



Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica

**Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo.
Sínteses e aplicações de novos substratos em
reações de RCAM catalisadas por [Mo].**

Tese de Doutorado

Autora: Fernanda Gadini Finelli

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

05 de junho de 2009

Campinas – SP – Brasil

LQOS

Laboratório de Química Orgânica Sintética

<http://lqos.igq.unicamp.br>

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

P494s	Finelli, Fernanda Gadini. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo. Sínteses e aplicações de novos substratos em reações de RCAM catalisadas por [Mo] / Fernanda Gadini Finelli. -- Campinas, SP: [s.n], 2009. Orientador: Luiz Carlos Dias. Tese - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. 1. Produtos naturais. 2. Metástase. 3. Metátese. 4. Reação aldólica. I. Dias, Luiz Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.
-------	--

Título em inglês: Synthesis of the macrolactone of migrastatin and analog. Syntheses of new substrates for applications in Mo-catalyzed RCAM

Palavras-chaves em inglês: Natural products, Metastasis, Ring-closing metathesis, Aldol reaction

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Luiz Carlos Dias (orientador), José Daniel Figueroa Villar (DQ-IME), Angelo da Cunha Pinto (IQ-UFRJ), Paulo Mitsuo Imamura (IQ-UNICAMP), Carlos Roque Duarte Correia (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 05/06/2009

Dedico este trabalho à minha mãe, com
muito amor.

Agradecimentos

* Ao Professor Luiz Carlos Dias pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa e realizar um projeto de pesquisa fascinante, pela orientação, amizade e incentivo durante todos estes anos e por me apoiar e proporcionar meu estágio na Alemanha.

* Ao Professor Alois Fürstner pela oportunidade de trabalhar em seu grupo e por toda a gentileza dispensada durante todo o tempo que estive na Alemanha. A todo o grupo, em especial, à Monika, ao Martin, à Karin, ao Tom e ao Hiroshi por me ajudar e me receber com muita atenção no laboratório.

* Ao Professor Adriano Andricopulo e ao seu grupo de pesquisa pela realização dos ensaios biológicos.

* À minha mãe por todo o amor, carinho, amizade, dedicação e paciência, me apoiando, entendendo e incentivando em todos os momentos.

* À Gabi e à Ju pelo amor, amizade, apoio e companheirismo, nossa família é o que tenho de mais importante.

* À minha vó, à Wilma, ao tio Ricardo e à Elba pelo apoio, confiança e todo o incentivo durante estes anos.

* À nossa equipe de trabalho: Ilton, Tati e Leila, muito obrigada por tudo, foi maravilhoso fazer parte deste projeto junto com vocês, dividindo todas as alegrias e decepções durante o caminho.

* À Carla e à Leila por me ajudarem a corrigir todas as versões dessa tese.

* Aos meus amigos Carla, Marco, Vanda, Tati, Ilton e Thaís, vocês foram essenciais durante este período e são muito especiais para mim... obrigada pela amizade!

* A todo o pessoal do lab: Lú, Osana, Simone, Ilton, Léo, Gliseida, Bruna, Thalita, Giovanni, Andréa, Airton, Carol, Leila, Dimas, Anderson, Valéria, Marco, Carla, Tati, Juliana, Vanda, Sávio, Demuner, Marco Dessoy, Emílio, Ellen e ao Robson, com muito carinho. Tenho muito orgulho de fazer parte deste grupo!

* À Lú pelo incentivo à viagem para a Alemanha, sua ajuda foi muito importante!

* À Ana Laura pelo apoio, amizade e pelas nossas agradáveis aulas de inglês.

* A todos os colegas dos outros laboratórios que de uma forma ou de outra me ajudaram e fizeram parte deste período.

* Aos professores do IQ por toda a contribuição para a minha formação.

* A todos os funcionários do IQ, imprescindíveis para que tudo funcione.

* À Fapesp e ao CNPq pelo apoio financeiro.

Curriculum vitae

FERNANDA GADINI FINELLI

Formação Acadêmica

- 06/2008 – 09/2008** Estudante visitante
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr, Alemanha
Orientador: Professor Dr. Alois Fürstner
“Sínteses e aplicações de novos substratos em reações de RCAM catalisadas por [Mo]”
Agência Financiadora: FAPESP (Processo n.º 04/05749-0)
- 08/2004 – 06/2009** Doutorado em Química Orgânica
Instituto de Química, UNICAMP, Campinas, Brasil
Orientador: Professor Dr. Luiz Carlos Dias
“Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo”
Agência Financiadora: FAPESP (Processo n.º 04/05749-0)
- 09/2002 – 07/2004** Mestrado em Química Orgânica
Departamento de Química, UFSCar, São Carlos, Brasil
Orientadora: Professor Dra. Ursula Brocksom
“A reação de Diels-Alder entre p-benzoquinonas e 1,3-pentadienos-1-substituídos”
Agência Financiadora: FAPESP (Processo n.º 02/05828-2)
- 03/1999 – 08/2002** Bacharelado em Química
Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, Brasil

Publicações em Periódicos

1. “Stereoselective synthesis of the 6,6-spiroketal core of CP-61,405 (routiennocin)”. Dias, L. C.; Correia, V. G.; Finelli, F. G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7683-7686.

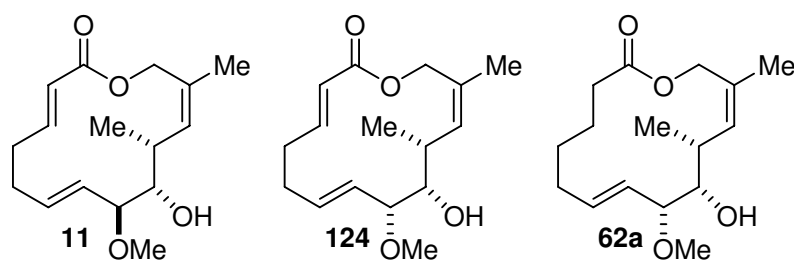
2. "A Concise Synthesis of the 1,6-Disubstituted Eudesmane Sesquiterpene Carbon Skeleton". Vieira, Y. W.; Nakamura, J.; Finelli, F. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 448-451.

Resumos em Congressos

1. Dias, L. C.; Finelli, F. G. "Synthetic studies on the macrolactone of migrastatin", 12th BMOS (PS-204), Itapema/Brasil, **2007**.
2. Dias, L. C.; Correia, V. G.; Finelli, F. G. "Towards the synthesis of routiennocin and derivatives", 12th BMOS (PS-168), Itapema/Brasil, **2007**.
3. Dias, L. C.; Finelli, F. G.; de Castro, I. B. D.; Augusto, T. "Studies directed toward the synthesis of the macrolactone of migrastatin", 3rd BrazMedChem (S2-130), São Pedro/Brasil, **2006**.
4. Dias, L. C.; Finelli, F. G.; de Castro, I. B. D.; Augusto, T. "Towards the synthesis of the macrolactone of migrastatin", 16th ICOS (ICOS-129), Mérida/México, **2006**.
5. Dias, L. C.; de Castro, I. B. D.; Finelli, F. G.; Augusto, T. "Synthetic studies on migrastatin", 11th BMOS (PS-032), Canela/Brasil, **2005**.
6. Nascimento, V.; Finelli, F. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. "Efeito do Solvente em Reações de Diels-Alder entre o Ciclopentadieno e a Timoquinona", 27^a. Reunião Anual da SBQ (QO-273), Salvador/Brasil, **2004**.
7. Vieira, Y. W.; Finelli, F. G.; Nakamura, J.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. "Reações Multicomponente (MCR) na Síntese de Compostos Bicíclicos Funcionalizados", 27^a. Reunião Anual da SBQ (QO-233), Salvador/Brasil, **2004**.
8. Finelli, F. G.; Alexopoulos, O. G.; Zaghi, A. F.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. "A Reatividade e a Regioquímica da Reação de Diels-Alder da N-Tosilimina da Timoquinona", 27^a. Reunião Anual da SBQ (QO-041), Salvador/Brasil, **2004**.
9. Finelli, F. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. "The Regioselectivity of the Diels-Alder Reaction of 1-*t*-Butyldimethyl-Silyloxy-Pentadiene-1,3 with *para*-Benzoquinones", 10th BMOS (PS-186), São Pedro/Brasil, **2003**.
10. Finelli, F. G.; Nakamura, J.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. "Estudo da Reação de Diels-Alder entre a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e Dienos Derivados do Citral", 25^a. Reunião Anual da SBQ (QO-089), Poços de Caldas/Brasil, **2002**.

Resumo

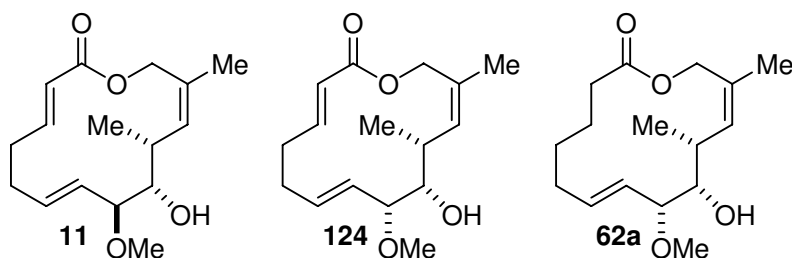
O capítulo 1 relata as sínteses da macrolactona da migrastatina **11** e da macrolactona análoga **62a**. A macrolactona da migrastatina é o composto que apresenta a maior atividade de inibição de migração de células tumorais *in vitro* dentre os compostos da família da migrastatina até hoje sintetizados. A macrolactona **62a**, ainda inédita na literatura, é epímero em C8 da macrolactona **62b** sintetizada pelo grupo do Professor Danishefsky em 2004 e apresenta atividade de inibição semelhante à macrolactona **11**. Além disso, foram realizados estudos visando à síntese da macrolactona **124**, epímero da macrolactona **11**. Paralelamente, em colaboração com a Farmoquímica Cristália e o grupo do Professor Adriano Andricopulo, do IF/USP de São Carlos, foram realizados testes de avaliação biológica de diversos compostos sintetizados neste trabalho com o intuito de gerar novas substâncias químicas bioativas candidatas a novos fármacos no tratamento do câncer de mama.



O capítulo 2 relata a síntese e aplicação de alguns substratos contendo grupos funcionais que ainda não haviam sido testados frente à reação de metátese de alcinos utilizando um novo catalisador de molibdênio. Este projeto foi desenvolvido no laboratório do Professor Alois Fürstner, no Instituto Max-Planck, em Mülheim an der Ruhr – Alemanha. Além disso, um precursor do fragmento B das Latrunculinas A e B foi sintetizado em grande escala, fornecendo material para subsequentes estudos químicos e biológicos.

Abstract

Chapter 1 describes the syntheses of macrolactones **11** and **62a**. Macrolactone **11** presents the best tumor cell migration inhibitory effect among the compounds of the migrastatin family synthesized so far. Macrolactone **62a**, not described in the literature, is the C8-epimer of macrolactone **62b**, which was synthesized by Professor Danishefsky's group in 2004 and shows similar antitumor activities when compared to macrolactone **11**. Studies aiming at the synthesis of macrolactone **124**, epimer of macrolactone **11**, were also performed. Besides, in collaboration with Farmoquímica Cristália and Professor Andricopulo's group (IF/USP, São Carlos), biological assays of several compounds synthesized in this work were carried out, with the purpose of developing new bioactive chemical substances which may soon be employed in the manufacturing of novel drugs in the treatment of breast cancer.



Chapter 2 describes the syntheses of new substrates for applications in Mo-catalyzed RCAM. This project was carried out in Professor Fürstner's laboratory, at Max-Planck Institute, in Mülheim an der Ruhr – Germany. In this part of the work, a Latrunculin A and B fragment precursor was also synthesized in large scale to provide further material for new biological and chemical studies.

Índice

Lista de Abreviaturas	xix
Lista de Tabelas	xxi
Lista de Figuras	xxii
Lista de Esquemas	xxiii
Capítulo 1: Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo	1
1.1. Introdução	3
1.1.1. Sínteses totais da migrastatina e de sua macrolactona	4
1.1.1.1. Sínteses de Danishefsky e colaboradores	4
1.1.1.2. Síntese de Das e colaboradores	8
1.1.1.3. Sínteses de Cossy e Reymond	9
1.1.2. Migrastatina, isomigrastatina e dorrigocinas	13
1.1.3. Propriedades biológicas	16
1.1.3.1. Câncer e o processo de metástase	16
1.1.3.2. Desenvolvimento de potentes inibidores de metástase	18
1.1.3.3. Modo de ação dos análogos sintéticos da migrastatina	21
1.2. Objetivos	23
1.3. Resultados e Discussões	23
1.3.1. Primeiro planejamento sintético para a obtenção da macrolactona da migrastatina	23

1.3.1.1. Preparação do fragmento C1-C7	24
1.3.1.2. Preparação do fragmento C8-C13	27
1.3.1.3. Tentativas de acoplamento entre os fragmentos C1-C7 e C8-C13	31
1.3.2. Modificação na rota sintética	33
1.3.3. Estudos utilizando ânions vinílicos e ânions de alcinos	36
1.3.4. Estudos visando à síntese do epímero em C8 da macrolactona da migrastatina	39
1.3.4.1. Planejamento sintético para a obtenção do epímero 124	39
1.3.4.2. Tentativas de síntese da macrolactona 124	41
1.3.5. Síntese da macrolactona 62a	54
1.3.6. Síntese da macrolactona da migrastatina	57
1.3.7. Determinação da estereoquímica das lactonas 128a e 128b	63
1.3.8. Avaliação biológica – testes de inibição de migração celular	66
1.3.8.1. Convênio Farmoquímica Cristália, IF/USP de São Carlos e IQ/UNICAMP	66
1.3.8.2. Ensaio <i>Wound Healing</i>	67
1.3.8.3. Ensaio em câmara de migração celular	76
1.4. Conclusões	79
Capítulo 2: Sínteses e aplicações de novos substratos em reações de RCAM catalisadas por [Mo]	81
2.1. Introdução	83
2.1.1. Reações de metátese de alcinos	83

2.1.1.1. Catalisadores	84
2.1.1.2. Preparação de cicloalcenos Z	86
2.2. Objetivos	87
2.3. Resultados e Discussões	87
2.3.1. Síntese e aplicação de substratos simples na reação de metátese de alcinos catalisada por [Mo]	87
2.3.1.1. Síntese e aplicação de um aldeído aromático na RCAM catalisada por [Mo]	87
2.3.1.2. Síntese e aplicação de um substrato contendo um grupo nitro na RCAM catalisada por Mo	89
2.3.2. Síntese de um dos fragmentos das Latrunculinas A e B	90
2.3.2.1. Retrossíntese	91
2.3.2.2. Síntese do fragmento B	92
2.4. Conclusões	94
3. Parte Experimental	95
3.1. Parte Experimental I	97
3.1.1. Reagentes e Solventes	97
3.1.2. Métodos Cromatográficos	97
3.1.3. Métodos Espectrofotométricos	97
3.1.4. Procedimentos e Caracterizações	98
3.2. Parte Experimental II	153

3.2.1. Reagentes e Solventes	153
3.2.2. Métodos Cromatográficos	153
3.2.3. Métodos Espectrofotométricos	153
3.2.4. Procedimentos e Caracterizações	154
4. Espectros	165
4.1. Espectros – Parte 1	167
4.2. Espectros – Parte 2	238

Lista de Abreviaturas

AcOEt: acetato de etila

Bn: benzil

CAN: nitrato de cério amoniacal

CSA: ácido ($\pm$)-10-canforsulfônico

dba: dibenzilidenoacetona

DBU: 1,8-diazobicyclo[5,4,0]undec-7-eno

DCC: *N, N*-dicicloexilcarbodiimida

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

DIBAL-H: hidreto de di-*i*-butilalumínio

DIPEA: di-*i*-propiletilamina

DMAP: *N, N*-dimetil-4-aminopiridina

DMF: *N, N*: dimetilformamida

DMP: periodinana de Dess-Martin

DMSO: dimetilsulfóxido

ds: diastereosseletividade

E: *entgegen* – descritor de estereoquímica para alcenos

Et: etil

Hex: hexano

HRMS: espectro de massas de alta resolução

HWE: Horner-Wadsworth-Emmons

IC₅₀: concentração requerida para inibir 50% de um dado processo biológico

Ipc: diisopinocanfenil

IV: infra-vermelho

Me: metil

MOM: metoximetano

MTBE: éter metil-*t*-butílico

NMO: *N*-metilmorfolina-*N*-óxido

NOESY: efeito nuclear Overhauser (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*)

PBS: tampão fosfato-salino

PMB: *p*-metoxibenzil

PMP: *p*-metoxifenil

RCAM: reação de metátese de alcinos

RCM: reação de metátese de olefinas

RMN: ressonância magnética nuclear

SFB: soro fetal bovino

TBAF: fluoreto de *n*-tetrabutilamônio

t-Bu: *t*-butil

TBS: *t*-butildimetilsilila

TBDPS: *t*-butildifenilsilila

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetraidrofurano

TPAP: perrutenato de tetrapropilamônio

LDA: amideto de di-*i*-propilalumínio

LiHMDS: bis(trimetilsilil)amideto de lítio

Z: zusammen – descritor de estereoquímica para alcenos

Lista de Tabelas

Tabela 1.1. Comparação dos dados de RMN de ^{13}C da macrolactona 11	61
Tabela 1.2. Comparação dos dados de RMN de ^1H da macrolactona 11	62
Tabela 1.3. Resultados do teste <i>wound healing</i> na linhagem MDA-MB-231	69
Tabela 1.4. Resultados do teste <i>wound healing</i> na linhagem MDA-MB-231	71
Tabela 1.5. Avaliação do IC_{50} frente à linhagem de células MDA-MB-231	77
Tabela 2.1. Estudos envolvendo a reação de eliminação do dibrometo 196	93

Lista de Figuras

Figura 1.1 – Migrastatina (1)	3
Figura 1.2 – Dorrigocinas A (52), B (53), 13- <i>epi</i> A (55) e isomigrastatina (54)	13
Figura 1.3 – Fragmento C1-C13 da 2,3-Diidrodorrigocina A (56)	14
Figura 1.4 – Metabólitos pertencentes à família da migrastatina (1)	15
Figura 1.5 – Representação esquemática da migração celular	18
Figura 1.6 – Análogos e respectivos IC ₅₀ frente à células 4T1	20
Figura 1.7 – Análogo preparados por Murphy e colaboradores	21
Figura 1.8 – Inibição da formação de lamellipodia por 63 e 67	22
Figura 1.9 – Catalisadores de Schrock e Grubbs	52
Figura 2.1 – Latrunculinas A e B	91

Lista de Esquemas

Esquema 1.1 – Síntese da macrolactona 3	5
Esquema 1.2 – Preparação do intermediário avançado 18	6
Esquema 1.3 – Primeira síntese total da migrastatina (1)	7
Esquema 1.4 – Síntese da macrolactona da migrastatina 11	8
Esquema 1.5 – Síntese da macrolactona 11 por Das e colaboradores	9
Esquema 1.6 – Preparação do intermediário 43	10
Esquema 1.7 – Síntese total da migrastatina (1) por Cossy e Reymond	11
Esquema 1.8 – Síntese da macrolactona 11 por Cossy e Reymond	12
Esquema 1.9 – Rearranjo sigmatrópico 3,3 de 54 para 1	14
Esquema 1.10 – Rotas biossintéticas de 54 e 57	15
Esquema 1.11 – Análise retrossintética para a obtenção da macrolactona 11	24
Esquema 1.12 – Preparação do éster 86	25
Esquema 1.13 – Mecanismo da reação de Horner-Wadsworth-Emmons	25
Esquema 1.14 – Preparação do álcool 95	26
Esquema 1.15 – Preparação do iodeto vinílico 84 (fragmento C1-C7)	26
Esquema 1.16 – Mecanismo de formação do iodeto vinílico via reação de Takai	27
Esquema 1.17 – Preparação do aldeído 90	27
Esquema 1.18 – Preparação do aduto de aldol 99	27
Esquema 1.19 – Estado de transição para a formação do enolato de boro Z	28
Esquema 1.20 – E. T. para reações aldólicas envolvendo enolatos de boro	29
Esquema 1.21 – Preparação do éster 101	29

Esquema 1.22 – Mecanismo da reação de HWE modificada por Ando	30
Esquema 1.23 – Preparação do fragmento C8-C13	31
Esquema 1.24 – Tentativas de acoplamento entre 84 e 85	31
Esquema 1.25 – Ciclo catalítico da reação de NHK	32
Esquema 1.26 – Reação de NHK teste	33
Esquema 1.27 – Modificação na rota sintética	33
Esquema 1.28 – Preparação do fragmento C1-C6	34
Esquema 1.29 – Preparação do éster 111	34
Esquema 1.30 – Preparação do aldeído 113	34
Esquema 1.31 – Preparação do álcool 115	35
Esquema 1.32 – Tentativa de preparação da macrolactona 116	35
Esquema 1.33 – Adição de vinil-lítios a aldeídos quirais	36
Esquema 1.34 – Modelo Felkin-Anh	36
Esquema 1.35 – Reação teste entre 105 e 106	37
Esquema 1.36 – Reação teste entre 84 e 106	37
Esquema 1.37 – Síntese de álcoois alílicos utilizando o reagente de Schwartz	37
Esquema 1.38 – Reação entre 85 e 119 utilizando o reagente de Schwartz	38
Esquema 1.39 – Obtenção do álcool propargílico 122	38
Esquema 1.40 – Obtenção dos diastereoisômeros 123a e 123b	39
Esquema 1.41 – Análise retrosintética para a obtenção da macrolactona 124	40
Esquema 1.42 – Preparação da lactona 128a	41
Esquema 1.43 – Preparação do lactol 133	41
Esquema 1.44 – Reação de HWE entre o lactol 133 e o fosfonato 35	42

Esquema 1.45 – Proposta mecanística para formação dos diastereoisômeros 134	42
Esquema 1.46 – Obtenção do álcool 136a	43
Esquema 1.47 – Obtenção do álcool 138	43
Esquema 1.48 – Obtenção do álcool 139	44
Esquema 1.49 – Mecanismo de formação do composto 137a	44
Esquema 1.50 – Obtenção do álcool 140	44
Esquema 1.51 – Preparação do fragmento C1-C7'	45
Esquema 1.52 – Obtenção do intermediário 144	45
Esquema 1.53 – Tentativa de preparação do intermediário 26a	46
Esquema 1.54 – Reação entre compostos carbonílicos e o reagente de Tebbe	46
Esquema 1.55 – Reação entre o aldeído 145 e o reagente de Petasis	47
Esquema 1.56 – Preparação do intermediário 26a	48
Esquema 1.57 – Tentativa de obtenção da macrolactona 27a	49
Esquema 1.58 – Tentativa de preparação do epímero 124	50
Esquema 1.59 – Mecanismo geral de RCM	51
Esquema 1.60 – Tentativa de obtenção de 77b	54
Esquema 1.61 – Planejamento sintético para a síntese da macrolactona 62a	55
Esquema 1.62 – Síntese da macrolactona 62a	56
Esquema 1.63 – Esquema geral da síntese da macrolactona 62a	56
Esquema 1.64 – Preparação das lactonas 128a e 128b	57
Esquema 1.65 – Planejamento sintético para a síntese da macrolactona 11	58
Esquema 1.66 – Preparação do diol 135b	58

Esquema 1.67 – Preparação da olefina 147b	59
Esquema 1.68 – Preparação do fragmento C6'-C13	59
Esquema 1.69 – Etapas finais da síntese da macrolactona da migrastatina 11	60
Esquema 1.70 – Esquema geral da síntese da macrolactona da migrastatina 11	61
Esquema 1.71 – Intermediários chave 128a e 128b	63
Esquema 1.72 – Determinação inicial da estereoquímica das lactonas	63
Esquema 1.73 – Formação das lactonas 128a e 128b	64
Esquema 1.74 – Proteção das hidroxilas livres das lactonas 128a , 128b e 161	65
Esquema 1.75 – Correção da estereoquímica da lactona 161	65
Esquema 2.1 – Proposta mecanística para a reação de metátese de alcinos	84
Esquema 2.2 – Preparação do aldeído aromático 173	88
Esquema 2.3 – Aplicação do substrato 173 na RCAM catalisada por Mo	88
Esquema 2.4 – Estudos complementares realizados por Martin Bindl	89
Esquema 2.5 – Preparação do composto 189	90
Esquema 2.6 – Preparação do composto 190	90
Esquema 2.7 – Aplicação do substrato 190 na RCAM catalisada por Mo	90
Esquema 2.8 – Retrossíntese das Latrucunlinas A e B	91
Esquema 2.9 – Preparação do dibrometo 196	92
Esquema 2.9 – Preparação do dibrometo 196	92
Esquema 2.11 – Preparação do composto 201	94

Capítulo 1:
Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

1.1. INTRODUÇÃO

A migrastatina (**1**) é um produto natural isolado de culturas de *Streptomyces* sp. MK929-43F1, proveniente de amostras coletadas do solo de Atami-shi, no Japão, por Imoto e colaboradores em 2000 (figura 1.1)¹. Em 2002, pesquisadores da Kosan Biosciences demonstraram que culturas de *Streptomyces platensis* NRRL 18993 também produzem migrastatina².

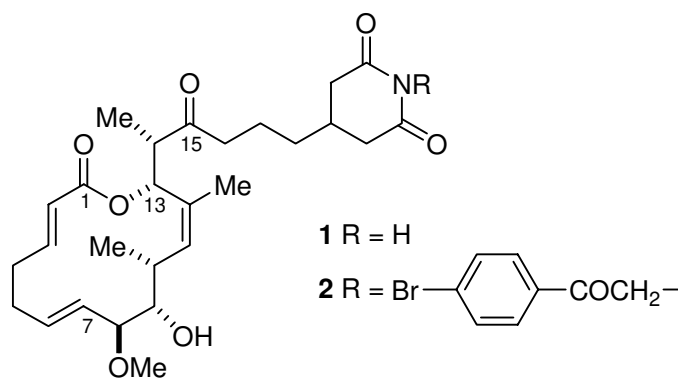


Figura 1.1 – Migrastatina (**1**)

A fórmula molecular da migrastatina (C₂₇H₃₉NO₇) foi determinada por HRFAB-MS e suportada por análises de RMN de ¹H e ¹³C e RMN 2D. A configuração absoluta foi obtida através da análise cristalográfica de raios-X do derivado **2** (figura 1.1). Este produto natural consiste numa macrolactona de 14 membros com uma cadeia lateral contendo anel glutarimida, além disso, a molécula contém ainda uma dupla ligação *Z* trissubstituída, duas duplas ligações *E* dissubstituídas e 5 centros estereogênicos².

A migrastatina apresenta um extraordinário efeito inibitório de migração de células tumorais humanas, importantíssimo para o tratamento de metástase tumoral. Apesar de significantes avanços relacionados aos aspectos fundamentais do câncer, a metástase continua sendo a causa predominante na maioria dos

¹ (a) Nakae, K.; Yoshimoto, Y.; Sawa, T.; Homma, Y.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1130; (b) Nakae, K.; Yoshimoto, Y.; Ueda, M.; Sawa, T.; Takahashi, Y.; Naganawa, H.; Takeuchi, T.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1228; (c) Nakamura, H.; Takahashi, Y.; Naganawa, H.; Nakae, K.; Imoto, M.; Shiro, M.; Matsumura, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 442.

² Woo, E. J.; Starks, C. M.; Carney, J. R.; Arslanian, R.; Cadapan, L.; Zavala, S.; Licari, P. J. *Antibiot.* **2002**, *55*, 141.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

casos de morte de pacientes. Devido à mobilidade e à fusão de células vivas serem pontos elementares no complexo fenômeno de metástase, pequenas moléculas que possam controlar o reposicionamento destas células tumorais são de grande interesse. Essa propriedade específica de inibição tornou a migrastatina um importante alvo para a síntese total e parcial³.

1.1.1. Sínteses totais da migrastatina e de sua macrolactona

1.1.1.1. Sínteses de Danishefsky e colaboradores

A primeira síntese de compostos pertencentes à família da migrastatina relatada na literatura foi a síntese da macrolactona **3**, correspondente ao fragmento C1-C13, pelo grupo do professor Danishefsky em 2002 (esquema 1.1)⁴.

A síntese teve início com a reação de condensação entre o aldeído **5** (preparado a partir das reações de proteção, metilação, hidrogenólise e oxidação do composto **4**) e o dieno **6**, catalisada por ácido de Lewis; seguida por reação de ciclização em ácido trifluoroacético, fornecendo a diidropiranona **7** em 79% de rendimento e com os três centros estereogênicos existentes na macrolactona.

Redução nas condições de Luche, tratamento com ácido canforsulfônico, seguido pela redução com LiBH₄ forneceu o diol **8** em 55% de rendimento referente às 3 etapas. Este composto foi então acoplado ao cloreto de ácido **9** via uma reação de acilação seletiva da hidroxila primária na presença de DCC e DMAP, seguida pela proteção da hidroxila secundária com o grupo MOM, fornecendo o intermediário avançado **10** em 37% de rendimento.

Em seguida, este intermediário foi submetido à reação de desproteção seletiva do grupo TBDPS com HF-piridina, oxidação utilizando a periodinana de Dess-Martin, olefinação de Tebbe e reação de metátese de olefinas na presença de 20mol% do catalisador de Grubbs de 2.^a geração, fornecendo a macrolactona **3** em 27% de rendimento para as 4 etapas.

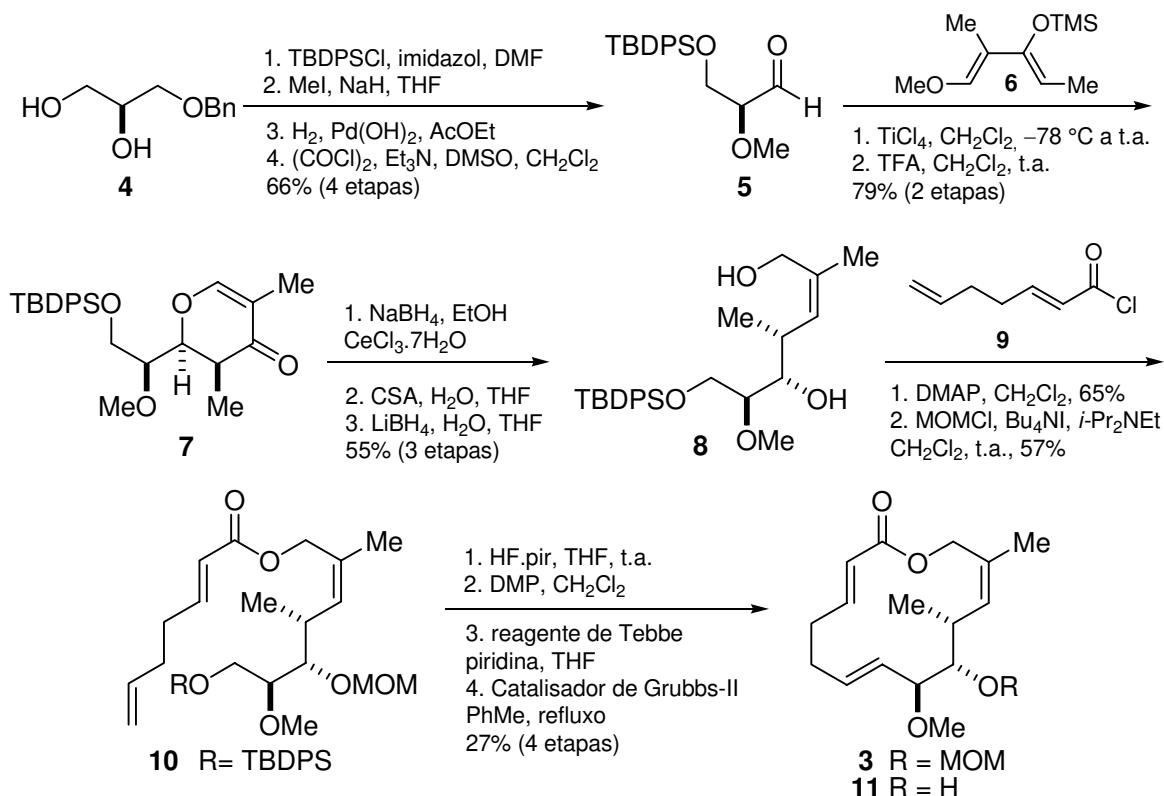
³ Takemoto, Y.; Nakae, K.; Kawatani, M.; Takahashi, Y.; Naganawa, H.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 1104.

⁴ Gaul, C.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9039.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Esta primeira síntese descrita por Danishefsky e colaboradores envolveu 15 etapas e forneceu a macrolactona **3** com rendimento global de 4%.

Simple remoção do grupo MOM forneceria a macrolactona **11**, referente à macrolactona da migrastatina.



Esquema 1.1 – Síntese da macrolactona 3

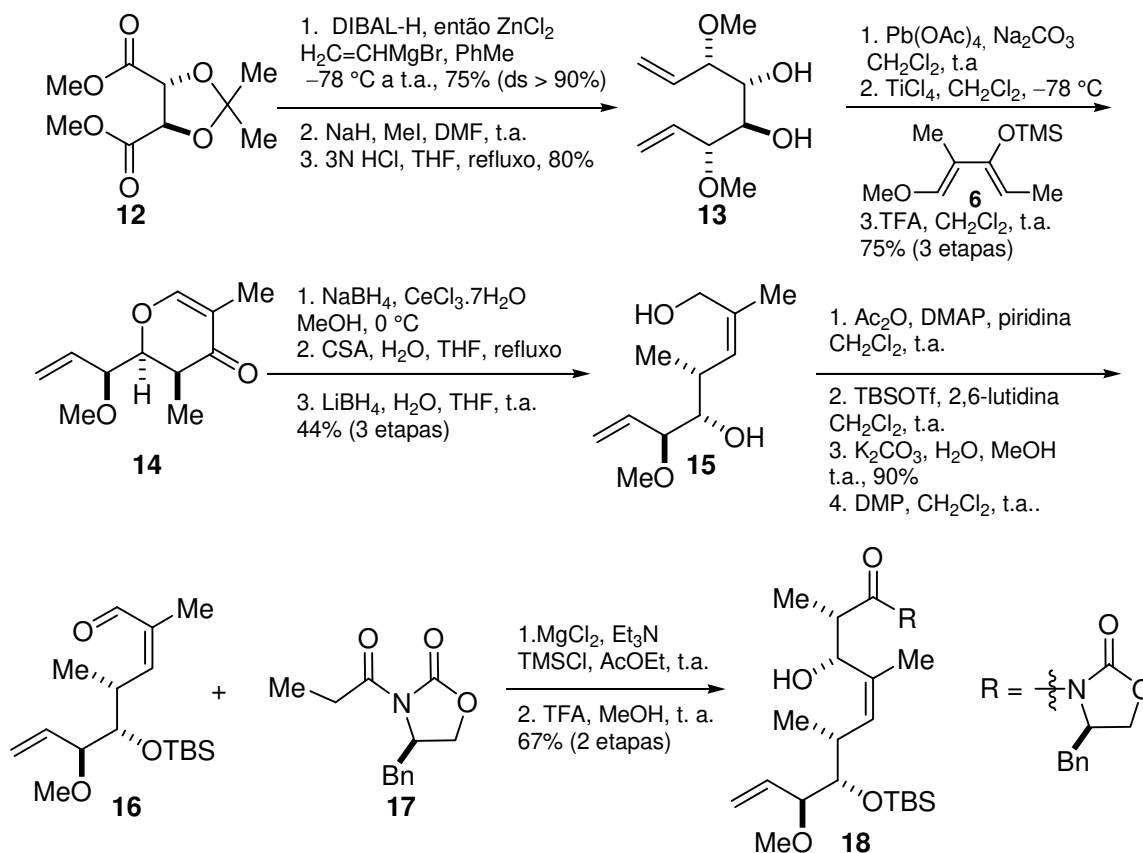
Após a síntese do macrolídeo, o grupo do Prof. Danishefsky empenhou-se em incorporar a cadeia lateral contendo o anel glutarimida à macrolactona. Em 2003, o mesmo grupo publicou a primeira síntese total da migrastatina⁵.

A síntese teve início através da redução do diéster **12**, disponível comercialmente, seguida pela adição diastereosseletiva de vinilzinco, metilação das hidroxilas recém formadas e remoção do grupo protetor acetonídeo, fornecendo o diol **13** em 60% de rendimento referente às 3 etapas (esquema 1.2). Este diol foi então submetido à reação de clivagem, seguida pela reação de condensação mediada por TiCl₄ com o dieno **6**, fornecendo a diidropiranona **14** em 75% de rendimento e como um único diastereoisômero. Este composto foi então

⁵ Gaul, C.; Njardarson, J. T.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6042.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

submetido à reação de redução de Luche, rearranjo de Ferrier e abertura reductiva, fornecendo o diol **15** em 44% de rendimento. Proteção da hidroxila secundária e oxidação do álcool primário forneceu o aldeído **16** que foi submetido a uma reação aldólica *anti* seletiva na presença de MgCl_2 e TMSCl , fornecendo exclusivamente o produto de aldol **18** em 67% de rendimento.

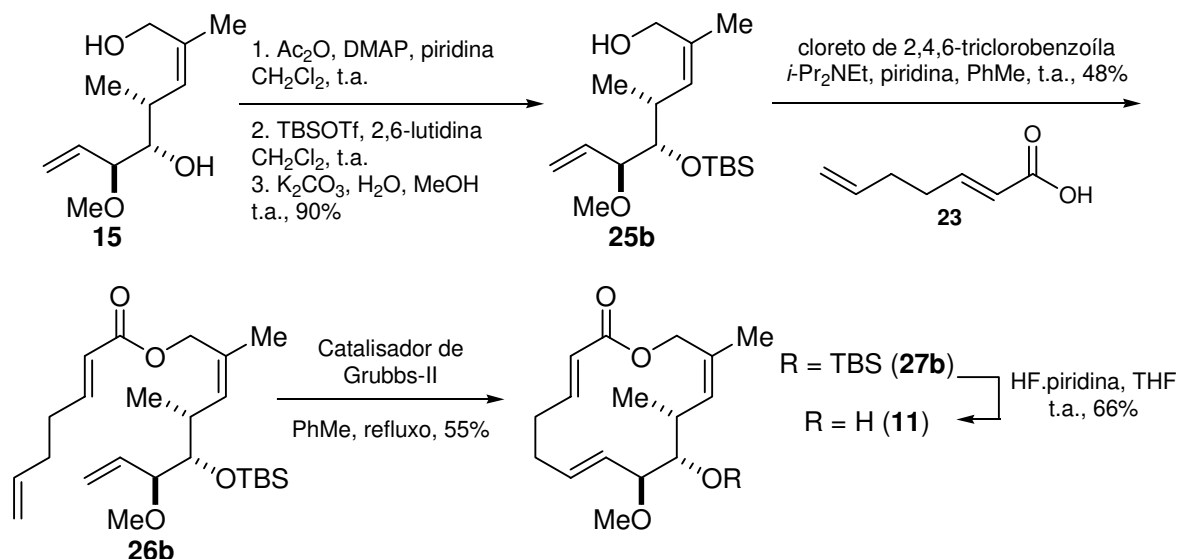


Esquema 1.2 – Preparação do intermediário avançado **18**

Posteriormente, o intermediário **18** teve sua hidroxila secundária protegida e foi então submetido à clivagem reductiva do auxiliar quiral levando ao álcool **19** (esquema 1.3). Oxidação na presença da periodinana de Dess-Martin, seguida pela reação com fosfonoacetato de trimetila e posterior oxidação, forneceu o cetofosfonato **20**. Tratamento do cetofosfonato com LiCl e DBU na presença do aldeído da glutaramida **21** resultou na formação da enona desejada **22** em 57% de rendimento. Redução da enona **22** com o reagente de Stryker e remoção do grupo protetor TES e esterificação nas condições de Yamaguchi modificada forneceu o éster α,β -insaturado **24**. Reação de RCM com o composto **24**, seguido da

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

geração, seguido da remoção do grupo protetor TBS forneceu a macrolactona **11** em 13 etapas e 3% de rendimento global.



Esquema 1.4 – Síntese da macrolactona da migrastatina **11**

1.1.1.2. Síntese de Das e colaboradores

Em 2006, Das e colaboradores apresentaram uma nova síntese da macrolactona da migrastatina **11**⁷.

Essa síntese teve início com a reação aldólica *syn* seletiva entre o auxiliar quiral propionilado **28** e a acroleína (**29**), mediado por $n\text{-Bu}_2\text{OTf}$, fornecendo o aduto **30** em 84% de rendimento e excelente diastereosseletividade (esquema 1.5). Remoção redutiva do auxiliar quiral e proteção do 1,3-diol correspondente com PMP produziram o acetal **31** em 70% de rendimento. Abertura seletiva deste acetal utilizando DIBAL-H, seguida pela proteção da hidroxila primária formada forneceu o composto **32** em 88% de rendimento.

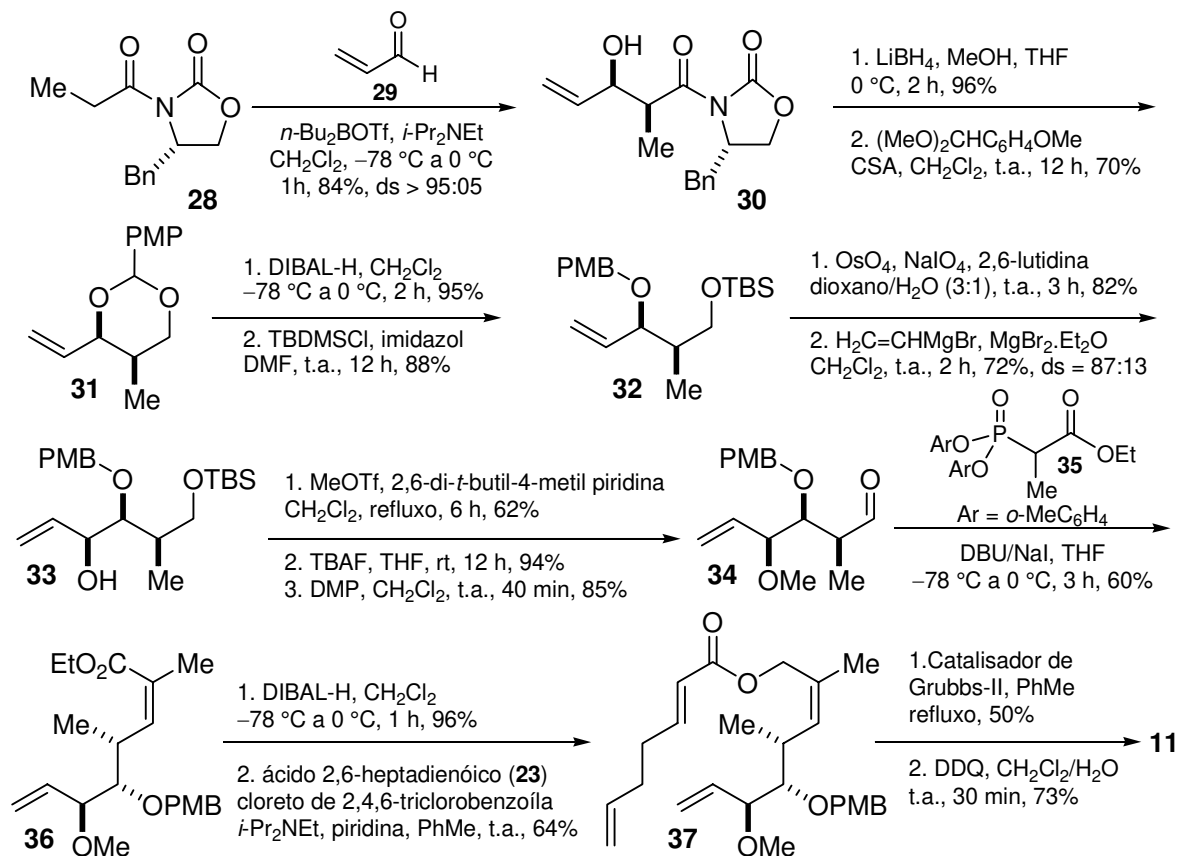
Este composto foi então submetido à clivagem oxidativa na presença de OsO_4 e NaIO_4 , seguida por adição diastereosseletiva de brometo de vinilmagnésio mediada por $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, produzindo o álcool alílico **33** em 72% de rendimento e diastereosseletividade de 87:13. Metilação da hidroxila secundária, remoção do grupo protetor de silício da hidroxila primária, seguido por oxidação e reação de

⁷ (a) Baba, V. S.; Das, P.; Mukkanti, K.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6083; (b) Das, P.; Saibaba, V.; Kumar, C. K.; Mahendar, V. *Synthesis* **2008**, 3, 445.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

HWE na presença do fosfonato de Ando **35** forneceu a olefina *Z* **36** como o único produto em 30% de rendimento para as 4 etapas.

Em seguida, este composto foi reduzido ao álcool correspondente e acoplado ao ácido 2,6-heptadienóico (**23**), fornecendo o intermediário **37** em 64% de rendimento. Reação de metátese de olefinas na presença de 20mol% do catalisador de Grubbs de 2.^a geração, seguido pela desproteção do grupo PMB forneceu a macrolactona **11** em 15 etapas e 2% de rendimento global.



Esquema 1.5 – Síntese da macrolactona **11** por Das e colaboradores

1.1.1.3. Sínteses de Cossy e Reymond

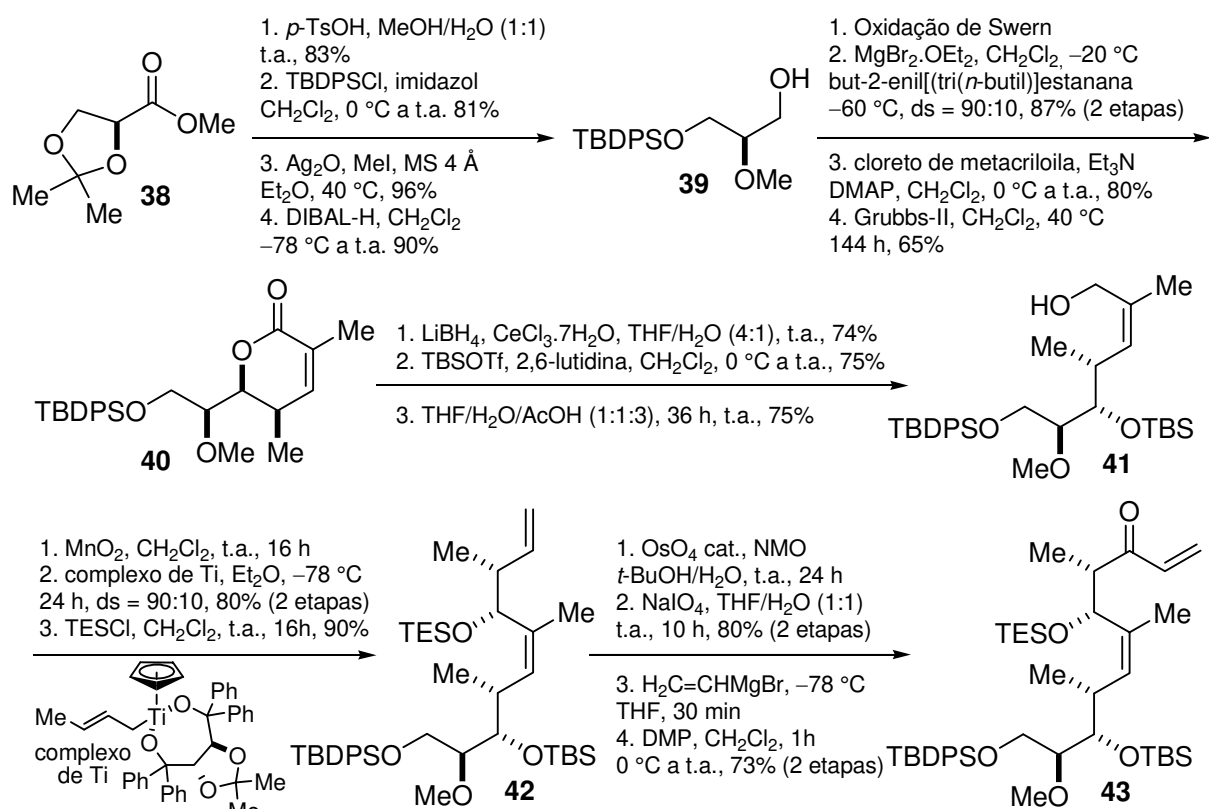
Ainda em 2006, o grupo da professora Cossy publicou uma nova síntese total da migrastatina⁸. A síntese inicia-se com a transformação do éster metílico **38** no álcool **39** após 4 etapas (esquema 1.6). Em seguida, este álcool foi oxidado nas condições de Swern, tratado com but-2-enil[(tri(*n*-butil)]estana na presença

⁸ Reymond, S.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 21, 4800.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, esterificado com cloreto de metacrilóila e submetido a uma reação de metátese de olefinas com o catalisador de Grubbs de 2.^a geração, fornecendo o composto **40** em 45% de rendimento após as 4 etapas.

Posteriormente, a lactona **40** foi convertida ao álcool alílico **41** via redução com LiBH_4 na presença de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, proteção das hidroxilas com TBS e desproteção seletiva da hidroxila primária em 42% de rendimento referente às 3 etapas. Este composto foi então oxidado com MnO_2 ativado e tratado com um complexo assimétrico de crotilitânio, fornecendo o intermediário **42** em 72% de rendimento após proteção da hidroxila secundária com TES. Clivagem oxidativa na presença de OsO_4 cat. e NMO, seguido pela adição de NaIO_4 , tratamento com cloreto de vinilmagnésio e oxidação de Dess-Martin forneceu a vinil cetona **43** em 58% de rendimento após 4 etapas.



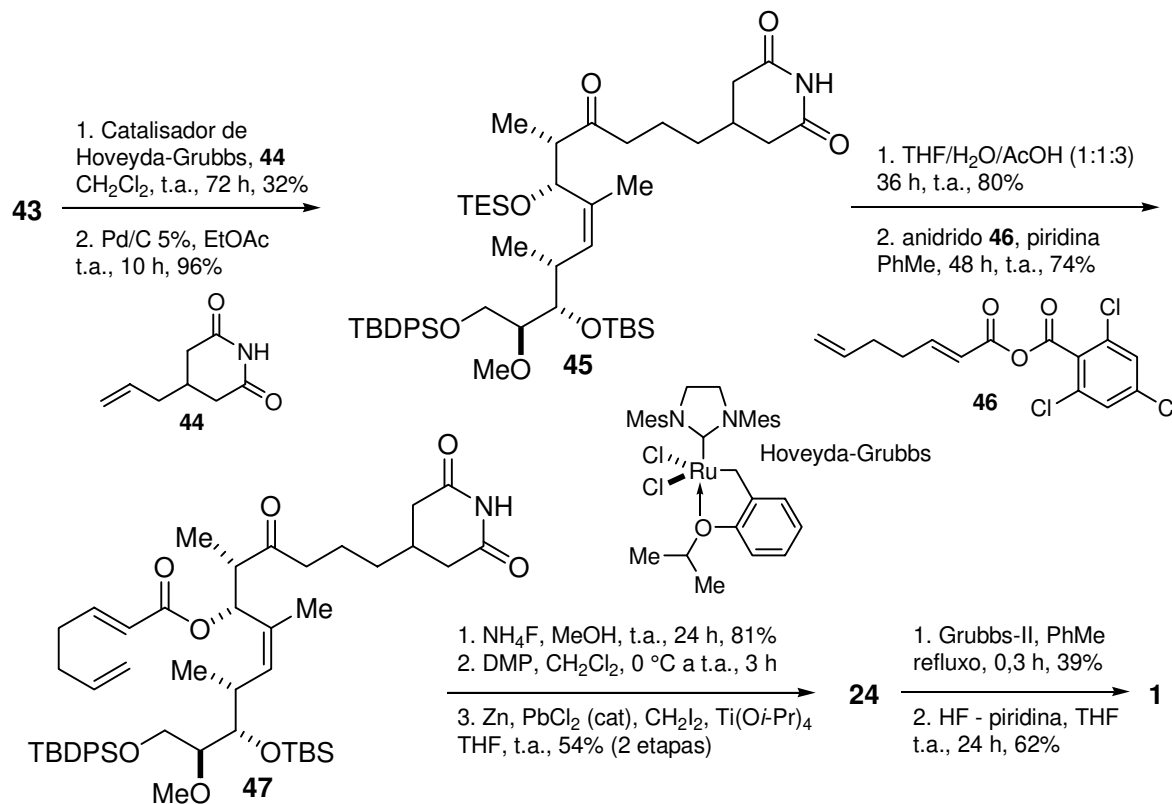
Esquema 1.6 – Preparação do intermediário 43

Este intermediário foi então submetido a uma reação de metátese cruzada com o derivado da glutaramida **44** na presença do catalisador de Hoveyda-Grubbs, seguida pela reação de hidrogenação com Pd/C fornecendo o composto

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

45 em 31% de rendimento. Após desproteção seletiva da hidroxila secundária contendo TES, o álcool obtido foi submetido à reação de esterificação com o anidrido **46** fornecendo o éster **47** em 59% de rendimento.

Com o intuito de preparar o precursor da RCM final **24**, o éster **47** teve sua hidroxila primária desprotegida, seguida pela reação de oxidação ao correspondente aldeído, que foi diretamente tratado sob as condições de Takai, fornecendo o intermediário **24** em 44% de rendimento após as 3 etapas. Tratamento deste composto com 20 mol% do catalisador de Grubbs de 2.^a geração em refluxo de tolueno, seguido pela desproteção da hidroxila secundária com HF-piridina forneceu a migrastatina após 27 etapas e rendimento global de 0,1%.



Esquema 1.7 – Síntese total da migrastatina (**1**) por Cossy e Reymond⁸

Em 2007, o mesmo grupo publicou uma nova síntese da macrolactona **11**, utilizando intermediários da síntese total⁹. Nesta síntese, o composto **39** foi submetido à reação de oxidação de Swern, seguida pela reação de

⁸ Reymond, S.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 21, 4800.

⁹ Reymond, S.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5918.

1.1.2. Migrastatina, isomigrastatina e dorrigocinas

Em 2002, pesquisadores da Kosan Biosciences reinvestigaram a fermentação de *Streptomyces platensis*, uma vez que esta espécie era conhecida por produzir dorrigocinas, compostos acíclicos semelhantes à migrastatina². Culturas de *S. Platensis* foram examinadas sob diversas condições de LC-MS e indicaram a presença das dorrigocina A (**52**) e B (**53**), da migrastatina (**1**) e de um novo policetídeo denominado isomigrastatina (**54**) (figura 1.2).

Em 2005, Shen e colaboradores relataram que a isomigrastatina (**54**) sofre rearranjo em solução aquosa formando **1**, **52**, **53** e a 13-*epi*-dorrigocina A (**55**) e concluíram que esses compostos são metabólitos derivados de **54** e fazem parte da mesma rota biossintética¹⁰.

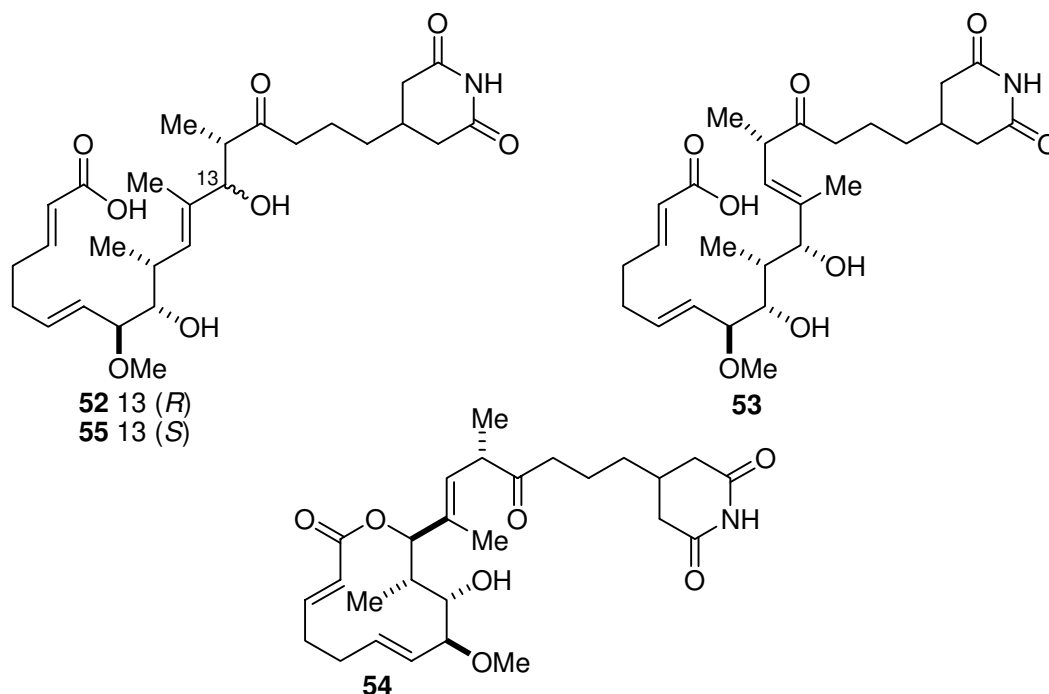


Figura 1.2 – Dorrigocinas A (**52**), B (**53**), 13-*epi* A (**55**) e isomigrastatina (**54**)

Ainda em 2005, Brazidec e colaboradores publicaram a síntese de um fragmento avançado da dorrigocina A (**56**) (figura 1.3)¹¹.

² Woo, E. J.; Starks, C. M.; Carney, J. R.; Arslanian, R.; Cadapan, L.; Zavala, S.; Licari, P. J. *Antibiot.* **2002**, *55*, 141.

¹⁰ (a) Ju, J.; Lim, S.; Jiang, H.; Shen, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1622; (b) Ju, J.; Lim, S.; Jiang, H.; Shen, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11930.

¹¹ Le Brazidec, J.; Gilson III, C. A.; Boehm, M. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8212.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

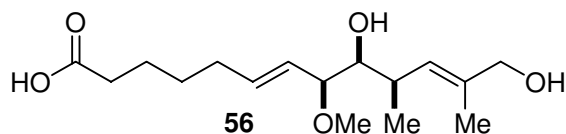
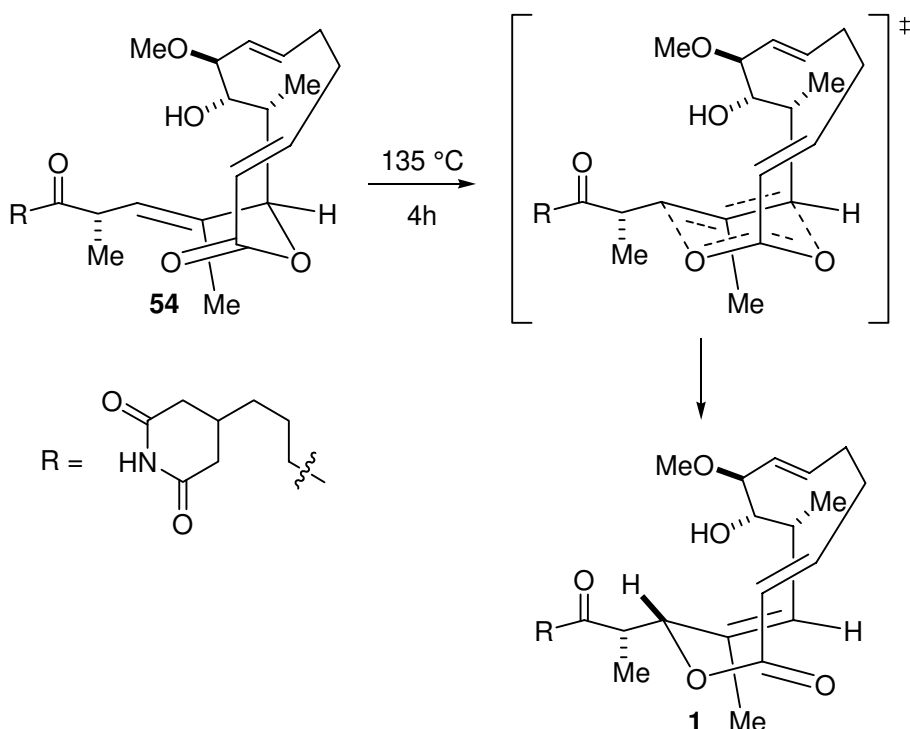


Figura 1.3 – Fragmento C1-C13 da 2,3-Diidrodorriginocina A (**56**)

Em 2006, Shen e colaboradores observaram que a isomigrastatina (**54**) quando aquecida a 135 °C produz migrastatina (**1**), e sugeriram que esta reação procede com a expansão do macrolídeo de 12 membros para o macrolídeo de 14 membros, via um rearranjo sigmatrópico 3,3 (esquema 1.9).



Esquema 1.9 – Rearranjo sigmatrópico 3,3 de **54** para **1**

Em 2007, Danishefsky e colaboradores publicaram a primeira síntese da isomigrastatina (**54**)¹². Neste mesmo ano, dando continuidade a seus estudos, Shen e colaboradores relataram a produção da lactimidomicina (**57**) e de três novos metabólitos **58-60**, com estruturas semelhantes à isomigrastatina (**54**), a partir da fermentação da cultura de *Streptomyces amphibiosporus* ATCC-53964 (figura 1.4)¹³.

¹² Krauss, I. J.; Mandal, M.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 5576.

¹³ Ju, J.; Seo, J.; Her, Y.; L, S.; Shen, B. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5183.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

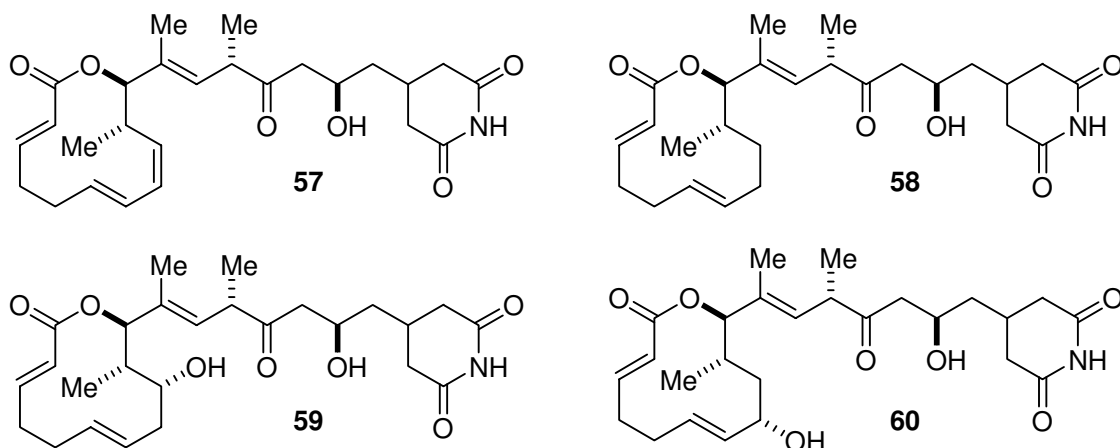
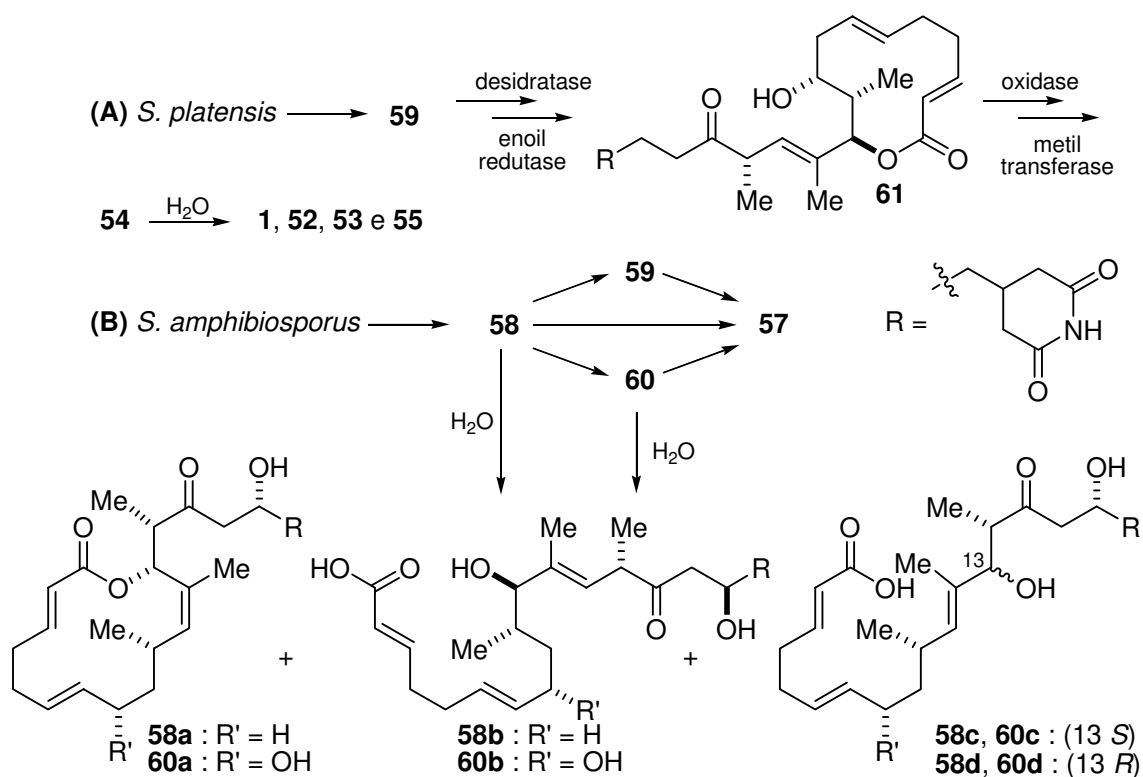


Figura 1.4 – Metabólitos pertencentes à família da migrastatina (**1**)

Devido às semelhanças estruturais de **54** e **57**, a fermentação da cultura de *Streptomyces platensis* foi otimizada e **59** também foi obtido como precursor da isomigrastatina (**54**). De acordo com estes resultados e através de estudos utilizando acetato de sódio com ^{13}C marcado e metionina, eles propuseram uma possível rota biossintética para a isomigrastatina (**54**) e a lactimidomicina (**57**) (esquema 1.10).



Esquema 1.10 – Rotas biossintéticas de **54** e **57**¹³

¹³ Ju, J.; Seo, J.; Her, Y.; L, S.; Shen, B. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5183.

1.1.3. Propriedades biológicas

A atividade biológica da migrastatina (**1**) foi avaliada inicialmente por ensaios de triagem utilizando o modelo *Wound Healing* (modelo de cicatrização *in vitro*). A migrastatina apresentou um efeito inibitório de migração de células tumorais humanas, sendo que 10 µg/mL inibiu significativamente a migração de células EC17 (células tumorais do esôfago humano) e 30 µg/mL inibiu por completo a migração dessas células^{1a}.

Posteriormente, a migrastatina foi submetida a ensaios em câmara de migração celular (*Boyden chamber*) e apresentou um IC₅₀ de 29 µM frente a células 4T1 (células de tumores da mama em ratos que mimetizam células de câncer de mama humano)⁶.

Alvos que inibem a migração de células tumorais e são capazes de intervir no complexo processo de metástase têm chamado à atenção de pesquisadores e constituem numa nova classe de substâncias que podem ser utilizadas como uma alternativa para terapias anticancerígenas, que utilizam tradicionalmente agentes terapêuticos com propriedades citotóxicas, inibindo a proliferação e causando a morte das células tumorais.

1.1.3.1. Câncer e o processo de metástase

Em 2005, de um total de 58 milhões de mortes ocorridas no mundo, o câncer foi responsável por 7,6 milhões, o que representou 13% de todas as mortes¹⁴. Os principais tipos de câncer com maior mortalidade foram: pulmão (1,3 milhões), estômago (cerca de 1 milhão), fígado (662 mil), cólon (655 mil) e mama (502 mil). Estima-se que em 2020 o número de casos novos anuais seja da ordem de 15 milhões. No Brasil, as estimativas para o ano de 2008 e válidas também para o ano de 2009, apontam que ocorrerão 466.730 casos novos de câncer, sendo a segunda maior causa de morte no país.

¹ (a) Nakae, K.; Yoshimoto, Y.; Sawa, T.; Homma, Y.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Imoto, M. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1130.

⁶ Gaul, C.; Njardarson, J. T.; Shan, D.; Dorn, D. C.; Wu, K.; Tong, W. P.; Huang, X.; Moore, M. A. S.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11326.

¹⁴ Instituto Nacional do Câncer (INCA), *Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil*.

Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf> >. Acesso em: 05/04/2009

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

O câncer é um termo genérico utilizado por um largo grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo e é caracterizado pelo crescimento e multiplicação descontrolados de células anormais do organismo. Estas células malignas deixam de responder aos mecanismos de controle de defesa do organismo, duplicando-se continuamente e desordenadamente, levando à formação de tumores (acúmulo de células cancerosas). Frequentemente, estas células cancerosas desprendem-se do tumor, locomovem-se através do sistema circulatório e invadem tecidos e órgãos vizinhos ou distantes, onde passam a crescer desordenadamente e substituem o tecido sadio; num processo conhecido como metástase, principal responsável pela morte de pacientes com câncer¹⁵.

A metástase consiste essencialmente num processo de migração celular, onde algumas células tumorais migram de um tumor inicial para o sistema circulatório, seguido pela colonização de sítios secundários, onde as células tumorais se ligam a outras células e proliferam¹⁶.

A migração celular por sua vez consiste num processo cíclico com várias etapas, e está envolvida em uma variedade de fenômenos biológicos. Como exemplos, podemos citar sua participação fundamental no desenvolvimento embrionário, a contribuição no reparo e regeneração de tecidos e renovação da pele; além disso, a migração celular também dirige a progressão de doenças como o câncer, a retardação mental, arteriosclerose e artrites¹⁷.

A migração inicia-se quando a célula responde a um sinal externo através da polarização morfológica, onde diferenças entre a parte frontal e traseira da célula são observadas, e estende-se a uma protusão na direção do movimento. Uma importante consequência da polarização é a formação de lamellipodia e/ou filopodia (saliências formadas na membrana plasmática e que diferem pelo formato) na parte frontal da célula. Este fenômeno é seguido então por funções de adesão para estabilizar a protusão, através da união à matriz extracelular, e

¹⁵ World Health Organization (WHO), *Cancer*.

Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> >. Acesso em: 05/04/2009

¹⁶ Woodhouse, E. C.; Chuaqui, R. F.; Liotta, L. A. *Cancer* **1997**, *80*, 1529.

¹⁷ (a) Lauffenburger, D. A.; Horwitz, A. F. *Cell* **1996**, *84*, 359; (b) Ridley, A. J.; Schwartz, M. A.; Burridge, K.; Firtel, G.; Ginsberg, M. H.; Borisy, G.; Parsons, J. T.; Horwitz, A. R. *Science* **2003**, *302*, 1704.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

servem como pontos de tração para a migração. Contração então move o corpo da célula adiante e rompe a aderência com a parte traseira (figura 1.5).

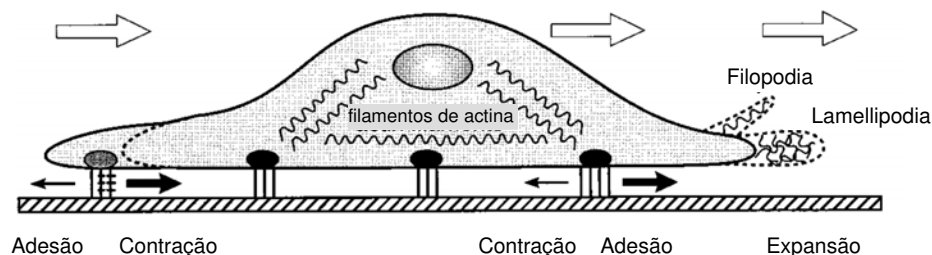


Figura 1.5 – Representação esquemática da migração celular

O câncer pode ser causado por fatores internos (ex.; mutações inerentes, hormônios, condições imunológicas) e externos (ex.; tabaco, substâncias químicas, radiação, alimentação, agentes infecciosos), sendo que ambos os fatores podem atuar simultaneamente ou sequencialmente para a iniciação ou promoção da carcinogênese. A proliferação celular anormal é associada a alterações genéticas em etapas chave de regulação do ciclo celular. Na maioria dos tumores, os mecanismos de regulação são desarranjados de maneira que a proliferação celular ocorre independente aos fatores mitogênicos externos¹⁸.

Cerca de 30% dos pacientes com diagnóstico precoce de câncer podem ser curados utilizando medidas locais, como a cirurgia ou a radioterapia. No restante dos casos, entretanto, há o desenvolvimento precoce de metástases, sendo necessária uma abordagem sistêmica concomitante. Diversos alvos macromoleculares importantes podem ser modulados pela ação de moléculas pequenas (fármacos), reduzindo os processos malignos de crescimento e multiplicação desordenada, além da invasão e migração celular.

1.1.3.2. Desenvolvimento de potentes inibidores de metástase

A possibilidade de potencializar atividades biológicas através da síntese de moléculas menores, derivadas de produtos naturais é bem estabelecida. Em alguns casos, os próprios produtos naturais são utilizados como fármacos, entretanto, na maioria dos casos os produtos naturais servem como modelos para

¹⁸ (a) NCI, National Cancer Institute. U.S. National Institutes of Health. *Comprehensive Cancer Information*. Disponível em: < <http://www.cancer.gov> >. Acesso em: 2007; (b) ACS, American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2007*. < <http://www.cancer.org> >. Acesso em: 2007

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

subsequentes investigações da química medicinal, no desenvolvimento de novos fármacos.

Embora a migrastatina (**1**) tenha apresentado um modesto IC₅₀ quando submetida a ensaios em câmara de migração celular (29 µM frente a células 4T1), ela vem sendo considerada um excelente protótipo para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos anti-metástase mais potentes e que possam atuar na terapia sistêmica do câncer, reduzindo a migração celular.

Visando este objetivo, o grupo do professor Danishefsky vem sintetizando inúmeros análogos à migrastatina em conjunto com a realização de ensaios biológicos para avaliar suas atividades de inibição de migração de células tumorais^{6,19}.

Em 2004, após relatos da síntese total da migrastatina (**1**) e de sua macrolactona (**11**), uma série de novos análogos foi apresentada (**62b** – **76**) e surpreendentemente, a macrolactona da migrastatina demonstrou um excelente efeito inibitório de migração de células tumorais *in vitro*, com um IC₅₀ de 22nM, cerca de mil vezes mais potente que o produto natural, sendo o composto com maior atividade de inibição dentre os compostos da família da migrastatina sintetizados até hoje (figura 1.6).

Danishefsky e colaboradores também submeteram os compostos **63** e **67** a ensaios *in vivo*, observando a metástase pulmonar de células tumorais em ratos. A partir da glândula mamária, as células tumorais podem migrar espontaneamente para uma variedade de alvos no organismo, incluindo o pulmão, ossos, cérebro e fígado. Através destes estudos eles observaram que a metástase pulmonar de células 4T1 em ratos que foram tratados com os compostos análogos à migrastatina foi reduzida em cerca de 91-99%²⁰.

⁶ Gaul, C.; Njardarson, J. T.; Shan, D.; Dorn, D. C.; Wu, K.; Tong, W. P.; Huang, X.; Moore, M. A. S.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11326.

¹⁹ Njardarson, J. T.; Gaul, C.; Shan, D.; Huang, X.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1038.

²⁰ Shan, D.; Chen, L.; Njardarson, J. T.; Gaul, C.; Ma, X.; Danishefsky, S. J.; Huang, X. *PNAS* **2005**, *102*, 3772.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

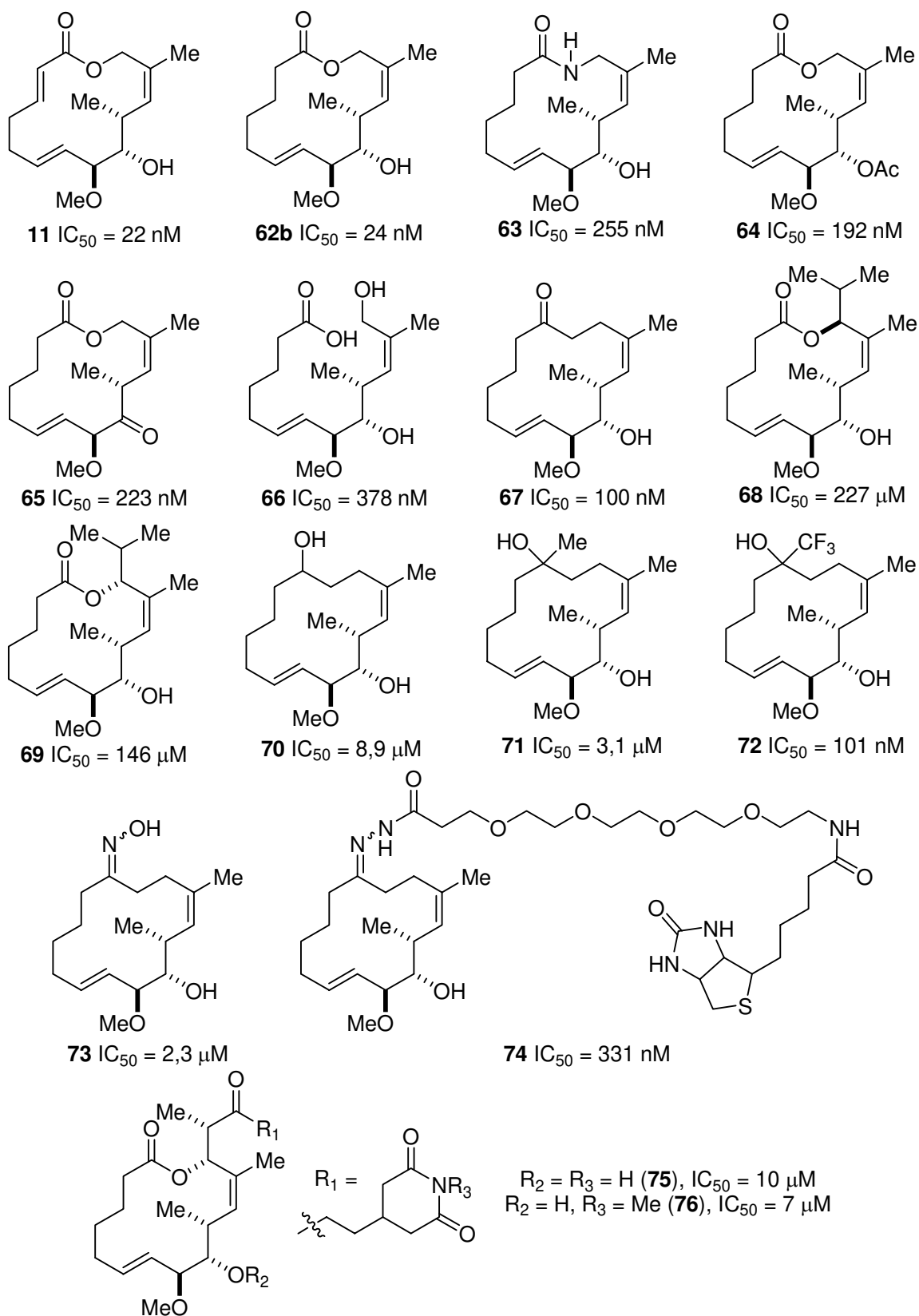


Figura 1.6 – Análogos e respectivos IC_{50} frente à células 4T1

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Em 2008, Murphy e colaboradores relataram a síntese de novos derivados da migrastatina (**1**) e da dorrigocina A (**52**) e testaram suas atividades frente a células de tumores gástricos (figura 1.7). Dentre os compostos testados, o composto **82** demonstrou uma potente inibição de migração ($IC_{50} = 32$ nM), indicando que análogos das dorrigocinas também são potentes agentes anti-metástase e que devem ser avaliados em paralelo aos análogos da migrastatina (**1**), considerando que estes compostos podem apresentar semelhantes modos de ação²¹.

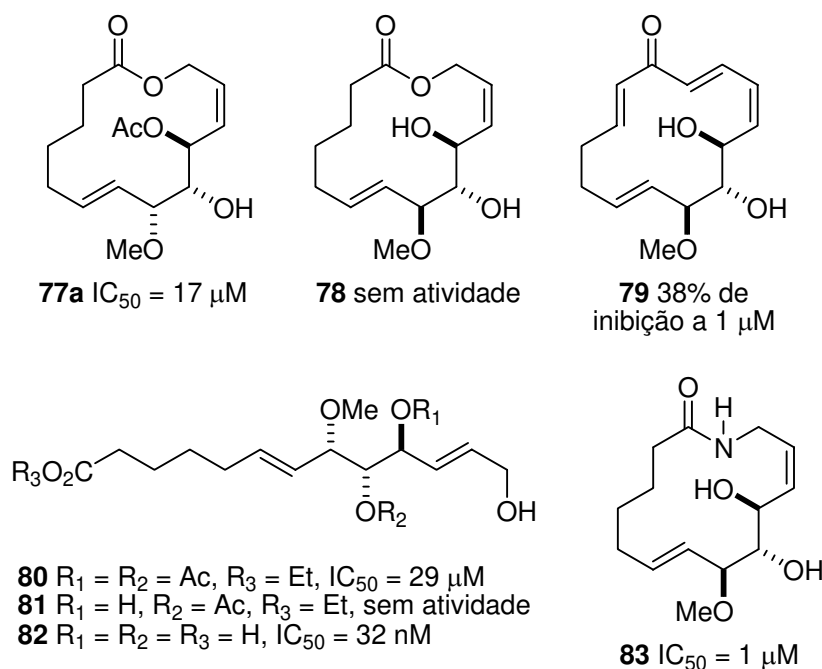


Figura 1.7 – Análogos preparados por Murphy e colaboradores

1.1.3.3. Modo de ação dos análogos sintéticos da migrastatina

Em 2005, Danishefsky e colaboradores apresentaram estudos iniciais sobre um possível modo de ação de compostos análogos à migrastatina na inibição da migração de células tumorais²⁰. Para compreender melhor os aspectos celulares envolvidos neste processo, eles investigaram os efeitos dos análogos **63** e **67** no citoesqueleto da actina e em microtúbulos utilizando células 4T1.

²¹ (a) Anquetin, G.; Rawe, S. L.; McMahon, K.; Murphy, E. P.; Murphy, P. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1592; (b) Anquetin, G.; Horgan, G.; Rawe, S. L.; Murray, D.; Madden, A.; MacMathuna, P.; Doran, P.; Murphy, P. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1953.

²⁰ Shan, D.; Chen, L.; Njardarson, J. T.; Gaul, C.; Ma, X.; Danishefsky, S. J.; Huang, X. *PNAS* **2005**, *102*, 3772.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

As células foram cultivadas em placas contendo meio de cultura (A), meio de cultura + soro fetal bovino (B), meio de cultura + soro fetal bovino + o composto **67** (C) e meio de cultura + soro fetal bovino + o composto **63** (D); sendo em seguida lesionadas (figuras 1.8 A-D). Após encubação por 30h, polímeros de actina foram corados e as placas foram observadas em microscópio fluorescente.

Na figura 1.8 B, pode-se observar que a adição de soro às células tumorais 4T1 induziu à formação de lamellipodia. Nas figuras 1.8 C e D, pode-se observar que o pré-tratamento destas células com **67** e **63** impediu a formação de lamellipodia.

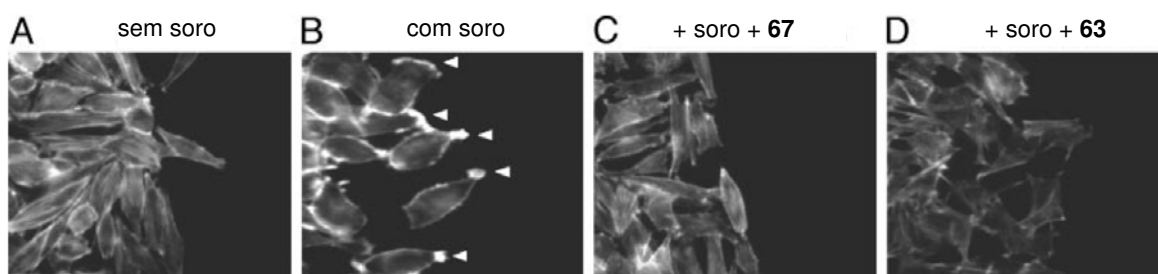


Figura 1.8 – Inibição da formação de lamellipodia por **63** e **67**

Devido à formação de lamellipodia ser controlada pela proteína GTPase Rac, eles também examinaram os efeitos desses compostos em ensaios de ativação dessa proteína e observaram que o pré-tratamento das células com os **63** e **67** bloqueou a ativação da proteína induzida pelo soro e reduziu significativamente sua atividade normal.

Estes resultados sugerem que modo de ação destes compostos análogos à migrastatina envolve o bloqueio da proteína GTPase Rac, seguido pela interrupção da formação de lamellipodia, uma das etapas iniciais no processo de migração celular.

1.2. OBJETIVOS

O objetivo principal desta parte do trabalho consistiu em investigar uma rota sintética curta e eficiente para a síntese da macrolactona **11**, correspondente ao fragmento C1-C13 da migrastatina (**1**), e que apresenta a maior atividade de inibição de migração de células tumorais *in vitro* dentre os compostos da família da migrastatina até hoje sintetizados.

Paralelamente, em colaboração com a Farmoquímica Cristália e o grupo do Prof. Adriano Andricopulo, do IF/USP de São Carlos, teve-se por objetivo realizar ensaios de avaliação biológica de diversos compostos sintetizados neste trabalho visando à geração de novas substâncias químicas bioativas candidatas a novos fármacos no tratamento do câncer de mama.

1.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

1.3.1. Primeiro planejamento sintético para a obtenção da macrolactona da migrastatina²²

A análise retrosintética demonstra que as ligações C7-C8 e C1-O da macrolactona **11** podem ser clivadas, levando ao iodeto **84** (fragmento C1-C7) e ao aldeído **85** (fragmento C8-C13), conectados pela reação de Nozaki-Hiyama-Kishi²³ (NHK) seguida pela lactonização nas condições de Yamaguchi²⁴ (esquema 1.11). O iodeto vinílico **84** pode ser obtido a partir de uma reação de Takai²⁵ utilizando o aldeído derivado do éster **86**, obtido a partir da reação de Horner-

²² Esta parte do trabalho foi realizada em colaboração com: (a) de Castro, I. B. D.; “*Síntese do fragmento C1-C13 da Migrastatina*”, Programa de Pós-Graduação em Química – Dissertação de Mestrado – UNICAMP, Campinas, **2005**, orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias; (b) Augusto, T.; “*Estudos visando à síntese total da Migrastatina*”, Projeto de Iniciação Científica, UNICAMP, Campinas, **2005**, orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

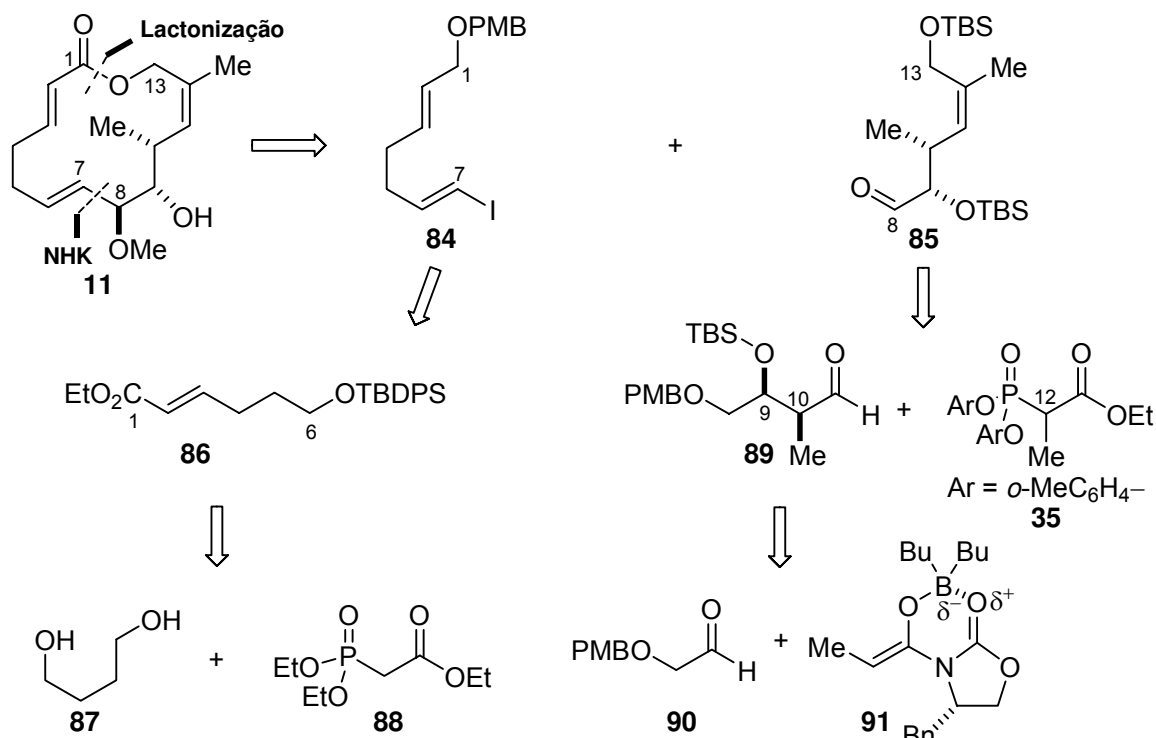
²³ (a) Cintas, P. *Synthesis* **1992**, 3, 248; (b) Wessjohann, L. A.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, 1, 1; (c) Takai, K.; Nozaki, H. *Proc. Japan Acad.* **2000**, 123.

²⁴ Toshima, K.; Jyojima, T.; Yamaguchi, H.; Noguchi, Y.; Yoshida, T.; Murase, H.; Nakata, M.; Matsumura, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3271.

²⁵ (a) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408; (b) Paterson, I.; Lombart, H.; Allerton, C. M. N. *Org. Lett.* **1999**, 1, 19; (c) Cliff, M. D.; Pyne, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2231.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Wadsworth-Emmons (HWE) entre o aldeído derivado do 1,4-butanodiol (**87**) e o éster fosfonato **88**. O aldeído **85** pode ser obtido a partir do éster derivado de uma reação de homologação de HWE (*Z*)-seletiva²⁶ entre o aldeído **89** e o fosfonato **35**. Os centros estereogênicos em C9 e C10 no aldeído **89** podem ser construídos a partir da reação aldólica *syn* seletiva entre o aldeído **90** e o enolato de boro **91**.



Esquema 1.11 – Análise retrossintética para a obtenção da macrolactona **11**

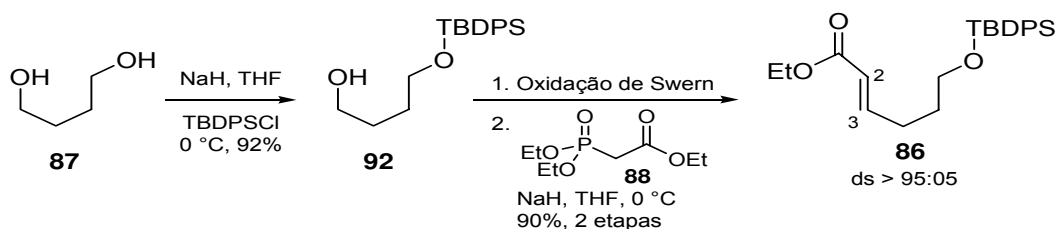
1.3.1.1. Preparação do fragmento C1-C7

A preparação deste fragmento inicia-se pela proteção de uma das hidroxilas do 1,4-butanodiol (**87**) com TBDPSCI²⁷, fornecendo o éter de silício **92** em 92% de rendimento (esquema 1.12). O composto **92** foi então oxidado ao respectivo aldeído, sob condições de Swern, e em seguida tratado nas condições de homologação de HWE com o éster fosfonato **88** fornecendo o éster α,β -insaturado **86** com diastereosseletividade *E/Z*, maior que 95:05, determinada por RMN de ¹H (J_{2-3} = 15,4 Hz), em 90% de rendimento referente às etapas de oxidação e olefinação.

²⁶ (a) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934; (b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8411; (c) Ando, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4745.

²⁷ McDougal, P. G.; Rico, J. G.; Oh, Y.; Condon, B. D. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3338.

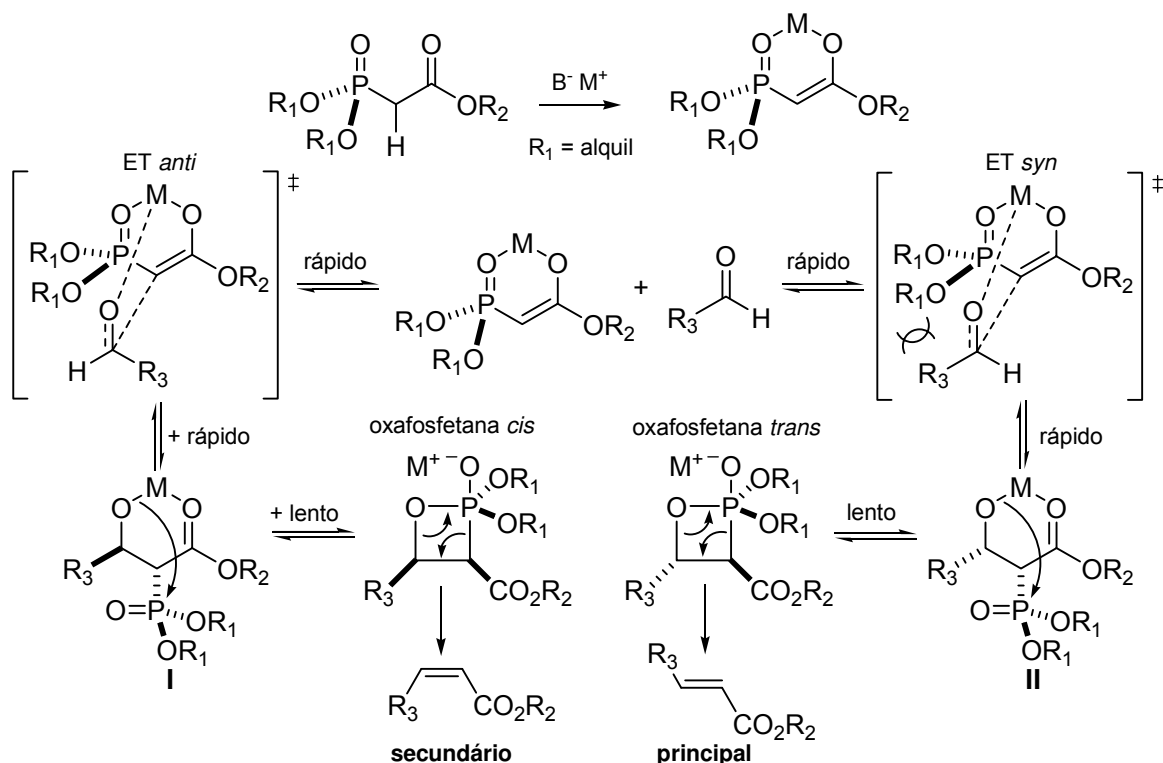
1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo



Esquema 1.12 – Preparação do éster 86

A reação de Horner-Wadsworth-Emmons é um método amplamente utilizado na preparação de ésteres insaturados²⁸. Os ânions fosfonatos são fortemente nucleofílicos e reagem prontamente com compostos carbonílicos sob condições suaves para formar olefinas *E*-disubstituídas em bons rendimentos.

O mecanismo da reação consiste inicialmente na abstração do hidrogênio ácido do fosfonato pela base, seguida pela aproximação do carbânion do fosfonato ao aldeído, levando aos intermediários **I** e **II**. Esta etapa é seguida pela formação das oxafosfetanas *cis* e *trans* que se decompõem para as respectivas olefinas *Z* e *E* (esquema 1.13).



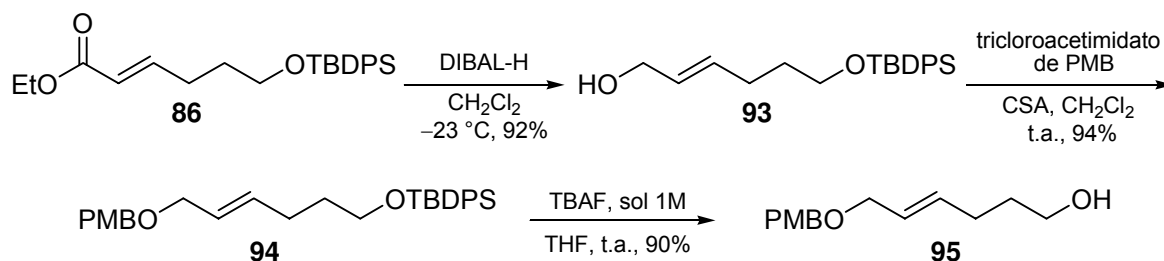
Esquema 1.13 – Mecanismo da reação de Horner-Wadsworth-Emmons

²⁸ (a) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733; (b) Rein, T.; Pedersen, T. M. *Synthesis* **2002**, 579; (c) Prunet, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2826; (d) Brandt, P.; Norrby, P.; Martin, I.; Rein, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1280.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

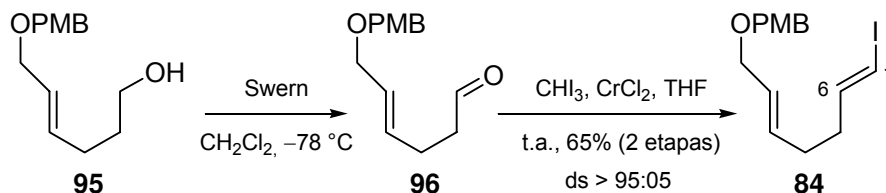
A estereosseletividade das reações de HWE é resultado de controles cinéticos e termodinâmicos. A etapa determinante da velocidade, quando dialquilfosfonatos são empregados, é a etapa de formação das oxafosfetanas. Devido a fatores estéreis, as oxafosfetanas *trans* são formadas mais rapidamente levando a olefinas *E* preferencialmente.

O éster **86** foi então reduzido com DIBAL-H ao álcool alílico **93** em 92% de rendimento (esquema 1.14). O álcool **93** foi protegido com tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila na presença de CSA, fornecendo o éter de PMB **94** em 94% de rendimento. Remoção do grupo TBDPS com TBAF levou ao álcool primário **95** em 90% de rendimento.



Esquema 1.14 – Preparação do álcool **95**

O álcool primário **95** foi oxidado, sob condições de Swern, ao aldeído **96** que foi submetido às condições de olefinação de Takai, utilizando iodofórmio e CrCl_2 , fornecendo o iodeto vinílico **84**, referente ao fragmento C1-C7 da macrolactona, com diastereosseletividade *E/Z* maior que 95:05, determinada por RMN de ^1H ($J_{6-7} = 14,3 \text{ Hz}$), em 65% de rendimento referente às etapas de oxidação e olefinação (esquema 1.15).

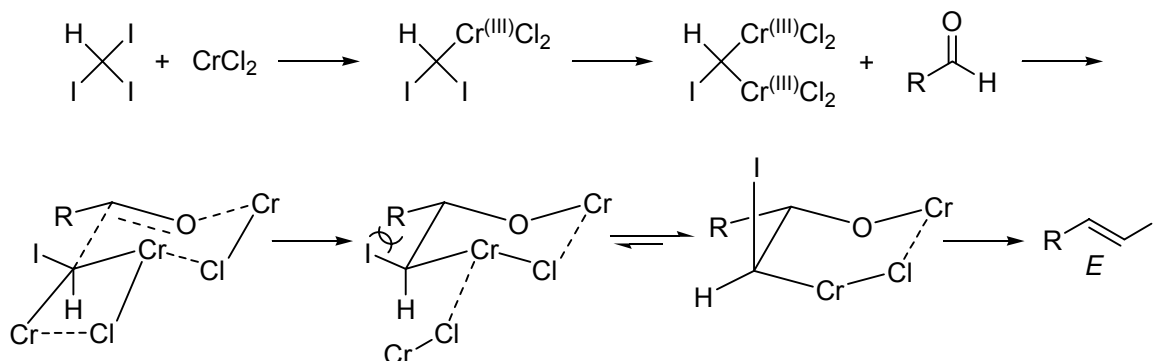


Esquema 1.15 – Preparação do iodeto vinílico **84** (fragmento C1-C7)

A reação de Takai é um método eficiente para preparar estereosseletivamente iodetos vinílicos *E* a partir de aldeídos e iodofórmio, com homologação de um carbono. Esta reação procede através de um intermediário dicrômio geminal, que é nucleofílico e reage com o composto carbonílico via um

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

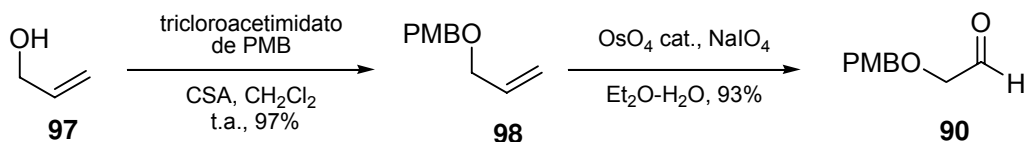
estado de transição cíclico do tipo cadeira. Após o equilíbrio conformacional seguido por eliminação *syn* estereosseletiva, a olefina *E* é formada preferencialmente (esquema 1.16)^{25c}.



Esquema 1.16 – Mecanismo de formação do iodeto vinílico via reação de Takai

1.3.1.2. Preparação do fragmento C8-C13

A preparação do aldeído **85** inicia-se pela proteção do álcool alílico comercial (**97**) com tricloroacetimidato de PMB levando ao éter de PMB **98** em 97% de rendimento (esquema 1.17). O éter **98** foi então submetido à clivagem oxidativa com OsO₄ catalítico e NaIO₄, fornecendo o aldeído **90** em 93% de rendimento.



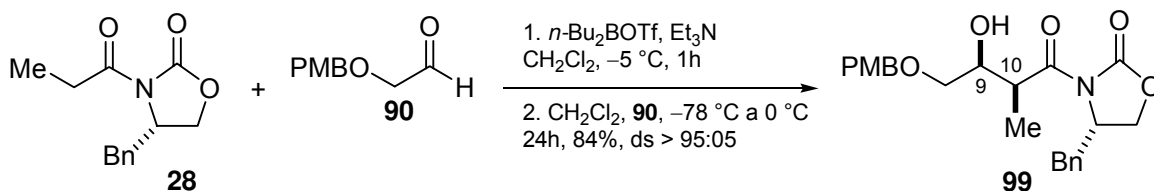
Esquema 1.17 – Preparação do aldeído **90**

Logo após purificação, o aldeído **90** foi utilizado na reação aldólica com o enolato de boro **91**, preparado a partir da oxazolidinona propionilada (*S*)-(+)-**28**, *n*-Bu₂BOTf e Et₃N, fornecendo o aduto de aldol *syn* **99** em 84% de rendimento e diastereosseletividade maior que 95:05, segundo análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C (esquema 1.18). A estereoquímica relativa do produto foi confirmada pela comparação com os dados de [α]_D, RMN de ¹H e RMN de ¹³C para o mesmo aduto aldol já preparado por nosso grupo²⁹.

²⁵ (c) Cliff, M. D.; Pyne, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2231.

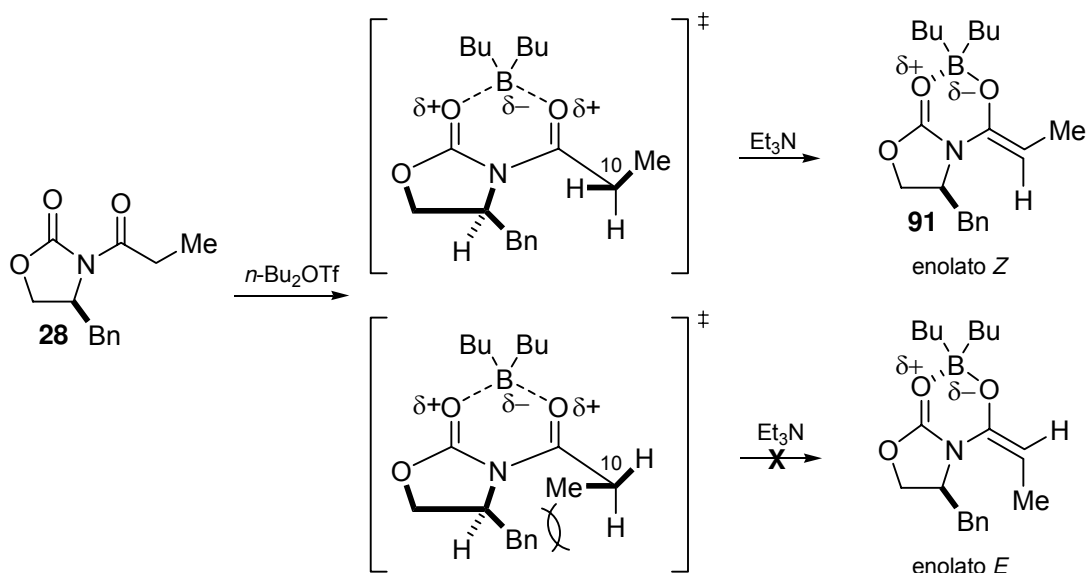
²⁹ Dias, L. C.; de Oliveira, L. G. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2587.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo



Esquema 1.18 – Preparação do aduto de aldol **99**

As oxazolidinonas *N*-aciladas como (*S*)-(+)-**28** sofrem enolizações altamente estereosseletivas com di-*n*-butilborotriflato para formar enolatos com geometria *Z* (esquema 1.19)³⁰. A interação entre a metila em C10 com o anel da oxazolidinona e a tensão alílica $A_{1,3}$ entre a metila e o fragmento N-CH-benzil do enolato desfavorecem a formação do enolato *E*.

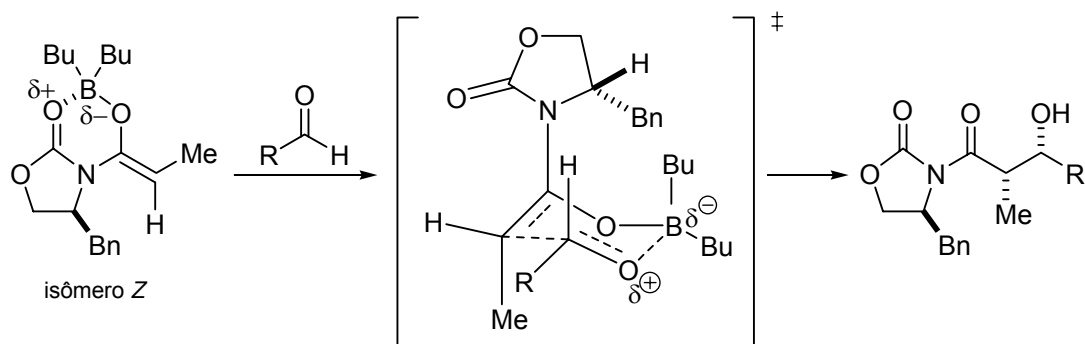


Esquema 1.19 – Estado de transição para a formação do enolato de boro *Z*

Após a formação do enolato, a reação aldólica passa por um estado de transição cíclico do tipo cadeira, onde o oxigênio do enolato e o oxigênio do grupo carbonila da oxazolidinona se orientam em direções contrárias para minimizar os efeitos de dipolo, com o aldeído se aproximando ao enolato pela face *Si*, menos impedida e oposta ao grupo benzil do auxiliar quiral, formando o aduto de aldol com a estereoquímica correspondente (esquema 1.20).

