



UNICAMP

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica

**Síntese Total das (+)-Crocacinas C e D.
Síntese dos Fragmentos 6,6-Espirocetal das
Espirofunginas A e B**

Tese de Doutorado

Autora: Luciana Gonzaga de Oliveira

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

17 de dezembro de 2004

Campinas – SP – Brasil

LQOS

**Laboratório de Química
Orgânica Sintética**

<http://pcserver.igq.unicamp.br/~ldias>

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

UNIDADE	DC
AP. I. HAMADA	
T. UNICAMP	
OL47	
V.	EX
TOMBO BC/	64082
PRGC.	16-P-00086-05
C	☐
D	☒
PREÇO	11,00
DATA	01/06/05
Nº CPD	

Bibid 354945

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

OL4s

Oliveira, Luciana Gonzaga de.

Síntese total das (+) –crocacinas C e D. Síntese dos fragmentos 6,6–espirocetal das espirofunginas A e B / Luciana Gonzaga de Oliveira. – Campinas, SP: [s.n], 2004.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

Tese – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Atividade antifúngica. 2. (Z) Enamidas.
3. Antibióticos policetídeos. 4. Espirocetais. I. Dias, Luiz Carlos. II. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Total synthesis of (+) – crocacinins "C" and "D". Synthesis of the 6,6 – spiroketal cores of spirofungins "A" and "B".

Palavras-chave em inglês: Antifungic activity, (Z) Enamides, Poliketide antibiotics, Spiroketais.

Área de concentração: Química Orgânica.

Titulação: Doutora em Química Orgânica.

Banca examinadora: Prof. Dr. José Daniel Figueroa Villar, Prof. Dr. Angelo da Cunha Pinto, Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia, Prof. Dr. Antônio Cláudio Herrera Braga.

Data de defesa: 17/12/2004.



Este trabalho é dedicado às minha filhas
Luana e Luiza, aos meus pais Cida e Benjamin
e ao meu Tiluquinha, com muito amor



Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer imensamente ao Prof. Luiz Carlos Dias que me permitiu trabalhar em seu laboratório desde a iniciação científica, isso era lá por 1996, quantos anos!!! Já me sinto dinossáurica! Muito obrigada por todo apoio e estímulo ao longo de todos estes anos. Foi muito bom participar da trajetória deste grupo de pesquisas, desde lavar quilos e quilos de vidrinhos, ver aparecer um aluno de mestrado aqui, um outro de doutorado ali, e as coisas foram crescendo e crescendo e atualmente já está vai se consolidando como um dos grupos mais produtivos em síntese orgânica no Brasil. Olha, não é mole não! Haja idéia! Seu empenho e dedicação constantes ao longo de todos estes anos na implementação deste laboratório, se desdobrando para não deixar nada faltar, me mostraram a cada dia como se faz para realizar um trabalho com amor e satisfação. Eu não teria palavras para expressar a gratidão que eu sinto por você. Muito obrigada!

Aos meus queridos pais Benjamin e Cida, muito obrigada por todo apoio ao longo desta jornada, eu não teria conseguido se não fossem vocês. Muitíssimo obrigada por toda ajuda com as Lus nas horas de aperto, pela confiança, estímulo sempre sempre constantes. Sei que sou privilegiada por ser filha de vocês.

Às minhas filhas Luana e Luiza, liliindaaaaaas e maravilhosas!! Vocês são com certeza a minha grande fonte de inspiração, disposição, força de vontade, empenho. Minhas filhas, vocês são a minha vida!

A todo o pessoal do laboratório: Márcio, Paulo, Anninha, Lu Jardim, Léo, Gliseida, Carol, Rosanas, Osana, Simone, Débora, Andréas, Edilson, Ilton, Airton, Janaína, Florian, Valéria, Tati, Bruna, Ciro, Fer, nossa é tanta gente que saiu e entrou! Pela ótima convivência, bate-papos, cervejinhas, e todos os carcas do Luiz que nós já dividimos. E sem esquecer da ex-técnica Valéria e do técnico Robson.

Aos Professores Carlos Roque, Anita e Herrera pelas valiosas sugestões dadas no exame de qualificação. Obrigada ao Prof. Carlos Roque pelas proveitosas discussões sobre as reações de acoplamento cruzado e também pelo empréstimo de alguns reagentes.

Gostaria de agradecer às alunas da Profa. Eva Magalhães, Lourdinha e Ana Lúcia, que me auxiliaram com tanta prestatividade no uso do aparelho de HPLC preparativo.

A todos os funcionários do IQ que sempre colaboraram com as análises realizadas. Em especial, muito obrigada a Sônia, Soninha e Paula do RMN, nossa terceira casa, pelos inúmeros galhos quebrados, vocês são demais!

A FAPESP pela bolsa e auxílio financeiro concedidos para a viabilização deste projeto de pesquisa.

Ao FAEP pelo auxílio ponte.

E a você meu Tiluquinha, já achou que eu ia me esquecer né... Muito obrigada pela força e apoio nas horas em que eu mais precisei! O gosto por filmes continua horripilante, um pneuzinho aqui outro ali, mas continua batendo um bolão! Amo você.

Curriculum Vitae

LUCIANA G. DE OLIVEIRA

Formação Acadêmica

- 2005-atual Instituto de Química – UNICAMP
Pós-Doutorado
Projeto: Síntese de Sondas Fluorogênicas para a Triagem de Atividade Enzimática em Microrganismos
Orientadora: Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli
Agência Financiadora: FAPESP (Processo No. 04/10683-9)
- 2000-2004 Instituto de Química – UNICAMP
Doutorado em Química Orgânica
Projeto: Estudos Visando a Síntese Total da Crocacina "C" e da Espirofungina "A".
Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias
Agência Financiadora: FAPESP (Processo No. 00/07455-3)
- 1998-2000 Instituto de Química – UNICAMP
Mestrado em Ciências
Projeto: Estudos Visando a Síntese Total do Agente Imunossupressor Pironetin
Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias
Agência Financiadora: FAPESP (Processo No. 98/00884-4)
- 1994-1997 Instituto de Química – UNICAMP
Bacharelado em Química

Publicações em Periódicos

1. Dias, L.C.; de Oliveira, L.G.; de Sousa, M.A.; Ellensohn, R.M. "Total Synthesis of the Potent Immunosuppressant (–)-Pironetin". *Arkivoc* **2005** (vi), 62-87.
2. Dias, L.C.; de Oliveira, L.G.; Vilcachagua, J.D.; Nigsch, F. "Total Synthesis of (+)-Croccacin D". *J. Org. Chem.* **2005**, 70(6), 2225-2234.
3. Dias, L.C.; de Oliveira, L.G. "Short Synthesis of the 6,6-Spiroketal Cores of Spirofungins A and B". *Org. Lett.* **2004**, 6(15), 2587-2590.
4. González, M.P.; Dias, L.C.; Helguera, A.M.; Rodríguez, Y.R.; de Oliveira, L.G.; Gomez, L.T.; Diaz, H.G. "TOPS-MODE based QSARs derived from heterogeneous series of compounds. Applications to the design of new anti-inflammatory compounds". *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, 12(16), 4467-4475

5. Dias, L.C.; de Oliveira, L.G.; de Sousa, M.A. "Total Synthesis of (-)-Pironetin". *Org. Lett.* **2003**, 5(3), 265-268.
6. Dias, L.C.; de Oliveira, L.G. "Total Synthesis of (+)-Crocacin C". *Org. Lett.* **2001**, 3(24), 3951-3954.

Resumos em Congressos

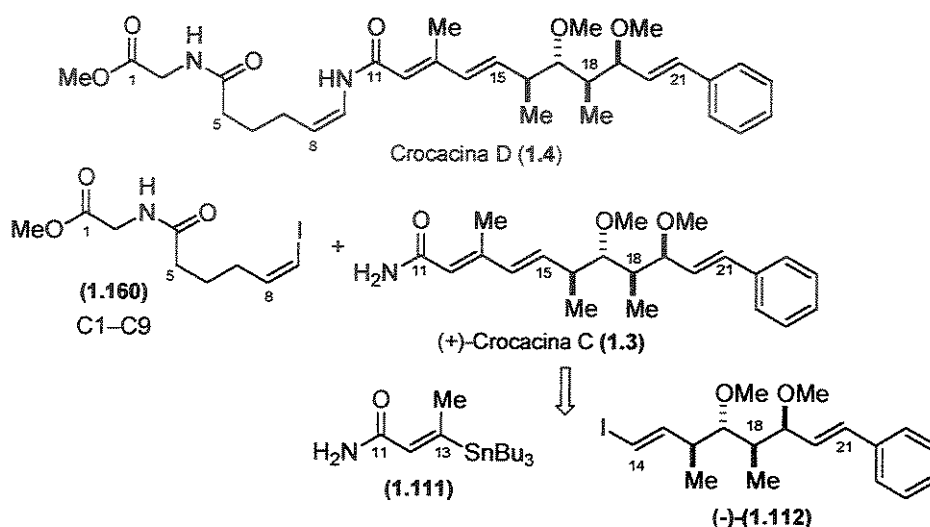
1. Dias, L.C.; de Oliveira, L.G.; Vilcachagua, J.D.; Nigsch, F. *Síntese Total da (+)-Crocacina D*. 28ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2005, Poços de Caldas, Minas Gerais. *Livro de Resumos*, p.QO122.
2. Dias, L.C.; de Oliveira, L.G. *Estudos Visando a Síntese dos Espirocetais das Espirofunginas A e B*. XXVI Congresso Latinoamericano de Química/27ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2004, Salvador, Bahia, Brasil. *Livro de Resumos*, p.QO297.
3. Dias, L.C.; de Oliveira, L.G. *Synthesis of the Spiroketal Core of Spirofungin A*. 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2003, São Pedro, São Paulo, Brasil. *Abstract Book*, p.97.
4. Dias, L.C.; de Oliveira, L.G. *Síntese do Fragmento C11-C20 da Espirofungina A*. 26ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2003, Poços de Caldas, Minas Gerais. *Livro de Resumos*, p.QO154.
5. Dias, L.C.; de Oliveira, L.G. *Synthesis of the C14-C27 Fragment of Crocacin A-C*. 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2001, Curitiba, Paraná, Brasil. *Abstract Book*, p.142.
6. Dias, L.C.; de Oliveira, L.G., Ellensohn, R.M. *Synthesis of a C2-C12 Pironetin Derivative*. 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2001, Curitiba, Paraná, Brasil. *Abstract Book*, p.143.
7. Dias, L.C.; de Oliveira, L.G. *Síntese do segmento C1-C12 dos agentes Imunossupresores Pironetin e NK-10958P*. 23ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2000, Poços de Caldas, Minas Gerais. *Livro de Resumos*, v.2, p.QO052.
8. Dias, L.C.; de Oliveira, L.G. *Towards the Total Synthesis of Pironetin*. 9th Symposium on the Latest Trends in Organic Synthesis, 2000, Gainesville, Flórida, EUA. *Apresentação Oral e pôster*.
9. Dias, L.C.; de Oliveira, L.G. *Estudos Visando a Síntese Total do Agente Imunossupressor Pironetin*. 22ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 1999, Poços de Caldas, Minas Gerais. *Livro de Resumos*, v.2, p.QO086.

Apresentação Oral

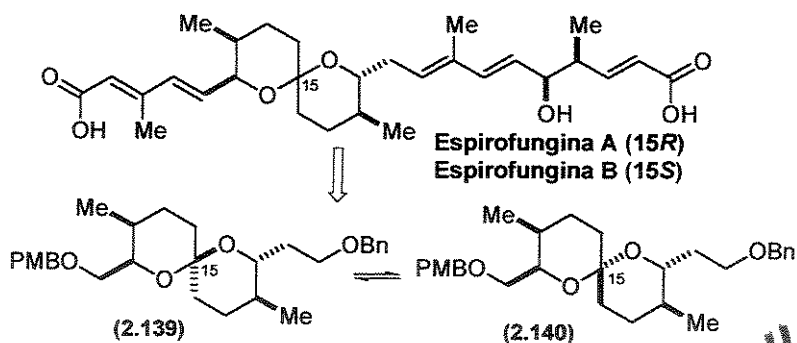
1. "Síntese Total da (+)-Crocacina C. Estudos Visando as Sínteses Totais da Crocacina D e das Espirofunginas A e B", Seminários de Síntese Orgânica e de Produtos Naturais, Instituto de Química da Universidade Estadual de São Paulo em 17/08/2004.
2. "Síntese Total da (+)-Crocacina D", Sessão Coordenada da 28ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química em 31/05/2005.

Resumo

O capítulo 1 relata as sínteses totais assimétricas das (+)-crocacinas C (1.3) e D (1.4). A síntese total da crocacina C (1.3) é altamente convergente, utiliza como etapas chave uma reação de epoxidação régio- e diastereosseletiva de um álcool alílico com *m*-CPBA seguida pela abertura do epóxido com $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2$ e uma reação de acoplamento cruzado de Stille entre a (*E*)-vinilestanana (1.111) e o (*E*)-iodeto vinílico (–)-(1.112) para estabelecer a porção (*E,E*)-dienamida. A síntese total da (+)-crocacina D (1.4) utiliza uma reação branda e eficiente catalisada por cobre para unir os fragmentos representados pela (+)-crocacina C e o iodeto vinílico-(*Z*) – (1.160).



O capítulo 2 descreve uma alternativa sintética visando a síntese total dos antibióticos antifúngicos espirofunginas A e B. Com este objetivo os fragmentos 6,6-espirocetal (fragmento C9-C20) de ambos os compostos foram construídos por uma rota curta e eficiente. Esta aproximação assimétrica utiliza uma reação de alquilação de uma *N,N*-dimetil-hidrazona litiada seguida por reação de espirociclicização em meio ácido.



(+)-Crocacin C (1.3) + (1.160) C1-C9 → (1.111) → (-)-(1.112)

Spirofungin A (15R)
 Spirofungin B (15S)

(2.139) $\rightleftharpoons$ (2.140)

Sumário

	Pág.
Lista de Abreviaturas	xvii
Lista de Tabelas	xxi
Lista de Figuras	xxiii
Lista de Esquemas	xxvii
Capítulo 1. Síntese Total das (+)-Crocacinas C e D	1
1.1. Introdução	2
1.1.1. Isolamento	3
1.1.2. Elucidação Estrutural	5
1.1.3. Propriedades Biológicas	10
1.1.3.1. O Sistema de Transporte de Elétrons	13
1.1.3.2. Estudos Sobre o Modo de Ação com a Crocacina A (1.1)	20
1.1.4. Desenvolvimento de Análogos das Crocacinas para Aplicação como Fungicidas na Agricultura	21
1.1.5. Sínteses Totais e Parciais da (+)-Crocacina C	28
1.1.5.1. Síntese de Rizzacasa e colaboradores	28
1.1.5.2. Síntese de Chakraborty e colaboradores	32
1.1.5.3. Síntese do intermediário comum (1.49) por Gurjar e colaboradores	35
1.1.5.4. Síntese do enantiômero do intermediário comum (1.49) por Raghavan e colaboradores	37
1.1.6. Sínteses Totais da (+)-Crocacina D	39
1.1.6.1. Síntese de Rizzacasa e colaboradores	39
1.1.6.2. Síntese de Chakraborty e colaboradores	43
1.2. Objetivos	46
1.3. Parte A: Síntese Total da (+)-Crocacina C	46
1.3.1. Planejamento Retrossintético para Obtenção da (+)-Crocacina C (1.3)	46
1.3.2. Resultados e Discussão	47
1.3.3. Conclusão Parcial	68
1.4. Parte B: Síntese Total da (+)-Crocacina D	69
1.4.1. Preparação da Cadeia Lateral (fragmento C1-C9)	69
1.4.2. Resultados e Discussão	70

1.4.3. Conclusão Parcial	83
Capítulo 2. Síntese dos Fragmentos 6,6-Espirocetal das Espirofunginas A e B	84
2.1. Introdução	85
2.1.1. Taxonomia, Fermentação e Isolamento	86
2.1.2. Caracterização	87
2.1.3. Elucidação Estrutural	88
2.1.4. Propriedades Biológicas	93
2.1.5. Sínteses dos Fragmentos 6,6-Espirocetal das Espirofunginas A e B	94
2.1.5.1. Síntese de Kiyota e colaboradores	94
2.1.5.2. Síntese de Shimizu e colaboradores	98
2.1.6. Síntese Total da Estrutura Proposta para a Espirofungina B: Reatribuição da Estereoquímica	103
2.1.7. Alguns aspectos conformacionais	108
2.2. Objetivos	117
2.3. Síntese dos Fragmentos 6,6-Espirocetal das Espirofunginas A e B	117
2.3.1. Primeiro Planejamento Retrossintético para Obtenção das Espirofunginas	117
2.3.2. Resultados e Discussão: Rota 1	118
2.3.2.1. Aproximação para o Espirocetal da Espirofungina A	118
2.3.2.2. Aproximação para o Espirocetal da Espirofungina B	131
2.3.3. Segundo Planejamento Retrossintético para Obtenção das Espirofunginas	134
2.3.4. Resultados e Discussão: Rota 2	135
2.3.4.1. Aproximação para o Espirocetal da Espirofungina B (estrutura inicial)	140
2.3.4.2. Aproximação para os Espirocetais das Espirofunginas A e B (estrutura corrigida)	145
2.3.5. Conclusão Parcial	149
3. Conclusão Geral	151
4. Parte Experimental	152
4.1. Reagentes e Solventes	153
4.2. Métodos Cromatográficos	153
4.3. Métodos Espectrométricos	153
4.4. Procedimentos e Caracterizações	154
5. Espectros	199

Lista de Abreviaturas

(+)/(-)-DIET: (+)/(-)-dietiltartarato	
(+)/(-)-DIPT: (+)/(-)-di-isopropiltartarato	
(JS)-ROESY: Jump Simmetrized Rotational Overhauser Effect Spectroscopy	
ATP: adenosina trifosfato	
Boc: <i>t</i> -butoxicarbonil	
CAN: nitrato de cério amoniaca	
CCD: cromatografia em camada delgada	
CH ₂ Cl ₂ : cloreto de metileno	
COSY: Correlated Spectroscopy	
CSA: ácido 10-canforsulfônico	
DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	
DCC: 1,3-dicicloexilcarbodiimida	
DDQ: 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona	
DEPT: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	
DIBALH: hidreto de di- <i>i</i> -butilalumínio	
DIPEA: di- <i>i</i> -propiletilamina	16
DMAP: 4-dimetilaminopiridina	
DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida	
DMPU: 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona	
DNA: ácido desoxirribonucléico	
DPPA: Difenil fosforil azida	
<i>E</i> : <i>entgegen</i> – descritor de estereoquímica para alcenos	
HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation	
HMQC: Heteronuclear Multiple Quantum Coherence	
HOBt: 1-hidroxibezotriazol	
HOMO: orbital molecular ocupado de maior energia	
HPLC-DAD: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector de arranjo de diodos	
HPLC-MS: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a espectrometria de massas	
HPLC-RP: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência em fase reversa	
HR-EI: High Resolution Electron Impact Spectra	

HR-FAB-MS: High Resolution Fast Atom Bombardment Mass Spectra

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence

HWE: Horner-Wadsworth-Emmons

IV: infra-vermelho

KH: hidreto de potássio

LDA: amideto de di-*i*-propilalumínio

LHMDS: bis(trimetilsilil)amideto de lítio

LUMO: orbital molecular desocupado de menor energia

m-CPBA: ácido 3-cloroperbenzóico

Mel: iodeto de metila

MIC: concentração inibitória mínima

NMM: 4-metilmorfolina

NMO: *N*-óxido de 4-metilmorfolina

NMP: *N*-metil pirrolidinona

NOE: efeito Overhauser nuclear

NOESY: Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

Pd₂(dba)₃: tris-dibenzilidenoacetona dipaládio

PMB: *p*-metóxi benzil

PPTS: 4-toluenosulfonato de piridínio

Re: descritor para faces heterotópicas

RMN: ressonância magnética nuclear

ROESY: Rotational nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

Si: descritor para faces heterotópicas

TBAF: fluoreto de *n*-tetrabutylamônio

TBDPSCl: cloreto de *t*-butildimetilsilila

TBSCl: cloreto de *t*-butildimetilsilila

TBSOTf: triflato de *t*-butildimetilsilila

Teoc: carbonato de 2-(trimetilsilil)etila (2-(trimethylsilyl)ethyl carbonate)

TESCl: cloreto de trietilsilila

TFFA: anidrido trifluoroacético

TFP: trifurilfosfina

THF: tetraidrofurano

TIPS: tri-*i*-propilsilila

Tmse: trimetilsililetil

TOCSY: Total Correlated Spectroscopy

TPAP: perrutenato de tetrapropilamônio

UV: ultra-violeta

Z: *zusammen* – descritor de estereoquímica para alcenos

Lista de Tabelas

	Pág.
Tabela 1.1. Ângulos de torção calculados e constantes de acoplamento vicinais no segmento C15-C20 das crocacinas	8
Tabela 1.2. Atividade biológica da crocacina A (1.1)	11
Tabela 1.3. Variações dos comprimentos de onda da banda α nos citocromos <i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> e <i>c</i> ₁	16
Tabela 1.4. Exemplos de substituição da cadeia lateral	25
Tabela 1.5. Exemplos de substituições da porção (Z)-enamida	26
Tabela 1.6. Exemplos de mimetizadores da porção éster	27
Tabela 1.7. Comparação entre os dados de RMN- ¹ H e RMN- ¹³ C (acetona-d ₆) obtidos para (+)-crocacina C sintética (1.3) e (+)-crocacina C natural	65
Tabela 1.8. Alguns sistemas testados por Buchwald e Ma	74
Tabela 1.9. Comparação entre os dados de RMN- ¹ H e RMN- ¹³ C (acetona-d ₆) obtidos para (+)-crocacina D sintética (1.4) e (+)-crocacina D natural	72 79
Tabela 2.1. Dados de RMN- ¹³ C (150 MHz) e RMN- ¹ H (600 MHz) para as espirofunginas	90
Tabela 2.2. Comparação entre os dados de deslocamentos químicos observados por RMN- ¹³ C para (2.5), (2.6) e (+)-(2.137)	143
Tabela 2.3. Comparação entre os dados de deslocamentos químicos observados por RMN- ¹ H para (2.5), (2.6) e (+)-(2.137)	144

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1.1. Grupo das crocacinas A (1.1), B (1.2), C (1.3) e D (1.4)	2
Figura 1.2. Condramidas A (1.5) – D (1.8) e jaspamida (1.9)	4
Figura 1.3. Cromatograma típico obtido por HPLC-RP (DAD) de um extrato de <i>Chondromyces crocatus</i> ; coluna 125 X 2 mm e pré-coluna de 11 mm (Nucleosil 120-5 C ₁₈); gradiente de solvente com solvente A=água e solvente B=MeOH representado pela linha tracejada; fluxo 0.3 mL/min	5
Figura 1.4. Espectro de UV da crocacina A (1.1) em metanol	6
Figura 1.5. Espectro de IV da crocacina A (1.1) em KBr	6
Figura 1.6. Núcleo da estrutura química das crocacinas	7
Figura 1.7. Vista parcial do confôrmere de menor energia das crocacinas e de alguns incrementos de NOE selecionados	8
Figura 1.8. Estrutura da estigmatelina A (1.10)	9
Figura 1.9. Estrutura da salicihalameda A (1.11)	12
Figura 1.10. Esquemática do sistema de transporte de elétrons	14
Figura 1.11. Processo de redução da ubiquinona (Coenzima Q) a ubiquinol	15
Figura 1.12. Espectros de absorção dos citocromos <i>b</i> , <i>c</i> e <i>a</i> nas suas formas reduzidas (azul) e oxidadas (vermelho)	16
Figura 1.13. O sistema de transporte de elétrons acoplado a fosforilação oxidativa	17
Figura 1.14. Espectro de diferença relacionando os carreadores reduzidos em uma mitocôndria normal e os carreadores em um processo bloqueado em <i>b-c</i> ₁	19
Figura 1.15. Estruturas da rotenona (1.12), amital (1.13) e antimicina A (1.14)	19
Figura 1.16. Sítio de inibição na cadeia de transporte de elétrons	20
Figura 1.17. O efeito da crocacina A (1.1) na oxidação de NADH em partículas submitocondriais de cortes de coração	20
Figura 1.18. O efeito da crocacina A (1.1) na redução dos citocromos por NADH	21
Figura 1.19. Estruturas de análogos da estrobilurina e estrobilurina A	22
Figura 1.20. Plano para o desenvolvimento de análogos da crocacina D (1.4)	23
Figura 1.21. Análogos das crocacinas A (1.1) e D (1.4) com as duplas ligações substituídas	24
Figura 1.22. Exemplos de substituições utilizadas para a porção (Z)-enamida	26

Figura 1.23. Regiões expandidas dos espectros de RMN- ¹ H para as reações de epoxidação a 0 °C e a 25 °C	54
Figura 1.24. Cromatograma do acompanhamento da reação de abertura regiosseletiva do epóxido (+)-(1.114). O cromatograma superior indica o tempo de retenção (2.607 minutos) para o epóxido (+)-(1.114) nas condições de análise, enquanto o cromatograma inferior indica o tempo de retenção (8.728 minutos) para o diol (+)-(1.131) nas condições de análise	56
Figura 1.25. Correlações dos deslocamentos químicos de RMN- ¹³ C para acetônídeos de 1,3-dióis <i>syn</i> e <i>anti</i>	59
Figura 1.26. Determinação da estereoquímica relativa - interações do tipo NOESY	60
Figura 1.27. Espectros de RMN- ¹ H para a (+)-crocacina C (1.3) natural e sintética	66
Figura 1.28. Espectros de RMN- ¹³ C para a (+)-crocacina C (1.3) natural e sintética	67
Figura 1.29. Espectro de RMN- ¹ H para a (+)-crocacina D (1.4) natural e sintética	80
Figura 1.30. Espectro de RMN- ¹³ C para a (+)-crocacina D (1.4) natural e sintética	82
Figura 2.1. Núcleo da estrutura química das espirofunginas e estrutura química da elaiofilina	85
Figura 2.2. Acompanhamento do processo de fermentação de <i>S. violaceusniger</i> Tü 4113 (● espirofunginas (mg/L); □ manitol (g/L); ○ amônio (mM); ◇ DNA (mg/L))	87
Figura 2.3. Análise por HPLC do extrato filtrado da cultura de <i>S. violaceusniger</i> Tü 4113 monitorado a 230 nm e espectro de UV das espirofunginas (10.40 e 10.55 minutos)	87
Figura 2.4. Fragmento do espectro de RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , 3.0 a 7.2 ppm) das espirofunginas A e B: amostra autêntica (mistura 4:1)	88
Figura 2.5. Estereoquímica relativa dos espirocetais das espirofunginas A (2.1) e B (2.2) proposta por Fiedler e colaboradores	92
Figura 2.6. Espirofunginas A e B e reveromicina A	93
Figura 2.7. Atribuição da estereoquímica para os espirocetais das espirofunginas A e B	97
Figura 2.8. Atribuição da estereoquímica relativa para (2.23a) e (2.44a)	102
Figura 2.9. Efeitos anoméricos <i>exo</i> e <i>endo</i> em 2-alcoxitetraidropiranos	108
Figura 2.10. Estruturas da calcimicina, tautomocina e rutamicinas A e B	110
Figura 2.11. Estrutura da altoirtina A (2.67)	111

Figura 2.12. Estruturas da aplisiatoxina (2.68) e oscilatoxina (2.69)	112
Figura 2.13. Interações anoméricas nos espirocetais	113
Figura 2.14. Síntese do fragmento espirocetal da reveromicina A por Theodorakis e colaboradores	114
Figura 2.15. Deslocamentos no espectro de RMN- ¹³ C e energias relativas para os espirocetais	115
Figura 2.16. Espirofunginas A (2.1) e B (2.2a): reatribuição da estereoquímica	116
Figura 2.17. Cromatograma do acompanhamento da reação de hidrogenação catalítica após 45 minutos. O cromatograma superior indica o tempo de retenção (8.983 minutos) para a metilcetona saturada (–)-(2.80) nas condições de análise, enquanto o cromatograma inferior indica o tempo de retenção (9.102 minutos) para a metilcetona α,β -insaturada (–)-(2.88)	120
Figura 2.18. Ordem decrescente de nucleofilicidade para as espécies	121
Figura 2.17. Comparação entre os espirocetais obtidos por Kiyota (2.5) e (2.6) e por nós (+)-(2.137)	143
Figura 2.18. Estruturas propostas para os compostos obtidos por Kiyota	145
Figura 2.19. Dados espectroscópicos para (2.141) e (2.139)	147

Lista de Esquemas

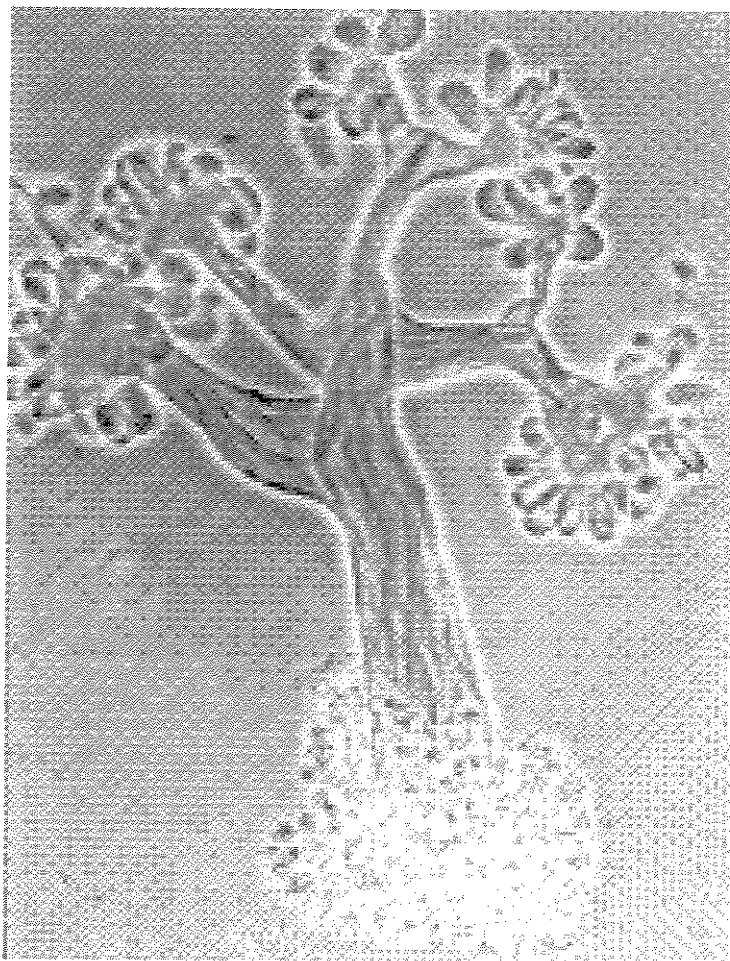
	Pág.
Esquema 1.1. Planejamento retrosintético de Rizzacasa e colaboradores para a obtenção da crocacina C (1.3)	29
Esquema 1.2. Formação da cetona (1.47)	30
Esquema 1.3. Obtenção da estanana vinílica (1.42)	31
Esquema 1.4. Obtenção do iodeto vinílico (1.41)	31
Esquema 1.5. Síntese total da (+)-crocacina C (1.3)	32
Esquema 1.6. Planejamento retrosintético de Chakraborty e colaboradores para a obtenção da crocacina C (1.3)	33
Esquema 1.7. Obtenção do álcool alílico (1.58)	33
Esquema 1.8. Obtenção do aldeído (1.52)	34
Esquema 1.9. Síntese total da (+)-crocacina C (1.3)	34
Esquema 1.10. Obtenção do metilfuranosídeo (1.66)	35
Esquema 1.11. Obtenção do fragmento (1.49) comum às rotas sintéticas	36
Esquema 1.12. Obtenção dos sulfóxidos diastereoisoméricos (1.75) e (1.76)	37
Esquema 1.13. Obtenção do sulfeto (1.79)	38
Esquema 1.14. Obtenção do álcool <i>enant</i> -(1.49)	39
Esquema 1.15. Planejamento retrosintético de Rizzacasa para obtenção da crocacina D (1.4)	40
Esquema 1.16. Obtenção do dieno-éster (1.93)	41
Esquema 1.17. Obtenção do (Z)-enecarbamato (1.86)	41
Esquema 1.18. Síntese total da (+)-crocacina D (1.4)	42
Esquema 1.19. Obtenção do α -amido- β -hidroxialquilsilano (1.104)	43
Esquema 1.20. Tentativa de oxidação de (1.107)	44
Esquema 1.21. Síntese total da (+)-crocacina D (1.4)	45
Esquema 1.22. Análise Retrossintética	47
Esquema 1.23. Preparação do aduto aldol (–)-(1.117)	48
Esquema 1.24. Reação aldólica com <i>n</i> -Bu ₂ BOTf	49
Esquema 1.25. Estados de transição envolvendo enolatos de boro	50
Esquema 1.26. Obtenção do álcool primário (+)-(1.122)	51
Esquema 1.27. Obtenção do álcool alílico (+)-(1.115)	52

Esquema 1.28. Reações de epoxidação diastereosseletivas com <i>m</i> -CPBA	53
Esquema 1.29. Epoxidação régio e diastereosseletiva	53
Esquema 1.30. Obtenção do triol (+)-(1.133)	55
Esquema 1.31. Obtenção do produto monossililado (+)-(1.135)	56
Esquema 1.32. Obtenção do intermediário comum (-)-(1.49)	57
Esquema 1.33. Determinação da estereoquímica relativa	58
Esquema 1.34. Obtenção do iodeto vinílico (-)-(1.112)	61
Esquema 1.35. Preparação da estanana vinílica (1.111)	62
Esquema 1.36. Equilíbrio existente na reação de adição conjugada	63
Esquema 1.37. Síntese total da (+)-crocacina C (1.3)	64
Esquema 1.38. Primeiro planejamento retrosintético para a obtenção da crocacina D (1.4)	69
Esquema 1.39. Obtenção de enecarbamatos a partir de 1-amidoalquilfenil sulfonas	71
Esquema 1.40. Obtenção da cadeia lateral da crocacina D (1.4)	72
Esquema 1.41. Tentativa de acoplamento entre os fragmentos (1.3) e (1.141)	73
Esquema 1.42. Acoplamento de amidas e carbamatos com iodetos vinílicos catalisados por Cu (I)	74
Esquema 1.43. Segundo planejamento retrosintético para a obtenção da crocacina D (1.4)	75
Esquema 1.44. Obtenção do segmento peptídico (1.155) derivado de glicina e ácido pentanóico	76
Esquema 1.45. Preparação da cadeia lateral da (+)-crocacina D (1.4)	76
Esquema 1.46. Acoplamento entre os fragmentos correspondentes ao iodeto vinílico (1.150) e amida (1.3) – (crocacina C): síntese total da (+)-crocacina D (1.4)	78
Esquema 2.1. Planejamento retrosintético de Kiyota para obtenção dos espirocetais da espirofunginas A e B	94
Esquema 2.2. Obtenção do alcino racêmico (+/-)-(2.7)	95
Esquema 2.3. Obtenção da lactona (+)-(2.8)	96
Esquema 2.4. Síntese dos espirocetais das espirofunginas A e B	97
Esquema 2.5. Planejamento retrosintético de Shimizu para obtenção da espirofungina A	98
Esquema 2.6. Preparação do precursor comum (2.29)	99

Esquema 2.7. Obtenção dos fragmentos correspondentes a lactona (2.26), amida de Weinreb (2.27) e alcino (2.28) a partir do éster- α,β -insaturado (2.29)	100
Esquema 2.8. Acoplamento entre os fragmentos (2.27) e (2.28): obtenção do acetal bicíclico (2.41)	101
Esquema 2.9. Obtenção do espirocetal da espirofungina A	102
Esquema 2.10. Plano retrossintético de Rizzacasa para obtenção da espirofungina B (2.2)	104
Esquema 2.11. Obtenção do espirocetal intermediário (2.45)	105
Esquema 2.12. Obtenção do alcino (2.53): confirmação da estereoquímica relativa por cristalografia de raios-X	105
Esquema 2.13. Obtenção do diol (2.58)	106
Esquema 2.14. Síntese total da espirofungina B (estrutura proposta)	107
Esquema 2.15. Conformações cadeira para sistemas 6,6-espirocetais	109
Esquema 2.16. Experimento de equilibração	112
Esquema 2.17. Análise retrossintética	118
Esquema 2.18. Obtenção da amida de Weinreb siliada (+)-(2.86)	119
Esquema 2.19. Obtenção da metilcetona (-)-(2.80)	120
Esquema 2.20. Obtenção do fragmento C11-C13	121
Esquema 2.21. Preparação da hidrazona (2.92)	122
Esquema 2.22. Obtenção da cetona (2.93)	123
Esquema 2.23. Tentativa de desproteção seletiva	124
Esquema 2.24. Proposta de rota alternativa	125
Esquema 2.25. Proposta de rota alternativa	125
Esquema 2.26. Proposta de rota alternativa	126
Esquema 2.27. Obtenção do iodeto de alquila (2.81)	127
Esquema 2.28. Reação de alquilação	127
Esquema 2.29. Tentativas de desproteção seletiva de (2.103)	128
Esquema 2.30. Obtenção do éster α,β -insaturado (2.105)	130
Esquema 2.31. Tentativa de espirociclicização	130
Esquema 2.32. Aproximação para a espirofungina B	131
Esquema 2.33. Obtenção do éster α,β -insaturado (2.111)	132
Esquema 2.35. Tentativa de espirociclicização com TBAF	133

Esquema 2.34. Nova aproximação para o fragmento espirocetal	134
Esquema 2.35. Preparação do epóxido (2.118)	135
Esquema 2.36. Preparação do epóxido (2.121)	136
Esquema 2.37. Obtenção do diol (2.125)	137
Esquema 2.38. Confirmação da estereoquímica relativa	138
Esquema 2.39. Tentativa de proteção seletiva com TESCI	138
Esquema 2.40. Proteção e desproteção seletiva: obtenção do iodeto de alquila (+)- (2.134)	139
Esquema 2.41. Reação de espirociclicização	141
Esquema 2.42. Obtenção do espirocetal (+)-(2.137)	142
Esquema 2.43. Obtenção do espirocetal das espirofunginas A e B	146

Capítulo 1. Síntese Total das (+)-Crocacinas C e D



Chondromyces crocatus, a bactéria que queria ser fungo*

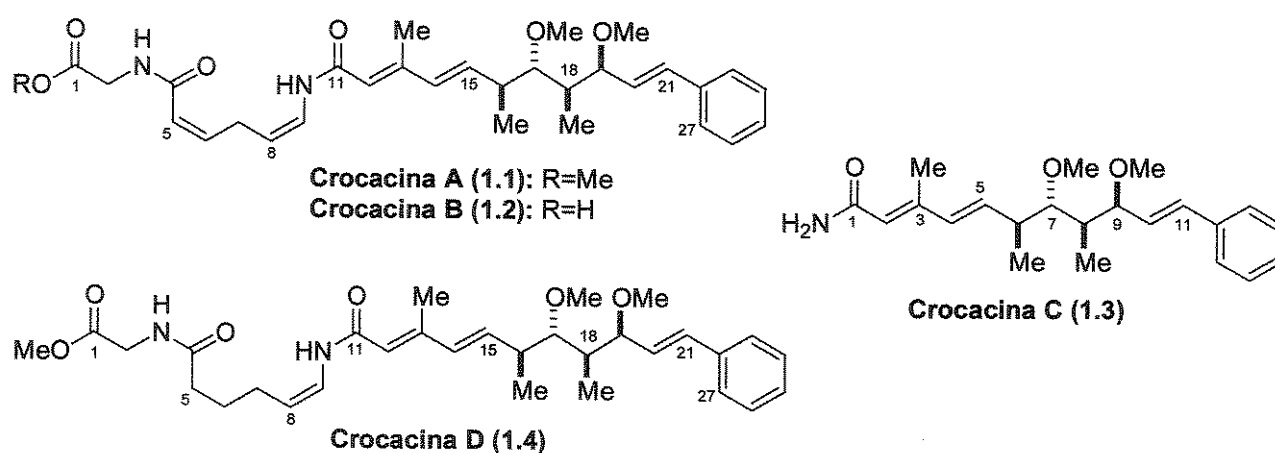
*<http://www.uoguelph.ca/~gbarron/MISCELLANEOUS/nov00.htm>;
<http://cobamide2.bio.pitt.edu/biosc1865%5CLecture28.htm>

1.1. Introdução

As crocacinas A (1.1), B (1.2), C (1.3) e D (1.4) – (Figura 1.1) fazem parte de um grupo de metabólitos isolados durante a triagem por novos compostos antibióticos em extratos brutos de culturas de *myxobacterias* pouco comuns do gênero *Chondromyces*. Estas *myxobacterias* foram isoladas em 1985 no Gesellschaft für Biotechnologische Forshung (Alemanha) de uma amostra de solo coletada na ilha de Madeira.¹ Nesta triagem algumas linhagens de *Chondromyces crocatus* (Cm c2, Cm c3 e Cm c5) apresentaram potente atividade inibitória sobre o crescimento de algumas bactérias *Gram*-positivas e uma ampla variedade de leveduras e fungos. Este potencial foi atribuído a presença de um novo grupo de compostos chamados crocacinas.

As crocacinas A-C são compostos encontrados regularmente em extratos de *C. crocatus*, sendo a crocacina A (1.1) o principal componente em culturas agitadas, produzida em rendimentos de cerca de 20 mg/L. A crocacina D (1.4) foi isolada a partir de extratos de *C. pediculatus* e apresentou uma estrutura altamente relacionada à das crocacinas A (1.1) e B (1.2), além de uma atividade destacada dentre as crocacinas sobre o crescimento de microrganismos e sobre culturas de células animais.

Figura 1.1. Grupo das crocacinas A (1.1), B (1.2), C (1.3) e D (1.4)²



¹ (a) Jansen, R.; Washausen, P.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1085; (b) Kunze, B.; Jansen, R.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1994**, 47, 881.

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

As crocacinas A, B e D são dipeptídeos pouco comuns derivados de glicina e um ácido 6-aminoexadienóico ou 6-aminoexenóico, o qual possui o nitrogênio protegido por um resíduo policetídeo complexo derivado de acila. Este resíduo equivale a um ácido fenilundecatrienóico altamente substituído e encontra-se na forma de amida primária no composto crocacina C. As configurações relativas das crocacinas foram propostas por Jansen e colaboradores^{1a} por estudos de modelagem molecular e por experimentos de NOE. A configuração absoluta para a crocacina C (**1.3**) foi recentemente confirmada após sua primeira síntese total^{3a} como sendo 6*S*,7*S*,8*R*,9*S*, e até o momento já existem três sínteses totais para a crocacina C (**1.3**)³ – (incluindo a realizada em nosso grupo e discutida neste trabalho), duas para a crocacina A (**1.1**)⁴ e três para a crocacina D (**1.4**),⁵ além de duas semi-sínteses para a crocacina C (**1.3**),^{3d,e} descritas na literatura.

1.1.1. Isolamento

Durante a triagem por metabólitos biologicamente ativos a partir de *myxobacteria*, diferentes linhagens de *Chondromyces crocatus* apresentaram alta atividade inibitória sobre o crescimento de fungos, leveduras e culturas de células animais. Estas atividades foram atribuídas a uma série de diferentes metabólitos simultaneamente produzidos por estas linhagens. Um dos grupos de metabólitos, as condramidas A (**1.5**) – D (**1.8**) – (Figura 1.2),⁶ é composto por depsipeptídeos estruturalmente relacionados ao metabólito de esponjas marinhas jaspamida (**1.9**)⁷ e apresentou atividade antifúngica moderada mas se mostrou altamente citostático em culturas de células de mamíferos promovendo a formação de células multinucleadas e interferindo com a polimerização de actina.

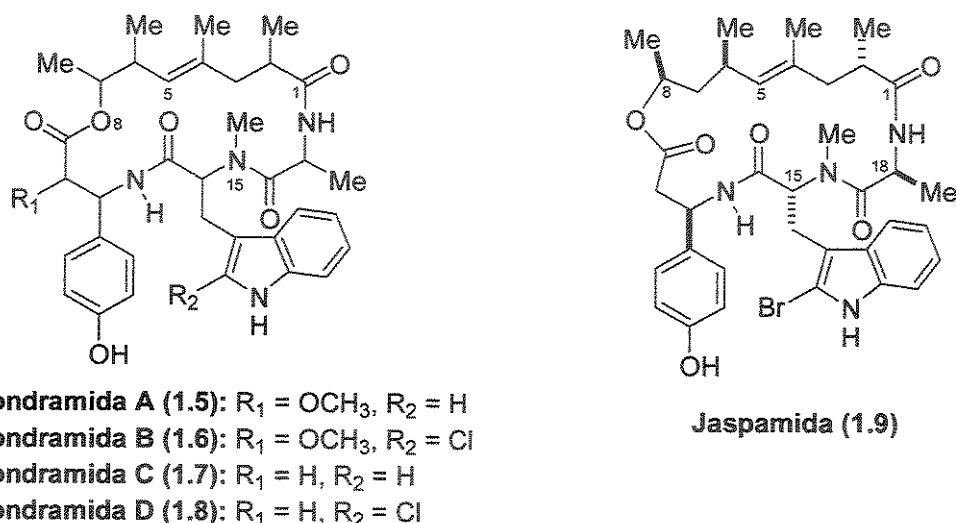
³ (a) Feutrill, J.T.; Lilly, M.J.; Rizzacasa, M.A. "Total Synthesis of (+)-Crocacin C": *Org. Lett.* **2000**, 2, 3365; (b) Chakraborty, T.K.; Jayaprakash, S. "Total Synthesis of (+)-Crocacin C": *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 497; (c) Dias, L.C.; de Oliveira, L.G. "Total Synthesis of (+)-Crocacin C": *Org. Lett.* **2001**, 3, 3951; (d) Gurjar, M.K.; Khaladkar, T.P.; Borhade, R.G.; Murugan, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5183; (e) Raghavan, S.; Reddy, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5593.

⁴ (a) Feutrill, J.T.; Rizzacasa, M.A. "Total Synthesis of (+)-Crocacin A": *Aust. J. Chem.* **2003**, 56, 783; (b) Chakraborty, T.K.; Laxman, P. "Total Synthesis of (+)-Crocacin A": *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4989.

⁵ (a) Feutrill, J.T.; Lilly, M.J.; Rizzacasa, M.A. "Total Synthesis of (+)-Crocacin D": *Org. Lett.* **2002**, 4, 525; (b) Chakraborty, T.K.; Laxman, P. "Total Synthesis of (+)-Crocacin D": *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2645; (c) Dias, L.C.; de Oliveira, L.G.; Vilcachagua, J.D.; Nigsch, F. "Total Synthesis of (+)-Crocacin D": *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2225.

⁶ Kunze, B.; Jansen, R.; Sasse, F.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1995**, 48, 1262.

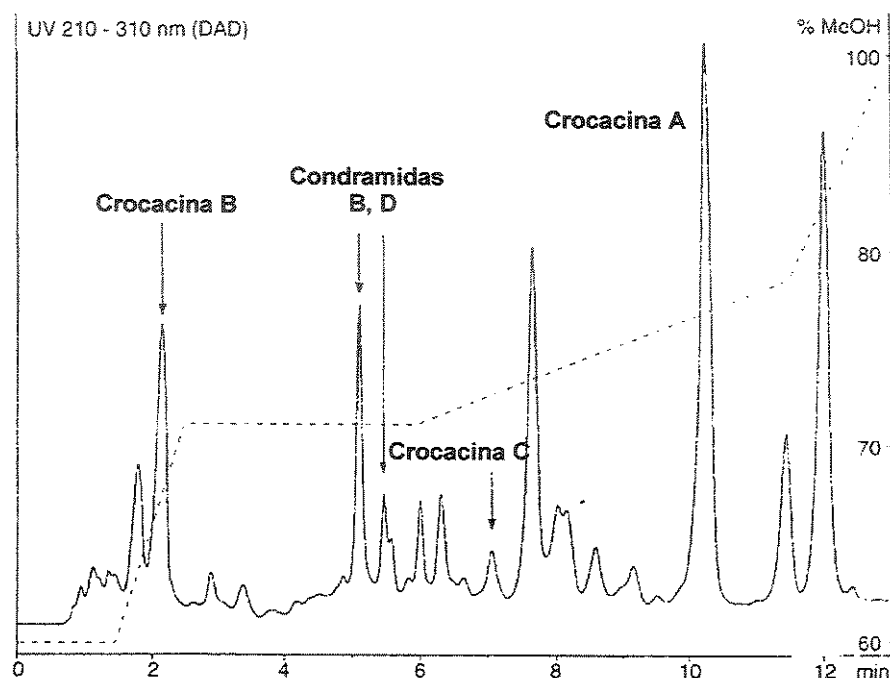
⁷ (a) Zabriskie, T.M.; Klocke, J.A.; Ireland, C.M.; Marcus, A.H.; Molinski, T.F.; Faulkner, D.J.; Xu, C.; Clardy, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3123; (b) Crews, P.; Manes, L.V.; Boehler, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2797.

Figura 1.2. Condramidas A (1.5) – D (1.8) e jaspamida (1.9)

As crocacinas A (1.1) – C (1.3) fazem parte do segundo grupo de metabólitos e foram isoladas a partir do extrato de acetona da massa de células úmidas de *C. crocatus*. Após partição inicial em metanol e heptano para remoção dos subprodutos lipofílicos, foram realizadas separações consecutivas em Sephadex LH-20 e sílica gel RP-18. A análise por HPLC-DAD do extrato celular proveniente de uma fermentação em larga escala da linhagem Cm c5, permitiu a detecção de uma série de metabólitos (**Figura 1.3**) e a crocacina A (1.1) foi o principal componente produzido em culturas agitadas em rendimentos de cerca de 20 mg/L.

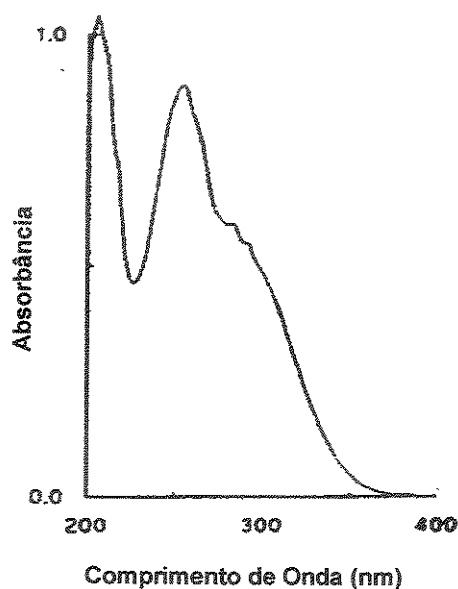
A crocacina D (1.4) foi detectada por HPLC-RP analítico em extratos de *C. pediculatus*, linhagem Cm p17. O composto (1.4) foi isolado de culturas agitadas por extração simultânea da massa celular e da resina adsorvente Amberlite XAD 16, presente durante o processo de fermentação. Após os constituintes lipofílicos serem removidos por partição em metanol-heptano, a crocacina D (1.4) foi purificada por MPLC-RP.

Figura 1.3. Cromatograma típico obtido por HPLC-RP (DAD) de um extrato de *Chondromyces crocatus*; coluna 125 X 2 mm e pré-coluna de 11 mm (Nucleosil 120-5 C₁₈); gradiente de solvente com solvente A = água e solvente B = MeOH representado pela linha tracejada; fluxo 0.3 mL/min^{1a}

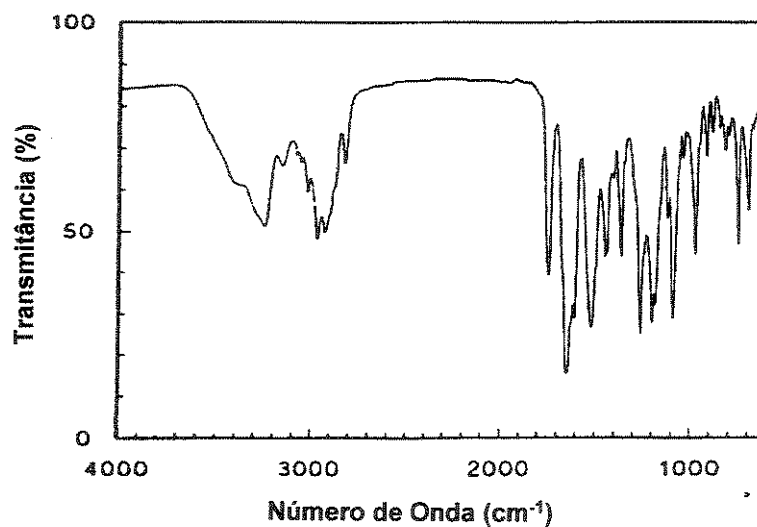


1.1.2. Elucidação Estrutural¹

A estrutura das crocacinas foi elucidada a partir da crocacina A (1.1), o principal produto de *C. crocatus*. Análise por espectrometria de massas HR-El forneceu o íon molecular m/z 538 e a composição elementar C₃₁H₄₂N₂O₆, implicando em 12 insaturações. O espectro de UV sugeriu a presença de diferentes grupos cromóforos, apresentando bandas de absorção características em 254 e 291 nm (Figura 1.4).

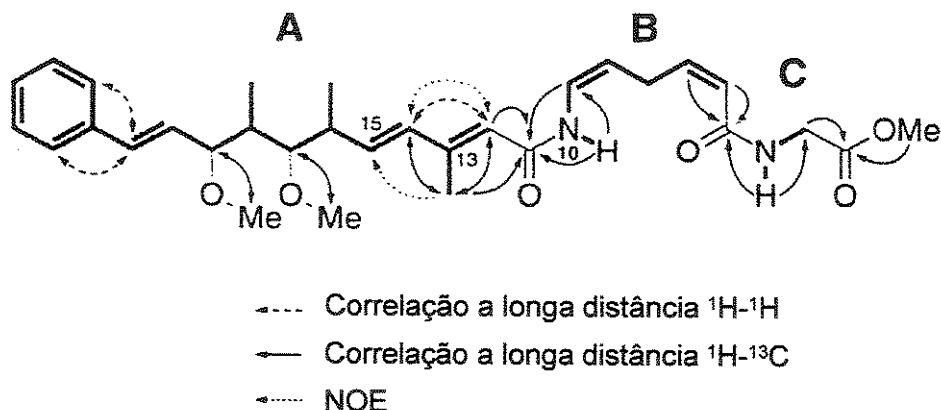
Figura 1.4. Espectro de UV da crocacina A (1.1) em metanol^{1b}

O espectro de infravermelho de (1.1) – (**Figura 1.5**) apresentou bandas de absorção intensas em 1747 e 1696 cm^{-1} indicando a presença de grupos carbonila, além de bandas largas de absorção em 3392 e 3252 cm^{-1} características da presença de NH.

Figura 1.5. Espectro de IV da crocacina A (1.1) em KBr^{1b}

Os sinais dos espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C foram atribuídos e correlacionados por ^1H , ^1H -COSY e ^1H , ^{13}C -HMQC levando à estrutura contendo o núcleo carbônico apresentado na **Figura 1.6**. A conectividade entre os fragmentos A, B e C através das ligações das amidas secundárias além dos resíduos éster e éteres metílicos foi estabelecida por espectros de correlação a longa distância (HMBC). A configuração *E* da dupla ligação trissubstituída foi deduzida por observações de incrementos de NOE entre o grupo metila em C13 com H15 e entre os hidrogênios H12 e H14. A configuração das duplas ligações dissustituídas com geometria *Z* entre C5-C6 e C8-C9 e com geometria *E* entre C14-C15 e C20-C21, foram atribuídas a partir das constantes de acoplamento vicinais ($^3J_{\text{H5-H6}}(\text{Z})$ 11.4 Hz ((1.1) e (1.2)), $^3J_{\text{H8-H9}}(\text{Z})$ 8.6 Hz ((1.1), (1.2) e (1.4)), $^3J_{\text{H14-H15}}(\text{E})$ 15.7 Hz, $^3J_{\text{H20-H21}}(\text{E})$ 16.2 Hz).

Figura 1.6. Núcleo da estrutura química das crocacinas^{1a}

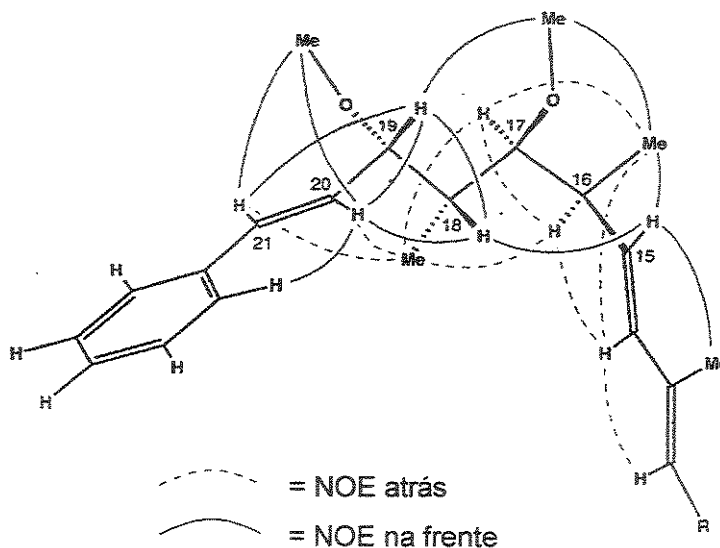


A combinação dos valores das constantes de acoplamento vicinais com as informações extraídas do espectro do tipo NOESY e espectros de diferença de NOE, permitiram propor a configuração relativa para as crocacinins como sendo a apresentada na **Figura 1.1**. Em adição, cálculos MM⁺ realizados com o método HyperChem⁸ forneceram o confômero de menor energia (**Figura 1.7**)^{1a} contendo os quatro centros estereogênicos⁹ das crocacinins e as suas vizinhanças.

⁸ Os cálculos foram realizados com a estrutura de (1.3), que representa o elemento estrutural relevante para a atribuição da estereoquímica relativa. Para as buscas conformacionais, o HyperChem (versão 5.1) foi equipado com o módulo ChemPlus (versão 2.0).

⁹ Para uma discussão a respeito de centros quirais e estereogênicos ver: (a) Fujita, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11629; (b) Fujita, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3158.

Figura 1.7. Vista parcial do confômero de menor energia das crocacinas e de alguns incrementos de NOE selecionados^{1a}



De acordo com o modelo, os substituintes dos carbonos assimétricos centrais (C17 e C18) aparentemente controlam o arranjo espacial daqueles nos centros assimétricos adjacentes, evitando interações *syn*-pentano de alta energia. Foi observada uma constante de acoplamento $^3J_{H17-H18}$ 9.5 Hz, típica de uma relação antiperiplanar (*anti*) de hidrogênios em cadeia carbônica saturada. Foi calculado um ângulo torsional de -179° (Tabela 1.1) para o confômero de menor energia, sugerindo que os substituintes nos átomos de carbono assimétricos centrais, ou seja a metoxila em C17 e a metila em C18 ocupam uma posição relativa *anti*.

Tabela 1.1. Ângulos de torsão calculados^a e constantes de acoplamento vicinais no segmento C15-C20 das crocacinas

Hidrogênios	15,16	16,17	17,18	18,19	19,20
φ ($^\circ$)	-175	-55	-179	64	-37
$^3J_{H,H}$ (Hz)	8.1	2.2	9.5	2.5	7.1

^a Cálculos MM⁺ realizados com HyperChem 5.1 e ChemPlus 2.0

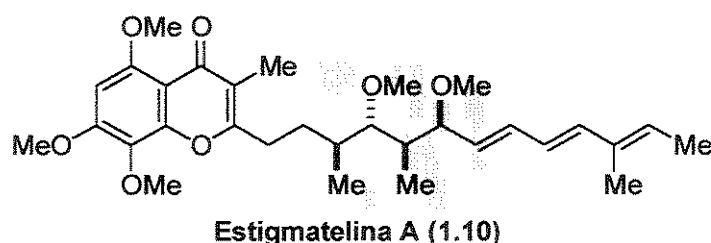
Nesta conformação, a metoxila em C17 dirige tanto a metila em C16 como o substituinte em C15 para posições *syn*-clinais e similarmente, a metila em C18 faz com que a

metoxila em C19 e o substituinte em C20 ocupem posições *syn*-clinais. Consequentemente, os hidrogênios com relação *anti* dos carbonos centrais, H17 e H18, apresentam relação *syn* com os hidrogênios vicinais, H16 e H19. Foram observados valores pequenos de constante de acoplamento $^3J_{H16-H17}$ 2.2 Hz e $^3J_{H18-H19}$ 2.5 Hz, mostrando boa concordância com os correspondentes ângulos de torção calculados para o modelo, de -55° e 64° , respectivamente. Foram calculados ângulos de torção de 175° entre H15 e H16 e -37° entre H19 e H20, apresentando novamente boa correlação com as constantes de acoplamento vicinais observadas para os hidrogênios em questão ($^3J_{H15-H16}$ 8.1 Hz e $^3J_{H19-H20}$ 7.1 Hz).

Espectros de RMN de diferenças de NOE e dados extraídos de um espectro do tipo ROESY de (1.1) foram utilizados para confirmar o arranjo espacial dos hidrogênios e dos grupos metila na cadeia. Assim como esperado para o modelo, foram observados incrementos de NOE entre os pares de hidrogênios com relação *syn* (H16-H17 e H18-H19) e os outros incrementos de NOE observados (alguns omitidos na Figura 1.7) também permitiram uma boa correlação com a conformação de menor energia para as crocacinas. A partir das informações apresentadas, foi estabelecida a configuração relativa *anti-anti-syn* (16*S*,17*S*,18*R*,19*S*) para os compostos da série das crocacinas.

Um segmento contendo este mesmo padrão de substituição é encontrado na estigmatelina A (1.10) – (Figura 1.8),¹⁰ um produto natural também isolado de *myxobacteria* (*Stigmatella aurantiaca*), na qual a configuração relativa, idêntica à encontrada nas crocacinas, foi determinada por comparação entre substratos comuns obtidos por degradação e o estereoisômero obtido por síntese.

Figura 1.8. Estrutura da estigmatelina A (1.10)



¹⁰ (a) Höfle, G.; Kunze, B.; Zorzin, C.; Reichenbach, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1883; (b) Enders, D.; Osborne, S. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 424.

A crocacina B (1.2), componente mais polar da série, foi identificada como o ácido carboxílico livre pela análise conjunta dos espectros de RMN, do íon molecular encontrado por HR-El (m/z 524) e a composição elementar apresentada $C_{30}H_{40}N_2O_6$, indicando a ausência da metoxila do éster.

A estrutura da crocacina C (1.3) foi derivada de sua composição elementar $C_{22}H_{31}NO_3$ correspondendo ao íon molecular m/z 357, além da ausência de todos os sinais referentes a porção aminoácido insaturado e do resíduo proveniente do éster da glicina em (1.1). No espectro de IV foram observadas bandas de absorção em 1655 e 1600 cm^{-1} , características do grupo amida primário.

A estrutura da crocacina D (1.4), isolada de *C. pediculatus*, foi atribuída como sendo similar a de (1.1), entretanto foram observados um íon molecular de m/z 540 e composição elementar $C_{31}H_{44}N_2O_6$, indicando dois átomos de hidrogênio a mais que a crocacina A (1.1). A ausência da dupla ligação Z entre C5 e C6 foi confirmada por comparação entre os espectros de RMN, nos quais os sinais olefínicos foram trocados por dois novos conjuntos de sinais de hidrogênios metilênicos em 2.26 e 1.67 ppm no espectro de RMN- 1H , correspondendo aos sinais em 34.5 e 26.1, respectivamente, no espectro de RMN- ^{13}C .

As crocacinas representam um segundo novo grupo de peptídeos modificados isolados a partir de *C. crocatus* e diferentemente das condramidas, são dipeptídeos lineares. A crocacina C (1.3) é um fragmento estrutural de (1.1), (1.2) e (1.4) e apesar de pequenas quantidades de (1.3) serem observadas regularmente no extrato de *C. crocatus*, ela pode ser adicionalmente formada durante o processo de isolamento por clivagem da ligação enamida sensível a ácido.

1.1.3. Propriedades Biológicas^{1b}

A atividade biológica das crocacinas foi avaliada por testes de difusão em ágar, utilizando discos de papel. A Tabela 1.2, detalha os microrganismos testados e o diâmetro da zona de inibição de crescimento mostrando que a crocacina A (1.1) inibiu moderadamente o crescimento de algumas bactérias Gram-positivas e apresentou potente inibição sobre o crescimento de várias leveduras e fungos.

Tabela 1.2. Atividade biológica da crocacina A (1.1)^{1b}

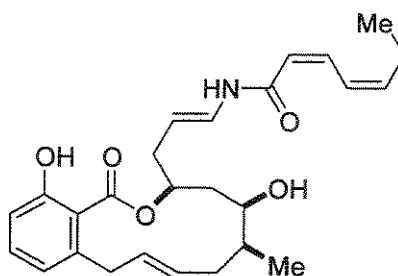
Organismo Testado ^a	Diâmetro da zona de inibição (mm) ^b
Bactérias Gram-negativas	
<i>Escherichia coli</i> DSM ^c 423	0
<i>Salmonella typhimurium</i> DSM 5091	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSM 1117	0
Bactérias Gram-positivas	
<i>Bacillus subtilis</i> DSM 10	17
<i>Micrococcus luteus</i> GBF ^d 26	0
<i>Staphylococcus aureus</i> GBF 16	0
<i>Brevibacterium ammoniagenis</i> DSM 20306	0
<i>Corynebacterium fascians</i> DSM 20131	14
Leveduras	
<i>Candida albicans</i> GBF 129	16
<i>Metschnikowia pulcherrima</i> DSM 70321	22
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ^e GBF 36	29
<i>S. cerevisiae</i> ^f GBF 36	0
<i>Schizosaccharomyces pombe</i> ^g Tü 501	(24)
<i>Torulopsis glabrata</i> DSM 70398	23
Fungos filamentosos	
<i>Botrytis cinerea</i> DSM 877	20
<i>Gibberella fujikuroi</i> DSM 893	24
<i>Trichoderma koningii</i> ^e DSM 63060	23
<i>Mucor hiemalis</i> DSM 2655	9
<i>Pythium debaryanum</i> DSM 62948	17
<i>Rhizopus arrizus</i> DSM 905	(13)
Células de mamíferos	MIC [ng/mL]
L929, fibroblastos de camundongo	0.2

^a As bactérias foram testadas em ágar nutriente; os fungos em ágar malte de extrato de peptona; ^b Determinado pelo teste de difusão em ágar com 20 mg de crocacina A (1.1) por disco de papel de 6 mm (números entre parênteses indicam uma inibição incompleta); ^c Deutsche Sammlung von Mikroorganismen; ^d Linhagens da GBF, Departamento de Metabólitos Microbiais Secundários; ^e O organismo foi cultivado em meio contendo 2% de glicerol; ^f O organismo foi cultivado em meio contendo 1% de glicose; ^g Coleção da Universidade de Tübingen.

Com um MIC (concentração inibitória mínima) de 1.4 ng/mL a crocacina D (1.4), de *C. pediculatus* apresentou uma atividade biológica bastante distinta das outras crocacinas sobre *Saccharomyces cerevisiae* (crescimento em meio livre de glicose), comparado ao MIC de 10 mg/L para (1.1), 100 mg/L para (1.3) e 12.5 µg/mL para (1.2). A ordem de toxicidade observada sobre culturas de células de fibroblasto de camundongo L929 (IC₅₀) foi de 0.06 mg/mL para (1.4) comparado a 0.2 mg/L para (1.1), 40 mg/L para (1.2) e 140 mg/L para (1.3).

A crocacina D (1.4) se mostrou o mais ativo composto da série das crocacinas e a porção (Z)-enamida é provavelmente a responsável pela atividade biológica apresentada, já que a crocacina C (1.3) é essencialmente inativa. Alguns estudos têm mostrado que compostos que apresentam a funcionalidade enamida como a salicihalamida A (1.11)¹¹ – (Figura 1.9), um produto natural de esponjas marinhas que apresentou uma potente atividade antitumoral, tornam-se inativos quando este grupo é quimicamente modificado por exemplo, pela saturação da dupla ligação. Algumas especulações a respeito do modo de ação indicam que ocorre a protonação do grupo enamida seguida pelo ataque nucleofílico ao íon *N*-acilimínio resultante para formar uma enzima conjugada.

Figura 1.9. Estrutura da salicihalamida A (1.11)



Salicihalamida A (1.11)

Foi também observado que *S. cerevisiae* tornou-se menos sensível às crocacinas quando cresceu na presença de glicose. Sabendo-se que *S. cerevisiae* é capaz de metabolizar açúcares por fermentação, o efeito antagônico da glicose sugere que as crocacinas possam interferir no mecanismo do processo respiratório. Um estudo mais

¹¹ (a) Wu, Y.; Seguil, O.R.; De Brabander, J.K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4241; (b) Gentle, C.A.; Bugg, T.D.H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1279.

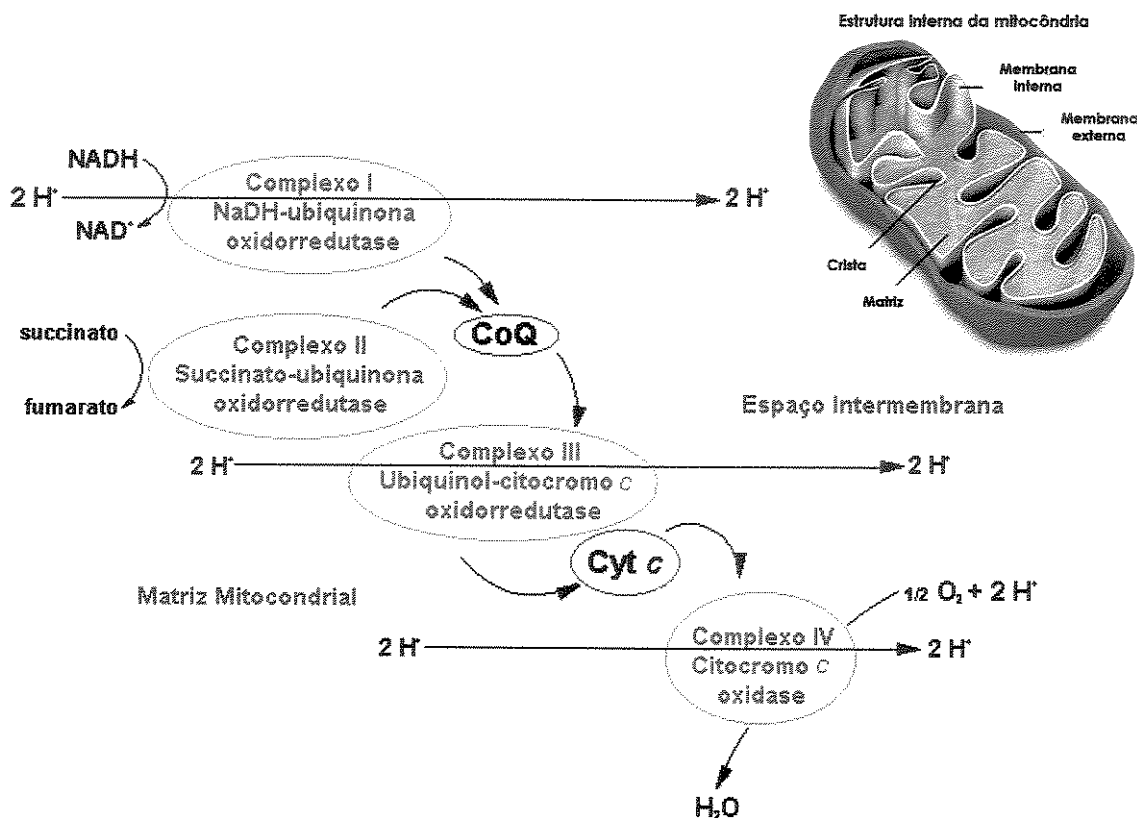
detalhado sobre o metabolismo de ação das crocacinas, revelou que a inibição do crescimento de fungos e leveduras é causada pelo bloqueio do fluxo de elétrons ao longo do segmento citocrômico *b-c1* (complexo III) do sistema de transporte de elétrons da cadeia respiratória.^{1b}

1.1.3.1. O Sistema de Transporte de Elétrons

O sistema de transporte de elétrons é o local na célula no qual os elétrons gerados nas etapas oxidativas (glicólise e ciclo do ácido cítrico, degradação dos carboidratos, gorduras e aminoácidos) convergem para o estágio final do processo de respiração celular, sendo transferidos para o oxigênio molecular. A passagem de elétrons através deste sistema gera energia potencial que é utilizada para produzir ATP no processo de fosforilação oxidativa.¹²

Este processo ocorre nas mitocôndrias, organelas das células eucarióticas responsáveis pelo metabolismo oxidativo, e envolve o fluxo de elétrons através de uma cadeia de intermediários redox, em quatro complexos protéicos, que podem aceitar elétrons de um transportador precedente e transferi-los para o seguinte em uma sequência específica (**Figura 1.10**). A sequência dos carreadores de elétrons, de um modo geral, reflete os potenciais de redução relativos, já que a afinidade de um substrato por elétrons, aumenta de acordo com o potencial de redução padrão e os elétrons fluem espontaneamente de um transportador de menor E° para aqueles com E° maiores.

¹² (a) Voet, D.; Voet, J.G.; Pratt, C.W. Em *Fundamentos de Bioquímica*; Neto, A.G.F. Trad.; Artmed: Porto Alegre, 2000; (b) Nelson, D.L.; Cox, M.M. Em *Lehninger – Princípios de Bioquímica*; 3ª. Ed.; Simões, A.A. e Lodi, W.R.N. Trad.; Sarvier: São Paulo, 2002; (c) <http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/596electransport.html>; (d) http://www.brookscole.com/chemistry_d/templates/student_resources/shared_resources/animations/oxidative/oxidativephosphorylation.html; (e) http://www.wiley.com/legacy/college/boyer/0470003790/animations/electron_transport/electron_transport.htm; (f) <http://www.aw-bc.com/mathews/ch15/c15et.htm>.

Figura 1.10. Esquemática do sistema de transporte de elétrons¹³

Os complexos I (NADH-ubiquinona oxidoredutase) e II (succinato-ubiquinona oxidoredutase) são os pontos de entrada de elétrons na cadeia respiratória, os quais são transferidos até a ubiquinona (ou coenzima Q) a partir de dois doadores diferentes: NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo) e succinato (complexo II), passando por flavoproteínas (FMN (flavina mononucleotídeo – complexo I) e FAD (flavina adenina dinucleotídeo – complexo II)) e proteínas Fe-S.

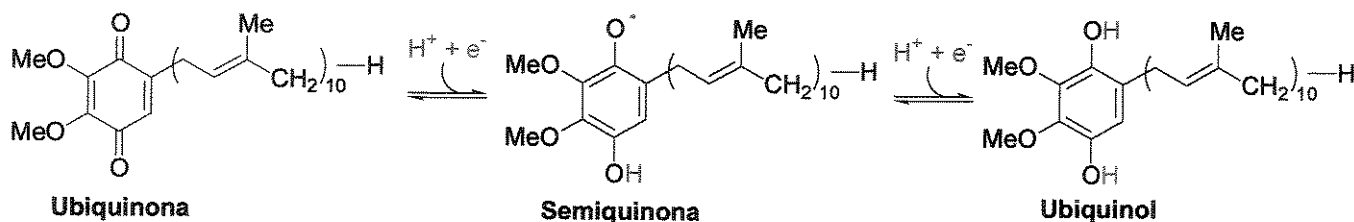
No complexo III (ubiquinol-citocromo c oxidoredutase), os elétrons provenientes da ubiquinona são transportados até o citocromo c. O complexo III possui uma variedade de carreadores de elétrons como o citocromo b, proteínas Fe-S e o citocromo c₁. O complexo IV (citocromo c oxidase) é o último complexo de proteínas da cadeia de transporte dos elétrons provenientes do NADH ou succinato. Neste complexo ocorre a transferência dos elétrons do citocromo c (citocromo c oxidase) até o oxigênio molecular intermediada pelos citocromos a e heme a₃-Cu_B.

¹³ adaptado de: <http://web.indstate.edu/thcme/mwking/oxidative-phosphorylation.html>

As proteínas que atuam no transporte de elétrons e na fosforilação oxidativa, estão ligadas a membrana mitocondrial interna, a qual divide a mitocôndria em dois compartimentos: o espaço intermembranas e a matriz mitocondrial.

Transportadores de elétrons da cadeia respiratória: A maioria destes transportadores (ubiquinona ou coenzima Q, citocromos e proteína Fe-S) é constituída por proteínas integrais de membrana, cujos grupos prostéticos são capazes de aceitar ou doar 1 ou 2 elétrons.¹⁴ A ubiquinona é uma benzoquinona lipossolúvel, componente da membrana mitocondrial interna e possui uma grande cadeia lateral isoprênica. Ela dirige os elétrons na cadeia respiratória a partir do NADH (complexo I) e do succinato (complexo II) até o citocromo c (complexo III) e pode aceitar 1 elétron para formar o radical semiquinona ou 2, para formar ubiquinol (**Figura 1.11**).

Figura 1.11. Processo de redução da ubiquinona (Coenzima Q) a ubiquinol



Como a ubiquinona é capaz de se difundir facilmente através da membrana mitocondrial interna, ela é capaz de transportar equivalentes redutores entre transportadores menos móveis, podendo atuar na junção entre um doador de 2 elétrons e um receptor de 1 elétron.

Os citocromos são proteínas transportadoras de elétrons que contêm grupos prostéticos heme, o que lhes confere cores características fortes (vermelho ou marrom). As três classes de citocromos (*b*, *c* e *a*) podem ser distinguidas pelos seus espectros de absorção no visível (**Figura 1.12**). Os grupos heme dos citocromos alternam entre os seus estados de oxidação Fe(II) e Fe(III) durante o transporte de elétrons e quando reduzidos

¹⁴ Existem quatro formas de transferência de elétrons nos sistemas biológicos: (a) transferência direta de elétrons (ex.: redução de $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$); (b) transferência como um átomo de hidrogênio ($H^+ + e^-$); (c) transferência de hidreto (H^-); (d) combinação de um redutor orgânico com oxigênio.

apresentam três bandas de absorção com pequenas diferenças espectrais (Tabela 1.3). O comprimento de onda da banda α varia caracteristicamente com a espécie reduzida (ausente em citocromos oxidados) e é utilizado para diferenciar os vários citocromos.

Figura 1.12. Espectros de absorção dos citocromos *b*, *c* e *a* nas suas formas reduzidas (azul) e oxidadas (vermelho)^{12f}

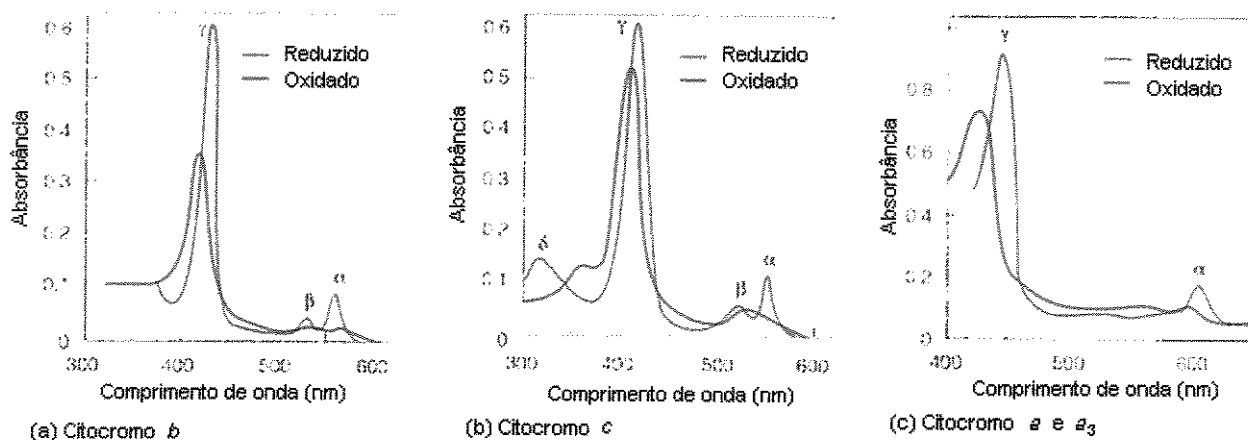


Tabela 1.3. Variações dos comprimentos de onda da banda α nos citocromos *a*, *b*, *c* e *c*₁

citocromo	γ (nm)	β (nm)	α (nm)
<i>a</i>	439		600
<i>b</i>	429	532	563
<i>c</i>	415	521	550
<i>c</i> ₁	418	524	554

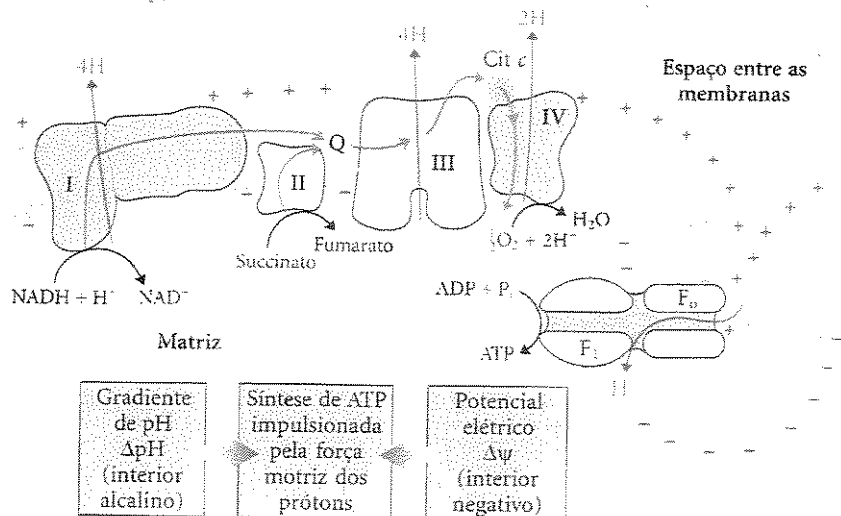
O citocromo *c* é uma proteína periférica de membrana, carreadora de elétrons, móvel e solúvel em água e promove a translocação de apenas 1 elétron por vez do citocromo *c*₁ no complexo III para o complexo IV.

As proteínas Fe-S, são carreadores de elétrons nas quais o ferro não encontra-se ligado ao grupo heme, mas associado a átomos de enxofre inorgânicos ou de resíduos de cisteína. Estas proteínas também participam na transferência de 1 elétron, através da redução-oxidação dos átomos de Fe.

O sistema de transporte de elétrons e a fosforilação oxidativa: A medida em que os elétrons se movem através das coenzimas e centros metálicos aceptores e doadores de elétrons dos complexos I, III e IV, uma grande quantidade de energia livre é armazenada. Esta energia livre é utilizada para bombear prótons através da membrana mitocondrial interna, gerando um gradiente eletroquímico que é utilizado para dirigir o processo de fosforilação oxidativa e gerar ATP a partir de ADP e P_i (Figura 1.13).

Conforme a concentração de prótons no espaço intermembrana aumenta, o gradiente é restabelecido pela passagem de prótons através do complexo V e este processo é acoplado a síntese de ATP na matriz mitocondrial mediado pela ATP-sintase.

Figura 1.13. O sistema de transporte de elétrons acoplado a fosforilação oxidativa^{12b}



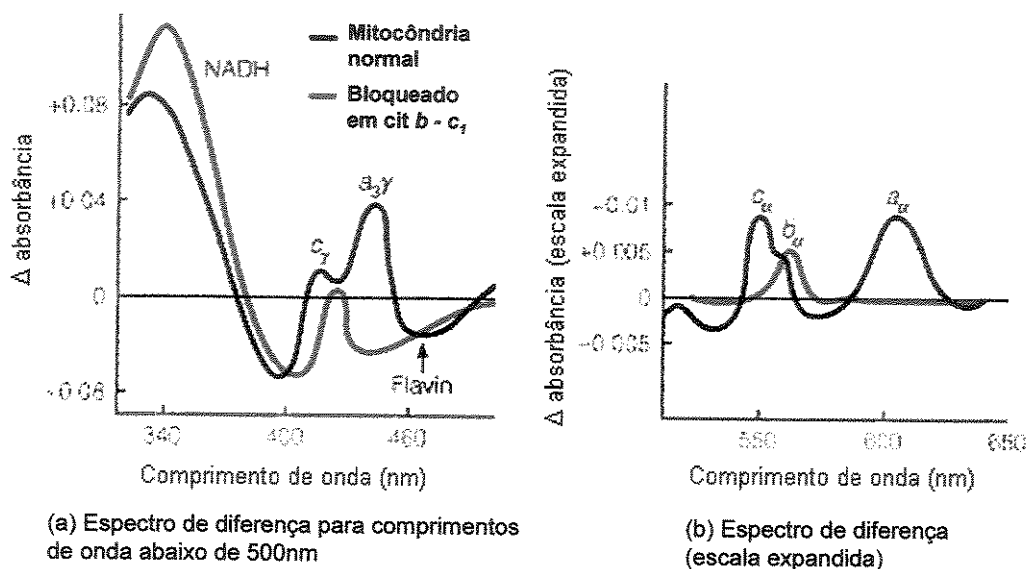
Tendo em vista todas as etapas do sistema de transporte de elétrons, é possível perceber a imensa fragilidade associada a este processo e desta maneira, se uma molécula inibe alguma etapa da cadeia, a célula pode facilmente morrer. Na ausência de um modo de restabelecer a movimentação dos elétrons provenientes das etapas bloqueadas, todos os processos celulares simplesmente param.

Inibidores de transporte de elétrons: Inibidores de transporte de elétrons, são compostos que atuam bloqueando uma determinada etapa específica da cadeia respiratória. Quando uma etapa do processo é bloqueada, os transportadores que atuam antes da etapa inibida vão se encontrar completamente reduzidos, enquanto os que atuam depois, irão permanecer oxidados. Este processo pode ser facilmente monitorado por espectros de diferença e corresponde de fato a um dos caminhos pelo qual a seqüência de eventos no transporte de elétrons foi elucidada.

Para carreadores como NAD, FAD, FMN e os citocromos (acima mencionados), os espectros de absorção dos carreadores reduzidos diferem daqueles para os estados oxidados, e desta forma em um espectro de absorção de uma mistura de transportadores em uma suspensão de mitocôndrias, a proporção de cada um deles nos estados oxidados e reduzidos pode ser estimada. A sensibilidade da técnica pode ser aumentada através da obtenção de um espectro de diferença (estado oxidado menos reduzido). Para se obter um espectro de diferença, faz-se a análise da amostra contendo a mistura de transportadores em estudo contendo um inibidor e de uma referência contendo uma mistura dos carreadores em um estado conhecido (por exemplo oxidados). A partir daí, qualquer mudança observada nas absorbâncias, positiva ou negativa, é resultante da redução de uma porção dos carreadores na amostra teste.

A **Figura 1.14** representa um espectro de diferença no qual o espectro para as espécies reduzidas em uma mitocôndria normal está em preto e o espectro para uma amostra na qual um inibidor foi adicionado, em vermelho, mostrando que o processo foi bloqueado entre os transportadores citocromo *b* e *c*₁, já que é possível observar absorbância nas regiões características apenas para o citocromo *b*, o qual encontra-se reduzido.

Figura 1.14. Espectro de diferença relacionando os carreadores reduzidos em uma mitocôndria normal e os carreadores em um processo bloqueado em $b-c_1$ ^{12f}



Drogas como a rotenona (1.12) – (inseticida – **Figura 1.15**), amital (1.13) – (barbitúrico), e piericidina A (antibiótico) inibem o fluxo de elétrons dos centros Fe-S para a ubiquinona no complexo I da cadeia respiratória. A antimicina A (1.14) e a estigmatelina A (1.10), bloqueiam o segmento $b-c_1$ no complexo III e o cianeto e monóxido de carbono inibem a citocromo-oxidase no complexo IV (**Figura 1.16**).

Figura 1.15. Estruturas da rotenona (1.12), amital (1.13) e antimicina A (1.14)

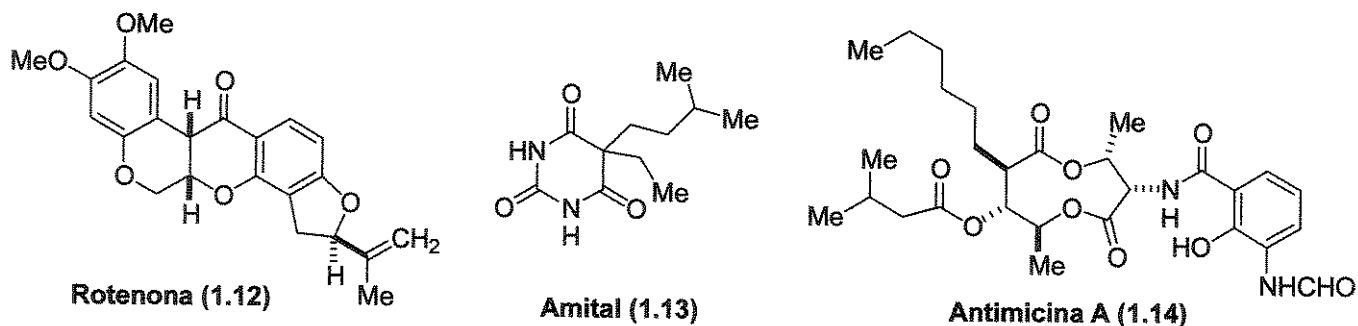
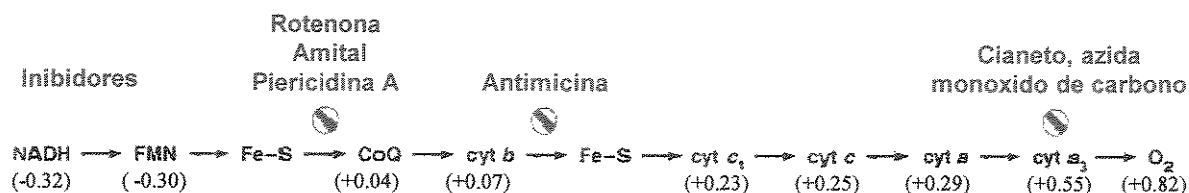
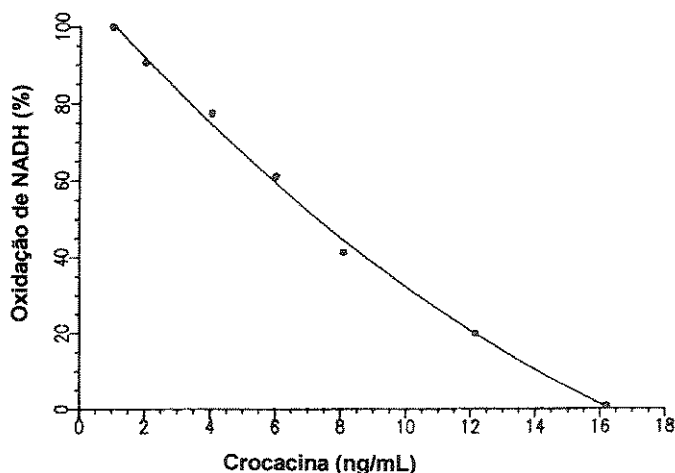


Figura 1.16. Sítio de inibição na cadeia de transporte de elétrons¹⁵

1.1.3.2. Estudos Sobre o Modo de Ação com a Crocacina A (1.1)

O estudo sobre o metabolismo de ação das crocacinas no processo de respiração celular foi realizado utilizando-se partículas submitocondriais (SMP) de cortes de coração. Inicialmente foi observado que a crocacina A (1.1) bloqueia a oxidação de NADH em SMP (inibição de 50% a uma concentração 5.9 nM (7.5 ng/mL – **Figura 1.17**).^{1b}

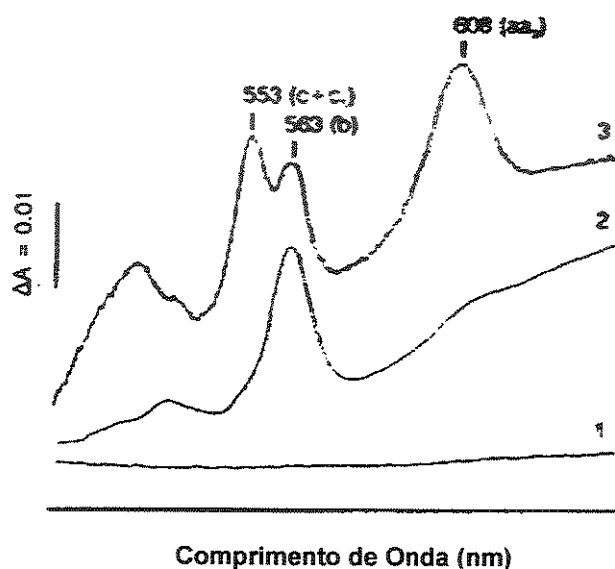
Figura 1.17. O efeito da crocacina A (1.1) na oxidação de NADH em partículas submitocondriais de cortes de coração

Posteriormente, o sítio de inibição ao longo da cadeia de transporte de elétrons foi investigado utilizando-se espectroscopia de diferença. Como pode-se observar pela **Figura 1.18**, que representa o espectro de diferença mostrando os máximos de absorção

¹⁵ Os valores entre parenteses representam os potenciais de redução padrão relativos para as espécies.

característicos para os diferentes citocromos (traço 1), na presença de crocacina (traço 2) apenas o citocromo *b* do complexo III apresenta-se reduzido (banda α em 563 nm), enquanto os citocromos *aa*₃ (banda α em 608 nm) e *c*+*c*₁ (banda α em 553 nm) permanecem no estado oxidado. Isto indica que a crocacina A (1.1) inibe o fluxo de elétrons ao longo do segmento *b*-*c*₁ da cadeia respiratória.

Figura 1.18. O efeito da crocacina A (1.1) na redução dos citocromos por NADH



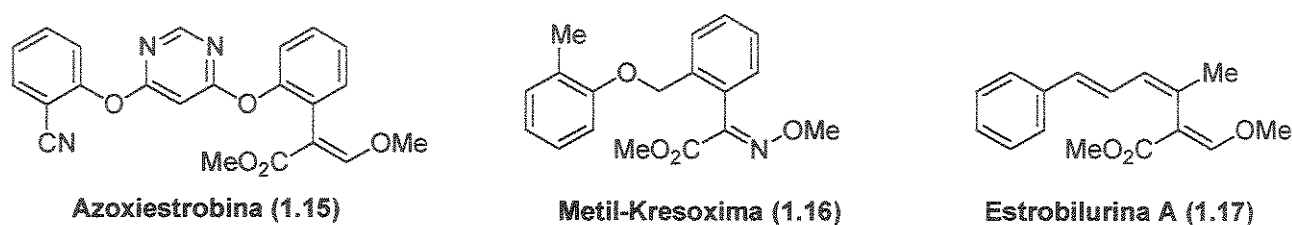
1.1.4. Desenvolvimento de Análogos das Crocacinas para Aplicação como Fungicidas na Agricultura

O modo de ação apresentado pelas crocacinas A (1.1) e D (1.4) sobre o crescimento de fungos, despertou um interesse particular por Crowley e colaboradores,¹⁶ já que importantes fungicidas comerciais como a azoestrobina (1.15) e Kresoxim-metila (1.16) – (Figura 1.19),¹⁷ análogos do produto natural estrobilurina A¹⁸ (1.17), também inibem o processo de respiração mitocondrial no complexo III em patógenos de plantas.

¹⁶ Crowley, P.J.; Aspinall, I.H.; Gillen, K.; Godfrey, C.R.A.; Devillers, I.M.; Munns, G.R.; Sageot, O.-A.; Swanborough, J.; Worthington, P.A.; Williams, J. *Chimia* **2003**, 57, 685.

¹⁷ Clough, J.M.; Godfrey, C.R.A.; Godwin, J.R.; Joseph, R.S.I.; Spinks, C. *Pesticide Outlook* **1996**, 4, 16.

¹⁸ Wood, P.M.; Hollomon, D.W. *Pest Management Science* **2003**, 59, 499.

Figura 1.19. Estruturas de análogos da estrobilurina e estrobilurina A

A partir de amostras de crocacina A (1.1) e D (1.4), os pesquisadores confirmaram a atividade destes compostos sobre vários fungos *in vitro* e demonstraram as suas atividades na forma de *sprays* foliares sobre fungos patógenos de plantas de pequeno porte. A crocacina D (1.4), apresentou-se moderadamente mais ativa que a crocacina A (1.1). As doenças controladas incluem *Plasmopara viticola* (mofo felpudo de videira), *Phytophthora infestans* (doença mortal da batata), *Puccinia recondita* (bolor marrom do trigo) e *Septoria nodorum* (mancha do trigo).¹⁶

Os fungicidas utilizados em campo, precisam apresentar razoável estabilidade sobre a superfície das folhas para poder agir, exterminando os esporos dos fungos, por períodos de 1 a 2 semanas. As crocacinas A (1.1) e D (1.4), apresentaram baixos níveis de fotoestabilidade, com 50% dos compostos sendo degradados em 7 e 37 minutos, respectivamente, em testes feitos em laboratório, simulando-se a luz solar sobre filmes finos em placas de vidro. Esta baixa fotoestabilidade não é surpreendente, em vista do número de duplas ligações presentes nas estruturas destes compostos, promovendo uma pobre persistência da atividade antifúngica em plantas e conseqüentemente limitando a possibilidade de uso em campo.¹⁶

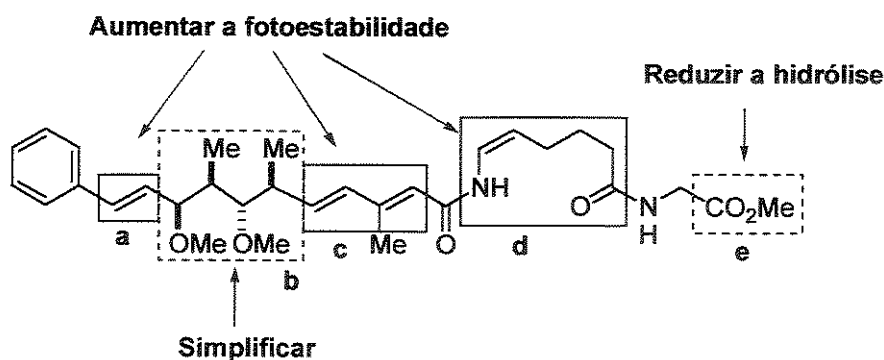
Mesmo não tendo sido observada hidrólise significativa do grupo glicina metil-éster em pH 4 e pH 7 a 39 °C, foi observado que após adição de lipase de fígado de porco, sob estas condições, o ácido carboxílico é rapidamente formado, sugerindo que estes compostos podem ser facilmente metabolizados em plantas ou em fungos.

Apesar das crocacinas serem alvos sintéticos altamente interessantes e apresentarem significativa atividade antifúngica, suas estruturas relativamente complexas e pouco estáveis as tornam compostos inviáveis para serem utilizados como agroquímicos. Neste contexto, foi desenvolvido um programa para tentar obter moléculas mais ativas e mais estáveis, contendo funcionalidades que pudessem mimetizar às encontradas nas estruturas das crocacinas, e alguns análogos foram desenvolvidos.¹⁶

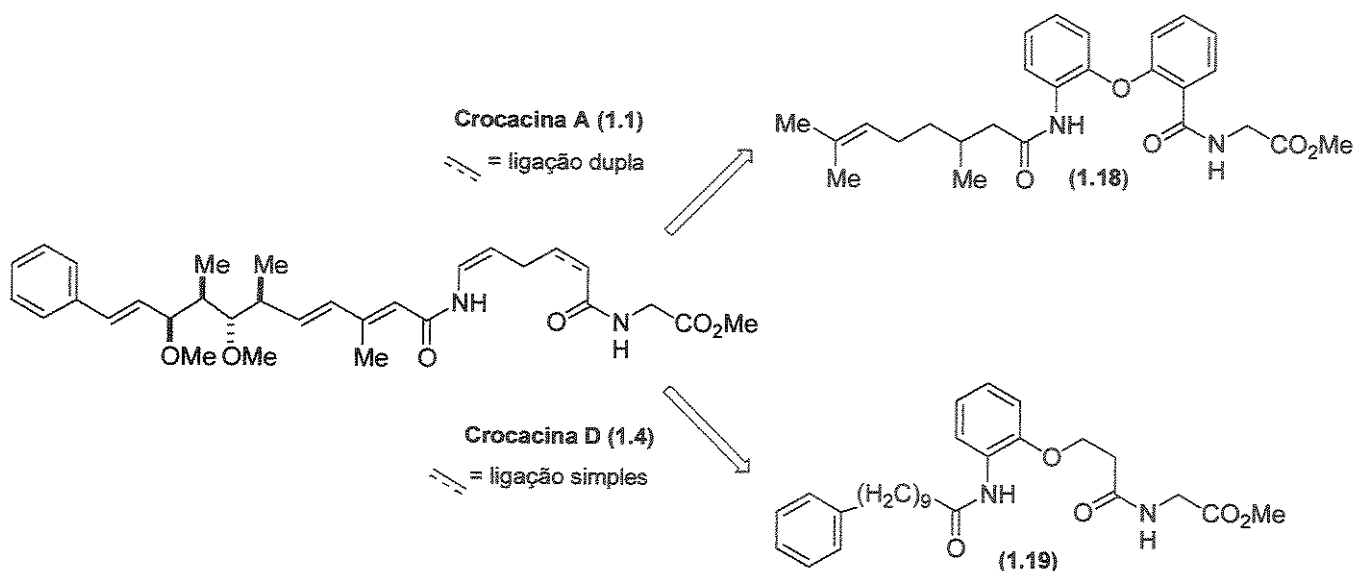
A estratégia utilizada para o desenvolvimento de análogos tinha como objetivos encontrar compostos com incrementada potência fungicida sobre um amplo espectro de patógenos de plantas com a estabilidade desejada e complexidade estrutural reduzida, viabilizando aproximações sintéticas economicamente viáveis. As modificações foram baseadas principalmente no núcleo estrutural da crocacina D (1.4), o composto com atividade mais pronunciada e com estrutura ligeiramente mais simples que a da crocacina A (1.1), devido a presença de apenas uma ligação dupla com geometria *Z* na seção central da molécula.

Foi levado em consideração que a porção glicina éster (*Z*)-enamida (fragmentos **d** e **e** – **Figura 1.20**) poderia ser a chave toxofórica nas crocacinas A e D e que o lado lipofílico da cadeia contendo o grupo estirila (fragmento **a**), o arranjo com os quatro centros assimétricos consecutivos (fragmento **b**) e a porção dieno (fragmento **c**), seriam grupos meramente decorativos, podendo ser substituídos por grupos aromáticos estáveis. Desta maneira, os compostos a serem sintetizados deveriam possuir substituintes nas porções **a**, **c** e **d** que permitissem maior fotoestabilidade, assim como um grupo simplificador da porção **b** e um grupo menos sensível a hidrólise na posição **e**.

Figura 1.20. Plano para o desenvolvimento de análogos da crocacina D (1.4)¹⁶



O primeiro grupo de compostos sintetizados apresentou uma ampla modificação das estruturas originais, essencialmente a maior parte das duplas ligações foram substituídas por grupos mais estáveis na busca por fotoestabilidade. Toda a cadeia lateral foi substituída por grupos mais simples e a porção enamida instável, trocada por anéis benzeno, levando a compostos como (1.18) e (1.19) – (**Figura 1.21**).¹⁶

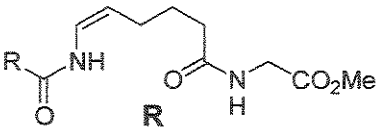
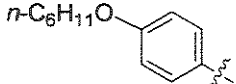
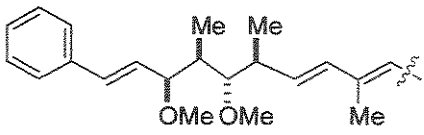
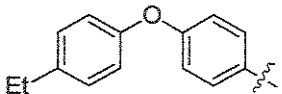
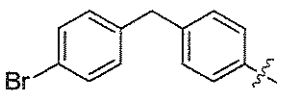
Figura 1.21. Análogos das crocacinas A (1.1) e D (1.4) com as duplas ligações substituídas¹⁶

Todos os compostos obtidos foram testados em ensaios de respiração mitocondrial com cortes de coração, seguidos por aplicação a fungos em discos de folhas, para posterior testes sobre fungos em plantas de pequeno porte. Infelizmente os compostos (1.18) e (1.19), ou análogos da classe, não apresentaram atividade em quaisquer destes testes.

Variações da cadeia lateral: Ao tentar obter estruturas simplificadas como em (1.18) e (1.19), foram realizadas muitas mudanças de uma só vez, o que provocou a falta da atividade esperada para os compostos. Acreditando-se que a porção 'glicina metil-éster (Z)-enamida' fosse o grupo toxofórico, esta porção nos análogos foi mantida e a cadeia complexa, substituída por grupos aromáticos simplificados. Como esperado, a cadeia lateral complexa das crocacinas A e D não se mostrou necessária para a atividade desejada e pode ser amplamente simplificada.¹⁶

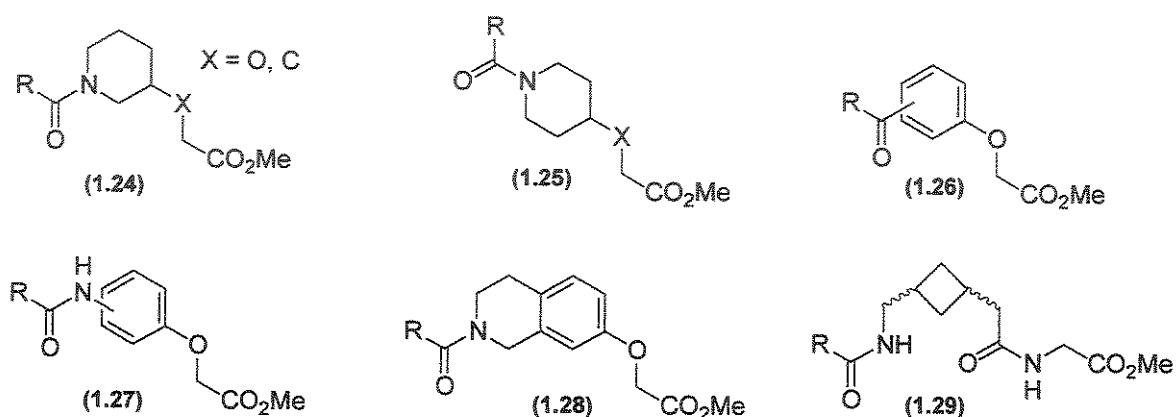
No análogo (1.20) – (Tabela 1.4), a cadeia lateral foi substituída por um grupo *n*-alquila simples, mas apesar do composto ser ativo nos ensaios de respiração mitocondrial, não apresentou atividade fungicida. O mesmo foi observado para a *p*-alcóxi-benzamida (1.21). Entretanto, modificando-se o padrão de substituição da benzamida por cadeias contendo grupos arila (substituintes na posição 4- foram mais ativos que substituintes na posição 3-), como nos análogos (1.22) e (1.23), observou-se atividade sobre fungos nos testes em discos de folhas e também nas plantas em níveis similares aos apresentados pelas crocacinas.

Tabela 1.4. Exemplos de substituição da cadeia lateral¹⁶

Composto		IC ₅₀ , NADH oxidase (nM) ^a	EC ₉₀ <i>Plasmopara viticola</i> (ppm) ^b
1.20	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{-}\overset{\text{Me}}{\underset{\text{Me}}{\text{C}}}\text{-}$	24	>100
1.21	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{O-}$ 	21	>100
1.4		36	25
1.22		9	25
1.23		17	10

^a Preparação mitocondrial de cortes de coração; ^b Spray foliar em pequenas videiras

Substituições da porção (Z)-enamida: Como os análogos contendo a porção (Z)-enamida mostraram-se pouco estáveis nos testes de laboratório, foram feitas algumas substituições por ligantes estáveis previstos em aumentar a atividade fungicida em plantas, intensificando a persistência dos compostos na superfície das folhas. Foram sintetizados diferentes análogos (**Figura 1.22, Tabela 1.5**), alguns deles contendo anéis como grupos ligantes, como os compostos (**1.24**) – (**1.30**), e outros com cadeia flexível (**1.31**) – (**1.34**).¹⁶ Nenhum destes compostos apresentou atividade fungicida e apenas o benzoxazolano (**1.30**) apresentou atividade significativa nos ensaios de respiração. A dificuldade em mimetizar a rigidez da porção (Z)-enamida sem aumentar o impedimento estérico, aparentemente provoca a perda da atividade, já que existem restrições com relação ao espaço no sítio ativo.

Figura 1.22. Exemplos de substituições utilizadas para a porção (Z)-enamida¹⁶**Tabela 1.5.** Exemplos de substituições da porção (Z)-enamida¹⁶

Composto	 R Ligante	IC ₅₀ , NADH Oxidase (nM) ^a	EC ₉₀ <i>Plasmopara</i> <i>viticola</i> (ppm) ^b
1.30		140	>100
1.31		230	>100
1.32		1600	>100
1.33		400	>100
1.34		920	100

^a Preparação mitocondrial de cortes de coração; ^b Spray foliar em pequenas videiras

Mimetizadores da porção glicina-éster: A porção glicina metil-éster mostrou-se importante para a atividade desejada e modificações simples provocaram efeitos notáveis na atividade dos análogos. Substituições no nitrogênio da glicina, ou nos átomos de carbono na posição α , reduziram significativamente a atividade. Ésteres simples são susceptíveis a hidrólise por esterases nas plantas e testes utilizando células de milho e culturas líquidas de células de fungos mostraram que os ésteres metílicos de vários análogos foram clivados muito rapidamente.

Ainda assim alguns esforços foram centrados em testar grupos que pudessem mimetizar o éster metílico, mas mais resistentes a hidrólise (Tabela 1.6). Dentre os compostos obtidos, a metilcetona (**1.39**) apresentou razoável atividade.¹⁶

Tabela 1.6. Exemplos de mimetizadores da porção éster¹⁶

Composto	 R R¹	IC ₅₀ , NADH Oxidase (nM) ^a	EC ₉₀ <i>Plasmopara</i> <i>viticola</i> (ppm) ^b
1.35		880	>100
1.36		210	>100
1.37		70	>100
1.38		110	100
1.39		49	30
1.40		9	25

^a Preparação mitocondrial de cortes de coração; ^b Spray foliar em pequenas videiras

Atividade biológica dos análogos: Dentre os análogos obtidos, os mais ativos controlaram um espectro de doenças causadas por fungos de forma similar às crocacinas A (1.1) e D (1.4), mostrando atividade em testes em estufas principalmente sobre os fungos *Plasmopara viticola* e *Phytophthora infestans* em pequenas videiras e tomateiros. Apesar de vários compostos apresentarem alta atividade nos ensaios de respiração em cortes de coração, estes foram pobres ou inativos como fungicidas. Estas observações podem refletir diferenças entre os sítios ativos do complexo III em mamíferos e fungos ou diferenças entre os compostos no metabolismo ou questões de estabilidade.

Apesar dos análogos apresentarem maior estabilidade fotoquímica que os produtos naturais, eles continuaram a ter tempos de meia vida relativamente curtos na superfície das plantas. Isto provavelmente se deve a instabilidade fotoquímica da (Z)-enamida e infelizmente nenhum dos compostos foi ativo o suficiente para estudos posteriores.

1.1.5. Sínteses Totais e Parciais da (+)-Crocacina C

1.1.5.1. Síntese de Rizzacasa e colaboradores

A primeira síntese total relatada na literatura para a crocacina C (1.3) foi realizada pelo grupo de Rizzacasa^{3a} em 2000 e confirmou a estereoquímica relativa proposta para o composto. O planejamento retrossintético (**Esquema 1.1**) mostra que a porção dienamida (ligação C3-C4) de (1.3) pode ser construída a partir de uma reação de acoplamento cruzado de Stille¹⁹ entre o iodeto vinílico (1.41) e a vinilestanana (1.42).²⁰ A ligação C8-C9 seria introduzida através de uma reação aldólica assimétrica *syn* (controle do substrato)²¹ entre a cetona quiral (1.43)^{21c,d} e o cinamaldeído (1.44), com os centros estereogênicos com estereoquímica relativa *anti-anti-syn* sendo estabelecidos por uma reação de redução estereosseletiva *anti*²² do aduto aldólico obtido.

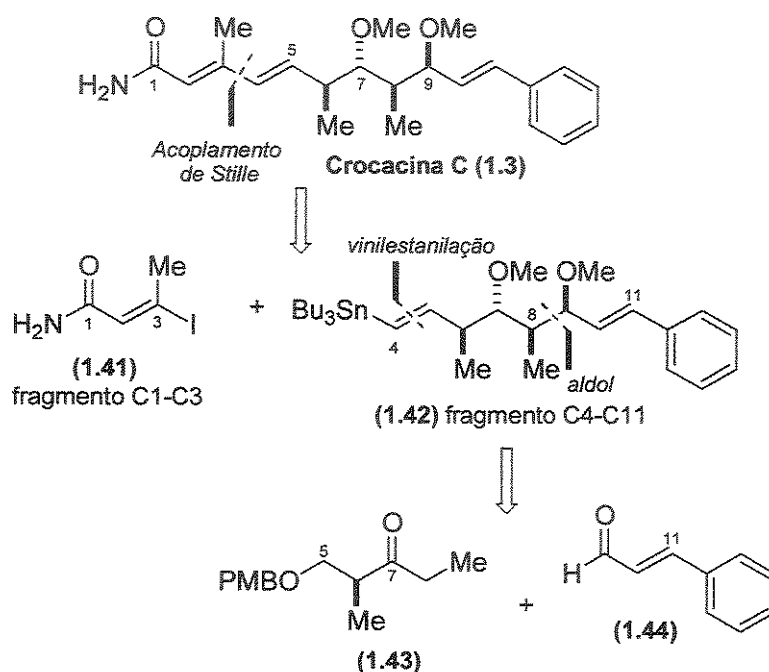
¹⁹ (a) Stille, J.K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508; (b) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W.J. In *Organic Reactions*; Paquette, L.A., Ed.; J. Wiley and Sons: New York, **1997**; pp 1-652.

²⁰ Uma metodologia similar foi utilizada para introduzir a porção (E,E)-dienoácido da reveromicina B: Cuzzupe, A.N.; Hutton, C.A.; Lilly, M.J.; Mann, R.K.; Rizzacasa, M.A.; Zammit, S.C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 191.

²¹ (a) Paterson, I.; Tillyer, R.D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4233; (b) Paterson, I.; Norcross, R.D.; Ward, R.A.; Romea, P.; Lister, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11287; (c) Paterson, I.; Nowak, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8243; (d) Forsyth, C.J.; Lee, C.S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6449.

²² Evans, D.A.; Chapman, K.T.; Carreira, E.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560.

Esquema 1.1. Planejamento retrosintético de Rizzacasa e colaboradores para a obtenção da crocacina C (**1.3**)^{3a}



A seqüência foi iniciada com a reação aldólica entre o enolato de estanho gerado a partir da etilcetona (**1.43**)²³ e o cinamaldeído (**1.44**) levando ao aduto 1,2-*syn*-1,3-*syn* (**1.45**) em 97% de diastereosseletividade (**Esquema 1.2**). Esta reação aldólica, controlada pelo substrato, procede via um estado de transição cíclico quelado, no qual o estanho encontra-se coordenado à carbonila do aldeído, ao oxigênio do enolato e ao oxigênio protegido pelo grupo –PMB, com a face *Si* do enolato reagindo com a face *Re* do aldeído^{21b} e levando ao aduto aldólico (**1.45**) desejado com excelente diastereosseletividade e rendimento. A reação de redução estereosseletiva da carbonila em (**1.45**) foi realizada utilizando-se triacetoxiborohidreto de tetrabutilamônio fornecendo o diol 1,3-*anti* (**1.46**) em 96% de rendimento e 97% *ds*.²⁴ Metilação das hidroxilas utilizando KH como base seguida por tentativa de remoção do éter *p*-metoxibenzílico com DDQ²⁵ forneceu a cetona (**1.47**) resultante de uma reação indesejada de demetoxilação oxidativa regioseletiva. Nesta reação ocorreu a abstração de hidreto mediada pelo DDQ no sítio alílico conjugado ao invés do sítio

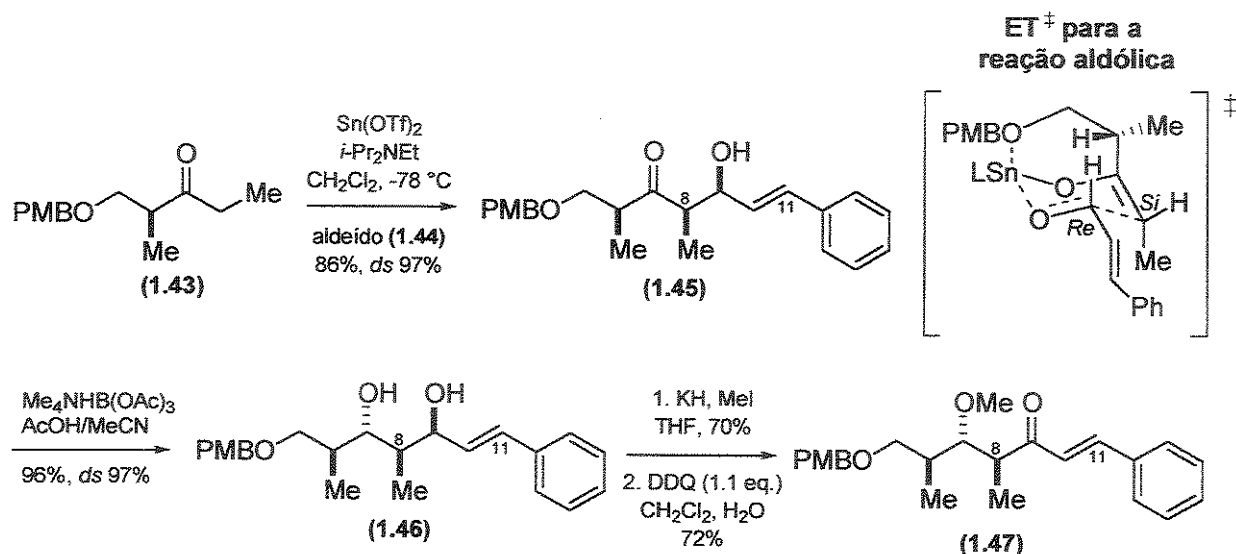
²³ Preparada a partir do (S)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de metila em 3 etapas (46% de rendimento).

²⁴ A estereoquímica relativa do diol (**1.46**) foi confirmada por análise dos deslocamentos químicos no espectro de RMN-¹³C do respectivo acetoneo: (a) Rychnovsky, S.D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511; (b) Evans, D.A.; Reiger, D.L.; Gage, J.R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099.

²⁵ Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885.

benzílico desejado, levando a formação de um cátion altamente estabilizado, o qual pode ser capturado pela água. Subseqüente saída de MeOH, promoveu a formação de (1.47).

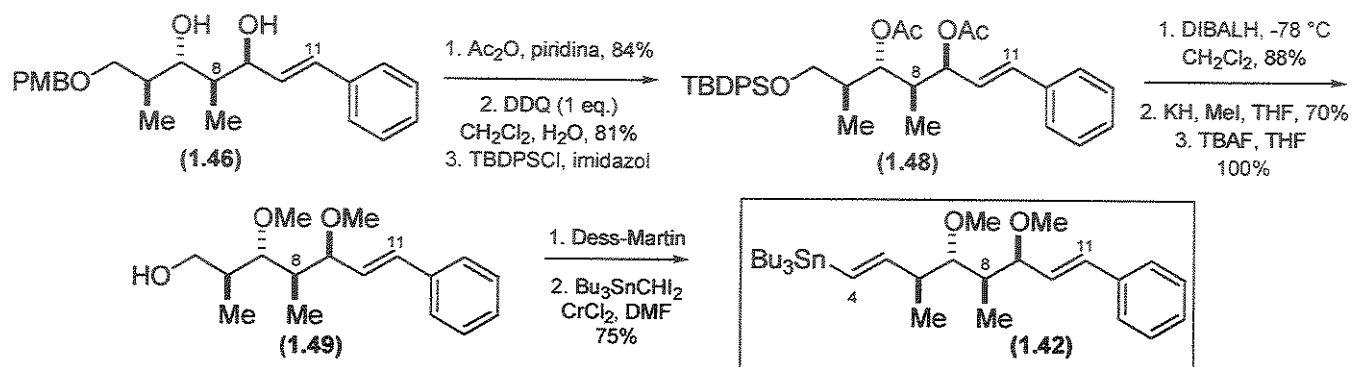
Esquema 1.2. Formação da cetona (1.47)



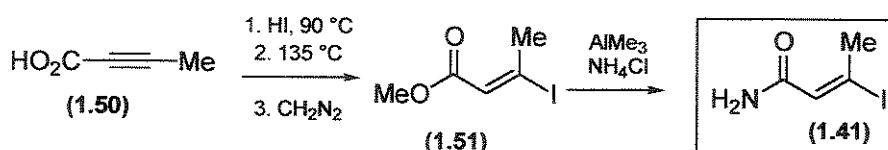
A alternativa adotada para contornar a reação de oxidação alílica indesejada foi diminuir a densidade eletrônica em C9 promovendo-se a acetilação do diol (1.46), conduzindo a formação do diacetato o qual pôde ser desprotegido com DDQ sem problemas (**Esquema 1.3**). A hidroxila primária resultante foi novamente protegida com TBDPSCI levando ao diacetato (1.48). Após remoção dos acetatos com DIBALH, as hidroxilas secundárias foram metiladas e a hidroxila primária desprotegida utilizando TBAF para fornecer o álcool (1.49). Reação de oxidação com a periodinana de Dess-Martin,²⁶ forneceu o aldeído correspondente, o qual foi submetido a reação de vinilestanilação mediada por crômio segundo a metodologia de Hodgson.²⁷

²⁶ (a) Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277; (b) Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155; (c) Ireland, R.E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2899.

²⁷ (a) Hodgson, D.M.; Foley, A.M.; Lovell, P.J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6419; (b) Hodgson, D.M.; Foley, A.M.; Boulton, L.T.; Lovell, P.J.; Maw, G.N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2911.

Esquema 1.3. Obtenção da estanana vinílica (1.42)

O iodeto (1.41) necessário para o acoplamento de Stille foi preparado a partir do ácido tetróico (1.50) – (Esquema 1.4). Adição de HI levou a formação do (Z)-ácido, o qual foi isomerizado para uma mistura de isômeros *E*:*Z* 70:30.²⁸ Após metilação, o (*E*)-éster puro (1.51)²⁹ reagiu com AlMe₃ e NH₄Cl³⁰ levando a formação do iodeto vinílico desejado (1.41) como um sólido cristalino.

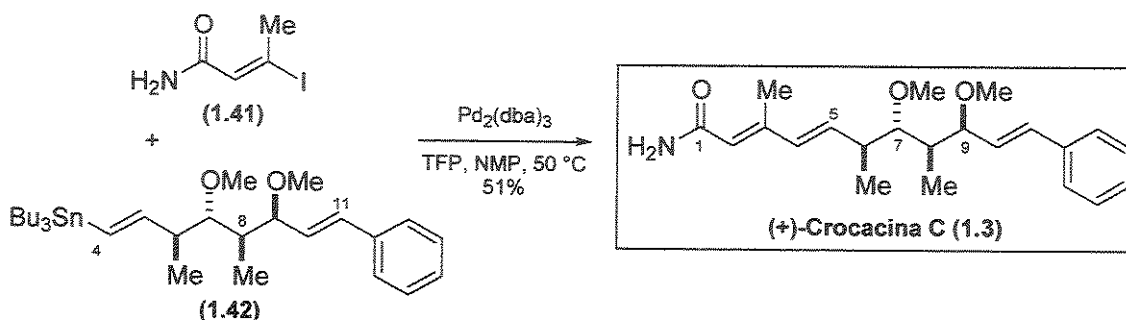
Esquema 1.4. Obtenção do iodeto vinílico (1.41)

Finalmente, tratamento de uma solução da vinilestanana (1.42) e iodeto vinílico (1.41) em NMP com quantidades catalíticas de Pd₂(dba)₃ e TFP a 50 °C, forneceu a (+)-crocacina C (1.3) – (Esquema 1.5), que apresentou dados físicos e espectroscópicos idênticos ao produto natural. O valor de rotação óptica ([α]_D¹⁸ +61.3 (c 0.3, MeOH)) apresentou boa concordância com o produto natural ([α]_D²² +52.2 (c 0.3, MeOH)), confirmando a estereoquímica absoluta proposta atribuída para as crocacinas pelos pesquisadores que as isolaram.^{1a}

²⁸ LeNoble, W.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3897.

²⁹ Chen, S.-H.; Horvath, R.F.; Joglar, J.; Fisher, M.J.; Danishefsky, S.J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5834.

³⁰ (a) Basha, A.; Lipton, N.; Weinreb, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171; (b) Levin, J.I.; Turos, E.; Weinreb, S.M. *Synth. Commun.* **1982**, 989.

Esquema 1.5. Síntese total da (+)-crocacina C (1.3)

A síntese descrita requer 14 etapas a partir do (S)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de metila e leva a formação da (+)-crocacina C (1.3) em 7.4% de rendimento global (rendimento médio de 83%/etapa).

1.1.5.2. Síntese de Chakraborty e colaboradores

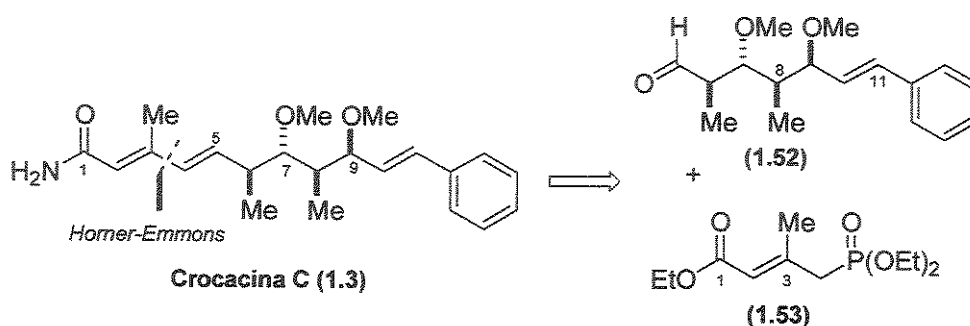
A segunda síntese total foi realizada pelo grupo de Chakraborty em 2001.^{3b,31} O plano retrosintético mostra que a (+)-crocacina C (1.3) pode ser obtida a partir dos fragmentos aldeído (1.52) e dietilfosfonato (1.53)³² por uma reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (**Esquema 1.6**). Os centros assimétricos em C8-C9 foram gerados por uma reação aldólica diastereosseletiva mediada por $\text{Ti}(\text{IV})$ ³³ e os centros em C6-C7, por uma reação de epoxidação assimétrica de Sharpless seguida por uma reação de abertura de epóxido mediada por Me_2CuLi .

³¹ Chakraborty, T.K.; Jayaprakash, S.; Laxman, P. "Total Synthesis of (+)-Crocacin C": *Tetrahedron* **2001**, 57, 9461.

³² Mata, E.G.; Thomas, E.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1995**, 785.

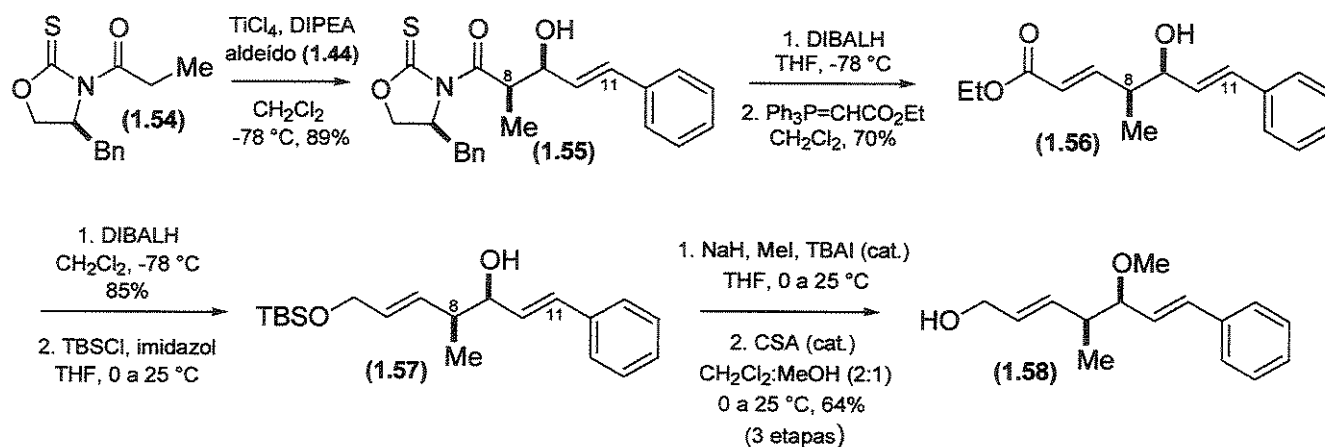
³³ (a) Crimmins, M.T.; King, B.W.; Tabet, E.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7883; (b) Delaunay, D.; Toupet, L.; Le Corre, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6604.

Esquema 1.6. Planejamento retrosintético de Chakraborty e colaboradores para a obtenção da crocacina C (1.3)



A sequência inicia-se com a reação aldólica assimétrica entre o enolato de Ti(IV) derivado da aciloxazolidinotona (1.54)^{33b} e o cinamaldeído (1.44), fornecendo o aduto aldólico *syn* 'Não-Evans' (1.55) como único diastereoisômero em 89% de rendimento (**Esquema 1.7**). Redução controlada de (1.55) com 1 equivalente de DIBALH forneceu o aldeído intermediário,³⁴ o qual reagiu com o ílide de fósforo estabilizado conduzindo ao éster α,β -insaturado (1.56). Redução da função éster seguida por proteção da hidroxila primária com TBSCl, forneceu o álcool homoalílico (1.57), no qual a hidroxila secundária foi metilada e a hidroxila primária desprotegida conduzindo ao álcool alílico (1.58).

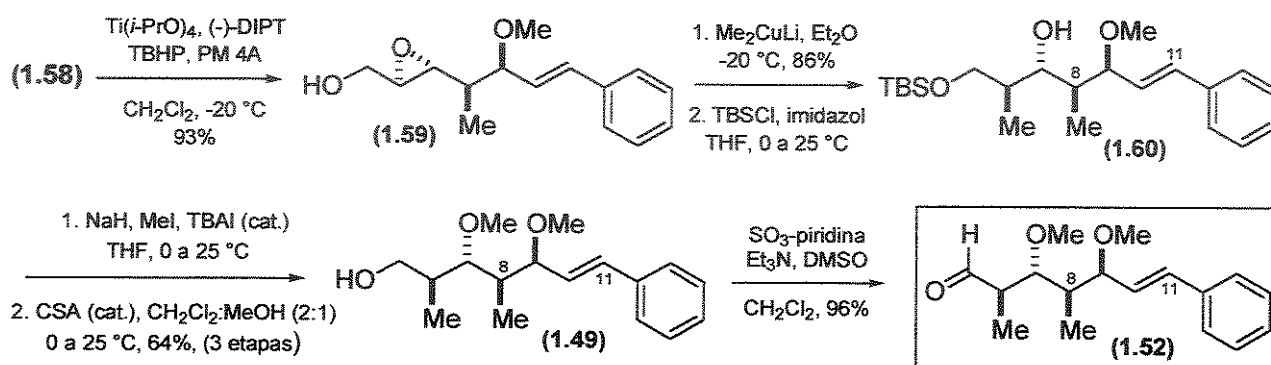
Esquema 1.7. Obtenção do álcool alílico (1.58)



³⁴ (a) Sano, S.; Kobayashi, Y.; Kondo, T.; Takebayashi, M.; Maruyama, S.; Fujita, T.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2097; (b) Nagao, Y.; Kawabata, K.; Seno, K.; Fujita, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2470.

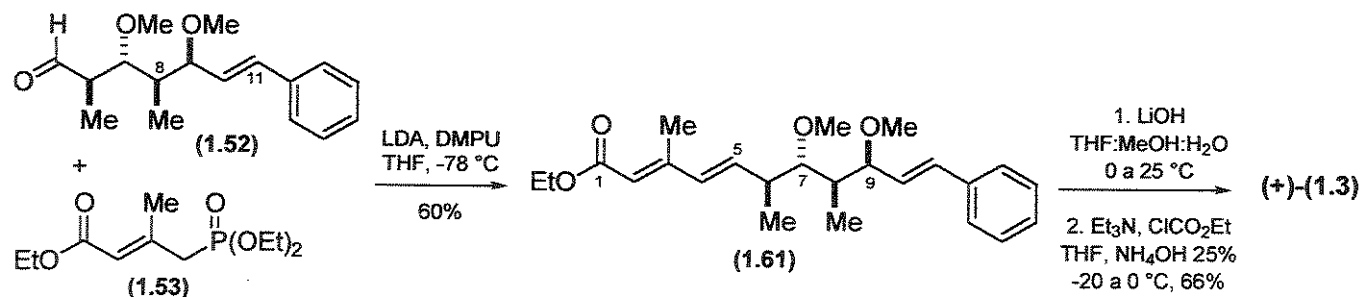
O álcool alílico (**1.58**) foi submetido a reação de epoxidação assimétrica de Sharpless utilizando (-)-DIPT conduzindo ao epóxi-álcool (**1.59**) como único diastereoisômero observado (Esquema 1.8). Abertura regioseletiva do epóxi-álcool (**1.59**) utilizando Me_2CuLi forneceu o 1,3-diol como produto principal em 86% de rendimento.³⁵ A sequência proteção, metilação, desproteção foi novamente repetida levando ao álcool (**1.49**) também obtido na rota anterior, o qual foi oxidado com SO_3 -piridina conduzindo ao aldeído (**1.52**).

Esquema 1.8. Obtenção do aldeído (**1.52**)



Reação de Horner-Wadsworth-Emmons entre o aldeído (**1.52**) e o dietilfosfonato (**1.53**),³⁶ forneceu a olefina (**1.61**) em 60% de rendimento (recuperação de 20% do aldeído de partida). O éster (**1.61**) foi conduzido à (+)-crocacina C (**1.3**) após saponificação seguida por conversão do ácido resultante para amida pelo método do anidrido misto.

Esquema 1.9. Síntese total da (+)-crocacina C (**1.3**)



³⁵ Chakraborty, T.K.; Joshi, S.P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2043.

³⁶ O dietilfosfonato (**1.53**) foi preparado em duas etapas a partir do 3-metil-2-butenato de etila (ref.32).

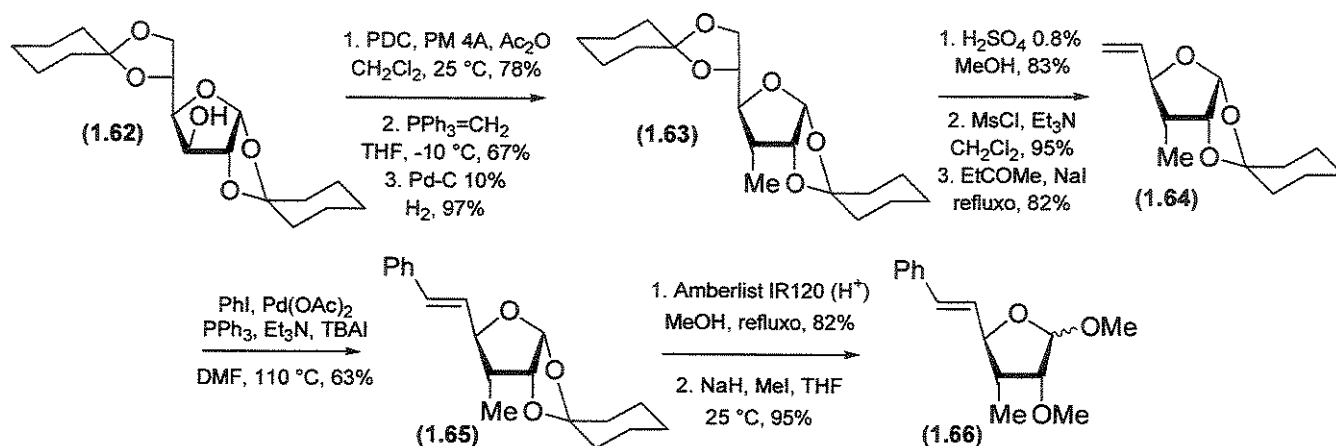
Esta rota possui um caráter ligeiramente mais linear que a discutida anteriormente e leva a formação da (+)-crocacina C (**1.3**) em 6.2% de rendimento correspondente às 16 etapas (rendimento médio de 84%/etapa), a partir da aciloxazolidintiona (**1.54**).

1.1.5.3. Síntese do intermediário comum (**1.49**) por Gurjar e colaboradores

Em 2003, Gurjar e colaboradores desenvolveram uma alternativa sintética baseada na transformação de carboidratos para chegar ao fragmento (**1.49**),^{3d} comum às sínteses relatadas para a (+)-crocacina C (**1.3**). Nesta aproximação os centros quirais da *D*-glicose foram transformados para produzir (**1.3**) estereosseletivamente.

A sequência desenvolvida, parte da 1,2:5,6-Di-*O*-cicloexilideno-*D*-glucofuranose (**1.62**)³⁷ – (Esquema 1.10), a qual foi submetida às reações sucessivas de oxidação, Wittig e redução catalítica da dupla resultante, fornecendo o derivado 3-*C*-metil-3-deoxi (**1.63**). A conversão de (**1.63**) para o derivado 5,6-eno (**1.64**), foi realizada utilizando condições padrão.³⁸ Reação de Heck,³⁹ forneceu o derivado *trans*-estireno (**1.65**), o qual foi tratado com Amberlyst IR120 em MeOH, conduzindo ao metilfuranosídeo intermediário, no qual a hidroxila em C2 foi metilada utilizando NaH e MeI para fornecer (**1.66**).

Esquema 1.10. Obtenção do metilfuranosídeo (**1.66**)



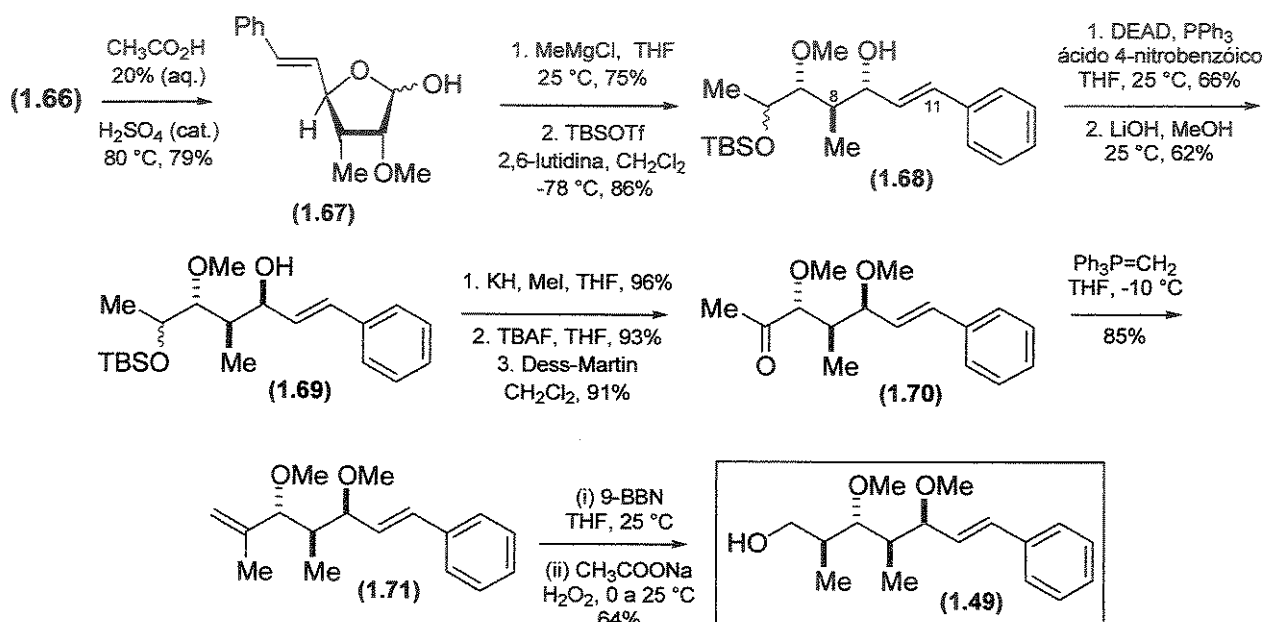
³⁷ Rosenthal, A.; Sprinzl, M. *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 3941.

³⁸ Jones, J.K.N.; Thompson, J.L. *Can. J. Chem.* **1957**, 35, 955.

³⁹ (a) Whitcombe, N.J.; Hii, K.K.; Gibson, S.E. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7449; (b) Crisp, G.T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 427; (c) Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A.V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009.

Hidrólise do furanosídeo (**1.66**), resultou na formação de (**1.67**), que foi tratado com MeMgCl em THF, fornecendo o diol acíclico. A hidroxila no carbono correspondente a C6 (em (**1.3**)) foi protegida com o grupo TBS fornecendo o álcool (**1.68**). A hidroxila secundária livre em C9 passou por uma reação de inversão de Mitsunobu seguida por hidrólise com LiOH em MeOH conduzindo ao composto (**1.69**). A hidroxila em C9 foi metilada e após a seqüência desproteção, oxidação e reação de Wittig, a reação de hidroboração-oxidação⁴⁰ régio- e diastereosseletiva de (**1.71**) resultou na formação exclusiva do intermediário (**1.49**).

Esquema 1.11. Obtenção do fragmento (**1.49**) comum às rotas sintéticas



Apesar da rota apresentada ser bastante extensa (19 etapas a partir da D-glucofuranose (**1.62**)), ela parte de matéria prima abundante e acessível e fornece o intermediário (**1.49**) para a síntese das crocacinas de maneira enantiosseletiva.

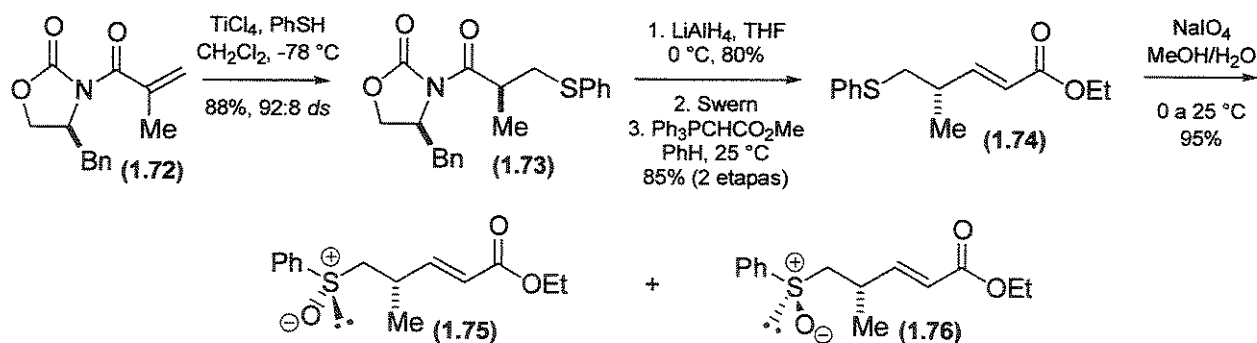
⁴⁰ A reação de hidroboração-oxidação utilizando-se o catalisador de Wilkinson de grupos 2-isopropilideno terminais contendo um substituinte hidroxila adjacente quiral e fornecendo o produto *syn* foi anteriormente descrita: (a) Still, W.C.; Barrish, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2487; (b) Burgess, K.; Cassidy, J.; Ohlmeyer, M.J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1020; (c) Burgess, K.; Ohlmeyer, M.J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5861; (d) Evans, D.A.; Fu, G.C.; Hoveyda, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6917; (e) Burgess, K.; Ohlmeyer, M.J. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 11791.

1.1.5.4. Síntese do enantiômero do intermediário comum (1.49) por Raghavan e colaboradores

Nesta aproximação desenvolvida em 2004 pelo grupo de Raghavan,^{3e} foi realizada a síntese do enantiômero de (1.49) e explora uma reação de heterofuncionalização de alceno mediada por trifluoroacetato de mercúrio via participação intramolecular de um grupo sulfinil.

A rota inicia-se a partir da reação de adição de Michael promovida por tetracloreto de titânio do tiofenol à oxazolidinona (1.72)⁴¹ fornecendo o sulfeto (1.73) em 92% *ds* (Esquema 1.12).⁴² Clivagem reductiva do auxiliar quiral, seguida por oxidação de Swern⁴³ do álcool resultante e reação de Wittig, forneceu exclusivamente o éster (*E*)- α,β -insaturado (1.74) em 85% de rendimento (2 etapas). Oxidação do sulfeto (1.74) com NaIO₄,⁴⁴ forneceu uma mistura equimolar inseparável dos sulfóxidos (1.75) e (1.76).

Esquema 1.12. Obtenção dos sulfóxidos diastereoisoméricos (1.75) e (1.76)



Tratamento da mistura de sulfóxidos insaturados com trifluoroacetato de mercúrio, na presença de água em tolueno, forneceu os hidroxiésteres (1.77) e (1.78) – (18:1 *ds*) após demercuração dos organomercúrios formados (III e IV) com NaBH_4 (Esquema 1.13).⁴⁵ A régio- e diastereosseletividade observada na reação com mercúrio pode ser atribuída a formação dos sulfoxônios intermediários I e II pelo ataque nucleofílico dos grupos sulfinila às

⁴¹ Tseng, T.-C.; Wu, M.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1633.

⁴² (a) Raghavan, S.; Tony, K.A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5002; (b) Raghavan, S.; Tony, K.A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2639.

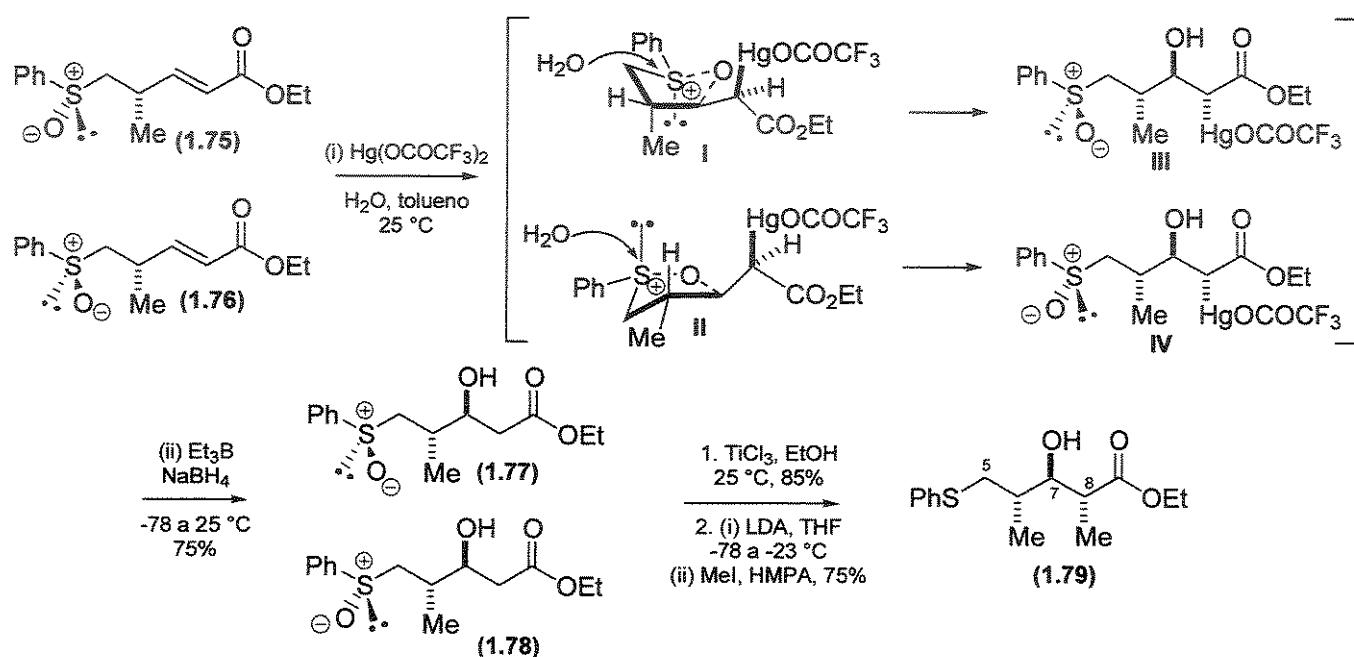
⁴³ Mancuso, A.J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480.

⁴⁴ Leonard, N.J.; Johnson, C.R. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 282.

⁴⁵ Kang, S.H.; Lee, J.H.; Lee, S.B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 59.

olefinas complexadas ao íon mercurínio. Subsequente hidrólise (resultante do ataque da água ao enxofre),⁴⁶ fornece os organomercúrios intermediários III e IV, os quais após demercuração conduzem aos produtos (1.77) e (1.78). A indução assimétrica é influenciada pelos substituintes de forma a minimizar interação alílica A^{1,3} e a configuração no sulfóxido não exerce nenhuma influência sobre a estereoquímica resultante.

Esquema 1.13. Obtenção do sulfeto (1.79)



O grupo metila em C8 (numeração de (1.3)) foi introduzido via uma reação de alquilação de Frater (**Esquema 1.13**).⁴⁷ Para evitar alquilação em C5, o grupo sulfinila em (1.77) e (1.78) foi reduzido a sulfeto por tratamento com TiCl_3 ⁴⁸ e o produto resultante, tratado com LDA levando a formação do diânion que após adição de MeI, forneceu (1.79), juntamente com o diastereoisômero em uma proporção de 4:1.

Hidrólise de (1.79) seguida por tratamento com morfolina, levou a formação da amida (1.80), que foi tratada com o ânion de lítio gerado a partir da vinilestanana (1.81), fornecendo a cetona insaturada (1.82) – (**Esquema 1.14**). Redução da carbonila dirigida pelo grupo

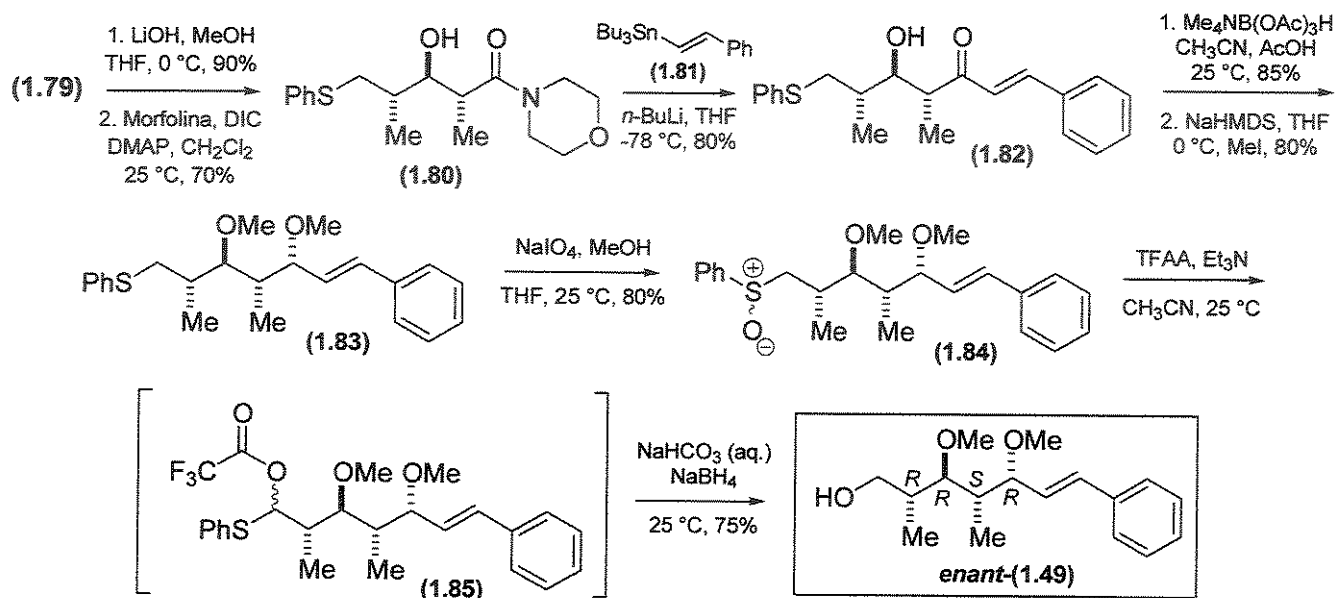
⁴⁶ Khuddus, M.A.; Swern, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8393.

⁴⁷ (a) Frater, G. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825; (b) Frater, G.; Muller, U.; Gunther, W. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269.

⁴⁸ Takahashi, T.; Iyobe, A.; Arai, Y.; Koizumi, T. *Synthesis* **1989**, 189.

hidroxila forneceu o diol 1,3-*anti*,⁴⁹ no qual as hidroxilas foram metiladas para conduzir ao dimetiléter (1.83). Nova oxidação do sulfeto forneceu novamente a mistura de sulfóxidos (1.84), que foram tratados com anidrido trifluoracético (TFAA) e Et₃N e após rearranjo de Pummerer⁵⁰ forneceram o intermediário (1.85), o qual sem ser isolado foi submetido a hidrólise promovendo a formação do álcool *enant*-(1.49).

Esquema 1.14. Obtenção do álcool *enant*-(1.49)



1.1.6. Sínteses Totais da (+)-Crocacina D

1.1.6.1. Síntese de Rizzacasa e colaboradores

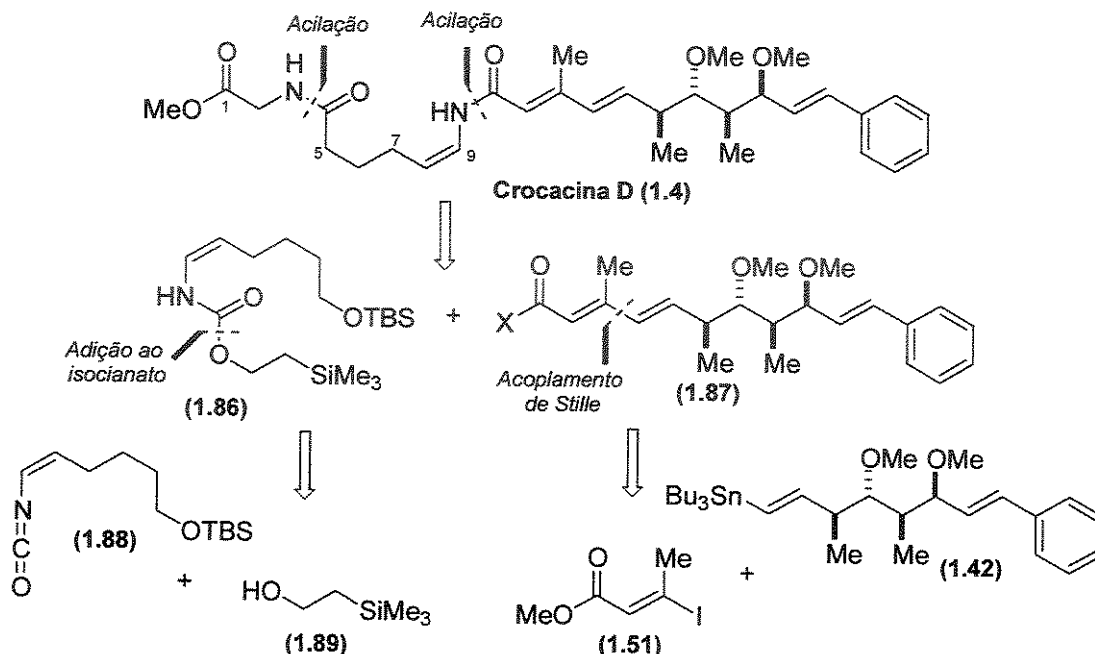
A primeira síntese total da crocacina D (1.4) foi relatada em 2002 pelo grupo de Rizzacasa,^{4a} confirmando a configuração absoluta para o composto isolado de *C. pediculatus*. A crocacina D (1.4) é o composto mais ativo da série das crocacinas e a porção (Z)-enamida representa um grande desafio sintético devido a elevada sensibilidade deste grupo funcional.

⁴⁹ Evans, D.A.; Ng, H.P.; Clark, J.S.; Rieger, D.L. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2127.

⁵⁰ (a) Shainyan, B.A.; Kirpichenko, S.V.; Freeman, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11456; (b) Brook, A. G. *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 77; (c) Brook, A.G.; Bassindale, A.R. Em *Rearrangements in Ground and Excited States*; deMayo, P., Ed.; Academic Press: New York, 1980; Vol. 2, p149; (d) Fujita, J.; Matsuda, H.; Kazunori Yamamoto, K.; Morii, Y.; Hashimoto, M.; Okuno, T.; Hashimoto, K. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6829.

O plano retrossintético proposto envolve a acilação⁵¹ entre o ânion derivado do (Z)-enecarbamato (**1.86**) e o fragmento acil-policetídeo apropriado (**Esquema 1.15**).

Esquema 1.15. Planejamento retrossintético de Rizzacasa para obtenção da crocacina D (**1.4**)

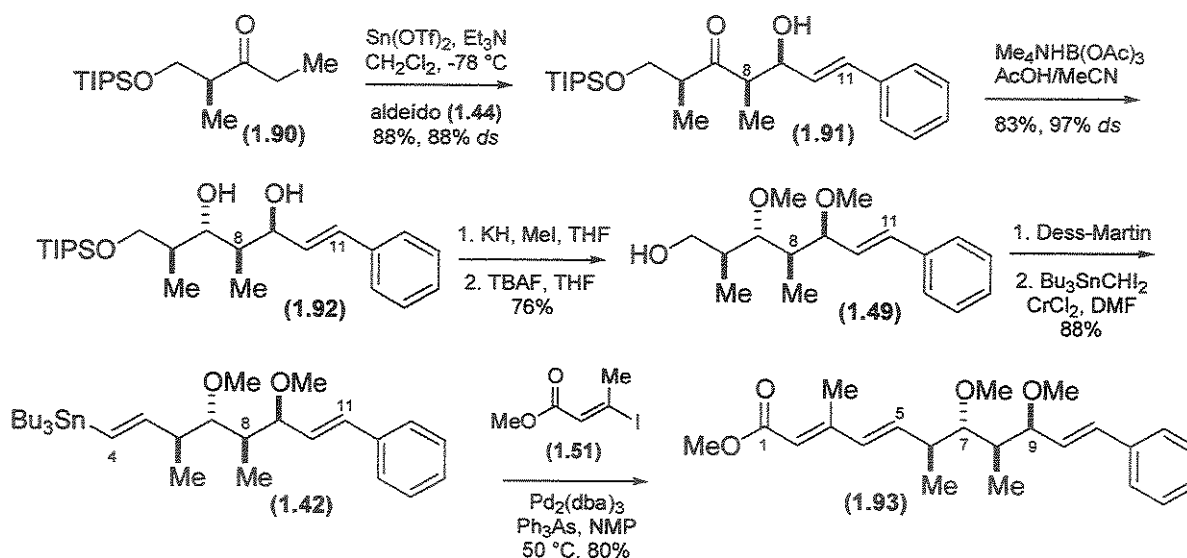


Na síntese descrita, o problema encontrado com a desproteção do éter-PMB levando a formação de (**1.47**), ocasionando a necessidade de manipulação de grupos protetores e extendendo a rota sintética (**Esquema 1.2**), foi contornado fazendo-se a troca do grupo protetor da etilcetona quiral de partida para -TIPS (**Esquema 1.16**).⁵² Foi observada perda da diastereosseletividade na reação aldólica mediada por Sn(II) e controlada pelo substrato²¹ (97% para 88% *ds*). No entanto, as etapas sintéticas foram reduzidas de 11 (a partir do (S)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de metila) para 7 para obtenção do intermediário (**1.49**). O álcool (**1.49**) foi convertido à estanana (**1.42**), a qual participou de uma reação de acoplamento de Stille^{19,53} com o iodeto vinílico (**1.51**) fornecendo o dieno-éster (**1.93**) em 80% de rendimento.

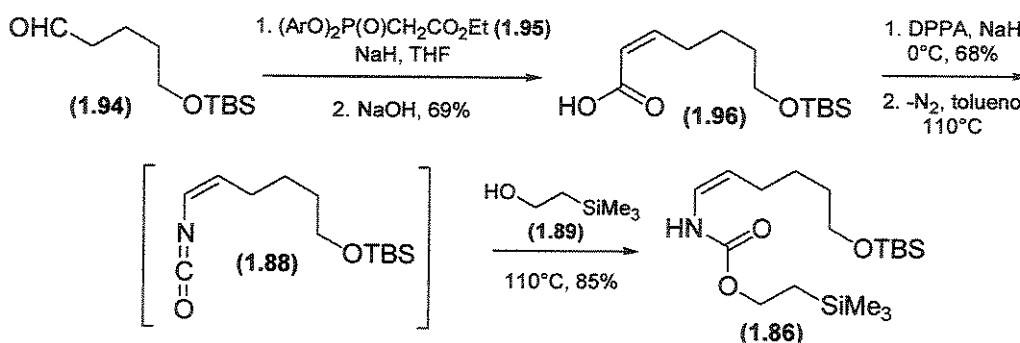
⁵¹ (a) Shimasaki, H.; Kagechika, H.; Fukasawa, H.; Kawachi, E.; Shudo, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 100; (b) Roush, W.R.; Pfeifer, L.A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2062.

⁵² Paterson, I.; Chen, D.Y.-K.; Aceña, J.L.; Franklin, A.S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1513.

⁵³ Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9585.

Esquema 1.16. Obtenção do dieno-éster (1.93)

O (Z)-enecarbamato (1.86) foi obtido a partir do aldeído (1.94) – (Esquema 1.17). Reação de Horner-Wadsworth-Emmons entre (1.94) e o fosfonato (1.95),⁵⁴ forneceu o éster (Z)- α,β -insaturado, o qual após hidrólise conduziu ao ácido carboxílico (1.96). Tratamento de (1.96) com difenilfosforilazida (DPPA) e NaH ,⁵⁵ resultou na formação da N-acilazida intermediária (Z:E 5.7:1), que foi aquecida a 110°C para fornecer o (Z)-vinilisocianato (1.88), o qual foi tratado *in situ* com trimetilsililetanol⁵⁶ conduzindo ao (Z)-enecarbamato (1.86).

