do

²⁸ (a) Hoeskstra, M. S.; Sobieray, D. M.; Schwindt, M. A.; Mulhern, T. A.; Grote, T. M.; Huckabee, B. K.; Hendrickson, V. S.; Franklin, L. C.; Granger, E. J.; Karrick, G. L. *Organic Process Research & Development* **1997**, *1*, 26-38; (b) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.

²⁹ Thornton, E. R.; Nerz-Stormes, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489-2498.

ponto de vista estéreo, oposto ao grupo benzil, fornecendo produtos de alquilação onde a metila proveniente do enolato e o grupo benzil se posicionam sempre do mesmo lado, como mostrado na figura 7.

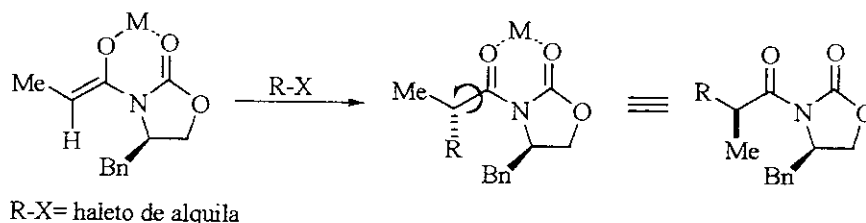
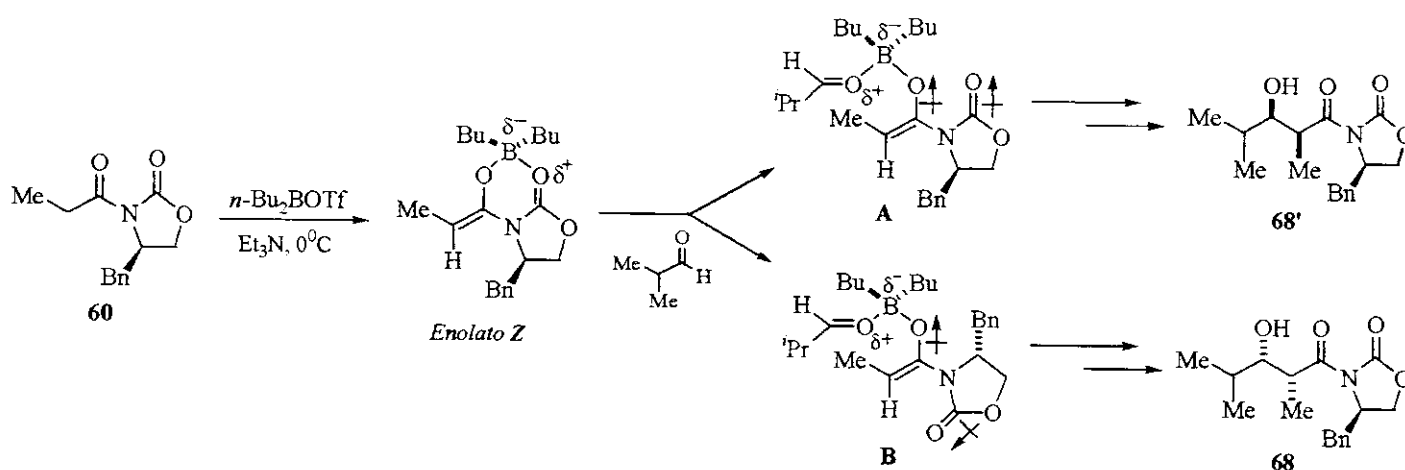


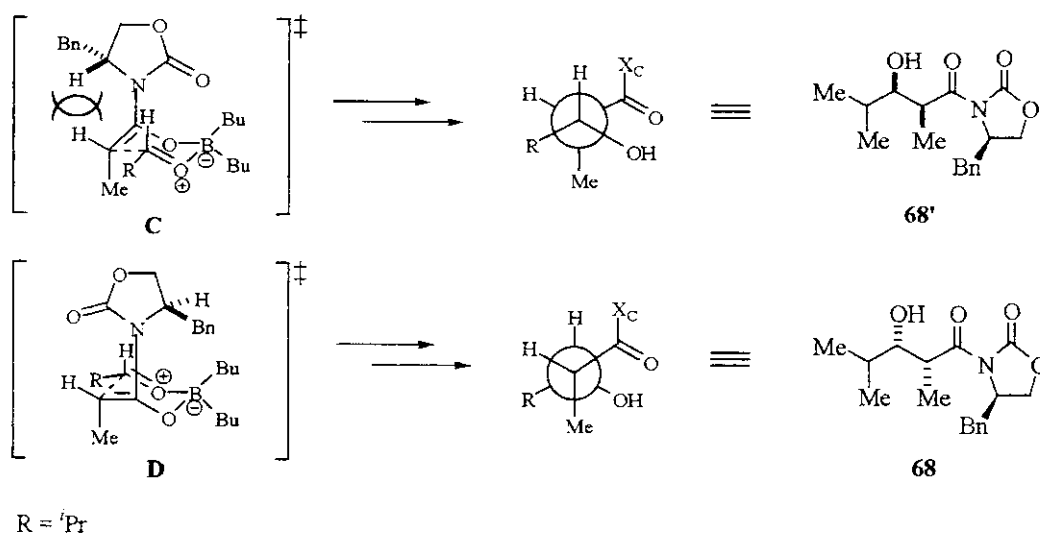
Figura 7. Produtos de alquilação da oxazolidinona propionilada.

As reações aldólicas, no entanto, passam por um estado de transição cíclico quelado do tipo cadeia na qual o boro está coordenado ao átomo de oxigênio do enolato e ao átomo de oxigênio do aldeído. A coordenação do boro no oxigênio do aldeído é fundamental para que a reação ocorra devido à diminuição da energia do LUMO do sistema carbonílico, tornando-o mais reativo. Neste estado de transição, a orientação da carbonila do auxiliar quiral é oposta à do oxigênio do enolato, para minimização dos efeitos de dipolo. Com isto, a conformação **B** é favorecida frente à conformação **A**, levando à formação do diastereoisômero **68**, no qual a metila proveniente do enolato se encontra oposta ao grupo benzil da oxazolidinona (Esquema 21).

Esquema 21. Reação Aldólica com *n*-Bu₂BOTf.



Esta orientação também é favorecida por um efeito de tensão alílica A^{1,3} entre a porção do anel oxazolidinona -CHBnCH₂ e o -H do enolato, desfavorecendo **C** (Esquema 22). O aldeído se aproxima do enolato pela face menos impedida, oposta ao grupo benzil do auxiliar quiral, deixando seu grupo -R (-CH(CH₃)₂) em uma posição pseudo-equatorial como representado em **D**^{17a,b}.

Esquema 22. Estados de transição envolvendo enolatos de boro.

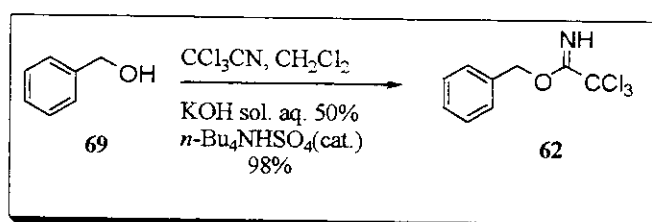
Os parâmetros estéreos influenciam fortemente na formação de estados de transição diastereoisoméricos e, conseqüentemente, na estereoquímica dos produtos obtidos (a geometria do enolato se transfere para o produto em um processo altamente diastereosseletivo). Os dialquilboril enolatos têm se mostrado excelentes na promoção de reações aldólicas altamente seletivas devido à formação de um estado de transição mais compacto frente às alquilações análogas, o que intensifica as interações mais severas no estado de transição (ligações B-O e B-L mais curtas do que as ligações M-O e M-L (M-O: 1.9-2.2 Å, B-O: 1.4-1.5 Å e M-C: 2.0-2.2 Å, B-C: 1.5-1.6 Å; M=Li, MgL, ZnL, AlL₂))³⁰.

A próxima etapa consiste em benzilação do aldol **68** utilizando o tricloroacetimidato de benzila **62**, o qual foi preparado pelo método descrito por Patil³¹, onde o álcool benzílico **69**, em diclorometano, é tratado com 1.2 equivalentes de tricloroacetonitrila em presença de solução aquosa de hidróxido de potássio 50% e quantidade catalítica de hidrogeno sulfato de *n*-tetrabutilamônio, fornecendo o produto **62** em 98% de rendimento (Esquema 23).

Foi observado um alto grau de pureza para o acetimidato **62** (98%) por cromatografia gasosa, assim como por análise do seu espectro de RMN-¹H, sem a necessidade de purificação prévia. Os hidrogênios do -CH₂Ph aparecem como um singlete em 5.38 ppm e o hidrogênio ligado ao nitrogênio aparece como um singlete largo em 8.42 ppm. O composto **62** também foi caracterizado por seus espectros de RMN-¹³C e I.V.

³⁰ Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120-6123.

³¹ Patil, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1481-1484.

Esquema 23. Preparação do tricloroacetimidato de benzila.

Benzilação do aldol **68** em diclorometano/cicloexano, na presença de 1.2 equivalentes de 2,2,2-tricloroacetimidato de benzila **62** e quantidade catalítica de ácido trifluorometanossulfônico (0.4 equivalentes), forneceu o composto **70** em 80% de rendimento após purificação por cromatografia *flash* (Eluente 25% AcOEt/Hexano)³². O aldol benzilado **70** foi caracterizado após análise de seus espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C, DEPT, I.V., Massas de Alta Resolução e $[\alpha]_D$ (Esquema 24).

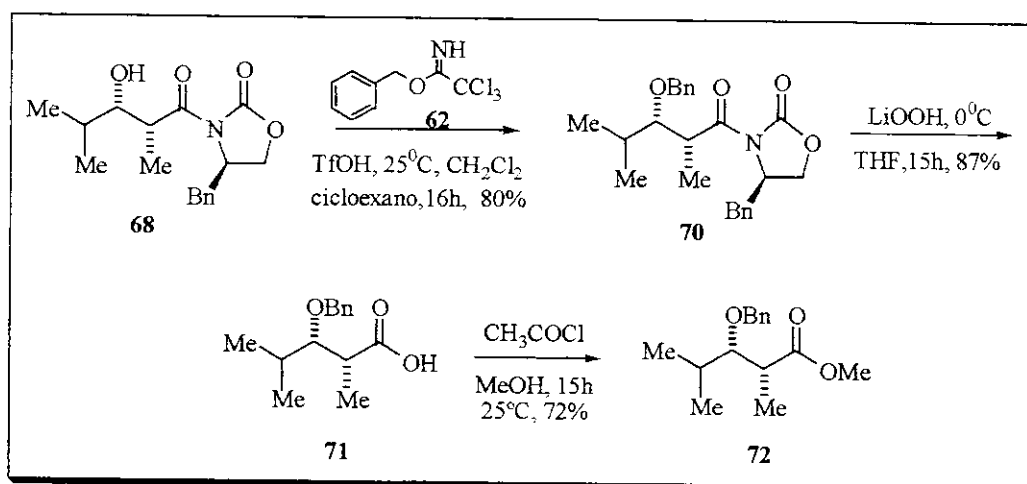
Em seguida, tratamento do aldol protegido **70** em THF, a 0°C, com 6 equivalentes de peróxido de hidrogênio 30% e 2 equivalentes de hidróxido de lítio 0.8 M formou uma solução clara. Após 15 horas de agitação, à temperatura ambiente, uma solução de Na_2SO_3 1.5 M foi adicionada e a mistura resultante extraída com diclorometano (para remover o auxiliar quiral **67**). Posterior acidificação da fase aquosa e extração com acetato de etila forneceu o ácido carboxílico **71** em 87% de rendimento não necessitando de purificação³³. O ácido carboxílico foi caracterizado por seus espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C, DEPT, I.V., Massas de Alta Resolução e $[\alpha]_D$. No espectro de RMN-¹H observou-se o sinal do hidrogênio ácido (HO-CO) em 10.29 ppm como um singlete largo; os hidrogênios aromáticos aparecem em 7.23 ppm como um multiplete.

O ácido **71** sofreu esterificação após sua adição a uma solução de cloreto de acetila em metanol (HCl 3% formado *in situ*) (Esquema 24). Após 15 horas de agitação à temperatura ambiente e posterior purificação por cromatografia *flash* (Eluente 5% AcOEt/Hexano) obteve-se o éster **72** em 72% de rendimento³⁴. O composto obtido foi caracterizado por seus espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C, I.V., Espectrometria de Massas de Alta Resolução e $[\alpha]_D$. O espectro de RMN-¹H apresentou um singlete em 3.62 ppm referente aos hidrogênios da metila do éster. O espectro de RMN-¹³C apresentou o sinal do carbono da metoxila em 51.57 ppm.

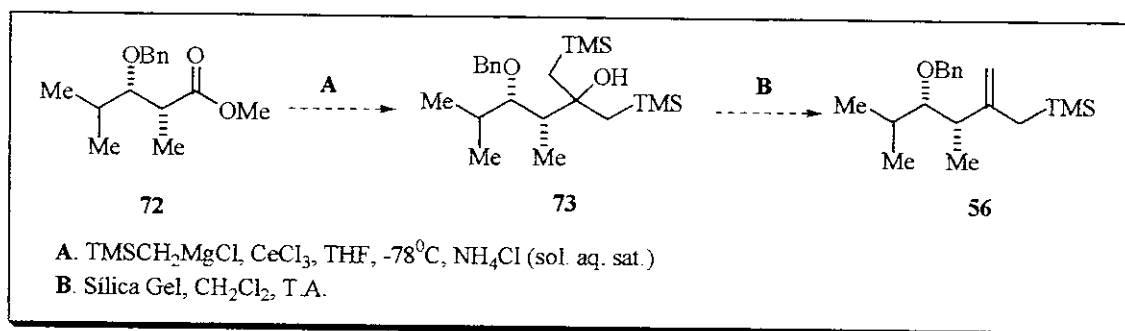
³² Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. C. S. Chem. Commun.* **1981**, 1240-1241.

³³ Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6141-6144.

³⁴ Mori, K.; Takigawa, T.; Matsuo, T. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 35, 933-940.

Esquema 24. Preparação do éster 72.

As diversas tentativas de preparação do alilsilano **56** foram feitas utilizando-se pequena modificação do procedimento descrito por Bunnelle e Narayanan³⁵. O tratamento do éster **72** com cloreto de metiltrimetilsililmagnésio na presença de cloreto de cério III em THF, a -78°C, deveria fornecer o carbinol **73** após o tratamento da reação com solução saturada de cloreto de amônio. Posterior olefinação de Peterson com sílica-gel em CH₂Cl₂ deveria conduzir ao alilsilano **56**, segundo esquema 25³⁵.

Esquema 25. Tentativa de preparação do Alilsilano 56.

No entanto, tratamento do éster **72** com cloreto de metiltrimetilsililmagnésio na presença de cloreto de cério III em THF a -78°C, utilizando-se diferentes proporções desses reagentes, não conduziu ao alilsilano desejado, conforme apresentado na tabela 7 a seguir, recuperando-se apenas o éster de partida.

³⁵ Narayanan, B. A.; Bunnelle, W. H. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 6261-6264.

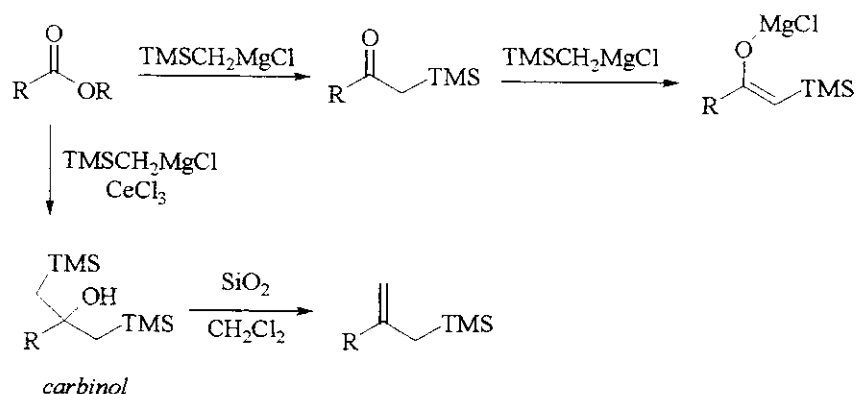
	TMSCH ₂ MgCl (eq.)	CeCl ₃ (eq.)	Composto 56
Tentativa 1	3	5	-
Tentativa 2	5	5	-
Tentativa 3	15	15	-

Tabela 7. Tentativas de obtenção do alilsilano 56.

Os alilsilanos constituem um dos grupos de reagentes organometálicos mais importantes que possibilitam o controle da estereoquímica em sistemas acíclicos. Estes reagentes podem ser obtidos pela reação de ésteres com reagentes de Grignard α -silil substituídos, no entanto, o rendimento da reação é baixo devido à enolização preferida cineticamente do intermediário α -sililcetona em detrimento da adição do segundo equivalente do reagente de Grignard (Esquema 26) ³³.

Em 1987, Bunelle e Narayanan resolveram este problema pré-misturando o reagente de Grignard α -sililado com cloreto de cério anidro ³⁶. O rendimento de alilsilano aumentou grandemente devido à supressão do processo de enolização. O reagente de cério gerado a partir do CeCl₃ e do reagente de Grignard reage com o éster fornecendo o carbinol, como mostra o esquema abaixo. Tratamento do carbinol com sílica gel e diclorometano (olefinação de Peterson ³⁷) conduz ao alilsilano em bons rendimentos (~70%) ^{35, 38}.

Esquema 26. Adição do Reagente de Grignard a um éster.



Devido às dificuldades encontradas na obtenção do composto 56 utilizando-se o éster 72, testamos uma rota alternativa visando a obtenção de uma sililcetona partindo-se da amida de Weinreb 74, conforme será mostrado a seguir. Propôs-se essa rota baseando-se no fato de uma cetona ser mais reativa do que um éster frente a um nucleófilo, como um reagente de Grignard ou um alquil lítio ³⁹.

³⁶ Sobre o uso de cloreto de cério ver: Liu, H. J.; Shia, K. S.; Shang, X.; Zhu, B. Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3803-3830.

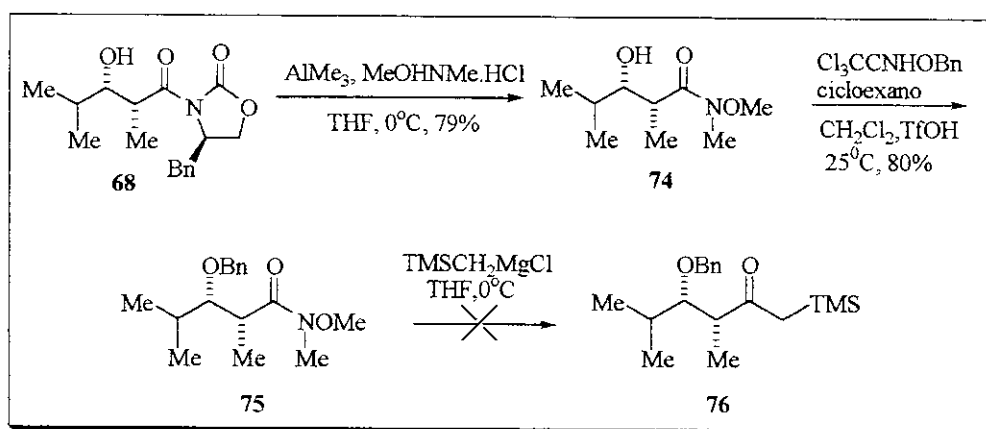
³⁷ Staden F. V.; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195-200.

³⁸ Anderson, M. B.; Fuchs, P. L. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 621-635.

³⁹ Streitwieser, A.; Heathcock, C. H.; Kosower, E. M.; *Introduction to Organic Chemistry*, **1992**, 4th ed., 519-522.

A uma suspensão em agitação de 4 equivalentes de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina com 4 equivalentes de trimetilalumínio 2M em tolueno, a -15°C em THF, foi adicionado 1 equivalente do aldol **68** em THF e a mistura foi agitada por 4 horas a 0°C ⁴⁰. Tratamento da reação com uma mistura de CH_2Cl_2 e HCl 0.5 M, seguido de extração com diclorometano e recristalização do auxiliar quiral **67** removido da molécula (com solução 30% AcOEt/Hexano), forneceu um resíduo, o qual foi purificado por cromatografia *flash* conduzindo à amida **74** em 79% de rendimento. Foi recuperado cerca de 70% do auxiliar quiral **67** removido do aldol **68** (Esquema 27). O composto **74** foi caracterizado por espectroscopia de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , DEPT, I.V., Massas de Alta Resolução e $[\alpha]_{\text{D}}$. O espectro de RMN- ^1H mostrou picos característicos da amida de Weinreb em 3.70 ppm para a metoxila e em 3.19 ppm para a metila ligada ao nitrogênio, ambos como singletos.

Esquema 27. Primeira tentativa de obtenção da sililcetona **76**.



A próxima etapa envolveu proteção da amida de Weinreb com o grupo benzil ³². Tratamento da amida **74**, em CH_2Cl_2 , com 1.1 equivalente de 2,2,2-tricloroacetimidato de benzila em cicloexano, seguido da adição de 0.4 equivalentes de ácido trifílico promoveu a formação de um precipitado branco (tricloroacetamida) ao longo da reação que se seguiu em 16 horas de agitação à temperatura ambiente. Este precipitado foi decantado e lavado com hexano. A fase orgânica foi extraída com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e salmoura. Após concentração o resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* obtendo-se um óleo amarelo claro em 80% de rendimento. O composto **75** foi caracterizado por seus espectros de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , DEPT, I.V., Massas de Alta Resolução e $[\alpha]_{\text{D}}$.

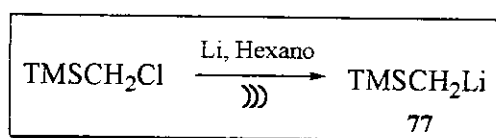
Com a amida de Weinreb protegida **75** vários testes foram realizados na tentativa de se obter a silicetona **76**. Assim, o composto **75** em THF foi tratado, a 0°C , com uma solução 1.0 M do reagente de Grignard. Após agitação à temperatura ambiente por 20 horas não se observou mudança significativa na

⁴⁰ a) Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* 1977, 48, 4171-4174. b) Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* 1982, 989-993.

reação, a qual foi acompanhada por CG e cromatografia em camada delgada (CCD). Dessa forma, o excedente de reagente de Grignard foi consumido pela adição de solução de NH_4Cl . A reação foi tratada e extraída com éter. Após purificação recuperou-se somente o material de partida (Esquema 27).

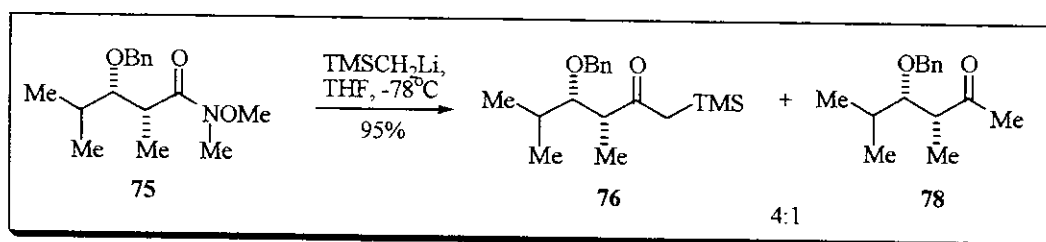
Propôs-se, então, a utilização de um composto mais reativo do que um reagente de Grignard, o alquil lítio 77. Pequenas porções de lítio metálico (4.6 equivalentes) foram lavadas rapidamente em MeOH e hexano seco, pesadas e colocadas num balão, sob atmosfera inerte ⁴¹. Ao metal adicionou-se 1 equivalente de clorometiltrimetilsilano previamente destilado e a reação foi agitada em ultra-som por um período de 7 horas ⁴². A solução contendo o composto 77 apresentou cor púrpura, sendo imediatamente adicionada na reação.

Esquema 28. Preparação do alquil lítio 77.



Adição do alquil lítio 77 (cerca de 5 equivalentes), gota a gota, a uma solução da amida 75 em THF, a -78°C , forneceu o composto 76 após 20 minutos de agitação. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa, onde se observou total consumo do material de partida e formação de uma mistura de dois compostos, na proporção de 4:1. A reação foi tratada com solução de NH_4Cl e extraída com diclorometano, obtendo-se 95% de rendimento bruto. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* e caracterizado por RMN- ^1H onde se constatou uma mistura dos produtos 76 (maior proporção) e 78 (menor proporção). No espectro de RMN- ^1H observa-se em 0.13 ppm um singlete característico das metilas do grupo TMS, com integração para 9 hidrogênios; em 2.25 e 2.44 ppm observam-se dois dubletos referentes aos hidrogênios do $-\text{CH}_2\text{TMS}$, que são imprescindíveis para caracterização do composto 76. O composto 78 foi caracterizado por seus espectros de RMN- ^1H e I. V.

Esquema 29. Formação da sililcetona 76 utilizando o alquil lítio 77 ⁴³.



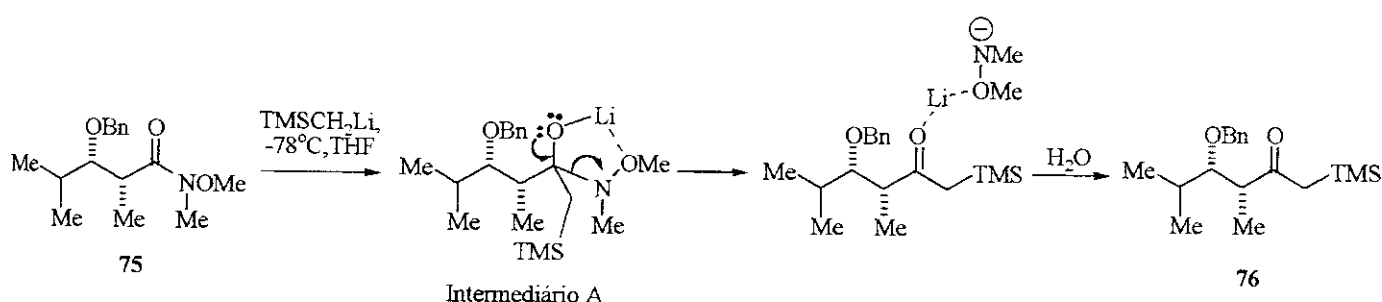
⁴¹ Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A.; Parker, D. J. *Org. Chem.* **1984**, *49*, 3928-3938.

⁴² Luche, J. L.; Damiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7926-7927.

⁴³ Shimizu, S.; Nakamura, S.; Nakada, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13363-13408.

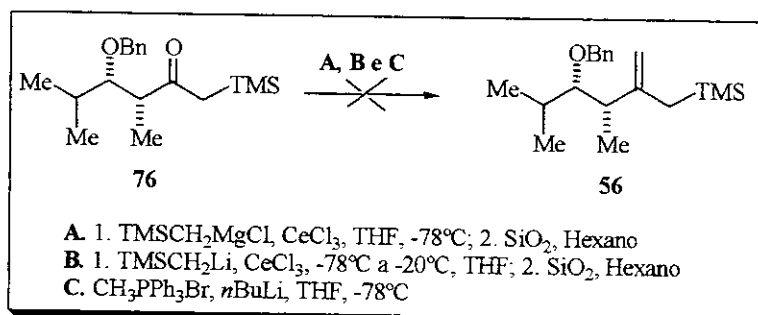
As amidas de Weinreb possuem uma característica importantíssima nessa reação; os oxigênios da carbonila e da metoxila possibilitam a formação de um complexo com o íon metálico presente na reação (Li^+). Este intermediário **A** (como mostrado no esquema 30, abaixo) não permite que o alquil lítio excedente (ou seja, o 2^o eq. do reagente) reaja com a sililcetona formada levando ao álcool terciário **73** (Esquema 25)⁴⁴. As transformações que se dão após a formação do intermediário **A** decorrem durante o tratamento da reação.

Esquema 30. Mecanismo de formação da sililcetona **76**.



Dessa forma, com a sililcetona obtida iniciaram-se novos testes para se obter o alilsilano de interesse **56**. Na tentativa **A** (Esquema 31) tratamento da sililcetona **76** com cloreto de metiltrimetilsililmagnésio e CeCl_3 em THF não forneceu o alilsilano desejado. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa onde se observou que o pico referente ao material de partida diminuía (em $t_r = 5.3$ min.) enquanto outro pico com $t_r = 5.0$ min. aumentava. Vale salientar que este tempo de retenção é idêntico ao da metilcetona **78** e a formação desse composto na reação foi comprovada por RMN- ^1H , onde ficou evidente que não houve complexação do Cério com o oxigênio da carbonila do composto **76** para o ataque do Grignard; só houve protodessililação, e por isso a reação foi tão lenta (cerca de 40 horas).

Esquema 31. Últimas tentativas de preparação do composto **56**.



⁴⁴ Hoye, T. R.; Zhao, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 169-171.

Nova tentativa de se preparar o alilsilano **56** foi realizada utilizando-se o alquil lítio **77**, que é mais reativo do que o respectivo reagente de Grignard (Tentativa **B**). Tratamento da sililcetona **76** com o alquil lítio **77** em THF, na presença de CeCl_3 não forneceu o composto **56**. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa e após 40 horas observou-se apenas conversão para a metilcetona **78** (Esquema **31**).

Uma última tentativa de se preparar o composto **56** foi realizada utilizando-se olefinação desenvolvida por Wittig (Tentativa **C**)⁴⁵. A uma suspensão de brometo de metiltrifenilfosfônio em THF foram adicionados *n*-butil lítio e o composto **76**, a -78°C . A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa e durante 20 horas se observou o consumo do material de partida. Após tratamento da reação outro cromatograma foi feito observando-se um pico intenso em 5.03 min., que é o mesmo tempo de retenção da metilcetona **78**. Acredita-se, então, que o composto **76** tenha sofrido protodessililação durante ou no tratamento da reação, não sendo possível a obtenção do alilsilano **56** (Esquema **31**).

Vê-se, dessa forma, que a obtenção do alilsilano **56** não é tão simples como se pensava, porque tanto o composto **72** quanto o **76** são substratos com acentuado impedimento estéreo, o que pode estar dificultando a aproximação do nucleófilo. Salientamos que algumas tentativas de preparo de um alilsilano análogo ao composto **56** foram realizadas por outra pessoa deste grupo de pesquisa utilizando um éster também análogo ao composto **72** (com um grupo metil ao invés de um isopropil) e o alquil lítio **77**, todavia não obtendo o resultado desejado, mesmo sendo o substrato de menor impedimento do ponto de vista estéreo. Devido a estes problemas optou-se por trabalhar na síntese do fragmento *C9-C21* das Oscilatoxinas utilizando reações de aldol envolvendo metilcetonas sem utilizar, portanto, reações que envolvam acoplamentos com alilsilanos.

4.2. Obtenção de metilcetonas com diferentes grupos protetores.

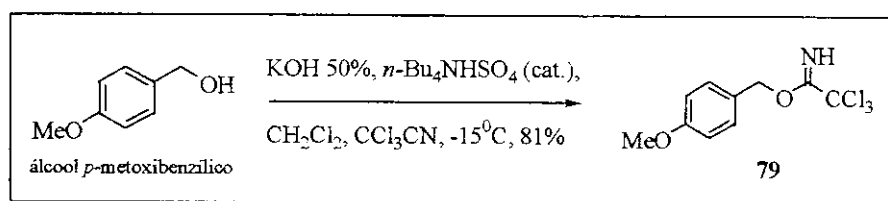
Nesta parte do trabalho pretendíamos obter duas metilcetonas contendo os carbonos *C9-C14* do fragmento desejado das Oscilatoxinas, porém, com dois grupos protetores diferentes; um protetor de silício (o TBS, que é bastante volumoso) e um protetor cíclico (acetal de PMB, o qual torna o sistema mais rígido). Era nossa intenção com isso investigar a influência desses grupos nas seletividades de reações aldólicas verificando se essas metilcetonas revelam alguma preferência facial na adição ao aldeído aquiral **50a**.

A rota alternativa escolhida para a síntese do fragmento em questão inicia-se com a proteção do (*S*)-metil-3-hidroxi-metilpropionato **22**, disponível comercialmente, com acetimidato de *p*-metoxibenzila **79**. Para obtenção do reagente **79**, álcool *p*-metoxibenzílico em diclorometano foi tratado, a -15°C , com solução aquosa 50% de KOH e catalisador de transferência de fase hidrogeno sulfato de *n*-tetrabutilamônio. Tricloroacetoneitrila foi então adicionada, gota a gota, e a solução foi agitada por 30 minutos, levada à temperatura ambiente, e agitada por mais 1.5 horas. Extração da reação com diclorometano e concentração

⁴⁵ Luly, J. R.; Dellaria, J. F.; Plattner, J. J.; Soderquist, J. L.; Yi, N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1487-1492.

da mesma em rotaevaporador, com posterior filtração em celite, conduziu ao acetimidato **79** em 81% de rendimento e 89% de grau de pureza, observado por cromatografia gasosa (esquema **32**). O composto obtido foi posteriormente utilizado sem prévia purificação na reação de proteção do composto **22**, sendo purificado apenas para caracterização, a qual se deu por seus espectros de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , DEPT e I.V.

Esquema 32. Formação do Acetimidato de PMB **79**.



Ao hidróxi-éster quiral **22**, em diclorometano, foi adicionado acetimidato de *p*-metoxibenzila **79** e quantidade catalítica de ácido canforsulfônico permanecendo a solução em agitação, à temperatura ambiente, por 18 horas (Esquema **33**). Após este período a reação foi diluída em éter e lavada com solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio, água e salmoura. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (eluente 5% AcOEt/Hexano) obtendo-se um óleo incolor, em 99% de rendimento ⁴⁶. O composto **80** foi caracterizado por seus espectros de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , DEPT, I.V., Massas de Alta Resolução e $[\alpha]_D$ ⁴⁷.

Em seguida, a uma solução do éster protegido **80** em THF foram adicionados 1.56 equivalentes de LiAlH₄ à temperatura ambiente. Após 18 horas de agitação e posterior tratamento da reação obteve-se um resíduo cuja purificação por cromatografia em coluna (Eluente 25% AcOEt/Hexano) conduziu ao álcool **81** em 80% de rendimento (Esquema **33**). O composto **81** foi caracterizado por seus espectros de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , DEPT, I.V., Massas de Alta Resolução e $[\alpha]_D$ (encontrado: -14.8 (*c* 1.15, CHCl₃); literatura: -18.7 (*c* 1.14, CHCl₃) ⁴⁷).

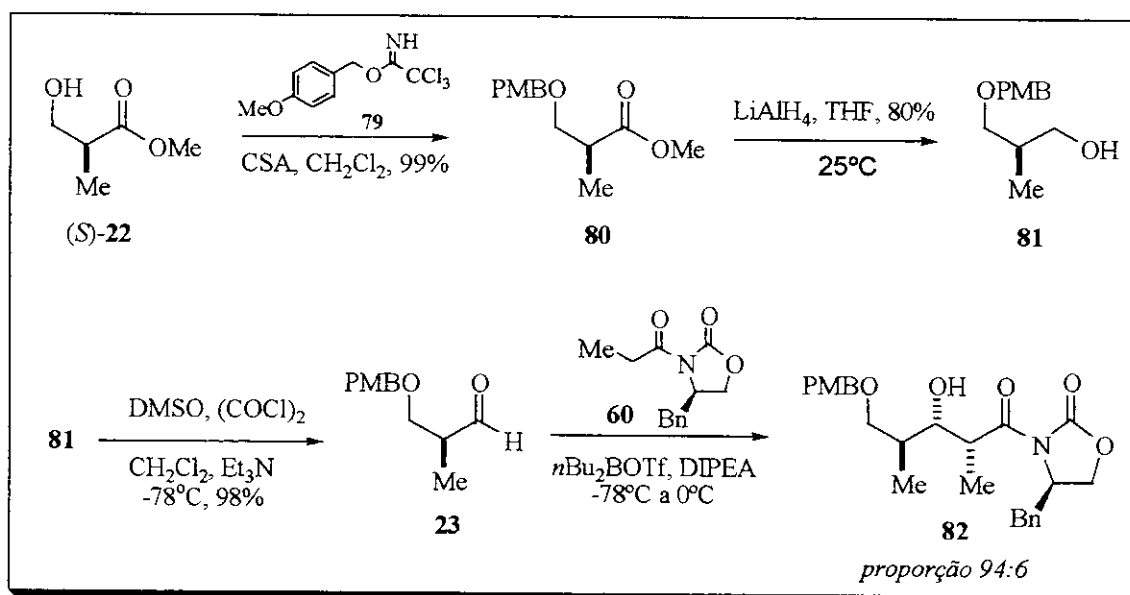
O aldeído **23** foi obtido através da oxidação do álcool **81** nas condições de Swern ^{17e}: a uma solução de 1.3 equivalentes de cloreto de oxalila em diclorometano, a -78°C, foram adicionados 2.6 equivalentes de dimetilsulfóxido, gota a gota. Após 30 minutos em agitação adicionou-se o álcool **81** em diclorometano permanecendo em agitação por mais 30 minutos. Em seguida, 5.0 equivalentes de trietilamina foram adicionados na reação, gota a gota, e a suspensão foi levada a zero graus permanecendo em agitação por mais uma hora e meia. A reação foi levada à temperatura ambiente, diluída em éter etílico e tratada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio, extraída com éter etílico e salmoura, seca com MgSO₄ e concentrada em rotaevaporador (Esquema **33**). O produto foi obtido em 98% de rendimento bruto e usado

⁴⁶ Smith, A. B., III; Qiu, Y.; Jones, D. R.; Kobayashi, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 12011-12012.

⁴⁷ Thomas, E. J.; Whitehead, J. W. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1989**, 507-518.

em seguida sem purificação prévia, sendo apenas purificado rapidamente para se fazer as devidas caracterizações (cromatografia em coluna *flash*, 10% AcOEt/Hexano) por seus espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C, DEPT, I.V. e Massas de Alta Resolução.

Esquema 33. Obtenção do aldol **82**.



O aldol **82** foi obtido através da reação aldólica entre o aldeído **23** e a oxazolidinona **60**. A uma solução em agitação de 1.3 equivalentes da oxazolidinona quiral **60** em diclorometano, a -5°C, foram adicionados 1.5 equivalentes de dibutiborotri-flato, seguido da adição de 1.7 equivalentes de DIPEA. A reação foi levada a -78°C e 1.0 equivalente do aldeído em solução 1 M de CH₂Cl₂ foi adicionado vagarosamente. A solução permaneceu em agitação nesta temperatura durante 20 minutos e 3 horas a 0°C, onde foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. A reação foi tratada com solução tampão fosfato pH=7, metanol e solução 2:1 de metanol e H₂O₂ 30%, a 0°C, permanecendo em agitação durante uma hora nesta temperatura. A mistura foi concentrada em rotaevaporador, extraída com éter etílico e lavada com solução 5% de bicarbonato de sódio e salmoura, seca com sulfato de magnésio e concentrada em rotaevaporador. O composto obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (Eluente 15% AcOEt/Hexano) obtendo-se um óleo bastante viscoso incolor como uma mistura diastereoisomérica de 79:21, confirmada por RMN-¹H.

Várias tentativas de se otimizar a reação entre o aldeído **23** e o auxiliar quiral **60** foram feitas com a finalidade de se melhorar a proporção diastereoisomérica obtida na reação, visto que na literatura é reportada a obtenção de apenas um diastereoisômero para o enantiômero deste mesmo substrato^{46,48}. No

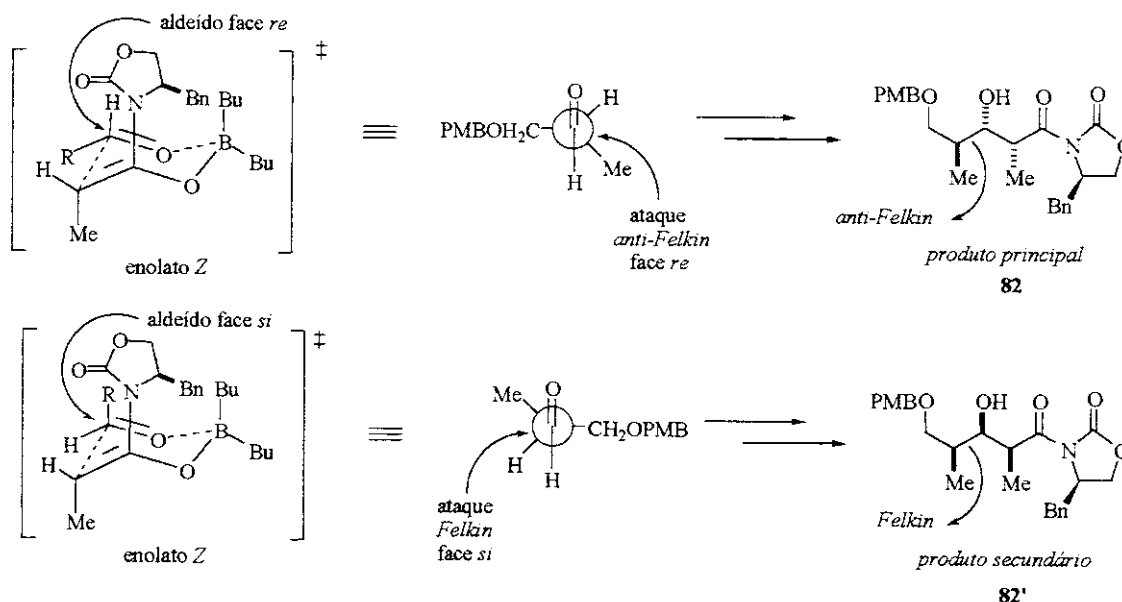
⁴⁸ Smith, A. B., III; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Kaufman, M. D.; Qiu, Y.; Arimoto, H.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654-8664.

entanto, Walkup também teve dificuldades em obter boas diastereosseletividades nesta mesma reação utilizando o auxiliar **60**, só obtendo um único produto quando passou a utilizar um auxiliar quiral análogo (ver página 8, ref. **15d**).

Obteve-se uma considerável melhora na seletividade da reação, de 79:21 para uma proporção de 94:6 em favor do aduto aldol **82**, utilizando-se 1.0 equivalente do auxiliar **60** e 1.3 equivalentes do aldeído **23**. Dessa forma, o composto **82** foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia, sendo que, em etapas posteriores verificou-se também que é possível separar a mistura diastereoisomérica por cromatografia em coluna. O aldol **82** obtido foi caracterizado por seus espectros de RMN- ^1H e I.V.

Nesta reação aldólica, a quiralidade do auxiliar é efetiva no controle da estereosseletividade da reação, sobrepondo a preferência facial do aldeído pela adição *Felkin* e levando ao produto resultante de um ataque *anti-Felkin*, pois mantém o grupo “R” do aldeído em posição pseudo-equatorial, distante do resíduo oxazolidinona do auxiliar quiral (Esquema 34). O ataque *anti-Felkin* é preferencial para enolatos-(Z), através de estados de transição na qual interações do tipo 1,3-*syn*-pentano estão ausentes^{17a,49}. Neste caso, como os elementos de controle (aldeído e auxiliar quiral) presentes na reação aldólica duplamente assimétrica exibem preferências diastereofaciais opostas na indução, a reação é dita *mismatched*. Salientamos, no entanto, que mesmo sendo *mismatched*, a reação é seletiva, com o auxiliar quiral exercendo controle predominante.

Esquema 34. Modelo de estado de transição que leva ao aduto aldol **82**.

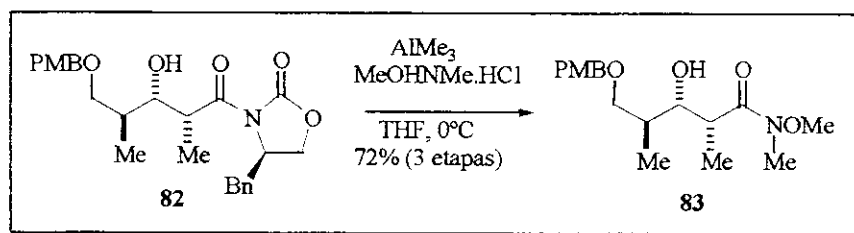


As stereoquímicas relativas dos adutos aldóis **82** e **82'** formados nesta reação foram determinadas em etapa posterior e serão discutidas na ocasião.

⁴⁹ (a) Heathcock, C. H. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic: New York, 1983; Vol. 3, Chapter 2, 111-212; (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. J. *Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1047-1049.

Transamidação do aduto aldol **82** utilizando-se 3.0 equivalentes de hidrocloreto da *N,O*-dimetilhidroxilamina em suspensão de THF, a 0°C, e 3.05 equivalentes de trimetilalumínio conduziu à amida **83** após 3.5 h de reação em 72% de rendimento referente às três etapas, as quais são: obtenção do aldeído **23** a partir do álcool **81**; reação aldol entre a oxazolidinona propionilada **60** e o aldeído **23** conduzindo ao aduto **82** e transamidação deste que conduziu à amida **83** (Esquema 35). O rendimento obtido corresponde, em média, a cerca de 89% para cada uma das etapas isoladas. Vale salientar que o auxiliar quiral **67** removido da molécula foi recuperado por recristalização e o restante do material foi purificado por coluna cromatográfica. O composto **83** foi obtido como um óleo incolor e caracterizado por seus espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C, I.V., Massas de Alta Resolução e $[\alpha]_D$. O espectro de RMN-¹H mostrou ainda a presença de mistura diastereoisomérica, pois nesta etapa não foi possível separação completa por cromatografia. Estávamos trabalhando inicialmente com a mistura 79:21 dos aldóis e apenas mais ao final do trabalho conseguimos melhorar a seletividade na reação de aldol, como descrito na página 34, esquema 33.

Esquema 35. Preparação da amida de Weinreb **83**.



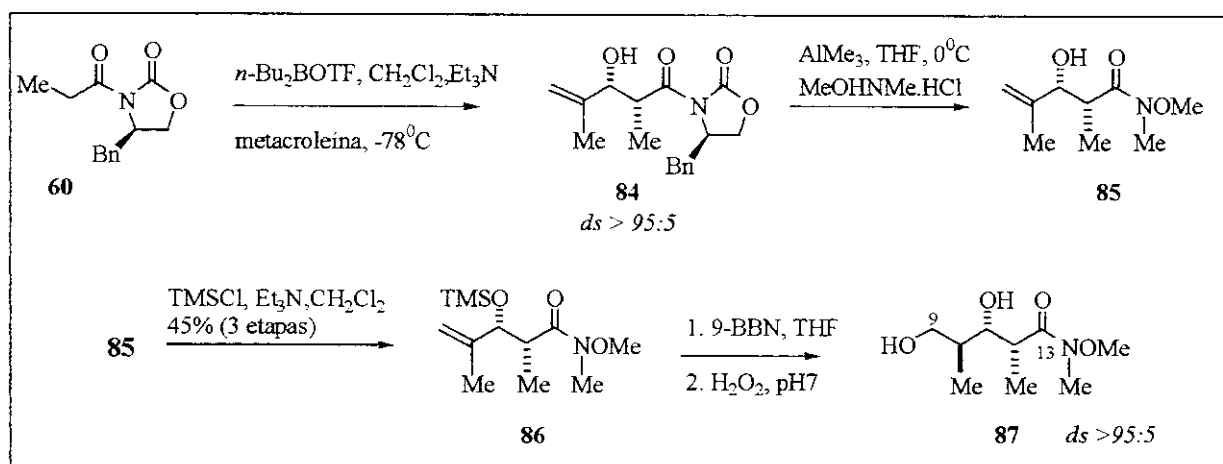
Devido à seletividade não satisfatória obtida inicialmente na reação que gerou o aduto **82** começou-se investigar rota alternativa para obtenção da amida **83**. Essa nova rota inicia-se com a reação aldol entre a oxazolidinona propionilada **60** e o aldeído metacroleína, disponível comercialmente⁵⁰. Após 3 horas de reação fez-se o tratamento oxidativo com solução 2:1 de $\text{MeOH:H}_2\text{O}_2$, conduzindo ao aldol **84**. O bruto da reação foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia, todavia, pequena parte foi purificada por cromatografia em coluna *flash*, utilizando-se como eluente uma solução 30% de AcOEt/Hexano , obtendo-se o aldol **84** na forma de um sólido branco, o qual apresentou ponto de fusão na faixa de 57-59°C, sendo caracterizado por seus espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C, I.V., Massas de Alta Resolução e $[\alpha]_D$. O espectro de RMN-¹H mostrou uma seletividade excelente na reação, maior que 95:5 (Esquema 36).

A próxima etapa envolveu a retirada do auxiliar quiral utilizando-se 3 equivalentes de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina e 3.05 equivalentes de trimetilalumínio em solução 2M de tolueno, conduzindo à amida **85** (Esquema 36)⁴⁰. O auxiliar quiral **67** retirado foi recristalizado com solução 30% de

⁵⁰ Evans, D. A.; Fitch, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 454-455.

AcOEt/Hexano e o restante do material foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia sendo uma pequena parte separada e purificada por cromatografia em coluna *flash*, utilizando-se como eluente solução 35% de AcOEt/Hexano. O composto **85** obtido se apresentou como um sólido branco, com ponto de fusão determinado na faixa de 76-78^oC. A amida **85** foi ainda caracterizada pela análise de seus espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C, I.V., Massas de Alta Resolução e [α]_D.

Esquema 36. Rota alternativa que conduziu à amida **87**.



Tratamento da amida **85** em diclorometano com trietilamina e cloreto de trimetilsilila, a 0^oC e agitação de 45 minutos à temperatura ambiente, conduziu a um resíduo, o qual foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (15% AcOEt/Hexano) fornecendo o composto **86** como um óleo incolor, em 45% de rendimento referente às três etapas: reação de aldol entre a oxazolidinona propionilada **60** e metacroleína, retirada do auxiliar quiral para fornecer a amida **85** e proteção da hidroxila com TMSCl fornecendo o composto **86** (Esquema 36). Thomas R. Hoyer e *col.* observaram que quando se utiliza o protetor trimetilsilil, como no composto **86**, obtém-se somente um produto na etapa de hidroboração, que é a etapa posterior, análogo ao composto **87** (Esquema 36)⁴⁴. Devido a estes resultados reportados na literatura decidiu-se, então, utilizar este mesmo grupo protetor.

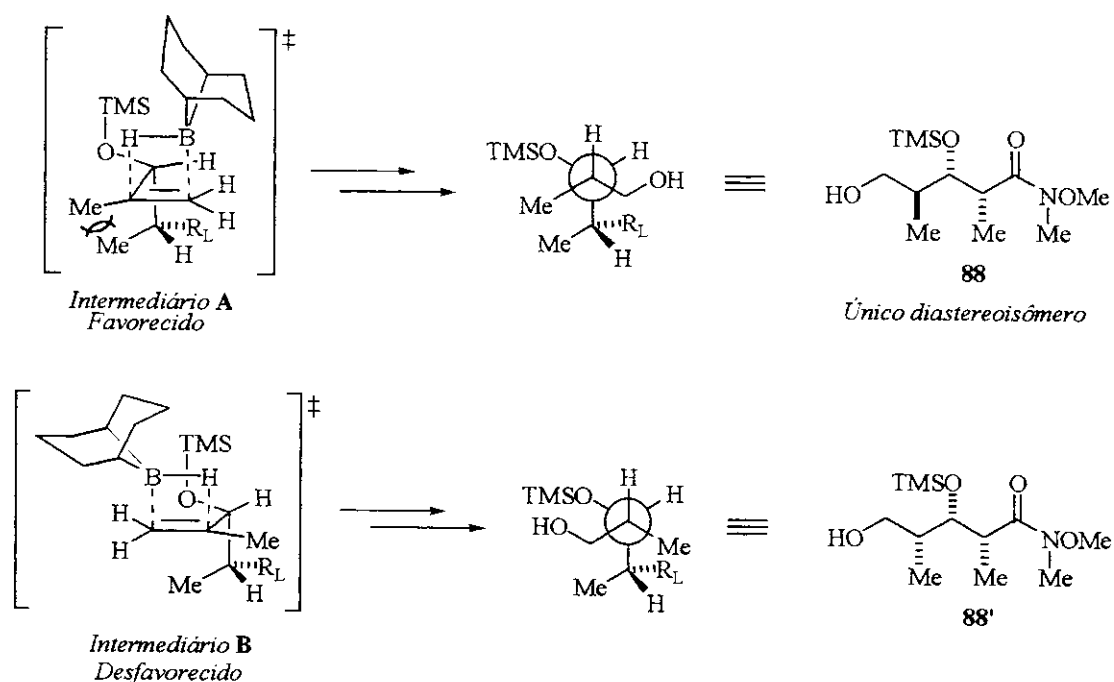
A próxima etapa envolve a construção do centro C10 utilizando-se hidroboração (Esquema 36). A uma solução da olefina **86** em THF, a -78^oC, três equivalentes de 9-BBN (solução 0.5 M em THF) foram adicionados e a reação foi deixada em agitação à temperatura ambiente sendo acompanhada por cromatografia gasosa⁵¹. Após 3.5 horas de reação observou-se consumo total do material de partida **86**. Após tratamento oxidativo da reação o composto obtido foi analisado por RMN-¹H e observou-se a

⁵¹ a) Midland, M. M.; Kwon, Y. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3725-3725. b) Still, W. C.; Barrish, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2487-2489.

ausência do protetor TMS, o que nos levou a concluir que o composto obtido foi o diol **87**, proveniente de desproteção do grupo TMS, com excelente diastereosseletividade (>95:5).

Nesta reação, o que direciona a formação preferencial de **87** é a posição do grupo protetor TMS com relação à borana (9-BBN). Como se observa no esquema 37, a seguir, o estado de transição que conduz ao produto de hidroboração mais favorecido **88** dispõe o grupo TMS e a borana em lados opostos. O estado de transição menos favorecido posiciona estes grupos do mesmo lado causando grande impedimento estérico, desfavorecendo a formação da amida **88'**. O impedimento estérico que o intermediário **A** possui tendo duas metilas próximas é ainda mais aceitável do que o impedimento que se observa no intermediário **B**⁵². Como resultado, obtém-se principalmente o composto **88** que contém três centros estereogênicos com estereoquímica relativa 1,2-*syn* (proveniente da reação aldólica que gerou o composto **84**) e 1,3-*anti*. É válido reforçar que neste caso obtêve-se o composto **87**, sem o grupo protetor TMS.

Esquema 37. Estados de transição que conduzem aos produtos de hidroboração.



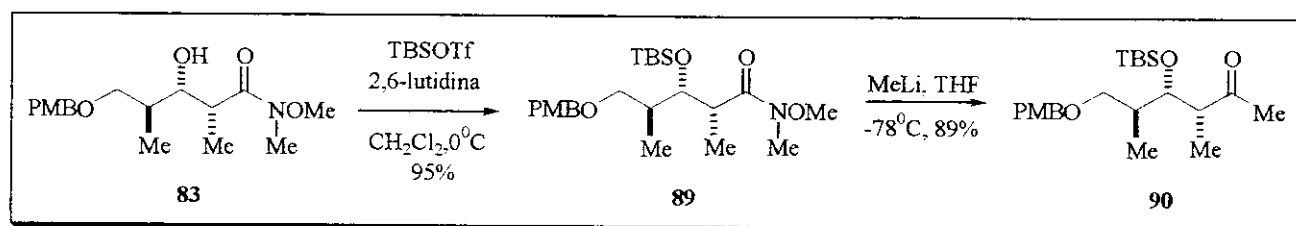
Para obtenção da metilcetona de cadeia aberta **90** a amida **83** foi protegida, a 0°C, utilizando-se TBSOTf na presença de 2,6-lutidina obtendo-se o composto **89** em 95% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna (Esquema 38). O composto foi caracterizado por RMN-¹H e I.V.

⁵² Evans, D. A.; Ratz, A. M.; Huff, B. E.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448-3467.

Em seguida, a amida protegida **89** foi tratada com MeLi, a -78°C , sendo que em apenas 30 minutos de reação, nesta temperatura, todo o material de partida havia sido consumido. Após o tratamento da reação e purificação por cromatografia em coluna obteve-se a metilcetona **90** em 89% de rendimento, a qual também foi caracterizada por seus espectros de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , DEPT, I.V., Massas de Alta Resolução e $[\alpha]_{\text{D}}$. O espectro de RMN- ^1H mostrou em 2.12 ppm um singlete característico da metila da cetona formada, com integração para 3 hidrogênios.

Na etapa de obtenção da amida de Weinreb **83** foi possível separar um pouco dos dois diastereoisômeros obtidos (compostos **82** e **82'**) para se fazer as reações seguintes sem mistura diastereoisomérica, no entanto, foram necessárias diversas colunas cromatográficas, o que dispensou muita mão de obra. Verificamos, posteriormente, que na etapa de obtenção da metilcetona cíclica **53** foi possível separar os diastereoisômeros com muito mais facilidade (Esquema 39).

Esquema 38. Obtenção da metilcetona **90** ⁴³.



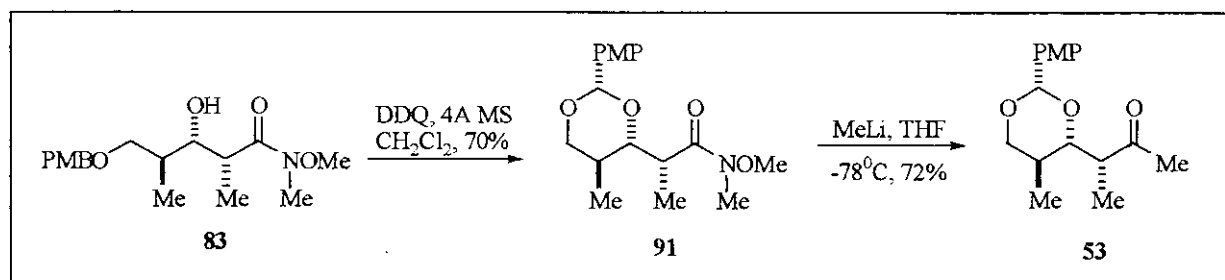
O outro grupo protetor escolhido para a amida **83** foi o acetal de PMB que forma uma estrutura cíclica e, portanto, mais rígida do que o sistema anterior que utiliza um protetor de silício, deixando o composto com um menor grau de liberdade. Tendo em vista as características particulares de cada grupo protetor pretendíamos investigar sua influência na indução assimétrica em reações aldólicas envolvendo as metilcetonas **90** e **53** e o aldeído **50a**.

A amida **91** protegida com o benzilideno acetal foi obtida pelo tratamento do composto **83** com DDQ, na presença de peneira molecular em pó para retirar qualquer traço de umidade do meio reacional. Após 4.5 horas de reação todo o material de partida havia sido consumido e o resíduo obtido foi lavado diversas vezes com solução saturada de NaHCO_3 para retirar todo o DDQ excedente. Após purificação por cromatografia em coluna obteve-se um óleo levemente amarelado em 70% de rendimento, o qual também foi caracterizado por espectros de RMN- ^1H e IV (Esquema 39). O sinal característico da formação do composto **91** foi um singlete em 5.48 ppm, no espectro de RMN- ^1H , que corresponde ao hidrogênio do benzilideno acetal ligado ao carbono que une os dois oxigênios.

A metilcetona **53** foi obtida pelo tratamento do composto **91** com MeLi em THF, a -78°C e após 30 minutos de reação todo o material de partida havia sido consumido. Nesta etapa, no entanto, observou-se por cromatografia em camada delgada a formação de duas manchas bem próximas, no meio reacional. Após

o tratamento da reação essas manchas foram separadas por cromatografia em coluna e analisadas por seus espectros de RMN- ^1H , onde se observou que se dispunha, na verdade, dos dois diastereoisômeros formados na etapa de reação aldol responsável pela formação do aduto **82** (quando partimos da mistura de aldóis 79:21).

Esquema 39. Obtenção da Metilcetona **53**^{43,17e}



Através dos espectros de ressonância foi possível a determinação da estereoquímica relativa de ambos os diastereoisômeros, através da análise das constantes de acoplamento entre os hidrogênios do anel. Vale salientar que o centro α -carbonila não foi determinado.

A porção que continha a maior quantidade de material correspondia ao composto de interesse **53** devido às constantes de acoplamento entre H_a e H_c de cerca de 11 Hz (característica de hidrogênios *trans* diaxiais), entre H_b e H_c de 4.8 Hz (acoplamento ax/eq), entre H_c e H_d de cerca de 10 Hz e entre H_d e H_e de 2.9 Hz, como mostrado na figura 8.

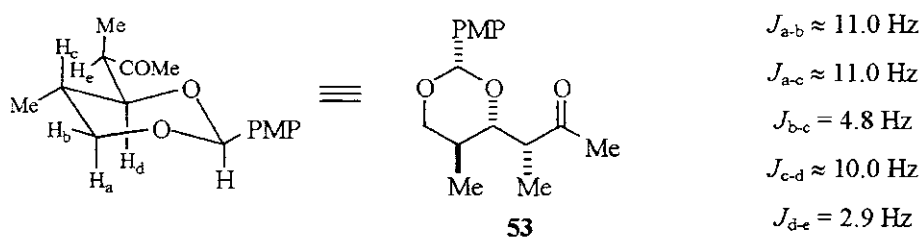


Figura 8. Constantes de acoplamento dos hidrogênios do anel do composto **53**.

Da mesma forma, o outro diastereoisômero, o composto **53'**, apresentou constantes de acoplamento entre H_a e H_c de 1.5 Hz, entre H_b e H_c de 2.2 Hz e entre H_c e H_d de 2.6 Hz, todas características de acoplamento ax/eq. A constante de acoplamento de 9.9 Hz entre H_d e H_e mostra que a relação entre eles é *trans* diaxial, como mostrado na figura 9.

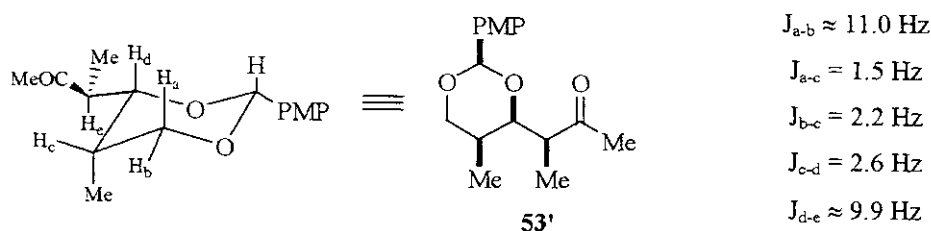


Figura 9. Constantes de acoplamento dos hidrogênios do anel do composto **53'**.

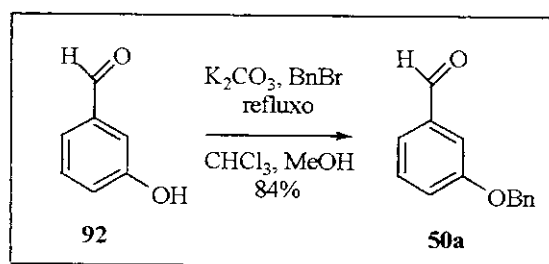
As metilcetonas **53** e **53'** se apresentam como sólidos brancos cujos pontos de fusão foram determinados e estão na faixa de 67-69°C para o composto **53** e 95.8-98.8°C para o composto **53'**. Ambos os compostos foram caracterizados, ainda, por seus espectros de RMN-¹³C, DEPT, I.V. e Massas de Alta Resolução.

Assim, com a estereoquímica relativa confirmada foi possível iniciar os testes das reações aldólicas, em diversas condições diferentes, utilizando-se as metilcetonas **90** e **53**. Com essas reações pretendíamos verificar como diferentes grupos protetores podem influenciar na indução-1,4 e 1,5 que se espera obter nos produtos de acoplamento.

4.3. Reações Aldólicas utilizando as metilcetonas **90** e **53**.

Para se estudar as reações aldólicas com as metilcetonas **90** e **53** o aldeído **50a** foi utilizado inicialmente (Esquema 40). Este foi facilmente obtido a partir do 3-hidroxi-benzaldeído **92** (disponível comercialmente) após tratamento com brometo de benzila na presença de carbonato de potássio anidro sob refluxo de clorofórmio e metanol. Após tratamento da reação o composto obtido foi purificado por cromatografia em coluna obtendo-se um sólido branco em 84% de rendimento, cujo ponto de fusão foi determinado como sendo 56.9-57.2°C.

Esquema 40. Obtenção do aldeído **50a**⁵³.



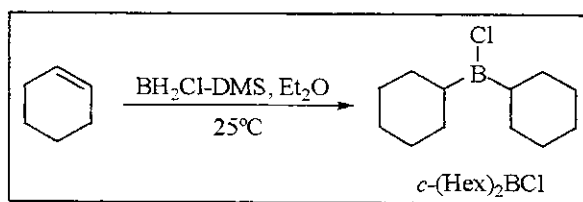
⁵³ Schmidhammer, H.; Brossi, A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1469-1471.

Inicialmente, foi explorada a reação aldólica entre a metilcetona **90**, contendo ambos os protetores TBS e PMB, com o aldeído **50a**. Para verificar como diferentes enolatos influenciam na seletividade da reação decidiu-se testar três condições diferentes (Esquema 42). A primeira delas (condição A) propunha a formação de um enolato de lítio utilizando LDA como reagente, no entanto, duas tentativas foram realizadas, mas em nenhuma delas foi possível obter qualquer traço do aduto aldol **93**, e todo o material de partida foi recuperado nas duas tentativas ⁵⁴.

Optou-se então por utilizar enolatos de boro testando-se primeiramente a borana di-*n*-butilborotriurato (condição B, esquema 42) onde, após acompanhamento da reação por CCD durante algumas horas e posterior tratamento oxidativo não se observou qualquer formação do aduto **93**, recuperando-se apenas o material de partida.

Na última tentativa (condição C) utilizou-se o reagente diciclohexilcloroborana, o qual foi facilmente obtido pela reação entre cicloexeno e o complexo monocloroborano dimetilsulfeto, em éter etílico anidro à temperatura ambiente ⁵⁵. Esta borana foi purificada por destilação à pressão reduzida e utilizada em seguida (Esquema 41).

Esquema 41. Obtenção da diciclohexilcloroborana.

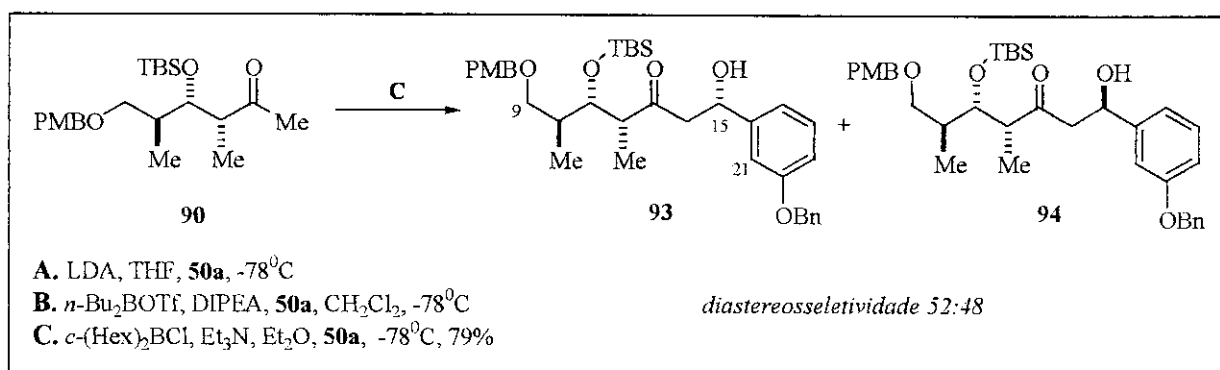


Enolização da metilcetona **90** com $c\text{-(Hex)}_2\text{BCl}$ e Et_3N por três horas conduziu ao enolato de boro da metilcetona (condição C). Como esperado (esquema 42), posterior adição do aldeído **50a** à mistura reacional conduziu a uma mistura de dois diastereoisômeros, **93** e **94**, a qual foi determinada por RMN- ^1H como sendo uma proporção de 52:48 dos adutos aldóis 1,4-*syn* e 1,4-*anti*, num rendimento de 79% após isolamento e purificação por cromatografia em coluna ⁵⁶.

⁵⁴ Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Piviung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. J. *Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066-1081.

⁵⁵ Brown, H. C.; Ravindran, N.; Kulkarni, S. U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2417-2421.

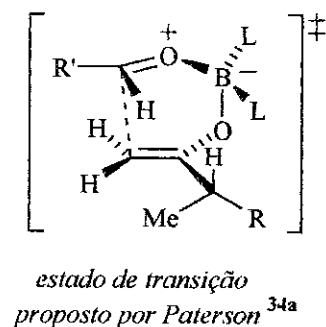
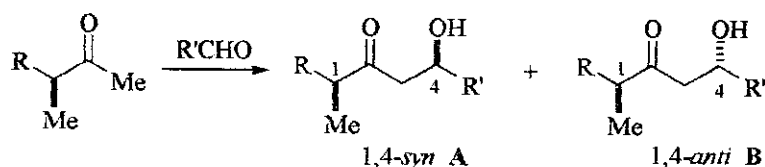
⁵⁶ Evans, D. A.; Ng, H. P.; Clark, J. S.; Rieger, D. L. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127-2142.

Esquema 42. Tentativas de obtenção do aldol **93**.

Paterson e *col.* possuem vários trabalhos reportados sobre o uso de metilcetonas em reações aldólicas com aldeídos, obtendo indução 1,4-*syn* entre o centro α à carbonila da metilcetona e o centro formado na reação (ver introdução pg. 11-15) ^{17d,18a,b,20a,b,22a}. Usualmente, para se obter bons níveis de indução assimétrica na adição de enolatos de boro de α -metil metilcetonas a aldeídos aquirais é necessário o controle do reagente utilizando-se ligantes quirais ao boro, particularmente o uso de cloretos de (+)- e (-)-diisopinocaneilcloroboranas (Ipc_2BCl), como descrito no esquema 43.

Como se observa na tabela a seguir, as entradas 4, 5, 8 e 11 são as que fornecem os melhores resultados, no entanto, os resultados que se comparam melhor com os obtidos para a metilcetona **90** são os das entradas 3 e 4, que utilizam uma metilcetona quiral com um -OTBS no centro β -carbonila. A entrada 3 fornece basicamente a mesma diastereosseletividade obtida com relação aos adutos **93** e **94**, sendo que somente o uso da borana quiral (entrada 4) possibilita uma indução assimétrica satisfatória.

Paterson ainda propõe que o estado de transição preferencial que conduz ao produto principal 1,4-*syn* A (Esquema 43 e tabela 8) posiciona a metila α ao oxigênio do enolato alinhada à ligação dupla, sendo que o aldeído se aproximaria por cima deixando o grupo R' do lado oposto à metila para minimizar efeitos estéreos.

Esquema 43. Resultados de Paterson & col. para reações aldólicas com metilcetonas.

Entrada	Aldeído	R	Borana	A:B	Rendimento (%)
1	Metacroleína	-CH ₂ OBn ^{34a}	<i>n</i> -Bu ₂ BOTf	84:16	45
2			<i>c</i> -(Hex) ₂ BCl	86:14	40
3	Crotonaldeído	-CHR''OTBS ^{34f}	<i>c</i> -(Hex) ₂ BCl	54:46	62
4			(-)-(Ipc) ₂ BCl	91:09	64
5	CHO(CH ₂) ₂ OPMB	-CH ₂ OTIPS ^{34d}	(-)-(Ipc) ₂ BCl	98:02	97
6			<i>c</i> -(Hex) ₂ BCl	82:18	90
7			(+)-(Ipc) ₂ BCl	79:21	58
8	PhCHO	-CH ₂ OBn ^{34a}	(-)-(Ipc) ₂ BOTf	93:07	84
9			<i>c</i> -(Hex) ₂ BCl	84:16	77
10	<i>n</i> -PrCHO		<i>c</i> -(Hex) ₂ BCl	88:12	84
11			(-)-(Ipc) ₂ BOTf	92:08	74

Tabela 8. Resultados de Paterson e colaboradores.

Como o objetivo desta etapa do trabalho é testar a influência do substrato nas reações aldólicas, examinou-se a metilcetona cíclica **53** frente às mesmas condições de reação utilizadas para a metilcetona **90** (Esquema 44).

Tentativa de se obter o enolato de lítio da metilcetona **53** utilizando-se LDA e posterior adição do aldeído **50a** ao meio reacional não conduziu ao aduto aldol desejado e todo o material de partida foi recuperado (condição A, esquema 44)⁵³. Optou-se, dessa forma, por testar o enolato de boro da metilcetona utilizando o reagente di-*n*-butilborotriflato.

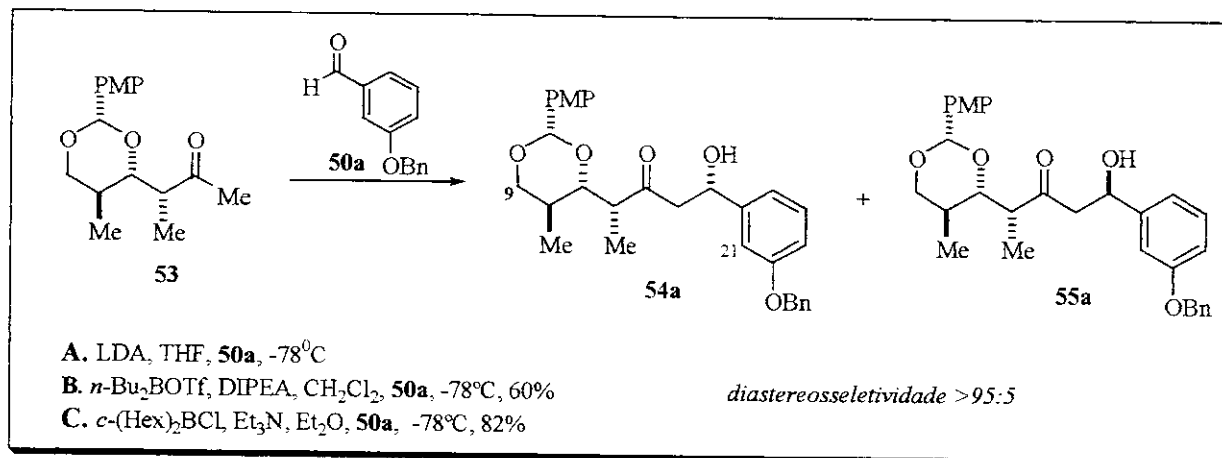
Assim, enolização do composto **53** (durante 1 hora) após adição de DIPEA e *n*-Bu₂BOTf e posterior adição do aldeído **50a** conduziu ao aduto aldol desejado em 60% de rendimento, após tratamento e purificação do resíduo obtido (condição B)⁵⁷. Análise do espectro de RMN-¹H mostrou excelente seletividade da reação, >95:5. No entanto, nesta etapa ainda não se sabia a estereoquímica relativa do composto principal formado (Esquema 44).

A metilcetona **53** também foi tratada com dicicloexilcloroborana e trietilamina e deixada por um período de três horas para enolização (condição C, esquema 44). Posteriormente, o aldeído **50a** foi adicionado e a reação foi acompanhada por CCD, onde não se observou mais mudança no meio reacional após quatro horas de reação. Após tratamento da reação e purificação por cromatografia em coluna obteve-se um óleo incolor, em 82% de rendimento o qual foi analisado por ressonância magnética nuclear de

⁵⁷ Arefolov, A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2397-2400.

hidrogênio. O espectro de RMN-¹H mostrou excelente proporção diastereoisomérica, >95:5, para os adutos aldóis **54a** ou **55a** (neste ponto ainda não se sabia qual o produto principal).

Esquema 44. Tentativas de obtenção do aldol **54a**.



Estes resultados (para *n*-Bu₂BOTf e *c*-(Hex)₂BCl) confirmam a proposição de que um sistema mais rígido, como o da metilcetona **53**, poderia conduzir a uma seletividade melhor do que um sistema aberto, como é o da metilcetona **90**. Em vista da excelente e, até certo ponto, surpreendente seletividade obtida nestas reações realizamos um estudo com essa metilcetona, utilizando-se outros aldeídos aquirais, para verificar a preferência facial da mesma, o que será discutido mais adiante no item 4.5.

Vale salientar que o aduto **54a** (ou **55a**) obtido contém todos os carbonos da porção C9 a C21 da molécula da Oscilatoxina, e os esforços se voltaram, portanto, para a determinação da estereoquímica relativa do composto formado nesta última etapa e retirada da carbonila em C13 para o término da síntese do fragmento proposto.

4.4. Tentativas de determinação da estereoquímica relativa do aduto aldol **54a** ou **55a**.

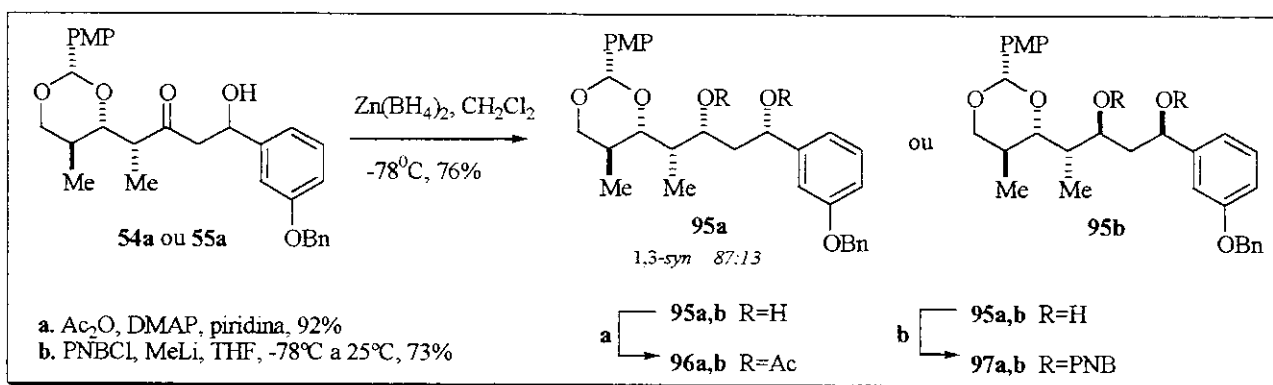
Como o aldol **54a** é um óleo muito viscoso pensou-se em fazer derivatizações na tentativa de se obter um composto sólido, e utilizando técnicas de recristalização, obter algum cristal que fornecesse uma boa análise de raio-X. Este tipo de análise seria suficiente para a determinação da estereoquímica relativa, além de facilitar o trabalho nesta etapa do projeto.

A primeira tentativa de se obter um sólido cristalino foi através da redução *syn* seletiva da carbonila do aldol **54a** ou **55a** conforme o esquema 45^{55, 58}. Adição de uma solução etérea de cloreto de zinco a uma

⁵⁸ Evans, D. A.; Kim, A. S.; Metternich, R.; Novack, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5921-5942.

solução também etérea de borohidreto de sódio levou à formação, após dois dias de agitação, do reagente borohidreto de zinco⁵⁹. Tratamento do aldol com 8 equivalentes de borohidreto de zinco em diclorometano, a -78°C , conduziu ao diol 1,3-*syn* **95a,b** em 76% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna, numa diastereosseletividade de 87:13 (determinada por RMN- ^1H). O composto **95a,b** se apresentou como um óleo incolor muito viscoso e pensou-se que haveria possibilidade dele se tornar sólido. Dessa forma, várias tentativas de recristalização foram feitas utilizando-se como sistema de solventes acetato de etila/hexano, no entanto, não observamos quaisquer sinais de formação de algum cristal.

Esquema 45. Derivatizações do aldol **54a** ou **55a**.



Em vista dos resultados obtidos tentou-se nova derivatização utilizando-se, portanto, metodologia para acetilar ambas hidroxilas do diol **95a,b**, conforme esquema 45⁶⁰. Ao composto **95a,b**, em piridina como solvente, foram adicionados 5 equivalentes de anidrido acético previamente destilado e 1 equivalente de dimetilaminopiridina (DMAP), à temperatura ambiente. Agitação por 18 horas conduziu ao composto **96a,b**, o qual foi purificado por cromatografia em coluna fornecendo novamente um óleo incolor bastante viscoso, não sendo possível a obtenção de um composto sólido.

A última tentativa de se obter um sólido foi com a proteção do diol **95a,b** utilizando-se 2 equivalentes de cloreto *p*-nitrobenzoíla e 2.3 equivalentes de MeLi , em THF como solvente, à temperatura ambiente. Após 1.5 horas a reação foi tratada e posterior purificação por cromatografia em coluna (eluente 30% AcOEt /Hexano) conduziu ao composto **97a,b** como um óleo incolor viscoso em 73% de rendimento, conforme esquema 45⁶¹.

Como se observa, nenhuma dessas derivatizações forneceu um composto sólido, impossibilitando determinar por cristalografia de raio-X, nesta etapa, a estereoquímica relativa do aduto aldol **54a** ou **55a**.

⁵⁹ Gensler, W. J.; Johnson, F.; Sloam, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 6074-6081.

⁶⁰ Toshima, K.; Jyojima, T.; Yamaguchi, H.; Noguchi, Y.; Yoshida, T.; Murase, H.; Nakata, M.; Matsumura, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3271-3284.

⁶¹ Torisawa, Y.; Nakagawa, M.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Lai, Z.; Ogata, K.; Nakata, T.; Oishi, T.; Hino, T. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5741-5747.

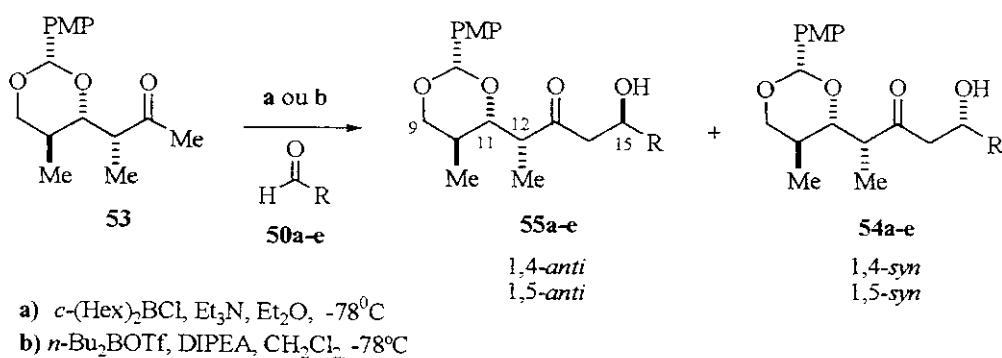
Tendo em vista as dificuldades encontradas nesta etapa do trabalho, as atenções se voltaram para a metilcetona **53** visando realizar um estudo de sua seletividade facial e verificar o senso de indução 1,4 ou 1,5 em reações aldólicas com diferentes aldeídos aquirais.

4.5. Reações aldólicas entre a metilcetona **53** e os aldeídos aquirais **50a-e**.

Devido aos excelentes resultados obtidos para as reações aldólicas entre a metilcetona cíclica **53** e o aldeído **50a** (Esquema 44) decidiu-se investigar o quão efetivo é o controle do substrato nessas reações aldólicas, ou seja, verificar a real influência deste grupo protetor cíclico (acetal do PMB) na adição a aldeídos aquirais com diferentes substituintes R.

Como descrito no esquema 46 e tabela 9, a metilcetona **53** sofreu enolização utilizando-se duas boranas distintas, diciclohexilcloroborana e di-*n*-butilborotriflato. Aos enolatos de boro do composto **53** foram adicionados diferentes aldeídos, como mostra a tabela a seguir. Os rendimentos das reações foram todos obtidos após purificação por cromatografia em coluna e através dos espectros de RMN-¹H foram determinadas as diastereosseletividades.

Esquema 46. Reações Aldólicas da Metilcetona **53** com os aldeídos **50a-e**.



entrada	aldeído (R)	<i>c</i> -(Hex) ₂ BCl		<i>n</i> -Bu ₂ BOTf	
		<i>anti-syn</i>	rendimento (%)	<i>anti-syn</i>	rendimento (%)
1	50a , <i>m</i> -C ₆ H ₄ OBn	>95:5	82	>95:5	60
2	50b , Me	>95:5	89	87:13	60
3	50c , ^t Pr	>95:5	77	90:10	50
4	50d , C(Me)=CH ₂	>95:5	75	-	-
5	50e , Ph	>95:5	78	-	-

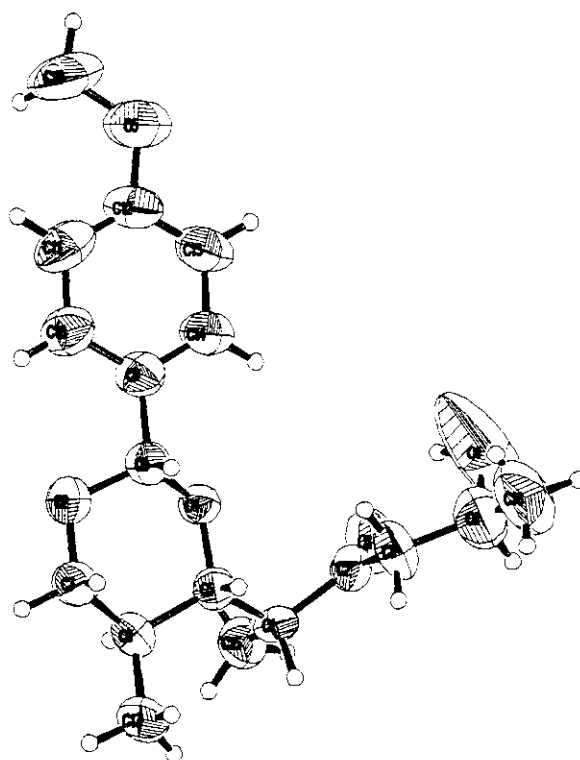
Tabela 9. Resultados obtidos para as reações aldólicas com a metilcetona **53**. Os espaços em branco indicam que estas reações não foram realizadas.

Em todos os casos observamos elevados níveis de estereoindução, sendo obtidos como produtos principais os adutos 1,4-*anti*-1,5-*anti* **55a-e**, provenientes de um ataque à face *re* dos aldeídos (a reação com o aldeído **50a** (entrada **1**) já foi discutida anteriormente). A indução 1,5-*anti* obtida nestas reações aldólicas mediadas por enolatos de boro não sofreu variação com o tamanho do grupo R do aldeído, sendo que altos níveis de estereocontrole foram observados mesmo quando se utilizou acetaldeído (entrada **2**). Estes resultados indicam que a natureza dos grupos protetores é decisiva na determinação do senso de indução e que protetores de 1,3-dióis cíclicos, como o que possui a metilcetona **53**, revelaram altos níveis de estereocontrole na reação aldol.

O uso de *n*-Bu₂BOTf conduziu a resultados similares em termos de diastereosseletividades, embora os rendimentos tenham sido um pouco menores comparando com as mesmas reações feitas com *c*-(Hex)₂BCl. Acredita-se que se essas reações forem otimizadas pode-se melhorar os rendimentos.

Esta etapa do trabalho foi decisiva, pois o aduto aldol **55b** obtido a partir do acetaldeído se apresentou como um sólido branco cristalino possibilitando sua análise cristalográfica de raio-X (informações no Anexo 1, Parte Experimental). Dessa forma, a estereoquímica relativa desse composto foi confirmada como sendo 1,5-*anti*-1,4-*anti*. A figura 10, a seguir, mostra a estrutura obtida por cristalografia onde a hidroxila proveniente da condensação aldólica se posiciona do lado oposto à metila α -carbonila. Os demais adutos se apresentaram como óleos incolores bastante viscosos.

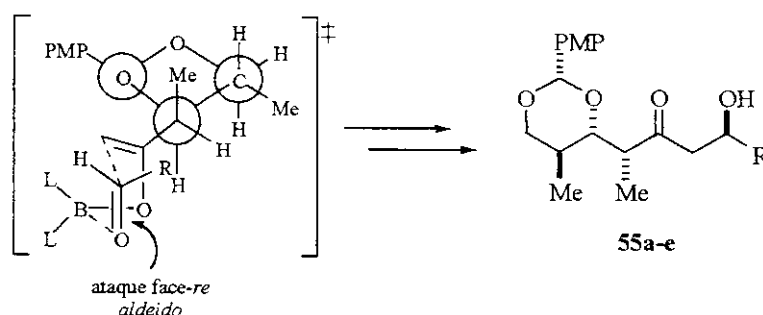
Figura 10. Representação ORTEP do aduto **55b**.



A estereoquímica relativa determinada para o aduto **55b** foi oposta à esperada e pode-se dizer que é a mesma para todos os adutos provenientes de aldeídos aquirais, o que nos leva a pensar que o estado de transição que conduz a esses adutos não é o mesmo proposto anteriormente por Paterson (Esquema 43). Embora ambas as estruturas de transição do tipo cadeira e do tipo bote podem e devem ser consideradas em qualquer análise de estados de transição de reações aldólicas envolvendo metilcetonas, acredita-se que a origem da alta seletividade 1,5-*anti* observada em nosso estudo pode ser explicada pelo estado de transição mostrado no esquema 47, o qual minimiza tensões alílicas do tipo $A^{1,3}$ no enolato de boro.

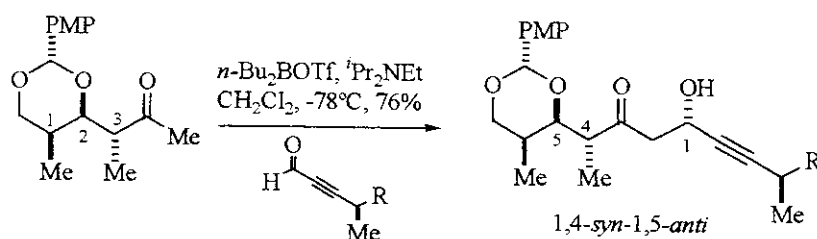
O enolato adota um rotâmero mais favorável com o grupo metil eclipsado à ligação dupla. Um arranjo do tipo bote é o que se propõe, pois evita interações estéricas entre a porção quiral do enolato, o grupo R do aldeído e o ligante volumoso do boro ($L = c\text{-Hex}$) que existiriam na estrutura do tipo cadeira. Acredita-se também que uma organização para minimizar efeitos de dipolo é requerida para transferir quiralidade e o substituinte β -alcóxi é orientado *anti* à ligação C-O do enolato. Aproximação da face-*re* do aldeído pela face menos impedida do enolato conduz ao produto 1,4-*anti*-1,5-*anti* observado (Esquema 47).

Esquema 47. Proposta de estado de transição que conduz aos adutos **55a-e**.



Enquanto este trabalho estava em andamento, Panek e Arefolov, visando a síntese do *Discodermolideo*, publicaram (em 2002) um único exemplo de reação aldólica mediada por $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ utilizando uma metilcetona similar conduzindo ao produto 1,4-*syn*-1,5-*anti* correspondente (Esquema 48) ⁵⁷. Salientamos que a metilcetona utilizada por Panek possuía estereoquímica relativa 1,2-*syn* e 1,3-*anti*, comparada com a metilcetona **53**, utilizada por nós, a qual possui relação 1,2-*anti* e 1,3-*anti*.

Baseados nos nossos resultados e naqueles descritos por Panek e Arefolov acreditamos que o estereocentro- α tem um papel secundário nestas reações aldólicas de metilcetonas, com o substituinte β -alcóxi sendo o responsável pela influência facial do enolato nesses processos aldólicos. Se o α -estereocentro fosse o responsável pela indução assimétrica, certamente teríamos obtido o aduto aldol 1,4-*syn*.

Esquema 48. Resultado de Panek e Arefolov ⁵⁷.

A conclusão mais significativa destes resultados é que dependendo da estereoquímica relativa da metilcetona α -metil- β -alcóxi utilizada, ambos adutos aldóis 1,4-*syn* e 1,4-*anti* podem ser obtidos sem necessidade de usar um auxiliar quiral.

Paterson e Evans possuem diversos trabalhos sobre estereoindução 1,5 e, em todos os casos são obtidos adutos aldóis com estereoquímica 1,5-*anti*. No entanto, em nenhum deles são utilizadas metilcetonas com estereocentro- α (somente com estereocentro- β), o que valoriza ainda mais os resultados obtidos neste trabalho e o estado de transição proposto que conduz aos adutos obtidos.

Com estes resultados, então, finalizaram-se os estudos visando a obtenção do fragmento C9-C21 da Oscilatoxina. Mesmo não possuindo a estereoquímica desejada, os resultados obtidos foram surpreendentes e muito importantes, pois poderão ser explorados em outras sínteses de policetídeos. Este estudo conduziu à publicação de um artigo na revista *Organic Letters*, o qual segue em anexo (Anexo 156) na Parte Experimental desta dissertação ⁶².

4.6. Construção do segmento C27-C30 das Oscilatoxinas.

A obtenção da lactona correspondente a este segmento da molécula pôde ser realizada em poucas etapas partindo-se do ácido *D*-málico **98**.

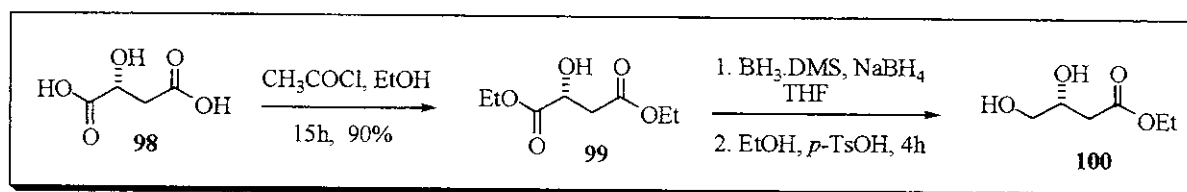
A rota se inicia com o tratamento do ácido málico **98** com cloreto de acetila em etanol, à temperatura ambiente fornecendo, após 15 horas de agitação, seguido de destilação à pressão reduzida (110-112°C/1.0 mmHg), o diéster **99** em 90% de rendimento ³⁴. O composto foi caracterizado por seus espectros de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , DEPT e IV (Esquema 49).

A próxima etapa envolveu a redução seletiva de **99** após tratamento com $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ na presença de NaBH_4 (5 mol %) em THF, a 10°C (Esquema 49). Após 4 horas de reação adicionou-se ácido *p*-toluenossulfônico em etanol permanecendo em agitação por mais 30 minutos. Posterior concentração em

⁶² Dias, L. C.; Baú, R. Z.; Sousa, M. A.; Zukerman-Schpector, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4325-4327.

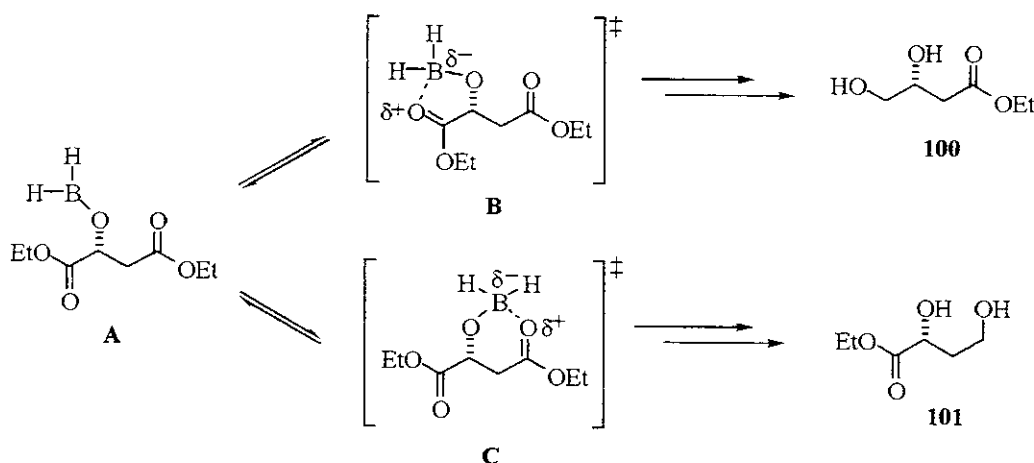
rotaevaporador forneceu o diol **100**, o qual foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação ⁶³. No entanto, uma pequena parte foi purificada para caracterização do composto (cromatografia em coluna, eluente 50% AcOEt/Hexano), a qual se deu após análise dos espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C e IV. No espectro de RMN-¹H os hidrogênios diastereotópicos (HO-CH₂-CH(OH)-) aparecem como duplo dubletos em 3.40 e 3.54 ppm ($J^2 = 11.5$ Hz).

Esquema 49. Obtenção do diol **100**.



A seletividade na redução de **99** deve-se à provável formação do oxiborano intermediário **A** (Esquema 50), o que pode refletir numa diferença de energia entre dois estados de transição (**B** e **C**), onde o átomo de boro coordena-se intramolecularmente com cada um dos oxigênios da carbonila para formar as estruturas de cinco ou seis membros, **B** ou **C** ⁶³. É conhecido que a probabilidade de participação do grupo vizinho depende do tamanho do anel formado no estado de transição. Em muitos casos, a participação do grupo vizinho é mais favorável para o anel de cinco membros como resultado do balanço entre energia de tensão e fatores entrópicos, sob condições controladas cineticamente. Adicionalmente, interações do tipo 1,3-diaxiais entre o grupo alcóxi do éster e o hidrogênio no átomo de boro devem estar envolvidas no estado de transição **C** devido ao curto comprimento da ligação B-O.

Esquema 50. Estado de transição que conduz ao diol **100**.

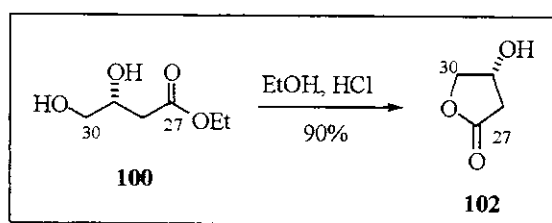


⁶³ a) Saito, S.; Ishikawa, T.; Kuroda, A.; Koga, K.; Moriwake, T. *Tetrahedron* **1992**, 48, 4067-4086. b) Saito, S.; Hasegawa, T.; Inaba, M.; Nishida, R.; Fujii, T.; Nomizu, S.; Moriwake, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1389-1392.

Nas condições em que a reação foi realizada (controlada cineticamente), a redução procede exclusivamente através de **B**, fornecendo o diol **100**, não sendo observado qualquer traço do composto **101**.

Tratamento do diol **100** com solução de etanol e pequena quantidade de HCl conduziu, após 30 minutos de agitação, à lactona **102**, a qual foi purificada por cromatografia em coluna (AcOEt/Hexano 50%) obtendo-se um óleo incolor em 90% de rendimento referente às etapas de redução seletiva, que gerou o diol **100** e lactonização. A lactona obtida foi caracterizada após análise de seus espectros de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C e IV. No espectro de RMN- ^1H o sinal referente ao $-\text{OH}$ aparece como um singlete largo em 3.32 ppm.

Esquema 51. Obtenção da lactona 102.

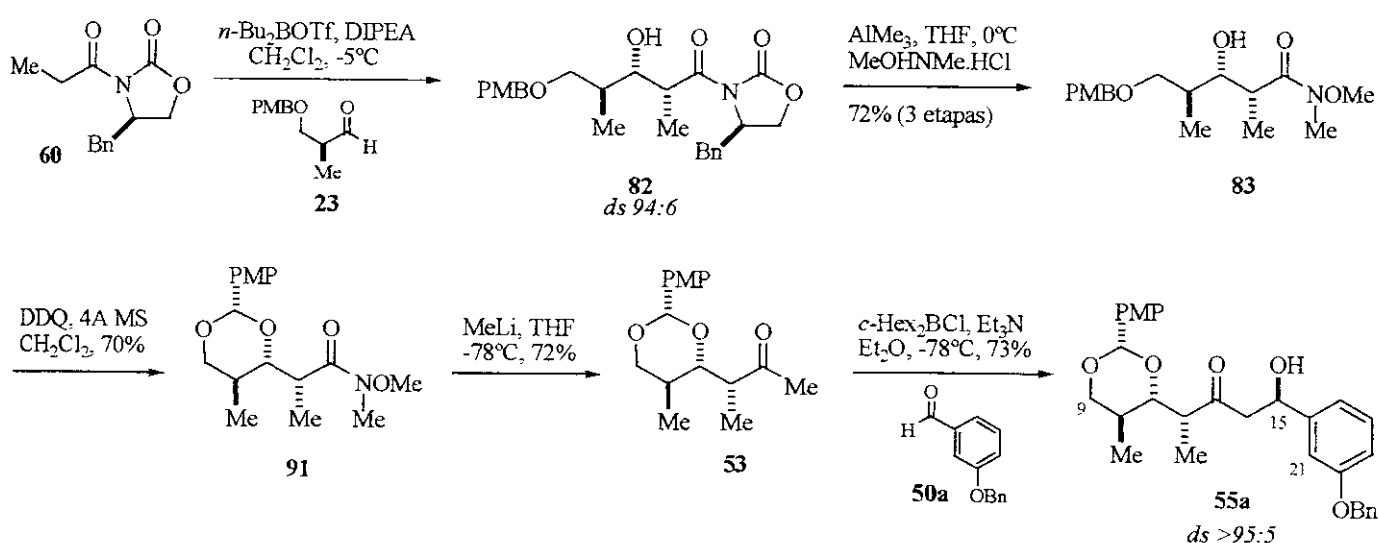


Como se observou, o fragmento C27-C30 da Oscilatoxina *D* pôde ser facilmente preparado em apenas 3 etapas de reação com excelentes rendimentos, em escala de gramas. Na verdade, O composto **100** corresponde ao fragmento C27-C30 da Oscilatoxina *A* e o composto **102** ao respectivo fragmento da Oscilatoxina *D*.