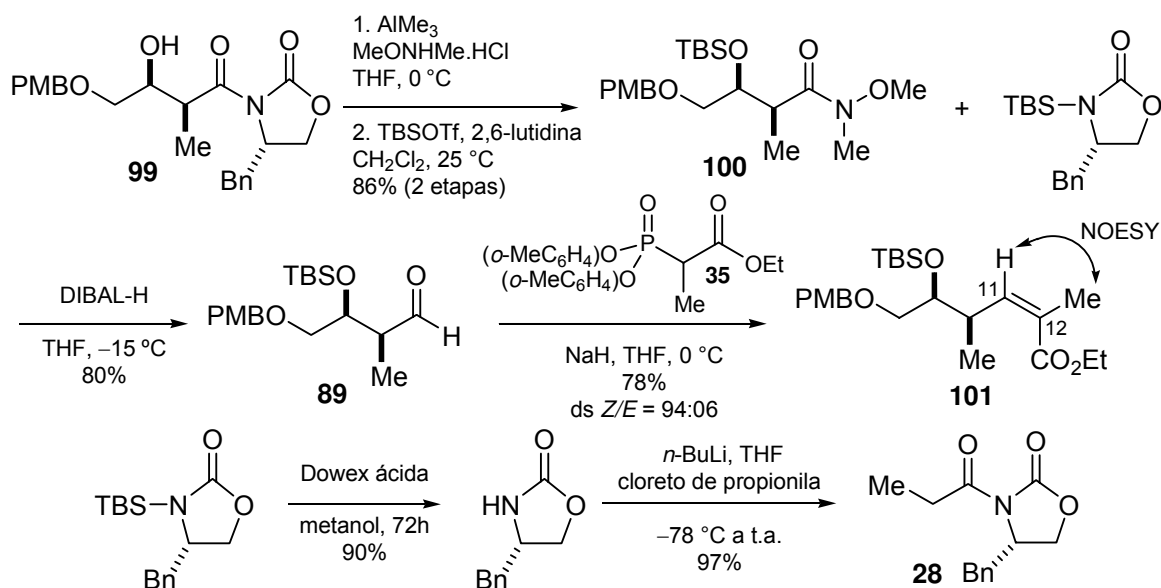
³⁰ (a) Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. (b) Evans, D. A.; Taber, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4675. (c) Evans, D. A.; Takacs, L. R.; McGree, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartoli, J. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109. (d) Evans, 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.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo



Esquema 1.20 – E. T. para reações aldólicas envolvendo enolatos de boro

O aduto de aldol **99** foi então submetido a uma reação de transamidação na presença de *N,O*-dimetilhidroxilamina e Me_3Al levando à correspondente amida de Weinreb (esquema 1.21). Esta amida, sem prévia purificação, teve sua hidroxila secundária protegida com TBSOTf, levando à amida de Weinreb sililada **100** em 86% de rendimento, correspondente às 2 etapas. O auxiliar quiral protegido com TBS recuperado foi desprotegido na presença de resina ácida Dowex em metanol, podendo ser reutilizado. A amida **100** foi então reduzida com DIBAL-H ao aldeído **89**, que foi submetido a uma reação de HWE (*Z*)-seletiva com o éster fosfonato **35**, fornecendo o éster α,β -insaturado **101** em 78% de rendimento com diastereosseletividade *Z/E* de 94:06. A geometria (*Z*) do éster **101** foi confirmada através da análise do espectro de NOESY, que apresentou interação entre o hidrogênio vinílico e a metila vizinha.

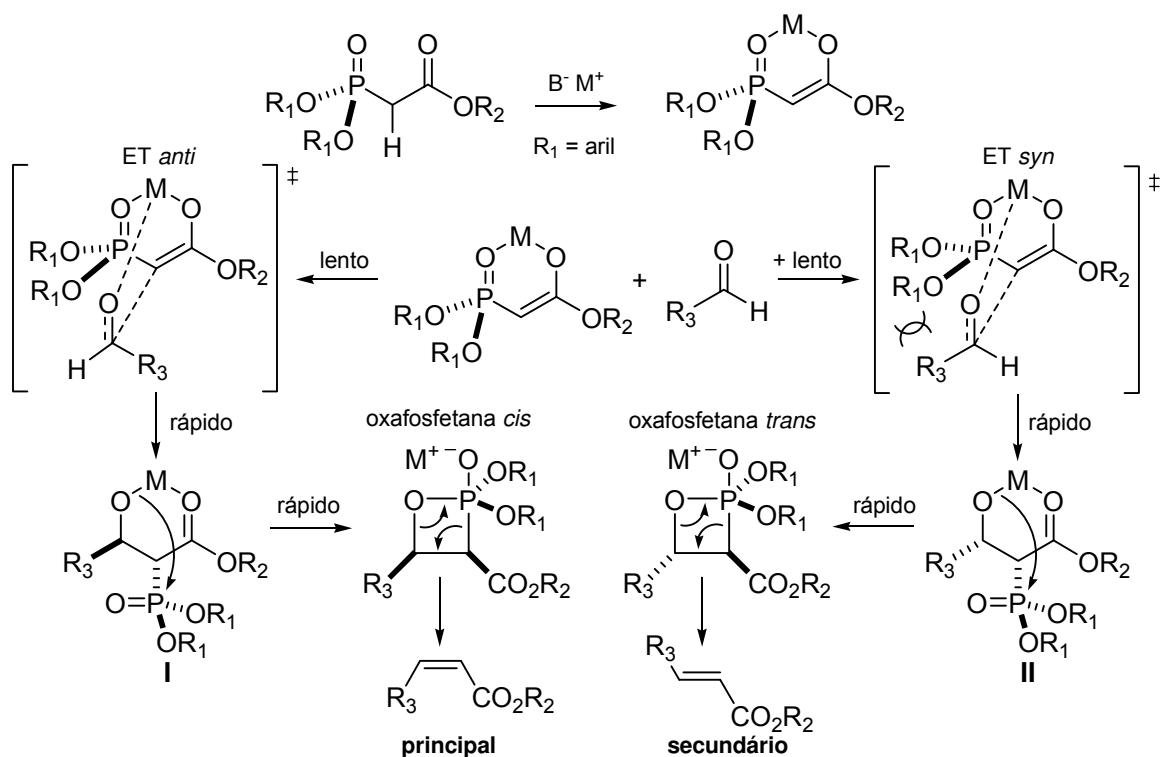


Esquema 1.21 – Preparação do éster **101**

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

A metodologia proposta por Ando consiste numa das variações da reação de Horner-Wadsworth-Emmons e utiliza diarilfosfonatos na presença de bases brandas, levando à formação estereosseletiva de ésteres α,β -insaturados *Z*.

Como mencionado anteriormente, a estereosseletividade da reação de HWE é resultado de controles cinéticos e termodinâmicos, ou seja, a estereoquímica desta reação é determinada pela combinação entre a seletividade da etapa inicial de formação da ligação C-C e a reversibilidade dos adutos intermediários. Devido ao caráter retirador de elétrons de grupos arilóxi (pK_a (PhOH) = 10,0 vs pK_a (CF₃CH₂OH) = 12,4 vs pK_a (EtOH) = 16), a eletrofilicidade do fósforo em **I** e **II** é acentuada, aumentando a reatividade destes intermediários. Como consequência, a etapa determinante da velocidade desta reação passa a ser a etapa de aproximação do carbânion do fosfonato ao aldeído, formando predominantemente o intermediário **I** que leva à olefina *Z* irreversivelmente (esquema 1.22)²⁶.

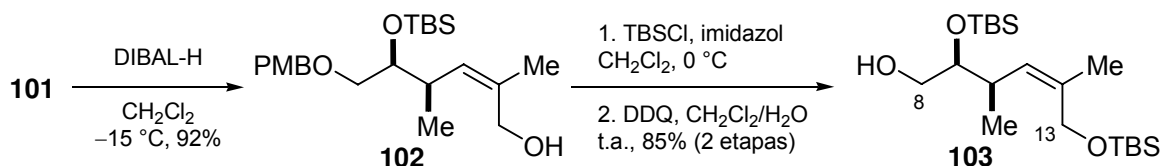


Esquema 1.22 – Mecanismo da reação de HWE modificada por Ando

²⁶ (a) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934; (b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8411; (c) Ando, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4745.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

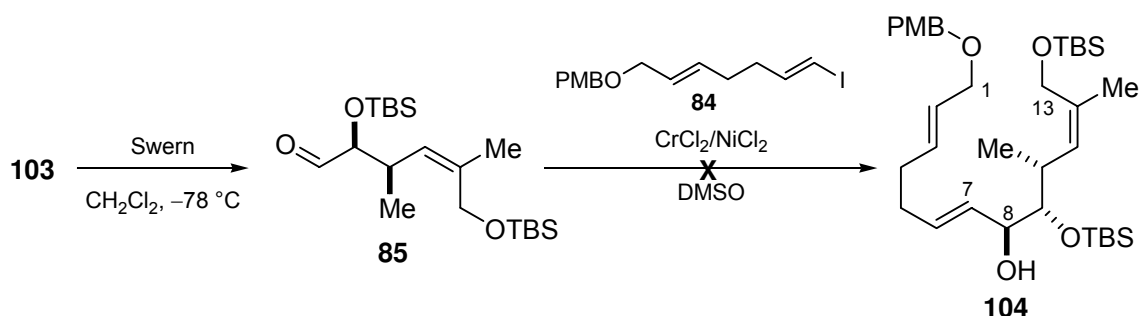
A preparação do fragmento C8-C13 foi então finalizada pela redução do éster **101** com DIBAL-H ao álcool **102** (esquema 1.23). Este álcool teve sua hidroxila primária protegida com TBSCl, seguido pela remoção do grupo PMB com DDQ em água e CH₂Cl₂, fornecendo o álcool **103** em 85% de rendimento referente às duas etapas.



Esquema 1.23 – Preparação do fragmento C8-C13

1.3.1.3. Tentativas de acoplamento entre os fragmentos C1-C7 e C8-C13

Com os dois fragmentos em mãos, foram iniciados os estudos de acoplamento sob as condições de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK). O álcool **103** foi oxidado, sob as condições de Swern, ao aldeído **85**. Este aldeído, sem prévia purificação, foi submetido às condições de acoplamento com o iodeto **84** e CrCl₂/NiCl₂(cat.) em DMSO degaseificado (esquema 1.24). Após 48h, não foi observada a formação de nenhum produto por CCD e os materiais de partida foram degradados.

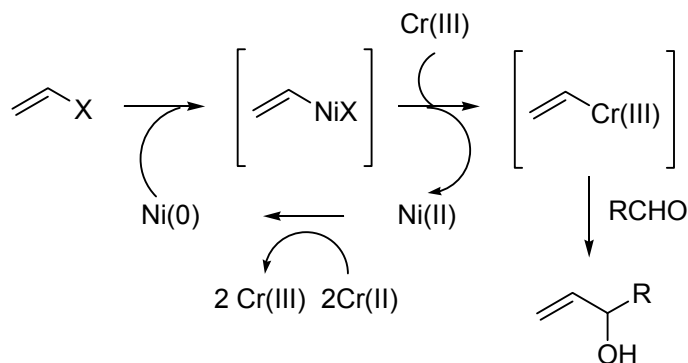


Esquema 1.24 – Tentativas de acoplamento entre **84** e **85**

A reação de NHK envolve a formação de ligação C-C através da adição de uma espécie intermediária de cromo (III), mediada por CrCl₂ e quantidades catalíticas de NiCl₂, a aldeídos. O ciclo catalítico consiste na redução do Ni(II) à Ni(0) pelo Cr(II), seguido pela inserção oxidativa do níquel à ligação C-X (X = halogênio). O organocromo resultante da transmetalacão com o Cr(III) se adiciona

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

ao aldeído fornecendo o álcool alílico após hidrólise e o Ni(II) formado é então reduzido pelo Cr(II) reiniciando o ciclo (esquema 1.25)^{23c}.



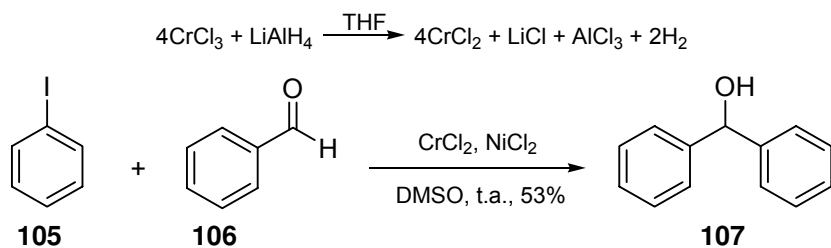
Esquema 1.25 – Ciclo catalítico da reação de NHK

Esta reação possui algumas peculiaridades experimentais que devem ser levadas em consideração. O cloreto de cromo (II) é um poderoso agente redutor, ele é bastante higroscópico, estável em ar seco, mas oxida rapidamente na presença de oxigênio. Este reagente é disponível comercialmente (usualmente > 95% de pureza), e pode ser usado sem prévias purificações e sua coloração deve ser cinza. Caso o reagente possua uma coloração cinza esverdeada, o mesmo deve ser rejeitado, pois o reagente pode ter oxidado e hidratado, prejudicando o andamento da reação. Alternativamente, o reagente pode ser preparado *in situ* pela reação de quatro equivalentes de cloreto de cromo (III) anidro com um equivalente de LiAlH₄ em THF à 0 °C (esquema 1.26). Outro fator importante é a homogeneidade e ativação da mistura CrCl₂/NiCl₂; ela deve ser colocada em Kugelrohr sob vácuo e temperatura entre 250 e 300 °C durante 4h.

Uma nova tentativa foi realizada, preparando o CrCl₂ através da reação entre CrCl₃ e LiAlH₄ e ativando a mistura de CrCl₂/NiCl₂ na bomba de alto vácuo, com aquecimento a 180 °C e agitação magnética. Reação teste com esta mistura de CrCl₂/NiCl₂, utilizando iodeto de fenila (**105**) e benzaldeído (**106**), foi realizada com sucesso (esquema 1.26).

²³ (c) Takai, K.; Nozaki, H. *Proc. Japan Acad.* **2000**, 123.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

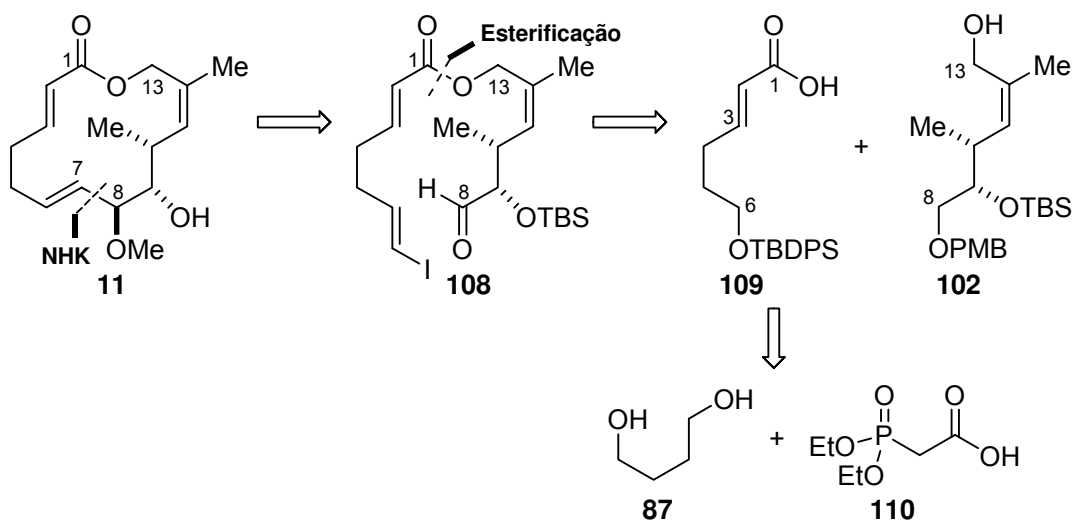


Esquema 1.26 – Reação de NHC teste

O aldeído **85** foi novamente submetido às condições de acoplamento com o iodeto **84**, entretanto, após 20 h observou-se a formação de uma mistura complexa de produtos e a degradação dos materiais de partida.

1.3.2. Modificação na rota sintética

Frente a estes resultados, optou-se por realizar uma pequena modificação na rota sintética (esquema 1.27). Nessa nova rota visamos a construção da macrolactona **11** através do acoplamento entre o ácido carboxílico α,β -insaturado **109** (fragmento C1-C6) e o álcool alílico **102** (fragmento C8-C13), através de uma reação de esterificação, seguida pela ciclização do iodeto vinílico **108** utilizando a reação de NHC intramolecular³¹.

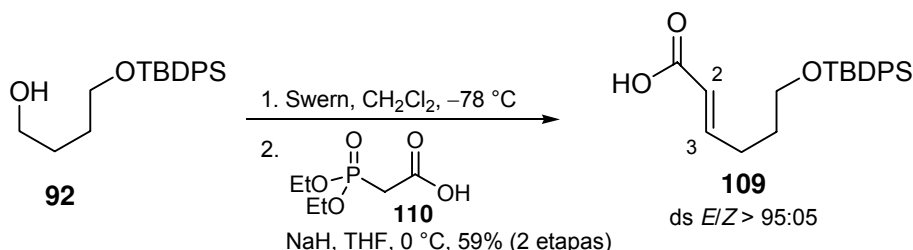


Esquema 1.27 – Modificação na rota sintética

³¹ (a) Lubineau, A.; Billault, I. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5668; (b) Pilli, R. A.; Victor, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2815.

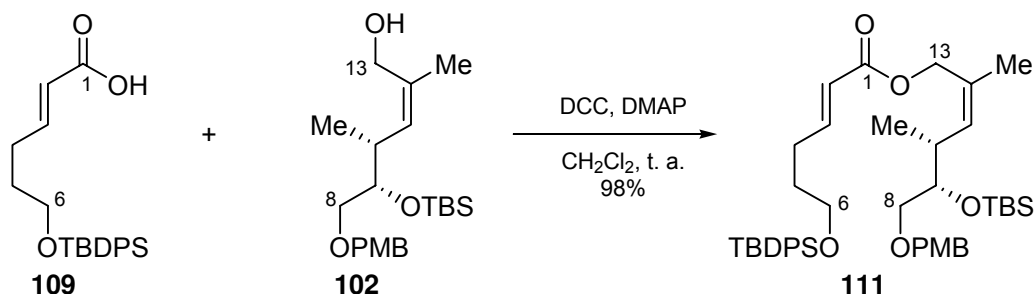
1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

O ácido carboxílico α,β -insaturado **109** foi preparado através da reação de oxidação de Swern do álcool **92** seguida pela reação de HWE entre o aldeído correspondente e o fosfonato **110** em 59% de rendimento e diastereosseletividade *E/Z* maior que 95:05 determinada por RMN de ^1H ($J_{2-3}=15,7$ Hz) (esquema 1.28).



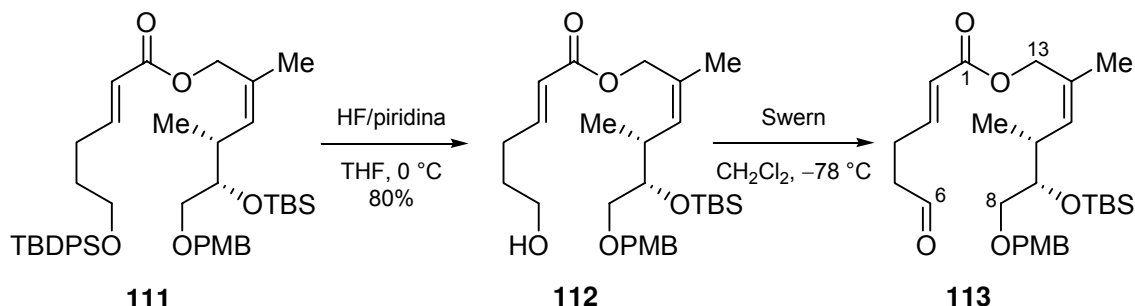
Esquema 1.28 – Preparação do fragmento C1-C6

Posteriormente, a reação de esterificação entre o ácido **109** e o álcool **102** foi realizada na presença de DCC e DMAP, fornecendo o éster α,β -insaturado **111** em 98% de rendimento (esquema 1.29).



Esquema 1.29 – Preparação do éster **111**

Desproteção seletiva do grupo TBDPS primário do éter de silício **111** com HF/piridina em THF forneceu o álcool **112** em 80% de rendimento (esquema 1.30) que foi submetido às condições de oxidação de Swern, levando ao aldeído **113**.

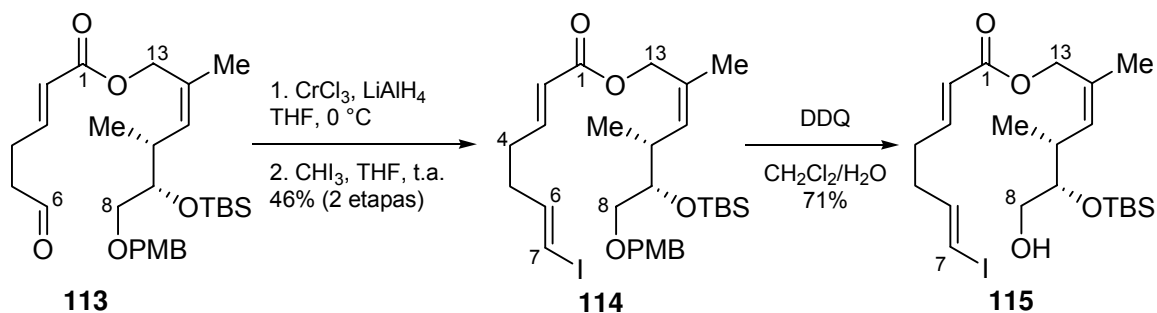


Esquema 1.30 – Preparação do aldeído **113**

O aldeído **113** foi então tratado nas condições de Takai com CrCl_2 preparado *in situ*, levando ao iodeto vinílico **114**, com diastereosseletividade *E/Z*

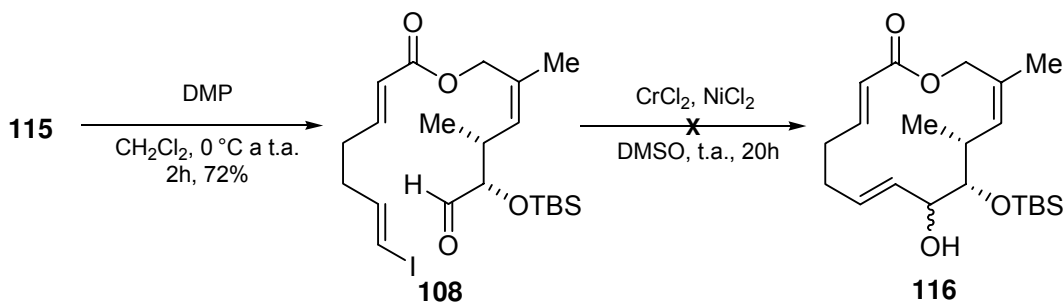
1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

maior que 95:05, determinada por RMN de ^1H ($J_{6-7}=14,3$ Hz), em 46% de rendimento referente às etapas de oxidação e de formação do iodeto. Remoção do grupo PMB com DDQ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ forneceu o álcool **115** em 71% de rendimento. (esquema 1.31).



Esquema 1.31 – Preparação do álcool **115**

O álcool **115** foi submetido às condições de oxidação com a periodinana de Dess Martin (DMP) fornecendo de maneira eficiente o aldeído **108** em 72% de rendimento (esquema 1.32). O produto formado foi submetido às condições de NHK, concomitante a uma reação teste utilizando iodeto de fenila (**105**) e benzaldeído (**106**), como mostrado anteriormente no esquema 1.26. Após 48h, a reação teste foi realizada com sucesso, obtendo-se o difenilmetanol (**107**). Entretanto, a macrolactona **116** não foi obtida e o material de partida degradou-se durante a reação.

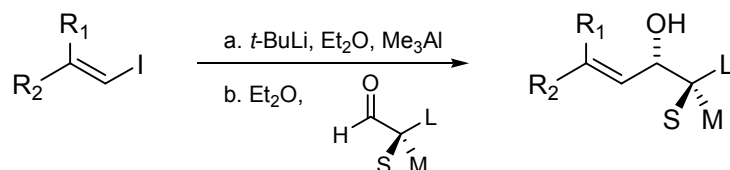


Esquema 1.32 – Tentativa de preparação da macrolactona **116**

1.3.3. Estudos utilizando ânions vinílicos e ânions de alcinos

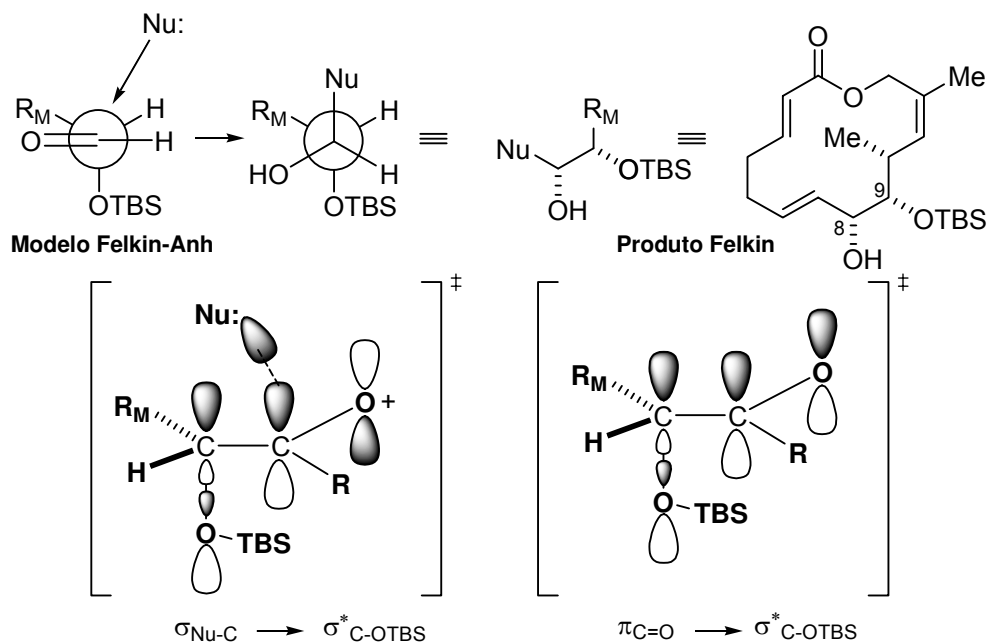
1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Em 2002, Spino e cols. publicaram a adição de vinil-lítios a aldeídos α -substituídos obtendo o produto Felkin, em altas seletividades quando utilizam Me_3Al (esquema 1.33)³².



Esquema 1.33 – Adição de vinil-lítios a aldeídos quirais

Optou-se então por testar esta metodologia utilizando o iodeto **84** e o aldeído **85**, embora a adição Felkin à carbonila do aldeído quiral **85** leve ao epímero em C8 da macrolactona **11**, uma vez que neste modelo, o ataque à carbonila ocorre antiperiplanar ao grupo mais eletronegativo e pela trajetória proposta por Burgi e Dunitz o nucleófilo fica mais distante de R_M . Além disso, o ataque Felkin é favorecido pela estabilização do estado de transição, através da interação entre o orbital $\sigma_{\text{Nu-C}}$ em formação, com o orbital $\sigma^*_{\text{C-OTBS}}$, paralelo a este, e pela interação entre o orbital antiligante da ligação C-OTBS e o sistema π da carbonila (esquema 1.34).

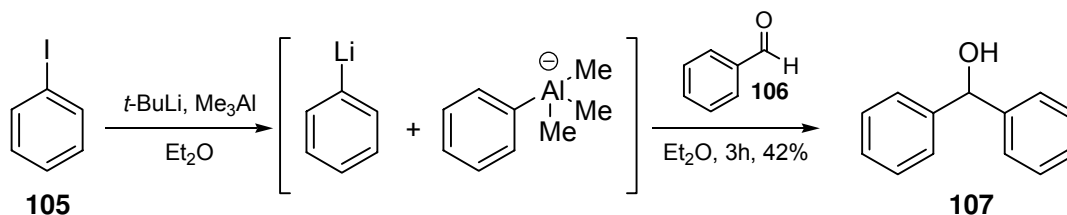


Esquema 1.34 – Modelo Felkin-Anh

³² Spino, C.; Granger, M.; Tremblay, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4735.

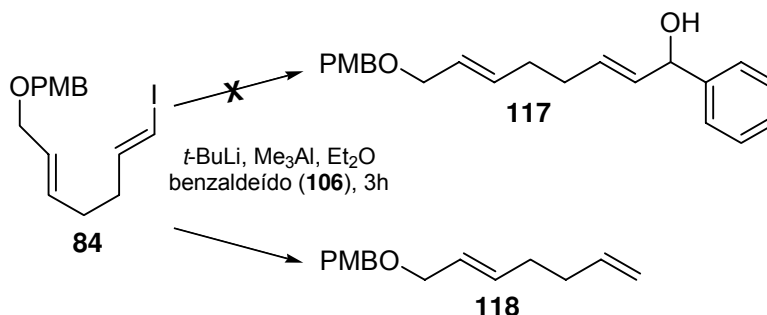
1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Este estudo foi iniciado através da realização da reação teste utilizando iodeto de fenila (**105**) e benzaldeído (**106**) que forneceu o produto de adição **107** em 42% de rendimento (esquema 1.35).



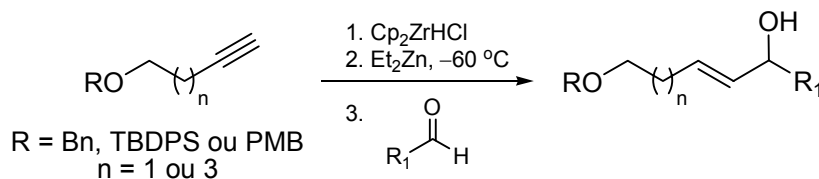
Esquema 1.35 – Reação teste entre 105 e 106

Em seguida, foi realizada a reação utilizando o iodeto **84** e benzaldeído (**106**) (esquema 1.36). Entretanto, após 3 horas o produto desejado **117** não foi obtido, sendo isolado apenas o composto **118** e o aldeído de partida. Esta reação foi então repetida, alterando o tempo reacional para 24h, e o produto desejado não foi obtido.



Esquema 1.36 – Reação teste entre 84 e 106

Frente a estes resultados, optou-se por testar uma outra metodologia, descrita por Aubé e cols. em 2006, onde álcoois alílicos são preparados em bons rendimentos através de reações entre alcinos e aldeídos utilizando o reagente de Schwartz e Et_2Zn (esquema 1.37)³³.

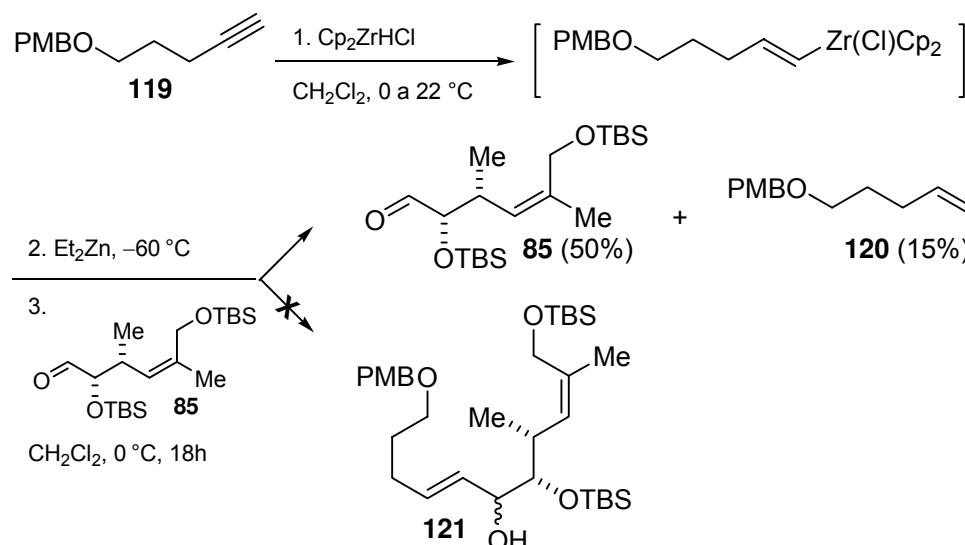


Esquema 1.37 – Síntese de álcoois alílicos utilizando o reagente de Schwartz

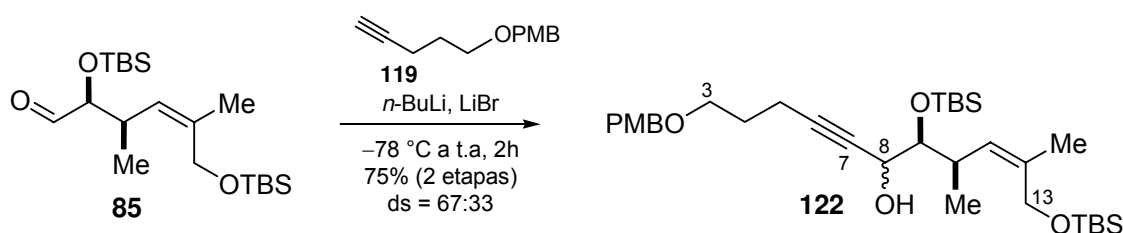
³³ Judd, W. R.; Ban, S.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13736.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

O aldeído **85** foi então submetido à reação com o alcino **119**, utilizando o reagente de Schwartz e Et_2Zn . Após 18 h de reação, o álcool alílico **121** não foi obtido, sendo recuperado apenas o aldeído de partida e o alceno **120** nos rendimentos indicados no esquema 1.38.



Reações de adição de alcinillítios a aldeídos na presença de LiBr também foram testadas, baseada na metodologia proposta por Mulzer e cols³⁴. Reação entre o aldeído **85** e o alcino **119**, tratado com $n\text{-BuLi}$, mediada por LiBr forneceu o álcool propargílico **122** em 75% de rendimento e diastereosseletividade de 67:33 (esquema 1.39).



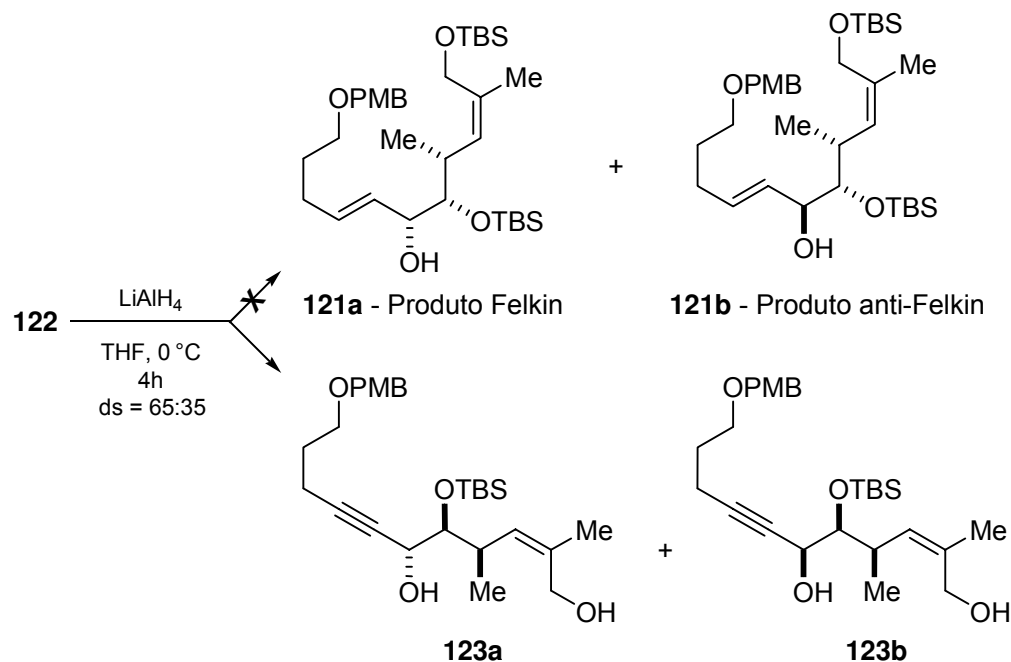
Este intermediário foi então submetido à reação de redução com LiAlH_4 , em THF à 0 °C (esquema 1.40)³⁵. Após 4h, a reação foi finalizada e ao invés da mistura diastereoisomérica dos álcoois alílicos **121a** e **121b** desejada, foram

³⁴ Mulzer, J.; Berger, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 891.

³⁵ (a) Magoon, E. F.; Slaugh, L. H. *Tetrahedron* **1967**, 23, 4509; (b) Evans, D. A.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 774; (c) Mulzer, J.; Scharp, M. *Synthesis* **1993**, 6, 615.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

obtidos os álcoois primários **123a** e **123b**, com perda dos grupos TBS, em aproximadamente 15% de rendimento, que foram separados através de coluna cromatográfica. Há alguns relatos na literatura sobre a remoção de grupos protetores de Si na presença de agentes redutores como o LiAlH_4 ³⁶.



Esquema 1.40 – Obtenção dos diastereoisômeros **123a** e **123b**

1.3.4. Estudos visando à síntese do epímero em C8 da macrolactona da migrastatina

1.3.4.1. Planejamento sintético para a obtenção do epímero 124

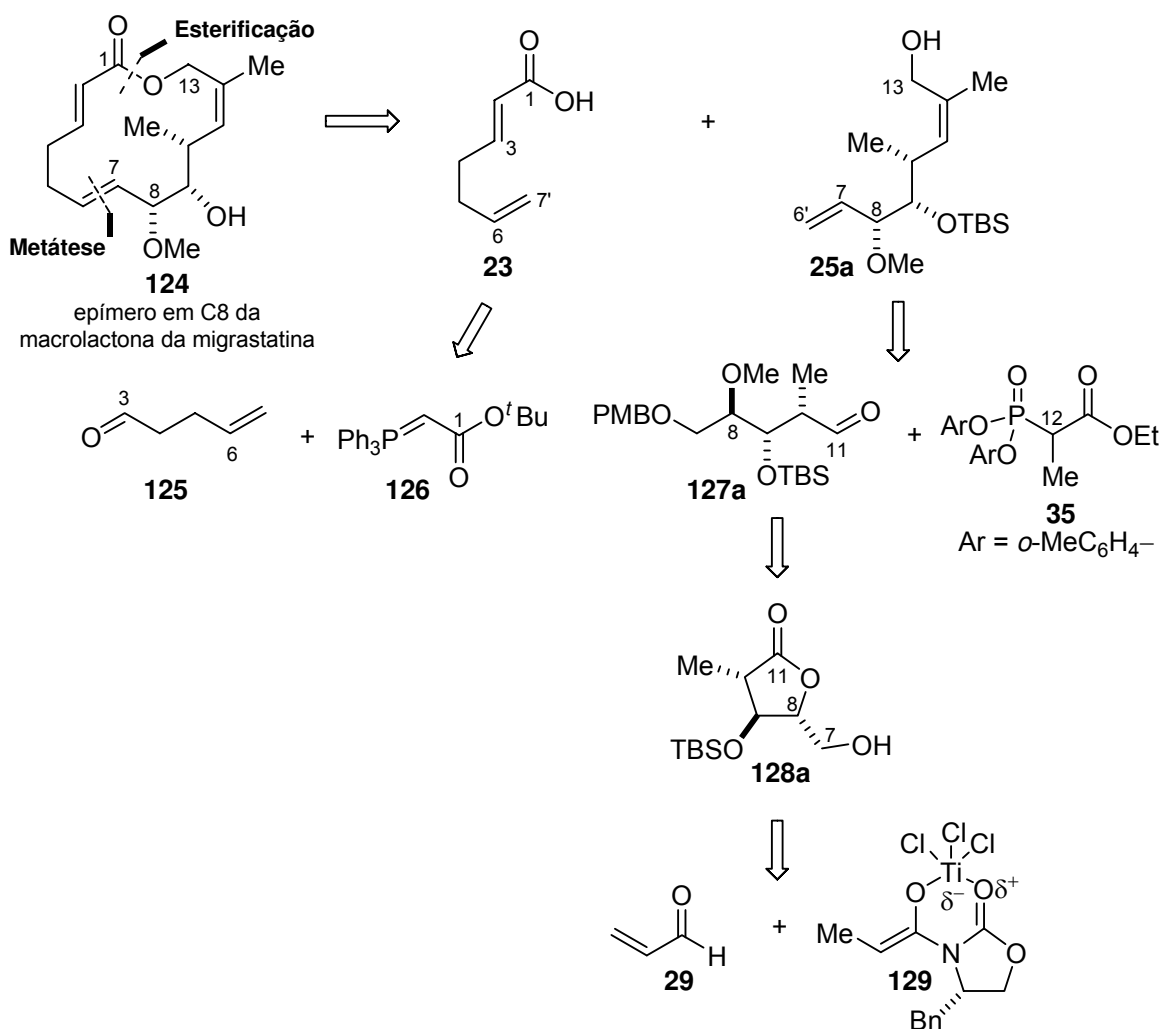
Concomitante aos estudos apresentados acima, uma nova rota sintética visando à síntese do epímero em C8 da macrolactona da migrastatina (**124**) foi iniciada, baseada em estudos preliminares realizados pelo nosso grupo (esquema 1.41)³⁷. Este composto é inédito na literatura e ainda não foi submetido a testes de inibição de migração celular.

³⁶ (a) de Vries, E. F. J.; Brussee, J.; van der Gen, A. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7133; (b) Nelson, T. D.; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031; (c) Zhang, J.; Xu, X. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6525; (d) Crouch, R. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5833.

³⁷ Dias, L. C.; de Castro, I. B. D.; Steil, L. J.; Augusto, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 213.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

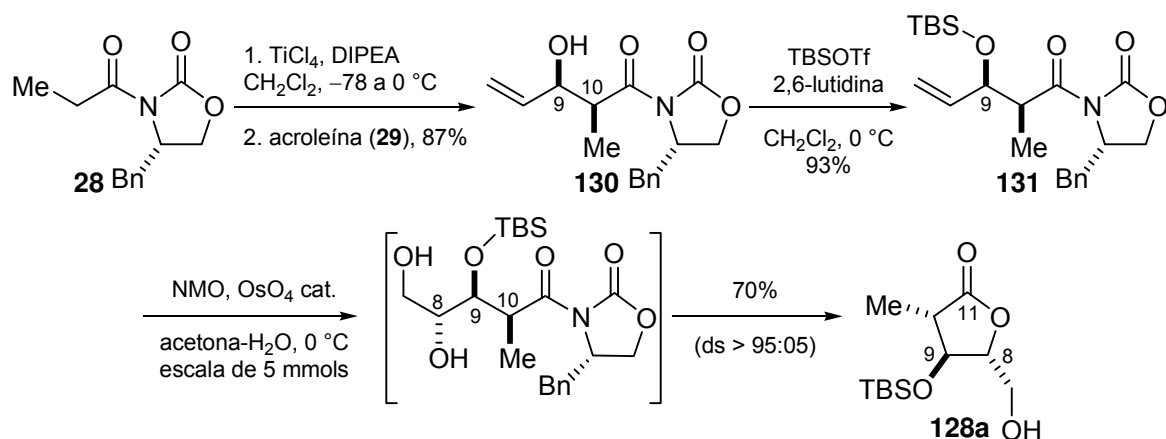
Na análise retrossintética pode-se notar que as ligações C6-C7 e C1-O da macrolactona **124** podem ser clivadas, levando ao ácido 2,6-heptadienóico (**23**) (fragmento C1-C7') e ao álcool alílico **25a** (fragmento C6'-C13), conectados pela reação de esterificação seguida pela reação de metátese de olefinas. O ácido **23** pode ser obtido através da reação de Wittig entre o aldeído **125** e a fosforana **126**. O álcool alílico **25a** pode ser obtido através da redução do éster preparado a partir da reação de HWE entre o aldeído **127a** e o éster fosfonato **35**. O aldeído **127a** por sua vez, é proveniente da lactona **128a**, derivada do aduto de aldol obtido a partir de uma reação *syn* seletiva entre a acroleína (**29**) e o enolato de titânio **129**.



Esquema 1.41 – Análise retrossintética para a obtenção da macrolactona **124**

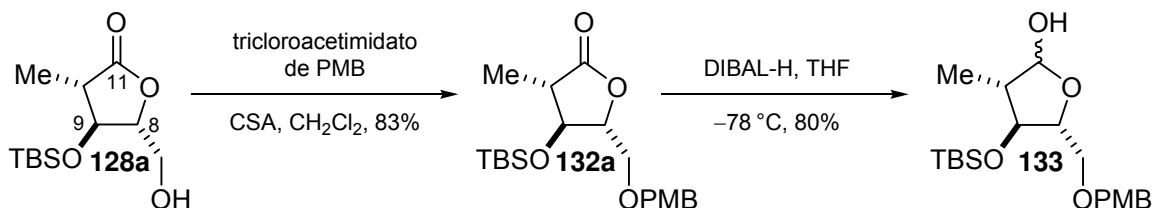
1.3.4.2. Tentativas de síntese da macrolactona 124

Estes estudos tiveram início com a preparação do fragmento C6'-C13 através da reação aldólica entre a acroleína (**29**) e a oxazolidinona propionilada (*S*)-(+)-**28**, mediada por TiCl_4 , fornecendo o aduto de aldol **130** em 87% de rendimento³⁸, seguida pela proteção da hidroxila primária em C9 com TBSOTf, gerando o aduto protegido **131** em 93% de rendimento (esquema 1.42). O composto **131** foi então submetido à condição de diidroxilação, utilizando NMO e quantidade catalítica de OsO_4 , fornecendo a lactona **128a** em 70% de rendimento e diastereosseletividade maior que 95:05³⁷. A seletividade da reação de diidroxilação do aduto de aldol **131** bem como a determinação da stereoquímica da lactona **128a** serão discutidas adiante.



Esquema 1.42 – Preparação da lactona **128a**

Posteriormente, a lactona **128a** teve sua hidroxila primária protegida com o grupo PMB levando à lactona **132a** em 83% de rendimento (esquema 1.43). Redução desta lactona com DIBAL-H forneceu o lactol **133** em 80% de rendimento.



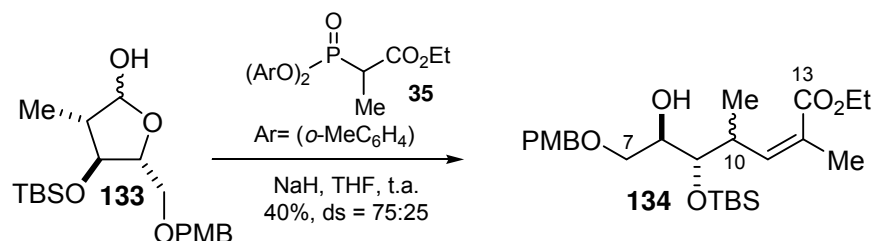
Esquema 1.43 – Preparação do lactol **133**

³⁸ Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434.

³⁷ Dias, L. C.; de Castro, I. B. D.; Steil, L. J.; Augusto, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 213.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

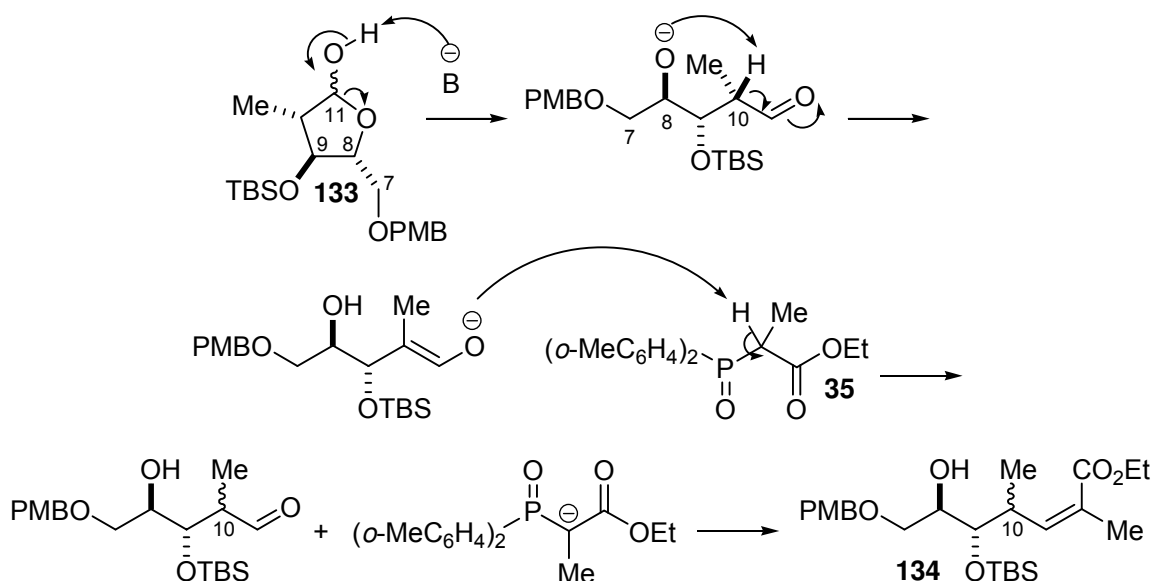
Em seguida, o lactol **133** foi submetido à reação de HWE com 2 equivalentes do éster fosfonato **35** e 2 equivalentes de NaH, à temperatura ambiente e em THF, fornecendo a mistura diastereoisomérica de 75:25 de **134** em 40% de rendimento (esquema 1.44).



Esquema 1.44 – Reação de HWE entre o lactol **133** e o fosfonato **35**

Essa reação foi então repetida utilizando 2 equivalentes do éster fosfonato **35** e 1 equivalente de NaH e o éster **134** foi obtido em 10% de rendimento numa mistura diastereoisomérica de 90:10. Posteriormente, o lactol **133** foi submetido às condições de HWE utilizando 1,3 equivalentes do éster fosfonato **35**, 1 equivalente de DIPEA, LiBr, em CH_3CN à temperatura ambiente e o éster **134** foi obtido em 4% de rendimento numa mistura diastereoisomérica de 67:33.

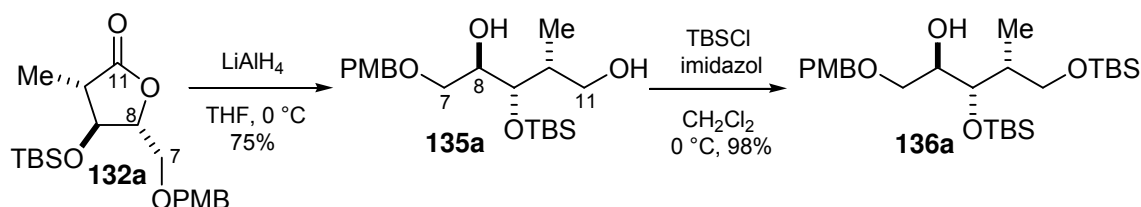
De acordo com estes resultados, pode-se supor que o lactol **133** em condições básicas forma *in situ* o intermediário alcóxido, que após abstração do hidrogênio α -carbonila em C10, leva à mistura de epímeros em C10 do éster **134** (esquema 1.45).



Esquema 1.45 – Proposta mecanística para formação dos diastereoisômeros **134**

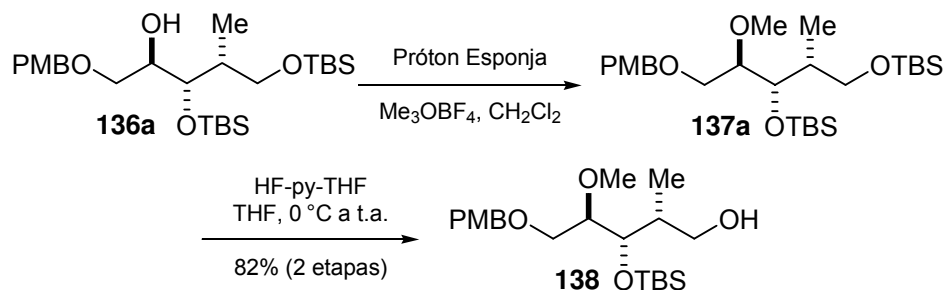
1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Frente a esses resultados, optou-se por reduzir a lactona **132a** para o diol **135a**, utilizando LiAlH_4 , fornecendo o produto em 75% de rendimento (esquema 1.46). A hidroxila primária desse composto foi protegida com TBSCl levando ao álcool **136a** em 98% de rendimento.



Esquema 1.46 – Obtenção do álcool **136a**

Metilação da hidroxila secundária do álcool **136a** com tetrafluoroborato de trimetiloxônio e próton esponja³⁹ forneceu o composto **137a**, que foi submetido à reação de desproteção seletiva da hidroxila primária com HF-piridina em THF levando ao álcool primário **138** em 82% referente às duas etapas (esquema 1.47).

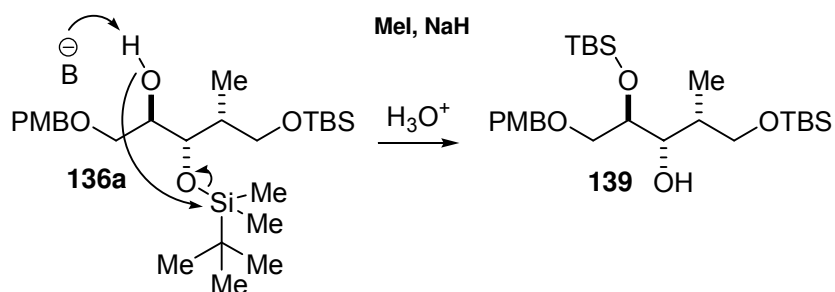


Esquema 1.47 – Obtenção do álcool **138**

Quando a reação de metilação acima foi realizada na presença de MeI e NaH observou-se a formação do produto **139**, proveniente da migração do grupo TBS (esquema 1.48). Esta migração deve ocorrer devido à formação de um intermediário alcóxido, produzido pela abstração do próton da hidroxila livre em **136a** pela base.

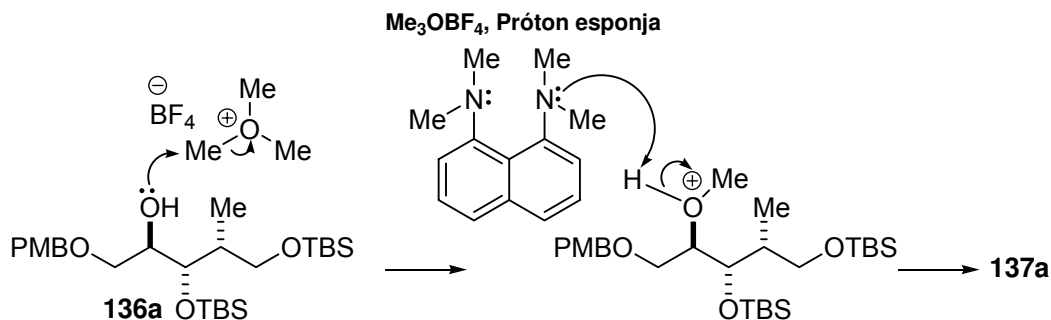
³⁹ (a) Evans, D. A.; Ratz, A. M.; Huff, B. E.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448; (b) Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; Sousa, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 265.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo



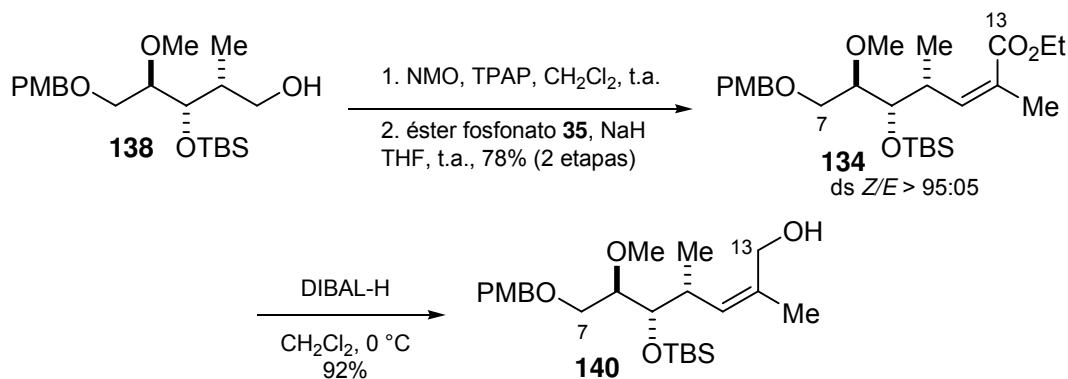
Esquema 1.48 – Obtenção do álcool **139**

Quando tetrafluoroborato de trimetiloxônio e próton esponja foram utilizados como reagentes, devido à alta reatividade do agente metilante e à característica da base, que embora relativamente forte (pK_a do ácido conjugado = 12,1) absorve prótons lentamente; não há a formação do intermediário alcóxido, fornecendo apenas o produto de O-metilação desejado **137a** (esquema 1.49).



Esquema 1.49 – Mecanismo de formação do composto **137a**

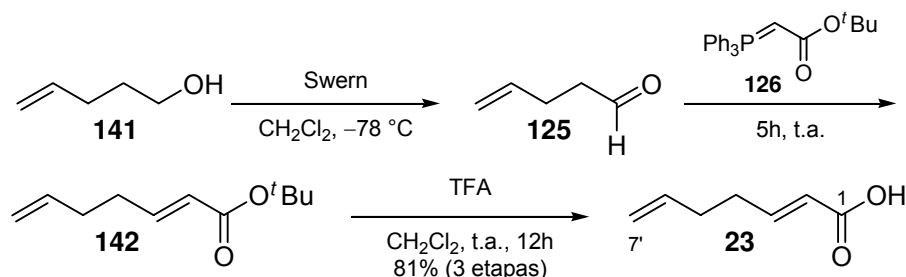
Em seguida, o álcool **138** foi oxidado com TPAP e submetido às condições de HWE com o éster fosfonato **35**, fornecendo o éster α,β -insaturado **134** em 78% de rendimento (2 etapas) e diastereosseletividade $Z/E > 95:05$, que foi tratado com DIBAL-H levando ao álcool alílico **140** em 92% (esquema 1.50).



Esquema 1.50 – Obtenção do álcool **140**

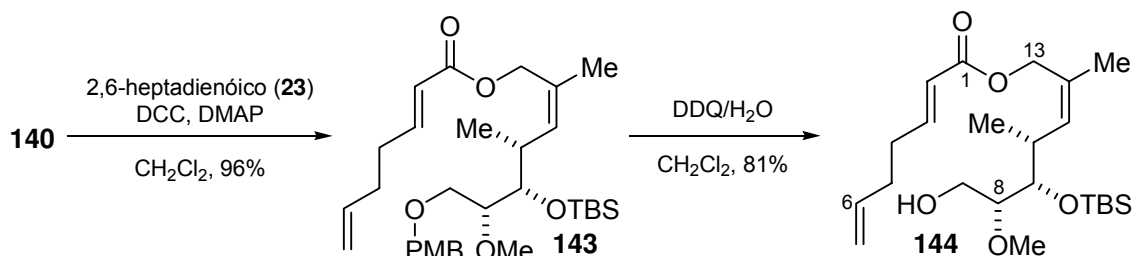
1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Após a síntese do álcool alílico **140**, o ácido 2,6-heptadienóico (**23**) foi preparado, de acordo com a metodologia de Danishefsky⁶ (esquema 1.51). O álcool 4-pentenol (**141**) foi oxidado através das condições de Swern ao aldeído **125** e submetido à reação de Wittig com a fosforana **126**, fornecendo o éster α,β -insaturado **142**. O éster **142** foi então convertido ao ácido **23** através de hidrólise com ácido trifluoroacético em 81% de rendimento (referente às etapas de oxidação, Wittig e hidrólise).



Esquema 1.51 – Preparação do fragmento C1-C7'

O álcool alílico **140** foi então acoplado ao ácido 2,6-heptadienóico (**23**) na presença de DCC e DMAP, fornecendo o éster **143** em 96% de rendimento (esquema 1.52). Remoção do grupo PMB com DDQ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ levou ao composto **144** em 81% de rendimento.



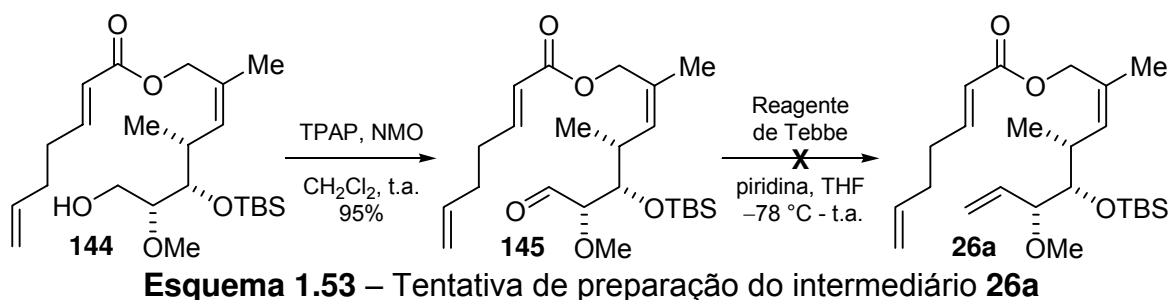
Esquema 1.52 – Obtenção do intermediário **144**

Em seguida, o álcool **144** foi oxidado com TPAP ao aldeído **145** e tratado com o reagente de Tebbe⁴⁰, preparado *in situ*, tendo como alvo o intermediário **26a**, entretanto, após 18 h de reação o aldeído **145** foi recuperado (esquema 1.53).

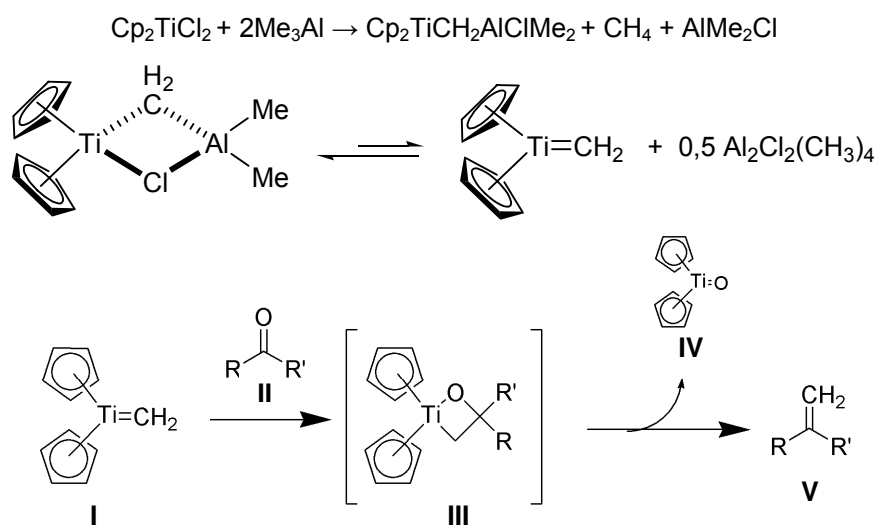
⁶ Gaul, C.; Njardarson, J. T.; Shan, D.; Dorn, D. C.; Wu, K.; Tong, W. P.; Huang, X.; Moore, M. A. S.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11326.

⁴⁰ Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo



O reagente de Tebbe ($\text{Cp}_2\text{TiCH}_2\text{ClAlMe}_2$) é um composto organometálico utilizado na metilenação de compostos carbonílicos. Ele é um sólido vermelho, instável e pirofórico na presença de O_2 . Ele é preparado a partir de dicloreto de titanoceno e Me_3Al , em solução de tolueno (esquema 1.54). Após agitação por 3 dias à temperatura ambiente, o produto é recristalizado para remover resíduos de compostos de alumínio. Embora esses resíduos interfiram no resultado das reações, alguns grupos vêm preparando o reagente de Tebbe *in situ*⁴¹ e obtendo bons resultados. A reação entre o reagente de Tebbe e compostos carbonílicos envolve o tratamento do reagente em condições básicas para a formação do carbenóide (**I**), que reage com o composto carbonílico (**II**) levando ao intermediário oxatitanociclobutano (**III**), semelhante à oxofosfetana na reação de Wittig, que perde espontaneamente $(\text{Cp})_2\text{TiO}$ (**IV**) e fornece o alceno desejado (**V**).



⁴¹ Yuan, J.; Lindner, K.; Frauenrath, H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5457.

⁴² (a) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611; (b) Harley, R. C.; McKiernan, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, 2763; (c) Payack, J. F.; Hughes, D. L.; Cai, D.; Cottrell, I. F.; Verhoeven, T. R. *Org. Syn.* **2004**, 10, 355.

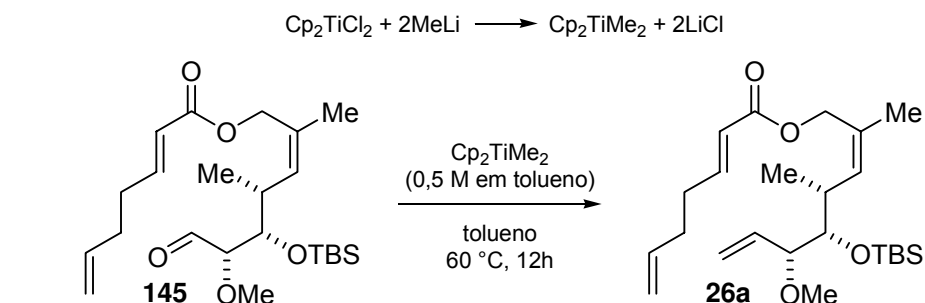
1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

A reação entre o aldeído **145** e o reagente de Tebbe ainda foi testada com o reagente recristalizado, entretanto, após 18 h de reação somente o aldeído de partida foi recuperado.

Devido à instabilidade do reagente de Tebbe e a possibilidade de haver resíduos de reagentes de alumínio no meio reacional, que podem afetar a reatividade deste reagente, optou-se por testar a reação com o reagente de Petasis, que é um reagente mais estável e de mais fácil manipulação⁴³.

O reagente de Petasis (Cp_2TiMe_2) é preparado a partir da reação entre Cp_2TiCl_2 e MeLi. Este reagente é estável frente a O_2 e H_2O ; entretanto, na forma sólida degrada-se facilmente quando exposto à luz, mas pode ser conservado por semanas em solução de tolueno ou THF, no escuro. O reagente olefinante, o carbenóide, é preparado *in situ* pelo aquecimento do reagente de Petasis em tolueno à aproximadamente 60 °C.

A reação com o reagente de Petasis foi então testada com o aldeído **145** (esquema 1.55). Após 12h a 60 °C, a reação foi finalizada e o bruto reacional, filtrado em coluna cromatográfica, foi analisado por ^1H RMN e o sinal referente a hidrogênio de aldeído do material de partida não foi observado. Entretanto, como a quantidade de material testada foi pequena, o produto não foi identificado como sendo o composto **26a**, pois o material encontrava-se muito impuro.



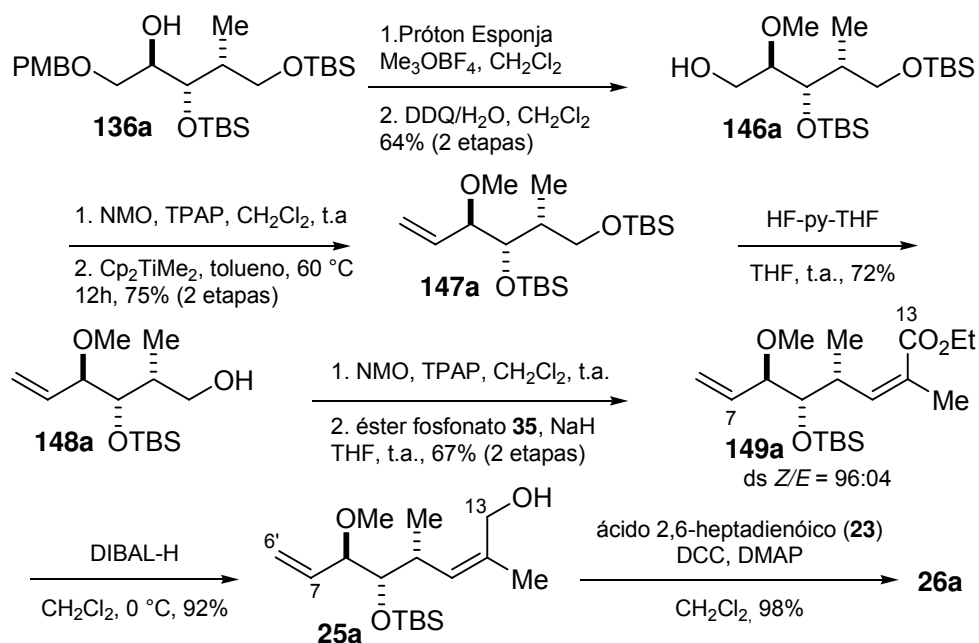
Esquema 1.55 – Reação entre o aldeído **145** e o reagente de Petasis

Estes resultados motivaram uma pequena alteração na rota sintética, e o intermediário avançado **26a** foi então preparado de acordo com o esquema 1.56. Reação de metilação do álcool secundário **136a**, seguida pela desproteção do

⁴³ (a) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392; (b) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1327; (c) Petasis, N. A.; Lu, S. P.; Bzowej, E. I.; Fu, D. K.; Staszewski, J. P.; Akritopoulou-Zanze, I.; Patane, M. A.; Hu, Y. H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 667.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

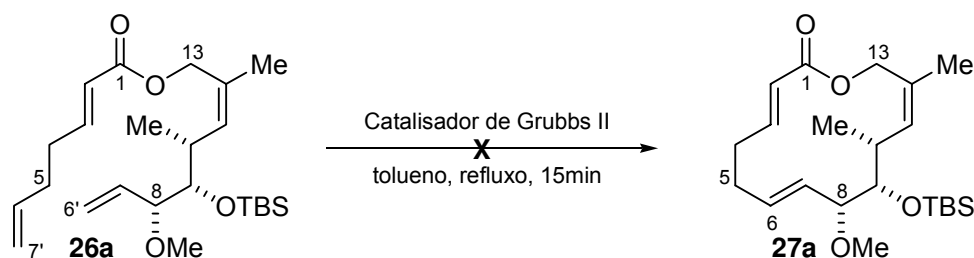
grupo PMB forneceu o álcool **146a**. Oxidação do álcool **146a** com TPAP e tratamento do aldeído formado com o reagente de Petasis forneceu a olefina **147a** em 48% de rendimento referente às 4 etapas. Desproteção seletiva da hidroxila primária de **147a** com HF-piridina em THF levou ao álcool **148a** em 72% de rendimento. Este álcool foi então submetido à reação de oxidação com TPAP seguido pela reação de HWE com o éster fosfonato **35**, fornecendo o éster α,β -insaturado **149a** em 67% de rendimento para as 2 etapas. Redução do éster com DIBAL-H levou ao álcool **25a** em 92% de rendimento, que foi utilizado na reação de esterificação do ácido 2,6-heptadienóico (**23**) fornecendo o intermediário **26a** em 98% de rendimento.



Esquema 1.56 – Preparação do intermediário **26a**

Posteriormente, o intermediário **26a** foi tratado com 20 mol% do catalisador de Grubbs 2.^a geração em refluxo de tolueno por 15 minutos, de acordo com o procedimento de Danishefsky anteriormente utilizado. Após filtração e purificação em sílica por coluna cromatográfica recuperamos apenas material de partida. Reação com 50 mol% do catalisador de Grubbs 2.^a geração levou ao mesmo resultado (esquema 1.57).

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo



Esta reação foi testada sob as mesmas condições, empregando 20 mol% do catalisador de Grubbs-II, alterando o tempo reacional para 30 min, 1h30 e 24h. Com o aumento do tempo racional, pôde-se detectar por CCD a formação de um novo composto com R_f próximo ao material de partida. Após coluna cromatográfica, uma pequena fração desse material foi separada e aparentemente é produto de polimerização de **26a**, devido à grande quantidade de sinais presentes na região de hidrogênios olefínicos no espectro de RMN de ^1H .

Há relatos na literatura que o tempo reacional ou a temperatura causam a decomposição dos catalisadores de Grubbs, levando a intermediários metálicos que promovem a isomerização de olefinas, podendo ser responsáveis pelo favorecimento destas reações frente às reações de RCM⁴⁴.

O intermediário **26a** foi ainda submetido à reação de metátese utilizando 20 mol% do catalisador de Grubbs 1.^a geração em refluxo de CH_2Cl_2 por 7h, entretanto, o dímero do material de partida foi obtido.

Em 2003, Grubbs e colaboradores⁴⁵ publicaram um artigo relacionando alguns importantes pontos na seletividade e reatividade de olefinas em reações de metátese. Segundo eles, simples modificações nas propriedades estéreas ou eletrônicas da olefina (por exemplo, modificação de grupos protetores) são frequentemente suficientes para alterar a reatividade destas olefinas e resultar em boas reatividades e seletividades, que também podem ser atingidas pela escolha certa do catalisador. Metáteses eficientes ocorrem quando todos os componentes da reação são prontamente acessíveis ao complexo metalcarbeno, e reações que

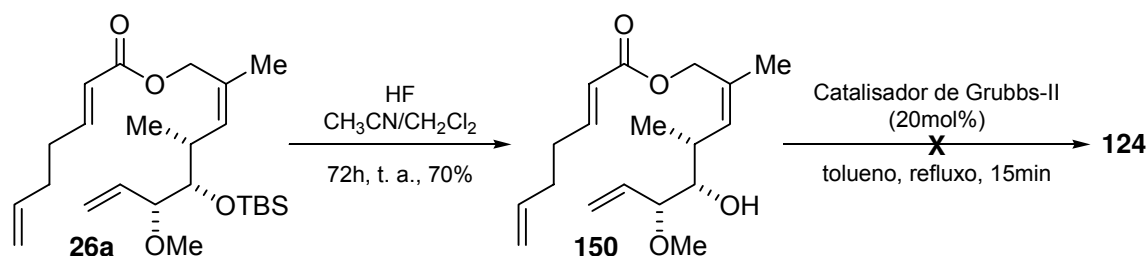
⁴⁴ Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7414.

⁴⁵ Chatterjee, A. K.; Choi, T.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

levam a produtos indesejáveis (como os homodímeros das olefinas de partida, comumente formados) são evitadas.

Decidiu-se então testar a reação de metátese frente ao intermediário **150**, que possui a hidroxila em C9 livre (esquema 1.58). O intermediário **26a** foi então submetido à reação de remoção do TBS secundário em C9 com HF em CH₃CN/CH₂Cl₂, fornecendo o álcool **150** em 70% de rendimento após 72h. Em seguida, este composto foi tratado com o catalisador de Grubbs-II, entretanto, o produto desejado não foi obtido e o material de partida foi degradado.



Esquema 1.58 – Tentativa de preparação do epímero **124**

A reação de metátese de olefinas tem se apresentado como um método prático e amplamente utilizado para a formação de ligação C-C em síntese orgânica, permitindo o desenvolvimento de novas estratégias sintéticas para a obtenção de estruturas complexas em um único passo e com alta economia de átomos. Esta reação é conhecida na petroquímica e na química dos polímeros há mais de 40 anos, mas só na década de 90, com o advento de novos e eficientes catalisadores, ela emergiu como uma potente ferramenta na química orgânica acadêmica, causando uma verdadeira revolução na síntese orgânica, que foi recompensada em 2005 pela atribuição do Prêmio Nobel de Química aos seus principais inventores Yves Chauvin, Robert H. Grubbs e Richard R. Schrock⁴⁶.

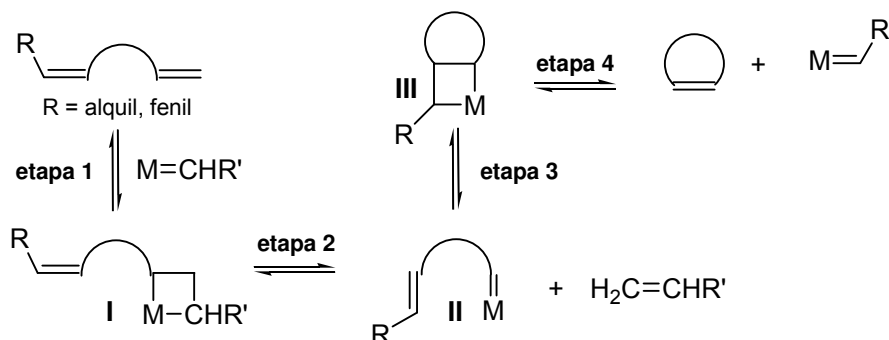
A reação de metátese consiste na troca de ligações covalentes entre dois alcenos ou entre um alceno e um alcino. Na química de olefinas, ela se refere a uma redistribuição do esqueleto carbônico, no qual ligações duplas carbono-carbono são rearranjadas na presença de um complexo metal-carbeno,

⁴⁶ (a) Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 692; (b) Matos, J. M. E.; Batista, N. C.; Carvalho, R. M.; Santana, S. A. A.; Puzzì, P. N.; Sanches, M.; Lima-Neto, B. S. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 431; (c) Santos, A. R.; Kaiser, C. R. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 655; (d) Chauvin, Y. *Adv. Catal.* **2007**, *349*, 27; (e) Gubbs, R. H. *Adv. Catal.* **2007**, *349*, 34; (f) Schrock, R. R. *Adv. Catal.* **2007**, *349*, 41.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

representando um método catalítico de quebra e de formação de ligações múltiplas carbono-carbono. A reação entre duas olefinas distintas recebe o nome de metátese cruzada (*CM – cross metathesis*) e sua versão intramolecular é conhecida como metátese de fechamento de anel (*RCM – ring closing metathesis*).

O mecanismo geral amplamente aceito para a reação de RCM é apresentado no esquema 1.59. Na 1ª. etapa ocorre uma cicloadição [2+2] entre o complexo metalacarbeno e a olefina terminal menos substituída para produzir o intermediário metalaciclobutano **I**. Na 2ª. etapa, uma cicloreversão [2+2] fornece então um novo complexo metalacarbeno e uma olefina. Através de uma sequência de reações de cicloadição (etapa 3) e reversão (etapa 4) ocorre a formação do cicloalceno, produto desta metátese de olefinas, além do novo complexo metalacarbeno, que propaga o ciclo catalítico. A estrutura da olefina eliminada como subproduto no primeiro ciclo catalítico depende do grupo R' presente no catalisador e, no ciclo subsequente, vai depender do grupo R do substrato. Para alcenos terminais ocorrem eliminação de etileno, que desloca o equilíbrio no sentido da formação do produto⁴⁷.



Esquema 1.59 – Mecanismo geral de RCM

O catalisador de Schrock **151** foi desenvolvido nos anos 80 e possui a vantagem de ser altamente reativo frente a diversos substratos com diferentes variações estéreas e eletrônicas, sendo capaz de reagir com olefinas internas e terminais. No entanto, demonstra sensibilidade frente a grupos funcionais polares, umidade, oxigênio e impurezas presentes no solvente, restringindo sua utilização a condições experimentais pouco convenientes (figura 1.9).

⁴⁷ Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

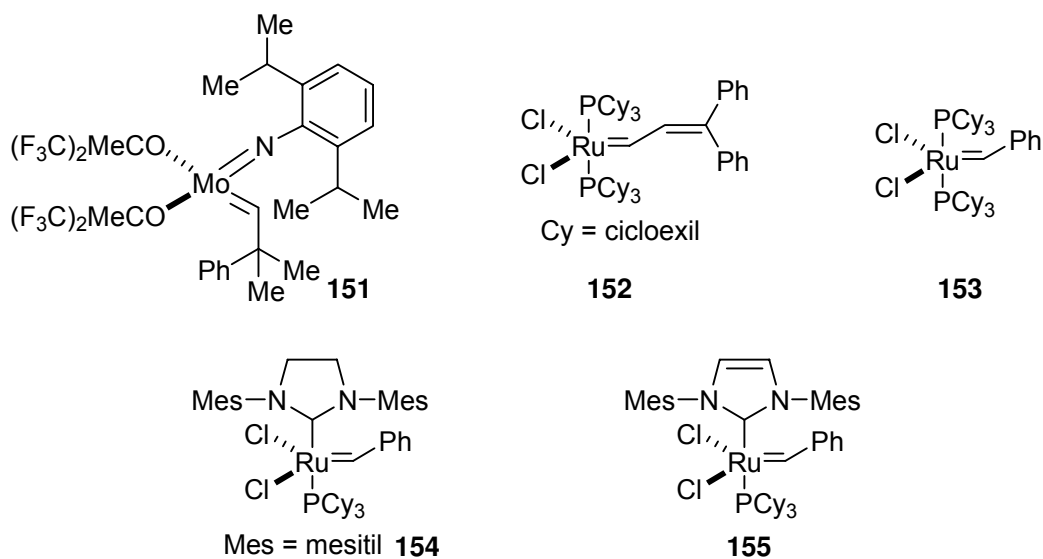


Figura 1.9 – Catalisadores de Schrock e Grubbs

Os catalisadores de Grubbs de primeira geração (**152** e **153**) são utilizados desde 1993 na síntese de compostos contendo grupos funcionais polares. O alto grau de tolerância a estes grupos fez com que novos substratos pudessem ser utilizados na metátese de olefinas, levando definitivamente esta reação, antes restrita à indústria, para a pesquisa acadêmica. Estes catalisadores de Grubbs são comerciais, mas relativamente fáceis de preparar, estáveis ao ar; contudo, apresentam menor reatividade que o catalisador de Schrock. Em 1999 foi lançada a segunda geração dos catalisadores de Grubbs (**154** e **155**), em que um dos ligantes tricicloexilfosfinas foi trocado por um ligante *N*-heterocíclico. Os compostos **154** e **155** também são tolerantes ao ar, à água e exibem um aumento na reatividade quando comparados a **152** e **153**, sendo capazes de induzir a formação de cicloalcenos tetrassubstituídos.

A atividade catalítica destes complexos de Ru desenvolvidos por Grubbs, também chamados de iniciadores uma vez que não são recuperados intactos no final do processo catalítico, origina da liberação de um grupo fosfina, seguido pela coordenação à olefina do substrato. O ligante *N*-heterocíclico presente na segunda geração desses catalisadores, devido à sua alta capacidade doadora σ , promove à coordenação da olefina, diminui a barreira de ativação e estabiliza o metalacilo intermediário, explicando a aceleração reacional observada experimentalmente para esses catalisadores. Os substituintes mesitila dos nitrogênios também

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

conferem ao centro metálico uma proteção estérea contra decomposição, contribuindo para a alta estabilidade térmica desses catalisadores⁴⁸.

Ainda não existe uma condição geral indicando o melhor catalisador que garanta o sucesso dessas reações de metáteses de olefinas. Variações sutis na estrutura do substrato podem conduzir a diferentes resultados para cada tipo de catalisador. Em particular, o padrão de substituição, a demanda estérea do substrato, o tamanho do anel a ser formado e a presença de heteroátomos coordenantes têm grande influência nos resultados. O rendimento e a proporção *E/Z* do produto também podem ser influenciados por todos estes fatores. O *catalyst loading* varia para cada caso (de 1 a 50 mol%) e é altamente dependente do tipo de catalisador usado. Outros aspectos importantes são concentração (0,25 a 8 mM) e tempo de adição que, às vezes, deve ser feita lentamente. Longos tempos reacionais são registrados em alguns casos pelo uso de baixas temperaturas para evitar a decomposição do catalisador.

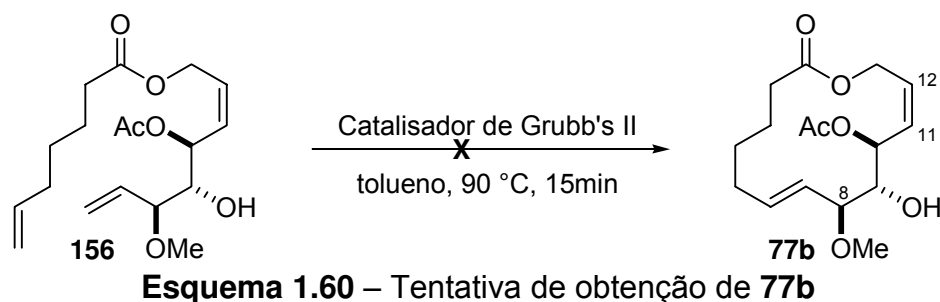
A reação de metátese utilizando o catalisador de Grubbs de segunda geração foi aplicada em todas as sínteses da migrastatina (**1**), da macrolactona **11** e de inúmeros análogos na formação da dupla ligação *E* e consequente fechamento de anel. As condições de temperatura utilizadas (tolueno sob refluxo) são mais drásticas que o usual (cerca de 75 °C), provavelmente devido aos numerosos substituintes presentes na vizinhança da dupla ligação em C7.

Murphy e colaboradores relataram em seu trabalho alguns problemas de reatividade do substrato **156** frente à reação de metátese, utilizando as mesmas condições reacionais utilizadas por Danishefsky e os demais grupos nestas reações (esquema 1.60)^{21a}. Várias condições reacionais foram testadas, entretanto a macrolactona **77b** não foi obtida. Eles justificam este resultado através da possibilidade de competição entre dois processos de metátese, uma vez que a molécula possui outra dupla ligação em C11-C12. Entretanto, a síntese do epímero em C8 da macrolactona (**77a**) foi realizada com êxito, utilizando a reação de metátese sob as mesmas condições.

⁴⁸ Pastre, J. C.; Correia, R. D. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 872 e referências nela citadas.

²¹ (a) Anquetin, G.; Rawe, S. L.; McMahon, K.; Murphy, E. P.; Murphy, P. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1592.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo



Embora várias condições reacionais tenham sido testadas neste trabalho utilizando os catalisadores de Grubbs de primeira e segunda gerações, a síntese do epímero da macrolactona da migrastatina **124** ainda não foi alcançada. Acredita-se que este resultado seja devido a problemas conformacionais do substrato, desfavorecendo a reação de metátese de fechamento de anel e levando à polimerização e decomposição do material de partida. Além disso, há também a competição com outros processos de metátese envolvendo as duplas ligações C2-C3 e C11-C12, que podem desfavorecer a reação de formação da lactona **124**.

1.3.5. Síntese da macrolactona 62a⁴⁹

As dificuldades encontradas na reação de metátese de fechamento de anel do intermediário avançado **26a** motivaram a realização de novos estudos visando à síntese da macrolactona **62a**, inédita na literatura e epímero em C8 da macrolactona **62b** (figura 1.10).

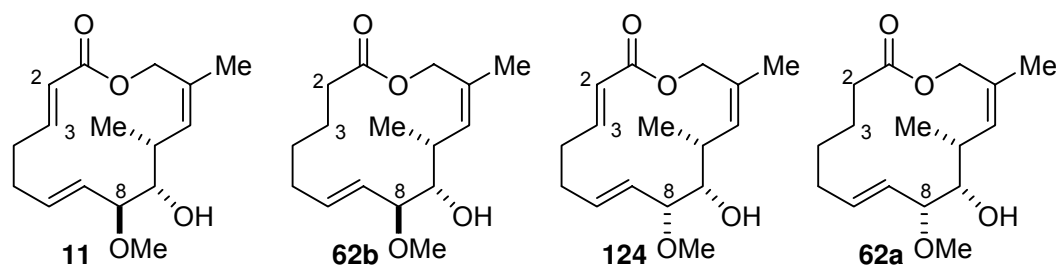


Figura 1.10 – Macrolactonas 11, 62b, 124 e 62a

O composto **62b**, análogo à migrastatina, foi sintetizado pelo grupo do Prof. Danishefsky⁶ e possui $IC_{50} = 24$ nM, semelhante ao IC_{50} apresentado pela

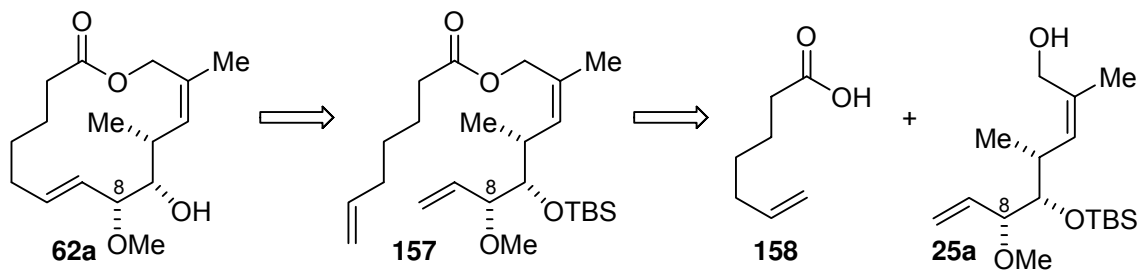
⁴⁹ Esta parte do trabalho foi feita em colaboração com a pesquisadora Dra. Leila de Sousa Conegero.

⁶ Gaul, C.; Njardarson, J. T.; Shan, D.; Dorn, D. C.; Wu, K.; Tong, W. P.; Huang, X.; Moore, M. A. S.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11326.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

macrolactona da migrastatina **11** ($IC_{50} = 22$ nM). As diferenças entre as macrolactonas **11** e **62b** e entre as macrolactonas **124** e **62a** consistem nas duplas ligações *E* C2-C3, ausentes em **62a** e **62b**. A ausência dessa dupla ligação pode eliminar os possíveis problemas conformacionais e a competição entre outros processos de metátese encontrados durante a reação de formação da macrolactona **124** e favorecer a formação da macrolactona **62a**.

De acordo com o planejamento sintético apresentado no esquema 1.61, a macrolactona **62a** pode ser obtida através da reação de metátese do intermediário **157**, seguida pela reação de desproteção da hidroxila em C7. O intermediário **157** por sua vez pode ser obtido a partir da reação de esterificação entre o álcool alílico **25a** e o ácido 6-heptenóico comercial (**158**).

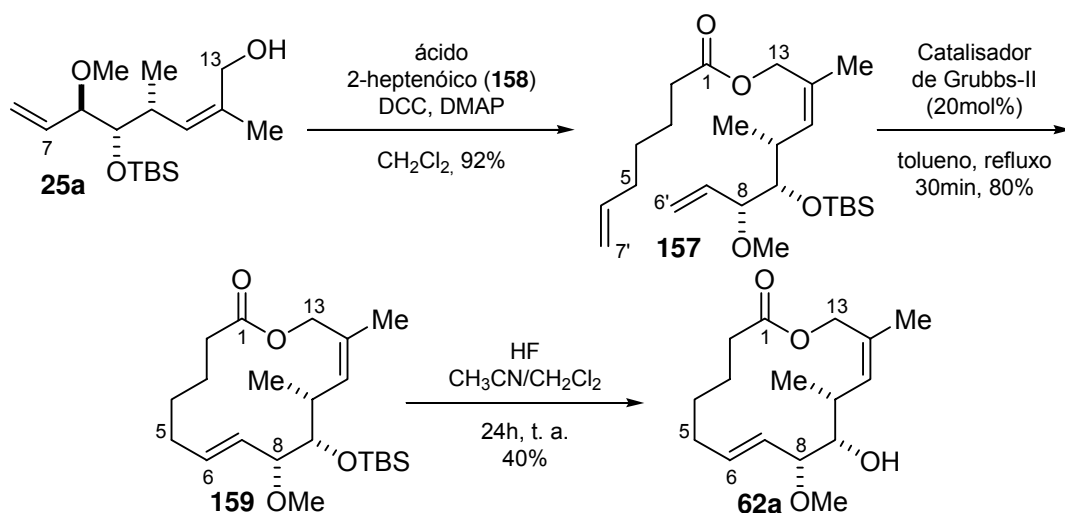


Esquema 1.61 – Planejamento sintético para a síntese da macrolactona **62a**

A reação de esterificação entre o ácido **158** e o álcool alílico **25a** foi realizada na presença de DCC e DMAP e forneceu o éster **157** em 92% de rendimento (esquema 1.62). O intermediário **157**, correspondente ao intermediário **26a** sem a dupla ligação C2-C3, foi então submetido à reação de metátese empregando 20 mol% do catalisador de Grubbs 2.^a geração em refluxo de tolueno e após 30 minutos, para nossa satisfação, a macrolactona **159** foi obtida em 80% de rendimento. Remoção do grupo TBS com HF em CH_3CN/CH_2Cl_2 forneceu a macrolactona **62a** em 40% de rendimento.

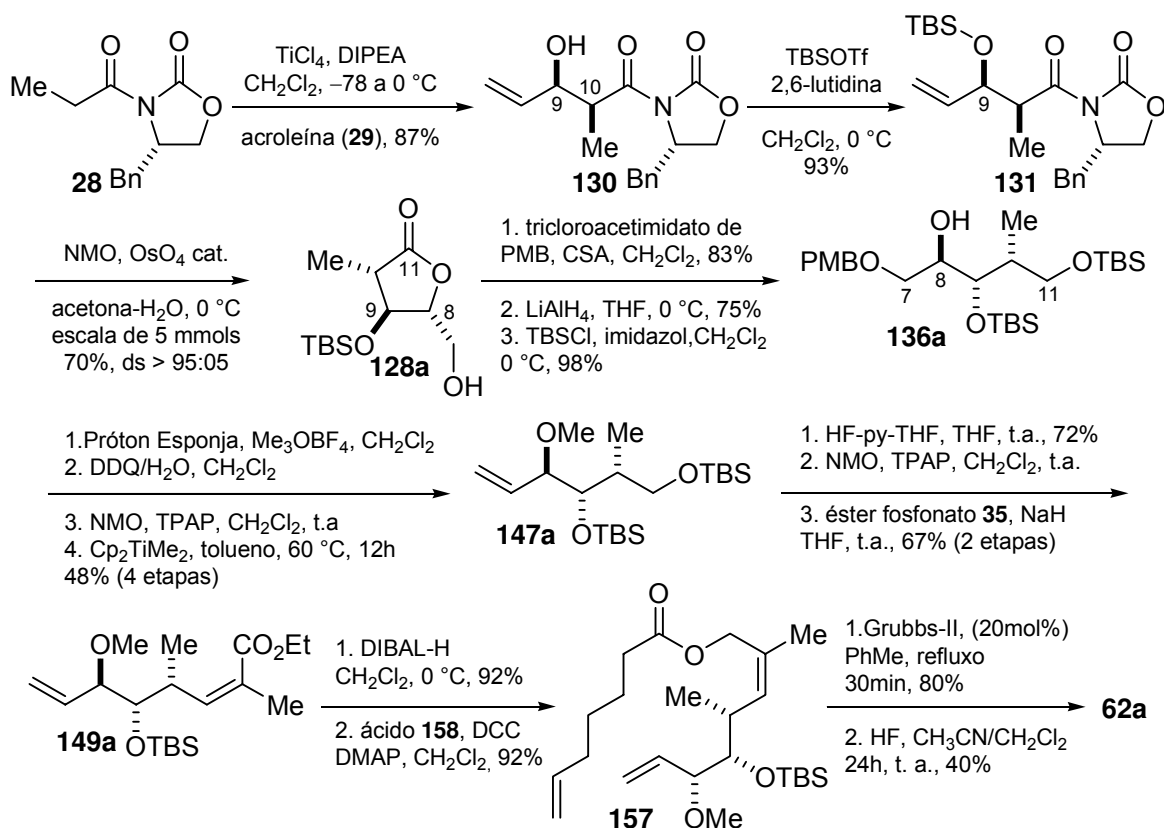
Este resultado reforça a hipótese de que os problemas encontrados durante as tentativas de síntese do epímero **124** podem ser provenientes de problemas conformacionais e de competição com outros processos de metátese envolvendo a dupla ligação C2-C3 no intermediário **26a**. Cálculos de minimização da geometria das lactonas **11**, **124**, **62a** e **62b** estão sendo realizados para confirmar esta proposta.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo



Esquema 1.62 – Síntese da macrolactona 62a

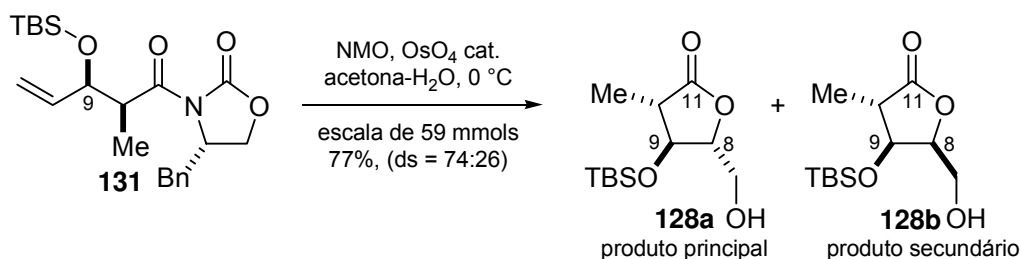
A macrolactona **62a** foi sintetizada em 17 etapas e em 2% de rendimento global, de acordo com o esquema geral 1.63.



Esquema 1.63 – Esquema geral da síntese da macrolactona 62a

1.3.6. Síntese da macrolactona da migrastatina⁴⁹

De acordo com o que foi relatado anteriormente, a reação de diidroxilação do aduto de aldol protegido **131** fornece a lactona **128a** como único produto, quando essa reação é realizada em escala de até 5 mmols (esquema 1.42). Entretanto, quando esta reação foi realizada em escalas de aproximadamente 15 a 20 mmols, observou-se uma alteração na diastereosseletividade, variando entre 85:15 e 93:07. Na escala de 45 mmols esta reação forneceu a mistura diastereoisomérica das lactonas **128a** e **128b** na proporção de 76:24, respectivamente, em 77% de rendimento (esquema 1.64). Na escala de 59 mmols as lactonas **128a** e **128b** foram obtidas na proporção de 74:26 em 70% de rendimento.



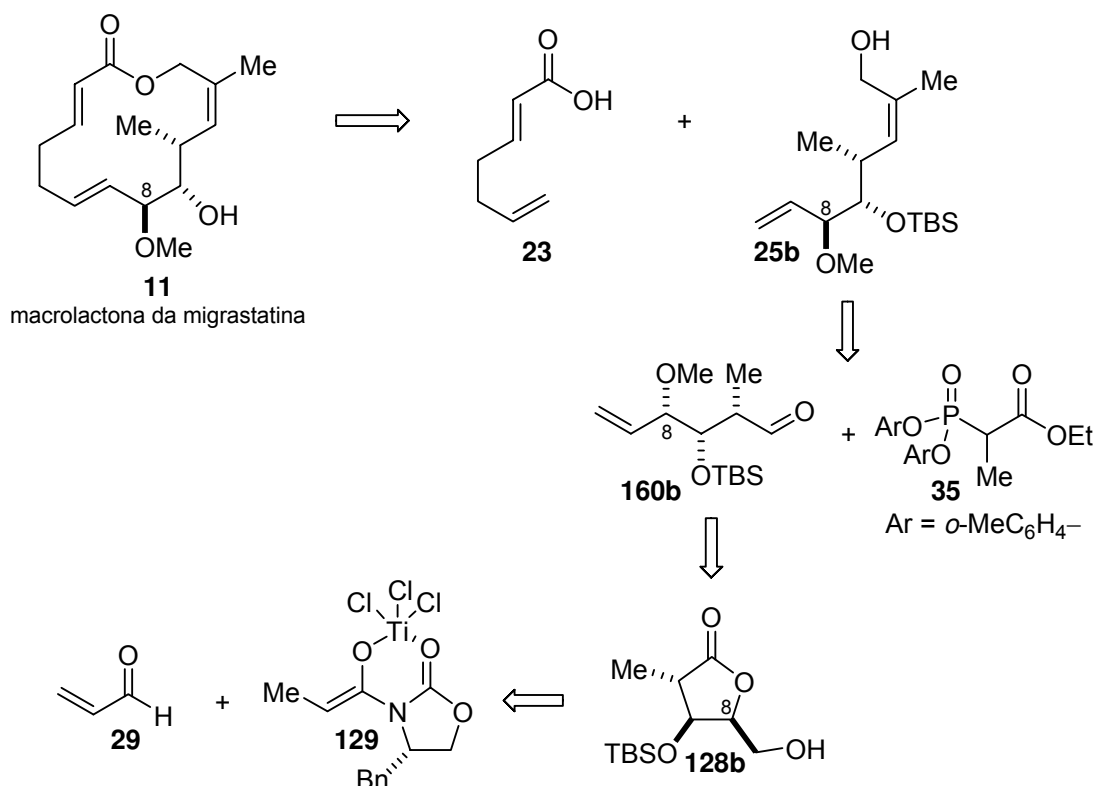
Esquema 1.64 – Preparação das lactonas **128a e **128b****

Na tentativa de inverter a seletividade desta reação, 0,74 mmol do composto **131** foi submetido à reação de diidroxilação com OsO₄ e NMO em acetona-H₂O em refluxo por 24 h, entretanto, as lactonas **128a** e **128b** foram obtidas na proporção de 70:30 em 78% de rendimento.

A lactona **128b**, obtida em menor proporção, contém o centro em C8 com configuração *S*, correspondente ao centro C8 da macrolactona da migrastatina **11**. Uma vez que a reação de diidroxilação foi realizada em grande escala e uma quantidade significativa de **128b** foi isolada, este produto foi utilizado para dar continuidade à rota sintética, visando à síntese da macrolactona da migrastatina (esquema 1.65).

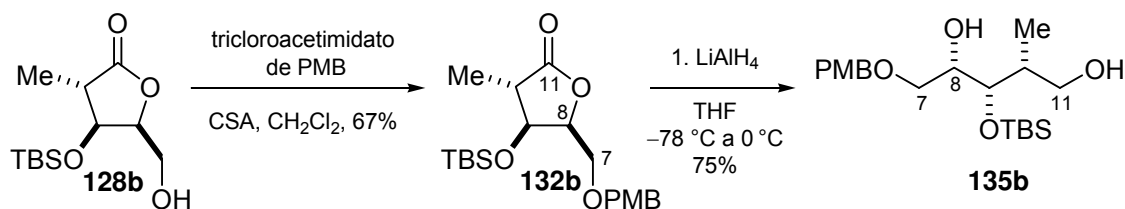
⁴⁹ Esta parte do trabalho foi feita em colaboração com a pesquisadora Dra. Leila de Sousa Conegero.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo



Esquema 1.65 – Planejamento sintético para a síntese da macrolactona **11**

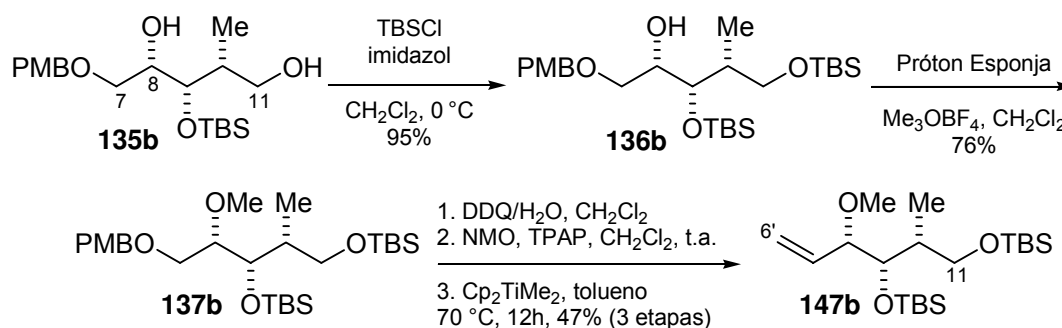
A lactona **128b** teve sua hidroxila primária protegida com o grupo PMB levando à lactona **132b** em 67% de rendimento (esquema 1.66). Redução desta lactona com LiAlH₄ forneceu o diol **135b** em 75% de rendimento.



Esquema 1.66 – Preparação do diol **135b**

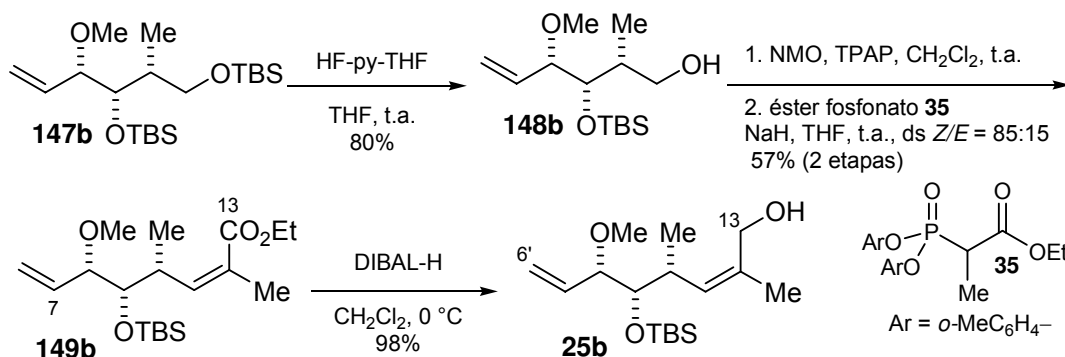
O diol **135b** teve então sua hidroxila primária protegida seletivamente com o grupo TBS levando à **136b** em 95% de rendimento (esquema 1.67). Metilação da hidroxila secundária deste composto com Me₃OBf₄ e próton esponja forneceu o composto **137b**, que em seguida sofreu desproteção do grupo PMB com DDQ em CH₂Cl₂/H₂O, oxidação com TPAP e reação de olefinação de Petasis levando à olefina **147b** em 36% de rendimento referente às 4 etapas.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo



Esquema 1.67 – Preparação da olefina 147b

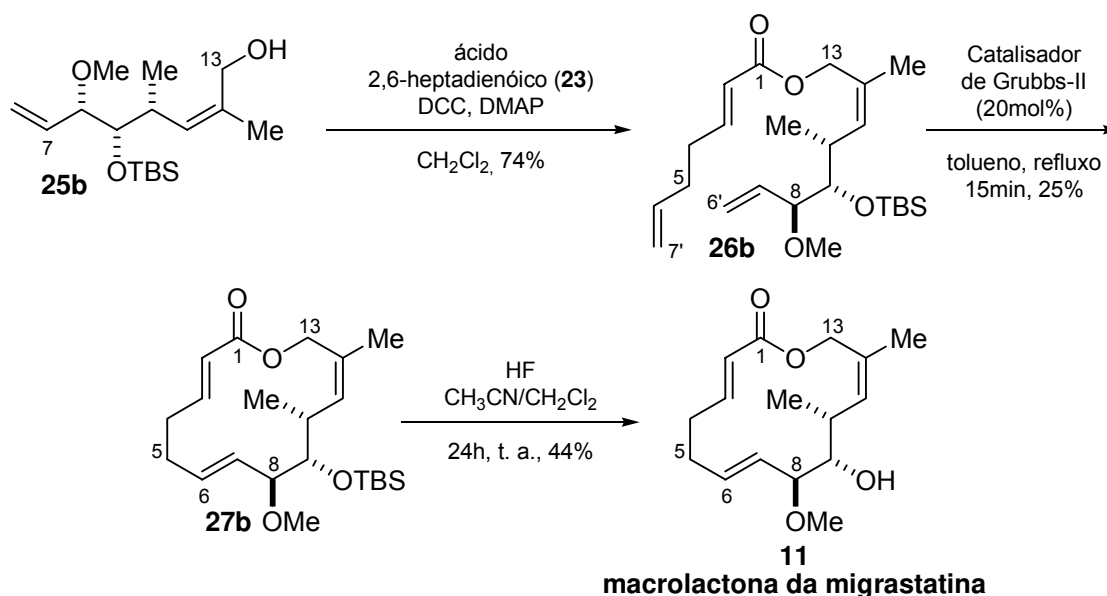
Em seguida, a olefina **147b** sofreu desproteção seletiva de sua hidroxila primária em HF-piridina fornecendo o álcool **148b** em 80% de rendimento (esquema 1.68). Este álcool foi então oxidado com TPAP e submetido à reação de HWE com o éster fosfonato **35** fornecendo o éster α,β -insaturado **149b** em 57% de rendimento (referente às etapas de oxidação e homologação) e diastereosseletividade $Z/E = 85:15$. Este éster foi então reduzido ao álcool **25b**, na presença de DIBAL-H, em 98% de rendimento.



