

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química



1150056526



IQ

T/UNICAMP C812s 2

Síntese Total e Elucidação Estrutural da Delactomicina

Tese de Doutorado

Ivan Reis Corrêa Junior

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

Campinas, 2003

UNIDADE	I Q
Nº CHAMADA	UNICAMP
V	EX
TOMBO BC/	56526
PROC.	16-12-403
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	07/12/03
Nº CPD	

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

C817s

Corrêa Junior, Ivan Reis

Síntese total e elucidação estrutural da
delactomicina / Ivan Reis Corrêa Junior. --
Campinas, SP: [s.n], 2003.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

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

1. Streptomyces sp. 2. Agentes anti-virais.
3. Produtos naturais. I. Pilli, Ronaldo Aloise.
II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.

*“Ando devagar porque já tive pressa
e levo esse sorriso, porque já chorei demais
Hoje me sinto mais forte, mais feliz quem sabe
eu só levo a certeza de que muito pouco eu sei, eu nada sei
Conhecer as manhãs e as manhas,
o sabor das massas e das maçãs,
é preciso o amor pra poder pulsar,
é preciso paz pra poder sorrir,
é preciso a chuva para florir.
Penso que cumprir a vida seja simplesmente
compreender a marcha, e ir tocando em frente
como um velho boiadeiro levando a boiada,
eu vou tocando os dias pela longa estrada eu vou, de estrada eu sou
Todo mundo ama um dia todo mundo chora,
Um dia a gente chora, no outro vai embora
Cada um de nós compõe a sua história,
e cada ser em si, carrega o dom de ser capaz, e ser feliz.”*

(TOCANDO EM FRENTE - Almir Sater e Renato Teixeira)

Aos meus pais,

Ivan e Lurdinha

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli, pela orientação, incentivo e confiança;

Ao Instituto de Química e à Universidade Estadual de Campinas, pela oportunidade e infraestrutura indispensáveis à realização deste trabalho;

Aos amigos e colegas de laboratório, pela convivência, colaboração, aprendizado e muitas vezes companheirismo;

Aos Profs. Drs. Paulo José Samenho Moran e José Augusto R. Rodrigues, pelo uso do cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas;

Aos Profs. Drs. Ian Paterson (Universidade de Cambridge, Inglaterra), Motomasa Kokayashi (Universidade de Osaka, Japão) e ao Dr. Ying Wang (Novartis Co., Suíça), pelos espectros ou dados espectroscópicos fornecidos;

Aos técnicos e funcionários do Instituto de Química, em especial à Sônia Crisóstomo e à Sônia Fanelli, pelos espectros de ressonância magnética nuclear;

À FAPESP, pela bolsa e auxílio financeiro;

À FAEP, pela concessão de bolsa-ponte para finalização desta tese.

Súmula Curricular

Ivan Reis Corrêa Junior

1. Formação Acadêmica:

- 1.1. *Fev/99 a Jul/03* **Doutorado em Química** - UNICAMP - Campinas/SP.
- 1.2. *Ago/96 a Nov/98* **Mestre em Química** - UNICAMP - Campinas/SP.
- 1.3. *Mar/92 a Jan/96* **Bacharel em Química** - UNICAMP - Campinas/SP.
- 1.4. *Fev/89 a Dez/91* **Nível Secundário** - Colégio Oswaldo Cruz -Ribeirão Preto/SP.

2. Participação em Projetos de Pesquisa:

- 2.1. *Mai/99 a Abr/03* - **Doutorado** – FAPESP “Estudos sintéticos visando a elucidação estrutural da Delactomicina”, DR, proc. 99/01183-2.
- 2.2. *Ago/96 a Out/98* - **Mestrado** – FAPESP “Síntese assimétrica de β -hidroxi- α -amino ácidos e derivados via redução microbiológica utilizando fermento de pão”, MS, proc. 96/04601-1.
- 2.3. *Mai/95 a Nov/95* - **Iniciação Científica** – FAPESP “Síntese enantiosseletiva da treonina e β -fenilserina via redução microbiológica da 3-metil e 3-fenil-2-(alquiloxima)-3-oxo-propionato de etila”; IC, proc. 95/0483-1.
- 2.4. *Mar/94 a Fev/95* - **Iniciação Científica** - CNPq. “Síntese da β -fenilserina e derivados via redução microbiológica da 2-azido-3-fenil-3-oxo-propionato de etila”; IC, proc. 800144/90-2 (NV)

3. Publicações em Periódicos Nacionais e Internacionais

- 3.1. Corrêa Jr.; I. R.; Pilli, R. A., “Total Synthesis and Structural Elucidation of (–)-Delactonmycin”, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 3017-3020.
- 3.2. Corrêa Jr.; I. R.; Pilli, R. A., “Reações Aldólicas Catalíticas Assimétricas” *Química Nova* **2003**, 26, 531-541.
- 3.3. Corrêa Jr.; I. R.; Moran, P. J. S., “Diastereoselective Reduction of *E* and *Z* α -alkoxyimino- β -ketoesters by Sodium Borohydride”, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14221-14232.
- 3.4. Patrocínio, A. F.; Corrêa Jr.; I. R.; Moran, P. J. S., “Enantioselective synthesis of α -hydroxysilanes by bioreduction of aroyltrimethylsilanes”, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 3133-3137.

4. Publicações em Anais de Congressos Internacionais

- 4.1. Corrêa Jr.; I. R.; Pilli, R. A.**, “Synthesis of the C5-C16 Fragment of Delactonmycin, a Potent Cytotoxic Polyketide from *Streptomyces* sp.”, Florença, ITALY, 23rd International Symposium on the Chemistry of Natural Products (ISCNP-IUPAC), *Abstracts*, PS-043, 169 (2002).
- 4.2. Corrêa Jr.; I. R.; Pilli, R. A.**, “Asymmetric Synthesis of The C7-C16 Fragment of Delactonmycin”, Curitiba, PR, BRAZIL, 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (9th BMOS); *Abstracts*, PS-027, 53 (2001).
- 4.3. Corrêa Jr.; I. R.; Moran, P. J. S.**, “Reduction of (Z)- and (E)-2-(O-Akyloximes)-3-oxo-Alkanoates by Sodium Borohydride”, São Pedro, SP, BRAZIL, 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (8th BMOS); *Abstracts*, PS-159, 206 (1998).
- 4.4. Patrocínio, A. F.; Moran, P. J. S.; Corrêa Jr.; I. R.**, “Asymmetric Reduction of Acylsilanes Mediated by Baker’s Yeast”, São Pedro, SP, BRAZIL, 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (8th BMOS); *Abstracts*, PS-152, 199 (1998).

5. Publicações em Anais de Congressos Nacionais

- 5.1. Corrêa Jr.; I. R.; Pilli, R. A.**, “Adição Felkin de Enolatos de Estanho (II) a Aldeídos Quirais. Aplicação na Síntese do Fragmento C1-C8 da Calistatina A”, Poços de Caldas, MG, BRASIL, 24^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, QO-30 (2001).
- 5.2. Corrêa Jr.; I. R.; Moran, P. J. S.**, “Determinação da Configuração E/Z de α -oximinos e α -alquiloximinos β -ceto ésteres por Espectroscopia de RMN-¹³C e IV”, Poços de Caldas, MG, BRASIL, 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, vol. 2, QO-132 (1999).
- 5.3. Corrêa Jr.; I. R.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.**, “Redução Enantiosseletiva de (E)- e (Z)-3-Alquil-2-Metoxilimino-3-Oxo-Propionatos Mediada por Fermento de Pão Imobilizado”, Poços de Caldas, MG, BRASIL, 21^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, vol. 2, QO-125 (1998).
- 5.4. Corrêa Jr.; I. R.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.**, “Estudos sobre a Redução Microbiológica de O-alquiloximas com Fermento de Pão Imobilizado”, Poços de Caldas, MG, BRASIL, 20^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, vol. 2, QO-119 (1997).

6. Atividades Didáticas

- 6.1.** Programa de Estágio à Docência (PED – Unicamp 1^o. Sem. 2002);
 QO-620 – *Química Orgânica Experimental II* (Carga Horária: 6 horas/semana).

“Síntese Total e Elucidação Estrutural da Delactomicina”

Autor: Ivan Reis Corrêa Junior

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

C.P. 6154 – 13084-971 Campinas , SP – BRASIL

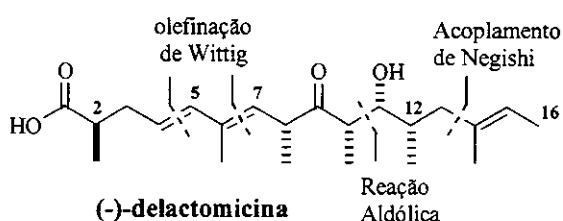
Palavras-chave: agentes antivirais; produtos naturais; *Streptomyces* sp.

Resumo

A delactomicina é um policetídeo natural, isolado a partir de culturas de *Streptomyces* sp, que apresenta atividade inibitória da transposição de uma proteína reguladora Rev do vírus HIV-1. A estrutura planar da delactomicina foi estabelecida por métodos espectroscópicos e nenhuma menção foi feita a respeito de suas configurações relativa e absoluta. Neste trabalho, descrevemos a primeira síntese total da delactomicina e, por conseguinte, a sua elucidação estrutural.

A estratégia de síntese proposta para a delactomicina foi orientada por algumas idéias centrais que visavam preservar a integridade da cetona β,γ -insaturada, controlar adequadamente a geometria das ligações duplas presentes na estrutura e a estereoquímica absoluta dos centros estereogênicos, sem comprometer a eficiência da rota sintética. As etapas-chave na preparação da estrutura proposta da delactomicina foram: o acoplamento de Negishi catalisado por paládio(0) para a construção do segmento C11-C16; a reação aldólica mediada por estanho(II), com seletividade *sin*, para a união dos segmentos C7-C10 e C11-C16; e a olefinação de Wittig para instalação do sistema diênico conjugado (*E,E*) através da junção da cadeia principal com os segmentos C5-C6 e C1-C4.

Os dados espectroscópicos da (-)-delactomicina sintética se mostraram idênticos àqueles reportados para o produto natural, permitindo assim confirmar a sua identidade e estabelecer inequivocamente a sua configuração relativa. A indisponibilidade dos dados de rotação óptica ou dicroísmo circular para a delactomicina natural nos impossibilitou a determinação de sua estereoquímica absoluta.



“Total Synthesis and Structural Elucidation of Delactonmycin”

Author: Ivan Reis Corrêa Junior

Supervisor: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

C.P. 6154 – 13084-971 Campinas, SP – BRAZIL

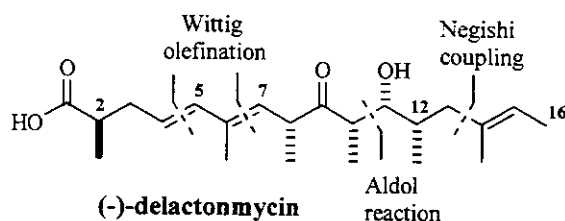
Keywords: anti-viral agents; natural products; *Streptomyces* sp.

Abstract

The natural polyketide delactonmycin isolated from *Streptomyces* strains displays potent inhibitory activity of the nucleo-cytoplasmic translocation of the HIV-1 regulatory protein Rev. The planar structure of delactonmycin was established by spectroscopic methods, but its relative as well as its absolute configuration remained unknown. In this work, we describe the first total synthesis and structural elucidation of delactonmycin

The synthetic approach to delactonmycin featured some key points to save the integrity of the β,γ -unsaturated ketone, appropriately control configuration of the double bonds and the absolute stereochemistry of stereogenic centers, without compromise the synthetic route efficiency. The pivotal steps on the preparation of delactonmycin framework were: a palladium(0)-catalysed Negishi coupling reaction for the construction of C11-C16 subunit; a diastereoselective tin-mediated *syn*-selective aldol reaction for assembling the subunits C7-C10 and C11-C16; and a Wittig olefination for the installation of the conjugated (*E,E*)-diene C5-C6 and C6-C7.

The spectroscopic data of the synthetic (–)-delactonmycin nicely matched those reported for the natural product, allowing us to confirm their identity and unambiguously establish its configuration. Unfortunately, the lack of a sample of natural delactonmycin or of its chiroptical data precluded the determination of its absolute configuration.



Abreviações e Símbolos

Ac – acetato;
AE – análise elementar;
Bn – benzila;
BOMCl – cloreto de benziloximetila;
Bu – butila;
calc. – calculado;
CAN – nitrato de cério amoniacal;
CCD – cromatografia em camada delgada;
CG – cromatografia gasosa;
col. – colaboradores;
Cp – ciclopentadienila;
CSA – ácido canforssulfônico;
DBU – 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno;
DDQ – 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona;
DEAD – azodicarboxilato de etila;
DIBAL-H – hidreto de diisobutilalumínio;
DIPT – tartarato de diisopropila;
DIPEA – diisopropiletilamina;
DMAP – *N,N*-dimetil-4-aminopiridina;
DMF – *N,N*-dimetilformamida;
DMPU – 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2-(1*H*)-pirimidinona;
DMSO – dimetil sulfóxido;
EDA – etilenodiamina;
e.e. – excesso enantiomérico;
EM – espectrometria de massas;
Et – etila;
gCOSY – *gradient correlated spectroscopy*;
HMPA – hexametilfosforamida;
HOMO – orbital molecular ocupado de mais alta energia;
HSQC – *heteronuclear single quantum correlation*;
IC₅₀ – concentração inibitória a 50% de uma dada população;
IE – impacto de elétrons;
int. rel. – intensidade relativa;
IV – infravermelho;

LUMO – orbital molecular vazio de mais baixa energia;
KHMDs – hexametildisilazida de potássio;
Me – metila;
MM – massa molecular;
MTPA – ácido α -metóxi- α -trifluorometilfenilacético;
NMO – *N*-óxido de 4-metilmorfolina;
NMP – 1-metil-2-pirrolidinona;
NOESY – *nuclear Overhauser effect spectroscopy*;
 m/z – coeficiente entre massa e carga;
PCC – clorocromato de piridínio;
Pd-C – paládio sobre carvão ativo;
p.f. – ponto de fusão;
Ph – fenila;
Piv – pivaloíla (trimetilacetila);
PMB – ρ -metoxibenzila;
PMP – ρ -metoxifenila;
PPTS – ρ -toluenossulfonato de piridínio;
Pr – propila;
PTSA – ácido ρ -toluenossulfônico;
r.d. – razão diastereomérica;
RAMP – (*R*)-1-amino-2-(metoximetil)pirrolidina;
RMN – ressonância magnética nuclear;
SAMP – (*S*)-1-amino-2-(metoximetil)pirrolidina;
ta – temperatura ambiente;
TBAA – acetato de tetrabutilamônio;
TBAF – fluoreto de tetrabutil amônio;
TBDPS – *tert*-butildifenilsilila;
TBHP – hidróperóxido de *tert*-butila;
TBS – *tert*-butildimetilsilila;
Tf – trifluorometanossulfonila;
TFA – ácido trifluoroacético;
Th – tienila;
THF – tetraidrofurano;
TMS – tetrametilsilano;
Tol – tolueno;
TPAP – per-rutenato de tetrapropilamônio;
Ts – ρ -toluenossulfonila;
 δ – deslocamento químico;
 ν – frequência de estiramento.

Índice

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Considerações Gerais	1
1.2. Isolamento e Caracterização	3
1.3. Atividade Biológica	6
1.4. Estudos de Estrutura/Atividade Biológica	9
1.5. Delactomicina	12
1.6. Sínteses Totais	14
1.6.1. Síntese da Leptomicina B	15
1.6.2. Sínteses da Calistatina A	18
2. OBJETIVOS	36
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	37
3.1. Análise Retrossintética	37
3.2. Estudos sintéticos visando a preparação do fragmento C	39
3.2.1. Preparação dos fragmentos E1 e E2	39
3.2.2. Preparação do fragmento D1	44
3.2.3. Investigação da reação aldólica mediada por Sn(II)	45
3.2.4. Acoplamento dos fragmentos D1 e E1 ou E2	48
3.2.5. Preparação do fragmento D2 e do aduto aldólico tosilado	51

3.2.6.	Preparação do fragmento D3	56
3.2.7.	Acoplamento entre os fragmentos D3 e E2. Síntese do aduto C.	72
3.3.	Estudos sintéticos visando a preparação do fragmento B	74
3.3.1.	Preparação do intermediário sintético (-)-200	75
3.3.2.	Determinação da estereoquímica absoluta e relativa do intermediário sintético (-)-200	81
3.3.3.	Estudo modelo para conversão do intermediário (-)-200 no fragmento B	85
3.4.	Reavaliação da Rota Sintética	95
3.5.	Rota Sintética: Wittig (a)	96
3.5.1.	Estudos sintéticos visando a preparação do fragmento F	97
3.6.	Rota Sintética: Wittig (b)	104
3.6.1.	Preparação do fragmento I	105
3.6.2.	Acoplamento entre os fragmentos H e I	109
3.6.3.	Estudos sintéticos visando a preparação da delactomicina	114
3.6.4.	Estudo modelo para a desproteção seletiva dos grupos PMB	116
3.6.5.	Finalização da síntese total da delactomicina	122
4.	CONCLUSÕES	127
5.	PARTE EXPERIMENTAL	130
5.1.	Considerações Gerais	130
5.2.	Procedimentos Experimentais	131
5.2.1.	Preparação do fragmento E1	131
5.2.2.	Preparação do fragmento E2	134
5.2.3.	Preparação do fragmento D1	136
5.2.4.	Investigação da reação aldólica mediada por Sn(II)	138

5.2.5.	Preparação do fragmento D2, do aduto aldólico tosilado e síntese do segmento C15-C22 da calistatina A	142
5.2.6.	Estudo modelo visando à preparação do fragmento D3 via carbometalação de Negishi	146
5.2.7.	Preparação do fragmento D3 via carbometalação de Negishi	150
5.2.8.	Preparação do fragmento D3 via acoplamento com organozinco	156
5.2.9.	Acoplamento entre E2 e D3. Síntese do fragmento C.	158
5.2.10.	Preparação do intermediário sintético (-)-200	159
5.2.11.	Estudo modelo para conversão do intermediário (-)-200 no fragmento B	165
5.2.12.	Preparação do fragmento H	171
5.2.13.	Estudos sintéticos visando a preparação do fragmento F	173
5.2.14.	Preparação do fragmento I	176
5.2.15.	Acoplamento entre os fragmentos H e I	181
5.2.16.	Síntese total da delactomicina	184
5.3.	Apêndice	188
5.3.1.	Preparação de alguns reagentes utilizados	188
ANEXO:	Espectros Seleccionados	193

1. Introdução

1.1. Considerações Gerais

Nos últimos anos, vários compostos bioativos pertencentes à classe dos policetídeos foram identificados como metabólitos secundários de culturas de *Streptomyces* sp., tais como as leptomicinas,¹ as kazusamicinas,² as anguinomicinas³ e as leptolstatinas,⁴ representadas na Figura 1.1.

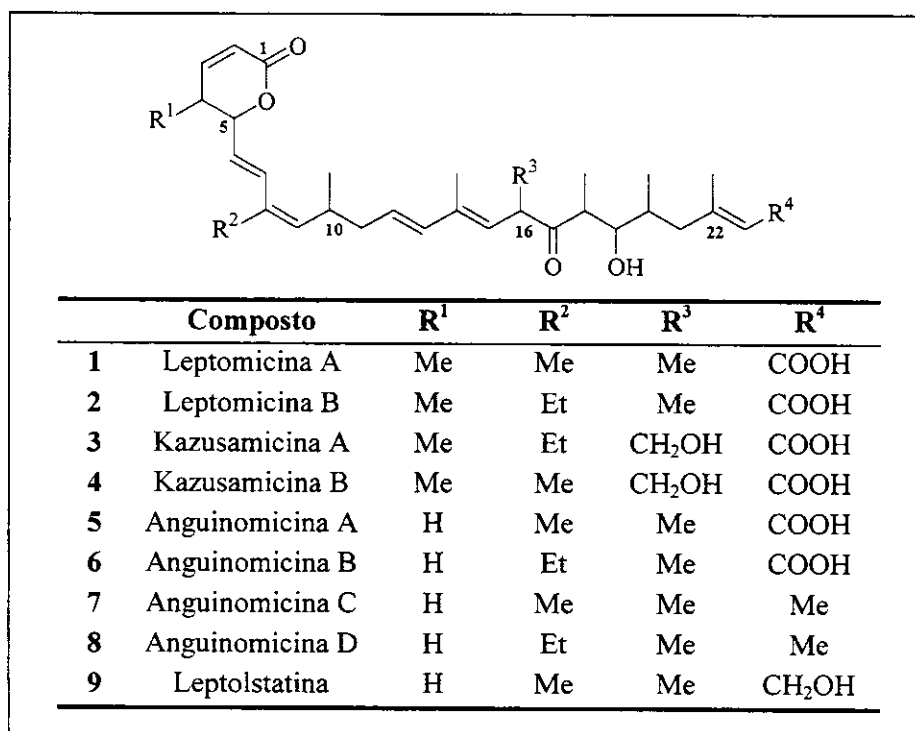


Figura 1.1: Policetídeos isolados a partir de *Streptomyces* sp.

¹ a) Hamamoto, T.; Gunji, S.; Tsuji, H.; Beppu, T. *J. Antibiot.* **1983**, *38*, 639-645; b) Hamamoto, T.; Seto, H.; Beppu, T. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 646-650.

² a) Umezawa, I.; Komiyama, K.; Oka, H.; Okada, K.; Tomisaka, S.; Miyano, T.; Takano, S. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 706-711; b) Komiyama, K.; Okada, K.; Oka, H.; Tomisaka, S.; Miyano, T.; Funayama, S.; Umezawa, I. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 220-223; c) Komiyama, K.; Okada, K.; Hirokawa, Y.; Masuda, K.; Tomisaka, S.; Umezawa, I. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 224-229; d) Funaishi, K.; Kawamura, K.; Siugira, Y.; Nakahori, N.; Yoshida, E.; Okanishi, M. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 778-785.

³ a) Hayakawa, Y.; Adachi, K.; Komeshima, N. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1349-1352; b) Hayakawa, Y.; Sohda, K.-Y.; Shin-Ya, K.; Hidaka, T.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 954-961.

⁴ a) Abe, K.; Yoshida, M.; Horinouchi, S.; Beppu, T. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 728-734; b) Abe, K.; Yoshida, M.; Naoki, H.; Horinouchi, S.; Beppu, T. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 735-740.

Esses compostos que possuem em comum uma δ -lactona α,β -insaturada (C1-C5), dois sistemas diênicos (6*E*,8*Z* e 12*E*,14*E*), separados por dois carbonos com hibridização sp^3 e um centro estereogênico em C-10, e uma porção β -hidroxicetona constituída por outros quatro centros assimétricos (C16-C20).⁵ Devido à similaridade estrutural existente, este grupo de compostos é freqüentemente chamado de família das leptomicinas, em referência ao primeiro membro isolado e biologicamente investigado: a leptomicina B.

As leptomicinas foram inicialmente isoladas devido à sua característica fungicida,¹ mas se tornaram mais proeminentes como antibióticos antitumorais^{2,3} devido à sua atividade citotóxica contra alguns tipos de células humanas e animais, em testes *in vivo* e *in vitro*.⁶ Recentemente, foi demonstrado que esses compostos e alguns análogos estruturais atuam como potentes inibidores no processo de translocação da proteína reguladora Rev do vírus HIV-1.^{7,8,9}

Diversos trabalhos foram publicados descrevendo o processo de isolamento, as propriedades físico-químicas, a atividade biológica e a elucidação da estrutura plana desses compostos.¹⁻⁴ Entretanto, até o presente momento, apenas a leptomicina B (**2**) e a calistatina A (**10**) – um análogo obtido a partir da esponja marinha *Callyspongia truncata*¹⁰ – tiveram as suas estereoquímicas absolutas descritas na literatura através de síntese total e comparação de seus dados espectroscópicos e analíticos com os de amostras autênticas (Figura 1.2).⁵

⁵ Kalesse, M.; Christmann, M. *Synthesis* **2002**, 981-1003.

⁶ a) Roberts, B. J.; Hamelhele, J. S.; Sebolt, J. S.; Leopold, W. R. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1986**, *16*, 95; b) Yoshida, M.; Nishikawa, M.; Nishi, K.; Abe, K.; Horinouchi, S.; Beppu, T. *Exp. Cell Res.* **1990**, *187*, 150-156; c) Nishi, K.; Yoshida, M.; Fujiwara, D.; Nishikawa, M.; Horinouchi, S.; Beppu, T. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 6320-6324.

⁷ Wang, Y.; Ponelle, M.; Sanglier, J.-J.; Wolff, B. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2157-2167.

⁸ a) Wolff, B.; Sanglier, J. J.; Wang, Y. *Chem. & Biol.* **1997**, *4*, 139-147; b) Kudo, N.; Wolff, B.; Sekimoto, T.; Schreiner, E. P.; Yoneda, Y.; Yanagida, M.; Horinouchi, S.; Yoshida, M. *Exp. Cell Res.* **1998**, *242*, 540-547.

⁹ a) Fukuda, M.; Asano, S.; Nakamura, T.; Adachi, M.; Yoshida, M.; Yanagida, M.; Nishida, E. *Nature* **1997**, *390*, 308-311; b) OssarehNazari, B.; Bachelier, F.; Dargemont, C. *Science* **1997**, *278*, 141-144.

¹⁰ a) Kobayashi, M.; Higuchi, K.; Murakami, N.; Tajima, H.; Aoki, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2859-2862; b) Murakami, N.; Wang, W.; Aoki, M.; Tsutsui, Y.; Higuchi, K.; Aoki, S.; Kobayashi, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5533-5536.

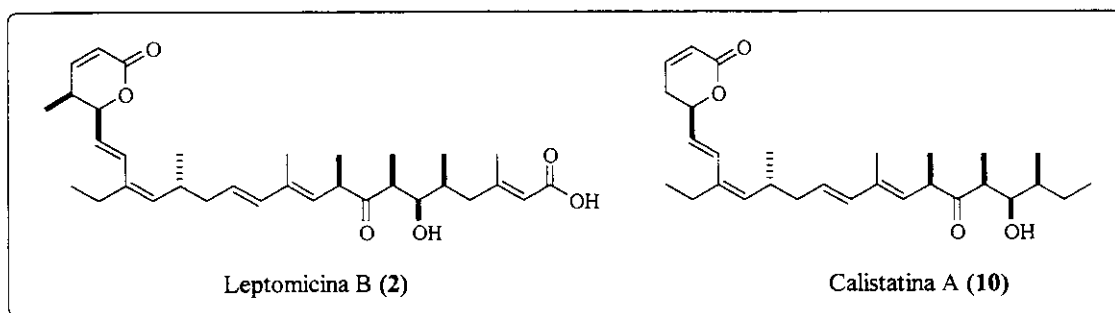


Figura 1.2: Estereoquímica absoluta da leptomicina B e da calistatina A

1.2. Isolamento e Caracterização

As leptomicinas foram obtidas, na maioria das vezes, a partir de extratos bioativos de acetato de etila e/ou metanol de caldos de culturas de *Streptomyces*, embora também existam relatos da identificação desses policetídeos em espécies de *Actinomycetes*.¹¹ O processo de isolamento usualmente envolve a concentração dos extratos de EtOAc, fracionamento entre hexano e MeOH/H₂O e purificação por métodos cromatográficos.

A título de exemplo, um caldo de fermentação de 1500 L de *Streptomyces* A92-308902 produziu 809 g de um extrato bruto de EtOAc, que após partição com MeOH/H₂O, evaporação e nova extração com EtOAc deu origem a 109 g de material. A subsequente purificação por cromatografia desse material resultou na obtenção, entre outros produtos, da leptomicina A (1) (14 g), da leptomicina B (2) (1,2 g), da kazusamicina B (4) (1,1 g) e da kazusamicina A (3) (0,25 g).⁷

A caracterização da estrutura plana dos compostos da família das leptomicinas foi estabelecida principalmente através de espectroscopia de UV, IV, ¹H-RMN e ¹³C-RMN, espectrometria de massas e rotação óptica e confirmada por comparação direta com amostras autênticas com auxílio de CG ou HPLC.^{1-4,11} Em determinados casos, foram também utilizadas técnicas de RMN bidimensional como COSY, HETCOR, ROESY, HSQC e HMBC. Algumas propriedades físico-químicas destes compostos estão descritas na Tabela 1.1.

¹¹ Stadler, M.; Henkel, T.; Müller, H; Weber, K.; Schlecker, H. *J. Chromatogr. A* **1998**, *818*, 187-195.

Tabela 1.1: Algumas propriedades físico-químicas das leptomicinas

	Composto	Fórmula molecular	Espectrometria de massas	$[\alpha]_D$ (MeOH)	IV $\nu_{\max}$ (filme)/ cm^{-1}
1	Leptomicina A	$\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_6$		-31,8 (c 0,15)	3500-3200 (OH) 1700 (C=O)
2	Leptomicina B	$\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_6$		-24,5 (c 0,70)	3500-3200 (OH) 1700 (C=O)
3	Kazusamicina A	$\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_7$	<i>FD-MS</i> 557 (M+H) ⁺		
4	Kazusamicina B	$\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_6$	<i>FD-MS</i> 543 (M+H) ⁺	-152 (c 0,77)	3500-3400 (OH) 1700 (C=O)
5	Anguinomicina A	$\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_7$	<i>FD-MS</i> 513 (M+H) ⁺	-139 (c 0,1)	3450 (OH) 1700 (C=O)
6	Anguinomicina B	$\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_6$	<i>FD-MS</i> 527 (M+H) ⁺	-130 (c 0,1)	3450 (OH) 1700 (C=O)
7	Anguinomicina C	$\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_4$	<i>HRFAB-MS</i> 483,3437 (M+H) ⁺	-128 (c 0,5)	3460 (OH) 1710 (C=O)
8	Anguinomicina D	$\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_4$	<i>HRFAB-MS</i> 497,3604 (M+H) ⁺	-135 (c 0,5)	3460 (OH) 1710 (C=O)
9	Leptostatina	$\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_5$	<i>HRFAB-MS</i> 505,3507 (M+Li) ⁺	-130 (c 0,18)	3430 (OH) 1710 (C=O)

A geometria das ligações duplas C6-C7, C12-C13, C14-C15 e C22-C23 foi assinalada como sendo *E*, baseada nas constantes de acoplamento $J_{6,7}=15,6$ Hz e $J_{12,13}=15,5$ Hz e nos deslocamentos químicos em campo alto para as metilas C14-Me e C22-Me: 13,0 e 18,5 ppm (leptomicinas A e B); 13,3 e 18,6 ppm (kazusamicinas A e B); 13,0 e 18,5 ppm (anguinomicinas A e B); 13,0 e 15,2 ppm (anguinomicinas C e D), respectivamente (Figura 1.3). Mais recentemente, a configuração de todas as ligações C=C (2*Z*, 6*E*, 8*Z*, 12*E*, 14*E*, 22*E*) desses compostos foi inequivocamente determinada por meio de experimentos de NOE, NOESY ou ROESY.^{3b,4b,7}

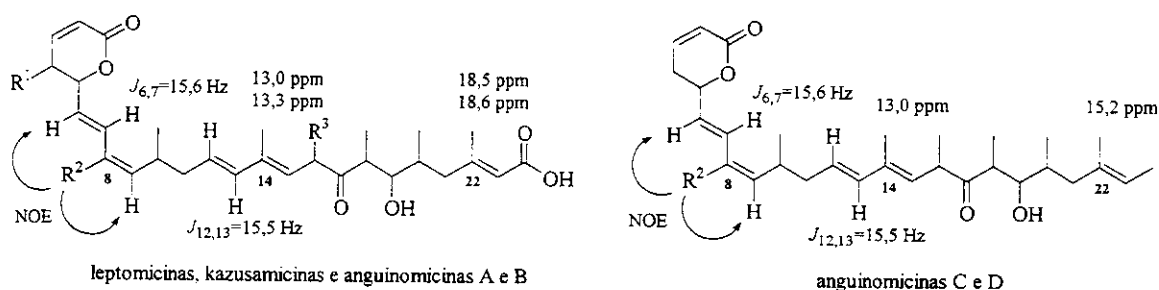


Figura 1.3: Determinação da estrutura plana das leptomicinas

A estereoquímica absoluta foi atribuída inicialmente para a calistatina A (**10**),¹⁰ como 5*R*, 10*R*, 16*R*, 18*S*, 19*R*, 20*S*, através da aplicação do método modificado de Mosher¹² para C-19 e por comparação com os dados de RMN da (-)-ebelactona A (**11**)¹³ e 12-*epi*-(-)-ebelactona (**12**)¹⁴ que possuem cadeia similares para C-16, C-18 e C-20 (Figura 1.4). As configurações para C-5 e C-10 foram estabelecidas por dicroísmo circular através de análise de compostos sintéticos análogos. Todas as atribuições foram confirmadas com a síntese total da calistatina A por Kobayashi e colaboradores.¹⁵

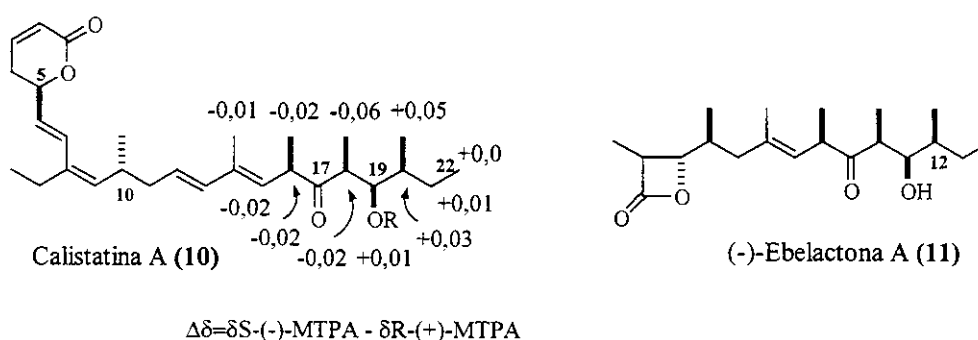


Figura 1.4: Atribuição da estereoquímica absoluta para a calistatina A

A estereoquímica absoluta da leptomicina B (**2**) foi inicialmente assumida como 4*S*, 5*R*, 10*R*, 16*R*, 18*S*, 19*R*, 20*S* com base na estrutura da calistatina A e na orientação *syn* entre C4-C5, esta última inferida pela comparação dos deslocamentos químicos para H-3 e constantes de acoplamento $J_{3,4}$ dos compostos sintéticos de **13** a **16** (Figura 1.5). A confirmação da configuração dos centros estereogênicos, também neste caso, se deu através da síntese total do produto natural.¹⁶

¹² Kusumi, T.; Ohtani, I.; Inoue, M.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4731-4734.

¹³ Uotani, K.; Naganawa, H.; Kondo, S.; Aoyagi, T.; Umezawa, H. *J. Antibiotics* **1982**, 35, 1495-1499.

¹⁴ Paterson, I.; Hulme, A. N. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3288-3300.

¹⁵ Murakami, N.; Wang, W.; Aoki, M.; Tsutsui, Y.; Sugimoto, M.; Kobayashi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2349-2352.

¹⁶ Kobayashi, M.; Wang, W.; Tsutsui, Y.; Sugimoto, M.; Murakami, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8291-8294.

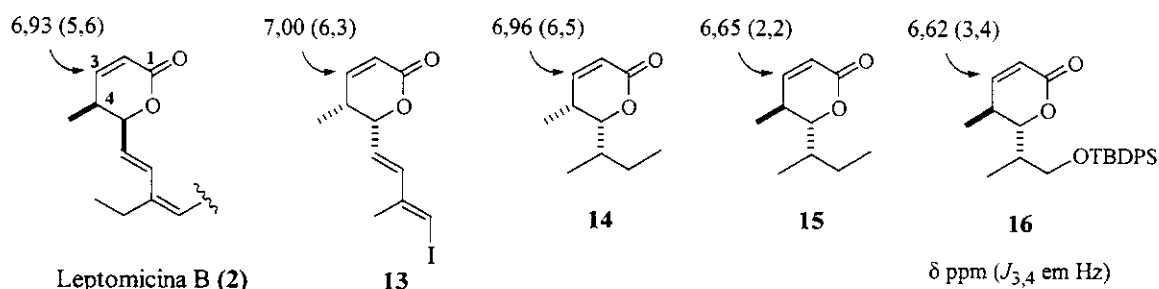


Figura 1.5: Atribuição da estereoquímica absoluta para a δ -lactona na leptomicina B

1.3. Atividade Biológica

Durante o processo de avaliação biológica dos policetídeos pertencentes à família das leptomicinas, ficou comprovado que esses compostos, de uma forma geral, possuem um notável perfil citotóxico. A leptomicina B (**2**)¹⁷ e a leptolstatina (**9**)^{4a}, por exemplo, mostram-se como potentes inibidores de uma das etapas essenciais para a síntese de DNA, que ocorre ao fim das fases G1 e G2. A calistatina A (**10**) exibiu alta citotoxicidade contra linhagens celulares KB (IC_{50} =10 pg/mL) e L1210 (IC_{50} =20 pg/mL). A kazusamicina B (**4**) mostrou atividade contra células de leucemia L1210 (IC_{50} =1,8 ng/mL) e P388 (IC_{50} =1,6 ng/mL) *in vitro*.^{2d} As aguinomocinas A e B (**5,6**) também apresentaram citotoxicidade contra células leucêmicas P388 (IC_{50} =0,1~0,2 ng/mL) e relevante atividade antitumoral em ratos.^{3a} As aguinomocinas C e D (**7,8**) induziram a apoptose em células com a proteína supressora de tumor retinoblastoma (pRB) inativa e a inibição do ciclo-celular durante a fase G1 para células normais.^{3b}

Além disso, foi demonstrado que esses policetídeos podem atuar como inibidores da replicação do vírus HIV-1 – principal causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)¹⁸ – através da inibição de uma proteína reguladora conhecida como Rev. A replicação do HIV-1 exige um padrão ordenado de expressão gênica viral, o qual

¹⁷ a) Hamamoto, T.; Uozumi, T.; Beppu, T. *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1573-1580; b) Yoshida, M.; Nishikawa, M.; Nishi, K.; Abe, K.; Horinouchi, S.; Beppu, T. *Exp. Cell Res.* **1990**, 187, 150-156.

¹⁸ Popovic, M.; Sarngadharan, M. G.; Read, E.; Gallo, R. C. *Science* **1984**, 224, 497-500.

é dependente da proteína Rev.¹⁹ A Rev age de forma a promover a acumulação citoplasmática do *m*-RNA viral através do transporte bidirecional núcleo-citoplasma.²⁰ Como o *m*-RNA é responsável pela encodificação das proteínas estruturais do vírus, a inibição da função da Rev é crítica para a replicação viral e se mostra, portanto, como uma estratégia atrativa para intervenção terapêutica.²¹

Modo de ação entre a leptomicina B (LMB) e a proteína reguladora Rev

Em células eucarióticas, a membrana nuclear funciona como uma barreira entre o núcleo e o citoplasma. Enquanto que moléculas pequenas podem difundir passivamente através da membrana nuclear, moléculas maiores (em torno de 45 kDa) necessitam de um transporte ativo dependente de energia. Esse transporte bidirecional núcleo-citoplasma é mediado por carreadores, requer a presença de sinais específicos nas moléculas a serem transportadas e ocorre através do Complexo Poroso Nuclear (NPC).

Os receptores responsáveis pelo transporte através da membrana nuclear pertencem às famílias de proteínas denominadas de carioferinas ou importinas/exportinas. Esses receptores interagem com as moléculas-alvo via sinais específicos de localização e exportação nuclear (NLS e NES, respectivamente). A exportina necessária à exportação para a maioria das proteínas presentes no núcleo de células eucarióticas é a CRM1 (Manutenção da Região Cromossomal 1). A CRM1 se liga diretamente a NES ricos em leucina, nas proteínas a serem transportadas, mediando a transposição pela membrana nuclear. Depois que esse complexo cooperativo é transposto, ocorre a concomitante liberação da proteína no citoplasma.

No entanto, existem moléculas, tais como os RNAs, que não apresentam estes sinais (NLS ou NES), para interação com as exportinas. Neste caso, proteínas específicas conhecidas como adaptadoras devem se ligar aos RNAs, de modo a levá-los ao receptor de exportação correspondente para que ocorra a sua transposição.

¹⁹ a) Zapp, M. L.; Stern, S.; Green, M. R. *Cell* **1993**, 74, 969-978; b) Werstuck, G. Zapp, M. L.; Green, M. R. *Chem. Biol.* **1996**, 3, 129-137.

²⁰ Daly, T. J.; Cook, K. S.; Gray, G. S.; Maione, T. E.; Rusche, J. R. *Nature* **1989**, 342, 816-819.

²¹ Kjems, J.; Askjaer, P. Em *Adv. Pharmacol.* Eds. August, J. T.; Murad, F.; Jeang, K.-T.; Academic Press: London, **2000**, vol. 48, pp. 251.

Embora os instrumentos disponíveis para a perturbação do transporte nuclear sejam ainda limitados, e até o momento nenhuma droga específica para inibição desse processo tenha sido desenvolvida, a partir desses estudos foi descoberto que a leptomicina B (LMB) bloqueia a ligação da Rev-NES à proteína CRM1 exibindo potente efeito inibitório na proliferação do vírus HIV-1 (Figura 1.6).^{7a}

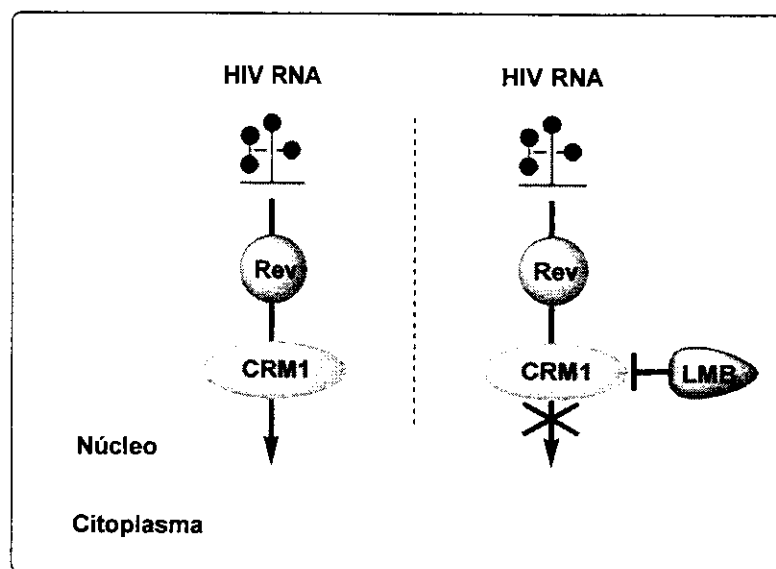


Figura 1.6: Modo de ação entre a leptomicina B (LMB) e a proteína reguladora Rev

Devido a sua capacidade de inibição do transporte nuclear, a leptomicina B (2) tem sido amplamente empregada em estudos de localização subcelular de várias proteínas reguladoras (HIV-1 Rev, actina, c-Abl, ciclina B1, MDM2/p53, I κ B, MPF e PKA)²² e hoje pode ser encontrada para comercialização pela Sigma-Aldrich Co. (0,5 μ g/mL em metanol 70%), embora sob altíssimo custo (0,5 μ g a US\$ 386,60).

Não obstante a relevante atividade biológica *in vitro* e *in vivo*, a característica citotóxica antiproliferativa dos policetídeos pertencentes a essa família de compostos ainda limita severamente o seu uso como quimioterapêuticos. Esta circunstância tem levado ao engajamento na exploração de novos inibidores do transporte da Rev a partir do desenvolvimento de análogos desses produtos naturais.

²² Asscher, Y.; Pleban, S.; Ben-Shushan, M.; Levin-Khalifa, M.; Yao, Z.; Seger, R. Em *LifeScience Quarterly*; Cell Biology, Sigma-Aldrich Co. 2001, vol. 2, e referências citadas.

1.4. Estudos de Estrutura/Atividade Biológica

Com objetivo de encontrar compostos com atividade antiproliferativa reduzida, mas com manutenção dos níveis de inibição da proteína reguladora HIV-1 Rev, Sanglier e colaboradores prepararam alguns derivados da leptomicina B (**2**) através de conversão microbiológica (Figura 1.7).²³ Para isso, foram selecionadas culturas de fungos e bactérias, tais como, *Aspergillus flavus*, *Streptomyces rimosus* e *Emericella unguis*, que após incubação deram origem a produtos de hidroxilação (**17**), dihidroxilação (**18**), redução (**17**) ou amidação (**20**).

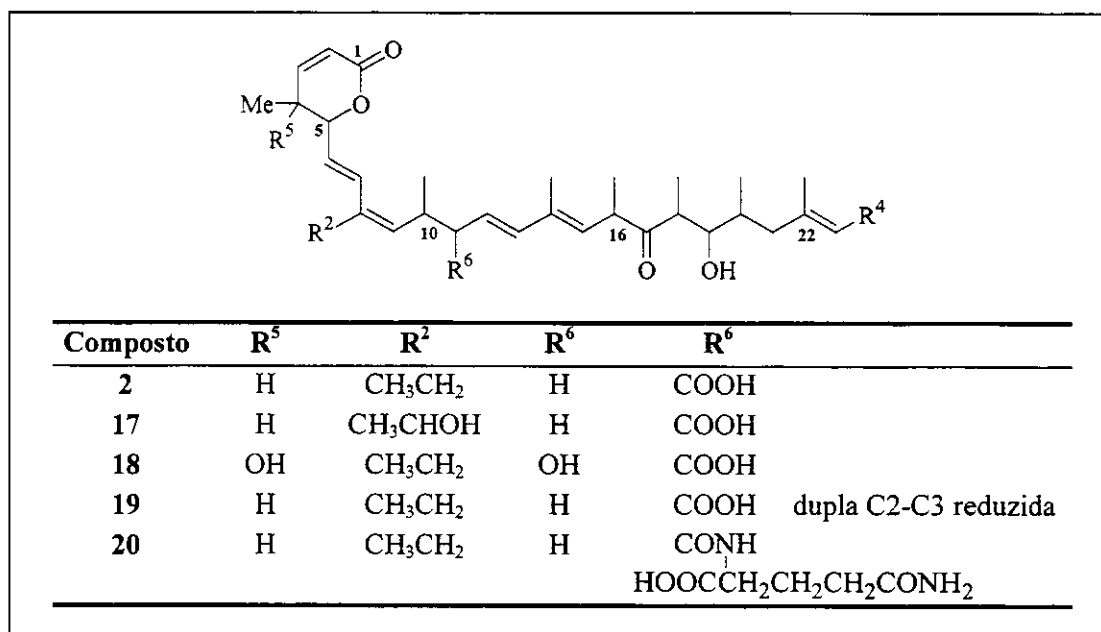


Figura 1.7: Derivados da leptomicina B preparados via conversão microbiológica

Os análogos da leptomicina B (**2**) obtidos através de biotransformação foram avaliados por ensaios de translocação da proteína reguladora Rev (RTA) e de proliferação celular com HeLa-Rev (Tabela 1.2).^{8a} Os resultados indicaram que independentemente da modificação enzimática houve um decréscimo na atividade biológica dos produtos com respeito à leptomicina natural. A perda na atividade RTA foi mais proeminente para o derivado **19**, demonstrando que o sistema conjugado da δ -lactona- α,β -insaturada deve ser

²³ Kuhnt, M.; Bitsch, F.; Ponelle, M.; Sanglier, J. J.; Wang, Y.; Wolff, B. *Appl. Environ. Microb.* **1998**, *64*, 714-720

preservado para o efeito de inibição da Rev. Além do mais, nenhum derivado apresentou uma janela terapêutica entre a atividade RTA e a citotoxicidade.

Tabela 1.2: Atividade biológica da LMB (2) e dos produtos de conversão microbiológica

	Composto	Atividade RTA [nm]^a	Proliferação IC₅₀ [nm]^b
2	LMB	0,8	0,1
17	26-hidroxi-LMB	10,0	13,0
18	4,11-diidroxi-LMB	100,0	186,0
19	2,3-diidro-LMB	1000,0	620,0
20	LMB-glutaminamida	100,0	169,0

^a Concentração inibitória mínima, após 7 h de incubação, para ensaio de translocação da proteína Rev (RTA). ^b Concentração inibitória a 50% (IC₅₀), após 72 h de incubação, para ensaio de proliferação celular de HeLa-Rev.

Em outro estudo preliminar de estrutura-atividade, Wang e colaboradores prepararam derivados pela acetilação dos grupos hidroxila na leptomicina B (C19-OH) e na kazuamicina A (C16-OH e C19-OH) e também pela esterificação dos respectivos grupos carboxílicos C(O)1-OH.⁷ Os resultados obtidos, tanto para a inibição da transposição da proteína HIV-1 Rev, quanto para a proliferação de células HeLa-Rev, mostraram que a modificação dos grupos OH e COOH leva em alguma extensão a um decréscimo na atividade biológica quando comparada aos produtos naturais (Tabela 1.3).

Tabela 1.3: Atividade biológica das leptomicinas, kazuamicinas e derivados

	Composto	Atividade RTA [nm]^a		Proliferação IC₅₀
		7 h	72 h	[nm] 72 h^b
1	leptomicina A (LMA)	0,8	4	2,6
2	leptomicina B (LMB)	0,1	0,8	0,9
21	19- <i>O</i> -acetil-LMB	10,0	10,0	6,0
22	1-COOMe-LMB	1,0	10,0	2,0
23	1-COOMe-19- <i>O</i> -acetil-LMB	1,0	10,0	1,0
3	kazuamicina A (KZA)	1,2	3,0	2,9
4	kazuamicina B (KZB)	10,0	20,0	7,4
24	19- <i>O</i> -acetil-KZA	10,0	10,0	7,0
25	1-COOMe-KZA	0,5	10,0	2,0
26	1-COOMe-19- <i>O</i> -acetil-KZA	10,0	10,0	30,0

^a Concentração inibitória mínima para ensaio de translocação da Rev (RTA) com células HeLa-Rev. ^b Concentração inibitória IC₅₀ para ensaio de proliferação celular.

Recentemente, Kobayashi e colaboradores realizaram estudos de estrutura-atividade de análogos sintéticos da calistatina A (**10**) para avaliação do potencial biológico dos derivados e investigação dos grupos farmacofóricos presentes na estrutura do produto natural (Figura 1.8).²⁴ Assim, como forma de ponderar a importância da configuração em alguns dos centros estereogênicos e o grau de substituição da calistatina A, foram sintetizados os epímeros em C-5 e C-10 e os derivados desmetilados ou desetilados em C-8, C-10, C-16, C-18 e C-20. Também foram preparados os análogos com a carbonila em C-17 reduzida e sem a porção terminal de C19-C22.

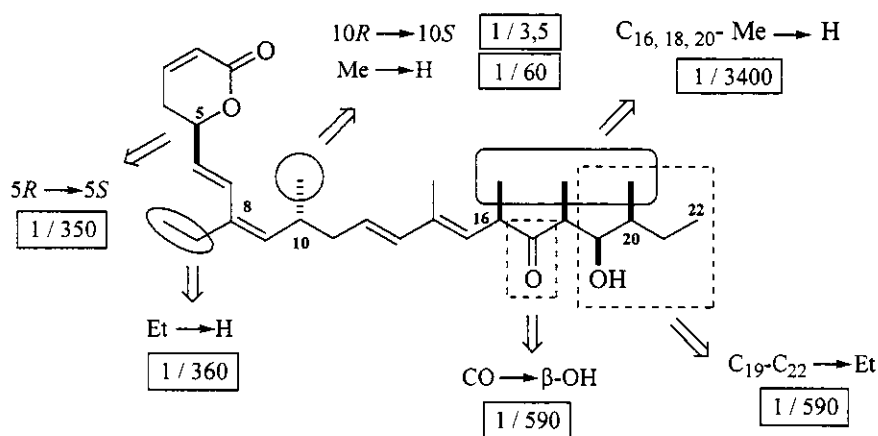


Figura 1.8: Estudos de estrutura-atividade de análogos sintéticos da calistatina A

Os derivados da calistatina A (**10**) foram avaliados por ensaios de citotoxicidade frente a células KB de carcinoma epidermóide humano. Invariavelmente, todos os análogos quimicamente sintetizados apresentaram atividade biológica inferior comparada à calistatina A. Foi observado que a inversão do centro assimétrico em C-5 acarreta na redução da citotoxicidade na ordem de 350 vezes, enquanto que a inversão em C-10 pouco afeta essa atividade. A princípio esses resultados, juntamente com dados biológicos provenientes de experimentos utilizando a leptomicina com a δ -lactona saturada (**19**),²³ poderiam indicar o segmento constituído pela δ -lactona- α,β -insaturada como um importante grupo farmacofórico presente nesta família de policetídeos.^{8c}

²⁴ a) Murakami, N.; Sugimoto, M.; Kobayashi, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 557-67; b) Murakami, N.; Sugimoto, M.; Nakajima, T.; Kawanishi, M.; Tsutsui, Y.; Kobayashi, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2651-2661.

Esses dados estariam consistentes com a hipótese de que a leptomicina se liga covalentemente ao sítio ativo de determinadas proteínas através de uma adição tipo Michael à δ -lactona- α,β -insaturada do grupo sulfidrila de um resíduo de Cisteína. Tal hipótese foi formulada pela observação da resistência à leptomicina por uma espécie mutante de fungo *Schizo-saccharomyces pombe*, cuja proteína CRM1 possui o aminoácido Cys-529 substituído por uma Serina.²⁵

Também foi notado que a ausência dos substituintes metila e etila, em C-10 e C-8 respectivamente, levou a um efeito significativo de redução na atividade destes análogos. Aparentemente, a conformação do produto natural estaria associada à substituição nas posições C-8 e C-10, que seria a responsável pelas tensões alílicas pré-existentes.

Contudo, as maiores variações na atividade biológica foram encontradas para o segmento correspondente à β -hidroxicetona (Figura 1.8). Os resultados obtidos revelaram que a carbonila em C-17, a hidroxila em C-19 e os três centros assimétricos metílicos localizados em C-16, C-18 e C-20, contribuem de forma expressiva para o potencial citotóxico da calistatina A. Embora, ainda não haja nenhuma explicação plausível para o efeito destes farmacóforos, acredita-se que possam estar envolvidos também na estabilização de uma conformação específica para interação com os domínios protéicos.⁵

1.5. Delactomicina

Ao longo de um estudo dirigido para encontrar inibidores da translocação da proteína Rev do vírus HIV-1, em 1997 Wang e colaboradores⁷ isolaram de extratos de *Streptomyces* A92-308902 vários compostos da família das leptomicinas, todos apresentando atividade inibidora da translocação da proteína Rev do vírus HIV-1 em concentrações nanomolares, incluindo dois novos metabólitos denominados como dilactomicina **27** e delactomicina **28** (Tabela 1.4).

²⁵ a) Kudo, N.; Matsumori, N.; Taoka, H.; Fujiwara, D.; Schreiner, E. P.; Wolf, B.; Yoshida, M.; Horinouchi, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, *96*, 9112-9117; b) Neville, M.; Rosbash, M. *EMBO J.* **1999**, *18*, 3746; c) Yamaga, M.; Fujii, M.; Kamata, H.; Hirata, H.; Yagisawa, H. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 28537-28541.

Tabela 1.4: Atividade biológica da dilactomicina (27) e delactomicina (28)

Composto	Atividade RTA [nM] ^a		Proliferação IC ₅₀
	7 h	72 h	[nM] 72 h ^b
2 leptomicina B	0,1	0,8	0,9
27 dilactomicina	10,0	3,0	1,7
28 delactomicina	10,0	300	171

^a Concentração inibitória mínima para ensaio de translocação da Rev (RTA) com células HeLa-Rev. ^b Concentração inibitória IC₅₀ para ensaio de proliferação celular.

A estrutura plana desses produtos naturais foi sugerida pelos autores por comparação de seus dados espectrométricos (IV, ¹H- e ¹³C-RMN uni- e bidimensionais, e espectrometria de massas) com aqueles descritos para a leptomicina B mas nenhuma atribuição da stereoquímica relativa ou absoluta pode ser oferecida (Figura 1.9), uma vez que esses estudos precedem a confirmação da configuração absoluta da leptomicina B alcançada através de síntese total por Kobayashi em 1998.