5. Conclusão e Perspectivas

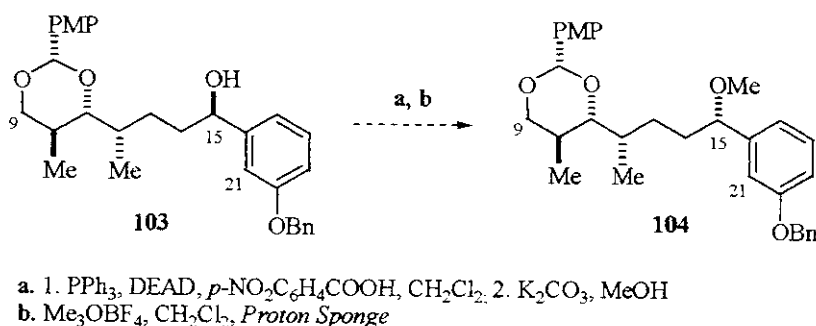
O fragmento contendo os carbonos *C9-C21*, intermediário para a síntese das Oscilatoxinas, pôde ser obtido em 5 etapas partindo-se da oxazolidinona **13**, conforme esquema **52**, abaixo. No entanto, a estereoquímica relativa obtida para o composto **55a** foi oposta à desejada, proveniente de estereoindução 1,5-*anti* na etapa de reação aldólica com o aldeído **50a**. Salientamos que esta foi uma reação importantíssima, com aplicação em potencial na síntese de derivados de policetídeos.

Esquema 52. Rota geral para obtenção do intermediário *C9-C21*.



Uma alternativa para se obter o fragmento desejado (o qual possui estereoquímica relativa 1,4-*syn*) é inversão do centro em *C15* utilizando metodologia de Mitsunobu, conforme esquema abaixo⁶⁴. No entanto, pode haver problemas de eliminação devido à presença da carbonila e, por isso, esta deve ser retirada antes da inversão. Para isso, novos testes devem ser realizados com esse intuito.

Esquema 53. Inversão do centro *C15* e metilação.



⁶⁴ Abe, H.; Aoyagi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4583-4592.

6. Parte Experimental

6.1. Reagentes e Solventes

Trietilamina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, piridina, diclorometano, dimetilsulfóxido, acetonitrila, cicloexano e diisopropilamina foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Metanol foi seco com Mg/I₂ sendo posteriormente destilado. Clorofórmio e isobutiraldeído foram tratados com sulfato de magnésio anidro e destilados antes do uso. Cloreto de metiltrimetilsilila, anidrido acético, ácido acético, benzaldeído, brometo de benzila, metacroleína, acetaldeído, cloreto de acetila, cloreto de oxalila, cloreto de *p*-nitrobenzoíla e cloreto de *n*-pivaloíla foram destilados antes do uso. Tetrahydrofurano, éter etílico e tolueno foram tratados com sódio metálico e benzofenona e destilados antes do uso.

Peneira molecular em pó 4Å foi ativada a 160°C sob vácuo de 0.5 mmHg durante 48 horas. Carbonato de potássio foi seco durante 2 dias em estufa, a uma temperatura de 300°C. Cloreto de *n*-propanoíla foi preparado a partir do respectivo ácido e SOCl₂ e destilado imediatamente antes do uso. Hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina foi mantido sob vácuo de 0.5 mmHg por 40 minutos antes do uso.

MeLi e *n*-BuLi foram titulados antes do uso da seguinte maneira: a uma solução de 0.5 mL do alquil lítio em 10 mL de THF foi adicionado um cristal de fenantrolina, sob atmosfera inerte. Em seguida, adicionou-se isopropanol anidro, gota a gota, como titulante. O ponto de viragem foi observado quando a solução de cor marrom passou para a cor amarela. Dessa forma, o volume utilizado de isopropanol fornece a concentração do reagente de lítio. O experimento foi feito em triplicata.

Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio. Todas as reações foram feitas sob atmosfera de argônio em ambiente anidro, sendo que condições diferentes desta serão descritas nos respectivos procedimentos.

6.2. Métodos Cromatográficos

As cromatografias de adsorção (cromatografia *flash*) em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (230-400 mesh)⁶⁵. 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 análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP 6890 utilizando-se coluna semicapilar HP-5 (5% PhMe silicone, 30m X 0.53mm X 1.3µm). As análises foram realizadas utilizando-se a condição padrão descrita a seguir:

⁶⁵ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

T(injetor)=T(detector)=300°C; T(inicial)=100°C; Tempo(inicial)=2min.; taxa=100°C/min.; T(final)=250°C; Tempo(final)=9min.; gás de arraste: N₂; detector=FID.

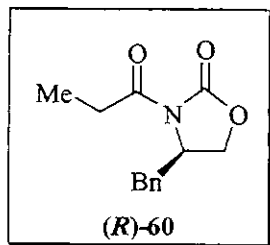
6.3. Métodos Espectrométricos

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) tendo como referência interna o clorofórmio deuterado (7.26 ppm) e o tetrametilsilano (0 ppm) para RMN-¹H e o clorofórmio deuterado (77.0 ppm) para RMN-¹³C. A multiplicidade das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN-¹H foram indicadas segundo a convenção: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), t (triplete), q (quarteto), dd (duplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto), dt (duplo triplete), td (triplete de dubletos), ddt (duplo duplo triplete), dq (duplo quarteto), qd (quarteto de dubletos), qt (quinteto), st (sexteto), sp (septeto), dsp (duplo septeto) e m (multiplete). Os dados espectrométricos referentes aos espectros de RMN-¹H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios), quando houver misturas de dois diastereoisômeros os sinais do composto majoritário serão indicados primeiro.

Os espectros na região do Infravermelho foram obtidos em um 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 espectros de massa e massa de alta resolução foram obtidos de um Espectrômetro de Massa VG AUTO SPEC Micromass. Os espectros de massa acoplado a cromatografia gasosa foram obtidos de um GC-MS HP 5988A, utilizando-se coluna ultra 2 (PhMe silicone 25m X 0.2mm X 0.33 μ m). As análises foram realizadas utilizando o seguinte programa de temperaturas: T(injetor)=250°C; T(detector)=270°C; T(inicial)=100°C; Tempo(inicial)=0 min.; taxa=10°C/min.; T(final)=300°C; Tempo(final)=10 min.; gás de arraste: N₂; detector=FID.

Os ângulos de desvio do plano da luz polarizada $[\alpha]_D$ foram observados nos aparelhos LEP A2 e Polamat A da Carl-Zeiss, equipados com lâmpadas de sódio (589 nm) e mercúrio (546 nm), respectivamente, e reportadas como segue: $[\alpha]_D$ (c (g/100 mL), solvente). As conversões para a raia D do sódio foram feitas através da utilização da seguinte fórmula: $\alpha_{Hg} = 1,17543 \alpha_{Na}$. As medidas dos pontos de fusão foram obtidas num aparelho MQAPF 301-Microquímica Ind. e Com. Ltda. As análises cristalográficas de raio-X foram feitas num Difractômetro Enraf-Nonius CAD-4 MACH3.

6.4. Procedimentos Experimentais



(R)-3-(1-oxopropil)-4-benzil-2-oxazolidinona (60).

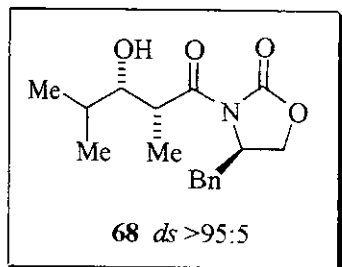
Em um balão de 250 mL equipado com um agitador magnético, 7.62 g (43.0 mmol) da (R)-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona **67** foram colocados juntamente com 130 mL de THF anidro e a solução resultante foi resfriada a -78°C em banho contendo gelo seco e álcool etílico. Uma solução de 26.8 mL (43.4 mmol, 1.01 eq.) de *n*-butil lítio em hexano (1.62 M) foi adicionada gota a gota durante um período de aproximadamente 15 minutos (a solução tornou-se amarela e levemente turva). Adicionou-se então cloreto de propanoila pré-destilado (4.1 mL, 47.3 mmol, 1.1 eq.) via seringa e a solução resultante foi agitada por 30 minutos a -78°C e posteriormente à temperatura ambiente por mais 30 minutos. O excesso de cloreto de propanoila foi consumido pela adição de 26 mL de solução aquosa saturada de cloreto de amônio. Tetrahydrofurano e hexano foram eliminados em rotaevaporador (banho entre 25 a 30°C), e o produto resultante foi extraído com duas porções de 35 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 33 mL de solução aquosa 1M de NaOH e 33 mL de salmoura, secas com sulfato de magnésio anidro e filtradas. O solvente foi removido em rotaevaporador e o óleo amarelo resultante deixado em refrigerador para cristalizar. O sólido cristalino resultante foi lavado com hexano gelado várias vezes para fornecer 9.3 g (39.87 mmol) da oxazolidinona **60** como um sólido branco cristalino em 93% de rendimento. PF: $44.1\text{--}45.1^{\circ}\text{C}$ (lit. $44\text{--}46^{\circ}\text{C}$)^{26b}; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -99.5$ (*c* 1.01, EtOH) (lit. $[\alpha]_{\text{D}} -92.9$ (*c* 1.01, EtOH))^{26b}; I.V. (pastilha de KBr, cm^{-1}): 3084, 3029, 2986, 2942, 1951, 1782, 1702, 1497, 1361, 1219, 1126, 1082, 1014, 964, 877, 759, 736, 698, 630, 574, 488; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.37 (m, 5H), 4.68 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.31 (dd, $J^2 = 13.6$ Hz, $J^3 = 3.3$ Hz, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.78 (dd, $J^2 = 13.2$ Hz, $J^3 = 9.5$ Hz, 1H), 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 174.0 (C=O), 153.4 (C=O), 135.3 (C_0), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 66.1 (CH_2), 55.1 (CH), 37.8 (CH_2), 29.1 (CH_2), 8.2 (CH_3); TLC (30% AcOEt/hexano) R_f 0.24; Massa de Alta Resolução (m/z) Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 233.1052; Encontrado: 233.1051.

***n*-Bu₂BOTf**

Di-*n*-butilboriltrifluorometanossulfonato.

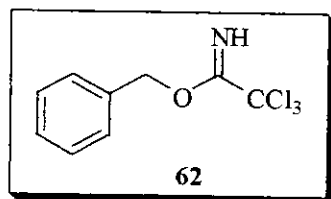
Em um balão acoplado a um condensador, sob atmosfera de argônio, a terça parte do volume total (6.1 mL, 68.9 mmol) de ácido trifílico foi adicionada vagarosamente à tributilborana (16.8 mL, 68.9 mmol) sendo a mistura aquecida a 50°C , observando-se a evolução de *n*-butano por um período de 30 minutos. O restante do ácido foi, então, adicionado gota a gota mantendo a temperatura da reação entre 25 e 50°C . Após agitação por duas horas, o borotriflato foi isolado por destilação à vácuo (PE: 70°C , 3 mmHg, literatura: PE:

60°C, 2mmHg ^{26a})) sendo coletado em um frasco Schlenk, apresentando-se como um óleo amarelado. O composto deve ser guardado protegido da luz e utilizado em, no máximo, duas semanas.

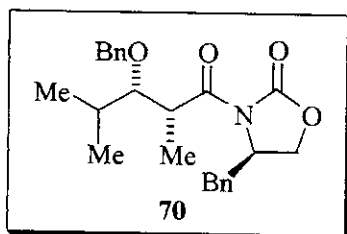


(3(2*R*, 3*S*), 4*R*)-3-(3-hidroxi-2, 4-dimetil-1-oxopentil)-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona (68).

A oxazolidinona propionilada **60** (2.58 g, 11.06 mmol) foi dissolvida em 22 mL de CH₂Cl₂, sob atmosfera inerte, e um fio de NiCr-NiAl conectado a um termômetro digital (Type K Thermocouple) foi introduzido pelo septo de borracha. A solução foi resfriada a -10°C (banho de gelo e NaCl) e posteriormente foi adicionado lentamente via seringa, 3.63 mL (14.4 mmol, 1.3 eq.) de di-*n*-butilborotriflato seguido da adição de trietilamina (2 mL, 14.4 mmol, 1.3 eq.) gota a gota, tendo-se o cuidado de manter a temperatura interna abaixo de +3°C (a solução tornou-se rosada durante a adição do di-*n*-butilborotriflato e amarelada durante a adição da amina). O banho foi então substituído por um banho de gelo seco e acetona e, quando a temperatura interna estava abaixo de -65°C, 1.6 mL (22.1 mmol, 2.0 eq.) de isobutiraldeído foi adicionado vagarosamente durante um período de 5 minutos. Após 20 minutos a solução foi levada a 0°C e agitada nesta temperatura por 1 hora. A reação foi interrompida pela adição de 12 mL de solução aquosa tampão fosfato pH 7.0 e 36 mL de MeOH. À solução resultante foram adicionados 48 mL de uma solução de metanol/H₂O₂ 30% na proporção de 2:1 mantendo-se a temperatura interna abaixo de +10°C. A solução foi deixada sob agitação a 0°C por 1 hora. Os voláteis foram removidos em rotaevaporador (25-30°C) e o resíduo foi extraído com 3 porções de 11 mL de éter etílico. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 21 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ 5% e 21 mL de salmoura. A solução orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. Purificação por cromatografia em coluna *flash* (35% AcOEt/Hexano) forneceu 2.91 g de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 86%, com proporção relativa entre os diastereoisômeros maior do que 95:5. $[\alpha]_D^{20}$ -54.9 (*c* 0.47, CH₂Cl₂) (lit. $[\alpha]_D^{25}$ -52.5 (*c* 0.47, CH₂Cl₂) ^{28b}); I.V. (filme, cm⁻¹) 3518, 3065, 3028, 2965, 2875, 1951, 1775, 1685, 1604, 1444, 1385, 1209, 1109, 979, 844, 761, 703, 644; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.36 (m, 5H), 4.71 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.97 (dq, *J*³ = 7.0 Hz, *J*³ = 2.7 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J*³ = 8.5 Hz, *J*³ = 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J*² = 13.4 Hz, *J*³ = 3.3 Hz, 1H), 2.91 (sl, 1H), 2.80 (dd, *J*² = 13.4 Hz, *J*³ = 9.4 Hz, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 177.9 (C=O), 152.9 (C=O), 135.0 (C₀), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.4 (CH), 76.6 (CH), 66.1 (CH₂), 55.1 (CH), 39.6 (CH), 37.7 (CH₂), 30.8 (CH), 19.3 (CH₃), 18.8 (CH₃), 9.9 (CH₃); TLC (35% AcOEt/Hexano) *R*_f 0.27; Massa de Alta Resolução (*m/z*) Calculado para C₁₇H₂₃NO₄: 305.1627; Encontrado: 305.1628.

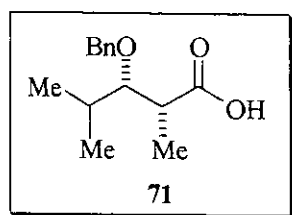
**2,2,2-tricloroacetimidato de benzila (62).**

Em um balão de 50 mL foi adicionado 1.0 g (7.24 mmol) de álcool benzílico e 10 mL de CH_2Cl_2 . A solução resultante foi levada a -15°C (banho de etilenoglicol e gelo seco) e então foram adicionados 10 mL de solução aquosa de KOH 50% e 15 mg (quantidade catalítica) de hidrogenossulfato de *n*-tetrabutylamônio. Após 5 minutos, adicionou-se 0.87 mL (8.68 mmol) de tricloroacetetonitrila gota a gota e a temperatura foi mantida por mais 30 minutos. Após este tempo a reação foi levada à temperatura ambiente e mantida por mais 1 hora. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa lavada com 2 porções de 10 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , concentrada até 1/3 do volume inicial, filtrada em celite (2 cm) e concentrada novamente. O produto obtido (um óleo amarelo) apresentou alto grau de pureza não necessitando de purificação prévia. A massa resultante obtida foi de 2 g correspondendo a 98% de rendimento bruto. I.V. (filme, cm^{-1}) 3340, 3090, 3066, 3034, 2949, 2885, 1951, 1808, 1666, 1586, 1498, 1455, 1380, 1291, 1212, 1073, 1029, 994, 907, 888, 827, 795, 736, 712, 695, 648, 582; RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (sl, 1H), 7.31-7.47 (m, 5H), 5.37 (s, 2H); RMN^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 162.7 (C=N), 135.5 (C_0), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 91.4 (C_0), 70.7 (CH_2); TLC (25% AcOEt/Hexano) R_f 0.42.

**(3(2R, 3S), 4R-3-(3-benzilóxi-2, 4-dimetil-1-oxopentil)-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona (70).**

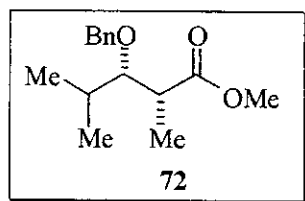
Para uma solução em agitação de 1.9 g (6.23 mmol) do aldol **68** em 22 mL de CH_2Cl_2 , sob atmosfera inerte, foi adicionado através de uma cânula uma solução do acetimidato de benzila **62** (1.27 mL, 6.86 mmol, 1.1 eq.) em cicloexano (45 mL). Em seguida, ácido trifílico (0.22 mL, 2.49 mmol, 0.4 eq.) foi adicionado gota a gota via seringa, formando um precipitado branco (tricloroacetamida). A reação foi deixada em agitação por 16 horas à temperatura ambiente. Após este período, o sólido foi decantado e o sobrenadante transferido para um funil de separação. O sólido branco cristalino foi lavado com hexano (2 X 10 mL) e esta fase orgânica reunida ao sobrenadante. O extrato orgânico foi então lavado com 20 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e depois com 20 mL de solução saturada de NaCl e, em seguida seco com sulfato de magnésio anidro e filtrado. O solvente foi evaporado em rotaevaporador sob pressão reduzida. Um resíduo remanescente de tricloroacetamida precipitou quando o extrato foi concentrado. Este resíduo foi lavado com hexano e concentrado novamente. O produto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (15% AcOEt/Hexano) obtendo-se 1.18 g (4.98 mmol) de um óleo levemente amarelado, em 80% de rendimento. $[\alpha]_D^{20}$ -41.9 (c 1.02, CH_2Cl_2); I.V. (filme, cm^{-1}) 3065, 3028, 2965, 2875, 1781, 1698, 1610, 1491, 1450, 1379, 1209, 1097, 973, 820, 744, 697; RMN^1H

^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.41 (m, 10H), 4.57 (m, 3H), 4.13 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.57 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J^2=13.3$ Hz, $J^3=3.3$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J^2=13.3$ Hz, $J^3=9.7$ Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 176.2 (C=O), 153.2 (C=O), 138.9 (C_0), 135.6 (C_0), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 85.3 (CH), 75.3 (CH_2), 66.3 (CH_2), 55.9 (CH), 41.2 (CH), 37.9 (CH_2), 32.2 (CH), 20.1 (CH_3), 18.4 (CH_3), 12.8 (CH_3); TLC (25% AcOEt/Hexano) R_f 0.40; Massa de Alta Resolução (m/z) Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: 395.2097; Encontrado: 395.2070.



Ácido (2R, 3S)-3-benzilóxi-2,4-dimetilpentanóico (71).

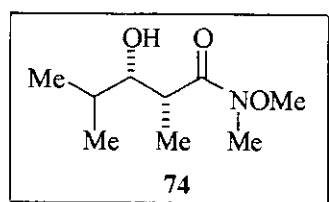
Num balão de 250 mL adicionou-se o composto **70** (300 mg, 0.76 mmol) e uma mistura 4:1 de THF/ H_2O (48 mL). A solução foi resfriada a 0°C com banho de gelo. Em seguida, adicionou-se via seringa, 0.52 mL (4.55 mmol, 6 eq.) de solução aquosa 30 % de H_2O_2 num período de 5 minutos, seguido da adição de 1.90 mL (1.52 mmol, 2 eq.) de solução aquosa de LiOH 0.8 M. Após 15 horas de agitação à temperatura ambiente, 31.7 mL de solução aquosa de Na_2SO_3 1.5 M foram adicionados. O excesso de THF foi removido em rotaevaporador e a mistura resultante (pH 12-13) foi extraída com 3 porções de 50 mL de CH_2Cl_2 para remover a oxazolidinona **67**. A fase aquosa restante foi acidificada com HCl 6 M até pH 1 e então extraída novamente com 5 porções de 50 mL de AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas originando 156.7 mg (0.66 mmol) de um óleo levemente amarelado, correspondendo a um rendimento de 87%. $[\alpha]_D^{20} +8.06$ (c 1.06, CH_2Cl_2); I.V. (filme, cm^{-1}) 3500-2500 (banda larga), 3028, 2965, 2881, 2616, 1704, 1456, 1279, 1068, 1032, 950, 732, 697; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10.29 (sl, 1H), 7.23 (m, 5H), 4.53 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.27 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 182.0 (C=O), 138.3 (C_0), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 85.4 (CH), 74.8 (CH_2), 42.0 (CH), 31.5 (CH), 19.7 (CH_3), 18.3 (CH_3), 11.1 (CH_3); TLC (35% AcOEt/Hexano) R_f 0.40; Massa de Alta Resolução (m/z) Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 236.1412; Encontrado: 236.1416.



(2R, 3S)-3-benzilóxi-2,4-dimetilpentanoato de metila (72).

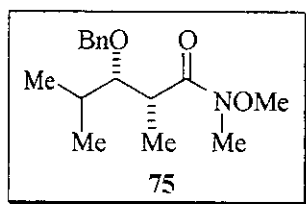
Sob atmosfera de argônio foram adicionados a um balão 0.26 mL de metanol (6.52 mmol) e 9.5 μL (0.13 mmol) de cloreto de acetila pré-destilado, gota a gota, sob agitação. A esta solução adicionou-se o ácido carboxílico **71** (50 mg, 0.21 mmol) e a solução permaneceu sob agitação, à temperatura ambiente, durante 15 horas. O solvente foi então removido em

rotaevaporador e o produto obtido purificado por cromatografia em coluna (5% AcOEt/Hexano) fornecendo um óleo incolor em 72% de rendimento (38 mg, 0.15 mmol). $[\alpha]_D^{20} +4.19$ (c 1.02, CH_2Cl_2); I.V. (filme, cm^{-1}) 3065, 3034, 2959, 2875, 1734, 1456, 1250, 1197, 1062, 1020, 962, 738, 697; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.49 (dd, $J^2 = 6.4$ Hz, $J^3 = 5.3$ Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 176.1 (C=O), 138.7 (C_0), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 85.7 (CH), 74.7 (CH_2), 51.6 (CH_3), 42.2 (CH), 31.6 (CH), 19.7 (CH_3), 18.3 (CH_3), 11.6 (CH_3); TLC (10% AcOEt/Hexano) R_f 0.37; Massa de Alta Resolução (m/z) Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 250.1569; Encontrado: 250.1163.



N,O-dimetil (2*R*, 3*S*)-3-hidroxi-2,4-dimetilpentanamida (74).

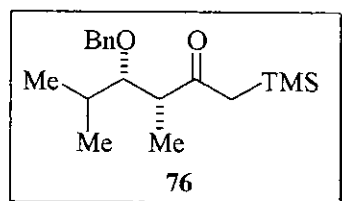
Para uma suspensão de 2.87 g (29.38 mmol) de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina em 11 mL de THF seco, a 0°C e sob atmosfera inerte, foi adicionado 14.7 mL (29.38 mmol) de uma solução 2M de trimetilalumínio em tolueno, gota a gota, ocorrendo evolução de gás. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos e então resfriada a -15°C. Uma solução de 2.24 g (7.34 mmol) do aldol **68** em 11 mL de THF foi adicionada via cânula e a mistura resultante foi agitada a 0°C por cerca de 4 horas, sendo a reação acompanhada por CCD (35% AcOEt/Hexano). Esta solução foi transferida via cânula para uma mistura em agitação de 56 mL de CH_2Cl_2 e 114 mL de solução aquosa 0.5 M de HCl. A mistura permaneceu em agitação, a 0°C durante 1 hora, em seguida, a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com três porções de 34 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro, filtradas e evaporadas em rotaevaporador. O auxiliar quiral **67** removido da molécula foi recristalizado e recuperado, com solução 30% AcOEt/Hexano. O restante do material foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (20% AcOEt/Hexano), obtendo-se 1.05 g de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 75%. $[\alpha]_D^{20} -7.87$ (c 1.08, CHCl_3); I.V. (filme, cm^{-1}) 3448, 2957, 2877, 1790, 1635, 1460, 1379, 1179, 1105, 996, 876; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.64 (s, 4H), 3.36 (dd, $J^2 = 8.4$ Hz, $J^3 = 2.6$ Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 178.5 (C=O), 76.9 (CH), 61.4 (CH_3), 35.7 (CH), 31.9 (CH_3), 30.3 (CH), 19.2 (CH_3), 18.9 (CH_3), 9.8 (CH_3); TLC (35% AcOEt/Hexano) R_f 0.26; Massa de Alta Resolução (m/z) Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 189.1365; Encontrado: 189.1366.

***N,O*- dimetil (2*R*, 3*S*)-3-benziloxi-2,4-dimetilpentanamida (75).**

Para uma solução em agitação de 572.7 mg (3.03 mmol) da amida de Weinreb **74** em 11 mL de diclorometano, sob atmosfera inerte, foi adicionado via cânula uma solução de 0.62 mL (3.33 mmol) de 2,2,2-tricloroacetimidato de benzila **62** em 22 mL de cicloexano anidro. Em seguida, 0.11 mL (1.21 mmol) de ácido trifílico foi adicionado gota a gota via seringa, formando um precipitado branco (tricloroacetamida). A reação foi deixada em agitação por 16 horas à temperatura ambiente. Após este período, o sólido foi decantado e o sobrenadante transferido para um funil de separação. O sólido branco cristalino foi lavado com hexano e esta fase orgânica reunida ao sobrenadante. O extrato orgânico foi então lavado com solução aquosa saturada de NaCl, seco com sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporado em rotaevaporador, à temperatura ambiente. O produto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (5% AcOEt/Hexano) obtendo-se 678.7 mg de um óleo levemente amarelado, correspondendo a um rendimento de 80%, numa proporção diastereoisomérica de 82:18. $[\alpha]_D^{20}$ -7.80 (c 1.09, CHCl₃); I.V. (filme, cm⁻¹) 3068, 3029, 2964, 2939, 1668, 1459, 1384, 1269, 1176, 1072, 997, 966, 736, 701; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.00-7.32 (m, 5H), 4.57 (d, J^2 = 11.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J^2 = 11.0 Hz, 1H), 3.62+3.61 (s+s, 1H), 3.48 (dd, J^3 = 8.1 Hz, J^3 = 3.7 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.19+1.13 (d+d, J^3 = 7.0 Hz + J^3 = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J^3 = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J^3 = 7.0 Hz, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 176.9 (C=O), 138.8 (C₀), 128.3+128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.5+127.6 (CH), 85.5+85.8 (CH), 75.4 (CH₂), 61.4 (CH₃), 38.7+38.3 (CH), 32.3 (CH₃), 31.6+31.5 (CH), 20.5 (CH₃), 16.9+16.8 (CH₃), 14.3+14.4 (CH₃); TLC (35% AcOEt/Hexano) R_f 0.33; Massa de Alta Resolução (m/z) Calculado para C₁₆H₂₅NO₃: 279.1834; Encontrado: 279.1834.

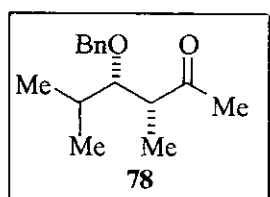
TMSCH₂Li***Metiltrimetilsilil lítio* (77).**

Lítio metálico (328.5 mg, 47.33 mmol) foi lavado com metanol e com 5 porções de hexano anidro, pesado rapidamente e colocado num balão de três bocas acoplado a um funil de adição e a um condensador. A este balão adicionou-se 0.35 mL de hexano seco. Uma solução de 1.4 mL (10.26 mmol) de TMSCH₂Cl previamente destilado em 1.3 mL de hexano foi colocada no funil de adição e adicionada vagarosamente ao lítio. Depois de completa a adição a reação foi agitada em ultra-som por 7 horas, apresentando uma cor púrpura. Este reagente foi imediatamente adicionado na reação, via cânula.



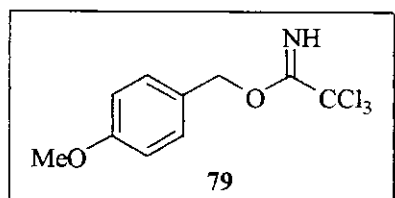
(3R, 4S)-4-benziloxy-3,5-dimetil-1-trimetilsililhexan-2-ona (76).

Para uma solução da amida de Weinreb **75** (557.0 mg, 20.5 mmol) em 35 mL de THF foi adicionado o metiltrimetilsilil lítio em hexano (967 mg, 10.27 mmol) via cânula, a -78°C , sob atmosfera inerte. A reação foi agitada por 20 minutos. Após este período a mistura reacional foi adicionada a uma mistura em agitação vigorosa de solução aquosa saturada de NH_4Cl e CH_2Cl_2 , via cânula, a 0°C . A fase orgânica foi separada e a fase aquosa lavada com 3 porções de diclorometano. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. Obteve-se 601 mg (1.96 mmol) de um óleo amarelo, correspondendo a um rendimento bruto de 95%, com proporção de 4:1 entre a sililcetona **76** e a metilcetona **78**. O produto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (5% AcOEt/Hexano). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (m, 5H), 4.58 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J^3 = 5.9$ Hz, $J^3 = 4.8$ Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.44 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.14 (s, 9H); TLC (20% AcOEt/Hexano) R_f 0.58.



(3R, 4S)-4-benziloxy-3,5-dimetilhexan-2-ona (78).

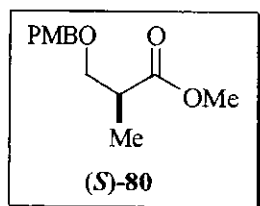
A metilcetona **78** foi obtida como produto de protodessililação da sililcetona **76**. Apresentou-se como um óleo incolor. I.V. (filme, cm^{-1}) 3035, 2958, 2873, 1710, 1607, 1491, 1455, 1350, 1170, 1095, 1057, 943, 735, 698; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 3.46 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); TLC (20% AcOEt/Hexano) R_f 0.44.



2,2,2-tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (79).

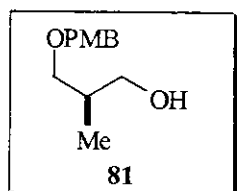
Em um balão foram adicionados 2.0 g (14.48 mmol) de álcool *p*-metoxibenzílico e 20 mL de CH_2Cl_2 . A solução resultante foi levada a -15°C (banho de etilenoglicol e gelo seco) e então, adicionados 20 mL de solução aquosa 50% de KOH e 30 mg de hidrogenossulfato de *n*-tetrabutylamônio. Após 5 minutos adicionou-se 1.74 mL (17.38 mmol) de tricloroacetetonitrila, gota a gota, e a temperatura foi mantida por mais 30 minutos. Após este tempo a reação foi levada à temperatura ambiente e mantida por mais 1.5 horas. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa lavada com 2 porções de 30 mL de diclorometano. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, concentrada até 1/3 do volume inicial, filtrada em celite (4 cm) e concentrada novamente. O

produto obtido (um óleo amarelo) apresentou alto grau de pureza não necessitando de purificação prévia, mas foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (10% AcOEt/Hexano) para ser caracterizado. Obteve-se 3.31 g (11.73 mmol) de um óleo incolor com 81% de rendimento. I.V. (filme, cm^{-1}) 3340, 2956, 2836, 1664, 1614, 1586, 1515, 1463, 1378, 1302, 1249, 1175, 1078, 1035, 981, 822, 796, 648; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.37 (d, $J^3 = 8.8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J^3 = 8.8$ Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 162.9 (C_0), 159.9 (C_0), 129.9 (CH), 127.6 (C_0), 114.0 (CH), 91.5 (C_0), 70.6 (CH_2), 55.1 (CH_3); TLC (25% AcOEt/Hexano) R_f 0.42.



Metil (2S)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpropionato (80).

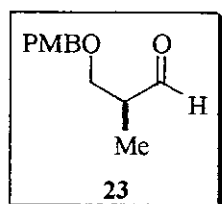
Em um balão foram adicionados 1.0 g (8.47 mmol) do hidróxi éster comercial **22** e 18 mL de diclorometano. A esta solução, sob atmosfera inerte, à temperatura ambiente, adicionou-se 3.59 g (12.70 mmol) do acetimidato de PMB **79** e quantidade catalítica de ácido canforsulfônico (98 mg, 0.42 mmol) permanecendo em agitação por 18 horas. Após este período a reação foi diluída com 89 mL de éter etílico, lavada com 2 porções de 18 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, 2 porções de 18 mL de água e 18 mL de salmoura, seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (4% AcOEt/Hexano), obtendo-se um óleo incolor (2.0 g, 8.38 mmol), em 99% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} -7.8$ (c 1.09, CHCl_3) (lit. $[\alpha]_D -11.2$ (c 1.10, CCl_4))⁴⁷; I.V. (filme, cm^{-1}) 2951, 2860, 1738, 1612, 1586, 1513, 1462, 1363, 1302, 1248, 1200, 1175, 1090, 1035, 820, 759; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (dd, $J^3 = 7.3$ Hz, $J^2 = 9.2$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J^3 = 5.9$ Hz, $J^2 = 9.2$ Hz, 1H), 2.69 (m, 1H), 1.08 (d, $J^3 = 7.3$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 175.6 ($\text{C}=\text{O}$), 159.4 (C_0), 130.3 (C_0), 129.3 (CH), 113.7 (CH), 72.6 (CH_2), 71.5 (CH_2), 55.0 (CH_3), 51.5 (CH_3), 39.9 (CH), 13.6 (CH_3); TLC (10% AcOEt/Hexano) R_f 0.42; Massa de Alta Resolução (m/z) Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 238.1205; Encontrado: 238.1183.



(2R)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpropan-1-ol (81).

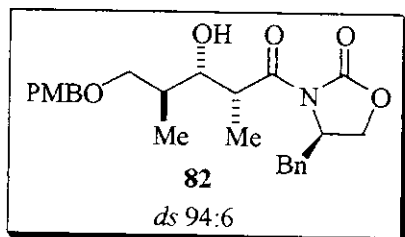
Em um balão, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 1.08 g (25.54 mmol) de LiAlH_4 e 63 mL de THF, sendo a temperatura levada a -40°C (banho de etilenoglicol e gelo seco). Em outro balão foi preparada uma solução contendo 1.70 g (7.13 mmol) do éster **80** em 11 mL de THF, a qual foi adicionada, gota a gota, à solução do hidreto em THF. A solução resultante foi mantida em agitação, nesta temperatura, por 2 horas e à temperatura ambiente por mais 20 horas. Após este período a reação foi diluída em 102 mL de éter etílico e adicionou-se 1.0 mL de água destilada. Após 2 horas de

agitação adicionou-se 1.0 mL de solução aquosa 16% de NaOH. Passadas 2 horas adicionaram-se mais 3.0 mL de água destilada e a solução permaneceu em agitação até se tornar uma suspensão branca (cerca de 1 hora). A solução foi lavada com salmoura e a fase aquosa foi extraída com três porções de diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (20-35% AcOEt/Hexano) obtendo-se 1.37 g (6.52 mmol) de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 91%. $[\alpha]_D^{20}$ -14.8 (c 1.15, CHCl_3) (lit. $[\alpha]_D$ -18.7 (c 1.14, CHCl_3))⁴⁷; I.V. (filme, cm^{-1}) 3419, 2957, 2933, 2862, 2838, 2061, 1885, 1613, 1586, 1513, 1464, 1443, 1362, 1302, 1248, 1211, 1174, 1090, 1036, 904, 820, 757, 709, 637; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (dt, $J^2 = 9.0$ Hz, $J^3 = 2.5$ Hz, 2H), 6.85 (dt, $J^2 = 9.2$ Hz, $J^3 = 2.5$ Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.45 (dd, $J^3 = 4.9$ Hz, $J^2 = 9.0$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J^3 = 7.7$ Hz, $J^2 = 9.2$ Hz, 1H), 2.85 (sl, 1H), 2.02 (m, 1H), 0.85 (d, $J^3 = 7.0$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 159.0 (C_0), 130.0 (C_0), 129.0 (CH), 113.6 (CH), 74.6 (CH_2), 72.8 (CH_2), 67.3 (CH_2), 55.0 (CH_3), 35.4 (CH), 13.4 (CH_3); TLC (35% AcOEt/Hexano) R_f 0.21; Massa de Alta Resolução (m/z) Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 210.1256; Encontrado: 210.1255.



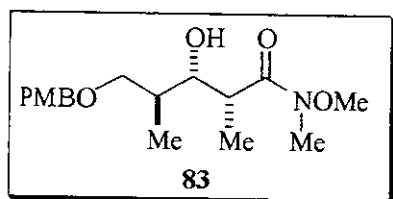
(2S)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpropanal (23).

Em um balão adicionou-se 17 mL de diclorometano e 0.72 mL (6.58 mmol) de $(\text{COCl})_2$, previamente destilado. A solução foi resfriada a -78°C . Em seguida adicionou-se, gota a gota, 1.3 mL (18.42 mmol) de dimetilsulfóxido. A mistura permaneceu em agitação por 30 minutos e adicionou-se uma solução de 1.38 g (6.58 mmol) do álcool **81** em 6.4 mL de diclorometano. Após 30 minutos adicionou-se, gota a gota, 4.6 mL (32.9 mmol) de trietilamina, sendo a suspensão levada a 0°C , permanecendo sob agitação por mais uma hora e meia, sendo a mesma acompanhada por cromatografia em camada delgada. A reação foi então levada à temperatura ambiente, diluída com 19 mL de éter etílico e lavada com 5 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas, sendo a fase aquosa extraída com 3 porções de 20 mL de éter etílico e a fase orgânica lavada com 20 mL de salmoura, seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador. Obteve-se 1.34 g (6.43 mmol) de um óleo amarelo em 98% de rendimento bruto, sendo o composto utilizado na próxima etapa sem purificação prévia. Uma pequena quantidade do composto **23** foi purificada apenas para as caracterizações, por coluna cromatográfica *flash* (10% AcOEt/Hexano). I.V. (filme, cm^{-1}) 2935, 2856, 2722, 1723, 1612, 1586, 1514, 1459, 1361, 1302, 1248, 1174, 1095, 1034, 819, 756, 578; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (d, $J^3 = 1.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J^3 = 8.0$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J^3 = 8.8$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.10 (d, $J^3 = 7.3$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 203.9 ($\text{C}=\text{O}$), 159.2 (C_0), 129.9 (C_0), 129.2 (CH), 113.7 (CH), 72.9 (CH_2), 69.7 (CH_2), 55.2 (CH_3), 46.7 (CH), 10.6 (CH_3); TLC (30% AcOEt/Hexano) R_f 0.40; Massa de Alta Resolução (m/z) Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 208.1099; Encontrado: 208.1099.



(4R)-4-benzil-3-[(2R, 3S, 4S)-3-hidroxi-5-(-4-metoxibenzilóxi)-2, 4-dimetilpentanoil]-1,3-oxazolan-2-ona (82).

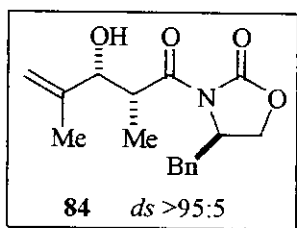
Uma solução de 616.4 mg (2.64 mmol) da oxazolidinona quiral **60** foi dissolvida em 5 mL de diclorometano e um termômetro foi introduzido pelo septo de borracha. A solução resultante foi resfriada a -10°C (banho de gelo e NaCl) e então se adicionou via seringa 1.0 mL (3.96 mmol) de di-*n*-butilborotriflato seguido da adição de 0.8 mL (4.49 mmol) de diisopropiletilamina, gota a gota, tendo-se o cuidado de manter a temperatura interna abaixo de $+3^{\circ}\text{C}$ (a solução tornou-se levemente rosada durante a adição do di-*n*-butilborotriflato e amarelada durante a adição da amina). A solução foi então levada a -78°C (banho de gelo seco e acetona). Quando a temperatura interna estava abaixo de -65°C , 715 mg (3.43 mmol) do aldeído **23**, em solução 1.0 M de CH_2Cl_2 , foram adicionados gota a gota durante um período de 5 minutos. A solução permaneceu em agitação nesta temperatura por 20 minutos e 2 horas a 0°C . A reação foi interrompida pela adição de 6 mL de solução tampão fosfato pH=7 e 17 mL de metanol. À solução turva resultante adicionaram-se 23 mL de solução 2:1 MeOH/ H_2O_2 30%, mantendo-se a temperatura interna abaixo de $+10^{\circ}\text{C}$. A solução resultante foi deixada sob agitação durante 1 hora nesta temperatura sendo o material volátil removido em rotaevaporador ($25-30^{\circ}\text{C}$). O material resultante foi extraído com três porções de 40 mL de éter etílico e o extrato orgânico lavado com 58 mL de solução aquosa 5% de NaHCO_3 e 58 mL de salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado em rotaevaporador. O óleo amarelo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (15% AcOEt/Hexano) obtendo-se 919 mg (2.08 mmol) do aldol **82** em 79% de rendimento, com proporção diastereoisomérica de 94:6. I.V. (filme, cm^{-1}) 3500, 3065, 3031, 2968, 2934, 2871, 1779, 1693, 1613, 1516, 1460, 1384, 1305, 1247, 1208, 1109, 1076, 1031, 921, 824, 761, 705; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.11-7.27 (m, 7H), 6.78 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.08 (m, 3H), 3.76-3.92 (m, 3H), 3.71+3.72 (s+s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.23+3.16 (dd+dd, $J^2=13.2\text{ Hz}$, $J^3=2.9\text{ Hz}$ + $J^2=13.4\text{ Hz}$, $J^3=3.1\text{ Hz}$, 1H), 2.68 (dd, $J^2=13.2\text{ Hz}$, $J^3=9.5\text{ Hz}$, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.17+1.24 (d+d, $J=7.0\text{ Hz}$ + $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 0.86+0.94 (d+d, $J=7.0\text{ Hz}$ + $J=7.0\text{ Hz}$, 3H); TLC (35% AcOEt/Hexano) R_f 0.32.



N,O-dimetil(2R,3S,4S)-3-hidroxi-5-(4-metoxibenzilóxi)-2,4-dimetilpentanamida (83).

Para uma suspensão de 1.23 g (12.61 mmol) de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina em 6.5 mL de THF seco, a 0°C sob atmosfera inerte, foram adicionados 6.4 mL (12.82 mmol) de uma solução 2 M de trimetilalumínio em tolueno, gota a gota, ocorrendo evolução de gás. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos e então resfriada a -15°C . Uma

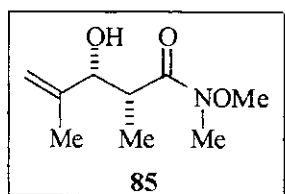
solução de 1.65 g (4.20 mmol) do aldol **82** bruto em 6.5 mL de THF foi adicionada via cânula e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 3.5 horas, sendo a reação acompanhada por CCD (70% AcOEt/Hexano). Esta solução foi transferida via cânula para uma mistura em agitação de 32.3 mL de CH₂Cl₂ e 65.1 mL de solução aquosa 0.5 M de HCl. A mistura permaneceu em agitação a 0°C durante 1 hora e, em seguida, a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com três porções de CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e evaporadas em rotaevaporador. O auxiliar quiral **67** removido da molécula foi recristalizado com solução de AcOEt/Hexano 30%. O restante do material foi purificado por cromatografia em coluna (20% AcOEt/Hexano), obtendo-se 984,3 mg (3.02 mmol) de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 72% referente às três etapas, obtenção do aldeído **23**, reação aldólica do composto **23** com o auxiliar quiral **60** e obtenção da amida de Weinreb **83**. $[\alpha]_D^{20}$ -17.71 (*c* 0.48, CHCl₃) (lit. $[\alpha]_D^{23}$ -3.6 (*c* 1.67, CHCl₃))^{48b}; I.V. (filme, cm⁻¹) 3454, 2968, 2934, 2877, 1738, 1641, 1585, 1515, 1460, 1425, 1384, 1305, 1247, 1173, 1082, 1035, 989, 824, 744; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, J^3 = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J^3 = 8.8 Hz, 2H), 4.47 (d, J^2 = 11.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J^2 = 11.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H); 3.72 (m, 2H); 3.67 (s, 3H); 3.62 (dd, J^2 = 9.2 Hz, J^3 = 4.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, J^2 = 9.2 Hz, J^3 = 5.9 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H); 3.04 (m, 1H); 1.88 (m, 1H); 1.17 (d, J^3 = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, J^3 = 7.0 Hz, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.1 (C=O), 159.1 (C₀), 130.6 (C₀), 129.2 (CH), 113.7 (CH), 73.8 (CH), 72.9 (CH₂), 72.7 (CH₂), 61.3 (CH₃), 55.1 (CH₃), 36.3 (CH), 35.8 (CH₃), 31.9 (CH), 14.1 (CH₃), 10.2 (CH₃); TLC (70% AcOEt/Hexano) *R_f* 0.39; Massa de Alta Resolução *m/z* Calculado para C₁₇H₂₇NO₅: 325.1889; Encontrado: 325.1889.



(4*R*)-4-benzil-3-[(2*R*, 3*R*)-3-hidroxi-2,4-dimetil-4-pentenoil]-1,3-oxazolan-2-ona (**84**).

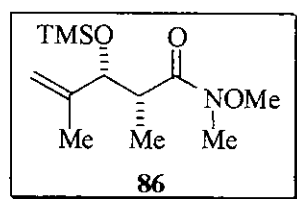
Di-*n*-butilboril trifluorometanossulfonato (1.9 mL, 7.74 mmol) foi adicionado a uma solução de 1.20 g (5.16 mmol) da (*R*)-oxazolidinona propionilada **60** em 12 mL de CH₂Cl₂, sob atmosfera inerte, em velocidade tal de modo a manter a temperatura interna abaixo de +3°C. Trietilamina (1.2 mL, 8.77 mmol) foi então adicionada gota a gota (temperatura interna abaixo de +4°C). A solução amarela resultante foi resfriada a -78°C e 0.55 mL (6.71 mmol) de metacroleína previamente destilada foi adicionada vagarosamente (temperatura interna abaixo de -65°C). Após 20 minutos a solução foi levada a 0°C e agitada nesta temperatura por 3 horas. A reação foi diluída com 36 mL de éter etílico e 7.1 mL de solução aquosa tampão de fosfato pH=7 e 21 mL de MeOH foram adicionados tendo-se o cuidado de manter a temperatura interna abaixo de +10°C. Em seguida foram adicionados lentamente 21 mL de uma solução 2:1 de MeOH/H₂O₂ e a solução resultante foi agitada a 0°C por 1 hora. Os voláteis foram removidos à pressão reduzida e o resíduo foi extraído com 3 porções de éter etílico. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 36 mL de solução aquosa 5% de NaHCO₃ e 36 mL de

salmoura. A solução orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada, concentrada e o óleo obtido (1.68 g) foi utilizado na etapa posterior sem purificação prévia. O aldol obtido apresentou proporção diastereoisomérica maior do que 95:5. PF: 57.0-59.0°C; $[\alpha]_D^{20} + 28.15$ (c 1.07, CHCl_3); I.V. (filme, cm^{-1}) 3508, 2980, 2921, 1779, 1698, 1455, 1386, 1291, 1210, 1109, 986, 905, 763, 746, 703; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.38 (m, 5H), 5.14 (dl, $J^2 = 0.7$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J^2 = 1.5$ Hz, $J^4 = 2.9$ Hz, 1H), 4.72 (ddd, $J = 3.3$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 12.9$ Hz, 1H); 4.44 (sl, 1H); 4.18-4.28 (m, 2H); 3.97 (ddd, $J = 3.3$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J^2 = 13.6$ Hz, $J^3 = 3.3$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J^2 = 13.2$ Hz, $J^3 = 9.5$ Hz, 1H), 2.70-3.00 (sl, 1H), 1.75 (s, 3H); 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 176.8 (C=O), 152.8 (C=O), 143.6 (C_0), 134.9 (C_0), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 127.3 (CH), 111.7 (CH_2), 73.9 (CH), 66.2 (CH_2), 55.2 (CH), 40.1 (CH), 37.8 (CH_2), 19.5 (CH_3), 10.1 (CH_3); TLC (30% AcOEt/Hexano) R_f 0.17; Massa de Alta Resolução m/z Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 303.1471; Encontrado: 303.1472.



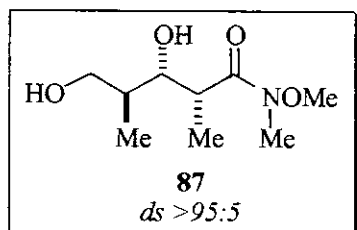
N1-metoxi-N1, 2, 4-trimetil-(2R, 3R)-3-hidroxi-4-pentenamida (85).

Para uma suspensão de 1.52 g (15.62 mmol) de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina em 8.0 mL de THF seco, a 0°C sob atmosfera inerte, foram adicionados 7.9 mL (15.88 mmol) de uma solução 2 M de trimetilalumínio em tolueno, gota a gota, ocorrendo evolução de gás. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos e então resfriada a -15°C. Uma solução de 1.58 g (5.21 mmol) do aldol **84** bruto em 8.0 mL de THF foi adicionada via cânula e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 3.5 horas, sendo a reação acompanhada por CCD (40% AcOEt/Hexano). Esta solução foi transferida via cânula para uma mistura em agitação de 40 mL de CH_2Cl_2 e 81 mL de solução aquosa 0.5 M de HCl. A mistura permaneceu em agitação a 0°C durante 1 hora, em seguida, a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com três porções de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro, filtradas e evaporadas em rotaevaporador. O auxiliar quiral **67** removido da molécula foi recristalizado com solução 30% AcOEt/Hexano. O restante do material (985 mg) foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia. PF: 76.0-78.0°C; $[\alpha]_D^{20} -11.57$ (c 1.29, CHCl_3); I.V. (filme, cm^{-1}) 3361, 3088, 2980, 2939, 1764, 1629, 1465, 1383, 1316, 1192, 1058, 1031, 984, 928, 907, 651, 567, 549, 466; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.15 (sl, 1H), 4.96 (sl, 1H), 4.32 (sl, 1H), 4.02 (sl, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 1.71 (t, $J^4 = 0.7$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J^3 = 7.0$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 178.0 (C=O), 143.1 (C_0), 111.8 (CH_2), 74.0 (CH), 61.5 (CH_3), 36.4 (CH), 31.9 (CH_3), 19.5 (CH_3), 9.9 (CH_3); TLC (40% AcOEt/Hexano) R_f 0.18; Massa de Alta Resolução m/z Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 187.1208; Encontrado: 187.1276.



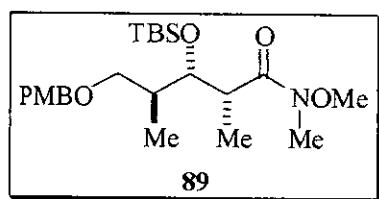
N1-metoxi-N1, 2, 4-trimetil-(2R, 3R)-3-trimetilsilil-4-pentenamida (86).

A uma solução contendo 985 mg (5.26 mmol) da amida de Weinreb **85** em 5.6 mL de diclorometano, a 0°C, foram adicionados 1.2 mL (8.42 mmol) de trietilamina gota a gota. Em seguida, TMSCl (1.0 mL, 7.89 mmol) foi adicionado gota a gota e a solução resultante foi agitada nesta temperatura por 40 minutos. Após este período o banho de gelo foi retirado e a solução permaneceu em agitação por mais 45 minutos à temperatura ambiente. A solução foi diluída com éter etílico e lavada com água destilada. A fase aquosa foi extraída com três porções de diclorometano e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (15% AcOEt/Hexano) obtendo-se 599 mg (2.31 mmol) da amida protegida **86**, correspondendo a um rendimento de 45% referente às três etapas: condensação aldólica entre a oxazolidinona propionilada **60** e metacroleína, retirada do auxiliar quiral para fornecer a amida **85** e proteção da hidroxila com TMSCl fornecendo o composto **86**. Este rendimento médio corresponde à cerca de 77% para cada uma das etapas descritas. $[\alpha]_D^{20}$ -9.84 (*c* 2.03, CHCl₃); I.V. (filme, cm⁻¹) 2960, 2903, 1779, 1666, 1460, 1414, 1384, 1251, 1177, 1083, 1054, 996, 893, 842, 751, 559; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.87 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.22 (d, *J*³ = 8.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.11 (s+m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.17 (d, *J*³ = 7.0 Hz, 3H), 0.09 (s, 9H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) 175.6 (C=O), 145.6 (C₀), 112.6 (CH₂), 78.2 (CH), 61.4 (CH₃), 40.3 (CH), 32.1 (CH₃), 17.2 (CH₃), 14.5 (CH₃), 0.1 (CH₃); TLC (20% AcOEt/Hexano) *R_f* 0.23; Massa de Alta Resolução *m/z* Calculado para C₁₂H₂₅SiNO₃: 259.1604; Encontrado: 259.1637.



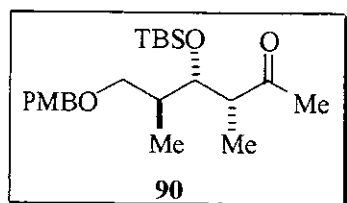
N,O-dimetil(2R,3S,4S)-2,4-dimetilpentanamida-3,5-diol (87).

A uma solução de 53.3 mg (0.21 mmol) da olefina **86** em 3.0 mL de THF, a -78°C, foram adicionados 1.2 mL (0.62 mmol) de uma solução 0.5 M de 9-BBN em THF via seringa. Após 10 minutos a reação foi levada à temperatura ambiente onde permaneceu em agitação por 3.5 horas. Passado este período a solução foi levada a zero graus e foram adicionados 0.9 mL de MeOH e 0.9 mL de solução tampão fosfato pH 7. Em seguida, 0.9 mL de H₂O₂ 30% foi adicionado lentamente e a solução permaneceu em agitação, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. Posteriormente a solução foi lavada com solução aquosa saturada de sulfito de sódio, as fases foram separadas sendo a fase orgânica extraída com 3 porções de éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (15-70% AcOEt/Hexano) obtendo-se 20 mg de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 35%. TLC (60% AcOEt/Hexano) *R_f* 0.16.



N,O-dimetil(2*R*,3*S*,4*S*)-3-terbutildimetilsililóxi-5-(4-metoxibenzilóxi)-2,4-dimetilpentanamida (**89**).

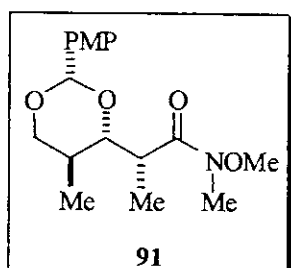
Para uma solução de 533.3 mg (1.64 mmol) da β -hidroxiamida **83** em 2 mL de diclorometano a 0°C, sob atmosfera inerte, foram adicionados 0.24 mL (2.13 mmol) de 2,6-lutidina e 0.45 mL (1.97 mmol) de *tert*-butildimetilsilil trifluorometanossulfonato. A mistura permaneceu em agitação nesta temperatura por 10 minutos e à temperatura ambiente por 30 minutos, sendo a reação acompanhada por CCD (40% AcOEt/Hexano). Após este período foi adicionada água destilada para finalizar a reação e a mistura foi extraída com éter etílico. O extrato orgânico foi lavado com H₂O destilada e salmoura. As fases aquosas combinadas foram extraídas com éter etílico e os extratos orgânicos combinados foram secos com MgSO₄ anidro, filtrados e concentrados em rotaevaporador. O substrato obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (15% AcOEt/Hexano) obtendo-se 649 mg (1.58 mmol) de um óleo incolor correspondendo a um rendimento de 96%. I.V. (filme, cm⁻¹) 2957, 2935, 2857, 1740, 1661, 1613, 1587, 1514, 1463, 1412, 1384, 1302, 1249, 1173, 1083, 1042, 996, 939, 870, 836, 792, 776, 671; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, $J^3 = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J^3 = 8.8$ Hz, 2H), 4.41 (d, $J^2 = 11.5$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J^2 = 11.5$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J^3 = 8.4$ Hz, $J^3 = 2.9$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.12 (d, $J^3 = 7.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J^3 = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); TLC (40% AcOEt/Hexano) *R_f* 0.45.



(3*R*,4*S*,5*S*)-4-terbutildimetilsililoxi-6-(4-metoxibenziloxi)-3,5-dimetil hexan-2-ona (**90**).

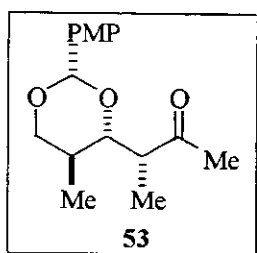
Para uma solução da amida protegida **89** (647 mg, 1.57 mmol) em 27 mL de THF foram adicionados 7.0 mL de uma solução 1.12 M de MeLi em éter etílico (7.83 mmol), gota a gota, a -78°C. Depois de manter a agitação por 30 minutos à mesma temperatura, a mistura reacional foi adicionada a uma mistura de diclorometano e solução saturada de NH₄Cl em agitação vigorosa, via cânula, a 0°C. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa lavada com três porções de CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas em rotaevaporador. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (8% AcOEt/Hexano) fornecendo 515 mg (1.41 mmol) da metilcetona **90** em 89% de rendimento como um óleo incolor. $[\alpha]_D^{20} +19.5$ (*c* 1.03, CHCl₃) I.V. (filme, cm⁻¹) 2956, 2932, 2857, 1712, 1671, 1613, 1586, 1514, 1463, 1361, 1302, 1250, 1173, 1091, 1042, 1006, 953, 863, 837, 775, 674, 579, 515; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, $J^3 = 8.4$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J^3 = 8.4$ Hz, 2H), 4.42 (d, $J^2 = 11.3$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J^2 = 11.3$ Hz, 1H), 4.04 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.49 (dd, $J^2 = 9.1$ Hz, $J^3 = 5.9$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J^2 = 9.2$ Hz, $J^3 = 6.2$ Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.09 (d, $J^3 = 7.0$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J^3 = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); RMN-

^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 211.3 (C=O), 158.8 (C_0), 130.5 (C_0), 129.0 (CH), 113.6 (CH), 74.1 (CH), 72.6 (CH₂), 71.8 (CH₂), 55.2 (CH₃), 50.3 (CH), 38.9 (CH), 29.3 (CH₃), 26.1 (CH₃), 18.4 (C_0), 14.6 (CH₃), 12.9 (CH₃), -3.9 (CH₃), -4.2 (CH₃); TLC (10% AcOEt/hexano) R_f 0.30; Massa de Alta Resolução m/z Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{SiO}_4$: 365.2148; Encontrado: 365.4242.



N,O-dimetil(2R)-2-[(2R,4R,5R)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4-il]propanamida (91).

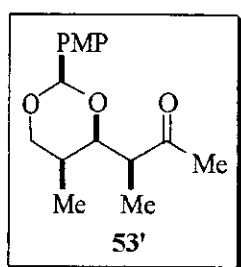
Uma suspensão da β -hidroxiamida **83** (585 mg, 1.80 mmol) foi agitada com 585 mg de peneira molecular em pó 4Å em 36 mL de CH_2Cl_2 por 15 minutos, à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte. Em seguida, 449 mg (1.98 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada por 4.5 horas, sendo acompanhada por CCD (AcOEt/Hexano 60%). Após este período a mistura foi diluída com éter etílico e lavada com 5 porções de solução saturada aquosa de NaHCO_3 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (35% AcOEt/Hexano) fornecendo o benzilideno acetal (419.5 mg, 1.29 mmol) em 72% de rendimento como um óleo levemente amarelado. I.V. (filme, cm^{-1}) 2963, 2836, 2243, 1662, 1616, 1519, 1461, 1388, 1303, 1250, 1171, 1115, 1079, 1033, 995, 915, 830, 734, 627; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J^3 = 8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J^3 = 8.8$ Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.05 (dd, $J^3 = 11.2$ Hz, $J^3 = 4.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (t, $J^3 = 11.2$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.28 (d, $J^3 = 7.0$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J^3 = 7.0$ Hz, 3H); TLC (60% AcOEt/Hexano) R_f 0.37.



(3R)-3-[(2R,4R,5R)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4-il]butan-2-ona (53).

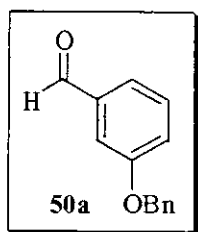
Para uma solução do benzilideno acetal **91** (401.4 mg, 1.24 mmol) em 21.6 mL de THF foram adicionados 4.4 mL de uma solução 1.4 M de MeLi em éter etílico (6.17 mmol), gota à gota, a -78°C . Depois de manter a agitação por 30 minutos à mesma temperatura, a mistura reacional foi adicionada a uma mistura de diclorometano e solução saturada de NH_4Cl sob agitação vigorosa, via cânula, a 0°C . A fase orgânica foi separada e a fase aquosa lavada com três porções de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (3% AcOEt/Hexano) onde os diastereoisômeros foram separados fornecendo 280.0 mg (1.01 mmol) da metilcetona **53**, em 81% de rendimento, e 45 mg (0.16 mmol) do seu diastereoisômero **53'** (13% do rendimento), ambos como sólidos brancos cristalinos. PF: $67.0\text{--}69.0^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} +50.0$ (c 1.0, CHCl_3); I.V.

(pastilha de KBr, cm^{-1}) 2964, 2927, 2859, 1702, 1615, 1516, 1396, 1375, 1344, 1301, 1247, 1181, 1170, 1113, 1074, 1036, 1019, 982, 968, 822, 807, 736, 637, 493; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, $J^3 = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J^3 = 8.8$ Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.13 (dd, $J^3 = 11.1$ Hz, $J^3 = 4.8$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J^3 = 10.1$ Hz, $J^3 = 2.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (t, $J^3 = 11.0$ Hz, 1H), 2.70 (qd, $J^3 = 7.1$ Hz, $J^3 = 2.9$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.25 (d, $J^3 = 7.0$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J^3 = 7.0$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 210.2 (C=O), 159.6 (C_0), 130.7 (C_0), 127.0 (CH), 113.3 (CH), 100.7 (CH), 83.0 (CH), 72.8 (CH_2), 55.2 (CH_3), 48.6 (CH), 31.0 (CH), 28.4 (CH_3), 12.1 (CH_3), 9.5 (CH_3); TLC (40% AcOEt/Hexano) R_f 0.35; Massa de Alta Resolução m/z Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 278.1518; Encontrado: 278.1497.



(3S)-3-[(4S,2R,5R)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4-il]butan-2-ona (53').

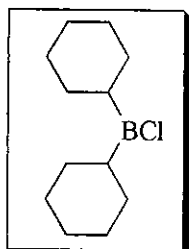
PF: 95.8-98.8°C, $[\alpha]_D^{20} +30.0$ (c 1.0, CHCl_3); I.V. (pastilha de KBr, cm^{-1}) 2969, 2938, 2856, 1710, 1615, 1586, 1519, 1463, 1399, 1366, 1301, 1249, 1172, 1143, 1110, 1080, 826, 786, 689, 646, 608, 507; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J^3 = 8.4$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J^3 = 8.8$ Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.09 (dd, $J^2 = 11.2$ Hz, $J^3 = 2.2$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J^3 = 9.9$ Hz, $J^3 = 2.6$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J^2 = 10.6$ Hz, $J^3 = 1.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.85 (qd, $J^3 = 9.9$ Hz, $J^3 = 6.9$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.26 (d, $J^3 = 7.0$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J^3 = 7.0$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 210.4 (C=O), 159.7 (C_0), 131.2 (C_0), 127.1 (CH), 113.5 (CH), 101.8 (CH), 80.4 (CH), 73.5 (CH_2), 55.3 (CH_3), 48.9 (CH), 30.1 (CH), 29.5 (CH_3), 14.7 (CH_3), 11.9 (CH_3); TLC (40% AcOEt/hexano) R_f 0.42; Massa de Alta Resolução m/z Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 278.1518; Encontrado: 278.1516.



3-benziloxibenzaldeído (50a).

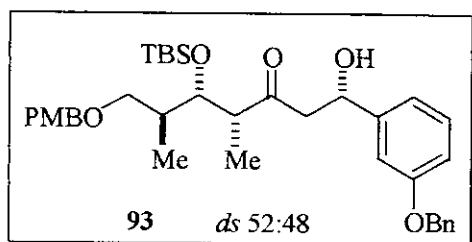
Uma mistura de 60 mL de CHCl_3 , 30 mL de MeOH e 3.0 g (21.80 mmol) de K_2CO_3 anidro foi refluxada por 15 minutos sob atmosfera inerte. Em seguida, 610.6 mg (5.00 mmol) de 3-hidroxibenzaldeído comercial **92** e 0.66 mL (5.55 mmol) de brometo de benzila foram adicionados e a mistura permaneceu em refluxo durante 4 horas, sendo a reação acompanhada por CCD (AcOEt/Hexano 35%). Após filtração, o filtrado foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em CHCl_3 , lavado com solução aquosa de HCl 1M, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (7% AcOEt/Hexano) fornecendo 887.5 mg (4.18 mmol) de um sólido branco em 84% de rendimento. PF: 56.9-57.2°C; I.V. (pastilha de KBr, cm^{-1}) 3071, 3037, 2912, 2815, 2728, 1734, 1693, 1596, 1487, 1441, 1328, 1258, 1150, 1041, 990, 870, 796, 732, 682, 653, 470; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 7.25-7.50 (m, 9H), 5.14 (s, 2H); RMN- ^{13}C

(75 MHz, CDCl_3) δ 192.0 (C=O), 159.3 (C_0), 137.8 (C_0), 136.3 (C_0), 130.1 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 123.6 (CH), 122.1 (CH), 113.3 (CH), 70.2 (CH_2); TLC (25% AcOEt/Hexano) R_f 0.56; Massa de Alta Resolução m/z Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$: 212.0837; Encontrado: 212.0844.



Diciclohexilcloroborana.

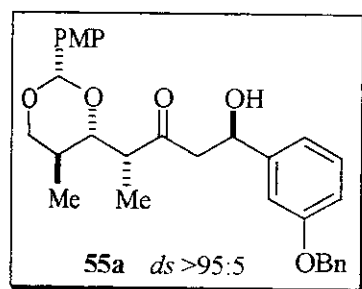
Para uma solução de 4.6 mL (45.56 mmol) de cicloexeno em 15 mL de éter etílico anidro, à temperatura ambiente, foram adicionados gota a gota, via seringa, 2.5 mL do complexo monocloroborano dimetilsulfeto. A reação exotérmica foi controlada pela velocidade de adição e manteve-se a temperatura entre 20 e 25°C pela imersão do balão em um banho de água. A mistura reacional foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 2 horas. O solvente foi removido em rotaevaporador e destilação do substrato sob pressão reduzida (p.e. ~100°C, 3 mmHg; lit.: p.e. 80-90°C, 0.3 mmHg, $d=0.981$ ^{17e}) forneceu a $c\text{-(Hex)}_2\text{BCl}$ pura, como um óleo incolor.



(1S,4R,5S,6S)-1-(3-benziloxifenil)-1-hidroxi-5-terbutildimetilsiloxi-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetilheptan-3-ona (93).

Para uma solução de 0.13 mL (0.62 mmol) de $c\text{-Hex}_2\text{BCl}$ em 2 mL de éter etílico anidro, a -78°C foi adicionado gota a gota 0.09 mL de trietilamina, seguido da adição via seringa, gota a gota, de uma solução da metilcetona **90** (150.0 mg, 0.41 mmol) em 1.0 mL de éter etílico, formando-se um precipitado branco instantaneamente. Transcorrido 3 horas de enolização, a -78°C, uma solução do aldeído **50a** (96.0 mg, 0.45 mmol) em 1.0 mL de éter etílico foi adicionada via seringa, gota a gota, sendo a mistura reacional mantida sob agitação durante 3 horas a -78°C, seguida de mais 3 horas a -50°C, sendo a reação acompanhada por CCD (20% AcOEt/Hexano). Após este período a mistura reacional foi então diluída com éter etílico e adicionaram-se 4.2 mL de solução aquosa tampão fosfato pH 7. A mistura foi extraída com três porções de éter etílico e os extratos orgânicos combinados foram concentrados em rotaevaporador. O resíduo obtido foi dissolvido em 1.1 mL de MeOH e 0.2 mL de solução tampão pH 7 e resfriado a 0°C. Peróxido de hidrogênio 30 % (0.4 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi mantida sob agitação por 2 horas à temperatura ambiente. Transcorrido este período a mistura foi lavada com água destilada e extraída com três porções de CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NaHCO_3 , salmoura, secos com MgSO_4 anidro, filtrados e concentrados à pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (5% AcOEt/Hexano) fornecendo 186.2 mg (0.32 mmol) de um óleo levemente amarelo correspondendo a um rendimento de 79% (proporção relativa entre os diastereoisômeros **93** e **94** de 52:48).

I.V. (filme, cm^{-1}) 3454, 2955, 2930, 2856, 1705, 1612, 1586, 1513, 1381, 1301, 1250, 1172, 1082, 1038, 836, 776, 738, 698; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (m, 4H), 7.24 (m, 4H), 7.01 (m, 1H), 6.85 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.76+3.77 (s+s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.22 (dd, $J^3 = 9.2 \text{ Hz}$, $J^3 = 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.73-2.95 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.09+1.08 (d+d, $J^3 = 6.9 \text{ Hz}$ + $J^3 = 7.0$, 3H), 0.95+0.94 (d+d, $J^3 = 7.0 \text{ Hz}$ + $J^3 = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.90+0.89 (s+s, 9H), 0.08+0.05 (s+s, 6H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 214.5+214.4 (C=O), 159.1+158.9 (C_0), 144.7+144.6 (C_0), 137.0 (C_0), 130.4+130.3 (C_0), 129.1+129.2 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 118.2+118.1 (CH), 113.8+113.7 (CH), 112.1+112.0 (CH), 74.3+74.2 (CH), 72.7+72.6 (CH_2), 71.6 (CH_2), 69.9+69.8 (CH_2), 69.6 (CH), 55.2 (CH_3), 50.5+50.4 (CH_2), 50.38+50.34 (CH), 38.7 (CH), 26.0 (CH_3), 18.3 (C_0), 14.9+14.8 (CH_3), 13.2+13.1 (CH_3), -3.9 (CH_3), -4.1+(-4.2) (CH_3); TLC (20% AcOEt/Hexano) R_f 0.44.



(1*R*,4*R*)-1-(3-benziloxifenil)-1-hidroxi-4-[(2*S*,4*S*,5*S*)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4-il]pentan-3-ona (55a).

Procedimento 1: Para uma solução de 0.11 mL (0.50 mmol) de *c*-Hex $_2\text{BCl}$ em 1.4 mL de éter etílico anidro, a -78°C foi adicionado gota a gota 0.07 mL de trietilamina, seguido da adição via seringa, gota a gota, de uma solução da

metilcetona **53** (93.0 mg, 0.33 mmol) em 1.0 mL de éter etílico, formando-se um precipitado branco instantaneamente. Transcorrido 3 horas de enolização, a -78°C , uma solução do aldeído **50a** (78.0 mg, 0.37 mmol) em 1.0 mL de éter etílico foi adicionada via seringa, gota a gota, sendo a mistura reacional mantida sob agitação durante 3 horas a -78°C , seguida de mais 3 horas a -50°C , sendo a reação acompanhada por CCD (20% AcOEt/Hexano). Após este período a mistura reacional foi então diluída com éter etílico e adicionaram-se 3.4 mL de solução tampão fosfato pH 7. A mistura foi extraída com três porções de éter etílico e os extratos orgânicos combinados foram concentrados em rotaevaporador. O resíduo obtido foi dissolvido em 0.9 mL de MeOH e 0.2 mL de solução tampão pH 7 e resfriado a 0°C . Peróxido de hidrogênio 30% (0.32 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi mantida sob agitação por 2 horas à temperatura ambiente. Transcorrido este período a mistura foi lavada com água destilada e extraída com três porções de CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NaHCO_3 , salmoura, secos com MgSO_4 anidro e concentrados à pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (5% AcOEt/Hexano) fornecendo 134 mg (0.24 mmol) de um óleo incolor correspondendo a um rendimento de 82% (proporção relativa entre os diastereoisômeros $>95:5$). $[\alpha]_D^{20} +79.9$ (c 1.0, CHCl_3); I.V. (filme, cm^{-1}) 3483, 2959, 2841, 1704, 1614, 1587, 1519, 1487, 1455, 1386, 1303, 1251, 1171, 1118, 1077, 1032, 830, 784, 737, 699; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.48 (m, 7H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.02 (t, $J^3 = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.81-6.92 (m, 4H), 5.45 (s, 1H), 5.10 (dd, $J^3 = 7.9 \text{ Hz}$, $J^3 = 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.14 (dd, $J^3 = 11.2 \text{ Hz}$, $J^3 = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.95 (dd, $J^3 = 11.2 \text{ Hz}$, $J^3 = 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.77 (s,

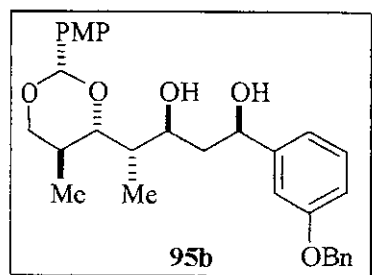
3H), 3.55 (t, $J^3 = 11.4$ Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.74 (qd, $J^3 = 7.0$ Hz, $J^3 = 2.9$ Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.25 (d, $J^3 = 7.3$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J^3 = 6.6$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 213.2 (C=O), 159.7 (C_0), 158.7 (C_0), 144.4 (C_0), 136.8 (C_0), 130.5 (C_0), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 118.0 (CH), 113.7 (CH), 113.4 (CH), 112.0 (CH), 100.8 (CH), 83.0 (CH), 72.7 (CH_2), 69.9 (CH_2), 69.6 (CH_3), 55.1 (CH_3), 49.4 (CH_2), 48.6 (CH_3), 30.8 (CH), 12.0 (CH_3), 9.0 (CH_3); TLC (20% AcOEt/Hexano) R_f 0.16; Massa de Alta Resolução m/z Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6$: 490.2355; Encontrado: 490.2353.

Procedimento 2: Para uma solução da metilcetona **53** (0.08 mg, 0.28 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL), a -78°C , foram adicionados 0.05 mL (0.30 mmol) de diisopropiletilamina. Após 5 minutos de agitação 0.07 mL (0.29 mmol) de $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ foram adicionados, gota a gota, e a solução permaneceu em agitação por 1 hora. Após este período, uma solução do aldeído **50a** (65 mg, 0.30 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) foi adicionada, via cânula, e a mistura permaneceu em agitação, a -78°C , por 2 horas. A solução foi tratada com MeOH/tampão pH 7 fosfato (2 mL/1 mL) e a temperatura elevada até 0°C . Em seguida, adicionou-se uma solução de MeOH/ H_2O_2 30% (2.1 mL/1.1 mL) e a mistura permaneceu em agitação nesta temperatura por uma hora. Após este período a mistura foi elevada até a temperatura ambiente e 6 mL de solução saturada de NaHCO_3 foram adicionados. As fases foram separadas sendo a fase aquosa extraída com 3 porções de diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas sob vácuo. Purificação do resíduo obtido por cromatografia em coluna (1-40% AcOEt/Hexano) forneceu 80 mg do aldol em 60% de rendimento, numa proporção diastereisomérica >95:5.



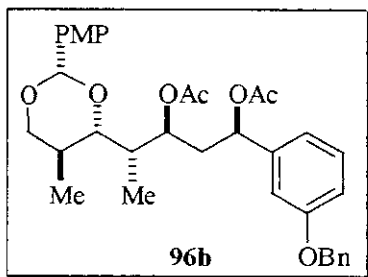
Borohidreto de zinco.

Em um balão de três bocas acoplado a um condensador de refluxo, cloreto de zinco (disponível comercialmente) foi fundido quatro vezes sob pressão reduzida (5 mmHg, 100°C) e após atingir temperatura ambiente adicionaram-se 25 mL de éter etílico anidro. A mistura foi refluxada, sob argônio, por duas horas e em seguida foi resfriada até chegar à temperatura ambiente. A solução sobrenadante saturada de ZnCl_2 (0.69 M) em éter etílico (20 mL, 13.8 mmol) foi adicionada a uma suspensão de NaBH_4 (1.0 g, 26.5 mmol) em éter etílico anidro (75 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 2 dias. A solução sobrenadante foi utilizada para redução sem ser filtrada.



(1R, 3S, 4S)-1-(3-benziloxifenil)-4-[(2S, 4S, 5S)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4-il]pentano-1,3-diol (95b).

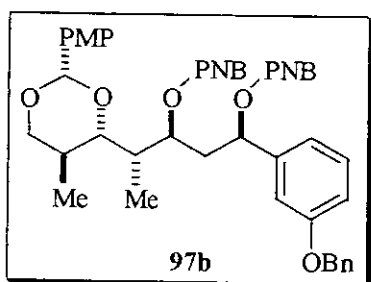
O aldol **55a** (67 mg, 0.14 mmol) foi dissolvido em 5.0 mL de diclorometano, sob atmosfera inerte. A temperatura foi abaixada para -78°C e 11 mL (1.09 mmol) de solução 0.1 M de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ em éter etílico foram adicionados lentamente. Após 4 horas de agitação nesta temperatura foram adicionados MeOH e solução tampão fosfato pH 7 e a mistura resultante permaneceu em agitação de um dia para o outro. Após este período a mistura foi diluída com éter etílico e água destilada. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com três porções de diclorometano. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (1-30% AcOEt/Hexano) obtendo-se 50.9 mg (0.10 mmol) de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 76%. I.V. (filme, cm^{-1}) 3433, 3063, 3038, 2963, 2926, 2874, 2837, 1739, 1612, 1517, 1455, 1365, 1301, 1248, 1154, 1112, 1033, 826, 784, 736, 699; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 5H), 7.17 (m, 1H), 6.97 (sl, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.79 (m, 3H), 5.39 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.82 (t, $J^3 = 6.3$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J^2 = 11.3$ Hz, $J^3 = 4.6$ Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.78 (dd, $J^3 = 9.9$ Hz, $J^3 = 2.0$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.41 (t, $J^2 = 11.3$ Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 0.99 (d, $J^3 = 7.0$ Hz, 3H), 0.79 (m, 1H), 0.62 (d, $J^3 = 6.7$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 146.4 (C_0), 137.0 (C_0), 130.7 (C_0), 129.4 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 118.2 (CH), 113.7 (CH), 113.6 (CH), 112.1 (CH), 101.0 (CH), 82.9 (CH), 76.2 (CH), 75.0 (CH), 73.1 (CH_2), 69.9 (CH_2), 55.2 (CH_3), 44.2 (CH_2), 38.6 (CH), 30.2 (CH), 11.7 (CH_3), 10.6 (CH_3); TLC (50% AcOEt/Hexano) R_f 0.52.



Acetato de (1R, 3S)-3-(3-benziloxifenil)-1-[(1S)-1-[(2S, 4S, 5S)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4-il]etil]-3-metilcarboniloxipropila (96b).

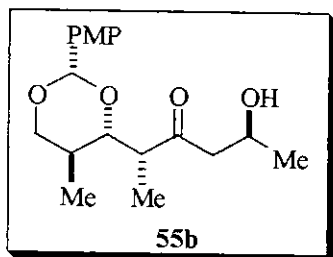
A uma solução do diol **95b** (25 mg, 0.05 mmol) em 1.5 mL de piridina foram adicionados 6.2 mg (0.05 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP) seguido da adição de anidrido acético previamente destilado (0.03 mL, 0.26 mmol), gota a gota, à temperatura ambiente. A reação foi deixada sob agitação de um dia para o outro e após seu término todo o solvente foi retirado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (20% AcOEt/Hexano) obtendo-se 27 mg (0.05 mmol) do composto **96b**, como um óleo incolor, em 92% de rendimento. I.V. (filme, cm^{-1}) 3063, 3031, 2963, 2922, 2847, 1739, 1612, 1517, 1455, 1376, 1243, 1170, 1116, 1027, 826, 784, 699; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (m, 6H), 7.19 (m, 2H), 6.88 (m, 5H), 5.75 (t, $J^3 = 7.0$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.09 (dd,

$J^2 = 11.2$ Hz, $J^3 = 4.6$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.01 (d, $J^3 = 7.0$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J^3 = 6.6$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170.1 (C=O), 169.8 (C=O), 159.6 (C_0), 158.7 (C_0), 141.6 (C_0), 136.8 (C_0), 131.0 (C_0), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 119.2 (CH), 114.2 (CH), 113.4 (CH), 113.1 (CH), 100.8 (CH), 83.1 (CH), 74.1 (CH), 73.8 (CH), 73.0 (CH_2), 70.0 (CH_2), 55.2 (CH_3), 37.5 (CH_2), 37.2 (CH), 30.5 (CH), 21.3 (CH_3), 21.2 (CH_3), 12.0 (CH_3), 8.2 (CH_3); TLC (20% AcOEt/Hexano) R_f 0.20.



p-Nitrobenzoato de (1*R*, 3*S*)-3-(3-benziloxifenil)-1-[(1*S*)-1-[(2*S*, 4*S*, 5*S*)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4-il]etil]-3-metilcarboniloxipropila (97b).

A uma solução em agitação de 25 mg (0.05 mmol) do diol **95b** em 1.0 mL de THF, a -78°C , foi adicionado 0.072 mL (0.11 mmol) de MeLi 1.63 M em éter etílico e a mistura foi agitada por 10 minutos. Uma solução de 19 mg (0.10 mmol) de cloreto de *p*-nitrobenzoíla em 1.0 mL de THF foi adicionada vagarosamente e a mistura foi levada à temperatura ambiente e agitada por mais 1.5 hora. A solução foi, então, diluída com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ e a fase aquosa extraída com 3 porções de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (30% AcOEt/Hexano) obtendo-se 29.5 mg (0.037 mmol) de um óleo levemente amarelado, correspondendo a 73% de rendimento. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11-8.3 (m, 6H), 7.28-7.38 (m, 9H), 6.82-7.08 (m, 6H), 6.22 (dd, $J^3 = 8.2$ Hz, $J^3 = 6.0$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.08 (m, 3H), 4.12 (dd, $J^2 = 11.2$ Hz, $J^3 = 4.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.07 (d, $J^3 = 7.3$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J^3 = 7.0$ Hz, 3H); TLC (30% AcOEt/hexano) R_f 0.17.

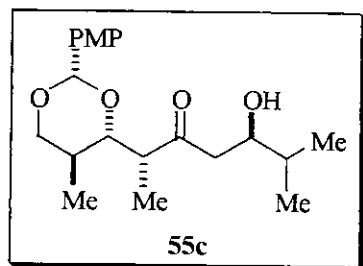


(2*R*, 5*S*)-5-hidroxi-2-[(2*S*, 4*S*, 5*S*)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4-il]hexan-3-ona (55b).

Procedimento 1: Para uma solução de 0.13 mL (0.58 mmol) de *c*-Hex $_2\text{BCl}$ em 1.6 mL de éter etílico anidro a -78°C , foi adicionado gota a gota 0.09 mL de trietilamina, seguido da adição via seringa, gota a gota, de uma solução da metilcetona **53** (107 mg, 0.38 mmol) em 1.0 mL de éter etílico, formando-se um precipitado branco instantaneamente. Transcorrido 3 horas de enolização a -78°C , acetaldeído (0.1 mL, 1.8 mmol) foi adicionado via seringa, gota a gota, sendo a mistura reacional mantida sob agitação durante 3 horas a -78°C . Após este período a mistura reacional foi então diluída com éter etílico e adicionaram-se 4 mL de solução tampão fosfato pH 7. A mistura foi extraída

com três porções de éter etílico e os extratos orgânicos combinados foram concentrados em rotaevaporador. O resíduo obtido foi dissolvido em 1 mL de MeOH e 0.4 mL de solução tampão pH 7 e resfriado a 0°C. Peróxido de hidrogênio 30% (0.8 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi mantida sob agitação por 2 horas à temperatura ambiente. Transcorrido este período a mistura foi diluída com água destilada e extraída com três porções de CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NaHCO₃, salmoura, secos com MgSO₄ anidro e concentrados à pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (3-35% AcOEt/Hexano) fornecendo 110.5 mg (0.343 mmol) de um sólido branco correspondendo a um rendimento de 89% (proporção relativa entre os diastereoisômeros >95:5). PF: 73.5-75.0°C; $[\alpha]_D^{20} +70.0$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); I.V. (pastilha de KBr, cm⁻¹) 3446, 2965, 2938, 2854, 1706, 1616, 1584, 1519, 1462, 1399, 1367, 1303, 1250, 1171, 1118, 1072, 1039, 828, 785, 674, 606, 515; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, $J^3 = 8.8$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J^3 = 8.8$ Hz, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.11 (dd, $J^2 = 11.2$ Hz, $J^3 = 4.6$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J^2 = 10.1$ Hz, $J^3 = 3.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.18 (dl, $J = 2.2$ Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.68 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 17.5$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 213.4 (C=O), 159.7 (C₀), 130.5 (C₀), 127.0 (CH), 113.4 (CH), 100.8 (CH), 82.8 (CH), 72.7 (CH₂), 63.9 (CH), 55.2 (CH₃), 48.7 (CH₂), 48.6 (CH), 30.9 (CH), 22.3 (CH₃), 12.1 (CH₃), 9.1 (CH₃); TLC (40% AcOEt/Hexano) *R_f* 0.14; Massa de Alta Resolução (*m/z*) Calculado para C₁₈H₂₆O₅: 322.1780; Encontrado: 322.1750.

Procedimento 2: Para uma solução da metilcetona **53** (0.08 mg, 0.28 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL) a -78°C, foi adicionado 0.05 mL (0.30 mmol) de diisopropiletilamina. Após 5 minutos de agitação 0.07 mL (0.29 mmol) de *n*-Bu₂BOTf foram adicionados, gota a gota, e a solução permaneceu em agitação por 1 hora. Após este período, acetaldeído (0.1 mL, 1.8 mmol) foi adicionado, via seringa, e a mistura permaneceu em agitação a -78°C, por 2 horas. A solução foi tratada com MeOH/tampão pH 7 fosfato (2 mL/1 mL) e a temperatura elevada até 0°C. Em seguida, adicionou-se uma solução de MeOH/H₂O₂ 30% (2.1 mL/1.1 mL) e a mistura permaneceu em agitação nesta temperatura por uma hora. Após este período a mistura foi elevada até a temperatura ambiente e 6 mL de solução saturada de NaHCO₃ foram adicionados. As fases foram separadas sendo a fase aquosa extraída com 3 porções de diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob vácuo. Purificação do resíduo obtido (3-50% AcOEt/Hexano) forneceu 53.5 mg (0.166 mmol) do aldol em 60% de rendimento, numa proporção diastereoisomérica de 87:13.

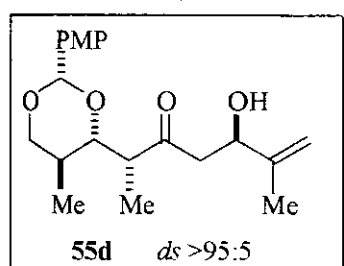


(2R,5S)-5-hidroxi-2-[(2S,4S,5S)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4-il]-6-metilheptan-3-ona (55c).

Procedimento 1: Para uma solução de 0.09 mL (0.4 mmol) de *c*-Hex₂BCl em 1.2 mL de éter etílico anidro a -78°C, foram adicionados, gota a gota, 0.06 mL de trietilamina, seguido da adição via seringa, gota a gota, de uma solução da metilcetona **53** (77.5 mg, 0.28 mmol) em 1.0 mL de éter etílico, formando-se um precipitado branco instantaneamente. Transcorrido 3 horas de enolização a 78°C, uma solução de isobutiraldeído (0.05 mL, 0.56 mmol) em 0.5 mL de éter etílico foi adicionada via seringa, gota a gota, sendo a mistura reacional mantida sob agitação durante 3 horas a -78°C. Após este período a mistura reacional foi então diluída com éter etílico e adicionaram-se 3 mL de solução tampão fosfato pH 7. A mistura foi extraída com três porções de éter etílico e os extratos orgânicos combinados foram concentrados em rotaevaporador. O resíduo obtido foi dissolvido em 0.9 mL de MeOH e 0.4 mL de solução tampão pH 7 e resfriado a 0°C. Peróxido de hidrogênio 30% (0.6 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi mantida sob agitação por 2 horas à temperatura ambiente. Transcorrido este período a mistura foi diluída com água destilada e extraída com três porções de CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NaHCO₃, salmoura, secos com MgSO₄ anidro e concentrados à pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (1-30% AcOEt/Hexano) fornecendo 76 mg de um óleo incolor correspondendo a um rendimento de 77% (proporção relativa entre os diastereoisômeros >95:5). $[\alpha]_D^{20} +53.7$ (*c* 1.9, CH₂Cl₂); I.V. (filme, cm⁻¹) 3457, 2959, 2875, 1706, 1616, 1519, 1462, 1393, 1303, 1250, 1171, 1124, 1034, 832; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J*³ = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, *J*³ = 8.8 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.12 (dd, *J* = 11.3 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H); 3.54 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H); 3.08 (sl, 1H); 2.72 (m, 2H); 2.58 (dd, *J*² = 17.5 Hz, *J*³ = 9.6 Hz, 1H); 2.04 (m, 1H); 1.64 (m, 1H), 1.24 (d, *J*³ = 7.3 Hz, 3H); 0.89 (d, *J*³ = 6.7 Hz, 3H); 0.86 (d, *J*³ = 7.0 Hz, 3H), 0.79 (d, *J*³ = 6.7 Hz, 3H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 214.4 (C=O), 159.8 (C₀), 130.7 (C₀), 127.1 (CH), 113.4 (CH), 100.8 (CH), 83.0 (CH), 72.7 (CH₂), 72.1 (CH), 55.2 (CH₃), 48.7 (CH), 44.1 (CH₂), 32.9 (CH), 30.9 (CH), 18.3 (CH₃), 17.8 (CH₃), 12.0 (CH₃), 9.2 (CH₃); TLC (40% AcOEt/Hexano) *R*_f 0.35; Massa de Alta Resolução (*m/z*) Calculadp para C₂₀H₃₀O₅: 350.2093; Encontrado: 350.2030.

Procedimento 2: Para uma solução da metilcetona **53** (0.08 mg, 0.28 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL) a -78°C, adicionou-se 0.05 mL (0.30 mmol) de diisopropiletilamina. Após 5 minutos de agitação 0.07 mL (0.29 mmol) de *n*-Bu₂BOTf foram adicionados, gota a gota, e a solução permaneceu em agitação por 1 hora. Após este período, isobutiraldeído (0.5 mL, 0.56 mmol) foi adicionado, via seringa, e a mistura permaneceu em agitação a -78°C, por 2 horas. A solução foi tratada com MeOH/tampão pH 7 fosfato (2 mL/1 mL) e a temperatura elevada até 0°C. Em seguida, adicionou-se uma solução de MeOH/H₂O₂ 30% (2.1 mL/1.1 mL)

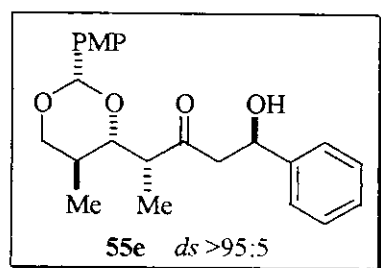
e a mistura permaneceu em agitação nesta temperatura por uma hora. Após este período a mistura foi elevada até à temperatura ambiente e 6 mL de solução saturada de NaHCO_3 foram adicionados. As fases foram separadas sendo a fase aquosa extraída com 3 porções de diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas sob vácuo. Purificação do resíduo obtido por cromatografia em coluna (1-17% AcOEt/Hexano) forneceu 46 mg do aldol em 50% de rendimento, numa proporção diastereisomérica de 90:10.



(2R,5R)-5-hidroxi-2-[(2S,4S,5S)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4-il]-6-metil-6-hepten-3-ona (55d).

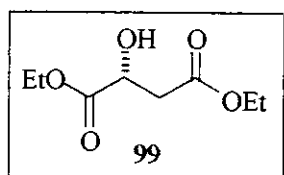
Para uma solução de 0.09 mL (0.4 mmol) de *c*-Hex₂BCl em 1.2 mL de éter etílico anidro a -78°C , foram adicionados, gota a gota, 0.06 mL de trietilamina, seguido da adição via seringa, gota a gota, de uma solução da metilcetona **53**

(77.5 mg, 0.28 mmol) em 1.0 mL de éter etílico, formando-se um precipitado branco instantaneamente. Transcorrido 3 horas de enolização a -78°C , metacroleína (0.05 mL, 0.56 mmol) foi adicionada via seringa, gota a gota, sendo a mistura reacional mantida sob agitação durante 2 horas a -78°C . Após este período a mistura reacional foi então diluída com éter etílico e adicionou-se 3 mL de solução tampão fosfato pH 7. A mistura foi extraída com três porções de éter etílico e os extratos orgânicos combinados foram concentrados em rotaevaporador. O resíduo obtido foi dissolvido em 0.9 mL de MeOH e 0.4 mL de solução tampão pH 7 e resfriado a 0°C . Peróxido de hidrogênio 30% (0.6 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi mantida sob agitação por 2 horas à temperatura ambiente. Transcorrido este período a mistura foi diluída com água destilada e extraída com três porções de CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NaHCO_3 , salmoura, secos com MgSO_4 anidro e concentrados à pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (1-35% AcOEt/Hexano) fornecendo 72 mg de um sólido branco correspondendo a um rendimento de 75% (proporção relativa entre os diastereoisômeros >95:5). PF: $59.2\text{--}60.1^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +46.4$ (*c* 1.4, CH_2Cl_2); I.V. (pastilha de KBr, cm^{-1}) 3512, 2962, 2925, 2856, 1713, 1655, 1614, 1516, 1458, 1399, 1364, 1236, 1167, 1115, 1075, 912, 826, 662, 611, 576; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J^3 = 8.8$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J^3 = 8.8$ Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.97 (sl, 1H), 4.82 (sl, 1H), 4.46 (ddl, $J = 8.2$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); 3.54 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H); 3.15 (sl, 1H); 2.66-2.83 (m, 3H); 2.05 (m, 1H); 1.67 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 213.2 (C=O), 159.7 (C₀), 145.6 (C₀), 130.6 (C₀), 127.1 (CH), 113.4 (CH), 110.9 (CH₂), 100.9 (CH), 83.0 (CH), 72.8 (CH₂), 70.9 (CH), 55.3 (CH₃), 48.7 (CH), 46.0 (CH₂), 30.9 (CH), 18.5 (CH₃), 12.1 (CH₃), 9.2 (CH₃); TLC (30% AcOEt/Hexano) *R_f* 0.17; Massa de Alta Resolução (*m/z*) Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$: 348.1937; Encontrado: 348.1931.



(1*R*,4*R*)-1-hidroxi-4-[(2*S*,4*S*,5*S*)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4-il]-1-fenilpentan-3-ona (55e).

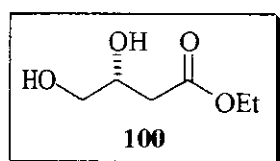
Para uma solução de 0.09 mL (0.4 mmol) de *c*-Hex₂BCl em 1.2 mL de éter etílico anidro a -78°C foram adicionados, gota a gota, 0.06 mL de trietilamina, seguido da adição via seringa, gota a gota, de uma solução da metilcetona **53** (77.5 mg, 0.28 mmol) em 1.0 mL de éter etílico, formando-se um precipitado branco instantaneamente. Transcorrido 3 horas de enolização a -78°C, uma solução de benzaldeído (0.06 mL, 0.56 mmol) em 0.5 mL de éter etílico foi adicionada via seringa, gota a gota, sendo a mistura reacional mantida sob agitação durante 3 horas nesta temperatura. Após este período a mistura reacional foi então diluída com éter etílico e adicionaram-se 3 mL de solução tampão fosfato pH 7. A mistura foi extraída com três porções de éter etílico e os extratos orgânicos combinados foram concentrados em rotaevaporador. O resíduo obtido foi dissolvido em 0.9 mL de MeOH e 0.4 mL de solução tampão pH 7 e resfriado a 0°C. Peróxido de hidrogênio 30% (0.6 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi mantida sob agitação por 2 horas à temperatura ambiente. Transcorrido este período a mistura foi diluída com água destilada e extraída com três porções de CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NaHCO₃, salmoura, secos com MgSO₄ anidro e concentrados à pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (1-35% AcOEt/Hexano) fornecendo 83 mg (0.217 mmol) de um óleo levemente amarelado correspondendo a um rendimento de 78% (proporção relativa entre os diastereoisômeros >95:5). $[\alpha]_D^{20} +72.7$ (*c* 1.1, CH₂Cl₂); I.V. (filme, cm⁻¹) 3488, 2963, 2931, 2845, 1707, 1614, 1522, 1458, 1390, 1306, 1249, 1173, 1081, 1034, 825, 703; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.19-7.30 (m, 5H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.06 (dl, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 11.2 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (dl, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.51 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.80-2.96 (m, 2H), 2.69 (ddd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 213.2 (C=O), 159.7 (C_O), 142.7 (C_O), 130.6 (C_O), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 125.4 (CH), 113.4 (CH), 100.9 (CH), 83.0 (CH), 72.7 (CH₂), 69.8 (CH), 55.2 (CH₃), 49.5 (CH₂), 48.6 (CH), 30.8 (CH), 11.9 (CH₃), 9.0 (CH₃); TLC (30% AcOEt/Hexano) *R_f* 0.17; Massa de Alta Resolução (*m/z*) Calculado para C₂₃H₂₈O₅: 384.1937; Encontrado: 384.1867.



(2*R*)-2-hidroxibutanodioato de dietila (**99**).

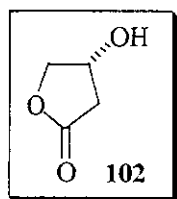
Ácido *D*-málico **98** (15 g, 111,9 mmol) foi dissolvido em 3% HCl-EtOH, o qual foi preparado adicionando-se 5 mL de cloreto de acetila (70.3 mmol) a 100mL (1.7 mol) de etanol. A solução foi agitada durante a noite à temperatura ambiente e posteriormente o solvente removido à pressão reduzida.

O óleo obtido foi destilado a 110-112^oC/1.0 mmHg. O resíduo da destilação foi novamente dissolvido em 3% HCl-EtOH (30 mL) e todo o procedimento foi repetido. Após purificação por destilação à pressão reduzida, nas condições já descritas, obteve-se 19.13 g (100,59 mmol) de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento 90%. I.V. (filme, cm⁻¹) 3468, 2984, 1736, 1646, 1447, 1373, 1272, 1182, 1105, 1027, 952, 860, 784; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.47 (dd, J²= 4,6 Hz, J³= 5.8 Hz, 1H), 4.24 (dq, J²= 7.1 Hz, J³= 1.2 Hz, 2H), 4.14 (q, J³= 7.1 Hz, 1H), 2.83 (dd, J²= 16.4 Hz, J³= 4.5 Hz, 1H), 2.75 (dd, J²= 16.4 Hz, J³= 6.0 Hz, 1H), 1.28 (t, J³= 7.2 Hz, 3H), 1.25 (t, J³= 7.2 Hz, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (C=O), 170.2 (C=O), 67.0 (CH), 61.4 (CH₂), 60.5 (CH₂), 38.5 (CH₂), 13.7 (CH₃); TLC (95% AcOEt/Hexano) R_f 0.44.



(3R)-3,4-dihidroxibutanoato de etila (100).