Esquema 1.68 – Preparação do fragmento C6'-C13

O fragmento C6'-C13 foi então acoplado ao ácido 2,6-heptadenóico (**23**) através da reação de esterificação na presença de DCC e DMAP, fornecendo o intermediário avançado **26b** em 74% de rendimento (esquema 1.69). Em seguida, a reação de metátese desse composto foi realizada, utilizando o catalisador de Grubbs de 2ª. geração em refluxo de tolueno e após 15 min a macrolactona **27b** foi obtida em 25% de rendimento. Após remoção do grupo TBS com HF em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a **macrolactona da migrastatina 11** foi obtida em 44% de rendimento.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

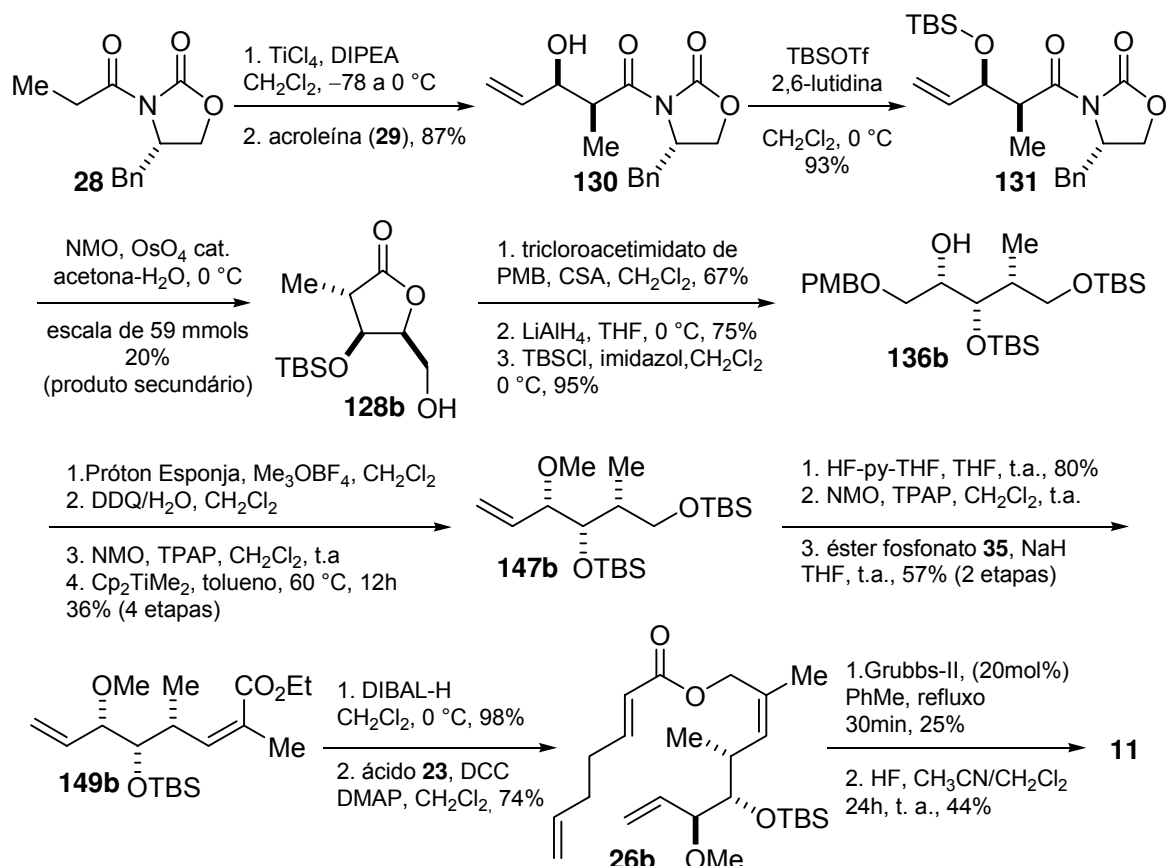


Esquema 1.69 – Etapas finais da síntese da macrolactona da migrastatina **11**

Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C da macrolactona da migrastatina **11** foram comparados aos dados apresentados grupo do professor Danishefsky⁶, confirmando a estereoquímica da macrolactona **11** sintetizada neste trabalho (tabelas 1.2 e 1.1).

A macrolactona da migrastatina **11**, de acordo com o principal objetivo deste trabalho, foi sintetizada em 17 etapas e em 0,1% de rendimento, uma vez que a rota sintética não favorece a formação dessa macrolactona como produto principal (esquema 1.70).

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo



Esquema 1.70 – Esquema geral da síntese da macrolactona da migrastatina **11**

Tabela 1.1 – Comparação dos dados de RMN de ^{13}C da macrolactona 11

Entrada	Dados da literatura* δ_C (ppm)	Dados observados* δ_C (ppm)	Entrada	Dados da literatura* δ_C (ppm)	Dados observados* δ_C (ppm)
1	165,36	165,35	9	76,09	76,10
2	149,52	149,50	10	65,40	65,41
3	133,85	133,83	11	56,25	56,25
4	129,79	129,81	12	32,20	32,21
5	129,51	129,52	13	31,34	31,36
6	127,50	127,50	14	29,99	29,99
7	122,15	122,16	15	22,27	22,28
8	84,62	84,63	16	12,66	12,67

* 125 MHz, CDCl₃.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

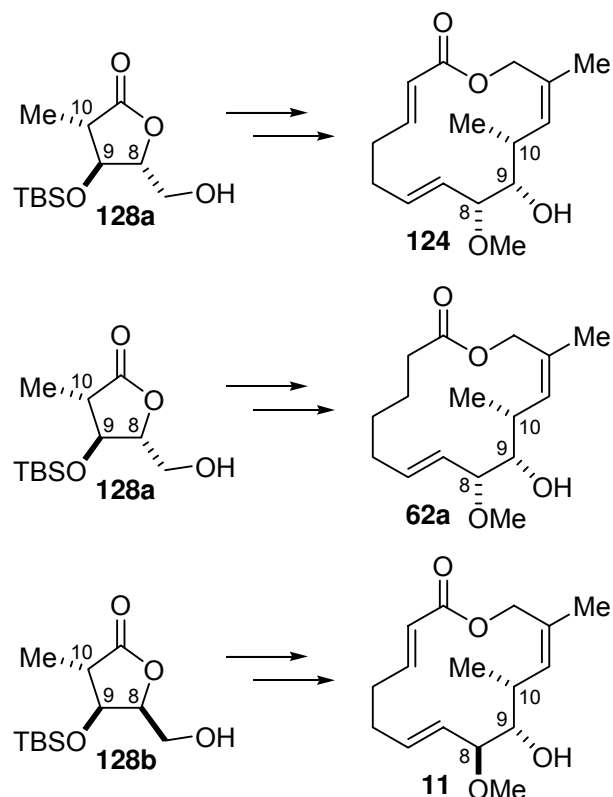
Tabela 1.2 – Comparação dos dados de RMN de ^1H da macrolactona 11

Entrada	Dados da literatura* δ_{H} (ppm), mult., J (Hz), int.	Dados observados* δ_{H} (ppm), mult., J (Hz), int.
1	6,81 – 6,75 (m, 1H)	6,78 (ddd, $J = 16,0$; 8,0; 6,5; 1H)
2	5,73 (d, $J = 15,9$; 1H)	5,73 (d, $J = 16,0$; 1H)
3	5,62 – 5,55 (m, 2H)	5,62 – 5,55 (m, 2H)
4	5,14 (dd, $J = 15,2$; 6,8; 1H)	5,14 (dd, $J = 15,0$; 6,5; 1H)
5	4,72 (d, $J = 15,6$; 1H)	4,72 (d, $J = 15,7$; 1H)
6	4,63 (d, $J = 15,6$; 1H)	4,63 (d, $J = 15,7$; 1H)
7	3,42 – 3,38 (m, 2H)	3,42 – 3,38 (m, 2H)
8	3,28 (s, 3H)	3,28 (s, 3H)
9	3,03 – 2,97 (m, 1H)	3,03 – 2,97 (m, 1H)
10	2,69 (sl, 1H)	---
11	2,47 – 2,38 (m, 2H)	2,47 – 2,38 (m, 2H)
12	2,32 – 2,18 (m, 2H)	2,32 – 2,18 (m, 2H)
13	1,68 (s, 3H)	1,68 (s, 3H)
14	0,88 (d, $J = 6,9$; 3H)	0,88 (d, $J = 6,5$; 3H)

* 500 MHz, CDCl_3 .

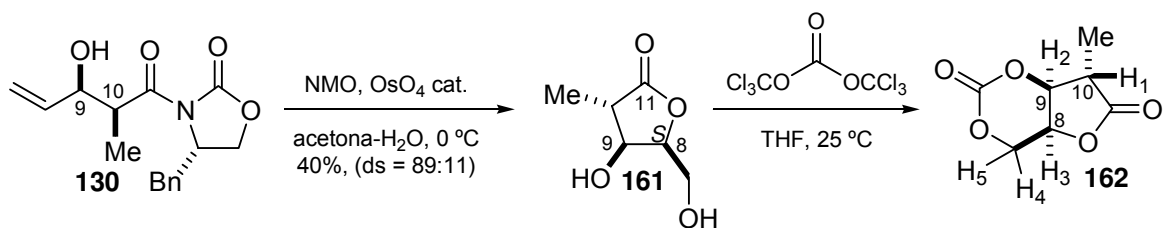
1.3.7. Determinação da estereoquímica das lactonas **128a** e **128b**

As lactonas **128a** e **128b** são intermediários chave em nossa rota sintética, considerando que elas possuem os três centros estereogênicos presentes em nossos alvos, as macrolactonas **124**, **62a** e **11** (esquema 1.71).



Esquema 1.71 – Intermediários chave **128a** e **128b**

Em 2006, o nosso grupo publicou a síntese de uma série de lactonas de 5 membros similares à lactona **161** a partir das reações de diidroxilação com OsO_4 catalítico e NMO de olefinas quirais com altas diastereosseletividades³⁷. Essas lactonas tiveram suas estereoquímicas determinadas através da análise de dados de RMN de ^1H do biciclo **162** (esquema 1.72).



Esquema 1.72 – Determinação inicial da estereoquímica das lactonas

³⁷ Dias, L. C.; de Castro, I. B. D.; Steil, L. J.; Augusto, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 213.

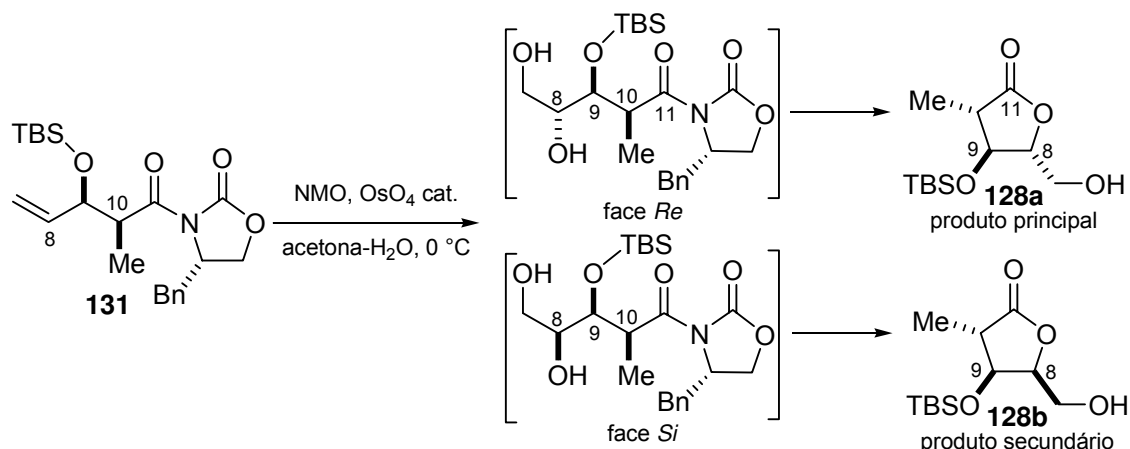
1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

De acordo com estes estudos, acreditava-se que a lactona **128b**, que possui o centro em C8 com configuração *S* correspondente ao centro C8 da macrolactona **11**, era obtida como produto principal na reação de diidroxilação do aduto **130** e, portanto, que essa metodologia poderia ser aplicada à síntese da macrolactona da migrastatina.

Porém, comparações dos dados de RMN e $[\alpha]_D$ dos intermediários **25a** e **26a** obtidos neste trabalho a partir da lactona **128a** principal, com os dados dos compostos descritos por Danishefsky e colaboradores, sugeriram que os compostos preparados em nosso trabalho eram diastereoisômeros dos compostos da literatura.

Após a síntese da macrolactona da migrastatina e comparações dos dados de RMN e $[\alpha]_D$ dos intermediários **25b**, **26b**, **27b** e da macrolactona **11** com os dados dos compostos descritos por Danishefsky e colaboradores, pôde-se determinar a seletividade da reação de diidroxilação do aduto de aldol protegido **131**, bem como a estereoquímica das lactonas **128a** e **128b**.

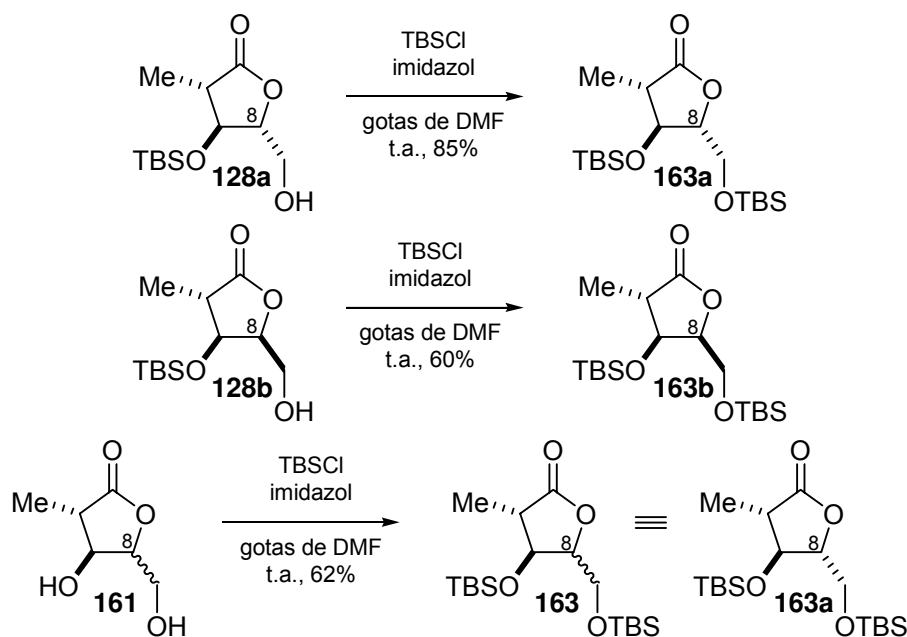
De acordo com estes resultados, concluiu-se que a reação de diidroxilação do aduto de aldol **131** acontece através da aproximação preferencial do reagente de ósmio pela face *Re* do substrato, oposto aos grupos OTBS e Me vizinhos à olefina, fornecendo a lactona **128a**, com o centro em C8 *R*, como produto principal (esquemas 1.73). Em reações com escalas de até 5 mmols a lactona **128a** é obtida como único produto, já em escalas maiores que 15 mmols a lactona **128b** também é obtida, em menores proporções.



Esquema 1.73 – Formação das lactonas 128a e 128b

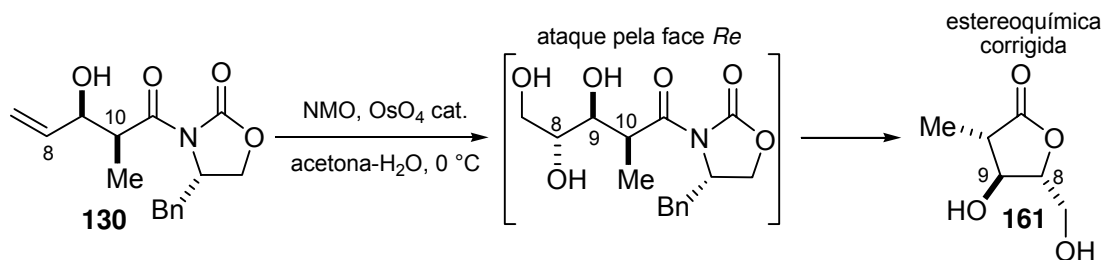
1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Para complementar estes estudos, a reação de dihidroxilação do aduto de aldol **130**, que possui a hidroxila livre em C9, foi repetida fornecendo a lactona **161** como único produto. Posteriormente, as lactonas **128a**, **128b** e **161** tiveram suas hidroxilas livres protegidas com TBS e os dados dos respectivos espectros de RMN de ^1H foram comparados, indicando que as lactonas **163** e **163a** são idênticas (esquema 1.74).



Esquema 1.74 – Proteção das hidroxilas livres das lactonas **128a**, **128b** e **161**

De acordo com estes resultados, comprovou-se que as reações de dihidroxilação dos adutos **130** e **131** apresentam a mesma seletividade e a estereoquímica da lactona **161** proposta pelo nosso grupo em 2006 pôde ser corrigida (esquema 1.75).



Esquema 1.75 – Correção da estereoquímica da lactona **161**

1.3.8. Avaliação biológica – testes de inibição de migração celular

1.3.8.1. Convênio Farmoquímica Cristália, IF/USP de São Carlos e IQ/UNICAMP

Em 2007, iniciamos um projeto em colaboração com a Farmoquímica Cristália e o grupo do Prof. Adriano Andricopulo, do IF/USP de São Carlos. O projeto tem como título: “Planejamento, síntese e avaliação biológica de substâncias químicas bioativas, candidatas a novos fármacos na terapia do câncer de mama”.

O objetivo geral deste projeto de pesquisa é a geração de novas substâncias químicas bioativas candidatas a novos fármacos no tratamento do câncer de mama.

A partir da parceria multidisciplinar Universidade-Indústria estabelecida neste projeto pretende-se viabilizar, por meio da utilização de técnicas modernas em química medicinal e síntese orgânica planejada, a geração de novos compostos com elevado valor farmacêutico para futuro desenvolvimento clínico, através do planejamento, síntese e avaliação biológica de diversas substâncias químicas. Além disso, espera-se, com os resultados obtidos, a abertura de novas possibilidades para produção de novos medicamentos com tecnologia 100% nacional, incentivando o desenvolvimento da área de P&D de fármacos no Brasil.

As metas principais deste projeto são:

- I. Avaliação do mercado farmacêutico e proteção de patentes no Brasil e no exterior.
- II. Síntese, purificação e caracterização de substâncias químicas.
- III. Implementação e otimização de ensaios celulares.
- IV. Triagem biológica inicial de compostos sintéticos.
- V. Seleção de compostos e avaliação biológica.
- VI. Planejamento em química medicinal e computacional.
- VII. Síntese planejada e avaliação biológica de candidatos a NCEs.
- VIII. Modelagem *in silico* de propriedades farmacocinéticas.
- IX. Síntese de moléculas selecionadas em larga escala.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

X. Avaliação do potencial de desenvolvimento clínico de candidatos a fármacos e realização de testes pré-clínicos.

1.3.8.2. Ensaio *Wound Healing*

O ensaio de migração celular empregando o modelo *wound healing* ou modelo de cicatrização *in vitro* consiste num método de avaliação semi-quantitativo, utilizado normalmente como um método de triagem e bastante útil na seleção de concentrações apropriadas para a determinação dos valores de IC₅₀ através do teste de migração celular.

Este modelo de ensaio, também utilizado pelo grupo do Prof. Danishefsky em suas análises, foi escolhido para iniciar o processo de identificação de atividade de nossos compostos.

A linhagem celular MDA-MB-231 utilizada é proveniente de carcinoma humano derivado da metástase pleural decorrente de neoplasia mamária e possui alto poder de migração e invasão⁵⁰.

As células foram cultivadas em placas de 12 poços contendo 1 mL de meio de cultura e 10% de soro fetal bovino. Após a cultura se tornar confluenta, foi realizada uma lesão na camada unicelular com o auxílio de uma ponteira pressionada contra o assoalho da placa de cultura, formando assim uma fenda na camada de células. A cultura foi lavada três vezes com tampão PBS para a retirada completa de resíduos celulares da fenda formada. Foi adicionado meio de cultura experimental (10% SFB), com concentrações variáveis dos compostos em estudo⁵⁰.

O processo foi fotografado digitalmente em um microscópio invertido (magnificado 4X). Imagens fotográficas foram capturadas no início do experimento (tempo de 0 h) e após a incubação das células a 37 °C em 5% de CO₂ por 22 h. A área das fendas foi medida nas imagens, atribuindo-se 100% no tempo de 0 h. A média das distâncias totais das áreas das fendas foram calculadas e atribuídas em valores percentuais em relação ao controle⁵⁰.

⁵⁰ Stevanatto, K. B.; “Identificação de novos inibidores da migração celular em células de câncer de mama e próstata”, Programa de Pós-Graduação em Física – Dissertação de Mestrado – USP, São Carlos, **2008**, orientador: Prof. Dr. Adriano D. Andricopulo.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

A partir da análise das fendas na presença das diferentes concentrações de compostos, pode-se estimar a faixa apropriada para as variações de concentração no ensaio de migração celular. A vantagem clara desse método de avaliação preliminar é a sua rapidez e baixo custo em comparação aos ensaios em câmaras de migração celular, que apresentam custos operacionais e financeiros bem mais significativos. Um exemplo do ensaio *wound healing* na presença de meio de cultura e SFB, sem adição do padrão de inibição, pode ser observado na figura 1.11.

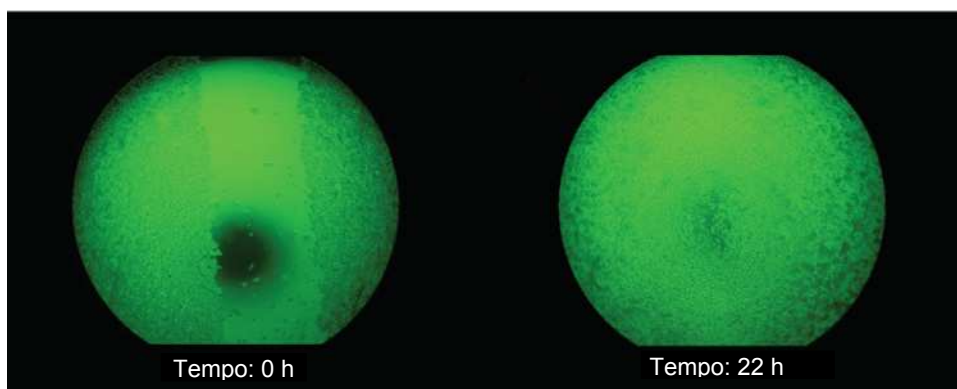


Figura 1.11 – Visualização do ensaio *wound healing* sem o padrão de inibição⁵⁰

Na figura 1.12 pode-se observar a imagem fotográfica do ensaio *wound healing* na presença de meio de cultura, SFB e 1 μ M de evodiamina (**164**) (composto referência que apresenta um IC_{50} de 315 nM frente a células 4T1, determinado por ensaios em câmara de migração do tipo Boyden).

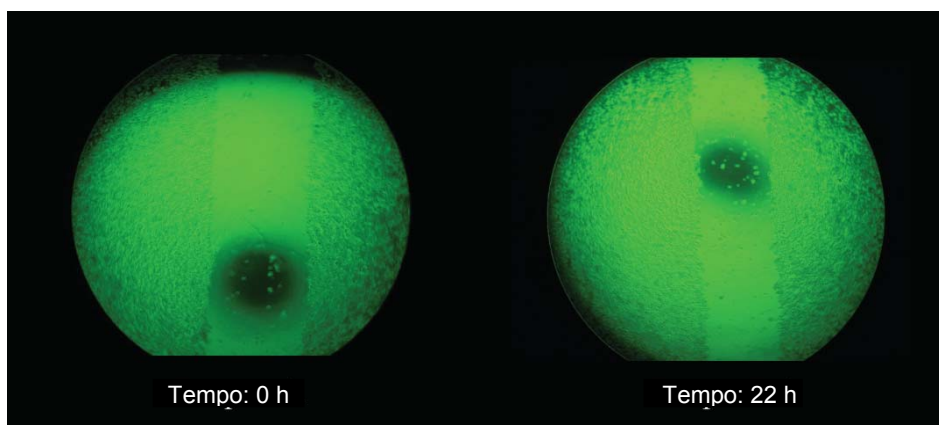


Figura 1.12 – Visualização do ensaio *wound healing* com o padrão de inibição⁵⁰

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

A evodiamina (**164**) é um alcalóide isolado da *Evodiae fructus*, uma espécie de fruta conhecida como “*Goshuyu*” em japonês, bastante utilizada na medicina tradicional chinesa (figura 1.13)⁵¹. Dentre as várias atividades biológicas apresentadas por este composto, ele apresenta um excelente efeito inibitório de migração de células tumorais *in vitro* e foi utilizado neste trabalho e nos trabalhos apresentados pelo grupo do Prof. Danishefsky como composto padrão.

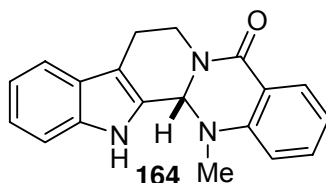


Figura 1.13 – Estrutura da evodiamina (**164**)

Vários intermediários sintetizados neste trabalho e alguns compostos relacionados foram enviados para ensaios *wound healing* realizados pelo grupo do Prof. Adriano Andricopulo no Instituto de Física na USP de São Carlos. Os resultados iniciais obtidos nesta triagem são apresentados na tabela 1.3 e 1.4.

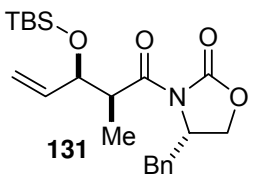
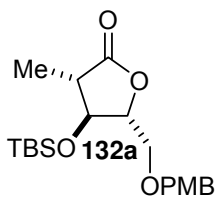
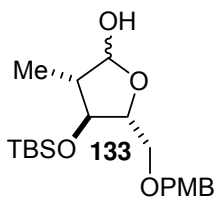
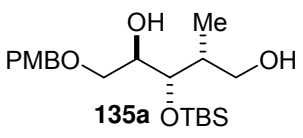
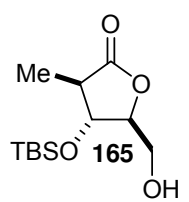
Tabela 1.3 – Resultados do teste *wound healing* na linhagem MDA-MB-231

Composto	Concentração	Fechamento da Fenda
101	1 μ M	Negativo
128a	1 μ M	Negativo
130	1 μ M	Negativo

⁵¹ (a) Ogasawara, M.; Matsubara, T.; Suzuki, H. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, 24, 917; (b) Fei, X. F.; Wang, B. X.; Li, T. J.; Tashiro, S.; Minami, M.; Xing, D. J.; Ikejima, T. *Cancer Sci.* **2003**, 94, 92.

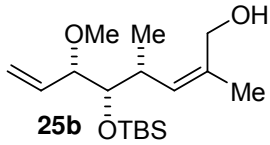
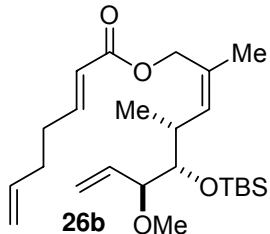
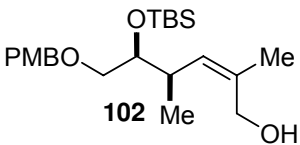
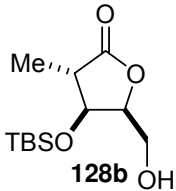
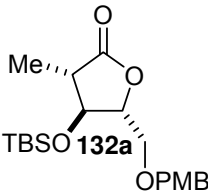
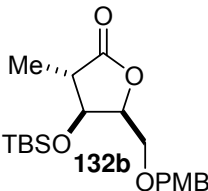
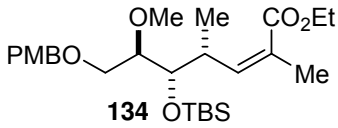
1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Continuação da tabela 1.3

Composto	Concentração	Fechamento da Fenda
 131	1 μ M	Negativo
 132a	1 μ M	Positivo
 133	1 μ M	Negativo
 135a	1 μ M	Positivo
 165	1 μ M	Negativo

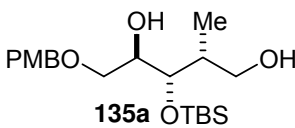
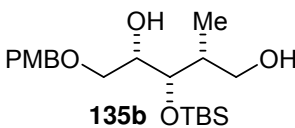
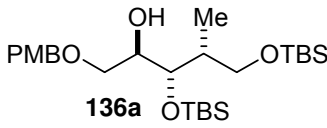
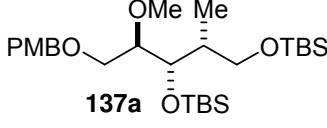
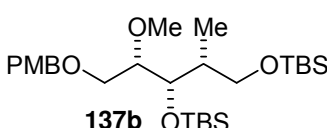
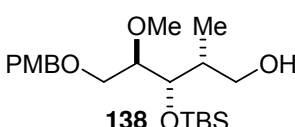
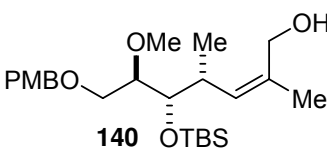
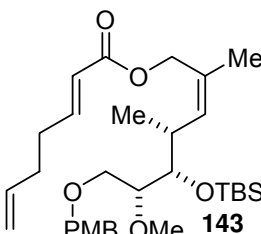
1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Tabela 1.4 – Resultados do teste *wound healing* na linhagem MDA-MB-231

Composto	Concentração	Inibição
 25b	1 μ M*	50%
	31,2 μ M	20%
	62,5 μ M	22%
	125 μ M	33%
	250 μ M	33%
	500 μ M	40%
 26b	1 μ M	27%
 102	100 nM	35%
	500 nM	44%
 128b	300 nM	26%
 132a	100 nM	8%
	500 nM	50%
 132b	1 μ M	21%
 134	300 nM	25%

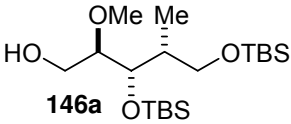
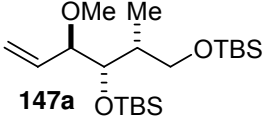
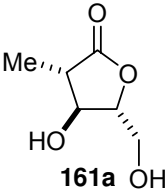
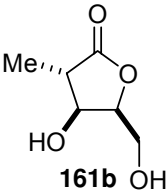
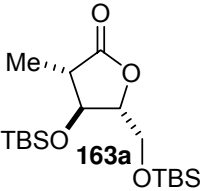
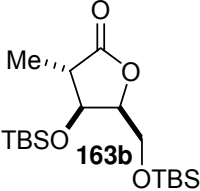
1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Continuação da tabela 1.4

Composto	Concentração	Inibição
 135a	100 nM	12%
	500 nM	52%
 135b	1 μ M*	25%
 136a	300 nM	46%
 137a	300 nM	21%
	1 μ M*	47%
	31,2 μ M	33%
 137b	62,5 μ M	40%
	125 μ M	36%
	250 μ M	36%
	500 μ M	48%
 138	300 nM	26%
 140	1 μ M*	20%
 143	300 nM	23%

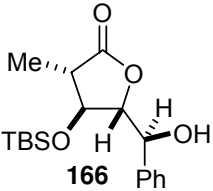
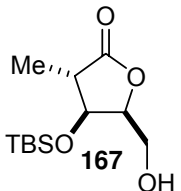
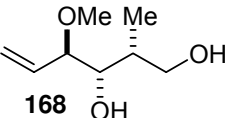
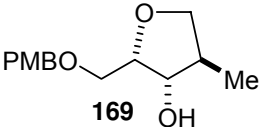
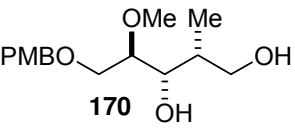
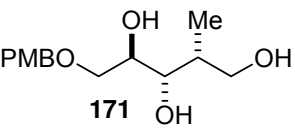
1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Continuação da tabela 1.4

Composto	Concentração	Inibição
 146a	300 nM	43%
 147a	300 nM	46%
 161a	1 μ M*	57%
	31,2 μ M	10%
	62,5 μ M	0%
	125 μ M	11%
	250 μ M	25%
 161b	1 μ M*	39%
 163a	1 μ M*	40%
	1 μ M*	63%
	31,2 μ M	18%
	62,5 μ M	20%
	125 μ M	16%
 163b	250 μ M	42%
	500 μ M	36%

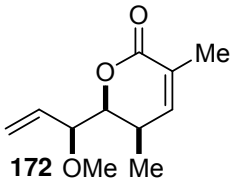
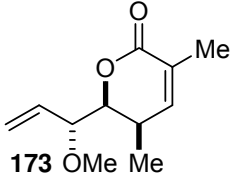
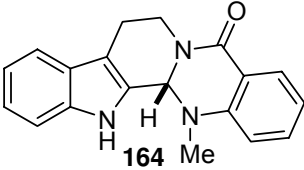
1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Continuação da tabela 1.4

Composto	Concentração	Inibição
 166	100 nM	15%
	500 nM	50%
 167	300 nM	26%
 168	1 μ M*	0%
 169	1 μ M*	58%
	31,2 μ M	20%
	62,5 μ M	22%
	125 μ M	20%
	250 μ M	25%
 170	500 μ M	33%
	1 μ M*	11%
 171	1 μ M*	60%
	31,2 μ M	27%
	62,5 μ M	50%
	125 μ M	33%
	250 μ M	0%
	500 μ M	0%

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Continuação da tabela 1.4

Composto	Concentração	Inibição
 172 OMe Me	1 μ M*	15%
 173 OMe Me	1 μ M*	27%
 164 Me	100 nM	50%
	300 nM	50%

* Análise qualitativa, o percentual de inibição refere-se apenas ao controle positivo ou negativo.

De acordo com os resultados apresentados acima, vários de nossos compostos exibiram excelentes efeitos inibitórios de migração celular. Os compostos **25b**, **102**, **132a**, **135a**, **136a**, **137b**, **146a**, **147a**, **161a**, **163b**, **166**, **169** e **171** apresentaram as melhores atividades, com inibição entre 43 – 63% em concentrações de 300 nM a 1 μ M, próximas à atividade do padrão **164**. Estes compostos foram então selecionados para serem submetidos a testes quantitativos, para a determinação do IC₅₀ desses compostos.

Além disso, os compostos **25b**, **26b**, **135b**, **137b**, **146a**, **146b** e **148b** foram submetidos a reações de remoção dos grupos TBS e foram enviados para testes, que estão em andamento. Testes com a macrolactona da migrastatina **11** sintetizada neste trabalho e com a macrolactona **62a** também estão em andamento.

1.3.8.3. Ensaio em câmara de migração celular

O ensaio em câmara de migração celular do tipo Boyden consiste num método quantitativo e é utilizado para determinação do IC_{50} (concentração do composto requerida para inibir 50% de migração) dos compostos candidatos a inibidores de migração celular. Este mesmo modelo de ensaio também foi utilizado pelo grupo do Prof. Danishefsky para a determinação dos valores de IC_{50} dos seus compostos.

Estes ensaios de migração celular foram realizados pelo grupo de pesquisa do Prof. Adriano Andricopulo no IF/USP São Carlos. Para tanto, foram utilizadas placas de 24 poços (BD *BioCoat™ Migration/Invasion Chambers* - MIC) com diâmetro de 6,5 mm e 8 μ m de porosidade. A Figura 1.14 apresenta um esquema simplificado do sistema empregado⁵⁰.

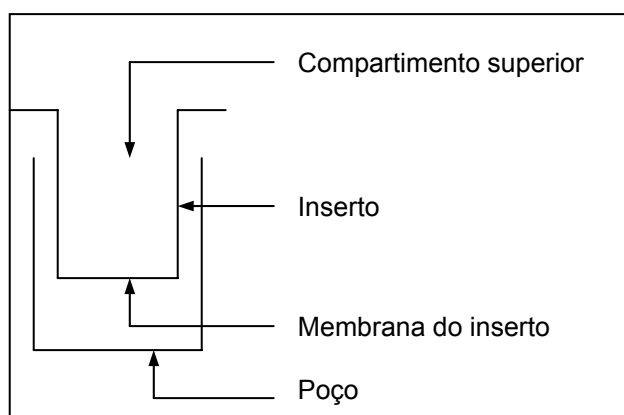


Figura 1.14 – Representação esquemática do sistema de cultura sobre o inserto⁵⁰

Foram adicionados ao inserto 4×10^4 células/500 μ L de meio de cultura (sem soro fetal bovino) e o composto teste (a concentração de cada composto teste variou a cada ensaio). No compartimento inferior (poço), foram adicionados 750 μ L de meio de cultura suplementado com 10% de soro fetal bovino, mais o composto teste. Experimentos individuais com o composto padrão evodiamina e sem a presença de qualquer composto teste foram realizados para padronização dos ensaios⁵⁰.

⁵⁰ Stevanatto, K. B.; "Identificação de novos inibidores da migração celular em células de câncer de mama e próstata", Programa de Pós-Graduação em Física – Dissertação de Mestrado – USP, São Carlos, **2008**, orientador: Prof. Dr. Adriano D. Andricopulo.

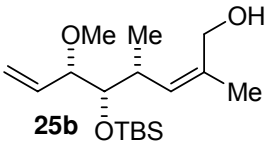
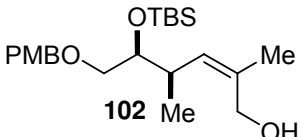
1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Após a montagem do experimento, as placas foram incubadas por 22 h a 37 °C em estufa de CO₂. Posteriormente, as células que migraram foram coradas e quantificadas. Para tal, a membrana do inserto foi fixada com metanol durante 5 min, após a fixação, a membrana foi lavada com tampão PBS e as células que não migraram foram retiradas com o auxílio de hastes de algodão (estas células ficam na superfície superior da membrana do inserto). Após a limpeza, a membrana foi corada com solução de azul de toluidina em 1% bórax por 2 min e lavada com água corrente. Após a lavagem, a membrana foi recortada utilizando-se uma lanceta cirúrgica e colocada em câmara de Neubauer para a contagem das células que migraram⁵⁰.

Os valores de IC₅₀ foram determinados através de curvas de concentração *versus* resposta com perfil definido, empregando de 5 a 7 concentrações distintas dos compostos teste (em triplicata). Os dados experimentais foram coletados e tratados através do método de regressão não-linear de melhor ajuste empregando-se o programa *SigmaPlot 9.0*⁵⁰.

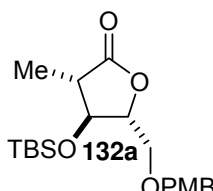
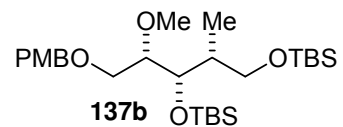
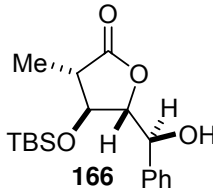
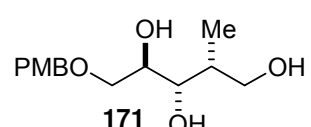
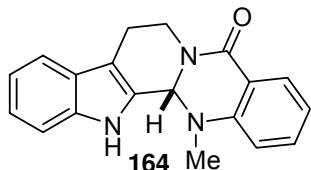
Dentre todos os compostos selecionados através do teste *wound healing*, os compostos que já tiveram seus IC₅₀ determinados são apresentados na tabela 1.5. Os demais compostos ainda estão sendo testados no laboratório do Prof. Adriano Andricopulo no IF/USP São Carlos.

Tabela 1.5 – Avaliação do IC₅₀ frente à linhagem de células MDA-MB-231

Composto	IC ₅₀ (nM)
 25b	213 ± 16
 102	374 ± 30,4

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Continuação da tabela 1.5

Composto	IC ₅₀ (nM)
 132a	~ 2000
 137b	202 ± 18
 166	73,7 ± 18
 171	226 ± 20
 164	275 ± 24

Os compostos **25b**, **137b** e **171** apresentaram um IC₅₀ cerca de apenas 10 vezes maior que o IC₅₀ da macrolactona da migrastatina (22 nM) e a lactona **166** apresentou um excelente IC₅₀ de 73,7 nM.

Considerando que esses compostos são mais simples e são preparados num menor número de etapas que a macrolactona da migrastatina, pode-se afirmar que vários intermediários preparados neste trabalho são excelentes inibidores de migração de células tumorais e extremamente promissores, podendo ser utilizados para dar continuidade a este projeto que tem por objetivo a geração de novas substâncias químicas bioativas candidatas a novos fármacos no tratamento do câncer de mama.

1.4. CONCLUSÕES

Na primeira parte desse trabalho, de acordo com o primeiro planejamento sintético da macrolactona da migrastatina (esquema 1.11), intermediários avançados foram sintetizados com excelentes rendimentos e elevadas seletividades nas formações dos centros estereogênicos e das duplas ligações. Entretanto, o acoplamento de Nozaki-Hiyama-Kishi intermolecular e intramolecular (esquemas 1.24 e 1.32) não se apresentaram como uma metodologia adequada para a formação da ligação C7-C8 da macrolactona.

Estudos envolvendo a adição do ânion do alcino **119** ao aldeído **85** forneceu o intermediário avançado **122** em mistura diastereoisomérica de 67:33 (esquema 1.39). Este intermediário corresponde ao fragmento C3-C13 da macrolactona e pode ser utilizado na síntese da macrolactona **11**, do epímero **124** e de compostos análogos em trabalhos futuros.

Estudos visando à síntese do epímero em C8 da macrolactona da migrastatina, ainda inédito na literatura, estão em andamento. Novos catalisadores na reação de metátese do intermediário **26a** devem ser investigados e a reação de metátese cruzada entre o álcool alílico **25a** e o ácido 2,6-heptadienóico (**23**) também deve ser testada.

Os problemas envolvendo a reação de metátese do intermediário **26a** motivaram a preparação do intermediário **157**, que não possui a dupla ligação C2-C3 presente em **26a**, que foi submetido à reação de metátese com o catalisador de Grubbs-II na mesma condição reacional testada com **26a** e forneceu a macrolactona **159** desejada, que após remoção do grupo TBS forneceu o composto **62a**, que foi sintetizada em 17 etapas e em 2% de rendimento global (esquema 1.63). Esta macrolactona é análoga à macrolactona da migrastatina e epímero da macrolactona **62b**, sintetizada pelo grupo do Prof. Danishefsky. A lactona **62b** é o segundo composto pertencente à família da migrastatina com maior atividade de inibição de migração celular ($IC_{50} = 24$ nM), consequentemente a macrolactona **62a**, que é um composto inédito, pode apresentar excelente atividade de inibição. Os testes com este composto estão em andamento.

1. Síntese da macrolactona da migrastatina e análogo

Utilizando como precursora a lactona **128b**, obtida em menores proporções na rota sintética desenvolvida nos estudos visando à síntese do epímero **124** e na síntese da macrolactona **62a**, a síntese da macrolactona da migrastatina **11** foi concluída, de acordo com o principal objetivo deste trabalho (esquema 1.70). Este macrolídeo foi sintetizado em 17 etapas e em 0,10% de rendimento, uma vez que a rota sintética não favorece a formação da macrolactona da migrastatina como produto principal. Os centros estereogênicos em C9 e C10 foram construídos através da reação aldólica *syn* seletiva mediada por TiCl_4 , o centro em C8 foi construído através da reação de dihidroxilação com OsO_4 cat. e NMO, a dupla ligação *E* C2-C3 foi construída através de uma reação de Wittig, a dupla ligação *Z* C11-C12 foi construída através da reação de HWE modificada por Ando e a dupla ligação *E* C6-C7 foi construída através da reação de metátese de olefinas utilizando o catalisador de Grubbs 2.^a geração.

A rota sintética utilizada na síntese dos compostos **62a** e **124** permite o acesso a uma série de outros compostos análogos à migrastatina e a compostos pertencentes a esta família. Temos como perspectivas estudos envolvendo a síntese da macrolactona da isomigrastatina (**54**), de seu epímero em C8 e de fragmentos das dorrigocinas, que vêm apresentando excelentes atividades biológicas.

Complementando nossos estudos, a síntese de intermediários avançados neste trabalho permitiu a correção da estereoquímica das lactonas **128a**, **128b** e **161**, bem como a seletividade das reações de dihidroxilação das olefinas **130** e **131**, publicadas anteriormente pelo nosso grupo. Estudos teóricos estão sendo realizados para investigar a natureza da seletividade dessas reações de dihidroxilação.

Em paralelo ao trabalho sintético desenvolvido pelo nosso grupo, os testes de inibição de migração de células tumorais de nossos intermediários, realizados em parceria com o grupo do Prof. Adriano Andricopulo, apresentaram excelentes resultados. Esses compostos são bastante promissores e serão utilizados para dar continuidade a este projeto de pesquisa que visa a geração de substâncias químicas bioativas, candidatas a novos fármacos na terapia do câncer de mama.

Capítulo 2:
Sínteses e aplicações de novos substratos em
reações de RCAM catalisadas por [Mo]

2.1. INTRODUÇÃO

Em 2008, tive a oportunidade de visitar o laboratório do professor Alois Fürstner, no Instituto Max-Planck, em Mülheim an der Ruhr – Alemanha. No período que estive lá (de junho a setembro) participei de um projeto em andamento, que tem por objetivo desenvolver um novo sistema catalítico para reações de RCAM (*Ring closing alkyne metathesis*). Como ainda nenhum detalhe desse projeto foi publicado, o Professor Fürstner autorizou que eu relatasse meus resultados, sem apresentar a estrutura do novo catalisador que possui molibdênio em seu centro metálico.

O trabalho foi dividido em duas partes, na primeira parte foram preparados alguns substratos relativamente simples, contendo grupos funcionais que ainda não haviam sido investigados, e submetidos à reação de metátese empregando o novo catalisador.

Na segunda parte, foi preparado um dos fragmentos das Latrunculinas A e B, que tiveram suas sínteses publicadas pelo grupo em 2007⁵². A etapa chave dessas sínteses consistiu em reações de RCAM, utilizando um catalisador um sistema catalítico conhecido, $\text{Mo}[\text{N}(t\text{-Bu})(m\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)]_3$ e CH_2Cl_2 . O grupo tem interesse em preparar novamente esses compostos para realizar novos testes biológicos e também utilizar o novo catalisador nas etapas finais das sínteses, testando sua aplicabilidade frente a substratos avançados.

2.1.1. Reações de metátese de alcinos⁵³

A reação de metátese de olefinas é considerada uma importante ferramenta, tanto em síntese orgânica como na química de polímeros; isto se deve à ampla aplicabilidade, quimiosseletividade, tolerância a grupos funcionais e previsibilidade associados a esta metodologia. Estes fatores, aliados à pronta

⁵² Fürstner, A.; De Souza, D.; Turet, L.; Fenster, M. D. B.; Parra-Rapado, L.; Wirtz, C.; Mynott, R.; Lehmann, C. W. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 115.

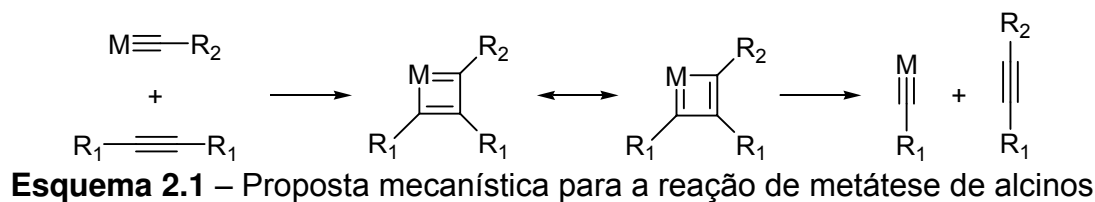
⁵³ (a) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2307; (b) Zhang, W.; Moore, J. S. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 93.

2. Sínteses e aplicações de novos substratos em reações de RCAM catalisadas por [Mo]

disponibilidade dos catalisadores, têm difundido o uso dessas reações em muitas rotas sintéticas.

Em comparação à metátese de olefinas, a metátese de alcinos ainda encontra-se em fase inicial, entretanto, o desenvolvimento de catalisadores mais reativos e suas aplicações tanto em síntese orgânica quanto na química dos polímeros têm servido de motivações para o avanço deste campo bastante promissor.

A metátese de alcinos consiste na troca mútua entre complexos alquilidínicos e um par de derivados acetilênicos não terminais. O mecanismo amplamente aceito para esta reação, proposto por Katz e posteriormente comprovado por Schrock, é análogo ao mecanismo da reação de metátese de olefinas. Nesta proposta, intermediários metalaciclobutadienos são formados inicialmente, a partir da reação de cicloadição [2+2] entre acetilenos e complexos metálicos alquilidínicos, seguido por etapas de isomerização e abertura de anel que fornecem o produto de metátese e um novo complexo alquilidínico, que propaga o ciclo catalítico (esquema 2.1).



2.1.1.1. Catalisadores

Os catalisadores que vêm sendo desenvolvidos para as reações de metátese de alcinos, homogêneos ou heterogêneos, possuem principalmente molibdênio ou tungstênio como centros metálicos.

O primeiro catalisador efetivo foi descrito na literatura em 1968 e consiste na mistura heterogênea de WO_3 e sílica, entretanto, este sistema catalítico opera somente a altas temperaturas (cerca de 250 – 450 °C), restringindo seu uso.

Esta descoberta foi seguida pelo trabalho de Mortreux e colaboradores, utilizando uma mistura homogênea de $\text{Mo}(\text{CO})_6$ e fenóis em solventes com altos pontos de ebulição (≥ 130 °C). Este sistema catalítico, embora tenha baixo custo e seja disponível comercialmente, é incompatível com grupos funcionais que

2. Sínteses e aplicações de novos substratos em reações de RCAM catalisadas por [Mo]

possuam heteroátomos, como ésteres, aldeídos e piridinas. Os grupos de pesquisa de Bunz, Mori, Fürstner e Grela realizaram estudos envolvendo a otimização e aplicação deste catalisador, entretanto, este sistema ainda é limitado pelas drásticas condições reacionais em que opera e pela baixa atividade frente a substratos funcionalizados.

No início da década de 80, Schrock e colaboradores desenvolveram um complexo alquilidínico de tungstênio, $(\text{Me}_3\text{CO})_3\text{W}\equiv\text{CCMe}_3$, ativo em condições brandas (t.a. – 90 °C) e altamente reativo. Este catalisador é disponível comercialmente e vem sendo empregado em muitas sínteses de produtos naturais e embora ele tenha tolerância a muitos grupos funcionais, é incompatível com substratos contendo grupos como tioéteres ou aminas.

Na década de 90, Cummins e colaboradores desenvolveram dois novos complexos alquilidínicos de molibdênio contendo adamantóxido e fenóxido como ligantes, $(\text{AdO})_3\text{Mo}\equiv\text{CCH}_2\text{SiMe}_3$ e $(o\text{-PhC}_6\text{H}_4\text{O})_3\text{Mo}\equiv\text{CPh}$. Estes catalisadores são ativos a temperatura ambiente e efetivos em reações de metátese cruzada, entretanto, a compatibilidade deste catalisador frente a determinados grupos funcionais não é completamente conhecida.

Em complemento a este trabalho, o grupo do Prof. Fürstner investigou a reatividade de espécies $\text{Mo}[\text{N}(t\text{-Bu})\text{Ar}]_3$, utilizadas como precursores na síntese dos complexos alquilidínicos desenvolvidos por Cummins. Embora este complexo não seja ativo em reações de metátese, tratamento com dois equivalentes de CH_2Cl_2 em tolueno a 80 °C produz uma mistura eficaz na catálise de reações de acetilenos com substituintes alifáticos ou aromáticos e compatível com uma variedade de grupos funcionais, com exceção de tiofeno e amidas secundárias. Análises desta mistura por RMN e espectrometria de massas indicam que os principais componentes são as espécies $[\text{N}(t\text{-Bu})\text{Ar}]_3\text{MoCl}$ e $[\text{N}(t\text{-Bu})\text{Ar}]_3\text{Mo}\equiv\text{CH}$, sendo que o complexo clorado é a espécie reativa. Moore e Zhang relataram que a espécie $[\text{N}(t\text{-Bu})\text{Ar}]_3\text{Mo}\equiv\text{CEt}$ e *p*-nitrofenol catalisam efetivamente a reação de metátese a temperatura ambiente e são compatíveis a uma série de grupos funcionais, incluindo tiofeno e amidas secundárias, tendo sensibilidade apenas a hidrogênios ácidos.

2. Sínteses e aplicações de novos substratos em reações de RCAM catalisadas por [Mo]

Em 2006 Johnson e colaboradores apresentaram dois novos complexos de molibdênio, semelhantes aos catalisadores desenvolvidos por Schrock, $[(CF_3)_3CO]_3Mo\equiv CEt$ e $[Me(CF_3)_2CO]_3Mo\equiv CEt$. Estes catalisadores são altamente reativos em reações de homodimerização de propinilbenzeno a temperatura ambiente.

Dentre todos os catalisadores desenvolvidos, ainda não há um sistema ideal para a reação de metátese de alcinos. Cada catalisador tem suas vantagens e desvantagens relacionadas à sua preparação, incompatibilidade com grupos funcionais, temperaturas de operação, disponibilidade comercial, sensibilidade a ar e umidade e suas aplicações sintéticas. O desenvolvimento de um catalisador com alta reatividade, com tolerância a grupos funcionais e que seja resistente ao ar e à umidade consiste num importante desafio para que a reação de metátese de alcinos seja bem estabelecida.

2.1.1.2. Preparação de cicloalcenos Z

Um dos maiores problemas encontrados nesta metodologia consiste na obtenção de misturas *E* e *Z* dos cicloalcenos. Na maioria dos casos, o isômero *Z* é obtido em menor proporção e dificilmente é separado do outro isômero. Enquanto novos catalisadores estão sendo desenvolvidos para solucionar este problema, o grupo do Prof. Fürstner desenvolveu como alternativa a combinação de reações de RCAM e hidrogenação de Lindlar, que consiste numa metodologia estereosseletiva para a preparação de cicloalcenos *Z*.

A aplicação de catalisadores de metátese de alcinos em síntese de compostos cíclicos foi realizada pela primeira vez na década de 90 pelo grupo do Prof. Fürstner. Este grupo também foi pioneiro na síntese de produtos naturais empregando RCAM com a publicação em 1999 das sínteses do ambretolídeo e da lactona yuzu, utilizando a mistura de $Mo(CO)_6$ e *p*-clorofenol para catalisar a etapa-chave da síntese.

A eficiência e o potencial deste processo têm sido reproduzidos em inúmeras sínteses de produtos naturais e têm incentivado novos estudos acerca de sistemas catalíticos ideais para o desenvolvimento dessa metodologia.

2.2. OBJETIVOS

Este trabalho foi dividido em duas partes. A primeira parte teve por objetivo a preparação e avaliação de alguns substratos relativamente simples, com grupos funcionais que ainda não tinham sido investigados, frente à reação de metátese de alcinos empregando o novo catalisador de Mo.

A segunda parte teve por objetivo a preparação de um dos fragmentos das Latrunculinas A e B. O grupo tem interesse em preparar novamente esses compostos para realizar novos testes biológicos e também utilizar o novo catalisador nas etapas finais das sínteses, testando sua aplicabilidade e eficiência frente a substratos avançados.

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

2.3.1. Síntese e aplicação de substratos simples na reação de metátese de alcinos catalisada por [Mo]

2.3.1.1. Síntese e aplicação de um aldeído aromático na RCAM catalisada por [Mo]

O primeiro substrato preparado foi o aldeído aromático **173** (esquema 2.2). A síntese desse substrato inicia-se com a *orto*-formilação do 3-bromofenol (**174**) com *p*-formaldeído (**175**) na presença de MgCl₂ anidro e Et₃N, em refluxo de acetonitrila, levando ao aldeído **176** em 85% de rendimento. Este composto foi tratado com Pd₂(dba)₃ e propino, fornecendo o alcino **177** em 89% de rendimento⁵⁴.

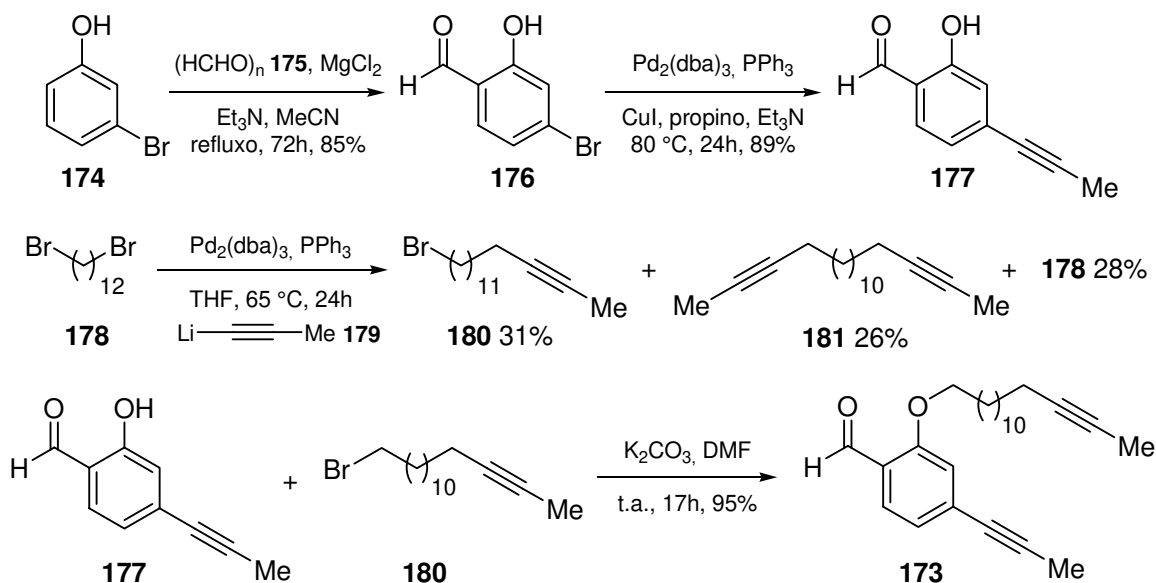
A cadeia longa foi preparada através da reação de acoplamento entre 1,2 eq. do dibrometo **178** e 1 eq. de propil lítio (**179**), empregando Pd₂(dba)₃ como

⁵⁴ (a) Wolan, A.; Laczynska, A.; Rafinski, Z.; Zaidlewicz, M. *Lett. in Org. Chem.* **2004**, *1*, 238; (b) Zhang, W.; Kraft, S.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 329.

2. Sínteses e aplicações de novos substratos em reações de RCAM catalisadas por [Mo]

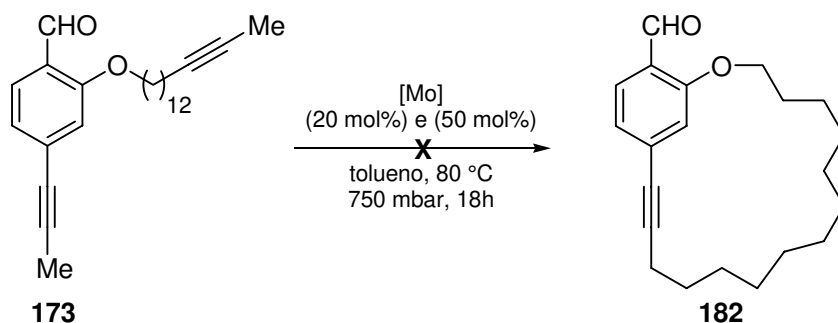
catalisador. Entretanto, esta reação forneceu a mistura dos compostos **180** e **181**⁵⁵.

A próxima etapa envolveu o tratamento do fenol **177** com o brometo **180** sob condições básicas, levando ao aldeído aromático **173** em 95% de rendimento.



Esquema 2.2 – Preparação do aldeído aromático **173**

Com o intuito de testar a reação de metátese intramolecular deste substrato empregando o novo catalisador, o composto **173** foi tratado com 20 mol% do catalisador de Mo, em tolueno a 80 °C e 750 mbar. Após 18h de reação, recuperou-se somente material de partida (esquema 2.3). A reação foi repetida, empregando 50 mol% do catalisador, mas o produto de metátese não foi obtido e material de partida foi novamente recuperado.

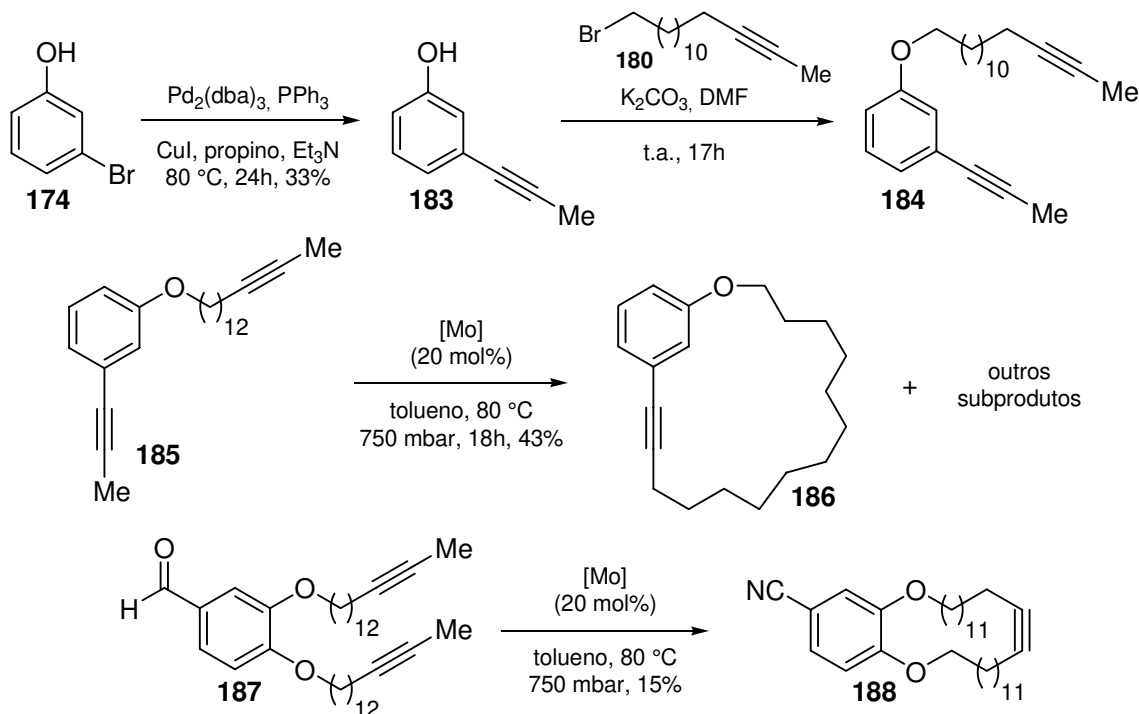


Esquema 2.3 – Aplicação do substrato **173** na RCAM catalisada por Mo

⁵⁵ Yang, L.; Huang, L.; Luh, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1461.

2. Sínteses e aplicações de novos substratos em reações de RCAM catalisadas por [Mo]

Para investigar esses resultados, um substrato similar ao composto **173** foi preparado, sem a carbonila do aldeído, e outro aldeído com uma cadeia mais longa (esquema 2.4). Estes estudos foram realizados pelo aluno de doutorado Martin Bindl.



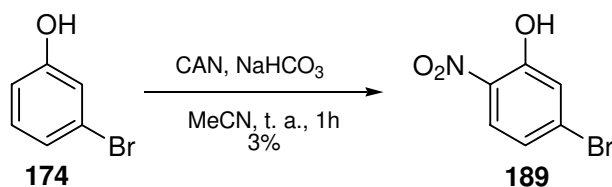
Esquema 2.4 – Estudos complementares realizados por Martin Bindl

2.3.1.2. Síntese e aplicação de um substrato contendo um grupo nitro na RCAM catalisada por Mo

Além de compostos contendo carbonilas em aldeídos aromáticos, substratos contendo um grupo nitro em sua estrutura ainda não tinham sido submetidos à reação de metátese com o novo catalisador. Inicialmente, foi testada a preparação do composto **189** a partir da reação entre o 3-bromofenol (**174**), CAN (nitrato de cério amoniacal) e NaHCO_3 , entretanto, o composto desejado foi obtido apenas em 3% de rendimento (esquema 2.5)⁵⁶.

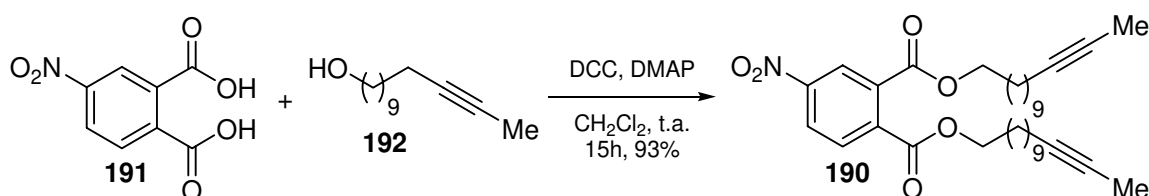
⁵⁶ Sathunuru, R.; Rao, U. N.; Biehl, E. *Arkivoc* **2003**, 15, 124.

2. Sínteses e aplicações de novos substratos em reações de RCAM catalisadas por [Mo]



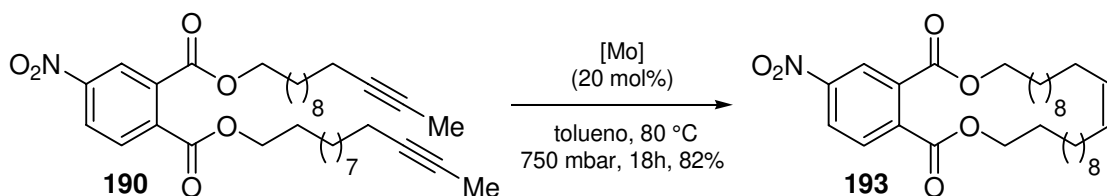
Esquema 2.5 – Preparação do composto **189**

Devido a esse resultado, o dialcino **190** foi preparado, através do tratamento do composto **191** com o álcool **192**, na presença de DCC e DMAP, fornecendo o composto desejado em 93% de rendimento (esquema 2.6).



Esquema 2.6 – Preparação do composto **190**

Este substrato foi então tratado com o catalisador de Mo, em tolueno, a 80 °C e 750 mbar e após 18h de reação, o produto de metátese **193** foi obtido em 82% de rendimento (esquema 2.7).



Esquema 2.7 – Aplicação do substrato **190** na RCAM catalisada por Mo

2.3.2. Síntese de um fragmento das Latrunculinas A e B

As Latrunculinas foram originalmente isoladas em 1977 da *Negombata magnifica* (previamente *Latrunculia magnifica*), mas depois disso também foram encontradas em uma variedade de organismos com diferentes taxonomias e habitat. Esses macrolídeos ganharam uma importância particular devido a sua alta seletividade de interação com actinas (esta proteína está presente em todas as células eucarióticas e é responsável pelos processos de movimentações espontâneas, bem como todos os tipos de movimentos celulares) e são de grande interesse para a química biológica.

2. Sínteses e aplicações de novos substratos em reações de RCAM catalisadas por [Mo]

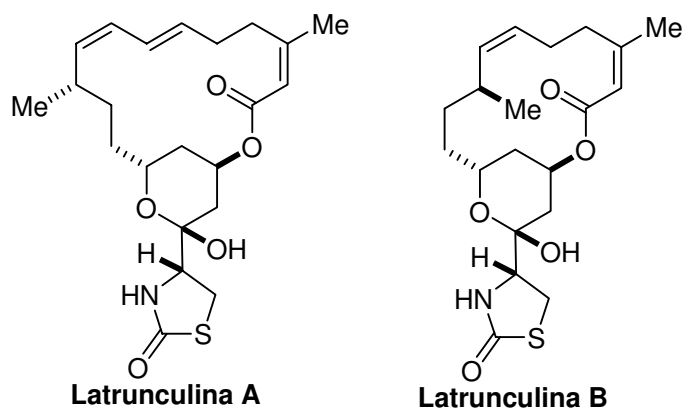
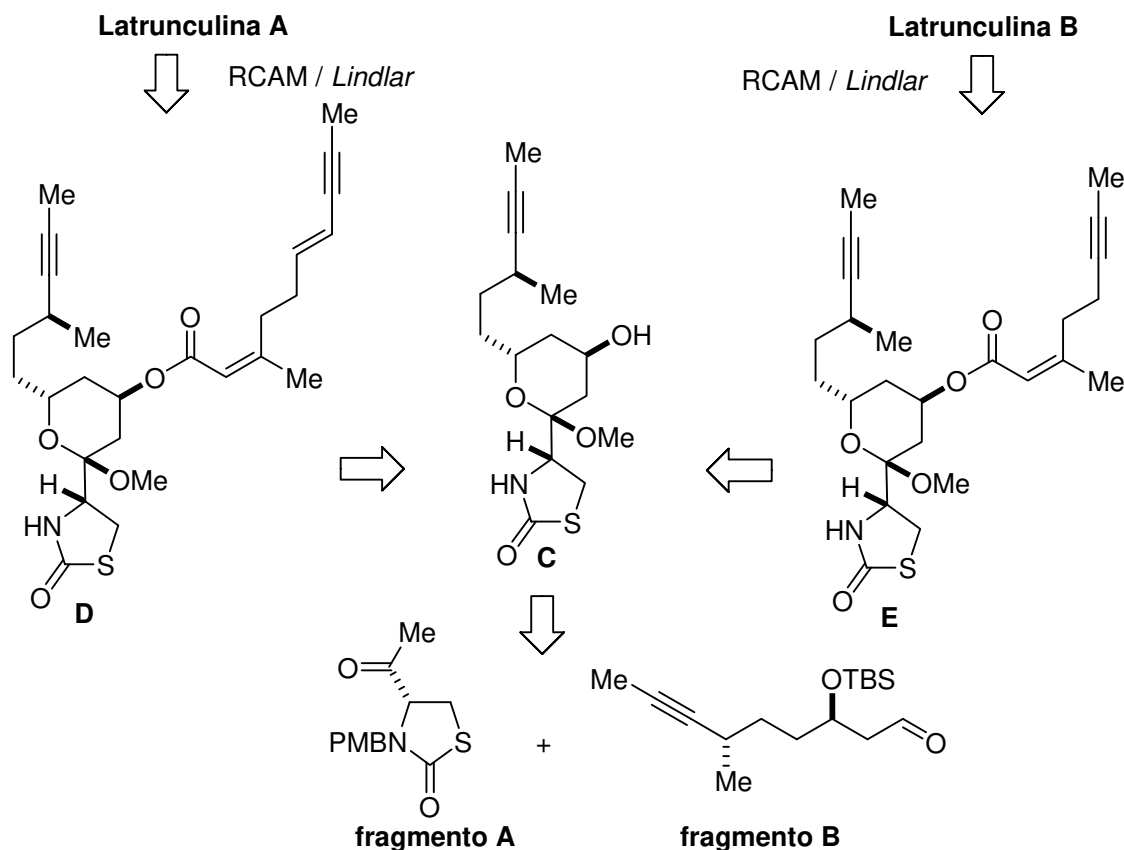


Figura 2.1 – Latrunculinas A e B

2.3.2.1. Retrossíntese

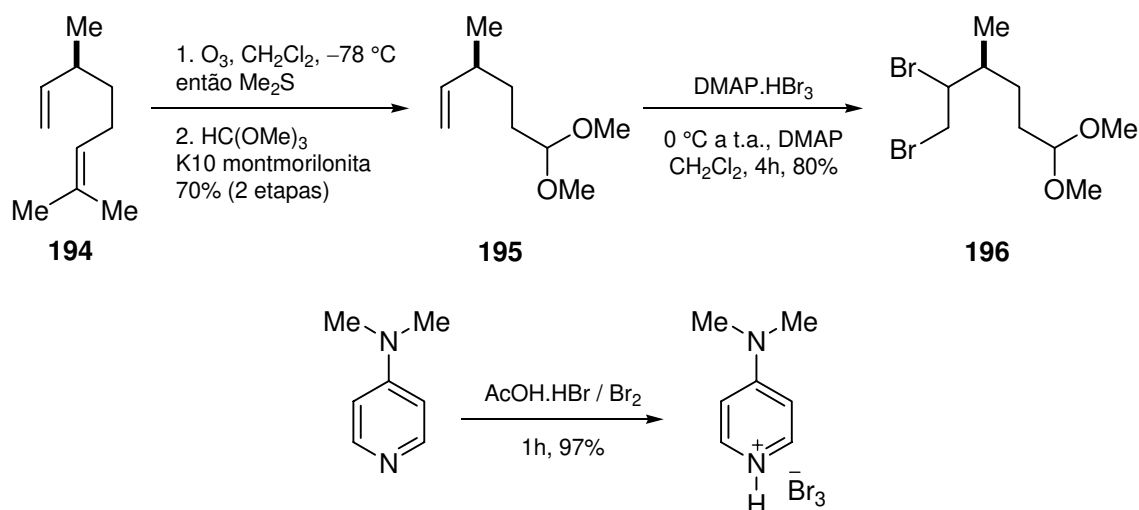
Como demonstrado no esquema 2.8, a estratégia sintética é baseada na reação de metátese de alcinos (RCAM) seguido pela redução de Lindlar fornecendo os macrolídeos com absoluto controle da geometria da dupla ligação. Os precursores **D** e **E** podem ser preparados pelo mesmo intermediário, o álcool **C**, que pode ser preparado através da reação aldólica entre o fragmento **A** e **B**.



Esquema 2.8 – Retrossíntese das Latrunculinas A e B

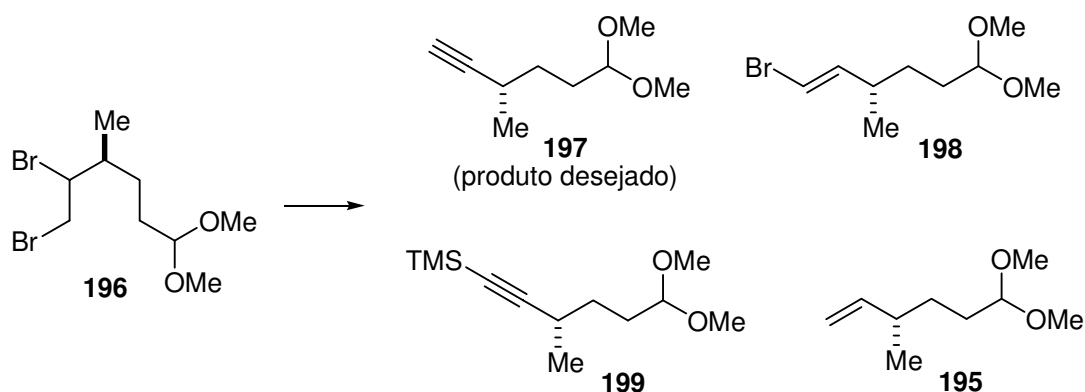
2.3.2.2. Síntese do fragmento B

De acordo com a metodologia já desenvolvida pelo grupo, a síntese do fragmento B inicia-se com a ozonólise da dupla ligação mais substituída do terpeno comercial (*S*)-citronelleno (**194**) seguido pela conversão do aldeído ao correspondente dimetilacetal **195** em 70% de rendimento para as duas etapas (esquema 2.9). Subseqüente bromação foi realizada empregando DMAP brometo perbrometo⁵⁷ na presença de DMAP fornecendo o dibrometo **196** em 80%.



Esquema 2.9 – Preparação do dibrometo **196**

Como demonstrado no esquema 2.10, a próxima etapa envolveu a reação de eliminação do dibrometo vicinal **196** e esta reação é totalmente dependente da escolha da base (ver tabela 2.1).



Esquema 2.10 – Estudos envolvendo a reação de eliminação do dibrometo **196**

⁵⁷ Arrieta, A.; Ganboa, I.; Palomo, C. *Synth. Commun.* **1984**, 14, 939.

Tabela 2.1 – Estudos envolvendo a reação de eliminação do dibrometo 196

Entrada	Condições	Proporção ^a
1	3 eq. LiHMDS, THF, 50 °C, 13h	70% 197 , 25% 198 , 5% 199
2	3 eq. LiHMDS, THF, 50 °C, 13h + 0,1 eq LiHMDS, 18h	52% 197 , 21% 198 , 27% 199
3	3 eq. LDA, THF, r.t., 1h	72% 197 , 28% 195
4	3 eq. LDA, THF, -78 °C, 1h	85% 197 , 14% 195
5	2.1 eq. LDA, THF, -78 °C a t.a., 18h	45% 197 , 31% 195 , 24% 196
6	3 eq. LiHMDS, THF, 50 °C, 24h	97% 197 , 3% 199

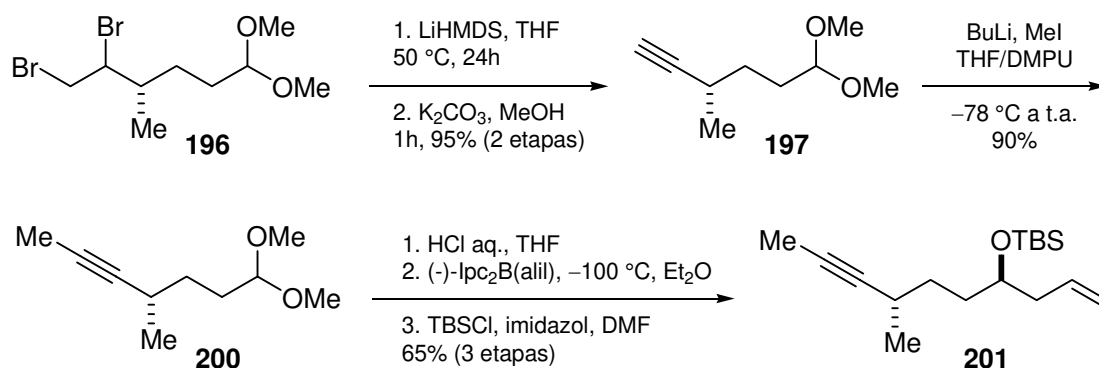
a. Proporção determinada por CG-MS

Tratamento do dibrometo **196** com 3 eq. de LiHMDS, THF, a 50 °C forneceu depois de 13h a mistura do alcino **197**, o brometo **198** e o produto sililado **199**. Adição de 0,1 eq. de base, ao invés de reagir com o brometo **198**, provocou decomposição do produto. A reação deste dibrometo com LDA é muito mais rápida, entretanto, levou ao alceno **195**. Finalmente, tratamento com LiHMDS durante 24h forneceu o produto desejado **197** e uma pequena quantidade do composto sililado **199**, que pode ser desprotegido sob condições básicas.

A reação de C-Metilação do alcino terminal **197** com *n*-BuLi, DMPU e MeI forneceu o produto **200** em bom rendimento (esquema 2.11). O aldeído resultante da desproteção do acetal em condições ácidas foi submetido à alilação de Brown empregando (-)-Ipc₂B(alil)⁵⁸ que forneceu o correspondente álcool homoalílico, entretanto, após purificação deste composto por cromatografia *flash*, ainda foram encontrados resíduos de terpeno do auxiliar quiral junto ao produto. Proteção deste álcool com TBS sob condições padrões forneceu o composto **201** em 65% de rendimento.

⁵⁸ Lautens, M.; Maddess, M. L.; Sauer, E. L. O.; Ouellet, S. G. *Org. Lett.* **2002**, 4, 83-86.

2. Sínteses e aplicações de novos substratos em reações de RCAM catalisadas por [Mo]



Esquema 2.11 – Preparação do composto 201

2.4. CONCLUSÕES

Na primeira parte deste trabalho, dois novos substratos contendo grupos funcionais ainda não testados foram preparados e submetidos à reação de metátese de alcinos empregando o novo catalisador de Mo. A reação contendo o grupo nitro forneceu o produto de metátese em excelente rendimento, utilizando 20 mol% do catalisador após 18h de reação. Contudo, substratos contendo em suas estruturas carbonilas de aldeídos não levam a produtos de metátese e aparentemente reagem com o catalisador.

Na segunda parte deste trabalho, um precursor do fragmento B das Latrunculinas A e B foi sintetizado em 7 etapas, 35% de rendimento e em grande escala (cerca de 20 mmol), fornecendo material para subseqüentes estudos químicos e biológicos.

3. Parte Experimental

3.1. PARTE EXPERIMENTAL I

3.1.1. Reagentes e Solventes

As reações envolvendo condição anidra foram realizadas sob atmosfera de argônio, em vidraria previamente flambada. Trietilamina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, dimetilsulfóxido, piridina, dimetilformamida, acetonitrila, tolueno, benzeno e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Hexano foi tratado com sódio metálico e destilado antes do uso. Tetrahidrofurano e éter dietílico foram tratados com sódio metálico e benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Metanol foi seco com Mg/I_2 e destilado. Acroleína, cloreto de propionila, tetracloreto de titânio e cloreto de oxalila foram destilados imediatamente antes do uso. Benzaldeído foi destilado com hidroquinona e mantido sob atmosfera de argônio. Brometo de lítio foi seco sob vácuo à 10 °C por 10 horas. Peneira molecular foi ativada à 100 °C por 6 horas⁵⁹. Os demais reagentes foram utilizados sem prévio tratamento.

3.1.2. Métodos Cromatográficos

As cromatografias de adsorção em coluna (cromatografia *flash*) foram realizadas utilizando-se sílica-gel (230-400 mesh, Acros). Os eluentes empregados estão descritos nos procedimentos experimentais.

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).

3.1.3. Métodos Espectrofotométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de 1H) e de carbono desacoplado (RMN de ^{13}C) foram obtidos nos aparelhos Varian Gemini 300 MHz, Varian Inova 500 MHz, Bruker 250 MHz e Bruker 300 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e

⁵⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemical" Pergamon Press, 3.^a ed., 1988.

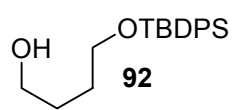
3. Parte Experimental

referenciados pelo sinal de clorofórmio e benzeno deuterados (7,26 e 7,15 ppm, respectivamente, para RMN de ^1H e 77,0 e 128,0 ppm, respectivamente, para RMN de ^{13}C). A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN de ^1H foi indicada segundo a convenção: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (duplete), t (triplete), tl (triplete largo), q (quarteto), qt (quintuplete), dd (duplo duplete), ddd (duplo duplo duplete), dt (duplo triplete), e m (multiplete).

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um aparelho Perkin-Elmer 1600 FTIR, com as frequências de absorção sendo expressas em cm^{-1} . Os ângulos de desvio do plano da luz polarizada (α) foram observados nos Polarímetros Carl Zeiss Jene Polamat A (lâmpada de Hg) e LEP (lâmpada de sódio), utilizando celas de 1 cm, sendo descritos como segue: $[\alpha]_D$ (c (g/100mL), solvente). Os espectros de massa de alta resolução foram realizados utilizando o aparelho q-Tof da Waters (Micromass).

3.1.4. Procedimentos e Caracterizações

4-(*t*-butildifenilsililoxi)butan-1-ol (**92**)

 A uma solução de NaH 60% em óleo mineral (0,89 g; 22,19 mmol), lavada previamente com hexano, em 30 mL de THF e sob fluxo contínuo de argônio à 0 °C, adicionou-se 1,4-butanodiol (**87**) (2,00 g; 22,19 mmol). A mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos e em seguida adicionou-se TBDPSCI (3,90 mL; 14,8 mmol). Após 45 minutos a reação foi finalizada com a adição de 100 mL de éter etílico e 50 mL de solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de NaCl, seca com MgSO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador. Purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt/hexano) forneceu 4,47 g do éter de silício **92** em 92% de rendimento.

Rf 0,33 (10% AcOEt/hexano).

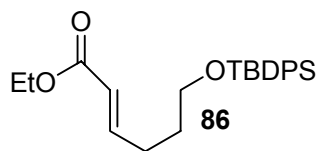
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 1,06 (s, 9H); 1,68 (m, 4H); 2,90 (sl, 1H); 3,67 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H); 3,70 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H); 7,35 - 7,48 (m, 6H); 7,65 - 7,72 (m, 4H).

3. Parte Experimental

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 19,1 (C_0); 26,7 (CH_3); 29,2 (CH_2); 29,6 (CH_2); 62,6 (CH_2); 63,9 (CH_2); 127,6 (CH); 129,6 (CH); 133,5 (C_0); 135,5 (CH).

IV (filme, cm^{-1}): 3346, 3068, 2932, 2654, 1427, 1116.

(E)-6-(*t*-butildifenilsililoxy)hex-2-enoato de etila (86**)**



A uma solução de cloreto de oxalila (1,47 mL; 16,84 mmol) previamente destilado em 35 mL de CH_2Cl_2 a -78°C adicionou-se dimetilsulfóxido lentamente (2,66 mL; 37,42 mmol). A mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos e em seguida adicionou-se a solução do álcool **92** (4,39 g; 13,36 mmol) em 20 mL de CH_2Cl_2 . Após 30 minutos, adicionou-se trietilamina lentamente (9,31 mL; 66,81 mmol) e a mistura permaneceu sob agitação por mais 1 hora a -78°C . A reação foi então finalizada com a adição de 50 mL de éter etílico e 15 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl e em seguida foi extraída com éter etílico (3 x 15 mL). A fase orgânica foi então seca com MgSO_4 anidro e concentradas em rotaevaporador. O produto bruto obtido nesta reação, sem prévia purificação, foi utilizado na reação seguinte.

A uma solução de NaH 60% em óleo mineral (0,64 g; 16,03 mmol), previamente lavado com hexano, em 50 mL de THF foi adicionado uma solução do fosfonato **88** (5,81 g; 16,03 mmol) em 100 mL de THF a 0°C . Após agitação por 1 hora nesta temperatura, uma solução do aldeído bruto obtido anteriormente em 50 mL de THF foi adicionada à mistura, que permaneceu sob agitação por uma noite. A reação foi então finalizada com a adição de 50 mL de solução saturada de NH_4Cl e extraída com AcOEt (2 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador. Purificação por cromatografia *flash* (10% de AcOEt/hexano) forneceu 4,53 g do éster α,β -insaturado **86** em 90% de rendimento como um óleo amarelo.

R_f 0,57 (10% AcOEt/hexano).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 1,09 (s, 9H); 1,31 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,74 (qt, $J=7,0$ Hz, 2H); 2,35 (q, $J=7,0$ Hz, 2H); 3,71 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 4,21 (q, $J=7,0$ Hz,

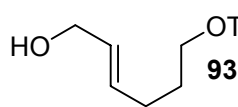
3. Parte Experimental

2H); 5,85 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H); 7,02 (dt, $J = 15,4$ e 7,0 Hz, 1H); 7,41 (m, 6H); 7,68 (m, 4H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 14,2 (CH_3); 19,1 (C_0); 26,8 (CH_3); 28,6 (CH_2); 30,8 (CH_2); 60,0 (CH_2); 62,8 (CH_2); 121,4 (CH); 127,6 (CH); 129,6 (CH); 133,7 (C_0); 135,5 (CH); 148,8 (CH); 166,6 (C_0).

IV (filme, cm^{-1}): 3079, 2931, 2896, 1752, 1110.

(*E*)-6-(*t*-butildifenilsililo)hex-2-en-1-ol (**93**)



A uma solução do éster α,β -insaturado **86** (4,38 g; 11,06 mmol) em 80 mL de CH_2Cl_2 a -23°C , adicionou-se lentamente, solução 1,5 M de DIBAL-H em tolueno (16,60 mL; 24,88 mmol). Após 1 hora a temperatura reacional foi levada à 0°C e a reação foi finalizada com a adição de 20 mL de AcOEt, deixando sob agitação por 30 minutos. O banho de gelo foi removido e adicionou-se 20 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio, permanecendo sob agitação por mais 2 horas. A mistura reacional foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), as fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas em rotaevaporador. Purificação através de cromatografia flash (10% AcOEt / hexano) forneceu 3,60 g do álcool alílico **93** em 92% de rendimento como um óleo incolor.

Rf 0,31 (10% AcOEt/hexano).

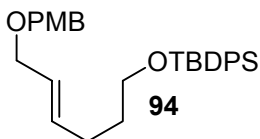
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 1,07 (s, 9H); 1,66 (q, $J = 6,2$ Hz, 2H); 2,12 - 2,25 (m, 2H); 3,68 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H); 4,07 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H); 5,56 - 5,74 (m, 2H); 7,35 - 7,48 (m, 6H); 7,65 - 7,72 (m, 4H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 19,2 (C_0); 26,8 (CH_3); 28,4 (CH_2); 34,9 (CH_2); 63,1 (CH_2); 63,8 (CH_2); 127,6 (CH); 129,2 (CH); 129,5 (CH); 132,8 (CH); 134,0 (C_0); 135,6 (CH).

IV (filme, cm^{-1}): 3395, 3068, 2927, 2854, 1433, 1112.

3. Parte Experimental

(*E*)-1-(*p*-metoxibenziloxi)-6-(*t*-butildifenilsililoxi)hex-2-eno (**94**)



A uma solução do álcool alílico **93** (3,6g; 10,14 mmol) em 75 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado uma solução de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (4,30g; 15,2 mmol) e ácido canforsulfônico (0,12g; 0,50 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 12 h. Transcorrido este período, a mistura reacional foi diluída em 300 mL de éter etílico e lavada com soluções aquosas saturadas de NaHCO_3 (2 x 75 mL), NaCl (75 mL) e água destilada (2 x 75 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas em rotaevaporador, em seguida, foi realizada uma nova lavagem com hexano gelado para separar o precipitado da reação. Purificação através de cromatografia flash (5% AcOEt /hexano), forneceu 4,39g do composto **94**, como um óleo amarelo, em 94% de rendimento.

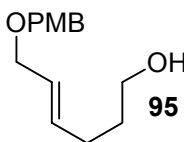
Rf 0,51 (10% AcOEt /hexano).

RMN^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,42 (s, 9H); 2,03 (qt, 2H, $J=8,0\text{Hz}$); 2,53 (q, 2H, $J=7,8\text{Hz}$); 4,03 (t, 2H, $J=6,2\text{ Hz}$); 4,17 (s, 3H); 4,30 (d, 2H, $J=5,7\text{Hz}$); 4,79 (s, 2H); 5,89 - 6,12 (m, 2H); 7,24 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,63 (d, 2H, $J=8,59\text{Hz}$); 7,71 - 7,81 (m, 3H); 8,05 (d, 2H, $J=1,8\text{Hz}$).

RMN^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 19,19; 26,83; 28,57; 31,92; 55,22; 63,21; 70,58; 71,51; 113,73; 127,56; 129,23; 129,36; 129,49; 135,52; 159,11.

IV (filme, cm^{-1}): 2918, 2851, 1612, 1513, 1247, 1110, 1036, 822.

(*E*)-6-(*p*-metoxibenziloxi)hex-4-en-1-ol (**95**)



Em um balão contendo o éter de silício **94** (3,5 g; 7,4 mmol) em 150 mL de THF à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução 1 M de TBAF em THF (9,3 mL; 9,3 mmol), mantendo-se sob agitação por 4 horas. Após esse período a reação foi finalizada com a adição de 150 mL de solução saturada de NH_4Cl seguida por extração com CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). A fase orgânica foi então seca com MgSO_4 anidro e concentrada. Purificação por cromatografia de coluna *flash* (20% AcOEt /hexano) forneceu 1,6g do álcool **95**, como um óleo incolor, em 90 % de rendimento.

3. Parte Experimental

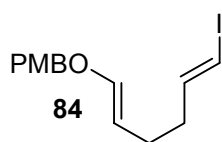
Rf 0,35 (50% AcOEt/hexano).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,67 (qt, 2H, $J = 6,6\text{Hz}$, $J = 7,0\text{Hz}$); 2,18 (aparente q, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 3,68 (t, 2H, $J = 6,6\text{Hz}$); 3,82 (s, 3H); 3,93 (d, 2H, $J = 5,7\text{Hz}$); 4,43 (s, 2H); 5,57 - 5,73 (m, 2H); 6,88 (d, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$); 7,26 (d, 2H, $J = 3,7\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 28,57 (CH_2); 31,94 (CH_2); 55,25 (CH_3); 62,36 (CH_2); 70,48 (CH_2); 71,64 (CH_2); 113,76 (CH); 126,96 (CH); 129,39 (CH); 130,46 (C_0); 133,77 (CH); 159,16 (C_0).

IV (filme, cm^{-1}): 3411, 3054, 2936, 2857, 1612, 1513, 1265, 1174, 1034, 741, 705.

(2E, 6E)-1-(p-metoxibenzióxi)-7-iodo-hepta-2,6-dieno (**84**)



A uma solução de cloreto de oxalila (0,04 mL; 0,26 mmol) previamente destilado em 2 mL de CH_2Cl_2 a -78°C adicionou-se dimetilsulfóxido lentamente (0,08 mL; 0,53 mmol). A mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos e em seguida adicionou-se a solução do álcool **95** (100,0 mg; 0,20 mmol) em 1 mL de CH_2Cl_2 . Após 30 minutos, adicionou-se trietilamina lentamente (0,26 mL; 1,10 mmol) e a mistura permaneceu sob agitação por mais 1 hora a -78°C . A reação foi então finalizada com a adição de 6 mL de éter etílico e 3 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl e em seguida foi extraída com éter etílico (3 x 3 mL). A fase orgânica foi então seca com MgSO_4 anidro e concentradas em rotaevaporador. O produto bruto obtido nesta reação, sem prévia purificação, foi utilizado na reação seguinte.

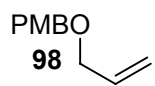
A uma solução contendo CrCl_3 (713,3 mg; 4,5 mmol) em 15 mL de THF, a 0°C sob forte agitação e protegida da luz, adicionou-se LiAlH_4 (42,4 mg; 1,1 mmol). Após 15 minutos, foi adicionada via cânula uma solução do aldeído (79,2 mg; 0,34 mmol) e CHI_3 (532,3 mg; 1,35 mmol) em 3 mL de THF. Após 4 horas de agitação, a reação foi finalizada com a adição de 2 mL de água, seguida por extração com éter etílico (4 x 4 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com 6 mL de solução aquosa 0,5 N de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e 6,0 mL de solução saturada de NaCl. Purificação por coluna cromatográfica (10% AcOEt/hexano) forneceu 44,74 mg do iodeto **84** em 65% de rendimento.

3. Parte Experimental

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

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,15 - 2,24 (m, 4H); 3,81 (s, 3H); 3,95 (d, 2H, J = 5,7Hz); 4,43 (s, 2H); 5,61 - 5,65 (m, 2H); 6,00 (d, 1H, J = 14,3); 6,51 (dt, 1H, J = 14,3Hz, J = 6,6Hz); 6,88 (d, 2H, J = 8,4Hz); 7,26 (d, 2H, J = 3,7Hz).

3-(*p*-metoxibenziloxi)-prop-1-eno (**98**)

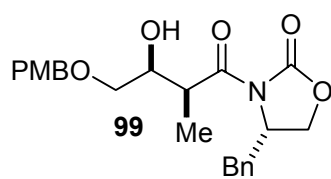
**98** A uma solução do álcool alílico (**97**) (2,7 mL; 40 mmol) em 40 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado uma solução de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (9,3 g; 33,2 mmol) de) em 10 mL de CH₂Cl₂ e ácido canforsulfônico (0,3 g; 1,14 mmol) à temperatura ambiente. Após 18 horas, a mistura reacional foi diluída com 200 mL de éter etílico e lavada com soluções aquosas de NaHCO₃ (2 x 50 mL) e salmoura (1 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada. Purificação por coluna cromatográfica (10% AcOEt/hexano) forneceu 6,9 g do álcool alílico protegido **98** em 97% de rendimento.

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

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 3,80 (s, 3H); 4,00 (dt, J = 5,5 Hz, J = 1,5 Hz, 2H); 4,45 (s, 2H); 5,19 (ddt, J = 10,2; 1,8 e 1,1 Hz, 1H); 5,29 (ddt, J = 17,2; 1,8 e 1,5 Hz, 1H); 5,93 (ddt, J = 17,2; 10,2 e 5,5 Hz, 1H); 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 55,3; 70,9; 71,8; 113,7; 116,9; 129,2; 130,2; 134,7; 159,0.

(*S*)-3-((2*S*,3*S*)-4-(4-metoxibenziloxi)-3-hidroxi-2-metilbutanoil)-4-benziloxazolidin-2-ona (**99**)



A uma solução de **98** (2,03 g; 11,41 mmol) em 113 mL de éter-H₂O (1:1) à 15°C, foi adicionado uma solução 0,02 M de OsO₄ em *t*-BuOH (3,84 mL; 0,08 mmol). Após agitação por 2 horas adicionou-se NaIO₄ (5,35 g; 25,11 mmol). A mistura reacional foi mantida em agitação por 12h e então a reação foi finalizada com a adição de 60 mL de H₂O e extraída com éter etílico (5 x 60 mL). A

3. Parte Experimental

fase orgânica combinada foi seca com MgSO_4 e concentrada, fornecendo 1,91 g do aldeído **90** em 93% de rendimento.

A uma solução de *N*-propionil oxazolidinona (**S**)-(+)-**28** (1,41 g; 6,05 mmol) em 17 mL de CH_2Cl_2 , sob atmosfera de argônio e a -5°C , adicionou-se lentamente di-*n*-butilborotriflato (1,83 mL; 7,26 mmol) seguido por trietilamina (1,09 mL; 7,86 mmol), mantendo a temperatura reacional interna abaixo de 3°C (a solução tornou-se vermelha durante a adição do dibutilborotriflato e amarela durante a adição da trietilamina). O banho de gelo e sal foi então substituído por um banho de gelo seco e etanol. Quando a temperatura interna estava abaixo de -78°C , o aldeído **90** (1,17 g; 6,54 mmol) em 13 mL de diclorometano foi adicionado gota a gota durante um período de 5 minutos. A solução foi deixada sob agitação a -78°C durante 1 hora e meia. A reação foi então finalizada pela adição de 9,0 mL de tampão fosfato pH = 7,0 e 27 mL de MeOH. À solução turva resultante foi adicionado 36 mL de $\text{MeOH:H}_2\text{O}_2$ 30% (2:1) mantendo a temperatura interna abaixo de 10°C . Após agitação por 1 hora, o metanol foi removido em rotaevaporador rotativo e o material resultante foi extraído com éter etílico (3 x 15 mL). O extrato orgânico foi lavado com 30 mL de solução saturada de NaHCO_3 e 30 mL de solução saturada de NaCl , seco com MgSO_4 anidro e concentrado. Purificação por coluna cromatográfica (30% AcOEt /hexano) forneceu 2,10 g do aduto aldol **99** como um óleo incolor em 84% de rendimento.

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

$[\alpha]_D^{20}$ $-40,8$ (*c* 1,20; CH_2Cl_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 1,28 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 2,75 (dd, $J = 13,4$ e 9,5 Hz, 1H); 3,23 (dd, $J = 13,4$ e 3,1 Hz, 1H); 3,51 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 4,10 (m, 2H); 4,46 (s, 2H); 4,58 (ddd, $J = 12,8$, 7,0 e 3,4 Hz, 1H); 6,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,26 (m, 7H).

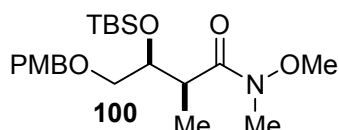
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 12,1; 37,9; 40,2; 55,1; 55,2; 66,0; 70,7; 71,3; 72,9; 113,8; 127,3; 128,9; 129,3; 129,4; 130,0; 135,1; 152,9; 159,2; 176,1.

IV (filme, cm^{-1}): 3485, 3060, 3033, 2935, 2864, 2833, 2359, 1778, 1693, 1609, 1511, 1454, 1383, 1304, 1246, 1210, 1104, 1033, 966, 922, 820, 762, 705.

HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ $[\text{M}^+]$: 413,1838; encontrado: 413,1838.

3. Parte Experimental

(2*R*, 3*R*)-4-(*p*-metoxibenziloxi)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-*N*-metoxi-*N*, 2-dimetilbutanamida (**100**)



À suspensão de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,23 g; 12,6 mmol) em 6,5 mL de THF à 0 °C, adicionou-se uma solução 2,0 M de trimetilalumínio em tolueno (8,8 mL; 17,5 mmol), observando-se a evolução de gás. A solução resultante foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente e então resfriada a -15 °C. Uma solução do composto **99** (1,49 g; 3,60 mmol) em 6,5 mL de THF foi adicionada lentamente e a mistura resultante foi agitada à 0 °C por duas horas e meia. A reação foi então finalizada através da transferência da mistura reacional para a mistura de 45 mL de CH₂Cl₂ e 90 mL de HCl aquoso 0,5 N sob agitação vigorosa. Após uma hora à 0 °C a fase orgânica foi separada e a fase aquosa submetida a extração com CH₂Cl₂ (3 x 75 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ e concentrado. **Rf** 0,25 (40% AcOEt/hexano).

A uma solução da amida de Weinreb obtida acima em 7 mL de CH₂Cl₂ à temperatura ambiente, foi adicionado 2,6-lutidina (0,51 mL; 4,41 mmol) e trifluorometanossulfonato de *t*-butildimetilsilila (0,94 mL; 4,07 mmol). Após 45 minutos, a reação foi finalizada com a adição de 15 mL de H₂O e a mistura foi extraída éter (3 x 15 mL). 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 seco com MgSO₄ e concentrado. Purificação por coluna cromatográfica (15% AcOEt/hexano) forneceu 1,02 g da amida de Weinreb protegida **100** como um óleo amarelo em 86% de rendimento (2 etapas).

Rf 0,58 (50% AcOEt/hexano).

$[\alpha]_D^{20}$ +6,5 (*c* 2,01; CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 0,04 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 1,16 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 3,11 (s, 4H); 3,4 (dd, *J* = 10,6 e 4,4 Hz, 1H); 3,46 (dd, *J* = 10,3 e 4,4 Hz, 1H); 3,62 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,05 (dt, *J* = 9,2 e 3,7 Hz, 1H); 4,42 (s, 2H); 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

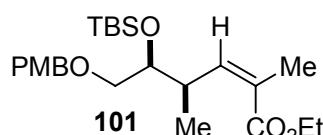
3. Parte Experimental

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) -4,4; -4,5; 14,5; 18,0; 25,9; 32,0; 41,2; 55,2; 61,2; 66,2; 71,3; 72,5; 113,7; 129,3; 130,6; 159,0; 176,6.

IV (filme, cm^{-1}): 2935, 2850, 1658, 1614, 1587, 1507, 1463, 1388, 1300, 1250, 1179, 1100, 1037, 933, 833, 776.

HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}^+]$: 411,2441; encontrado 411,2441.

(4*R*,5*S*,*Z*)-6-(*p*-metoxibenziloxi)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilex-2-enoato de metila (101**)**



A uma solução 1,2 M de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno (0,07 mL; 0,41 mmol) foi adicionada a uma solução da amida **100** (100,0 mg; 0,24 mmol) em 3,2 mL de THF a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após 30 minutos, 2 mL de AcOEt foram adicionados cuidadosamente para destruir o excesso de hidreto, seguido da adição de 3 mL de H_2O . Esta solução foi diluída com 7 mL de Et_2O e 4 mL de H_2O . Então, HCl aquoso 1N gelado (5 mL) foi adicionado para dissolver os sais de alumínio e as fases foram separadas seguido por extração com éter (2 x 5 mL). O extrato orgânico combinado foi lavado com 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 5 mL de salmoura, seco com MgSO_4 e concentrado. O aldeído **89** obtido foi utilizado na etapa de acoplamento sem prévia purificação.

A uma suspensão de NaH 60% em óleo mineral (19,2 mg; 0,48 mmol), previamente lavado com hexano, em 3 mL de THF foi adicionado uma solução do fosfonato **35** (173,9 mg; 0,48 mmol) em 4 mL de THF a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após agitação por 30 minutos à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, uma solução do aldeído **89** (84,6 mg; 0,24 mmol) em 5 mL de THF foi adicionado à mistura, que permaneceu sob agitação por uma noite. A reação foi então finalizada com a adição de 2 mL de NH_4Cl , seguida por extração com AcOEt (2 x 5 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 e concentradas. Purificação por coluna cromatográfica (10% AcOEt/hexano) forneceu 79,1 mg do éster α,β -insaturado **101** em 78% de rendimento como um óleo amarelo.

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

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -27 (c 1,00, CHCl_3).

3. Parte Experimental

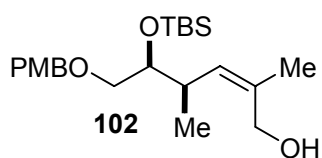
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 0,02 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,97 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H); 1,27 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H); 1,89 (d, $J = 1,0\text{Hz}$, 3H); 3,23 - 3,32 (m, 1H); 3,35 (dd, $J = 9,8$ e $6,4\text{ Hz}$, 1H); 3,40 (dd, $J = 9,8$ e $4,9\text{ Hz}$, 1H); 3,78 (aparente q, $J = 4,9\text{ Hz}$, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,19 (q, $J = 7,3\text{ Hz}$, 2H); 4,42 (d, $J = 11,6\text{Hz}$, 1H); 4,45 (d, $J = 11,6\text{ Hz}$, 1H); 5,83 (dd, $J = 9,8$ e $1,0\text{ Hz}$, 1H); 6,86 (d, $J = 8,5\text{ Hz}$, 2H); 7,25 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) -4,9 (CH_3); -4,2 (CH_3); 14,2 (CH_3); 14,4 (CH_3); 20,8 (C_0); 25,9 (CH_3); 36,7 (CH); 55,2 (CH_3); 60,1 (CH_2); 72,8 (CH_2); 73,3 (CH_2); 74,5 (CH); 113,6 (CH); 126,1 (C_0); 129,2 (CH); 130,6 (C_0); 145,5 (CH); 159,0 (C_0); 168,1(C_0).

IV (filme, cm^{-1}): 2926, 1714, 1514, 1250, 1035.

HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$ [M^+]: 436,2645; encontrado 436,2495.

(4*R*,5*S*,*Z*)-6-(*p*-metoxibenziloxi)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilex-2-en-1-ol (102)



A uma solução do éster **101** (77,0 mg; 0,182 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 a -23°C , adicionou-se lentamente uma solução 1,5 M de DIBAL-H (0,27 mL; 0,410 mmol). Após uma hora, a reação foi levada à 0°C e adicionou-se 5 mL de AcOEt, deixando sob agitação por 30 minutos. O banho de gelo foi removido e 10 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio foi adicionada, mantendo a agitação por mais 2 horas. As fases foram separadas e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 5 mL), as fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas. Purificação por cromatografia *flash* (20% AcOEt /hexano) forneceu 66,1 mg do álcool alílico **102** em 92% de rendimento como um óleo incolor.

R_f 0,30 (20% AcOEt /hexano).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +15 (c 1,00, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 0,04 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,92 (s, 9H); 0,98 (d, $J = 7,0\text{ Hz}$, 3H); 1,79 (d, $J = 1,1\text{ Hz}$, 3H); 2,31 (sl, 1H); 2,78 (dq, $J = 10,2$ e $6,8\text{ Hz}$, 1H); 3,38 - 3,57 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,19 (s, 1H); 4,23 (s, 1H); 4,45 (d, $J =$

3. Parte Experimental

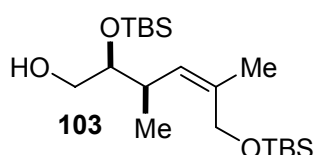
11,4 Hz, 1H); 4,51 (d, J = 11,4 Hz, 1H) 5,08 (d, J = 10,2 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) -4,7; -4,1; 17,5; 18,3; 22,2; 26,0; 35,8; 55,2; 61,7; 72,6; 73,4; 76,2; 113,6; 129,3; 130,0; 130,8; 135,0; 159,0.

IV (filme, cm^{-1}): 3435, 3053, 2927, 2860, 1265, 740.

HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{Si}$ [M^+ (394,2539) - (273,1886)]: 121,0653; encontrado 121,0643.

(2*S*,3*R*,*Z*)-2,6-bis(*t*-butildimetilsililoxi)-3,5-dimetilex-4-en-1-ol (**103**)



A uma solução do álcool alílico **102** (50,0 mg; 0,127 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 à 0 °C, foram adicionados 2,6-lutidina (0,02 mL; 0,146 mmol) e TBSOTf (0,03 mL; 0,133 mmol).

Após 20 minutos, 2 mL de H_2O foram adicionados para interromper a reação e a mistura foi extraída com éter etílico (3 x 3 mL). O extrato orgânico foi lavado com 3 mL de solução aquosa de HCl 1% gelado, 3 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 3 mL de salmoura. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 e concentrado forneceu o éter de silício como um óleo incolor.

R_f 0,60 (20% AcOEt/hexano).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 0,03 (d, 6H, J = 3 Hz); 0,06 (s, 6H); 0,80-1,00 (m, 22H); 2,65-2,73 (m, 1H); 3,28 (dd, 1H, J = 9,6 e 5,6 Hz); 3,40 (dd, 1H, J = 9,6 e 4,6 Hz); 3,58 (dd, 1H, J = 10,6 e 5,6 Hz); 3,81 (s, 1H); 4,06 (d, 1H, J = 11,9 Hz); 4,22 (d, 1H, J = 11,9 Hz); 4,38 (d, 1H, J = 12 Hz); 4,44 (d, 1H, J = 12 Hz); 5,07 (d, 1H, J = 9,9 Hz); 6,86 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,24 (d, 2H, J = 8,7 Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) -5,1; -4,6; -4,0; 16,2; 18,5; 21,2; 26,1; 35,3; 55,3; 62,1; 72,9; 73,1; 113,6; 129,1; 129,9; 130,5; 134,2; 158,9.