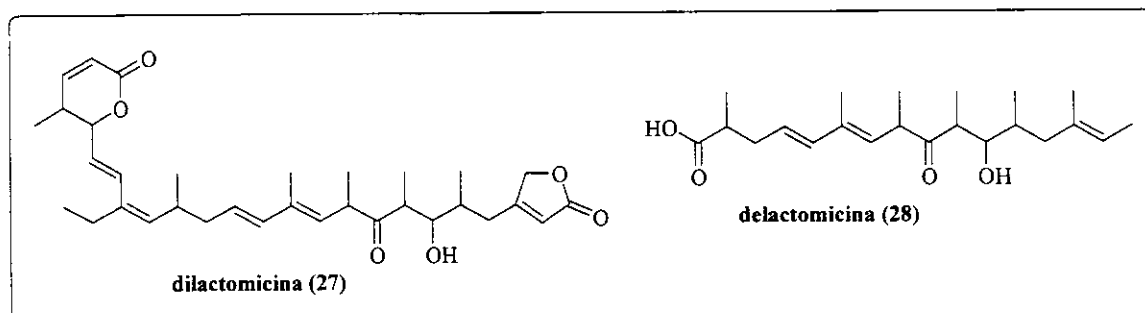


Figura 1.9: Estrutura plana proposta por Wang para a dilactomicina e a delactomicina

Embora ambos os novos policetídeos isolados tenham apresentado atividade biológica na inibição da translocação da proteína Rev inferior à leptomicina B (**2**), particularmente a delactomicina (**28**), devido à sua maior simplicidade estrutural em relação aos demais membros dessa família, se qualifica como um composto modelo interessante para estudos de estrutura-atividade. Além do mais, é notório que a baixa seletividade em relação à atividade citotóxica da leptomicina B, se impõe como barreira para o seu uso como agente clínico, de forma que a busca por novos análogos para intervenção terapêutica se coloca como uma meta a ser alcançada.

1.6. Sínteses Totais

Até o presente momento, apenas a leptomicina B (**2**) e a calistatina A (**10**) tiveram sínteses parciais²⁶ ou totais⁵ descritas na literatura. A síntese da leptomicina B foi realizada por Kobayashi e colaboradores¹⁶ utilizando como etapas-chave: olefinações de Wittig com seletividade *E* e reações aldólicas assimétricas. A calistatina A foi sintetizada por vários grupos de pesquisa, entre eles, Kobayashi,¹⁵ Crimmins,²⁷ Smith,²⁸ Kalesse,²⁹ Marshall,³⁰ Enders³¹ e Lautens³² desde o seu isolamento em 1997. Em linhas gerais, as metodologias empregadas se baseiam em reações aldólicas, olefinações e acoplamentos mediados por metais de transição, conforme sumarizado na Figura 1.10.

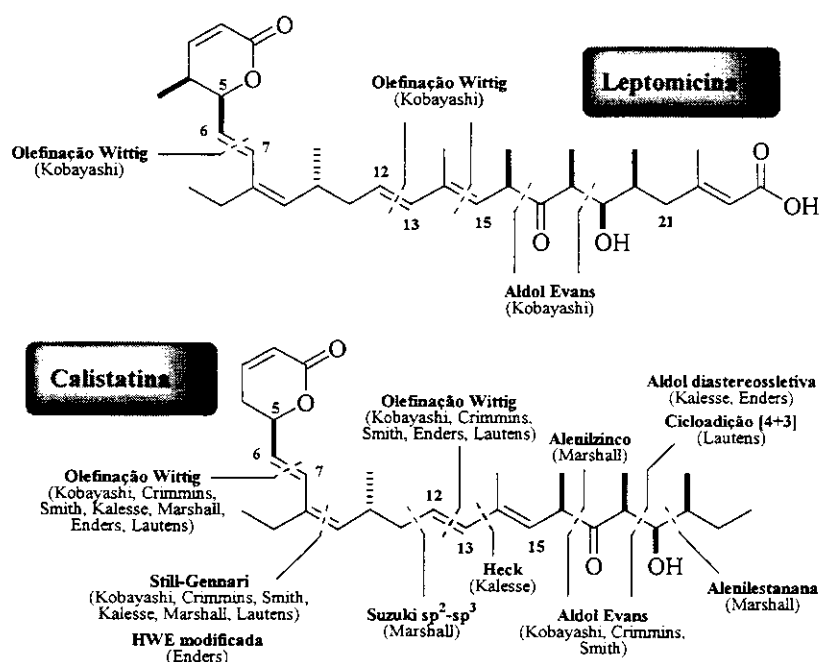


Figura 1.10: Análises retró sintéticas da leptomicina B e da calistatina A

²⁶ Síntese parcial da leptomicina B: a) Scheck, M.; Waldmann, H. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 571-576; Síntese parcial da calistatina A: b) Dias, L. C.; Meira P. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 185-187 e 1593 (corrigendum); c) Dias, L. C.; Meira P. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8883-8885.

²⁷ Crimmins, M. T.; King, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9084-9085.

²⁸ Smith, III, A. B.; Brandt, B.M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1685-1688.

²⁹ a) Kalesse, M.; Quitschalle, M.; Khandavalli, C. P.; Saeed, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3107-3109; b) Kalesse, M.; Chary, K. P.; Quitschalle, M.; Burzlaff, A.; Kasper, C.; Scheper, T. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1129-1136.

³⁰ Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2751-2754.

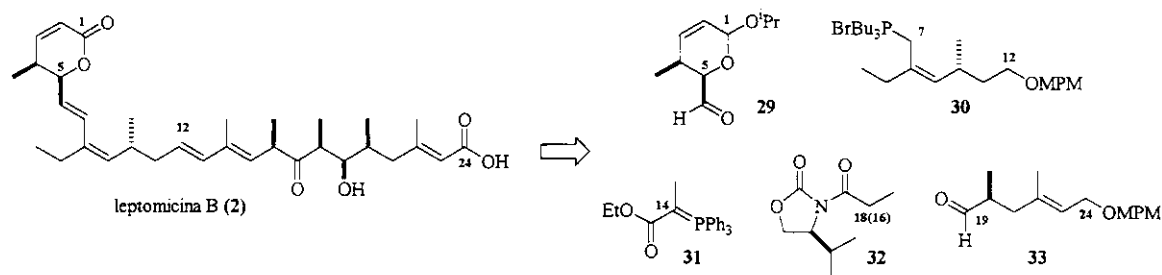
³¹ a) Vicario, J. L.; Job, A.; Wolberg, M.; Müller, M.; Enders, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1023-1026; b) Enders, D.; Vicario, J. L.; Job, A.; Wolberg, M.; Müller, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4272-4284.

³² Lautens, M.; Stammers, T. A. *Synthesis* **2002**, 1993-2012.

1.6.1. Síntese da Leptomicina B

1.6.1.1. Kobayashi e colaboradores (Novembro - 1998)

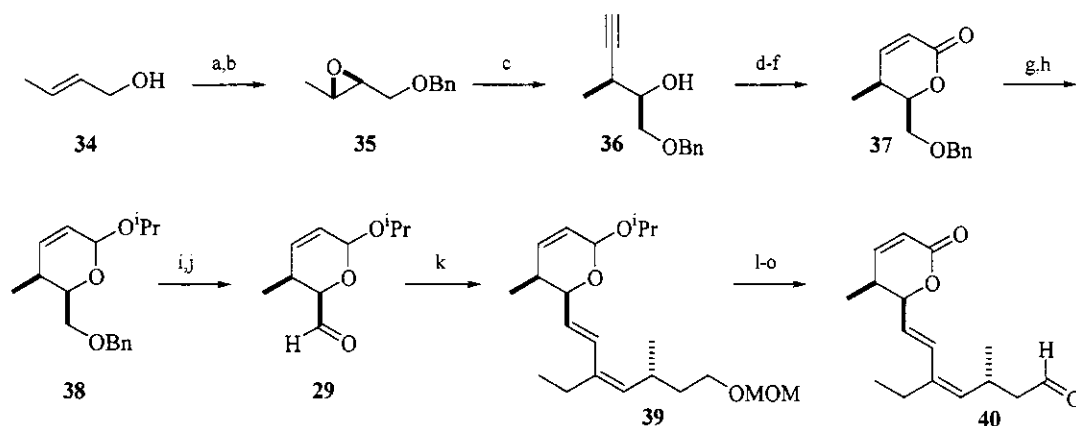
A leptomicina B (**2**) foi isolada pela primeira vez em 1983 por Beppu e colaboradores,¹ a partir de culturas de *Streptomyces* sp, mas foi somente em 1998 que a síntese total e a conseqüente elucidação estrutural deste policetídeo foram concluídas.¹⁶ Na rota sintética desenvolvida por Kobayashi e colaboradores, os dois segmentos principais C1-C12 e C13-C24 foram acoplados através de uma olefinação de Wittig com seletividade em favor do isômero *E*. A formação dos centros estereogênicos no segmento C1-C12 foi conseguida por meio de uma epoxidação assimétrica de Sharpless e no segmento C13-C24 através de duas reações aldólicas diastereosseletivas segundo o protocolo de Evans (Esquema 1.1).



Esquema 1.1: Retrossíntese da leptomicina B proposta por Kobayashi

A síntese do segmento C1-C12 foi efetuada conforme representado no Esquema 1.2. O acetal da δ -lactona α,β -insaturada **29** foi sintetizado em 6 etapas e 34% de rendimento global a partir da epoxidação assimétrica de Sharpless do álcool trans-crotilíco **34** (96% *ee*), seguida pela abertura nucleofílica regioseletiva do epóxido **35** com acetileto de lítio, carbonilação, hidrogenação catalítica e lactonização sob condições térmicas. Após proteção de **37** como o respectivo *O*-isopropilideno acetal, desproteção do grupo benzílico e subsequente oxidação sob as condições de Swern, obteve-se o aldeído **29**. Este por sua vez, foi submetido ao acoplamento de Wittig com o ílideo gerado a partir de **30** para fornecer seletivamente o dieno conjugado 6*E*,8*Z*, o qual após manipulações de

grupos funcionais deu origem ao segmento C1-C12 (**40**) em 24% de rendimento para as 9 etapas em função do intermediário **29**.

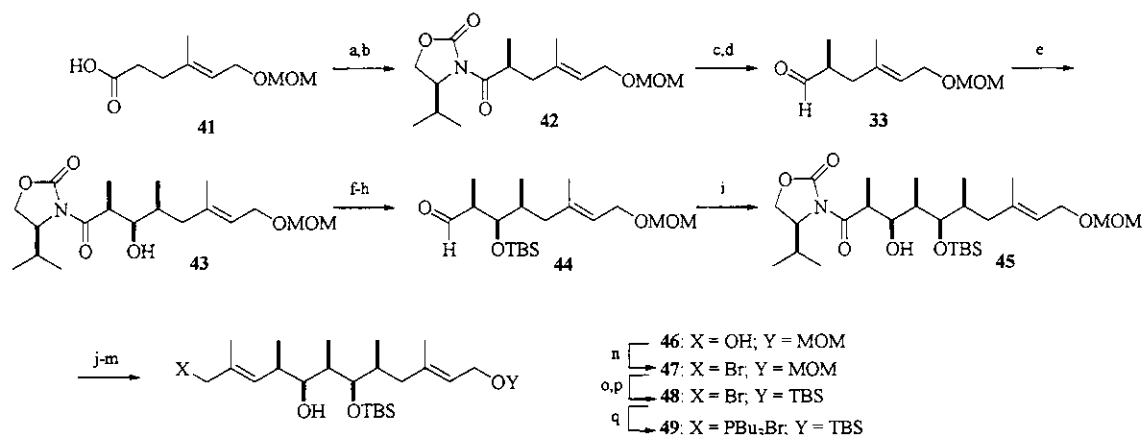


a) TBHP, (+)-DIPT, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, CH_2Cl_2 , -20°C , 75% (96% ee); b) BnBr , NaH , TBAI, THF, 97%; c) acetilato de lítio-EDA, HMPA, 66% (mais 27% do regioisômero); d) $^n\text{BuLi}$, $^i\text{Pr}_2\text{NH}$, THF, -78°C ; CO_2 , THF, -60°C ; e) H_2 , Pd/BaSO_4 , quinolina, EtOH; f) PhH , refluxo, 70% (3 etapas); g) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 99%; h) $^i\text{PrOH}$, PPTS, PhH , 55% (2 etapas); i) LiTBBP, THF, -78°C , 89%; j) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , Et_3N , -78°C , 99%; k) **30**, $\text{LiCH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, PhMe , -78°C a 5°C , 59%; l) Dowex HCR-W2, acetona- H_2O , 40°C ; m) Ag_2CO_3 -celite, PhH , 50°C , 94% (2 etapas); n) DDQ, CH_2Cl_2 - $^i\text{BuOH}$:tampão fosfato pH 7,0 (90:1:9), 89%; o) periodinana de Dess-Martin, CH_2Cl_2 , 99%.

Esquema 1.2

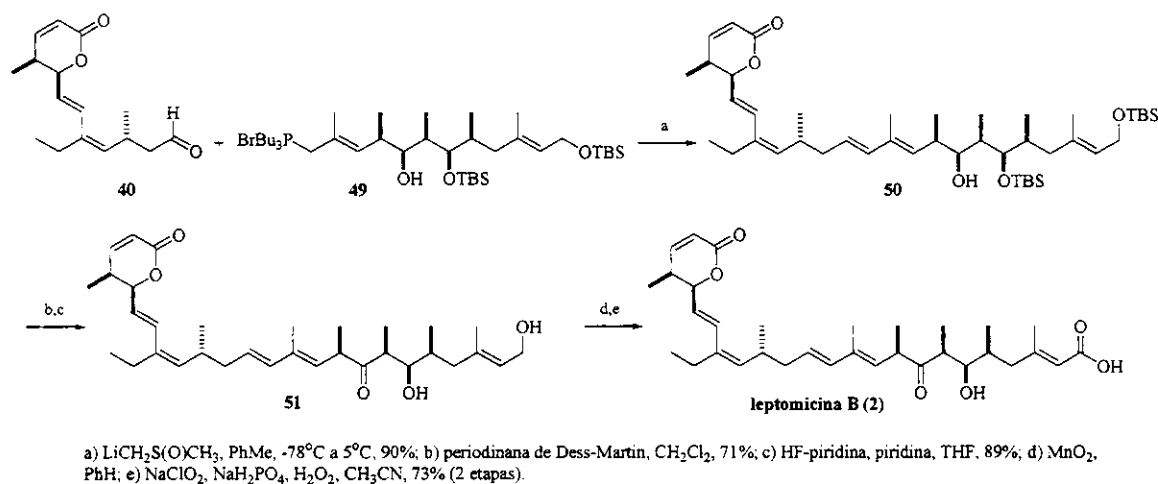
O segmento C13-C23 foi sintetizado como apresentado no Esquema 1.3. O ácido carboxílico **41**, preparado por ozonólise do geraniol, foi condensado com o ânion de lítio da (*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona (X_cLi) e então alquilado com iodeto de metila para fornecer **42** em proporção diastereoisomérica de 11:1. Após remoção do auxiliar quiral, o aldeído resultante **33** foi submetido à reação aldólica com o enolato de boro da oxazolidinona **32**, segundo as condições de Evans,³³ para produzir o aduto **43** de configuração C18,19-*sin*, C19,20-*sin*. Seguiu-se novamente a remoção do auxiliar quiral, proteção da hidroxila secundária e regeneração do aldeído **44**, para a realização de uma segunda reação aldólica com **32**. O aduto **45** (C16,17-*sin*, C17,18-*sin*) foi então reduzido e convertido pelo acoplamento com ilídeo **31** no éster α,β -insaturado correspondente, o qual após manipulações de grupos funcionais forneceu o segmento C13-C24 (**49**) em 21% de rendimento em 17 etapas a partir do ácido carboxílico **41**.

³³ Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129.



Esquema 1.3

A complementação da síntese da leptomicina B foi alcançada em rendimento de 42% para as últimas cinco etapas (Esquema 1.4). Os segmentos C1-C12 (40) e C13-C24 (49) foram condensados sob condições brandas, utilizando a base LiCH₂S(O)CH₃, para a formação do (*E,E*)-dieno 50 como único produto. A oxidação da hidroxila livre em 50, seguida pela remoção dos grupos TBS e oxidação sucessiva de 51 com MnO₂ e NaClO₂ deu origem por fim ao composto sintético correspondente à leptomicina B (2).

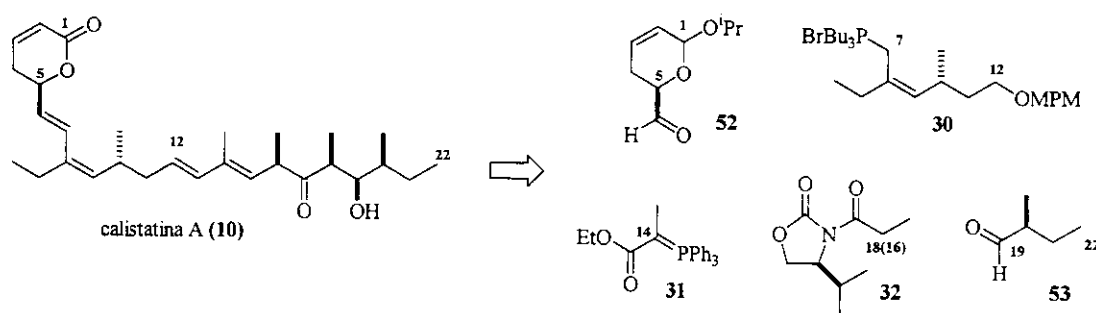


Esquema 1.4

1.6.2. Sínteses da Calistatina A

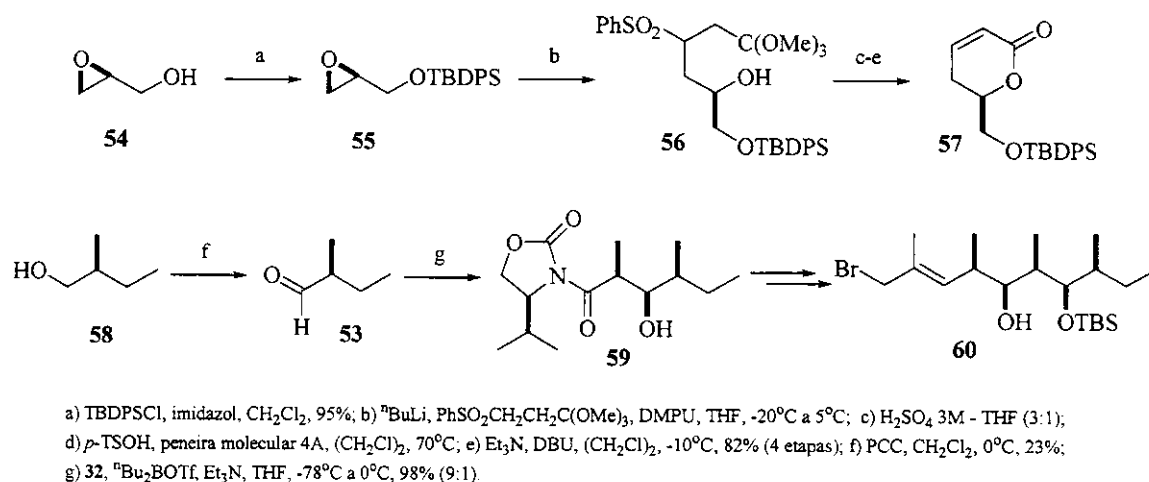
1.6.2.1. Kobayashi e colaboradores (Abril - 1998)

Após a publicação do isolamento e caracterização, que se deu em 1997 a partir da esponja marinha *Callyspongia truncata*,¹⁰ a calistatina A (**10**) teve a sua primeira síntese total e a confirmação da configuração absoluta descritas na literatura por Kobayashi e colaboradores.¹⁵ A calistatina A e a leptomicina B apresentam elevada similaridade estrutural, embora tenham sido identificadas a partir de organismos distintos, de forma que caminhos sintéticos análogos, baseados em reações aldólicas e olefinações de Wittig, foram delineados para ambas por Kobayashi.



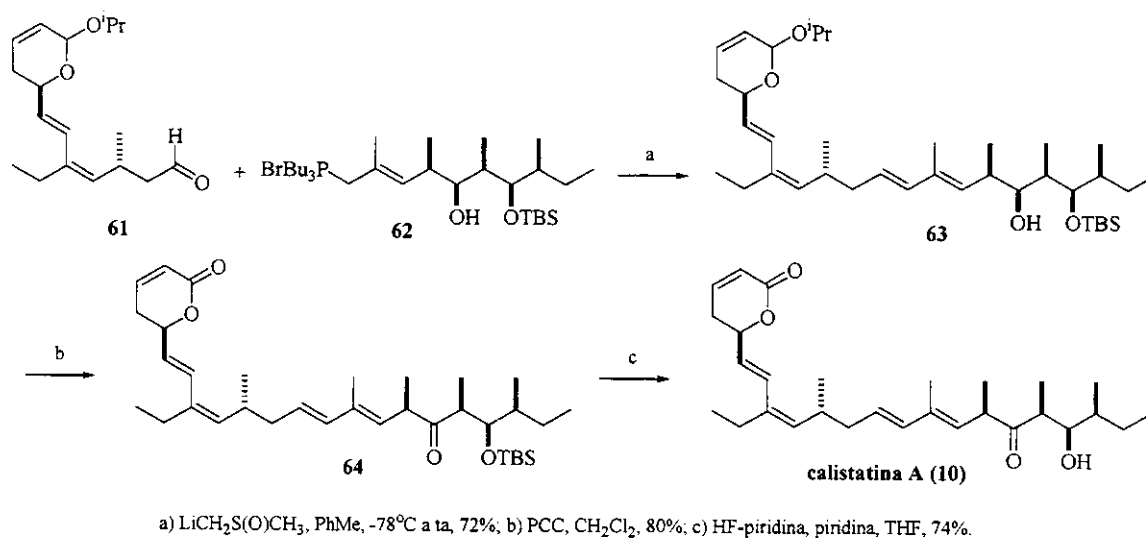
Esquema 1.5: Retrossíntese da calistatina A proposta por Kobayashi

A análise retrossintética para a calistatina A está representada no Esquema 1.5. Os compostos **30**, **31** e **32** são idênticos àqueles empregados na síntese da leptomicina B. A δ-lactona α,β-insaturada **57** foi sintetizado em 5 etapas e 78% de rendimento global a partir da proteção (*S*)-glicidol **54** como éter de silício, seguida pela abertura do epóxido **55** com 3-fenilsulfonilortopropionato de metila, na presença de ⁿBuLi e DMPU, neutralização, lactonização e eliminação do ácido fenilsulfínico (Esquema 1.6). A síntese do segmento C1-C12 foi concluída de maneira análoga àquela descrita no Esquema 1.2 em 8 etapas e 50% de rendimento a partir da δ-lactona **57**. Também o segmento C13-C22 foi preparado como no Esquema 1.3 (12 etapas, 11% rendimento), porém empregando-se o álcool (*S*)-**58**, como material de partida para obtenção do aldeído **53** e aplicação das reações aldólicas diastereosseletivas segundo o protocolo de Evans.



Esquema 1.6

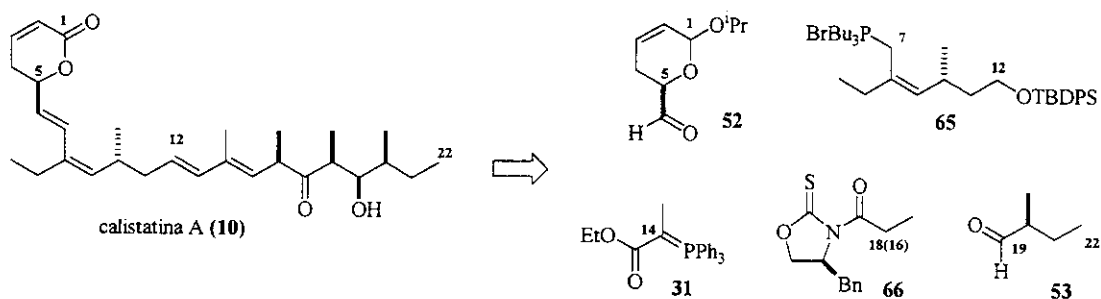
O estágio final na síntese da calistatina A (Esquema 1.7) envolveu o acoplamento dos segmentos C1-C12 (**61**) e C13-C22 (**62**) através de uma reação de Wittig, utilizando o ílideo de tributilfosfônio correspondente, com alta seletividade em favor do isômero *E*. Diferentemente da síntese da leptomicina B (Esquema 1.4), o aldeído **61** foi empregado no acoplamento na forma do *O*-isopropilideno acetal em C1, cuja hidrólise se deu na etapa seguinte, concomitantemente com a oxidação sob PCC, levando diretamente ao composto **64**. Finalmente a desproteção do grupo TBS forneceu a calistatina A (**10**), em rendimento de 43% para as últimas 3 etapas.



Esquema 1.7

1.6.2.2. Crimmins e colaboradores (Setembro - 1998)

Poucos meses após a publicação de Kobayashi sobre a primeira síntese total da calistatina A, Crimmins e colaboradores²⁷ apresentaram seus resultados na síntese desse policetídeo, explorando a aplicação de reações aldólicas assimétricas com enolatos de titânio de aciloxazolidinotioinas³⁴ para a construção do segmento C13-C22. Interessantemente, a rota descrita por ambos se mostrou bastante coincidente com respeito às principais desconexões e intermediários sintéticos (Esquema 1.8).

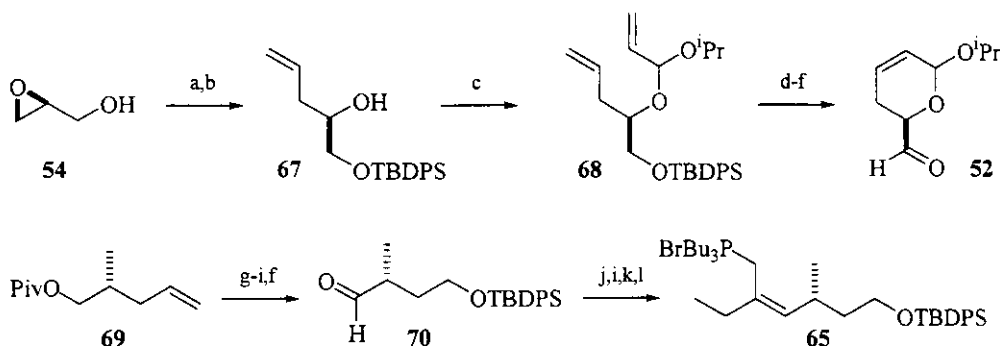


Esquema 1.8: Retrossíntese da calistatina A proposta por Crimmins

A construção do segmento C1-C12 foi efetuada pela *E*-olefinação do aldeído **52** com a fosforana derivada do sal de tributilfosfônio **65**, 80% de rendimento, na presença de *t*-BuOK e tolueno. O aldeído **52** foi preparado em 6 etapas e 54% de rendimento global a partir da proteção (*S*)-glicidol **54** como éter de silício, seguida pela abertura do epóxido com brometo de vinilmagnésio sob catálise de cobre(I), acetalização de **67** diisopropóxido de propenila, metátese de olefinas empregando o catalisador de Grubbs, desproteção e oxidação (Esquema 1.9). O sal de fosfônio **65** foi estabelecido, essencialmente como no caso anterior,^{10b} em 8 etapas e 58% de rendimento a partir do alceno quiral **69**. Também aqui a instalação da ligação dupla C8-C9 de configuração *Z* (8:1), se deu pela utilização do protocolo de Still-Gennari.³⁵

³⁴ Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884.

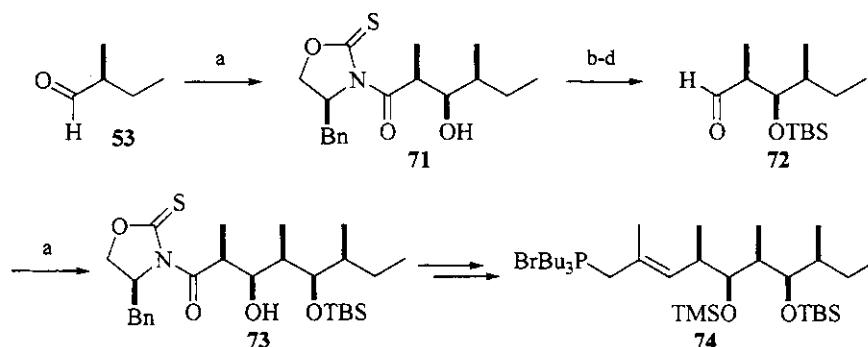
³⁵ Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-4408.



a) TBDPSCl, imidazol, CH_2Cl_2 , ta, 100%; b) $\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{MgBr}$, CuI, THF, -25°C , 85%; c) $\text{CH}_2=\text{CHCH}(\text{O}^i\text{Pr})_2$, PPTS, ta, 80%; d) $\text{Cl}_2(\text{CyP})_3\text{Ru}=\text{CHPh}$, CH_2Cl_2 , refluxo, 88%; e) $^n\text{Bu}_4\text{NF}$, THF, ta, 93%; f) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C a ta, 97%; g) O_3 , MeOH, -78°C ; NaBH_4 , -78°C a ta, 84%; h) TBDPSCl, imidazol, CH_2Cl_2 , ta, 95%; i) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 92%; j) $(\text{CF}_3\text{CH}_2)_2\text{POCH}(\text{Et})\text{CO}_2\text{Et}$, éter 18-coroa-6, KHMDS, THF, -78°C a ta, 89%; k) Ph_3P , CBr_4 , CH_3CN , ta, 94%; l) Bu_3P , CH_3CN , ta.

Esquema 1.9

A síntese do segmento C13-C22 foi efetuada em 12 etapas e 30% de rendimento global, a partir do (*S*)-2-metilbutanal **53** (Esquema 1.10). A etapa-chave na construção de C13-C22 foi a aplicação de enolatos de titânio de aciloxazolidinotioanas e (–)-esparteína, para a obtenção do adutos aldólicos *sin* **71** e **73** com altos rendimentos e excessos enantioméricos. A principal vantagem desta metodologia em relação ao protocolo de Evans, que envolve o uso de enolatos de boro de aciloxazolidinonas,³³ é a facilidade de remoção e recuperação do auxiliar quiral. Por outro lado, o método desenvolvido por Crimmins requer a presença em quantidades estequiométricas de (–)-esparteína para a obtenção de níveis de seletividade satisfatórios.³⁴



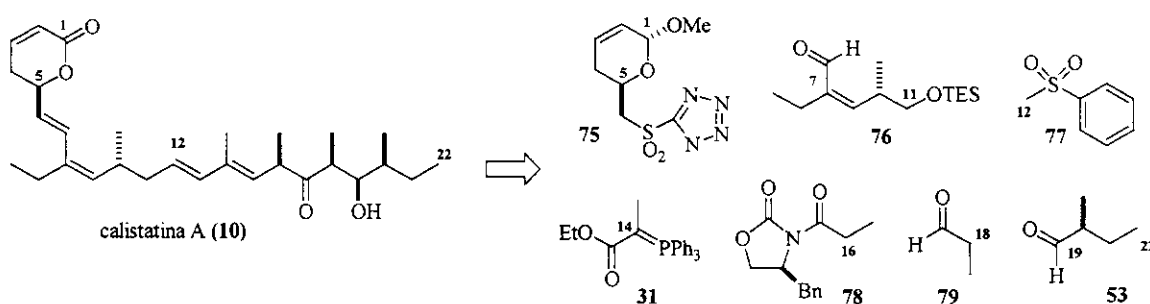
a) **66**, TiCl_4 , (–)-esparteína, CH_2Cl_2 , -78°C a 0°C , 81-83% (>98:2); b) TBSOTf, 2,6-luridina, CH_2Cl_2 , 0°C a ta, 97%; c) LiBH_4 , MeOH-THF, 0°C a ta, 94%; d) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C a ta, 91%.

Esquema 1.10

A finalização da síntese da calistatina A se deu, após 4 etapas e 39% de rendimento, pelo acoplamento dos segmentos C1-C12 (**61**) e C13-C22 (**74**) através da reação de olefinação de Wittig com um ilídeo de tributílfosfônio. Embora esse acoplamento tenha sido realizado com pequenas diferenças em relação ao procedimento descrito por Kobayashi (Esquema 1.7), como o uso de *t*-BuOK e do ilídeo **74**, com ambas as hidroxilas em C17 e C19 protegidas, nenhuma alteração significativa pode ser notada.

1.6.2.3. Smith e colaboradores (Maio - 2001)

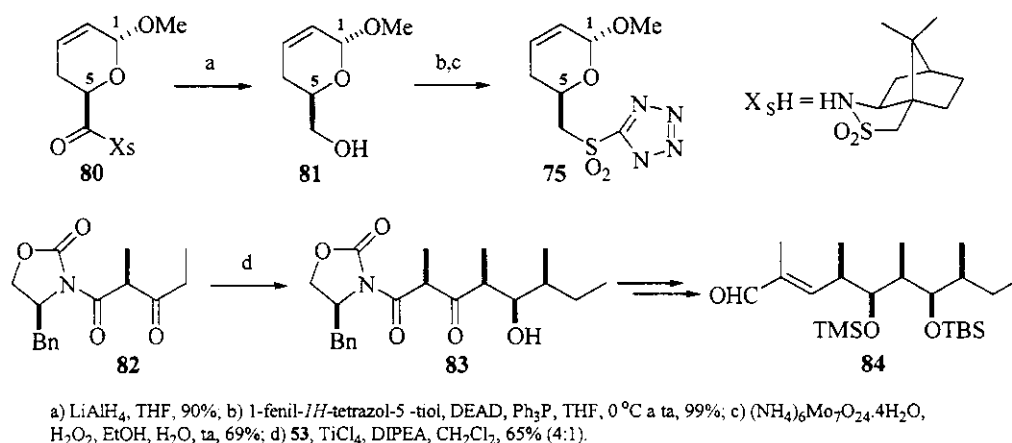
Após um intervalo de três anos, a terceira síntese total da calistatina A foi divulgada por Smith III & Brandt, lançando mão da reação de olefinação de Julia para a instalação das olefinas C6-C7 e C12-C13 com geometria *E* e da reação aldólica estendida de Evans, para a subunidade polipropionato C15-C22. A análise retrossintética para a calistatina A, segundo Smith, está sumarizada no Esquema 1.11.



Esquema 1.11: Retrossíntese da calistatina A proposta por Smith

A preparação da sulfona **75** foi realizada, em 3 etapas e 61% de rendimento, a partir da redução do acetal **80**, seguida pela formação do sulfeto de feniltetrazol através do protocolo de Mitsunobu e oxidação do enxofre com molibdato de amônio e peróxido de hidrogênio (Esquema 1.12). O acetal **80** foi obtido por meio da reação hetero Diels-Alder empregando uma sultama de Oppolzer como auxiliar quiral.³⁶

³⁶ Bauer, T.; Chapuis, C.; Jezewski, A.; Kozak, J.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1391-1404.

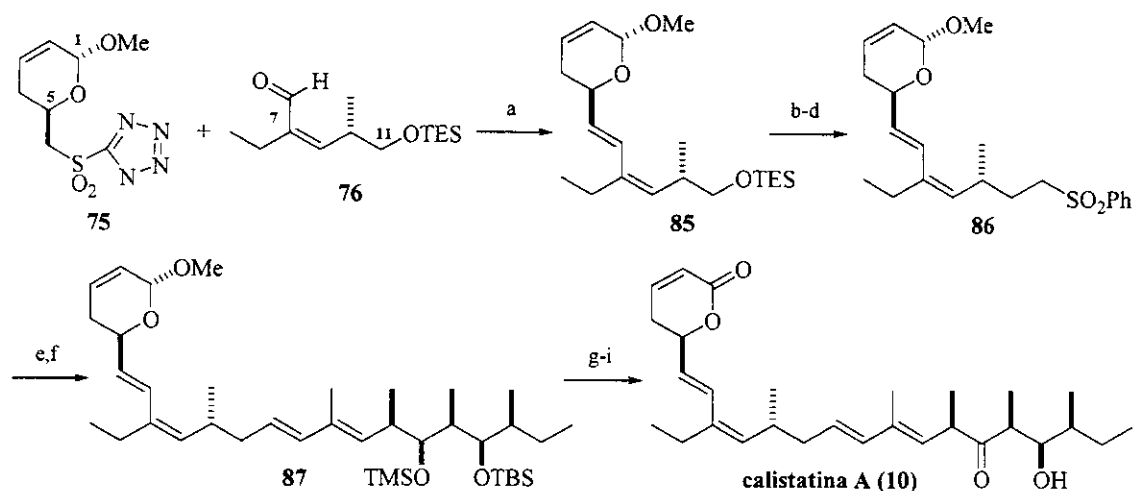


Esquema 1.12

A síntese do segmento C13-C22 teve início com a preparação da β-cetoimida **82**, em 75% de rendimento, via reação aldólica *sin* da aciloxazolidinona **78** com o propionaldeído **79** e subsequente oxidação nas condições de Parikh-Doering. A aldol estendida de Evans foi efetuada pela reação entre o enolato de titânio derivado da β-cetoimida **82** e o aldeído **53** para fornecer o aduto **83** (Esquema 1.12) em rendimento e seletividade moderados (65%, 4:1). A enolização de **82** ocorre exclusivamente em C18, já que as interações estéricas entre o auxiliar quiral e a metila impedem o alinhamento dos orbitais de fronteira em C16.³⁷ A elaboração do segmento C13-C22 foi concluída em 7 etapas e 16% de rendimento após a redução diastereosseletiva do aduto **83** com DIBAL-H, acoplamento com a fosforana **31** e manipulações de grupos funcionais.

O segmento C1-C11 foi sintetizado pelo acoplamento da sulfona de Kocienski **75** e do enal **76** na presença de NaHMDS e HMPA em 35% de rendimento (Esquema 1.13). O baixo rendimento para o acoplamento modificado de Julia foi associado à β-eliminação da sulfona **75**. Após a conversão do dieno **85** na fenilsulfona **86**, a complementação da síntese da calistatina A foi alcançada por uma nova olefinação de Julia entre o ânion de lítio de **86** e o aldeído **84**, seguido pelo tratamento com amálgama de sódio, para formar o isômero (*E*)-**87** com seletividade de 3:1, e demais transformações entre os grupos funcionais totalizando 8 etapas e 17% de rendimento a partir **85**.

³⁷ Evans, D. A.; Clark, J. S.; Metternich, R.; Novak, V. J.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866-868.



a) NaHMDS, HMPA, DME, THF, -78°C , 35%; b) PPTS, MeOH, ta, 99%; c) Ph_3P , DEAD, MeI, ta, 92%; d) 77, $n\text{BuLi}$, HMPA, THF/PhH, ta, 65%; e) 84, $n\text{BuLi}$, HMPA, THF, -78°C ; Ac_2O , 76%; f) $\text{Na}(\text{Hg})$, K_2HPO_4 , THF/MeOH, ta, 92%; g) HOAc, THF, H_2O , ta, 72%; h) PCC, HOAc, peneira molecular 4A, PhH, 72%; i) HF, piridina, THF, ta, 79%.

Esquema 1.13

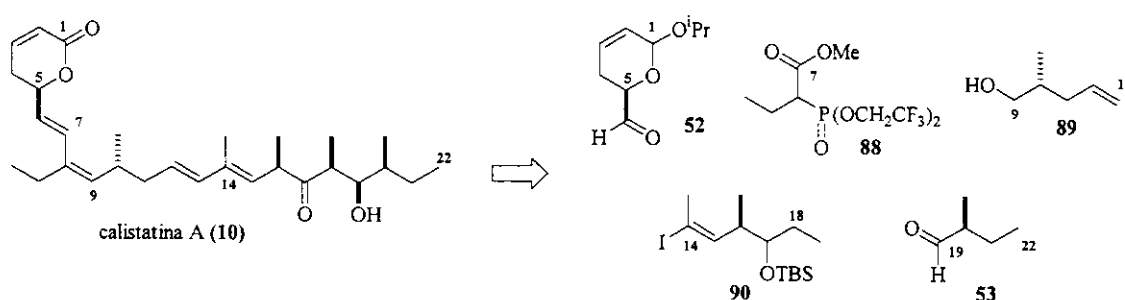
A principal diferença, entre a síntese da calistatina A descrita por Smith e as anteriores, foi a inversão das funcionalidades para os intermediários frente às reações de olefinação. O emprego da estratégia de aldol estendida de Evans reduziu de modo significativo o número de etapas para obtenção do sistema polipropionato. Em suma, embora essa rota sintética tenha sido relativamente concisa, as etapas-chave – tanto as olefinações de Julia quanto a reação aldólica estendida – ou apresentaram níveis de estereosseletividade moderados ou rendimentos baixos.

1.6.2.4. Kalesse e colaboradores (Outubro - 2001)

Ainda no ano de 2001, a quarta síntese total da calistatina A foi publicada por Kalesse e colaboradores²⁹ embasada em metodologias similares àquelas aplicadas com sucesso na obtenção do policetídeo ratjadona.³⁸ As etapas-chave na síntese da calistatina

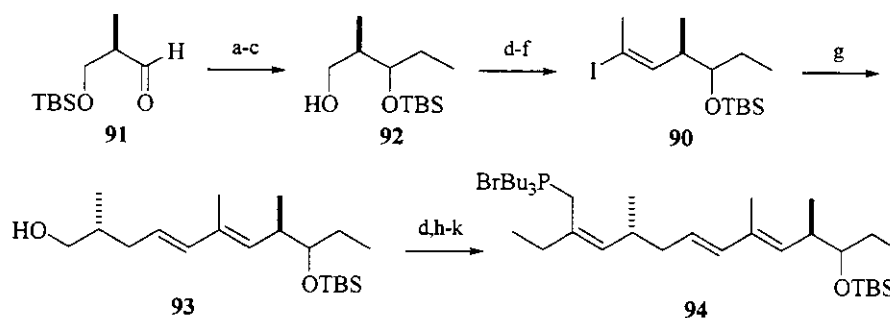
³⁸ Christmann, M.; Bhatt, U.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Kalesse, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4364-4366; b) Bhatt, U.; Christmann, M.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Kalesse, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885-1893.

A (10) foram uma olefinação de Wittig e um acoplamento de Heck para a instalação da olefina C6-C7 e do sistema diênico C12-C15 respectivamente, e uma reação aldólica para a construção da subunidade β -hidroxicetona, cuja estereosseletividade foi dirigida por tensões 1,3-alílicas no enolato precursor. A análise retrossintética para a calistatina A, segundo Kalesse, está apresentada no Esquema 1.14.



Esquema 1.14: Retrossíntese da calistatina A proposta por Kalesse.

O segmento C7-C18 foi sintetizado como descrito no Esquema 1.15. O aldeído quiral **91** foi convertido do iodeto vinílico **90**, em 6 etapas e 35% de rendimento, por meio da homologação com brometo de etil magnésio para o álcool primário **92**, que por sua vez foi submetido à oxidação e a uma reação de Corey-Fuchs com trapeamento *in situ* do ânion formado com MeI para fornecer o acetileno correspondente. A hidrozirconação deste com o reagente de Schwartz produziu **90** como uma mistura 3:1 de regioisômeros.

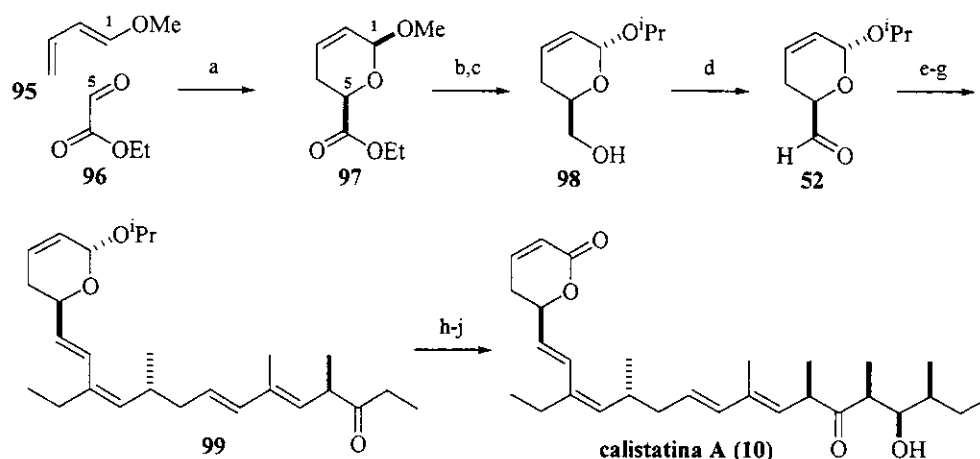


a) EtMgBr, Et₂O, ta; b) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH₂Cl₂, ta; c) CSA, acetona-H₂O, 72% (3 etapas); d) Dess-Martin periodinana, CH₂Cl₂, ta; e) CBr₄, Ph₃P, CH₃CN, ta; então ⁿBuLi, MeI, 80% (2 etapas); f) Cp₂Zr(H)Cl, THF-PhH, então I₂, ta, 60%; g) **89**, Pd(OAc)₂, Ag(OAc), DMF, 65%; h) **88**, éter 18-coroa-6, KHDMS, THF, 0 °C, 65%; i) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 96%; j) CBr₄, Ph₃P, CH₃CN, ta; k) Bu₃P, CH₃CN, ta.

Esquema 1.15

O acoplamento de Heck catalisado por paládio entre a olefina **89** e o iodeto vinílico **90** deu origem estereoespecificamente ao dieno **93** com rendimento de 65% (Esquema 1.15). O dieno **93** foi convertido no sal de fosfônio **94**, em 5 etapas, através da oxidação seguida pela olefinação de Still-Gennari com **88** (62% de rendimento para as duas etapas), e demais manipulações de grupos funcionais.

Analogamente à abordagem aplicada por Smith para a formação do anel diidropirano **52** (Esquema 1.12), Kalesse e colaboradores valeram-se da reação hetero Diels-Alder, porém agora através de uma versão catalítica assimétrica empregando $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ e (+)-BINOL.³⁹ O diidropirano **52** foi então obtido, em 4 etapas e 50% de rendimento, pela hetero Diels-Alder, seguida por redução, cetalização e oxidação nas condições de Swern (Esquema 1.16). O acoplamento entre o diidropirano **52** e o sal de tributilfosfônio **94** na presença de *t*-BuOK levou à olefina *E* em C6-C7, que foi subsequente desprotegida e oxidada resultando na etil cetona **99**, em 53% de rendimento para as 3 etapas. A reação aldólica entre o enolato de lítio de configuração *Z* derivado de **99** e o aldeído **53** produziu uma mistura 2:1 em favor do aduto *sin* em 63% de rendimento. A síntese da calistatina A foi completada, em 81% de rendimento, pelo com PPTS e oxidação com MnO_2 .



a) $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, (+)-BINOL, peneria molecular 4A, CH_2Cl_2 , 65%; b) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C a ta; c) $^i\text{PrOH}$, PPTS, ta; d) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C a ta, 77% (3 etapas); e) **94**, $^i\text{BuOK}$, PhMe, 0°C , 72%; f) TBAF, THF, ta; g) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C a ta, 73% (2 etapas); h) LiHMDS , THF, -78°C ; então **53**, -78°C , 63%; i) PPTS, acetona- H_2O 3:1, ta; j) MnO_2 , CH_2Cl_2 , piridina, ta, 81% (2 etapas).

Esquema 1.16

³⁹ Quitschalle, M.; Christmann, M.; Bhatt, U.; Kalesse, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *41*, 1263-1265.

A seletividade observada para o isômero majoritário na reação aldólica foi racionalizada segundo o estado de transição de Zimmerman-Traxler, no qual a tensão alílica devido à orientação dos substituintes α ao enolato favorece a conformação linear da cadeia carbônica (Figura 1.11). A aproximação do aldeído pela face oposta ao grupo metila neste estado de transição leva à formação do aduto aldólico *sin*.

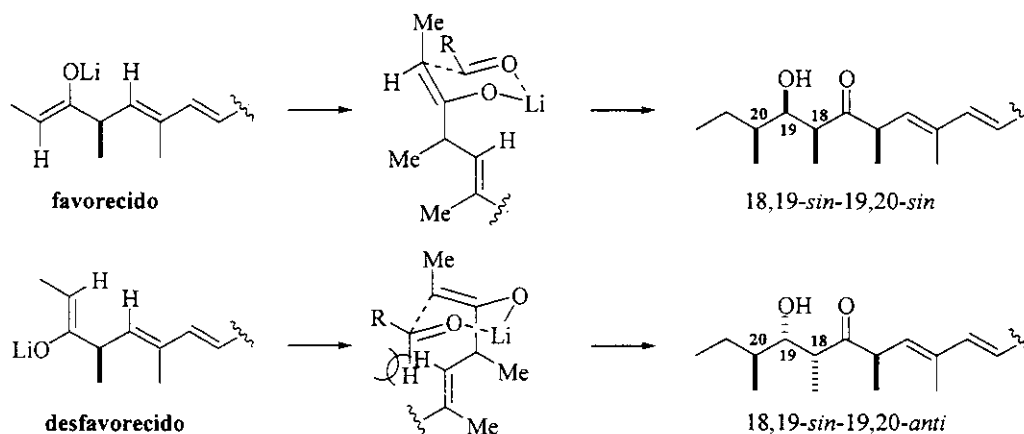


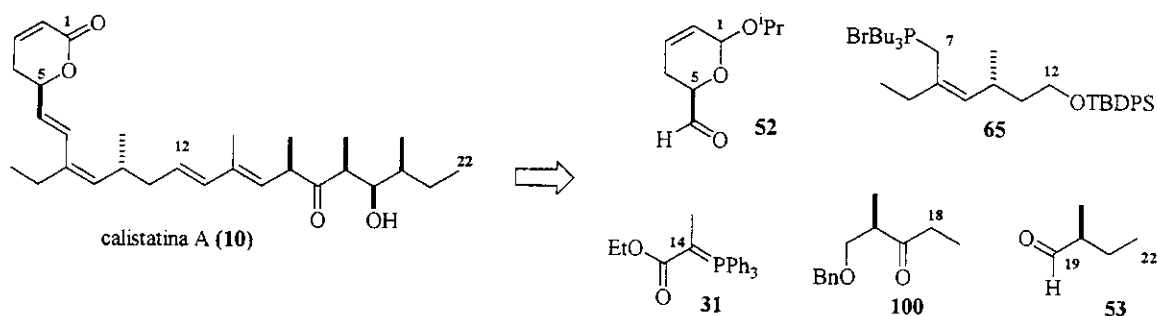
Figura 1.11: Modelo de estado de transição para a reação aldólica empregada por Kalesse

A estratégia sintética de Kalesse mostrou-se altamente convergente integrando quatro subunidades-chave por um acoplamento de Heck, uma olefinação de Wittig e uma reação de aldol diastereosseletiva. Inovadoramente, a reação aldólica foi carregada como uma das transformações finais a fim de evitar excessiva manipulação de grupos protetores. A idéia original se mostrou vantajosa do ponto de vista operacional, todavia a diastereosseletividade facial da reação foi inconvenientemente baixa.

1.6.2.5. Enders e colaboradores (Março - 2002)

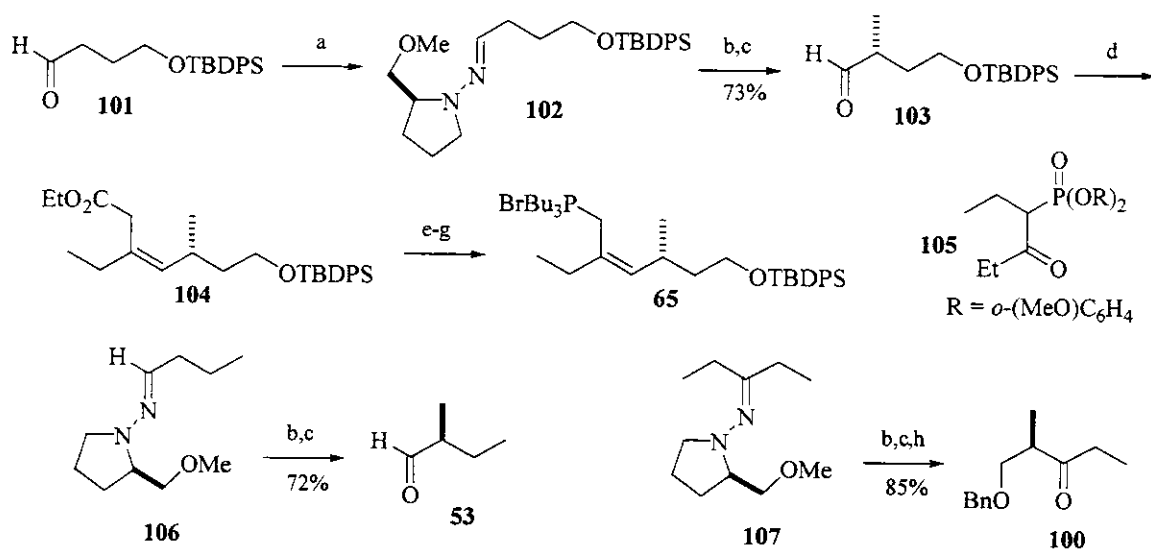
A quinta síntese total da calistatina A foi publicada em 2002 por Enders e colaboradores³¹ empregando para geração dos centros estereogênicos C10, C16 e C20 a alquilação assimétrica de SAMP/RAMP hidrazonas e para C5 uma redução microbiológica enantiosseletiva. Para a instalação das olefinas C6-C7 e C12-C13 com geometria *E* foram utilizadas as reações de Wittig, enquanto para a olefina *Z* C8-C9, uma

Horner-Wadsworth-Emmons modificada. A construção da subunidade β -hidroxicetona foi baseada na reação de aldol diastereosseletiva mediada por Sn(II). A análise retrossintética para a calistatina A, segundo Enders, está descrita no Esquema 1.17.



Esquema 1.17: Retrossíntese da calistatina A proposta por Enders

A síntese do segmento C7-C12 (**65**) teve início com a conversão do aldeído **101** na SAMP hidrazona **102** em 95% de rendimento (Esquema 1.18). A desprotonação de **102** com LDA a -100°C seguida pela alquilação estereosseletiva com MeI (>95% *ed*) e clivagem do auxiliar quiral por ozonólise levou a formação do aldeído **103** em 73% de rendimento.

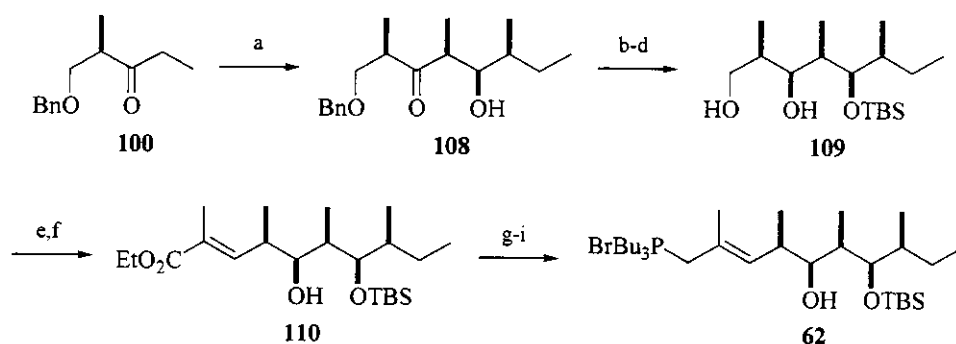


a) SAMP, 95%; b) LDA, THF, 0°C ; então MeI, THF, -100°C ; c) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; d) **105**, NaH, THF, ta, 91% (*Z:E*=34:1); e) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C ; f) Ph_3P , CBr_4 , CH_3CN , ta, 92% (2 etapas); g) Bu_3P , CH_3CN , ta; h) BOMCl, THF, -100°C .

Esquema 1.18

O aldeído **103** foi subsequentemente convertido no sal de fosfônio **65**, em 4 etapas e 84% de rendimento global, pela reação de Horner-Wadsworth-Emmons com o fosfonato **105** derivado do *o*-cresol e pelas manipulações apropriadas dos grupos funcionais. Analogamente o aldeído **53** e a etil cetona **100** foram sintetizados a partir da alquilação enantiosseletiva das respectivas RAMP hidrazonas **106** e **107** em 72 e 85% de rendimento (Esquema 1.18).