Esquema 1.17. Obtenção do (Z)-enecarbamato (1.86)

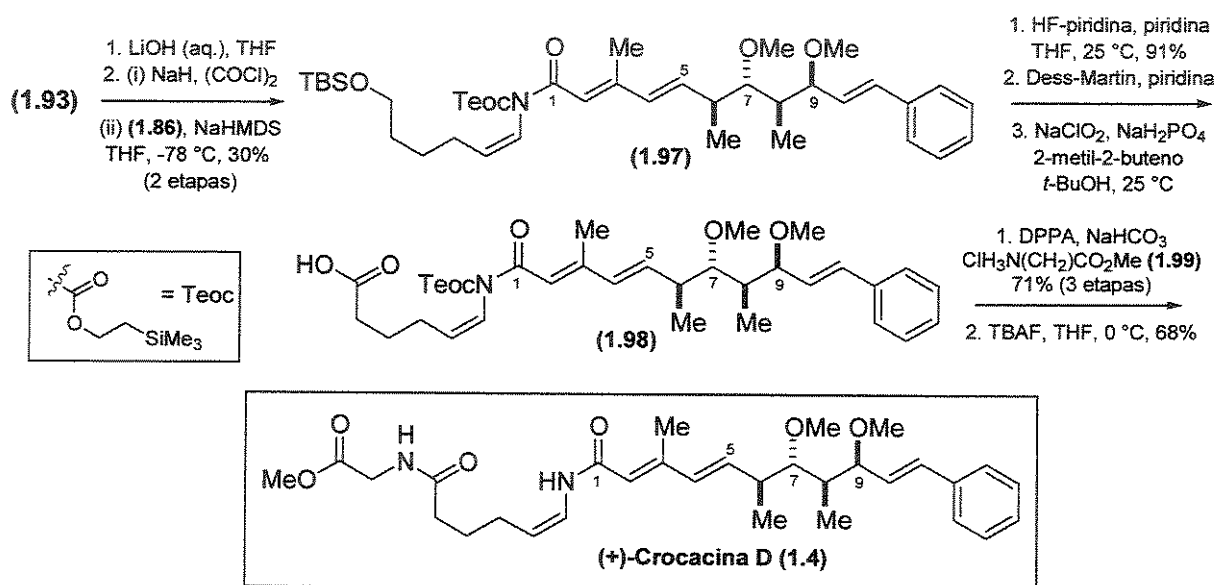
⁵⁴ Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934.

⁵⁵ Kuramochi, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Synlett* **2000**, 397.

⁵⁶ (a) Roush, W.R.; Pfeifer, L.A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2062; (b) Smith, A.B., III; Zheng, J. *Synlett* **2001**, 1019.

O éster (**1.93**) foi hidrolisado para ácido carboxílico, o qual foi convertido para o respectivo sal de sódio e tratado com cloreto de oxalila (**Esquema 18**). Uma solução do ânion derivado de (**1.86**) foi adicionada ao cloreto de ácido fornecendo a enamida (**1.97**) desejada. Reação de desproteção seletiva da hidroxila primária,⁵⁷ seguida por oxidação em duas etapas (Dess-Martin²⁶ e Pinnick⁵⁸) conduziu ao ácido carboxílico (**1.98**). Finalmente, acoplamento peptídico com o éster metílico da glicina (**1.99**)⁵⁹ e desproteção do nitrogênio, forneceu a crocacina D (**1.4**), que apresentou dados físicos e espectroscópicos idênticos aos descritos na literatura para o composto, confirmando a configuração absoluta proposta ($[\alpha]_D^{20} +102.7$ (c 0.22 MeOH); lit.^{1a} $[\alpha]_D^{20} +109.6$ (c 0.56 MeOH)).

Esquema 1.18. Síntese total da (+)-crocacina D (**1.4**)



A aproximação desenvolvida requer 18 etapas a partir do (S)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de metila e leva a formação da (+)-crocacina D (**1.4**) em 2.4% de rendimento (81% de rendimento médio/etapa).

⁵⁷ (a) Evans, D.A.; Gage, J.R.; Leighton, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434; (b) Cuzzupe, A.N.; Hutton, C.A.; Lilly, M.J.; Mann, R. K.; McRae, K.J.; Rizzacasa, M.A.; Zammit, S.C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2382.

⁵⁸ Lindgren, B.O.; Nilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888.

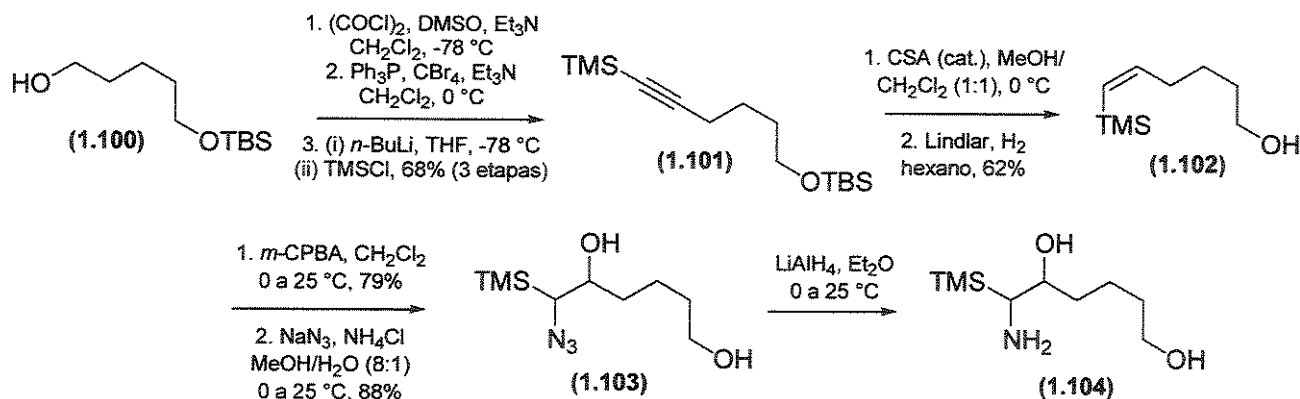
⁵⁹ Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 849.

1.1.6.2. Síntese de Chakraborty e colaboradores

Em 2002, Chakraborty e colaboradores também relataram uma aproximação sintética para a obtenção da (+)-crocacina D (**1.4**).^{4b} Nesta rota, a estratégia adotada para a construção da porção (Z)-enamida é baseada na abertura regioseletiva de um epóxido sililsubstituído com um íon⁶⁰ azida seguida por reação de eliminação de Peterson⁶¹ do α -azido- β -hidroxialquilsilano resultante.

A rota inicia-se com a transformação do álcool monoprotetido (**1.100**) ao produto acetilênico sililado (**1.101**) – (Esquema 1.19). Desproteção do grupo –TBS em MeOH na presença de quantidades catalíticas de CSA, seguida por hidrogenação do acetileno utilizando catalisador de Lindlar, forneceu o (Z)-vinilsilano (**1.102**). Tratamento de (**1.102**) com *m*-CPBA conduziu a um epóxido intermediário que reagiu com azida de sódio, fornecendo o α -azido- β -hidroxialquilsilano (**1.103**) com completa regioseletividade. Redução da azida com LiAlH₄, forneceu a amida (**1.104**) necessária para o acoplamento peptídico.

Esquema 1.19. Obtenção do α -amido- β -hidroxialquilsilano (**1.104**)

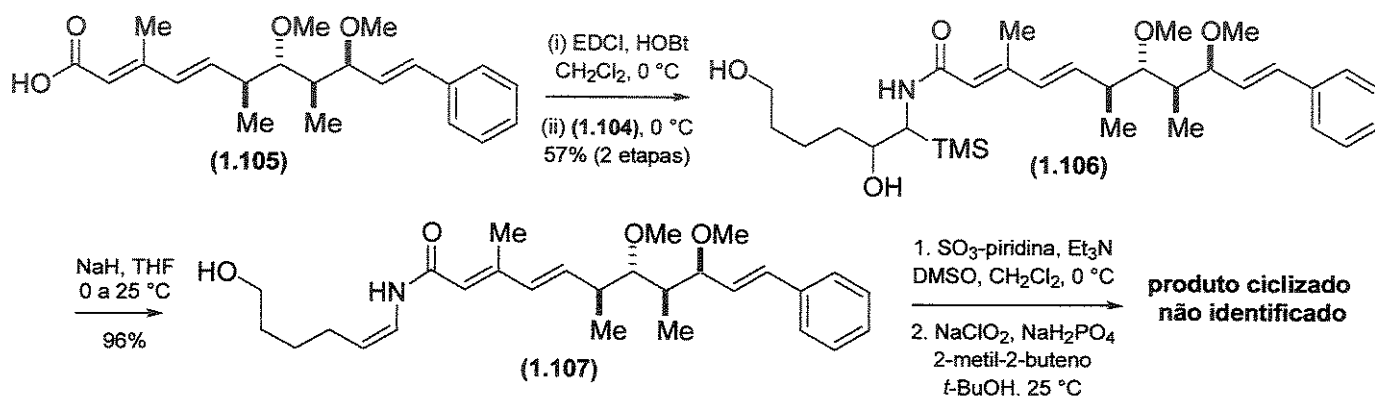


⁶⁰ (a) Chakraborty, T.K.; Reddy, G.V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 679; (b) Chakraborty, T.K.; Reddy, G.V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1335; (c) Tomoda, S.; Matsumoto, Y.; Takeuchi, Y.; Nomura, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 3283; (d) Tomoda, S.; Matsumoto, Y.; Takeuchi, Y.; Nomura, Y. *Chem. Lett.* **1986**, 1193.

⁶¹ (a) Ager, D.J. *Org. React.* **1990**, 38, 1; (b) Ager, D.J. *Synthesis* **1984**, 384; (c) Hudrlík, P.F.; Peterson, D.; Rona, R. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2263; (d) Hudrlík, P.F.; Peterson, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1464.

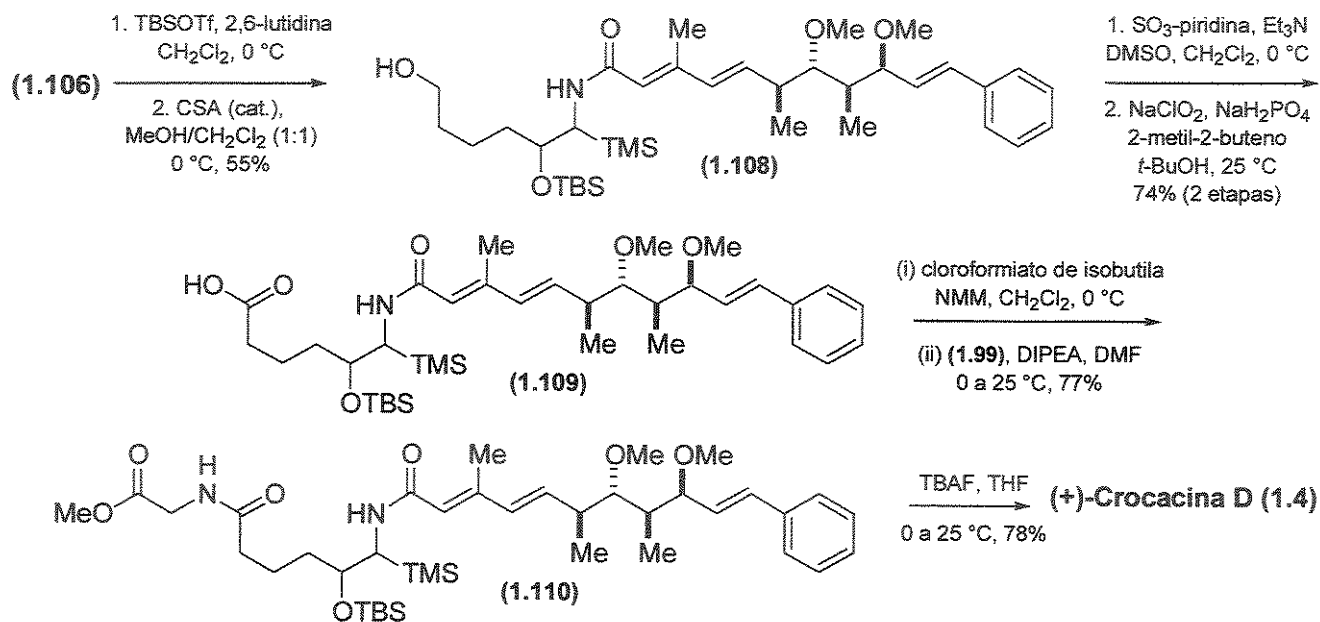
Reação de acoplamento peptídico entre o ácido carboxílico (**1.105**), preparado na rota para obtenção da (+)-crocacina C (**1.3**) a partir do éster (**1.61**) – (**Esquema 1.9**), e a amida (**1.104**), forneceu o composto (**1.106**) em 57% de rendimento (2 etapas – **Esquema 1.20**). Reação de olefinação de Peterson, conduziu a (*Z*)-enamida desejada (**1.107**), mas tentativas de oxidação da hidroxila livre para o ácido em duas etapas (Swern⁴³ e Pinnick⁵⁸), não conduziram ao ácido carboxílico desejado. A formação do aldeído foi confirmada, mas o produto da segunda etapa, não continha a dupla ligação entre C8-C9 como indicado por RMN-¹H. Os dados preliminares sugeriram que o composto formado parecia se tratar de uma lactona resultante de reação de ciclização intramolecular.

Esquema 1.20. Tentativa de oxidação de (**1.107**)



Para contornar o problema, a reação de olefinação de Peterson foi adiada para a última etapa da síntese, após incorporação da porção proveniente do éster metílico da glicina (**1.99**). Assim, o diol (**1.106**) foi submetido a seqüência de proteção-desproteção seletiva para fornecer o álcool primário (**1.108**) – (**Esquema 1.21**). Oxidação em duas etapas resultou na formação do ácido carboxílico (**1.109**). A reação de acoplamento peptídico foi realizada via formação do anidrido misto por tratamento do ácido (**1.109**) com cloroformiato de isobutila na presença de *N*-metilmorfolina (NMM), seguido por adição do éster metílico da glicina (**1.99**) para fornecer (**1.110**). Desproteção da hidroxila secundária com TBAF, forneceu o oxiânion intermediário que promoveu a reação de olefinação de Peterson *in situ*, conduzindo a (+)-crocacina D (**1.4**) com a porção (*Z*)-enamida instalada com completa estereosseletividade. A (+)-crocacina D (**1.4**) foi sintetizada em 22 etapas a partir da aciloxazolidintona (**1.54**) em 1.3% de rendimento (82% de rendimento médio/etapa).

Esquema 1.21. Síntese total da (+)-crocacina D (1.4)



1.2. Objetivos

Os resultados apresentados no Capítulo 1 estão divididos em duas partes: Síntese Total da (+)-Crocacina C e Síntese Total da (+)-Crocacina D. O objetivo da primeira parte consistiu em investigar uma rota sintética curta e eficiente para a síntese total da (+)-crocacina C (**1.3**), o que corresponde ao primeiro passo para a síntese total dos outros compostos da série das crocacinas. A aproximação por nós desenvolvida para a (+)-crocacina C (**1.3**) foi publicada em novembro de 2001 na revista *Organic Letters*.^{3c} Os objetivos da segunda parte consistiram em preparar a cadeia lateral da (+)-crocacina D (**1.4**) – (fragmento C1-C9) para ser adequadamente conectada a (**1.3**) em uma aproximação convergente, promovendo a instalação da porção (Z)-enamida de maneira estereosseletiva e culminando na síntese total de (**1.4**).^{5c}

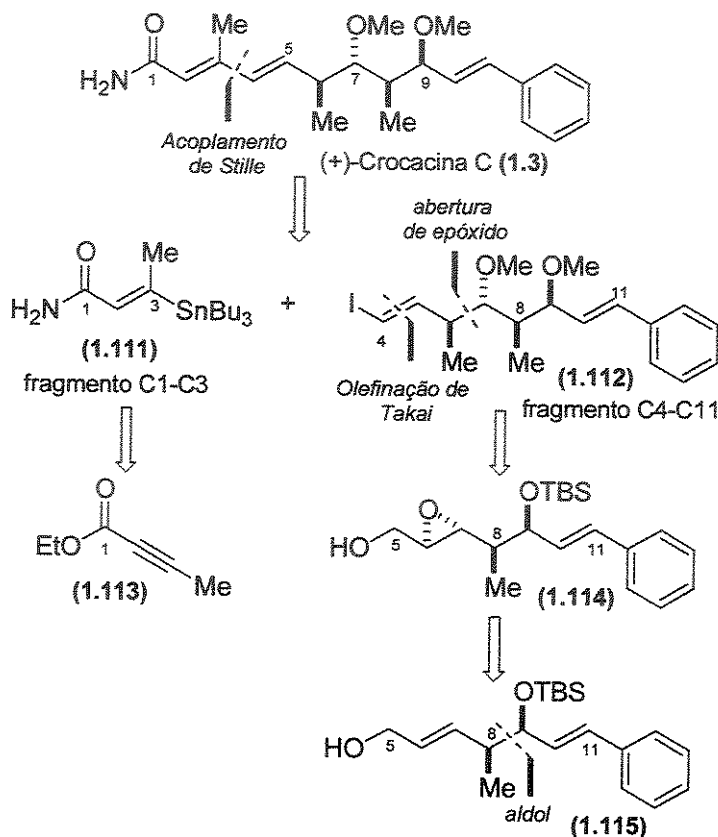
1.3. Parte A: Síntese Total da (+)-Crocacina C

1.3.1. Planejamento Retrossintético para Obtenção da (+)-Crocacina C (**1.3**)

A análise retrossintética (**Esquema 1.22**) mostra que a porção dieno-amida (ligação C3-C4) em (**1.3**) pode ser clivada levando aos fragmentos correspondentes às porções *E*-vinilestanana (**1.111**) – (fragmento C1-C3) e iodeto vinílico (**1.112**) – (fragmento C4-C11) contendo os quatro centros estereogênicos, conectados via uma reação de acoplamento cruzado de Stille. Os centros em C6 e C7 podem ser construídos via abertura estereosseletiva do epóxido (**1.114**) com $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2$ e os centros em C8 e C9, estabelecidos através de uma reação aldólica mediada por enolato de boro.⁶²

⁶² Durante o curso deste trabalho, foram relatadas as duas primeiras síntese totais da (+)-crocacina C (**1.3**).^{3a,b} A síntese de Chakraborty possui algumas semelhanças com relação às estratégias escolhidas para a construção dos centros assimétricos (ex.: reação aldólica, epoxidação) e, assim como a nossa, também foi publicada em 2001. Não fizemos modificações em virtude de nosso trabalho já estar bem avançado, além disto estas aproximações já faziam parte da idéia original.

Esquema 1.22. Análise retrossintética



1.3.2. Resultados e Discussão

A rota sintética iniciou-se com a reação aldólica assimétrica entre o enolato de boro gerado a partir da *N*-propioniloxazolidinona (*R*)-(-)-(1.116) – (preparada por acilação da correspondente (*R*)-(+)-oxazolidinona)⁶³ e o cinamaldeído (1.44) – (Esquema 1.23). O enolato de boro foi formado pelo tratamento de (*R*)-(-)-(1.116) com di-*n*-butilborotriflato,⁶⁴ seguido pela adição de trietilamina a -5 °C.⁶⁵ Cinamaldeído previamente destilado foi então adicionado a -78 °C. A β-hidroximida (-)-(1.117), com estereoquímica relativa 1,2-*syn* (C8-C9), foi purificada por coluna cromatográfica *flash* e isolada como um sólido cristalino branco

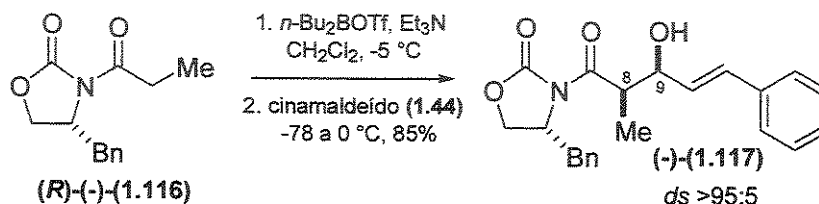
⁶³ Gage, J.R.; Evans, D.A. *Org. Synth.* **1989**, 68, 83.

⁶⁴ Para preparação do di-*n*-butilborotriflato, ver: Mukaiyama, T.; Inoue, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 174.

⁶⁵ O controle da temperatura é essencial para que não ocorra eliminação no enolato via ceteno: (a) Hoekstra, 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. *Org. Proc. Res. Develop.* **1997**, 1, 26; (b) Evans, D.A.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737.

(pf 116 °C) em 85% de rendimento com proporção relativa entre os diastereoisômeros >95:5, determinada pela análise dos espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C .

Esquema 1.23. Preparação do aduto aldólico (–)-(1.117)



Existe uma correlação bem estabelecida entre as estereoquímicas *syn:anti* e as constantes de acoplamento vicinais dos hidrogênios α e β nos centros quirais adjacentes de adutos aldólicos para substituintes relativamente pequenos. Em geral, constantes de acoplamento $^3J_{\alpha,\beta}$ 3-5 Hz são observadas para diastereoisômeros *syn* e $^3J_{\alpha,\beta}$ 7-10 Hz são observadas para diastereoisômeros *anti*. Foi observada uma constante de acoplamento $^3J_{8,9}$ 4.2 Hz (sinal de H8, quarteto de dubletos em 3.99 ppm), confirmando a relação 1,2-*syn* para os substituintes em C8 e C9 em (–)-(1.117).

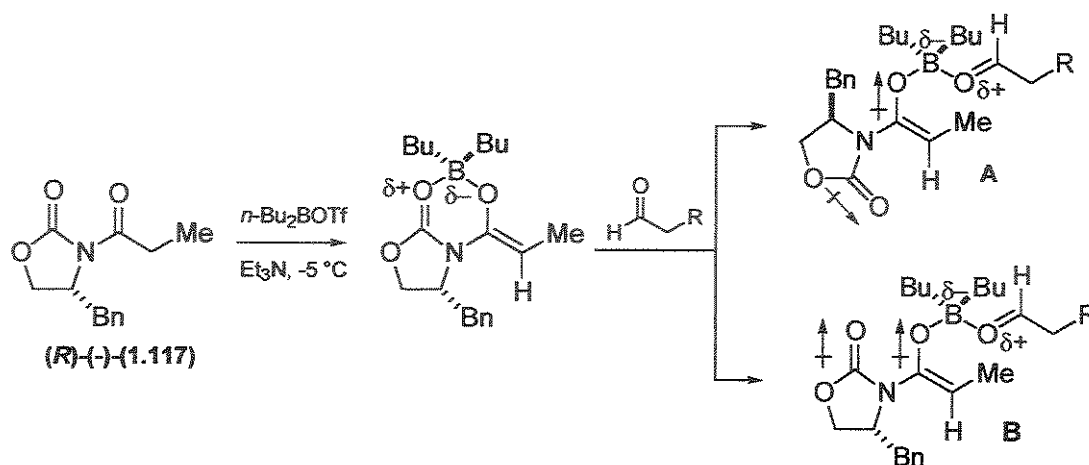
Muitos estudos mostram que oxazolidinonas *N*-aciladas como (R)-(-)-(1.116) sofrem enolização altamente estereosseletiva com amidetos de lítio, tetracloreto de titânio ou di-*n*-butilboriltrifluorometanossulfonato para formar enolatos com geometria *Z* (*Z:E* ≥ 100). Estes sistemas conferem elevados níveis de seleção diastereofacial em reações aldólicas, fornecendo adutos com completo estereocontrole.⁶⁶

Os dibutilboratos de aciloxazolidinonas quirais como (R)-(-)-(1.116) fornecem os adutos aldólicos *syn* com completo estereocontrole, com o senso de indução entretanto oposto ao previsto para as reações de alquilação análogas.^{66c,f} Essas reações passam por um estado de transição cíclico quelado do tipo cadeira no qual o boro se encontra coordenado ao átomo de oxigênio do enolato e ao átomo de oxigênio do aldeído. A coordenação do boro ao oxigênio do aldeído é fundamental para que a reação ocorra. Esta coordenação promove a diminuição da

⁶⁶ a) Evans, D.A.; Bartoli, J.; Shih, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127 (b) Evans, D.A.; Taber, T.R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4675; (c) Evans, D.A.; Takacs, L.R.; McGee, L.R.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J.; Bartoli, J. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109; (d) Evans, D.A.; Vogel, E.; Nelson, J.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120; (e) Evans, D.A.; Vogel, E.; Nelson, J.V.; Taber, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099; (f) Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Taber, T.R. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1; (g) Heathcock, C.H. *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 99.

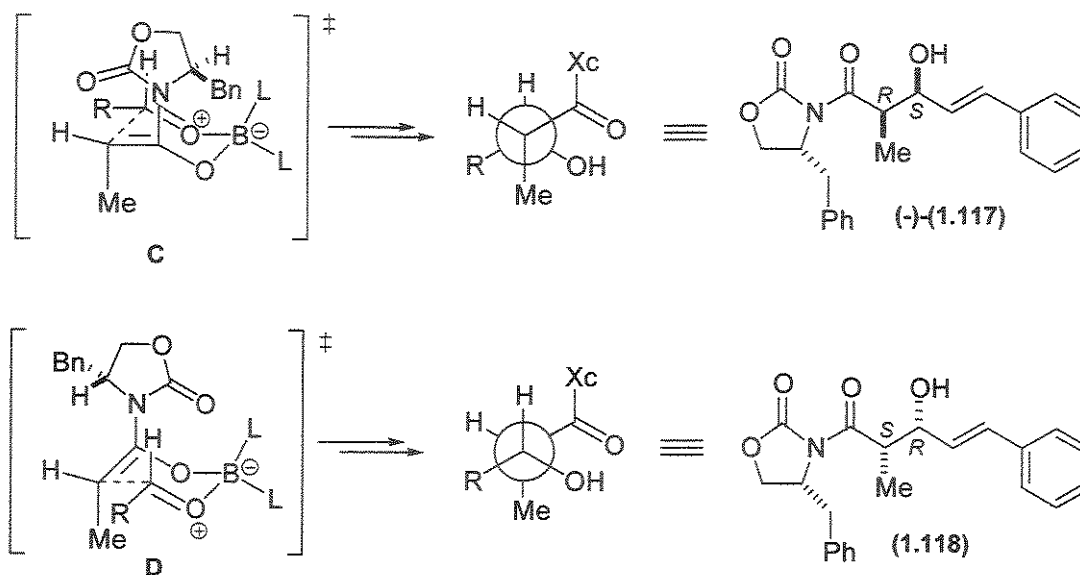
energia do LUMO do sistema, tornando a carbonila mais reativa. Neste estado de transição, quando ocorre a coordenação do aldeído ao ácido de Lewis, a carbonila do auxiliar quiral adota uma posição oposta à do oxigênio do enolato para minimização dos efeitos de dipolo favorecendo a conformação **A** frente a conformação **B** (Esquema 1.24).

Esquema 1.24. Reação aldólica com *n*-Bu₂BOTf



Esta orientação também é favorecida por um efeito de interação alílica A^(1,3) entre a porção do anel oxazolidinona -CH₂CHBn e o -H do enolato, o que desfavorece **D**, que levaria a formação do produto 'não-Evans' (1.118) – (Esquema 1.25). O aldeído então se aproxima do enolato pela face *Si* (com relação ao carbono nucleofílico) menos impedida, oposta ao grupo benzil do auxiliar quiral, deixando seu grupo -R em uma posição pseudoequatorial como representado em **C** e conduzindo a formação do produto 'Evans' (-)-1.117.

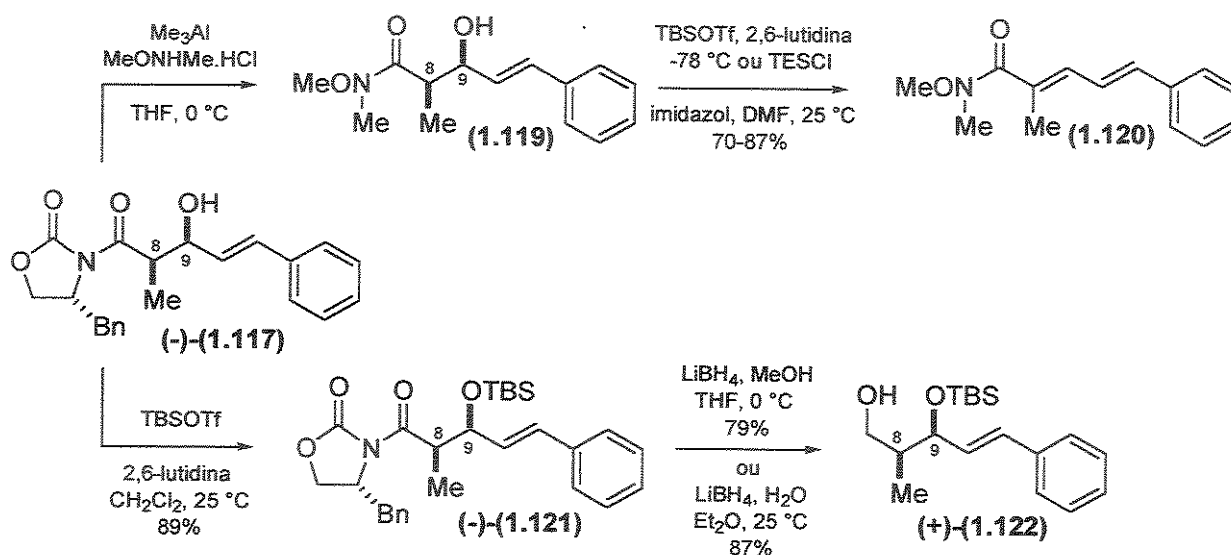
Os parâmetros estéricos influenciam fortemente na formação de estados de transição diastereoisoméricos e consequentemente na estereoquímica dos produtos obtidos (a geometria do enolato se transfere para o produto em um processo altamente diastereosseletivo). Os dialquilborilenolatos têm mostrado-se excelentes na promoção de reações aldólicas altamente seletivas devido à formação de um estado de transição mais compacto (ligações O-B, B-L mais curtas (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)), o que intensifica as interações mais severas no estado de transição.^{66d}

Esquema 1.25. Estados de transição envolvendo enolatos de boro

A próxima etapa envolve uma reação de transaminação utilizando as condições descritas por Weinreb.^{30,67} A β -hidroxicetoimida $(-)-(1.117)$ foi tratada com cloridrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (2.6 eq) e Me_3Al (3.0 eq.) em THF para a obtenção da amida de Weinreb (1.119) em 83% de rendimento (**Esquema 1.26**). Tentativas de proteção da hidroxila de (1.119) utilizando-se TBSOTf (1.04 eq.) e 2,6-lutidina (1.2 eq.) em CH_2Cl_2 inicialmente a 25 °C e posteriormente a -78 °C forneceram somente a amida de Weinreb $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturada (1.120) em 80% de rendimento. Tentativas de proteção utilizando-se TESCl, DMF e imidazol também conduziram a amida insaturada (1.120). Algumas reações pouco usuais de amidas de Weinreb como a formação de produtos de redução formal e/ou rearranjos após exposição a triflato de *t*-butildimetilsilila e colidina ou trietilamina, também foram relatadas por Keck e colaboradores.⁶⁸

⁶⁷ Sibi, M.P. *Org. Prep. and Proced. Int.* **1993**, 25, 15.

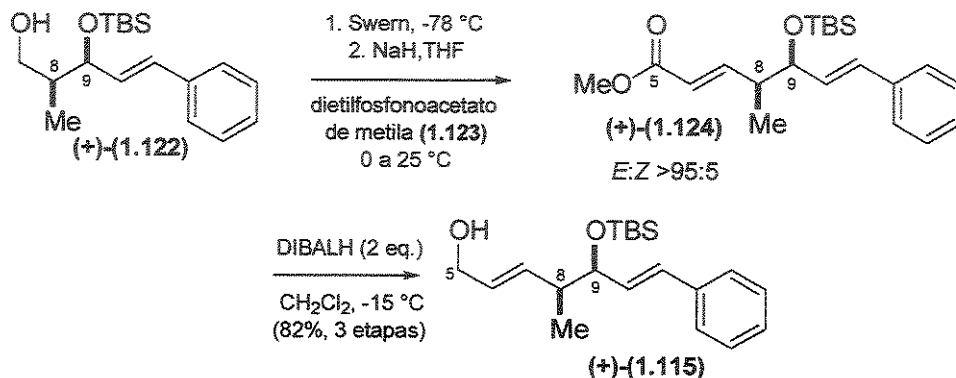
⁶⁸ Keck, G.E.; McHardy, S.F.; Murry, J.A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6215.

Esquema 1.26. Obtenção do álcool primário (+)-(1.122)

Com base nos resultados obtidos, promovemos a modificação da rota proposta fazendo-se a conversão do aduto aldol (-)-(1.117) ao álcool primário (+)-(1.122). A hidroxila em (-)-(1.117) foi então protegida utilizando-se TBSOTf (1.04 eq.) e 2,6-lutidina (1.2 eq.) em CH_2Cl_2 a 25°C para fornecer o aldol sililado (-)-(1.121) em 89% de rendimento. Clivagem redutiva do auxiliar quiral no composto (-)-(1.121) utilizando-se LiBH_4 e MeOH em THF a 0°C ⁶⁹ conduziu ao álcool (+)-(1.122) em 79% de rendimento. Esta etapa pôde ser otimizada promovendo-se a reação de clivagem redutiva em $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, o que levou a formação de (+)-(1.122) em 87% de rendimento.

O álcool primário (+)-(1.122) foi submetido às condições de oxidação de Swern⁴³ e o aldeído bruto foi utilizado em um acoplamento do tipo Horner-Wadsworth-Emmons com o β -cetofosfonato estabilizado (1.123) na presença de NaH em THF para fornecer o éster α,β -insaturado (+)-(1.124) – (Esquema 1.27), o qual foi na sequência tratado com 2 equivalentes de DIBALH em CH_2Cl_2 a -15°C , produzindo o álcool alílico (+)-(1.115) em 82% de rendimento para as três etapas. O éster (*E*)- α,β -insaturado (+)-(1.124) foi o único isômero observado na reação de HWE, utilizando o dietilfosfonato ativado, pela análise do espectro de RMN^1H do bruto reacional. A geometria *E* da dupla ligação pôde ser confirmada pela constante de acoplamento vicinal entre H6 e H7 $^3J_{\text{H6-H7}}$ 15.7 Hz.

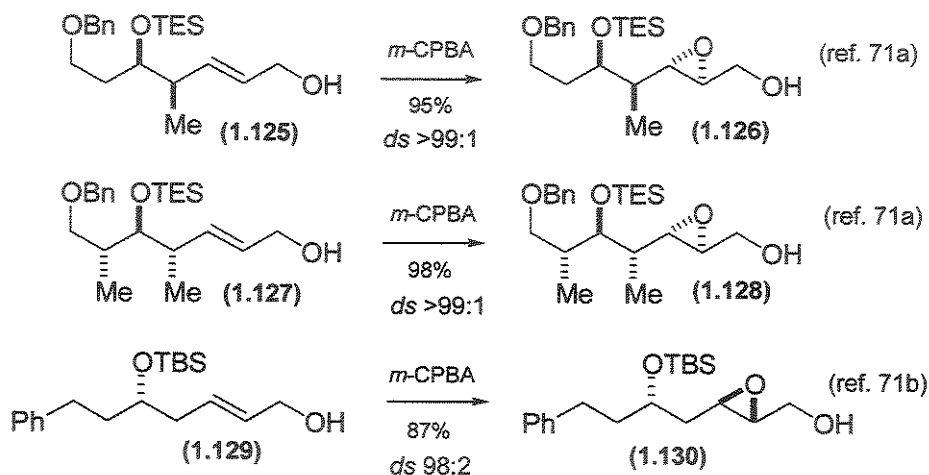
⁶⁹ Evans, D.A.; Ratz, A.M.; Huff, B.E.; Sheppard, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3448.

Esquema 1.27. Obtenção do álcool alílico (+)-(1.115)

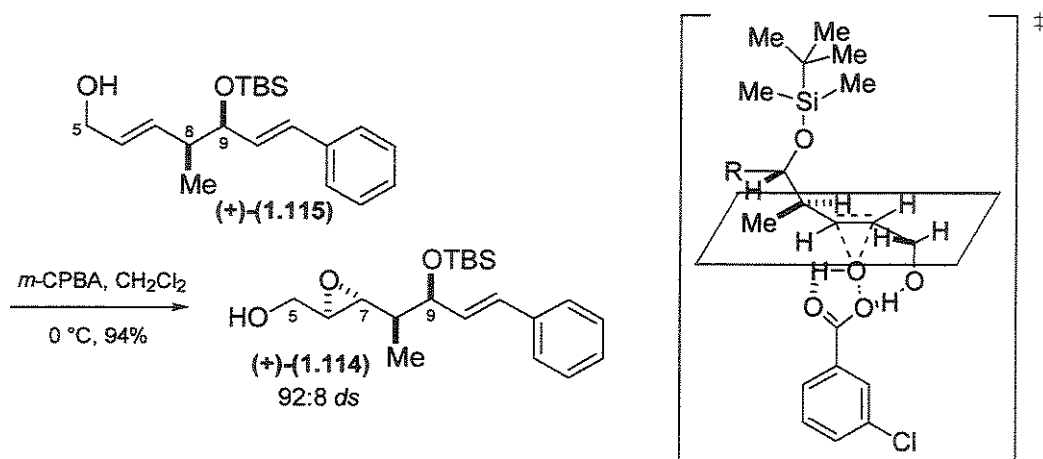
A próxima etapa envolve uma reação de epoxidação régio e diastereosseletiva do álcool alílico (+)-(1.115). As reações de epoxidação estereosseletivas e particularmente diastereosseletivas de álcoois alílicos são de extrema importância na síntese de produtos naturais. O desenvolvimento da reação de epoxidação assimétrica de Sharpless,⁷⁰ promoveu um importante meio para obtenção enantio- e diastereosseletiva de epoxiálcoois. Recentemente, Miyashita⁷¹ e colaboradores relataram uma metodologia altamente eficiente e diastereosseletiva para se obter epoxiálcoois a partir de sistemas do tipo 4-metil-5-(trietilsilil)oxoalil álcoois utilizando-se *m*-CPBA como agente oxidante (**Esquema 1.28**). Para alguns dos substratos testados pode-se observar que a epoxidação ocorre estereosseletivamente pelo lado oposto ao grupo trietilsilil, independentemente da estereoquímica do grupo metila em posição adjacente ou ainda na ausência desta.

⁷⁰ (a) Katsuki, S.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; (b) Katsuki, T.; Martin, V.S. *Org. React.* **1996**, *48*, 1.

⁷¹ (a) Maruyama, K.; Ueda, M.; Sasaki, S.; Iwata, Y.; Miyazawa, M.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4517; (b) Jorgensen, K.B.; Koshino, H.; Nakata, T. *Heterocycles* **1998**, *47*, 679; (c) Isobe, M.; Kitamura, M.; Mio, S.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 221.

Esquema 1.28. Reações de epoxidação diastereosseletivas com *m*-CPBA

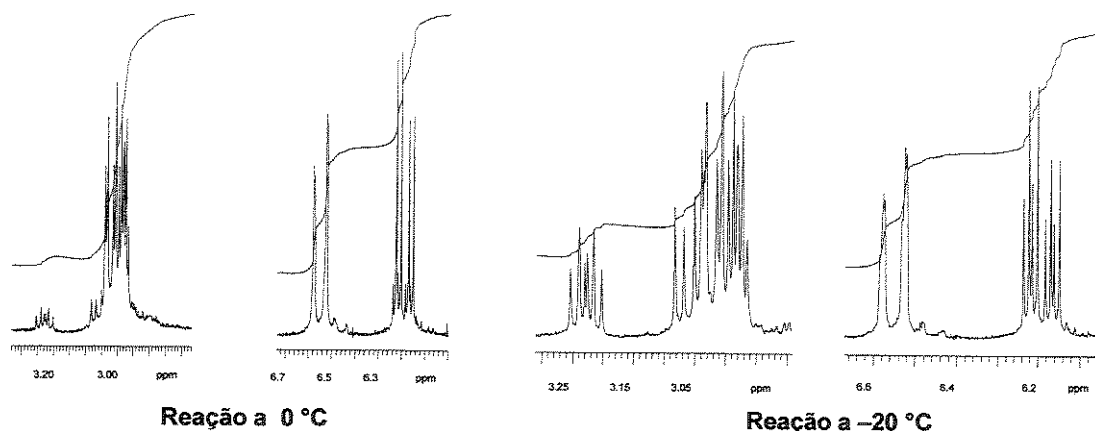
Utilizando a metodologia de Miyashita, promovemos a reação de epoxidação do álcool alílico (+)-(1.115) em diclorometano a 0 °C na presença de 2 equivalentes de *m*-CPBA (**Esquema 1.29**).⁷² O epóxido (+)-(1.114) foi obtido com alta régio- e diastereosseletividade em 94% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica e razão entre os diastereoisômeros de 92:8 segundo análise do espectro de RMN-¹H do bruto reacional.

Esquema 1.29. Epoxidação régio e diastereosseletiva

⁷² (a) Dias, L.C.; Sousa, M.A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5625; (b) Dias, L.C.; Meira, P.R.R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 185.

Em uma tentativa de melhorarmos a diastereosseletividade obtida, realizamos a reação a temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e para nossa surpresa observamos uma diminuição na razão diastereoisomérica para $\sim 2:1$ favorecendo o epóxido desejado, como pode ser observado pelas regiões expandidas dos espectros do bruto reacional (**Figura 1.23**) utilizados para determinação da proporção diastereoisomérica.

Figura 1.23. Regiões expandidas dos espectros de RMN- ^1H para as reações de epoxidação a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$



A diastereosseletividade observada na reação de epoxidação segue a mesma direção dos resultados apresentados na literatura por Isobe, Nakata e Miyashita,⁷⁰ demonstrando que o grupo *t*-butildimetilsilil serve não apenas como um grupo protetor efetivo mas também como um grupo diretor extremamente eficiente para a epoxidação do álcool alílico em questão, com a oxidação ocorrendo estereosseletivamente pelo lado oposto ao grupo sililoxi volumoso direcionada pela ligação de hidrogênio entre o *m*-CPBA e a hidroxila alílica (**Esquema 1.29**). Neste estado de transição, a cadeia carbônica principal adota uma conformação *anti* linear favorável, minimizando efeitos de tensão alílica $A^{1,3}$, em oposição a idéia previamente proposta de que ocorreria a coordenação por ligações de hidrogênio do *m*-CPBA com ambos os grupos C9 sililoxi e a hidroxila alílica.^{71c} Além disto, como a hidroxila alílica direciona a epoxidação, a dupla ligação entre C6 e C7 é oxidada de maneira regiosseletiva.

A etapa seguinte envolveu a abertura *trans*-seletiva do epóxido (+)-(1.114) com o cuprato de alta ordem $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2$, formado a partir de MeLi (2 eq.) e CuCN (1 eq.).

Inicialmente, tendo como base resultados anteriores do grupo,^{72a} tentamos promover a reação de abertura do epóxido (+)-(1.114) utilizando-se um grande excesso de cuprato (20 equivalentes) e observamos que além do produto de abertura desejado (+)-(1.131), também obtínhamos um segundo produto correspondente ao composto (1.132) – (Esquema 1.30), proveniente do ataque do cuprato ao carbono C11 da dupla ligação promovendo a eliminação do grupo –OTBS no produto desejado. O número de equivalentes de cuprato utilizado foi reduzido e chegamos as melhores condições utilizando-se 8 equivalentes. A reação foi então realizada fazendo-se a adição do MeLi ao CuCN a -78°C e após 30 minutos de agitação o epóxido (+)-(1.114) foi adicionado e a reação deixada sob agitação em câmara fria por 20 horas a -20°C . Desta forma conseguimos obter o produto de abertura regioseletiva desejado (+)-(1.131) em 90% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica *flash*, sem observarmos a formação do subproduto (1.132) ou ainda produto proveniente de ataque nucleofílico em C7, que resultaria na formação do 1,2-diol. Nesta reação, os tempos de retenção observados para o epóxido (+)-(1.114) e para o diol (+)-(1.131) por CCD eram idênticos e só era possível verificar a conversão por cromatografia gasosa, processo pelo qual os tempos de retenção eram nitidamente distintos (Figura 1.24), ou por RMN. (+)-(1.131) reagiu com 2 equivalentes de TBAF em THF a 25°C para fornecer o triol (+)-(1.133) em 99% de rendimento.

Esquema 1.30. Obtenção do triol (+)-(1.133)

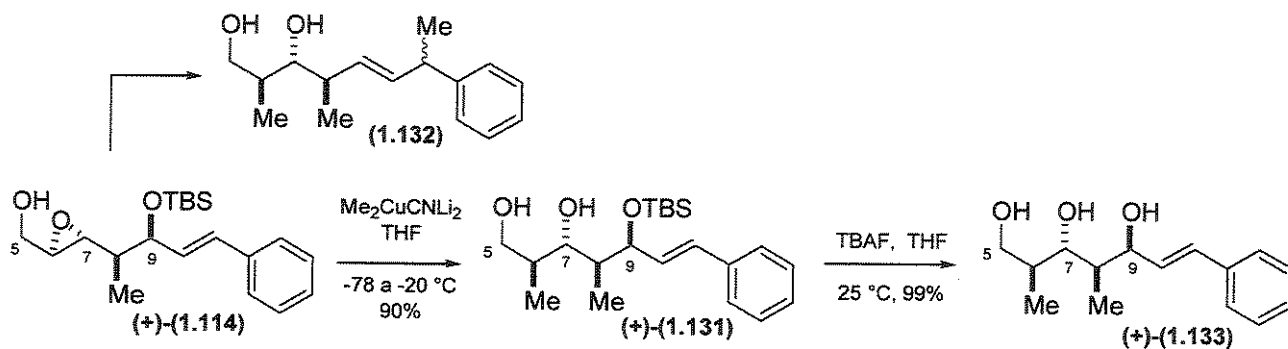
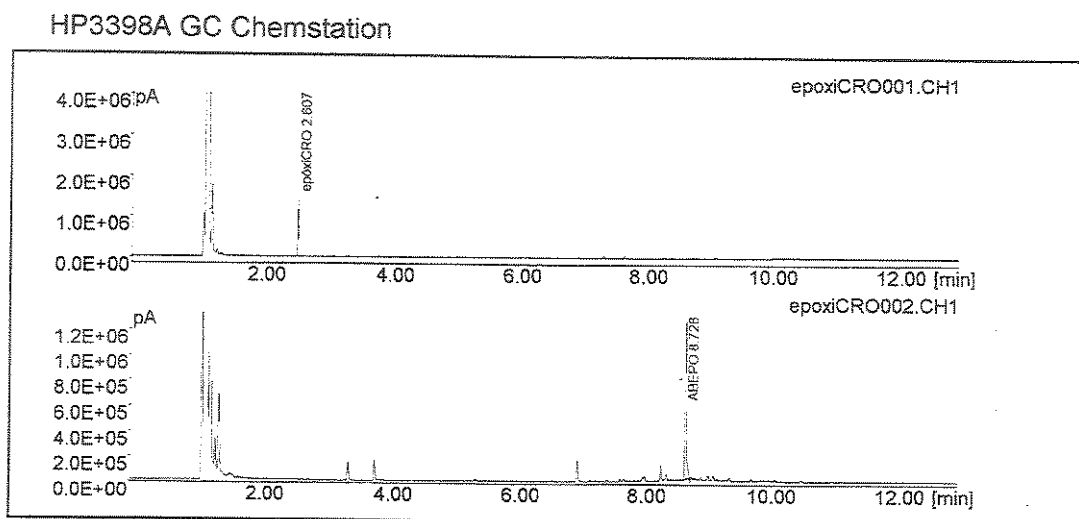
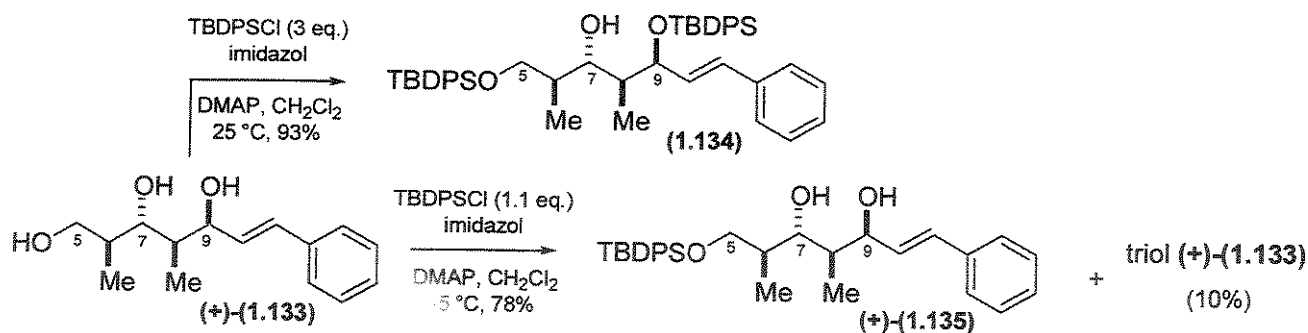


Figura 1.24. Cromatograma da reação de abertura regioseletiva do epóxido (+)-(1.114). O cromatograma superior indica o tempo de retenção (2.607 minutos) para o epóxido (+)-(1.114) nas condições de análise, enquanto o cromatograma inferior indica o tempo de retenção (8.728 minutos) para o diol (+)-(1.131) nas condições de análise



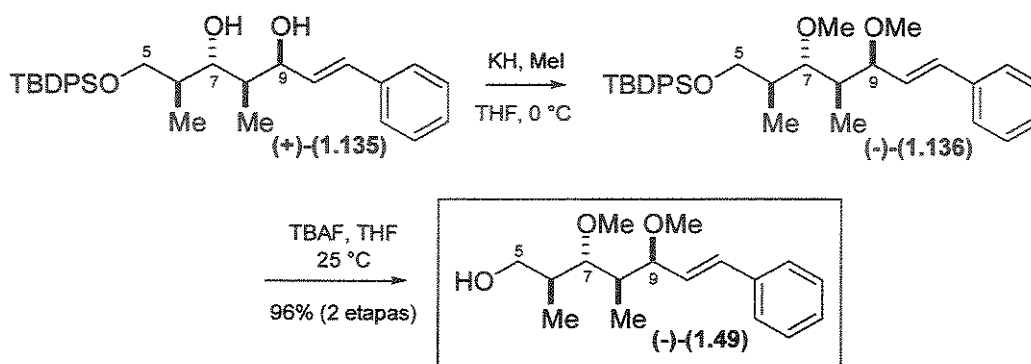
Com a intenção de protegermos a hidroxila primária em (+)-(1.133), inicialmente o triol foi tratado com 3 equivalentes de TBDPSCI a 25 °C e isolamos somente o produto dissililado (1.134) em 93% de rendimento (**Esquema 1.31**). Tentativa de proteção com 1.1 eq., forneceu o produto monossililado (+)-(1.135) desejado juntamente com o triol de partida (+)-(1.133). Adição de mais 0.2 eq. de reagente levou ao início de formação do produto dissililado (1.134). Desta maneira continuamos a realizar a reação adicionando 1.1 eq. de TBDPSCI, a -5 °C e isolamos o produto monossililado (+)-(1.135) em 78% de rendimento puro, recuperando cerca 10% do triol.

Esquema 1.31. Obtenção do produto monossililado (+)-(1.135)



A próxima etapa envolveu a metilação das hidroxilas em C7 e C9. O diol (+)-**(1.135)** foi tratado com KH (4 eq.) em THF a 0 °C, seguido pela adição de MeI (4 eq.) – (**Esquema 1.32**). O diéter (-)-**(1.136)** obtido foi tratado com 2 equivalentes de TBAF em THF e o álcool primário (-)-**(1.49)**, intermediário comum às sínteses até então relatadas, foi isolado após coluna cromatográfica em 96% de rendimento correspondente às duas etapas.⁷³

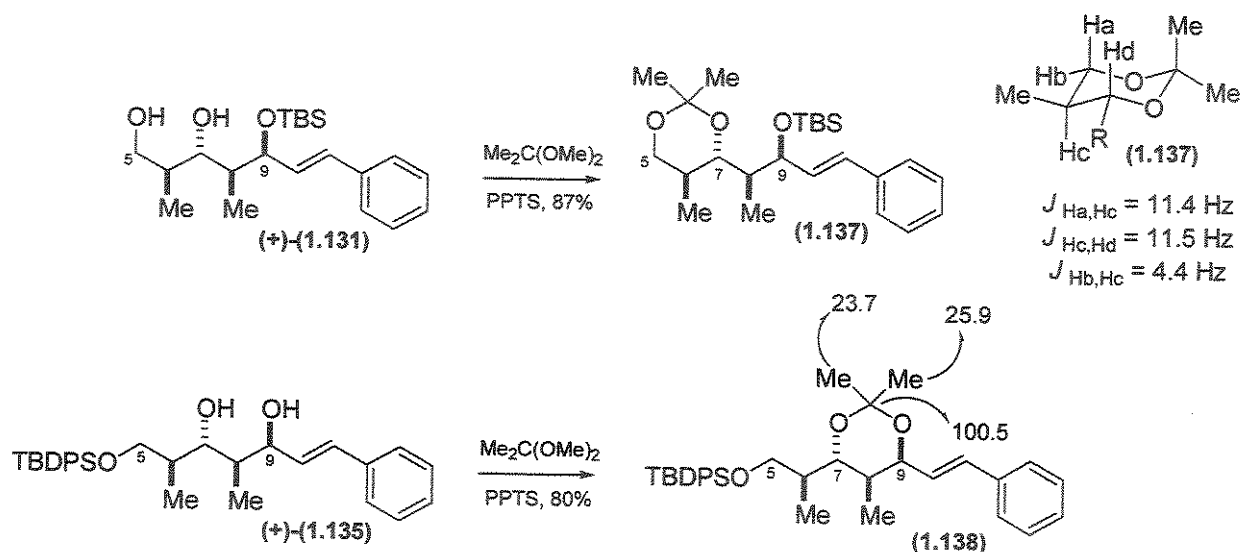
Esquema 1.32. Obtenção do intermediário comum (-)-**(1.49)**



Para confirmar a estereoquímica relativa 1,2-*syn* para a ligação C8-C9 formada na reação aldólica e 1,2-*anti* para a ligação C6-C7 gerada na etapa de epoxidação seguida por abertura *trans*-seletiva, assim como a relação 1,3-*anti* entre os substituintes em C7 e C9, os 1,3-dióis (+)-**(1.131)** e (+)-**(1.135)** foram derivatizados para os correspondentes isopropilidenoacetais **(1.137)** e **(1.138)**, os quais foram obtidos em bons rendimentos (**Esquema 1.33**).

⁷³ Os compostos (+)-**(1.135)**, (-)-**(1.136)** e (-)-**(1.49)** apresentaram dados físicos e espectroscópicos idênticos aos descritos para estes intermediários por Rizzacasa (ref. 3a).

Esquema 1.33. Determinação da estereoquímica relativa

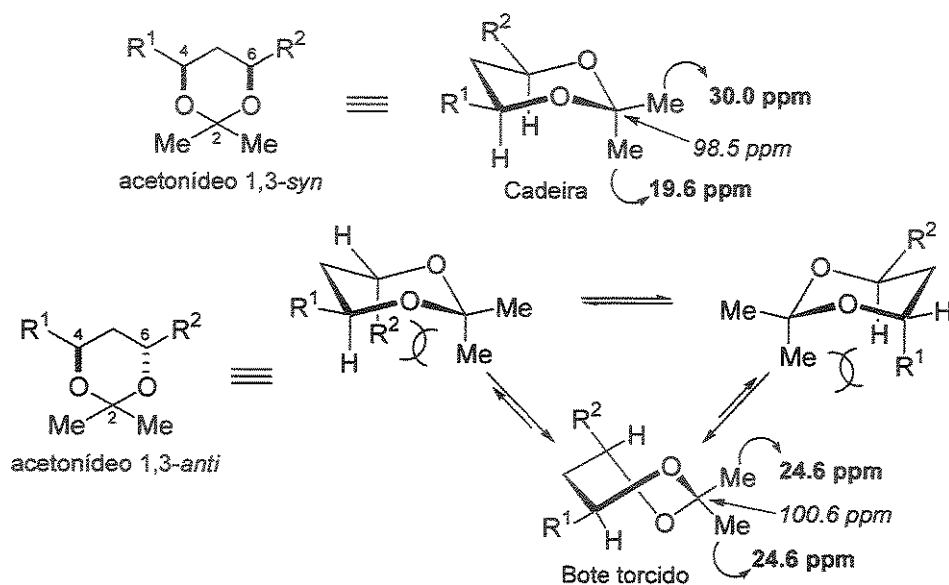


Para (1.137) foram observados valores altos de constantes de acoplamento indicando a relação *trans*-diaxial entre Ha-Hc (11.4 Hz) e Hc-Hd (11.5 Hz), enquanto a constante de acoplamento de 4.4 Hz para Hb-Hc indica a relação axial-equatorial entre estes grupos confirmando a estereoquímica relativa 1,2-*anti* proposta para a ligação C6-C7. A estereoquímica relativa 1,3-*anti* entre as hidroxilas secundárias em C7 e C9 foi determinada pela análise do espectro de RMN- ^{13}C do acetonídeo (1.138) do correspondente 1,3-diol. Os deslocamentos químicos observados para as metilas (23.7 e 25.9 ppm) e para o carbono C_0 (100.5 ppm) no acetal são característicos de um acetonídeo 1,3-*anti*.

O método para determinação da estereoquímica relativa de 1,3-dióis baseia-se em propriedades conformacionais dos correspondentes 1,3-acetonídeos. Os acetonídeos *syn* existem em uma conformação cadeira bem definida, com os substituintes em C4 e C6 em posições equatoriais. Já os acetonídeos *anti* podem adotar uma conformação do tipo bote torcido de maneira a evitar interações 1,3-diaxiais, presentes nas duas conformações do tipo cadeira possíveis. Estas diferenças entre as duas conformações podem ser utilizadas para atribuir a estereoquímica relativa de dióis pelos deslocamentos químicos distintos dos grupos metila em C2 e do próprio C2 no espectro de RMN- ^{13}C (Figura 1.25).^{24,74}

⁷⁴ (a) Rychnovsky, S.D.; Rogers, B.N.; Richardson, T.I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 9; (b) Rychnovsky, S.D.; Yang, G.; Powers, J.P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5251; (c) Rychnovsky, S.D.; Skaltitzky, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945; (d) Cálculos teóricos realizados em nosso grupo em um trabalho em conjunto com o Dr. Cláudio Francisco Tormena (FFCLRP-USP) reforçaram estas observações, os resultados obtidos serão publicados em breve.

Figura 1.25. Correlações dos deslocamentos químicos de RMN- ^{13}C para acetonídeos de 1,3-dióis *syn* e *anti*



Por análises de simetria⁷⁵ pode-se considerar que os acetonídeos de dióis 1,3-*syn* possuem uma simetria próxima a *meso*, resultando em dois grupos metila diastereotópicos e com diferentes deslocamentos químicos. Os acetonídeos de dióis 1,3-*anti*, possuem uma simetria próxima de C_2 , resultando em deslocamentos químicos quase que idênticos para os grupos metilas quase que homotópicos.⁷⁶ O espectro de RMN- ^{13}C típico de um acetonídeo 1,3-*syn* apresenta uma metila em axial em ~19 ppm e uma metila equatorial em ~30 ppm, enquanto o espectro de RMN- ^{13}C de acetonídeos de dióis 1,3-*anti* possuem deslocamentos químicos das metila em ~25 ppm. O deslocamento químico do carbono C2 no acetal é também indicativo de mudanças conformacionais e acetonídeos 1,3-*syn* e 1,3-*anti* apresentam deslocamentos químicos em 98.5 e 100.6 ppm, respectivamente. Esta correlação pode falhar apenas para os casos de acetonídeos de dióis 1,3-*syn* e 1,3-*anti* que adotem conformações diferentes. Virtualmente, qualquer acetonídeo 1,3-*syn* irá adotar uma conformação do tipo cadeira, mas o acetonídeo 1,3-*anti* somente irá adotar uma conformação do tipo bote torcido em situações nas quais a conformação cadeira é fortemente desestabilizada. Para R^1 e R^2 volumosos (p.e. $R^1, R^2 = \text{CH}_2\text{R}$), a interação 1,3-diaxial com a metila em C2 irá desestabilizar as possíveis conformações cadeira e forçar o acetonídeo a

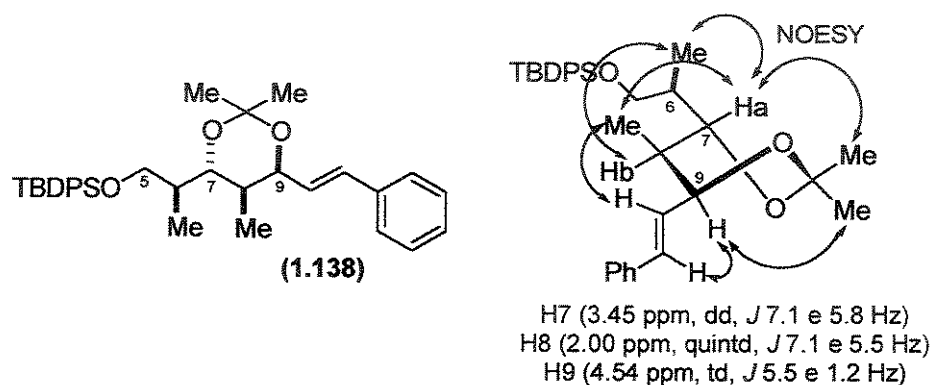
⁷⁵ (a) Schreiber, S.L. *Chem. Scr.* **1987**, 27, 563; (b) Poss, C.S.; Schreiber, S.L. *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 9.

⁷⁶ Procedimentos similares de considerações de simetria podem ser utilizados para atribuir a estereoquímica relativa de acetonídeos de 1,2-dióis: Dana, G.; Danehpajouh, H. *Bull. Soc. Chim. Fr. II* **1980**, 395.

adotar a conformação do tipo bote torcido.⁷⁷ Para grupos R¹ ou R² pequenos (H, alcinos, nitrila), a interação 1,3-diaxial com a metila em C2 é minimizada, favorecendo a conformação cadeira. Para todos os casos estudados por Rychnovsky, a correlação estereoquímica pelo espectro de RMN-¹³C foi válida para os acetonídeos contendo grupos R¹ e R² suficientemente grandes para forçar o acetonídeo 1,3-*anti* a adotar a conformação do tipo bote torcido.

A estereoquímica relativa proposta, incluindo o centro em C8 em (1.138), foi também confirmada pelo espectro de interações do tipo NOESY. As interações NOESY observadas e apresentadas na **Figura 1.26** confirmam a estereoquímica relativa 1,2-*anti* (C7-C8), 1,3-*anti* (C7-C9) e 1,2-*syn* (C8-C9).

Figura 1.26. Determinação da estereoquímica relativa - interações do tipo NOESY



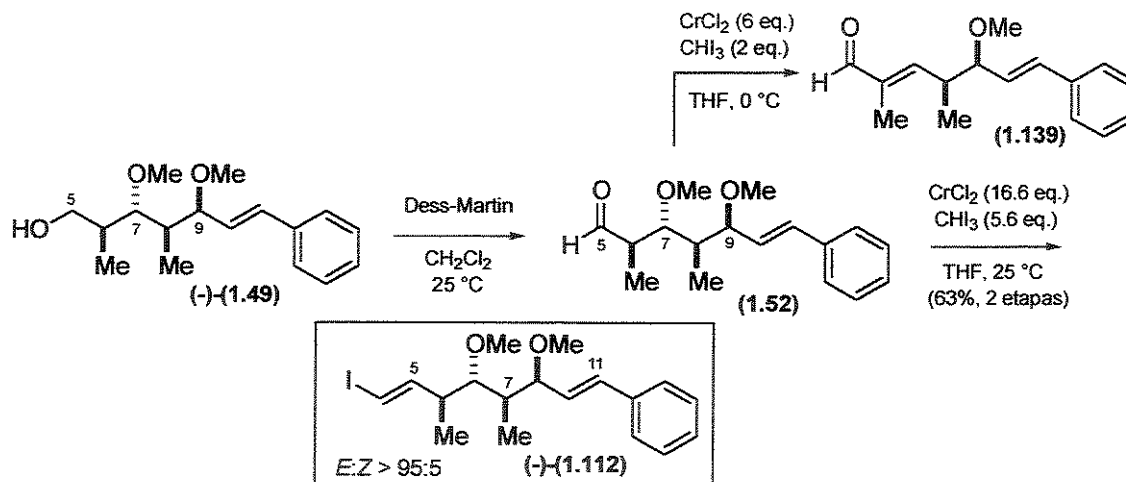
O próximo passo na rota sintética envolve a preparação do iodeto vinílico (1.112) necessário para a etapa chave do acoplamento de Stille. Para isto o álcool primário (–)-(1.49) foi submetido a oxidação utilizando-se a periodinana de Dess-Martin.²⁶ O aldeído (1.52) obtido foi então utilizado para obtenção do iodeto vinílico utilizando-se as condições descritas por Takai.⁷⁸ Em uma primeira tentativa o aldeído (1.52) foi tratado com 2 eq. de iodofórmio em THF e a solução resultante resfriada a 0 °C e adicionada a uma suspensão sob forte agitação de 6 eq. de CrCl₂ em THF também a 0 °C. A reação foi deixada sob agitação a 0 °C por 2 horas e por 4 horas a temperatura ambiente. Como após este tempo não observamos mais mudança na reação monitorando-se por placa cromatográfica (CCD), a qual apresentava uma

⁷⁷ Para substituintes em C4 ou C6 volumosos como uma metila, a conformação bote torcido é favorecida por cerca de 2 Kcal/mol (ref. 74b)

⁷⁸ (a) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408; (b) Utimoto, K.; Takai, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1990**, *48*, 962; (c) Utimoto, K.; Takai, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1988**, *46*, 66; (d) Paterson, I.; Lombart, H.; Allerton, C.M.N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 19.

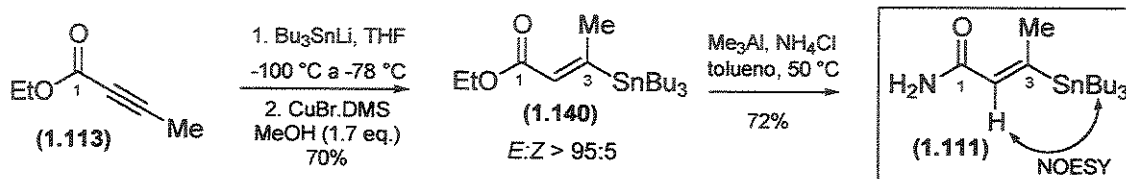
mancha com o mesmo R_f do aldeído de partida e uma mancha mais apolar, finalizamos a reação. Após purificação por coluna cromatográfica isolamos o iodeto vinílico desejado (–)-(1.112) em apenas 33% de rendimento juntamente com o aldeído (1.139) – (49%) resultante de uma reação de eliminação da metoxila em C7. Com o objetivo de promovermos uma reação mais rápida a fim de evitarmos a decomposição do aldeído (1.52) no meio reacional (onde acreditamos que ele tenha sido degradado) promovemos a reação na condição utilizada por Paterson et al. na síntese do elaiolideo.^{78d} Desta maneira, o aldeído (1.52) foi tratado com 5.6 eq. de iodoformio em THF e a solução resultante adicionada a uma suspensão sob forte agitação de CrCl_2 (16.6 eq.) em THF a 25 °C. Após 45 minutos de reação, monitoração por placa cromatográfica não mostrou mais a presença de material de partida, apenas uma mancha com R_f correspondente ao iodeto vinílico (–)-(1.112). Purificação por coluna cromatográfica forneceu o iodeto vinílico (–)-(1.112) desejado, o qual possui os carbonos C4-C11 da crocacina C (1.3) em 63% de rendimento correspondente às duas etapas, com seletividade $E:Z > 95:5$ determinada por espectroscopia de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C (nenhum subproduto correspondente a degradação do aldeído foi observado). A geometria (E) no iodeto vinílico foi confirmada pelo valor de constante de acoplamento $^3J_{\text{H4-H5}}$ 14.4 Hz (H4 (5.79 ppm, d, J 14.4 Hz); H5 (6.80 ppm, dd, J 14.4 e 9.1 Hz)). O iodeto vinílico (–)-(1.112), intermediário chave para a síntese total da (+)-crocacina C (1.3), foi obtido em 14 etapas a partir da *N*-propioniloxazolidinona (*R*)-(–)-(1.116) em 23% de rendimento (90% de rendimento médio/etapa).

Esquema 1.34. Obtenção do iodeto vinílico (–)-(1.112)



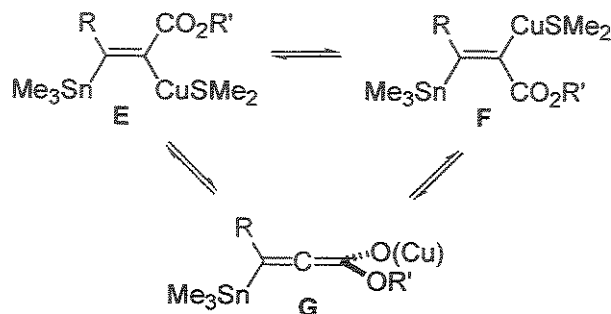
A nossa proposta para a preparação da vinilestanana (1.111), contendo os carbonos C1-C3, necessária para a etapa chave de acoplamento de Stille com o iodeto vinílico (–)-(1.112) e finalização da molécula, inicia-se com o éster α,β -acetilênico (1.113) seguindo a metodologia desenvolvida por Piers (**Esquema 1.35**).⁷⁹ Adição do organoestancuprato conjugado ((dimetil-tio)-(tributilestanil)cuprato-[Bu₃SnCu.Me₂S.LiBr]) ao 2-butinoato de etila (1.113) (–100 °C a –78 °C) forneceu o éster *E*-tributilestanil- α,β -insaturado (1.140) como isômero principal em uma razão *E*:*Z* >95:5, em 70% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica.

Esquema 1.35. Preparação da estanana vinílica (1.111)



O curso desta reação pode ser controlado experimentalmente com os dois isômeros éster (*E*)- ou (*Z*)- β -tributilestanil- α,β -insaturado, podendo ser obtidos com alta estereosseletividade. De acordo com os resultados relatados por Piers os isômeros *E* são produtos resultantes de um controle cinético enquanto os isômeros *Z* são produzidos sob condições controladas termodinamicamente. Aparentemente, a baixas temperaturas (–100 °C) o intermediário cinético é razoavelmente estável e isomeriza apenas muito lentamente. A temperaturas mais elevadas (–78 °C) a isomerização de *E* para *F* pode ocorrer (**Esquema 1.36**), mas esta isomerização pode ser minimizada pela presença de uma fonte de prótons, como o metanol (protonação de *E* é mais rápida que a isomerização). Se a mistura de reação é deixada aquecer a –48 °C na ausência de metanol, a equilibração pode ocorrer, com o equilíbrio favorecendo o intermediário *F*, via o *O*-tautômero *G*. Protonação subsequente resulta na formação preferencial do isômero *Z*.

⁷⁹ (a) Piers, E.; Morton, H.E. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4263; (b) Brabander, J.D.; Vandewalle, M. *Synthesis* **1994**, 855.

Esquema 1.36. Equilíbrio existente na reação de adição conjugada

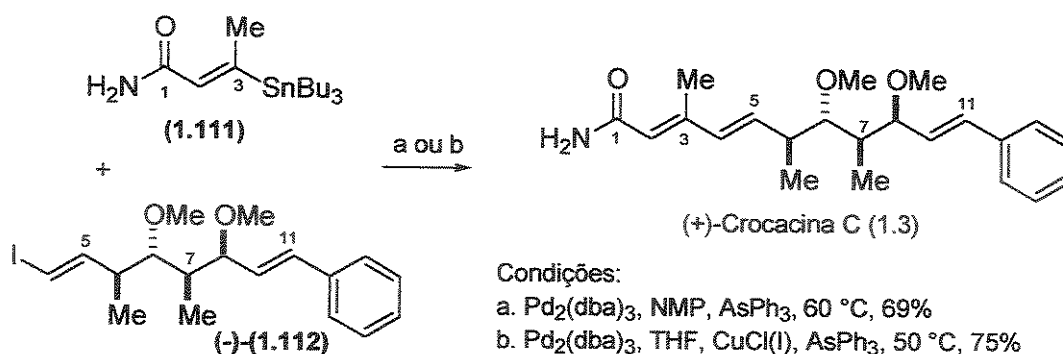
O éster *E*-tributilestanil- α,β -insaturado (**1.140**) obtido foi convertido para a respectiva amida pelo tratamento de (**1.140**) com Me_3Al , NH_4Cl em tolueno e aquecimento a $50\text{ }^\circ\text{C}$ ³⁰ (**Esquema 1.35**) para fornecer (**1.111**) como um sólido branco cristalino (pf 39.5°C) após purificação por coluna cromatográfica em 72% de rendimento. A geometria da vinilestanana (**1.111**) foi confirmada pelas interações de NOESY entre o hidrogênio vinílico e os hidrogênios do grupo tributilestanho.

Com o iodeto (–)-(**1.112**) e a estanana vinílica (**1.111**) em mãos, a última etapa envolveu o acoplamento cruzado mediado por Pd utilizando as condições de Stille. Condições utilizadas no acoplamento de Stille são compatíveis com vários grupos funcionais e atualmente a utilização de aditivos como trifenilarsina ou trifurilfosfina tem permitido realizar estes acoplamentos em condições mais brandas. Inicialmente promovemos o tratamento do iodeto vinílico em DMF na presença de trifenilarsina e o catalisador $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (tris-dibenzilidenoacetona dipaládio) e a mistura reacional foi deixada sob aquecimento a $55\text{ }^\circ\text{C}$ por 72 horas. Espectro do bruto reacional mostrou sinais correspondentes ao produto final desejado. Monitoração por CCD apresentou além da mancha correspondente a do produto final (R_f 0.50 acetato:éter de petróleo 1:1) uma mancha mais polar com R_f 0.45. Repetimos a reação utilizando NMP como solvente e a reação foi mais rápida (24 horas) sem observarmos a formação da mancha mais polar (**Esquema 1.37**). Espectro de uma pré-purificação apresentou todos os sinais correspondentes a crocacina C (**1.3**) conforme relatado na literatura.^{1a} Foi realizada uma tentativa de purificação por placa preparativa, mas não conseguimos obter um espectro limpo do produto. O produto final (**1.3**) foi então purificado em

⁸⁰ (a) Duncton, A. J.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1235. (b) Stille, J. K.; Groh, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 813; (c) Farina, V. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 73. (d) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9585; (e) Espinet, P.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4704.

HPLC-preparativo (Waters 600) utilizando-se coluna preparativa com fase reversa e como eluente H₂O/MeOH 1:4. Desta forma obtivemos o produto final desejado em 69% de rendimento, com todas as características físicas e espectroscópicas (Tabela 1.7 – Figuras 1.26 e 1.27) idênticas aos dados publicados na literatura.

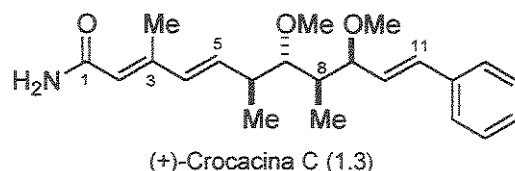
Esquema 1.37. Síntese total da (+)-crocacina C (1.3)



Posteriormente a reação de acoplamento cruzado foi repetida em THF na presença de CuI(I), AsPh₃ e Pd₂(dba)₃ a 50 °C.⁸¹ Apesar de não ter havido um grande ganho com relação ao rendimento da reação, esta condição facilita a etapa de purificação da (+)-crocacina (1.3), que pode ser realizada por coluna cromatográfica utilizando gradiente de solvente (20-60% AcOEt/hexano).

⁸¹ Minière, S.; Cintrat, J.-C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7385.

Tabela 1.7. Comparação entre os dados de RMN-¹H e RMN-¹³C (acetona-d₆) obtidos para (+)-crocacina C sintética (1.3) e (+)-crocacina C natural.^{1a}



Posição	δ (ppm), mult., J [Hz] Crocacina C Sintética 500 MHz	δ (ppm), mult., J [Hz] Crocacina C Natural 400 MHz	δ (ppm) Crocacina C Sintética 125 MHz	δ (ppm) Crocacina C Natural 100 MHz
1	—	—	169.11	169.04
2	5.80, s	5.80, d, 1.1	121.96	122.01
3	—	—	148.15	148.09
4	6.10, m	6.09, m	135.00	135.02
5	6.07, m	6.07, m	137.04	137.05
6	2.58, qtd, 7.0/2.0	2.62, ddq, 8.1/6.8/2.2	40.74	40.84
7	3.17, dd, 9.6/2.1	3.19, dd, 9.5/2.2	87.11	87.14
8	1.55, dqd, 9.5/7.0/2.6	1.58, ddq, 9.5/7.0/2.5	43.41	43.39
9	4.08, ddd, 7.3/2.4/1.1	4.08, m	81.74	81.79
10	6.25, dd, 16.0/7.2	6.25, dd, 16.2/7.1	130.40	130.41
11	6.58, d, 16.0	6.59, d, 16.2	132.54	132.53
12	—	—	137.82	137.83
13	7.46, dd, 8.1/1.2	7.46, d, 8.0	127.22	127.21
14	7.32, t, 7.3	7.31, dd, 8.0/7.5	129.36	129.39
15	7.23, tt, 7.3/1.2	7.22, dd, 7.5/7.5	128.25	128.23
16	7.32, t, 7.3	7.31, dd, 8.0/7.5	129.36	129.36
17	7.46, dd, 8.1/1.2	7.46, d, 8.0	127.22	127.21
3-CH ₃	2.21, d, 1.2	2.21, d, 1.1	13.46	13.50
6-CH ₃	1.17, d, 6.9	1.20, d, 6.8	19.26	19.21
7-OCH ₃	3.51, s	3.52, s	61.46	61.44
8-CH ₃	0.85, d, 7.0	0.88, d, 7.0	10.10	10.16
9-OCH ₃	3.29, s	3.30, s	56.43	56.47
NH ₂	6.71, sl	6.65, sl	—	—

Dados físicos selecionados para crocacina C (1.3) sintética:

R_f = 0.5 (EtOAc:éter de petróleo, 50:50); lit.^{3a} **R_f** = 0.5 (EtOAc:éter de petróleo, 50:50)

[α]_D²⁰ +53.6 (c 0.21, MeOH); lit.^{1a} [α]_D²² +52.2 (c 0.23, MeOH)

IV (filme): ν_{max} 3478, 3349, 3207, 3055, 2976, 2931, 1660, 1448, 1088, 972, 747, 703cm⁻¹;

lit.^{1a} **IV (KBr):** ν_{max} 3343, 3200, 2968, 2927, 1655, 1600, 1494, 1098, 1084, 971, 749, 694cm⁻¹

Massa de alta resolução: calc. para C₂₂H₃₁NO₃ [M⁺]: 357.2304; encontrado: 357.2304

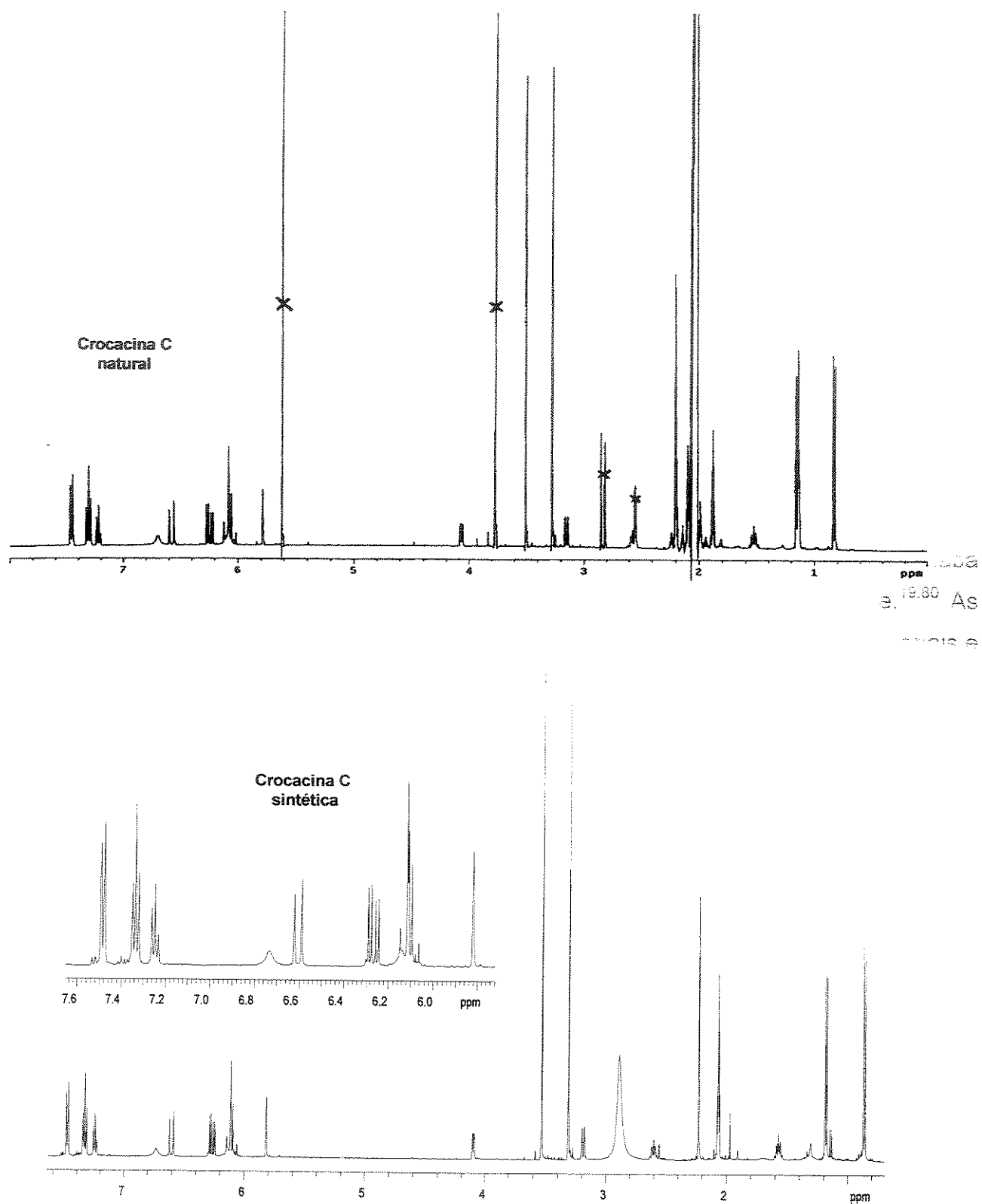
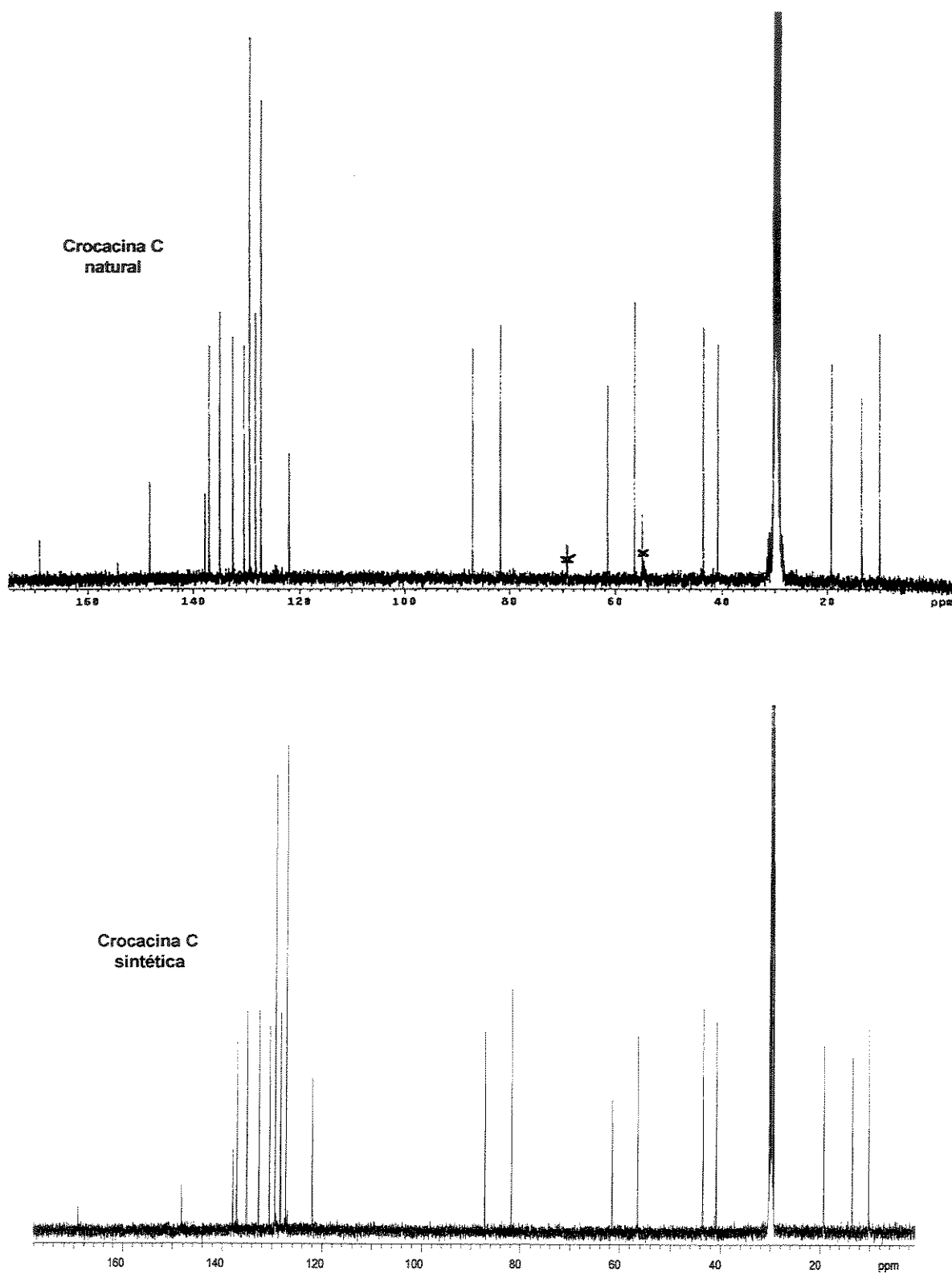
Figura 1.27. Espectros de RMN- ^1H para a (+)-crocacina C (1.3) natural^{3a} e sintética

Figura 1.28. Espectros de RMN- ^{13}C para a (+)-crocacina C (1.3) natural^{3a} e sintética

1.3.3. Conclusão Parcial

Conseguimos finalizar a síntese total da (+)-crocacina C (**1.3**).^{3c} A rota proposta é altamente convergente, e utiliza etapas chave como uma reação de epoxidação régio- e diastereosseletiva e um acoplamento de Stille entre um iodeto e uma estanana vinílica. Os fragmentos (–)-(**1.112**) e (**1.111**) podem ser facilmente obtidos em grande escala tornando esta uma rota bastante viável para obtenção de (**1.3**) assim como para ser aplicada na síntese das outras crocacinas. A síntese requer 15 etapas (seqüência linear mais longa) e leva a formação de (**1.3**) em 17% de rendimento global (89% de rendimento médio/etapa).

Comparando às outras rotas relatadas, com certeza as modificações realizadas posteriormente por Rizzacasa^{4a} para a obtenção do intermediário (**1.49**) tornaram a sua aproximação bastante eficiente, com relação ao número de etapas, para a obtenção de (**1.3**). Com relação ao trabalho de Chakraborty,^{3b} nos dois trabalhos os centros em C8 e C9 foram gerados via reação aldólica, no nosso via reação aldólica mediada por boro utilizando a oxazolidinona de Evans, uma metodologia muito bem estabelecida e amplamente utilizada em nosso grupo de pesquisas. Já no deles foi utilizada uma reação aldólica mediada por titânio e induzida pela aciloxazolidinotona, também eficiente e recentemente relatada na literatura. Também nos dois trabalhos, os centros em C7 e C8 foram obtidos via reação de epoxidação seguida por abertura regiosseletiva do epóxido formado utilizando cuprato. Entretanto eles fazem uso da epoxidação de Sharpless, a qual utiliza um ligante quiral para gerar a seletividade desejada, que apesar de extremamente eficiente, encarece o processo. Já pela nossa alternativa, a reação de epoxidação é induzida pelo substrato, utiliza *m*-CPBA e garante a alta diastereosseletividade observada, tornando esta etapa pela nossa aproximação uma alternativa mais viável. A utilização de cuprato de alta ordem na nossa rota garantiu a abertura regiosseletiva do epóxido, enquanto eles utilizando cuprato de baixa ordem, observaram a formação do regioisômero (1,2-diol).

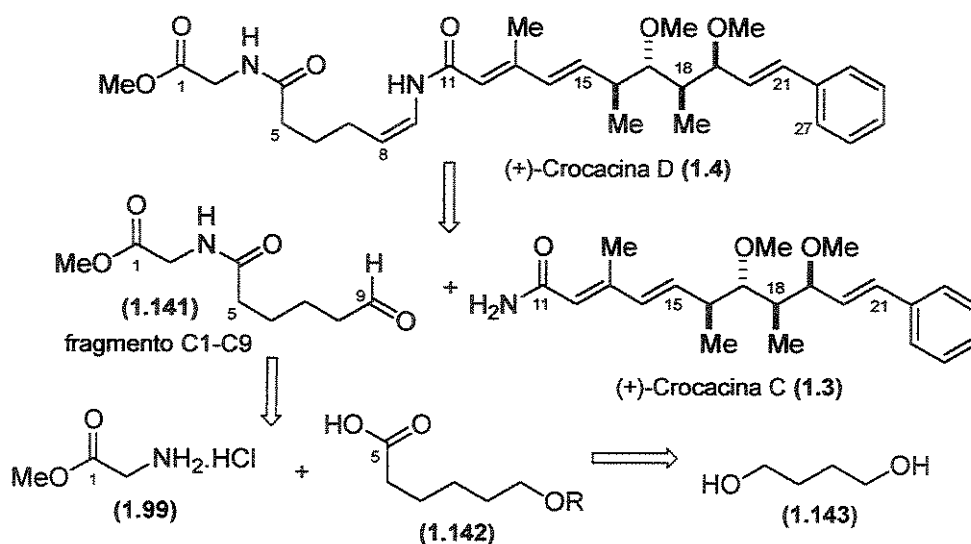
A utilização do acoplamento de Stille como etapa final, torna o processo mais convergente e eu poderia com certeza afirmar que a nossa aproximação é a segunda mais eficiente para a obtenção do fragmento (**1.49**).

1.4. Parte B: Síntese Total da (+)-Crocacina D

1.4.1. Preparação da Cadeia Lateral (fragmento C1-C9)

Com a crocacina C (1.3) em mãos partimos para o desenvolvimento de uma aproximação que pudesse ser aplicada na síntese total da crocacina D (1.4). Era de nosso interesse preparar um fragmento contendo os átomos de carbono de C1 a C9 correspondendo a cadeia lateral de (1.4), que pudesse ser diretamente conectado a crocacina C (1.3) de maneira convergente, estereosseletiva e sem a necessidade de manipulações posteriores. Nós inicialmente visualizamos a crocacina D (1.4) de acordo com a análise retrossintética apresentada (**Esquema 1.38**) com a função enamida sendo introduzida na última etapa da síntese, como um produto da união dos fragmentos crocacina C (1.3) e aldeído (1.141), o qual por sua vez pode ser obtido a partir de uma reação entre o éster metílico da glicina (1.99) e o ácido hexanóico (1.142) facilmente preparado a partir do 1,4-butanodiol (1.143).

Esquema 1.38. Primeiro planejamento retrossintético para a obtenção da crocacina D (1.4)



1.4.2. Resultados e Discussão

A síntese do fragmento C1-C9 da crocacina D (**1.4**) requer a formação estereosseletiva de uma Z-enamida. Contudo, em virtude da labilidade inerente de enamidas a sua formação estereosseletiva não é um processo trivial. Vários métodos para formação de enamidas têm sido relatados.⁸² Alguns métodos contemplam a síntese estereosseletiva de (E)-enamidas, termodinamicamente mais estáveis.⁸³ Somente poucos métodos permitem a síntese estereosseletiva de (Z)-enamidas, dentre estes, o uso do rearranjo de Curtius^{55,84} de ácidos carboxílicos α,β -insaturados: partindo-se de um ácido carboxílico de configuração Z, obtêm-se (Z)-enamidas preferencialmente (4:1 Z:E) – (a reação de Curtius têm sido também empregada na preparação de (E)-enamidas).⁸⁵ Outros métodos incluem a descarboxilação de α -aminoácidos⁸⁶ e a olefinação de Peterson.^{61,87} Entretanto, na maioria dos casos, apenas substratos de baixa complexidade estrutural têm sido empregados como modelos para a construção de enamidas.

Recentemente, Petrini e colaboradores relataram a síntese estereosseletiva de (Z)-enecarbamatos a partir de α -amidoalquilfenilsulfonas.⁸⁸ A abordagem é particularmente atraente uma vez que é compatível com uma série de grupos funcionais presentes no fragmento R' (**Esquema 1.39**). No caso da síntese da crocacina D (**1.4**), uma molécula polifuncionalizada, torna-se necessário introduzir a função enamida nas últimas etapas sintéticas.

⁸² (a) Bhattacharjee, A.; Seguil, O.R.; De Brabander, J.K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1217; (b) Stefanuti, I.; Smith, S.A.; Taylor, R.J.K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3735; (c) Trost, B.M.; Surivet, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1468; (d) Para uma revisão, ver: Len, G.R.; *Synthesis* **1978**, 489.

⁸³ (a) Shen, R.; Porco, J.A. Jr. *J. Org. Lett.* **2000**, 2, 1333; (b) Witulski, B.; Buschmann, N.; Bergstrader, U. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 56, 8473.

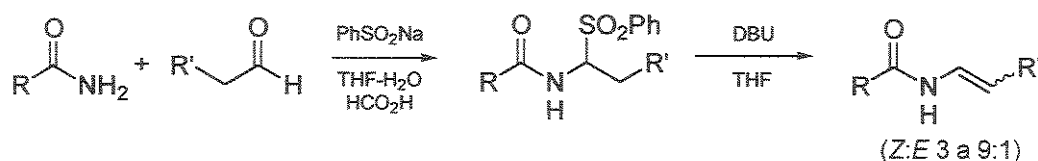
⁸⁴ Brettle, R.; Mosedale, A.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 2185.

⁸⁵ (a) Snider, B.B.; Song, F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1817; (b) Snider, B.B.; Song, F. *Org. Lett.* **2000**, 2, 407; (c) Wu, Y.; Seguil, O.R.; De Brabander, J.K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4241.

⁸⁶ Wang, X.; Porco, J.A. Jr. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8215.

⁸⁷ (a) Furstner, A.; Brehm, C.; Cancho-Grande, Y. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3955; (b) Hudrlik, P.F.; Hudrlik, A.M.; Rona, R.J.; Misra, R.N.; Withers, G.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1993.

⁸⁸ (a) Petrini, M.; Ballini, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4449; (b) Petrini, M.; Mecozzi, T. *Synlett* **2000**, 73; (c) Petrini, M.; Mecozzi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8970.

Esquema 1.39. Obtenção de enecarbamatos a partir de 1-amidoalquilfenil sulfonas^{88,89}

A preparação da cadeia lateral da crocacina D (**1.4**) foi iniciada a partir da proteção do 1,4-butanodiol (**1.143**) com PMBCl e NaH em DMF para fornecer o álcool monoprottegido (**1.144a**)⁹⁰ em 88% de rendimento como único produto isolado (**Esquema 1.40**). O álcool (**1.444a**) foi oxidado nas condições de Swern levando a formação do aldeído correspondente o qual foi utilizado em uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons fornecendo o (*E*)-éster- α,β -insaturado (**1.145a**) – ($^3J_{\text{H5-H6}}$ 15.7 Hz) em 89% de rendimento correspondente às duas etapas. O éster insaturado foi então submetido a uma reação de hidrogenação catalítica da dupla ligação na presença de Pd-C 5% (10% m/m) levando ao éster saturado (**1.146a**) o qual na sequência foi hidrolisado em condições básicas para o ácido carboxílico (**1.142a**) em 89% de rendimento.

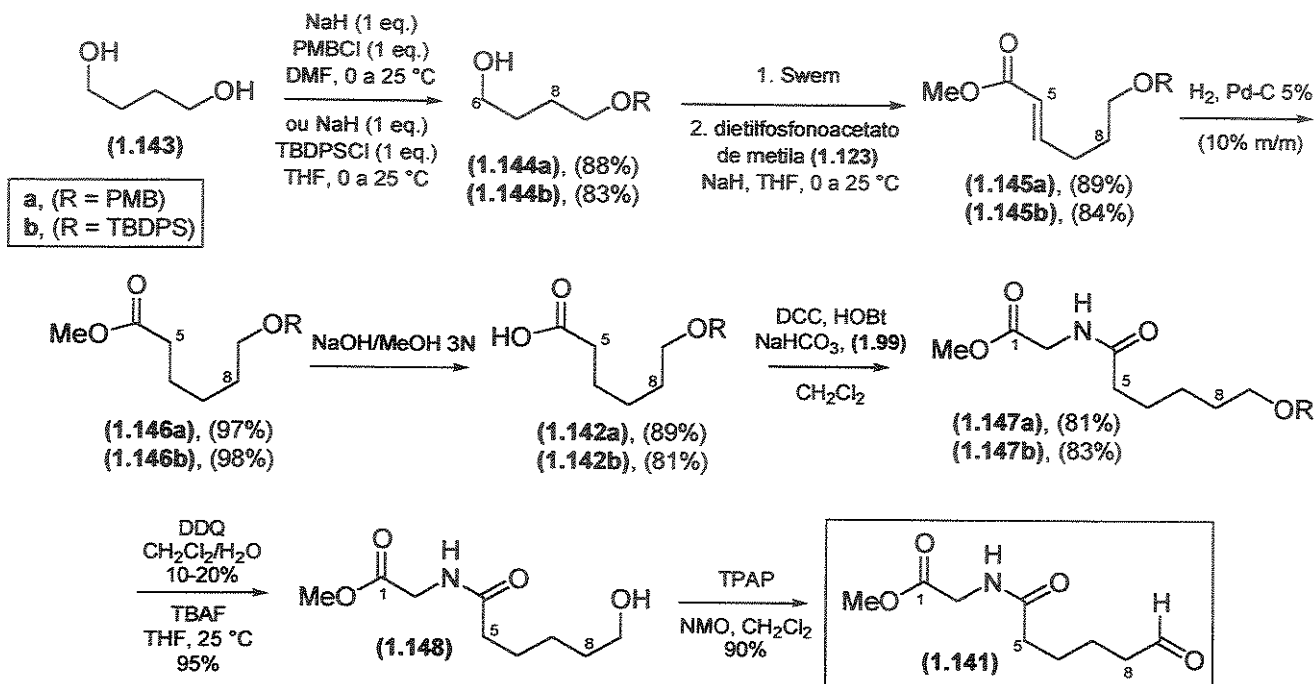
O ácido carboxílico (**1.142a**) foi acoplado ao éster metílico da glicina (**1.99**) sob condições de acoplamento peptídico utilizando DCC, HOBT e NaHCO_3 em CH_2Cl_2 ,⁹¹ levando ao segmento peptídico (**1.147a**) derivado de glicina e ácido hexanóico (81%), o qual possui todos os átomos de carbono (C1-C9) correspondentes a cadeia lateral da crocacina D (**1.4**). Na tentativa de promover a desproteção da cadeia lateral utilizando DDQ ou CAN, pôde-se observar a formação do álcool (**1.148**) por placa cromatográfica. Entretanto, encontramos uma grande dificuldade de isolar o material desejado devido a necessidade de fazer tratamento aquoso e estávamos perdendo a maior parte do material na fase aquosa devido a elevada polaridade de (**1.148**). Nestas condições foi possível isolar o álcool primário (**1.148**) em apenas cerca de 10-20%. O álcool (**1.148**) foi oxidado utilizando-se TPAP e NMO em CH_2Cl_2 ⁹² e pôde-se isolar o aldeído (**1.141**) em 90% de rendimento.

⁸⁹ Greene, A. G.; Denis, J.-N.; Kanazawa, A. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1238.

⁹⁰ McDougal, P.G.; Rico, J.G.; Oh, Y.-L.; Condon, B.D. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3388.

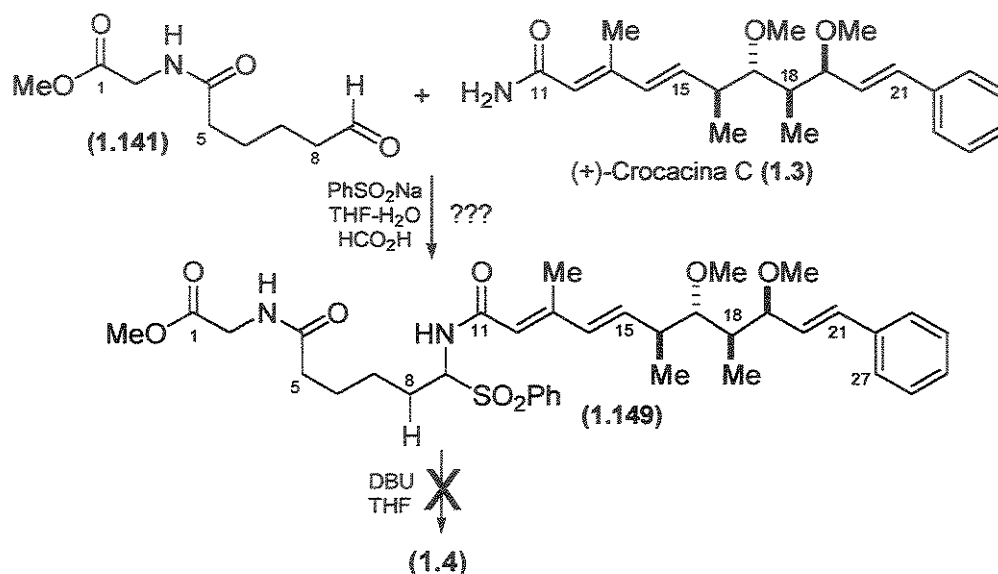
⁹¹ (a) Dias, L.C.; Diaz, G.; Ferreira, A.A.; Meira, P.R.R.; Ferreira, E. *Synthesis* **2003**, 603; (b) Nájera, C. *Synlett* **2002**, 1388; (c) Boger, D.L.; Keim, H.; Oberhauser, B.; Schreiner, E.P.; Foster, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6197.

⁹² (a) Ley, S.V.; Norman, J.; Griffith, W.P.; Marsden, S.P. *Synthesis* **1994**, 639; (b) Bloch, R.; Brillet, C. *Synlett* **1991**, 829.

Esquema 1.40. Obtenção da cadeia lateral da crocacina D (1.4)

Posteriormente, a rota foi repetida utilizando-se –TBDPS como grupo protetor no oxigênio em C9. Com este protetor, a seqüência de etapas utilizada funcionou igualmente bem e a desproteção de **(1.147a)** foi realizada utilizando-se TBAF (nesta condição não é necessário fazer tratamento aquoso, apenas a remoção do solvente e purificação por coluna cromatográfica), resultando na formação do álcool **(1.148)** em 95% de rendimento. Utilizando-se –TBDPS como protetor, o aldeído **(1.141)** foi obtido em 39% de rendimento global (8 etapas).

Alguns testes preliminares utilizando o protocolo de Petrini foram realizados mas não obtivemos o produto desejado. Estes testes envolveram o tratamento da (+)-crocacina C **(1.3)** com fenilsulfinato de sódio em THF/H₂O e posterior adição do aldeído **(1.141)** e ácido fórmico a 25 °C (**Esquema 1.41**).^{88c} A mistura foi deixada sob agitação por 12 horas e posteriormente filtrada e evaporada. Este procedimento deveria favorecer a formação da amidoalquilfenil sulfona intermediária **(1.149)**, que quando tratada com DBU em THF,^{88b} conduziria a formação da (Z)-enamida desejada. Este protocolo não resultou na formação da crocacina D **(1.4)**, levando a uma mistura complexa de substratos pelo espectro do bruto reacional e não recuperamos a (+)-crocacina C **(1.3)** utilizada.

Esquema 1.41. Tentativa de acoplamento entre os fragmentos (1.3) e (1.141)

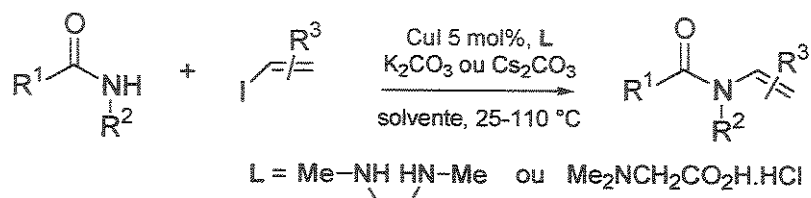
Após várias tentativas de acoplamento, inclusive com alguns substratos modelo, encontramos muita dificuldade em obter a amidoalquilfenilsulfona intermediária. Além disso apesar de alguns resultados relatados apresentarem seletividade *Z:E* elevadas poderíamos ainda nos deparar com uma baixa seletividade resultante do equilíbrio imida/enamida, já que apenas substratos com baixa complexidade estrutural haviam sido empregados como modelo.

Como alternativa, optamos por desenvolver uma outra rota na qual a dupla ligação presente na enamida seria proveniente do substrato de partida a ser acoplado com a crocacina C (1.3). Em alguns resultados recentes publicados independentemente pelos grupos de Ma e de Buchwald,⁹³ o acoplamento cruzado de amidas e carbamatos com iodetos vinílicos é promovido por Cu (I) na presença de um ligante como *N,N*-dimetilglicina^{93a} ou *N,N'*-dietililenodiamina^{93b} levando a formação de (*E*)- ou (*Z*)-enamidas de maneira estereosseletiva, dependendo da geometria do iodeto vinílico de partida (**Esquema 1.42**).⁹⁴

⁹³ (a) Pan, X.; Cai, Q.; Ma, D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1809; (b) Jiang, L.; Job, G.E.; Klapars, A.; Buchwald, S.P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3667; (c) Vale aqui um especial agradecimento ao Prof. Carlos Roque pela valiosíssima dica no exame de qualificação.

⁹⁴ Outras metodologias de acoplamento cruzado para a formação de enamidas: (a) Han, C.; Shen, R.; Su, S.; Porco, J.A. Jr. *Org. Lett.* **2004**, 6, 27; (b) Brice, J.L.; Meerdink, J.E.; Stahl, S.S. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1845.

Esquema 1.42. Acoplamento de amidas e carbamatos com iodetos vinílicos, catalisado por Cu (I)



Dentre os substratos testados pelos autores utilizando a metodologia, os exemplos apresentado nas entradas 3, 4 e 5 da **Tabela 1.8**, representam bastante bem o tipo de sistema que nós pretendíamos construir para a formação da porção Z-enamida da crocacina D (1.4). Este também representaria o primeiro exemplo com substratos de elevada complexidade a ser testado utilizando estas condições.

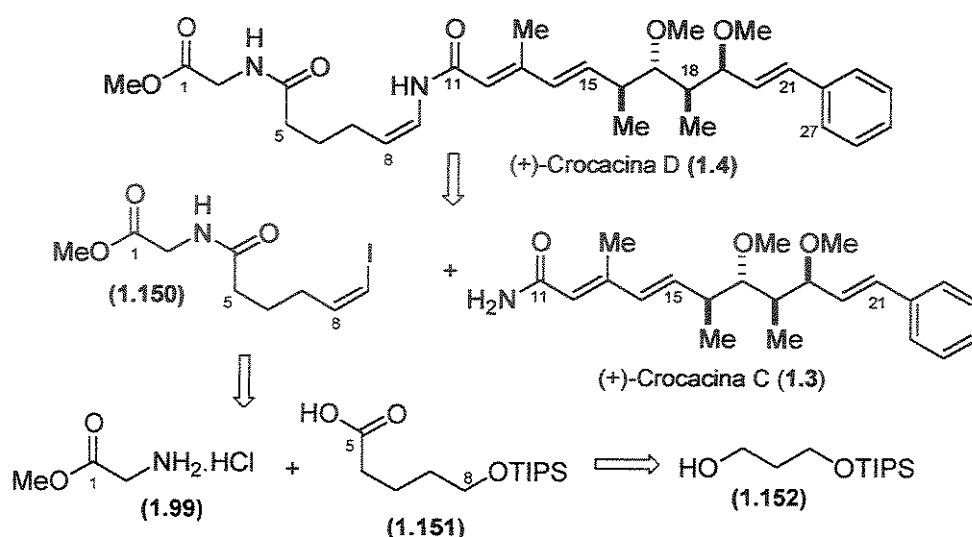
Tabela 1.8. Alguns sistemas testados por Buchwald e Ma^{93a,b}

entrada	amida	haleto de vinila	temp (°C)	tempo (h)	rendimento (%)
1 ^a			70	6	62
2 ^a			70	14	86
3 ^a			70	14	92
4 ^b			60/25	12/30	75/65
5 ^b			60	14	73

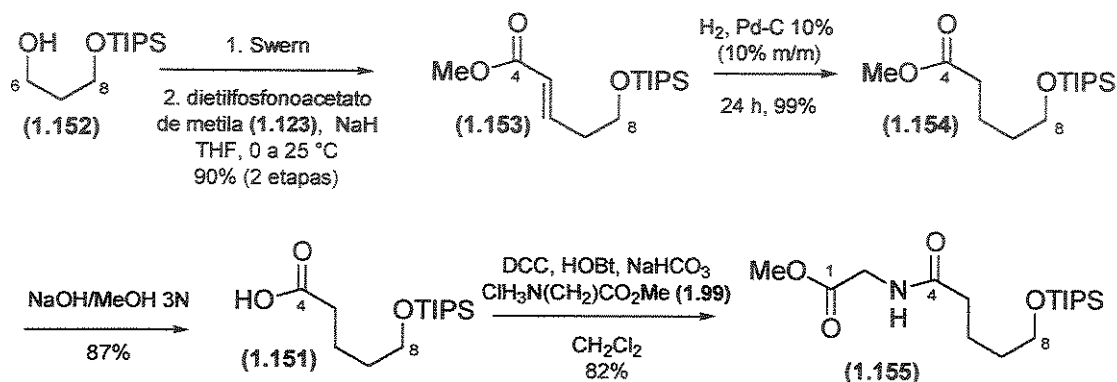
a. Ref.93b: solvente = THF, base = Cs₂CO₃; b. Ref 93a: solvente = dioxano, base = Cs₂CO₃

Podemos então visualizar a cadeia lateral a ser acoplada à (+)-crocacina C (**1.3**) correspondendo ao (*Z*)-iodeto vinílico (**1.150**) – (**Esquema 1.43**), o qual pode ser facilmente preparado pela mesma seqüência de reações anteriormente apresentadas, modificando-se o álcool de partida, utilizando neste caso o 1,3-propanodiol.

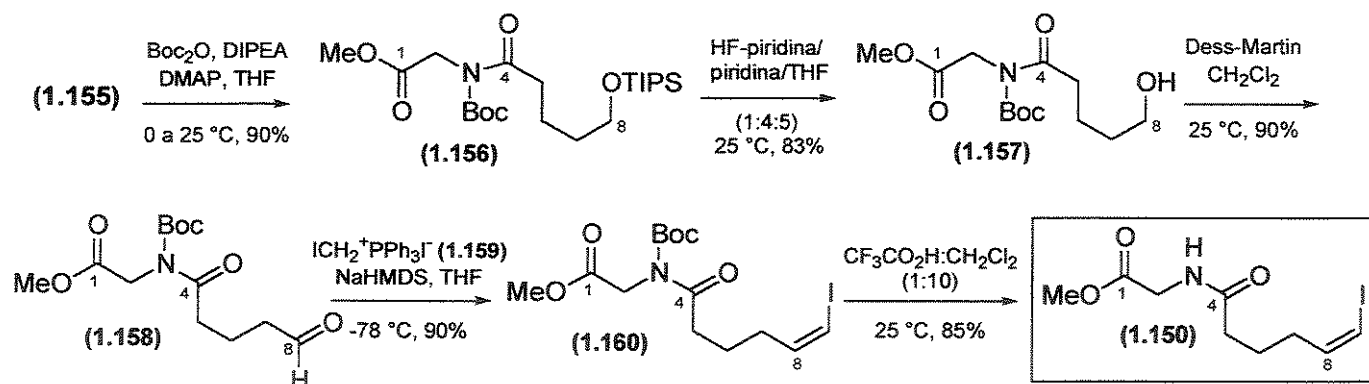
Esquema 1.43. Segundo planejamento retrosintético para a (+)-crocacina D (**1.4**)



A preparação da cadeia lateral da crocacina D (**1.4**) foi iniciada a partir da proteção do 1,3-propanodiol (NaH e TIPSCl em THF)⁹⁰ para fornecer o álcool monoprotetido (**1.152**) em 86% de rendimento como único produto isolado (**Esquema 1.44**). O álcool (**1.152**) foi oxidado nas condições de Swern levando a formação do aldeído correspondente, o qual foi utilizado em uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons fornecendo o éster- α,β -insaturado (**1.153**) em 90% de rendimento correspondente às duas etapas. O éster insaturado (**1.153**) foi então submetido a uma reação de hidrogenação catalítica da dupla ligação na presença de Pd-C 10% (10% m/m) conduzindo ao éster saturado (**1.154**), o qual na seqüência foi hidrolisado em condições básicas para o ácido carboxílico (**1.151**) em 87% de rendimento. O ácido carboxílico (**1.151**) foi acoplado ao éster metílico da glicina (**1.99**) sob condições de acoplamento peptídico utilizando DCC, HOBT e NaHCO_3 em CH_2Cl_2 levando ao segmento peptídico (**1.155**) derivado de glicina e ácido pentanóico (82%).

Esquema 1.44. Obtenção do segmento peptídico (1.155) derivado de glicina e ácido pentanóico

Proteção do nitrogênio em (1.155) com di-*t*-butil dicarbonato, DIPEA, DMAP em THF (0 a 25 °C), levou a formação do amidoalquilcarbamato (1.156) em 90% de rendimento (**Esquema 1.45**). Algumas tentativas de desproteção do grupo –TIPS na hidroxila primária com TBAF, não resultaram na formação do álcool desejado. Alternativamente, o grupo –TIPS foi removido na presença de HF-piridina em piridina/THF (1:4:5) a 25 °C, conduzindo a formação do álcool (1.157) em 83% de rendimento. Reação de oxidação da hidroxila em (1.157) utilizando TPAP e NMO em CH₂Cl₂, resultou na formação do aldeído (1.158) em apenas 45% de rendimento. O álcool foi então oxidado utilizando-se a periodinana de Dess-Martin e o aldeído (1.158) necessário para a reação de Wittig foi obtido em 90% de rendimento nesta condição.

Esquema 1.45. Preparação da cadeia lateral da (+)-crocacina D (1.4)

O iodeto de iodometiltrifenilfosfônio (**1.159**) foi preparado pelo procedimento de Seyferth⁹⁵ fazendo-se a adição de diiodometano, à trifenilfosfina em benzeno a 50 °C. Filtração do sal formado seguido por lavagem com benzeno e secagem sob alto vácuo, levou a formação do sal de fosfônio (**1.159**) em 83% de rendimento.

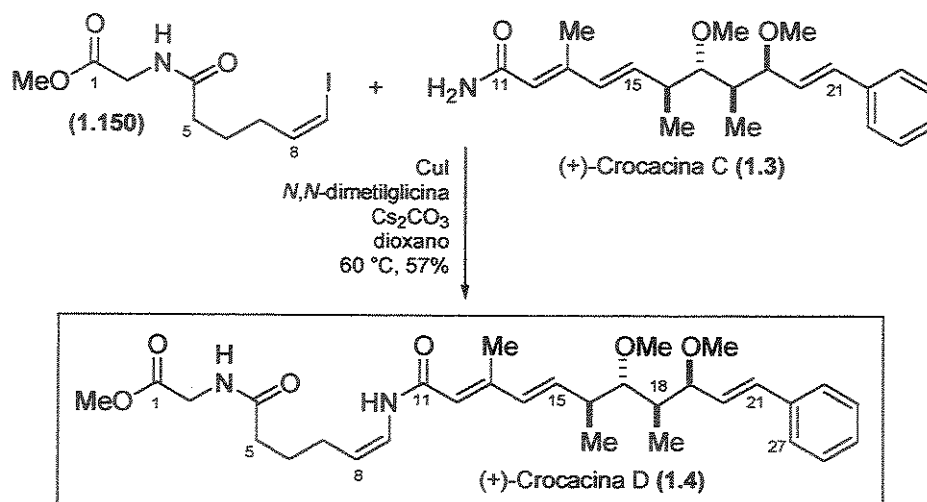
A reação de Wittig foi realizada adicionando-se hexametildissililazida de sódio a uma suspensão do sal (**1.159**) em THF a 25 °C. Após agitação por 5 minutos, a temperatura da reação foi reduzida -78 °C e o aldeído (**1.158**) foi adicionado em THF.^{94b} O iodeto vinílico (**1.160**), com protetor no nitrogênio foi isolado em 81% de rendimento correspondente às duas etapas em uma razão >95:5 Z:E determinada por espectroscopia de RMN-¹H e RMN-¹³C. A geometria (Z) da dupla ligação foi confirmada pela constante de acoplamento entre os hidrogênios ligados aos carbonos C8-C9 ³J_{H8-H9} 7.1 Hz (H9: 5.88 ppm, d; H8: 5.71 ppm, q). Este intermediário já contém todos os carbonos (fragmento C1-C9) da cadeia lateral da (+)-crocacina D (**1.4**), com a dupla ligação (Z) instalada.

O grupo protetor -Boc no nitrogênio foi removido fazendo-se o tratamento de (**1.160**) com ácido trifluoroacético em CH₂Cl₂. O iodeto vinílico (**1.150**) foi obtido em 85% após purificação por coluna cromatográfica, sem observarmos qualquer sinal de isomerização da dupla ligação com geometria (Z). O iodeto vinílico (**1.150**) pôde ser preparado a partir do 1.3-propanodiol em 28% de rendimento (11 etapas).

Com o iodeto vinílico (**1.150**) em mãos, a única etapa restante para finalizar a síntese total da (+)-crocacina D (**1.4**) envolve a reação de acoplamento cruzado mediado por Cu (I) entre este fragmento e a (+)-crocacina C (**1.3**). A reação foi realizada fazendo-se o tratamento de (**1.150**) – (1.1 mmol) e (**1.3**) – (1 mmol) com CuI (0.1 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0.2 mmol) e Cs₂CO₃ em dioxano (**Esquema 1.46**). A mistura reacional foi deixada sob agitação por 18 horas a 60 °C. Análise por CCD indicou a presença de uma mancha com o mesmo R_f relatado para (**1.4**) – (R_f 0.4, AcOEt/éter de petróleo 60%).^{5b} Após purificação por coluna cromatográfica *flash*, isolamos 1.3 mg (57%) de uma amostra cujos espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C (**Tabela 1.8**), para a nossa grande alegria, revelaram a presença de todos os sinais em perfeita concordância com os dados relatados para a (+)-crocacina D (**1.4**) na literatura.^{1a} Este representa o primeiro exemplo de aplicação do procedimento relatado por Ma para substratos complexos e altamente funcionalizados.

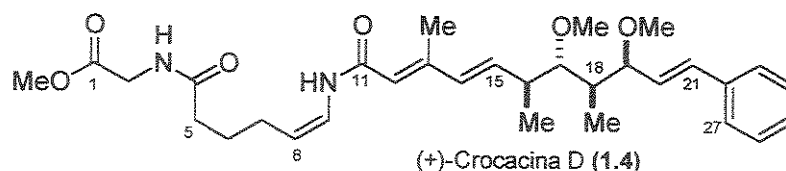
⁹⁵ (a) Seyferth, D.; Heeren, J. K.; Singh, G.; Grim, S. O. Hughes, W. B. *J. Organometal. Chem.* **1966**, 5, 267; (b) Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2173.

Esquema 1.46. Acoplamento entre os fragmentos correspondentes ao iodeto vinílico (1.150) e amida (1.3) – (crocacina C): síntese total da (+)-crocacina D (1.4)



Esta aproximação permite a síntese total da (+)-crocacina D (1.4) em 16 etapas em 10% de rendimento global, correspondendo a rota mais convergente e com melhor rendimento químico até então apresentada para a obtenção deste composto.

Tabela 1.9. Comparação entre os dados de RMN-¹H e RMN-¹³C (acetona-d₆) obtidos para (+)-crocacina D sintética (**1.4**) e (+)-crocacina D natural.^{1a}



Posição	δ (ppm), mult., J [Hz] Crocacina D Sintética 500 MHz	δ (ppm), mult., J [Hz] Crocacina D Natural 300 MHz	δ (ppm) Crocacina D Sintética 125 MHz	δ (ppm) Crocacina D Natural 75 MHz
1	—	—	171.21	171.21
2	3.96, d, 5.8	3.96, d, 5.8	41.54	41.57
3	7.60, ml	7.59, ml	—	—
4	—	—	174.57	174.53
5	2.26, t, 7.0	2.26, t, 7.1	34.52	34.54
6	1.67, tt, 7.0/6.7	1.67, tt, 7.1/6.1	26.11	26.12
7	2.12, dt, 7.0/6.7	2.12, ddt, 7.4/6.1/1.5	25.35	25.36
8	4.67, dt, 8.9/7.0	4.67, dt, 9.0/7.4	109.67	109.64
9	6.78, dd, 10.7/8.9	6.78, ddt, 11.0/9.0/1.5	123.76	123.82
10	9.15, d, 10.7	9.14, d, 11.0	—	—
11	—	—	164.61	164.46
12	5.90, d, 0.9	5.83, d, 1.0	121.68	121.73
13	—	—	149.66	149.87
14	6.13, m	6.19, d, 15.7	135.03	135.17
15	6.12, m	6.14, dd, 15.7/8.1	137.71	137.76
16	2.60, m	2.62, ddq, 8.1/6.8/2.2	40.78	40.84
17	3.18, dd, 9.6/2.3	3.19, dd, 9.5/2.2	87.08	87.14
18	1.56, dqd, 9.6/7.0/2.5	1.58, ddq, 9.5/7.0/2.5	43.40	43.39
19	4.08, ddd, 7.2/2.5/1.1	4.08, m	81.71	81.79
20	6.25, dd, 15.9/7.2	6.25, dd, 16.2/7.1	130.35	130.41
21	6.59, d, 15.9	6.59, d, 16.2	132.54	132.53
22	—	—	137.79	137.83
23	7.46, d, 8.0	7.46, d, 8.0	127.21	127.21
24	7.31, dd, 8.0/7.3	7.31, dd, 8.0/7.5	129.36	129.39
25	7.22, dd, 7.3/7.3	7.22, dd, 7.5/7.5	128.25	128.23
26	7.31, dd, 8.0/7.3	7.31, dd, 8.0/7.5	129.36	129.39
27	7.46, d, 8.0	7.46, d, 8.0	127.21	127.21
1-OCH ₃	3.70, s	3.69, s	52.15	52.28
13-CH ₃	2.27, d, 1.2	2.21, d, 1.0	13.73	13.71
16-CH ₃	1.18, d, 7.0	1.20, d, 6.8	19.21	19.21
17-OCH ₃	3.52, s	3.52, s	61.47	61.44
18-CH ₃	0.86, d, 7.0	0.88, d, 7.0	10.10	10.16
19-OCH ₃	3.30, s	3.30, s	56.43	56.47

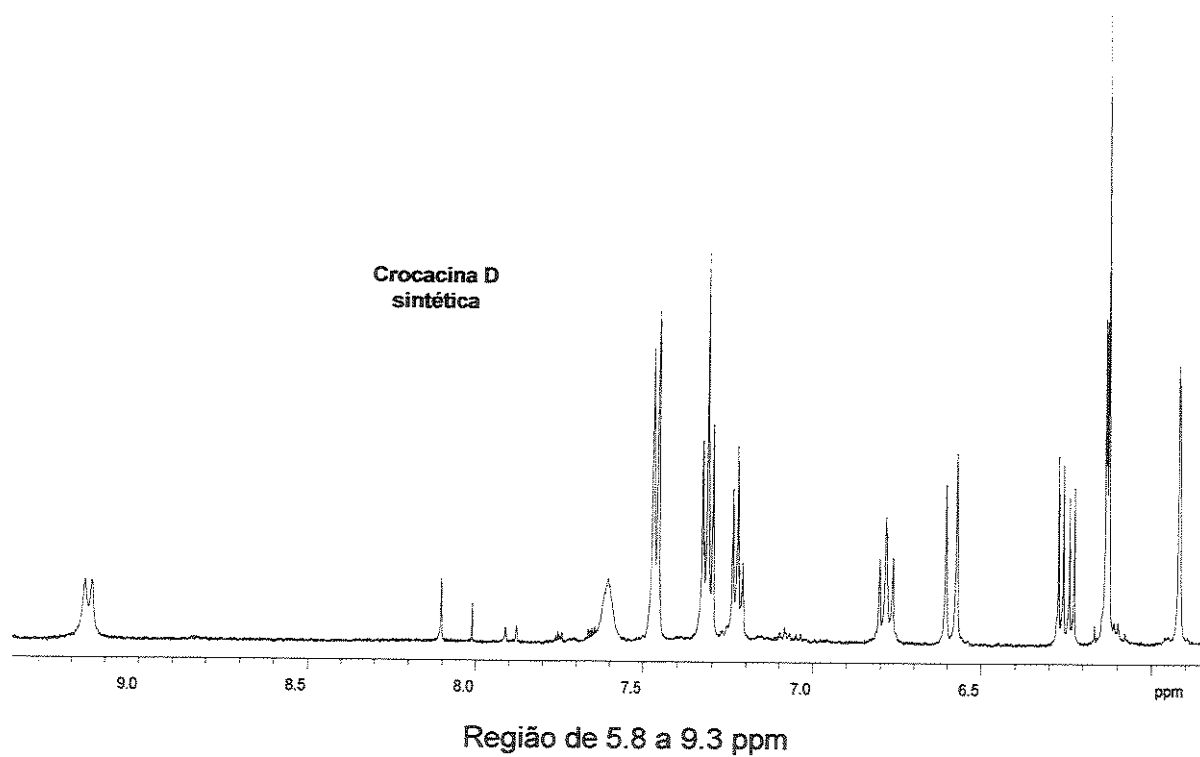
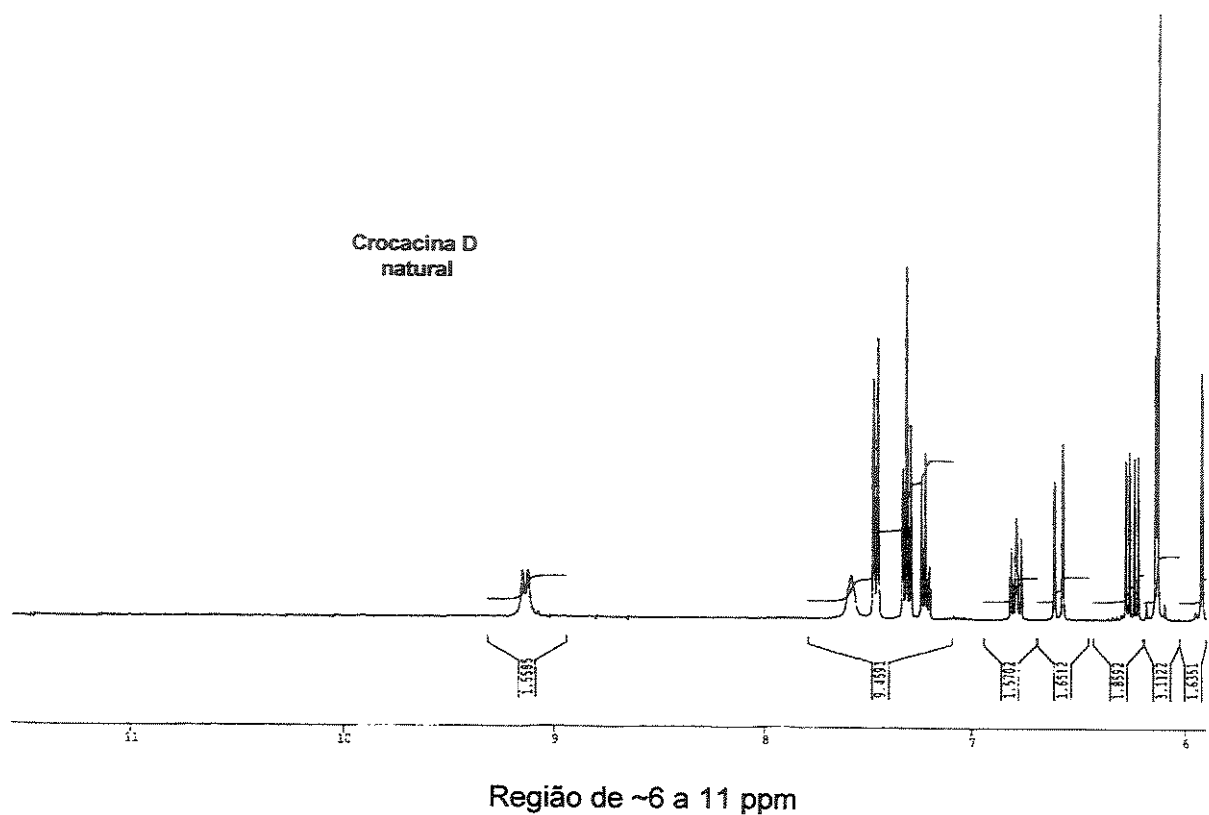
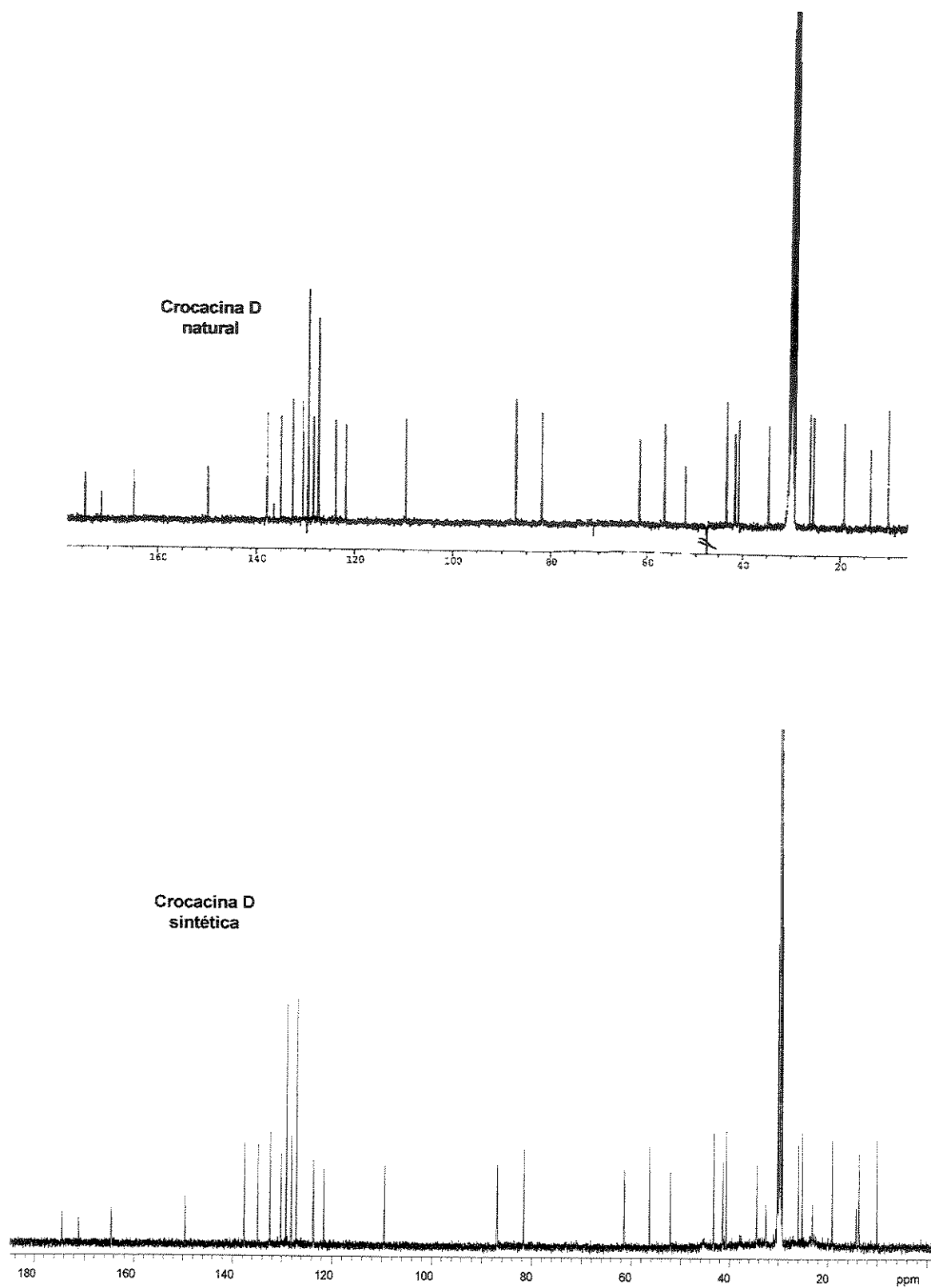
Figura 1.29. Espectro de RMN- ^1H para a (+)-crocacina D (1.4) natural^{5a} e sintética



Figura 1.30. Espectro de RMN- ^{13}C para a (+)-crocacina D (1.4) natural^{5a} e sintética

1.4.3. Conclusão Parcial

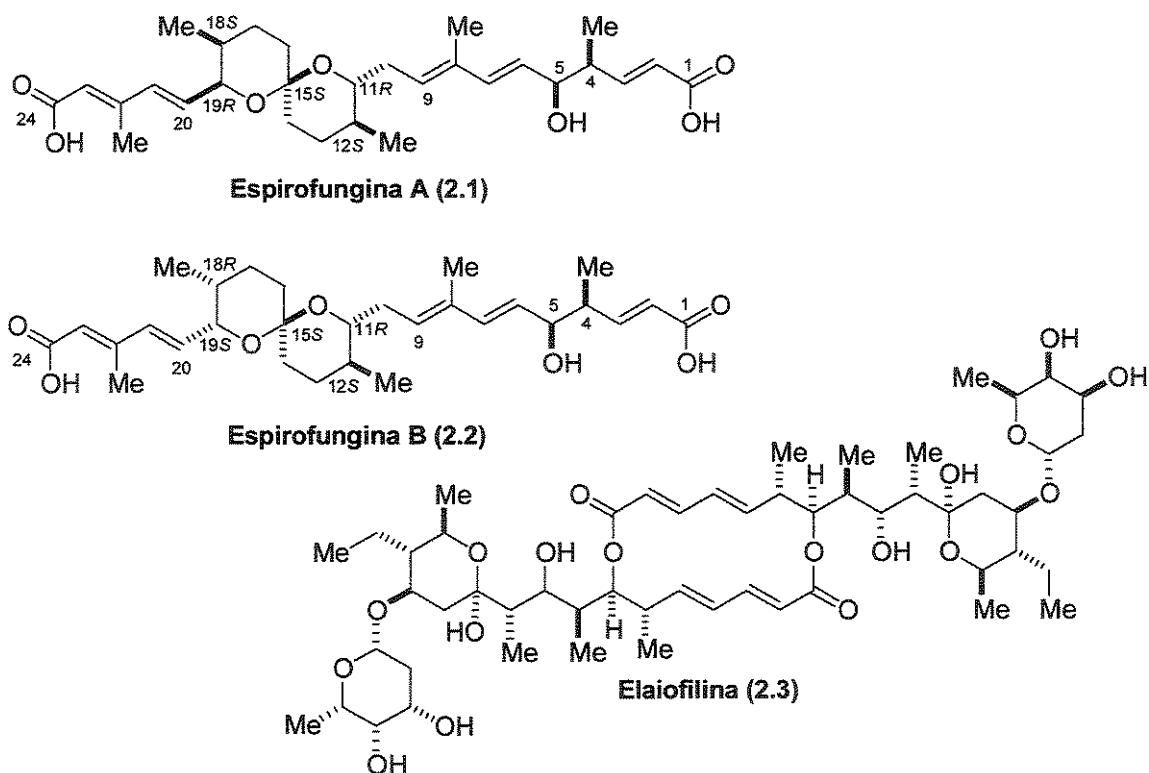
Finalizamos a síntese total da (+)-crocacina D (**1.4**). A rota proposta é altamente convergente e tem como etapa chave o acoplamento cruzado entre uma amida primária ((+)-crocacina C (**1.3**)) e um (Z)-iodeto vinílico (**1.150**). O fragmento com a porção amida primária é representado pela (+)-crocacina C (**1.3**), por nós sintetizada e obtida de maneira altamente eficiente. A porção (Z)-iodeto vinílico (**1.150**) pôde ser obtida por uma rota composta por etapas relativamente simples e elevados rendimentos químicos, com a ligação dupla com geometria (Z) sendo instalada de maneira estereosseletiva. Estes dois fragmentos foram conectados via uma reação de acoplamento cruzado mediada por Cu (I), nas condições recentemente relatadas por Ma,^{93a} para fornecer a (+)-crocacina D (**1.4**), com a porção (Z)-enamida instalada estereosseletivamente. Este representa o primeiro exemplo de aplicação deste protocolo para substratos complexos e altamente funcionalizados. Além disto esta representa uma alternativa extremamente vantajosa com relação às outras relatadas para obtenção da (+)-crocacina D (**1.4**), já que não são necessárias manipulações posteriores do produto obtido após a instalação da cadeia lateral e parte diretamente da (+)-crocacina C (**1.3**), sem a necessidade de preparação de um segundo substrato para o acoplamento entre os fragmentos. O trabalho completo intitulado “*Total Synthesis of (+)-Crocacin D*” foi publicado em 2005 na revista *Journal of Organic Chemistry*.^{5c}

Capítulo 2. Síntese dos Fragmentos 6,6-Espirocetal das Espiروفunginas A e B

2.1. Introdução

As espirofunginas (2.1) e (2.2) – (Figura 2.1), fazem parte de um grupo de metabólitos detectados durante a triagem de culturas filtradas e extratos de uma linhagem de *Streptomyces* (Tü 4113), isolada de uma amostra de solo coletada no Parque Nacional Otaway (Austrália).¹ Dentre os metabólitos isolados, foi identificado o antibiótico macrodiolídeo elaiofilina (2.3).² Através de análise por HPLC-MS e consulta de base de dados, o ineditismo dos outros metabólitos pôde ser confirmado e as espirofunginas foram isoladas e suas estruturas determinadas. Estes compostos foram identificados como novos antibióticos do tipo policetídeo e apresentaram atividades antifúngicas, especialmente sobre leveduras.

Figura 2.1. Núcleo da estrutura química das espirofunginas e estrutura química da elaiofilina



¹ Hölzel, A.; Kempter, C.; Metzger, J.W.; Jung, G.; Groth, I.; Fritz, T.; Fiedler, H.-P. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 699.

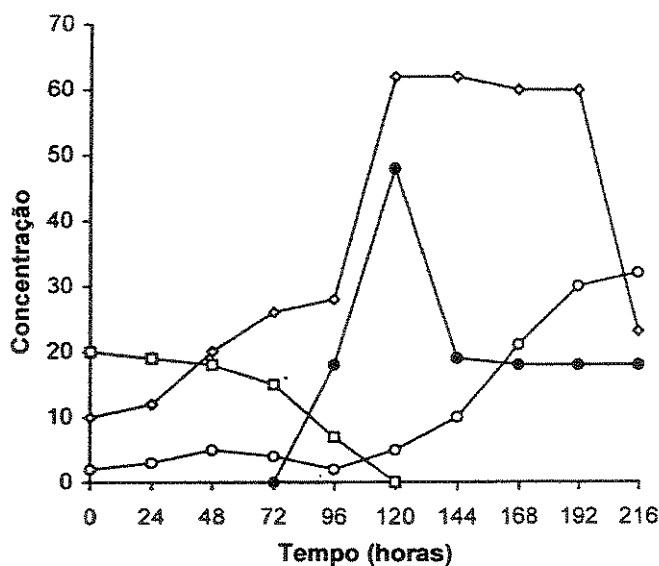
² (a) Fiedler, H.-P.; Woerner, W.; Zähler, H.; Kaiser, H.P.; Keller-Schierlein, W.; Müller, A. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1107; (b) Ritzau, M.; Heinze, S.; Fleck, W.F.; Dahse, H.M.; Gräfe, U. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1337.

2.1.1. Taxonomia, Fermentação e Isolamento¹

Os estudos de taxonomia foram realizados fazendo-se a comparação da amostra isolada com a linhagem do tipo *S. violaceusniger* (DSM 40563^T). A partir dos resultados obtidos e dados da literatura a linhagem de Tü 4113 foi proposta como sendo de *Streptomyces violaceusniger*.

A fermentação de *S. violaceusniger* Tü 4113 foi realizada em fermentadores de 25 litros, utilizando um meio complexo consistindo de 2% de manitol e 2% de semente de algodão (pH 7.5). A produção de espirofungina foi iniciada após cerca de 72 horas e alcançou o máximo após 120 horas com uma concentração de 47 mg/L (Figura 2.2).

Figura 2.2. Acompanhamento do processo de fermentação de *S. violaceusniger* Tü 4113 (● espirofunginas (mg/L); □ manitol (g/L); ○ amônio (mM); ◇ DNA (mg/L))¹

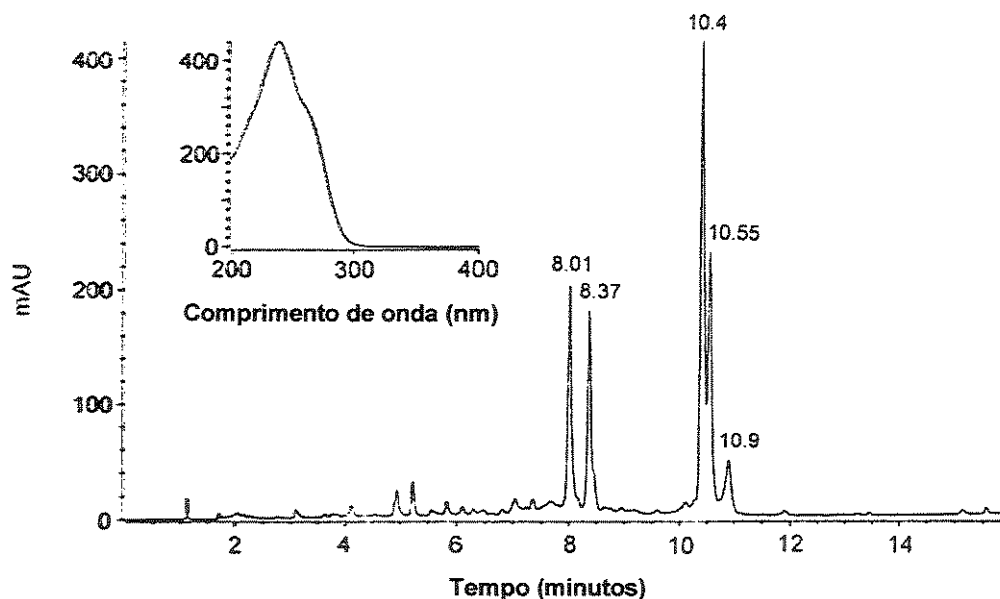


O isolamento foi realizado por cromatografia em Amberlite XAD-16, extração com acetato de etila e cromatografia em Sephadex LH 20. As espirofunginas foram obtidas após purificação por HPLC preparativo em fase reversa utilizando Nucleosil 100 C-18 10 micron e um gradiente de eluição com 0.5% de ácido fórmico-MeOH.

2.1.2. Caracterização

As culturas filtradas e os extratos brutos de *S. violaceusniger* Tü 4113 foram triados por métodos de HPLC-DAD e quatro compostos foram detectados com relação ao espectro UV-Vis (Figura 2.3). O composto com tempo de retenção 10.9 minutos foi identificado pela base de dados HPLC-UV-Vis e HPLC-MS como sendo o antibiótico macrodiolídeo bem conhecido elaiofilina (2.3). O sinal dobrado com tempo de retenção 10.40 e 10.55 minutos apresentou o mesmo espectro de ultravioleta com um máximo em 239 nm e massa molecular idêntica de 502 u.m.a. determinada por HPLC-MS.

Figura 2.3. Análise por HPLC do extrato filtrado da cultura de *S. violaceusniger* Tü 4113 monitorado a 230 nm e espectro de UV das espirofunginas (10.40 e 10.55 minutos)

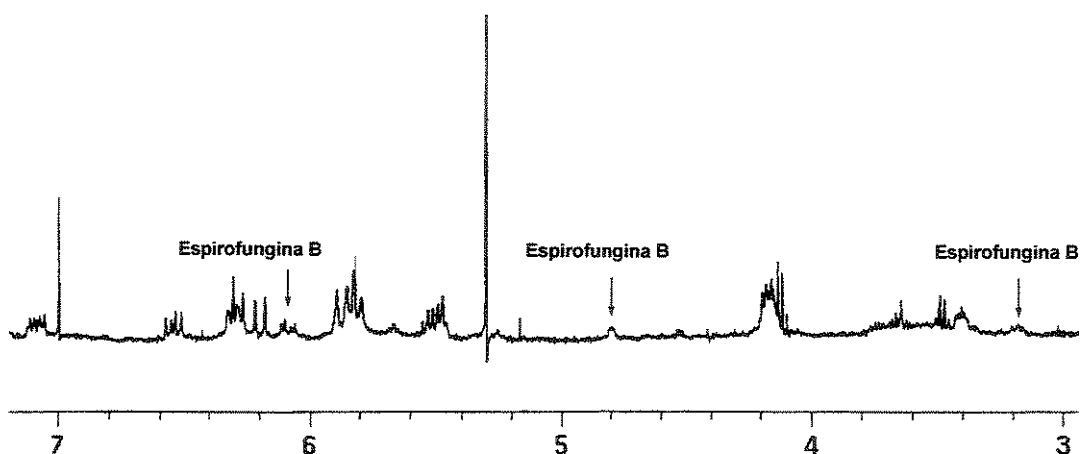


As buscas em bases de dados disponíveis comercialmente indicaram o ineditismo dos compostos, o que foi confirmado pela elucidação estrutural. O sinal dobrado foi atribuído a presença de estereoisômeros chamados de espirofunginas A e B.

2.1.3. Elucidação Estrutural

A elucidação estrutural das espirofunginas foi realizada utilizando-se principalmente técnicas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Neste processo, os dois sinais próximos eluídos pelo HPLC e apresentando espectros de UV idênticos não foram separados (**Figura 2.3**). Como consequência, todos os espectros de RMN exibiram dois conjuntos de sinais. A intensidade relativa dos dois grupos de sinais no espectro de RMN- ^1H sugeriu uma razão espirofungina A:B de cerca de 4:1 (**Figura 2.4**).

Figura 2.4. Fragmento do espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 3.0 a 7.2 ppm) das espirofunginas A e B: amostra autêntica (mistura 4:1)³



Os espectros de HR-FAB-MS (m/z $[\text{M}+\text{Li}^+]$ exp.: 509.3156, calc.: 509.3222) em combinação com dados de RMN- ^{13}C e DEPT, revelaram a fórmula molecular para as espirofunginas como sendo $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_7$. Os dados espectrais de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , DEPT e HSQC combinados indicaram que as espirofunginas são compostas por cinco grupos metila, cinco grupos metileno, três grupos metínicos ordinários, três grupos metínicos oxigenados, oito grupos metínicos olefínicos, dois carbonos olefínicos quaternários, dois carbonos carbonílicos e um carbono quaternário adicional.

³ Zanatta, S.D.; White, J.M.; Rizzacasa, M.A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1041.

As conectividades entre os fragmentos $(CH)_n$ foram estabelecidas pelo uso de experimentos TOCSY e HMQC-TOCSY,⁴ realizados utilizando tempos de *spinlock* curtos e longos para diferenciar as conectividades a curta e longa distância. Os dados extraídos do experimento de HMBC confirmaram a atribuição dos fragmentos $(CH)_n$ e permitiram a determinação das posições dos átomos de carbono quaternários na molécula. Os dados de RMN-¹³C e RMN-¹H para as espirofunginas A e B estão sumarizados na **Tabela 2.1**.

A presença do grupamento hidroxila e dois grupos carboxi, foi confirmada por derivatização do grupo hidróxi por trimetilsililação e dos grupos carbóxi com diazometano e subsequente análise por EI-MS.

A estereoquímica das duplas ligações dissustituídas nas espirofunginas (**Figura 2.1**) pôde ser determinada como sendo *E* pelas constantes de acoplamento vicinais dos hidrogênios relacionados (espirofungina A: $^3J_{H2-H3}$ 15.8 Hz, $^3J_{H6-H7}$ 15.6 Hz, $^3J_{H20-H21}$ 15.8 Hz; espirofungina B: $^3J_{H2-H3}$ 15.8 Hz, $^3J_{H6-H7}$ 15.8 Hz, $^3J_{H20-H21}$ 15.9 Hz). As configurações das duplas ligações trissustituídas foram deduzidas por comparação da intensidade dos picos cruzados em um espectro de (JS)-ROESY ('*Jump symmetrized*').⁵ A observação de sinais cruzados entre H7 e H9 e entre H21 e H23, levaram a conclusão que as duplas ligações trissustituídas nas espirofunginas A e B possuem a configuração *E*.

Os dados apresentados sugeriram que de fato as espirofunginas A e B são estereoisômeros. Devido a possibilidade teórica da presença de 64 diastereoisômeros (7 centros quirais), algumas diferenças de deslocamento químico no espectro de RMN-¹³C sugeriram distinções nas posições dos grupos no núcleo espirocetal. As configurações relativas dos sistemas espirocetal foram derivadas das relações conhecidas de constantes de acoplamento, proximidade espacial dos hidrogênios e também pelos deslocamentos químicos de ¹³C nos anéis de seis membros.

⁴ Os experimentos de HMQC-TOCSY são bastante vantajosos nos procedimentos de atribuição de espectros complexos por promoverem um aumento da dispersão de sinal devido a introdução do ¹³C como dimensão indireta.

⁵ O experimento de (JS)-ROESY sobrepõe os artefatos da técnica de ROESY convencional, o que favorece a investigação quantitativa das proximidades espaciais entre hidrogênios em moléculas menores, para as quais o efeito NOE é intrinsecamente fraco.

Tabela 2.1. Dados de RMN-¹³C (150 MHz) e RMN-¹H (600 MHz) para as espirofunginas

	Espirofungina A		Espirofungina B	
	δ (¹³ C)	δ (¹ H)	δ (¹³ C)	δ (¹ H)
1	171.42	---	171.27	---
2	121.24	5.85	121.32	5.86
3	153.00	7.09	152.84	7.09
4	42.50	2.58	42.76	2.60
4-Me	14.32	1.08	14.49	1.09
5	76.25	4.13	75.90	4.17
6	125.38	5.48	125.65	5.51
7	137.84	6.19	137.33	6.29
8	133.42	---	133.74	---
8-Me	12.74	1.70	12.80	1.72
9	130.40	5.49	130.88	5.66
10	33.11	2.33	32.49	a: 2.48 b: 2.32
11	74.86	3.40	78.45	3.16
12	34.94	1.33	34.08	1.48
12-Me	17.60	0.76	17.60	0.87
13	27.81	1.47	28.44	a: 1.75 b: 1.28
14	36.07	a: 1.67 b: 1.43	35.79	a: 1.69 b: 1.62
15	95.72	---	97.68	---
16	36.29	a: 1.77 b: 1.55	23.14	a: 1.95 b: 1.39
17	23.52	a: 1.75 b: 1.46	25.53	a: 1.89 b: 1.40
18	33.11	1.91	31.50	1.78
18-Me	17.31	0.74	11.61	0.89
19	78.46	4.16	72.36	4.79
20	135.42	6.53	137.43	6.07
21	136.70	6.27	132.72	6.29
22	154.50	---	154.62	---
22-Me	14.54	2.21	13.98	2.25
23	118.55	5.81	118.09	5.77
24	171.77	---	171.98	---

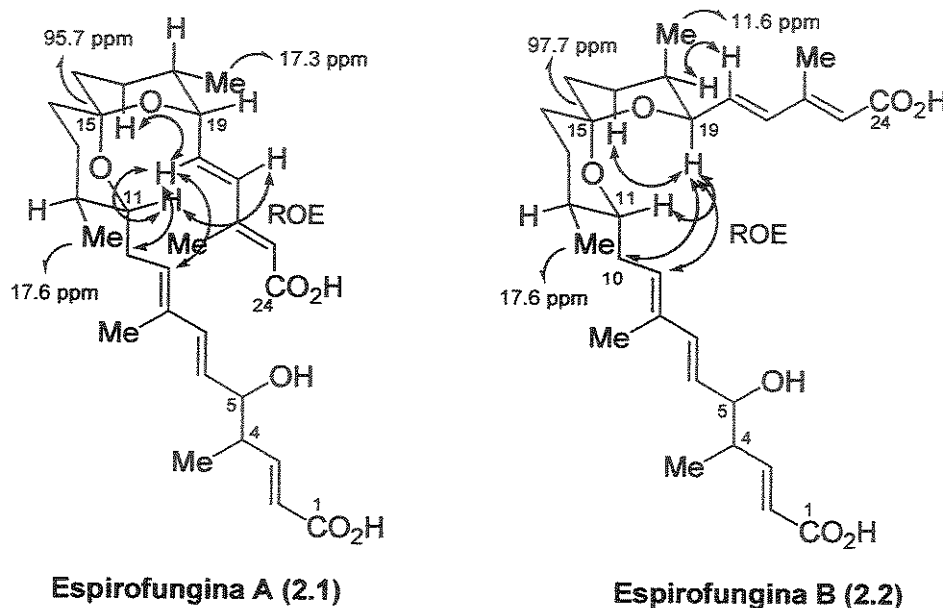
Para a espirofungina A, a constante de acoplamento vicinal entre H11 e H12 ($^3J_{HH}$ 11.1 Hz) reflete a posição diaxial dos dois hidrogênios, enquanto a constante de acoplamento vicinal entre H18 e H19 ($^3J_{HH}$ 5.3 Hz) indica uma relação axial-equatorial ou diequatorial. Os deslocamentos químicos para as metilas em C12 e C18 (17.6 e 17.3 ppm, **Tabela 2.1**, destacadas em azul) são típicos para posições equatoriais em sistemas 6,6-espirocetal, sendo que desta forma H18 encontra-se em posição axial e H19, equatorial. Esta atribuição foi também confirmada pelas interações do tipo ROE entre H20 e H9, H10, H11 e H17 axial e entre H21 e H11, mostrando que a cadeia lateral em C19 encontra-se em uma posição axial.

Já para espirofungina B, os deslocamentos químicos atribuídos para C16 (23.1 vs 36.3 ppm, em azul) e para a metila em C18 (11.6 vs 17.3 ppm, em azul), são significativamente menores quando comparados a espirofungina A. Estas diferenças foram explicadas com base em efeitos- γ de proteção causados pelo posicionamento axial da metila em C18. Foram observadas interações do tipo ROE entre H19 e H9, H10b, H11 e H17 axial, e entre H20 e H18, sugerindo que a cadeia lateral em C19 encontra-se em uma posição equatorial, o que está de acordo com a constante de acoplamento axial-equatorial observada entre H18 e H19 ($^3J_{HH}$ 4.2 Hz). A posição equatorial da metila em C12 (δ ^{13}C 17.60 ppm) e da cadeia lateral em C11 ($^3J_{HH}$ 9.5 Hz, relação transdiaxial entre H11 e H12) é a mesma encontrada para espirofungina A.

As estruturas sugeridas por Fiedler e colaboradores¹ para as espirofunginas A (**2.1**) e B (**2.2**) apresentam as estereoquímicas relativas no fragmento espirocetal representadas na **Figura 2.5**. A espirofungina B (**2.2**) foi inicialmente proposta como sendo o diastereoisômero de (**2.1**), epimérico em C18 e C19.⁶ Nesta proposta os fragmentos espirocetal de (**2.1**) e (**2.2**) possuem conformações nas quais ambos os oxigênios em cada isômero ocupam orientações axiais, permitindo dupla estabilização anomérica.

⁶ A estereoquímica da espirofungina B foi posteriormante reatribuída por Rizzacasa, o que será discutido mais adiante.

Figura 2.5. Estereoquímica relativa dos espirocetais das espirofunginas A (2.1) e B (2.2) proposta por Fiedler e colaboradores.

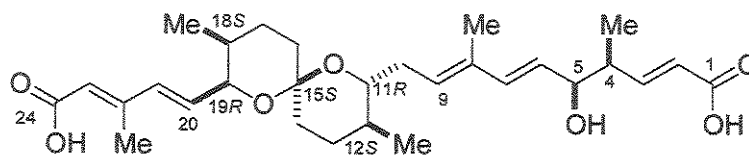
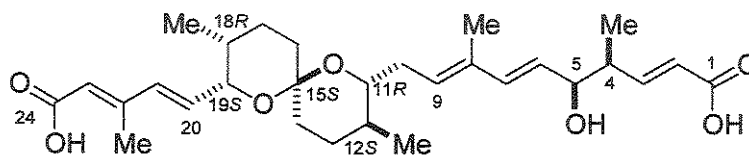
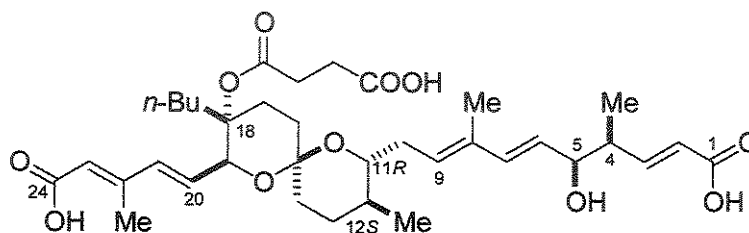


As espirofunginas A e B apresentam a porção 6,6-espirocetal similares àquela encontrada na reveromicina A (2.4), um inibidor de atividade mitogênica do fator de crescimento epidermal (EGF) produzido por linhagens de *Streptomyces*,⁷ exceto pelos substituintes na posição C-18: as espirofunginas não apresentam o resíduo succinato e possuem um grupo metila (Me) no lugar do *n*-butila (*n*-Bu). As espirofunginas apresentam também a mesma porção trieno-ácido C1-C10 e dieno-ácido C20-C24 (**Figura 2.6**).

As configurações absolutas apresentadas para as espirofunginas (A: 11*R*,12*S*,15*S*,18*S*,19*R* e B: 11*R*,12*S*,15*S*,18*R*,19*S*) foram sugeridas por analogia com as reveromicinas. Os centros estereogênicos⁸ em C4 e C5 não foram até o momento determinados, mas também foram atribuídos como sendo (4*S*,5*S*) por analogia com as reveromicinas.

⁷ As reveromicinas foram detectadas em uma triagem por agentes antitumorais, como inibidores de atividade mitogênica induzida pelo fator de crescimento epidermal (EGF): (a) Osada, H.; Koshino, H.; Isono, K.; Takahashi, H.; Kawanishi, G. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 259; (b) Takahashi, H.; Osada, H.; Koshino, H.; Kudo, T.; Amano, S.; Shimizu, S.; Yoshihama, M.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1409; (c) Takahashi, H.; Osada, H.; Koshino, H.; Sasaki, M.; Onose, R.; Nakakoshi, M.; Yoshihama, M.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1414; (d) Koshino, H.; Takahashi, H.; Osada, H.; Sasaki, M.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1420.

⁸ Para uma discussão a respeito de centros quirais e estereogênicos ver: (a) Fujita, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11629; (b) Fujita, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3158.

Figura 2.6. Espirofunginas A e B e reveromicina A**Espirofungina A (2.1)****Espirofungina B (2.2)****Reveromicina A (2.4)**

2.1.4. Propriedades Biológicas

A atividade das espirofunginas como antibióticos foi determinada por ensaios de difusão em placa de ágar. Os compostos não apresentaram atividade sobre bactérias *Gram*-positivas ou *Gram*-negativas a uma concentração de 1 mg/mL, mas mostraram uma alta atividade sobre o crescimento de leveduras e uma atividade moderada sobre fungos filamentosos como *Botrytis cinerea* e *Mucor miehei*. A concentração inibitória mínima foi de 15 µg/mL no caso de *Candida albicans* ATCC 10231 e *Rhodotorula rubra* Tü 136.

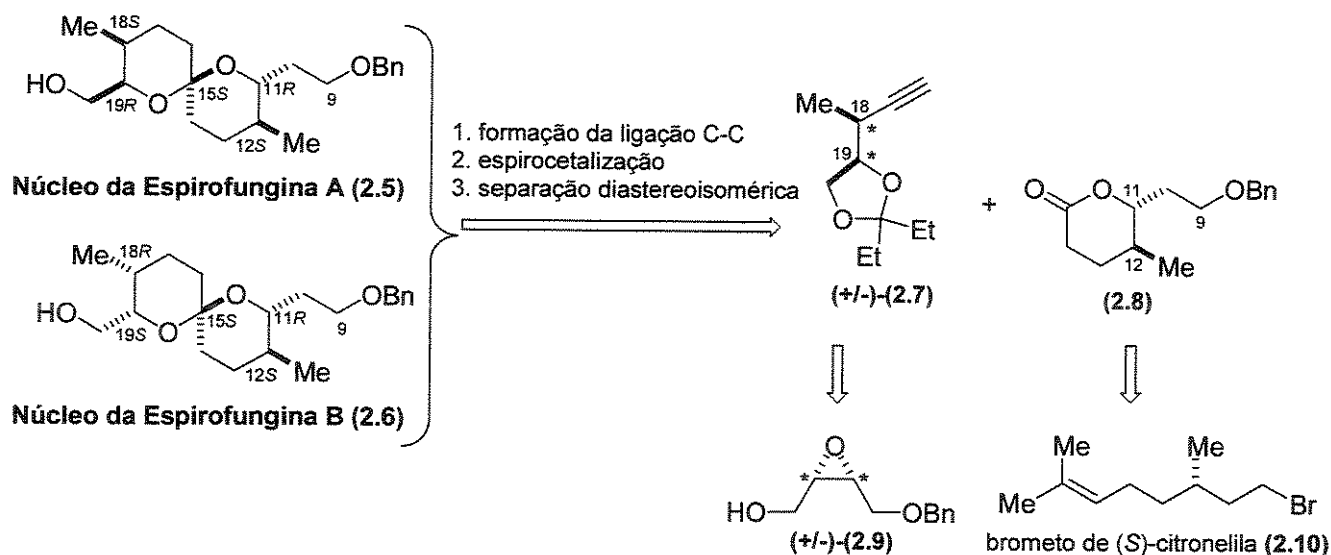
Os valores de concentração inibitória mínima encontrado para as espirofunginas encontram-se em uma faixa similar àquela descrita para a reveromicina A. O modo de ação antifúngica, assim como nas reveromicinas, pode estar associado a uma inibição da síntese de proteínas em células eucarióticas.