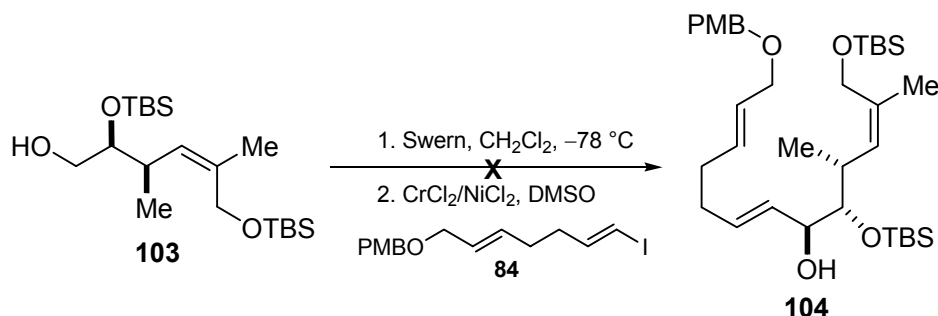
À solução deste composto em 3mL de CH_2Cl_2 e 0,15 mL de H_2O , adicionou-se DDQ (31,82 mg; 0,140 mmol) à temperatura ambiente. Após 1 hora a reação foi finalizada com a adição de 5 mL de CH_2Cl_2 , lavada com soluções aquosas saturadas de NaHCO_3 (2 mL) e NaCl (2 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e concentrada. Purificação por

3. Parte Experimental

cromatografia *flash* (20% AcOEt /hexano) forneceu 42,0 mg do álcool **103** em 85% de rendimento como um óleo incolor.

Rf 0,46 (20% AcOEt /hexano).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 5,02 (d, 1H, $J = 10,2\text{Hz}$); 4,19 (d, 1H, $J = 11,7\text{Hz}$); 4,10 (d, 1H, $J = 11,7\text{Hz}$); 3,53 (d, 1H, $J = 1,3\text{Hz}$); 3,52 (d, 1H, $J = 1,3\text{Hz}$); 3,38 (dt, 1H, $J = 8,1$ e $3,7\text{Hz}$); 2,69 (m, 1H); 1,74 (s, 3H); 0,97 (d, 3H, $J = 6,6\text{Hz}$); 0,92 (s, 9H); 0,91 (s, 9H); 0,09 (s, 6H); 0,08 (s, 6H).



A uma solução de cloreto de oxalila (0,01 mL; 0,137 mmol) previamente destilado em 2 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C adicionou-se dimetilsulfóxido lentamente (0,02 mL; 0,31 mmol). A mistura permanece sob agitação por 30 minutos e em seguida adicionou-se a solução do álcool **103** (42,5 mg; 0,11 mmol) em 1 mL de CH₂Cl₂. Após 30 minutos, adicionou-se trietilamina lentamente (0,08 mL; 0,55 mmol) e a mistura permanece sob agitação por mais 1 hora a -78 °C. A reação foi então finalizada com a adição de 50 mL de éter etílico e 2 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl e em seguida foi extraída com éter etílico (3 x 5 mL). A fase orgânica foi então seca com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador. O produto bruto obtido nesta reação, sem prévia purificação, foi utilizado na reação seguinte.

Rf 0,72 (20% AcOEt/hexano).

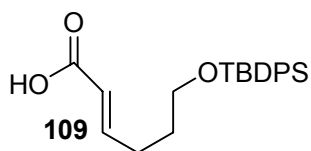
RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 0,06 (s, 6H); 0,07 (s, 6H); 0,90 (s, 9H); 0,93 (s, 9H); 0,99 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz); 1,74 (s, 3H); 2,85-2,92 (m, 1H); 3,78 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); 4,08 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz); 4,16 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz); 5,11 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 9,54 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz).

3. Parte Experimental

A uma solução contendo a mistura (previamente homogeneizada e ativada através de agitação e aquecimento à 180 °C sob vácuo por 4 horas) de CrCl_2 (175,7 mg; 1,4 mmol) e NiCl_2 (93,3 mg; 0,72 mmol) em 5 mL de DMSO degaseificado adicionou-se uma solução do aldeído **85** em 3 mL de DMSO degaseificado e uma solução do iodeto **84** (46,5 mg; 0,13 mmol) em 3 mL de DMSO degaseificado. Após 48 horas de agitação a reação foi finalizada com a adição de 5 mL de solução de HCl aquoso 0,5 M, seguida por extração com éter etílico (5 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e concentrada, entretanto, análises do bruto reacional por CCD e RMN de ^1H demonstraram que não houve formação do produto e que os materiais de partida degradaram-se.

Uma nova tentativa foi realizada, utilizando CrCl_2 preparado através da adição de LiAlH_4 (13,8 mg; 0,36 mmol) a uma solução de CrCl_3 (249,3 mg; 1,6 mmol) em 5 mL de THF à 0 °C e sob forte agitação. Após 15 minutos o solvente foi removido através de destilação, NiCl_2 (93,3 mg; 0,72 mmol) foi adicionado e a mistura foi homogeneizada e ativada através de agitação e aquecimento à 180 °C sob vácuo por 4 horas. O procedimento reacional para a reação de NHK descrito acima foi então repetido, entretanto, após 20 horas de reação observou-se a formação de uma mistura complexa de produtos e a degradação dos materiais de partida.

Ácido (*E*)-6-(*t*-butildifenilsililoxi)-hex-2-enóico (**109**)



A uma solução de cloreto de oxalila (1,60 mL; 18,37 mmol) previamente destilado em 38 mL de CH_2Cl_2 a -78 °C adicionou-se dimetilsulfóxido lentamente (2,90 mL; 40,84 mmol). A mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos e em seguida adicionou-se a solução do álcool **92** (4,79 g; 14,58 mmol) em 22 mL de CH_2Cl_2 . Após 30 minutos, adicionou-se trietilamina lentamente (10,2 mL; 72,91 mmol) e a mistura permaneceu sob agitação por mais 1 hora a -78 °C. A reação foi então finalizada com a adição de 55 mL de éter etílico e 20 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl e em seguida foi extraída com éter etílico (3 x 20 mL). A fase orgânica foi então seca com MgSO_4 anidro e concentradas em rotaevaporador. O

3. Parte Experimental

produto bruto obtido nesta reação, sem prévia purificação, foi utilizado na reação seguinte.

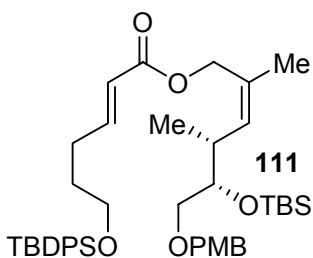
A uma suspensão de NaH 60% em óleo mineral (1,61 g; 40,25 mmol), lavado previamente com hexano, em 70 mL de THF foi adicionado uma solução do ácido dietil-2-fosfonoacético (**110**) (3,43 g; 17,5 mmol) em 80 mL de THF à 0 °C. Após agitação por 30 minutos à 0 °C, uma solução do aldeído em 50 mL de THF foi adicionada à mistura, que permaneceu sob agitação por uma noite. A reação foi então finalizada com adição de 50 mL de NH₄Cl, seguida por extração com AcOEt (2 x 15 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ e concentradas em rotaevaporador, fornecendo 2,69 g do ácido carboxílico α,β -insaturado **109** em 59% de rendimento como um óleo amarelo.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 1,11 (s, 9H); 1,75 (m, 2H); 2,40 (ap. q, J = 7,0 Hz, 2H); 3,74 (m, 2H); 5,88 (d, J = 15,7 Hz, 1H); 7,14 (dt, J = 15,7 e 7,0 Hz, 1H); 7,74 - 7,39 (m, 10H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 19,3; 26,9; 28,8; 30,8; 62,9; 120,8; 127,5; 129,5; 133,6; 135,4; 151,6; 171,6.

IV (filme): 3067, 2932, 2854, 1695, 1651, 1423, 1263, 1112, 823, 736, 704.

(*E*)-((4*R*,5*S*,*Z*)-6-(*p*-metoxibenziloxi)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilex-2-enil)-6-(*t*-butildifenilsililoxi)-ex-2-enoato (**111**)



A uma solução do ácido carboxílico **109** (35,6 mg; 0,09 mmol) em 2 mL de CH₂Cl₂, sob atmosfera de argônio, adicionou-se DCC (20,8 mg; 0,10 mmol) e DMAP (1,12 mg; 0,009 mmol) à temperatura ambiente. Em seguida, via cânula, uma solução do álcool **102** (32,3 mg; 0,08 mmol) em 1 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado. Após 12 horas de agitação, o solvente foi evaporado e o material foi submetido à purificação através de cromatografia *flash* (5% AcOEt/hexano) fornecendo 58,4 mg do éster **111** em 98% de rendimento.

R_f 0,74 (30% AcOEt/hexano).

[α]_D²⁰ -9 (*c* 0,50, CHCl₃).

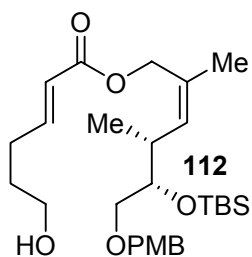
3. Parte Experimental

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 0,02 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 1,05 (s, 9H); 1,64 - 1,74 (m, 5H); 2,32 (dd, $J = 13,7$ e $7,0$ Hz, 2H); 2,74 - 2,62 (m, 1H); 3,30 (dd, $J = 9,5$ e $5,6$ Hz, 1H); 3,39 (dd, $J = 9,5$ e $4,8$ Hz, 1H); 3,69 - 3,60 (m, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,37 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H); 4,44 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H); 4,58 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H); 4,72 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H); 5,29 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H); 5,83 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 6,97 (dt, $J = 15,5$ e $7,0$ Hz, 1H); 7,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,66 - 7,33 (m, 10H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) -4,7; -4,0; 16,0; 18,4; 19,3; 21,6; 26,0; 26,9; 28,8; 31,0; 35,8; 55,3; 63,0; 63,2; 72,9; 73,0; 75,2; 113,6; 121,3; 127,5; 129,2; 129,5; 130,4; 133,7; 134,0; 135,4; 148,9; 158,9; 166,4.

HRMS calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Si}_2$ [M^+ (744,4241) - (65,0391)]: 679,3850; encontrado 679,3748.

(*E*)-((4*R*,5*S*,*Z*)-6-(*p*-metoxibenziloxi)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilex-2-enil)-6-hidroxiex-2-enoato (112**)**



Para uma solução do composto **111** (365,9 mg; 0,50 mmol) em 5 mL de THF à 0 °C em frasco de polietileno, adicionou-se 5 mL de solução estoque de HF-piridina (1 mL de HF-piridina, 4 mL de piridina e 5 mL de THF). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e após 12 horas a reação foi finalizada com a adição de NaHCO_3 até a neutralização do meio, seguida por agitação durante 10 min. A mistura resultante foi diluída com 30 mL de AcOEt, filtrada e concentrada. Purificação através de cromatografia *flash* (20% AcOEt/hexano) forneceu 202,7 mg de **112** em 80% de rendimento.

Rf 0,59 (30% AcOEt/hexano).

$[\alpha]_D^{20}$ -12 (c 0,50, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,95 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 1,70 - 1,80 (m, 5H); 2,29 - 2,37 (m, 2H); 2,64 - 2,76 (m, 1H); 3,32 (dd, $J = 9,5$ e $5,8$ Hz, 1H); 3,39 (dd, $J = 9,5$ e $4,6$ Hz, 1H); 3,62 - 3,72 (m, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,40 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H); 4,45 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H); 4,58 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H); 4,70 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H); 5,32 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H); 5,88 (dt, $J = 15,5$ e

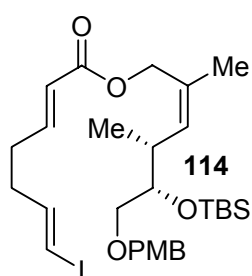
3. Parte Experimental

1,5 Hz, 1H); 6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 6,95 (dt, $J = 15,5$ e $6,7$ Hz, 1H); 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) -4,9; -4,2; 15,8; 18,2; 21,5; 25,9; 28,5; 30,9; 35,7; 61,9; 62,3; 63,2; 72,9; 73,0; 75,2; 113,6; 121,6; 129,2; 130,5; 134,2; 134,4; 148,5; 159,0; 166,5.

IV (filme, cm^{-1}): 3313, 2928, 2852, 1710, 1623, 1513, 1246, 1033, 836, 775, 701.

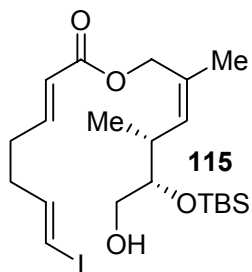
(2*E*,6*E*)-((4*R*,5*S*,*Z*)-6-(4-metoxibenziloxi)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilex-2-enil)-7-iodoepta-2,6-dienoato (114**)**



A uma solução de cloreto de oxalila (0,03 mL; 0,32 mmol) previamente destilado em 1 mL de CH_2Cl_2 a -78°C adicionou-se dimetilsulfóxido lentamente (0,05 mL; 0,70 mmol). A mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos e em seguida adicionou-se a solução do álcool **112** (97,2 mg; 0,25 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 . Após 30 minutos, adicionou-se trietilamina lentamente (0,18 mL; 1,3 mmol) e a mistura permaneceu sob agitação por mais 1 hora a -78°C . A reação foi então finalizada com a adição de 5 mL de éter etílico e 2 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl e em seguida foi extraída com éter etílico (3 x 2 mL). A fase orgânica foi então seca com MgSO_4 anidro e concentradas em rotaevaporador. O produto bruto obtido nesta reação, sem prévia purificação, foi utilizado na reação seguinte.

Em seguida, a uma solução de CrCl_3 (713,3 mg; 4,5 mmol) em 15 mL de THF à 0°C , sob forte agitação e protegida da luz, foi adicionado LiAlH_4 (61,7 mg; 1,6 mmol). Após 15 minutos, foi adicionada, via cânula, uma solução do aldeído **113** e CHI_3 (393,7 mg; 1,0 mmol) em 7,0 mL de THF. Após 4 horas de agitação, adicionou-se 2 mL de água, seguida por extração com éter etílico (4 x 4 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com 6 mL de solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,5 N e 6 mL de solução saturada de NaCl. Purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt /hexano) forneceu 72,3 mg do iodeto vinílico **112** em 46% de rendimento.

(2E,6E)-((4R,5S,Z)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-hidroxi-2,4-dimetilex-2-enil)-7-iodoepta-2,6-dienoato (115**)**

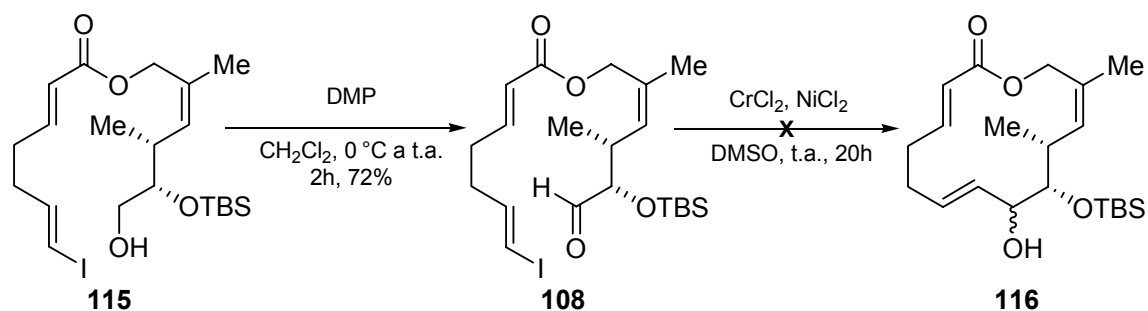


A uma solução do composto **114** (127,1 mg; 0,25 mmol) em 3 mL de CH₂Cl₂ e 0,16 mL de H₂O, adicionou-se DDQ (61,9 mg; 0,27 mmol) à temperatura ambiente. Após 2 horas a reação foi finalizada com a adição de 6 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi então lavada com soluções aquosas saturadas de NaHCO₃ (2mL) e NaCl (2 mL) e em seguida a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador. O produto foi purificado através de cromatografia *flash* (20% AcOEt/hexano), fornecendo 90,2 mg do álcool **115** em 71% de rendimento.

Rf 0,48 (20% AcOEt/hexano).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 0,07 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,92 (s, 9H); 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 1,76 (d, *J* = 1,47 Hz, 3H); 2,17 - 2,39 (m, 4H); 2,68 - 2,85 (m, 1H); 3,40 - 3,48 (m, 1H); 3,52 (s, 1H); 3,53 (s, 1H); 4,68 (s, 2H); 5,21 (dd, *J* = 10,3 e 1,5 Hz, 1H); 5,84 (dt, *J* = 14,3 e 1,5 Hz, 1H); 6,08 (dt, *J* = 15,1 e 1,1 Hz, 1H); 6,50 (dt, *J* = 14,3 e 6,6 Hz, 1H); 6,92 (dt, *J* = 15,1 e 6,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz): δ (ppm) -3,7; -3,3; 18,0; 19,2; 22,5; 26,9; 31,4; 34,8; 36,5; 64,1; 65,7; 76,6; 78,1; 127,8; 131,1; 134,5; 145,2; 148,1; 166,5.

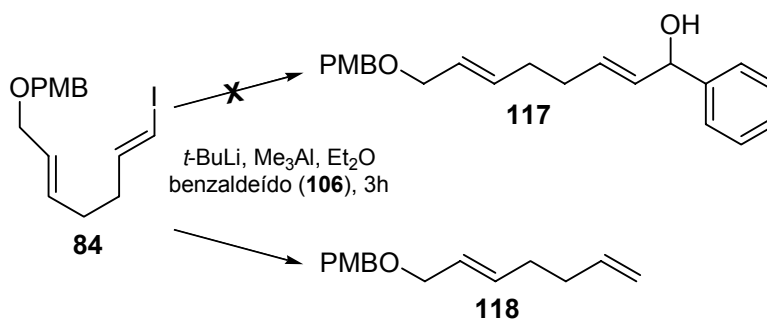


A uma solução do álcool **115** (20,0 mg; 0,04 mmol) em 1 mL de CH₂Cl₂ à 0 °C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se a periodinana de Dess-Martin (84,0 mg; 0,2 mmol). Após 30 minutos de agitação à 0 °C a e 1 hora à temperatura ambiente a reação foi finalizada pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃, 5 mL de solução aquosa saturada de Na₂S₂O₃, seguida pela extração

3. Parte Experimental

com CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e concentrada. Purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt/hexano) forneceu 14,6 mg do aldeído **108** em 72% de rendimento. R_f 0,56 (20% AcOEt/hexano).

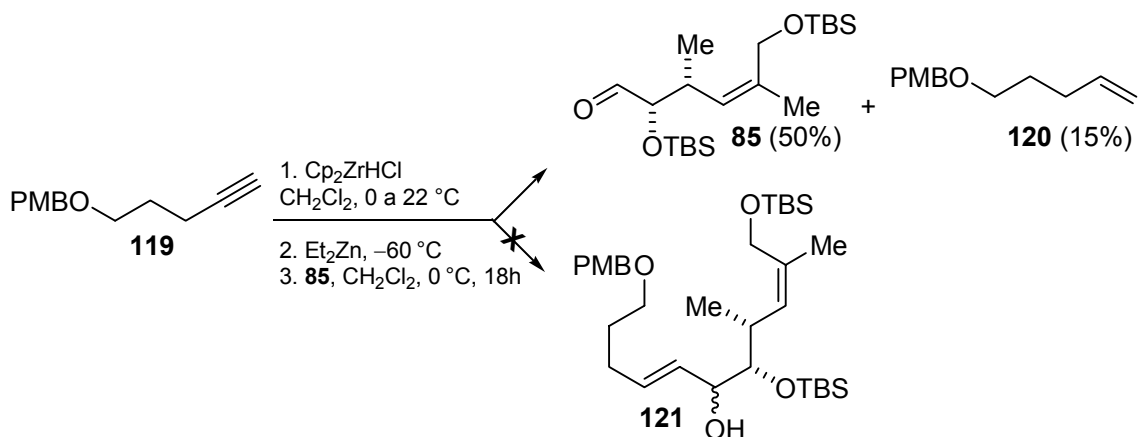
Posteriormente, uma mistura de CrCl_2 (35,4 mg; 0,3 mmol) e NiCl_2 1 mol% (0,4 mg; 0,003 mmol) foi ativada por 4h à 100 °C sob alto vácuo num sistema Kugelrohr. Após o resfriamento, sob atmosfera de argônio, a mistura foi dissolvida em 7 mL de DMSO anidro degaseificado e então uma solução do aldeído **108** (14,6 mg; 0,03 mmol) em 3 mL de DMSO anidro degaseificado foi adicionado. Após 20h de agitação à temperatura ambiente, a reação foi finalizada com a adição de 10 mL de água, seguida por extração com AcOEt (3 x 5 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas, entretanto, após tentativa de purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt/hexano) uma mistura complexa de produtos foi obtida e o material de partida não foi recuperado.



A uma solução do iodeto vinílico **84** (48,0 mg; 0,14 mmol) em 3 mL de éter à -78 °C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado uma solução de $t\text{-BuLi}$ 1,5 M em THF (0,2 mL; 0,3 mmol) gota à gota. Após agitação por 30 minutos à -78 °C e 30 minutos à temperatura ambiente, uma solução de Me_3Al 2M em hexano (0,18 mL; 0,35 mmol) foi adicionada. A mistura foi novamente resfriada à -78 °C uma solução do benzaldeído (**106**) (0,01 mL; 0,1 mmol) em 1,5 mL de éter foi adicionado. Após 2 horas de agitação à -78 °C, a reação foi finalizada com a adição de 10 mL de solução saturada de K_2CO_3 à 0 °C, sendo agitada até a completa evolução de gás. Posteriormente, foi adicionada solução aquosa de HCl 1N até a dissolução do precipitado branco, seguida por extração com Et_2O (3 x 5 mL). A fase orgânica foi então seca com MgSO_4 anidro e concentrada e após

3. Parte Experimental

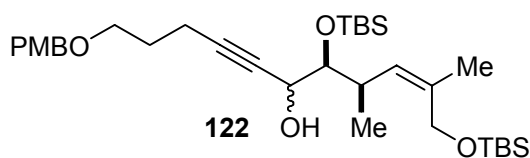
purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt/hexano) apenas 22,8 mg do dieno **118** foi obtido em 70% de rendimento. Esta reação foi repetida, alterando-se o tempo reacional para 24 horas, entretanto, apenas o dieno **118** foi recuperado em 38% de rendimento.



A uma solução do alcino **119** (35,0 mg; 0,17 mmol) em 1 mL de CH_2Cl_2 à 0 °C, foi adicionado o Reagente de Schwartz (50,0 mg; 0,20 mmol). A mistura reacional foi levada à temperatura ambiente e agitada por 20 minutos, formando uma solução homogênea. Posteriormente, a solução foi gelada à -60 °C e uma solução 1M em tolueno de Et_2Zn (0,2 mL; 0,20 mmol) foi adicionada gota a gota. O balão reacional foi imerso num banho de gelo e em seguida, uma solução do aldeído **85** (43,0 mg; 0,11 mmol) em 1 mL de CH_2Cl_2 foi adicionada gota a gota e a solução resultante agitada por 6h à 0 °C. A reação foi então finalizada com a adição de 5 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 5%, sendo agitada durante a evolução dos gases, seguida pela extração com éter etílico (3 x 3mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO_4 e concentrado. Após purificação por coluna cromatográfica *flash* (20% AcOEt/hexano) 22,0 mg do aldeído de partida **85** foi recuperado e 3,4 mg do produto **120** foi obtido.

3. Parte Experimental

(4*R*,5*S*,*Z*)-1,5-bis(*t*-butildimetilsiloxi)-11-(4-*p*-metoxibenzil)-2,4-dimetil-undec-2-en-7-in-6-ol (**122**)



A uma solução do éter de PMB **119** (25,0 mg; 0,12 mmol) em 1 mL de THF, à -78 °C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado *n*-BuLi 0,7 M em THF (0,17 mL; 0,12 mmol)

gota à gota. Após agitação por 30 minutos, a temperatura foi elevada à temperatura ambiente e LiBr (3,0 mg; 0,04 mmol) foi adicionado, agitando por mais 30 minutos com a completa dissolução do sólido. A mistura foi resfriada novamente à -78 °C e o aldeído **85** (15 mg; 0,08 mmol) sem prévia purificação foi adicionado. Após 1h a reação foi finalizada com a adição de 10 mL de H₂O, seguida por extração com Et₂O (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador fornecendo após purificação por cromatografia *flash* (40-5% AcOEt/hexano) 25,1 mg do álcool **122** como um óleo amarelo em 53% de rendimento (referente às etapas de oxidação e adição).

R_f 0,15 (5% AcOEt/hexano).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 0,03-0,04 (m, 12H); 0,85-0,91 (m, 21H); 1,65 (s, 3H); 1,70 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H); 2,20-2,22 (m, 2H); 2,64-2,73 (m, 1H); 3,32-3,45 (m, 3H); 3,70 (s, 3H); 4,06 (q, *J* = 12,0 Hz, 2H); 4,18 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); 4,33 (s, 2H); 4,95 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H); 6,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

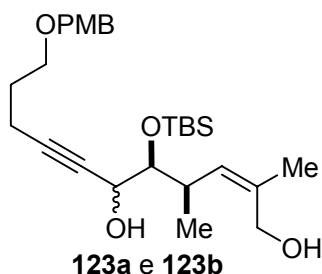
Isômero secundário (sinal aparente): δ (ppm) 1,63 (s)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) -5,1; -4,1; -3,8; 26,0; 26,2; 15,9; 17,1; 18,5; 21,4; 28,9; 35,4; 55,3; 62,0; 64,3; 68,7; 72,6; 79,5; 80,6; 85,2; 113,7; 129,1; 129,5; 130,5; 135,3; 159,0.

Isômero secundário (sinais aparentes): δ (ppm) -3,9; 26,1; 17,5; 18,4; 29,1; 35,3; 62,1; 66,2; 79,4; 129,7; 134,6.

3. Parte Experimental

(4*R*,5*S*,6*R*,*Z*)-5(*t*-butildimetilsililoxi)-11-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilundec-2-en-7-ino-1,6-diol (123a) e (4*R*,5*S*,6*S*,*Z*)-5(*t*-butildimetilsililoxi)-11-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilundec-2-en-7-ino-1,6-diol (123b)



A uma solução do álcool propargílico **122** (20,0 mg; 0,035 mmol) em 1 mL de THF a 0 °C, foi adicionado LiAlH₄ (1,7 mg; 0,042 mmol). Após 4 horas 2 mL de solução 0,1M de NaOH foram adicionados para interromper a reação, seguida por extração com éter etílico (3 x 3 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ e concentrado.

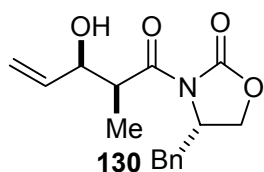
Após purificação por coluna cromatográfica *flash* (20% de AcOEt/hexano) 1,5 mg e 1,0 mg dos diastereoisômeros **123a** e **123b** foram obtidos.

Rf 0,14 e 0,18 (20% AcOEt/hexano).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 0,10 (s, 6H); 0,91 (s, 9H); 1,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 1,82-1,76 (m, 5H); 2,33 (dt, *J* = 7,0 e 1,5 Hz, 2H); 2,78-2,72 (m, 1H); 3,25 (dd, *J* = 8,0 e 3,0 Hz, 1H); 3,52 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,97 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H); 4,27 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H); 4,39-4,37 (m, 1H); 4,43 (s, 1H); 5,08 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H); 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 0,70 (s, 6H); 0,90 (s, 9H); 1,08 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 1,85-1,72 (m, 5H); 2,34 (dt, *J* = 7,0 e 1,5 Hz, 2H); 2,61-2,58 (m, 1H); 3,31 (dd, *J* = 8,8 e 3,0 Hz, 1H); 3,51 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 4,08 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 4,23 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 4,33-4,31 (m, 1H); 4,44 (s, 1H); 5,01 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H); 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

(*S*)-4-benzil-3-((2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-metilpent-4-enoil)oxazolidin-2-ona (130)



Uma solução da oxazolidinona **28** (580 mg; 2,48 mmol) em 25 mL de CH₂Cl₂ foi resfriada à 0 °C sob fluxo de argônio e tratada, gota a gota, com TiCl₄ (0,29 mL; 2,61 mmol) previamente destilado. A suspensão amarela resultante foi

agitada por cinco minutos e então DIPEA (1,08 mL; 6,20 mmol) foi adicionado. A solução marrom avermelhada foi mantida sob agitação magnética à 0 °C por 1 hora. Em seguida, a mistura reacional foi resfriada à -78 °C e acroleína (**29**) (0,25

3. Parte Experimental

mL; 3,72 mmol) previamente destilada foi adicionada gota a gota. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética à -78 °C por 1 hora e em seguida foi levada à 0 °C e agitada por 12 horas. A reação foi interrompida pela adição de 5 mL de solução saturada de NH₄Cl, seguida por filtração através de celite, seguida por separação das fases aquosa e orgânica. A fase aquosa foi submetida à extração com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com soluções saturadas de NaHCO₃ e NaCl, secas com MgSO₄ anidro e concentradas. Purificação por coluna cromatográfica *flash* (20% AcOEt/hexano) forneceu 624,2 mg do aduto de aldol **130** como um sólido branco em 87% de rendimento.

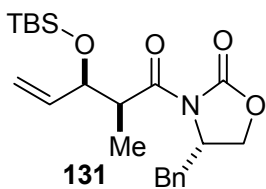
Rf 0,27 (40% AcOEt/hexano).

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 2,89 - 2,77 (m, 1H); 2,90 (s, 1H); 3,26 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H); 3,88 - 3,86 (m, 1H); 4,52 - 4,19 (m, 1H); 4,51 (sl, 1H); 4,73 - 4,79 (m, 1H); 5,23 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H); 5,36 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H); 5,88 - 5,82 (m, 1H); 7,35 - 7,20 (m, 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 10,91; 37,76; 42,42; 55,12; 66,20; 72,52; 116,33; 127,44; 128,96; 129,41; 134,97; 137,20; 153,09; 176,63.

IV (filme, cm⁻¹): 3531, 3156, 3032, 2985, 2918, 1780, 1691, 1385, 1211, 1109, 1016, 912, 904.

(*R*)-4-benzil-3-((2*R*,3*S*)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-2-metilpent-4-enoil)oxazolidin-2-ona (**131**)



A uma solução do aduto de aldol **130** (100,0 mg; 0,34 mmol) em 3 mL de CH₂Cl₂, adicionou-se 2,6-lutidina (0,05 mL; 0,40 mmol), mantendo-se a temperatura à 0 °C. Em seguida, adicionou-se à mistura, TBSOTf (0,09 mL; 0,37 mmol). Após 20 minutos, a reação foi finalizada com a adição de 8 mL de H₂O, seguida por extração com éter etílico (3 x 5 mL). O extrato orgânico foi lavado com 3 mL de solução aquosa de HCl 1% gelado, 3 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 3 mL de solução aquosa saturada de NaCl. O extrato orgânico foi então seco com MgSO₄ anidro e concentrado. O produto foi purificado através de

3. Parte Experimental

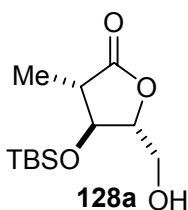
cromatografia *flash* (10% de AcOEt/hexano) fornecendo 127,6 mg do aduto de aldol protegido **131** em 93% de rendimento como um óleo incolor.

Rf 0,64 (30% AcOEt/hexano).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) -0,08 (s, 3H); -0,06 (s, 3H); 0,80 (s, 9H); 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 2,68 (dd, J = 13,2 e 9,9 Hz, 1H); 3,18 (dd, J = 13,2 e 2,93 Hz, 1H); 3,89 (qt, J = 6,6 Hz, 1H); 4,10 - 3,99 (m, 2H); 4,25 (t, J = 6,2 Hz, 1H); 4,51 (ddd, J = 9,5; 6,2 e 2,9 Hz, 1H); 5,02 (d, J = 10,2 Hz, 1H); 5,10 (d, J = 17,2 Hz, 1H); 5,77 (ddd, J = 17,2; 10,2 e 6,2 Hz, 1H); 7,27 - 7,11 (m, 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) -5,15; -4,44; 12,41; 18,08; 25,73; 37,75; 44,04; 55,60; 65,92; 75,15; 115,68; 127,29; 128,89; 129,43; 135,34; 139,17; 153,16; 174,62.

(3*S*,4*S*,5*R*)-4-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-(hidroximetil)-3-metil-diidrofuran-2(3H)-ona (**128a**)



A uma solução de NMO (1,17 g; 10,0 mmol) em 50 mL de acetona:água (8:1) à 0 °C foi adicionado uma solução 0,2 M de OsO₄ (2 mL; 0,4 mmol). Após 5 minutos de agitação, uma solução da olefina **131** (2,02 g; 5,00 mmol) em 5 mL de acetona foi adicionada à solução via cânula. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 10 horas à temperatura ambiente e então foi finalizada com a adição de 10 mL de uma solução de Na₂S₂O₅ 45% (m/V), permanecendo em agitação por mais 40 minutos. Transcorrido este período, a mistura reacional foi filtrada e em seguida o solvente foi evaporado, seguida por extração com acetato de etila (3 x 10 mL). O extrato orgânico foi então lavado com 15 mL de solução saturada de NaCl, seco com MgSO₄ anidro e concentrado. Purificação através de cromatografia *flash* (50% de AcOEt/ hexano) forneceu 911,4 mg de **128a** como um óleo incolor em 70% de rendimento.

Rf 0,58 (30% AcOEt/hexano).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 0,09 (s, 3H); 0,10 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 1,27 (d, J = 7,3 Hz, 3H); 2,50 (s, 1H); 2,63 - 2,58 (m, 1H); 3,66 (dd, J = 13,0 e 2,9 Hz, 1H); 3,97 (dd, J = 13,0 e 1,6 Hz, 1H); 4,16 - 4,10 (m, 2H).

3. Parte Experimental

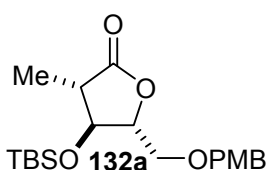
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) -4,76 (CH_3); -4,35 (CH_3); 12,60 (CH_3); 17,70 (C_0); 25,52 (CH_3); 44,25 (CH); 59,99 (CH_2); 74,15 (CH); 84,33 (CH); 176,89 (C_0).

IV (filme, cm^{-1}): 3450, 3060, 2935, 2858, 1780, 1462, 1403, 1263, 1170, 1120, 1040, 896, 836.

$[\alpha_D]^{20}$ +105 (c 1,0; CH_2Cl_2).

HRMS calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Si}$ [M^+]: 261,1522; encontrado 261,1699.

(3*S*,4*S*,5*R*)-4-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-(4-metoxibenziloxi)-3-metilciclopentano-na (132a)



A uma solução da lactona **128a** (120mg; 0,46 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (155,0 mg; 0,55 mmol) e ácido canforsulfônico (3,0 mg; 0,013 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 12 h. Transcorrido este período, a reação foi finalizada com a adição de 10 mL de éter etílico e lavada com 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 , 5 mL de solução aquosa saturada NaCl (5 mL) e 5 mL de água destilada. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas, em seguida, foi feita uma nova lavagem com hexano gelado para separar o precipitado da reação. Purificação através de cromatografia flash (20% AcOEt /hexano) forneceu 145,3 mg do éter de PMB **132a** como um óleo amarelo em 83% de rendimento.

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

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) -0,05 (s, 3H); 0,01 (s, 3H); 0,79 (s, 9H); 1,19 (d, J = 7,3 Hz, 3H); 2,54 - 2,44 (m, 1H); 3,72 - 3,46 (m, 5H); 4,14 - 3,96 (m, 1H); 4,42 - 4,38 (m, 3H); 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) -4,80; -4,35; 12,83; 17,73; 25,54; 44,24; 55,23; 67,15; 73,19; 75,02; 83,43; 129,37; 130,44; 159,14; 176,67.

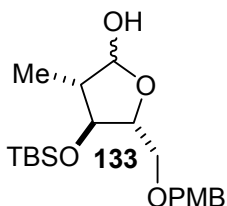
IV (filme, cm^{-1}): 3001, 2933, 2852, 1784, 1612, 1514, 1457, 1302, 1248, 1171, 1075, 1036.

$[\alpha_D]^{20}$ +27 (c 2,5; CH_2Cl_2).

HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$ [M^+]: 381,2097; encontrado 381,2208.

3. Parte Experimental

(3*S*,4*S*,5*R*)-4-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-((4-metoxibenziloxi)metil)-3-metil-tetra-idrofu-ran-2-ol (**133**)

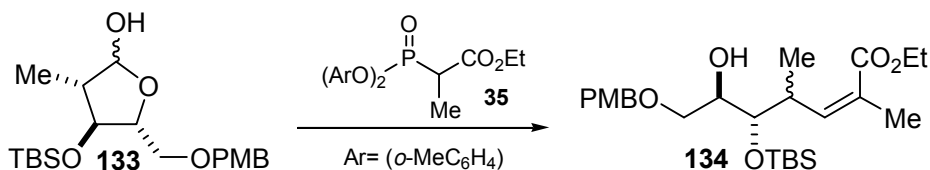


A uma solução da lactona **132a** (116,5 mg; 0,31 mmol) em 2 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C, adicionou-se gota a gota uma solução 2M de DIBAL-H em tolueno (0,3 mL; 0,55 mmol). Após 1 hora a reação foi levada à 0 °C e adicionou-se 10 mL de AcOEt, deixando sob agitação por 30 minutos. O banho de gelo foi removido e adicionou-se então 10 mL solução saturada de tartarato de sódio e potássio, permanecendo sob agitação por mais 2 horas. As fases foram separadas seguido por extração com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador. Purificação através de cromatografia flash (20% AcOEt/hexano) forneceu 94,9 mg da mistura diastereoisomérica do lactol **133** em 80% de rendimento como um óleo incolor.

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

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) -0,08 - 0,00 (m, 6H); 0,91 - 0,82 (m, 9H); 1,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 2,22 - 2,03 (m, 1H); 3,27 - 3,23 (m, 3H); 3,56 - 3,43 (m, 2H); 3,82 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H); 4,39 - 3,95 (m, 5H); 5,28 - 5,09 (m, 1H); 6,77 - 6,71 (m, 2H); 7,20 - 7,12 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) -3,97 (CH₃); -3,81 (CH₃); -3,75 (CH₃); -3,59 (CH₃); 12,22 (CH₃); 15,64 (CH₃); 18,63 (C₀); 26,50 (CH₃); 26,53 (CH₃); 48,82 (CH); 50,62 (CH); 55,34 (CH₃); 70,41 (CH₂); 70,86 (CH₂); 73,82 (CH₂); 73,87 (CH₂); 78,63 (CH); 79,74 (CH); 84,66 (CH); 85,37 (CH); 100,90 (CH); 104,66 (CH); 114,66 (CH); 114,79 (CH); 130,22 (CH); 130,43 (CH); 160,38 (C₀); 160,53 (C₀).



1.^a condição reacional: A uma suspensão de NaH 60% (10,0 mg; 0,26 mmol), lavado previamente com hexano, em 1 mL de THF foi adicionado uma solução do fosfonato **35** (95,0 mg; 0,26 mmol) em 1 mL de THF à 0 °C. Após agitação por 15 minutos, uma solução do lactol **133** (50,0 mg; 0,13 mmol) em 1 mL de THF foi

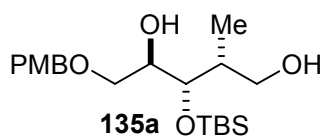
3. Parte Experimental

adicionada à mistura, que permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por uma noite. A reação foi então tratada com 10 mL de H₂O, seguida por extração com AcOEt (2 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, concentrada em rotaevaporador e purificada por cromatografia *flash* (20% AcOEt/hexano).

2.^a condição reacional: A uma suspensão de NaH 60% (5,0 mg; 0,13 mmol), lavado previamente com hexano, em 1 mL de THF foi adicionado uma solução do fosfonato **35** (95,0 mg; 0,26 mmol) em 1 mL de THF à 0 °C. Após agitação por 15 minutos, uma solução do lactol **133** (40,0 mg; 0,10 mmol) em 1 mL de THF foi adicionada à mistura, que permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por uma noite. A reação foi então tratada com 10 mL de H₂O, seguida por extração com AcOEt (2 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, concentrada em rotaevaporador e purificada por cromatografia *flash* (20% AcOEt/hexano).

3.^a condição reacional: À suspensão de LiBr (76,0 mg; 0,88 mmol) em 1 mL de acetonitrila foi adicionado o fosfonato **35** (59,0 mg; 0,16 mmol) à temperatura ambiente, seguido pela adição de DIPEA (0,02 mL; 0,12 mmol). Após agitação por 15 min, uma solução do lactol **133** (48,0 mg; 0,12 mmol) em 1 mL de acetonitrila, foi adicionada à mistura que permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por uma noite. A reação foi então tratada com 10 mL de H₂O, seguida por extração com CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, concentrada em rotaevaporador e purificada por cromatografia *flash* (20% AcOEt/hexano).

(2*R*,3*S*,4*R*)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpentano-1,4-diol (**135a**)



A uma solução da lactona **132a** (190,0 mg; 0,50 mmol) em 10 mL de THF à 0 °C (em escalas maiores que 5 mmols a reação deve ser realizada à -78 °C para que não haja remoção de protetor de silício), foi adicionado LiAlH₄ (47,0 mg; 1,25 mmol). Após 30 min a reação foi finalizada com a adição de 10 mL de solução aquosa 0,1M de NaOH, agitando a mistura por 1 hora. Após esse tempo, a mistura foi extraída com éter etílico (3 x 5 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄

3. Parte Experimental

anidro e concentradas em rotaevaporador. Purificação através de cromatografia flash (40% AcOEt/hexano) forneceu 144,2 mg do diol **135a** em 75% de rendimento como um óleo incolor.

Rf 0,30 (40% AcOEt/hexano).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) -0,04 (s, 3H); -0,01 (s, 3H); 0,78 (s, 9H); 0,83 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 2,16 - 1,84 (m, 1H); 3,69 - 3,36 (m, 5H); 3,75 - 3,71 (m, 4H); 4,35 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 4,42 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

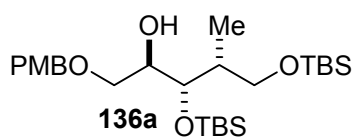
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) -4,50 (CH₃); -4,43 (CH₃); 11,75 (CH₃); 18,12 (C₀); 25,89 (CH₃); 38,82 (CH); 55,22 (CH₃); 65,03 (CH₂); 71,34 (CH₂); 71,94 (CH); 73,02 (CH₂); 73,31 (CH); 113,81 (CH); 129,50 (CH); 129,86 (C₀); 159,27 (C₀).

IV (filme, cm⁻¹): 3423, 2931, 2858, 1612, 1514, 1464, 1250, 1090, 1040, 835.

[α_D]_D²⁰ +3 (c 1,0; CH₂Cl₂).

HRMS calculado para C₂₀H₃₆O₅Si [M^+]: 385,2410; encontrado 385,2464.

(2*S*,3*S*,4*R*)-3,5-bis(*t*-butildimetilsililoxi)-1-(4-metoxibenziloxi)-4-metilpentan-2-ol (**136a**)



A uma solução do diol **135a** (250,0 mg; 0,65 mmol) em 7 mL de CH₂Cl₂ à 0 °C foi adicionado imidazol (71,0 mg; 1,04 mmol) e TBSCl (128,0 mg; 0,84 mmol). Após 1h, a reação foi finalizada com a adição de 10 mL de solução saturada de NaCl, seguida por extração com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro e concentrado. Purificação através de cromatografia flash (20% AcOEt/hexano) forneceu 317,8 mg do éter de silício **136a** em 98% de rendimento como um óleo incolor.

Rf 0,61 (40% AcOEt/hexano).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 0,10 - 0,05 (m, 12H); 0,78 (s, 9H); 0,92 - 0,89 (m, 21H); 1,89 - 1,86 (m, 1H); 2,61 (sl, 1H); 3,60 - 3,46 (m, 5H); 3,84 - 3,81 (m, 4H); 4,46 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 4,53 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

3. Parte Experimental

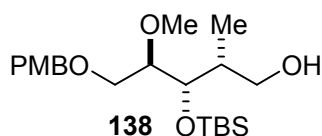
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) -5,35 (CH_3); -4,51 (CH_3); -4,35 (CH_3); 11,33 (CH_3); 18,20 (C_0); 18,25 (C_0); 25,89 (CH_3); 25,97 (CH_3); 38,35 (CH); 55,24 (CH_3); 65,12 (CH_2); 71,30 (CH_2); 72,20 (CH); 72,62 (CH); 73,00 (CH_2); 113,78 (CH); 129,40 (CH); 130,15 (C_0); 159,23 (C_0).

IV (filme, cm^{-1}): 3054, 2954, 2930, 2858, 1612, 1514, 1463, 1265, 1092, 1040, 914.

$[\alpha_D]^{20} +1$ (c 1,0; CH_2Cl_2).

HRMS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}$ [M^+]: 499,3275; encontrado 499,3211.

(2*R*,3*S*,4*R*)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-4-metoxi-5-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpentan-1-ol (138)



1.^a condição – reação de metilação: À suspensão de NaH 60% (7,0 mg; 0,19 mmol), lavado previamente com hexano destilado, em 2 mL de THF à 0 °C, foi adicionado uma solução do álcool **136a** (37,0 mg; 0,07 mmol) em 1 mL de THF. Após 5 minutos de agitação, MeI (0,01 mL; 0,19 mmol) foi adicionado gota à gota. Após agitação da mistura reacional por 1 hora à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio, a reação foi finalizada com a adição lenta de 3 mL de H_2O à 0 °C, seguida pela extração com éter etílico (3 x 5 mL). A fase orgânica foi lavada com 5 mL de solução aquosa saturada de NaCl, seca com MgSO_4 anidro e concentrada. Purificação através de cromatografia flash (40% AcOEt/hexano) forneceu a mistura dos compostos **136a** e **139**.

2.^a condição – reação de metilação: A uma solução do álcool **136a** (20,0 mg; 0,04 mmol) em 1 mL de CH_2Cl_2 à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio (dentro da *glove bag*) e no escuro, foi adicionado próton esponja (17,0 mg; 0,08 mmol) e Me_3OBF_4 (10,0 mg; 0,07 mmol) (ambos pesados dentro da *glove bag*). Após 12 h de reação no escuro, a reação foi finalizada com a adição de 5 mL de HCl 1% gelado, seguida pela extração com éter etílico (3 x 5 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO_4 e concentrado sob vácuo.

HRMS calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Si}$ [M^+]: 513,3431; encontrado 513,3279.

3. Parte Experimental

Posteriormente, o bruto reacional foi filtrado em sílica e transferido para um frasco de polietileno em 0,4 mL de THF. À 0 °C, adicionou-se 0,4 mL de solução estoque de HF-piridina (1 mL de HF-piridina, 4 mL de piridina e 5 mL de THF). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 12h. Após esse tempo, diluiu-se a mistura reacional em 10 mL de éter etílico e adicionou-se NaHCO₃ em pó até a mistura reacional alcançar pH 7, deixando-se sob agitação por 10 min. A mistura resultante foi filtrada e evaporada sob vácuo fornecendo 13,1 mg do álcool **138** como um óleo incolor em 82% de rendimento após purificação por cromatografia *flash* (40% AcOEt/hexano).

Rf 0,58 (40% AcOEt/hexano).

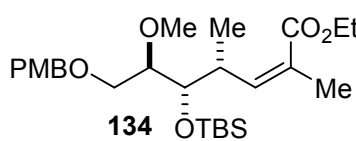
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 0,09 - 0,06 (m, 6H); 0,96 - 0,89 (m, 12H); 1,99 - 1,90 (m, 1H); 3,55 - 3,37 (m, 7H); 3,73 - 3,65 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,86 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H); 4,42 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H); 4,52 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H); 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz): δ (ppm) -4,71 (CH₃); -4,35 (CH₃); 12,60 (CH₃); 18,20 (C₀); 25,96 (CH₃); 39,25 (CH); 55,26 (CH₃); 58,18 (CH₃); 65,42 (CH₂); 69,86 (CH₂); 73,01 (CH₂); 73,75 (CH); 82,55 (CH); 113,73 (CH); 129,29 (CH); 130,32 (C₀); 159,13 (C₀).

IV (filme, cm⁻¹): 3431, 2931, 2858, 1612, 1510, 1514, 1252, 1088, 1040.

[α_D]_D²⁰ -27 (*c* 1,0; CH₂Cl₂).

(4*R*,5*S*,6*R*,*Z*)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-7-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilept-2-enoato de etila (134**)**



A uma solução do álcool **138** (25,0 mg, 0,06 mmol) em 1 mL de CH₂Cl₂ à temperatura ambiente, agitada previamente durante 15 minutos em peneira molecular em pó ativada, foi adicionado NMO (11,0 mg; 0,09 mmol) e agitada por 15 minutos. Em seguida, uma ponta de espátula de TPAP foi adicionada e após agitação por 30 minutos, a mistura reacional foi filtrada em celite e evaporada sob vácuo.

3. Parte Experimental

Posteriormente, a uma suspensão de NaH 60% (6,0 mg; 0,15 mmol), lavado previamente com hexano, em 1 mL de THF foi adicionado uma solução do fosfonato **35** (55,0 mg; 0,15 mmol) em 1 mL de THF à 0 °C. Após agitação por 15 min, a solução do aldeído (obtido acima, sem prévia purificação) em 1 mL de THF foi adicionada à mistura, que permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por uma noite. A reação foi então finalizada com a adição de 10 mL de H₂O, seguida por extração com AcOEt (2 x 5 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador. Purificação por cromatografia flash (20% AcOEt/hexano) forneceu 22,5 mg do éster α,β -insaturado **134** em 78% de rendimento.

Rf 0,45 (20% AcOEt/hexano).

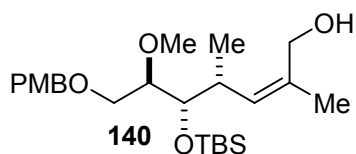
RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 0,02 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,89 (s, 3H); 2,25 - 2,17 (m, 1H); 3,40 - 3,30 (m, 5H); 3,51 - 3,42 (m, 1H); 3,67 - 3,62 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 4,40 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 4,48 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 5,72 (d, J = 10,0 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) -4,73; -4,03; 14,19; 16,48; 18,33; 20,89; 26,02; 36,76; 55,23; 57,77; 60,13; 70,30; 72,92; 76,08; 83,14; 113,66; 126,61; 129,15; 130,73; 144,80; 159,03; 167,77.

IV (filme, cm⁻¹): 3424, 3048, 2960, 2936, 2852, 1710, 1612, 1514, 1463, 1265, 1176, 1109, 1033, 760.

[α_D]_D²⁰ -8 (c 1,0; CH₂Cl₂).

(4*R*,5*S*,6*R*,*Z*)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-7-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetil-ept-2-en-1-ol (140**)**



A uma solução do éster α,β -insaturado **134** (25,0 mg; 0,05 mmol) em 2 mL de CH₂Cl₂ à -15 °C, adicionou-se gota a gota uma solução 2M de DIBAL-H (0,06 mL; 0,13 mmol). Após 1 hora a reação finalizada pela adição de 5 mL de AcOEt à 0 °C, deixando sob agitação por 30 minutos. O banho de gelo foi removido e 5 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio foi adicionada, permanecendo

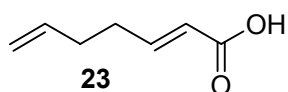
3. Parte Experimental

sob agitação por mais 1 hora, seguida por extração com CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas em rotaevaporador. Purificação através de cromatografia flash (10% AcOEt/hexano) forneceu 20,2 mg do álcool alílico **140** em 92% de rendimento como um óleo incolor.

Rf 0,60 (40% AcOEt/hexano).

RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz): δ (ppm) 0,14 (s, 3H); 0,21 (s, 3H); 1,05 - 1,01 (m, 12H); 1,83 (s, 3H); 2,91 - 2,80 (m, 1H); 3,23 (s, 3H); 3,28 (s, 3H); 3,59 - 3,50 (m, 2H); 3,78 - 3,68 (m, 1H); 4,00 - 3,82 (m, 4H); 4,31 - 4,29 (m, 1H); 4,34 (s, 3H); 4,93 (d, J = 10,6 Hz, 1H); 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

ácido 2,6-heptadienóico (**23**)



A uma solução de PPh_3 (4,1 g; 15,64 mmol) em 20 mL de benzeno, adicionou-se gota a gota bromoacetato de *t*-butila (2,0 mL; 13,54 mmol). A solução resultante foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24h. Transcorrido esse período, a suspensão foi filtrada, lavando-se com benzeno o sal coletado. O sal foi então dissolvido em 130 mL de H_2O destilada, acrescentou-se 3 gotas de fenoftaleína (utilizada como indicador) e uma solução de NaOH 2,5M foi adicionada gota a gota até a mistura adquirir uma coloração rosa. A suspensão foi então filtrada e o precipitado coletado foi dissolvido em benzeno, seco com MgSO_4 e concentrado em rotaevaporador; após purificação por recristalização em 10% AcOEt/hexano 3,64 g da fosforana **126** foi obtida em 89% de rendimento.

Posteriormente, a uma solução de cloreto de oxalila previamente destilado (1,68 mL; 19,24 mmol) em 25 mL de CH_2Cl_2 à -78°C adicionou-se gota a gota DMSO (2,78 mL; 39,11 mmol). A mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos e então uma solução do álcool **141** (1,0 mL; 9,68 mmol) em 25 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado. Após 30 minutos, adicionou-se gota a gota trietilamina (6,80 mL; 48,80 mmol), mantendo a mistura reacional em agitação por mais 1 hora à -78°C . Transcorrido esse tempo, a reação foi finalizada com a adição de 15 mL de

3. Parte Experimental

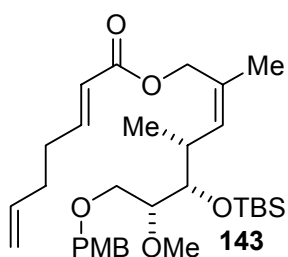
solução aquosa saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e filtrada.

Em seguida, a fosforana **126** (3,64 g; 9,68 mmol) foi adicionada e a mistura reacional à temperatura ambiente foi agitada por 5 horas. Após este tempo a reação foi finalizada com a adição de 30 mL de solução aquosa de NH_4Cl , seguida por extração com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO_4 , concentrado sob vácuo e filtrado numa coluna cromatográfica *flash* (50% AcOEt /hexano).

A uma solução do éster obtido acima em 20 mL de CH_2Cl_2 , adicionou-se 2,5 mL de ácido trifluoracético à temperatura ambiente. Após 12 horas, a mistura reacional foi concentrada em rotaevaporador. Purificação do produto bruto em coluna cromatográfica *flash* (15% AcOEt /hexano) forneceu 0,99 g do ácido **23** em 81% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 2,26 - 2,21 (m, 2H); 2,38 - 2,31 (m, 2H); 5,88 - 5,76 (m, 2H); 7,13 - 7,06 (m, 1H).

(E)-((4*R*,5*S*,6*R*,*Z*)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-7-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilept-2-enil) hepta-2,6-dienoato (143**)**



A uma solução do ácido carboxílico **23** (53,0 mg; 0,42 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 adicionou-se sob atmosfera de argônio DCC (87 mg; 0,42 mmol) e DMAP (13,0 mg; 0,11 mmol) à temperatura ambiente. Por meio de uma cânula, adicionou-se uma solução do álcool **140** (26,5 mg; 0,21 mmol) em 1 mL de CH_2Cl_2 . Após agitação por 12 h, evaporou-se o solvente e o material foi submetido à purificação através de cromatografia em coluna (10% AcOEt /hexano) fornecendo 110,2 mg do éster **143** em 96% de rendimento.

R_f 0,63 (20% AcOEt /hexano).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,87 (s, 9H); 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 1,72 (s, 3H); 2,31 - 2,18 (m, 4H); 2,68 - 2,60 (m, 1H); 3,36 (s, 3H); 3,61 - 3,31 (m, 4H); 3,80 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,38 (d, J = 12,0 Hz, 1H); 4,48

3. Parte Experimental

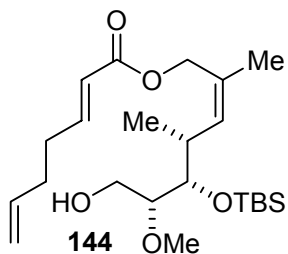
(d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 4,72 - 4,67 (m, 1H); 5,29 - 4,98 (m, 3H); 5,85 - 5,72 (m, 2H); 6,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,99 - 6,90 (m, 1H); 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) -4,66 (CH_3); -4,07 (CH_3); 17,77 (CH_3); 18,35 (C_0); 21,56 (CH_3); 25,86 (CH_3); 30,45 (CH_2); 31,46 (CH_2); 35,89 (CH); 55,24 (CH_3); 57,64 (CH_3); 63,13 (CH_2); 69,92 (CH_2); 72,95 (CH_2); 76,46 (CH); 82,73 (CH); 113,70 (CH); 115,51 (CH_2); 121,52 (CH); 129,27 (CH); 129,82 (C_0); 130,58 (C_0); 133,56 (CH); 137,06 (CH); 148,46 (CH); 159,08 (C_0); 166,51 (C_0).

IV (filme, cm^{-1}): 3352, 2959, 2930, 2858, 1718, 1653, 1612, 1514, 1457, 1250, 1176, 1088, 1033.

$[\alpha]_D^{20}$ -8 (c 1,4; CH_2Cl_2).

(*E*)-((4*R*,5*S*,6*R*,*Z*)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-6-me-toxi-2,4-dimetilept-2-enil) hepta-2,6-dienoato (144**)**



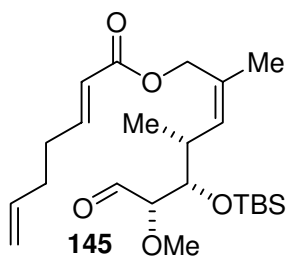
A uma solução do composto **143** (76,0 mg; 0,14 mmol) em 1 mL de CH_2Cl_2 e 0,05 mL de H_2O , adicionou-se DDQ (35,0 mg; 0,15 mmol) à temperatura ambiente. Após 2 horas a reação foi finalizada com a adição de 2 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 2 mL solução aquosa saturada de NaCl , seguida por extração com CH_2Cl_2 (3 x 2 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas em rotaevaporador. O produto foi purificado através de cromatografia *flash* (10% AcOEt /hexano) fornecendo 48,4 mg do álcool **144** em 81% de rendimento.

R_f 0,44 (20% AcOEt /hexano).

RMN ^1H (C_6D_6 , 500 MHz): δ (ppm) 0,12 (s, 3H); 0,24 (s, 3H); 1,06 - 1,02 (m, 12H); 1,72 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H); 1,84 - 1,81 (m, 4H); 2,88 - 2,80 (m, 1H); 3,10 (s, 3H); 3,68 - 3,66 (m, 1H); 3,87 - 3,78 (m, 3H); 4,63 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H); 4,77 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H); 4,90 - 4,85 (m, 2H); 5,16 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H); 5,55 - 5,48 (m, 1H); 5,81 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); 7,00 - 6,95 (m, 1H).

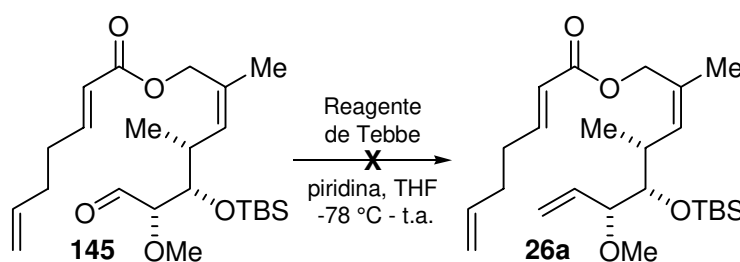
RMN ^{13}C (C_6D_6 , 125 MHz): δ (ppm) -4,49; -3,82; 17,65; 18,65; 21,60; 26,35; 31,46; 32,08; 35,92; 57,13; 60,89; 63,14; 76,93; 84,00; 114,31; 115,42; 121,75; 134,11; 137,24; 148,80; 166,25.

(E)-((4*R*,5*S*,6*S*,*Z*)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-2,4-di-metil-7-oxoept-2-enil) hepta-2,6-dienoate de (145)



A uma solução do álcool **144** (23,0 mg; 0,05 mmol) em 1 mL de CH₂Cl₂ à temperatura ambiente, agitada previamente em peneira molecular em pó por 15 minutos, adicionou-se NMO (10,0 mg; 0,08 mmol). Após 15 minutos, uma ponta de espátula de TPAP foi adicionada e a agitação foi mantida por 30 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada em celite e evaporada sob vácuo. 20,2 mg do aldeído **145** foi obtido em 95% de rendimento sem purificação. **R_f** 0,64 (20% AcOEt/hexano).

RMN ¹H (C₆D₆, 250 MHz): δ (ppm) 0,07 (s, 3H); 0,14 (s, 3H); 1,06 - 0,88 (m, 12H); 1,73 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H); 1,83 - 1,81 (m, 4H); 3,03 - 2,92 (m, 1H); 3,14 (s, 3H); 3,49 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H); 3,78 (dd, *J* = 8,9 e 1,7 Hz, 1H); 4,96 - 4,80 (m, 5H); 5,60 - 5,47 (m, 1H); 5,83 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); 7,04 - 6,92 (m, 1H); 9,55 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H).

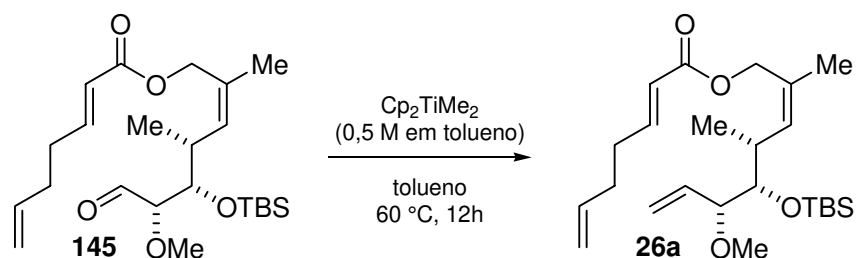


1ª. condição reacional: Em um balão reacional, dicloreto de titanoceno (3,74 g; 15,0 mmol) e uma solução 2M de Me₃Al (15,0 mL; 30 mmol) foram dissolvidos em 30 mL de tolueno. A solução permaneceu sob agitação por 72 horas. Em seguida, a uma solução do aldeído **145** (22,0 mg; 0,054 mmol) em 1 mL de THF à -78 °C foi adicionado piridina (0,01 mL; 0,12 mmol). Após 5 minutos, a solução anteriormente preparada do reagente de Tebbe (0,3 mL; 0,10 mmol) foi adicionada lentamente. Após 15 minutos de agitação, a reação foi levada à -10 °C e após 1 hora levada à temperatura ambiente. Após 18 horas, a reação foi finalizada com a adição de 5 mL de uma solução de NaOH 15%, seguida pela extração com éter etílico (3 x 5 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ e

3. Parte Experimental

concentradas em rotaevaporador e purificadas por cromatografia *flash* (5% AcOEt/hexano) e 87% do aldeído **145** foi recuperado.

2ª. condição reacional: A uma solução do aldeído **145** (19,0 mg; 0,047 mmol) em 1 mL de THF à -78 °C foi adicionado piridina (0,01 mL; 0,12 mmol). Após 5 minutos, uma solução 0,3M do reagente de Tebbe em tolueno (0,3 mL; 0,10 mmol) (o reagente de Tebbe foi preparado de acordo com o procedimento anterior e recristalizado em pentano, sendo armazenado em tolueno) foi adicionada lentamente. Após 15 minutos de agitação, a reação foi levada à -10 °C e após 1 hora levada à temperatura ambiente. Após 18 horas de reação, 5 mL de uma solução de NaOH 15% foi adicionada, seguida pela extração com éter etílico (3 x 5 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ e concentradas em rotaevaporador e purificadas por cromatografia *flash* (5% AcOEt/hexano) e 40% do aldeído **145** foi recuperado.

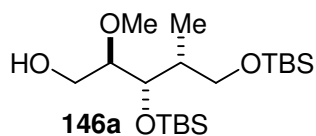


A uma suspensão de dicloreto de titanoceno (1,87 g; 7,5 mmol) em 30 mL de éter etílico foi adicionado uma solução 1,3M de MeLi em éter (7,0 mL; 9 mmol) lentamente à 0 °C. A mistura alaranjada foi agitada à 0 °C por 1 hora. Após este tempo, 150 mL de H₂O destilada foi adicionada e a fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 20 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e evaporado sob vácuo e o reagente estocado em tolueno em balão escuro.

A uma solução do aldeído **145** (22,0 mg; 0,054 mmol) em 1 mL de tolueno e sob atmosfera de argônio, foi adicionado uma solução 0,5M de Cp_2TiMe_2 (0,25 mL; 0,12 mmol). A mistura foi protegida da luz e aquecida à 60 °C. Após 4 h a mistura foi evaporada à vácuo e o produto purificado através de cromatografia *flash* (20% AcOEt/hexano) fornecendo 5 mg de uma mistura de produtos.

3. Parte Experimental

(2S,3S,4R)-3,5-bis(*t*-butildimetilsililoxi)-2-metoxi-4-metilpentan-1-ol (146a)



A uma solução do álcool **136a** (200,0 mg; 0,40 mmol) em 10 mL de CH₂Cl₂ à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio (dentro da *glove bag*) e no escuro, foi adicionado próton esponja (170,0 mg; 0,80 mmol) e Me₃OBf₄ (100,0 mg; 0,70 mmol) (ambos pesados dentro da *glove bag*). Após 12 h de reação no escuro, a reação foi finalizada com a adição de 25 mL de HCl 1% gelado, seguida por extração com etílico (3 x 25 mL). O extrato orgânico combinado foi filtrado em sílica, seco com MgSO₄ e evaporado sob vácuo.

O bruto reacional foi diluído em 4 mL de CH₂Cl₂ e 0,2 mL de H₂O, seguido pela adição de DDQ (100,0 mg; 0,44 mmol) à temperatura ambiente. Após 2 horas lavou-se a mistura reacional com 10 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 10 mL de solução aquosa saturada NaCl, seguido pela extração com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador. O produto foi purificado através de cromatografia *flash* (20% AcOEt/hexano) fornecendo 100,5 mg do álcool **146a** em 64% de rendimento.

Rf 0,53 (20% AcOEt/hexano).

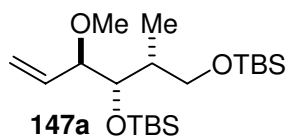
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 0,10 - 0,06 (m, 12H); 0,93 - 0,84 (m, 21H); 1,84 - 1,75 (m, 1H); 2,21 (tl, *J* = 6,2 Hz, 1H); 3,30 - 3,24 (m, 1H); 3,42 (s, 3H); 3,52 - 3,46 (m, 2H); 3,70 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H); 3,96 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz): δ (ppm) -5,38; -4,77; -4,17; 12,23; 18,20; 18,34; 38,81; 57,71; 61,31; 65,51; 72,04; 83,68.

IV (filme, cm⁻¹): 3059, 2960, 2030, 2894, 2858, 1471, 1385, 1265, 1107, 1045.

[α_D]_D²⁰ +1 (*c* 1,0; CH₂Cl₂).

(2R, 3S, 4R)-1,2-bis(*t*-butildimetilsililoxi)-4-metoxi-2-metilex-5-eno (147a)



A uma solução do álcool **146a** (50,0 mg; 0,13 mmol) em 3 mL de CH₂Cl₂ à temperatura ambiente, agitados previamente em peneira molecular em pó por 15 minutos, foi adicionado NMO (23,0 mg; 0,20 mmol). Após 15 minutos, uma ponta de espátula

3. Parte Experimental

de TPAP foi adicionada à mistura reacional e mantida por agitação por 30 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada em celite e evaporada sob vácuo. O aldeído, sem prévia purificação, foi diluído em 1 mL de tolueno e sob atmosfera de argônio, foi adicionado uma solução 0,5M de Cp_2TiMe_2 (0,52 mL; 0,26 mmol). A mistura foi protegida da luz e aquecida à 60 °C. Após 4 h a mistura foi evaporada à vácuo e o produto purificado através de cromatografia (20% AcOEt/hexano) fornecendo 37,9 mg do produto **147a** em 75% de rendimento.

Rf 0,74 (20% AcOEt/hexano).

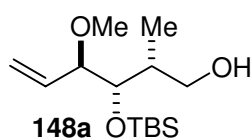
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,93 - 0,84 (m, 21H); 1,89 - 1,81 (m, 1H); 3,24 (s, 3H); 3,52 - 3,31 (m, 3H); 3,82 - 3,80 (m, 1H); 5,30 - 5,18 (m, 2H); 5,76 (ddd, $J = 17,0$; 10,4 e 8,0 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) -5,36; -5,32; -4,62; -3,61; 11,69; 18,27; 18,43; 25,84; 26,03; 38,42; 56,09; 65,83; 74,26; 85,42; 118,74; 136,20.

IV (filme, cm^{-1}): 2959, 2930, 2863, 1471, 1391, 1254, 1090.

$[\alpha_D]^{20}$ -10 (c 2,0; CH_2Cl_2).

(2*R*,3*S*,4*R*)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-4-metoxi-2-metilex-5-en-1-ol (**148a**)



A uma solução do éter de silício **147a** (30,0 mg; 0,08 mmol) em 1 mL de THF à 0 °C em frasco de polietileno, adicionou-se 0,8 mL de solução estoque de HF-piridina (1 mL de HF-piridina, 4 mL de piridina e 5 mL de THF). A reação foi mantida sob agitação por 12 h à temperatura ambiente e após esse tempo, diluiu-se a mistura reacional em 10 mL de éter etílico e adicionou-se NaHCO_3 em pó até a mistura reacional alcançar pH 7, deixando-se sob agitação por 10 min. A mistura resultante foi filtrada e evaporada sob vácuo fornecendo 15,8 mg do álcool **148a** como um óleo incolor em 72% de rendimento após purificação por cromatografia *flash* (20% AcOEt/hexano).

Rf 0,30 (20% AcOEt/hexano).

RMN ^1H (C_6D_6 , 250 MHz): δ (ppm) 0,15 (s, 3H); 0,16 (s, 3H); 1,08 - 0,89 (m, 12H); 1,98 - 1,87 (m, 1H); 3,09 (s, 3H); 3,50 - 3,23 (m, 3H); 3,96 - 3,72 (m, 1H); 5,19 - 5,02 (m, 2H); 5,82 (ddd, $J = 17,1$; 10,0 e 8,1 Hz, 1H).

3. Parte Experimental

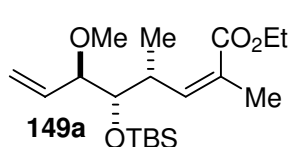
RMN ^{13}C (C_6D_6 , 125 MHz): δ (ppm) -4,08; -3,02; 12,61; 19,02; 26,75; 39,52; 56,19; 65,77; 75,80; 85,81; 119,33; 136,94.

IV (filme, cm^{-1}): 3429, 3019, 2929, 2882, 2858, 2816, 1471, 1248, 1216, 1105, 929, 838, 759, 669.

$[\alpha_D]^{20}$ -18 (c 1,20; CHCl_3).

HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ [M^+]: 275,2043; encontrado 275,2105.

(4*R*,5*S*,6*R*,*Z*)-5-etil-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-2,4-dimetilocta-2,7-dienoato (149a)



A uma solução do álcool **148a** (110,0 mg; 0,40 mmol) em 8 mL de CH_2Cl_2 à temperatura ambiente, previamente agitado em peneira molecular em pó por 15 minutos, foi adicionado NMO (71,0 mg; 0,60 mmol). Após 15 min, uma ponta de espátula de TPAP foi adicionada, mantendo a agitação por 30 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada em celite e evaporada sob vácuo.

A uma suspensão de solução de NaH 60% (282,0 mg; 1,00 mmol), lavado previamente com hexano, em 2 mL de THF foi adicionado uma solução do fosfonato **35** (40,0 mg; 1,00 mmol) em 8 mL de THF à 0 °C. Após agitação por 15 minutos, a solução do aldeído (obtido acima, sem prévia purificação) em 5 mL de THF foi adicionada à mistura, que permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por uma noite. A reação foi tratada com adição de 15 mL de H_2O , seguida por extração com AcOEt (2 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 e concentradas em rotaevaporador. Purificação por cromatografia *flash* (5% AcOt /hexano) forneceu 95,6 mg do éster **149a** em 67% de rendimento.

Rf 0,72 (20% AcOEt /hexano).

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 0,02 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 1,91 - 1,89 (m, 4H); 3,20 (s, 3H); 3,47 - 3,38 (m, 1H); 3,59 - 3,57 (m, 1H); 4,17 (q, J = 7,3 Hz, 2H); 5,12 (dd, J = 17,3 e 1,8 Hz, 1H); 5,24 (dd, J = 10,0 e 1,8 Hz, 1H); 5,76 - 5,69 (m, 2H).

3. Parte Experimental

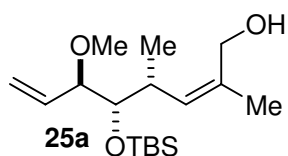
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): -4,39 (CH_3); -3,30 (CH_3); 14,20 (CH_3); 16,71 (CH_3); 18,80 (C_0); 20,98 (CH_3); 26,45 (CH_3); 37,25 (CH); 55,51 (CH_3); 60,05 (CH_2); 79,13 (CH); 85,66 (CH); 119,50 (CH_2); 127,26 (C_0); 135,18 (CH); 144,27 (CH); 167,57 (C_0).

IV (filme, cm^{-1}): 3019, 2965, 2929, 2858, 1708, 1463, 1373, 1216, 1099, 1027, 837, 739, 669.

$[\alpha_D]^{20}$ -33 (c 1,50; CHCl_3).

HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$ [M^+]: 357,2461; encontrado 357,2415.

(4*R*,5*S*,6*R*,*Z*)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-2,4-dimetilocta-2,7-dien-1-ol (25a)



A uma solução do éster α,β -insaturado **149a** (72,0 mg; 0,20 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 à -15°C , adicionou-se gota a gota, uma solução de DIBAL-H 2M em tolueno (0,35 mL; 0,50 mmol). Após 1 hora a reação foi levada à 0°C e adicionou-se 15 mL de AcOEt, deixando sob agitação por 30 minutos. O banho de gelo foi removido e adicionou-se 10 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio, permanecendo sob agitação por mais 1 hora. A mistura foi então extraída com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL), as fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas em rotaevaporador. Purificação através de cromatografia *flash* (20% AcOEt/hexano) forneceu 57,9 mg do álcool alílico **25a** em 92% de rendimento como um óleo incolor.

Rf 0,33 (20% AcOEt/hexano).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ (ppm) 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,90 (s, 9H); 0,96 (d; $J = 6,7$ Hz; 3H); 2,59 (sl, 1H); 1,79 (d; $J = 1,4$ Hz; 3H); 2,71 - 2,60 (m, 1H); 3,26 (s, 3H); 3,55 - 3,39 (m, 2H); 3,89 (dd; $J = 5,1$ e 11,7 Hz; 1H); 4,17 (d; $J = 11,7$ Hz; 1H); 5,29 - 5,04 (m, 3H); 5,74 (ddd; $J = 7,9$; 10,4 e 17,33 Hz; 1H).

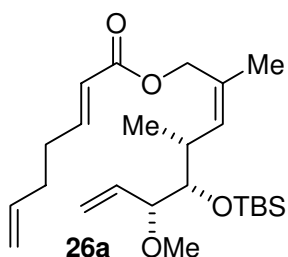
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz): δ (ppm) -4,54 (CH_3); -3,84 (CH_3); 18,33 (C_0); 18,39 (CH_3); 21,78 (CH_3); 26,08 (CH_3); 35,63 (CH); 56,32 (CH_3); 61,85 (CH_2); 79,46 (CH); 85,92 (CH); 118,58 (CH_2); 131,57 (CH); 133,85 (C_0); 135,73 (CH).

3. Parte Experimental

IV (filme, cm^{-1}): 3396, 3080, 2965, 2931, 2858, 2822, 1462, 1373, 1254, 1100, 1004, 932, 836.

$[\alpha_D]^{20}$ -35 (*c* 1,85; CHCl_3).

(*E*)-((4*R*,5*S*,6*R*,*Z*)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-2,4-di-metilocta-2,7-dienil) hep-ta-2,6-dienoato (26a**)**



A uma solução do ácido carboxílico **23** (33,0 mg; 0,26 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 adicionou-se sob atmosfera de argônio, DCC (54,0 mg; 0,26 mmol) e DMAP (8,0 mg; 0,06 mmol) à temperatura ambiente. Por meio de uma cânula, adicionou-se o álcool **25a** (40,0 mg; 0,13 mmol) em 1 mL de CH_2Cl_2 .

Após agitação por 12 h, evaporou-se o solvente e o material foi submetido à purificação através de cromatografia em coluna (20% AcOEt/hexano) fornecendo 53,8 mg do éster **26a** em 98% de rendimento.

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

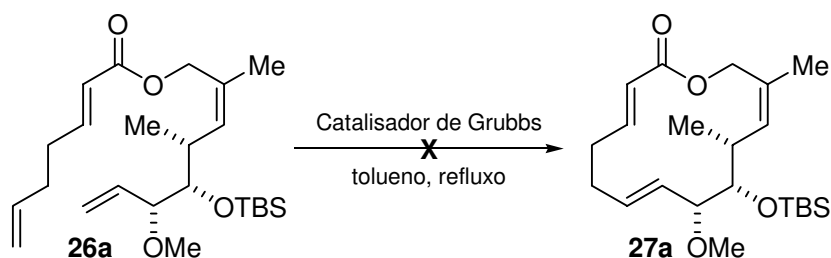
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ (ppm) 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,97 (d; *J* = 6,7 Hz; 3H); 1,75 (d; *J* = 1,2 Hz; 3H); 2,35 - 2,20 (m, 4H); 2,59 - 2,49 (m, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,54 - 3,41 (m, 2H); 4,52 (d; *J* = 12,1 Hz; 1H); 4,65 (d; *J* = 12,1 Hz; 1H); 5,29 - 5,00 (m, 5H); 5,82 - 5,67 (m, 3H); 6,97 (dt; *J* = 6,4 e 15,6 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz): δ (ppm) 17,63; 18,51; 21,52; 26,17; 31,49; 32,04; 35,81; 55,53; 63,30; 78,75; 84,97; 115,55; 119,60; 121,52; 129,16; 133,89; 134,81; 137,04; 148,47; 166,58.

IV (filme, cm^{-1}): 3020, 2953, 2930, 2858, 1716, 1653, 1473, 1260, 1215, 1097, 997.

$[\alpha_D]^{20}$ -24 (*c* 1,00; CHCl_3).

3. Parte Experimental

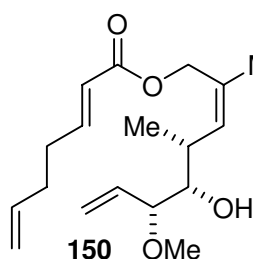


1.^a condição: A uma solução da olefina **26a** (25,0 mg; 0,06 mmol) em 120 mL de tolueno foi adicionado o catalisador de Grubbs 2.^a geração (10,0 mg; 0,012 mmol) e agitado sob refluxo durante 15 minutos. Após este tempo, a mistura reacional foi levada à temperatura ambiente e filtrada em uma coluna de sílica (17% AcOEt/hexano). Após purificação por cromatografia *flash* (4% de AcOEt/hexano) 85% do material de partida foi recuperado.

2.^a condição: A reação foi repetida na mesma escala e utilizando as mesmas condições reacionais, empregando 50 mol% do catalisador de Grubbs 2.^a geração (25,0 mg; 0,030 mmol), entretanto, recuperou-se somente o material de partida.

3.^a condição: A reação foi então testada sob as mesmas condições, empregando 50 mol% do catalisador de Grubbs 2.^a geração, alterando o tempo reacional para 30 min, 1h30 e 24h. Com o aumento do tempo racional, pôde-se detectar por CCD a formação de um novo composto com *R_f* próximo ao material de partida. Após coluna cromatográfica (4% de AcOEt/hexano), uma pequena fração desse material foi separada e aparentemente é produto de polimerização de **26a**, devido à grande quantidade de sinais presentes na região de hidrogênios olefínicos no espectro de RMN de ¹H.

4.^a condição: A uma solução da olefina **26a** (25,0 mg; 0,06 mmol) em 120 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado o catalisador de Grubbs 1.^a geração (11,0 mg; 0,012 mmol) e agitado sob refluxo durante 7 horas. Após este tempo, a mistura reacional foi levada à temperatura ambiente e filtrada em uma coluna de sílica (17% AcOEt/hexano). Após purificação por cromatografia *flash* (4% de AcOEt/hexano) o dímero do material de partida foi obtido.

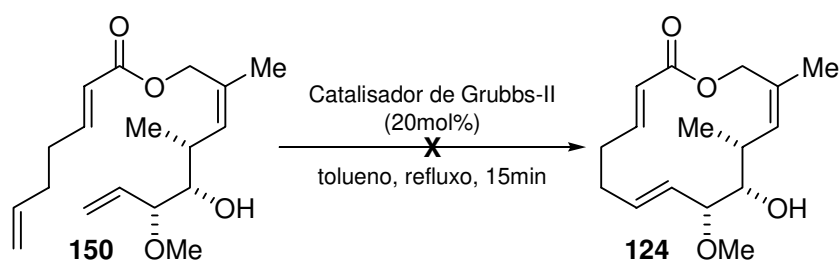
(E)-((4*R*,5*S*,6*R*,*Z*)-5-hidroxi-6-metoxi-2,4-dimetilocta-2,7-dienil)-hepta-2,6-dienoato (150**)**

A uma solução do éter de silício **26a** (200,0 mg; 0,48 mmol) em 14 mL de CH₃CH/CH₂Cl₂ (2:1) num frasco de polietileno, adicionou-se 10 gotas de HF à temperatura ambiente e mantida sob agitação por 72h. Após esse tempo, diluiu-se a mistura reacional em éter etílico e adicionou-se NaHCO₃ em pó até a mistura reacional alcançar pH 7, deixando-se sob agitação por 10 min. A mistura resultante foi filtrada e evaporada sob vácuo fornecendo 103,6 mg do álcool **150** em 70% de rendimento após purificação por cromatografia *flash* (20% AcOEt/hexano).

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

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 1,02 (d, *J* = 6,7 Hz; 3H); 1,74 (d, *J* = 1,2 Hz; 3H); 2,39 - 2,14 (m, 5H); 2,68 - 2,43 (m, 1H); 3,26 (s, 3H); 3,54 - 3,47 (m, 2H); 4,52 (d, *J* = 12,0 Hz; 1H); 4,61 (d, *J* = 12,0 Hz; 1H); 5,41 - 4,98 (m, 5H); 5,88 - 5,63 (m, 3H); 7,01 - 6,90 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz): δ (ppm) 17,32; 21,51; 31,44; 31,98; 34,71; 56,00; 63,19; 76,70; 84,15; 115,53; 120,49; 121,41; 129,92; 132,25; 133,29; 136,97; 136,91; 148,55; 166,48.

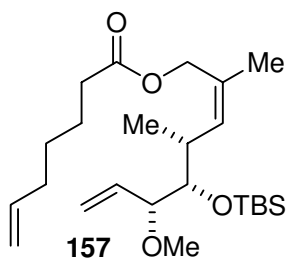


A uma solução da olefina **150** (50,0 mg; 0,16 mmol) em 320 mL de tolueno foi adicionado o catalisador de Grubbs 2^a geração (28,0 mg; 0,032 mmol) e agitado sob refluxo durante 15 minutos. Após este tempo, a mistura reacional foi levada à temperatura ambiente e filtrada em uma coluna de sílica (17% AcOEt/hexano). Após purificação por cromatografia *flash* (4% de AcOEt/hexano)

3. Parte Experimental

observou-se por RMN de ^1H que o produto desejado não foi obtido e o material de partida foi degradado.

(4*R*,5*S*,6*R*,*Z*)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-2,4-dimetilocta-2,7-dienil-hept-6-enoato (**157**)



A uma solução do ácido 2-heptenóico (**158**) (33,3 mg; 0,26 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 adicionou-se sob atmosfera de argônio, DCC (54,0 mg; 0,26 mmol) e DMAP (8,0 mg; 0,06 mmol) à temperatura ambiente. Por meio de uma cânula, adicionou-se o álcool **25a** (40,0 mg; 0,13 mmol) em 1 mL de CH_2Cl_2 . Após agitação por 12 h, evaporou-se o solvente e o material foi submetido à purificação através de cromatografia em coluna (20% AcOEt/hexano) fornecendo 50,8 mg do éster **157** em 92% de rendimento.

Rf 0,85 (5% AcOEt/hexano).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ (ppm) 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,89 (s, 9 H); 0,95 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); 1,48 - 1,35 (m, 2 H); 1,69 - 1,57 (m, 2H); 1,72 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H); 2,12 - 2,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,61 - 2,43 (m, 1 H); 3,19 (s, 3H); 3,42 (dd, $J = 3,0$ e 8,4 Hz; 1H); 3,51 (dd, $J = 3,0$ e 7,5 Hz, 1H); 4,45 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 4,60 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 5,31 - 4,92 (m, 5H); 5,87 - 5,65 (m, 2H).

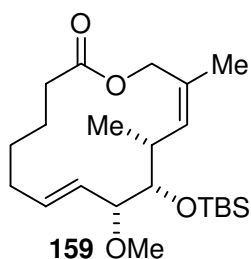
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz): δ (ppm) -4,61; -3,68; 17,60; 18,49; 21,49; 24,43; 26,06; 26,15; 28,34; 33,35; 34,12; 35,76; 55,52; 63,35; 78,71; 84,92; 114,68; 119,51; 129,03; 133,89; 134,86; 138,36; 173,63.

$[\alpha]_D^{20}$ -21 (c 1,4; CHCl_3).

IV (filme, cm^{-1}): 3082, 3025, 2930, 2859, 2401, 1728, 1462, 1423, 1217, 1097, 999, 932, 760.

3. Parte Experimental

(7E,9R,10S,11R,12Z)-10-(*t*-butildimetilsililoxi)-9-metoxi-11,13-dimetiloxaciclotetradeca-7,12-dien-2-ona (**159**)



A uma solução da olefina **157** (25,5 mg; 0,06 mmol) em 120 mL de tolueno foi adicionado o catalisador de Grubbs 2.^a geração (10,0 mg; 0,012 mmol) e agitado sob refluxo durante 15 minutos. Após este tempo, a mistura reacional foi levada à temperatura ambiente e filtrada em uma coluna de sílica (17% AcOEt/hexano). Após purificação por cromatografia *flash* (4% de AcOEt/hexano) 19,0 mg da macrolactona **159** foi obtida em 80% de rendimento.

Rf 0,60 (5% AcOEt/hexano).

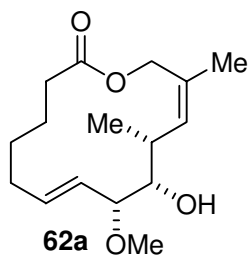
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 0,06 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,96 (d, $J = 7$ Hz, 3H); 1,73 - 1,50 (m, 4H); 1,78 (s, 3H); 2,62 - 1,84 (m, 5H); 3,16 (s, 3H); 3,42 (dd, $J = 1,5$ e 9,0 Hz); 3,53 (dd, $J = 1,5$ e 9,0 Hz); 4,14 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 4,59 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 5,27 - 5,18 (m, 1H); 5,47 - 5,31 (m, 1H); 5,86 - 5,71 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) -4,74 (CH₃); -3,74 (CH₃); 18,65 (C₀); 19,48 (CH₃); 22,13 (CH₃); 22,55 (CH₂); 26,26 (CH₃); 28,95 (CH₂); 30,49 (CH₂); 35,09 (CH₂); 36,33 (CH); 54,96 (CH₃); 63,66 (CH₂); 79,08 (CH); 84,72 (CH); 124,89 (CH); 128,38 (C₀); 134,09 (CH); 136,08 (CH); 173,85 (C₀).

[α _D]_D²⁰ +19 (c 1,19; CHCl₃)

IV (filme, cm⁻¹): 3025, 2960, 2930, 2860, 2817, 1732, 1462, 1379, 1250, 1149, 1101, 972, 837, 758, 667.

(7E,9R,10S,11R,12Z)-10-hidroxi-9-metoxi-11,13-dimetiloxaciclotetradeca-7,12-dien-2-ona (**62a**)



A uma solução da macrolactona **159** (9,9 mg; 0,025 mmol) em 2 mL de CH₃CH/CH₂Cl₂ (2:1) em um frasco de polietileno, adicionou-se 1 gota de HF à temperatura ambiente, mantendo a mistura reacional sob agitação por 24h. Após esse tempo, diluiu-se a mistura reacional em 10 mL de éter etílico e adicionou-se NaHCO₃ em pó até a mistura reacional alcançar pH 7, deixando-se

3. Parte Experimental

sob agitação por 10 min. A mistura resultante foi filtrada e evaporada sob vácuo fornecendo 2,8 mg da macrolactona **62a** em 40% de rendimento após purificação por cromatografia *flash* (5% AcOEt/hexano).

$[\alpha]_D^{20} +38$ (c 0,9; CHCl₃).

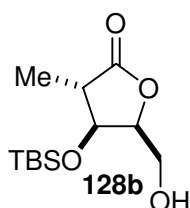
Rf 0,50 (5% AcOEt/hexano).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 1,04 (d, $J = 7$ Hz, 3H); 1,79 (s, 3H); 2,57 - 1,48 (m, 10H); 3,27 (s, 3H); 3,62 - 3,50 (m, 2H); 4,16 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,22 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H); 5,48 - 5,36 (m, 1H); 5,94 - 5,77 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz): δ (ppm) 18,70; 22,16; 22,49; 28,61; 30,09; 34,98; 35,04; 55,73; 63,51; 77,23; 83,73; 123,79; 129,37; 132,91; 136,14; 173,74.

IV (filme, cm⁻¹): 3462, 3003, 2932, 2876, 2823, 1724, 1454, 1252, 1095, 974, 756.

(3S,4S,5S)-4-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-(hidroximetil)-3-metil-diidrofuran-2(3H)-ona (**128b**)



A uma solução de NMO (13,81 g; 118,0 mmol) em 600 mL de acetona:água (8:1) à 0 °C foi adicionado uma solução 0,2 M de OsO₄ (23,6 mL; 4,72 mmol). Após 5 minutos de agitação, uma solução da olefina **131** (23,84 g; 59,00 mmol) em 60 mL de acetona foi adicionada à solução via cânula. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 10 horas à temperatura ambiente e então foi finalizada com a adição de 118 mL de uma solução de Na₂S₂O₅ 45% (m/V), permanecendo em agitação por mais 40 minutos. Transcorrido este período, a mistura reacional foi filtrada e em seguida o solvente foi evaporado, seguida por extração com acetato de etila (3 x 120 mL). O extrato orgânico foi então lavado com 180 mL de solução saturada de NaCl, seco com MgSO₄ anidro e concentrado. Purificação através de cromatografia *flash* (50% de AcOEt/ hexano) forneceu 3,07 g da lactona **128b** (sólido branco) como produto secundário em 20% de rendimento.

Rf 0,40 (30% AcOEt/hexano).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 0,11 (s, 3H); 0,12 (s, 3H); 0,90 (s, 9H); 1,27 (d, $J = 7,7$ Hz, 3H); 2,16 - 2,13 (m, 1H); 2,67 (aparente qt, $J = 6,2$ Hz, 1H); 3,97 - 3,85 (m, 2H); 4,28 (aparente t, $J = 6,2$ Hz, 1H); 4,50 - 4,17 (m, 2H).

3. Parte Experimental

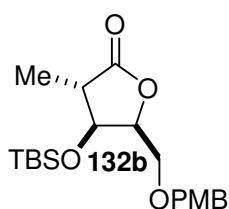
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz): δ (ppm) -4,97 (CH_3); -4,73 (CH_3); 13,43 (CH_3); 17,86 (C_0); 25,56 (CH_3); 43,35 (CH); 61,64 (CH_2); 75,88 (CH); 80,65 (CH); 177,23 (C_0).

IV (pastilha, cm^{-1}): 3460, 3019, 2931, 2860, 1774, 1463, 1386, 1216, 1132, 1051, 931, 838, 779, 669.

$[\alpha]_D^{20}$ -31 (c 1,2; CHCl_3)

Ponto de Fusão 74 - 76 °C (sólido branco).

(3*S*,4*S*,5*S*)-4-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-(4-metoxibenziloxi)-3-metilciclopentano-na (132a)



A uma solução da lactona **128b** (120mg; 0,46 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (155,0 mg; 0,55 mmol) e ácido canforsulfônico (3,0 mg; 0,013 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 12 h. Transcorrido este período, a reação foi finalizada com a adição de 10 mL de éter etílico e lavada com 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 , 5 mL de solução aquosa saturada NaCl (5 mL) e 5 mL de água destilada. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas, em seguida, foi feita uma nova lavagem com hexano gelado para separar o precipitado da reação. Purificação através de cromatografia flash (20% AcOEt /hexano) forneceu 117,3 mg do éter de PMB **132b** como um óleo amarelo em 67% de rendimento.

R_f 0,35 (15% AcOEt /hexano).

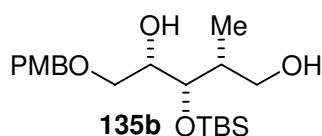
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ (ppm) 0,05 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 1,23 (d, J = 7,5 Hz, 3H); 2,72 - 2,61 (m, 1H); 3,73 - 3,70 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,17 (t, J = 5,6 Hz 1H); 4,56 - 4,48 (m, 3H); 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

IV (filme, cm^{-1}): 3020, 2956, 2860, 1774, 1645, 1514, 1215, 1134, 1035.

$[\alpha]_D^{20}$ -25 (c 1,4; CHCl_3).

3. Parte Experimental

(2*R*,3*S*,4*S*)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpentano-1,4-diol (**135b**)



A uma solução da lactona **132b** (190,0 mg; 0,50 mmol) em 10 mL de THF à 78 °C (em escalas menores que 5 mmols a reação pode ser realizada à 0 °C pois não ocorre remoção de protetor de silício), foi adicionado LiAlH₄ (47,0 mg; 1,25 mmol). Após 30 min a temperatura da reação foi levada para 0 °C e a agitação foi mantida por mais 30 minutos. Transcorrido este tempo, a reação foi finalizada com a adição de 10 mL de solução aquosa 0,1M de NaOH, agitando a mistura por 1 hora. Após esse tempo, a mistura foi extraída com éter etílico (3 x 5 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador. Purificação através de cromatografia flash (40% AcOEt/hexano) forneceu 144,2 mg do diol **135b** em 75% de rendimento como um óleo incolor.

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

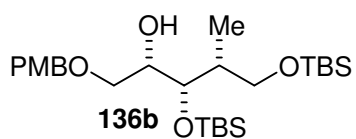
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 0,05 (s, 3H); 0,10 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,98 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H); 2,28 - 2,19 (m, 1H); 3,79 - 3,65 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,01 - 3,98 (m, 1H); 4,23 - 4,17 (m, 1H); 4,57 - 4,39 (m, 3H); 4,96 (s, 1H); 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz): δ (ppm) -4,89; -4,37; 12,89; 18,04; 25,80; 39,79; 55,19; 62,11; 68,24; 70,99; 72,88; 73,11; 113,74; 129,36; 129,91; 159,20.

IV (filme, cm⁻¹): 3450, 3020, 2956, 2858, 1645, 1514, 1463, 1249, 1218, 1035.

[α_D]_D²⁰ +11 (*c* 1,6; CHCl₃).

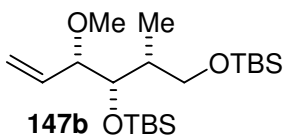
(2*S*,3*S*,4*S*)-3,5-bis(*t*-butildimetilsililoxi)-1-(4-metoxibenziloxi)-4-metilpentan-2-ol (**136b**)



A uma solução do diol **135b** (250,0 mg; 0,65 mmol) em 7 mL de CH₂Cl₂ à 0 °C foi adicionado imidazol (71,0 mg; 1,04 mmol) e TBSCl (128,0 mg; 0,84 mmol). Após 1h, a reação foi finalizada com a adição de 10 mL de solução saturada de NaCl, seguida por extração com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro e concentrado. Purificação através de cromatografia flash (20%

3. Parte Experimental

(2*R*, 3*S*, 4*S*)-1,2-bis(*t*-butildimetilsililoxi)-4-metoxi-2-metilex-5-eno (**147b**)



A uma solução do éter de PMB **137b** (205,1 mg; 0,40 mmol) em 4 mL de CH₂Cl₂ e 0,2 mL de H₂O, seguido pela adição de DDQ (100,0 mg; 0,44 mmol) à temperatura ambiente.

Após 2 horas lavou-se a mistura reacional com 10 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 10 mL de solução aquosa saturada NaCl, seguido pela extração com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador. O produto foi purificado através de cromatografia *flash* (20% AcOEt/hexano) fornecendo o álcool correspondente.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 0,03 (s, 6H); 0,06 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,89 (s, 9H); 1,83 - 1,74 (m, 1H); 1,90 (sl, 1H); 3,26 - 3,20 (m, 1H); 3,42 (s, 3H); 3,59 - 3,37 (m, 3H); 3,80 (dd, *J* = 11,7 e 3,5 Hz, 1H); 4,02 (dd, *J* = 6,7 e 2,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz) δ (ppm): -5,35; -4,86; -4,09; 10,74; 18,21; 18,29; 25,88; 26,02; 37,20; 58,20; 65,16; 70,15; 84,47.

A uma solução deste álcool em 3 mL de CH₂Cl₂ à temperatura ambiente, agitados previamente em peneira molecular em pó por 15 minutos, foi adicionado NMO (69,0 mg; 0,60 mmol). Após 15 minutos, uma ponta de espátula de TPAP foi adicionada à mistura reacional e mantida por agitação por 30 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada em celite e evaporada sob vácuo. O aldeído, sem prévia purificação, foi diluído em 5 mL de tolueno e sob atmosfera de argônio, foi adicionado uma solução 0,5M de Cp₂TiMe₂ (0,80 mL; 0,40 mmol). A mistura foi protegida da luz e aquecida à 60 °C. Após 4 h a mistura foi evaporada à vácuo e o produto purificado através de cromatografia (20% AcOEt/hexano) fornecendo 73,1 mg do produto **147b** em 47% de rendimento.

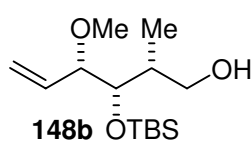
Rf 0,80 (10% AcOEt/hexano).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 0,02 (s, 6H); 0,06 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,76 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,89 (s, 9H); 1,74 - 1,60 (m, 1H); 3,21 (s, 3H); 3,55 - 3,33 (m, 3H); 3,80 (dd, *J* = 8,0 e 1,7 Hz, 1H); 5,28 - 5,19 (m, 2H); 5,63 - 5,48 (m, 1H).

3. Parte Experimental

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz): δ (ppm) -5,31; -5,08; -3,78; 9,26; 18,22; 18,60; 25,91; 26,18; 38,01; 55,94; 65,69; 73,43; 86,86; 118,49; 135,16.

(2*R*,3*S*,4*S*)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-4-metoxi-2-metilex-5-en-1-ol (**148b**)



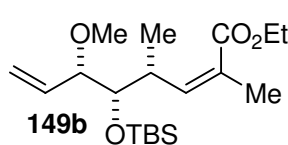
A uma solução do éter de silício **147b** (30,0 mg; 0,08 mmol) em 1 mL de THF à 0 °C em frasco de polietileno, adicionou-se 0,8 mL de solução estoque de HF-piridina (1 mL de HF-piridina, 4 mL de piridina e 5 mL de THF). A reação foi mantida sob agitação por 12 h à temperatura ambiente e após esse tempo, diluiu-se a mistura reacional em 10 mL de éter etílico e adicionou-se NaHCO_3 em pó até a mistura reacional alcançar pH 7, deixando-se sob agitação por 10 min. A mistura resultante foi filtrada e evaporada sob vácuo fornecendo 17,6 mg do álcool **148b** como um óleo incolor em 80% de rendimento após purificação por cromatografia *flash* (20% AcOEt/hexano).

Rf 0,60 (20% AcOEt/hexano).

RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz): δ (ppm) 0,31 (s, 3H); 0,34 (s, 3H); 0,94 (d, J = 7,0 Hz; 3H); 1,15 (s, 9H); 1,84 - 1,72 (m, 1H); 3,14 (s, 3H); 3,58 - 3,40 (m, 3H); 4,00 (dd, J = 7,5 e 2,5 Hz, 1H); 5,12 (s, 1H); 5,17 - 5,15 (m, 1H); 5,64 - 5,52 (m, 1H).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 62,5 MHz): δ (ppm) -4,72; -3,51; 10,34; 18,85; 26,47; 38,30; 55,87; 65,46; 74,61; 86,65; 118,45; 135,53.

(4*R*,5*S*,6*S*,*Z*)-5-etil-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-2,4-dimetilocta-2,7-dienoato (**149b**)



A uma solução do álcool **148b** (110,0 mg; 0,40 mmol) em 8 mL de CH_2Cl_2 à temperatura ambiente, previamente agitado em peneira molecular em pó por 15 minutos, foi adicionado NMO (71,0 mg; 0,60 mmol). Após 15 min, uma ponta de espátula de TPAP foi adicionada, mantendo a agitação por 30 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada em celite e evaporada sob vácuo.

A uma suspensão de solução de NaH 60% (282,0 mg; 1,00 mmol), lavado previamente com hexano, em 2 mL de THF foi adicionado uma solução do

3. Parte Experimental

fosfonato **35** (40,0 mg; 1,00 mmol) em 8 mL de THF à 0 °C. Após agitação por 15 minutos, a solução do aldeído (obtido acima, sem prévia purificação) em 5 mL de THF foi adicionada à mistura, que permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por uma noite. A reação foi tratada com adição de 15 mL de H₂O, seguida por extração com AcOEt (2 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ e concentradas em rotaevaporador. Purificação por cromatografia *flash* (5% AcOt/hexano) forneceu 81,3 mg do éster **149b** em 57% de rendimento.

R_f 0,60 (5% AcOEt/hexano).

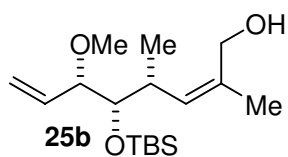
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 0,19 (s, 3H); 0,21 (s, 3H); 0,83 (d, *J* = 7,0 Hz; 3H); 1,04 (s, 9H); 1,73 - 1,64 (m, 1H); 3,03 (s, 3H); 3,51 - 3,31 (m, 3H); 3,89 (dd, *J* = 7,5 e 2,5 Hz, 1H); 5,01 (s, 1H); 5,08 - 5,07 (m, 1H); 5,56 - 5,42 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz): δ (ppm) -5,03; -3,83; 12,94; 14,28; 18,52; 20,74; 26,12; 35,33; 55,95; 60,02; 86,64; 118,69; 125,29; 134,89; 146,96; 167,91.

IV (filme, cm⁻¹): 3020, 2929, 2856, 2401, 1701, 1471, 1379, 1215, 1118, 1033, 931, 759, 669.

[α_D]_D²⁰ -5 (c 1,06; CHCl₃).

(4*R*,5*S*,6*S*,*Z*)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-2,4-dimetilocta-2,7-dien-1-ol (**25b**)



A uma solução do éster α,β-insaturado **149b** (72,0 mg; 0,20 mmol) em 2 mL de CH₂Cl₂ à -15 °C, adicionou-se gota a gota, uma solução de DIBAL-H 2M em tolueno (0,35 mL; 0,50 mmol). Após 1 hora a reação foi levada à 0 °C e adicionou-se 15 mL de AcOEt, deixando sob agitação por 30 minutos. O banho de gelo foi removido e adicionou-se 10 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio, permanecendo sob agitação por mais 1 hora. A mistura foi então extraída com CH₂Cl₂ (3 x 15 mL), as fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador. Purificação através de cromatografia *flash* (20% AcOEt/hexano) forneceu 61,7 mg do álcool alílico **25b** em 98% de rendimento como um óleo incolor.

3. Parte Experimental

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

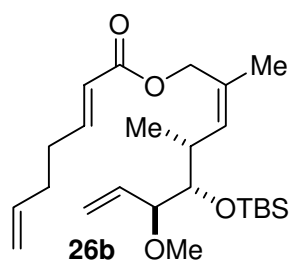
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 0,04 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,90 - 0,88 (m, 12H); 1,78 (d; J = 1,4 Hz; 3H); 2,69 - 2,61 (m, 1H); 3,22 (s, 3H); 3,48 - 3,43 (m, 2H); 4,00 (dd; J = 6,5 e 11,7 Hz; 1H); 4,12 (dd; J = 4,9 e 11,7 Hz; 1H); 5,30 - 5,24 (m, 3H); 5,73 - 5,66 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz): δ (ppm) -4,71; -3,89; 15,28; 18,48; 21,51; 26,10; 34,20; 56,10; 61,71; 78,28; 85,89; 118,52; 133,04; 135,13.

IV (filme, cm⁻¹): 3442, 2931, 2858, 1471, 1254, 1216, 1126, 1004, 933, 835, 730, 669.

$[\alpha_D]^{20}$ +2 (c 1,85; CHCl₃).

(E)-((4*R*,5*S*,6*S*,*Z*)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-2,4-di-metilocta-2,7-dienil) hep-ta-2,6-dienoato (26b)



A uma solução do ácido carboxílico **23** (33,0 mg; 0,26 mmol) em 2 mL de CH₂Cl₂ adicionou-se sob atmosfera de argônio, DCC (54,0 mg; 0,26 mmol) e DMAP (8,0 mg; 0,06 mmol) à temperatura ambiente. Por meio de uma cânula, adicionou-se o álcool **25b** (40,0 mg; 0,13 mmol) em 1 mL de CH₂Cl₂.

Após agitação por 12 h, evaporou-se o solvente e o material foi submetido à purificação através de cromatografia em coluna (20% AcOEt/hexano) fornecendo 40,6 mg do éster **26b** em 74% de rendimento.

Rf 0,80 (10% AcOEt/hexano).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm): 0,02 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,88 (d; J = 7,3 Hz; 3H); 0,90 (s, 9H); 1,73 (d; J = 1,2 Hz; 3H); 2,35 - 2,17 (m, 4H); 2,63 - 2,59 (m, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,51 - 3,35 (m, 2H); 4,62 - 4,55 (m, 2H); 5,08 - 4,98 (m, 2H); 5,30 - 5,22 (m, 2H); 5,44 (d; J = 9,7 Hz; 1H); 5,87 - 5,55 (m, 3H); 7,02 - 6,90 (m, 1H).

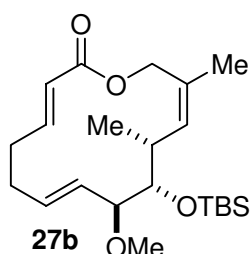
RMN ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz): δ (ppm) -4,86; -3,82; 13,95; 18,52; 21,48; 26,13; 31,47; 32,00; 34,25; 56,04; 63,05; 78,36; 86,25; 115,52; 118,78; 121,51; 128,19; 135,08; 135,57; 137,03; 148,46; 166,55.

IV (filme, cm⁻¹): 3020, 2931, 2858, 2401, 2360, 1712, 1471, 1215, 1126, 1027, 929, 758, 669.

3. Parte Experimental

$[\alpha_D]^{20} +4$ (c 1,00; CHCl_3).

(3*E*,7*E*,9*S*,10*S*,11*R*,12*Z*)-10-(*t*-butildimetilsililoxi)-9-metoxi-11,13-dimetiloxaciclotetradeca-3,7,12-trien-2-ona (**27b**)



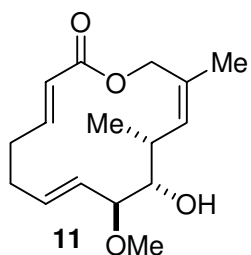
A uma solução da olefina **26b** (50,0 mg; 0,12 mmol) em 240 mL de tolueno foi adicionado o catalisador de Grubbs-II (20,0 mg; 0,024 mmol) e agitado sob refluxo durante 15 minutos. Após este tempo, a mistura reacional foi levada à temperatura ambiente e filtrada em uma coluna de sílica (20% AcOEt/hexano). Após purificação por cromatografia *flash* (4% de AcOEt/hexano) 11,8 mg da macrolactona **27b** foi obtida em 25% de rendimento.

R_f 0,80 (10% AcOEt/hexano).