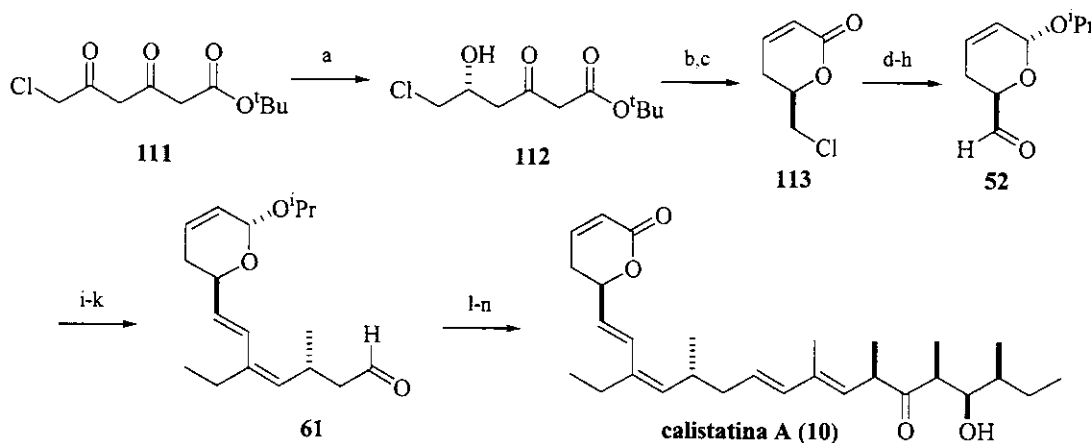
O segmento C13-C22 (**62**) foi preparado em 9 etapas e 45% de rendimento conforme apresentado no Esquema 1.19. A reação aldólica mediada por Sn(II) entre a cetona **100** e o aldeído **53** deu origem à β -hidroxicetona **108** em 87% de rendimento e com 97% de diastereosseletividade. Após proteção da hidroxila em C19 com TBS e hidrogenólise do grupo benzila, a redução estereosseletiva da carbonila com DIBAL-H levou à formação do diol *sin* **109** (91% *ed*). A oxidação regioseletiva da hidroxila primária seguida pela reação de Wittig produziu o éster α,β -insaturado **110**, que foi então convertido no sal de fosfônio **62**, depois da redução com DIBAL-H, substituição da hidroxila alílica por brometo e reação com Bu₃P. Interessantemente, para a obtenção deste segmento, grande parte das transformações foi realizada com a hidroxila secundária em C17 livre.



a) Sn(OTf)₂, Et₃N, CH₂Cl₂, -78°C, então **53**, 87%, 94% *rd*; b) TSBOTf, 2,6-lutidina, CH₂Cl₂; c) H₂, Pd/C; d) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 81%, 91% *ed* (3 etapas); e) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78°C a **ta**; f) **31**, PhMe, 77% (2 etapas); g) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C; h) CBr₄, Ph₃P, 2,6-lutidina, MeCN, *ta*, 77% (2 etapas); i) ⁿBu₃P, MeCN.

Esquema 1.19

O acetal da δ -lactona α,β -insaturada **52** foi sintetizado em 8 etapas e 25% de rendimento global a partir da redução assimétrica do 3,5-dioxocarboxilato **111** mediada por *Saccharomyces cerevisiae* (94% ee), seguida pela conversão na clorolactona **113**, redução com DIBAL-H, acetalização com ^tPrOH e transformação do grupo clorometileno no respectivo aldeído (Esquema 1.20).



a) *Saccharomyces cerevisiae*, 50%, 94% ee; b) NaBH₄, EtOH, 0 °C; c) *p*-TsOH (cat.), PhMe, refluxo, 78% (2 etapas); d) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C; e) ^tPrOH, PPTS, PhH, 60 °C, 79% (2 etapas); f) TBAA, NMP, 85 °C; g) K₂CO₃, MeOH, ta, 86% (2 etapas); h) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C a ta, 95%; i) **65**, ^tBuOK, PhMe, 0 °C, 86%; j) TBAF, THF, ta; k) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C a ta, 91% (2 etapas); l) **62**, LiCH₂S(O)CH₃, PhMe, -78 °C, 71%; m) PCC, HOAc, PhH; n) HF piridina, THF, ta, 72% (2 etapas).

Esquema 1.20

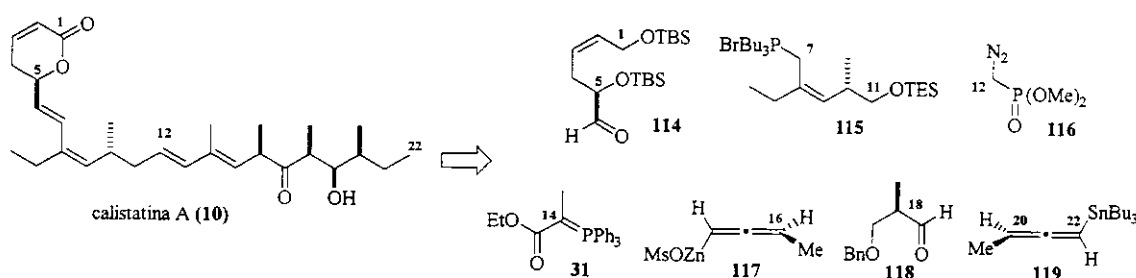
O sal de Wittig **65** foi desprotonado com ^tBuOK na presença do aldeído **52**. Após remoção do grupo protetor de silício e oxidação nas condições de Swern, o aldeído **61** resultante foi acoplado com o ílideo derivado da desprotonação de **62** (Esquema 1.20). Neste caso, o uso de LiCH₂S(O)CH₃ como base forneceu rendimentos superiores a outras bases, tais como ^tBuOK. Então a oxidação simultânea do acetal e da hidroxila em C-17 com PCC sob condições ácidas e a desproteção do grupo TBS com HF-piridina levou a formação da calistatina A (**10**) em 6 etapas e 40% de rendimento a partir do aldeído **52**.

Em linhas gerais, a síntese total da calistatina A desenvolvida por Enders apresenta vantagens sobre as demais tanto no que toca a eficiência quanto à seletividade dos processos envolvidos. Por exemplo, a construção do sistema olefínico C8-C9 de geometria *Z* utilizando o protocolo modificado de Horner-Wadsworth-Emmons levou a

resultados superiores ($Z:E=34:1$) em relação ao procedimento de Still-Gennari aplicado nas sínteses anteriores. Além disso a reação aldólica com $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ dispensou o uso de um auxiliar quiral externo para obtenção de bons níveis de diastereosseletividade. Marcadamente, Enders e colaboradores não lançaram mão de materiais de partida quirais, de forma que todos os centros assimétricos presentes na estrutura da calistatina A foram construídos ao longo do processo de síntese.

1.6.2.6. Marshall e colaboradores (Maio - 2002)

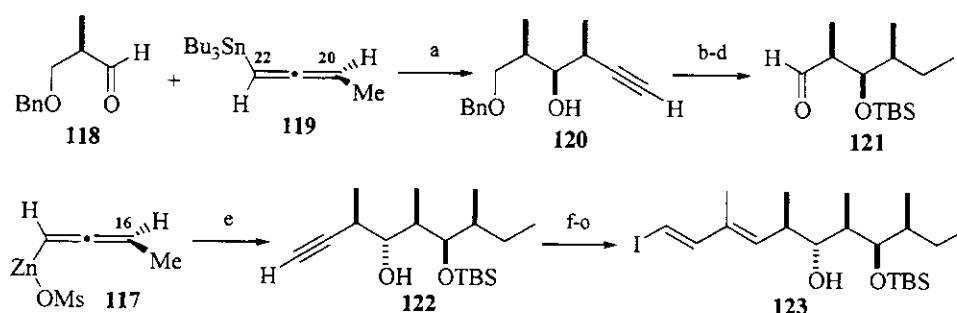
Ainda no ano de 2002, a sexta síntese total da calistatina A foi publicada por Marshall e colaboradores utilizando como etapas-chave a adição de alenilzinco e alenilestanana quirais para a construção do segmento C15-C22 e o acoplamento de Suzuki $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ para junção dos segmentos C1-C11 e C12-C22 (Esquema 1.21).³⁰



Esquema 1.21: Retrossíntese da calistatina A proposta por Marshall

O segmento C12-C22 foi preparado em 15 etapas e 16% de rendimento global como apresentado no Esquema 1.22. A adição mediada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ da alenilestanana quiral **119** ao aldeído **118**, conforme as condições desenvolvidas por Marshall,⁴⁰ levou a formação do álcool homopropargílico C18,19-*sin*, C19,20-*sin* **120** em 82% de rendimento. O álcool **120** foi então convertido no aldeído **121** pela proteção da hidroxila secundária, hidrogenólise do grupo benzila e concomitante redução da ligação tripla e oxidação nas condições de Swern.

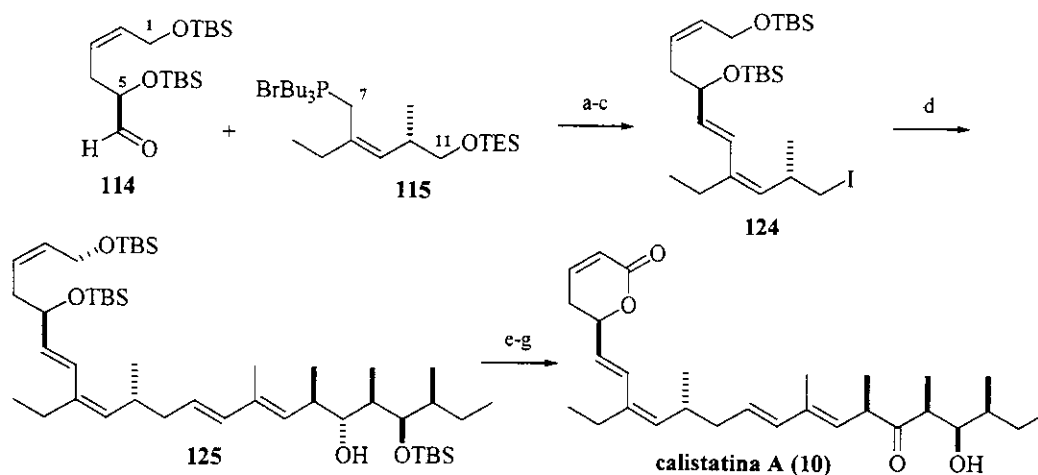
⁴⁰ Marshall, J. A.; Fitzgerald, R. N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4477-4481.



a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 82%; b) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , ta, 88%; c) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$, EtOH, 80%; d) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C a ta, 99%; e) **121**, CH_2Cl_2 , 72%; f) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$, BaSO_4 , quinolina, PhH, 90%; g) O_3 , CH_2Cl_2 , Ph_3P , 82%; h) **31**, PhMe, ta, 99%; i) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 87%; j) MnO_2 , CH_2Cl_2 ; k) TMSCl, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 82% (2 etapas); l) **118**, $^t\text{BuOK}$, THF, -78°C a -30°C , 91%; m) PPTS, MeOH, 88%; n) Bu_3SnH , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, THF, ta; o) I_2 , CH_2Cl_2 , 83% (2 etapas).

Esquema 1.22

A adição do alenilzinco quiral **117** ao aldeído **121**, por sua vez, deu origem ao aduto *anti* **122**, em 72% de rendimento, como um único diastereoisômero. O aduto **122** foi sequencialmente transformado no iodeto vinílico **123** de configuração *E,E* segundo um procedimento de hidroestanição-halogenação após o acoplamento de **122** com os compostos fosforados **31** e **116** e da apropriada manipulação dos grupos funcionais.⁴¹



a) $^t\text{BuOK}$, PhMe, 0°C , 88%; b) PPTS, MeOH-THF 9:1, 0°C , 81%; c) I_2 , Ph_3P , imidazol, PhH- Et_2O , 89%; d) $^t\text{BuLi}$, 9-MeO-9-BBN; então **123**, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, AsPh_3 , Cs_2CO_3 , DMF- H_2O , 73%; e) Dess-Martin periodinana, CH_2Cl_2 , 70%; f) HF.piridina, THF, 70%; g) MnO_2 , CH_2Cl_2 , 66%.

Esquema 1.23

⁴¹ Para uma segunda geração da síntese do segmento C12-C22 ver: Marshall, J. A., Bourbeau, M. P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3931-3934.

O aldeído **114** foi condensado com o ílideo de fósforo gerado pelo tratamento do brometo de tributilfosfônio **115** com $t\text{BuOK}$, e após desproteção do grupo TES, o álcool primário resultante foi transformado no iodeto **124** (Esquema 1.23). A união entre os segmentos C1-C11 e C12-C22, se processou através da conversão de **124** para o correspondente boronato, na presença de $t\text{BuLi}$, e acoplamento *in situ* catalisado por paládio com o iodeto vinílico **123**. A oxidação do dienol **125** nas condições de Dess-Martin, seguido pela desproteção global dos grupos TBS e lactonização oxidativa com MnO_2 concluíram a síntese da calistatina A (**10**) em 7 etapas e 15% de rendimento a partir do aldeído **114**.

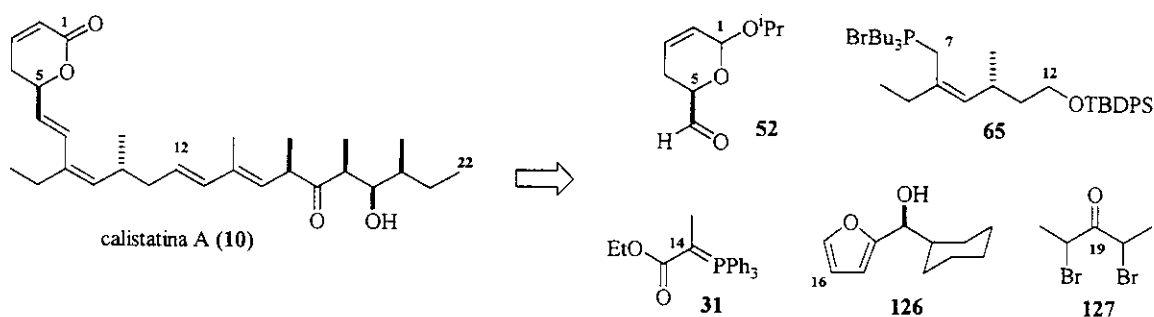
A rota sintética proposta por Marshall quando comparada às anteriores se destaca pelo alto grau de estereocontrole na formação dos centros estereogênicos em C17 e C19 com alenilzinco e alenilestanana quirais e pela eficácia na junção dos dois segmentos principais através de um acoplamento de Suzuki. Embora a síntese peque pelo número excessivo de etapas para a construção de C12-C22, uma nova proposta baseada na hidroestanição regioseletiva de alquinos internos foi recentemente desenvolvida pelos autores, para este segmento, com aumento considerável na eficiência do processo.⁴¹

1.6.2.7. Lautens e colaboradores (Outubro - 2002)

Finalmente, a sétima síntese total da calistatina A foi publicada por Lautens & Stammers por meio da aplicação de uma cicloadição diastereosseletiva [4+3]^{42,43} para construção da subunidade β -hidroxicetona C13-C22.³² O segmento C1-C12, em analogia a casos anteriores, foi constituído pela união entre o aldeído **52** e o sal de fosfônio **65** via reação de Wittig. O aldeído **52** foi obtido a partir do (*S*)-glicidol e o sal de fosfônio **65**, a partir do ácido (*R*)- α -metilsuccínico. A análise retrossintética proposta por Lautens está sumarizada no Esquema 1.24.

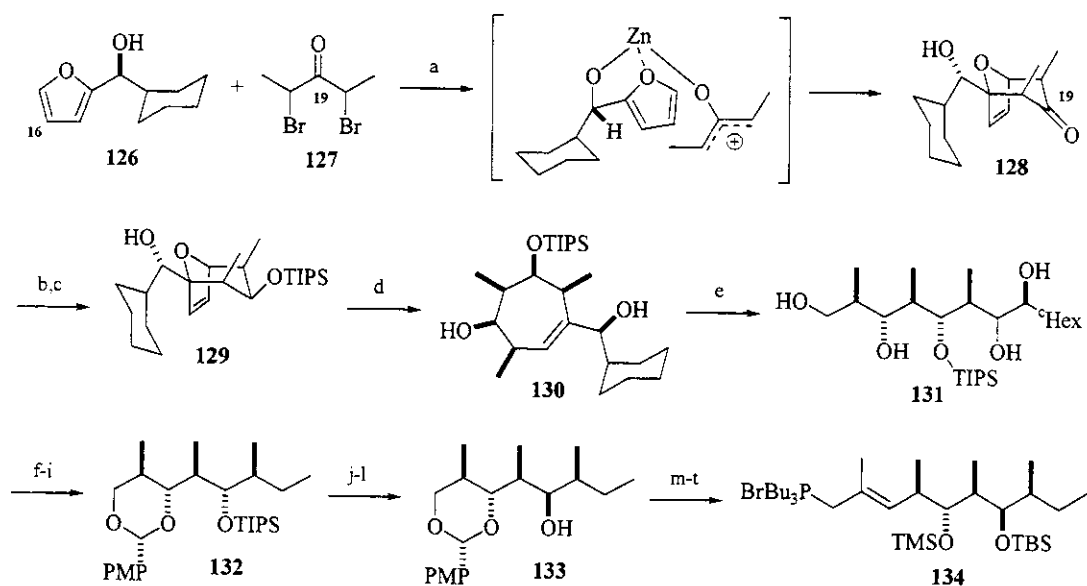
⁴² Lautens, M.; Aspiotis, R.; Colucci, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10930-10931.

⁴³ Lautens, M.; de Frutos, O.; Stammers, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8317-8321



Esquema 1.24: Retrossíntese da calistatina A proposta por Lautens

O segmento C12-C22 foi preparado em 20 etapas e 5% de rendimento global como descrito no Esquema 1.25. O furano quiral **126**, obtido via resolução-epoxidação assimétrica de Sharpless, na presença de dietilzinco e 2,4-dibromo-pentanona (**127**) deu origem ao [3.2.1]oxabicyclo **128** (90% *ed*) via cicloadição diastereosseletiva do tipo [4+3]. A redução da cetona resultante **128** com LiBH_4 seguida pela proteção seletiva da hidroxila em C-19 com TIPS forneceu o oxabicyclo[3.2.1]octen-3-ol **129**.



a) ZnEt_2 , THF, -78°C a ta, 83%, 90% *ed*; b) LiBH_4 , THF, 0°C , 87%; c) TIPSOTf , 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , 0°C , 90%; d) MeLi , CeCl_3 , THF- Et_2O , -78°C a -15°C , 85%; e) O_3 , CH_2Cl_2 -MeOH, -78°C , então NaBH_4 , 69 h, 20°C , 91%; f) *p*-anisaldeído dimetilacetil, CSA, CH_2Cl_2 , 52%; g) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, PhH -MeOH, 0°C , 97%; h) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, THF, -15°C a ta, 18 h, 95%; i) H_2 , Pd-C, EtOAc , 99%; j) TBAF, THF, ta, 66 h, 99%; k) TPAP, NMO, CH_2Cl_2 , 97%; l) L-selectride, PhMe , ta, 68%; m) TBSOTf , 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , -15°C , 88%; n) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, 97%; o) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C , 95%; p) **31**, CH_2Cl_2 , refluxo, 13,5 h, 78%; q) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 96%; r) CBr_4 , Ph_3P , 2,6-lutidina, MeCN, ta, 79%; s) TMSOTf , 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , -78°C ; t) $^n\text{Bu}_3\text{P}$, MeCN, ta, 1 h, 70% (2 etapas).

Esquema 1.25

O oxabicyclo **129** sofreu uma abertura nucleofílica de anel usando MeLi associado a CeCl₃ para gerar o ciclohepteno **130** (Esquema 1.25). Após clivagem oxidativa de **130** com ozônio, proteção regiosseletiva na forma do correspondente PMP acetal, remoção oxidativa do grupo hidroximetil ciclohexila, homologação de Wittig e hidrogenação obteve-se o intermediário polipropionato **132**, porém com a configuração invertida no centro estereogênico C-19. A desproteção do TIPS, seguida pela oxidação da hidroxila resultante e redução com L-selectride gerou o epímero **133** com a estereoquímica desejada. Subseqüentemente, o álcool **133** foi convertido no sal de fosfônio **134** através da manipulação dos grupos funcionais e homologação com o reagente de Wittig **31**.

A finalização da síntese da calistatina A ocorreu, após 5 etapas e 28% de rendimento, pelo acoplamento dos segmentos C1-C12 e C13-C22 através da reação de olefinação de Wittig utilizando ^tBuOK como base. Interessantemente, essa reação de acoplamento para o derivado do sal de fosfônio **134** com a hidroxila em C17 desprotegida apresentou baixa seletividade *E/Z* (1:1,3). De um modo geral, a abordagem delineada por Lautens e colaboradores se mostrou inovadora por empregar uma cicloadição [4+3] para a construção da subunidade β-hidroxicetona C13-C22. Contudo, a rota sintética excessivamente longa também se caracterizou pela baixa eficiência associada à necessidade de vários grupos de proteção e especialmente de inversão da configuração do epímero obtido em C-19.

2. Objetivos

Em função da atividade biológica relatada para a delactomicina (**28**), cuja estereoquímica absoluta ainda não foi determinada, e de o isômero (*4E*, *6E*, *14E*, *2R*, *8R*, *10S*, *11R*, *12S*) de estrutura plana proposta por Wang e colaboradores constituir-se em uma subestrutura de interesse para a síntese de vários representantes desta família de produtos naturais, propusemos desenvolver a síntese estereosseletiva do ácido (*4E*, *6E*, *14E*, *2R*, *8R*, *10S*, *11R*, *12S*)-11-hidroxi-9-ceto-2,6,8,10,12,14-hexametil-4,6,14-hexadeca trienóico **28a** (Figura 2.1).

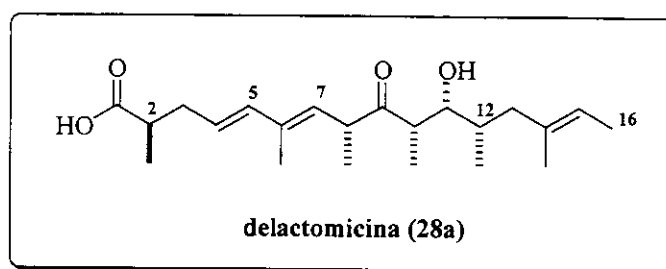
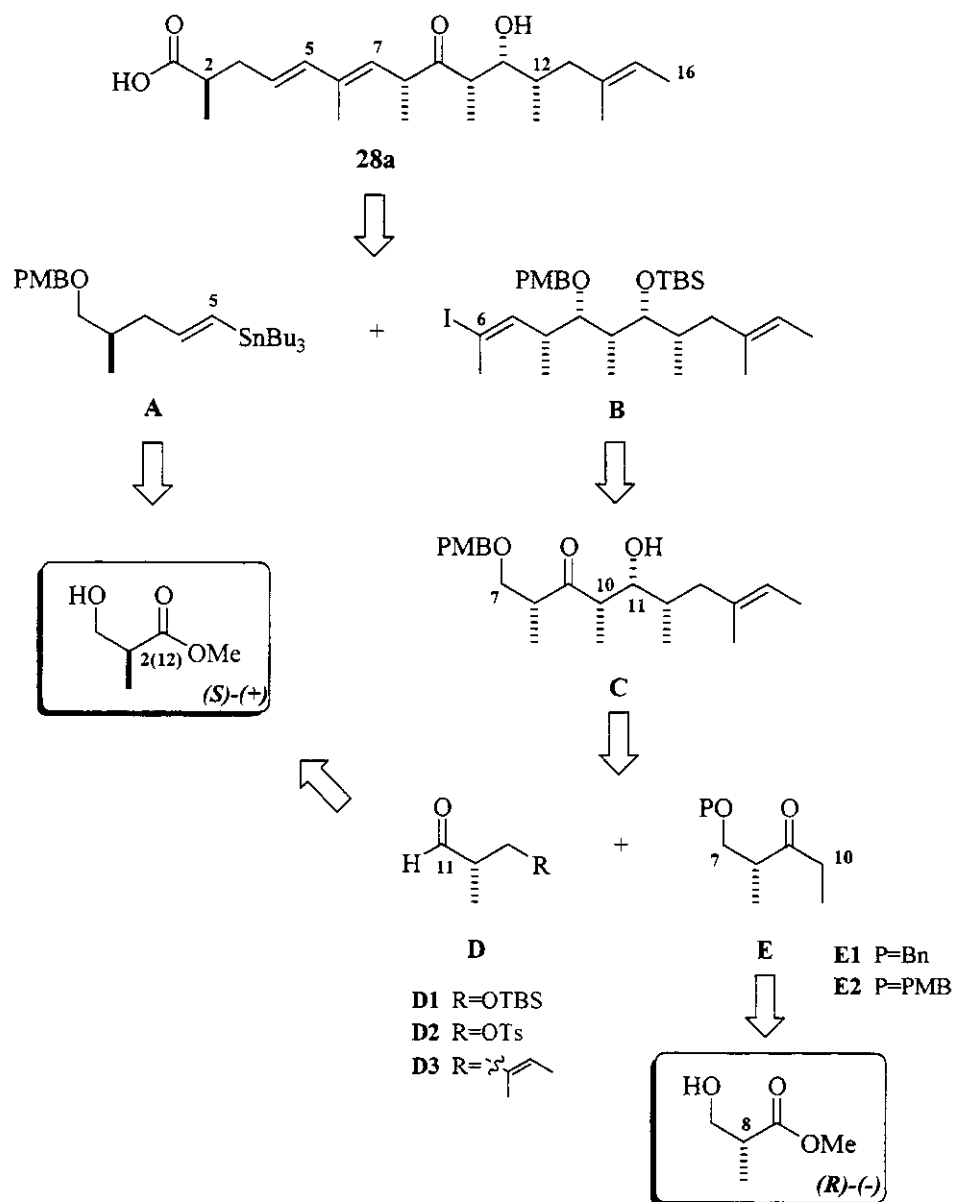


Figura 2.1: Estereoestrutura por nós proposta para a delactomicina

A estereoestrutura por nós proposta para a delactomicina foi baseada na estereoquímica relativa e absoluta da leptomicina B (**2**) e da calistatina A (**10**), pois estas foram elucidadas através de síntese total e comparação de seus dados espectroscópicos com os respectivos produtos naturais. Apesar da provável origem policetídisca comum desses compostos, qualquer inferência quanto à configuração exige cautela, pois a rota biossintética para ambos não foi devidamente esclarecida até o momento.

3. Resultados e Discussões

3.1. Análise Retrossintética



Esquema 3.1: Análise retrossintética proposta para a delactomicina (28a).

A estratégia de síntese proposta para a delactomicina **28a** (Esquema 3.1) foi orientada por algumas idéias centrais que visavam preservar controlar adequadamente a geometria das ligações duplas presentes na estrutura e a estereoquímica absoluta dos seus centros estereogênicos sem comprometer a eficiência da rota sintética.

Sob tal perspectiva, decidiu-se que a estrutura básica de **28a** seria estabelecida através de um acoplamento de Stille⁴⁴ entre a estanana vinílica **A** e o iodeto ou brometo vinílico **B**, pois se trata de uma metodologia que preserva a geometria das duplas ligações envolvidas e a carbonila em C-9 seria instalada posteriormente ao acoplamento desses fragmentos com oxidação concomitante de C-1.

Enquanto que a obtenção da estanana vinílica **A**, contendo o centro estereogênico em C-2 e a dupla ligação de geometria *E*, pode ser prontamente imaginada através da hidroestanilação de um acetileno terminal⁴⁵ derivado do (*S*)-2-metil-3-hidroxi propanoato de metila,⁴⁶ o fragmento **B** contendo a maioria dos elementos de quiralidade da molécula requer uma rota de preparação mais elaborada.

Para tanto, a cetona **C** foi escolhida como um potencial precursor do fragmento **B** já que o haleto vinílico de geometria *E* poderia ser obtido a partir da reação hidrozirconação-oxidação do metilacetileno correspondente.⁴⁷ A incorporação da cetona **C** como intermediário-chave nesta rota sintética pareceu apropriada também em vista da vasta literatura produzida por Paterson e colaboradores⁴⁸ sobre a utilização, em reações aldólicas, da cetona quiral **E** preparada a partir do (*R*)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de metila. Em particular, a preparação de **C** requer a reação entre um enolato apropriado da cetona **E** e o aldeído **D**, este por sua vez proveniente do respectivo enantiômero de configuração *S*.

⁴⁴ a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *25*, 508-524; b) Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803-815; c) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, *50*, 1-652.

⁴⁵ Leusink, A. J.; Budding, H. A.; Marsman, J. W. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 285-294.

⁴⁶ Banfi, L.; Guanti, G. *Synthesis* **1993**, 1029-1056.

⁴⁷ a) Wailes, P. C.; Weigold, H.; Bell, A. P. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *27*, 373-378; b) Hart, D. W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679-680; c) Schwartz, J.; Labinger, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333-340.

⁴⁸ a) Heathcock, C. H.; Kim, B. M.; Willians, S. F.; Masamune, S.; Paterson, I.; Gennari, C. em *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Ed.; Pergamon, Oxford, **1991**, *2*, 1-706; b) Franklin, A. S.; Paterson, I. *Cont. Org. Synthesis* **1994**, *1*, 317; c) Bernardi, A.; Gennari, C.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2613-2636; d) Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1-200.

A rota sintética formulada apresentada no Esquema 3.1 revelou-se altamente convergente, apoiada no uso dos isômeros comercialmente disponíveis (*R*)- e (*S*)-3-hidroxi-2-metilpropanoatos de metila, os quais já foram utilizados em nosso grupo de pesquisa na síntese do feromônio ($\pm$)-invictolídeo⁴⁹ e da aglicona do antibiótico 10-desoximetimicina.⁵⁰

3.2. Estudos sintéticos visando a preparação do fragmento C

Numa primeira fase do projeto de síntese enantiosseletiva e elucidação estrutural do policetídeo bioativo delactomicina, foram realizados os estudos visando à preparação do fragmento C, que apresenta a maioria dos elementos de quiralidade da molécula (Esquema 3.1). A etapa chave nessa fase constitui-se da reação aldólica diastereosseletiva entre os enolatos de estanho das cetonas correspondentes ao fragmento E e os aldeídos correspondentes ao fragmento D, derivados respectivamente dos enantiômeros (*R*)- e (*S*)-3-hidroxi-2-metilpropanoatos de metila.

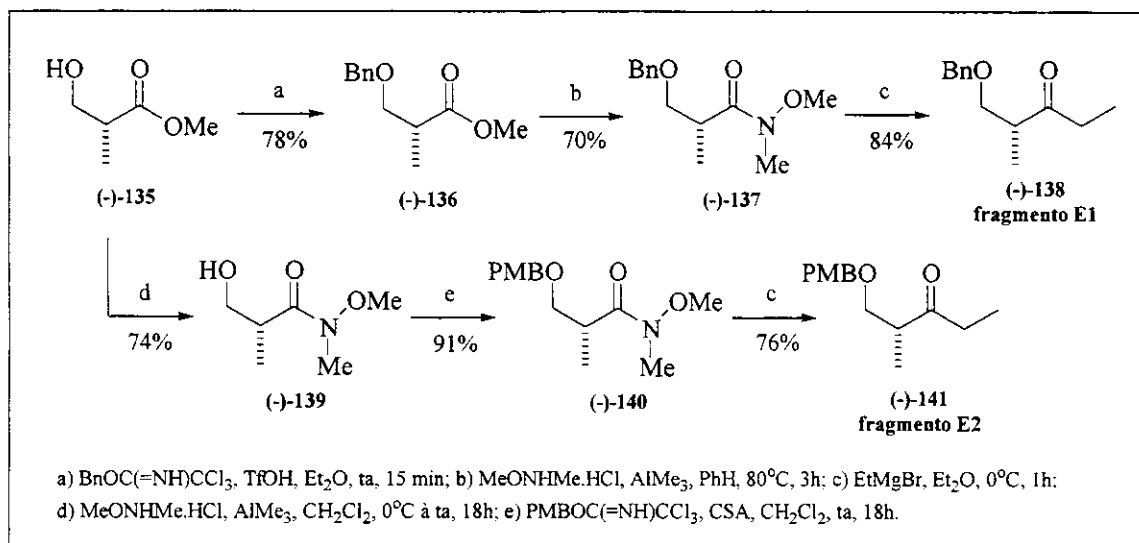
3.2.1. Preparação dos fragmentos E1 e E2

Os fragmentos E1 e E2, foram preparados em três etapas a partir do (*R*)-(-)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de metila (-)-135, com 46% e 51% de rendimento global, respectivamente, segundo metodologia desenvolvida por Paterson e colaboradores⁵¹ (Esquema 3.2).

⁴⁹ Pilli, R. A.; Murta, M. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 338-342.

⁵⁰ Pilli, R. A.; de Andrade, C. K. Z.; Souto, C. R. O.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7811-7819.

⁵¹ Paterson, I.; Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287-11314.



Esquema 3.2

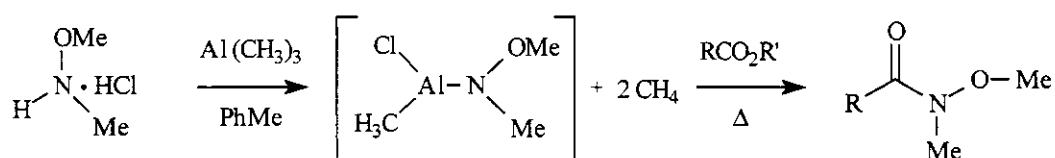
A benzilação do hidróxiéster **(-)-135** (Aldrich, $\geq 97\%$ ee) na presença de 2,2,2-tricloroacetimidato de benzila⁵² e ácido trifílico catalítico foi alcançada com melhores resultados utilizando éter etílico como solvente para fornecer o éster **(-)-136**, em 78% de rendimento após 15 min de reação, sem perda da pureza configuracional no centro estereogênico α à carbonila. Utilizando como solvente a mistura cicloexano-diclorometano (6:1) o rendimento foi de 59% em 18 h de reação, enquanto que nenhum produto foi observado em até 48 h de reação com THF. Este resultado até certo ponto surpreendente pode ser atribuído a uma desativação do catalisador ácido pela coordenação com o par eletrônico do oxigênio do THF, mais básico em relação ao éter etílico, devido à maior rigidez do sistema imposta pelo anel de cinco membros que torna os elétrons mais disponíveis.

A análise do espectro de ^1H -RMN evidenciou a incorporação do grupo benzila pela presença dos sinais 4,53 (CH_2Ph) e 7,27-7,37 ppm (ArH) e pela desproteção dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos CH_2OBn para 3,51 e 3,67 ppm em relação aos correspondentes sinais no hidróxiéster **(-)-135**. O espectro de ^{13}C -RMN apresentou os sinais relativos ao grupo benzila em 73,1 ppm (CH_2Ph) e na região dos aromáticos 127,5-

⁵² a) Patil, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1481-1484; b) Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1240-1241; c) Widmer, U. *Synthesis* **1987**, 568-570.

138,1 ppm e o sinal 71,9 ppm referente a CH_2OBn mais desprotegido em relação à (-)-**135**. A análise do espectro de IV indicou o desaparecimento da absorção da hidroxila livre, a presença das absorções $\nu_{\text{C-H}}$ 3030 e 2979 cm^{-1} e $\delta_{\text{C-H}}$ 742 e 698 cm^{-1} características de anéis aromáticos monossustituídos e a carbonila de éster a 1739 cm^{-1} .

O éster benzilado (-)-**136** foi então convertido na N-metoxi-N-metilamida (-)-**137** pela reação com cloridrato de N,O-dimetil-hidroxiimina e trimetilalumínio a 80°C em 74% de rendimento.⁵³ O mecanismo para a reação é baseado na formação *in situ* de uma espécie ativada de alumínio, a N-metoxi-N-metilcloroalumínio amida, que é responsável pela aminólise do éster em condições brandas, proporcionando dessa forma um método útil para a conversão de ésteres diretamente a amidas (Esquema 3.3).



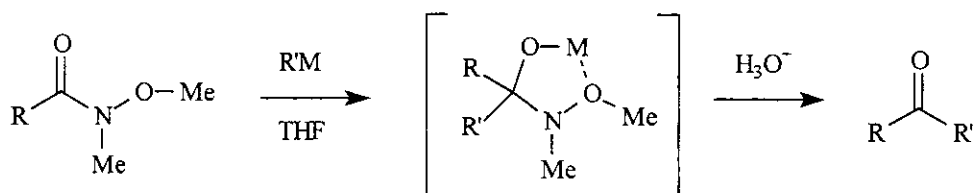
Esquema 3.3: Mecanismo proposto para a formação de N-metoxi-N-metilamidas.

A N-metoxi-N-metilamida (-)-**137** foi caracterizada por ^1H -RMN apresentando os sinais 3,22 (NCH_3) e 3,71 ppm (OCH_3) referentes à amida de Weinreb e pela desproteção do hidrogênio metínico de CHCH_3 para 3,29 ppm em relação ao correspondente sinal no éster **3** (2,80 ppm). O espectro de ^{13}C -RMN mostrou os sinais relativos à amida em 32,1 (NCH_3) e 61,5 ppm (OCH_3), o sinal 35,8 ppm referente a CHCH_3 mais protegido em relação a (-)-**136** (40,1 ppm) e o sinal da carbonila de amida a 175,9 ppm. A análise de IV indicou o deslocamento da banda de absorção da carbonila de amida para menores frequências, 1658 cm^{-1} , em relação a carbonila de éster, 1739 cm^{-1} .

As N-metoxi-N-metilamidas atuam como agentes acilantes efetivos, pois não produzem álcoois terciários mesmo na presença de grandes excessos de organometálicos e não requerem um controle crucial das condições experimentais para o sucesso da reação, como no caso dos demais derivados de ácidos carboxílicos. A explicação para este comportamento decorre da participação de um intermediário metálico quelado

⁵³ Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989-993.

estável, que impediria a formação de produtos de mais de uma adição (Esquema 3.4).⁵⁴ Dessa forma, as N-metoxi-N-metilamidas comportam-se como importantes precursores de cetonas, na reação como reagentes de Grignard e organolítios, e de aldeídos, na redução com hidretos metálicos.



Esquema 3.4: Mecanismo proposto para a conversão de N-metoxi-N-metilamidas em cetonas.

A N-metoxi-N-metilamida (-)-**137** foi então acoplada com o brometo de etilmagnésio para fornecer a etil cetona quiral (-)-**138** desejada (Fragmento E) em 84% de rendimento ($[\alpha]_D^{20} = -25,6$ (c 8,3°, CHCl₃); lit.^{55a} $[\alpha]_D^{20} = +25,8$ (c 8,2° CHCl₃) para isômero (S)-(+), ≥ 97 ee). A caracterização da etil cetona quiral (-)-**138** por ¹H-RMN foi baseada na presença dos sinais 1,06 (CH₂CH₃) e 2,52 ppm (CH₂CH₃) e pela proteção do hidrogênio metínico de CHCH₃ para 2,90 ppm em relação ao correspondente sinal na amida (-)-**137** (3,29 ppm). O espectro de ¹³C-RMN apresentou os sinais relativos à etil cetona em 7,5 (CH₂CH₃) e 35,3 ppm (CH₂CH₃), o sinal 46,2 ppm referente a CHCH₃ mais desprotegido em relação a (-)-**137** (35,8 ppm) e o sinal da carbonila a 213,7 ppm. A análise de IV indicou o deslocamento da banda de absorção da carbonila de cetona para maiores frequências, 1712 cm⁻¹, em relação a carbonila de amida, 1658 cm⁻¹.

A etil cetona quiral (-)-**141** (fragmento E2) foi também sintetizada a partir de (-)-**135**, porém segundo metodologia modificada em relação à preparação da cetona (-)-**138** (Esquema 3.2), através da inversão na ordem das etapas de proteção e formação da amida de Weinreb,⁵⁵ devido a maior susceptibilidade do grupo PMB a ácidos de Lewis fortes, como o AlMe₃. Dessa forma, o hidróxiéster (-)-**135** foi convertido na N-metoxi-N-metilamida (-)-**139** pela reação com MeONHMe·HCl e trimetilalumínio em 70% de

⁵⁴ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815-3818.

⁵⁵ a) Paterson, I.; Florence, G. J.; Gerlach, K.; Scott, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 377-380; b) Paterson, I.; Arnott, E. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7185-7188.

rendimento. A *N*-metoxi-*N*-metilamida (-)-**139** foi caracterizada por ^1H -RMN apresentando os sinais 3,15 (NCH_3) e 3,67 ppm (OCH_3) referentes à amida de Weinreb e pela desproteção do hidrogênio metínico de CHCH_3 para 3,06 ppm em relação ao correspondente sinal no hidróxiéster (-)-**135**. O espectro de ^{13}C -RMN mostrou os sinais relativos à amida em 31,9 (NCH_3) e 61,4 ppm (OCH_3), o sinal em 37,5 ppm referente a CHCH_3 e a carbonila de amida em 176,7 ppm. A análise de IV indicou as bandas de absorção da carbonila de amida em 1643 cm^{-1} e da hidroxila em ponte em 3440 cm^{-1} .

A proteção da *N*-metoxi-*N*-metilamida (-)-**139** na presença de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila⁵⁶ foi alcançada com melhores resultados, utilizando o ácido 10-canforsulfônico catalítico (CSA), e diclorometano como solvente, para fornecer o composto (-)-**140** em 91% de rendimento após 18 h de reação.⁵⁷

A análise de ^1H -RMN evidenciou a incorporação do grupo *p*-metoxibenzila pela presença dos sinais 3,72 (ArOCH_3), 4,35 e 4,42 (CH_2Ar), 6,80 (d, $J=8,4$, ArH_m) e 7,18 ppm (d, $J=8,4$, ArH_o) e pela proteção dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos CH_2OPMB para 3,34 e 3,63 ppm em relação aos correspondentes sinais na *N*-metoxi-*N*-metilamida (-)-**139**. O espectro de ^{13}C -RMN apresentou os sinais relativos ao grupo *p*-metoxibenzila em 54,9 (ArOCH_3), 72,0 (CH_2OPMB) e 72,5 ppm (OCH_2Ar) e na região dos aromáticos 127,5-138,1 ppm. A análise de IV mostrou a carbonila de amida a 1658 cm^{-1} e o desaparecimento da absorção da hidroxila. A análise do espectro de massas indicou a ocorrência do íon molecular em 267 (M^+).

A *N*-metoxi-*N*-metilamida protegida como éter de PMB (-)-**140** foi então acoplada com o brometo de etilmagnésio para fornecer a etil cetona quiral (-)-**141** desejada (fragmento **E2**) em 76% de rendimento. A caracterização da etil cetona quiral (-)-**141** por ^1H -RMN foi baseada na presença dos sinais 1,03 (t, $J=7,3$, CH_2CH_3) e 2,49 ppm (q, $J=7,3$, CH_2CH_3) e pela proteção do hidrogênio metínico de CHCH_3 para 2,85 ppm (sex, $J=6,9$) em relação ao correspondente sinal na amida (-)-**140** (3,20 ppm). O espectro de ^{13}C -RMN apresentou os sinais relativos à etil cetona em 7,4 (CH_2CH_3) e 35,1 ppm (CH_2CH_3), o sinal 46,1 ppm referente a CHCH_3 mais desprotegido em relação à (-)-**140** (35,5 ppm) e o sinal da carbonila em 213,7 ppm. A análise de IV indicou o

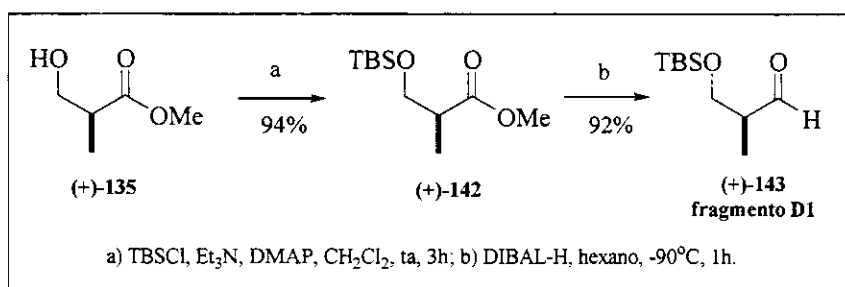
⁵⁶ Patil, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1481-1484.

⁵⁷ Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139-4142.

deslocamento da banda de absorção da carbonila de cetona para maiores frequências, 1714 cm^{-1} , em relação a carbonila de amida, 1658 cm^{-1} . A análise do espectro de massas indicou a ocorrência do íon molecular em $236\text{ (M}^+)$.

3.2.2. Preparação do fragmento D1

O fragmento **D1** foi preparado em duas etapas a partir do hidróxi éster (*S*)-(+)-**135** em 86% de rendimento global, pela sililação de (+)-**135** com TBSCl na presença de Et_3N e DMAP (94%) seguido pela redução com DIBAL-H em hexano a -90°C para fornecer o aldeído quiral (+)-**143** (92%).⁵⁸

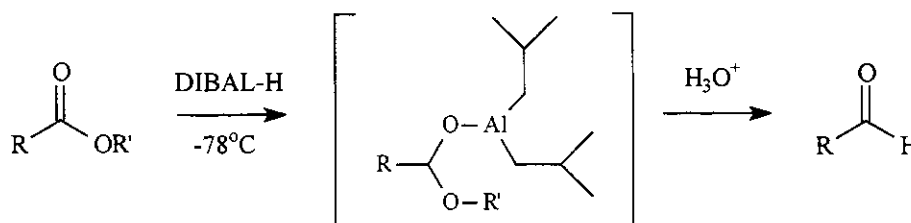


Esquema 3.5

A incorporação do grupo protetor de silício no éster (+)-**142** foi evidenciada pelo desaparecimento da absorção da hidroxila livre no espectro de IV, e também a presença em ^1H -RMN dos sinais 0,02 e 0,03 (SiCH_3) e 0,86 ppm ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) referentes ao grupo silila e dos duplos dubletos em 3,64 e 3,76 ppm atribuídos aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos CH_2OTBS . A caracterização do aldeído (+)-**143**, o qual foi diretamente utilizado na reação posterior sem purificação, baseou-se pelo singlete a 9,73 ppm em ^1H -RMN atribuído ao hidrogênio diretamente ligado a carbonila e nas absorções no espectro de infravermelho a 2711 e a 1741 cm^{-1} referente aos estiramentos $\text{C}(\text{O})\text{-H}$ e HC=O , respectivamente, e na ausência da absorção de hidroxila livre de uma possível sobre-redução para o álcool primário correspondente.

⁵⁸ a) Ito, Y.; Kimura, Y.; Terashima, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3337-3340; b) Burke, S. D.; Cobb, J. E.; Takeuchi, K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2138-2151.

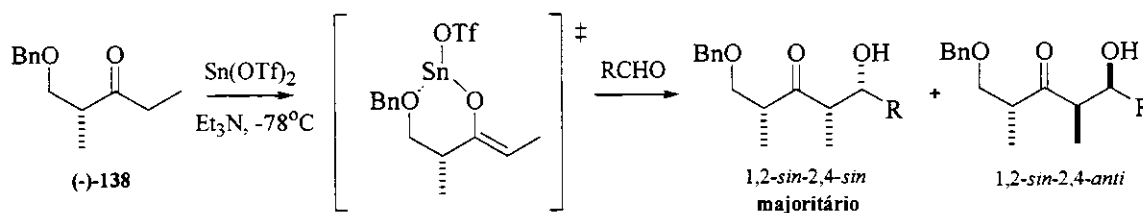
O mecanismo proposto para a redução de ésteres diretamente à aldeídos com hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H),⁵⁹ envolve a participação de um intermediário aluminóxiacetal estável a baixa temperatura, que dificultaria a formação de álcoois primários resultantes de dupla redução (Esquema 3.6).⁶⁰



Esquema 3.6: Mecanismo proposto para a redução de ésteres diretamente a aldeídos.

3.2.3. Investigação da reação aldólica mediada por Sn(II)

Paterson e colaboradores haviam demonstrado anteriormente⁶¹ que o enolato de estanho (II)⁶² derivado da cetona (-)-138, apresentava alta diastereosseletividade facial em reações com aldeídos aquirais, ao contrário dos enolatos de boro e titânio correspondentes, reagindo pela face *re* de sua forma quelada e fornecendo preferencialmente o aduto aldol de stereoquímica 1,2-*sin*-2,4-*sin*, com seletividades variando de 11:1 a 21:1 em relação ao isômero 1,2-*sin*-2,4-*anti* (Esquema 3.7).



Esquema 3.7

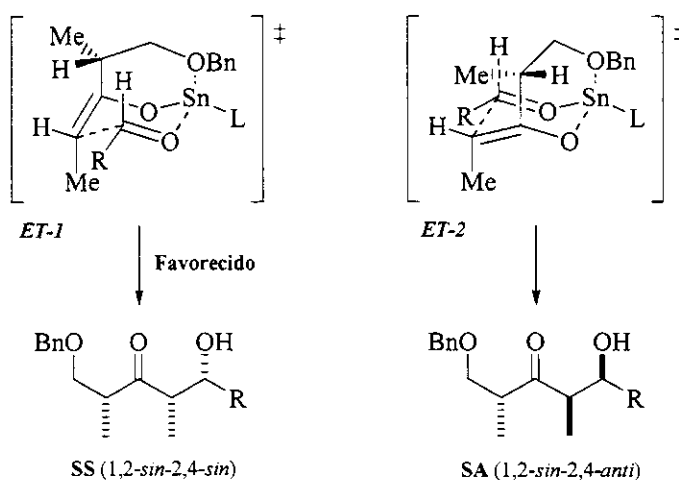
⁵⁹ a) Winterfeldt, E. *Synthesis* **1975**, 617-630; b) Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5001-5032.

⁶⁰ Kiyooka, S.-i.; Shirouchi, M.; Kaneco, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 14913-1494.

⁶¹ Paterson, I., Tillyer, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4233-4236.

⁶² para reações aldólicas com enolato Sn(II): a) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S. *Org. React.* **1994**, 46, 1-103; b) Mukaiyama, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8609-8670; c) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095-1120; d) Nelson, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 357-389.

Em todos os casos estudados, alta seletividade *sin* em favor do isômero **SS** (1,2-*sin*-2,4-*sin*) foi observada em consistência com a formação seletiva do enolato quelado *Z* e a adição do aldeído via estado de transição cadeira *ET-1* (Esquema 3.8).⁶¹ Estes resultados indicaram que o enolato de estanho (II) restrito conformacionalmente possui um alto nível de seletividade π -facial, portanto implicando no controle pelo substrato da estereoquímica do aduto aldólico formado.



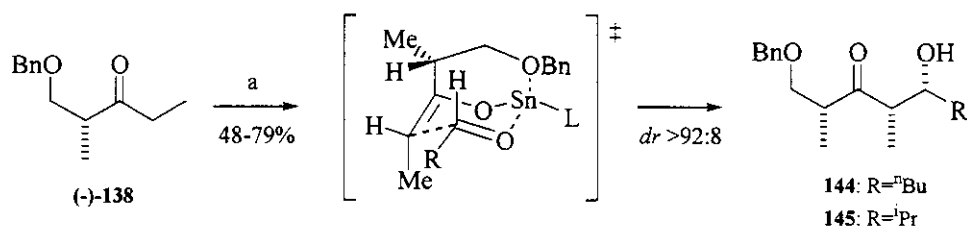
Esquema 3.8: Modelo de estado de transição para a reação aldólica mediada por $\text{Sn}(\text{OTf})_2$.

Em vista dos resultados obtidos por Paterson, decidiu-se inicialmente investigar um modelo para a adição aldólica mediada por $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ e Et_3N , empregando a cetona quiral (-)-**138** e os aldeídos aquirais valeraldeído e isopropanal. O $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ foi preparado a partir de SnCl_2 (II) anidro e ácido trifílico sob aquecimento 80°C por 48 h sob estrita ausência de umidade, e lavado com éter etílico anidro imediatamente antes do uso.

Os resultados e as condições experimentais estão sumarizados na Tabela 3.1. As misturas dos adutos aldólicos foram analisadas com relação à diastereosseletividade por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e comparação em ^1H -RMN 300MHz.⁶³

⁶³ a) Paterson, I., Lister, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 585-588. b) Paterson, I., Goodman, J. M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7121-7124.

Tabela 3.1: Estudo da reação aldólica entre a etil cetona (-)-138 e aldeídos aquirais.



a) (i) $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , -23°C ou -78°C , então (-)-138, 2h; (ii) valeral ou isobutiral, -78°C , 2h e -50°C , 1h.

Entrada	Aldeído	$\text{Sn}(\text{OTf})_2$	Temp. Enolização	Temp. Aldol	Rend. (%)	r.d.	Reagente Recup.(%)
1		1.3 equiv	-78°C	-78°C	48	92:8	43
2		1.5 equiv	-23°C	-78°C	57	88:12	26
3		2.0 equiv	-23°C	-78°C	70	73:27	13
4		1.5 equiv	-78°C	-78°C	22	89:11	59
5		2.0 equiv	-78°C	-78°C	79	93:7	14

O resultado obtido para a reação aldólica entre a cetona (-)-138 e valeraldeído, mantendo a temperatura de enolização e adição a -78°C , indicaram a formação do aduto aldólico **144** (2,4-*sin*-4,5-*sin*) em alta razão diastereoisomérica (92:8), entretanto com baixo rendimento (48%) e recuperando-se o material de partida em 43%.

Para a reação aldólica entre a cetona (-)-138 e o isopropanal, foram estudadas variações nas condições reacionais, como o número de equivalentes de $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ e a temperatura de enolização, visando melhorar o rendimento e a diastereosseletividade das reações. A utilização de 2,0 equiv. $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (Entradas 3 e 5) proporcionou um aumento significativo dos rendimentos reacionais para 70 e 79% em comparação a respectivamente 57 e 22% dos experimentos conduzidos com 1,5 equiv. (Entradas 2 e 4). Com relação à variação da temperatura de enolização, os experimentos realizados a -23°C apresentaram menor diastereosseletividade, 88:12 e 73:27 (Entradas 2 e 3) quando comparados a 89:11 e 93:7 daqueles conduzidos a -78°C (Entradas 4 e 5).

Assim, as melhores condições para obtenção do aduto aldólico **145** (2,4-*sin*-4,5-*sin*) foram conseguidas a partir da enolização da etil cetona (-)-138 empregando $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ e Et_3N , em diclorometano, a -78°C por 2 h, e então a adição do aldeído também a -78°C ,

sendo o aduto obtido com 79% de rendimento, razão diastereoisomérica de 93:7 e recuperando-se o material de partida em 14% (Entrada 5).

A caracterização do aduto **144** foi baseada em ^1H -RMN pela presença dos sinais referentes a três metilas 0,89, 1,03 e 1,08 ppm, a três hidrogênios metínicos 2,75 (qd, $^3J=7,0$; 2,6, C(4) HCH_3), 3,19 (dq, $^3J=8,8$; 7,0; 4,8, C(2) HCH_3) e 3,98-4,02 (m, CHOH) e a hidroxila 2,91 (d, $^3J=3,7$, OH). O espectro de ^{13}C -RMN também apresentou os sinais relativos a três metilas 8,8, 13,6 e 14,0 ppm, a três hidrogênios metínicos 44,9 (C(2)H), 50,8 (C(4)H) e 70,6 (CHOH) e ao sinal da carbonila a 218,2 ppm. O IV mostrou as bandas de absorção 3475 e 1709 cm^{-1} referentes à respectivamente, hidroxila e carbonila.

Da mesma forma o aduto **145** foi caracterizado por ^1H -RMN segundo os sinais referentes a quatro metilas 0,80, 0,99, 1,02 e 1,07 ppm, a quatro hidrogênios metínicos 1,60-1,72 (m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,85 (qd, $^3J=7,0$; 2,6, C(4) HCH_3), 3,11-3,23 (m, C(2) HCH_3) e 3,64 (m, CHOH) e a hidroxila 2,94 (d, $^3J=2,9$, OH). O espectro de ^{13}C -RMN apresentou os sinais para quatro metilas 7,9, 13,7, 18,8 e 19,5 ppm, quatro hidrogênios metínicos 30,3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 44,4 (C(2)H), 48,4 (C(4)H) e 75,4 (CHOH) e o sinal da carbonila a 218,2 ppm. A análise de IV indicou as bandas de absorção 3514 e 1709 cm^{-1} para hidroxila e carbonila de cetona. A confirmação da estereoquímica relativa 4,5-*sin* foi evidenciada, para ambos, pela magnitude do acoplamento $^3J_{\text{H,H}}=2,6$ Hz entre C(4)H e CHOH (Figura 3.1), típica para a configuração *sin* entre adutos dessa natureza (2-6 Hz).

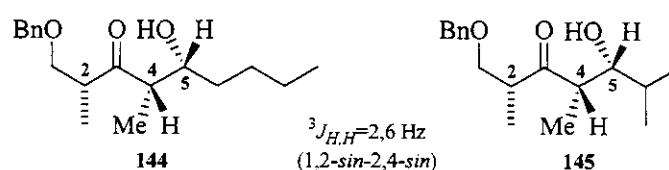
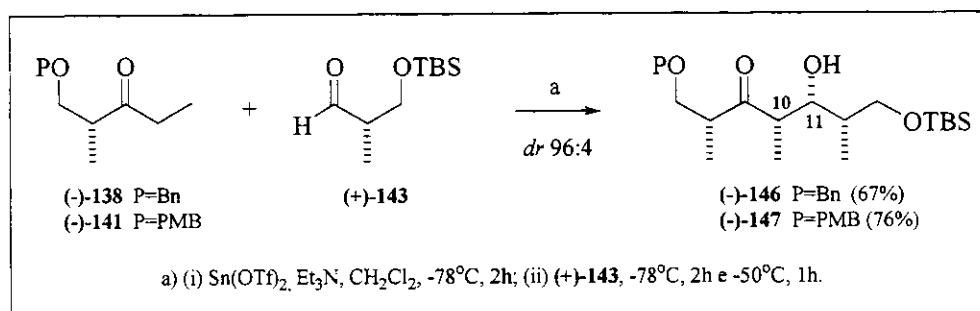


Figura 3.1: Confirmação da estereoquímica relativa dos adutos **144** e **145**.