Num balão de duas bocas equipado com um condensador de refluxo foi adicionada uma solução de dietil malato **99** (5.0 g, 26.29 mmol) em THF (57 mL). A esta solução foi adicionado BH₃.DMS concentrada (2.57 mL, 27.08 mmol) gota a gota, à temperatura ambiente, sob agitação, durante 30 minutos. A solução foi agitada até que cessasse a evolução de H₂ (~30 min). O balão foi então resfriado a 10^oC (banho de água-gelo) e a agitação continuou por 10 min. NaBH₄ (49.7 mg, 1.31 mmol) foi então adicionado de uma só vez (exotérmico), sob agitação vigorosa. Quando a reação exotérmica cessou, o banho foi removido e a reação continuou à temperatura ambiente até desaparecimento do dietil malato (~4 horas). À reação foi adicionado etanol (20 mL) e p-TsOH (249 mg, 1.31 mmol) e a solução levemente turva foi agitada por 30min à temperatura ambiente, sendo então concentrada à pressão reduzida para dar um óleo incolor, o qual foi lavado com 57 mL de solução benzeno/etanol (1:1) por 4 vezes para eliminar traços de B(OEt)₃. O produto obtido foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia. I.V. (filme, cm⁻¹) 3388, 2983, 2933, 1724, 1461, 1400, 1375, 1300, 1222, 1177, 1097, 1044, 876; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.03 (m, 3H), 3.95 (sl, 2H), 3.54 (dd, J²= 11.5 Hz, J³= 3.7 Hz, 1H), 3.41 (dd, J²= 11.5 Hz, J³= 6.6 Hz, 1H), 2.43 (d, J³= 3.3 Hz, 1H), 2.41 (sl, 1H), 1.17 (t, J³= 7.1 Hz, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 172.6 (C=O), 68.5 (CH), 65.5 (CH₂), 60.6 (CH₂), 37.7 (CH₂), 13.7 (CH₃); TLC (95% AcOEt/Hexano) R_f 0.26.



(4R)-4-hidroxitetrahydro-2-furanona (102).

O diol bruto **100** (26.29 mmol) foi dissolvido em EtOH e 2 mL de ácido clorídrico foram adicionados. A solução permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos. O solvente foi removido em rotaevaporador e o resíduo obtido foi diluído em diclorometano, lavado com salmoura e a fase aquosa extraída com 3 porções de diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram

secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas sob vácuo. O composto foi purificado por cromatografia em coluna (20-50% AcOEt/Hexano) fornecendo 23.66 mmol da lactona **102** em 90% de rendimento. I.V. (filme, cm^{-1}) 3420, 2970, 1774, 1637, 1466, 1405, 1374, 1334, 1181, 1086, 1050, 1021, 992, 969, 870, 844, 770, 685, 555; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.64 (m, 1H), 4.39 (dd, $J^3 = 4.4$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J^2 = 10.5$ Hz, $J^3 = 2.7$ Hz, 1H), 3.32 (sl, 1H), 2.71 (dd, $J^2 = 17.9$ Hz, $J^3 = 6.0$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J^2 = 18.0$ Hz, $J^3 = 3.0$ Hz, 1H). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 177.6 (C=O), 76.3 (CH_2), 67.1 (CH), 37.4 (CH_2) TLC (95% AcOEt/Hexano) R_f 0.33.

ANEXO 1

Dados cristalográficos do composto 55b

Table 1. Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	C18 H26 O5
Formula weight	322.39
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P21
Unit cell dimensions	a = 5.3464(9) Å b = 10.571(2) Å c = 15.713(4) Å d = 97.759(10)
Volume	879.9(3) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.217 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.088 mm ⁻¹
F(000)	348
Crystal size	0.20 x 0.10 x 0.05 mm
Theta range for data collection	1.31 to 25.45 deg.
Limiting indices	-6 ≤ h ≤ 0, -12 ≤ k ≤ 0, -18 ≤ l ≤ 19
Reflections collected / unique	1884 / 1698
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1698 / 1 / 213
Goodness-of-fit on F ²	1.027
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0793, wR2 = 0.1909
R indices (all data)	R1 = 0.1482, wR2 = 0.2192
Extinction coefficient	0.19(3)

Largest diff. peak and hole 0.327 and -0.229 e.Å⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	9538(7)	777(4)	7835(2)	51(1)
O(2)	8938(9)	2794(5)	7259(3)	75(2)
O(3)	10281(10)	-1833(5)	9042(4)	90(2)
O(4)	11690(30)	-3576(12)	7947(13)	290(11)
O(5)	971(11)	-469(8)	4834(4)	108(2)
C(1)	12110(11)	211(7)	9131(4)	54(2)
C(2)	11889(13)	-1160(6)	8813(4)	62(2)
C(3)	13662(16)	-1623(7)	8243(6)	82(2)
C(4)	13940(20)	-3029(9)	8160(8)	112(3)
C(5)	11882(10)	1114(6)	8358(4)	52(2)
C(6)	11823(13)	2521(6)	8589(5)	62(2)
C(7)	11225(14)	3246(7)	7747(5)	74(2)
C(8)	9255(11)	1485(7)	7065(4)	56(2)
C(9)	6956(13)	1039(7)	6483(4)	64(2)
C(10)	5448(14)	1849(8)	5964(4)	74(2)
C(11)	3450(16)	1385(12)	5378(5)	90(3)
C(12)	2924(15)	107(9)	5363(5)	79(2)
C(13)	4409(18)	-705(10)	5872(5)	92(3)
C(14)	6420(15)	-237(8)	6436(5)	78(2)
C(15)	10287(15)	483(7)	9777(4)	73(2)
C(16)	15650(20)	-3480(13)	7578(9)	152(6)
C(17)	14328(12)	2970(8)	9045(5)	79(2)
C(18)	-590(20)	330(15)	4260(6)	126(4)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg].

O(1)-C(8)	1.414(7)	C(15)-C(1)-C(5)	114.8(5)
O(1)-C(5)	1.448(7)	C(2)-C(1)-C(5)	109.6(5)
O(2)-C(8)	1.431(9)	O(3)-C(2)-C(3)	121.9(7)
O(2)-C(7)	1.434(8)	O(3)-C(2)-C(1)	119.1(6)
O(3)-C(2)	1.208(8)	C(3)-C(2)-C(1)	119.0(6)
O(4)-C(4)	1.339(14)	C(2)-C(3)-C(4)	117.5(8)
O(5)-C(12)	1.385(10)	O(4)-C(4)-C(16)	108.7(11)
O(5)-C(18)	1.421(13)	O(4)-C(4)-C(3)	110.6(9)
C(1)-C(15)	1.527(9)	C(16)-C(4)-C(3)	117.2(11)
C(1)-C(2)	1.533(10)	O(1)-C(5)-C(6)	109.3(5)
C(1)-C(5)	1.538(9)	O(1)-C(5)-C(1)	105.4(4)
C(2)-C(3)	1.473(10)	C(6)-C(5)-C(1)	114.7(5)
C(3)-C(4)	1.502(12)	C(17)-C(6)-C(7)	108.8(6)
C(4)-C(16)	1.456(14)	C(17)-C(6)-C(5)	111.9(6)
C(5)-C(6)	1.532(10)	C(7)-C(6)-C(5)	106.9(6)
C(6)-C(17)	1.508(9)	O(2)-C(7)-C(6)	111.1(6)
C(6)-C(7)	1.524(10)	O(1)-C(8)-O(2)	109.4(5)
C(8)-C(9)	1.505(9)	O(1)-C(8)-C(9)	109.7(5)
C(9)-C(10)	1.369(10)	O(2)-C(8)-C(9)	108.8(5)
C(9)-C(14)	1.379(12)	C(10)-C(9)-C(14)	118.6(7)
C(10)-C(11)	1.401(12)	C(10)-C(9)-C(8)	122.2(7)
C(11)-C(12)	1.380(15)	C(14)-C(9)-C(8)	119.1(7)
C(12)-C(13)	1.355(12)	C(9)-C(10)-C(11)	120.6(9)
C(13)-C(14)	1.389(11)	C(12)-C(11)-C(10)	119.3(8)
		C(13)-C(12)-C(11)	120.6(7)
C(8)-O(1)-C(5)	109.8(4)	C(13)-C(12)-O(5)	114.2(8)
C(8)-O(2)-C(7)	108.6(5)	C(11)-C(12)-O(5)	125.2(9)
C(12)-O(5)-C(18)	116.7(9)	C(12)-C(13)-C(14)	119.5(9)
C(15)-C(1)-C(2)	111.6(6)	C(9)-C(14)-C(13)	121.3(9)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($A^2 \times 10^3$).

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

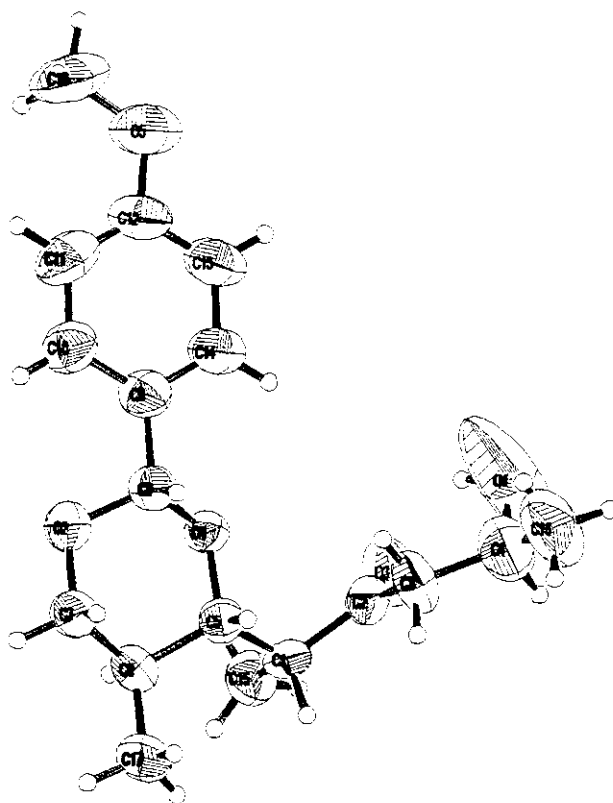
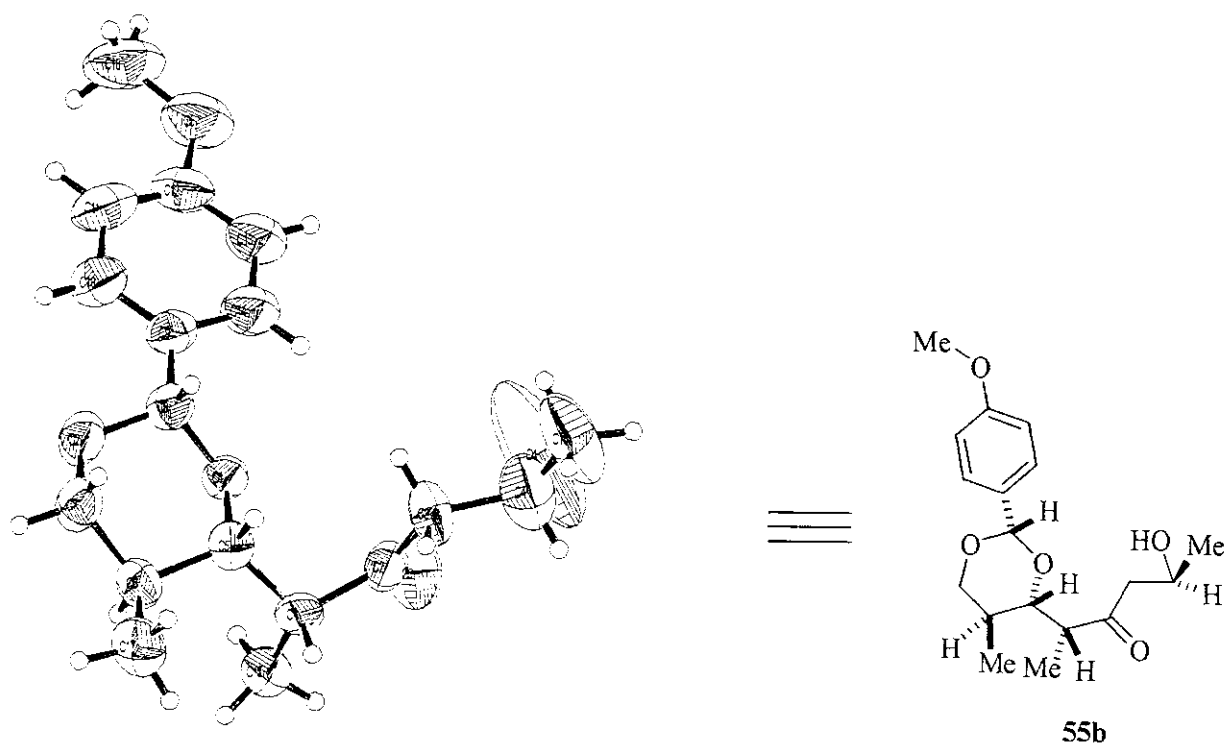
$$-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2hk a^* b^* U_{12}]$$

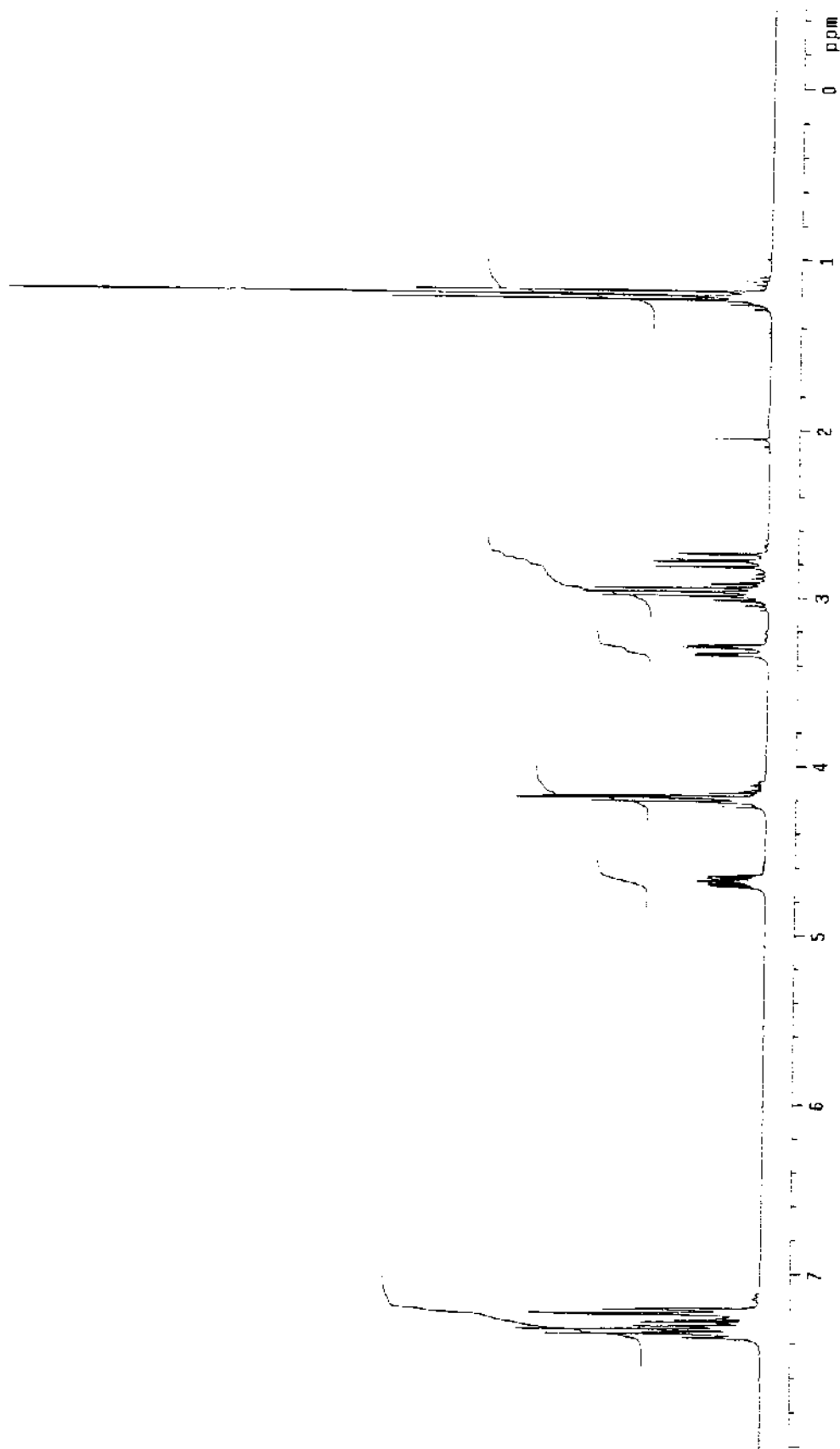
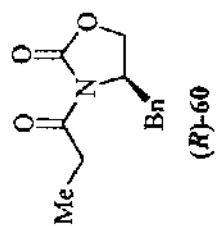
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	49(2)	49(2)	52(2)	1(2)	1(2)	-6(2)
O(2)	88(3)	51(3)	78(3)	8(3)	-13(2)	-2(2)
O(3)	88(3)	63(3)	122(4)	11(3)	30(3)	-15(3)
O(4)	231(13)	139(10)	540(30)	-151(16)	190(16)	-86(10)
O(5)	97(4)	130(6)	91(4)	-28(4)	-12(3)	-9(4)
C(1)	46(3)	62(4)	50(3)	-4(3)	-8(3)	-1(3)
C(2)	66(4)	50(4)	66(4)	9(3)	-2(3)	2(3)
C(3)	99(6)	43(4)	105(6)	-8(4)	21(5)	-4(4)
C(4)	99(7)	78(7)	154(10)	-17(7)	0(6)	5(5)
C(5)	41(3)	51(4)	63(4)	-1(3)	5(3)	-3(3)
C(6)	68(4)	47(4)	68(4)	-7(3)	2(3)	-5(3)
C(7)	84(5)	49(4)	81(5)	6(4)	-17(4)	-12(4)
C(8)	58(4)	56(4)	53(3)	2(3)	5(3)	-6(3)
C(9)	79(4)	68(5)	45(3)	4(4)	6(3)	-5(4)
C(10)	78(5)	81(5)	62(4)	10(4)	3(4)	-4(4)
C(11)	84(5)	127(9)	54(4)	9(5)	-3(4)	15(5)
C(12)	86(5)	90(7)	57(4)	-14(4)	-2(4)	-18(5)
C(13)	117(7)	81(6)	72(5)	-16(5)	-12(5)	-17(5)
C(14)	86(5)	77(6)	67(5)	-7(4)	-8(4)	-11(4)
C(15)	91(5)	66(5)	62(4)	-2(4)	13(4)	7(4)
C(16)	120(8)	109(10)	228(14)	-76(11)	22(9)	23(7)
C(17)	64(4)	67(5)	102(6)	-14(4)	-10(4)	-15(3)
C(18)	111(7)	181(12)	75(5)	-18(7)	-31(5)	9(7)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

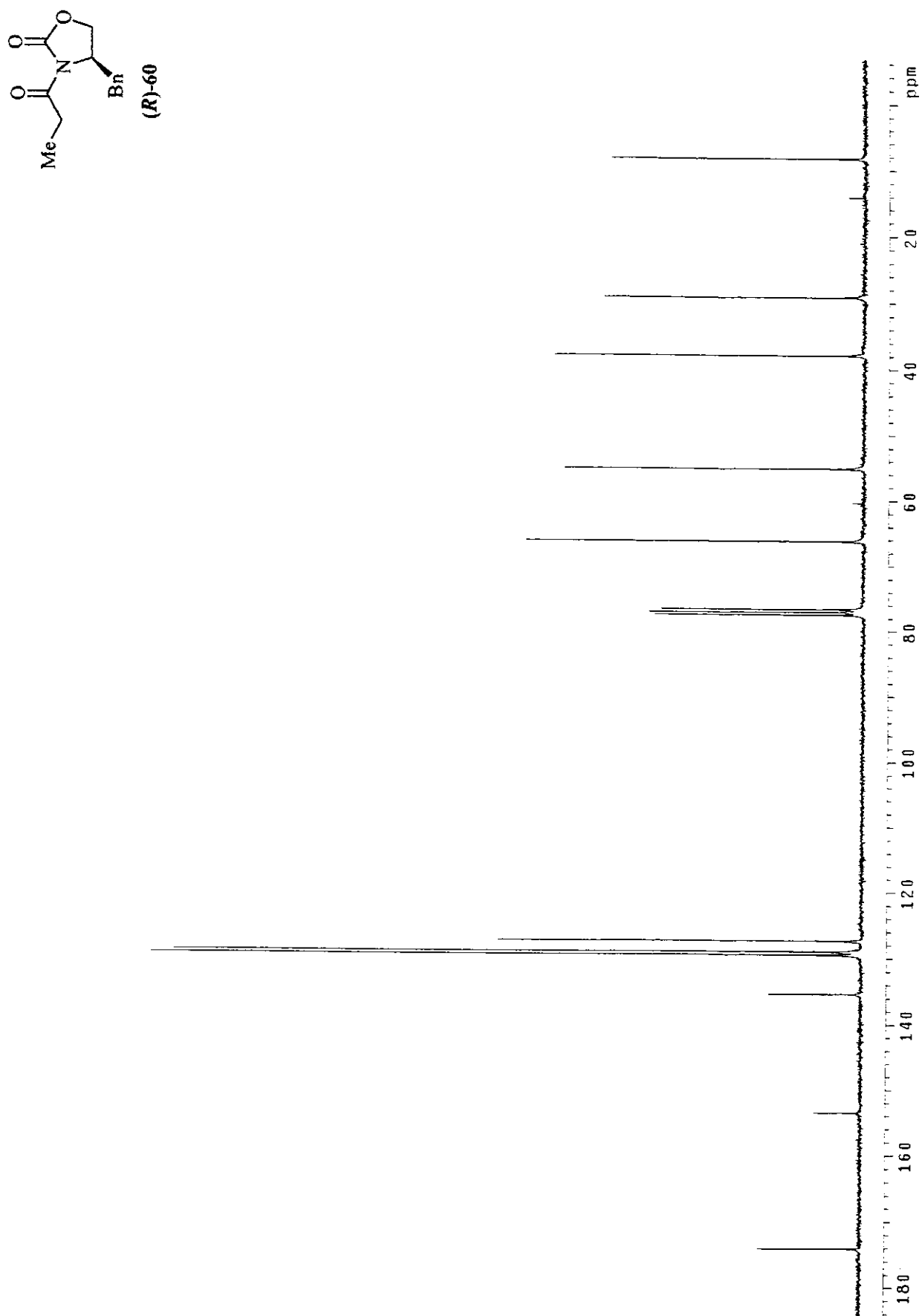
	x	y	z	U(eq)
H(4O)	10086	-3140	8227	348
H(1)	13820	312	9438	65
H(3A)	15313	-1273	8443	98
H(3B)	13136	-1282	7673	98
H(4)	14608	-3344	8733	135
H(5)	13288	960	8030	62
H(6)	10498	2674	8951	74
H(7A)	11052	4139	7869	89
H(7B)	12609	3149	7412	89
H(8)	10756	1380	6776	67
H(10)	5752	2715	6000	89
H(11)	2489	1933	5003	108
H(13)	4085	-1570	5843	111
H(14)	7426	-796	6789	94
H(15A)	8623	619	9477	109
H(15B)	10831	1225	10103	109
H(15C)	10260	-225	10159	109
H(16A)	15720	-4387	7597	229
H(16B)	17305	-3140	7750	229
H(16C)	15044	-3210	7004	229
H(17A)	15648	2731	8719	119
H(17B)	14633	2592	9604	119
H(17C)	14300	3874	9101	119
H(18A)	-1212	1012	4575	190
H(18B)	-1984	-149	3977	190
H(18C)	377	667	3839	190

Representação ORTEP do composto 55b

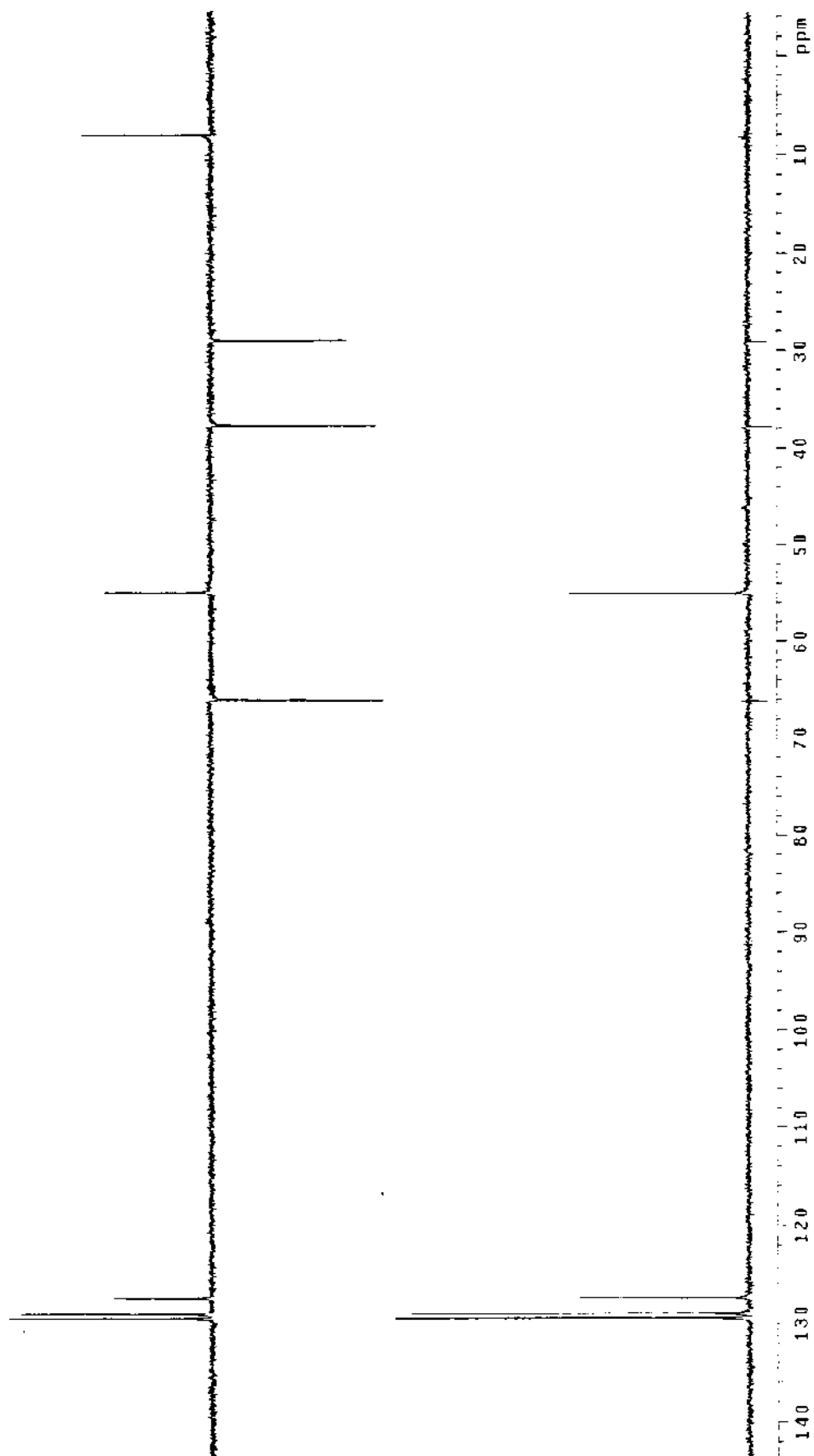
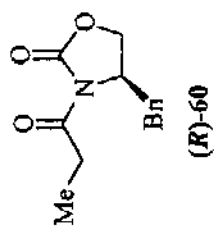




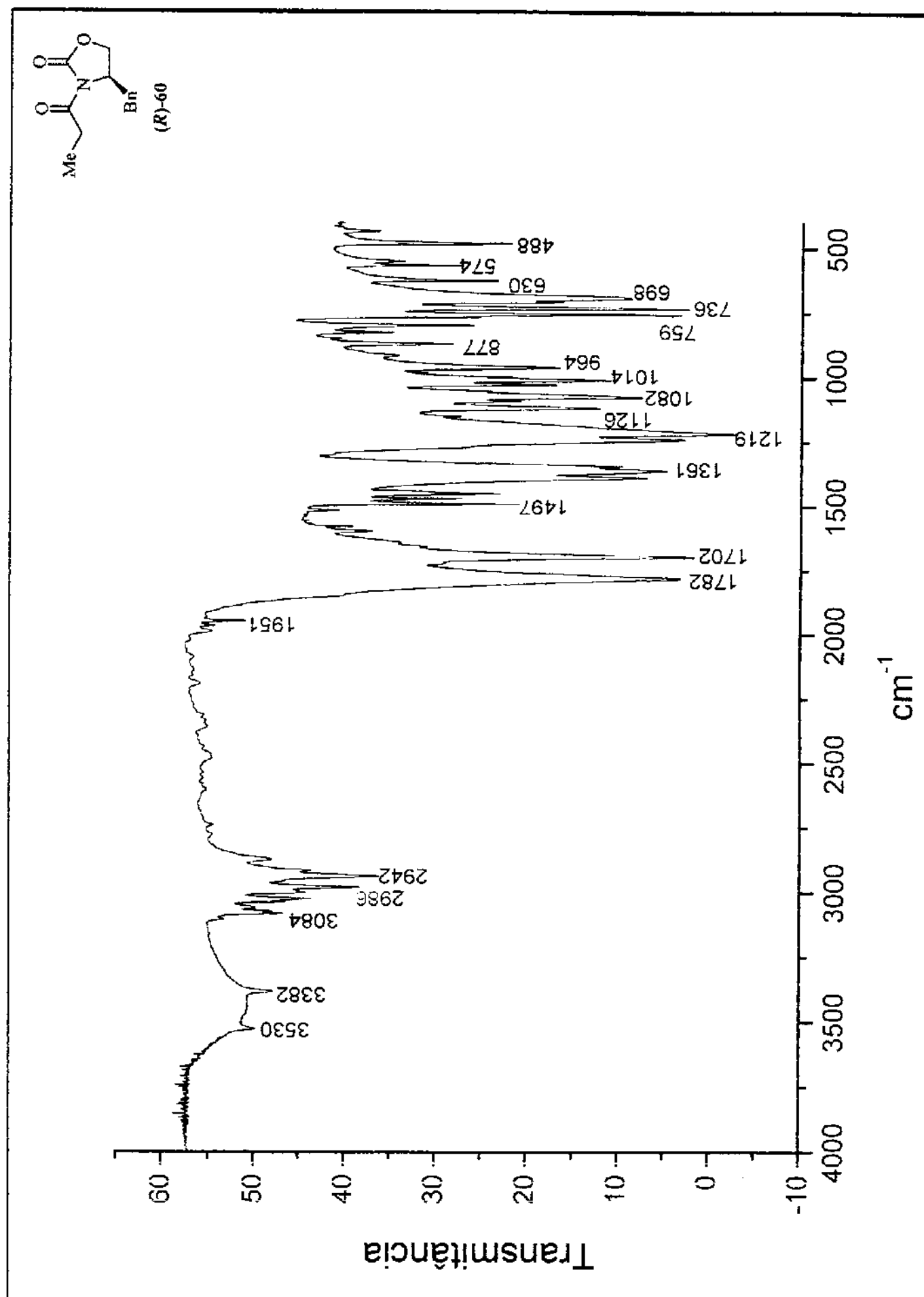
Anexo 2. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 60.



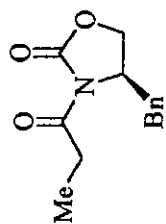
Anexo 3. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **60**.



Anexo 4. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto 60.

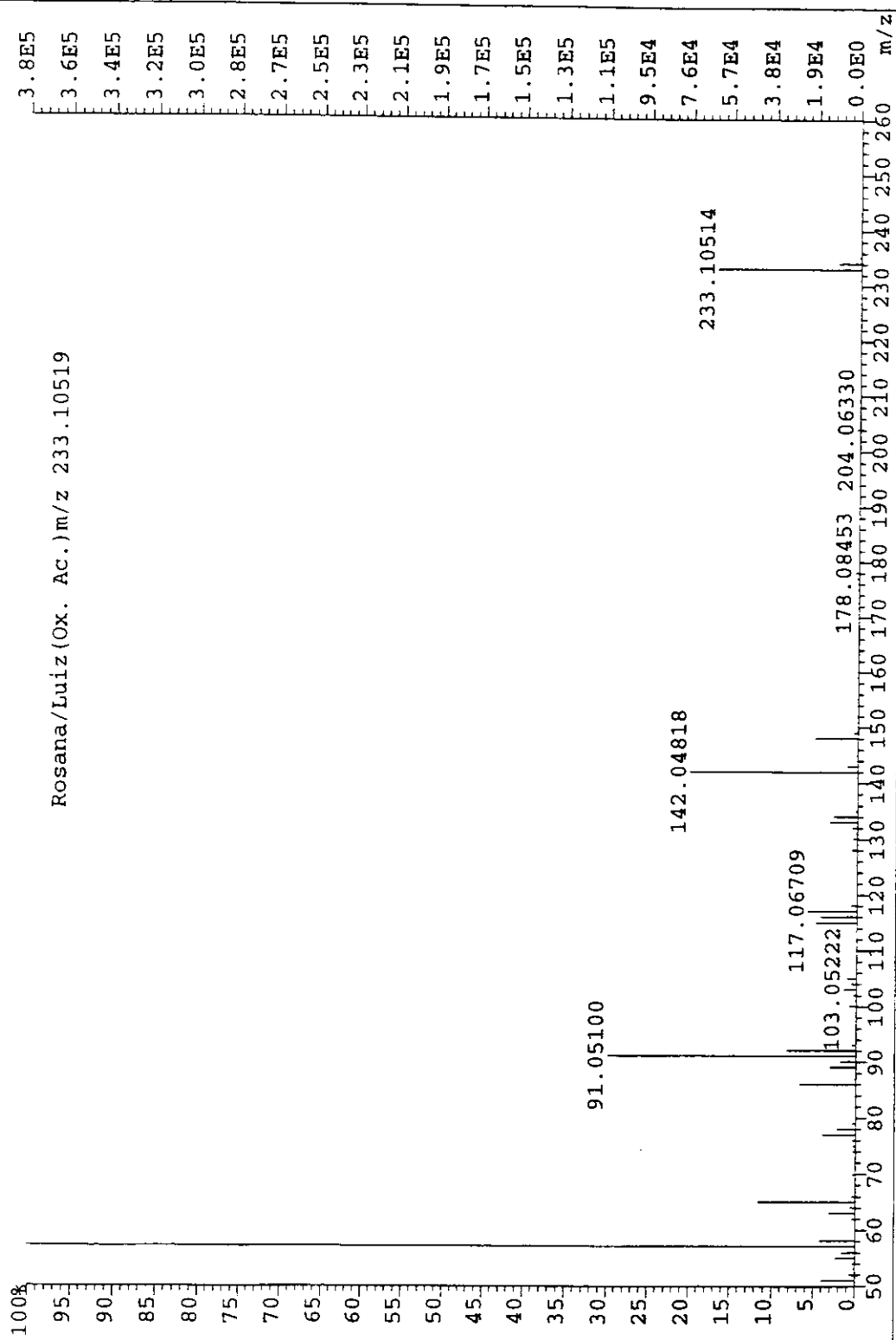


Anexo 5. Espectro de IV do composto 60.

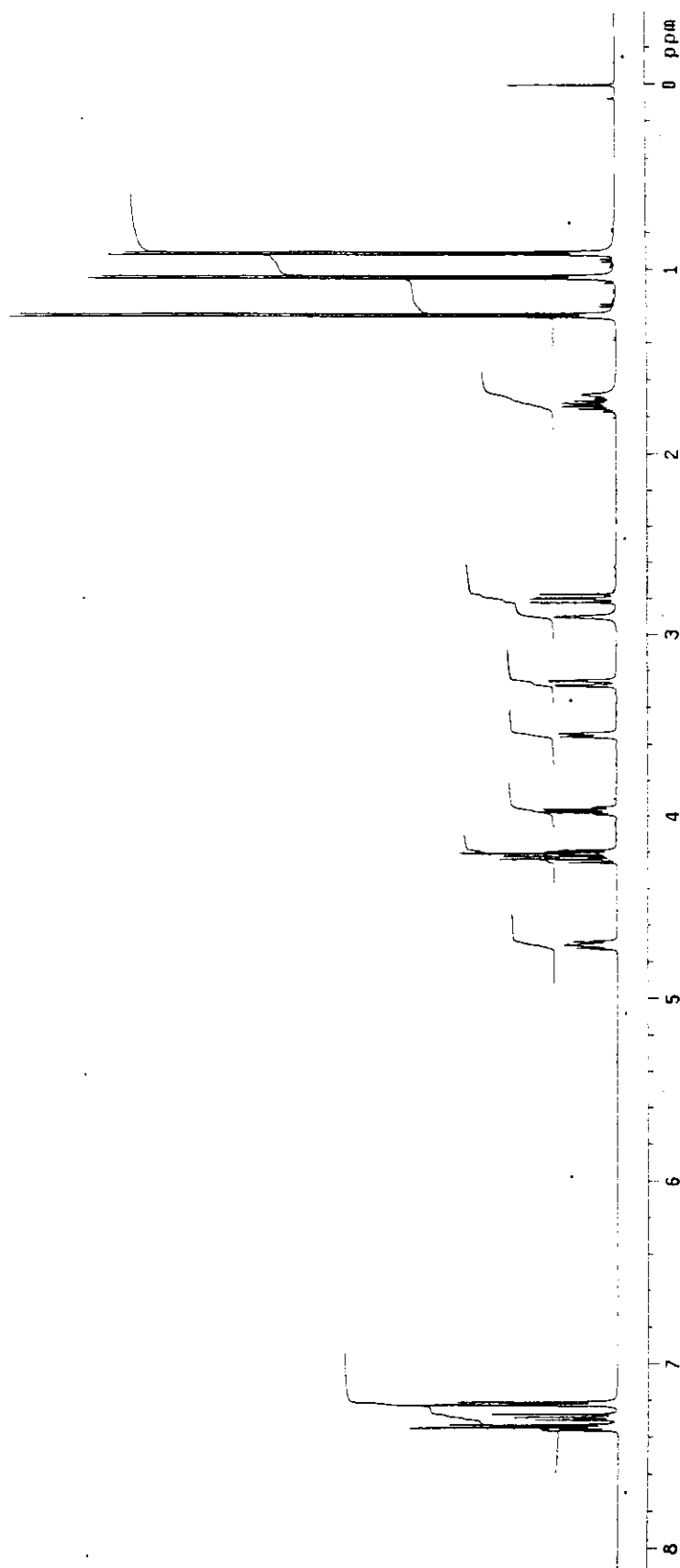
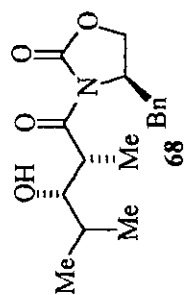


(R)-60

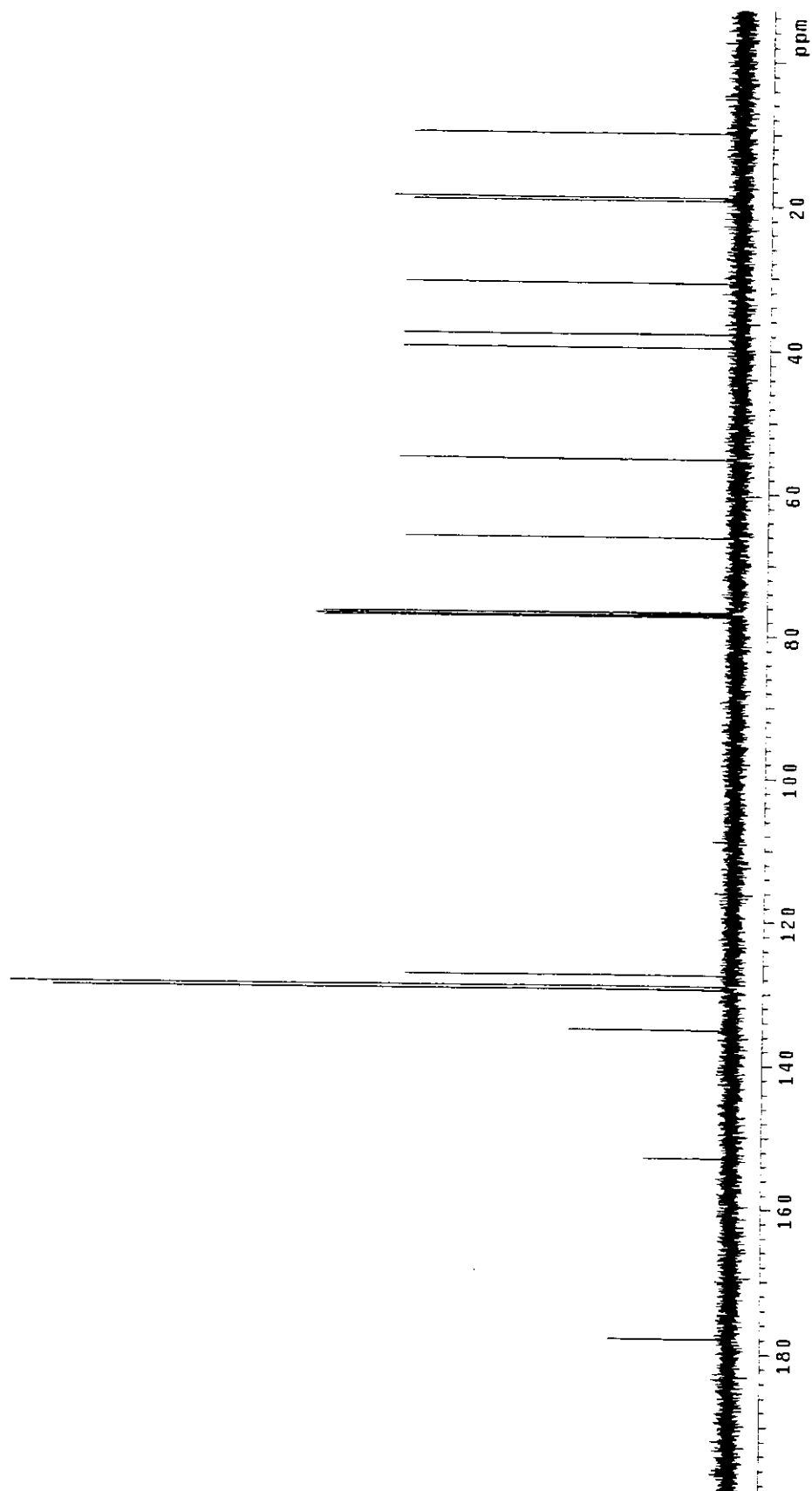
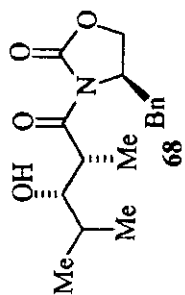
File:JUL1300 Ident:68_70 Win 1000PPM Acq:13-JUL-2000 13:42:17 +8:47 Cal:JUL1300
 AutoSpec EI+ Magnet BpM:57 BpI:378581 TIC:996223 Flags:HALL



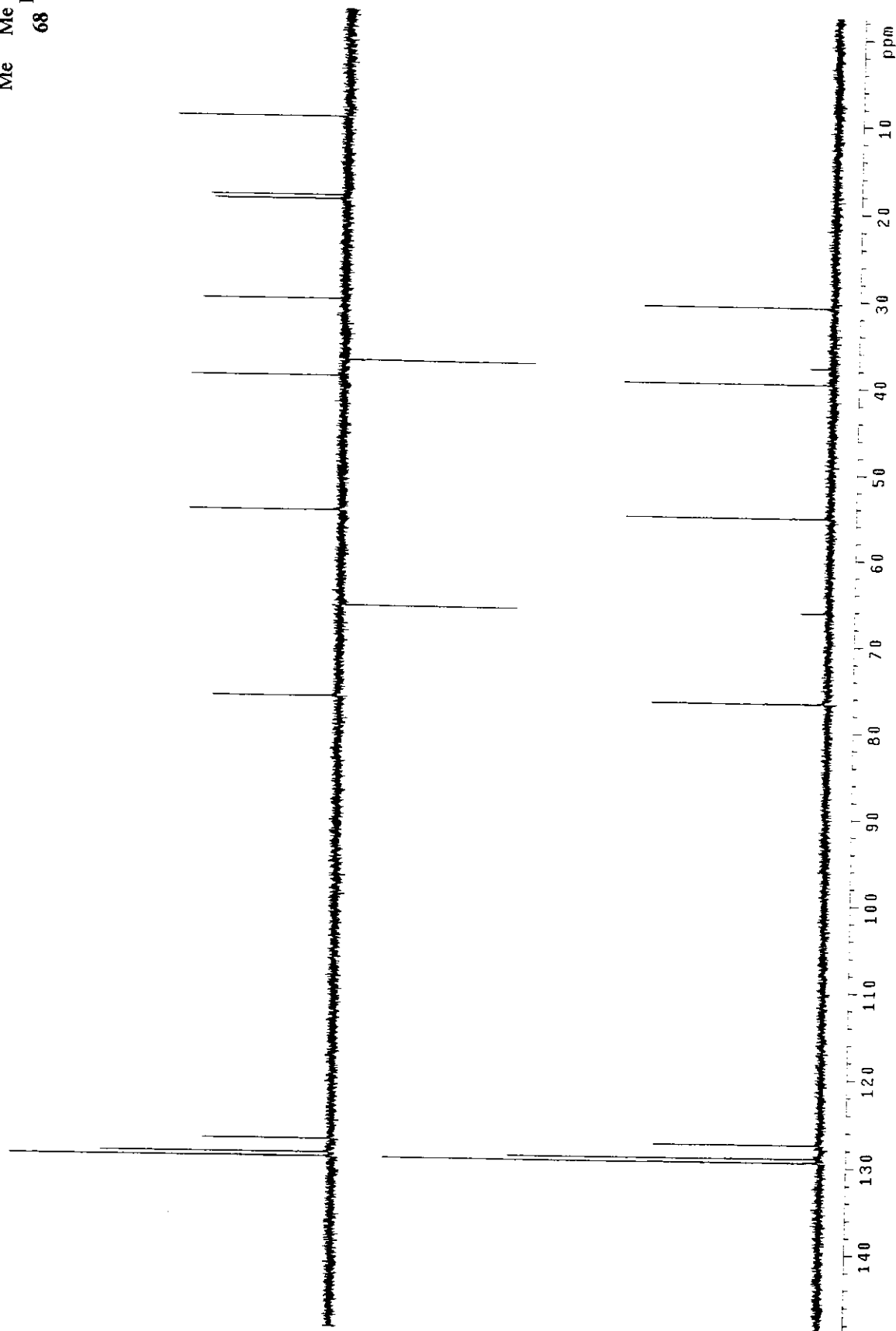
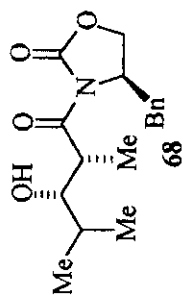
Rosana/Luiz(Ox. Ac.)m/z 233.10519



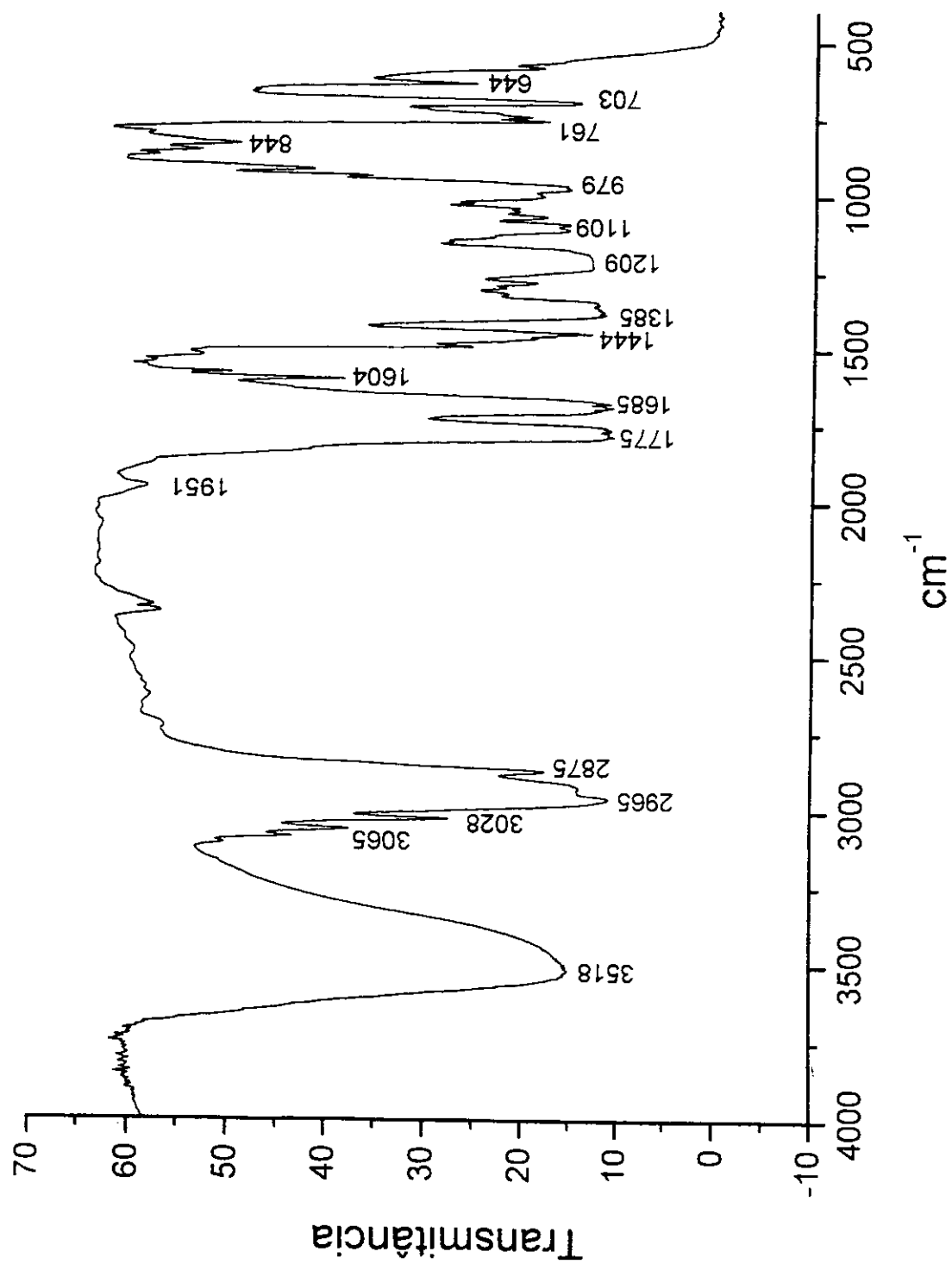
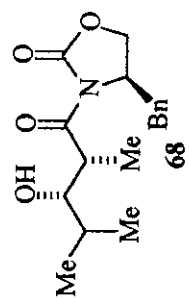
Anexo 7. Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 68.



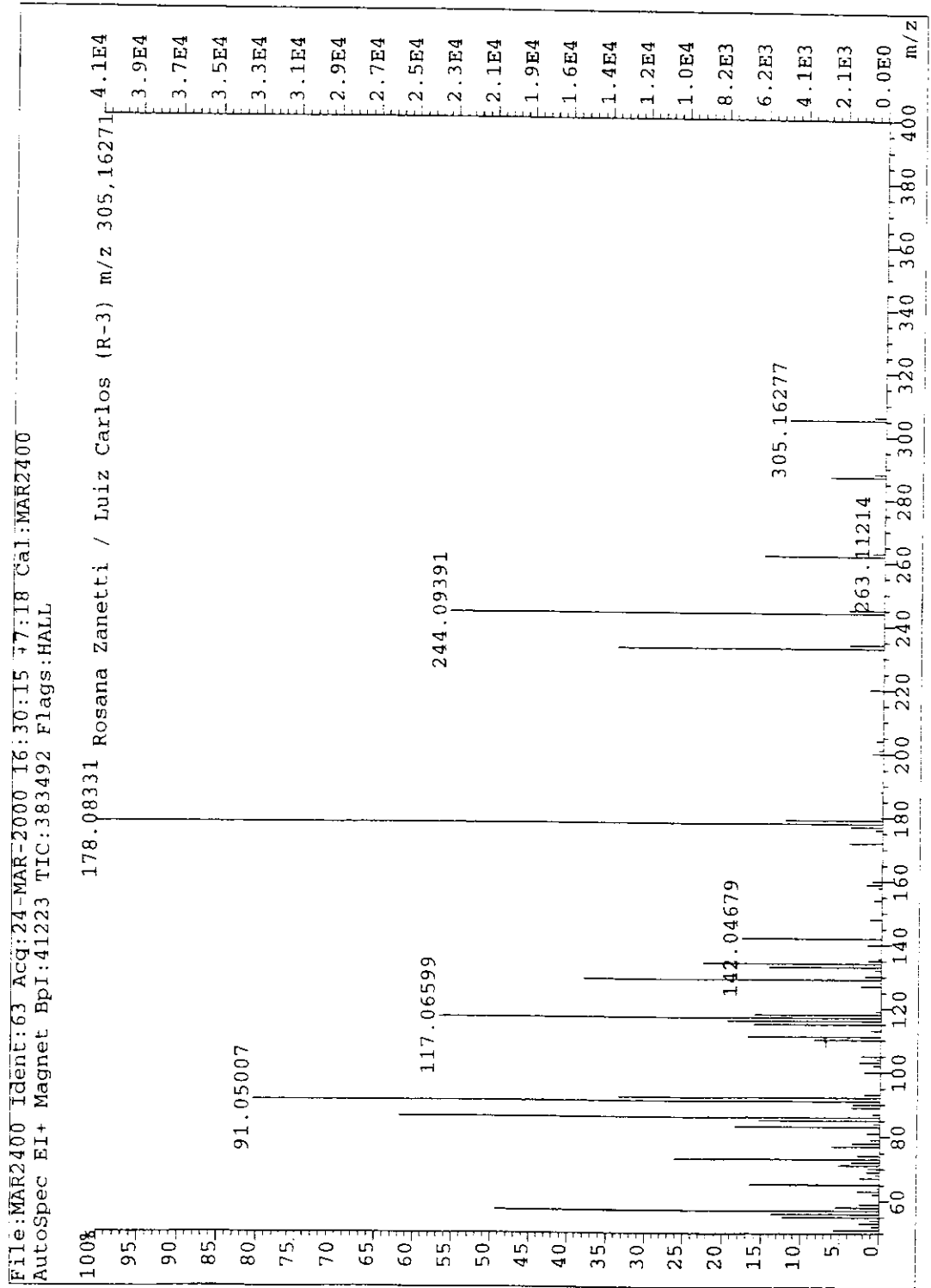
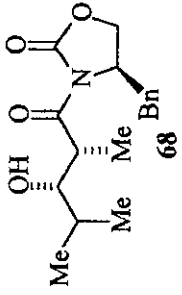
Anexo 8. Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 68.



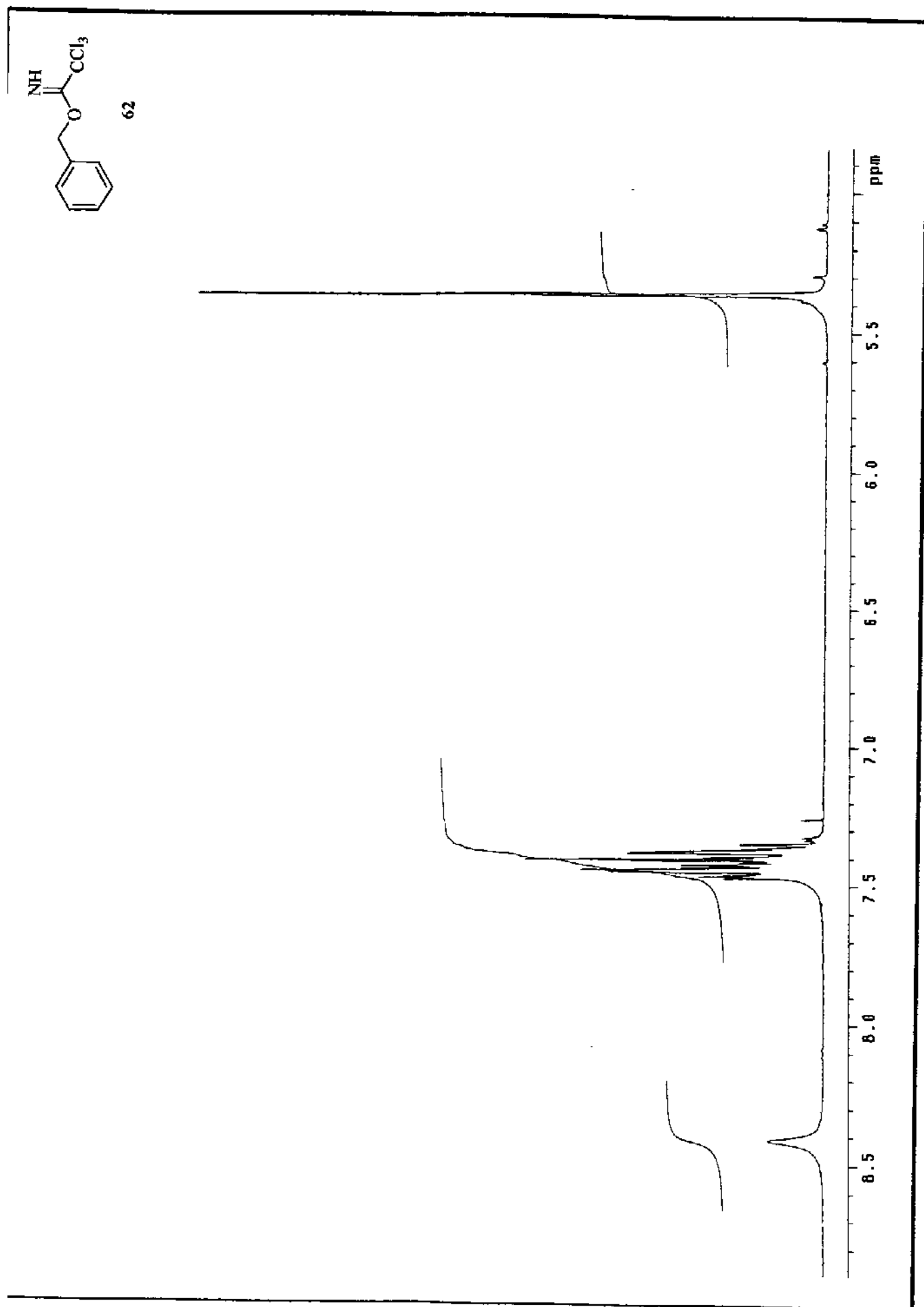
Anexo 9. DEPT 135°, 90° (125 MHz, CDCl₃) do composto 68.



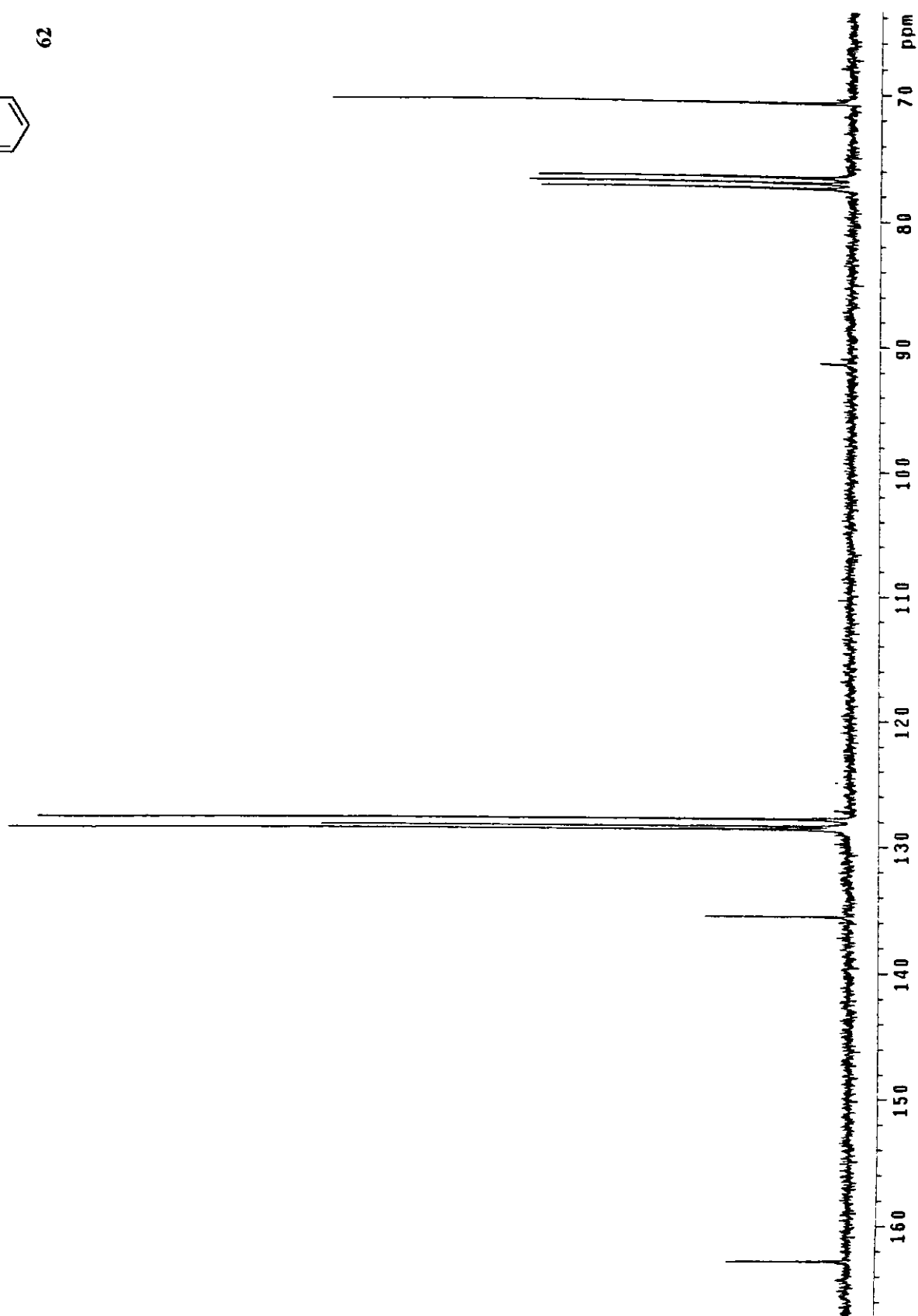
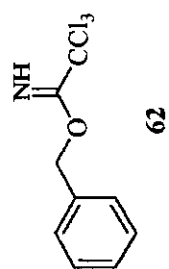
Anexo 10. Espectro de IV do composto 68.



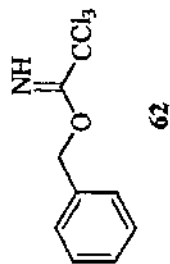
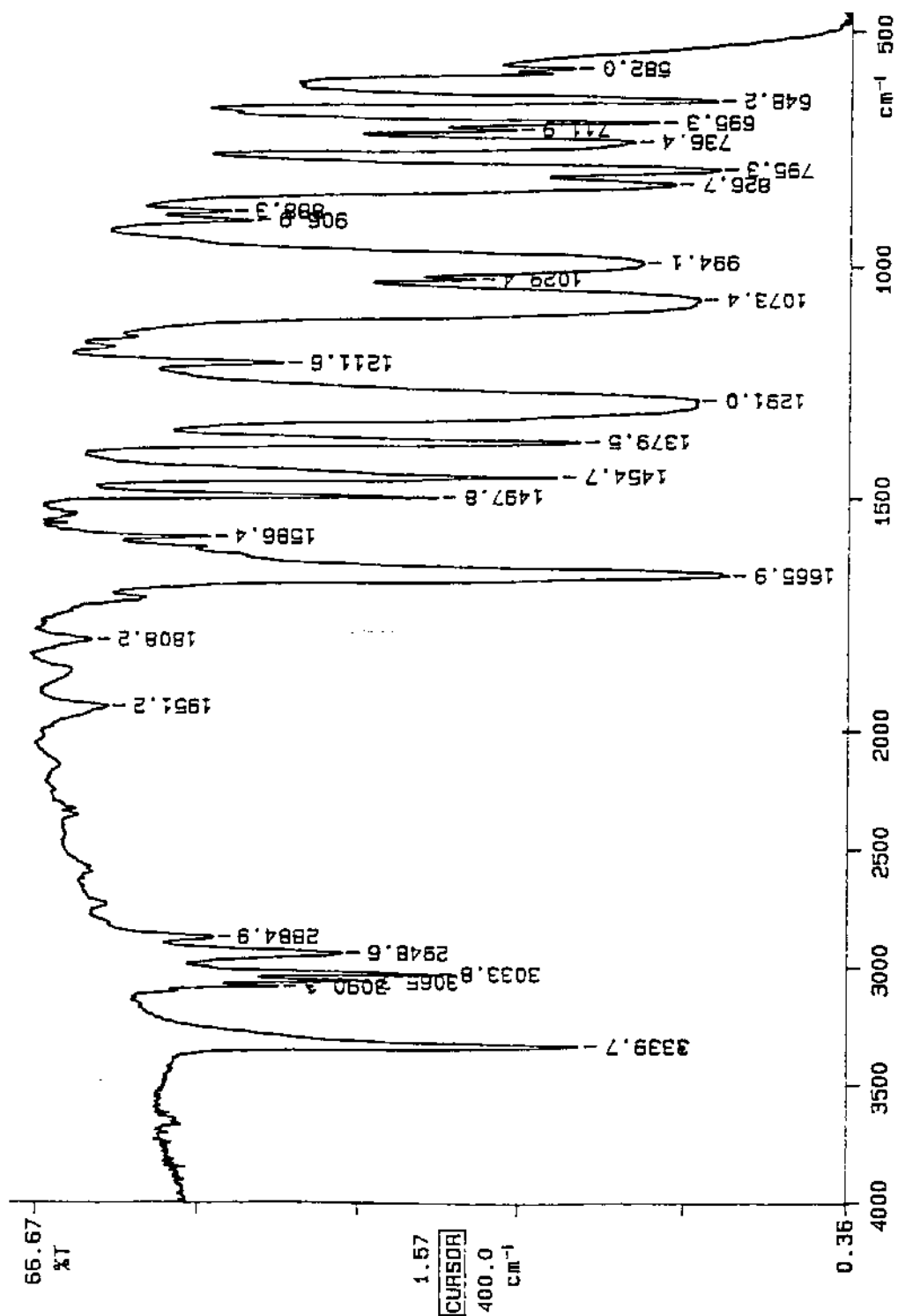
Anexo 11. Espectro de Massa de Alta Resolução do composto 68.

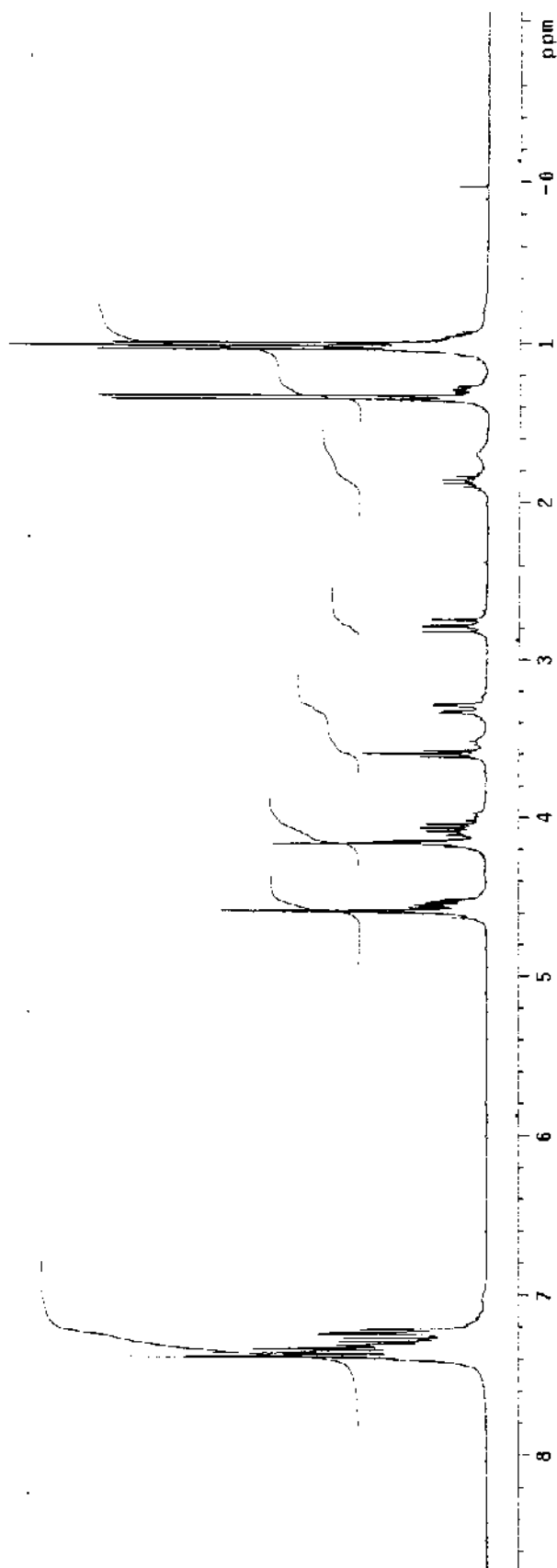
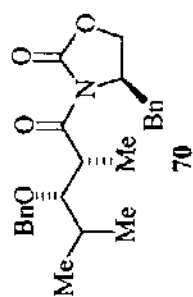


Anexo 12. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 62.

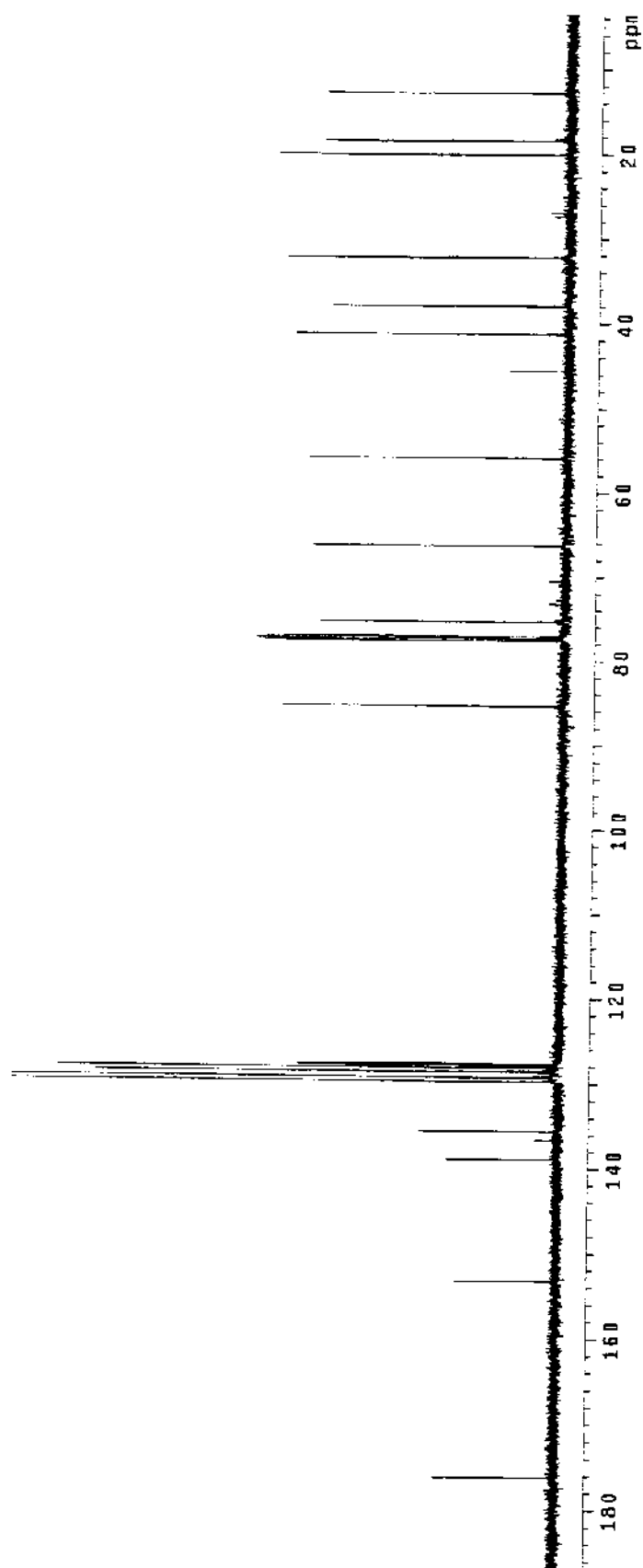
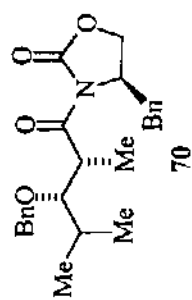


Anexo 13. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 62.

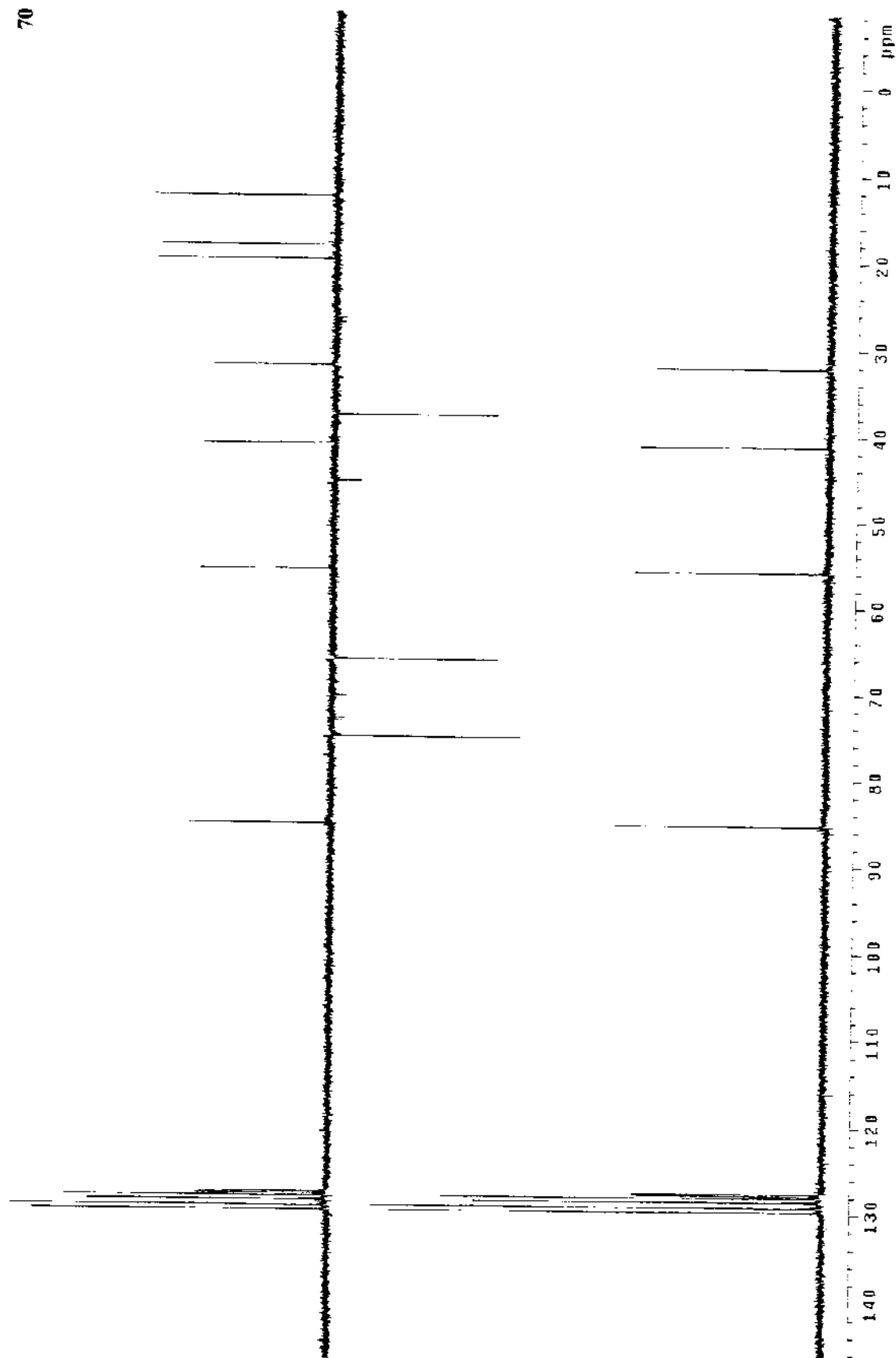
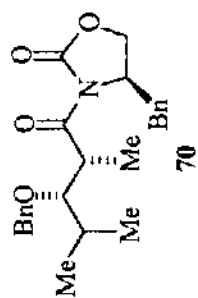




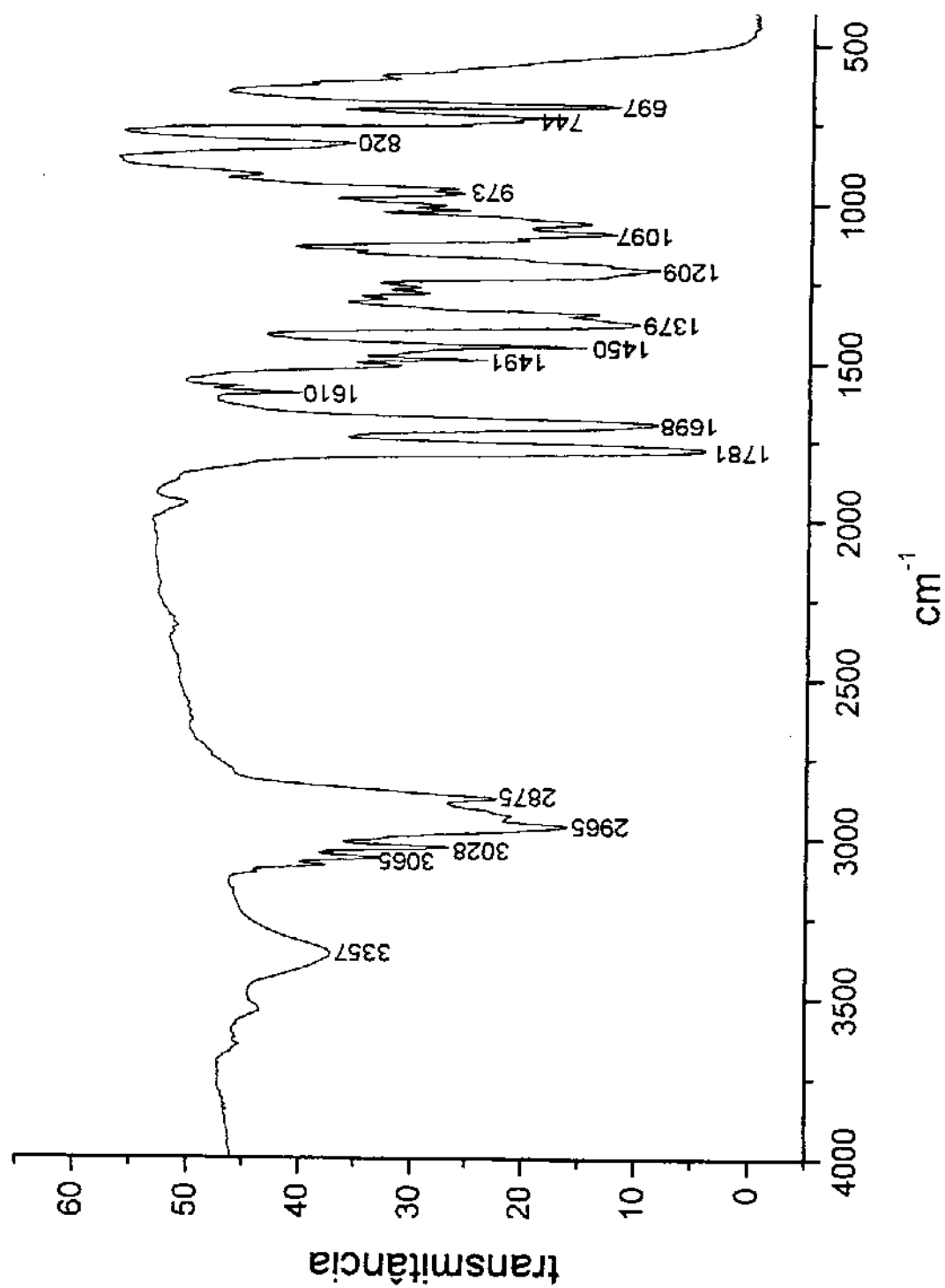
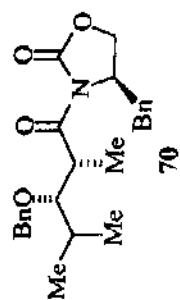
Anexo 15. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 70.



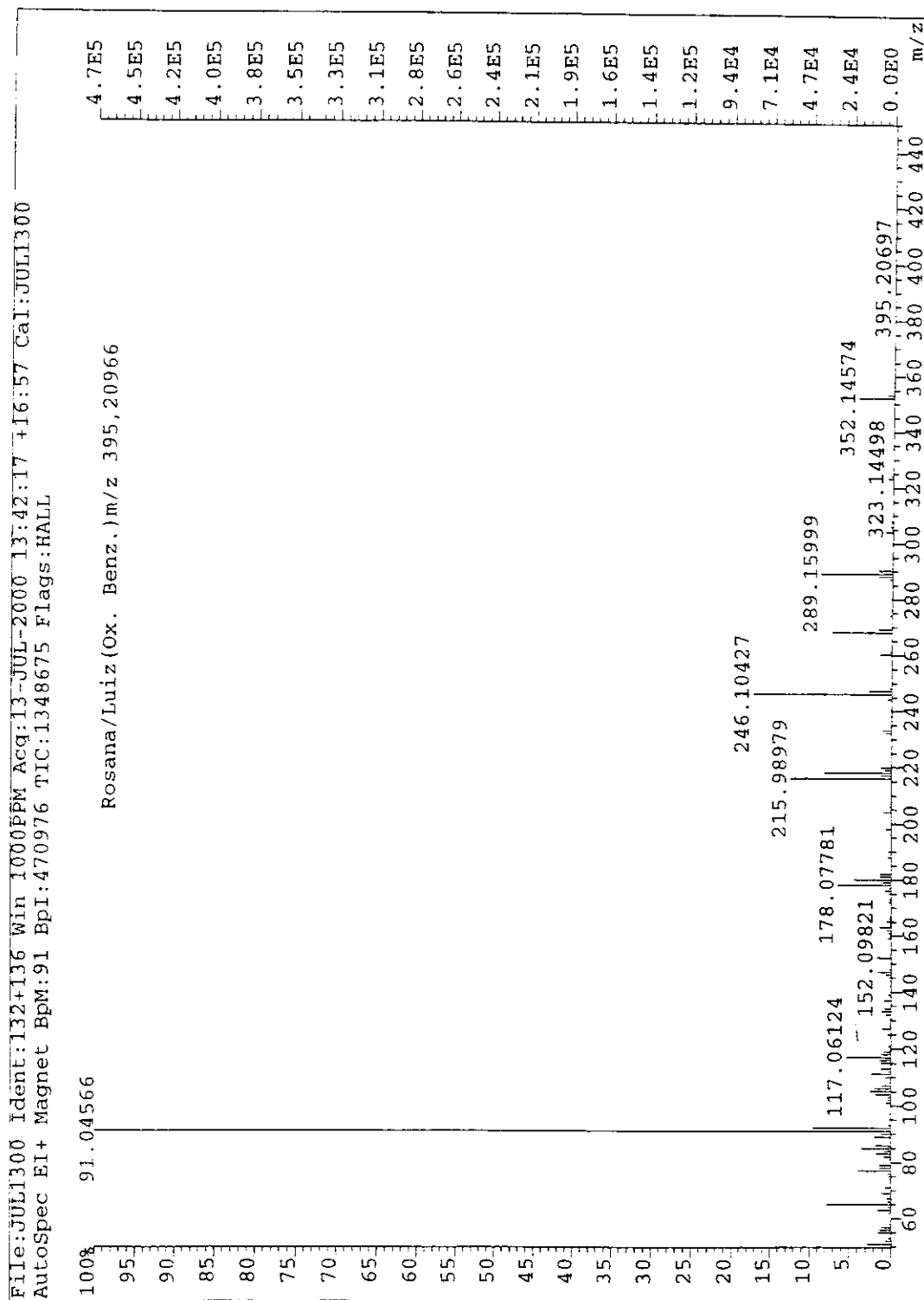
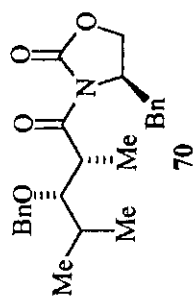
Anexo 16. Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 70.



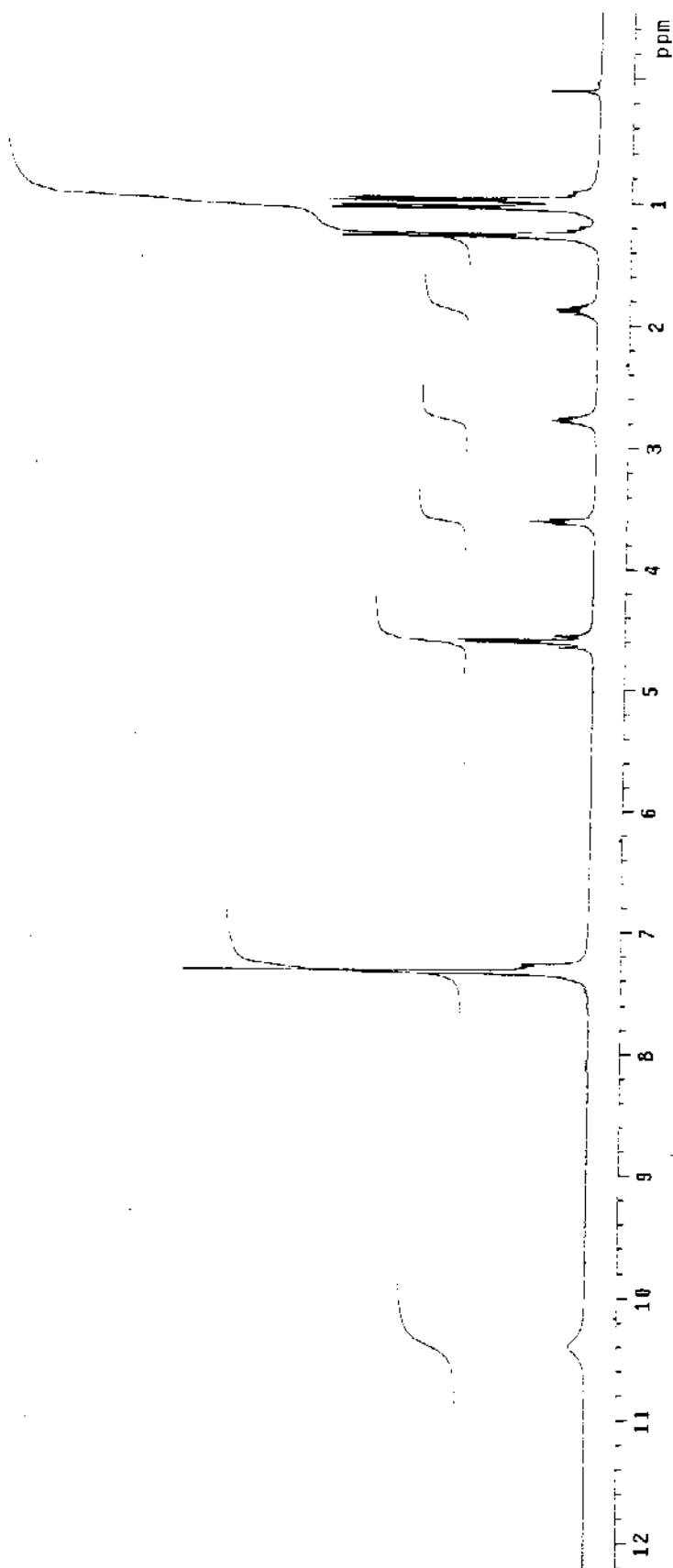
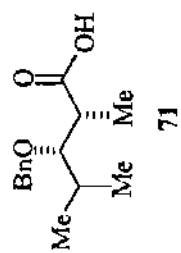
Anexo 17. DEPT 135°, 90° (125 MHz, CDCl₃) do composto 70.



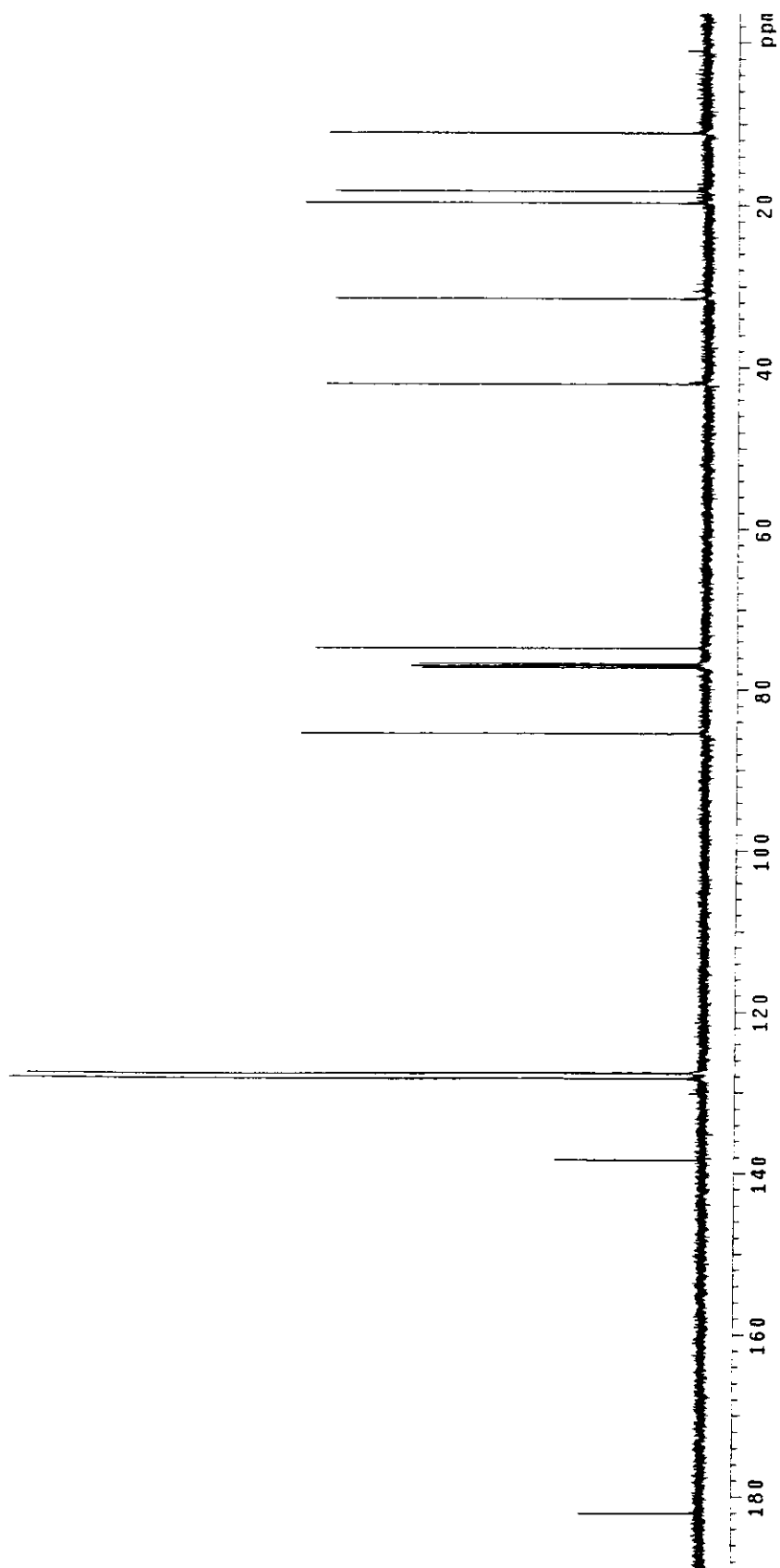
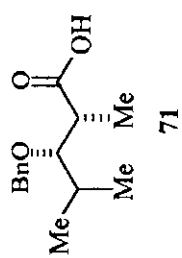
Anexo 18. Espectro de IV do composto 70.



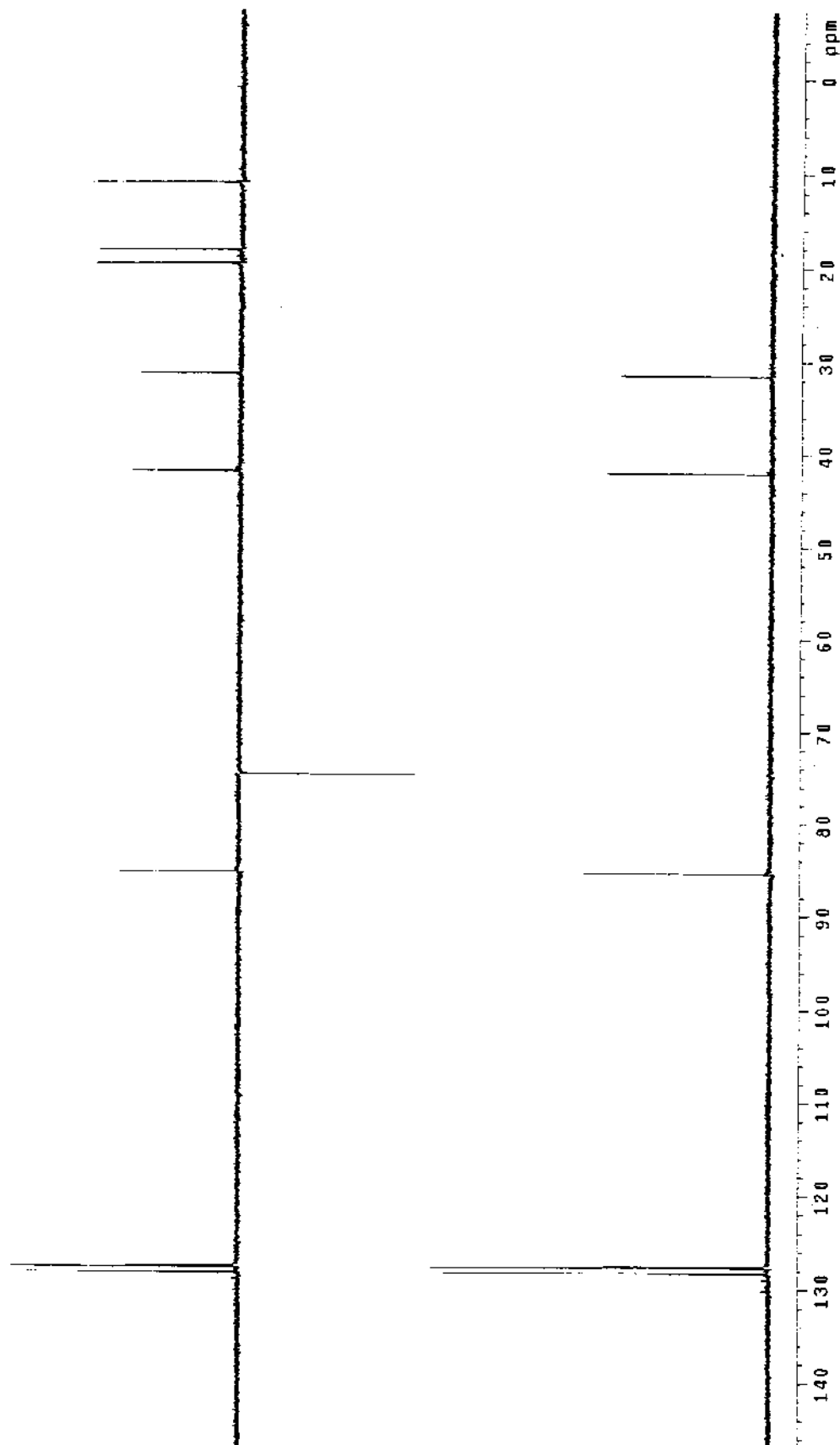
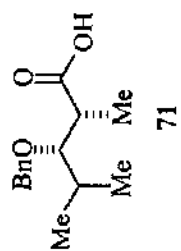
Anexo 19. Espectro de Massa de Alta Resolução do composto **70**.

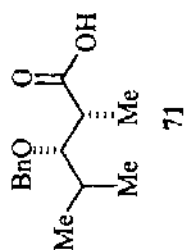
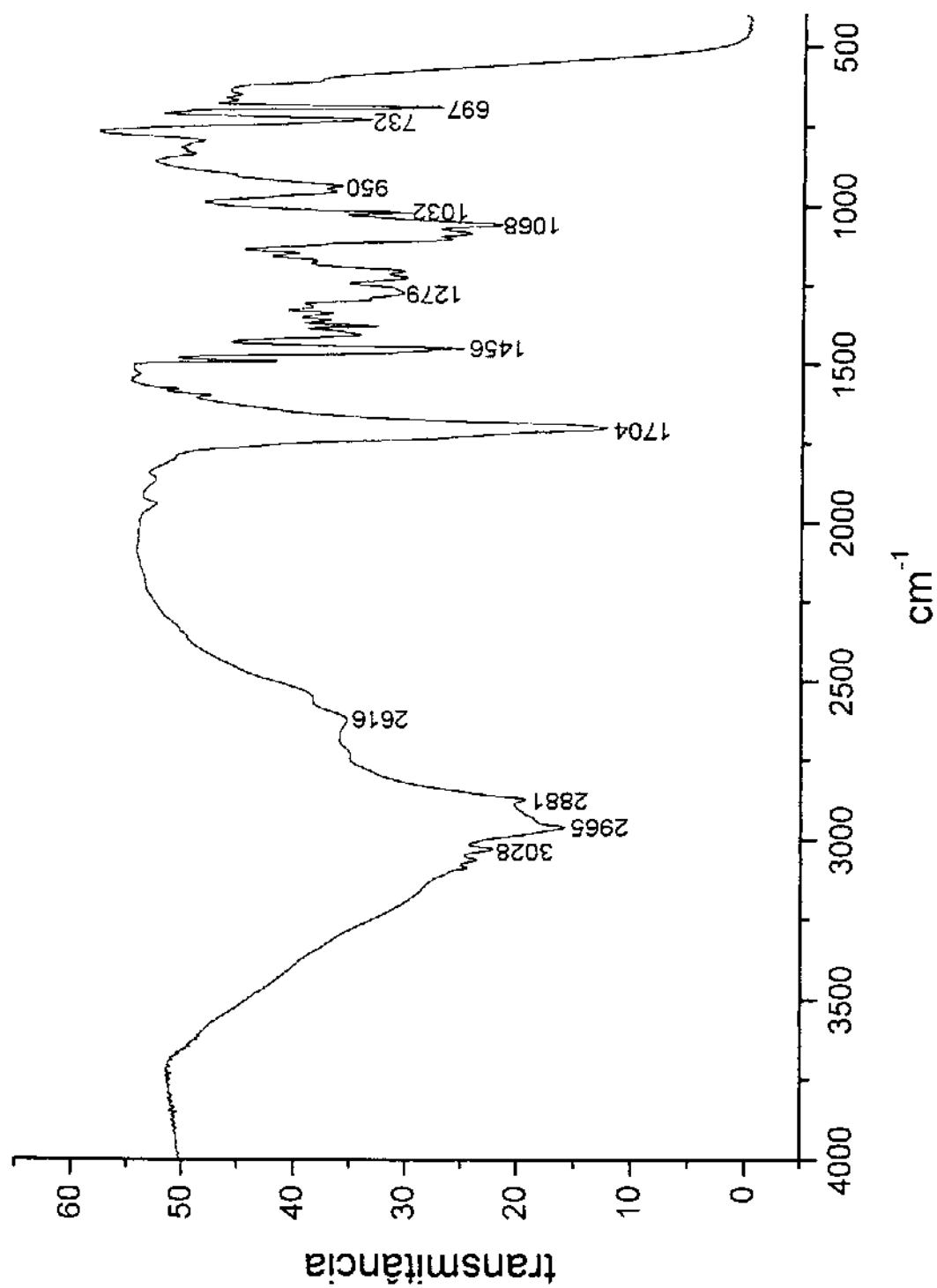


Anexo 20. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 71.