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 0,06 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,83 (d; J = 6,5 Hz; 3H); 0,92 (s, 9H); 1,64 (s, 3H); 2,21 - 2,14 (m, 1H); 2,31 - 2,24 (m, 1H); 2,47 - 2,37 (m, 2H); 3,03 - 2,97 (m, 1H); 3,17 (s, 3H); 3,33 - 3,30 (m, 1H); 3,44 (dd; J = 1,5 e 8,5 Hz; 1H); 4,62 (d; J = 15,5 Hz; 1H); 4,68 (d; J = 15,5 Hz; 1H); 5,12 (dd; J = 9,0 e 15,5 Hz; 1H); 5,56 - 5,50 (m, 2H); 5,74 (d; J = 15,5 Hz; 1H); 6,85 - 6,79 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) -5,02 (CH₃); -3,56 (CH₃); 12,90 (CH₃); 18,71 (C₀); 22,17 (CH₃); 26,27 (CH₃); 30,02 (CH₂); 32,46 (CH₂); 33,11 (CH); 55,83 (CH₃); 65,57 (CH₂); 77,47 (CH); 85,83 (CH); 121,82 (CH); 126,59 (C₀); 130,49 (CH); 130,50 (CH); 132,00 (CH); 149,95 (CH); 165,39 (C₀).

(3*E*,7*E*,9*S*,10*S*,11*R*,12*Z*)-10-hidroxi-9-meoxi-11,13-dimetiloxaciclotetradeca-3,7,12-trien-2-ona (**11**)



A uma solução da macrolactona **27b** (7,0 mg; 0,025 mmol) em 2 mL de $\text{CH}_3\text{CH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2:1) em um frasco de polietileno, adicionou-se 1 gota de HF à temperatura ambiente. A reação foi mantida sob agitação por 24h e após esse tempo, diluiu-se a mistura reacional em 10 mL de éter etílico e adicionou-se NaHCO_3 em pó até a mistura reacional alcançar pH 7, deixando-se sob agitação por 10 min. A mistura resultante foi filtrada e evaporada sob vácuo fornecendo 3,1

3. Parte Experimental

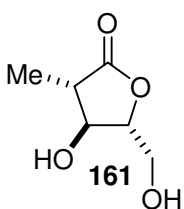
mg da macrolactona da migrastatina em 44% de rendimento após purificação por cromatografia *flash* (5% AcOEt/hexano).

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 0,88 (d, $J = 6,5$ Hz; 3H); 1,68 (s, 3H); 2,32 - 2,18 (m, 2H); 2,47 - 2,38 (m, 2H); 3,03 - 2,97 (m, 1H); 3,28 (s, 3H); 3,42 - 3,38 (m, 2H); 4,63 (d, $J = 15,7$ Hz; 1H); 4,72 (d, $J = 15,7$ Hz; 1H); 5,14 (dd, $J = 15,0$ e 6,5 Hz; 1H); 5,62 - 5,55 (m, 2H); 5,73 (d, $J = 16,0$ Hz; 1H); 6,78 (ddd, $J = 16,0$; 8,0 e 6,5 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 12,67; 22,28; 29,99; 31,36; 32,21; 56,25; 65,41; 76,10; 84,63; 122,16; 127,50; 129,52; 129,81; 133,83; 149,50; 165,35.

$[\alpha_D]^{20} +87,5$ (c 0,30; CHCl_3).

(3S,4S,5R)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metil-dihidrofuran-2(3H)-ona (161)

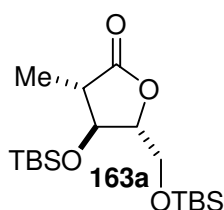


A uma solução de NMO (0,324 g; 2,76 mmol) em 7 mL de acetona/água (8:1) à 0 °C, foi adicionado uma solução 0,2 M de OsO_4 (0,55 mL; 0,11 mmol). Após 5 minutos uma solução da olefina **130** (201,7 mg; 1,38 mmol) em 1 mL de acetona foi adicionada a solução via cânula. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 10 horas à temperatura ambiente e então 2 mL de uma solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 45% (m/V) foi adicionada e a mistura permaneceu agitando por mais 40 minutos. Transcorrido este período, filtrou-se a mistura reacional e em seguida o solvente foi evaporado; lavou-se com solução saturada de NaCl, seguida por extração com acetato de etila (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e concentrada. O produto foi purificado através de cromatografia *flash*, (50% AcOEt/hexano) obtendo-se 98,8 mg da lactona **161** em 49% de rendimento.

RMN ^1H (MeOD, 250 MHz): δ (ppm) 1,31 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H); 2,66 (dq, $J = 8,8$ e 7,3 Hz, 1H); 3,72 (dd, $J = 12,8$ e 4,6 Hz, 1H); 3,94 (dd, $J = 12,8$ e 2,4 Hz, 1H); 4,01 (dd, $J = 8,8$ e 73 Hz, 1H); 4,18 (ddd, $J = 7,3$; 4,6 e 2,4 Hz, 1H).

3. Parte Experimental

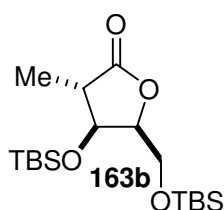
(3*S*,4*S*,5*R*)-4-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-((*t*-butildimetilsililoxi)metil)-3-metil-dihi-drofuran-2(3H)-ona (**163a**)



À lactona **128a** (170,0 mg; 0,69 mmol) adicionou-se TBSCl (0,312 g; 2,07 mmol), imidazol (141,0 mg; 2,07 mmol) e 0,5 mL de DMF à temperatura ambiente. Após 12 horas, a reação foi finalizada com a adição de 5 mL de solução de NaCl saturada, seguida por extração com CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ e concentrado. O produto foi purificado através de cromatografia *flash* (10% AcOEt/hexano) fornecendo 219,7 mg da lactona **163a** em 85% de rendimento.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 0,06 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,10 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,89 (s, 9H); 1,28 (d, *J* = 7,3 Hz; 3H); 2,58 (qt, *J* = 7,3 Hz; 1H); 3,74 (dd, *J* = 12,0 e 2,6 Hz; 1H); 3,94 (dd, *J* = 12,0 e 2,1 Hz; 1H); 4,11 - 4,07 (m, 1H); 4,20 (dd, *J* = 8,0 e 6,5 Hz; 1H).

(3*S*,4*S*,5*S*)-4-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-((*t*-butildimetilsililoxi)metil)-3-metil-dihi-drofuran-2(3H)-ona (**163b**)



À lactona **128b** (170,0 mg; 0,69 mmol) adicionou-se TBSCl (0,312 g; 2,07 mmol), imidazol (141,0 mg; 2,07 mmol) e 0,5 mL de DMF à temperatura ambiente. Após 12 horas, a reação foi finalizada com a adição de 5 mL de solução de NaCl saturada, seguida por extração com CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ e concentrado. O produto foi purificado através de cromatografia *flash* (10% AcOEt/hexano) fornecendo 155,1 mg da lactona **163b** em 60% de rendimento.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 0,06 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,90 (s, 9H); 1,23 (d, *J* = 7,3 Hz; 3H); 2,73 (qt, *J* = 7,3 Hz; 1H); 3,96 - 3,84 (m; 2H); 4,18 (t, *J* = 6,5 Hz; 1H); 4,40 - 4,34 (m; 1H).

3.2. PARTE EXPERIMENTAL II

3.2.1. Reagentes e Solventes

Todas as reações foram realizadas sob atmosfera de argônio, em vidraria previamente flambada. Os solventes foram purificados por destilação com os agentes secantes indicados e transferidos sob argônio: THF, Et₂O (Mg/antraceno), CH₂Cl₂ (P₄O₁₀), MeCN, Et₃N (CaH₂), MeOH (Mg), DMF (Desmodur®, dilaurato de dibutilestanho), hexano, tolueno (Na/K). Os demais reagentes foram utilizados sem prévio tratamento.

3.2.2. Métodos Cromatográficos

As cromatografias de adsorção em coluna (cromatografia *flash*) foram realizadas utilizando-se sílica-gel 60 (230 – 400 mesh, Merck). Os eluentes empregados estão descritos nos procedimentos experimentais.

As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando-se TLC-silica gel 60 GF₂₅₄ (Merck).

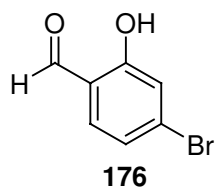
3.2.3. Métodos Espectrofotométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono desacoplado (RMN de ¹³C) foram obtidos nos aparelhos Bruker DPX 300 MHz e Bruker AV 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal de clorofórmio e diclorometano deuterados (7,26 e 5,32 ppm, respectivamente, para RMN de ¹H e 77,0 e 53,8 ppm, respectivamente, para RMN de ¹³C).

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um aparelho Nicolet FT-7199, com as frequências de absorção sendo expressas em cm⁻¹. Os pontos de fusão foram determinados em um equipamento Büchi B-540. Os espectros de massa foram realizados utilizando o aparelho Finnigan MAT 8200 (70 eV) e Finnigan MAT 95 e os espectros de massa de alta resolução foram realizados utilizando o aparelho Bruker APEX III FT-MS.

3.2.4. Procedimentos e Caracterizações

4-bromo-2-hidroxibenzaldeído (**176**)



Uma mistura de 3-bromofenol (**174**) (6,92 g; 0,04 mol), cloreto de magnésio anidro (5,72 g; 0,06 mol), trietilamina (15,18 g; 20,91 mL, 0,15 mol), acetonitrila (125 mL), e *para*-formaldeído (**175**) (8,11 g; 0,27 mol) foi mantida em refluxo por 72h. Após este

tempo, a mistura foi acidificada com ácido clorídrico 5% e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com água, solução saturada de NaCl e seca com sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado e o produto purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 1:9) fornecendo o composto **176** como um sólido amarelo (6,83 g; 85%).

Pf: 51,3 – 54,0 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 11,12 (s, 1H); 9,86 (s, 1H); 7,41 (d; *J* = 8,3 Hz; 1H); 7,20 (d; *J* = 1,7 Hz; 1H); 7,17 (dd; *J* = 1,7; 8,3 Hz; 1H).

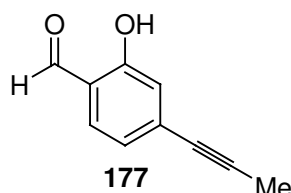
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 195,7 (CH); 161,9 (C₀); 134,5 (CH); 132,0 (C₀); 123,5 (CH); 121,1 (CH); 119,5 (C₀).

IV, cm⁻¹: 3172, 1650, 1607, 1558, 1476, 1453, 1431, 1379, 1300, 1256, 1218, 1182, 1122, 1065, 904, 860, 796, 725, 689.

MS (EI): *m/z* (%): 200 (100), 184 (7), 182 (7), 173 (10), 171 (10), 156 (7), 154 (7), 145 (9), 143 (9), 75 (5), 65 (14), 63 (14), 62 (7), 53 (8), 39 (13), 38 (6).

HRMS (EI): *m/z* (%): C₇H₅BrO₂ calculado: 199,94731; encontrado: 199,94730.

2-hidroxi-4-(prop-1-ínil)benzaldeído (**177**)



A um tubo selado foi adicionado o composto **176** (0,25 g; 1,24 mmol), Pd₂(dba)₃ (35,0 mg; 0,037 mmol), CuI (15,0 mg; 0,074 mmol), PPh₃ (81,0 mg; 0,32 mmol) e Et₃N (6 mL). A mistura foi evacuada e preenchida com propino. A mistura

reacional foi aquecida a 80 °C e agitada por 24h, borbulhando propino no intervalo de 1h. Após este tempo, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila, filtrada para remover o precipitado e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado

3. Parte Experimental

por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 1:9) fornecendo o composto **177** como um sólido amarelo (176,4 mg; 89%).

Pf: 61,4 – 64,0 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 10,94 (s, 1H); 9,78 (s, 1H); 7,38 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 6,93 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 6,93 (d; *J* = 10,3 Hz; 1H); 2,01 (s, 3H).

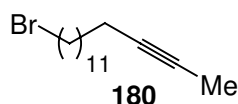
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 194,7 (CH); 160,4 (C₀); 132,3 (CH); 131,9 (C₀); 122,1 (CH); 119,3 (CH); 118,7 (C₀); 90,4 (C₀); 78,2 (C₀); 3,5 (CH₃).

IV, cm⁻¹: 3219, 2235, 1650, 1618, 1546, 1493, 1431, 1374, 1294, 1220, 1170, 1117, 1002, 902, 868, 808, 792, 694.

MS (EI): *m/z* (%): 160 (100), 131 (12), 114 (6), 103 (10), 77 (14), 63 (5), 51 (9).

HRMS (EI): *m/z* (%): C₁₀H₈O₂ calculado: 160,05243; encontrado: 160,05234.

15-bromopentadec-2-ino (**180**)



A uma solução em THF (15 mL) de Pd₂(dba)₃ (669,6 mg; 0,75 mmol), PPh₃ (759,40 mg; 3,0 mmol) and do dibrometo **178** (1,97g; 6,0 mmol), a 65 °C, sob atmosfera de Ar, foi adicionado gota a gota uma solução em THF (10 mL) de propil lítio (230,0 mg; 5,0 mmol). Após 24h de refluxo, a reação foi finalizada com a adição de uma solução saturada de NH₄Cl, lavada com solução saturada de NaCl, extraída com éter etílico e seca com MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (diclorometano/hexano 1:25) fornecendo o composto **180** como um óleo incolor (437 mg; 31%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 3,41 (t; *J* = 6,9 Hz; 2H); 2,13-2,09 (m, 2H); 1,85 (quint; *J* = 7,1 Hz; 2H); 1,78 (t; *J* = 2,5 Hz; 3H); 1,48-1,27 (m, 18H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 79,4; 75,2; 33,9; 32,8; 29,6; 29,5; 29,4; 29,1; 29,0; 28,9; 28,7; 28,2; 18,7; 3,4.

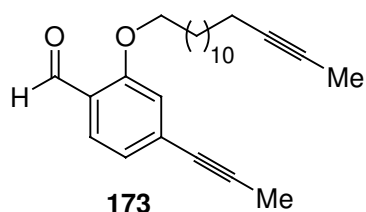
IV, cm⁻¹: 2922, 2853, 1463, 1437, 1251, 722.

MS (EI): *m/z* (%): 110 (18), 109 (36), 96 (50), 95 (100), 83 (12), 82 (22), 81 (60), 79 (8), 69 (22), 68 (43), 67 (46), 57 (7), 55 (42), 54 (23), 53 (12), 43 (16), 41 (35), 39 (8), 29 (10), 27 (8).

HRMS (EI): *m/z* (%): C₁₅H₂₇Br calculado: 286.12962; encontrado: 286.12959.

3. Parte Experimental

2-(pentadec-13-iniloxi)-4-(prop-1-inil)benzaldeído (173)



A uma suspensão de K_2CO_3 (151,0 mg; 1,09 mmol) em DMF (4 mL) com o composto **177** (70,0 mg; 0,44 mmol) foi adicionado o brometo **180** (132,0 mg; 0,46 mmol). A mistura foi agitada por 17h à temperatura ambiente.

Após este tempo, a mistura reacional foi tratada com solução saturada de NaCl, extraído com MTBE e a fase orgânica foi seca ($MgSO_4$) e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (MTBE/hexane 1:30) fornecendo o composto **23** como um sólido branco (153 mg; 95%).

Pf: 65,3 – 66,1 °C

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 10,44 (d; $J = 0,8$ Hz; 1H); 7,73 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 7,00 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,98 (s, 1H); 4,04 (t; $J = 6,4$ Hz; 2H); 2,13-2,09 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 1,87-1,80 (m, 2H); 1,77 (t; $J = 2,5$ Hz; 3H); 1,50-1,43 (m, 4H); 1,37-1,27 (m, 14H).

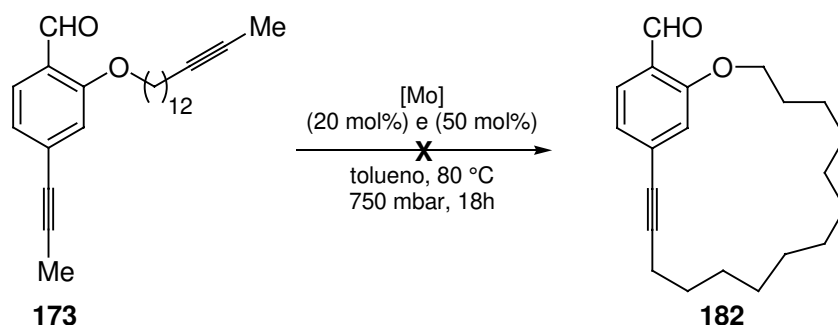
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ (ppm) 189,2; 161,1; 131,6; 128,1; 124,0; 123,7; 115,4; 90,2; 79,6; 79,4; 75,3; 68,6; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 29,1; 29,0; 28,9; 26,0; 18,7; 4,5; 3,4.

IV, cm^{-1} : 2920, 2850, 1678, 1599, 1559, 1414, 1387, 1309, 1276, 1205, 1106, 1026, 876, 819, 723, 688.

MS (EI): m/z (%): 367 (11), 366 (40), 214 (11), 213 (14), 200 (11), 199 (16), 185 (15), 161 (38), 160 (100), 159 (81), 95 (24), 93 (10), 81 (23), 79 (13), 77 (12), 69 (22), 67 (28), 55 (55), 53 (12), 43 (23), 41 (42), 29 (12).

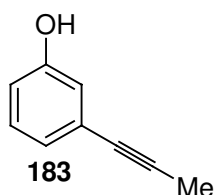
HRMS (EI): m/z (%): $C_{25}H_{34}O_2$ calculado: 366,25588; encontrado: 389,24508 [$M^+ + Na$].

3. Parte Experimental



Trifenilsilanol (28,0 mg; 0,1 mmol) foi adicionado a uma solução do complexo de Mo (9,0 mg; 0,02 mmol) em tolueno seco (1 mL) e a mistura reacional foi agitada à temperatura por 30 min. O dialcino **173** (37,0 mg; 0,1 mmol) foi dissolvido em tolueno (5 mL) e adicionado à solução do complexo de Mo. A mistura reacional foi aquecida a 80 °C e agitada sob esta temperatura e 750 mbar durante a noite. A suspensão foi então filtrada em sílica, o solvente evaporado e o resíduo purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 1:40), entretanto, apenas material de partida foi recuperado. Essa reação foi repetida utilizando 50 mol% do catalisador de Mo (22,5 mg; 0,05 mmol), entretanto, somente material de partida foi recuperado.

3-(prop-1-inil)fenol (**183**)



A um tubo selado foi adicionado o composto **174** (0,30 g; 1,73 mmol), Pd₂(dba)₃ (47,5 mg; 0,05 mmol), CuI (19,80 mg; 0,10 mmol), PPh₃ (118,0 mg; 0,44 mmol) e Et₃N (9 mL). A mistura foi evacuada e preenchida com propino. A mistura reacional foi aquecida a 80 °C e agitada por 24h, borbulhando propino no intervalo de 1h. Após este tempo, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila, filtrada para remover o precipitado e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila/ diclorometano/hexano 2:1:16) fornecendo o alcino **183** como um óleo amarelo (75,0 mg; 33%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,14 (t; *J* = 8,0 Hz; 1H); 6,98-6,93 (m, 1H); 6,86-6,84 (m, 1H); 6,73 (ddd; *J* = 0,9; 2,5; 8,0 Hz; 1H); 2,04 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 155,2 (C₀); 129,5 (CH); 125,3 (C₀); 124,2 (CH); 118,2 (CH); 115,0 (CH); 86,0 (C₀); 79,3 (C₀); 4,3 (CH₃).

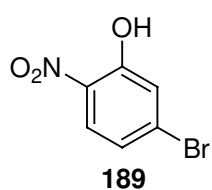
3. Parte Experimental

IV, cm^{-1} : 3361, 2917, 1702, 1605, 1578, 1443, 1290, 1178, 1158, 1042, 1009, 869, 780, 685.

MS (EI): m/z (%): 133 (10), 132 (100), 131 (57), 103 (30), 77 (20), 51 (13).

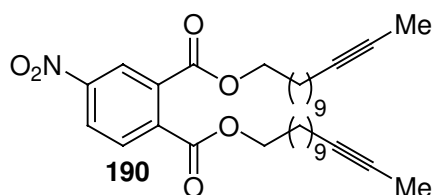
HRMS (EI): m/z (%): $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}$ calculado: 132,05752; encontrado: 132,05744.

5-bromo-2-nitrofenol (**189**)



CAN (3,16 g; 5.8 mmol) foi adicionado a uma mistura contendo o fenol **174** (0,50 g; 2,9 mmol), NaHCO_3 (0,83 g; 9 mmol) e 33 mL de MeCN anidro à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 1h. a mistura foi filtrada, lavada com água e extraída com CHCl_3 . Os extratos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrado. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 1:9) fornecendo o composto **189** (38,0 mg; 3%).

dipentadec-13-ynil-4-nitroftalato (**190**)



DCC (0,574 mg; 2,78 mmol) e DMAP (0,057 mg; 0,42 mmol) foram adicionados a uma mistura contendo o composto **191** (0,244 mg; 1,16 mmol), o álcool **192** (0,500 mg; 2,55 mmol) e CH_2Cl_2 (15 mL) e essa mistura foi agitada por 15h à temperatura ambiente. Após este tempo a mistura foi filtrada em sílica e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 1:20) fornecendo o produto **190** como um óleo amarelo (613,0 mg; 93%).

RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz): δ (ppm) 8,55 (d; $J = 2,2$ Hz; 1H); 8,55 (dd; $J = 2,2$; 8,4 Hz; 1H); 7,81 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H); 4,30 (t; $J = 6,8$ Hz; 2H); 4,29 (t; $J = 6,8$ Hz; 2H); 4,31-4,28 (m, 4H); 1,75-1,69 (m, 10H); 1,44-1,28 (m, 28H).

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 75 MHz): δ (ppm) 166,3 (C_0); 165,2 (C_0); 148,9 (C_0); 138,5 (C_0); 133,3 (C_0); 130,1 (CH); 126,0 (CH); 124,3 (CH); 79,2 (C_0); 75,1 (C_0); 66,7 (CH_2); 66,6 (CH_2); 29,6 (CH_2); 29,3 (CH_2); 29,2 (CH_2); 29,0 (CH_2); 28,6 (CH_2); 28,5 (CH_2); 26,0 (CH_2); 18,7 (CH_2); 3,2 (CH_3).

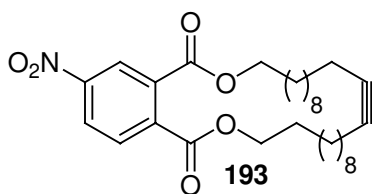
3. Parte Experimental

IV, cm^{-1} : 2924, 2854, 1730, 1533, 1465, 1350, 1311, 1268, 1138, 1130, 1113, 1062, 958, 912, 851, 834, 790, 774, 733, 695.

MS (EI): m/z (%): 550 (20), 524 (14), 195 (18), 194 (24), 179 (12), 149 (13), 135 (17), 133 (14), 123 (17), 122 (17), 121 (27), 119 (18), 109 (45), 108 (21), 107 (27), 97 (17), 96 (15), 95 (100), 94 (16), 93 (32), 83 (29), 82 (13), 81 (70), 79 (31), 69 (62), 68 (64), 67 (65), 57 (13), 55 (89), 54 (15), 53 (13), 43 (29), 41 (41).

HRMS (EI): m/z (%): $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{NO}_6$ calculado: 567,35599; encontrado: 590,34566 [M^+ + Na].

Ciclo-2-dodec-11-inil-1-undecil-4-nitroftalato (**193**)



Trifenilsilanol (14,0 mg; 0,05 mmol) foi adicionado a uma solução do complexo de Mo (11,0 mg; 0,025 mmol) em tolueno seco (0,5 mL) e a mistura reacional foi agitada à temperatura por 30 min. O diácido **190**

(70,0 mg; 0,13 mmol) foi dissolvido em tolueno (2,5 mL) e adicionado à solução do complexo de Mo. A mistura reacional foi aquecida a 80 °C e agitada sob esta temperatura e 750 mbar durante a noite. A suspensão foi então filtrada em sílica, o solvente evaporado e o resíduo purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 1:40), fornecendo o composto **193** como um sólido branco (53,0 mg; 82%).

Pf: 74,9 – 77,3 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,49 (d; J = 2,1 Hz; 1H); 8,28 (dd; J = 2,1; 8,4 Hz; 1H); 7,76 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 4,33 (t; J = 7,1 Hz; 2H); 4,32 (t; J = 7,1 Hz; 2H); 2,21-2,13 (m, 4H); 1,79-1,61 (m, 4H); 1,45-1,31 (m, 28H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 167,0 (C_0); 166,0 (C_0); 149,6 (C_0); 139,1 (C_0); 134,1 (C_0); 130,9 (CH); 126,6 (CH); 125,0 (CH); 81,2 (C_0); 67,5 (CH_2); 67,4 (CH_2); 30,4 (CH_2); 30,3 (CH_2); 30,2 (CH_2); 30,1 (CH_2); 29,9 (CH_2); 29,5 (CH_2); 29,4 (CH_2); 29,3 (CH_2); 29,2 (CH_2); 29,2 (CH_2); 29,2 (CH_2); 26,6 (CH_2); 26,5 (CH_2); 19,2 (CH_2).

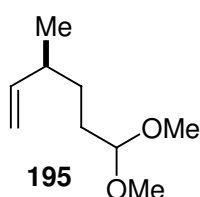
IV, cm^{-1} : 2918, 2851, 1741, 1720, 1532, 1468, 1354, 1299, 1272, 1241, 1136, 1115, 1061, 962, 932, 835, 733, 725, 692.

3. Parte Experimental

MS (EI): m/z (%): 496 (20), 195 (36), 194 (29), 192 (31), 191 (11), 180 (12), 179 (18), 177 (15), 164 (12), 149 (24), 148 (11), 136 (10), 135 (27), 123 (12), 122 (11), 121 (40), 111 (22), 110 (16), 109 (26), 108 (15), 107 (28), 97 (14), 96 (27), 95 (60), 94 (25), 93 (43), 91 (17), 83 (35), 82 (31), 81 (80), 79 (50), 69 (95), 68 (24), 67 (82), 57 (20), 56 (12), 55 (100), 54 (23), 43 (32), 41 (61), 40 (11), 29 (15).

HRMS (EI): m/z (%): $C_{30}H_{43}NO_6$ calculado: 513,30904; encontrado: 536,29846 [M^+ + Na].

(S)-6,6-dimetoxi-3-metilex-1-eno (**195**)



Ozônio foi borbulhado em uma solução de (S)-citroneleno (**194**) (6,0 g; 43 mmol) em CH_2Cl_2 (145 mL) a $-78\text{ }^{\circ}C$ até a completa consumição do material de partida observada por CCD (empregando hexano como eluente). A solução foi então borbulhada com Ar por 15 min, Me_2S (6,7 g; 8,0 mL; 108 mmol) foi adicionado e a mistura reacional agitada por 90 min a $-78\text{ }^{\circ}C$. Excesso de Me_2S foi removido sob pressão reduzida e a solução remanescente foi adicionada à suspensão de montmorilonita K10 (22 g) em trimetil ortoformato (47,5 mL; 43,3 mmol) que foi agitada previamente por 30 min. Após agitação por 20 min, a mistura foi filtrada, extraída com solução saturada de $NaHCO_3$ e água, seca (Na_2SO_4) e evaporada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 1:40) fornecendo o produto **195** como um líquido incolor (4,76 g; 70%).

$[\alpha]_D^{20} +8,40$ (c 1,14; CH_2Cl_2).

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) 5,67 (ddd; $J = 7,6; 10,4; 17,7$ Hz; 1H); 4,96 (d; $J = 17,2$ Hz; 1 H); 4,93 (d; $J = 10,4$ Hz; 1H); 4,34 (t; $J=5,7$ Hz; 1H); 3,30; 3,31 (2 s, 6H); 1,58 (m, 2H); 2,11 (m, 1 H); 1,34 (m, 2H); 1,05 (d; $J=6,8$ Hz; 3 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ (ppm) 144,3 (CH); 113,0 (CH_2); 104,7 (CH); 52,7 (CH_3); 52,6 (CH_3); 37,7 (CH); 31,3 (CH_2); 30,3 (CH_2); 20,2 (CH).

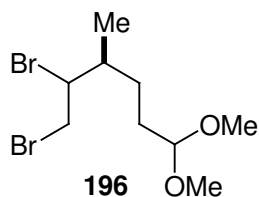
IV, cm^{-1} : 3078, 2954, 2930, 2913, 2884, 2830, 1640, 1455, 1384, 1192, 1123, 1055, 994, 909, 682.

MS (EI): m/z (%): 157 (0,3), 95 (54), 75 (100), 71 (31), 67 (16), 58 (12), 55 (13), 47 (17), 41 (28).

3. Parte Experimental

HRMS (EI): m/z (%): $C_9H_{19}O_2$ calculado: 159,13851; encontrado: 159,13835.

(4S)-5,6-dibromo-1,1-dimetoxi-4-metilexano (196)



4-(Dimetilamino)piridínio brometo perbrometo (1,72 g; 4,74 mmol) foi adicionado em porções a uma solução do alceno **195** (0,5 g; 3,17 mmol) e DMAP (0,58 g; 4,75 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) a 0 °C. Após agitação por 4h, a mistura amarela foi gradualmente sendo aquecida à temperatura ambiente. A mistura foi então lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ e água, a fase orgânica foi seca (Na_2SO_4) e evaporada, e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 1:40) fornecendo o dibrometo **196** (d.r. 1:1.2) como um óleo incolor (0,81 g; 80%).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): mistura de isômeros, δ (ppm) 4,36; 4,38 (2 t; $J = 5,5$; 5,4 Hz; 1H); 4,19 - 4,24; 4,34 - 4,29 (2m, 3 H); 3,66 - 3,86 (m, 2 H); 3,33 (s, 6H); 2,00 - 2,14 (m, 1 H); 1,18 - 1,78 (m, 4 H); 0,92; 1,06 (2 d; $J = 6,5$; 6,7 Hz; 3 H).

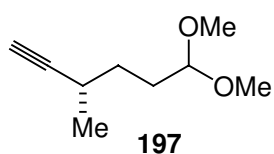
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): mistura de isômeros, δ (ppm) 104,4, 104,4, 60,8, 59,4, 52,9, 52,8, 52,7, 35,1, 34,4, 34,1, 33,7, 30,8, 29,9, 25,4, 18,4, 13,4.

IV, cm^{-1} : 2935, 2882, 2829, 1457, 1382, 1191, 1146, 1123, 1052, 942, 918.

MS (EI): m/z (%): 317 (0.2), 287 (6), 93 (5), 75(100), 47 (5), 41 (6).

HRMS (EI): m/z (%): $C_9H_{18}Br_2O_2$ calculado: 315.96736; encontrado: 338.95629 [$M^+ + Na$].

(S)-6,6-dimetoxi-3-metilex-1-ino (197)



Uma solução do dibrometo **196** (1,27 g; 4,0 mmol) em THF (2,5 mL) foi adicionado a uma solução de LiHMDS (2,02 g; 12,1 mmol) em THF (7,5 mL) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por 24 h a 50 °C. Após este tempo, a mistura foi diluída com éter e a fase orgânica foi lavada com água até atingir o pH 7. A fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, seca (Na_2SO_4) e evaporada. O resíduo foi diluído em MeOH (50 mL) e tratado com K_2CO_3 (0,41 g; 2,94 mmol). Após 1h a mistura reacional foi filtrada e concentrada.

3. Parte Experimental

O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 1:20) fornecendo o produto **197** como um óleo incolor (0,59 g; 95%).

$[\alpha]_D^{20} +27,40$ (*c* 1,2; CH₂Cl₂).

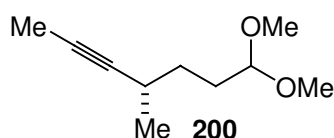
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4,38 (t; *J* = 5,7 Hz; 1H); 2,05 (d; *J* = 2,4 Hz; 1H); 3,32; 3,33 (2 s, 6H); 2,41 - 2,50 (m, 1H); 1,66 - 1,88 (m, 2 H); 1,42 - 1,56 (m, 2 H); 1,19 (d; *J* = 6,9 Hz; 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 104,2 (CH); 88,5 (CH); 68,6 (CH); 52,8 (CH₃); 52,4 (CH₃); 31,5 (CH₂); 30,1 (CH₂); 25,5 (CH); 20,9 (CH).

IV, cm⁻¹: 3298, 2955, 2831, 1455, 1387, 1191, 1124, 1053, 1029, 985, 964, 909, 878, 856.

MS (EI): *m/z* (%): 155 (0,4), 125 (16), 109 (5), 91 (8), 77 (10), 75 (100), 71 (20), 65 (3), 58 (5), 55 (4), 53 (5), 51 (3), 47 (12), 45 (9), 41 (17), 31 (7), 27 (6).

(*S*)-7,7-dimetoxi-4-metilept-2-ino (**200**)



n-BuLi (1,23 mL; 1,6M; 1,97 mmol) foi adicionado à -78 °C por um período de 20 min a uma solução do alcino terminal **197** (0,28 g; 1,79 mmol) em THF (2,5 mL). A mistura resultante foi agitada por 10 min a -78 °C e a 0 °C por 90 min. A mistura foi então gelada a -78 °C e DMPU (0,65 mL; 5,38 mmol) foi introduzido. Após agitação por mais 10 min, MeI (0,23 mL; 3,58 mmol) foi adicionado e a mistura agitada por 13 h à temperatura ambiente. Éter etílico foi adicionado então e a fase resultante foi lavada com água, solução saturada de NaCl, seca (Na₂SO₄), e concentrada. Purificação do resíduo por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 1:20) forneceu o produto **200** como um óleo incolor (0,274 g; 90%).

$[\alpha]_D^{20} +26,40$ (*c* 0,76; CH₂Cl₂).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 4,38 (t; *J* = 5,8 Hz; 1H); 3,32; 3,33 (2 s, 6H); 2,39 (m, 1H); 1,78 (d; *J* = 2,4 Hz; 3 H); 1,63 - 1,86 (m, 2H); 1,35 - 1,51 (m, 2H); 1,14 (d; *J* = 6,9 Hz; 3 H).

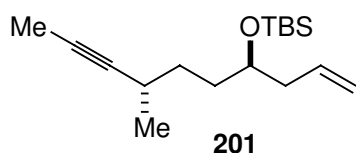
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 103,9; 82,8; 75,4; 52,3; 51,9; 31,5; 29,8; 25,3; 20,9; 2,9.

IV, cm⁻¹: 2954, 2932, 2829, 1454, 1385, 1192, 1127, 1052, 1028, 960, 897.

3. Parte Experimental

MS (EI): m/z (%): 139 (16), 109 (14), 108 (10), 101 (10), 91 (8), 79 (12), 75 (100), 71 (11), 67 (7), 47 (10), 41 (13).

(4*R*,7*S*)-4-*t*-butildimetilsililoxi-7-metildec-1-en-8-ino (**201**)



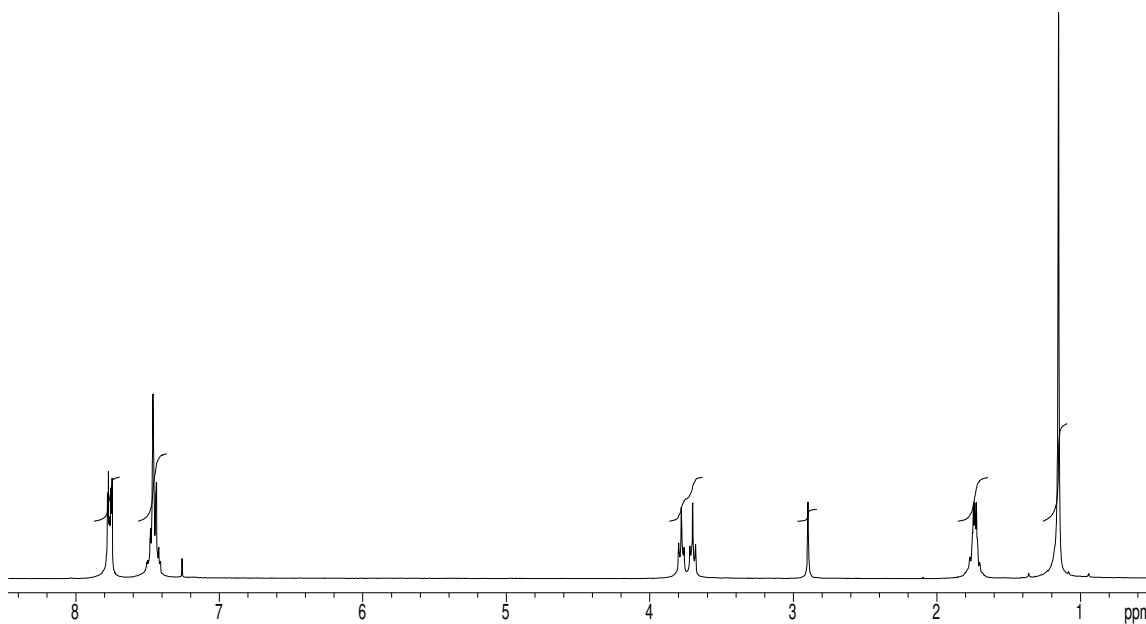
Aq. HCl (3 mL, 10% w/w) foi adicionado a uma solução do alcino **200** (0,5 g; 3,0 mmol) em THF (5,5 mL). Após agitação por 90 min, a mistura reacional foi diluída com éter etílico e lavado com solução saturada de NaHCO₃ e água, seca (Na₂SO₄) e evaporada. O resíduo foi dissolvido em éter (1,5 mL) e a solução resultante foi adicionada lentamente à solução de (-)-*B*-alil(diisopinocampfeil)borana (1,25 g; 3,8 mmol) em éter dietílico (4 mL) a -100 °C. Após agitação por 1 h, MeOH (0,2 mL) foi introduzido e o banho de gelo removido. Após atingir temperatura ambiente, o éter dietílico foi evaporado e o resíduo foi tratado com uma solução de 8-hidroxiquinolina (0,64 g; 4,4 mmol) em MeOH (8 mL) e agitado durante a noite. O precipitado resultante foi filtrado e o filtrante foi evaporado. Cromatografia por coluna (acetato de etila/hexano 1:40) forneceu o álcool alílico que ainda continha traços de impurezas de terpeno. Este material foi dissolvido em DMF (3,5 mL), e imidazol (0,325 g; 4,8 mmol) e TBSCl (0,46 g; 3,0 mmol) foram adicionados. Após agitação à temperatura ambiente por 15h, a mistura reacional foi diluída com hexano e lavado sucessivamente com aq. HCl (5%), sol. sat. de NaHCO₃ e água, seca (Na₂SO₄), e evaporada. Purificação do resíduo por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 1:20) fornecendo o produto **201** como um óleo incolor (0,53 g; 65%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 5,82 (ddt; $J=14,4$; 10,4; 7,2 Hz; 1H); 5,00 - 5,07 (m, 2H); 3,71 (qt; $J=5,8$ Hz; 1H); 2,34 (m, 1H); 2,15 - 2,27 (m, 2 H); 1,78 (d; $J=2,4$ Hz; 3H); 1,38 - 1,65 (m, 4 H); 1,12 (d; $J=6,9$ Hz; 3H); 0,89 (s, 9 H), 0,05 (s, 6 H).

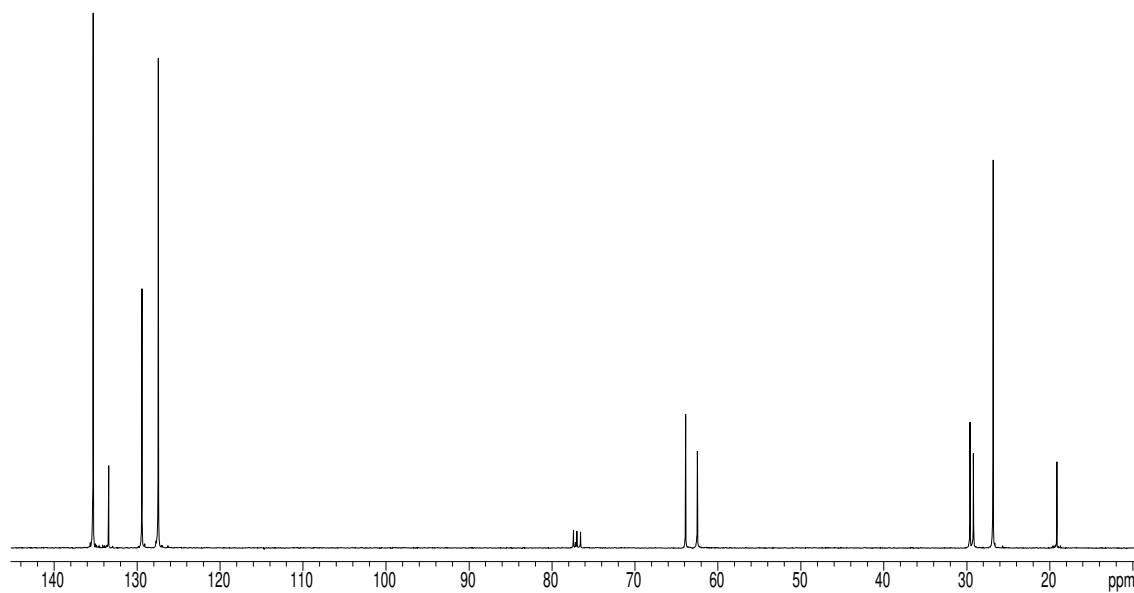
4. Espectros

4. Espectros

4.1. ESPECTROS – PARTE 1

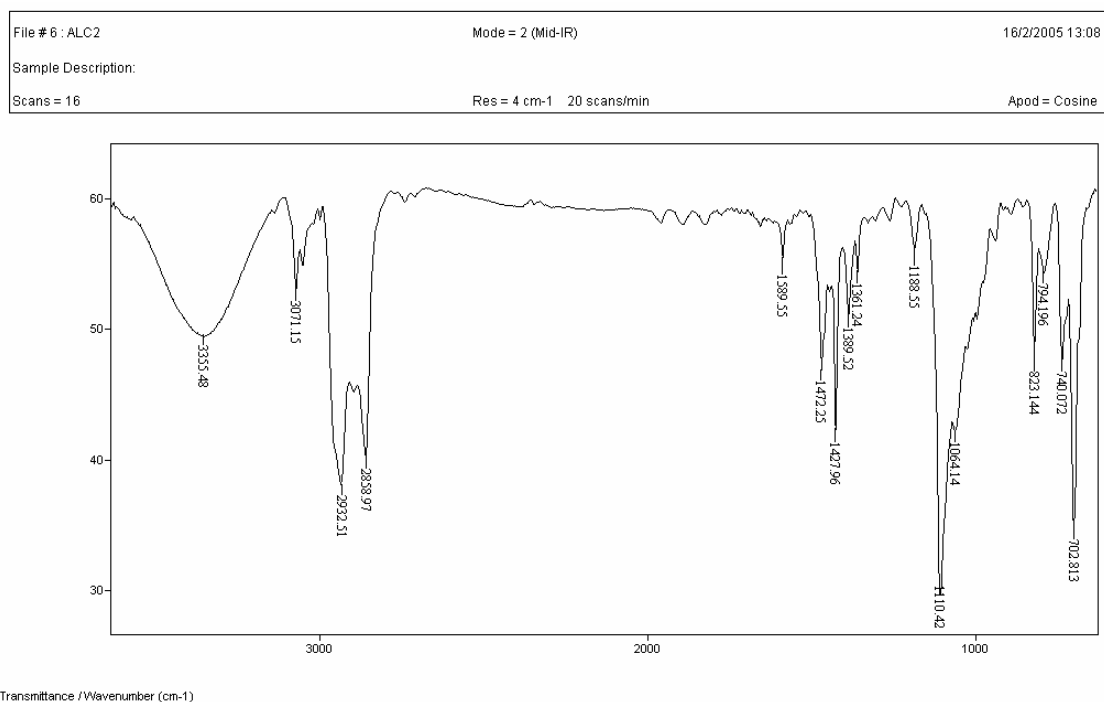


Anexo 1: Espectro de RMN de ^1H de **92** (CDCl_3 , 300 MHz)

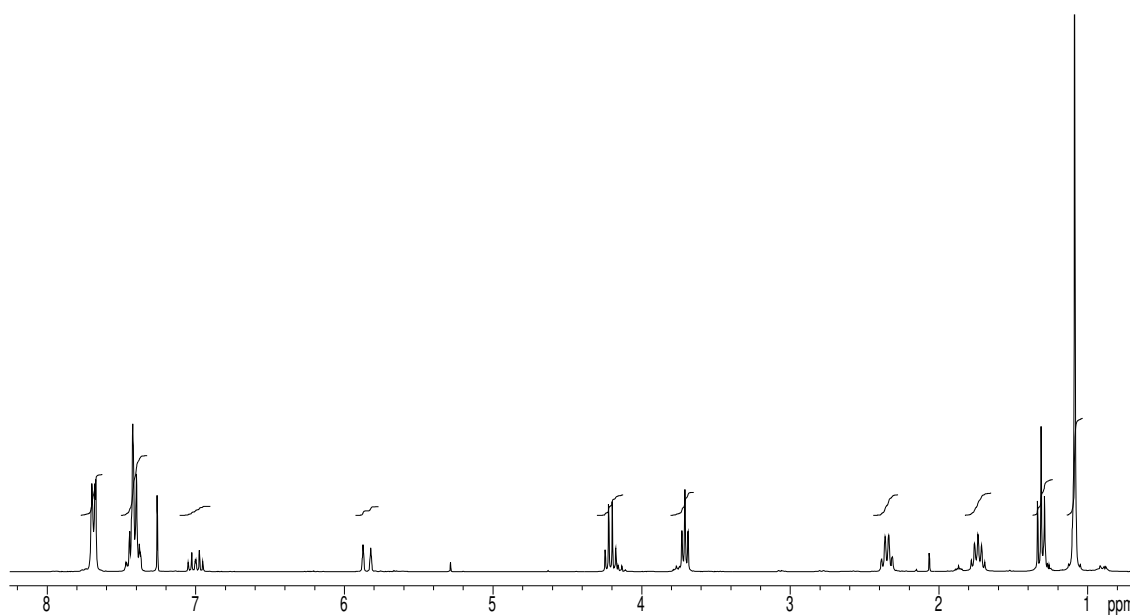


Anexo 2: Espectro de RMN de ^{13}C de **92** (CDCl_3 , 75 MHz)

4. Espectros

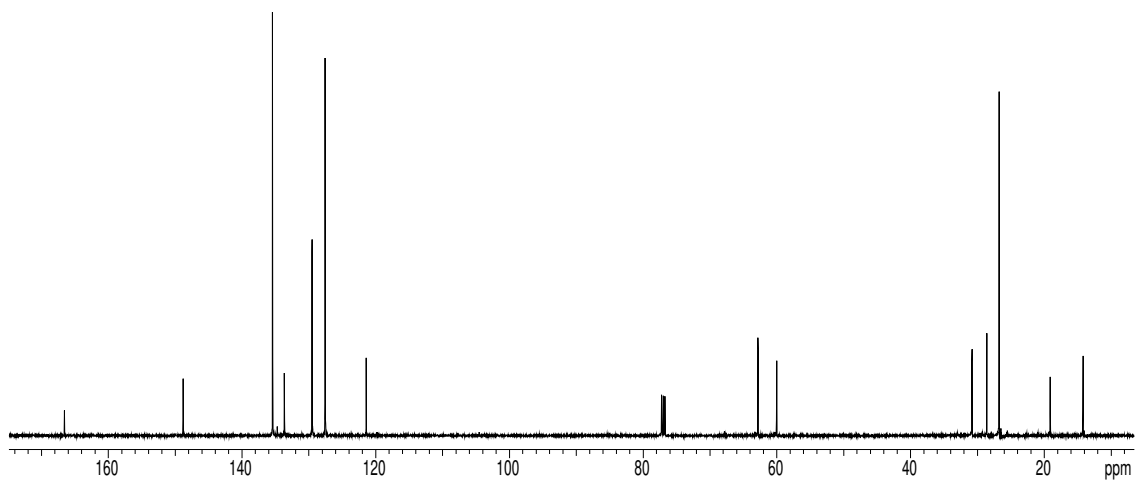


Anexo3: Espectro de IV (filme) de **92**



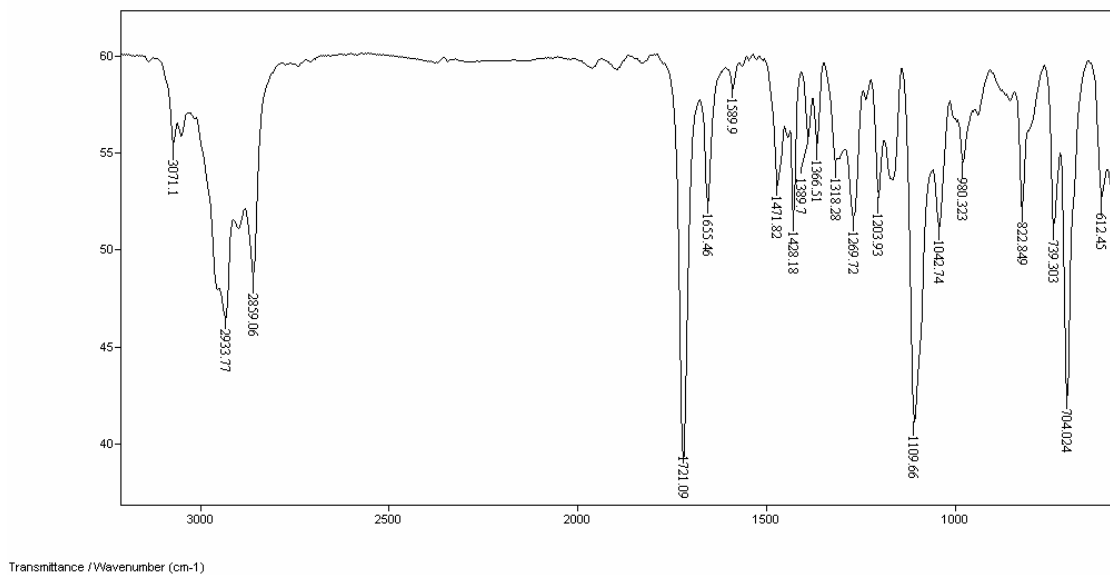
Anexo 4: Espectro de RMN de ¹H de **86** (CDCl₃, 300 MHz)

4. Espectros



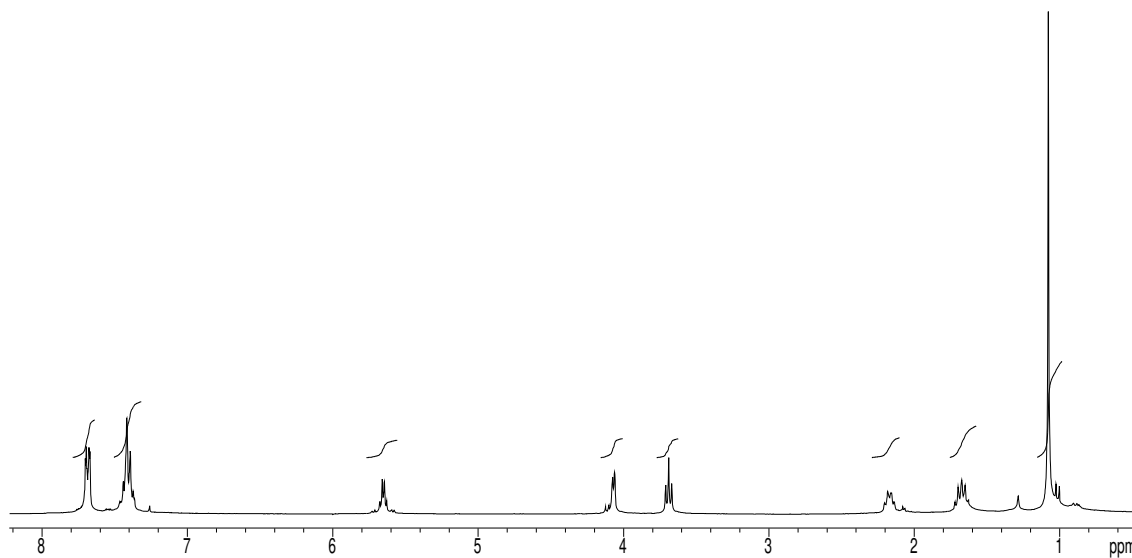
Anexo 5: Espectro de RMN de ^{13}C de **86** (CDCl_3 , 75 MHz)

File # 7 : SMOOTH Mode = 2 (Mid-IR) 16/2/2005 13:55
Sample Description:
Scans = 16 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min Apod = Cosine

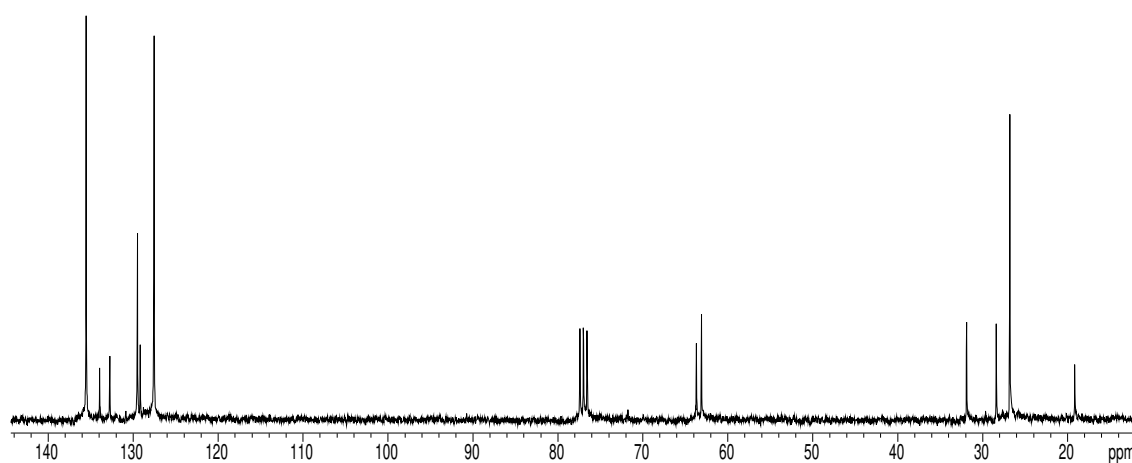


Anexo 6: Espectro de IV (filme) de **86**

4. Espectros

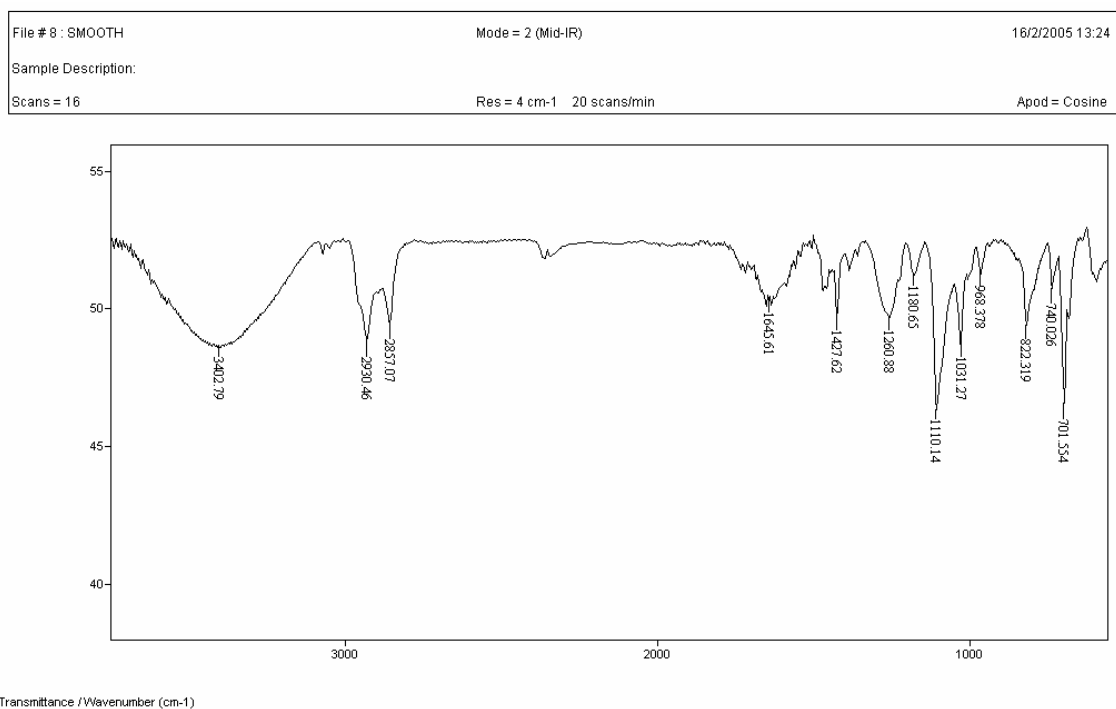


Anexo 7: Espectro de RMN de ^1H de **93** (CDCl_3 , 300 MHz)

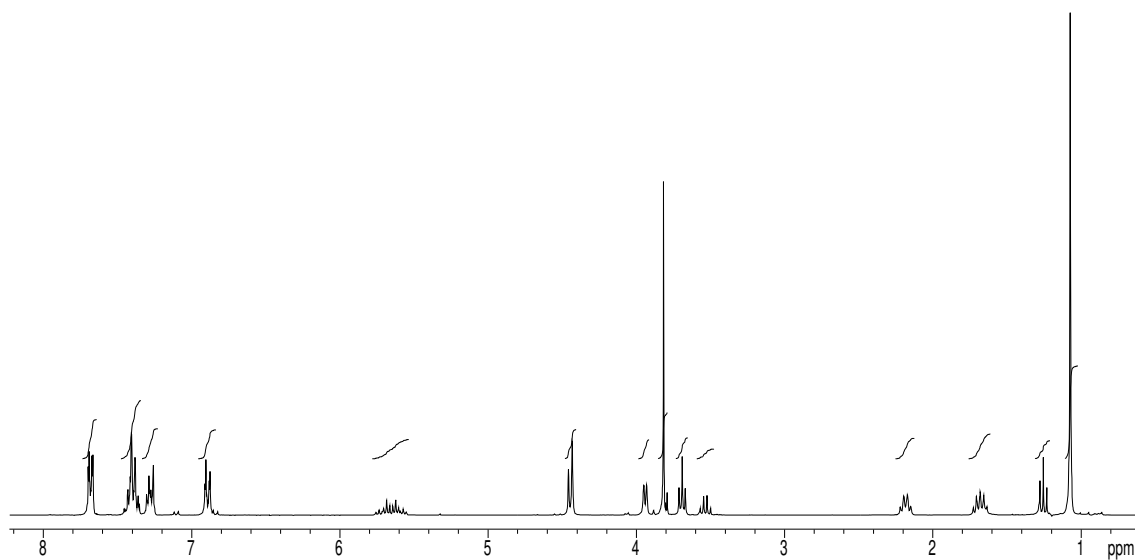


Anexo 8: Espectro de RMN de ^{13}C de **93** (CDCl_3 , 75 MHz)

4. Espectros

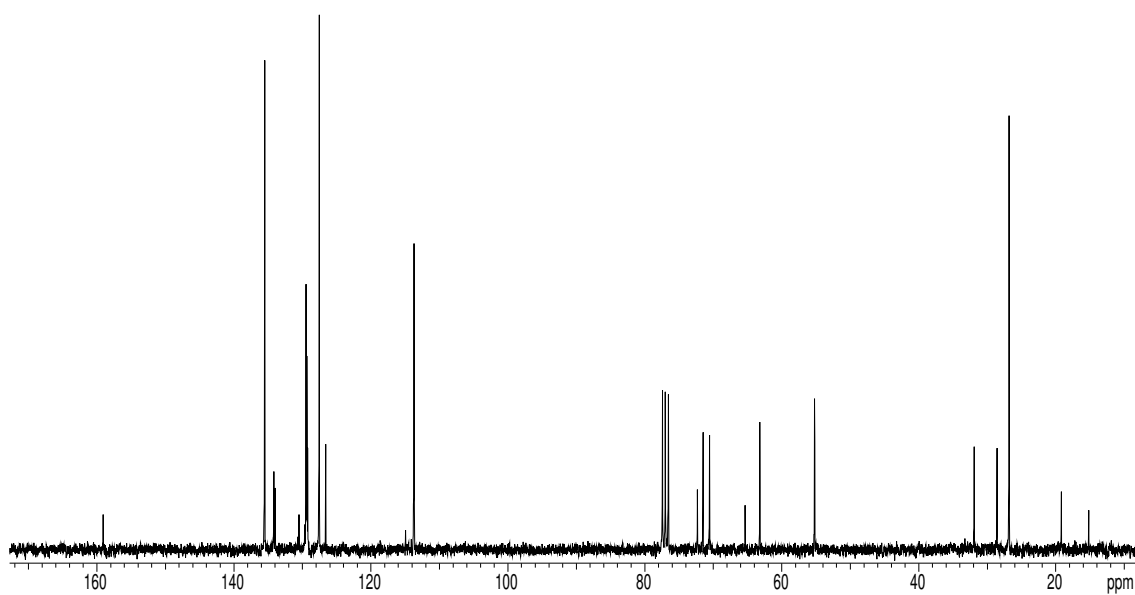


Anexo 9: Espectro de IV (filme) de 93



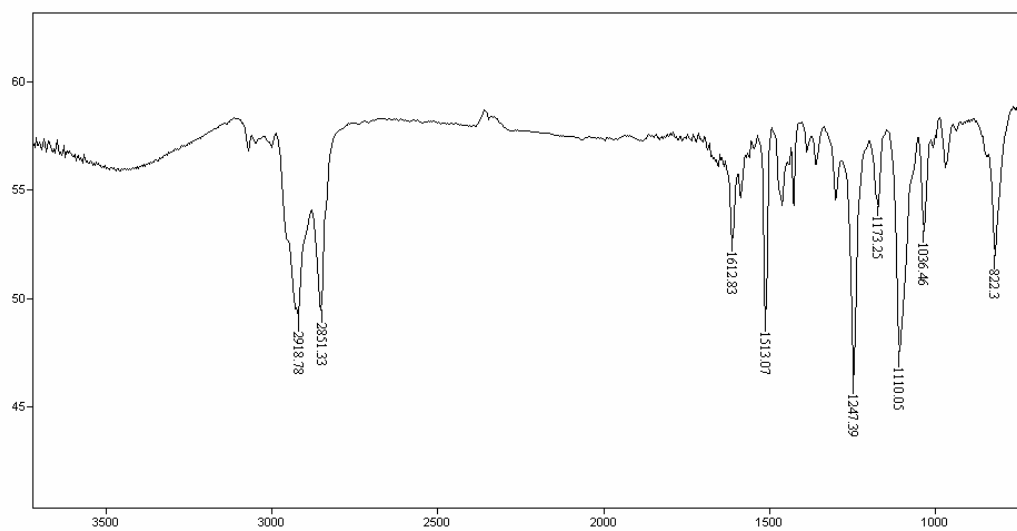
Anexo 10: Espectro de RMN de ^1H de **94** (CDCl_3 , 300 MHz)

4. Espectros



Anexo 11: Espectro de RMN de ^{13}C de **94** (CDCl_3 , 75 MHz)

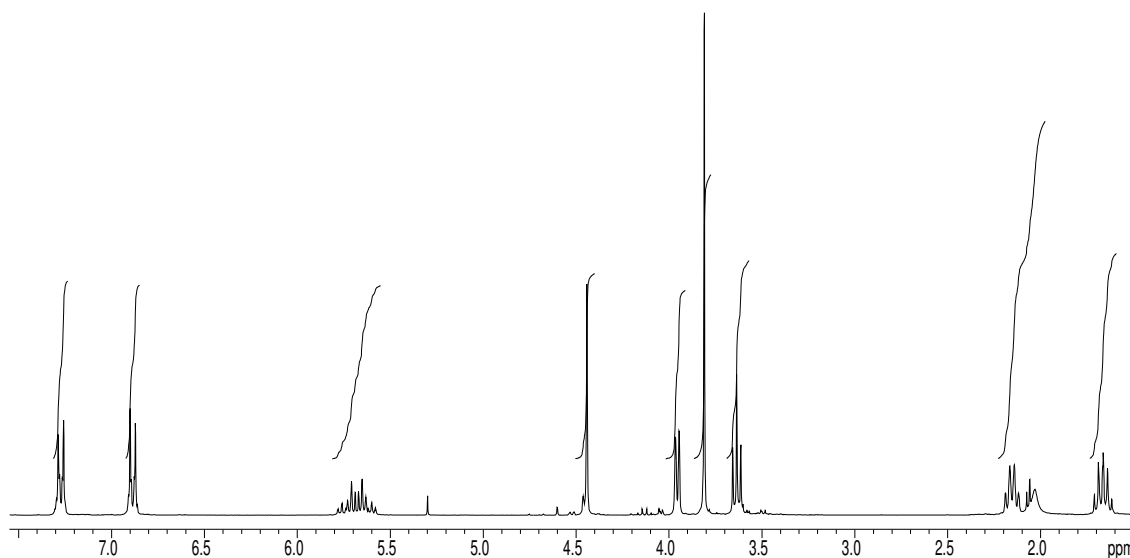
File # 9 : SMOOTH	Mode = 2 (Mid-IR)	16/2/2005 13:02
Sample Description:		
Scans = 16	Res = 4 cm-1 20 scans/min	Apod = Cosine



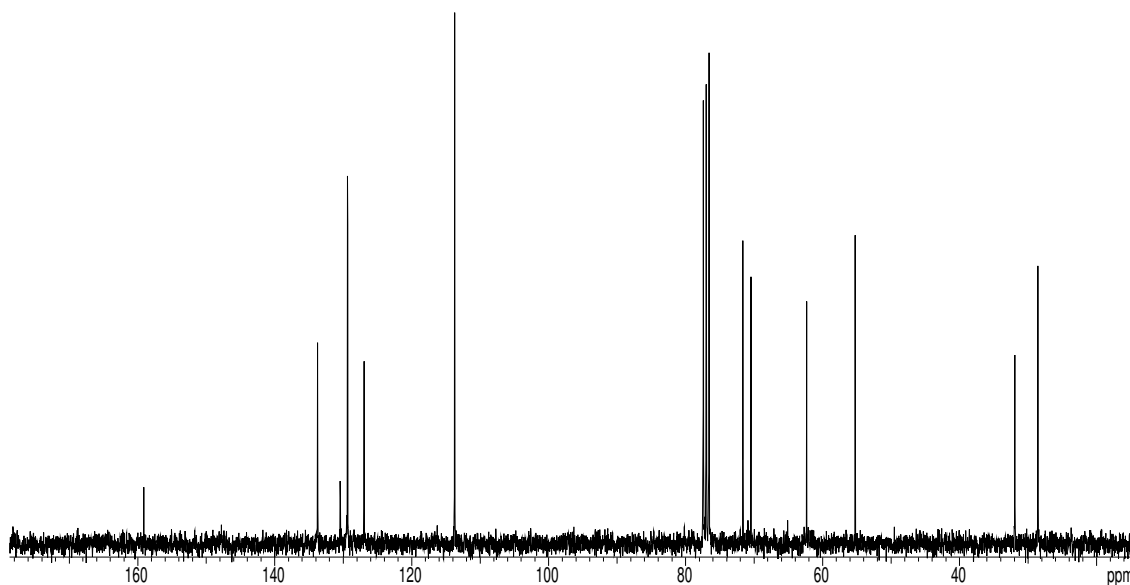
Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Anexo 12: Espectro de IV (filme) de **94**

4. Espectros

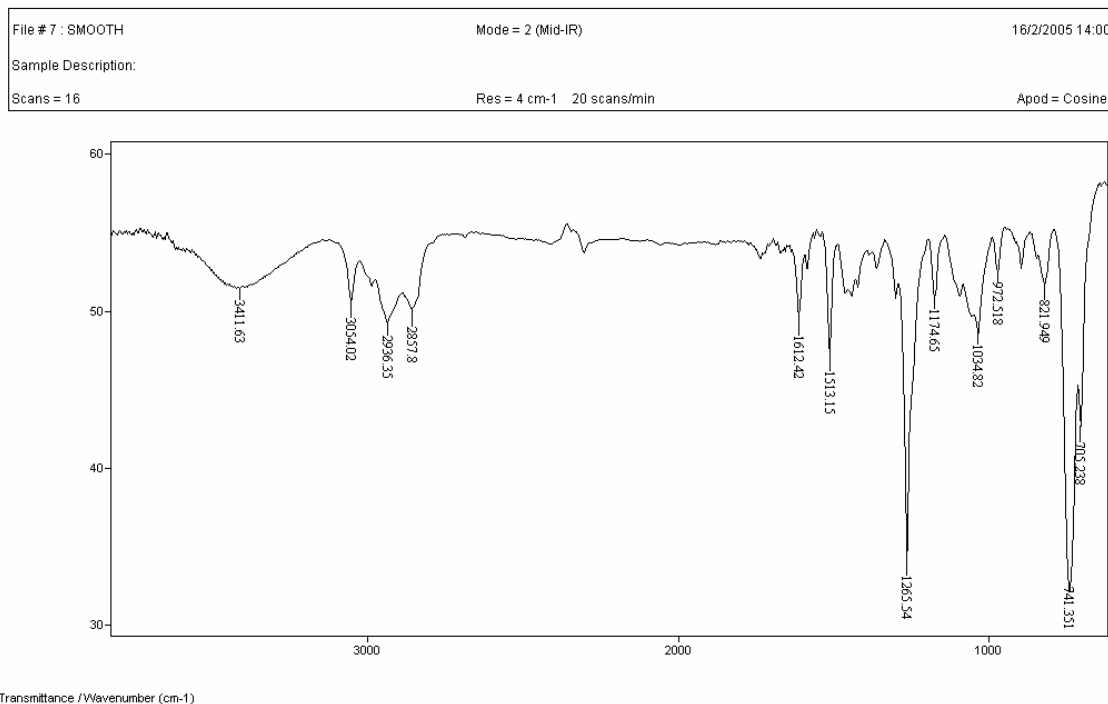


Anexo 13: Espectro de RMN de ^1H de **95** (CDCl_3 , 300 MHz)

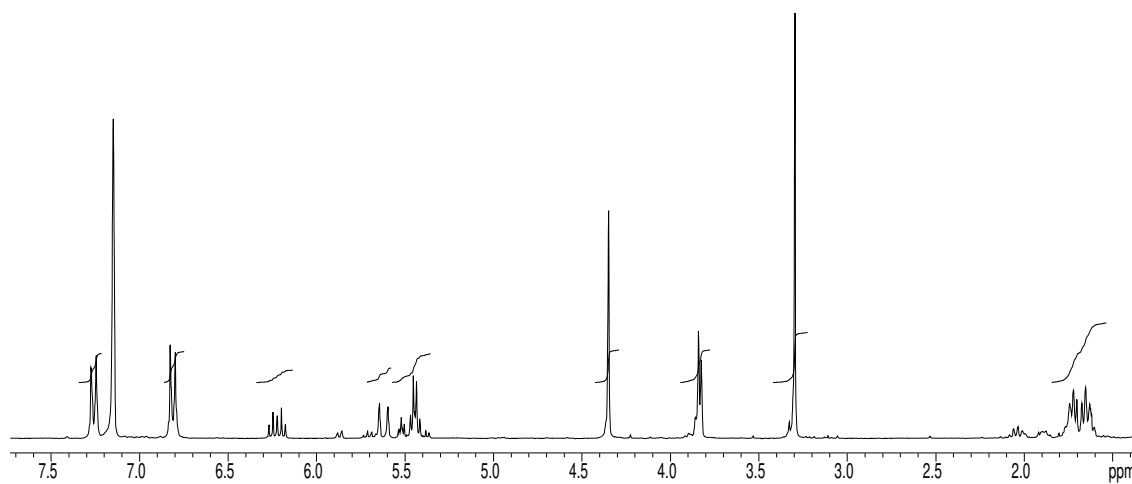


Anexo 14: Espectro de RMN de ^{13}C de **95** (CDCl_3 , 75 MHz)

4. Espectros

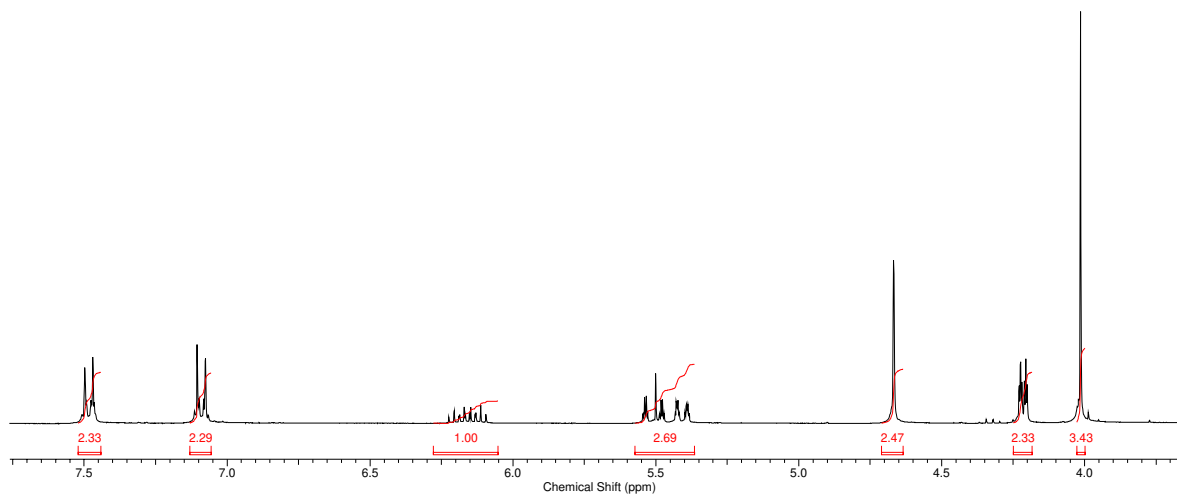


Anexo 15: Espectro de IV (filme) de 95

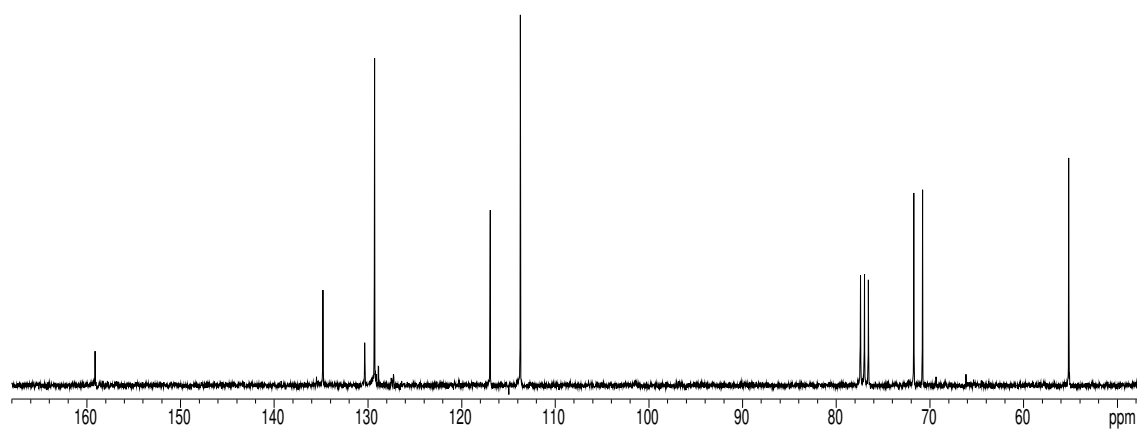


Anexo 16: Espectro de RMN de ¹H de 84 (C₆D₆, 300 MHz)

4. Espectros

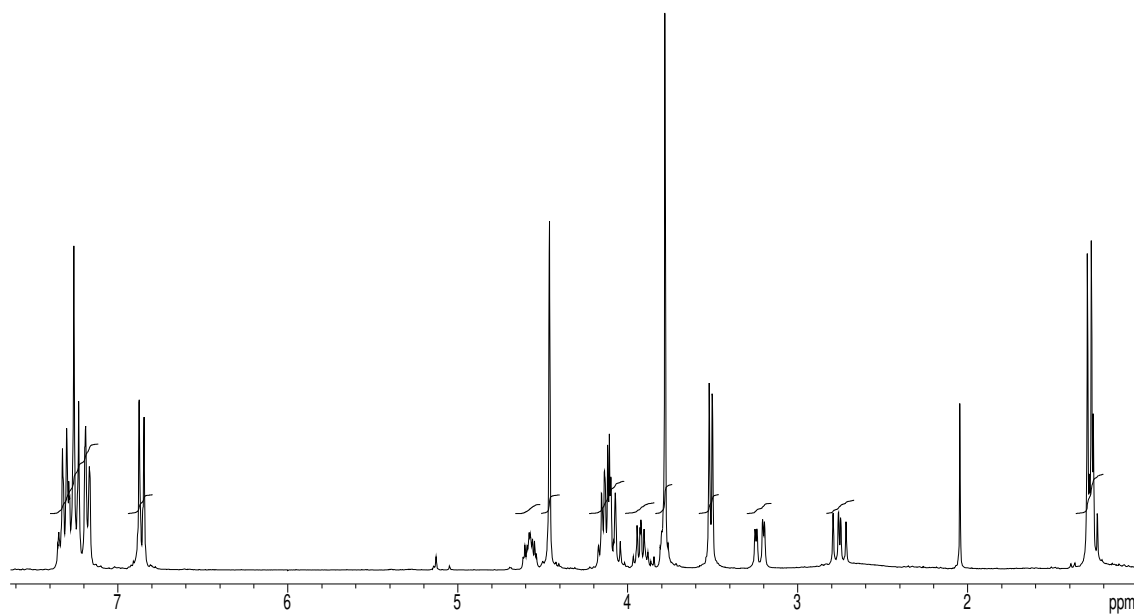


Anexo 17: Espectro de RMN de ¹H de **98** (CDCl₃, 300 MHz)

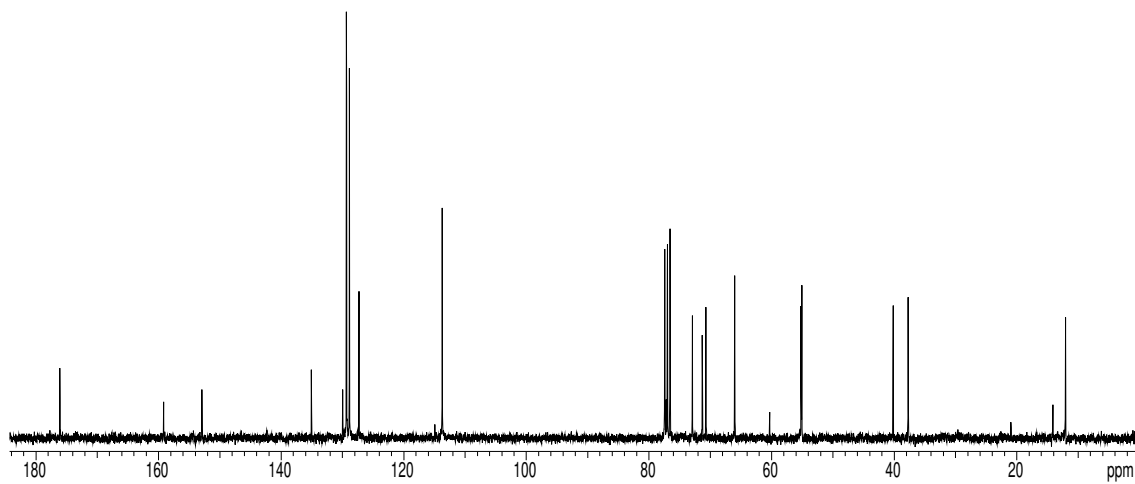


Anexo 18: Espectro de RMN de ¹³C de **98** (CDCl₃, 75 MHz)

4. Espectros



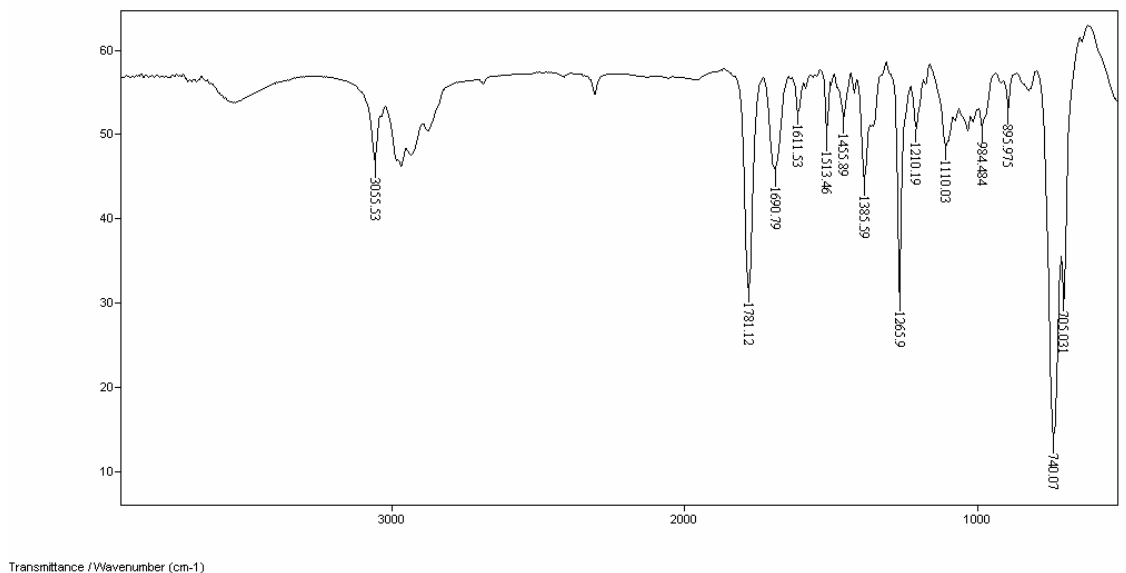
Anexo 19: Espectro de RMN de ^1H de **99** (CDCl_3 , 300 MHz)



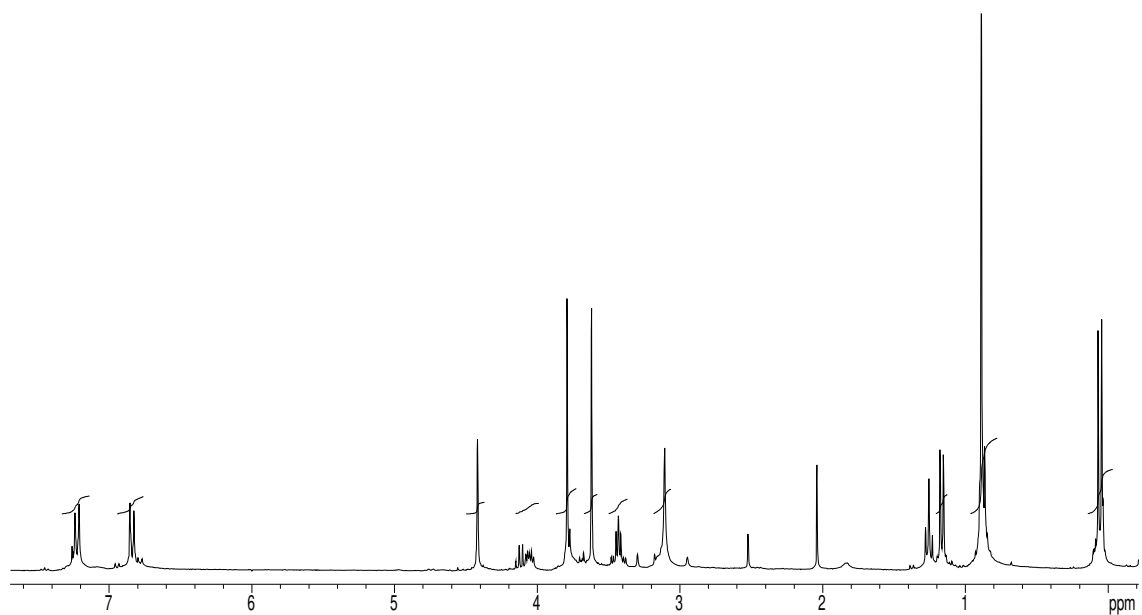
Anexo 20: Espectro de RMN de ^{13}C de **99** (CDCl_3 , 75 MHz)

4. Espectros

File # 8 : SMOOTH Mode = 2 (Mid-IR) 16/2/2005 13:37
Sample Description:
Scans = 16 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min Apod = Cosine

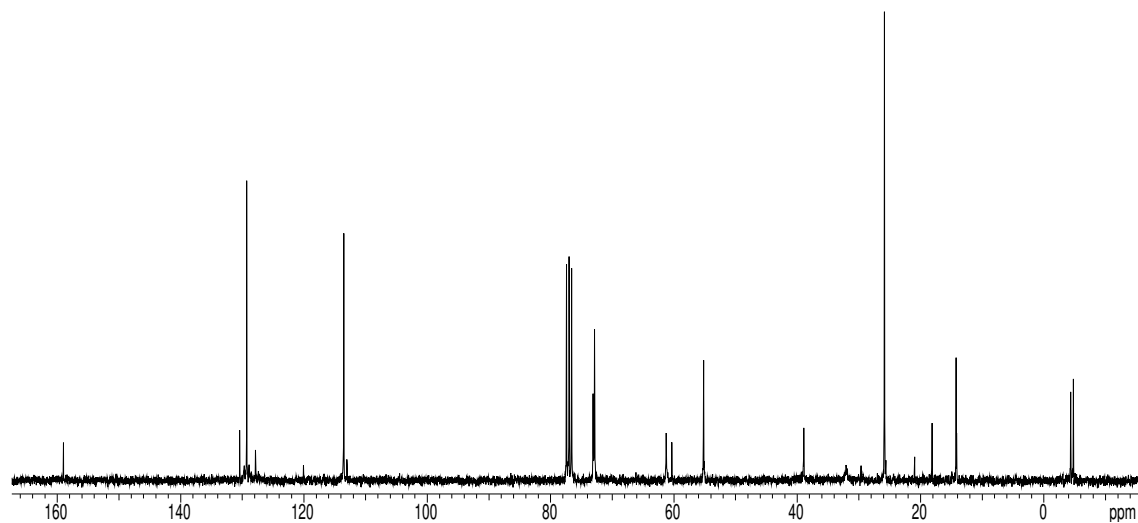


Anexo 21: Espectro de IV (filme) de 99



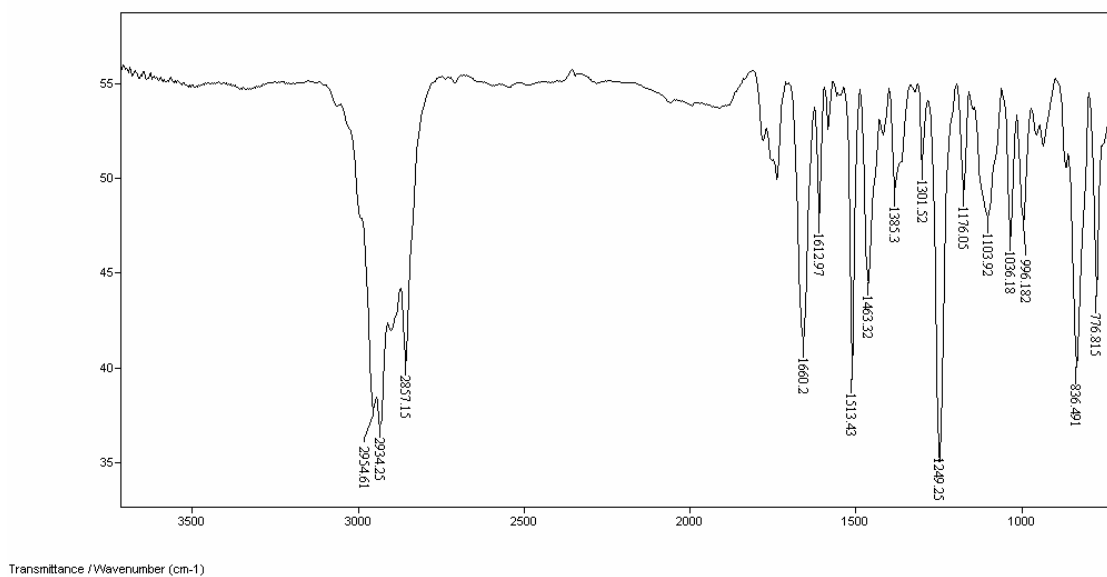
Anexo 22: Espectro de RMN de ¹H de 100 (CDCl₃, 300 MHz)

4. Espectros



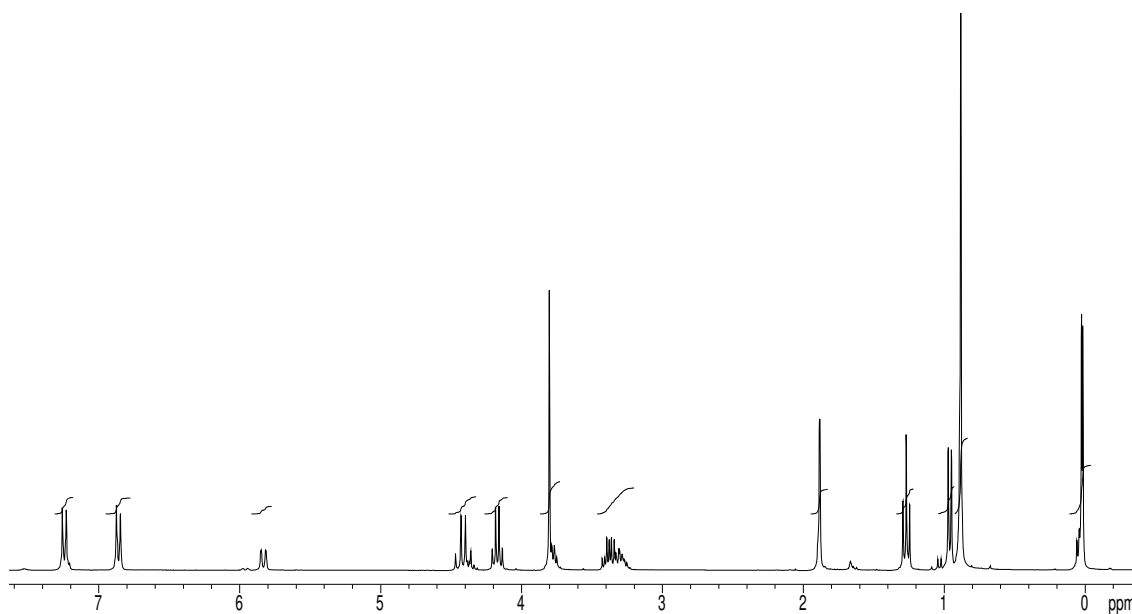
Anexo 23: Espectro de RMN de ¹³C de **100** (CDCl₃, 75 MHz)

File # 9 : SMOOTH	Mode = 2 (Mid-IR)	17/3/2005 12:32
Sample Description:		
Scans = 16	Res = 4 cm ⁻¹ 20 scans/min	Apod = Cosine

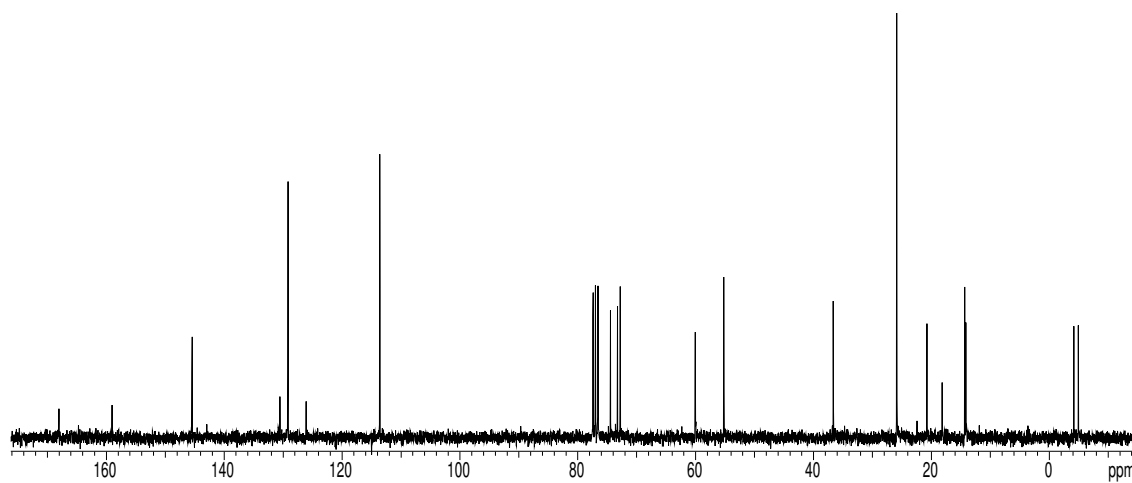


Anexo 24: Espectro de IV (filme) de **100**

4. Espectros

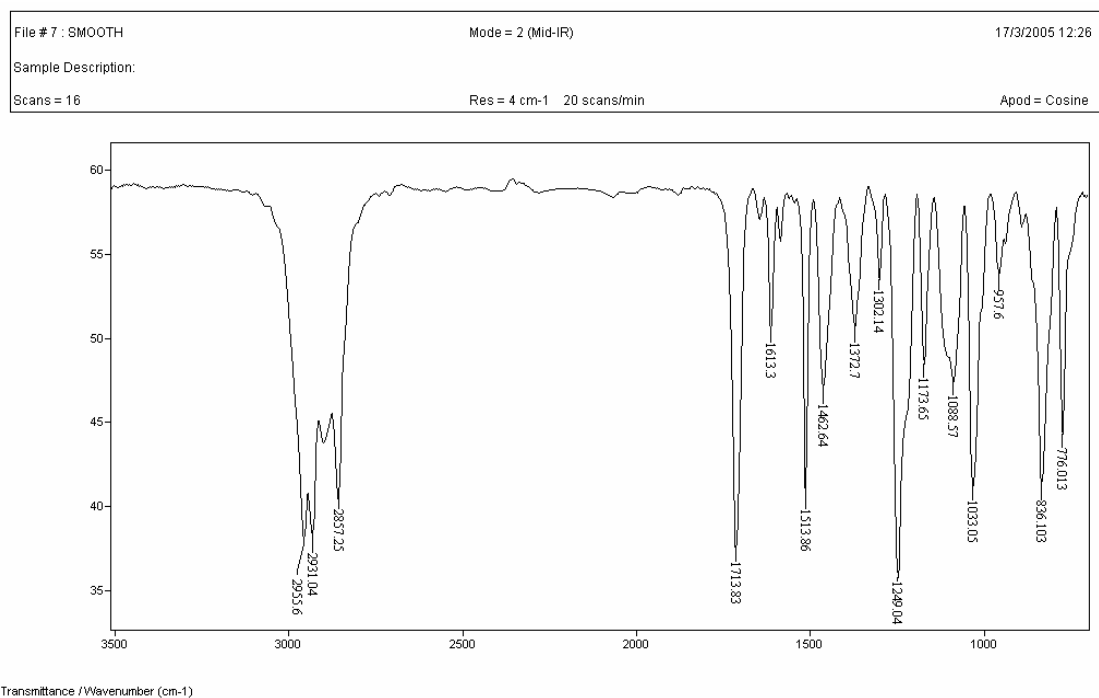


Anexo 25: Espectro de RMN de ^1H de **101** (CDCl_3 , 300 MHz)

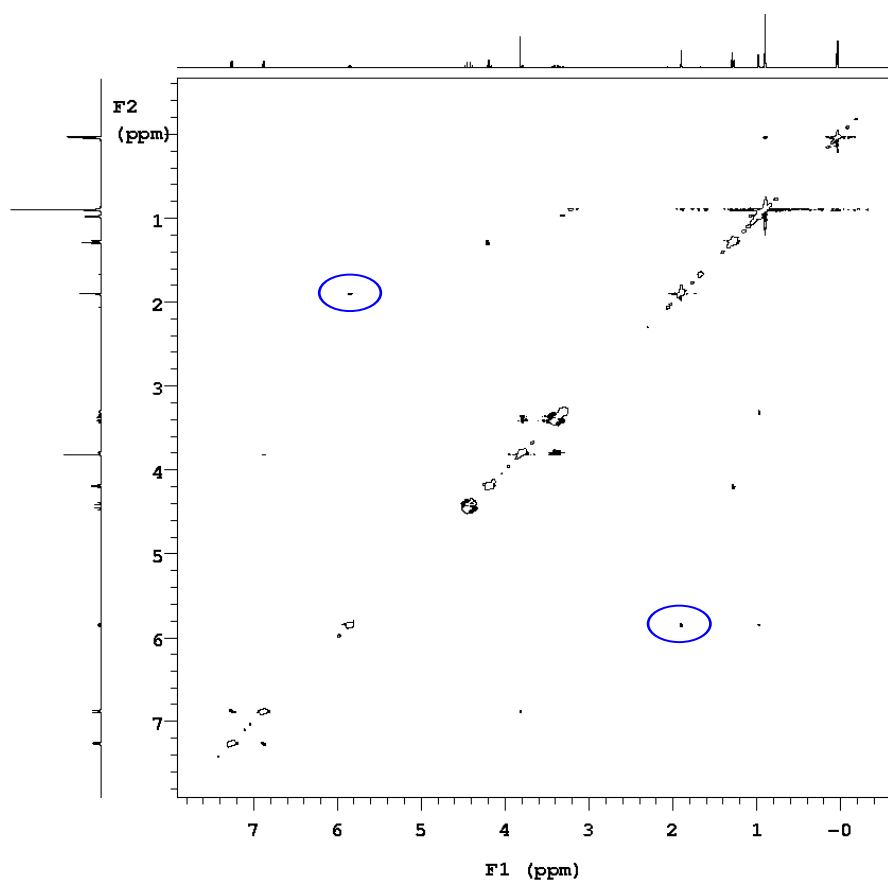


Anexo 26: Espectro de RMN de ^{13}C de **101** (CDCl_3 , 75 MHz)

4. Espectros

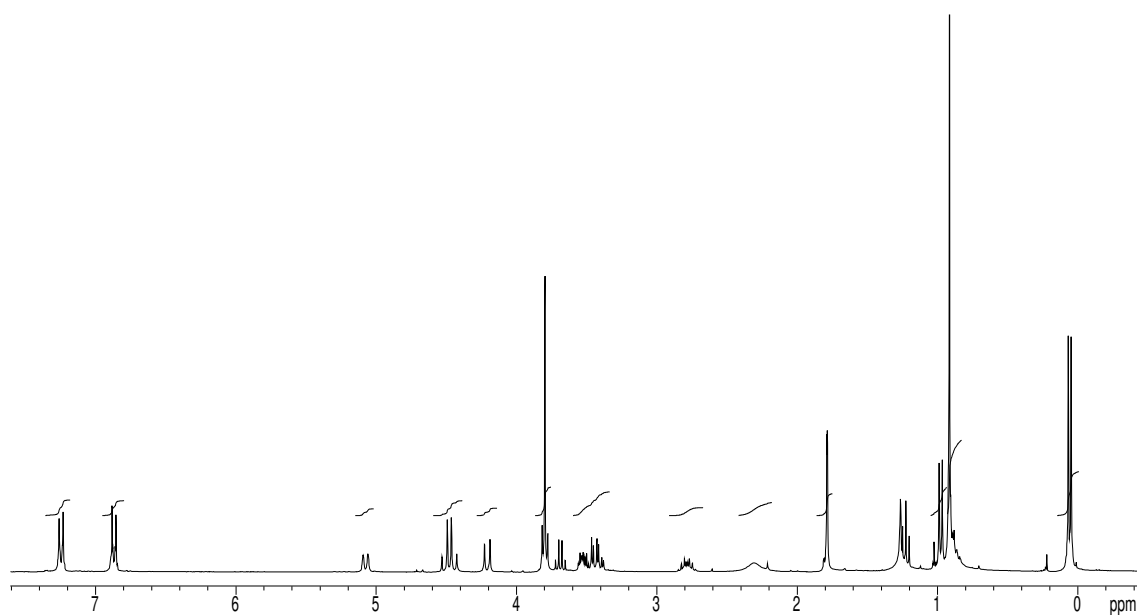


Anexo 27: Espectro de IV (filme) de 101

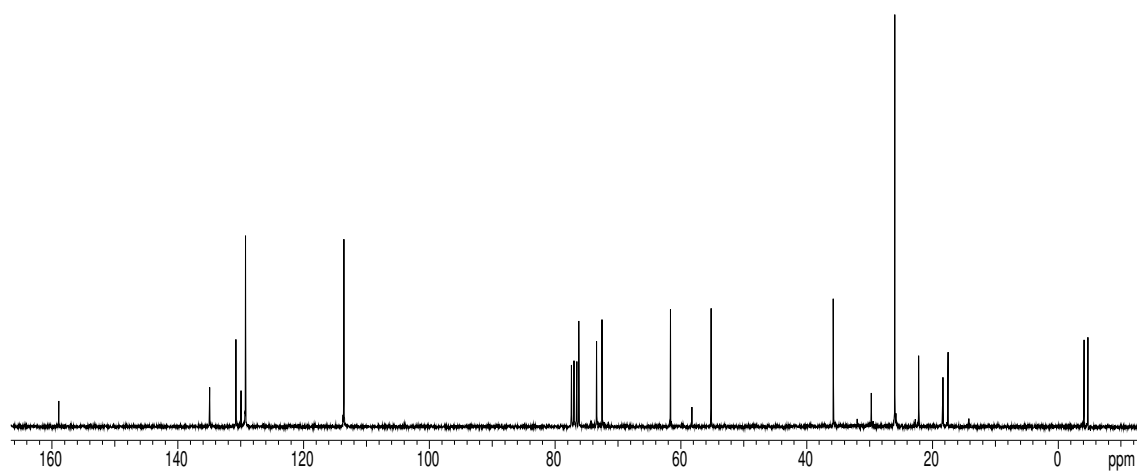


Anexo 28: Espectro de NOESY de 101

4. Espectros



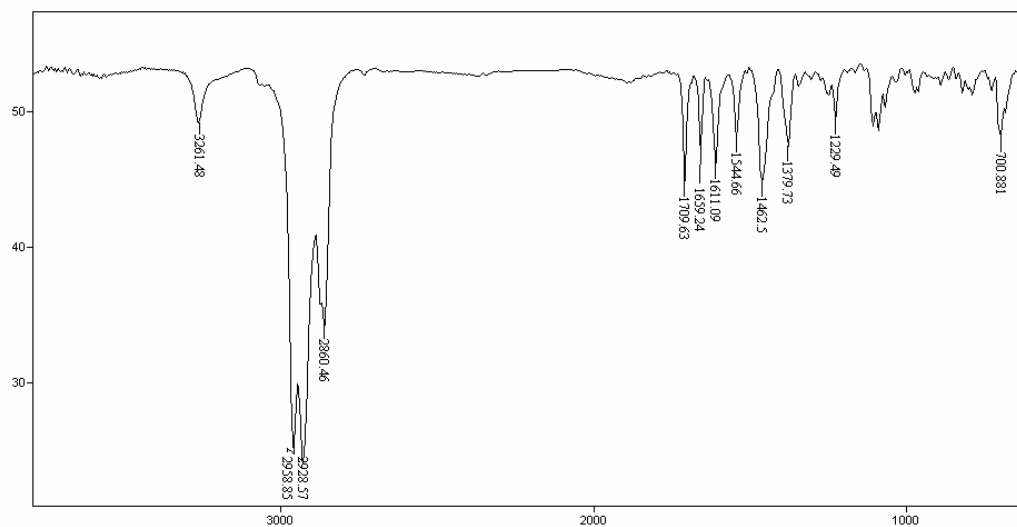
Anexo 29: Espectro de RMN de ^1H de **102** (CDCl_3 , 300 MHz)



Anexo 30: Espectro de RMN de ^{13}C de **102** (CDCl_3 , 75 MHz)

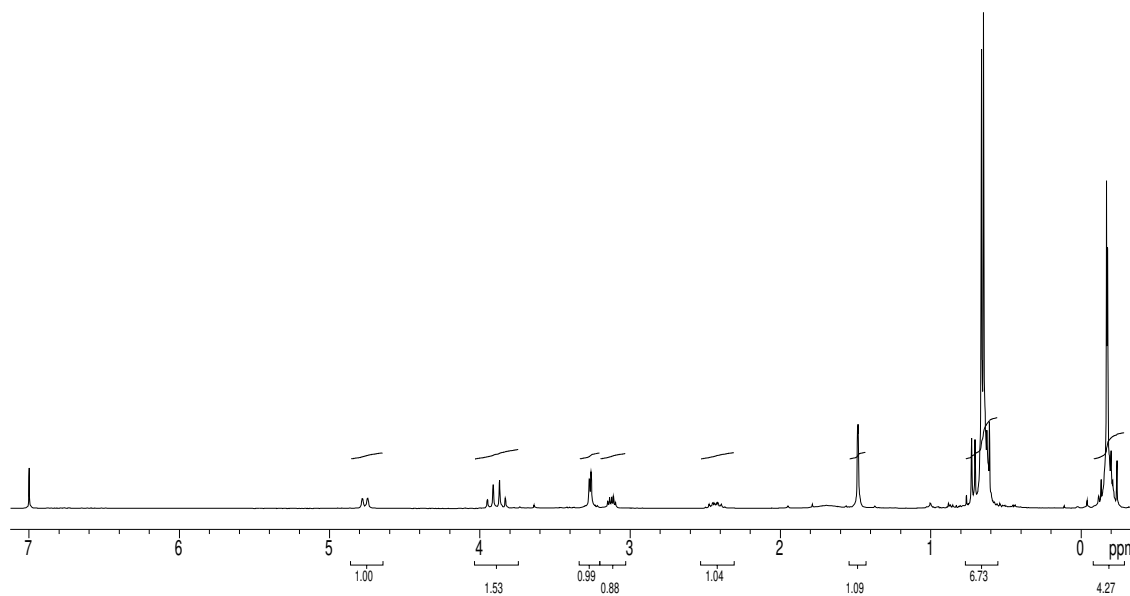
4. Espectros

File # 8 : SMOOTH Mode = 2 (Mid-IR) 17/3/2005 12:37
Sample Description:
Scans = 16 Res = 4 cm-1 21 scans/min Apod = Cosine



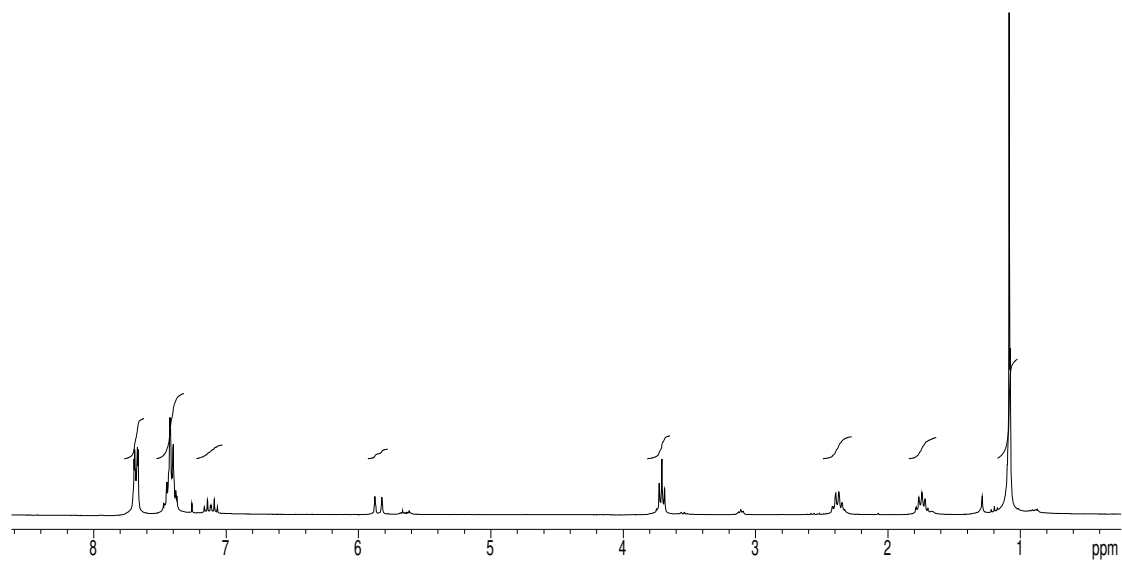
Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Anexo 31: Espectro de IV (filme) de 102