2.1.5. Sínteses dos Fragmentos 6,6-Espirocetal das Espirofunginas A e B

2.1.5.1. Síntese de Kiyota e colaboradores

A primeira aproximação para os espirocetais das espirofunginas A e B foi descrita em 2000 pelo grupo de Kiyota.⁹ Com base na possibilidade dos espirocetais (2.5) e (2.6) serem separáveis devido a natureza diastereoisomérica dos compostos, o planejamento sintético desenvolvido utilizou um acoplamento entre o alcino racêmico (2.7) derivado do epoxiálcool (+/-)-(2.9) e a lactona (2.8) opticamente pura, derivada do brometo de (S)-citronelila (2.10) – (Esquema 2.1).¹⁰

Esquema 2.1. Planejamento retrosintético de Kiyota para obtenção dos espirocetais da espirofunginas A e B

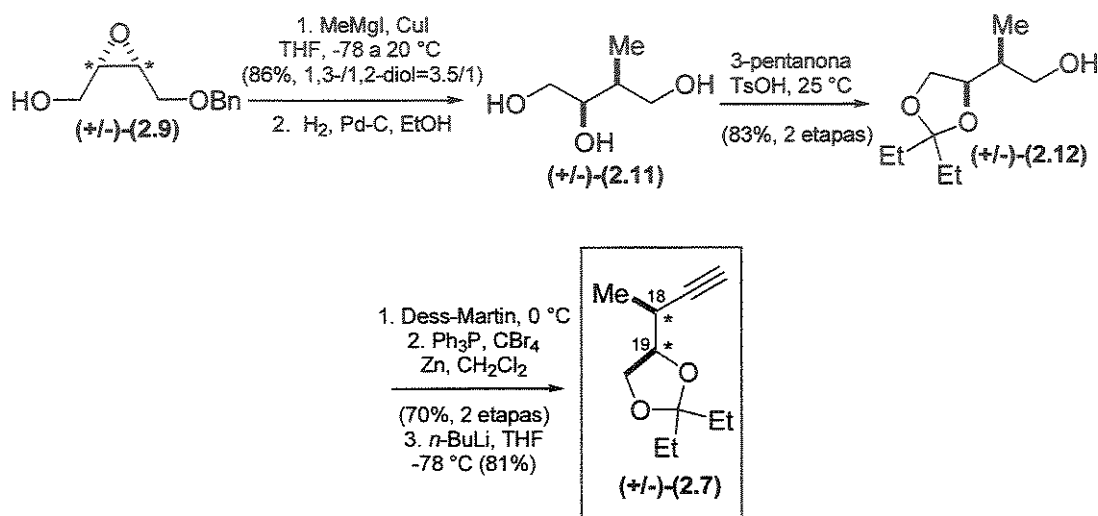


⁹ Shimizu, Y.; Kiyota, H.; Oritani, T. "Synthesis of the Spiroacetal Parts of Spirofungin A and B": *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3141.

¹⁰ Construção de espirocetais por metodologias análogas: (a) Phillip, C.; Jacobson, R.; Abrahams, B.; Williams, H.J.; Smith, L.R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1920; (b) Baker, R.; Herbert, R.H.; Parton, A.H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 601. Para uma revisão sobre a construção de espirocetais ver: (c) Vaillancourt, V.; Pratt, N.E.; Perron, F.; Albizzati, K.F. Em "The Total Synthesis of Natural Products", ApSimon, J., Ed.; John Wiley & Sons: New York, **1992**; Vol. 8, pp. 533.

O alcino racêmico (+/-)-(2.7) foi preparado a partir do epóxi-álcool (+/-)-(2.9) de acordo com procedimentos descritos na literatura (**Esquema 2.2**).¹¹ Reação de abertura do epóxi-álcool por cuprato^{11a} resultou em um mistura de 1,2- e 1,3-diol (1/3.5), os quais foram convergidos para o triol (+/-)-(2.11) após a remoção do grupo benzila.^{11b} As hidroxilas vicinais foram seletivamente protegidas na forma do dioxolano acetal (+/-)-(2.12)¹² e a hidroxila resultante foi convertida à tripla ligação desejada pelo procedimento de Corey-Fuchs.¹³ O rendimento para as seis etapas a partir (+/-)-(2.9) foi de 58%.

Esquema 2.2. Obtenção do alcino racêmico (+/-)-(2.7)



O centro assimétrico, correspondendo a metila em C12 em (2.5) e (2.6) e na lactona (+)-(2.8), provém do brometo de (S)-citronelila (2.10),¹⁴ no qual a dupla ligação foi clivada para fornecer o bromoaldeído (2.13) – (**Esquema 2.3**).¹⁵ Conversão de (2.13) ao correspondente tritil-éter (2.14), seguido por reação de eliminação do brometo levou a formação do composto (2.15), no qual a dupla ligação foi oxidada com OsO₄ e NaIO₄ para fornecer o aldeído intermediário para a reação de Wittig. Redução do éster (2.16) e proteção

¹¹ (a) Tius, M.A.; Fauq, A.H. *J. Org. Chem.* **1983**, 38, 4131; A preparação de ambos enantiômeros de (2.11) foi relatada por: (b) Mori, K.; Nomi, H.; Chuman, T.; Kohno, M.; Kato, K.; Noguchi, M. *Tetrahedron* **1982**, 38, 3705.

¹² Lavalée, P.; Ruel, R.; Grenier, L.; Bissonnette, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 679.

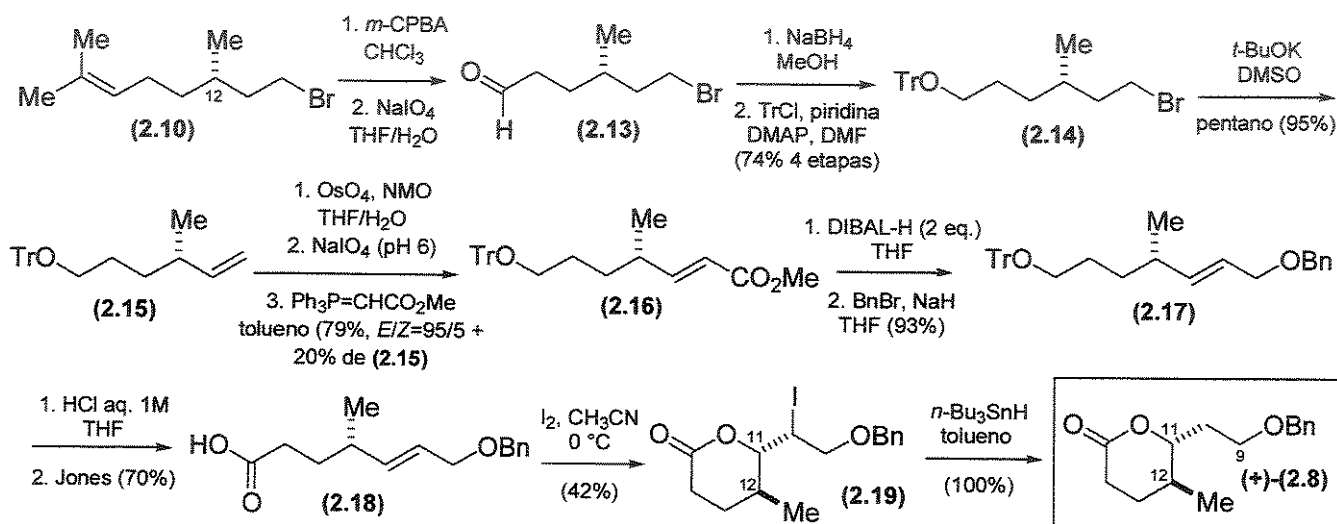
¹³ Corey, E.J.; Fuchs, P.L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769.

¹⁴ O brometo de (S)-Citronelila foi preparado a partir do (S)-citronelal em três etapas: (i) NaBH₄, MeOH; (ii) TsCl, Et₃N; (iii) NaBr, DMF (total 80%).

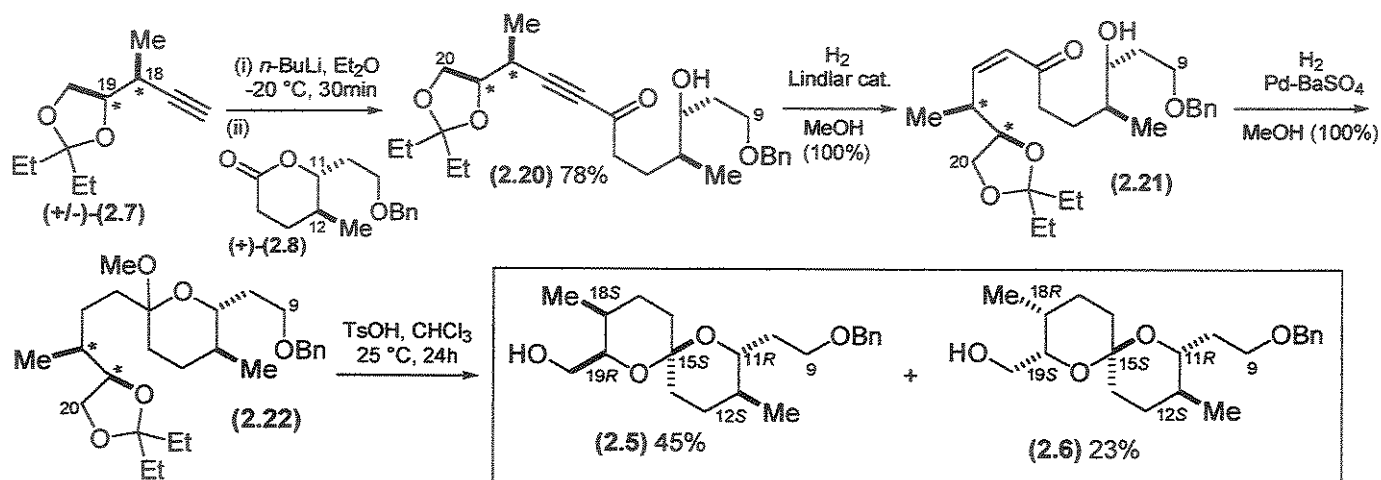
¹⁵ A preparação de (2.13) racêmico foi anteriormente relatada: Molander, G.A.; Harris, C.R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7418.

da hidroxila resultante com o grupo benzila forneceu o intermediário (2.17), que teve o grupo tritil removido conduzindo ao álcool, que submetido às condições de oxidação de Jones resultou na formação do ácido carboxílico (2.18). Reação de iodolactonização termodinamicamente controlada forneceu a lactona (2.19) em apenas 42% de rendimento, juntamente com o isômero *cis*, o qual foi separado por coluna cromatográfica em sílica gel. O iodo em (2.19) foi removido com *n*-Bu₃SnH levando a formação da lactona (+)-(2.8). A seqüência bastante longa envolveu 14 etapas com um rendimento total de 19%.

Esquema 2.3. Obtenção da lactona (+)-(2.8)

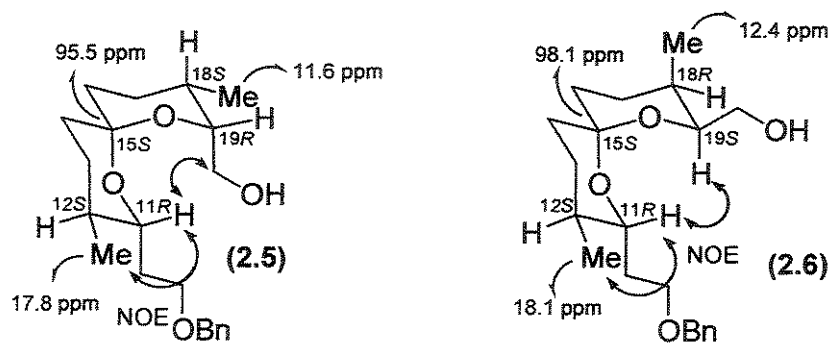


Com ambos os fragmentos em mãos, a reação de acoplamento foi realizada promovendo-se a adição do ânion de lítio gerado a partir de (+/-)-(2.7) à lactona (2.8) – (Esquema 2.4). A alquinilcetona (2.20) desejada foi obtida em 78% de rendimento. Tentativas de redução direta da tripla ligação levaram a formação de misturas complexas de produtos e desta forma a redução foi realizada etapa por etapa para formar o acetal monocíclico (2.22), no qual ocorreu a troca da hidroxila no acetal resultante por MeOH. Tratamento de (2.22) com TsOH resultou na formação dos espirocetais desejados (2.5) e (2.6), os quais foram separados por coluna cromatográfica (CCD: *R_f* 0.71 para (2.5) e 0.43 para (2.6) – AcOEt/hexano 1:1).

Esquema 2.4. Síntese dos espirocetais das espirofunginas A e B

A estereoquímica de ambos espirocetais foram atribuídas de acordo com as representações da **Figura 2.7** e segundo Kiyota e colaboradores, confirmada pelas análises espectroscópicas de ^1H - ^1H COSY, HMQC e experimentos de NOE.¹⁶ Nas estruturas apresentadas, os oxigênios nos espirocetais encontram-se em posições axiais, o que permitiria a estabilização dos compostos por dupla interação anomérica. O rendimento total para (2.5) foi de 6.7% (18 etapas, rendimento médio de 86% por etapa) e para (2.6), 3.4% (rendimento médio de 83%) a partir do brometo de citronelila.

Figura 2.7. Atribuição da estereoquímica para os espirocetais das espirofunginas A e B



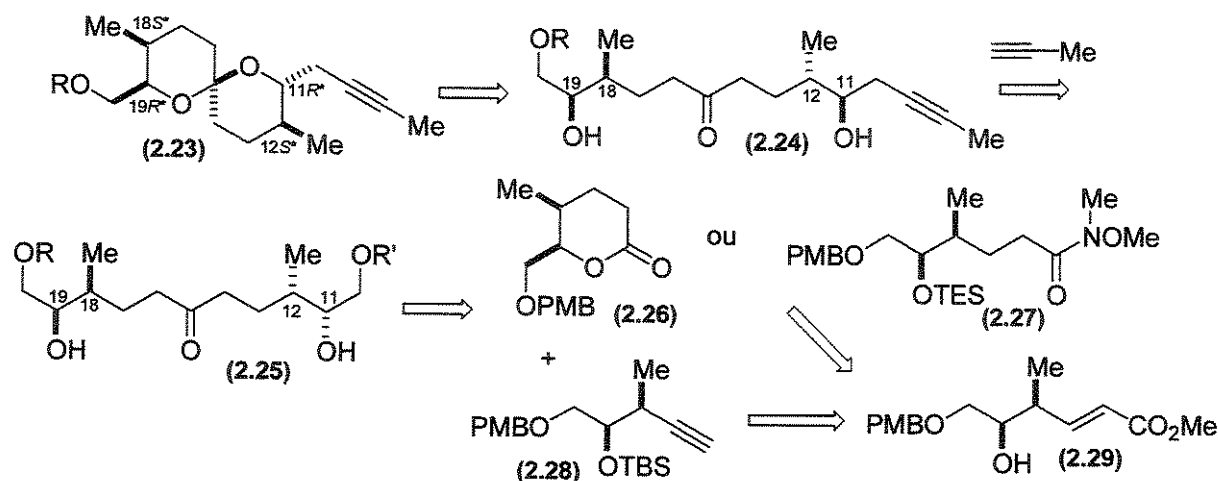
¹⁶ Uma discussão com relação a atribuição errônea da estereoquímica por Kiyota e uma proposta de correção feita por nosso grupo será apresentada no item resultados e discussão.

Apesar da rota para a preparação da porção lactona ser bastante extensa, a aproximação utilizando a combinação fragmento enantiomericamente puro e fragmento racêmico permitiu a preparação simultânea dos espirocetais de interesse, entretanto existem discordâncias com relação a atribuição da estereoquímica dos espirocetais obtidos, o que será discutido posteriormente.¹⁶

2.1.5.2. Síntese de Shimizu e colaboradores

A segunda aproximação para o espirocetal da espirofungina A foi descrita em 2003 por Shimizu e colaboradores (**Esquema 2.5**).¹⁷ O planejamento retrossintético mostra que o espirocetal (**2.23**) pode ser construído por uma reação de espirociclicização em meio ácido da di-hidroxiketona (**2.24**), a qual poderia ser obtida a partir de (**2.25**) através de uma reação de estereoinversão em C11. A cetona simétrica (**2.25**) poderia ser sintetizada via uma reação de acoplamento entre a lactona (**2.26**) ou a amida de Weinreb (**2.27**) e o alcino (**2.28**), todos derivados do precursor (**2.29**).

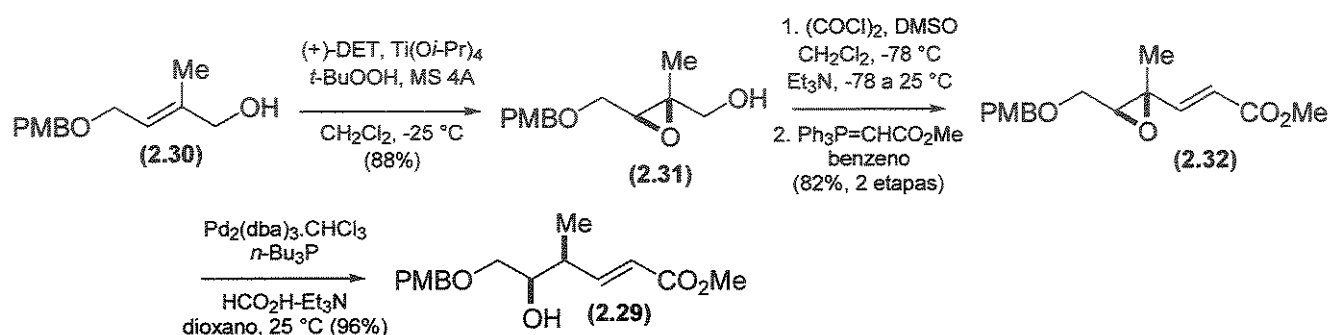
Esquema 2.5. Planejamento retrossintético de Shimizu para obtenção da espirofungina A



¹⁷ Shimizu, T.; Kusaka, J.; Ishiyama, H.; Nakata, T. "Efficient Synthesis of the 6,6-spiroacetal of Spirofungin A": *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4965.

O precursor comum (2.29) foi preparado a partir do álcool alílico (2.30).¹⁸ Reação de epoxidação de Sharpless¹⁹ levou a formação do epóxido (2.31) – (90% ee – Esquema 2.6),²⁰ o qual foi oxidado nas condições de Swern e passou por uma reação de Wittig para fornecer o epóxiéster- α,β -insaturado (2.32) em 82% (2 etapas). Reação de hidrogenólise estereosseletiva catalisada por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ ²¹ forneceu exclusivamente o hidroxiéster 1,2-*syn* (2.29) em 96% de rendimento (69% de rendimento global para as 4 etapas).

Esquema 2.6. Preparação do precursor comum (2.29)



Reação de hidrogenação de (2.29) forneceu o álcool saturado (2.33) – (Esquema 2.7), o qual foi então tratado com CSA levando a formação da lactona (2.26). O éster metílico (2.33) foi convertido à amida de Weinreb (2.27) por tratamento com $\text{Me}_2\text{AlCl} \cdot (\text{MeO})\text{MeNH} \cdot \text{HCl}$ ²² seguido por sililação com TESCl. O alcino (2.28) foi obtido após proteção da hidroxila em (2.29), clivagem oxidativa da olefina em (2.35) e conversão do aldeído (2.36) resultante ao alcino (2.28) desejado pelo procedimento de Corey-Fuchs.¹³

¹⁸ Obtido a partir de *cis*-2-buten-1,4-diol: (a) Terashima, S.; Hashimoto, M.; Matsumoto, M.; Yamada, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1995**, 07149750. *Chem. Abst.* 123:198516; (b) Garner, P.; Park, J.M.; Rotello, V. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3299.

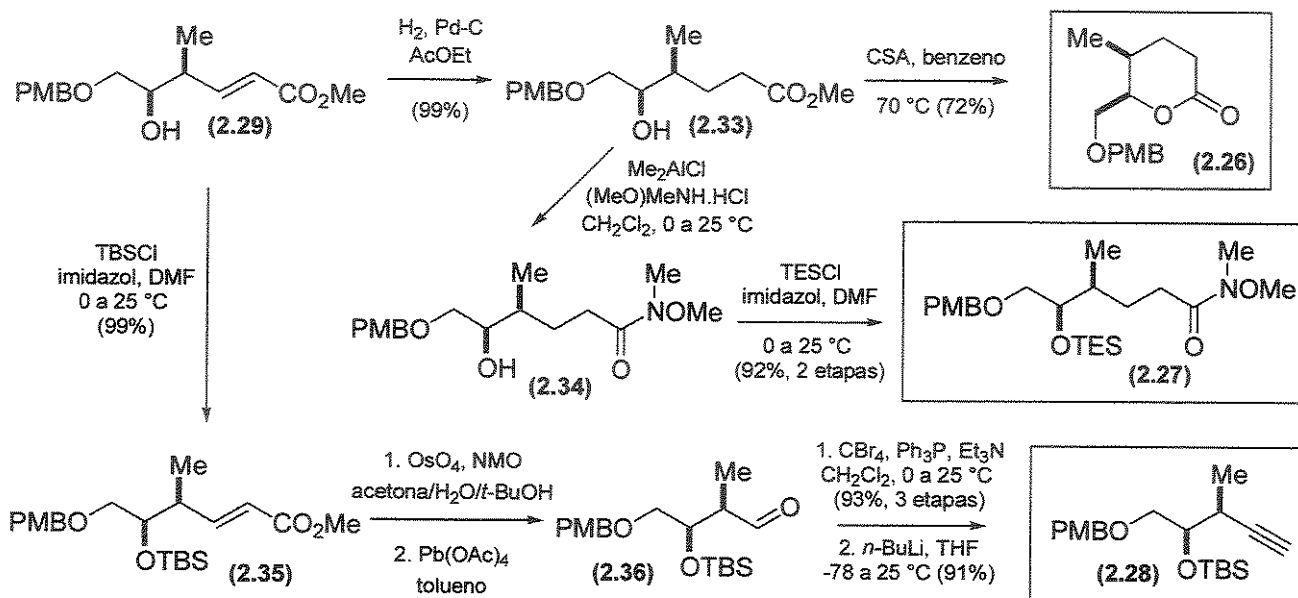
¹⁹ (a) Katsuki, T.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5976; (b) Gao, Y.; Hanson, R.M.; Klunder, J.M.; Ko, S.Y.; Masamune, H.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765; (c) Kolb, H.C.; Van-Nieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.

²⁰ A pureza óptica foi determinada pela análise de RMN-¹H dos correspondentes ésteres MTPA.

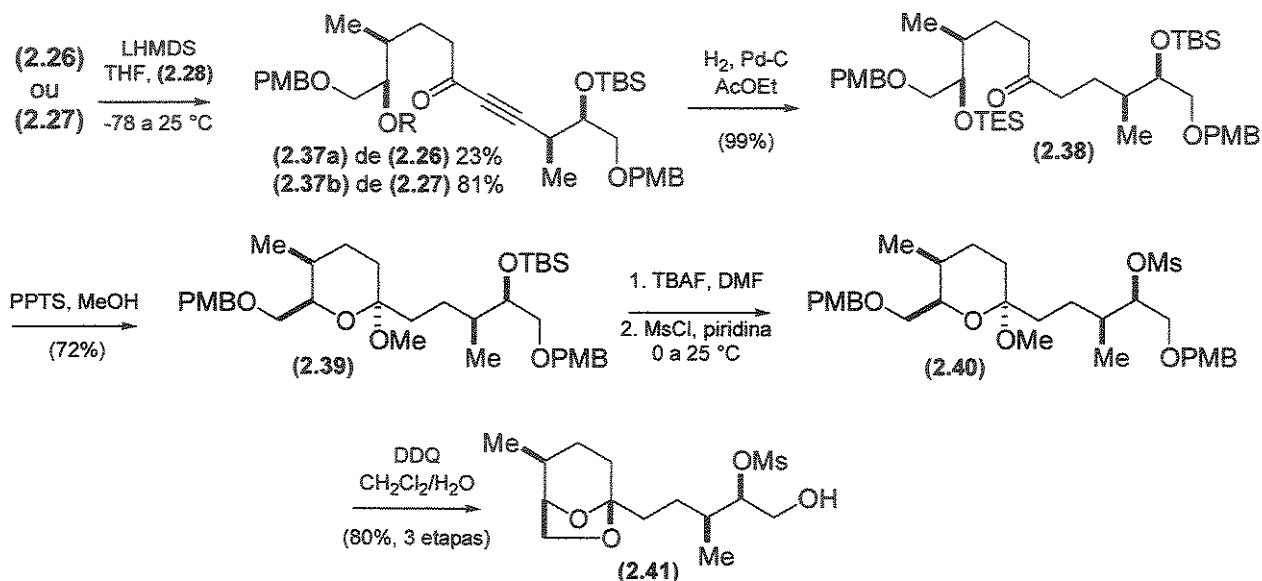
²¹ Oshima, M.; Yamazaki, H.; Shimizu, I.; Nisar, M.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6280.

²² Shimizu, T.; Osako, K.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2685.

Esquema 2.7. Obtenção dos fragmentos correspondentes a lactona (2.26), amida de Weinreb (2.27) e alcino (2.28) a partir do éster- α,β -insaturado (2.29)



A reação de acoplamento entre os fragmentos foi realizada inicialmente promovendo-se o tratamento de (2.28) com LHMDs, seguido pela adição de (2.26) – (Esquema 2.8). Nesta condição, a alquinilcetona (2.37a) foi obtida em apenas 23% de rendimento, juntamente com 65% de (2.28). Em contrapartida, adição do acetileto a (2.27), levou a formação de (2.37b) em 81% de rendimento. A alquinilcetona (2.37b) foi convertida à cetona simétrica (C_2) saturada (2.38) por hidrogenação catalisada por Pd-C. Tratamento de (2.38) com PPTS em MeOH, promoveu a clivagem seletiva do protetor –TES, seguida por acetalização simultânea levando a formação de (2.39). Remoção do grupo –TBS, seguido por mesilação da hidroxila resultante e desproteção das hidroxilas primárias com DDQ, promoveu a formação do acetal bicíclico (2.41).

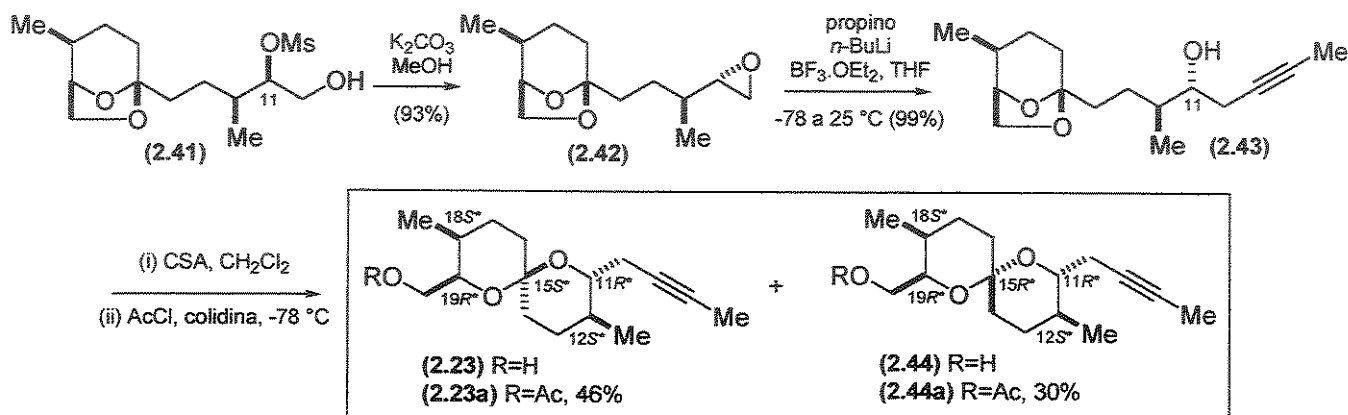
Esquema 2.8. Acoplamento entre os fragmentos (2.27) e (2.28): obtenção do acetal bicíclico (2.41)

O mesilato foi tratado com K₂CO₃ em MeOH conduzindo ao epóxido intermediário (2.42), ao qual foi adicionado o acetileto de lítio gerado a partir do propino, levando ao composto (2.43), com configuração da hidroxila em C11 invertida (**Esquema 2.9**).²³ Finalmente, tratamento de (2.43) com CSA em CH₂Cl₂, resultou em uma mistura em equilíbrio (3:3:2) de material de partida juntamente com os espirocetais (2.23) e (2.44), a qual foi acetilada conduzindo a uma mistura do álcool secundário (2.43) com os espirocetais acetilados (2.23a) e (2.44a).²⁴ O espirocetal (2.23a) foi obtido em 11% de rendimento global (18 etapas, rendimento médio de 88% por etapa) e (2.44a) em 7.3% (rendimento médio de 86% por etapa).

²³ Yamaguchi, M.; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 391.

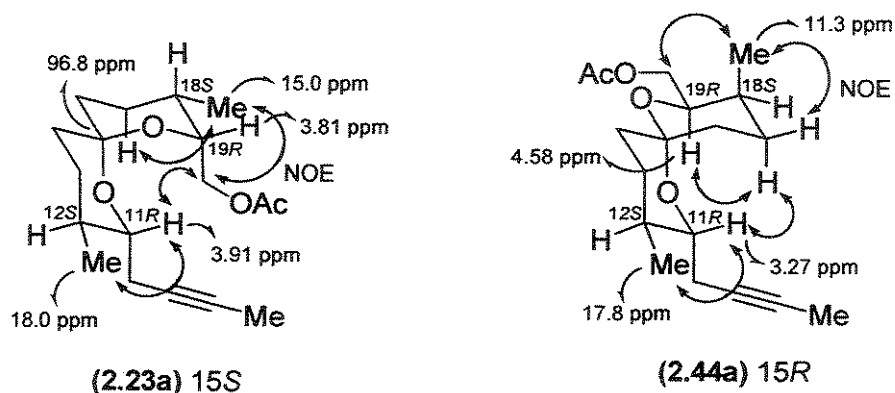
²⁴ Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3791.

Esquema 2.9. Obtenção do espirocetal da espirofungina A



A estereoquímica relativa para (2.23a) e (2.44a) foi estabelecida por espectroscopia de RMN- 1H e RMN- ^{13}C , NOE e HMBC. Uma análise das constantes de acoplamento vicinais e das interações do tipo NOE observadas confirmaram que (2.23a) possui a mesma configuração relativa nos centros assimétricos apresentada para a espirofungina A, com ambas as ligações C-O do espirocetal em posições *bis*-axiais permitindo duplo efeito anomérico (**Figura 2.8**). Já (2.44a) foi caracterizado com sendo um espirocetal com uma interação anomérica a menos, no qual o grupo $-CH_2OAc$ em C19 encontra-se em posição equatorial, enquanto a metila em C18 assume a posição axial.

Figura 2.8. Atribuição da estereoquímica relativa para (2.23a) e (2.44a)



A rota desenvolvida por Shimizu apresenta a versatilidade de todos os intermediários serem preparados a partir de um mesmo bloco de construção e os rendimentos obtidos são

A rota desenvolvida por Shimizu apresenta a versatilidade de todos os intermediários serem preparados a partir de um mesmo bloco de construção e os rendimentos obtidos são em geral elevados. Entretanto, após acoplamento entre os fragmentos de interesse ainda são necessárias 8 etapas para a obtenção do espirocetal desejado, já que é necessário promover a inversão do centro em C11 para gerar a configuração desejada.

2.1.6. Síntese Total da Estrutura Proposta para a Espirofungina B: Reatribuição da Estereoquímica

Em 2004, Rizzacasa e colaboradores publicaram um trabalho muito interessante sobre a síntese total da estrutura proposta para a espirofungina B. Neste trabalho pôde-se chegar a conclusão que a estereoquímica atribuída ao fragmento espirocetal no produto natural não era correta.³

No isolamento, a estrutura de (2.2) foi atribuída com os centros C18 e C19 como sendo *R* e *S*, respectivamente. A ocorrência natural da espirofungina B já era um fato curioso por possuir diferentes configurações absolutas em C18 e C19 com relação à espirofungina A e às reveromicinas. Apesar de duas sínteses para as porções espirocetal terem sido relatadas,^{8,16} nenhuma delas resultou em síntese total. Nesta publicação, a síntese total da estrutura proposta para a espirofungina B permitiu a reatribuição da estereoquímica para este composto.

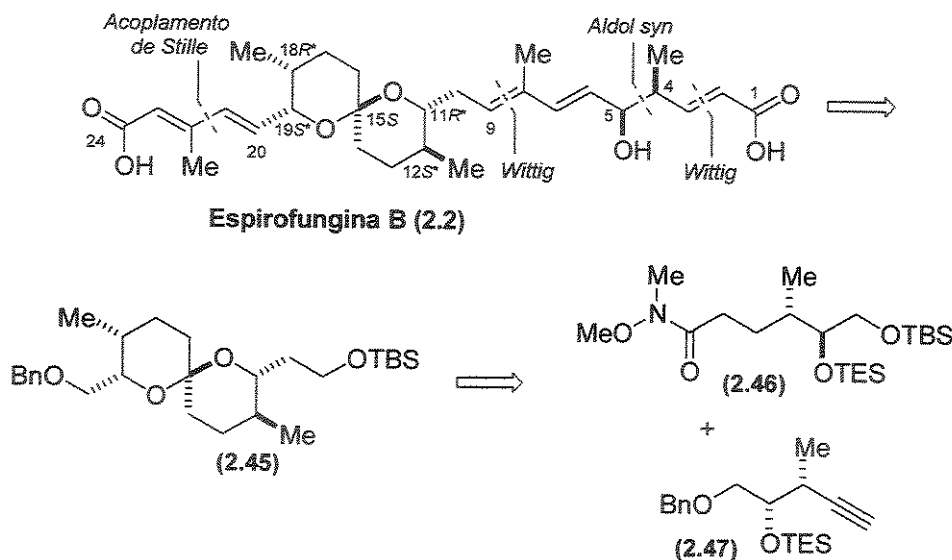
O planejamento retrosintético (**Esquema 2.10**) para obtenção de (2.2) envolve a construção das ligações C2-C3 e C8-C9 via reações de Wittig, enquanto a ligação C4-C5 pode ser construída por uma reação aldólica assimétrica *syn*.²⁵ A ligação C21-C22 seria instalada através de uma reação de acoplamento cruzado do tipo Stille.²⁶ O intermediário chave espirocetal (2.45) poderia ser construído pelo acoplamento entre o ânion derivado do alcino (2.47) e a amida de Weinreb (2.46)²⁷ – em uma estratégia muito similar às utilizadas

²⁵ Nagao, Y.; Hagiwara, Y.; Kumagi, T.; Ochiai, M.; Inoue, T.; Hashimoto, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391.

²⁶ Desconexões similares à estratégia utilizada para a síntese total da reveromicina B: Cuzzupe, A.N.; Hutton, C.A.; Lilly, M.J.; Mann, R.K.; McRae, K.J.; Zammit, S.C.; Rizzacasa, M.A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2382.

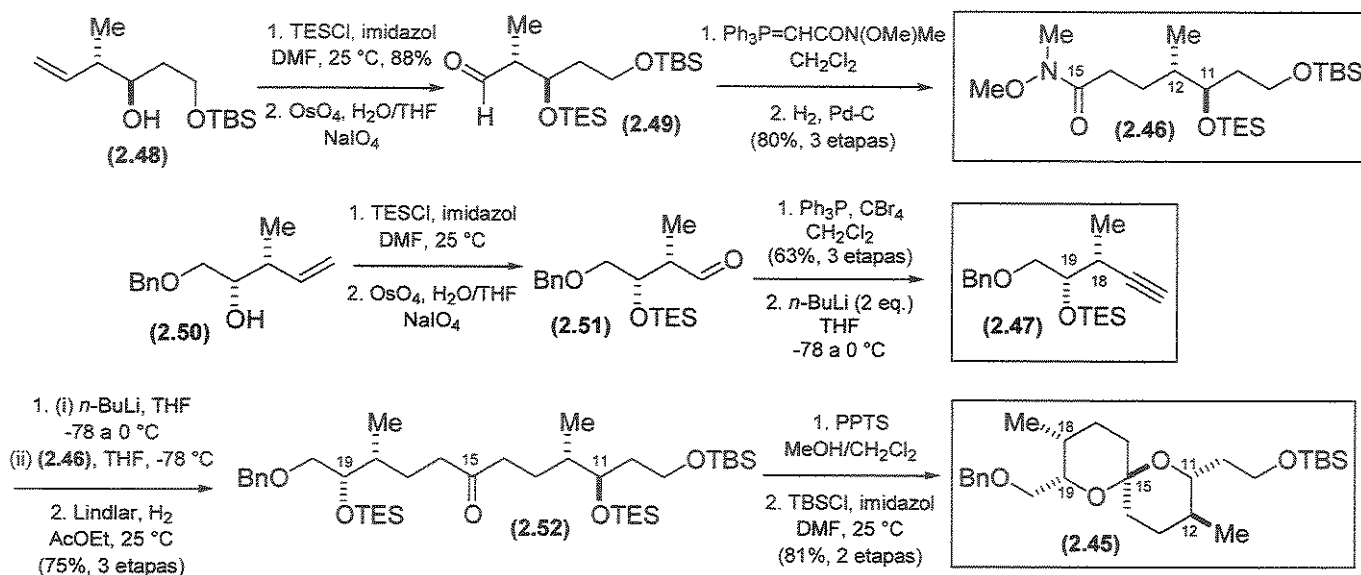
²⁷ Nahm, S.; Weinreb, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815.

Esquema 2.10. Planejamento retrosintético de Rizzacasa para obtenção da espirofungina B (2.2)

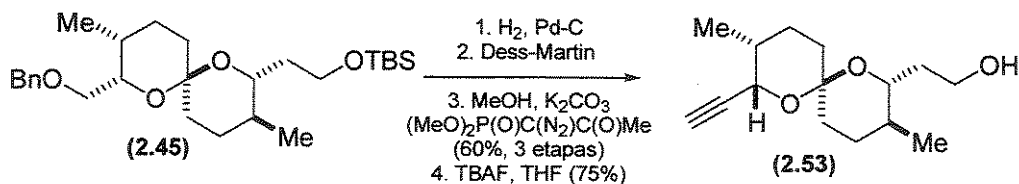
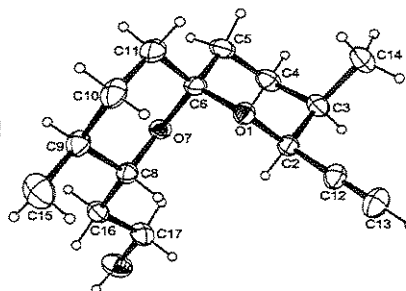


A amida de Weinreb (**2.46**) foi obtida a partir do álcool enantiomericamente puro (**2.48**) – (Esquema 2.11).²⁶ Reação de proteção com TESCl, seguido por clivagem oxidativa da dupla ligação forneceu o aldeído intermediário (**2.49**), o qual após reação de Wittig e hidrogenação da dupla ligação levou a amida de Weinreb (**2.46**). Já o alcino (**2.47**) foi obtido a partir do álcool (**2.50**)²⁹ pela seqüência de proteção, clivagem da porção alceno e formação da porção alcino pelo procedimento de Corey-Fuchs.¹³ O alcino (**2.47**) foi tratado com *n*-BuLi, seguido pela adição da amida (**2.46**) resultando na alquinilcetona intermediária, a qual foi hidrogenada utilizando H₂-Lindlar. A cetona saturada resultante (**2.52**) foi submetida a uma reação de desproteção com concomitante espirociclização em meio ácido levando a formação do espirocetal intermediário (**2.45**).

²⁹ Nicolaou, K.C.; Patron, A.P.; Ajito, K.; Richter, P.K.; Khatuya, H.; Bertinato, P.; Miller, R.A.; Tomaszewski, M.J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 847.

Esquema 2.11. Obtenção do espirocetal intermediário (2.45)

Remoção do grupo benzil seguido por oxidação, homologação utilizando o protocolo de Bestmann³⁰ e remoção do grupo -TBS com TBAF, forneceu o alcino (2.53) como um sólido cristalino, o que permitiu a confirmação da estereoquímica relativa por cristalografia de raios-X (**Esquema 2.12**).

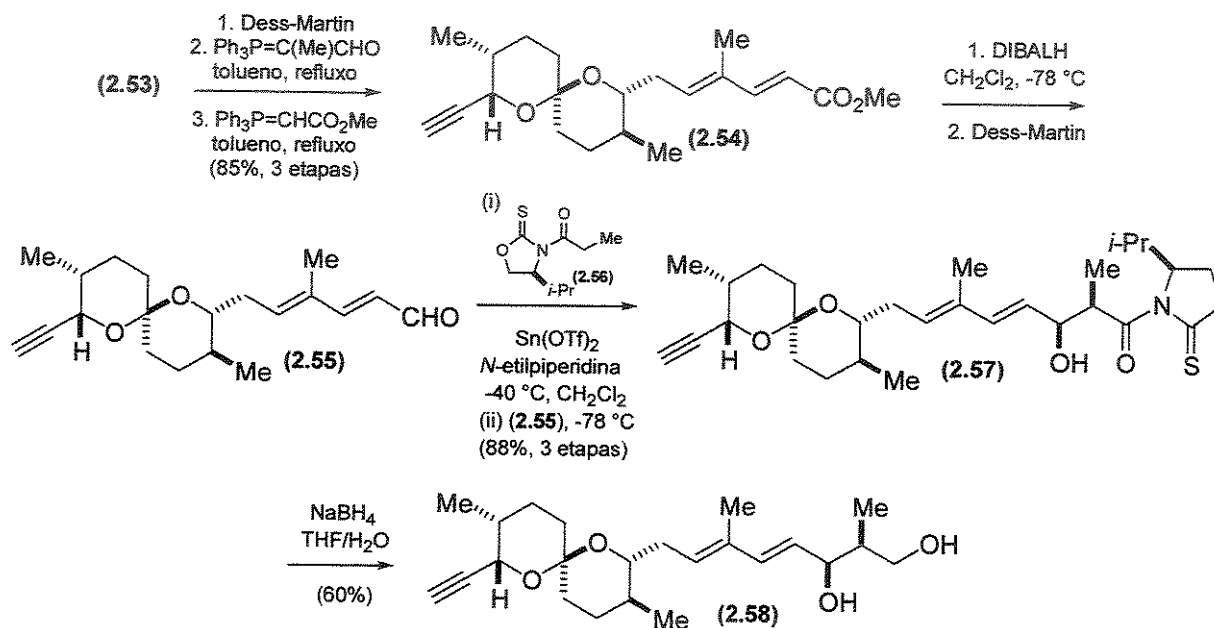
Esquema 2.12. Obtenção do alcino (2.53): confirmação da estereoquímica relativa por cristalografia de raios-XORTEP de (2.53).³¹

³⁰ Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G.J.; Bestmann, J. *Synlett* **1996**, 521.

³¹ A numeração aqui representada não segue a numeração adotada neste trabalho para a espirofungina

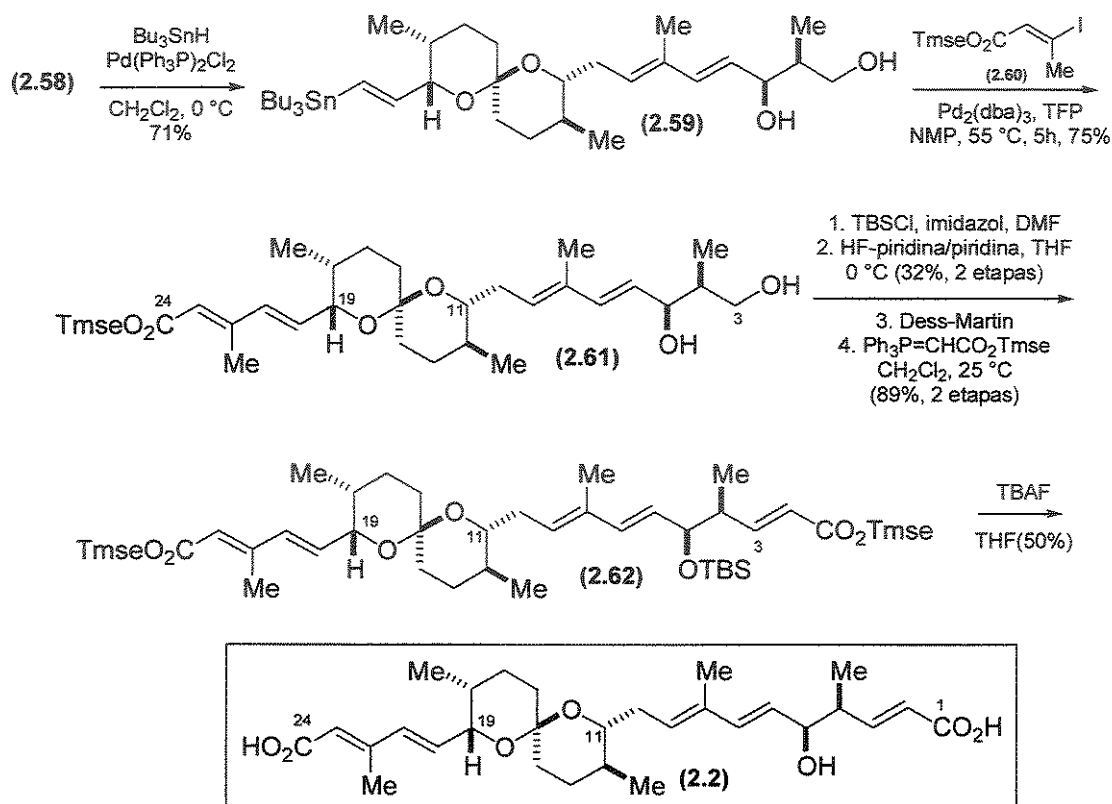
Oxidação do álcool (2.53) seguida por duas reações de Wittig levou a formação do (*E,E*)-éster (2.54), o qual foi reduzido com DIBALH, fornecendo o álcool intermediário que foi oxidado resultando na formação do aldeído (2.55) — (Esquema 2.13). Reação aldólica assimétrica com o enolato de estanho gerado a partir da oxazolidintona (2.56)^{25,26} forneceu o aduto aldólico *syn* (2.57), no qual o auxiliar quiral foi removido por tratamento com NaBH₄ em THF/H₂O.

Esquema 2.13. Obtenção do diol (2.58)



Nas etapas finais, a vinilestanana (2.59) foi obtida a partir do alcino (2.58) por uma reação catalisada por Pd,³² e participou de uma reação de acoplamento cruzado com o iodeto vinílico (2.60) — (Tmse = trimetilsililetil),²⁶ levando ao éster (2.61) contendo a cadeia lateral contendo os carbonos C20-C24 completamente instalada (Esquema 2.14). A sequência proteção, desproteção seletiva, oxidação da hidroxila primária e reação de Wittig levou a formação do precursor (2.62), o qual foi submetido a reação com excesso de TBAF, que promoveu a remoção dos grupos de proteção levando assim ao composto final (2.2) possuindo a estrutura sugerida para a espirofungina B (purificação por HPLC utilizando fase reversa).

³² Zhang, H.X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857.

Esquema 2.14. Síntese total da espirofungina B (estrutura proposta)

A rota desenvolvida envolveu 26 etapas a partir de (2.50) e levou a formação de (2.2) em 0.65% de rendimento global (82% de rendimento médio por etapa). Entretanto os dados obtidos para o composto sintético (2.2)³ não apresentaram correlação com os dados relatados para a espirofungina B.¹ Em particular, o deslocamento químico para H19 no produto natural (4.76 ppm) foi bastante discordante com o encontrado para o composto (2.2) – (4.29 ppm). Além de outras diferenças encontradas no espectro de RMN-¹H, o deslocamento químico para C15 apresentou também uma grande diferença do valor relatado na literatura (espirofungina B natural: 97.7; sintética: 96.2 ppm). Estas diferenças levaram a óbvia conclusão de que a estrutura proposta para a espirofungina B estava incorreta.

Após uma investigação da literatura, uma possível alternativa para a estrutura da espirofungina B pôde ser proposta. Comparando-se os dados atribuídos ao produto natural com espirocetais anteriormente sintetizados, pôde-se concluir que a espirofungina B natural corresponde a *epi*-espirofungina A, na qual a configuração absoluta em C18 (S) e C19 (R) é idêntica a (2.1), enquanto o carbono espiro C15, é epimérico (R).

2.1.7. Alguns aspectos conformacionais

Os efeitos eletrônicos são há muito tempo reconhecidos por influenciar a configuração e a conformação de acetais, particularmente em carboidratos, substratos nos quais estes efeitos foram primeiramente observados e discutidos em termos de efeitos anoméricos e *exo*-anoméricos.²⁸ Existem muitas origens postuladas do efeito anomérico, as quais incluem repulsão 1,3-*syn*-diaxial dos pares de elétrons nos orbitais não ligantes,³³ repulsões eletrostáticas,³⁴ interações dipolares e estabilizações $n-\sigma^*$.³⁵ Esta última hipótese tem recebido especial atenção e invoca a sobreposição estabilizante dos elétrons dos orbitais não ligantes do oxigênio com uma ligação C-O exocíclica (Figura 2.9). Esta estabilização é maximizada quando as duas espécies residem em um arranjo antiperiplanar. Neste caso o fenômeno pode ser caracterizado por duas componentes: uma componente *exo*, na qual existe a sobreposição entre o orbital não ligante (doador) do oxigênio exocíclico e o orbital σ^* da ligação C-O do anel (aceptor); e uma componente *endo*, no qual existe a sobreposição entre o orbital não ligante do átomo de oxigênio do anel (doador) e o orbital σ^* da ligação C-O exocíclica (aceptor).

Figura 2.9. Efeitos anoméricos *exo* e *endo* em 2-alcoxitetraidropiranos



Em sistemas carbocíclicos, como esperado, existe uma preferência dos substituintes alquila por residirem em posições equatoriais. Entretanto, esta preferência pode ser sobreposta quando outros efeitos estereoeletrônicos estabilizantes, como o efeito anomérico, estão presentes. Existem casos nos quais o efeito anomérico sobrepõe a preferência

³³ Hutchins, R.O.; Eliel, E.L.; Kopp, L.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 7174.

³⁴ Edward, J.T. *Chem. Ind. (London)* **1955**, 1102.

³⁵ (a) Romers, C.; Altona, C.; Buys, H.R.; Havinga, E. *Top. Stereochem.* **1969**, 69, 1; (b) Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press: New York, **1983**; (c) Kirby, A.J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer-Verlag: New York, **1983**; (d) *Anomeric Effect, Origin and Consequences*; Szarek, W.A.; Horton, D. Eds.; American Chemical Society: Washington, DC, **1979**.

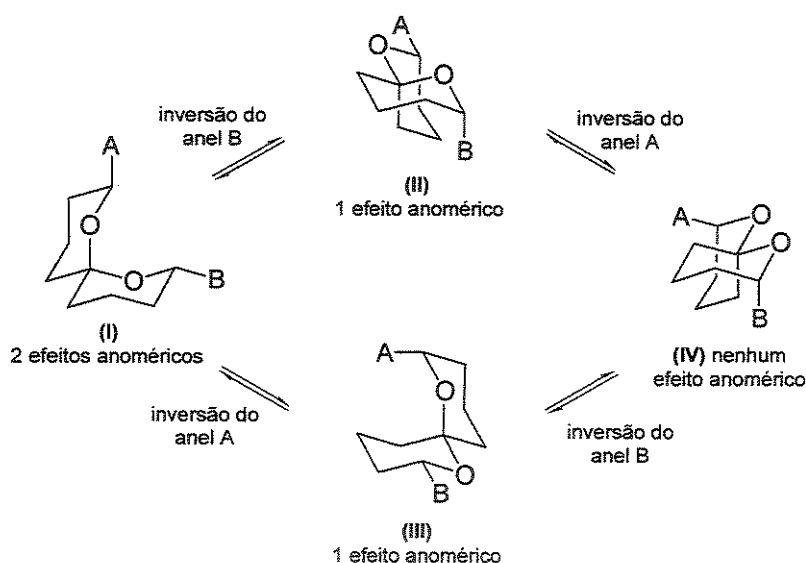
equatorial dos substituintes alquila. Nos casos em que os dois fatores se reforçam (p.ex. quando o efeito anomérico é maximizado e as interações 1,3-diaxiais são minimizadas), pode-se fazer previsões certas da conformação molecular. As previsões são, no entanto, mais difíceis quando uma das preferências é comprometida.

Mas independentemente das origens destes efeitos e interações, existe uma larga preferência para uma ligação C-O na posição 2 residir em uma orientação axial, o que tem uma profunda influência na conformação de espirocetais, como pode ser observado tanto para os espirocetais de ocorrência natural como para as reações de espirociclicização termodinâmicas catalisadas por ácido de di-hidroxicetonas.

Os 6,6-espirocetais (1,7-dioxaespiro[5.5]undecanos) são os compostos do tipo espiro mais amplamente estudados devido a maior facilidade em se poder fazer previsões com relação às preferências conformacionais. Estas preferências podem ser influenciadas por fatores estéreo, efeitos anoméricos e outros efeitos eletrônicos relacionados,³⁶ ou por ligações de hidrogênio intramoleculares e outros efeitos de quelação.

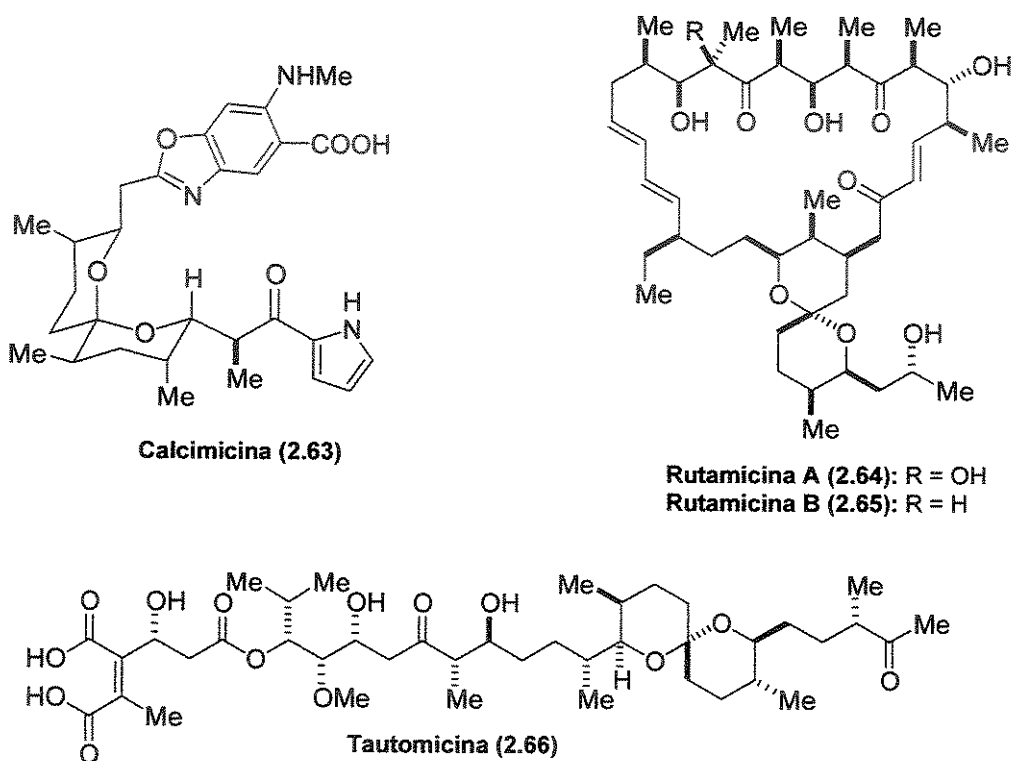
No caso de substituições não simétricas em 6,6-espirocetais, existem quatro possíveis conformêros cadeira (**Esquema 2.15**), resultantes das inversões independentes de cada anel. Em um sistema ausente de substituição, a conformação (I) é a mais estável devido a maximização do efeito anomérico termodinâmico.

Esquema 2.15. Conformações cadeira para sistemas 6,6-espirocetais



De fato existe uma tendência quase que geral na existência de espirocetais duplamente estabilizados por efeito anomérico adotando a conformação representada por (I). Compostos como a calcimicina (2.63),³⁶ rutamicinas (2.64) e (2.65),³⁷ tautomicina (2.66)³⁸ dentre inúmeros outros (Figura 2.10), contém um fragmento espirocetal, o qual reside na conformação anomericamente favorecida.

Figura 2.10. Estruturas da calcimicina, tautomicina e rutamicinas A e B



Na estrutura da altoirtina A (2.67)³⁹ existem dois sistemas de anéis espirocetálicos AB e CD (Figura 2.11). No espirocetal AB, a configuração do arranjo anomérico corresponde ao

³⁶ (a) Chaney, M.O.; Demarco, P.V.; Jones, N.D.; Occolowitz, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1932; (b) Westley, J.W.; Liu, C.-M.; Blount, J.F.; Sello, L.H.; Troupe, N.; Miller, P.A. *J. Antibiot.* **1983**, 36, 1275.

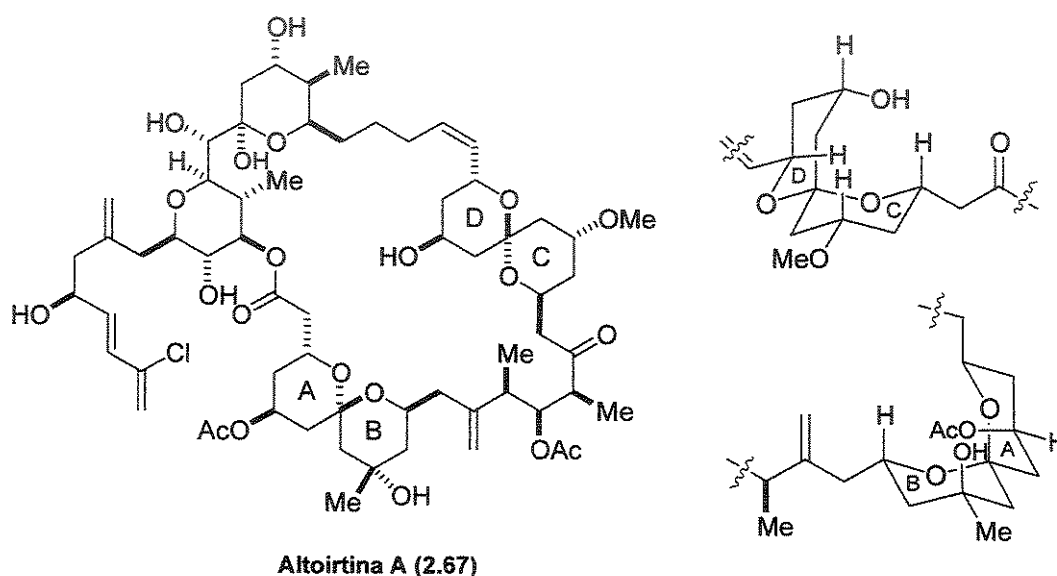
³⁷ (a) White, J.D.; Hanselmann, R.; Jackson, R.W.; Porter, W.J.; Ohba, Y.; Tiller, T.; Wang, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5217; (b) Thompson, R.Q.; Hoehn, M.M.; Higgins, C.E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1961**, 474.

³⁸ (a) Oikawa, M.; Ueno, T.; Oikawa, H.; Ichihara, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5048; (b) Kurono, M.; Shimomura, A. Isobe, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1773; (c) Cheng, X.-C.; Kihara, T.; Kusakabe, H.; Magae, J.; Kobayashi, Y.; Fang, R.-P.; Ni, Z.-F.; Shen, Y.-C.; Ko, K.; Yamaguchi, I.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1987**, 40, 907.

³⁹ (a) Kobayashi, M.; Aoki, S.; Sakai, H.; Kawasoe, K.; Kihara, N.; Sasaki, T.; Kitagawa, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2795; (b) Kobayashi, M.; Aoki, S.; Sakai, H.; Kihara, N.; Sasaki, T.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 989; (c) Evans, D.A.; Trotter, B.W.; Coleman, P.J.; Coté, B.; Dias, L.C.; Rajapakse, H.A.; Tyler, A.N. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8671.

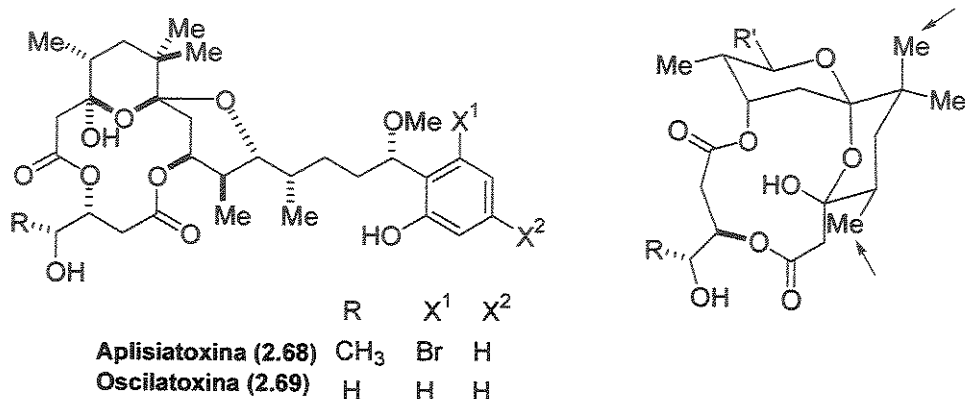
arranjo *bis*-axial favorecido termodinamicamente. Já a configuração no carbono anomérico em CD, corresponde ao arranjo axial-equatorial, estabilizado por outros fatores que sobrepoem a preferência termodinâmica pela conformação *bis*-axial. Um destes fatores é provavelmente a possibilidade de formar ligação de hidrogênio intramolecular, particularmente evidente em sistemas que possuem uma hidroxila e uma das ligações C-O do espiro em posições 1,3-diaxiais.⁴⁰ Além disto, as tensões impostas pela estrutura macrocíclica podem favorecer a configuração axial-equatorial observada.

Figura 2.11. Estrutura da altoirtina A (2.67)

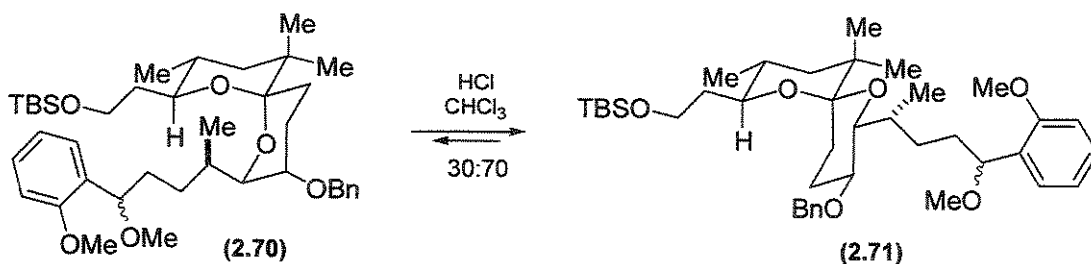


A influência estabilizante do efeito anomérico pode ser também sobreposta por efeitos de interação estérea. O espirocetal da aplisiatoxina-oscilatoxina apresenta-se em uma conformação na qual uma das ligações C-O espiro está orientada equatorialmente (**Figura 2.12**). A conformação na qual ambas as ligações C-O encontrariam-se em posições *bis*-axiais, resultaria em uma interação 1,3- fortemente desestabilizante entre os grupos metila indicados. Esta interação juntamente com as restrições impostas pela estrutura aparentemente sobrepõe o efeito anomérico.

⁴⁰ (a) Ireland, R.E.; Haebich, D.; Norbeck, D.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3271; (b) Walba, D.M.; Thurmes, W.N.; Haltiwanger, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1046; (c) Doherty, A.M.; Ley, S.V.; Lygo, B.; Williams, D.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1371; (d) Schreiber, S.L.; Sommer, T.J.; Satake, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 17.

Figura 2.12. Estruturas da aplisiatoxina (2.68) e oscilatoxina (2.69)

Em um experimento de equilibração dos espirocetais (2.70) e (2.71), Ireland⁴¹ observou que o espirocetal *bis*-diaxial (2.70) foi isomerizado para o composto (2.71) com um efeito anomérico a menos (**Esquema 2.16**), o que pode ser devido a presença de dois substituintes axiais em (2.70), além da interação entre o C-O no espirocetal e o grupo aquila secundário.

Esquema 2.16. Experimento de equilibração

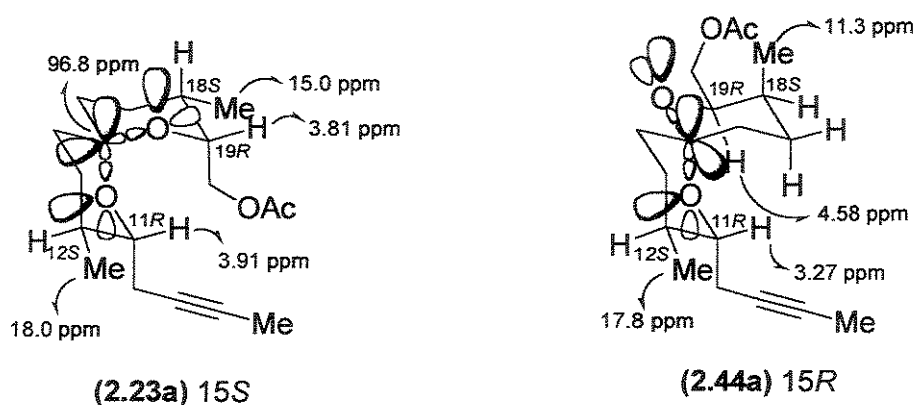
A maior parte dos trabalhos em síntese de espirocetais complexos procede assumindo-se que a configuração do carbono espiro do metabólito natural corresponde a forma termodinamicamente mais estável. Desta maneira, uma reação de espirociclicização de uma di-hidroxiketona promovida por ácido deveria resultar na formação da configuração correta no carbono espiro, já que os padrões de substituição frequentemente mimetizam os encontrados nos produtos naturais. Entretanto, existem vários exemplos para mostrar que os efeitos anoméricos e estéros podem competir favorecendo a formação preferencial de um ou outro isômero.

⁴¹ Ireland, R.E.; Thaisrivongs, S.; Dussalt, P.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5768.

Na síntese do fragmento 6,6-espirocetal da espirofungina A por Shimizu,¹⁷ por exemplo, foi obtida uma mistura de espirocetais isoméricos no carbono espiro em uma razão de 1.5:1. Os autores utilizaram uma aproximação termodinâmica similar a descrita por Rizzacasa (**Esquema 2.9** e **Figura 2.8** – pág. 102) e os resultados demonstram que a isomerização do espirocetal da espirofungina A (ou o contrário) pode ser possível em condições ácidas, devido a orientação axial do substituinte em C19, resultando em um espirocetal com uma interação anomérica a menos.⁴²

Dentre os dados de RMN-¹H apresentados (**Figura 2.8**), pode-se observar que o deslocamento químico de H19 (3.81 ppm) para o isômero principal (**2.23a**) encontra-se em uma região mais protegida que o mesmo hidrogênio (4.58 ppm) para o isômero secundário (**2.44a**) devido às posições *bis*-axiais dos oxigênios, enquanto o oposto ocorre para H11. Acreditamos que este efeito deva-se a forte interação eletrônica entre o par de elétrons não ligantes do oxigênio entre C15 e C19 em (**2.44a**) e o orbital σ^*_{C-O} paralelo, o que promove a desproteção de H19 (**Figura 2.13**). Como não existe reciprocidade do efeito, devido ao alinhamento não paralelo entre os orbitais em questão para o outro oxigênio (entre C15 e C11), apenas uma interação anomérica é possível e a proteção de H11 é bastante evidente quando comparado ao mesmo hidrogênio em (**2.23a**). Diferenças de deslocamentos químicos comparáveis são também observadas para as espirofunginas A e B (**Tabela 2.1** – hidrogênios destacados em verde – pág. 90).

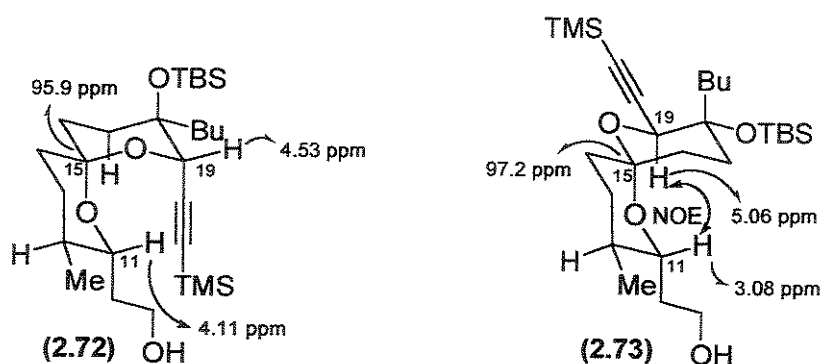
Figura 2.13. Interações anoméricas nos espirocetais



⁴² Deslongchamps, P.; Rowan, D.D.; Potheir, N.; Sauvé, G.; Sanders, J.K. *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 1105.

Um segundo exemplo citado por Rizzacasa foi encontrado na síntese do fragmento espirocetal da reveromicina A (2.4) por Theodorakis.⁴³ Uma mistura em proporção de 1.5:1 dos espirocetais (2.72) e (2.73) foi obtida após espirociclização induzida por ácido (Figura 2.14). Os efeitos de proteção e desproteção levando a variações nos deslocamentos químicos para H11 e H19 em cada isômero vão na mesma direção dos resultados anteriormente comentados. Em adição, os deslocamentos químicos observados para C15 no espectro de RMN-¹³C em cada isômero ((2.72): 95.9 ppm e (2.73): 97.2 ppm) são bastante similares àqueles encontrados para as espirofunginas (A: 95.2 ppm e B: 97.7 ppm – Tabela 2.1 – sinais destacados em amarelo – pág. 90). Também acreditamos que os efeitos de desproteção observados para C15 em (2.73) quando comparado a (2.72) e para a espirofungina B com relação a espirofungina A, sejam consistentes com as orientações axial-equatorial *versus* bis-axiais dos oxigênios anteriormente mencionadas. O duplo efeito anomérico observado para (2.72) e para a espirofungina A garante que C15 sofra um efeito de proteção com relação ao mesmo carbono em (2.73) e na espirofungina B, estruturas nas quais apenas uma interação anomérica é possível.

Figura 2.14. Síntese do fragmento espirocetal da reveromicina A por Theodorakis e colaboradores

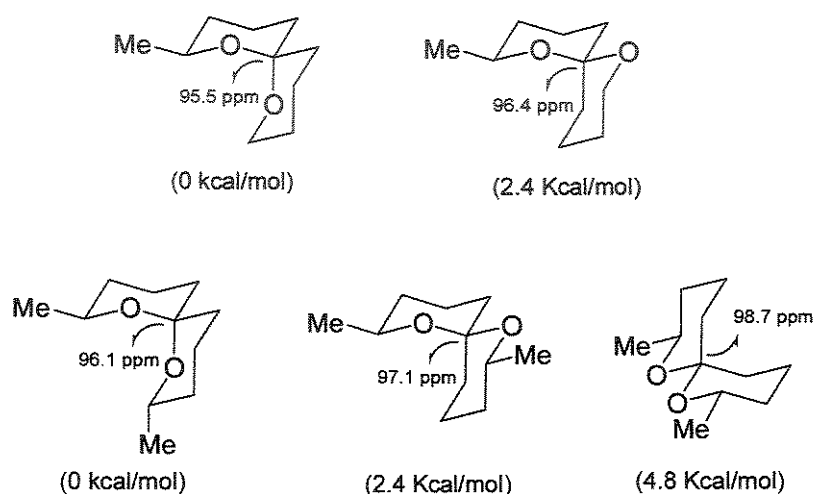


A origem do efeito anomérico e o seu papel na determinação da conformação de espirocetais simples e complexos, foi extensivamente estudada por Deslongchamps. Estes estudos baseiam-se na avaliação dos efeitos anoméricos e estéreo presentes em vários conformeros e na possibilidade de utilizar RMN-¹³C, fazendo-se a comparação dos valores de deslocamentos químicos de diferentes compostos, para determinar as propriedades

⁴³ Drouet, K.E.; Ling, T.; Tran, H.V.; Theodorakis, E.A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 207.

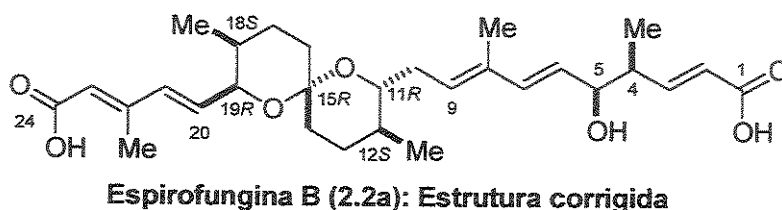
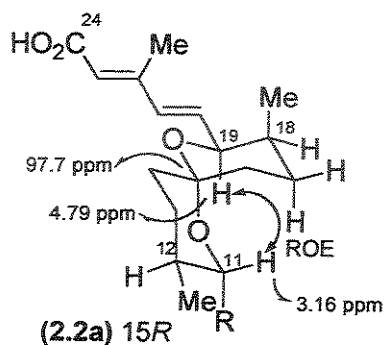
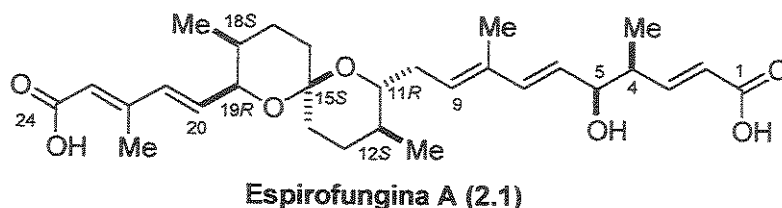
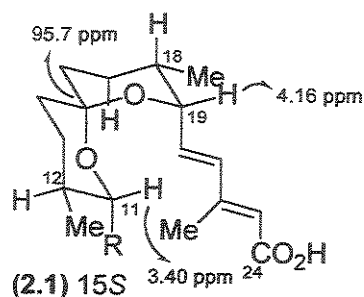
conformacionais. Estes estudos sugerem que é possível estabelecer a configuração no carbono C₀ do espirocetal a partir de derivatizações semiempíricas do valor de deslocamento químico no espectro de RMN-¹³C.⁴⁴ Comparativamente, é possível observar que os valores de deslocamento químico em sistemas como os representados na **Figura 2.15** mudam significativamente de um sistema estabilizado por duplo efeito anomérico quando comparado àquele no qual apenas uma estabilização anomérica é observada ou nenhuma.

Figura 2.15. Deslocamentos no espectro de RMN-¹³C e energias relativas para os espirocetais



Todos estes resultados sugerem fortemente que a estrutura da espirofungina B seja de fato a 15-*epi*-espirofungina A, na qual as configurações absolutas nos centros em C18 e C19 são idênticas àquelas da espirofungina A enquanto o centro em C15, é epimérico. A espirofungina B teria então a configuração apresentada em (2.2a) – (**Figura 2.16**), consistente com os dados de RMN apresentados e na qual a interação do tipo ROE apresentada entre H11 e H19 poderia ser da mesma forma observada.

⁴⁴ Pothier, N.; Goldstein, S.; Deslongchamps, P. *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 604.

Figura 2.16. Espirofunginas A (2.1) e B (2.2a): reatribuição da estereoquímica

Os resultados apresentados mostram que os fragmentos 6,6-espirocetal (2.23a) e (2.44a) obtidos na aproximação de Shimizu,¹⁷ tratam-se aparentemente dos espirocetais das espirofunginas A e B.

Com base em todas estas informações, duas hipóteses podem ser propostas para o equilíbrio apresentado entre os dois espirocetais: seria razoável pensar que biossinteticamente a espirofungina A poderia levar a formação de (2.2a) por isomerização do espirocetal devido ao posicionamento axial da cadeia lateral em C19 ou a espirofungina A (como produzida pelos microrganismos, ou porquê não a B?) pode ter levado a formação de (2.2a), durante o processo de isolamento.

2.2. Objetivos

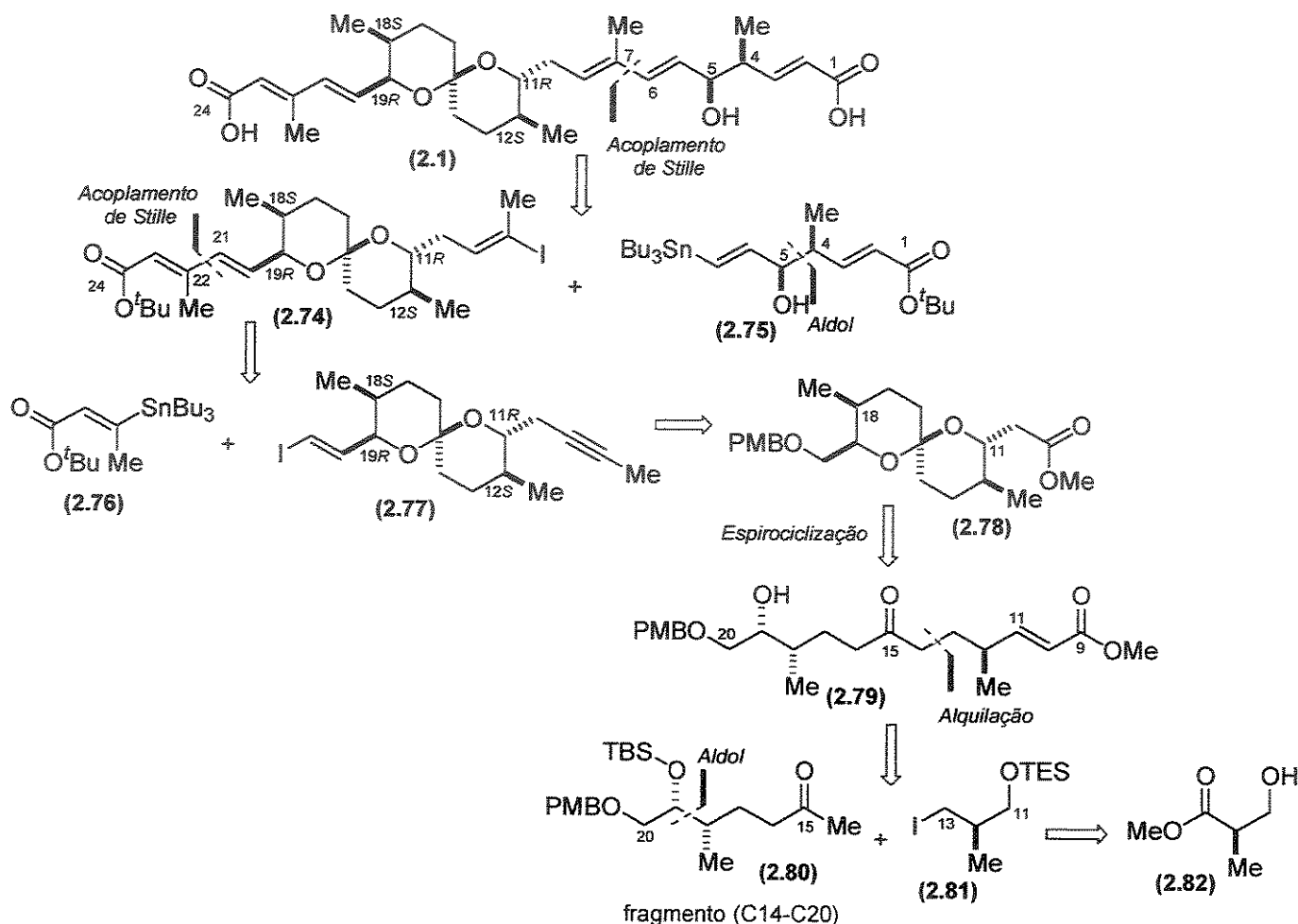
O objetivo deste trabalho consistiu em investigar uma rota curta e eficiente para a obtenção dos fragmentos 6,6-espirocetal das espirofunginas A e B, buscando viabilizar uma alternativa sintética que pudesse ser aplicada nas sínteses totais destas moléculas, permitindo a confirmação da estereoquímica relativa e absoluta e ainda a obtenção de análogos que eventualmente pudessem apresentar atividade farmacológica destacada. Todo o planejamento inicial para a construção dos centros estereogênicos, foi baseado nas estruturas inicialmente propostas para as espirofunginas por Fiedler e colaboradores.¹ A primeira proposta de aproximação, que envolveria a formação dos espirocetais em meio básico via reação de Michael intramolecular, foi modificada e os espirocetais foram construídos por espirociclicização de uma di-hidroxiketona catalisada por ácido.

2.3. Síntese dos Fragmentos 6,6-Espirocetal das Espirofunginas A e B

2.3.1. Primeiro Planejamento Retrossintético para Obtenção das Espirofunginas

A nossa proposta envolve uma rota bastante convergente. A análise retrossintética mostra que os fragmentos correspondentes às estananas vinílicas (**2.75**) e (**2.76**) podem ser conectadas aos espirocetais (**2.74**) e (**2.77**), respectivamente, por reações de acoplamento cruzado de Stille (**Esquema 2.17**). O espirocetal (**2.78**) poderia ser obtido a partir do δ -hidroxicetoéster α,β -insaturado (**2.79**) por uma reação de espirociclicização em meio básico na qual o hemiacetal intermediário, formado pelo ataque da hidroxila em C19 à carbonila em C15, poderia realizar reação de Michael intramolecular. Clivagem da ligação C13-C14 em (**2.79**) leva à metilcetona (**2.80**) – (fragmento C14-C20) e ao iodeto de alquila (**2.81**) – (fragmento C11-C13), os quais podem ser conectados por uma reação de alquilação da metalo-hidrazona derivada de (**2.80**). Os centros em C4 e C5 em (**2.75**) e C18 e C19 em (**2.80**) podem ser construídos por reação aldólica mediada por enolato de boro.

Esquema 2.17. Análise retrossintética



2.3.2. Resultados e Discussão: Rota 1

2.3.2.1. Aproximação para o Espirocetal da Espirofungina A

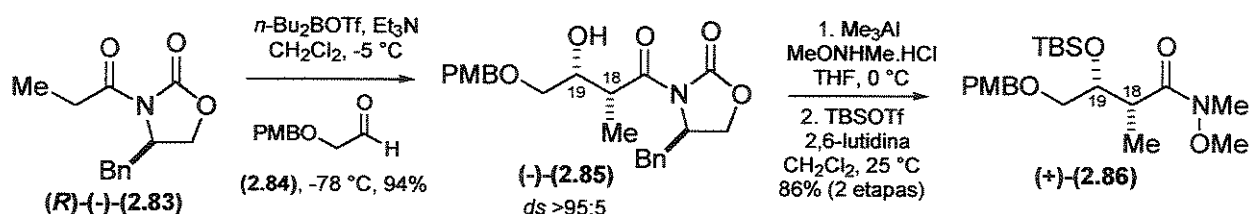
Segmento C14-C20. A nossa aproximação para a espirofungina A (2.1) iniciou-se com a reação aldólica entre o *p*-metoxibenziloxiacetaldeído (2.84)⁴⁵ e o enolato de boro derivado da *N*-propioniloxazolidinona (2.83)⁴⁶ – (Esquema 2.18) para fornecer o aduto aldólico

⁴⁵ O aldeído (2.84) foi preparado em duas etapas a partir do álcool alílico: 1. PMB-acetimidato, CSA, CH_2Cl_2 , 25 °C, 94%; 2. NaIO_4 , OsO_4 (cat.), $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, 25 °C, 69% (maiores detalhes na parte experimental).

⁴⁶ (a) Evans, D.A.; Bartoli, J.; Shih, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127; (b) Evans, D.A.; Taber, T.R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4675; (c) Evans, D.A.; Vogel, E.; Nelson, J.V.; Taber, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099.

(-)-(2.85) em 94% de rendimento e >95:5 de diastereosseletividade segundo análise dos espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C. A constante de acoplamento ³J_{H18-H19} 5.0 Hz (sinal de H18, quarteto de dubletos em 3.93 ppm), confirma a relação 1,2-*syn* entre a hidroxila em C19 e a metila em C18 no produto obtido. A etapa seguinte envolveu uma reação de transamidação na presença do cloridrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina e trimetilalumínio em THF⁴⁷ levando à correspondente amida de Weinreb intermediária. A amida formada apresentou o mesmo tempo de retenção por CCD que a oxazolidinona quiral também formada na reação e devido a dificuldades em recrystalizar o auxiliar quiral, o bruto reacional foi colocado para reagir com TBSOTf e 2,6-lutidina em CH₂Cl₂ a 25 °C promovendo a formação da amida de Weinreb sililada (+)-(2.86) em 86% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica *flash* correspondente às etapas de transamidação e proteção. O auxiliar quiral sililado pôde ser recuperado nesta etapa e desprotegido utilizando-se resina ácida Dowex em metanol para ser reutilizado.

Esquema 2.18. Obtenção da amida de Weinreb sililada (+)-(2.86)⁴⁸



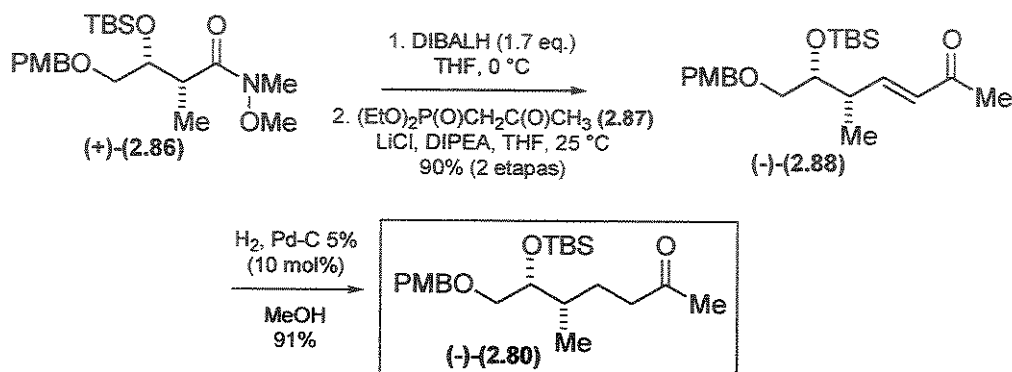
Redução da amida de Weinreb sililada (+)-(2.86) com DIBALH em THF a 0 °C forneceu o aldeído correspondente (**Esquema 2.19**), o qual foi imediatamente utilizado na reação de Horner-Wadsworth-Emmons com o cetofosfonato (2.87) na presença de LiCl e DIPEA⁴⁹ em acetonitrila conduzindo a metilcetona α,β -insaturada (-)-(2.88) em 90% de rendimento correspondente às etapas de redução e homologação. Hidrogenação catalítica da dupla ligação na presença de Pd-C 5%⁵⁰ forneceu a metilcetona saturada (-)-(2.80) em 91%.

⁴⁷ (a) Levin, J.I.; Turos, E.; Weinreb, S. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 989; (b) Sibi, M.P. *Organic Preparations and Procedures Int.* **1993**, 25, 15.

⁴⁸ A numeração adotada nos fragmentos está associada aos átomos correspondentes nas estruturas das espirofunginas (ref. 1).

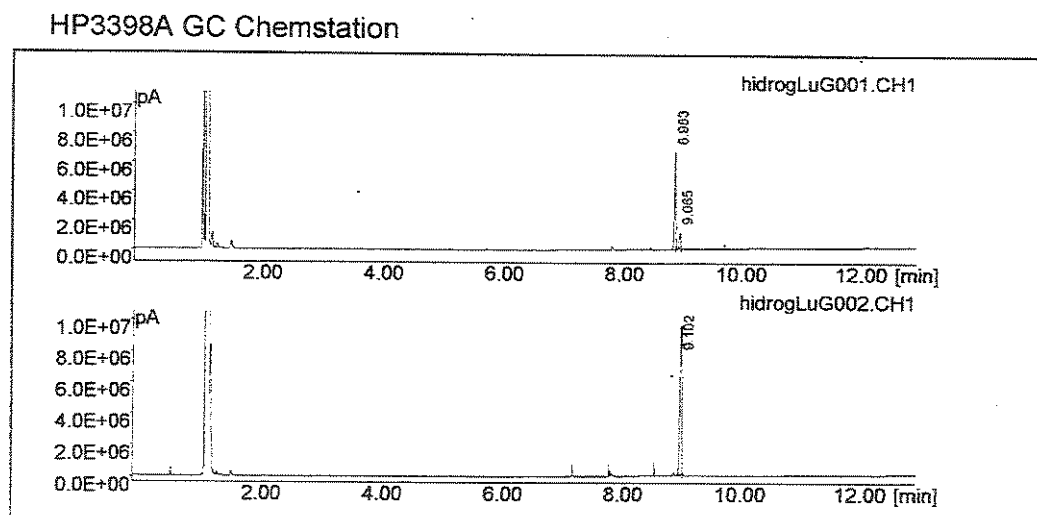
⁴⁹ Blanchette, M.A.; Choy, W.; Davis, J.T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183.

⁵⁰ Dias, L.C.; Campano, P.L. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 97.

Esquema 2.19. Obtenção da metilcetona (–)-(2.80)

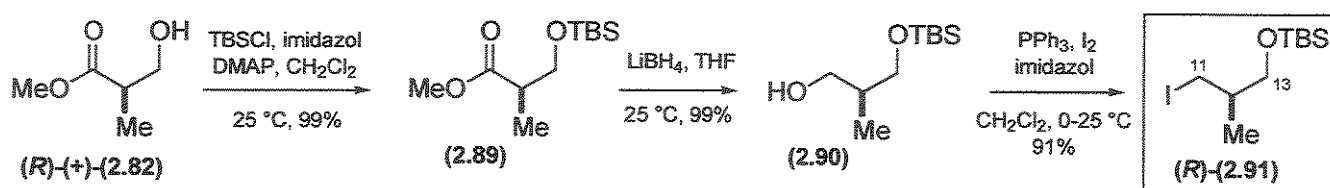
A reação de hidrogenação foi realizada na presença de 10 mol% (m/m) de Pd-C 5% em MeOH como solvente (hidrogênio em bexiga) e acompanhada por cromatografia gasosa (Figura 2.17), já que o material de partida e produto apresentavam o mesmo R_f por CCD, até não observarmos mais a presença de material de partida (cerca de 1 hora). Com estes cuidados não observamos a perda do grupo protetor *p*-metoxibenzila.

Figura 2.17. Cromatograma do acompanhamento da reação de hidrogenação catalítica após 45 minutos. O cromatograma superior indica o tempo de retenção (8.983 minutos) para a metilcetona saturada (–)-(2.80) nas condições de análise, enquanto o cromatograma inferior indica o tempo de retenção (9.102 minutos) para a metilcetona α,β -insaturada (–)-(2.88)



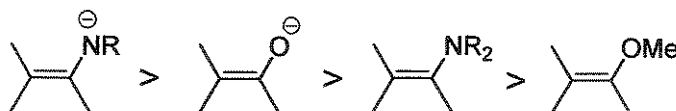
Segmento C11-C13. A síntese do segmento C11-C13 foi iniciada com a proteção do hidroxiéster comercial (*R*)-(+)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de metila (**2.82**) na presença de TBSCl, imidazol e quantidades catalíticas de DMAP em CH₂Cl₂ a 25 °C, para fornecer o éster (**2.89**) em 99% de rendimento (**Esquema 2.20**). Redução de (**2.89**) com LiBH₄ em THF levou ao álcool primário (**2.90**) – (99%), o qual foi tratado com PPh₃ e iodo na presença de imidazol em CH₂Cl₂ para conduzir ao iodeto (**2.91**) em 91% de rendimento.

Esquema 2.20. Obtenção do fragmento C11-C13



A etapa seguinte envolve um acoplamento entre uma *N,N*-dimetil-hidrazona⁵¹ obtida a partir da cetona (–)-(**2.80**) e o iodeto de alquila (**2.91**). As hidrazonas são equivalentes sintéticos de cetonas, com a grande vantagem de que quando metaladas, o carbono da metalo-hidrazona formada apresenta maior nucleofilicidade do que o de um enolato gerado a partir de uma metilcetona (**Figura 2.18**), o que torna aquela espécie mais reativa.

Figura 2.18. Ordem decrescente de nucleofilicidade para as espécies

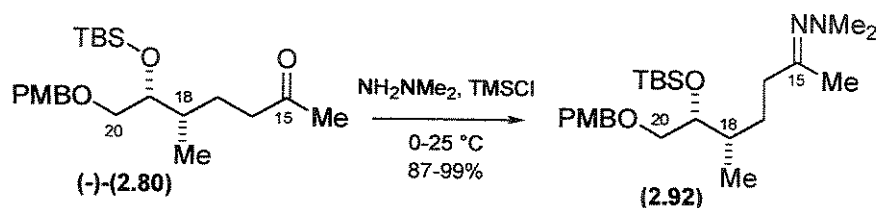


Outra vantagem destas espécies é que devido ao dipolo reduzido da ligação π C-N, reagentes básicos como reagentes de Grignard ou alquil-lítio promovem a retirada apenas do H α , sem adição a ligação π . No caso das cetonas, devido ao dipolo acentuado, é necessário o uso de bases não nucleofílicas.

⁵¹ (a) Avaro, M.; Levisall, J.; Rudler, H. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1969**, 9, 445; (b) Corey, E.J.; Enders, D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1, 11; (d) Corey, E.J.; Enders, D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1, 3.

A hidrazona desejada (**2.92**) pôde ser obtida em excelente rendimento utilizando-se *N,N*-dimetil-hidrazina como solvente e TMSCl como agente desidratante.⁵² A reação foi realizada adicionando-se TMSCl a cetona em *N,N*-dimetil-hidrazina a 0°C seguindo o procedimento utilizado por Panek na síntese total da rutamicina B e da oligomicina C.^{52a} A reação foi deixada sob agitação por 24 horas a 25 °C e acompanhamento por CCD mostrou consumo de todo o material de partida e formação de uma mancha com tempo de retenção mais polar correspondente a hidrazona (obtida em 87% de rendimento bruto), que foi utilizada na reação posterior sem purificação prévia. Posteriormente, a hidrazona passou a ser preparada de forma análoga a utilizada por Evans na síntese da citovaricina^{52c} e difere do procedimento anterior apenas na forma de realizar o tratamento da reação (detalhes na seção experimental), o que permitiu obter a hidrazona (**2.92**) – (rendimento bruto) em 99%.

Esquema 2.21. Preparação da hidrazona (**2.92**)



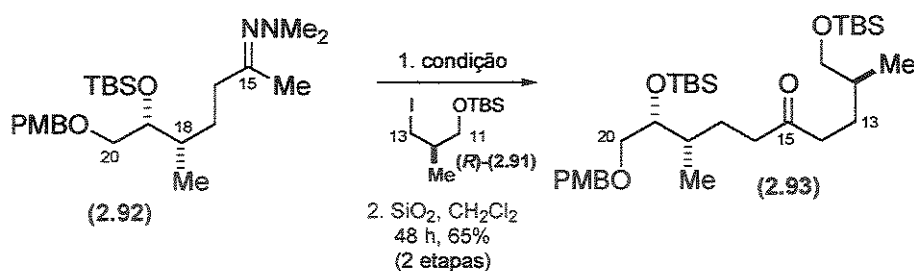
Com a hidrazona (**2.92**) em mãos, foram realizadas inúmeras tentativas de alquilação, utilizando-se inicialmente LDA para promover a formação da metalo-hidrazona (**Esquema 2.22**). Entretanto, apesar de algumas vezes a reação de alquilação levar a formação de produto, o rendimento era insatisfatório e a reprodutibilidade da reação baixa. Outras alternativas foram utilizadas como LHMDs e LDA na presença de DMPU, mas também não resultaram na formação da cetona (**2.93**) ou conduziram a esta em baixos rendimentos (5-10%). Este problema foi contornado promovendo-se a litiação da hidrazona diretamente com *n*-BuLi (1.1 equivalente) inicialmente a -78 °C, seguido de posterior aquecimento a 0 °C⁵³ e pôde-se observar a formação de uma solução castanha, conforme descrito na literatura para a formação de hidrazonas metaladas. Após um período de 3 horas de agitação, o iodeto de

⁵² (a) Panek, J.S.; Jain, N.F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2747; (b) Evans, D.A.; Bender, S.L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506; (c) Evans, D.A.; Kaldor, S.W.; Jones, T.K.; Clardy, J.; Stout, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7001.

⁵³ (a) Enders, D.; Dahmen, W.; Dederichs, E.; Weuster, P. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 1235; (b) Reddy, G.B.; Mitra, R.B. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1723.

alquila foi adicionado e a reação acompanhada por CCD. Seguindo este procedimento pôde-se obter a cetona (**2.93**) em 65% de rendimento (2 etapas), após agitação do bruto reacional em CH_2Cl_2 na presença de sílica-gel para regeneração da carbonila, sendo recuperado 20% de material de partida.

Esquema 2.22. Obtenção da cetona (**2.93**)



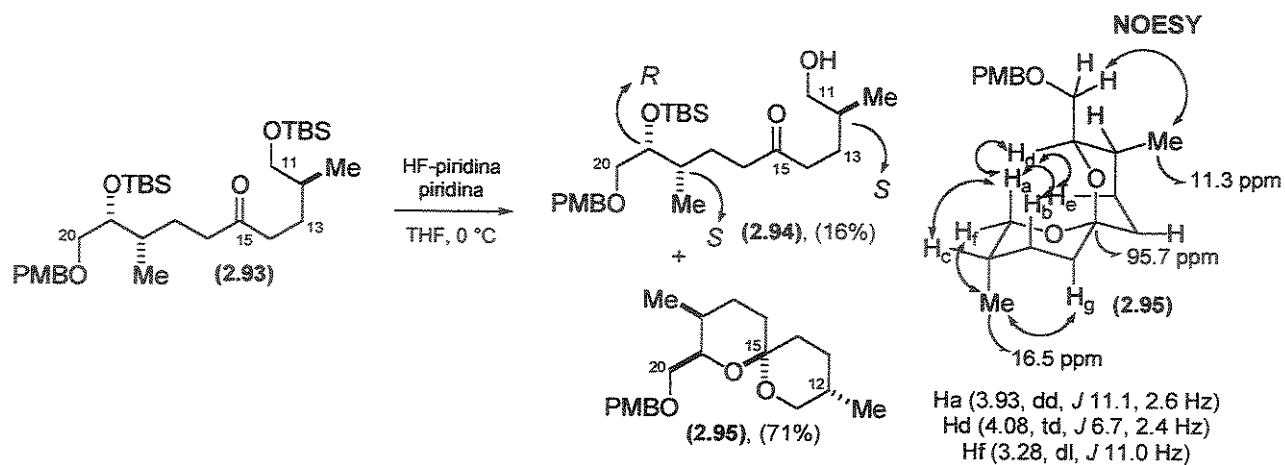
Condições:

- LDA, THF, 0 °C, iodeto (**2.91**) => produto em baixo rendimento (10%) + MP => reação não reprodutível
- LDA, DMPU/THF, iodeto (**2.91**) => não observamos produto
- LHMDS, THF, iodeto (**2.91**) => não observamos produto
- n*-BuLi, THF, -78 a 0 °C, iodeto (**2.91**) => produto (65%) + MP (20%)

A etapa seguinte envolveu a tentativa de desproteção seletiva do grupo –TBS primário na presença do grupo –TBS secundário em (**2.93**) utilizando-se solução de HF-piridina e piridina em THF (**Esquema 2.23**). A reação foi montada e acompanhada a 0 °C. Durante o período de reação, foi possível observar por CCD que o material de partida estava sendo consumido lentamente e levando a formação de uma nova mancha mais polar (R_f 0.42 placa corrida em acetato/hexano 20% por duas vezes) e que com o decorrer do tempo havia a formação de um outro substrato mais apolar (R_f 0.52 placa corrida em acetato/hexano 20%), cuja intensidade aumentava gradativamente. Os dois substratos formados durante a reação foram isolados, caracterizados e confirmamos por RMN- ^1H que o substrato mais polar correspondia ao álcool primário desejado (**2.94**), sendo isolado em 16% de rendimento e o material mais apolar correspondia ao espirocetal (**2.95**) formado pela reação de desproteção das duas hidroxilas, com posterior espirociclização em meio ácido, isolado em 71% de rendimento (**Esquema 2.23**). O espirocetal formado foi caracterizado por RMN- ^1H , RMN- ^{13}C e a estereoquímica relativa atribuída a partir da análise das constantes de acoplamento e interações de nOe observadas em um espectro do tipo NOESY. No espirocetal formado foi

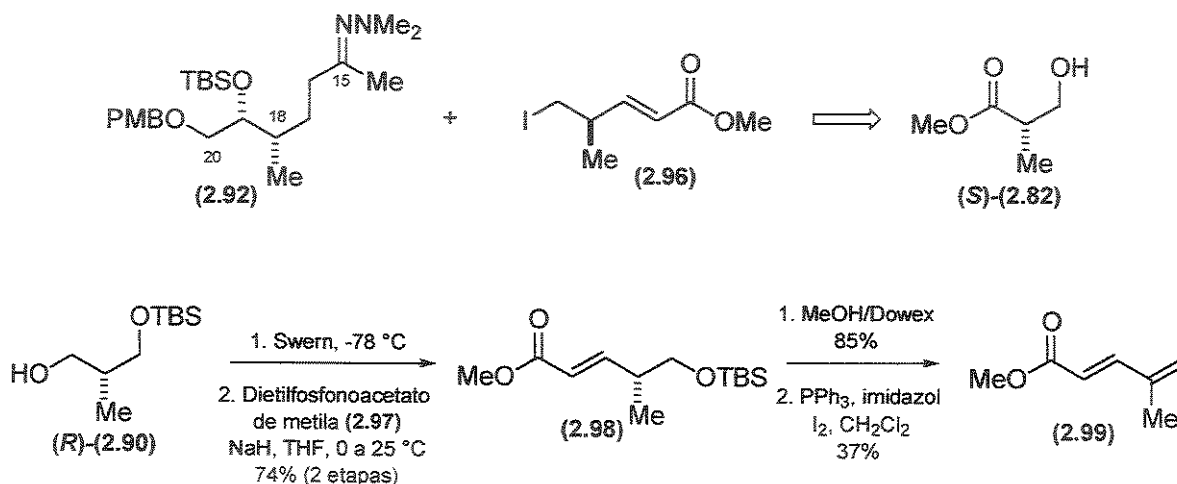
possível observar que os oxigênios encontram-se em posições *bis*-axiais permitindo que a molécula seja estabilizada por duplo efeito anomérico deixando as duas metilas em posições axiais enquanto o grupo $-\text{CH}_2\text{OPMB}$ assume a posição equatorial.

Esquema 2.23. Tentativa de desproteção seletiva



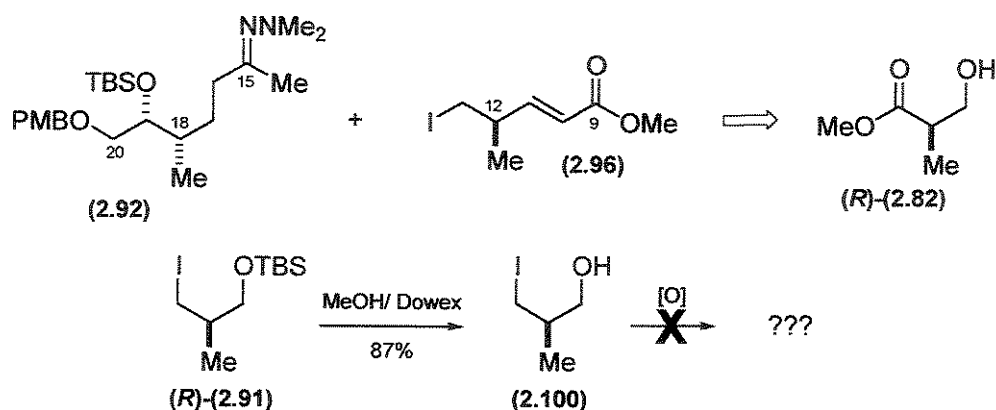
Devido a dificuldade encontrada na etapa de desproteção passamos a idealizar a possibilidade de desenvolver uma rota alternativa, mais convergente, fazendo-se o acoplamento entre a hidrazona (2.92) e um fragmento como o iodeto (2.96) – (Esquema 2.24), com a porção éster α,β -insaturado já instalada, o que evitaria a etapa de desproteção seletiva e consequentemente, a formação do espirocetal (2.95). Dentre as alternativas para obtenção de (2.96), testamos a rota apresentada no Esquema 2.24. Nesta rota, após proteção e redução do hidroxíéster (S)-(2.82) – sequência mostrada no Esquema 2.20 para (R)-(2.82) – (pág. 88), promovemos a oxidação do álcool resultante (R)-(2.90) e o aldeído formado foi submetido a uma reação Horner-Wadsworth-Emmons, resultando na formação do éster α,β -insaturado (2.98) em 74% de rendimento correspondente às duas etapas. Reação de desproteção da hidroxila primária utilizando resina DOWEX em metanol forneceu o hidroxíéster α,β -insaturado, o qual na tentativa de conversão ao correspondente iodeto de alquila utilizando I_2 , PPh_3 e imidazol em CH_2Cl_2 , infelizmente conduziu apenas ao éster $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado (2.99) em 37% de rendimento.

Esquema 2.24. Proposta de rota alternativa



Uma outra aproximação envolveu a desproteção do iodeto de alquila (R)-(2.91), com resina DOWEX em metanol, fornecendo o álcool (2.100) – (Esquema 2.25), seguida por posterior tentativa de oxidação utilizando as condições de Swern, Dess-Martin ou TPAP.⁵⁴ Apesar do consumo parcial do material de partida não isolamos nenhuma fração correspondente ao aldeído esperado.

Esquema 2.25. Proposta de rota alternativa

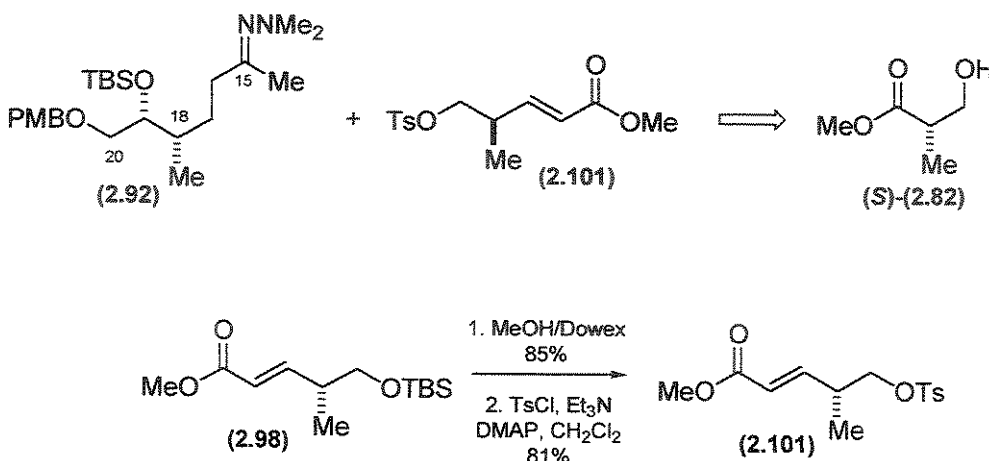


[O] = Swern, Dess-Martin ou TPAP

⁵⁴ (a) Mancuso, A.J., Huang, S.L., Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480; (b) Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277; (c) Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155; (d) Ireland, R.E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899; (e) Ley, S.V.; Norman, J.; Griffith, W.P.; Marsden, S.P. *Synthesis* **1994**, 639; (f) Bloch, R.; Brillet, C. *Synlett* **1991**, 829.

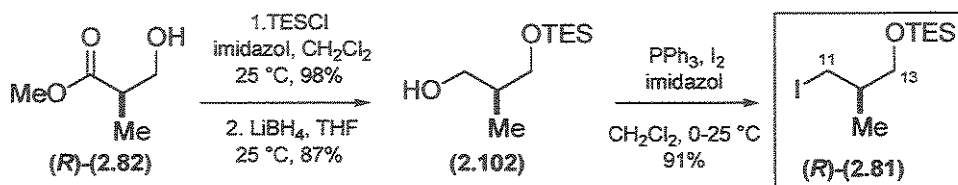
Outra alternativa envolveu a preparação do substrato contendo o grupo tosila no lugar do iodo em C13. O tosionato (**2.101**) pôde ser facilmente obtido utilizando-se TsCl, Et₃N e DMAP em CH₂Cl₂ a 25 °C, sem observarmos a formação do produto de eliminação (**2.99**) – (Esquema 2.26).

Esquema 2.26. Proposta de rota alternativa

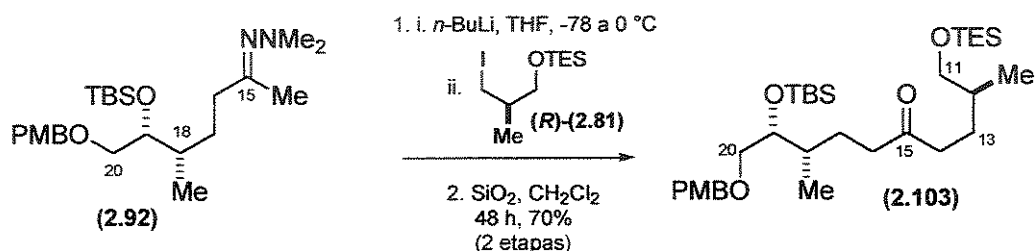


Na reação de alquilação com a hidrazona (**2.92**), no entanto, não foi observada a formação de produto, sendo recuperado apenas material de partida. O tosionato pode possivelmente ter sofrido reação de eliminação de maneira similar ao iodeto, conduzindo a formação do éster $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado (**2.99**).

Devido aos problemas encontrados com a reação de desproteção da hidroxila primária e com as tentativas de obtenção do material mais avançado, optamos por fazer uma mudança no grupo de proteção do iodeto de alquila utilizado, colocando o grupo de proteção trietilsilil, cerca de 10² mais lábil que o grupo –TBS em meio ácido e testar uma condição de desproteção que pudesse evitar a ciclização, já que pôde-se isolar também o material proveniente apenas da desproteção da hidroxila primária (**2.94**) – (Esquema 2.23, pág. 91) nas tentativas de desproteção com HF-piridina. Desta forma, preparamos o iodeto de alquila (**2.81**) seguindo a mesma sequência anteriormente descrita e utilizando –TES (trietilsilil) como grupo de proteção do oxigênio em C13 (Esquema 2.27).

Esquema 2.27. Obtenção do iodeto de alquila (**2.81**)

Posteriormente, a reação de alquilação da hidrazona litiada foi realizada nas condições anteriormente estabelecidas levando a formação da cetona (**2.103**) em 70% de rendimento (**Esquema 2.28**).

Esquema 2.28. Reação de alquilação

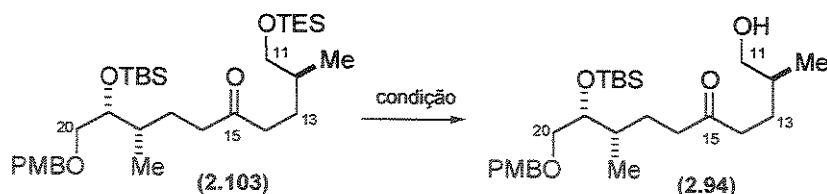
A etapa seguinte refere-se então a desproteção do grupo –TES em (**2.103**) na presença da hidroxila secundária protegida com –TBS (**Esquema 2.29**). Na época, havia sido relatado por Prunet e colaboradores⁵⁵ uma metodologia de desproteção seletiva do grupo –TES (mesmo secundário) na presença de um grupo –TBS (primário, que fosse) utilizando 10% em massa de Pd-C em MeOH ou EtOH 95%. Para nós, pareceu uma excelente opção para promover a desproteção seletiva no substrato (**2.103**).

A reação foi montada nas condições relatadas (**Esquema 2.29**), entretanto, mesmo após decorridas 24 horas, não observamos a formação do álcool desejado e recuperamos apenas material de partida. A reação foi testada utilizando-se Pd-C 5% e Pd-C 10%, sob condição de hidrogenólise e ainda submetida a um leve aquecimento (40 °C) e sob todas estas condições apenas material de partida foi recuperado. Promovemos também um teste utilizando PdCl₂ seguindo a informação dos autores do trabalho de que em uma tentativa de

⁵⁵ Rotulo-Sims, D.; Prunet, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4701.

elucidar o mecanismo eles submetem um material protegido a uma reação em MeOH na presença de PdCl₂, observando a desproteção completa da hidroxila protegida com –TES no substrato em apenas 5 minutos. Nestas condições, mesmo após 5 horas de reação observamos apenas material de partida. Em uma tentativa de promover um leve aquecimento da reação (40 °C), observamos a formação do espirocetal (2.95).

Esquema 2.29. Tentativas de desproteção seletiva de (2.103)



Condições

- Pd-C, mesmo após 24 horas de reação => apenas material de partida
- PdCl₂ (25 °C) => material de partida
- PdCl₂ (40 °C) => espirocetal (2.95)
- MeOH/Dowex => espirocetal (2.95) + álcool (2.94)
- PPTS/MeOH => espirocetal (2.95) + álcool (2.94)
- HF-pir, pir, THF, 0 °C (aumentando a [] de piridina) => álcool (2.94) em proporção significativamente maior que (2.95) por CCD, mas término da reação adicionando-se NaHCO₃ aq. saturado levou a um aumento da proporção da intensidade da mancha correspondente a (2.95)
- HF-pir, pir, THF, 0 °C, mas término da reação adicionando-se NaHCO₃ em pó => formação predominante de (2.94)

Posteriormente, em 2003 foi publicado uma comunicação na revista *Tetrahedron Letters*, na qual os autores fazem um estudo comparando a influência da origem do catalisador de Pd-C na reação de desproteção seletiva.⁵⁶ Eles verificaram que alguns catalisadores como o da Aldrich, o qual nós utilizamos, não promoviam a desproteção nas condições relatadas por Prunet devido a baixa acidez observada para o reagente. Já catalisadores da marca Acros ou Merck, promoviam a desproteção sem necessidade de atmosfera de H₂.

Foi realizada uma tentativa de desproteção utilizando resina DOWEX em MeOH, mas apesar de observarmos a formação do álcool desejado (2.94) após algum tempo de reação observávamos a formação do espirocetal (2.95). Mesmo utilizando o sal de *p*-toluenossulfonato de piridínio, menos ácido, observamos a desproteção acompanhada de

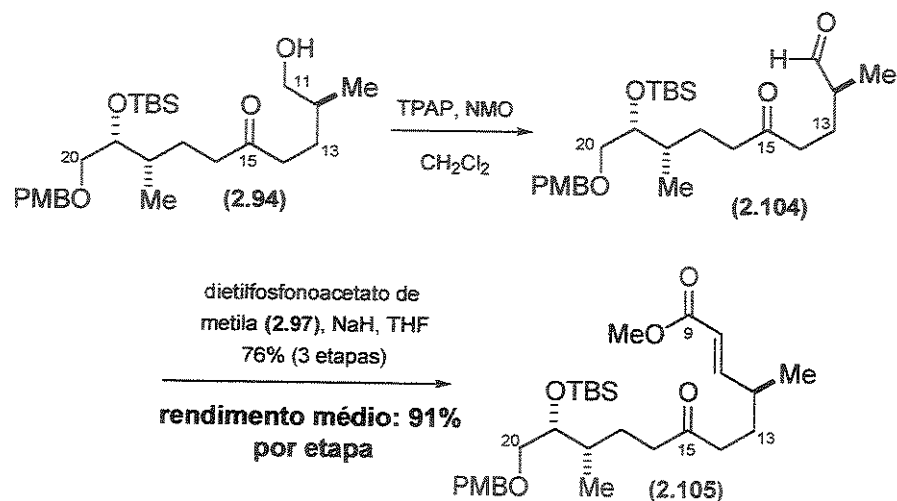
⁵⁶ (a) Sajiki, H.; Ikawa, T.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7407; (b) Ikawa, T.; Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6901.

formação do espirocetal (**2.95**). Uma outra alternativa testada foi a reação de desproteção oxidativa,⁵⁷ utilizando as condições de Swern, que promoveria a desproteção da hidroxila seguida por oxidação resultando no aldeído. Mesmo nesta condição não obtivemos sucesso.

Resolvemos testar novamente a opção de desproteção utilizando HF-piridina a 0 °C na presença do grupo –TES, mas utilizando uma proporção maior de piridina com relação a que estava sendo utilizada inicialmente nas tentativas de desproteção do grupo –TBS primário em (**2.93**) (HF-pir:pir:THF 1:2:5 (inicial) para 1:4:5). Com esta modificação, observamos a formação aparente (por CCD) do álcool desejado em proporção significativamente maior que o espirocetal (**2.95**) em um tempo de reação muito menor, o que nos deixou extremamente animados! Entretanto, após tratamento da reação com solução aquosa de NaHCO₃ observamos a formação de uma razoável quantidade de (**2.95**). Realizamos uma outra tentativa modificando o procedimento para finalizar a reação: primeiramente a reação foi diluída com THF e em seguida adicionamos NaHCO₃ em pó para neutralizar o ácido. Desta maneira conseguimos finalmente isolar o álcool desejado (**2.94**) sem posterior formação de (**2.95**) – (Esquema 2.29).

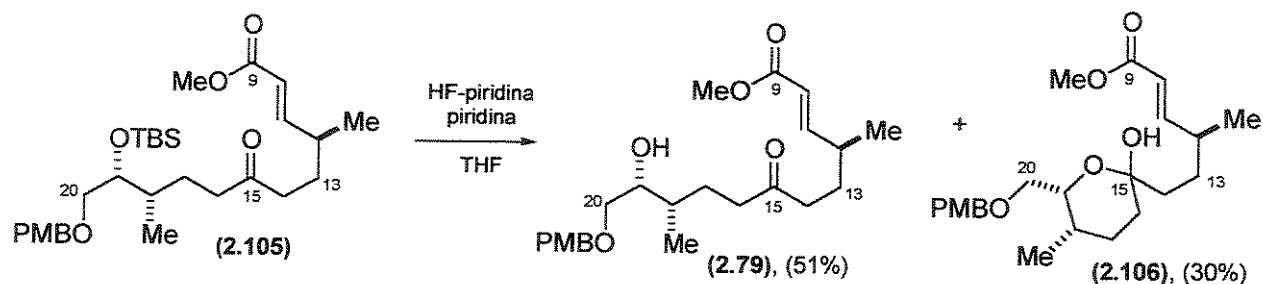
O álcool (**2.94**) isolado na reação de desproteção foi imediatamente submetido à condição de oxidação utilizando-se TPAP/NMO em CH₂Cl₂ (Esquema 2.30), levando a formação do aldeído (**2.104**), o qual foi utilizado na reação de Horner-Wadsworth-Emmons para obtenção do éster α,β -insaturado (**2.105**) em um rendimento de 76% após purificação por coluna cromatográfica correspondente às três etapas: desproteção, oxidação e homologação, o que corresponde a um rendimento médio de 91% por etapa, sugerindo que a etapa de desproteção seletiva tenha ocorrido em rendimento elevado.

⁵⁷ Nelson, T.D.; Crouch, R.D. *Synthesis* **1996**, 1031.

Esquema 2.30. Obtenção do éster α,β -insaturado (2.105)

Esta sequência de reações foi iniciada com 51 mg de (2.94) – (0.088 mmol) pois grande parte do material obtido na reação de alquilação havia sido utilizado nas tentativas de desproteção realizadas. Pela sequência de reações apresentadas nós obtivemos 35 mg (0.067 mmol) do éster α,β -insaturado (2.105).

Dando continuidade a rota proposta, a próxima etapa envolveu a desproteção da hidroxila secundária em (2.105). O substrato foi tratado com HF-piridina em THF a 25 °C e obtivemos o álcool secundário desprotegido (2.79) em apenas 51% de rendimento (**Esquema 2.31**), juntamente com um material mais apolar, o qual acreditamos ser o lactol (2.106) proveniente da ciclização da hidroxila desprotegida na carbonila ativada pelo meio ácido.

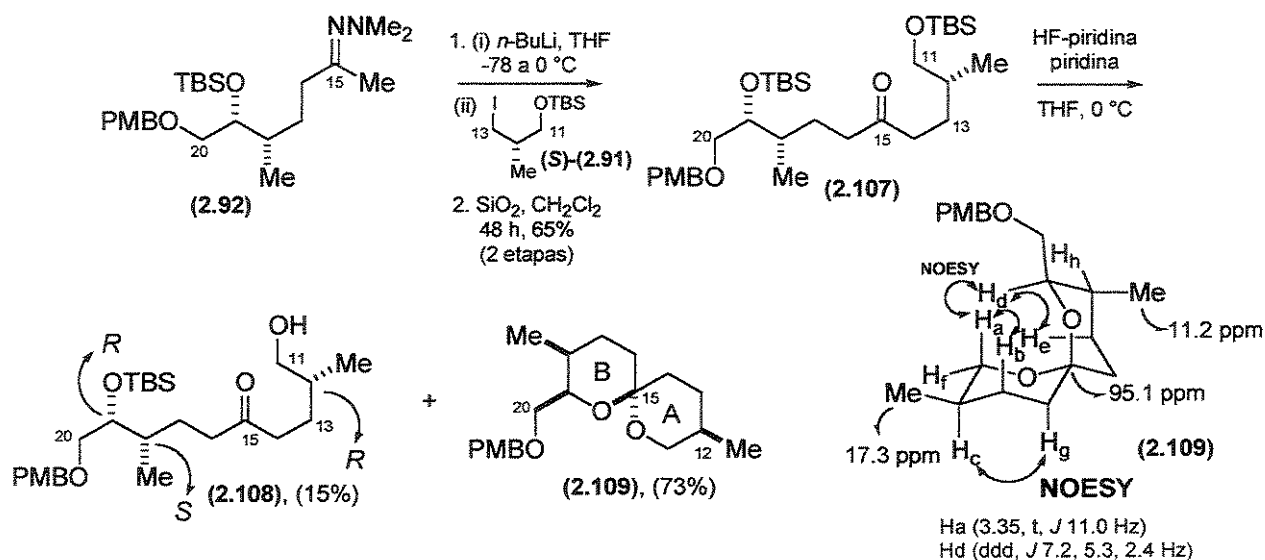
Esquema 2.31. Tentativa de espirociclização

O álcool (2.79) juntamente com o composto que acreditávamos ser o lactol (2.106), foi submetido a uma tentativa de espirociclicização na presença de quantidade catalítica de MeONa em CH₂Cl₂/MeOH (9:1)⁵⁸ mas o único material isolado correspondeu ao composto (2.106), sem posterior ataque à posição β- do éster insaturado (C11).

2.3.2.2. Aproximação para o Espirocetal da Espirofungina B

Paralelamente aos estudos visando a síntese do espirocetal da espirofungina A, realizamos o acoplamento entre a hidrazona (2.92) e o iodeto de alquila (S)-(2.91) derivado do éster quiral (S)-(2.82), com a intenção de obtermos o espirocetal da espirofungina B. As condições utilizadas foram as mesmas já descritas anteriormente (esta reação foi realizada antes de nos depararmos com os problemas encontrados com a desproteção da hidroxila primária frente a secundária utilizando como grupos protetores somente o -TBS). A cetona (2.107) resultante da reação de alquilação da hidrazona foi então submetida a desproteção com HF-piridina e piridina em THF e foram isolados o álcool desprotegido (2.108) e o espirocetal (2.109) – (Esquema 2.32).

Esquema 2.32. Aproximação para a espirofungina B

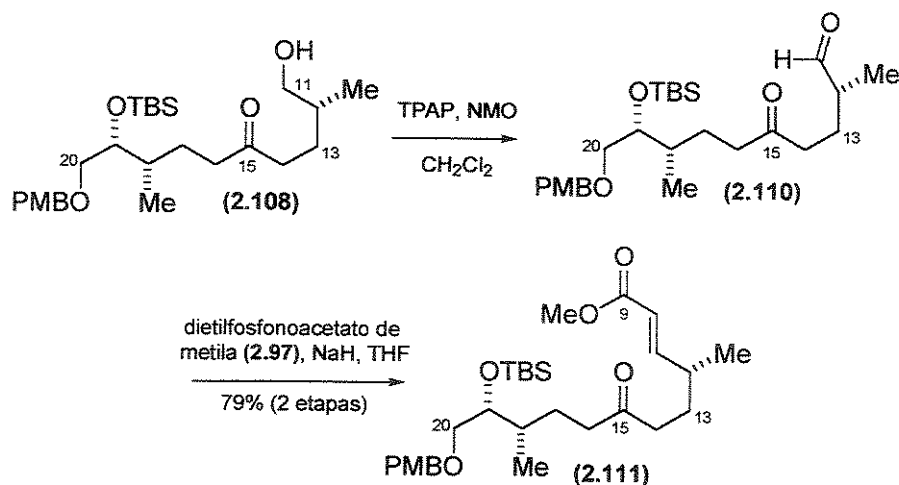


⁵⁸ Para exemplos de reações de espirociclicização em meio básico ver: (a) Negri, D.P.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1063; (b) Yadav, J.S.; Muralidhar, B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2867.

O espirocetal (2.109) foi caracterizado por RMN- ^1H , RMN- ^{13}C e a estereoquímica relativa atribuída a partir da análise das constantes de acoplamento e interações do tipo nOe observadas em um espectro do tipo NOESY. No espirocetal formado podemos observar que os dois oxigênios encontram-se em posições axiais permitindo que a molécula seja estabilizada por um duplo efeito anomérico deixando a metila do anel A em posição equatorial enquanto no anel B a metila ocupa uma posição axial e o grupo $-\text{CH}_2\text{OPMB}$ ocupa uma posição equatorial.

O álcool (2.108) foi isolado em pequenas quantidades, mas mesmo assim foi submetido a reação de oxidação utilizando TPAP/NMO em CH_2Cl_2 fornecendo o aldeído (2.110) – (Esquema 2.33) e posterior reação de Horner-Wadsworth-Emmons conduziu ao éster α,β -insaturado (2.111) em 79% de rendimento referente às duas etapas.

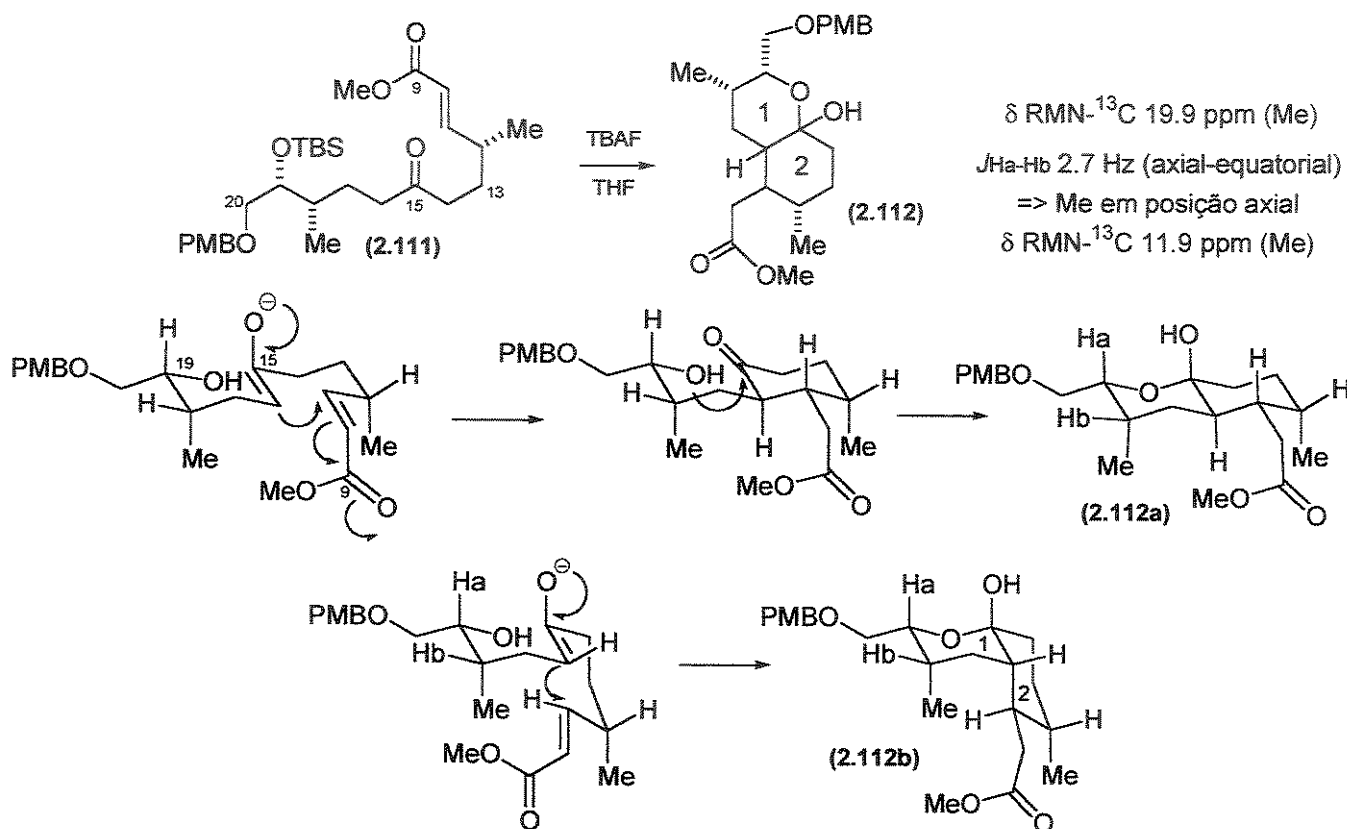
Esquema 2.33. Obtenção do éster α,β -insaturado (2.111)



Com o éster (2.111) em mãos tentamos promover uma reação de espirociclicização em apenas uma etapa utilizando fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF). Nesta condição esperávamos promover a desproteção da hidroxila secundária seguida por ataque nucleofílico do alcóxido resultante na carbonila em C15 e posterior reação de Michael intramolecular em uma única etapa. A reação foi realizada adicionando-se 2 equivalentes de TBAF em THF e após 18 horas de reação observamos total consumo do material de partida. O produto formado na reação foi isolado e por uma análise conjunta dos espectros de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , DEPT e NOESY, concluímos que não se tratava do espirocetal desejado. Acreditamos

que o material isolado possa ser o lactol (2.112) representado no **Esquema 2.34** formado pela desproteção e concomitante abstração de um dos hidrogênios α -carbonila devido talvez a presença de base no TBAF, levando a formação de um enolato o qual poderia atacar a dupla ligação no éster α,β -insaturado. A carbonila regenerada poderia ser então atacada pelo álcool resultante da desproteção da hidroxila secundária em C19.

Esquema 2.35. Tentativa de espirociclicização com TBAF



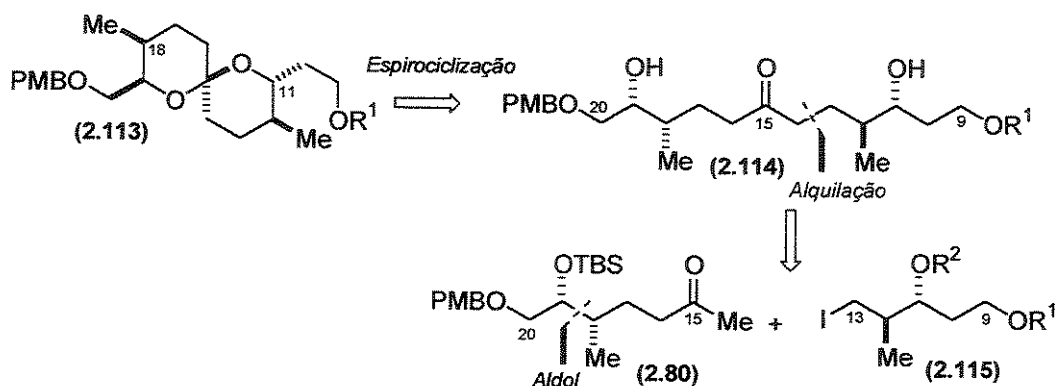
Não chegamos a uma conclusão a respeito da estereoquímica relativa para o produto (2.112). Achávamos que poderíamos ter uma estrutura concordante com a representada por (2.112a) na qual os dois anéis teriam fusão *trans*. Entretanto, algumas interações no espectro do tipo NOESY não são coerentes com esta proposta. A partir dos valores de constante de acoplamento extraídas do espectro de RMN- ^1H foi possível concluir que a metila no anel 1 em (2.112) apresenta-se em posição axial ($J_{\text{Ha-Hb}}$ 2.7 Hz) assim como pelo espectro de RMN- ^{13}C , no qual ela apresenta-se em uma região mais protegida (δ 11.9 ppm), característica de

metila em posição axial. Já o deslocamento químico para a outra metila em 19.9 ppm aparentemente indica que ela encontra-se em posição equatorial. A partir dos dados observados, a proposta mais coerente seria a do produto (2.112b) com fusão de anéis *cis*.

2.3.3. Segundo Planejamento Retrossintético para Obtenção das Espirofunginas

Os resultados obtidos anteriormente mostraram que aparentemente existem restrições de ordem conformacional que dificultaram um arranjo adequado para que a reação de espirociclicização em meio básico ocorra. Além disto, as espirociclicizações de substratos equivalentes de di-hidroxicetonas como (2.94) e (2.108) – (Esquemas 2.23 e 2.32, respectivamente) mediadas por ácido ocorreram com uma grande facilidade. Estas situações nos levaram a optar pelo desenvolvimento de uma rota alternativa na qual poderíamos fazer o acoplamento entre a hidrazona derivada de (2.80) e um iodeto equivalente a (2.115) contendo o centro em C11 já instalado (Esquema 2.43). Desta maneira, o espirocetal (2.113) poderia ser obtido a partir de uma reação de espirociclicização em meio ácido da di-hidroxicetona (2.114) obtida por uma reação de alquilação que conectaria os fragmentos (2.80) e (2.115).

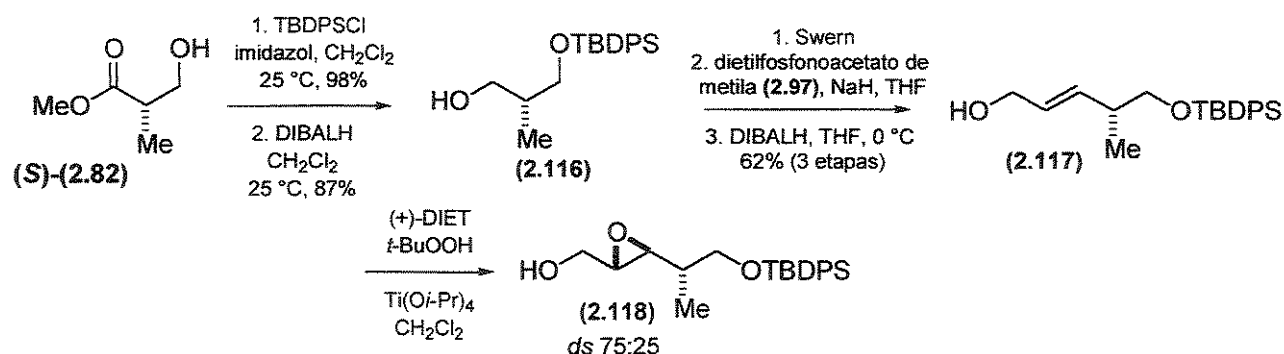
Esquema 2.34. Nova aproximação para o fragmento espirocetal



2.3.4. Resultados e Discussão: Rota 2

Com base nesta nova alternativa iniciamos algumas aproximações com o objetivo de obtermos o iodeto de alquila equivalente a (2.115). Uma delas envolveu a utilização do éster quiral (S)-(2.82) no qual a hidroxila primária foi protegida utilizando-se TBDPSCI e o éster protegido resultante foi reduzido para o álcool (2.116) na presença de DIBALH (Esquema 2.35). O álcool (2.116) foi oxidado nas condições de Swern levando ao aldeído intermediário que foi submetido às condições de reação de Horner-Wadsworth-Emmons conduzindo ao éster α,β -insaturado no qual nova redução da porção éster resultou na formação do álcool alílico (2.117). A próxima reação utilizada envolve uma reação de epoxidação diastereosseletiva nas condições descritas por Sharpless⁵⁹ utilizando o (+)-DIET, hidroperóxido de *t*-butila e $\text{Ti}(\text{i-OPr})_4$. Esta reação conduziu ao epóxido (2.118) em 88% de rendimento, entretanto, uma análise do espectro de RMN-¹H do bruto reacional indicou a presença de dois isômeros em uma razão de 75:25.

Esquema 2.35. Preparação do epóxido (2.118)



Estes resultados somam-se a alguns resultados obtidos anteriormente no grupo,⁶⁰ dentre os quais foram observadas baixas seletividades em reações de epoxidação de Sharpless utilizando álcoois alílicos quirais derivados do propanoato (2.82). Em uma tentativa de obtenção de um epóxido muito similar por Ireland (grupo protetor -OBn) na síntese da

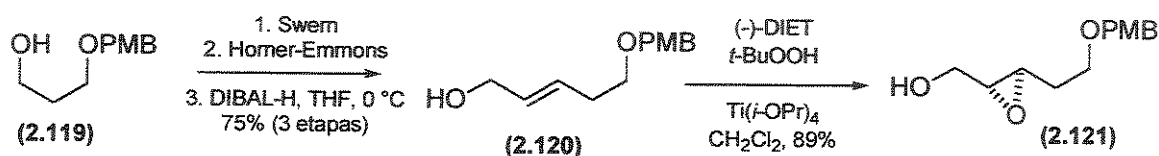
⁵⁹ (a) Hill, J.G.; Sharpless, K.B.; Exon, C.M.; Regenye, R. *Org. Synth.* **1985**, 63, 66; (b) Gao, Y.; Hanson, R.M.; Klunder, J.M.; Ko, S.Y.; Masamune, H.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765.

⁶⁰ Sousa, M.A. "Estudos Visando a Síntese Total do (-)-Dolabriferol. Síntese Total do (-)-Pironetin"; Tese de Doutorado; Instituto de Química – UNICAMP; Dezembro de 2002.

aplisiatoxina,⁶¹ os autores também relataram seletividades não satisfatórias mas não como um resultado de uma baixa seletividade da epoxidação e sim devido a epimerização do centro α -carbonila do aldeído utilizado na reação de Horner-Wadsworth-Emmons.

Uma segunda rota foi testada utilizando-se o álcool protegido com –PMB (2.119) derivado do 1,3-propanodiol. O álcool passou pela seqüência de reações oxidação, posterior reação de Horner-Wadsworth-Emmons e redução com DIBALH conduzindo ao álcool alílico (2.120) desejado para a reação de epoxidação (Esquema 2.36). Epoxidação nas condições de Sharpless, utilizando agora o (–)-DIET, forneceu o epóxido (2.121) em 89% de rendimento.

Esquema 2.36. Preparação do epóxido (2.121)



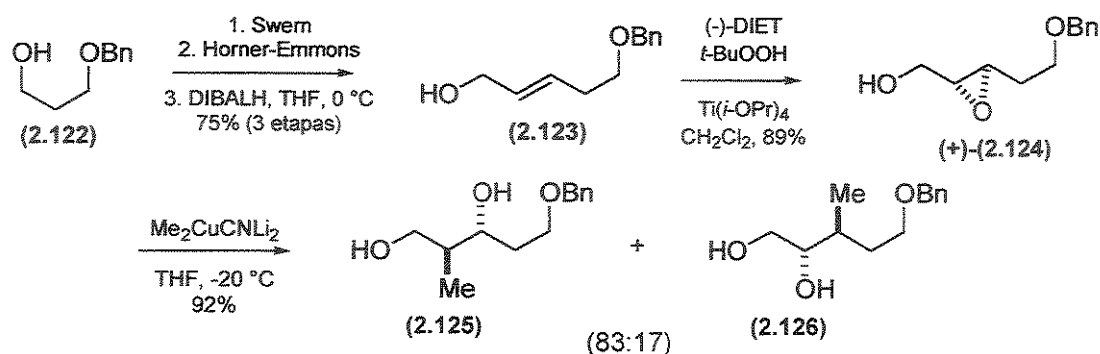
Esta segunda alternativa nos pareceu mais interessante que a anterior, que além de ter apresentado uma baixa seletividade na reação de Horner-Emmons, perceptível após a reação de Sharpless ainda envolveria as etapas de abertura redutiva do epóxido com o hidreto apropriado, proteção das hidroxilas resultantes e desproteção seletiva da hidroxila em C13 antes de chegarmos no iodeto desejado, além do uso de um substrato quiral como material de partida. Já na segunda opção, o centro da metila seria gerado por uma abertura *trans* seletiva do epóxido auxiliada pela hidroxila primária livre utilizando um cuprato. Entretanto, o uso do protetor –PMB não é adequado pois posteriormente não seria possível fazer a desproteção seletiva no intermediário (2.113) – (Esquema 2.34, pág. 134), no qual teríamos duas hidroxilas primárias protegidas com o grupo *p*-metoxibenzil (–PMB).

Preparamos então o álcool (2.122) protegido com o grupo benzil a partir do 1,3-propanodiol (Esquema 2.37). Este álcool passou pela mesma seqüência de reações: oxidação, Horner-Emmons e redução, conduzindo ao álcool alílico (2.123). Epoxidação utilizando o (–)-DIET forneceu o epóxido (+)-(2.124) em 89% de rendimento ($[\alpha]_D^{20} +16.7$ (c

⁶¹ Ireland, R.E.; Thaisrivongs, S.; Dussault, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5768.

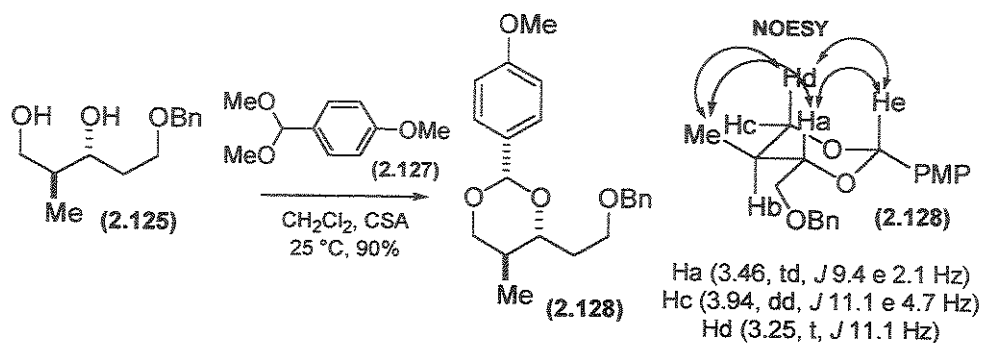
1.30, CHCl_3)).⁶² Abertura *trans* seletiva de (2.123) utilizando $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2$ ($-20\text{ }^\circ\text{C}$) levou ao diol (2.125) desejado juntamente com o regioisômero 1,2-diol (2.126) em uma razão de 83:17, conforme indicado pelo espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ do bruto reacional, em 92% de rendimento. O 1,2-diol pôde ser removido a partir de tratamento do bruto reacional com NaIO_4 em éter/água. Esta reação foi repetida a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e observamos a mesma seletividade.

Esquema 2.37. Obtenção do diol (2.125)

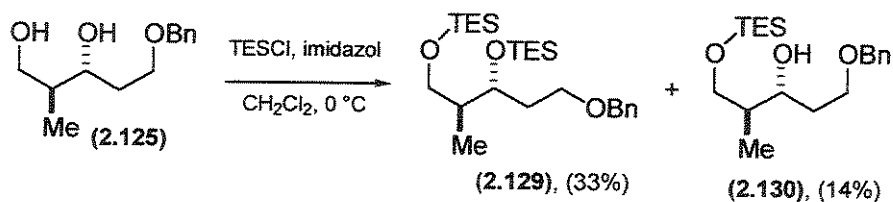


A estereoquímica relativa 1,2-*anti* no diol (2.125) foi confirmada a partir da conversão do mesmo ao correspondente *p*-metóxi-benzilideno acetal (2.128) – (Esquema 2.38). A partir da análise das constantes de acoplamento extraídas do espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ $^3J_{\text{Ha-Hb}}=11.1\text{ Hz}$ (*trans*-diaxial), $^3J_{\text{Hb-Hd}}=11.1\text{ Hz}$ (*trans*-diaxial) e $^3J_{\text{Hb-Hc}}=4.7\text{ Hz}$ (axial-equatorial), além das interações espaciais observadas no mapa de correlações do tipo NOESY, pôde-se confirmar a estereoquímica relativa 1,2-*anti* esperada para a reação de abertura *trans* do epóxido auxiliada pela hidroxila primária livre.

⁶² Díez-Martin, D.; Kotecha, N.R.; Ley, S.V.; Mantegani, S.; Menéndez, J.C.; Organ, H.M.; White, A.D.; Banks, B.J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7899.

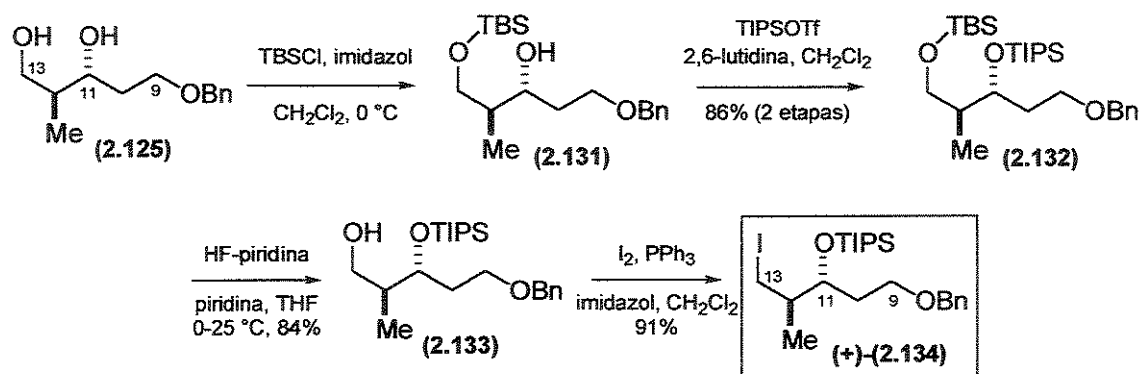
Esquema 2.38. Confirmação da estereoquímica relativa

Dando continuidade à rota sintética, inicialmente pensamos em proteger a hidroxila primária em (2.125) utilizando-se TESCI e a secundária com TBSOTf. A escolha destes grupos de proteção poderia facilitar a etapa de desproteção seletiva, já que o grupo protetor –TES é mais lábil e como o substrato não apresenta um grande impedimento ao redor da hidroxila secundária esta também poderia ser passível de desproteção, entretanto pela mesma razão poderíamos esperar que a proteção utilizando TESCI pudesse não ser seletiva com relação às duas hidroxilas. O diol (2.125) foi então submetido a reação de proteção na presença de 1 equivalente de TESCI, imidazol em CH_2Cl_2 a 0°C e acompanhamento por cromatografia em camada delgada apresentou três manchas com diferentes tempos de retenção (R_f), uma delas correspondendo ao mesmo R_f do material de partida e as outras duas mais apolares (**Esquema 2.39**). Estes compostos foram separadas por coluna cromatográfica e após análise do espectro de RMN^{-1}H pôde-se confirmar que a mancha mais apolar correspondia ao material dissililado (2.129), formado em 33% de rendimento e a outra, ao material monossililado (2.130), formado em 14% de rendimento.

Esquema 2.39. Tentativa de proteção seletiva com TESCI

Pensando em modificar os grupos de proteção mas manter a opção por grupos de silício, o que facilitaria a desproteção em uma única etapa e posterior espirociclização, optamos por promover a proteção da hidroxila primária com TBSCl e da secundária com TIPSOTf, já que o grupo –TIPS também apresenta maior estabilidade em meio ácido que o TBS frente a etapa de desproteção seletiva. O diol foi então submetido às condições de proteção com TBSCl, imidazol, CH₂Cl₂ a 0 °C (**Esquema 2.40**) e acompanhamento por cromatografia em camada delgada revelou a formação de apenas uma mancha mais apolar, a qual após caracterização mostrou ser o material monossililado (**2.131**). Reação com TIPSOTf e 2,6-lutidina em CH₂Cl₂, conduziu ao diéter (**2.132**) em 86% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica (duas etapas). O éter dissililado foi submetido à reação de desproteção seletiva com HF-piridina em piridina/THF (inicialmente a 0° C e posterior aquecimento a 25 °C), resultando na formação do álcool primário (**2.133**) com a hidroxila secundária protegida com –TIPS em 84% de rendimento. O iodeto de alquila (+)-(**2.134**) foi obtido a partir da reação do álcool (**2.133**) com I₂, PPh₃, imidazol em CH₂Cl₂ em 91% de rendimento.

Esquema 2.40. Proteção e desproteção seletiva: obtenção do iodeto de alquila (+)-(**2.134**)



O iodeto de alquila (+)-(**2.134**) foi obtido em 9 etapas a partir de (**2.122**), em 33% de rendimento (rendimento médio de 88% por etapa).

2.3.4.1. Aproximação para o Espirocetal da Espirofungina B (estrutura inicial)

Com o iodeto desejado em mãos partimos para a tentativa de unir os dois fragmentos via uma reação de alquilação da hidrazona metalada derivada da metilcetona (**2.80**). Esta reação permitiria a obtenção de um intermediário avançado equivalente a di-hidroxiketona (**2.114**) – (**Esquema 2.34**, pág. 101), que após desproteção das hidroxilas em C11 e C19 em uma condição ideal resultaria no espirocetal desejado em apenas uma etapa.

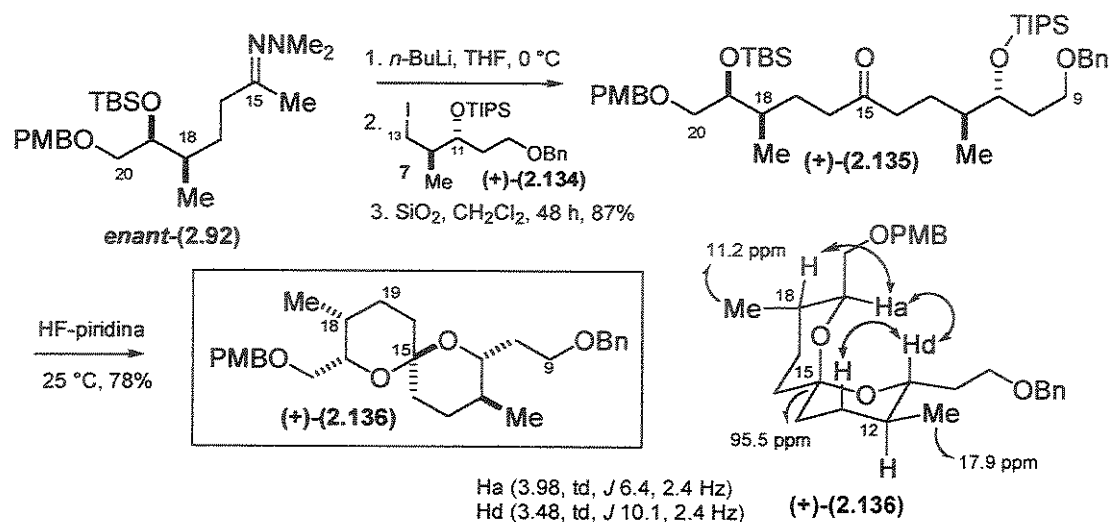
Inicialmente, fizemos as reações visando a obtenção do espirocetal da espirofungina B. Na mesma época, o trabalho de Rizzacasa³ relatando a síntese total da estrutura proposta para a espirofungina B e a reatribuição da estereoquímica para este composto foi publicado. Desta maneira, os resultados apresentados neste item tinham por objetivo preparar o fragmento espirocetálico da estrutura inicialmente proposta para a espirofungina B, na qual os centros em C18 e C19 haviam sido atribuídos como *R* e *S*, respectivamente.

Para obter a estereoquímica *R* e *S* em C18 e C19, a reação de alquilação foi realizada utilizando-se a hidrazona derivada da metilcetona enantiomérica (+)-(**2.80**) e o iodeto de alquila (+)-(**2.134**). Utilizando as condições de reação relatadas anteriormente para alquilação da hidrazona *enant*-(**2.92**), não obtivemos o produto desejado (+)-(**2.135**) – (**Esquema 2.41**). Algumas tentativas de metalação utilizando LDA também não resultaram na formação de produto. A reação pôde ser otimizada seguindo o procedimento descrito por Evans na síntese do antibiótico macrolídeo citovaricina.^{52c} Nesta referência os autores detalham os estudos realizados utilizando experimentos controle para obter as melhores condições para metalação de hidrazonas e entre outros fatores a concentração da reação se mostrou extremamente importante não podendo ser menor que 0.3 M. Outros fatores como a concentração do alquilíto e a ausência de sais também interferem na metalação das hidrazonas.

Com estas informações, as reações de alquilação foram realizadas utilizando-se sempre uma solução com concentração final de 0.5 M, a metalação foi realizada diretamente com 1.1 equivalente de *n*-BuLi com concentração de 2.5 M em hexano e livre de sal. Após adição de *n*-BuLi a hidrazona *enant*-(**2.92**) em THF à -78 °C, a solução foi mantida sob agitação por 35 minutos a 0 °C e em seguida o iodeto de alquila (+)-(**2.134**) em THF foi adicionado gota a gota. A reação foi mantida sob agitação por 20 horas a 0 °C e após

tratamento aquoso e agitação do bruto reacional por 24 horas em CH_2Cl_2 e sílica gel pôde-se isolar (após purificação) 65-70% do produto de acoplamento (+)-(2.135) e cerca de 20% de metilcetona foi recuperada nas reações realizadas.

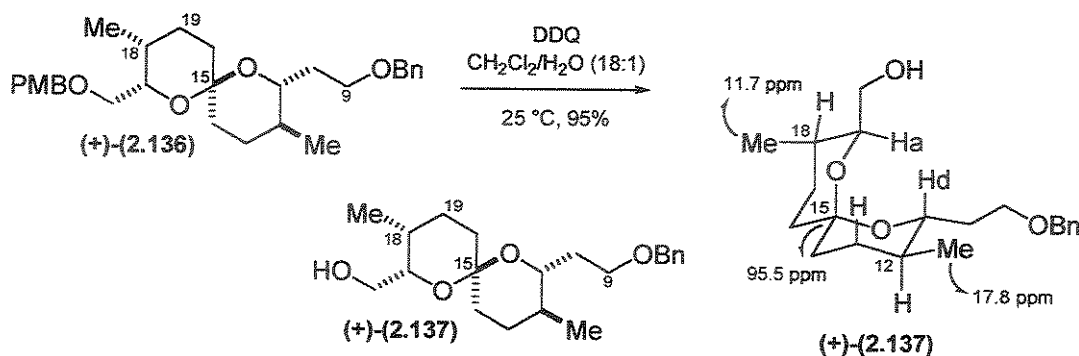
Esquema 2.41. Reação de espirociclicização



Com o produto resultante do acoplamento em mãos a reação de desproteção e concomitante espirociclicização foi testada em HF-piridina em THF a 25°C . Nesta condição isolamos o espirocetal (+)-(2.136) – (Esquema 2.41) em 78% de rendimento. O espirocetal (+)-(2.136) foi caracterizado por espectroscopia de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C . Após análise detalhada dos espectros obtidos e combinando as informações das constantes de acoplamento ^1H - ^1H extraídas, deslocamento químico das metilas (17.9 e 11.2 ppm) e do carbono espiro C15 (95.5 ppm) no espectro de RMN- ^{13}C , juntamente aos espectros bidimensionais do tipo COSY ^1H - ^1H e NOESY ^1H - ^1H , pôde-se estabelecer a estereoquímica relativa entre os grupos substituintes em (+)-(2.136). Foi possível concluir que o espirocetal obtido é estabilizado por duplo efeito anomérico, e mantém uma das metilas em axial (11.2 ppm) e a outra em equatorial (17.9 ppm), deixando o grupo CH_2OPMB em posição equatorial (Esquema 2.41). Entretanto, em concordância aos resultados publicados por Rizzacasa, o deslocamento químico do carbono C15 espiro (95.5 ppm) não corresponde ao esperado para a espirofungina B isolada (97.7 ppm) e os resultados por nós obtidos reforçam a conclusão de que a estereoquímica tenha sido atribuída erroneamente.

Para complementar os resultados obtidos nesta parte do trabalho, o espirocetal (+)-(2.136) foi submetido a reação de desproteção do oxigênio protegido com o grupo –PMB com DDQ. A reação de desproteção foi montada na presença de DDQ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, resultando na formação do espirocetal com a hidroxila livre (+)-(2.137) em 95% de rendimento (Esquema 2.42).

Esquema 2.42. Obtenção do espirocetal (+)-(2.137)



Esta reação deveria levar exatamente ao mesmo intermediário (2.6) – (Esquema 2.4, Figura 2.7, pág 97) obtido na síntese de Kiyota. Entretanto, na comparação dos dados de deslocamento químico nos espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C do espirocetal obtido (+)-(2.137) com os dados relatados para (2.6) por Kiyota, observamos uma grande discordância (Figura 2.17). Já não concordávamos muito com os dados apresentados pelo grupo na publicação do artigo, que em nossa opinião não batiam com a estrutura apresentada. Estranhamente, no espirocetal (2.5) atribuído como sendo o que eventualmente resultaria na espirofungina A (2.1), ambas as metilas em C12 e C18 com deslocamentos químicos em 11.6 ppm (característico de –Me em posição axial) e 17.8 ppm (característico de –Me em posição equatorial) foram equatorialmente posicionadas. Fazendo uma análise comparativa entre os dados de RMN apresentados na publicação (Tabelas 2.2 e 2.3) com os nossos observamos que os deslocamentos químicos apresentados para (2.5) correlacionavam bastante bem com os valores por nós observados para o composto (+)-(2.137), o qual resultaria na espirofungina B (2.2), considerando-se a estrutura não corrigida, o que mostra que a atribuição das estruturas no trabalho de Kiyota estão equivocadas. Os dados apresentados para o composto (2.5) conferem na verdade com a estrutura contendo a estereoquímica relativa mostrada para

(2.6), idêntica àquela do composto por nós também sintetizado. O valor de rotação ótica observado para (+)-(2.137) – $([\alpha]^{20}_D +45$ (c 0.16, *i*-PrOH)) também apresentou uma boa concordância com a rotação ótica relatada $([\alpha]^{19}_D +68$ (c 0.14, *i*-PrOH)).

Figura 2.17. Comparação entre os espirocetais obtidos por Kiyota (2.5) e (2.6) e por nós (+)-(2.137)

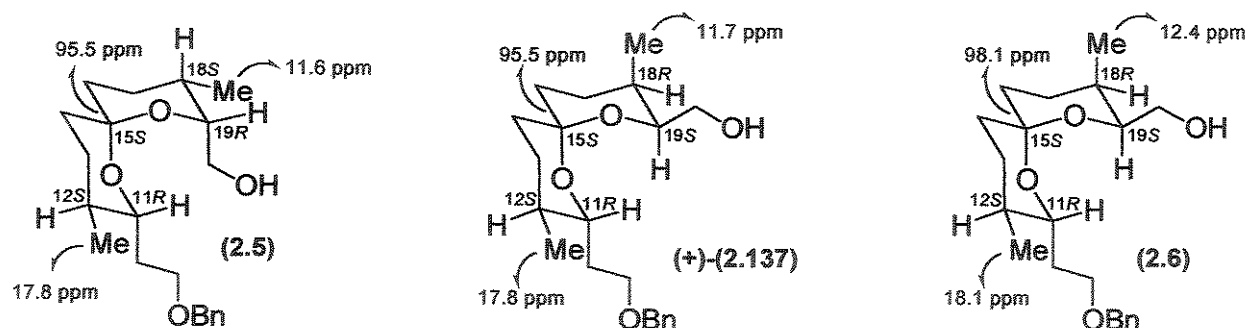


Tabela 2.2. Comparação entre os dados de deslocamentos químicos observados por RMN- ^{13}C para (2.5), (2.6) e (+)-(2.137)

	(2.5)	(+)-(2.137)	(2.6)
	δ (^{13}C), 125 MHz	δ (^{13}C), 75 MHz	δ (^{13}C), 125 MHz
9	67.11	67.16	67.82
10	33.17	33.28	34.54
11	71.26	71.30	75.55
12	35.15	35.22	36.07
12-Me	17.76	17.84	18.15
13	26.59	26.69	30.21
14	30.25	30.35	37.19
15	95.51	95.48	98.11
16	35.64	35.74	23.36
17	28.09	28.20	26.48
18	28.15	28.27	28.97
18-Me	11.57	11.67	12.38
19	71.69	71.69	73.52
20	64.57	64.57	65.17

Tabela 2.3. Comparação entre os dados de deslocamentos químicos observados por RMN-¹H para (2.5), (2.6) e (+)-(2.137)

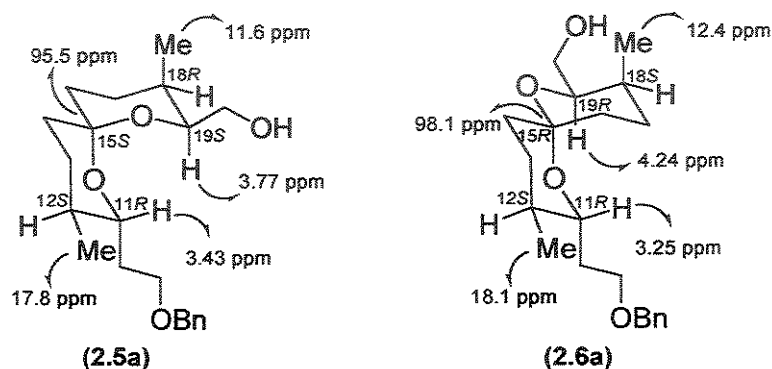
	(2.5)	(2.137)	(2.6)
	δ (¹ H), 500 MHz	δ (¹ H), 500 MHz	δ (¹ H), 500 MHz
9	a:3.65 b:3.74	a:3.64 b:3.73	a:3.65 b:3.72
10	2.06	2.05	a:2.03 b:2.07
11	3.43	3.43	3.25
12	1.33	1.33	1.37
12-Me	0.85	0.84	0.86
13	a:1.35 b:2.03	a:1.36 b:2.03	a:1.31 b:1.65
14	1.41	1.41	a:1.56 b:1.64
15	--	--	--
16	1.66	1.65	a:1.37 b:1.65
17	a:1.52 b:1.55	a:1.51 b:1.55	a:1.33 b:1.82
18	1.65	1.63	1.73
18-Me	0.89	0.88	0.92
19	3.77	3.77	4.24
20	a:3.39 b:3.56	a:3.38 b:3.55	a:3.48 b:3.63

Já os dados de deslocamentos químicos apresentados para (2.6) parecem correlacionar muito bem com a estrutura corrigida do espirocetal da espirofungina B (2.2a). O deslocamento de 98.1 ppm para o carbono espiro mostra um claro efeito de desproteção, que pode ser relacionado a ausência de uma interação anomérica observada na estrutura de (2.2a) – (Figura 2.16, pág. 116). Os deslocamentos químicos observados para as metilas em posições axial (Me-C18, 12.4 ppm) e equatorial (Me-C12, 18.1 ppm) – (Tabela 2.2) agora são concordantes com os valores de deslocamentos químicos em geral observados para as metilas nas posições designadas. Pelos dados do espectro de RMN-¹H (Tabela 2.3), pode-se observar claramente um efeito de proteção para H11 em (2.6) – (destacado em amarelo) com relação a (2.5) – (destacado em azul), enquanto H19 em (2.6) apresenta-se em uma região mais desprotegida (4.24 ppm – destacado em amarelo) que H19 em (2.5) – (3.77 ppm – destacado em azul), em concordância com os dados comparativos anteriormente

apresentados para espirocetais estabilizados por duplo efeito anomérico vs. apenas um efeito anomérico.