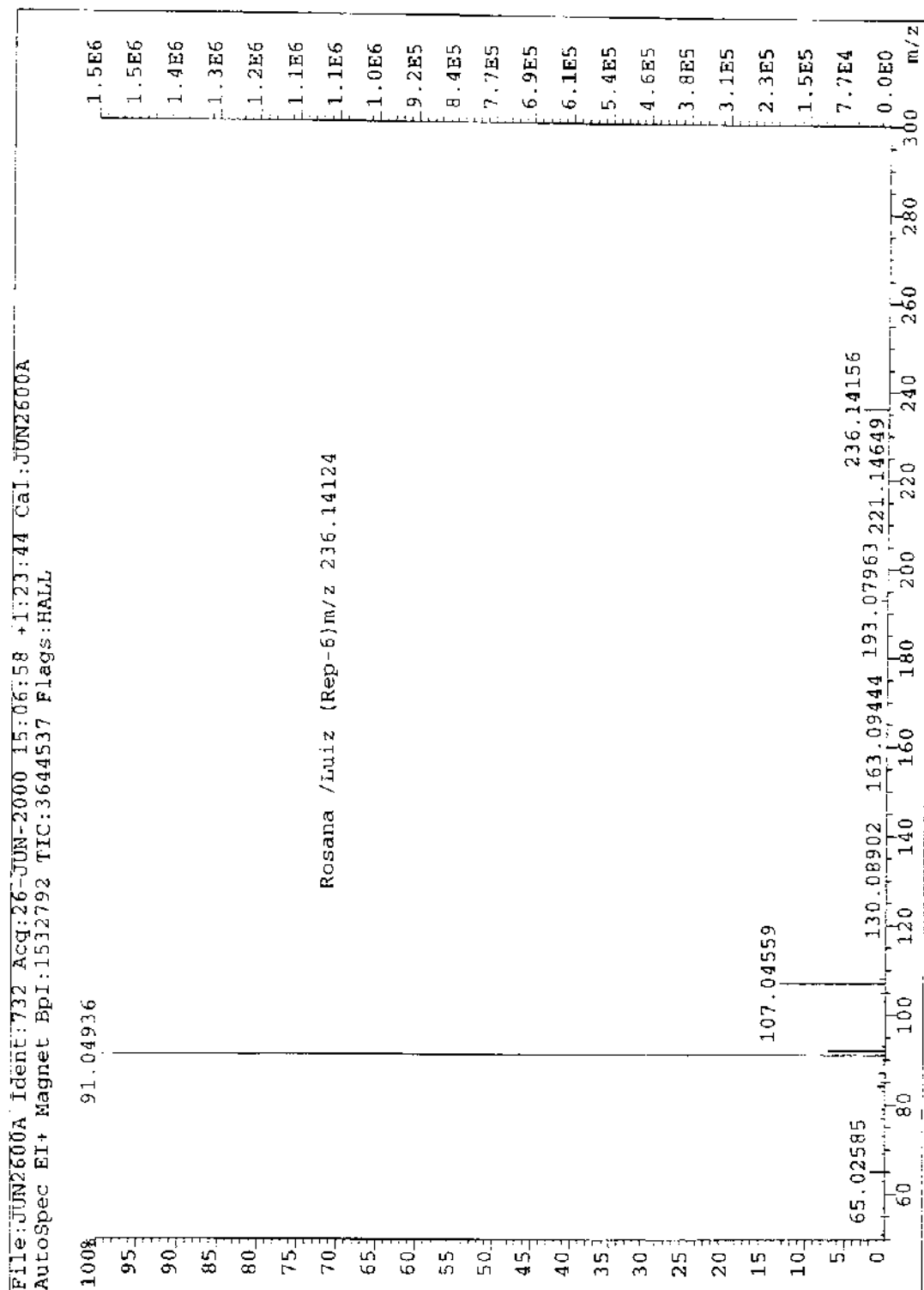
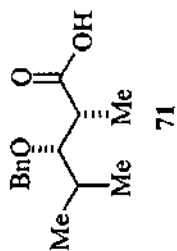


Anexo 21. Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 71.

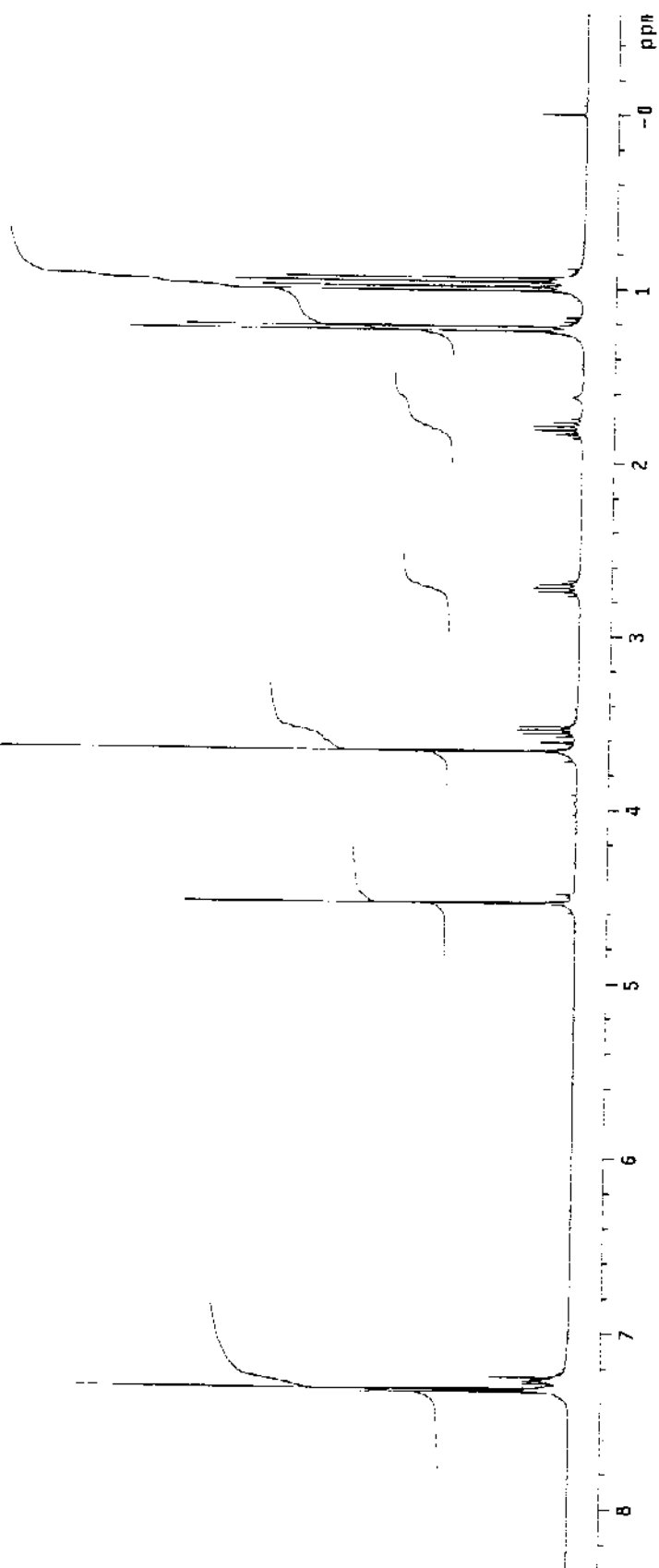
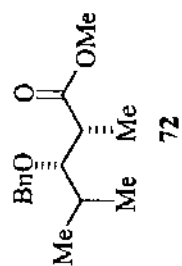




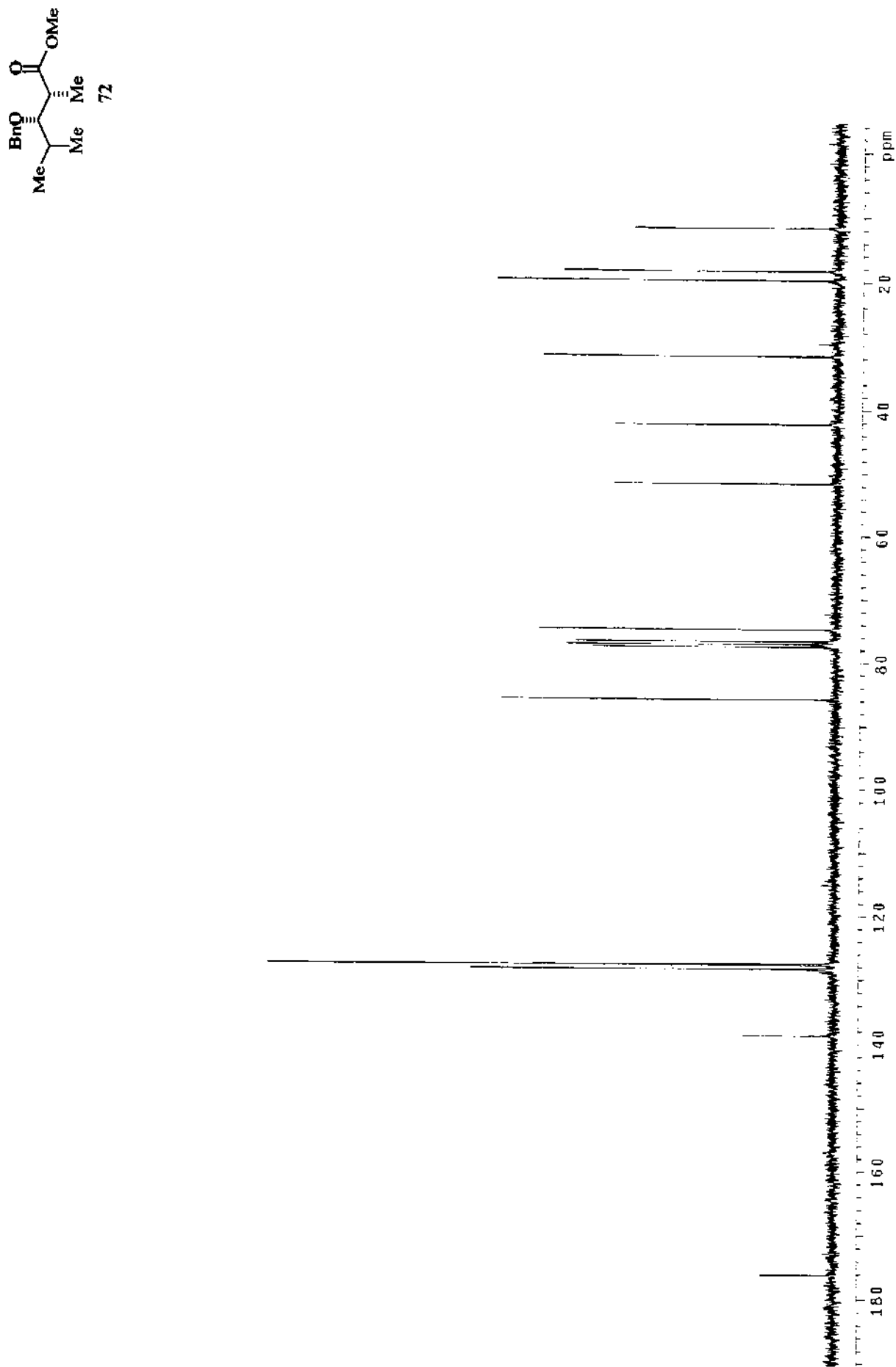
Anexo 23. Espectro de IV do composto 71.

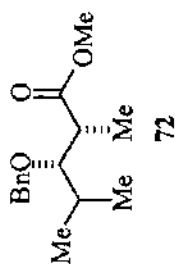
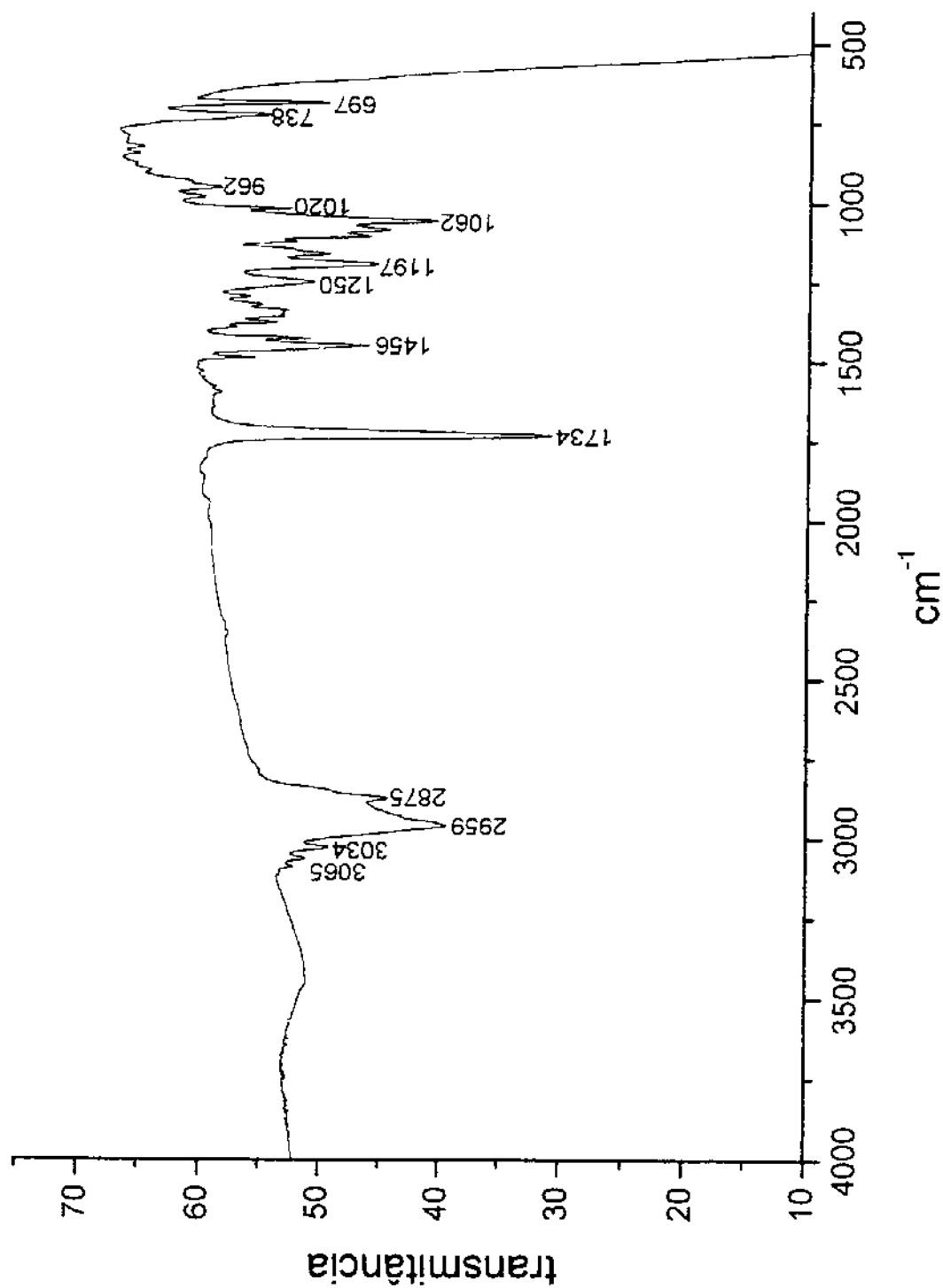


Anexo 24. Espectro de Massa de Alta Resolução do composto 71.

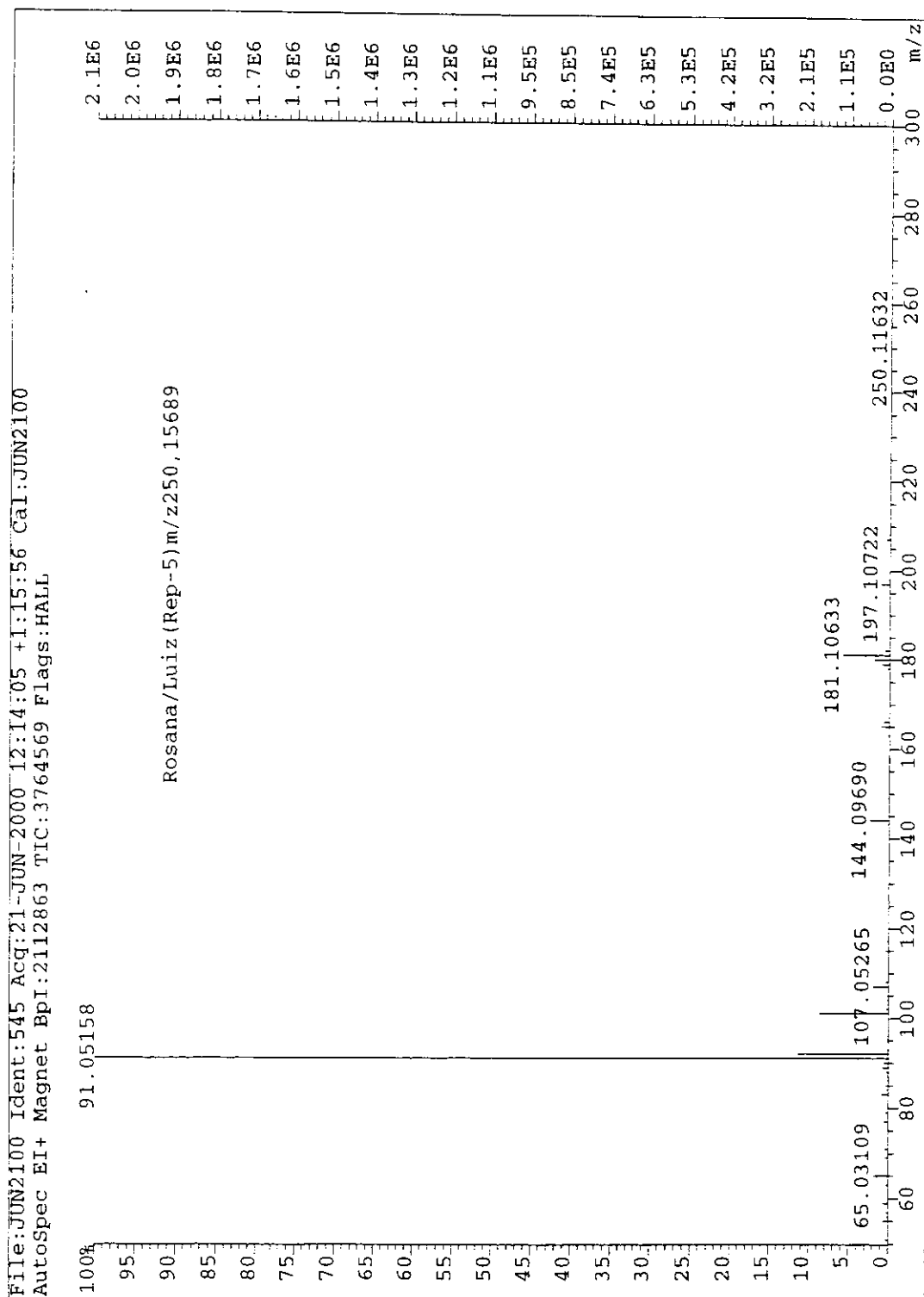
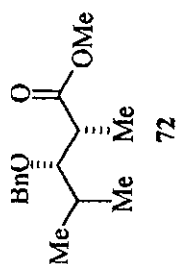


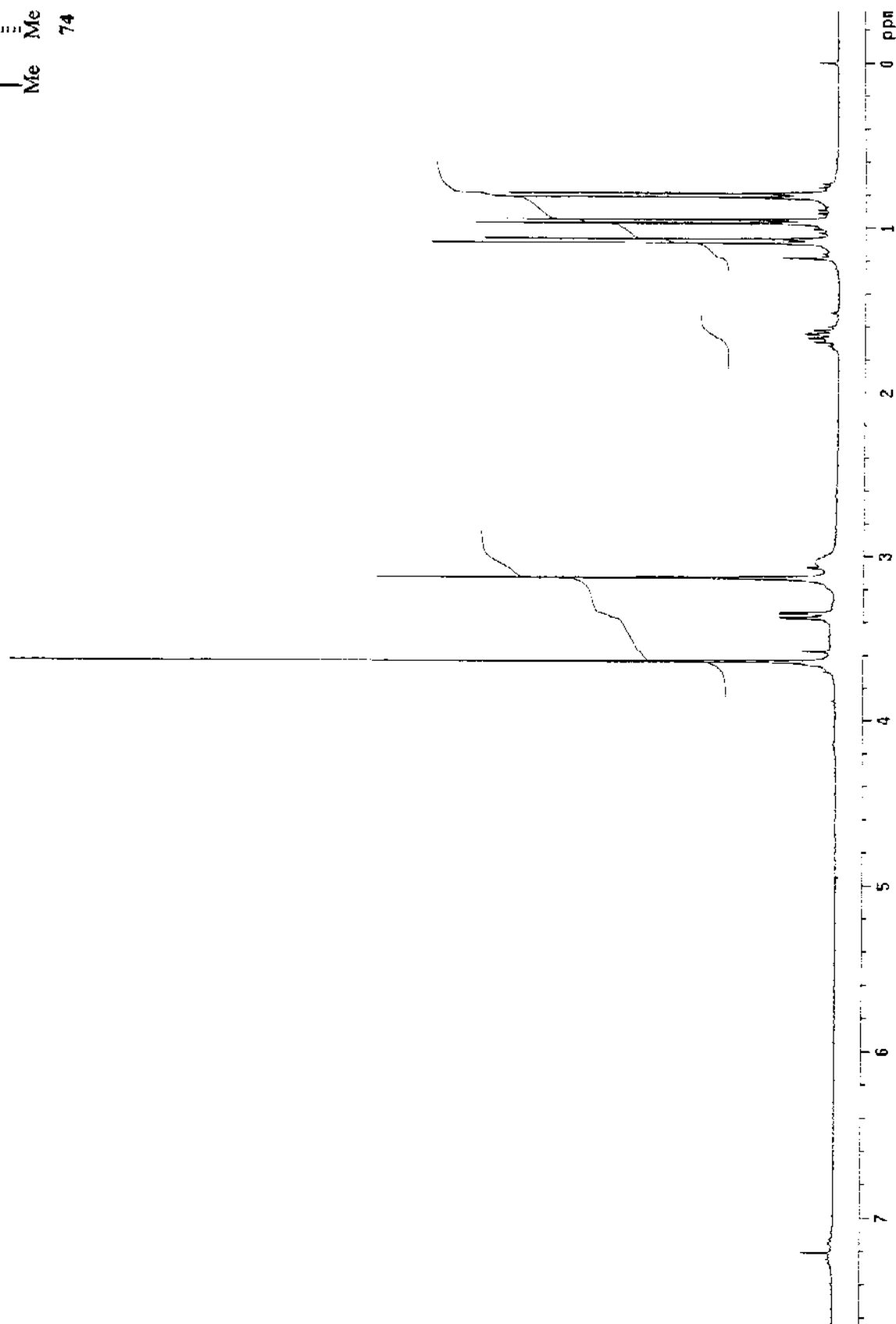
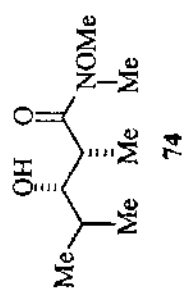
Anexo 25. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 72.

Anexo 26. Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 72.

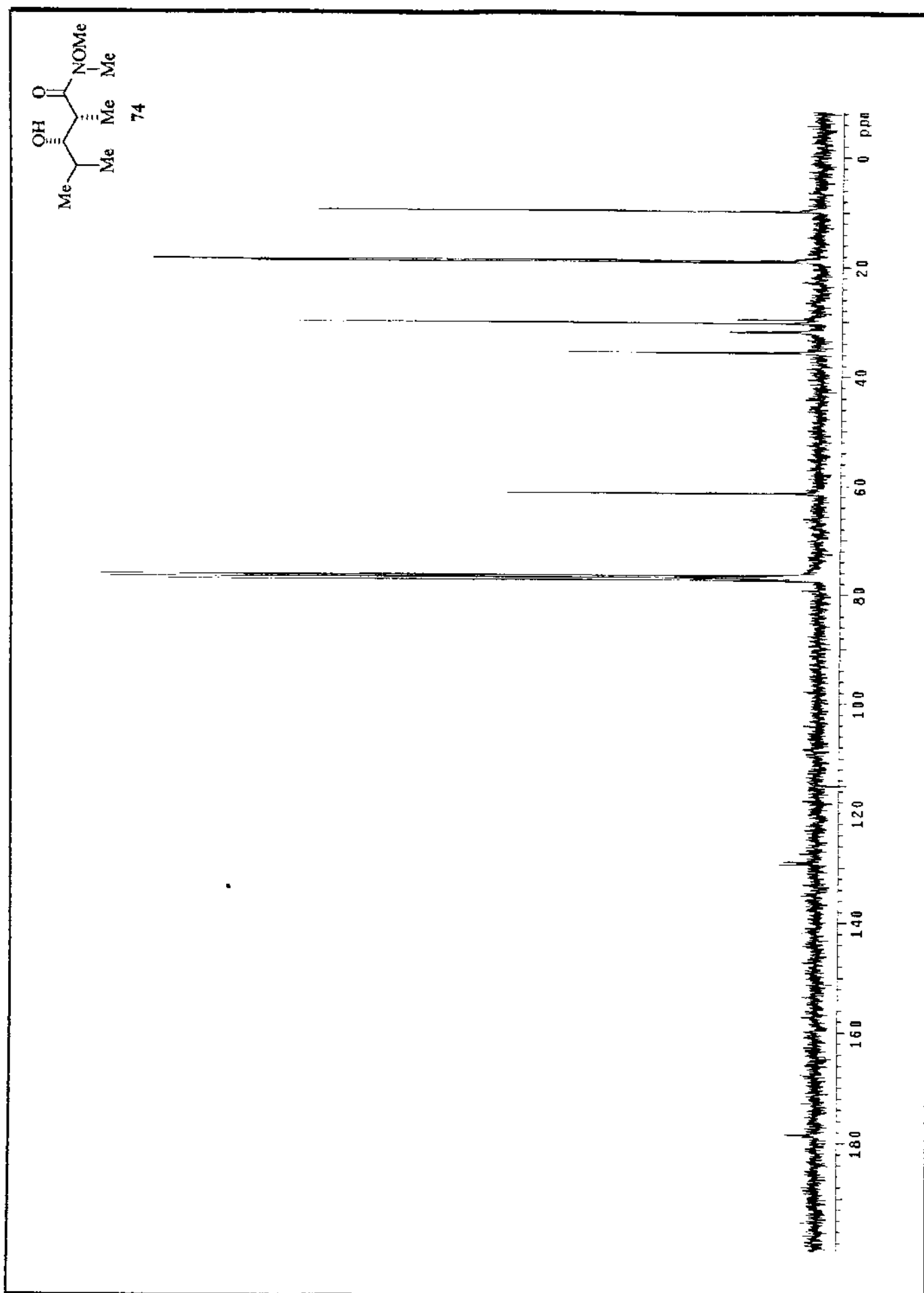


Anexo 27. Espectro de IV do composto 72.

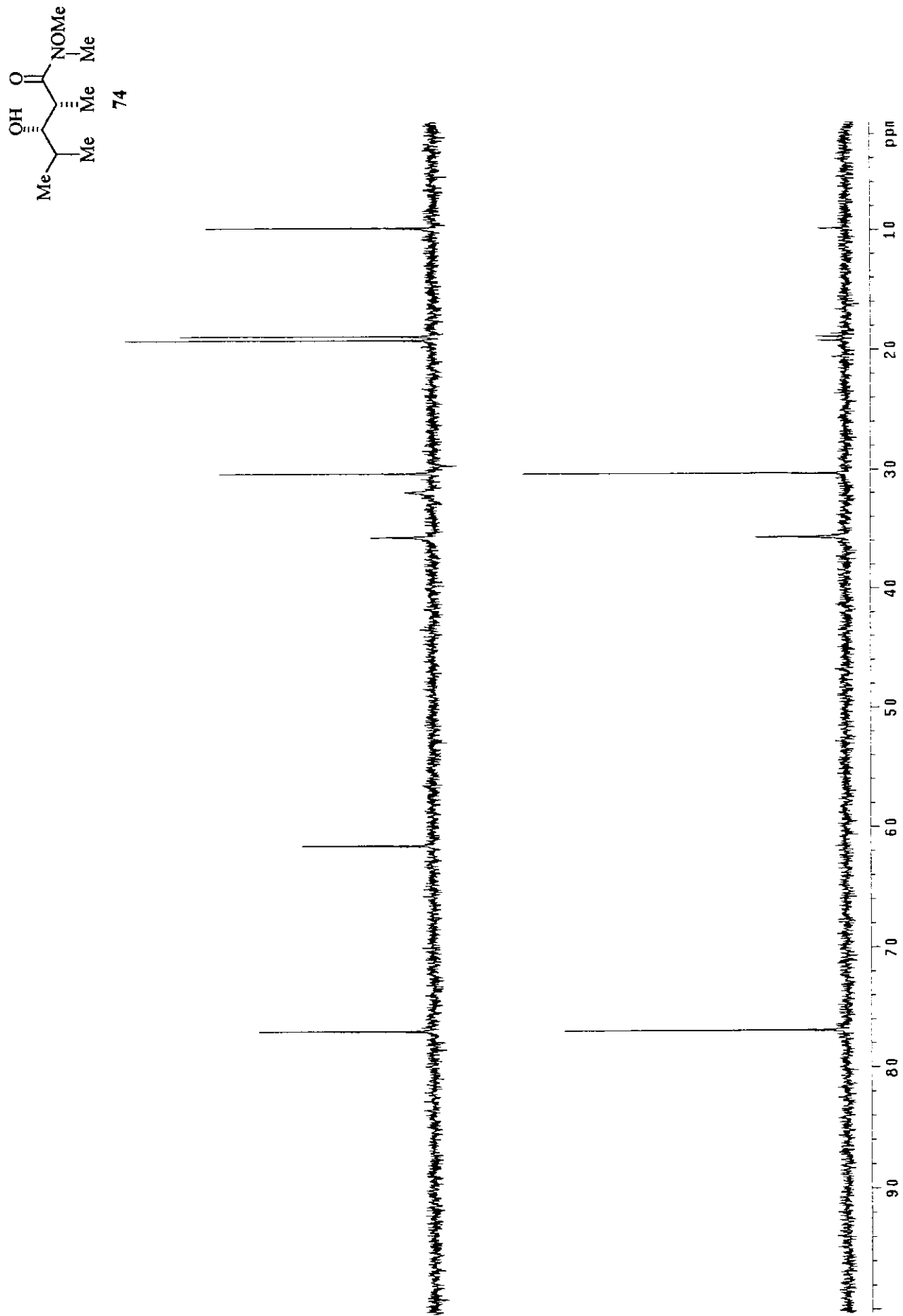




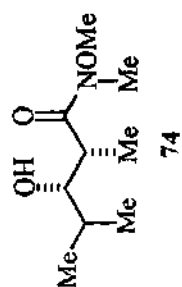
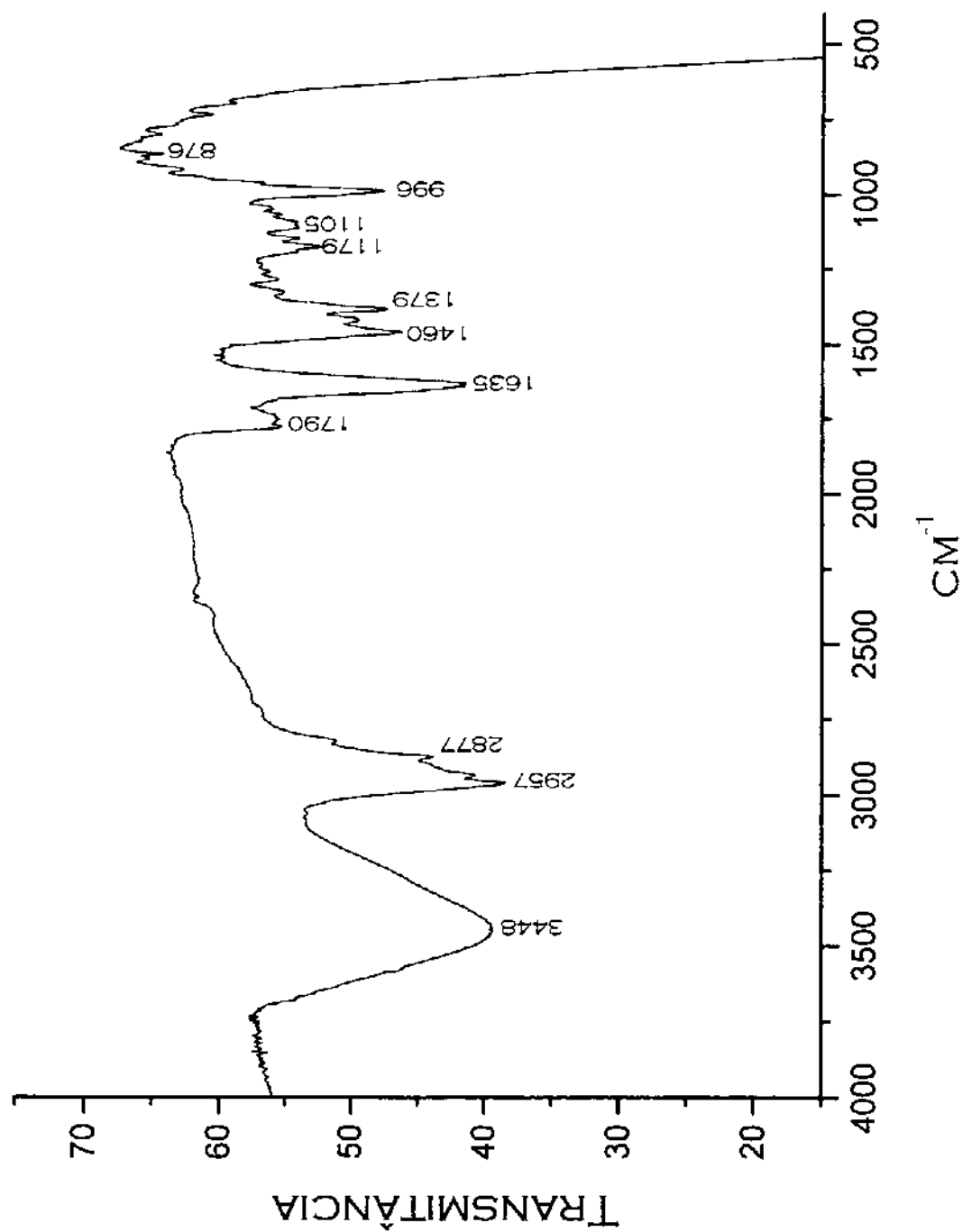
Anexo 29. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 74.



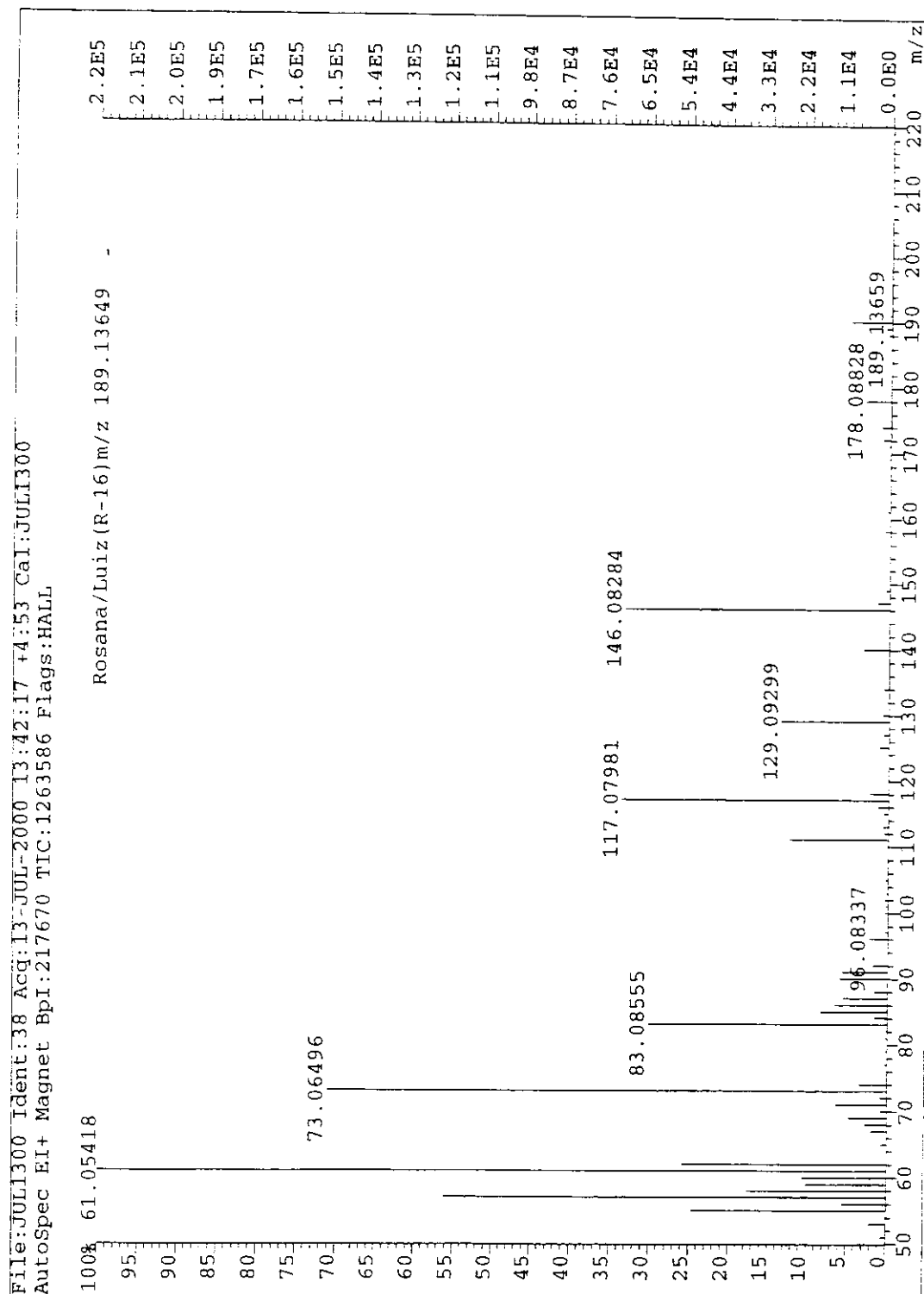
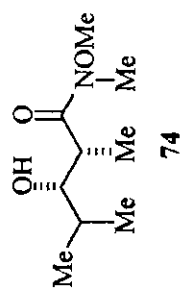
Anexo 30. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 74.



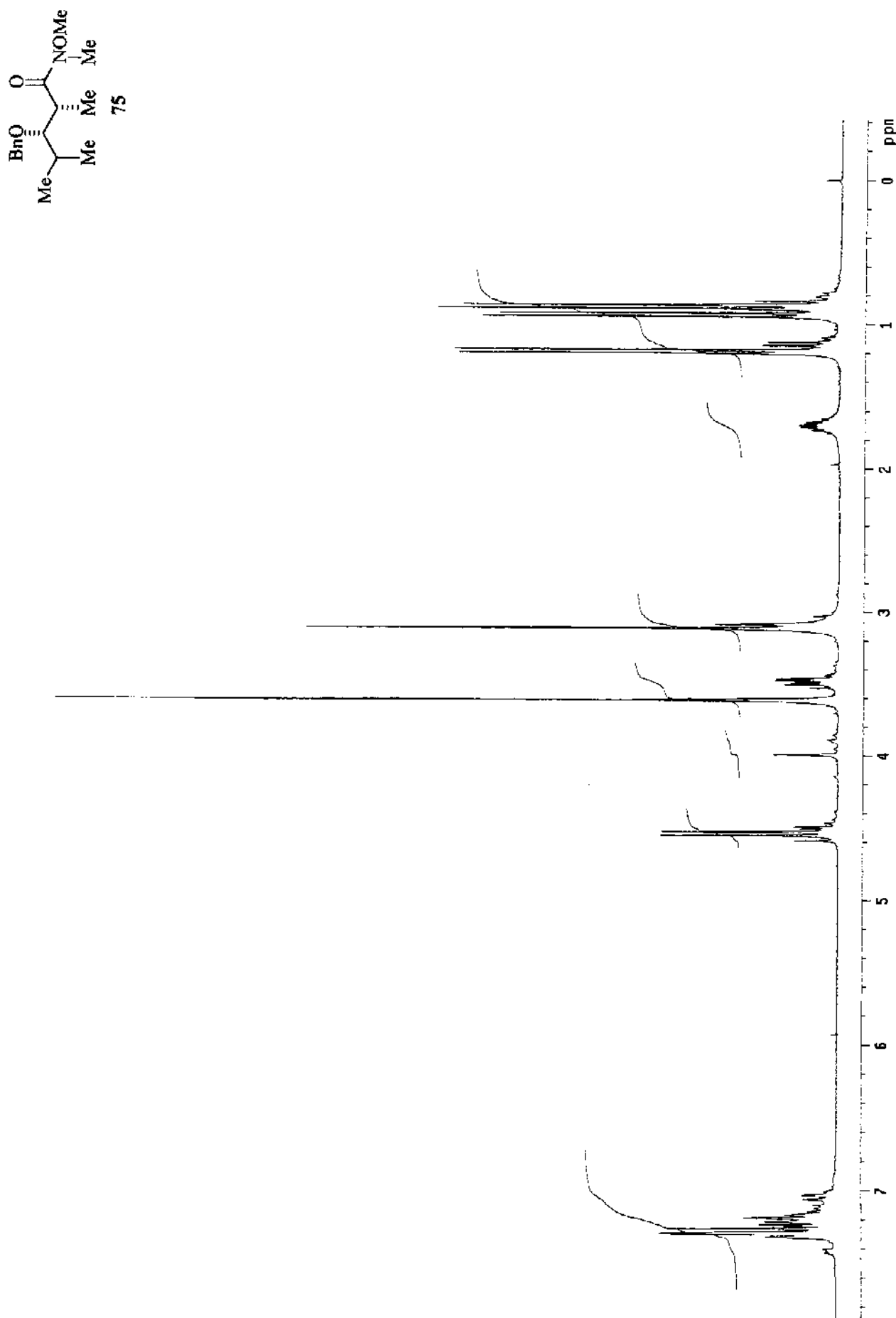
Anexo 31. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto **74**.



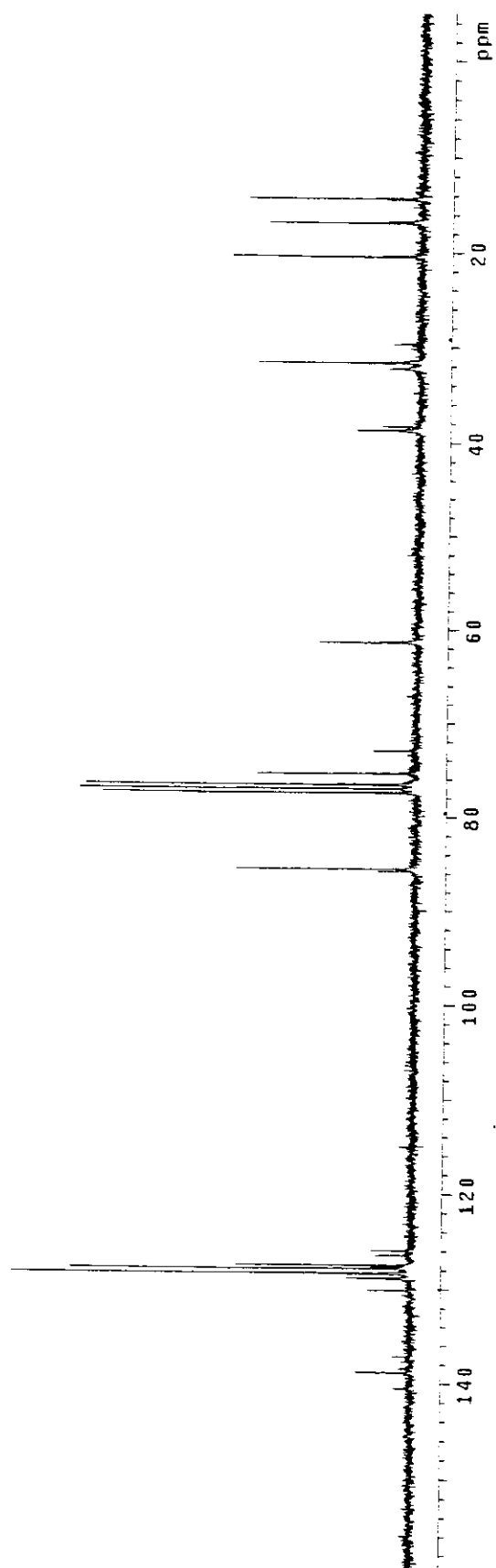
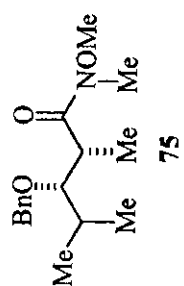
Anexo 32. Espectro de IV do composto 74.



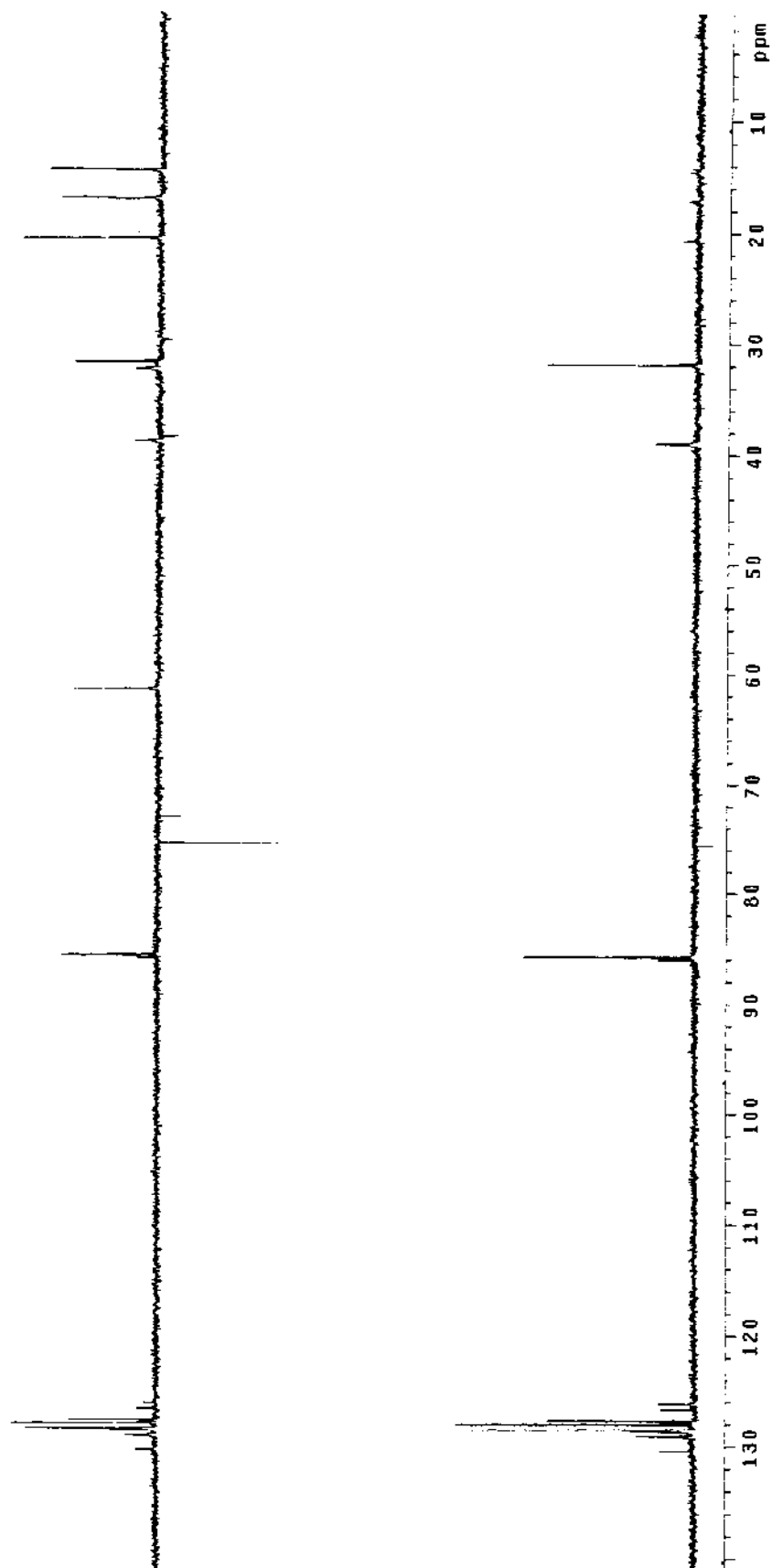
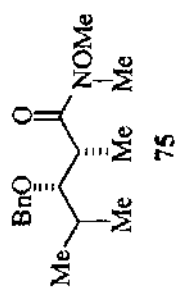
Anexo 33. Espectro de Massa de Alta Resolução do composto 74.

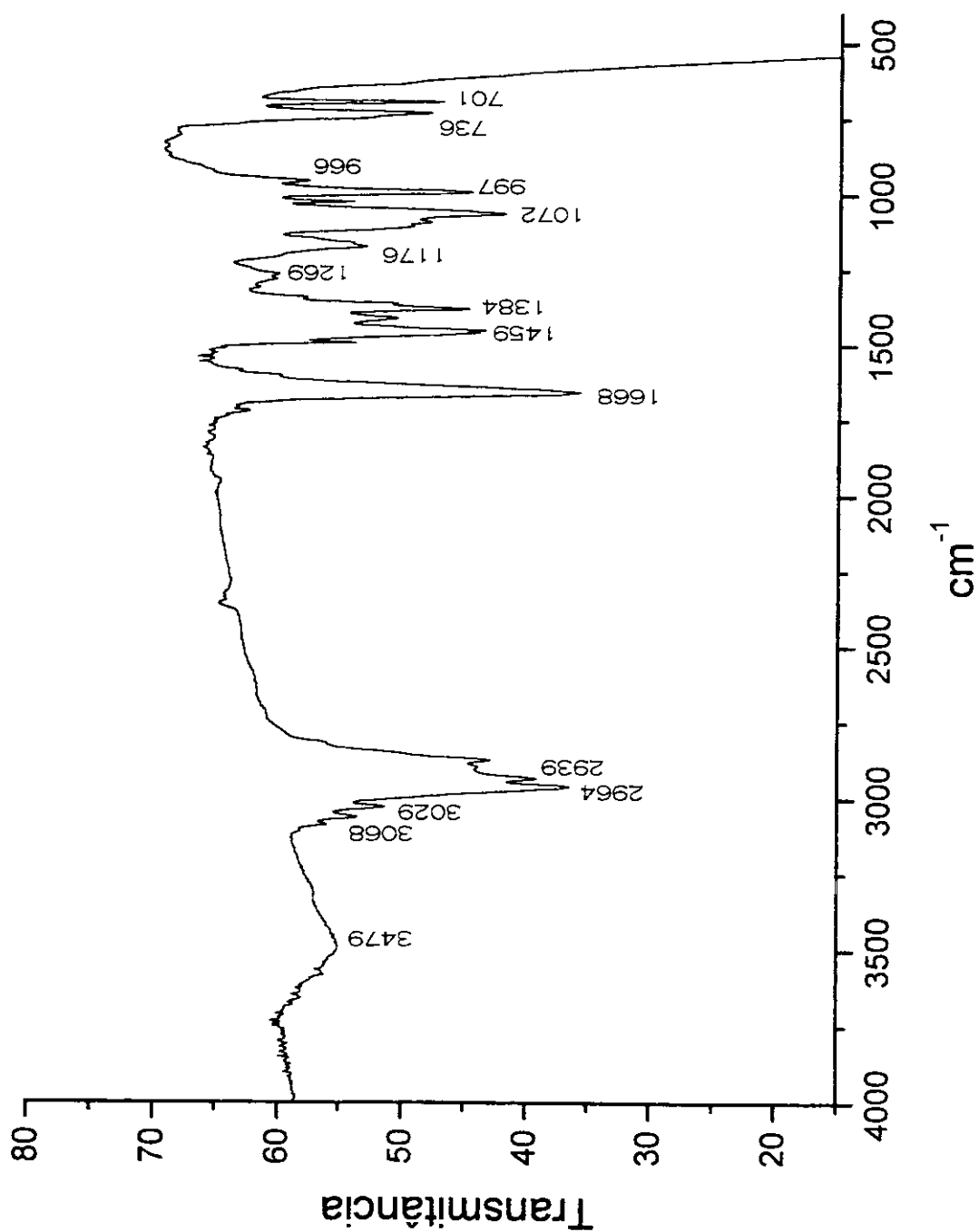
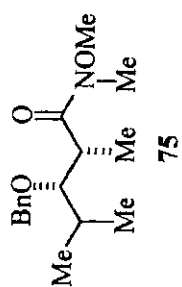


Anexo 34. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 75.

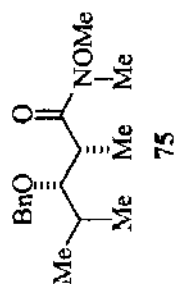


Anexo 35. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 75.

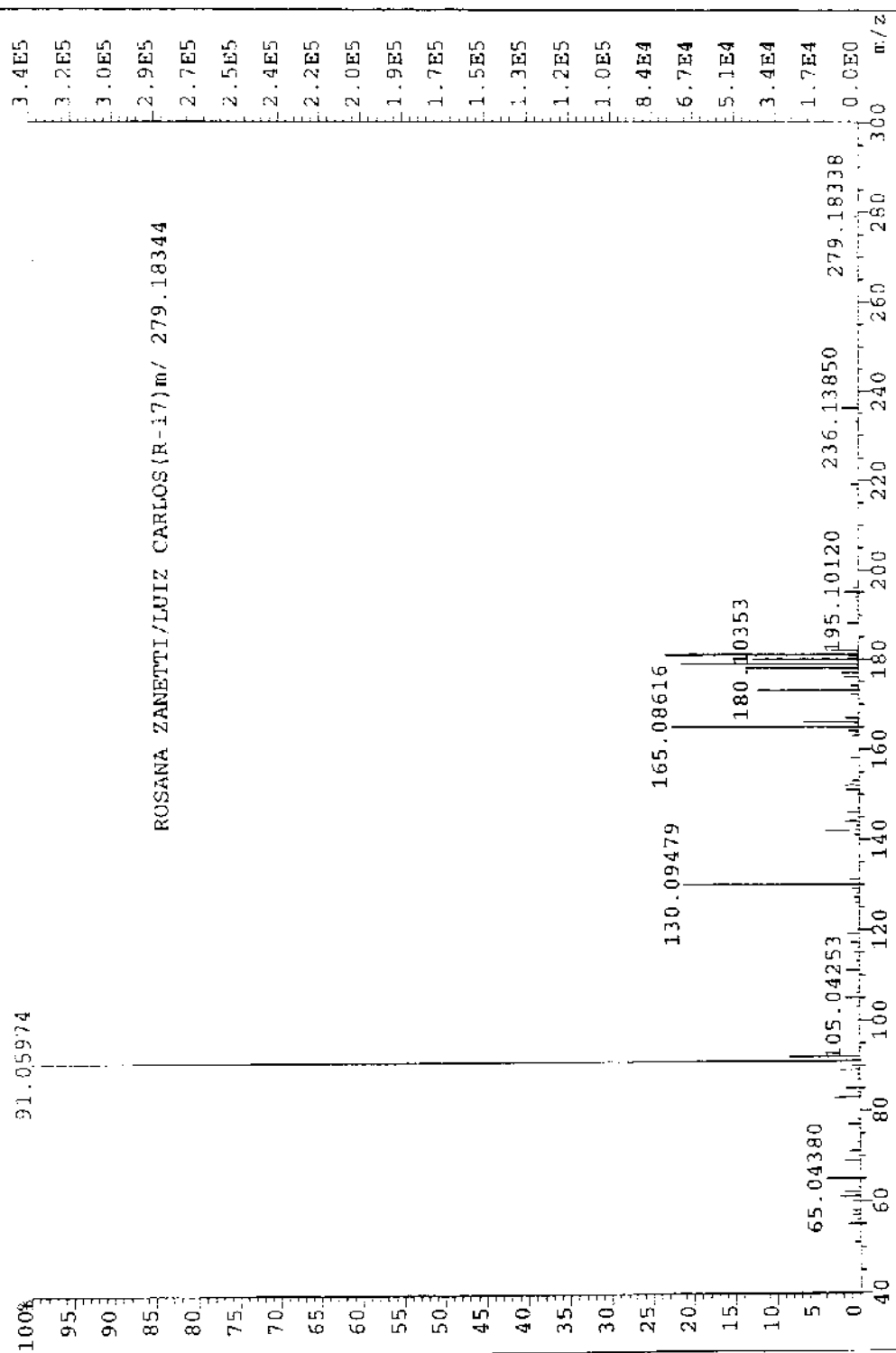
Anexo 36. DEPT 135° 90° (75 MHz. CDCl₃) do composto 75.

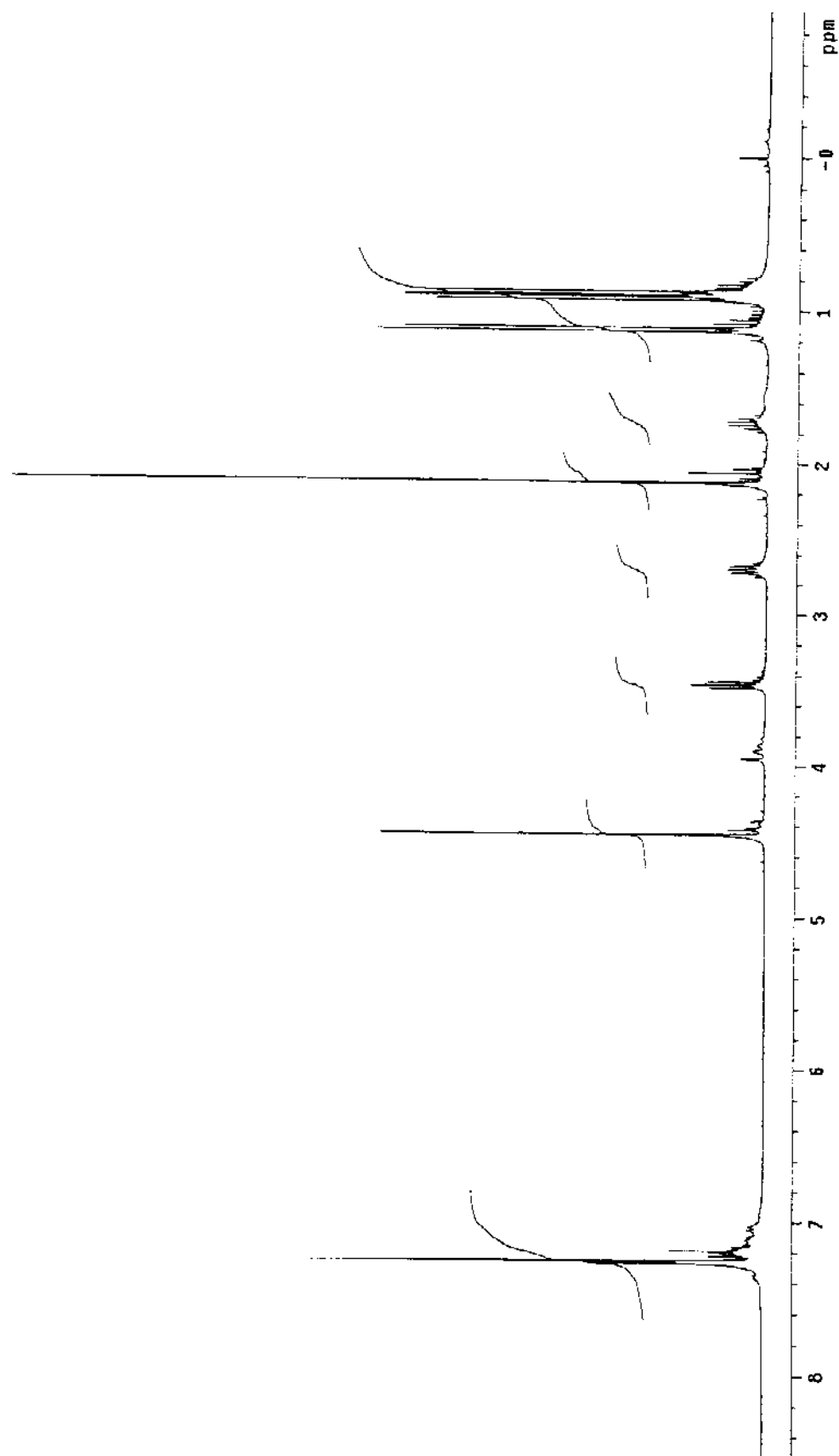
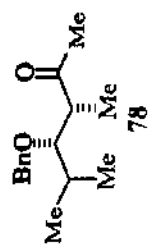


Anexo 37. Espectro de IV do composto 75.

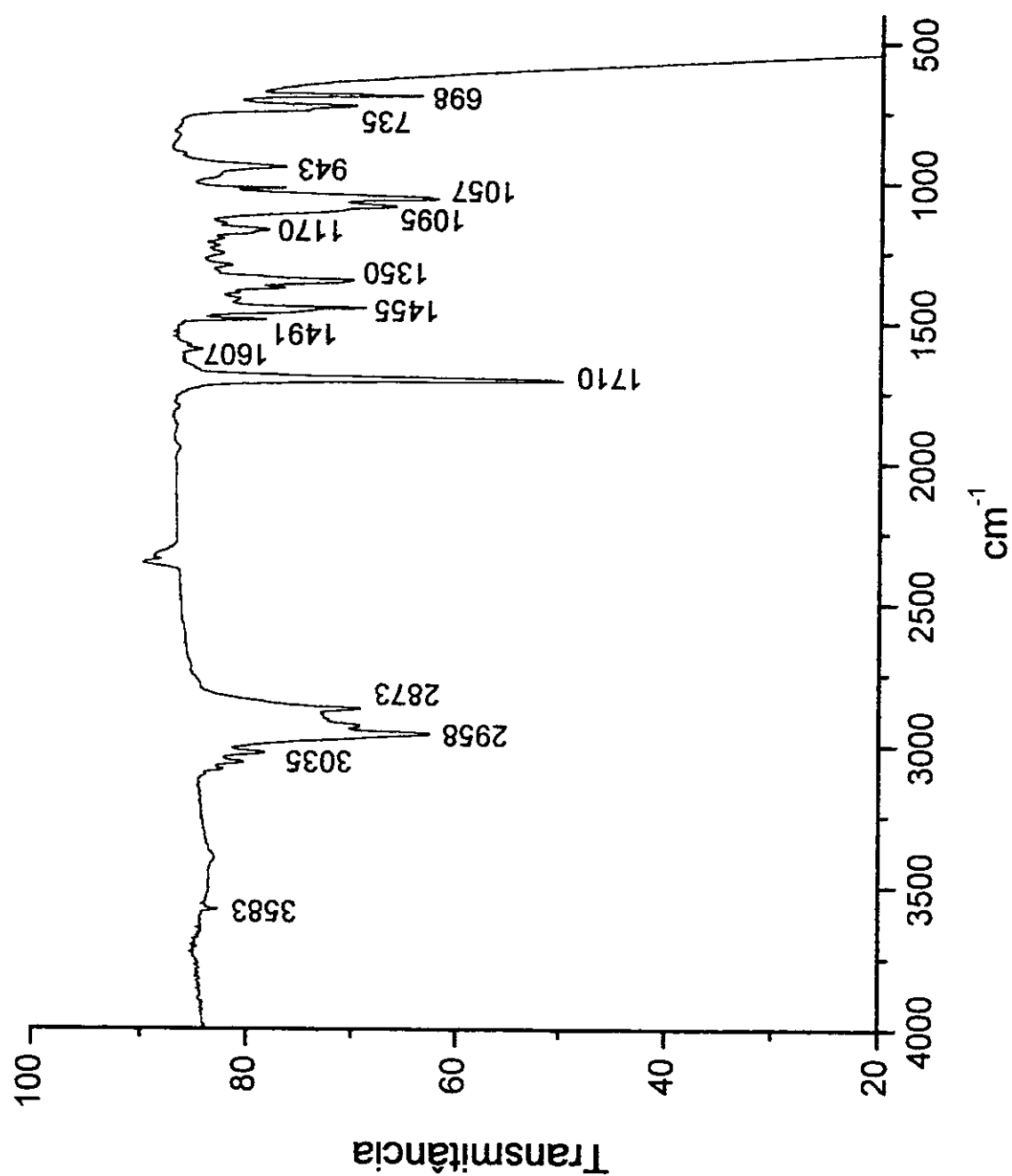
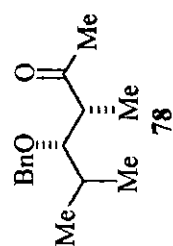


File: NOV2800B Ident: 211_222+219 Win 1000PPM Acq: 28-NOV-2000 10:37:11 +27.18 Cal: NOV2800A
 AutoSpec EI+ Magnet BpM: 91 BpI: 337345 TIC: 1233208 Flags: HAL

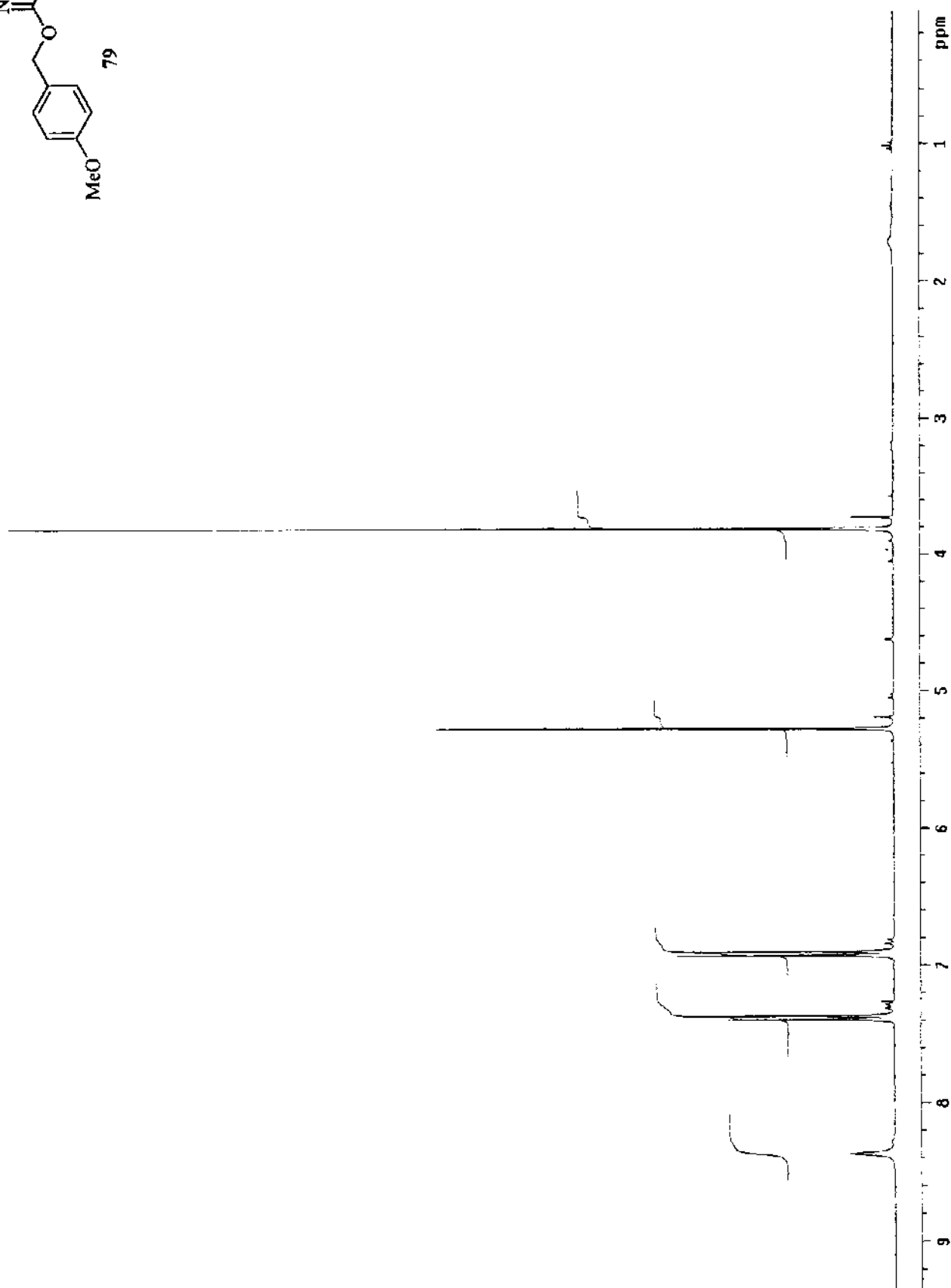
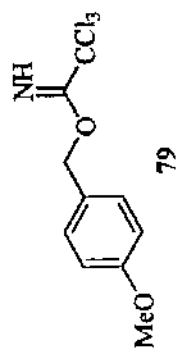




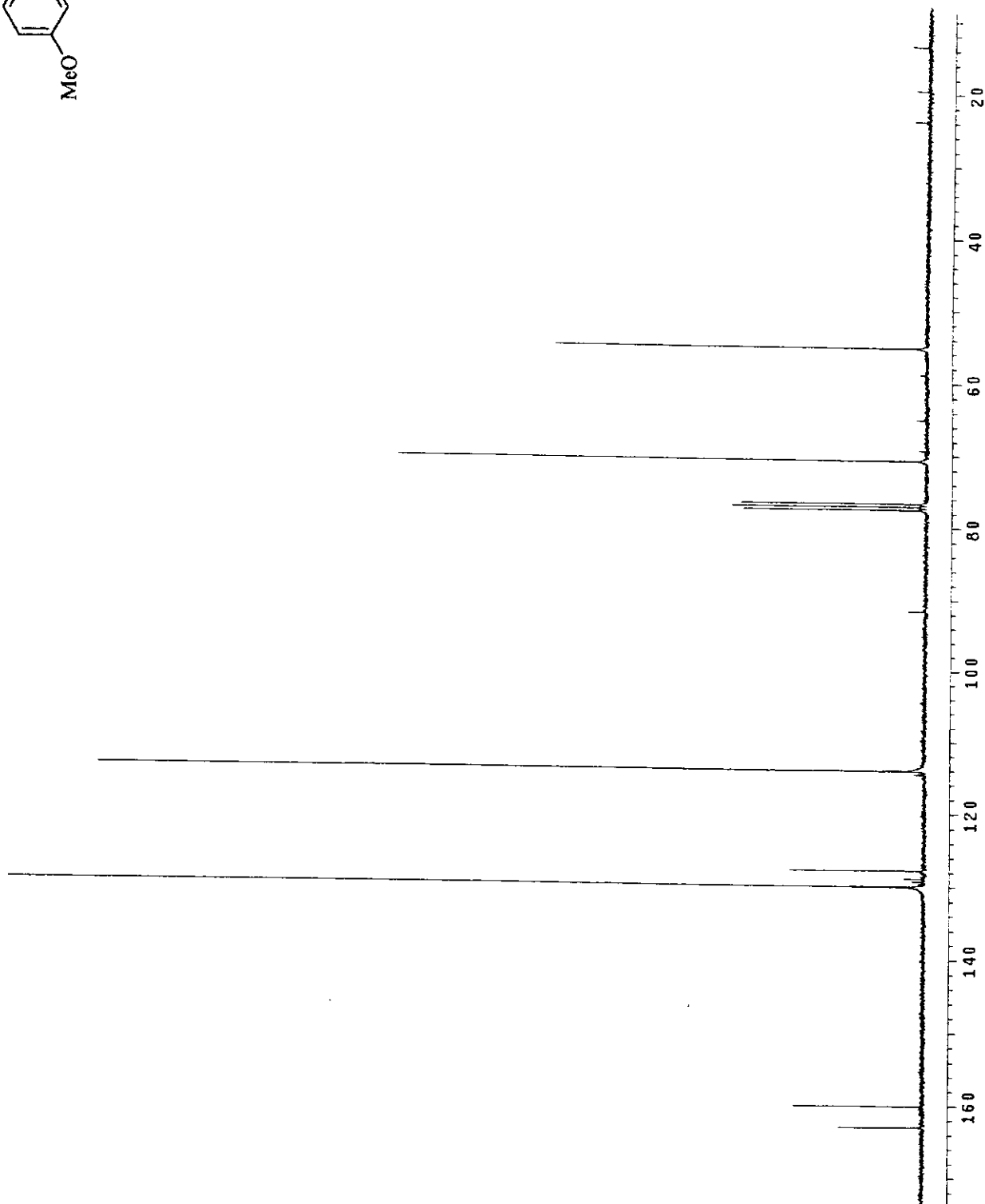
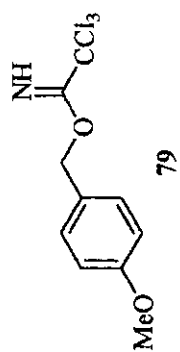
Anexo 40. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 78.



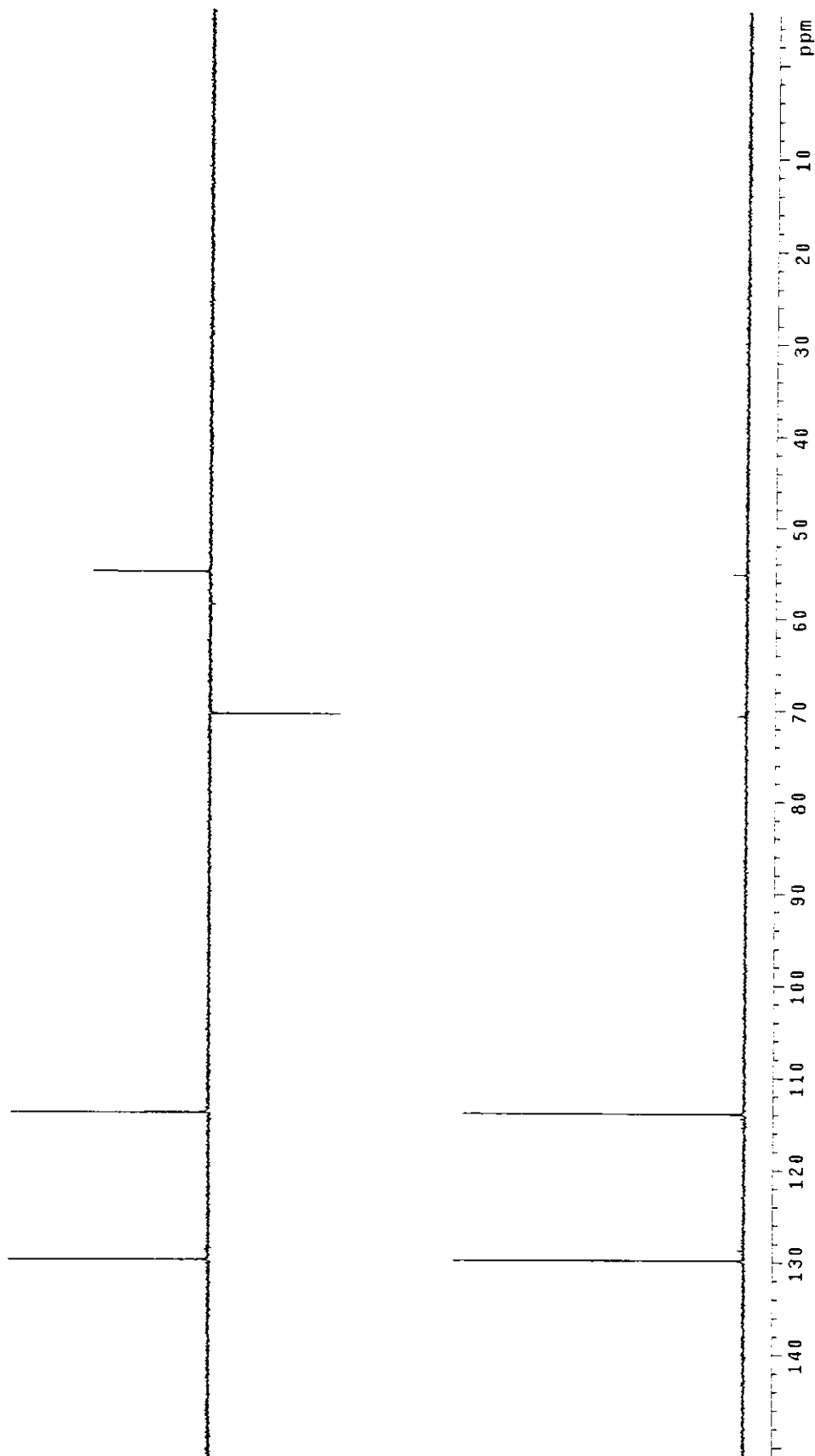
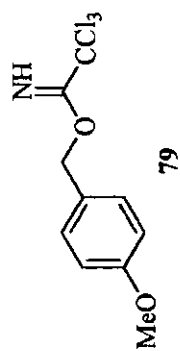
Anexo 41. Espectro de IV do composto 78.



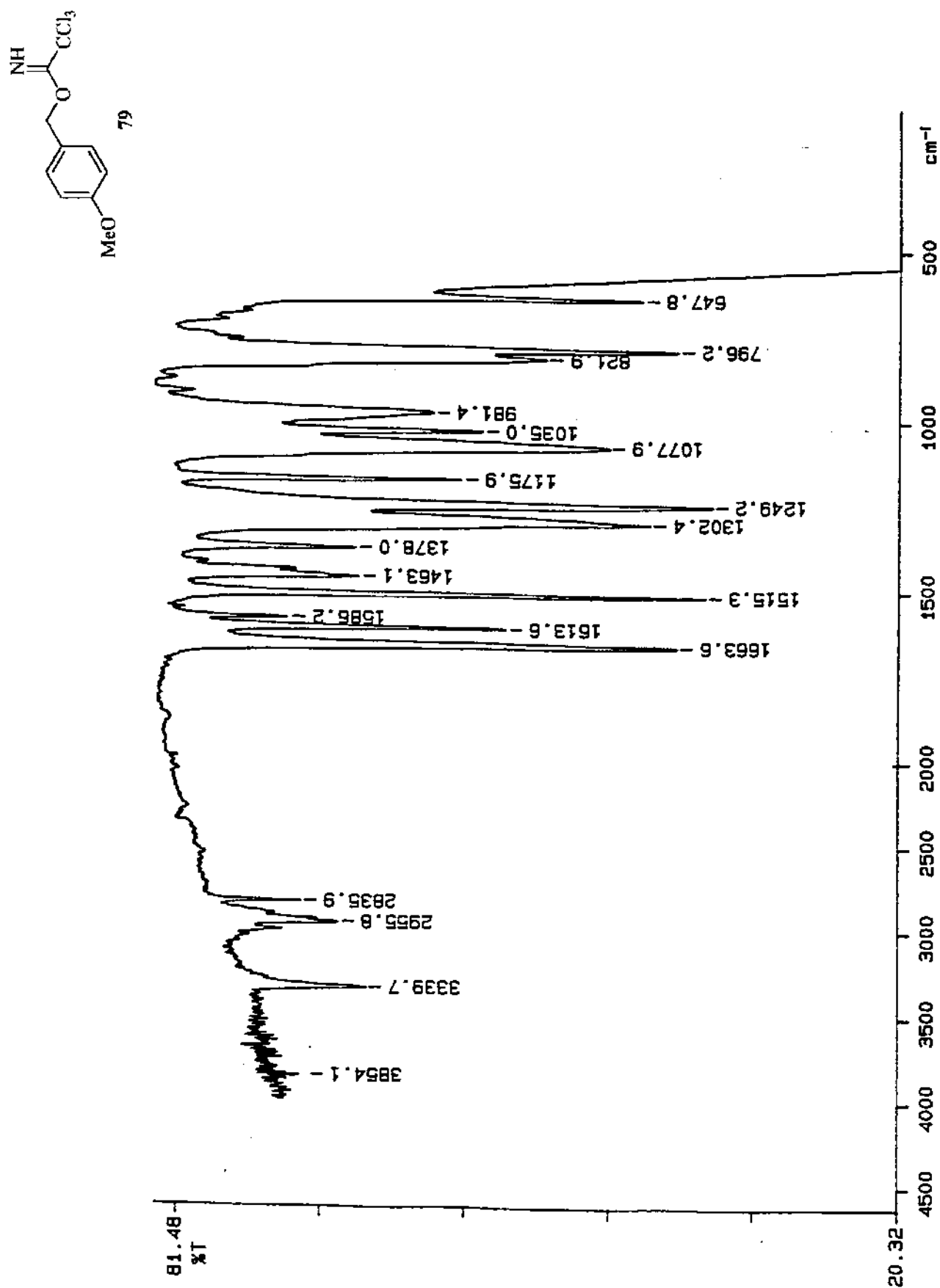
Anexo 42. Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3) do composto 79.



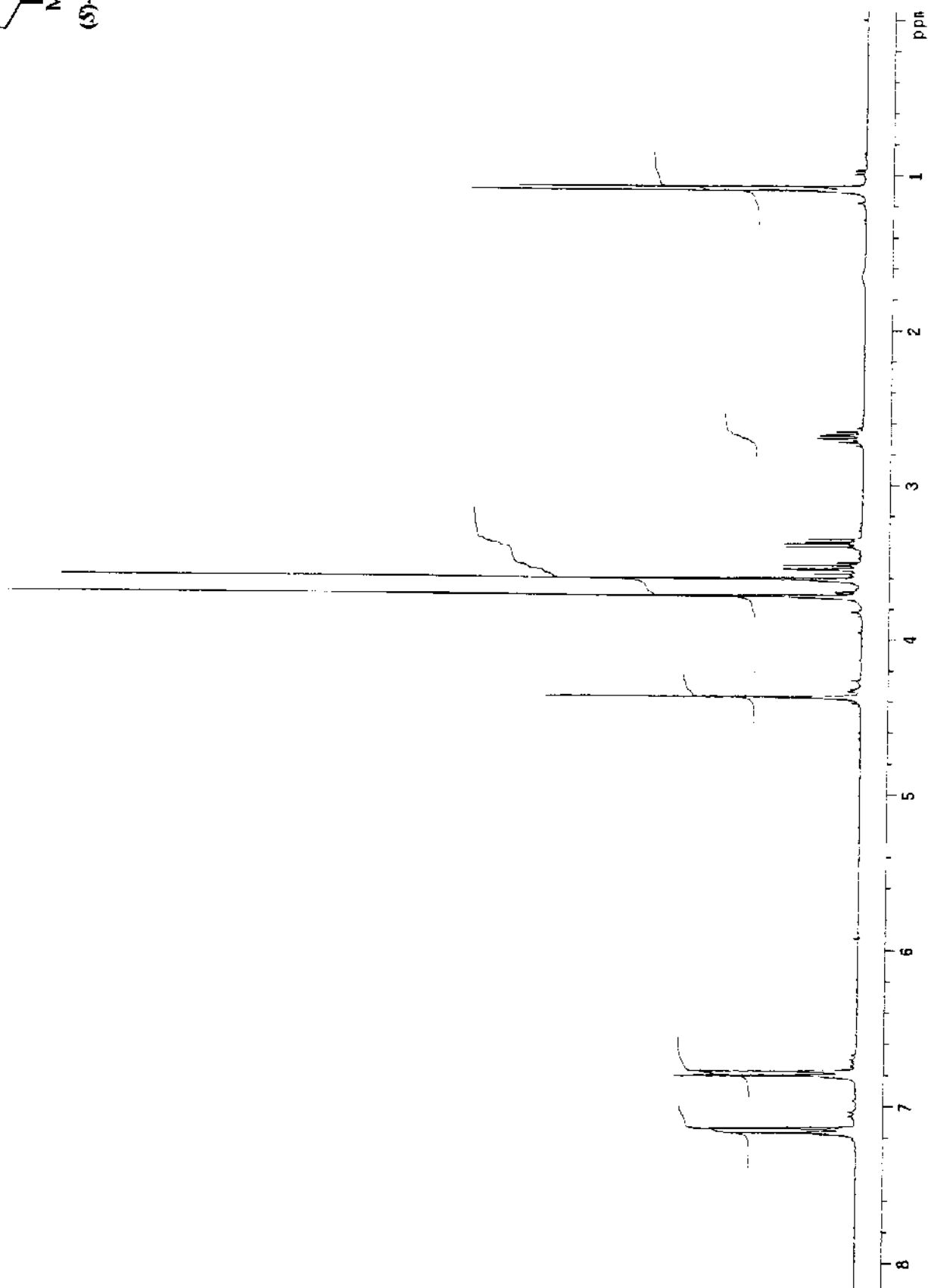
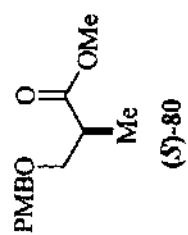
Anexo 43. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 79.



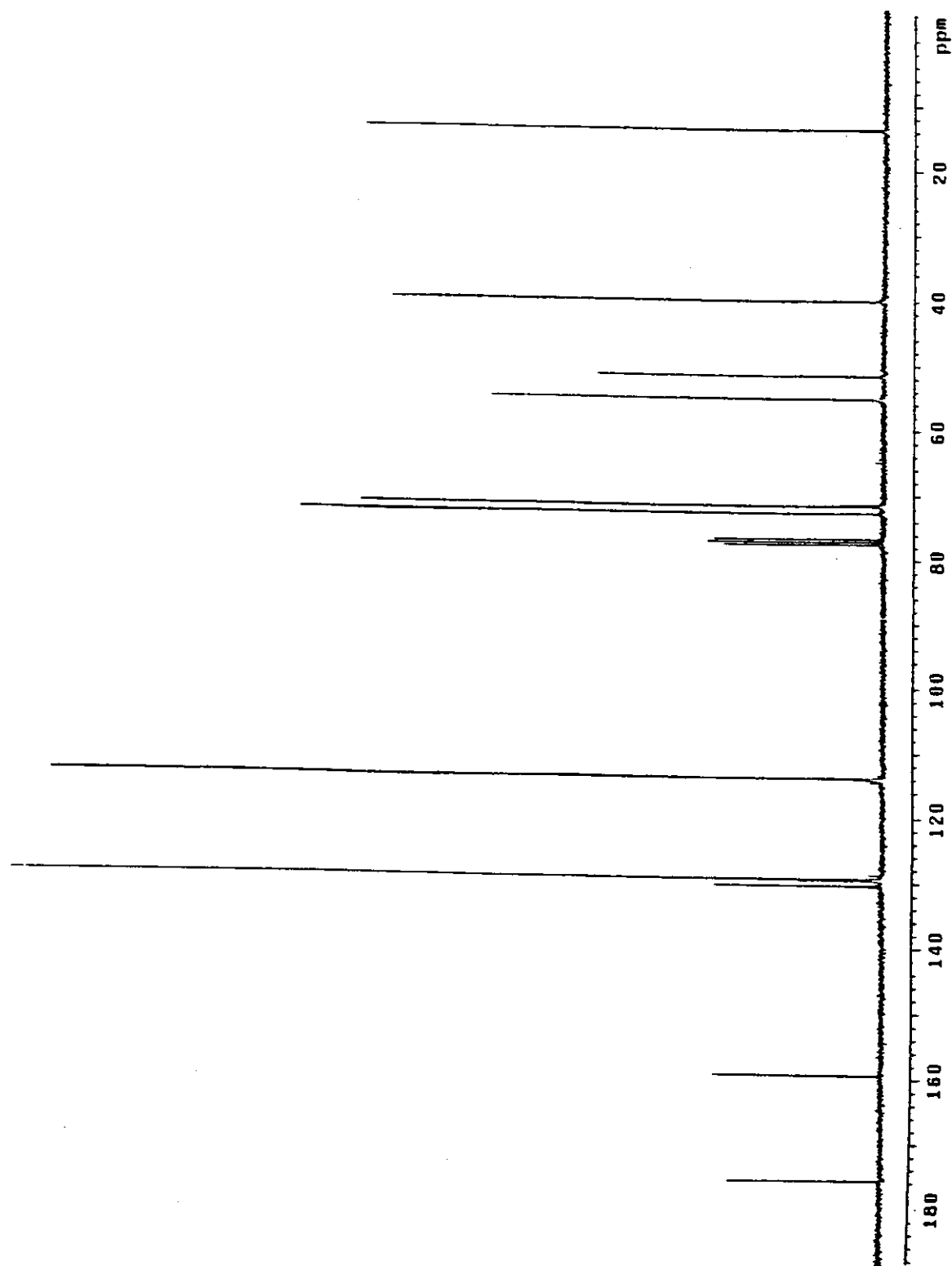
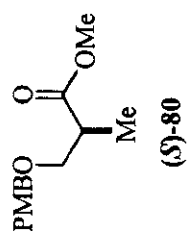
Anexo 44. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto 79.



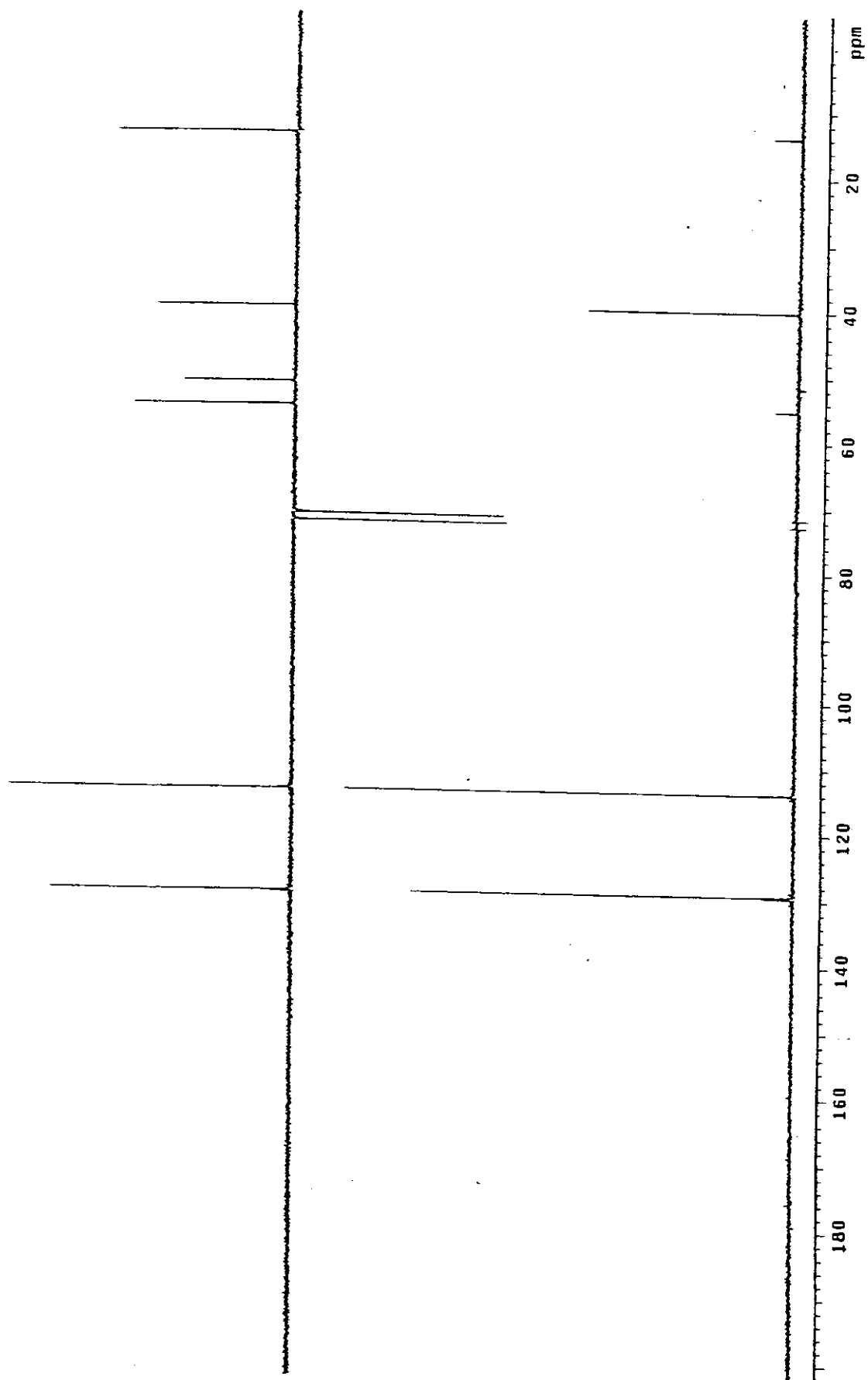
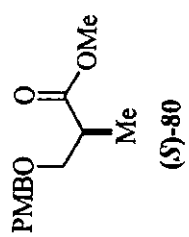
Anexo 45. Espectro de IV do composto 79.



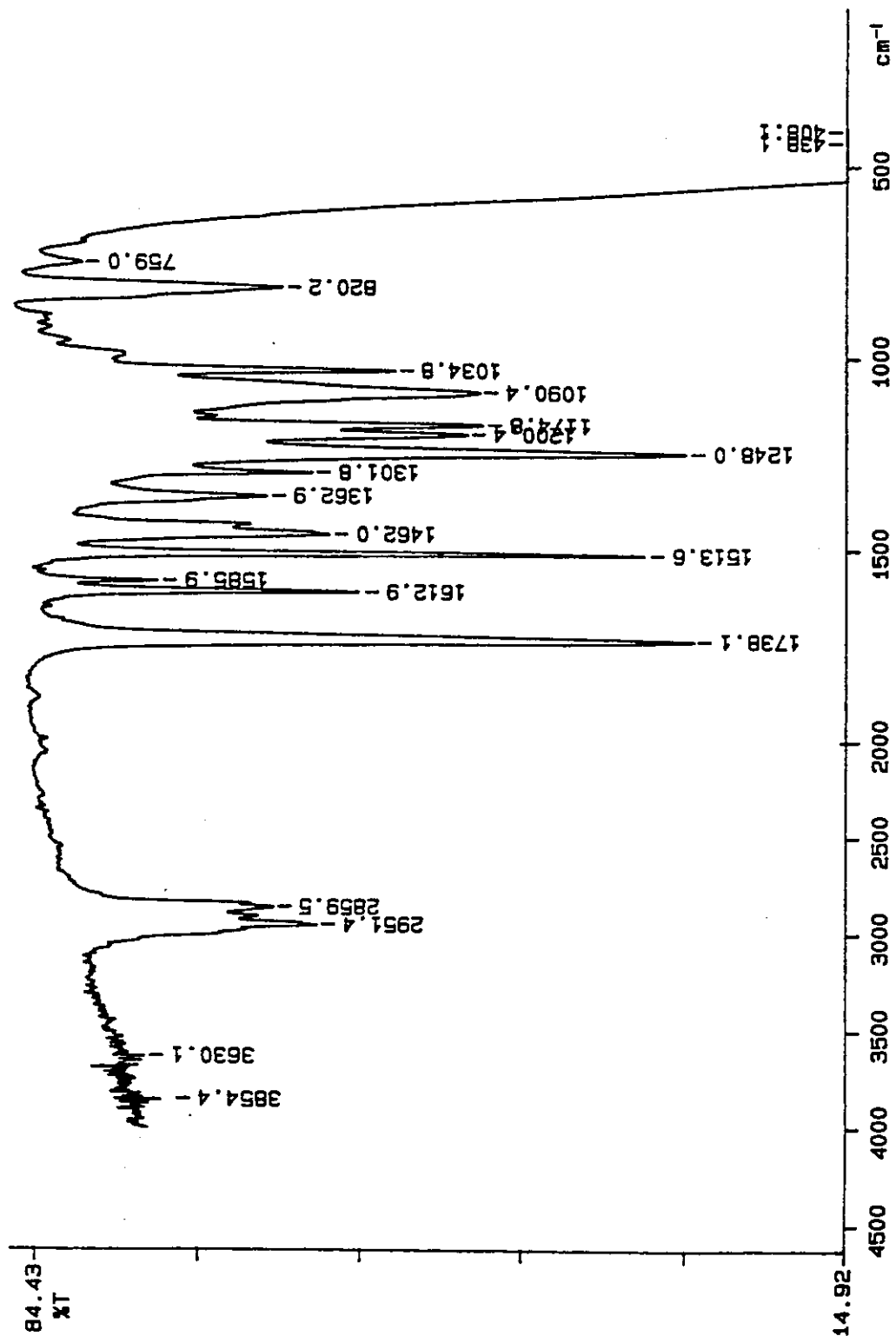
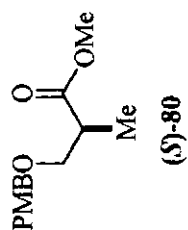
Anexo 46. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 80.



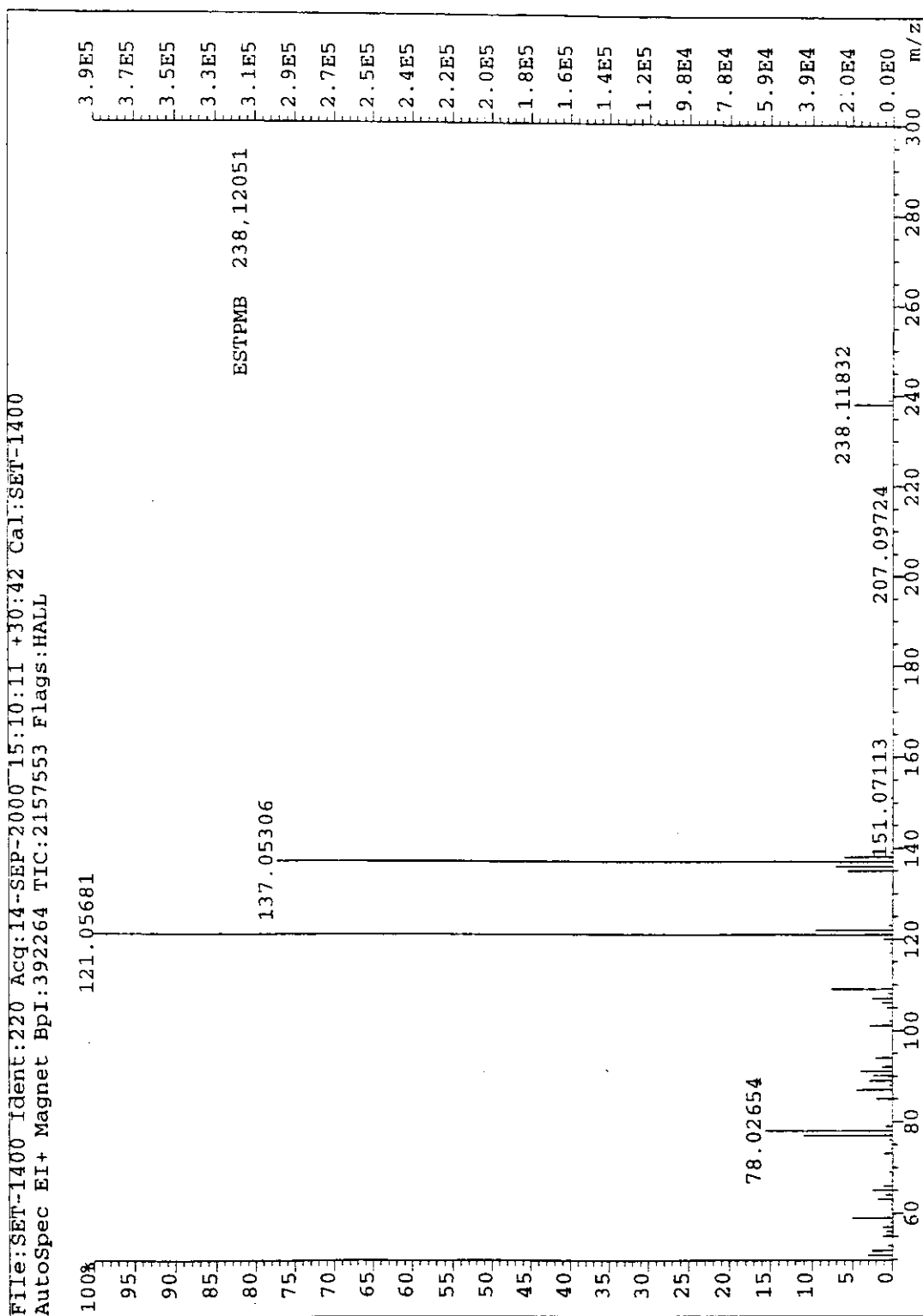
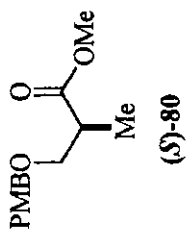
Anexo 47. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 80.