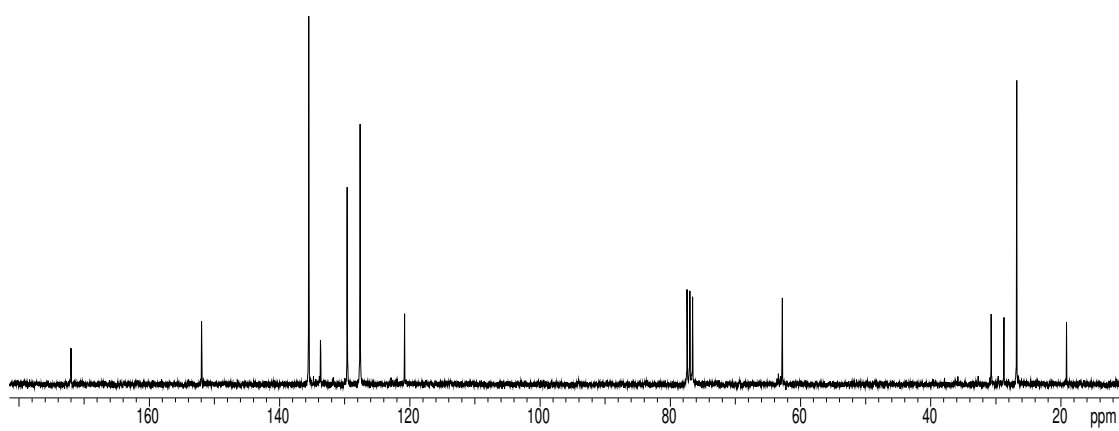


Anexo 32: Espectro de RMN de ^1H de 103 (CDCl_3 , 300 MHz)

4. Espectros



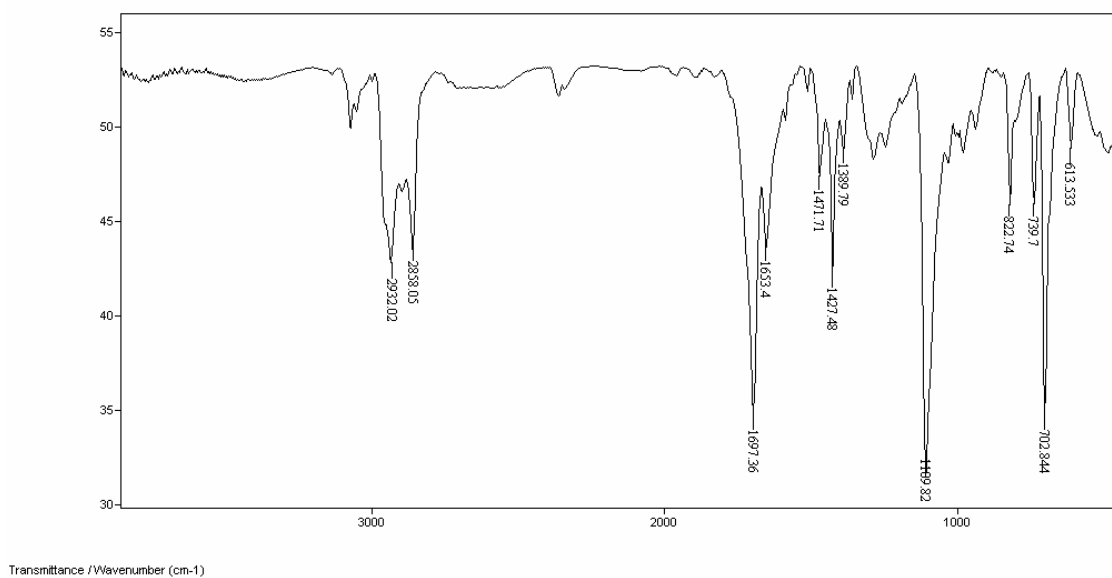
Anexo 33: Espectro de RMN de ^1H de **109** (CDCl_3 , 300 MHz)



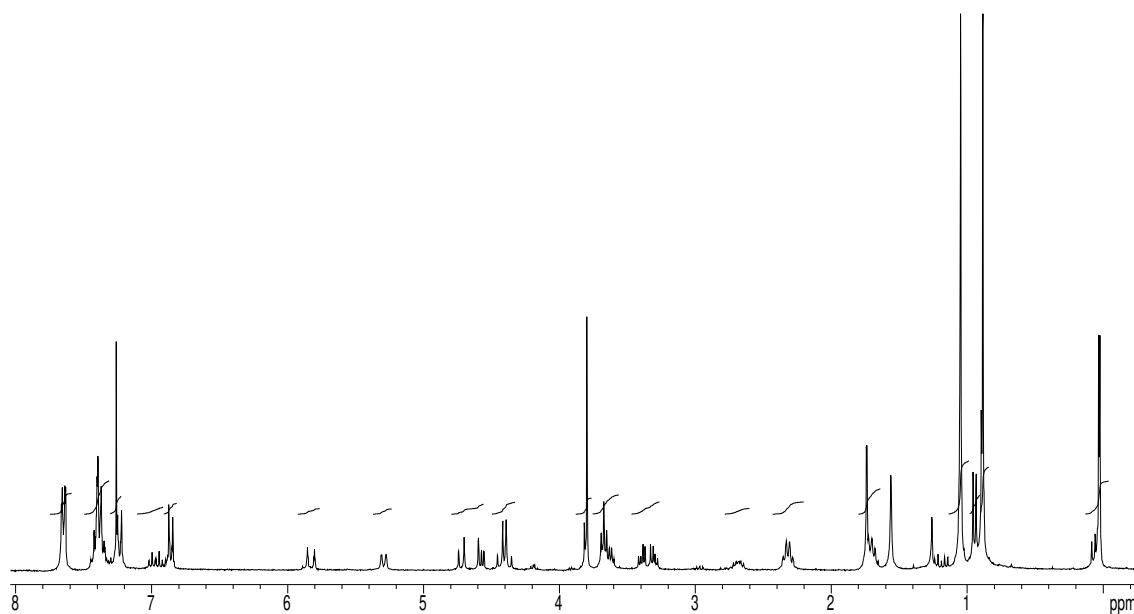
Anexo 34: Espectro de RMN de ^{13}C de **109** (CDCl_3 , 75 MHz)

4. Espectros

File # 7 : SMOOTH Mode = 2 (Mid-IR) 16/2/2005 13:49
Sample Description:
Scans = 16 Res = 4 cm-1 20 scans/min Apod = Cosine

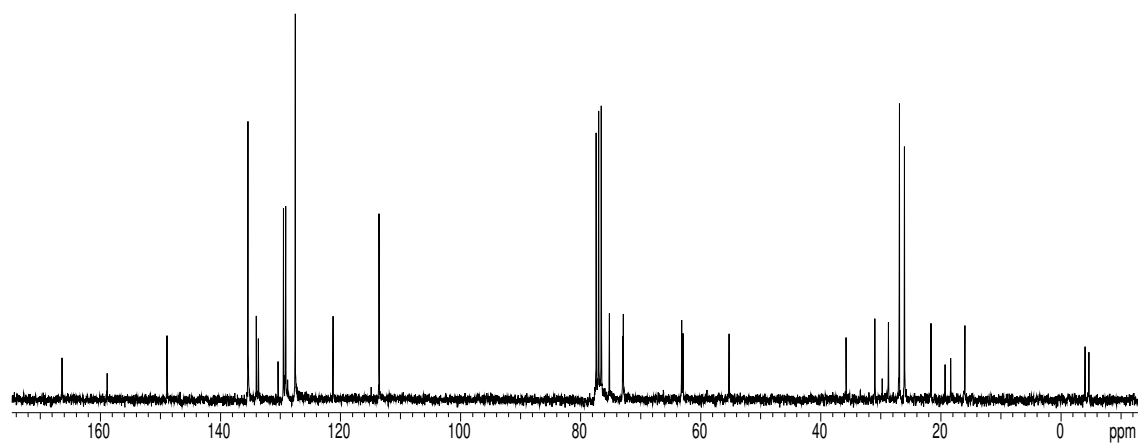


Anexo 35: Espectro de IV (filme) de 109

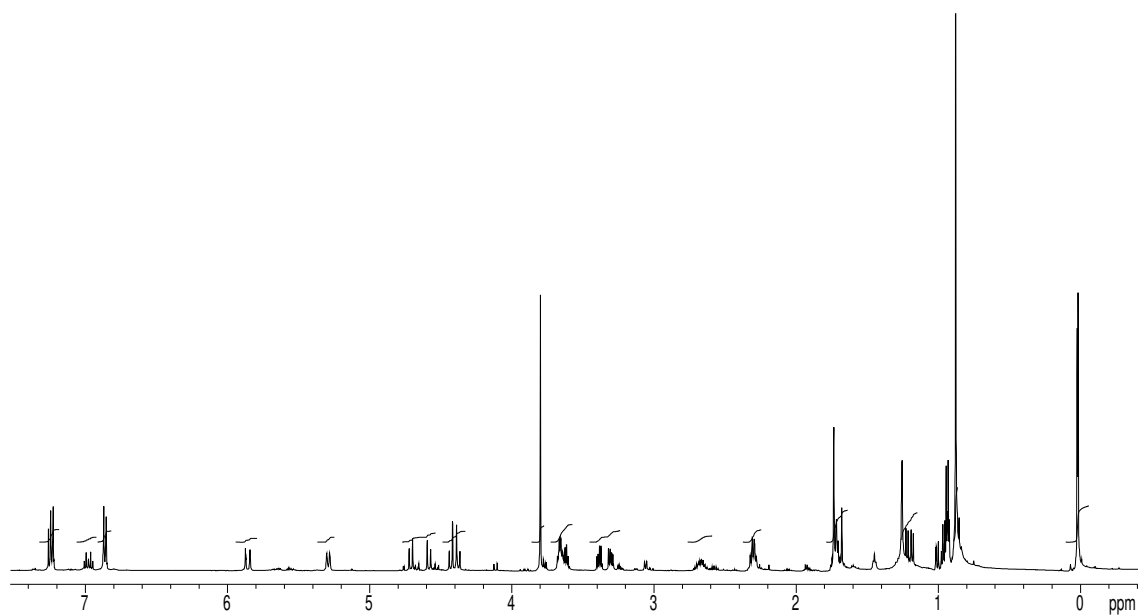


Anexo 36: Espectro de RMN de ^1H de 111 (CDCl_3 , 300 MHz)

4. Espectros

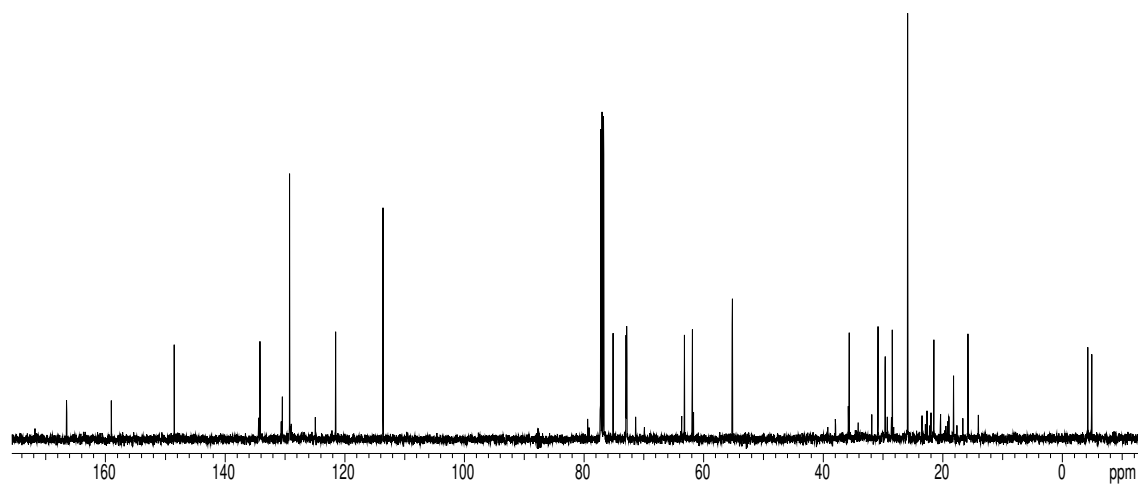


Anexo 37: Espectro de RMN de ^{13}C de **111** (CDCl_3 , 75 MHz)



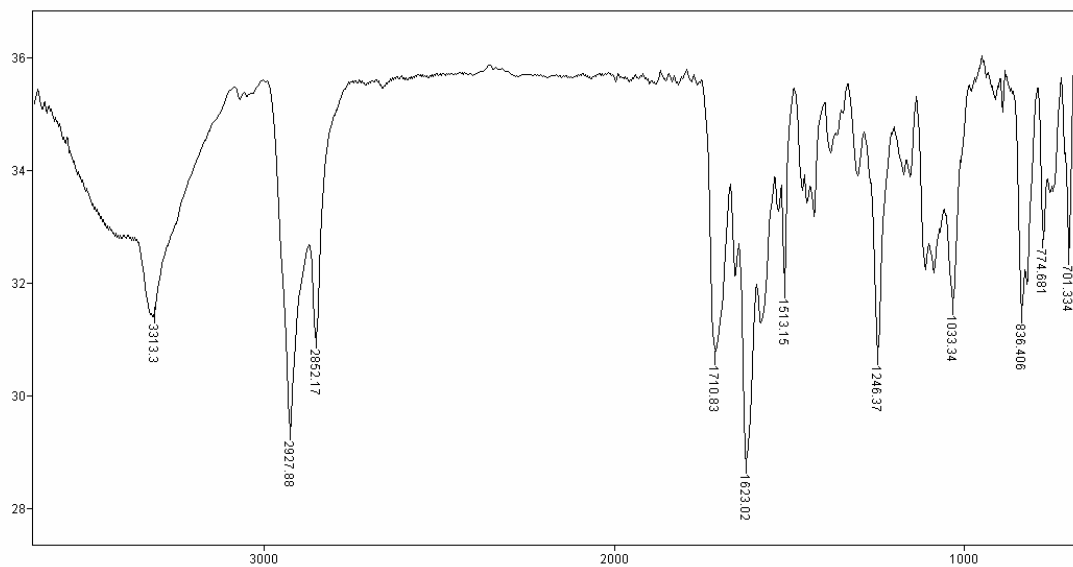
Anexo 38: Espectro de RMN de ^1H de **112** (CDCl_3 , 300 MHz)

4. Espectros



Anexo 39: Espectro de RMN de ^{13}C de **112** (CDCl_3 , 75 MHz)

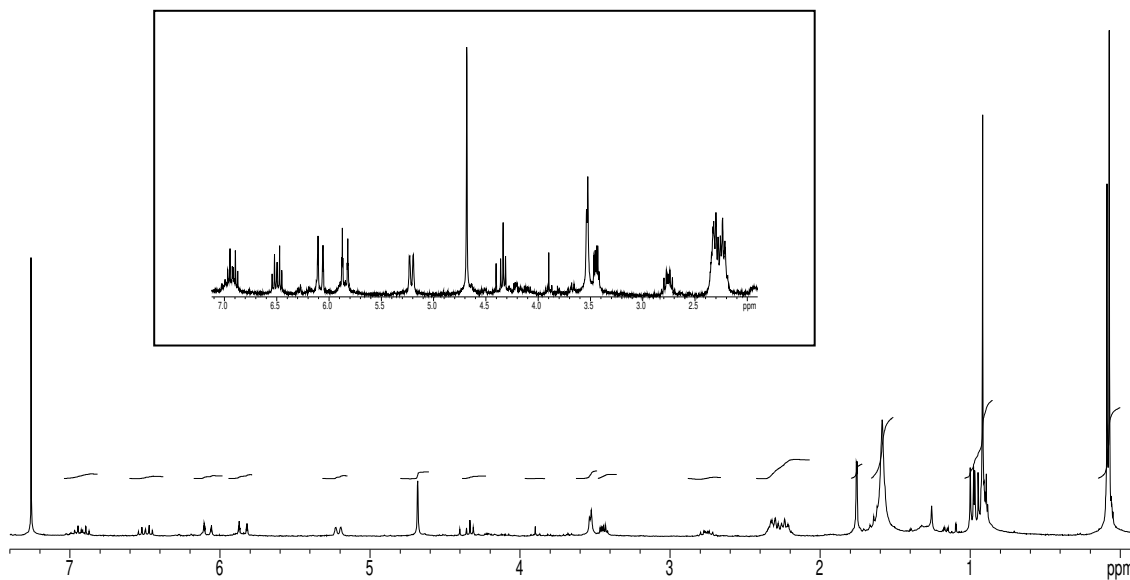
File # 2 : SMOOTH	Mode = 2 (Mid-IR)	8/2/2006 12:28
Sample Description:		
Scans = 16	Res = 4 cm ⁻¹ 20 scans/min	Apod = Cosine



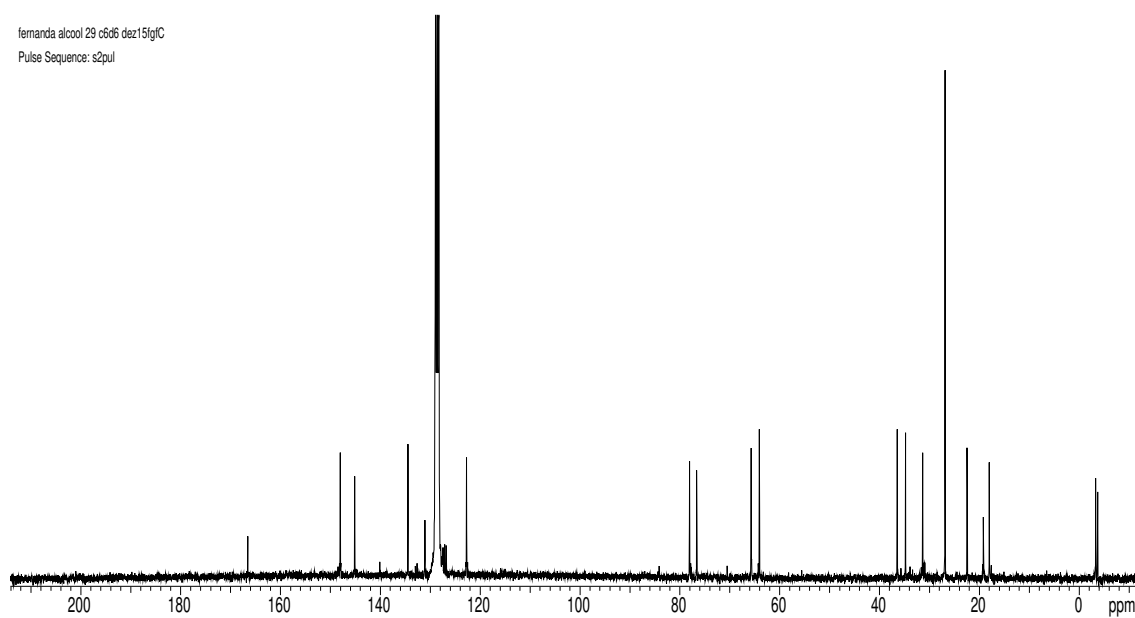
Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

Anexo 40: Espectro de IV (filme) de **112**

4. Espectros

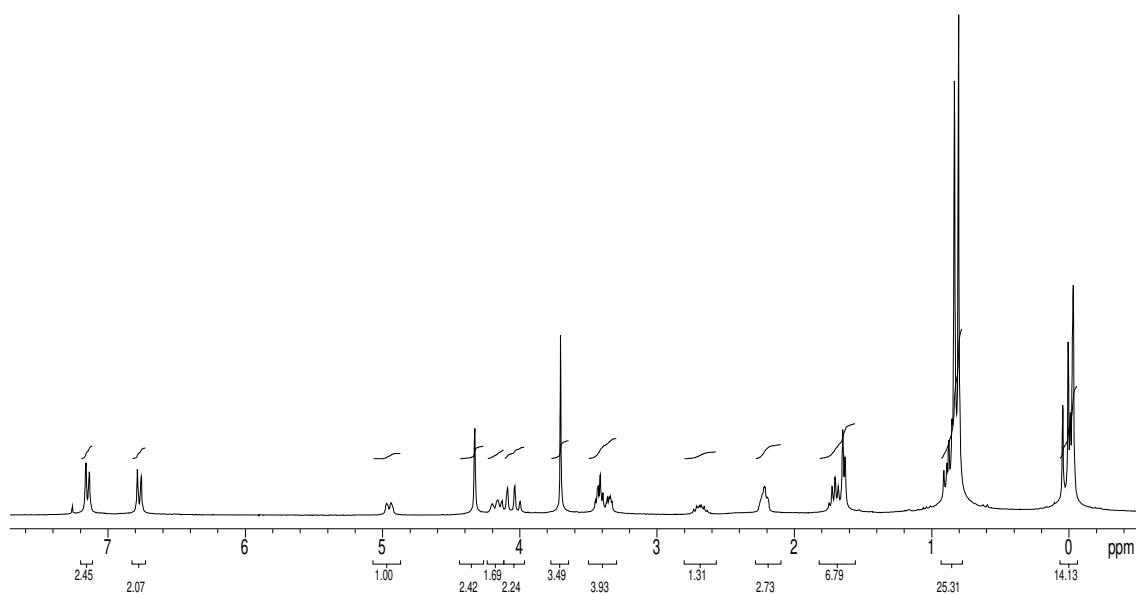


Anexo 41: Espectro de RMN de ^1H de **115** (CDCl_3 , 300 MHz)

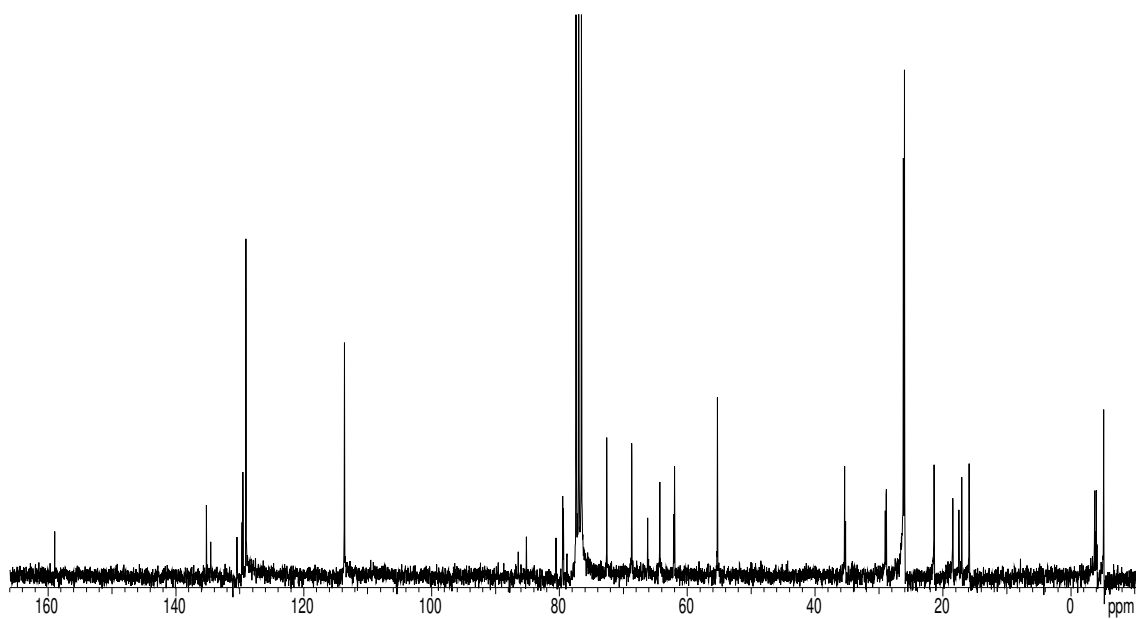


Anexo 42: Espectro de RMN de ^{13}C de **115** (C_6D_6 , 75 MHz)

4. Espectros

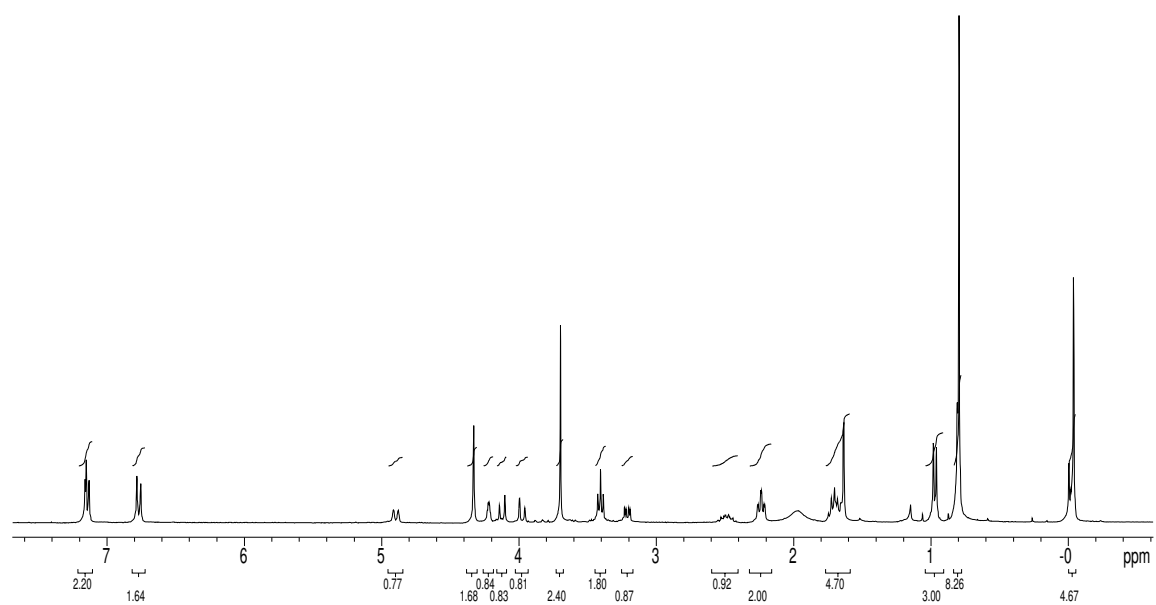


Anexo 43: Espectro de RMN de ^1H de **122** (CDCl_3 , 300 MHz)

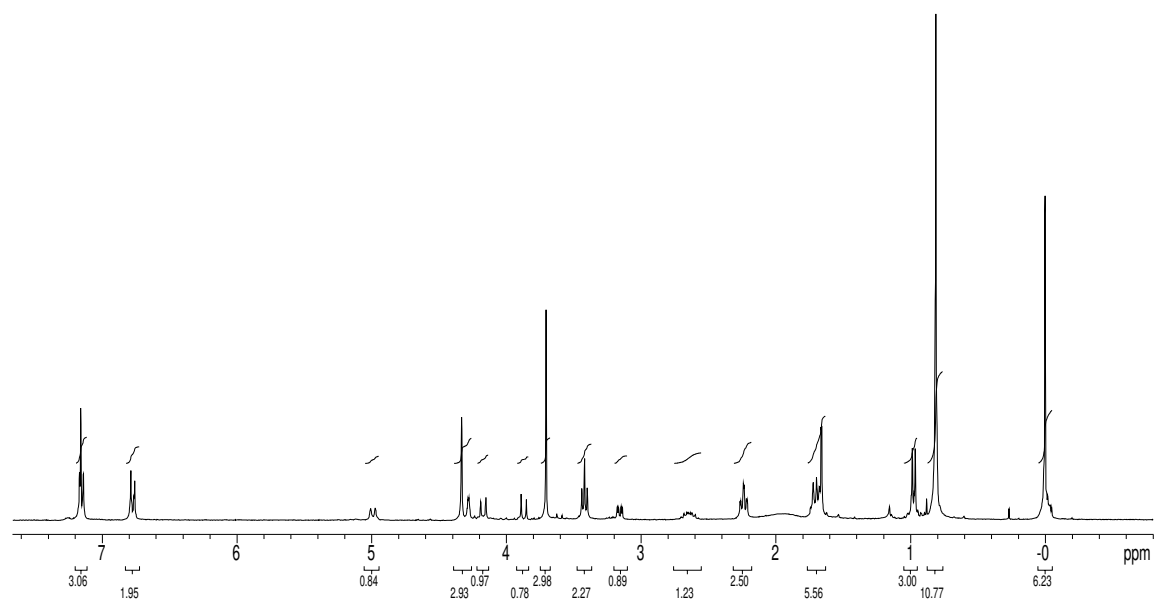


Anexo 44: Espectro de RMN de ^{13}C de **122** (CDCl_3 , 75 MHz)

4. Espectros

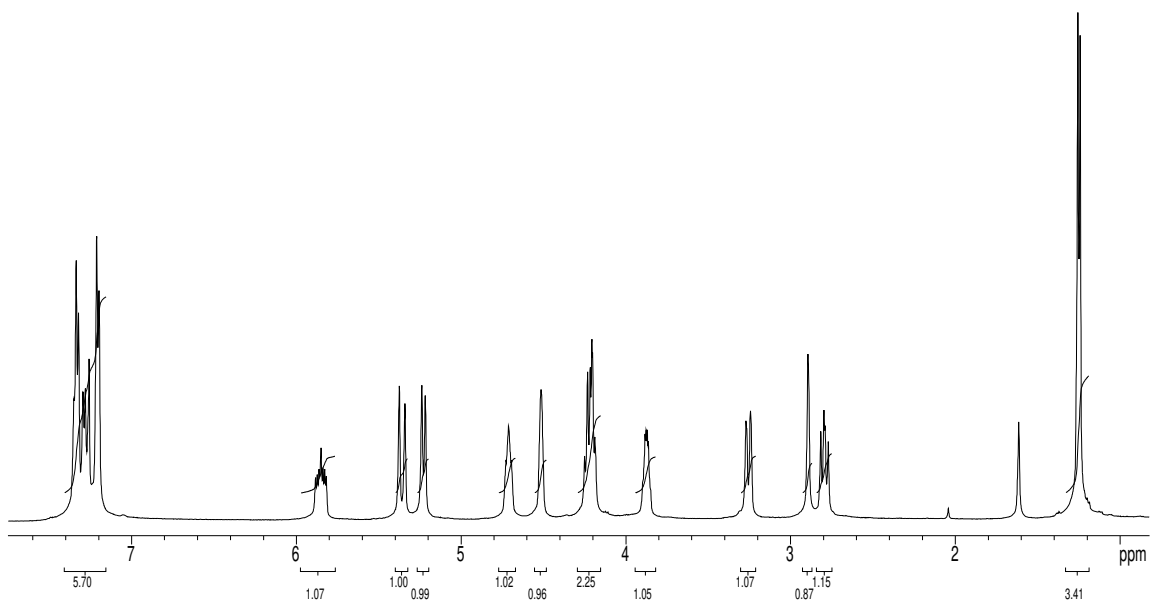


Anexo 45: Espectro de RMN de ¹H de **123a** (CDCl₃, 300 MHz)



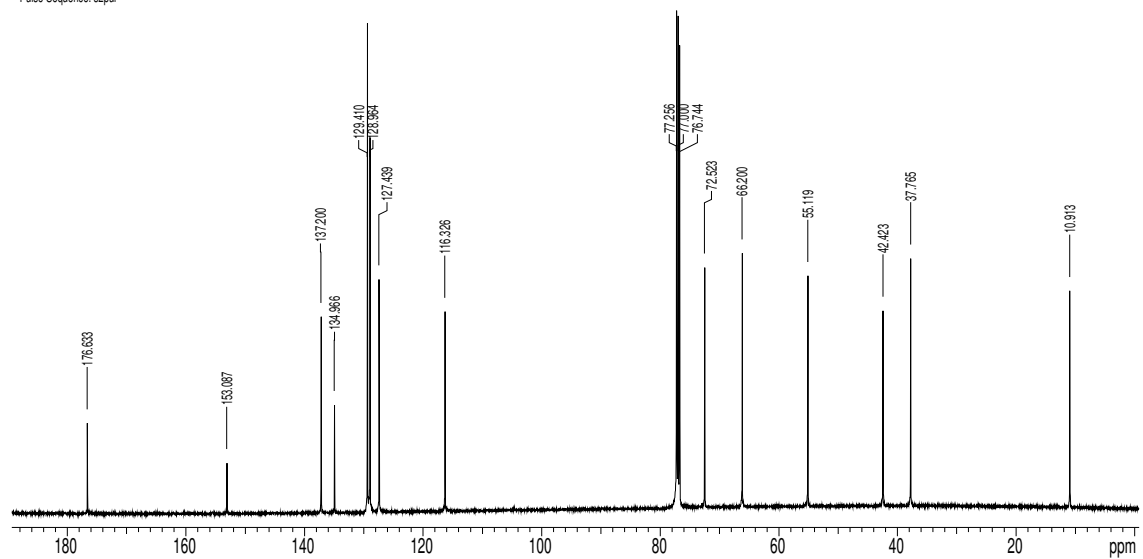
Anexo 46: Espectro de RMN de ¹H de **123b** (CDCl₃, 300 MHz)

4. Espectros



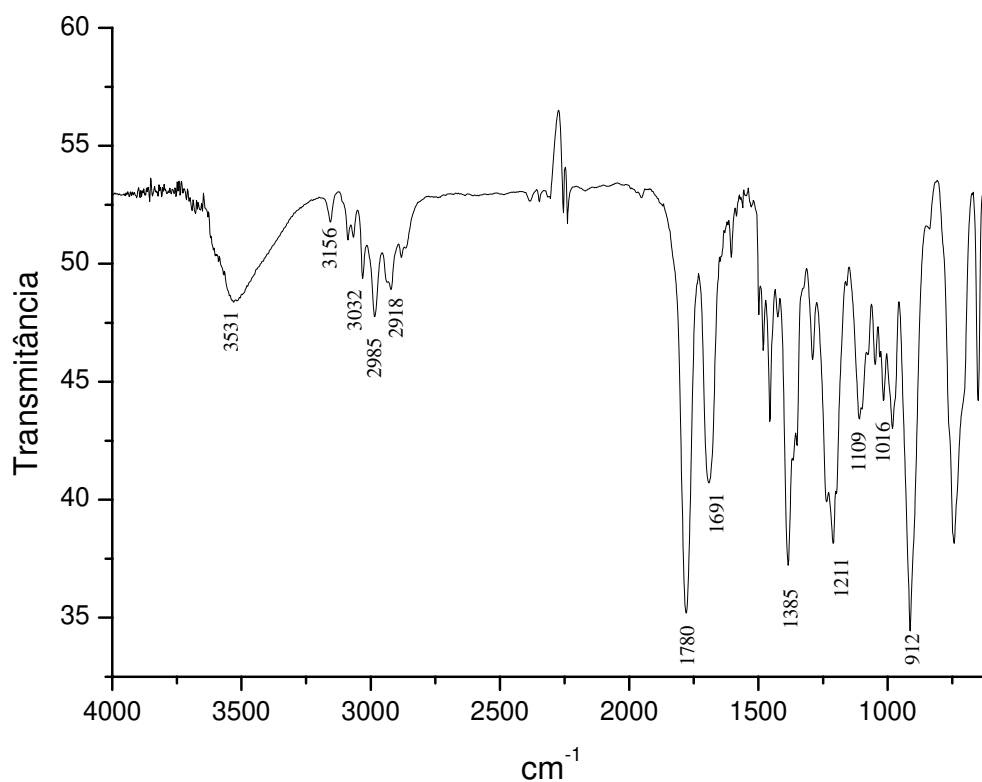
Anexo 47: Espectro de RMN de ¹H de **130** (CDCl₃, 500 MHz)

Leila Aldol(146-90)/CDCl3/tbsw ago19lcdC
Pulse Sequence: s2pul

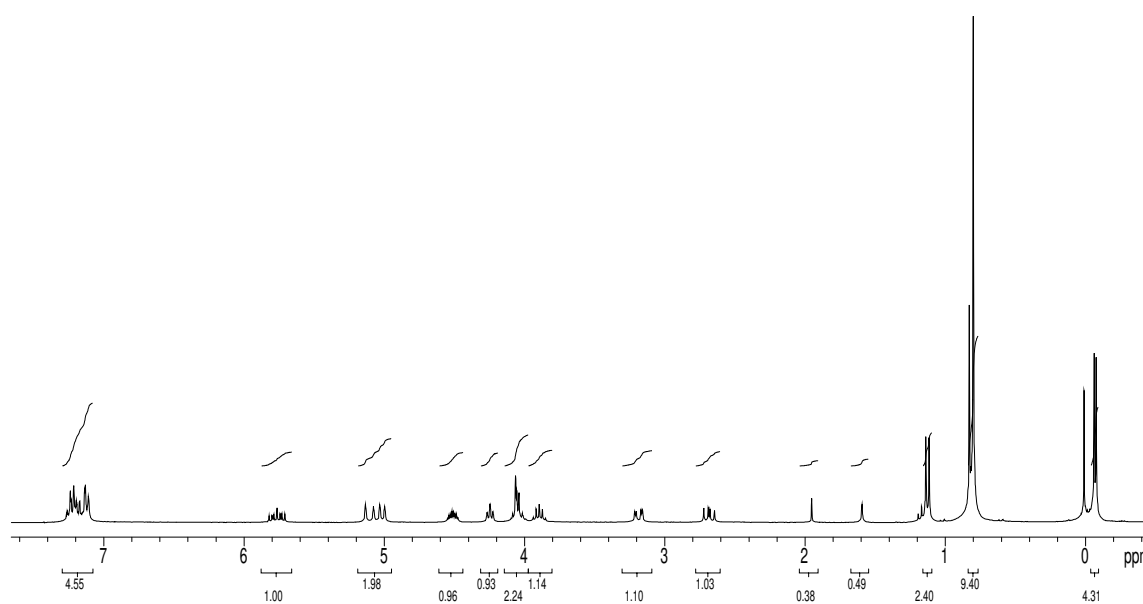


Anexo 48: Espectro de RMN de ¹³C de **130** (CDCl₃, 75 MHz)

4. Espectros

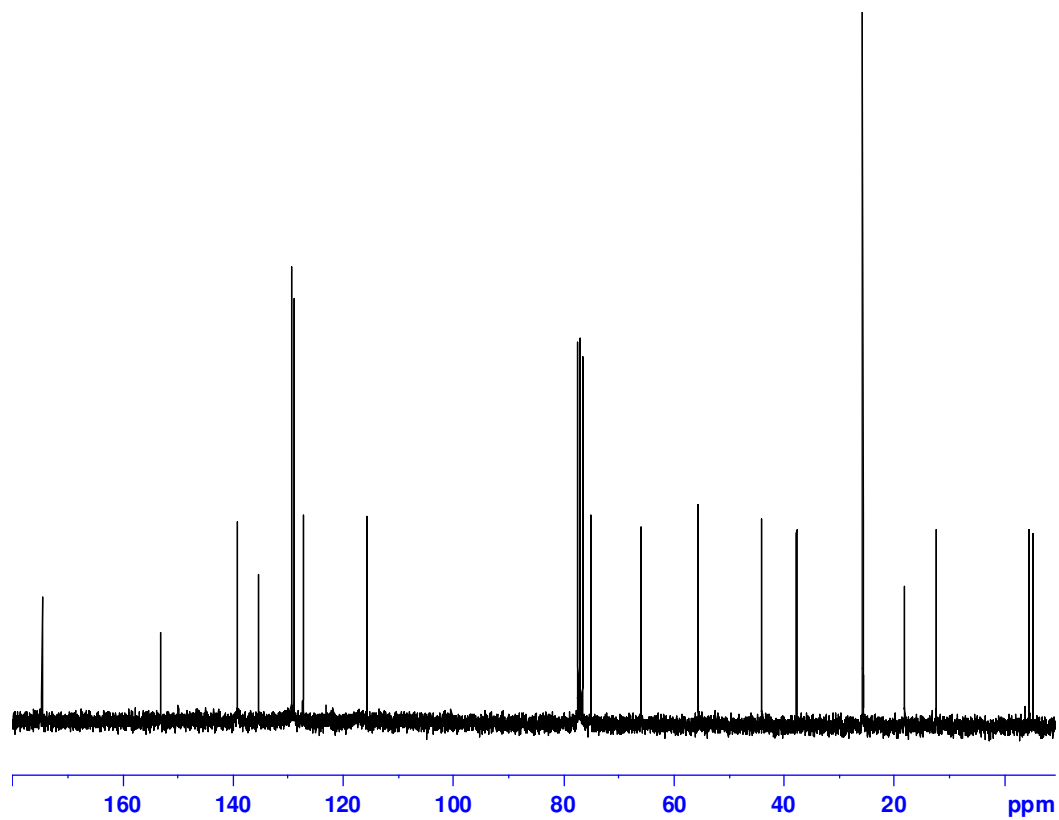


Anexo 49: Espectro de IV (filme) de **130**

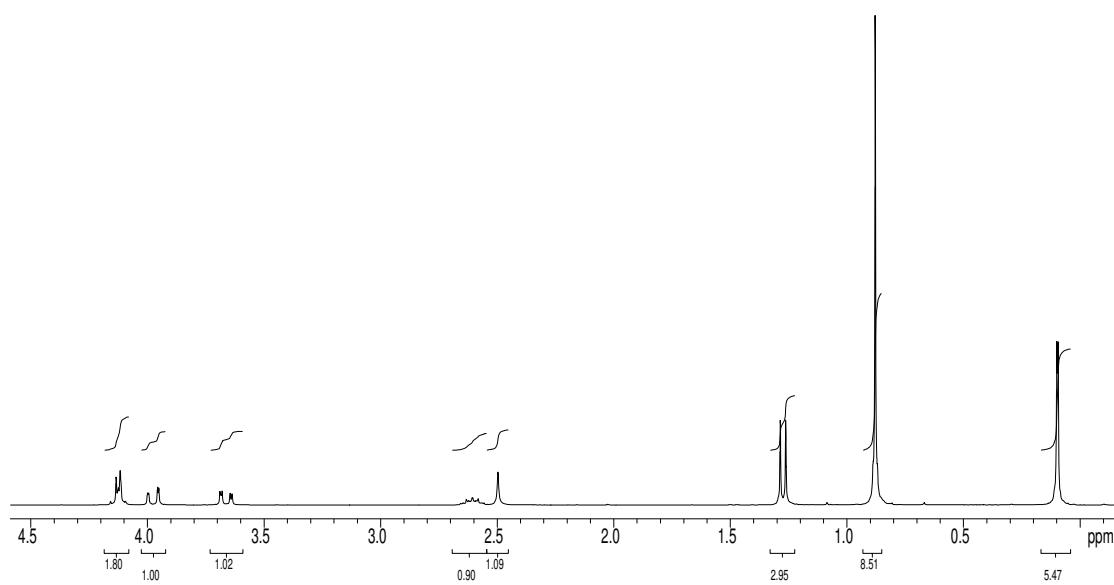


Anexo 50: Espectro de RMN de ^1H de **131** (CDCl_3 , 300 MHz)

4. Espectros

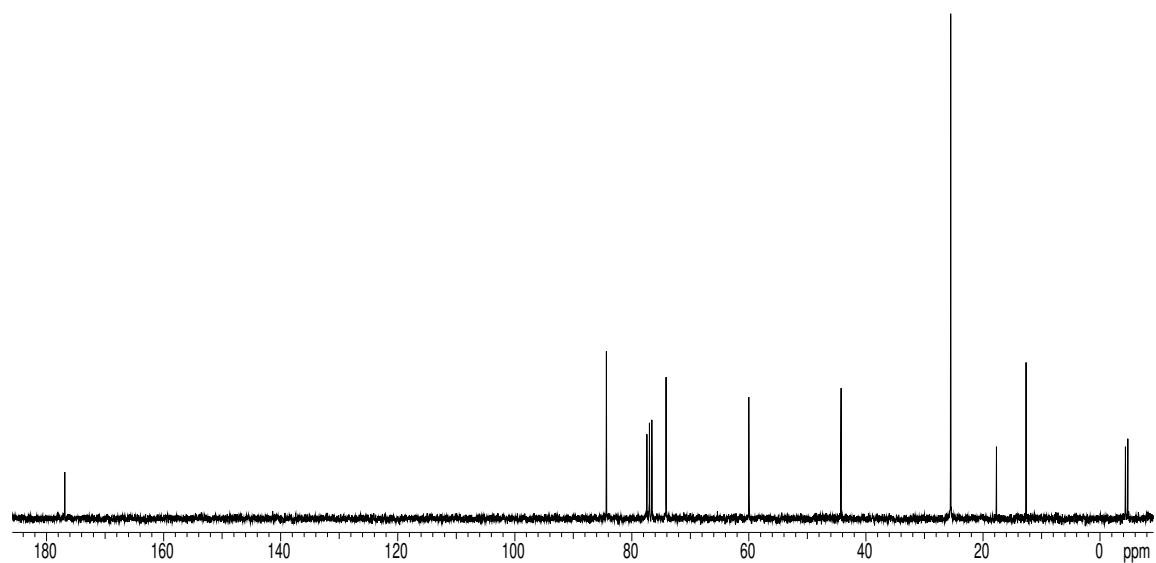


Anexo 51: Espectro de RMN de ¹³C de **131** (CDCl₃, 75 MHz)

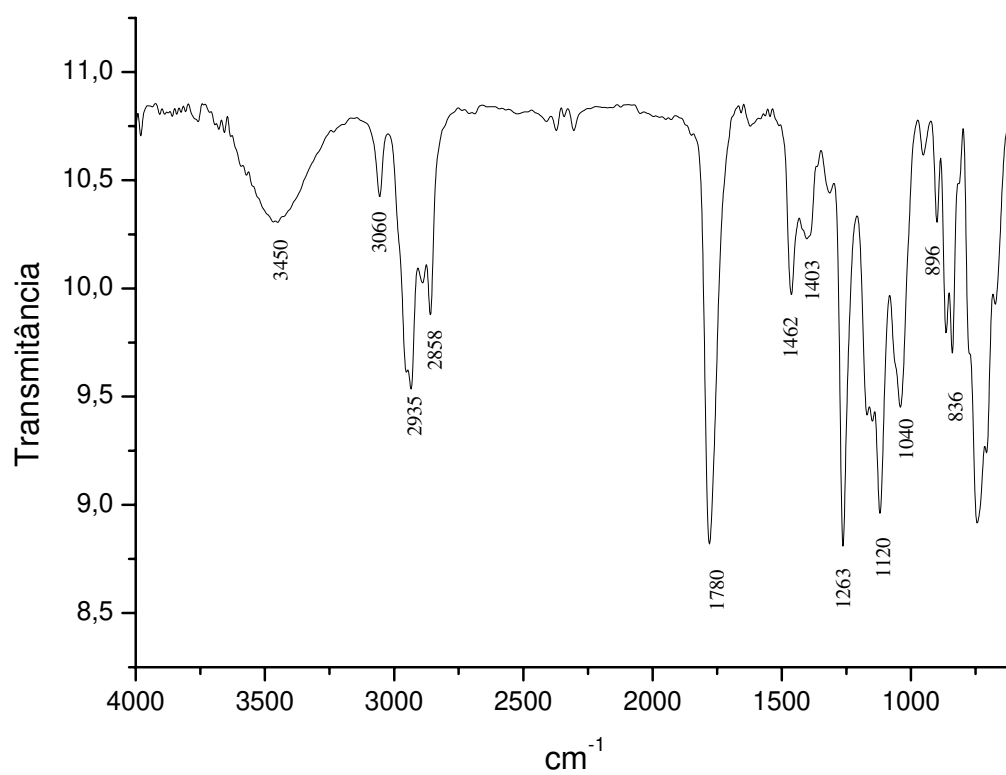


Anexo 52: Espectro de RMN de ¹H de **128a** (CDCl₃, 300 MHz)

4. Espectros

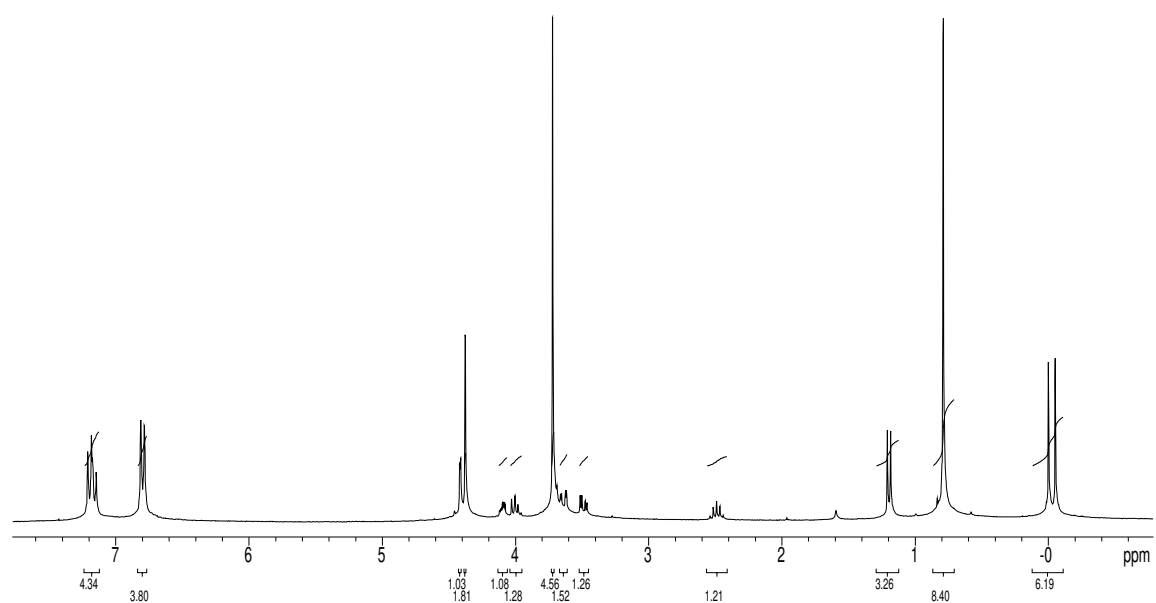


Anexo 53: Espectro de RMN de ^{13}C de **128a** (CDCl_3 , 75 MHz)

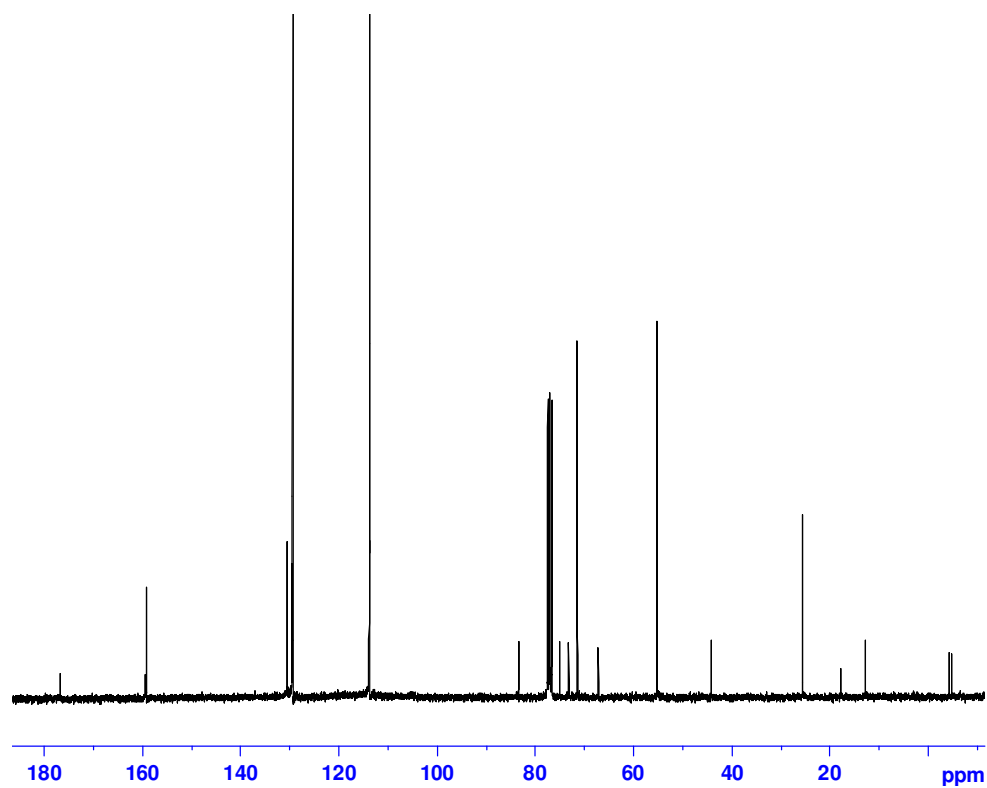


Anexo 54: Espectro de IV (filme) de **128**

4. Espectros

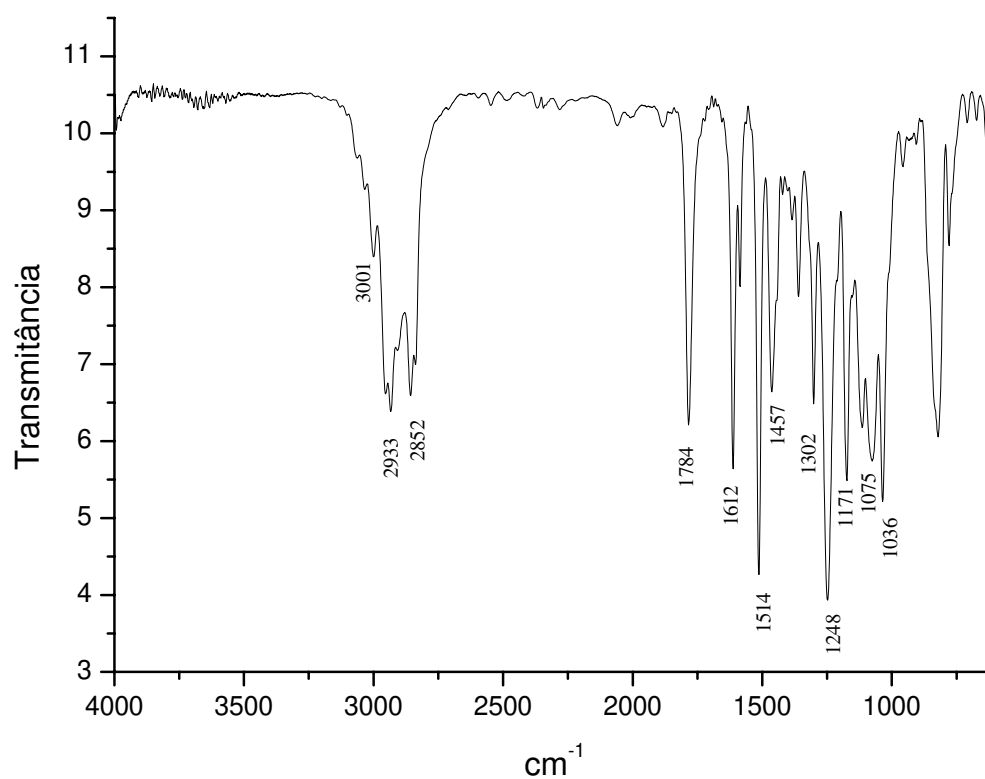


Anexo 55: Espectro de RMN de ^1H de **132a** (CDCl_3 , 300 MHz)

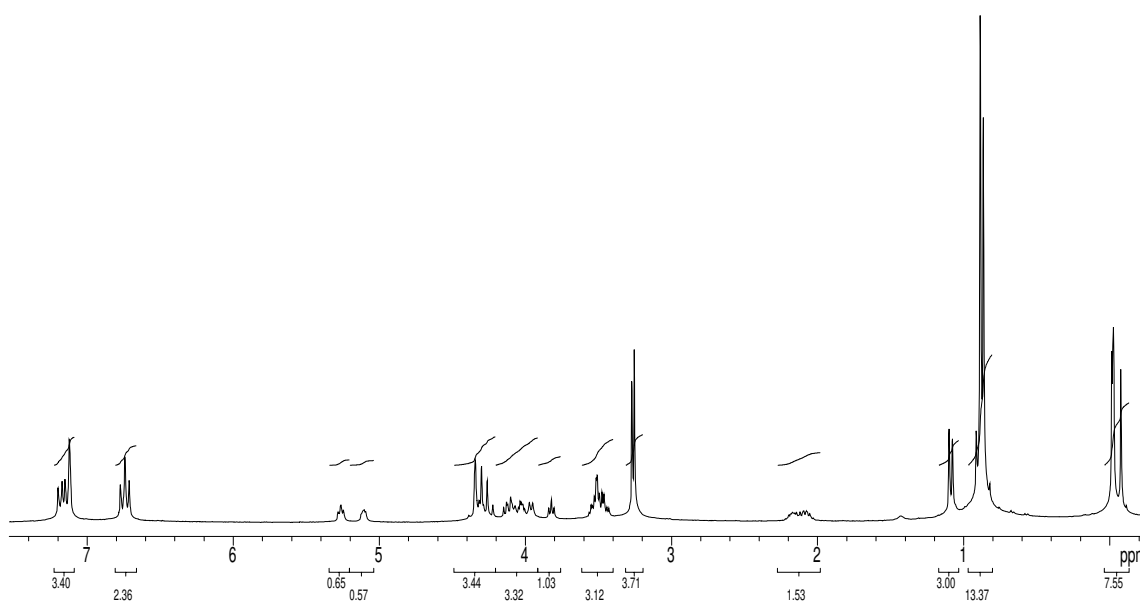


Anexo 56: Espectro de RMN de ^{13}C de **132a** (CDCl_3 , 75 MHz)

4. Espectros

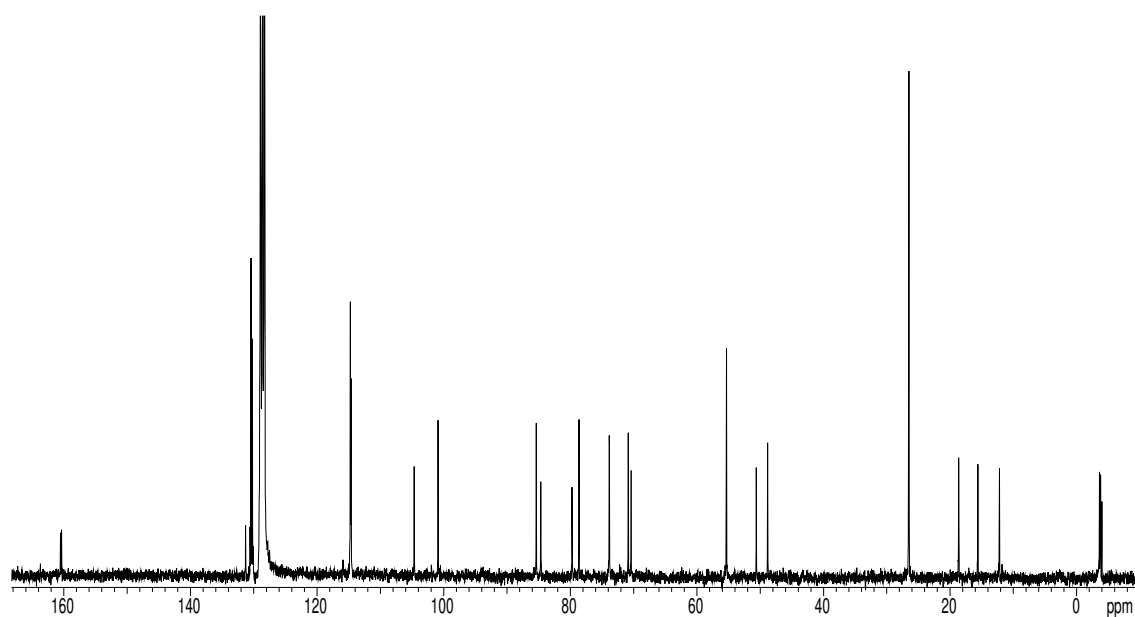


Anexo 57: Espectro de IV (filme) de **132a**

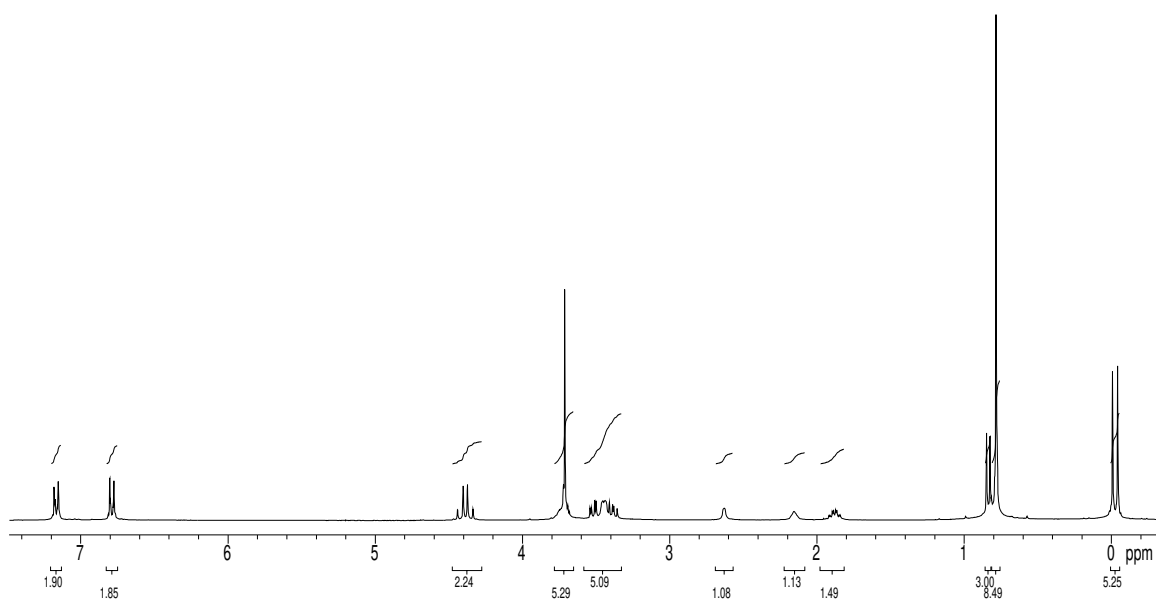


Anexo 58: Espectro de RMN de ^1H de **133** (CDCl_3 , 300 MHz)

4. Espectros

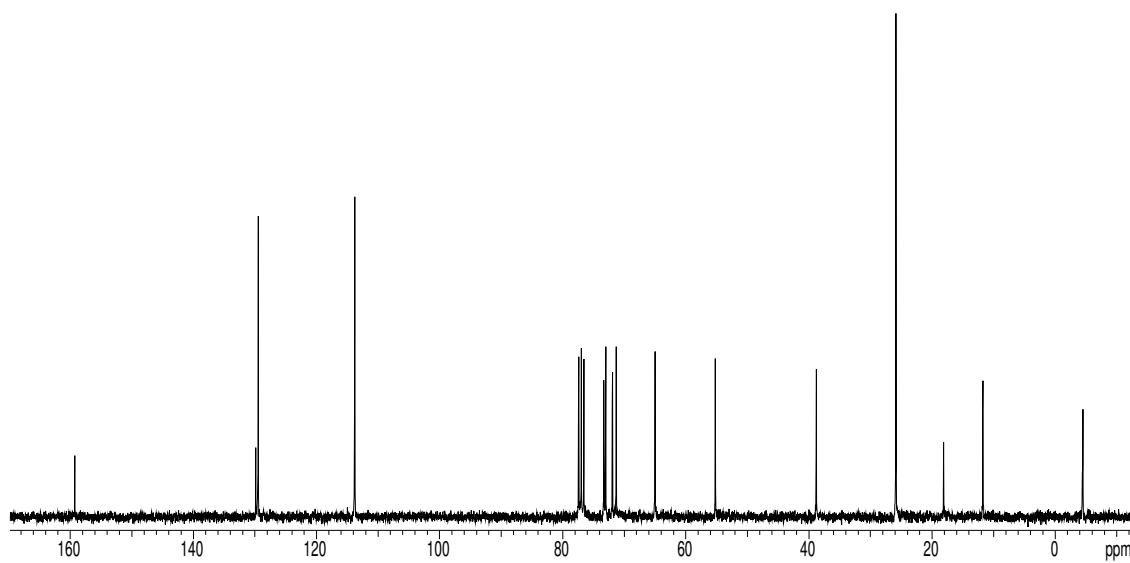


Anexo 59: Espectro de RMN de ^{13}C de **133** (CDCl_3 , 75 MHz)

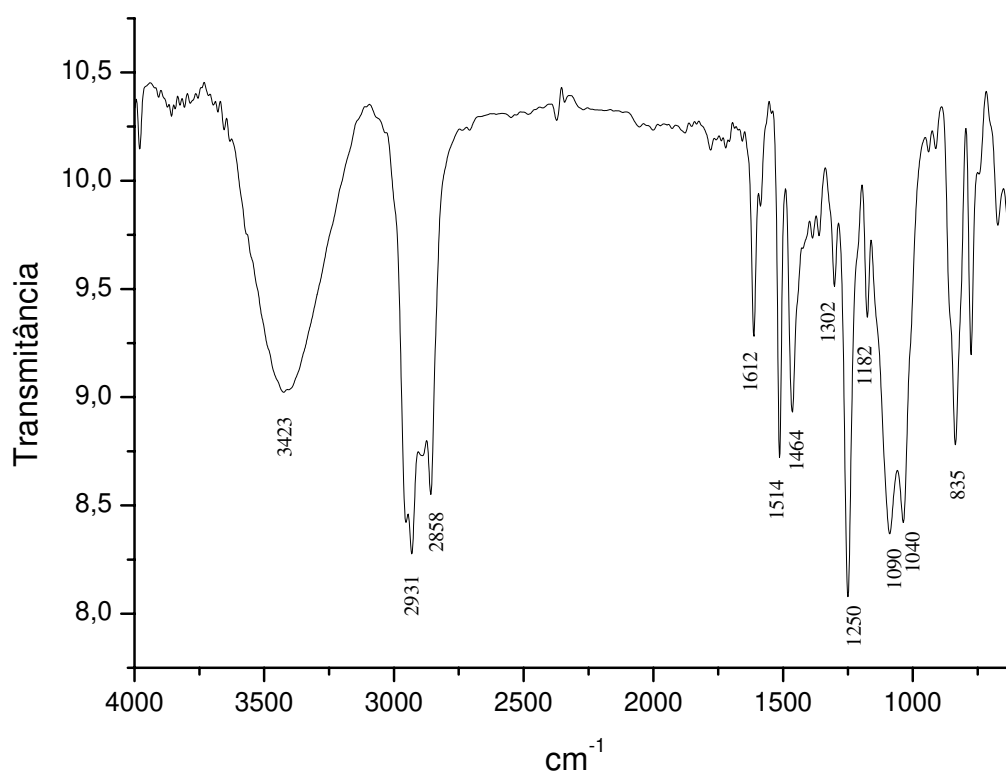


Anexo 60: Espectro de RMN de ^1H de **135a** (CDCl_3 , 300 MHz)

4. Espectros

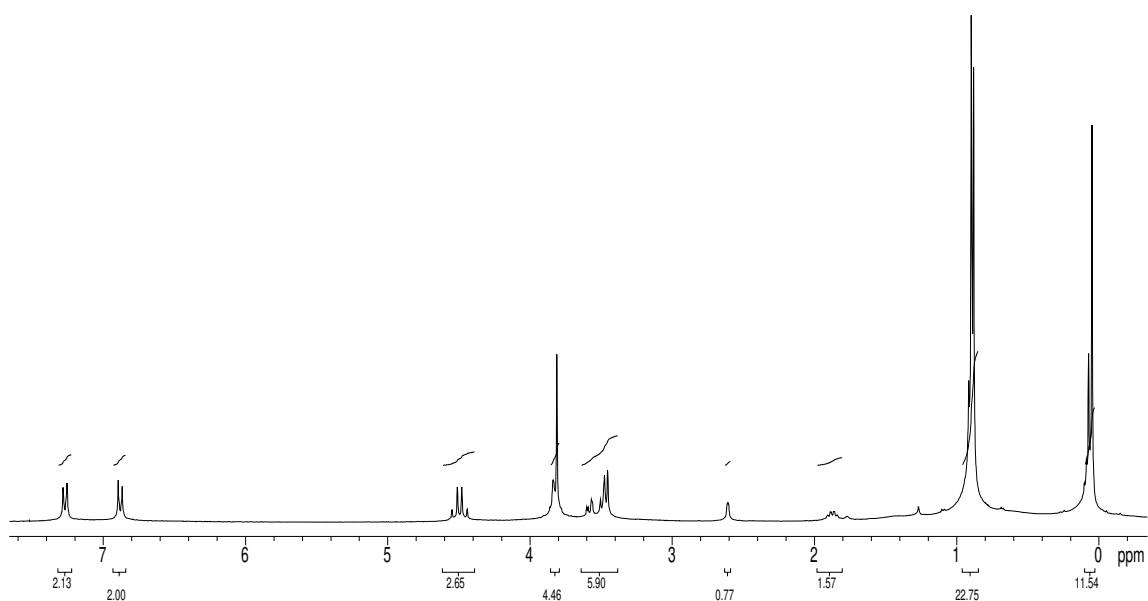


Anexo 61: Espectro de RMN de ^{13}C de **135a** (CDCl_3 , 75 MHz)

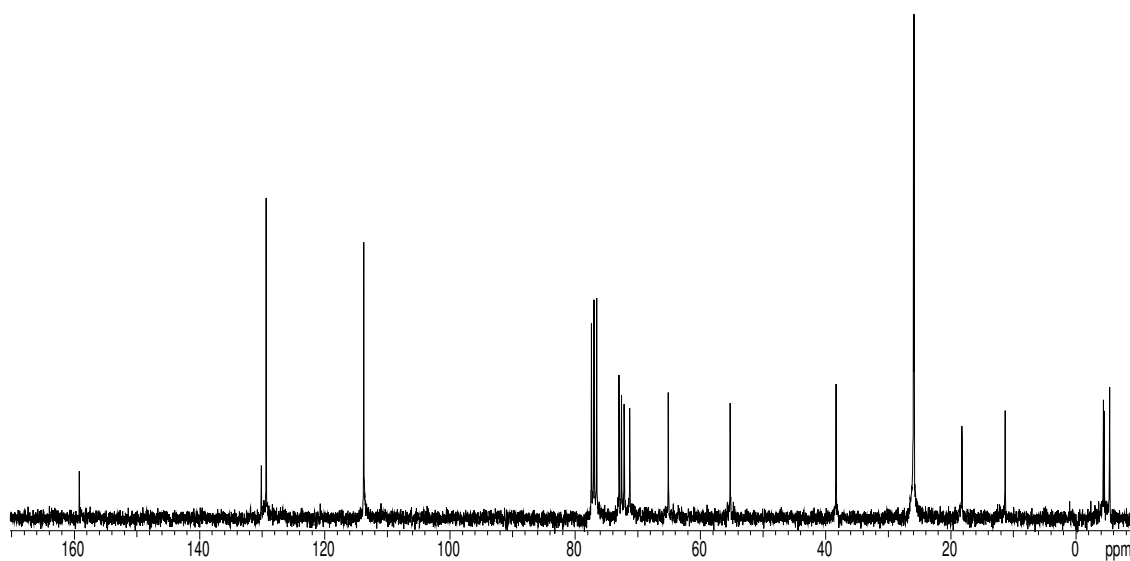


Anexo 62: Espectro de IV (filme) de **135a**

4. Espectros

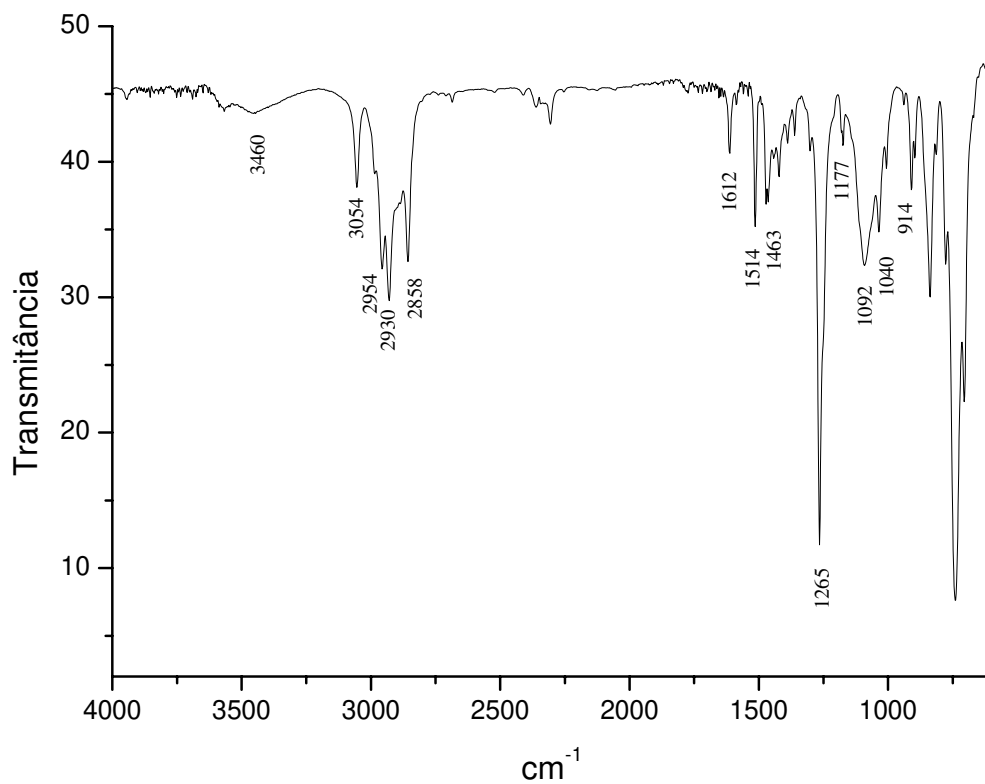


Anexo 63: Espectro de RMN de ¹H de **136a** (CDCl₃, 300 MHz)

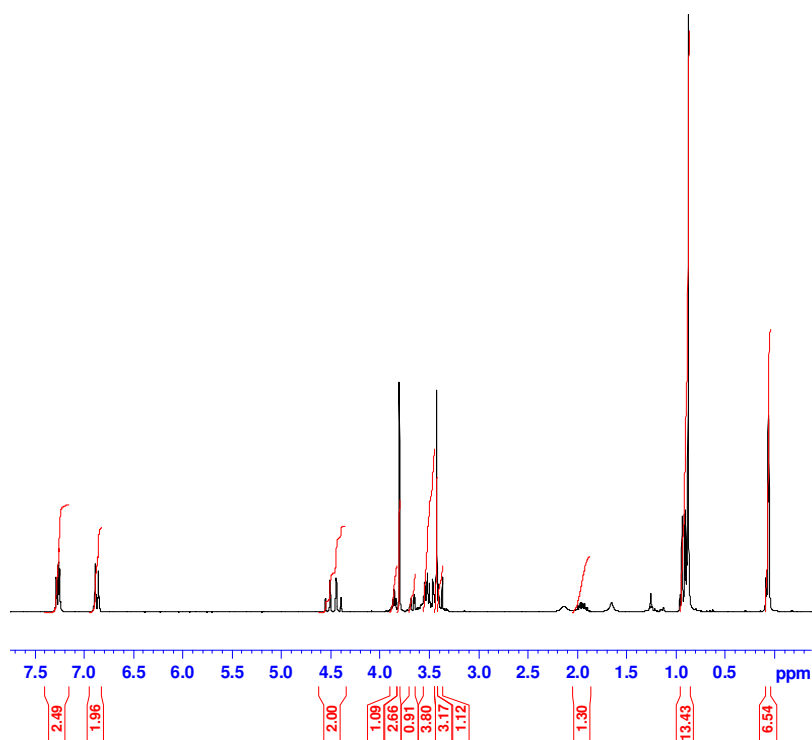


Anexo 64: Espectro de RMN de ¹³C de **136a** (CDCl₃, 75 MHz)

4. Espectros

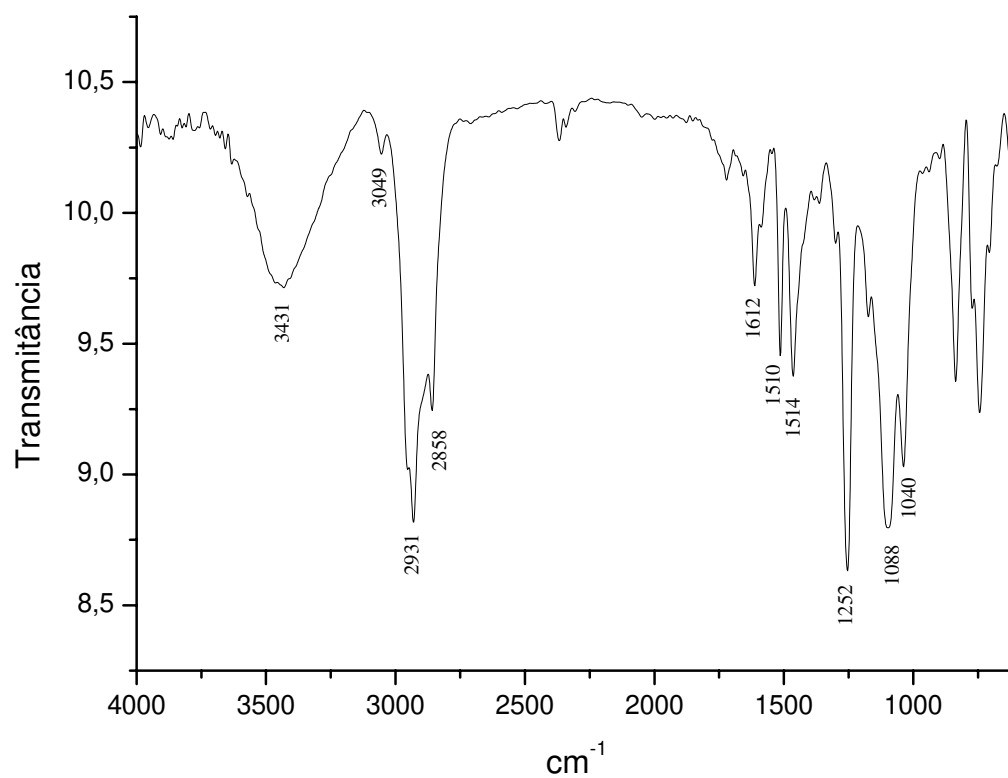


Anexo 65: Espectro de IV (filme) de 136a

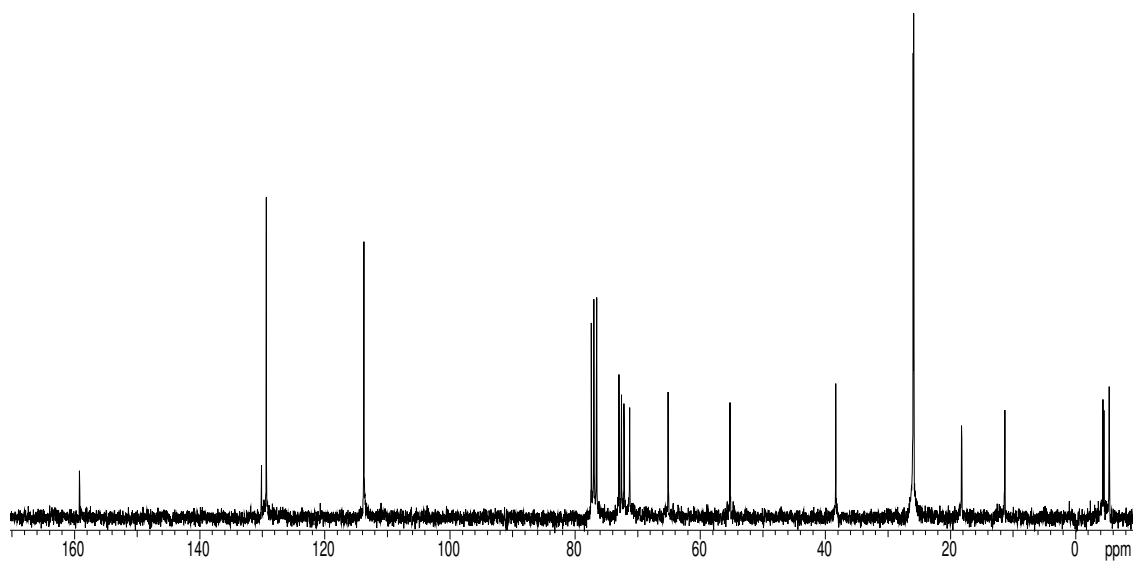


Anexo 66: Espectro de RMN de ^1H de 138 (CDCl_3 , 250 MHz)

4. Espectros

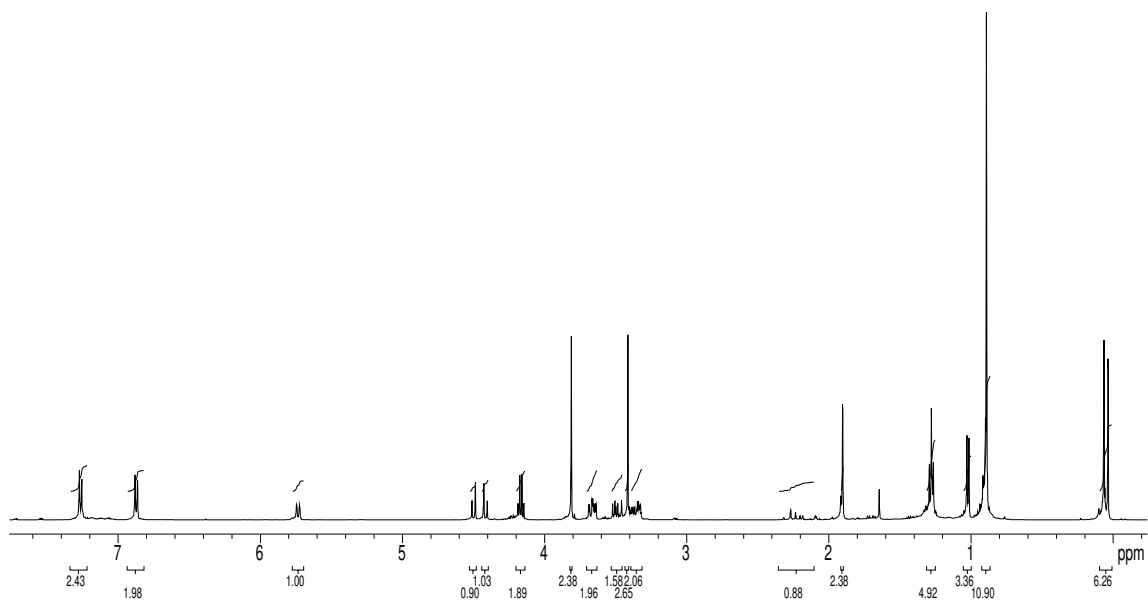


Anexo 67: Espectro de IV (filme) de **138**

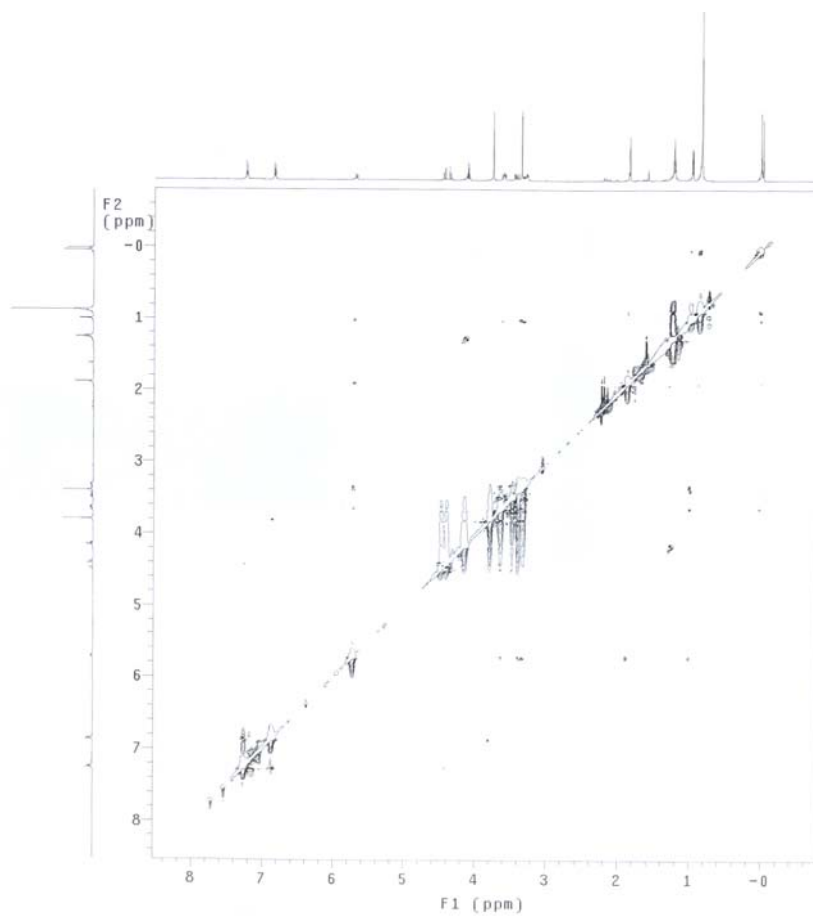


Anexo 68: Espectro de RMN de ^{13}C de **138** (CDCl_3 , 62,5 MHz)

4. Espectros

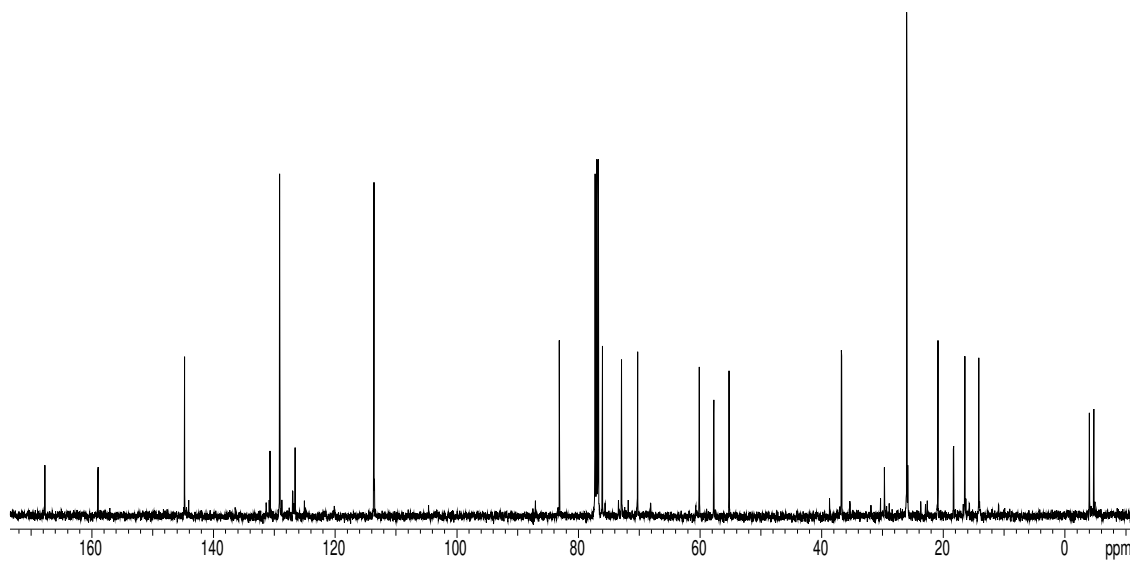


Anexo 69: Espectro de RMN de ¹H de **134** (CDCl₃, 500 MHz)

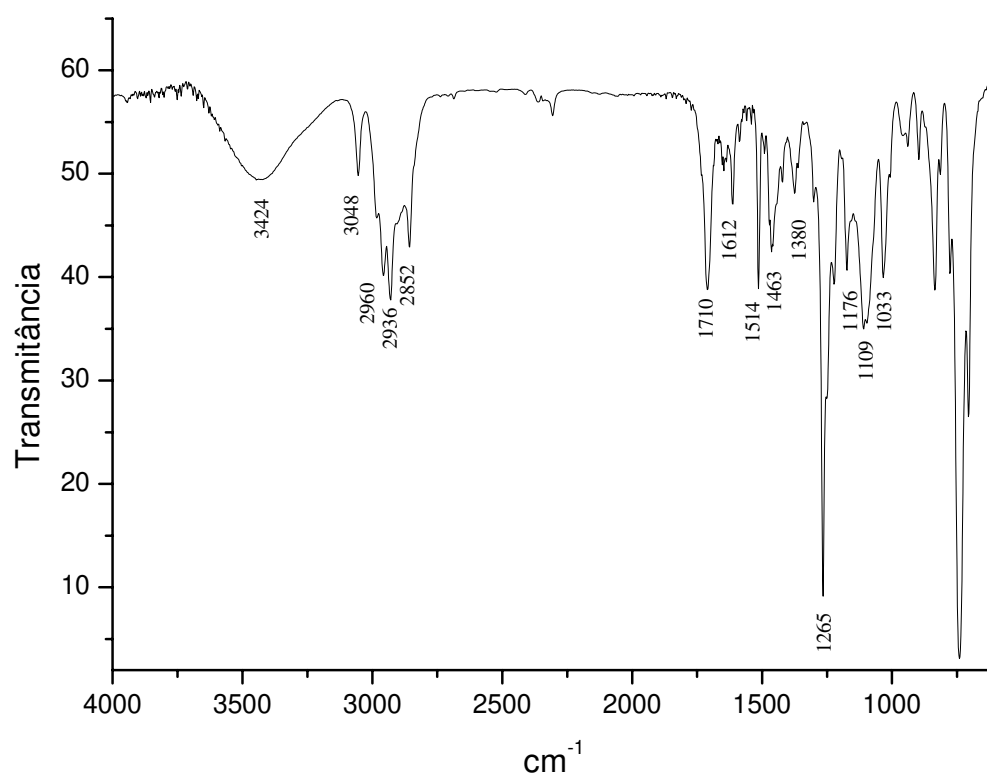


Anexo 70: Espectro de NOESY de **134**

4. Espectros

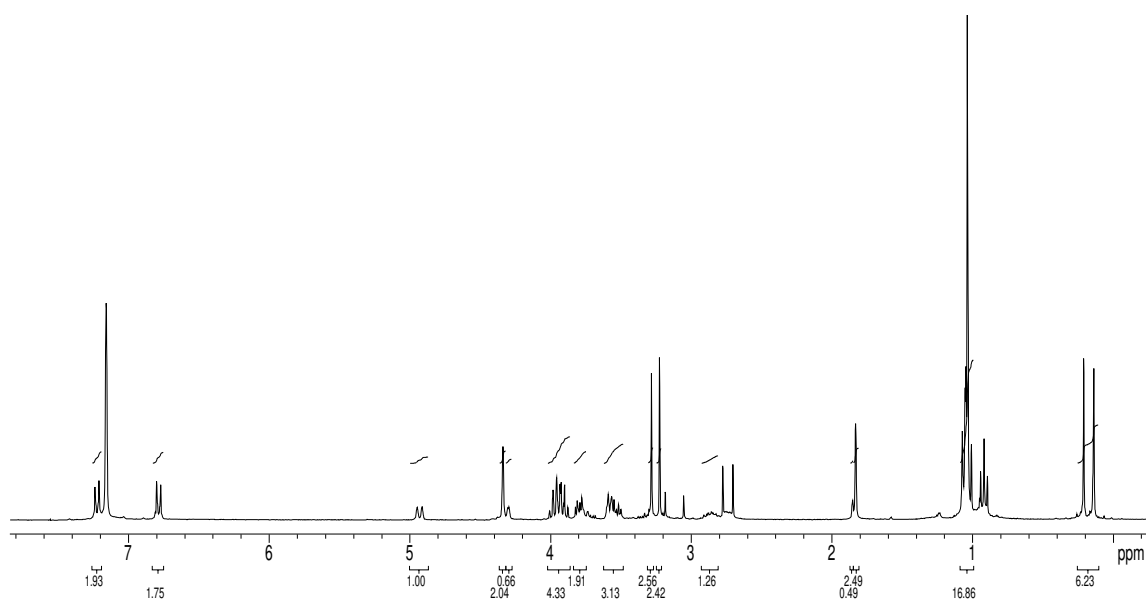


Anexo 71: Espectro de RMN de ^{13}C de **134** (CDCl_3 , 125 MHz)

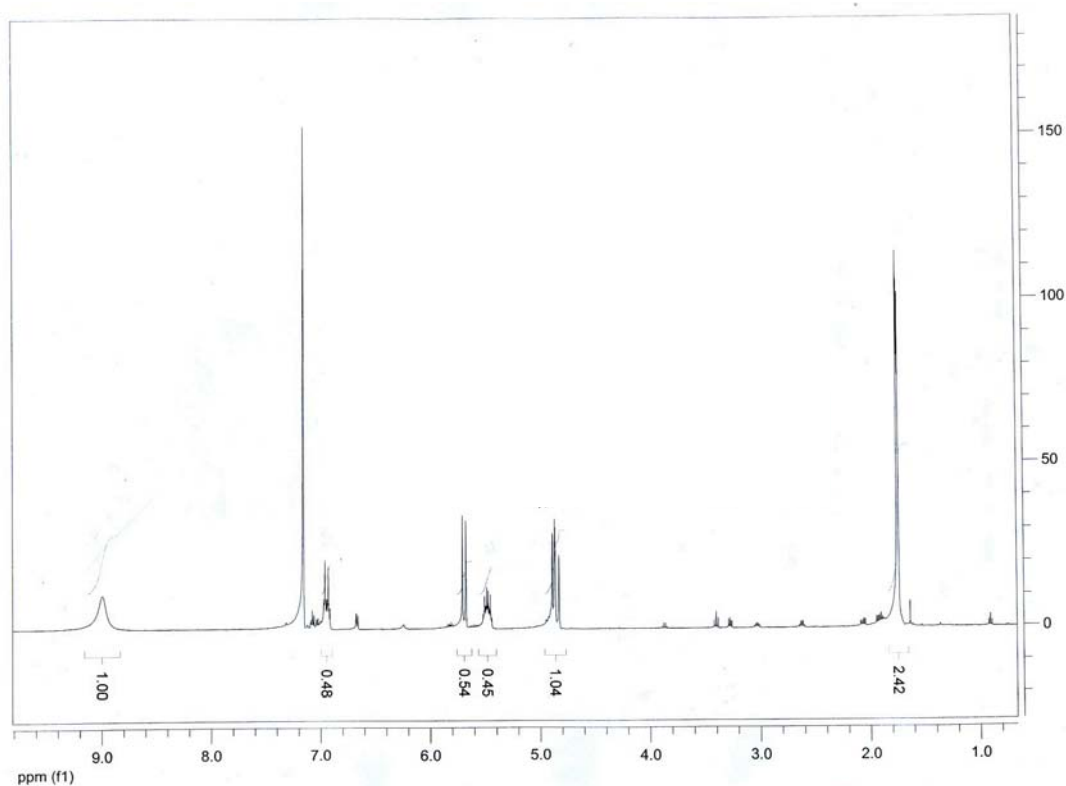


Anexo 72: Espectro de IV (filme) de **134**

4. Espectros

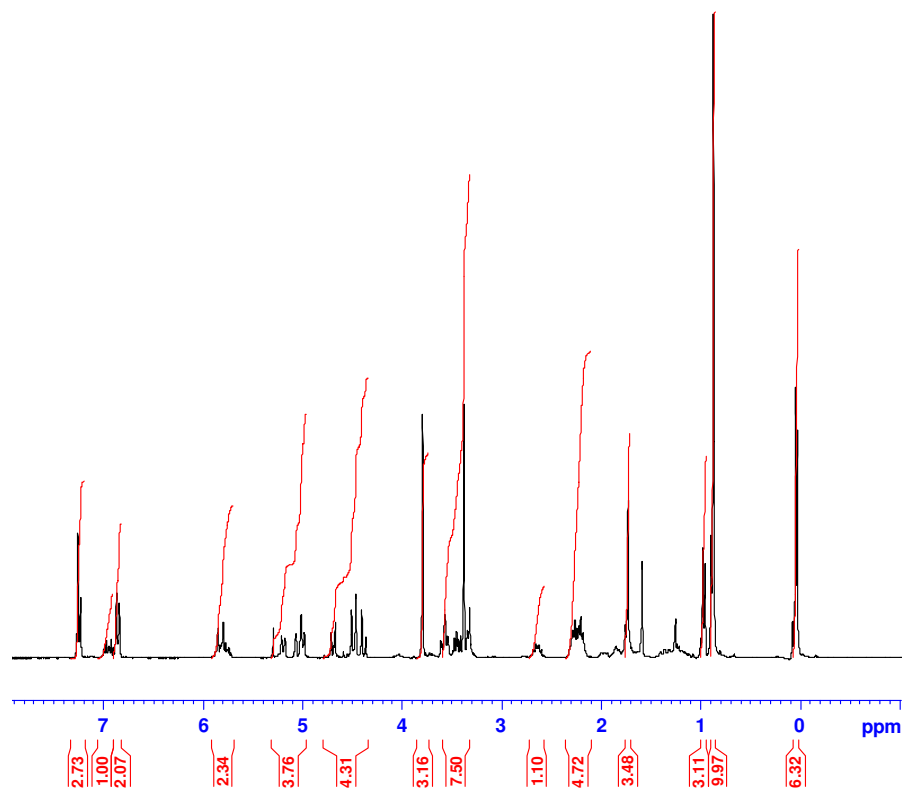


Anexo 73: Espectro de RMN de ¹H de **140** (C₆D₆, 300 MHz)

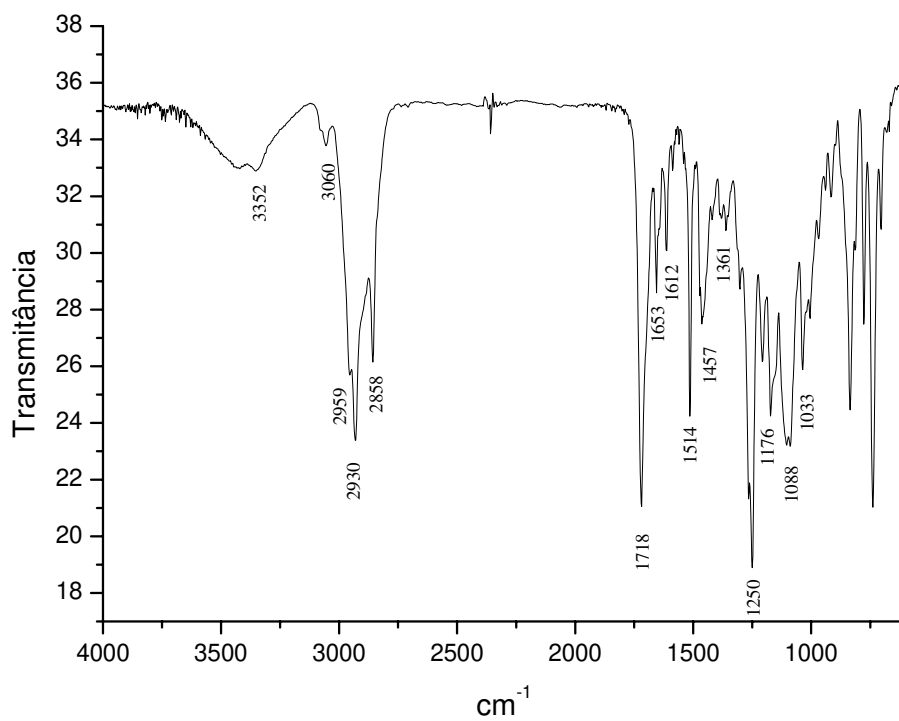


Anexo 74: Espectro de RMN de ¹H de **23** (CDCl₃, 300 MHz)

4. Espectros

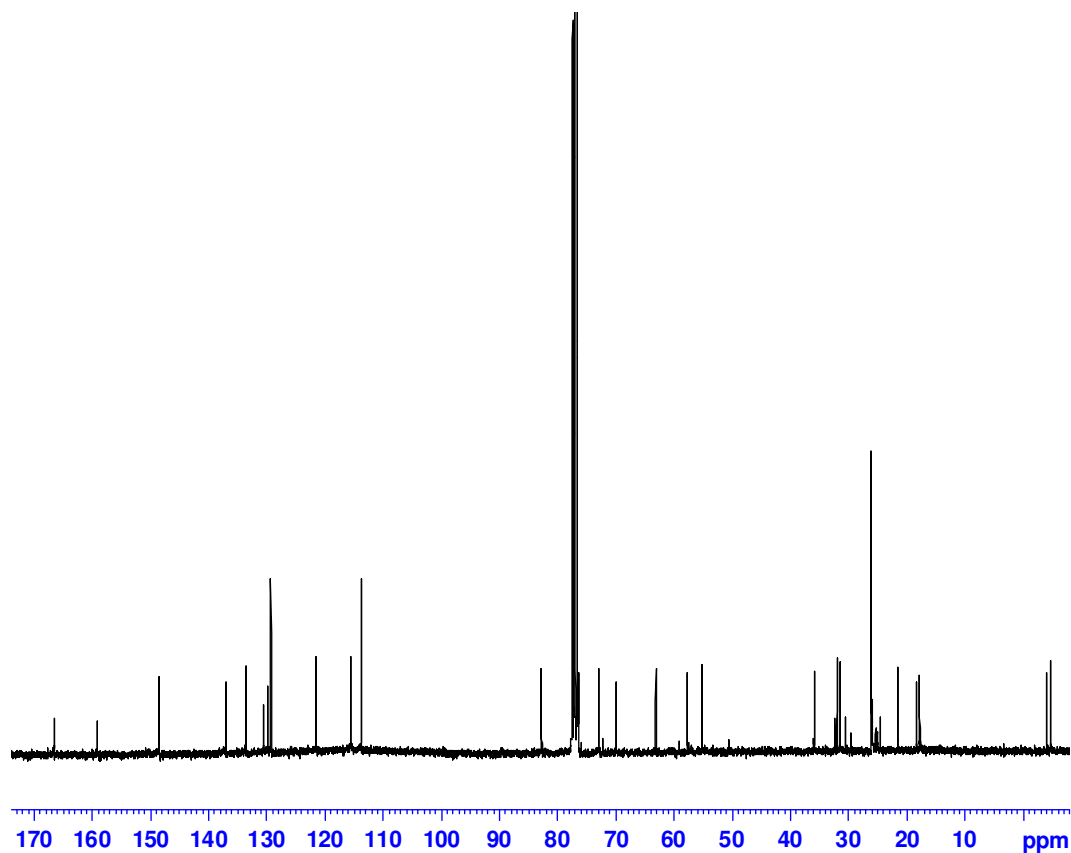


Anexo 75: Espectro de RMN de ^1H de **143** (CDCl_3 , 300 MHz)

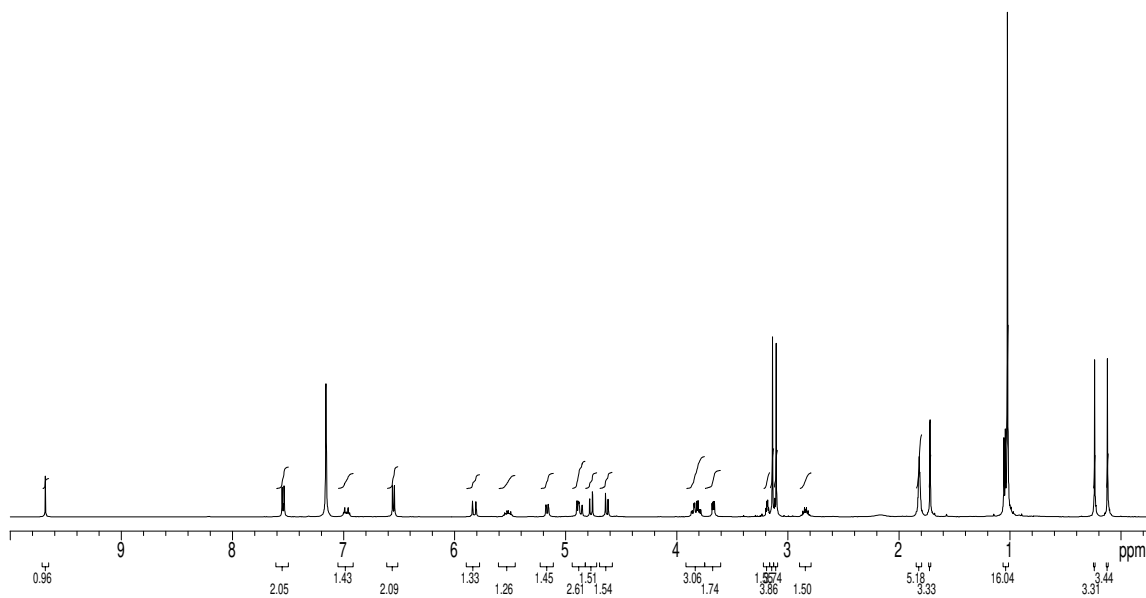


Anexo 76: Espectro de IV (filme) de **143**

4. Espectros

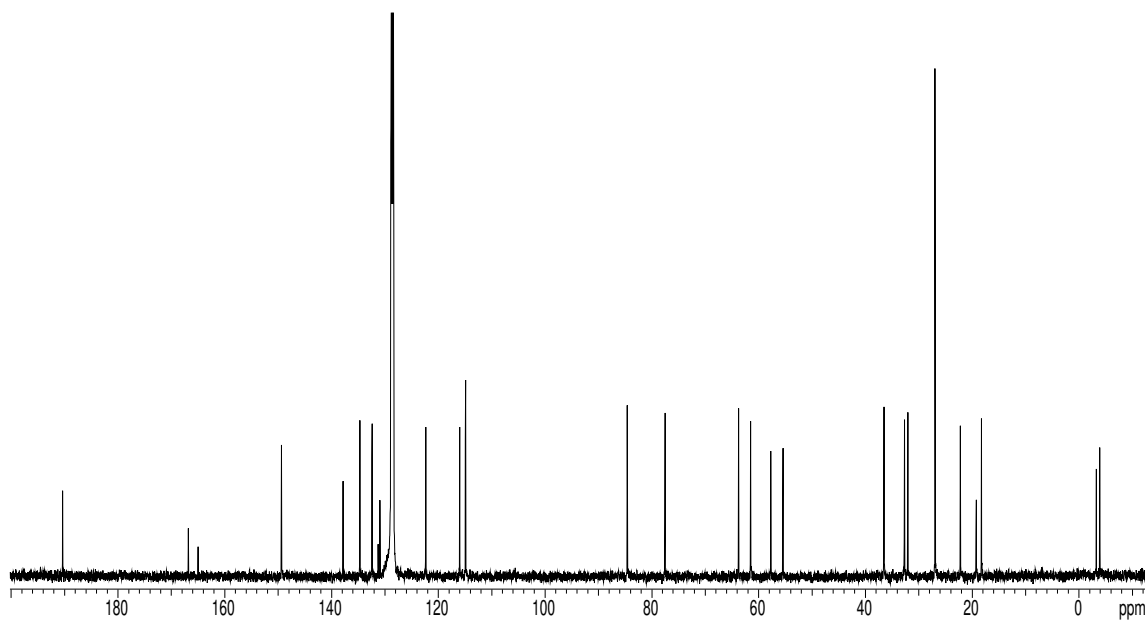


Anexo 77: Espectro de RMN de ^{13}C de **143** (CDCl_3 , 75 MHz)

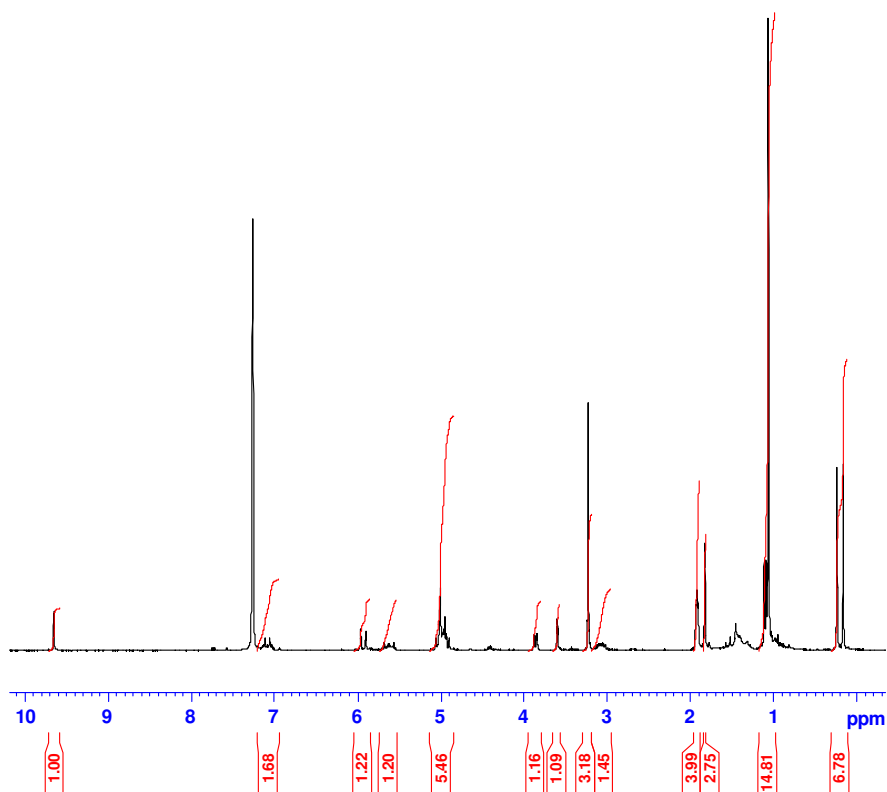


Anexo 78: Espectro de RMN de ^1H de **144** (C_6D_6 , 500 MHz)