3.2.4. Acoplamento dos fragmentos D1 e E1 ou E2

A preparação estereosseletiva da cetona **C** requer que a mesma preferência facial descrita acima para o enolato de estanho da cetona benzilada (-)-**138** (fragmento **E1**) e da *p*-metoxibenzilada (-)-**141** (fragmento **E2**) seja observada em sua reação com o aldeído

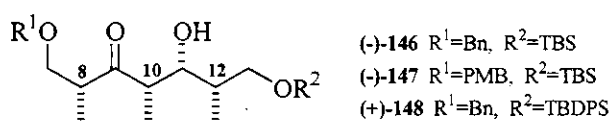
quiral (+)-**143** (fragmento **D1**) derivado do (*S*)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de metila. Dessa forma, as condições reacionais otimizadas para a obtenção dos adutos aldólicos **144** e **145** foram utilizadas para o acoplamento entre os fragmentos **D1** e **E1** ou **E2**, conforme representado no Esquema 3.9.



Esquema 3.9

Como a diastereosseletividade da reação aldólica é controlada pelo substrato conformacionalmente restrito através da quelação do estanho no oxigênio benzílico,⁶¹ dever-se-ia esperar que os mesmos níveis de seletividade se mantivessem também com presença do grupo *p*-metoxibenzila na cetona (-)-**141**. Confirmando nossas expectativas os adutos (-)-**146** e (-)-**147** foram formados em 67 e 76% de rendimento, respectivamente, ambos com diastereosseletividade de 96:4 (determinada por ^1H -RMN ou HPLC) em favor do isômero Felkin 8,11-*sin*, decorrente do ataque pela face *re* dos enolatos à face *si* do aldeído, segundo um processo de dupla estereodiferenciação.

A confirmação da stereoquímica (8,10-*sin*-10,11-*sin*-11,12-*sin*) dos adutos (-)-**146** e (-)-**147** foi realizada pela comparação com os dados espectroscópicos de ^1H -RMN 500 MHz (Tabela 3.2) e ^{13}C -RMN (Tabela 3.3) do composto análogo derivado do aldeído protegido como éter de TBDPS, cujos valores foram gentilmente cedidos pelo Prof. Ian Paterson (Universidade de Cambridge, Inglaterra).⁶¹ A atribuição dos dados espectroscópicos de RMN para os adutos (-)-**146** e (-)-**147** foi amparada pelas correlações de COSY e HSQC. A análise de IV mostrou as bandas de absorção 3504 ou 3506 e 1711 cm^{-1} referentes à respectivamente, hidroxila e carbonila de cetona para (-)-**146** e (-)-**147**.

Tabela 3.2: Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (ppm) dos adutos (-)-146, (-)-147 e (+)-148.

sinal	aduto (-)-146	aduto (-)-147	aduto (+)-148
$\text{C}(12)\text{HCH}_3$	0,92 (d, $J=7,0$)	0,93 (d, $J=6,8$)	0,97 (d, $J=6,8$)
$\text{C}(8)\text{HCH}_3$	1,00 (d, $J=7,0$)	1,04 (d, $J=7,1$)	1,00 (d, $J=6,8$)
$\text{C}(10)\text{HCH}_3$	1,13 (d, $J=7,0$)	1,16 (d, $J=7,1$)	1,10 (d, $J=7,2$)
$\text{C}(12)\text{HCH}_3$	1,64-1,69 (m)	1,66-1,72 (m)	1,67-1,75 (m)
$\text{C}(10)\text{HCH}_3$	2,90 (quint, $J=6,7$)	2,93 (quint, $J=6,8$)	2,89 (dq, $J=7,2$; 6,0)
$\text{C}(8)\text{HCH}_3$	3,05-3,09 (m)	3,07-3,13 (m)	3,06-3,13 (m)
CHOH	3,98-4,01 (m)	4,00-4,02 (m)*	4,06 (t, $J=5,6$)
OH	3,17 (d, $J=2,4$)	3,17 (d, $J=2,2$)	3,06-3,13 (m)

* [^1H -RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): 4,00 (t, $J=5,6$, CHOH)]

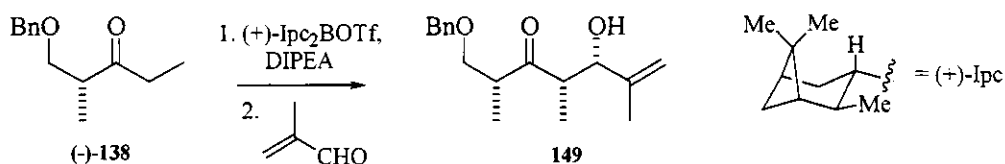
Tabela 3.3: Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (ppm) dos adutos (-)-146, (-)-147 e (+)-148.

sinal	aduto (-)-146	aduto (-)-147	aduto (+)-148
$\text{C}(10)\text{HCH}_3$	11,3	11,6	11,0
$\text{C}(12)\text{HCH}_3$	11,8	11,7	12,3
$\text{C}(8)\text{HCH}_3$	13,7	13,8	13,9
$\text{C}(12)\text{HCH}_3$	36,7	36,7	37,2
$\text{C}(8)\text{HCH}_3$	45,1	45,3	45,2
$\text{C}(10)\text{HCH}_3$	49,3	49,4	49,4
CHOH	74,0	74,2	73,6

Como o emprego do enolato de $\text{Sn}(\text{II})$, para o acoplamento entre os fragmentos **D1** e **E1** ou **E2**, mostrou-se eficiente e altamente estereosseletivo, decidimos lançar mão dessa metodologia para a síntese do fragmento **C**, sendo portanto desnecessário o uso do processo de tripla estereodiferenciação proposto inicialmente como uma alternativa. Neste processo, baseado nos resultados de Paterson e colaboradores,^{55,63,64} verificou-se que

⁶⁴ Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* 1990, 46, 4663-4684.

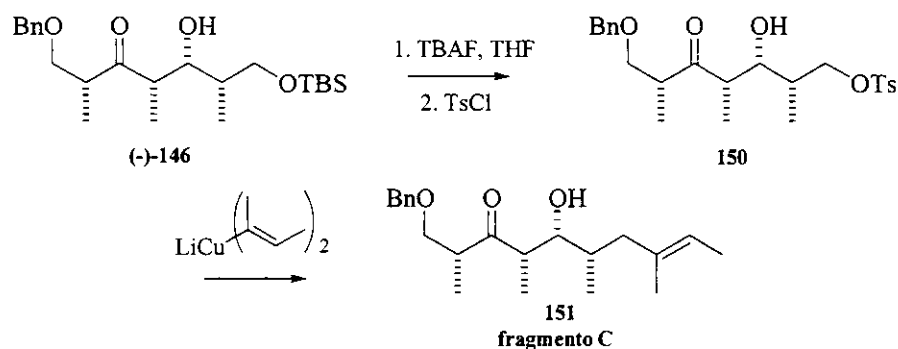
o enolato da cetona (-)-**138** gerado a partir do tratamento com triflato de (+)-diisopinocafeil borano, fornece preferencialmente o aduto Felkin **149** (Esquema 3.10), entretanto com seletividades inferiores às aquelas obtidos com $\text{Sn}(\text{OTf})_2$.⁶¹



Esquema 3.10

3.2.5. Preparação do fragmento D2 e do aduto aldólico tosilado

Após a preparação dos adutos aldólicos (-)-**146** e (-)-**147** ser alcançada em bons rendimento e seletividade, conversão destes ao fragmento **C** seria então investigada, conforme a rota sintética descrita no Esquema 3.11.

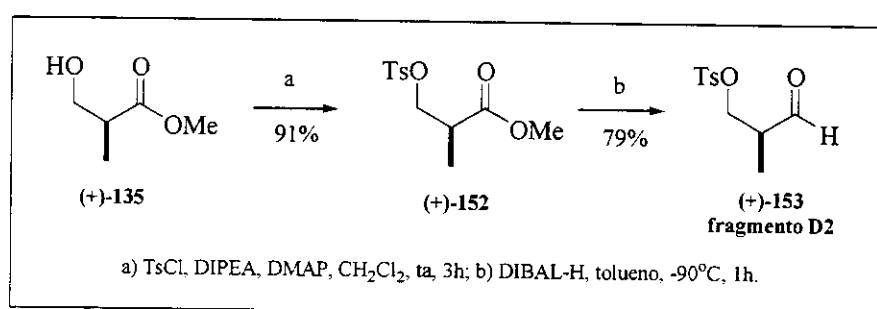


Esquema 3.11

Alternativamente poderia ser avaliada a possibilidade de obtenção do aduto **150** através do acoplamento entre o enolato de estanho da cetona (-)-**138** (fragmento **E1**) com o correspondente aldeído tosilado (+)-**153** (fragmento **D2**), o qual foi empregado com sucesso em reações aldólicas *anti*-Felkin com enolatos de boro de *N*-propionil oxazolidinonas na síntese da 10-desoximetimicina desenvolvida em nosso grupo.⁵⁰ Além

de tornar a rota sintética mais convergente, o aduto aldólico **150** representa um precursor atrativo do fragmento acíclico C15-C21 presente na estrutura de vários policetídeos bioativos como a leptomicina B (**2**) e a calistatina A (**10**).

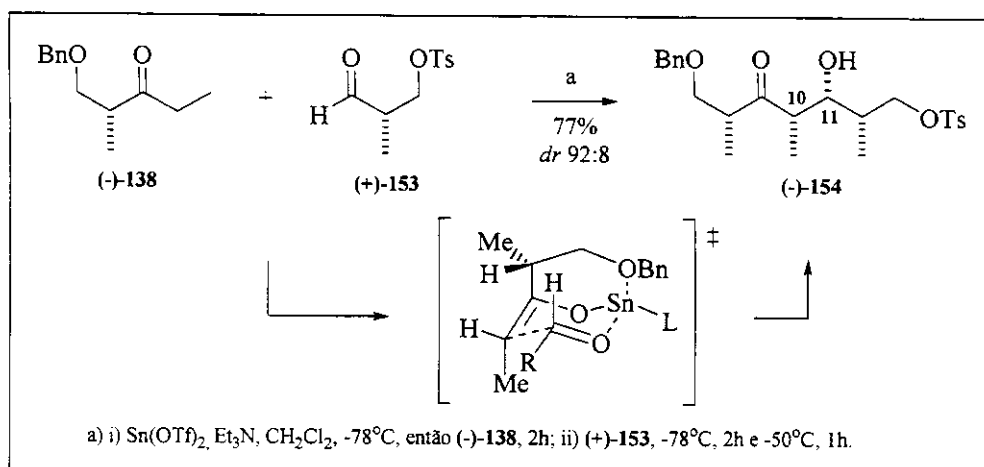
Assim o fragmento **D2** (Esquema 3.12) foi preparado em duas etapas a partir do hidróxi éster (*S*)-(+)-**135** em 72% de rendimento global pela tosilção de (+)-**135** com cloreto de tosil na presença de DIPEA e DMAP (91%) e redução com DIBAL-H em tolueno a -90°C para fornecer o aldeído quiral (+)-**153** (79%).⁵⁰



Esquema 3.12

A incorporação do grupo tosil foi evidenciada pelo desaparecimento da absorção da hidroxila livre no espectro de IV, e também a presença em ¹H-RMN dos sinais a 2,46 (ArCH₃), 7,36 e 7,78 ppm (ArH) referente ao grupamento tosil e dos duplos dubletos em 4,06 e 4,19 ppm atribuídos aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos CH₂OTs do éster tosilado (+)-**152**. O espectro de ¹³C-RMN apresentou os sinais relativos ao grupo tosil em 21,4 (ArCH₃), 70,7 (CH₂OTs) e na região dos aromáticos 127,9-144,9 e a carbonila de éster a 1739 ppm. O aldeído (+)-**153** foi caracterizado baseado nas absorções no espectro de infravermelho a 2711 e a 1741 cm⁻¹ referente aos estiramentos C(O)-H e HC=O, e pelo singlete a 9,59 ppm em ¹H-RMN atribuído ao hidrogênio diretamente ligado a carbonila.

O aduto (-)-**154** (8,10-*sin*-10,11-*sin*-11,12-*sin*) foi obtido em 77% de rendimento com diastereosseletividade de 92:8 (determinada por ¹³C-RMN) em favor do isômero Felkin (10,11-*sin*) decorrente do ataque pela face *re* do enolato de estanho da cetona (-)-**138** na face *re* do aldeído (+)-**153** (Esquema 3.13).



Esquema 3.13

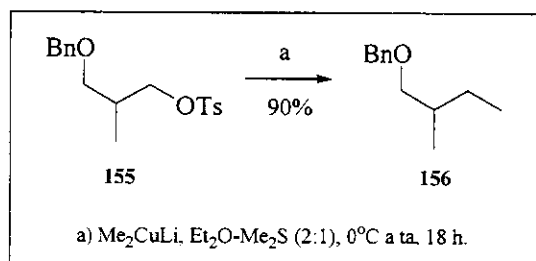
A caracterização do aduto (-)-154 foi baseada na presença em ^1H -RMN 500 MHz dos sinais referentes a três metilas 0,90 (d, $J=6,7$, $\text{C}(12)\text{HCH}_3$), 1,01 (d, $J=7,0$, $\text{C}(8)\text{HCH}_3$) e 1,06 ppm (d, $J=7,0$, $\text{C}(10)\text{HCH}_3$), a quatro hidrogênios metínicos 1,86-1,91 (m, $\text{C}(12)\text{HCH}_3$), 2,80 (dq, $J=7,0$; 4,0, $\text{C}(10)\text{HCH}_3$), 3,09-3,13 (m, $\text{C}(8)\text{HCH}_3$) e 3,86-3,93 (m, CHOH) e a hidroxila 2,71 (l, OH). O espectro de ^{13}C -RMN também apresentou os sinais relativos a três metilas 9,7, 12,5 e 13,7 ppm, a quatro carbonos metínicos 35,4 ($\text{C}(12)\text{H}$), 44,7 ($\text{C}(8)\text{H}$), 48,8 ($\text{C}(6)\text{H}$) e 70,6 (CHOH) e a carbonila em 216,9 ppm. A atribuição dos dados espectroscópicos do aduto (-)-154 foi amparada pelas correlações de COSY e HSQC. A análise de IV mostrou as bandas de absorção 3539 e 1709 cm^{-1} referentes à respectivamente, hidroxila e carbonila da cetona. A ratificação da estereoquímica relativa (8,10-*sin*-10,11-*sin*-11,12-*sin*) do aduto tosilado (-)-154 foi realizada por comparação com os dados de ^1H - e ^{13}C -RMN dos adutos aldólicos (-)-146, (-)-147 e (+)-148.

3.2.5.1. Aplicação do aduto aldólico (-)-154 na síntese do segmento C15-C22 da Calistatina A.

Em função dos altos níveis de seletividade conseguidos na formação do aduto aldólico (-)-154 e de que este corresponde a uma subestrutura de interesse comum para a

síntese dos policetídeos desta classe, decidimos, a partir de (-)-**154**, efetuar a síntese do segmento C15-C22 da calistatina A **10** (Figura 1.2).⁶⁵

Devido à necessidade de homologação da cadeia principal de (-)-**154**, por meio de uma substituição nucleofílica com o cuprato de Gilman,⁶⁶ foi inicialmente realizado um estudo modelo empregando-se o tosilato racêmico **155** (Esquema 3.14). O composto (±)-1-benziloxi-2-metilbutano **156** foi obtido em 90% de rendimento empregando-se o cuprato de baixa ordem Me_2CuLi preparado *in situ* a partir do complexo $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ e MeLi em éter etílico/sulfeto de metila (2:1).



Esquema 3.14

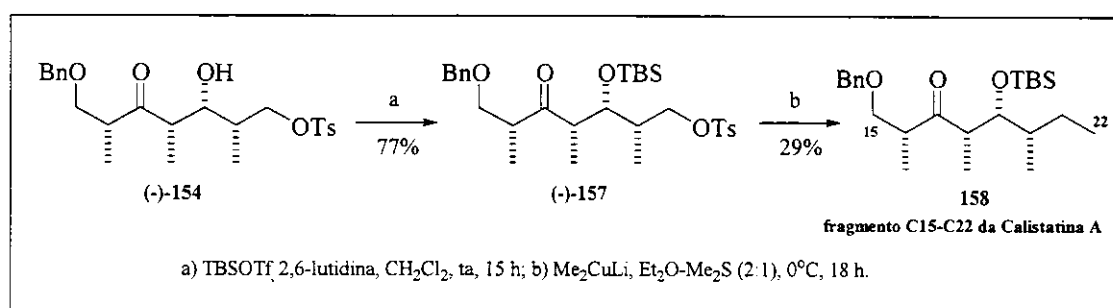
A caracterização de **156** foi baseada na análise do espectro de ^1H -RMN que evidenciou a presença de duas metilas em 0,89 (t, $J=7,3$) e 0,92 ppm (d, $J=7,0$) e também a proteção dos sinais referentes aos hidrogênios metilênicos CH_2CH_3 para a região de 1,10-1,53 ppm. No ^{13}C -RMN foram observados os sinais 11,2 (CH_2CH_3), 16,5 (CHCH_3), 26,2 ppm (CH_2CH_3), assim como o desaparecimento dos sinais referentes ao grupo toсила. A análise do espectro de massas indicou a ocorrência do íon molecular em 178 (M^+).

Entretanto a utilização das mesmas condições para o acoplamento do aduto (-)-**154** com Me_2CuLi levou à reação de retroaldol, evidenciada pela recuperação da cetona (-)-**138**, não sendo observada a formação do produto desejado. Dessa forma, decidimos proteger a hidroxila livre de modo a evitar a reação de retroaldol, e então realizar o acoplamento com o respectivo cuprato de Gilman.

⁶⁵ Corrêa Jr., I. R.; Pilli, R. A., 24ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; Poços de Caldas-MG, BRASIL, Livro de Resumos, 2001, QO-30.

⁶⁶ Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* 1992, 41, 135-609.

Assim o aduto (-)-**154** foi convertido no éter de silício (-)-**157** utilizando triflato de *tert*-butildimetilsilila e 2,6-lutidina em diclorometano com 77% de rendimento (Esquema 3.15). A incorporação do grupo protetor de silício foi comprovada pelo desaparecimento da absorção da hidroxila livre no espectro de IV, pela presença dos sinais em ^1H -RMN, 0,07 e 0,11 (SiCH₃), 0,92 (SiC(CH₃)₃) e 4,11 ppm (dd, $J=7,0$; 2,1, CHOTBS) e em ^{13}C -RMN, -4,5 e -3,8 (SiCH₃), 18,2 (SiC(CH₃)₃), 25,9 (SiC(CH₃)₃) e 71,5 ppm (CHOTBS).



Esquema 3.15

O aduto protegido (-)-**157** foi então submetido à substituição nucleofílica com o Me₂CuLi para obtenção do fragmento desejado em 29% de rendimento não otimizado e também de produtos de acoplamento com concomitante desproteção do grupo benzílico. O composto **158** foi caracterizado por ^1H -RMN que evidenciou a presença da metila recém-incorporada pelo sinal em 0,81 ppm (t, $J=7,0$) e pela proteção dos hidrogênios metilênicos CH₂CH₃ para a região de 1,25-1,48 ppm, e por ^{13}C -RMN pelos os sinais observados a 12,1 (CH₂CH₃) e 26,9 ppm (CH₂CH₃), assim como pelo desaparecimento dos sinais referentes ao grupo toсила. A análise do espectro de massas de alta resolução indicou a ocorrência do íon 349,2197 referente a [M-C(CH₃)₃]⁺ cujo valor foi calculado como 349,2199 para C₂₀H₃₃O₃Si.

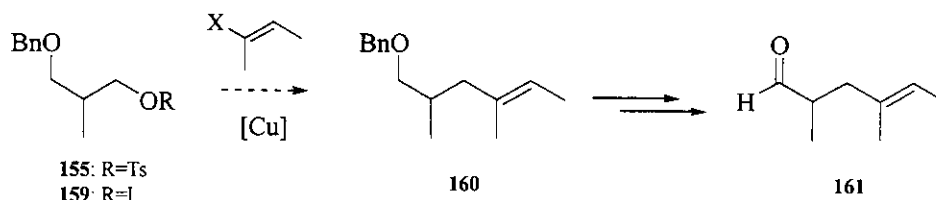
Apesar do baixo rendimento desta última etapa, a rota sintética descrita mostrou-se atrativa permitindo a rápida construção de um importante segmento presente na estrutura de vários policetídeos naturais (Figura 1.1).

3.2.6. Preparação do fragmento D3

Do ponto de vista estratégico, o uso do aldeído quiral γ,δ -insaturado (fragmento D3) na reação aldólica seria ainda mais interessante para a obtenção do fragmento C, pois além da literatura registrar boa seletividade facial em favor do isômero Felkin para aldeídos γ,δ -insaturados,⁶⁷ o mesmo já apresenta todo o segmento C11-C16 da delactomicina (Esquema 3.1). A viabilidade do emprego deste aldeído dependeria portanto do desenvolvimento de uma rota sintética viável para a sua preparação. Dessa forma decidimos investigar a possibilidade de obtenção do aldeído quiral β,γ -insaturado (fragmento D3) assim como a sua subsequente conversão ao fragmento C.

3.2.6.1. 1a. Abordagem: Substituição Nucleofílica via Sais de Cu(I)

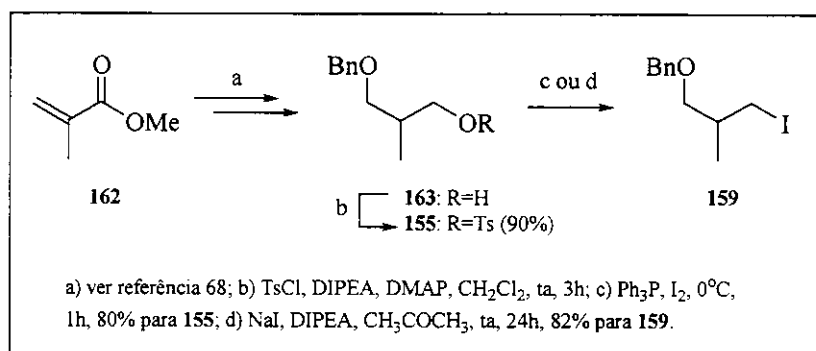
A primeira abordagem adotada com vistas à preparação do aldeído β,γ -insaturado 161 envolveu a formação da ligação C13-C14 empregando-se reações de substituição nucleofílica por reagentes organometálicos C(sp²) mediada por sais de cobre (Esquema 3.16). Os estudos do acoplamento entre a porção alquenila e o tosilato 155 ou iodeto 159 foram conduzidos para um modelo racêmico empregando complexos de organocobre obtidos a partir de quantidades catalíticas de Cu(I) com reagentes de Grignard e a partir de quantidades estequiométricas de Cu(I) com espécies de organolítio.



Esquema 3.16

⁶⁷ Kobayashi, Y.; Kitano, Y.; Takeda, Y.; Sato, F. *Tetrahedron* 1986, 42, 2937-2943.

O tosilato **155** foi obtido a partir do álcool racêmico **163**,⁶⁸ em 90% de rendimento, pelo tratamento com cloreto de tosilato na presença DIPEA e DMAP. O iodeto **159** foi sintetizado por dois métodos distintos: a partir da substituição nucleofílica do tosilato **155** com iodeto de sódio em acetona utilizando DIPEA catalítica em 82% de rendimento (74% em duas etapas) e diretamente a partir do álcool **163** com trifenilfosfina, iodo e imidazol em 80% de rendimento (Esquema 3.17).⁶⁹



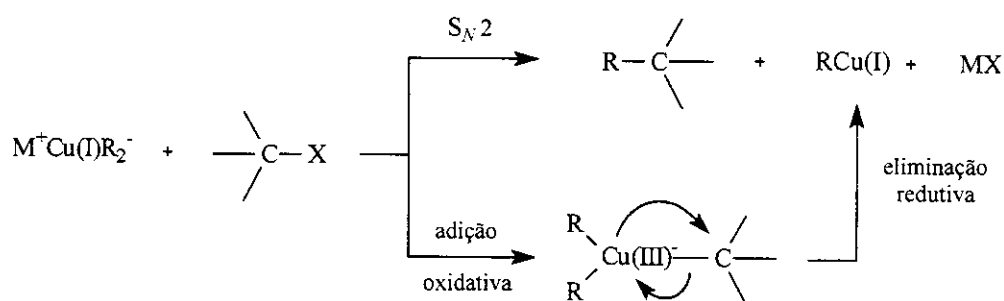
Esquema 3.17

A análise do espectro de ^1H -RMN evidenciou a incorporação do grupo tosilato pela presença dos sinais 2,41 (ArCH_3) e 7,78 ppm (ArH) e pela desproteção dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos CH_2OTs para 3,99 e 4,05 ppm. O espectro de ^{13}C -RMN apresentou os sinais relativos ao grupo tosilato em 21,4 (ArCH_3), 71,2 ppm (CH_2OTs) e na região dos aromáticos 128,0-144,7 ppm. A análise de IV indicou o desaparecimento da absorção da hidroxila livre e a presença das absorções 1360 e 1176 cm^{-1} características de SO_2 em grupos sulfonatos. A caracterização do iodeto **159** foi baseada na análise do espectro de ^1H -RMN que evidenciou a proteção dos sinais referentes aos hidrogênios metínico 1,76-1,81 ppm (CHCH_3) e metilênicos 3,35 ppm (CH_2I) e o desaparecimento dos sinais relativos ao grupo tosilato. O espectro de ^{13}C -RMN apresentou um sinal fortemente protegido referente ao carbono CH_2I em 17,7 ppm. A análise do espectro de massas indicou a ocorrência do íon molecular em 290 (M^+).

⁶⁸ Murta, M. M. *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 1991.

⁶⁹ Aristoff, P. A., Johnson, P. D.; Harrison, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7967-7974.

Os complexos de organocobre utilizados foram obtidos primeiramente a partir de quantidades catalíticas de Cu(I) com reagentes de Grignard (RMgX) e depois com quantidades estequiométricas de Cu(I) com espécies de organolítio (RLi) formando sais monoaniônicos e dianiônicos de cobre(I), respectivamente. O mecanismo normalmente proposto para a substituição de haletos ou sulfonatos envolve um processo S_N2, com o seu deslocamento pelo grupo R presente em R₂CuLi, ou ainda um ataque do próprio cuprato produzindo um intermediário transiente de Cu(III) seguido de eliminação redutiva, e com inversão da estereoquímica no centro formado (Esquema 3.18).⁷⁰



Esquema 3.18

O estudo das reações catalisadas por cobre envolvendo os reagentes de Grignard foi avaliado para o acoplamento do tosilato **155** e do iodeto **159** com o brometo de vinilmagnésio empregando os catalisadores de Burns (Li₂CuBr₂SMe₂SPh)⁷¹ e de Kochi (Li₂CuCl₄).⁷² Os organocobre derivados de reagentes de Grignard foram escolhidos, a princípio, pela possibilidade do uso de quantidades estequiométricas do haleto de vinila em relação ao material de partida quiral, além da maior facilidade de preparação dos RMgX comparado aos organolítios. Os principais resultados obtidos estão descritos na Tabela 3.4.

⁷⁰ a) Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, *41*, 135-609; b) Posner, G. H. *Org. React.* **1975**, *22*, 253-400.

⁷¹ Burns, D. H.; Miller, J. D.; Chan, H.-K.; Delaney, M. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2125-2133.

⁷² a) Tamura, M.; Kochi, J. *Synthesis* **1971**, 303-305; b) Tamura, M.; Kochi, J. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *14*, 205-228.

Tabela 3.4: Reações empregando o brometo de vinilmagnésio e os catalisadores de Cobre.

$\text{BnO-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-OR} \xrightarrow[\text{Cu(I)X cat.}]{\text{CH}_2=\text{CH-MgBr}} \text{BnO-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH=CH}_2$

155: R=Ts
159: R=I

164

Entrada	Composto	Catalisador	Condições	Tempo (h)	Produto	Rend. (%)	Recup. (%)
1		$\text{Li}_2\text{CuBr}_2\text{SMe}_2\text{SPh}$	THF/HMPA ta	18		37	44
2		$\text{Li}_2\text{CuBr}_2\text{SMe}_2\text{SPh}$	THF/HMPA ta	48		51	30
3		$\text{Li}_2\text{CuBr}_2\text{SMe}_2\text{SPh}$	THF/HMPA $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{ta}$	24		44	37
4		Li_2CuCl_4	THF $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{ta}$	24	-	-	82
5		$\text{Li}_2\text{CuBr}_2\text{SMe}_2\text{SPh}$	THF/HMPA ta	24		98	-

Os resultados obtidos para a reação entre o tosilato **155** e o brometo de vinilmagnésio utilizando o catalisador $\text{Li}_2\text{CuBr}_2\text{SMe}_2\text{SPh}$ em THF/HMPA à temperatura ambiente por 18 e 48 h foram insatisfatórios para a obtenção do produto de acoplamento desejado (Entradas 1 e 2). Em ambos os casos, foram isolados como único produto o brometo **165**, resultante da substituição nucleofílica mediada por HMPA do grupo tosilato com rendimentos maiores em função do tempo, 37 e 51% para 18 e 48 h, e recuperando-se o material de partida em 44 e 30% respectivamente.

A caracterização do brometo **165** foi baseada na análise do espectro de ^1H -RMN que evidenciou a desproteção dos sinais referentes aos hidrogênios metílicos 1,47 ppm (CHCH_3), metínico 2,11-2,18 ppm (CHCH_3) e metilênicos 3,50 e 3,54 ppm (CH_2Br) em relação ao iodeto **159**. O espectro de ^{13}C -RMN apresentou um sinal desprotegido referente ao carbono CH_2Br em 38,2 ppm. A análise do espectro de massas indicou a ocorrência do íon molecular em 242 (M^+-1).

Alternativamente, foi utilizado o iodeto **159** para a reação de acoplamento empregando os catalisadores de $\text{Li}_2\text{CuBr}_2\text{SMe}_2\text{SPh}$ em THF/HMPA (Entrada 3) e de

Li_2CuCl_4 em THF (Entrada 4), com a adição dos reagentes a -78°C e depois mantendo a temperatura ambiente por 24 h. No primeiro caso, novamente foi obtido como único produto de reação o brometo **165** em 44% de rendimento, recuperando-se o material de partida em 37%. No segundo, apenas o material de partida foi recuperado em 82%, provavelmente devido à ausência de HMPA.

De forma a verificar se a atividade do catalisador ou o impedimento estérico da metila na posição α ao grupo tosilato estariam influenciando negativamente a reação foi investigado o acoplamento entre o 1-tosil-octadecano **166** e o brometo de vinilmagnésio mediado por $\text{Li}_2\text{CuBr}_2\text{SMe}_2\text{SPh}$ em THF/HMPA a temperatura ambiente (Entrada 5). O tosilato **166** foi escolhido por apresentar similaridade a uma reação análoga descrita para o tosilato de dodecila, empregando o mesmo catalisador.⁷¹ Como resultado obteve-se exclusivamente o 1-bromo-octadecano **167** em 98% de rendimento, indicando que a obtenção dos produtos de acoplamento, neste caso o 1-eicoseno, foi comprometida pela eficácia do catalisador $\text{Li}_2\text{CuBr}_2\text{SMe}_2\text{SPh}$, que em nossas mãos, não produziu os resultados desejados.

Devido à dificuldade de obtenção dos produtos de acoplamento via reações catalisadas por cobre envolvendo os reagentes de Grignard, decidiu-se então empregar os organocupratos de lítio de “alta ordem” ($\text{R}_2\text{CuCNLi}_2$), que são comprovadamente mais reativos para reações de substituição com haletos e tosilatos.^{66,73} Como ponto negativo têm-se a necessidade de utilização de dois ou mais equivalentes do cuprato para a alta conversão do material de partida e também a estequiometria de 2:1 dos grupos R em relação ao complexo organocobre, sendo que apenas um deles é transferido durante a reação, e com isso muito do reagente precursor ao RLi é perdido neste processo.

Para amenizar esse inconveniente, foram desenvolvidos cupratos mistos que possuem um dos ligantes intransferível, permitindo assim a utilização em potencial do organolítio (RLi) contendo o ligante de interesse.⁷⁴ A preparação dos cupratos mistos consiste na formação inicialmente de um cuprato de baixa ordem (Gilman, R_2CuLi) com o ligante intransferível (normalmente capaz de fazer retrodoação forte com o cobre, como

⁷³ Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005-5038.

⁷⁴ Lipshutz, B. H. *Synthesis* **1986**, 325-341.

acetilenos e tiofenos) que é adicionado ao correspondente organolítio cujo grupo R se deseja transferir no acoplamento.

Dessa forma o estudo das reações envolvendo os organocupratos de lítio de “alta ordem” foi avaliado para o acoplamento do tosilato **155** e do iodeto **159** com o *cis*-2-butenil lítio empregando o cuprato misto derivado do 2-ThCu(CN)Li (proveniente da metalação do tiofeno e CuCN).⁷⁵ Também foi verificado o acoplamento mediado pelo cuprato de “alta ordem” derivado de CuCN e dois equivalentes do organolítio. Os resultados obtidos estão sumarizados na Tabela 3.5.

Tabela 3.5: Reações empregando o *cis*-2-butenil lítio e os reagentes de Cobre.

Entrada	Composto	Catalisador	Condições	Tempo (h)	Produto	Rend. (%)	Recup. (%)
1		(2-Th)CuCNLi	THF -78°C → ta	20		14	62
2		(2-Th)CuCNLi	THF -78°C → 0°C	4	 (2:1) 	25	-
3		 t-BuLi (1:1)	THF -78°C → 0°C	2		47*	27*
4		CuCN	THF -78°C	2		43	-

* os rendimentos foram estimados a partir da mistura de **168** e **169** por CG e ¹H-RMN.

A primeira tentativa de acoplamento foi realizada empregando o tosilato **155** com o cuprato misto derivado do 2-ThCu(CN)Li e do *cis*-2-butenil lítio preparado *in situ* a partir do *cis*-2-bromo-2-butenol e *tert*-butil lítio (estequiometria de 1:2) a -78°C (Entrada 1). A reação foi mantida a temperatura ambiente por 20 h sendo obtido como único

⁷⁵ Lipshutz, B. H.; Koerner, M.; Parker, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 945-948.

produto o brometo **165** em 14% de rendimento, e recuperando-se o material de partida em 62%. Alternativamente, foi utilizado o iodeto **159** para a reação de acoplamento nas mesmas condições anteriores (Entrada 2). Após um período de 4 h a 0°C, foram isolados os produtos de redução **168** e de eliminação **169** numa proporção de 2:1 em 25% de rendimento total. A formação de **168** ocorreu devido a uma troca metal-halogênio provavelmente decorrente de um excesso de *tert*-butil lítio presente no meio reacional, originando o produto de redução após o tratamento da reação em meio aquoso.

Para evitar a presença de qualquer traço do organolítio indesejado no meio de reação, um experimento foi conduzido mantendo a estequiometria de 1:1 do *cis*-2-bromo-2-butenos em relação ao *tert*-butil lítio (Entrada 3). Desta vez, foi obtido exclusivamente o produto de eliminação **169** em rendimento estimado de 47%, e recuperando-se o material de partida em 27%. Em todas os casos em que o 2-ThCu(CN)Li foi utilizado, detectou-se o ditiofeno como produto lateral de reação.

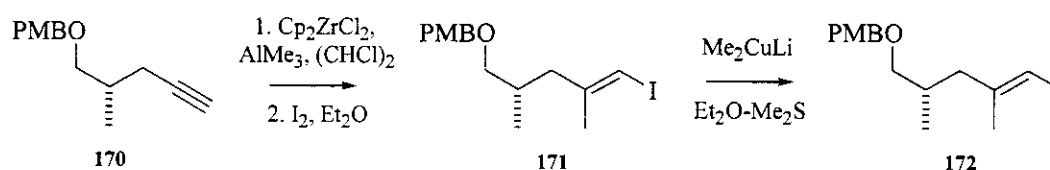
Uma última tentativa de acoplamento foi realizada empregando o iodeto **159** e o cuprato derivado de CuCN e dois equivalentes de *cis*-2-butenil lítio ($R_2Cu(CN)Li_2$), e mantendo a reação a -78°C por 2 h (Entrada 4). Como resultado obteve-se apenas o produto de redução **168** em 43% de rendimento.

A caracterização do composto de redução 1-benziloxi-2-metil-propano **168** foi baseada na análise do espectro de 1H -RMN que evidenciou a proteção dos sinais referentes aos hidrogênios metílicos 0,93 ($2x CH_3$), metínico 1,91 (CH) e metilênicos 3,23 ppm (CH_2) em relação ao iodeto **159**. A análise do espectro de massas indicou a ocorrência do íon molecular em 164 (M^+). O composto de eliminação 3-benziloxi-2-metil-prop-1-eno **169** foi evidenciado segundo 1H -RMN pela presença dos sinais em 4,85 e 4,93 ppm característicos de hidrogênios de duplas ligações terminais e pela desproteção da metila (1,70 ppm) e do CH_2OBn (4,42 ppm) diretamente ligados na dupla. A análise de infravermelho indicou a absorção característica de $C=C$ terminal em 1657 cm^{-1} .

3.2.6.2. 2a. Abordagem: Reação de Carbometalação de Negishi

Como os estudos sintéticos iniciais para a obtenção do aldeído γ,δ -insaturado **161**, através do acoplamento envolvendo os organometálicos de cobre(I) derivados de alquenila e os tosilatos e iodetos primários não se mostraram viáveis sinteticamente, decidimos buscar alternativas para superar fatores que a nosso ver estariam dificultando a reação como a dificuldade de preparação dos cupratos de vinila associada à sua baixa reatividade para S_N2 e o impedimento estéreo da metila na posição α .⁷⁶

Como alternativa, uma segunda proposta para a preparação do aldeído γ,δ -insaturado **161** foi avaliada pelo emprego da reação de carbometalação-iodação de acetilenos terminais, desenvolvida por Negishi e colaboradores.⁷⁷ Essa metodologia seria interessante do ponto de vista sintético se considerarmos que o acetileno **170** corresponde ao enantiômero do precursor quiral do fragmento **A** (Esquema 3.19).



Esquema 3.19

A reação de carbometalação de alcinos com organoalana-zirconoceno proporciona um excelente método para obtenção de olefinas trissubstituídas com controle da régio e estereoquímica (>95%).⁷⁷ O mecanismo, segundo considerações de orbitais de fronteira, consiste na carbolaluminação *cis* do acetileno, assistida cataliticamente por um metal com orbital vazio de baixa energia, tal como o zircônio (Figura 3.2). O processo envolve a adição concertada da ligação Me-Al no alcino via formação de um intermediário de quatro centros que é facilitado pela presença de espécies de ZrCp_2 , conforme representado no Esquema 3.20.

⁷⁶ Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7672-7674.

⁷⁷ a) Negishi, E.-i. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2333-2356; b) Negishi, E.-i.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639-6647; c) Negishi, E.-i.; Kondakov, D. Y. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 417-426.

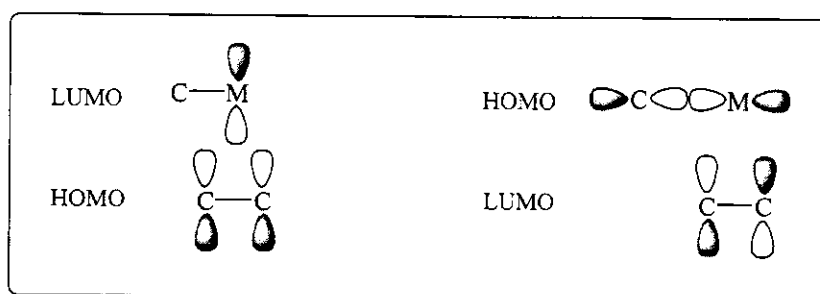
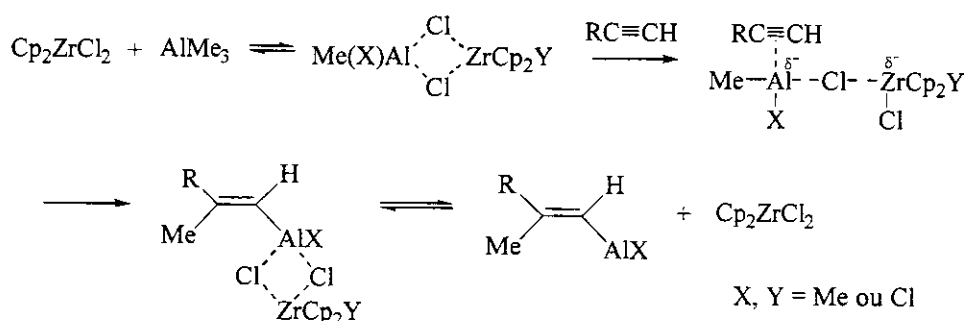


Figura 3.2: Interações entre os Orbitais Moleculares de Fronteira

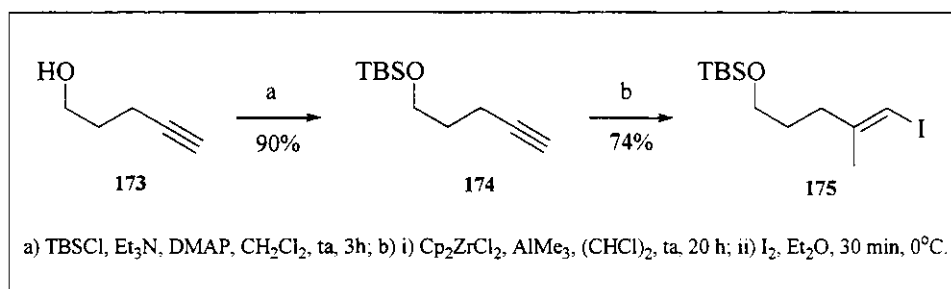


Esquema 3.20: Mecanismo proposto por Negishi para a carbometalação de alcinos

O processo é essencialmente o mesmo para hidrometalações concertadas a não ser pelos requisitos estéreos, que limitam a extensão deste método que é especialmente útil para a obtenção de (*E*)-2-metil-1-alquenilalanas. As alquenilalanas formadas *in situ* podem sofrer protonólise (ou deuterólise), halogenólise, pelo tratamento com NCS, Br₂ ou I₂, ou serem transformadas pela adição de um organolítio em alquenilaluminatos, que podem ser homologados com ClCOOEt, ClCH₂OCH₃, CO₂, (CH₂O)_n, aldeídos e epóxidos com completa retenção da geometria da olefina. Além disso, as alquenilalanas podem ser transmetaladas e via catálise por Ni ou Pd serem acopladas a outros eletrófilos, comportando-se como intermediários versáteis na preparação de alcenos trissubstituídos precursores de vários produtos naturais.⁷⁸

⁷⁸ a) Negishi, E.-i.; Takahashi, T. *Aldrichim. Acta* **1985**, *18*, 31-48; b) Negishi, E.-i. *Pure & Appl. Chem.* **1992**, *74*, 323-334.

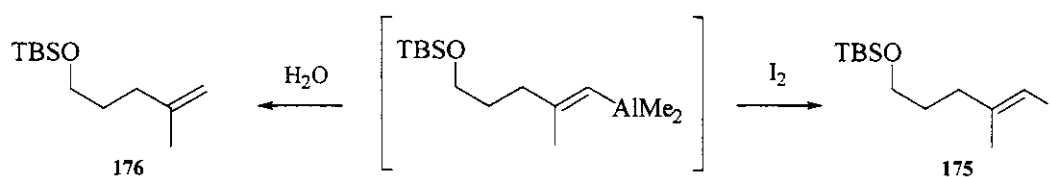
Dessa forma foi inicialmente desenvolvido um estudo modelo para a reação de carbometalação de Negishi utilizando o 4-pentin-1-ol **173**, disponível comercialmente, de modo a viabilizar uma rota sintética para o aldeído γ,δ -insaturado **161** (Esquema 3.21).



Esquema 3.21

O 4-pentin-1-ol **174** foi silitado pelo tratamento com cloreto de *tert*-butildimetil silano na presença de Et₃N e DMAP em diclorometano com 90% de rendimento. A incorporação do grupo protetor de silício foi evidenciada pelo desaparecimento da absorção da hidroxila livre no espectro de IV e pela presença dos sinais 0,05 (Si(CH₃)₂), 0,89 (SiC(CH₃)₃) e 3,69 ppm (t, *J*=6,2, CH₂OTBS) em ¹H-RMN e -5,4 (Si(CH₃)₂), 18,3 (SiC(CH₃)₃), 25,9 (SiC(CH₃)₃) e 61,4 ppm (CH₂OTBS) em ¹³C-RMN.

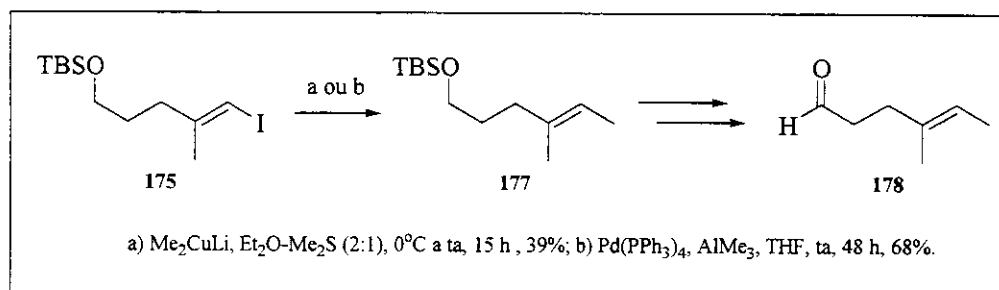
O iodeto vinílico trissubstituído com geometria *E* foi então obtido a partir de **174** como produto majoritário em 74% de rendimento utilizando o protocolo de Negishi com dicitopentadienil dicloreto de zircônio e trimetilalumínio em 1,2-dicloroetano para a formação *in situ* da vinilalana intermediária, que foi trapeada com iodo para a formação de **175**. Além do iodeto vinílico **175**, foi isolado minoritariamente o alceno terminal **176** proveniente da hidrólise da vinilalana em 4% de rendimento (Esquema 3.22), e ainda recuperado em 10% o material de partida.



Esquema 3.22

O iodeto vinílico **175** foi caracterizado por ^1H -RMN segundo os sinais em 1,84 (d, $^4J=1,1$) e 5,88 ppm (ql, $^4J=1,1$) atribuídos, respectivamente, a metila ligada a carbono insaturado e ao hidrogênio geminal ao iodo, e por ^{13}C -RMN pelos sinais observados a 23,9 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 30,8 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 74,7 ($=\text{CHI}$) e 147,7 ppm ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$). A análise do espectro de massas de alta resolução indicou a ocorrência do íon 283,0022 referente a $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$ cujo valor foi calculado como 283,0015 para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{IOSi}$. O alceno terminal **176** foi caracterizado por IV apresentando uma banda típica de estiramento $\text{C}=\text{C}$ a 1651 cm^{-1} ; por ^1H -RMN que mostrou os sinais em 1,73 ppm referente a metila ligada no carbono insaturado e em 4,68/4,70 ppm atribuídos aos hidrogênios de dupla terminal; por ^{13}C -RMN com os sinais observados a 22,5 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 30,8 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 109,8 ($=\text{CH}_2$) e 147,7 ppm ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$). A análise do espectro de massas de alta resolução indicou a ocorrência do íon 157,1062 referente a $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$ cujo valor foi calculado como 157,1049 para $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{OSi}$.

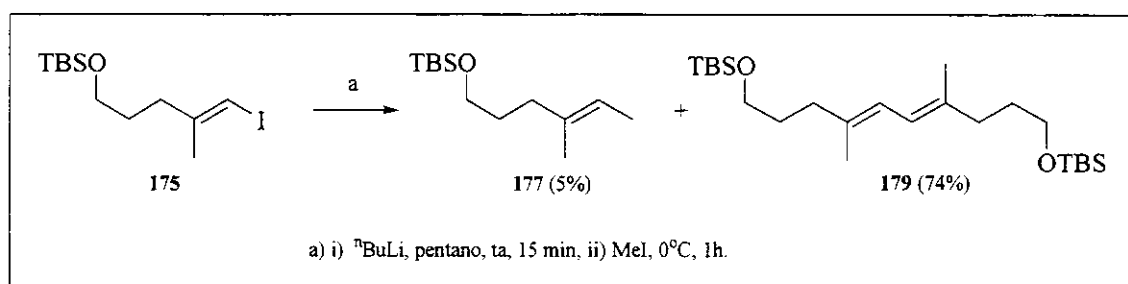
O iodeto vinílico **175** foi submetido a reação com o dimetilcuprato de lítio, preparado a partir de MeLi e CuBr.Me₂S, em éter etílico e dimetil sulfeto como co-solvente resultando na olefina trissubstituída **177** em 39% de rendimento não otimizado. Alternativamente a olefina **177** foi preparada pelo acoplamento do iodeto vinílico **175** com trimetilalumínio sob catálise de *tetrakis*(trifenilfosfina)paládio(0) em 68% de rendimento (Esquema 3.23). Este acoplamento direto entre $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$ envolvendo uma metil alana e catálise por Pd surpreendentemente tem poucos precedentes na literatura, sendo mais comum o emprego do análogo Me₂Zn, como descrito recentemente por Marshall e colaboradores na reação com um triflato vinílico.⁷⁹



Esquema 3.23

⁷⁹ Marshall, J. A.; Zou, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1347-1350.

Uma outra tentativa foi realizada via reação de metalação estereoespecífica do iodeto vinílico **175** com butil lítio a 25°C em pentano, seguida da adição de iodeto de metila para formação dos olefina trissubstituída **177** com retenção da configuração, segundo metodologia descrita por Utimoto e col.⁸⁰ Apesar de experimentalmente mais simples e dos bons resultados relatados para o (*E*)-1-iodo-1-dodeceno e o (*E*)-6-iodo-6-dodeceno, a olefina **177** foi obtida em apenas 5% de rendimento, sendo o dieno **179** formado majoritariamente (74%) através de um acoplamento de Wurtz (Esquema 3.24).



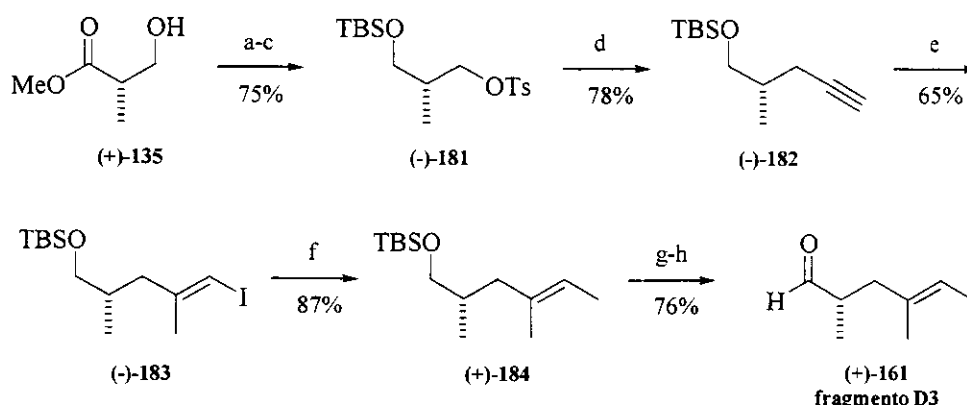
Esquema 3.24

A caracterização da olefina trissubstituída **177** foi feita através de ¹H-RMN com base nos sinais na região de 1,56-1,61 ppm referentes às metilas ligadas em carbono insaturado (=CHCH₃ e =C(CH₃)CH₂) e 5,21 ppm (dq, ³J=5,5, ⁴J=1,1) atribuído ao hidrogênio vinílico (=CHCH₃) e de ¹³C-RMN pelos respectivos sinais observados a 13,3 (=CHCH₃), 15,6 (=C(CH₃)CH₂), 118,3 (=CHCH₃) e 135,5 ppm (=C(CH₃)CH₂). A análise do espectro de massas de alta resolução indicou a ocorrência do íon 171,1202 referente a [M-C(CH₃)₃]⁺ cujo valor foi calculado como 171,1205 para C₉H₁₉OSi. O dieno **179** foi caracterizado por IV pela banda de estiramento C=C conjugado a 1614 cm⁻¹; por ¹H-RMN, que devido à simetria existente na molécula apresentou sinais com intensidade duplicada para as metilas em 1,73 (=C(CH₃)CH₂) e 2,11 ppm (t, J=7,7, =C(CH₃)CH₂) e para os hidrogênios vinílicos em 6,00 ppm e por ¹³C-RMN com sinais observados a 16,4 (=C(CH₃)CH₂), 31,2 (=C(CH₃)CH₂), 121,0 (2C, =CH) e 135,9 ppm (=C(CH₃)CH₂). A análise do espectro de massas de alta resolução indicou a ocorrência do íon molecular 426,3343 [M]⁺ cujo valor foi calculado como 426,3349 para C₂₄H₅₀O₂Si₂.

⁸⁰ Yokoo, T.; Shinokubo, K.; Oshima K.; Utimoto, K. *Sinlett*, **1994**, 645-646.

A conversão final da olefina **177** no respectivo aldeído γ,δ -insaturado **178** poderia então ser realizada simplesmente pela desproteção do grupo silila (TBAF ou HF.py) seguida da oxidação da hidroxila primária para o aldeído (Swern, Dess-Martin ou TPAP) como representado no Esquema 3.23.

Tendo alcançado sucesso no desenvolvimento de uma rota sintética para a olefina trissubstituída modelo **177**, voltamos nossa atenção agora para a síntese do aldeído quiral γ,δ -insaturado (+)-**161**, correspondente ao fragmento **D3**. Este foi então preparado em oito etapas a partir do hidróxi éster (*S*)-(+)-**135**, com 25% de rendimento global, através da carbometalação de Negishi do alquino terminal (-)-**182** (74%), seguido da metilação de (-)-**183** com AlMe_3 na presença de $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (87%) e conversão do éter de silício (+)-**184** no aldeído γ,δ -insaturado (+)-**161** (76%), conforme descrito no Esquema 3.25. O alquino terminal (-)-**182** foi sintetizado pela reação de substituição nucleofílica de acetileto de lítio em DMSO no tosilato (-)-**181** derivado de (+)-**135** (78%).



a) TsCl , DIPEA, DMAP, CH_2Cl_2 , ta, 3 h; b) DIBAL-H, THF, -78°C , 1 h; c) TBSCl, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , ta, 3 h; d) complexo acetileto de lítio-EDA, DMSO, 0°C a ta, 4 h; e) (i) Cp_2ZrCl_2 , AlMe_3 , $(\text{CHCl}_3)_2$, ta, 24 h; (ii) I_2 , Et_2O , 30 min, 0°C ; f) AlMe_3 , $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$, THF, ta, 48 h, 0°C to rt; g) TBAF, THF, ta, 1 h; h) periodinana de Dess-Martin, CH_2Cl_2 - H_2O , ta, 15 min.

Esquema 3.25

A caracterização dos compostos de (-)-**181** a (+)-**184** se deu de modo muito semelhante ao descrito anteriormente para a série aquiral, em especial o aldeído γ,δ -insaturado (+)-**161** apresentou no espectro de ^1H -RMN os sinais em 1,04 (d, $J=7,0$, CHCH_3), 1,58-1,61 ppm ($=\text{CHCH}_3$ e $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$) referentes às três metilas, em 1,99 e

ppm atribuídos aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos ($=C(CH_3)CH_2$), em 2,39-2,55 ($CHCH_3$) e 5,24-5,30 ($=CHCH_3$) aos hidrogênios metínicos e pelo singlete a 9,62 ppm atribuído ao hidrogênio diretamente ligado à carbonila. No ^{13}C -RMN foram observados os sinais em 13,0 ($CHCH_3$), 13,2 ($=CHCH_3$), 15,4 ($=C(CH_3)CH_2$), 40,8 ($=C(CH_3)CH_2$), 44,3 ($CHCH_3$), 121,5 ($=CHCH_3$), 132,2 ($=C(CH_3)CH_2$) e 205,4 ppm ($HC=O$). No IV foram observadas as bandas de absorção a 2709 e 1728 cm^{-1} referente aos estiramentos $C(O)-H$ e $HC=O$. A análise do espectro de massas indicou a ocorrência do íon molecular em m/z 126 (M^+).