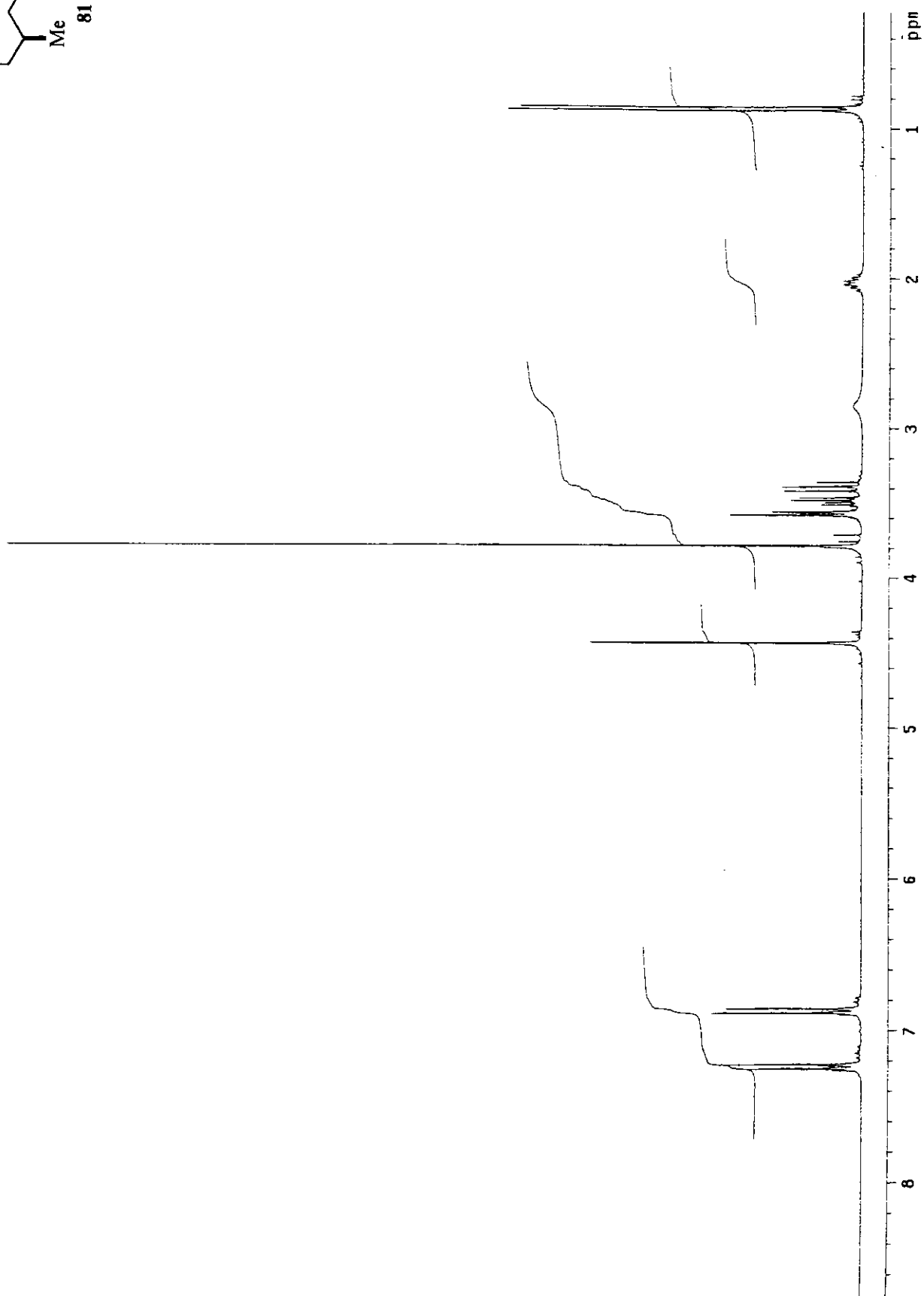
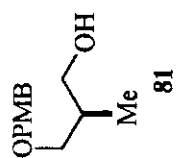


Anexo 48. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto 80.

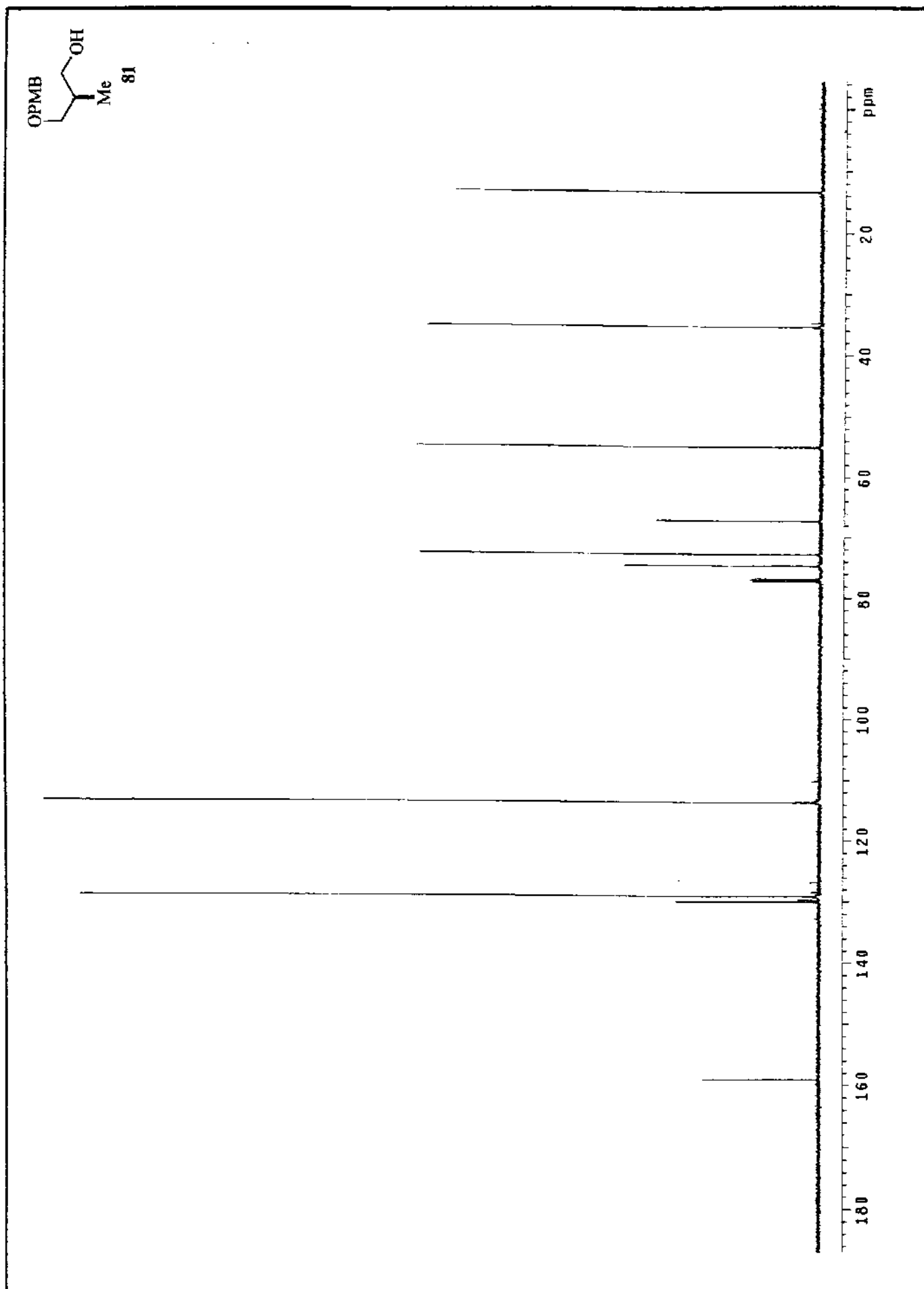


Anexo 49. Espectro de IV do composto 80.

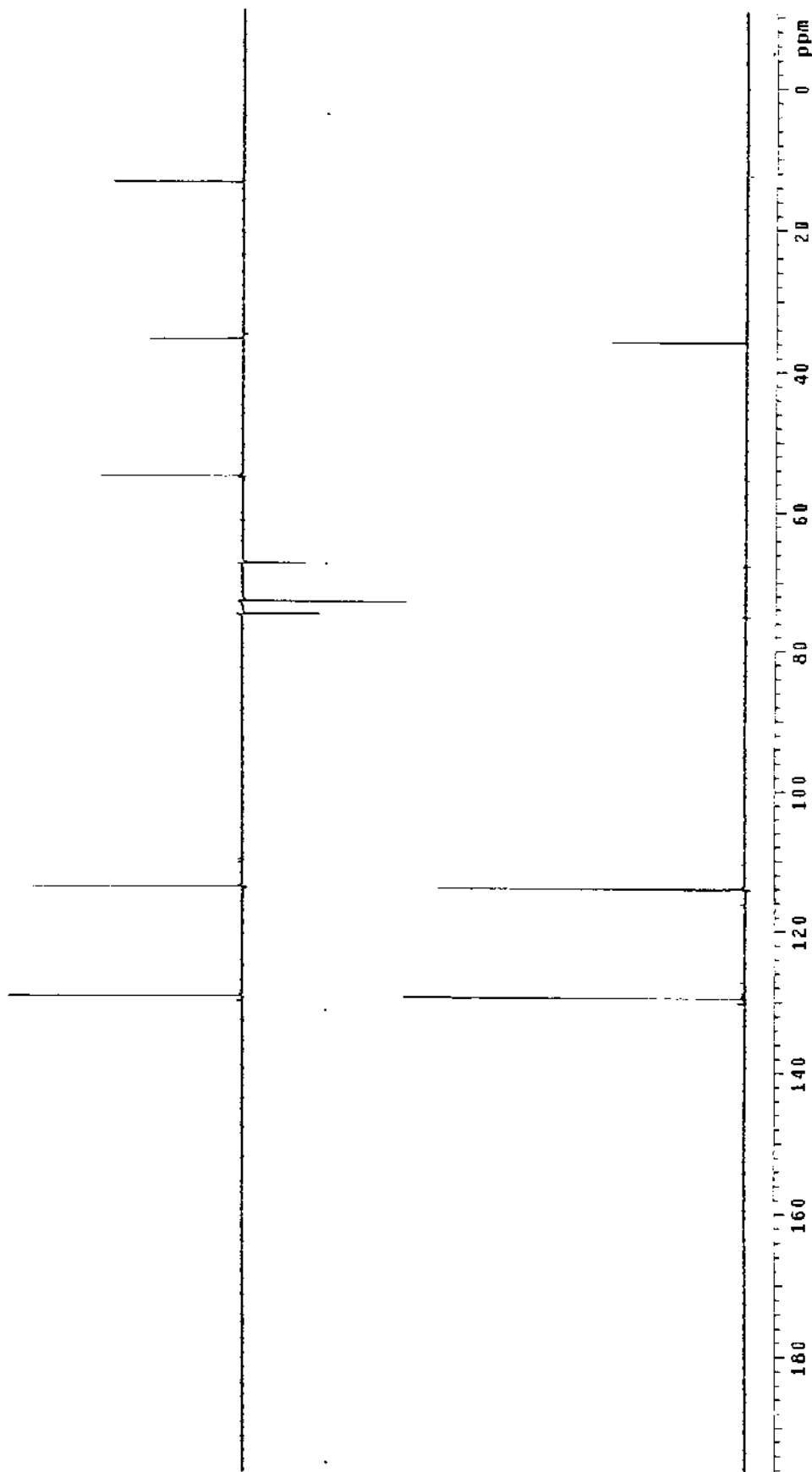
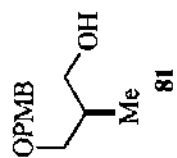




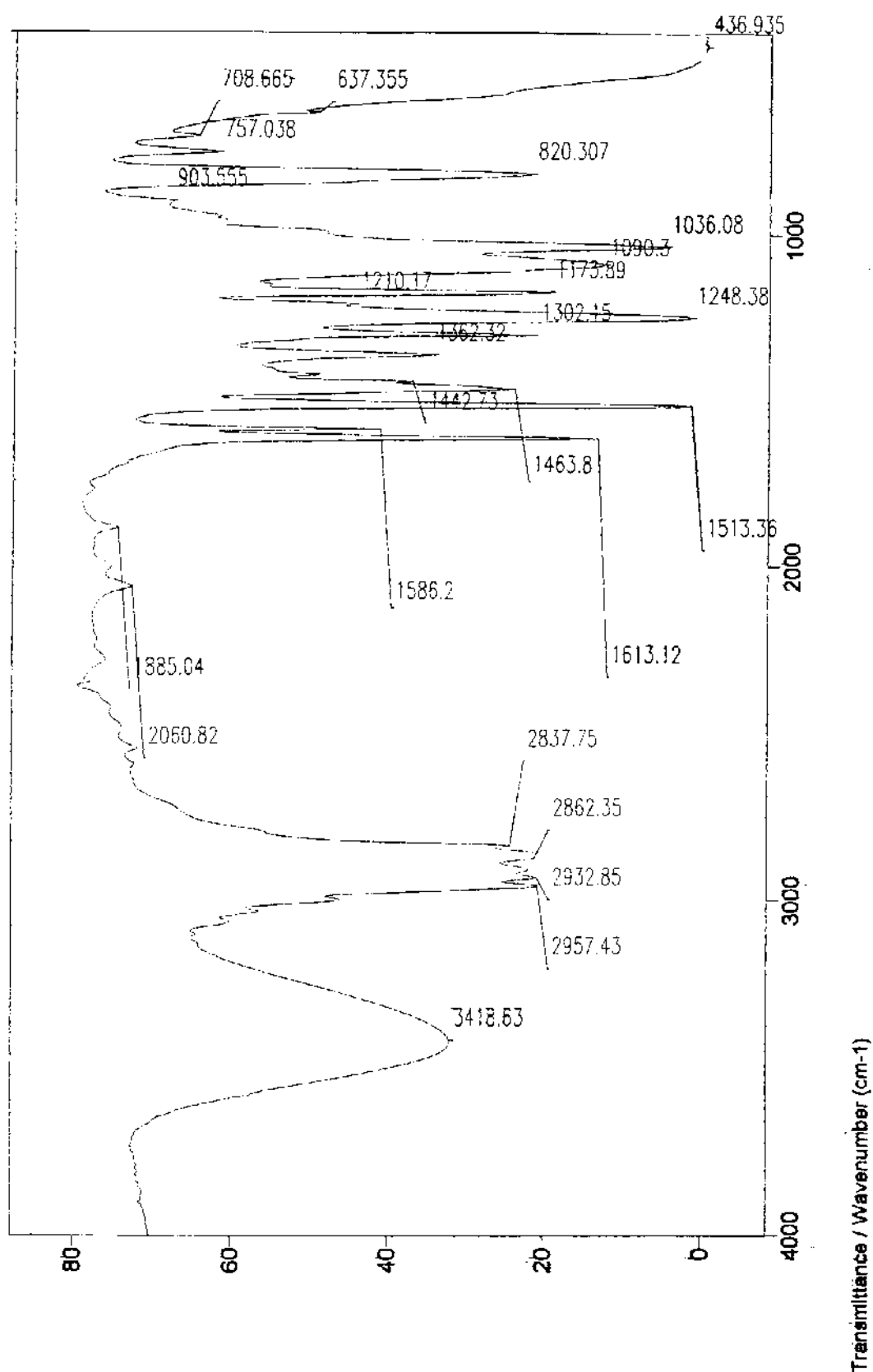
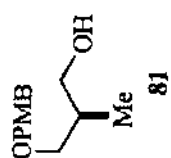
Anexo 51. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 81.



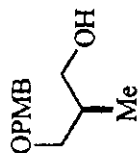
Anexo 52. Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 81.



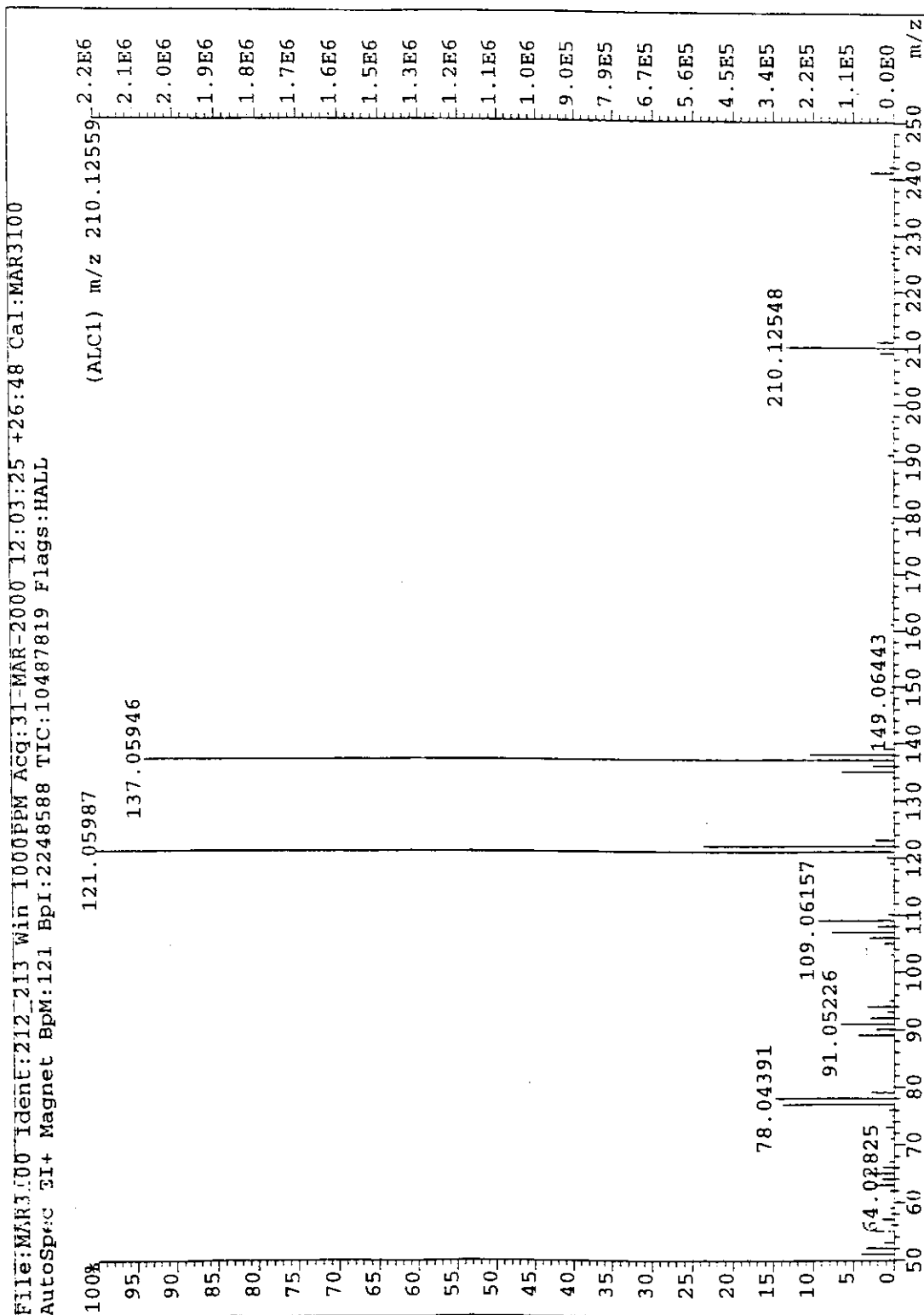
Anexo 53. DEPT 135°, 90° (125 MHz, CDCl₃) do composto 81.



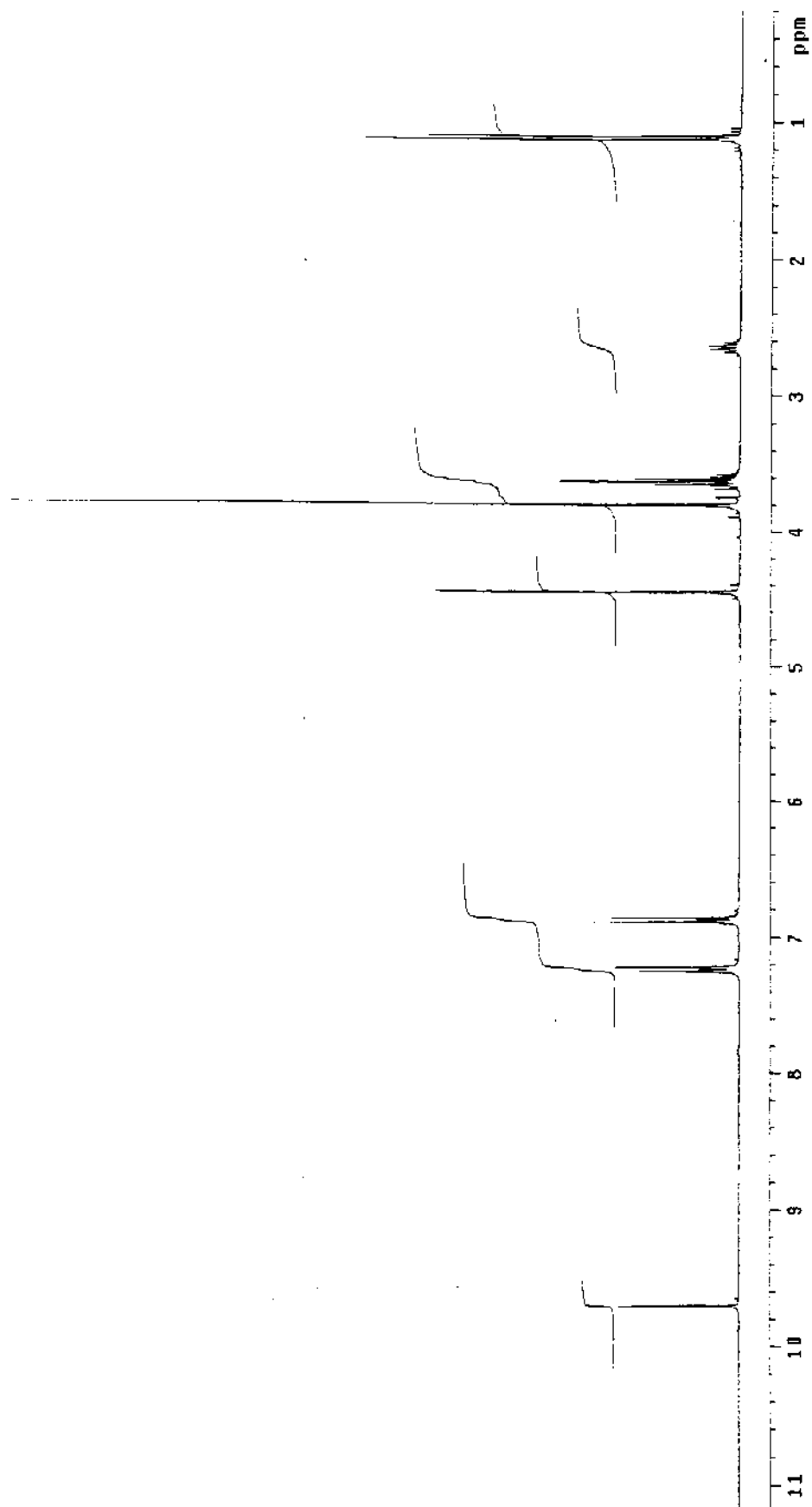
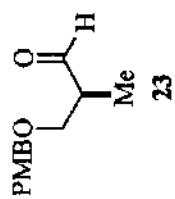
Anexo 54. Espectro de IV do composto **81**.



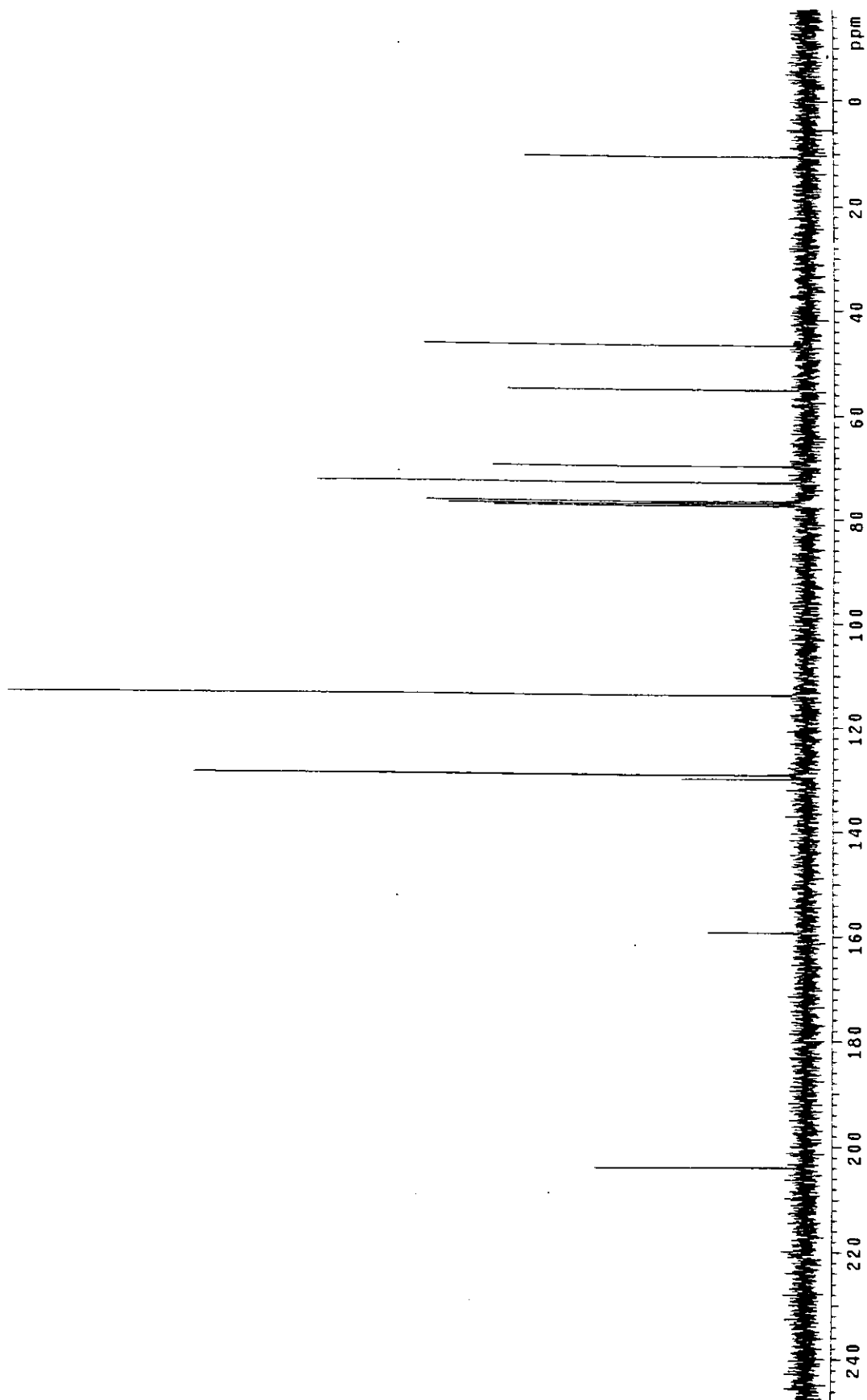
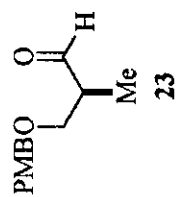
81



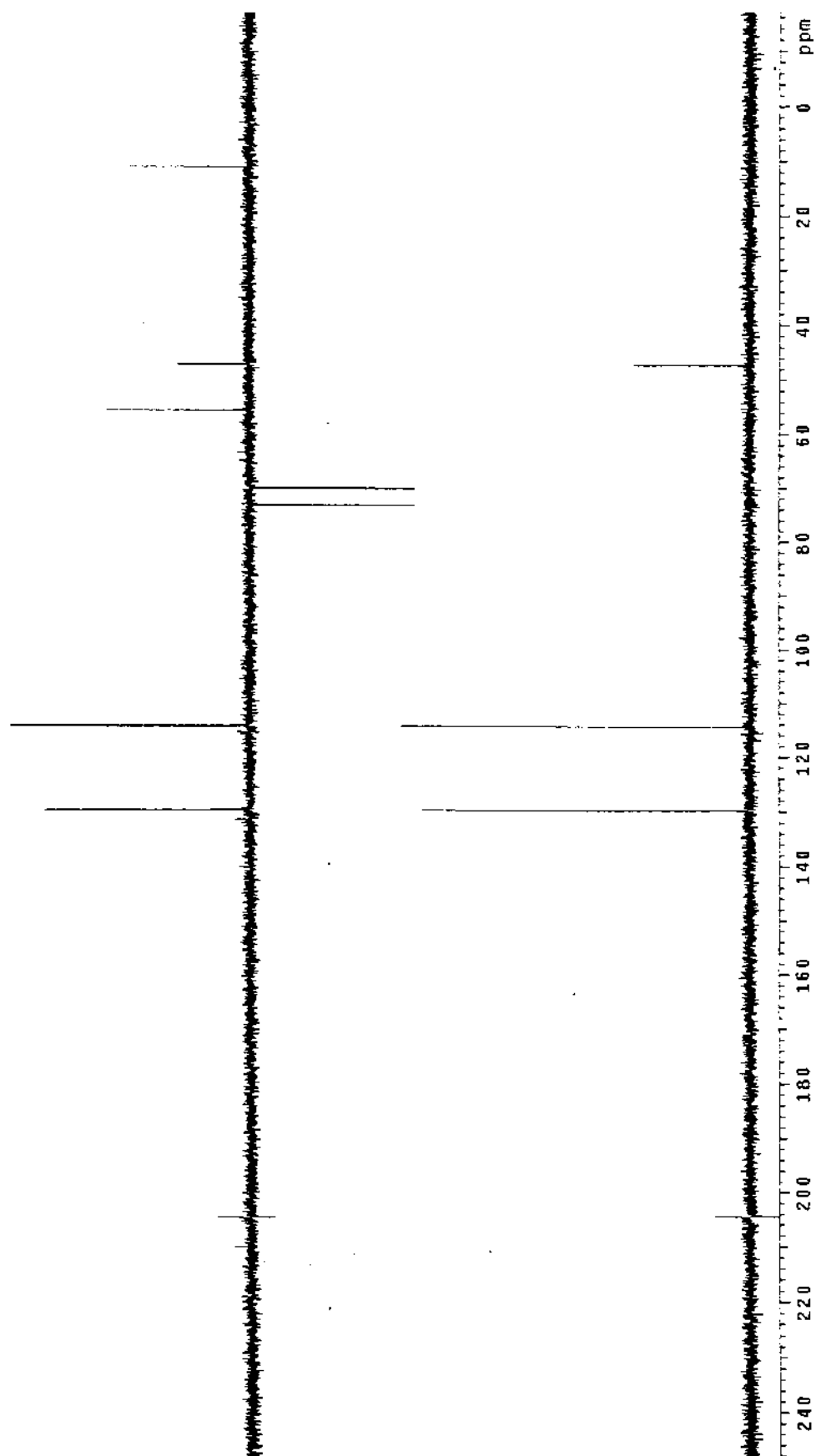
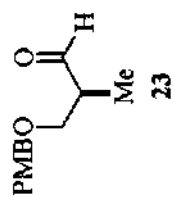
Anexo 55. Espectro de Massa de Alta Resolução do composto 81.



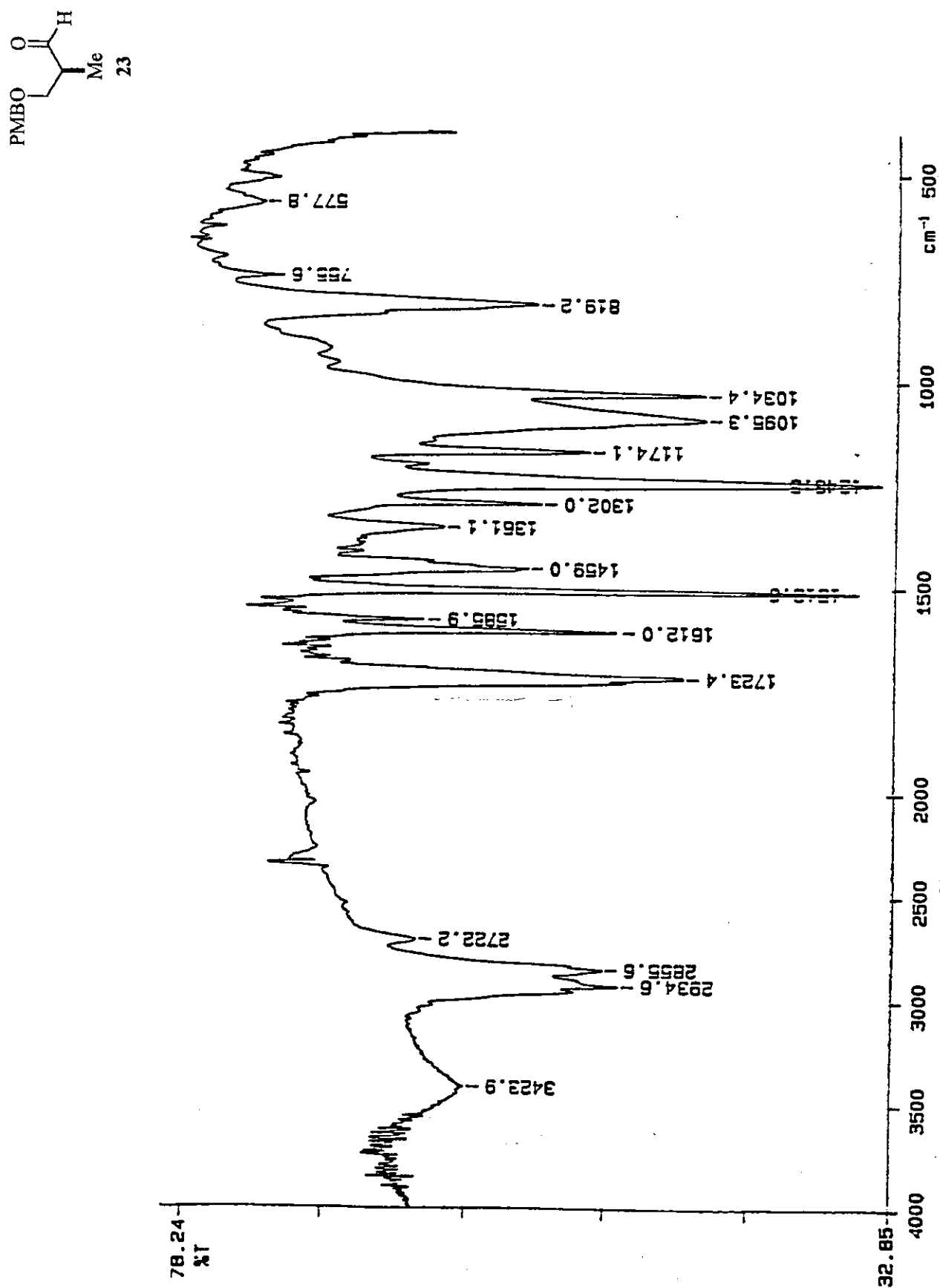
Anexo 56. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **23**.



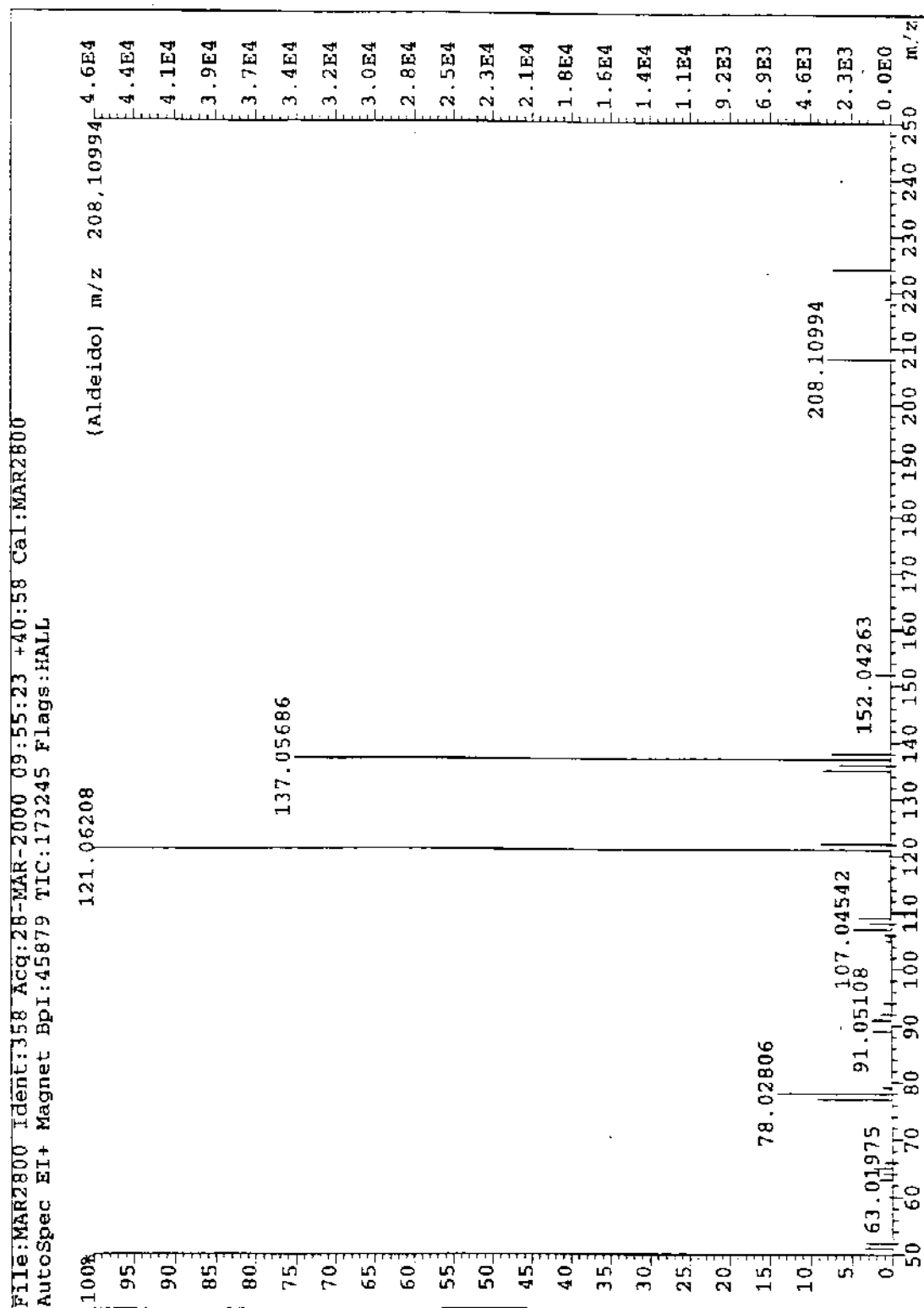
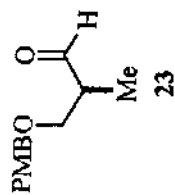
Anexo 57. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 23.

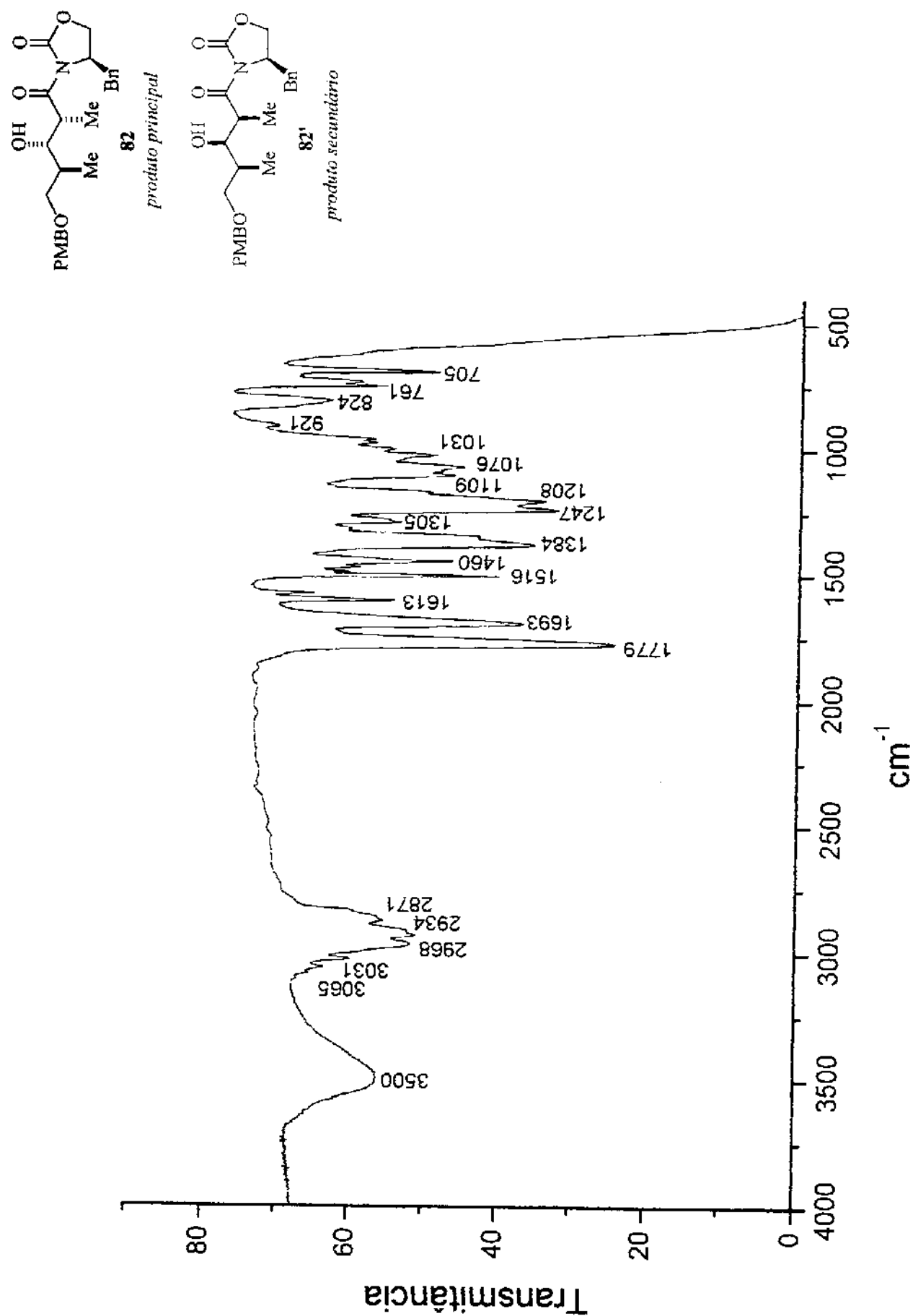


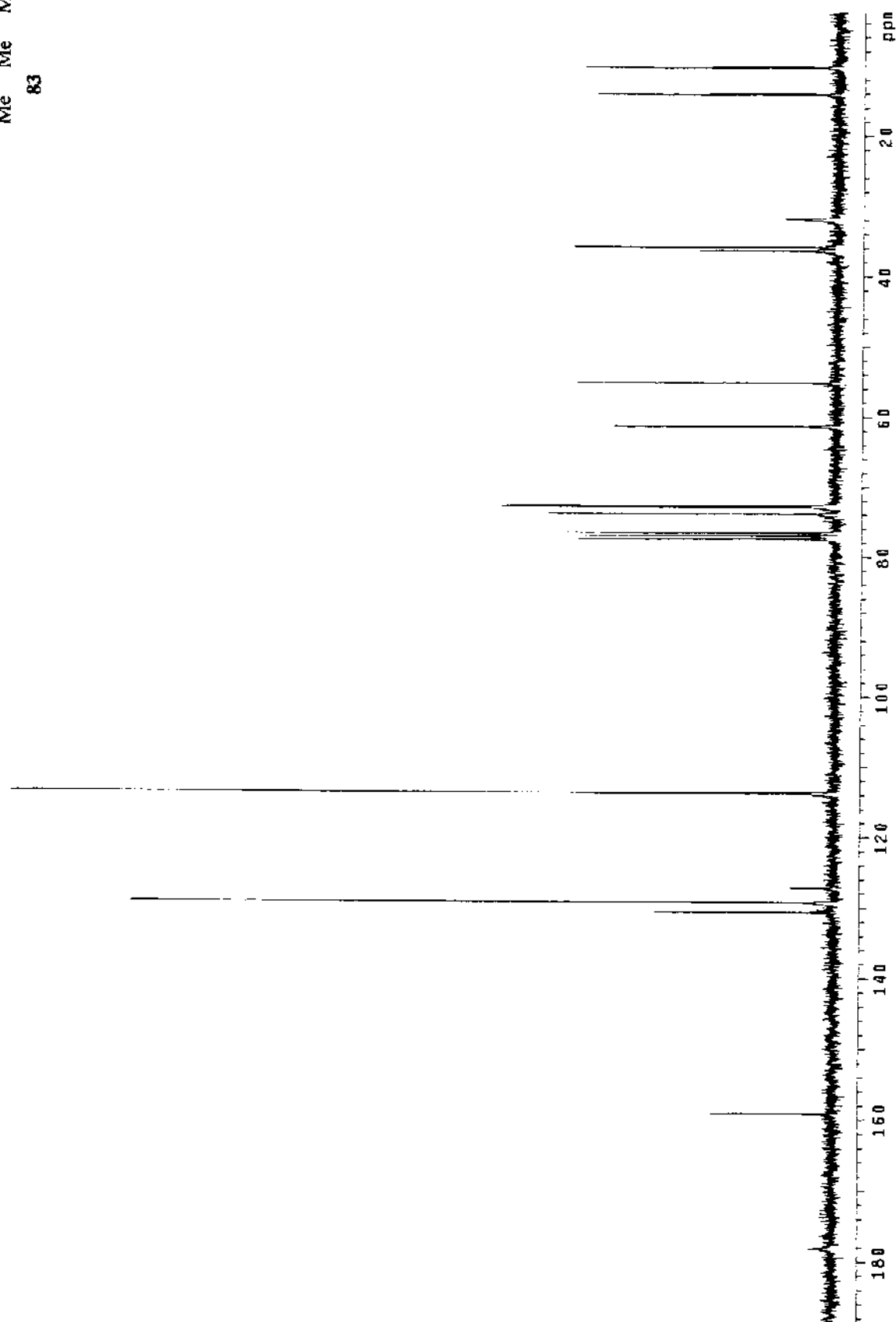
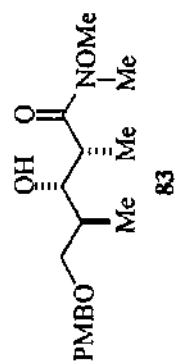
Anexo 58. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto 23.



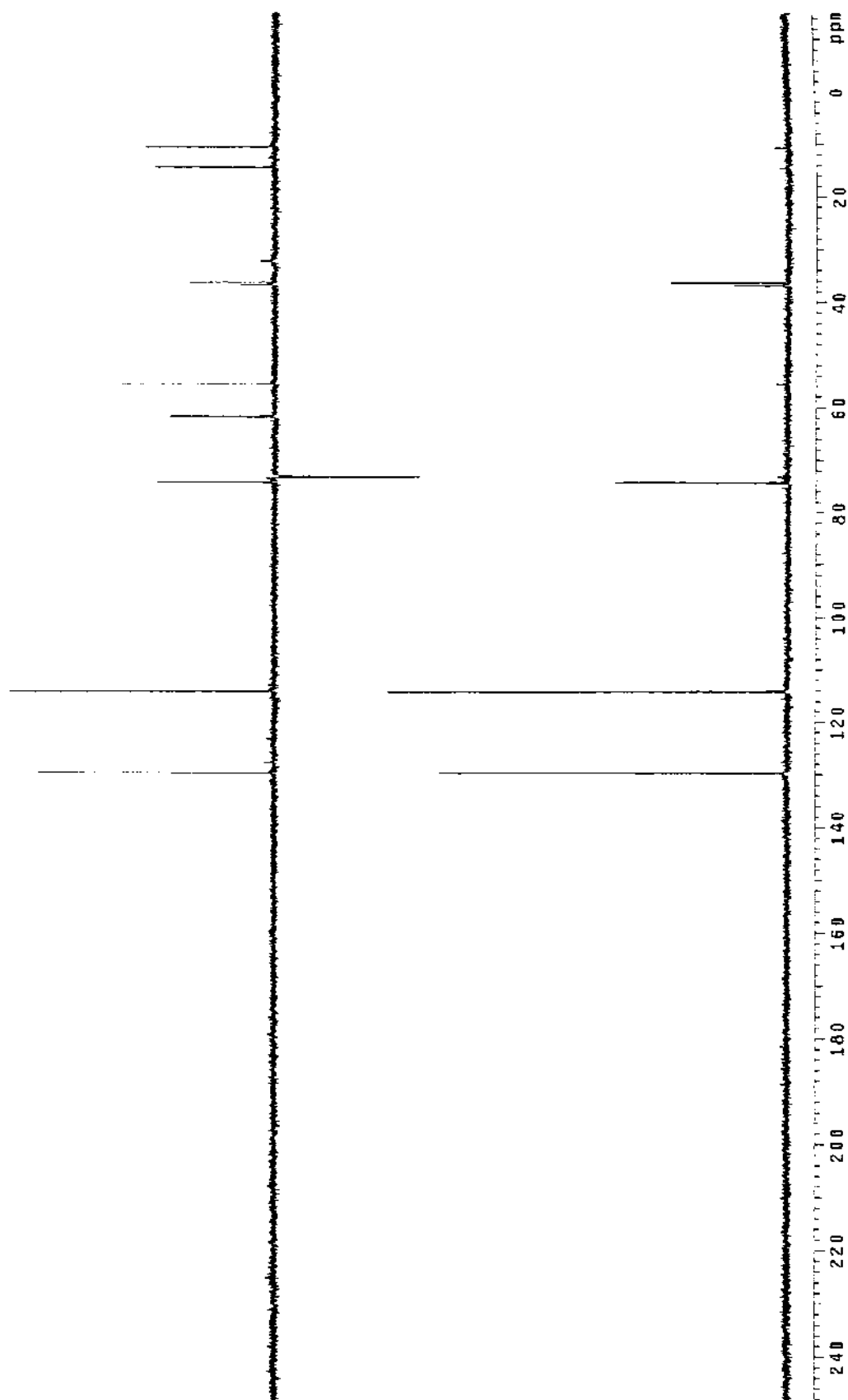
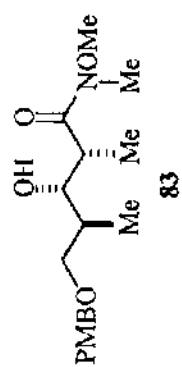
Anexo 59. Espectro de IV do composto 23.



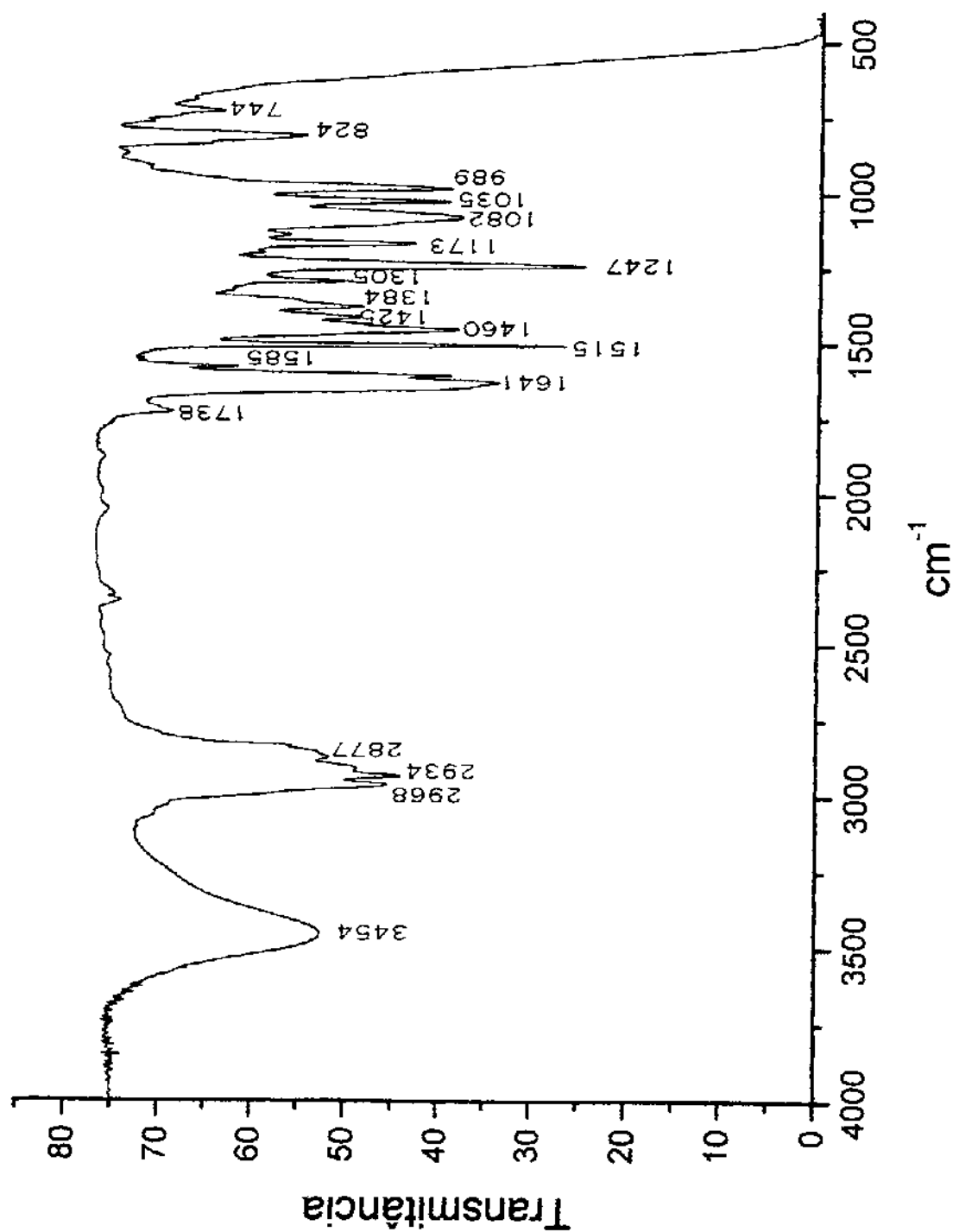
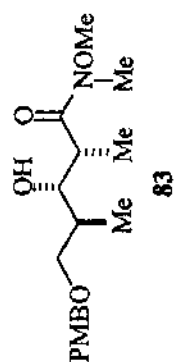


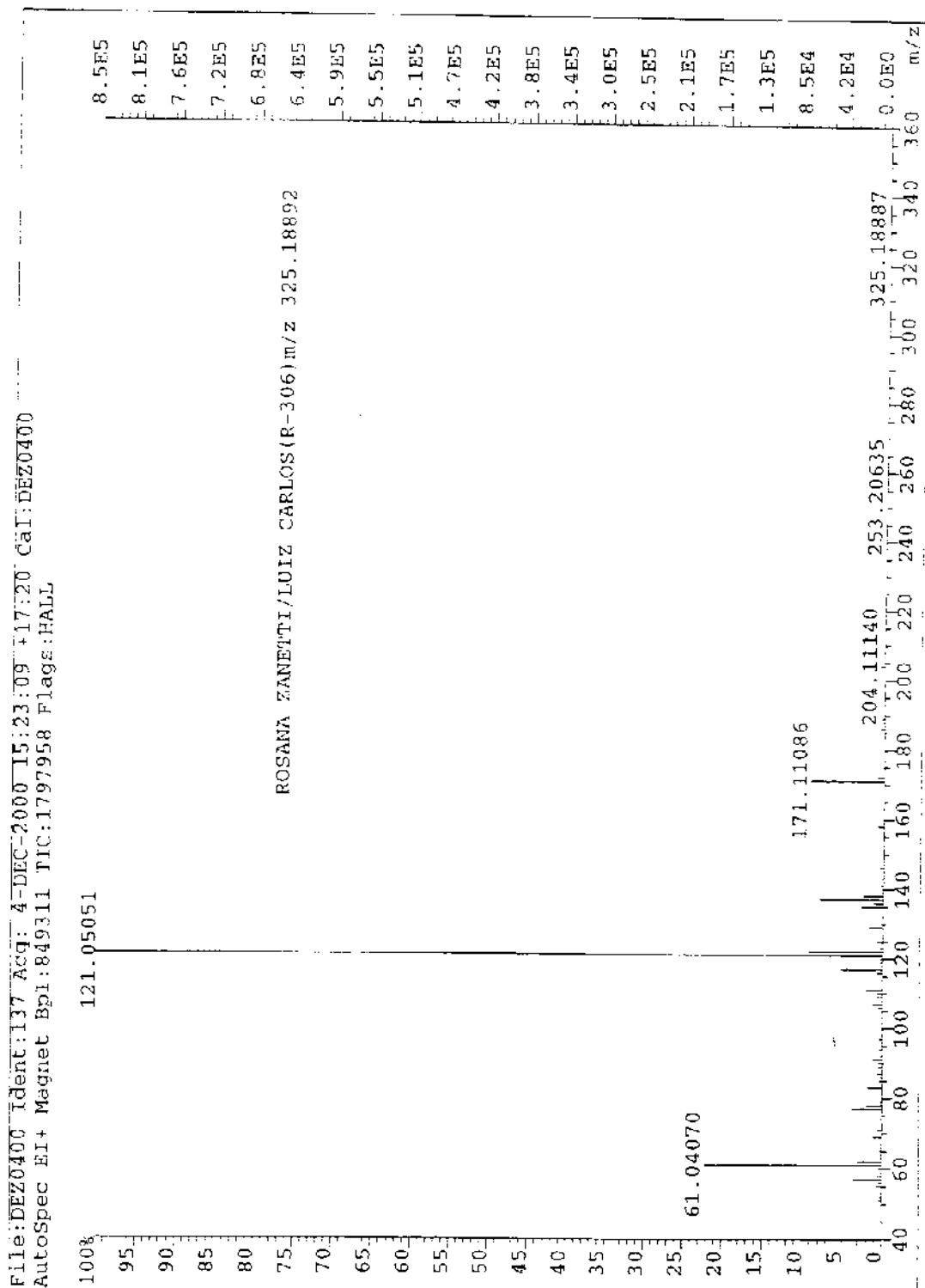
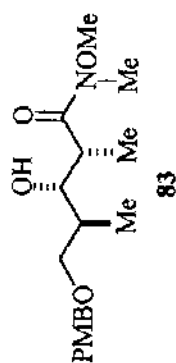


Anexo 64. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 83.

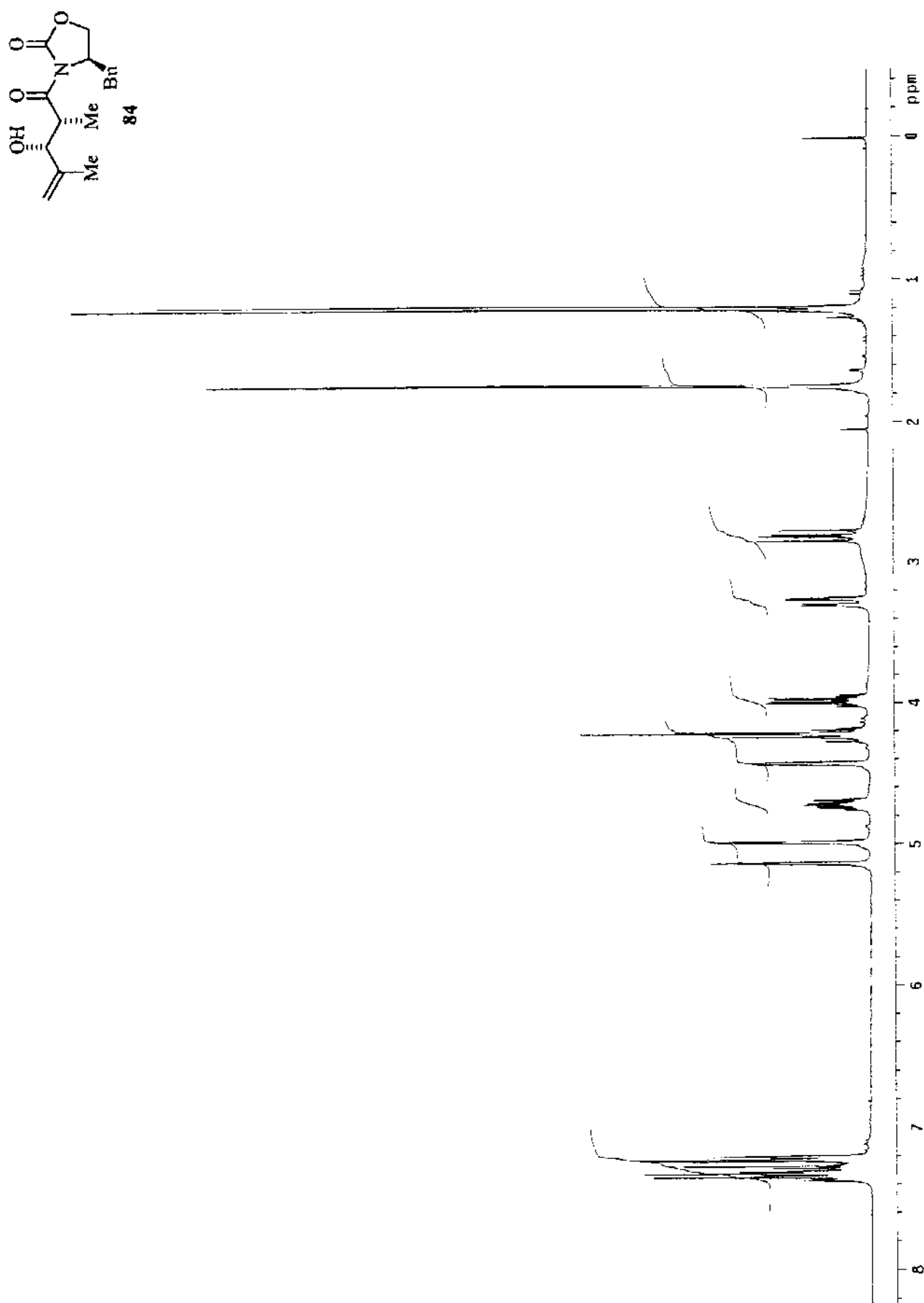


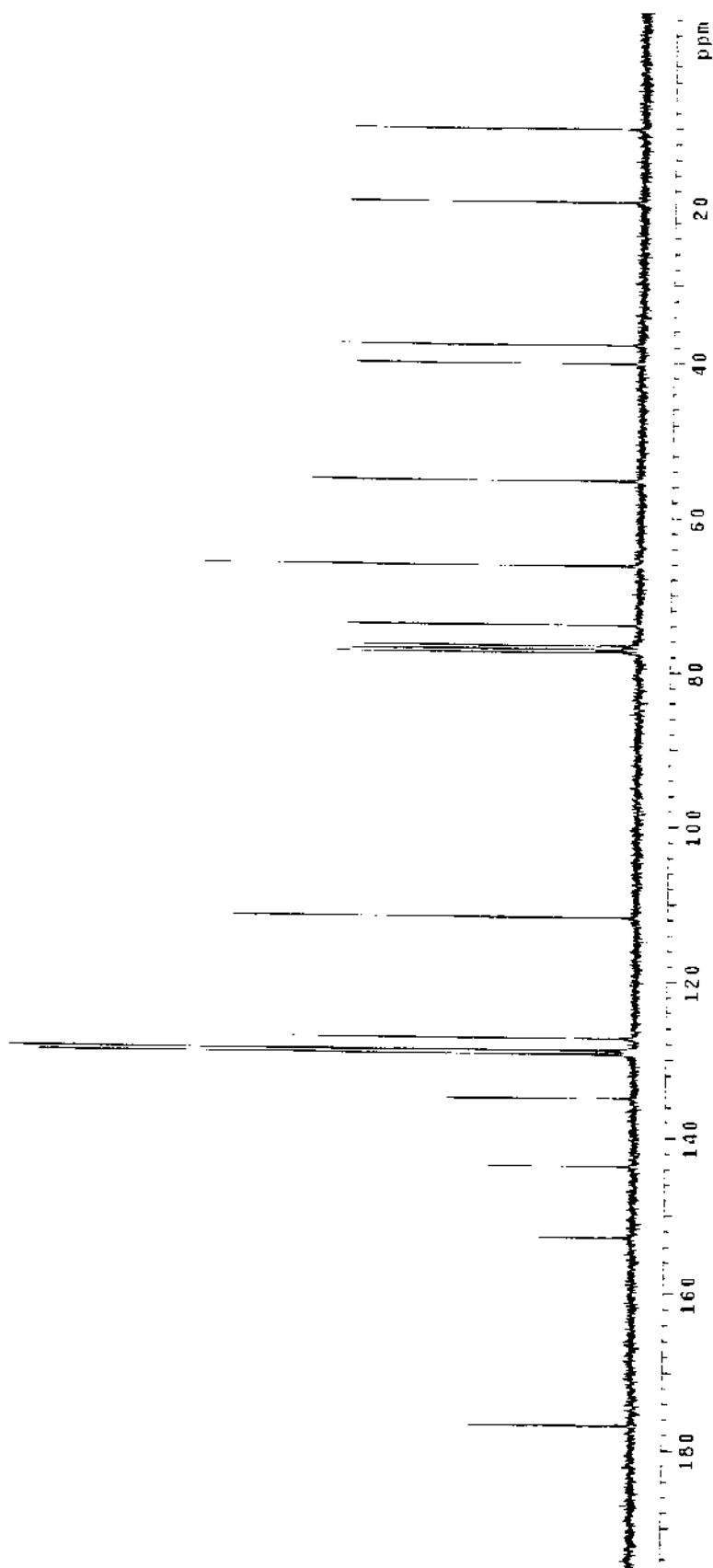
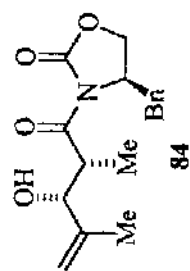
Anexo 65. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto 83.



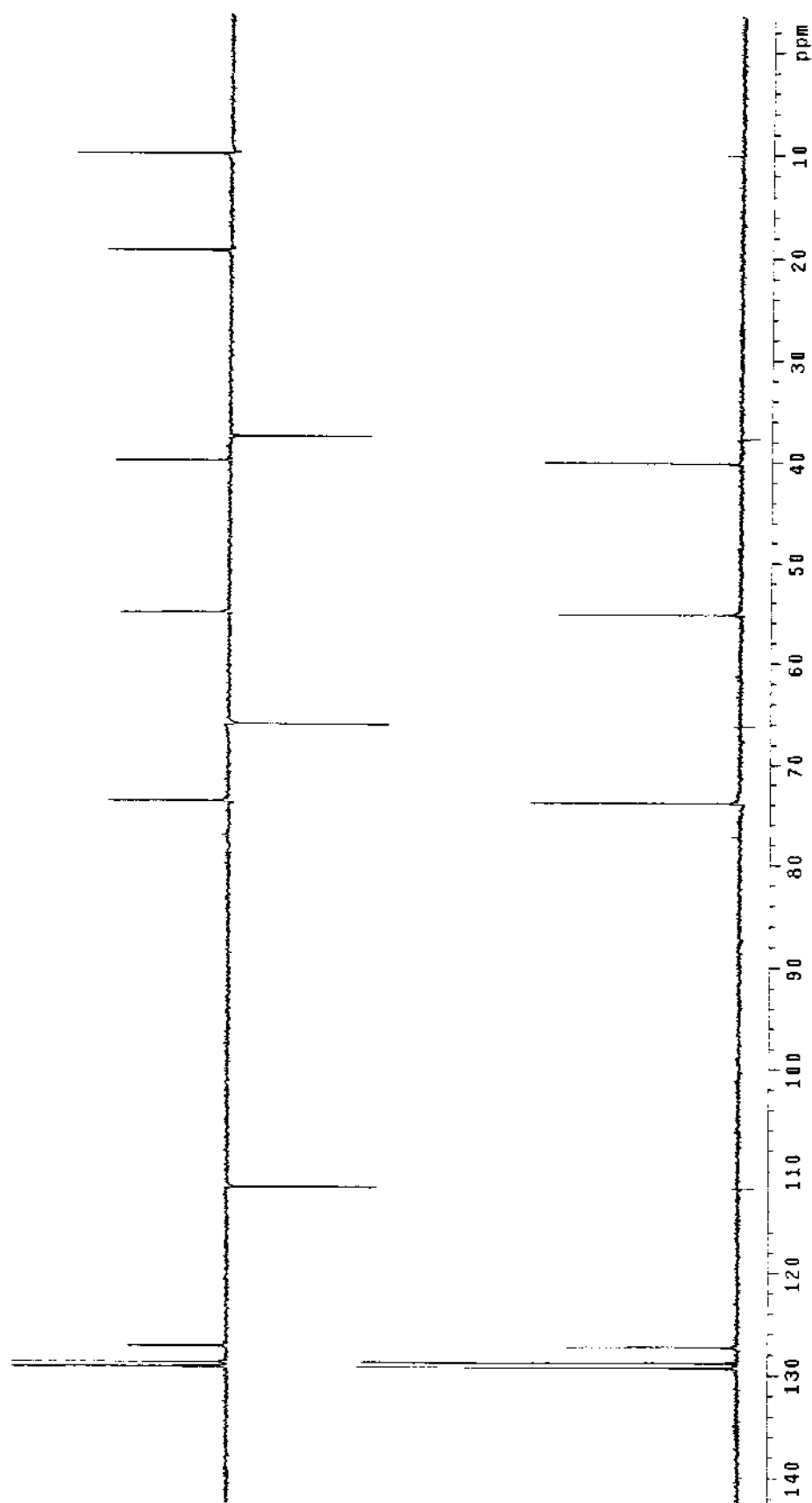
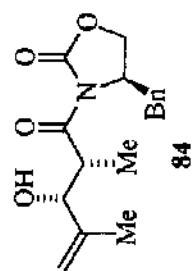


Anexo 67. Espectro de Massa de Alta Resolução do composto 83.

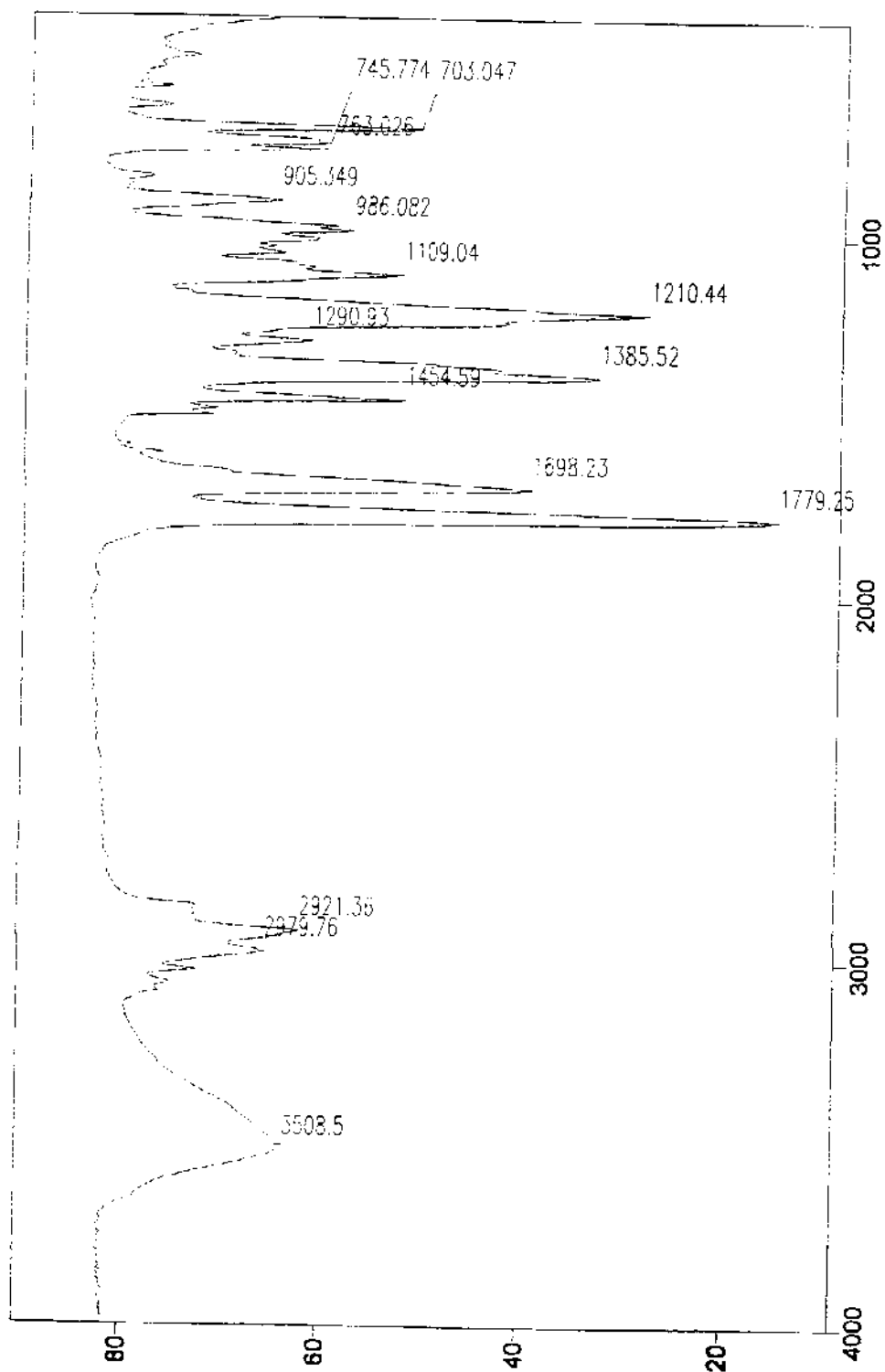
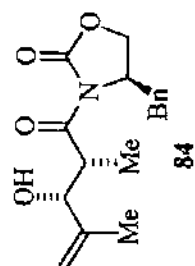
Anexo 68. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 84.



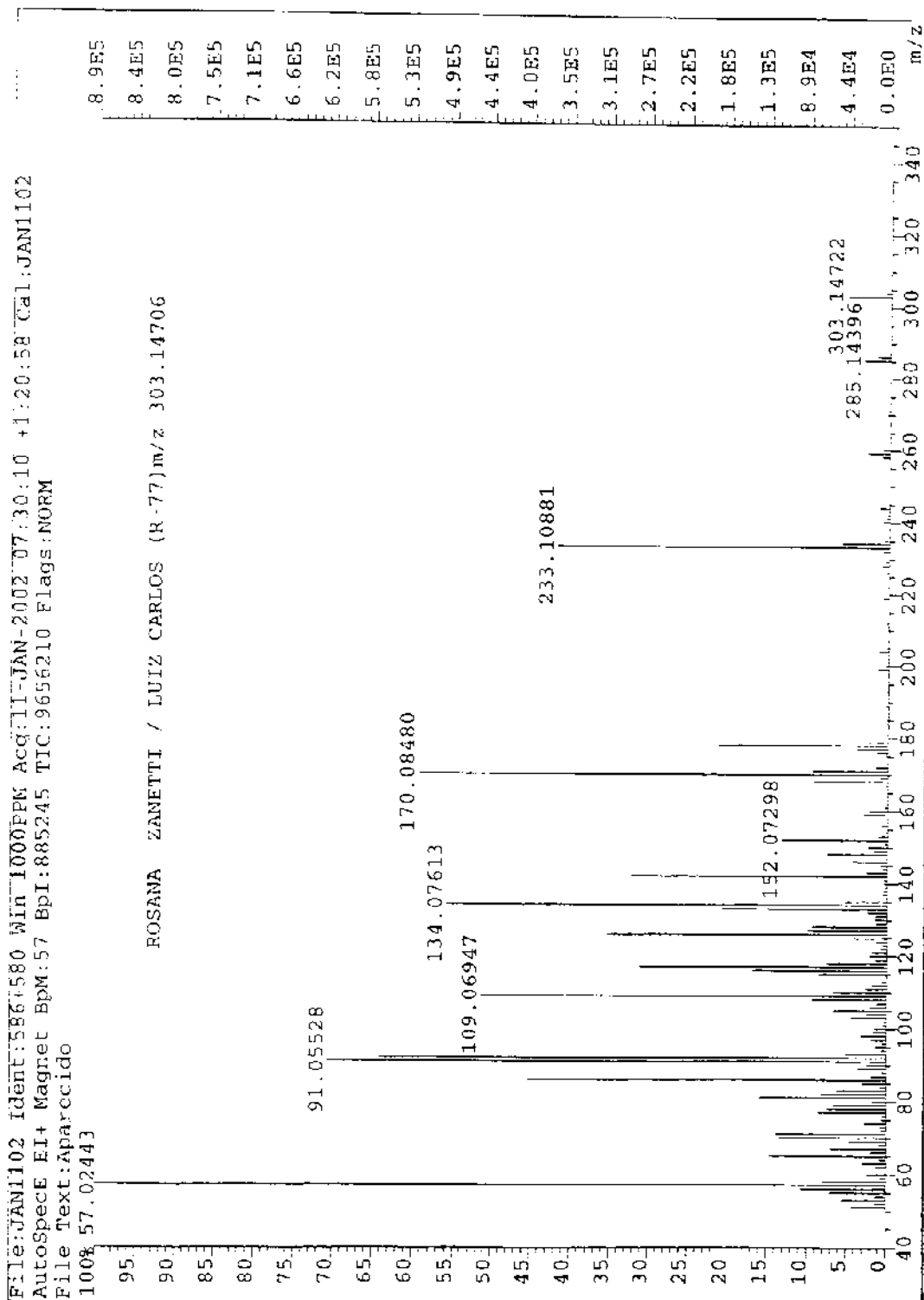
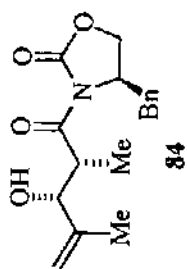
Anexo 69. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 84.

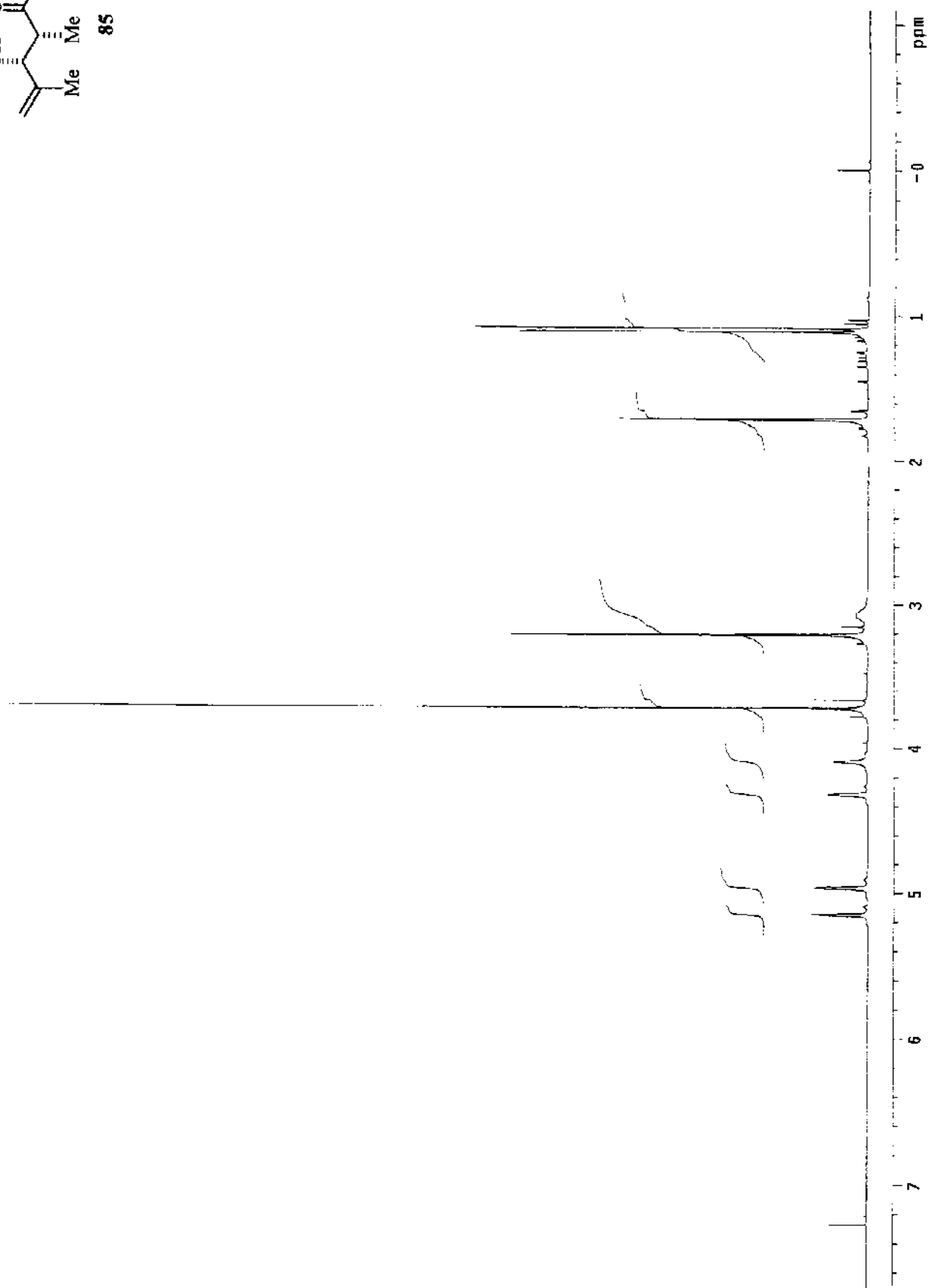
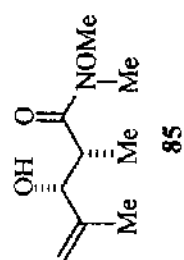


Anexo 70. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto 84.

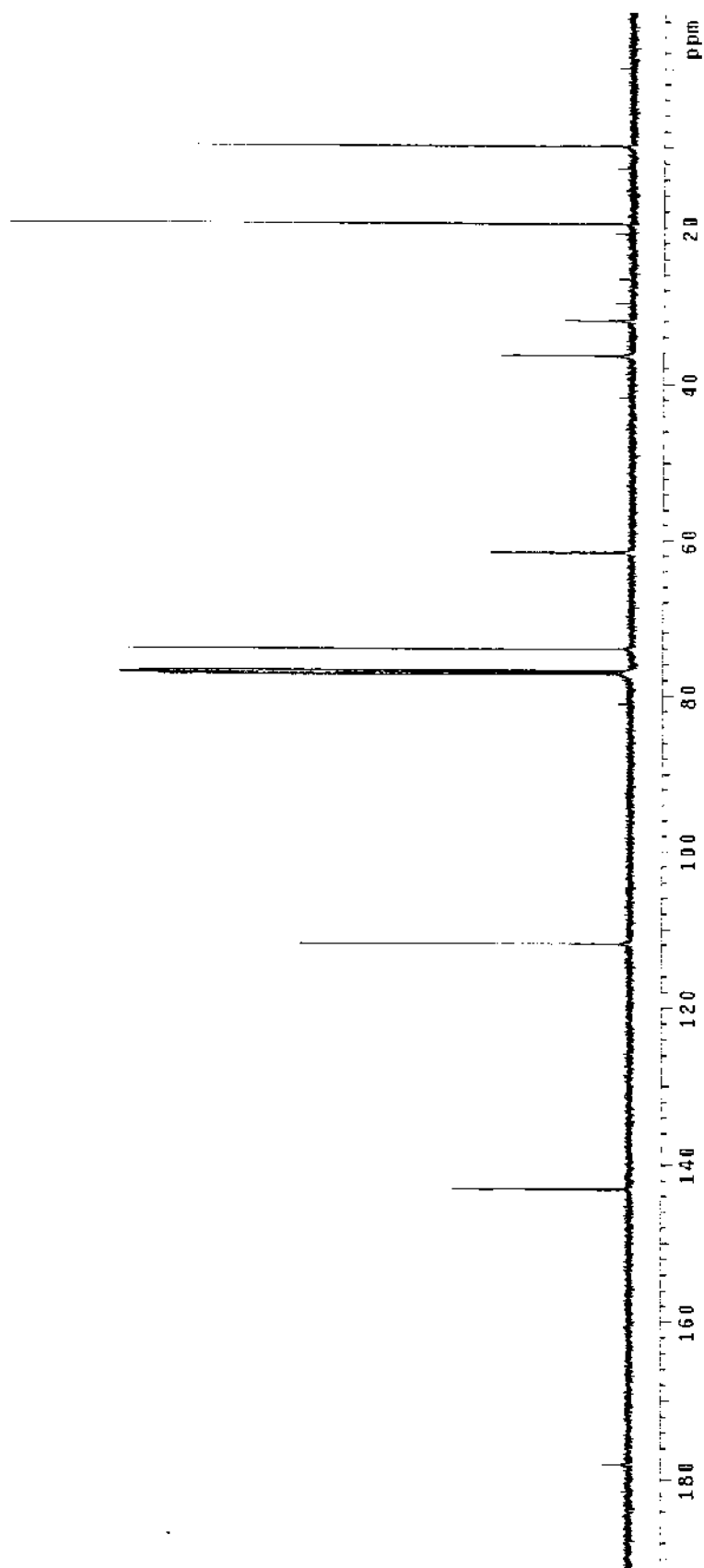
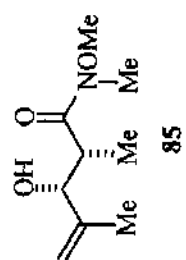


Anexo 71. Espectro de IV do composto 84.

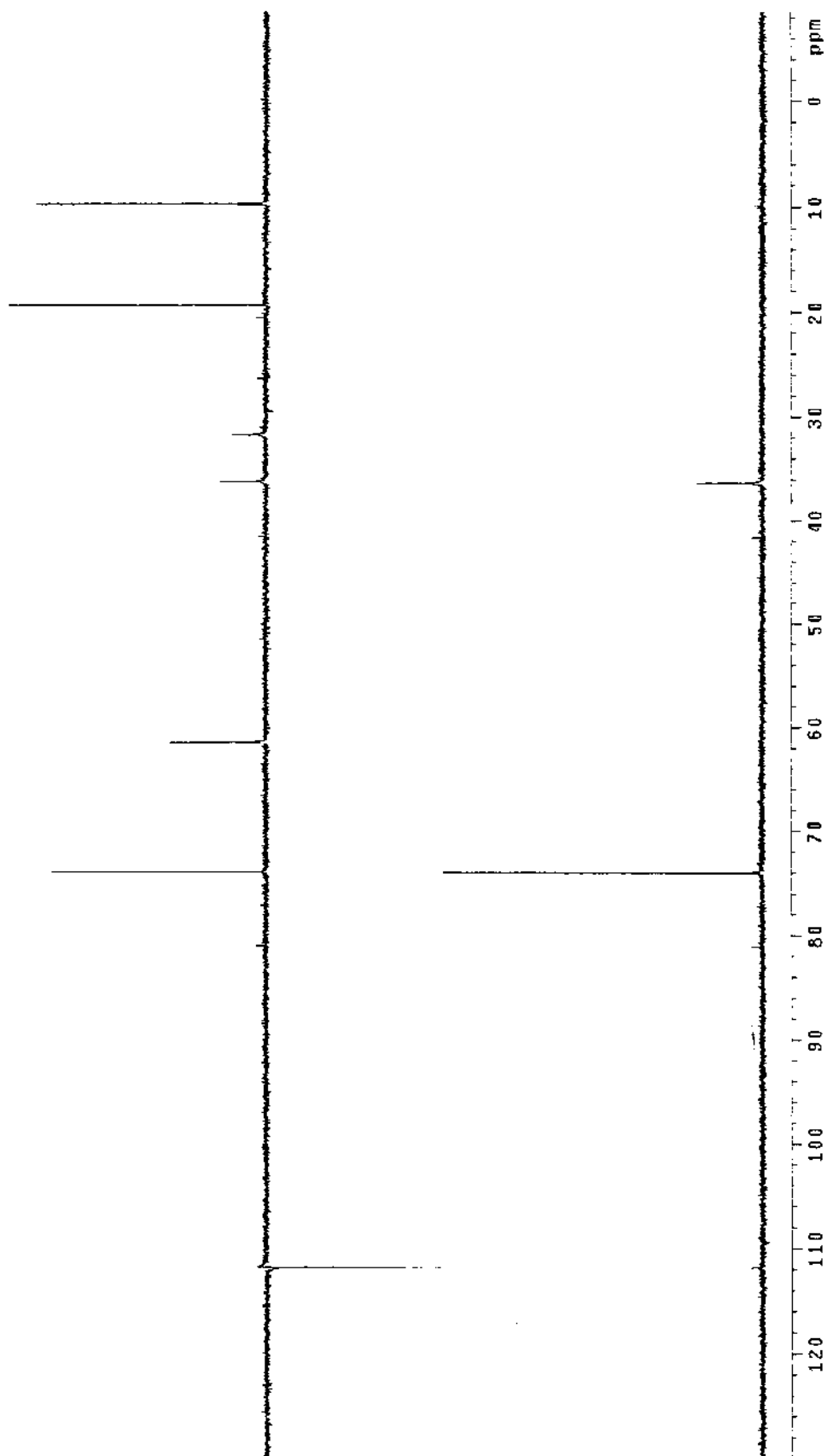
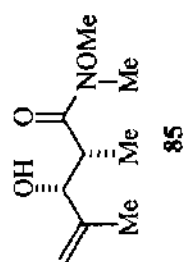




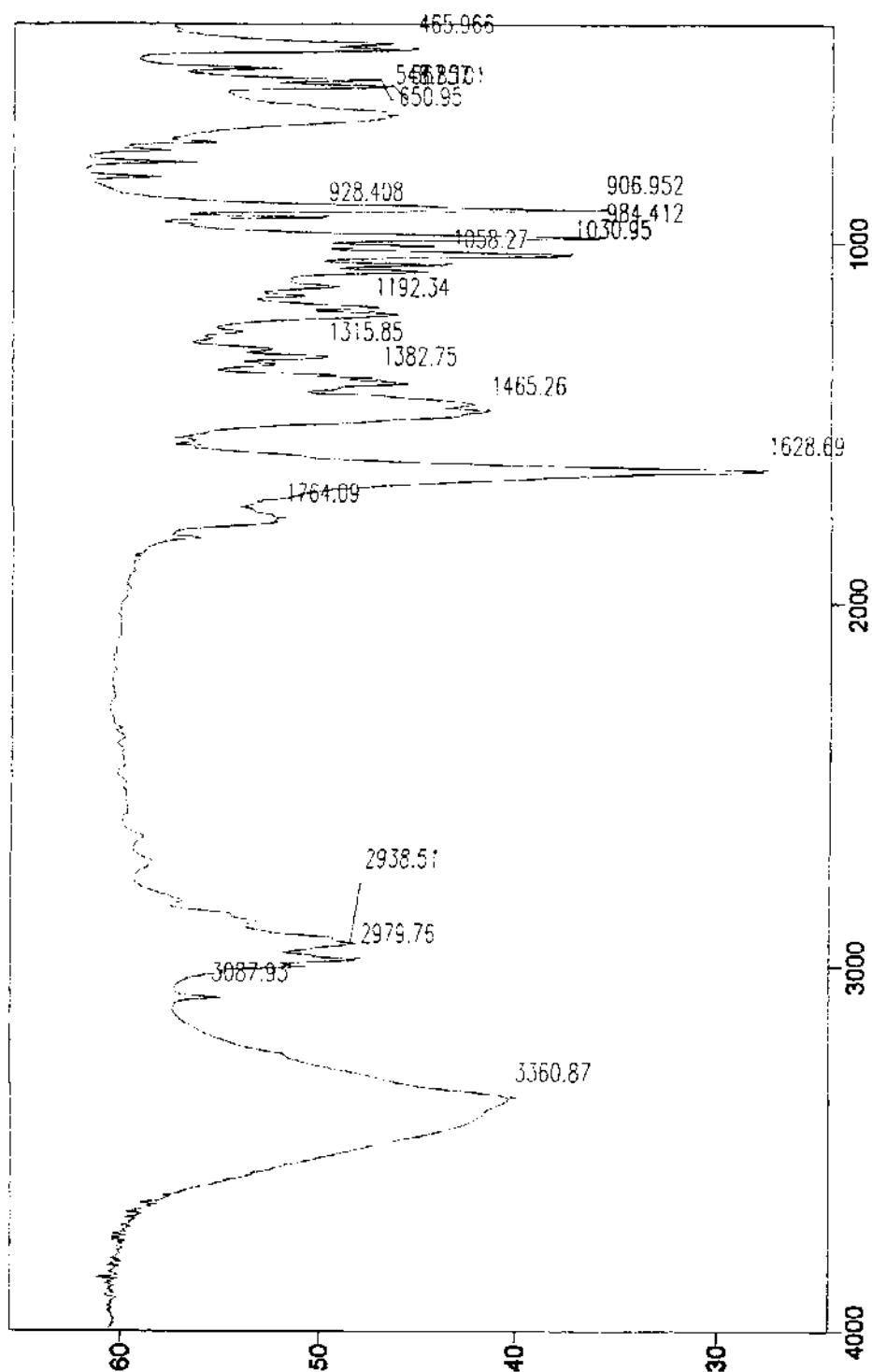
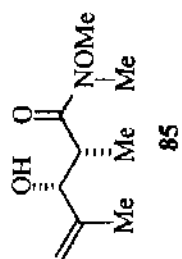
Anexo 73. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 85.



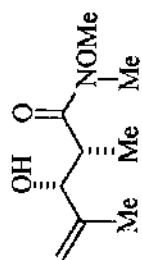
Anexo 74. Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **85**.



Anexo 75. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto 85.



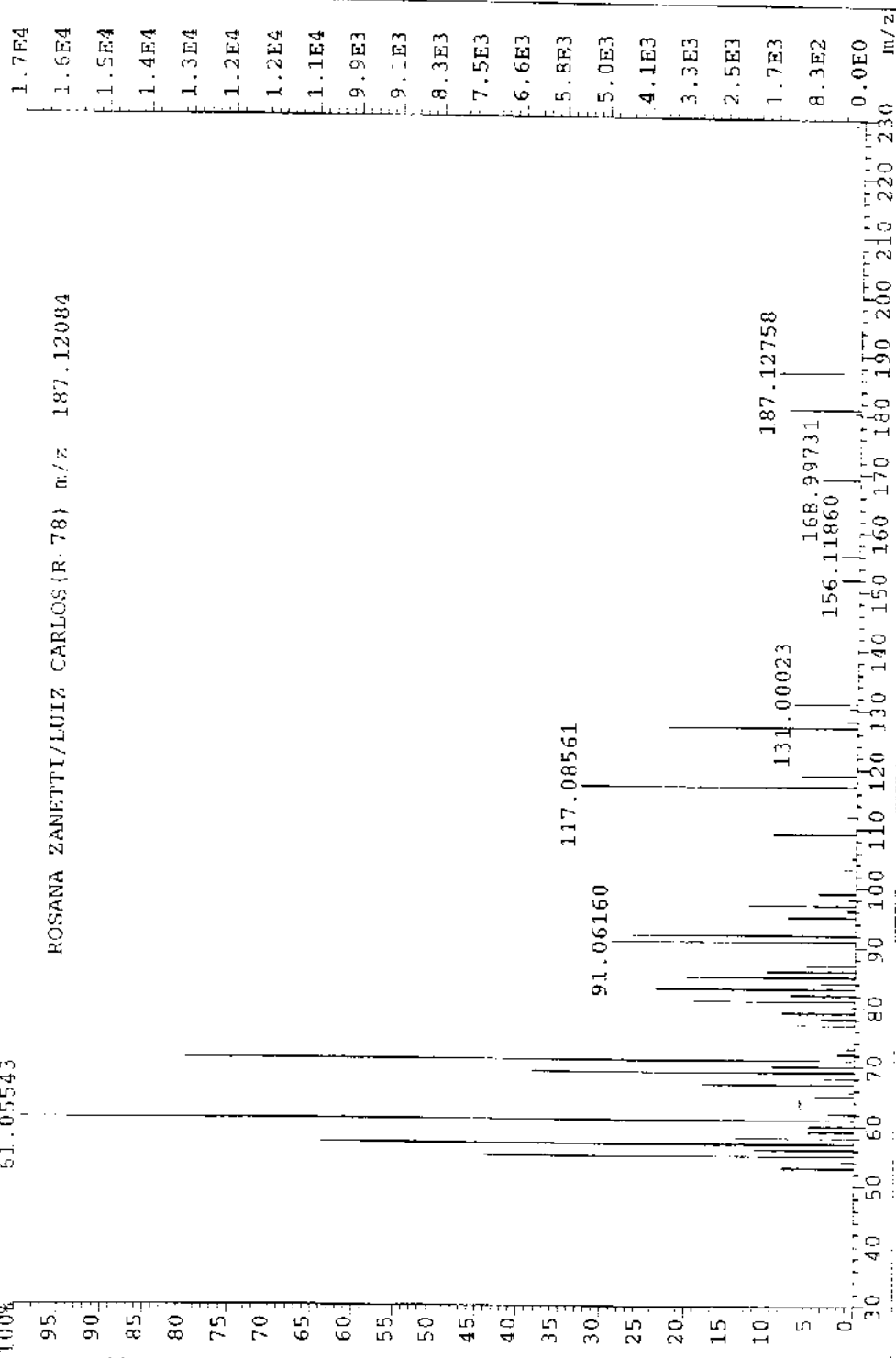
Anexo 76. Espectro de IV do composto **85**.