Com base nestas informações, nós propusemos uma correção para as estruturas dos compostos obtidos por Kiyota, os quais teriam as estereoquímicas relativas apresentadas na (Figura 2.18). Nesta reatribuição, o composto (2.5) deve na verdade corresponder a (2.5a), enquanto (2.6) deve ser (2.6a).

Figura 2.18. Estruturas propostas para os compostos obtidos por Kiyota



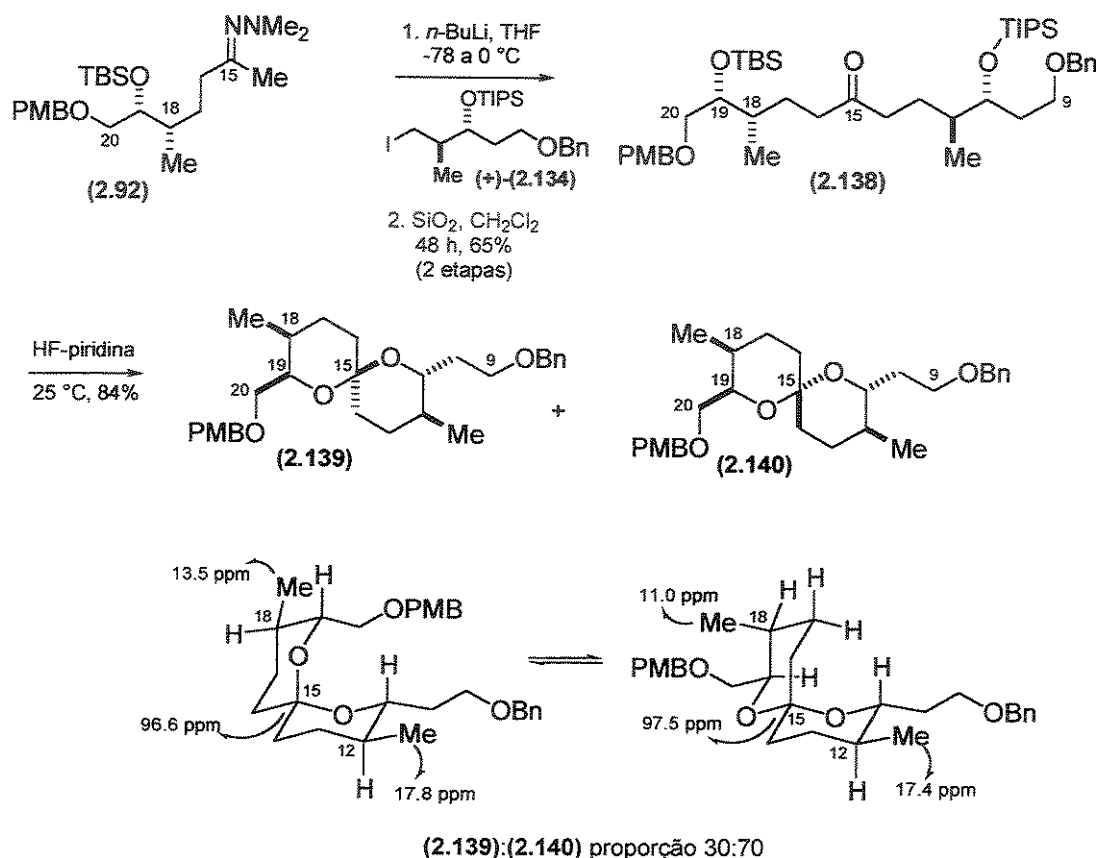
2.3.4.2. Aproximação para os Espirocetais das Espirofunginas A e B (estrutura corrigida)

Com as novas informações a respeito da estereoquímica relativa dos espirocetais das espirofunginas A e B, fizemos o acoplamento entre a hidrazona (2.92), derivada de metilcetona (–)-(2.80) e o iodeto de alquila (+)-(2.134) – (Esquema 2.43). De maneira similar, *n*-BuLi foi adicionado a hidrazona (2.92) em THF à –78 °C, a solução foi deixada sob agitação por 35 minutos a 0 °C e o iodeto de alquila (+)-(2.134) foi adicionado gota a gota. A reação foi mantida sob agitação por 20 horas e após tratamento aquoso e agitação do bruto reacional por 24 horas em CH₂Cl₂ e sílica gel, pôde-se isolar (após purificação) 65-70% do produto de acoplamento (2.138) e cerca de 20% de metilcetona foi recuperada.

Com o produto resultante do acoplamento (2.138) em mãos, a reação de desproteção e concomitante espirociclicização foi testada com HF-piridina em THF levando a formação de dois espirocetais em uma proporção de 30:70, conforme indicado pelos espectros de RMN-¹H

e RMN- ^{13}C , os quais correspondem aos espirocetais (2.139), que levaria a espirofungina A, e (2.140), o qual corresponde ao espirocetal da espirofungina B (2.2a) – (estrutura corrigida), na qual aparentemente existe apenas uma interação anomérica (84% de rendimento combinado).

Esquema 2.43. Obtenção do espirocetal das espirofunginas A e B



Apesar destes espirocetais terem sido separados por coluna cromatográfica, nós observamos que cada espirocetal levou a formação de uma mistura no equilíbrio de 30:70 de (2.139):(2.140) quando colocados em CDCl_3 para a realização dos experimentos de RMN, mostrando que em condições ácidas, existe um equilíbrio favorecendo a formação do espirocetal no qual apenas uma interação anomérica é observada, o que aparentemente reflete a predominância dos fatores estéreis sobre os fatores eletrônicos.

Para o espirocetal (2.139), observamos no espectro de RMN- ^{13}C um deslocamento químico de 96.6 ppm, típico para espirocetais contendo duplo efeito anomérico, e para as

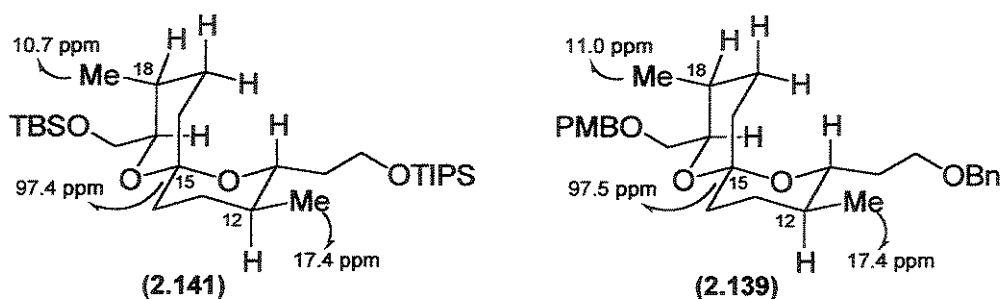
metilas em C12 e C18 foram observados deslocamentos químicos em 17.4 e 13.5 ppm. Já para o espirocetal (2.140), o deslocamento químico observado para o carbono espiro C15 em 97.5 ppm, é típico para uma conformação na qual apenas uma interação anomérica está presente. O deslocamento químico para a metila em C12 de 17.4 ppm indica uma metila em posição equatorial enquanto o deslocamento em 11.0 ppm corresponde a metila em posição axial em C18.

Este equilíbrio observado entre (2.139):(2.140) está em perfeita concordância com o fato de a elucidação das estruturas ter sido conduzida em uma mistura de 4:1 dos espirocetais das espirofunginas A e B. Os nossos resultados asseguram a proposta de reatribuição estrutural por Rizzacasa para o espirocetal da espirofungina B como um epímero da espirofungina A em C15.

Recentemente em 2005, Rychnovsky e La cruz (*Org. Lett.* **2005**, 7, 000; publicado na rede em 05/04/2005) relataram a síntese do espirocetal da espirofungina B a partir de uma metodologia de ciclização redutiva, favorecendo a formação de espirocetais com apenas uma estabilização anomérica.⁶³

Nesta publicação, Rychnovsky faz várias referências aos resultados obtidos em nosso trabalho. Através da metodologia de ciclização redutiva, o espirocetal (2.141) – (Figura 2.19) foi produzido como único diastereoisômero. Na comparação entre os dados de RMN-¹³C observa-se uma boa concordância para os deslocamentos químicos observados para (2.141) em relação a (2.139).

Figura 2.19. Dados espectroscópicos para (2.141) e (2.139)



⁶³ Buckmelter, A.J.; La Cruz, T.E.; Rychnovsky, S.D.; Takaoka, L.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 528.

Foi observado um deslocamento químico de 97.4 ppm para o carbono espiro (C15) e para as metilas foram observados deslocamentos químicos em 10.7 ppm (axial) e 17.4 ppm (equatorial). Em adição, quando (2.141) foi dissolvido em CDCl_3 , constatou-se uma rápida equilibração para produzir uma mistura de 70:30 de (2.141) e seu epímero em C15, para o qual foi observado um deslocamento químico de 96.6 ppm (idêntico a (2.140)) para o carbono espiro. Para atribuição da estereoquímica, os espectros foram realizados em C_6D_6 , prevenindo a equilibração. Já para efeitos de comparação, os espectros foram coletados em CDCl_3 . Os resultados relatados por Rychnovsky corroboram aqueles por nós obtidos e fortalecem a proposta de reatribuição da estereoquímica para o espirocetal da espirofungina B.

2.3.5. Conclusão Parcial

A primeira parte deste trabalho, envolveu o desenvolvimento de uma alternativa sintética que possibilitasse a construção dos espirocetais das espirofunginas A e B em meio básico. Os dois segmentos, C11-C13 (**2.81**) ou (**2.91**) e C14-C20 (**2.80**) foram conectados através de uma reação de alquilação do ânion de lítio da hidrazona (**2.92**), conduzindo às cetonas (**2.93**), (**2.103**) e (**2.107**) após tratamento ácido. Nas tentativas de desproteção seletivas das cetonas (**2.93**) e (**2.107**) – (protegidas com TBS nas hidroxilas primárias e secundárias) foram obtidos como produtos principais os respectivos espirocetais (**2.95**) e (**2.109**), resultantes de desproteção de ambas as hidroxilas, seguida por espirociclicização da di-hidroxiketona resultante. Estes espirocetais representam análogos destes fragmentos nas espirofunginas ausentes da cadeia lateral em C11. O problema encontrado na etapa de desproteção seletiva, foi solucionado fazendo-se a troca do grupo protetor de –TBS para –TES. Remoção seletiva do protetor –TES primário em (**2.103**) com o complexo HF-piridina, seguida da sequência oxidação e homologação de Horner-Wadsworth-Emmons forneceu o éster α,β -insaturado (**2.105**) correspondente a um fragmento altamente avançado contendo os átomos de carbono de C11 a C20. Algumas tentativas de promover a espirociclicização via reação de Michael, após remoção do grupo de proteção na hidroxila secundária, foram realizadas, mas infelizmente não conseguimos solucionar os problemas associados a esta etapa. Provavelmente, restrições conformacionais não permitiram que a espirociclicização ocorresse com sucesso.

Com os resultados obtidos, a rota sintética foi alterada e partimos para o desenvolvimento de uma alternativa na qual os espirocetais seriam construídos por reação de espirociclicização mediada por ácido. Obtivemos grande sucesso em promover a mudança na aproximação inicialmente apresentada construindo o segmento C9-C13 (+)-(**2.134**), contendo a hidroxila instalada em C11. Este fragmento foi construído a partir de reações eficientes e os estereocentros foram gerados a partir de uma reação de epoxidação enantiosseletiva com posterior abertura *trans* do epóxido mediada por $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2$ e direcionada pela hidroxila livre. Apesar da formação do regioisômero, ainda assim esta aproximação é muito interessante pois leva a um fragmento bastante avançado, o qual após acoplamento com a hidrazona (**2.92**) fornece um produto resultante de alquilação altamente complexo, que pode conduzir ao espirocetal desejado em apenas uma etapa. Os dois segmentos, C9-C13 e C14-

C20 foram conectados através de uma reação de alquilação do ânion de lítio da hidrazona (2.92), conduzindo às cetonas (+)-(2.135) e (2.138) às quais após tratamento com HF-piridina em THF levou com sucesso aos espirocetais desejados (+)-(2.136) e (2.139)/(2.140), respectivamente. O espirocetal (+)-(2.136) corresponde ao espirocetal da espirofungina B (2.2) – (estrutura não corrigida), enquanto os espirocetais (2.139)/(2.140) correspondem aos espirocetais das espirofunginas A (2.1) e B (2.2a) – (estrutura corrigida). Estes últimos foram obtidos como uma mistura na proporção 30:70 favorecendo o espirocetal no qual é observado um efeito anomérico estabilizante a menos, mostrando que em alguns casos, interações estéreas desfavoráveis podem sobrepor efeitos eletrônicos tão dominantes como o efeito anomérico. De qualquer maneira estes substratos representam intermediários avançados que poderão ser utilizados para concretizar a síntese total das espirofunginas A e B.

Os resultados desta segunda rota sintética foram publicados na revista *Organic Letters* em 2004, em um artigo intitulado “*Short Synthesis of the 6,6-Spiroketal Cores of Spirofungins A and B*”.⁶⁴

⁶⁴ Dias, L.C.; de Oliveira, L.G. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2587.

3. Conclusão Geral

Este trabalho de doutorado foi baseado na aplicação de metodologias sintéticas para a obtenção de moléculas dotadas de centros estereogênicos consecutivos, que além de representarem um grande desafio sintético, são compostos que foram isolados recentemente como metabólitos de microrganismos e podem apresentar atividades biológicas ou farmacológicas destacadas.

As rotas utilizadas para a construção dos centros estereogênicos têm vários pontos em comum a ressaltar como a utilização de reação aldólica mediada por enolato de boro gerado a partir da oxazolidinona de Evans para obtenção dos centros estereogênicos com estereoquímica relativa 1,2-*syn*. Também é um ponto comum a obtenção dos centros 1,2-*anti* pela seqüência epoxidação seguida por abertura *trans*-seletiva do epóxido formado. Mas cada rota apresenta também suas particularidades: exploração de reações de acoplamento cruzado como foi realizado para as crocacinas e reação de alquilação via metalo-hidrazonas para as espirofunginas.

De uma maneira geral as rotas desenvolvidas foram extremamente eficientes e permitiram obter os compostos alvos em rendimentos elevados e excelentes seletividades nos casos em que centros estereogênicos e duplas ligações com geometrias (*E*)- ou (*Z*)- foram formadas. As seqüências utilizadas se mostraram bastante originais e permitiram que nós alcançassemos os alvos desejados com muito sucesso, o que tornou a etapa de confirmação da obtenção de cada um dos produtos finais para os quais este trabalho estava direcionado, extremamente gratificante.

O trabalho desenvolvido resultou na publicação de dois artigos no *Organic Letters*, os quais têm recebido algumas citações, e um no *Journal of Organic Chemistry*, o que representa mais do que um indicativo de excelência à pesquisa realizada.

4. Parte Experimental

4.1. Reagentes e Solventes

Todas as reações foram realizadas em atmosfera de argônio, balões flambados e utilizando agitador magnético. Trietilamina, 2,6-lutidina, diisopropiletilamina, diisopropilamina, *N*-metilpirrolidona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, acetonitrila e benzeno foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Metanol foi seco com Mg/I_2 e destilado de $\text{Mg}(\text{MeO})_2$. Tetraidrofurano e tolueno foram tratados com sódio e benzofenona e destilado antes do uso. O cloreto de *n*-propanoila foi preparado a partir do respectivo ácido e SOCl_2 e destilado imediatamente antes do uso. Cloreto de oxalila, *N,N*-dimetil-hidrazina e clorotrimetilsilano foram destilados imediatamente antes do uso. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio.

4.2. Métodos Cromatográficos

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

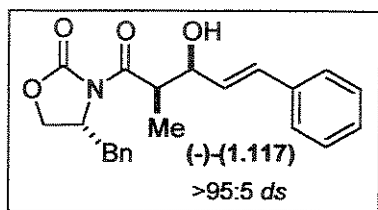
4.3. Métodos Espectrométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ($\text{RMN-}^1\text{H}$) e de carbono ($\text{RMN-}^{13}\text{C}$) 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 $\text{RMN-}^1\text{H}$ (7.20 ppm para os casos nos quais C_6D_6 foi empregado como solvente, 2.05 ppm para acetona deuterada) e o clorofórmio deuterado (77.0 ppm) para $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (128.0 ppm para os casos nos quais C_6D_6 foi empregado como solvente e 29.8 ppm (sinal central) para

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

acetona deuterada). A multiplicidade das bandas de absorção dos prótons nos espectros de RMN-¹H foram indicadas segundo a convenção: ap(aparente), s (singleto), sl (singleto largo), d (dublete), t (triplete), q (quarteto), dd (duplo dublete), ddd (duplo duplo dublete), dt (duplo triplete), td (triplete de dubletos), ddt (duplo duplo triplete), dq (duplo quarteto), qd (quarteto de dubletos), quint (quinteto), st (sexteto), sp (septeto), dsp (duplo septeto), m (multiplete). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN-¹H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios). Os espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho Bomem MB-series FTIR-Hartmann & Braun Michelson. As medidas de rotação óptica foram obtidas nos Polarímetros Carl Zeiss Jene Polamat A (lâmpada de Hg) e LEP A2 (lâmpada de Na), utilizando celas de 1 cm de diâmetro, as concentrações são expressas em g/100 mL. As análises elementares foram obtidas a partir de um analisador elementar Perkin Elmer PE2400 Series II. As medidas de ponto de fusão foram feitas em um aparelho MQAPF 301–Microquímica Ind. e Com. Ltda. Os espectros de massa e massa de alta resolução foram obtidos de um Espectrômetro de Massa VGAutoespec–Micromass. A análise de cromatografia líquida de alta eficiência foi realizada no aparelho Waters 600-Micropore.

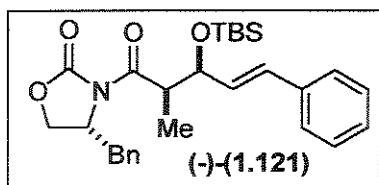
4.4. Procedimentos e Caracterizações



(R)-4-benzil-3-((2R,3S,E)-3-hidróxi-2-metil-5-fenilpent-4-enoil)oxazolidin-2-ona (-)-(1.117): (R)-4-benzil-3-propionil-1,3-oxazolidin-2-ona (-)-(1.116) – (2.91 g, 12.5 mmol) foi dissolvida em 27.5 mL de CH₂Cl₂ 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 –5 °C e posteriormente adicionado lentamente, via seringa, 3.8 mL (15.0 mmol) de di-*n*-butilborotriflato seguido por 2.3 mL (16.25 mmol) de trietilamina, gota a gota, tendo-se o cuidado de manter a temperatura interna abaixo de +3 °C (a solução tornou-se esverdeada durante a adição do dibutilborotriflato e, amarela (límpida) durante a adição da trietilamina). O banho foi então substituído por um banho de gelo seco e acetona. Quando a temperatura interna estava abaixo de –65 °C, 1.75 mL (13.75 mmol) de cinamaldeído foi adicionado gota a gota durante um período de 5 minutos. A solução foi deixada sob agitação a –78 °C durante

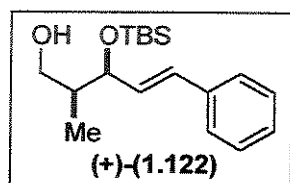
20 minutos e durante 1 hora em banho de gelo. A reação foi interrompida pela adição de 18.0 mL de tampão fosfato pH 7.0 e 72.0 mL de metanol. À solução turva resultante foi adicionado 75.0 mL de metanol-H₂O₂ 30% na proporção de 2:1 mantendo a temperatura interna abaixo de +10 °C. A solução resultante foi deixada sob agitação durante 1 hora e o material volátil removido em rotaevaporador (25-30 °C). O material resultante foi extraído com três porções de 40 mL de éter etílico e o extrato orgânico lavado com 75 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 75 mL de salmoura, secado com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 25-30%) forneceu 3.85 g do aldol (–)-(1.117) como um sólido branco cristalino em 85% de rendimento, com proporção relativa entre os diastereoisômeros de >95:5 determinada por espectroscopia de RMN-¹H e RMN-¹³C. CCD (AcOEt:hexano, 30:70) *R_f* 0.3; PF: 116°C; [α]_D²⁰ –83.3 (c 1.08, CH₂Cl₂); IV $\nu_{\max}$ (filme) 3466, 3084, 3027, 2928, 1769, 1664, 1450, 1391, 1346, 1200, 1120, 1032, 974, 755, 697, 599 cm⁻¹; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* 7.3 Hz, 2H), 7.35–7.23 (m, 6H), 7.21 (d, *J* 7.0 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* 15.9 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* 15.9 e 6.0 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.68 (apq, *J* 4.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.17 (d, *J* 2.4 Hz, 1H), 3.99 (quintd, *J* 7.1 e 4.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* 13.4 e 3.4 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* 13.4 e 9.5 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* 7.1 Hz, 3H); RMN-¹³C (125MHz, CDCl₃) 176.5, 153.1, 136.5, 135.0, 131.4, 129.4, 129.0, 128.6, 128.5, 127.7, 127.4, 126.5, 72.7, 66.2, 55.1, 42.9, 37.8, 11.4; HRMS calc. para C₂₂H₂₃NO₄ [M⁺]: 365.1627; Encontrado: 365.1624. Anal. Elem. calc. para C₂₂H₂₃NO₄: C 72.31, H 6.34, N 3.83; Encontrado: C 72.31, H 6.55, N 4.20.



(R)-4-benzil-3-((2R,3S,E)-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-2-metil-5-fenilpent-4-enoil)oxazolidin-2-ona (–)-(1.121): Para uma solução de 0.708 g (1.94 mmol) da β -hidroxiimida (–)-(1.117) em 4 mL de CH₂Cl₂ a 0 °C, foi adicionado 0.26 mL (2.23 mmol) de

2,6-lutidina e 0.47 mL (2.04 mmol) de trifluorometanossulfonato de *t*-butildimetilsilila. Após 15 minutos, 10 mL de H₂O foi adicionado para interromper a reação e a mistura foi extraída com três porções de 10 mL de éter. O extrato orgânico foi lavado porções sucessivas de 5 mL de solução aquosa de HCl 1% gelado, 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 5 mL de salmoura. Os extratos aquosos provenientes das lavagens, foram extraídos com duas porções de 10 mL de éter etílico. O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO₄, filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt:hexano

15%) forneceu 0.754 g da β -hidroxiimida protegida (–)-(1.121) como um sólido branco cristalino em 89% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 25:75) R_f 0.68; PF: 85.7°C; $[\alpha]_D^{20}$ –59.1 (c 1.01, CH_2Cl_2); IV ν_{max} (filme) 3084, 3027, 2957, 2928, 2853, 1763, 1693, 1467, 1387, 1259, 1200, 1073, 968, 870, 830, 772, 698, 592 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.20 (m, 10H), 6.52 (d, J 16.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, J 16.1 e 7.0 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.49 (td, J 6.2 e 0.7 Hz, 1H), 4.13 (t, J 6.8 Hz, 1H), 4.09 (dd, J 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, J 8.2, 7.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J 13.3, 2.9 Hz, 1H), 2.78 (dd, J 13.3, 9.5 Hz, 1H), 1.30 (d, J 7.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.086 (s, 3H), 0.048 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 153.0, 136.4, 135.2, 130.6, 129.3, 128.8, 128.5, 127.5, 127.2, 126.3, 75.4, 65.9, 55.6, 44.6, 37.8, 25.8, 18.2, 13.0, –4.04, –4.88; HRMS calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$ [M^+]: 479.2491; Encontrado: 479.2498. Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$: C 70.11, H 7.77, N 2.92; Encontrado: C 69.77, H 7.53, N 2.97.



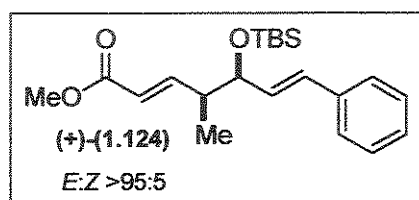
(2S,3S,E)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metil-5-fenilpent-4-en-1-ol

(+)-(1.122): Procedimento 1: Para uma solução de 207 mg (0.433 mmol) da imida (–)-(1.121) e 44 μL (1.08 mmol) de MeOH em 1.8 mL de THF a 0 °C, foi lentamente adicionado 0.54 mL (1.08 mmol) de uma

solução 2M de LiBH_4 em THF, sendo observado a evolução de gás. Após agitação por 2 horas a 0 °C, a reação foi concluída pela adição de 1.5 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio e agitada por mais 10 minutos. A mistura foi então diluída com 5 mL de CH_2Cl_2 e 1.5 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de CH_2Cl_2 . O extrato orgânico combinado foi lavado com 5 mL de salmoura, secado com MgSO_4 anidro e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 25%) forneceu 104 mg do diol (+)-(1.122) em 79% de rendimento como um óleo incolor viscoso.

Procedimento 2: Para uma solução de 2.30 g (4.80 mmol) da imida (–)-(1.121) e 95 μL (5.25 mmol) de H_2O em 23 mL de Et_2O a 25 °C, foi lentamente adicionado 2.64 mL (5.28 mmol) de uma solução 2M de LiBH_4 em THF. A solução turva resultante foi agitada por 3 horas e a reação foi concluída pela adição de 15 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio e agitada por mais 20 minutos. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 15 mL de Et_2O . O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO_4 anidro e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 25%) forneceu 1.28 g do diol (+)-(1.122) em 87% de rendimento como um

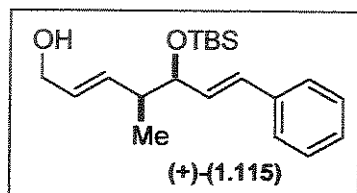
óleo incolor viscoso. CCD (AcOEt:hexano, 10:90) R_f 0.24; $[\alpha]_D^{20} +56.5$ (c 1.15, CH_2Cl_2); IV ν_{max} (filme) 3383, 3085, 3059, 3032, 2959, 2926, 2853, 1945, 1872, 1793, 1718, 1656, 1597, 1575, 1496, 1475, 1359, 1253, 1122, 1033, 969, 906, 838, 780, 747, 689 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.18 (m, 5H), 6.54 (d, J 16.0 Hz, 1H), 6.24 (dd, J 16.0 e 6.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, J 6.4 e 3.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, J 10.6 e 8.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, J 10.6 e 4.4 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.86 (d, J 6.6 Hz, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.063 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 136.7, 131.0, 129.3, 128.5, 127.5, 126.3, 77.2, 65.8, 41.4, 25.9, 18.2, 12.5, -4.12, -4.93; HRMS calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}^+]$: 306.2015; Encontrado: 306.2019. Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$: C 70.53, H 9.87. Encontrado: C 70.13, H 9.91.



(2E,4S,5S,6E)-5-(*tert*-butildimetilsililoxy)-4-metil-7-fenilhepta-2,6-dienoato de metila (+)-(1.124): A uma solução de 0.45 mL (6.41 mmol) de DMSO em 15 mL de CH_2Cl_2 a -78°C foi adicionado 0.43 mL (4.97 mmol) de cloreto de oxalila

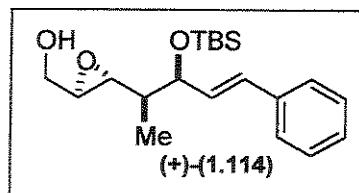
(evolução de gás). Após 10 minutos, uma solução de 633 mg (2.07 mmol) do álcool (+)-(1.122) em 10 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado. A suspensão branca formada foi agitada a -78°C por 15 minutos e então foi adicionado 1.4 mL (10.3 mmol) de trietilamina. A reação foi agitada a -78°C por 40 minutos e então terminada pela adição de 10 mL de H_2O . A mistura foi deixada aquecer a temperatura ambiente e então diluída com 30 mL de éter etílico. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de éter etílico. O extrato orgânico combinado foi lavado com 30 mL de salmoura, secado com MgSO_4 , concentrado sob vácuo e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. A uma suspensão sob agitação de 198 mg (8.28 mmol) de NaH em 10 mL de THF a 0°C , foi adicionado 1.7 mL (9.31 mmol) de dietilfosfonoacetato de metila (1.123). A reação foi levada a 25°C e 304 mg (2.07 mmol) do aldeído foi adicionado em 5 mL de THF gota a gota. Após 12 horas sob agitação, a reação foi terminada pela adição de 6 mL de água. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 10 mL de éter etílico. O extrato orgânico combinado foi lavado com 10 mL de salmoura, secado com MgSO_4 , concentrado sob vácuo e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. CCD (AcOEt:hexano, 10:90) R_f 0.53; $[\alpha]_D^{20} +28.2$ (c 1.24, CH_2Cl_2); IV ν_{max} (filme) 3022, 2954, 2931, 2863, 1726, 1658, 1437, 1256, 1180, 1073, 1028, 831, 778, 694 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.20 (m, 5H), 7.03 (dd, J 15.7 e 7.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J 15.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J 15.8 e 6.5 Hz, 1H),

5.82 (dd, J 15.7 e 1.0 Hz, 1H), 4.22 (apt, J 6.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 1.08 (d, J 7.0 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.065 (s, 3H), 0.024 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 151.3, 136.7, 130.8, 130.4, 128.5, 127.5, 126.4, 120.8, 76.6, 51.4, 43.6, 25.9, 18.3, 14.4, -4.01, -4.74; HRMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ [M^+]: 360.2120; Encontrado: 360.2101. Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$: C 69.95, H 8.95. Encontrado: C 69.68, H 8.51.



(2E,4S,5S,6E)-5-(*tert*-butildimetilsililoxy)-4-metil-7-fenilhepta-2,6-dien-1-ol (+)-(1.115): Ao éster alílico bruto (+)-(1.124) em 10 mL de CH_2Cl_2 , sob atmosfera de argônio foi adicionado 0.82 mL (4.55 mmol) de DIBALH puro a -15°C . Após 2 horas de agitação

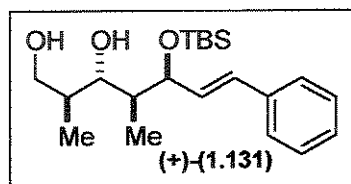
a reação foi terminada pela adição de 5 mL de AcOEt a 0°C e a agitação foi mantida por 30 minutos. Após esse tempo foi adicionado 15 mL de solução aquosa saturada de tartarato de Na e K e a agitação mantida por mais 2 horas. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 10 mL de CH_2Cl_2 . O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO_4 , filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (20% AcOEt /hexano) forneceu 0.565 g do álcool alílico (+)-(1.115) em 82% de rendimento referente às 3 etapas. CCD (AcOEt :hexano, 20:80) R_f 0.50; $[\alpha]_D^{20} +22.4$ (c 1.18, CH_2Cl_2); IV ν_{max} (filme) 3370, 3033, 2954, 2931, 2858, 2707, 2366, 1942, 1874, 1690, 1601, 1470, 1360, 1260, 1070, 980, 840, 768, 690 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.20 (m, 5H), 6.47 (dd, J 16.2 e 0.7 Hz, 1H), 6.14 (dd, J 16.2 e 6.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J 15.0 e 6.8 Hz, 1H), 5.64 (dt, J 15.0 e 5.4 Hz, 1H), 4.12 (m, 3H), 2.38 (st, J 6.5 Hz, 1H), 1.49 (sl, 1H), 1.04 (d, J 7.0 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.069 (s, 3H), 0.030 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 137.1, 135.3, 131.4, 130.2, 129.0, 128.5, 127.3, 126.3, 77.2, 63.9, 43.3, 25.9, 18.3, 15.1, -4.14, -4.80; HRMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ [M^+]: 332.2171; Encontrado: 332.2166. Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$: C 72.23, H 9.70. Encontrado: C 71.15, H 9.72.



((2R,3R)-3-((2S,3S,E)-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-5-fenilpent-4-en-2-il)oxiran-2-il)metanol (+)-(1.114): Para uma solução de 0.252 g (0.76 mmol) do álcool alílico (+)-(1.115) em 8 mL de CH_2Cl_2 a 0°C foi adicionado 0.26 g (1.51 mmol) de *m*-CPBA e a

suspensão resultante agitada por 1 hora (formação de um precipitado branco). A reação foi terminada pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de Na_2SO_3 e a mistura final

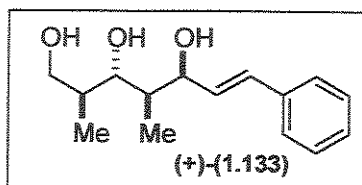
extraída com duas porções de 15 mL de CH_2Cl_2 . O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO_4 , filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (20% AcOEt /hexano) forneceu 0.248 g do epóxido (+)-(1.114) em 94% de rendimento (*ds* 92:8 determinada por espectroscopia de RMN^{-1}H). CCD (AcOEt :hexano, 20:80) R_f 0.38; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +34.3$ (*c* 1.20, CH_2Cl_2); IV ν_{max} (filme) 3435, 3028, 2922, 2859, 2652, 1704, 1575, 1475, 1379, 1256, 1073, 973, 838, 773, 697 cm^{-1} ; RMN^{-1}H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.21 (m, 5H), 6.55 (d, J 15.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, J 15.9 e 6.4 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.92 (dd, J 12.4 e 2.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J 12.4 e 4.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, J 7.7 e 2.2 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.76 (sl, 1H), 1.54 (quintd, J 7.3 e 3.3 Hz, 1H), 0.96 (d, J 7.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.064 (s, 3H); RMN^{-13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 136.8, 131.1, 129.9, 128.5, 127.3, 126.3, 74.0, 61.9, 57.9, 57.7, 42.7, 26.0, 18.3, 10.0, -4.0, -4.8; HRMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ [M^+]: 348.2120; Encontrado: 348.2118. Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$: C 68.92, H 9.25. Encontrado: C 69.27, H 9.29.



(2S,3S,4S,5S,E)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetil-7-fenilhept-6-ene-1,3-diol (+)-(1.131): Para uma suspensão de 0.500 g (5.58 mmol) de cianeto de cobre (I) em 2.3 mL de THF a -78°C foi adicionada 7.7 mL (10.60 mmol) de uma solução de MeLi 1.37M

em THF. Após agitação por 30 minutos a -78°C , uma solução de 0.216 g (0.62 mmol) do epóxido (+)-(1.114) em 3 mL de THF foi adicionada e a mistura reacional deixada em câmara fria a temperatura de -20°C por 20 horas. A reação foi terminada pela adição de 3 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl e NH_3 28% (2:1) e a mistura resultante agitada a 25°C por 2 horas. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com três porções de 10 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica combinada foi secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (25% AcOEt /hexano) forneceu 0.203 mg do diol (+)-(1.131) em 90% de rendimento. CCD (AcOEt :hexano, 20:80) R_f 0.38; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +17.1$ (*c* 1.19, CH_2Cl_2); IV ν_{max} (filme) 3400, 2962, 2931, 2860, 1640, 1456, 1257, 1066, 1023, 970, 835, 736, 688 cm^{-1} ; RMN^{-1}H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.23 (m, 5H), 6.54 (d, J 15.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, J 15.9 e 7.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, J 7.0 e 3.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, J 10.8 e 2.7 Hz, 1H), 3.68 (dd, J 8.4 e 4.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, J 10.8 e 5.0 Hz, 1H), 2.11 (quintd, J 8.0 e 3.3 Hz, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.11 (d, J 7.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.91 (d, J 8.0 Hz, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.091 (s, 3H); RMN^{-13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 136.3, 131.5, 128.5, 128.1, 127.7, 126.4, 80.2, 78.4, 65.4,

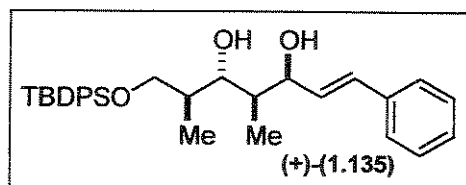
41.5, 36.2, 25.8, 18.1, 15.1, 13.1, -4.0, -4.9; HRMS calc. para $C_{21}H_{36}O_3Si$ $[M^+]$: 364.2433; Encontrado: 364.2296.



(2S,3S,4R,5S,E)-2,4-dimetil-7-fenilhept-6-ene-1,3,5-triol

(+)-(1.133): A uma solução de 0.253 g (0.696 mmol) do diol (+)-(1.131) em 5 mL de THF, a temperatura ambiente, adicionou-se 1.39 mL (1.39 mmol) de uma solução de TBAF 1M em THF. A

mistura de reação foi agitada por 16 horas, evaporada sob vácuo e purificada por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 80%) para fornecer 0.172 mg do triol (+)-(1.133) em 99% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 80:20) R_f 0.42; $[\alpha]^{20}_D$ +9.6 (c 0.98, CH_2Cl_2); IV ν_{max} (filme) 3294, 3055, 2924, 2302, 1755, 1670, 1406, 1266, 1090, 1032, 940, 741 cm^{-1} ; RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, J 7.5 Hz, 2H) 7.31 (t, J 7.5 Hz, 2H), 7.24 (apt, J 7.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J 15.9 Hz, 1H), 6.26 (dd, J 15.9 e 5.8 Hz, 1H), 4.76 (sl, 1H), 4.71 (d, J 5.5 Hz, 1H), 4.08 (sl, 1H), 3.88 (dd, J 10.7 e 3.0 Hz, 1H), 3.66 (m, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.04 (d, J 7.1 Hz, 3H), 0.93 (d, J 7.2 Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.6, 130.2, 130.0, 128.4, 127.4, 126.3, 82.2, 73.4, 67.8, 39.3, 36.9, 14.1, 11.7; HRMS calc. para $C_{15}H_{22}O_3$ $[M^+]$: 250.1568; Encontrado: 250.1562. Anal. Elem. calc. para $C_{15}H_{22}O_3$: C 71.97, H 8.86; Encontrado: C 71.27, H 8.36.

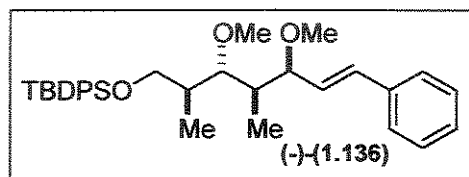


(3S,4R,5S,6S,E)-7-(tert-butildifenilsililoxi)-4,6-dimetil-1-fenil-hept-1-ene-3,5-diol

(+)-(1.135): Para uma solução de 0.172 g (0.688 mmol) do triol (+)-(1.133) em 3.4 mL de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, foi adicionado 59.3 mg

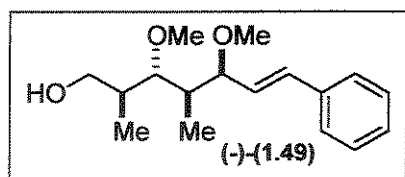
(0.904 mmol) de imidazol, 8.4 mg (0.0688 mmol) de DMAP e 0.199 mg (0.765 mmol) de cloreto de *t*-butildifenilsilila. Após 1 hora, 10 mL de H_2O foi adicionado para interromper a reação e a mistura foi extraída com três porções de 10 mL de éter. O extrato orgânico combinado foi secado com $MgSO_4$, filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 15%) forneceu 0.261 g do monoéter-TBDPS (+)-(1.135) em 78% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 50:50) R_f 0.62; $[\alpha]^{20}_D$ +9.6 (c 1.10, CH_2Cl_2 ; lit.^{3a} $[\alpha]^{20}_D$ +10.1, c 1.35, CH_2Cl_2); IV ν_{max} (filme) 3420, 3054, 2962, 2927, 2859, 1960, 1900, 1774, 1587, 1473, 1427, 1116, 1070, 1070, 965, 739, 696 cm^{-1} ; RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (m, 3H), 7.51-7.38 (m, 8H), 7.32 (tt, J 7.3 e 1.5 Hz, 2H), 7.22 (tt, J 7.3 e 1.5 Hz, 2H), 6.67 (dd,

J 15.8 e 1.5 Hz, 1H), 6.27 (dd, J 15.8 e 5.3 Hz, 1H), 4.77 (d, J 2.9 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.29 (d, J 2.9 Hz, 1H), 3.88 (dd, J 10.2 e 3.7 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.69 (dd, J 10.2 e 7.3 Hz, 1H), 2.10 (quintd, J 7.3 e 3.7 Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.08 (s, 9H), 1.06 (d, J 7.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J 7.0 Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 137.2, 135.6, 132.3, 132.2, 131.0, 130.1, 130.0, 129.7, 128.5, 127.9, 127.8, 127.2, 126.4, 82.1, 72.8, 69.4, 39.7, 36.7, 26.8, 19.0, 13.7, 11.7.



tert-butil((2S,3S,4R,5S,E)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-7-fenil-hept-6-eniloxi)difenilsilano (-)-(1.136): A uma suspensão sob forte agitação de 62.9 mg (1.57 mmol) de KH em 3.7 mL de THF, a 0 °C, sob argônio, foi adicionada

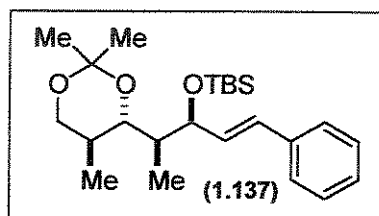
uma solução de 0.192 mg (0.393 mmol) do diol (+)-(1.135) em 6.7 mL de THF via cânula. Após 5 minutos, 98 μL (1.57 mmol) de MeI foi adicionado gota a gota e a mistura de reação levada a 25 °C e agitada por 1 hora. A mistura foi resfriada a 0 °C e 5 mL de água foi adicionado vagarosamente seguido por 5 mL de éter etílico. A fase aquosa foi extraída com 3 porções de 10 mL de éter etílico e o extrato orgânico combinado, lavado com salmoura, secado com MgSO_4 filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 5%) forneceu 0.197 g do dimetiléter (-)-(1.136) em 97% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 10:90) R_f 0.67; $[\alpha]_D^{20}$ -17.6 (c 1.36, CH_2Cl_2 ; lit.^{3a} $[\alpha]_D^{20}$ -17.6, c 1.14, CH_2Cl_2); IV ν_{max} (filme) 3050, 2965, 2930, 2890, 2859, 2827, 1469, 1426, 1364, 1260, 1190, 1085, 970, 823 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (m, 4H), 7.40-7.29 (m, 10H), 7.23 (t, J 7.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J 16.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, J 16.0 e 7.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, J 7.1 e 2.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, J 10.0 e 5.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, J 10.2 e 8.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.19 (dd, J 9.1 e 2.6 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.12 (d, J 7.0 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.81 (d, J 7.0 Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 136.8, 135.5, 133.9, 131.6, 129.6, 129.4, 129.3, 128.4, 127.5, 127.3, 126.2, 85.4, 81.4, 64.8, 61.1, 56.5, 41.7, 38.0, 26.9, 19.3, 16.0, 10.5; HRMS calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}$ $[M^+]$: 516.3060; Encontrado: 516.3090.



(2S,3S,4R,5S,E)-3,5-dimetoxi-2,4-dimetil-7-fenil-hept-6-en-1-ol (-)-(1.49): A uma solução de 0.202 g (0.393 mmol) do diéter (-)-(1.136) em 2 mL de THF, a temperatura ambiente, adicionou-se 0.79 mL (0.79 mmol) de uma solução de TBAF

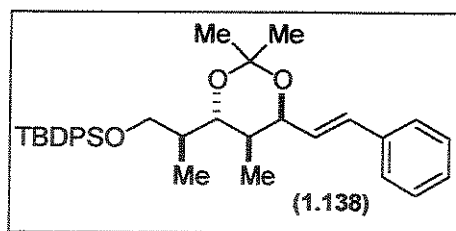
1M em THF. A mistura de reação foi agitada por 16 horas, evaporada sob vácuo e purificada

por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 25%) para fornecer 0.108 mg do diéter (–) (**1.49**) em 99% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 30:70) *R_f* 0.35; $[\alpha]_D^{20}$ –3.6 (*c* 1.80, CH₂Cl₂; lit.^{3a} $[\alpha]_D^{20}$ –4.1, *c* 1.87, CH₂Cl₂); IV $\nu_{\max}$ (filme) 3456, 3052, 2971, 2933, 2833, 1613, 1526, 1460, 1378, 1250, 1090, 1050, 970, 827, 734, 699cm^{–1}; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (dd, *J* 7.3 e 1.5 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* 7.3 Hz, 2H), 7.24 (tt, *J* 7.3 e 1.5 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* 15.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* 15.9 e 7.3 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* 7.3 e 1.8 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* 10.8 e 3.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* 10.8 e 4.8 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.28 (dd, *J* 9.1 e 2.6 Hz, 1H), 2.78 (sl, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.20 (d, *J* 7.3 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* 7.0 Hz, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 136.5, 131.9, 129.1, 128.4, 127.4, 126.2, 88.2, 81.1, 72.8, 64.4, 61.5, 56.3, 42.2, 35.9, 16.2, 10.4; HRMS calc. para C₁₇H₂₆O₃ [*M*⁺ (278.1882) – H₂CO]: 248.1776; Encontrado: 248.1410. Anal. Elem. calc. para C₁₇H₂₆O₃: C 73.34, H 9.41. Encontrado: C 72.49, H 9.41.



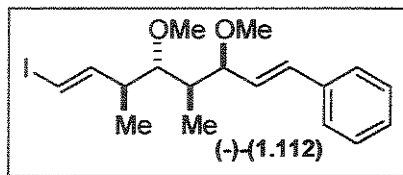
tert-butildimetil((3S,4S,E)-1-fenil-4-((4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-4-il)pent-1-en-3-iloxi)silano (1.137): Deixou-se sob agitação 15 mg (0.041 mmol) do diol (+)-(1.131) em 3 mL de dimetoxipropano na presença de PPTS (10mol%) a 25 °C. Após 2 horas de reação, o solvente foi removido em rotaevaporador e

o material resultante purificado por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 5%) para fornecer 14.4 mg de (1.137) em 87% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 30:70) *R_f* 0.58; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.17–7.39 (m, 5H), 6.43 (d, *J* 15.8, 1H), 6.30 (dd, *J* 15.8 e 7.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* 7.0 e 5.1 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* 11.5 e 4.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* 9.7 e 4.4 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* 11.4 e 9.7 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.38 (s, 6H); 1.01 (d, *J* 7.0 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.82 (d, *J* 6.6 Hz, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137.4, 133.3, 129.4, 128.5, 127.2, 126.3, 98.3, 74.7, 66.2, 43.4, 32.4, 29.7, 29.2, 26.0, 19.7, 18.2, 14.3, 13.2, –3.7, –4.7.



tert-butildifenil((S)-2-((4S,5R,6S)-2,2,5-trimetil-6-((E)-estiril)-1,3-dioxan-4-il)propoxi)silano (1.138): Deixou-se sob agitação 14.9 mg (0.030 mmol) do diol (+)-(1.135) em 3 mL de dimetoxipropano na presença de PPTS (10mol%) a

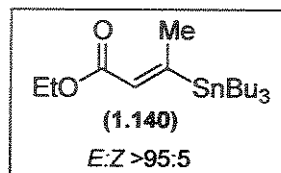
25 °C. Após 2 horas de reação, o solvente foi evaporado e o material resultante purificado por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 5%) para fornecer 12.9 mg de **(1.138)** em 80% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 5:95) R_f 0.52; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, J 7.2 Hz, 4H), 7.39-7.47 (m, 8H), 7.33 (t, J 7.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J 7.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J 16.0, 1H), 6.18 (dd, J 16.0 e 5.5 Hz, 1H), 4.54 (td, J 5.5 e 1.2 Hz, 1H), 3.75 (dd, J 10.1 e 5.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J 10.1 e 5.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, J 7.1 e 5.8 Hz, 1H), 2.0 (quintd, J 7.1 e 5.5 Hz, 1H), 1.90 (sp, J 5.8 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.04 (d, J 7.1 Hz, 3H), 0.93 (d, J 7.1 Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 137.1, 135.6(5), 135.6(2), 133.9, 1302., 129.5, 128.4, 127.8, 127.6, 127.3, 126.3, 100.5, 75.8, 70.5, 65.1, 39.9, 38.1, 29.9, 26.9, 25.8, 23.6, 19.3, 13.8, 13.5.



1-((1E,3S,4R,5S,6S,7E)-8-iodo-3,5-dimetoxi-4,6-dimetilocta-1,7-dienil)benzene (–)-(1.112): A uma solução de 41 mg (0.147 mmol) do álcool (–)-(1.49) em CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, foi adicionado 125 mg (0.294 mmol) da periodinana

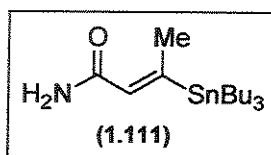
de Dess-Martin e a agitação foi mantida por 15 minutos. A reação foi terminada pela adição de 2 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 , 2 mL de solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_3\text{O}_3$ 1.5M e 5 mL de éter etílico e a agitação foi mantida por mais 15 minutos. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 15 mL de éter. O extrato orgânico combinado foi secado, filtrado e evaporado sob vácuo para fornecer o intermediário aldeído **(1.52)** que foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação. A uma solução de 299 mg (2.44 mmol) de cloreto de cromo (II) em 1 mL de THF, sob agitação a temperatura ambiente, protegida da luz, foi adicionado gota a gota via cânula, uma solução do aldeído **(1.52)** e 319 mg (0.814 mmol) de iodofórmio em 3 mL de THF e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 40 minutos. A reação foi terminada pela adição de 3 mL de água e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com 3 porções de 5 mL de éter etílico e a fase orgânicas combinada foi lavada com porções sucessivas de 5 mL de solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0.5N e salmoura, secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob vácuo para fornecer um sólido amarelo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 0 a 5%) forneceu 37.1 mg do iodeto vinílico (–)-(1.112) em 63% de rendimento (2 etapas, E:Z >95:5). CCD (AcOEt/hexano, 25:75) R_f 0.64; $[\alpha]_D^{20}$ –6.1 (c 1.20, CH_2Cl_2); RMN- ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ 7.27-7.07 (m, 5H), 6.80 (dd, J 14.4 e 9.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J 16.1 Hz, 1H), 6.08 (dd, J 16.1 e

7.0 Hz, 1H), 5.79 (d, J 14.4 Hz, 1H), 4.12 (ddd, J 7.0, 2.2 e 1.1 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.06 (dd, J 9.7 e 2.0 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 0.98 (d, J 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, J 7.0 Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) δ 148.0, 137.2, 132.1, 129.6, 128.8, 127.7, 126.8, 86.1, 81.1, 75.4, 61.4, 56.2, 43.7, 43.0, 18.5, 10.1.



(E)-3-(tributylestanil)but-2-enoato de etila (1.140): A uma solução de LDA (9.36 mmol), sob agitação, foi adicionado hidreto de tributilestanho 2.60 mL (8.92 mmol) a 0 °C. A solução foi resfriada a -50 °C e adicionada a um balão contendo 1.834g (8.92mmol) do complexo CuBr-

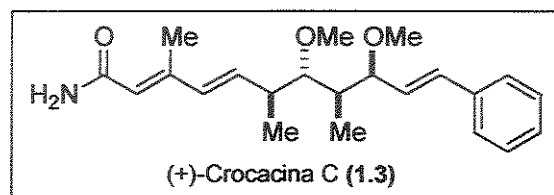
Me₂S. Após 30 minutos de agitação, uma solução pré-resfriada de 0.500 mg (4.46 mmol) de etil-2-butinoato e 0.31 mL (7.58 mmol) de metanol seco em 30 mL de THF foi adicionada ao cuprato a -95 °C. Após agitação por 15 minutos a -95 °C e 2 horas a -78 °C, a reação foi terminada pela adição de 3 mL de solução aquosa 5% de NH₄OH. A mistura foi extraída com três porções de 15 mL de éter etílico, e a fase orgânica secada com MgSO₄, filtrada e evaporada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (hexano 100%) forneceu 1.26 g do éster (1.140) – (E:Z >95:5) em 70% de rendimento. CCD (hexano, 100%) R_f 0.69; IV ν_{max} (filme) 2930, 1713, 1596, 1465, 1377, 1343, 1260, 1170, 1100, 1041, 861 cm⁻¹; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) 5.96 (q, J 1.8 Hz, 1H), 4.16 (q, J 7.0 Hz, 2H), 2.40 (d, J 1.8 Hz, 3H), 1.50 (m, 6H), 1.31 (m, 9H), 0.96 (m, 6H), 0.90 (t, J 7.3 Hz, 9H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 171.1, 166.7 ($^1J_{\text{Sn-C}}$ 353 Hz), 128.1, 59.4 ($^2J_{\text{Sn-C}}$ 34.2 Hz), 28.9 ($^2J_{\text{Sn-C}}$ 19.5 Hz), 27.3 ($^3J_{\text{Sn-C}}$ 56.1 Hz), 22.3, 14.3, 13.6, 9.4 ($^1J_{\text{Sn-C}}$ 337 Hz); Anal. Elem. calc. para C₁₈H₃₆O₂Sn: C 53.62, H 9.00; Encontrado: C 53.56, H 9.17.



(E)-3-(tributylestanil)but-2-enamida (1.111): A uma suspensão de 98 mg (1.84 mmol) de NH₄Cl em 2 mL de tolueno a 0°C foi adicionada 0.92 mL (1.84 mmol) de uma solução de AlMe₃ 2M em tolueno. A solução

resultante foi deixada aquecer a 25 °C por 15 minutos, novamente resfriada a 0 °C e uma solução de 0.200 g (0.50 mmol) do éster (1.140) em 8 mL de tolueno foi adicionada e a mistura aquecida a 50 °C por 16 horas. A mistura reacional foi resfriada a 0 °C e tratada com 15 mL de EtOAc seguido por 5 mL de uma solução de HCl 10% em NaCl saturado. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura, secada e evaporada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 80%) forneceu 0.118 mg da

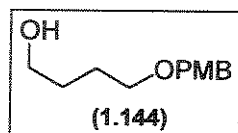
amida (**1.111**) em 72% de rendimento como um sólido branco cristalino. CCD (AcOEt, 100%) R_f 0.60; PF 39.5°C; IV $\nu_{\max}$ (filme) 3339, 3187, 2960, 2926, 2853, 1656, 1549, 1463, 1377, 1294, 1073, 874, 740, 661 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 5.92 (q, J 1.8 Hz, 1H), 5.46 (sl, 1H), 5.36 (sl, 1H), 2.35 (d, J 1.8 Hz, 3H), 1.49 (m, 6H), 1.31 (st, J 7.3 Hz, 6H), 0.96 (m, 6H), 0.89 (t, J 7.3 Hz, 9H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165.1 ($^1J_{\text{Sn-C}}$ 334 Hz), 130.2, 29.0 ($^2J_{\text{Sn-C}}$ 20.7 Hz), 27.3 ($^3J_{\text{Sn-C}}$ 56.1 Hz), 22.1, 13.6, 9.3 ($^1J_{\text{Sn-C}}$ 334 Hz); HRMS calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NOSn}$ [M^+]: 375.1584; Encontrado: 375.1453. Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NOSn}$: C 51.36, H 8.89; Encontrado: C 51.86, H 9.01.



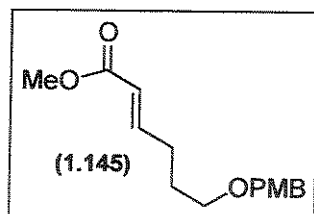
(2E,4E,6S,7S,8R,9S,10E)-7,9-dimetoxi-3,6,8-trimetil-11-fenilundeca-2,4,10-trienamida (+)-(1.3):

Procedimento 1: A uma solução de 40.3 mg (0.108 mmol) da estanana (**1.111**) e 39.5 mg (0.099 mmol) do iodeto vinílico (–)-(1.112) em 2 mL de NMP, foi adicionado 24.5 mg (0.08 mmol) de trifenilarsina e 18.3 mg (0.02 mmol) do catalisador tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) e a suspensão marrom resultante foi aquecida a 55 °C e agitada por 15 horas. A reação foi terminada pela adição de AcOEt e H_2O e a fase orgânica foi lavada com H_2O , salmoura, secada e evaporada sob vácuo. O produto foi pré-purificado em sílica gel utilizando AcOEt:hexano 50% como eluente e depois por HPLC-preparativa (coluna preparativa em fase reversa Octadecyl C_{18} 200 mm X 10 mm, utilizando-se como eluente MeOH: H_2O 4:1, fluxo de 2 ml/min, e detecção pela absorção no UV a λ 226 nm, $R_t \approx 12.5$ min) para fornecer 24 mg da (+)-crocacina C (**1.3**) em 69% de rendimento. **Procedimento 2:** Em um balão contendo 64 mg (0.65 mmol) de CuCl (I) e 4.5 mg de AsPh_3 (0.015 mmol) sob forte fluxo de argônio, foi adicionado 5 mL de THF. A mistura foi mantida sob agitação (com argônio borbulhando, fluxo forte) por 5 minutos e então 6 mg (0.006 mmol) do catalisador tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) foi adicionado. Após 5 minutos, 44 mg (0.11 mmol) do o iodeto vinílico (–)-(1.112) em 1 mL de THF foi adicionado e a suspensão marrom resultante agitada por 30 minutos. Uma solução de 45 mg (0.12 mmol) da estanana (**1.111**) em THF (1 mL) foi adicionada e a reação mantida sob agitação por 1 hora a 25 °C e posteriormente aquecida a 50 °C por 18 horas. Após este tempo a reação foi resfriada, filtrada em um *plug* de celite, lavada com 3 porções de 5 mL de éter e a solução resultante, concentrada. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 20-60%) forneceu 29 mg da (+)-crocacina C (**1.3**)

em 75% de rendimento. CCD (AcOEt:éter de petróleo, 50:50) R_f 0.50; $[\alpha]_D^{20} +53.6$ (c 0.21, MeOH); IV (filme) $\nu_{\max}$ 3478, 3349, 3207, 3055, 2976, 2931, 1660, 1448, 1088, 972, 747, 703 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, d_6 -acetona) δ 7.46 (dd, J 8.1 e 1.2 Hz, 2H), 7.32 (t, J 7.3 Hz, 2H), 7.23 (tt, J 7.3 e 1.2 Hz, 1H), 6.71 (sl, 2H), 6.58 (d, J 16.0 Hz, 1H), 6.25 (dd, J 16.0 e 7.2 Hz, 1H), 6.10 (m, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.08 (ddd, J 7.3, 2.4 e 1.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (dd, J 9.6 e 2.1 Hz, 1H), 2.58 (quintd, J 7.0 e 2.0 Hz, 1H), 2.21 (d, J 1.2 Hz, 3H), 1.55 (dq, J 9.5, 7.0 e 2.6 Hz, 1H), 1.17 (d, J 6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J 7.0 Hz, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, d_6 -acetona) δ 169.1, 148.1, 137.8, 137.0, 135.0, 132.5, 130.4, 129.3, 128.2, 127.2, 121.9, 87.1, 81.7, 61.4, 56.4, 43.4, 40.7, 19.3, 13.4, 10.1; HRMS calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3$ $[M]^+$: 357.2304; Encontrado: 357.2304.

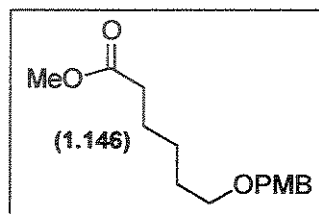


4-(4-metoxibenziloxi)butan-1-ol (1.144): A uma suspensão de 488 mg (12.2 mmol) de hidreto de sódio (o hidreto foi lavado com hexano para remoção da graxa) em 14 mL de DMF seca, a 0 °C, foi adicionado lentamente 1.40 mL (16.0 mmol) de 1,4-butanodiol (1.143). O banho foi removido e a suspensão resultante agitada por 30 minutos a 25 °C. Após este tempo, 1.5 mL (11.1 mmol) de cloreto de *p*-metoxibenzila foi adicionado em uma porção. A reação foi mantida sob agitação por 48 horas a 25 °C e então diluída com éter e transferida para um funil de extração contendo 20 mL de água e 20 mL de AcOEt. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com 3 porções de 20 mL de éter:AcOEt 50:50. A fase orgânica combinada foi secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 30%) forneceu 2.05 g do álcool monoprotetido (1.144) em 88% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 30:70 (2X)) R_f 0.27; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, J 8.6 Hz, 2H); 6.88 (d, J 8.6 Hz, 2H); 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (t, J 5.9 Hz, 2H), 3.49 (t, J 5.9 Hz, 2H), 2.39 (sl, 1H), 1.76-1.62 (m, 4H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 130.0, 129.2, 113.7, 72.7, 70.0, 62.7, 55.3, 30.3, 26.8.



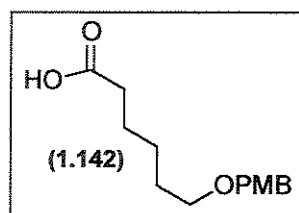
(E)-6-(4-metoxibenziloxi)hex-2-enoato de metila (1.145): O éster α,β -insaturado (1.145) foi obtido a partir do álcool (1.144) pela mesma seqüência descrita (oxidação de Swern e homologação de Horner-Emmons) para (+)-(1.124), em 89% correspondente às

duas etapas. CCD (AcOEt:hexano, 30:70) R_f 0.59; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, J 8.6 Hz, 2H); 6.96 (dt, J 15.7 e 7.0 Hz, 1H); 6.88 (dt, J 8.6 e 1.8 Hz, 2H); 5.82 (dt, J 15.7 e 1.5 Hz, 1H); 4.42 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.46 (t, J 6.6 Hz, 2H), 2.30 (qd, J 7.0 e 1.5 Hz, 2H), 1.76 (quint, J 6.6 Hz, 2H).



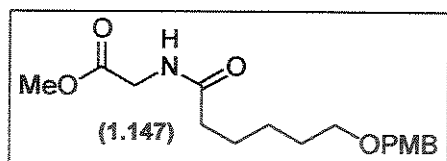
6-(4-metoxibenziloxi)hexanoato de metila (1.146): Para 1.85 g do éster α,β -insaturado (1.145) – (6.46 mmol) em 10 mL de MeOH, foi adicionado 185 mg (10% m/m) de Pd-C 5%. A reação foi purgada com hidrogênio/vácuo e deixada sob agitação em atmosfera de hidrogênio (em bexiga) durante 1 hora. Decorrido este tempo, a

reação foi filtrada em celite e o solvente removido em rotaevaporador. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano, 10%) forneceu 1.80 g do éster saturado (1.146) em 97% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano 30:70) R_f 0.59; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, J 8.6 Hz, 2H); 6.87 (dt, J 8.6 e 2.1 Hz, 2H); 4.42 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.44 (t, J 6.6 Hz, 2H), 2.31 (t, J 7.3 Hz, 2H), 1.63 (st, J 7.3 Hz, 4H), 1.41 (m, 2H).



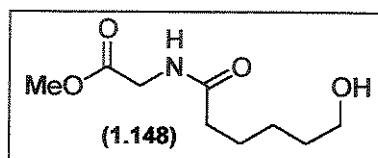
Ácido 6-(4-metoxibenziloxi)hexanóico (1.142): Para 364 mg do éster (1.146) foi adicionado 6 mL de uma solução de NaOH 3N em metanol. A reação foi deixada sob agitação por 48 horas a 25 °C e neutralizada pela adição de ácido cítrico (em pó). O MeOH foi removido em rotaevaporador e o resíduo diluído em solução saturada

de NaCl (10 mL) e extraído com 3 porções sucessivas (10 mL) de Et_2O . O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO_4 , filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 50%) forneceu o ácido carboxílico (1.142) em 89%. CCD (AcOEt:hexano, 40:60) R_f 0.24; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, J 8.5 Hz, 2H); 6.88 (d, J 8.5 Hz, 2H); 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.44 (t, J 6.4 Hz, 2H), 2.36 (t, J 7.5 Hz, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.40 (m, 2H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 179.3, 159.1, 130.6, 129.2, 113.7, 72.5, 69.7, 62.7, 55.2, 33.9, 29.3, 25.7, 24.5, 20.7.

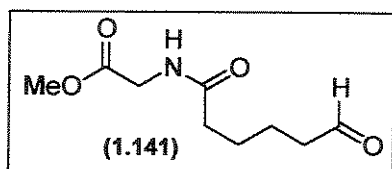
**2-(6-(4-metoxibenziloxi)hexanamido)acetato de metila**

(1.147): Em um balão contendo 207 mg (0.82 mmol) do ácido carboxílico (**1.142**) a 25 °C, foi adicionado 155 mg (1.23 mmol) do éster metílico da glicina, 100.5 mg (1.20

mmol) de NaHCO₃, 221.6 mg (1.64 mmol) de HOBT e 338.4 mg (1.64 mmol) de DCC em 8.5 mL de CH₂Cl₂. A mistura reacional foi agitada por 18 horas e o solvente foi evaporado. O material resultante foi diluído em benzeno (este procedimento faz com que a uréia formada precipite e possa ser removida), filtrado e evaporado. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 70%) forneceu o derivado de peptídeo (**1.147**) em 81% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 70:30) R_f 0.23; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, *J* 8.6 Hz, 2H); 6.85 (d, *J* 8.6 Hz, 2H); 6.24 (sl, 1H); 4.40 (s, 2H), 4.00 (d, *J* 5.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.43 (t, *J* 6.4 Hz, 2H), 2.23 (t, *J* 7.5 Hz, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.38 (m, 2H).

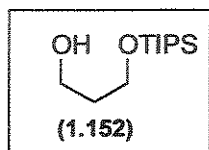
**2-(6-hidroxihexanamido)acetato de metila (1.148):**

A uma mistura de 70 mg (0.21 mmol) do PMB-éter (**1.147**) em 4 mL de uma mistura de 17:1 CH₂Cl₂/água a 25 °C, foi adicionado 50.6 mg de DDQ. Após 15 minutos a mistura foi diluída com éter e lavada com 1 porção de NaHCO₃. A fase aquosa foi extraída com 4 porções de 20 mL de AcOEt quente e o extrato orgânico combinado secado com MgSO₄, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (MeOH/AcOEt 10%) forneceu o peptídeo desprotegido (**1.148**) em rendimentos entre 10-20%. CCD (MeOH:AcOEt, 20:80) R_f 0.50. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.05 (sl, 1H); 4.05 (d, *J* 5.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (t, *J* 6.2 Hz, 2H), 2.27 (t, *J* 7.3 Hz, 2H), 1.90 (sl, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.42 (m, 2H).

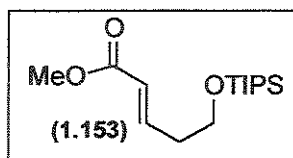
**2-(6-oxohexanamido)acetato de metila (1.141):**

Para 32.5 mg (0.156 mmol) do álcool (**1.148**) isolado na etapa anterior em 1 mL de CH₂Cl₂, foi adicionado 30 mg de peneira molecular em pó. Após 10 minutos de agitação foi adicionado 27.4 mg (0.234 mmol) de *N*-metilmorfolina *N*-óxido seguido pela adição de 1 mg de TPAP. A reação foi mantida sob agitação e o consumo do álcool de partida monitorado por CCD (~1 hora). A mistura resultante foi filtrada em um disco de sílica gel (2 cm) utilizando-se uma solução de acetato/hexano 80% como eluente (50 mL). O filtrado foi evaporado em rotaevaporador.

Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt 100%) forneceu 28.2 mg do aldeído (**1.141**) em 90% de rendimento. CCD (AcOEt, 100) *R_f* 0.20; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (t, *J* 1.5 Hz, 1H), 6.04 (sl, 1H), 4.05 (d, *J* 5.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H); 2.48 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.68 (quint, *J* 3.4 Hz, 4H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 201.9, 172.3, 170.3, 52.4, 43.6, 41.2, 35.9, 24.9, 21.6.

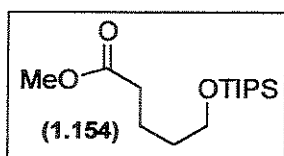


3-(triisopropilsililoxi)propan-1-ol (1.152): A uma suspensão 444 mg (11.1 mmol) de hidreto de sódio (lavado com hexano para remoção da graxa) em 20 mL de THF, a 0 °C, foi adicionado lentamente 0.80 mL (11.1 mmol) de 1,3-propanodiol. O banho foi removido e a suspensão resultante agitada por 30 minutos a temperatura ambiente. Após este tempo 2.37 mL (11.1 mmol) de cloreto triisopropilsilila foi adicionado em uma porção. A reação foi mantida sob agitação por 18 horas a 25 °C e então diluída com éter e transferida para um funil de extração contendo 20 mL de água e 20 mL de Et₂O. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com 3 porções de 10 mL de Et₂O. A fase orgânica combinada foi secada com MgSO₄, filtrada e evaporada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 10%) forneceu 2.20 g do álcool monoprotetido (**1.152**) em 86% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 20:80) *R_f* 0.37; IV (filme) 3400, 2942, 2863, 1723, 1465, 1386, 1267, 1105, 1061, 885, 741 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (t, *J* 5.5 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* 5.5 Hz, 2H), 1.80 (quint, *J* 5.5 Hz, 2H); 1.07 (m, 21H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 63.5, 62.6, 34.3, 18.0, 11.9; HRMS calc. para C₁₂H₂₈O₂Si [M⁺ (232.1859) – (CH₃)₂CH⁺]: 189.1317; Encontrado: 189.1375.



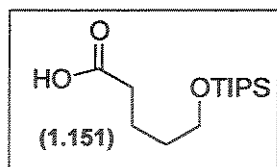
(E)- 5-(triisopropilsililoxi)pent-2-enoato de metila (1.153): A uma solução de 1.0 mL (13.9 mmol) de DMSO em 50 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C foi adicionado 0.60 mL (6.66 mmol) de cloreto de oxalila (evolução de gás). Após 10 minutos uma solução de 1.29 g (5.55 mmol) do álcool (**1.152**) em 18 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado via cânula. A suspensão branca formada foi agitada a -78 °C por 15 minutos e então 3.8 mL (27.7 mmol) de trietilamina foi adicionado. A reação foi agitada a -78 °C por 40 minutos e terminada pela adição de 10 mL de água destilada. A mistura foi deixada aquecer a 25 °C e diluída com 30 mL de éter etílico e 30 mL de água destilada. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 20 mL de éter etílico. O extrato orgânico combinado foi lavado com 30 mL de

salmoura, secado com MgSO_4 , concentrado sob vácuo e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. A uma suspensão sob agitação de 160 mg (6.66 mmol) de NaH em 12 mL de THF a 0 °C, foi adicionado 1.3 mL (7.21 mmol) de metildietilfosfonoacetato. A mistura de reação foi levada a 25 °C e mantida sob agitação por 15 minutos nesta temperatura. Na sequência o aldeído obtido na etapa anterior foi adicionado em 5 mL de THF. Após agitação por 1 hora, a reação foi terminada pela adição de 6 mL de água. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 10 mL de éter etílico. O extrato orgânico combinado foi lavado com 10 mL de salmoura, secado com MgSO_4 e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 10%) forneceu 1.44 g do éster (**1.153**) 90% de rendimento correspondente às duas etapas. CCD (AcOEt:hexano, 20:80) R_f 0.65; IV (filme) 3051, 2946, 2867, 1730, 1651, 1461, 1259, 1106, 883, 743 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.00 (dt, J 15.7 e 7.0 Hz, 1H); 5.88 (d, J 15.7 Hz, 1H); 3.80 (t, J 6.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.44 (q, J 6.6 Hz, 2H); 1.07 (m, 21H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 146.2, 122.3, 61.8, 51.4, 36.0, 18.0, 12.0; HRMS calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ [M^+ (286.1964) – $(\text{CH}_3)_2\text{CH}^+$]: 243.1422 ; Encontrado: 243.1243.



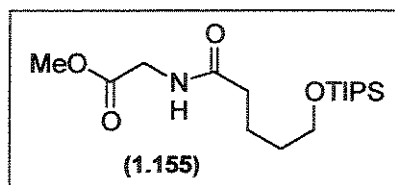
5-(triisopropilsililoxi)pentanoato de metila (1.154): Para 1.85 g do éster α,β -insaturado (**1.153**) – (6.46 mmol) em 10 mL de MeOH, foi adicionado 185 mg (10% m/m) de Pd-C 10%. A reação foi purgada com

hidrogênio/vácuo e deixada sob agitação em atmosfera de hidrogênio (em bexiga) durante 24 horas. Decorrido este tempo, a reação foi filtrada em celite e o solvente removido em rotaevaporador. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 10%) forneceu 1.84 g do éster saturado (**1.154**) em 99% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 20:80) R_f 0.65; IV (filme) 2945, 2860, 2727, 1743, 1460, 1383, 1245, 1165, 1110, 1016, 878, 841, 732, 678 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (t, J 6.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.35 (t, J 7.0 Hz, 2H); 1.72 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.06 (m, 21H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 173.9, 62.8, 51.4, 33.9, 32.4, 21.5, 18.0, 12.0; HRMS calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ [M^+ (288.2121) – $(\text{CH}_3)_2\text{CH}^+$]: 245.1579; Encontrado: 245.1436.



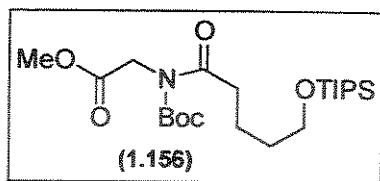
Ácido 5-(triisopropilsililoxi)pentanóico (1.151): Para 1.80 g (6.25 mmol) do éster (1.154) foi adicionado 10 mL de uma solução de NaOH 3N em metanol. A reação foi deixada sob agitação por 24 horas a 25 °C e neutralizada pela adição de ácido cítrico. O MeOH foi removido em

rotaevaporador e o resíduo diluído em 20 mL de solução saturada de NaCl e extraído com 3 porções sucessivas de 20 mL de éter etílico. O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO₄, filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 30%) forneceu 1.48 g do ácido carboxílico (1.151) em 87%. CCD (AcOEt:hexano, 20:80) R_f 0.28; IV (filme) 3539, 2940, 2869, 2718, 1711, 1460, 1379, 1263, 1166, 1112, 1010, 882 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.71 (t, *J* 6.0 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* 7.3 Hz, 2H); 1.73 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.06 (m, 21H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 177.7, 62.9, 33.5, 32.1, 21.3, 18.0, 11.9; HRMS calc. para C₁₄H₃₀O₃Si [M⁺]: 274.1964; Encontrado: 274.2668.



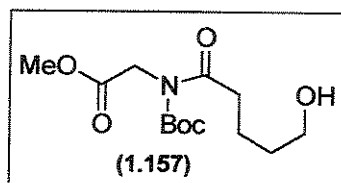
2-(5-(triisopropilsililoxi)pentanamido)acetato de metila (1.155): Em um balão contendo 1.67 g (6.09 mmol) do carboxílico (1.151) a 25 °C, foi adicionado 1.15 g (9.13 mmol) do éster metílico da glicina, 0.75 g (8.89 mmol) de NaHCO₃,

1.64 g (12.2 mmol) de HOBt e 2.51 mg (12.2 mmol) de DCC em 30 mL de CH₂Cl₂. A mistura reacional foi agitada por 18 horas e o solvente foi evaporado. O material resultante foi diluído em benzeno (este procedimento permite a remoção da maior parte da uréia formada), filtrado e evaporado. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 50%) forneceu 1.72 g do derivado de peptídeo (1.155) em 82% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 50:50) R_f 0.28; IV (filme) 3302, 3055, 2939, 2869, 1751, 1653, 1545, 1460, 1207, 1104, 1010, 878, 732, 678 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.03 (sl, 1H); 4.05 (d, *J* 5.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (t, *J* 6.2 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* 7.3 Hz, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.05 (m, 21H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 170.3, 62.9, 52.2, 41.1, 36.0, 32.3, 22.1, 18.0, 12.0; HRMS calc. para C₁₇H₃₅NO₄Si [M⁺ (345.2335) – (CH₃)₂CH⁺]: 302.1793; Encontrado: 302.1768.



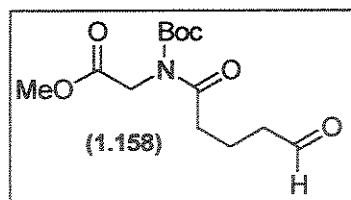
2-(*N*-(*tert*-butoxycarbonil)-5-(triisopropilsililoxi)pentanamido)acetato de metila (1.156):

Para 600 mg (1.73 mmol) do peptídeo (1.155) da etapa anterior em 7.5 mL de THF a 0 °C, foi adicionado 0.7 mL (3.48 mmol) de DIPEA, 21 mg (0.0173 mmol) de DMAP e 756 mg (3.48 mmol) de Boc₂O. A reação foi deixada aquecer a 25 °C (evolução de gás), mantida sob agitação por 1 hora e terminada pela adição de 5 mL de solução saturada de NaCl. A mistura resultante foi extraída com 3 porções de 10 mL de Et₂O e a fase orgânica reunida secada com MgSO₄, filtrada e evaporada em rotaevaporador. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 5%) forneceu 699 mg do amidoalquilcarbamato (1.156) em 90% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 10:90) R_f 0.34; IV (filme) 3055, 2940, 2870, 2722, 1747, 1688, 1459, 1365, 1263, 1214, 1148, 1108, 1046, 878, 736 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.45 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (t, *J* 6.2 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* 7.0 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.05 (m, 21H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 175.4, 169.4, 152.0, 83.7, 63.2, 52.1, 45.2, 37.9, 32.5, 28.0, 21.6, 18.1, 12.1; HRMS calc. para C₂₂H₄₃NO₆Si [M⁺ (445.2860) – (CH₃)₂CH⁺]: 402.2318; Encontrado: 402.1926.



2-(*N*-(*tert*-butoxycarbonil)-5-hidroxipentanamido)acetato de metila (1.157):

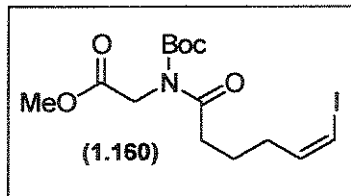
Para 200 mg (0.45 mmol) do amidoalquilcarbamato (1.156) em 6.2 mL de THF a 0 °C, foi adicionada uma solução 6.2 mL de uma solução estoque de HF-piridina/piridina/THF (1:4:5). A solução foi mantida sob agitação por 18 horas a 25 °C, diluída com 5 mL de AcOEt e terminada pela adição de 100 mg de NaHCO₃ em pó. A mistura resultante foi mantida sob agitação por 10 minutos, filtrada e evaporada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 10%) forneceu 107 mg do álcool (1.157) em 83% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 10:90) R_f 0.34; IV (filme) 3423, 3057, 2958, 2876, 1747, 1691, 1347, 1341, 1220, 1154, 1042, 855 cm⁻¹; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4.44 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (t, *J* 6.2 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* 7.3 Hz, 2H), 1.79 (sl, 1H), 1.74 (quint, *J* 7.3 Hz, 2H), 1.61 (apquint, *J* 6.2 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 175.5, 169.3, 152.0, 83.9, 62.2, 52.2, 45.2, 37.5, 32.0, 28.0, 21.1.



2-(*N*-(*tert*-butoxycarbonil)-5-oxopentanamido)acetato de metila

(1.158): A uma solução de 150 mg (0.52 mmol) do álcool obtido na etapa anterior em CH₂Cl₂ a 0 °C, foi adicionado 0.42 mL (5.2 mmol) de piridina e 440 mg (1.04 mmol) da periodinana de Dess-

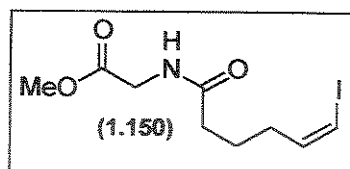
Martin. A reação foi deixada aquecer a 25 °C e a agitação foi mantida por 1 hora. A reação foi terminada pela adição de 2 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 2 mL de solução aquosa de Na₂S₃O₃ 1.5M e 5 mL de éter etílico e a agitação foi mantida por mais 15 minutos. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 15 mL de éter. O extrato orgânico combinado foi secado, filtrado e evaporado sob vácuo para fornecer o intermediário aldeído **(1.158)**, o qual foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação. CCD (AcOEt:hexano, 20:80) R_f 0.33; RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆) δ 9.75 (apt, *J* 1.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (t, *J* 7.1 Hz, 2H), 2.51 (td, *J* 7.3 e 1.1 Hz, 2H), 1.97 (quint, *J* 7.3 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H); RMN-¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ 201.7, 174.6, 169.2, 151.9, 83.9, 52.1, 45.1, 43.0, 37.0, 27.9, 17.5.



(*Z*)-2-(*N*-(*tert*-butoxycarbonil)-6-iodo-hex-5-enamido)acetato de

metila (1.160): A uma suspensão de 834 mg (1.57 mmol) de iodeto de iodometiltrifenilfosfônio **(1.158)** a 25 °C em 5.2 mL de THF, foi adicionado lentamente 2.08 mL (1.24 mmol) de uma

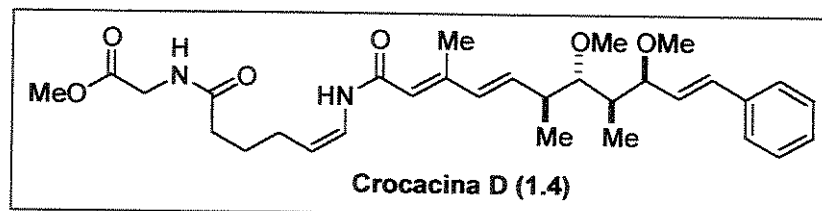
solução de hexametildisilazida de sódio 0.6M em tolueno. Após agitação por 5 minutos a reação foi resfriada a -78 °C e o aldeído **(1.159)** – (0.52 mmol) em 3 mL (2+1) de THF foi adicionado lentamente pela parede do balão. Após 1 hora a -78 °C (acompanhamento por CCD), o banho foi removido e a reação terminada pela adição de 5 mL de solução saturada de NH₄Cl. A reação foi extraída com três porções de 10 mL de CH₂Cl₂ e o extrato orgânico secado com MgSO₄, filtrado e evaporado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em éter e filtrado novamente para remoção do sal formado. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 10%) levou a obtenção do iodeto vinílico **(1.160)** com o nitrogênio protegido com Boc (>95:5 *Z:E*) em 81% de rendimento correspondente às duas etapas. CCD (AcOEt:hexano, 10:90) R_f 0.34; RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆) δ 5.88 (d, *J* 7.1 Hz, 1H), 5.71 (q, *J* 7.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.08 (t, *J* 7.3 Hz, 2H), 2.08 (q, *J* 7.2 Hz, 2H), 1.74 (quint, *J* 7.3 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H); RMN-¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ 174.6, 169.3, 152.4, 140.8, 83.0, 82.9, 51.7, 45.4, 37.6, 34.4, 27.9, 23.7.



(Z)-2-(6-iodohex-5-enamido)acetato de metila (1.150): Para 15 mg (0.036 mmol) do iodeto vinílico protegido (1.160) em 1 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado 100 μL de ácido trifluoroacético. A reação foi agitada por 18 horas a 25 °C e o solvente foi removido em rotaevaporador. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 50%) forneceu 9.5 mg do iodeto vinílico (1.150) em 85% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 50:50) R_f 0.25; IV (filme) 3300, 3067, 2932, 2850, 1753, 1653, 1541, 1435, 1367, 1209, 1035 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ 5.90 (d, J 7.1 Hz, 1H), 5.68 (q, J 7.1 Hz, 1H), 5.26 (sl, 1H), 3.75 (d, J 5.1 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.01 (q, J 7.0 Hz, 2H), 1.76 (t, J 7.3 Hz, 2H), 1.61 (q, J 7.0 Hz, 2H); RMN- ^{13}C (125 MHz, C_6D_6) δ 172.2, 170.3, 140.7, 83.1, 51.7, 41.3, 35.2, 34.5, 24.1; HRMS calc. para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{INO}_3$ [M^+]: 311.0018; Encontrado: 311.0015.

2-((Z)-6-((2E,4E,6S,7S,8R,9S,10E)-7,9-dimetoxi-3,6,8-trimetil-11-fenilundeca-2,4,10-

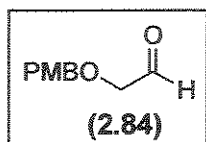
trienamido)hex-5-enamido)acetato de metila (+)-(1.4): Em um balão contendo 1.5 mg (4.2



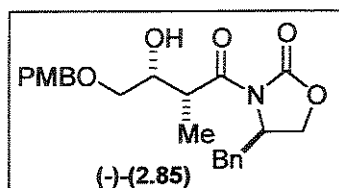
μmol) de (+)-crocacina C (1.3), foi adicionado 3.5 mg (11.2 μmol) do (Z)-iodeto vinílico (1.150), CuI (1.0 mg, 5.2 μmol), Cs_2CO_3 (25.0 mg,

0.08 mmol), *N,N*-Dimetilglicina (1.0 μL , 8.6 μmol). O balão foi selado e deixado sob forte fluxo de argônio por 5 minutos e então 0.5 mL de dioxano foi adicionado. O balão foi vedado com Teflon, imerso em um banho de óleo pré-aquecido a 70 °C e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 15 horas. Decorrido este tempo, a reação foi deixada atingir 25 °C, diluída com 2 mL de acetato de etila e filtrada em um *plug* de sílica gel. Purificação por coluna cromatográfica *flash* em sílica dopada com Et_3N , forneceu 1.3 mg de crocacina D (1.4) em 57% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 60:40) R_f 0.40; RMN- ^1H (500 MHz, d_6 -acetona) δ 9.15 (dl, J 10.7 Hz, 1H), 7.60 (ml, 1H), 7.46 (d, J 8.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, J 8.0 e 7.3 Hz, 2H), 7.22 (dd, J 7.3 e 7.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J 10.7 e 8.9 Hz, 1H), 6.59 (d, J 15.9 Hz, 1H), 6.25 (dd, J 15.9 e 7.3 Hz, 1H), 6.12 (m, 2H), 5.90 (d, J 0.9 Hz, 1H), 4.67 (dt, J 8.9 e 7.0 Hz, 1H), 4.08 (ddd, J 7.2, 2.5 e 1.1 Hz, 1H), 3.96 (d, J 5.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.18 (dd, J 9.6 e 2.3 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.27 (d, J 1.2 Hz, 3H), 2.26 (t, J 7.0 Hz, 2H), 2.11 (dt, J 7.0 e 6.7 Hz, 2H), 1.67 (tt, J 7.0 e 6.7 Hz, 2H), 1.56 (dq, J 9.6, 7.0 e 2.5 Hz, 1H), 1.18

(d, J 7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, J 7.0 Hz, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, d_6 -acetona) δ 174.6, 171.2, 164.6, 149.7, 137.8, 137.7, 135.0, 132.5, 130.3, 129.4, 128.2, 127.2, 123.8, 121.6, 109.7, 87.1, 81.7, 61.5, 56.4, 52.1, 43.4, 42.5, 40.8, 34.5, 26.1, 25.3, 19.2, 13.7, 10.1.



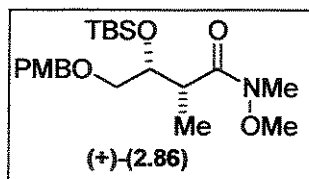
2-(4-metoxibenziloxi)acetaldeído (2.84): Para 2.7 mL (40 mmol) de álcool alílico em 50 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado 9.3 g (33.2 mmol) de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila e 0.3 g (1.14 mmol) de ácido canforsulfônico à 25 °C. A mistura foi mantida sob agitação por 18 horas, e depois diluída com 200 mL de éter etílico e extraída com soluções aquosas de NaHCO_3 , (2X50 mL) e salmoura (1X50 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 10%) forneceu o 6.7 g do álcool alílico protegido em 94% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 30:70) R_f 0.69; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, J 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J 8.8 Hz, 2H), 5.93 (ddt, J 17.2, 10.2 e 5.5 Hz, 1H), 5.29 (ddt, J 17.2, 1.8 e 1.5 Hz, 1H), 5.19 (ddt, J 10.2, 1.8 e 1.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.00 (dt, J 5.5, e 1.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H). Para uma solução de 2.03 g (11.41 mmol) do álcool alílico protegido com -PMB e 5.35 g (25.11 mmol) de NaIO_4 em Et_2O - H_2O (112.8 mL; 1:1) foi adicionado 3.84 mL de OsO_4 (solução 0.02M em *t*-BuOH). Após agitação por 3 horas a 25 °C foi adicionado mais 60 mL de H_2O , a fase etérea foi separada e a fase aquosa foi extraída com 3 porções de 60 mL de Et_2O . A fase orgânica combinada foi secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 20%) forneceu 1.42 g do aldeído (2.84) em 69% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 30:70) R_f 0.41; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (s, 1H), 7.28 (d, J 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J 8.8 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).



(R)-3-((2R,3R)-4-(4-metoxibenziloxi)-3-hidroxi-2-metilbutanoil)-4-benziloxazolidin-2-ona (-)-(2.85): 1.41 g (6.05 mmol) de *N*-propionil oxazolidinona (*R*)-(-)-(2.83) foi dissolvida em 17.0 mL de diclorometano, sob atmosfera de argônio 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 -5 °C e a esta solução adicionado via seringa 1.85 mL (7.26 mmol) de di-*n*-butilborotriflato seguido por 1.1 mL (7.86 mmol) de trietilamina, gota a gota tendo-se o cuidado de manter a temperatura interna abaixo de +3 °C (a solução tornou-

conectado a um termômetro digital (Type K Thermocouple) foi introduzido pelo septo de borracha. A solução foi resfriada a -5 °C e a esta solução adicionado via seringa 1.85 mL (7.26 mmol) de di-*n*-butilborotriflato seguido por 1.1 mL (7.86 mmol) de trietilamina, gota a gota tendo-se o cuidado de manter a temperatura interna abaixo de +3 °C (a solução tornou-

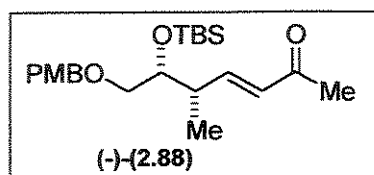
se esverdeada durante a adição do dibutilborotriflato e amarela durante a adição da trietilamina). O banho foi então substituído por um banho de gelo seco e acetona. Quando a temperatura interna estava abaixo de $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1.17 g (6.54 mmol) do aldeído (**2.84**) em 13.0 mL de diclorometano (solução 0.5 M), foi adicionado gota a gota durante um período de 5 minutos. A solução foi deixada sob agitação a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos e durante 1 hora em banho de gelo. A reação foi interrompida pela adição de 9.0 mL de tampão fosfato pH 7.0 e 27 mL de metanol. À solução turva resultante foi adicionado 36 mL de metanol- H_2O_2 30% 2:1 mantendo a temperatura interna abaixo de $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solução resultante foi deixada sob agitação durante 1 hora e o material volátil removido em evaporador rotativo ($25\text{--}30\text{ }^{\circ}\text{C}$). O material resultante foi extraído com três porções de 15 mL de éter etílico e o extrato orgânico lavado com 30 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 30 mL de salmoura, secado com MgSO_4 anidro, filtrado e concentrado sob vácuo, para fornecer após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 30%) 2.34 g do aduto aldol (–)-(2.85) como um óleo incolor em 94% de rendimento, com proporção relativa entre os diastereoisômeros de $>95:5$. CCD (AcOEt:hexano, 50:50) R_f 0.32; $[\alpha]_D^{20} -40.8$ (c 1.20, CH_2Cl_2); IV (filme) 3485, 3060, 3033, 2935, 2864, 2833, 2359, 1778, 1693, 1609, 1511, 1454, 1383, 1304, 1246, 1210, 1104, 1033, 966, 922, 820, 762, 705 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (dd, J 7.2 e 6.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J 7.2 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.26 (d, J 8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J 7.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J 8.8 Hz, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (dd, J 8.8 e 2.7 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.10 (dd, J 8.8 e 7.9 Hz, 1H), 3.93 (qd, J 7.0 e 5.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (d, J 5.5 Hz, 2H), 3.24 (dd, J 13.4 e 3.4 Hz, 1H), 2.77 (dd, J 13.4 e 9.5 Hz, 1H), 1.29 (d, J 7.0 Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 159.0, 152.8, 134.9, 129.8, 129.3, 128.8, 127.2, 113.7, 72.9, 71.3, 70.7, 66.1, 55.3, 55.2, 40.3, 37.8, 12.2; HRMS calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ $[M+]$: 413.1838; Encontrado: 413.1838; Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6$: C, 66.81; H, 6.58; Encontrado: C 66.09; H 6.57.



(2R,3R)-4-(4-metoxibenziloxi)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-N-metoxi-N,2-dimetilbutanamida (+)-(2.86): Para uma suspensão de 1.23 g (12.6 mmol) de cloridrato de *N,O*-dimetil-hidroxilamina em 6.5 mL de THF a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado 8.8 mL (17.5 mmol) de uma solução 2.0M

de trimetilalumínio em tolueno, observando-se a evolução de gás. A solução resultante foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente e então resfriada a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ (gelo seco e etilenoglicol). Uma solução de 1.488 g (3.60 mmol) da β -hidroximida (–)-(2.85) em 6.5 mL de

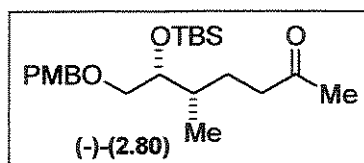
THF foi adicionada lentamente e a mistura resultante foi agitada a 0 °C por duas horas e meia. Esta solução foi transferida para uma mistura de 45 mL de CH₂Cl₂ e 90 mL de HCl aquoso 0.5N sob agitação vigorosa. Após uma hora a 0 °C a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com três porções de 75 mL de CH₂Cl₂. O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO₄, filtrado e evaporado sob vácuo. CCD (AcOEt:hexano, 40:40) R_f 0.25. Para uma solução da amida de Weinreb (3.60 mmol, bruto) em 7 mL de CH₂Cl₂ a 25 °C, foi adicionado 0.51 mL (4.41 mmol) de 2,6-lutidina e 0.94 mL (4.07 mmol) de trifluorometanossulfonato de *t*-butildimetilsilila. Após 15 minutos, 15 mL de H₂O foi adicionado para interromper a reação e a mistura foi extraída com três porções de 15 mL de éter. O extrato orgânico foi lavado com 10 mL de solução aquosa de HCl 1% gelado, 10 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 10 mL de salmoura. O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO₄, filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 15%) forneceu 1.33 g da β-hidroximida protegida (+)-(2.86) como um óleo amarelado em 86% de rendimento (2 etapas). CCD (AcOEt:hexano, 35:65) R_f 0.54; [α]_D²⁰ +6.5 (c 2.01, CHCl₃); IV (filme) 2935, 2850, 1658, 1614, 1587, 1507, 1463, 1388, 1300, 1250, 1179, 1100, 1037, 933, 833, 776 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, *J* 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* 8.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.05 (dt, *J* 8.1 e 4.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* 10.5 e 4.8 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* 10.5 e 4.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 1.16 (d, *J* 7.0 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.060 (s, 3H), 0.037 (s, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 176.1, 158.9, 130.3, 129.2, 113.4, 73.0, 72.8, 72.7, 61.2, 55.1, 38.9, 32.0, 25.8, 18.1, 14.2, -4.38 -4.85; HRMS calc. para C₂₁H₃₇NO₅Si [M⁺]: 411.2441; Encontrado 411.2441; Anal. Elem. calc. para C₂₁H₃₇NO₅Si: C, 61.28; H, 9.06; Encontrado: C 60.85; H 9.24.



(5*S*,6*R*,*E*)-7-(4-metoxibenziloxi)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-metilhept-3-en-2-ona (-)-(2.88): Uma solução 1.0M de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno (1.46 mL, 1.46 mmol) foi adicionada a uma solução de 0.301 g (0.732 mmol) da *N*-metóxi-

N-metilamida (+)-(2.86) em 7.3 mL de THF a 0 °C. Após 30 minutos, 3 mL de AcOEt foi adicionado cuidadosamente para consumir o excesso de hidreto, seguido pela adição de 5 mL de H₂O. Esta solução foi diluída com 30 mL de Et₂O e 15 mL de H₂O. Então HCl aquoso 1N gelado (40 mL) foi adicionado para dissolver os sais de alumínio e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com duas porções de 10 mL de éter. O extrato

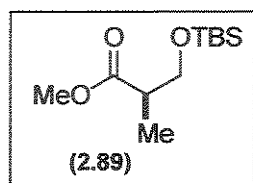
orgânico combinado foi lavado com 20 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 20 mL de salmoura, secado com MgSO_4 , filtrado e evaporado sob vácuo. O aldeído resultante foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação; CCD (AcOEt:hexano, 10:90) R_f 0.45. À uma suspensão de 0.22 mg (5.12 mmol) de LiCl em acetonitrila seca (7.3 mL), sob argônio e à temperatura ambiente, foi adicionado 0.13 mL (0.95 mmol) do cetofosfonato (**2.87**), 0.13 mL (0.73 mmol) de DIPEA e finalmente o aldeído obtido na etapa anterior (0.73 mmol). Após 8 horas a reação foi julgada completa por placa cromatográfica e a reação foi interrompida pela adição de 5 mL de solução saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 3 porções de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi secada com MgSO_4 e evaporada sob vácuo para fornecer 184 mg da cetona α,β -insaturada (–)(**2.88**) em 90% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 10%), correspondente às duas etapas com seletividade $E/Z > 95:5$. CCD (AcOEt:hexano, 10:90) R_f 0.29. $[\alpha]_D^{20} -7.7$ (c 1.10, CH_2Cl_2); IV (filme) 2927, 2856, 1672, 1622, 1507, 1459, 1361, 1300, 1246, 1091, 1033, 837, 770 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, J 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J 8.7 Hz, 2H), 6.80 (dd, J 16.1 e 7.5 Hz, 1H), 6.04 (dd, J 16.1 e 1.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J 11.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J 11.6 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.39 (dd, J 9.7 and 5.5 Hz, 1H), 3.34 (dd, J 9.7 e 5.5 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.04 (d, J 6.7 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.035 (s, 3H), 0.024 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 198.5, 159.0, 151.0, 130.6, 130.0, 129.2, 114.9, 113.7, 73.9, 73.0, 72.2, 55.3, 40.2, 29.7, 26.7, 25.9, 18.2, 13.3, -4.12, -4.74; Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$: C, 67.30; H, 9.24; Encontrado: C 67.12; H 9.35.



(5S,6R)-7-(4-metoxibenziloxi)-6-(tert-butildimetilsililoxi)-5-metilheptan-2-ona (–)(2.80): Dissolveu-se 173 mg (0.44 mmol) da cetona α,β -insaturada (+)(**2.88**) em 2 mL de metanol.

Adicionou-se então 17 mg de Pd-C 5% (10% m/m) e a mistura reacional permaneceu sob forte agitação em atmosfera de hidrogênio (em bexiga) após ter sido evacuado por três vezes sob vácuo, durante 60 minutos. Após este período a mistura reacional foi filtrada em um disco de celite e o filtrado concentrado em rotaevaporador. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 10%) forneceu 158 mg da cetona (–)(**2.80**) como um óleo incolor em 98% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 10:90) R_f 0.29; $[\alpha]_D^{20} -2.95$ (c 2.37, CHCl_3); IV (filme) 2935, 2850, 2363, 1716, 1614, 1516, 1463, 1361, 1304,

1250, 1170, 1104, 1033, 958, 833, 770 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, J 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J 8.7 Hz, 2H), 4.44 (d, J 11.6 Hz, 1H), 4.39 (d, J 11.6 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.74 (td, J 5.8 e 3.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, J 9.6 e 5.5 Hz, 1H), 3.35 (dd, J 9.6 e 5.8 Hz, 1H), 2.43 (m, 2H); 2.12 (s, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.83 (d, J 6.7 Hz, 3H), 0.033 (s, 3H), 0.029 (s, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 209.2, 159.1, 130.4, 129.2, 113.7, 74.1, 72.9, 72.7, 55.2, 42.0, 35.9, 29.8, 27.5, 25.9, 18.2, 13.6, -4.13, -4.92; HRMS calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ [M^+]: 394.2539; Encontrado 394.2539; Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$: C, 66.96; H, 9.71; Encontrado: C 66.46; H 9.64.

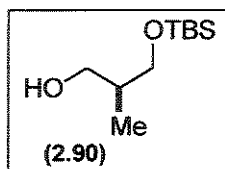


(R)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropanoato de metila (+)-(2.89):

Para uma solução de 1.00 g (8.46 mmol) do (R)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de metila (2.80) em 40 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado 2.72 g (14.7 mmol) de imidazol, 3.83 g (10.1 mmol) de cloreto de *t*-butildimetilsilila e 0.06 mg (0.42 mmol) de DMAP. A suspensão resultante foi agitada por 1

hora a 25 °C, diluída com CH_2Cl_2 , e lavada com porções sucessivas de NaHCO_3 e salmoura. A fase aquosa foi extraída com três porções de CH_2Cl_2 e o extrato orgânico combinado secado com MgSO_4 , filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 3%) forneceu 1.92 g do éster (2.89) como um óleo incolor em 99% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 12.5:87.5) R_f 0.61; $[\alpha]_D^{20} +19.0$ (c 2.3, CHCl_3 , lit. $[\alpha]_D +18.1$ c 4.03, CHCl_3); IV (filme) 2954, 2858, 1744, 1472, 1463, 1389, 1362, 1257, 1199, 1176

837, 777, 667 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.74 (dd, J 9.8 e 6.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (dd, J 9.8 e 6.2 Hz, 1H), 2.61 (m, 1H), 1.12 (d, J 7.0 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 65.2, 51.4, 42.4, 25.5, 17.9, 13.2, -5.85.

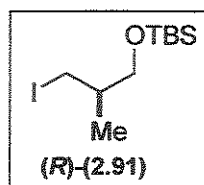


(S)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-1-ol (+)-(2.90):

Para uma solução de 207 mg (8.45 mmol) do éster (2.89) 35 ml de THF a 0 °C, foi lentamente adicionado 8.5 mL (8.5 mmol) de uma solução 2M de LiBH_4 em THF. A reação foi lavada a 25 °C, agitada por 12 horas e concluída pela

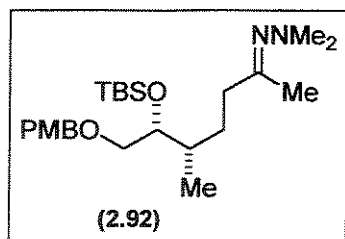
adição de 20 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio, permanecendo sob agitação por mais 10 minutos. A mistura foi então diluída com 20 mL de CH_2Cl_2 e 20 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 25 mL de CH_2Cl_2 . O extrato orgânico combinado foi lavado

com 25 mL de salmoura, secado com MgSO_4 anidro e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 15%) forneceu 114 mg do álcool (**2.90**) em 99% de rendimento como um óleo incolor. CCD (AcOEt:hexano, 12.5:87.5) R_f 0.32; $[\alpha]_D^{20} +11.0$ (c 2.3, CHCl_3 ; lit. $[\alpha]_D +6.23$, c 0.69, CHCl_3); IV (filme) 2954, 2858, 1744, 1472, 1463, 1389, 1362, 1257, 1199, 1176, 1098, 837, 777, 667 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.74 (dd, J 9.8 e 6.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (dd, J 9.8 e 6.2 Hz, 1H), 2.61 (m, 1H), 1.12 (d, J 7.0 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 65.2, 51.4, 42.4, 25.5, 17.9, 13.2, -5.85.



(R)-tert-butyl(3-iodo-2-metilpropoxi)dimetilsilano (+)-(2.91): Para uma solução de 7.08 g (0.102 mol) de imidazol e 9.07 g (0.034 mol) de PPh_3 em 57 mL de CH_2Cl_2 a 0 °C, foi adicionado 8.80 g (0.034 mol) de I_2 . Após 10 minutos, uma solução de 1.40 g (6.84 mmol) do álcool (**2.89**) em 10 mL de

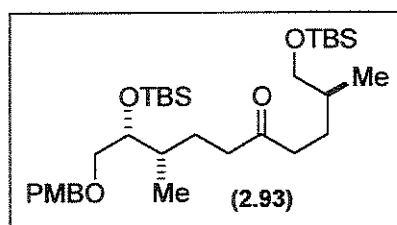
CH_2Cl_2 foi adicionado e a solução resultante agitada a 0 °C por 15 minutos e deixada a 25 °C por 16 horas. A solução foi então diluída com CH_2Cl_2 e lavada com solução aquosa saturada de NaCl. A fase aquosa foi extraída com duas porções de CH_2Cl_2 e o extrato orgânico combinado secado com MgSO_4 anidro, filtrado e evaporado sob vácuo para fornecer 1.93 mg do iodeto (**2.91**) em 91% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 12.5:87.5) R_f 0.73; $[\alpha]_D^{20} +11.0$ (c 2.3, CH_2Cl_2); IV (filme) 2954, 2933, 2895, 2854, 2737, 1473, 1382, 1256, 1198, 1103, 1002, 843, 774, 664 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.52 (dd, J 10.0 e 4.9 Hz, 1H), 3.39 (dd, J 10.0 e 6.7 Hz, 1H), 3.31 (dd, J 9.5 e 5.1 Hz, 1H), 3.23 (dd, J 9.5 e 5.5 Hz, 1H), 1.64 (m, 1H), 0.95 (d, J 6.6 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.063 (s, 6H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 66.7, 37.4, 26.0, 18.4, 17.3, 13.9, -5.22; Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{IOSi}$: C, 38.22; H, 7.38; Encontrado: C 38.89; H 7.45.



2-((5S,6R)-7-(4-metoxibenziloxi)-6-(tert-butildimetilsililoxi)-5-metilheptan-2-ilideno)-1,1-dimetilhidrazina (2.92): Em um balão de 15 mL contendo 0.165 mg (0.418 mmol) da metilcetona (–) (**2.80**), sob atmosfera de argônio, foi adicionado 0.90 mL de *N,N*-dimetil-hidrazina previamente destilada. A solução resultante foi

resfriada a 0 °C e 36 μL (0.261 mmol) de trimetilclorosilano foi adicionado gota a gota. A

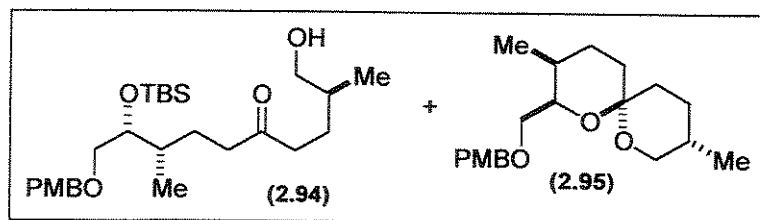
reação foi deixada aquecer a 25 °C e mantida sob agitação por 18 horas. A hidrazina restante foi removida passando-se um forte fluxo de argônio no sistema reacional e promovendo-se um leve aquecimento a 40 °C (é importante manter as portas de capela e o sistema de exaustão em constante funcionamento pois a hidrazina é um possível carcinogênico). O resíduo foi dissolvido em hexano e extraído com uma solução 1N de tampão fosfato pH 7. A solução aquosa foi extraída com três porções de uma solução 10% de acetato de etila em hexano e o extrato orgânico reunido foi secado com MgSO_4 , filtrado e evaporado em rotaevaporador para fornecer a *N,N*-dimetilhidrazona (2.92), a qual foi utilizada imediatamente na etapa seguinte sem prévia purificação. Alternativamente o tratamento da reação foi realizado adicionando-se H_2O seguida por extração com CH_2Cl_2 ^{52c} o que permitiu aumentar o rendimento de 87 para 99% (bruto). CCD (AcOEt:hexano, 20:80) *R_f* 0.40; IV (filme) 2954, 2850, 1716, 1609, 1511, 1463, 1361, 1246, 1100, 1037, 958, 833, 775 cm^{-1} ; RMN-¹H (500 MHz, C_6D_6) δ 7.24 (d, *J* 8.2 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* 8.2 Hz, 2H), 4.38 (d, *J* 11.7 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* 11.7 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.42 (m, 2H) 3.33 (s, 3H), 2.47 + 2.48 (s, 6H); 2.27 (dd, *J* 8.4 e 7.3 Hz, 2H), 1.88 + 1.86 (s, 6H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.97 (d, *J* 7.0 Hz, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.19 (s, 3H); RMN-¹³C (125 MHz, C_6D_6) δ 166.2, 159.7, 130.9, 129.4, 114.0, 74.7, 73.5, 73.1, 54.7, 47.2, 36.9, 36.4, 30.6, 26.2, 18.6, 16.4, 14.0, -3.76, -4.69.



(2*S*,8*S*,9*R*)-10-(4-metoxibenzi-oxi)-1,9-bis(tert-butildimetilsililoxi)-2,8-dimetildecane-5-one (2.93): Dissolveu-se 331 mg (0.761 mmol) da hidrazona (2.92) em 1.4 mL de THF e a hidrazona foi metalada, sob argônio a -78 °C pela adição de 0.33 mL (0.837 mmol) de *n*-BuLi (2.56 M em hexano). A

reação foi deixada aquecer a 0 °C e mantida sob agitação nesta temperatura por 3 horas (Observou-se a formação de uma solução castanha). Após este tempo 406 mg (1.29 mmol) do iodeto de alquila (*R*)-(2.91) foi adicionado em 0.3 mL de THF e a reação deixada sob agitação a 0 °C por 18 horas. A reação foi terminada pela adição de 5 mL de solução saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com 3 porções de CH_2Cl_2 (antes da agitação em sílica é possível observarmos a presença de até 5 manchas por TLC: iodeto de alquila *R_f* 0.71, hidrazona acoplada *R_f* 0.48, cetona derivada da hidrazona acoplada *R_f* 0.60, hidrazona da metilcetona *R_f* 0.21 e metilcetona *R_f* 0.41 solvente AcOEt/hexano 25%). A fase orgânica reunida foi secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada

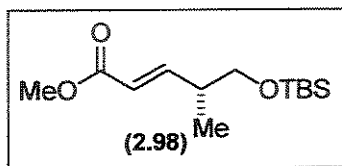
sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 e colocado para agitar na presença de sílica gel por 48 horas (após agitação em sílica observamos a presença de três manchas por TLC: cetona proveniente do acoplamento, metilcetona que não reagiu e iodeto de alquila). Passado este período o solvente foi evaporado e o material suportado em sílica gel aplicado diretamente na coluna cromatográfica para purificação. Purificação por coluna cromatográfica (Acetato/hexano 5-20%) forneceu a cetona (**2.93**) desejada em 65% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 20:80) R_f 0.49; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, J 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J 8.4 Hz, 2H), 4.45 (d, J 11.5 Hz, 1H), 4.38 (d, J 11.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (td, J 6.2 and 2.9 Hz, 1H), 3.43 (dd, J 9.9 e 5.9 Hz, 1H), 3.39 (dd, J 9.5 e 4.9 Hz, 1H), 3.38 (dd, J 9.9 e 5.9 Hz, 1H), 3.34 (dd, J 9.5 e 5.9 Hz, 1H), 2.41 (m, 4H), 1.62 (m, 4H), 1.39 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (d, J 7.0 Hz, 3H), 0.82 (d, J 7.0 Hz, 3H), 0.037 (s, 9H), 0.032 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 211.1, 158.9, 130.3, 129.1, 113.6, 74.1, 72.9, 72.8, 68.0, 55.3, 41.0, 40.6, 36.1, 35.4, 27.7, 27.4, 26.0(4), 26.0(1), 18.4, 18.3, 16.7, 13.7, -3.91, -4.70, -5.21; HRMS calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{Si}_2$: 580.3979; Encontrado: 580.3979.



Para uma solução de 89.7 mg (0.154 mmol) da cetona (**2.93**) em 1.4 mL de THF a 0 °C em um frasco de polietileno, foi adicionado 1.3 mL de solução estoque de HF-piridina (0.25

mL de HF-piridina, 0.5 mL de piridina e 1.25 mL de THF). A reação foi mantida sob agitação a 0 °C e o consumo do material de partida monitorado por CCD. A reação foi neutralizada pela adição lenta de solução aquosa saturada de NaHCO_3 (~6 mL) e deixada sob agitação por mais 10 minutos. A mistura resultante foi então diluída com AcOEt (5 mL) e a fase orgânica separada. A fase aquosa foi extraída com duas porções de AcOEt e o extrato orgânico combinado secado com MgSO_4 anidro, evaporado e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 20%) forneceu 11.5 mg do álcool (**2.94**) em 16% de rendimento e 36.5 mg do espirocetal (**2.95**) em 71% de rendimento. **(2S,8S,9R)-10-(4-metoxibenziloxi)-9-(tert-butildimetilsililoxi)-1-hidroxi-2,8-dimetildecane-5-ona (2.94)**: CCD (AcOEt:hexano, 40:60) R_f 0.26; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, J 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J 8.4 Hz, 2H), 4.45 (d, J 11.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J 11.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 2.09 (sl, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.90 (d, J 6.9 Hz, 3H), 0.88 (s,

9H), 0.84 (d, J 6.2 Hz, 3H), 0.043 (s, 6H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 211.4, 158.9 130.2, 129.1, 113.6, 73.9, 72.9, 72.7, 67.4, 55.2, 40.9, 40.0, 35.9, 35.4, 27.7, 26.6, 25.9, 18.2, 16.6, 13.6, -3.98, -4.75;. **Dados para o espirocetal (2.95):** CCD (AcOEt:hexano, 20:80) R_f 0.46; IV (filme) 2940, 1617, 1515, 1463, 1371, 1251, 1084, 1038, 986, 834 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, J 8.2 Hz, 2H), 6.87 (d, J 8.2 Hz, 2H), 4.56 (d, J 11.6 Hz, 1H), 4.46 (d, J 11.6 Hz, 1H), 4.08 (td, J 6.7 e 2.4 Hz, 1H), 3.93 (dd, J 11.1 e 2.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (dd, J 9.9 e 7.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, J 9.9 e 5.8 Hz, 1H), 3.28 (dl, J 11.0, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.67 (td, J 13.6 e 4.6 Hz, 1H), 1.57 (td, J 13.6 e 4.6 Hz, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.36 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.08 (d, J 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J 7.0 Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158.8 130.6, 128.9, 113.6, 95.7, 73.0, 71.4, 70.2, 65.2, 55.3, 30.7, 29.8, 28.1, 27.4, 26.2, 24.7, 16.5, 11.3; HRMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$: 334.2144.; Encontrado: 334.1962.

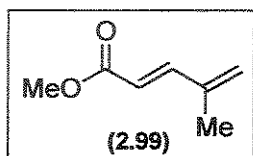


(*R,E*)-5-(*tert*-butildimetilsililoxy)-4-metilpent-2-enoato de metila

(2.98): A uma solução de 0.49 mL (6.91 mmol) de DMSO em 20 mL de CH_2Cl_2 a -78°C foi adicionado 0.30 mL (3.45 mmol) de cloreto de oxalila (evolução de gás). Após 10 minutos uma solução de

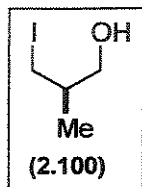
0.524 g (2.66 mmol) do álcool (2.90) em 5 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado via cânula. A suspensão branca formada foi agitada a -78°C por 15 minutos e então 1.85 mL (13.3 mmol) de trietilamina foi adicionado. A reação foi agitada a -78°C por 40 minutos e terminada pela adição de 10 mL de água destilada. A mistura foi deixada aquecer a 25°C e então diluída com 30 mL de éter etílico e 30 mL de água destilada. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de éter etílico. O extrato orgânico combinado foi lavado com 30 mL de salmoura, secado com MgSO_4 , concentrado sob vácuo e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. A uma suspensão sob agitação de 149 mg (3.72 mmol) de NaH em 7 mL de THF a 0°C , foi adicionado 0.7 mL (3.99 mmol) de metildietilfosfonoacetato. A mistura de reação foi levada a 25°C e mantida agitação por 15 minutos nesta temperatura. Na sequência o aldeído obtido na etapa anterior foi adicionado em 5 mL de THF. Após agitação por 1 hora, a reação foi terminada pela adição de 6 mL de água. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 10 mL de éter etílico. O extrato orgânico combinado foi lavado com 10 mL de salmoura, secado com MgSO_4 e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica forneceu 501 mg do éster (2.98) em 73% de rendimento correspondente às duas etapas. CCD (AcOEt:hexano, 10:90) R_f 0.45; RMN- ^1H

(500 MHz, CDCl_3) δ 6.93 (dd, J 15.8 e 7.0 Hz, 1H), 5.84 (dd, J 15.8 e 1.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (dd, J 9.8 e 6.4 Hz, 1H), 3.50 (dd, J 9.8 e 6.2 Hz), 2.49 (sp, J 6.7 Hz, 1H), 1.04 (d, J 6.7 Hz, 3H), 0.088 (s, 3H), 0.031 (s, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 167.2, 151.8, 120.5, 66.8, 51.4, 39.2, 25.8, 18.3, 15.5, -5.42.



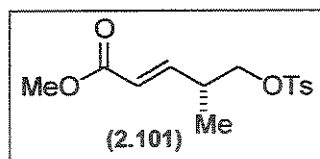
(E)-4-metilpenta-2,4-dienoato de metila (2.99): Para uma solução do éster protegido obtido na etapa anterior em 10 mL de MeOH foi adicionado 50 mg de resina DOWEX ácida. A reação foi mantida sob agitação por 24 horas. Após este período a reação foi filtrada em papel de

filtro para reter a resina e o extrato orgânico resultante evaporado em rotaevaporador. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 60%) forneceu 240 mg do éster com a hidroxila primária desprotegida em 87% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 30:70) R_f 0.24. Para uma solução de 1.47 g (21.6 mmol) de imidazol e 1.89 g (7.2 mmol) de PPh_3 em 6.0 mL de CH_2Cl_2 a 0 °C, foi adicionado 1.83 g (7.2 mmol) de I_2 . Após 10 minutos, uma solução de 207 mg do álcool obtido na etapa anterior 6.0 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado e a solução resultante agitada a 0 °C por 15 minutos e deixada a 25 °C por 1 hora. A reação foi então diluída com CH_2Cl_2 e lavada com solução aquosa saturada de NaCl. A fase aquosa foi extraída com duas porções de CH_2Cl_2 e o extrato orgânico combinado secado com MgSO_4 anidro, filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 10%) forneceu 67 mg do éster $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado (2.99) em 37% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 30:70) R_f 0.59; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, J 15.7 Hz, 1H), 5.87 (d, J 15.7 Hz, 1H), 5.34 (d, 0.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.88 (d, J 0.9 Hz, 3H).



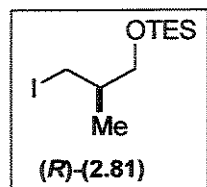
(R)-3-iodo-2-metilpropan-1-ol (2.100): Para uma solução de 371 mg do iodeto de alquila (R)-(2.91) em 5 mL agitação por 24 horas. Após este período a reação foi filtrada em papel de filtro para reter a resina e o extrato orgânico resultante evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano

30%) forneceu 206 mg do álcool (2.100) em 87% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 20:80) R_f 0.25; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.60 (dd, J 10.7 e 5.3 Hz, 1H), 3.50 (dd, J 10.7 e 6.9 Hz, 1H), 3.30 (d, J 5.5 Hz, 2H), 1.68 (apst, J 5.5 Hz, 1H), 1.00 (d, J 6.6 Hz, 3H).



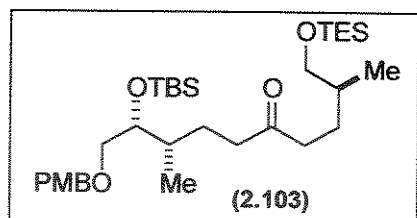
(*R,E*)-4-metil-5-(tosiloxi)pent-2-enoateo de metila (2.101): Para uma solução de 51.5 mg (0.36 mmol) do álcool resultante da reação de desproteção com resina Dowex em 5 mL de CH_2Cl_2 , foi adicionado 75 mg (0.39 mmol) de TsCl , 0.5 mL (3.6 mmol) de Et_3N e

4 mg de DMAP (10 mol%). A mistura resultante foi deixada sob agitação por 4 horas e a reação foi terminada pela adição de 5 mL de solução saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 3 porções de 5 mL de CH_2Cl_2 . O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO_4 , filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 25%) forneceu 87 mg do tosilato (**2.101**) em 81% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 30:70) R_f 0.25; RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, J 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J 8.2 Hz, 2H), 6.73 (dd, J 15.7, 7.3 Hz, 2H), 5.80 (dd, J 15.7, 1.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J 6.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.69 (sp, J 7.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.07 (d, J 7.0 Hz, 3H).



(*R*)-trietil(3-iodo-2-metilpropoxi)silano (2.81): Para uma solução de 7.08 g (0.102 mol) de imidazol e 9.07 g (0.034 mol) de PPh_3 em 57 mL de CH_2Cl_2 a 0 °C, foi adicionado 8.80 g (0.034 mol) de I_2 . Após 10 minutos, uma solução de 1.40 g (6.84 mmol) do álcool (**2.102**) em 10 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado e

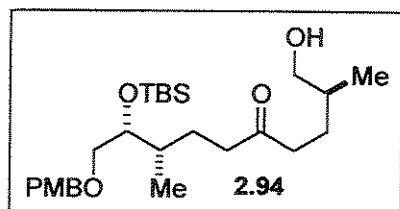
a solução resultante agitada a 0 °C por 15 minutos e deixada a 25 °C por 1 hora. A solução foi então diluída com CH_2Cl_2 e lavada com solução aquosa saturada de NaCl . A fase aquosa foi extraída com duas porções de CH_2Cl_2 e o extrato orgânico combinado secado com MgSO_4 anidro, filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 5%) forneceu 1.97 mg do iodeto (*R*)-(**2.81**) em 91% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 5:95) R_f 0.45; IV (filme) 2965, 2873, 1640, 1460, 1411, 1382, 1236, 1187, 1109, 1007, 802, 740 cm^{-1} ; RMN^1H (300 MHz, C_6D_6) δ 3.39 (dd, J 9.8 e 5.1 Hz, 1H), 3.31 (dd, J 9.8 e 6.8 Hz, 1H), 3.08 (dd, J 5.3 e 0.9 Hz, 2H), 1.41 (m, 1H), 1.02 (t, J 8.1 Hz, 9H), 0.80 (d, J 6.6 Hz, 3H), 0.61 (q, J 8.1 Hz, 6H); RMN^{13}C (75 MHz, C_6D_6) δ 66.7, 37.8, 26.3, 17.4, 13.7, 7.34, 5.01; Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{IOSi}$: C, 38.22; H, 7.38; Encontrado: C 38.40; H 7.43.



(2S,8S,9R)-10-(4-metoxibenzi-loxi)-9-(tert-butildimetilsililoxi)-2,8-dimetil-1-(triethylsililoxi)decan-5-ona (2.103):

O procedimento experimental para obtenção da cetona (2.103) é idêntico àquele apresentado para obtenção de (2.93). CCD (AcOEt:hexano, 15:85) R_f 0.48; IV (filme)

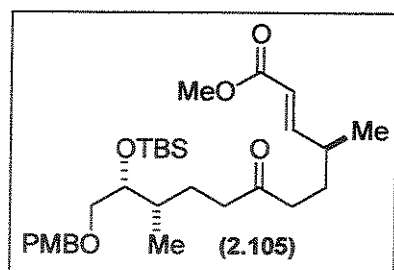
2958, 2931, 2873, 1716, 1618, 1516, 1463, 1415, 1357, 1300, 1250, 1095, 1037, 1002, 833, 780, 740 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ 7.28 (d, J 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J 8.4 Hz, 2H), 4.39 (d, J 11.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J 11.5 Hz, 1H), 3.91 (td, J 5.6, 2.9 Hz, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.18 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.26 (d, J 7.0 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.05 (d, J 7.0 Hz, 3H), 0.93 (dd, J 6.6 e 4.8 Hz, 9H), 0.65 (q, J 8.1 Hz, 6H), 0.21 (s, 3H), 0.20 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) δ 208.5, 159.7, 130.9, 129.5, 114.1, 74.9, 73.6, 73.3, 68.2, 54.9, 40.9, 40.6, 36.7, 36.0, 28.3, 27.8, 26.4, 18.8, 17.1, 14.2, 7.38, 5.11, -3.47, -4.40; HRMS calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{Si}_2$ $[M+]$: 580.3979; Encontrado 580.3978; Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{Si}_2$: C, 66.15; H, 10.41; Encontrado: C 65.84; H 10.51.



(2S,8S,9R)-10-(4-metoxibenzi-loxi)-9-(tert-butildimetilsililoxi)-1-hidroxi-2,8-dimetildec-5-ona (2.94):

Para uma solução de 51 mg (0.0879 mmol) da cetona (2.103) em 0.9 mL de THF a 0 °C em um frasco de polietileno, foi

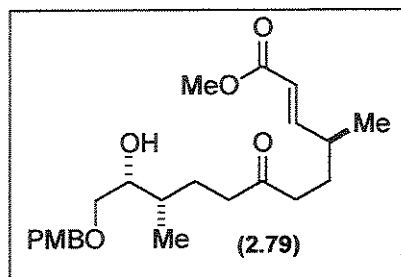
adicionado 0.88 mL de solução estoque de HF-piridina (1:4:5, 0.2 mL de HF-piridina, 0.8 mL de piridina e 1.0 mL de THF). A reação foi mantida sob agitação a 0 °C e o consumo do material de partida monitorado por CCD (~1 hora). A reação foi diluída com 5 mL de THF e neutralizada pela adição vagarosa de NaHCO_3 em pó (até pH 7) e deixada sob agitação por mais 10 minutos. A mistura resultante foi então secada com MgSO_4 anidro, evaporada e concentrada sob vácuo. O álcool primário (2.94) resultante foi imediatamente utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.



(4S,10S,11R,E)-12-(4-metoxibenzi-loxi)-11-(tert-butildimetilsililoxi)-4,10-dimetil-7-oxododec-2-enoato de metila (2.105):

O álcool isolado na etapa anterior foi diluído em 2 mL de CH_2Cl_2 e à solução resultante foi adicionado 40 mg de peneira molecular em pó. Após 10 minutos de agitação foi

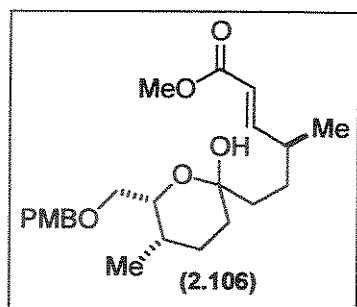
adicionado 16 mg (0.131 mmol) de 4-metilmorfolina *N*-óxido seguido pela adição de 1 mg de TPAP. A reação foi mantida sob agitação e o consumo do álcool de partida monitorado por CCD (~1 hora). A mistura resultante foi filtrada em um disco de sílica gel (2 cm) utilizando-se uma solução de acetato/hexano 30% como eluente (50 mL). O filtrado foi evaporado em rotaevaporador e o aldeído (**2.110**) resultante utilizado na etapa posterior sem prévia purificação. CCD (AcOEt:hexano, 30:70) *R_f* 0.42. A uma suspensão de 17.5 mg (0.44 mmol) de NaH em 1 mL de THF, sob agitação a 0 °C, foi adicionado 0.098 mL (0.52 mmol) de dietilfosfonoacetato de metila (**2.97**). A mistura de reação foi aquecida a 25 °C e mantida agitação por 15 minutos nesta temperatura. Na sequência o aldeído (**2.110**) obtido na etapa anterior foi adicionado em 2 mL (1.5 + 0.5 mL) de THF. Após agitação por 1 hora, o solvente foi removido em rotaevaporador e o material resultante purificado por coluna cromatográfica (Acetato/hexano 10%) para fornecer 35 mg do éster insaturado (**2.105**) em 76% rendimento (correspondente a três etapas: desproteção, oxidação e homologação de Horner-Wadsworth-Emmons). CCD (AcOEt:hexano 30:70) *R_f* 0.51; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, *J* 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* 8.8 Hz, 2H), 6.80 (dd, *J* 15.6 e 8.2 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* 15.6 e 0.92 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* 11.3 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* 11.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.39 (dd, *J* 9.5 e 5.5 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* 9.5 e 6.2 Hz, 1H), 2.37 (m, 4H), 2.30 (m, 1H), 1.63 (m, 4H), 1.41 (m, 1H), 1.06 (d, *J* 6.6 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (d, *J* 6.6 Hz, 3H), 0.032 (s, 6H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 210.1, 166.8, 158.9, 153.5, 130.3, 129.1, 119.90, 113.6, 74.1, 72.9, 72.7, 55.3, 51.5, 41.2, 40.1, 36.1, 36.0, 29.6, 27.7, 26.0, 19.6, 18.3, 13.7, -3.93, -4.70.



(4S,10S,11R,E)-12-(4-metoxibenzi-loxi)-11-hidroxi-4,10-dimetil-7-oxododec-2-enoate de metila (2.79**):** Para uma solução de 35 mg (0.0879 mmol) do éster insaturado (**2.105**) em 0.9 mL de THF a 0 °C em um frasco de polietileno, foi adicionado 1.5 mL de solução estoque de HF-piridina (1:4:5, 0.2 mL de HF-piridina, 0.8 mL de piridina e 1.0 mL de THF). A

reação foi levada a 25 °C e mantida sob agitação por 16 horas. A reação foi diluída com 5 mL de THF, neutralizada pela adição lenta de NaHCO₃ em pó e deixada sob agitação por mais 10 minutos. A mistura resultante foi então secada com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 40%) forneceu 14 mg do

hidróxicetoéster insaturado (**2.79**) em 51% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 30:70, 2X) R_f 0.20. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, J 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J 8.8 Hz, 2H), 6.79 (dd, J 15.6 e 8.0 Hz, 1H), 5.78 (d, J 15.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.49 (dd, J 9.2 e 3.3 Hz, 1H), 3.40 (dd, J 9.2 e 8.4 Hz, 1H), 2.38 (m, 4H), 2.31 (m, 1H), 1.99 (apt, J 6.8 Hz, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.06 (d, J 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J 6.6 Hz, 3H).

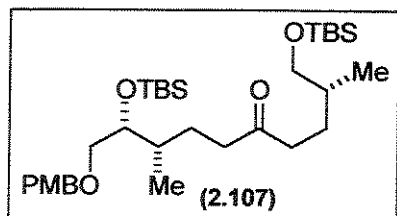


(S,E)-6-((5S,6R)-6-((4-metoxibenziloxi)metil)-2-hidroxi-5-metil-tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-metilhex-2-enoato de metila (2.106**):**

Para 14 mg do hidróxi-ceto-éster insaturado (**2.79**) em 0.9 mL de CH_2Cl_2 e 0.1 mL de MeOH foi adicionado 1.4 mg de MeONa. A reação foi deixada sob agitação por 16 horas a 25 °C, sendo observado consumo parcial do material de partida. O solvente foi

evaporado e o resíduo purificado por coluna cromatográfica para fornecer o lactol (**2.106**). CCD (AcOEt:hexano, 30:70) R_f 0.50. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, J 8.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J 8.2 Hz, 2H), 6.79 (dd, J 15.0 e 8.1 Hz, 1H), 5.78 (d, J 15.0 Hz, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.35 (dd, J 9.9 e 4.9 Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.80-1.53 (m, 5H), 1.40 (m, 1H), 1.06 (d, J 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J 7.3 Hz, 3H).

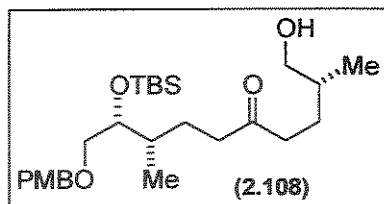
A cetona (**2.107**) e o éster insaturado (**2.111**) foram preparados seguindo os mesmos procedimentos descritos para nas preparações da cetona (**2.93**) e do éster α,β -insaturado (**2.79**). A reação de desproteção também foi testada nas condições anteriormente relatadas na formação dos compostos (**2.94**) e (**2.95**).



(2R,8S,9R)-10-(4-metoxibenziloxi)-1,9-bis(tert-butildimetilsililoxi)-2,8-dimetildecan-5-ona (2.107**):**

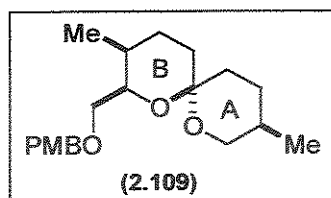
CCD (AcOEt:hexano 25:75) R_f 0.60; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, J 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J 8.8 Hz, 2H), 4.45 (d, J 11.3 Hz,

1H), 4.38 (d, J 11.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (td, J 5.6 e 2.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, J 6.0 e 3.8 Hz, 2H), 3.37 (apt, J 5.3 Hz, 2H), 2.41 (m, 4H), 1.64 (m, 4H), 1.39 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.87 (d, J 6.2 Hz, 3H), 0.82 (d, J 6.6 Hz, 3H), 0.037 (s, 12H).



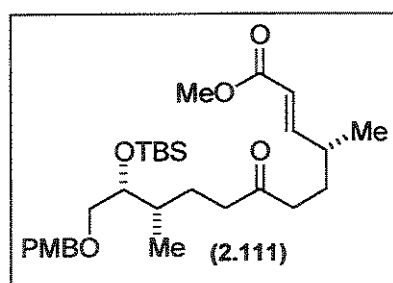
(2R,8S,9R)-10-(4-metoxibenziloxi)-9-(tert-butildimetilsililoxi)-1-hidroxi-2,8-dimetildecan-5-ona (2.108): CCD

(AcOEt:hexano, 10:90) R_f 0.52; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, J 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J 8.8 Hz, 2H), 4.45 (d, J 11.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J 11.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (td, J 5.6 e 2.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, J 6.0 e 3.8 Hz, 2H), 3.37 (apt, J 5.3 Hz, 2H), 2.41 (m, 4H), 1.64 (m, 4H), 1.39 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.87 (d, J 6.2 Hz, 3H), 0.82 (d, J 6.6 Hz, 3H), 0.037 (s, 12H).



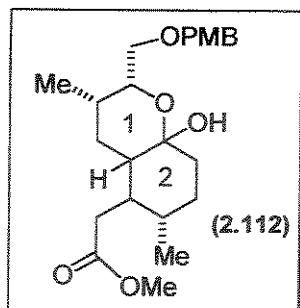
Espirocetal (2.109): CCD (AcOEt:hexano, 15:85) R_f 0.59 IV (filme)

2920, 2850, 2360, 1728, 1616, 1518, 1460, 1382, 1250, 1090, 1036, 822 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, J 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J 8.7 Hz, 2H), 4.56 (d, J 11.6 Hz, 1H), 4.47 (d, J 11.6 Hz, 1H), 4.02 (ddd, J 7.2, 5.3 e 2.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (dd, J 9.9 e 7.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, J 11.0 e 2.7 Hz, 1H), 3.43 (dd, J 9.9 e 5.3 Hz, 1H), 3.35 (t, J 11.0, 1H), 2.08 (tt, J 13.1 e 4.7 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.88 (d, J 7.0 Hz, 3H), 0.79 (d, J 6.7 Hz, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 130.8, 128.9, 113.7, 95.1, 72.9, 71.6, 70.0, 66.5, 55.3, 35.6, 30.3, 29.9, 29.7, 28.1, 27.4, 26.2, 17.3, 11.2; HRMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$: 334.2144; Encontrado: 334.2144.



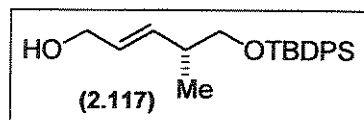
(4R,10S,11R,E)-12-(4-metoxibenziloxi)-11-(tert-butildimetilsililoxi)-4,10-dimetil-7-oxododec-2-enoato de metila (2.11): CCD (AcOEt:hexano, 15:85) R_f 0.23; RMN- ^1H

(300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, J 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J 8.6 Hz, 2H), 6.80 (dd, J 15.7 e 8.0 Hz, 1H), 5.78 (d, J 15.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J 11.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.38 (dd, J 9.1 e 4.0 Hz, 1H), 3.34 (dd, J 8.6 e 4.8 Hz, 1H), 2.38 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 1.64 (m, 4H), 1.42 (m, 1H), 1.06 (d, J 6.6 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (d, J 6.6 Hz, 3H), 0.032 (s, 6H).



2-((2R,3S,6S)-2-((4-metoxibenziloxi)metil)-8a-hidroxi-3,6-dimetil-octaidro-2H-cromen-5-il)acetato de metila (2.112): Para 15 mg (0.028 mmol) do éster (2.111) em 1 mL de THF, foi adicionado 0.6 mL (0.060 mmol) de uma solução de TBAF em THF (1 M). Após 18 horas, o solvente foi removido e o resíduo purificado por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 30%). CCD (AcOEt:hexano,

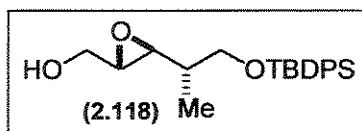
30:70) *R_f* 0.23; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, *J* 8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* 8.5 Hz, 2H), 4.54 (d, *J* 11.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* 11.6 Hz, 1H), 4.32 (ddd, *J* 7.5, 4.7 e 2.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.43 (dd, *J* 9.8 e 7.6 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* 9.8 e 4.9 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* 15.2 e 3.7 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* 15.2 e 4.4 Hz, 1H), 1.88 (sl, 1H), 1.72 (dd, *J* 12.5 e 4.3 Hz, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.53 (dt, *J* 12.2 e 2.9 Hz, 2H), 0.95 (d, *J* 6.1 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* 7.0 Hz, 3H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 173.3, 159.1, 130.2, 129.4, 113.7, 96.6, 72.9, 71.3, 70.0, 55.2, 51.2, 41.6, 39.8, 38.6, 35.8, 33.6, 31.6, 29.6, 29.5, 19.9, 11.9.



(R,E)-5-(tert-butildifenilsililoxi)-4-metillpent-2-en-1-ol (2.117): A uma solução de 1.36 mL (19.07 mmol) de DMSO em 55 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C foi adicionado 0.80 mL (9.16 mmol) de cloreto de

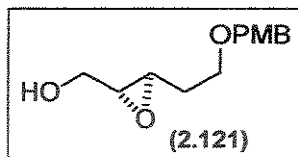
oxalila (evolução de gás). Após 10 minutos uma solução de 2.51 g (7.63 mmol) do álcool de partida em 5 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado via cânula. A suspensão branca formada foi agitada a -78 °C por 15 minutos e então 5.3 mL (38.15 mmol) de trietilamina foi adicionado. A reação foi agitada a -78 °C por 40 minutos e então terminada pela adição de 10 mL de água destilada. A mistura foi deixada aquecer a temperatura ambiente e então diluída com 30 mL de éter etílico e 30 mL de água destilada. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de éter etílico. O extrato orgânico combinado foi lavado com 30 mL de salmoura, secado com MgSO₄, concentrado sob vácuo e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. A uma suspensão sob agitação de 275 mg (9.16 mmol) de NaH em 20 mL de THF a 0 °C, foi adicionado 1.8 mL (9.92 mmol) de dietilfosfonoacetato de metila. A mistura de reação foi levada a 25 °C e mantida sob agitação por 15 minutos nesta temperatura. Na sequência o aldeído obtido na etapa anterior foi adicionado em 5 mL de THF. Após agitação por 1 hora, a reação foi terminada pela adição de 6 mL de água. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 10 mL de éter etílico. O extrato orgânico combinado foi lavado com 10 mL de salmoura, secado com MgSO₄ e

concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 10%) forneceu 2.13 g do éster desejado em 73% de rendimento correspondente às duas etapas. A 1.07 g (2.8 mmol) do éster alílico em 14 mL de CH_2Cl_2 , sob atmosfera de argônio foi adicionado 1.26 mL (7.0 mmol) de DIBALH puro a -15°C . Após 2 horas de agitação a reação foi terminada pela adição de 8 mL de AcOEt a 0°C e a agitação foi mantida por 30 minutos. Após esse tempo foi adicionado 20 mL de uma solução aquosa saturada de tartarato de Na e K e a agitação mantida por mais 2 horas. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 10 mL de CH_2Cl_2 . O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO_4 , filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt/hexano) forneceu 0.82 g do álcool alílico (**2.117**) em 82% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 10:90) R_f 0.45; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, J 1.83 Hz, 2H), 7.65 (d, J 1.83 Hz, 2H), 7.46-7.34 (m, 6H), 5.6 (m, 2H), 4.07 (d, J 4.4 Hz, 2H), 3.57 (dd, J 9.6, 6.4 Hz, 1H), 3.51 (dd, J 9.6 e 6.6 Hz, 1H), 2.42 (sp, J 6.2 Hz, 1H), 1.45 (sl, 1H), 1.06 (s, 9H), 1.04 (d, J 7 Hz, 3H).



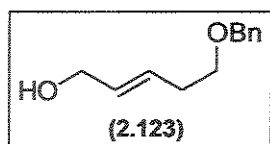
((2S,3S)-3-((S)-1-(*tert*-butildifenilsililoxy)propan-2-yl)oxiran-2-yl)methanol (2.118): Em um balão seco, sob fluxo de argônio foi adicionado 2.5 mL de CH_2Cl_2 e 93.3 μL (0.313 mmol) de

isopropóxido de titânio (IV). A mistura resultante foi resfriada a -78°C e posteriormente adicionou-se 53.7 μL (0.313 mmol) de (2*R*,3*R*)-(+)-tartarato de dietila seguido pela adição de 100 mg (0.282 mmol) do álcool alílico (**2.117**) em 0.3 mL de CH_2Cl_2 . Um pequeno volume de CH_2Cl_2 foi usado para assegurar a transferência completa de cada material para o frasco de reação. Após 5 minutos foi adicionado 0.11 mL (0.626 mmol) de uma solução 5-6 M de *t*-butil-hidroperóxido em nonano (solução previamente resfriada a -20°C). A mistura de reação foi levada a 0°C , a reação mantida sob agitação nesta temperatura por 12 horas e transferida via cânula para um balão contendo uma solução de 125 mg de sulfato de ferro e 50 mg de ácido tartárico em 5 mL de água deionizada a 0°C . Após agitação por 30 minutos a 0°C , o banho de gelo foi removido e a mistura agitada por mais 30 minutos a 25°C e transferida para um funil de separação. Após separação das fases, a fase aquosa foi extraída com 3 porções de éter etílico. A fase orgânica combinada foi secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 20%) forneceu uma mistura de 75:25 de epóxidos em 92% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 40:60) R_f 0.45.



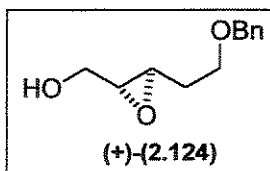
((2R,3R)-3-(2-(4-metoxibenziloxi)etil)oxiran-2-il)metanol (2.121): A reação de epoxidação para obtenção de (2.121) foi realizada nas mesmas condições adotadas para a obtenção de (2.118), mas utilizando (2S,3S)-(-)-tartarato de dietila. CCD (AcOEt:hexano, 30:70)

Rf 0.64; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (dd, *J* 8.4 Hz, 2H), 6.87 (dd, *J* 8.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.87 (dd, *J* 12.5 e 2.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* 12.5 e 4.4 Hz, 1H), 3.57 (apt, *J* 6.2 Hz, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.96 (dt, *J* 4.4 e 2.4, 1H), 2.07 (sl, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.82 (m, 1H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 130.1, 129.1, 113.7, 72.7, 1.7, 58.4, 55.2, 53.8, 32.1, 26.5.



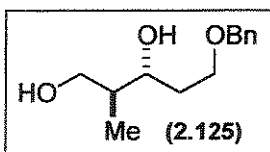
(E)-5-(benziloxi)pent-2-en-1-ol (2.123): O álcool alílico (2.123) foi obtido via a mesma sequência descrita (oxidação de Swern, homologação de Horner-Wadsworth-Emmons e redução) para (2.117).

CCD (AcOEt:hexano, 30:70) Rf 0.24; IV (filme) 3406, 3033, 2929, 2859, 1666, 1452, 1360, 1023, 1097, 966, 743, 691 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (m, 5H), 5.72 (m, 2H); 4.52 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.52 (t, *J* 6.8 Hz, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.78 (sl, 1H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138.1, 130.8, 129.0, 128.2, 127.5, 127.4, 72.9, 69.6, 63.5, 32.7.



((2R,3R)-3-(2-(benziloxi)etil)oxiran-2-il)metanol (+)-(2.124): A reação de epoxidação do álcool alílico (2.123) foi realizada nas mesmas condições utilizadas para a obtenção de (2.118). CCD (AcOEt:hexano, 60:40) Rf 0.40; IV (filme) 3432, 2929, 2872, 1640, 1456, 1360, 1211,

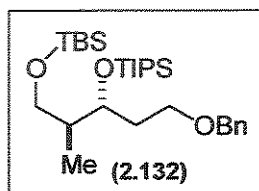
1097, 880, 740, 704 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.90 (dd, *J* 12.6 e 2.7 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* 12.6 e 4.4 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* 6.2 Hz, 2H), 3.12 (ddd, *J* 6.2, 4.7 e 2.1 Hz, 1H), 2.98 (dt, *J* 4.4 e 2.6, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.86 (tq, *J* 14.3 e 5.9 Hz, 1H), 1.65 (sl, 1H); HRMS calc. para C₁₂H₁₆O₃: 208.1099; Encontrada 208.1099.



(2S,3R)-5-(benziloxi)-2-metilpentano-1,3-diol (2.125): Para uma suspensão de 0.647 g (7.20 mmol) de cianeto de cobre (I) em 2.7 mL de THF a -78 °C foi adicionada 8.5 mL (13.7 mmol) de uma solução de

MeLi 1.6 M em THF. Após agitação por 30 minutos a -78 °C, uma solução de 0.376 g (1.80 mmol) do epóxido (+)-(2.124) em 3.7 mL de THF foi adicionada e a mistura reacional deixada em câmara fria à temperatura de -20 °C por 12 horas. A reação foi terminada pela adição de

3 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl e NH_3 28% (2:1) e a mistura resultante agitada a 25 °C por 2 horas. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com três porções de 10 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica combinada foi secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica forneceu 0.302 g do diol (**2.125**) em 75% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 60:40) R_f 0.29; IV (filme) 3413, 2924, 2867, 1456, 1356, 1203, 1093, 1027, 739, 696 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.28 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 1.84 (q, J 5.7 Hz, 2H), 1.75 (m, 1H), 0.87 (d, J 7.0 Hz, 1H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 137.6, 128.5, 127.9, 127.7, 78.1, 73.5, 69.7, 67.8, 40.1, 34.3, 13.9.

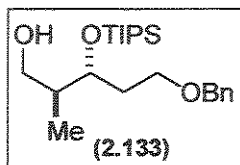


1-(((3R,4S)-5-(*tert*-butildimetilsililoxy)-4-metil-3-

(triisopropilsililoxy)pentiloxy)metil)benzeno (2.132): Para uma solução de 677 mg (2.84 mmol) do diol (**2.125**) em 12.7 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado 729 mg (3.41 mmol) de imidazol e 471 mg (3.12 mmol) de

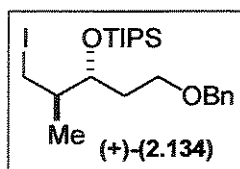
cloreto de *t*-butildimetilsilila. A suspensão resultante foi agitada por 1 hora a 25 °C, diluída com CH_2Cl_2 , e lavada com porções sucessivas de NaHCO_3 e salmoura. A fase aquosa foi extraída com três porções de CH_2Cl_2 e o extrato orgânico combinado secado com MgSO_4 , filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 10%) forneceu 874 mg do éter (**2.131**) como um óleo incolor em 94% de rendimento. Para uma solução de 874 mg (1.94 mmol) do álcool monossililado (**2.131**) obtido na etapa anterior em 5.7 mL de CH_2Cl_2 a 0 °C, foi adicionado 0.40 mL (3.41 mmol) de 2,6-lutidina e 0.84 mL (3.12 mmol) de trifluorometanossulfonato de triisopropila. Após 1 hora, 10 mL de H_2O foi adicionado para interromper a reação e a mistura foi extraída com três porções de 10 mL de éter. O extrato orgânico foi lavado com 5 mL de solução aquosa de HCl 1% gelado, 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 5 mL de salmoura. O extrato aquoso proveniente das lavagens foi extraído com éter. O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO_4 , filtrado e evaporado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 5%) forneceu 1.16 g do dieter de silício (**2.132**) em 91% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 15:85) R_f 0.71; IV (filme) 2935, 2861, 1463, 1362, 1255, 1094, 838, 778 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (m, 5H), 4.51 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.46 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.12 (td, J 7.7 e 3.8 Hz, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.51 (dd, J 10.2 e 7.7 Hz, 1H), 3.43 (dd, J 10.2 e 6.2 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H),

1.75 (m, 2H), 1.05 (m, 18H), 0.88 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (d, J 7.0 Hz, 3H), 0.022 (s, 3H), 0.019 (s, 3H).



(2S,3R)-5-(benziloxy)-2-metil-3-(triisopropilsililoxy)pentan-1-ol (2.133):

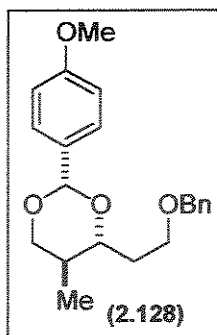
Para uma solução de 700 mg (1.42 mmol) do diéter (2.132) em 14 mL de THF a 0 °C em um frasco de polietileno, foi adicionado 12.2 mL de uma solução estoque de HF-piridina (HF-piridina:piridina:THF 1:2:5). A reação foi mantida sob agitação a 0 °C e o consumo do material de partida monitorado por CCD. A reação foi neutralizada pela adição lenta de NaHCO₃ sólido e deixada sob agitação por mais 10 minutos. A solução resultante foi secada com MgSO₄ anidro, evaporada e concentrada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 20%) forneceu 450 mg do álcool (2.133) em 84% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 15:85) R_f 0.28; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (m, 5H), 4.51 (d, J 12.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J 12.1 Hz, 1H), 4.10 (td, J 5.8 e 3.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, J 11.0 e 4.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, J 11.0 e 5.1 Hz, 1H), 3.54 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.08 (m, 21H), 1.02 (d, J 7.0 Hz, 3H).



((2R,3R)-5-(benziloxy)-1-iodo-2-metilpentan-3-iloxy)triisopropilsilano

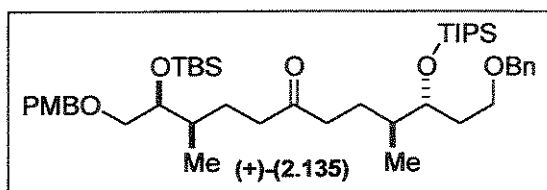
(2.134): Para uma solução de 1.47 g (21.3 mmol) de imidazol e 1.88 g (7.10 mmol) de PPh₃ em 12 mL de CH₂Cl₂ a 0 °C, foi adicionado 1.82 g (7.10 mmol) de I₂. Após 10 minutos, uma solução de 0.450 g (1.19 mmol)

do álcool (2.133) em 12 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado e a solução resultante agitada a 0 °C por 15 minutos e deixada a 25 °C por 12 horas. A solução foi então diluída com CH₂Cl₂ e lavada com solução aquosa saturada de NaCl. A fase aquosa foi extraída com duas porções de CH₂Cl₂ e o extrato orgânico combinado secado com MgSO₄ anidro, filtrado e evaporado sob vácuo para fornecer 530 mg do iodeto (+)-(2.134) em 91% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 5:95) R_f 0.62; $[\alpha]_D^{20}$ +2.3 (c 2.13, CHCl₃); IR (filme) 3026, 2944, 2864, 2718, 1463, 1365, 1246, 1196, 1100, 887, 829, 736 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (m, 5H), 4.53 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.47 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.03 (dd, J 10.0 e 5.3 Hz, 1H), 3.57 (t, J 6.8 Hz, 2H), 3.23 (dd, J 9.5 e 5.3 Hz, 1H), 3.23 (dd, J 9.5 e 8.1 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (q, J 6.3 Hz, 2H), 1.08 (d, J 7.0 Hz, 3H); 1.06 (m, 21H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138.2, 128.2, 127.5, 127.4, 73.0, 72.7, 67.0, 41.7, 33.0, 18.3, 16.1, 13.0, 11.3.



(2S,4R,5S)-4-(2-(benziloxy)etil)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxano (2.128): Deixou-se sob agitação 52.7 mg (0.22 mmol) do diol (2.125) em 1 mL de CH_2Cl_2 , foi adicionado 76 μL (0.44 mmol) do dimetilacetal do *p*-anisaldeído na presença de *p*-TsOH (10 mol%). Após 2 horas de reação, o solvente foi evaporado e o material resultante purificado por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/hexano 10%) para fornecer 68.4 mg de (2.128) em 91% de rendimento. CCD (AcOEt/hexano, 30:70) R_f 0.64; IV (filme)

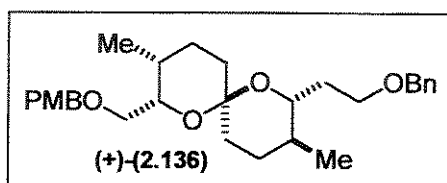
2955, 2920, 2850, 1517, 1460, 1360, 1255, 1116, 1027 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 7.44 (dd, J 8.7 e 2.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J 7.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J 7.6 Hz, 2H), 7.12 (t, J 7.3 Hz, 2H), 6.80 (d, J 8.7 Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.40 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.34 (d, J 11.9 Hz, 1H), 3.94 (dd, J 11.1 e 4.7 Hz, 1H), 3.66 (td, J 8.8 e 5.9 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.46 (td, J 10.0 e 2.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.25 (t, J 11.1 Hz, 1H), 1.99 (dtd, J 14.3, 7.5 e 2.1 Hz, 1H), 1.71 (m, 2H), 0.52 (J 6.7 Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) δ 160.2, 139.4, 132.3, 128.5, 128.0, 127.7, 113.7, 101.4, 80.1, 73.2, 73.1, 66.6, 54.9, 34.5, 33.8, 12.5; HRMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$: 342.1831; Encontrada: 342.1831.



(2S,3R,9S,10R)-1-(4-metoxibenziloxy)-12-(benziloxy)-2-(tert-butildimetilsililoxy)-3,9-dimetil-10-(triisopropilsililoxy)dodecan-6-ona (+)-(2.135):

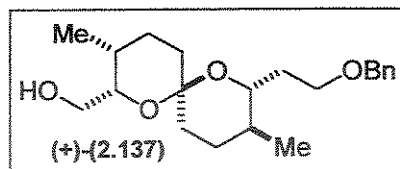
Dissolveu-se 463 mg (1.06 mmol) da hidrazona *enant*-(2.92) em 1.6 mL de THF e a hidrazona na solução resultante foi metalada sob argônio a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ com 0.47 mL (1.17 mmol) de *n*-BuLi (2.5 M em hexano). A reação foi deixada aquecer a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e mantida sob agitação nesta temperatura por 35 minutos (observou-se a formação de uma solução castanha). Após este tempo 573 mg (1.17 mmol) do iodeto de alquila (+)-(2.134) foi adicionado em 0.8 mL de THF e a reação deixada sob agitação a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 18 horas. A reação foi terminada pela adição de 5 mL de solução saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com 3 porções 10 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica reunida foi secada com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 e colocado para agitar na presença de sílica gel por 48 horas (após agitação em sílica observamos a presença de três manchas por CCD: cetona proveniente do acoplamento, metilcetona que não reagiu e iodeto de alquila). Passado este período o solvente foi evaporado e o material suportado em sílica gel aplicado diretamente na coluna

cromatográfica para purificação. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 5-20%) forneceu a cetona (+)-(2.135) desejada em 65% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 15:85) R_f 0.53; $[\alpha]^{20}_D +1.44$ (c 2.08, CHCl_3); IV (filme) 2948, 2860, 1716, 1614, 1511, 1467, 1365, 1246, 1170, 1100, 1037, 958, 887, 837, 770, 732, 674 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (m, 5H), 7.24 (d, J 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J 8.7 Hz, 2H), 4.51 (d, J 11.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J 11.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J 11.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J 11.3 Hz, 1H), 3.91 (dt, J 7.3 e 3.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (td, J 4.4 e 2.9 Hz, 1H), 3.56 (t, J 6.8 Hz, 2H), 3.39 (dd, J 9.5 e 4.9 Hz, 1H), 3.34 (dd, J 9.5 e 6.0 Hz, 1H), 2.39 (m, 4H), 1.71 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.06 (m, 21H), 0.89 (d, J 6.9 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (d, J 6.6 Hz, 3H), 0.036 (s, 3H), 0.032 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 211.0, 159.0, 138.5, 130.4, 129.1, 128.2, 127.6, 127.4, 113.6, 74.1, 73.0, 72.9, 72.7, 67.6, 55.1, 40.9, 40.8, 38.4, 35.9, 32.4, 27.5, 26.6, 25.8, 18.2, 14.0, 13.5, 12.8, -4.16, -4.95.



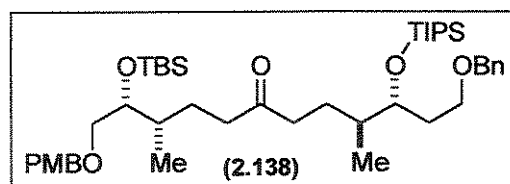
Espirocetal (+)-(2.136): Em um frasco de polietileno, sob atmosfera de argônio, foi canulado 100 mg (0.132 mmol) da cetona (+)-(2.135) dissolvida em 3 mL de THF. À solução resultante, adicionou-se 0.25 mL de uma solução de HF-

piridina. A reação foi mantida sob agitação por 18 horas, neutralizada pela adição vagarosa de NaHCO_3 sólido e deixada sob agitação por mais 10 minutos. A solução resultante foi secada com MgSO_4 anidro, evaporada e concentrada sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 10%) forneceu 49.7 mg do espirocetal (+)-(2.136) em 78% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 10:90) R_f 0.46; $[\alpha]^{20}_D +33.5$ (c 1.07, CHCl_3); IV (filme) 2929, 2854, 1513, 1456, 1369, 1246, 1089, 989, 823 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (t, J 7.2 Hz, 2H), 7.32 (t, J 7.2 Hz, 2H), 7.28 (t, J 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J 8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, J 8.5 Hz, 2H), 4.55 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.41 (d, J 11.7 Hz, 1H), 3.98 (td, J 6.4 e 2.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (dd, J 7.6 e 6.1 Hz, 2H), 3.48 (td, J 10.1 e 2.4 Hz, 1H), 3.46 (dd, J 9.8 e 7.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, J 9.8 e 5.80 Hz, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.33 (m, 1H), 0.89 (d, J 7.0 Hz, 3H), 0.84 (d, J 6.7, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 138.6, 130.9, 128.9, 128.2, 127.7, 127.4, 113.6, 73.1, 72.8, 71.6, 71.2, 69.9, 67.6, 55.2, 35.7, 35.1, 33.4, 30.2, 28.0, 27.9, 26.3, 25.8, 17.8, 11.1; HRMS calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_5$: 468.2876; Encontrada: 468.3230.



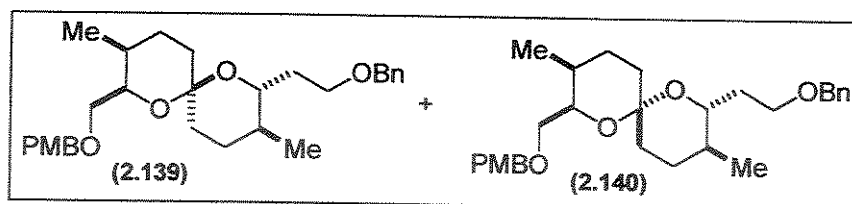
Espirocetal (+)-(2.137): A uma mistura de 30 mg (0.064 mmol) do espirocetal (+)-(2.136) em 3 mL de uma mistura de 18:1 CH₂Cl₂/água a 25 °C, foi adicionado 16.2 mg (0.070 mmol) de DDQ. Após 15 minutos a mistura foi diluída com 5 mL de éter e

as fases foram separadas. A fase orgânica foi extraída com 2 porções de 5 mL de NaHCO₃ e 1 porção de salmoura. O extrato orgânico combinado foi secado com MgSO₄, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt:hexano, 15:85) forneceu 21 mg do espirocetal (+)-(2.137) em 95% de rendimento. CCD (AcOEt:hexano, 15:85) R_f 0.28; [α]_D²⁰ +45 (c 0.16, *i*-PrOH); IV (filme) 3055, 2935, 2877, 2305, 1720, 1609, 1454, 1379, 1263, 1091, 983, 895 cm⁻¹; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 4.52 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 3.77 (ddd, *J* 8.8, 3.9 e 2.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* 8.8 e 6.4 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* 9.0, 7.0, 4.3 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* 11.3, 8.5 Hz, 1H), 3.43 (td, *J* 10.0 e 2.3 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* 11.3 e 4.0 Hz, 1H) 2.05 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.41 (ddd, *J* 13.7, 4.4, 2.4 Hz, 2H), 1.36 (dt, *J* 4.4 e 2.4 Hz, 1H), 1.33 (m, 2H), 0.88 (d, *J* 6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* 6.4, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 128.2, 127.6, 127.4, 95.5, 73.0, 71.7, 71.3, 67.2, 64.6, 35.7, 35.2, 33.3, 30.3, 28.3, 28.2, 26.7, 17.8, 11.7; HRMS calc. para C₂₁H₃₂O₄: 348.2301; Encontrada: 348.2077.