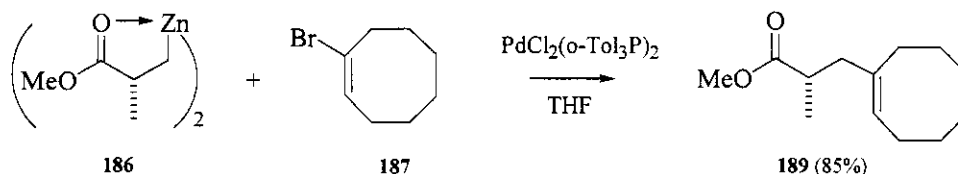
3.2.6.3. 3a. Abordagem: Reação de Acoplamento com Organozinco

Apesar de viabilizada através do estudo modelo, a rota sintética para o aldeído quiral γ,δ -insaturado (+)-**161** via carbometalação de Negishi apresentou como ponto negativo o número excessivo de etapas para homologação dos carbonos da olefina além da necessidade de reações de proteção/desproteção para a manipulação adequada dos grupos funcionais. Dessa forma, optamos por buscar uma alternativa mais direta para a síntese de (+)-**161** empregando reagentes de organozinco.

Segundo os resultados descritos por Nakamura e Kuwajima,⁸¹ a reação de acoplamento catalisada por paládio do homoenolato de zinco quiral **186** e haletos arílicos ou vínilicos, como o 1-bromo-1-cicloocteno **187**, ocorre de forma estereoespecífica, em altos rendimentos e com retenção da configuração no centro estereogênico (Esquema 3.26). Além disso, também foi confirmada por Nakamura e Kuwajima a ausência da reação competitiva de β -eliminação para formação de acrilato de metila.⁸² Sob tal perspectiva, decidimos investigar a possibilidade de aplicação do acoplamento via reagentes de organozinco para a obtenção do aldeído γ,δ -insaturado (+)-**161**.

⁸¹ Nakamura, E.; Sekiya, K.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 337-340.

⁸² Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 83-86.



Esquema 3.26

Os organozincos apesar de conhecidos desde 1849, tiveram suas aplicações em síntese orgânica limitada a ciclopropanações e reações aldólicas devido a sua moderada reatividade, sendo substituídos pelos reagentes de organomagnésio e organolítio. Mas foi recentemente, por meio de transmetalizações (Cu, Co, Fe, Mn, Pd e Ni), que estes organometálicos (os haletos de organozinco, RZnX , e os mais reativos diorganozincos, R_2Zn) se mostraram úteis em diversas reações para uma ampla gama de eletrófilos.⁸³

Os homoenolatos de zinco estão entre organometálicos mais estáveis e que exibem maior quimiosseletividade.^{84,85} A adição de homoenolatos de zinco catalisada por cobre a enonas, aldeídos insaturados e cetonas ou ésteres acetilênicos ocorre com alto rendimento produzindo os respectivos adutos como éteres enólicos de silício. Também reagem rapidamente com cloretos de acila na presença de Cu ou Pd e com haletos alílicos via $\text{S}_{\text{N}}2'$ empregando Cu(I) e como co-solventes DMF ou HMPA. Especialmente interessante, são as reações de acoplamento de homoenolatos de zinco com haletos de vinila ou arila catalisada por Ni ou Pd, que permitem a formação de ligações $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$ com grupos alquila contendo hidrogênio na posição β .

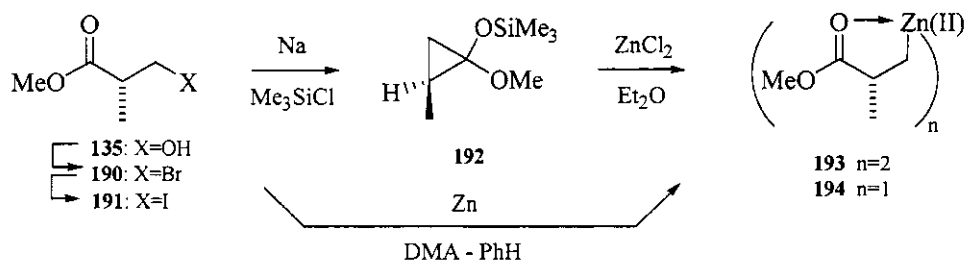
Entre os métodos desenvolvidos para a preparação dos homoenolatos de zinco quirais de interesse, pode-se destacar a conversão redutiva de β -halo-isobutiratos em sililoxiciclopropanos seguida do tratamento com ZnCl_2 para a formação dos diorganozincos,⁸¹ e a reação de β -halo-isobutiratos com zinco ativo em DMA/benzeno para os correspondentes haletos de organozinco⁸⁶ (Esquema 3.27).

⁸³ Knochel, P.; Perea J. J. A.; Jones, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275-8319.

⁸⁴ Nakamura, E.; Aoki, S.; Sekiya, K.; Oshino, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8056-8066.

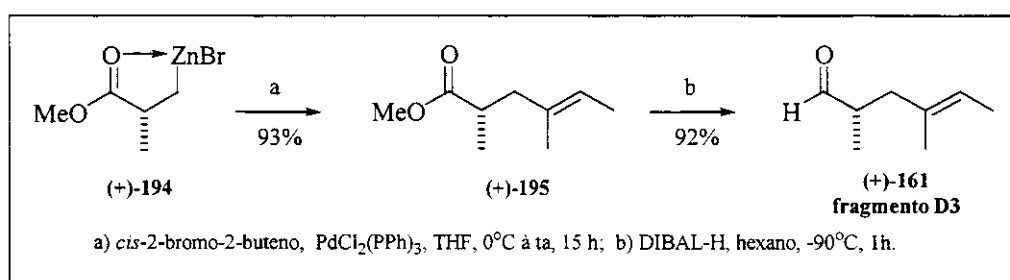
⁸⁵ Crimmins, M. T.; Nantermet, P. G. *Org. Prep. Proc. Int.* **1993**, *25*, 41-81.

⁸⁶ Tamaru, Y.; Ochiai, H.; Nakamura, T.; Tsubaki, K.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5559-5562.



Esquema 3.27

Dessa forma, como uma alternativa viável para síntese de aldeído γ,δ -insaturado (+)-161 foi proposta a reação de acoplamento catalisada por paládio do homoenolato de zinco quiral (+)-194, derivado do (*S*)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de metila (+)-135, com *cis*-2-bromo-2-buteno, todos comercialmente disponíveis (Esquema 3.28).



Esquema 3.28

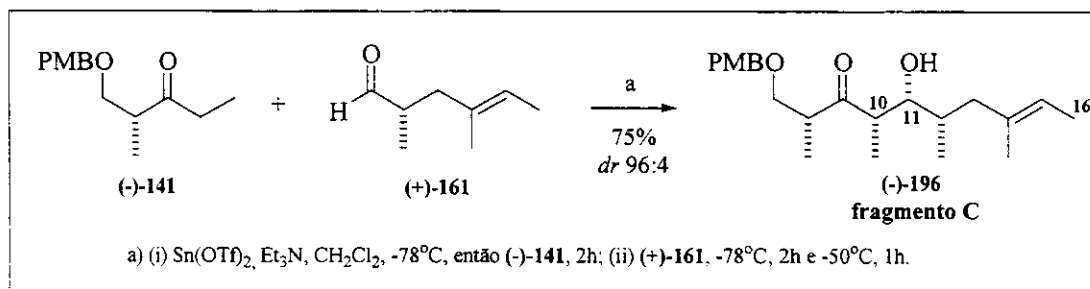
Segundo esta proposta, foram realizados vários testes visando à obtenção dos melhores resultados para o acoplamento entre o homoenolato de zinco (+)-194 e o *cis*-2-bromo-2-buteno. Os experimentos foram conduzidos na escala de 1 mmol para o eletrófilo, variando-se a proporção do organozinco (1-2 equiv.), o catalisador ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{o-Tol}_3\text{P})_2$ e $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, 5-10 mol%), a temperatura (25-60°C), o solvente (THF ou DMF) e a concentração. O acoplamento feito sob condições otimizadas utilizando diclorobis(trifenilfosfina)paládio(0), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, em THF à temperatura ambiente produziu o éster γ,δ -insaturado (+)-195 em 93% de rendimento. Notadamente, o aumento na escala reacional para 5 mmol contribuiu para um acréscimo significativo no rendimento, provavelmente devido à volatilidade do produto formado (+)-195.

Subseqüentemente, o aldeído γ,δ -insaturado (+)-**161** (fragmento **D3**) foi obtido em 92% de rendimento através da redução do éster (+)-**195** com DIBAL-H em hexano a -90°C .

O éster insaturado (+)-**195** foi caracterizado segundo ^1H -RMN pelos sinais em 1,09 (d, $J=6,6$, CHCH_3), 1,56 (d, $J=7,3$, $=\text{CHCH}_3$) e 1,58 ppm ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$) referentes as metilas, pelos duplos dubletos em 2,03 e 2,36 ppm atribuídos aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$) e pelos hidrogênios metínicos em 2,61 (sex, $J=7,3$, CHCH_3) e 5,22 ppm (ql, $J=7,3$, $=\text{CHCH}_3$). No ^{13}C -RMN foram observados os sinais em 13,4 ($=\text{CHCH}_3$), 15,3 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 16,5 (CHCH_3), 37,9 (CHCH_3), 43,9 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 121,0 ($=\text{CHCH}_3$), 132,8 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$) e 177,2 ppm ($\text{OC}=\text{O}$). No IV foi observada a banda de absorção a 1739 cm^{-1} referente ao estiramento da carbonila de éster. A análise do espectro de massas indicou o íon molecular 156 (M^+).

3.2.7. Acoplamento entre os fragmentos **D3** e **E2**. Síntese do aduto **C**.

Após a preparação do aldeído quiral γ,δ -insaturado (+)-**161** (fragmento **D3**) ser finalmente alcançada em bons rendimentos, voltamos nossa atenção para a reação aldólica diastereosseletiva com enolato de estanho da etil cetona (-)-**141** (fragmento **E2**). Sob condições otimizadas o aduto aldólico (-)-**196** (8,10-*sin*-10,11-*sin*-11,12-*sin*), o qual corresponde ao fragmento **C**, foi formado em 75% de rendimento (92% baseado no consumo do material de partida) com diastereosseletividade de 96:4, em favor do isômero *Felkin* (Esquema 3.29).



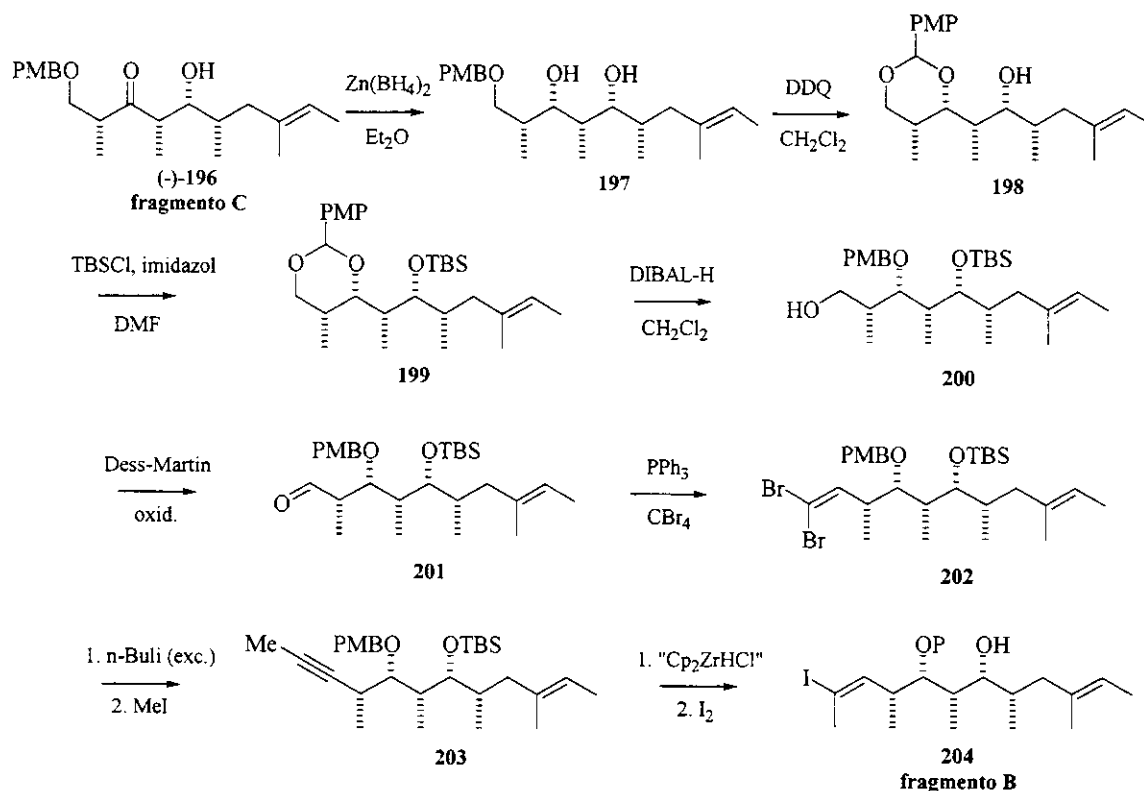
Esquema 3.29

A mesma seletividade π -facial frente ao enolato quelado internamente pelo oxigênio benzílico do grupo PMB foi observada para o aldeído γ,δ -insaturado (+)-**161** em relação aos demais aldeídos β -oxigenados (+)-**143** e (+)-**153**. A cetona (-)-**141**, com a hidroxila primária previamente protegida como éter de *p*-metoxibenzila (PMB), foi escolhida em razão de sua maior quimiosseletividade frente à necessidade de manipulação dos grupos funcionais para a obtenção do fragmento **B**.

A caracterização do aduto (-)-**196** foi baseada na presença em ^1H -RMN 500 MHz dos sinais referentes a cinco metilas 0,83 (d, $J=6,4$, $\text{C}(12)\text{HCH}_3$), 1,02 (d, $J=6,7$, $\text{C}(8)\text{HCH}_3$), 1,10 (d, $J=7,0$, $\text{C}(10)\text{HCH}_3$), 1,54 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$) e 1,58 (d, $J=6,7$, $=\text{CHCH}_3$), a quatro hidrogênios metínicos 1,67-1,73 (m, $\text{C}(12)\text{HCH}_3$), 2,88 (dq, $J=7,0$; 3,7, $\text{C}(10)\text{HCH}_3$), 3,07-3,15 (m, $\text{C}(8)\text{HCH}_3$) e 3,66-3,69 ppm (m, CHOH), a dois hidrogênios alílicos diastereotópicos 1,56-1,61 e 2,00 ppm e a hidroxila 2,71 ppm (d, $^3J=3,7$, OH). O espectro de ^{13}C -RMN apresentou os sinais relativos a cinco metilas 9,3 ($\text{C}(10)\text{HCH}_3$), 13,3 ($=\text{CHCH}_3$), 13,7 ($\text{C}(8)\text{HCH}_3$), 15,1 ($\text{C}(12)\text{HCH}_3$) e 15,2 ppm ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), a quatro carbonos metínicos 33,0 ($\text{C}(12)\text{H}$), 44,7 ($\text{C}(8)\text{H}$), 48,6 ($\text{C}(10)\text{H}$) e 74,0 ppm (CHOH), ao carbono alílico 43,6 ppm ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$) e a carbonila em 217,8 ppm. A atribuição dos dados espectroscópicos do aduto (-)-**196** foi amparada pelas correlações de COSY e HSQC. A análise de IV mostrou as bandas de absorção 3508 e 1709 cm^{-1} referentes à respectivamente, hidroxila e carbonila de cetona. A análise do espectro de massas de alta resolução indicou a ocorrência do íon molecular 362,2449 $[\text{M}]^+$ cujo valor foi calculado como 362,2457 para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$.

3.3. Estudos sintéticos visando a preparação do fragmento B

A conversão do aduto aldólico **C** no fragmento **B**, conforme proposto inicialmente no projeto, seria baseada na instalação do iodeto vinílico de geometria *E* através de reação de hidrozirconação do acetileno **203** obtido a partir do dibrometo vinílico geminal **202**. A preparação do dibrometo **202**, por sua vez, demandaria a manipulação adequada dos grupos funcionais para a obtenção do aldeído **201** com grupos de proteção diferenciados nas hidroxilas em C9 e C11, através do mesmo artifício empregado por Masamune e colaboradores na síntese do (-)-discodermolídeo,⁸⁷ uma vez que apenas o C9 deverá ser reoxidado ao final da síntese. Esta redução temporária do C9 teria como finalidade evitar epimerizações em C8 e C10 ou mesmo desidratação da unidade β -hidroxi-carbônico ao longo da série de etapas requeridas para a obtenção do fragmento **B** (Esquema 3.30).

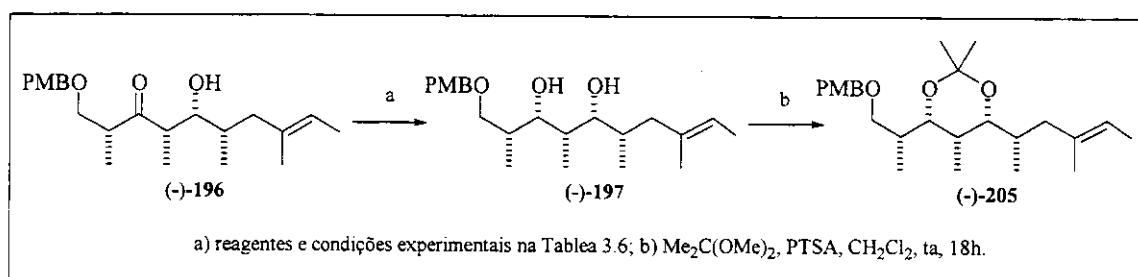


Esquema 3.30

⁸⁷ Filla, S. A.; Song, J. J.; Chen, L.; Masamune S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5449-5453.

3.3.1. Preparação do intermediário sintético (-)-200

Em função da necessidade de proteção diferenciada entre as hidroxilas em C9 e C11, foi investigada a redução diastereosseletiva da β -hidroxicetona (-)-196 (fragmento C) para o *sin*-diol (-)-197, empregando-se hidretos metálicos de boro e de alumínio, conforme resultados apresentados na Tabela 3.6. A diastereosseletividade da reação foi avaliada por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas do acetonídeo (-)-205 obtido a partir do tratamento do diol (-)-197 com 2,2-dimetoxipropano e ácido *p*-toluenossulfônico em diclorometano (Esquema 3.31).



Esquema 3.31

Tabela 3.6: Redução diastereosseletiva da β -hidroxicetona (-)-196 e cetalização para o acetonídeo (-)-205.

Entrada	Agente redutor ^a	Solvente	Temp (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^b	<i>rd</i> (<i>sin/anti</i>) ^c
1	NaBH_4	MeOH	0	0.5	65	84:16
2	$\text{NaBH}_4/\text{MnCl}_2$	MeOH	0	0.5	60	88:12
3	$\text{NaBH}_4/\text{MnCl}_2$	MeOH	-23	7	63	94:6
4	$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$	Et_2O	-23	24	69	90:10
5	DIBAL-H	THF	-78	3	71	95:5

^a Em todas as reações apresentadas foram empregados de 3-5 equiv do agente redutor. Nas entradas 2 e 3, foi utilizada a razão 1.5:1 de aditivo/agente redutor; ^b Os valores reportados em porcentagem referem-se aos rendimentos não otimizados do produto purificado após as duas etapas; ^c As razões diastereoméricas (*rd*) foram determinadas por análise de GC/MS de (-)-205.

A redução da β -hidroxicetona (-)-**196** foi explorada inicialmente com NaBH_4 , que produziu o diol (-)-**197** com seletividade 1,3-*sin* moderada (entrada 1), indicando um significativo controle na estereoquímica do produto pelos centros estereogênicos presentes na molécula. Dessa forma, a formação do diol (-)-**197** ocorreu com um aumento da indução assimétrica na presença de um agente quelante, como MnCl_2 ,⁸⁸ e este efeito foi realçado pelo abaixamento da temperatura no sistema reacional (entradas 2 e 3). Embora os níveis de seletividade foram sensivelmente melhorados para reações em temperaturas mais baixas, o tempo necessário para a conversão completa de (-)-**196** no diol (-)-**195** aumentou, de forma que, abaixo de -23°C a reação se tornou muito lenta.

Quando foi utilizado o $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, que é reconhecidamente um reagente quelante mais proeminente,⁸⁹ houve um aumento na seletividade comparado ao NaBH_4 , contudo os resultados foram ainda inferiores aos do sistema redutor $\text{NaBH}_4/\text{MnCl}_2$ (entrada 4). A melhor diastereosseletividade facial 1,3-*sin* (*rd* 95:5) foi conseguida, no entanto, para a redução da β -hidroxicetona (-)-**196** com DIBAL-H a -78°C (entrada 5).⁹⁰ O emprego de DIBAL-H como agente redutor, além de apresentar bons rendimento e seletividade, se mostrou bastante simples e direto, sendo o procedimento escolhido para a aplicação na síntese do produto natural.

Em todos os casos apresentados, a estereosseletividade do processo pode ser explicada pela conversão da β -hidroxicetona (-)-**196** nos correspondentes aldolatos metálicos, permitindo assim a formação de complexos cíclicos com rígida organização estrutural.⁹¹ A preferência facial decorre da transferência intermolecular dos íons hidretos para o intermediário cíclico favorecido por efeitos estéreis e estereo-eletrônicos, conforme representado no Esquema 3.32.⁹²

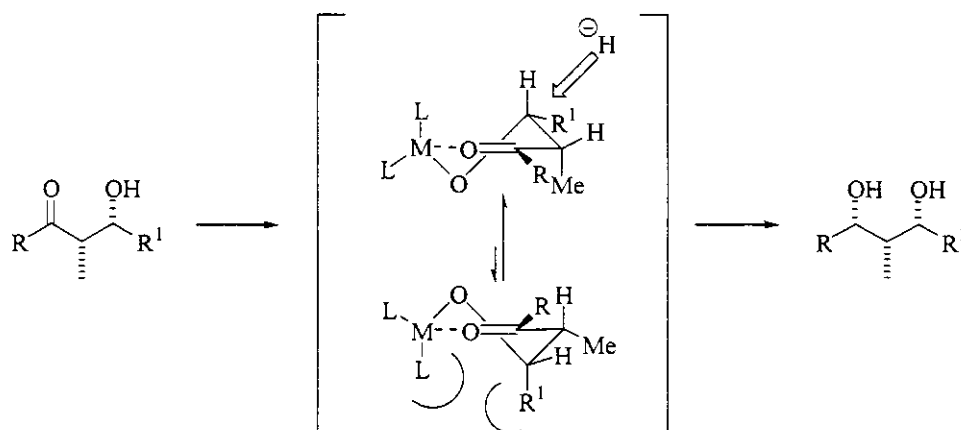
⁸⁸ Berkes, D.; Kolarovic, A.; Povazanec, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5257-5260.

⁸⁹ a) Pilli, R. A.; Russowsky, D.; Dias, L. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1213-1214; b) Nakata, T.; Tani, Y.; Hatozaki, M.; Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 1411-1415; c) Kathawala, F. G.; Prager, B.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. J.; Stabler, R. S.; Widler, L. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 803-805.

⁹⁰ Kiyooka, S.-i.; Kuroda, H.; Shimasaki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3009-3012.

⁹¹ a) Bartoli, G.; Bellucci, M. C.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Marcantoni, E.; Sambri, L. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2590-2598; b) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307-1370; c) Narasaka, K.; Pai, F.-C. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2233-2238.

⁹² Para reduções diastereosseletivas 1,3-*anti* ver: a) Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6447-6449; b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560-3578.

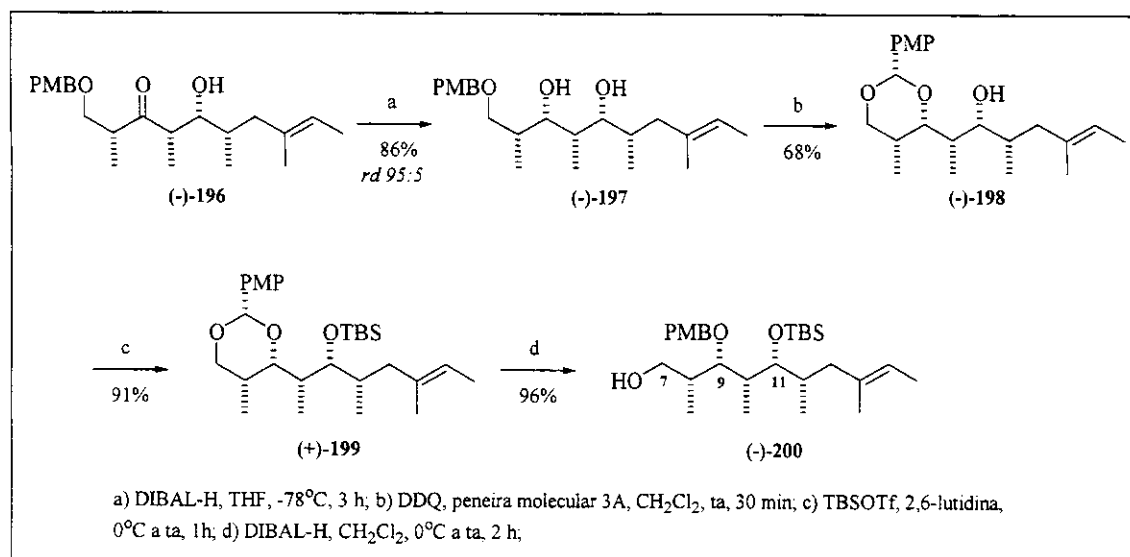


Esquema 3.32: Origem do controle na estereoquímica da redução da β -hidroxiketona (-)-196

A caracterização do diol (-)-197 foi baseada na presença em ^1H -RMN 500 MHz dos sinais referentes a três metilas 0,86 (d, $^3J=6,7$, $\text{C}(12)\text{HCH}_3$), 0,93 (d, $^3J=7,0$, $\text{C}(10)\text{HCH}_3$) e 1,04 (d, $^3J=7,0$, $\text{C}(8)\text{HCH}_3$), a três hidrogênios metínicos 1,72-1,78 (m, $\text{C}(12)\text{HCH}_3$), 1,86-1,91 (m, $\text{C}(10)\text{HCH}_3$) e 1,92-1,97 (m, $\text{C}(8)\text{HCH}_3$), a dois hidrogênios carbinólicos 3,37 (dd, $^3J=8,4$; 2,1, $\text{C}(11)\text{HOH}$) e 3,71 (dd, $^3J=6,6$; 3,3, $\text{C}(9)\text{HOH}$), e duas hidroxilas 2,61 e 3,01 (l, OH). O espectro de ^{13}C -RMN 125 MHz apresentou os sinais relativos a três metilas 6,1, 13,3 e 15,3 ppm, a três carbonos metínicos 34,0 ($\text{C}(12)\text{H}$), 36,1 ($\text{C}(8)\text{H}$) e 36,6 ($\text{C}(10)\text{H}$) e dois carbinólicos 78,6 ($\text{C}(9)\text{HOH}$) e 80,6 ($\text{C}(11)\text{HOH}$). A atribuição dos dados espectroscópicos do aduto (-)-197 foi amparada pelas correlações de COSY. A análise de IV mostrou a banda de absorção a 3413 cm^{-1} referente às hidroxilas e indicou o desaparecimento da banda de carbonila.

A caracterização do acetonídeo (-)-205 baseou-se na presença dos sinais em ^1H -RMN referentes a cinco metilas 0,79 (d, $^3J=6,4$, $\text{C}(10)\text{HCH}_3$), 0,83 (d, $^3J=7,0$, $\text{C}(12)\text{HCH}_3$) e 1,04 (d, $^3J=6,7$, $\text{C}(8)\text{HCH}_3$), sendo duas do cetel 1,37 e 1,40, a três hidrogênios metínicos 1,53-1,59 (m, $\text{C}(10)\text{H}$), 1,67-1,73 (m, $\text{C}(12)\text{H}$) e 1,82-1,87 (m, $\text{C}(8)\text{H}$) e a dois hidrogênios carbinólicos 3,33 (dd, $^3J=9,7$; 2,0, $\text{C}(11)\text{HOR}$) e 3,59 (dd, $^3J=9,7$; 1,8, $\text{C}(9)\text{HOR}$). O espectro de ^{13}C -RMN apresentou os sinais relativos a cinco metilas 5,1, 14,8 e 15,8 ppm, sendo duas do cetel 19,6 e 30,0 ppm, a três carbonos metínicos 30,9 ($\text{C}(10)\text{H}$), 32,0 ($\text{C}(12)\text{H}$) e 35,0 ($\text{C}(8)\text{H}$), a dois carbonos carbinólicos 76,0 ($\text{C}(9)\text{HOR}$), 78,7 ($\text{C}(11)\text{HOR}$) e ao carbono do quaternário do acetal em 98,9 ppm. A análise de IV indicou o desaparecimento da banda de absorção das hidroxilas.

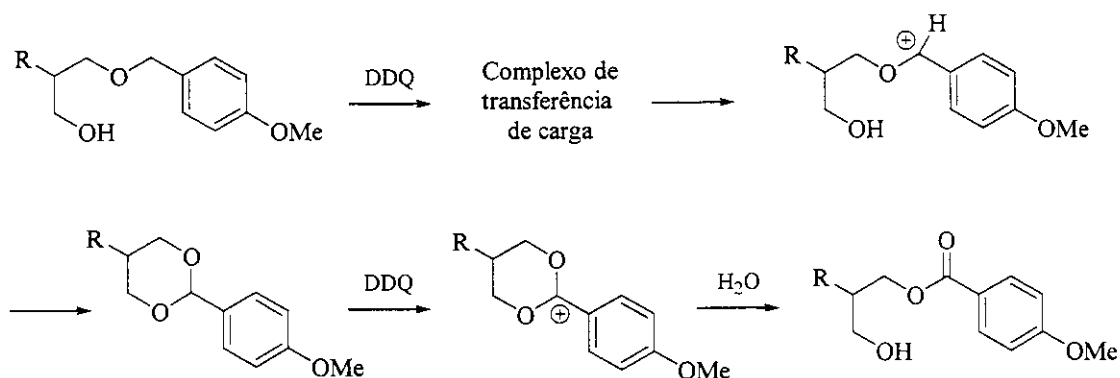
Após a preparação diastereosseletiva do diol (-)-197 ser alcançada satisfatoriamente em 86% de rendimento (*rd* 95:5), voltamos nossa atenção para a viabilização da proteção diferenciada das hidroxilas C9 e C11 conforme a sequência de reações apresentada no Esquema 3.33. A conversão do diol (-)-197 no álcool primário (-)-200 foi iniciada pelo tratamento oxidativo de (-)-197 com DDQ em diclorometano, sob condições anidras, para formação do *p*-metoxibenzilideno acetal (-)-198 em 68% de rendimento. Adicionalmente, obteve-se em 15% de rendimento uma mistura inseparável de produtos de sobreoxidação, correspondentes aos benzoatos primários e secundários, que provavelmente se formaram na presença de excesso do agente oxidante.



Esquema 3.33

Na oxidação com DDQ sob condições anidras, grupos hidroxilas localizados nas posições α ou β em relação ao éter *p*-metoxibenzílico são prontamente protegidos pela formação oxidativa dos correspondentes *p*-metoxibenzilideno acetais. O sistema 1,3-dioxano é formado através de um ataque intramolecular do grupo hidroxila ao cátion benzílico intermediário que é gerado via um complexo de transferência de carga. Os *p*-metoxibenzilideno acetais resultantes, por sua vez, podem ser sobreoxidados para os respectivos hidróxi ésters na presença de um excesso de DDQ e água (Esquema 3.34).⁹³

⁹³ Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 889-892.



Esquema 3.34: Formação oxidativa intramolecular de metoxibenzilideno acetais com DDQ

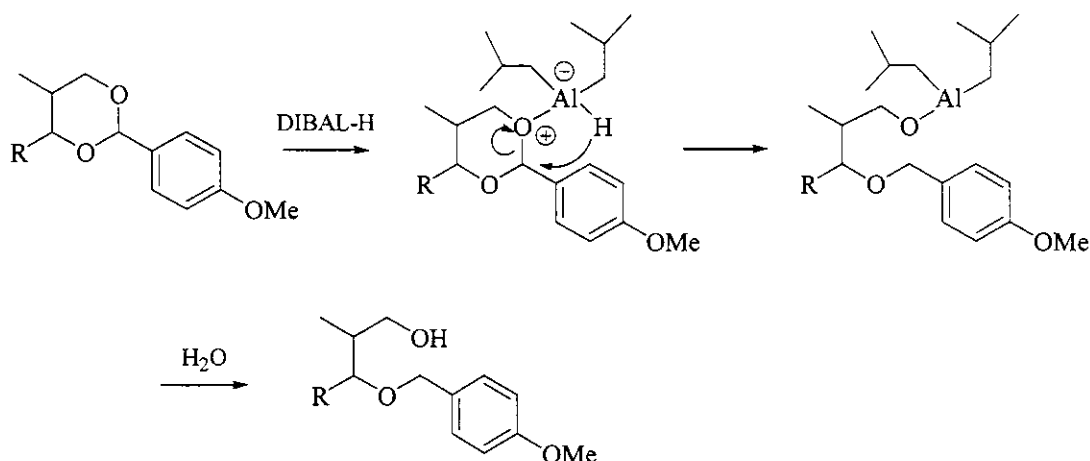
A caracterização do *p*-metoxibenzilideno acetal (-)-**198** foi baseada na presença em ^1H -RMN 500 MHz dos sinais referentes a três metilas 0,90 (d, $^3J=6,4$, C(12)HCH₃), 1,02 (d, $^3J=6,7$, C(10)HCH₃) e 1,17 (d, $^3J=6,7$, C(8)HCH₃), a três hidrogênios metínicos 1,73-1,80 (m, C(12)H), 1,79-1,83 (m, C(8)H) e 1,94-1,97 (m, C(10)H), a dois hidrogênios metínicos carbinólicos 3,30 (dd, $^3J=9,0$; 1,5, CHOH) e 3,88 (dd, $^3J=9,5$; 2,1, CHOR), a dois hidrogênios metilênicos carbinólicos 4,02 (dd, $^2J=11,1$, $^3J=1,5$, CH_{eq}H_{ax}OR) e 4,09 (dd, $^2J=11,1$, $^3J=2,1$, CH_{eq}H_{ax}OR), e ao hidrogênio do acetal em 5,49 ppm. O espectro de ^{13}C -RMN 125 MHz apresentou os sinais relativos a três metilas 8,3, 11,5 e 15,7 ppm, a três carbonos metínicos 29,7 (C(8)H), 34,4 (C(12)H) e 36,1 (C(10)H), a três carbonos carbinólicos 73,8 (CH₂OR), 74,9 (CHOR) e 82,3 (CHOH), e ao carbono do acetal em 101,8 (CHPMP) ppm. A atribuição dos dados espectroscópicos do aduto (-)-**198** foi amparada pelas correlações de COSY. A análise de IV mostrou a banda de absorção referente à hidroxila livre em 3502 cm⁻¹. A análise do espectro de massas indicou a ocorrência do íon molecular em 362 (M⁺).

O *p*-metoxibenzilideno acetal (-)-**198** foi protegido como éter de silício (+)-**199**, na presença de triflato de *tert*-butildimetilsilila e 2,6-lutidina utilizando CH₂Cl₂ como solvente, em 91% de rendimento.⁹⁴ As tentativas preliminares de proteção da hidroxila secundária C11 sob condições mais brandas, tais como, cloreto de *tert*-butildimetilsilila e imidazol em DMF ou 4-dimetilaminopiridina como catalisador, não produziram resultados satisfatórios provavelmente devido ao alto impedimento estérico em C11.

⁹⁴ Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455-3458.

A incorporação do grupo protetor de silício em (+)-**199** foi evidenciada pelo desaparecimento da absorção da hidroxila livre no espectro de IV e pela presença dos sinais 0,08 e 0,10 (SiCH₃), 0,95 (SiC(CH₃)₃) e 3,52 ppm (dl, *J*=5,5, CHOTBS) em ¹H-RMN e -3,5 e -3,4 (SiCH₃), 18,6 (SiC(CH₃)₃), 26,2 (SiC(CH₃)₃) e 81,5 ppm (CH₂OTBS) em ¹³C-RMN. O composto (+)-**199** teve sua análise elementar determinada como C(%) 70,21, H(%) 10,17 (valores calculados: C(%) 70,54, H(%) 10,15).

A abertura regioseletiva do *p*-metoxibenzilideno acetal (+)-**199** foi realizada com DIBAL-H em diclorometano à temperatura ambiente fornecendo o álcool primário (-)-**200**, como único produto, em 96% de rendimento. A clivagem reductiva do *p*-metoxibenzilideno acetal com DIBAL-H ocorreu exclusivamente na posição menos impedida do sistema 1,3-dioxano via transferência de hidreto intramolecular pelo organoaluminato intermediário (Esquema 3.35).⁹⁵



Esquema 3.35: Clivagem do metoxibenzilideno acetal com DIBAL-H.

A caracterização do álcool (-)-**200** foi embasada em ¹H-RMN 500 MHz segundo a presença dos sinais referentes a três metilas 0,77 (d, ³*J*=6,3, C(12)HCH₃), 0,91 (d, ³*J*=6,9, C(1)HCH₃) e 1,04 (d, ³*J*=7,1, C(10)HCH₃), a três hidrogênios metínicos 1,71-1,79 (m, C(12)H), 1,91 (quintd, ³*J*=6,9; 4,2, C(10)H) e 1,99-2,04 (m, C(8)H), a hidroxila 1,83 (tl, ³*J*=4,8, OH), a dois hidrogênios metínicos carbinólicos 3,43 (tl, ³*J*=3,7, CHOTBS) e 3,46

⁹⁵ Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1983**, 1593-1596.

(dd, $^3J=6,9$; 3,8, CHOPMB) e a dois hidrogênios metilênicos diastereotópicos carbinólicos 3,56-3,60 e 3,61-3,66 (m, CH₂OH). O espectro de ¹³C-RMN indicou os sinais relativos a três metilas 11,2, 11,6 e 14,6 ppm, a três carbonos metínicos 35,7 (C(12)H), 37,9 (C(8)H) e 39,3 (C(10)H), a três carbonos carbinólicos 66,5 (CH₂OH), 74,0 (CHOTBS) e 76,7 (CHOPMB). A atribuição dos dados espectroscópicos foi amparada pelas correlações de COSY. A análise de IV mostrou a banda de absorção referente à hidroxila livre em 3452 cm⁻¹. O composto (-)-**200** teve sua análise elementar determinada: C(%) 70,19, H(%) 10,20 (valores calculados: C(%) 70,24, H(%) 10,53).

Com a obtenção de (-)-**200** a partir de (-)-**196**, em 51% de rendimento global, concluímos com êxito as etapas de proteção divergente das hidroxilas secundárias C9 e C11, permitindo que apenas a hidroxila primária C7 permanecesse livre, já que esta seria posteriormente oxidada para a subsequente homologação em direção à delactomicina.⁹⁶

3.3.2. Determinação da estereoquímica absoluta e relativa do intermediário sintético (-)-**200**

Neste estágio do plano de pesquisa, a comprovação da estereoquímica absoluta e relativa do produto ora sintetizado, nos pareceu imprescindível antes de dar continuidade à nossa proposta de síntese. Para isso fizemos um estudo espectroscópico lançando mão dos compostos cíclicos (-)-**198** e (-)-**205** de modo a respaldar a configuração sugerida com base nos mecanismos e modelos de aproximação descritos na literatura.

Dos cinco centros estereogênicos adjacentes encontrados em (-)-**200**, apenas C8 e C12 eram conhecidos pois vieram de materiais de partida enantiomericamente puros de configuração absoluta definida. Os demais foram criados nas reações diastereosseletivas de aldol, C10 e C11, e de redução da carbonila, C9. Assim, a nossa estratégia foi estabelecer uma correlação entre os novos centros formados com aqueles de configuração conhecida de forma a definir a estereoestrutura do intermediário sintético (-)-**200**.

⁹⁶ Corrêa Jr.; I. R.; Pilli, R. A., 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis; Curitiba-PR, BRAZIL Abstracts 2001, PS-027, pp. 53.

Por meio da análise das constantes de acoplamento vicinais no espectro de ^1H -RMN, associada aos experimentos de NOESY1D, a configuração 9,10-*sin*-10,11-*sin* foi atribuída para o acetonídeo (-)-**205** (Figura 3.3). Essa estereoquímica relativa foi confirmada pelo exame dos deslocamentos químicos característicos dos carbonos do acetonídeo no espectro de ^{13}C -RMN, segundo método de Rychnovsky.⁹⁷ Isto significa, que conforme inicialmente previsto, a reação aldólica estabeleceu a relação *sin* entre C10 e C11 na formação do aduto (-)-**196**, e que a sua redução forneceu o *sin* diol (-)-**197**, de acordo com a relação entre C9 e C11.

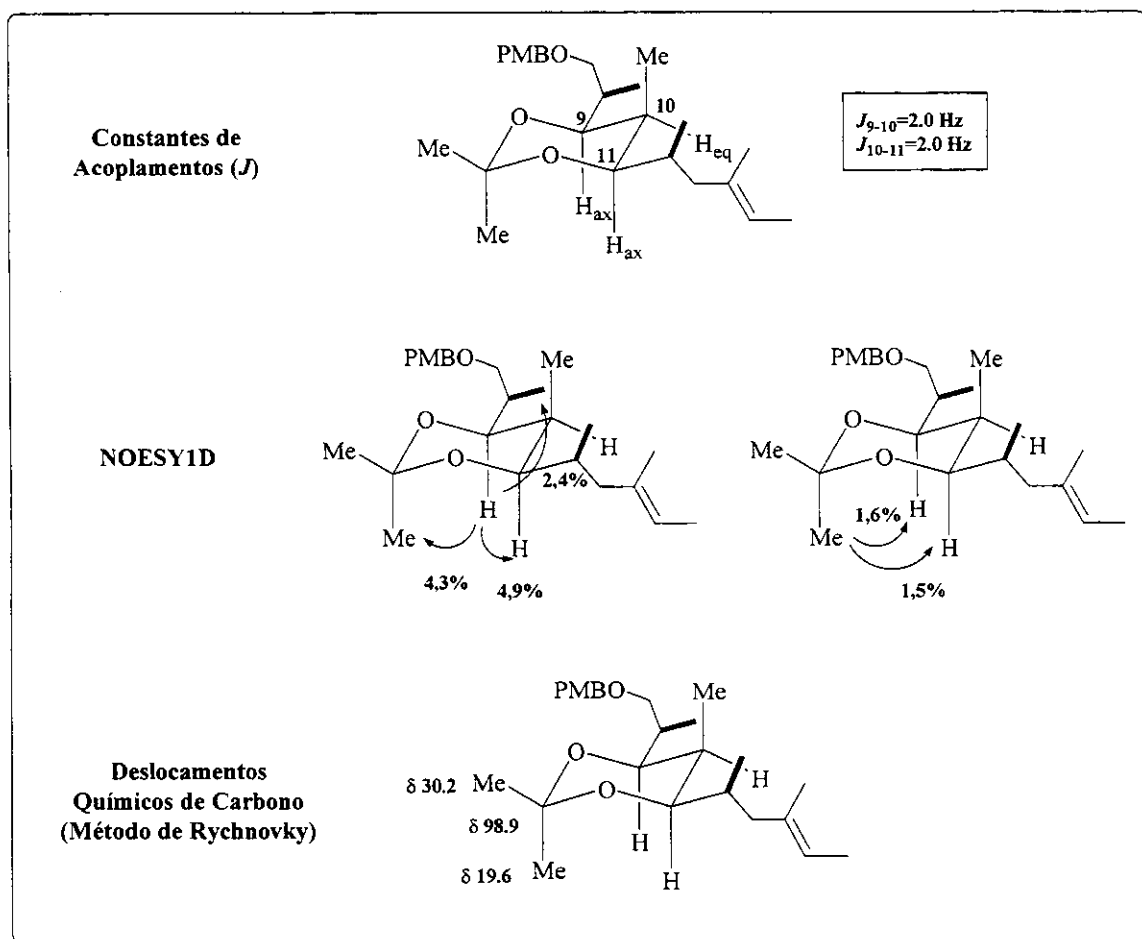


Figura 3.3: Métodos aplicados para a avaliação da estereoquímica relativa do acetonídeo (-)-**205**.

⁹⁷ a) Rychnovsky S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945-948; b) Evans, D.A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7099-7100; c) Rychnovsky S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3511-3515.

O método de Rychnovsky é baseado variação deslocamentos químicos no espectro de ^{13}C -NMR, para o carbono do cetel e seus substituintes metila, associada a diferenças conformacionais existentes para os 1,3-acetonídeos *sin* (cadeira) e *anti* (barco torcido). Conforme a generalização observada, os isômeros *sin* apresentam ressonância de carbono em 19 e 30 ppm para as metilas do acetonídeo, enquanto que para os isômeros *anti* a faixa singular de ressonância é 24-25 ppm (Figura 3.4).⁹⁷

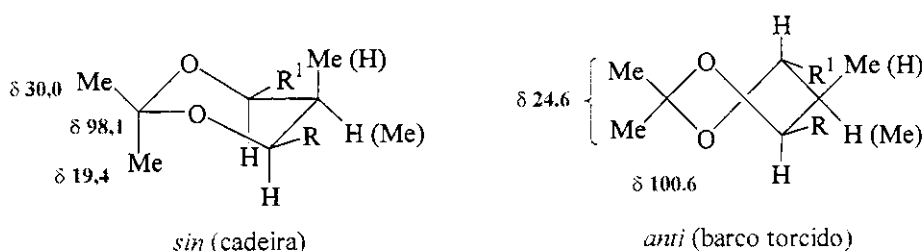


Figura 3.4: Determinação da estereoquímica de 1,3-acetonídeos pelo método de Rychnovsky

Com a estereoquímica relativa 9,10-*sin*-10,11-*sin* determinada a partir de (-)-**205**, faltaria apenas estabelecer a relação entre C8/C9 ou C11/C12 para inferir sobre a configuração absoluta do composto (-)-**200**, já que os centros C8 e C12 conjunturalmente foram atribuídos como 8*R* e 12*S* (derivados de *R*-(-)-**135** e *S*-(+)-**135**, respectivamente) considerando a hipótese de epimerização dos mesmos como pouco provável durante as etapas executadas até o momento.

Dessa forma, a relação 8,9-*sin* estabelecida para o *p*-metoxibenzilideno acetal (-)-**198**, a partir da análise das constantes de acoplamento vicinais no espectro de ^1H -NMR e dos experimentos de NOESY1D (Figura 3.5), deu suporte à confirmação da estereoquímica relativa 8,9-*sin*-9,10-*sin*-10,11-*sin*-11,12-*sin* e conseqüentemente à ratificação da configuração absoluta de (-)-**200** como 8*R*, 9*S*, 10*R*, 11*R*, 12*S*.

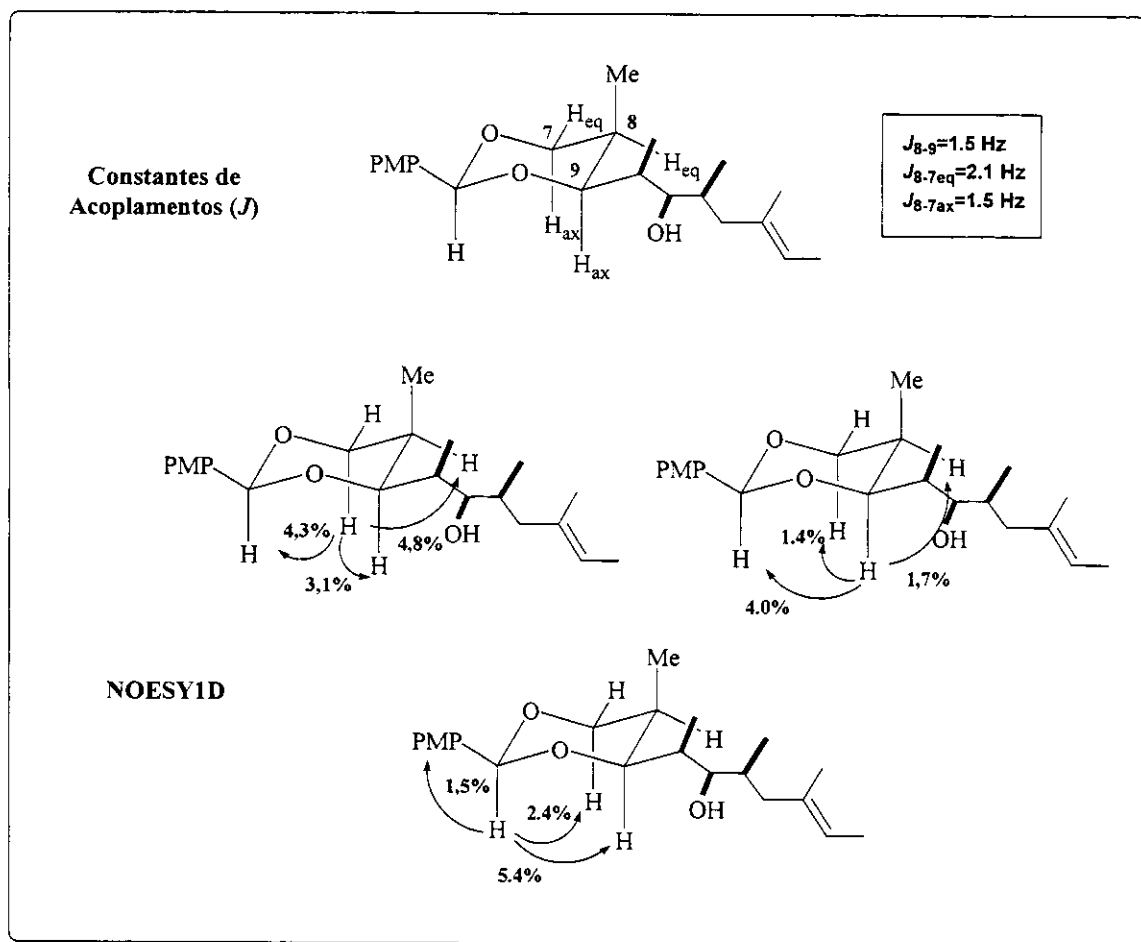


Figura 3.5: Métodos aplicados para a avaliação da estereoquímica absoluta do acetal (-)-198

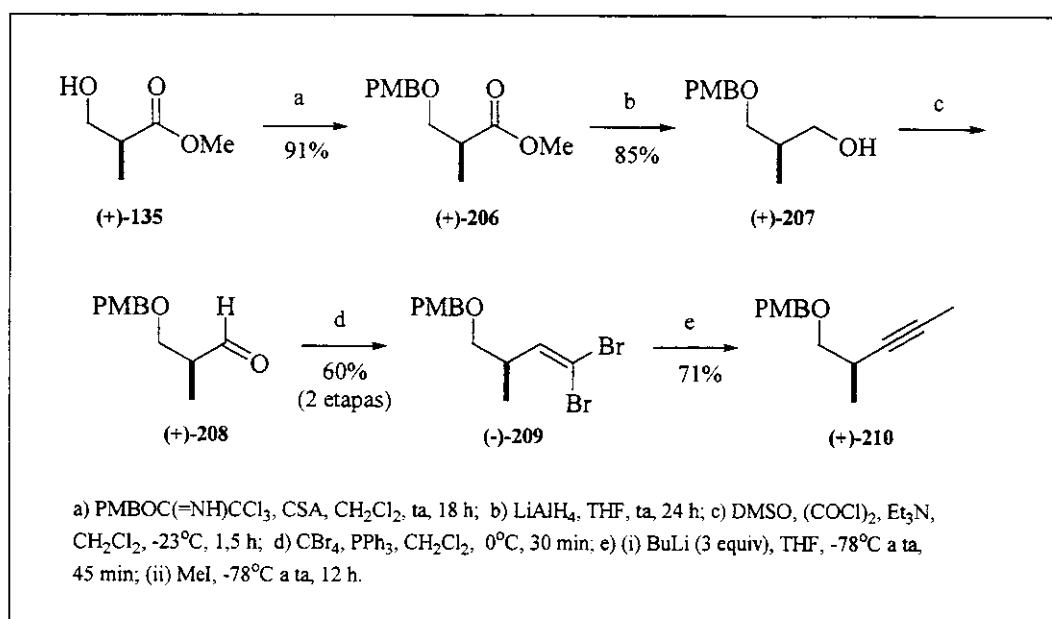
O estudo espectroscópico do *p*-metoxibenzilideno acetal (-)-198, que permitiu a determinação da estereoquímica intermediário sintético (-)-200, foi baseado na formação exclusiva do acetal com o grupo *p*-metoxibenzilideno na posição equatorial. Essa conformação preferencial ocorre de modo a aliviar as interações estéreas 1,3-diaxiais existentes no anel 1,3-dioxano acomodando os grupos mais volumosos em posições menos impedidas.⁹⁸

⁹⁸ para comparação de benzilideno acetais em anéis 1,3-dioxanos com estereoquímicas relativas *sin* e *anti* ver: a) Evans, D. A.; Polniaszek, R. P.; DeVries, K. M.; Guinn, D. E.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7613-7630; b) Evans, D. A.; Ng, H. P.; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446-11459.

3.3.3. Estudo modelo para a conversão do intermediário sintético (-)-200 no fragmento B

Antes de iniciarmos a conversão do álcool (-)-200 no fragmento **B** propriamente dito, decidimos efetuar um estudo modelo para avaliar a viabilidade e eficiência das etapas subseqüentes segundo a rota sintética proposta no Esquema 3.30. A etapa chave nessa rota seria a instalação do iodeto vinílico trissubstituído de geometria *E* por meio de uma reação de hidrozirconação do acetileno **42** empregando o hidreto de cloro-zirconoceno (reagente de Schwartz).⁹⁹

Com esse intuito, o metilacetileno (+)-210 foi sintetizado em cinco etapas a partir do (*S*)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de metila (+)-135 conforme seqüência apresentada no Esquema 3.36. Não coincidentemente, essa rota sintética também emprega o álcool (+)-207, que corresponde a um dos intermediários sintéticos para o acetileno terminal precursor do fragmento A.



Esquema 3.36

⁹⁹ a) Wailes, P. C.; Weigold, H.; Bell, A. P. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *27*, 373-378; b) Hart, D. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115-8116; c) Hart, D. W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679-680; c) Schwartz, J.; Labinger, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333-340.

O éster *p*-metoxibenzilado (+)-**206** foi preparado pelo tratamento do hidroxiéster (+)-**135** com tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila¹⁰⁰ na presença de ácido 10-canforsulfônico catalítico (CSA) e diclorometano, em 91% de rendimento após 18 h de reação, sem perda da pureza configuracional no centro estereogênico α a carbonila.¹⁰¹ A incorporação do grupo *p*-metoxibenzila foi evidenciada pelo desaparecimento da absorção da hidroxila no espectro de IV e pelos sinais 3,79 (ArOCH₃), 4,44 (CH₂Ar), 6,87 (d, $J=8,4$, ArH_m) e 7,23 ppm (d, $J=8,4$, ArH_o) no espectro de ¹H-RMN. A análise de ¹³C-RMN indicou os sinais relativos ao grupo *p*-metoxibenzila em 55,2 (ArOCH₃), 71,6 (CH₂OPMB) e 72,7 ppm (OCH₂Ar) e na região dos aromáticos 113,7-159,1 ppm.

A redução do éster (+)-**206** foi alcançada pelo uso de hidreto de lítio e alumínio, em THF e à temperatura ambiente por 24 h, fornecendo o álcool (+)-**207** em 85% de rendimento. As tentativas de preparação direta do aldeído (+)-**208**, através da redução parcial de (+)-**206** com DIBAL-H, não produziram resultados satisfatórios, sendo uma mistura de (+)-**207** e (+)-**208** obtida na maioria dos casos. O álcool (+)-**207** foi caracterizado por ¹H-RMN apresentando os sinais 2,47 (l, OH) e 3,56-3,64 (m, CH₂OH), e pela proteção dos hidrogênios metílicos 0,87 (d, $^3J=7,0$, CHCH₃) e metínico 2,02-2,11 ppm (m, CHCH₃) em relação à (+)-**206**. O espectro de ¹³C-RMN mostrou os sinais relativos ao álcool em 13,4 (CHCH₃), 35,5 (CHCH₃) e 67,8 (CH₂OH) ppm. A análise de IV indicou a banda de absorção da hidroxila ligada em ponte em 3440 cm⁻¹.

O álcool (+)-**207** foi oxidado, sob as condições de Swern,¹⁰² com DMSO ativado por cloreto de oxalila a baixa temperatura, na presença de DIPEA e diclorometano, produzindo o aldeído (+)-**208** que foi utilizando na reação posterior sem purificação. A oxidação de Swern foi escolhida por ser um método brando e seletivo, não gerando produtos de sobreoxidação, e por evitar a racemização parcial do aldeído, ao contrário de métodos usuais, tais como PCC.