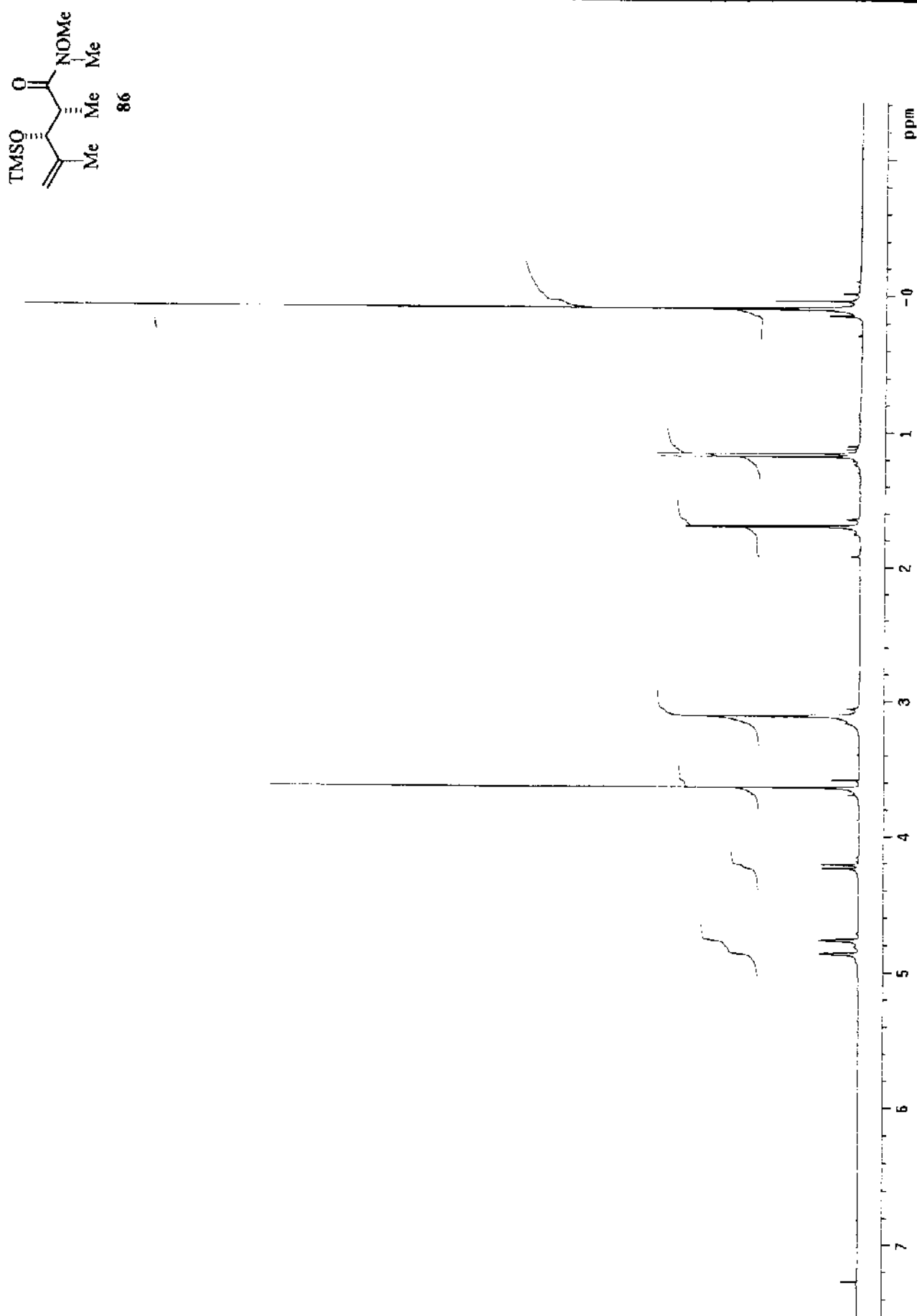


85

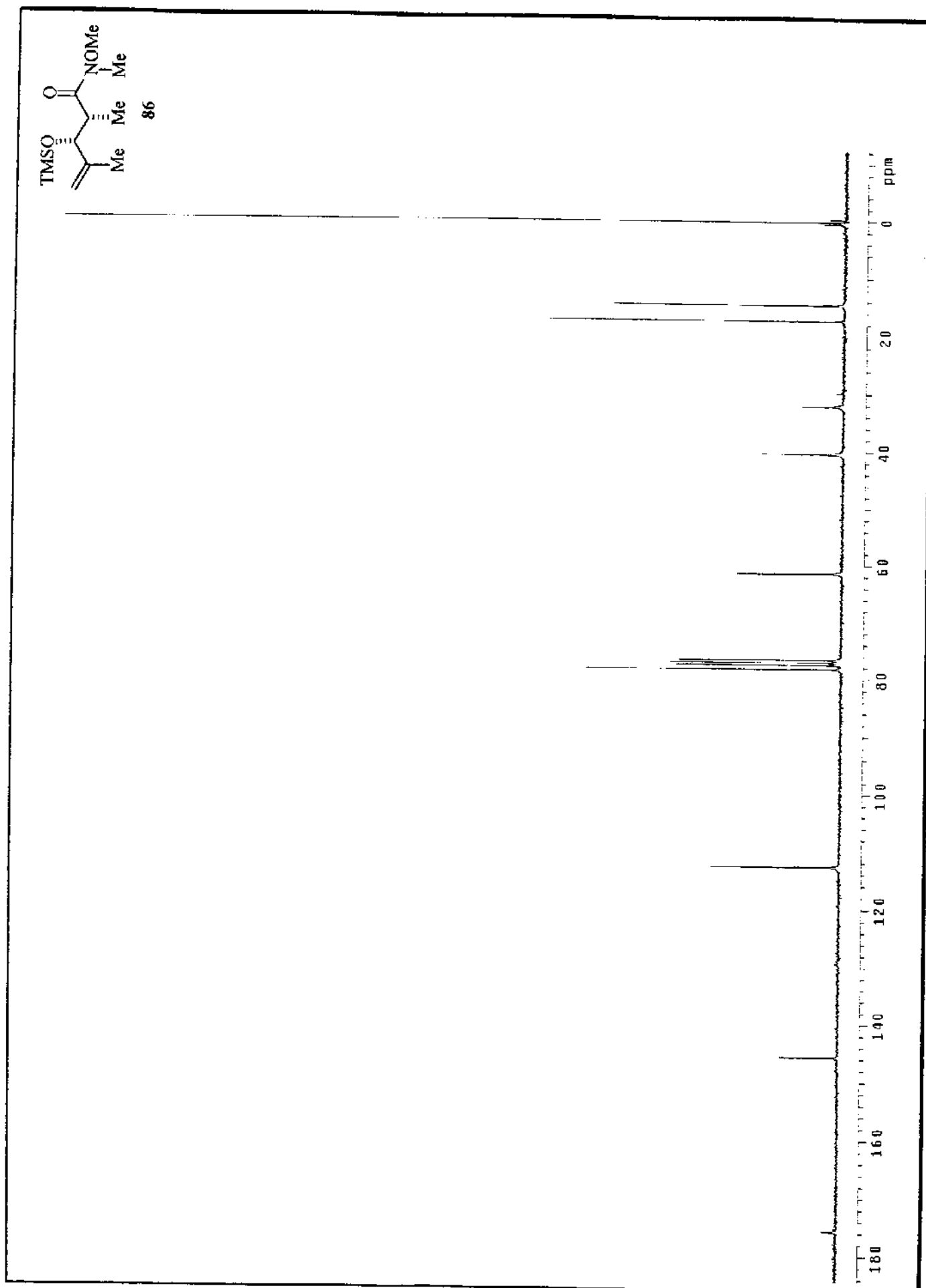
File:JAN1602A Ident:47 Acq:16-JAN-2002 07:23:56 16:38 Cal:JAN1602A
 AutoSpecE EI+ Magnet BpM:61 BpI:16568 TIC:157418 Flags:NORM
 File Text:Aparecido
 51.05543

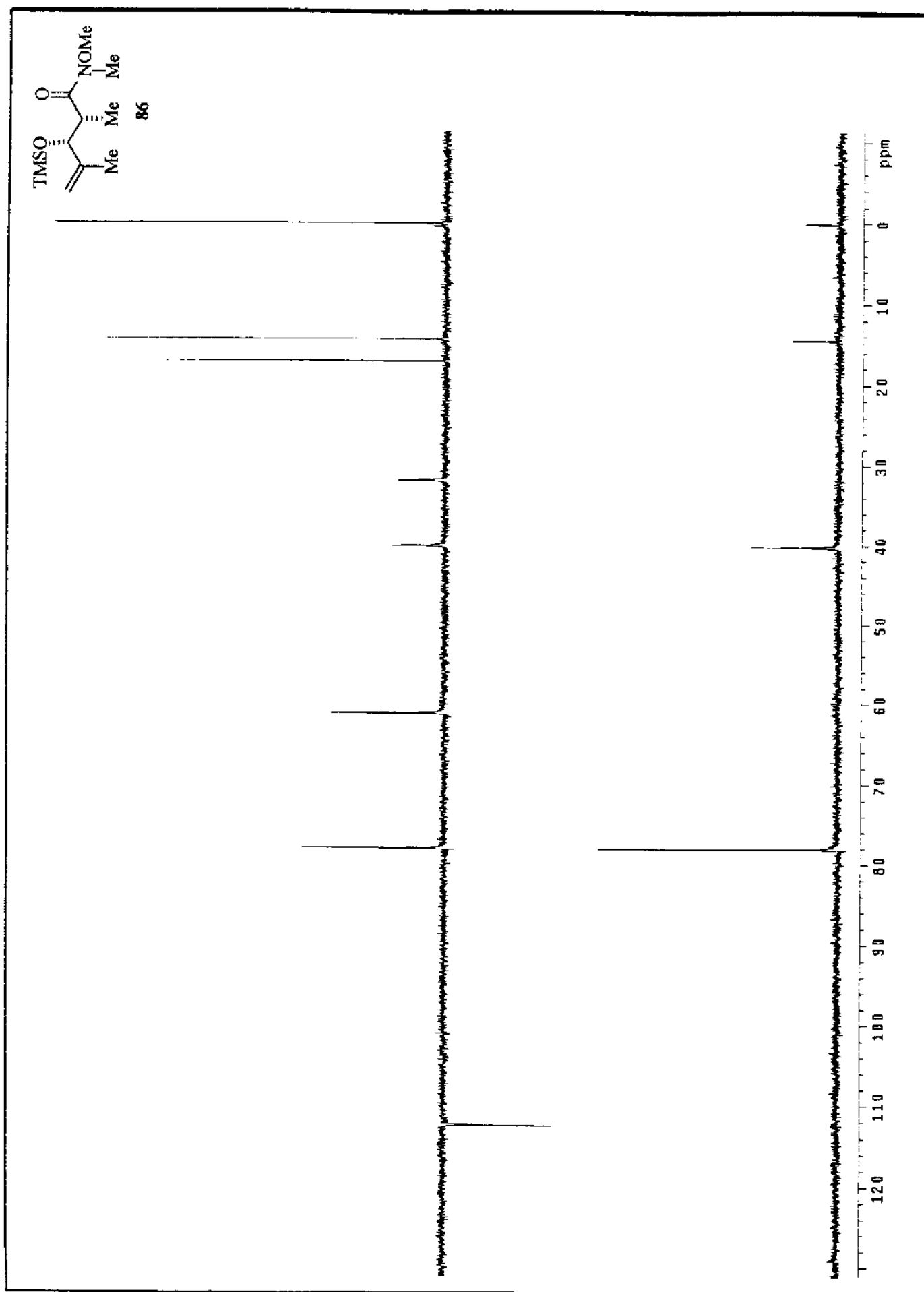
ROSANA ZANETTI/LUIZ CARLOS (R-78) m/z 187.12084

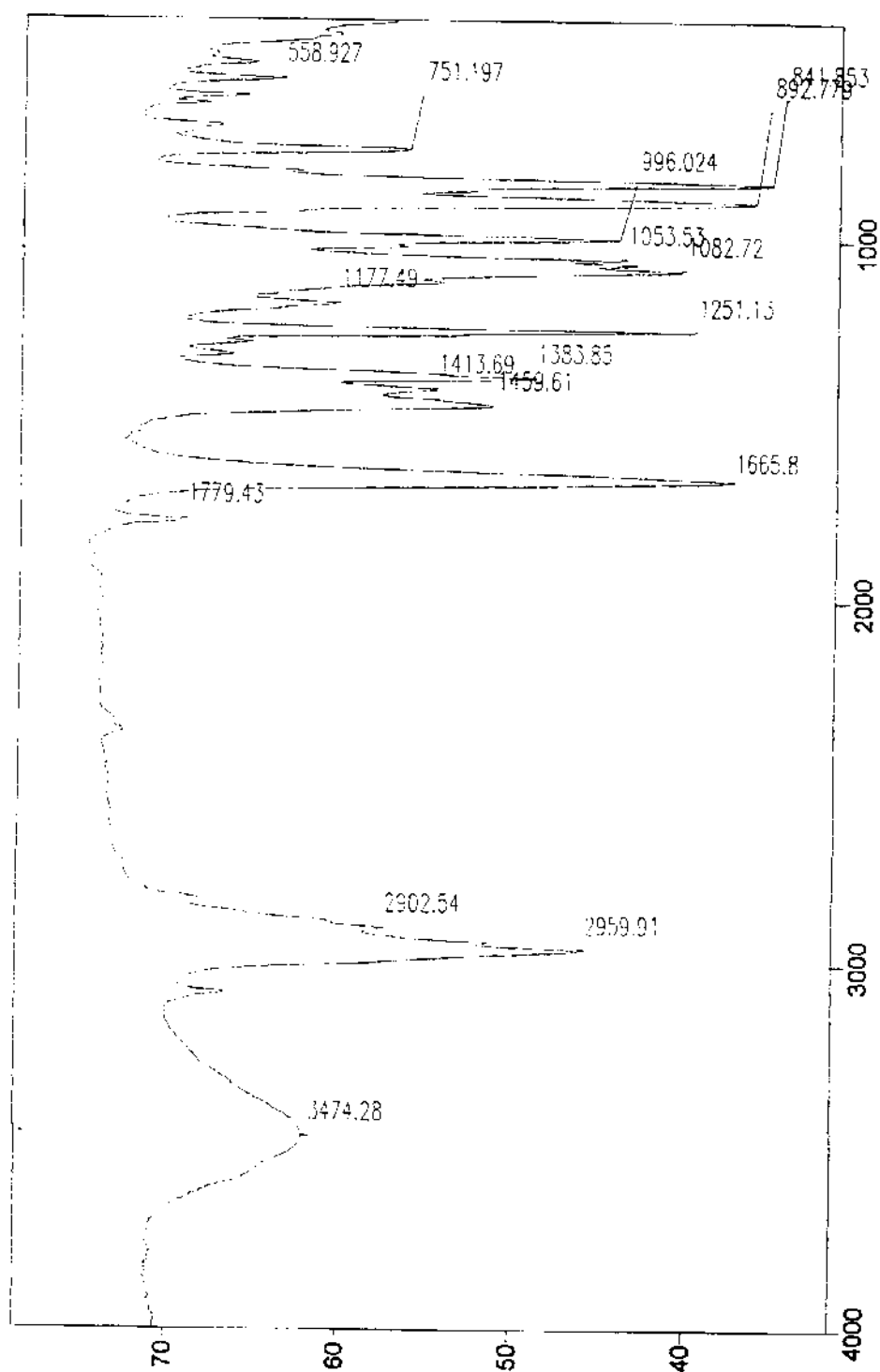
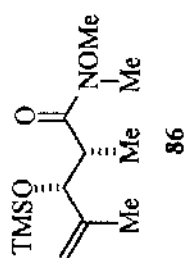




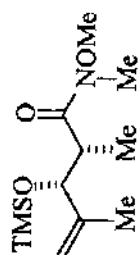
Anexo 78. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 86.

Anexo 79. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 86.

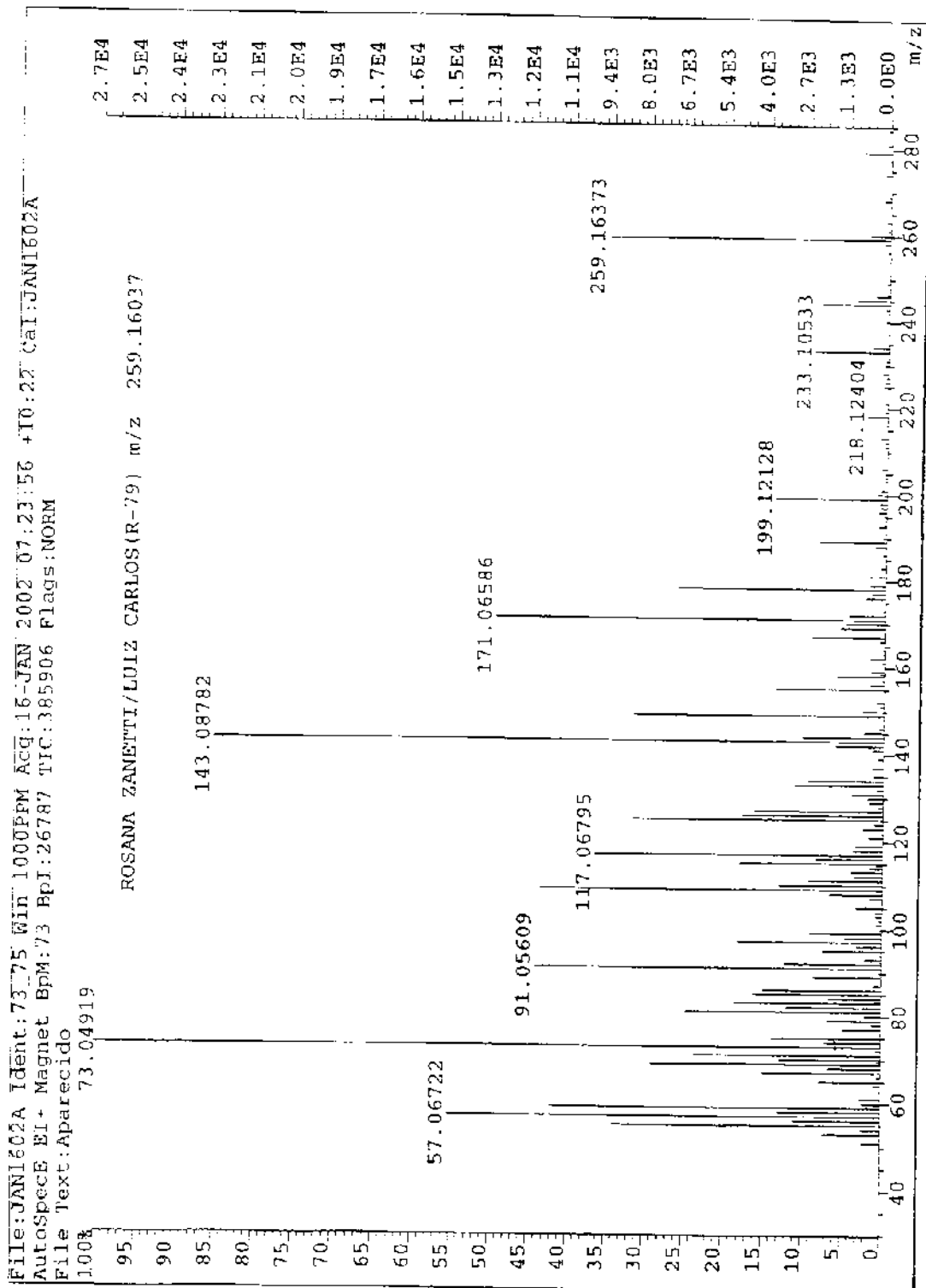
Anexo 80. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto 86.

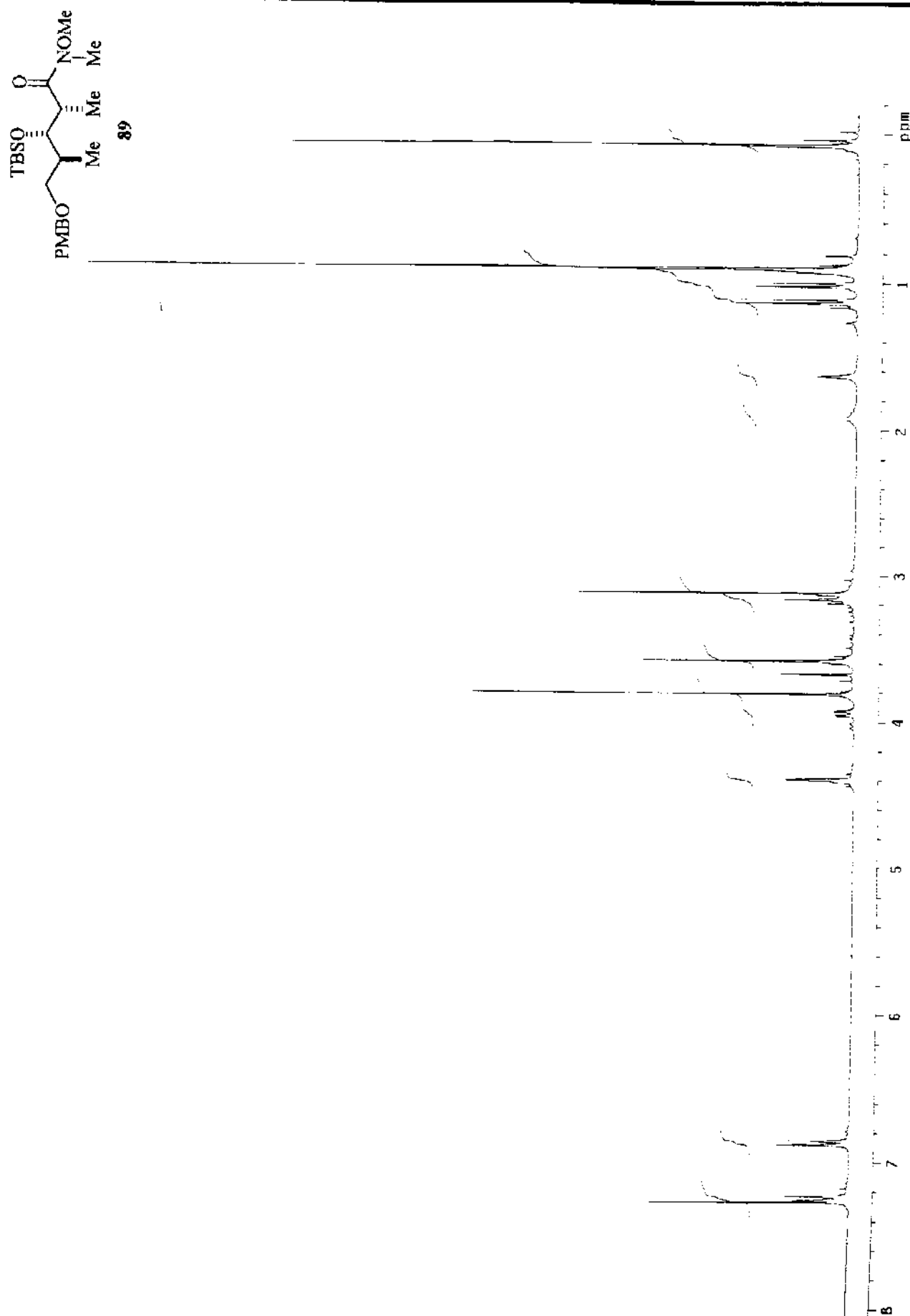


Anexo 81. Espectro de IV do composto **86**.

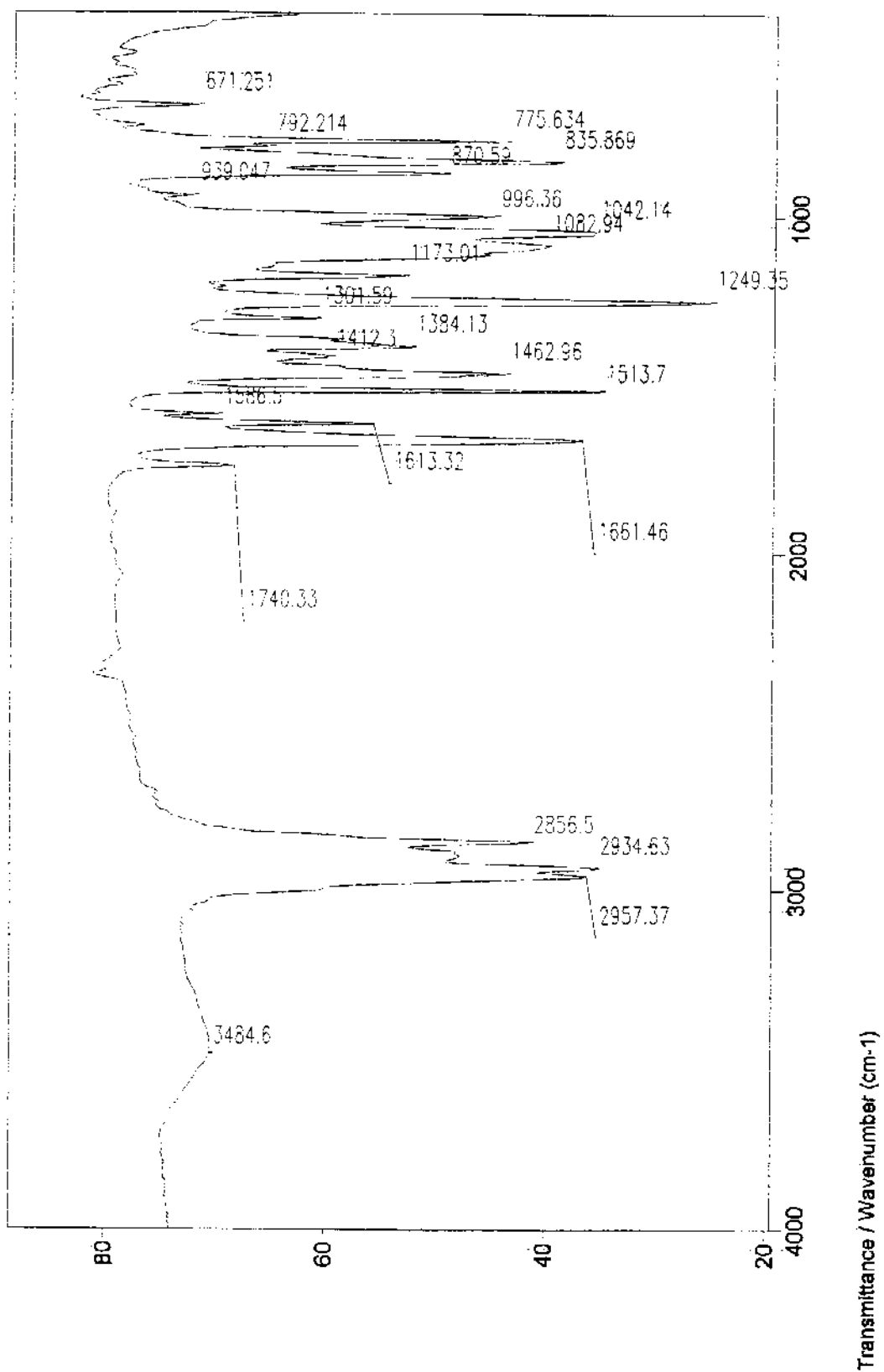
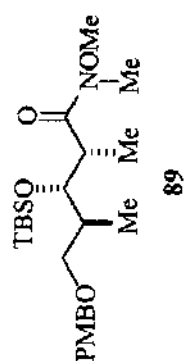


86

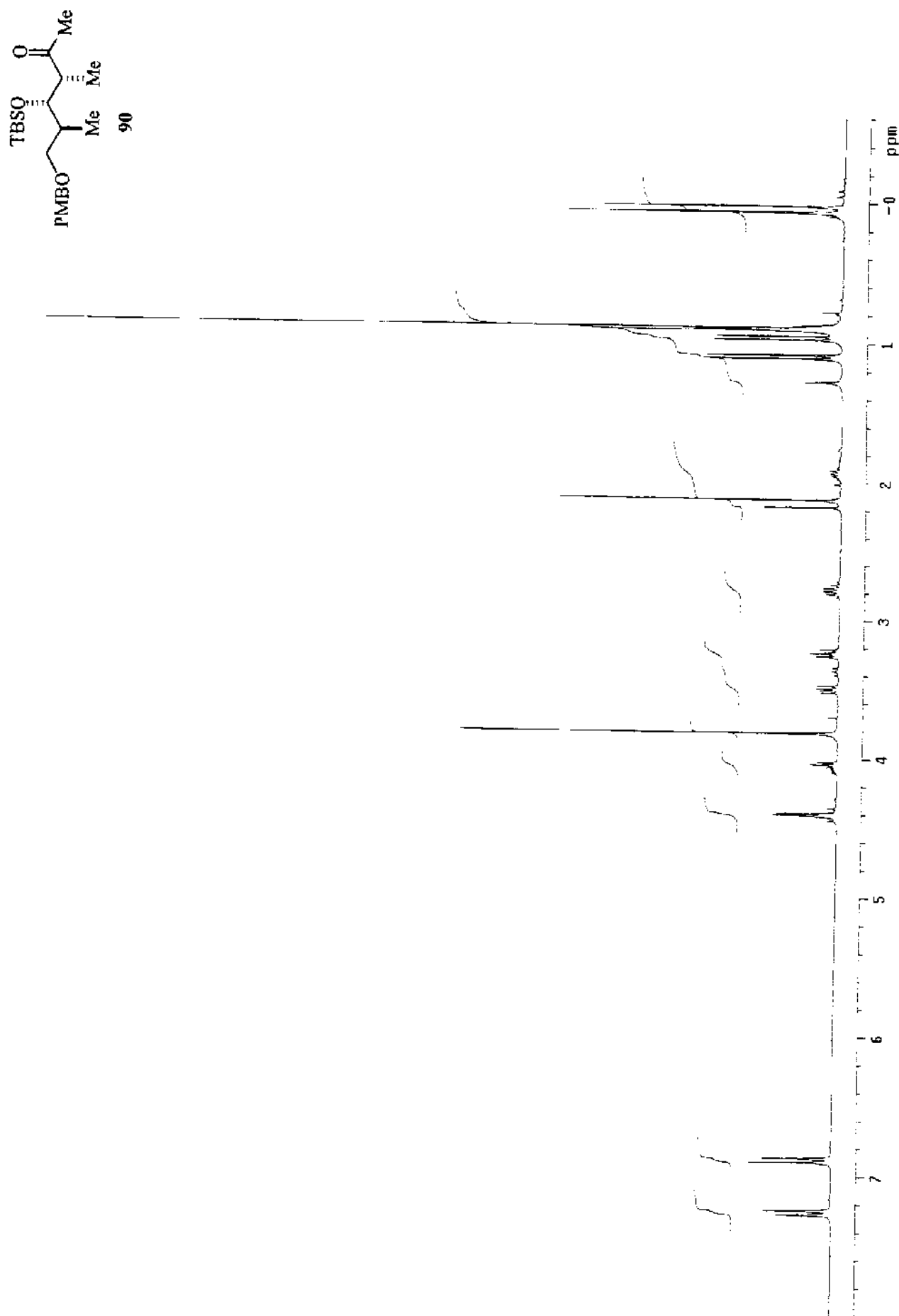




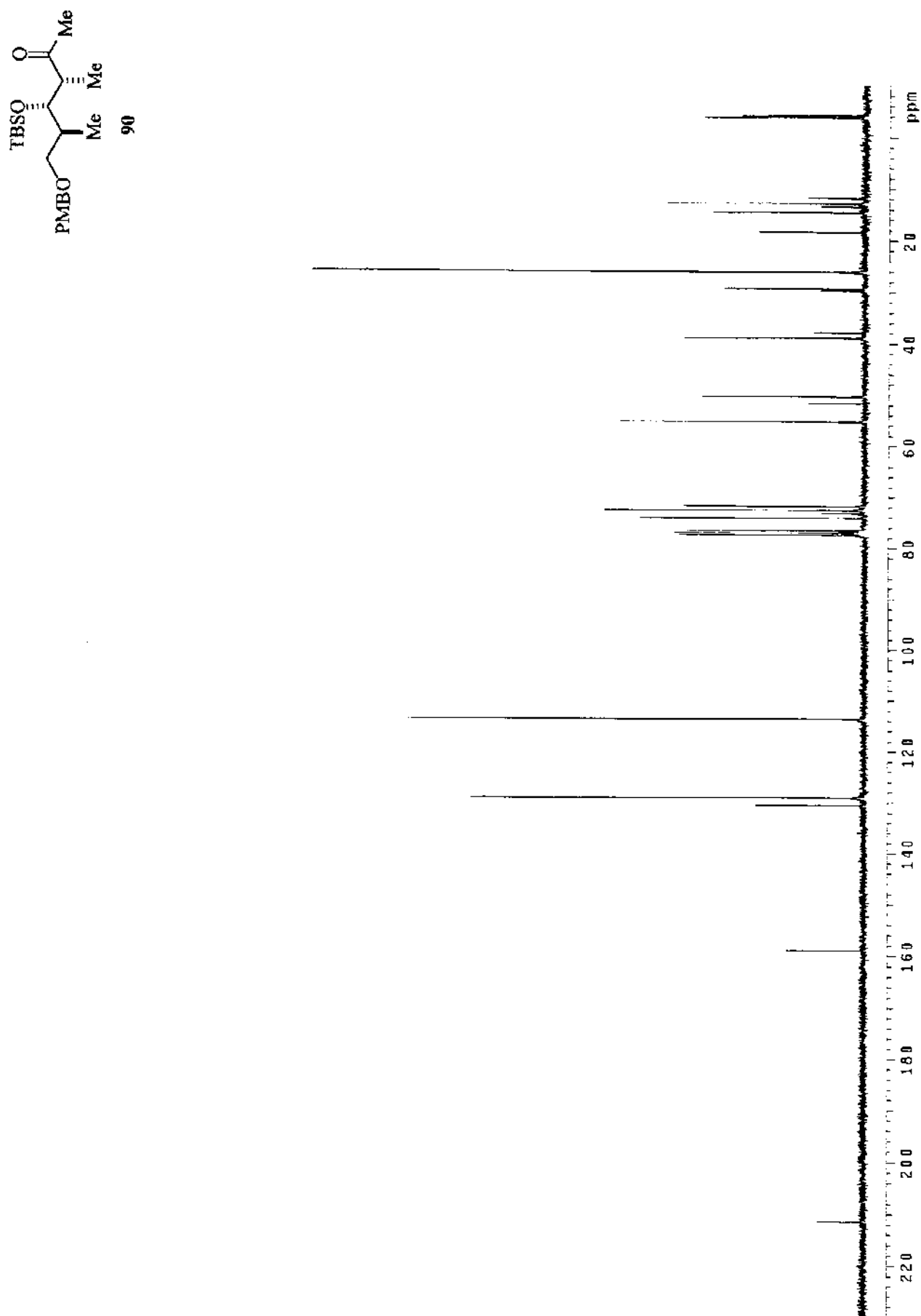
Anexo 83. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 89.

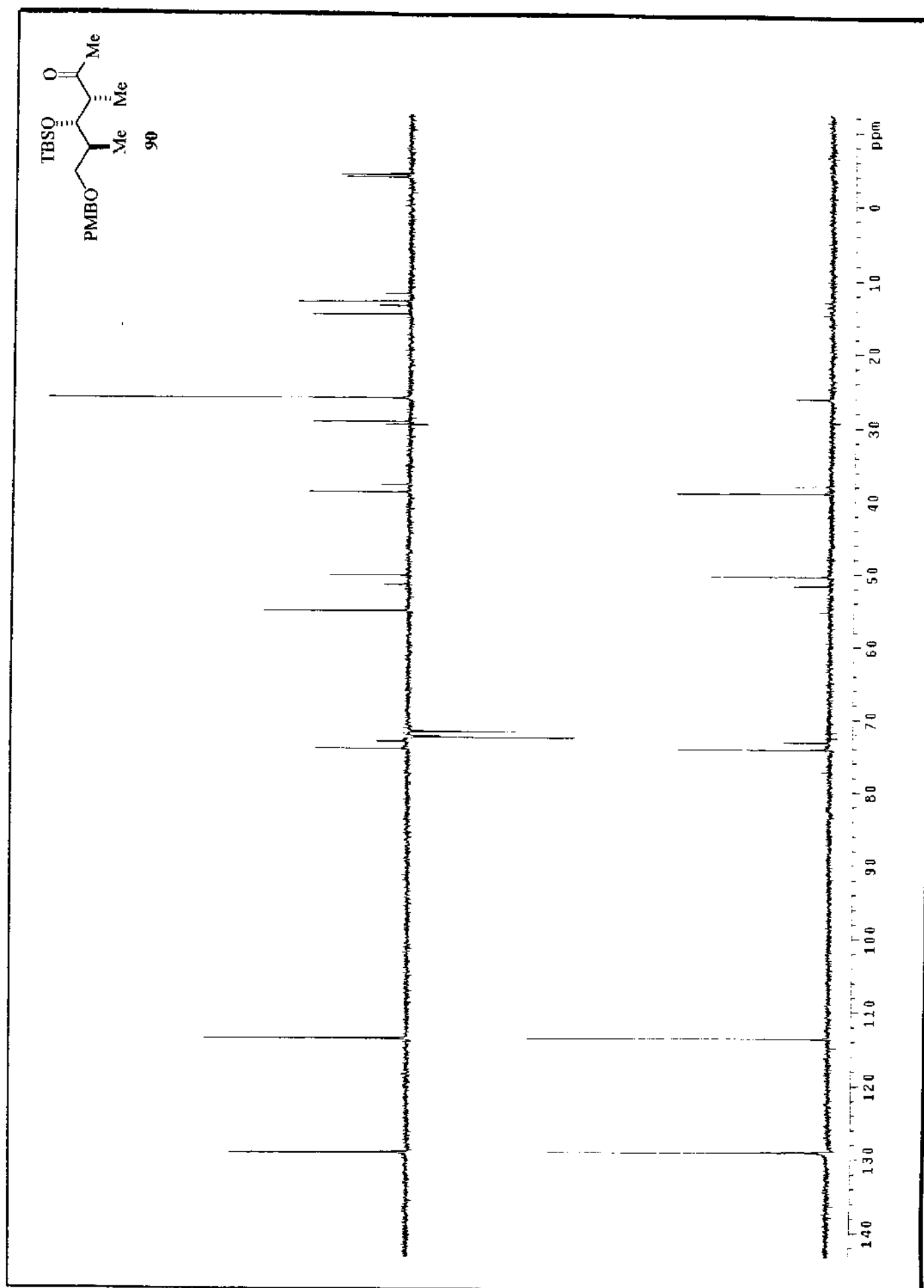


Anexo 84. Espectro de IV do composto 89.

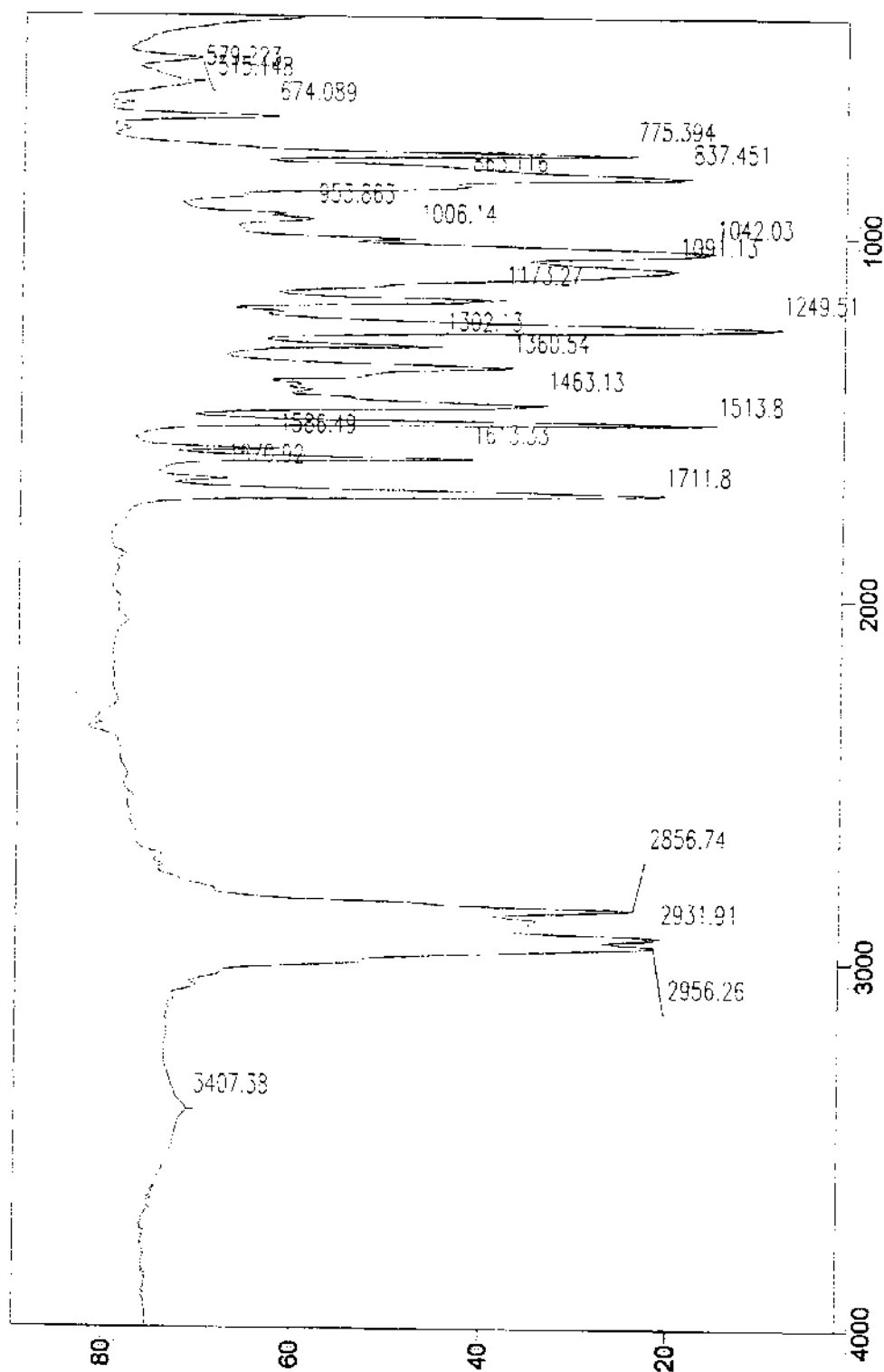
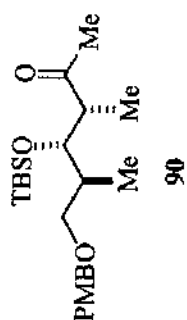


Anexo 85. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 90.

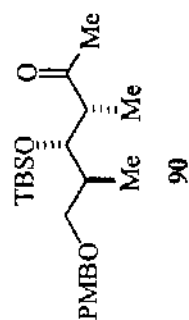
Anexo 86. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 90.



Anexo 87. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto 90.

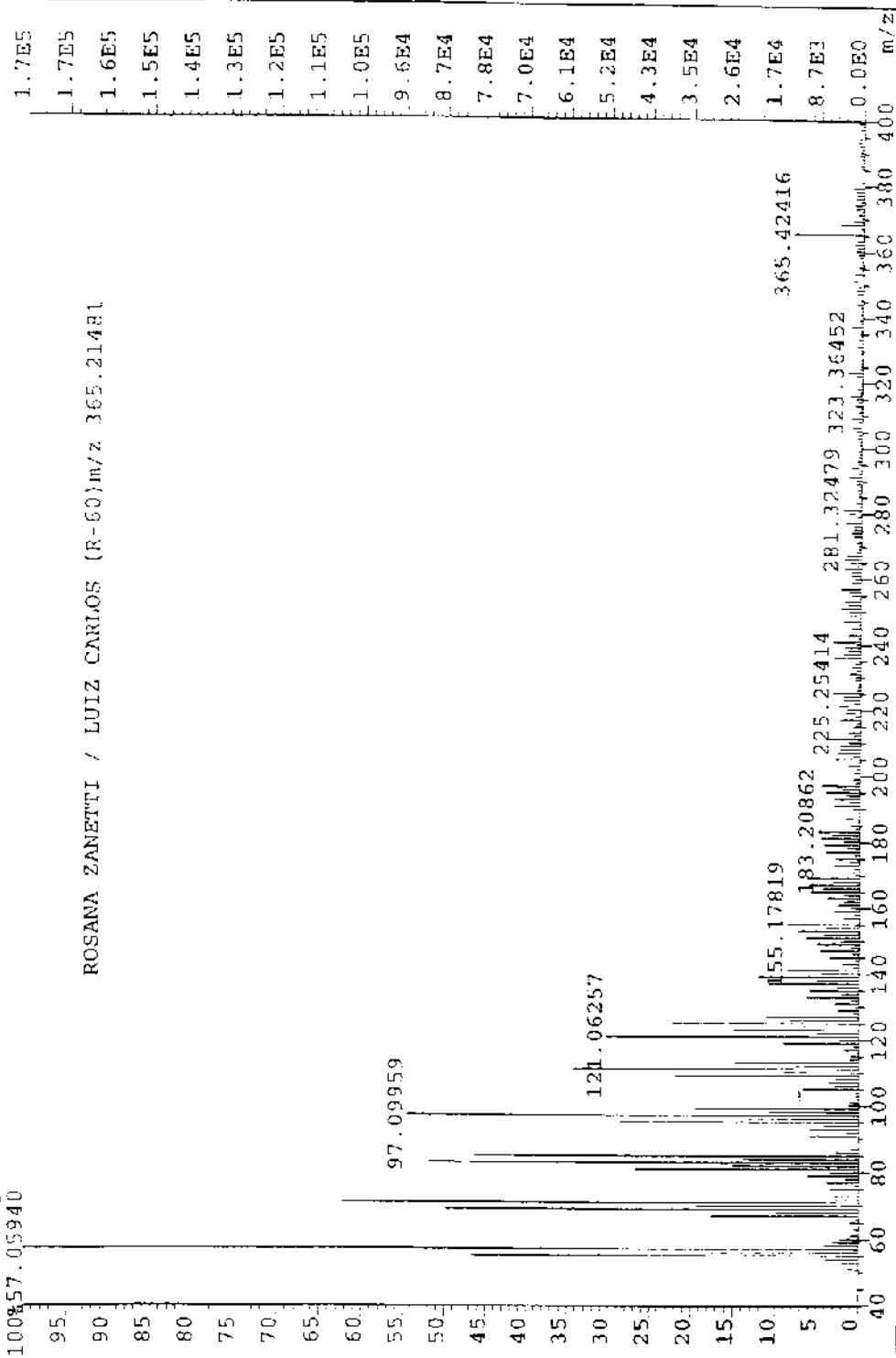


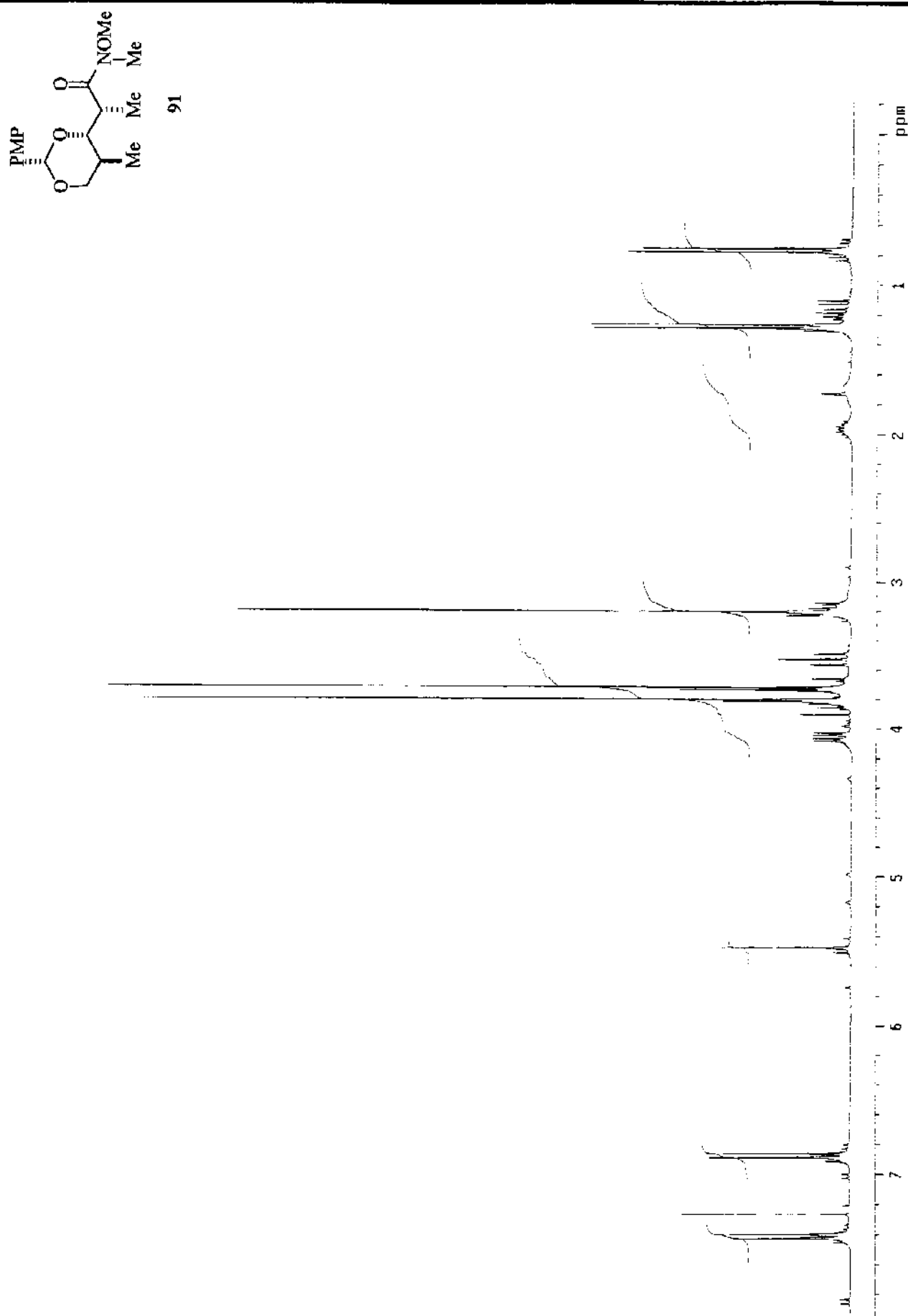
Anexo 88. Espectro de IV do composto 90.



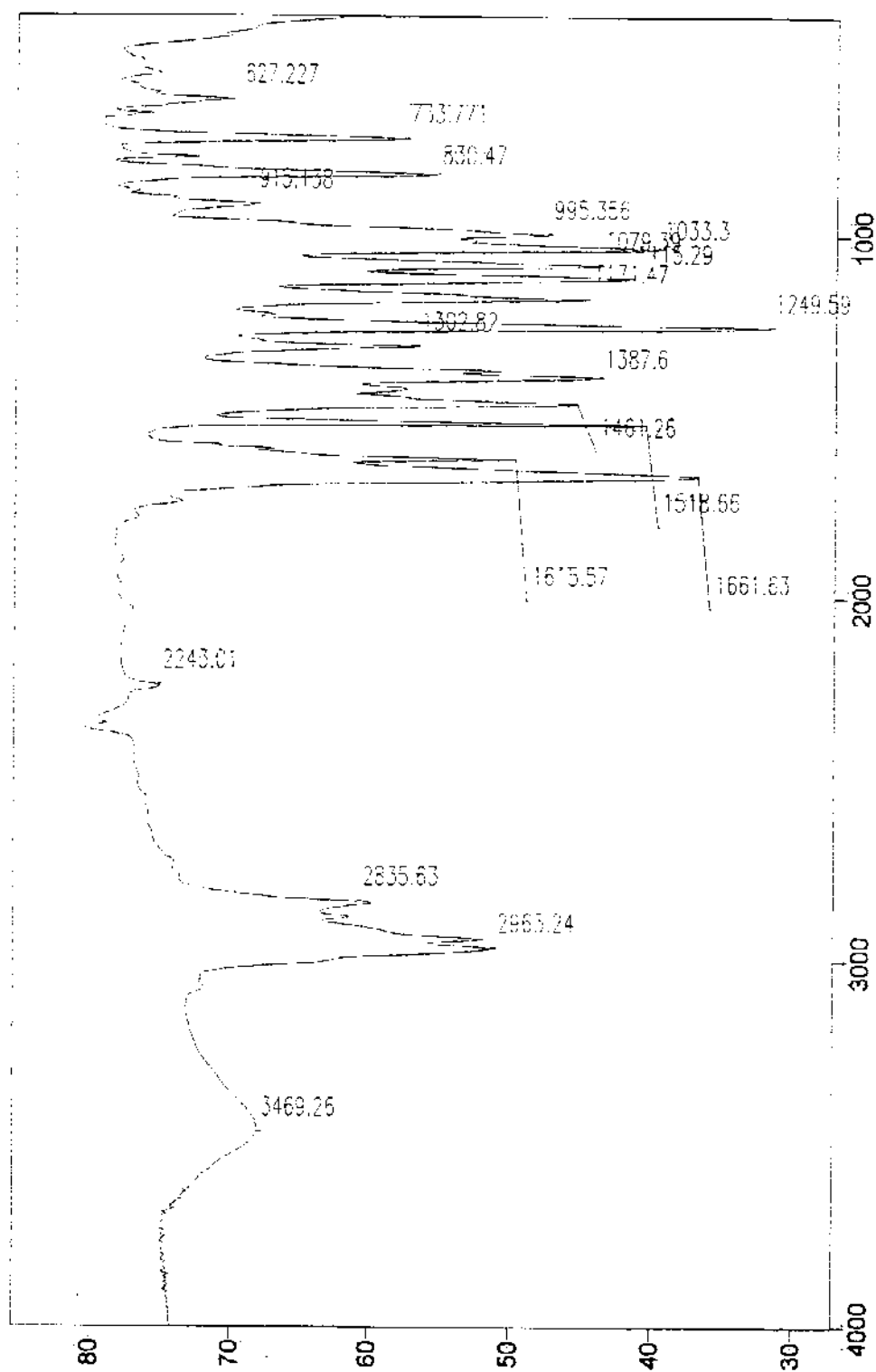
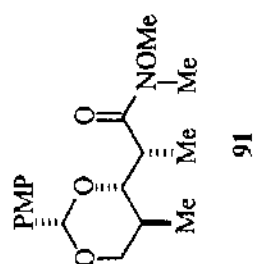
File: JAN1102 Ident: 556 Acq: 11-JAN-2002 07:30:10 +1:17:14 Cal: JAN1102B
 AutoSpecE EI+ Magnet BpM: 57 BpI: 173760 TIC: 2730385 Flags: NORM
 File Text: Aparecido
 100% 57.05940

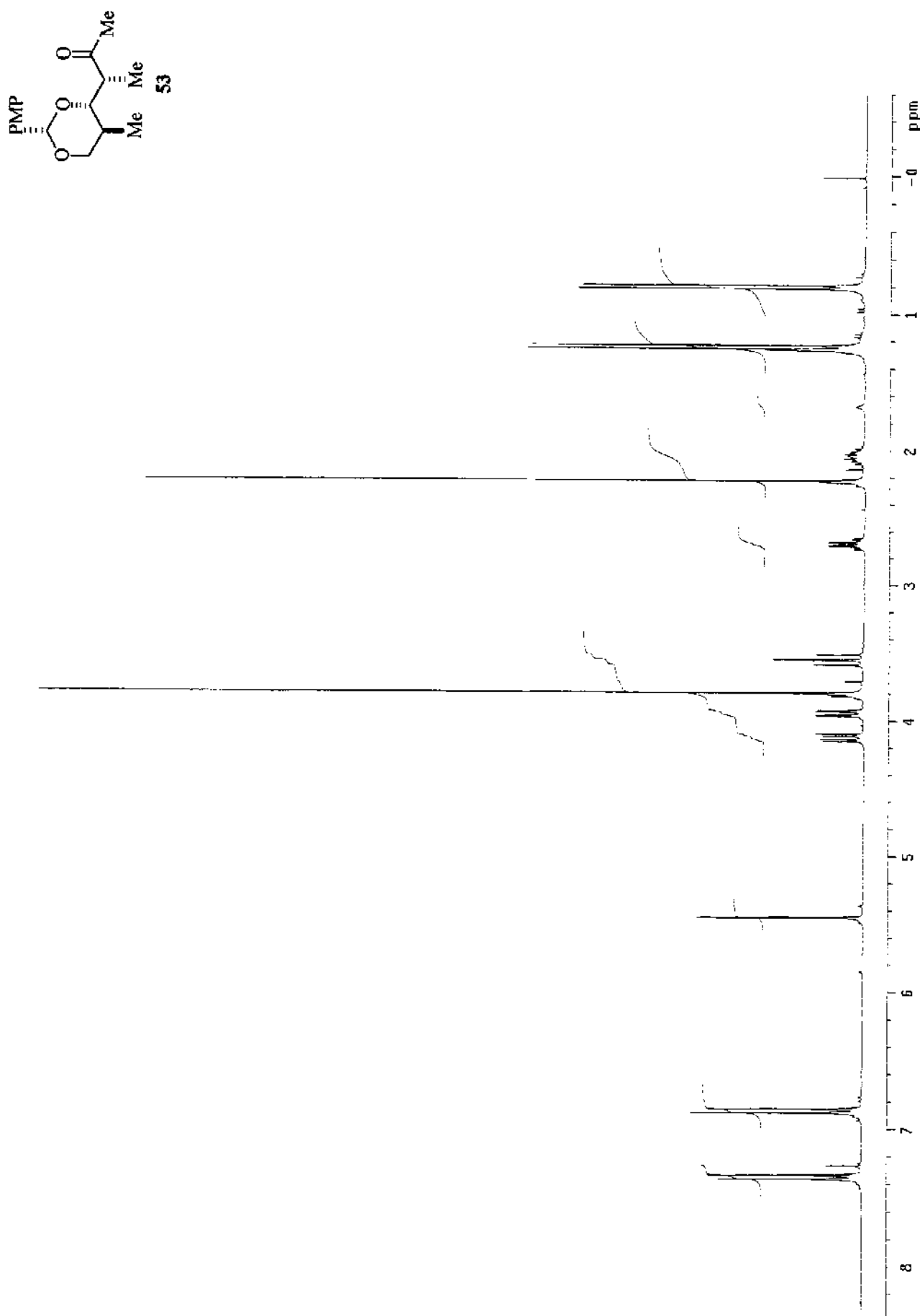
ROSANA ZANETTI / LUIZ CARLOS (R-60)m/z 365.21481



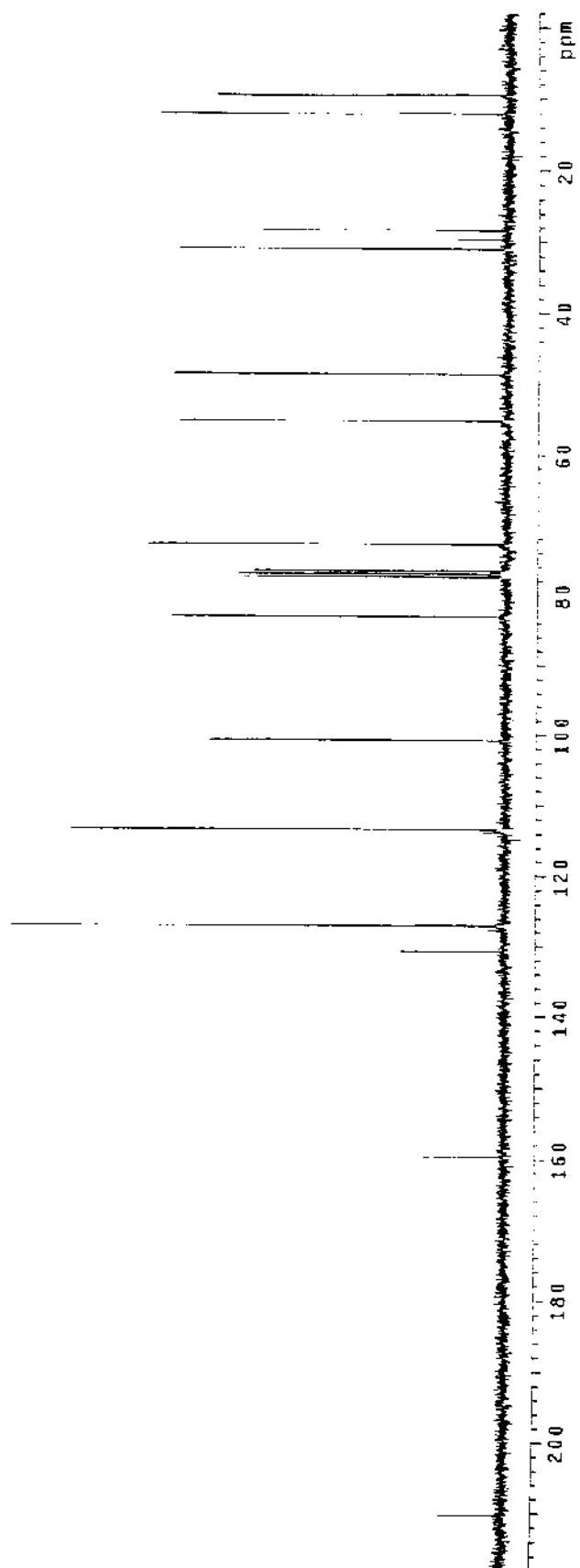
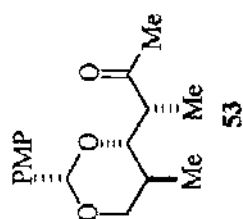


Anexo 90. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **91**.

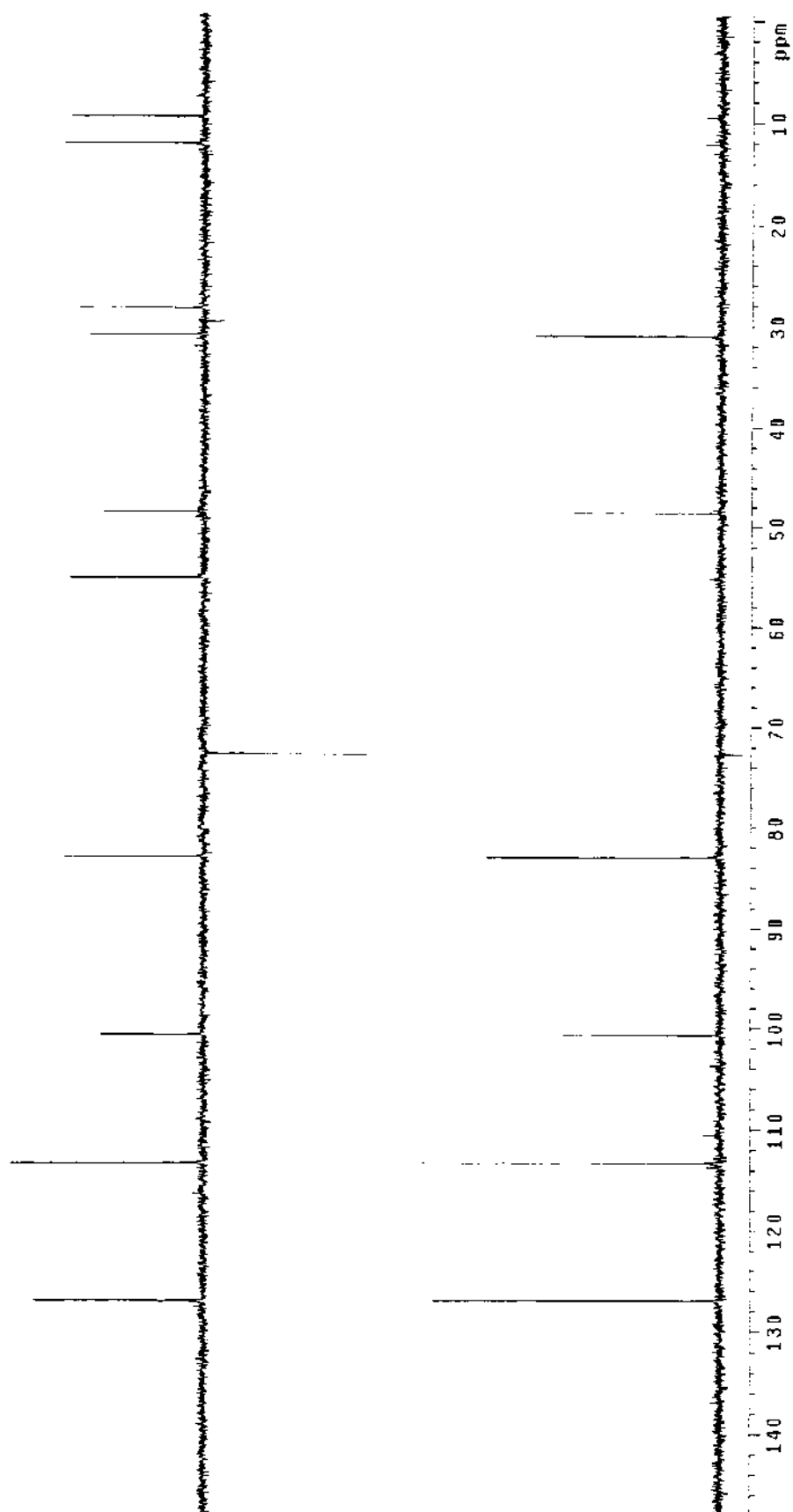
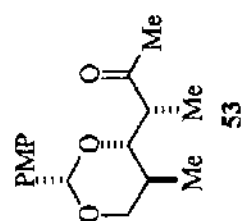




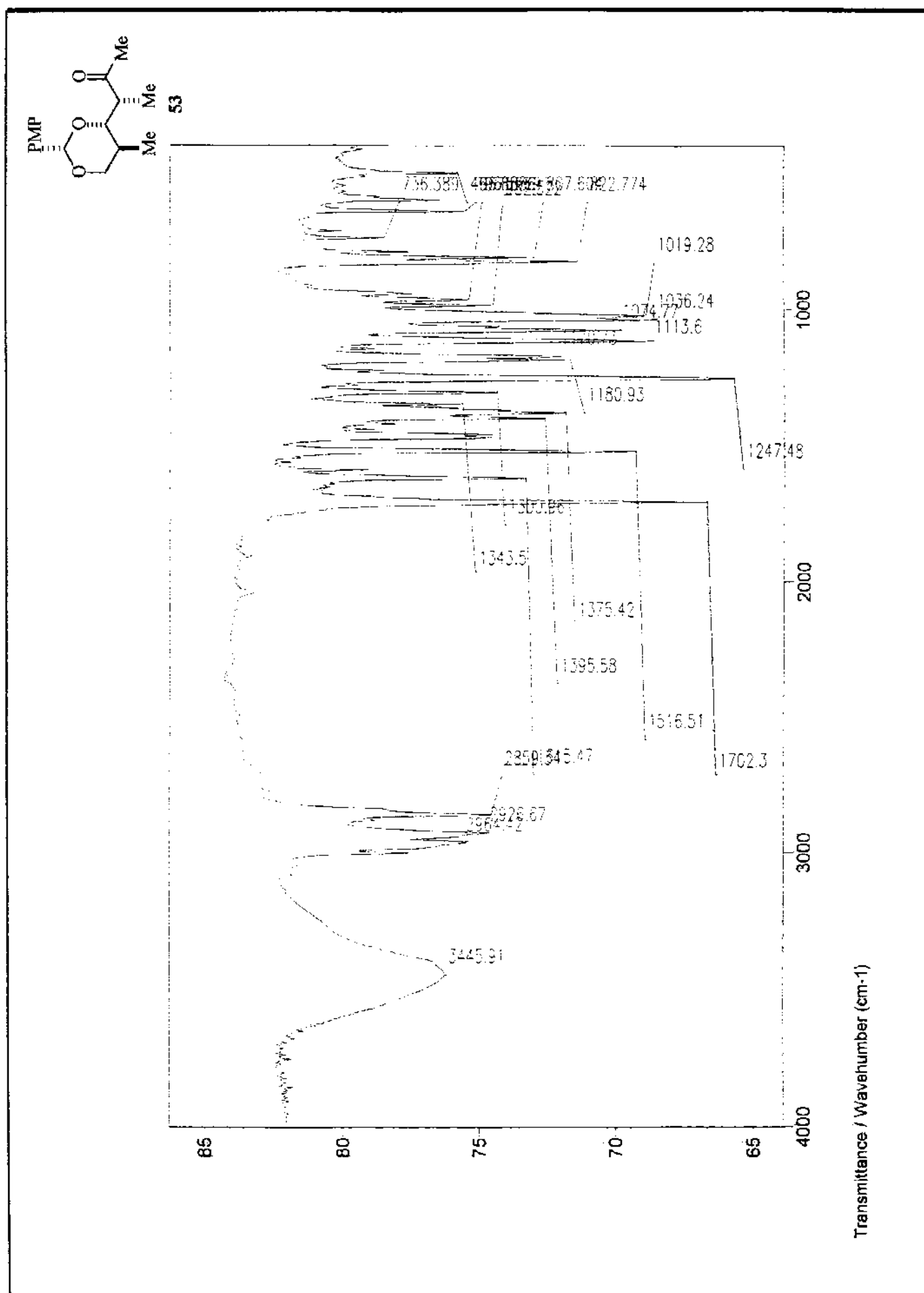
Anexo 92. Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3) do composto **53**.

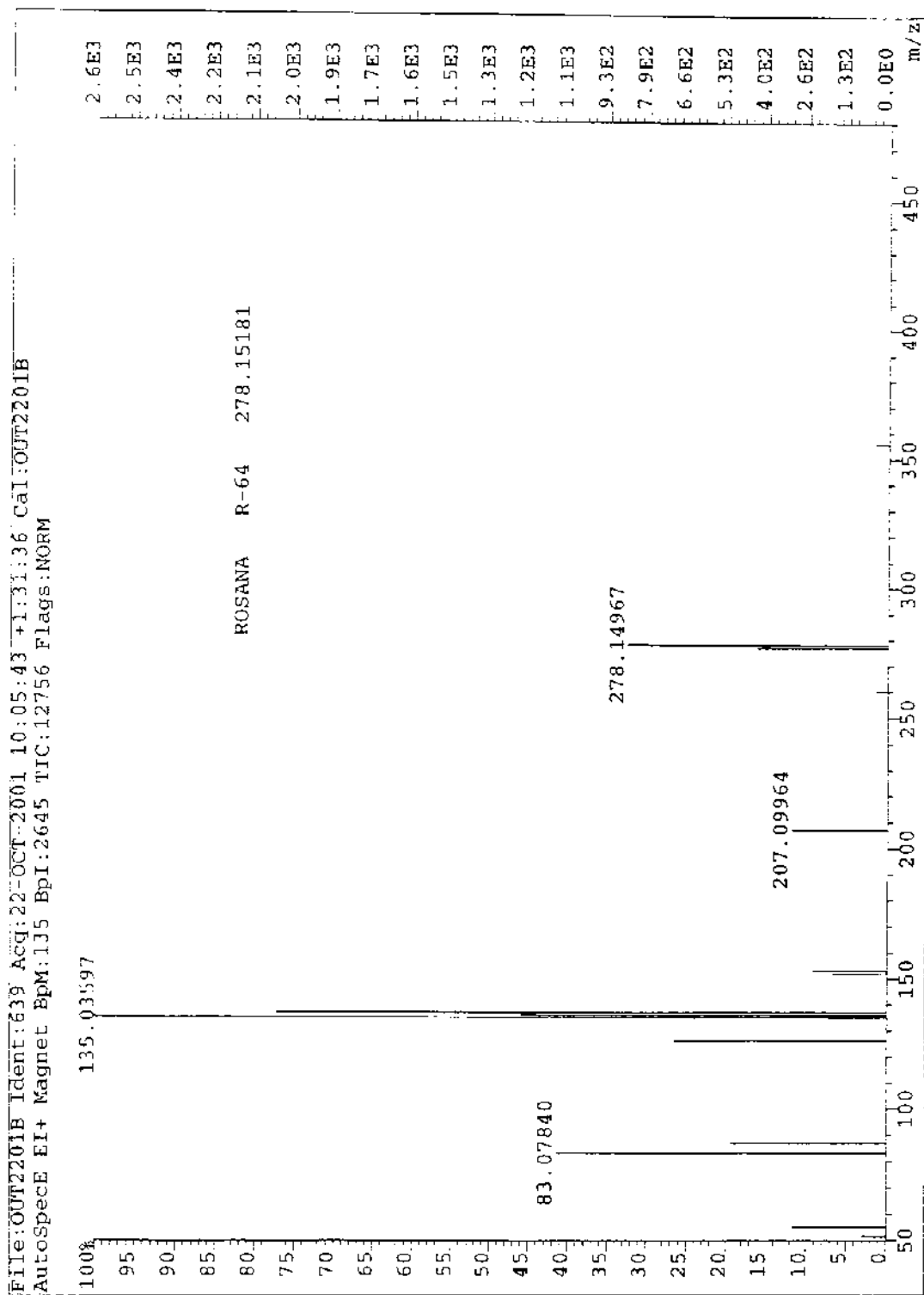
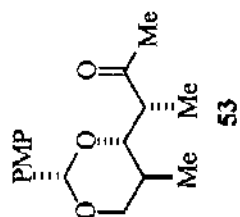


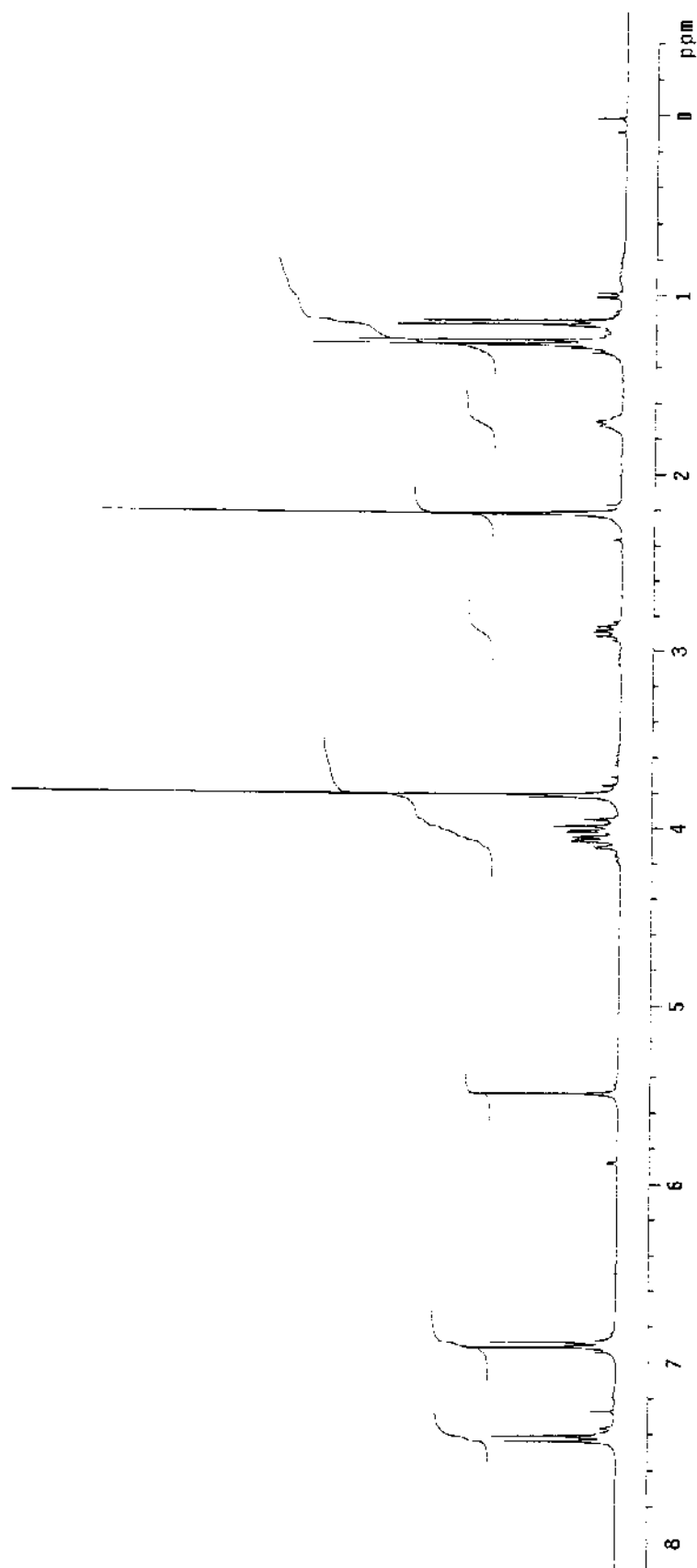
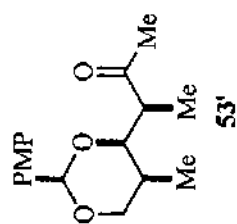
Anexo 93. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 53.



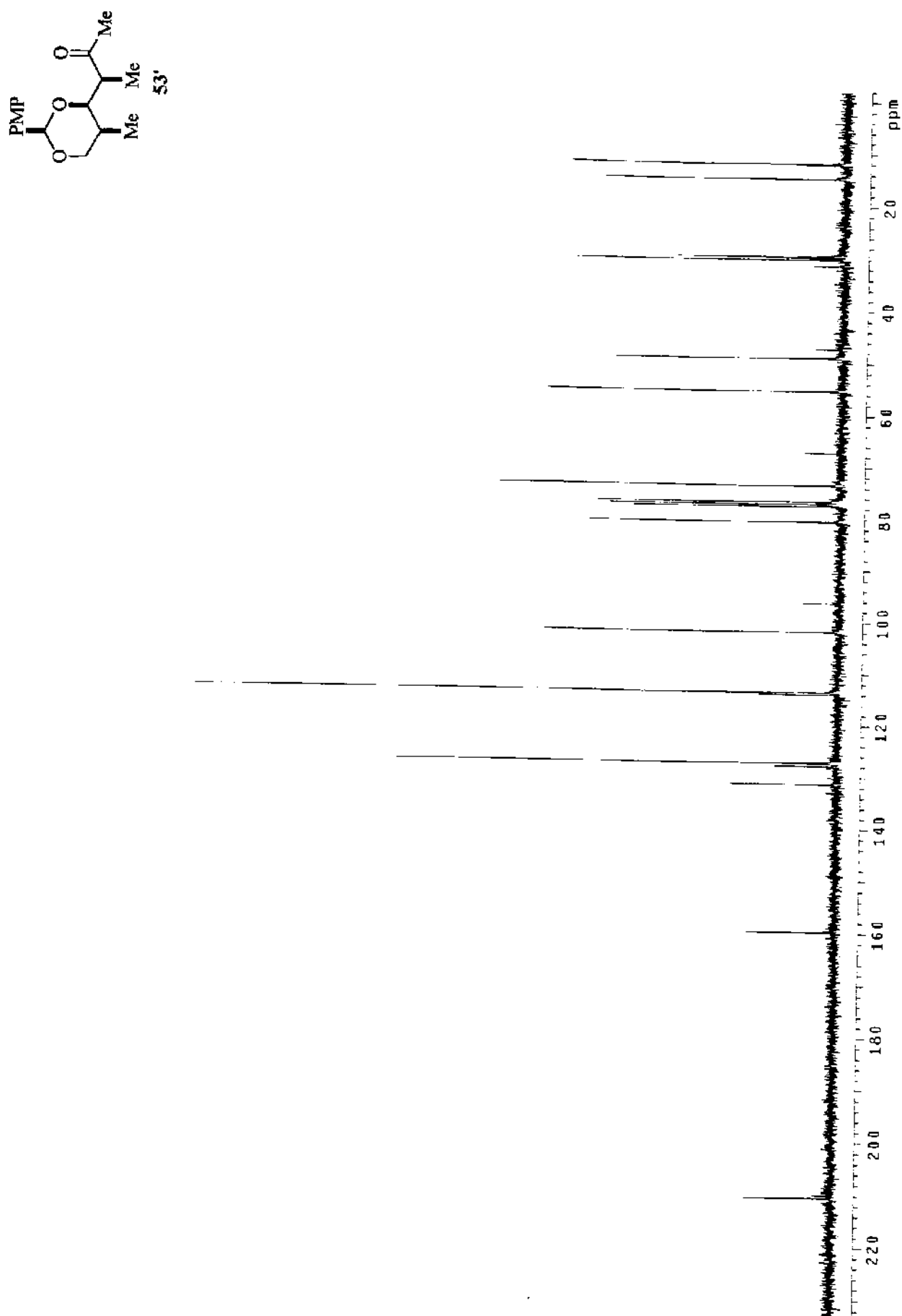
Anexo 94. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto 53.

Anexo 95. Espectro de IV do composto **53**.

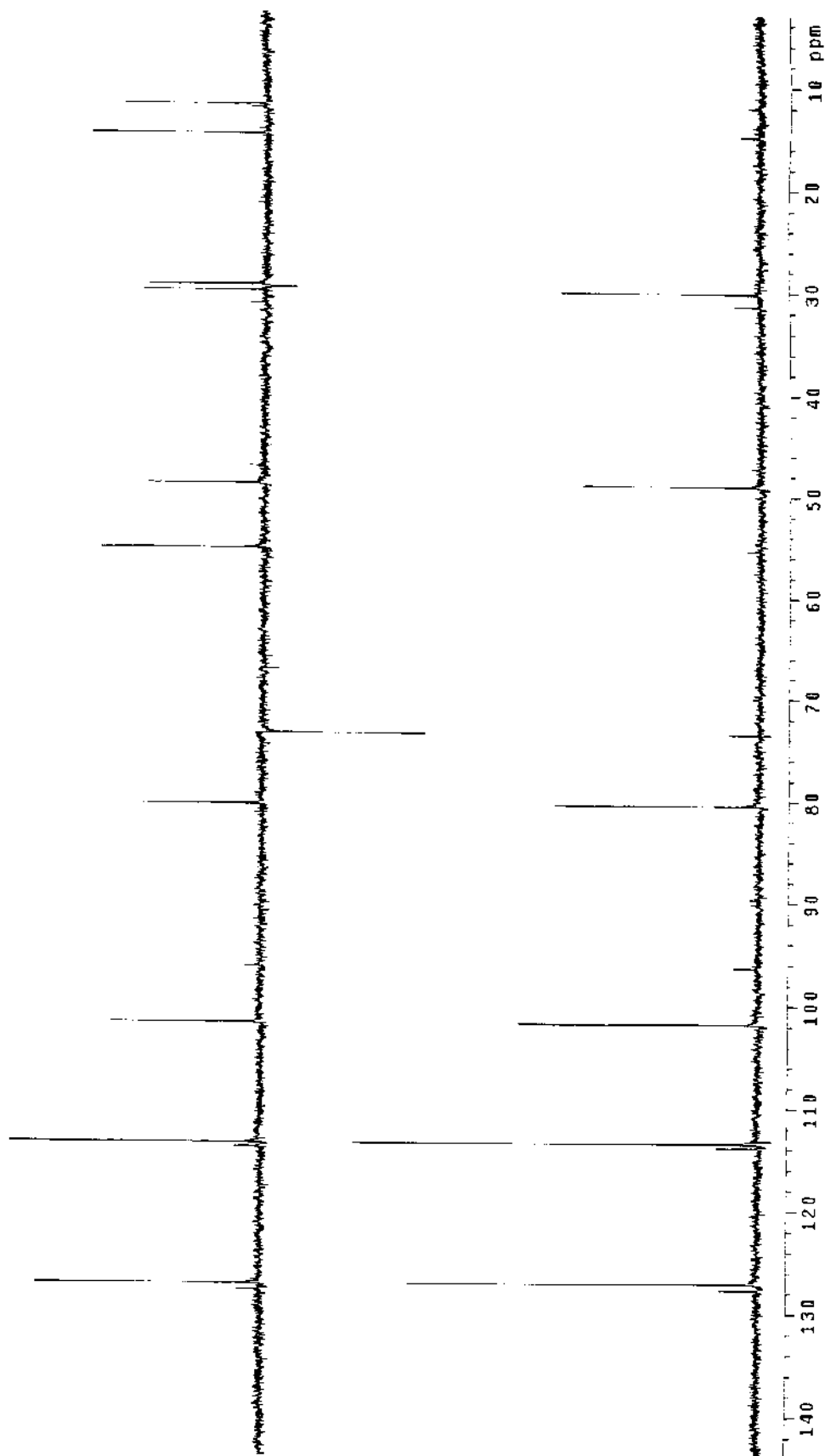
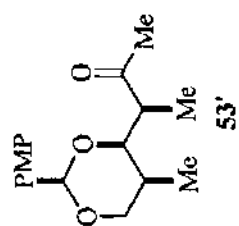




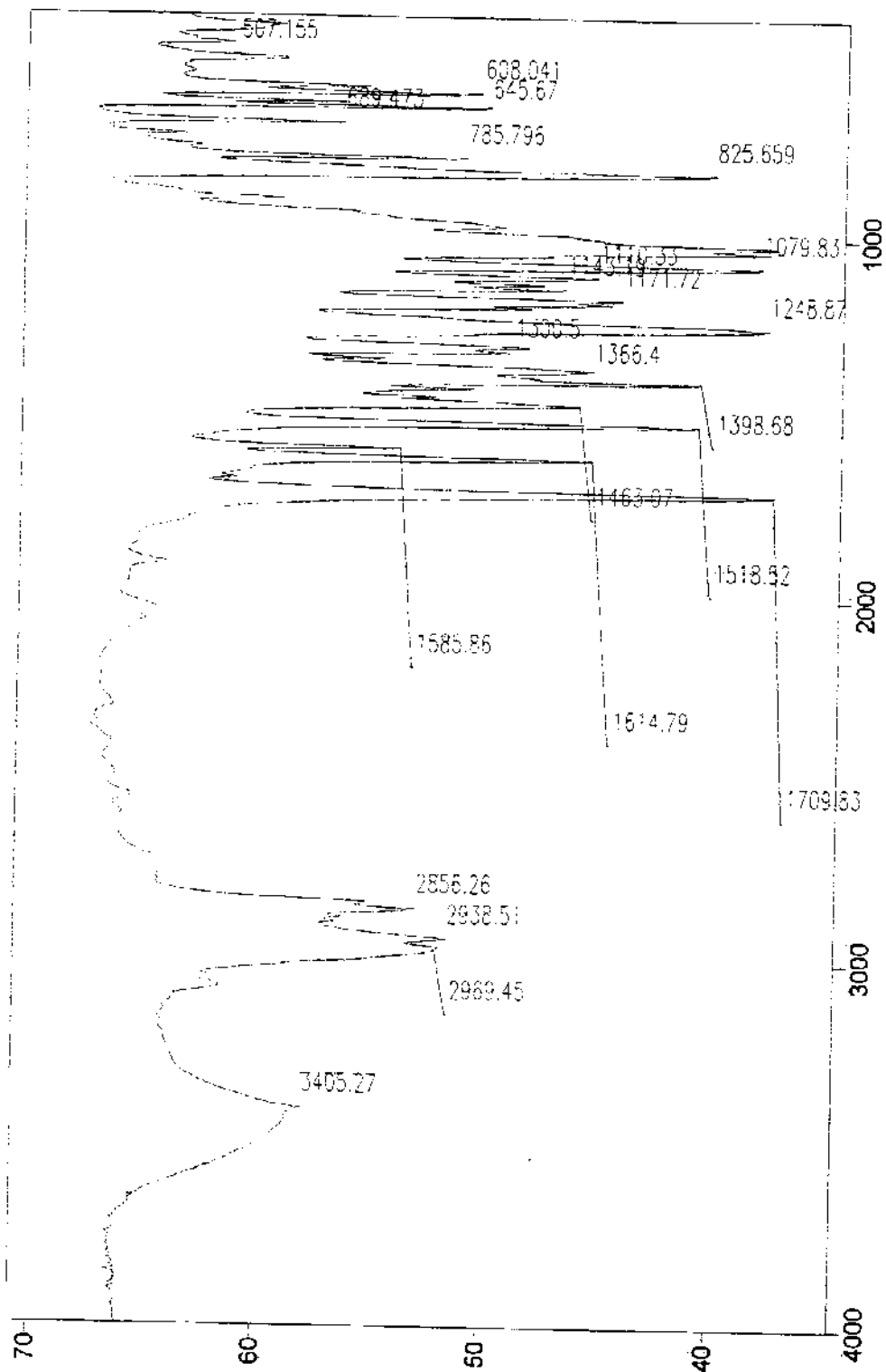
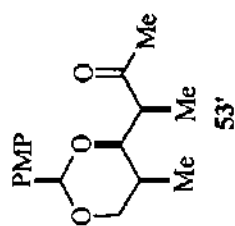
Anexo 97. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **53'**.



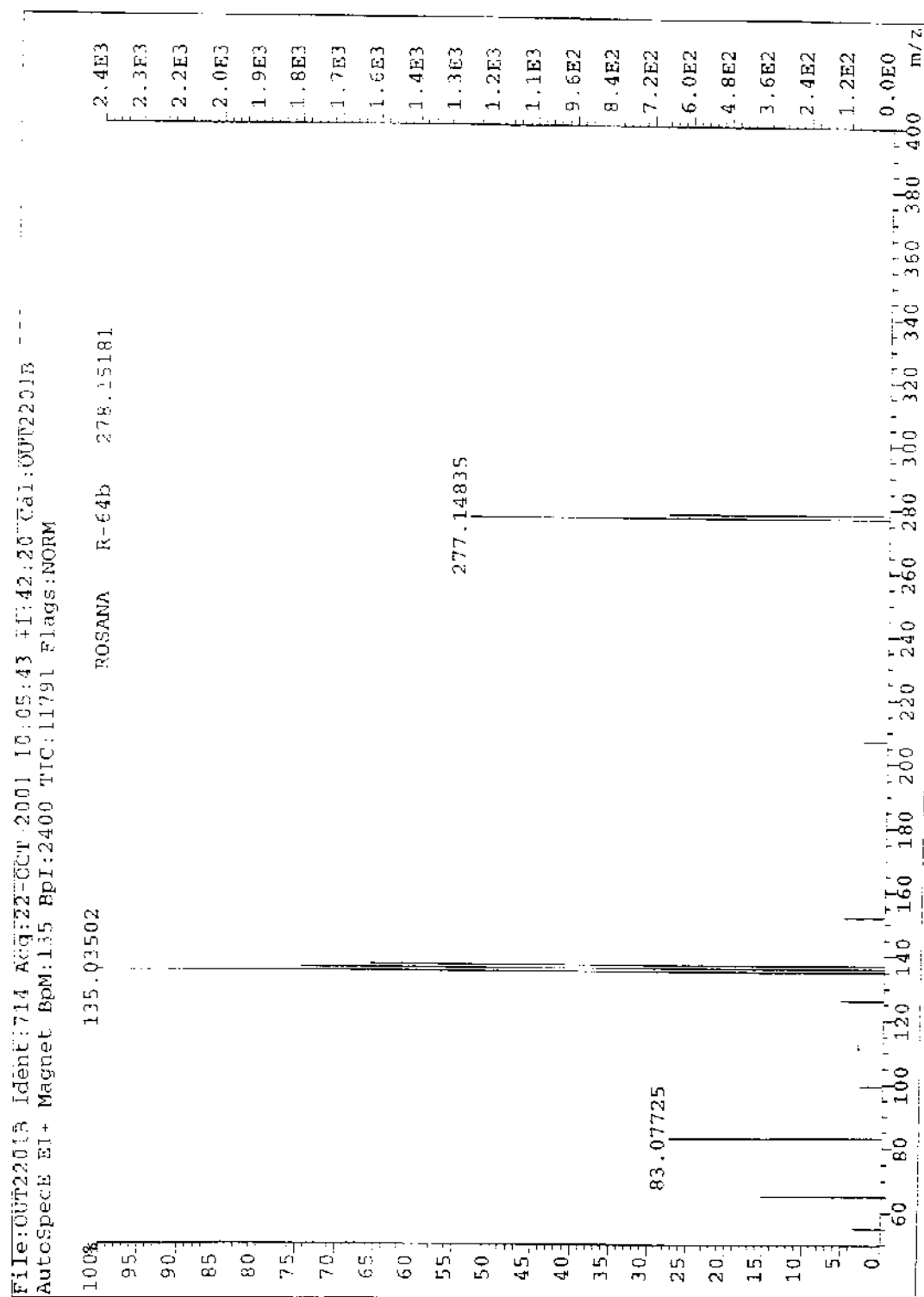
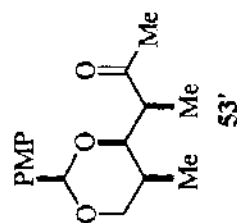
Anexo 98. Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **53**.

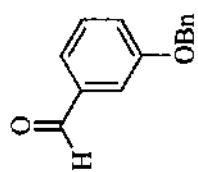
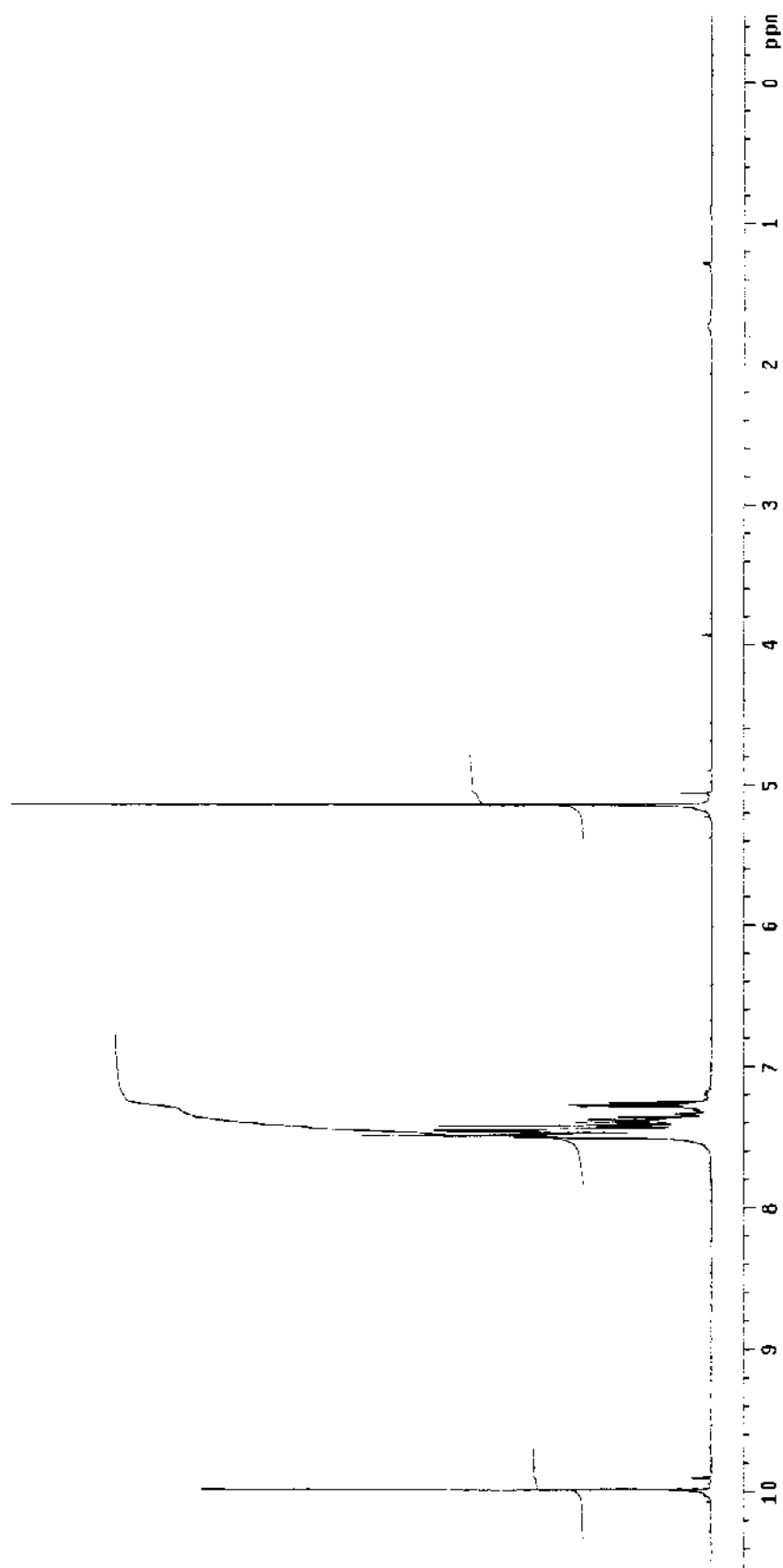


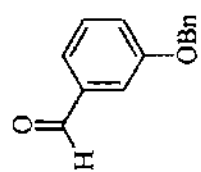
Anexo 99. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto 53'.



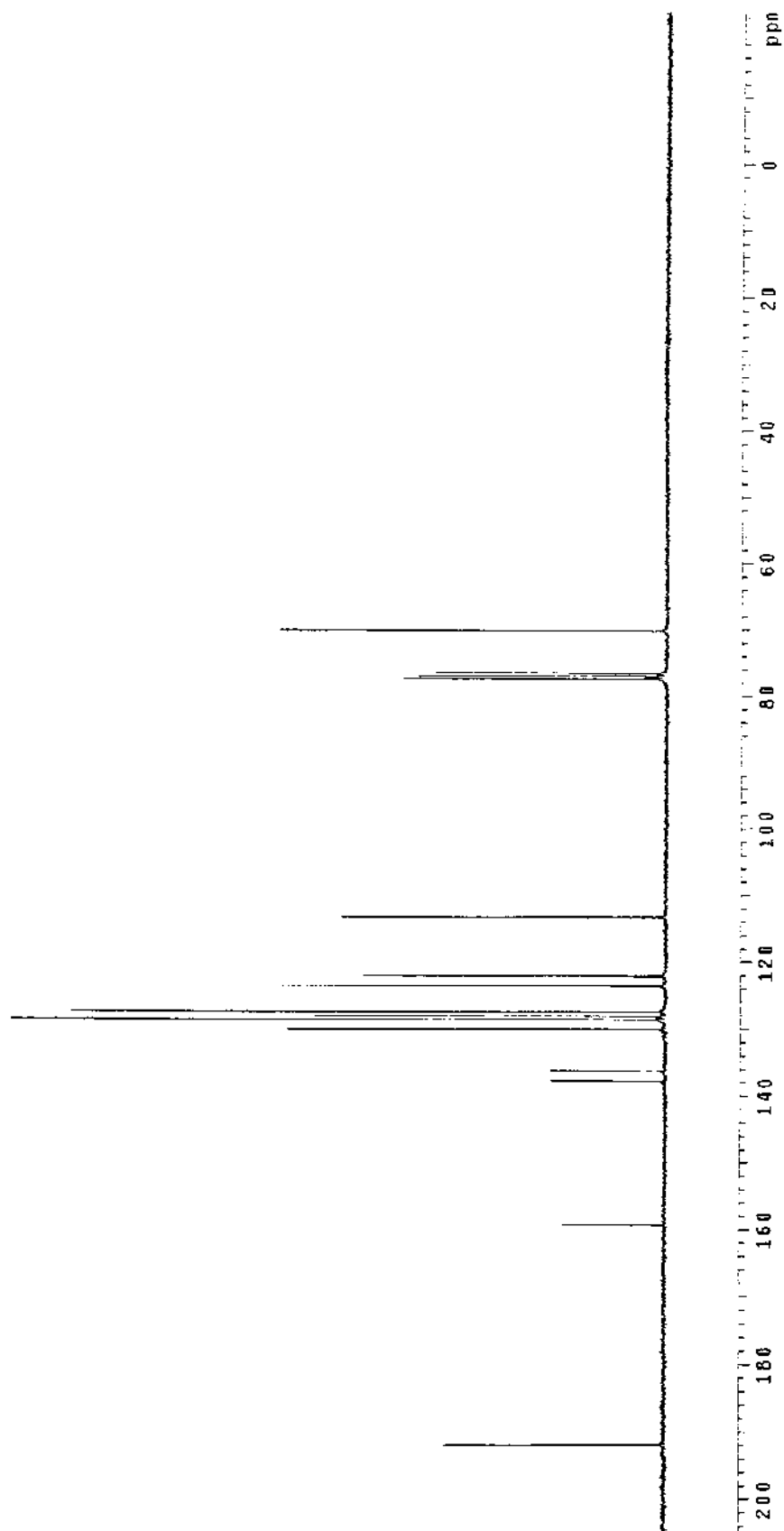
Anexo 100. Espectro de IV do composto 53'.