4. Espectros

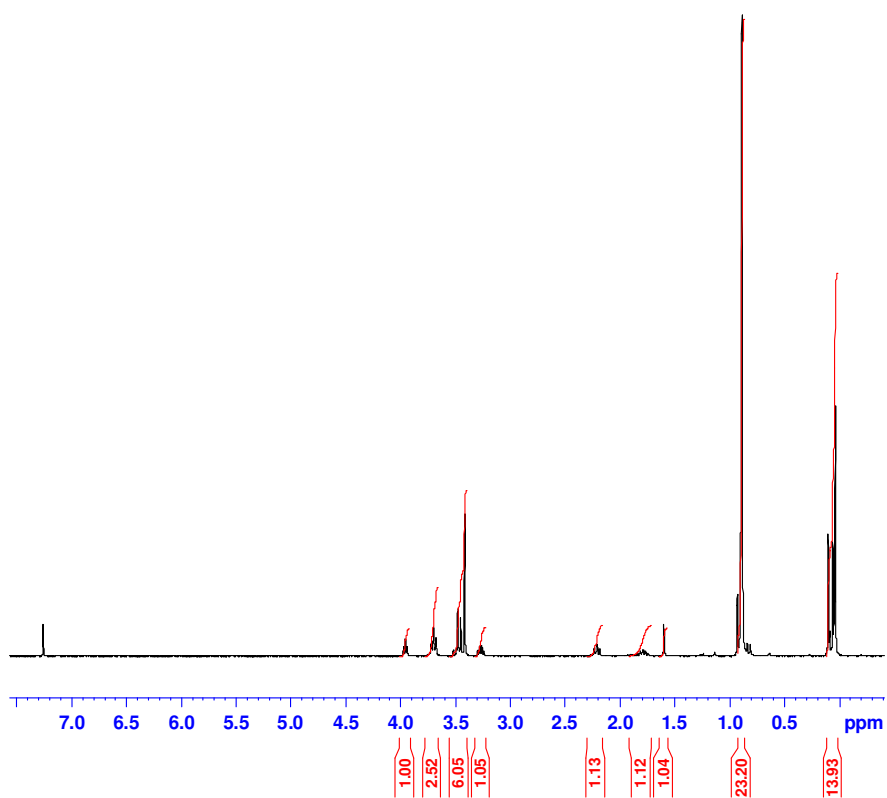


Anexo 79: Espectro de RMN de ^{13}C de **144** (C_6D_6 , 125 MHz)

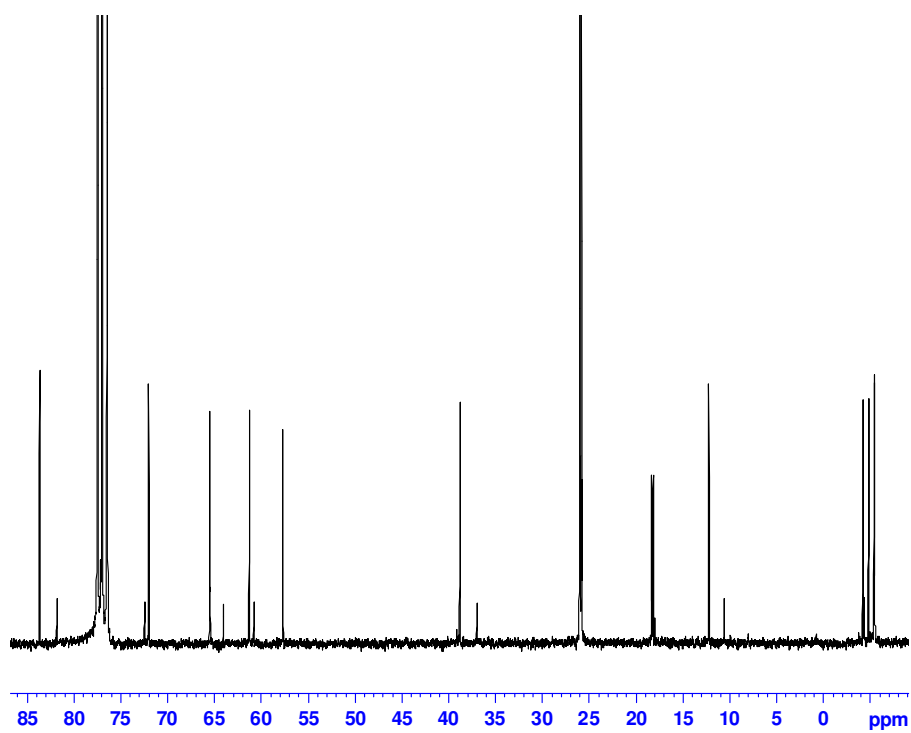


Anexo 80: Espectro de RMN de ^1H de **145** (C_6D_6 , 250 MHz)

4. Espectros

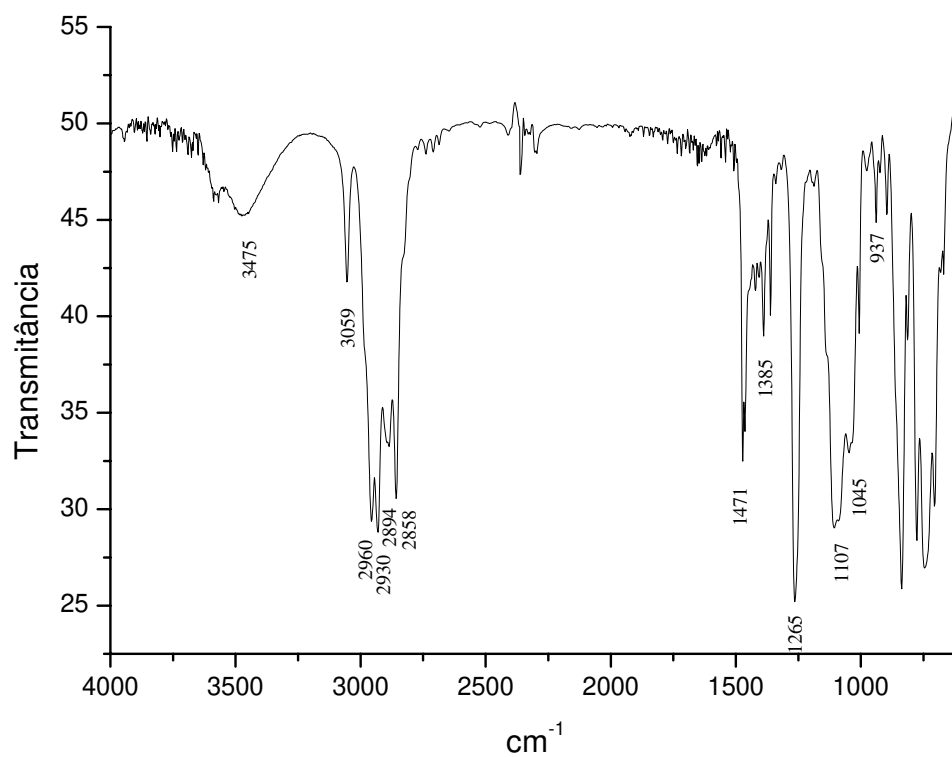


Anexo 81: Espectro de RMN de ¹H de **146a** (CDCl₃, 250 MHz)

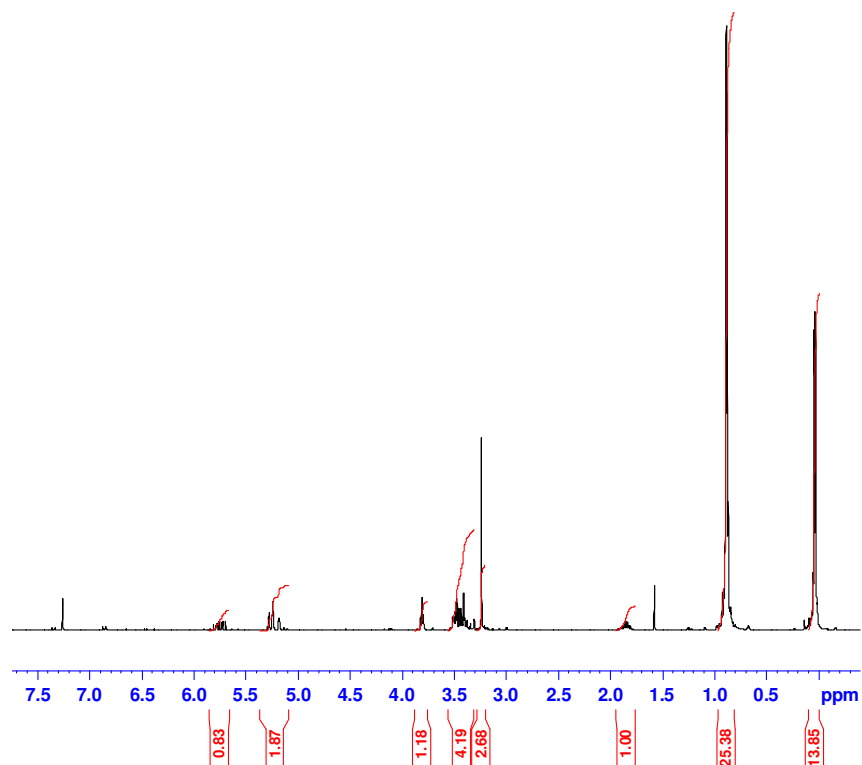


Anexo 82: Espectro de RMN de ¹³C de **146a** (CDCl₃, 62,5 MHz)

4. Espectros

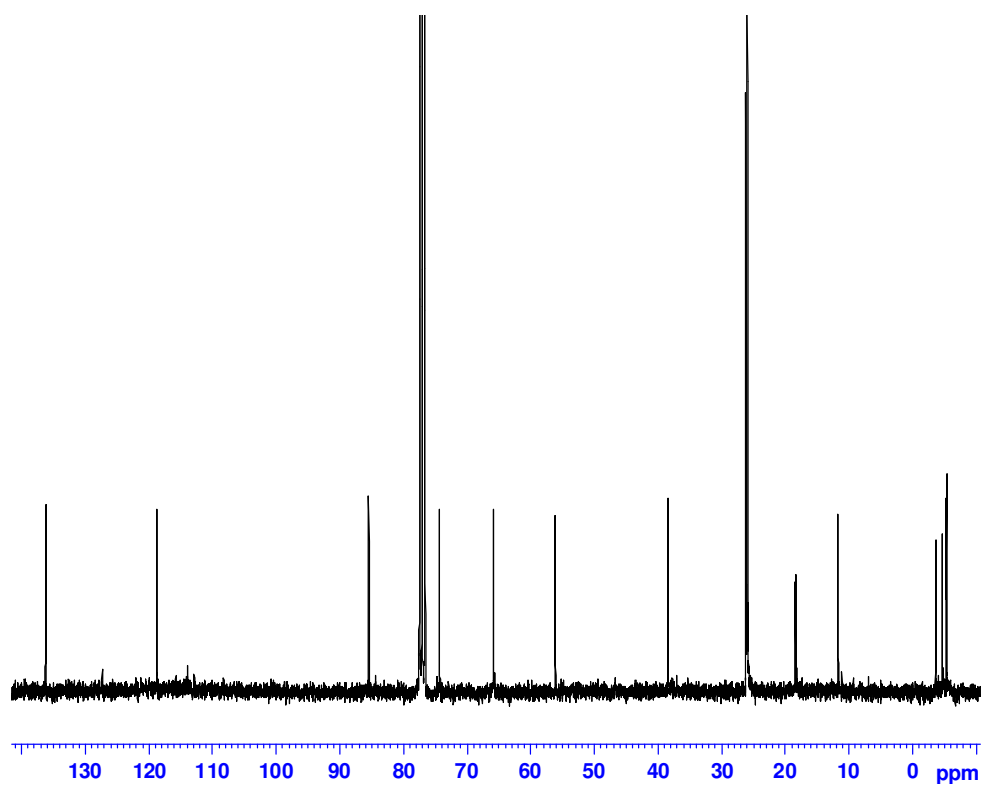


Anexo 82: Espectro de IV (filme) de **146a**

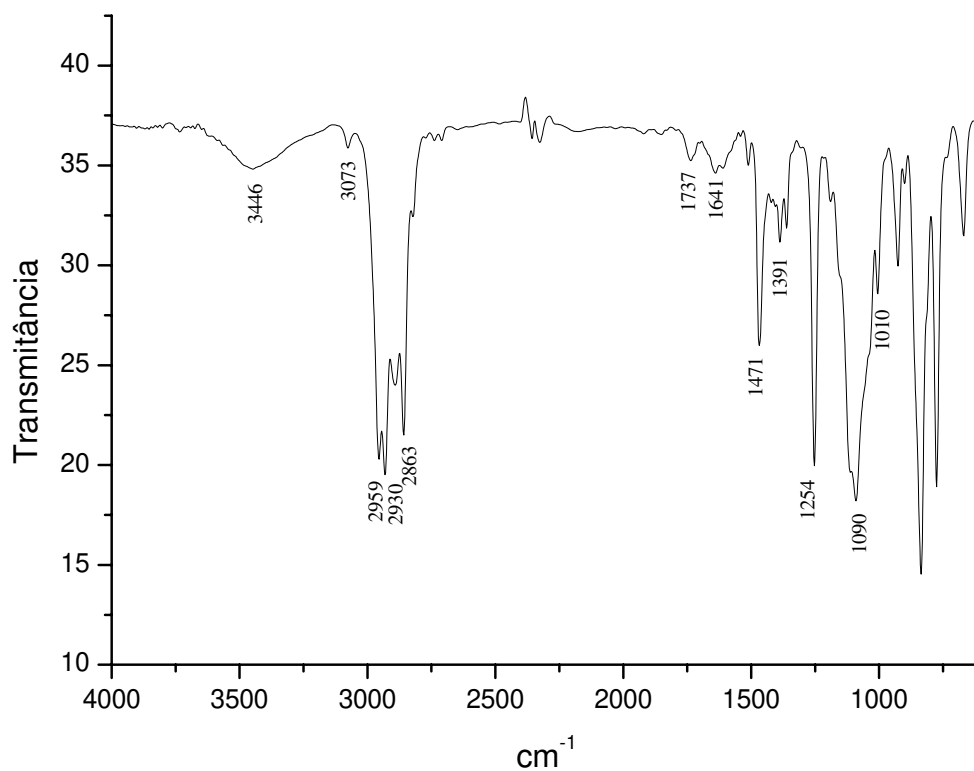


Anexo 84: Espectro de RMN de ^1H de **147a** (CDCl_3 , 300 MHz)

4. Espectros

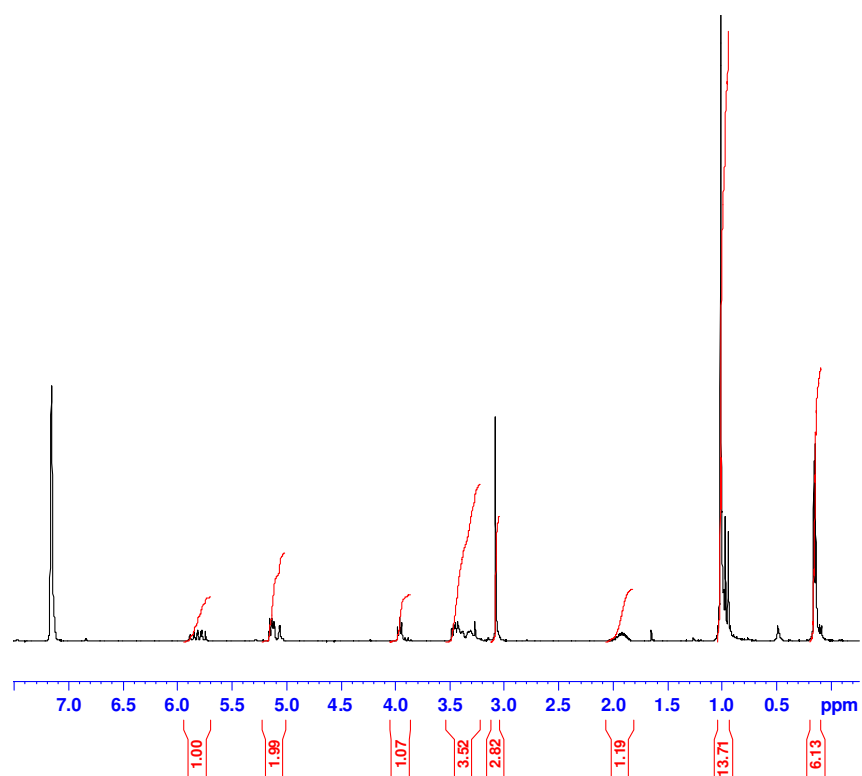


Anexo 85: Espectro de RMN de ^{13}C de **147a** (CDCl_3 , 75 MHz)

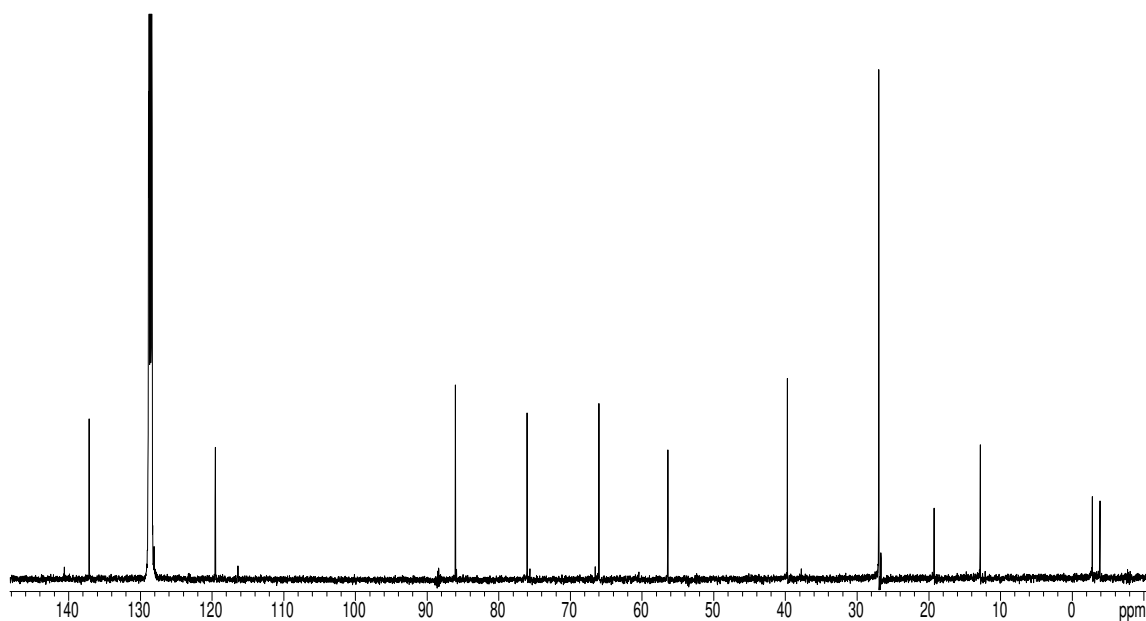


Anexo 86: Espectro de IV (filme) de **147a**

4. Espectros

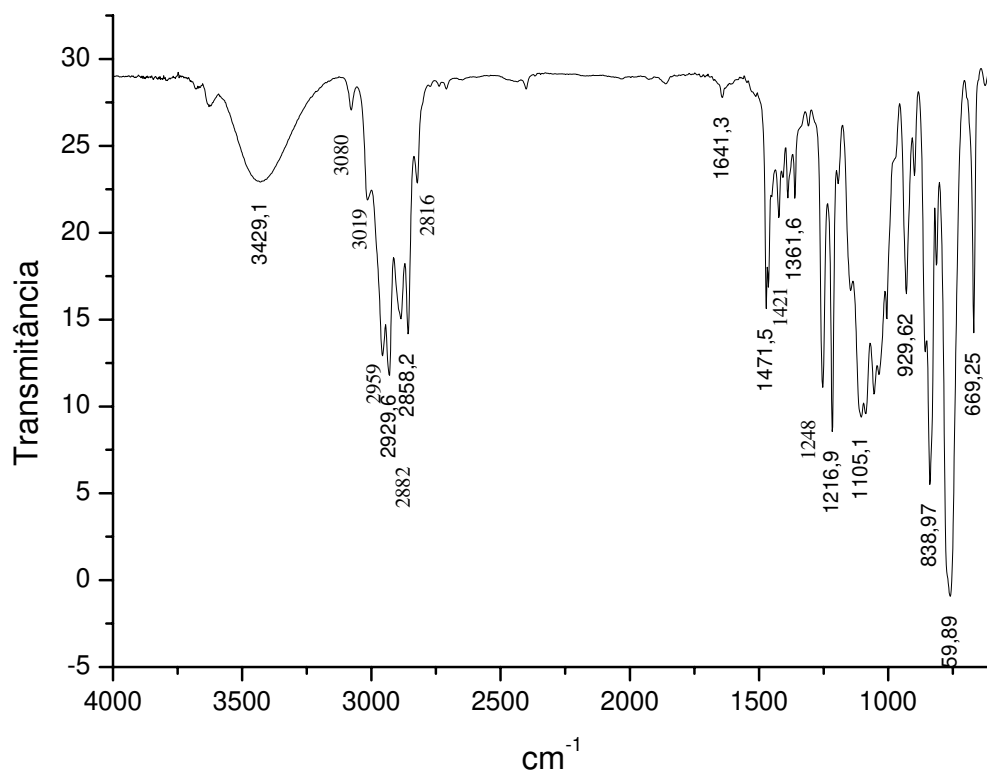


Anexo 87: Espectro de RMN de ^1H de **148a** (C_6D_6 , 250 MHz)

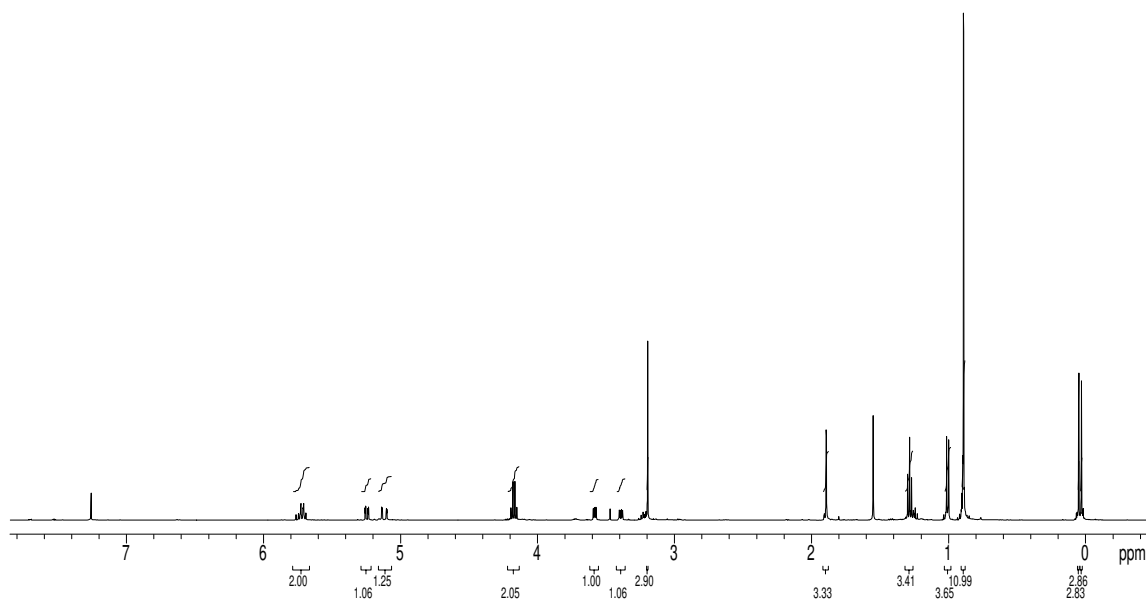


Anexo 88: Espectro de RMN de ^{13}C de **148a** (C_6D_6 , 125 MHz)

4. Espectros

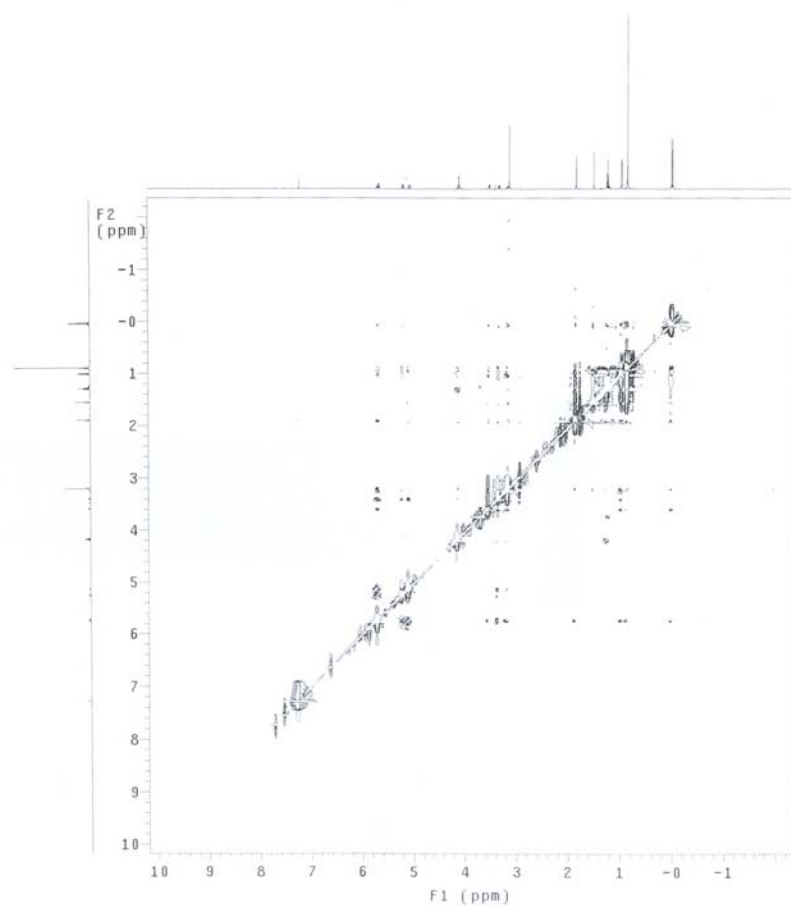


Anexo 89: Espectro de IV (filme) de 148^a

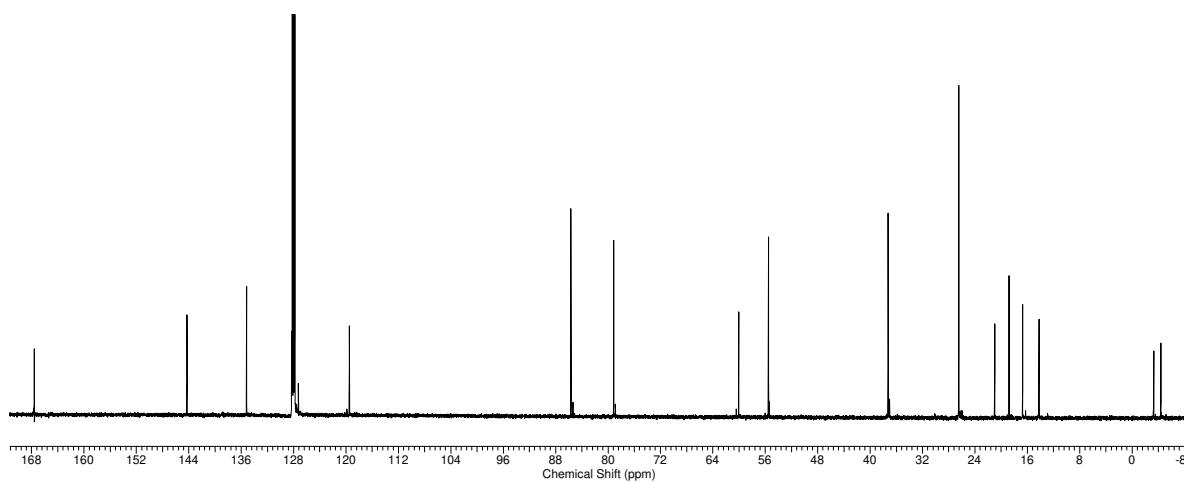


Anexo 90: Espectro de RMN de ^1H de 149a (CDCl_3 , 500 MHz)

4. Espectros

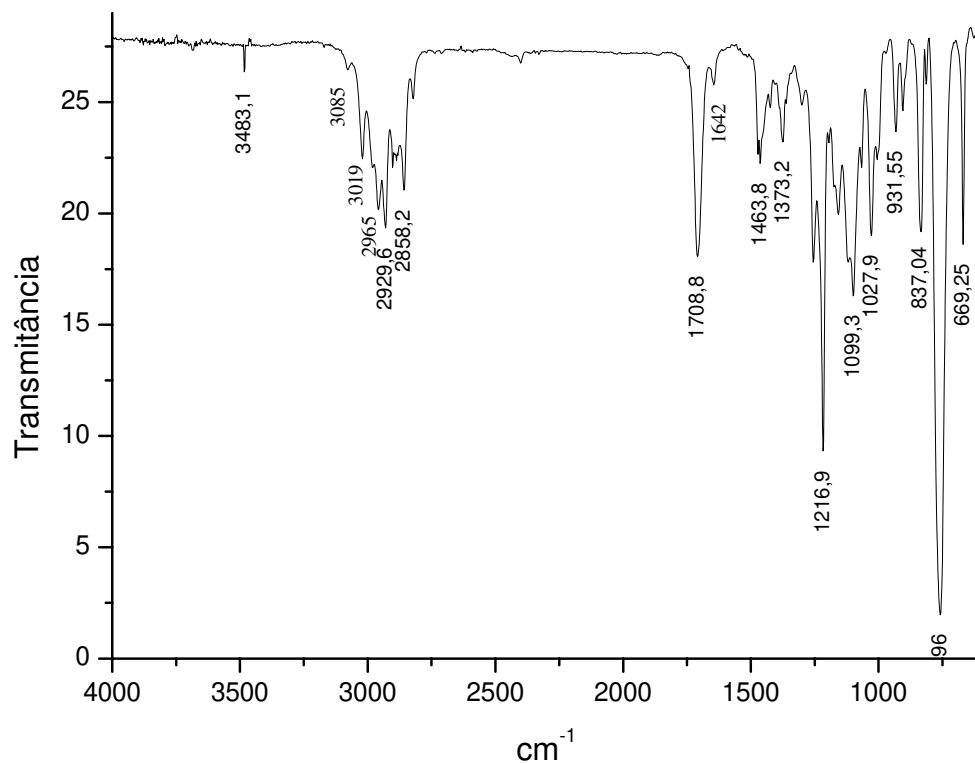


Anexo 91: Espectro de NOESY de **149a**

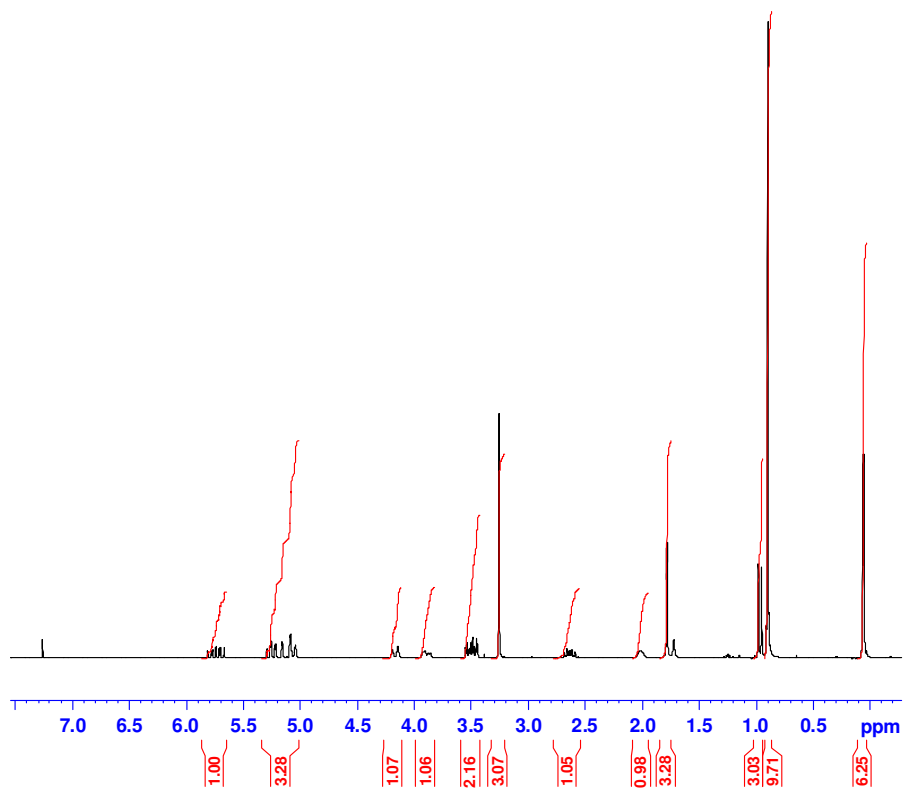


Anexo 92: Espectro de RMN de ¹³C de **149a** (CDCl₃, 100 MHz)

4. Espectros

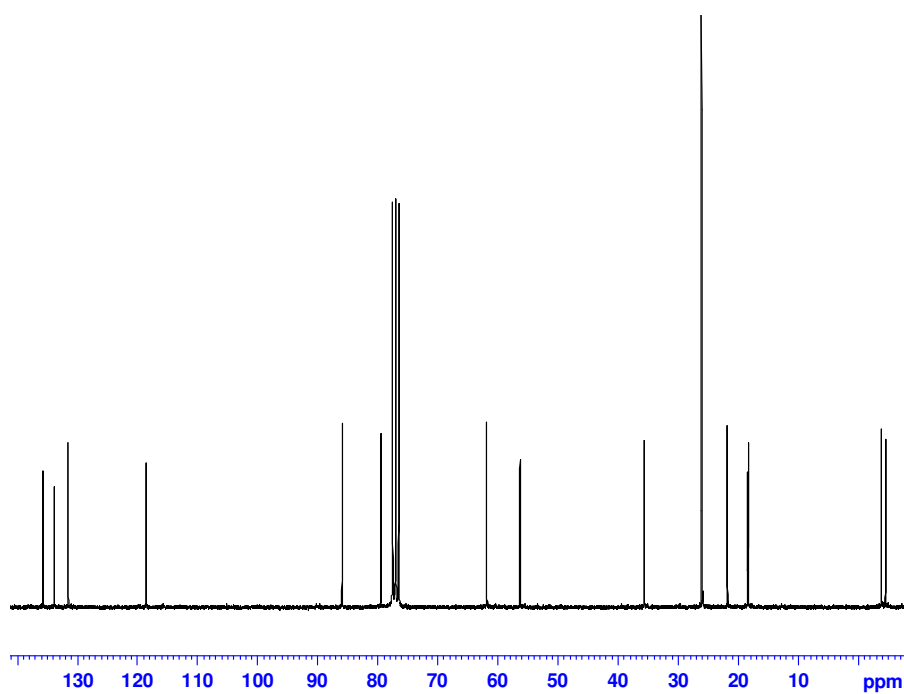


Anexo 93: Espectro de IV (filme) de 149a

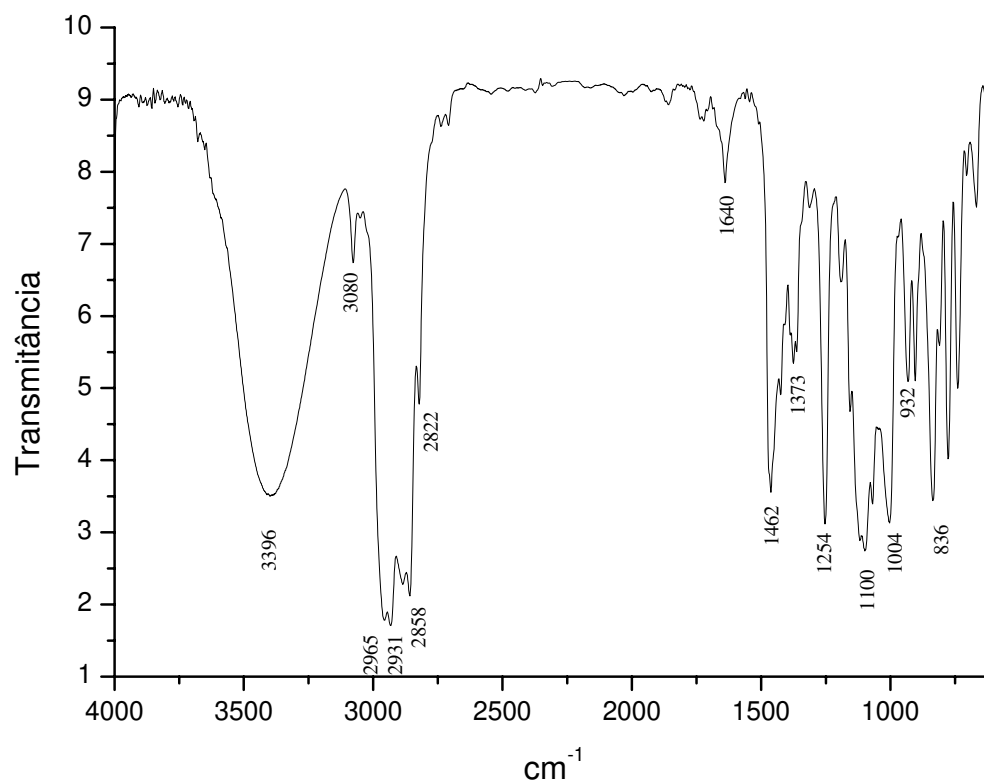


Anexo 94: Espectro de RMN de ¹H de 25a (CDCl₃, 250 MHz)

4. Espectros

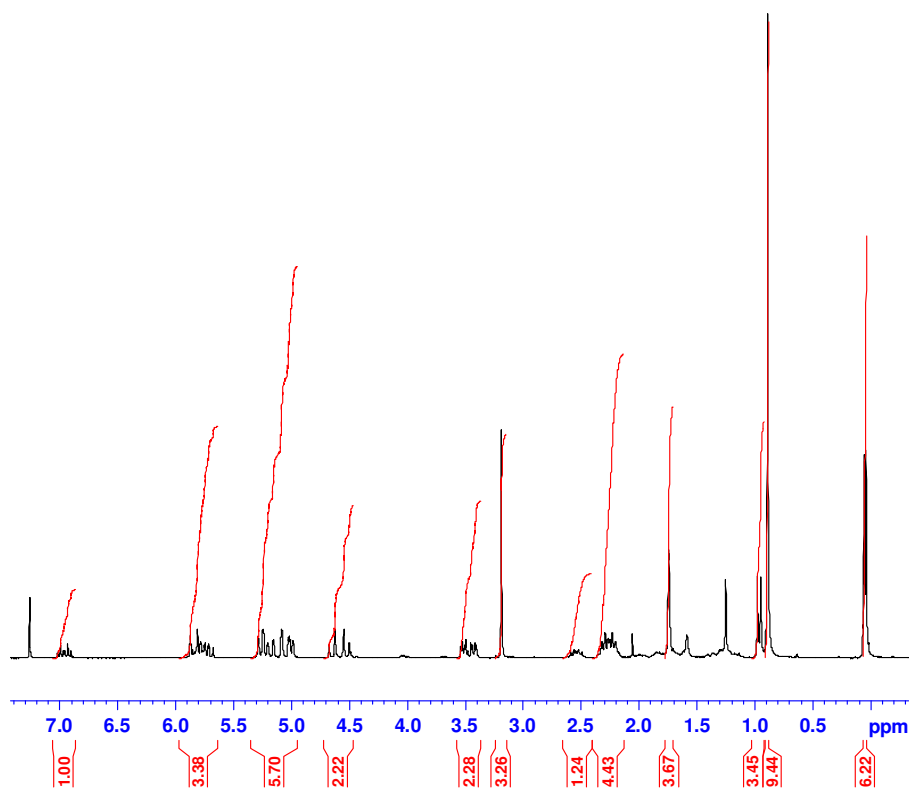


Anexo 95: Espectro de RMN de ^{13}C de **25a** (CDCl_3 , 62,5 MHz)

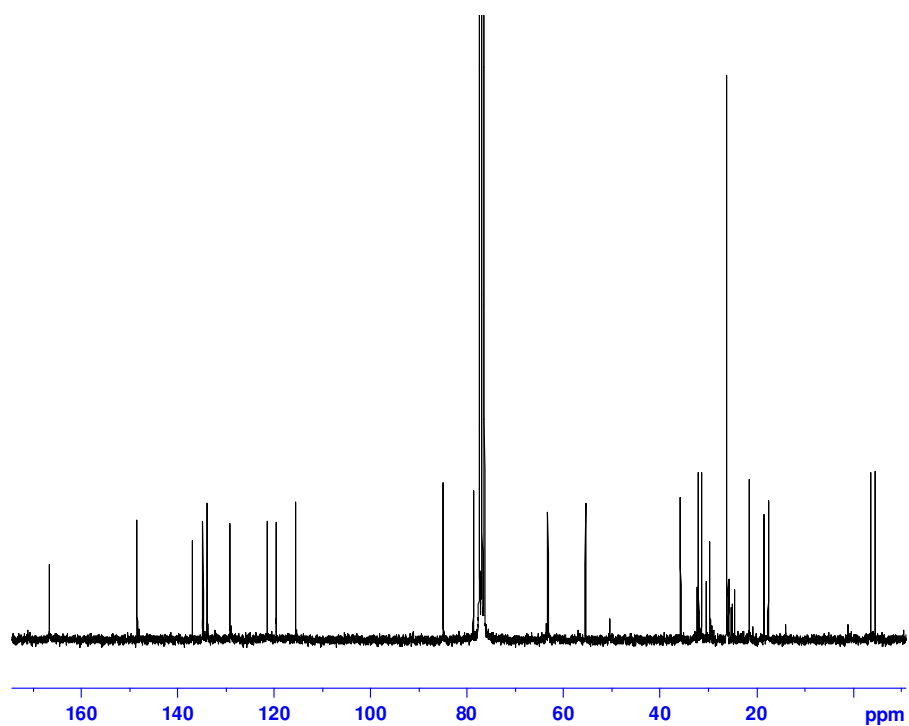


Anexo 96: Espectro de IV (filme) de **25a**

4. Espectros

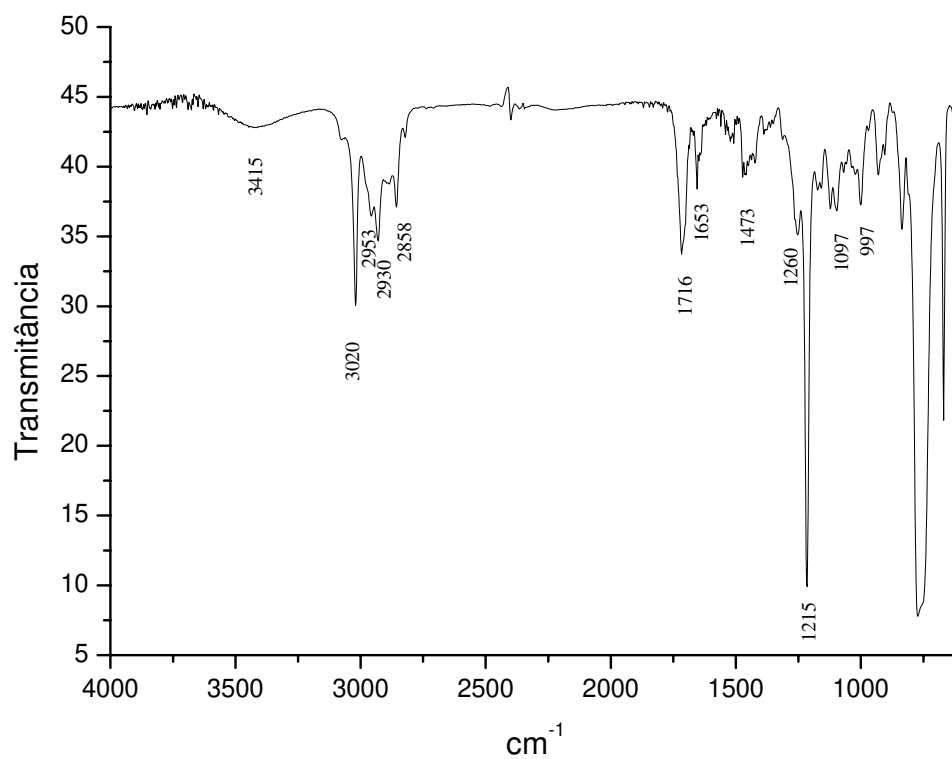


Anexo 97: Espectro de RMN de ¹H de **26a** (CDCl₃, 250 MHz)

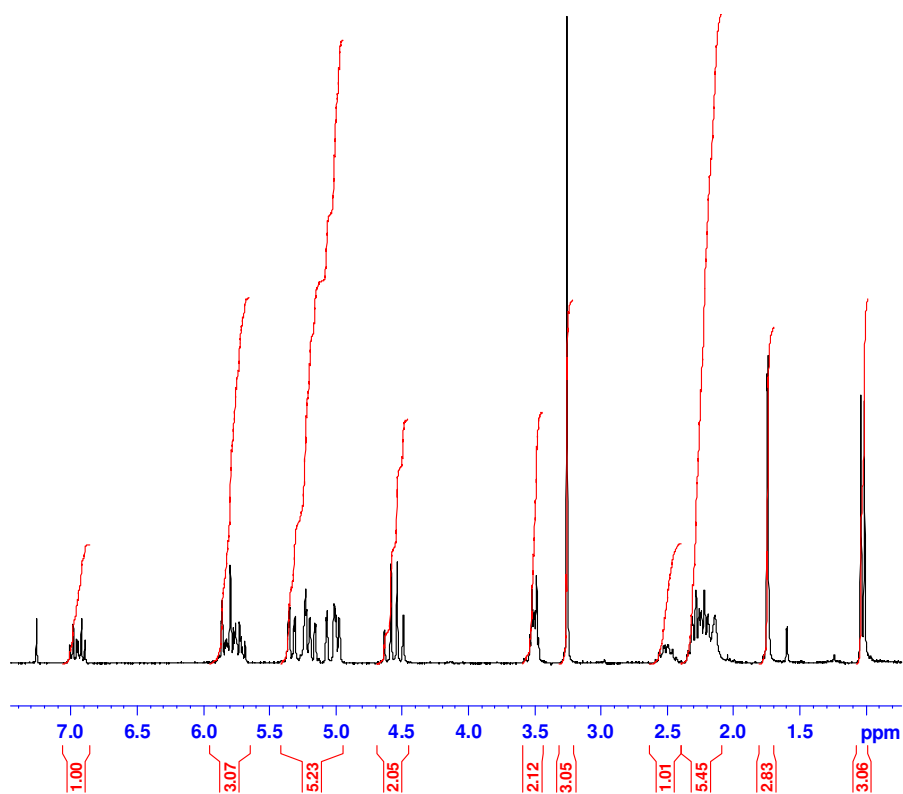


Anexo 98: Espectro de RMN de ¹³C de **26a** (CDCl₃, 62,5 MHz)

4. Espectros

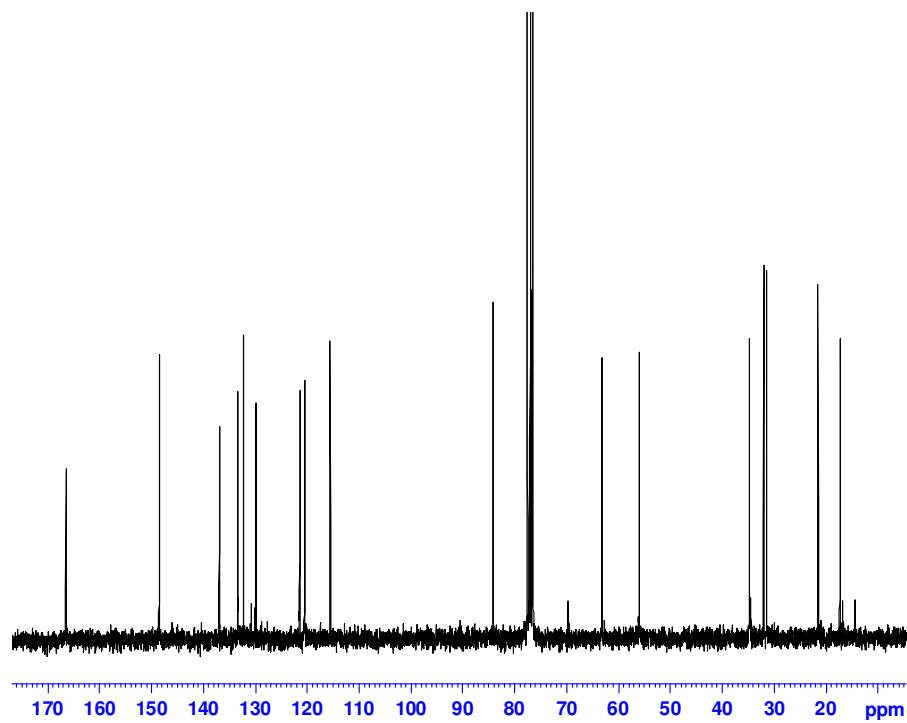


Anexo 99: Espectro de IV (filme) de **26a**

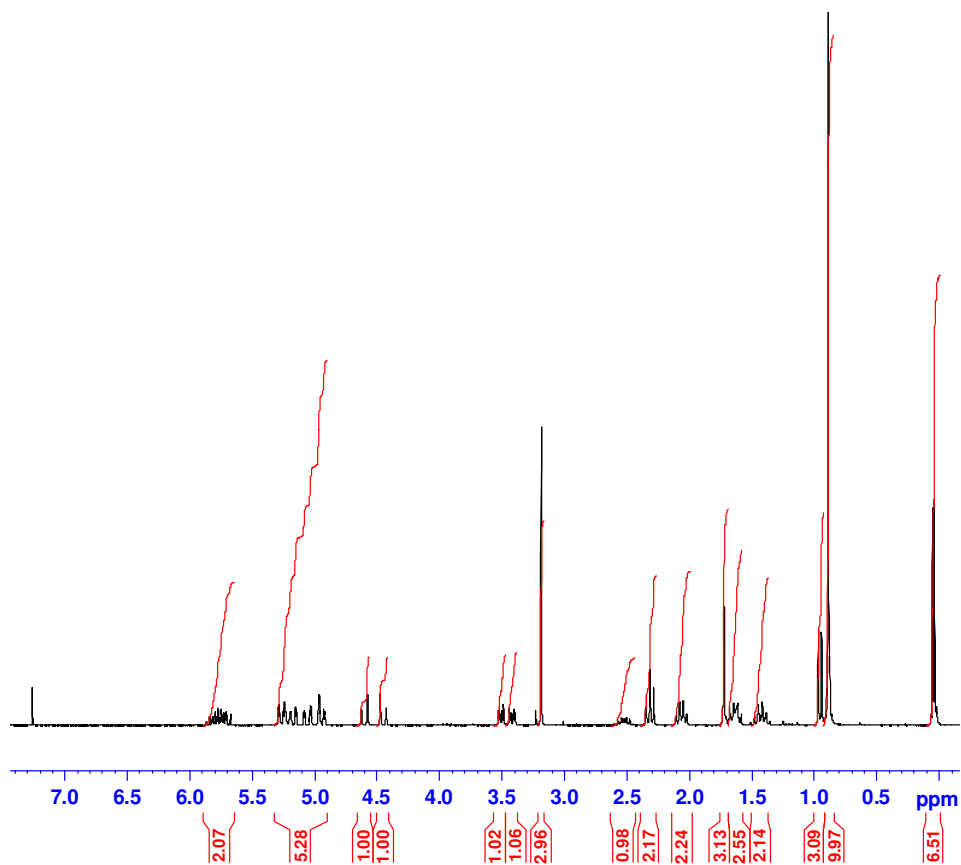


Anexo 100: Espectro de RMN de ^1H de **150** (CDCl_3 , 250 MHz)

4. Espectros

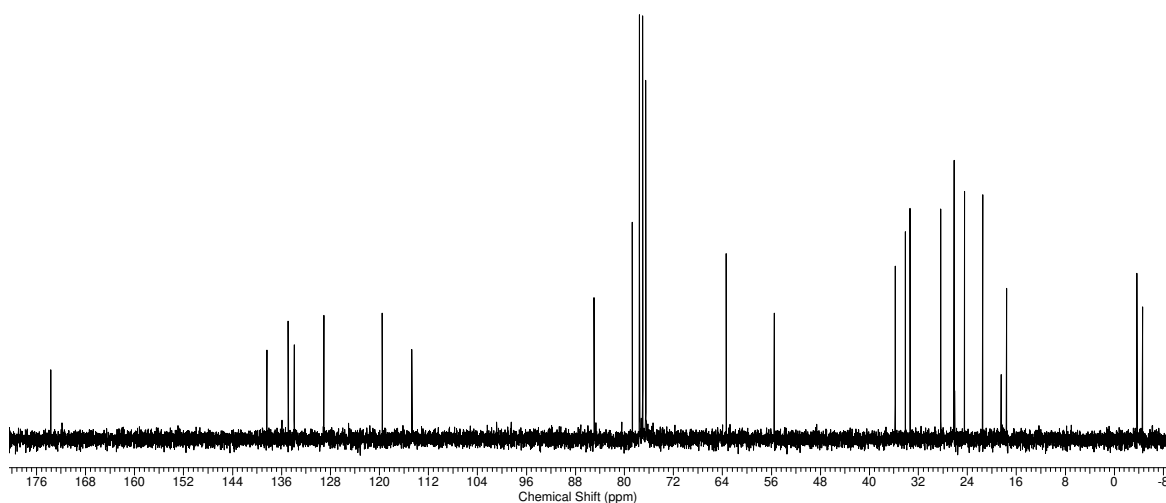


Anexo 101: Espectro de RMN de ^{13}C de **150** (CDCl_3 , 62,5 MHz)

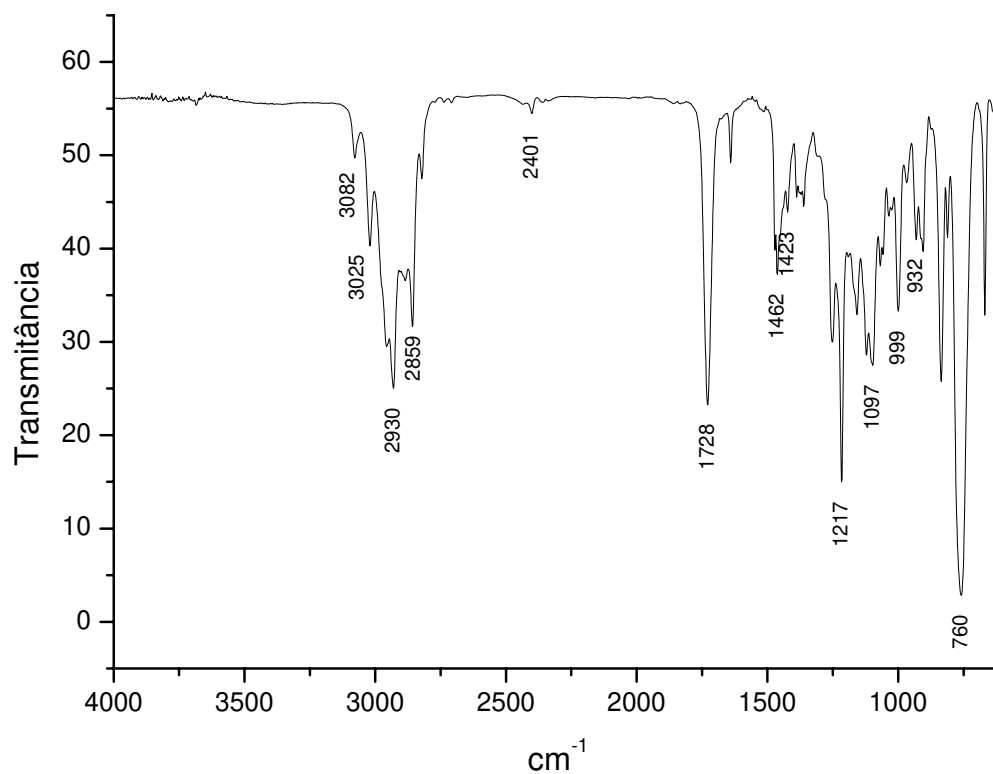


Anexo 102: Espectro de RMN de ^1H de **157** (CDCl_3 , 250 MHz)

4. Espectros

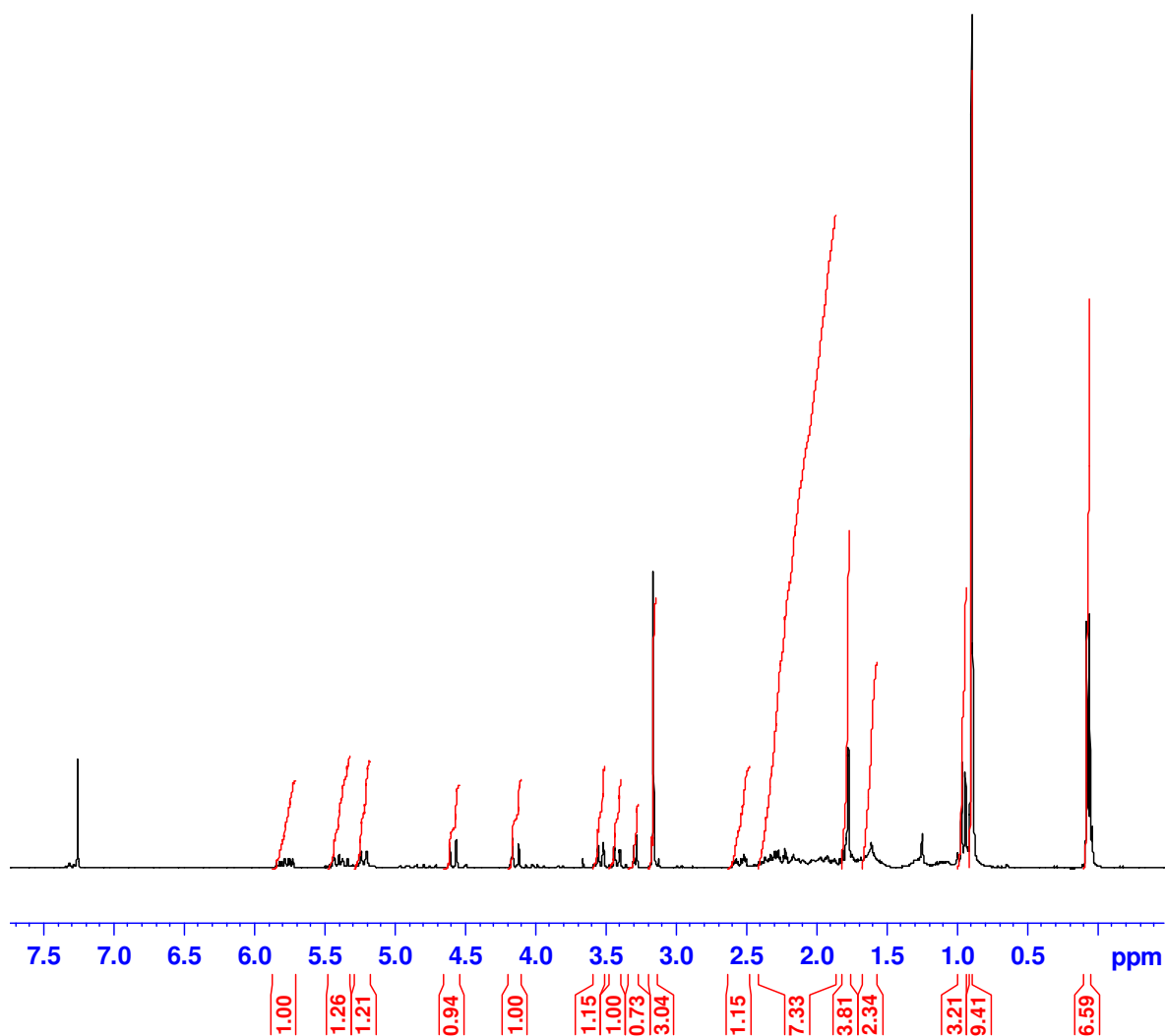


Anexo 103: Espectro de RMN de ^{13}C de 157 (CDCl_3 , 62,5 MHz)

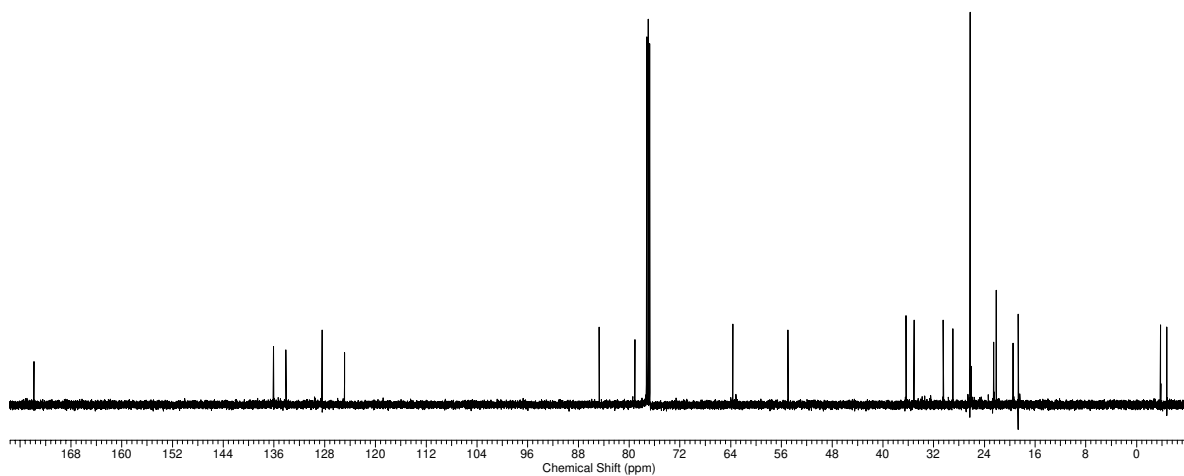


Anexo 104: Espectro de IV (filme) de 157

4. Espectros

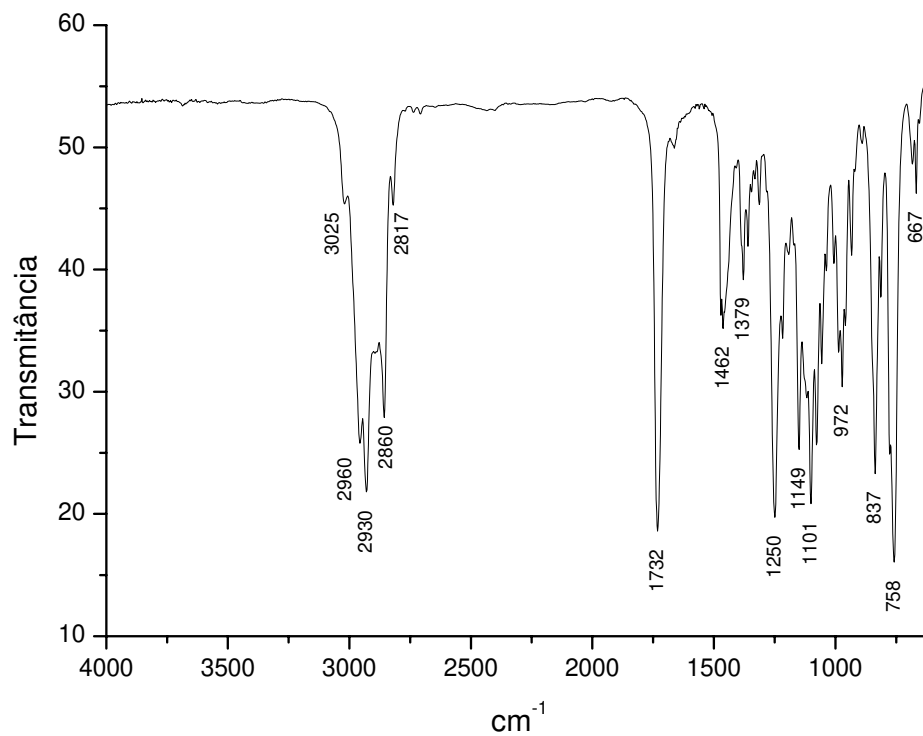


Anexo 105: Espectro de RMN de ¹H de **159** (CDCl₃, 250 MHz)

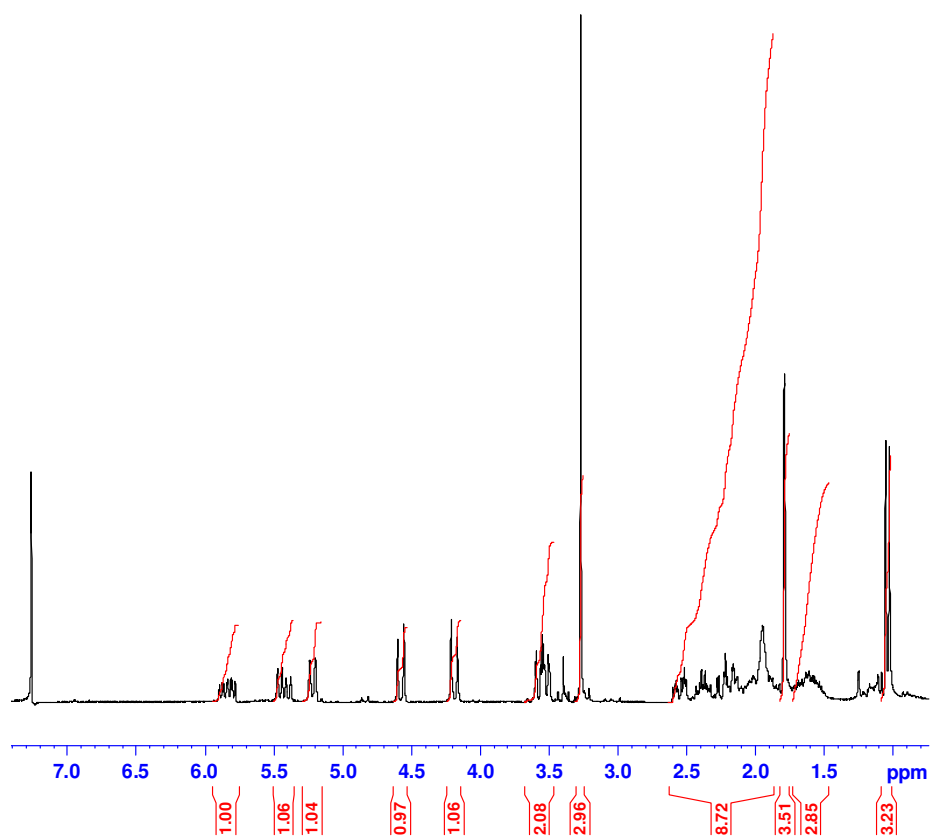


Anexo 106: Espectro de RMN de ¹³C de **159** (CDCl₃, 100 MHz)

4. Espectros

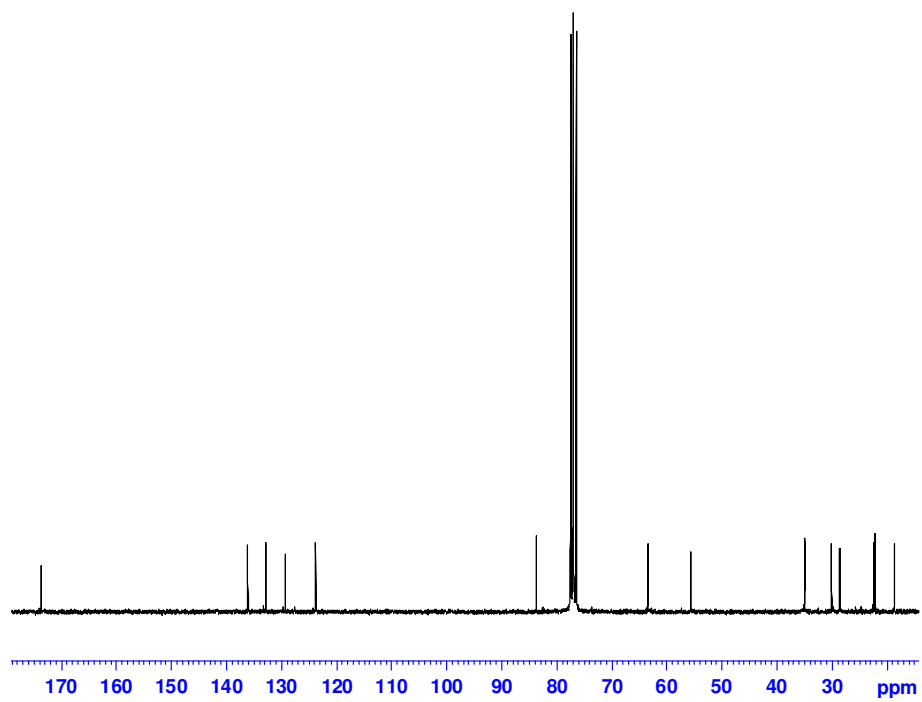


Anexo 107: Espectro de IV (filme) de 159

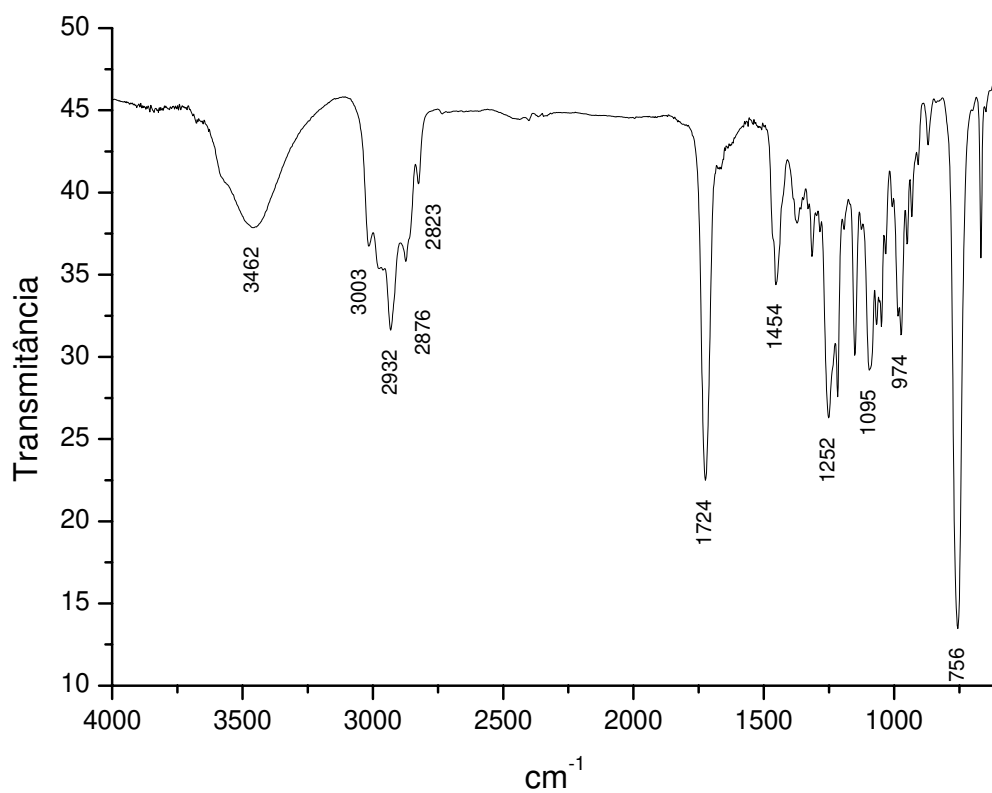


Anexo 108: Espectro de RMN de ^1H de 62a (CDCl_3 , 250 MHz)

4. Espectros

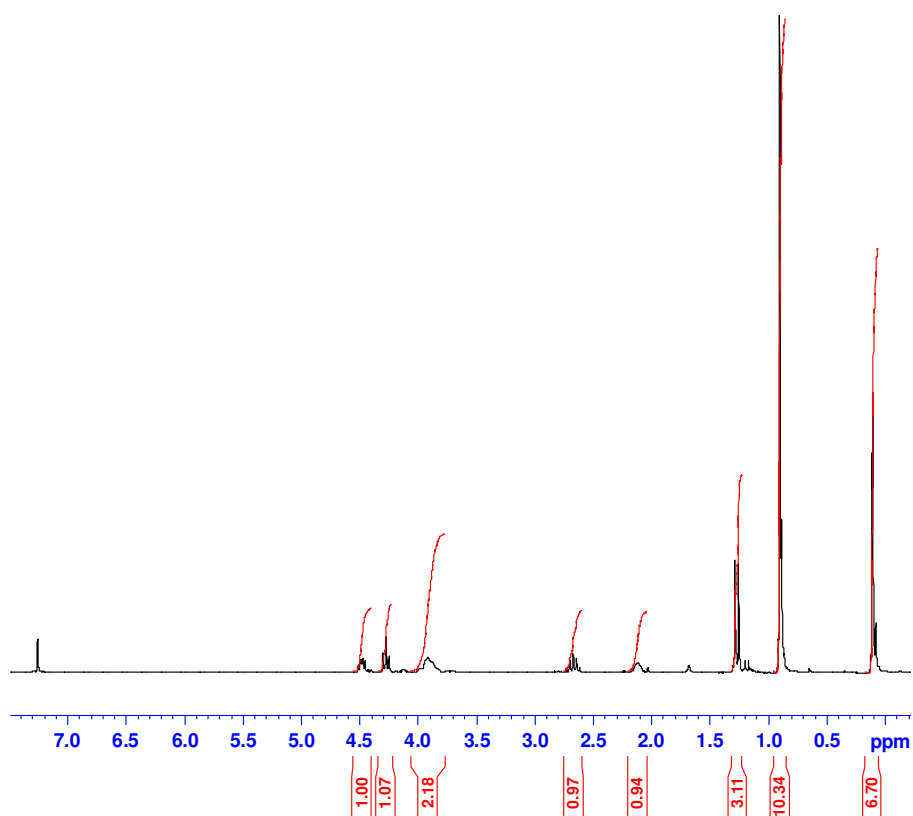


Anexo 109: Espectro de RMN de ^{13}C de **62a** (CDCl_3 , 62,5 MHz)

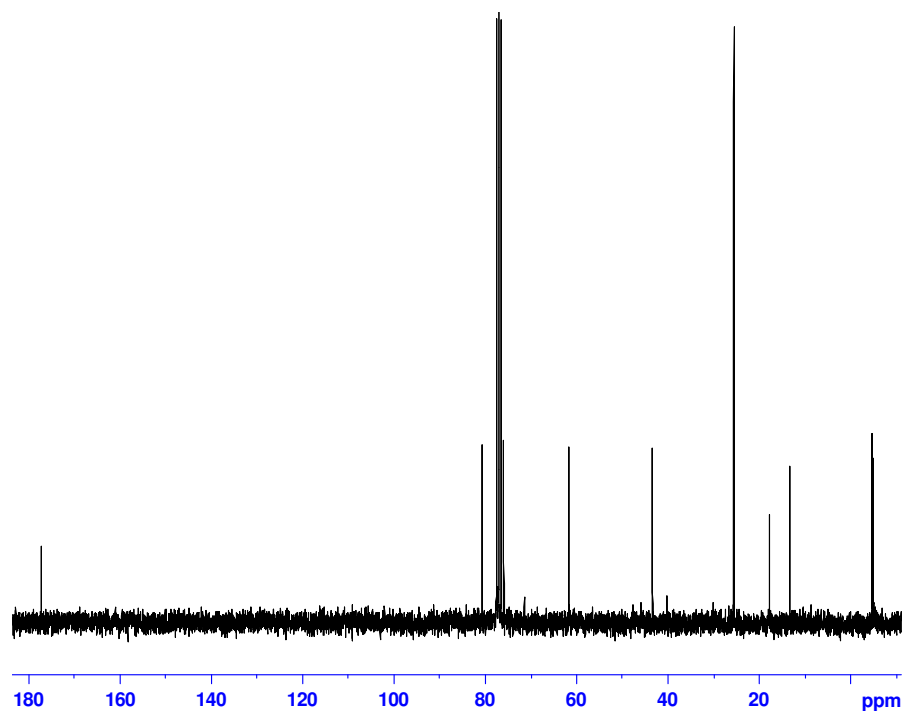


Anexo 110: Espectro de IV (filme) de **62a**

4. Espectros

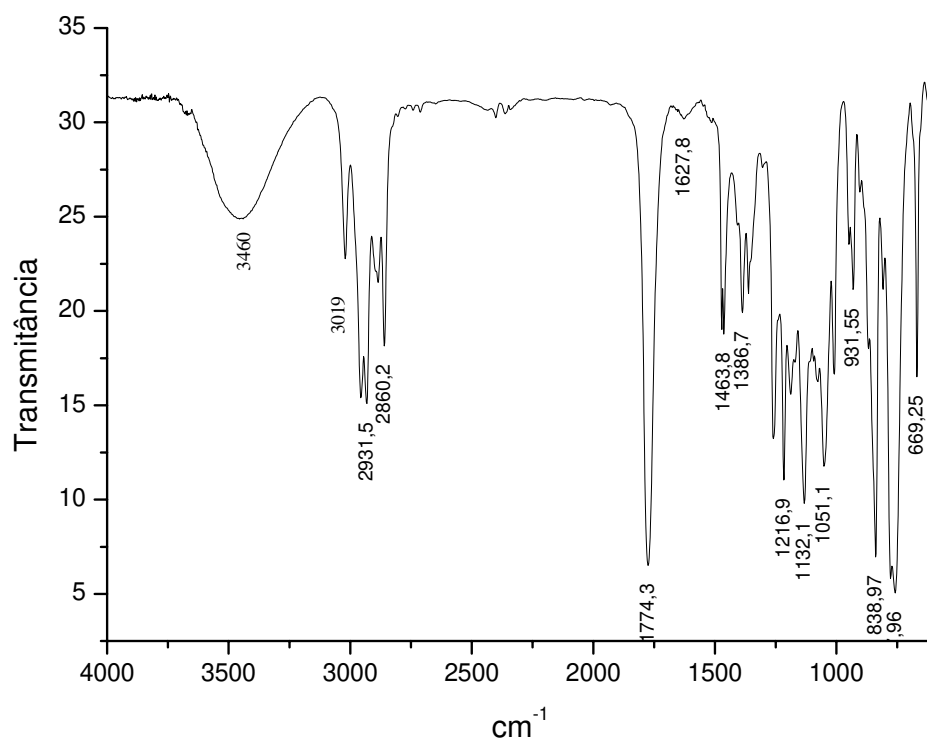


Anexo 111: Espectro de RMN de ¹H de **128b** (CDCl₃, 250 MHz)

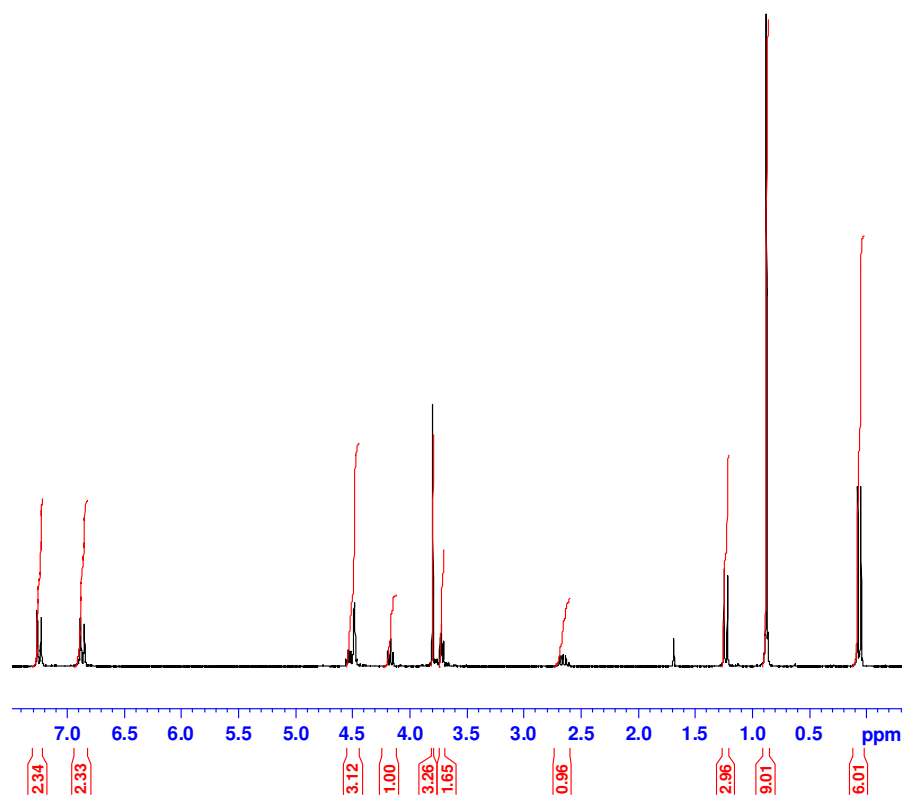


Anexo 112: Espectro de RMN de ¹³C de **128b** (CDCl₃, 62,5 MHz)

4. Espectros

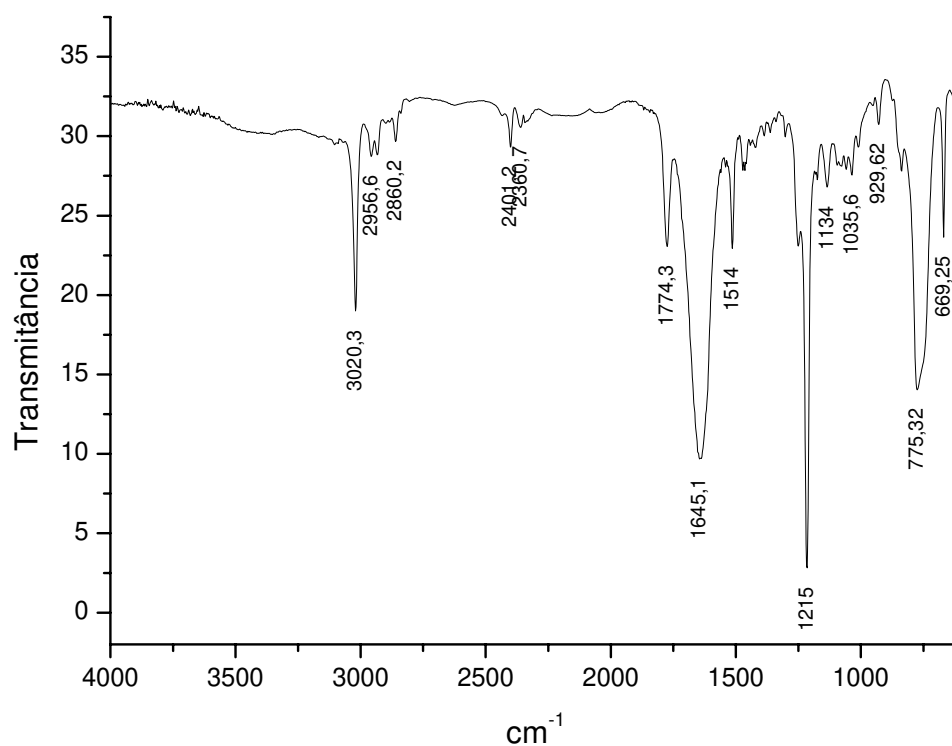


Anexo 113: Espectro de IV (filme) de **128b**

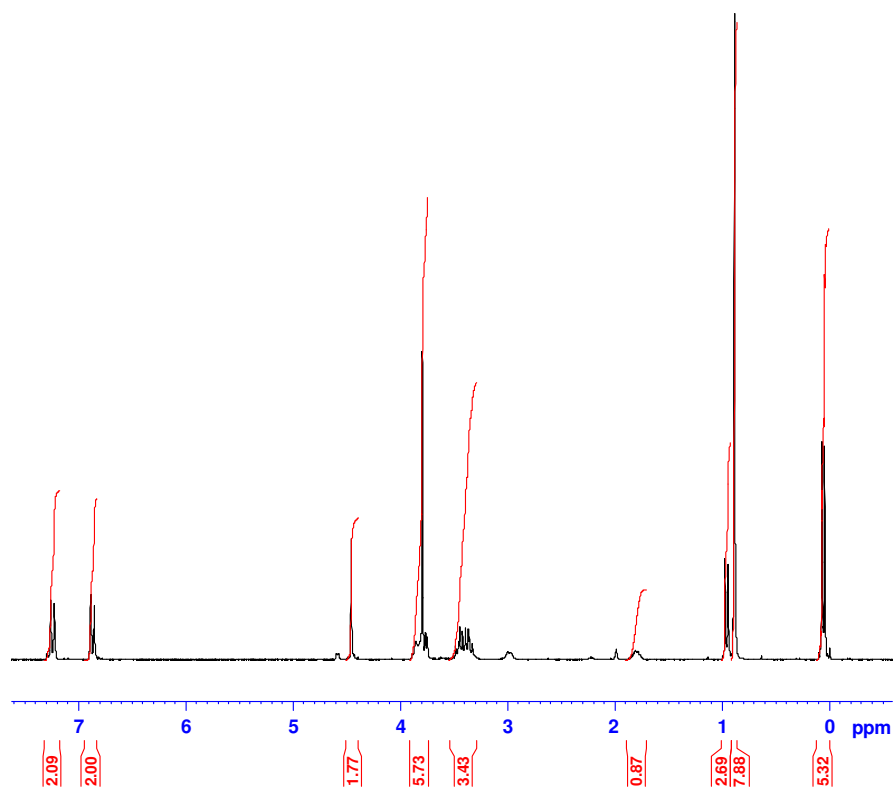


Anexo 114: Espectro de RMN de ^1H de **132b** (CDCl_3 , 250 MHz)

4. Espectros

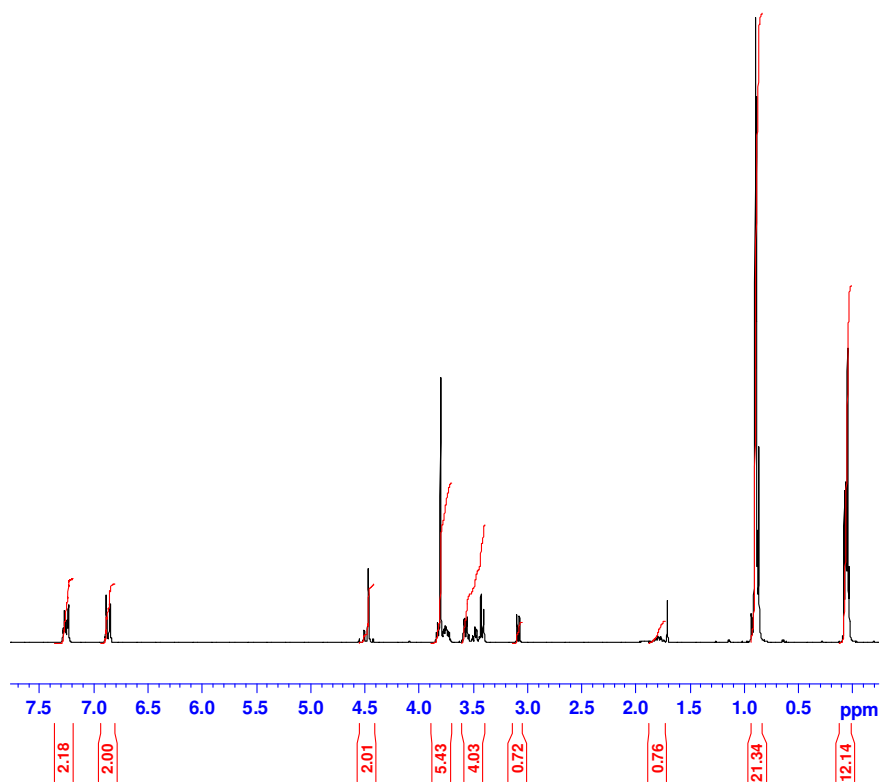
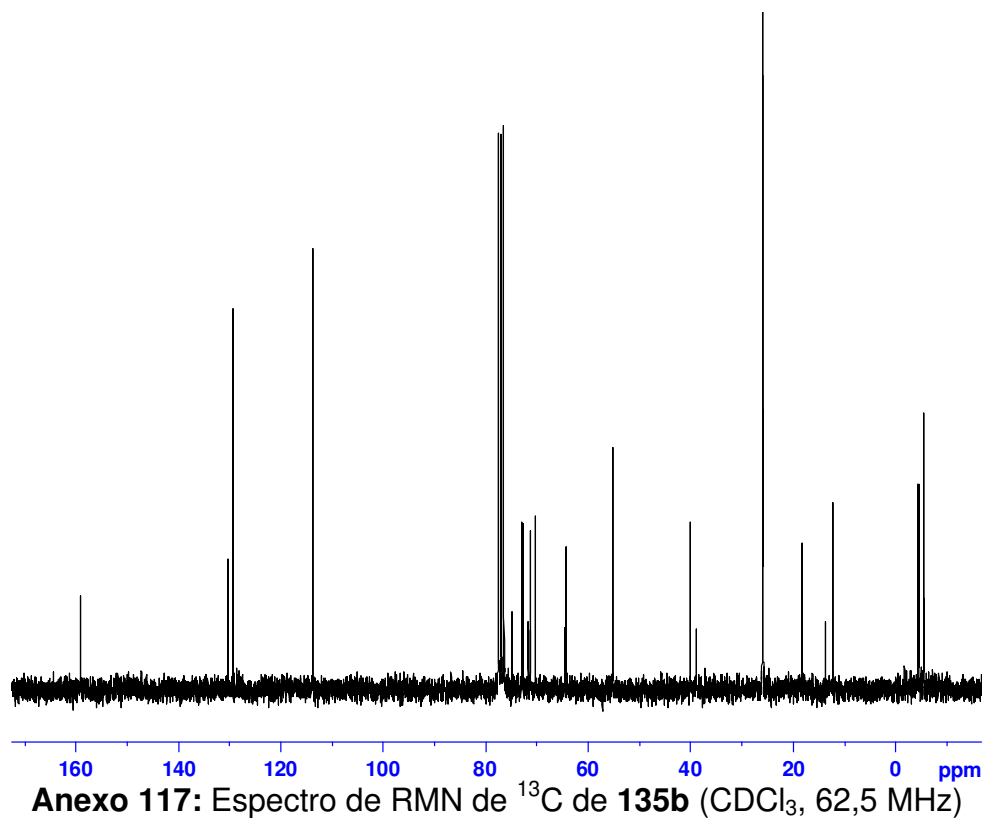


Anexo 115: Espectro de IV (filme) de 132b

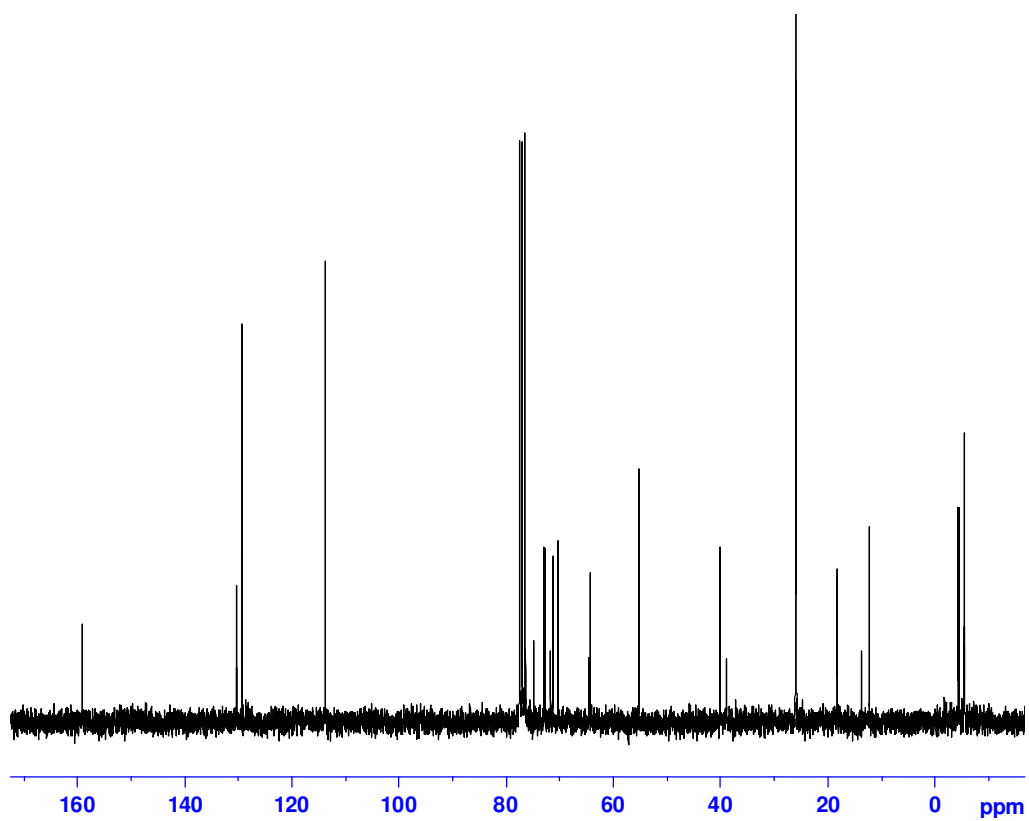


Anexo 116: Espectro de RMN de ¹H de 135b (CDCl₃, 250 MHz)

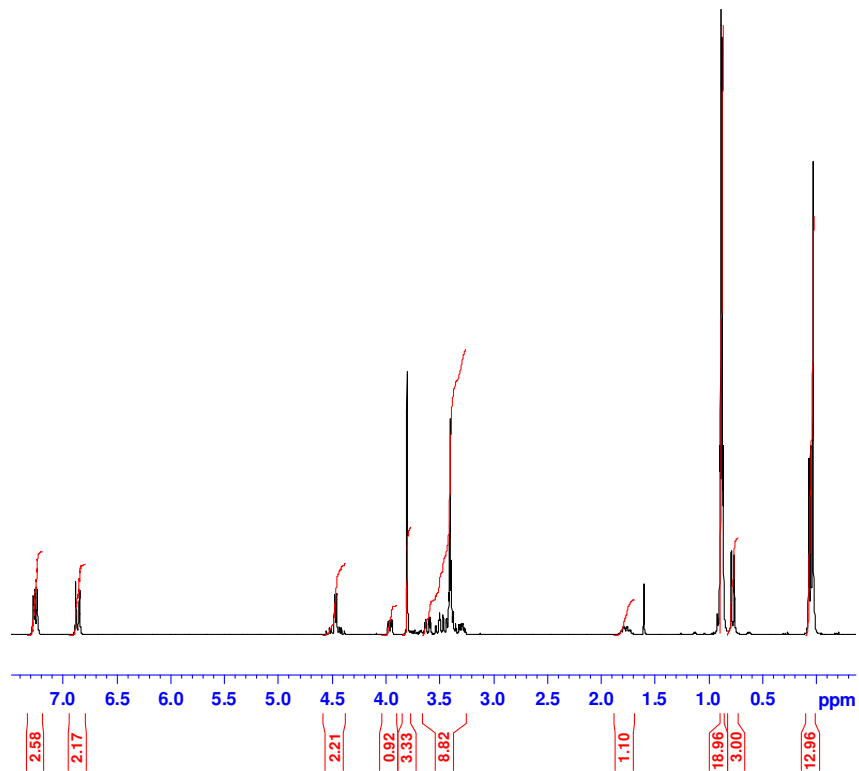
4. Espectros



4. Espectros

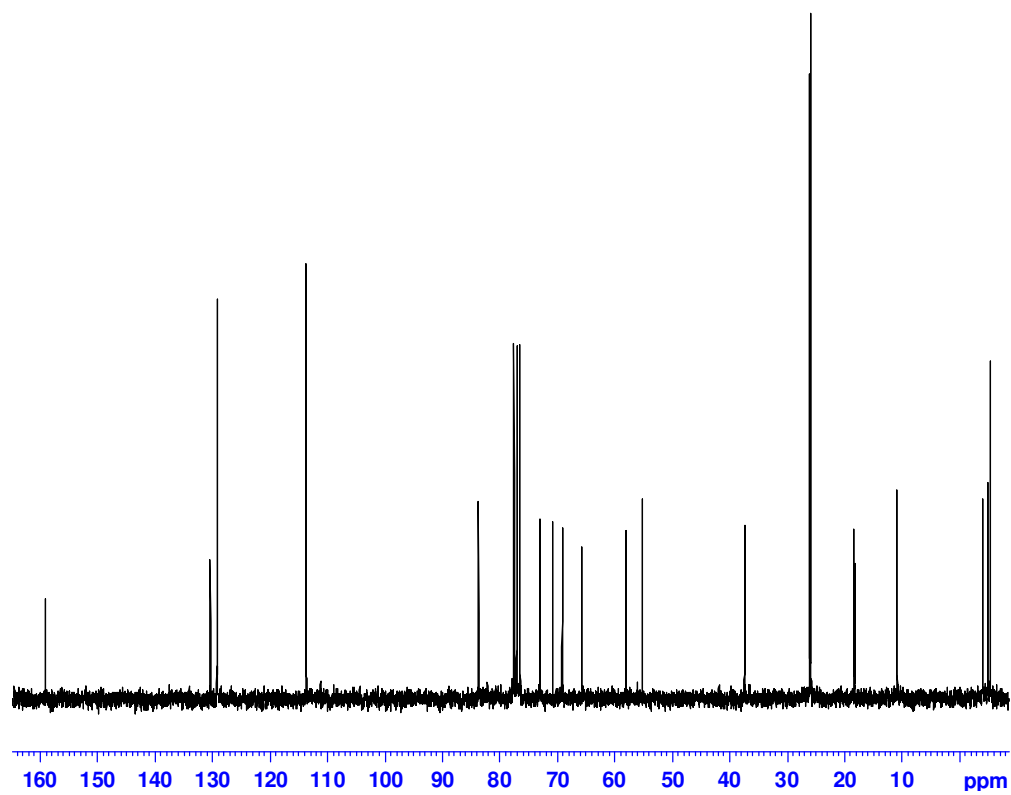


Anexo 119: Espectro de RMN de ^{13}C de **136b** (CDCl_3 , 62,5 MHz)

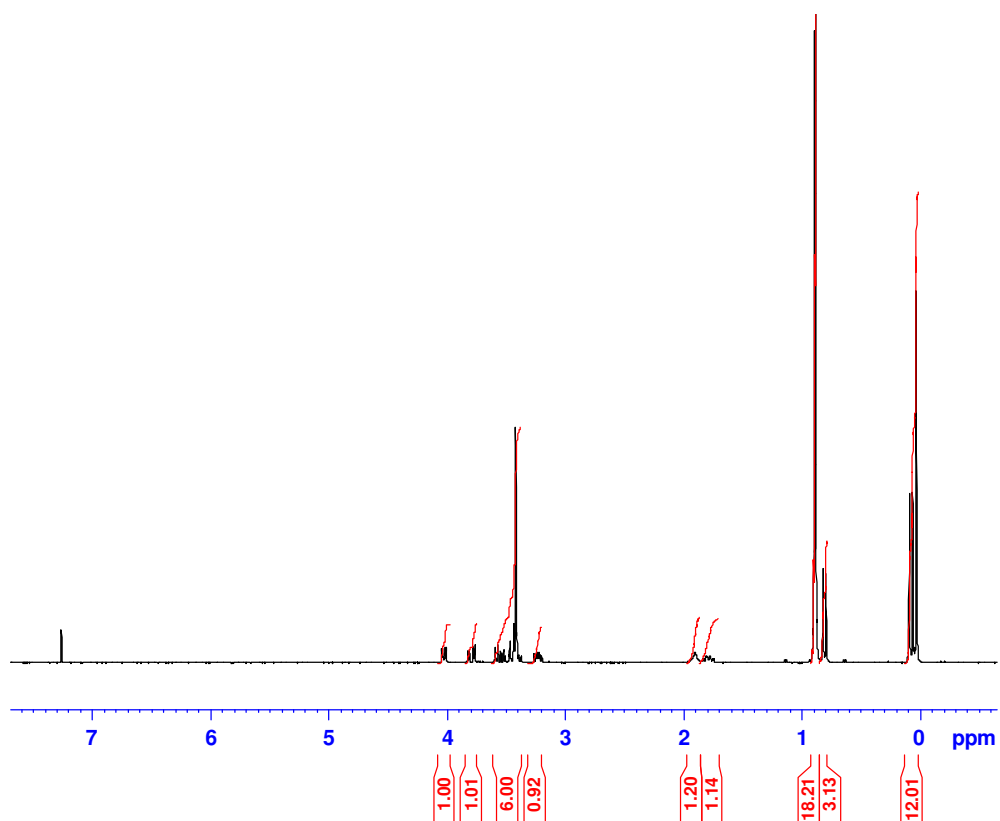


Anexo 120: Espectro de RMN de ^1H de **137b** (CDCl_3 , 250 MHz)

4. Espectros

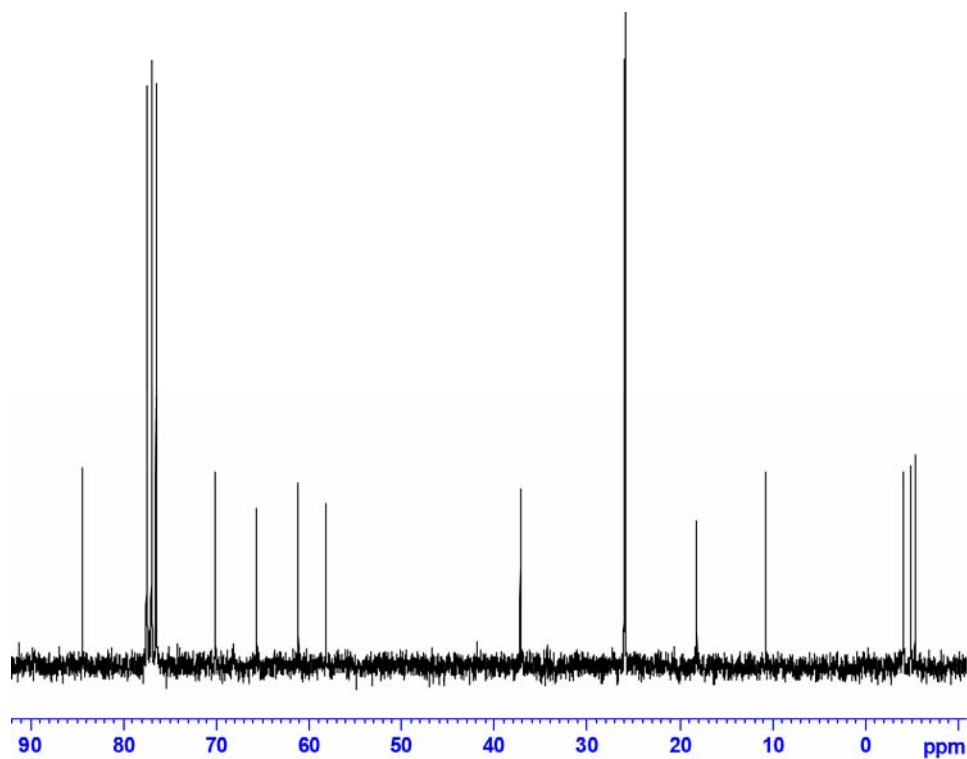


Anexo 121: Espectro de RMN de ^{13}C de **137b** (CDCl_3 , 62,5 MHz)

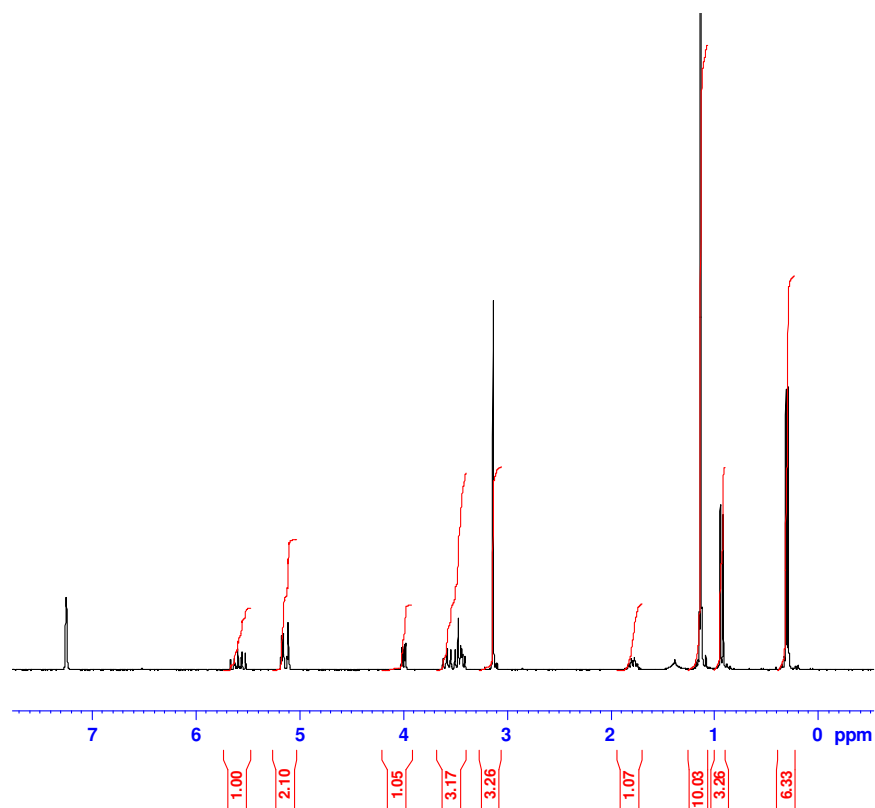


Anexo 122: Espectro de RMN de ^1H de **147b** (CDCl_3 , 250 MHz)

4. Espectros

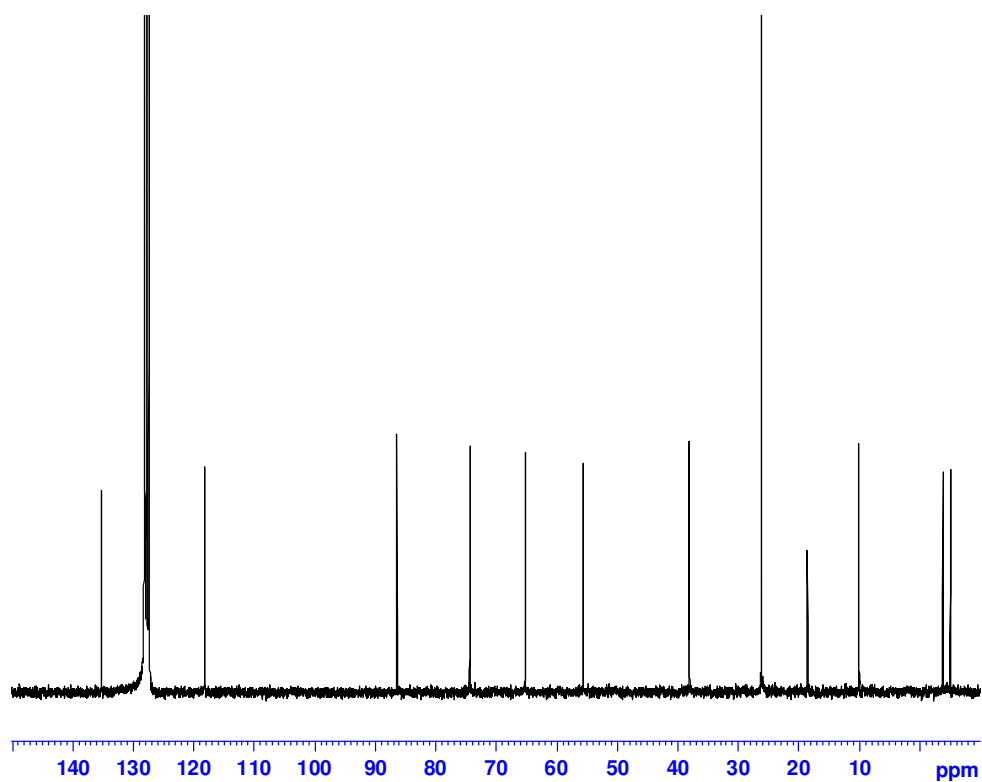


Anexo 123: Espectro de RMN de ^{13}C de **147b** (CDCl_3 , 62,5 MHz)