(2R,3S,9S,10R)-1-(4-metoxibenziloxi)-12-(benziloxi)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3,9-dimetil-10-(triisopropilsililoxi)dodecan-6-ona (2.138): A reação de preparação de (2.138) foi realizada de maneira

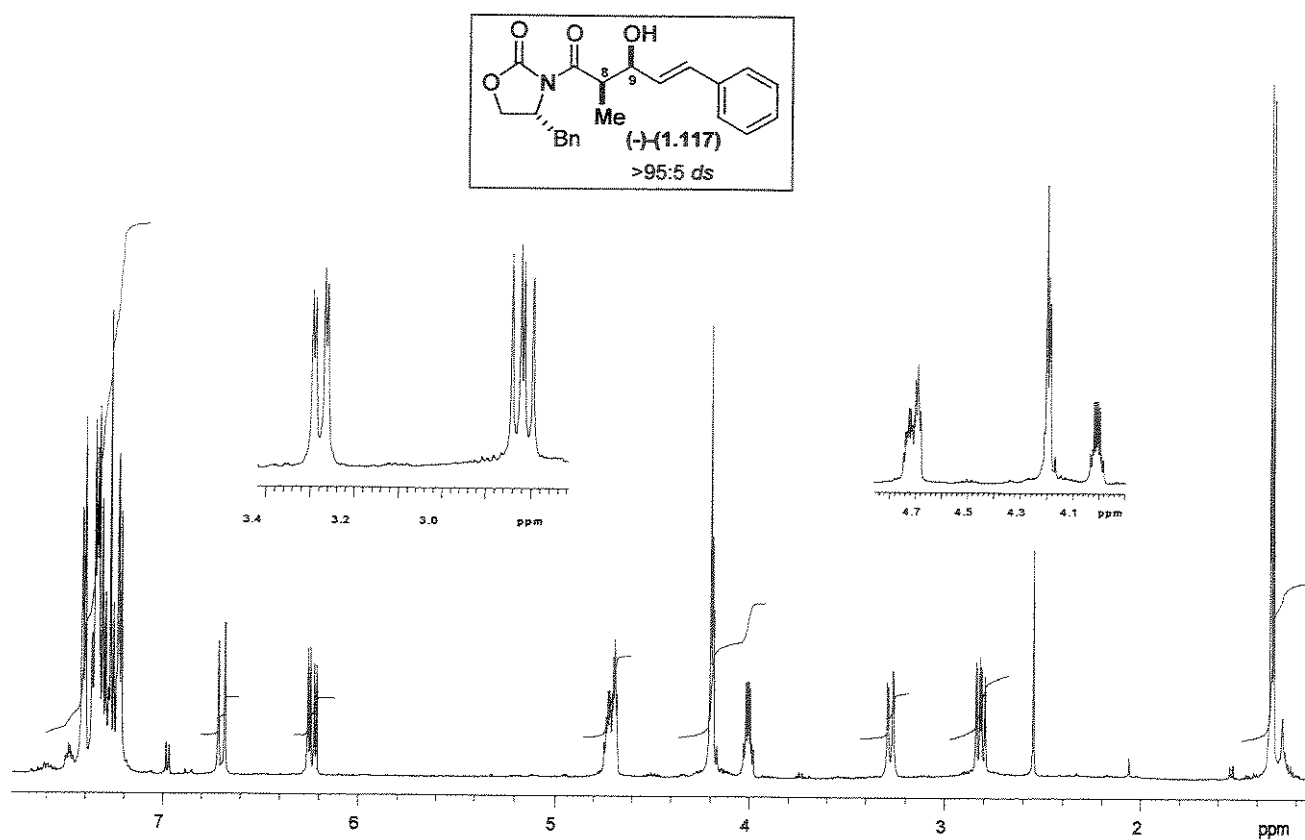
idêntica à descrita para a cetona (+)-(2.135). CCD (AcOEt:hexano 15:85) R_f 0.53; IV (filme) 2948, 2860, 1716, 1614, 1511, 1467, 1365, 1246, 1170, 1100, 1037, 958, 887, 837, 770, 732, 674 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (m, 5H), 7.24 (d, *J* 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* 8.7 Hz, 2H), 4.51 (d, *J* 11.3 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* 11.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* 11.0 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* 11.3 Hz, 1H), 3.91 (dt, *J* 7.3 e 3.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (td, *J* 4.4 e 2.9 Hz, 1H), 3.56 (t, *J* 6.8 Hz, 2H), 3.39 (dd, *J* 9.5 e 4.9 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* 9.5 e 6.0 Hz, 1H), 2.39 (m, 4H), 1.71 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.06 (m, 21H), 0.89 (d, *J* 6.9 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (d, *J* 6.6 Hz, 3H), 0.036 (s, 3H), 0.032 (s, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 211.0, 159.0, 138.5, 130.4, 129.1, 128.2, 127.6, 127.4, 113.6, 74.1, 73.0, 72.9, 72.7, 67.6, 55.1, 40.9, 40.8, 38.4, 35.9, 32.4, 27.5, 26.6, 25.8, 18.2, 14.0, 13.5, 12.8, -4.16, -4.95.

**Espirocetais (2.139) e (2.140):**

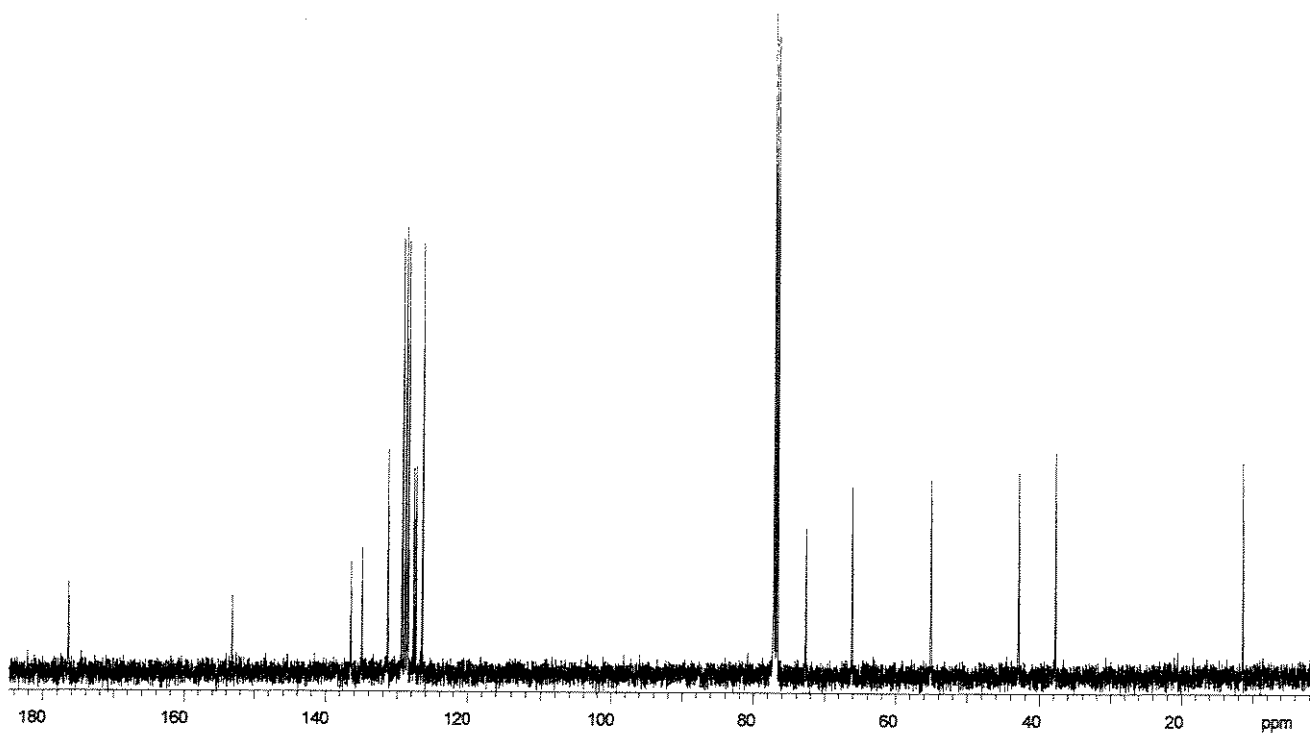
Os espirocetais (2.139) e (2.140) foram preparados na mesma condição utilizada para

o espirocetal (+)-(2.136). IV (filme) 2959, 2867, 1640, 1509, 1460, 1360, 1250, 1172, 1097, 1032, 730 cm^{-1} ; HRMS calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_5$: 468.2876; Encontrado: 468.3129. Dados para (2.139): CCD (AcOEt:hexano, 15:85) R_f 0.38; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (m, 5H), 7.25 (d, J 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J 8.5 Hz, 2H), 4.55 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J 11.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.41 (d, J 11.7 Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (td, J 8.8 e 5.8 Hz, 2H), 3.54 (dd, J 10.1 e 6.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, J 10.1 e 5.5 Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.56 (td, J 13.1 e 4.6 Hz, 1H), 1.52-1.21 (m, 3H), 0.90 (d, J 7.0 Hz, 3H), 0.85 (d, J 6.7, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 138.9, 130.7, 129.1, 128.3, 127.6, 127.3, 113.7, 96.6, 77.2, 74.5, 72.9, 72.8, 71.0, 67.2, 55.3, 35.0, 33.5, 32.9, 31.1, 29.8, 27.5, 26.4, 17.9, 13.4; Dados para (2.140): CCD (AcOEt:hexano, 15:85) R_f 0.28; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (m, 5H), 7.26 (d, J 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J 8.7 Hz, 2H), 4.55 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.52 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.37 (ddd, J 7.6, 6.1 e 2.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.46 (dd, J 10.1 e 6.1 Hz, 1H), 3.32 (dd, J 10.0 e 7.8 Hz, 1H), 3.26 (td, J 9.9 e 2.14 Hz, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.33 (m, 1H), 0.89 (d, J 7.0 Hz, 3H), 0.84 (d, J 6.7, 3H); 2.04 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.56 (td, J 13.1 e 4.6 Hz, 1H), 1.52-1.21 (m, 3H), 0.89 (d, J 6.7 Hz, 3H), 0.83 (d, J 6.4, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 138.6, 130.4, 129.5, 128.3, 127.7, 127.4, 113.7, 97.5, 74.9, 73.0, 72.9(9), 70.5, 70.4, 67.2, 55.3, 36.5, 35.2, 33.7, 29.5, 27.8, 25.3, 22.6, 17.4, 11.0.

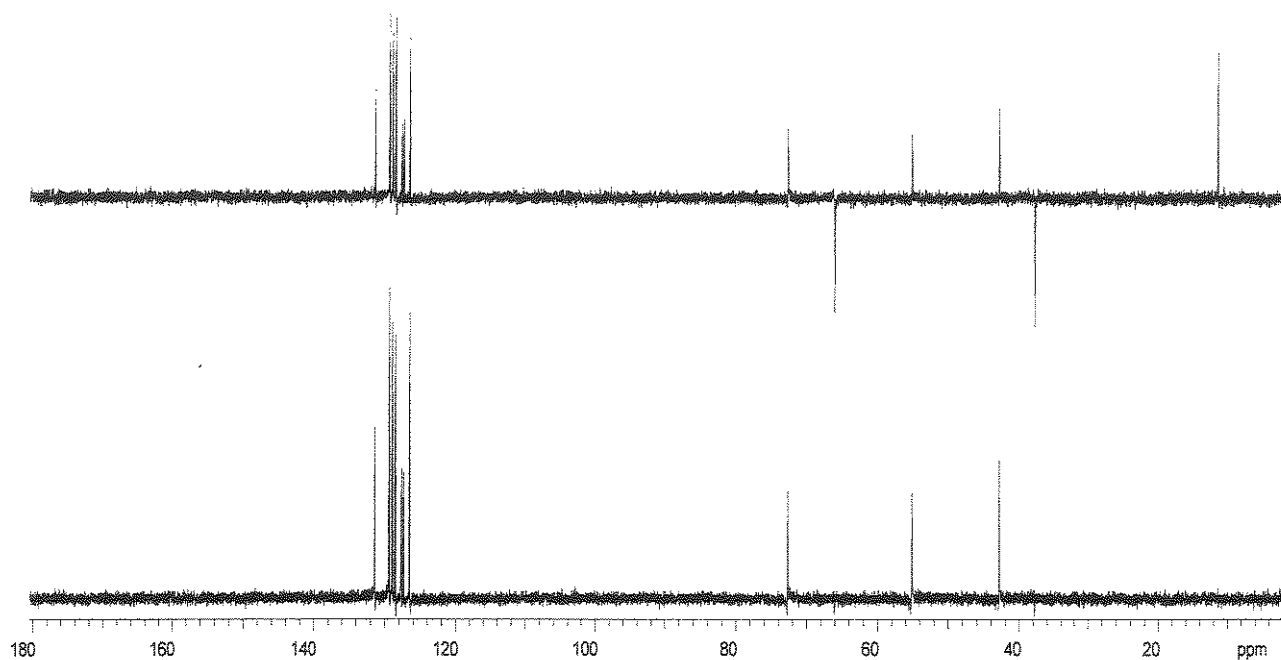
5. Espectros



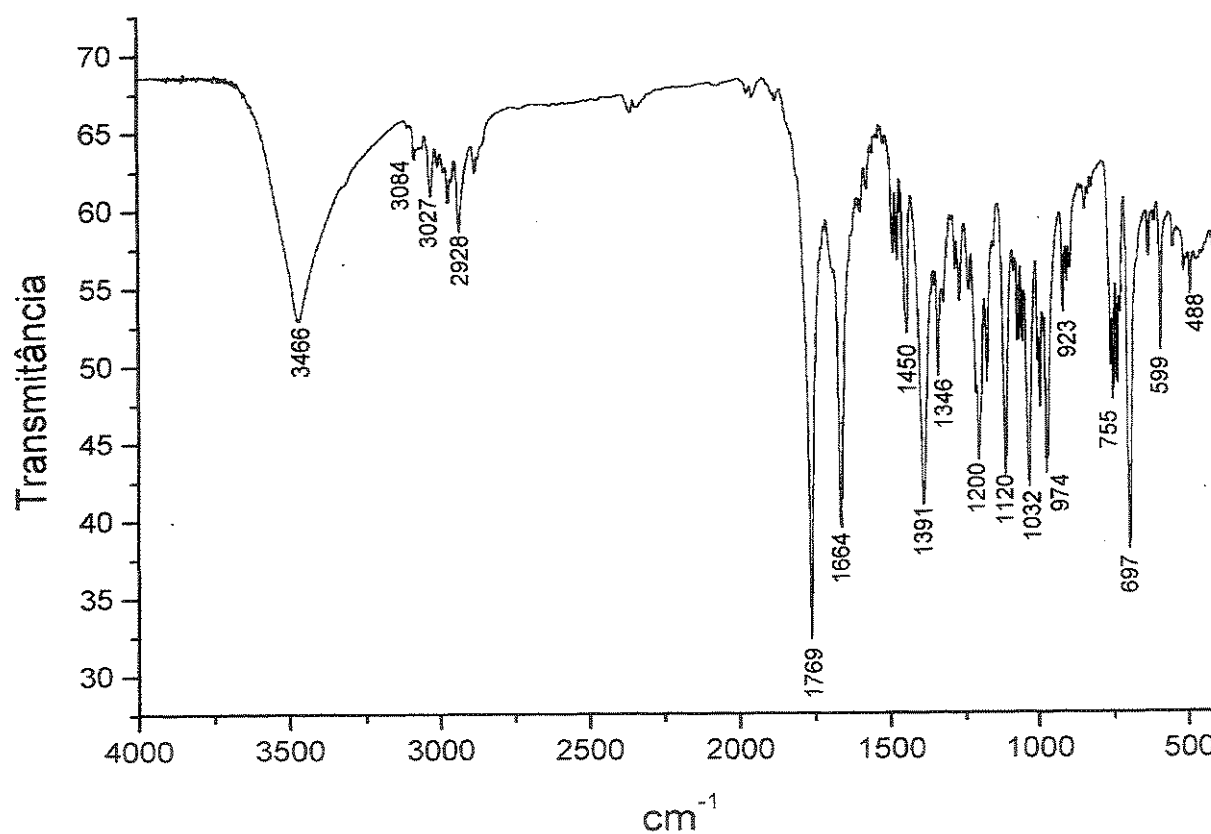
Anexo 1. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto **(-)-(1.117)**



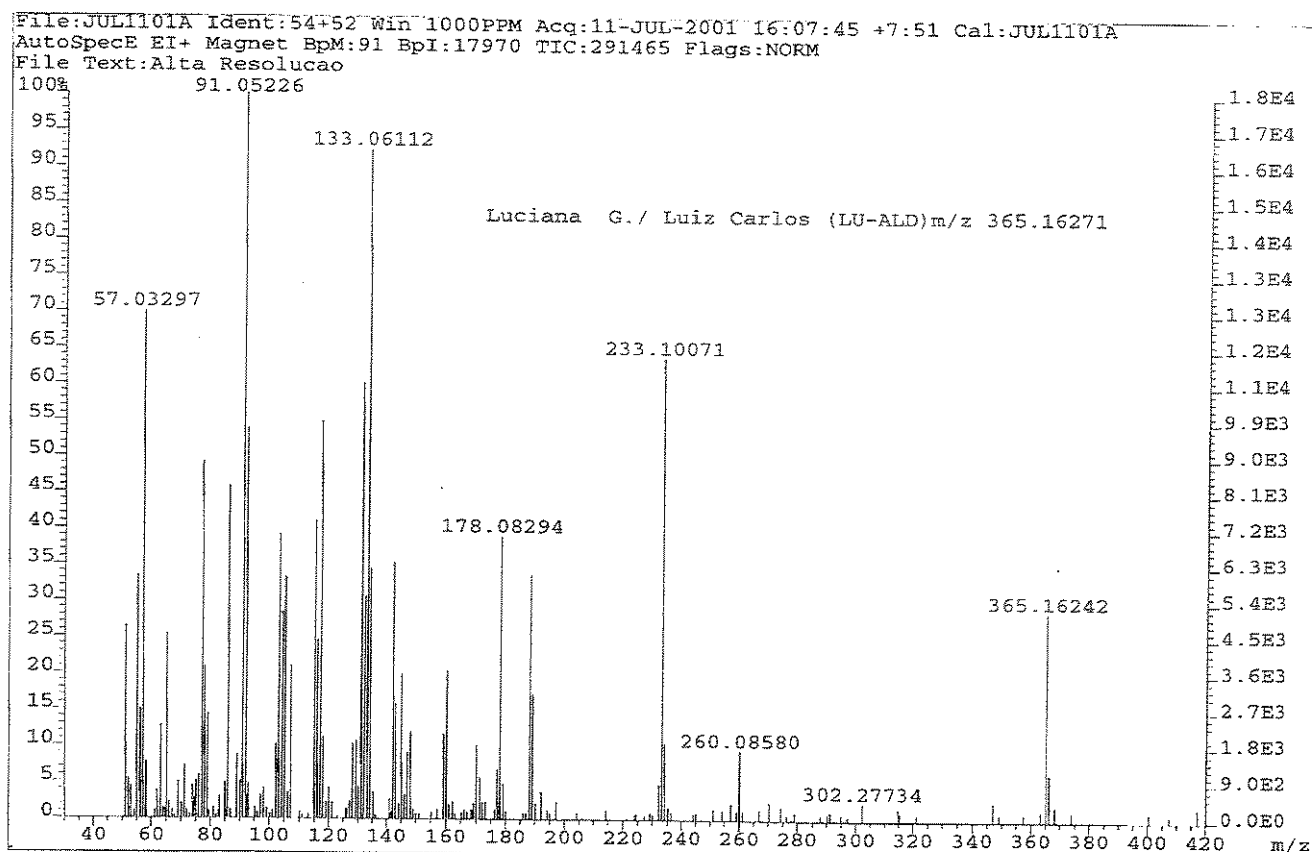
Anexo 2. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C) para o composto **(-)-(1.117)**



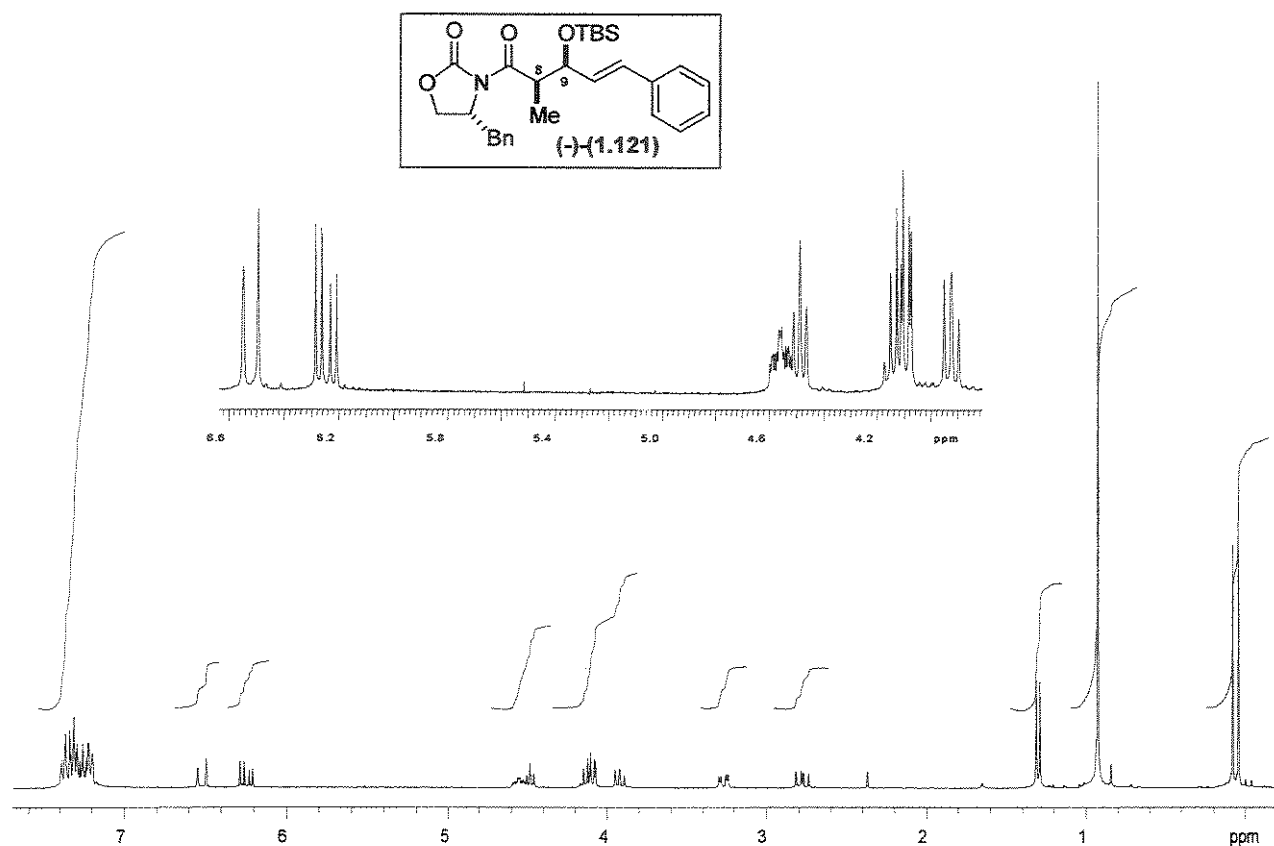
Anexo 3. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C) para o composto (-)-(1.117)



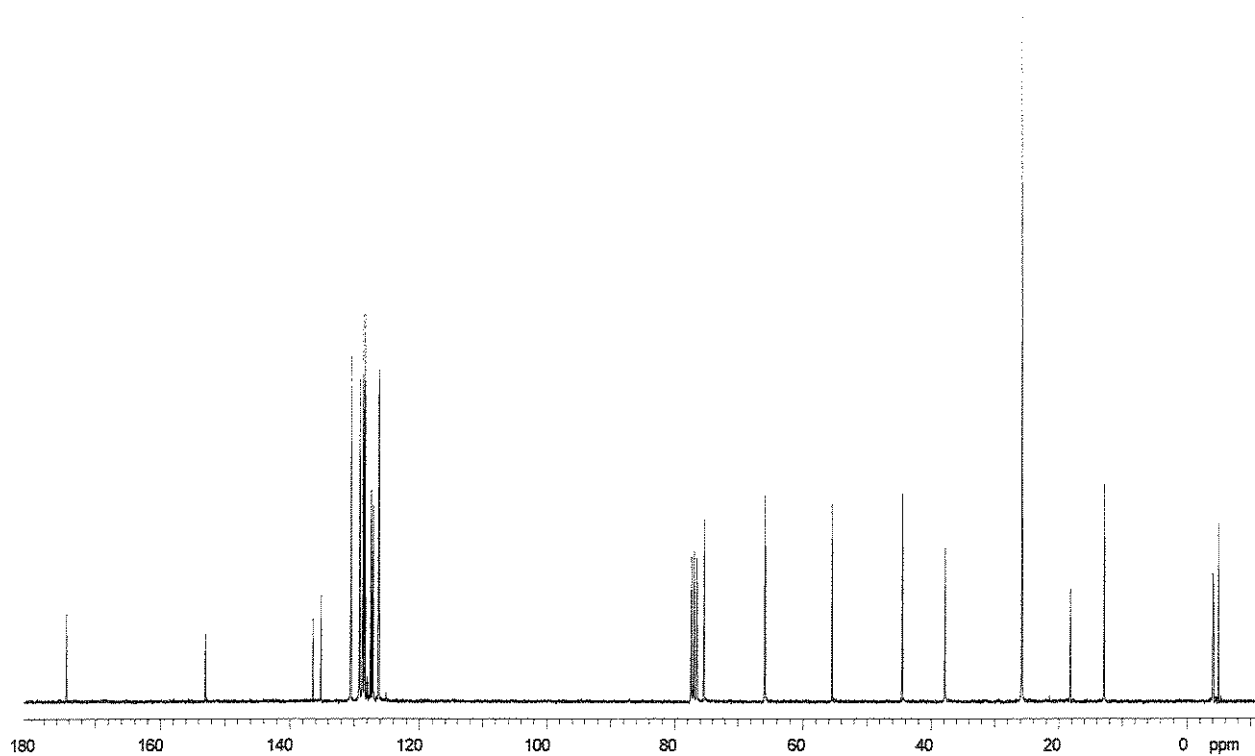
Anexo 4. Espectro de IV (filme) para o composto (-)-(1.117)



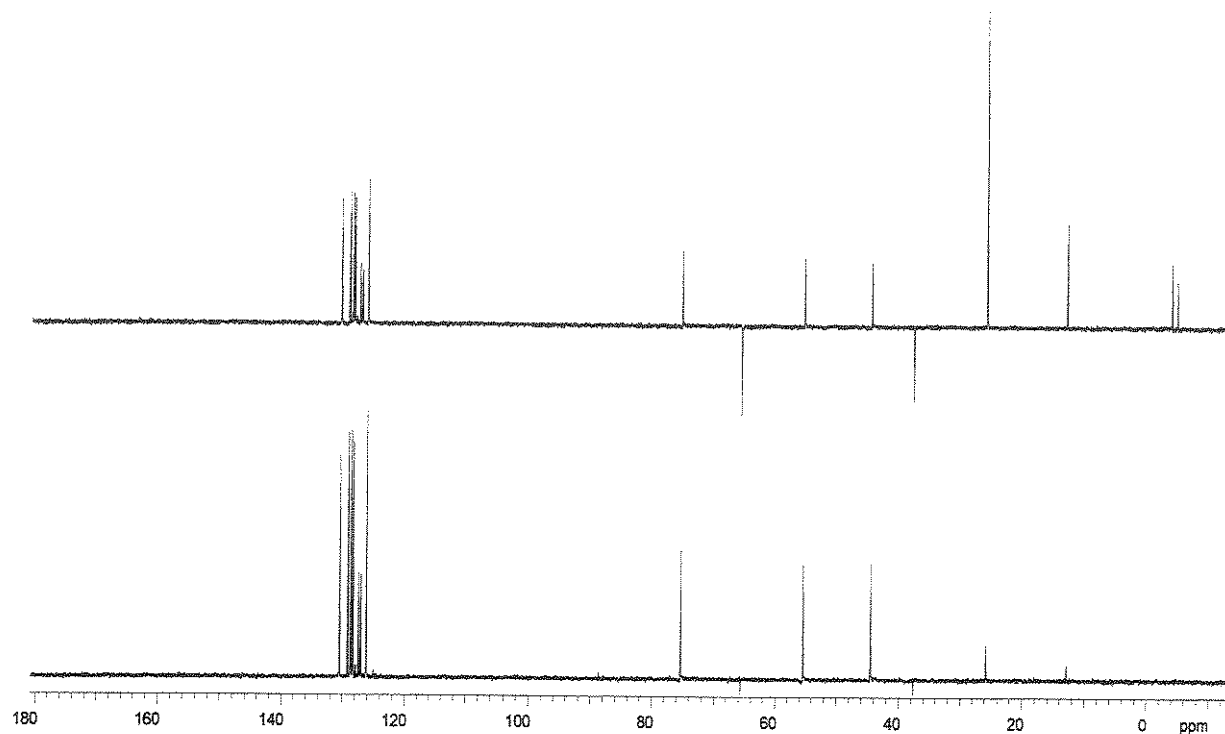
Anexo 5. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (-)-(1.117)



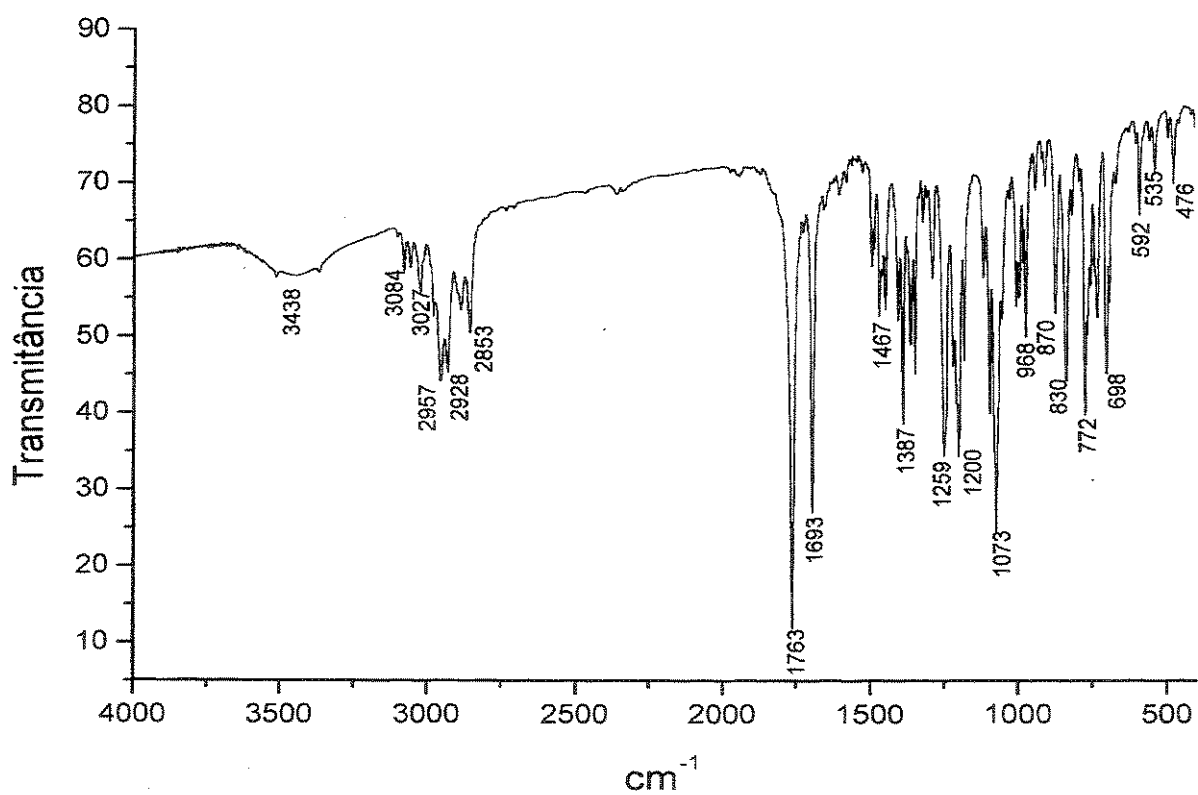
Anexo 6. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto **(-)-(1.121)**



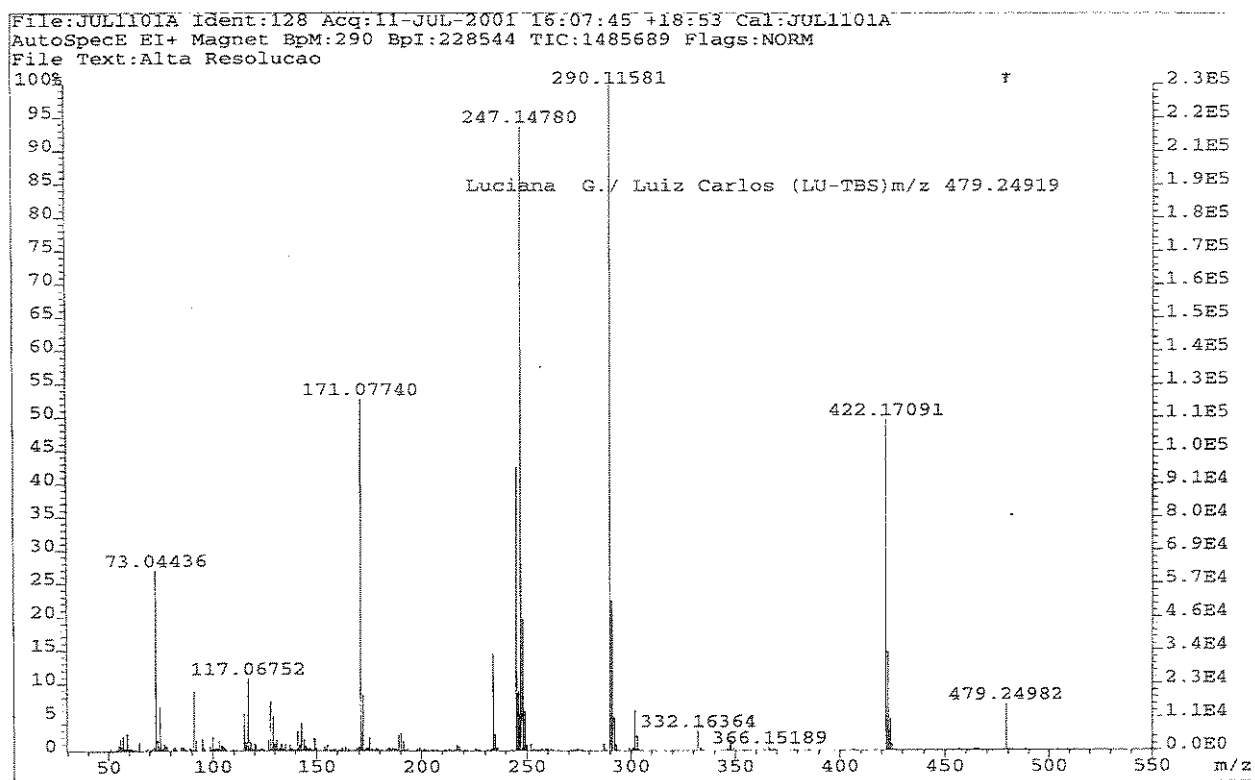
Anexo 7. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto **(-)-(1.121)**



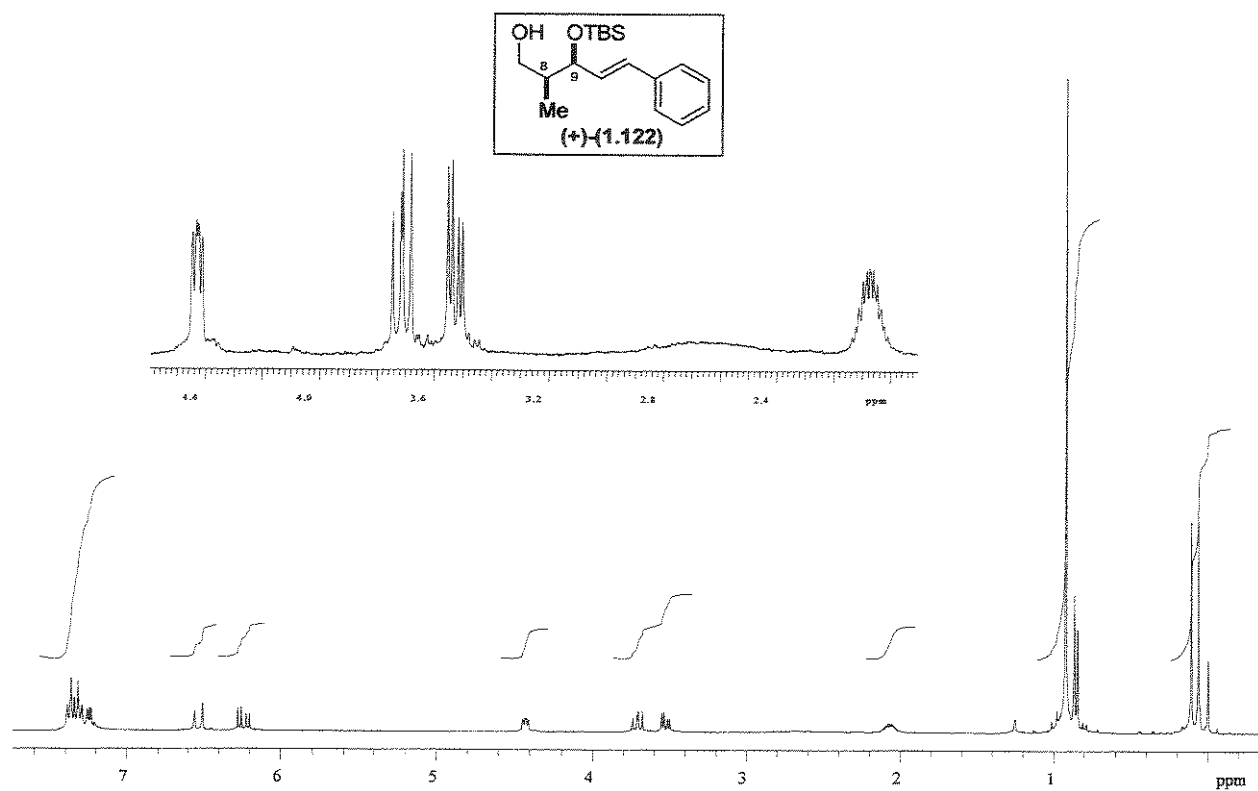
Anexo 8. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (-)-(1.121)



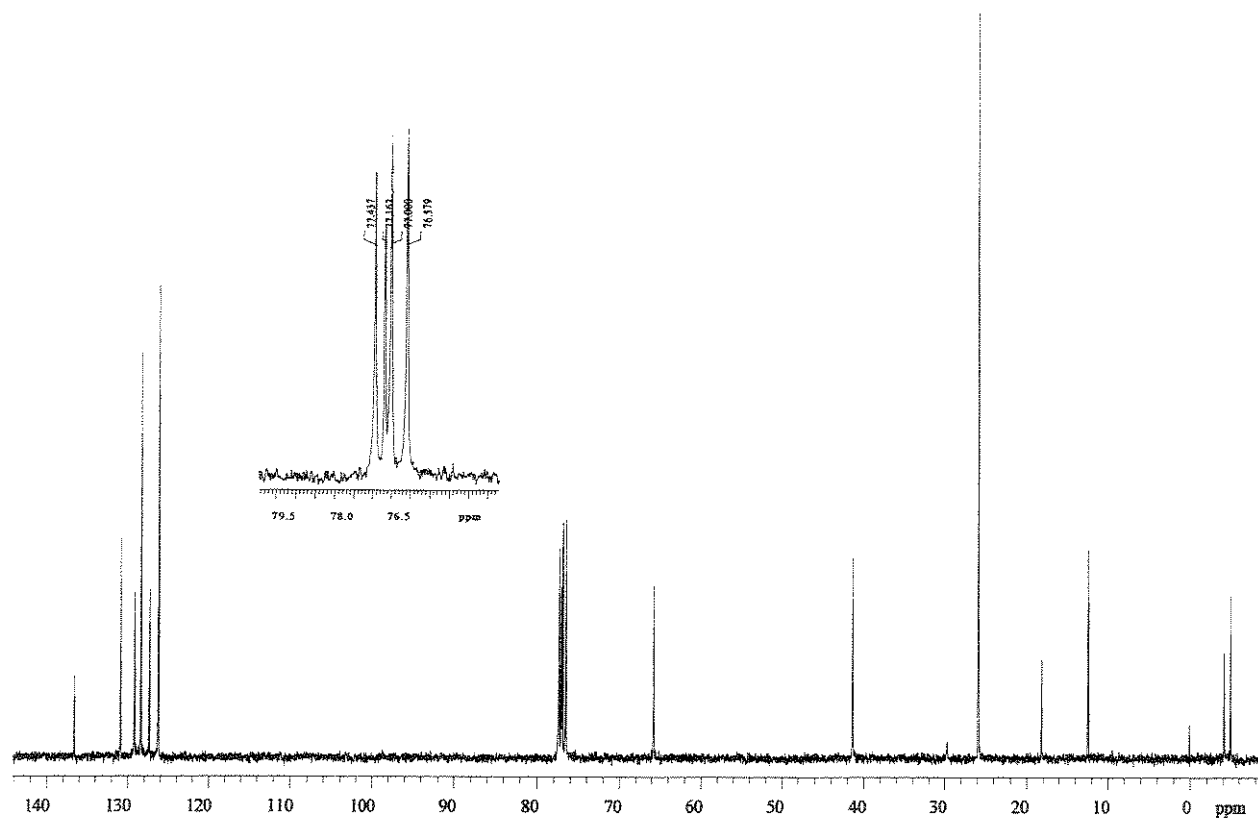
Anexo 9. Espectro de IV (filme) para o composto (-)-(1.121)



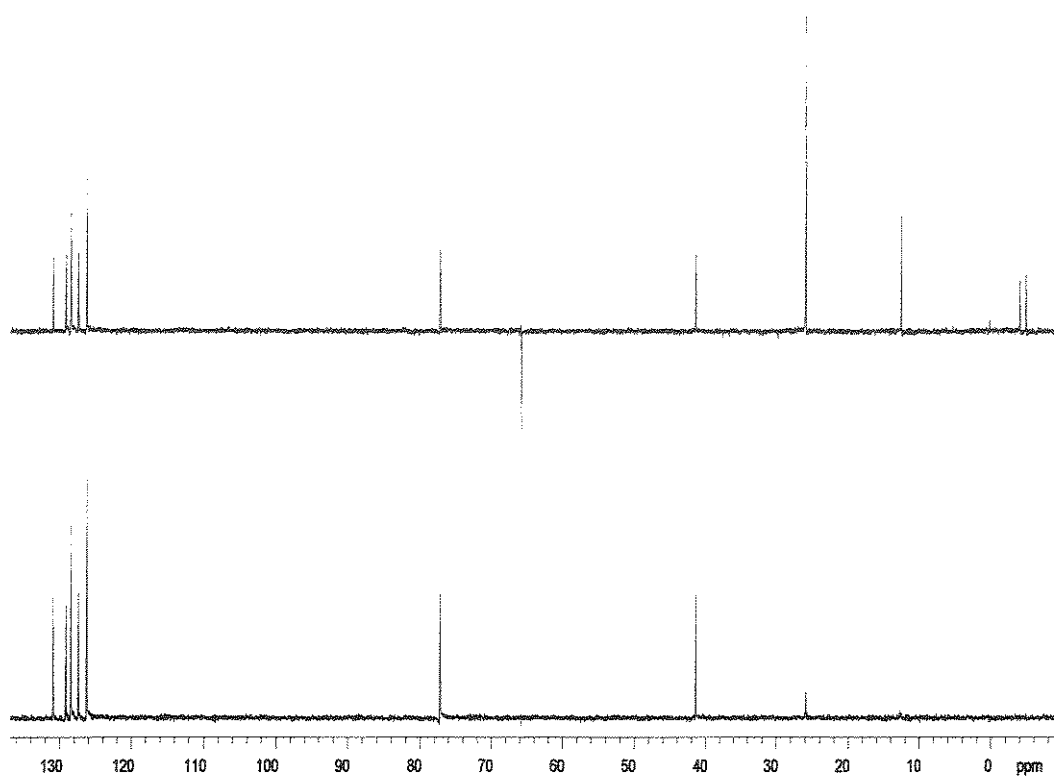
Anexo 10. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (-)-(1.121)



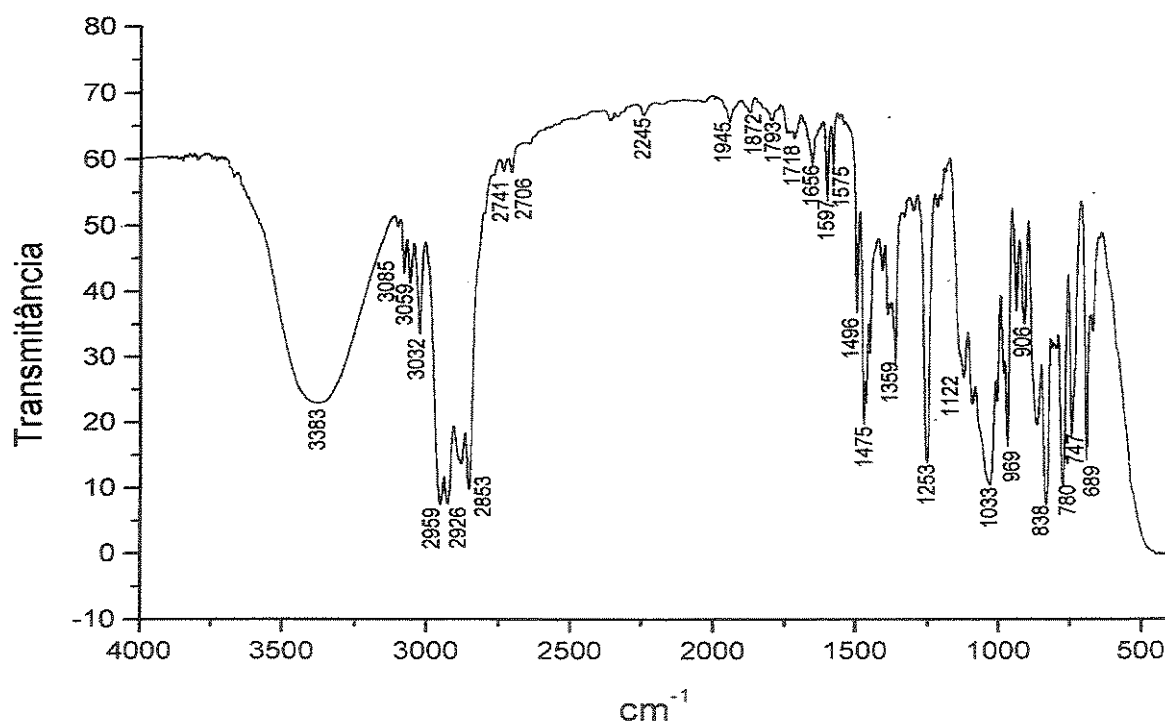
Anexo 11. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.122)



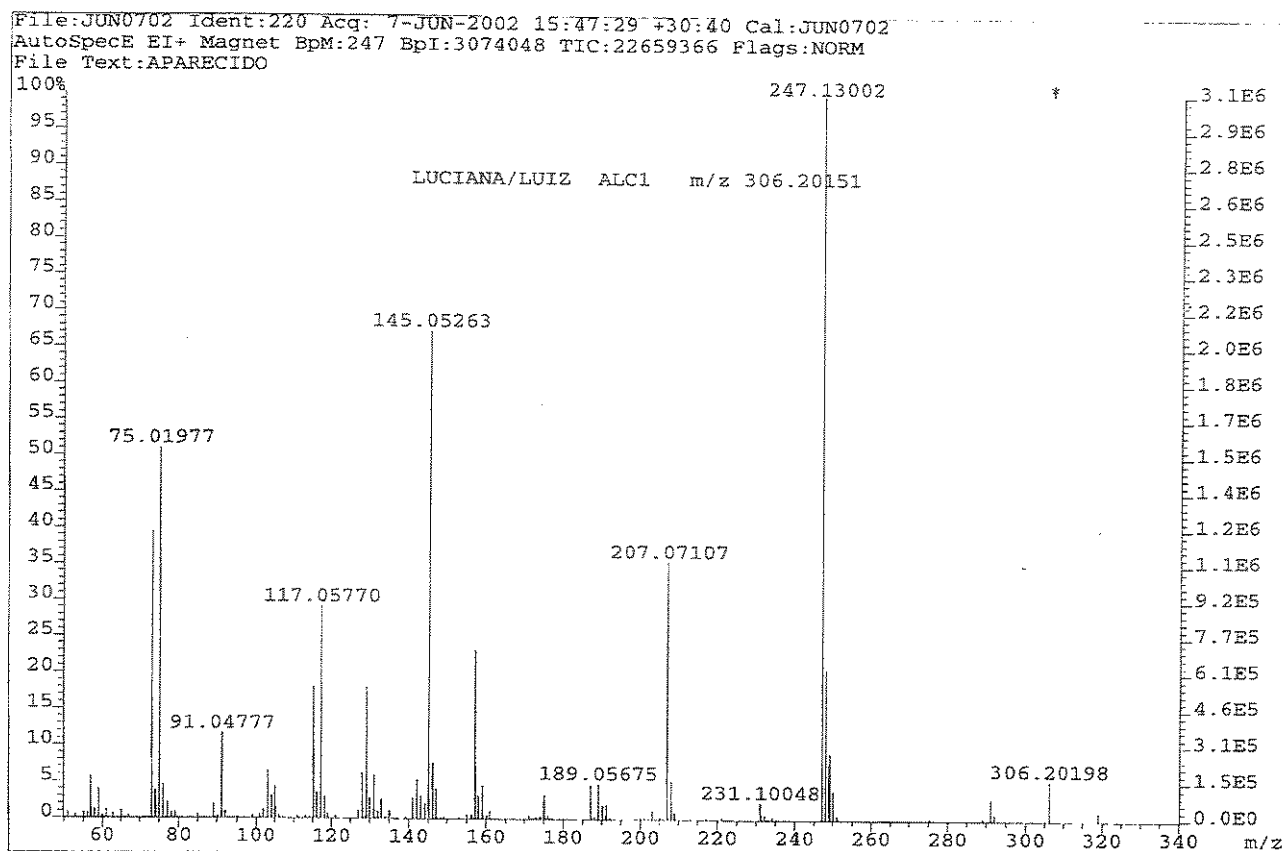
Anexo 12. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.122)



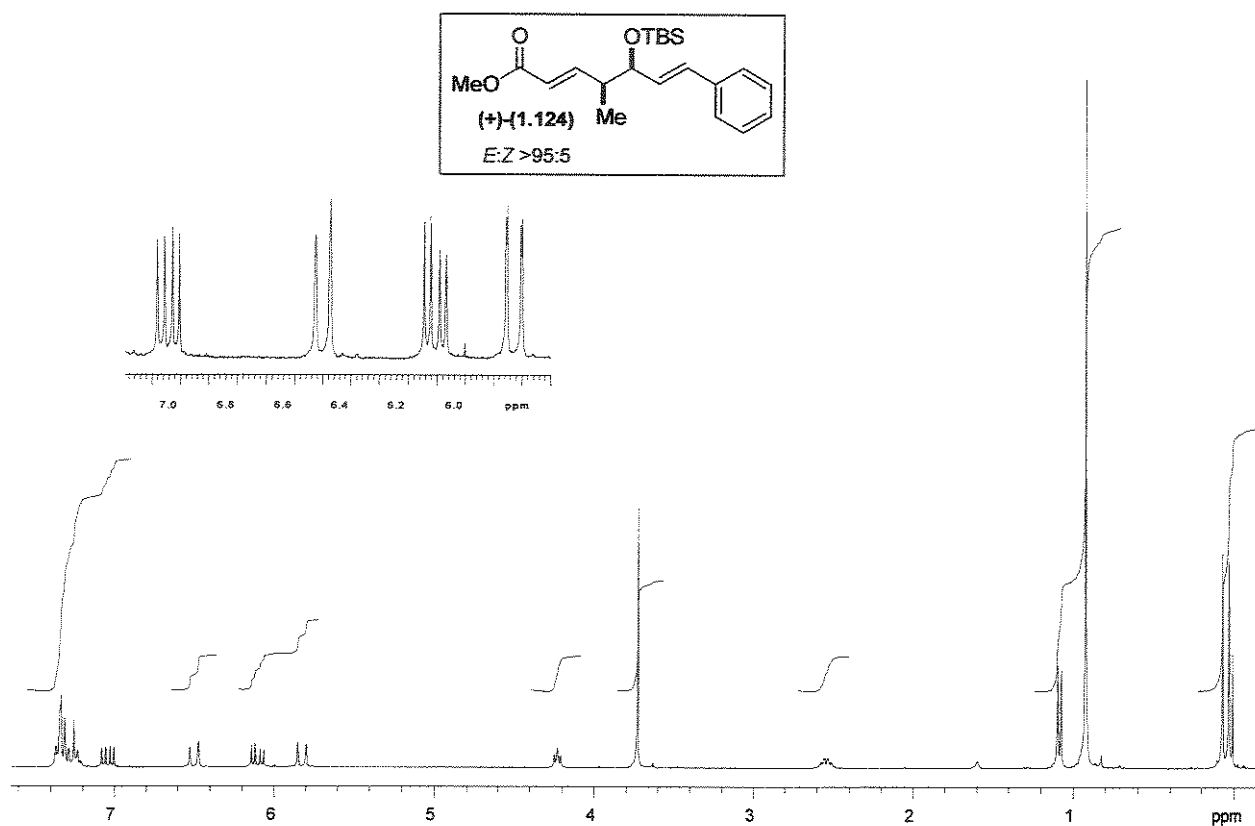
Anexo 13. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.122)



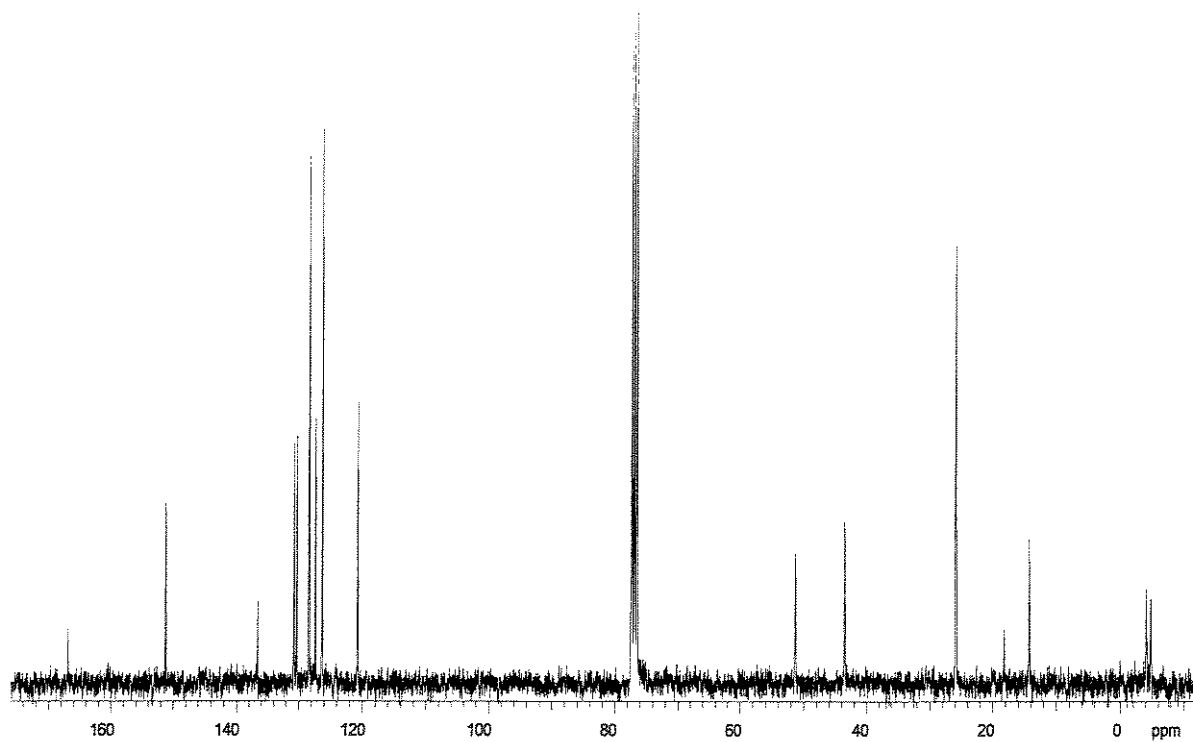
Anexo 14. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-(1.122)



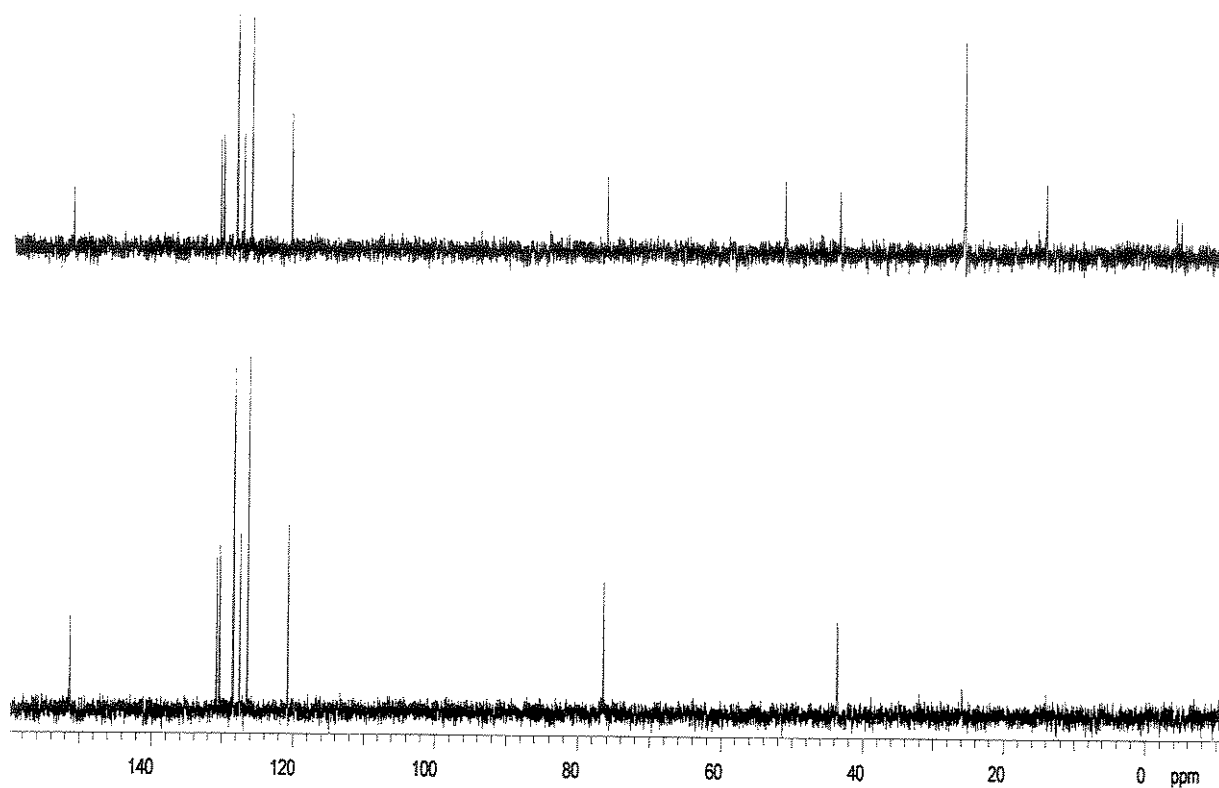
Anexo 15. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (+)-(1.122)



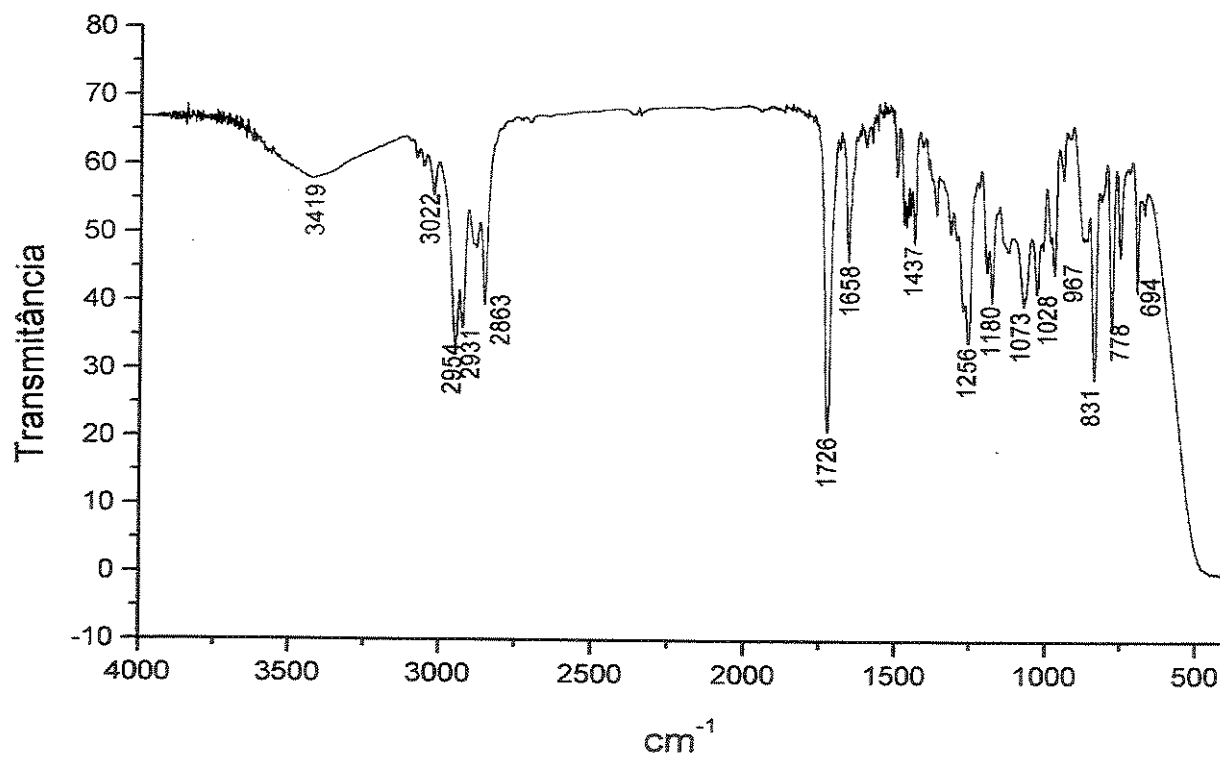
Anexo 16. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.124)



Anexo 17. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.124)

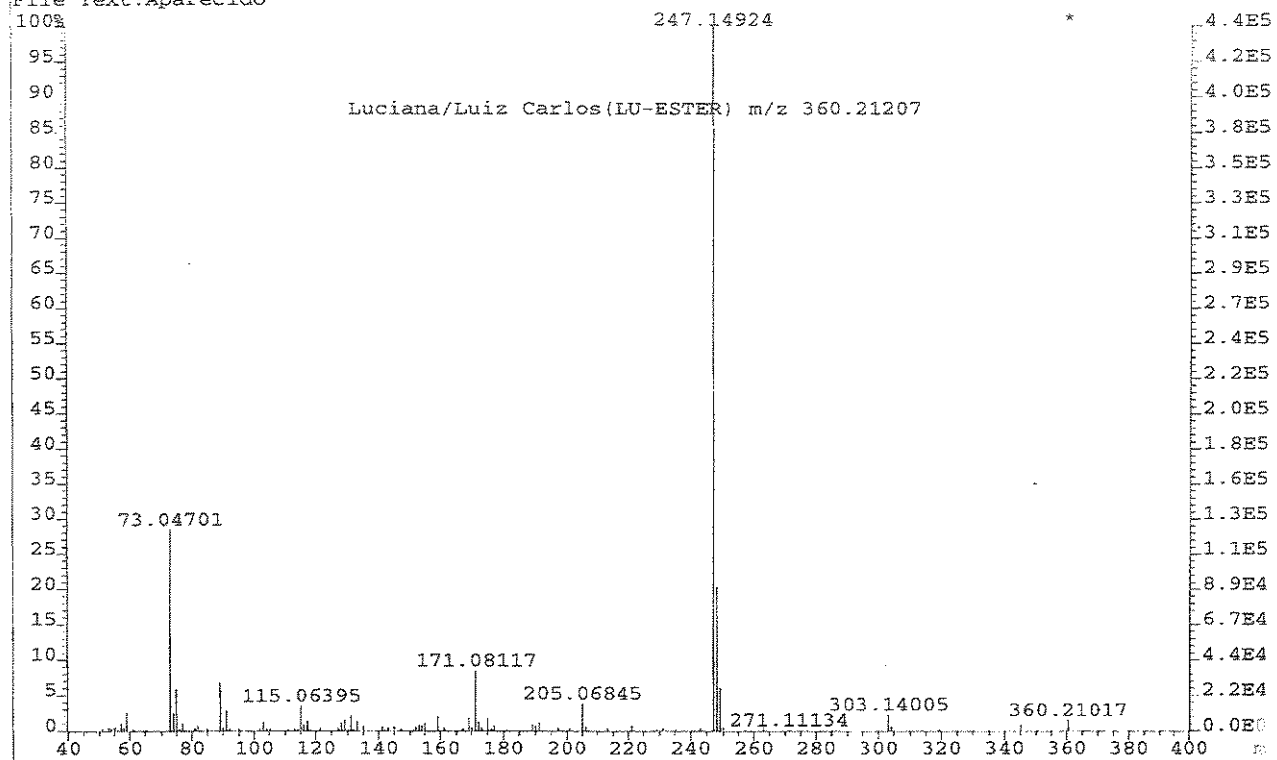


Anexo 18. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.124)



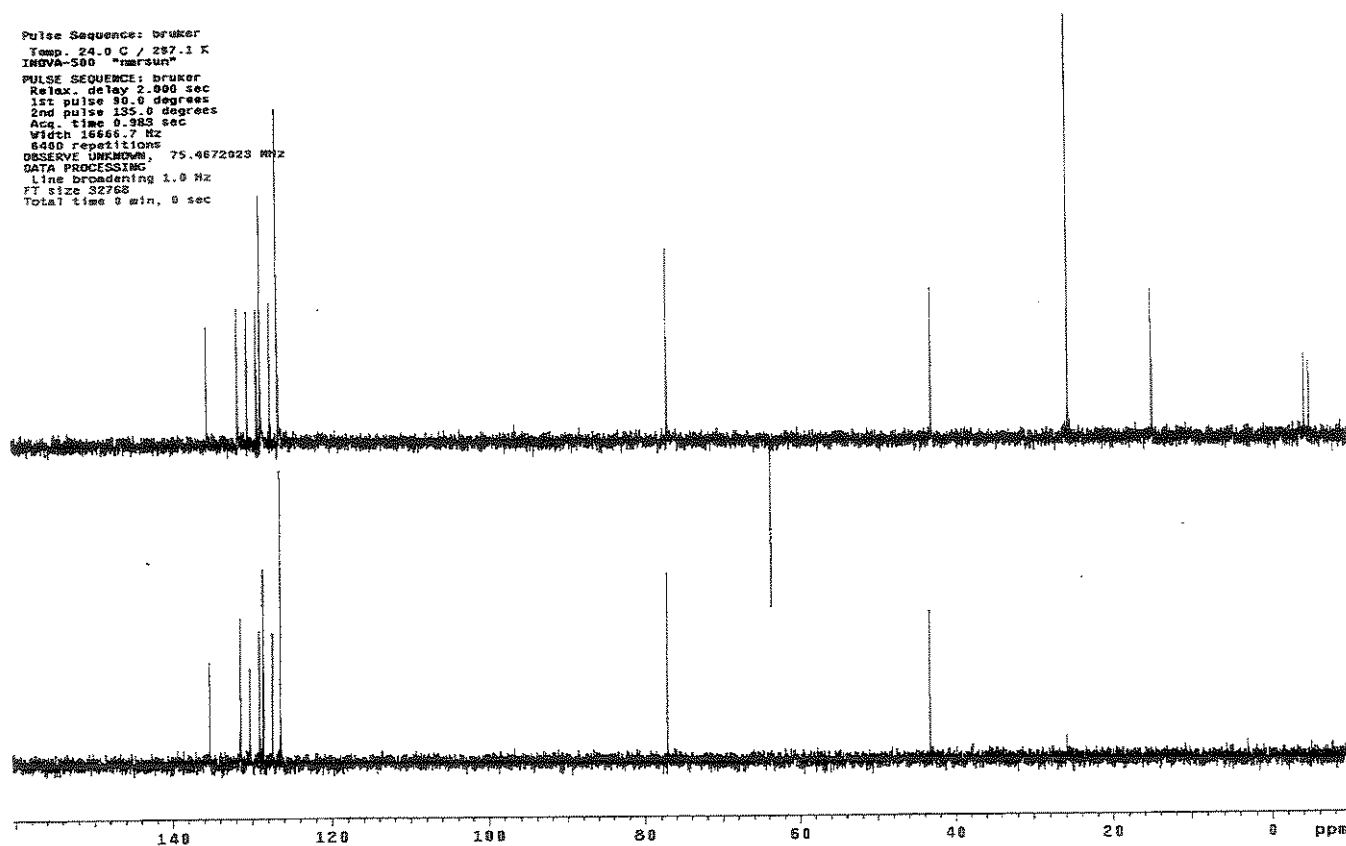
Anexo 19. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-(1.124)

File:SET2402A Ident:188+189 Win 1000PPM Acq:23-SEP-2002 15:12:59 +28:44 Cal:SET2402A
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:247 BpI:443494 TIC:1101411 Flags:NORM
File Text:Aparecido

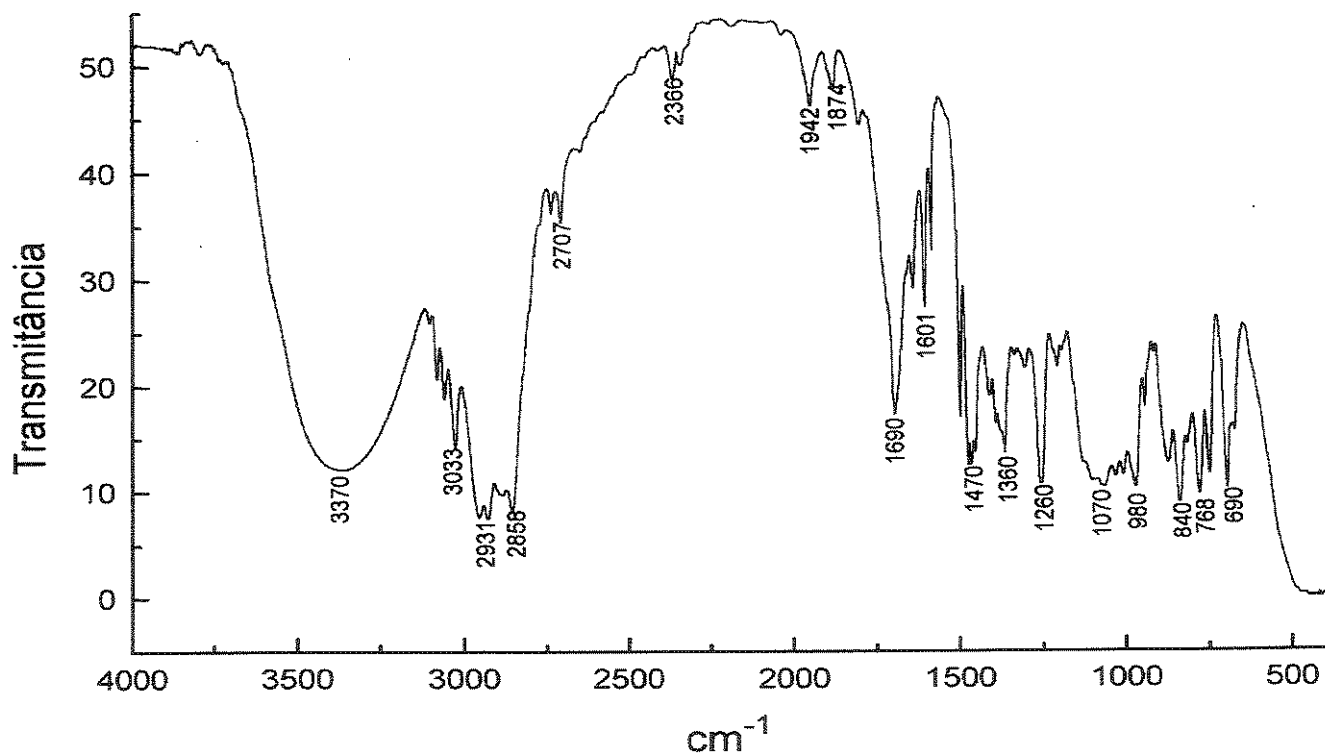


Anexo 20. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (+)-(1.124)

Pulse Sequence: bruker
Temp. 24.0 C / 287.1 K
INQVA-500 "marsun"
PULSE SEQUENCE: bruker
Relax. delay 2.000 sec
1st pulse 90.0 degrees
2nd pulse 135.0 degrees
Acq. time 0.983 sec
Width 16666.7 Hz
8480 repetitions
OBSERVE UNKNOWN, 75.4672023 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 0 min, 0 sec

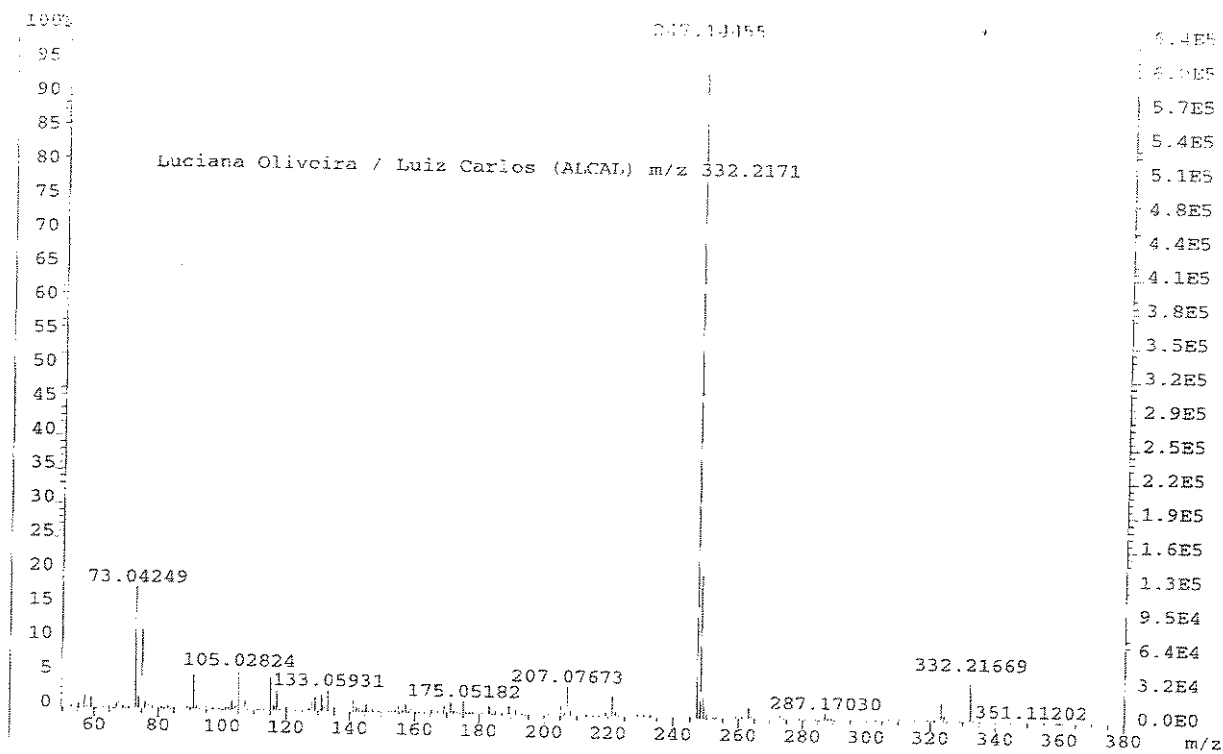


Anexo 23. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.115)

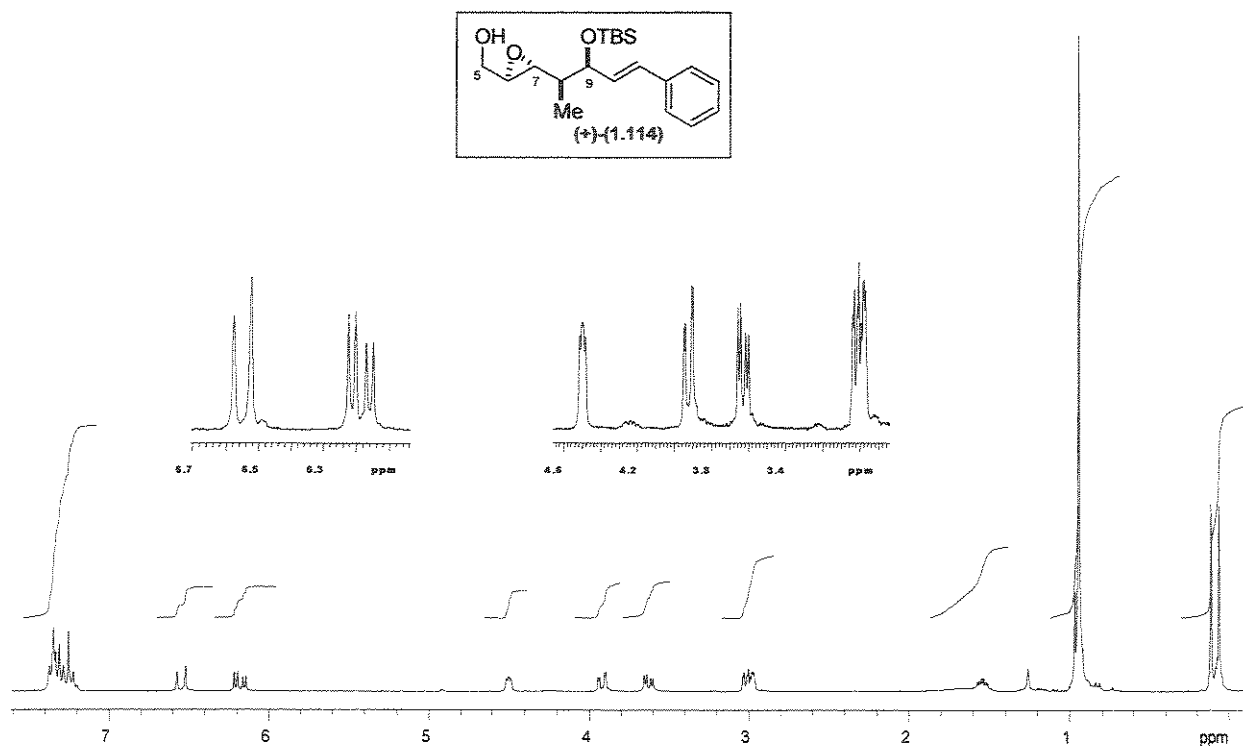


Anexo 24. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-(1.115)

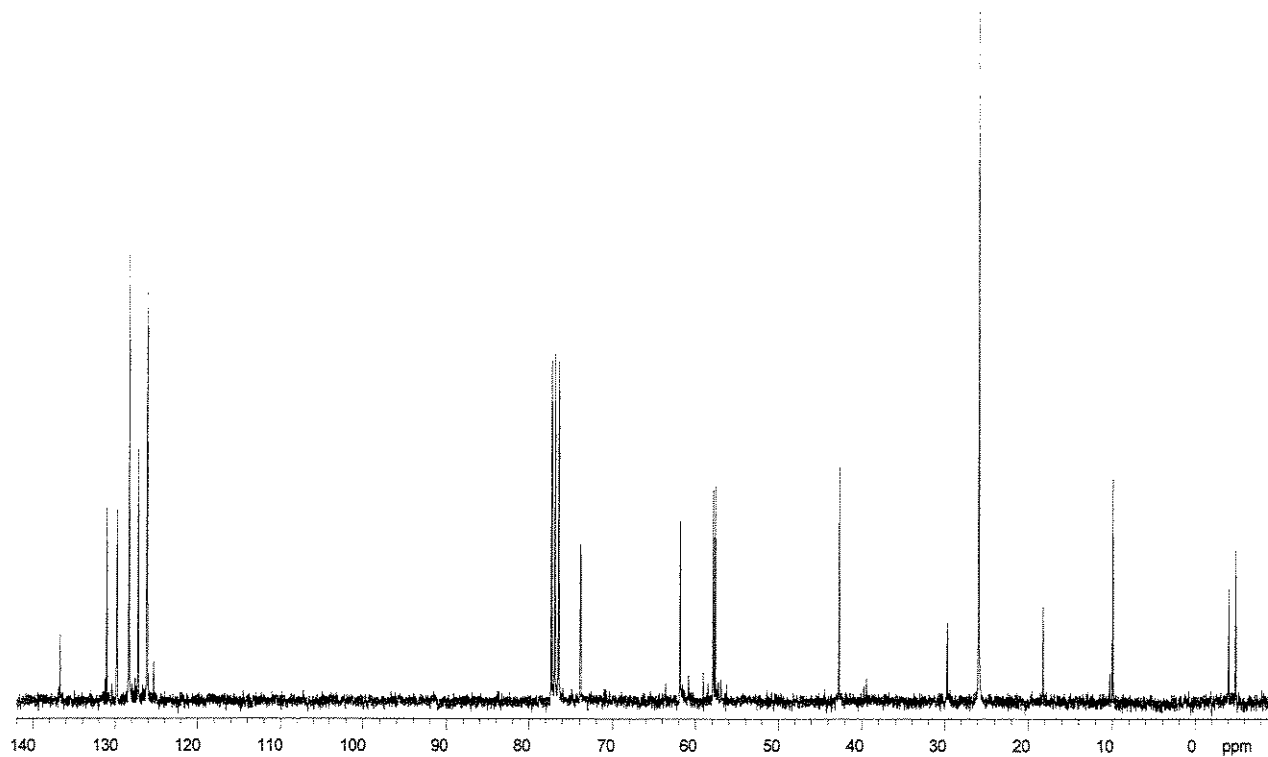
File: 00000001.L Date: 20-09-2007 Time: 11:11:11
AutoSpec: 8.0 Name: 00000001.T 00000001.D 00000001.D



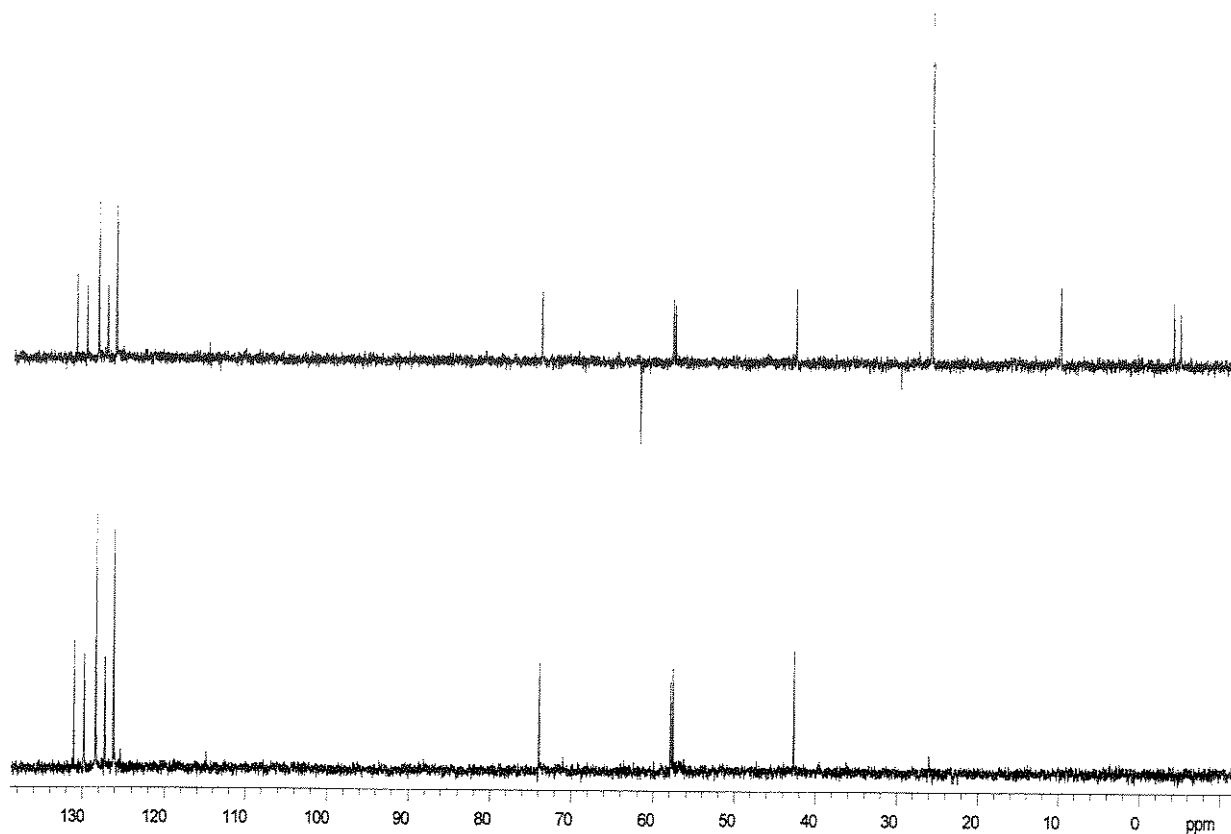
Anexo 25. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (+)-(1.115)



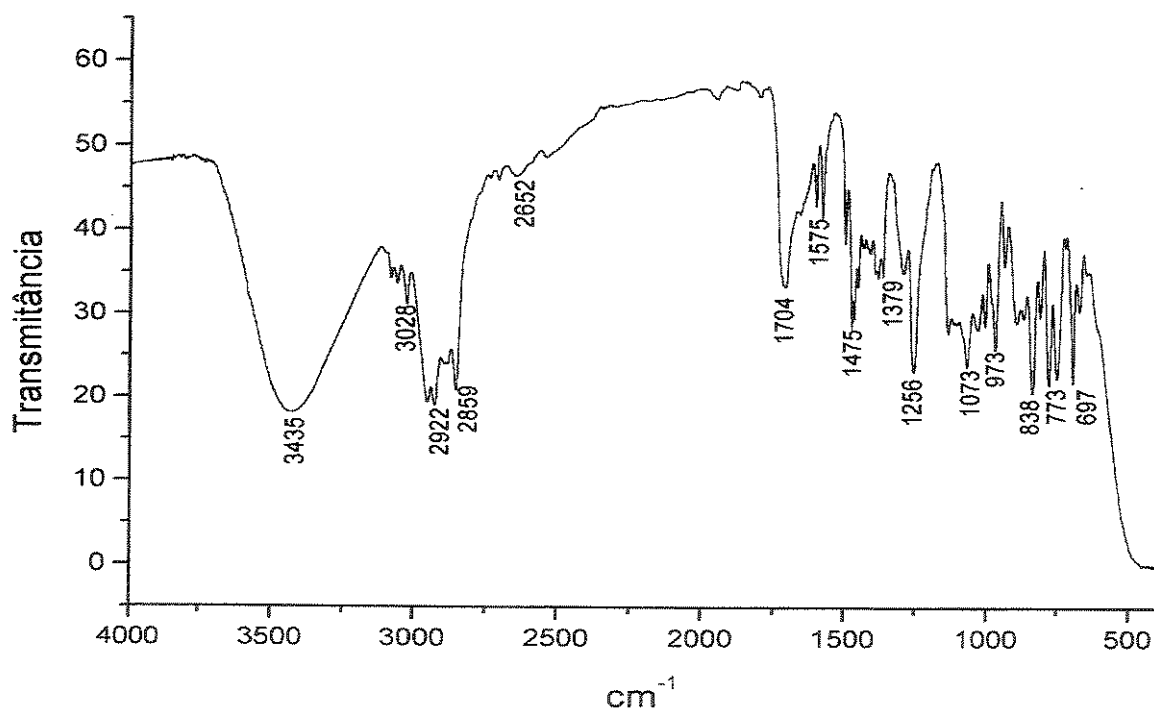
Anexo 26. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.114)



Anexo 27. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.114)

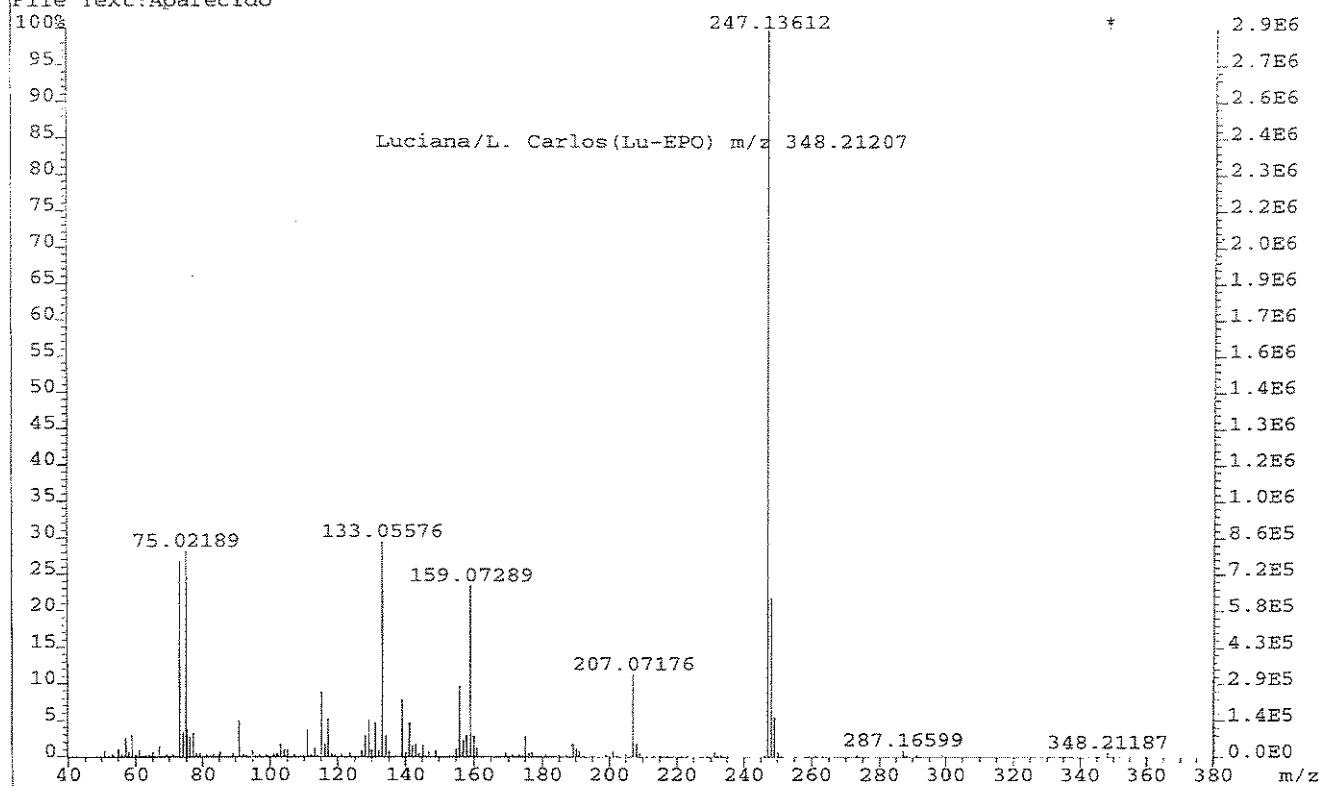


Anexo 28. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.114)

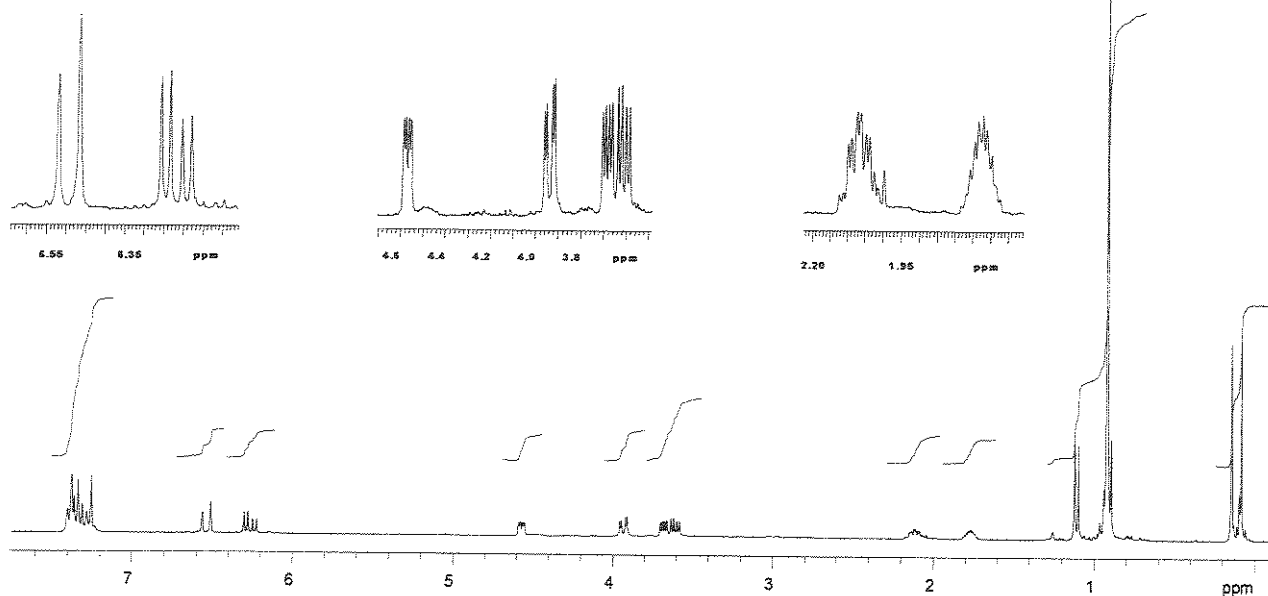
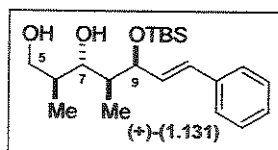


Anexo 29. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-(1.114)

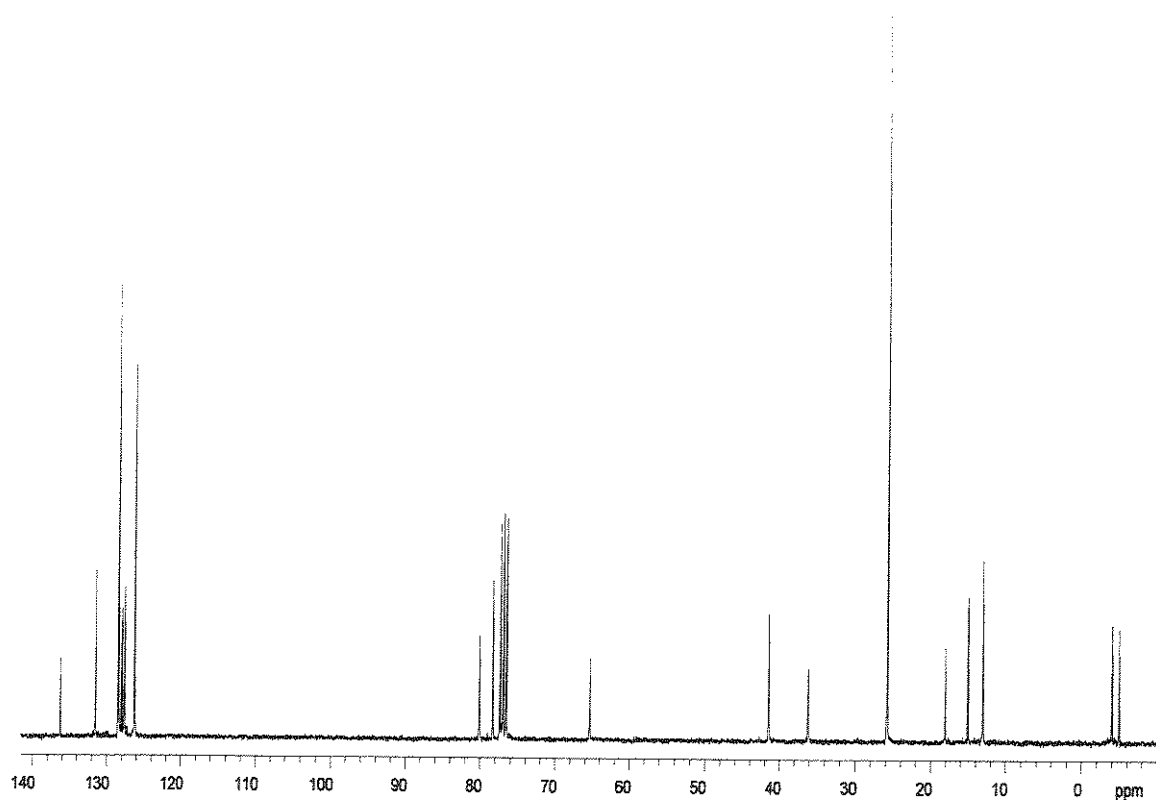
File:FEV0603 Ident:84_89+84_87 Win 1000PPM Acq: 6-FEB-2003 02:18:42 +12:45 Cal:FEV0603
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:247 BpI:2876582 TIC:11727196 Flags:NORM
File Text:Aparecido



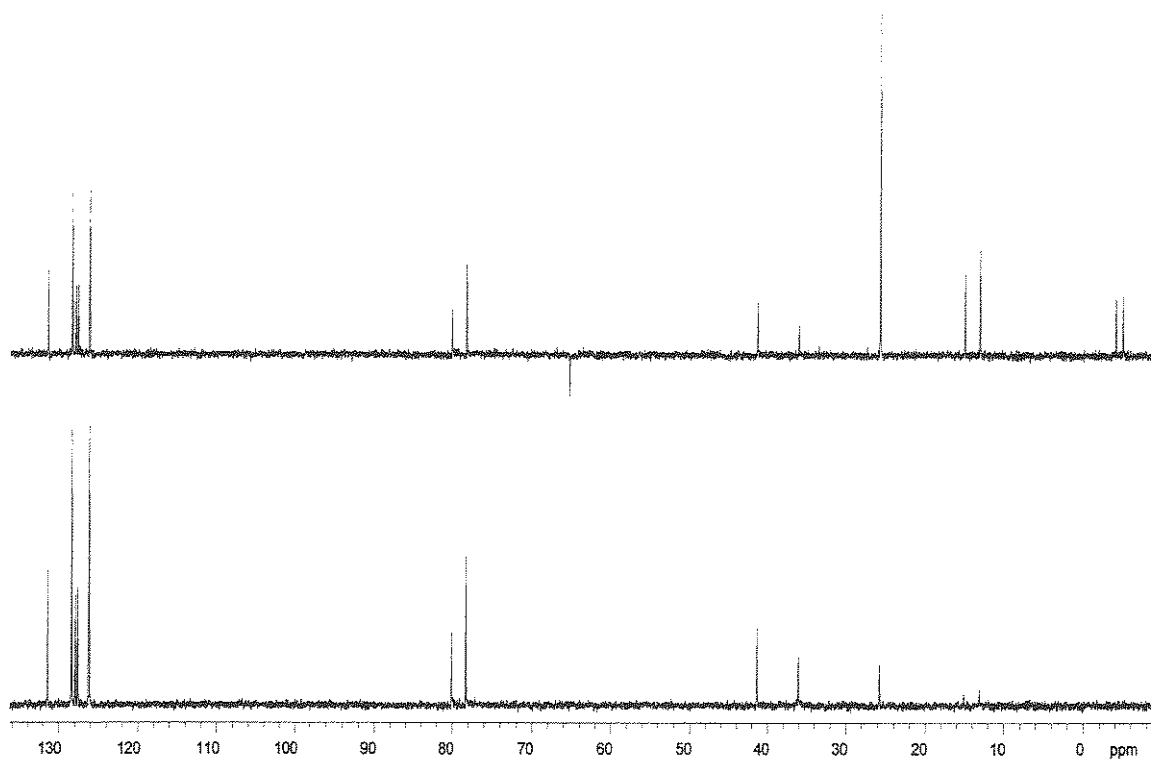
Anexo 30. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (+)-(1.114)



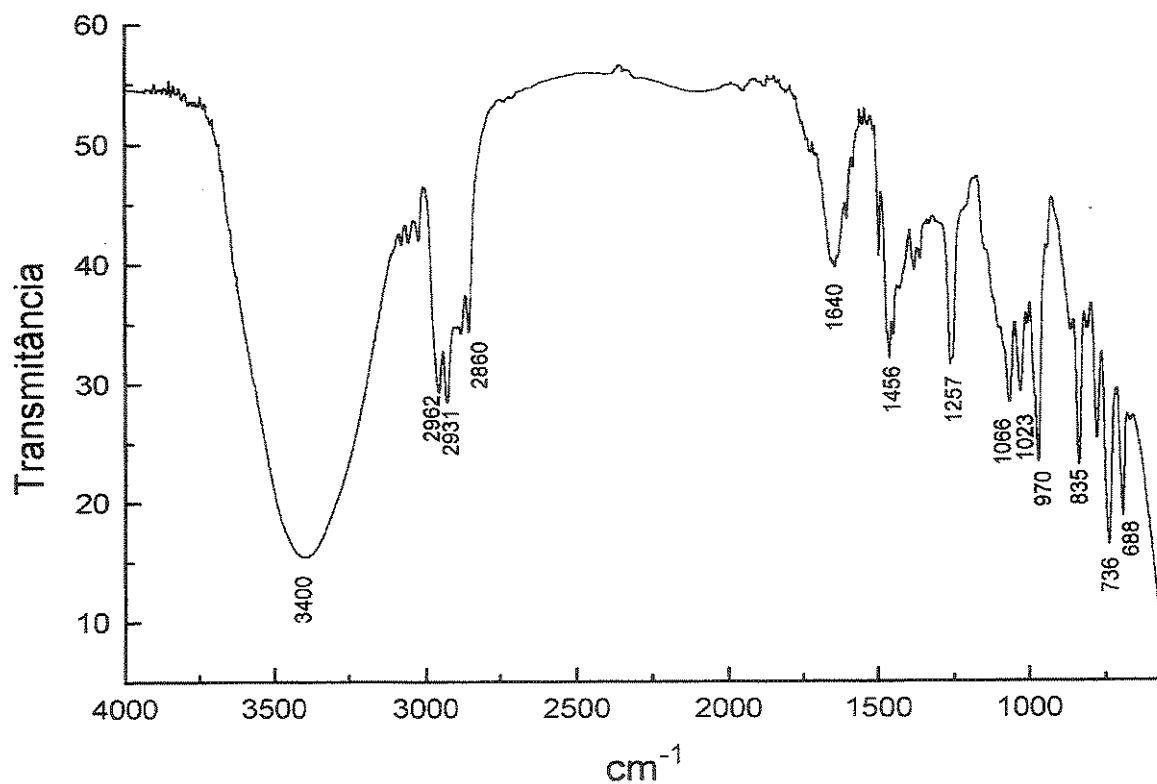
Anexo 31. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.131)



Anexo 32. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.131)

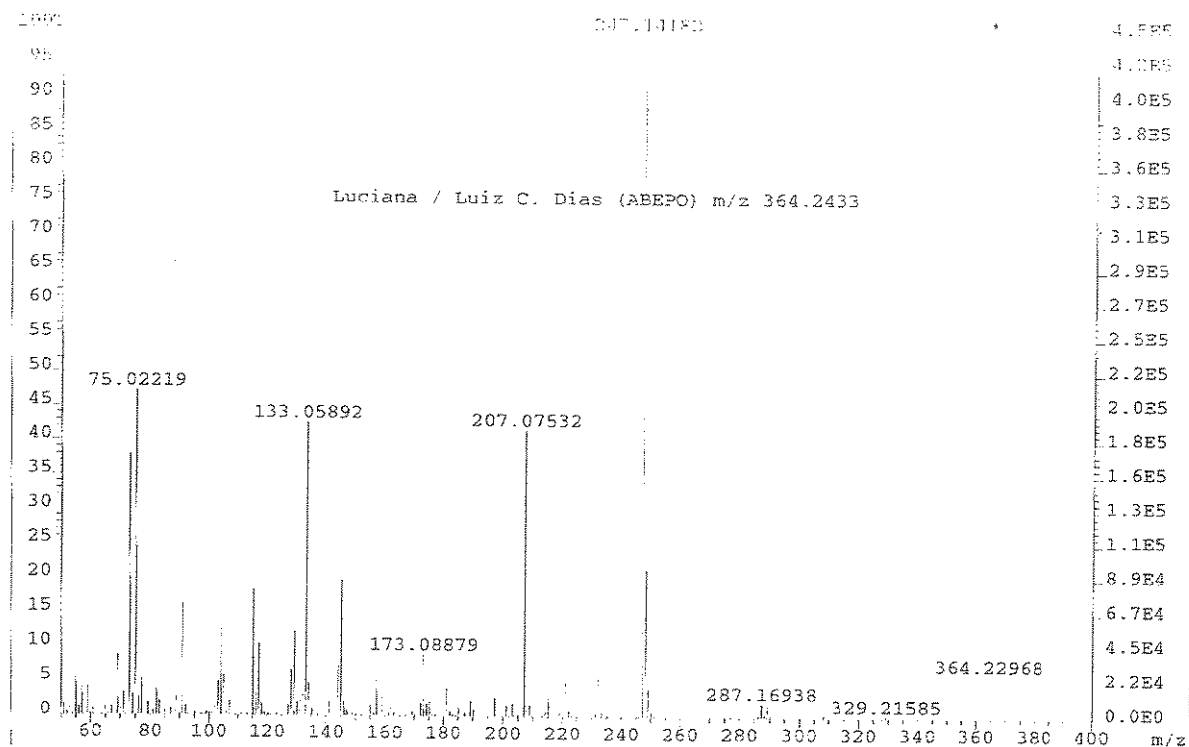


Anexo 33. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.131)

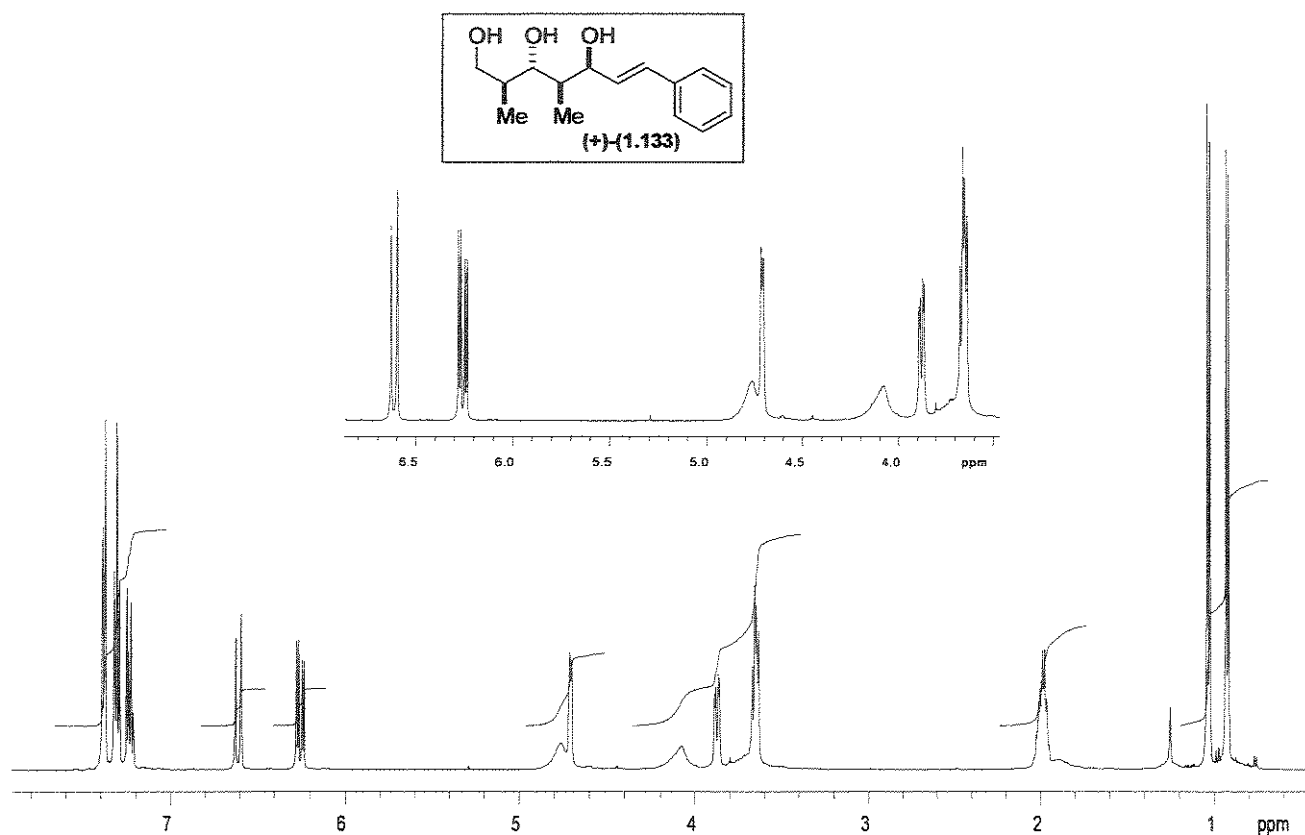


Anexo 34. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-(1.131)

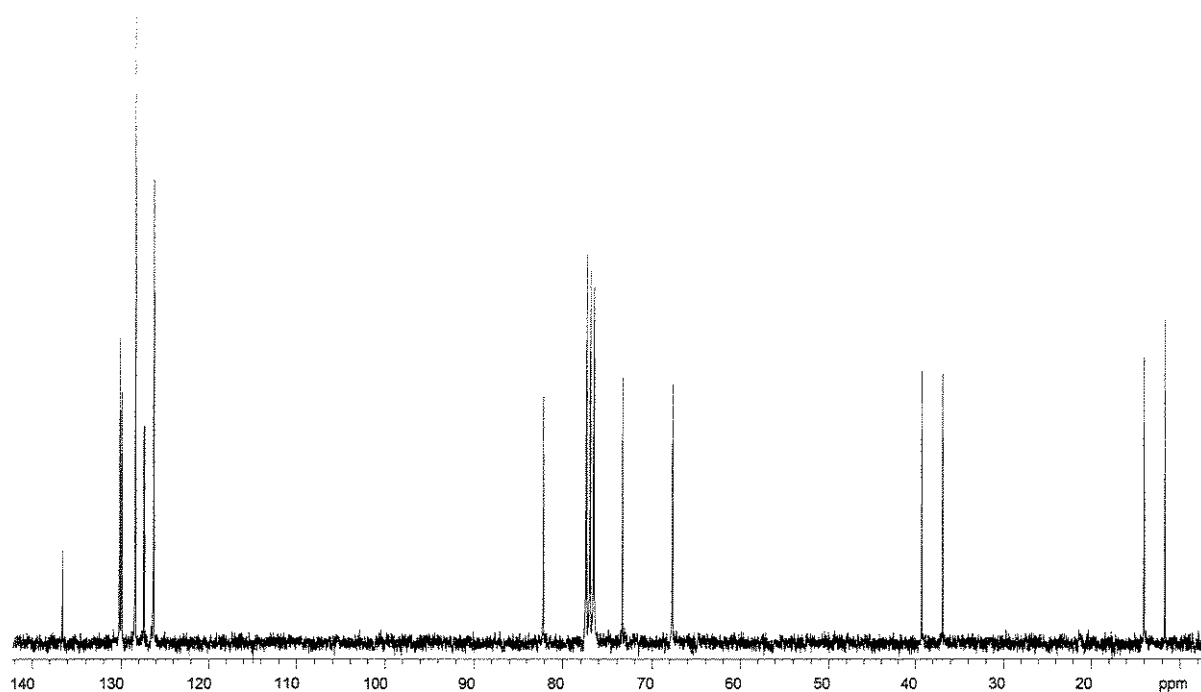
FILE:00000004.TGent:10 Acq:10-04-2006 17:49:09 Data:00000000-0
AutoSpec/EI+ Magnet:Ep1140660+ TIC:0000000004+ Flags:HEAD



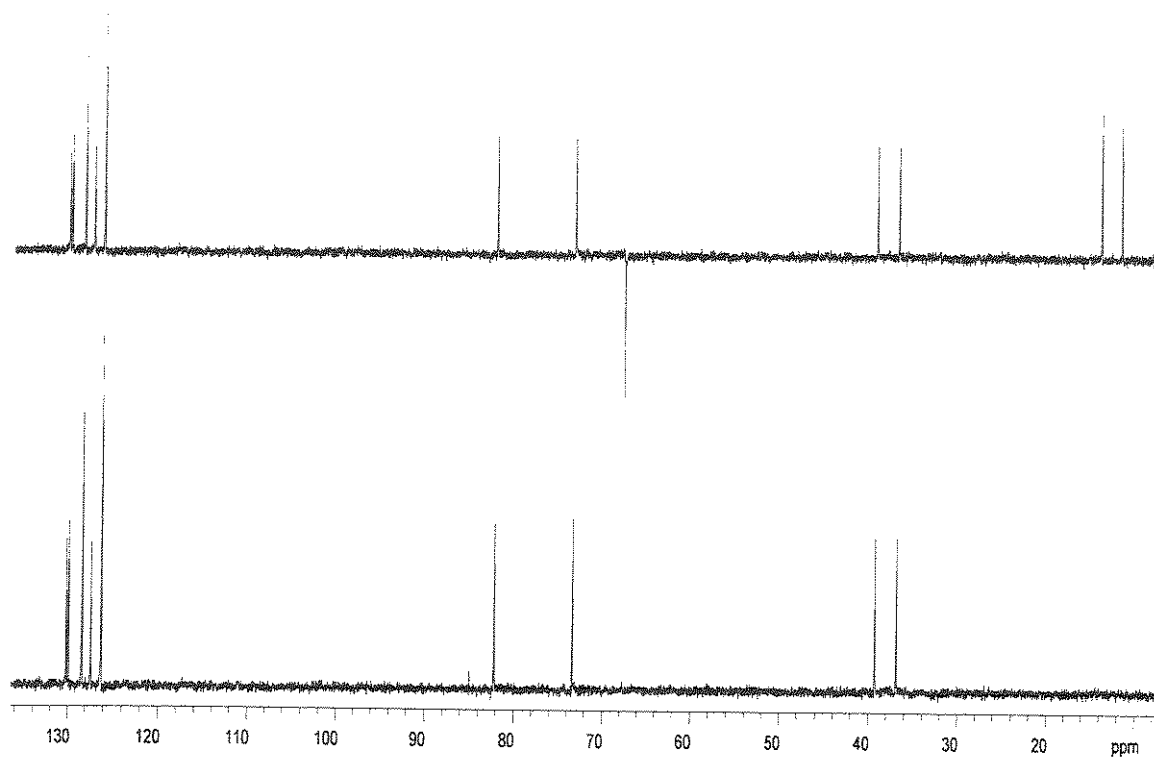
Anexo 35. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (+)-(1.131)



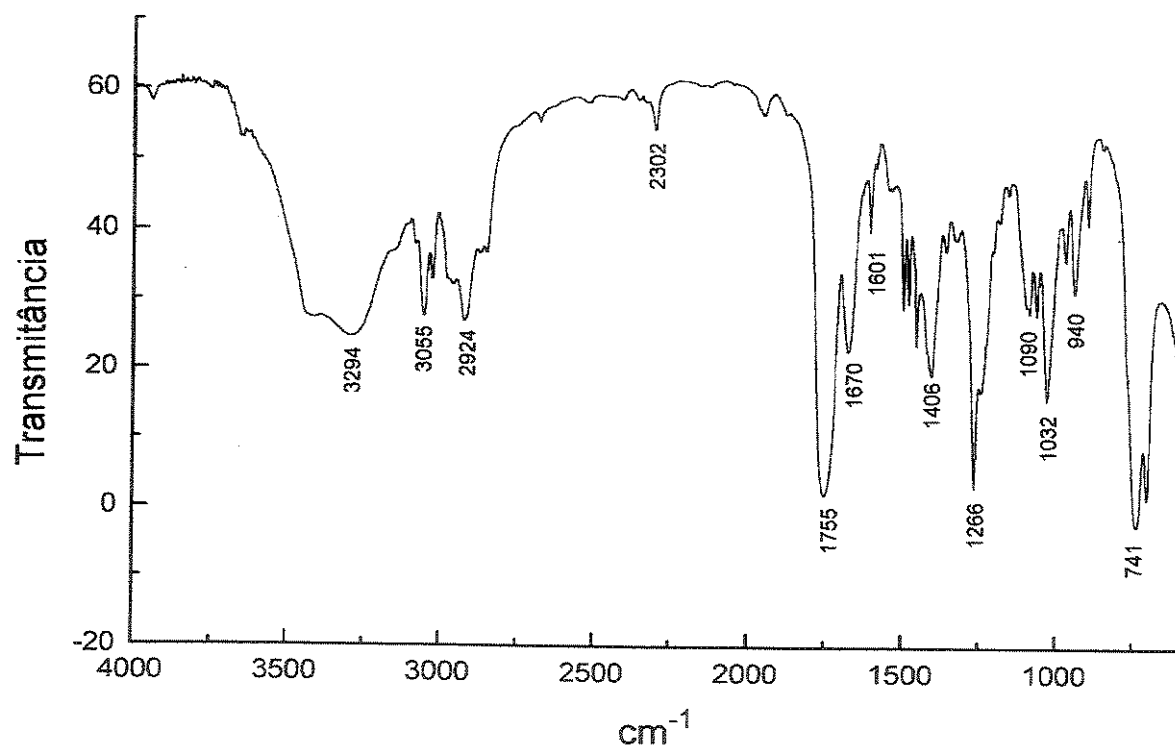
Anexo 36. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.133)



Anexo 37. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.133)

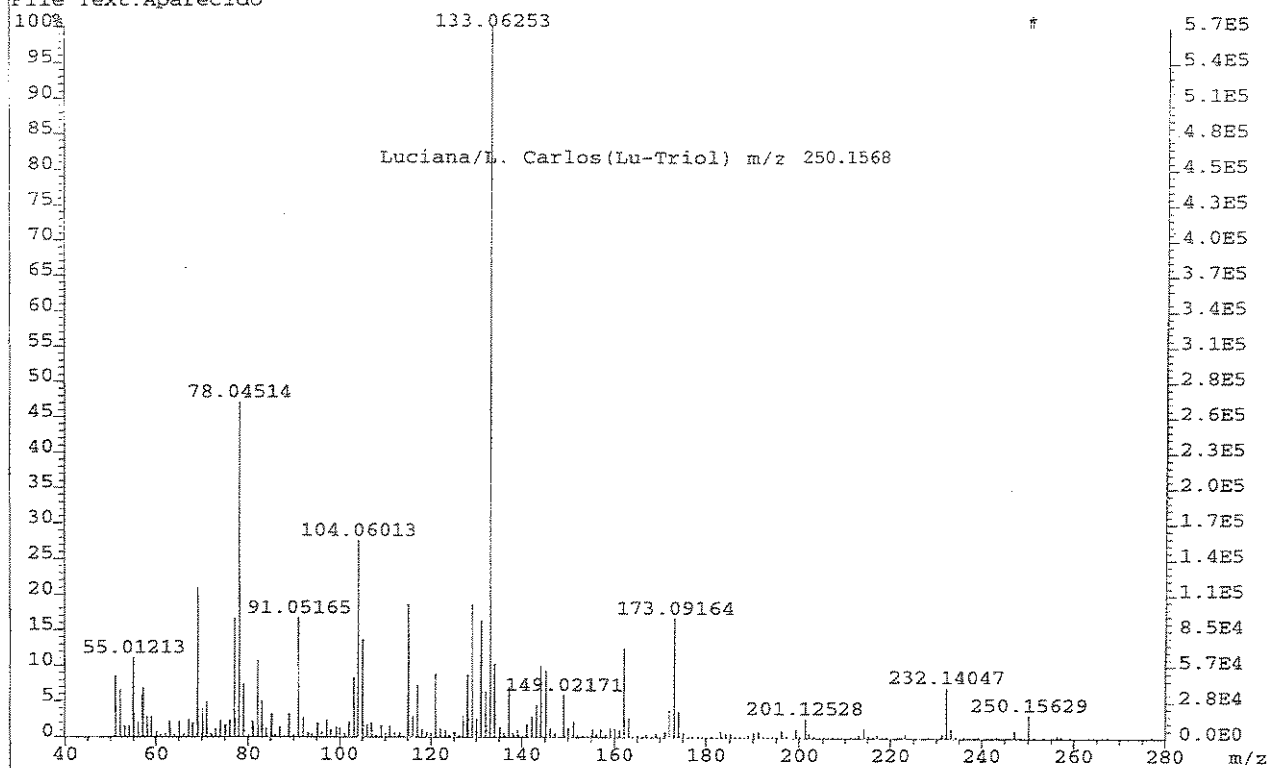


Anexo 38. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.133)

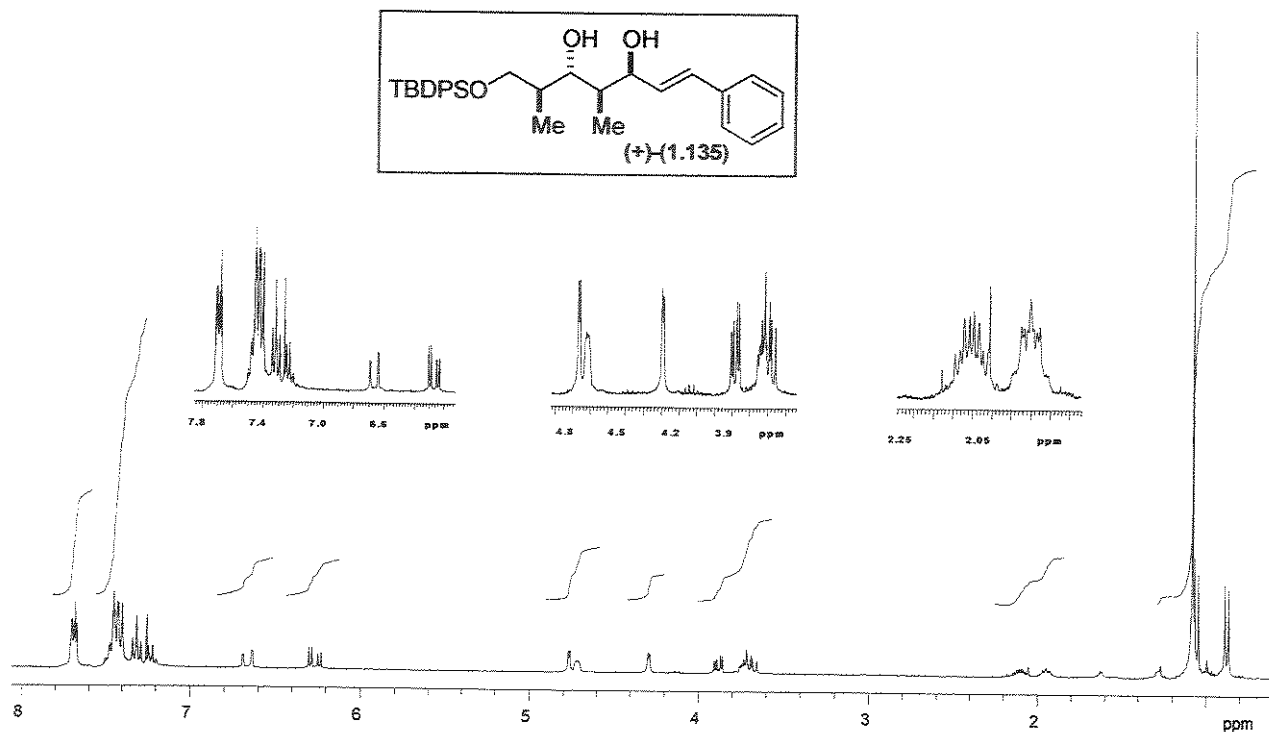


Anexo 39. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-(1.133)

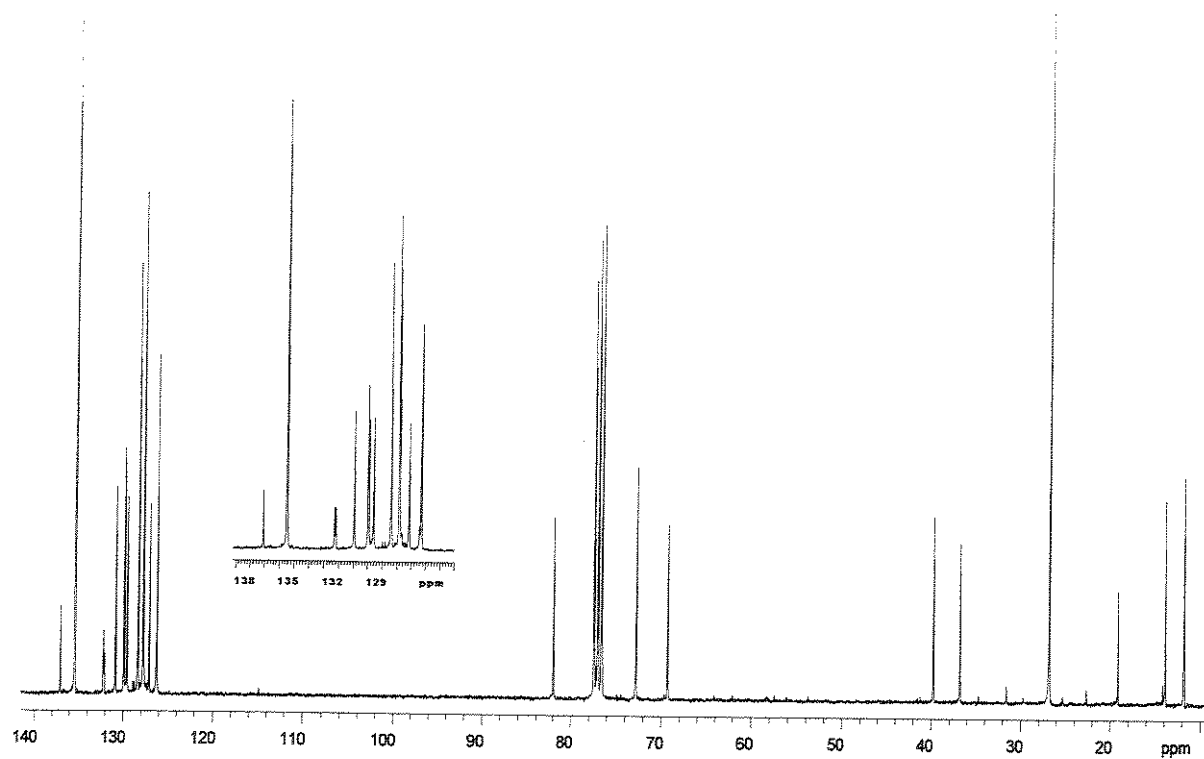
File:FEV0603 Ident:109_115 Win 1000PPM Acq: 6-FEB-2003 02:18:42 +16:34 Cal:FEV0603
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:133 BpI:567716 TIC:3733637 Flags:NORM
File Text:Aparecido



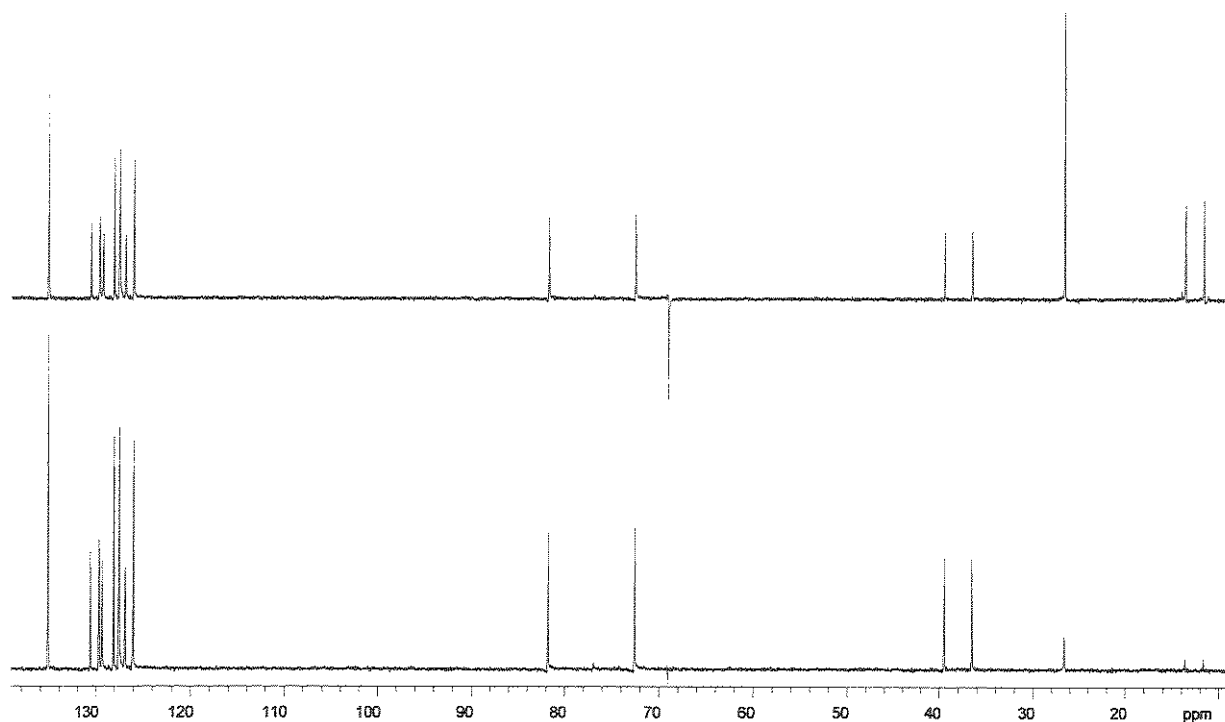
Anexo 40. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (+)-(1.133)



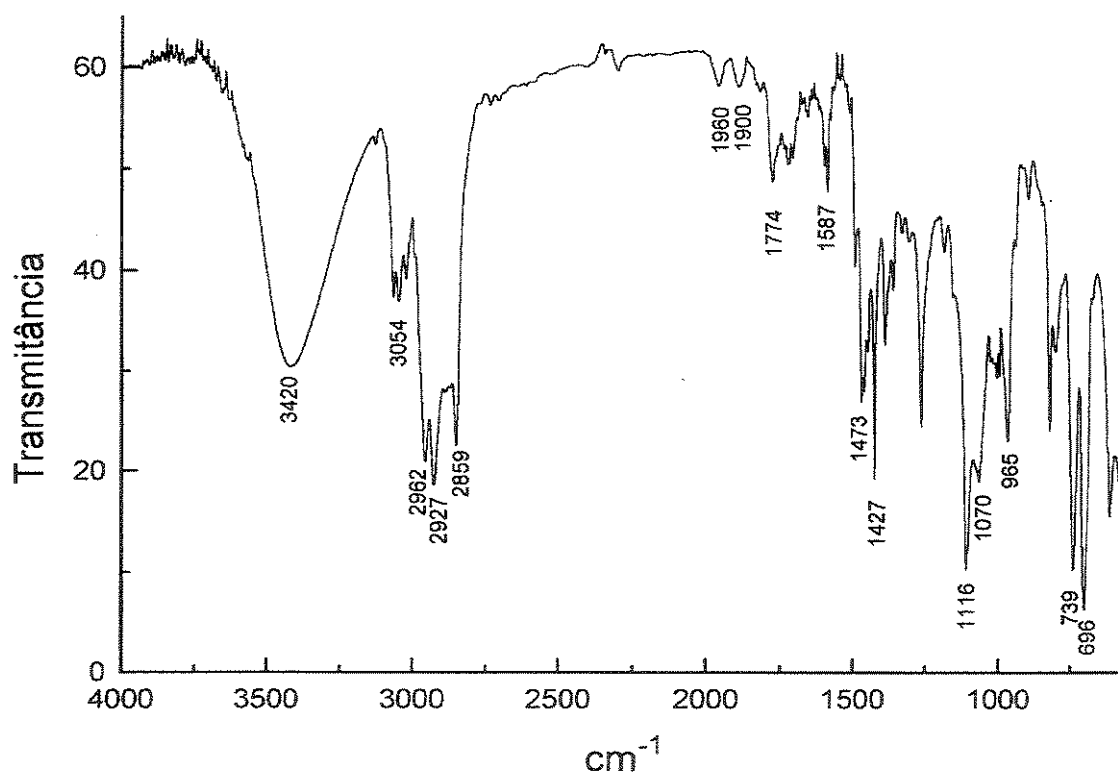
Anexo 41. Espectro de RMN- ^1H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.135)



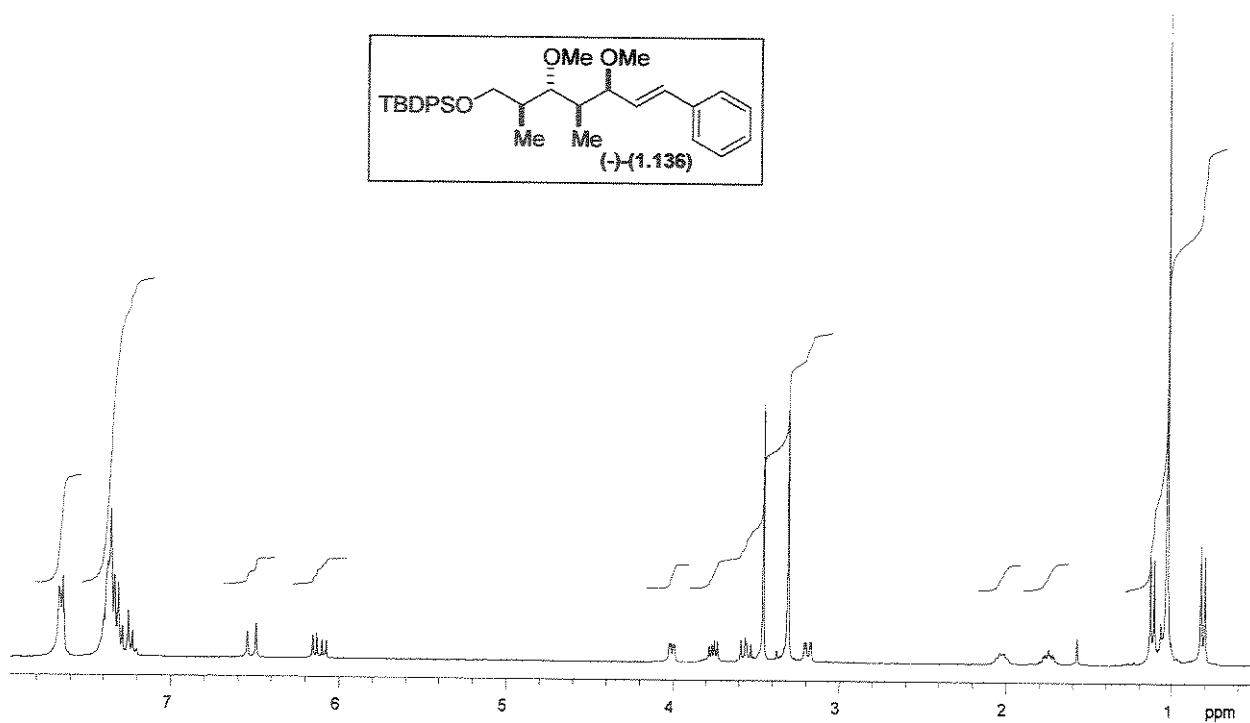
Anexo 42. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.135)



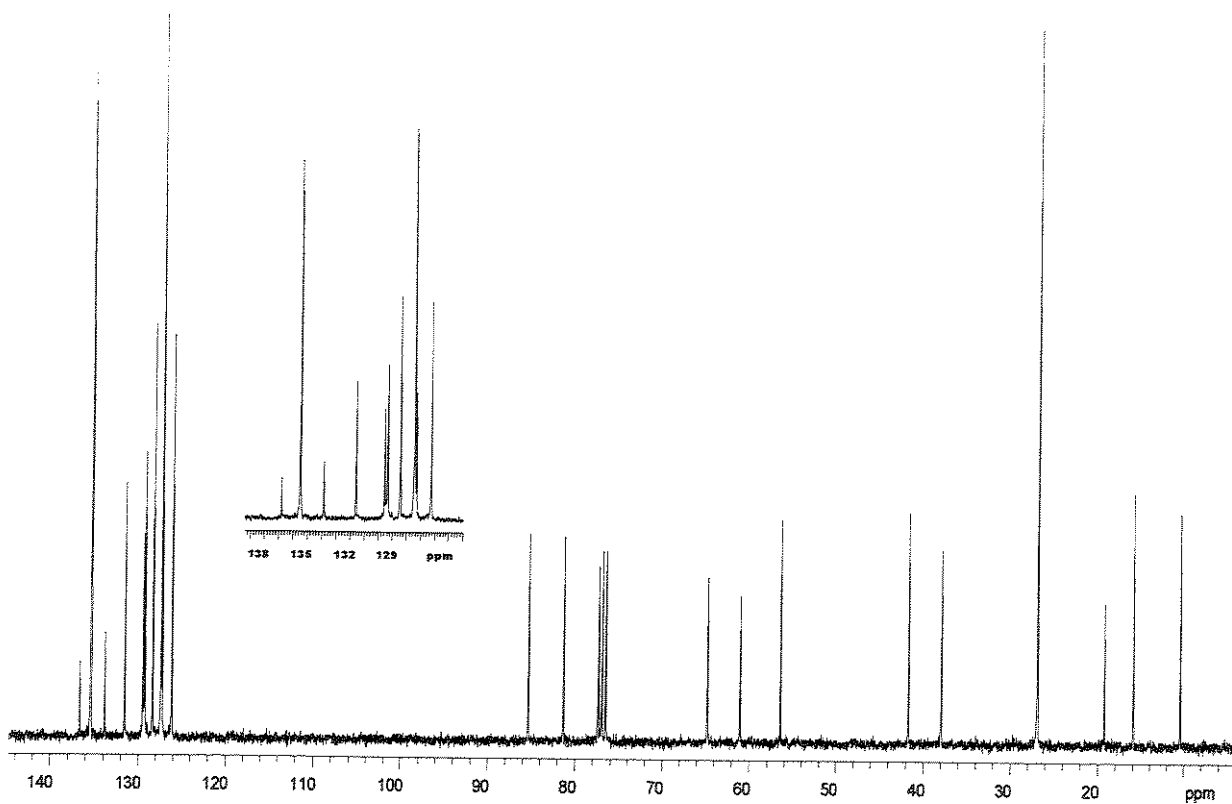
Anexo 43. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.135)



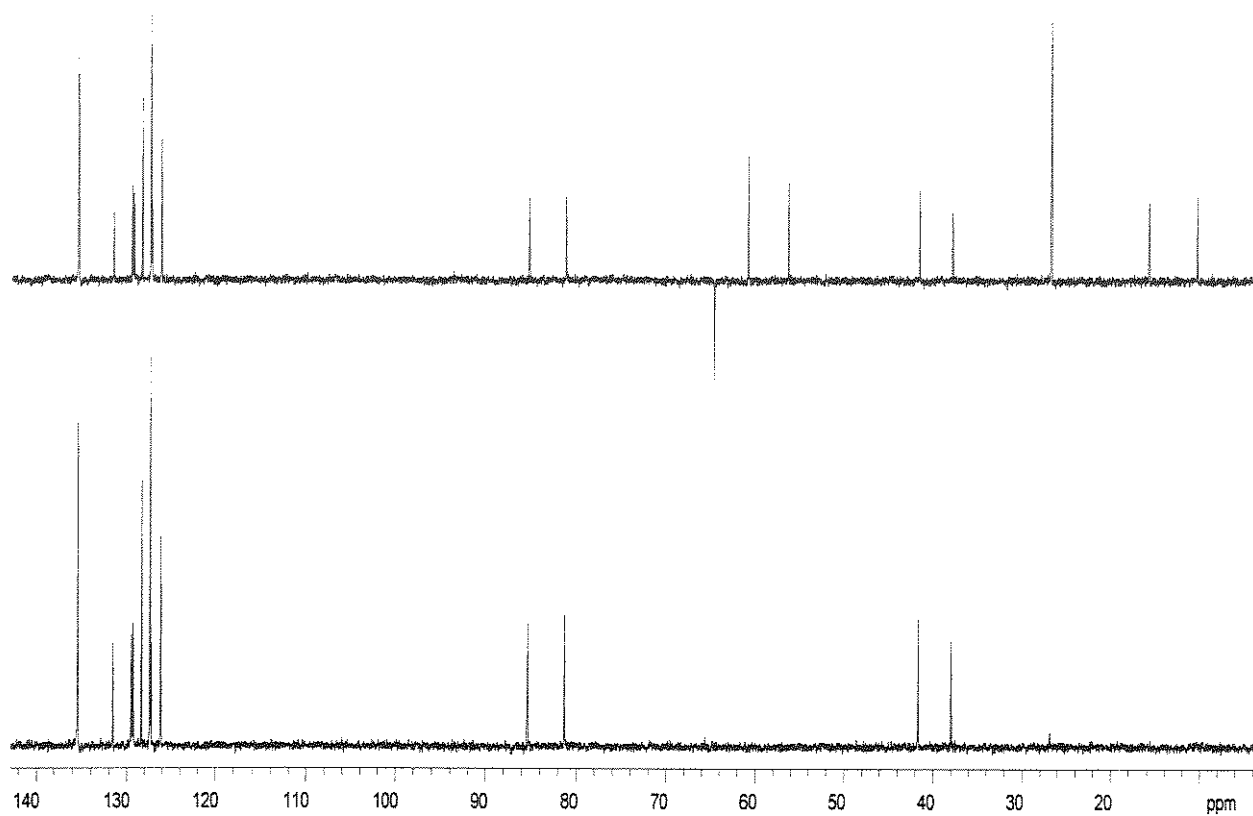
Anexo 44. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-(1.135)



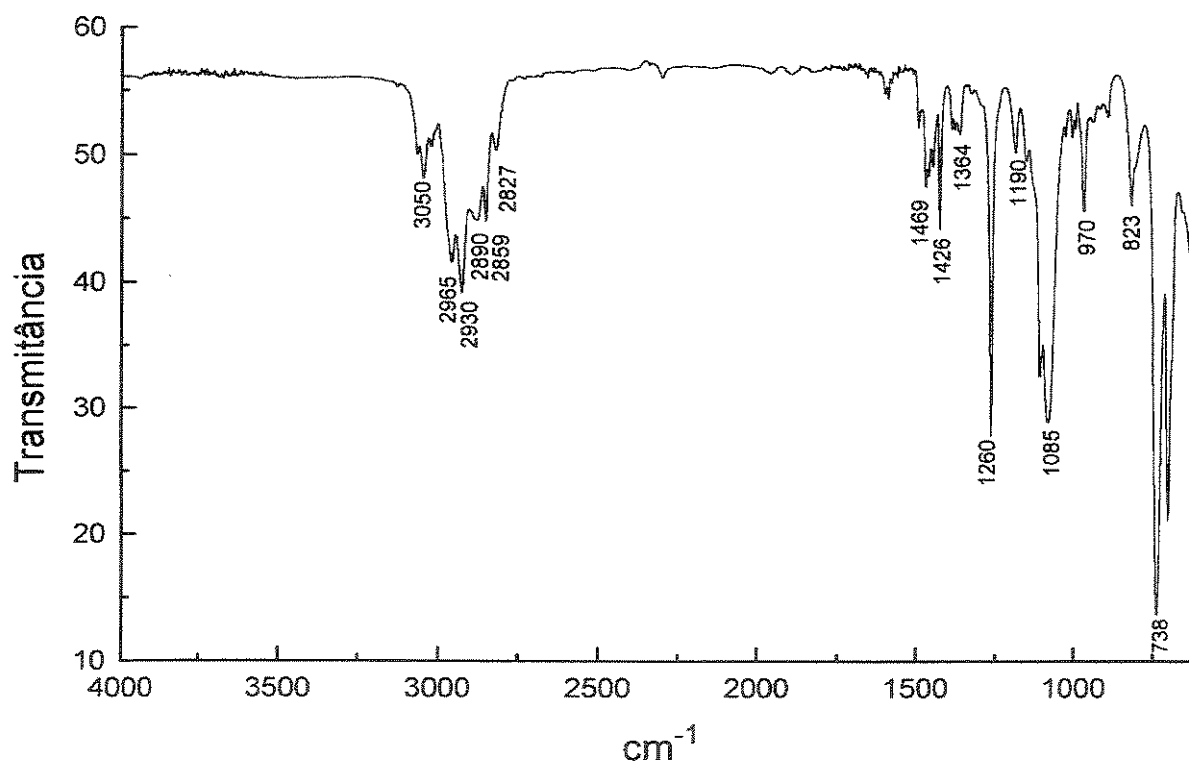
Anexo 45. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (-)-(1.136)



Anexo 46. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (-)-(1.136)

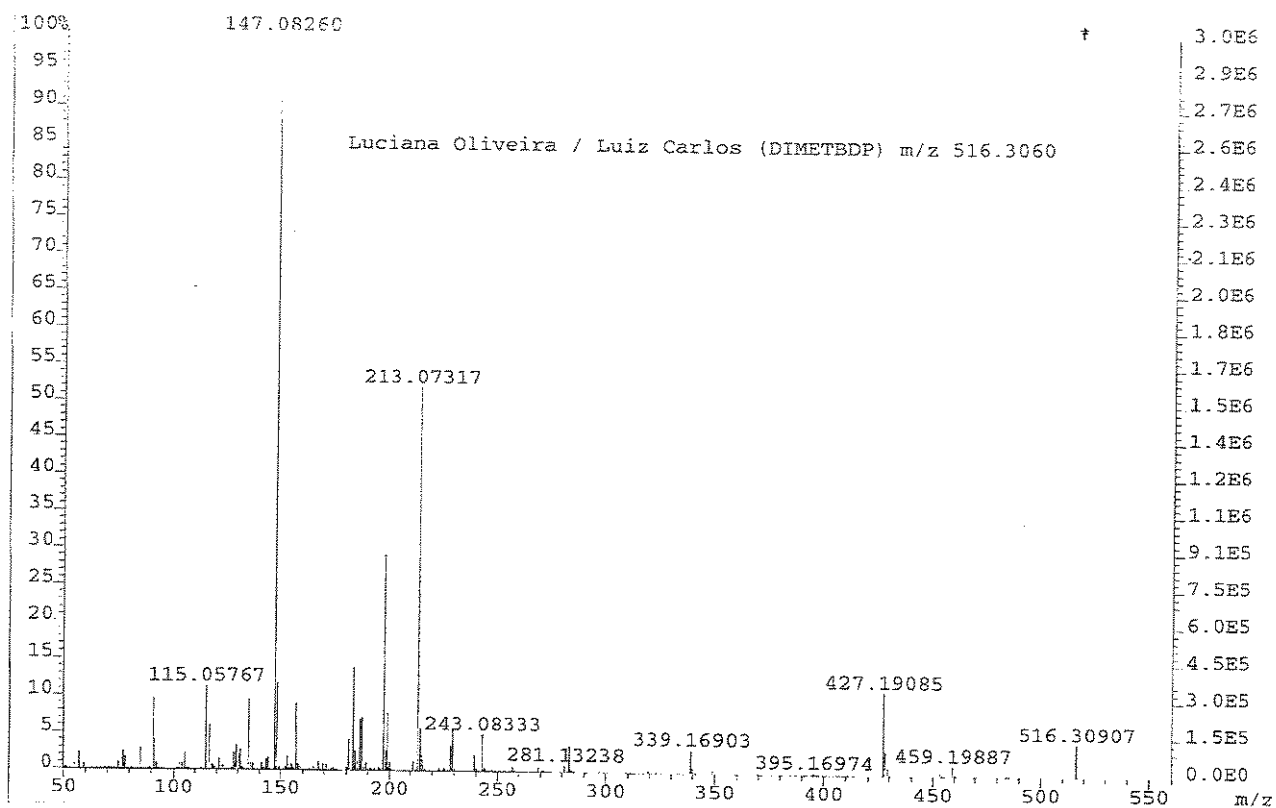


Anexo 47. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (-)-(1.136)

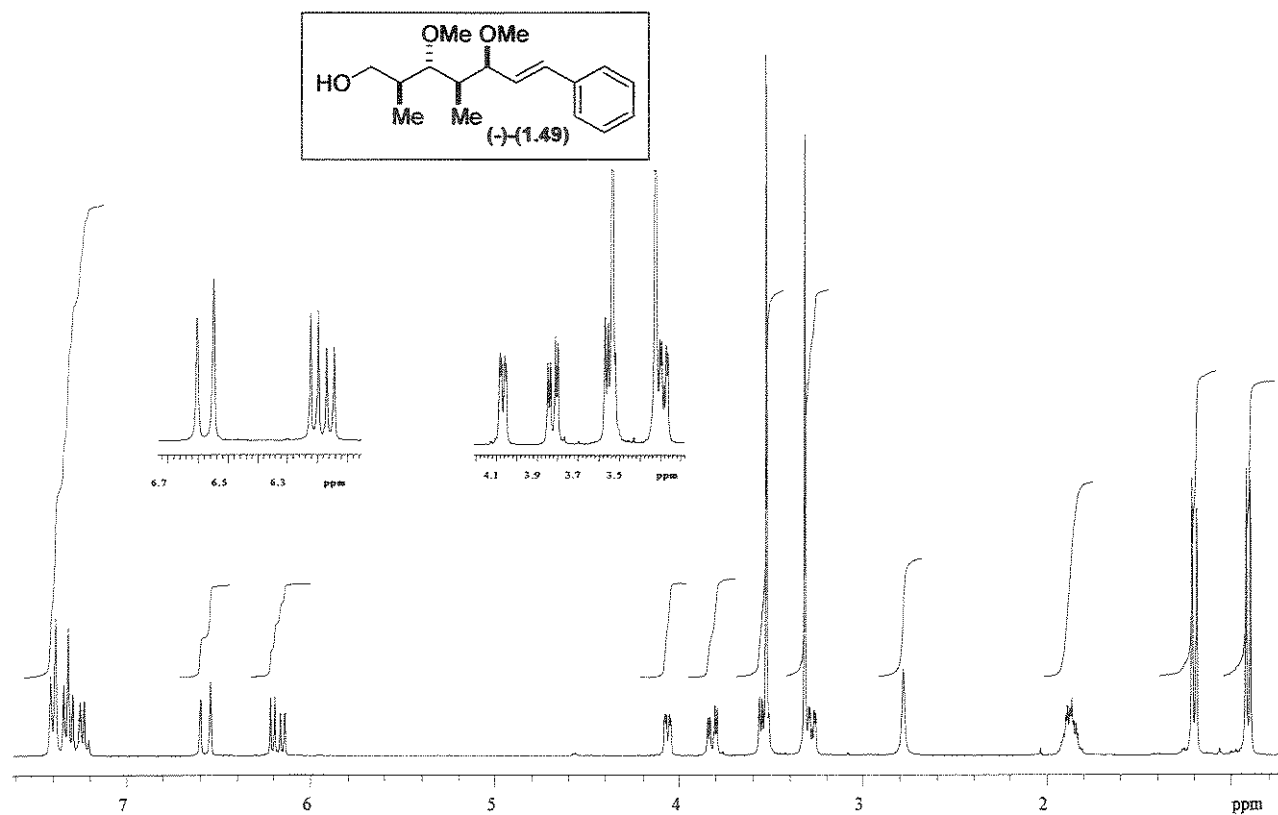


Anexo 48. Espectro de IV (filme) para o composto (-)-(1.136)

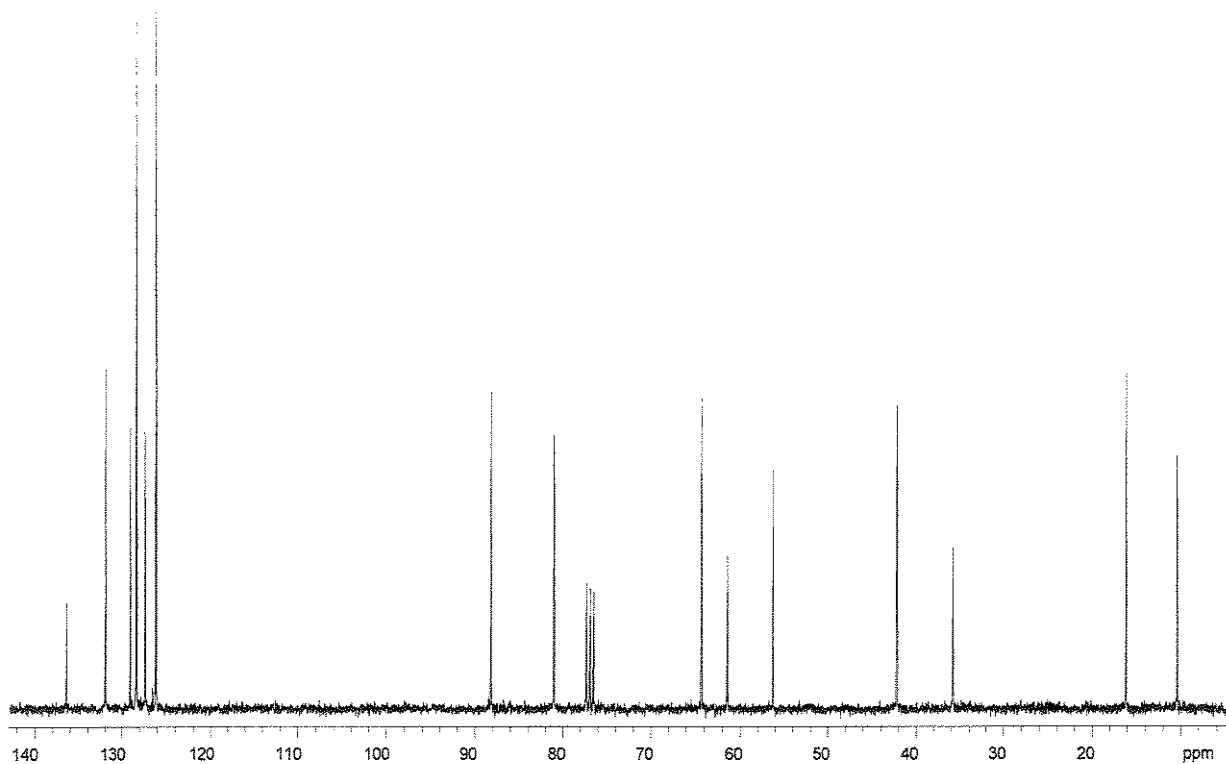
File:OUT0004 Ident:366 Acq:10-OCT-2006 13:13:21 +28:30 Cal:OUT0004
AutoSpecE EI+ Magnet BpI:2018294 TIC:14620095 Flags:HALL



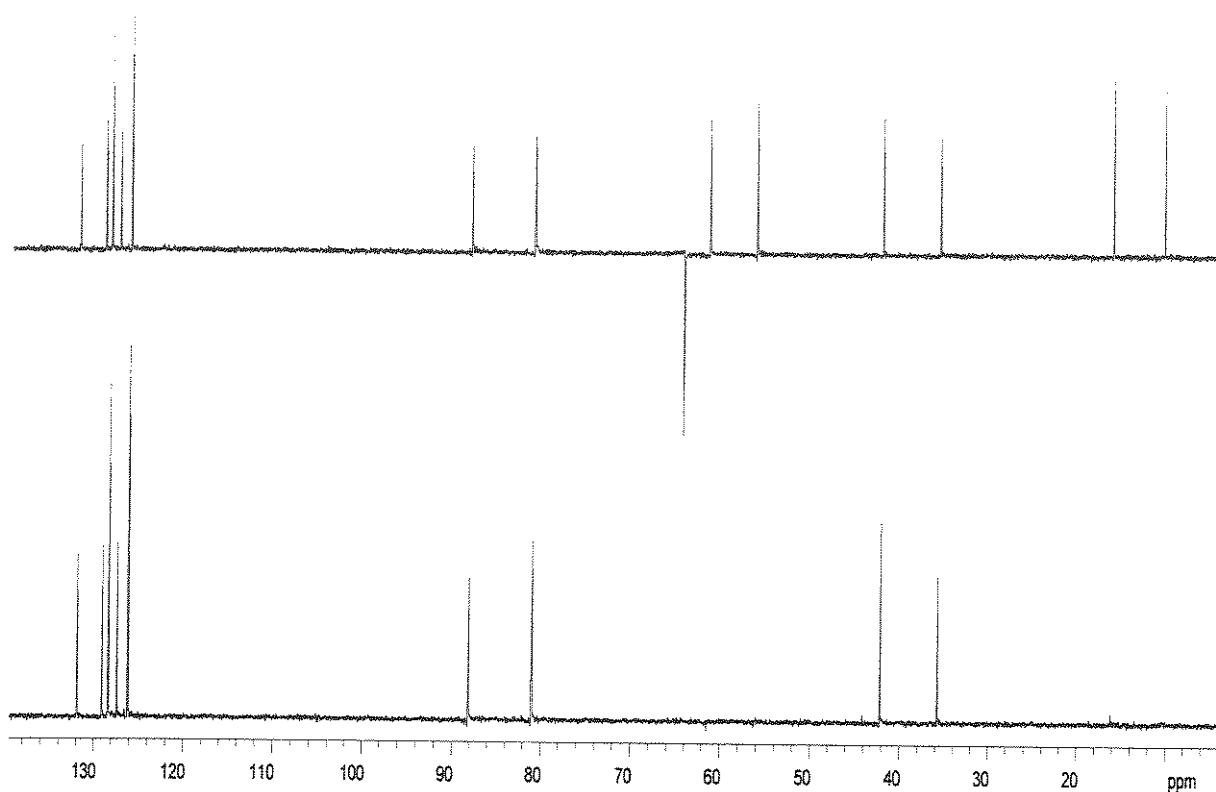
Anexo 49. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (-)-(1.136)



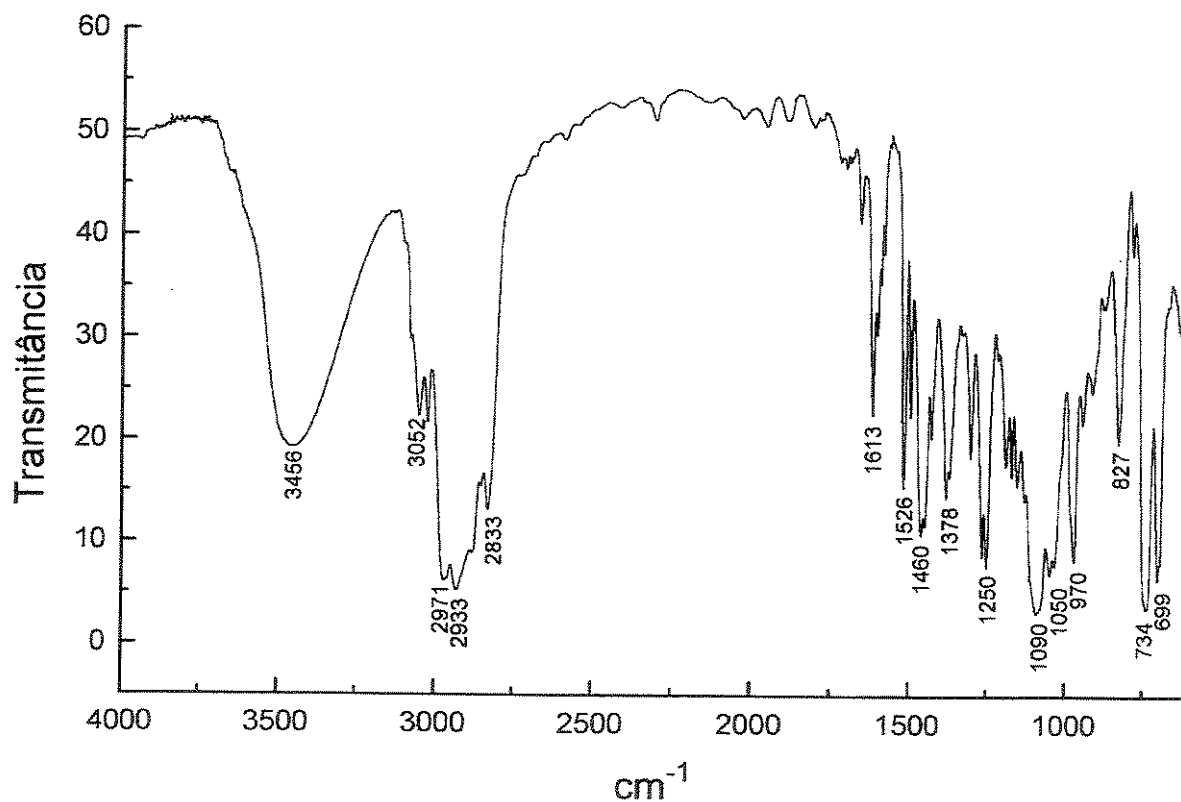
Anexo 50. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto **(-)-(1.49)**