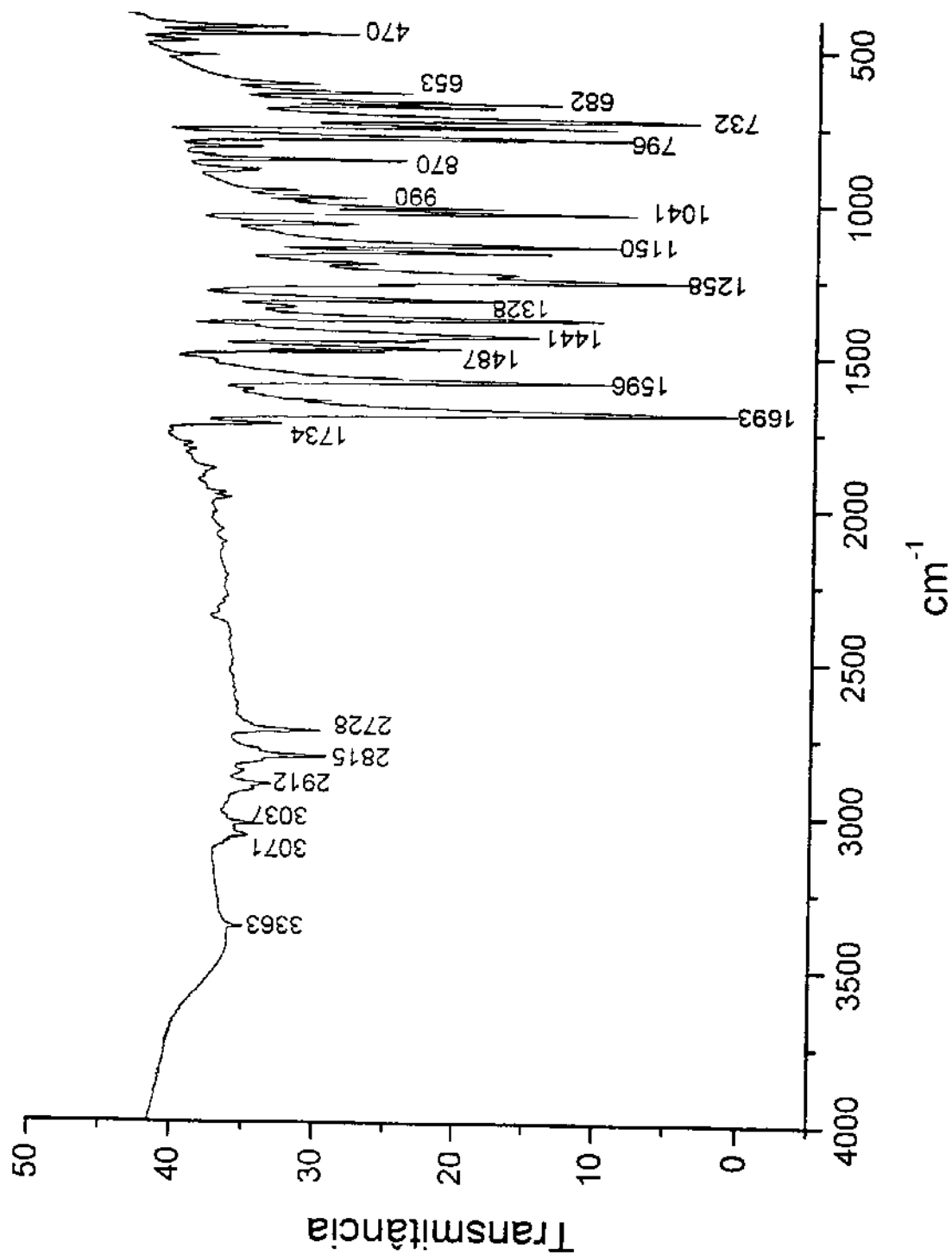
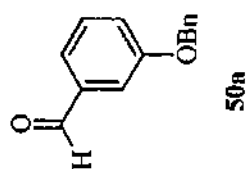


**50a****Anexo 102.** Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **50a**.

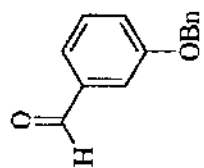


50a

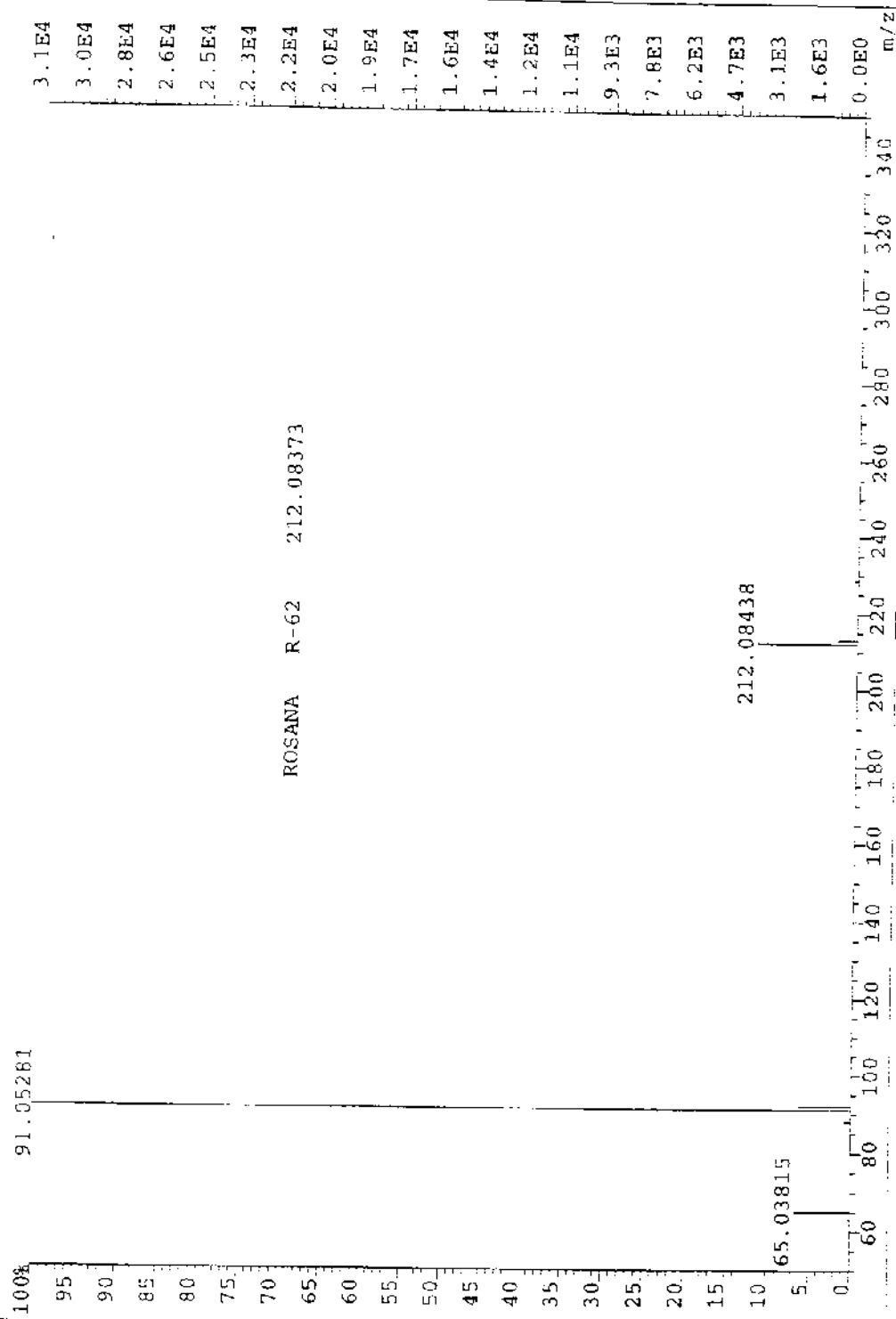
Anexo 103. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 50a.

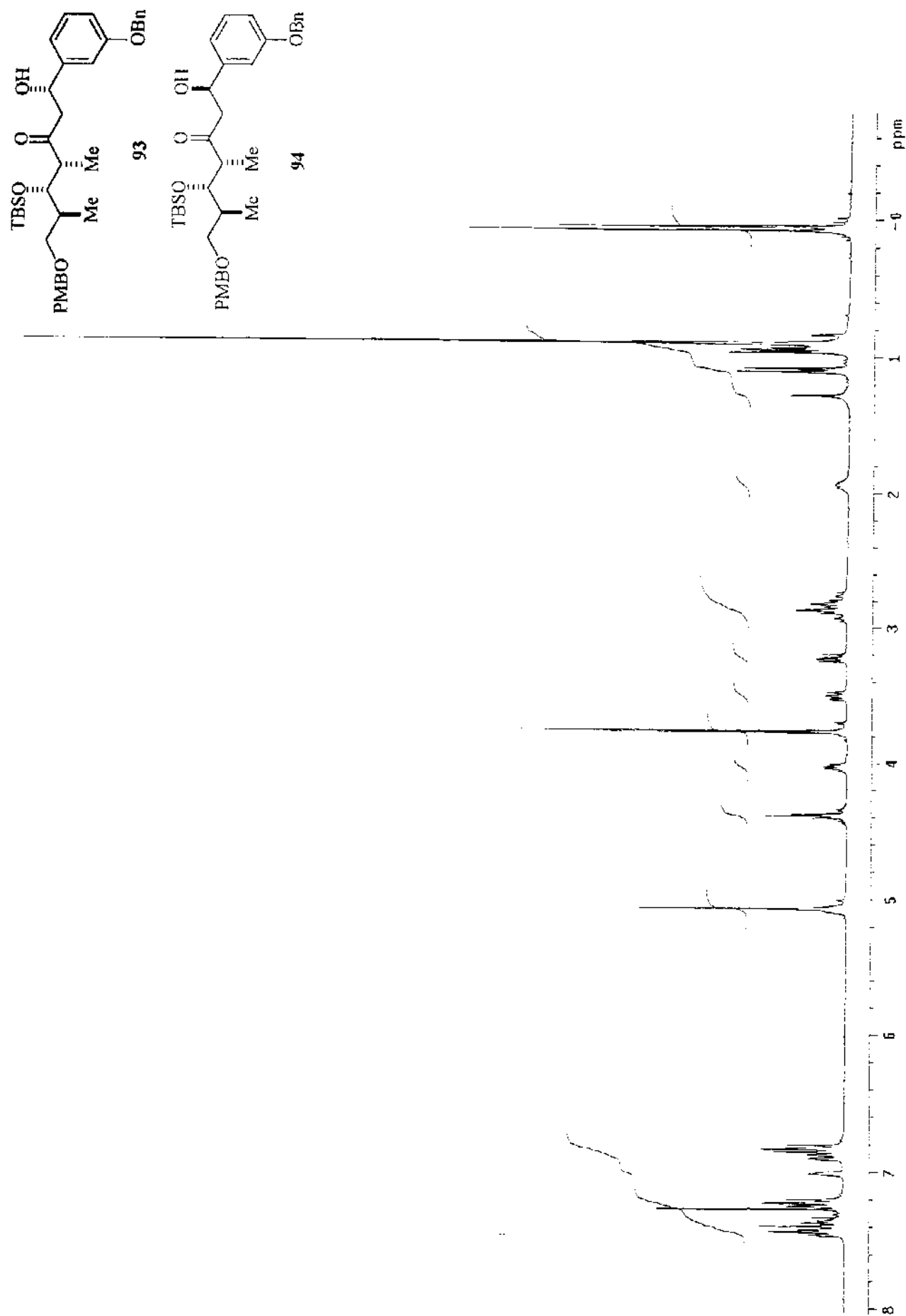


Anexo 104. Espectro de IV do composto 50a.

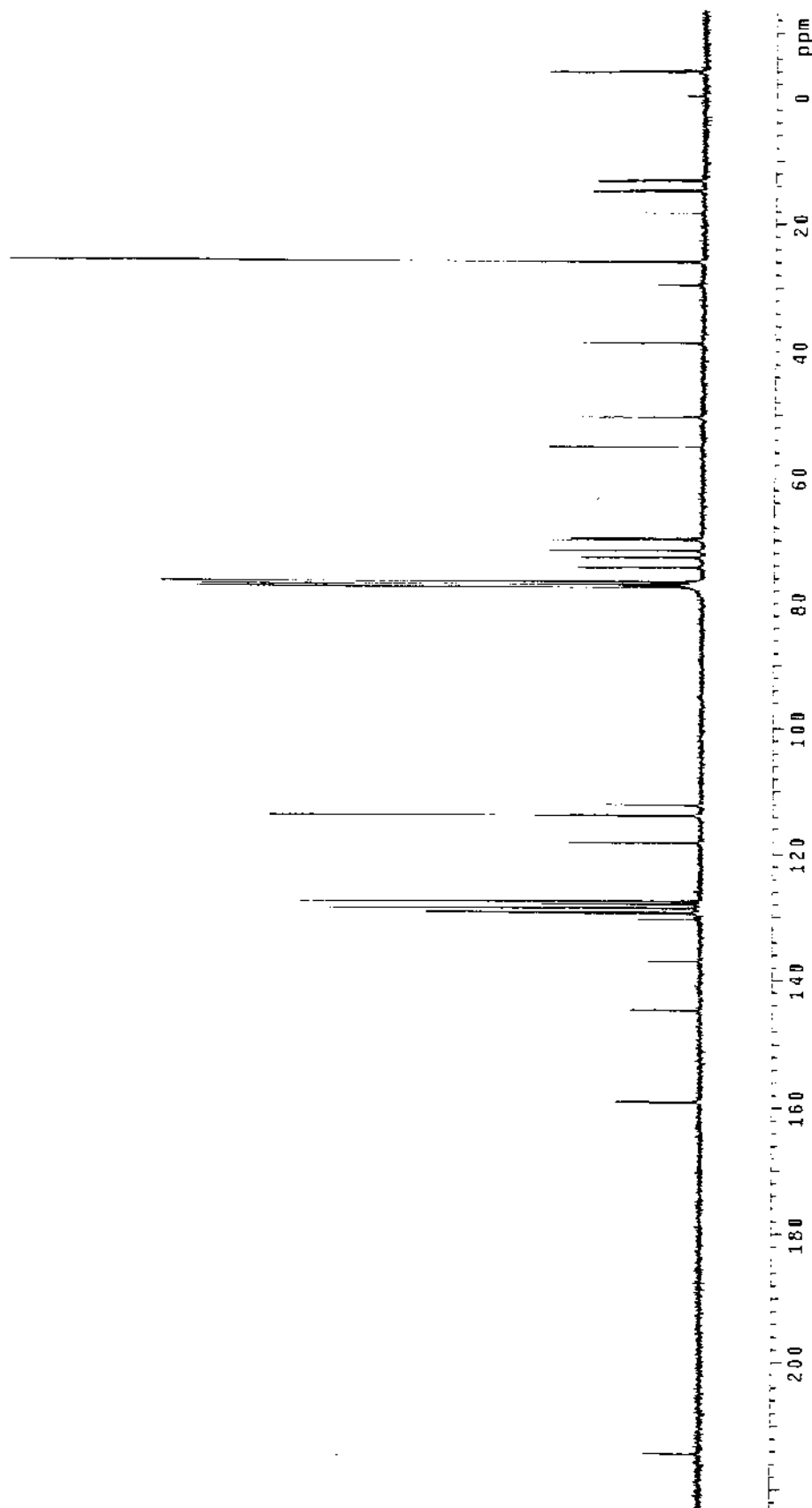
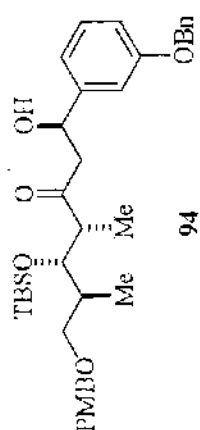
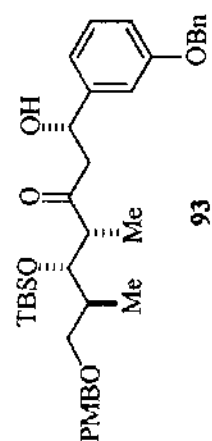


File:OUT2201B Ident:672 Acq:22-OCT-2001 10:05:43 F1:36119 Cal:OUT2201B
 AutoSpecE El+ Magnet Rm:91 Bp1:31152 TIC:40291 Flags:NORM

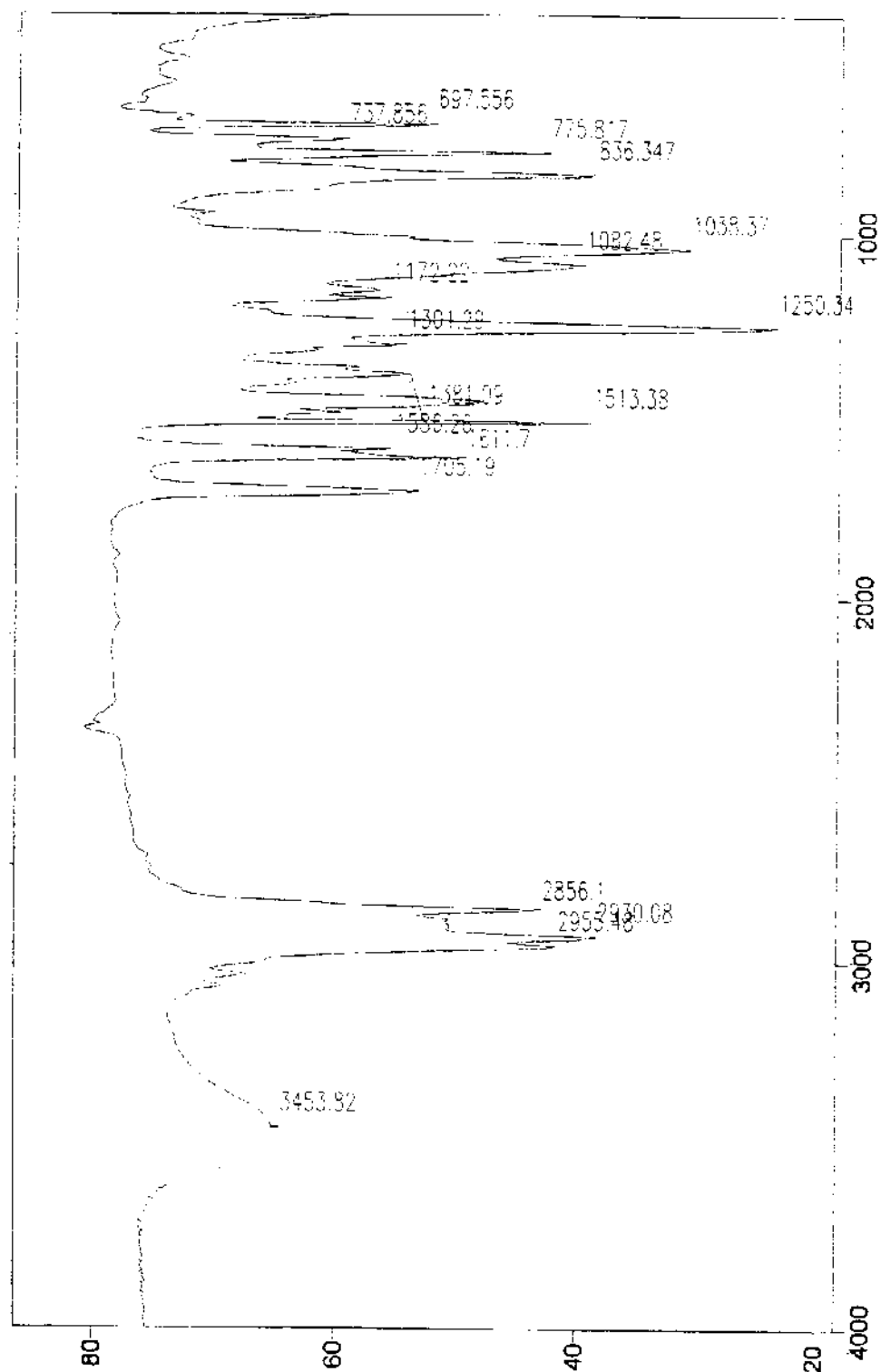
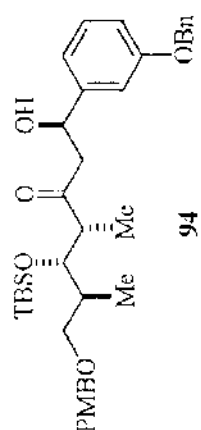
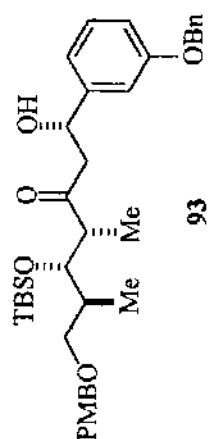




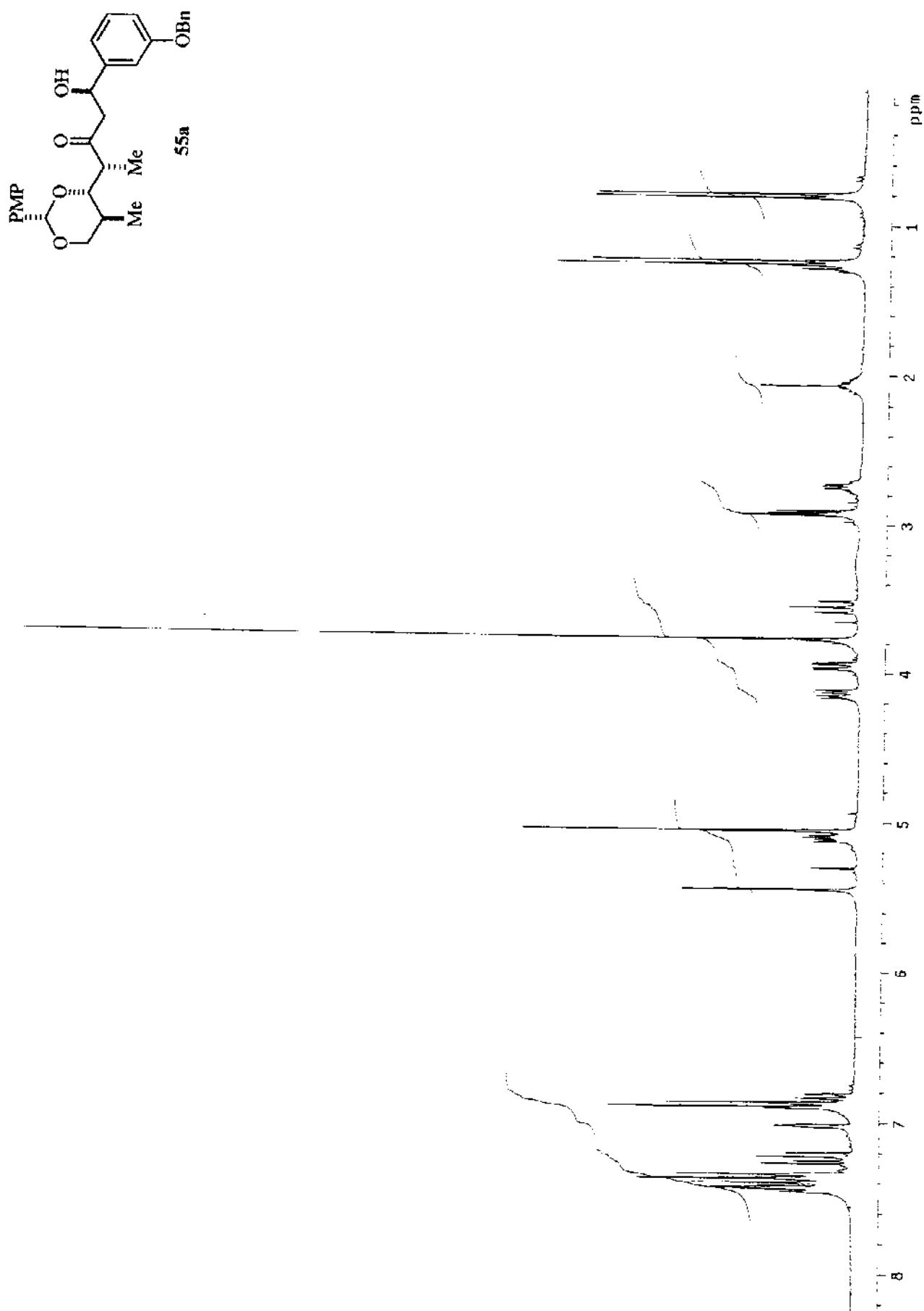
Anexo 106. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 93.



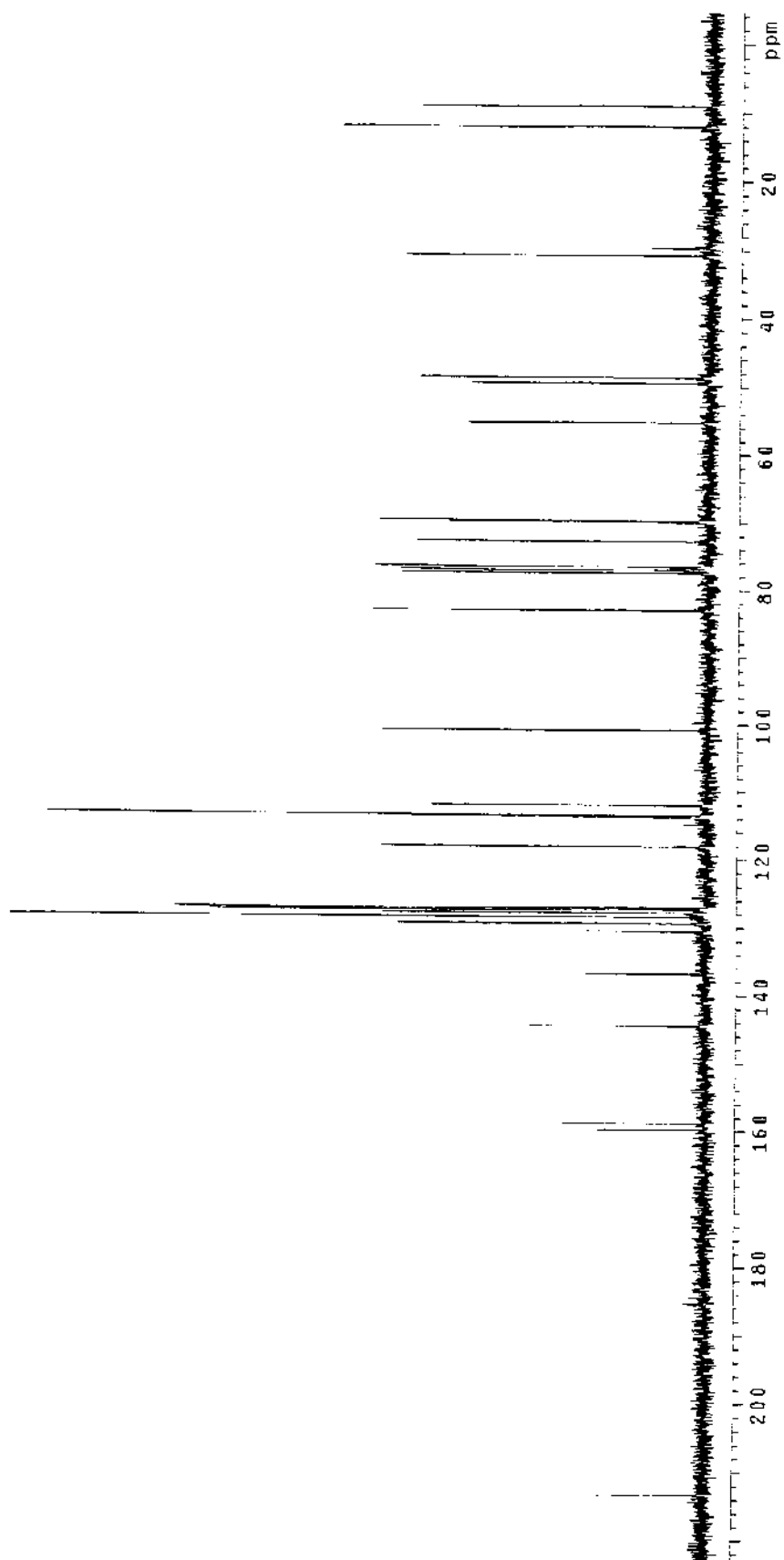
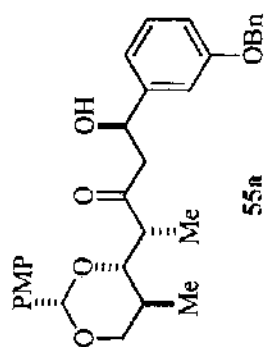
Anexo 107. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **93**.



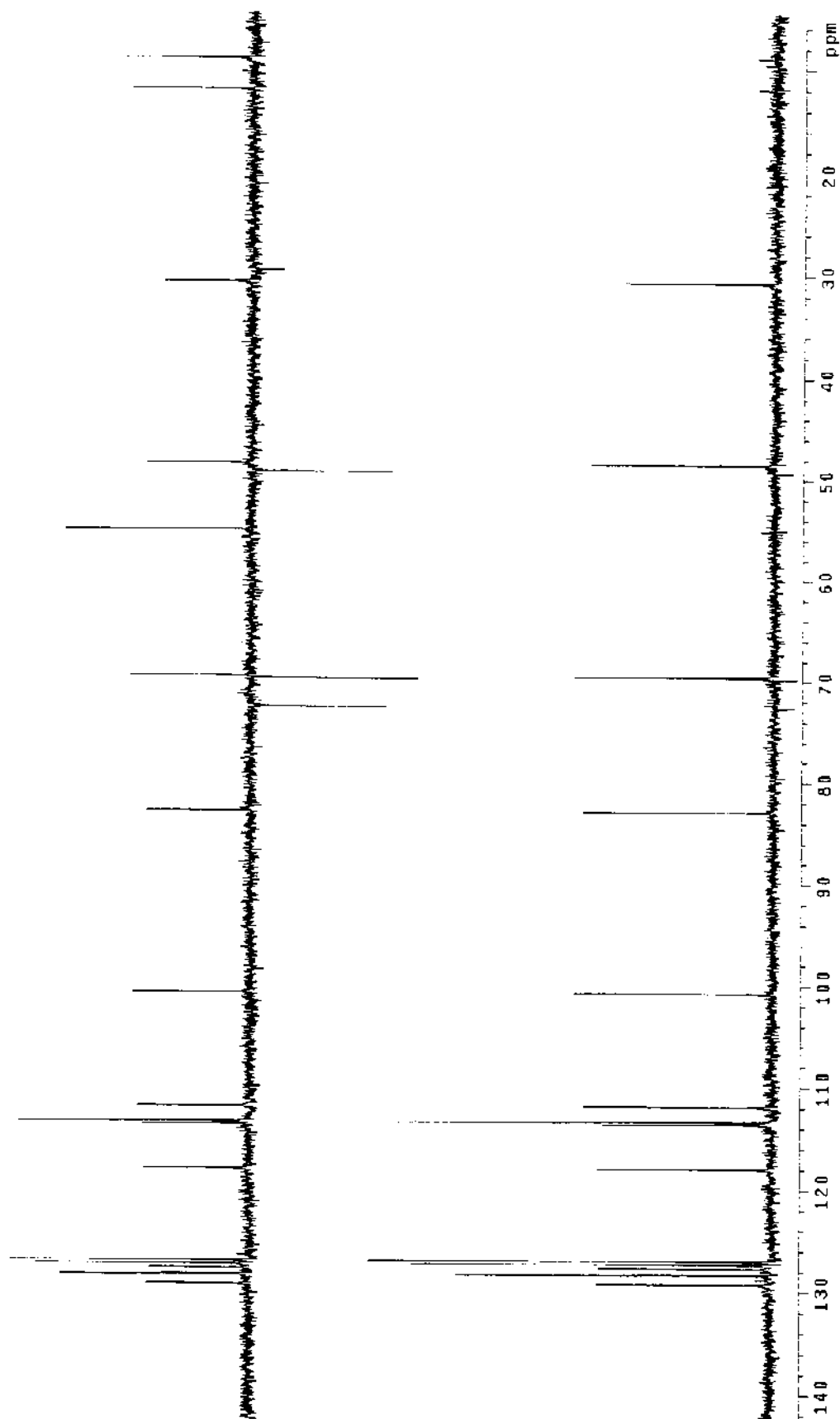
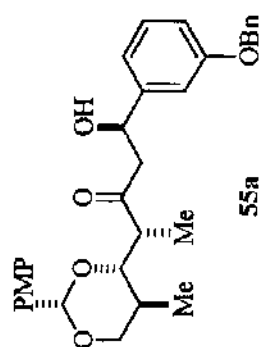
Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

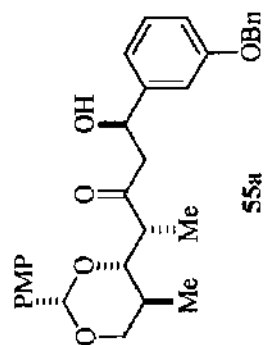


Anexo 110. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **55a**.

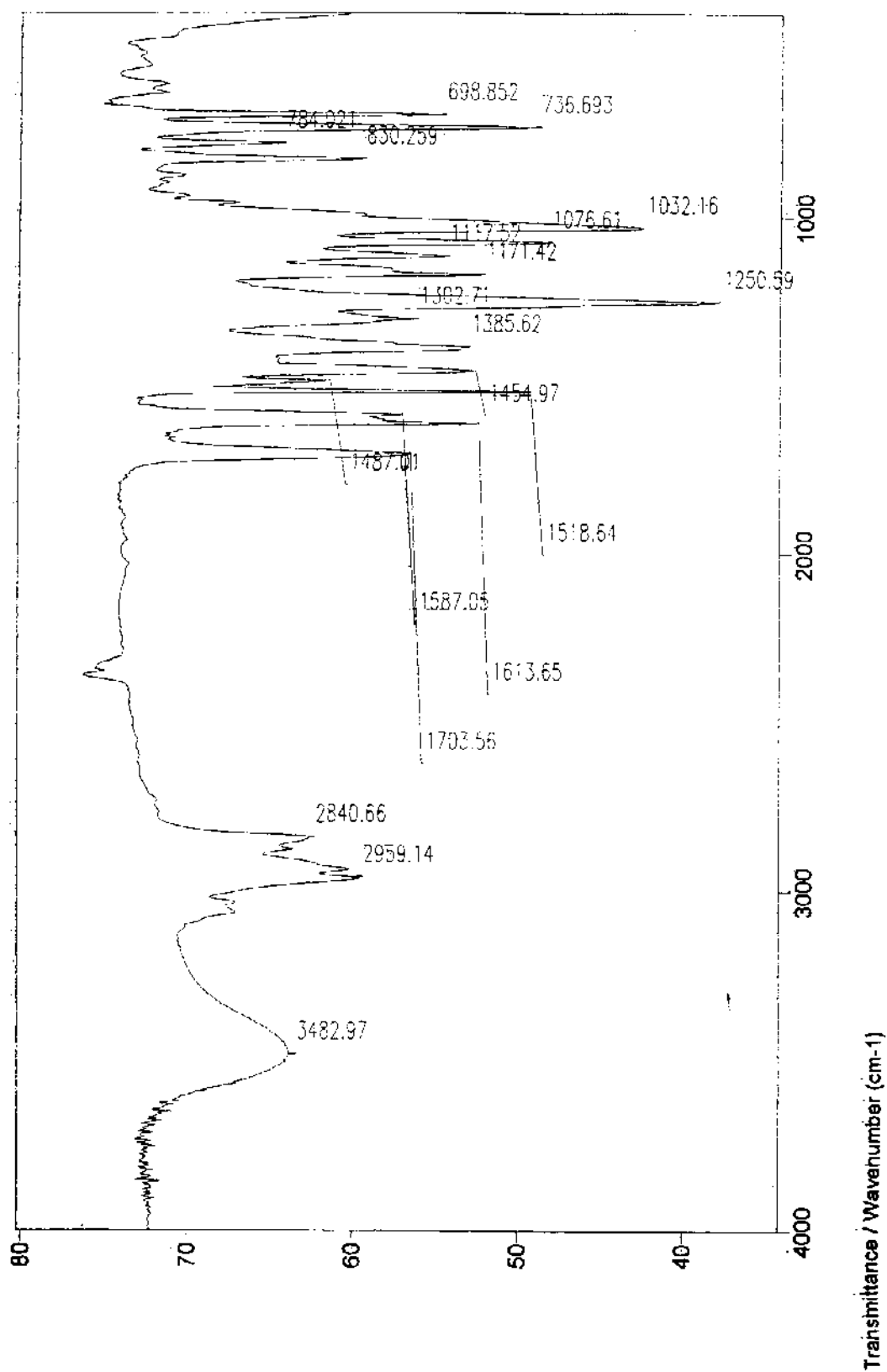


Anexo 111. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 55a.

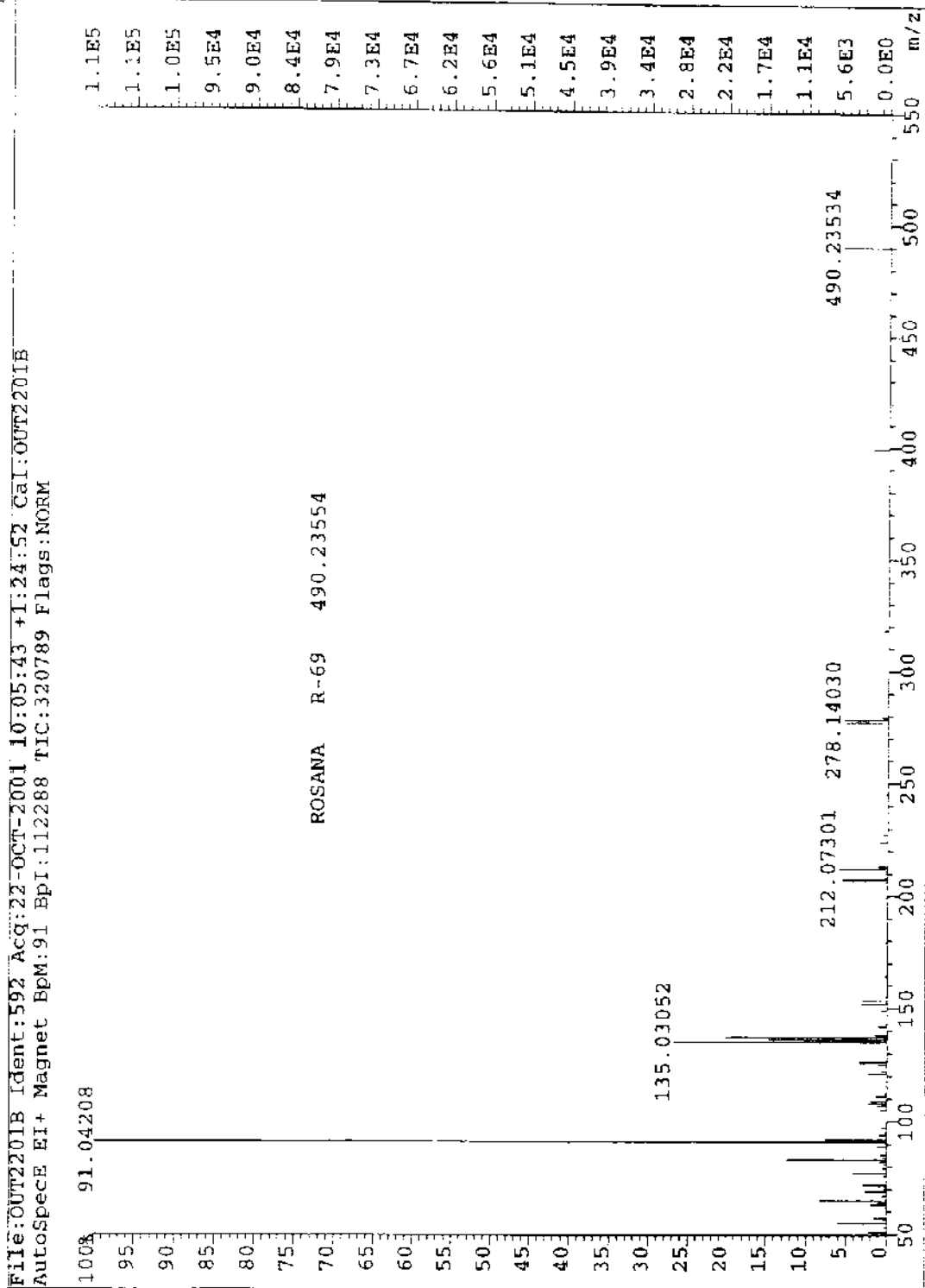
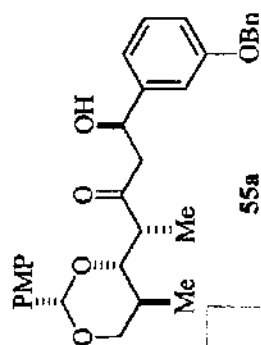
Anexo 112. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto 55a.

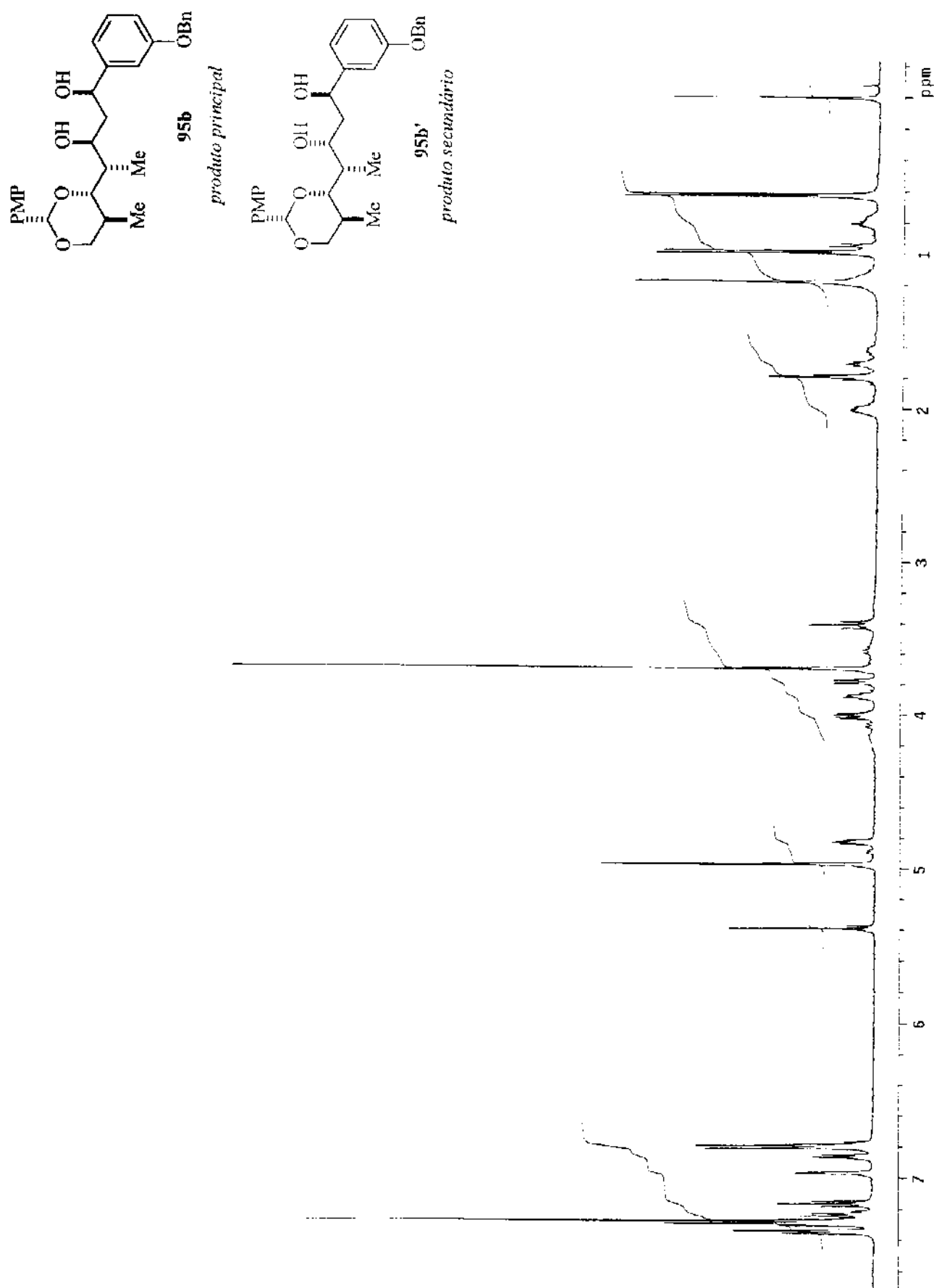


55a

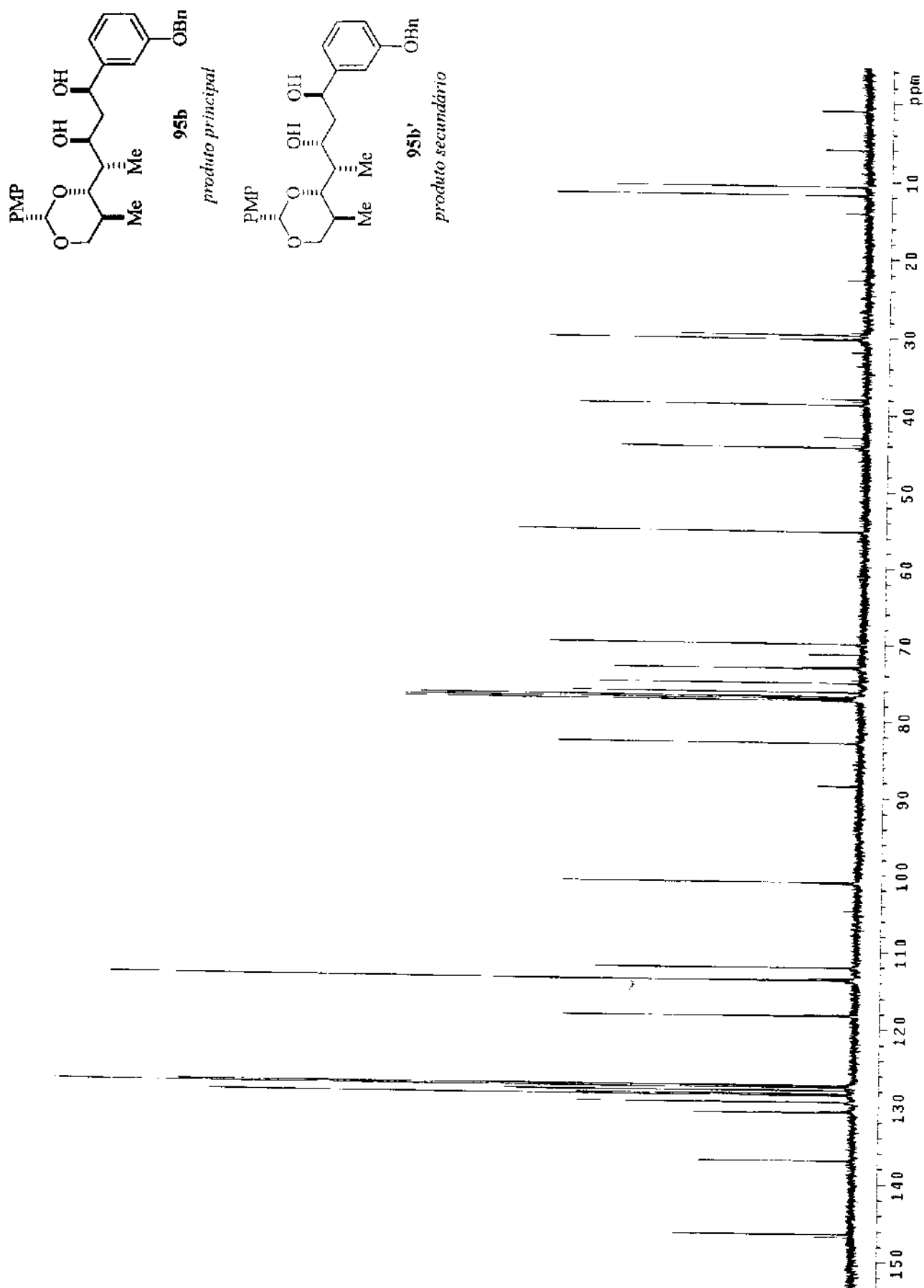


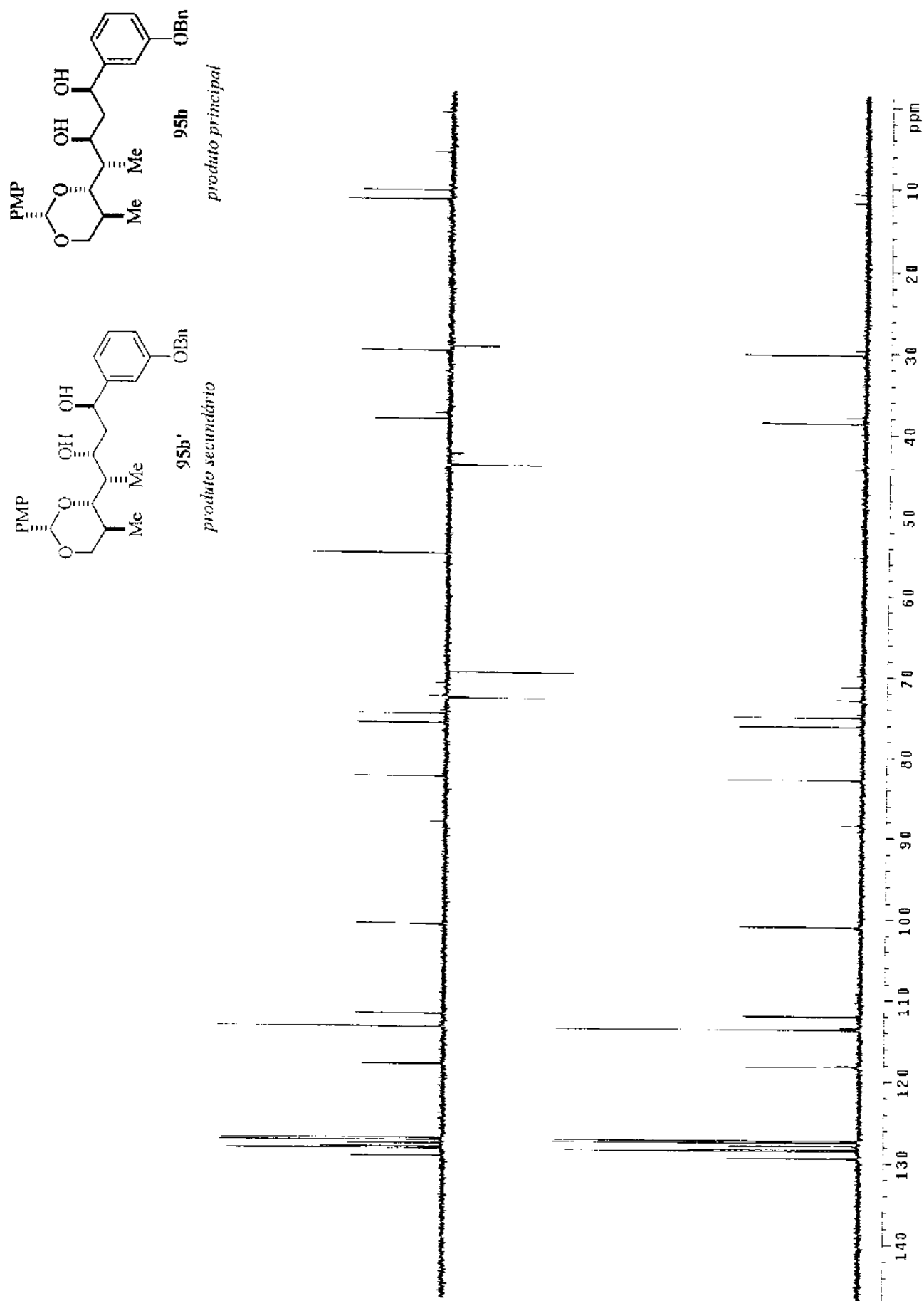
Anexo 113. Espectro de IV do composto 55a.

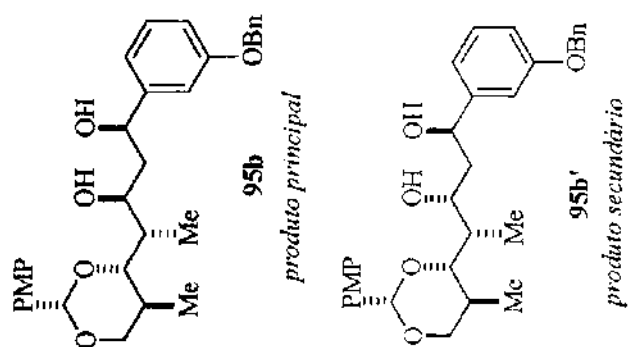
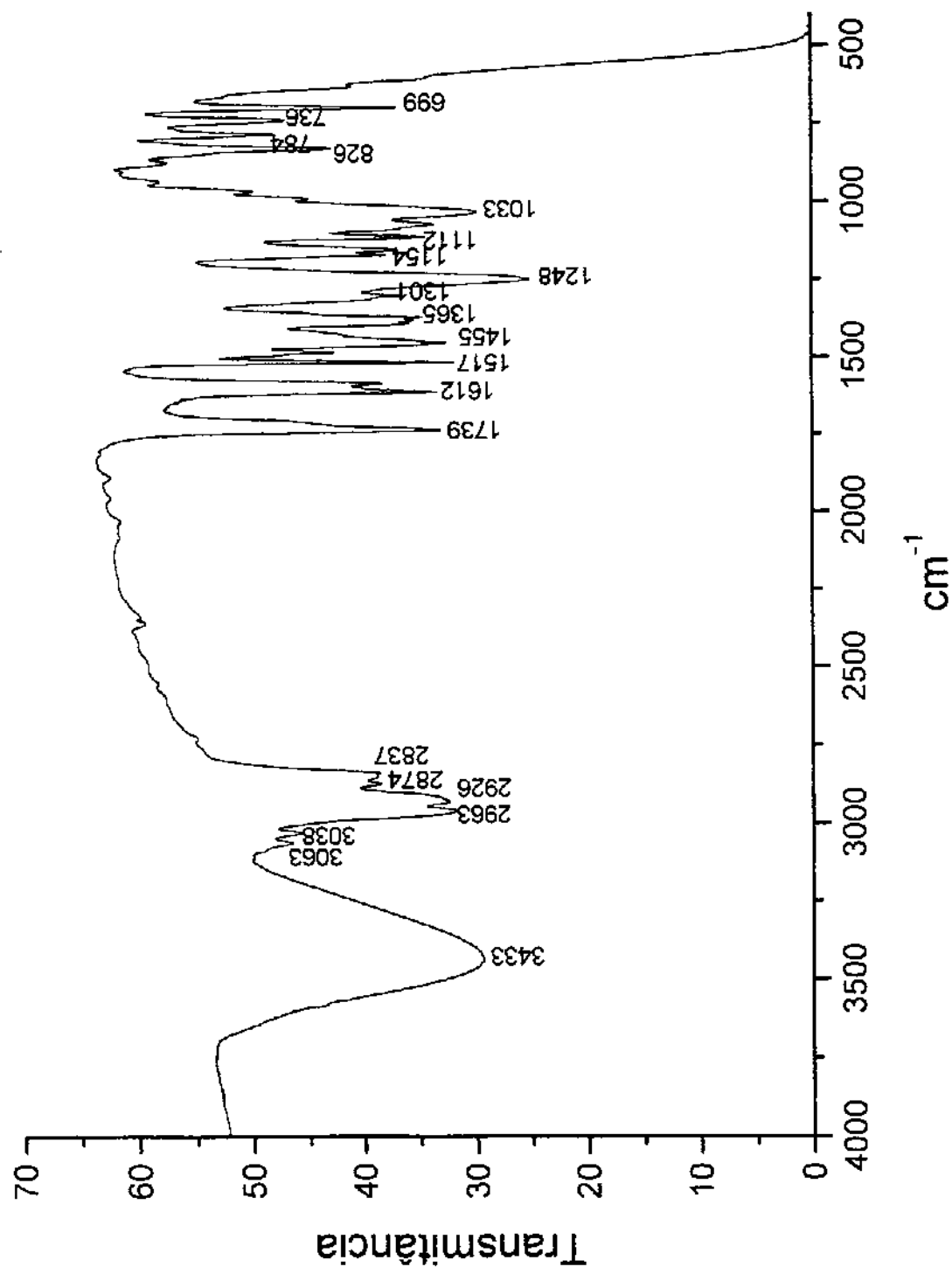




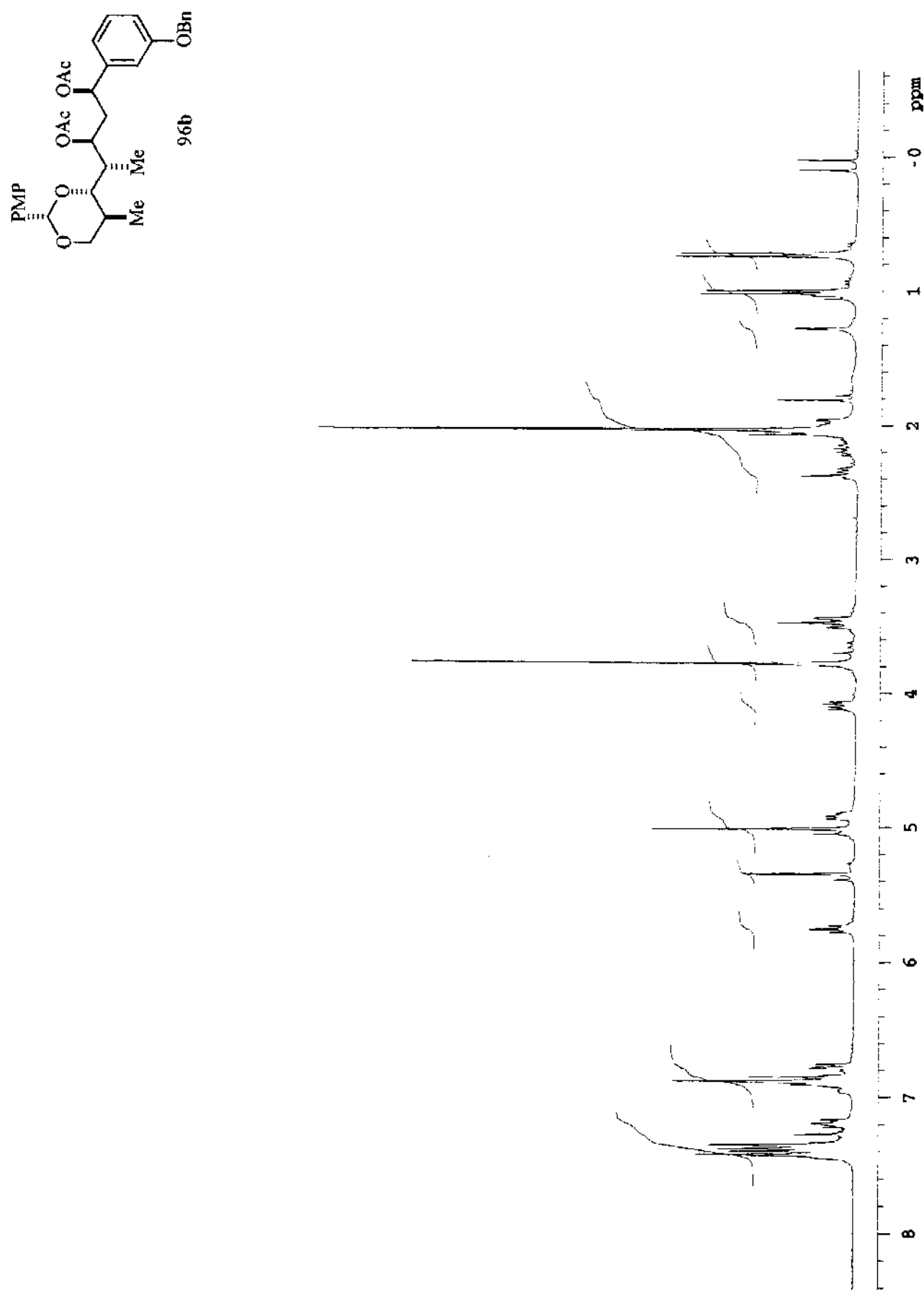
Anexo 115. Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **95b**.

Anexo 116. Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **95b**.

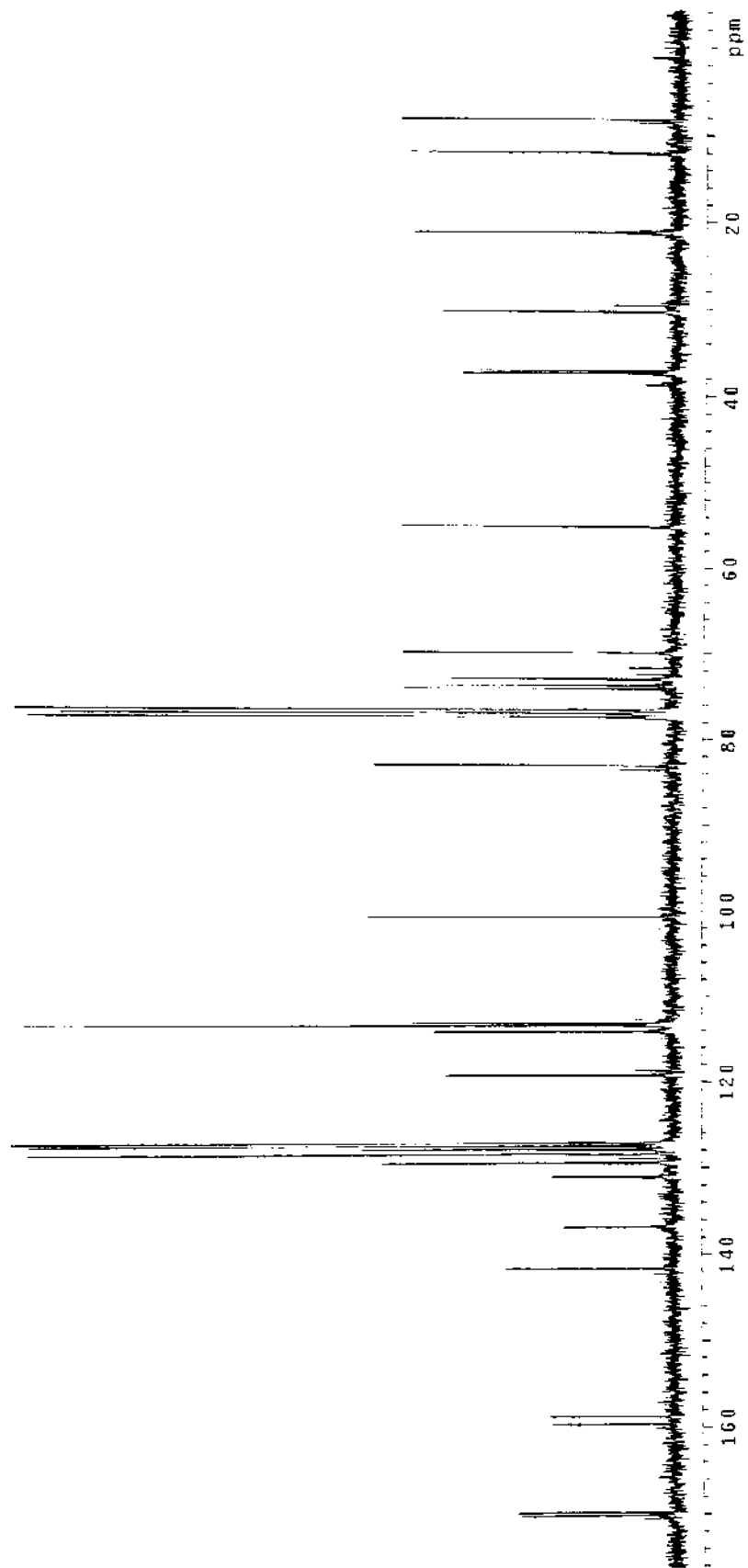
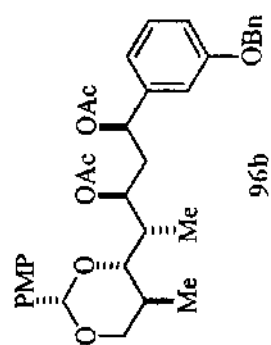
Anexo 117. DEPT 135°, 90° (125 MHz, CDCl₃) do composto 95b.



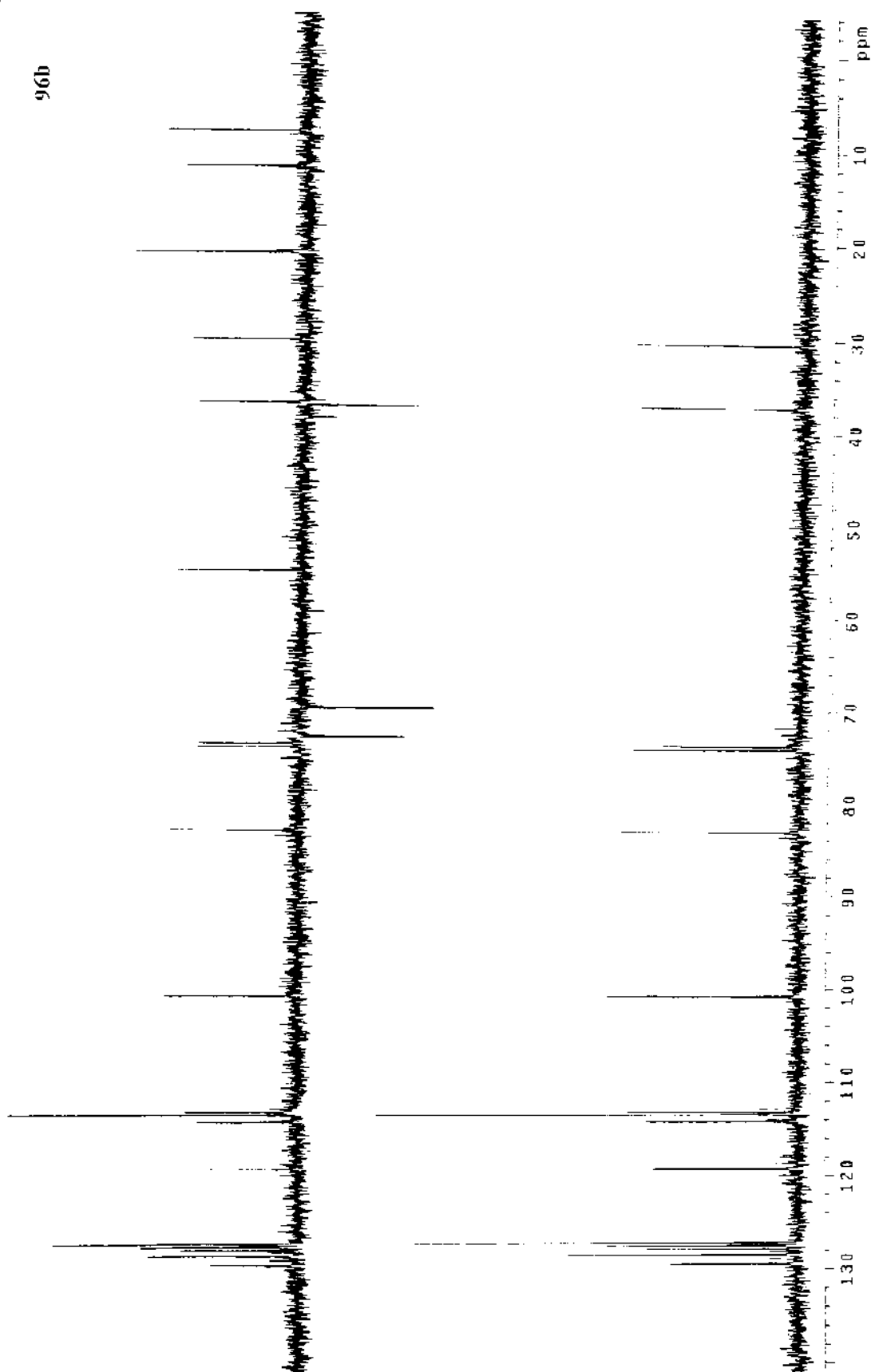
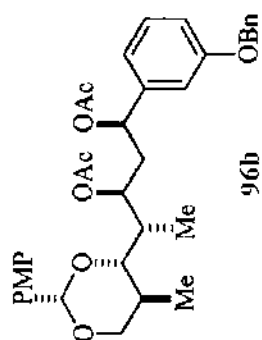
Anexo 118. Espectro de IV do composto **95b**.



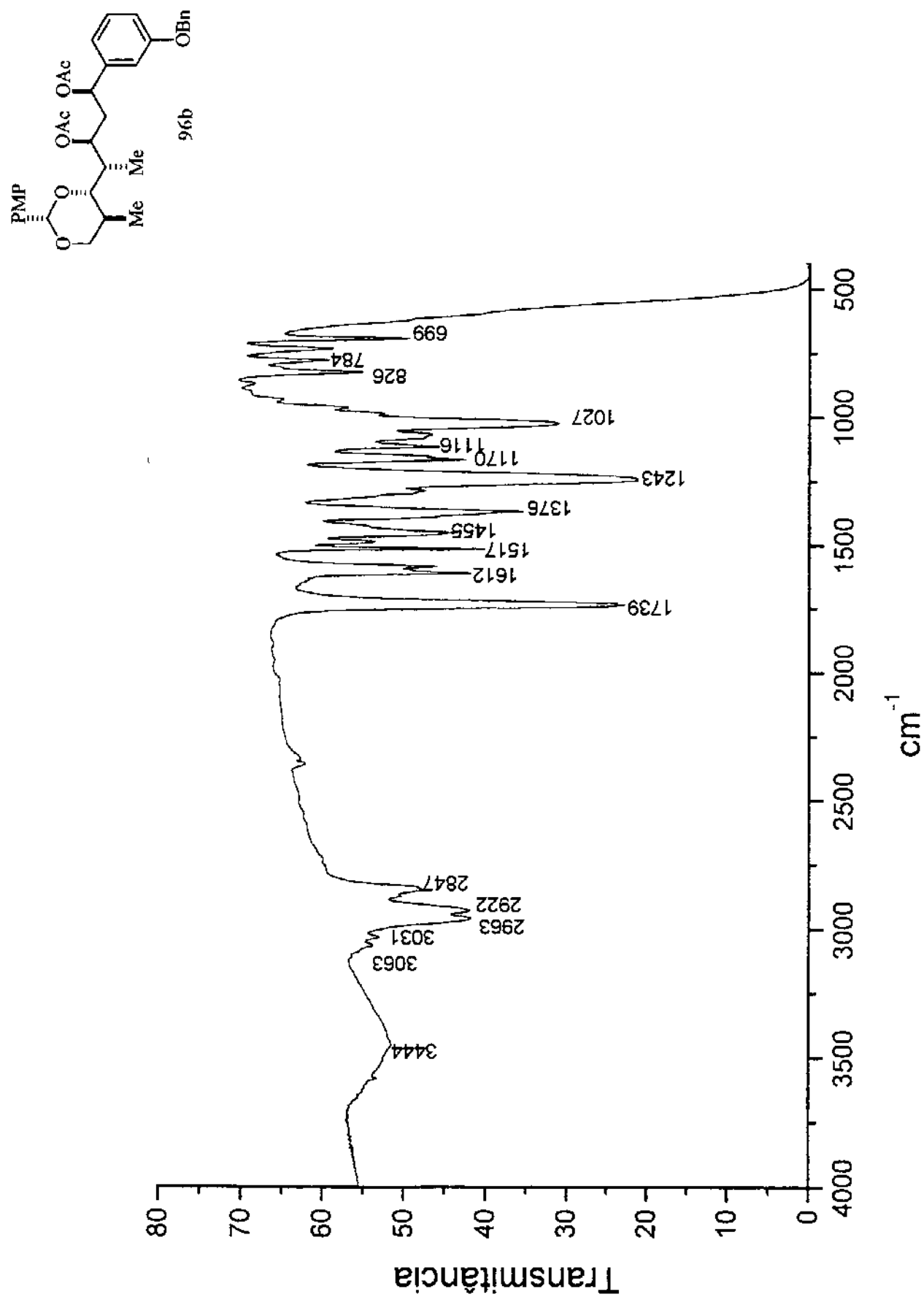
Anexo 119. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **96b**.



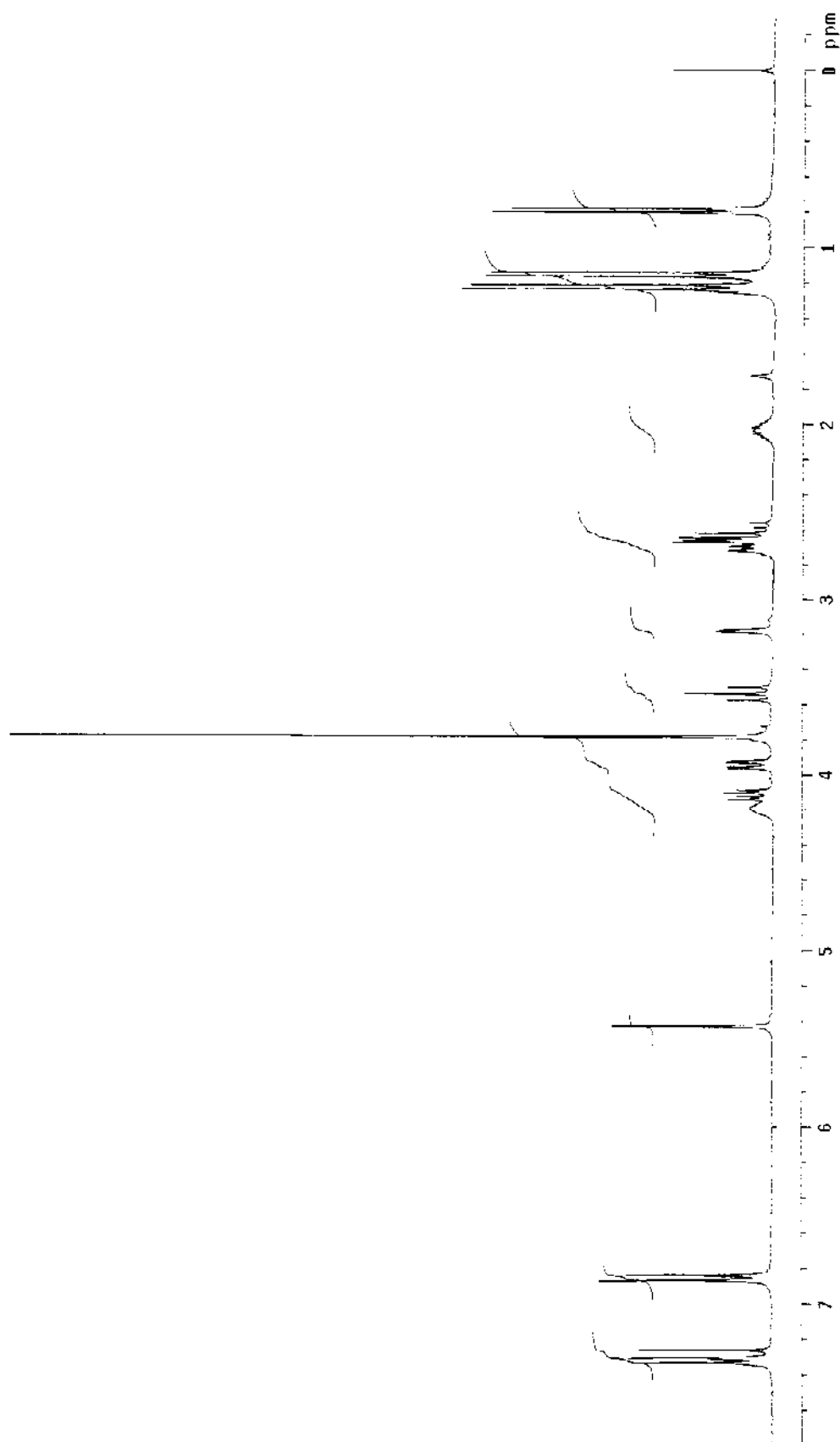
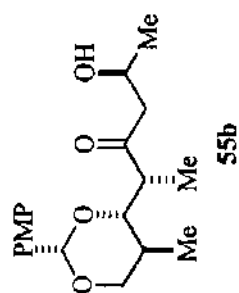
Anexo 120. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 96b.



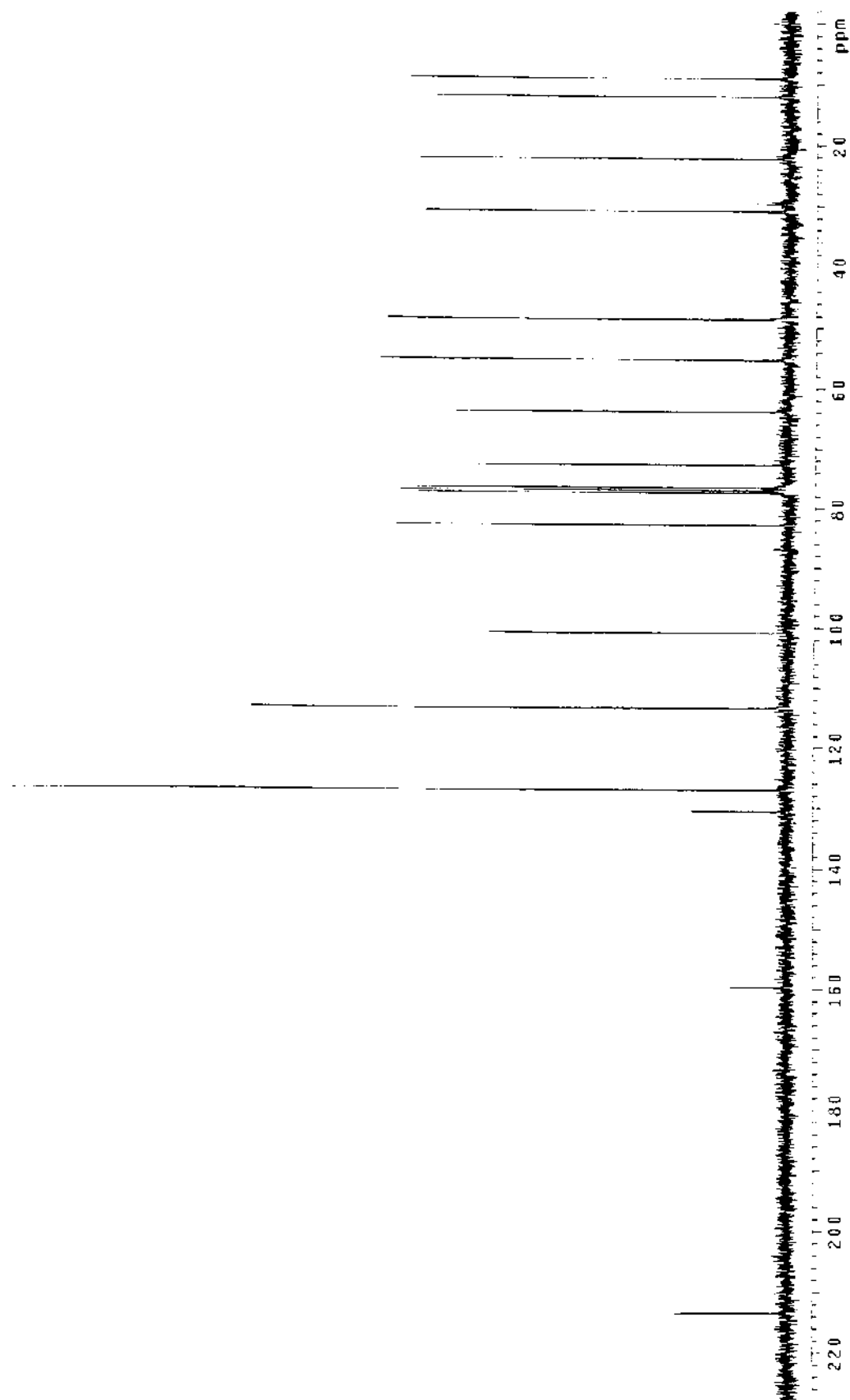
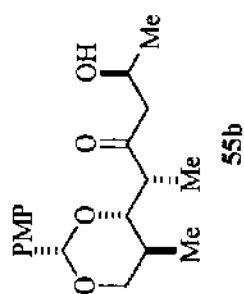
Anexo 121. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto 96b.



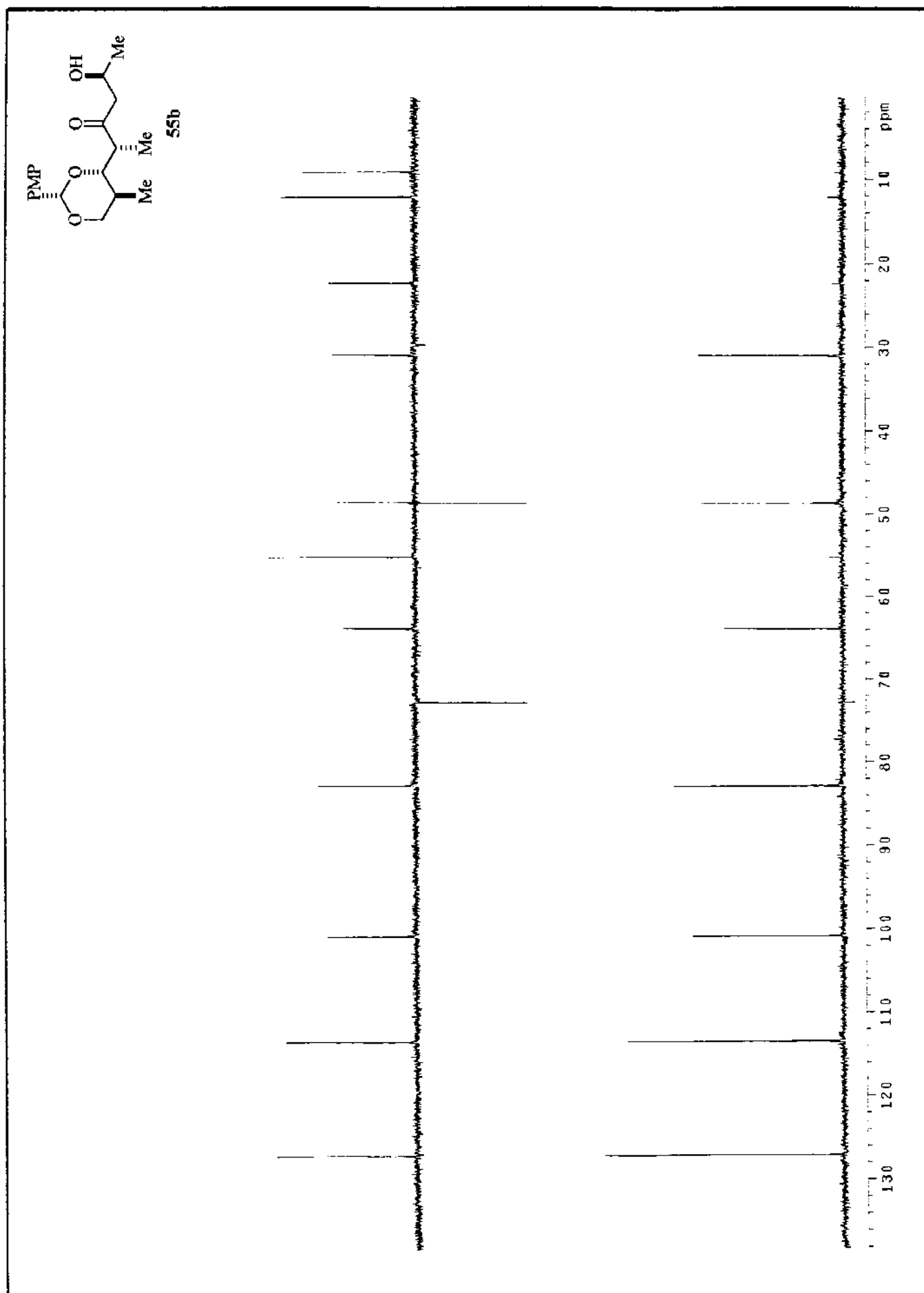
Anexo 122. Espectro de IV do composto 96b.

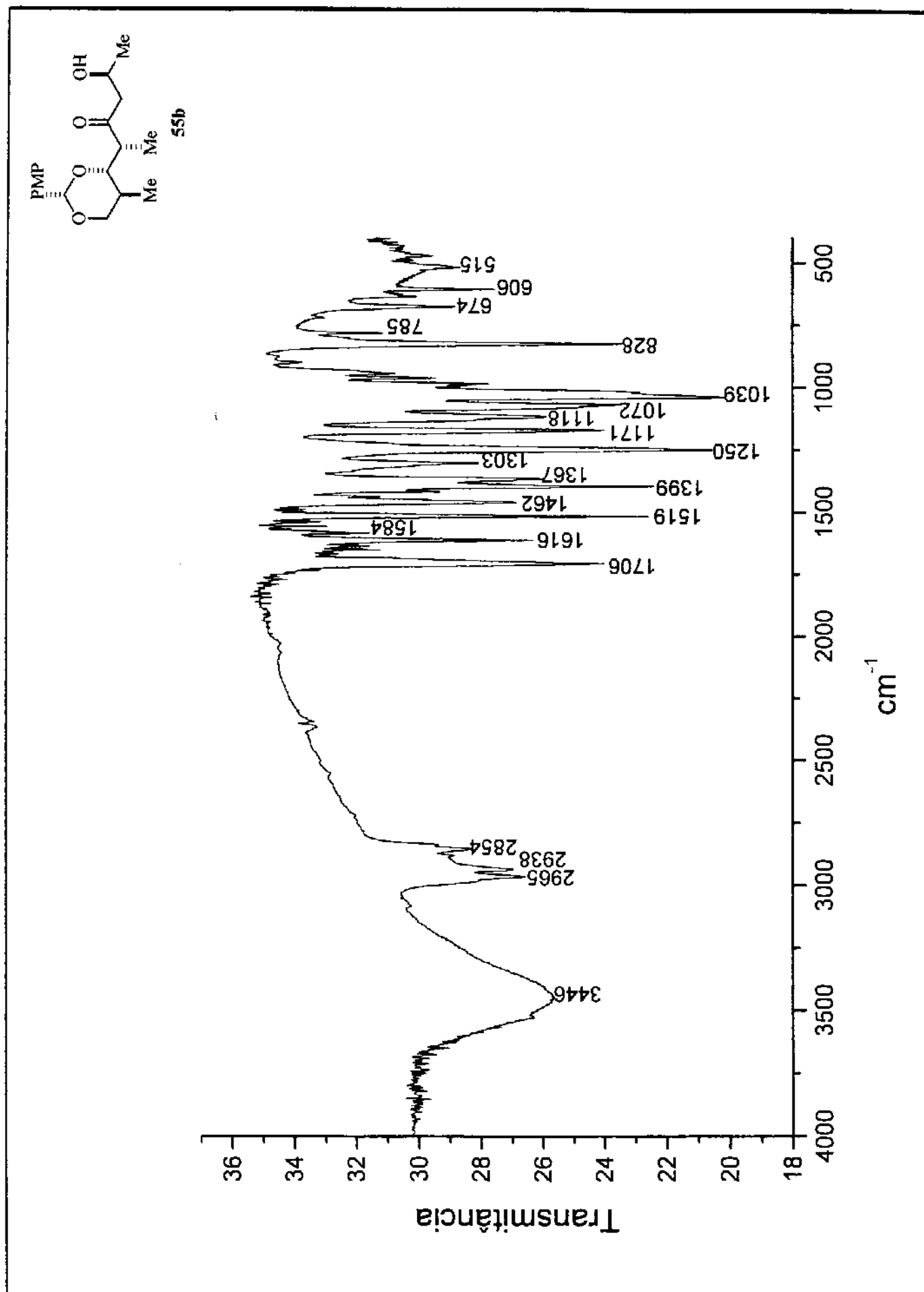


Anexo 124. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **55b**.

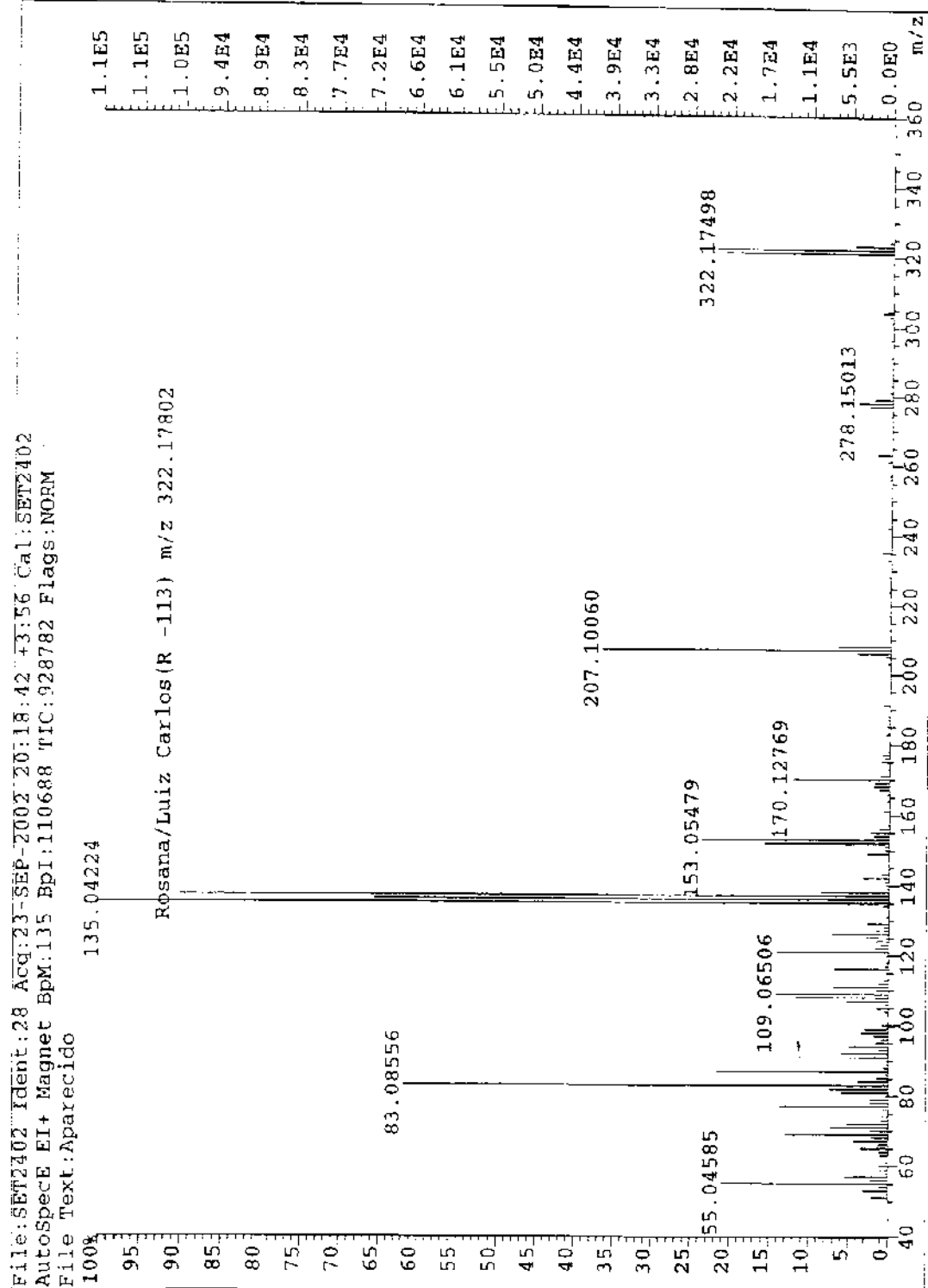
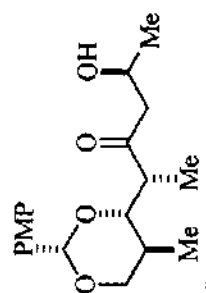


Anexo 125. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 55b.

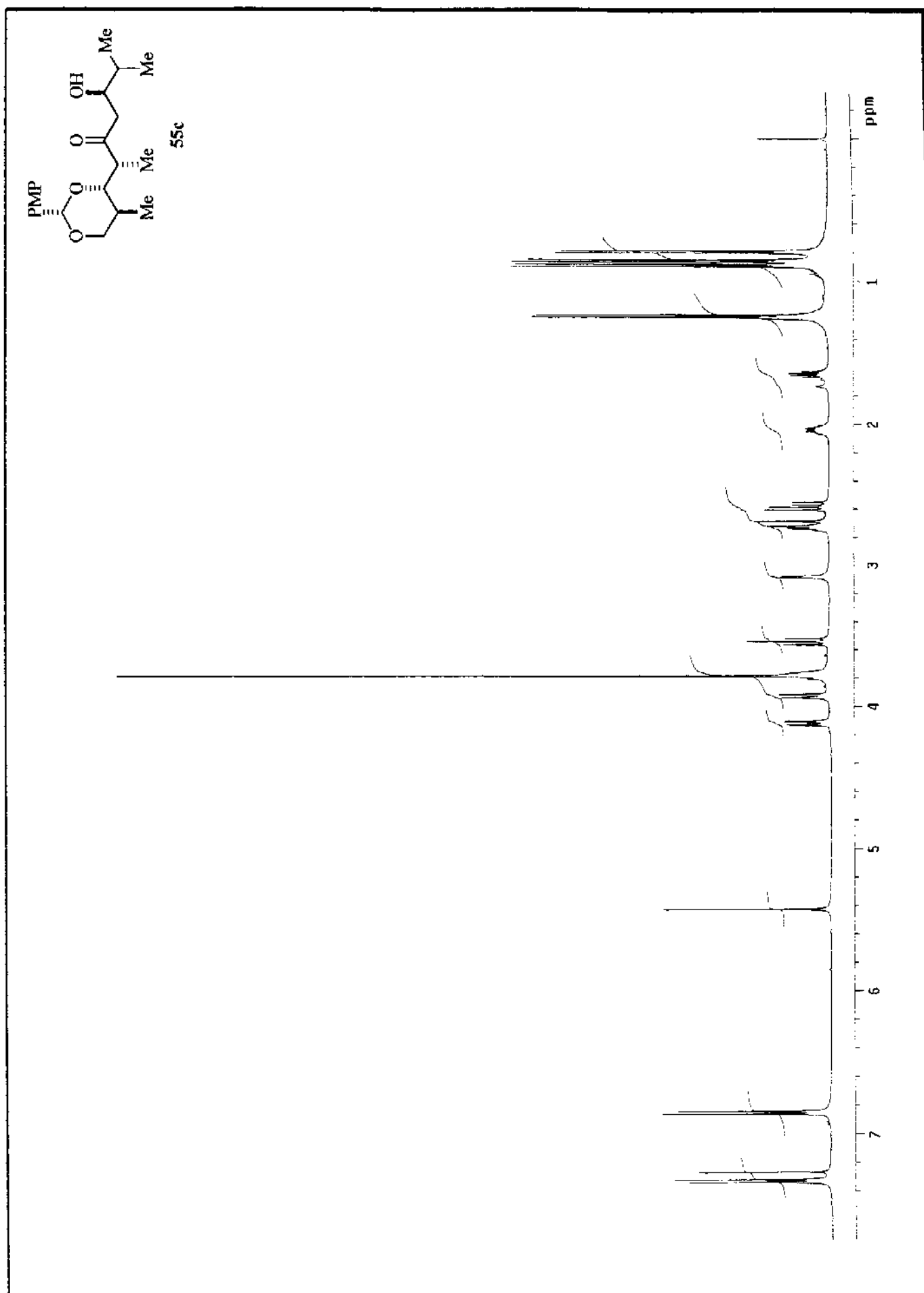
Anexo 126. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto **55b**.

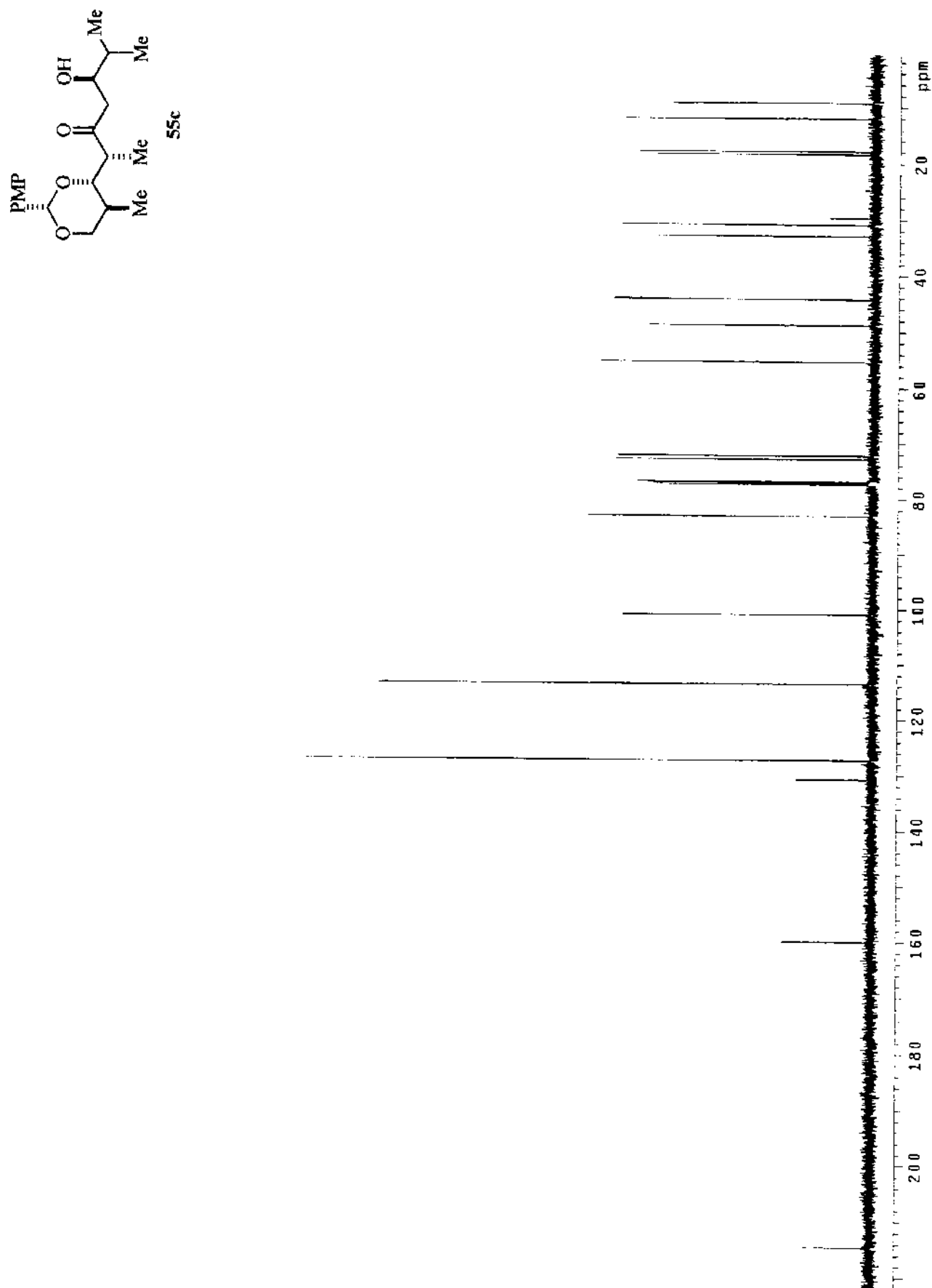


Anexo 127. Espectro de IV do composto 55b.

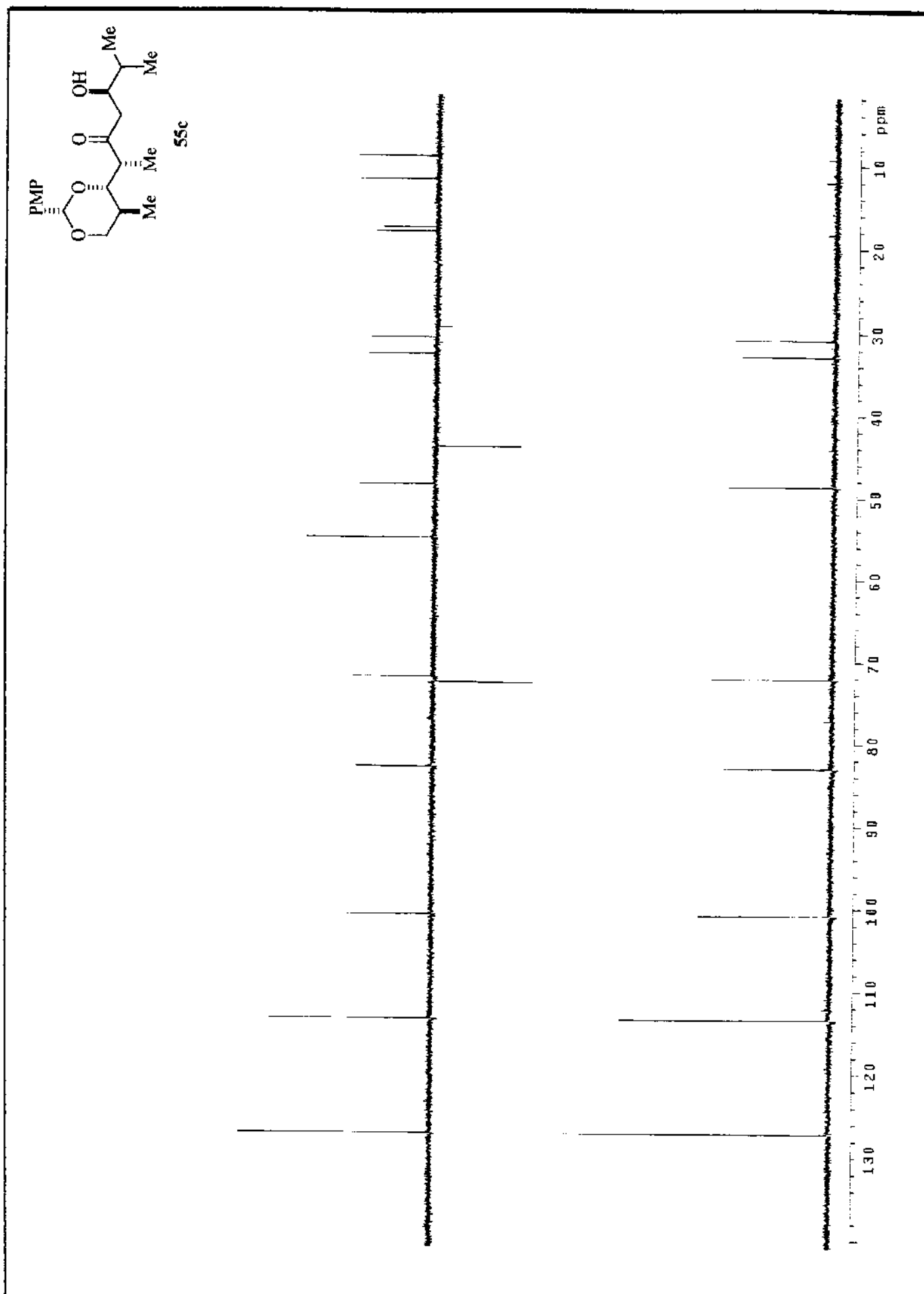


Anexo 128. Espectro de Massa de Alta Resolução do composto 55b.