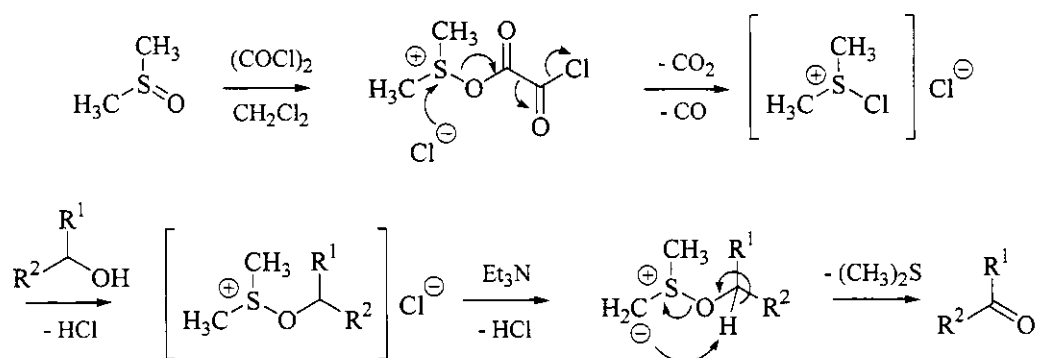
O mecanismo da reação de Swern é baseado na ativação do dimetilsulfóxido através da formação de um íon sulfônio intermediário, que ocorre devido ao ataque nucleofílico do oxigênio ligado ao enxofre a um eletrófilo, como o cloreto de oxalila,

¹⁰⁰ Patil, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1481-1484.

¹⁰¹ Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139-4142.

¹⁰² a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651-1660; b) Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480-2482.

levando neste caso a perda espontânea de CO_2 e CO . Este intermediário sofre um ataque nucleofílico de um álcool primário ou secundário dando origem a um íon dimetil alcoxissulfônio, que por sua vez reage com uma base produzindo o ilídeo que se colapsa para o composto carbonílico via um processo cíclico intramolecular (Esquema 3.37).¹⁰³



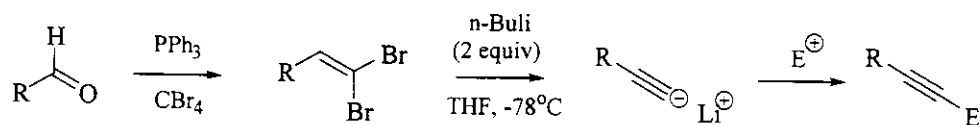
Esquema 3.37: Mecanismo proposto para a oxidação de Swern

O aldeído (+)-**208** foi caracterizado por ^1H -RMN segundo pelo sinal característico 9,69 (s, CHO) e pela desproteção dos hidrogênios metílicos 1,11 (d, $^3J=7,0$, CHCH_3) e metínico 2,60-2,67 ppm (m, CHCH_3) em relação à (+)-**207**. O espectro de ^{13}C -RMN mostrou os sinais representativos do aldeído (+)-**208** em 10,7 (CHCH_3), 46,7 (CHCH_3) e 203,6 (CHO) ppm. O espectro de IV apresentou as bandas de estiramento $\text{C}(\text{O})-\text{H}$ e $\text{C}=\text{O}$ em 2725 e 1724 cm^{-1} , respectivamente, enquanto que a análise de massas revelou a ocorrência do íon molecular em 208 (M^+).

A conversão do aldeído (+)-**208** no metilacetileno (+)-**210** foi realizada em duas etapas, segundo o protocolo desenvolvido por Corey e Fuchs,¹⁰⁴ no qual o aldeído é transformado numa dibromoolefina geminal que na presença de n-butil lítio forma um acetileto intermediário, podendo este último reagir com eletrófilos, tais como água, CO_2 e haletos de alquila (Esquema 3.38).

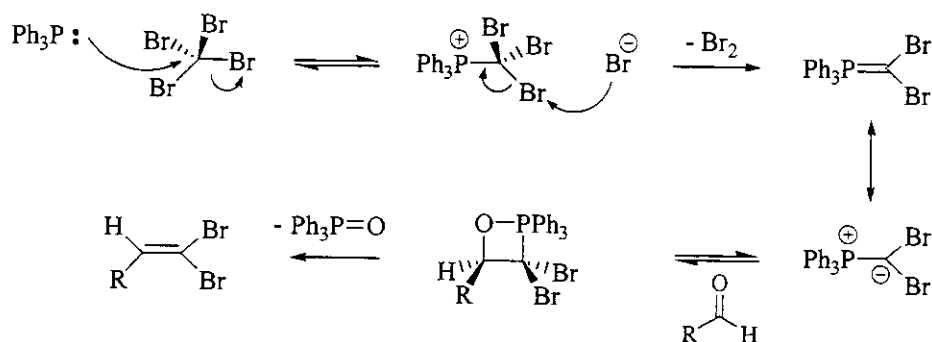
¹⁰³ Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165-185.

¹⁰⁴ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769-3772.



Esquema 3.38: Conversão de aldeídos a acetilenos pelo método de Corey-Fuchs.

Na primeira etapa, o aldeído (+)-**208** foi convertido no dibrometo vinílico (-)-**209**, em 60% de rendimento calculado a partir do álcool (+)-**207**, pelo seu tratamento com uma solução de trifetilfosfina e tetrabrometo de carbono em diclorometano a 0°C por 30 min. O mecanismo desta reação do tipo Wittig consiste no ataque da fosfina ao CBr_4 formando um sal de fosfônio, que então reage com o brometo para produzir Br_2 e a fosforana correspondente. Na presença do aldeído, o ílideo de fósforo ataca a carbonila dando origem a oxafosfoetana que se decompõe liberando a dibromoolefina e óxido de trifetilfosfina (Esquema 3.39).



Esquema 3.39: Mecanismo proposto para a conversão de aldeídos e dibromoolefinas

A caracterização dibromoolefina geminal (-)-**209** foi baseada em ^1H -RMN pelos sinais referentes aos hidrogênios metílicos 1,04 (d, $^3J=6,4$, CHCH_3) e metínico 2,71-2,81 ppm (m, CHCH_3) saturados e ao hidrogênio vinílico em 6,29 ppm (d, $^3J=8,9$, $=\text{CH}$). O espectro de ^{13}C -RMN mostrou os sinais representativos de (-)-**209** em 15,8 (CHCH_3), 38,7 (CHCH_3), 88,7 ($=\text{CBr}_2$) e 141,2 ($=\text{CH}$). O espectro de IV indicou o desaparecimento das bandas de $\text{C}(\text{O})-\text{H}$ e $\text{C}=\text{O}$ do aldeído. A análise de massas revelou a ocorrência do íon molecular em 364 (M^+). O composto (-)-**209** teve determinada sua análise elementar como C(%) 43,04, H(%) 4,31 (valores calculados: C(%) 42,89, H(%) 4,43).

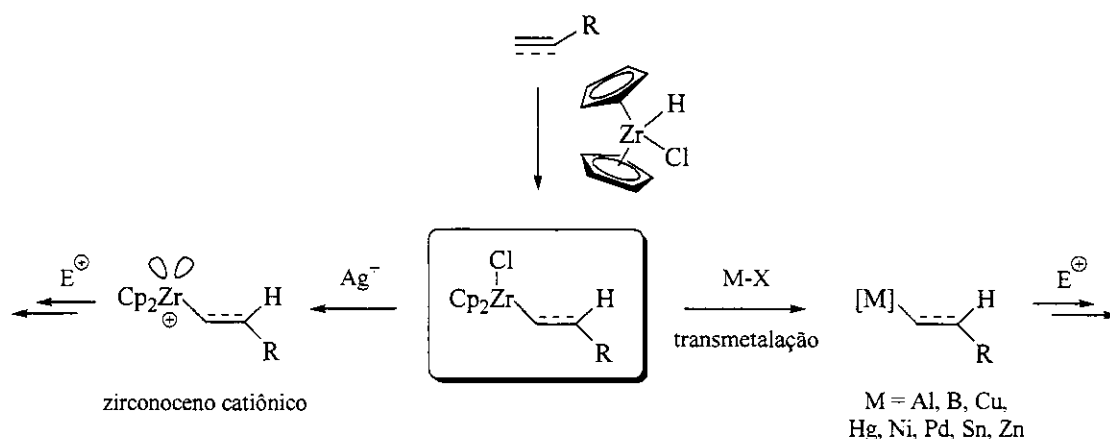
Na etapa final da homologação de Corey-Fuchs, a dibromoolefina (-)-**209** foi transformada no metilacetileno (+)-**210** em 71% de rendimento, por meio da reação com excesso de n-butil lítio, em THF a -78°C por 15 min e a 0°C por 30 min, seguida do tratamento com iodeto de metila anidro (destilado sob P₂O₅) e agitação à temperatura ambiente por 12 h. O metilacetileno (+)-**210** foi caracterizado por ¹H-RMN pelo sinal representativo em 1,78 (d, ⁴J=2,4, ≡CCH₃) e pelos hidrogênios metílicos 1,15 (d, ³J=6,7, CHCH₃) e metínico 2,64-2,69 ppm (m, CHCH₃). O espectro de ¹³C-RMN apresentou os sinais de (+)-**210** em 3,5 (≡CCH₃), 18,0 (CHCH₃), 26,6 (CHCH₃), 76,4 (≡CCH₃) e 81,1 (C≡CCH₃). A análise elementar foi determinada como C(%) 76,58, H(%) 7,78 (valores calculados: C(%) 77,03, H(%) 8,31).

3.3.3.1. Avaliação da Reação de Hidrozirconação do metilacetileno (+)-**210**

A aplicação dos organometálicos derivados de zirconoceno para a formação de ligações C-C proporciona uma importante metodologia sintética em função de sua tolerância a vários grupos funcionais e da alta quimio-, regio e estereosseletividade da reação decorrente da adição *cis* dos reagentes de Zr(IV) na posição menos impedida de acetilenos e olefinas.⁹⁹ Apesar da polarização da ligação Zr-C ser similar a de reagentes de Grignard, o efeito estéreo dos grupos ciclopentadienila impede o ataque na maioria dos eletrófilos orgânicos, sendo portanto necessária a sua transmetalção ou a ativação por abstração de ligantes (Esquema 3.40).^{105,106}

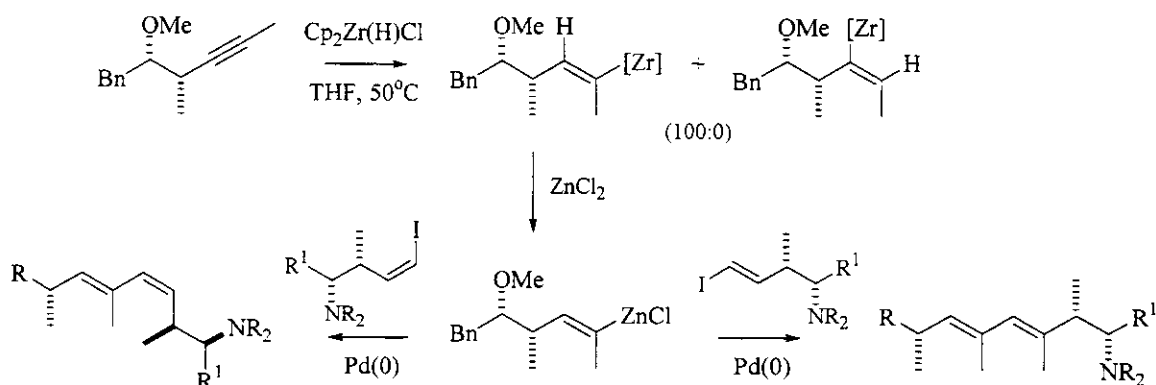
¹⁰⁵ Negishi, E.; Takahashi, T. *Synthesis* **1988**, 1-19.

¹⁰⁶ a) Wipf, P.; Xu, W.; Takahashi, H.; Jahn, H.; Coish, P. D. *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 639-644; b) Wipf, P.; Jahn, H. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12853-12910.



Esquema 3.40: Aplicação de zirconoceno na hidrometalção de alquinos

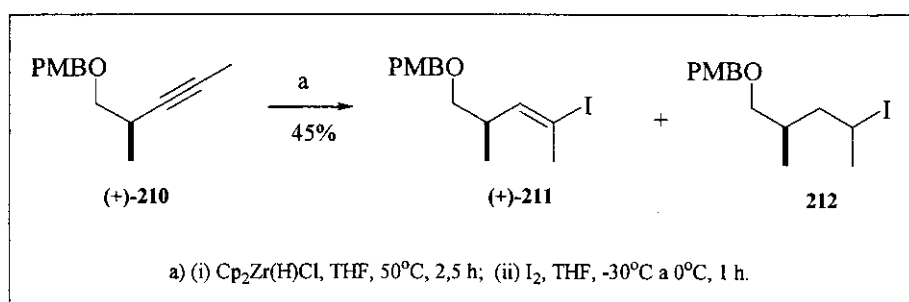
Recentemente, Panek e Hu¹⁰⁷ desenvolveram uma metodologia eficiente para a hidrozirconação regioseletiva de alquinos não simétricos empregando o reagente de Schwartz. Segundo os autores, uma mistura de regioisômeros dos adutos de vinilzircônio é inicialmente obtida, contudo a ocorrência da adição reversível de um segundo equivalente do reagente leva a formação do produto termodinâmico. Os intermediários vinílicos trissubstituídos, gerados na presença de excesso de $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ em THF a 50°C , foram transmetalados *in situ* com $\text{Zn}(\text{II})$ e acoplados com haletos orgânicos, mediante catálise de $\text{Pd}(0)$, para a formação de dienos (*E,E*), (*E,Z*) e (*Z,E*) configuracionalmente puros (Esquema 3.41).



Esquema 3.41

¹⁰⁷ Panek, J. S.; Hu, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4912-4913.

Baseados nos resultados descritos por Panek para a preparação das espécies de vinilzircônio trissubstituídas e subsequente acoplamento catalisado por Pd(0), decidimos investigar a reação de hidrozirconação para o alquino modelo (+)-**210**, obtido em cinco etapas em 33% de rendimento global a partir do (*S*)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de metila (+)-**135** (Esquema 3.42).



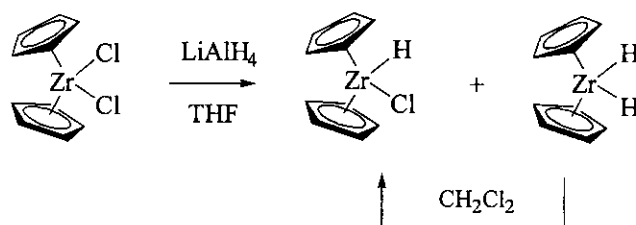
Esquema 3.42

A reação do metilacetileno (+)-**210** com excesso de $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ em THF a 50°C por 2,5 h, seguida pelo tratamento com uma solução de iodo em THF, resultou na formação do iodeto vinílico trissubstituído (+)-**211** em 35% de rendimento não otimizado, mais o correspondente produto de redução **212** pelo contaminante Cp_2ZrH_2 em 10% de rendimento. O iodeto vinílico (+)-**211** foi caracterizado por ^1H -RMN, segundo os sinais referentes aos hidrogênios metílicos 0,98 (d, $^3J=6,7$, CHCH_3) e 2,39 (d, $^4J=1,5$, $=\text{CICH}_3$), e aos metínico 2,68-2,74 ppm (m, CHCH_3) e 5,99 (dq, $^3J=9,5$, $^4J=1,5$, $=\text{CH}$). O espectro de ^{13}C -RMN apresentou os sinais representativos de (+)-**211** em 17,0 (CHCH_3), 27,9 ($=\text{CICH}_3$), 36,1 (CHCH_3), 94,5 ($=\text{CICH}_3$) e 143,8 ($=\text{CH}$).

O hidreto de clorozirconoceno foi preparado a partir da redução do cloreto de zirconoceno com LiAlH_4 em THF em 60% segundo procedimento modificado por Buchwald e colaboradores.¹⁰⁸ O $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ obtido nestas condições, segundo os autores, não conteria impurezas provenientes do agente redutor, cuja suspensão preparada em éter etílico é previamente filtrada, e além disso a eventual contaminação pelo Cp_2ZrH_2 poderia ser minimizada pelo tratamento do produto com diclorometano (Esquema 3.43).

¹⁰⁸ Buchwald, S. L.; LaMaire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T.; Kimng, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3895-3898.

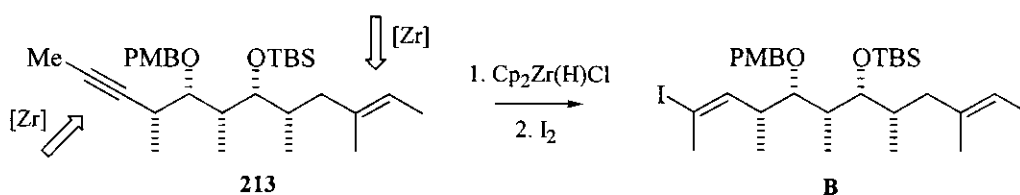
Apesar disso, ainda observamos a presença de Cp_2ZrH_2 no material preparado em nosso laboratório, levando a formação do iodeto alquílico **212**.



Esquema 3.43

Concluída a síntese do iodeto vinílico modelo (+)-**211**, no entanto com rendimento não otimizado, resolvemos a partir deste estágio do projeto de pesquisa analisar as principais questões concernentes à preparação do fragmento **B** e os possíveis desdobramentos segundo a metodologia em curso:

- (i) assumindo como plausível o controle da estereo- da e regioquímica na síntese do iodeto vinílico trissubstituído *E*, ainda seria necessário avaliar a quimiosseletividade na hidrozirconação do composto **213**, entre a porção correspondente ao acetileno não terminal e à olefina trissubstituída presentes nas extremidades opostas da cadeia carbônica, para a obtenção do fragmento **B** (Esquema 3.44).

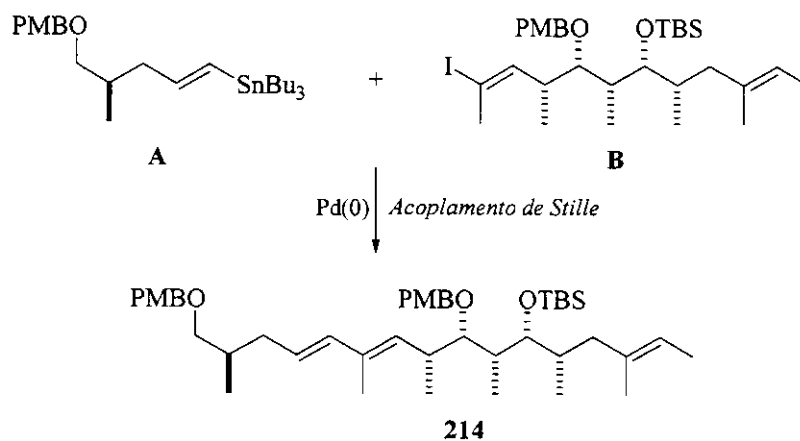


Esquema 3.44

- (ii) tendo supostamente sintetizado o fragmento **B** por esse método, a etapa posterior seria a sua reação de acoplamento mediada por $\text{Pd}(0)$ com a estanana vinílica *E*, correspondente ao fragmento **A**¹⁰⁹ (Esquema 3.45). Como o acoplamento de Stille⁴⁴

¹⁰⁹ o fragmento **A** poderia ser sintetizado através da hidroestanição estereo- e regioseletiva do correspondente acetileno terminal: a) Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867; b) Smith, N. D.; Mancuso, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3257-3282.

é bastante sensível a efeitos estéreo, sob determinadas circunstâncias, tal qual o caso de iodetos vinílicos trissubstituídos, os rendimentos da reação podem ser baixos e irreprodutíveis, levando majoritariamente a produtos de dimerização e protodesestanição.^{110,111} Embora existam modificações que acelerem o processo de acoplamento como o uso de AsPh_3 ou $(2\text{-Furil})_3\text{P}^{112}$ e do sal $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{NBu}_4$,¹¹³ a opção pela reação de Stille nos pareceu deveras arriscada, já que por o fragmento **B** se tratar de um substrato avançado, no caso de um resultado negativo, se colocaria em risco a complementação da síntese do produto natural.¹¹⁴



Esquema 3.45

(iii) como alternativa a reação de Stille, poderia ser avaliada a hipótese de acoplamento de Negishi,¹¹⁵ havendo a necessidade, neste caso, de inversão das funcionalidades nucleofílica/eletrofílica nos fragmentos **A** e **B**, respectivamente (Esquema 3.46). O acoplamento entre o iodeto vinílico dissustituído **215**, derivado do fragmento **A**, e o organozinco intermediário **216**, dependeria portanto da eficácia na

¹¹⁰ Drouet, K. E.; Theodorakis, E. A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1987-2001.

111 Toshima, K.; Arita, T.; Kato, K.; Tanaka, D.; Matsumura, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8873-8876.

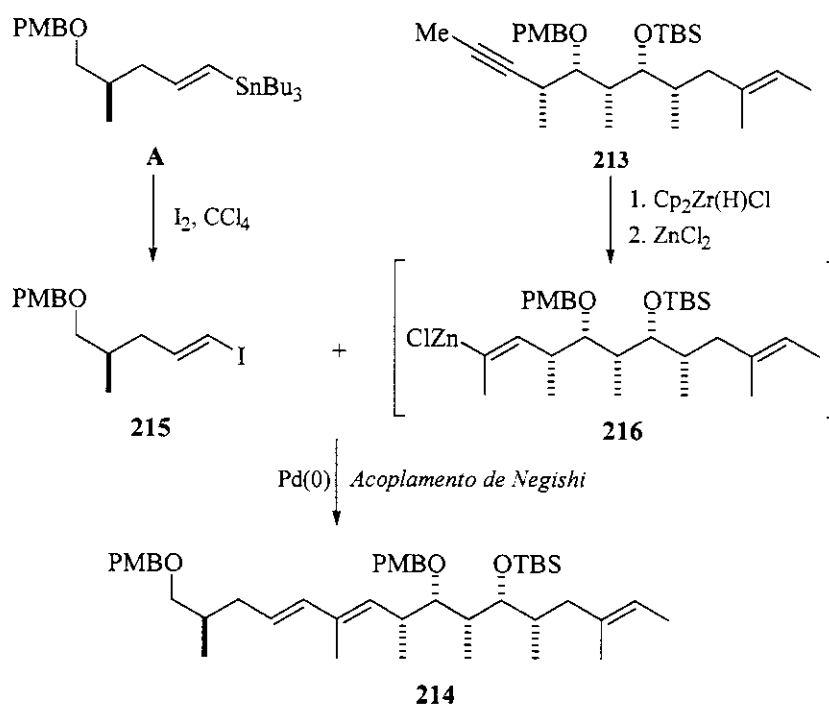
¹¹² Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595.

¹¹³ Srogl, J.; Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376-12377.

¹¹⁴ Para exemplos recentes e expressivos do uso da reação de Stille na síntese de produtos naturais: a) Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Fylaktakidou, C. K.; Mitchell, H. J.; Sugita, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3854-3857; b) Smith, A. B., III; Minbiole, K. P.; Verhoest, P. R.; Schelhaas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10492-10953.

¹¹⁵ a) Negishi, E.; Okukado, N.; King, A. O.; Van Horn, D. E.; Spiegel, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254-2256; b) Van Horn, D. E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252-2254.

hidrozirconação do metil acetileno **213**, conforme discutido em (i), e na transmetalção *in situ* com ZnCl_2 , segundo modificações de Panek e colaboradores.¹⁰⁷ Apesar dos bons resultados obtidos com essa metodologia por Panek, na síntese do β -aminoácido ADDA e da motuporina,¹¹⁶ e por Theodorakis, na síntese da Reveromicina B,¹¹⁰ também há relatos onde o acoplamento de Negishi foi insatisfatório.¹¹⁷



Esquema 3.46

Com base nestas observações e levando em consideração que o $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$, empregado em excesso nas reações de hidrozirconação, é um material dispendioso, requer cuidados especiais na sua preparação e é relativamente pouco estável (sensível a luz e a umidade), decidimos reavaliar a rota sintética inicialmente proposta (Esquema 3.1) com o claro objetivo de finalizar a síntese do produto natural delactomicina.

¹¹⁶ a) Panek, J. S.; Hu, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4914-4915; b) Panek, J. S.; Hu, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3000-3001.

¹¹⁷ D'Aniello, F.; Mann, A.; Schoenfelder, A.; Taddei, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1447-1456.

3.4. Reavaliação da Rota Sintética

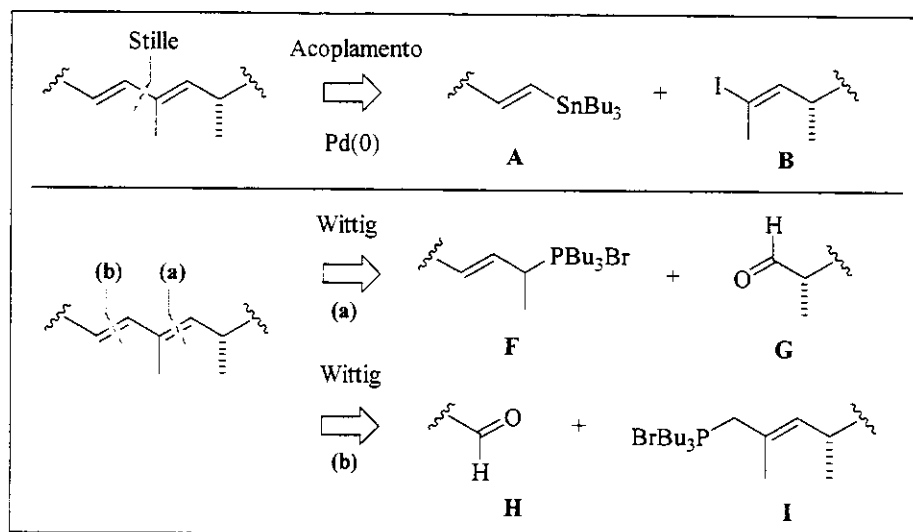
Após uma cuidadosa revisão dos trabalhos recentemente publicados para a síntese de policetídeos,⁵ pudemos perceber que a opção escolhida com maior frequência, para a formação do sistema olefínico (*E,E*), apóia-se no uso de reações envolvendo ilídeos de fósforo (reação de Wittig). A principal diferença desta metodologia em relação à proposta original é que a estereoquímica das ligações C=C é definida durante a reação de olefinação.¹¹⁸ No caso das reações de acoplamento sp^2 - sp^2 catalisadas por paládio, via de regra o processo é estereoespecífico, empregando-se como precursores, compostos alquênílicos (fragmentos **A** e **B**), cuja geometria da dupla ligação foi previamente estabelecida (Esquema 3.47).

A desconexão oriunda das olefinações de Wittig tem como intermediários sintéticos sais de fosfônio derivados de haletos orgânicos saturados, e a aldeídos (ou cetonas), sendo ambos mais facilmente preparados em relação aos precursores envolvidos nos acoplamentos com metais de transição. A eliminação de óxidos de fósforo favorece a formação das olefinas, levando usualmente a altos rendimentos. Contudo o ponto crítico na olefinação é o controle estereoquímico na configuração *E/Z* da olefina resultante, ainda que avanços significativos tenham sido conseguidos ao longo anos através do desenvolvimento de novos ilídeos de fósforo e modificações nas condições reacionais.¹¹⁹

A etapa crítica em ambos os planos sintéticos propostos, Wittig (**a**) e (**b**), é o acoplamento utilizando a reação de Wittig entre os ilídeos de fósforo derivados dos fragmentos **F** ou **I**, e os aldeídos **G** ou **H**, respectivamente (Esquema 3.47). A união dos fragmentos pelo uso de sais de fosfônio alílicos semi-estabilizados, advindo de uma fosfina rica em elétrons, nos pareceu adequada em vista dos bons resultados relatados para a formação de olefinas conjugadas (*E,E*) termodinamicamente mais estáveis durante a síntese de policetídeos pertencentes a esta mesma classe.

¹¹⁸ a) Kelly, S. E. Em *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, 1991, Vol. 3, pp. 755-782; b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927; c) Murphy, P. J.; Brennan, J. Chamberlain, K. S.; LeGoff, E. Chamberlain, K. S.; LeGoff, E. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, 17, 1-30; d) Wadsworth, Jr, W. S. *Org. React.* (NY) **1977**, 73, 25.

¹¹⁹ Lawrence, N. J. Em *Preparation of Alkenes*; Ed. Williams, J. M. J.; Oxford University Press: Oxford, 1996, pp. 19-58.



Esquema 3.47: Reavaliação da rota sintética

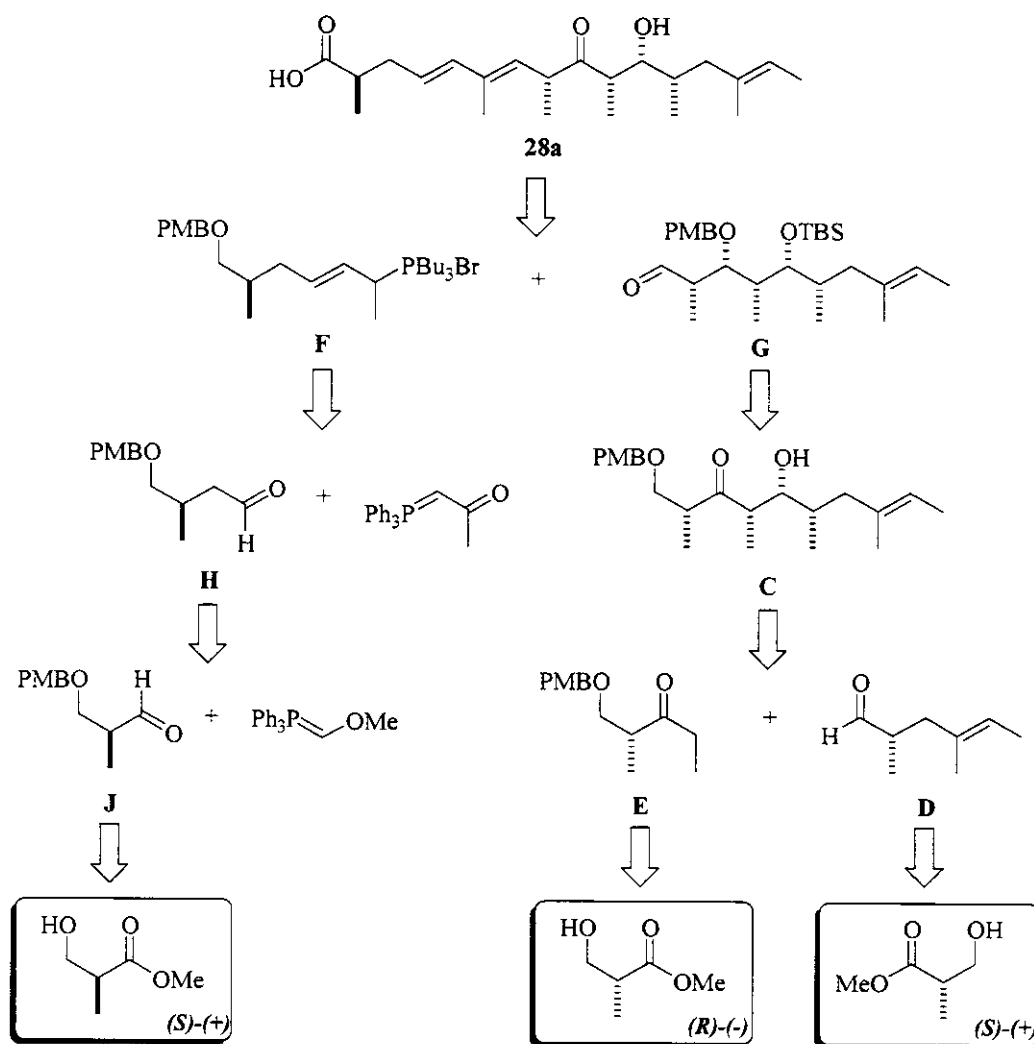
3.5. Rota Sintética: Wittig (a)

Sob tal perspectiva, decidimos que a estrutura básica da delactomicina **1a** seria instalada através da reação de Wittig (a) entre o aldeído **G** e o sal de fosfônio alílico **F**, que levaria à formação preferencial da olefina termodinâmica (*E,E*).¹²⁰ O aldeído **G** poderia ser prontamente imaginado pela oxidação seletiva do álcool (-)-**200**, enquanto que a viabilidade do emprego do sal de fosfônio **F** dependeria portanto do desenvolvimento de uma rota sintética viável para a sua preparação. Para tanto, imaginamos que o fragmento **F** poderia ser obtido por uma reação de Wittig entre o aldeído **H** e a acetilmetileno fosforana (Esquema 3.48).¹²¹

Do ponto de vista estratégico, a reação de Wittig (a) seria a princípio mais conveniente, por acarretar num menor número de manipulações no intermediário avançado (-)-**200**, de forma que um eventual resultado insatisfatório permitiria com um certo grau de maleabilidade, que uma modificação da metodologia fosse feita sem consumir desnecessariamente o fragmento **G**.

¹²⁰ Tamura, R.; Saegusa, K.; Kakihana, M. Oda, D. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2723-2728.

¹²¹ a) Harris, T. M.; Harris, C. M. *Org. React.* **1969**, 17, 155-; b) Cooke, Jr, M. P. *J. Org. Chem.* **1973**, 22, 4082-4084; c) Chamberlin, K. S.; LeGoff, E. *Synth. Comm.* **1978**, 8, 579-585.

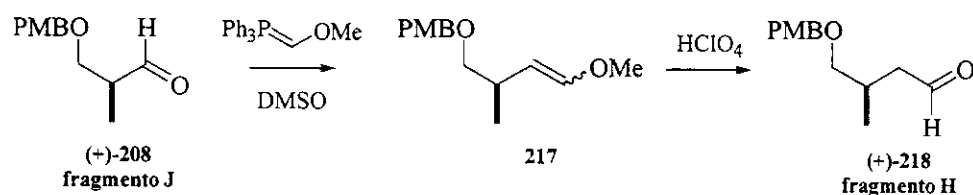


Esquema 3.48: Análise retrossintética Wittig (a) proposta para a delactomicina.

3.5.1. Estudos sintéticos visando a preparação do fragmento F

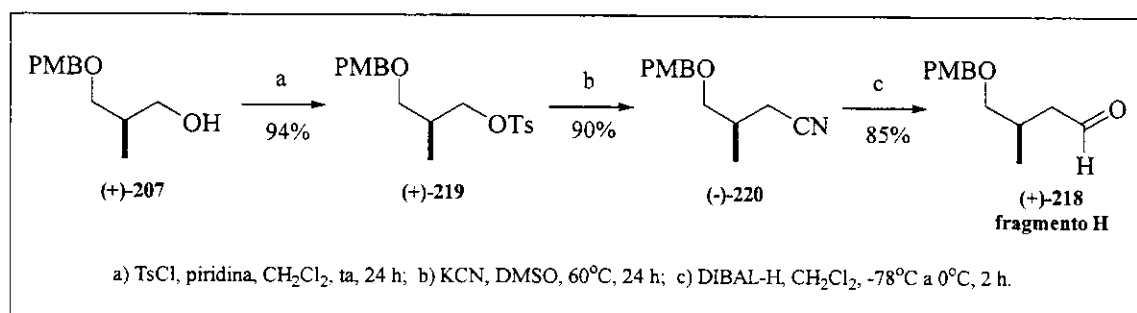
Os estudos visando a síntese fragmento F foram iniciados com a preparação do aldeído (+)-218 (fragmento H), que é homólogo de (+)-208 (fragmento J) e comum às duas rotas sintéticas (Esquema 3.48). Conforme proposto inicialmente, o aldeído estendido por um carbono (+)-218 seria preparado pela hidrólise ácida do vinil éter gerado pela reação de Wittig entre (+)-208 e a metoximetil fosforana¹²² (Esquema 3.49).

¹²² a) Danishefsky, S.; Nagasawa, K.; Wang, N. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 1989-1990; b) Jung, M.E.; Mazurek, M. A.; Lim, R. M. *Synthesis* 1978, 588-589.



Esquema 3.49

Contudo, decidimos modificar essa rota sintética julgando que o grupo de proteção PMB poderia não resistir às condições fortemente ácidas necessárias à hidrólise de **217**. A homologação para (+)-**218** (fragmento **H**) seria então efetuada via formação de uma nitrila intermediária a partir do álcool (+)-**207** (Esquema 3.50), segundo metodologia similar àquelas aplicadas independentemente por Mulzer e Ghosh na síntese do agente anti-tumoral laulimalídeo.¹²³



Esquema 3.50

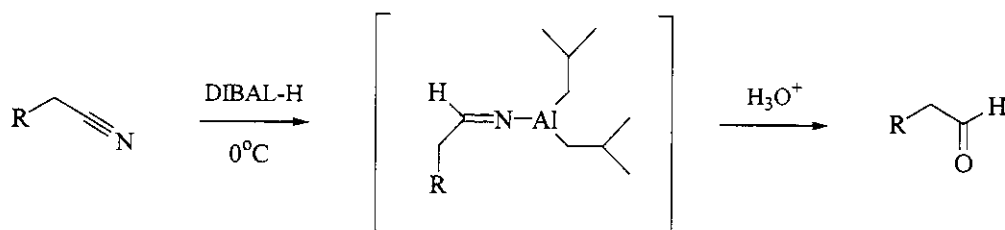
De tal modo, o álcool primário (+)-**207** foi inicialmente convertido num bom grupo de saída pelo tratamento com cloreto de tosilato e piridina em diclorometano com 94% de rendimento. A incorporação do grupo tosilato em (+)-**219** foi evidenciada pelo desaparecimento da absorção da hidroxila no espectro de IV e pelos sinais 2,42 (ArCH₃), 3,97 e 4,03 (CH₂OTs), 7,31 (d, *J*=8,4, ArH_m) e 7,77 (d, *J*=8,4, ArH_o) ppm no espectro de ¹H-RMN. A análise de ¹³C-RMN indicou os sinais relativos ao grupo tosilato em 21,6 (ArCH₃), 70,8 (CH₂OTs) e na região dos aromáticos 127,9-144,6 ppm.

¹²³ a) Mulzer, J.; Hanbauer, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 33-36; b) Ghosh, A. K.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2319-2322.

O tosilato (+)-**219** foi submetido às condições de substituição nucleofílica bimolecular com KCN em DMSO a 60°C para a obtenção da nitrila (-)-**220** em 90% de rendimento. A nitrila (-)-**220** foi caracterizada pela banda de estiramento $\text{C}\equiv\text{N}$ em 2245 cm^{-1} no espectro de IV e pelo desaparecimento dos sinais relativos o grupo toсила em ^1H -RMN, assim como o deslocamento dos hidrogênios metilênicos α à ligação CN para campo alto 2,36 e 2,48 (CH_2CN) ppm. Além disso o espectro de ^{13}C -RMN também apresentou os sinais representativos de (-)-**220** em 21,4 (CH_2CN) e 118,5 (CH_2CN) ppm. A análise de massas revelou a ocorrência do íon molecular em 219 (M^+).

A redução seletiva da nitrila (-)-**220** foi alcançada pelo uso de DIBAL-H em CH_2Cl_2 a 0°C por 2 h, fornecendo o aldeído (+)-**218** em 85% de rendimento. A caracterização do aldeído (+)-**218** foi baseada em IV através das bandas de estiramento $\text{C}(\text{O})-\text{H}$ e $\text{C}=\text{O}$ em 2725 e 1724 cm^{-1} e em ^1H -RMN pelo sinal peculiar a 9,74 (t, $^4J=2,2$, CHO) e a 2,26 e 2,53 (ddd, $^2J=15,7$, $^3J=6,6$, $^4J=2,2$) referente hidrogênios metilênicos CH_2CHO . O espectro de ^{13}C -RMN mostrou os sinais característicos do aldeído (+)-**218** em 48,5 (CH_2CHO) e 202,2 (CHO) ppm. A análise de massas indicou a ocorrência do íon molecular em 222 (M^+).

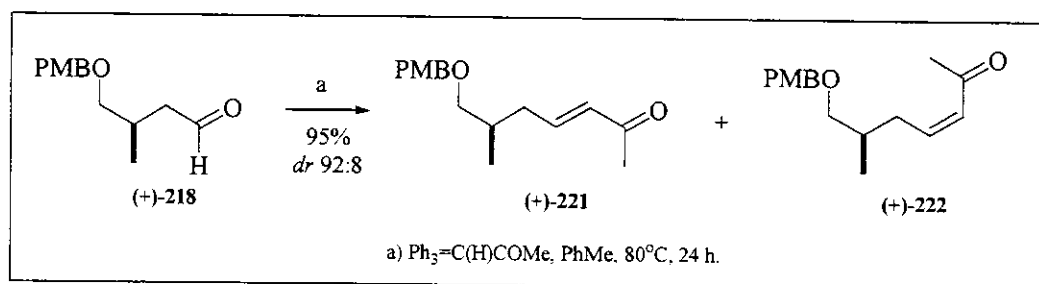
A redução de nitrilas para aldeídos empregando quantidades equimolares de hidretos metálicos, tais como, DIBAL-H (hidreto de diisobutilalumínio, $\text{AlH}(\text{iBu})_2$) ou $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$ (hidreto de trimetoxialumínio e lítio),¹²⁴ envolve a formação de uma imina intermediária coordenada ao metal, seguida da hidrólise *in situ* sob condições ácidas, conforme representado no Esquema 3.51.



Esquema 3.51: Mecanismo proposto redução direta de nitrilas para aldeídos

¹²⁴ a) Miller, A. E. G.; Biss, J. W.; Schwartzman, L. H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 627-630; b) Brown, H. C.; Gang, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1085-1089.

A etapa chave na preparação do fragmento **F** corresponde à formação da enona (+)-**221** e depende fundamentalmente do ílideo de fósforo estabilizado e das condições reacionais empregadas para o controle da configuração *E* em C3-C4. Dessa forma, o aldeído (+)-**218** foi submetido à reação de Wittig com a (acetilmetileno)trifenil fosforana¹²¹ em um solvente apolar, como tolueno, favorecendo a decomposição da oxafosfoetana termodinâmica intermediária para produzir a enona *E* (+)-**221** (Esquema 3.52) numa relação diastereoisomérica de 92:8 (determinada por CG/MS) em 95% de rendimento global após 24 h de reação a 80°C.



Esquema 3.52

A enona *E* (+)-**221** foi caracterizada pelas bandas de estiramento da carbonila conjugada $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ em 1698 e 1672 cm^{-1} (confôrmeros *s-cis* e *s-trans* respectivamente) no espectro de IV. O espectro de ^1H -RMN apresentou os sinais 2,07 (ddd, $^2J=13,9$, $^3J=7,7$, $^4J=1,1$) e 2,35-2,44 (m) metilênicos alílicos $=\text{CHCH}_2$, 2,21 (s) referente à metila α à carbonila CH_3CO , 6,05 (dt, $^3J=16,1$, $^4J=1,1$) e 6,76 (dt, $^3J=16,1$; 7,7) referentes aos hidrogênios olefínicos $=\text{CHCO}$ e $=\text{CHCH}_2$. O espectro de ^{13}C -RMN mostrou os sinais representativos de (+)-**221** em 26,9 (CH_3CO), 36,8 ($=\text{CHCH}_2$), 132,4 ($=\text{CHCO}$), 146,7 ($=\text{CHCH}_2$), 198,3 ($=\text{CHCO}$) ppm.

A caracterização da enona minoritária *Z* (+)-**222** foi confirmada pela banda de estiramento da carbonila conjugada $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ em 1691 cm^{-1} no espectro de IV e pelos sinais 2,20 (CH_3CO), 2,53-2,71 ($=\text{CHCH}_2$), 6,09 (dt, $^3J=11,6$; 7,2, $=\text{CHCH}_2$) e 6,17 (dl, $^3J=11,6$, $=\text{CHCO}$) ppm no espectro de ^1H -RMN. O espectro de ^{13}C -RMN indicou os principais sinais referentes à (+)-**222** em 31,6 (CH_3CO), 34,1 ($=\text{CHCH}_2$), 127,9 ($=\text{CHCO}$), 146,9 ($=\text{CHCH}_2$) e 199,3 ($=\text{CHCO}$) ppm.

A distinção entre os diastereoisômeros (+)-**221** e (+)-**222** ficou sobretudo evidente pelas diferenças na magnitude das constantes de acoplamento $J_{\text{HH}(\text{trans})}$ e $J_{\text{HH}(\text{trans})}$ 16,1 e 11,6 Hz, respectivamente, e no deslocamento químico do H(4) do sistema α,β -insaturado 6,76 e 6,09 ppm. Esta última diferenciação pode ser atribuída ao grau de conjugação do sistema π , que por ser mais efetivo para o isômero *E* (+)-**221**, acarreta na maior desproteção sinal. Além disso, pode-se notar que os carbonos alílico no estereoisômero *Z* (+)-**222** está mais blindados em relação ao *E*, enquanto que o efeito contrário é observado para a metila α à carbonila (Figura 3.6).

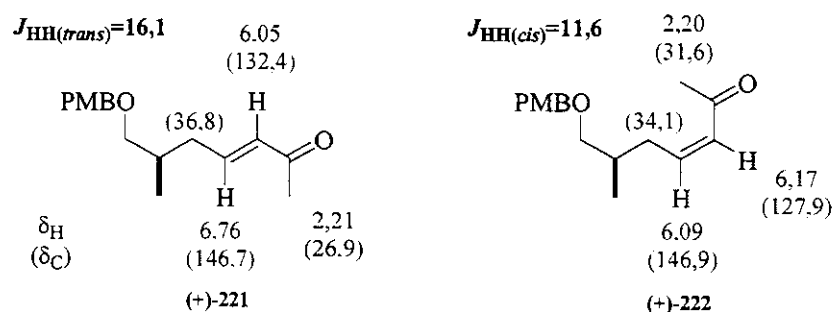
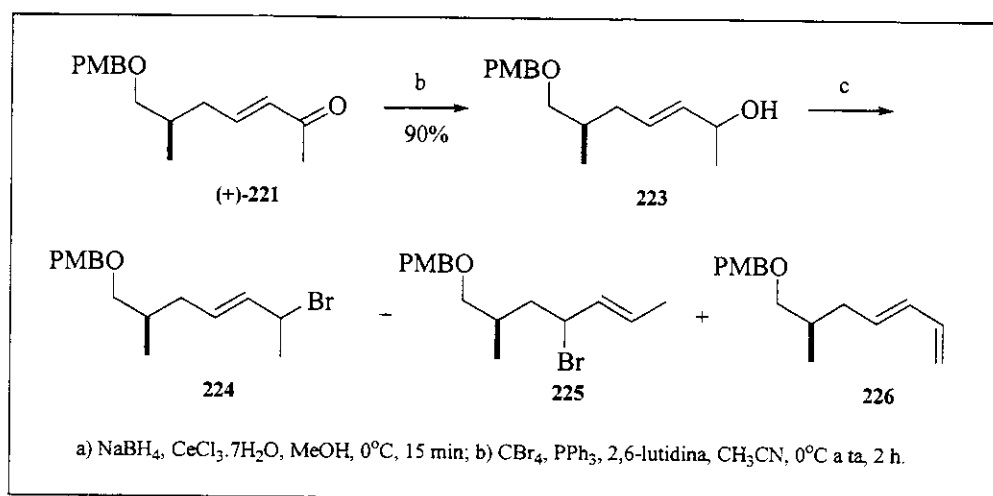


Figura 3.6: Determinação da estereoquímica C3-C4 das enonas (+)-**221** e (+)-**222**

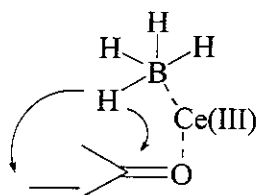
Após a preparação da enona (+)-**221** ser concluída satisfatoriamente, voltamos nossa atenção para a sua transformação no sal de fosfônio correspondente ao fragmento **H**. De tal modo, a redução seletiva de (+)-**221** com o complexo redutor NaBH_4 e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ em MeOH a 0°C , segundo as condições de Luche,¹²⁵ produziu o álcool alílico **223** em 90% de rendimento (Esquema 3.53). Embora indiferente no contexto da síntese, o álcool alílico **223** foi obtido como um mistura equimolar dos possíveis isômeros em C(6), fruto da indiscriminação das faces diastereotópicas da carbonila pelo agente redutor.

¹²⁵ Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.



Esquema 3.53

A adição de sais de cério a NaBH_4 conduz à redução 1,2 de aldeídos e cetonas conjugados com alta seletividade frente à redução 1,4. Isto se deve à coordenação do lantanídeo ao oxigênio carbonílico formando um intermediário quelado (Figura 3.7). Neste complexo, a porção do boroidreto está presa pelo carbono carbonílico e a transferência do hidreto para o alqueno é difícil a menos que a complexação seja reversível. Se o complexo é formado irreversivelmente, a transferência ocorre sob controle cinético (adição 1,2). Se há reversibilidade na formação do complexo, portanto controle termodinâmico, a adição 1,4 predomina, como é o caso dos sais de Ni^{2+} ou Co^{2+} . Para Li^+ ou Cu^{2+} , a redução completa de ambas as funções – carbonila e olefina – é observada.¹²⁵

Figura 3.7: Redução de enonas pelo complexo $\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3$

A redução seletiva da carbonila foi comprovada pela banda de estiramento da hidroxila em 3421 cm^{-1} e pelo desaparecimento da absorção da $\text{C}=\text{O}$ no espectro de IV. A análise de ^1H -RMN para **223** revelou os sinais de ambos os diastereoisômeros para CHCH_3 em 0,90 (d, $^3J=6,2$) e 0,91 (d, $^3J=6,6$) ppm, enquanto que para os demais, 1,23 (d, $^3J=6,2$, CH_3CHOH), 1,78-1,92 e 2,12-2,21 ($=\text{CHCH}_2$), 4,24 (quint, $^3J=6,2$, CHOH) e 5,46-5,63 (2H, m, $=\text{CHCH}_2$ e $=\text{CHCHOH}$), apenas um sinal foi observado. O espectro de ^{13}C -RMN apresentou os picos característicos em 23,5 (CH_3CHOH) e 68,8 (CHOH) ppm, além de CHCH_3 (16,8 e 16,9) e $=\text{CHCHOH}$ (128,5 e 128,6), que se encontravam duplicados.

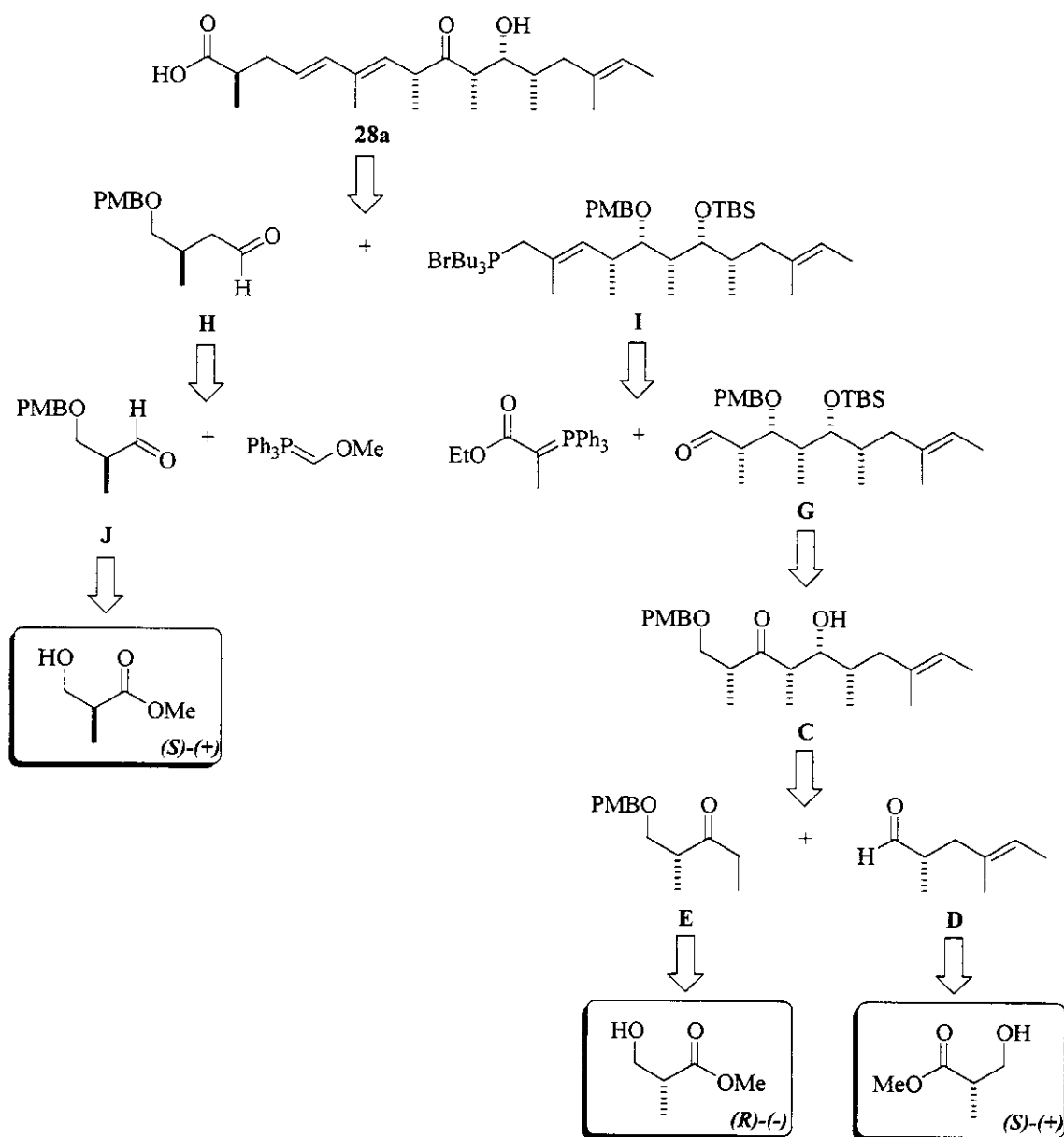
A conversão do álcool alílico secundário **223** no brometo **224** que seria o precursor do fragmento **F** foi realizada pelo tratamento com CBr_4 , PPh_3 e 2,6-lutidina em quantidades catalíticas, utilizando acetonitrila como solvente, deu origem a uma mistura complexa de produtos, incluindo os brometos alílicos **224** e **225** e o produto de eliminação **226** (Esquema 3.53). Os brometos regioisoméricos e o dieno conjugado terminal foram identificados por ^1H -RMN e CG/MS a partir frações enriquecidas desses compostos obtidas na tentativa de purificação por cromatografia líquida em coluna.

Após algumas experimentações e embasados em casos análogos de substituição nucleofílica de álcoois alílicos secundários ou dos respectivos sulfonatos por halogênio,¹²⁶ pode-se perceber que a competição com a $\text{S}_{\text{N}}2'$ e a eliminação é intrínseca desses substratos. Assim, decidimos considerar a rota sintética Wittig (**b**), cujo sal de fosfônio (fragmento **G**) deriva-se de um brometo alílico primário (Esquema 3.47).

¹²⁶ a) Collington, E. W.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3044-3045; b) Magid, R. M.; Fruchey, O. S.; Johnson, W. L.; Allen, T. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 359-363; c) Shih, T. L.; Mroziak, H.; Sanchez, J. R.; Fisher, M. H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1459-1463; d) Munyemana, F.; Hesbain, A. M. F.; Devos, A.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3077-3080.

3.6. Rota Sintética: Wittig (b)

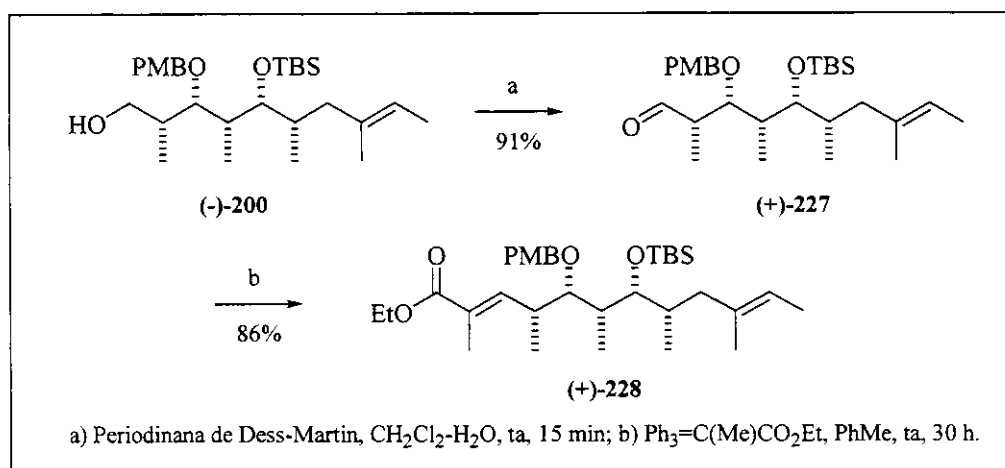
A proposição sintética para a delactomicina segundo a rota Wittig (b), tem como ponto fundamental o acoplamento entre o aldeído **H** e o sal de fosfônio primário **I**, sendo que este último seria preparado a partir de uma olefinação de Wittig antecedente entre a 2-carboetoxipropil fosforana e o aldeído **G** derivado de (-)-**200** (Esquema 3.54).