Anexo 51. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto **(-)-(1.49)**

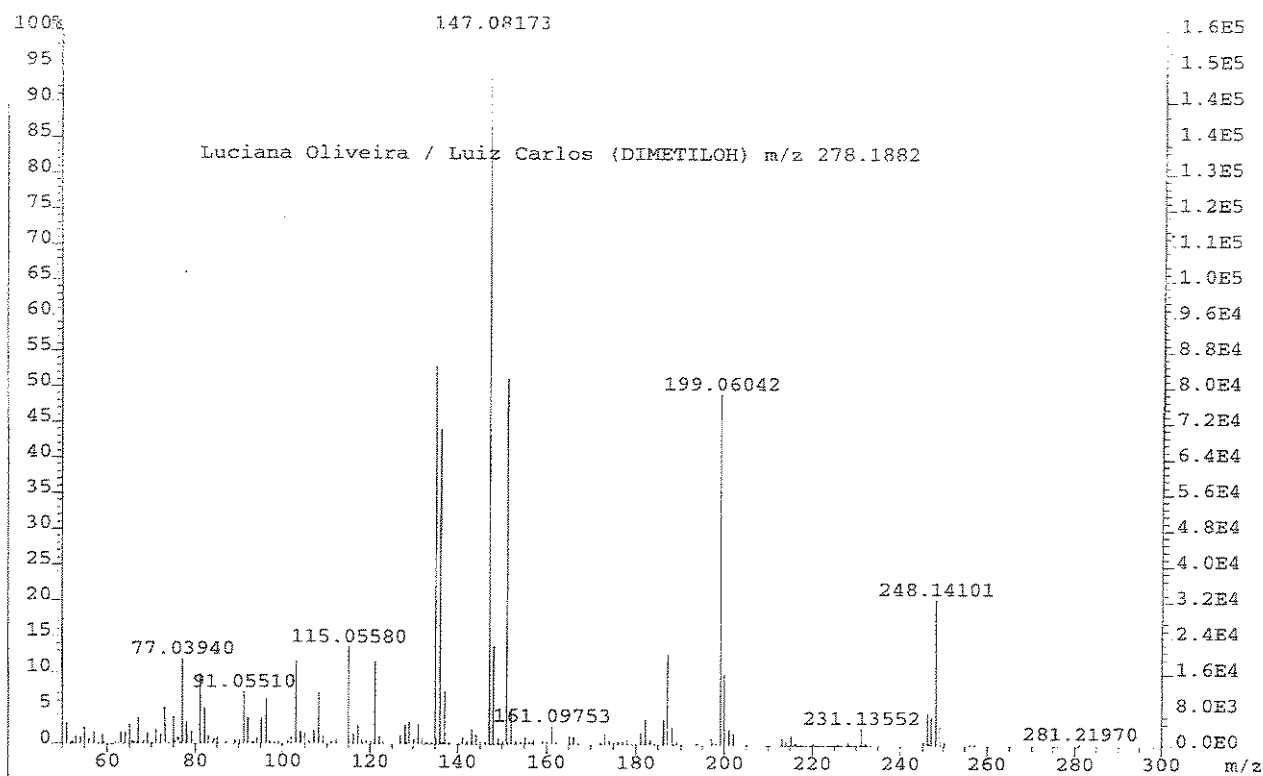


Anexo 52. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C) para o composto (-)-(1.49)

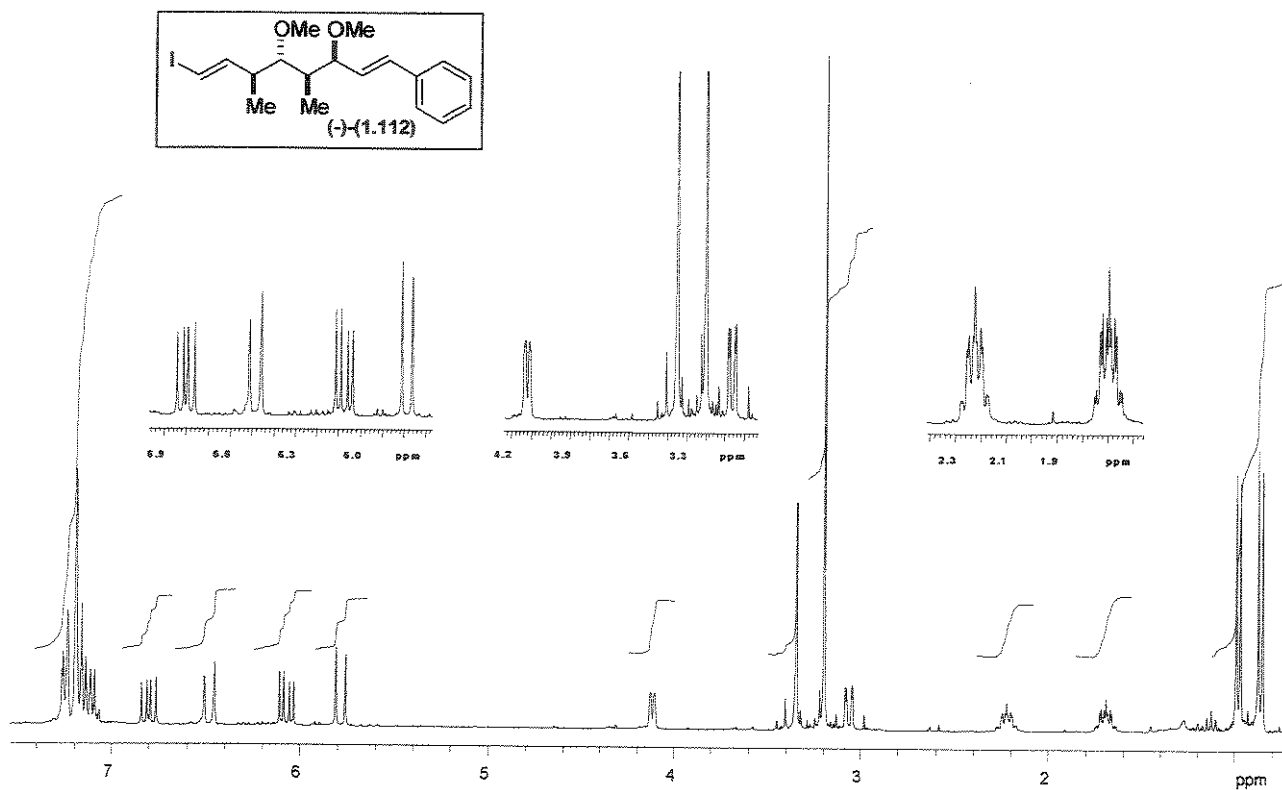


Anexo 53. Espectro de IV (filme) para o composto (-)-(1.49)

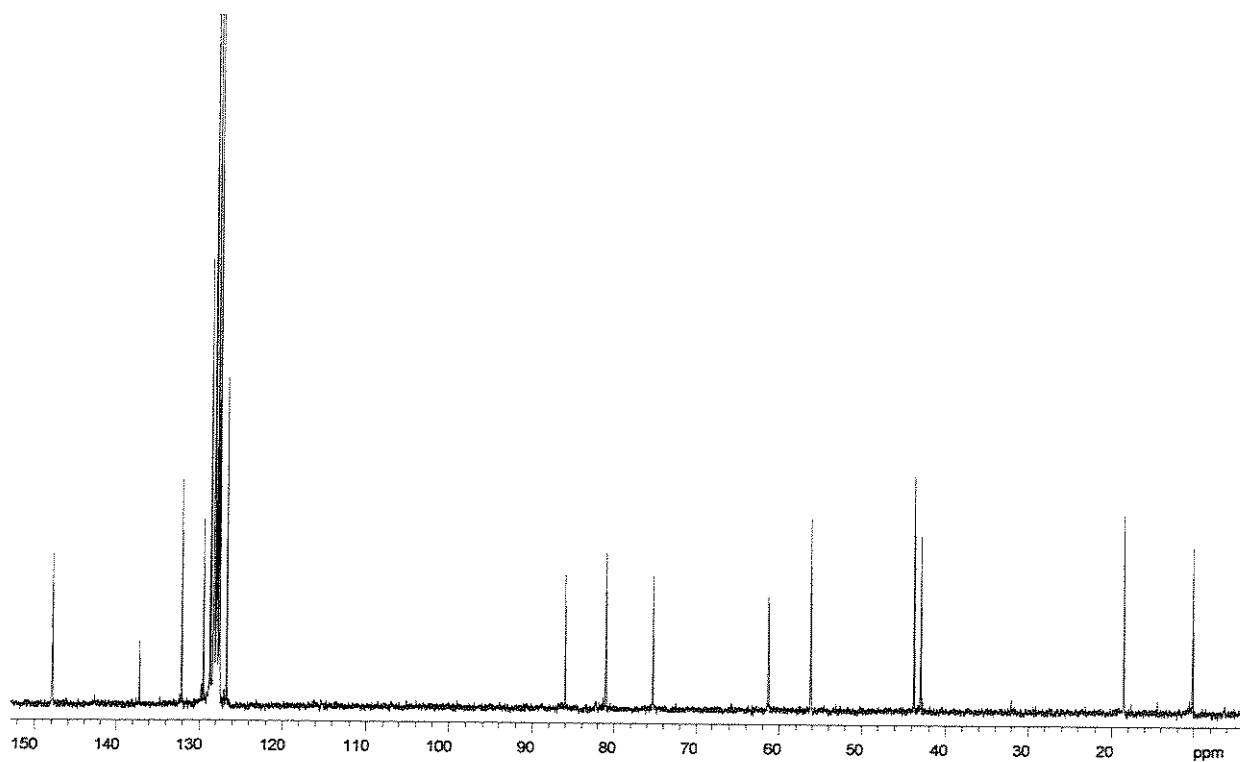
File:OUT2004 Ident:140 Acq:20-OCT-2000 12:12:01 18:31 Cal:OUT2004
AutoSpecE EI+ Magnet EpM:147 EpI:160832 TIC:1011700 Flags:NORM



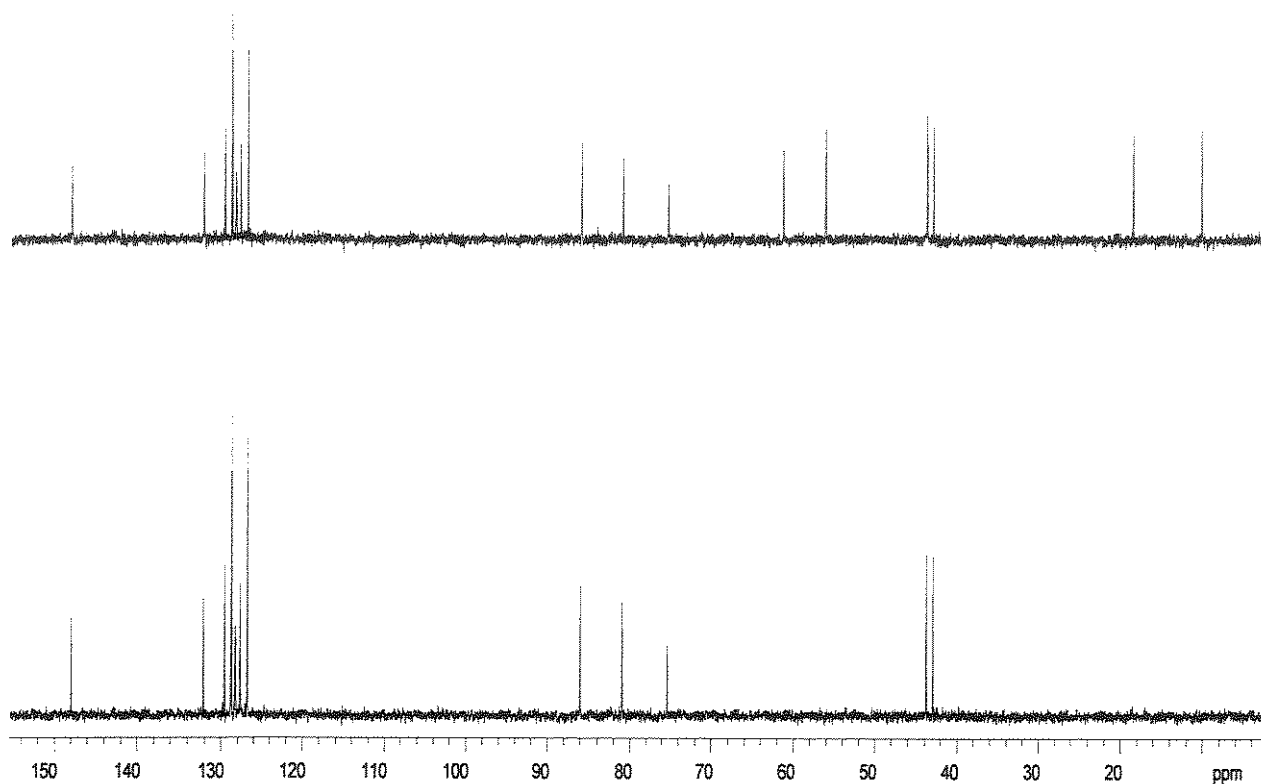
Anexo 54. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (-)-(1.49)



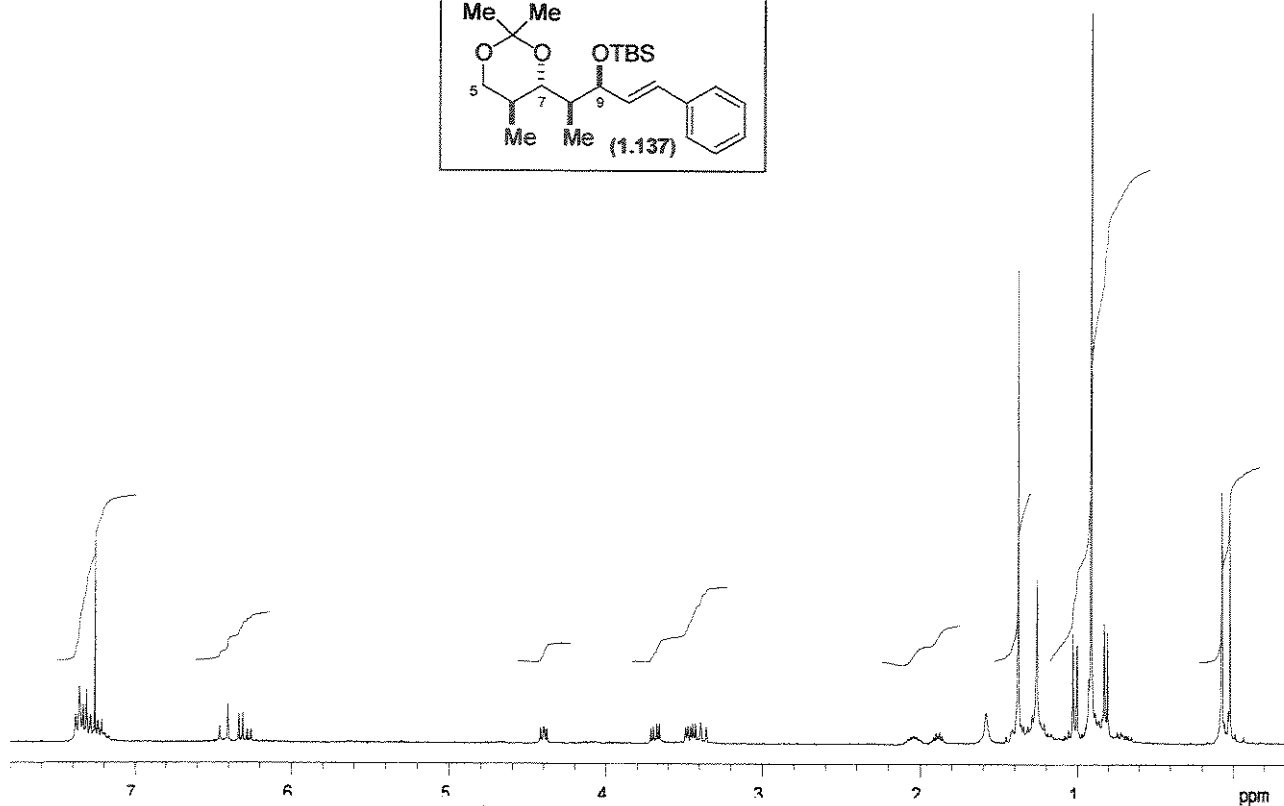
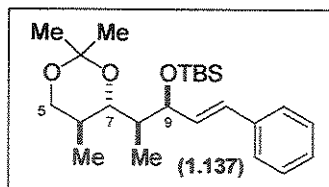
Anexo 55. Espectro de RMN- ^1H (C_6D_6 , 300 MHz, 25 °C) para o composto **(-)-(1.112)**



Anexo 56. Espectro de RMN- ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz, 25 °C) para o composto **(-)-(1.112)**

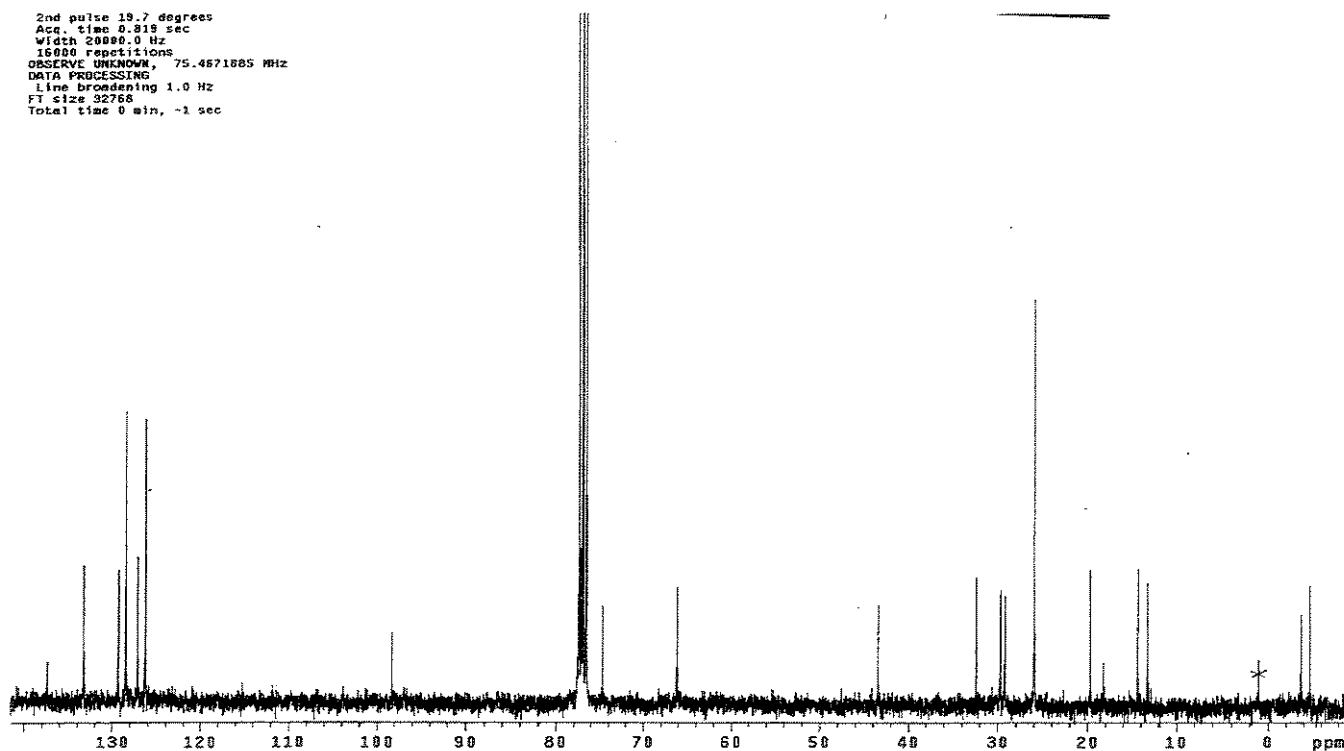


Anexo 57. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (C_6D_6 , 75 MHz, 25 °C) para o composto $(-)-(1.112)$

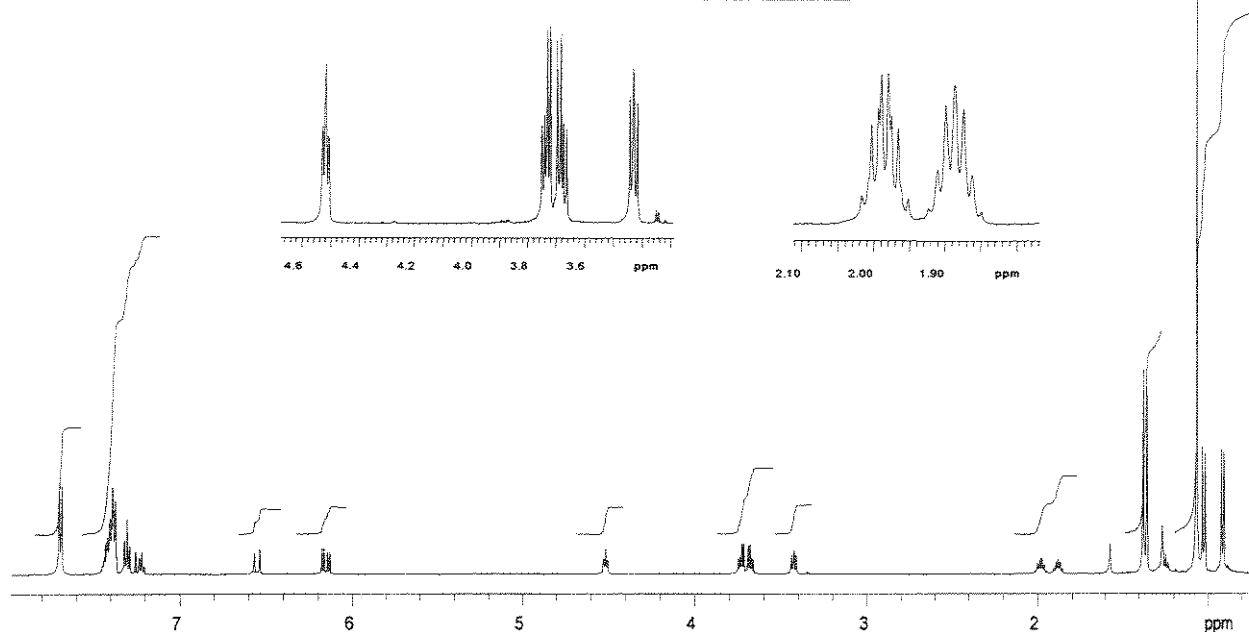
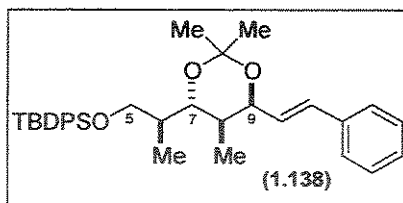


Anexo 58. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.137)

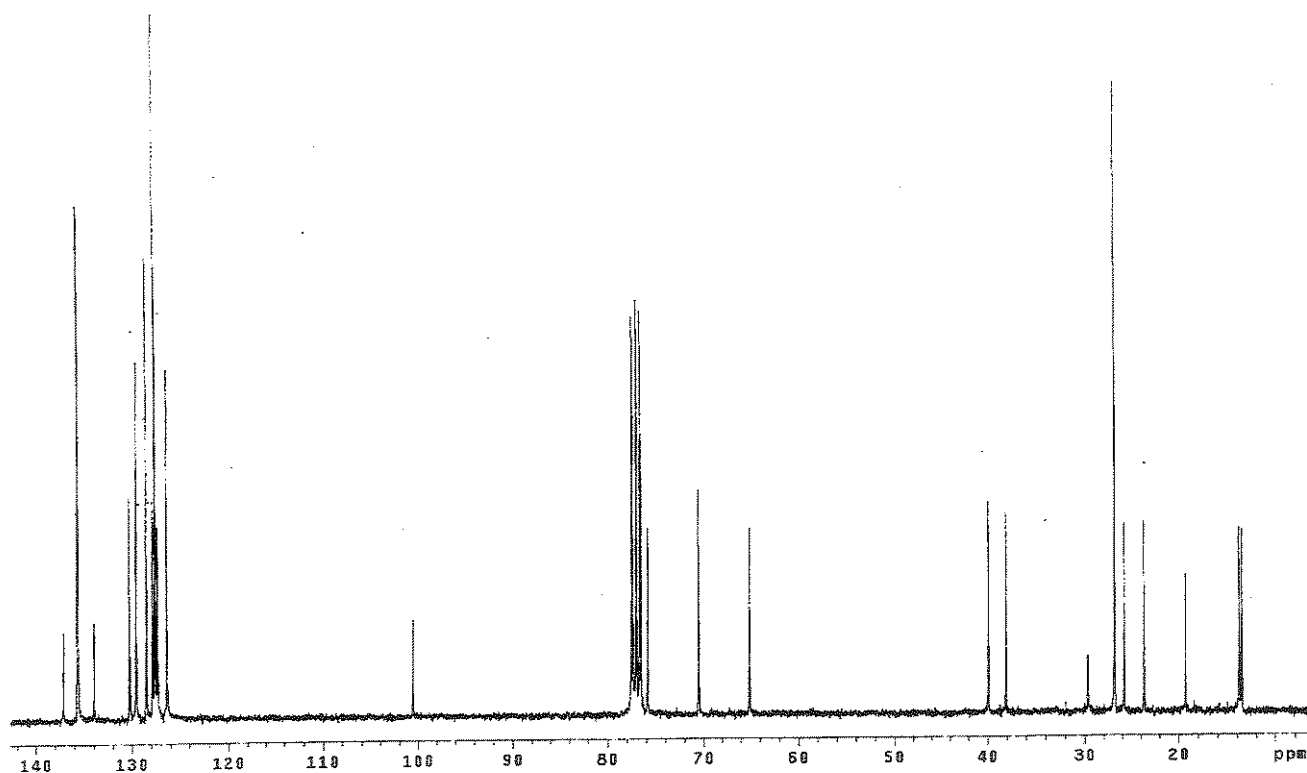
2nd pulse 19.7 degrees
Acq. time 0.319 sec
Width 20000.0 Hz
16000 repetitions
OBSERVE UNKNOWN, 75.4671885 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 0 min, -1 sec



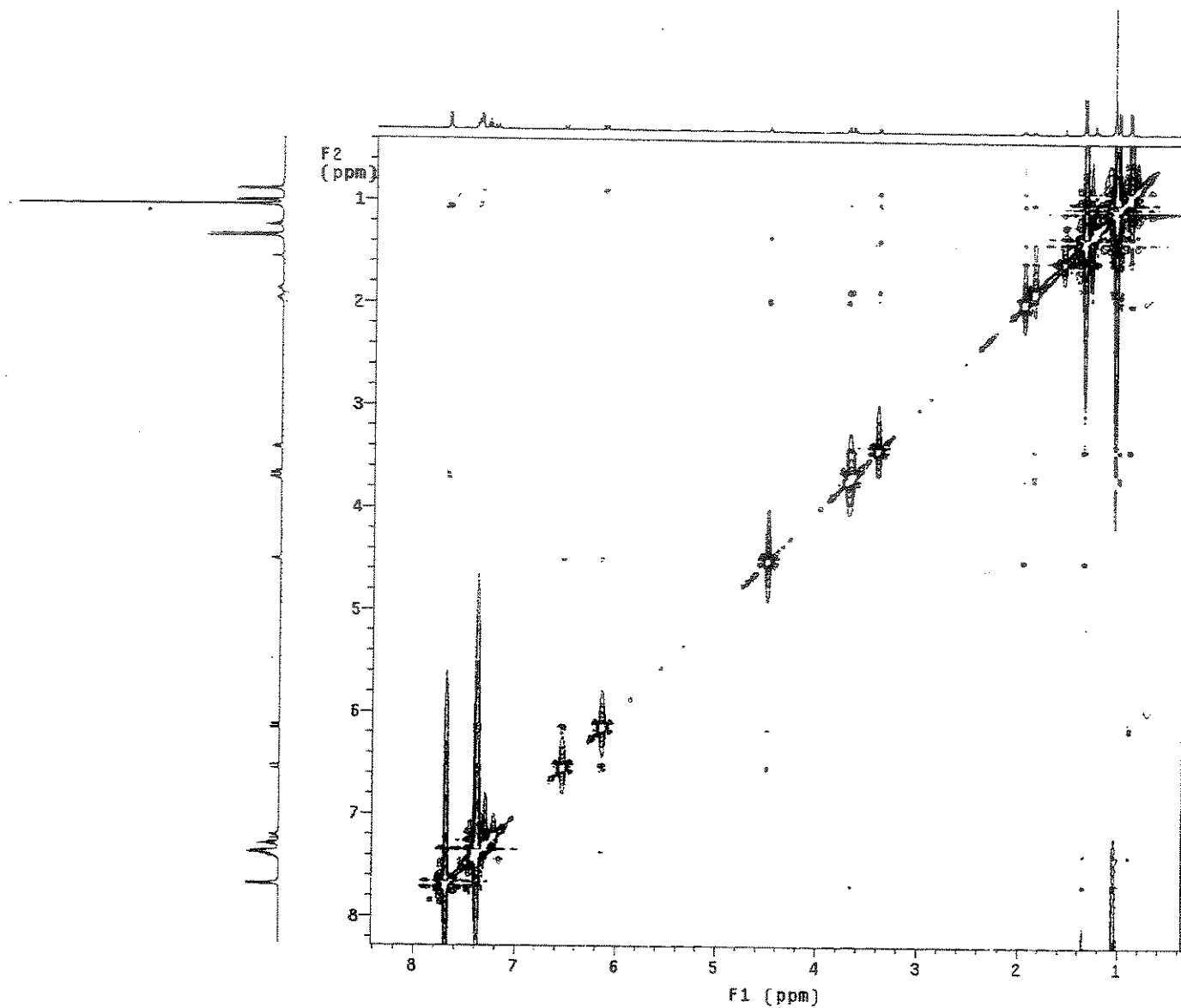
Anexo 59. Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.137)



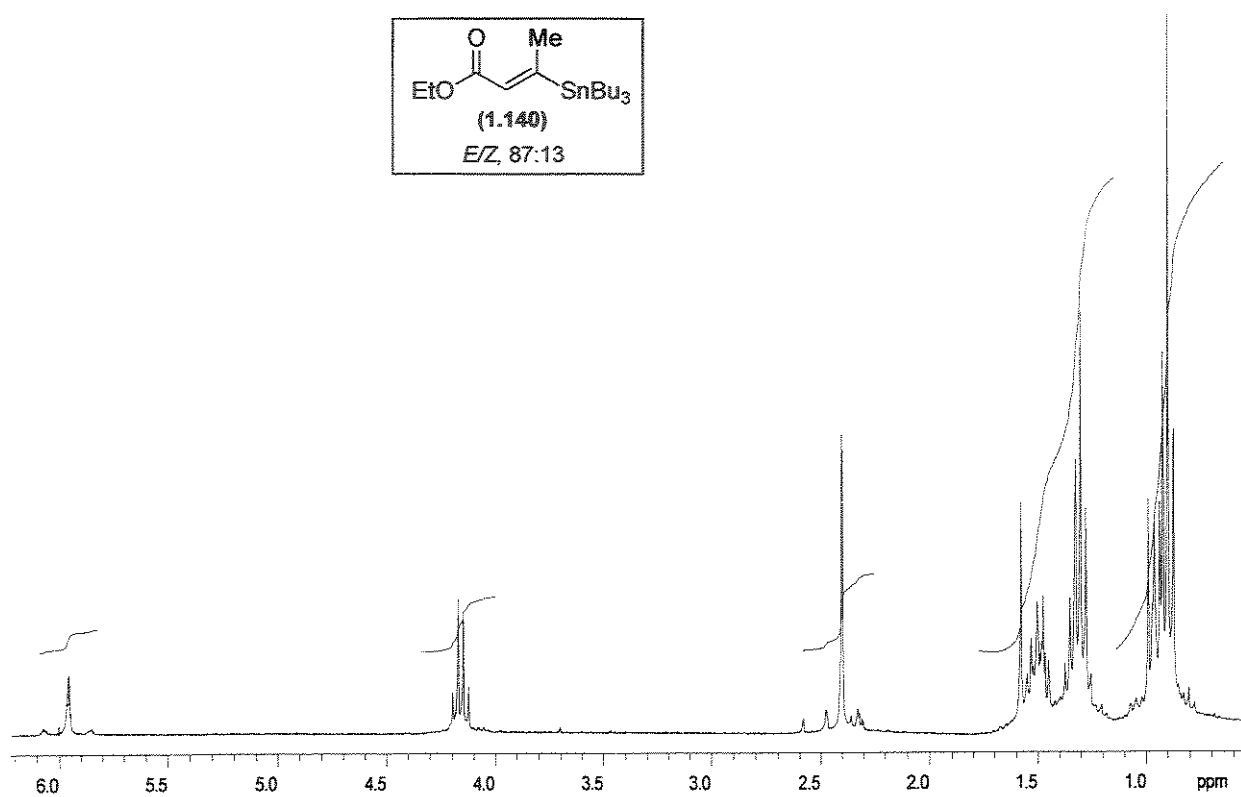
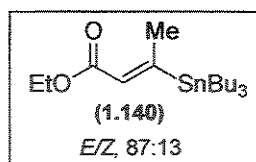
Anexo 60. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (1.138)



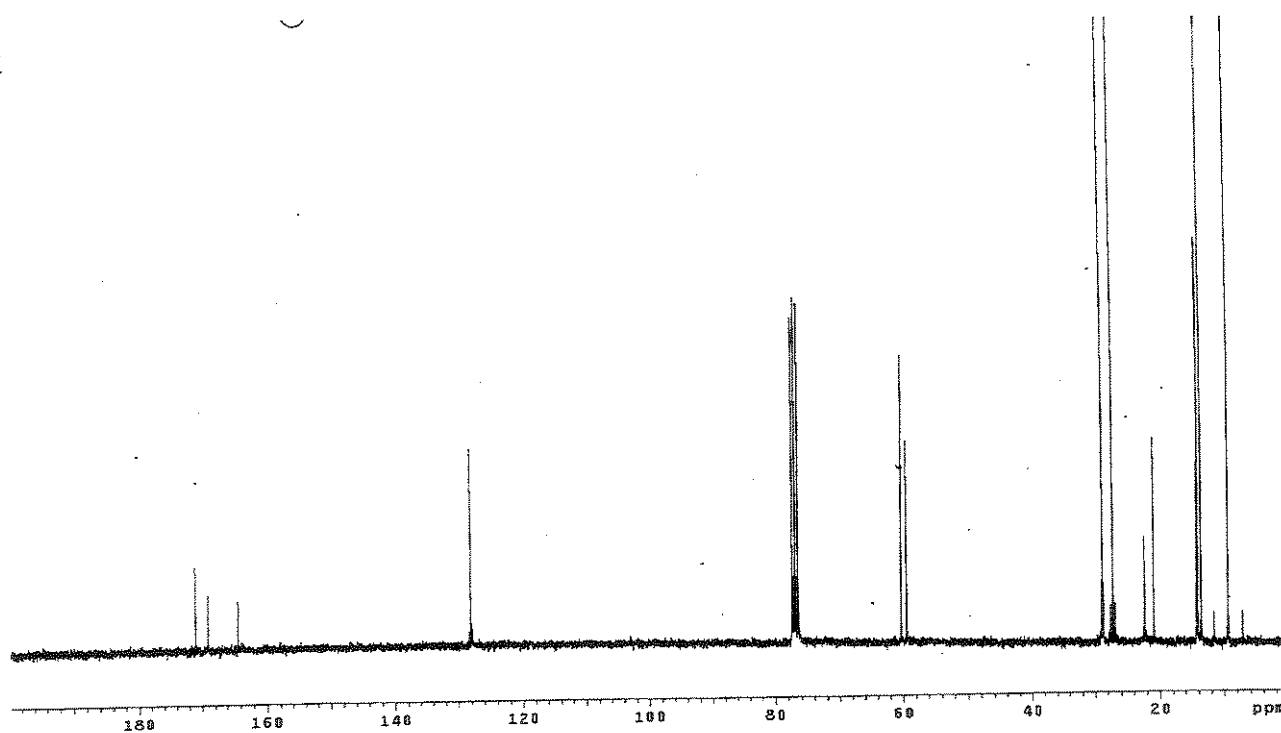
Anexo 61. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.138)



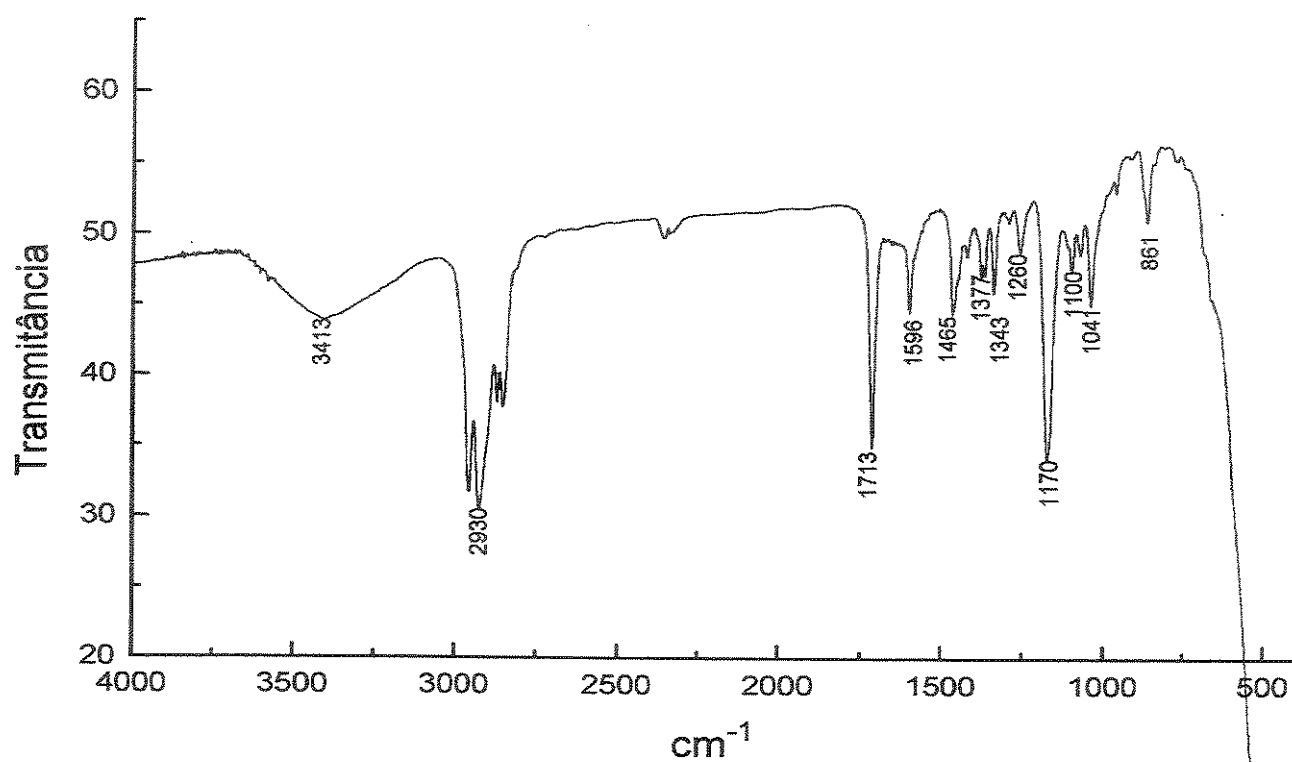
Anexo 62. Mapa de correlações de ^1H - ^1H -NOESY (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (1.138)



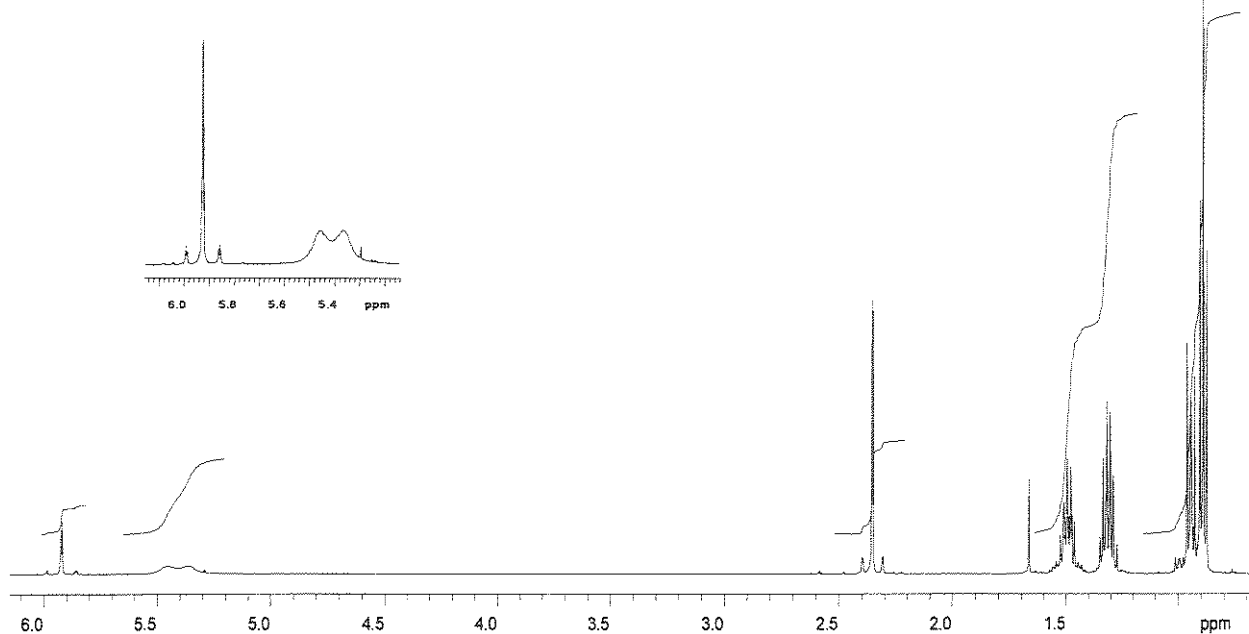
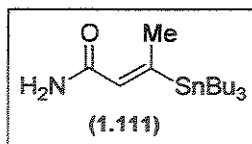
Anexo 63. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.140)



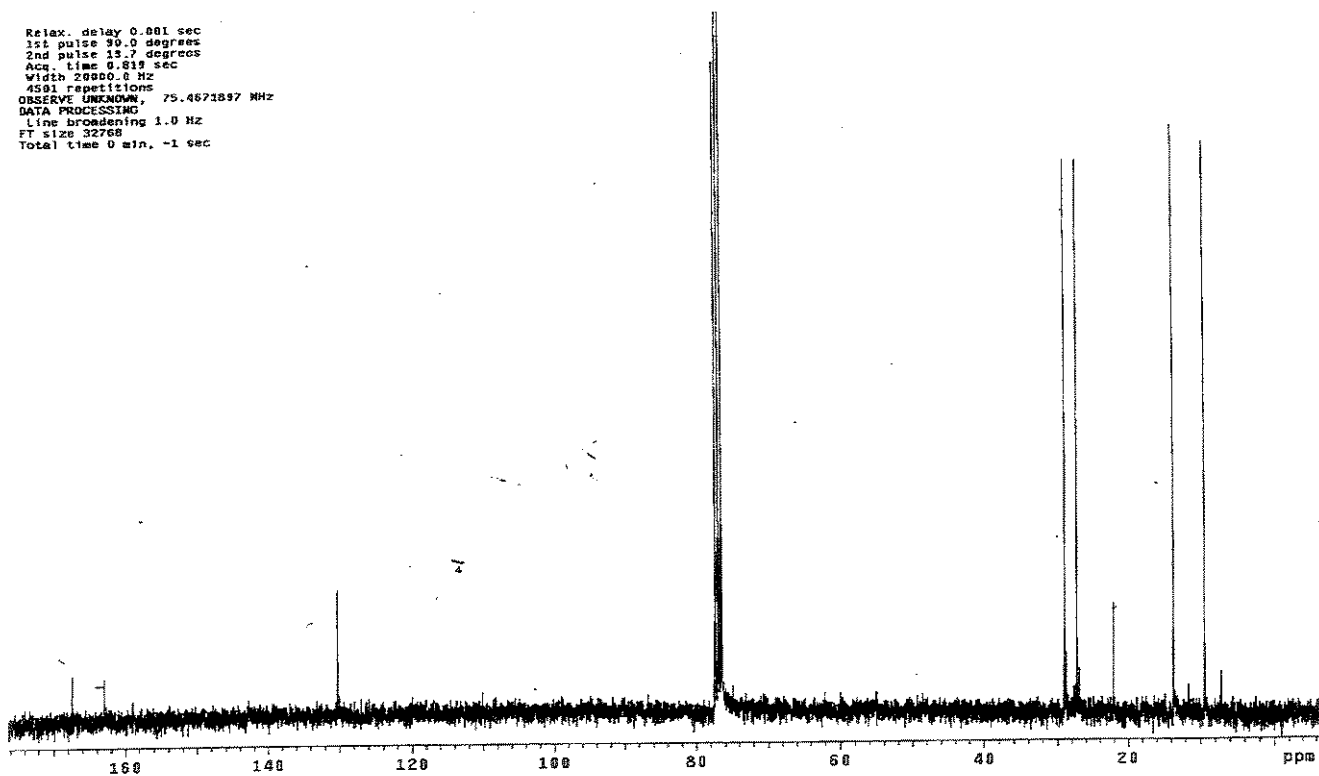
Anexo 64. Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.140)



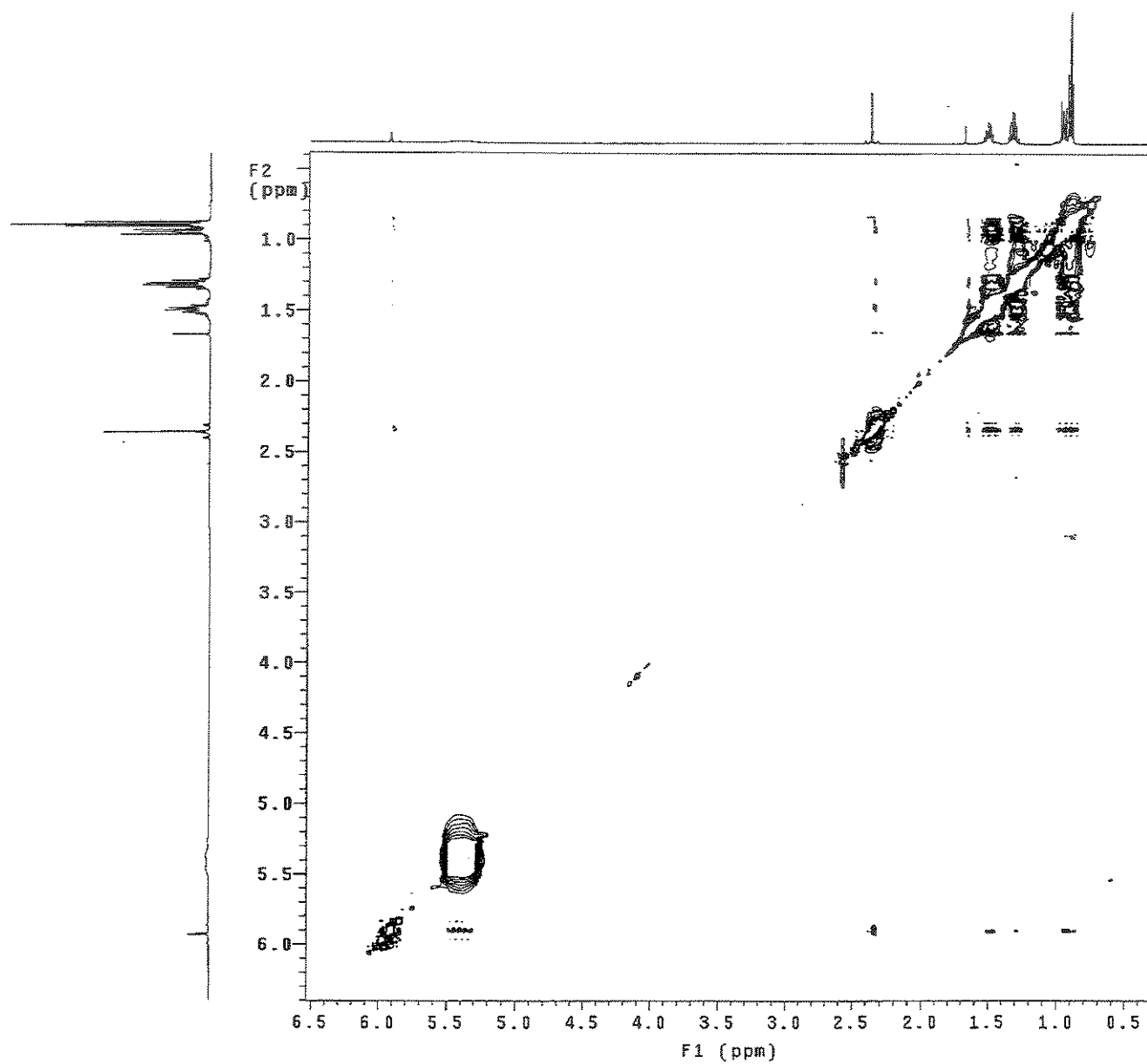
Anexo 65. Espectro de IV (filme) para o composto (1.140)



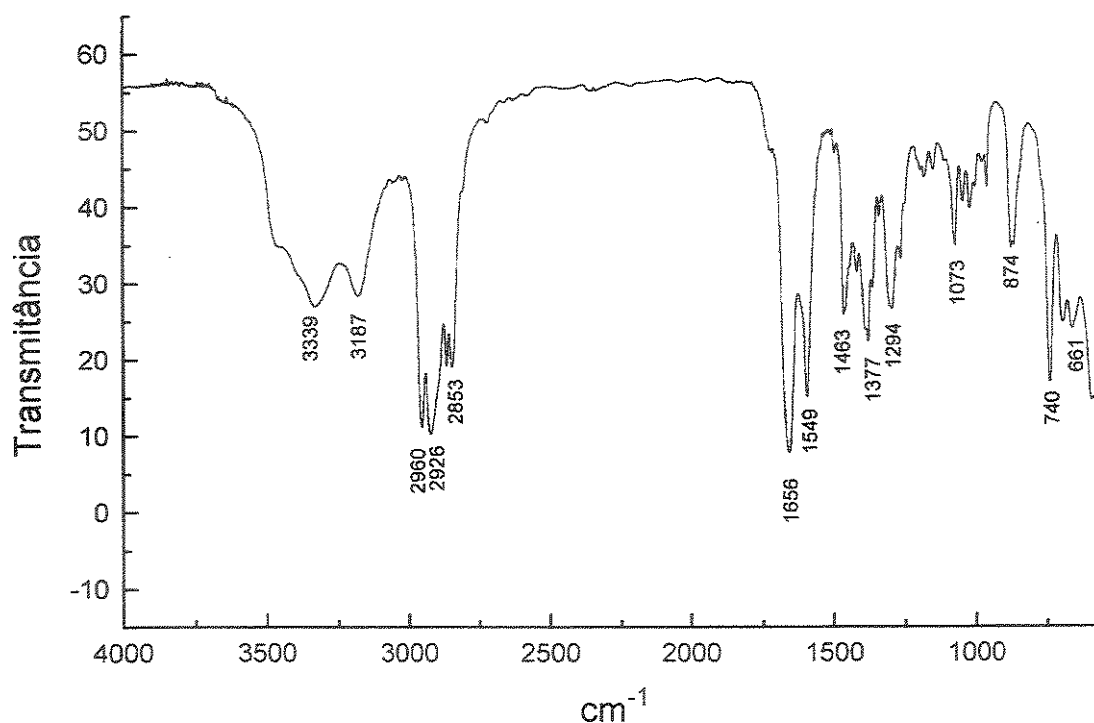
Anexo 66. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz, 25 °C) para o composto (1.111)



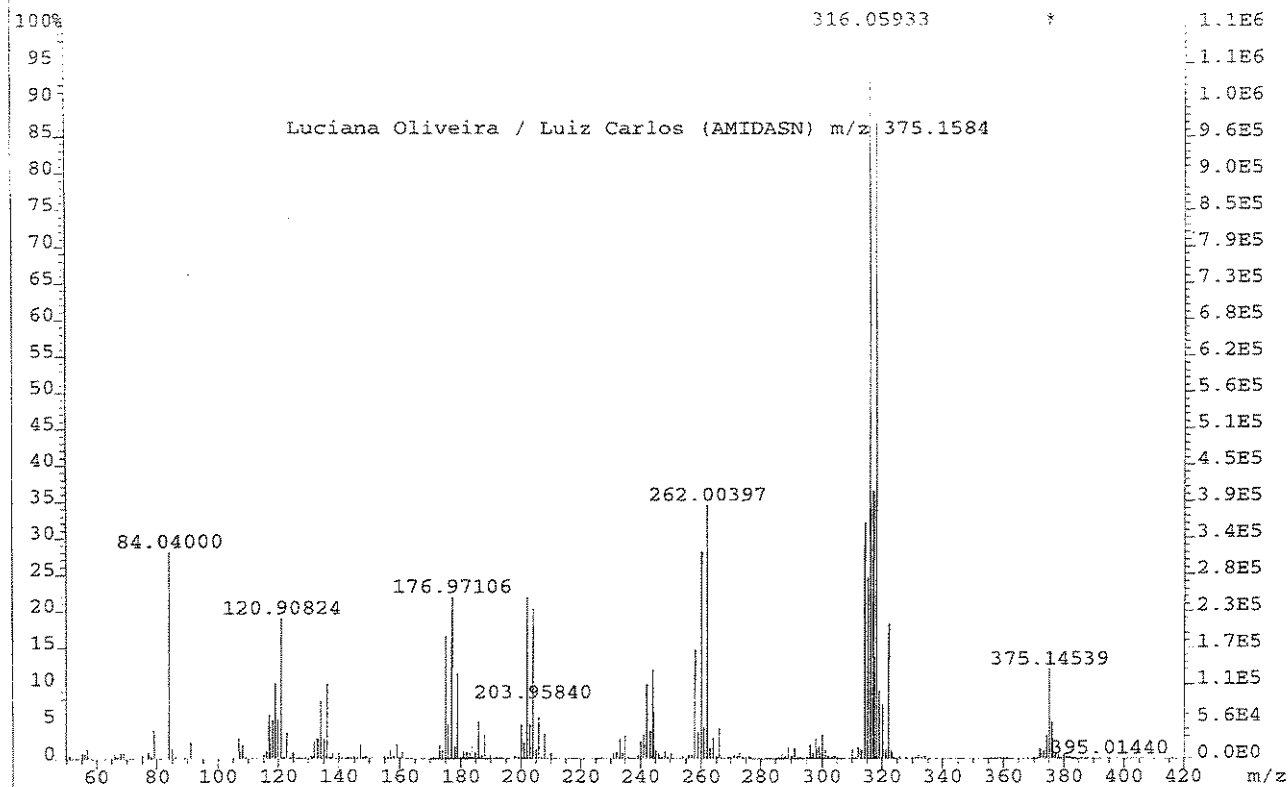
Anexo 67. Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.111)

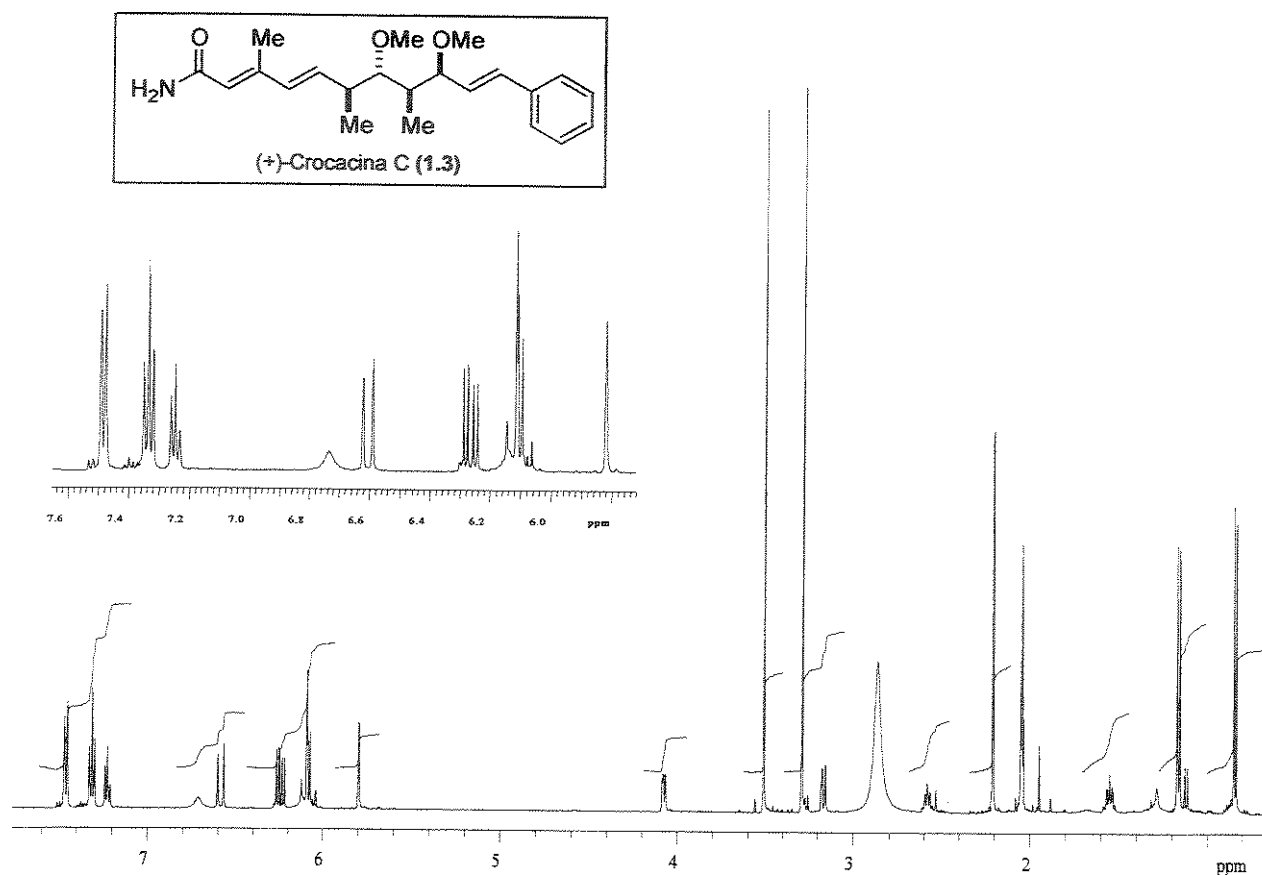


Anexo 68. Mapa de correlações de ^1H - ^1H -NOESY (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (1.111)

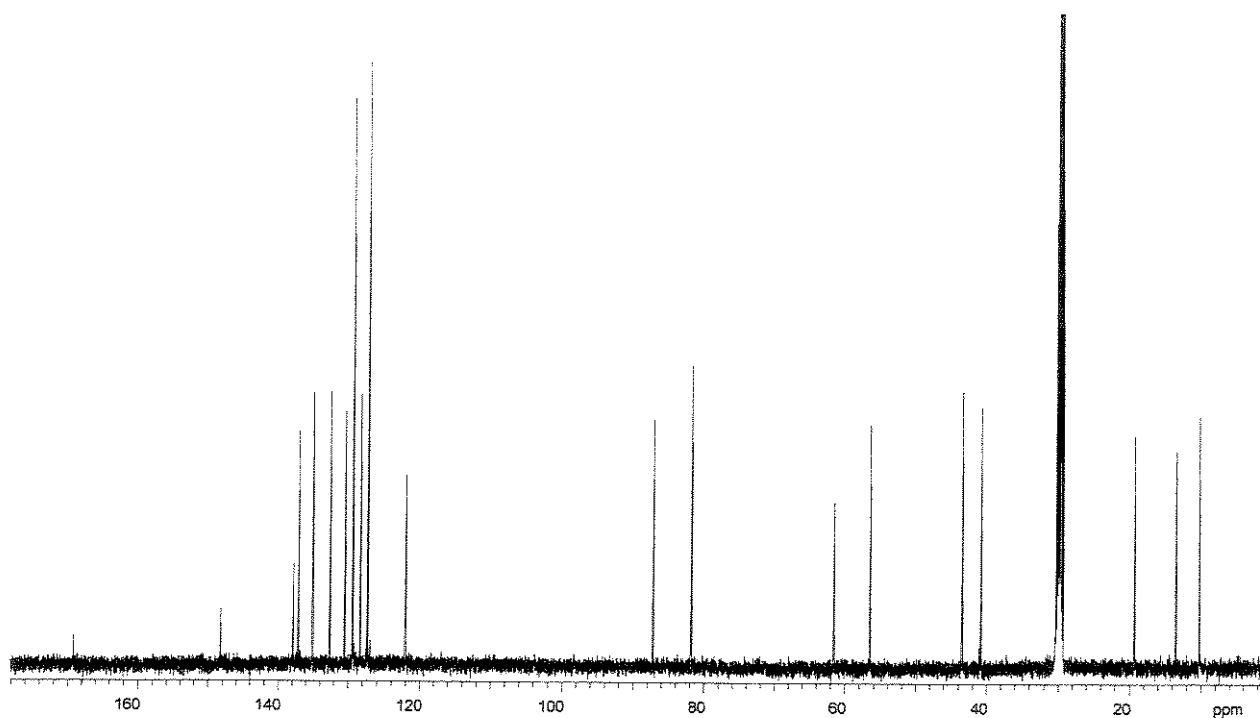
**Anexo 69. Espectro de IV (filme) para o composto (1.111)**

File:OUT2004 Ident:495 Acq:20-OCT-2000 13:10:31 +1:02:04 Cal:OUT2004
AutoSpecE EI+ Magnet EpM:316 BpI:1128446 TIC:15190621 Flags:ROSM

**Anexo 70. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (1.111)**



Anexo 71. Espectro de RMN- ^1H (CD_6COCD_6 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.3)



Anexo 72. Espectro de RMN- ^{13}C (CD_6COCD_6 , 125 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.3)

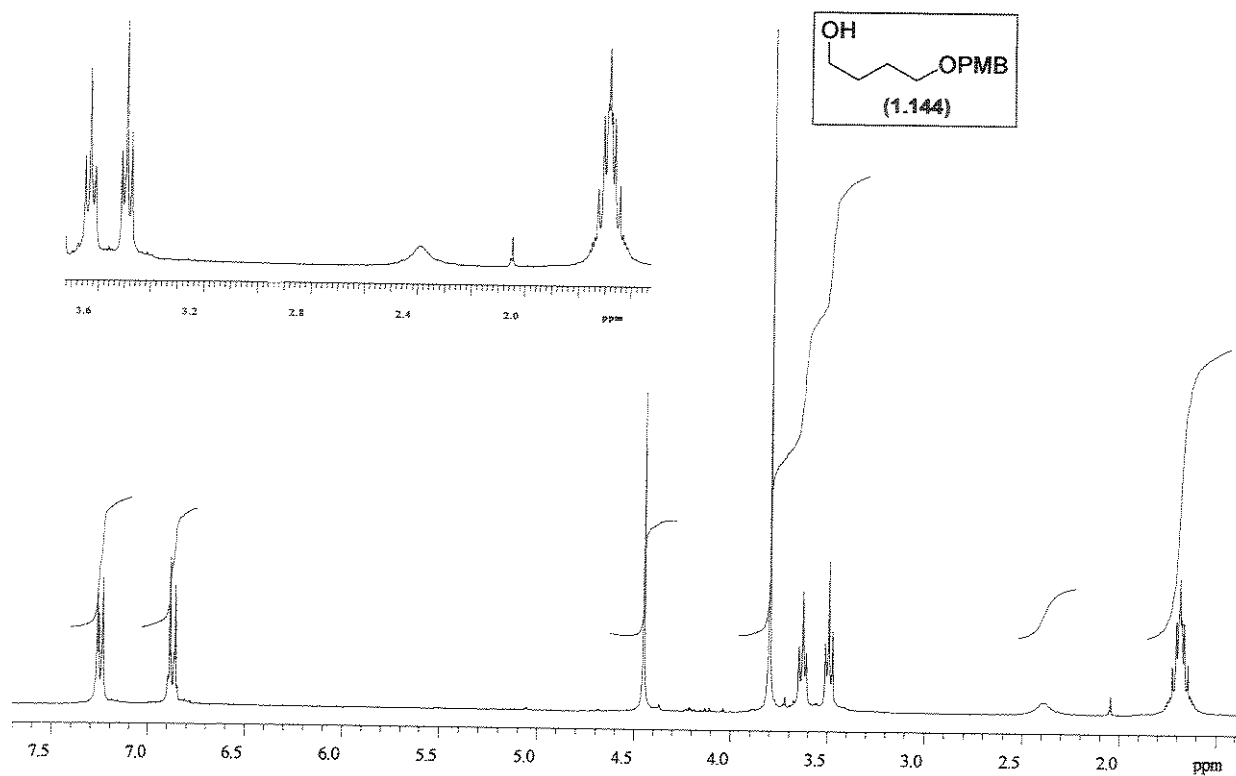


147.08181

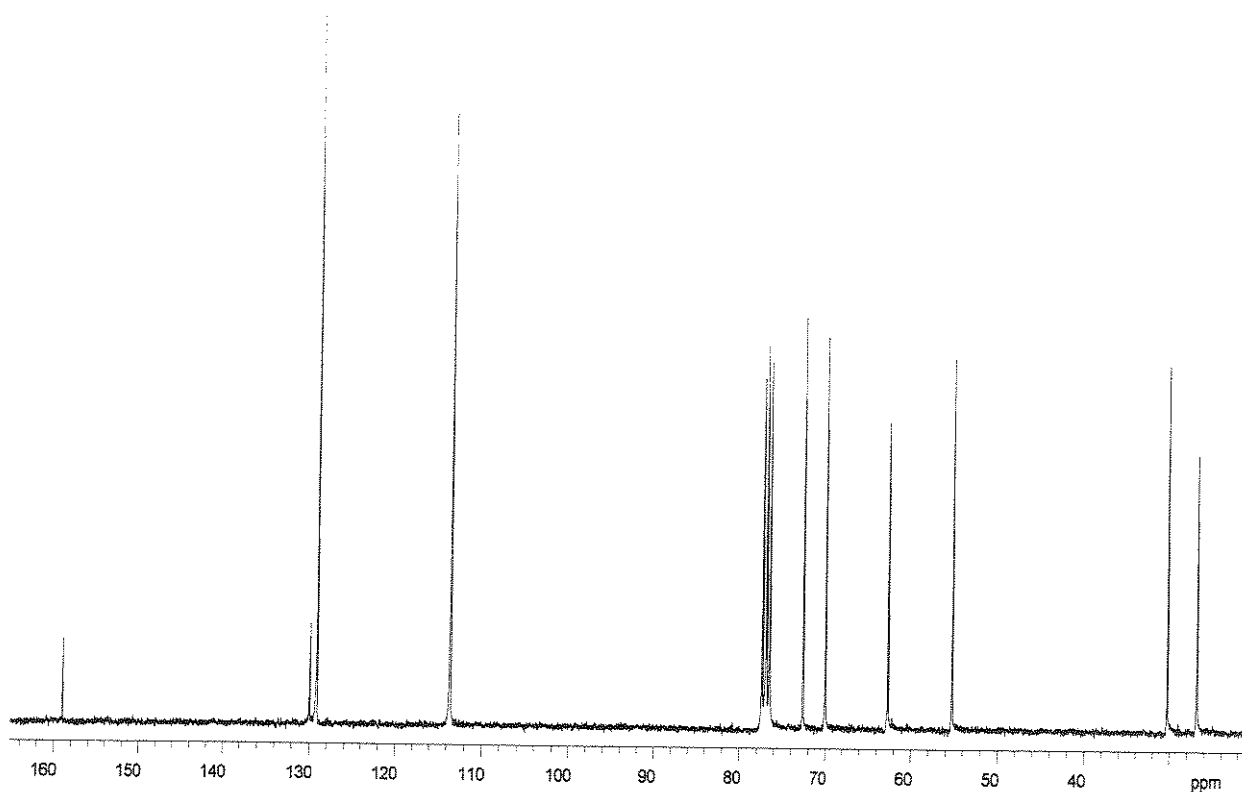
Luciana Oliveira / Luiz Carlos Crocacia C m/z 357.2304

m/z	Relative Intensity (%)
75.04398	10
115.05359	12
147.08181	100
187.10888	10
209.12851	5
249.15703	12
293.16831	8
325.19142	5
357.23042	10

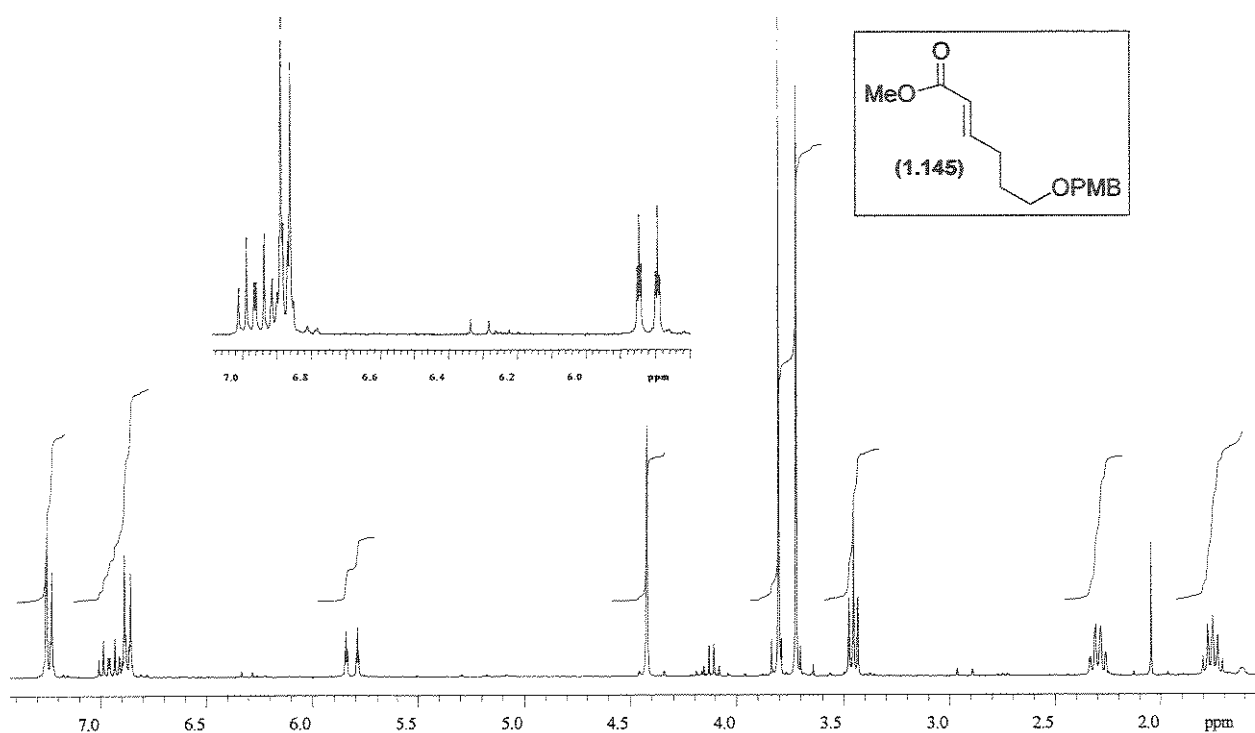
Anexo 74. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (+)-(1.3)



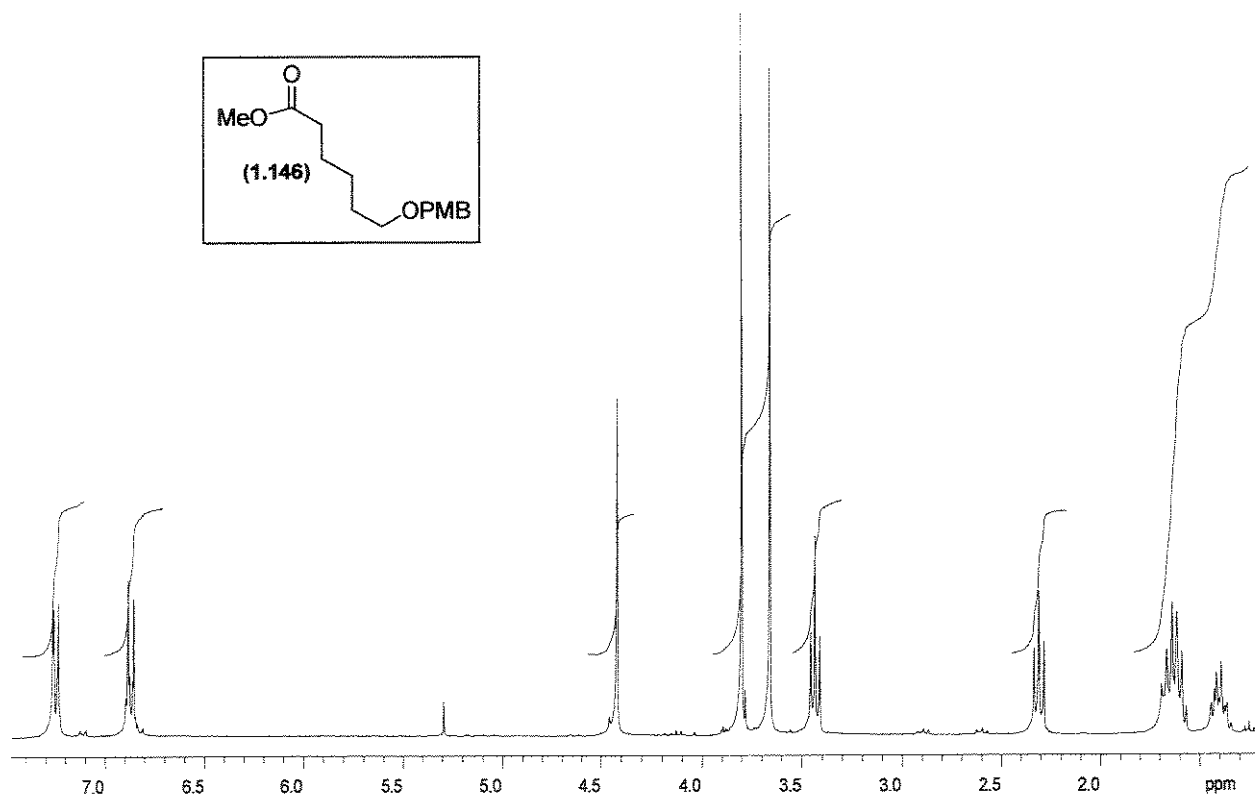
Anexo 75. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.144)



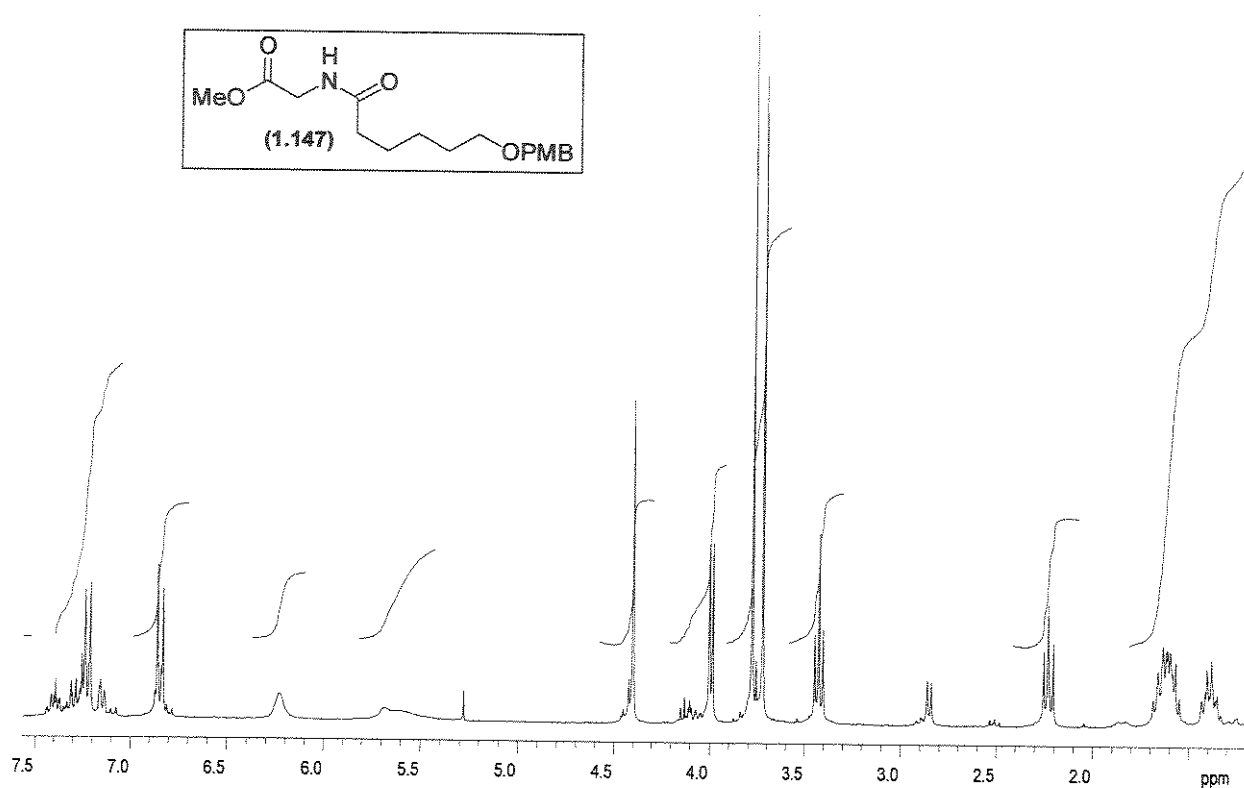
Anexo 76. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C) para o composto (1.144)



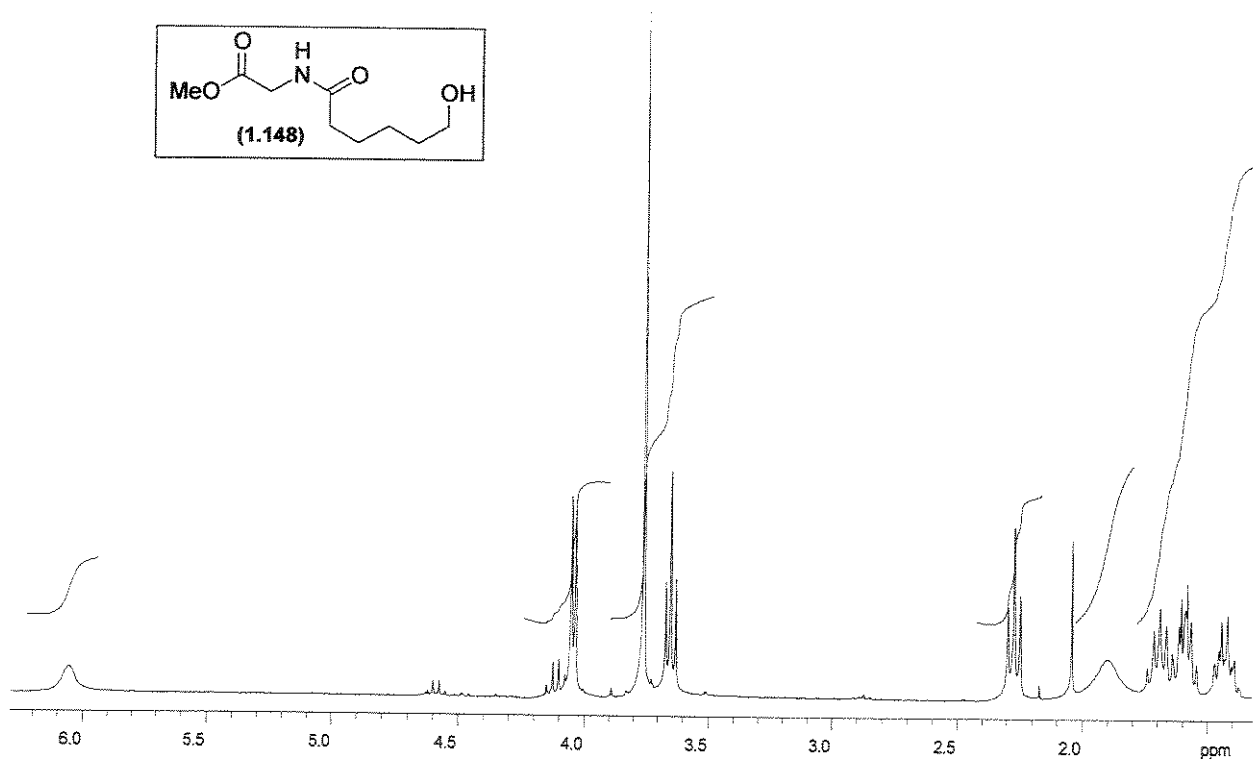
Anexo 77. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.145)



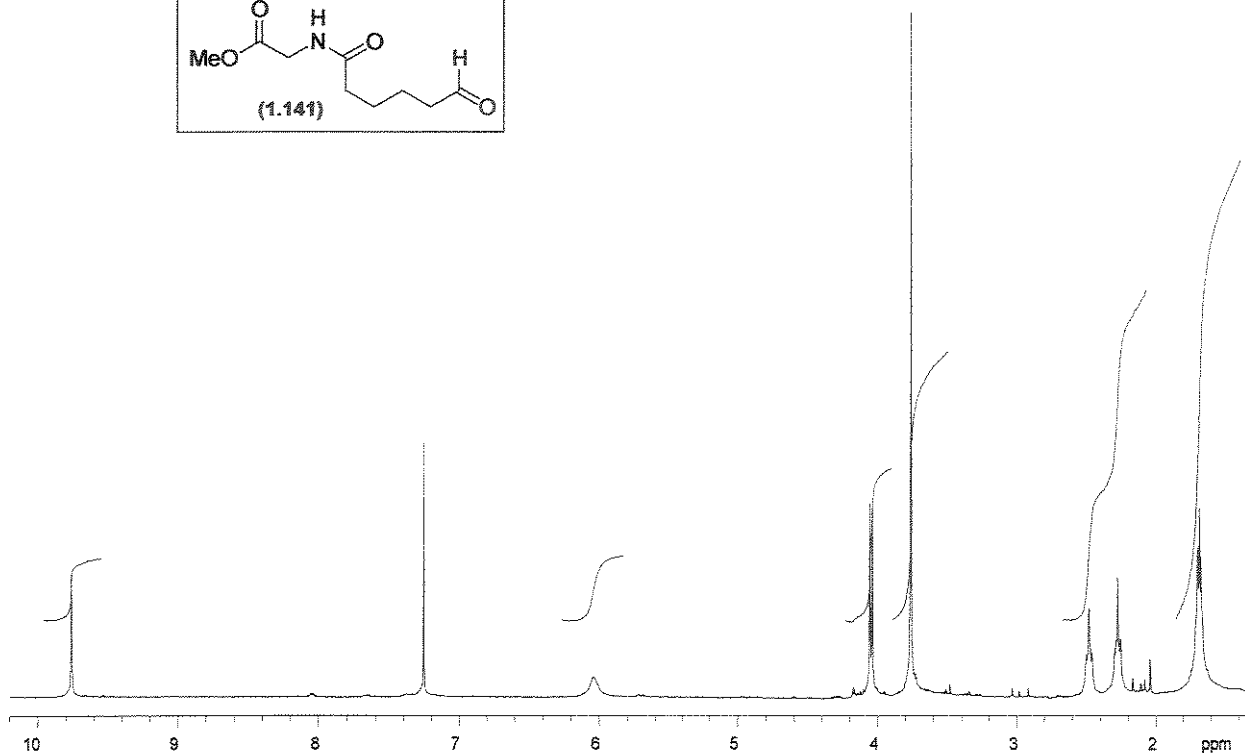
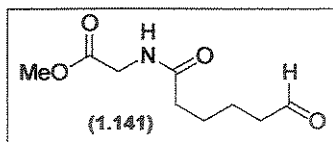
Anexo 78. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.146)



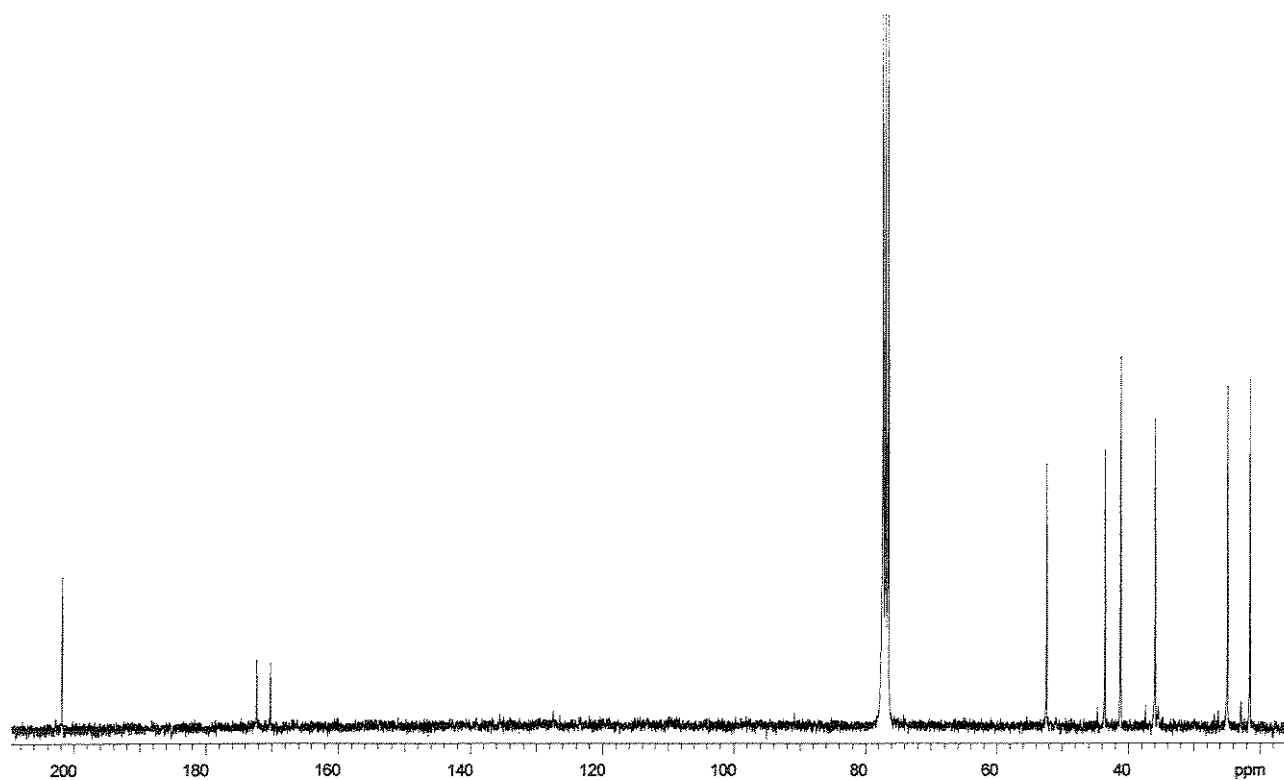
Anexo 79. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.147)



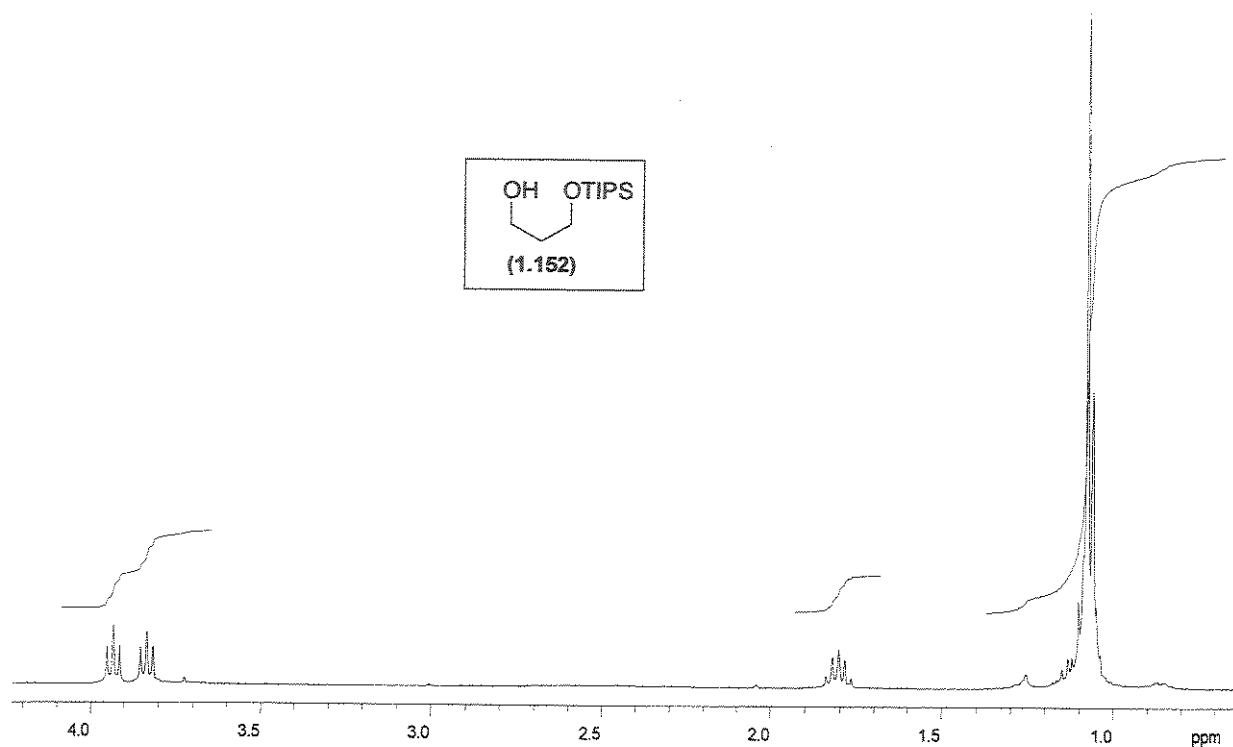
Anexo 80. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.148)



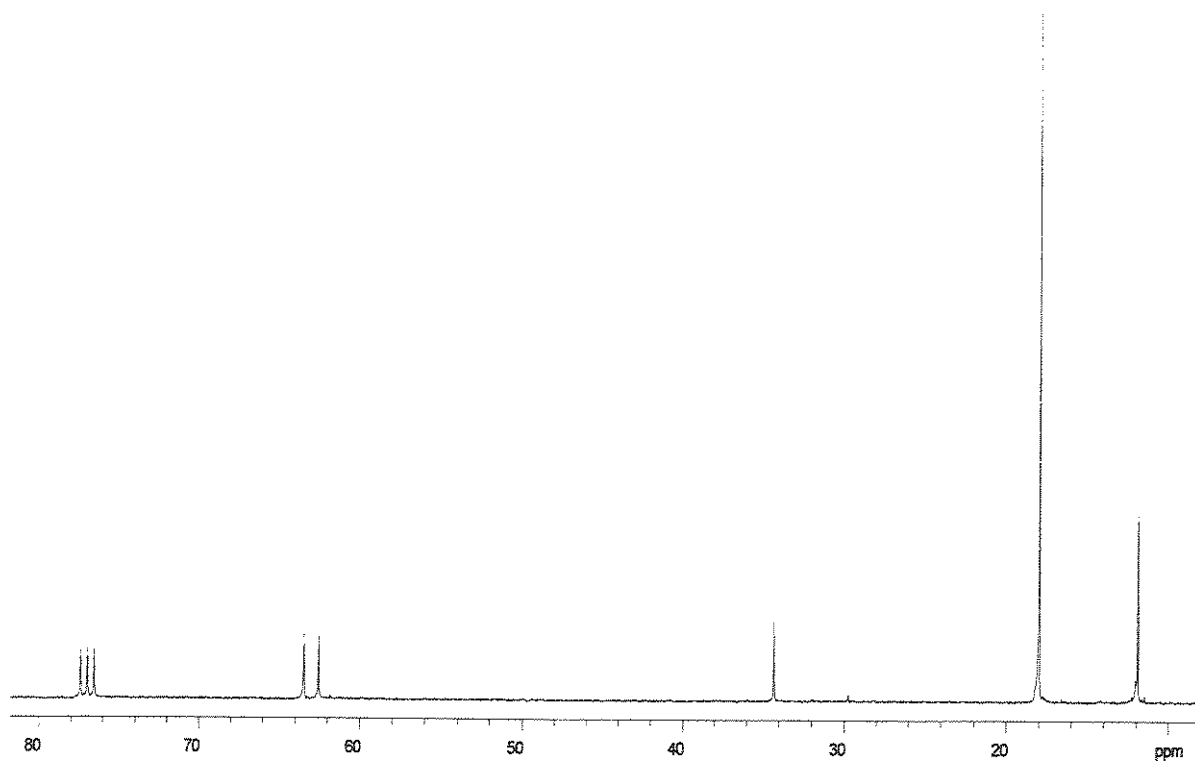
Anexo 81. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.141)



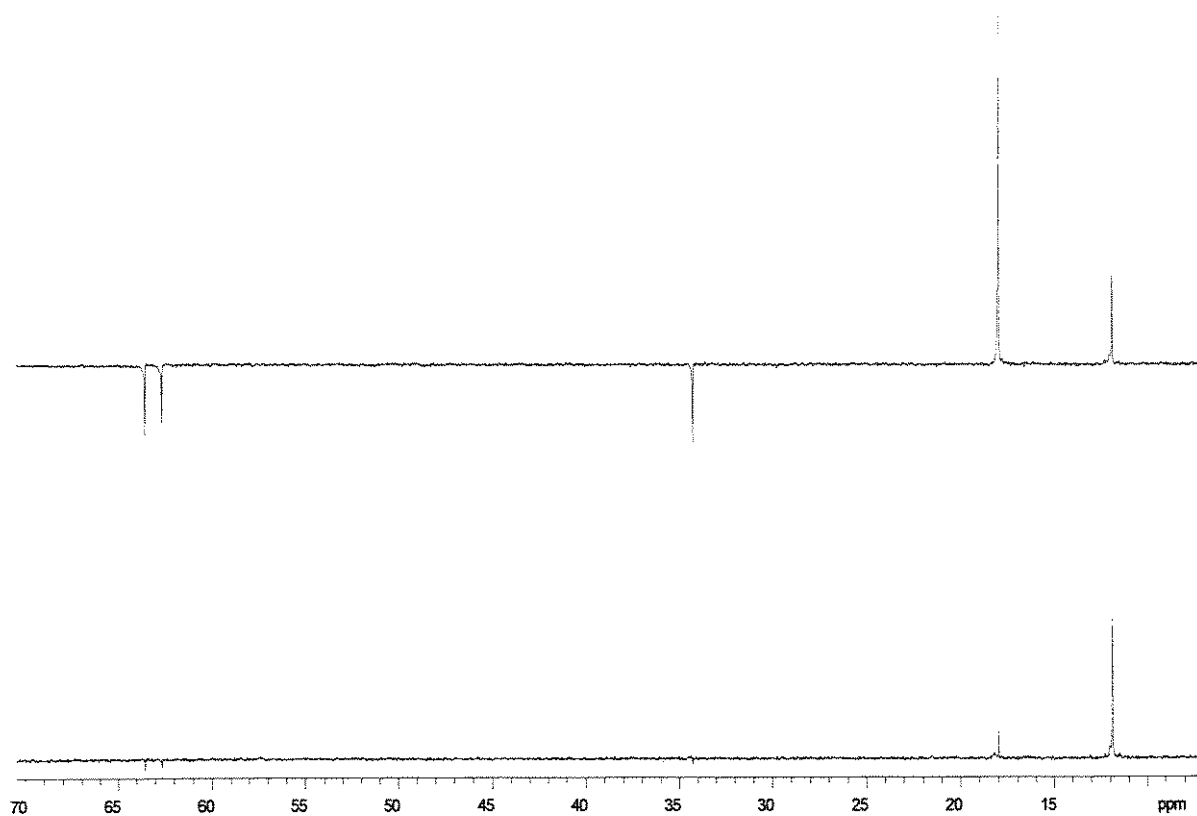
Anexo 82. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.141)



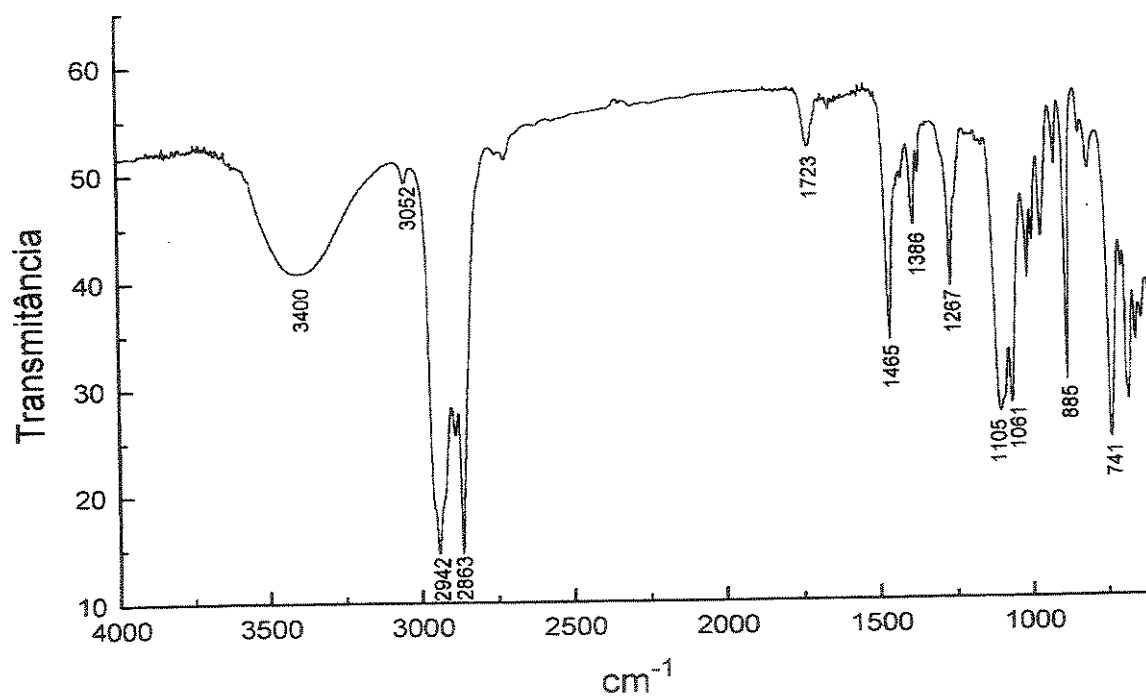
Anexo 83. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.152)



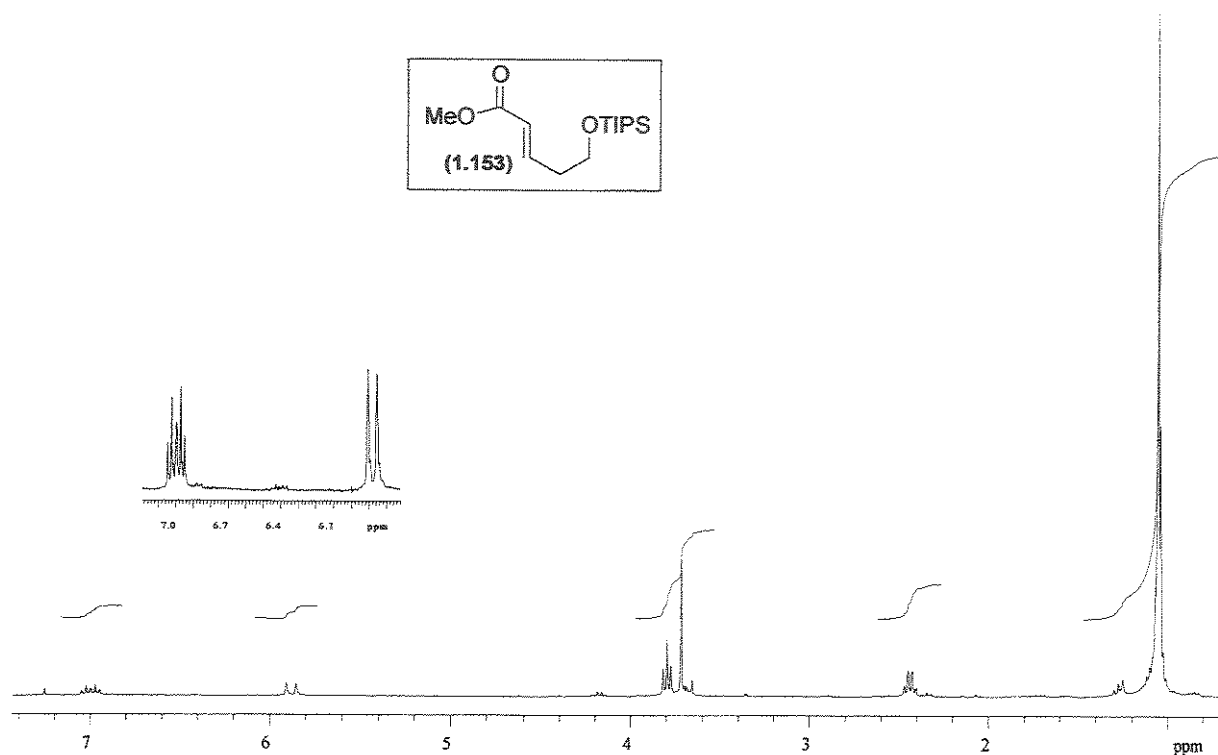
Anexo 84. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.152)



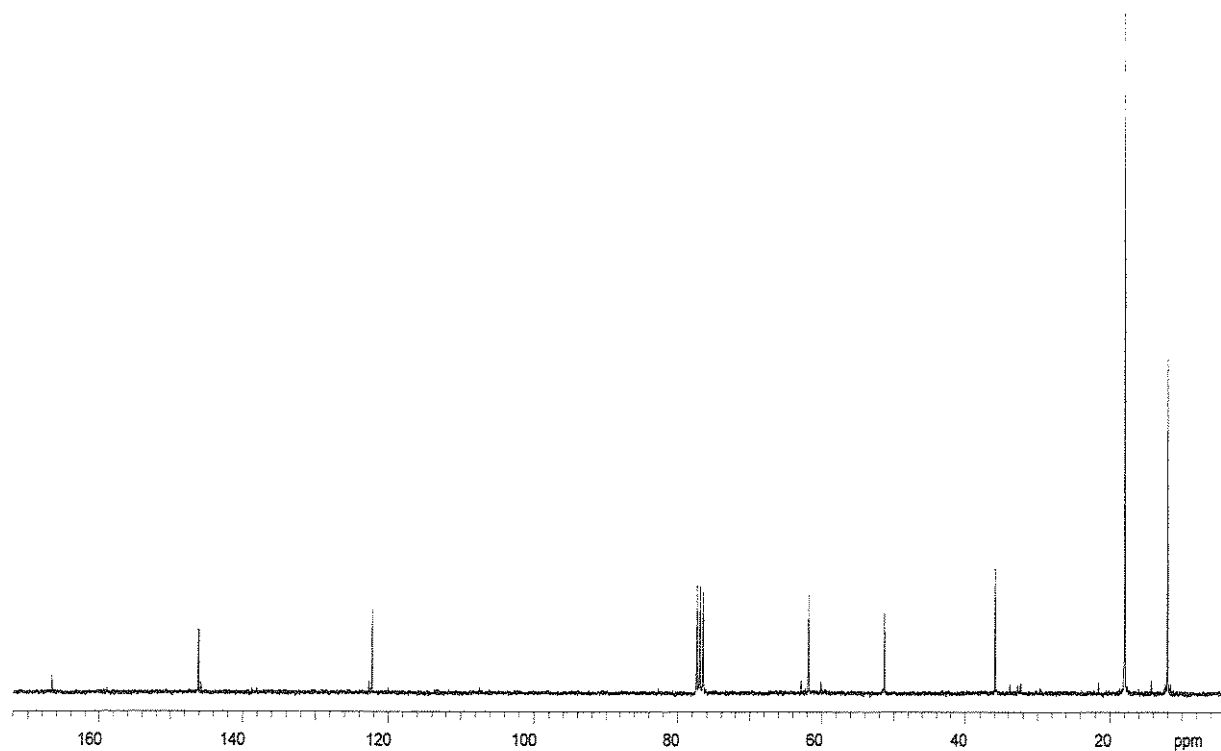
Anexo 85. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.152)



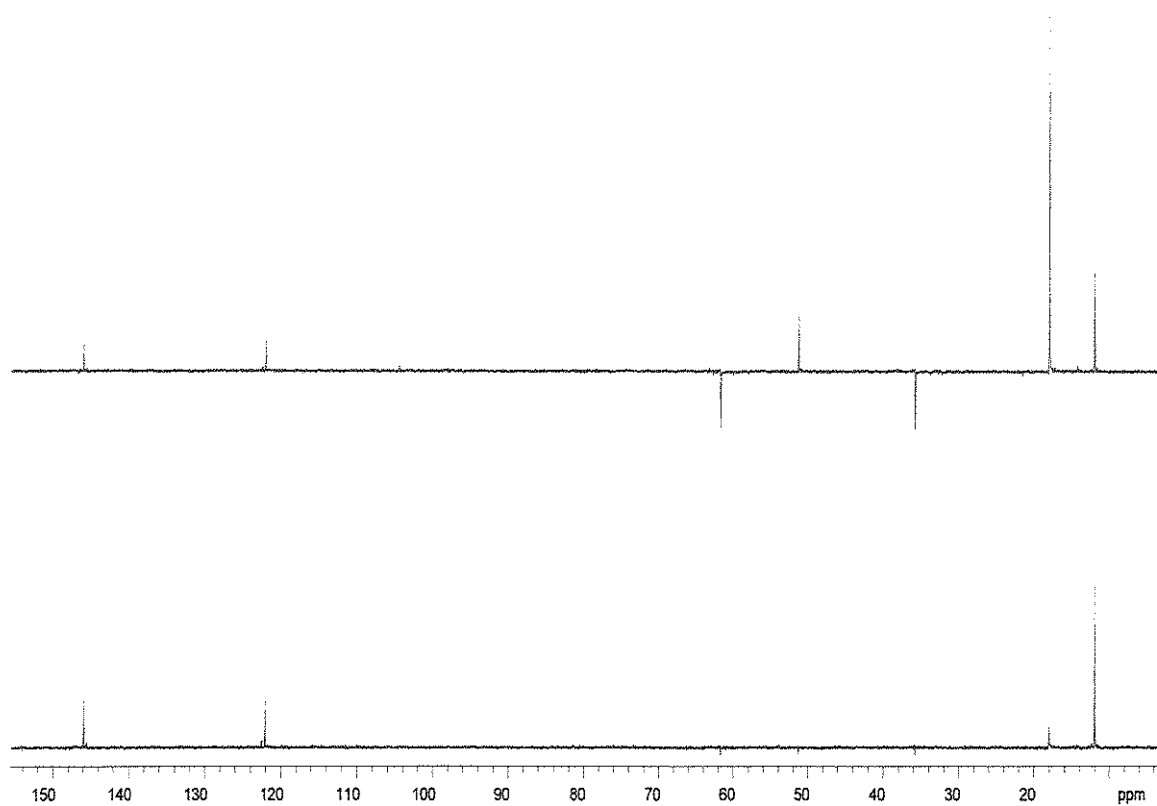
Anexo 86. Espectro de IV (filme) para o composto (1.152)



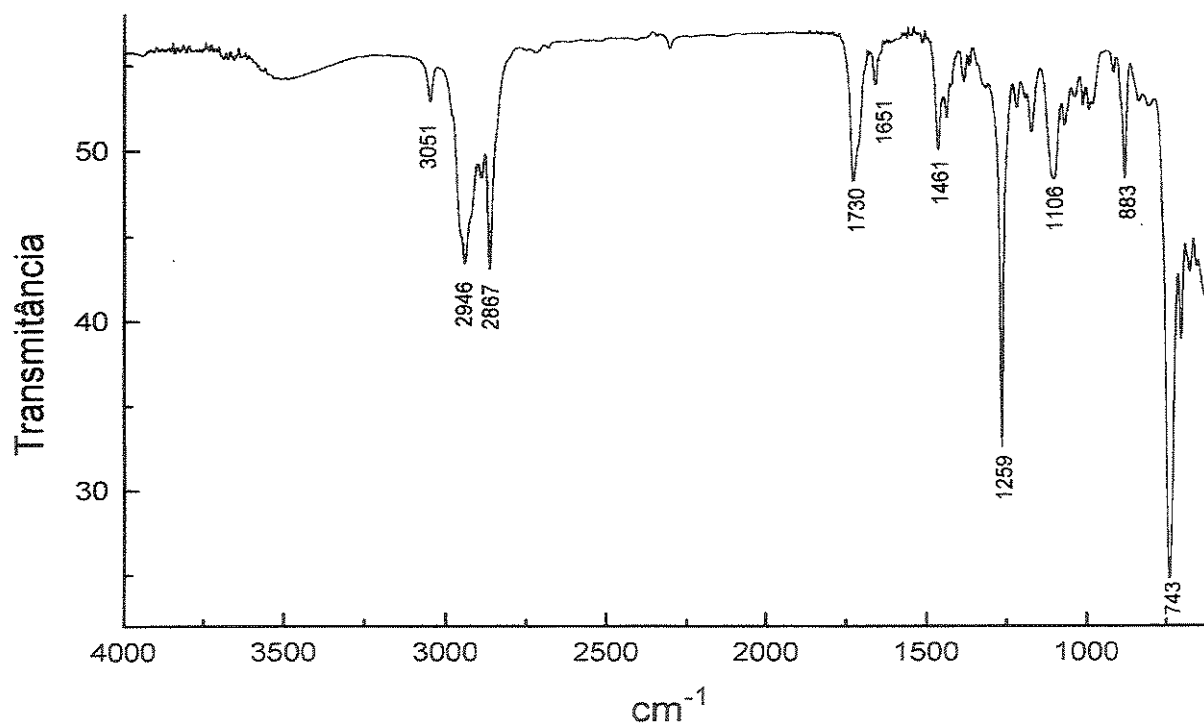
Anexo 87. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.153)



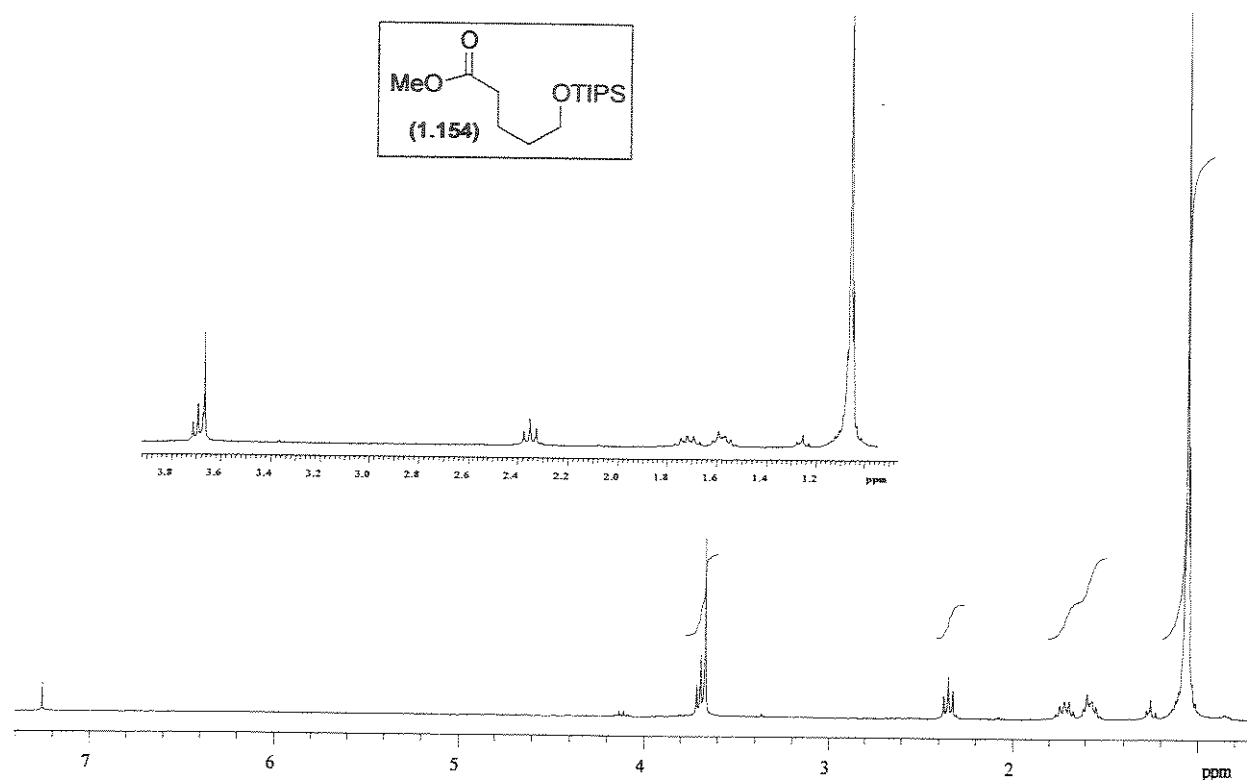
Anexo 88. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.153)



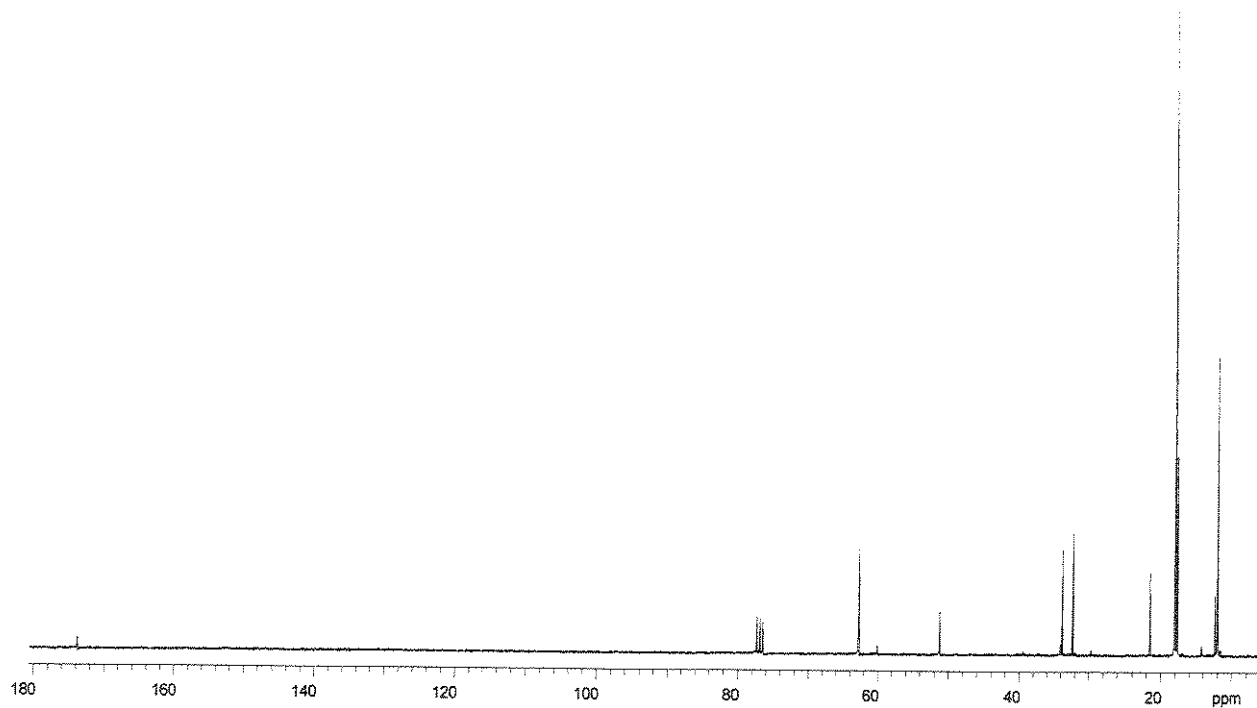
Anexo 89. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.153)



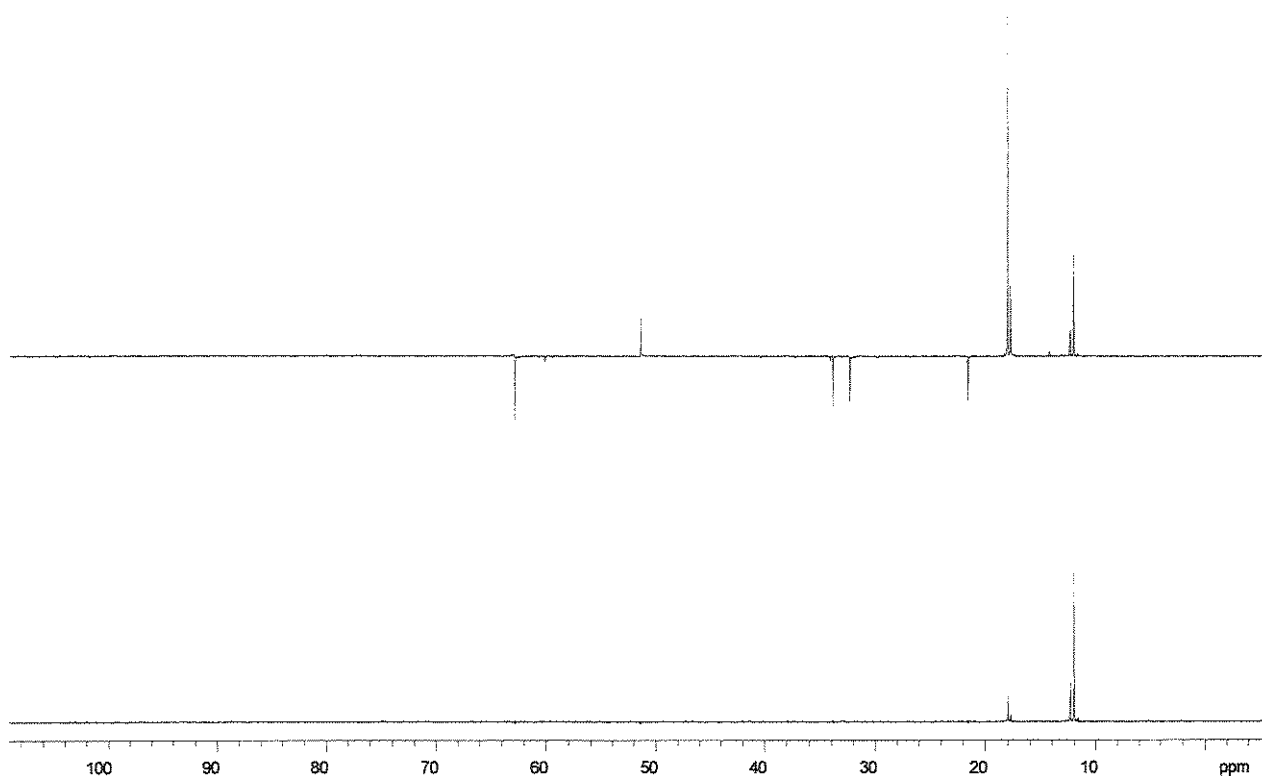
Anexo 90. Espectro de IV (filme) para o composto (1.153)



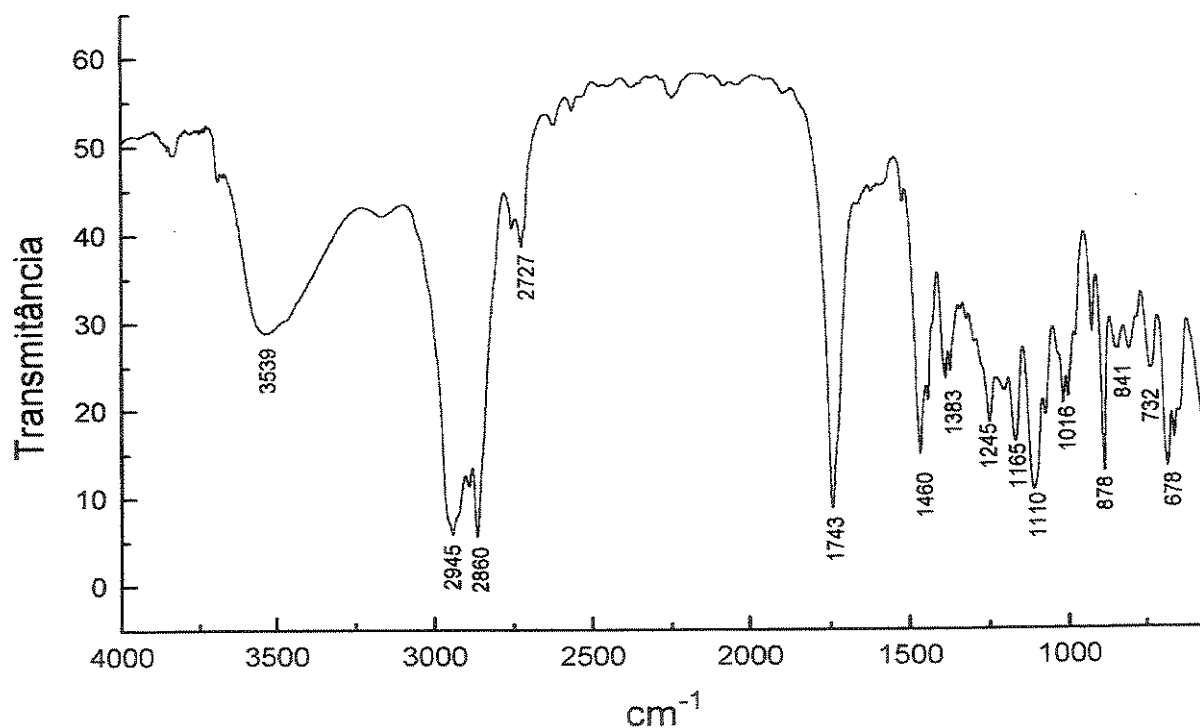
Anexo 91. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.154)



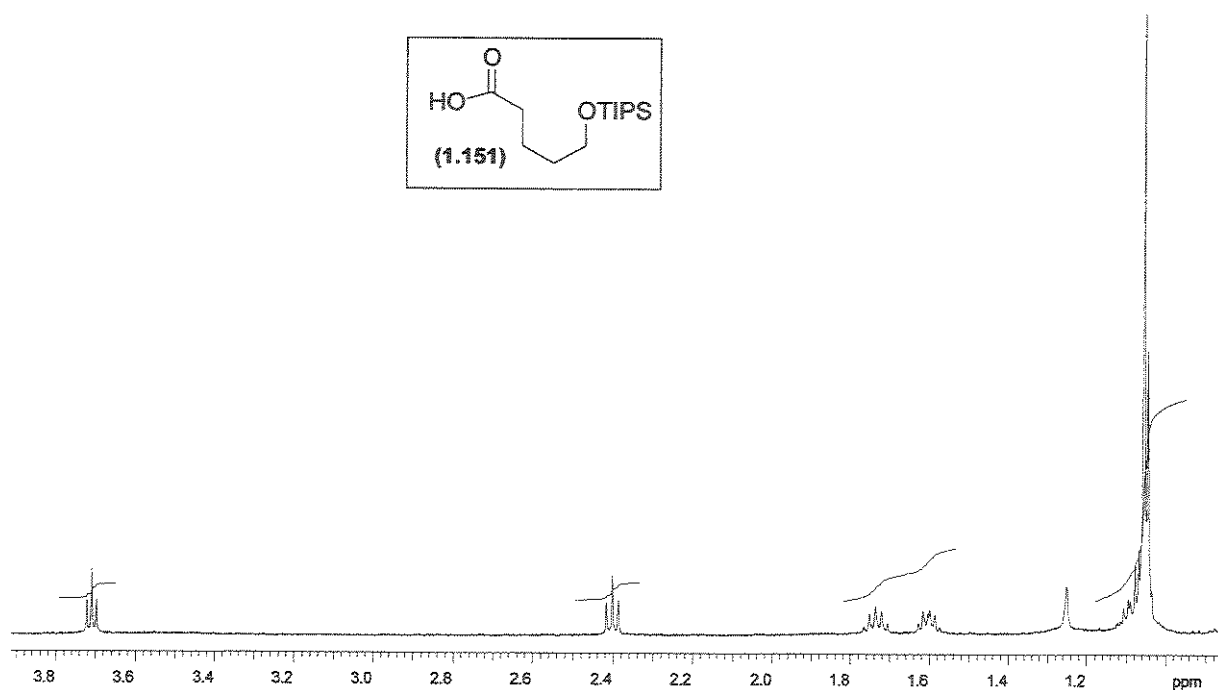
Anexo 92. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.154)



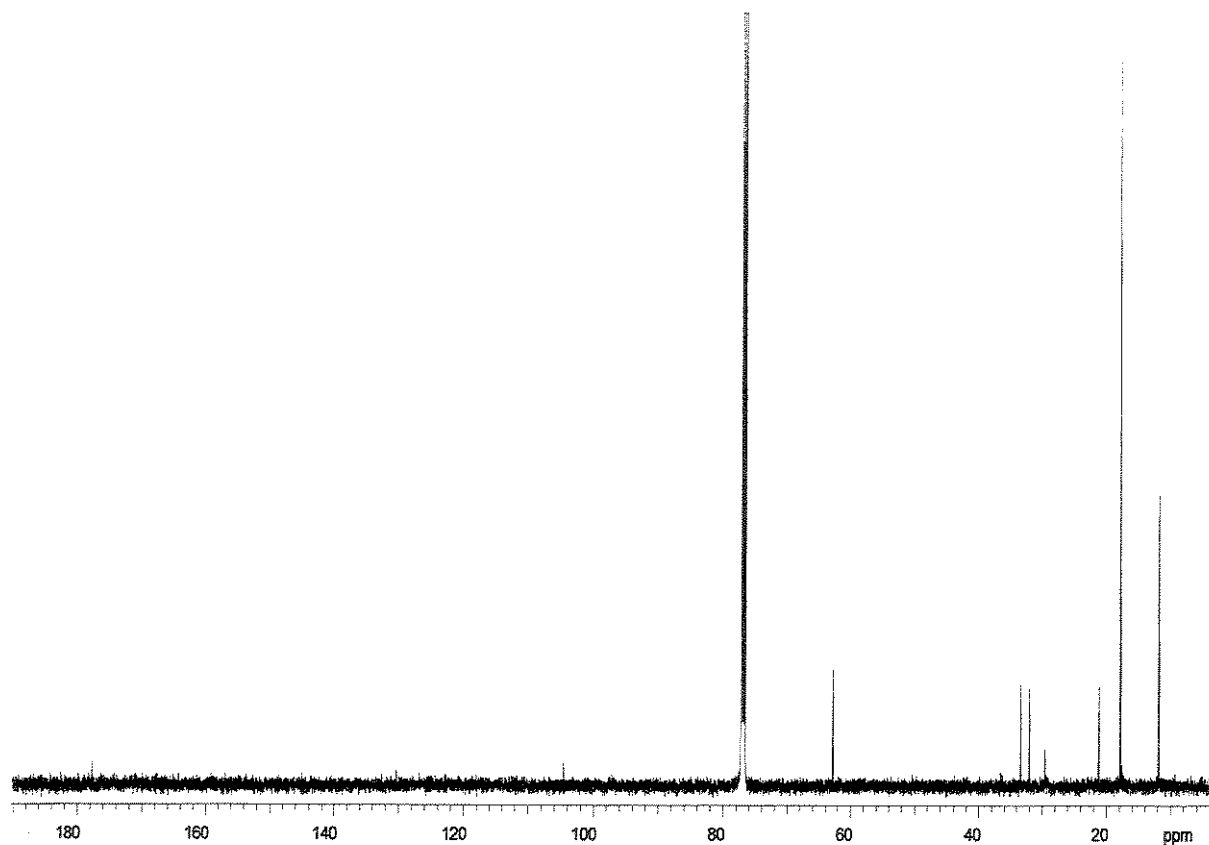
Anexo 93. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.154)



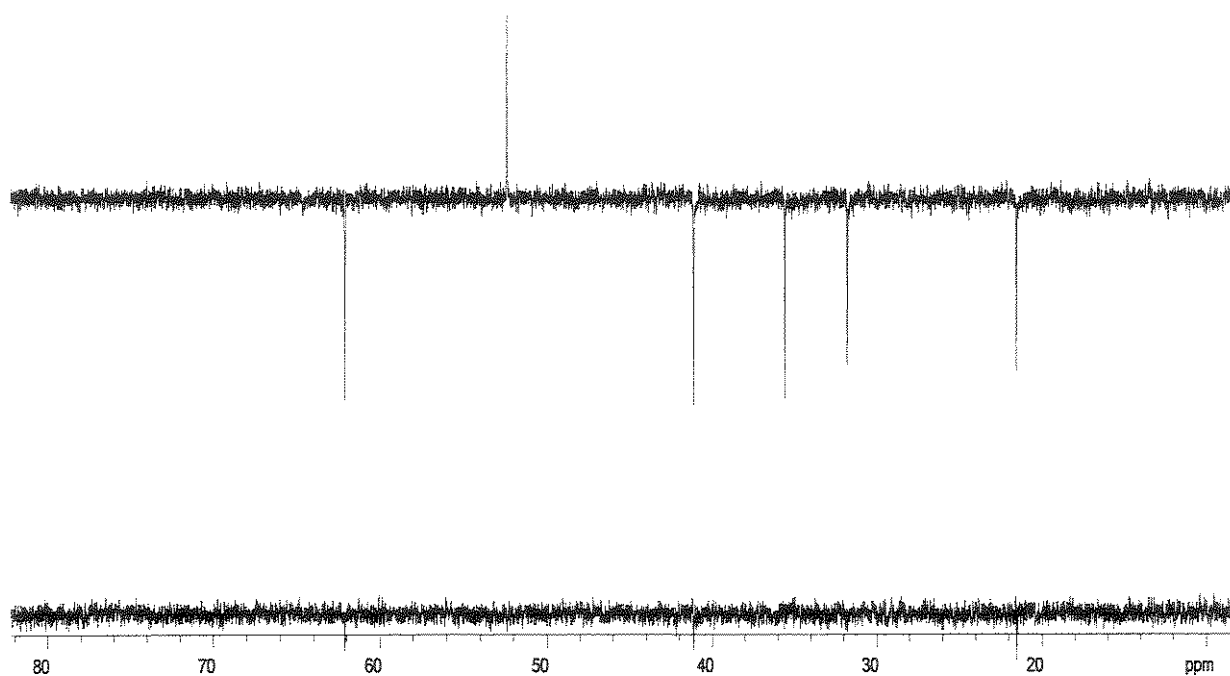
Anexo 94. Espectro de IV (filme) para o composto (1.154)



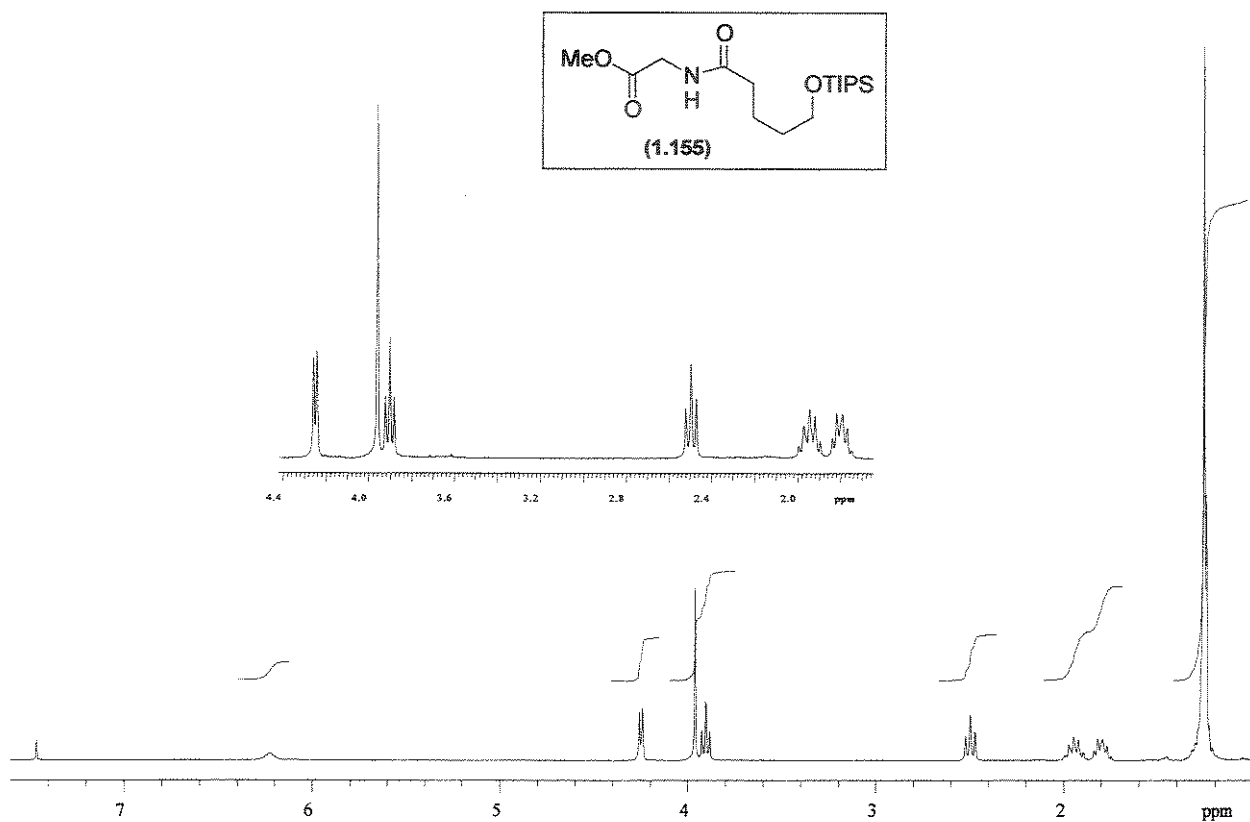
Anexo 95. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (1.151)



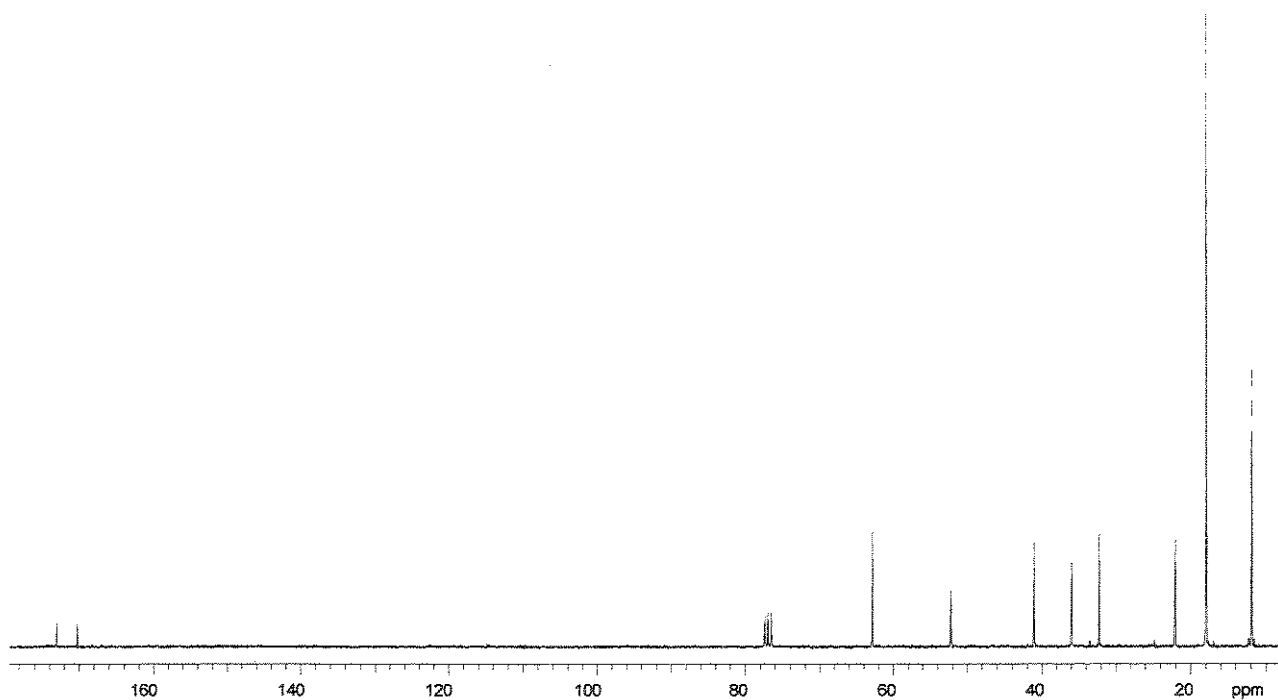
Anexo 96. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C) para o composto (1.151)



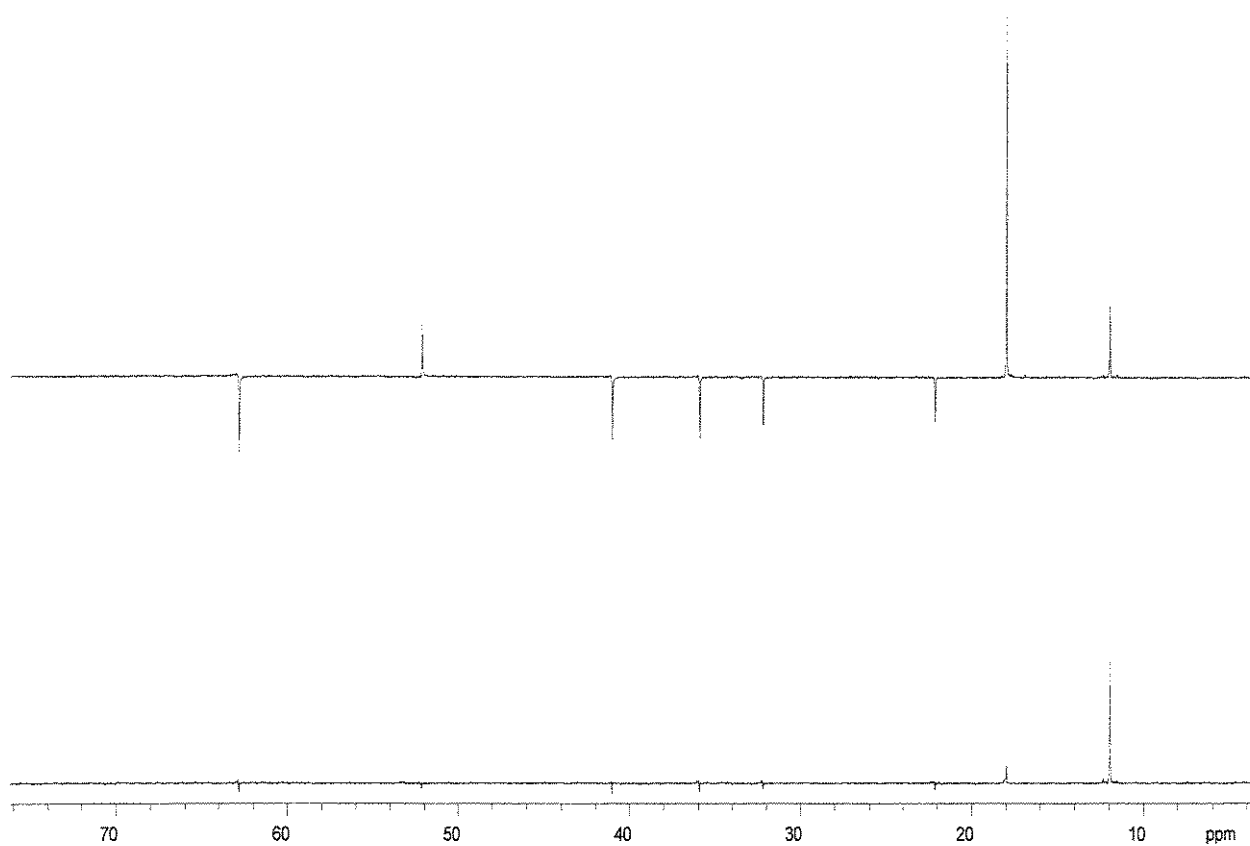
Anexo 97. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C) para o composto (1.151)



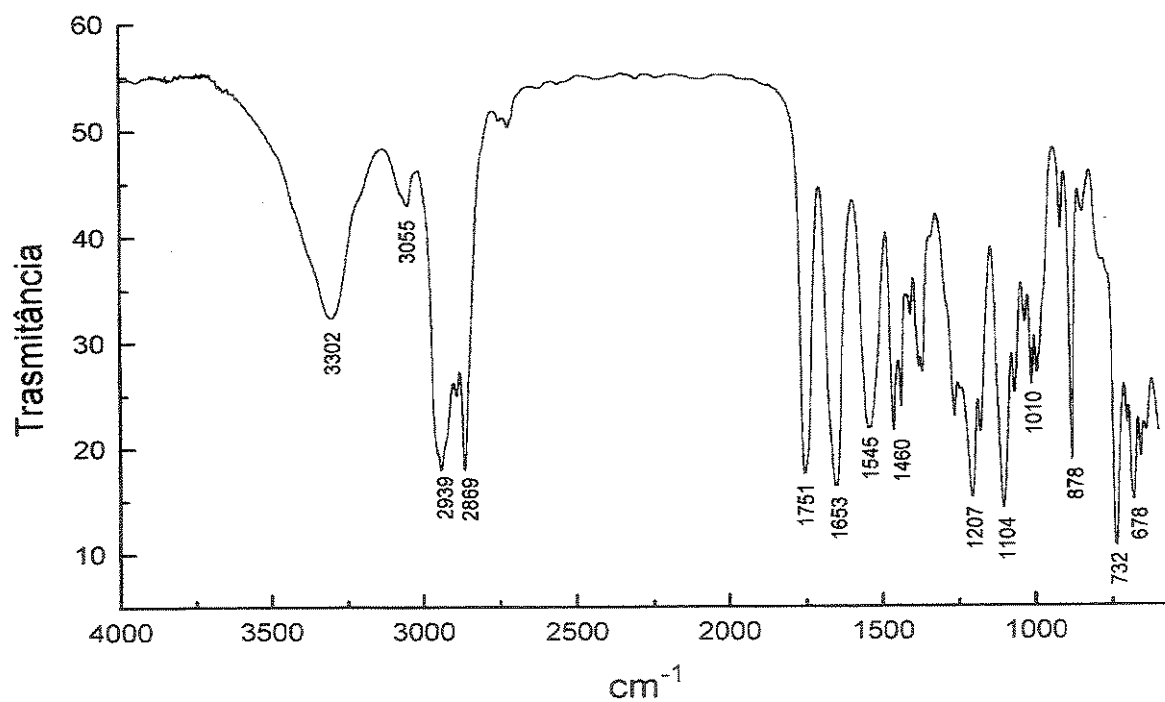
Anexo 98. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.155)



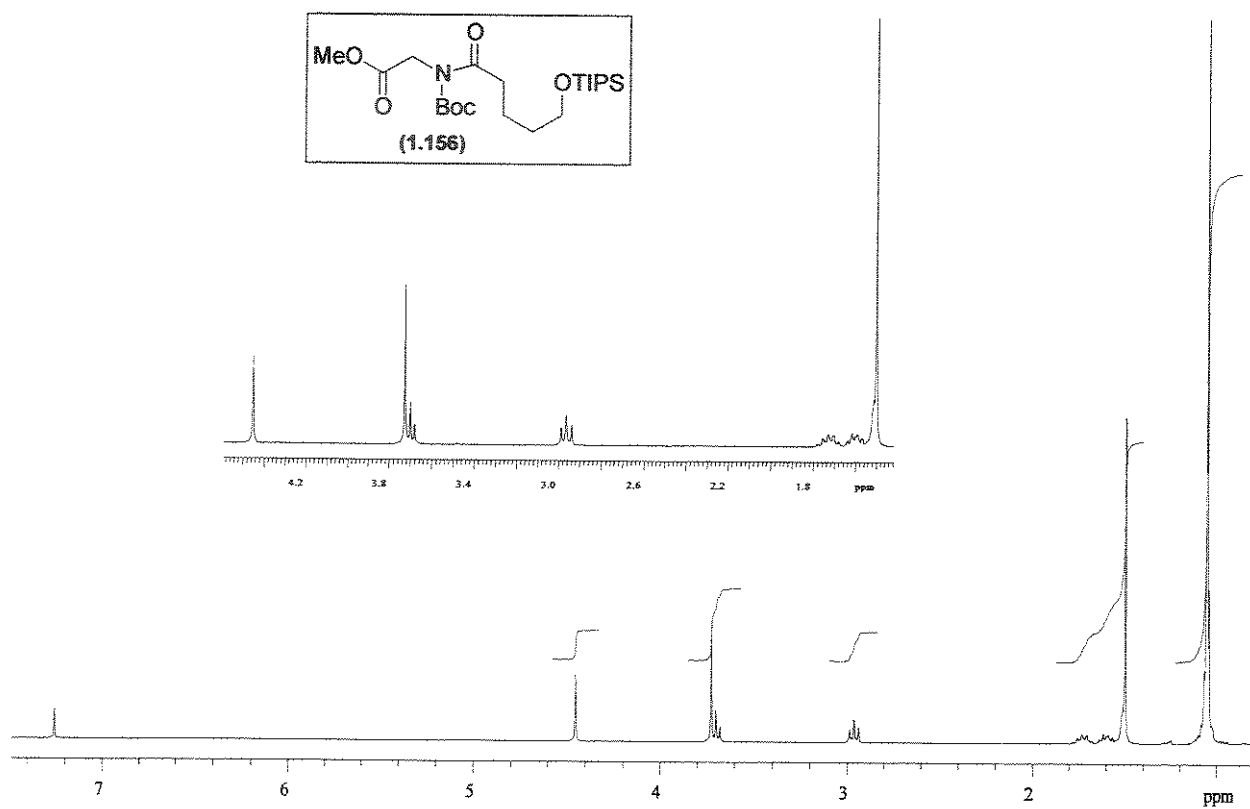
Anexo 99. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.155)



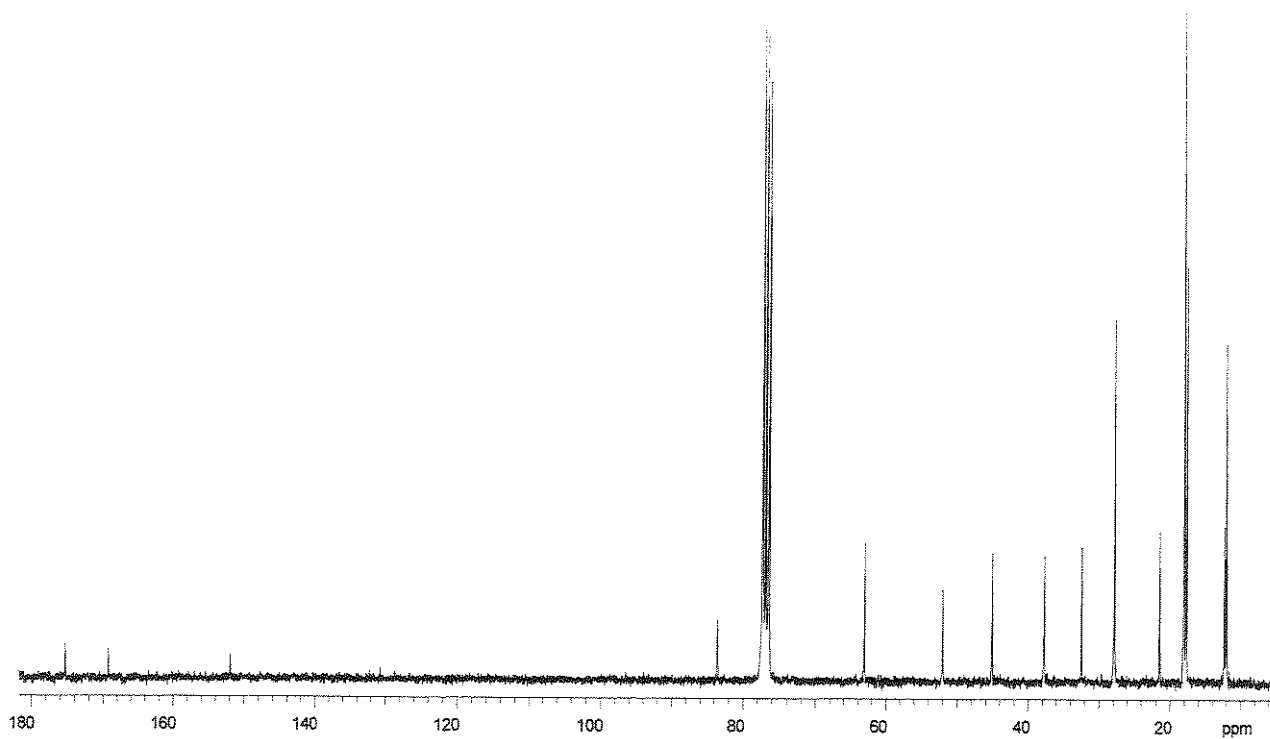
Anexo 100. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.155)



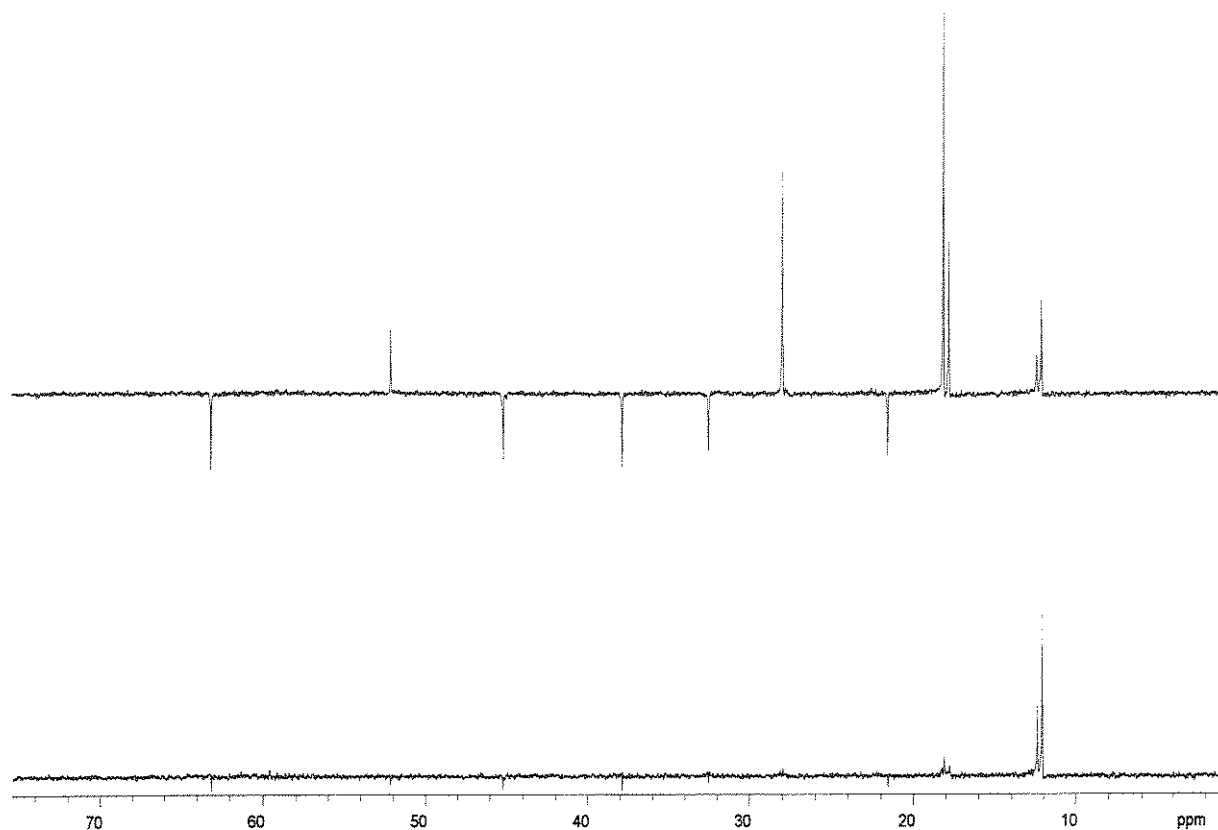
Anexo 101. Espectro de IV (filme) para o composto (1.155)



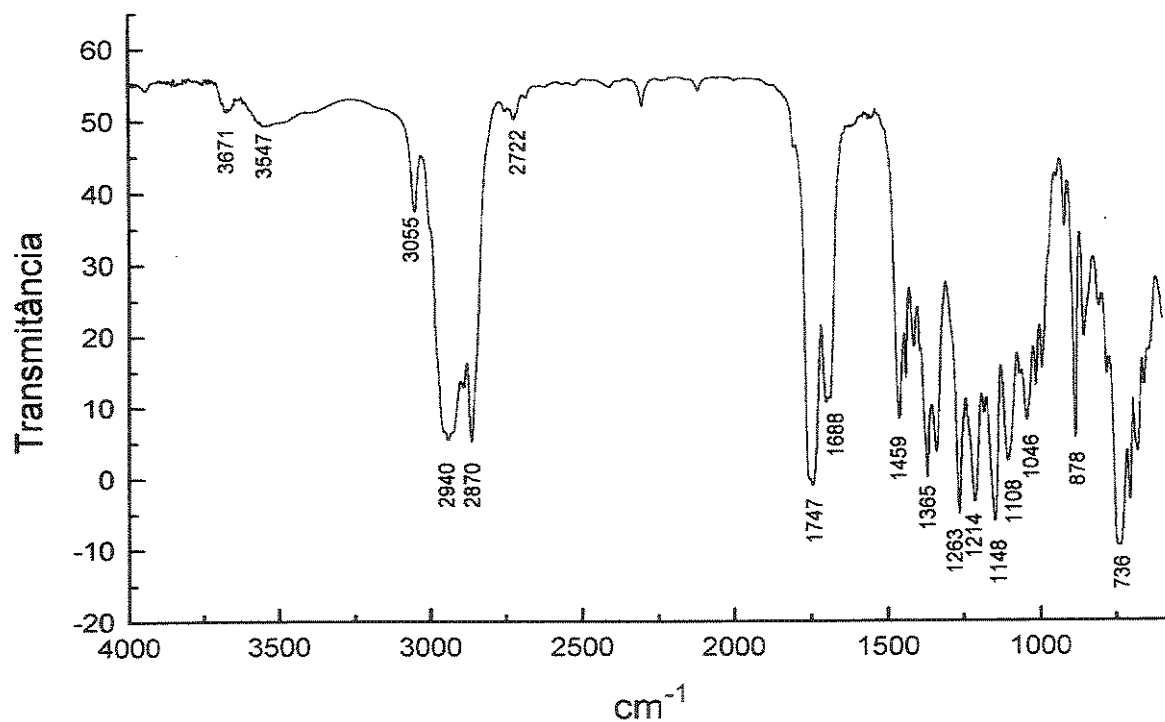
Anexo 102. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.156)



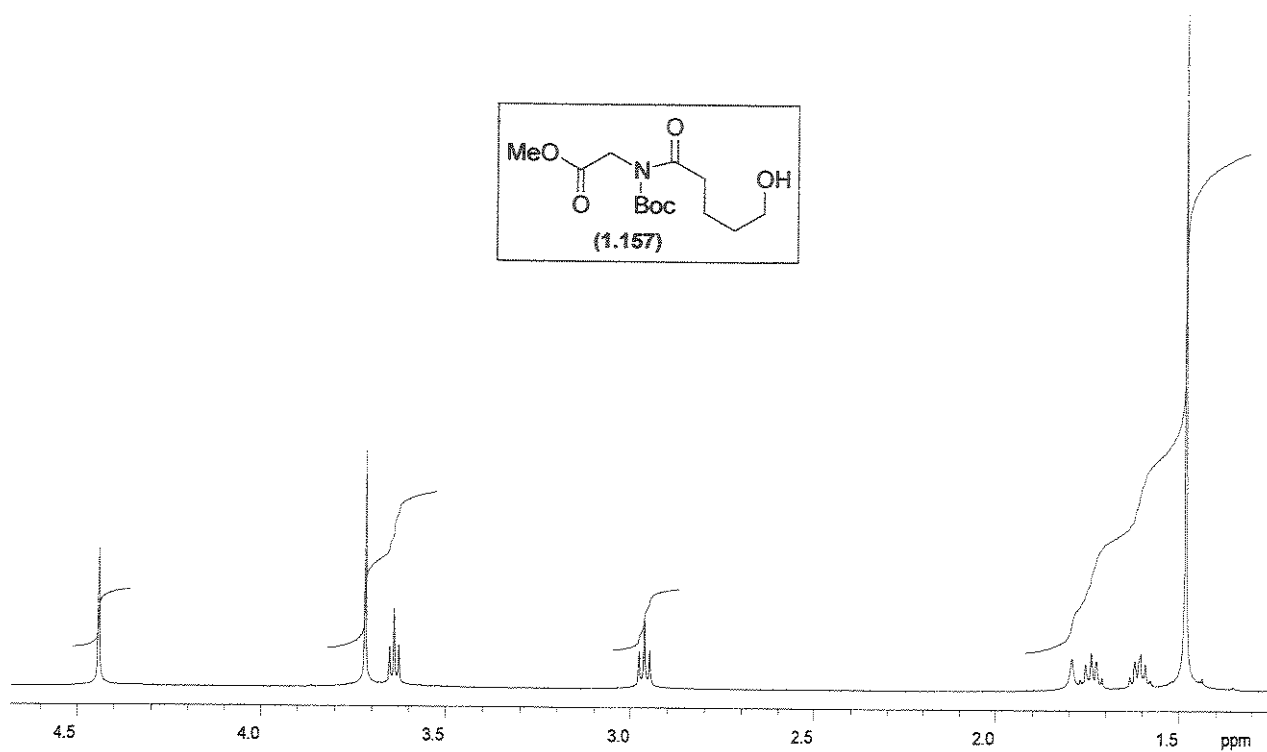
Anexo 103. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.156)



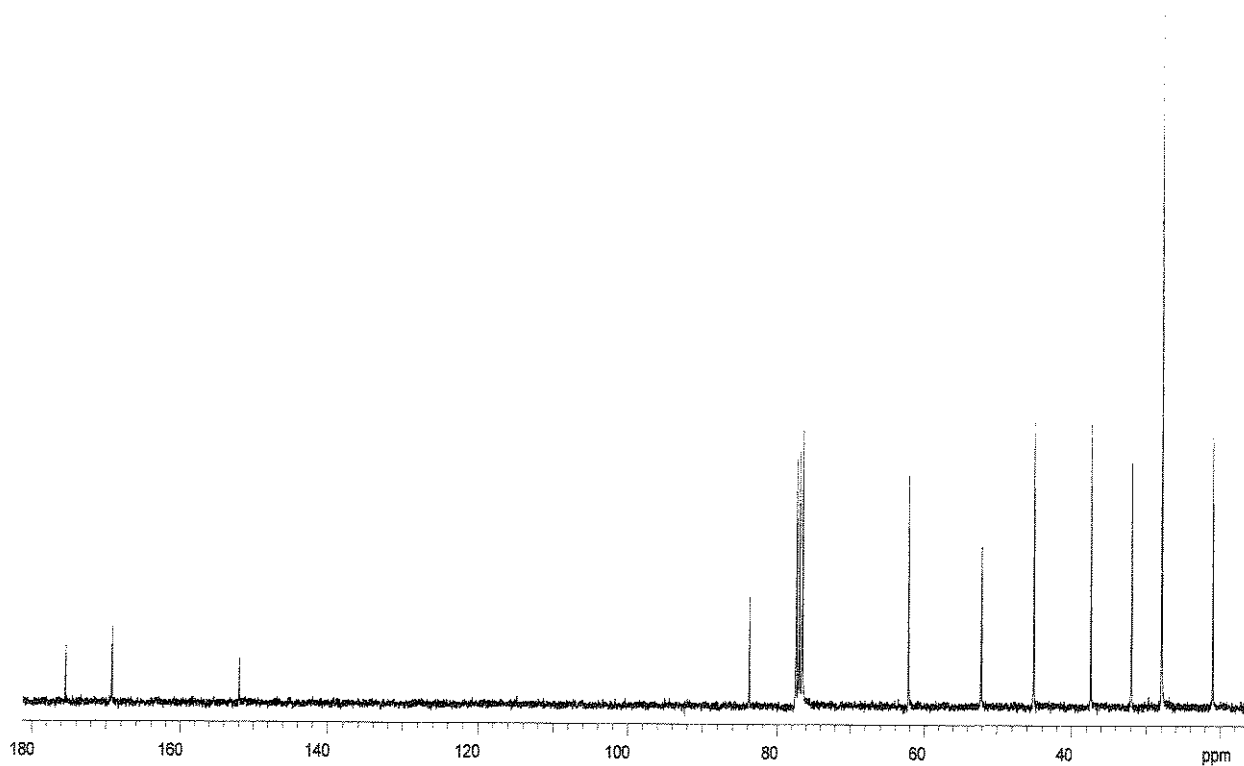
Anexo 104. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.156)



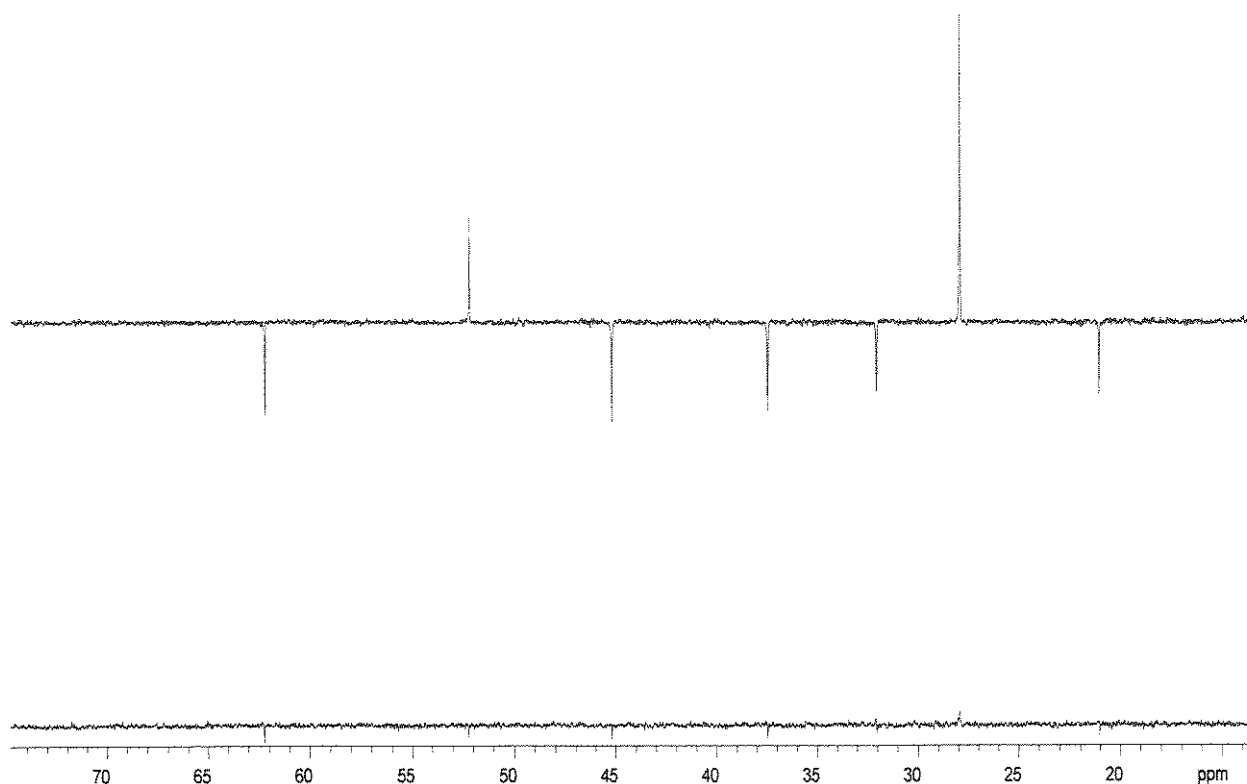
Anexo 105. Espectro de IV (filme) para o composto (1.156)