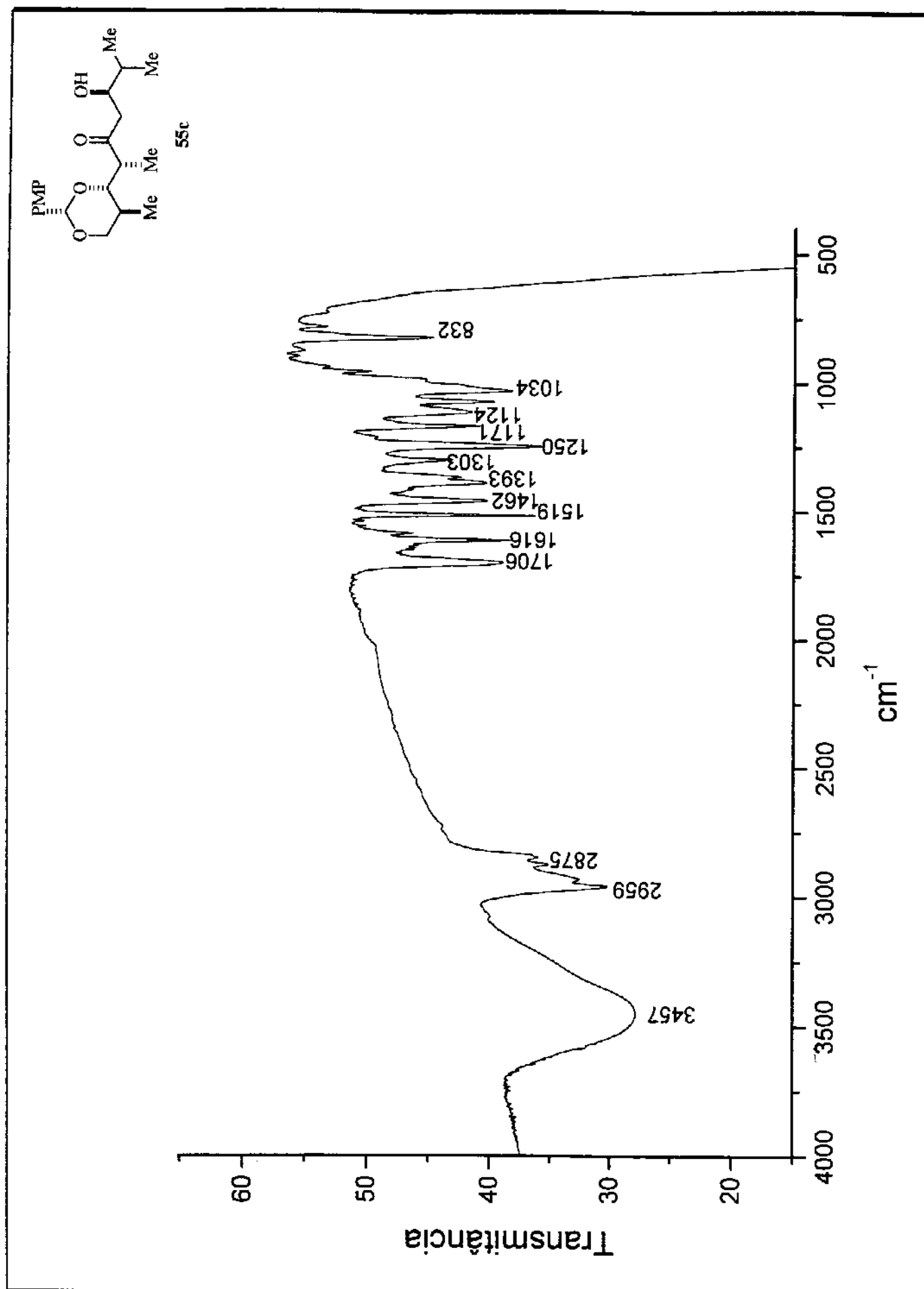
Anexo 129. Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **55c**.

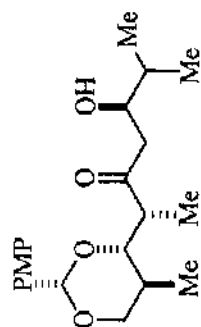


Anexo 130. Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **55c**.



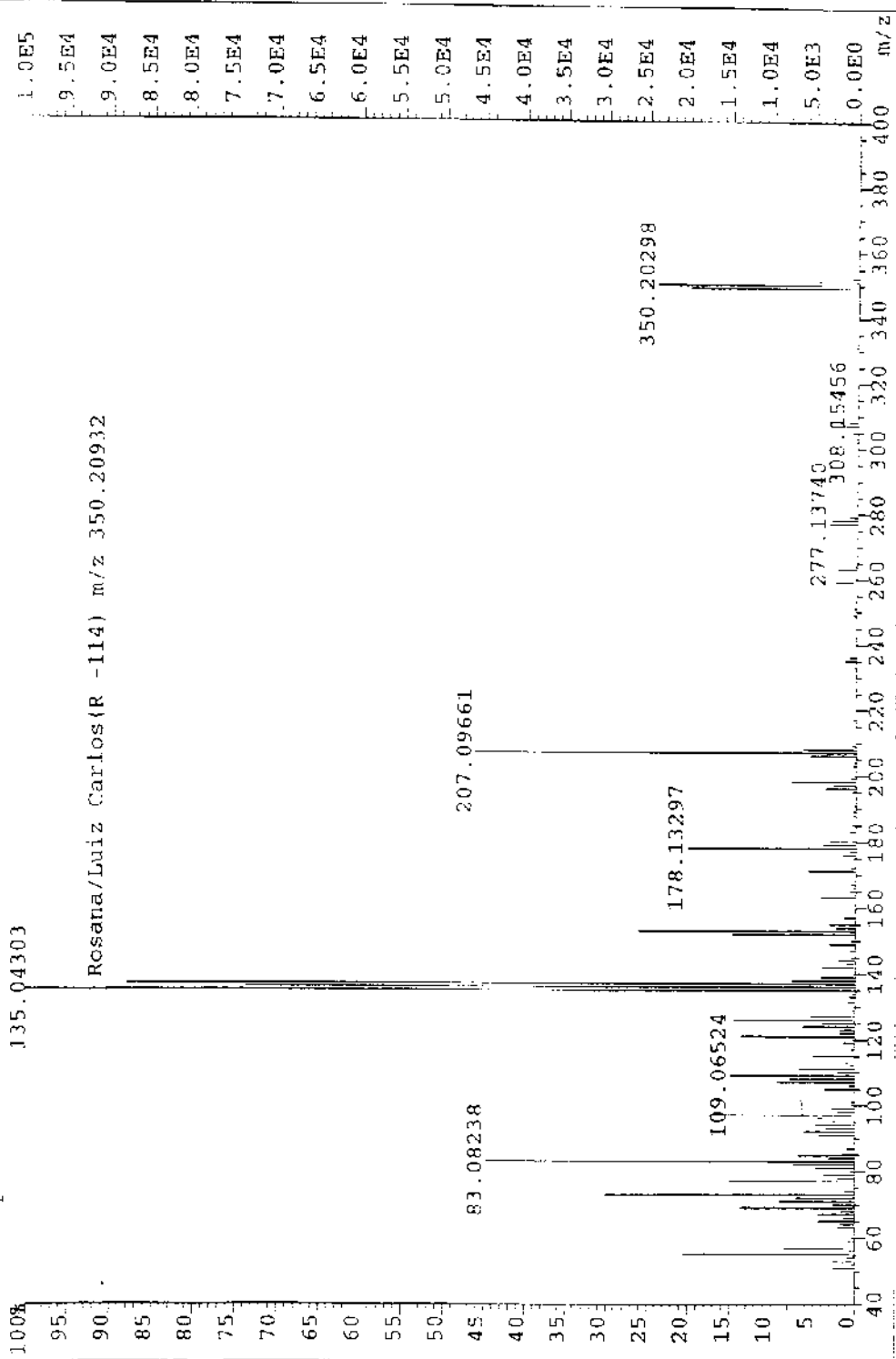
Anexo 131. DEPT 135°, 90° (125 MHz, CDCl₃) do composto **55c**.

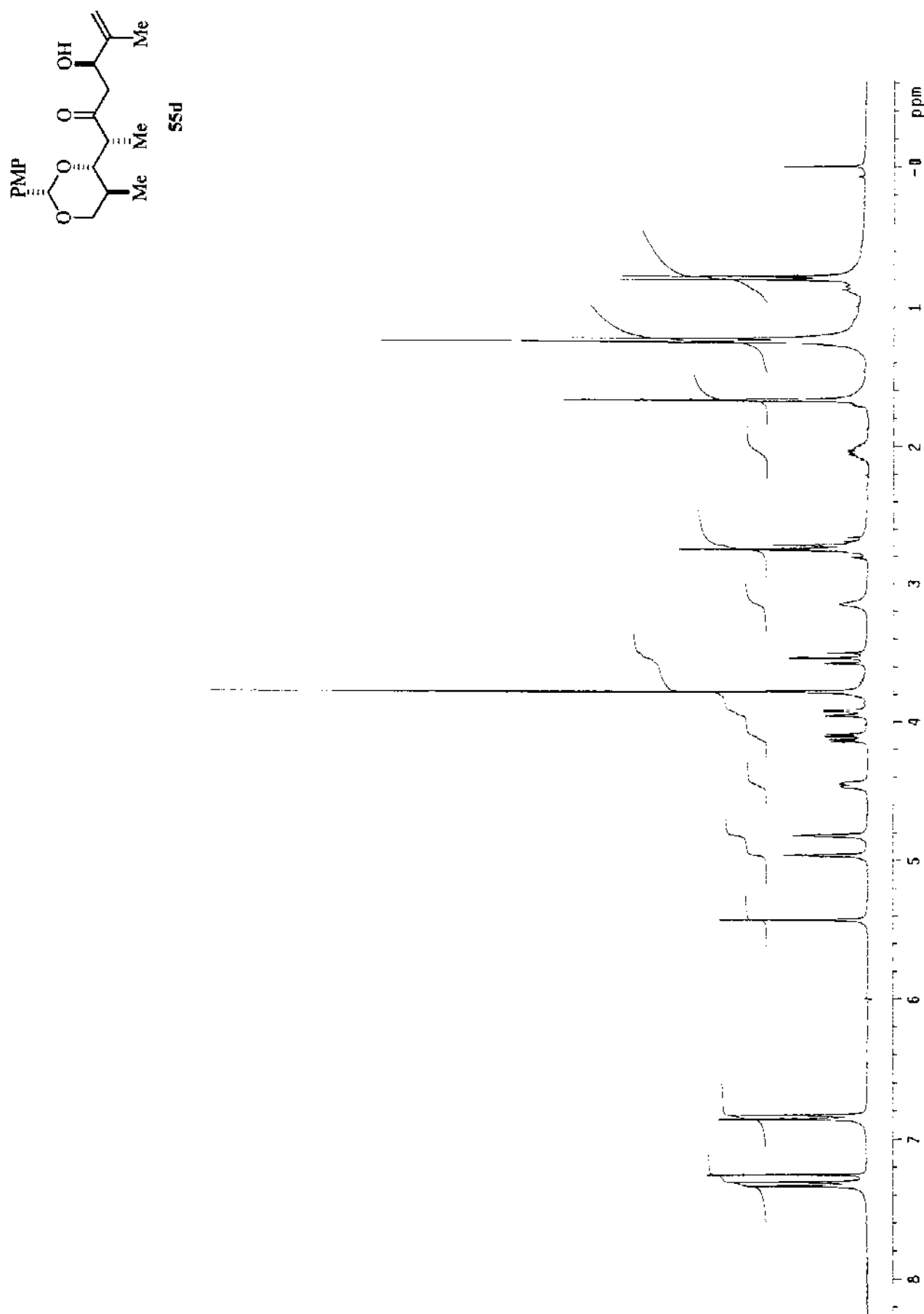
Anexo 132. Espectro de IV do composto **55c**.



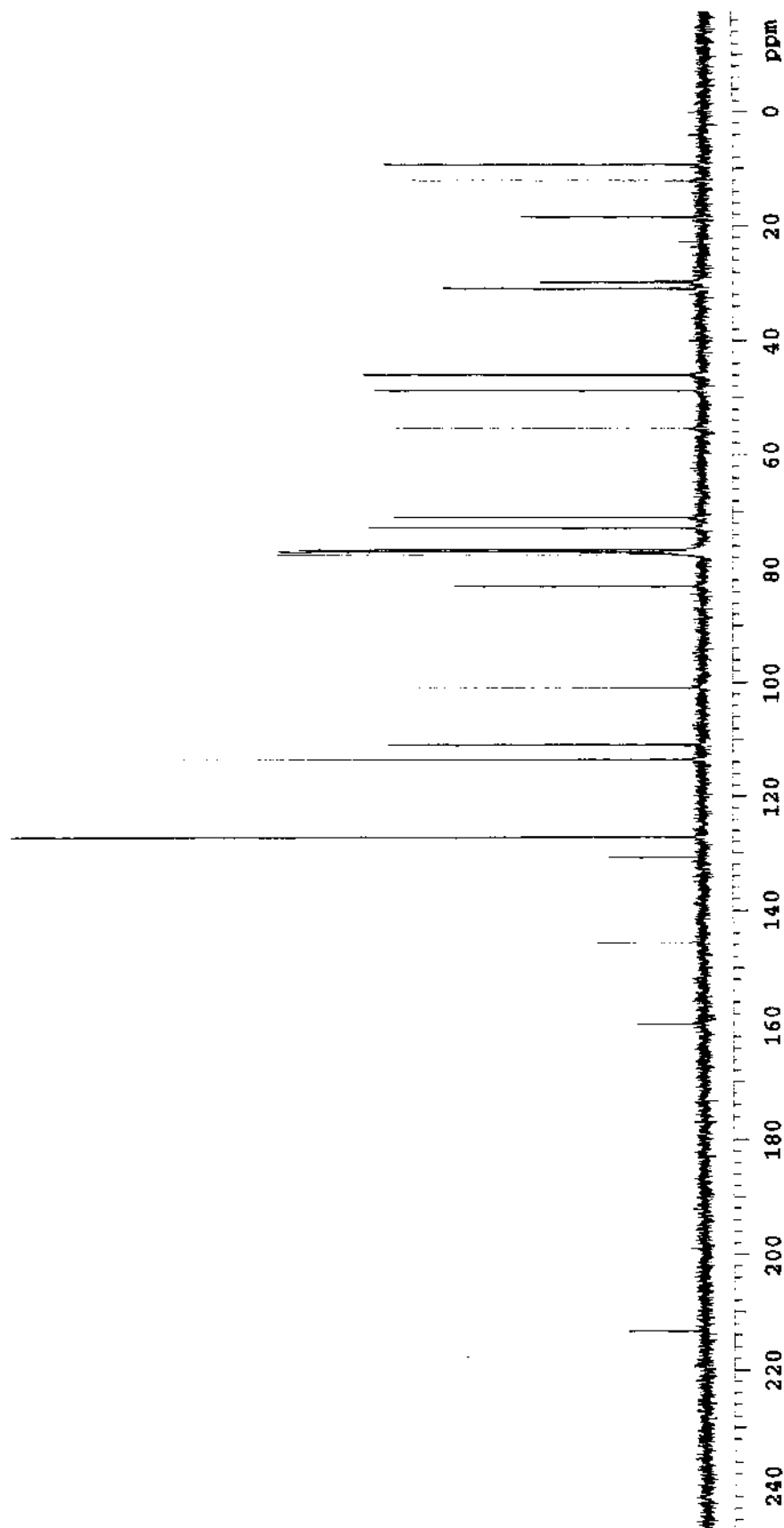
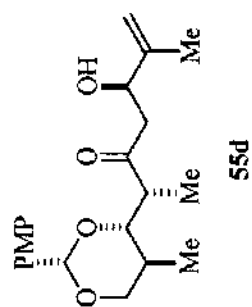
55c

File:SET2402 Ident:56_57 Win 1000PPM Acq:23-SEP 2002 20:18:42 +7.53 (3):SET2402
 AutoSpecE EI+ Magnet BpM:135 BpI:100509 TIC:934017 Flags:NORM
 File Text:Aparecido

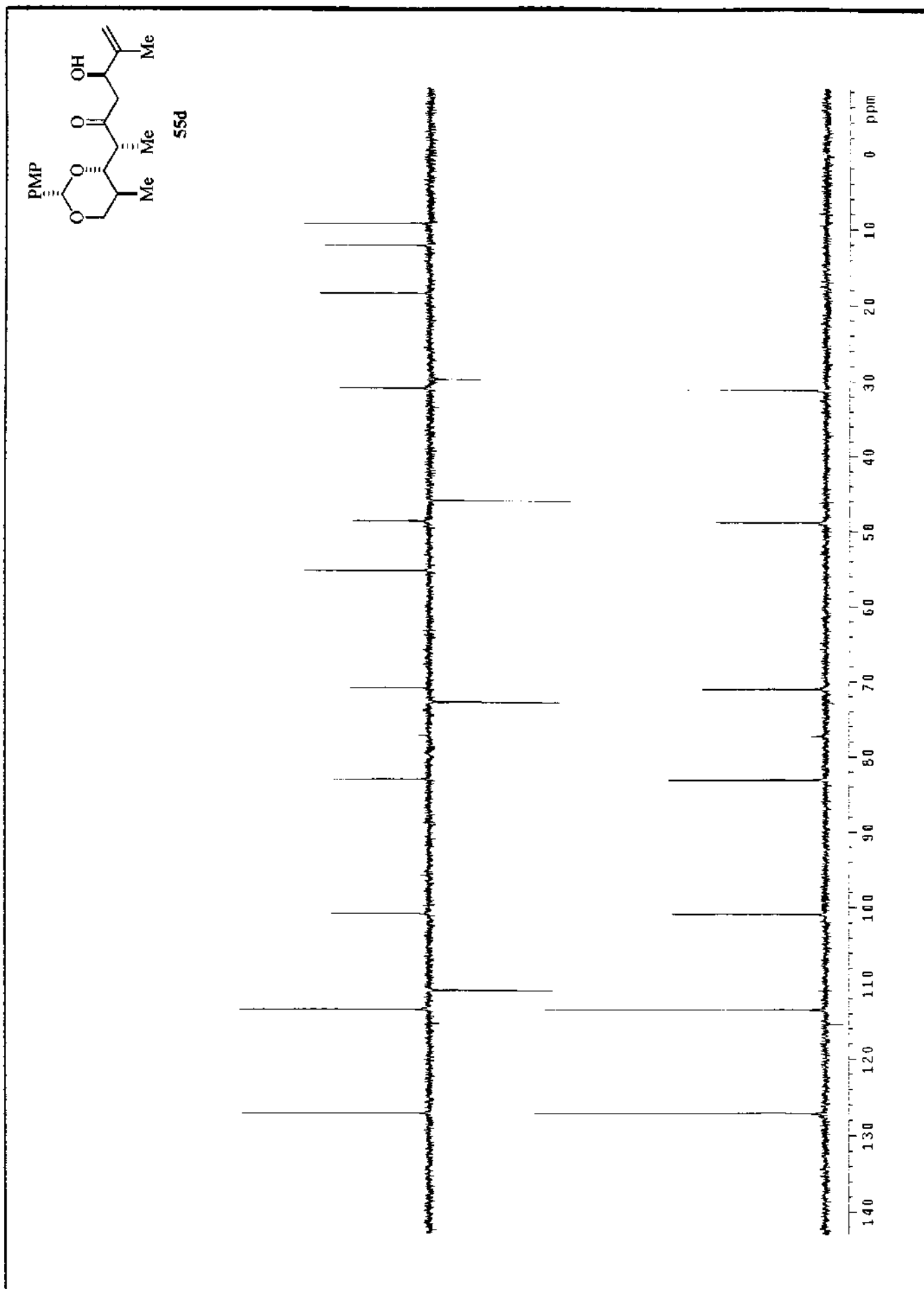


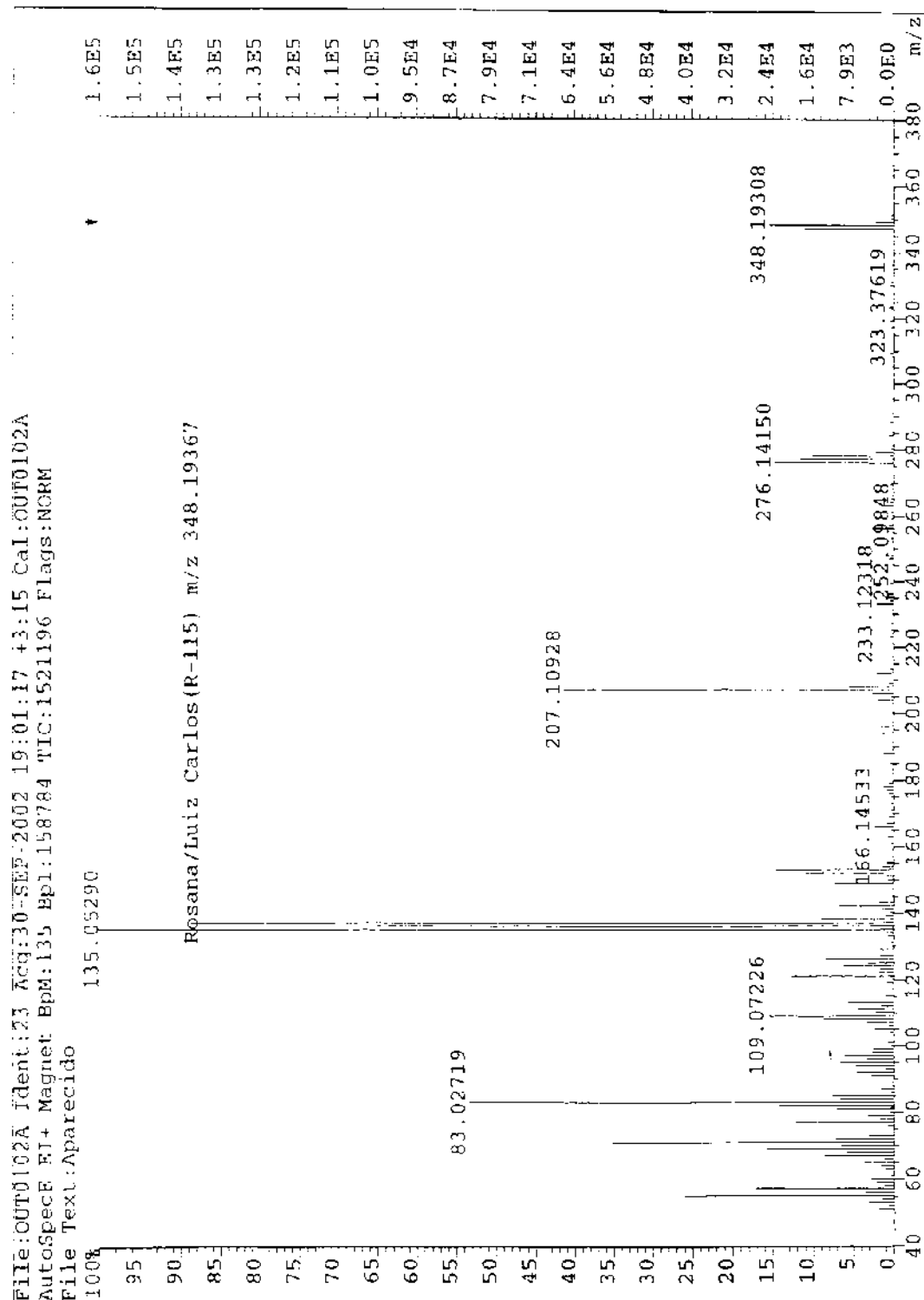
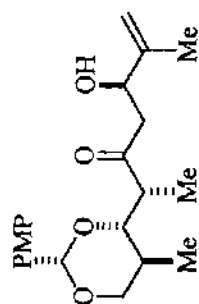


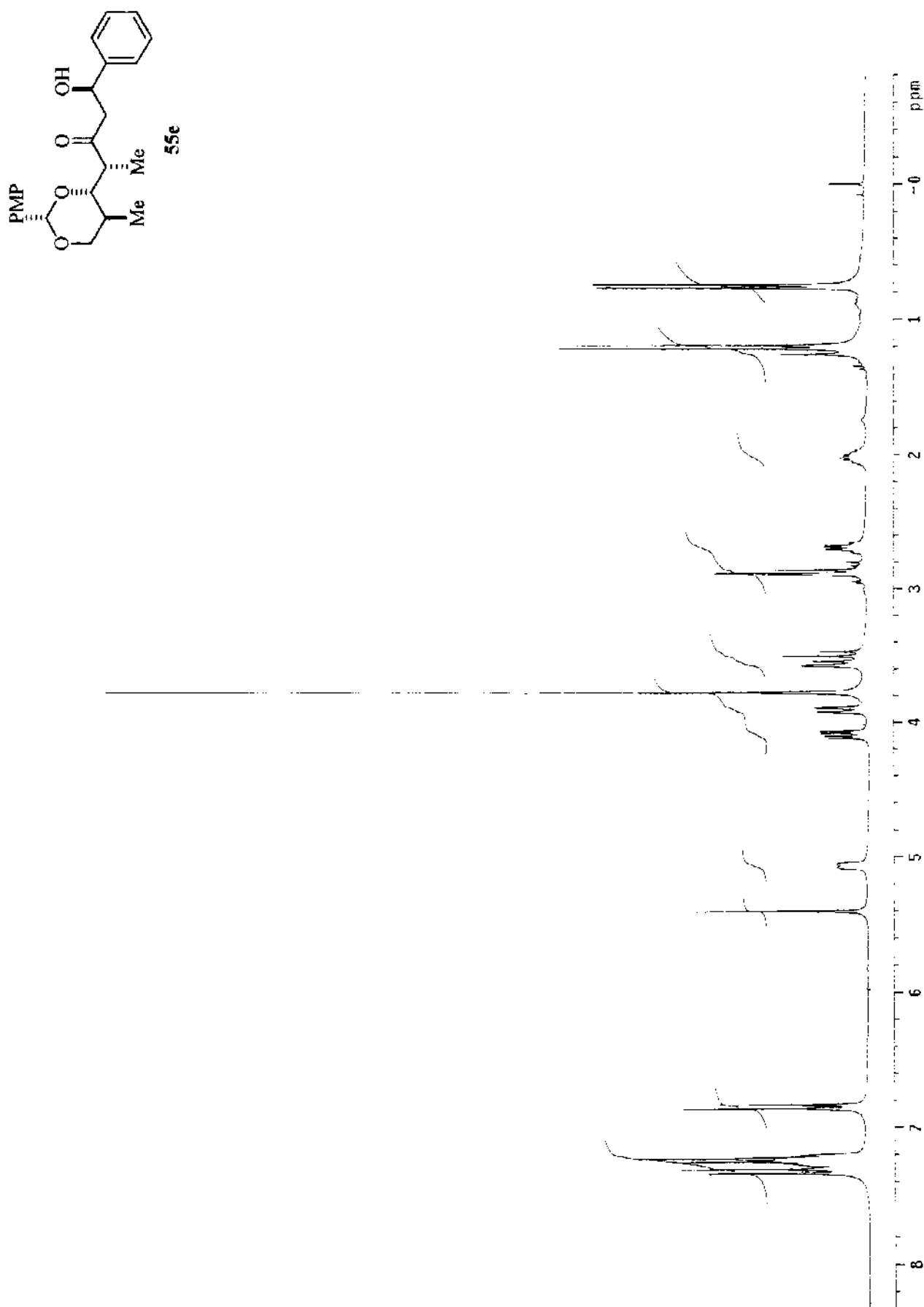
Anexo 134. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **55d**.



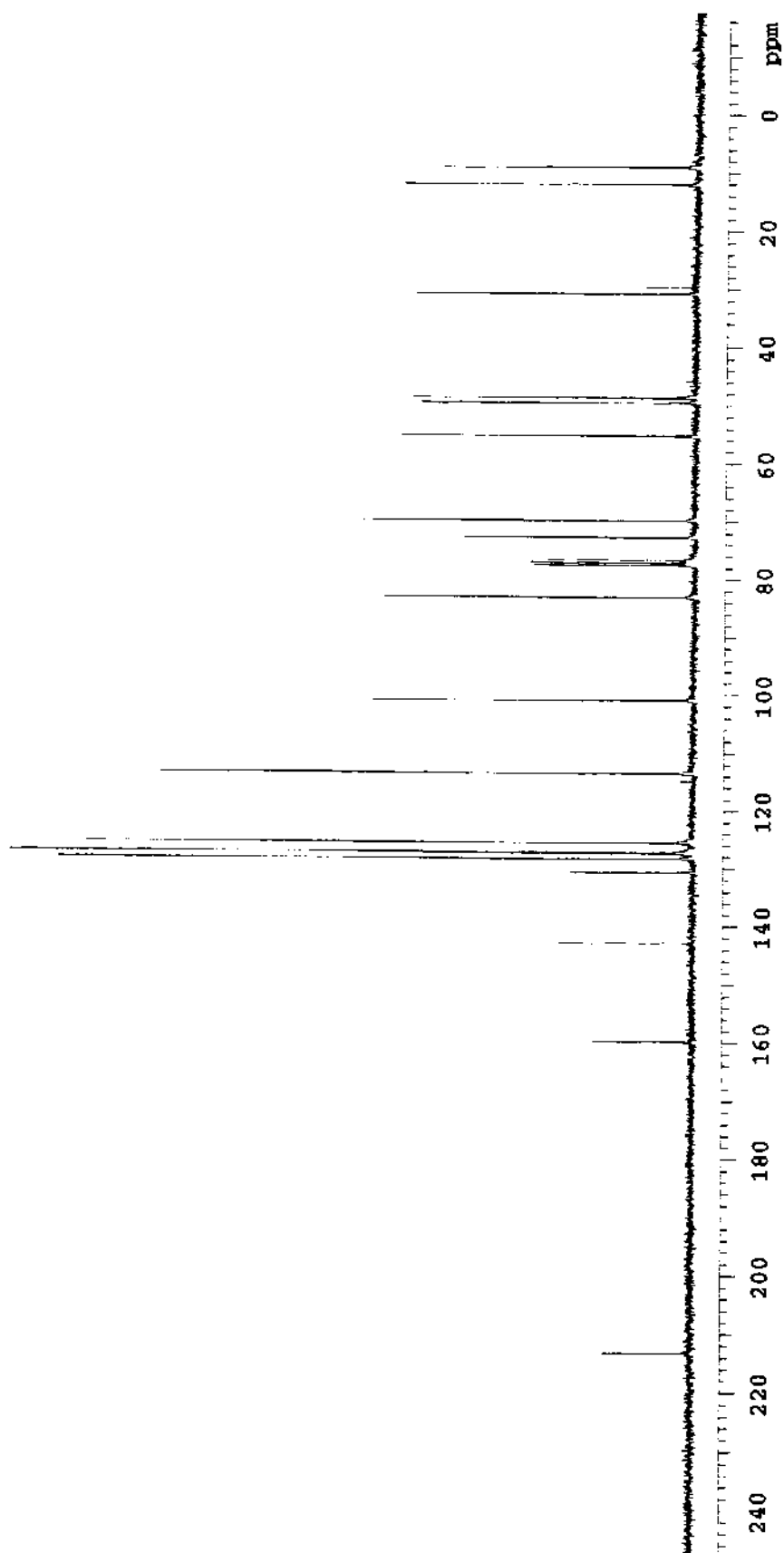
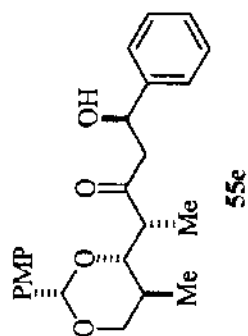
Anexo 135. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 55d.



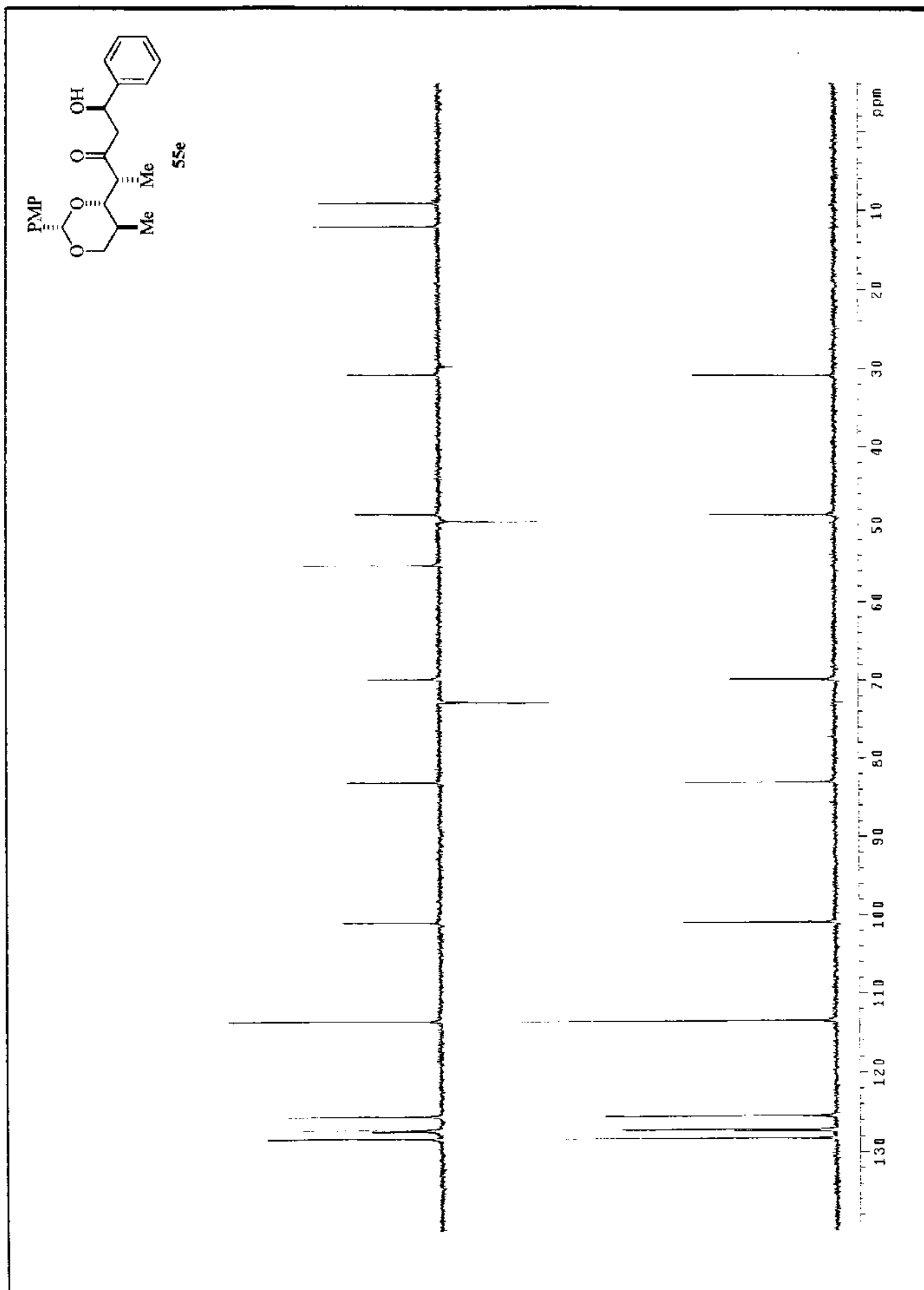


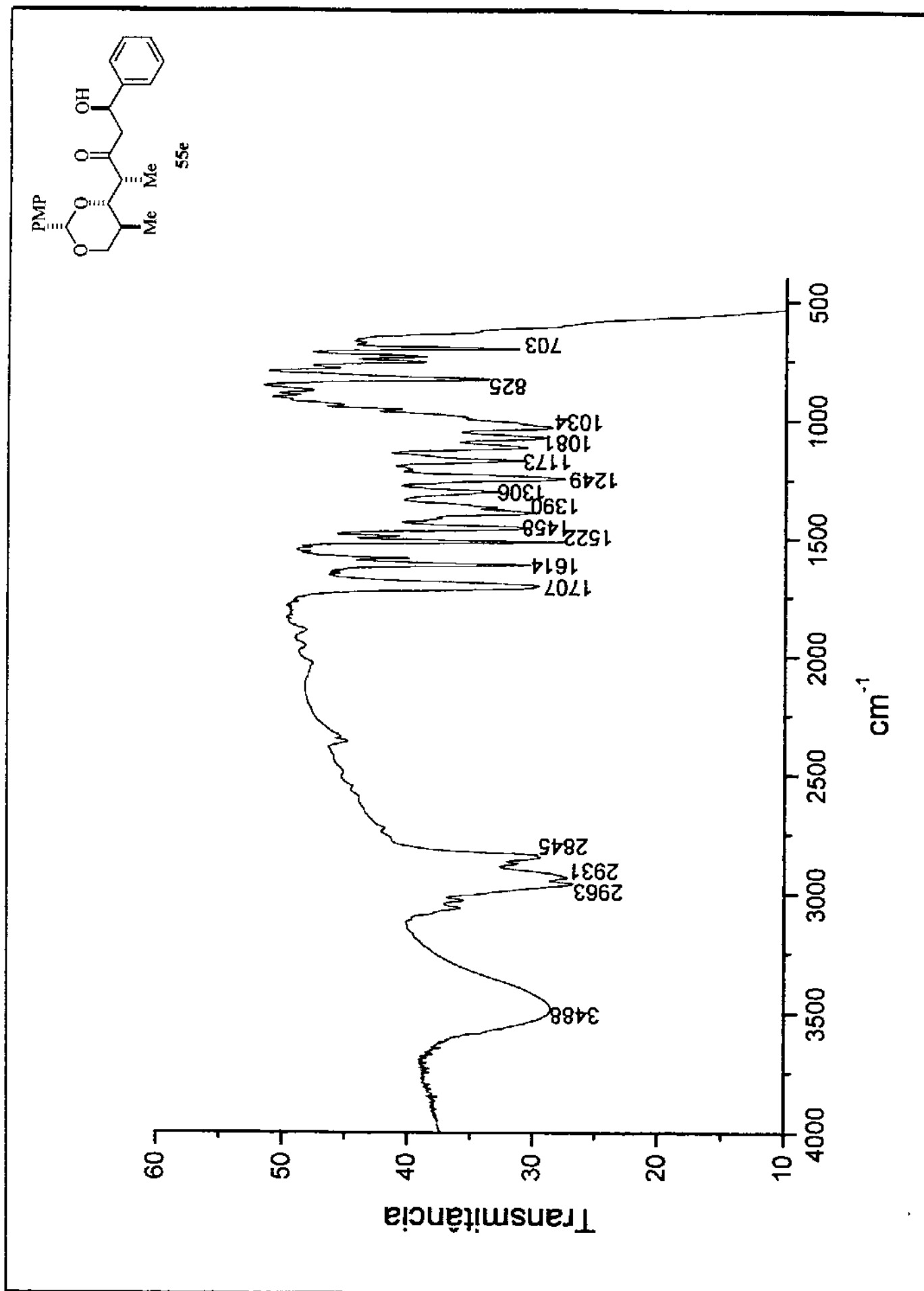


Anexo 139. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **55e**.

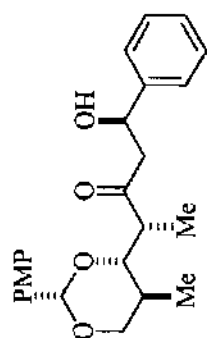


Anexo 140. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **55e**.

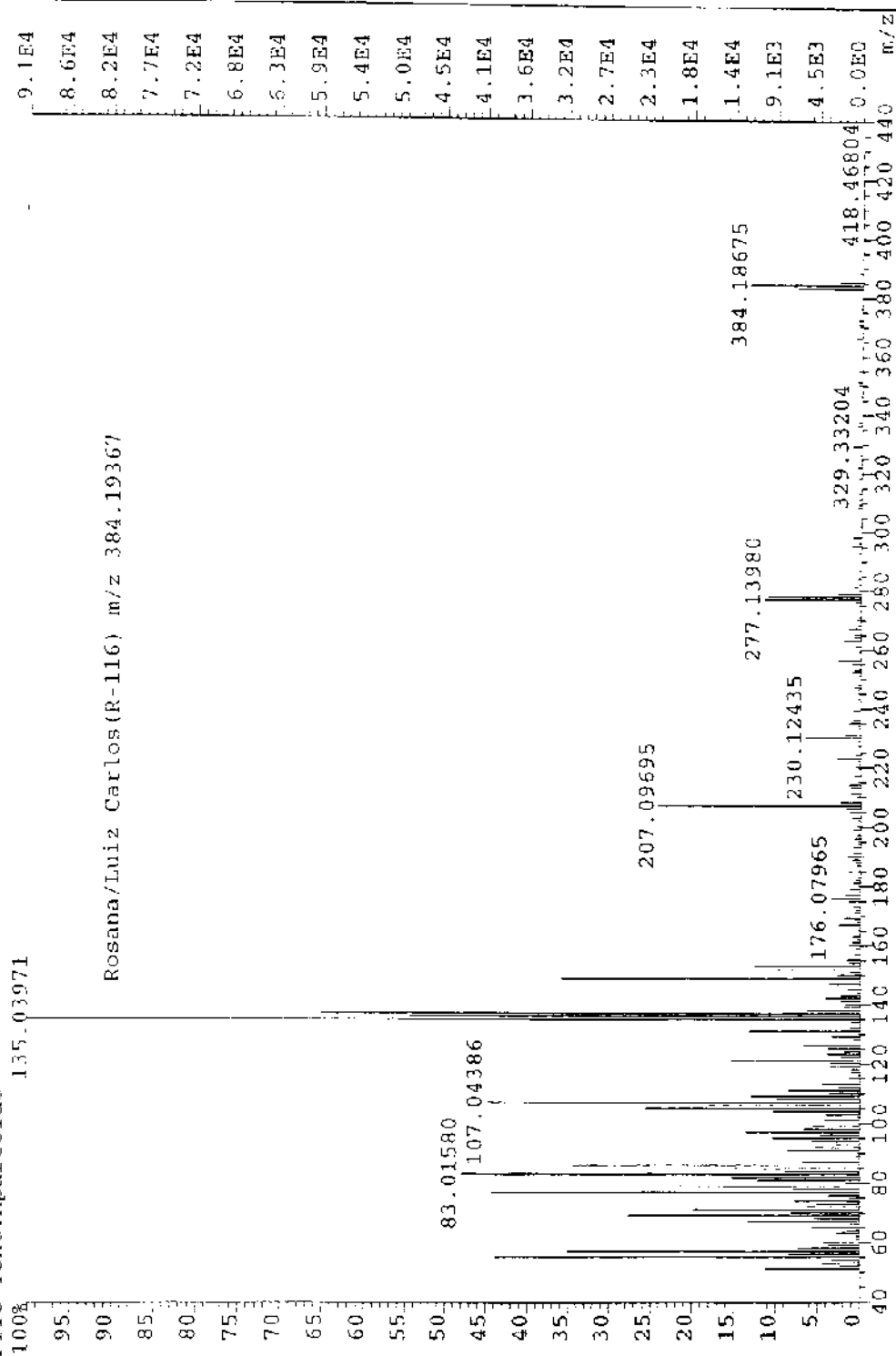
Anexo 141. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto **55e**.



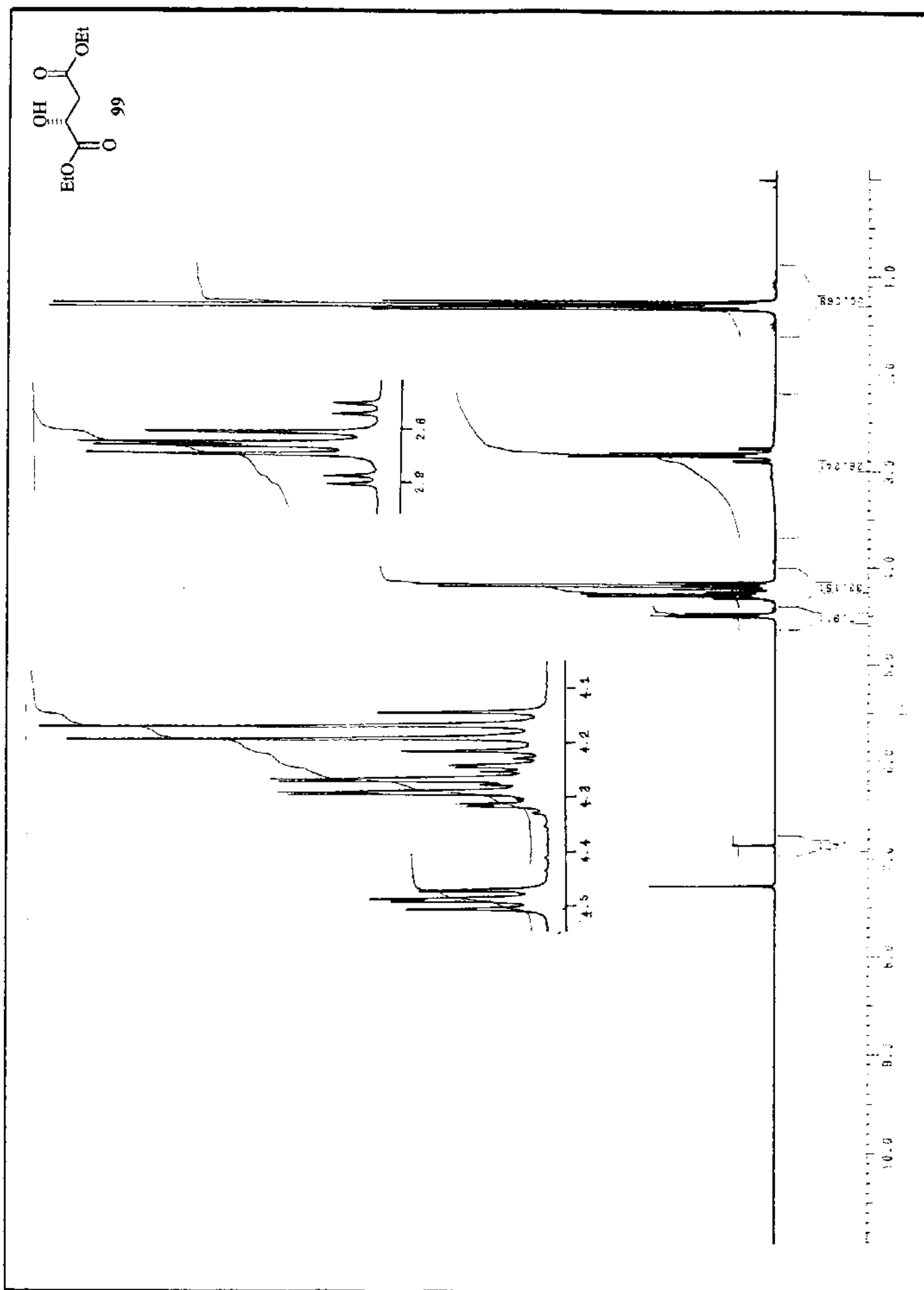
Anexo 142. Espectro de IV do composto 55e.



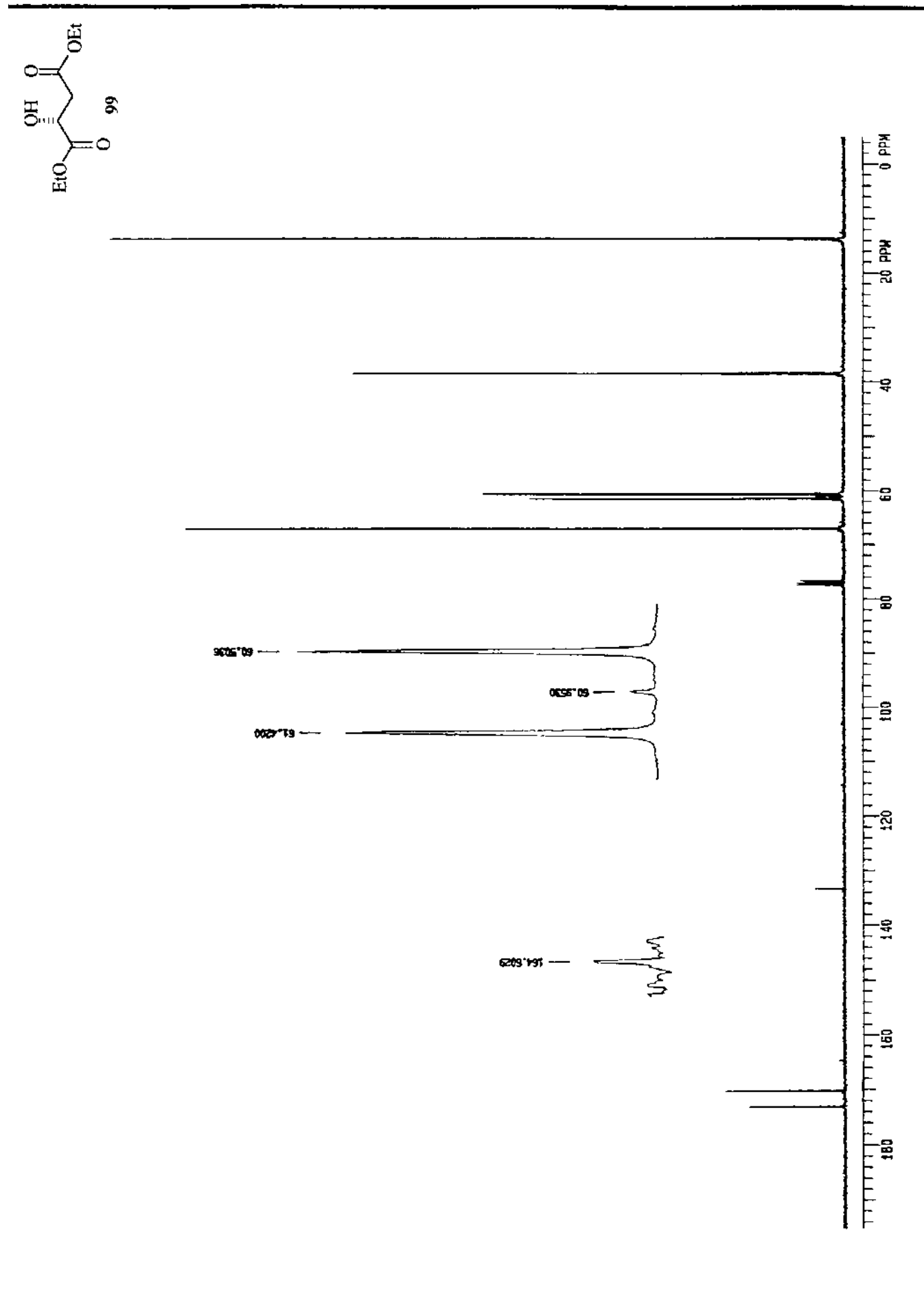
File:OUT0102A Ident:65 Acq:30-SEP-2002 19:01:17 +9:05 Cal:OUT0102A
 AutoSpecE EI+ Magnet BpM:135 BpI:90624 TIC:1249686 Flags:NORM
 File Text:Aparecido

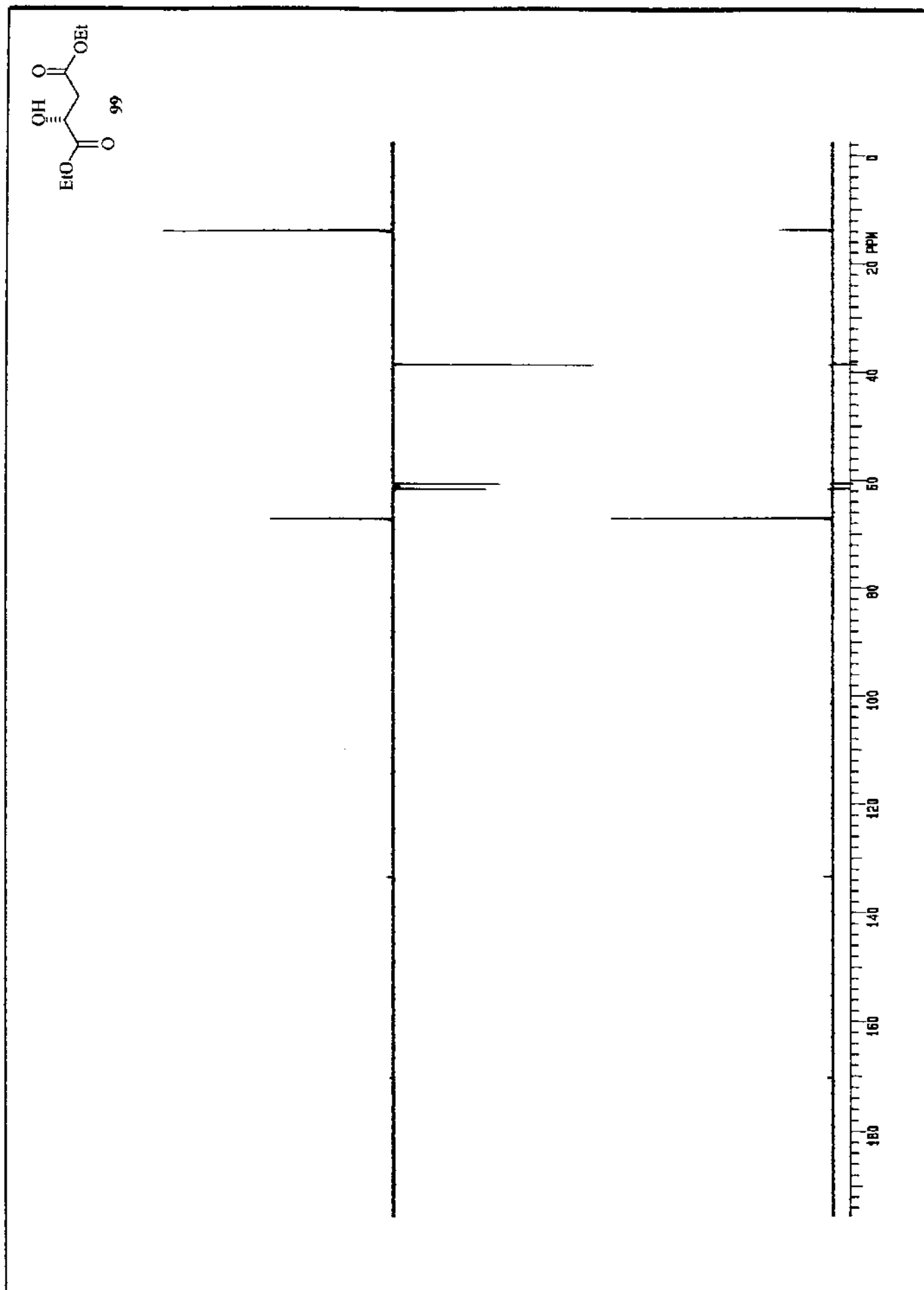


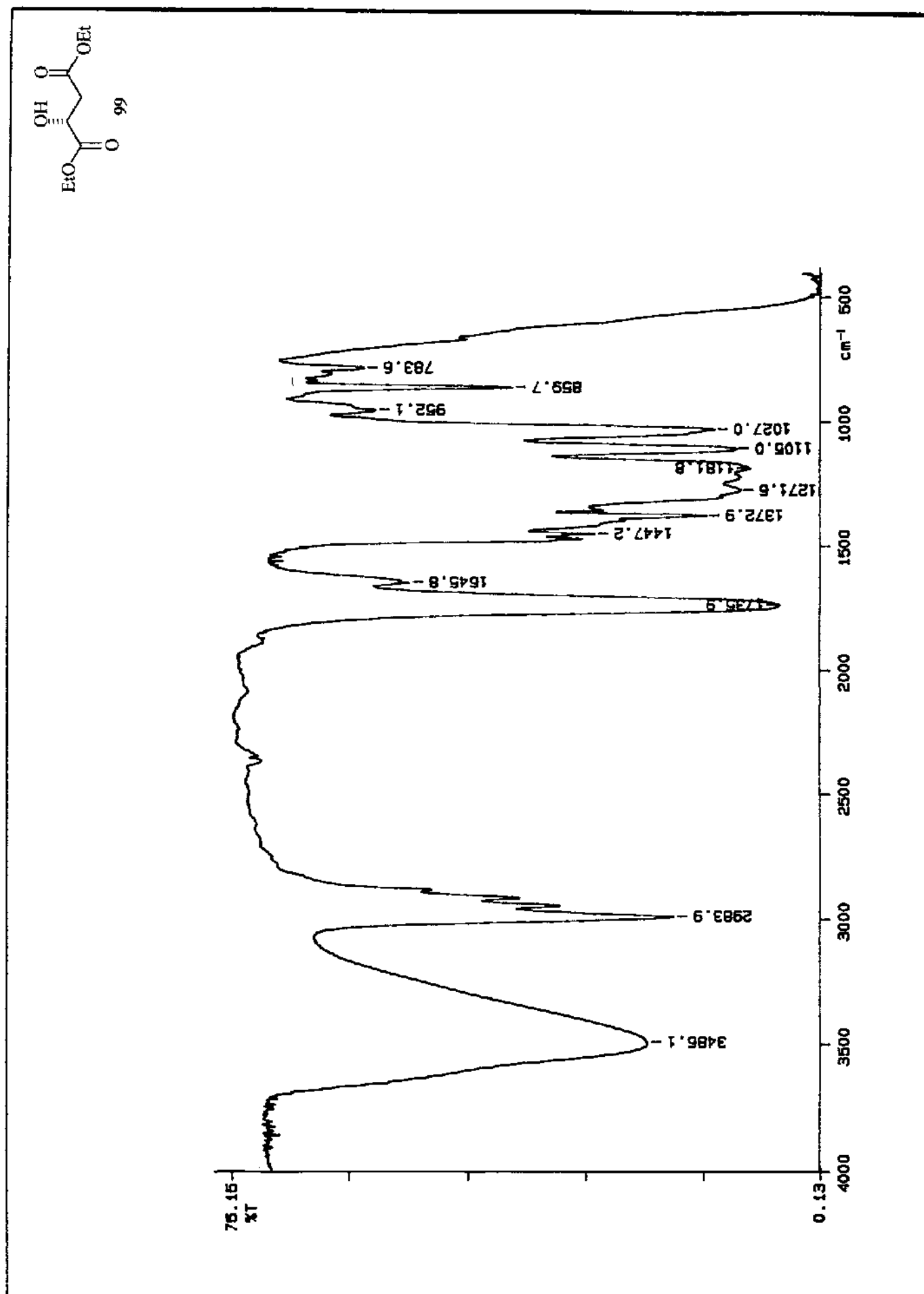
Rosana/Luiz Carlos(R-116) m/z 384.19367



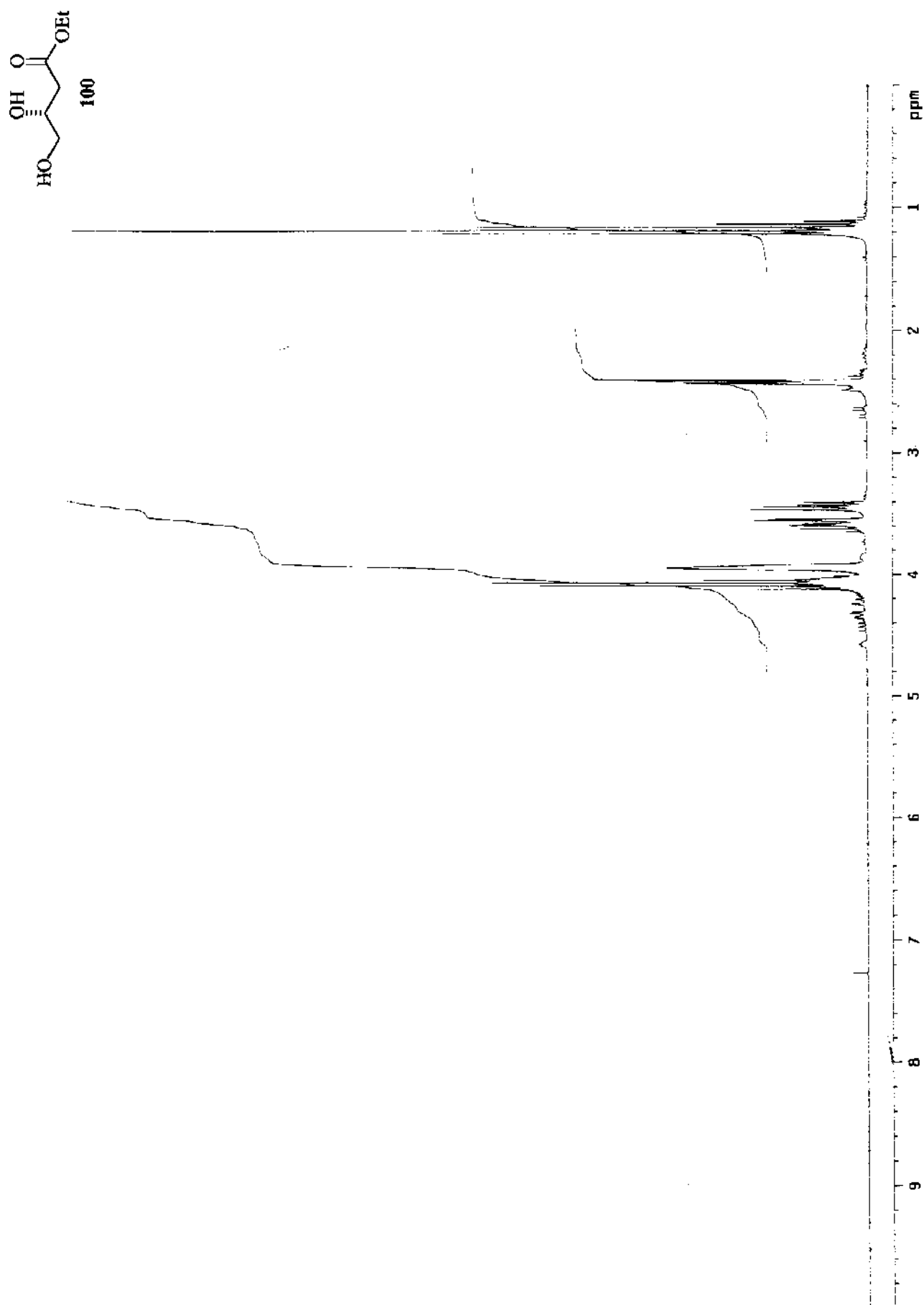
Anexo 144. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 99.

Anexo 145. Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 99.

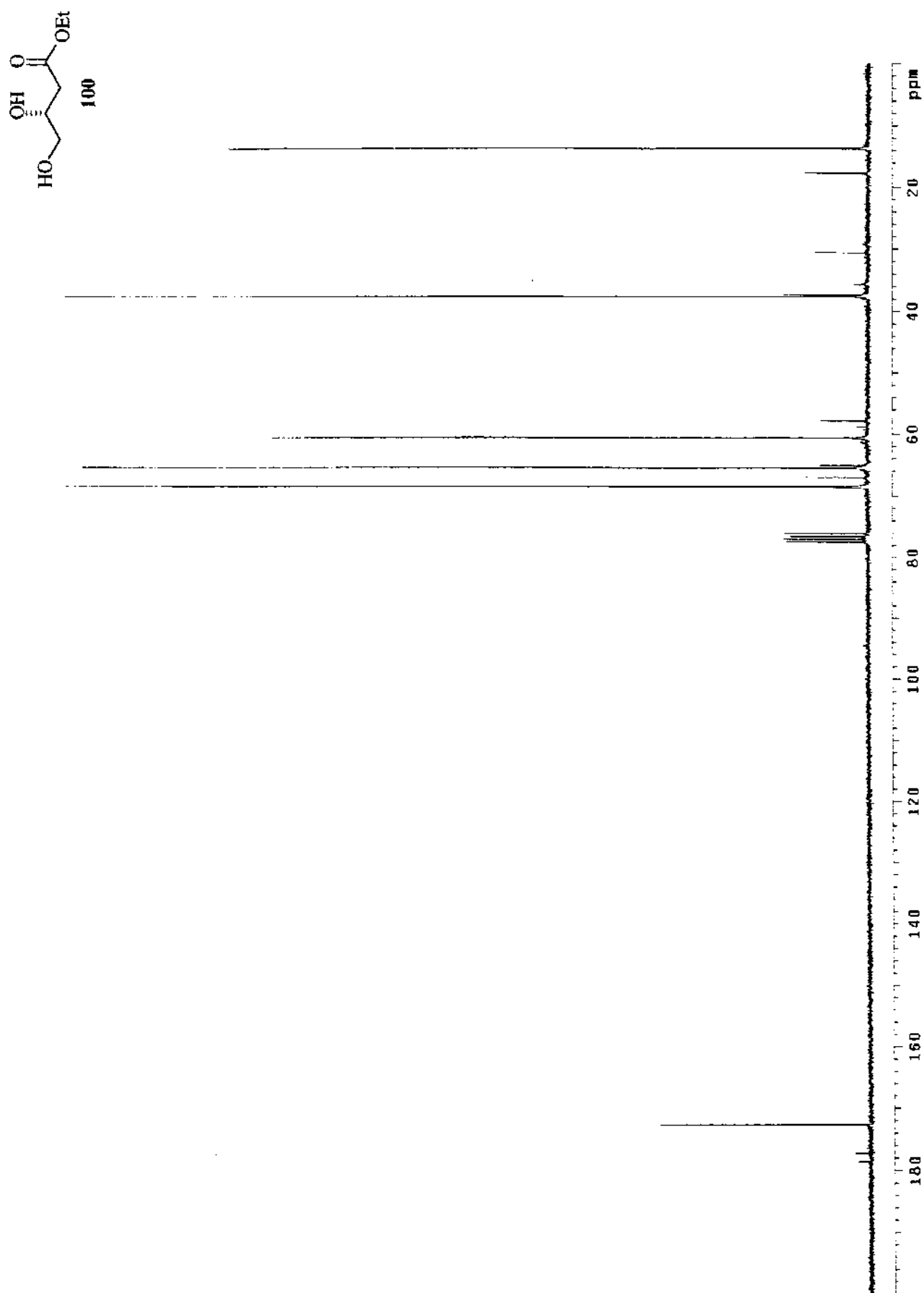
Anexo 146. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto 99.



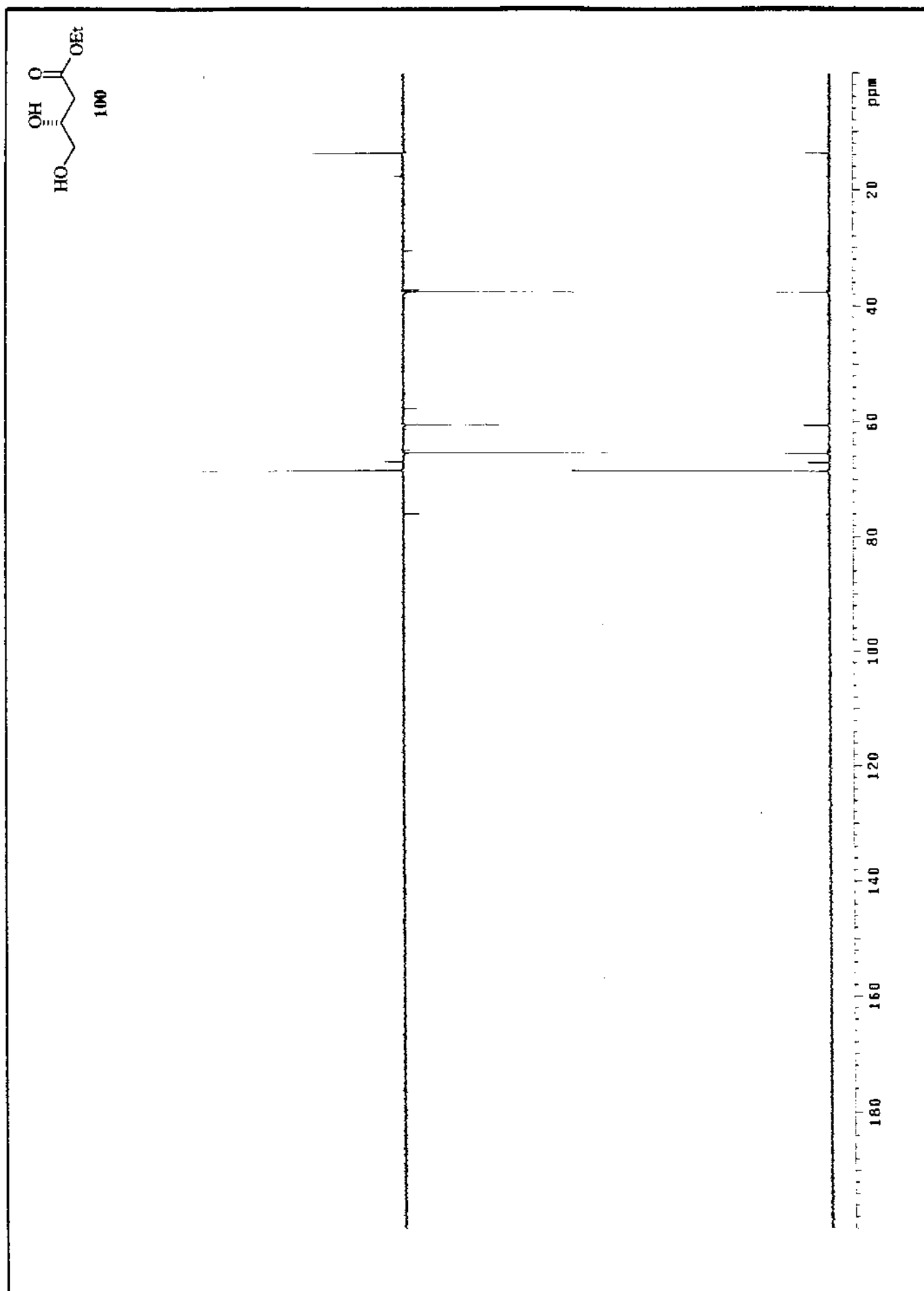
Anexo 147. Espectro de IV do composto 99.

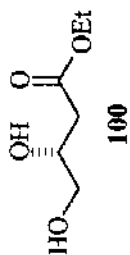
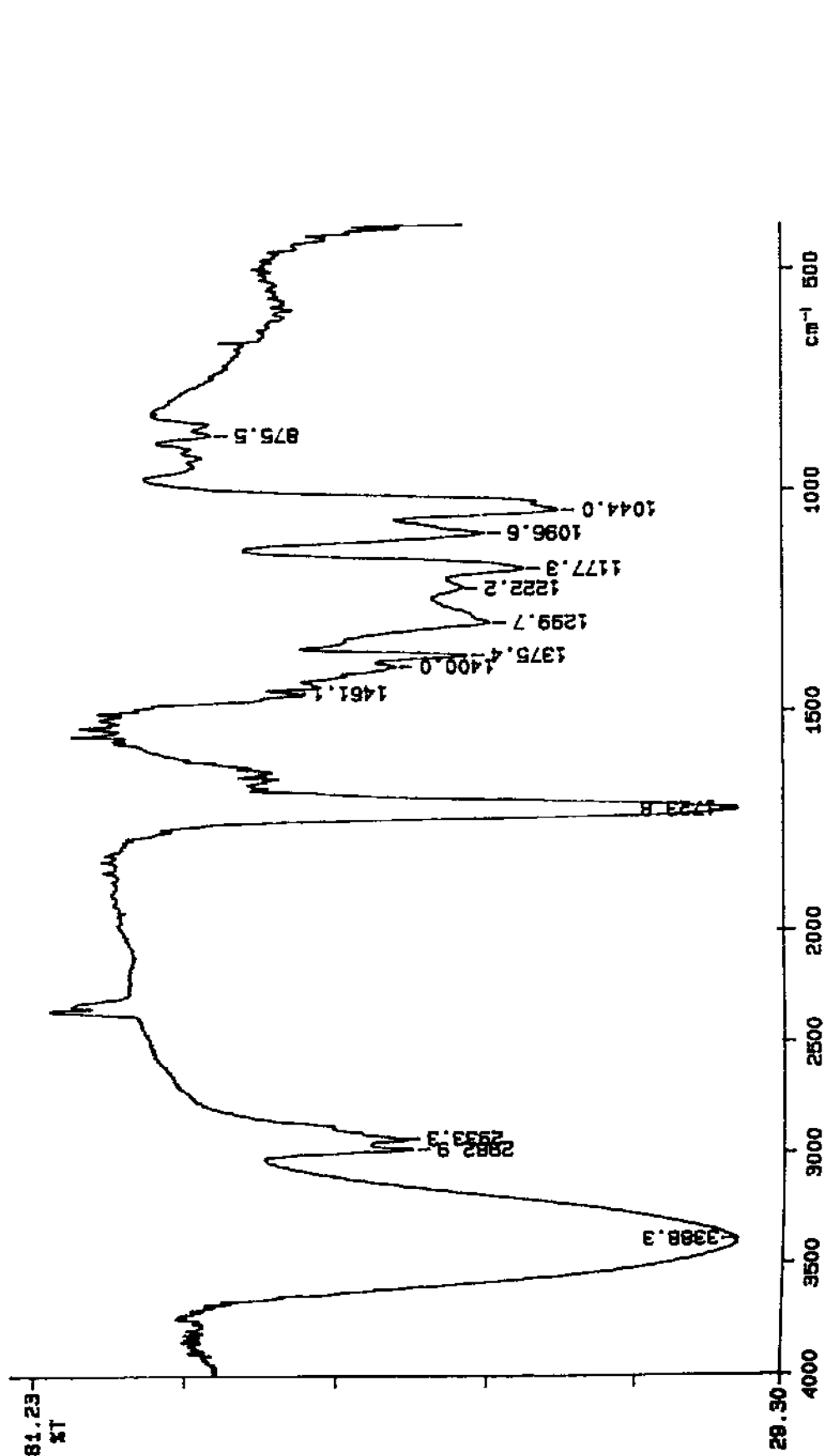


Anexo 148. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **100**.

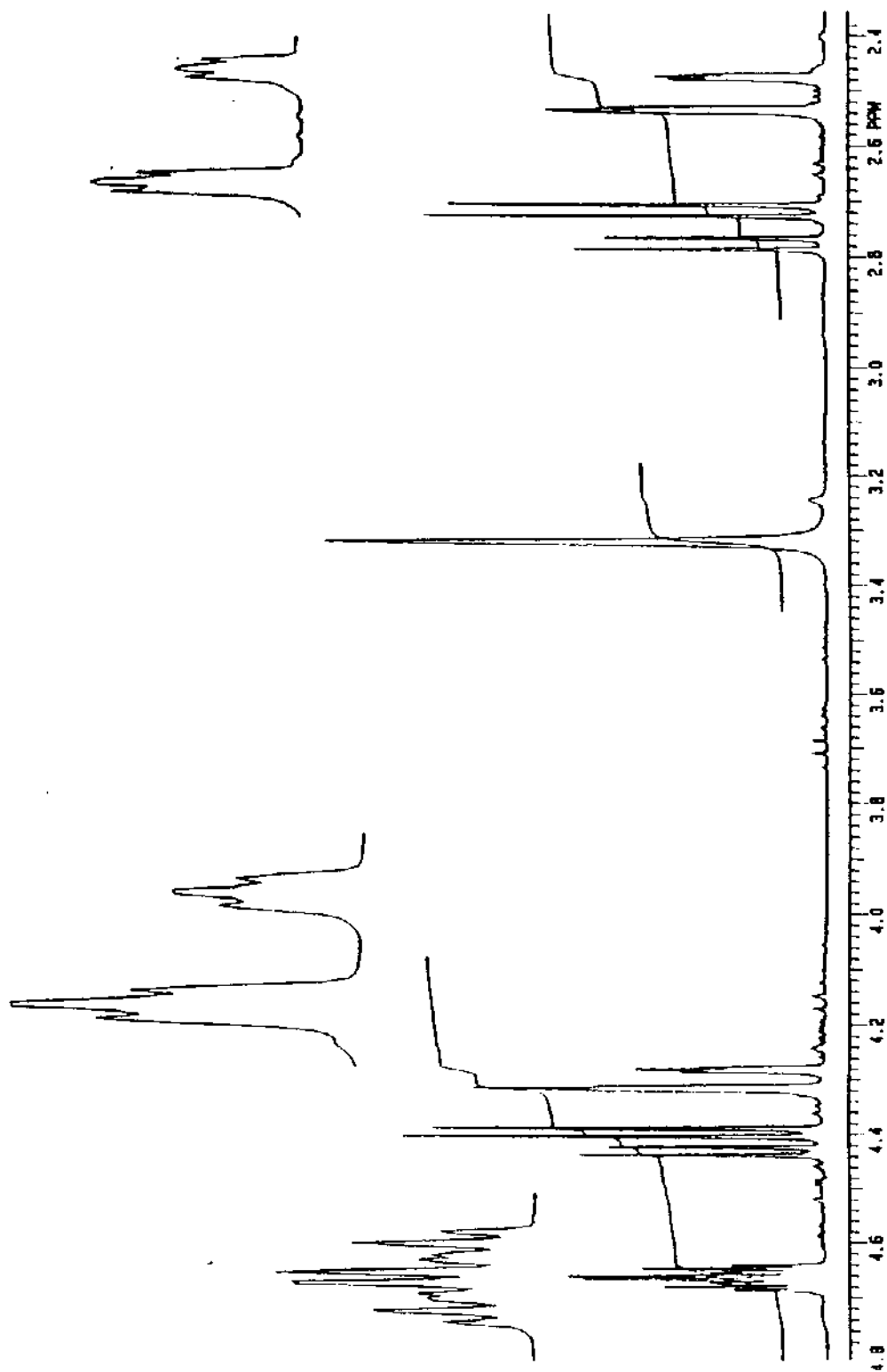
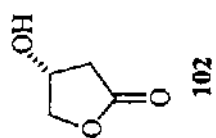


Anexo 149. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 100.

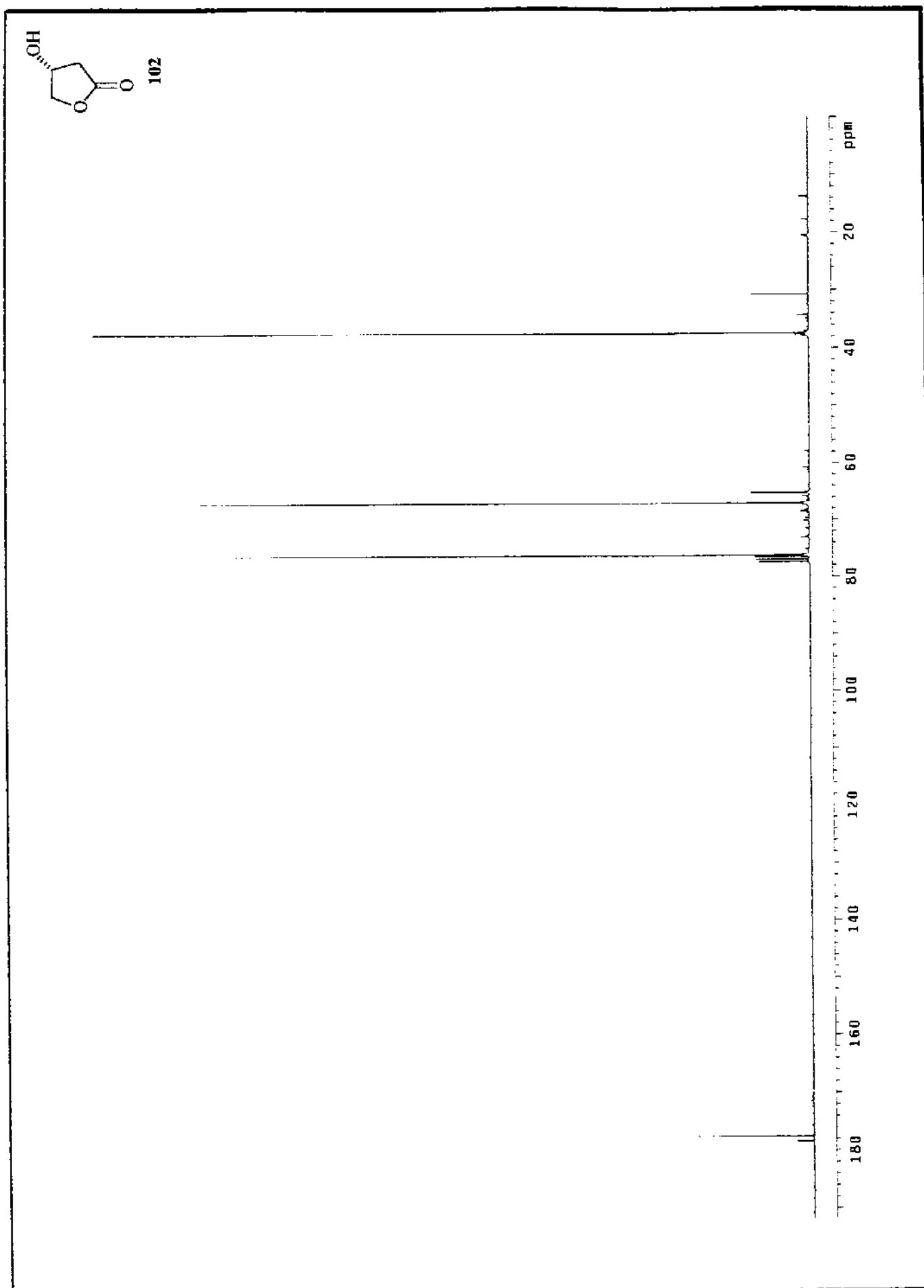
Anexo 150. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto 100.



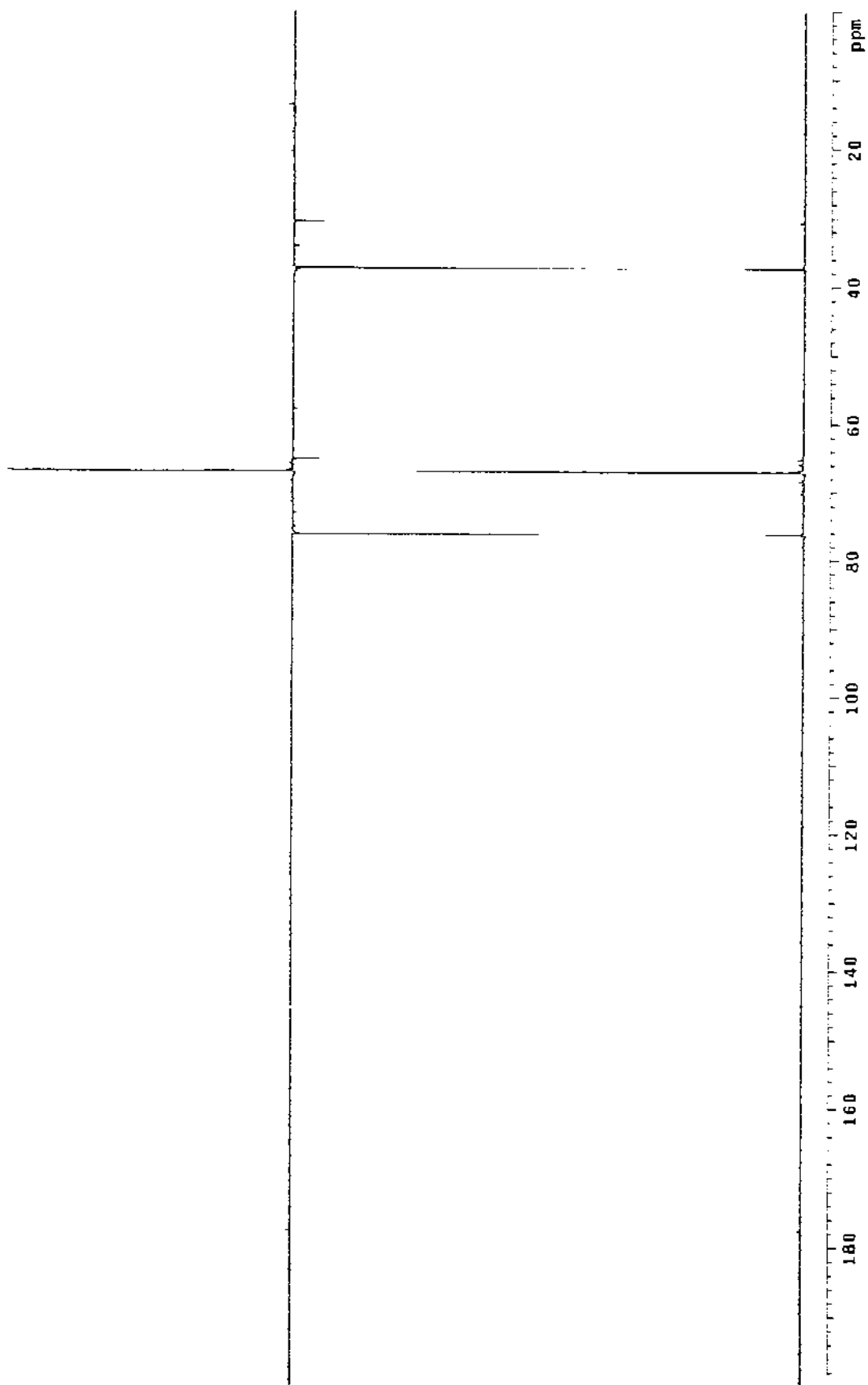
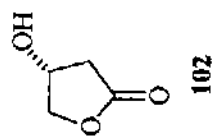
Anexo 151. Espectro de IV do composto 100.



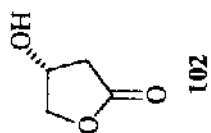
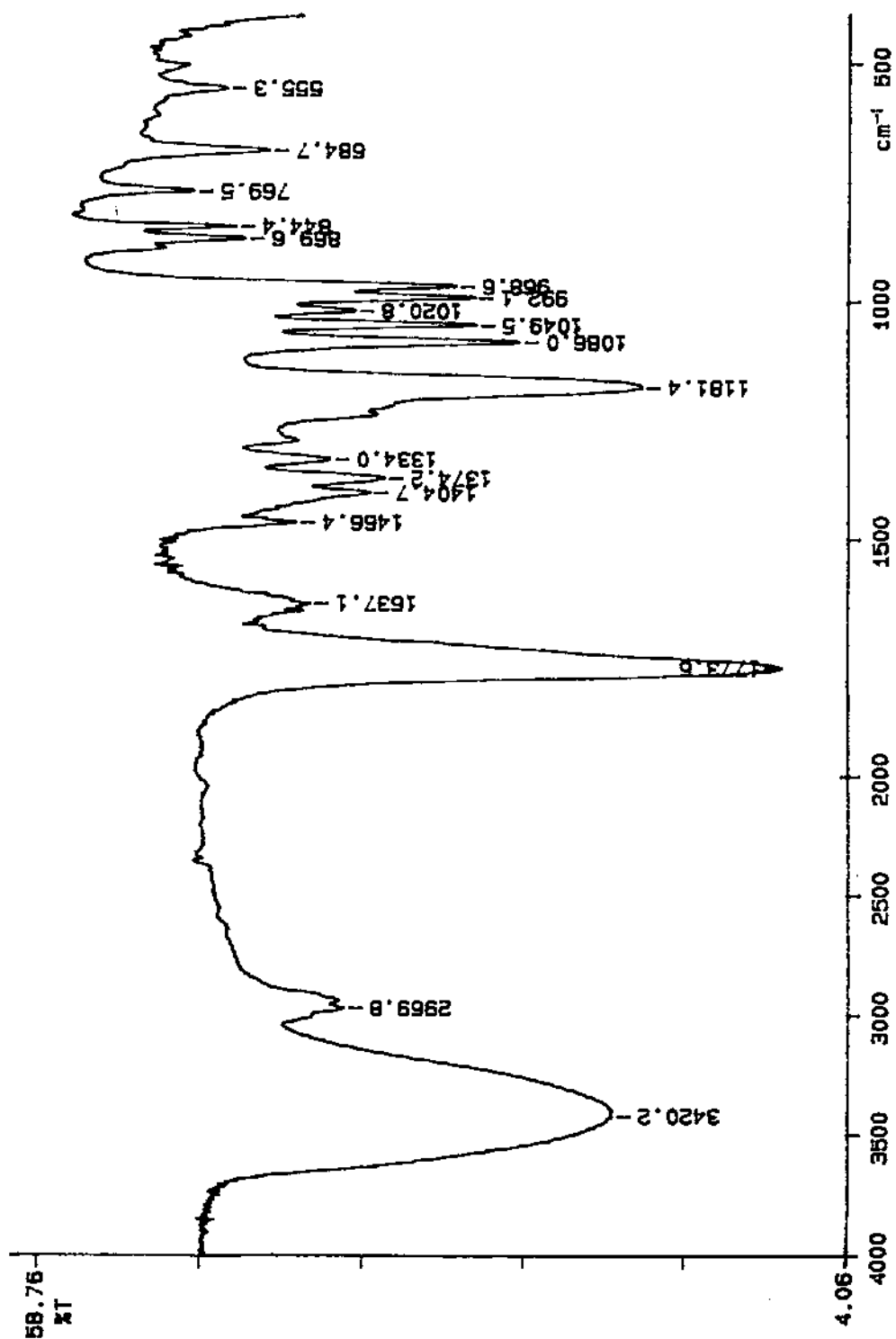
Anexo 152. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **102**.



Anexo 153. Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 102.



Anexo 154. DEPT 135°, 90° (75 MHz, CDCl₃) do composto 102.



Anexo 155. Espectro de IV do composto 102.

Anexo 156

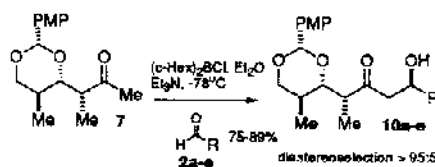
Cópia do Artigo Publicado na Revista: *Organic Letters* 2002, 4, 4325-4327.

High 1,5-Anti Stereoinduction in
Boron-Mediated Aldol Reactions of
Methyl Ketones†Luiz C. Dias,*‡ Rosana Z. Baú,§ Márcio A. de Sousa,‡ and
J. Zukerman-Schpector§*Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP,
C.P. 6154 13083 970, Campinas, SP, Brazil, and Departamento de Química,
UFSCar, C.P. 676, 13565 905, São Carlos, SP, Brazil*

ldias@iqm.unicamp.br

Received September 26, 2002

ABSTRACT



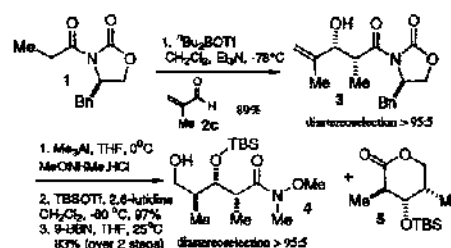
We report herein a very efficient and synthetically useful 1,4-anti-1,5-anti boron-mediated aldol reaction of a chiral α -methyl- β -alkoxy methyl ketone with achiral aldehydes.

The use of enolborinates derived from α methyl and α methyl- β -alkoxy methyl ketones for asymmetric aldol reactions generally gives low levels of stereoselectivities when compared with the high selectivities observed with boron enolates of the ethyl ketones.^{1,2} Usually, reagent control using chiral ligands on boron is required to obtain useful levels of asymmetric induction in the addition of boron enolates of α -methyl methyl ketones to achiral aldehydes, particularly the use of (+)- and (–)-diisopinocampheylboron chlorides (Ipc₂BCl), as described by Paterson et al.^{3–5}

We report here that high levels of substrate-based, 1,5-stereocontrol can be achieved in the boron-mediated aldol reactions of α -methyl- β -alkoxy methyl ketones by the proper choice of protecting groups.

Our approach began with the known acyloxazolidinone **1**, which was most conveniently prepared by acylation of the corresponding (*S*)-oxazolidinone (Scheme 1).⁶ Asym-

Scheme 1



metric aldol addition of the boron enolate derived from oxazolidinone **1** with inexpensive methacrolein **2c** gave the aldol adduct **3** as a crystalline solid (mp 57–59 °C) in 89% yield and >95:5 diastereoselectivity (Scheme 1).⁷ Exchange of the oxazolidinone auxiliary in *syn* aldol **3** with *N,O*-

* Fax: +55-019-3788-3023.

† This paper is dedicated to the Brazilian Chemical Society (SBQ).

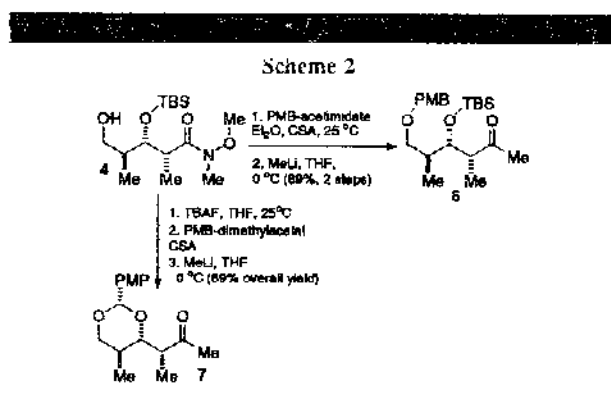
‡ Universidade Estadual de Campinas.

§ UFSCar.

(1) For a review on asymmetric aldol reactions using boron enolates, see: Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* 1997, 51, 1.(2) (a) Paterson, I.; Goodman, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 997.(b) Paterson, I.; Florence, G. *J. Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 6935.

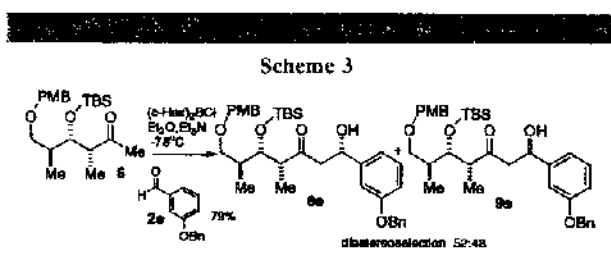
dimethylhydroxylamine generated the Weinreb amide, whose purification was facilitated by isolation of the recyclable oxazolidinone chiral auxiliary (92%) by efficient crystallization from the reaction mixture.⁸ Protection of the OH-function as its TBS ether, followed by selective hydroboration with 9-BBN in THF, cleanly provided the primary alcohol **4** (>95:5 diastereoselection) in 83% yield over the two-step sequence, together with small amounts of lactone **5** (~5%).⁹

After a two-step sequence involving protection of the primary alcohol functionality in **4** with PMB-acetimidate in the presence of catalytic amounts of CSA, followed by reaction with methyl lithium at 0 °C, methyl ketone **6** was isolated in 89% overall yield (Scheme 2). Amide **4** was



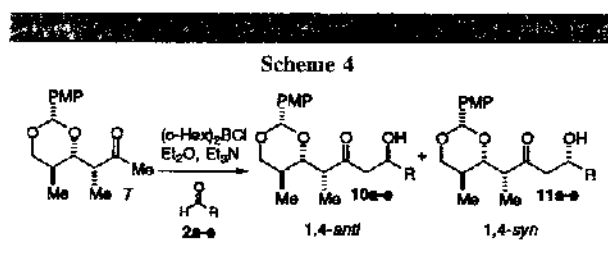
smoothly converted to methyl ketone **7** after treatment with TBAF in THF and protection of the 1,3-diol as a *p*-methoxybenzylidene acetal followed by reaction with methyl lithium at 0 °C (89% overall yield).

Initially, the aldol reaction of methyl ketone **6**, containing both TBS- and PMB-protected hydroxyl groups, with aldehyde **2e** was explored using (*c*-Hex)₂BCl/Et₃N in Et₂O for enolization (Scheme 3). As expected, the use of the boron



enolate formed from methyl ketone **6** showed only modest 1,4-stereocoinduction upon addition to aldehyde **2e** to give a

(3) An exception is the aldol reaction of β -alkoxy methyl ketones, which proceeds with high 1,5-stereocoinduction under substrate control: (a) Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Côté, B. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 488. (b) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Coleman, P. J.; Côté, B.; Dias, L. C.; Rajapakse, H. A.; Tyler, A. N. *Tetrahedron* **1999**, *29*, 8671. (c) Paterson, I.; Coilett, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1187. (d) Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8885. (e) Yamamoto, N.; Gerritz, S. W.; Sawabe, A.; Noda, T.; Filla, S. A.; Masamune, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 673.



52:48 mixture of 1,4-syn and 1,4-anti aldol adducts **8e** and **9e**, respectively, in 79% yield.⁴

We next examined the use of methyl ketone **7**. As shown in Scheme 4 and Table 1, these boron-mediated aldol

Table 1. Aldol Reactions of Methyl Ketone **7** with RCHO **2a-e**

entry	aldehyde (R)	(<i>c</i> -Hex) ₂ BCl	
		anti:syn ^a	yield (%) ^b
1	2a , Me	>95:05	89
2	2b , <i>i</i> Pr	>95:05	77
3	2c , C(Me)=CH ₂	>95:05	75
4	2d , Ph	>95:05	77
5	2e , <i>m</i> -C ₆ H ₄ OBn	>95:05	82

^a Ratio determined by ¹H and ¹³C NMR analyses of the diastereomeric mixture of adducts. ^b Isolated yields after SiO₂ flash chromatography.

reactions were found to proceed with an unexpectedly high degree of remote stereocoinduction (1,5-anti:1,5-syn > 95:5).¹⁰ In all cases, the major 1,5-anti adduct **10a-e**, corresponding to *re*-face attack on the aldehyde, was obtained with good selectivities using (*c*-Hex)₂BCl.

The 1,5-anti induction obtained in these boron-mediated aldol reactions did not vary significantly with the size of the aldehyde R group, and high levels of stereocontrol were observed even with acetaldehyde (entry 1). These results indicate that the nature of the protecting groups is critical in determining the level of induction and that a cyclic protection of the 1,3-diol proved to be essential for high levels of aldol stereocontrol.

The use of *n*-Bu₂BOTf led to similar results in terms of diastereoselectivities, although the yields were lower when compared to the same reactions with (*c*-Hex)₂BCl.

(4) For studies on the synthesis of batilomycin A using aldol reactions of methyl ketones, see: Roush, W. R.; Bannister, T. D.; Wendt, M. D.; Jablonowski, J. A.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4275.

(5) For diastereoselective aldol reactions of chiral methyl ketone tri-chlorosilyl enolates under base catalysis, see: Denmark, S. E.; Fujimori, S. *Synlett* **2001**, 1024.

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

(7) (a) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099. (b) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120.

(8) Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989.

(9) Formation of this lactone is in accordance with the results of Smith et al. and Day et al.: (a) Smith, A. B., III; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Kaufman, M. D.; Qiu, Y.; Arimoto, H.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654. (b) Day, B. W.; Kangan, C. O.; Avor, K. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1161.

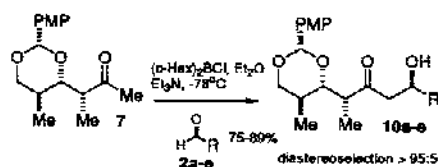
(10) Arefolov, A.; Panck, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2397.

High 1,5-Anti Stereoinduction in
Boron-Mediated Aldol Reactions of
Methyl Ketones†Luiz C. Dias,*‡ Rosana Z. Baú,‡ Márcio A. de Sousa,‡ and
J. Zukerman-Schpector§*Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP,
C.P. 6154 13083-970, Campinas, SP, Brazil, and Departamento de Química,
UFSCar, C.P. 676, 13565-905, São Carlos, SP, Brazil*

ldias@iqm.unicamp.br

Received September 26, 2002

ABSTRACT



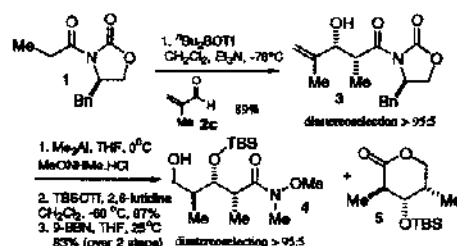
We report herein a very efficient and synthetically useful 1,4-anti-1,5-anti boron-mediated aldol reaction of a chiral α -methyl- β -alkoxy methyl ketone with achiral aldehydes.

The use of enolborinates derived from α -methyl and α -methyl- β -alkoxy methyl ketones for asymmetric aldol reactions generally gives low levels of stereoselectivities when compared with the high selectivities observed with boron enolates of the ethyl ketones.^{1,2} Usually, reagent control using chiral ligands on boron is required to obtain useful levels of asymmetric induction in the addition of boron enolates of α -methyl methyl ketones to achiral aldehydes, particularly the use of (+)- and (–)-diisopinocampheylboron chlorides (Ipc₂BCl), as described by Paterson et al.^{3–5}

We report here that high levels of substrate-based, 1,5-stereocontrol can be achieved in the boron-mediated aldol reactions of α -methyl- β -alkoxy methyl ketones by the proper choice of protecting groups.

Our approach began with the known acyloxazolidinone **1**, which was most conveniently prepared by acylation of the corresponding (*S*)-oxazolidinone (Scheme 1).⁶ Asym-

Scheme 1



metric aldol addition of the boron enolate derived from oxazolidinone **1** with inexpensive methacrolein **2c** gave the aldol adduct **3** as a crystalline solid (mp 57–59 °C) in 89% yield and >95:5 diastereoselectivity (Scheme 1).⁷ Exchange of the oxazolidinone auxiliary in *syn*-aldol **3** with *N,O*-

* Fax: +55-019-3788-3023.

† This paper is dedicated to the Brazilian Chemical Society (SBQ).

‡ Universidade Estadual de Campinas.

§ UFSCar.

(1) For a review on asymmetric aldol reactions using boron enolates, see: Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1.(2) (a) Paterson, I.; Goodman, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 997.(b) Paterson, I.; Florence, G. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6935.