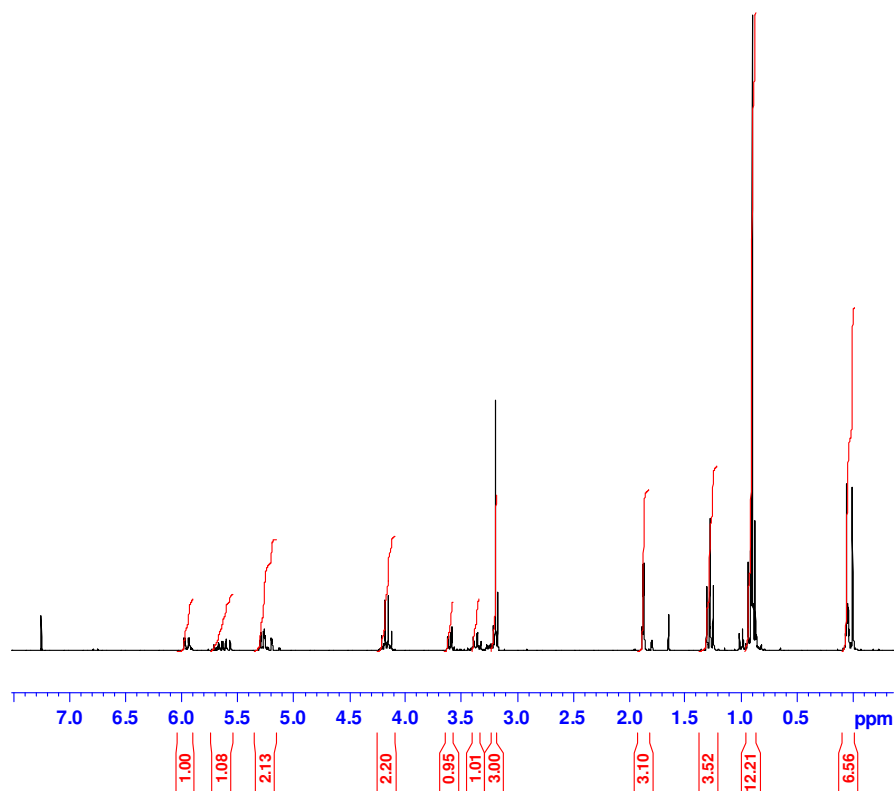


Anexo 124: Espectro de RMN de ^1H de **148b** (C_6D_6 , 300 MHz)

4. Espectros

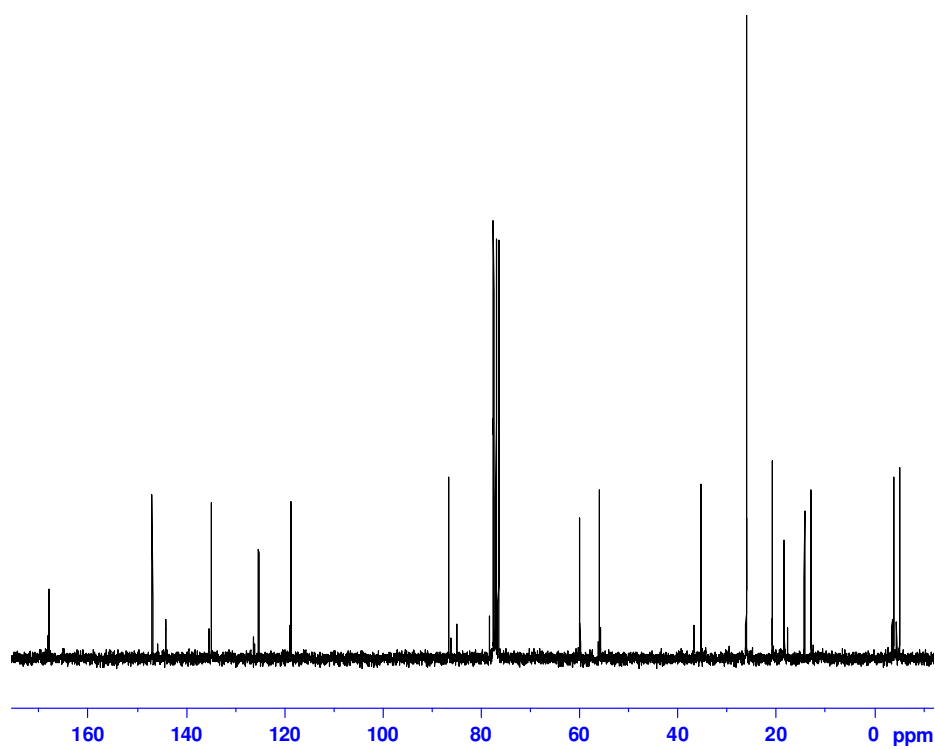


Anexo 125: Espectro de RMN de ^{13}C de **148b** (C_6D_6 , 62,5 MHz)

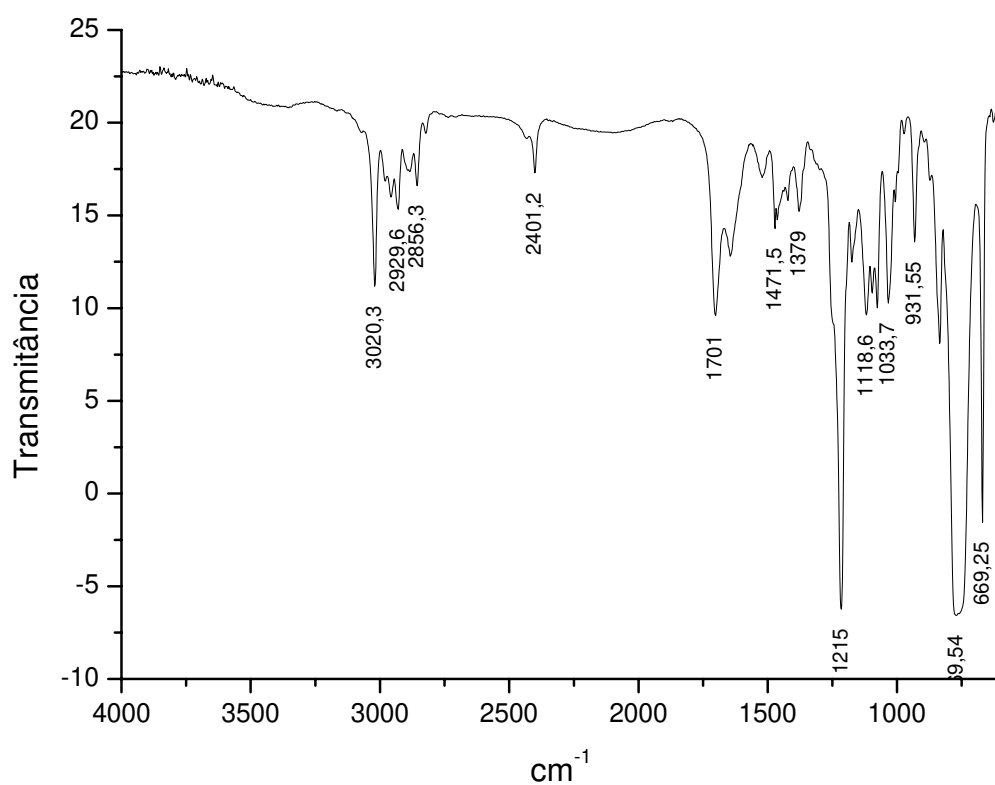


Anexo 126: Espectro de RMN de ^1H de **149b** (CDCl_3 , 250 MHz)

4. Espectros

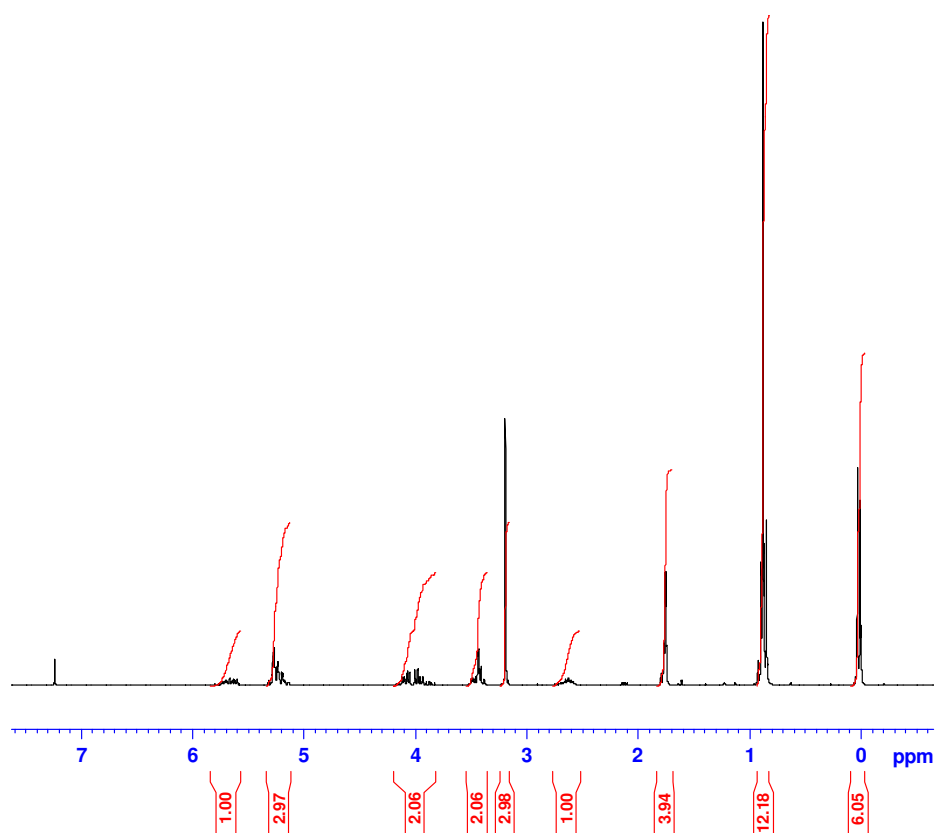


Anexo 127: Espectro de RMN de ^{13}C de **149b** (CDCl_3 , 62,5 MHz)

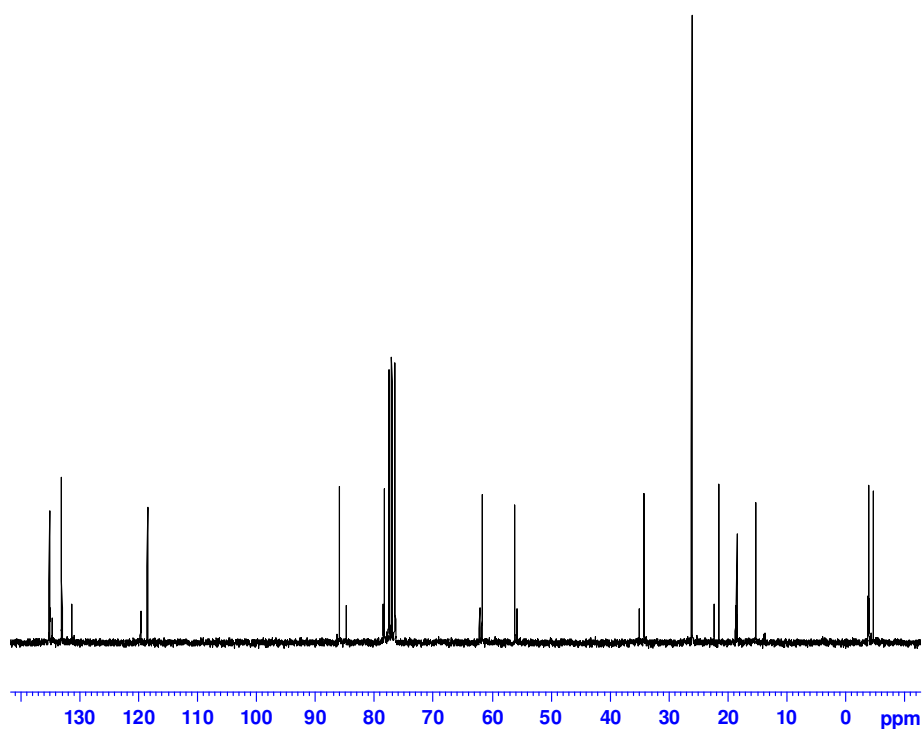


Anexo 128: Espectro de IV (filme) de **149b**

4. Espectros

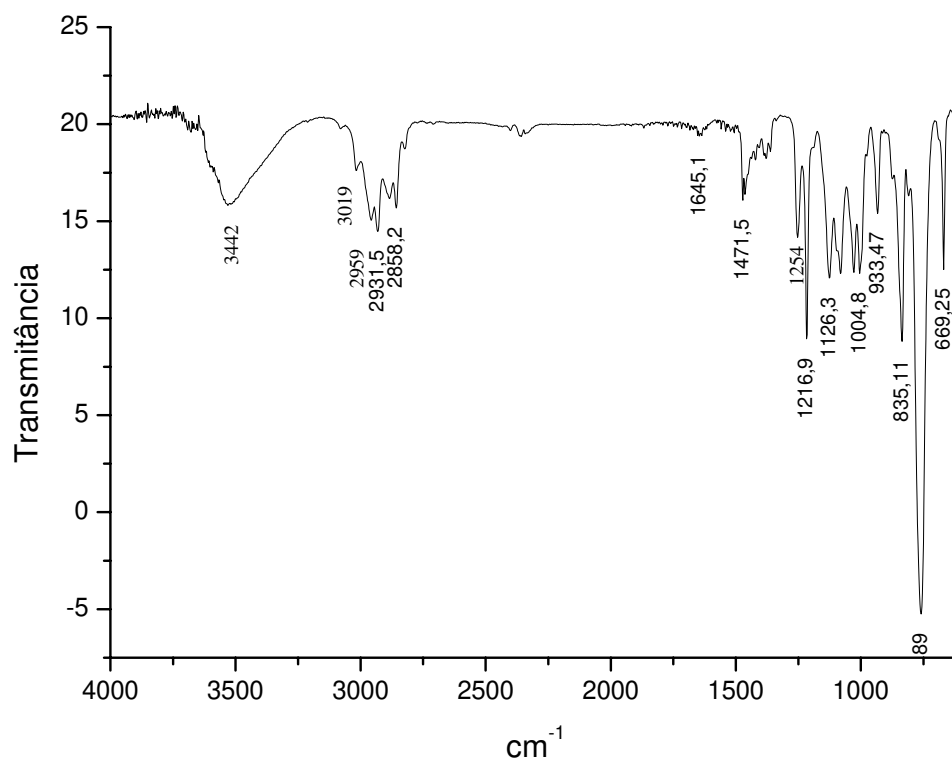


Anexo 129: Espectro de RMN de ¹H de **25b** (CDCl₃, 250 MHz)

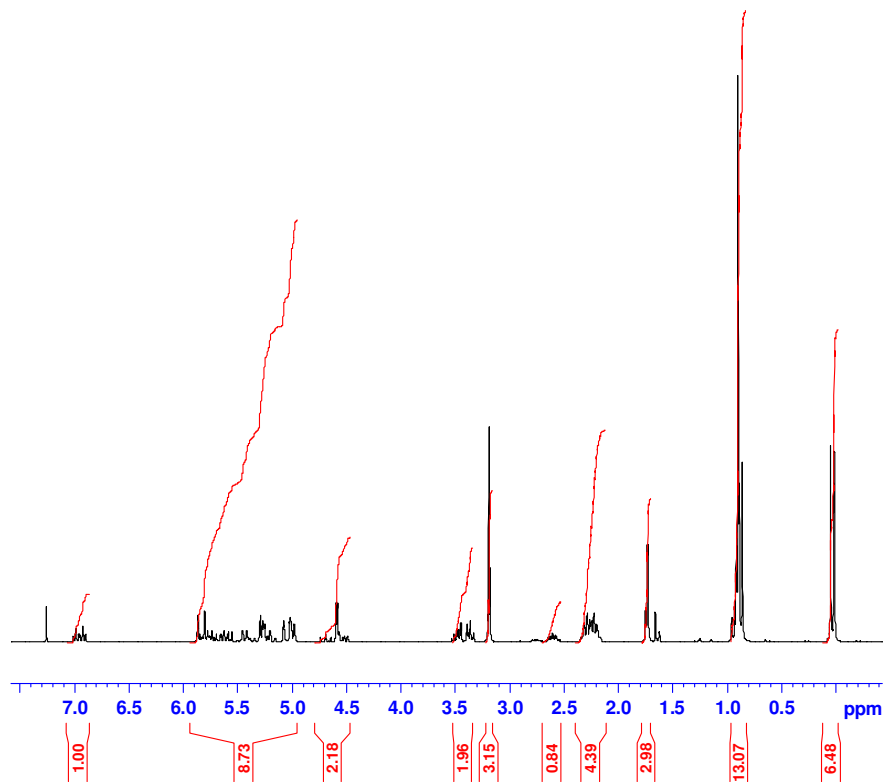


Anexo 130: Espectro de RMN de ¹³C de **25b** (CDCl₃, 62,5 MHz)

4. Espectros

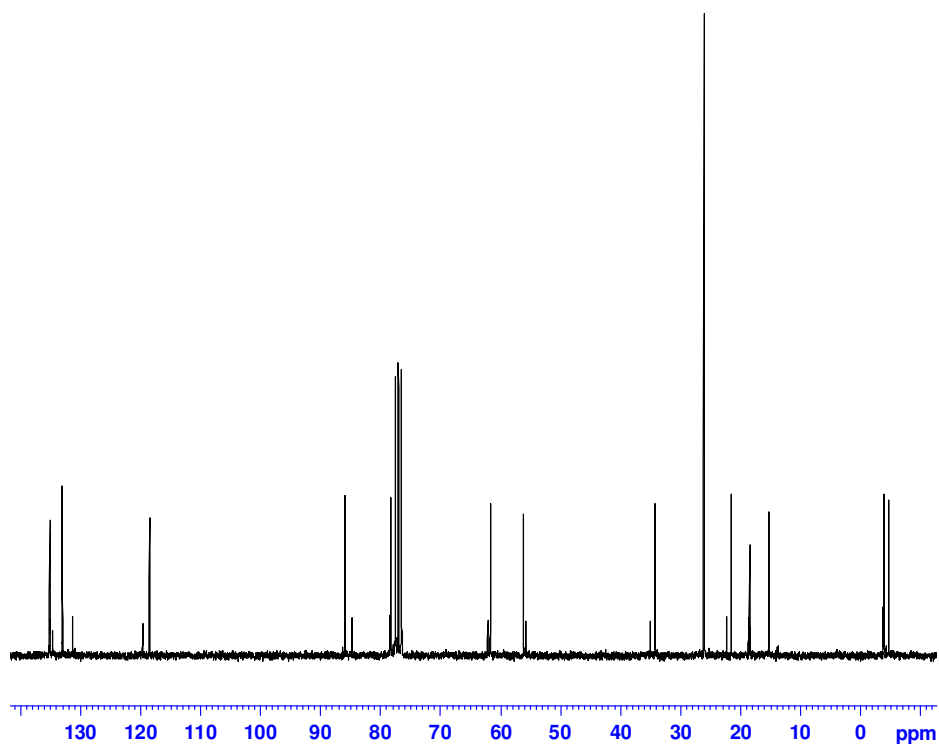


Anexo 131: Espectro de IV (filme) de 25b

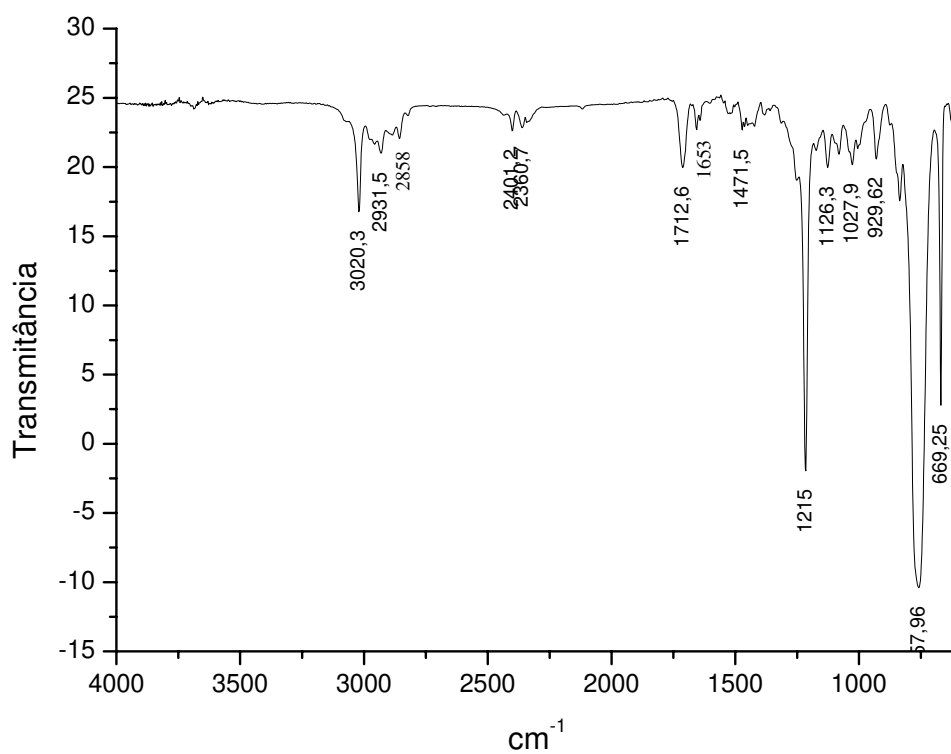


Anexo 132: Espectro de RMN de ^1H de 26b (CDCl_3 , 250 MHz)

4. Espectros

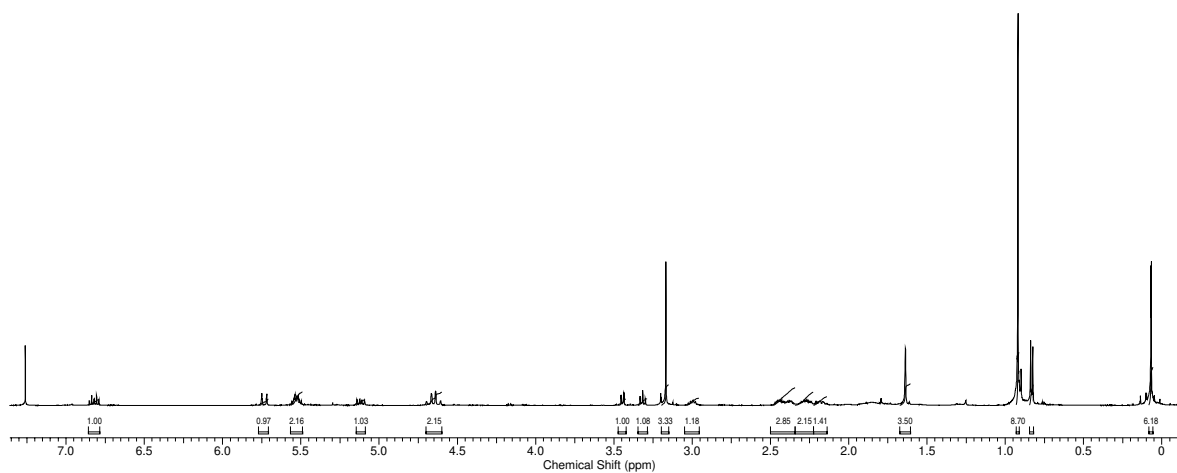


Anexo 133: Espectro de RMN de ^{13}C de **26b** (CDCl_3 , 62,5 MHz)

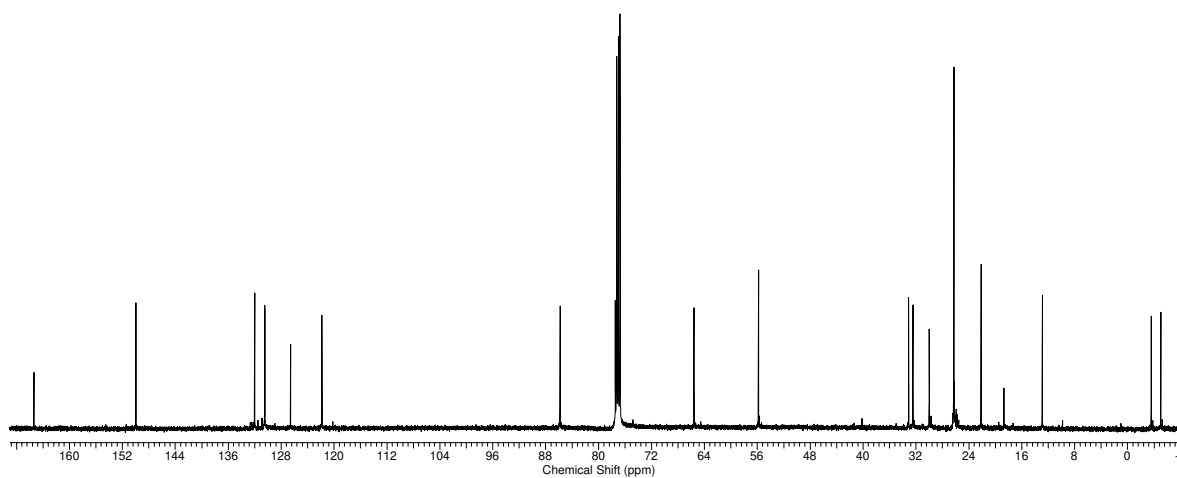


Anexo 134: Espectro de IV (filme) de **26b**

4. Espectros

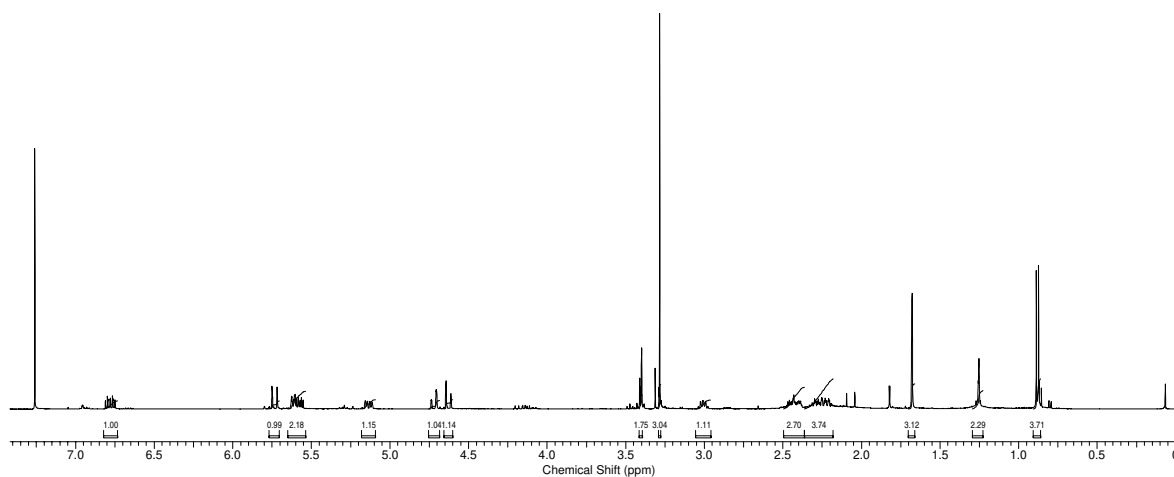


Anexo 135: Espectro de RMN de ^1H de **27b** (CDCl_3 , 500 MHz)

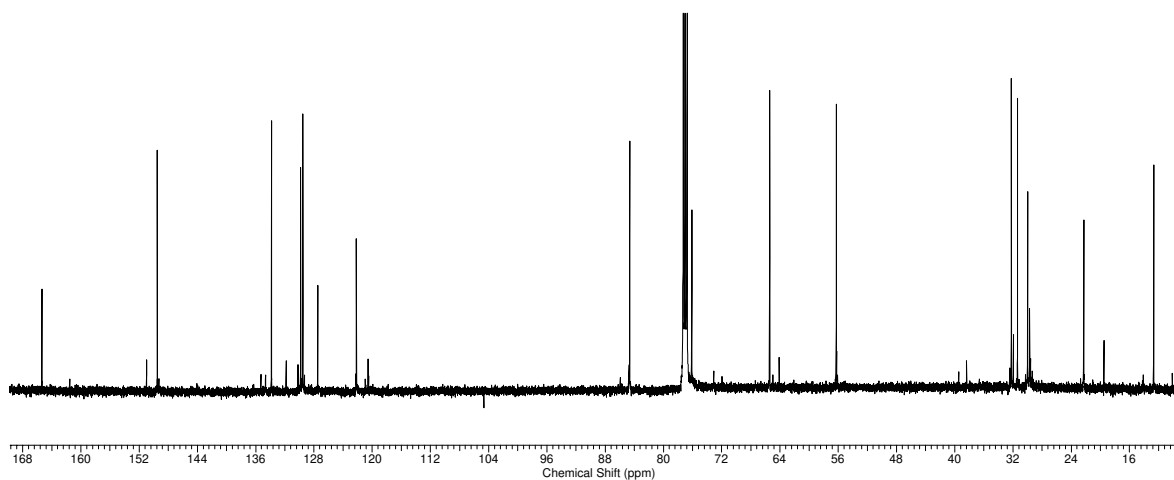


Anexo 136: Espectro de RMN de ^{13}C de **27b** (CDCl_3 , 125 MHz)

4. Espectros

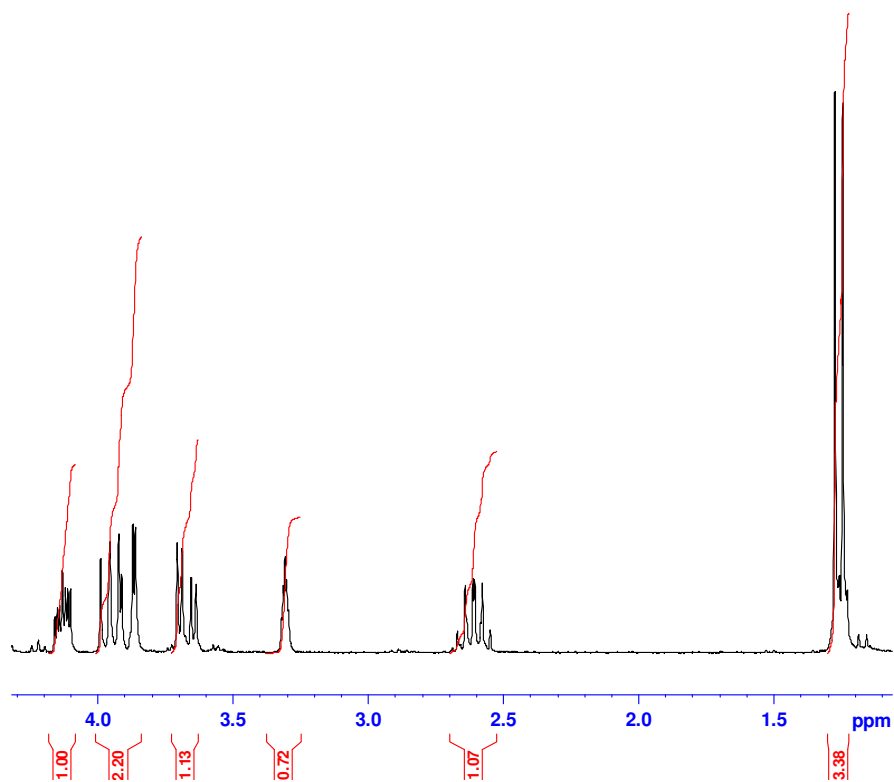


Anexo 137: Espectro de RMN de ^1H de **11** (CDCl_3 , 500 MHz)

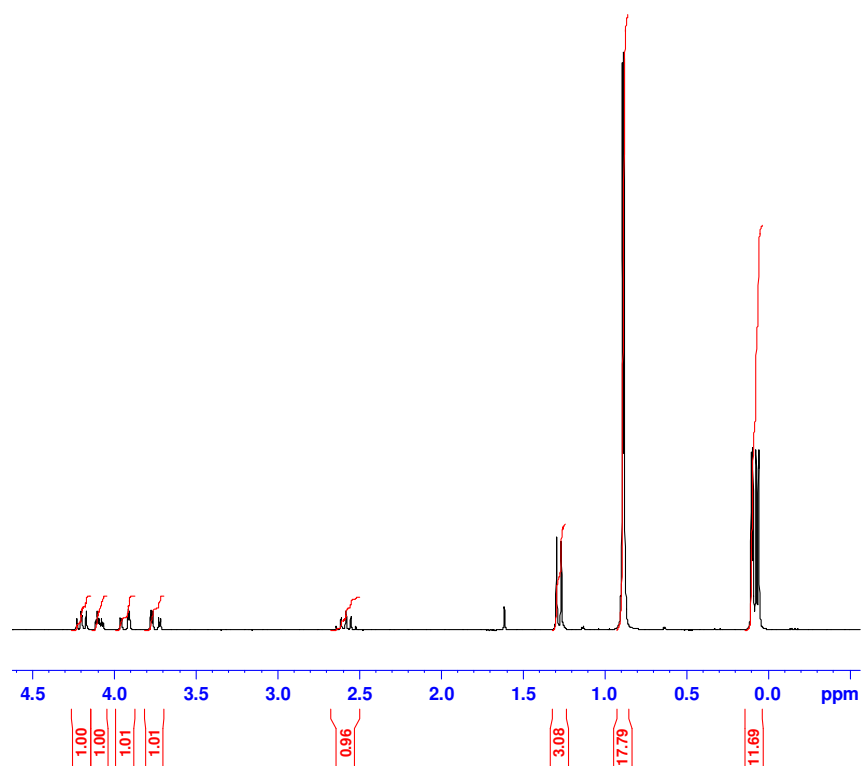


Anexo 138: Espectro de RMN de ^{13}C de **11** (CDCl_3 , 125 MHz)

4. Espectros

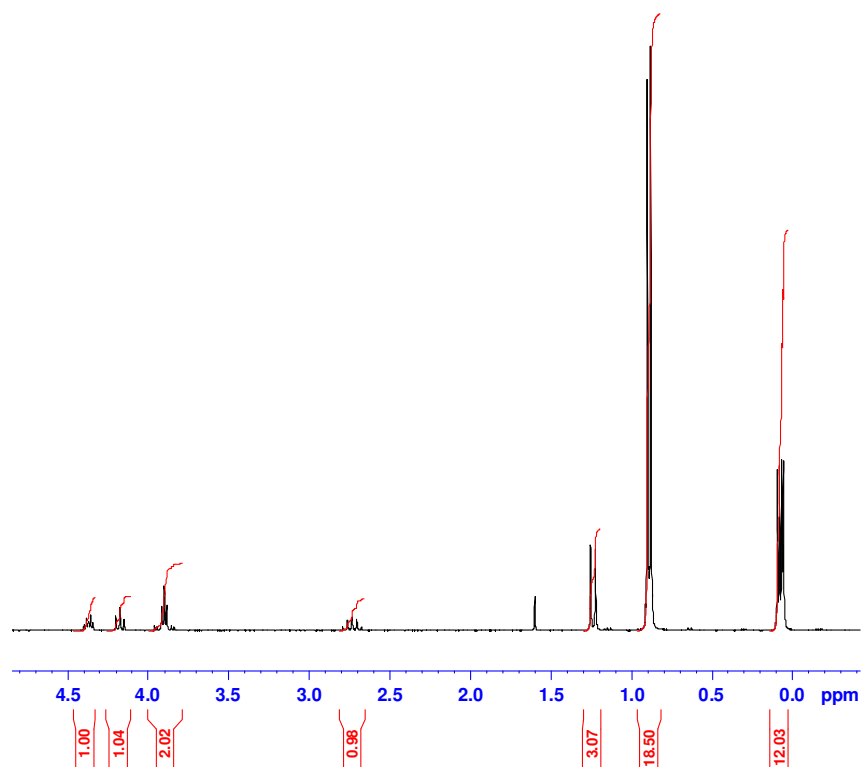


Anexo 139: Espectro de RMN de ^1H de **161** (MeOD, 250 MHz)



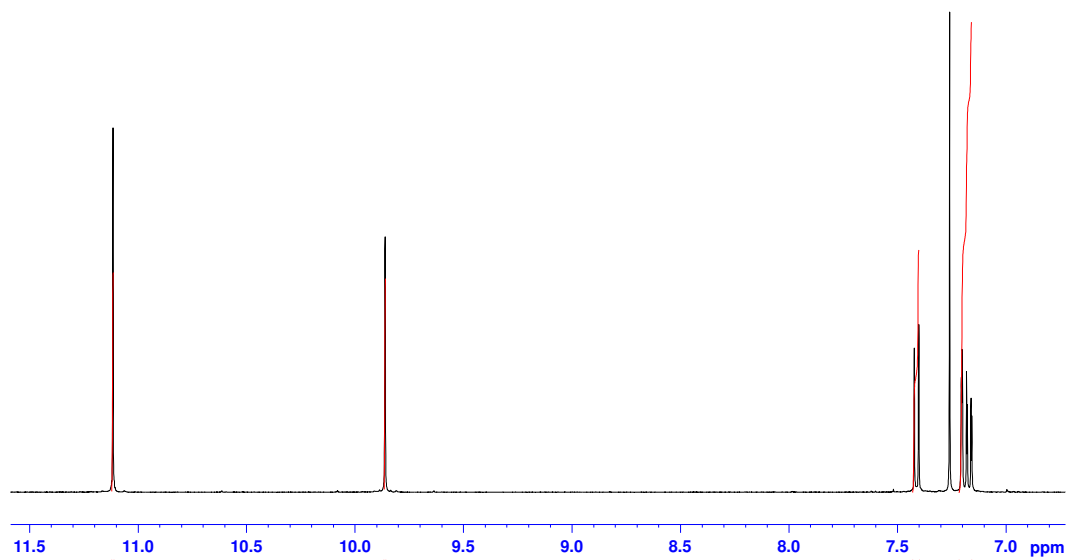
Anexo 140: Espectro de RMN de ^1H de **163a** (CDCl₃, 250 MHz)

4. Espectros

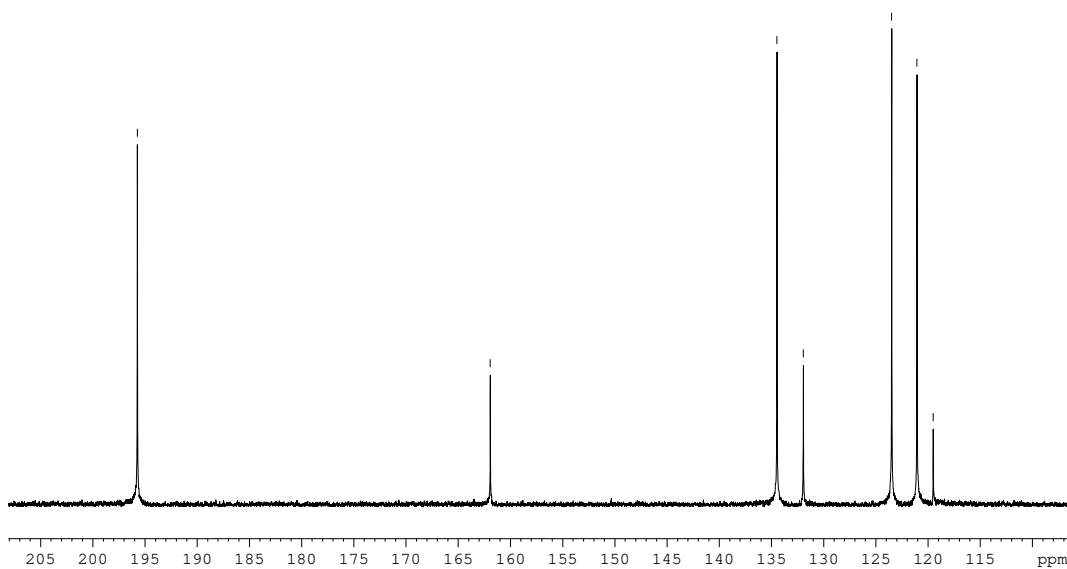


Anexo 141: Espectro de RMN de ^1H de **163b** (CDCl_3 , 250 MHz)

4.2. ESPECTROS – PARTE 2

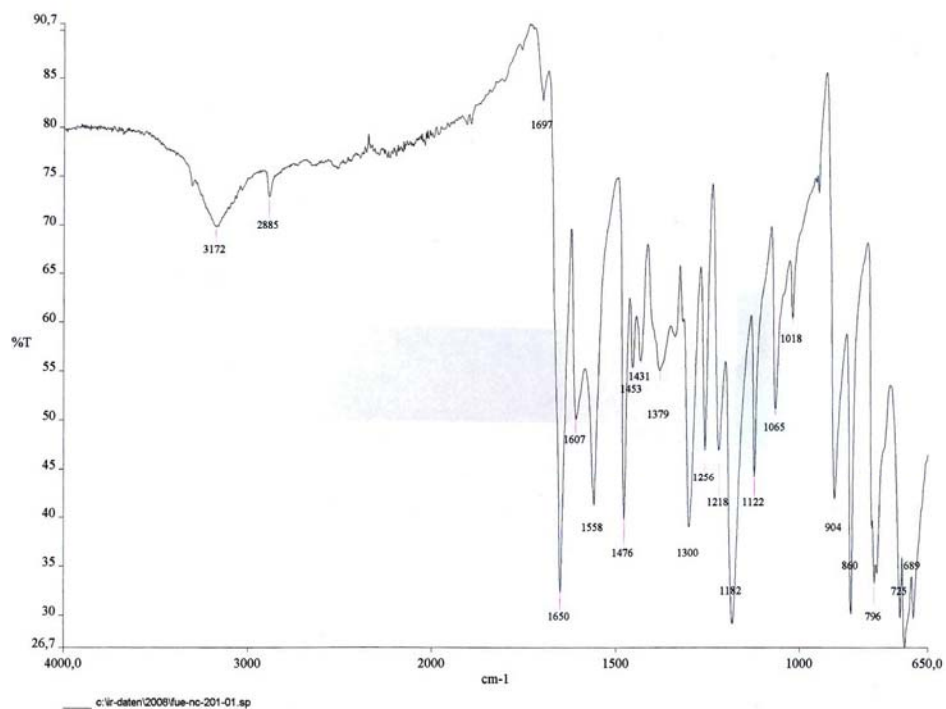


Anexo 142: Espectro de RMN de ^1H de **176** (CDCl_3 400 MHz)

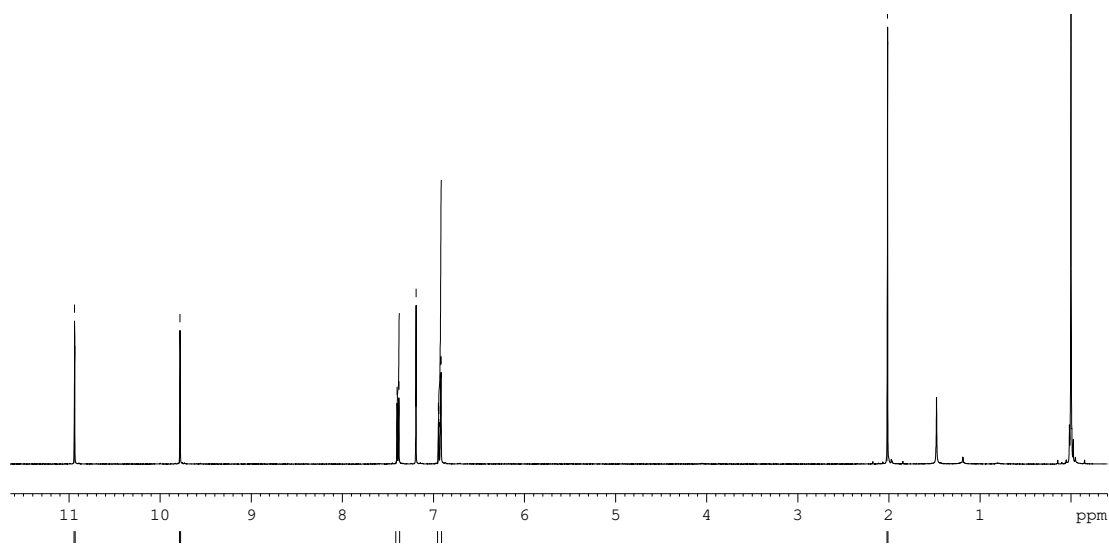


Anexo 143: Espectro de RMN de ^{13}C de **176** (CDCl_3 100 MHz)

4. Espectros

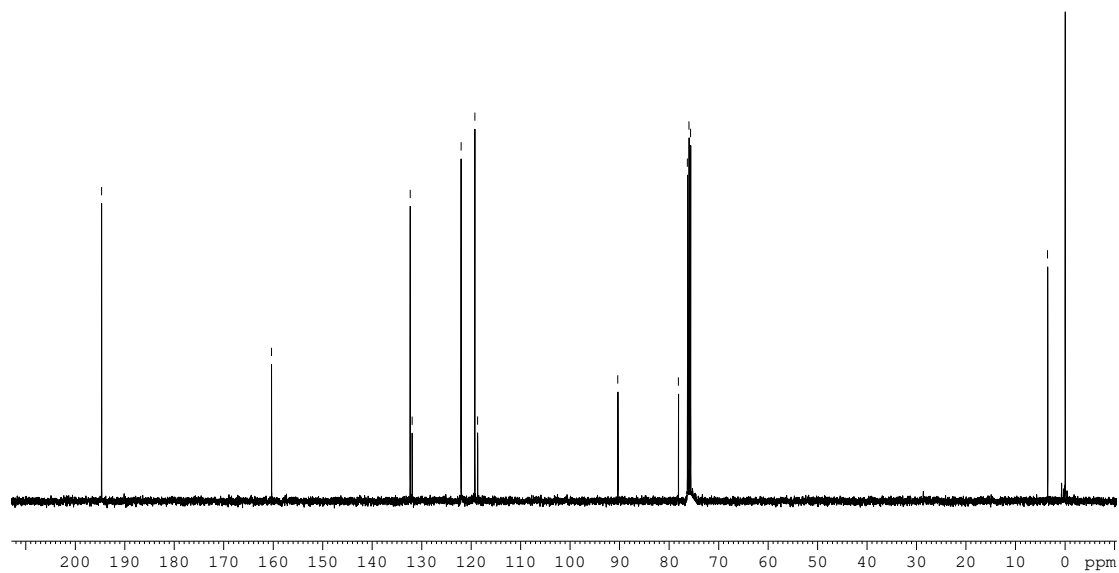


Anexo 144: Espectro de IV de 176

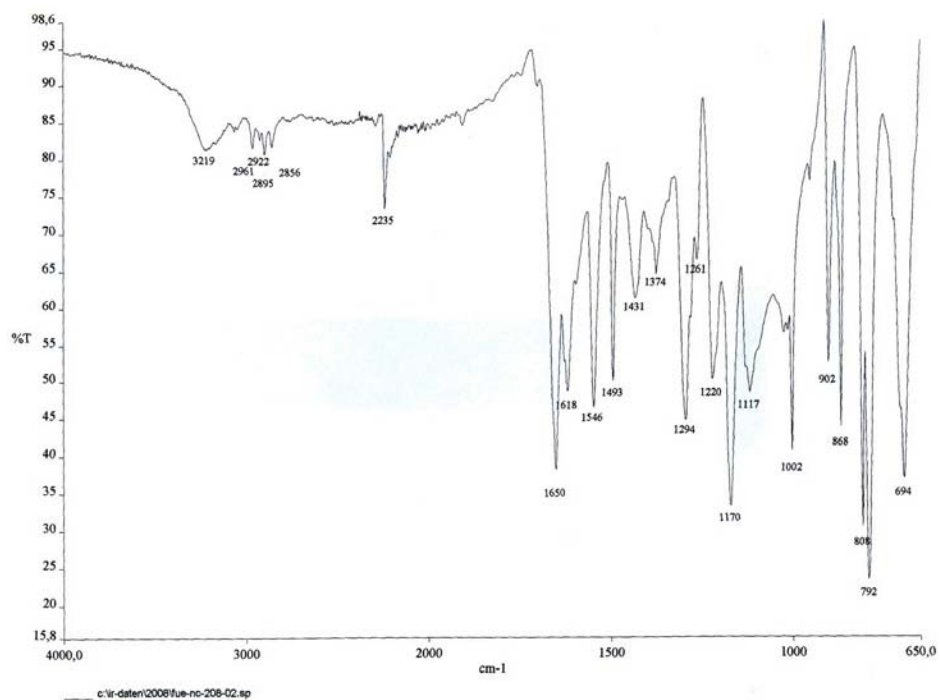


Anexo 145: Espectro de RMN de ^1H de **177** (CDCl_3 400 M)

4. Espectros

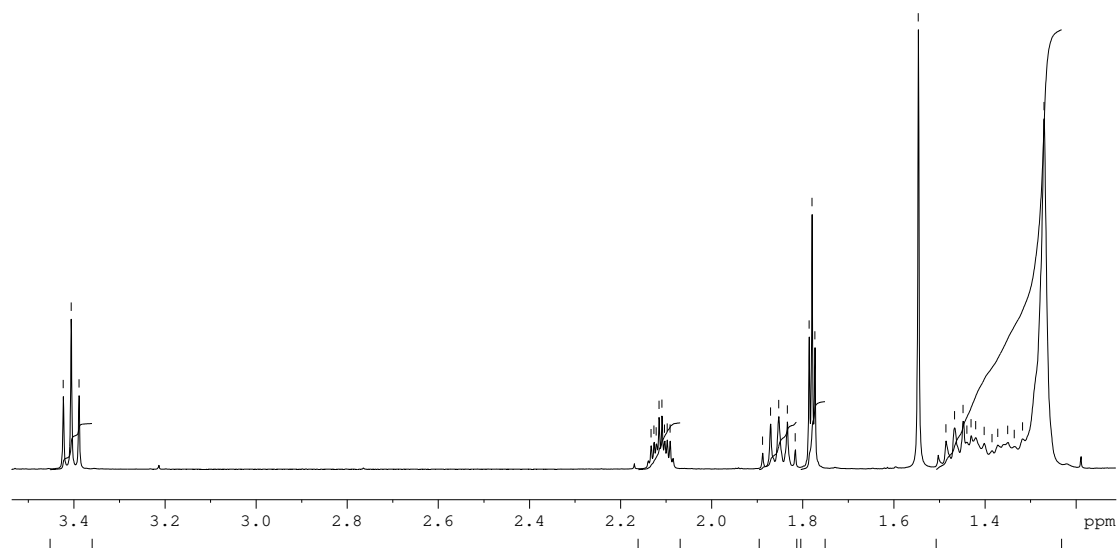


Anexo 146: Espectro de RMN de ^{13}C de 177 (CDCl_3 100 MHz)

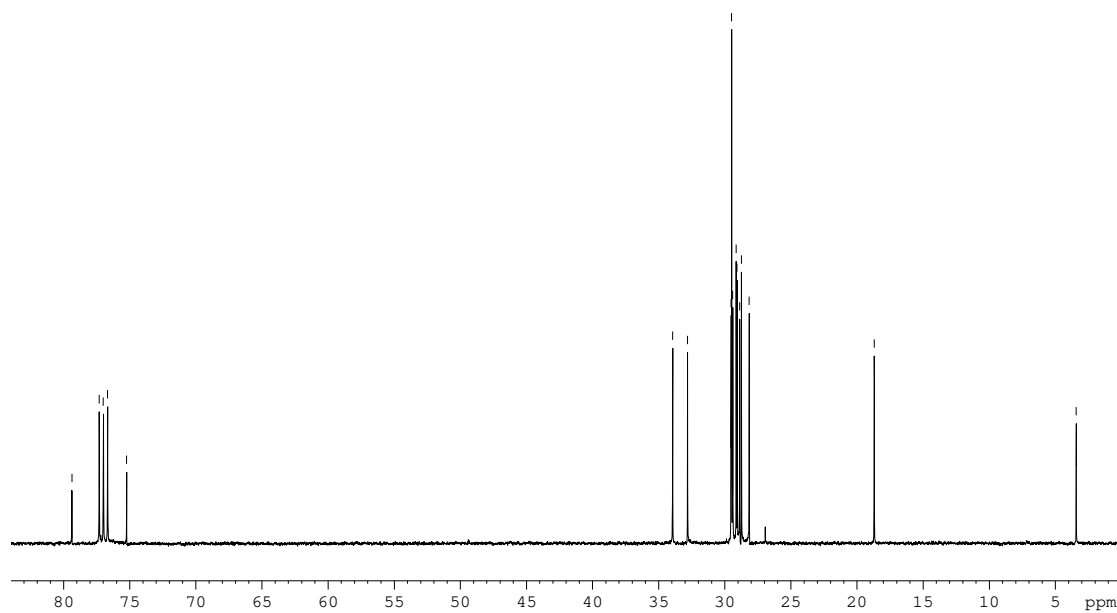


Anexo 147: Espectro de IV de 177

4. Espectros

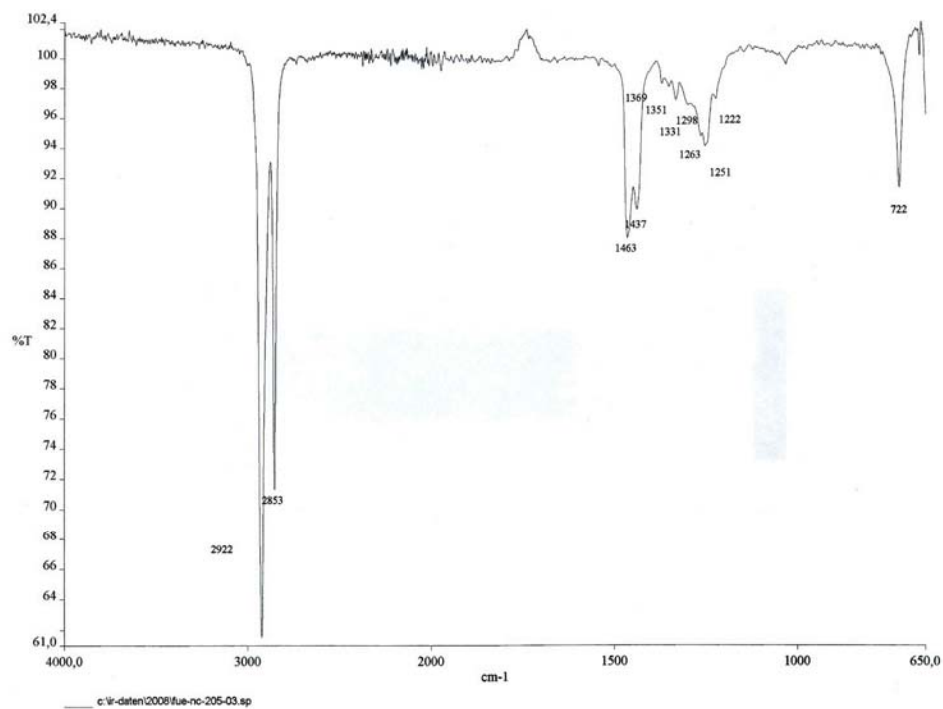


Anexo 148: Espectro de RMN de ^1H de **180** (CDCl_3 400 MHz)

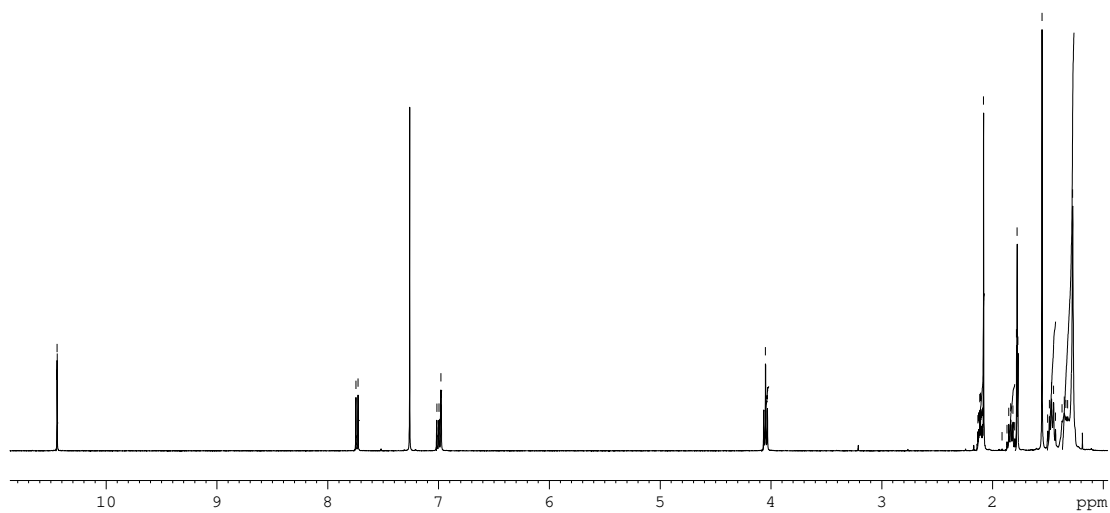


Anexo 149: Espectro de RMN de ^{13}C de **180** (CDCl_3 100 MHz)

4. Espectros

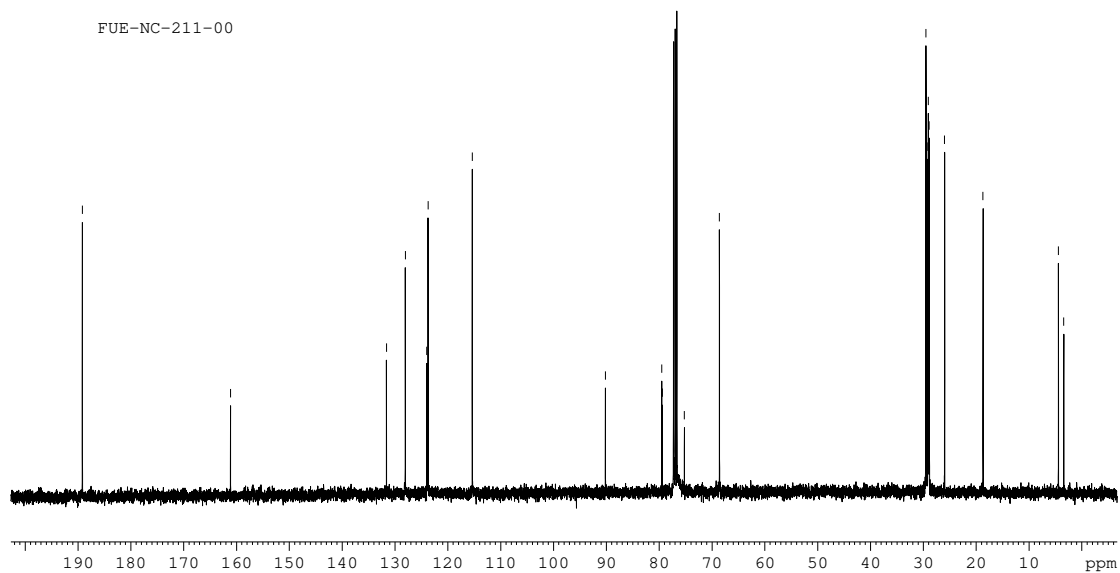


Anexo 150: Espectro de IV de 180

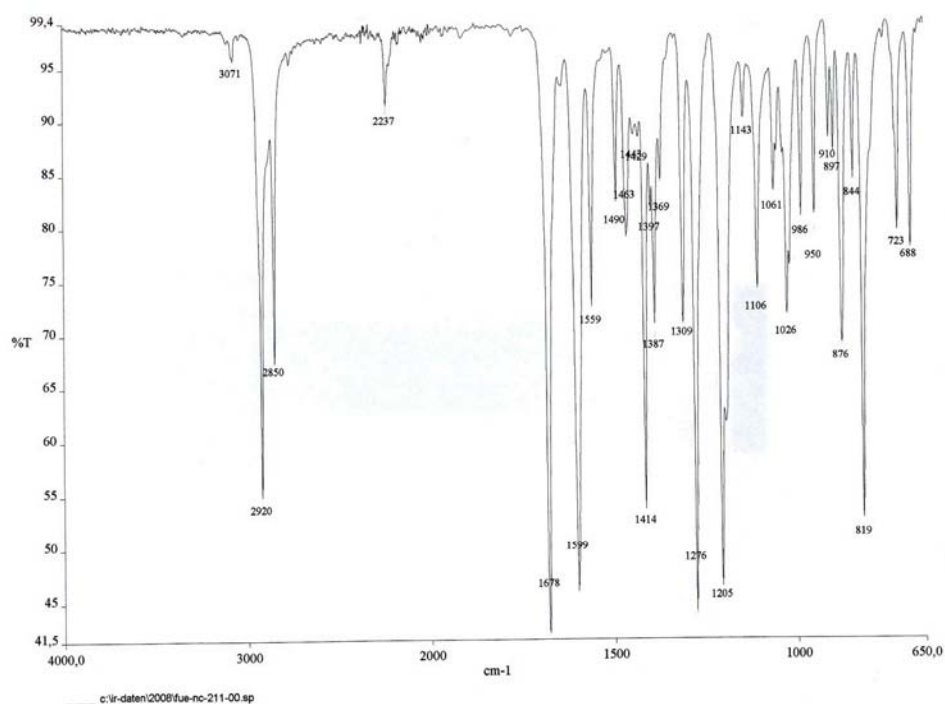


Anexo 151: Espectro de RMN de ¹H de 173 (CDCl₃ 400 MHz)

4. Espectros

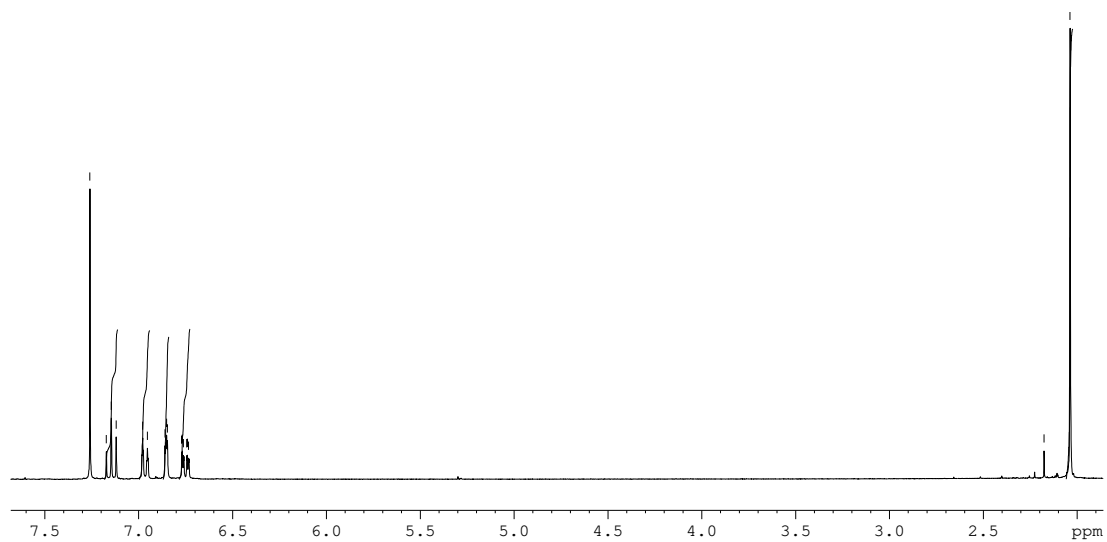


Anexo 152: Espectro de RMN de ^{13}C de **173** (CDCl_3 100 MHz)

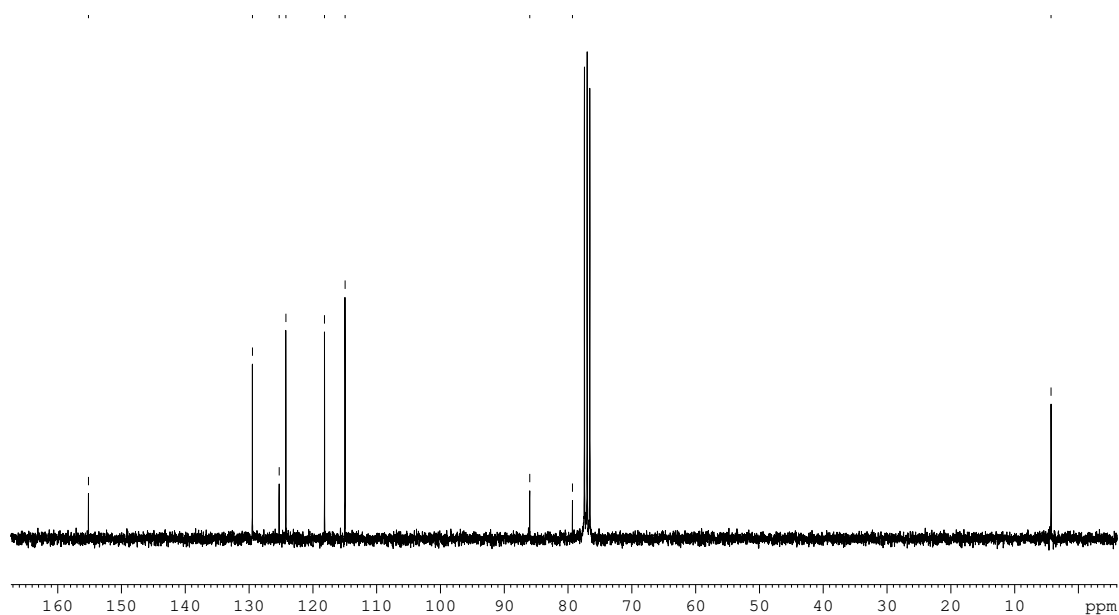


Anexo 153: Espectro de IV de **173**

4. Espectros

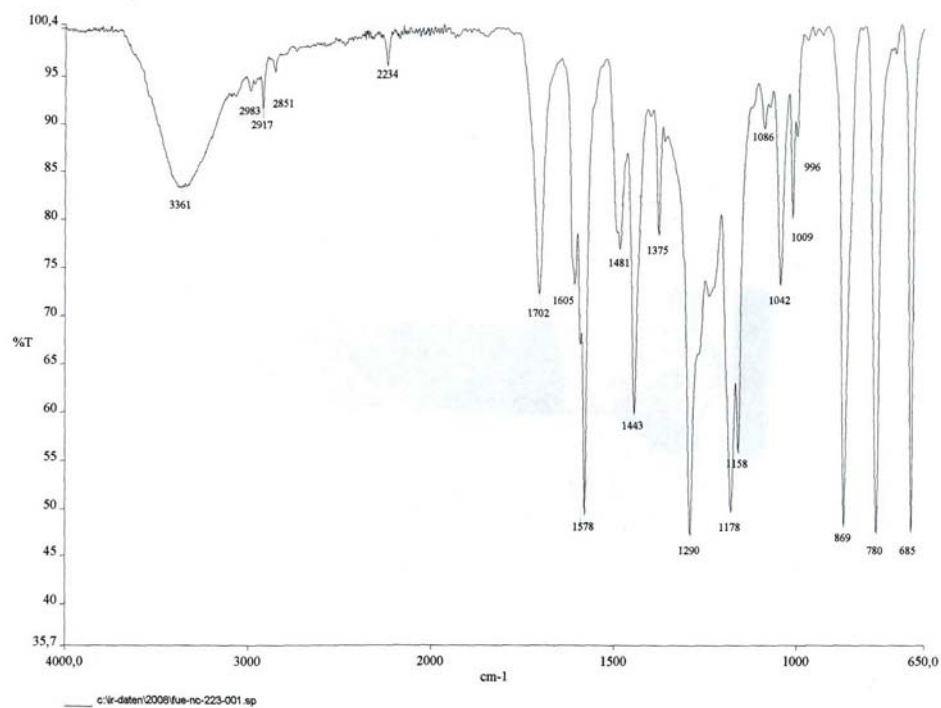


Anexo 154: Espectro de RMN de ^1H de **183** (CDCl_3 , 300 MHz)

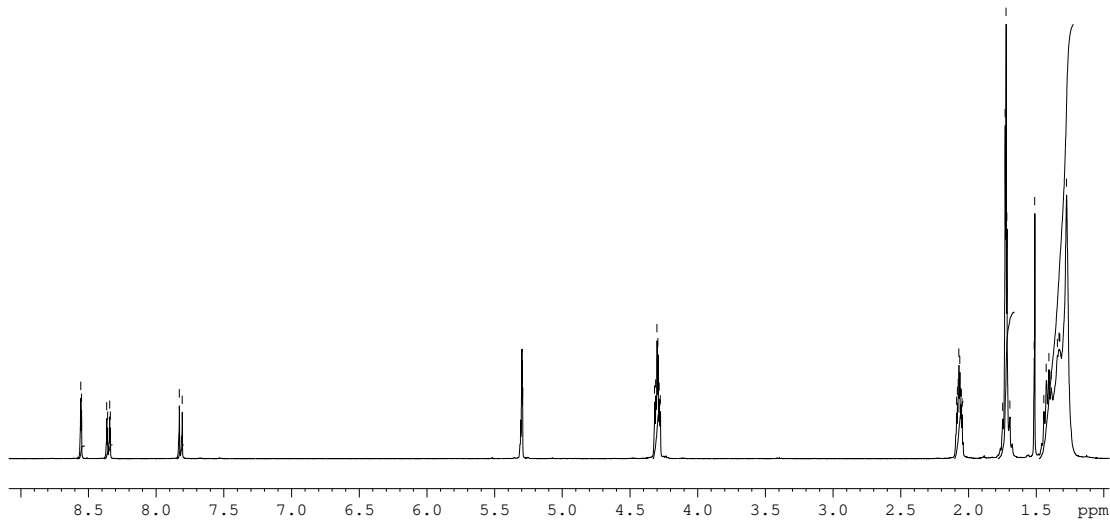


Anexo 155: Espectro de RMN de ^{13}C de **183** (CDCl_3 , 75 MHz)

4. Espectros

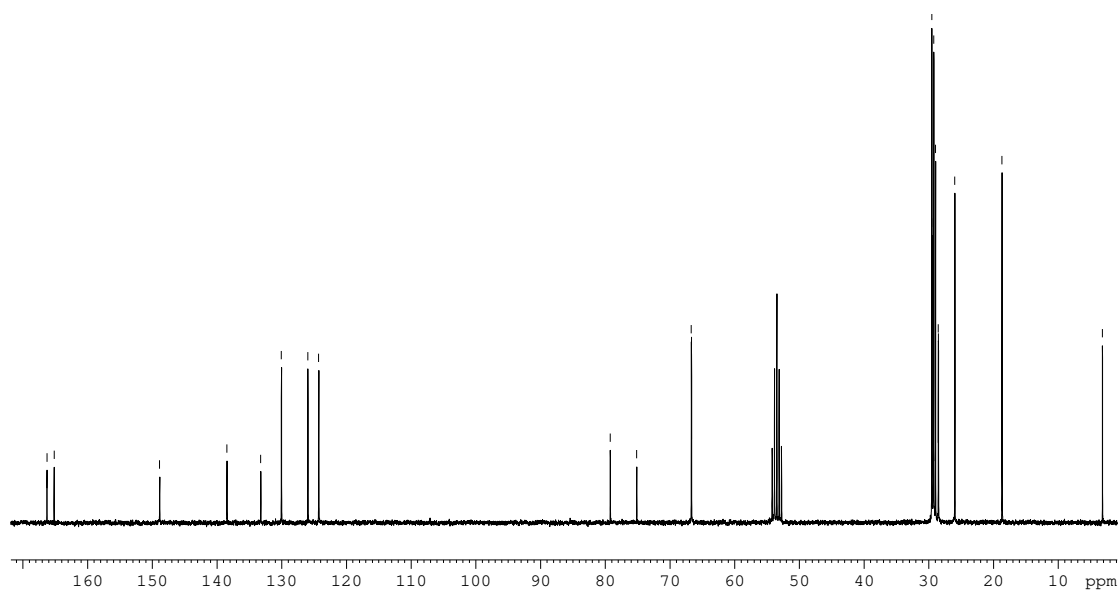


Anexo 156: Espectro de IV de 183

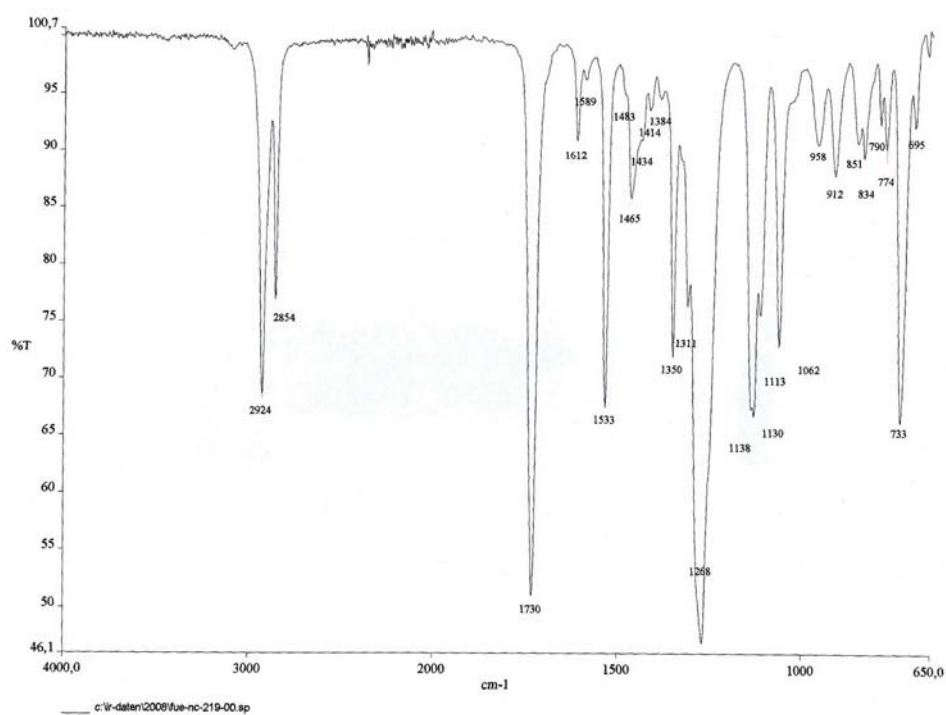


Anexo 157: Espectro de RMN de ^1H de 190 (CD_2Cl_2 400 MHz)

4. Espectros

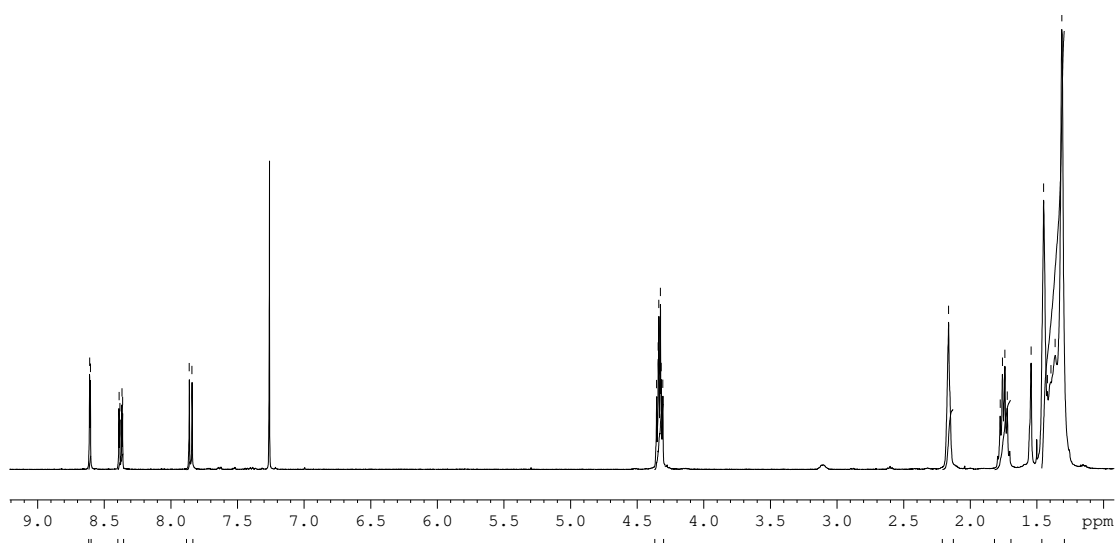


Anexo 158: Espectro de RMN de ^{13}C de **190** (CD_2Cl_2 75 MHz)

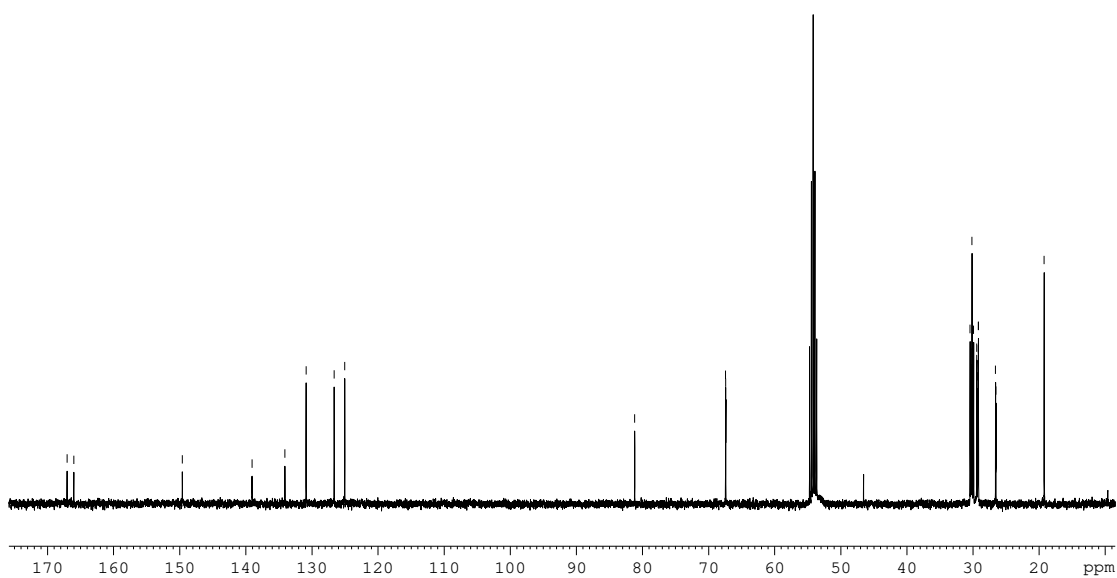


Anexo 159: Espectro de IV de **190**

4. Espectros

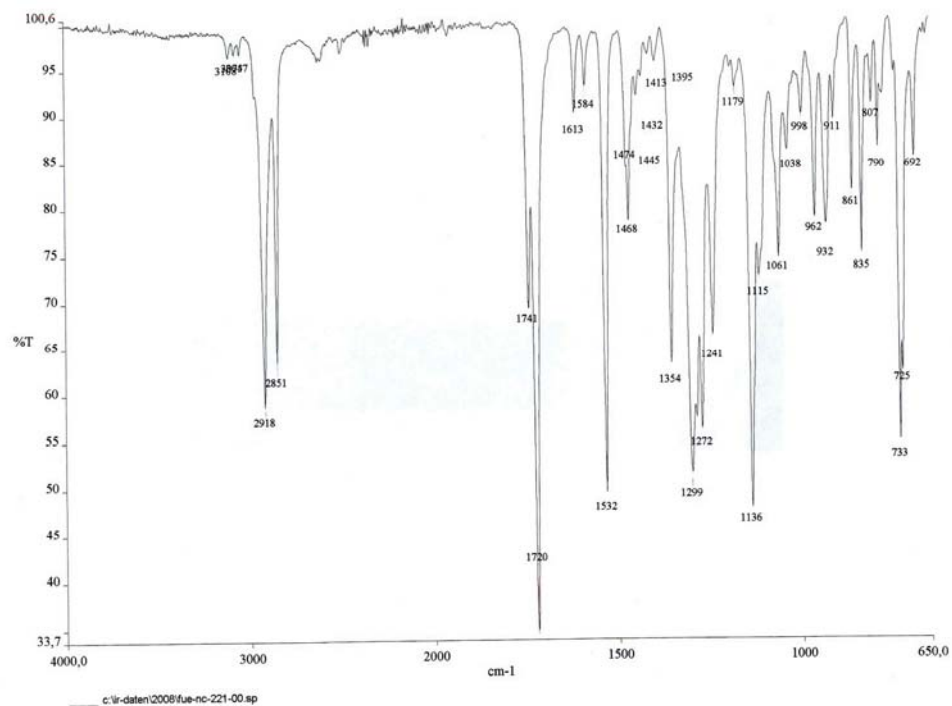


Anexo 160: Espectro de RMN de ^1H de **193** (CDCl_3 400 MHz)

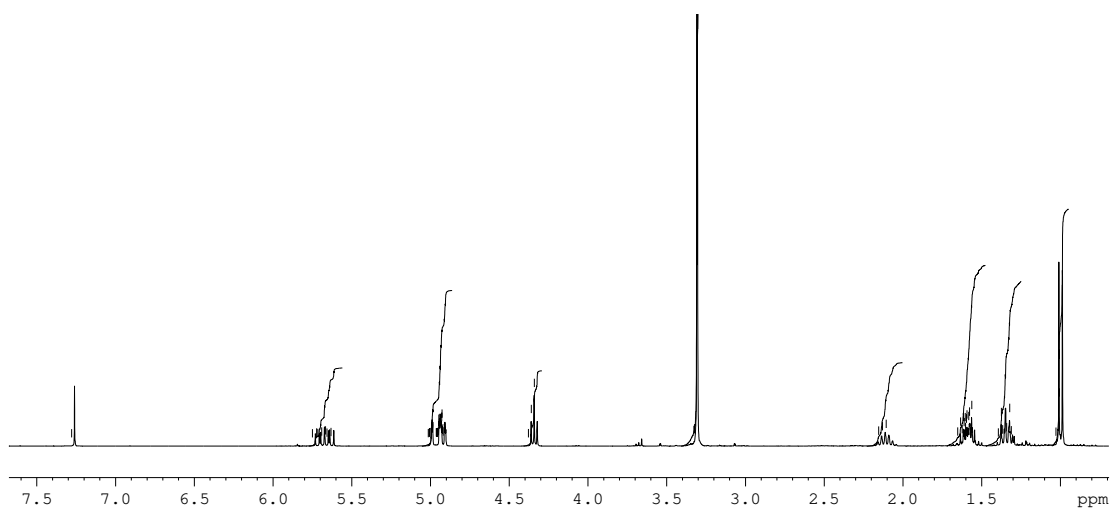


Anexo 161: Espectro de RMN de ^{13}C de **193** (CD_2Cl_2 100 MHz)

4. Espectros

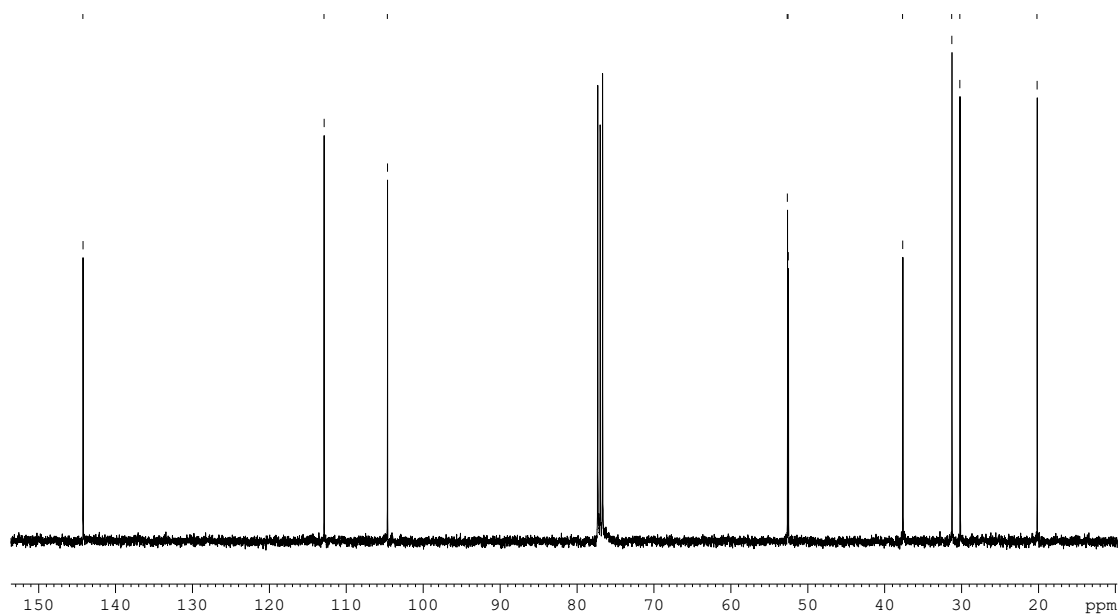


Anexo 162: Espectro de IV de 193

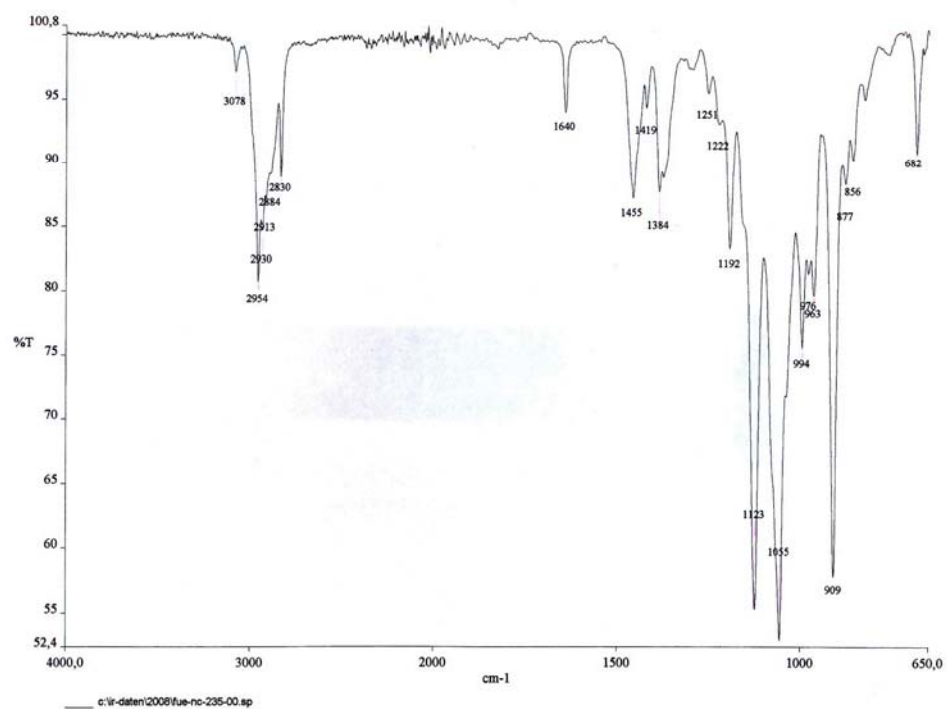


Anexo 163: Espectro de RMN de ¹H de 195 (CDCl₃, 300 MHz)

4. Espectros

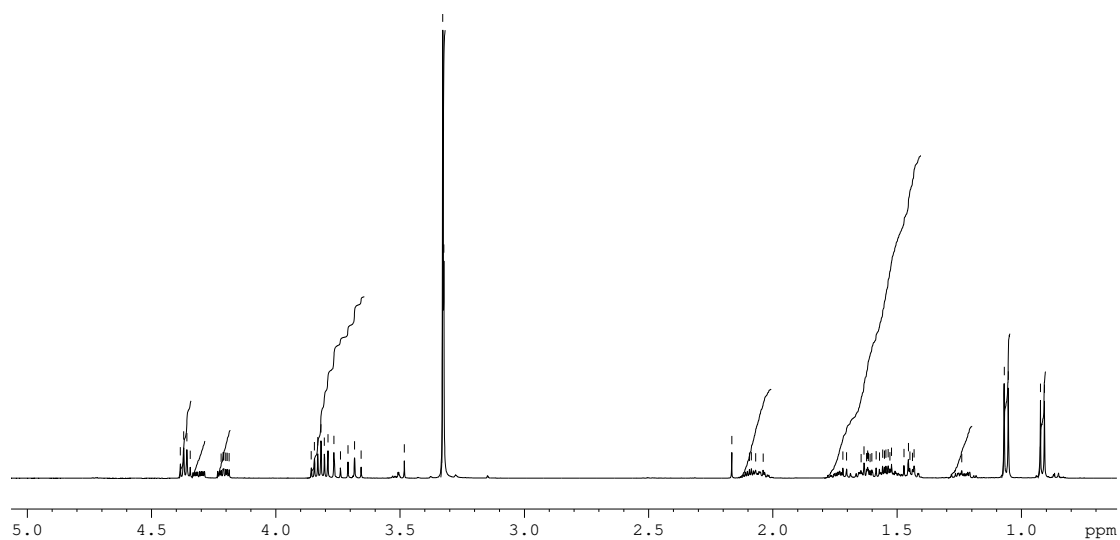


Anexo 164: Espectro de RMN de ^{13}C de **195** (CDCl_3 100 MHz)

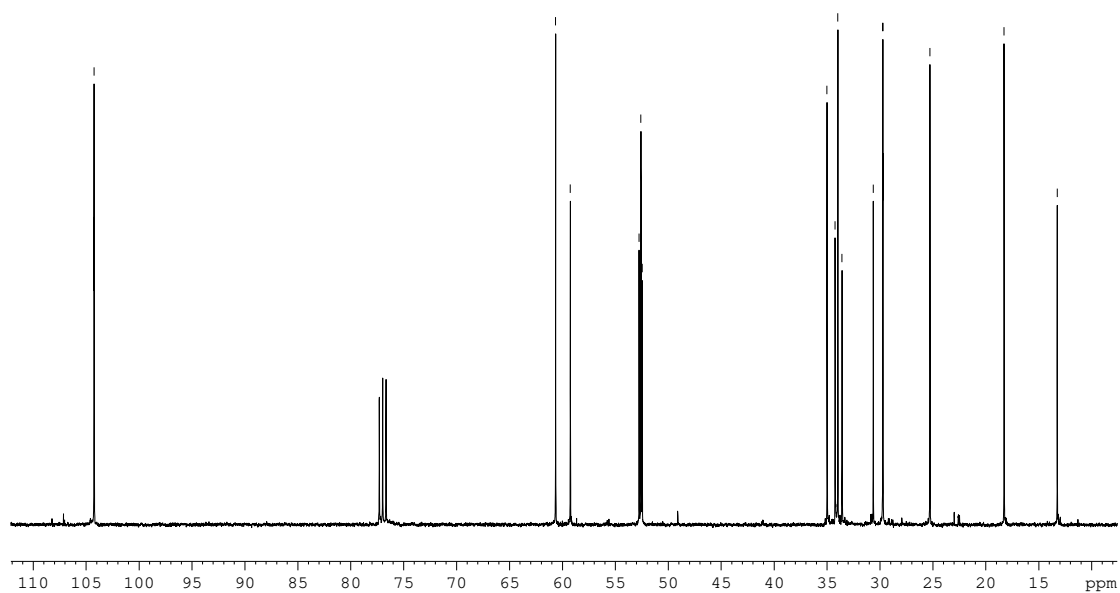


Anexo 165: Espectro de IV de **195**

4. Espectros

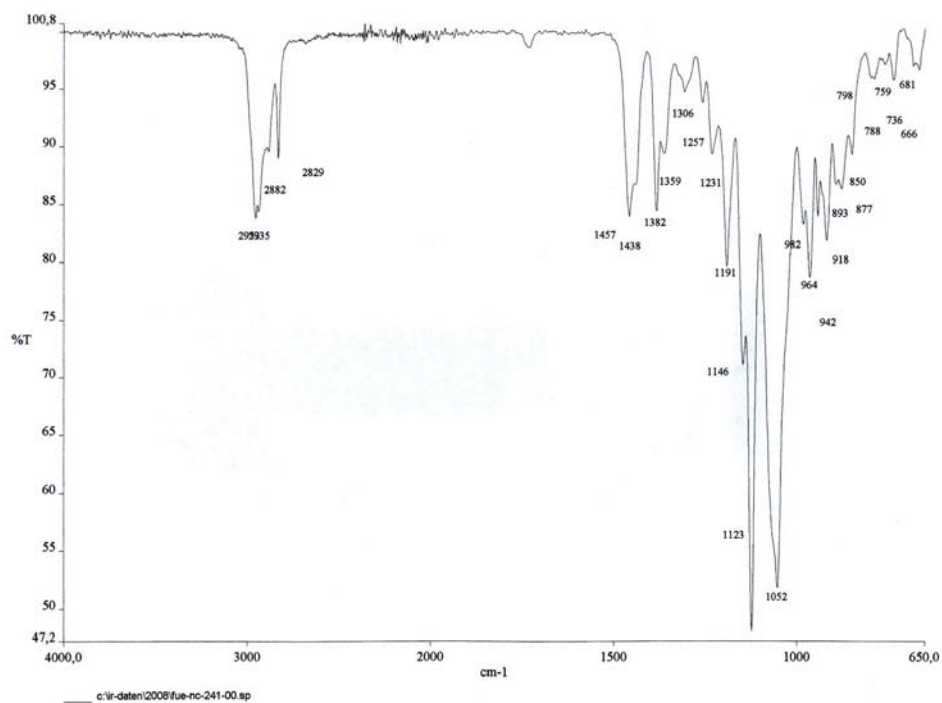


Anexo 166: Espectro de RMN de ^1H de **196** (CDCl_3 400 MHz)

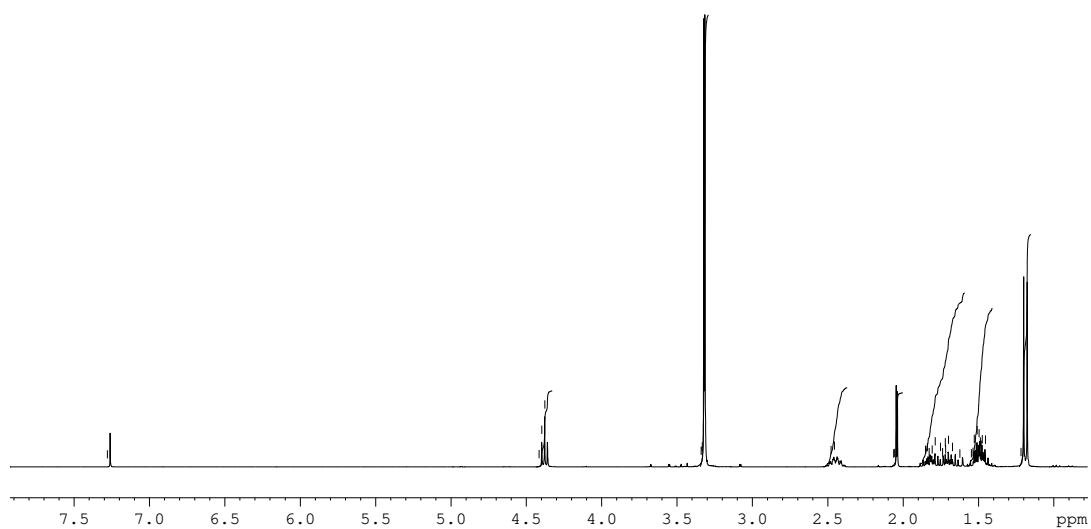


Anexo 167: Espectro de RMN de ^{13}C de **196** (CDCl_3 100 MHz)

4. Espectros

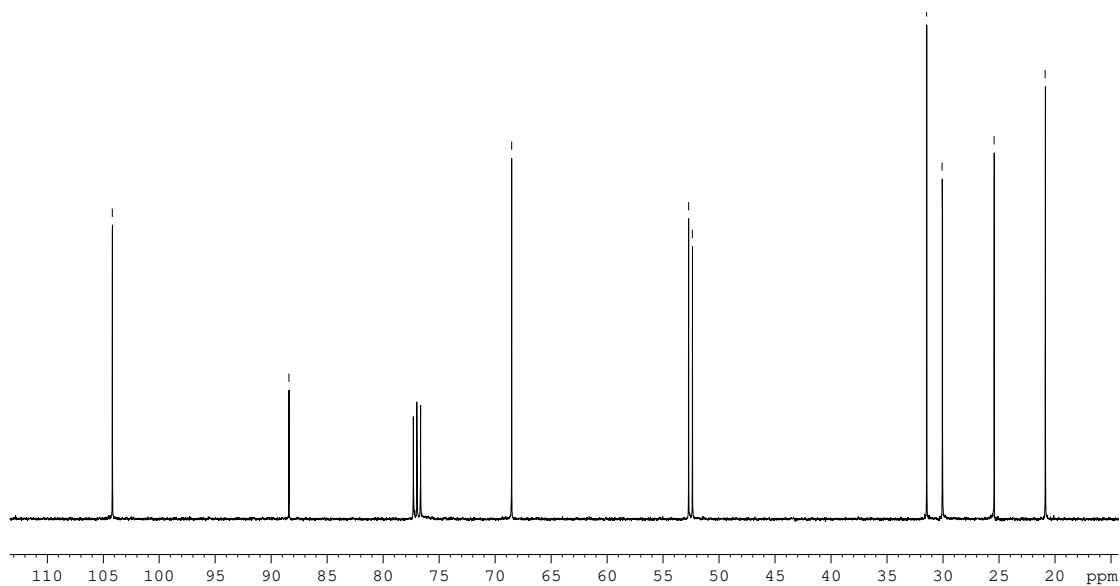


Anexo 168: Espectro de IV de 196

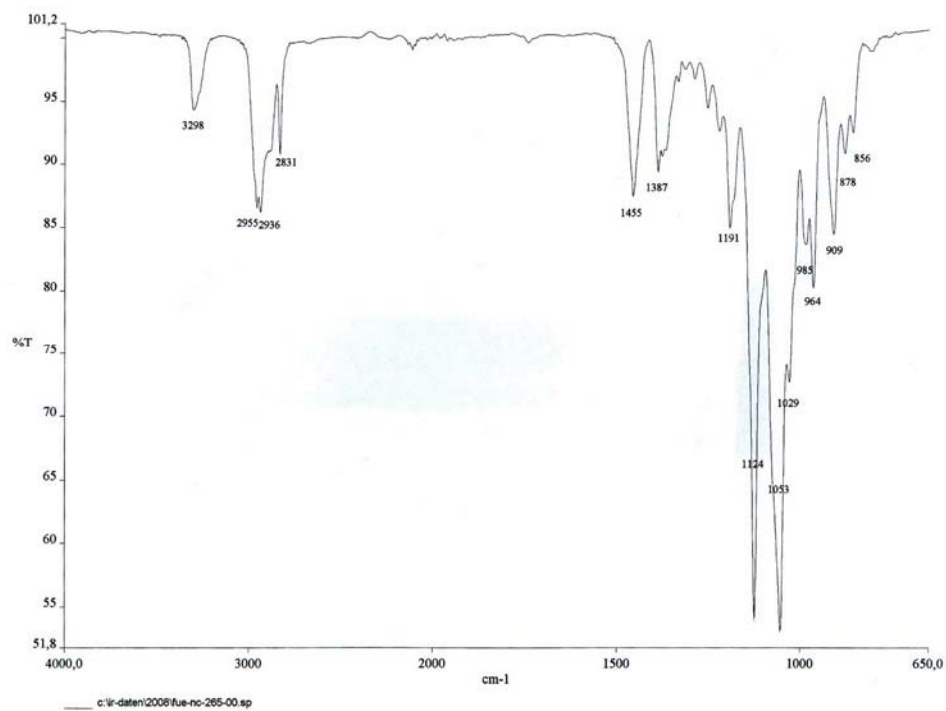


Anexo 169: Espectro de RMN de ¹H de 197 (CDCl₃, 300 MHz)

4. Espectros

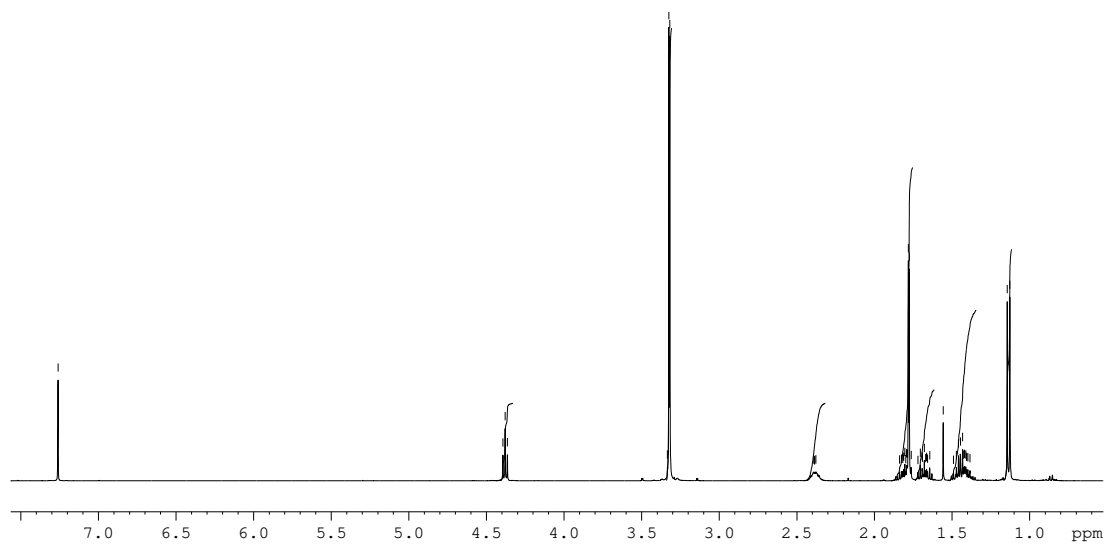


Anexo 170: Espectro de RMN de ^{13}C de **197** (CDCl_3 , 100 MHz)

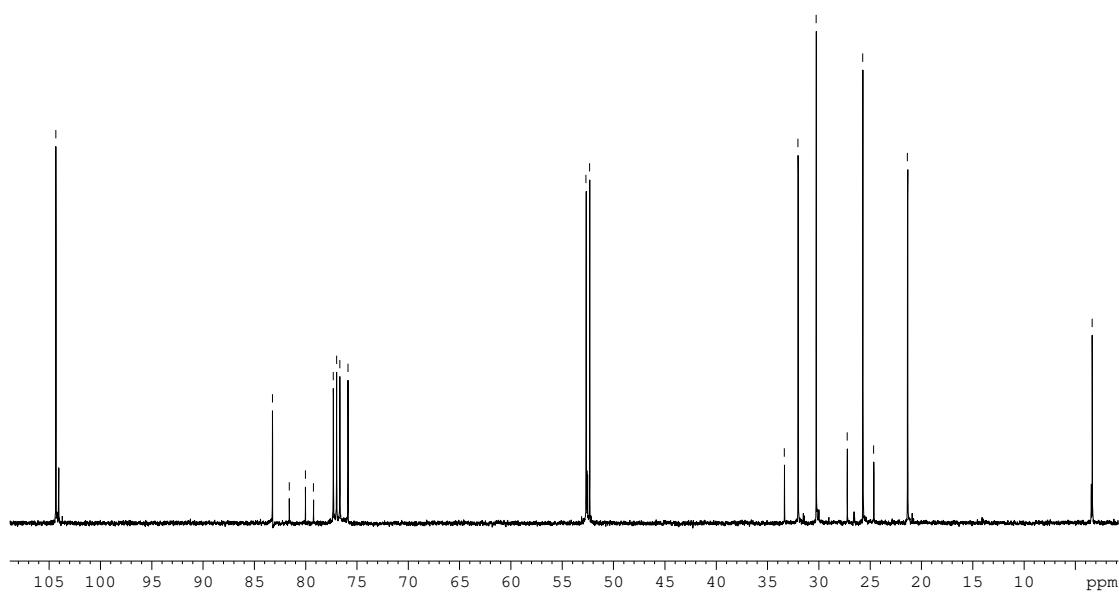


Anexo 171: Espectro de IV de **197**

4. Espectros

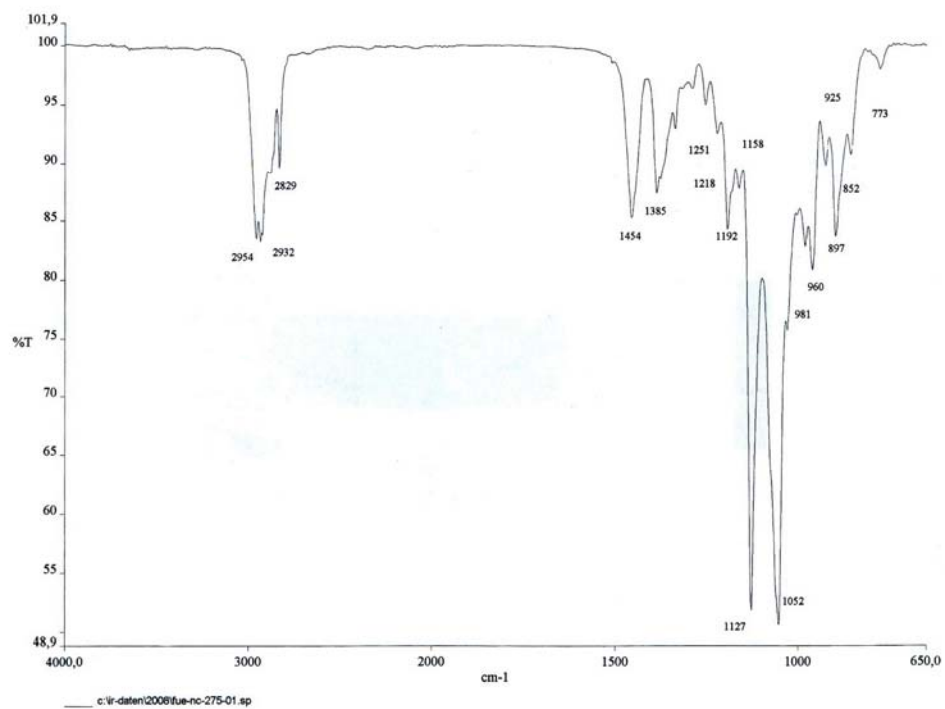


Anexo 172: Espectro de RMN de ^1H de **200** (CDCl_3 , 400 MHz)

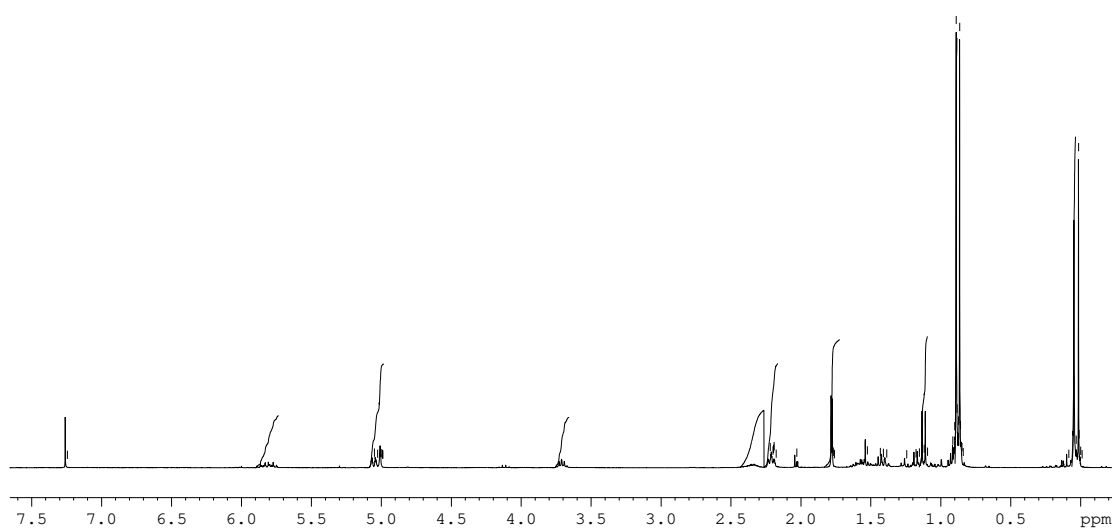


Anexo 173: Espectro de RMN de ^{13}C de **200** (CDCl_3 , 100 MHz)

4. Espectros



Anexo 174: Espectro de IV de 200



Anexo 175: Espectro de RMN de ^1H de 201 (CDCl_3 , 400 MHz)