Esquema 3.54: Análise retrossintética Wittig (b) proposta para a delactomicina.

3.6.1. Preparação do fragmento I

A preparação do fragmento I, em analogia ao caso anterior, dependeria de uma rota de síntese viável para obtenção do brometo alílico apropriado. A etapa chave na preparação do fragmento I corresponde à formação do éster α,β -insaturado (+)-228 e depende fundamentalmente do ilídeo de fósforo e das condições reacionais empregadas para o controle da configuração *E* em C5-C6. Dessa forma, iniciamos nossos estudos pela síntese de (+)-228 (Esquema 3.55), de modo avaliar a possibilidade de obtenção do produto com a estereoquímica desejada.¹²⁷



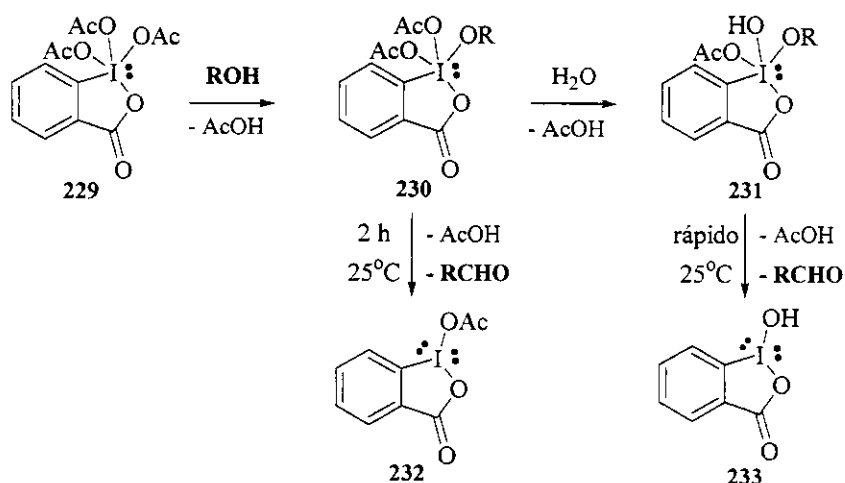
Esquema 3.55

O aldeído (+)-227 foi preparado, em 91% de rendimento, através da oxidação do álcool (-)-200 com a periodinana de Dess-Martin na presença de diclorometano e água. A periodinana de Dess-Martin (DMP) 229, 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxal-3-(1*H*)-ona,¹²⁸ tem sido largamente utilizada para oxidação de álcoois primários e secundários para aldeídos e cetonas, respectivamente, por apresentar condições suaves de reação e compatibilidade com vários grupos funcionais. A aceleração da oxidação de Dess-Martin por água foi descrita recentemente por Schreiber e colaboradores com base

¹²⁷ Corrêa Jr.; I. R.; Pilli, R. A., 23rd International Symposium on the Chemistry of Natural Products (ISCNP-IUPAC) Florença, ITALY, *Abstracts* **2002**, P-043, pp. 169.

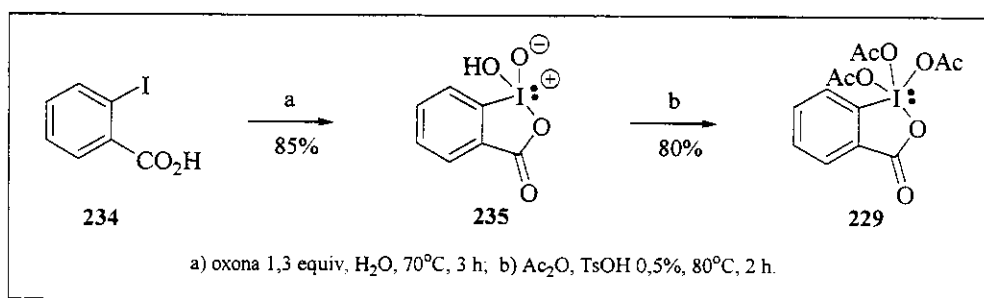
¹²⁸ a) Dess, B. D.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287; b) Dess, B. D.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

na rápida decomposição da periodinana intermediária **231** com a presença de um substituinte alcóxi elétron-doador, que acarreta num aumento da velocidade de dissociação dos ligantes acetatos e a conseqüente formação do aldeído (ou cetona) e da iodana reduzida **233** (Esquema 3.56).¹²⁹



Esquema 3.56: Mecanismo proposto para a aceleração da oxidação de Dess-Martin por água

A DMP **229** foi preparada em duas etapas pela oxidação do ácido 2-iodobenzóico **234**, com uma solução de oxona ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$, peroximonosulfato de potássio) em água desionizada a 70°C ,¹³⁰ para o ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) **235**, que foi sequencialmente tratado com anidrido acético a 80°C sob catálise de ácido p -toluenossulfônico (Esquema 3.57).¹³¹



Esquema 3.57

¹²⁹ Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7459-7552.

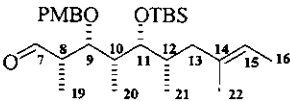
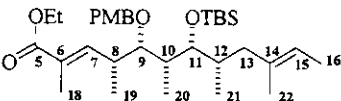
¹³⁰ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

¹³¹ Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.

De posse do aldeído (+)-**227**, este foi submetido à homologação de Wittig com o 2-(trifenilfosforanilideno)propionato de etila em tolueno a temperatura ambiente por 30 h, fornecendo o éster α,β -insaturado (+)-**228** de configuração *E* como o único produto em 86% de rendimento.¹³² A formação exclusiva da olefina conjugada *E* pode ser atribuída ao emprego do ílideo estabilizado em um solvente apolar, favorecendo a decomposição da oxafosfoetana termodinâmica intermediária.¹¹⁹ O 2-(trifenilfosforanilideno)propionato de etila foi preparado em 60% de rendimento pela reação do 2-bromopropionato de etila com trifenilfosfina, sob refluxo em benzeno por 2 h, seguido da dissolução em água e tratamento com uma solução aquosa de NaOH 2M.¹³²

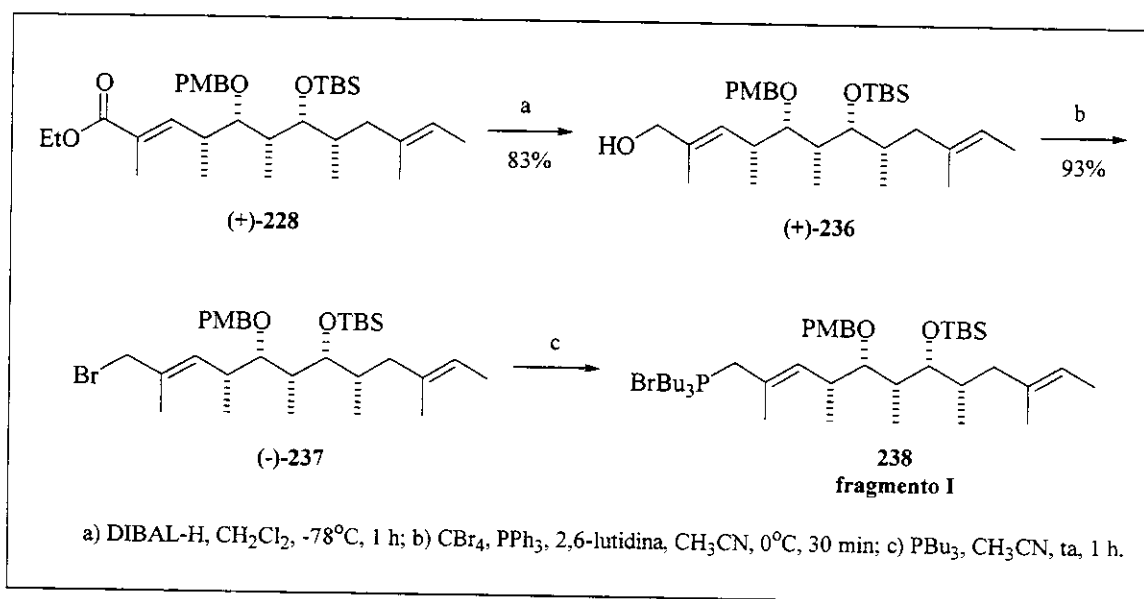
A caracterização aldeído (+)-**227** e do α,β -insaturado (+)-**228** foi realizada por espectroscopia de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN conforme demonstrado na Tabela 3.7. A confirmação da configuração *E* entre C5-C6 baseou-se no deslocamento químico característico de 6,64 ppm para o hidrogênio olefínico $\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CRH}$.

Tabela 3.7: Dados espectroscópicos de ^1H - e ^{13}C -RMN para os compostos (+)-**227** e (+)-**228**

				
	(+)- 227	(+)- 228	(+)- 227	(+)- 228
H5	--	--	C5	--
H6	--	--	C6	--
H7	9,82 (s)	6,64 (dd, $J=10,5;1,3$)	C7	204,7
H8	2,70 (qd, $J=7,0; 3,1$)	2,79-2,84 (m)	C8	49,3
H9	3,86 (dd, $J=7,3; 3,1$)	3,25 (dd, $J=7,3; 3,7$)	C9	76,4
H10	1,88 (quintd, $J=7,0; 4,2$)	1,73-1,77 (m)	C10	40,1
H11	3,46 (t, $J=3,7$)	3,49 (dl, $J=7,3$)	C11	79,2
H12	1,76-1,82 (m)	1,83-1,87 (m)	C12	35,4
H13a	1,73 (tl, $J=11,1$)	1,83-1,87 (m)	C13	44,7
H13b	2,08 (dl, $J=11,9$)	1,96-2,00 (m)	C14	134,2
H15	5,19 (q, $J=6,4$)	5,21 (ql, $J=6,1$)	C15	120,3
H16	1,57 (d, $J=6,4$)	1,56-1,57 (m)	C16	13,4
H18	--	1,86 (d, $J=1,3$)	C18	--
H19	1,15 (d, $J=7,0$)	1,09 (d, $J=6,7$)	C19	8,2
H20	1,01 (d, $J=7,0$)	0,95 (d, $J=7,0$)	C20	11,6
H21	0,77 (d, $J=6,4$)	0,73 (d, $J=6,1$)	C21	14,8
H22	1,54 (s)	1,57 (s)	C22	15,4

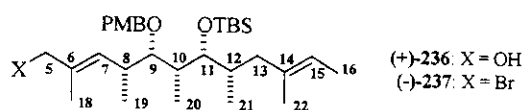
¹³² Lang, R. W.; Hansen, H. J. *Org. Synth.* **1984**, 62, 202-209.

Tendo alcançado sucesso na preparação do éster α,β -insaturado (+)-228, este foi submetido à redução com DIBAL-H em diclorometano a -78°C fornecendo o álcool alílico (+)-236 em 86% de rendimento, que após o tratamento com PPh_3 , CBr_4 e 2,6-lutidina em acetonitrila forneceu o brometo alílico primário (-)-237, em 93% de rendimento, após 30 min de reação a 0°C (Esquema 3.58). O uso de quantidades catalíticas de 2,6-lutidina, neste caso, se fez necessário para evitar que o meio reacional sob condições momentaneamente ácidas levasse à desproteção do éter de silício em C11.



Esquema 3.58

A caracterização do álcool (+)-236 e do brometo alílico primário (-)-237 foi realizada por espectroscopia de IV através da banda de estiramento OH em 1691 cm^{-1} para (+)-236 e por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN conforme apresentado na Tabela 3.8.

Tabela 3.8: Dados espectroscópicos de ^1H - e ^{13}C -RMN para os compostos (+)-236 e (-)-237

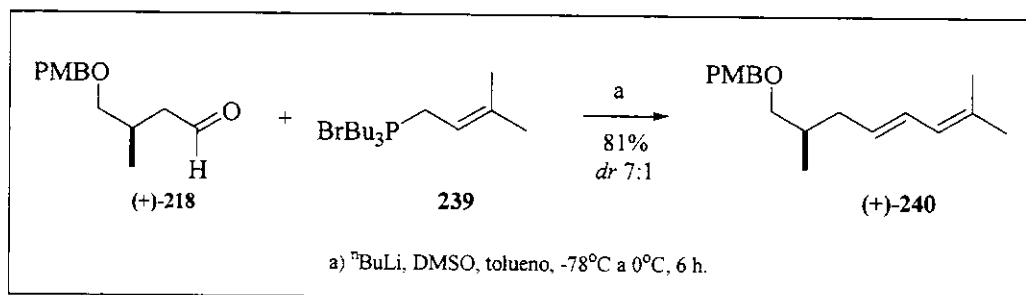
	(+)-236	(-)-237		(+)-236	(-)-237
H5	3,98 (sl)	3,92 e 3,94 (d, $J=9,5$)	C5	68,9	41,6
H6	--	--	C6	134,1	131,0
H7	5,26 (dl, $J=10,1$)	5,41 (dl, $J=10,0$)	C7	129,5	134,7
H8	2,69-2,73 (m)	2,63-2,68 (m)	C8	36,3	36,9
H9	3,16 (dd, $J=7,3$; 3,4)	3,14 (dd, $J=7,0$; 3,7)	C9	84,5	84,2
H10	1,77-1,82 (m)	1,75-1,86 (m)	C10	40,0	40,2
H11	3,49 (dl, $J=7,6$)	3,47 (dl, $J=7,0$)	C11	77,3	77,2
H12	1,83-1,88 (m)	1,75-1,86 (m)	C12	34,5	34,8
H13a	1,83-1,88 (m)	1,75-1,86 (m)	C13	45,4	45,3
H13b	1,95-1,99 (m)	1,99 (dl, $J=9,5$)	C14	134,4	134,3
H15	5,20 (q, $J=5,5$)	5,20 (ql, $J=6,4$)	C15	120,1	120,1
H16	1,57-1,58 (m)	1,56-1,57 (m)	C16	13,4	13,4
H18	1,68 (d, $J=0,9$)	1,77 (d, $J=0,9$)	C18	13,9	15,0
H19	1,05 (d, $J=6,7$)	1,03 (d, $J=6,7$)	C19	17,1	16,4
H20	0,95 (d, $J=7,0$)	0,94 (d, $J=7,0$)	C20	11,5	11,5
H21	0,73 (d, $J=6,1$)	0,74 (d, $J=6,1$)	C21	12,7	13,1
H22	1,58 (s)	1,57 (s)	C22	15,6	15,7

Finalmente, o sal de fosfônio **238** correspondente ao fragmento **G** foi gerado satisfatoriamente pela substituição nucleofílica da PBU_3 com o brometo alílico (-)-**237** em CH_3CN à temperatura ambiente (Esquema 3.58). Por causa de sua labilidade, o brometo de tributílfosfônio **238** foi diretamente empregado na reação posterior sem purificação prévia ou caracterização.

3.6.2. Acoplamento entre os fragmentos H e I

A etapa crítica nesse plano sintético seria o acoplamento utilizando a reação de Wittig entre o ilídeo de fósforo **238** (fragmento **I**) e o aldeído (+)-**218** (fragmentos **H**). Porém, antes de efetuarmos a união desses fragmentos, foi realizado um estudo modelo envolvendo o acoplamento do aldeído (+)-**218** com o sal de fosfônio alílico derivado do brometo de prenila **239**.

Assim, o brometo de prenila foi tratado com PBU_3 em CH_3CN para a formação do sal de fosfônio **239**, que após a troca do solvente para tolueno foi adicionado a uma solução recém preparada de $\text{LiCH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ para a geração da respectiva fosforana. Esta por sua vez, na presença de (+)-**218** deu origem ao dieno *E* (+)-**240** em 81% de rendimento e proporção de 7:1 (determinada por CG/MS e ^1H -RMN) em relação ao isômero *Z* (Esquema 3.59).



Esquema 3.59

O dieno *E* (+)-**240** foi caracterizado por ^1H -RMN segundo os sinais dos hidrogênios olefinicos para o isômero majoritário em 5,51 (dt, $^3J=15,0$; 7,5, $=\text{CHCH}_2$), 5,79 (d, $^3J=10,8$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$) e 6,21 (dd, $^3J=15,0$; 10,8, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$) ppm. Os respectivos sinais para o minoritário *Z* foram observados a 5,29-5,35 (m, $=\text{CHCH}_2$), 6,21 (sobreposto ao majoritário) e 6,07 (dd, $^3J=11,3$; 1,2, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$). A diferença marcante entre as constantes de acoplamento para H(5)-H(6) $J_{\text{HH}(\text{trans})}=15,0$ Hz e $J_{\text{HH}(\text{cis})}=11,3$ Hz permitiu a atribuição da configuração para os diastereoisômeros *E* e *Z*, respectivamente.

Também o espectro de ^{13}C -RMN auxiliou na determinação da estereoquímica através dos sinais característicos do dieno majoritário *E* (+)-**240** em, 125,3 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$), 128,2 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 129,6 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$) e 132,9 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$) ppm. Os sinais referentes ao isômero *Z* foram 120,4 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$), 125,8 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 127,3 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$) e 132,9 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$) ppm. Além destes, percebe-se uma diferença considerável no deslocamento químico do carbono 31,3 ($=\text{CHCH}_2$) ppm para o isômero minoritário (37,0 ppm para o majoritário) devido a efeitos de compressão estérea originados pela geometria *Z* da olefina.

A estereoquímica da reação de Wittig para olefinação de aldeídos com ilídeos de fósforo é fortemente dependente do tipo de ilídeo empregado e das condições reacionais. Geralmente, os ilídeos não estabilizados derivados de trifenilfosfina reagem com aldeídos fornecendo seletivamente os alquenos *Z*, enquanto aqueles derivados de trialquilfosfinas dão origem aos isômeros *E* com alta seletividade, especialmente na ausência de sais de lítio. Os ilídeos estabilizados produzem predominantemente os alquenos *E*, independente do tipo de ligante no fósforo. Para os ilídeos semi-estabilizados, tais como benzílicos e alílicos, a estereosseletividade está atrelada tanto aos efeitos estéreis entre ilídeos e aldeídos quanto aos ligantes do fósforo.^{133,134}

Uma proposta de mecanismo para a reação de Wittig utilizando ilídeos não estabilizados baseia-se nos estudos de ³¹P-RMN a baixa temperatura que foram conduzidos por Vedejs¹³⁵ e Maryanoff.¹³⁶ Segundo os autores, a etapa limitante na velocidade de reação consiste na decomposição das oxafosfoetanas intermediárias nas correspondentes olefinas e óxidos de fosfinas. Assim, a formação das oxafosfoetanas *cis* ou *trans* seria o passo decisivo no controle da estereoquímica da reação (Figura 3.8).

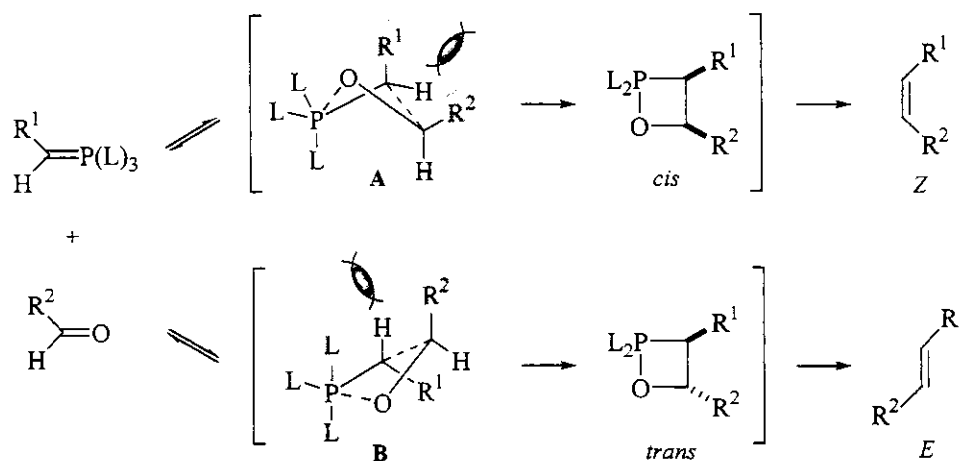


Figura 3.8: Mecanismo proposto por Vedejs para a reação de Wittig

¹³³ a) Schlosser, M. *Top. Stereochem.* **1970**, 5, 1-30; b) Wadsworth, W. S. *Org. React.* **1977**, 25, 73-253; c) Vedejs, E.; Peterson, M. J. *Top. Stereochem.* **1994**, 21, 1-157; d) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.

¹³⁴ Nicolaou, K. C.; Härter, M. W.; Gunzer, J. L.; Nadin, A. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1283-1301.

¹³⁵ a) Vedejs, E.; Meier, G. P.; Snoble, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2823-2831; b) Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3948-3958; c) Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3905-3909.

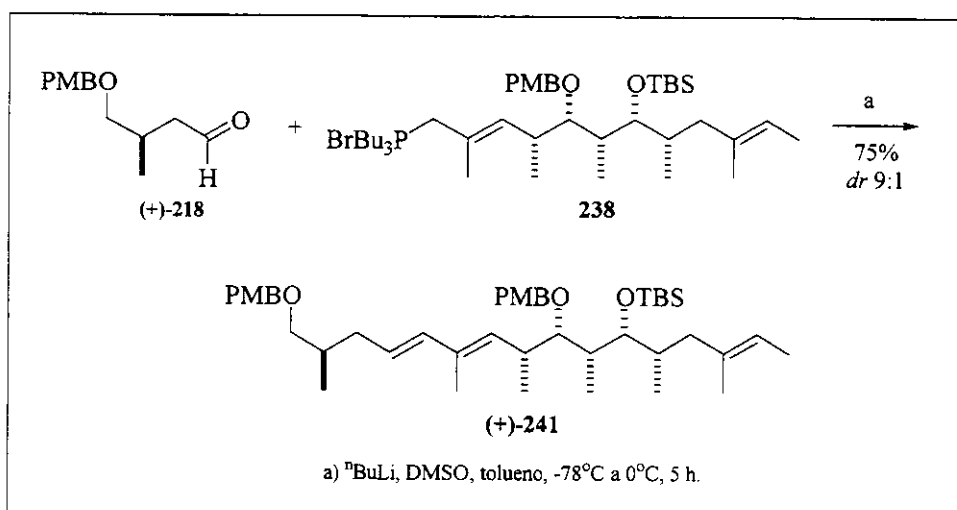
¹³⁶ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Inners, R. R.; Almond, Jr., H. R.; Whittle, R. R.; Olofson, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7664-7678.

A formação da oxafosfoetana ocorre através de uma cicloadição [2+2] assíncrona dos ilídeos e dos aldeídos governada pela competição entre as interações estéreas 1,2-*cis* entre os grupos R^1 e R^2 (ET torcido **A**) e as interações 1,3 entre R^2 e os ligantes L do fósforo (ET planar **B**). Em geral, oxafosfoetana *trans* é mais estável que a *cis*, e sob condições de equilíbrio tende a ser favorecida levando a olefina *E* via ET planar. Por outro lado, sob condições cinéticas (aparentemente dominantes nas reações de Wittig) ocorre o favorecimento do produto de configuração *Z*.

Analogamente, o curso estereoquímico na reação de ilídeos de fósforo alílicos semi-estabilizados com aldeídos pode ser racionalizado segundo o mecanismo proposto por Vedejs (Figura 3.8). Para os ilídeos derivados de tributilfosfinas altamente impedidos, tais como os β,γ -dissubstituídos, ocorre preferencialmente a formação das olefinas *E* devido à interação estérea desfavorável entre os grupos R^1 e R^2 no ET torsido **A**. Por outro lado, a formação predominante das olefinas *Z* ocorre quando ilídeos de trifenilfosfinas reagem com aldeídos volumosos, pois prevalece neste caso a interação adversa 1,3 entre os grupos R^2 e os ligantes volumosos do fósforo (Ph) no ET planar **B**.¹²⁰

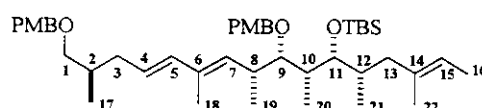
Dessa forma, a reação de acoplamento envolvendo o ilídeo de fósforo derivado da tributilfosfina **239** (Esquema 3.59) deveria favorecer um ET mais planar como **B**, provavelmente devido ao maior decréscimo da interação 1,3 entre R^2 e o ligante do fósforo mais compacto (*n*-Bu).

Sob tal expectativa, o acoplamento entre o aldeído (+)-**218** (fragmento **H**) e o fosfônio **238** (fragmento **I**) foi executado, segundo as mesmas condições reacionais aplicadas ao modelo (Esquema 3.59), levando à obtenção do produto termodinâmico de olefinação (*E,E*)-(+)-**241** em 75% de rendimento numa relação diastereoisomérica de 9:1 (Esquema 3.60). O emprego de *tert*-butóxido de potássio, recém sublimado, como base levou a resultados similares tanto ao rendimento quanto à proporção entre os diastereoisômeros.



Esquema 3.60

A caracterização do dieno (+)-241 foi realizada por espectroscopia de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN conforme demonstrado na Tabela 3.9.

Tabela 3.9: Dados espectroscópicos de ^1H - e ^{13}C -RMN para o composto (+)-241

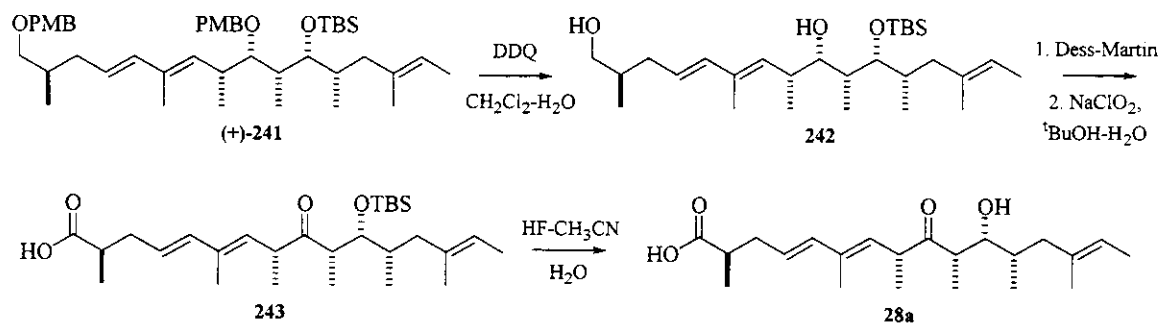
^1H -RMN (ppm)				^{13}C -RMN (ppm)			
H1	3,26 e 3,31 (dd, $J=7,6$; 3,1)	H12	1,78-1,89 (m)	C1	74,7	C12	34,6
H2	1,78-1,89 (m)	H13a	1,78-1,89 (m)	C2	34,0	C13	45,4
H3a	1,93-1,99 (m)	H13b	1,93-1,99 (m)	C3	37,0	C14	134,4
H3a	2,22-2,27 (m)	H15	5,21 (ql, $J=6,1$)	C4	125,9	C15	120,0
H4	5,54 (dt, $J=15,4$; 7,3)	H16	1,57-1,58 (m)	C5	136,3	C16	13,4
H5	6,02 (d, $J=15,4$)	H17	0,93-0,96 (sobreposto)	C6	132,7	C17	16,9
H7	5,18 (d, $J=10,1$)	H18	1,74 (s)	C7	133,8	C18	12,9
H8	2,76-2,81 (m)	H19	1,08 (d, $J=6,4$)	C8	36,9	C19	17,3
H9	3,16 (dd, $J=7,6$; 3,1)	H20	0,95 (d, $J=7,3$)	C9	84,8	C20	11,5
H10	1,78-1,89 (m)	H21	0,73 (d, $J=5,8$)	C10	40,1	C21	12,6
H11	3,50 (dl, $J=7,3$)	H22	1,58 (s)	C11	77,3	C22	15,6

A confirmação da configuração *E,E* entre C4-C5 e C6-C7 baseou-se no deslocamento químico característico dos hidrogênios olefinicos em 5,18 (d, $^3J=10,1$, =C(7)H), 5,54 (dt, $^3J=15,4$; 7,3, =C(4)H) e 6,02 (d, $^3J=15,4$, =C(5)H). Os respectivos sinais para o minoritário *Z,E* foram observados a 5,18-5,23 (sobrepuesto ao majoritário), 5,31 (dt, $^3J=11,3$; 7,3, =C(4)H) e 5,86 (d, $^3J=11,3$, =C(5)H). A estereoquímica das ligações duplas conjugadas foi determinada com base nos valores das constantes de acoplamento para os hidrogênios olefinicos H(4)-H(5) $J_{HH(trans)}=15,4$ Hz e $J_{HH(cis)}=11,3$ Hz segundo o espectro de H^1 -RMN (Tabela 3.9).

3.6.3. Estudos sintéticos visando a preparação da delactomicina

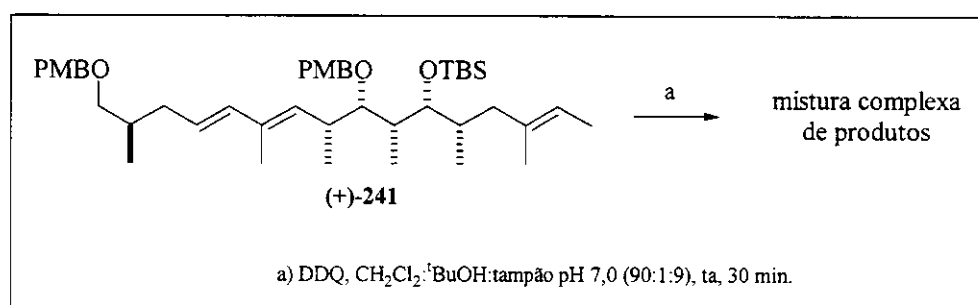
Tendo conseguido êxito na preparação do composto (+)-**241**, que em especial, apresenta toda a conectividade em relação aos átomos de carbono na cadeia principal e suas ramificações, incluindo as três ligações duplas de geometria *E*, conforme proposição adotada por Wang e colaboradores no isolamento e identificação da estrutura plana da delactomicina, voltamos nossa atenção para a finalização da síntese do produto natural.

Para isso o intermediário (+)-**241** deveria ser quimiosseletivamente desprotegido em C1 e C9, para a subsequente oxidação das hidroxilas primária e secundária em **242**, segundo o protocolo de Pinnick, de modo a se obter o cetoácido **243**, que através remoção do grupo de silício sob ação de agentes fluorinantes, seria então finalmente convertido em **244** (Esquema 3.61), que corresponde a estrutura proposta para a delactomicina, segundo estereoquímica assumida com base na configuração relativa e absoluta da leptomicina B.



Esquema 3.61

A metodologia escolhida para a desproteção seletiva dos grupos *p*-metoxibenzila em C1 e C9 foi a oxidação benzílica por 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona (DDQ) na presença de água. Essa reação se processa através da formação inicial de um complexo de transferência de carga entre o anel aromático doador de elétrons PMB e o anel aceptor DDQ, seguida pela desidrogenação benzílica, resultando de maneira branda e seletiva nos respectivos álcoois e anisaldeído.¹³⁷ Entretanto, quando composto **(+)-241** foi submetido às condições de desproteção com DDQ (Esquema 3.62), observou-se a completa decomposição do material de partida, não sendo possível detectar a formação diol **242** mesmo em meio tamponado CH₂Cl₂:^tBuOH:tampão fosfato pH 7 (90:1:9).



Esquema 3.62

Devido a esse resultado inesperado, resolvemos investigar outras condições para a desproteção dos grupos PMB, as quais envolvessem métodos não oxidativos. Porém, antes de iniciarmos um estudo modelo, decidimos considerar quais seriam os pontos críticos, entre grupos funcionais presentes na estrutura do intermediário **(+)-241**, de modo a avaliar a labilidade e a susceptibilidade destes em função das condições necessárias à desproteção dos grupos *p*-metoxibenzila.

Entre as possibilidades levantadas para este fim¹³⁸ – hidrogenólise, reduções radicalares com metais dissolvidos e condições ácidas –, pelo menos em tese, haveria alguma incompatibilidade com os grupos funcionais em questão: olefina isolada trissubstituída (C14-C16), sistema diênico conjugado (C4-C7) e éter de silício secundário (C11), respectivamente. Dessa forma, não nos restou alternativa a preparar compostos

¹³⁷ a) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885-888; b) Horita K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021-3028.

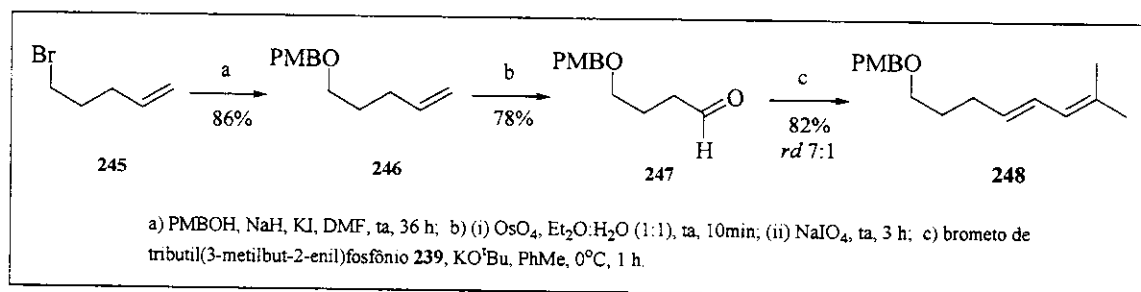
¹³⁸ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a ed., Wiley, New York, **1999**.

modelos contendo, se não todas algumas dessas funções, e testar *in loco* qual seria a solução mais apropriada para a remoção quimiosseletiva dos grupos PMB.

3.6.4. Estudo modelo para a desproteção seletiva dos grupos PMB

Sob tal perspectiva, iniciamos a preparação de potenciais compostos modelos, com especial ênfase na avaliação da sensibilidade de sistemas conjugados e éteres de silício frente a éteres de *p*-metoxibenzila. Para investigação do comportamento de sistemas conjugados, foi selecionado como modelo o dieno **248**, que poderia ser preparado utilizando metodologia similar àquela aplicada anteriormente na síntese dos compostos (+)-**240** (Esquema 3.59) e (+)-**241** (Esquema 3.60). Com relação à ortogonalidade entre os éteres de silício e de PMB, lançamos mão como material de partida, do álcool secundário **223**, pois este havia sido preparado durante a tentativa frustrada de obtenção do fragmento **F** e não pode ser aproveitado nas etapas subseqüentes (Esquema 3.53).

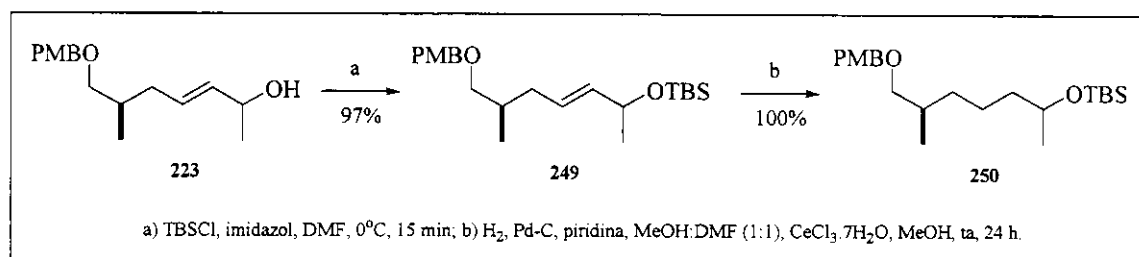
Assim, o dieno **248** foi sintetizado em 3 etapas em 55% de rendimento global (Esquema 3.63) a partir da substituição nucleofílica do alcóxido de *p*-metoxibenzila no 5-bromo-pent-1-eno **245** em DMF (86%), di-hidroxilação da ligação dupla em **246** com OsO₄ em Et₂O:H₂O e clivagem oxidativa do diol resultante, *in situ*, com NaIO₄, segundo protocolo de Lemieux-Johnson (78%)¹³⁹ e, finalmente, acoplamento do aldeído **247** com o sal de fosfônio alílico derivado do brometo de prenila **239**, na presença de KO^tBu e utilizando tolueno como solvente (82%, *rd* 7:1).



Esquema 3.63

¹³⁹ Pappo, R.; Jr. Allen, D.S.; Lemieux, R.U.; Johnson, W.S. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478-479

O álcool secundário **223** foi protegido como o éter de silício insaturado **249** pelo tratamento com cloreto de *tert*-butildimetilsilila na presença de imidazol e DMAP (97%) e, posteriormente, convertido no respectivo éter saturado **250**, em rendimento quantitativo, através da hidrogenação controlada da ligação dupla com Pd-C em um sistema de solventes MeOH:DMF (1:1) contendo piridina, como agente dopante¹⁴⁰ (Esquema 3.64).



Esquema 3.64

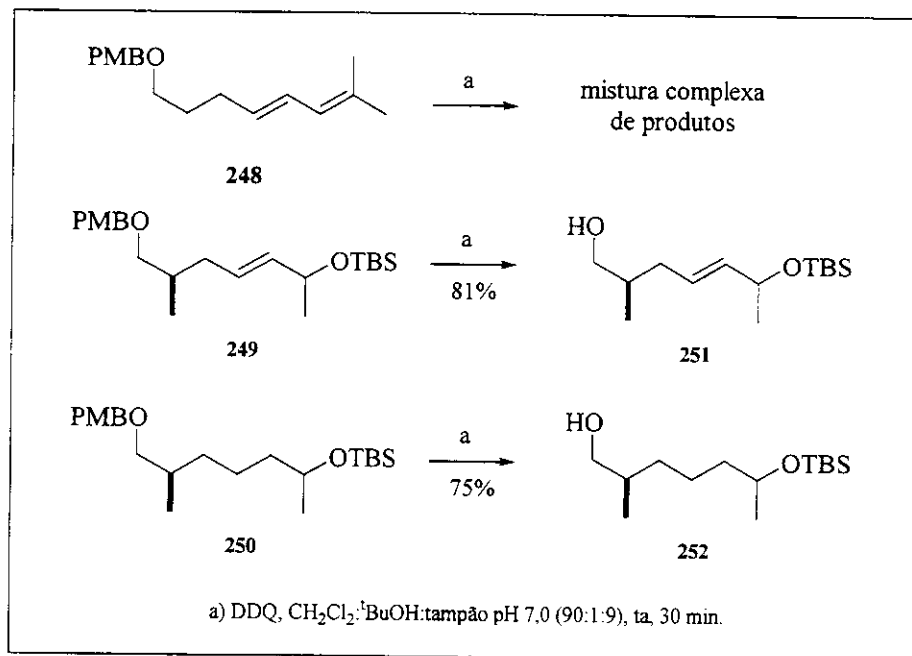
Inicialmente decidimos avaliar o comportamento dos compostos **248**, **249** e **250**, frente às mesmas condições empregadas na tentativa de desproteção de (+)-**65** com DDQ, de forma a esclarecer se especificamente algum dos grupos funcionais presentes estaria influenciando no resultado negativo da reação. Para a nossa surpresa, enquanto os éteres de silício **249** e **250** forneceram os respectivos álcoois **251** e **252**, em bons rendimentos, o dieno **248** deu origem a uma mistura complexa de produtos de maneira análoga ao observado para o composto (+)-**241** (Esquema 3.65).

Com base neste resultado, foi possível concluir que a presença do sistema diênico conjugado estaria de algum modo influenciando na decomposição de **248** e (+)-**241**. Na tentativa de buscar uma explicação plausível para o ocorrido, resolvemos buscar na literatura situações análogas de insucesso perante o agente oxidante DDQ. Intrigantemente, observamos que a desproteção de éteres de PMB em substratos contendo dienos e trienos está com frequência associada a reações intrincadas,¹⁴¹ e além disso, para

¹⁴⁰ Sajiki, H.; Kuno, H.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 399-402.

¹⁴¹ Jarowicki, K.; Kocienski, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2495-2527.

a maioria dos casos, a natureza dos processos e dos produtos laterais não está totalmente elucidada.¹⁴²

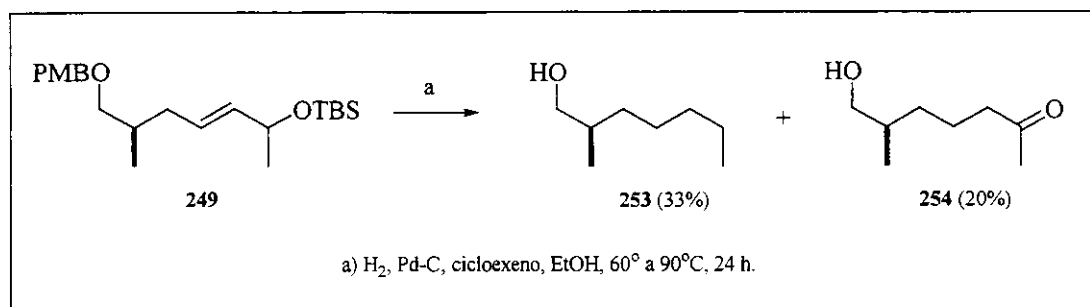


Esquema 3.65

Assim, voltamos nossa atenção para o uso de metodologias alternativas ao DDQ, tais como hidrogenólise ou redução com metais alcalinos, para a remoção do grupo PMB. Embora cientes da sensibilidade de ligações duplas C=C a condições de hidrogenólise, decidimos empregar o processo de transferência de hidrogênio via reação com cicloexeno e Pd(OH)₂, baseados nos bons resultados obtidos em nosso grupo para a desproteção seletiva de compostos benzílicos.¹⁴³ No entanto, quando o éter insaturado **249** foi submetido às referidas condições, formaram-se como produtos o álcool **253** e a hidroxiketona **254** (Esquema 3.66). Para ambos, a provável formação de uma espécie intermediária de π -alilpaládio foi responsável pela dessililação e redução, no primeiro caso, e pela isomerização seguida de tautomerização, no segundo.

¹⁴² a) De Medeiros, E. F.; Herbert, J. M.; Taylor, R. J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2725-2530; b) Onoda, T.; Shirai, R.; Iwasaki, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1443-1446; c) Bauer, S. M.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6355-6366; d) Scheidt, K. A.; Bannister, T. D.; Tasaka, A.; Wendt, M. D.; Savall, B. M.; Fegley, G. J.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6981-6990.

¹⁴³ Sabino, A. A.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2819-2821.



Esquema 3.66

Não obstante a diferença marcante de reatividade entre o modelo **249** – um éter alílico de silício – e o composto (+)-**241**, decidimos por bem abandonar a hipótese de se empregar hidrogenólise para a desproteção dos grupos PMB e passamos a investigar o uso dos métodos radiculares.¹⁴⁴

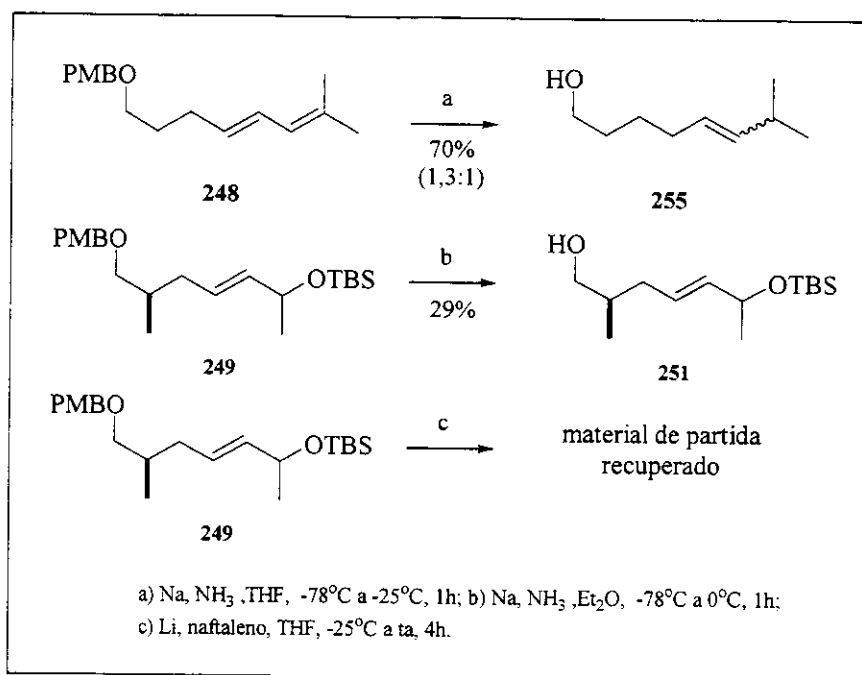
Como ponto de partida, avaliamos o comportamento dos compostos **248** e **249** frente à uma solução de sódio em amônia líquida a baixa temperatura e utilizando éter etílico ou THF, como cosolventes (Esquema 3.67). Destarte, enquanto o éter insaturado **249** forneceu o álcool **251**, em 29% de rendimento não otimizado, o dieno **248** deu origem a uma mistura diastereoisomérica 1,3:1 dos compostos de desproteção acompanhada de redução parcial do sistema conjugado **255**.

Alternativamente, um método mais brando para a clivagem redutiva do éter de *p*-metoxibenzila, envolvendo naftaleneto de lítio,¹⁴⁵ gerado *in situ* a partir de Li e naftaleno em THF a -25°C, foi testado para o composto **249** (Esquema 3.67). Contudo apenas o material de partida foi recuperado após 4 h de reação à temperatura ambiente. O infortúnio dessa reação pode ser atribuído à baixa reatividade dos grupos *p*-metoxibenzila, se comparado aos grupos benzila para os quais o procedimento acima foi descrito, devido à presença de grupos doadores de elétrons no anel aromático dificultando a formação dos respectivos intermediários do tipo ânion-radical.¹⁴⁶

¹⁴⁴ Maercker, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 972-989.

¹⁴⁵ a) Liu, H.-J.; Yip, J.; Shia, K.-S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2253-2256; b) Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14355-14368.

¹⁴⁶ Mander, L. N. Em *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Winterfeldt, E. Eds; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 3, Cap. 3.4.



Esquema 3.67

Por fim, restou-nos examinar a remoção quimiosseletiva dos éteres de PMB sob condições ácidas. Assim, os compostos sililados **249** e **250** foram submetidos às condições de clivagem pelo uso de quantidades sub-estequiométricas de um ácido de Lewis, AlCl₃, SnCl₂ ou SnCl₂-TMSCl, e de excesso de um aceptor de cátions, como EtSH¹⁴⁷ ou anisol¹⁴⁸ (Esquema 3.68). Porém, todos os métodos empregados levaram invariavelmente à formação de misturas complexas de produtos, ainda que traços dos compostos desejados pudessem ser detectados por cromatografia gasosa.¹⁴⁹

Como última tentativa, decidimos avaliar a possibilidade de aplicação de metodologias envolvendo o uso de ácidos de Brönsted. Todavia, antes disso, fizemos um levantamento na literatura de uma série de procedimentos para a desproteção seletiva de grupos TBS primários na presença de secundários,¹⁵⁰ com o intuito de averiguar a que

¹⁴⁷ Bouzide, A.; Sauvé, G. *Synlett* **1997**, 1153-1154; Bouzide, A.; Sauvé, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2883-2886.

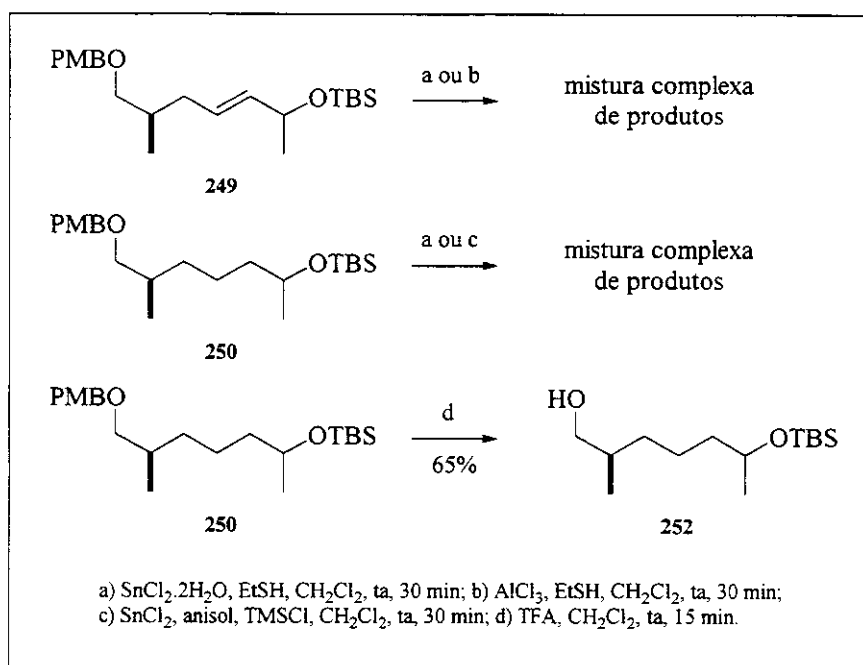
¹⁴⁸ Akiyama, T.; Shima, H.; Osaki, S. *Synlett* **1992**, 415-416.

¹⁴⁹ Para exemplos recentes onde a aplicação de ácidos de Lewis na clivagem de grupos PMB foi infrutífera ver: a) Wipf, P.; Hopkins, C. R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3133-3139; b) Fürstner, A.; Stelzer, F.; Rumbo, A.; Krause, H. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1856-1871.

¹⁵⁰ Nelson, T. D.; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031-1069.

condições específicas esses últimos poderiam ser resistentes. A partir daí confrontamos esses dados com as condições necessárias à remoção dos grupos PMB e chegamos a suposição que o ácido trifluoracético (TFA)¹⁵¹ poderia ser adequadamente empregado para este fim.

Assim, satisfatoriamente, o composto **250**, quando colocado na presença de TFA em CH₂Cl₂ à temperatura ambiente, deu origem ao produto de clivagem seletiva do grupo *p*-metoxibenzila **252** em 65% de rendimento (Esquema 3.68). Interessantemente, a mesma reação com TFA, porém utilizando THF como solvente, forneceu exclusivamente o produto de remoção do grupo *tert*-butildimetilsilila, após 8 h à temperatura ambiente.



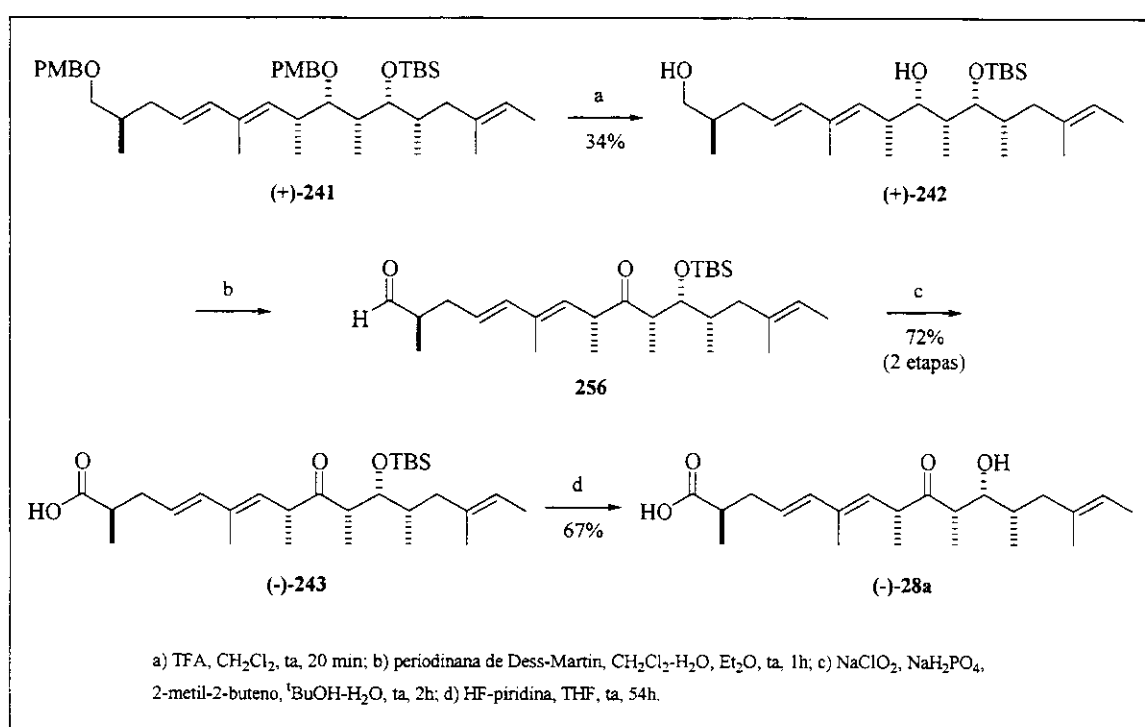
Esquema 3.68

De tal modo, voltamos nossa atenção para a clivagem quimiosseletiva dos grupos PMB, no intermediário sintético (+)-**241**, e subsequente a complementação das etapas finais para a síntese da estrutura proposta para o produto natural delactomicina.

¹⁵¹ a) White, J. D.; Amedio, J. C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 736-738; b) Yan, L.; Kahne, D. *Synlett* **1995**, 523-524.

3.6.5. Finalização da síntese total da delactomicina

Tendo obtido sucesso durante o estudo modelo para a desproteção seletiva do grupo PMB com ácido trifluoracético, decidimos lançar mão desta metodologia com vistas à síntese da delactomicina. Assim, o composto **(+)-241**, em analogia ao caso anterior, foi tratado com TFA em CH_2Cl_2 , à temperatura ambiente, para fornecer o diol **(+)-242** em 34% de rendimento (Esquema 3.69).

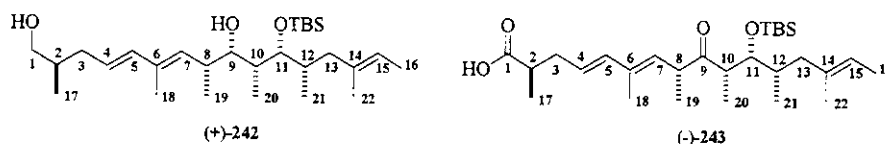


Esquema 3.69

Embora o rendimento da desproteção tenha sido relativamente baixo, optamos por prosseguir as etapas seguintes, segundo a rota sintética proposta no Esquema 3.61, de modo a confirmar a estereoestrutura do produto final através da comparação com os dados espectroscópicos da delactomicina natural. Posteriormente, uma eventual modificação nessa rota, que visasse melhorar os rendimentos e aumentar sua eficiência, poderia ser avaliada com mais afinco.

Com essa expectativa, o cetoaldeído **256** foi preparado pela oxidação do diol (+)-**242** com a periodinana de Dess-Martin¹²⁸ na presença de diclorometano e água, em 91% de rendimento (Esquema 3.69), e utilizado na reação posterior sem purificação, de forma a evitar qualquer tipo de epimerização ou decomposição do produto. O cetoaldeído **256**, por sua vez, foi submetido às condições brandas de oxidação desenvolvidas por Pinnick¹⁵² – NaClO₂, NaH₂PO₄, o aceptor de radicais 2-metil-2-buten-1-ol e ^tBuOH-H₂O como solvente – para obtenção do cetoácido (-)-**243** em 72% de rendimento para as duas etapas.

Tabela 3.10: Dados espectroscópicos de ¹H- e ¹³C-RMN para os compostos (+)-**242** e (-)-**243**.



	(+)- 242	(-)- 243		(+)- 242	(-)- 243
H1a	3,47 (dd, <i>J</i> =10,4; 6,1)	—	C1	68,0	181,1
H1b	3,53 (dd, <i>J</i> =10,4; 6,1)	—	C2	36,2	39,3
H2	1,71-1,81 (m)	2,49-2,56 (m)	C3	36,8	36,6
H3a	1,99 (dt, <i>J</i> =14,0; 7,3)	2,23 (dt, <i>J</i> =14,0; 6,9)	C4	125,8	125,4
H3b	2,20 (dt, <i>J</i> =14,0; 7,0)	2,49-2,56 (m)	C5	136,4	136,7
H4	5,56 (dt, <i>J</i> =15,6; 7,3)	5,58 (dt, <i>J</i> =15,5; 7,2)	C6	133,0	135,0
H5	6,04 (d, <i>J</i> =15,6)	6,09 (d, <i>J</i> =15,5)	C7	133,7	129,9
H7	5,09 (d, <i>J</i> =9,8)	5,23 (d, <i>J</i> =10,0)	C8	37,0	45,8
H8	2,56-2,63 (m)	3,64-3,70 (m)	C9	78,7	214,1
H9	3,38 (dl, <i>J</i> =9,2)	—	C10	38,3	49,1
H10	1,71-1,81 (m)	2,83 (quint, <i>J</i> =7,2)	C11	79,6	36,6
H11	3,60 (t, <i>J</i> =4,0)	3,84 (dd, <i>J</i> =7,0; 2,1)	C12	35,2	36,0
H12	1,81-1,87 (m)	1,48-1,55 (m)	C13	43,9	44,6
H13a	1,71-1,81 (m)	1,75(dd, <i>J</i> =12,7; 10,8)	C14	134,5	134,2
H13b	2,14 (dl, <i>J</i> =12,5)	2,05 (dl, <i>J</i> =11,1)	C15	120,0	119,9
H15	5,18 (q, <i>J</i> =6,7)	5,13 (ql, <i>J</i> =6,7)	C16	13,4	13,3
H16	1,57 (d, <i>J</i> =6,7)	1,55 (d, <i>J</i> =6,7)	C17	17,6	16,3
H17	1,04 (d, <i>J</i> =6,4)	1,17 (d, <i>J</i> =6,8)	C18	12,9	13,0
H18	1,75 (d, <i>J</i> =0,6)	1,83 (d, <i>J</i> =0,6)	C19	16,5	16,8
H19	0,93 (d, <i>J</i> =7,0)	1,13 (d, <i>J</i> =6,7)	C20	8,5	15,2
H20	0,85 (d, <i>J</i> =7,0)	1,07 (d, <i>J</i> =7,2)	C21	14,5	13,0
H21	0,74 (d, <i>J</i> =6,7)	0,62 (d, <i>J</i> =6,8)	C22	15,5	15,2
H22	1,55 (s)	1,48 (s)			

¹⁵² Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091-2096.