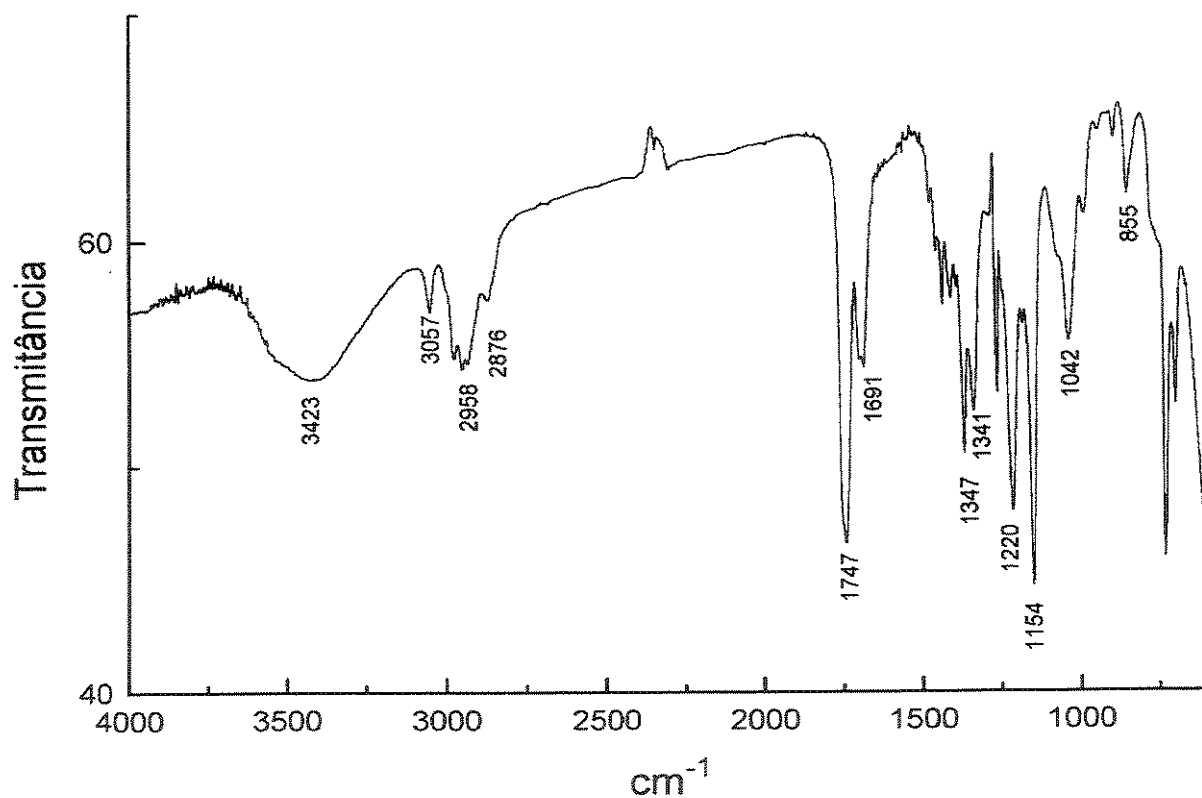
Anexo 106. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.157)



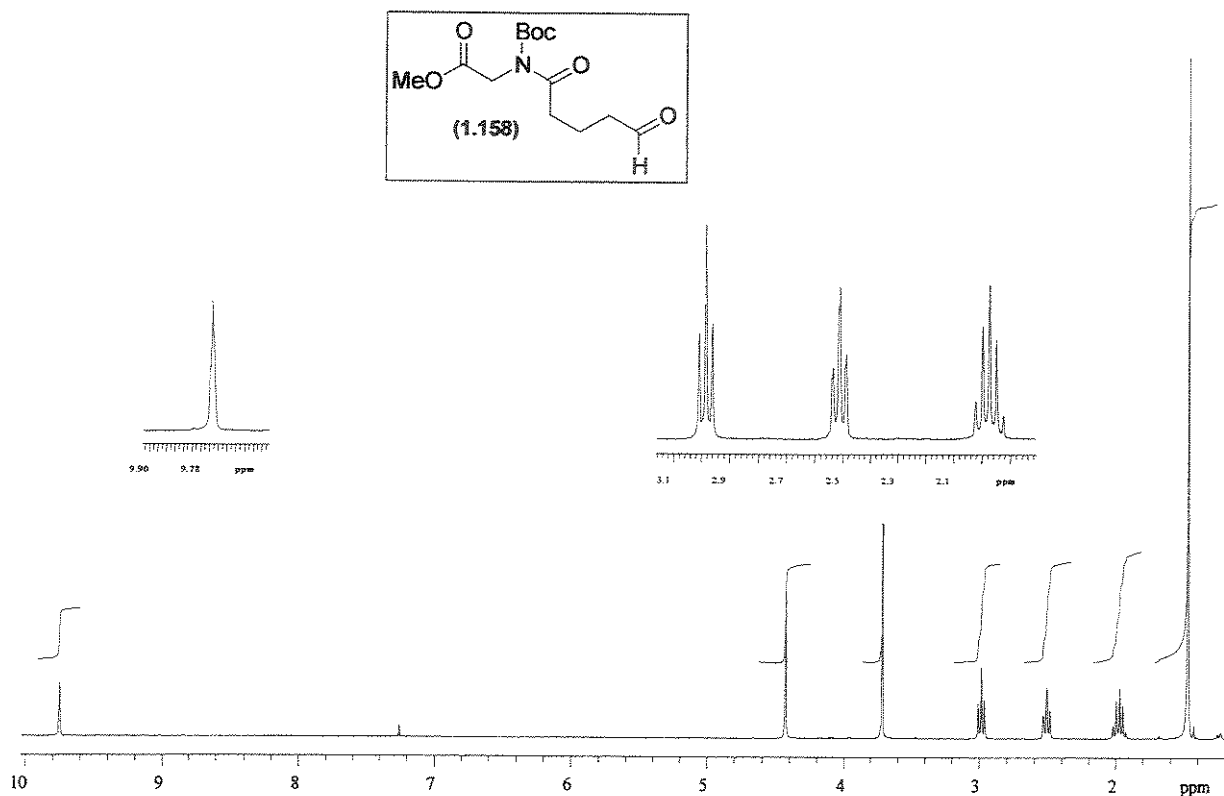
Anexo 107. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.157)



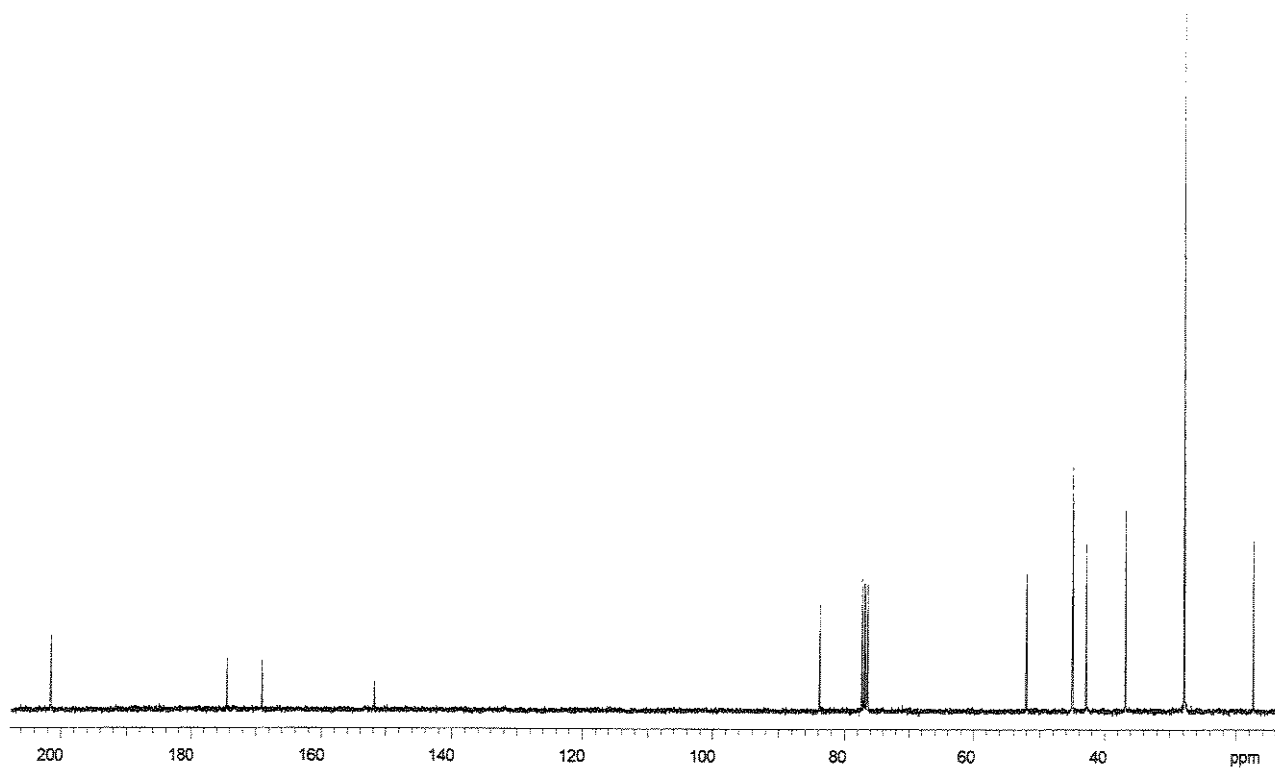
Anexo 108. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.157)



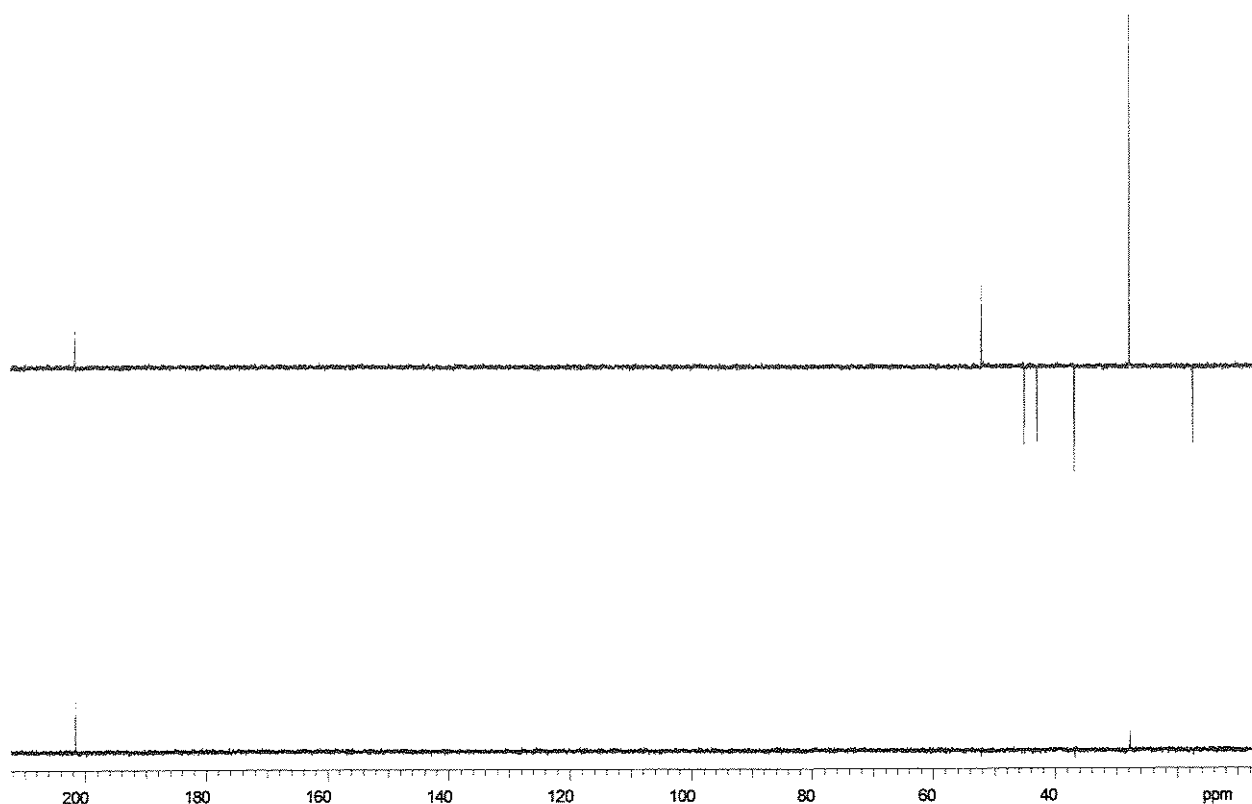
Anexo 109. Espectro de IV (filme) para o composto (1.157)



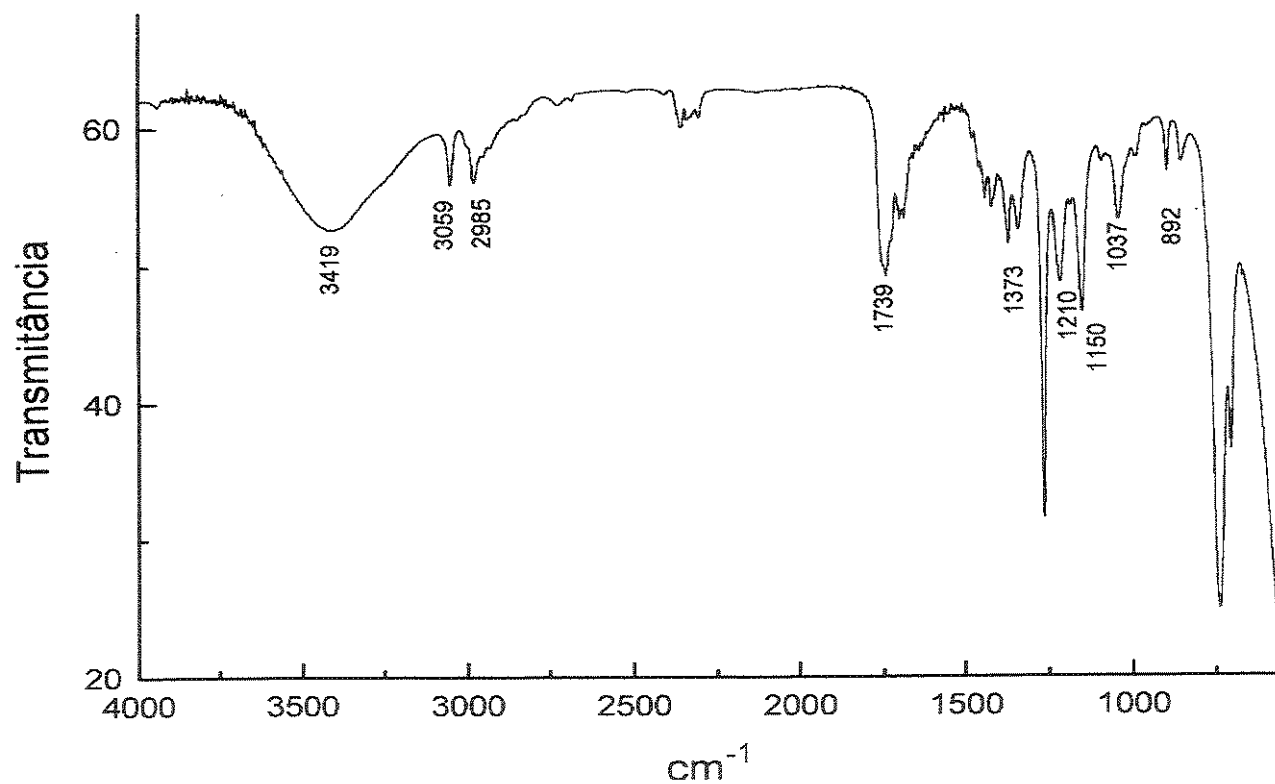
Anexo 110. Espectro de RMN- ^1H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.158)



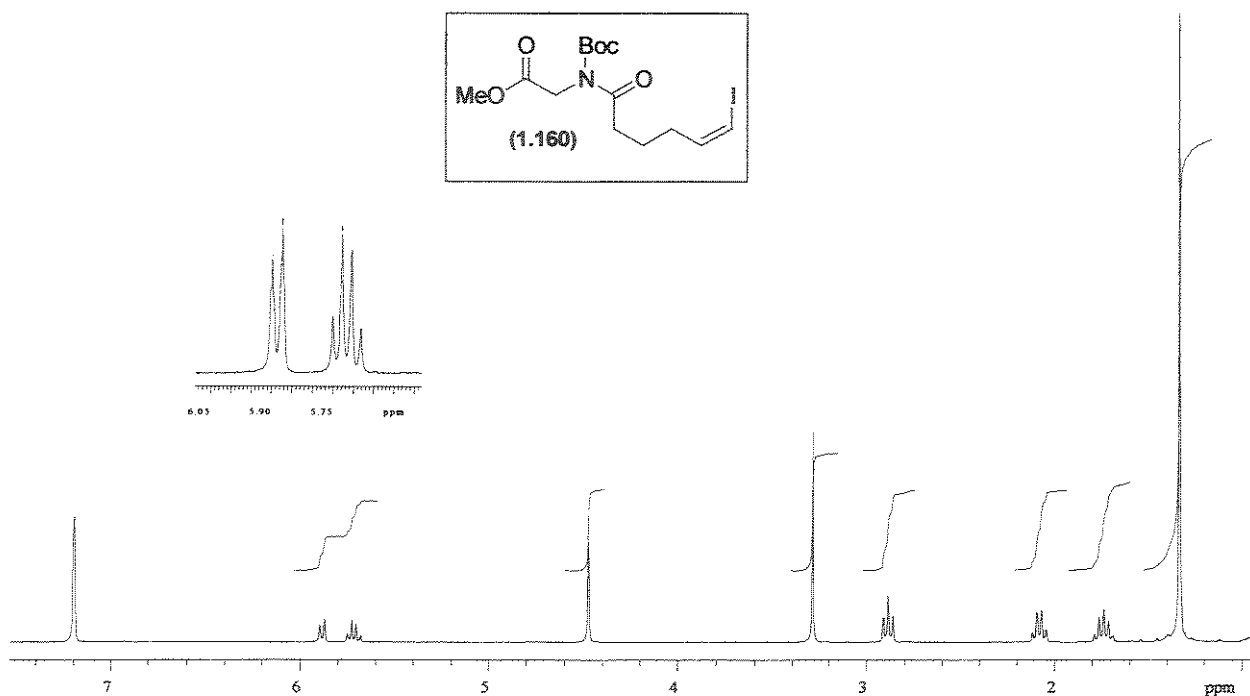
Anexo 111. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.158)



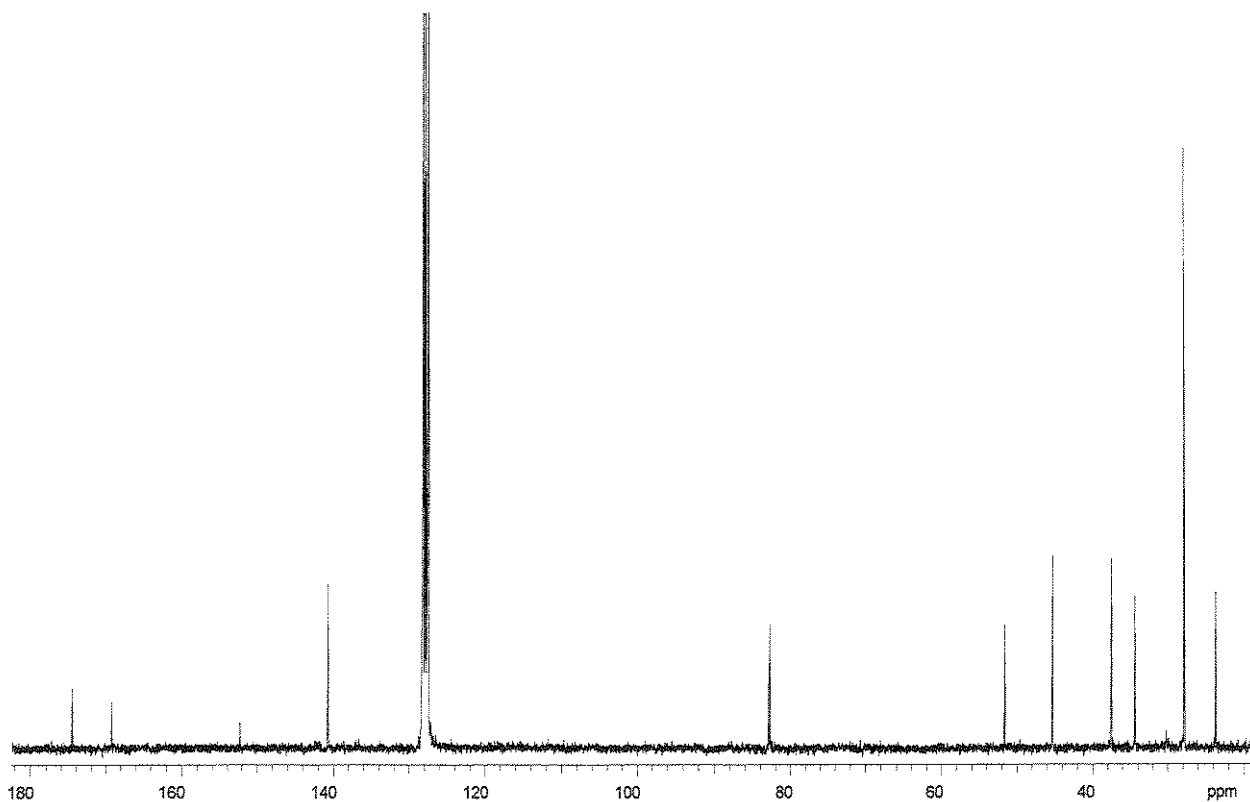
Anexo 112. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.158)



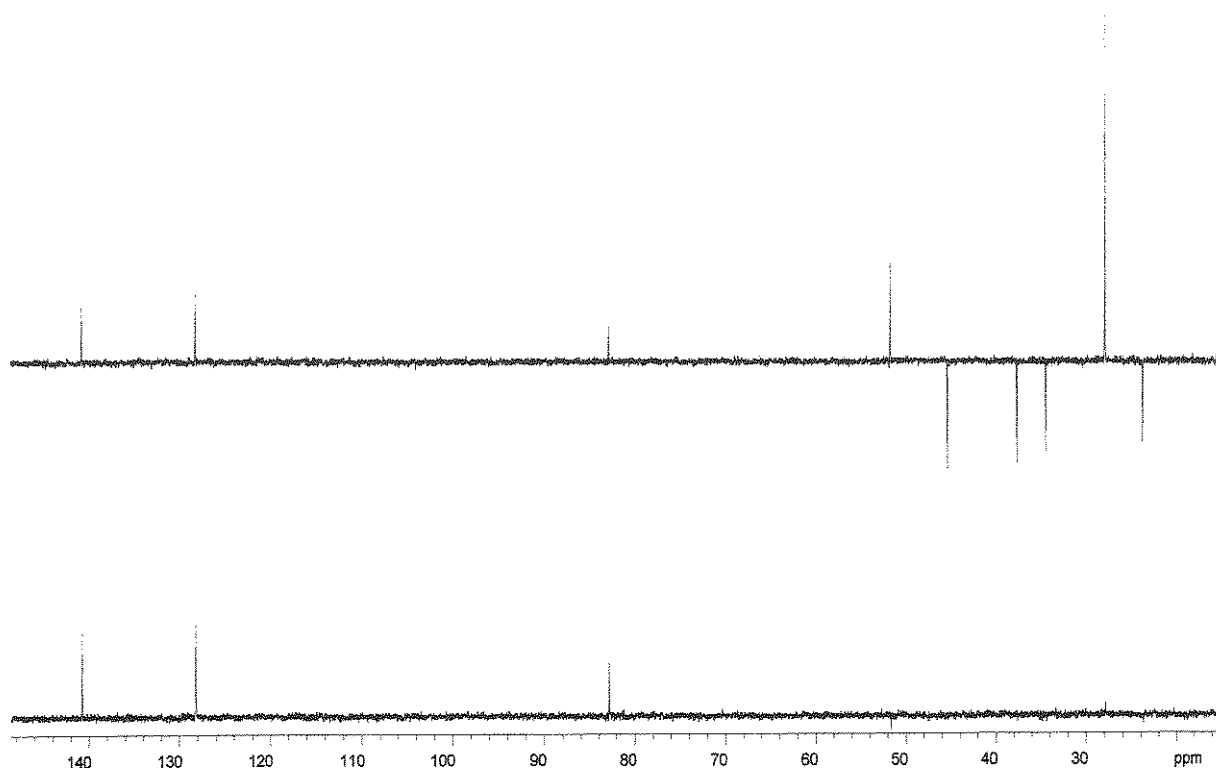
Anexo 113. Espectro de IV (filme) para o composto (1.158)



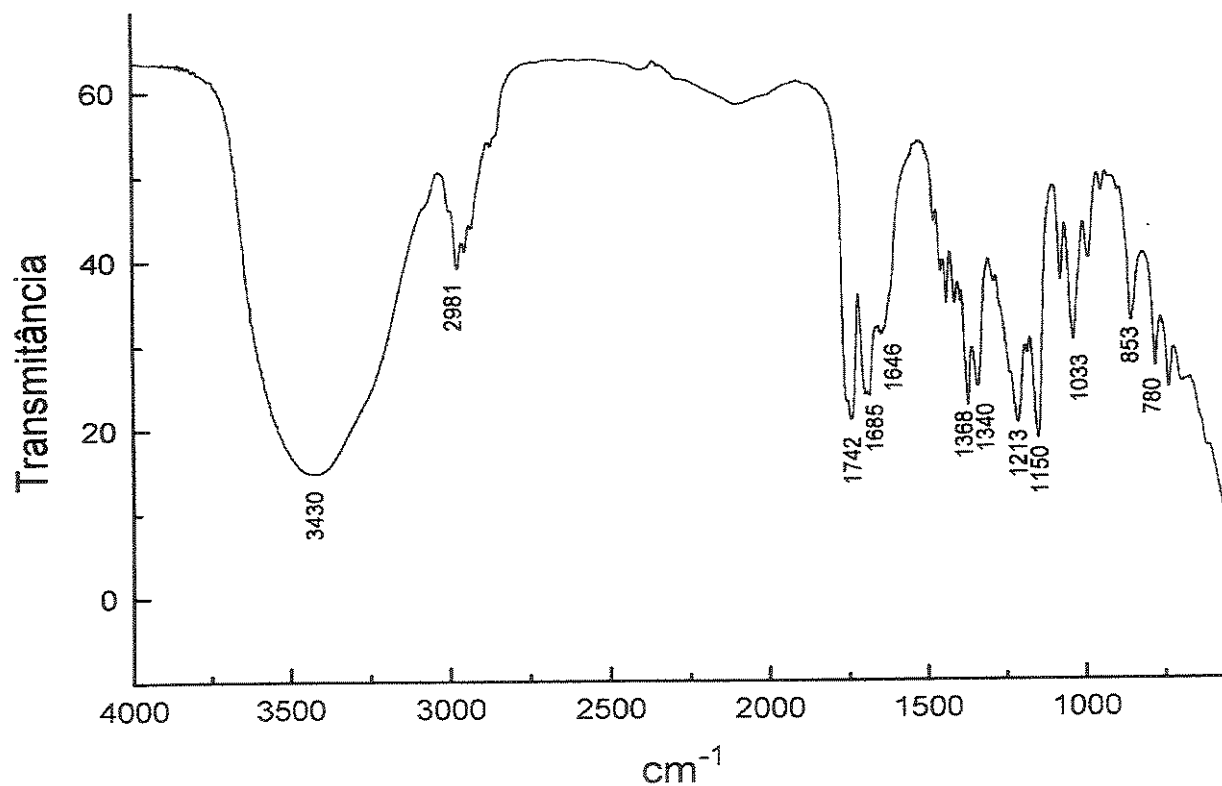
Anexo 114. Espectro de RMN-¹H (C₆D₆, 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.160)



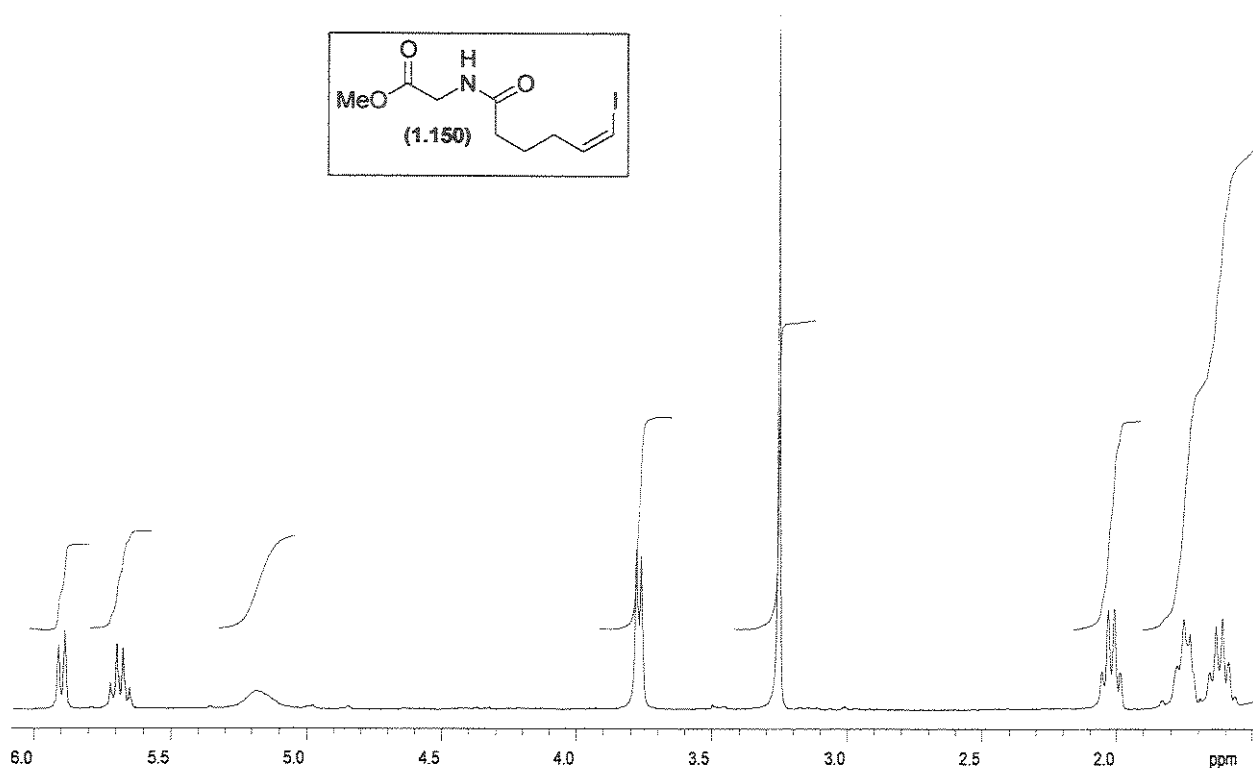
Anexo 115. Espectro de RMN-¹³C (C₆D₆, 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.160)



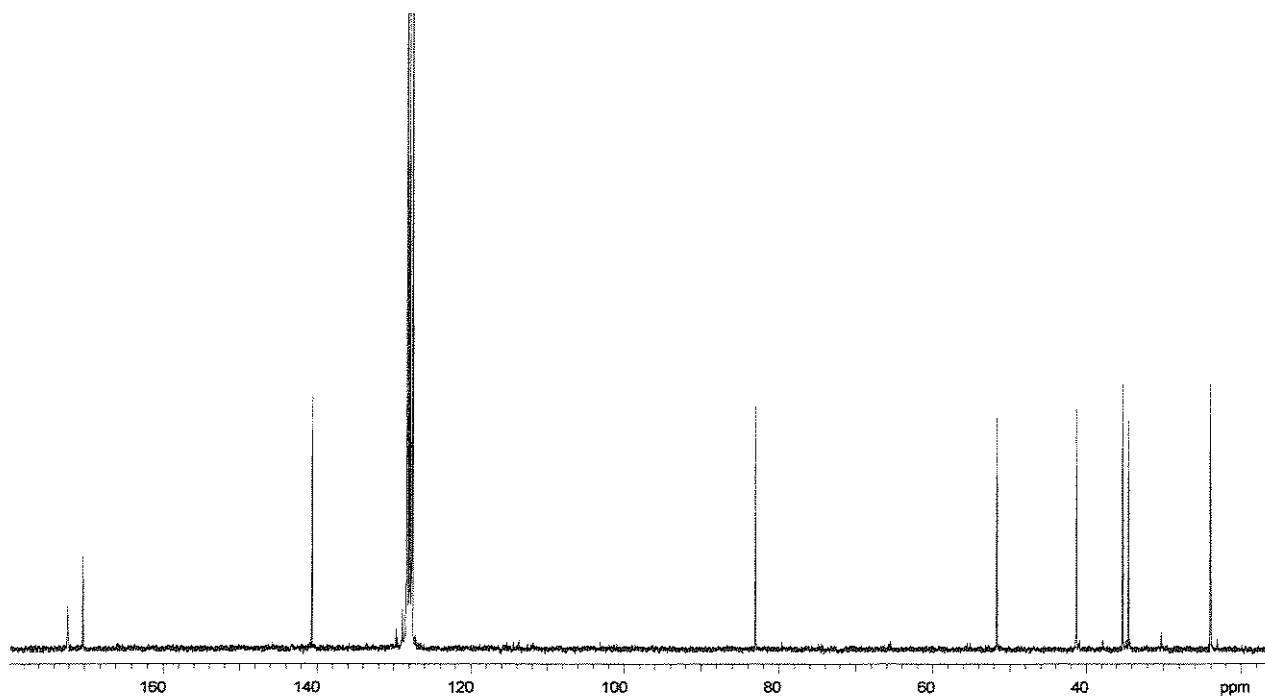
Anexo 116. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (C_6D_6 , 75 MHz, 25 °C) para o composto ((1.160)



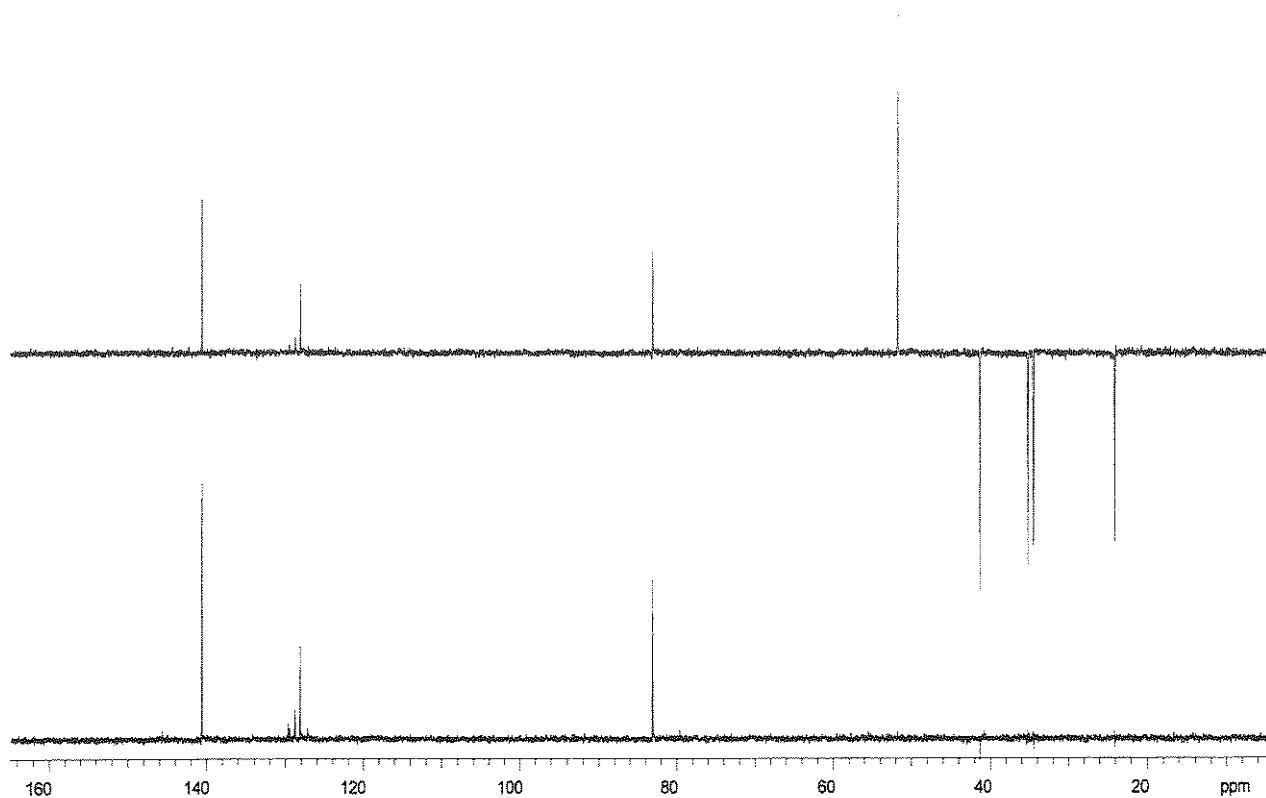
Anexo 117. Espectro de IV (filme) para o composto (1.160)



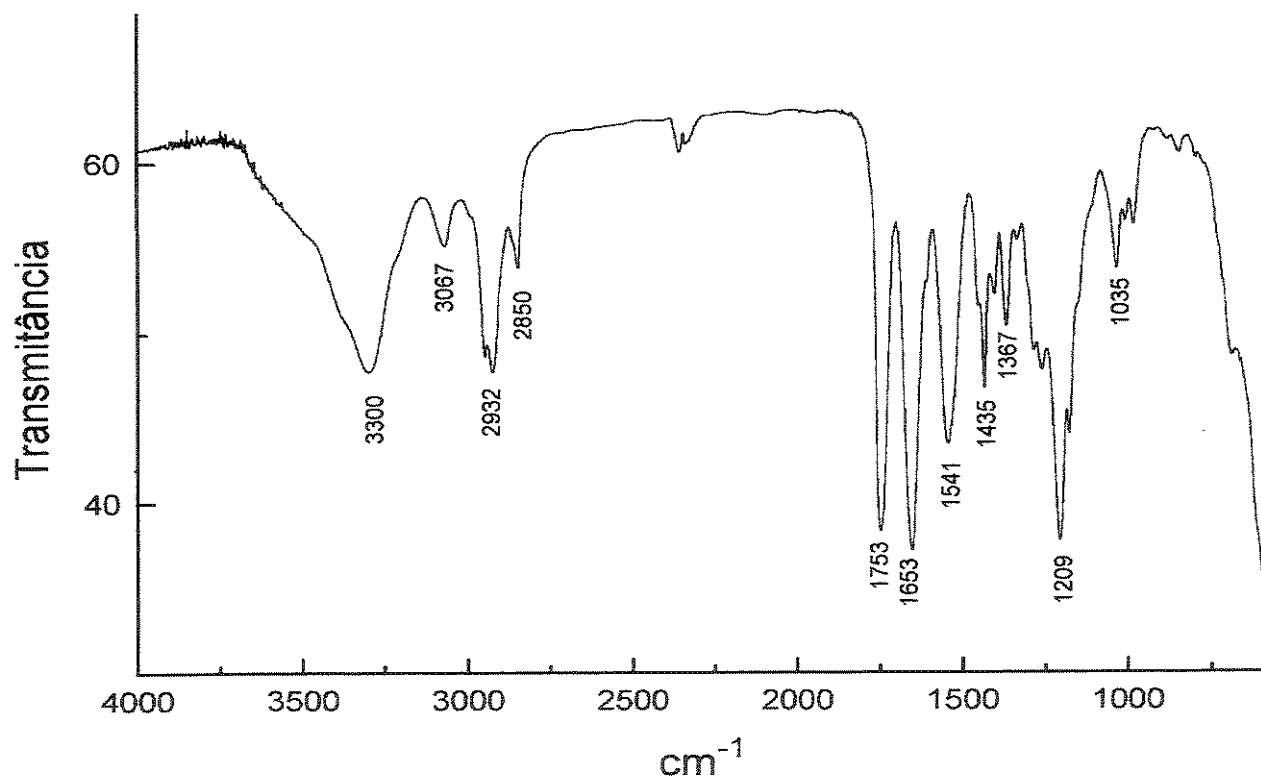
Anexo 118. Espectro de RMN-¹H (C₆D₆, 300 MHz, 25 °C) para o composto (1.150)



Anexo 119. Espectro de RMN-¹³C (C₆D₆, 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.150)

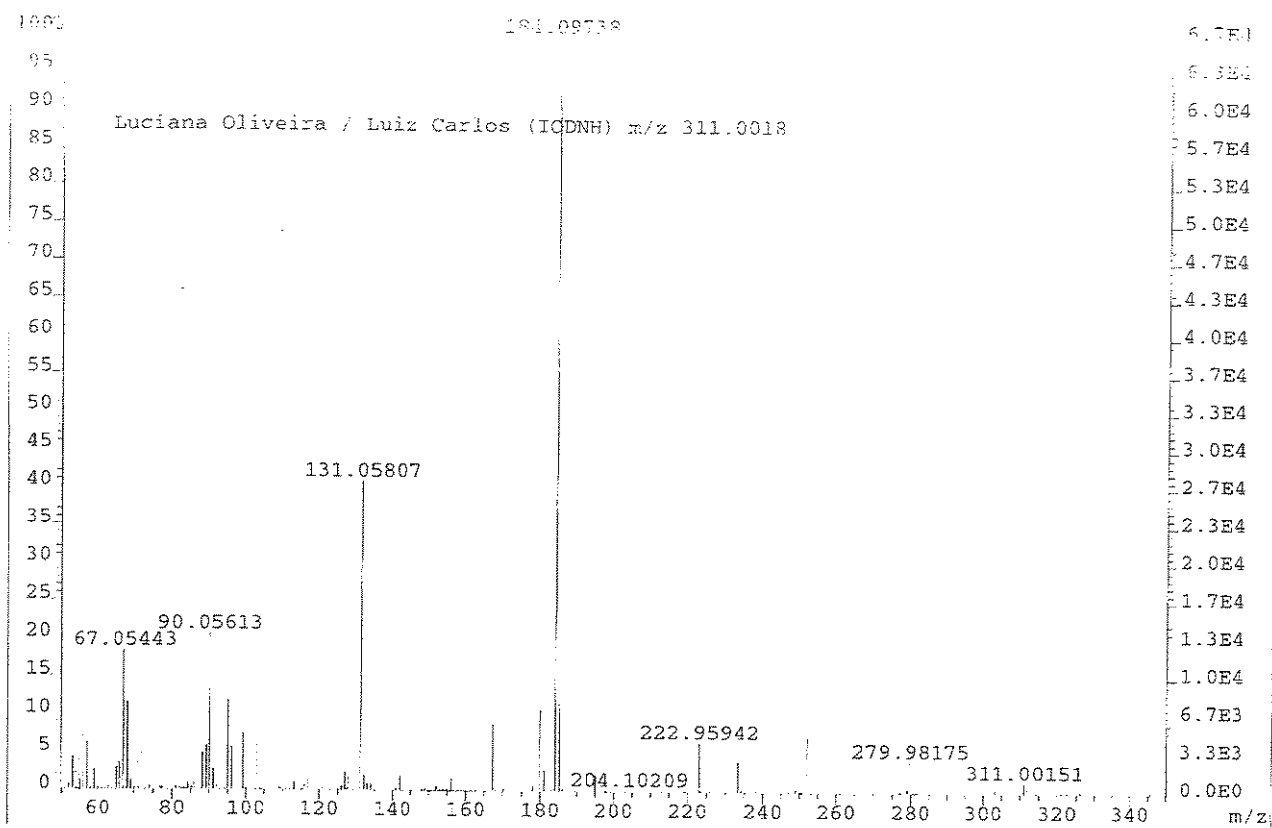


Anexo 120. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (C_6D_6 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (1.150)

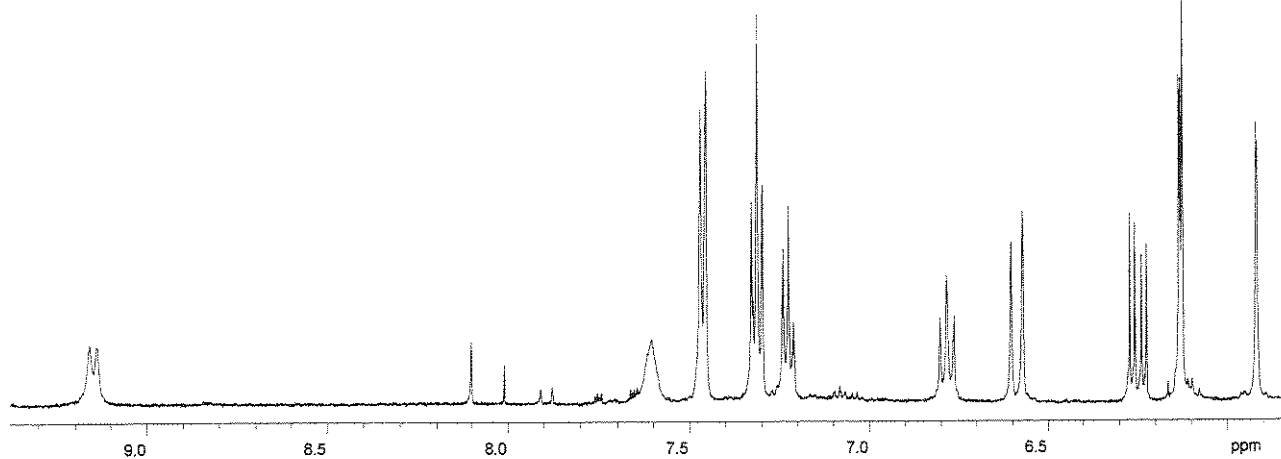
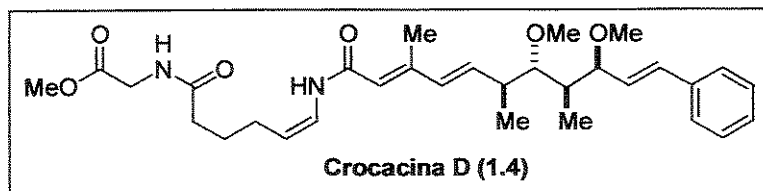
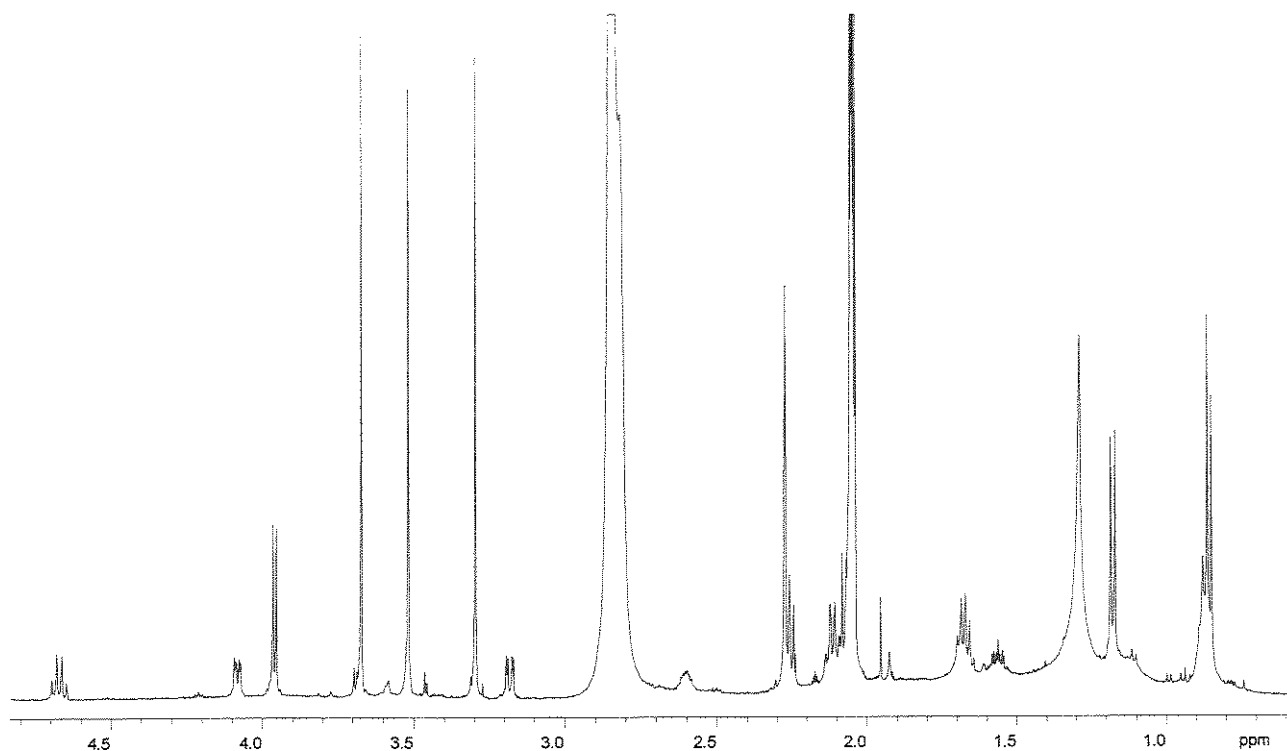


Anexo 121. Espectro de IV (filme) para o composto (1.150)

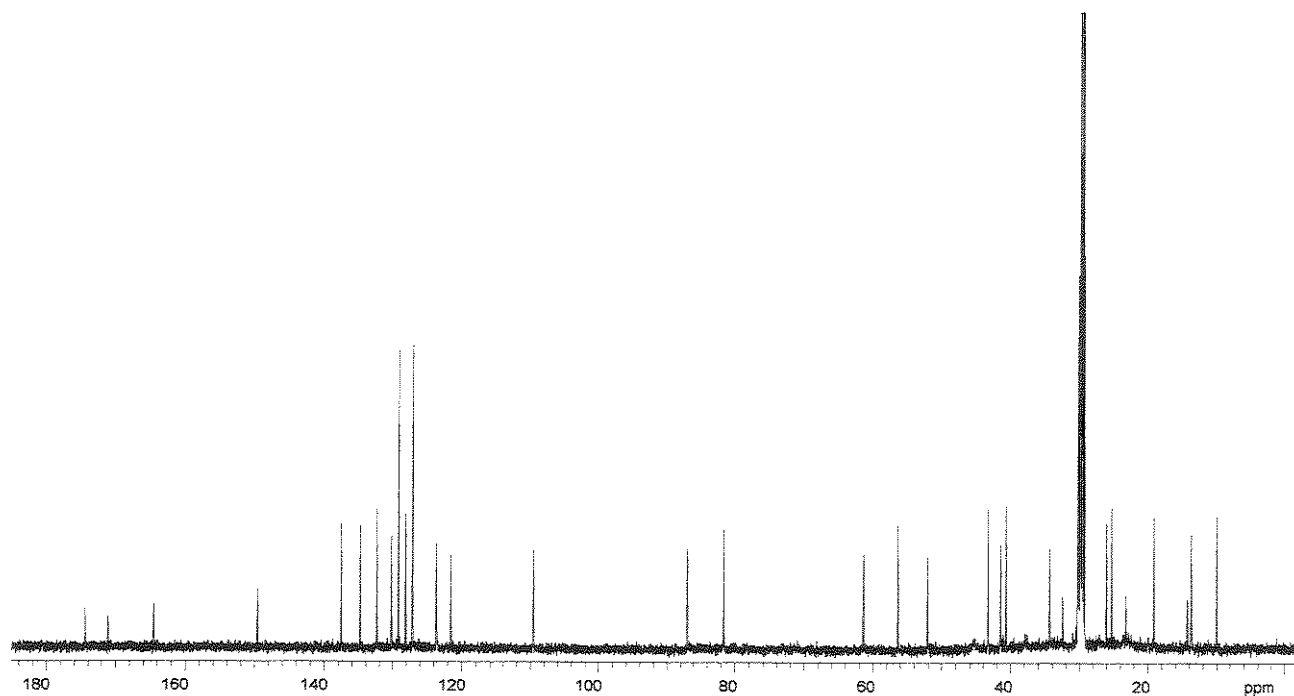
File:OUT3004 Ident:15-02-2011 10:00:00 (T 000) 15-02-2011 09:00 (T 000)
AutoSpecB E1) Magnet EPH: 84 EPC: 40000 TIC: 074197 File:OUT3004



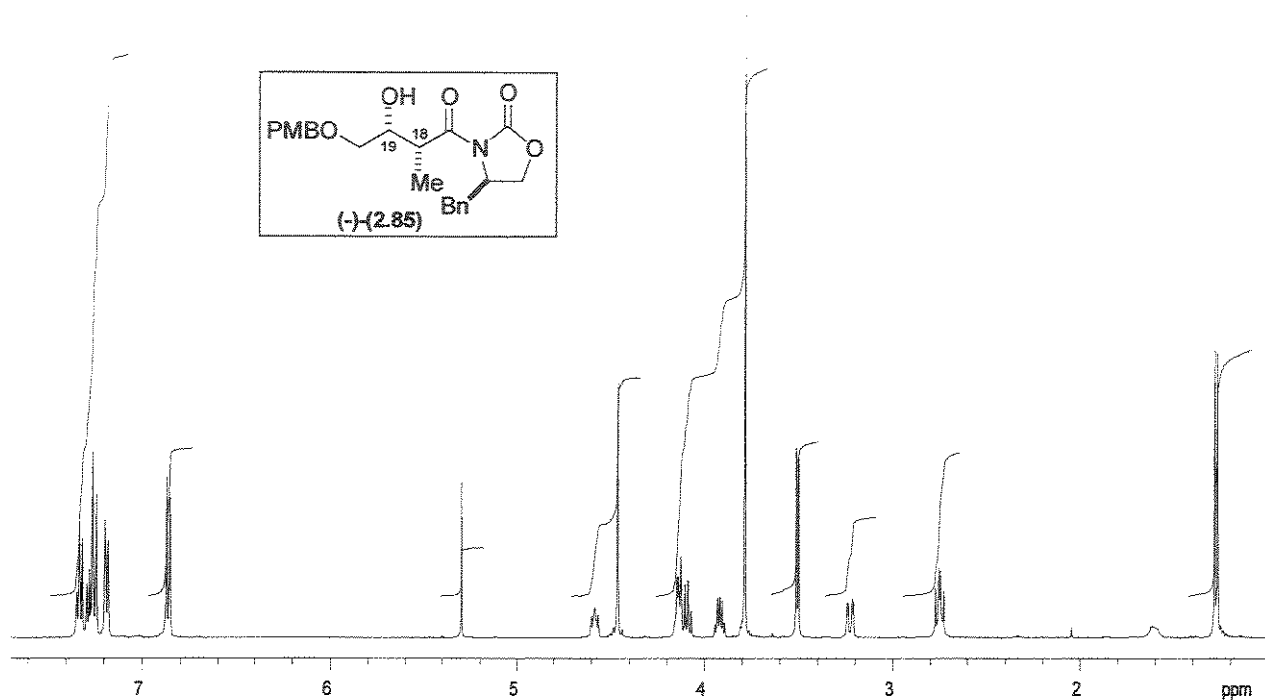
Anexo 122. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (1.150)



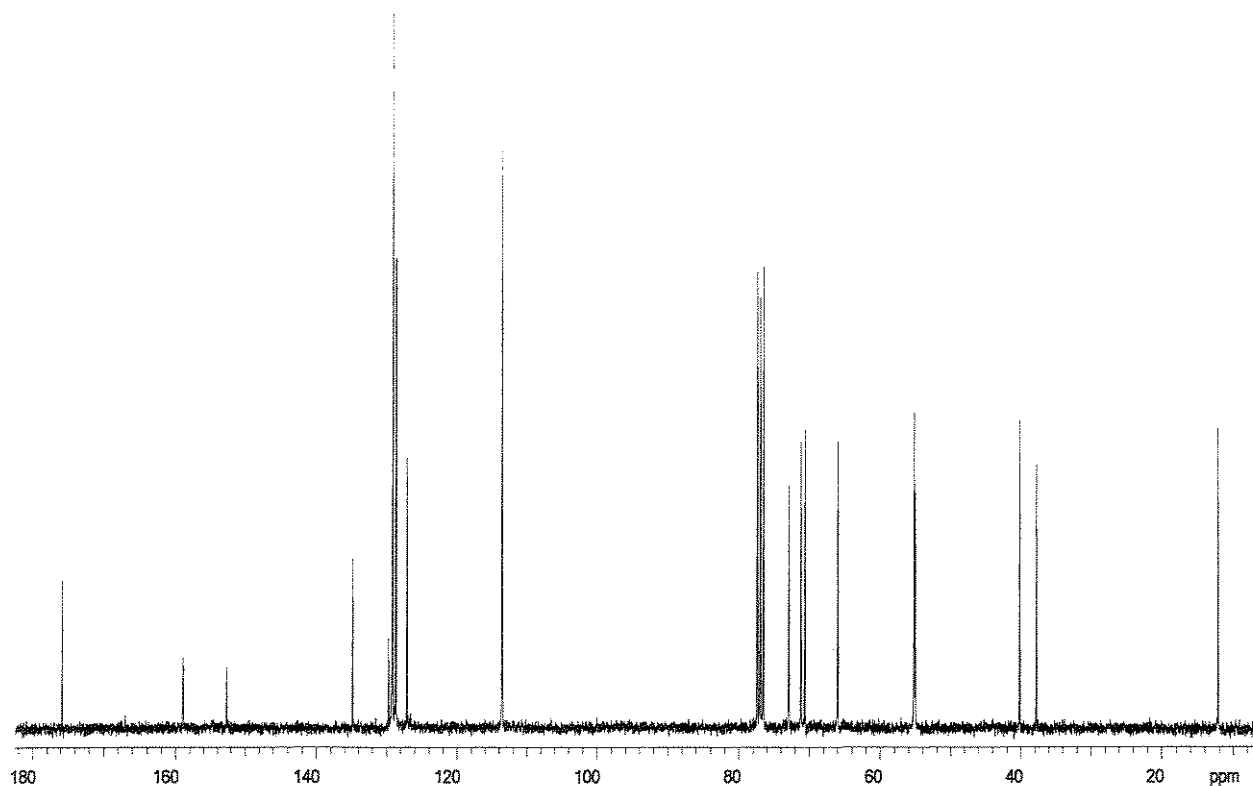
Anexo 123. Espectro de RMN- ^1H (CD_6COCD_6 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.4)



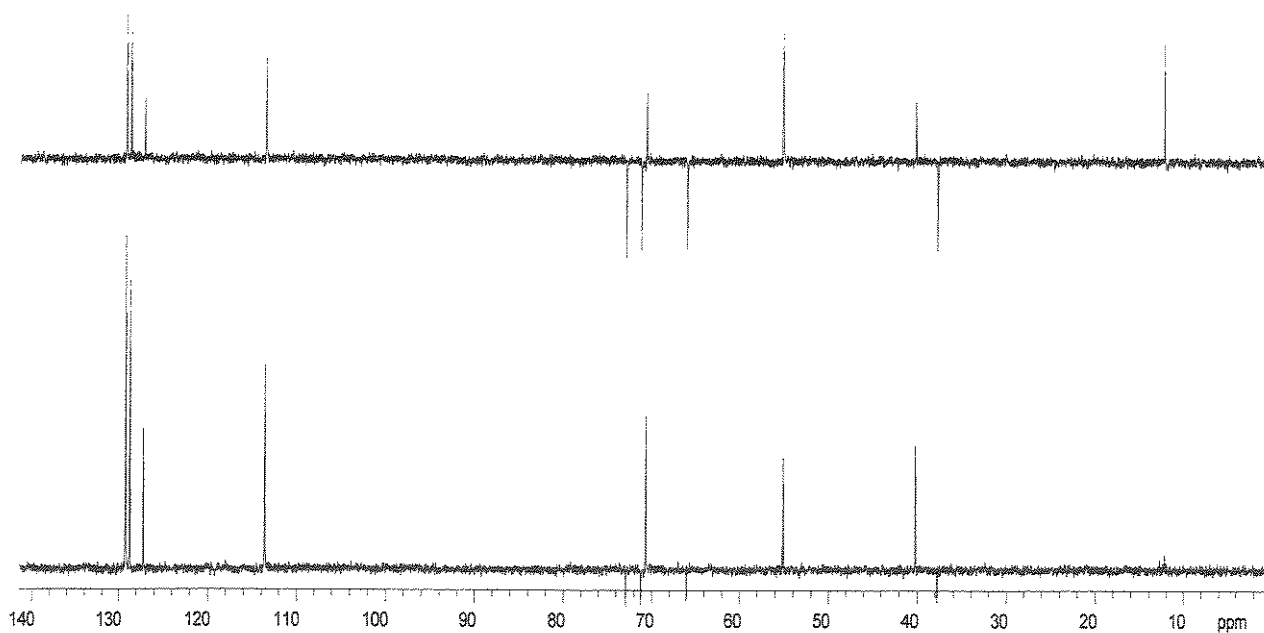
Anexo 124. Espectro de RMN- ^{13}C (CD_6COCD_6 , 125 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(1.4)



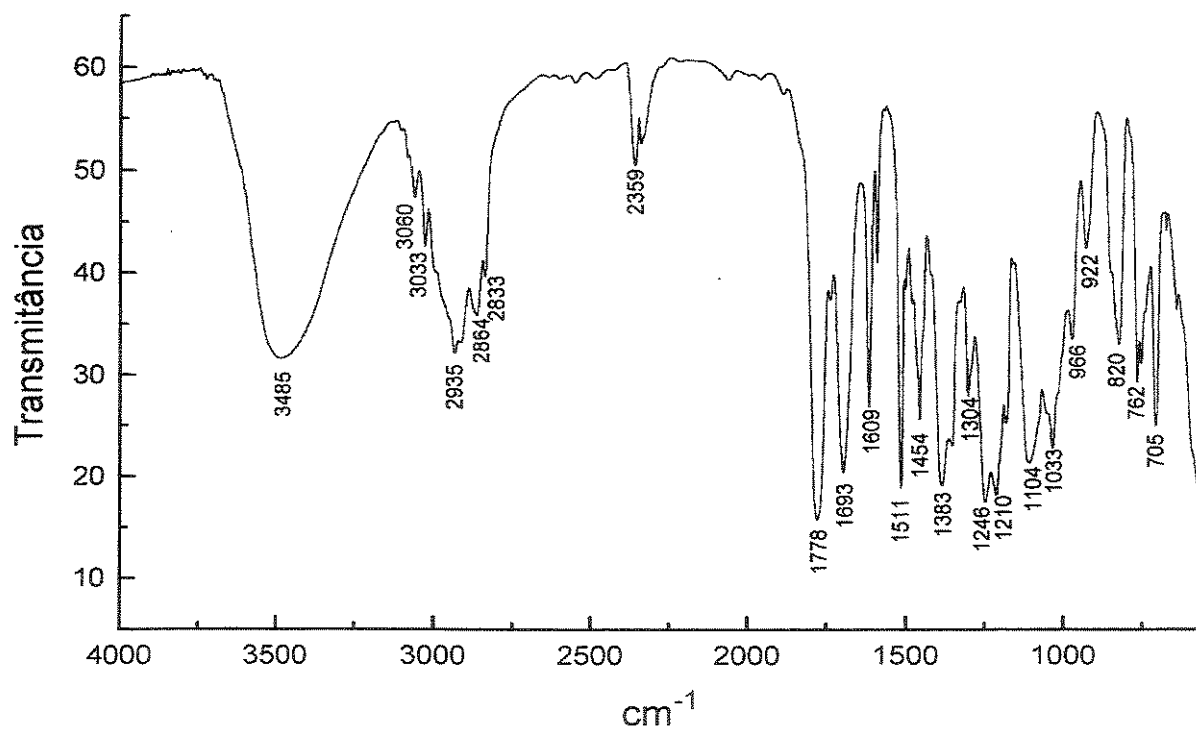
Anexo 125. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto **(-)-(2.85)**



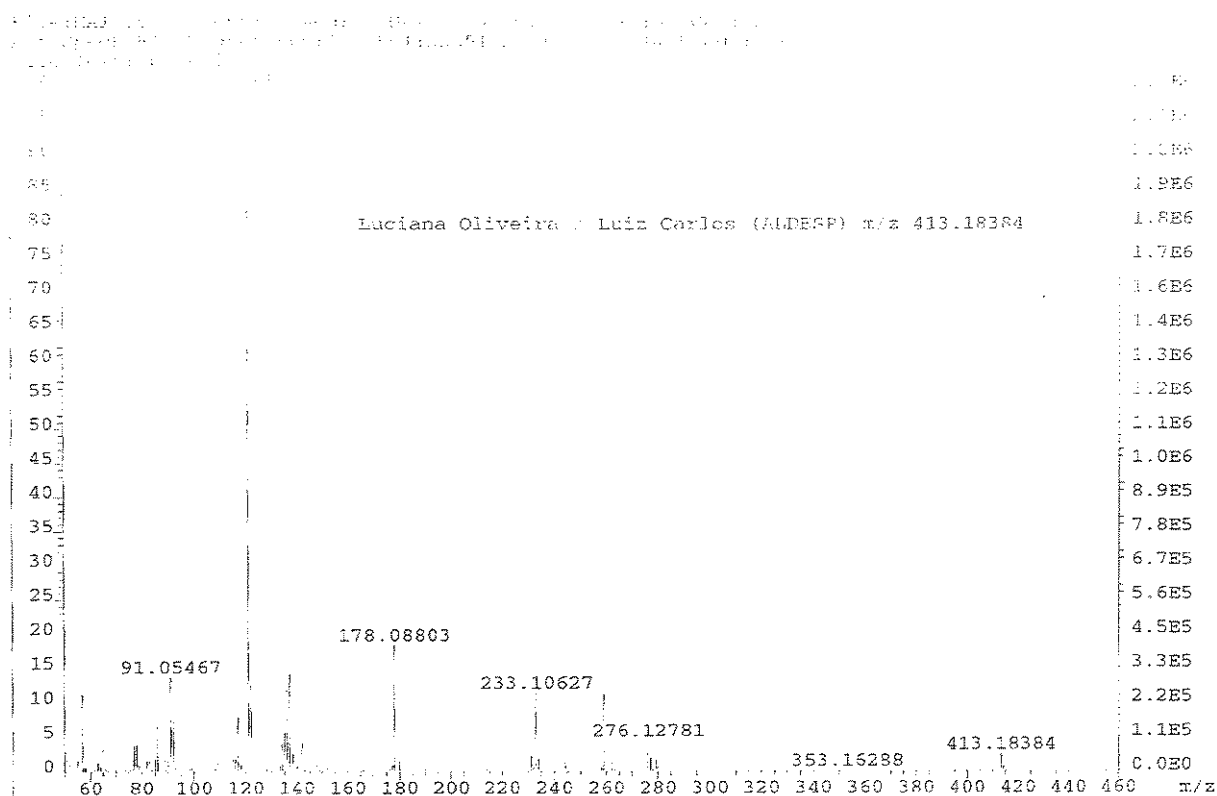
Anexo 126. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C) para o composto **(-)-(2.85)**



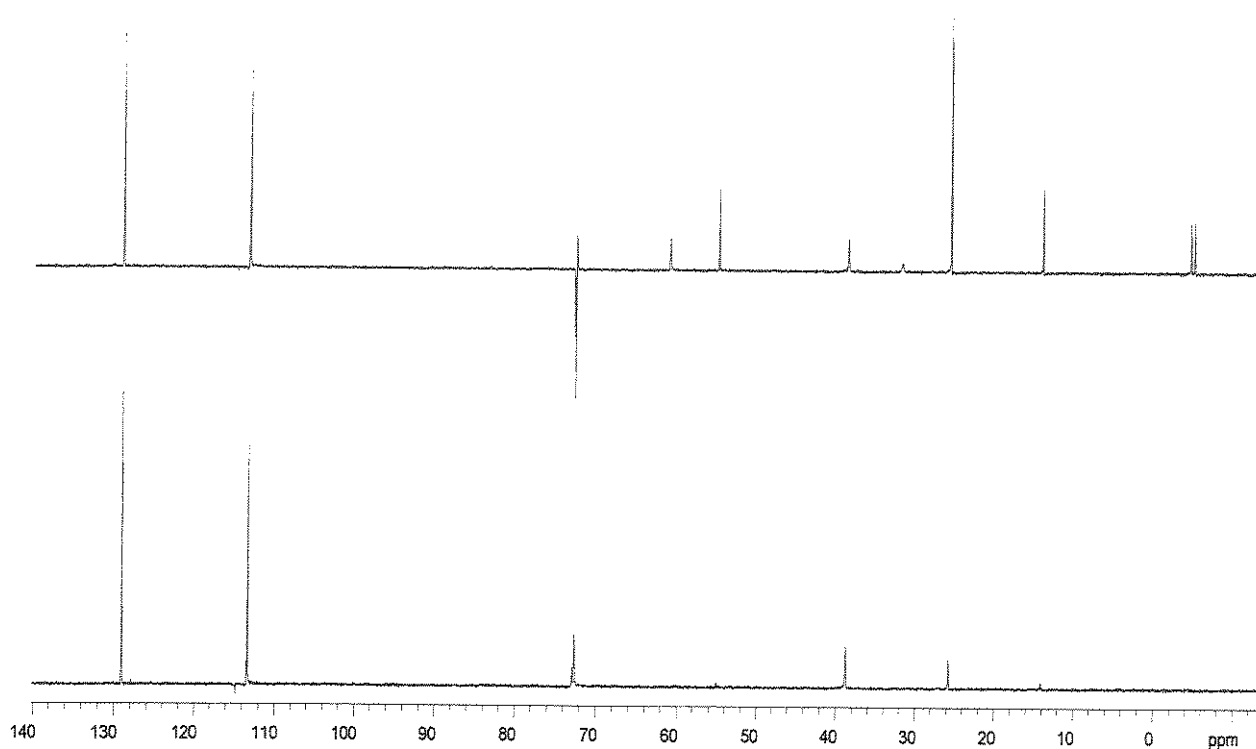
Anexo 127. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C) para o composto (-)-(2.85)



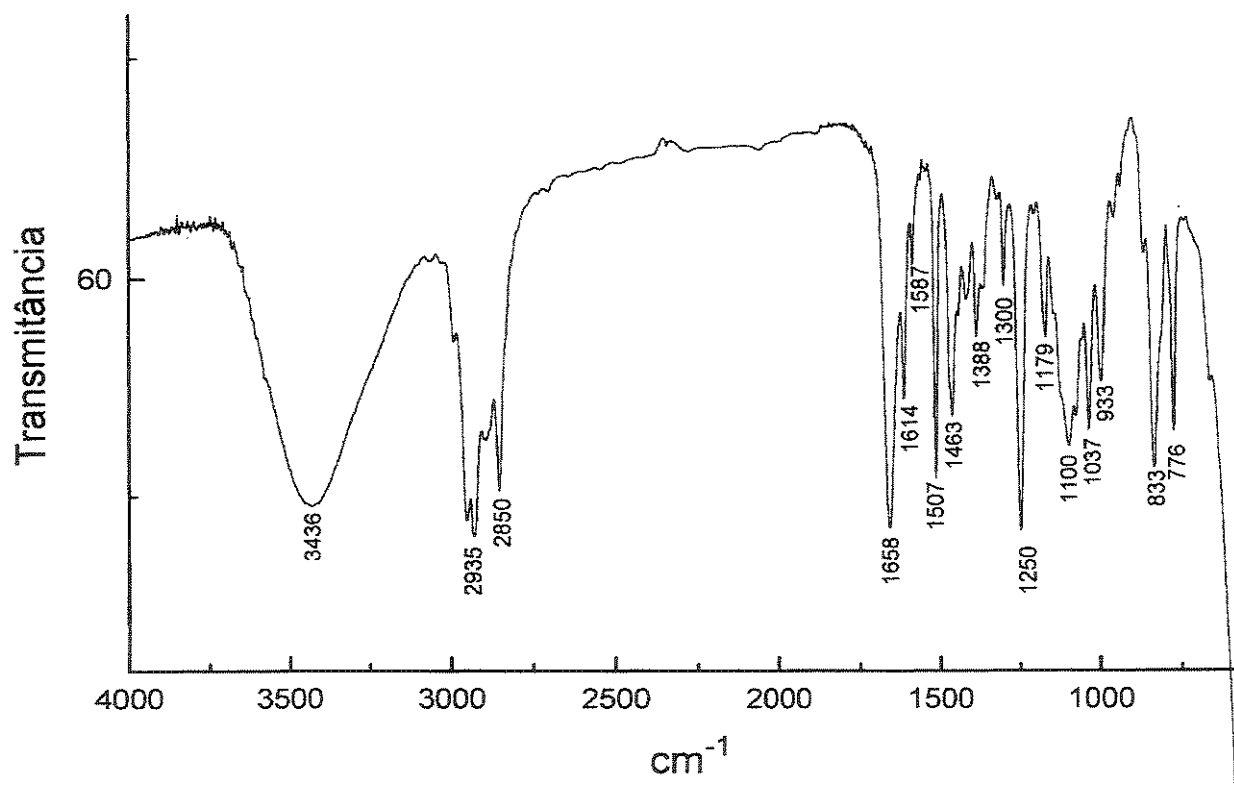
Anexo 128. Espectro de IV (filme) para o composto (-)-(2.85)



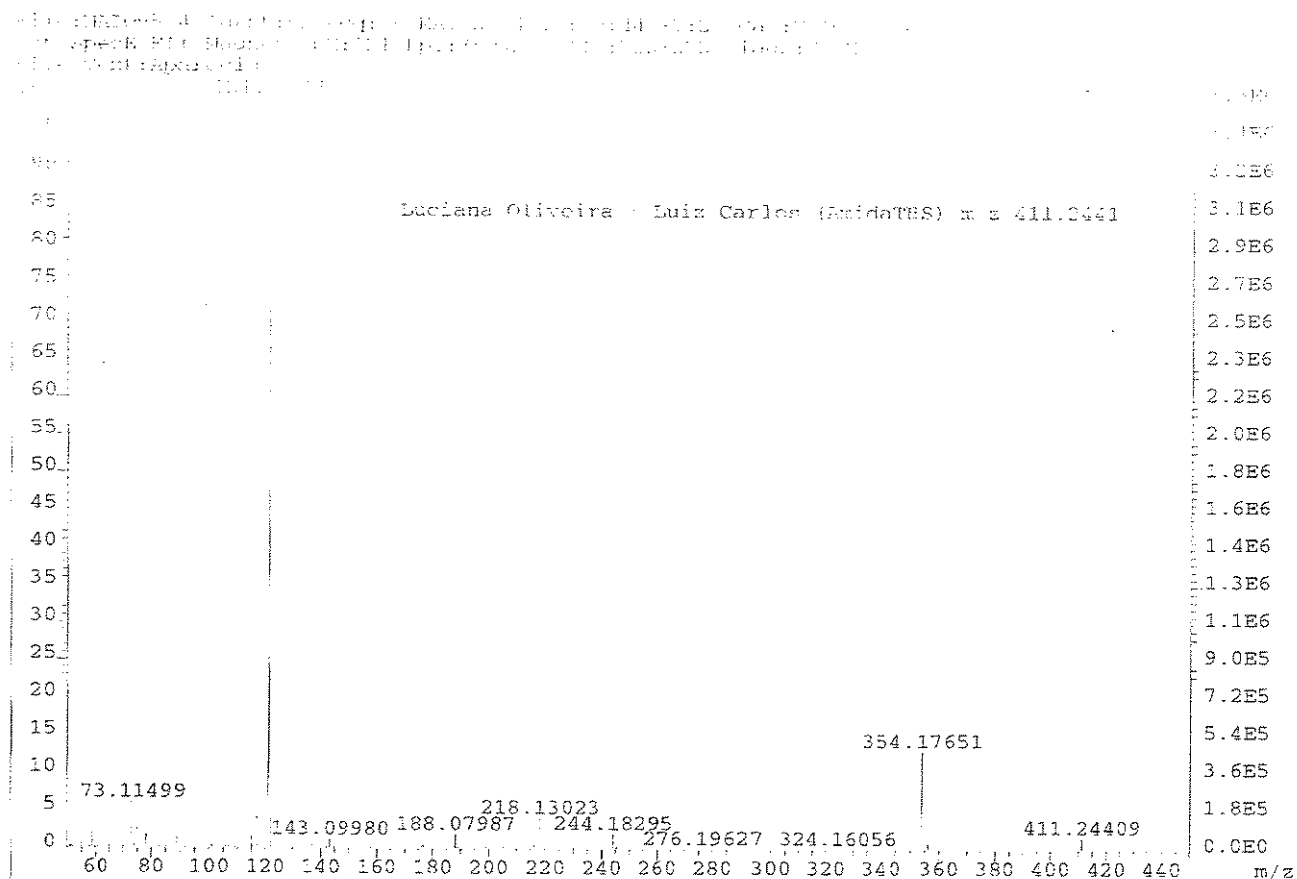
Anexo 129. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (-)-(2.85)



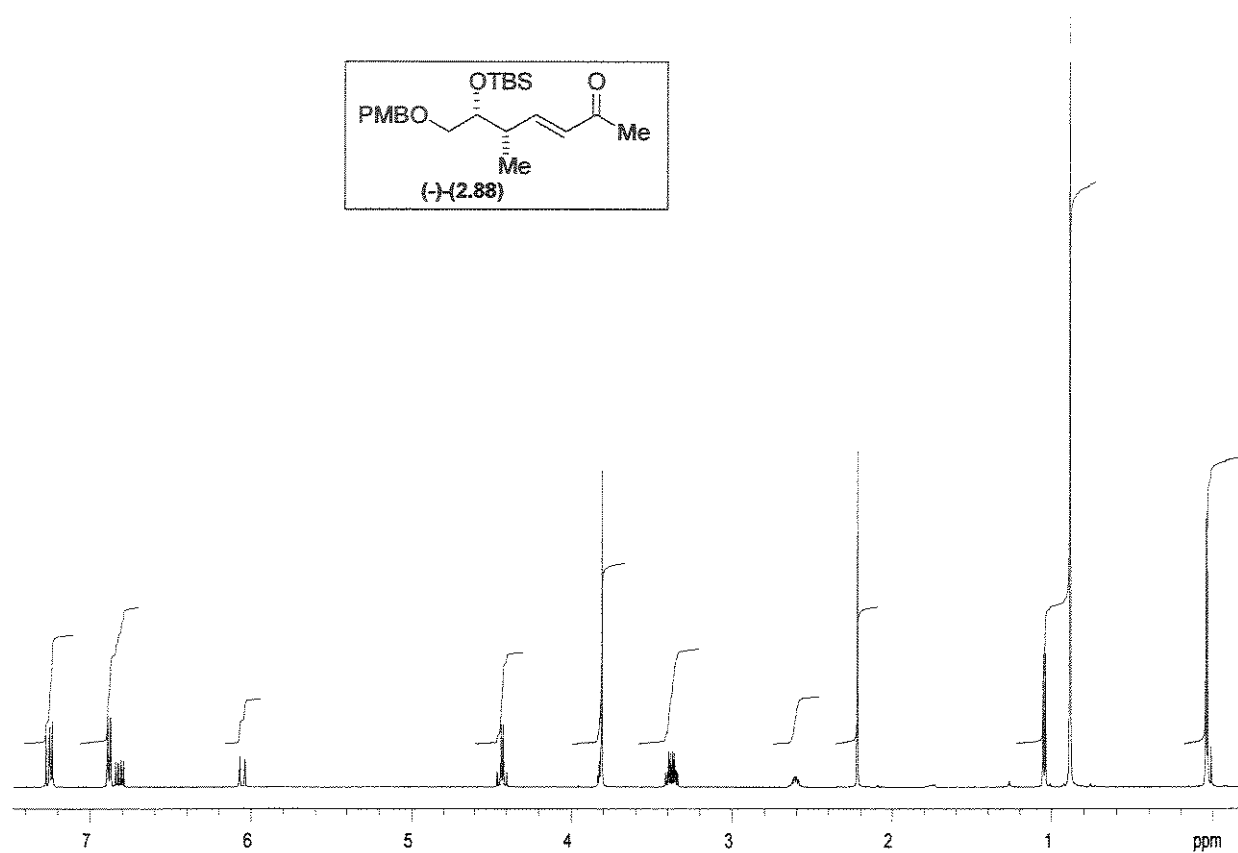
Anexo 132. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(2.86)



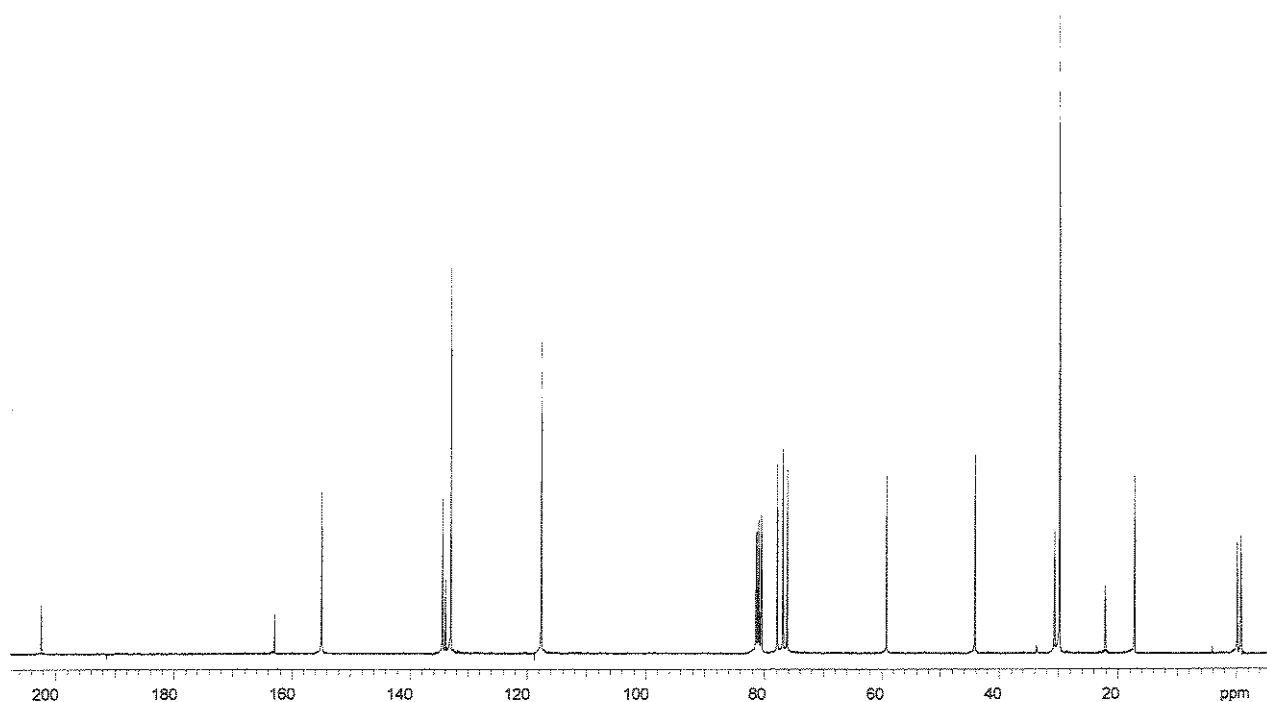
Anexo 133. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-(2.86)



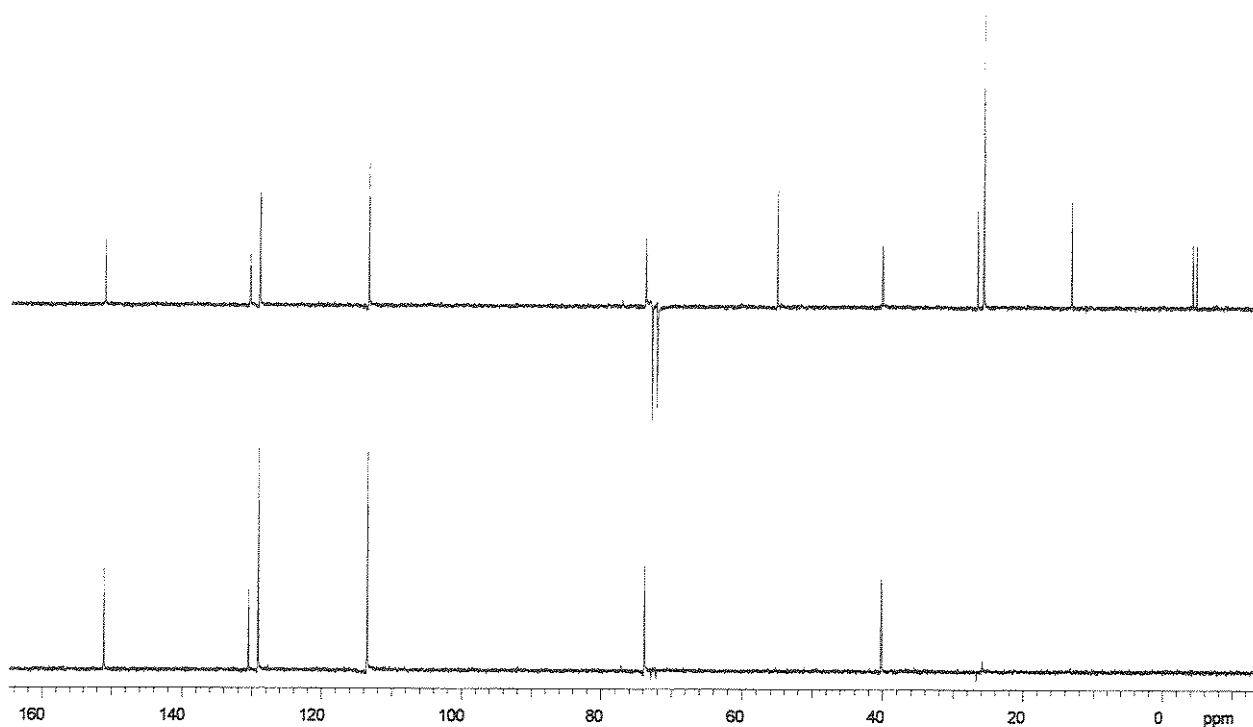
Anexo 134. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (+)-(2.86)



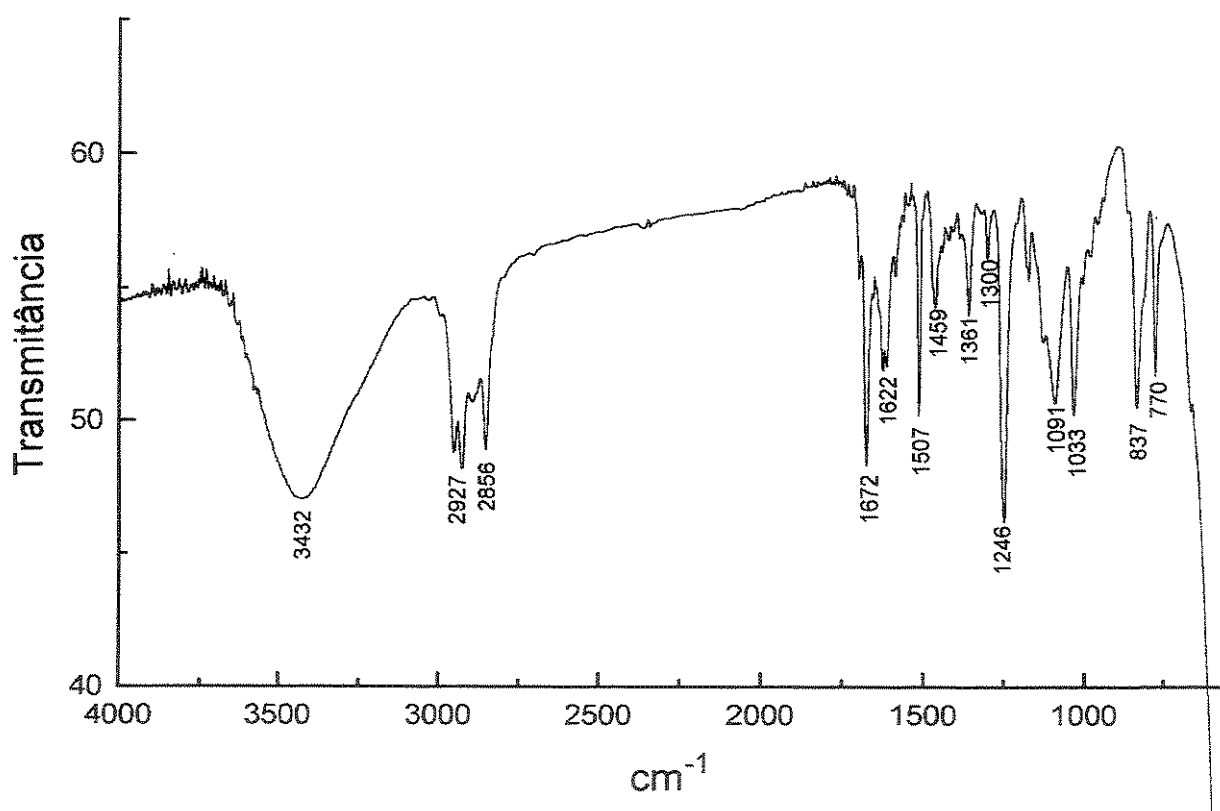
Anexo 135. Espectro de RMN- ^1H (CDCl₃, 500 MHz, 25 °C) para o composto (-)-(2.88)



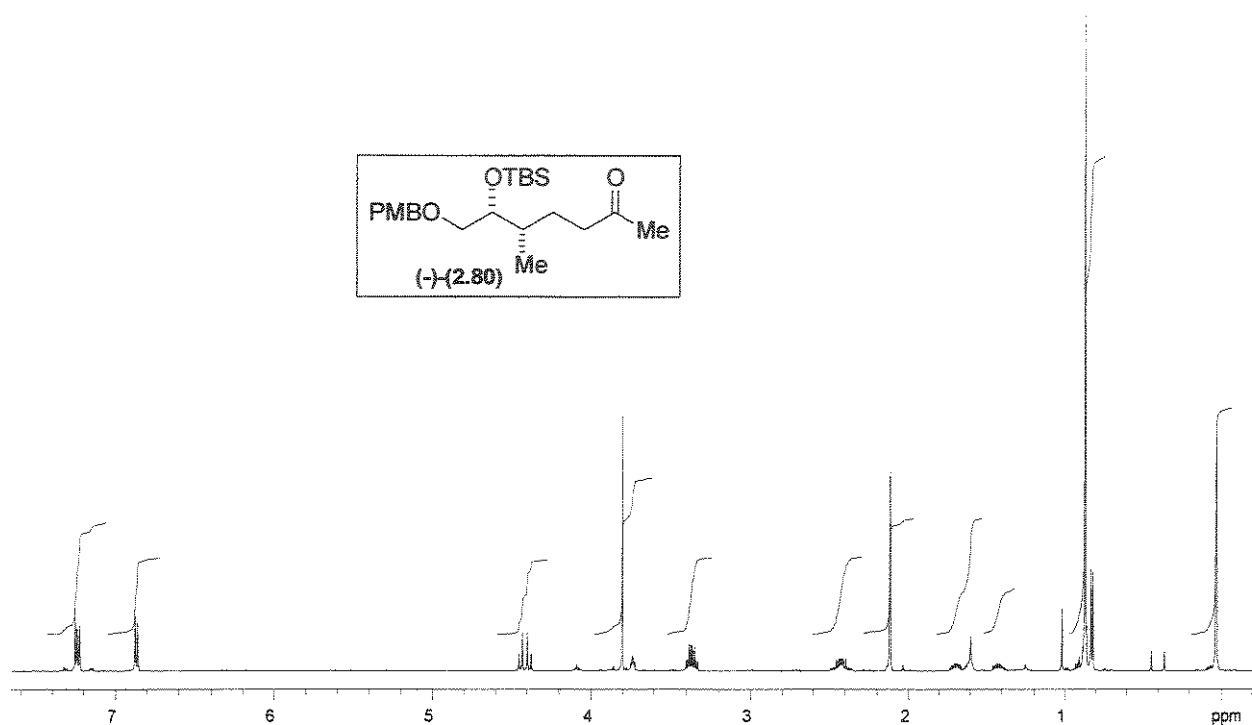
Anexo 136. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C) para o composto (-)-(2.88)



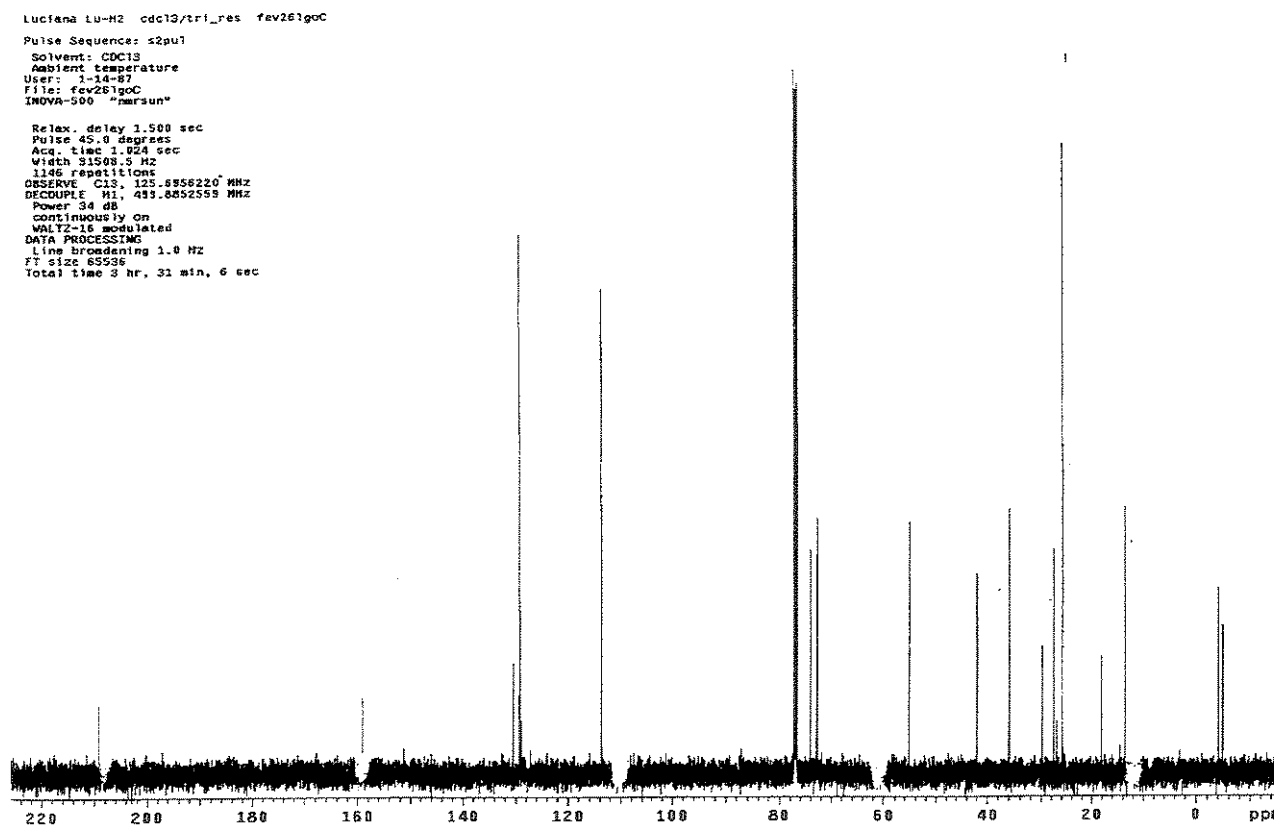
Anexo 137. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (-)-(2.88)



Anexo 138. Espectro de IV (filme) para o composto (-)-(2.88)



Anexo 139. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz, 25 °C) para o composto (-)-(2.80)



Anexo 140. Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C) para o composto (-)-(2.80)

Luciana Lu-H2 cdc13/tri_res fev261go0

Pulse Sequence: dept

Solvent: cdc13

Ambient temperature

File: fev261go0

INOVA-500 "marsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 90.0 degrees

Acq. time 1.020 sec

Width 30108.1 Hz

1248 repetitions

OBSERVE C13, 125.6956224 MHz

DECOUPLE H1, 499.852555 MHz

Power 34 dB

On during acquisition

off during delay

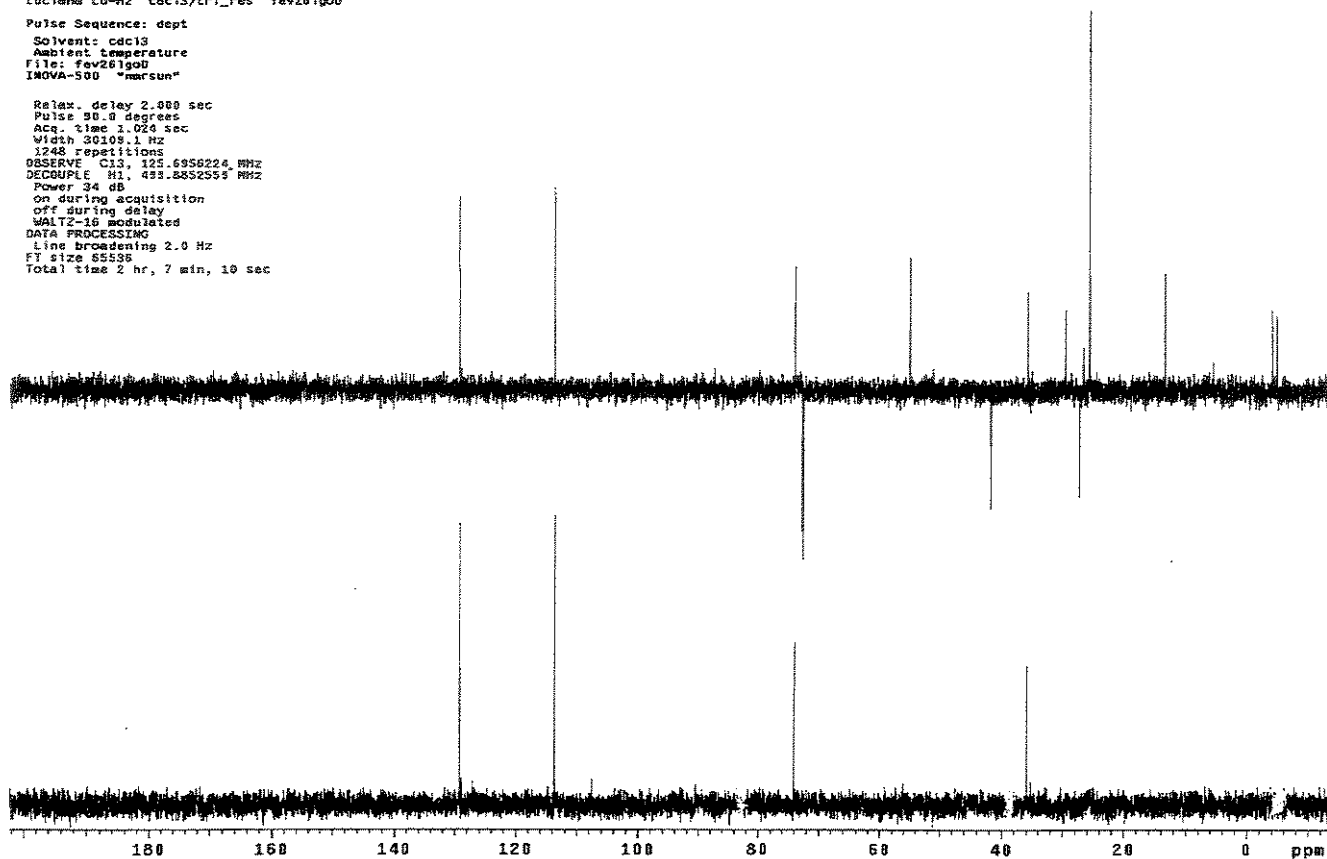
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

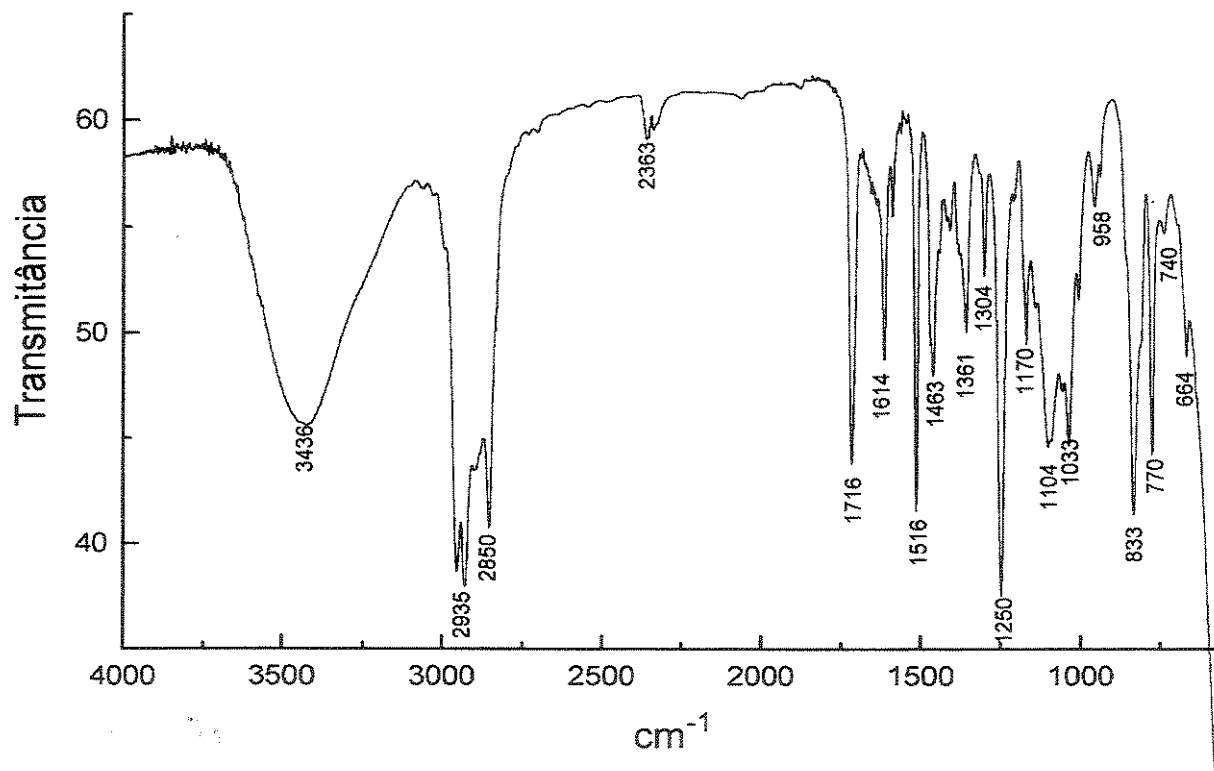
Line broadening 2.0 Hz

FT size 65536

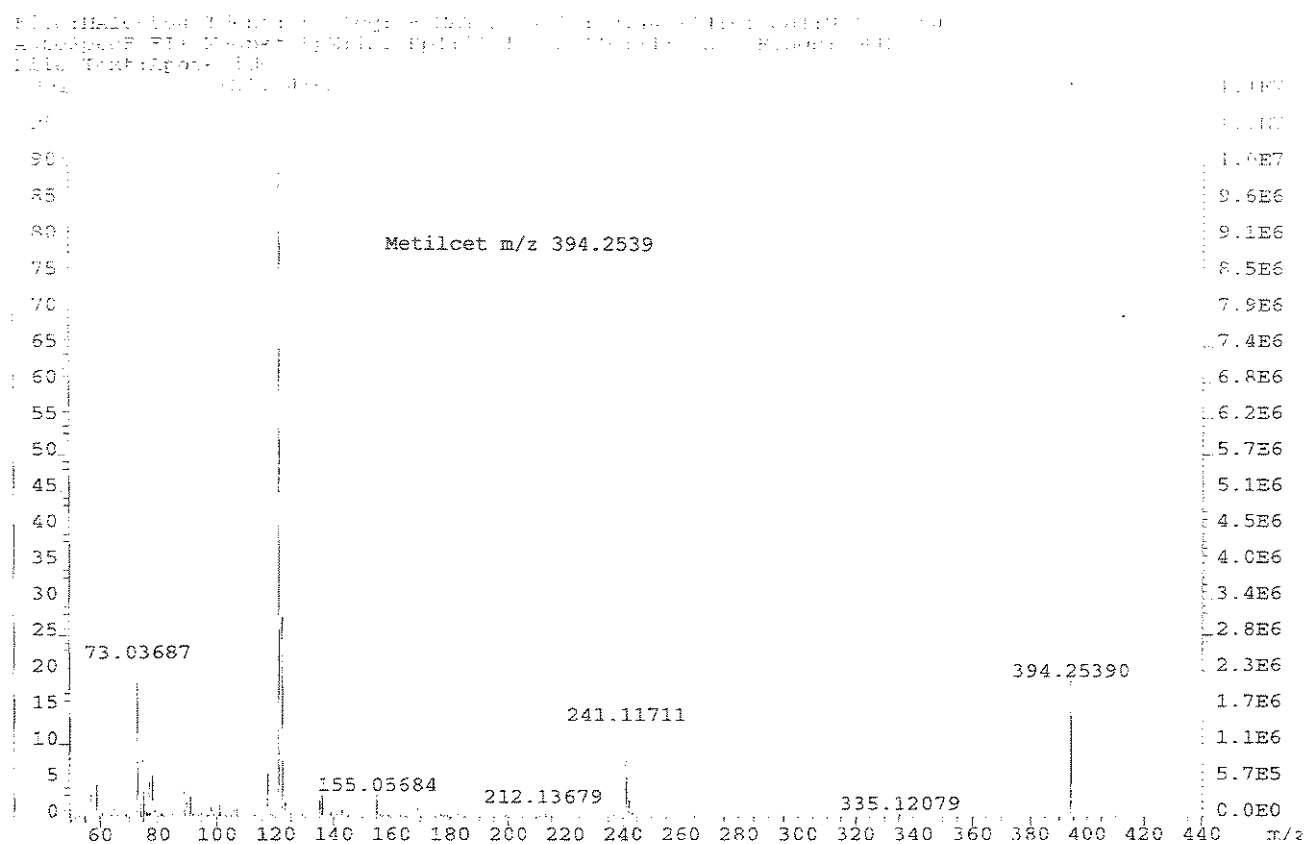
Total time 2 hr, 7 min, 10 sec



Anexo 141. Espectro de RMN-¹³C/DEPT 135°, 90° (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C) para o composto (-)-(2.80)



Anexo 142. Espectro de IV (filme) para o composto (-)-(2.80)

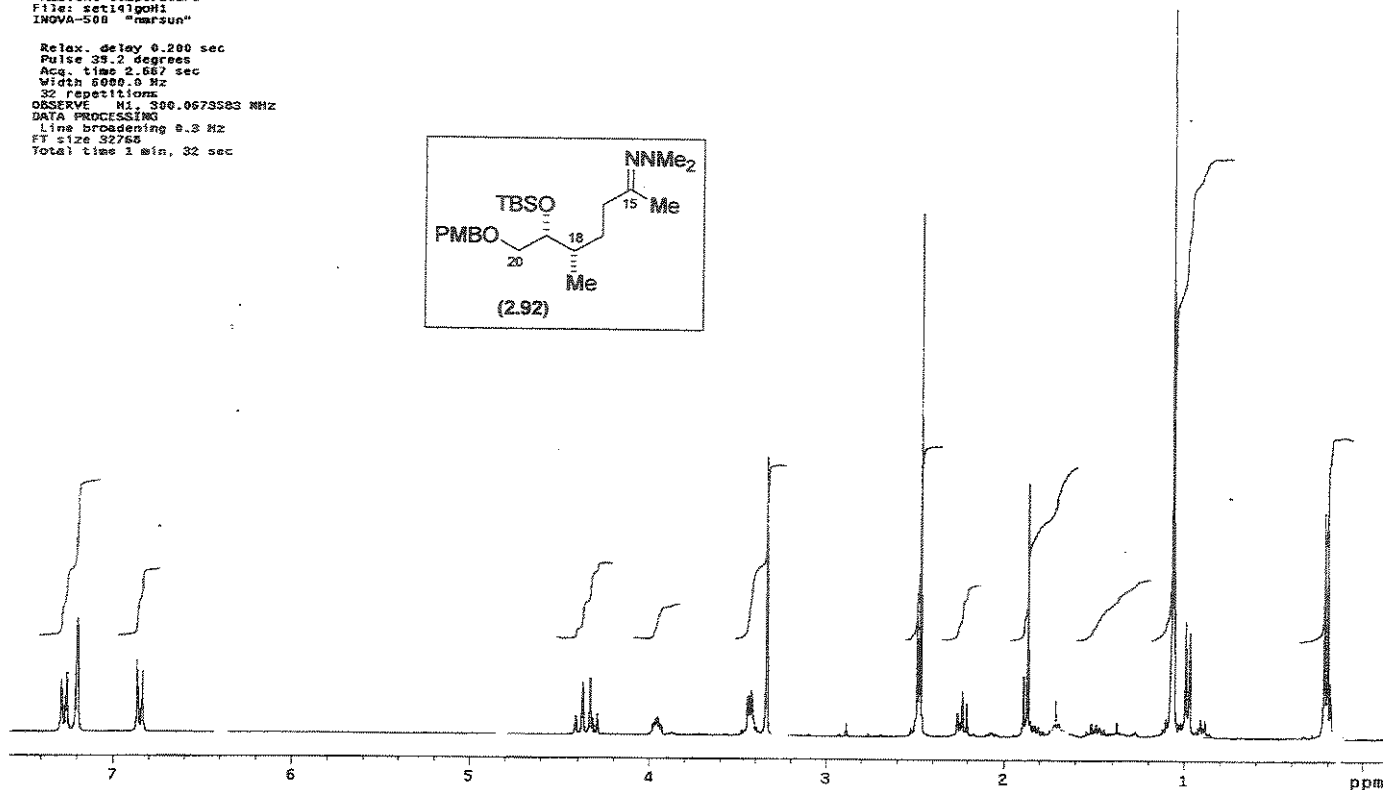
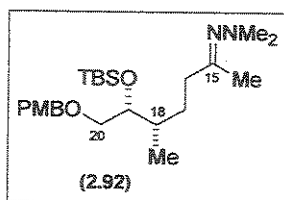


Anexo 143. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (-)-(2.80)

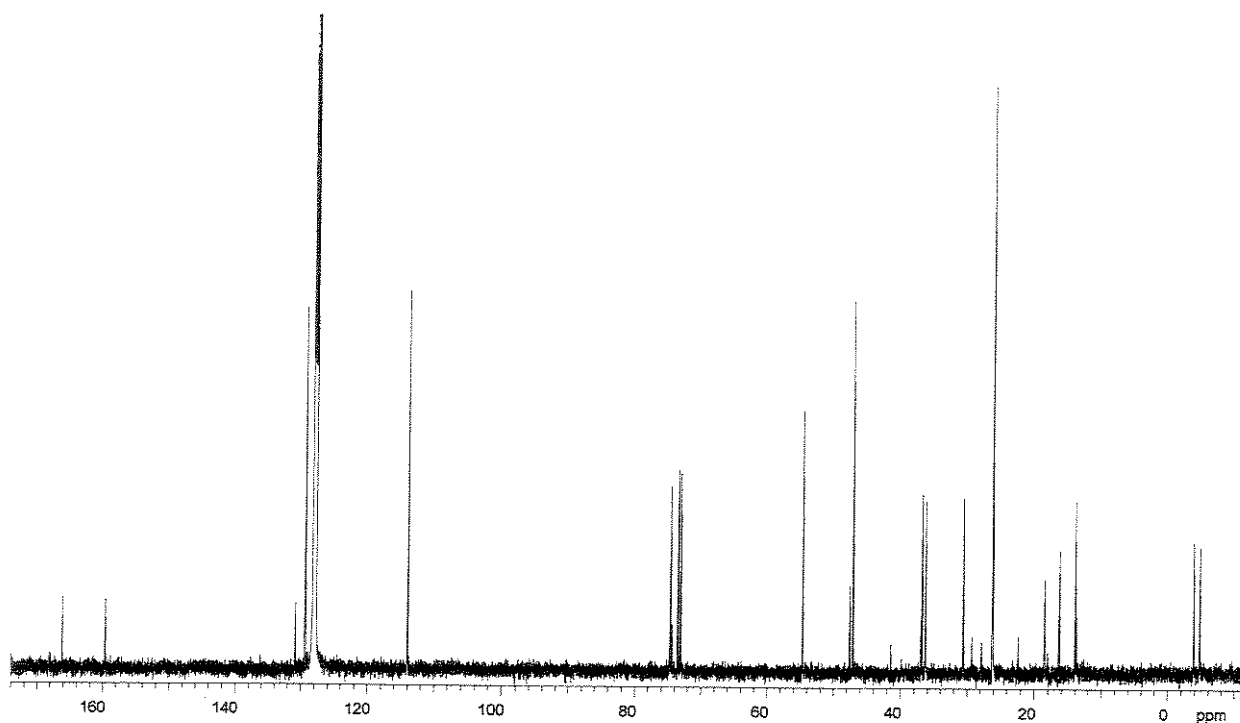
UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

NOE: 100% 1D
File: set141goh1
INNOVA-500 "marsun"

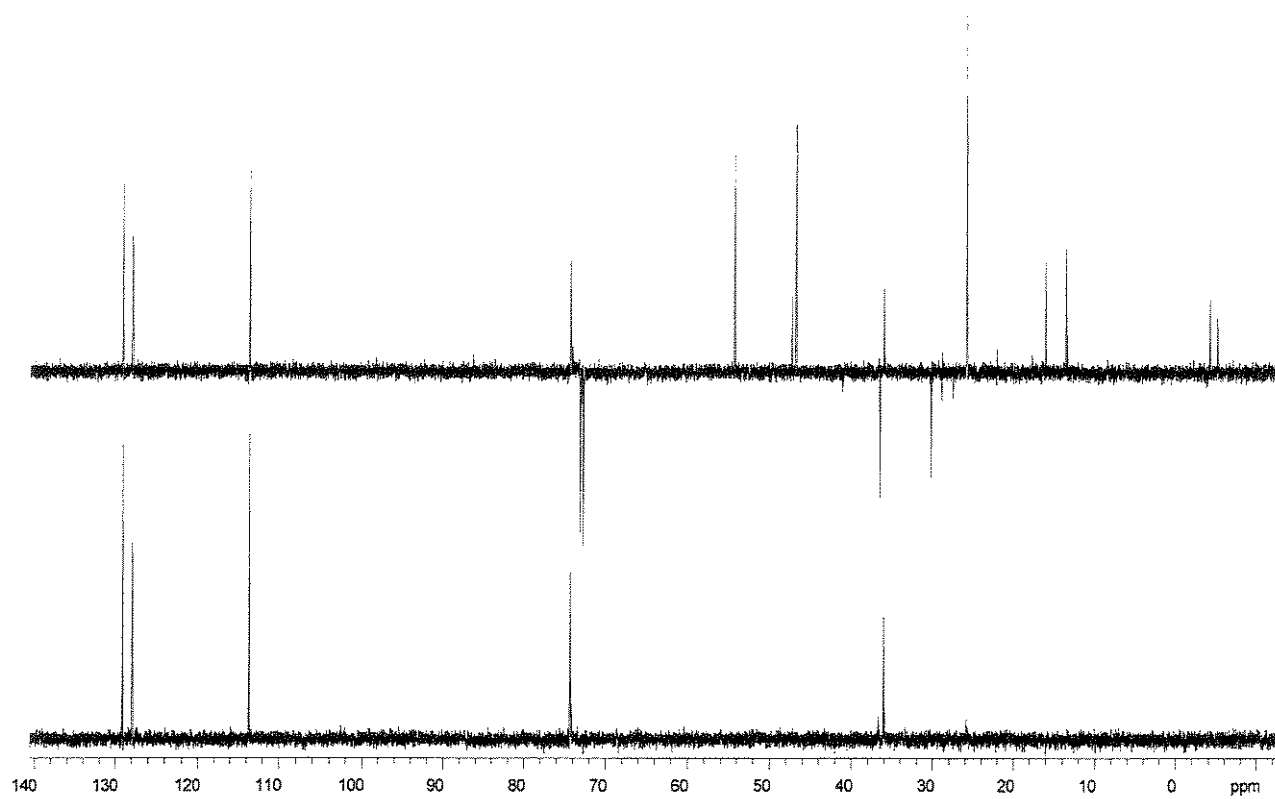
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 39.2 degrees
Acq. time 2.067 sec
Width 6000.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE N1, 300.0673583 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.3 Hz
FT size 32768
Total time 1 min, 32 sec



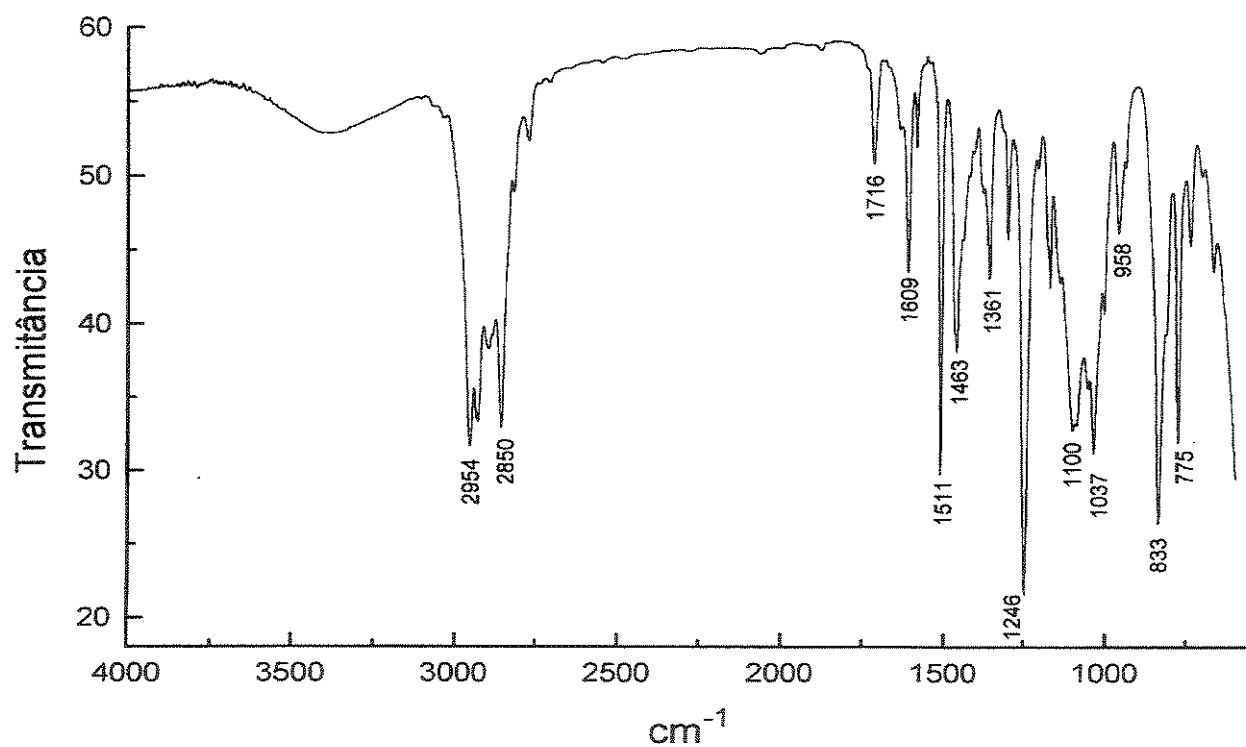
Anexo 144. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz, 25 °C) para o composto (2.92)



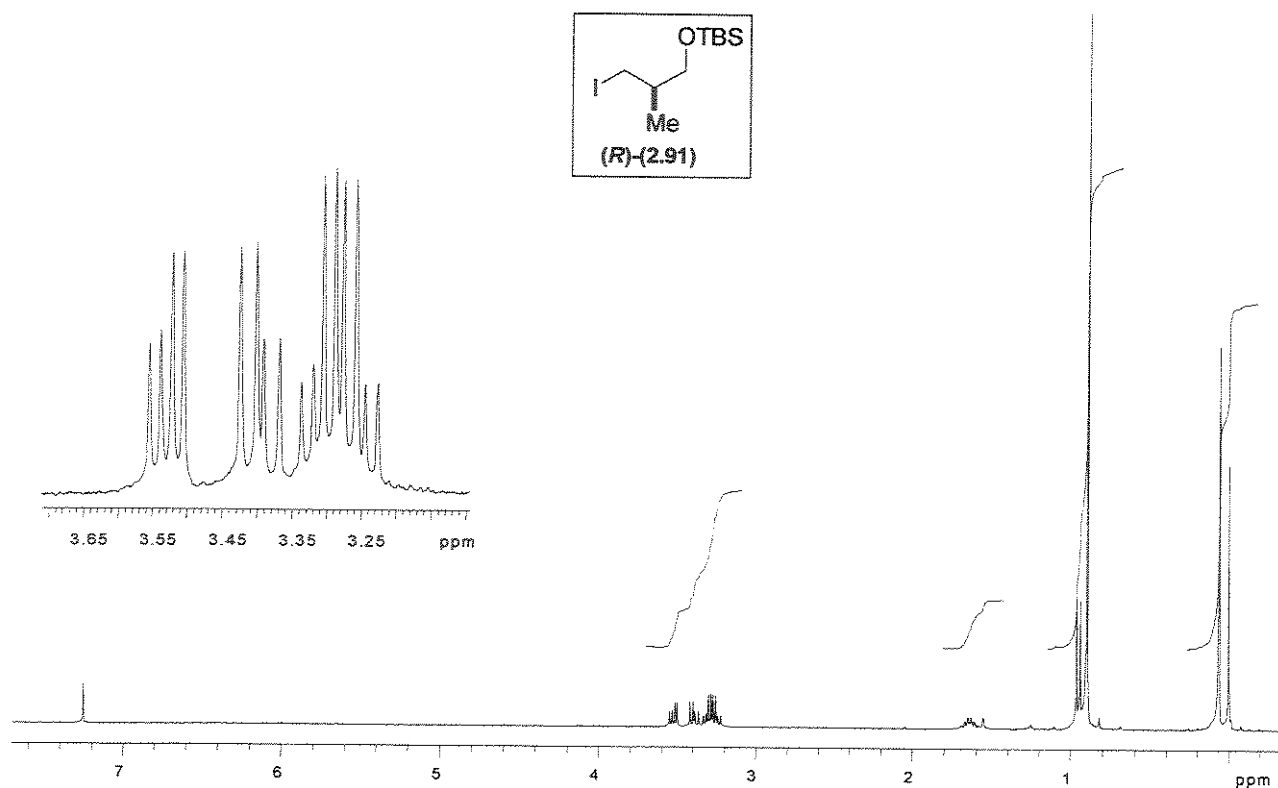
Anexo 145. Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz, 25 °C) para o composto (2.92)



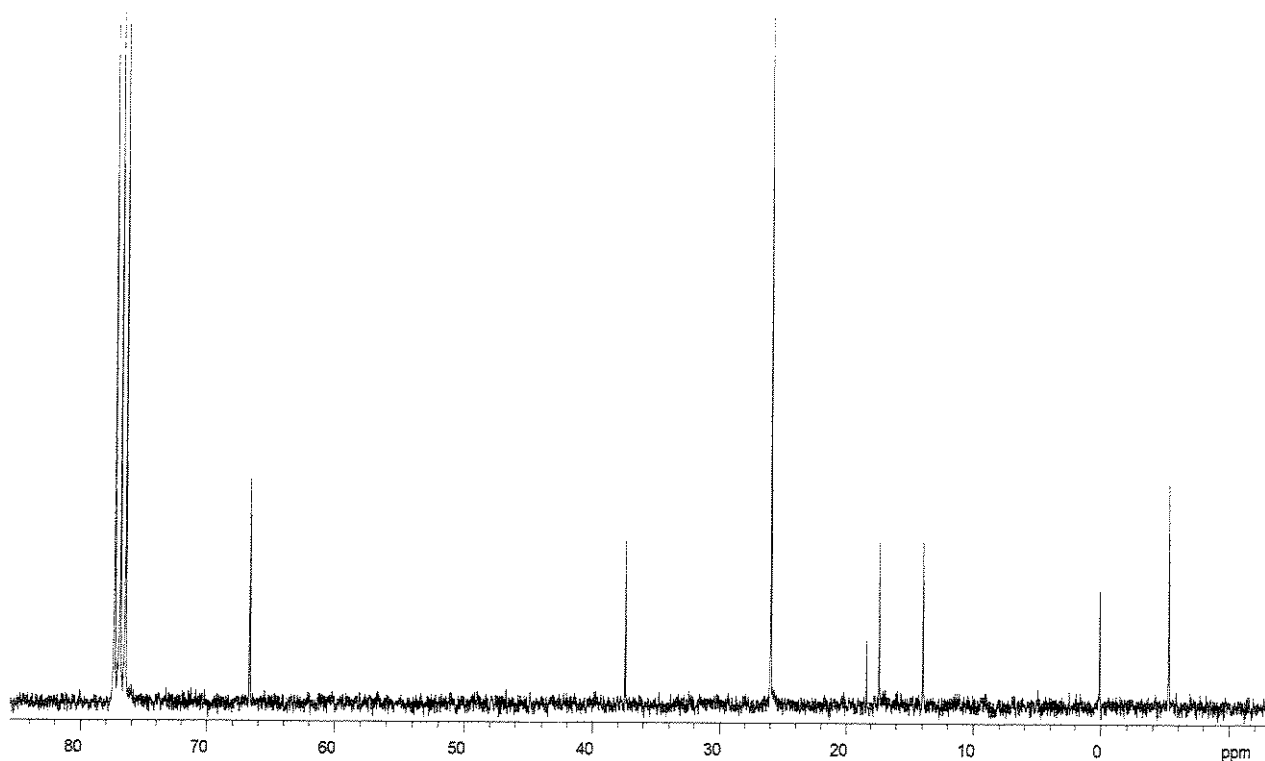
Anexo 146. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C) para o composto (2.92)



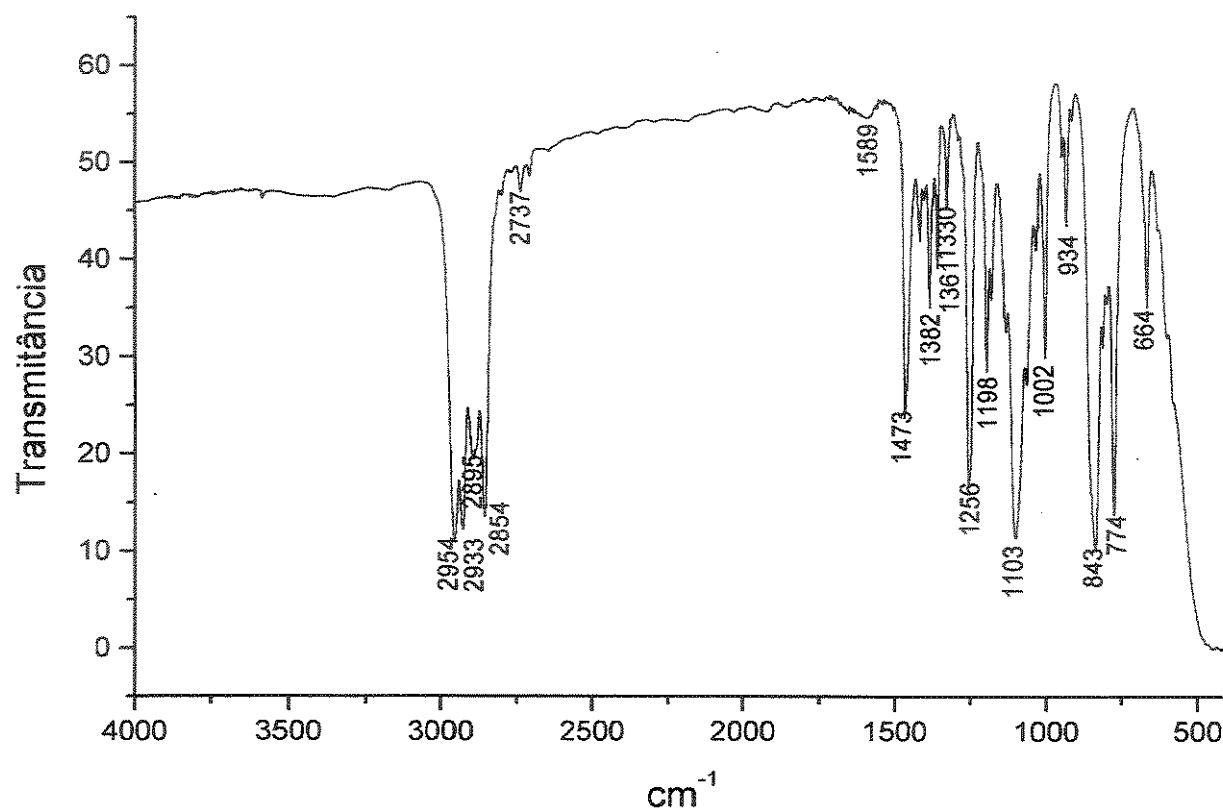
Anexo 147. Espectro de IV (filme) para o composto (2.92)



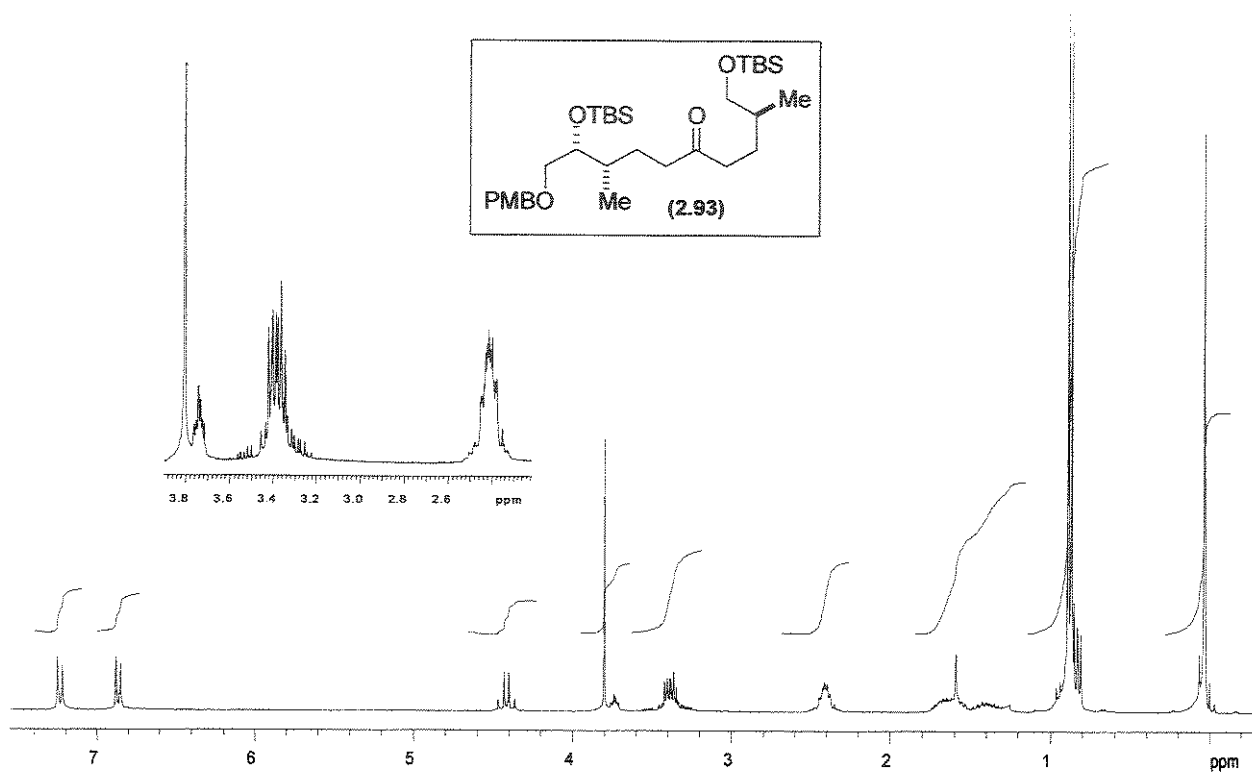
Anexo 148. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (R)-2.91



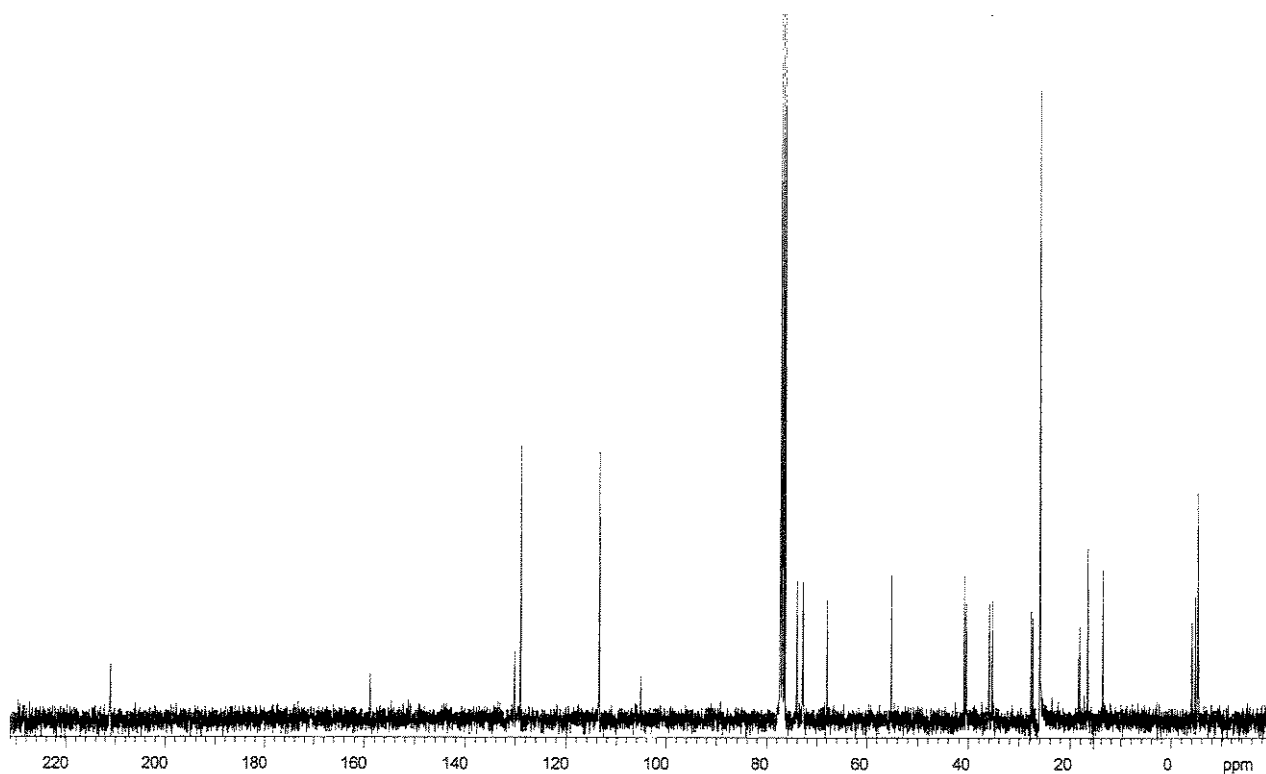
Anexo 149. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (R)-2.91



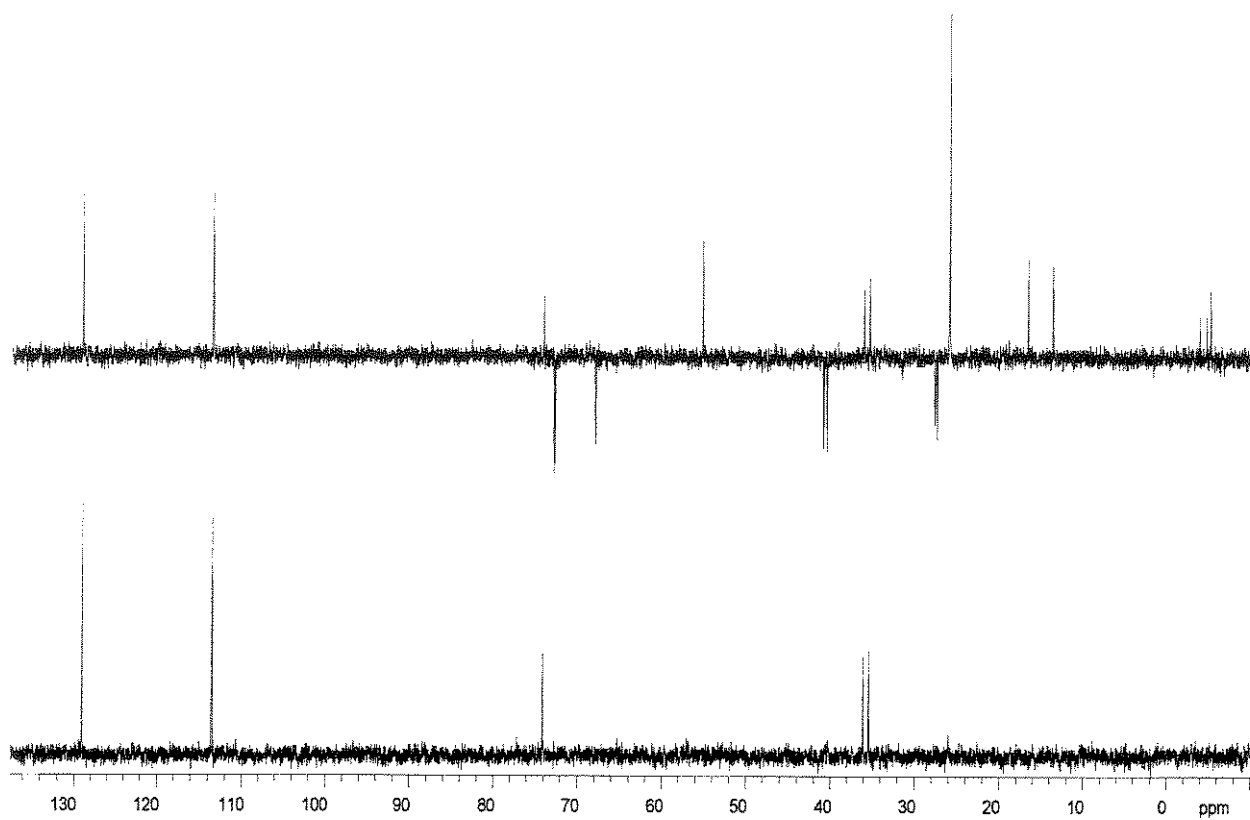
Anexo 150. Espectro de IV (filme) para o composto (R)-(2.91)



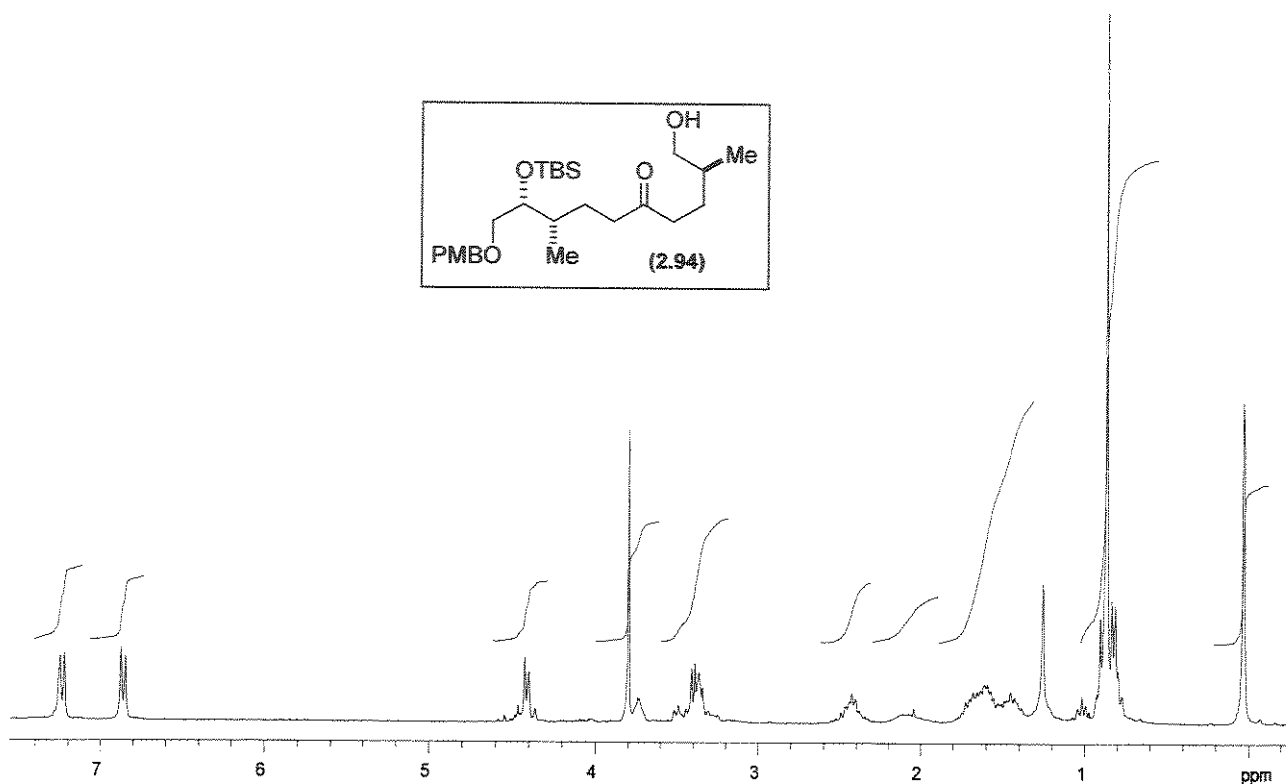
Anexo 151. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (2.93)



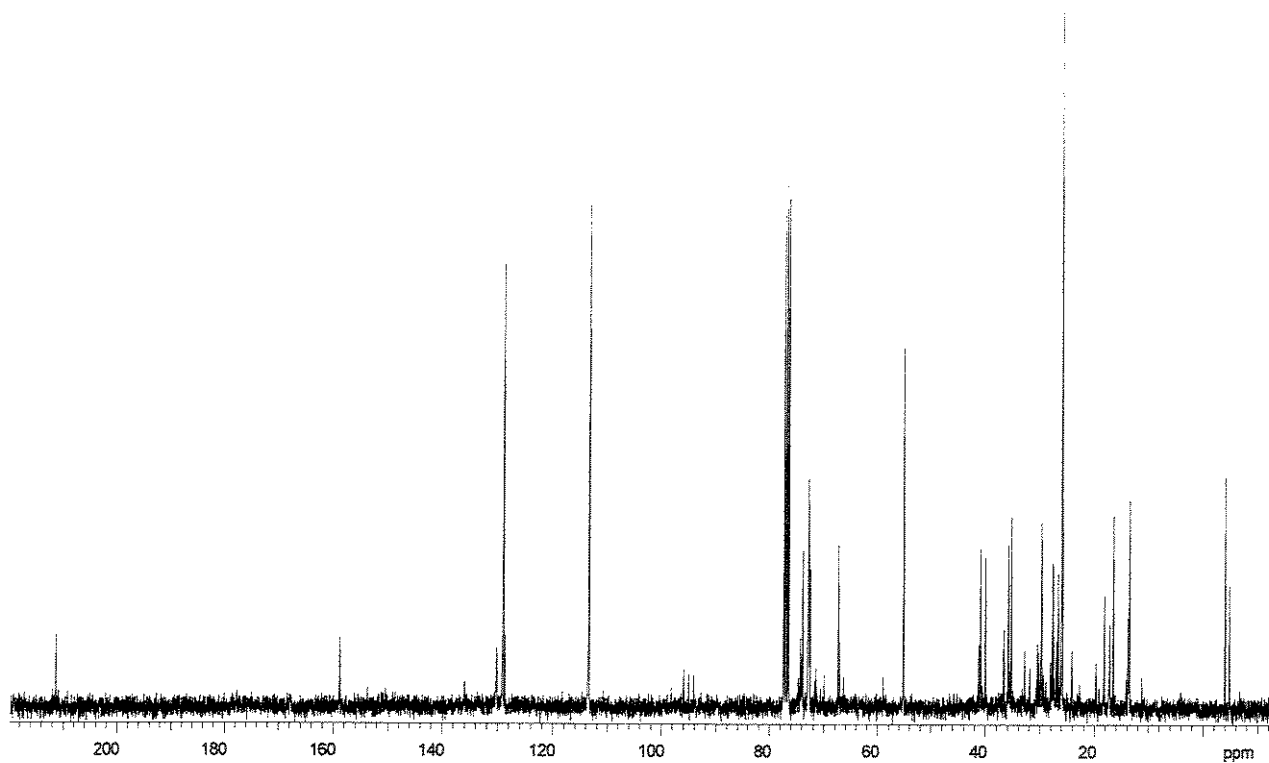
Anexo 152. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (2.93)



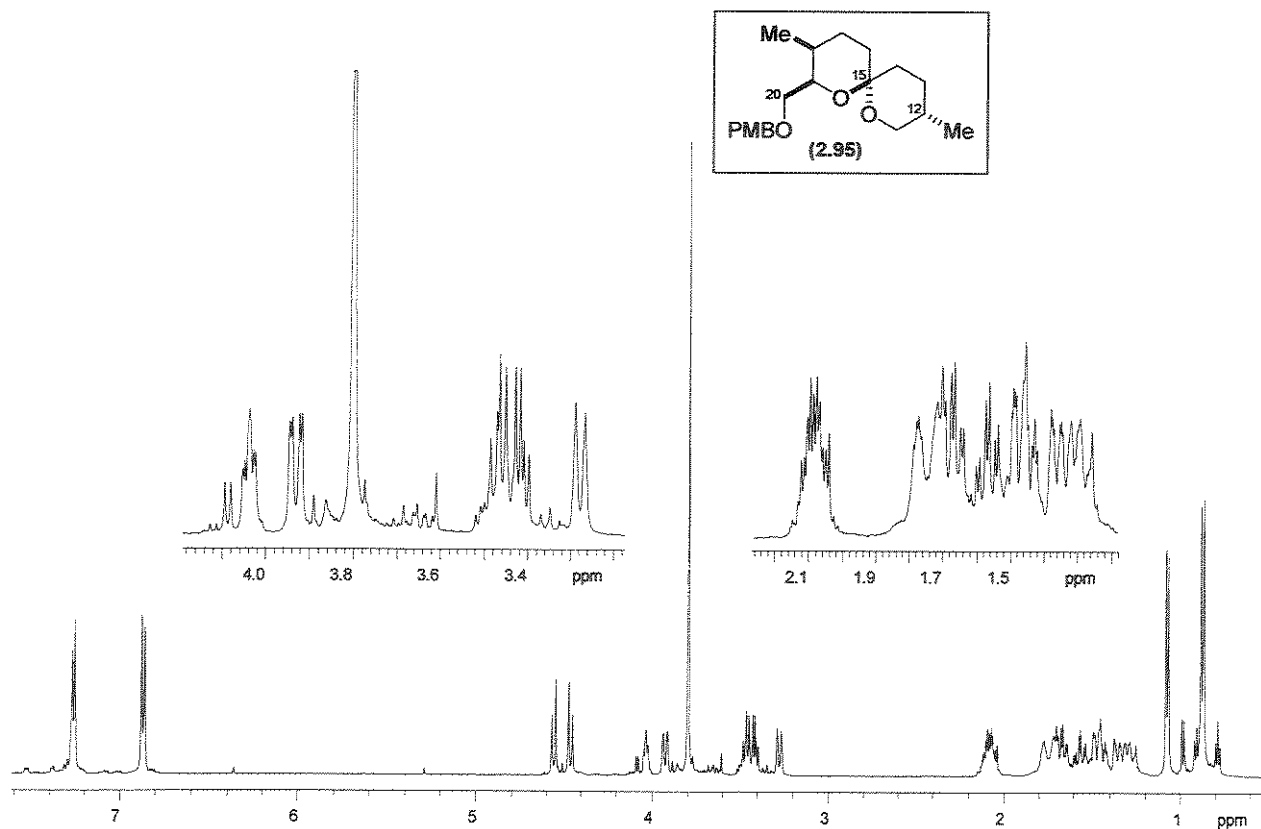
Anexo 153. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (2.93)



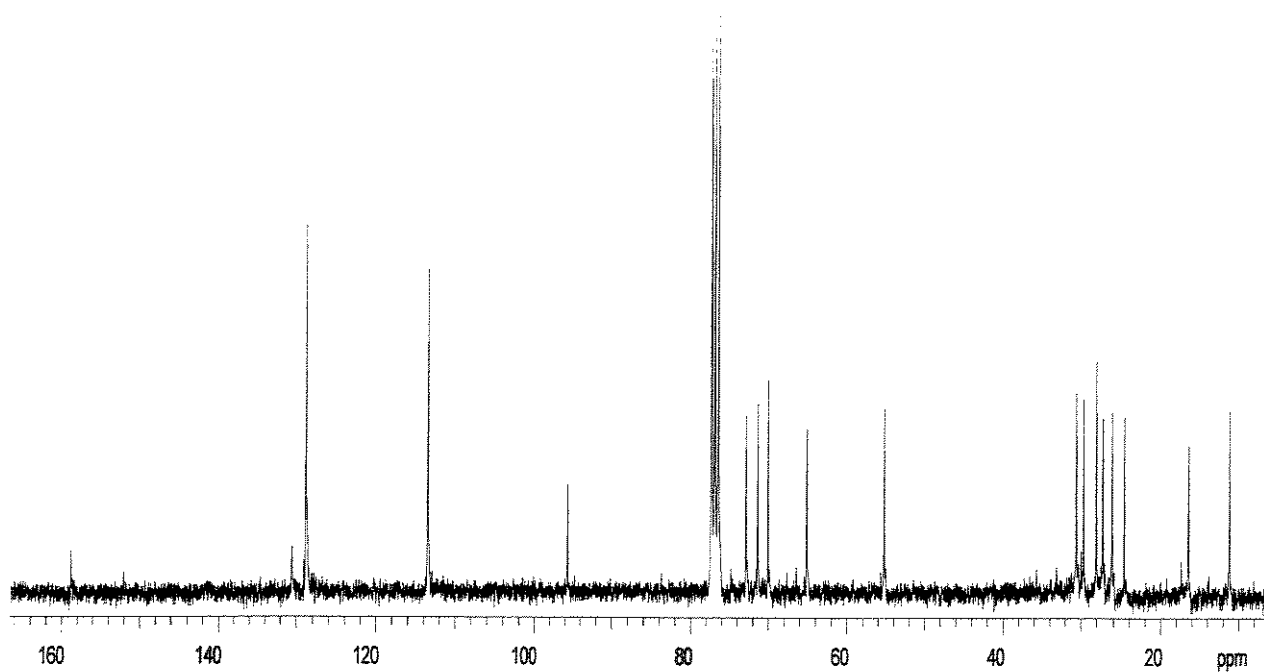
Anexo 154. Espectro de RMN- ^1H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) para o composto (2.94)



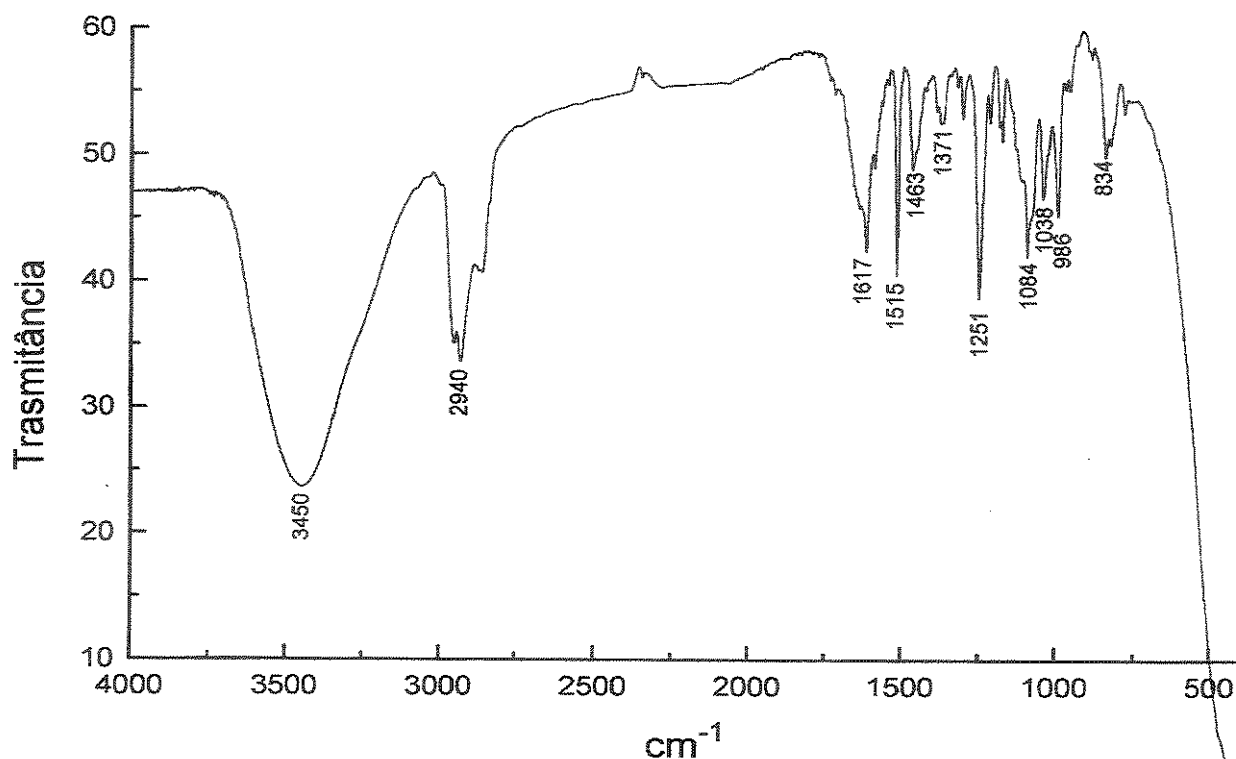
Anexo 155. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C) para o composto (2.94)



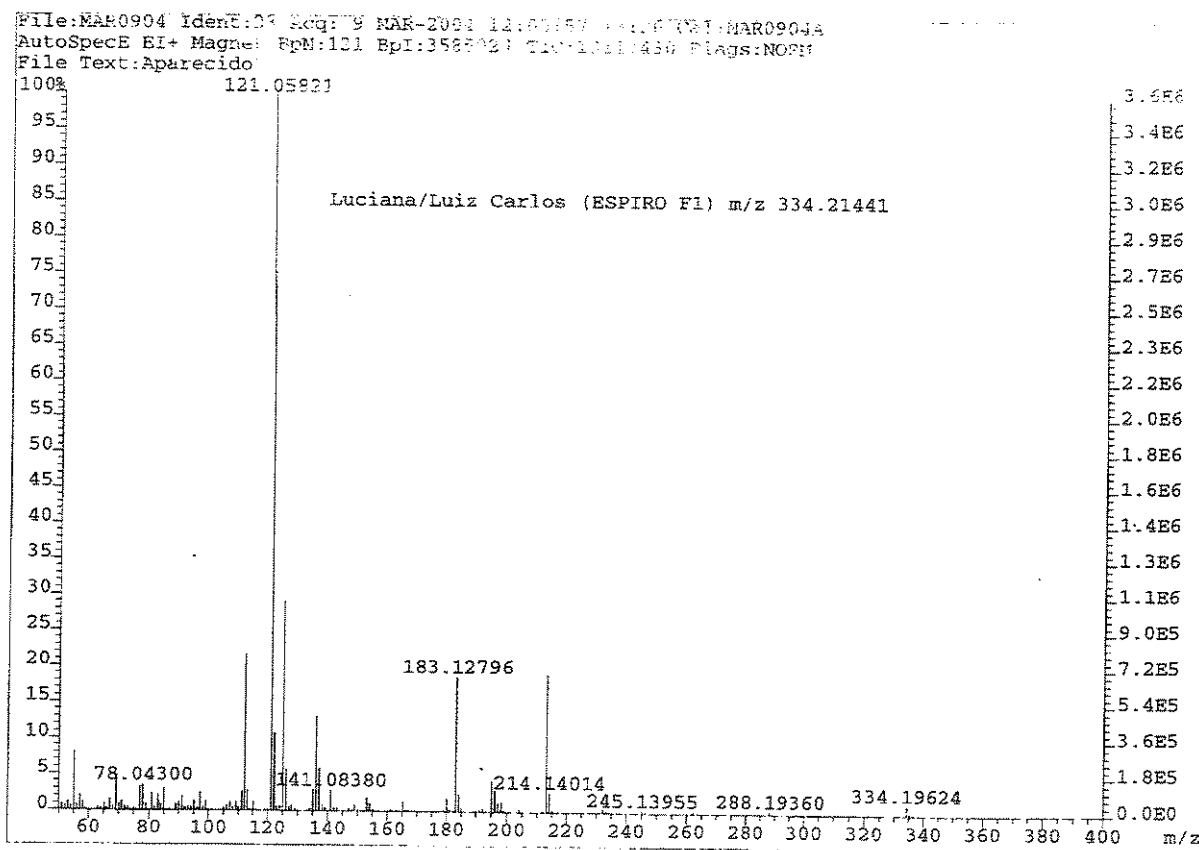
Anexo 156. Espectro de RMN- ^1H (CDCl₃, 500 MHz, 25 °C) para o composto (2.95)



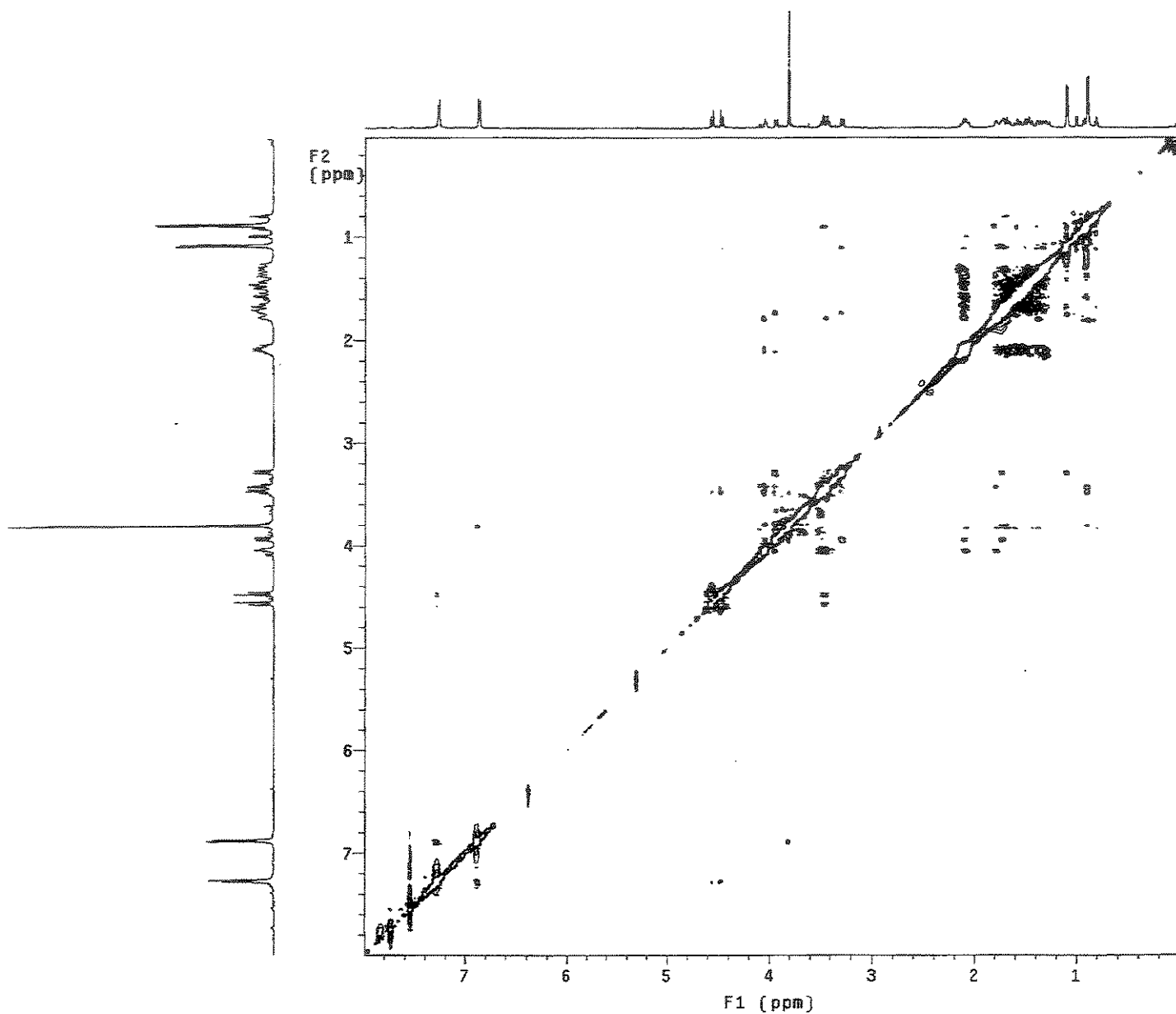
Anexo 157. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl₃, 125 MHz, 25 °C) para o composto (2.95)



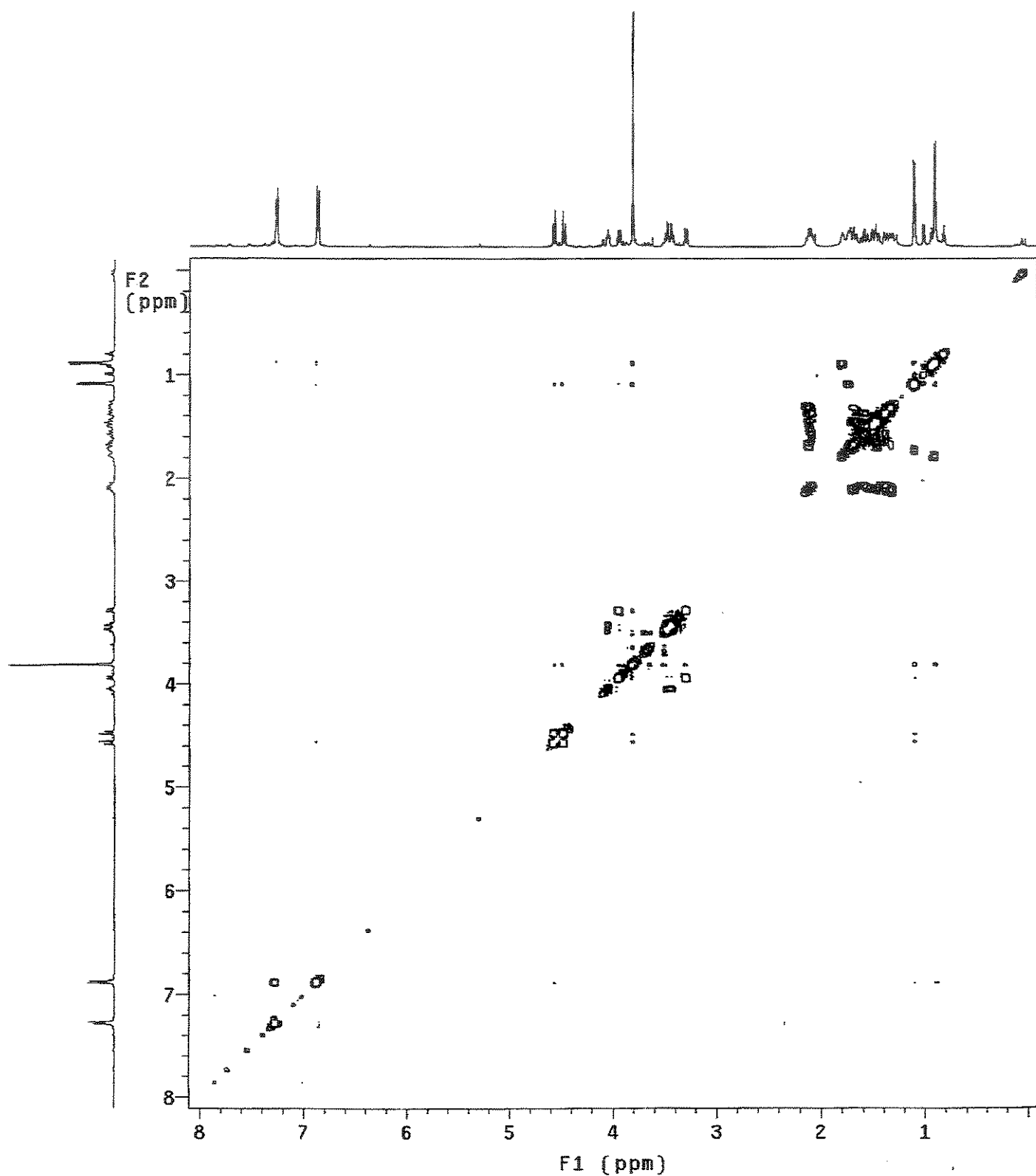
Anexo 158. Espectro de IV (filme) para o composto (2.95)



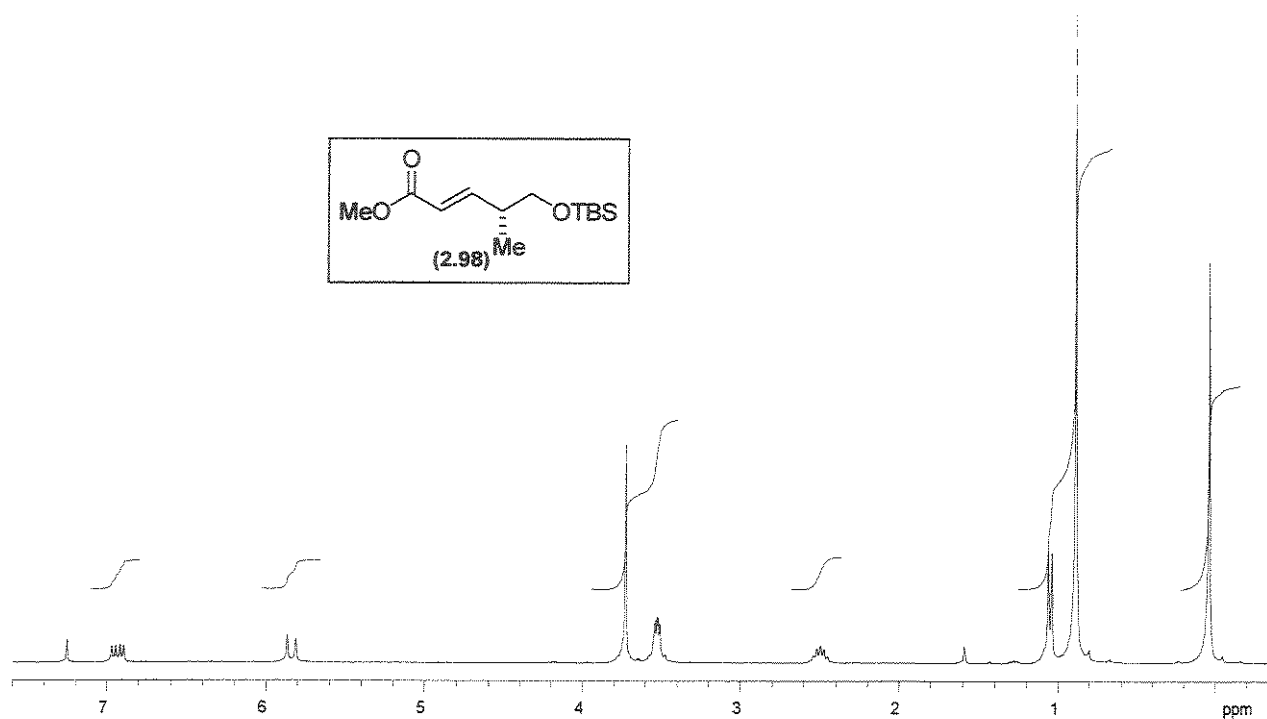
Anexo 159. Espectro de massas de alta resolução (EI) para o composto (2.95)



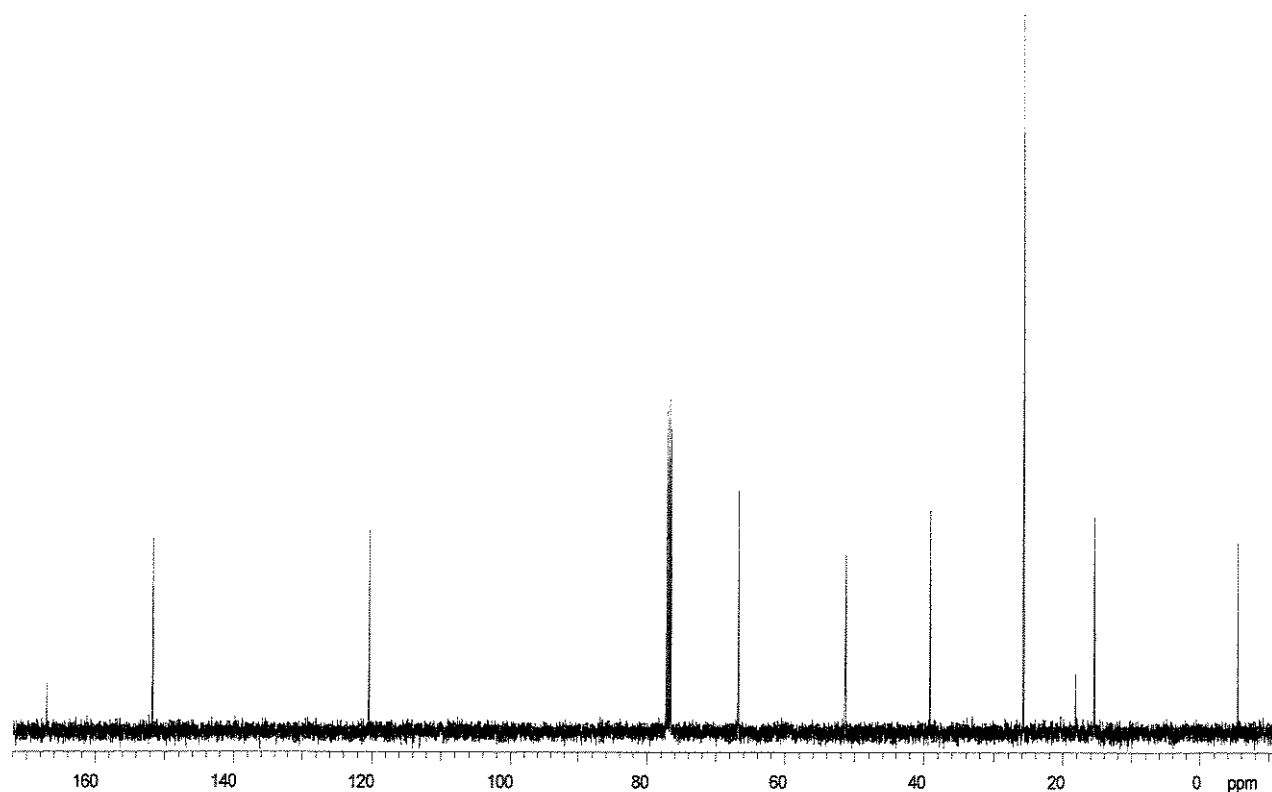
Anexo 160. Mapa de correlações ^1H - ^1H -NOESY (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (2.95)



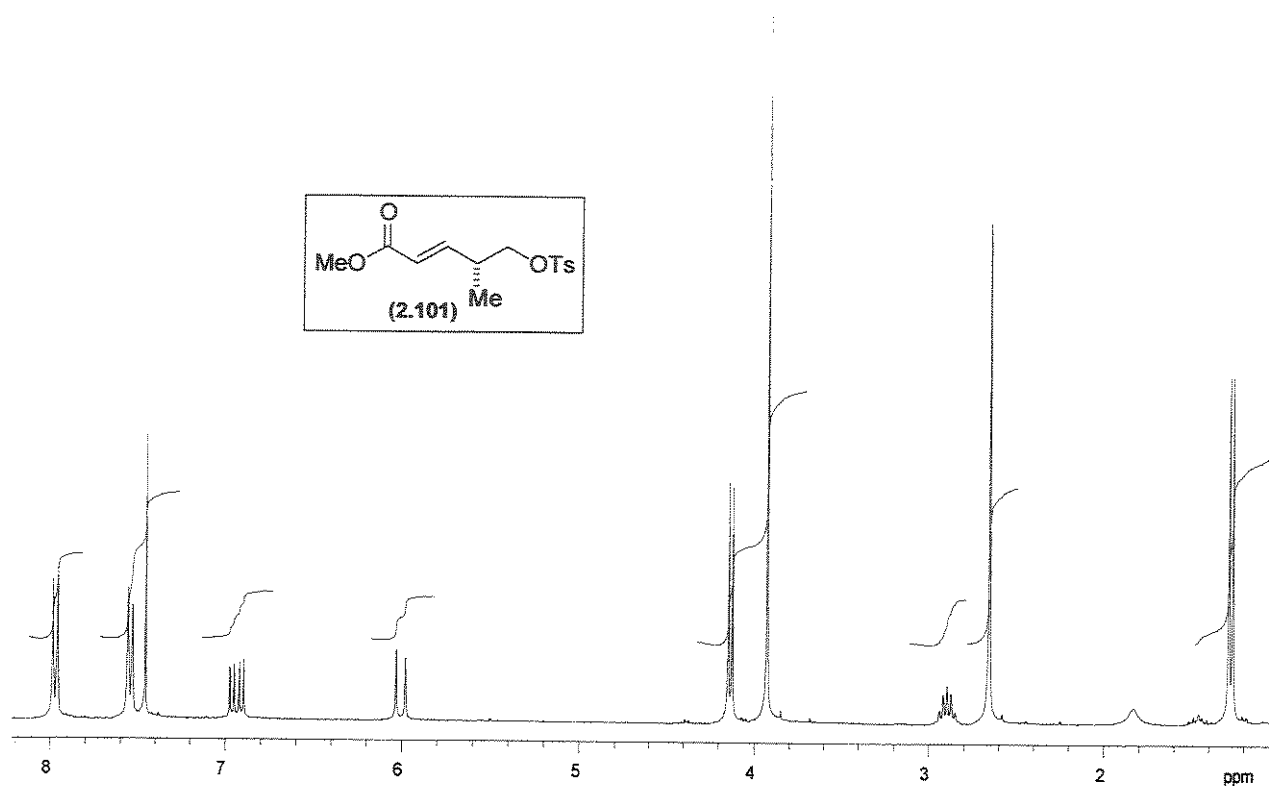
Anexo 161. Mapa de correlações ^1H - ^1H -COSY (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (2.95)



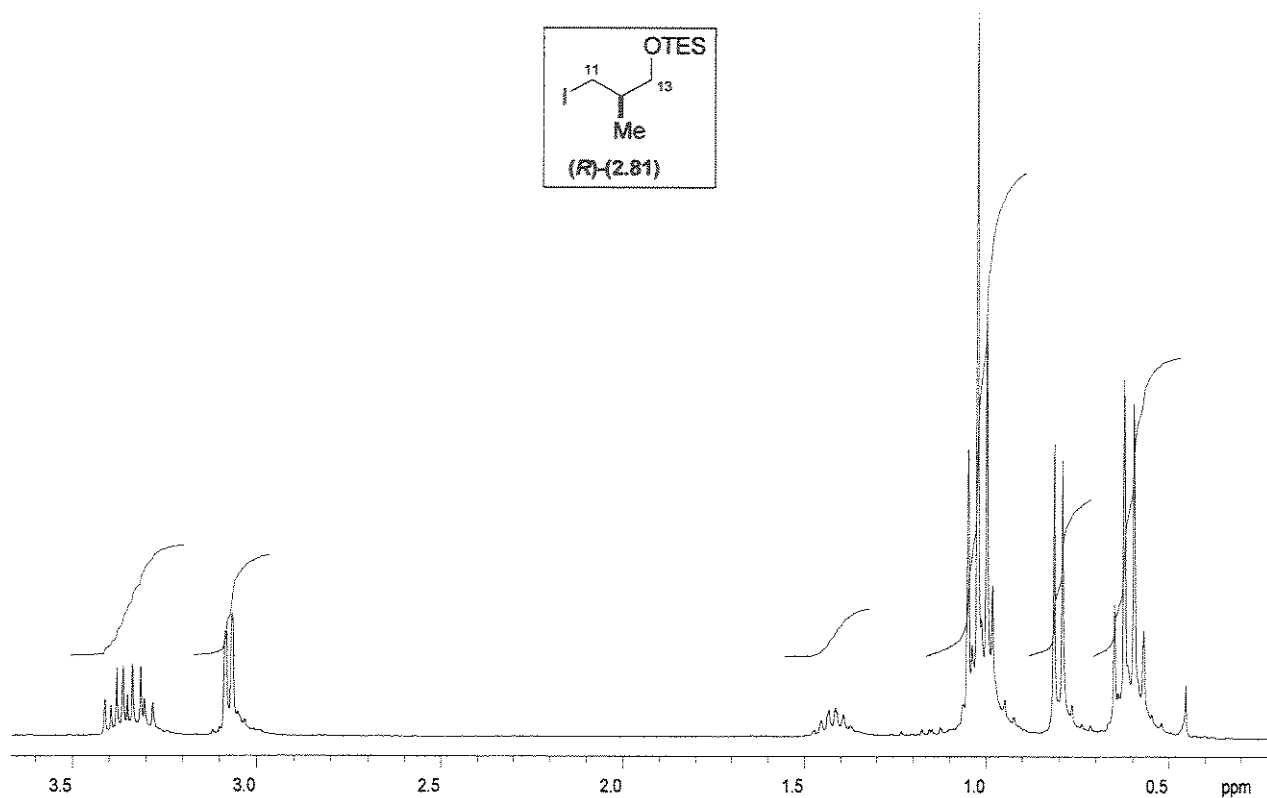
Anexo 162. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (2.98)



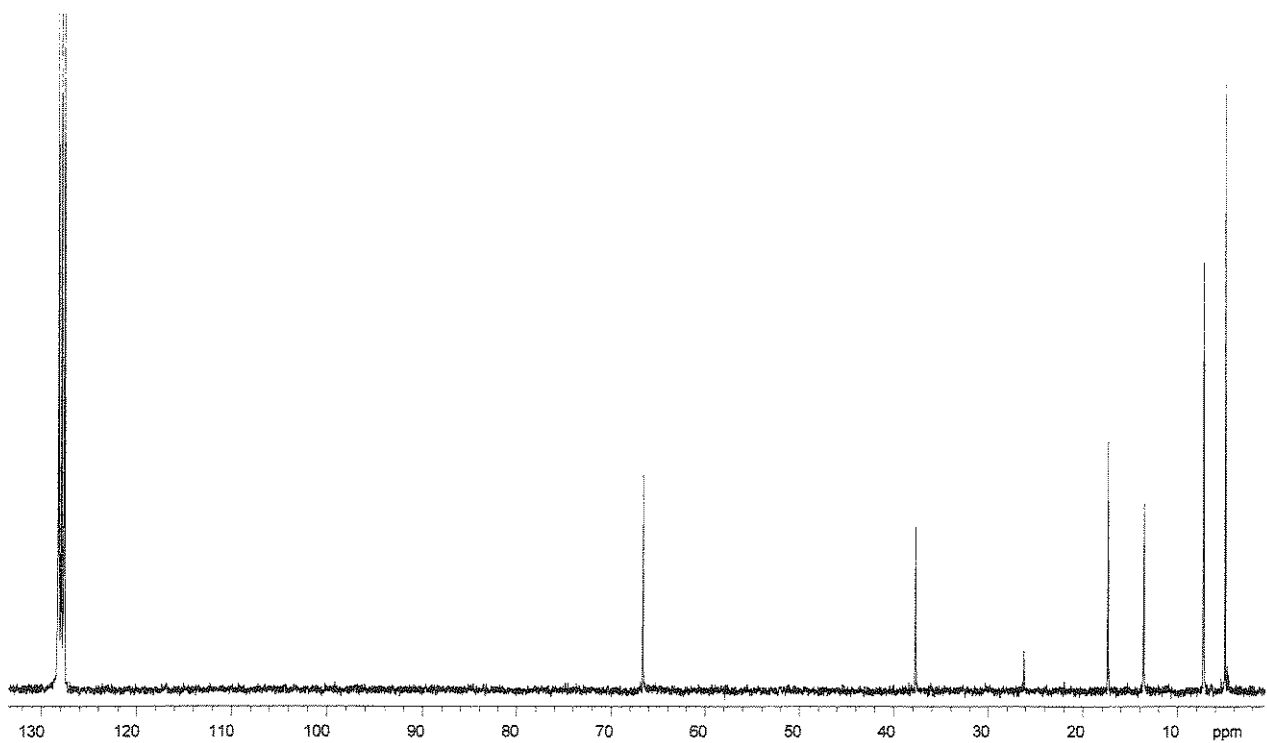
Anexo 163. Espectro de RMN- ^{13}C (C_6D_6 , 125 MHz, 25 °C) para o composto (2.98)



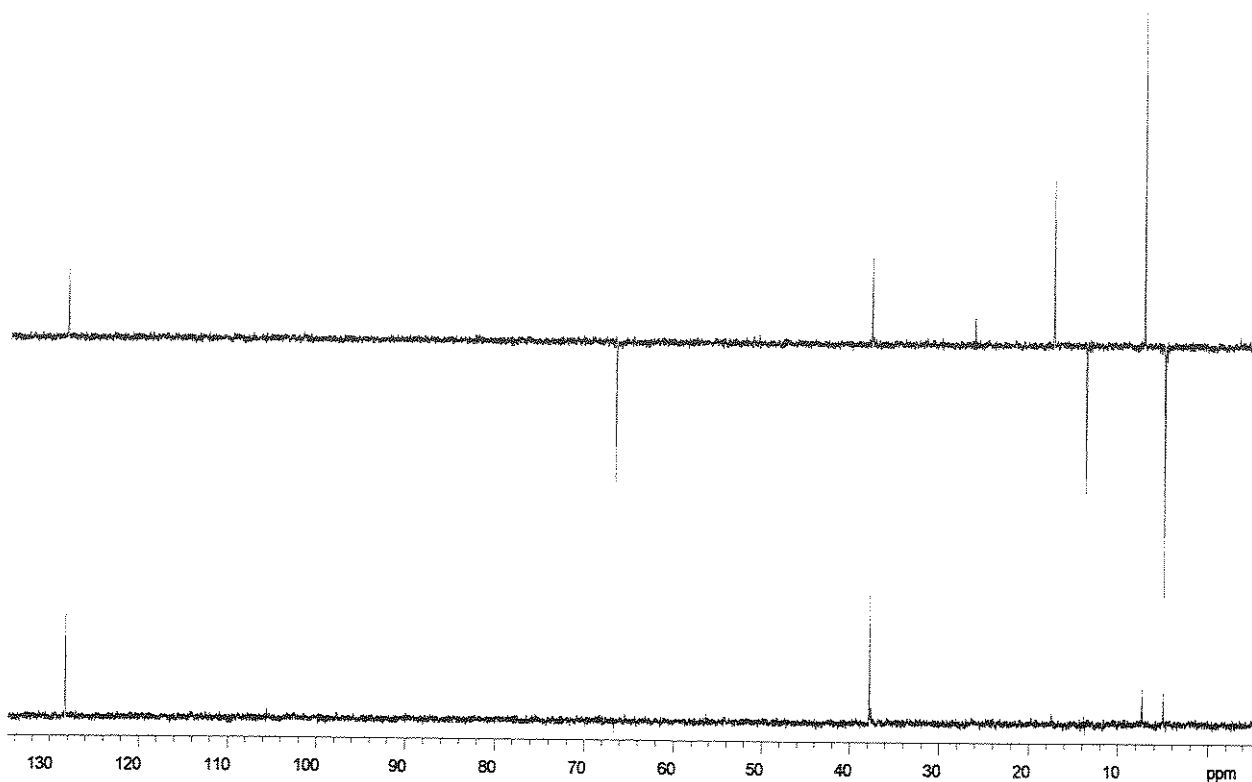
Anexo 164. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (2.101)



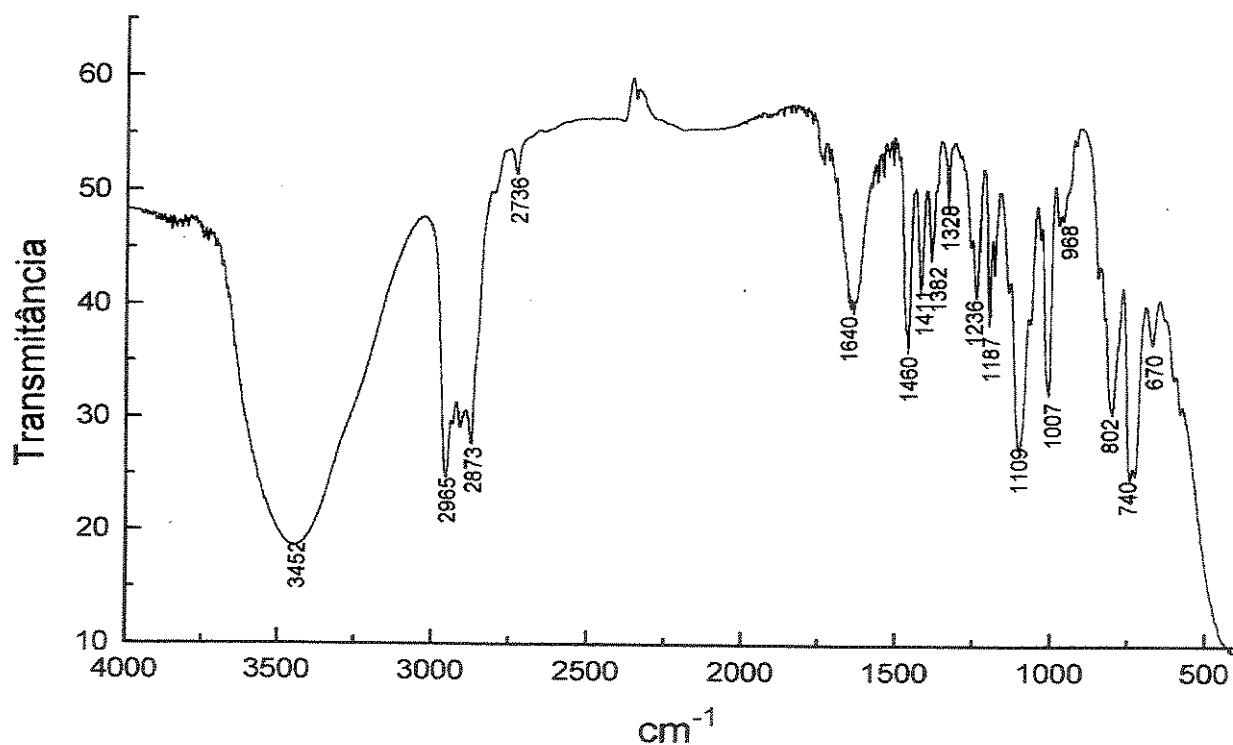
Anexo 165. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) para o composto (R)-(2.81)



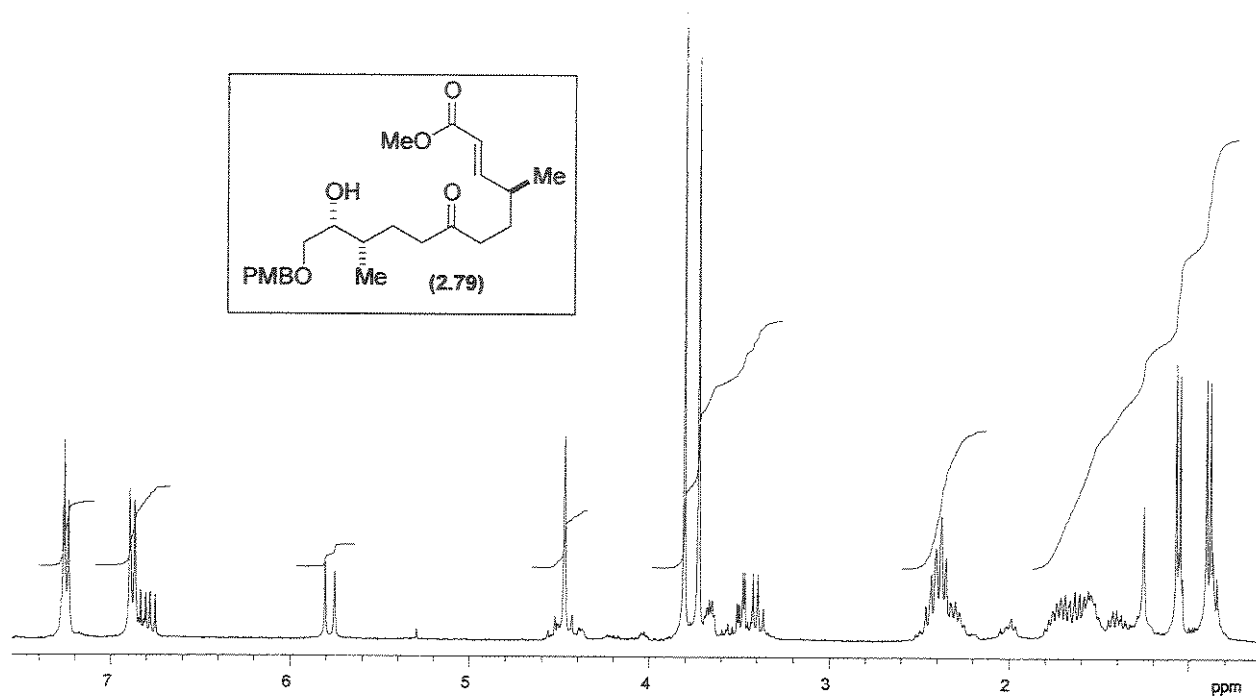
Anexo 166. Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C) para o composto (R)-(2.81)



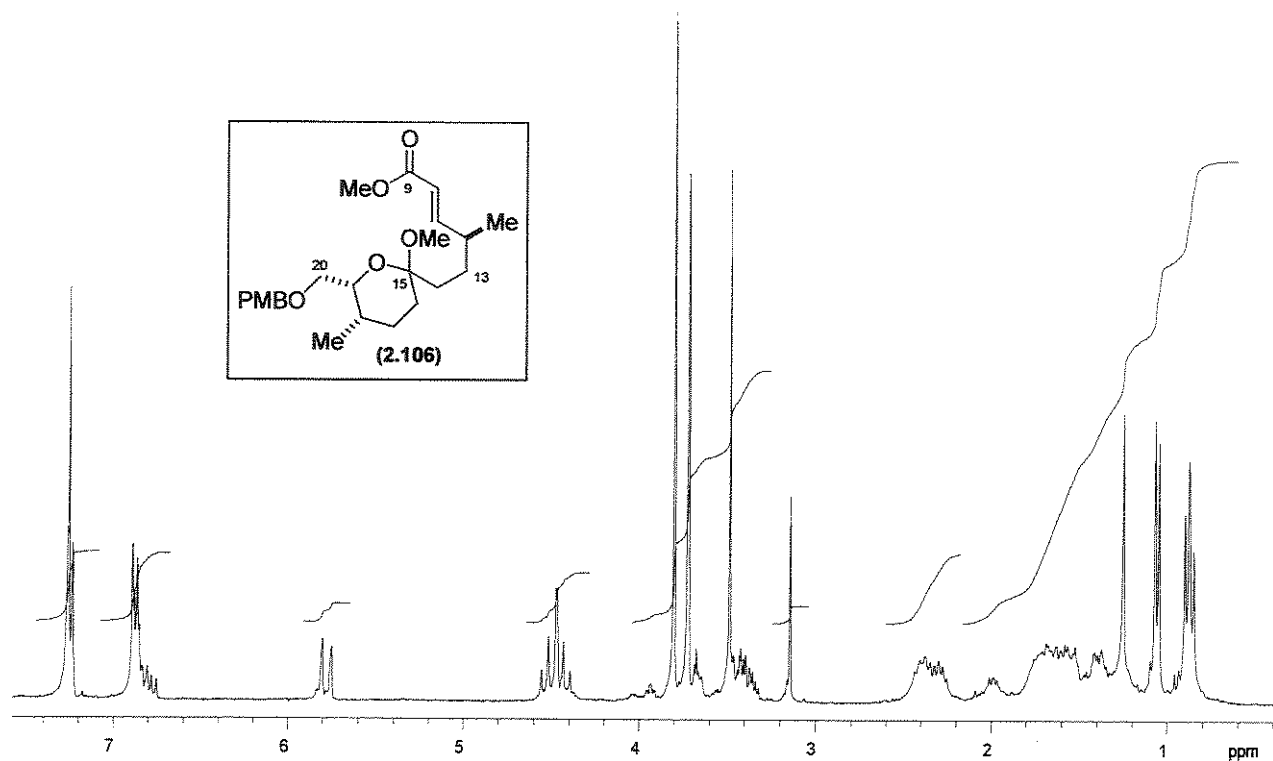
Anexo 167. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (2.81)



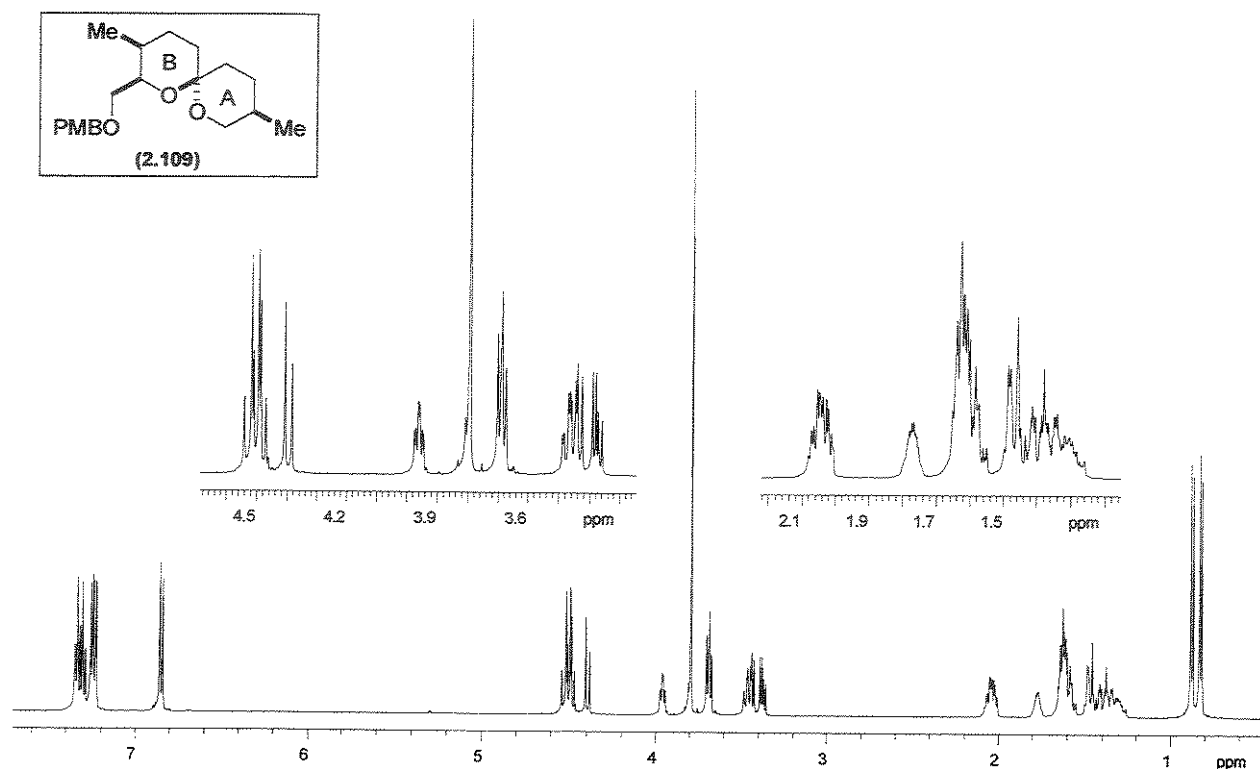
Anexo 168. Espectro de IV (filme) para o composto (2.81)



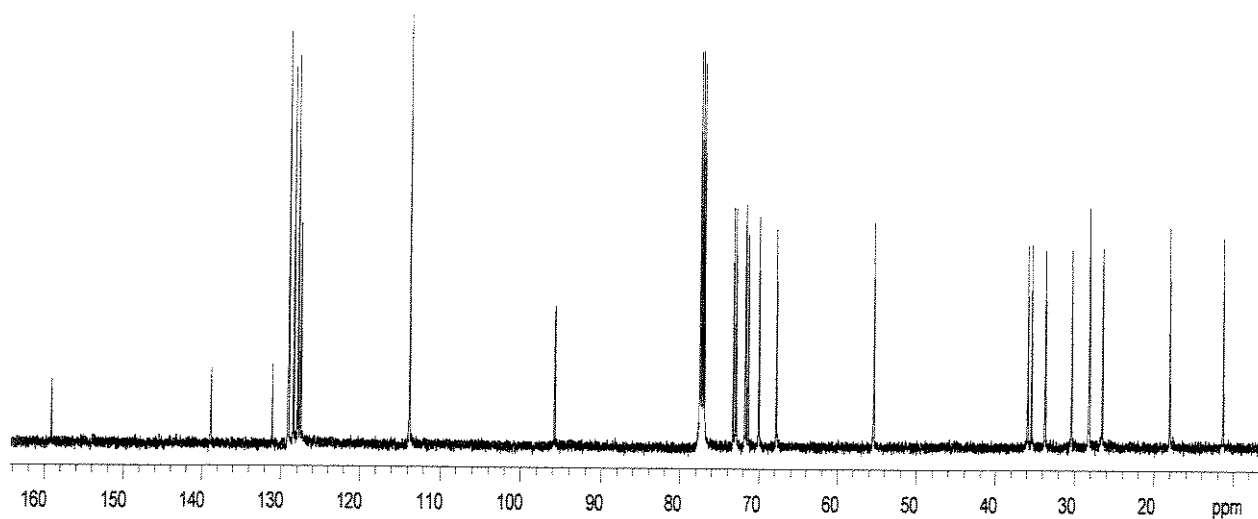
Anexo 176. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (2.79)



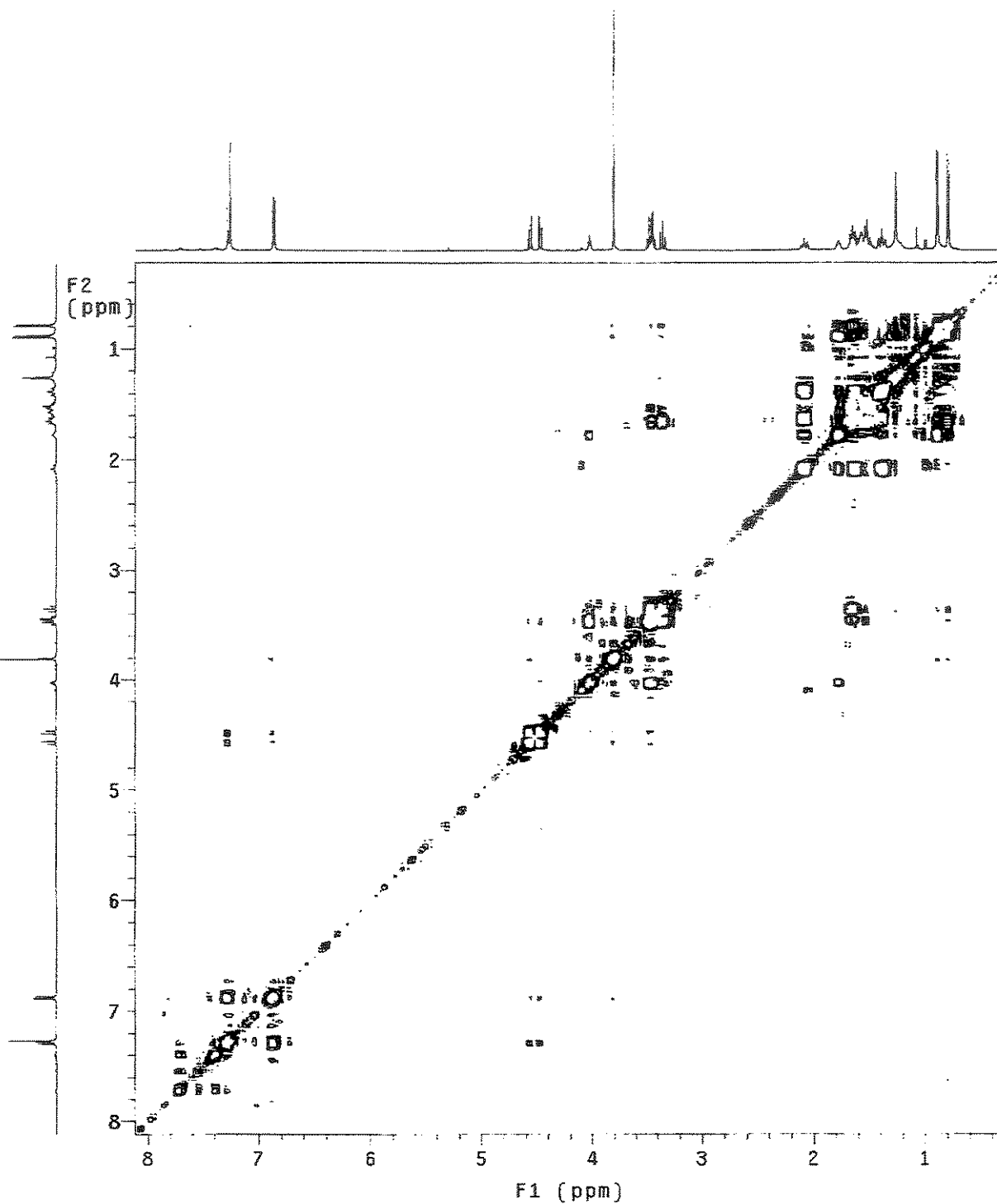
Anexo 177. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (2.106)



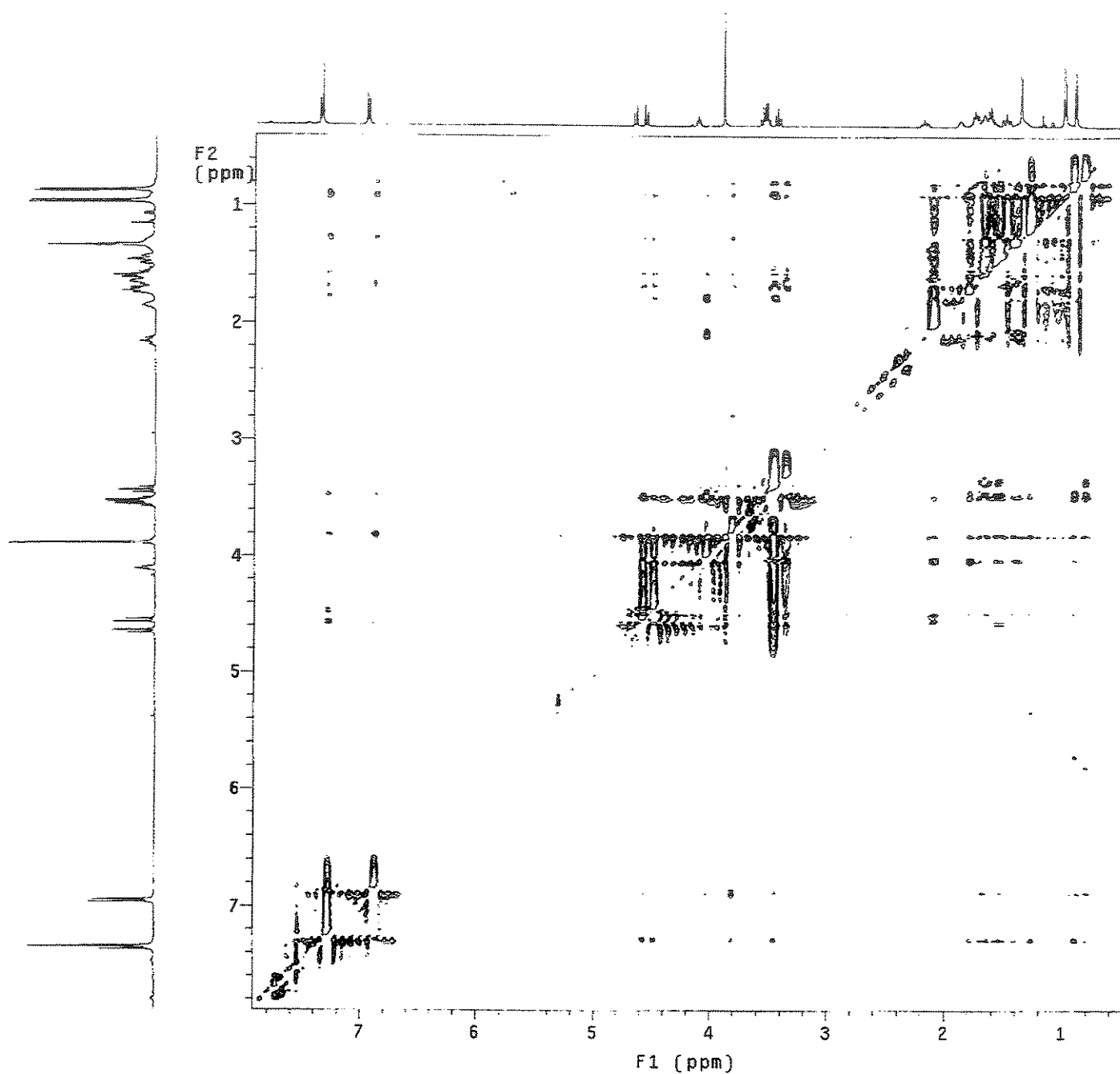
Anexo 178. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (2.109)



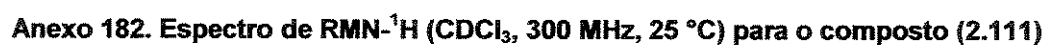
Anexo 179. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C) para o composto (2.109)



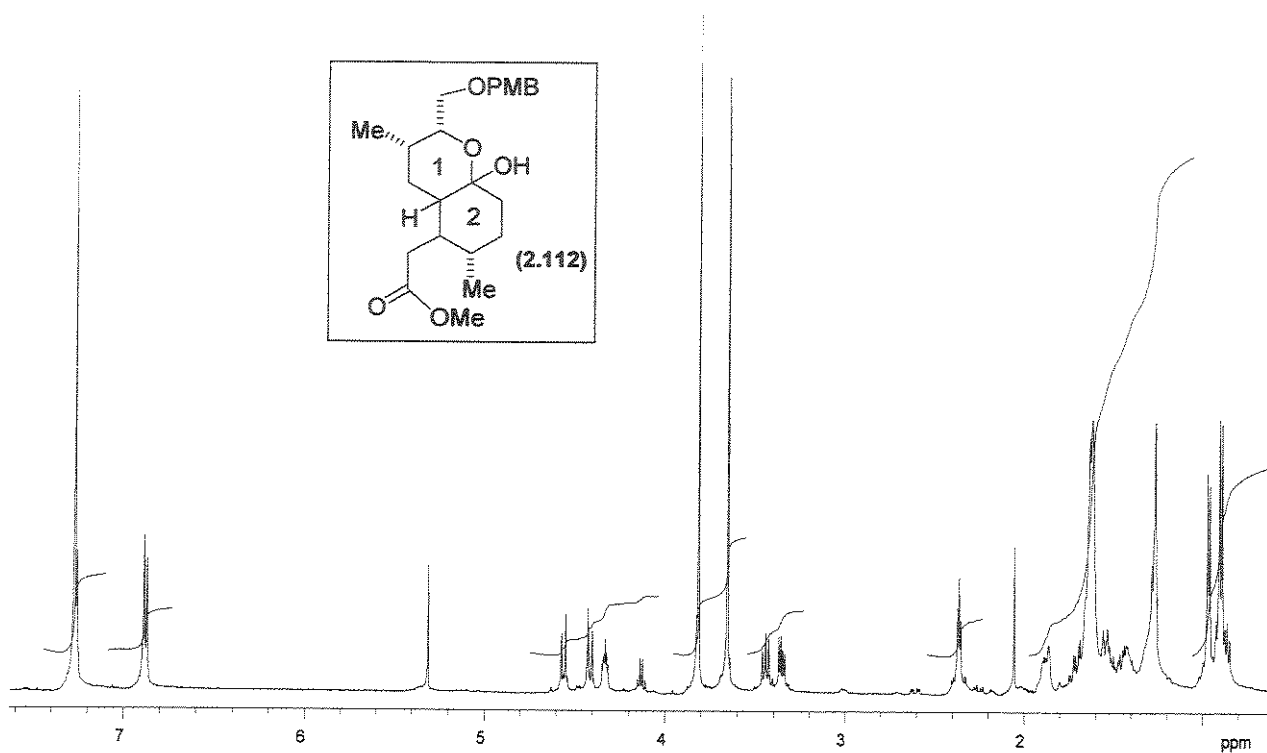
Anexo 180. Mapa de correlações ^1H - ^1H -COSY (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (2.109)



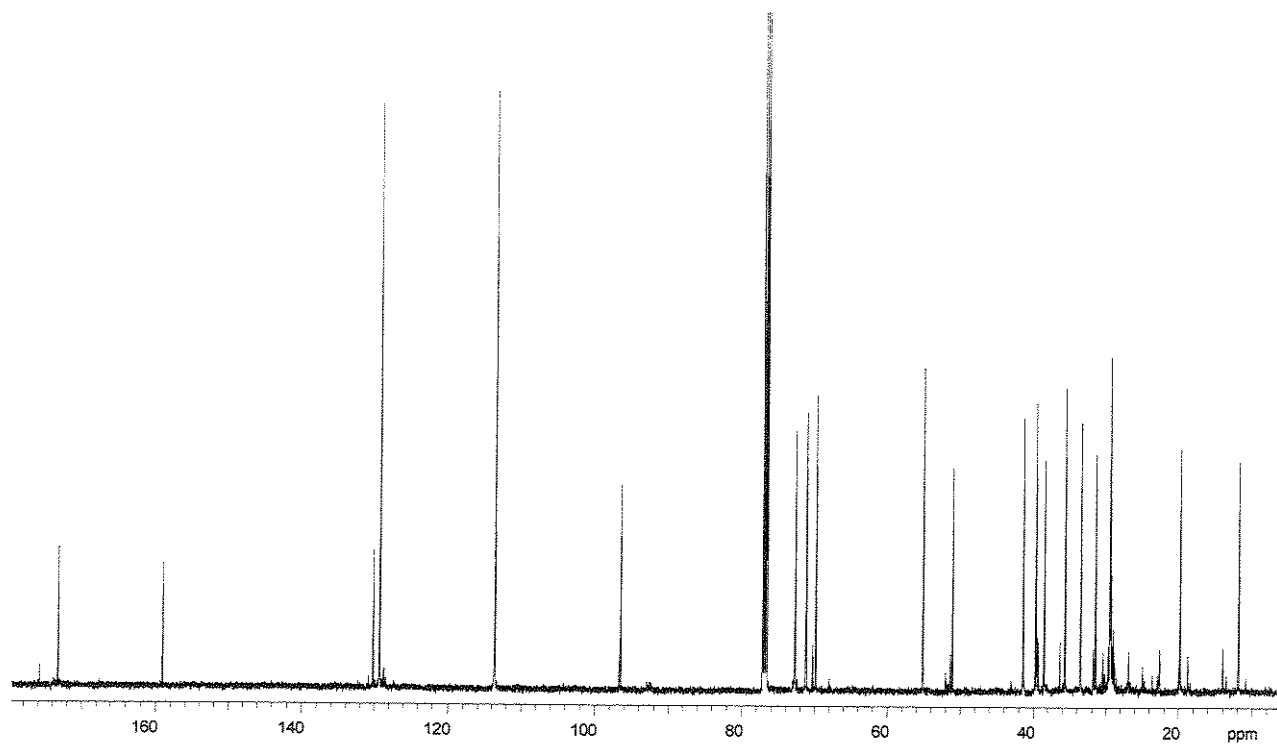
Anexo 181. Mapa de correlações ^1H - ^1H -NOESY (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (2.109)



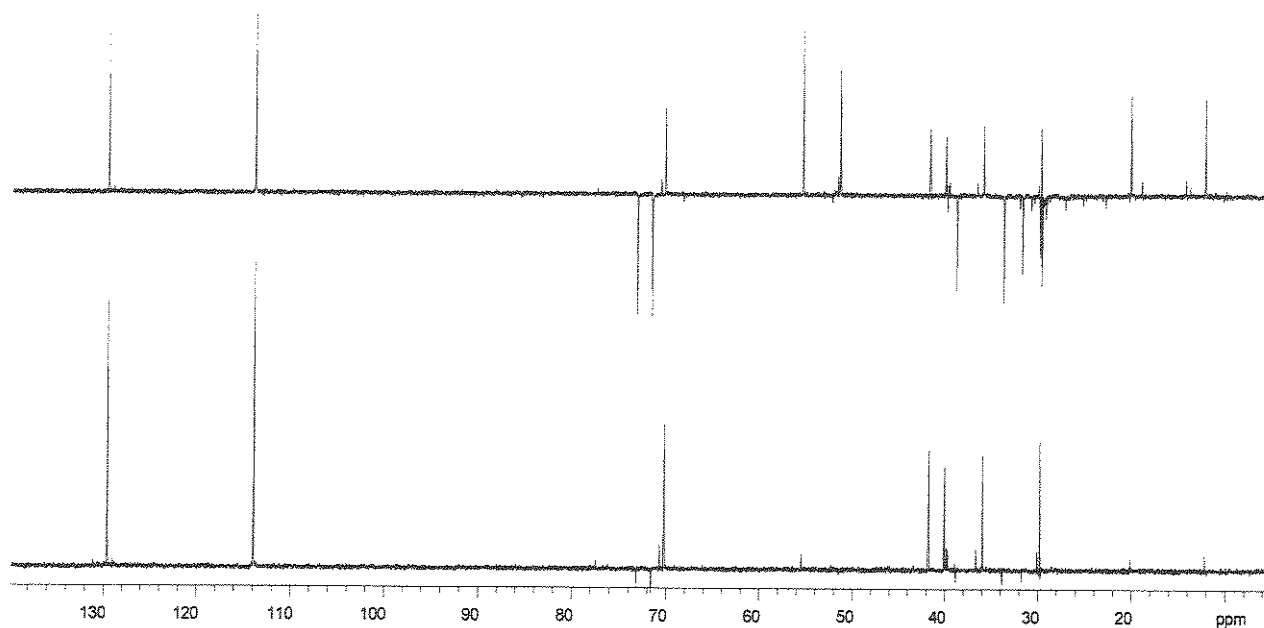
Anexo 182. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) para o composto (2.111)



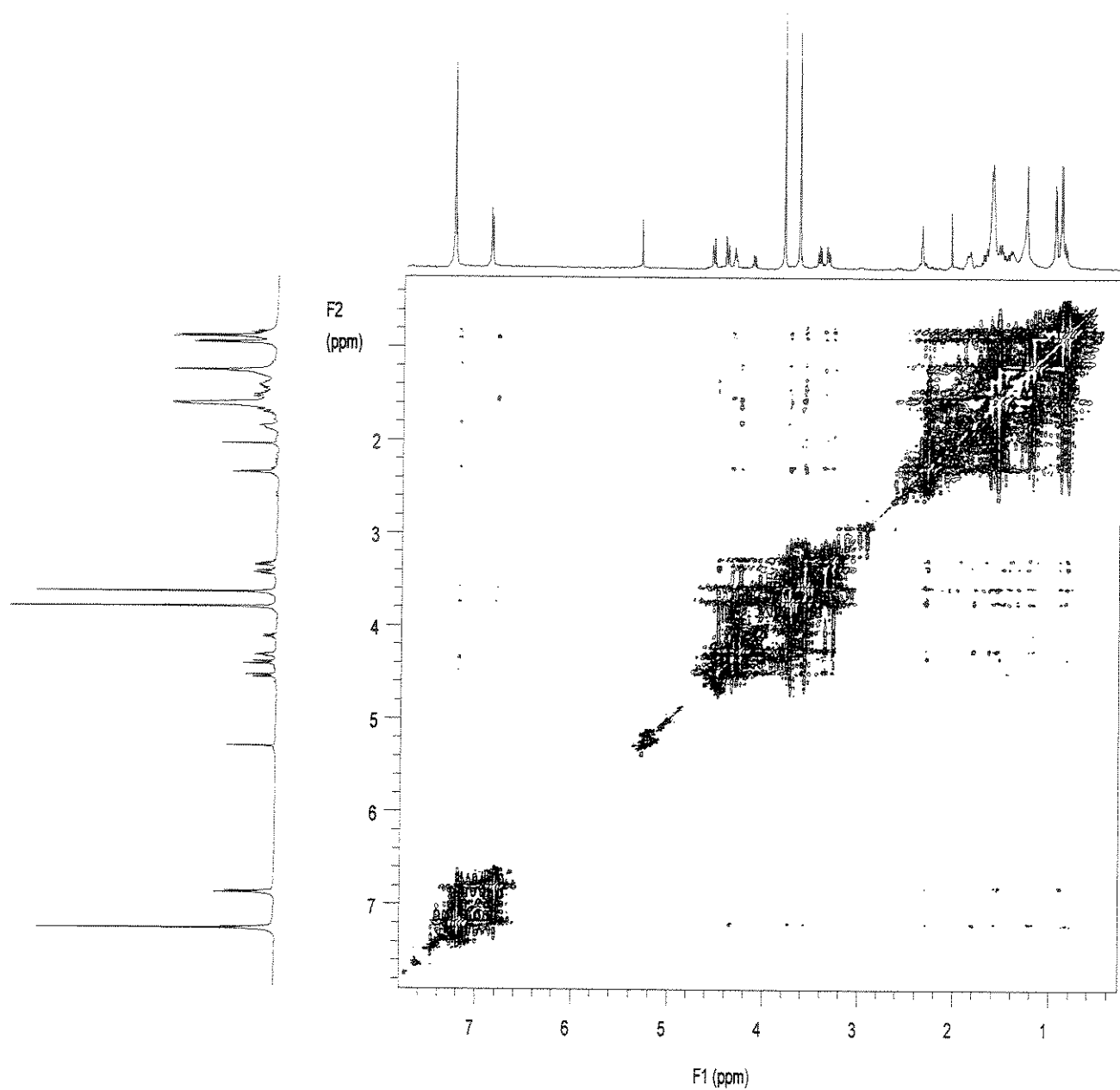
Anexo 183. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (2.112)



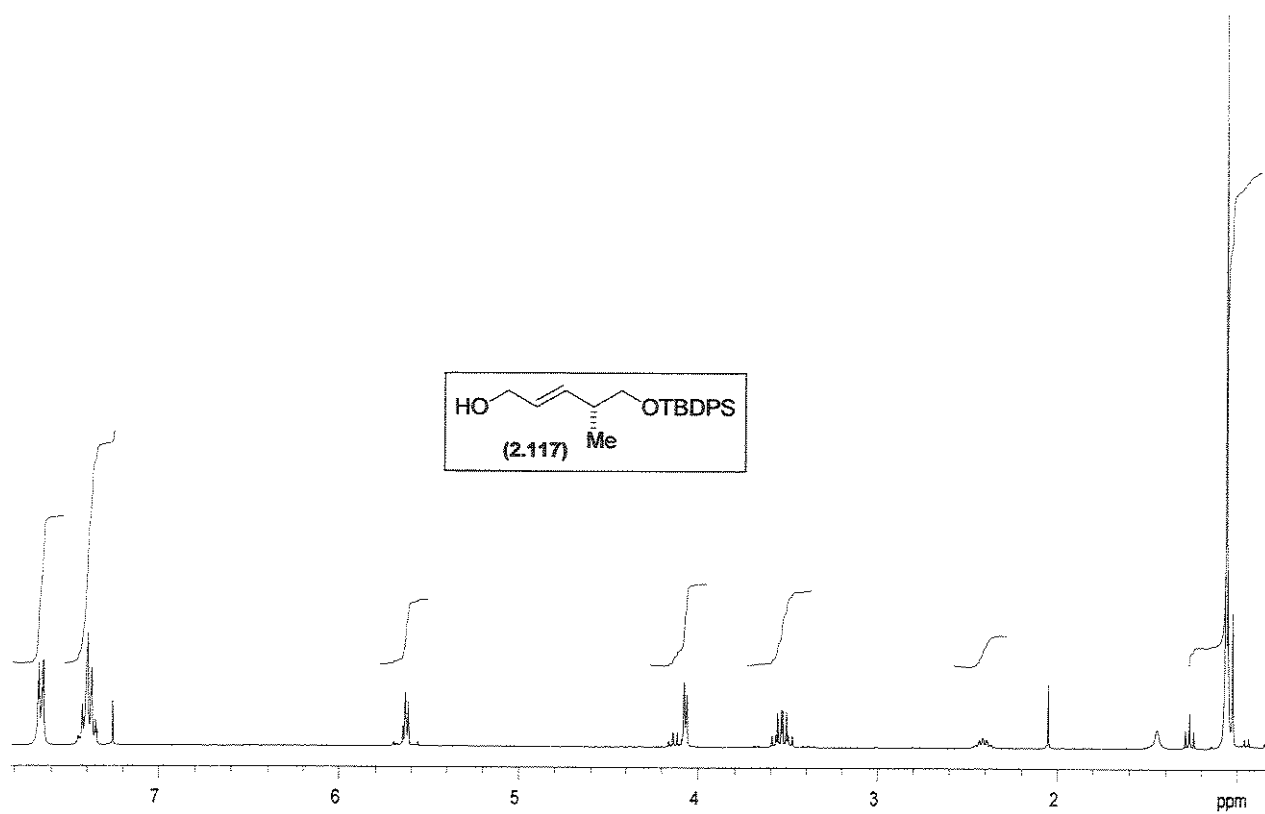
Anexo 184. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C) para o composto (2.112)



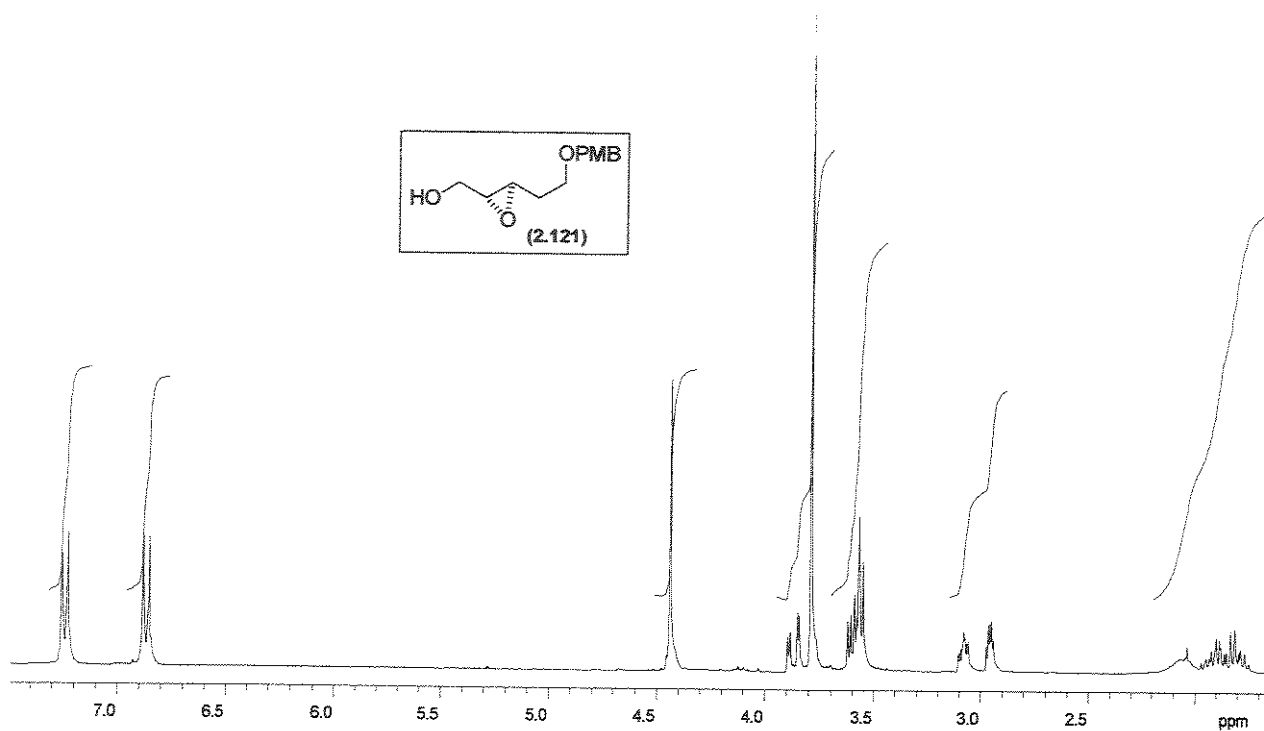
Anexo 185. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C) para o composto (2.112)



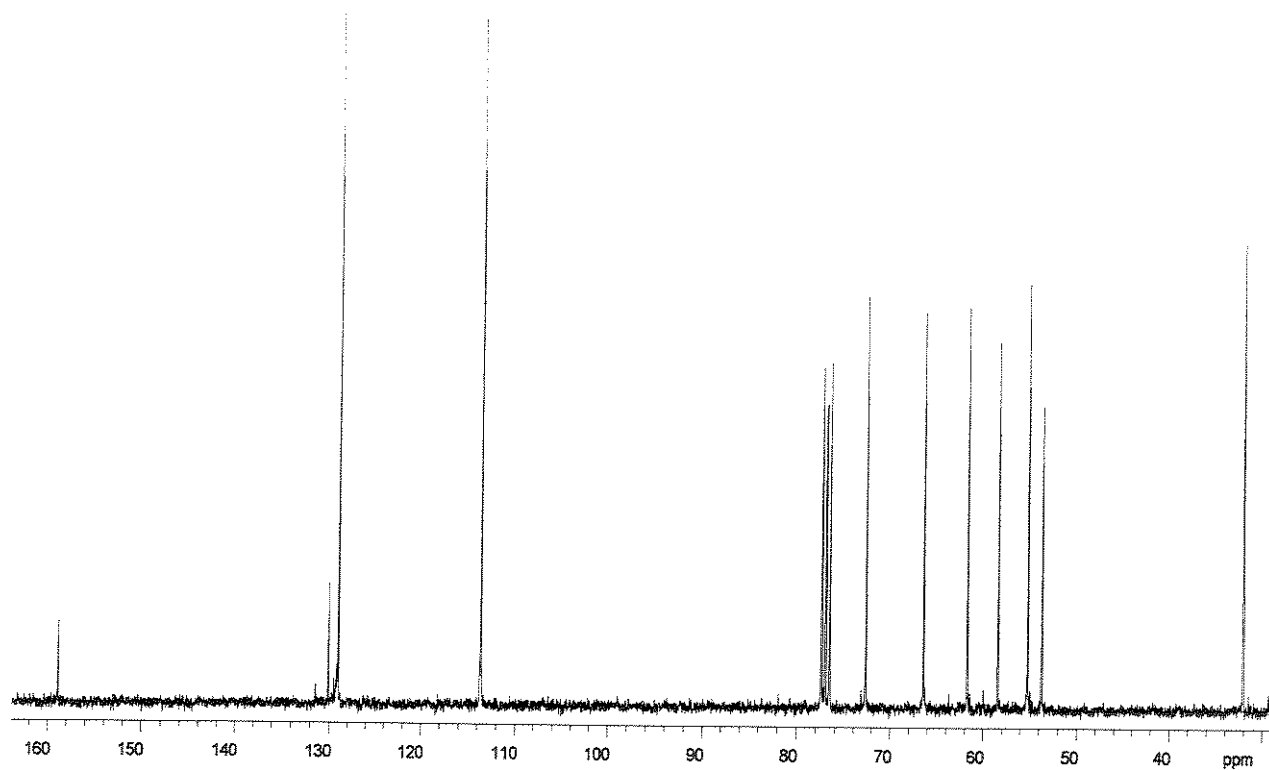
Anexo 186. Mapa de correlações ^1H - ^1H -NOESY (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (2.112)



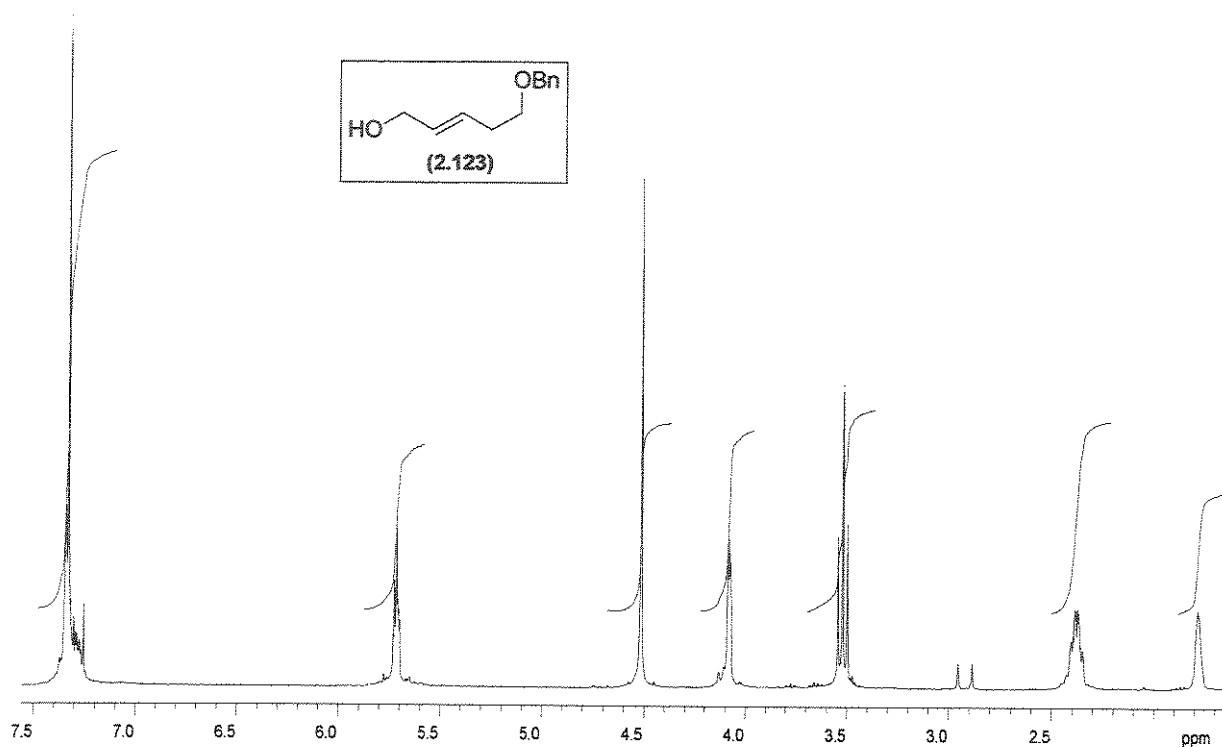
Anexo 187. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (2.117)



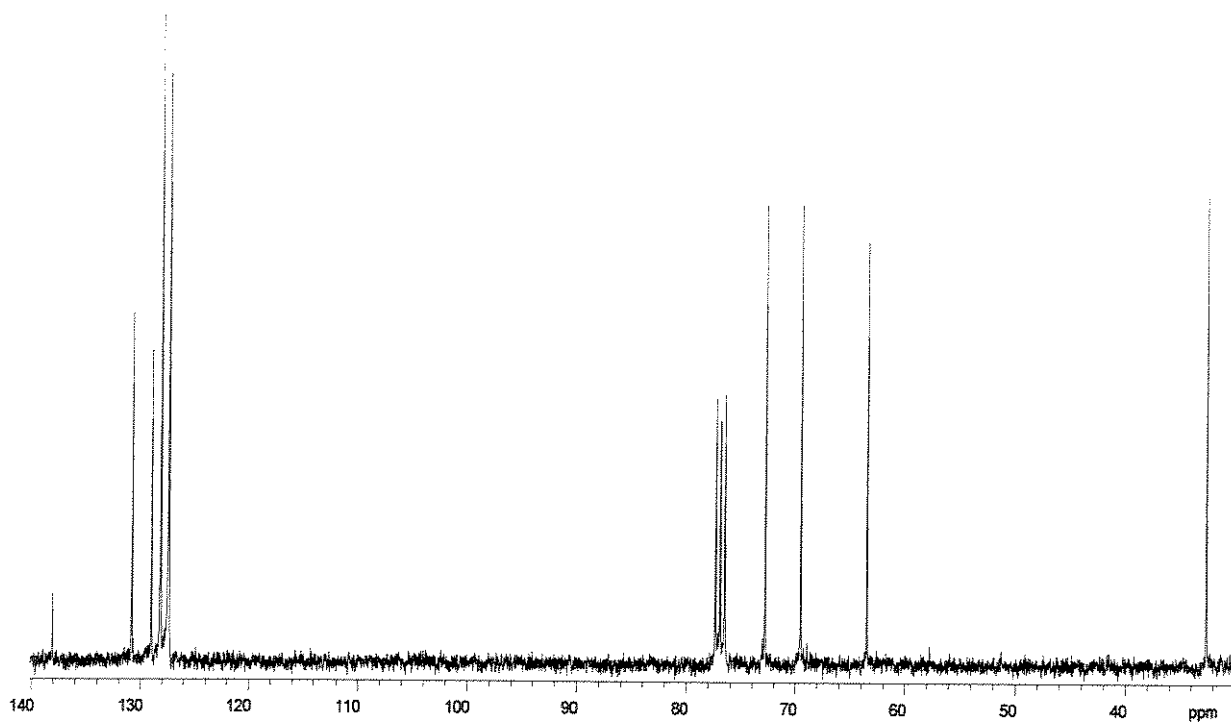
Anexo 188. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (2.121)



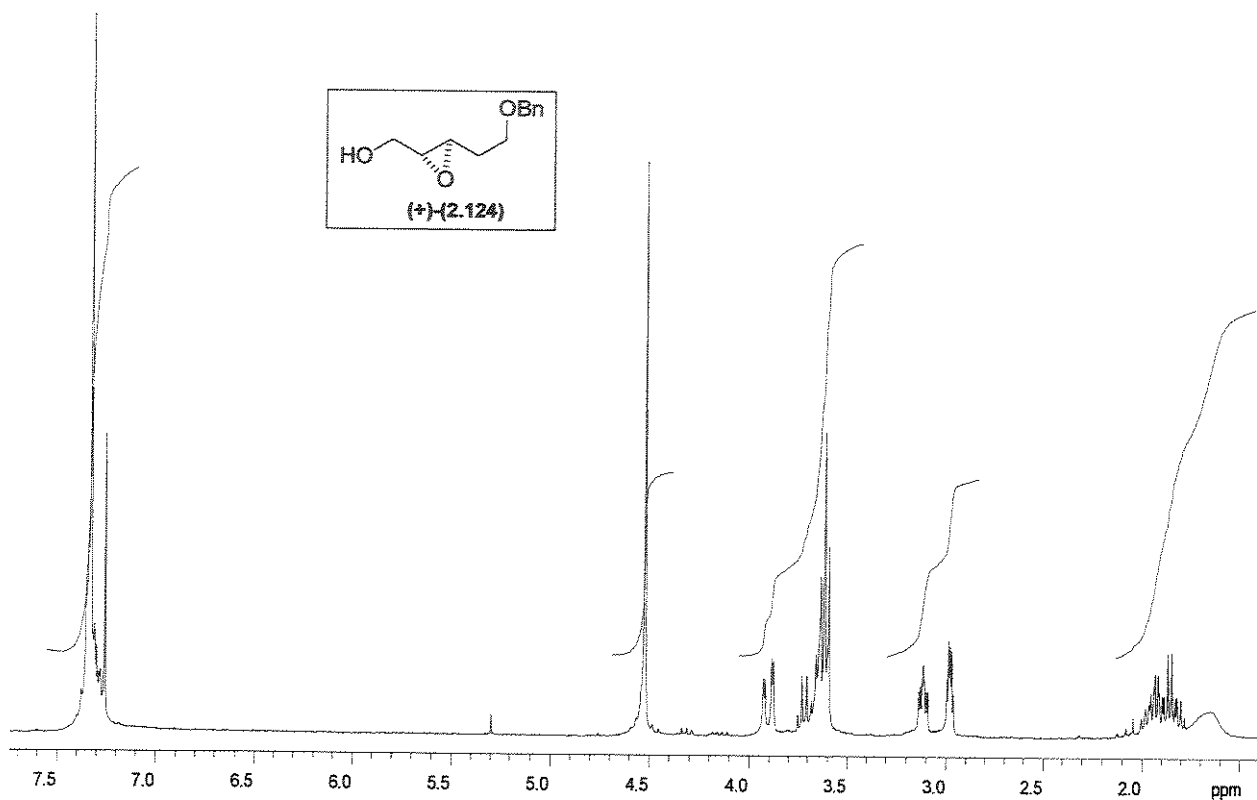
Anexo 189. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (2.121)



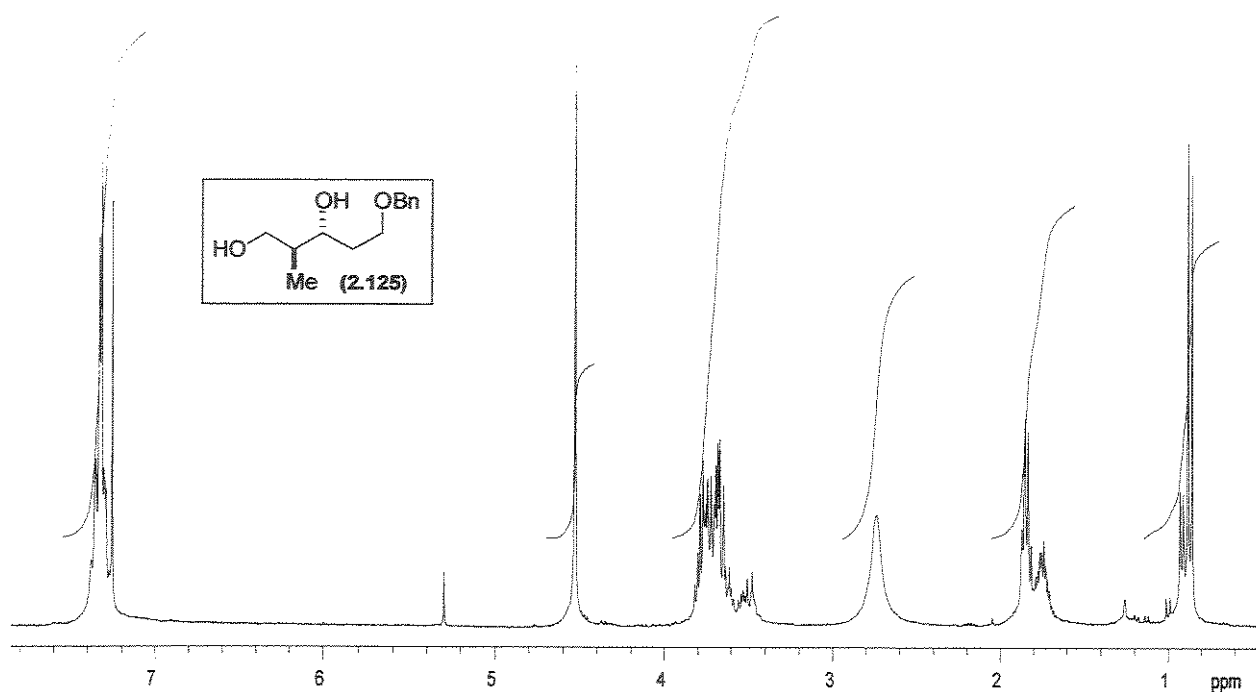
Anexo 190. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (2.123)



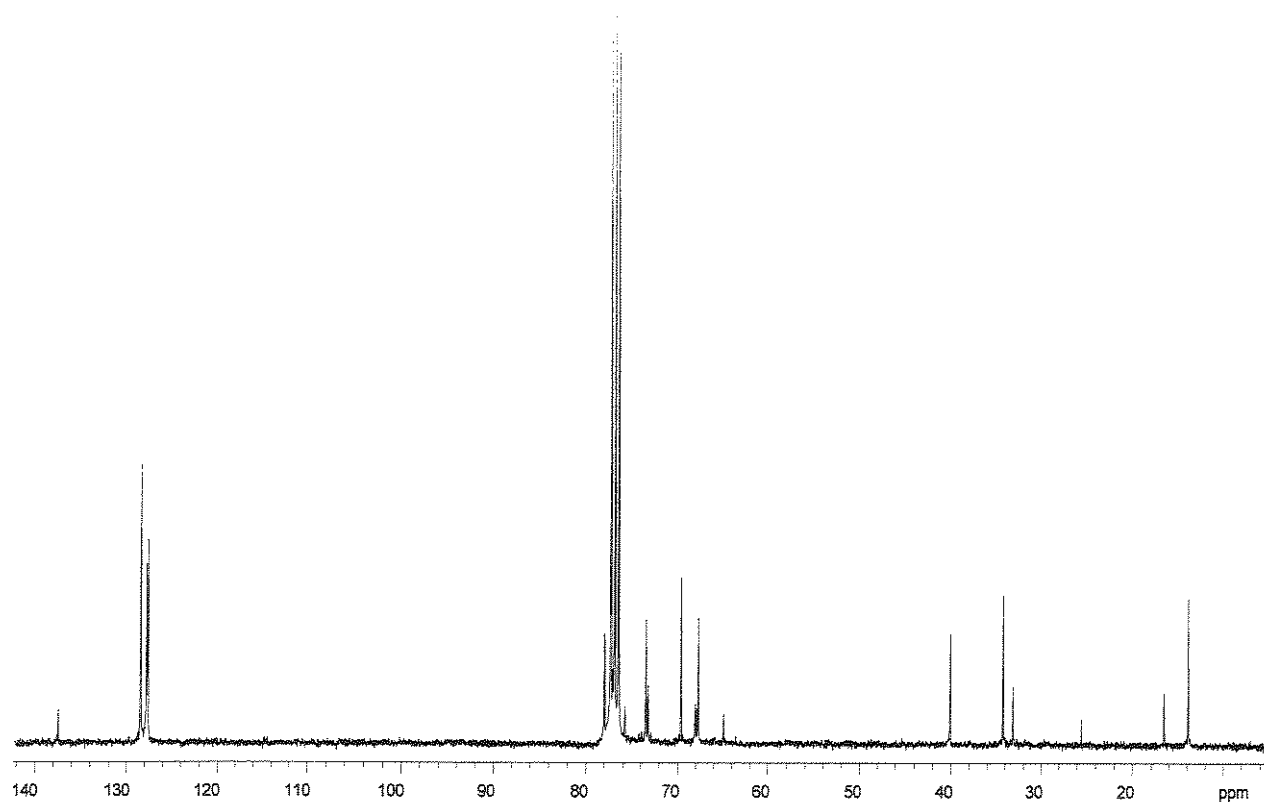
Anexo 191. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (2.123)



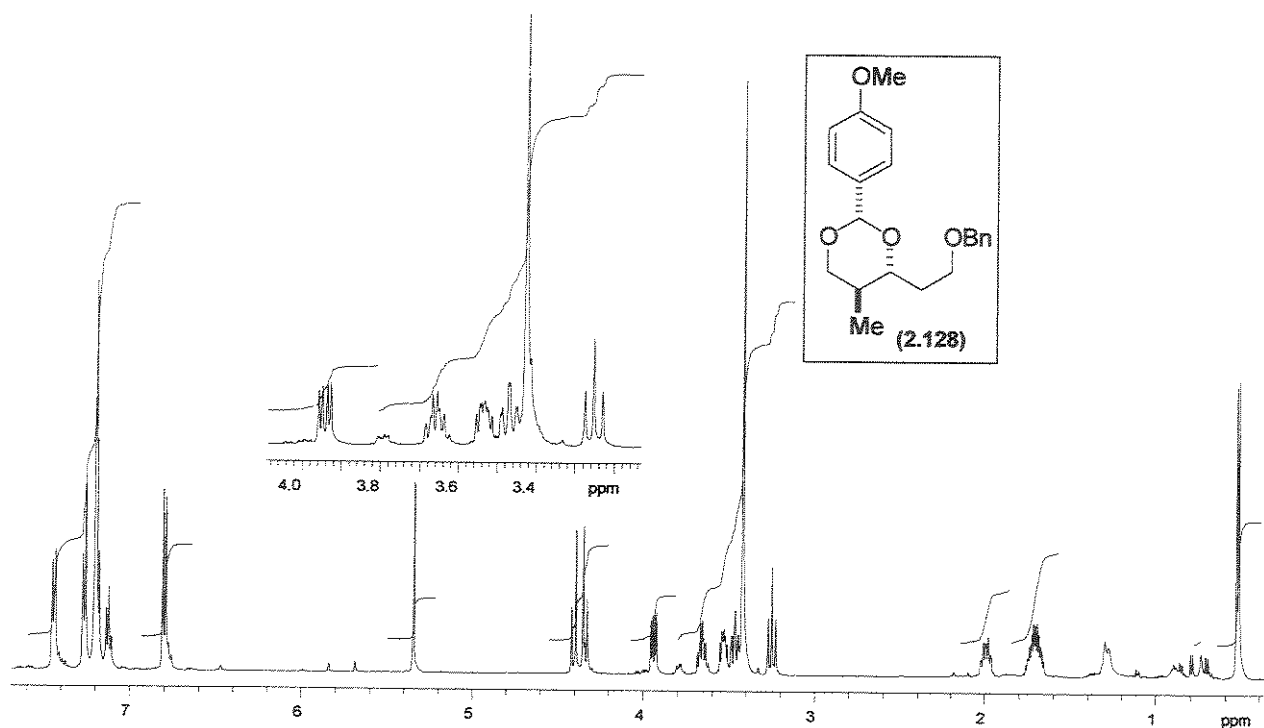
Anexo 192. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(2.124)



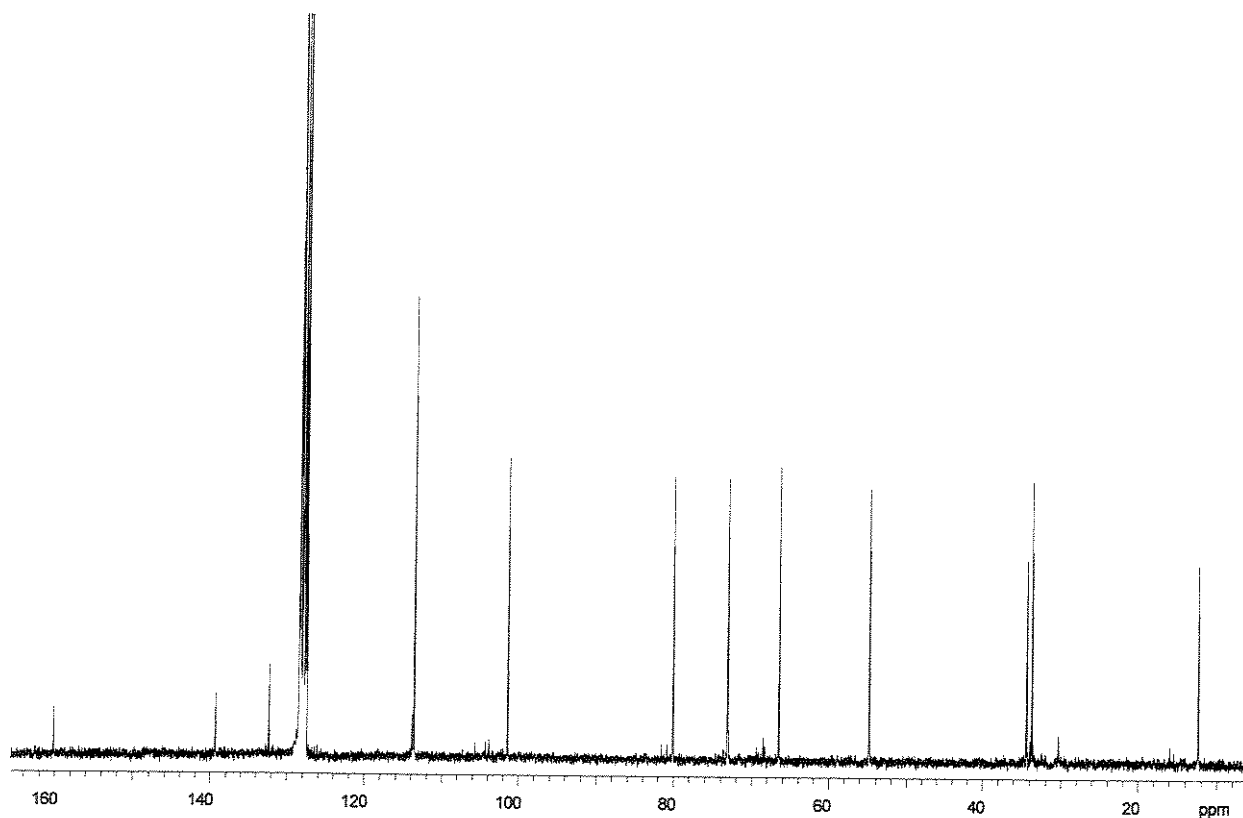
Anexo 193. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (2.125)



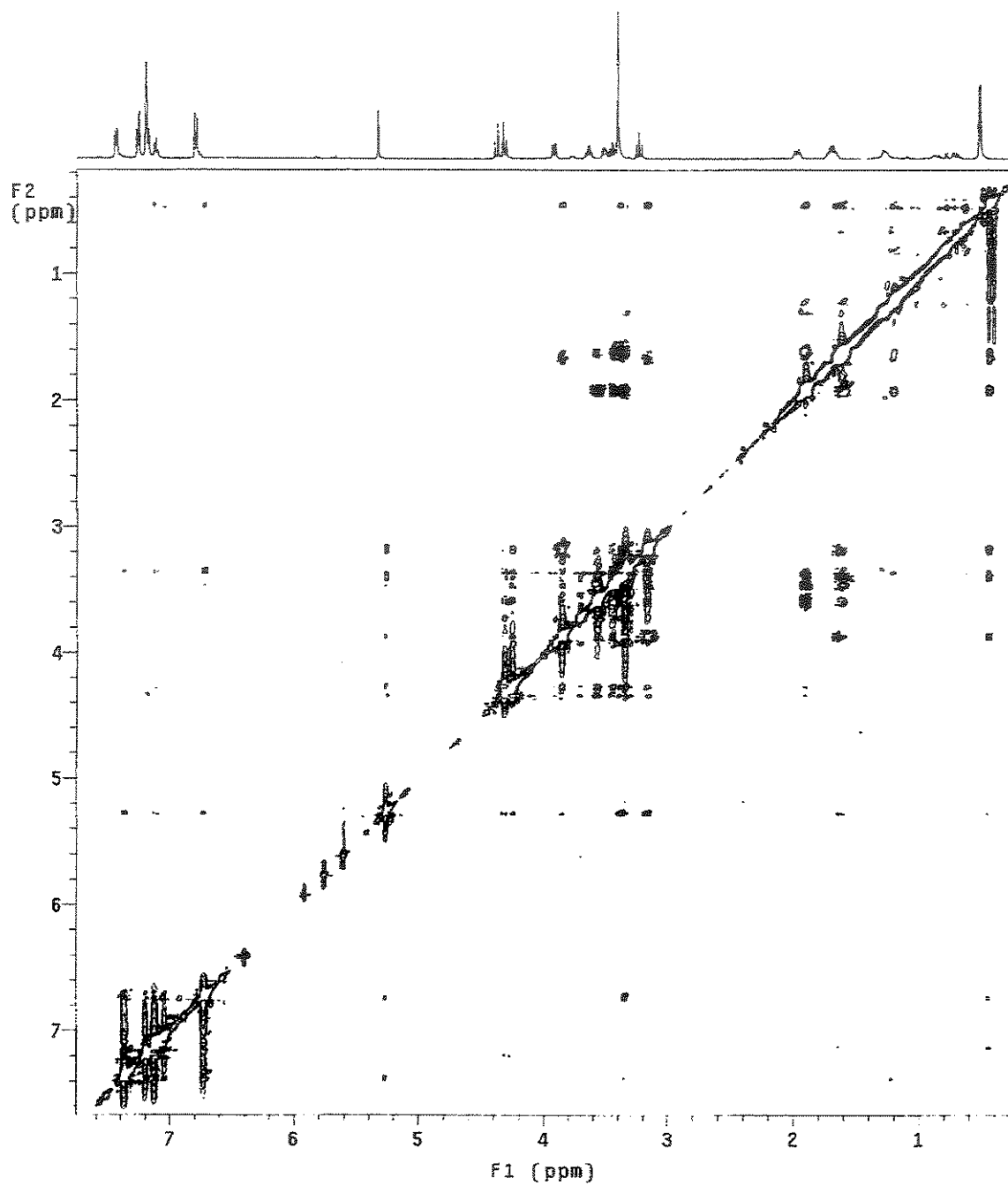
Anexo 194. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (2.125)



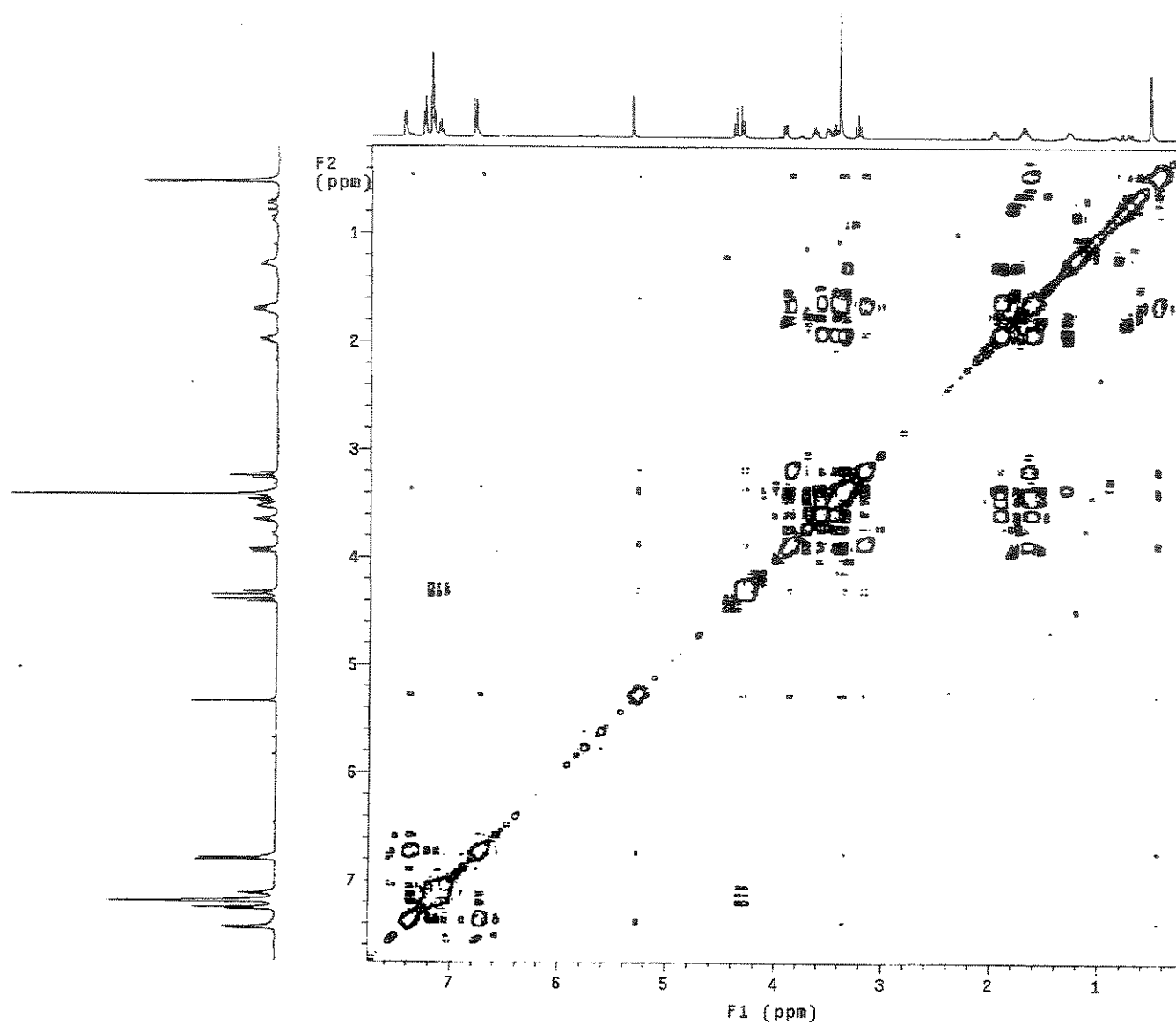
Anexo 195. Espectro de RMN- ^1H (C_6D_6 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (2.138)



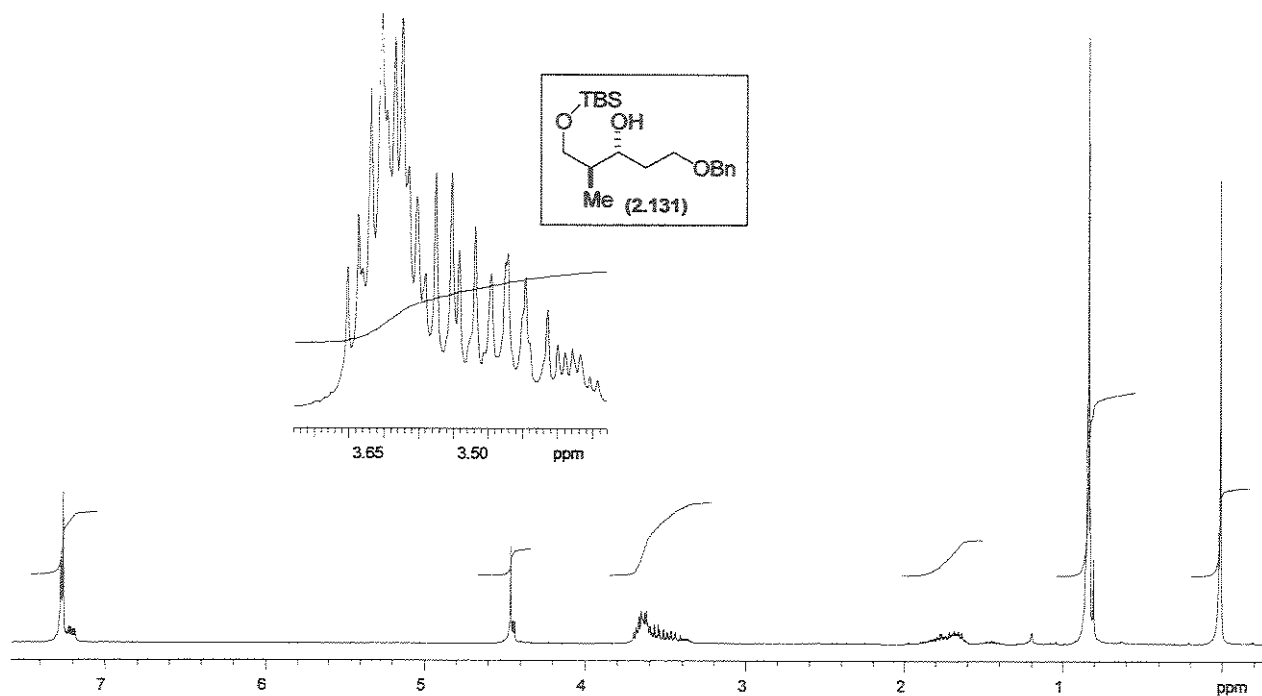
Anexo 196. Espectro de RMN- ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (2.138)



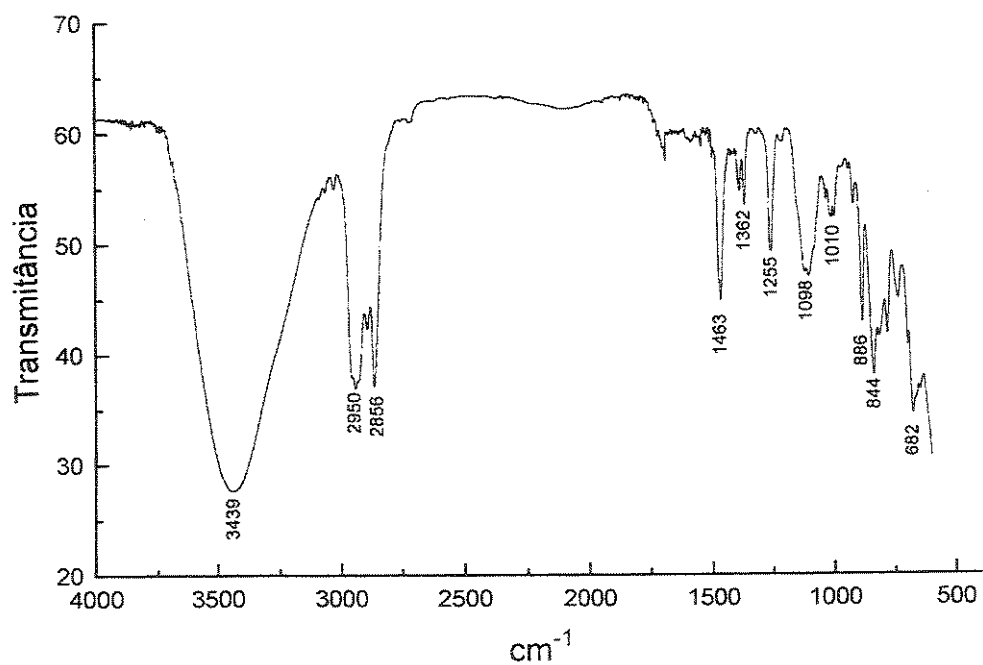
Anexo 197. Mapa de correlações ^1H - ^1H -NOESY (C_6D_6 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (2.138)



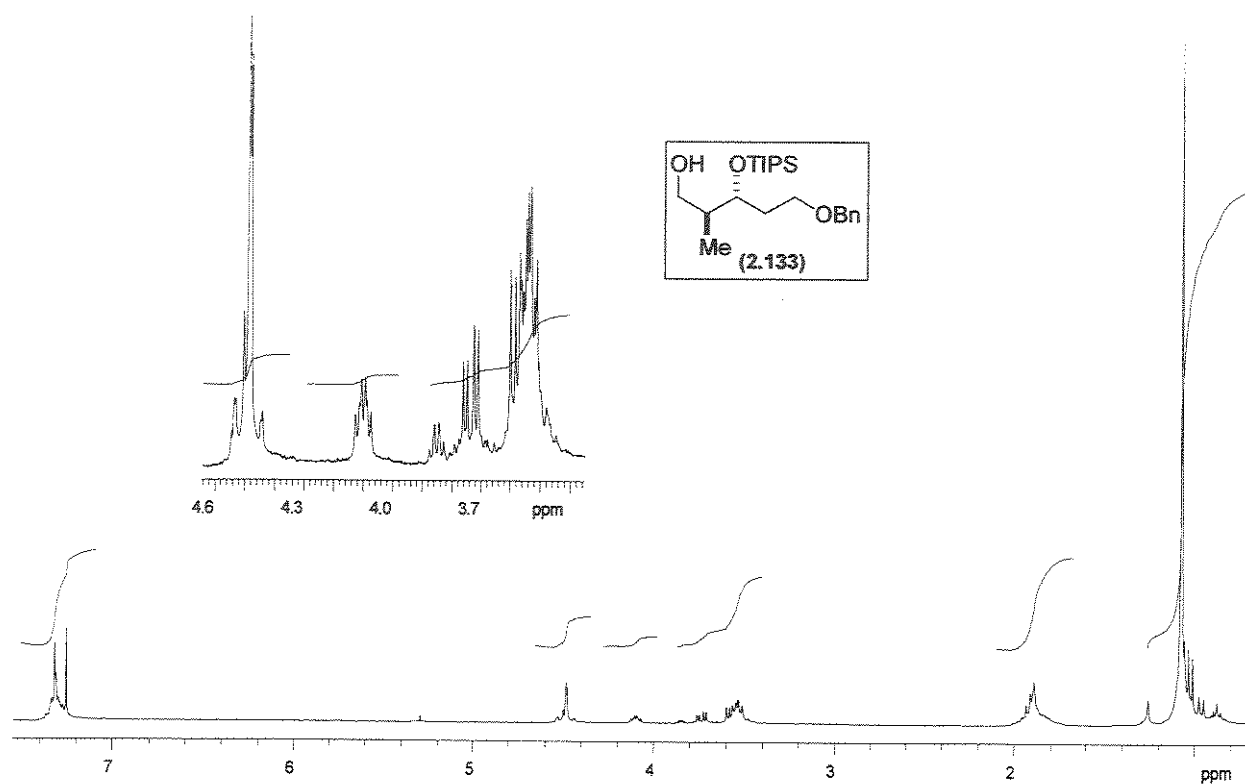
Anexo 198. Mapa de correlações ^1H - ^1H -COSY (C_6D_6 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (2.138)



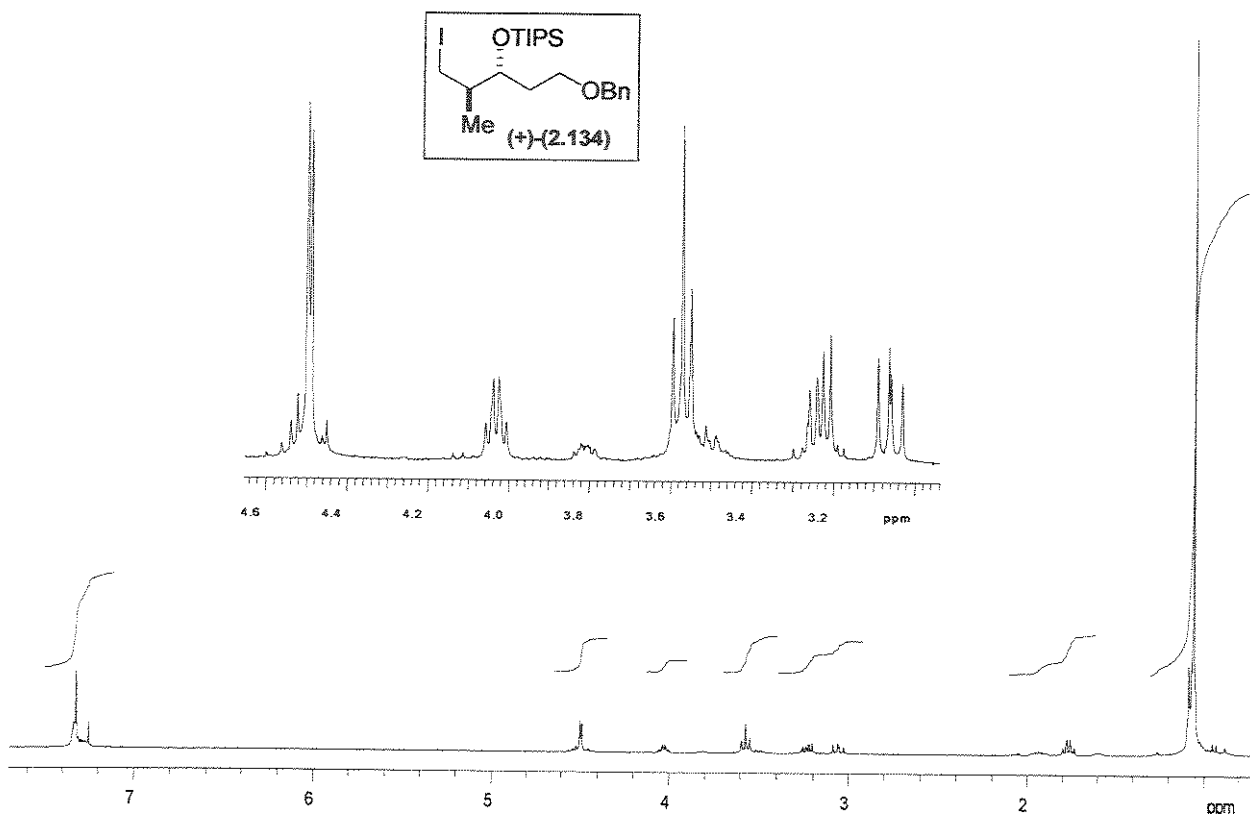
Anexo 199. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (2.131)



Anexo 200. Espectro de IV (filme) para o composto (2.131)



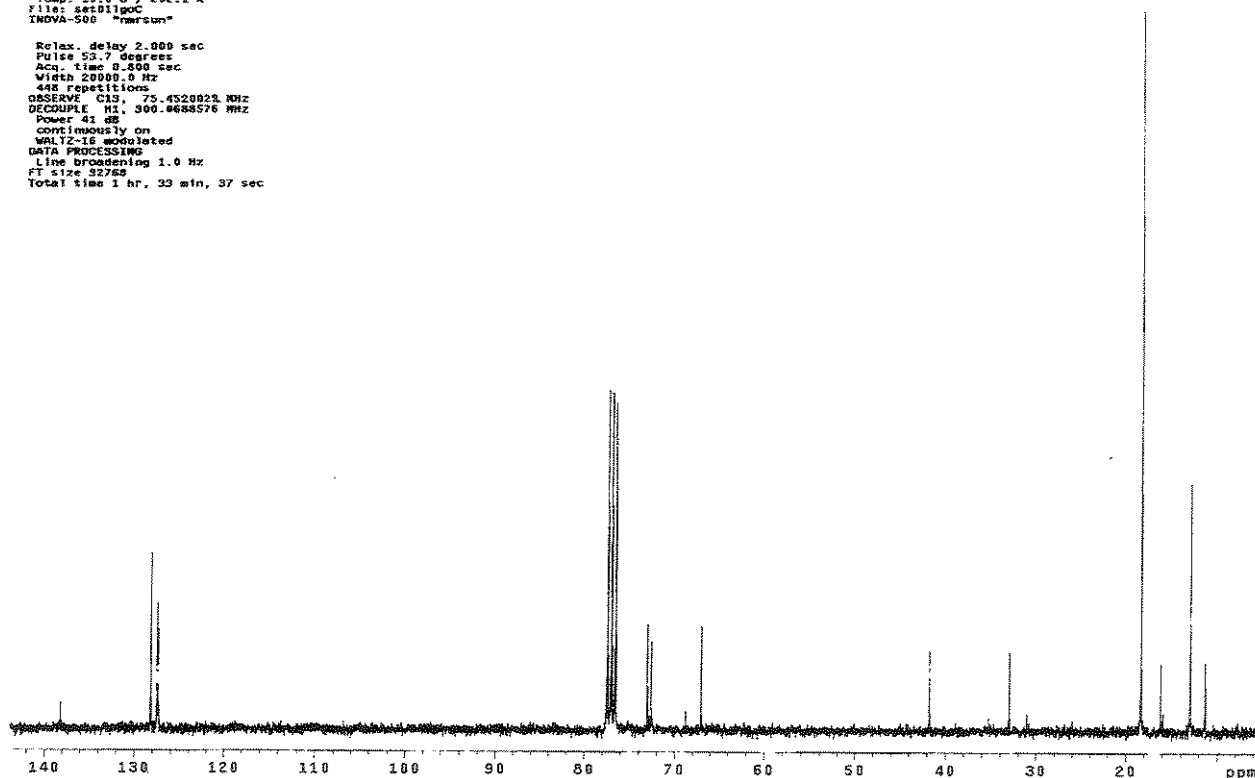
Anexo 203. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (2.133)



Anexo 204. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(2.134)

Luciana Iodeto set011goC
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl₃
Temp. 15.0 °C / 292.1 K
File: set011goC
INDVA-500 "nirson"

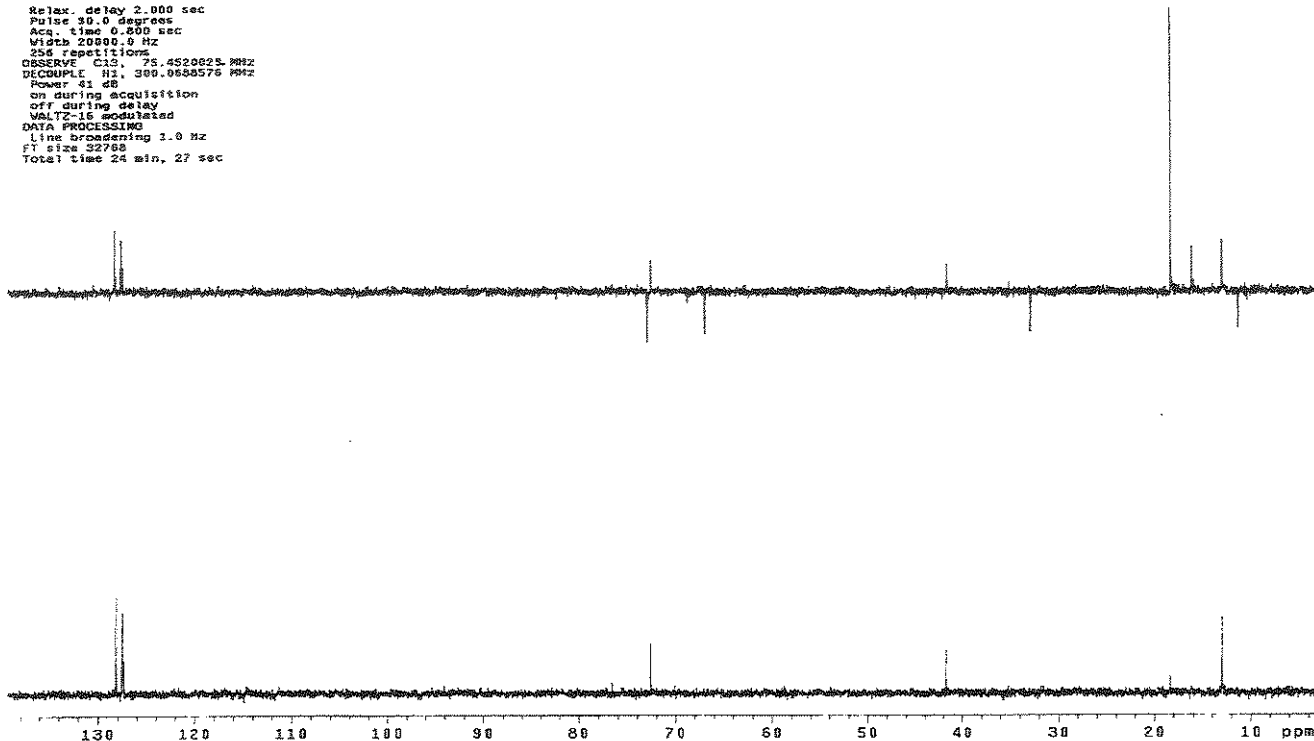
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 53.7 degrees
Acq. time 0.500 sec
Width 20000.0 Hz
448 repetitions
OBSERVE C13, 75.4520023 MHz
DECOUPLE H1, 300.9688576 MHz
Power 41 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 1 hr, 33 min, 37 sec



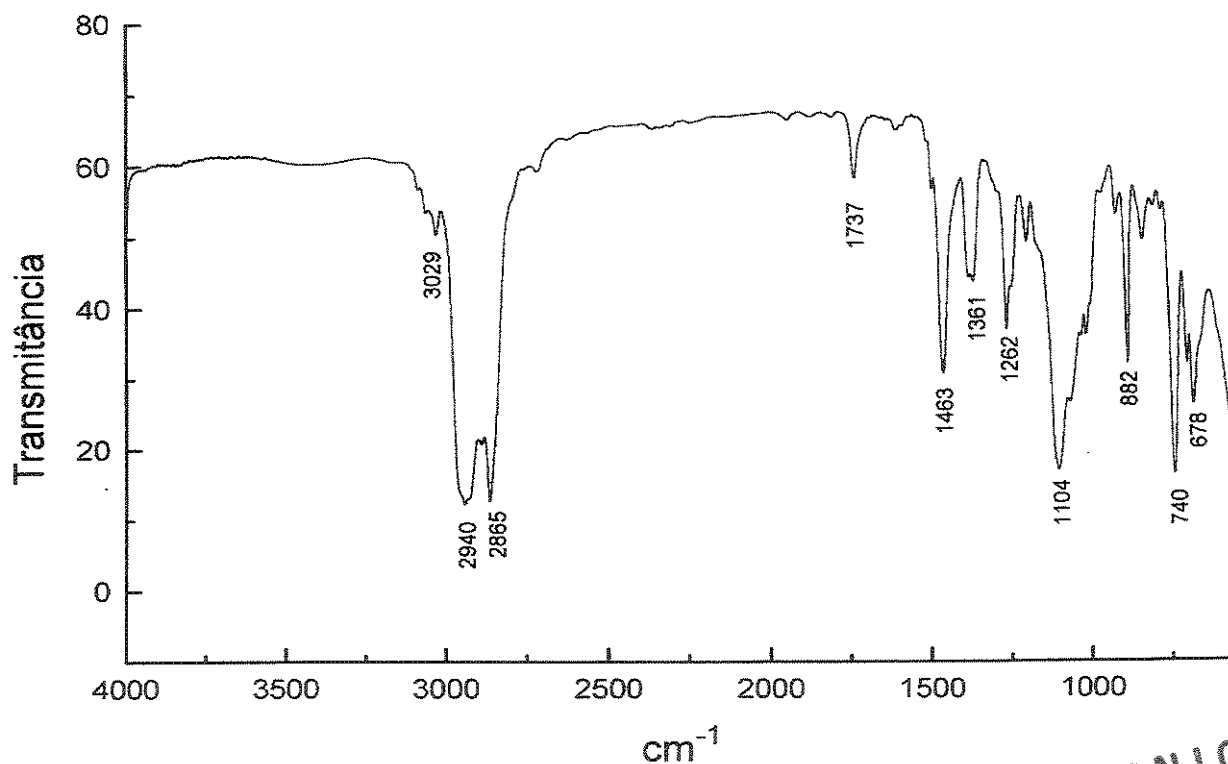
Anexo 205. Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(2.134)

Luciana iodeto set011go0
Pulse Sequence: dept
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
File: set011go0
INOVA-500 "marsun"

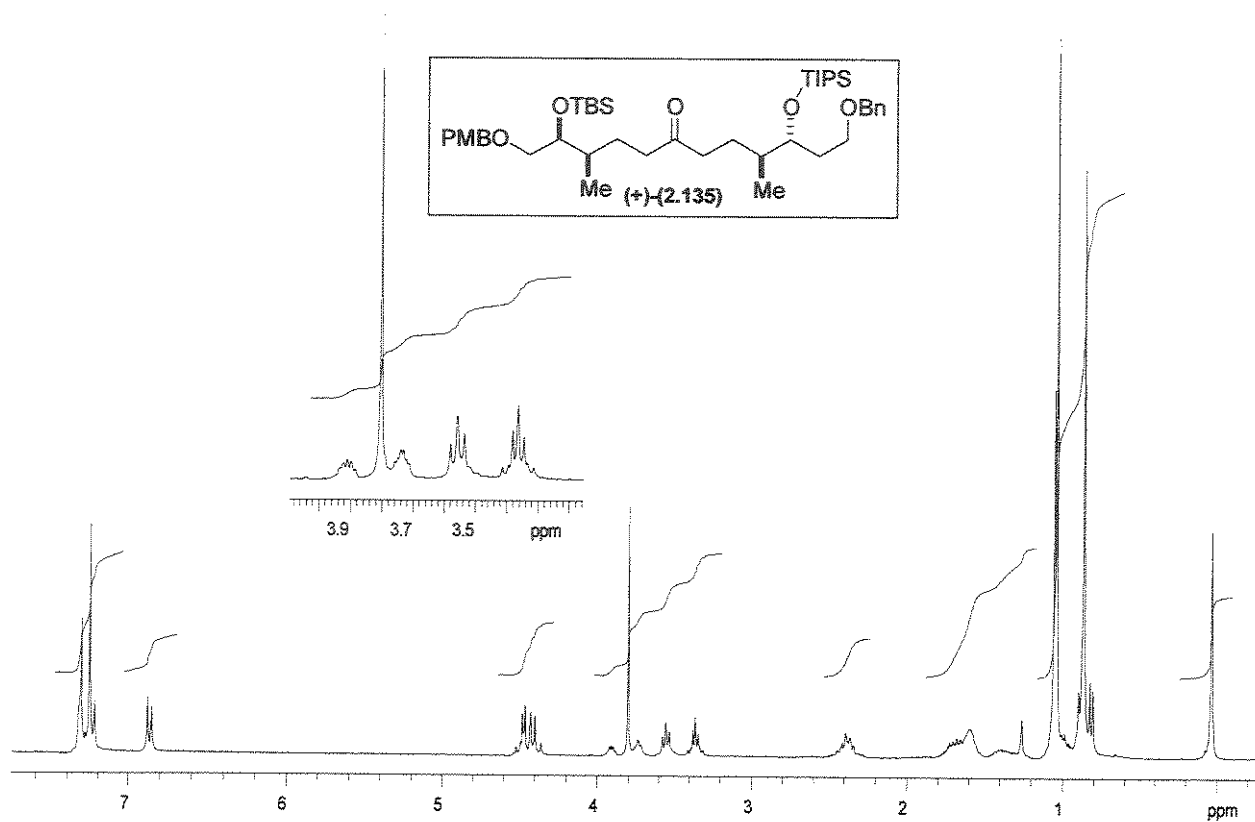
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 90.0 degrees
Acq. time 0.500 sec
Width 20000.0 Hz
256 repetitions
OBSERVE C13, 75.4520825 MHz
DECOUPLE H1, 300.0658576 MHz
Power 41 dB
on during acquisition
off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 32768
Total time 24 min, 27 sec



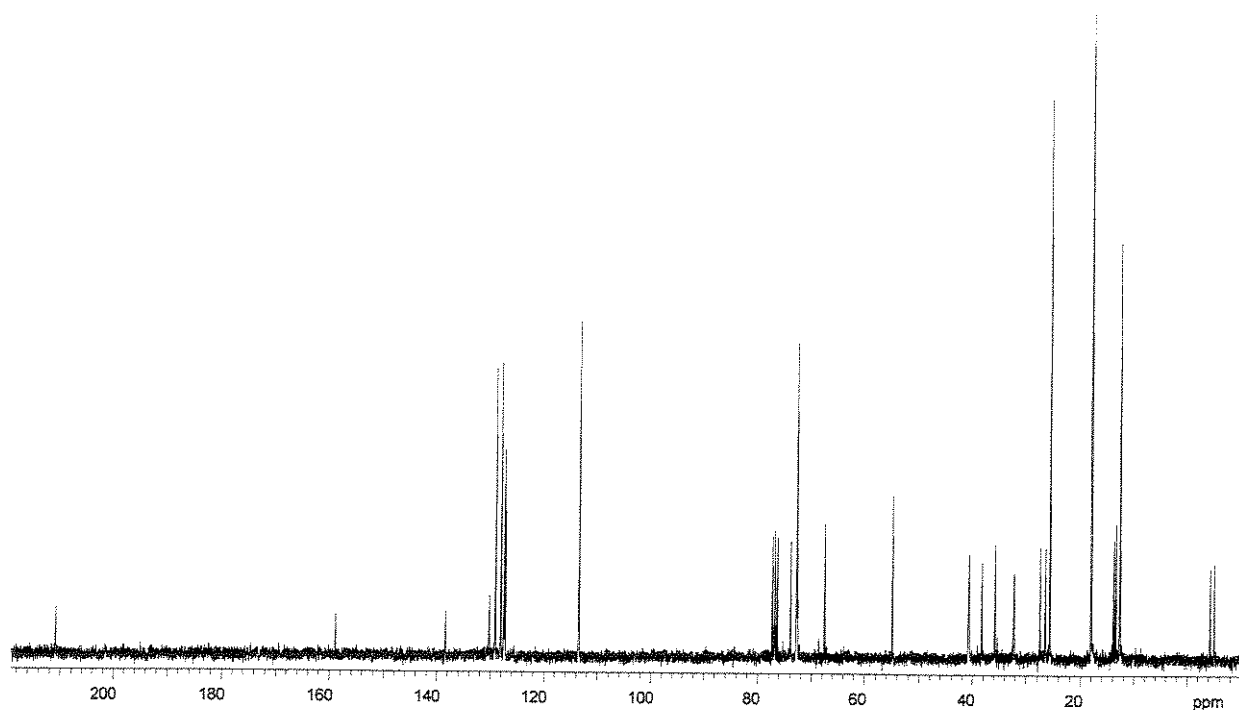
Anexo 206. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(2.134)



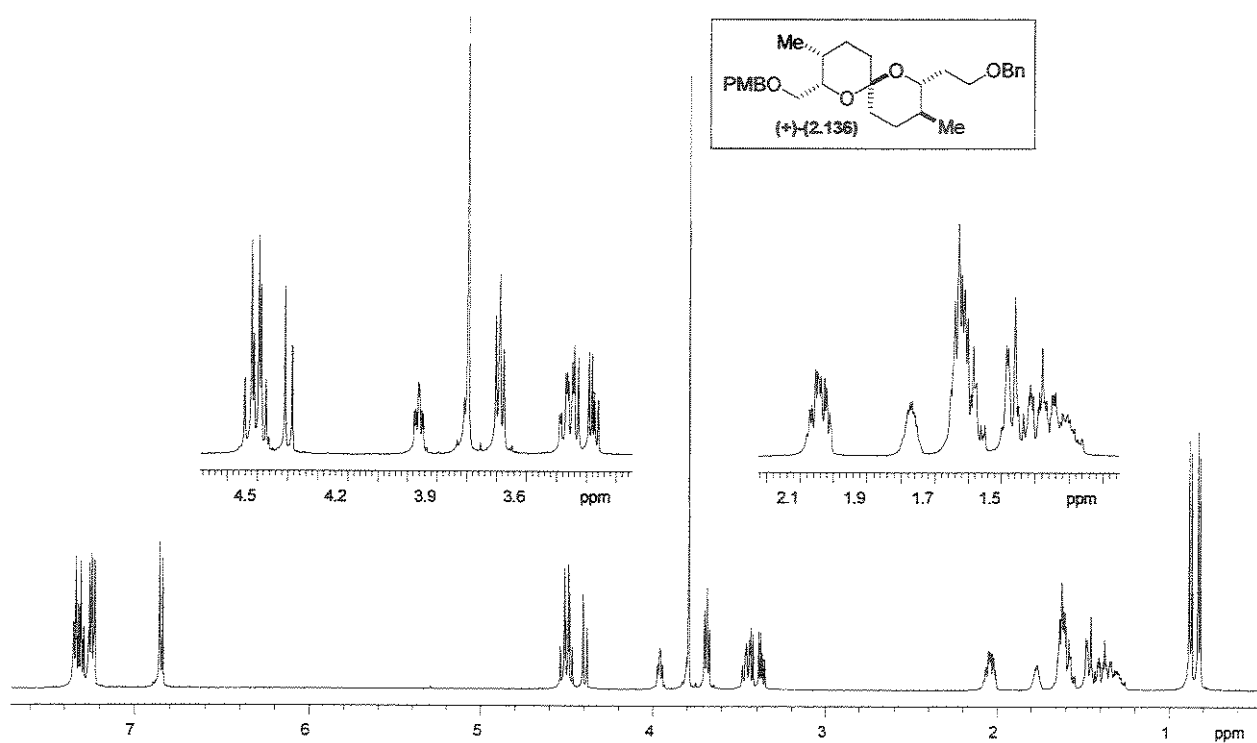
Anexo 207. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-(2.134)



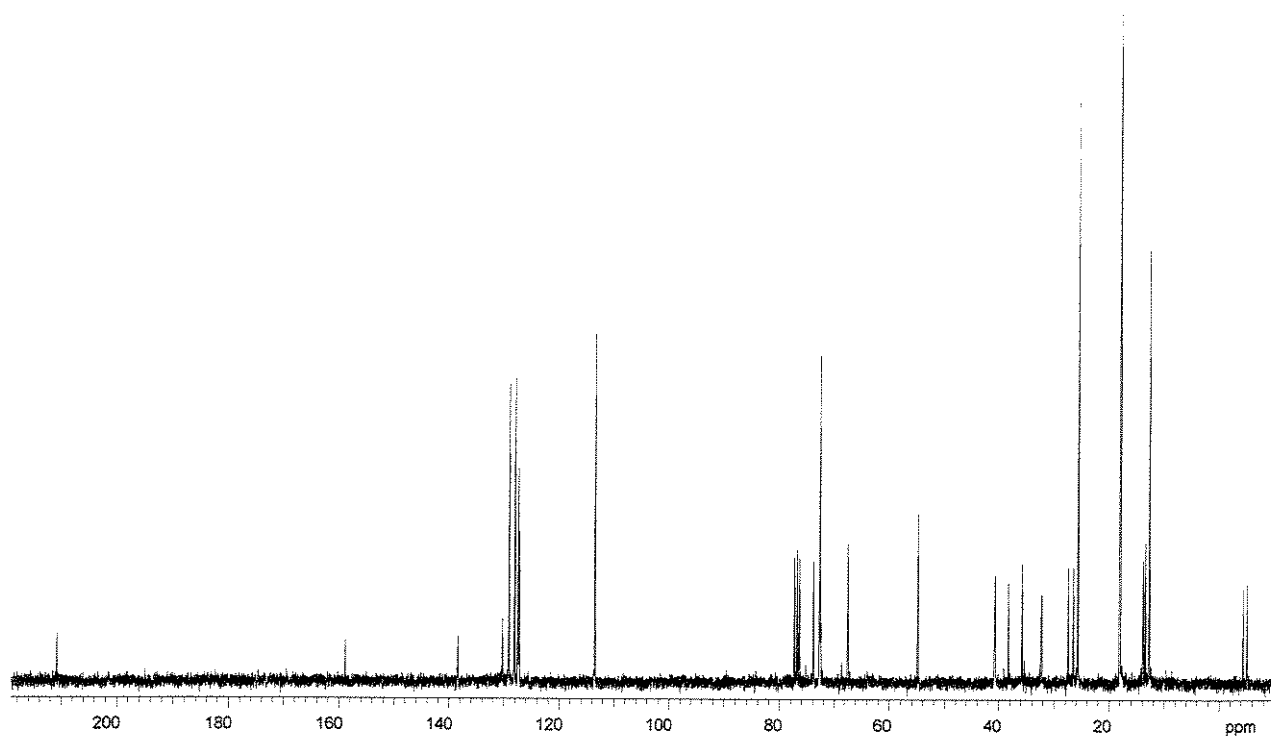
Anexo 208. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(2.135)



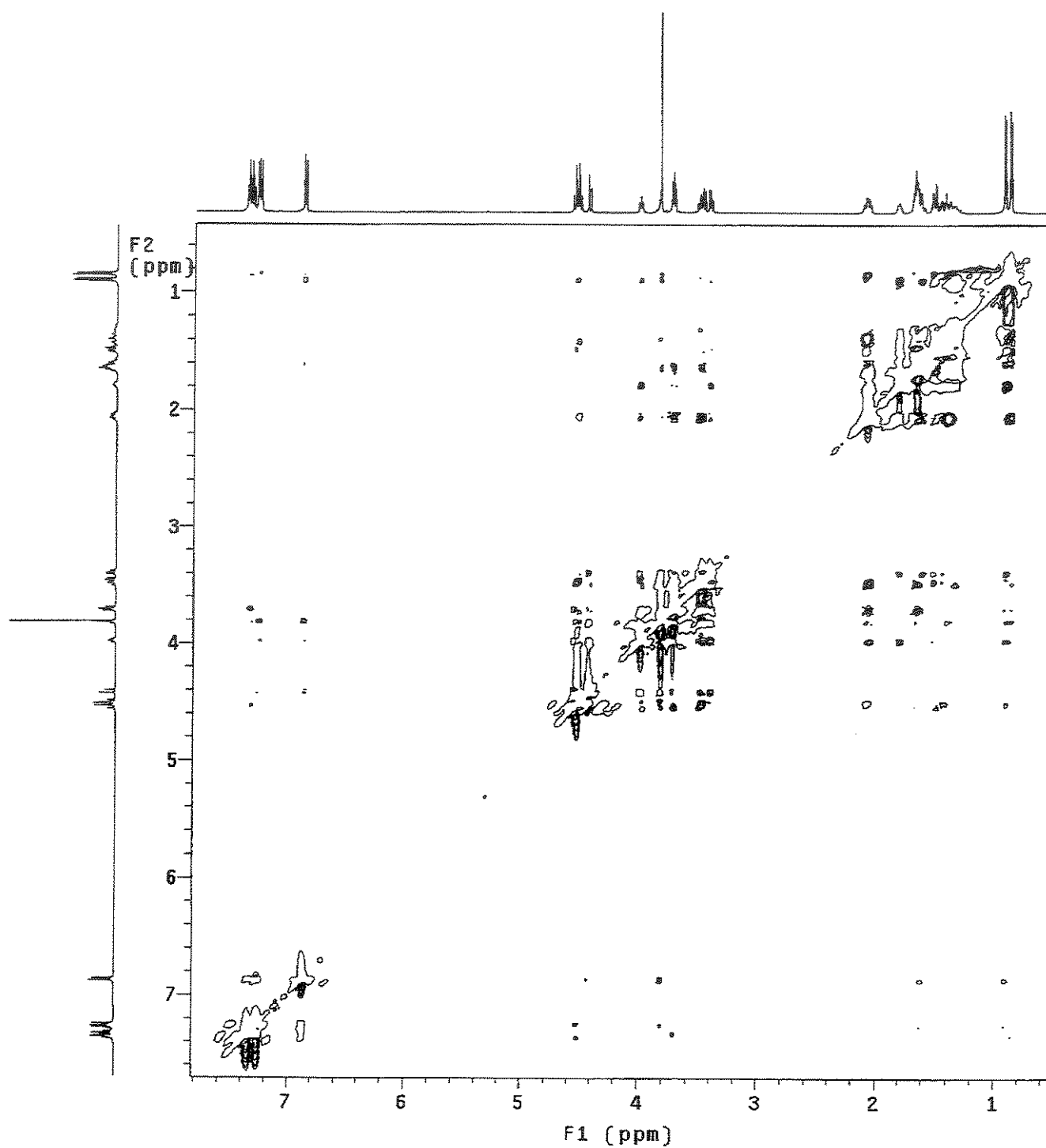
Anexo 209. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(2.135)



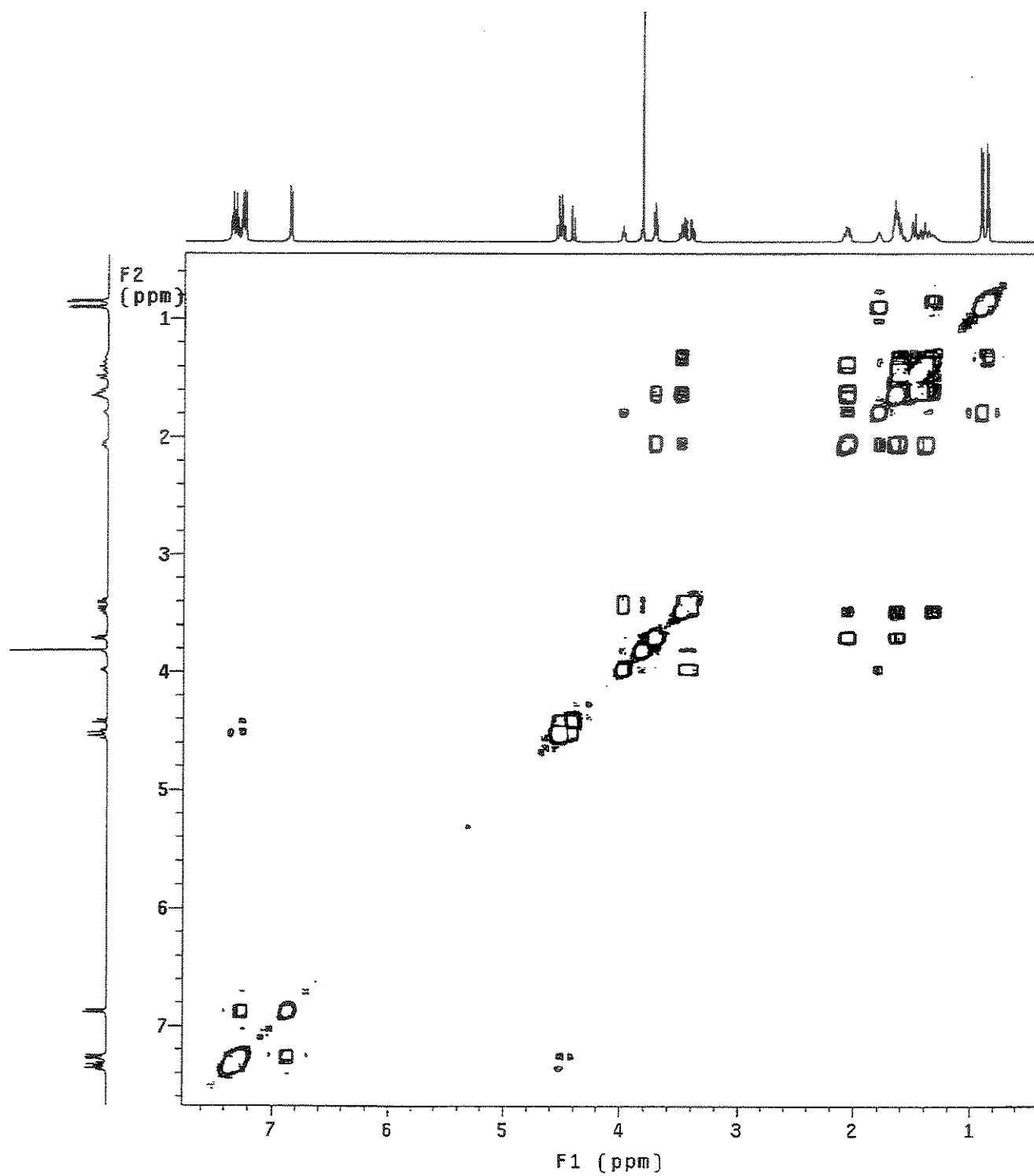
Anexo 210. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(2.136)



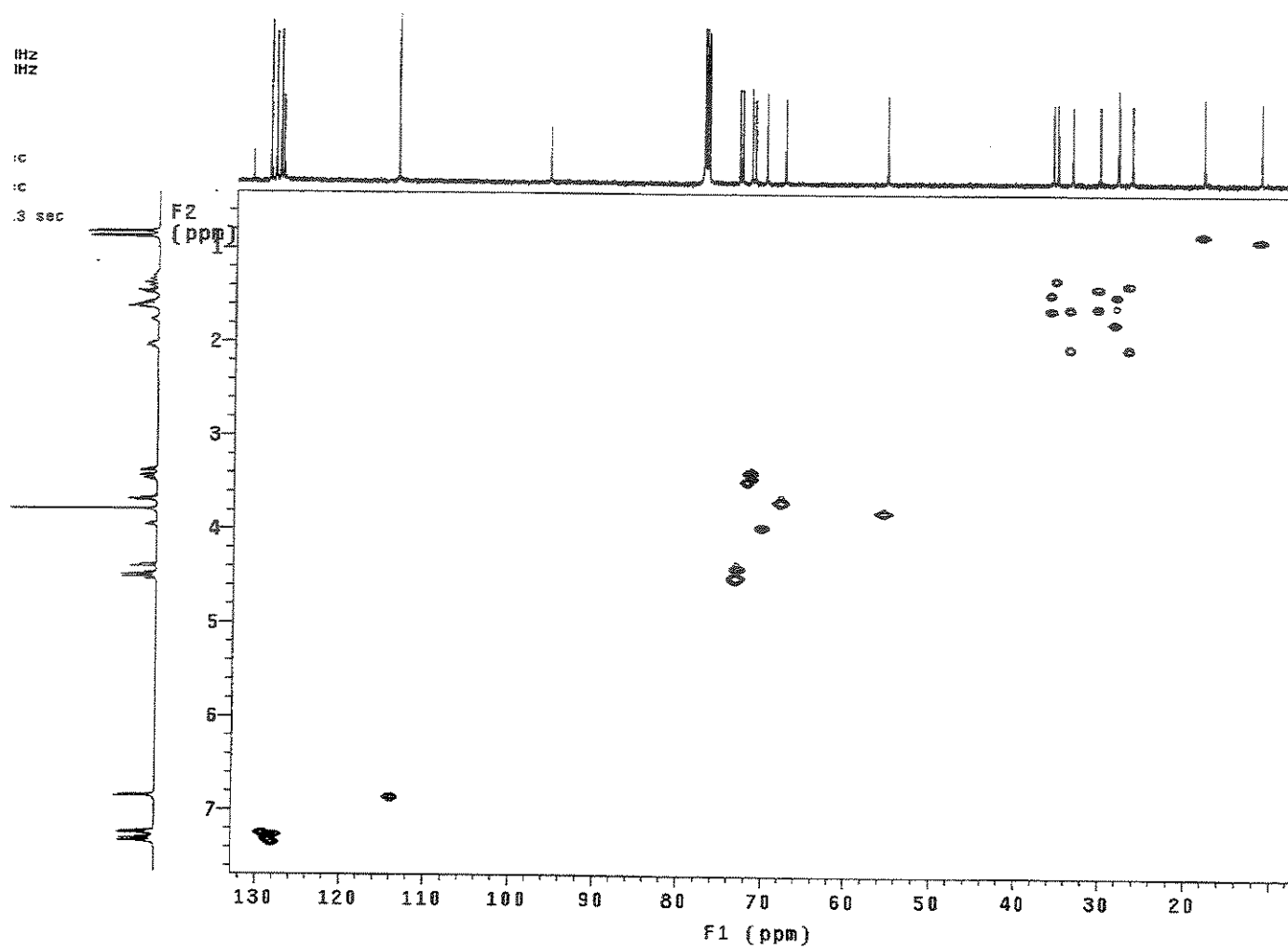
Anexo 211. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(2.136)



Anexo 212. Mapa de correlações ^1H - ^1H -NOESY (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(2.136)



Anexo 213. Mapa de correlações ^1H - ^1H -COSY (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(2.136)



Anexo 214. Mapa de correlações ^1H - ^{13}C -HSQC (CDCl_3 , 500 MHz, 25 $^\circ\text{C}$) para o composto (+)-(2.136)

Luciana espiro cdc13/tri-res set101goH

Pulse Sequence: s2pul1

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: set101goH

INOVA-500 "marsun"

Relax. delay 0.010 sec

Pulse 23.9 degrees

Acc. time 3.277 sec

Width 10000.0 Hz

16 repetitions

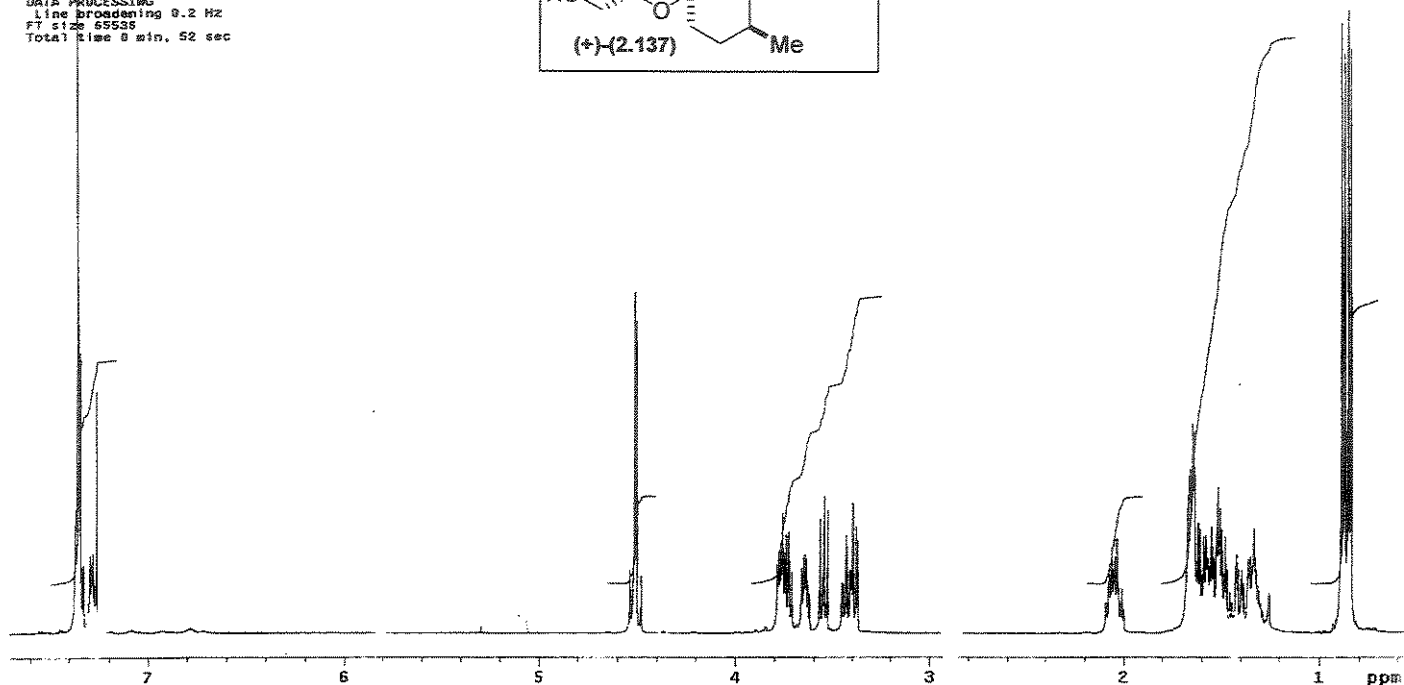
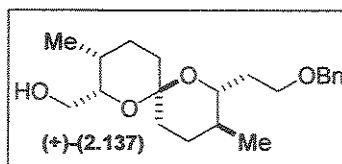
OBSERVE H1, 499.8026717 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 65536

Total time 0 min, 52 sec



Anexo 215. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(2.137)

Luciana Espiro cdc13 set101goH

Pulse Sequence: s2pul1

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: set101goH

INOVA-500 "marsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 53.7 degrees

Acc. time 0.300 sec

Width 20000.0 Hz

1121 repetitions

OBSERVE C13, 75.4520029 MHz

DECOUPLE H1, 300.0088578 MHz

Power 41 dB

Continuously on

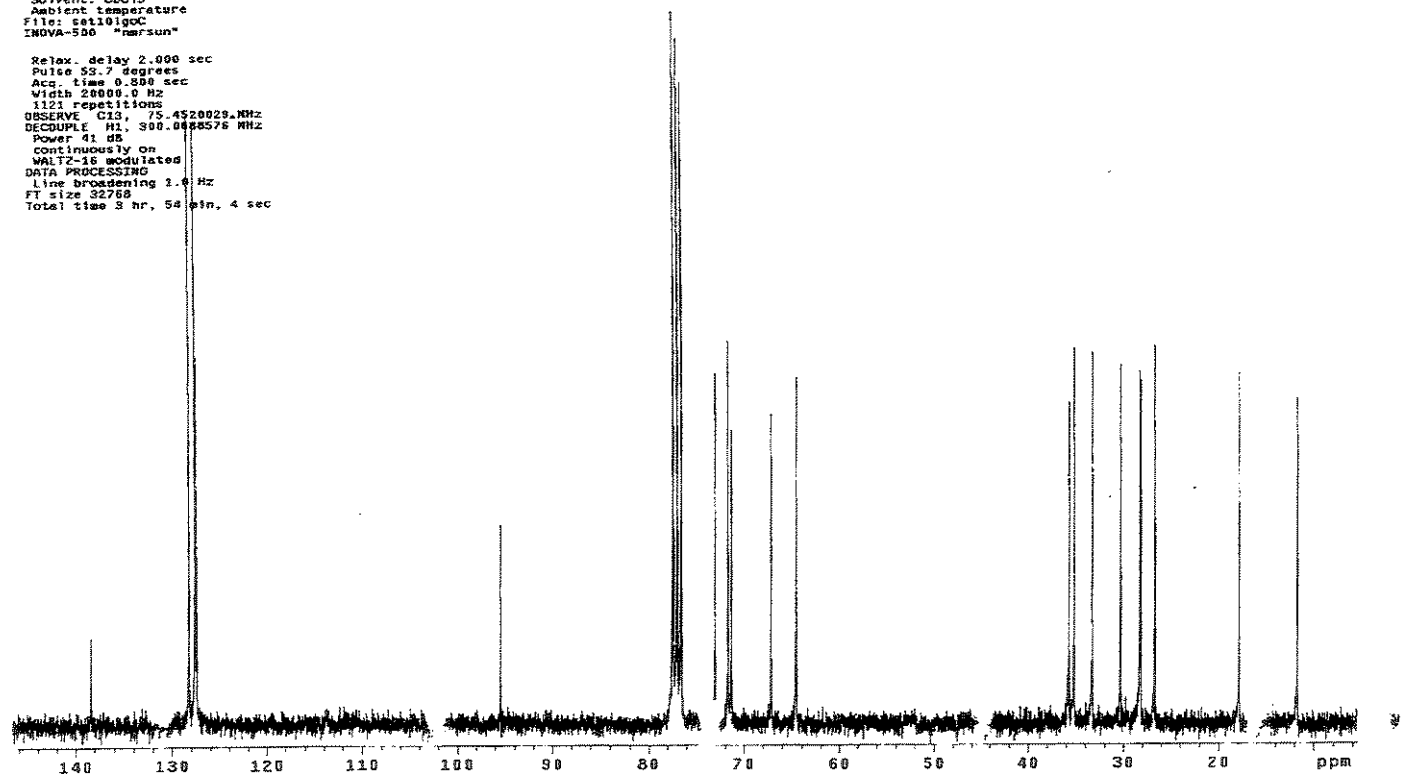
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Anexo 216. Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(2.137)

Luciana Espiro cd13 set101goD

Pulse Sequence: dept

Solvent: cdcl3

Ambient temperature

File: set101goD

INQVA-500 "marsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 90.0 degrees

Acq. time 0.880 sec

Width 20000.0 Hz

320 repetitions

DESERVE C13, 75.4520041 MHz

DECOUPLE N1, 300.0668578 MHz

Power 41 dB

on during acquisition

off during delay

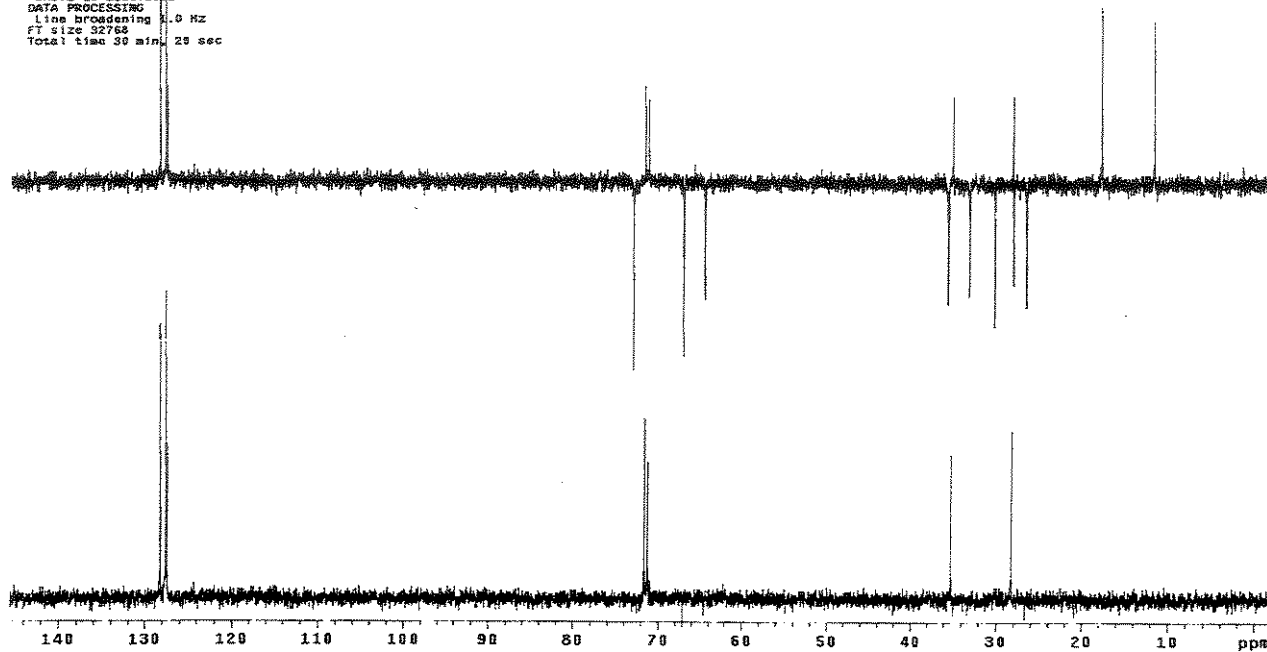
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

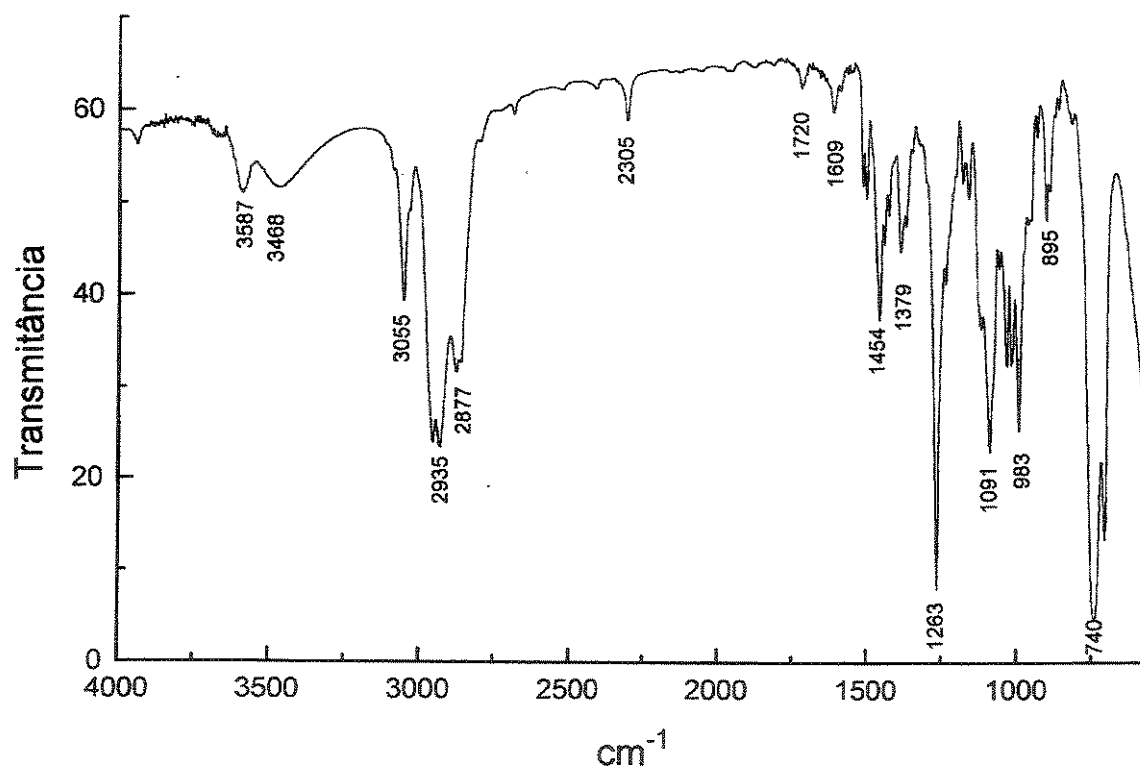
Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

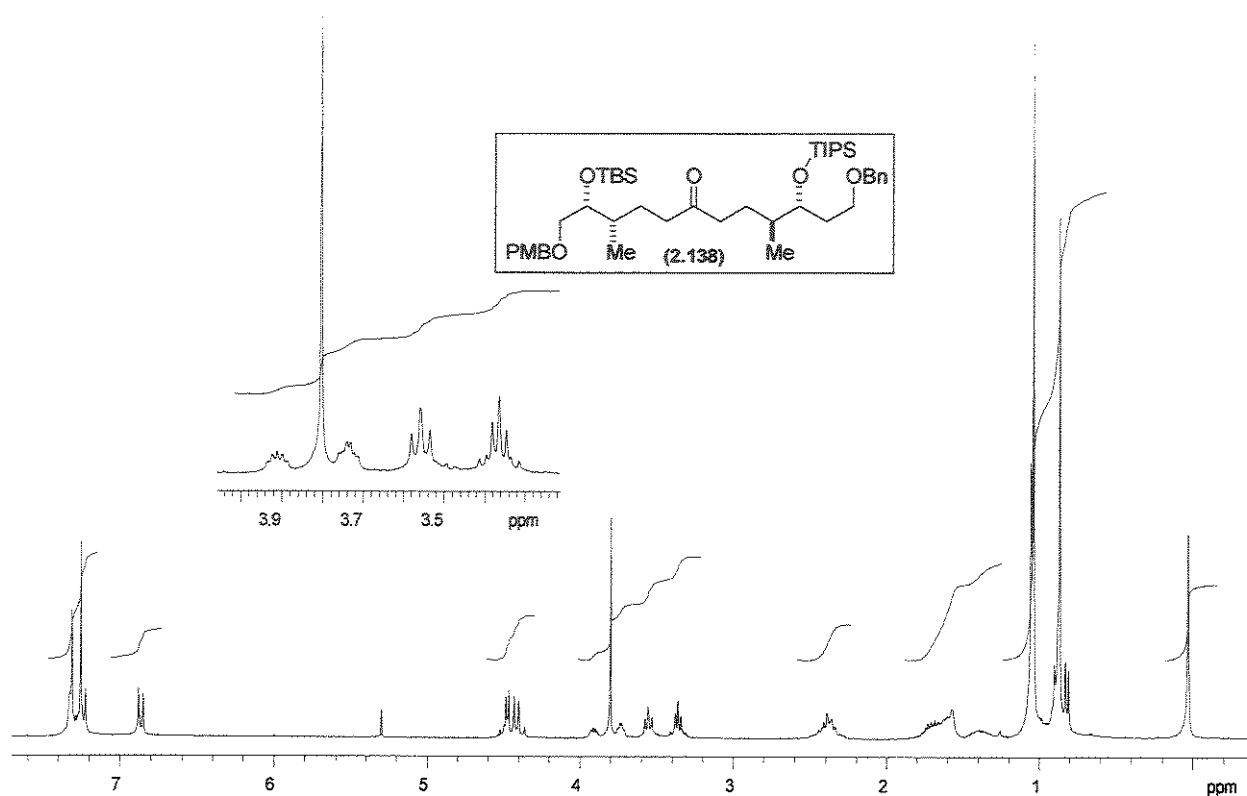
Total time 30 min, 28 sec



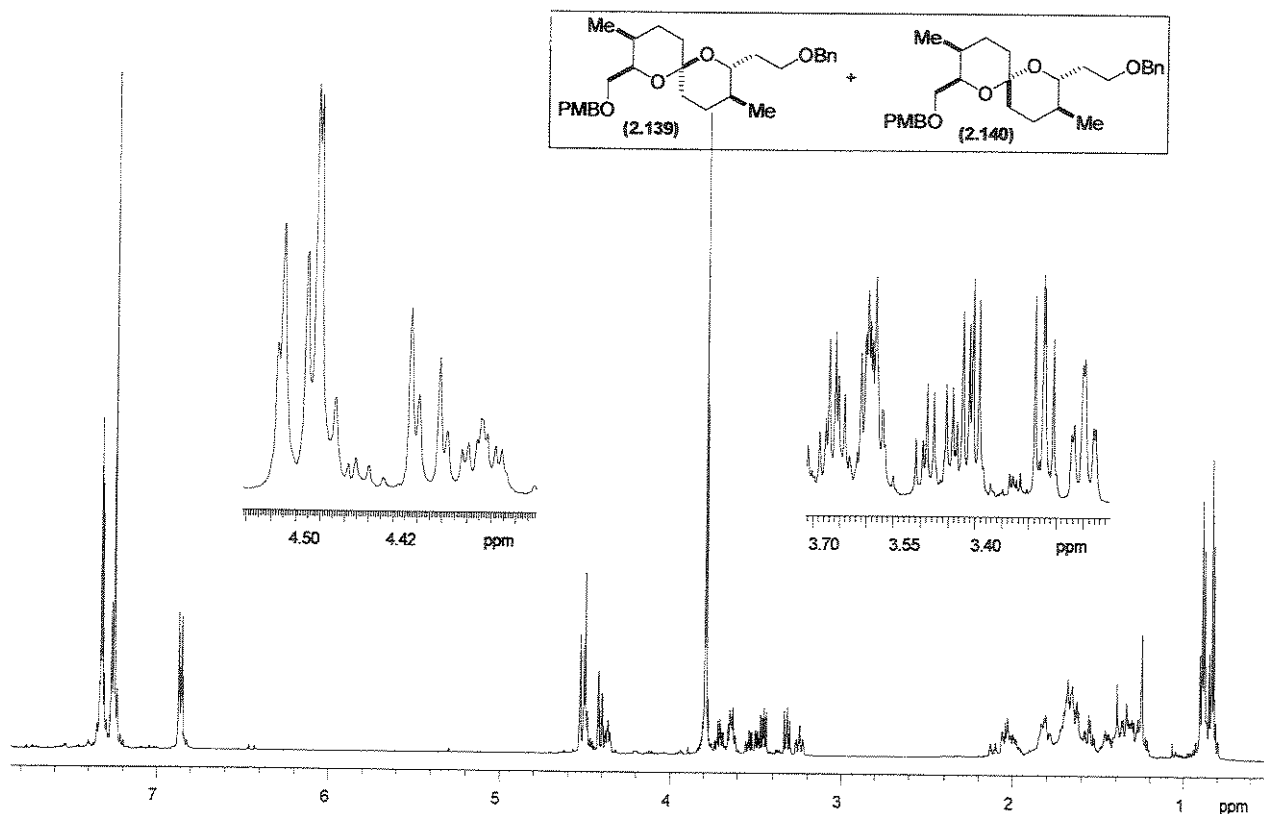
Anexo 217. Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C) para o composto (+)-(2.137)



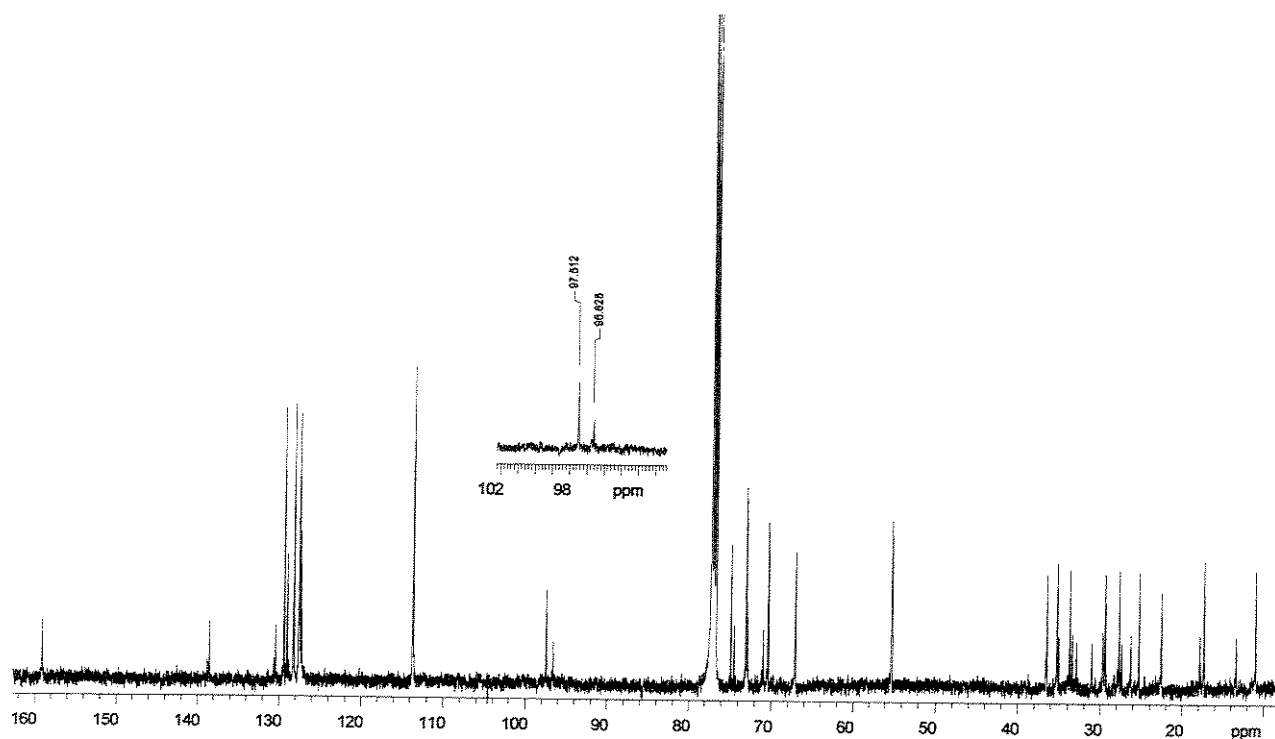
Anexo 218. Espectro de IV (filme) para o composto (+)-(2.137)



Anexo 219. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) para o composto (2.138)



Anexo 220. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) para os compostos (2.139) e (2.140)



Anexo 221. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C) para os compostos (2.139) e (2.140)