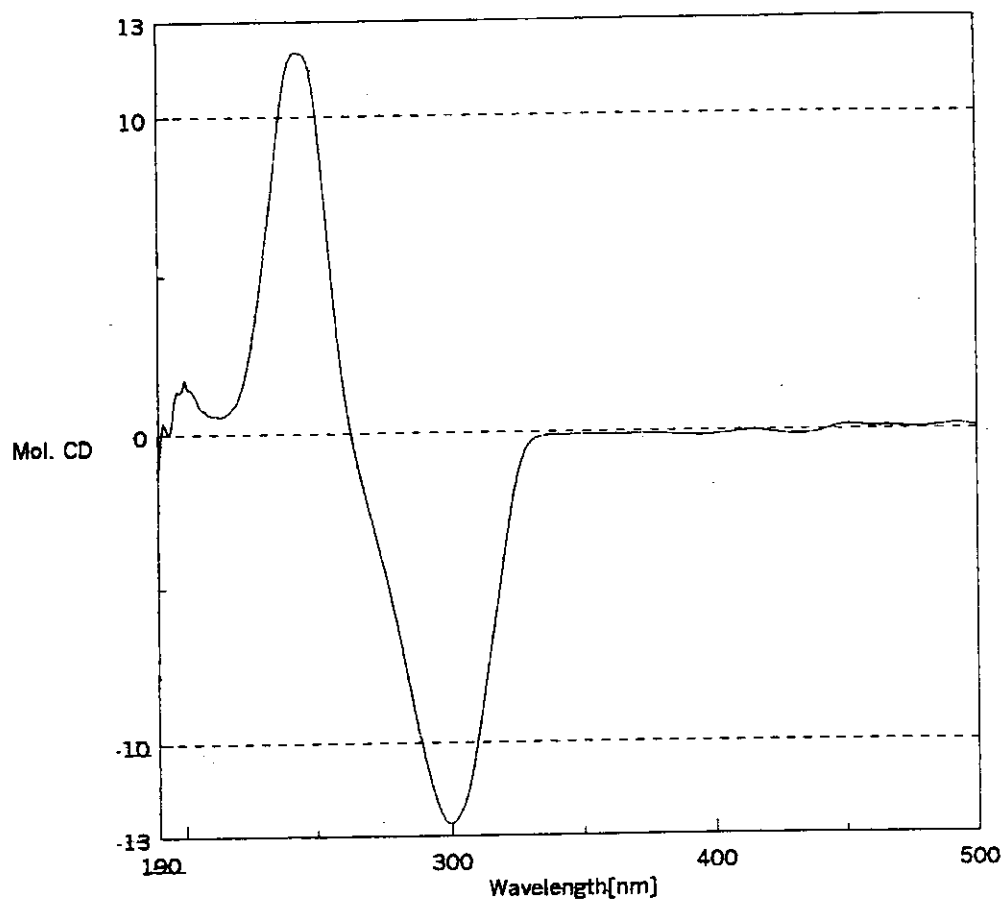
A caracterização do diol (+)-**242** e do cetoácido (-)-**243** foi realizada por espectroscopia de IV através das bandas de estiramento das hidroxilas em 3386 cm^{-1} , para (+)-**242**, e da carboxila em 3437 e 1709 cm^{-1} , para (-)-**243** e também por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN conforme demonstrado na Tabela 3.8. Além disso, para ambos foi realizada análise de espectrometria de massas de alta resolução, que forneceu como resultado para (+)-**242** o íon molecular em 466,3841 (valor calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 466,3842) e para (-)-**243** o íon resultante da perda do radical *tert*-butílico em 421,2732 (valor calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$: 421,2774).

Finalmente, o cetoácido (-)-**243** teve o grupo *tert*-butildimetilsilila secundário clivado, sob condições suaves, utilizando-se o complexo HF-piridina (70:30 (v/v))¹⁵³ em THF e à temperatura ambiente, para fornecer o hidroxí-cetoácido (-)-**28a** em 67% de rendimento (Esquema 3.69). A comparação dos dados espectroscópicos de ^1H - e ^{13}C -RMN entre o composto sintético (-)-**28a** (CDCl_3 , INOVA 500 MHz) e o produto natural **28** (CDCl_3 , Bruker-AMX-400), cujos espectros originais foram gentilmente cedidos por Dr. Wang (Novartis Co., Basileia – Suíça) se mostraram amplamente coerentes (Tabelas 3.11 e 3.12), permitindo assim, que pudéssemos confirmar a primeira síntese total da delactomicina e determinar com segurança a sua configuração relativa, a qual até o presente momento permanecia desconhecida.

Tendo como inexistente a rotação óptica específica para o composto natural isolado, a configuração absoluta ainda ficará como uma lacuna a ser preenchida, embora tenhamos em mãos os dados de rotação óptica específica $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -151,0$ (c 0,1, MeOH) e o espectro de dicroísmo circular do composto (-)-**28a**.¹⁵⁴

¹⁵³ Olah, G. A.; Welch, J. T.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *41*, 3872-3881.

¹⁵⁴ Corrêa Jr., I. R.; Pilli, R. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *26*, 3017-3020.



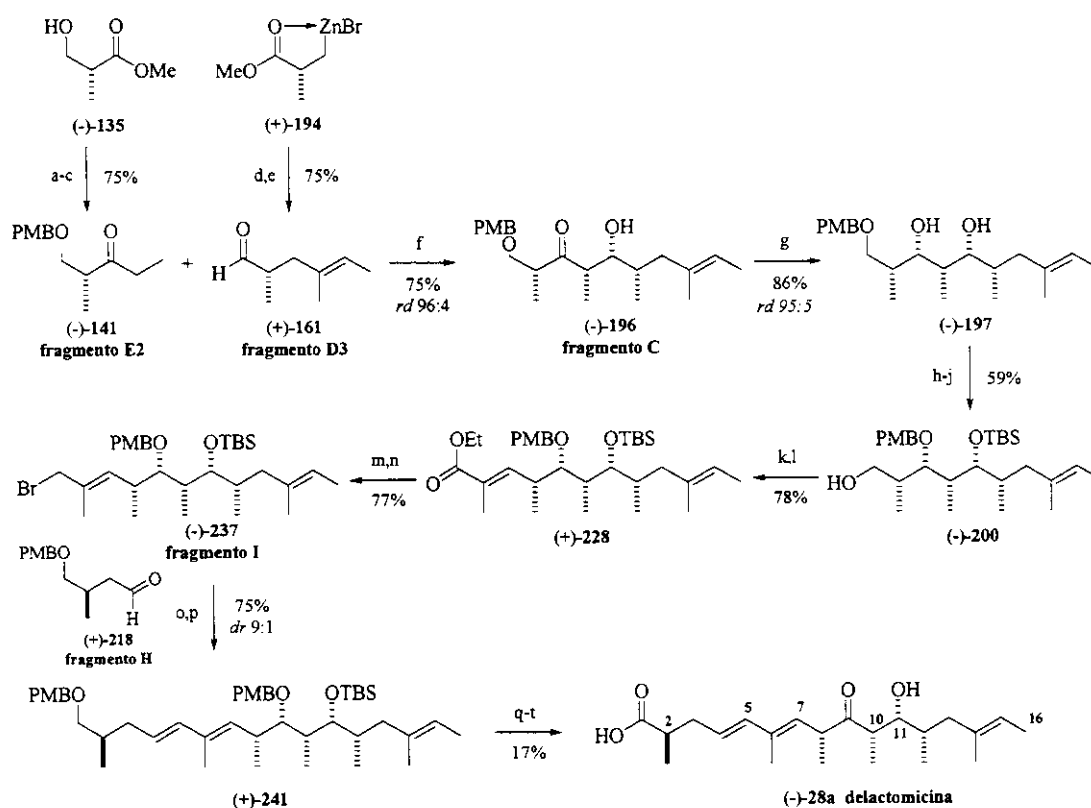
Filename : noname07.jws
Sample : 140
Cell Length : 0.1 cm
Concentration : 0.00274 M
Solvent : methanol
Temperature : 24 C
Operator : Daniel Razzo
Organization : Universidade Estadual de Campinas
Comment : Ivan / Prof Pilli

Data mode :	Mol. CD	
Ch2-mode :	HT	
Range :	500 - 190 nm	
Sensitivity :	100 mdeg	Band width : 2.0 nm
Resolution :	1 nm	Response : 8 sec
Accumulation :	1	Speed : 50 nm/min

Figura 3.9: Espectro de dicroísmo circular para o composto (-)-28a

4. Conclusões

De uma forma geral, os objetivos propostos para este projeto de síntese enantiosseletiva e elucidação estrutural do policetídeo bioativo delactomicina foram alcançados, especialmente com relação ao êxito atingido na preparação do preparado do composto (-)-28a, o qual corresponde seguramente a um dos enantiômeros – mais propriamente dito, o levorotatório – do produto natural.



a) MeONHMe.HCl, AlMe₃, CH₂Cl₂, 0°C à ta, 18h; b) PMBOC(=NH)CCl₃, CSA, CH₂Cl₂, ta, 18h; c) EtMgBr, Et₂O, 0°C, 1h; d) *cis*-2-bromo-2-buteno, PdCl₂(PPh)₃, THF, 0°C à ta, 15 h; e) DIBAL-H, hexano, -90°C, 1h; f) Sn(OTf)₂, Et₃N, CH₂Cl₂, -78°C, então (-)-141, 2h; (+)-161, -78°C, 2h e -50°C, 1h; g) DIBAL-H, THF, -78°C, 3 h; h) DDQ, peneira molecular 3A, CH₂Cl₂, ta, 30 min; i) TBSOTf, 2,6-lutidina, 0°C a ta, 1h; j) DIBAL-H, CH₂Cl₂, 0°C a ta, 2 h; k) Periodinana de Dess-Martin, CH₂Cl₂-H₂O, ta, 15 min; l) Ph₃C(Me)CO₂Et, PhMe, ta, 30 h; m) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 1 h; n) CBr₄, PPh₃, 2,6-lutidina, CH₃CN, 0°C, 30 min; o) PBu₃, CH₃CN, ta, 1 h; p) ⁿBuLi, DMSO, tolueno, -78°C a 0°C, 5 h; q) TFA, CH₂Cl₂, ta, 20 min; r) periodinana de Dess-Martin, CH₂Cl₂-H₂O, Et₂O, ta, 1h; s) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-metil-2-buteno, ^tBuOH-H₂O, ta, 2h; t) HF-piridina, THF, ta, 54 h.

Esquema 4.1: Sumário da estratégia sintética implementada para a síntese da (-)-delactomicina

Segundo a estratégia sintética proposta para a estrutura putativa da delactomicina (Esquema 4.1), as seguintes etapas do projeto de pesquisa foram implementadas com sucesso: o acoplamento de Negishi catalisado por paládio(0) para a construção do segmento C11-C16; a reação aldólica mediada por estanho(II), com seletividade *sin*, para a união dos segmentos C7-C10 e C11-C16; a olefinação de Wittig para instalação do sistema diênico conjugado (*E,E*) através da junção da cadeia principal com os segmentos C5-C6 e C1-C4.

A síntese do segmento C11-C16, que corresponde ao aldeído quirais γ,δ -insaturado (+)-**161** (fragmento **D3**), foi viabilizada através do acoplamento catalisado por $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ entre o homoenolato de zinco (+)-**194**, derivado do (*S*)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de metila (+)-**135**, e o *cis*-2-bromo-2-butenos (86%, 2 etapas). Estudos prévios para a construção deste segmento via os protocolos de substituição nucleofílica mediada por sais de Cu(I) e de carbometalação-iodação de Negishi foram ou ineficazes, como no primeiro caso, ou pouco eficientes, como no segundo.

A união dos segmentos C7-C10 e C11-C16 se deu por meio da reação aldólica diastereosseletiva entre o enolato de estanho(II) da etil cetona (-)-**141** (fragmento **E2**) e o aldeído γ,δ -insaturado (+)-**161** (fragmento **D3**). O aduto (-)-**196** (8,9-*sin*-10,11-*sin*-11,12-*sin*) foi obtido em 75% de rendimento com diastereosseletividade de 96:4 em favor do isômero Felkin (10,11-*sin*) num processo controlado pela aproximação do aldeído à face menos impedida do enolato conformacionalmente restrito de geometria *Z*.

O aduto aldólico (-)-**196** (fragmento **C**), que contém a maioria dos elementos de quiralidade da molécula, foi convertido no intermediário sintético (-)-**200** através da redução diastereosseletiva da carbonila com DIBAL (*rd* 95:5) e da manipulação adequada dos grupos funcionais no diol (-)-**197** (52%, 4 etapas) resultante, de modo a obter o segmento C7-C16 com as hidroxilas secundárias diferentemente protegidas e a hidroxila primária livre para futura homologação.

A estereoquímica relativa e absoluta do segmento C7-C16 foi confirmada pela análise dos dados espectroscópicos e experimentos de NOESY1D dos compostos cíclicos (-)-**198** e (-)-**205**. A configuração relativa 9,10-*sin*-10,11-*sin* foi estabelecida a partir de (-)-**205** pela análise das constantes de acoplamento vicinais no espectro de ^1H -NMR e dos deslocamentos químicos dos carbonos do acetônio no espectro de ^{13}C -NMR,

segundo método de Rychnovsky. A relação 8,9-*sin* estabelecida para o *p*-metoxibenzilideno acetal (-)-**198**, levando em consideração da estereoquímica conhecida em C-8, deu suporte à confirmação da configuração absoluta de (-)-**200** como 8*R*, 9*S*, 10*R*, 11*R*, 12*S*.

O estágio final na preparação do segmento C1-C16 envolveu o emprego da rota sintética baseada numa dupla olefinação de Wittig em detrimento da rota via acoplamento de Stille, que se mostrou inviável de acordo com o estudo modelo. Assim sendo, o segmento C7-C16 foi homologado com $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$ (C5C-6) e posteriormente transformado no sal de tributilfosfônio alílico **238** (62%, 5 etapas). A junção dos segmentos C1-C4 (fragmento **G**) e C13-C22 (fragmento **G**) foi realizado através da reação de Wittig, utilizando o ilídeo gerado pelo tratamento de **238** com a base $\text{LiCH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ e o aldeído (-)-**218**, levando à obtenção do produto termodinâmico de olefinação (*E,E*) (+)-**241** em 75% de rendimento numa relação diastereoisomérica de 9:1. A estereoquímica das ligações duplas conjugadas foi determinada com base nos valores das constantes de acoplamento para os hidrogênios olefínicos H(4)-H(5), cujos valores $J_{\text{HH}(\text{trans})}=15,4$ Hz e $J_{\text{HH}(\text{cis})}=11,3$ Hz permitiram a atribuição da configuração para os diastereoisômeros *E* e *Z*, respectivamente.

A desproteção quimiosseletiva dos grupos PMB com TFA em CH_2Cl_2 , oxidação sucessiva de (-)-**28a** com a periodinana de Dess-Martin e NaClO_2 , e finalmente remoção do grupo TBS, que deu origem por fim ao do ácido (4*E*, 6*E*, 14*E*, 2*R*, 8*R*, 10*S*, 11*R*, 12*S*)-11-hidroxi-9-ceto-2,6,8,10,12,14-hexametil-4,6,14-hexadeca trienóico (-)-**28a** (17%, 4 etapas). Este teve seus dados espectroscópicos comparados com os do produto natural isolado corroborando para a aferição de sua estereoquímica relativa. A indisponibilidade dos dados de rotação óptica ou dicroísmo circular para a delactomicina nos impossibilitou a determinação de sua estereoquímica absoluta.

Como perspectivas, a rota sintética desenvolvida para a (-)-delactomicina durante o corrente projeto de pesquisa, abre caminho para a síntese total e elucidação estrutural de outros membros desta família de policetídeos com atividade biológica destacada, tais como as Anguinomicinas C e D.

5. Parte Experimental

5.1. Considerações Gerais

As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio, em balão previamente flambado.

Os solventes comerciais utilizados foram previamente tratados e destilados. O tetraidrofurano (THF) e o éter etílico foram inicialmente destilados sob hidreto de cálcio e re-destilados sob sódio/benzofenona imediatamente antes do uso. O dimetilsulfóxido foi tratado com hidreto de cálcio e destilado a vácuo sob peneira molecular. A diisopropiletilamina (DIPEA), a trietilamina, a 2,6-lutidina e a piridina foram destiladas sob hidreto de cálcio imediatamente antes do uso. O diclorometano, o 1,2-dicloroetano e a acetonitrila foram destilados sob hidreto de cálcio imediatamente antes do uso. A trifetilfosfina e cloreto de tosila foram re-cristalizados antes do uso. A tributilfosfina foi destilada antes do uso. O complexo brometo de cobre-sulfeto de metila foi re-cristalizado em sulfeto de metila e hexano. O triflato de estanho foi lavado com éter anidro e seco sob vácuo imediatamente antes do uso. Os sais inorgânicos empregados em reações sensíveis à umidade foram secos sob vácuo e aquecimento. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e não tiveram purificação prévia.

As separações cromatográficas foram feitas com sílica gel Aldrich (70-230 mesh e 230-400 mesh).

Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN foram obtidos em aparelhos Varian Gemini 300 e Inova 500. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm; tendo como padrão interno tetrametilsilano ou clorofórmio deuterado e indicando o número de hidrogênios, a multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; dd, duplo dubleto; dq, duplo quarteto; ddd, duplo duplo dubleto; dqd, duplo quádruplo dubleto; tripleto; q, quarteto; quint, quinteto; sext, sexteto; sept, septeto; oct, octeto; m, multipeto; l, largo) e a constante de acoplamento (J) em Hertz.

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em aparelho Nicolet Impact 410, com as frequências de absorção expressas em cm^{-1} , utilizando-se cela de NaCl para filme ou pastilha de KBr.

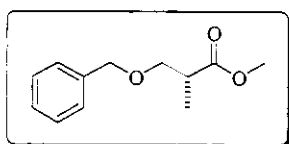
Os espectros de massas foram obtidos em um aparelho de CG/MS Shimatzu Class 5000. Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em um Fisions VG autoespec.

Os valores de rotação ótica específica foram medidos a 20°C em um polarímetro Polamat LEP A2 Carl Zeiss a 589 nm (raia D do sódio) ou em um Perkin Elmer 241 a 589 nm. Os pontos de fusão foram obtidos em um aparelho Electrothermal 9100, com um termômetro não aferido.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1. Preparação do fragmento E1

5.2.1.1. (2*R*)-(-)-3-benziloxi-2-metilpropionato de metila, **136**

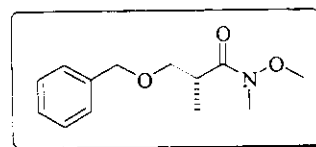


A uma solução do (*R*)-(-)-hidroxiéster **135** (950,0 mg; 8,04 mmol) em éter anidro (15 mL) foi adicionada uma solução de tricloroacetimidato de benzila (3,2940 g; 13,0 mmol) em éter (15 mL) através de cânula. Adicionou-se lentamente ácido triflico (0,12 mL; 1,62 mmol) em éter (3 mL), adquirindo a mistura reacional uma coloração alaranjada. Após 30 min, a mistura foi diluída com éter (15 mL), lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 e em seguida com salmoura e seca sob MgSO_4 . O solvente foi evaporado ocorrendo a precipitação de tricloroacetamida como um sólido branco. O sólido foi lavado com hexano (5x10 mL), filtrado e o solvente removido a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash* eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1) para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao éter benzílico (-)-**136** (947,8 mg; 4,55 mmol) em 78% de rendimento.

MM: 208,26 g mol⁻¹ (C₁₂H₁₆O₃). **Rf:** 0,37 (Hex/EtOAc 9:1). $[\alpha]_D^{20} = -12,2$ (*c* 4,5, CHCl₃); lit.⁵¹ $[\alpha]_D^{20} = +12,1$ (*c* 10,0, CHCl₃) para isômero (*S*)-(+). **IV** (filme): 3030, 2979, 2947, 2864, 1739, 1456, 1365, 1252, 1201, 1099, 742, 698 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 1,20 (3H, d, ³*J*=7,1, CHCH₃), 2,80 (1H, dqd, ³*J*=7,3, 7,1, 5,8, CHCH₃), 3,51 (1H, dd, ²*J*=9,1, ³*J*=5,8, CH_aH_bOBn), 3,67 (1H, dd, ²*J*=9,1, ³*J*=7,3, CH_aH_bOBn), 3,71 (1H, s, OCH₃), 4,53 (2H, s, OCH₂Ph), 7,27-7,37 (5H, m, ArH). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ 13,9 (CHCH₃), 40,1 (CHCH₃), 51,7 (OCH₃), 71,9 (CH₂OBn), 73,1 (OCH₂Ph), 127,5 (2C, CH_o arom.), 127,6 (CH_p arom.), 128,3 (2C, CH_m arom.), 138,1 (C_α arom.), 175,3 (OC=O).

5.2.1.2. (2*R*)-(-)-3-benziloxi-*N*-metoxi-*N*,2-dimetilpropanamida, **137**

A uma suspensão de cloridrato de *N*,*O*-dimetil-hidroxilamina (1,4707 g; 15,08 mmol) em tolueno anidro (15 mL) sob atmosfera de argônio a 0°C adicionou-se

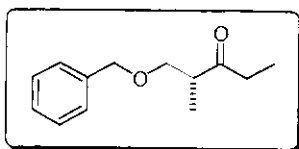


cuidadosamente trimetilalumínio (7,5 mL; 15,0 mmol; solução 2 M em tolueno). Durante a adição ocorreu a formação de gás metano liberado através de um borbulhador com óleo mineral. Após 30 min, a reação foi aquecida a temperatura ambiente por 15 min e novamente resfriada a 0°C. Adicionou-se por canulação uma solução do éter benzílico (-)-**136** (1,2082 g; 5,80 mmol) em tolueno (8 mL + 2 mL de lavagens). A mistura foi aquecida a 70-80°C por 2 h e então canulada para uma solução saturada de tartarato de sódio e potássio (20 mL) e mantida sob agitação vigorosa por 2 h. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com diclorometano (3x15 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sob MgSO₄ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo-se com éter etílico/hexano (3:1) para a obtenção de um óleo amarelado correspondente à *N*-metoxi-*N*-metilamida (-)-**137** (0,9265 g; 4,04 mmol) em 70% de rendimento.

MM: 237,30 g mol⁻¹ (C₁₃H₁₉NO₃). **Rf:** 0,05 (Hex/EtOAc 9:1); 0,60 (Et₂O). $[\alpha]_D^{20} = -4,4$ (*c* 3,9, CHCl₃); lit.⁵¹ $[\alpha]_D^{20} = +5,0$ (*c* 3,9, CHCl₃) para isômero (*S*)-(+). **IV** (filme): 3030, 2972, 2937, 2864, 1658, 1456, 1387, 1101, 993, 739, 700 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (3H, d, ³*J*=6,9, CHCH₃), 3,22 (3H, s, NCH₃), 3,29 (1H, l, CHCH₃), 3,44

(1H, dd, $^2J=8,8$, $^3J=5,8$, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{OBn}$), 3,71 (3H, s, OCH_3), 3,73 (1H, dd, $^2J=8,8$, $^3J=8,2$, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{OBn}$), 4,49 (1H, d, $^2J=12,1$, $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{Ph}$), 4,56 (1H, d, $^2J=12,1$, $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{Ph}$), 7,26-7,35 (5H, m, ArH). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 14,2 (CHCH_3), 32,1 (NCH_3), 35,8 (CHCH_3), 61,5 (OCH_3), 72,5 (CH_2OBn), 73,2 (OCH_2Ph), 127,4 (2C, CH_o arom.), 127,5 (CH_p arom.), 128,2 (2C, CH_m arom.), 138,3 (C_α arom.), 175,9 (NC=O).

5.2.1.3. (2R)-(-)-3-benziloxi-2-metilpentan-3-ona, 138



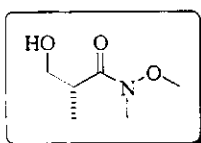
A uma suspensão de magnésio (0,316 g; 13,0 mmol), previamente flambado sob argônio, em éter etílico anidro (20 mL) foi adicionada lentamente uma solução de brometo de etila (0,26 mL; 3,48 mmol) em éter etílico sob agitação e à temperatura ambiente. Durante a formação do brometo de etilmagnésio ocorreu a liberação de calor suficiente para manter o éter sob refluxo até o consumo completo do magnésio. Adicionou-se então uma solução da *N*-metoxi-*N*-metilamida (-)-137 (1,3662 g; 5,96 mmol) em éter anidro (7,0 mL + 3,0 mL de lavagens) a 0°C. Após 1 h a mistura foi transferida para uma solução saturada de NH_4Cl (20 mL) sob agitação vigorosa. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com éter etílico (3x15 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sob MgSO_4 e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo-se com hexano/acetato de etila (85:15) para a obtenção de um óleo incolor correspondente a etil cetona (-)-138 (1,0340 g; 5,01 mmol) em 84% de rendimento.

MM: 206,28 g mol $^{-1}$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$). **Rf:** 0,40 (Hex/EtOAc 9:1). $[\alpha]_D^{20} = -25,6$ (c 8,3, CHCl_3); lit.⁵¹ $[\alpha]_D^{20} = +25,8$ (c 8,2 CHCl_3) para isômero (*S*)-(+). **IV** (filme): 3030, 2974, 2933, 2862, 1712, 1456, 1367, 1026, 974, 741, 698 cm^{-1} . ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1,06 (3H, t, $^3J=7,3$, CH_2CH_3), 1,09 (3H, d, $^3J=6,8$, CHCH_3), 2,52 (2H, qd, $^3J=7,3$, $^2J=0,7$, CH_2CH_3), 2,90 (1H, dqd, $^3J=7,8$, 6,8, 5,4, CHCH_3), 3,47 (1H, dd, $^2J=9,1$, $^3J=5,4$, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{OBn}$), 3,64 (1H, dd, $^2J=9,1$, $^3J=7,8$, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{OBn}$), 4,48 (1H, d, $^2J=12,0$, $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{Ph}$), 4,51 (1H, d, $^2J=12,0$, $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{Ph}$), 7,27-7,36 (5H, m, ArH). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 7,5 (CH_2CH_3), 13,6 (CHCH_3), 35,3 (CH_2CH_3), 46,2 (CHCH_3), 72,4 (CH_2OBn), 73,2 (OCH_2Ph), 127,5 (2C, CH_o arom.), 127,6 (CH_p arom.), 128,3 (2C, CH_m

arom.), 138,1 (C_{α} arom.), 213,7 ($C=O$). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 206 (M^+ , 1), 134 (5), 100 (31), 91 (100), 71 (26), 57 (64), 41 (15).

5.2.2. Preparação do fragmento E2

5.2.2.1. (2*R*)-(-)-3-hidroxi-*N*-metoxi-*N*,2-dimetilpropanamida, **139**



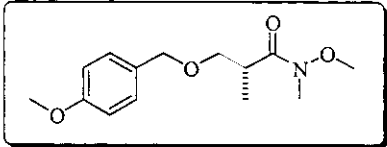
A uma suspensão de cloridrato de *N*,*O*-dimetil-hidroxilamina (5,0806 g; 97,55 mmol) em diclorometano anidro (50 mL) sob atmosfera de argônio a 0°C foi adicionada cuidadosamente uma solução de trimetilalumínio 2,0 M em tolueno (28,0 mL; 56,0 mmol). Durante a adição ocorreu a formação de gás metano liberado através de um borbulhador com óleo mineral. Após 30 min, a reação foi aquecida a temperatura ambiente por 15 min e novamente resfriada a 0°C. Adicionou-se uma solução do (*R*)-(-)-hidroxiéster **135** (2,5063 g; 21,22 mmol) em diclorometano (12,5 mL). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 18 h e então resfriada a 0°C e cuidadosamente com uma solução de HCl 1M (40 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com diclorometano (3x50 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sob $MgSO_4$ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo-se inicialmente com éter etílico/acetato de etila (3:1) e depois com diclorometano/metanol (10:1) para a obtenção de um óleo incolor correspondente à *N*-metoxi-*N*-metilamida (-)-**139** (2,3036 g; 15,65 mmol) em 74% de rendimento.

MM: 147,17 g mol⁻¹ ($C_6H_{13}NO_3$). **Rf**: 0,35 ($Et_2O/EtOAc$ 3:1); 0,15 ($Hex/EtOAc$ 3:1). $[\alpha]_D^{20} = -51$ (c 1,5, CH_2Cl_2); lit.¹⁵⁵ $[\alpha]_D^{20} = +50,8$ (c 1,28, CH_2Cl_2) para o isômero (*S*)-(+). **IV** (filme): 3440, 2972, 2939, 2877, 1643, 1466, 1388, 1221, 1180, 1036, 993, 922 cm⁻¹. ¹**H**-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,09 (3H, d, $^3J=7,3$, $CHCH_3$), 3,06 (2H, l, $CHCH_3$ e OH), 3,15 (3H, s, NCH_3), 3,62 (1H, tl, $^3J=4,4$, CH_aH_bOH), 3,67 (4H, sl, $NOCH_3$ e CH_aH_bOH).

¹⁵⁵ Luke, G. P.; Morris, J. J. *Org. Chem.* **1995**, *60*, 3013-3019.

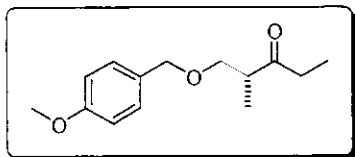
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 13,5 (CHCH_3), 31,9 (NCH_3), 37,5 (CHCH_3), 61,4 (NOCH_3), 64,6 (CH_2OH), 176,7 (NC=O).

5.2.2.2. (2R)-(-)-3-[(4-metoxibenzil)oxi]-N-metoxi-N,2-dimetilpropanamida, **140**

A uma solução da N-metoxi-N-metilamida (-)-**139** (2,8770 g; 19,55 mmol) e 2,2,2-tricloroacetimidato de ρ -metoxibenzila (11,1350 g; 39,41 mmol) em  diclorometano anidro (40 mL) foi adicionado ácido 10-canforsulfônico (44,1 mg; 0,19 mmol) à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio. Após 18 h de reação, a mistura foi diluída com éter (60 mL), lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 , depois com salmoura e seca sob MgSO_4 . O solvente foi removido a vácuo ocorrendo a precipitação de tricloroacetamida como um sólido branco, que foi lavado com hexano (5x10 mL) e removido por decantação. Os filtrados foram combinados e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo-se com hexano/acetato de etila (3:1) para a obtenção de um óleo amarelado correspondente ao éter ρ -metoxibenzílico (-)-**140** (4,7726 g; 17,85 mmol) em 91% de rendimento.

MM: 267,32 g mol^{-1} ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$). **Rf**: 0,30 (Hex/EtOAc 3:1). $[\alpha]_D^{20} = -3,7$ (c 2,3, CH_2Cl_2); lit.¹⁵⁵ $[\alpha]_D^{20} = +3,76$ (c 2,13, CH_2Cl_2) para o isômero (*S*)-(+). **IV** (filme): 2968, 2937, 2904, 2862, 1660, 1612, 1514, 1464, 1387, 1248, 1176, 1099, 1034, 995, 882 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (3H, d, $^3J=7,0$, CHCH_3), 3,14 (3H, s, NCH_3), 3,20 (1H, ml, CHCH_3), 3,34 (1H, dd, $^2J=8,8$, $^3J=5,5$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OPMB}$), 3,63 (4H, sl, NOCH_3 e $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OPMB}$), 3,72 (3H, s, ArOCH_3), 4,35 (1H, d, $^2J=11,7$, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{Ar}$), 4,42 (1H, d, $^2J=11,7$, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{Ar}$), 6,80 (2H, d, $^3J=8,4$, ArH_m), 7,18 (2H, d, $^3J=8,4$, ArH_o). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 13,9 (CHCH_3), 31,8 (NCH_3), 35,5 (CHCH_3), 54,9 (ArOCH_3), 61,2 (NOCH_3), 72,0 (CH_2OPMB), 72,5 (OCH_2Ar), 113,4 (2C, CH_m arom.), 128,9 (2C, CH_o arom.), 130,2 (C_α arom.), 158,9 (CH_p arom.), 175,7 (NC=O). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 267 (M^+ , 1), 250 (1), 236 (2), 228 (1), 206 (1), 192 (1), 176 (1), 165 (1), 146 (1), 131 (9), 121 (100), 100 (34), 91 (4), 77 (10), 58 (5), 41 (5).

5.2.2.3. (2R)-(-)-2-metil-1-[(4-metoxibenzil)oxi]-pentan-3-ona, 141

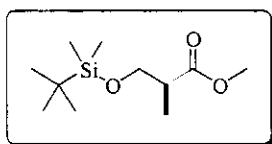


Idem ao procedimento 5.2.1.3, utilizando uma suspensão de magnésio (1,0972 g; 45,15 mmol) em éter etílico anidro (50 mL) e brometo de etila (3,5 mL; 46,9 mmol) para preparação do brometo de etilmagnésio e a *N*-metoxi-*N*-metilamida (-)-140 (4,3364 g; 16,22 mmol). O produto foi obtido após purificação como um óleo incolor correspondente à cetona (-)-141 (2,9163 g; 12,34 mmol) em 76% de rendimento.

MM: 236,31 g mol⁻¹ (C₁₄H₂₀O₃). **Rf:** 0,30 (Hex/EtOAc 9:1). $[\alpha]_D^{20} = -2,5$ (*c* 1,58, CH₂Cl₂); lit.¹⁵⁵ $[\alpha]_D^{20} = -2,3$ (*c* 0,80, CH₂Cl₂) para o isômero (*S*)-(-). **IV** (filme): 2972, 2937, 2875, 2858, 1714, 1612, 1514, 1462, 1361, 1248, 1173, 1097, 1036, 820 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,03 (3H, t, ³*J*=7,3, CH₂CH₃), 1,05 (3H, d, ³*J*=6,9, CHCH₃), 2,49 (2H, q, ³*J*=7,3, CH₂CH₃), 2,85 (1H, sex, ³*J*=6,9, CHCH₃), 3,42 (1H, dd, ²*J*=8,8, ³*J*=5,5, CH₂H_bOBn), 3,58 (1H, t, ²*J*≈³*J*=8,4, CH₂H_bOPMB), 3,78 (3H, s, ArOCH₃), 4,38 (1H, d, ²*J*=11,7, OCH₂H_bAr, AB), 4,42 (1H, d, ²*J*=11,7, OCH₂H_bAr, AB), 6,86 (2H, d, ³*J*=8,4, ArH_m), 7,20 (2H, d, ³*J*=8,4, ArH_o). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 7,4 (CH₂CH₃), 13,5 (CHCH₃), 35,1 (CH₂CH₃), 46,1 (CHCH₃), 55,1 (ArOCH₃), 72,0 (CH₂OPMB), 72,8 (OCH₂Ar), 113,7 (2C, CH_m arom.), 129,1 (2C, CH_o arom.), 130,1 (C_α arom.), 159,1 (CH_p arom.), 213,7 (C=O). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (int. rel.): 236 (M⁺, 1), 166(1), 164 (6), 138 (10), 137 (100), 121 (92), 109 (8), 85 (18), 71 (23), 57 (43), 41 (11). **AE:** C (%) 71,32; H (%) 8,26; calc. C₁₄H₂₀O₃: C (%) 71,16; H (%) 8,53.

5.2.3. Preparação do fragmento D1

5.2.3.1. (2S)-(+)-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-metilpropionato de metila, 142

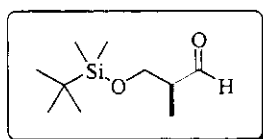


A uma solução do e (*S*)-(+)-hidroxiéster **135** (681,0 mg; 5,76 mmol) em diclorometano anidro (10 mL) foram adicionados trietilamina (1,1 mL, 7,9 mmol), 4-dimetilaminopiridina (72,5

mg, 0,59 mmol) e cloreto de *terc*-butildimetilsilila (1072,4 mg, 7,11 mmol) sob agitação e atmosfera de argônio. Após 3 h de reação, a mistura foi diluída com éter (40 mL), lavada sequencialmente com água, solução HCl 10%, água e salmoura. A fase orgânica foi separada, seca sob MgSO₄ e o solvente removido a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1) obtendo-se um óleo incolor correspondente ao éter de silício (+)-**142** (1252,4 g; 5,39 mmol) em 94% de rendimento.

MM: 232,39 g mol⁻¹ (C₁₁H₂₄O₃Si). **Rf:** 0,47 (Hex/EtOAc 9:1). $[\alpha]_D^{20} = +17,0$ (*c* 1,0, CHCl₃); lit.⁵⁸ $[\alpha]_D^{20} = +18,9$ (*c* 1,0, CHCl₃). **IV** (filme): 2954, 2931, 2885, 2858, 1743, 1471, 1435, 1388, 1361, 1255, 1200, 1099, 837, 777 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,02 (3H, s, SiCH₃), 0,03 (3H, s, SiCH₃), 0,86 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1,12 (3H, d, ³J=7,0, CHCH₃), 2,64 (1H, sext, ³J=7,0, CHCH₃), 3,64 (1H, dd, ²J=9,5, ³J=7,0, CH₂H_bOTBS), 3,66 (3H, s, OCH₃), 3,76 (1H, dd, ²J=9,5, ³J=7,0, CH_aH_bOTBS).

5.2.3.2. (2S)-(+)-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-metilpropanal, **143**



A uma solução do éter de silício (+)-**142** (235,5 mg; 1,00 mmol) em hexano anidro (2,0 mL) foi adicionada lentamente durante 30 min uma solução de DIBAL-H 1,0 M em hexano (2,0 mL; 2,0 mmol) à -90°C sob atmosfera inerte de argônio. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura abaixo de -90°C por 1,5 h. A reação foi interrompida pela adição lenta de acetato de etila (1,0 mL), seguida da adição de éter etílico (20 mL) e solução saturada de tartarato de sódio e potássio (2,0 mL). A temperatura foi elevada para 25°C, mantendo a agitação intensa por 2h até a completa separação das fases. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com éter (2x10 mL), lavada com salmoura e seca sob MgSO₄. O solvente foi evaporado obtendo-se um óleo amarelado (186,1 mg; 0,92 mmol) correspondente ao aldeído sililado (+)-**143**, em 92% de rendimento, que foi imediatamente utilizado na reação aldólica sem purificação.

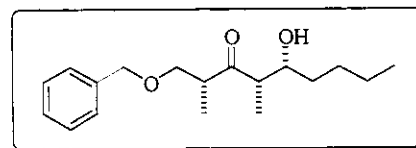
MM: 202,37 g mol⁻¹ (C₁₀H₂₂O₂Si). **Rf:** 0,35 (Hex/EtOAc 9:1). **IV** (filme): 2954, 2929, 2885, 2858, 2711, 1741, 1464, 1257, 1099, 837, 777 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,05 (6H, s, SiCH₃), 0,87 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1,08 (3H, d, ³J=7,3, CHCH₃), 2,49-2,56

(1H, m, CHCH₃), 3,80 (1H, dd, ²J=10,2, ³J=6,2, CH_aH_bOTBS), 3,76 (1H, dd, ²J=10,2, ³J=5,1, CH_aH_bOTBS), 9,73 (1H, d, ³J=1,5, CHO).

5.2.4. Investigação da reação aldólica mediada por Sn(II)

5.2.4.1. (2R,4S,5R)-1-benziloxi-5-hidroxi-2,4-dimetilnonan-3-ona, **144**

A uma suspensão de triflato de estanho (II) (126,3 mg; 0,30 mmol) em diclorometano anidro (2 mL) sob atmosfera de argônio foi adicionado trietilamina (50

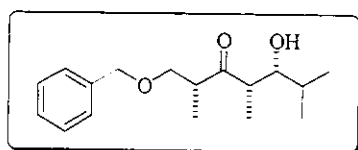


μL; 0,36 mmol). A mistura foi imediatamente resfriada a -78°C e em seguida adicionou-se uma solução da etil cetona (-)-**138** (47,9 mg; 0,23 mmol) em diclorometano (0,5 mL). Após 2 h de reação, adicionou-se lentamente uma solução de valeraldeído (55 μL; 0,52 mmol) em diclorometano (0,5 mL). A reação foi mantida a -78°C por 2 h e a -50°C por 1 h. Após esse período, mistura foi diluída com éter (2 mL) e adicionou-se uma solução tampão de fosfato pH 7,0 (2 mL) sob agitação vigorosa. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com éter etílico (3x3 mL). Os extratos foram combinados, lavados com a solução tampão pH 7,0, secos sob MgSO₄ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash* eluindo-se com hexano/acetato de etila (85:15) para a obtenção de um óleo incolor correspondente à hidroxiketona **144** (33,1 mg; 0,11 mmol) em 48% de rendimento e recuperando-se o material de partida em 43% (20,5 mg; 0,10 mmol).

MM: 292,42 g mol⁻¹ (C₁₈H₂₈O₃). **Rf**: 0,25 (Hex/EtOAc 9:1). **IV** (filme): 3475, 3062, 3030, 2956, 2933, 2870, 1709, 1456, 1375, 1097, 993, 737, 698 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,89 (3H, t, ³J=7,0, CH₂CH₃), 1,03 (3H, d, ³J=7,0, C(2)HCH₃), 1,08 (3H, d, ³J=7,0, C(4)HCH₃), 1,20-1,49 (6H, m, 3x CH₂), 2,75 (1H, qd, ³J=7,0, 2,6, C(4)HCH₃), 2,91 (1H, d, ³J=3,7, OH), 3,19 (1H, dqd, ³J=8,8, 7,0, 4,8, C(2)HCH₃), 3,47 (1H, dd, ²J=8,8, ³J=4,8, CH_aH_bOBn), 3,65 (1H, t, ²J³J=8,8, CH_aH_bOBn), 3,98-4,02 (1H, m, CHOH), 4,44 (1H, d, ²J=11,7, O CH_aH_bPh, AB), 4,48 (1H, d, ²J=11,7, O CH_aH_bPh, AB), 7,25-7,37 (5H, m, ArH). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 8,8 (CH₂CH₃), 13,6

(C(4)HCH₃), 14,0 (C(2)HCH₃), 22,6 (C(8)H₂), 28,3 (C(7)H₂), 33,3 (C(6)H₂), 44,9 (C(2)HCH₃), 50,8 (C(4)HCH₃), 70,6 (CHOH), 73,2 (CH₂OBn), 73,5 (OCH₂Ph), 127,7 (2C, CH_o arom.), 127,8 (CH_p arom.), 128,4 (2C, CH_m arom.), 137,5 (C_α arom.), 218,2 (C=O).

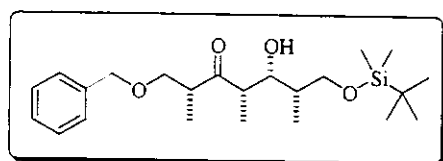
5.2.4.2. (2R,4S,5R)-1-benziloxi-5-hidroxi-2,4,6-trimetilheptan-3-ona, **145**



Idem ao procedimento 5.2.4.1, utilizando 2 equiv. de triflato de estanho (II) (240,6 mg, 0,58 mmol) em relação à etil cetona (-)-**138** (57,4 mg; 0,28 mmol). O produto foi obtido após purificação como um óleo incolor correspondente à hidroxicetona **145** (60,6 mg; 0,22 mmol) em 79% de rendimento e recuperando-se o material de partida em 14% (7,5 mg; 0,04 mmol).

MM: 278,39 g mol⁻¹ (C₁₇H₂₆O₃). **Rf**: 0,25 (Hex/EtOAc 9:1). **IV** (filme): 3514, 3062, 3030, 2964, 2935, 2873, 1709, 1456, 1371, 1095, 982, 739, 698 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,80 (3H, d, ³J=7,0, CH(CH₃)₂), 0,99 (3H, d, ³J=6,6, CH(CH₃)₂), 1,02 (3H, d, ³J=7,0, C(2)HCH₃), 1,07 (3H, d, ³J=7,0, C(4)HCH₃), 1,60-1,72 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2,85 (1H, qd, ³J=7,0, 2,6, C(4)HCH₃), 2,94 (1H, d, ³J=2,9, OH), 3,11-3,23 (1H, m, C(2)HCH₃), 3,46 (1H, dd, ²J=8,4, ³J=4,8, CH_aH_bOBn), 3,64 (2H, tl, ²J≈³J=8,8, CH_aH_bOBn e um CHOH encoberto), 4,46 (2H, s, OCH₂Ph), 7,26-7,37 (5H, m, ArH). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 7,9 (C(4)HCH₃), 13,7 (C(2)HCH₃), 18,8 (CH(CH₃)₂), 19,5 (CH(CH₃)₂), 30,3 (CH(CH₃)₂), 44,4 (C(2)HCH₃), 48,4 (C(4)HCH₃), 73,2 (CH₂OBn), 73,5 (OCH₂Ph), 75,4 (CHOH), 127,6 (2C, CH_o arom.), 127,8 (CH_p arom.), 128,4 (2C, CH_m arom.), 137,5 (C_α arom.), 218,2 (C=O).

5.2.4.3. (2R,4S,5R,6S)-1-benziloxi-7-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-hidroxi-2,4,6-trimetilheptan-3-ona, **146**

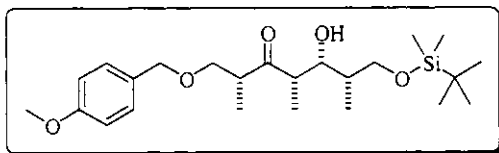


A uma suspensão de triflato de estanho (II) (266,6 mg; 0,64 mmol) em diclorometano anidro (2,5 mL) sob atmosfera de argônio foi adicionado

trietilamina (0,1 mL; 0,80 mmol). A mistura foi imediatamente resfriada a -78°C e em seguida adicionou-se uma solução da etil cetona (-)-**138** (62,3 mg; 0,30 mmol) em diclorometano (1,0 mL). Após 2 h de reação, adicionou-se lentamente uma solução do aldeído siliado (+)-**143** (80 mg; 0,40 mmol) em diclorometano (1,0 mL). A reação foi mantida a -78°C por 2 h. Após esse período, mistura foi diluída com éter (2 mL) e adicionou-se uma solução tampão de fosfato pH 7,0 (2 mL) sob agitação vigorosa. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com éter etílico (3x3 mL). Os extratos foram combinados, lavados com a solução tampão pH 7,0, secos sob MgSO_4 e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash* eluindo-se com hexano/acetato de etila (85:15) para a obtenção de um óleo incolor correspondente à hidroxiketona (-)-**146** (82,6 mg; 0,20 mmol) em 67% de rendimento.

MM: $408,65 \text{ g mol}^{-1}$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$). **Rf**: 0,23 (Hex/EtOAc 9:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8,8$ (c 3,9, CHCl_3). **IV** (filme): 3504, 3064, 3030, 2954, 2929, 2856, 1711, 1456, 1361, 1254, 1097, 1026, 982, 837, 777, 737, 698 cm^{-1} . **^1H -RMN** (500 MHz, CDCl_3): δ 0,04 (3H, s, SiCH_3), 0,05 (3H, s, SiCH_3), 0,89 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0,93 (3H, d, $^3J=6,8$, $\text{C}(6)\text{HCH}_3$), 1,04 (3H, d, $^3J=7,1$, $\text{C}(2)\text{HCH}_3$), 1,16 (3H, d, $^3J=7,1$, $\text{C}(4)\text{HCH}_3$), 1,66-1,72 (1H, m, $\text{C}(6)\text{HCH}_3$), 2,93 (1H, quint, $^3J=6,8$, $\text{C}(4)\text{HCH}_3$), 3,07-3,13 (1H, m, $\text{C}(2)\text{HCH}_3$), 3,17 (1H, d, $^3J=2,2$, OH), 3,42 (1H, dd, $^2J=8,8$, $^3J=5,1$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OBn}$), 3,49 (1H, dd, $^2J=10,0$, $^3J=3,9$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OTBS}$), 3,64 (1H, t, $^2J\approx^3J=8,8$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OBn}$), 3,68 (1H, dd, $^2J=10,0$, $^3J=3,4$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OTBS}$), 4,00-4,02 (1H, m, CHOH) [^1H -RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): 4,00 (1H, t, $^3J=5,6$, CHOH)], 4,44 (1H, d, $^2J=11,7$, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{Ph}$, AB), 4,47 (1H, d, $^2J=11,7$, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{Ph}$, AB), 7,26-7,29 (3H, m, $\text{ArH}_{m,\rho}$), 7,31-7,34 (2H, m, ArH_o). **^{13}C -RMN** (125 MHz, CDCl_3): δ -5,7 (SiCH_3), -5,6 (SiCH_3), 11,6 ($\text{C}(4)\text{HCH}_3$), 11,7 ($\text{C}(6)\text{HCH}_3$), 13,8 ($\text{C}(2)\text{HCH}_3$), 18,1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25,8 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 36,7 ($\text{C}(6)\text{HCH}_3$), 45,3 ($\text{C}(2)\text{HCH}_3$), 49,4 ($\text{C}(4)\text{HCH}_3$), 67,9 (CH_2OTBS), 72,8 (CH_2OBn), 73,4 (OCH_2Ph), 74,2 (CHOH), 127,6 (2C, CH_o arom.), 127,7 (CH_p arom.), 128,4 (2C, CH_m arom.), 137,8 (C_α arom.), 217,0 ($\text{C}=\text{O}$). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 408 (M^+ , 1), 351 (4), 259 (6), 145 (84), 115 (27), 100 (13), 91 (100), 75 (31), 57 (10). **EMAR** (IE, 70 eV) m/z : 351,1996; calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$] $^+$: 351,1992.

5.2.4.4. (2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-(-)-7-[[*(1,1*-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-hidroxi-[(4-metoxibenzil)oxi]-2,4,6-trimetilheptan-3-ona, **147**



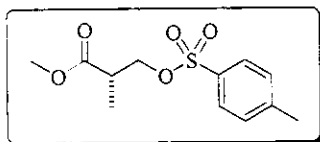
Idem ao procedimento 5.2.4.3, utilizando a etil cetona (-)-**141** (57,4 mg; 0,28 mmol), triflato de estanho (II) (388,5 mg; 0,93 mmol),

triethylamina (0,15 mL; 1,08 mmol) e o aldeído sililado (+)-**143** (157,0 mg; 0,78 mmol). O produto foi obtido após purificação como um óleo incolor correspondente à hidroxiketona (-)-**147** (134,6 mg; 0,31 mmol) em 76% de rendimento.

MM: 438,68 g mol⁻¹ (C₂₄H₄₂O₅Si). **Rf**: 0,55 (Hex/EtOAc 85:15). $[\alpha]_D^{20} = -6,8$ (*c* 1,84, CHCl₃). **IV** (filme): 3506, 2954, 2929, 2856, 1711, 1612, 1514, 1462, 1361, 1302, 1250, 1095, 1036, 982, 837, 777 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 0,03 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0,88 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0,92 (3H, d, ³*J*=7,0, C(6)HCH₃), 1,00 (3H, d, ³*J*=7,0, C(2)HCH₃), 1,13 (3H, d, ³*J*=7,0, C(4)HCH₃), 1,64-1,69 (1H, m, C(6)HCH₃), 2,90 (1H, quint, ³*J*=6,7, C(4)HCH₃), 3,05-3,09 (1H, m, C(2)HCH₃), 3,17 (1H, d, ³*J*=2,4, OH), 3,38 (1H, dd, ²*J*=8,7, ³*J*=4,9, CH_aH_bOPMB), 3,48 (1H, dd, ²*J*=10,1, ³*J*=4,0, CH_aH_bOTBS), 3,58 (1H, t, ²*J*≈³*J*=8,7, CH_aH_bOPMB), 3,65 (1H, dd, ²*J*=10,1, ³*J*=3,5, CH_aH_bOTBS), 3,77 (3H, s, ArOCH₃), 3,98-4,01 (1H, m, CHOH), 4,34 (1H, d, ²*J*=11,3, OCH_aH_bAr, AB), 4,37 (1H, d, ²*J*=11,3, OCH_aH_bAr, AB), 6,84 (2H, d, ³*J*=8,7, ArH_m), 7,17 (2H, d, ³*J*=8,7, ArH_o). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ -5,8 (SiCH₃), -5,7 (SiCH₃), 11,3 (C(4)HCH₃), 11,8 (C(6)HCH₃), 13,7 (C(2)HCH₃), 18,1 (SiC(CH₃)₃), 25,7 (3C, SiC(CH₃)₃), 36,7 (C(6)HCH₃), 45,1 (C(2)HCH₃), 49,3 (C(4)HCH₃), 55,1 (ArOCH₃), 67,6 (CH₂OTBS), 72,5 (CH₂OPMB), 72,9 (OCH₂Ar), 74,0 (CHOH), 113,6 (2C, CH_m arom.), 129,2 (2C, CH_o arom.), 129,7 (C_α arom.), 159,1 (CH_p arom.), 217,0 (C=O). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (int. rel.): 438 (M⁺, 1), 293 (8), 241 (9), 203 (8), 145 (30), 137 (16), 121 (100), 107 (5), 89 (6), 75 (24), 59 (6). **EMAR** (IE, 70 eV) *m/z*: 293,1747; calc. para C₁₇H₂₅O₄ [M-CH₂OTBS]⁺: 293,1753. **AE**: C (%) 65,98; H (%) 9,59; calc. C₂₄H₄₂O₅Si: C (%) 65,71; H (%) 9,65.

5.2.5. Preparação do fragmento D2, do aduto aldólico tosilado e síntese do segmento C15-C22 da calistatina A

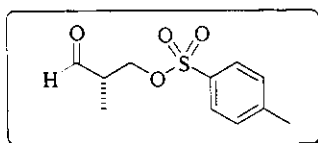
5.2.5.1. (2S)-(+)-2-metil-3-[(4-toluenossulfonil)oxi]propionato de metila, **152**



A uma solução do (S)-(+)-hidroxiéster **135** (480,0 mg; 4,06 mmol) em diclorometano anidro (15 mL) foram adicionados N,N-diisopropilamina (0,85 mL; 4,88 mmol), 4-dimetilaminopiridina (62,0 mg; 0,51 mmol) e cloreto de *p*-toluenossulfonila (935,0 mg; 4,90 mmol), à temperatura ambiente, sob agitação e atmosfera de argônio. Após 3 h de reação, a mistura foi diluída com éter (30 mL), lavada sequencialmente com água, solução NaHCO₃ 5%, solução HCl 10% e salmoura. A fase orgânica foi separada, seca sob MgSO₄ e o solvente removido a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo-se com hexano/acetato de etila (85:15) para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao éster tosilado (+)-**152** (1,0012 g; 3,68 mmol) em 91% de rendimento.

MM: 272,32 g mol⁻¹ (C₁₂H₁₆O₅S). **Rf**: 0,35 (Hex/EtOAc 9:1). $[\alpha]_D^{20} = +5,3$ (*c* 2,4, CHCl₃); lit.⁵⁰ $[\alpha]_D^{20} = +5,23$ (*c* 1,91, CHCl₃). **IV** (filme): 2985, 2954, 1741, 1599, 1458, 1361, 1176, 1097, 974, 816, 752, 665 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,17 (3H, d, ³J=7,0, CHCH₃), 2,46 (3H, s, ArCH₃), 2,81 (1H, sex, ³J=7,0, CHCH₃), 3,64 (3H, s, OCH₃), 4,06 (1H, dd, ²J=9,7, ³J=6,0, CH_aH_bOTs), 4,19 (1H, dd, ²J=9,7, ³J=6,8, CH_aH_bOTs), 7,36 (2H, d, ³J=8,4, ArH_m), 7,78 (2H, d, ³J=8,4, ArH_o). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 13,3 (CHCH₃), 21,4 (ArCH₃), 39,1 (CHCH₃), 51,8 (OCH₃), 70,7 (CH₂OTs), 127,9 (2C, CH_o arom.), 129,8 (2C, CH_m arom.), 132,9 (C_α arom.), 144,9 (CH_p arom.), 173,1 (OC=O).

5.2.5.2. (2S)-(+)-2-metil-3-[(4-toluenossulfonil)oxi]propanal, **153**

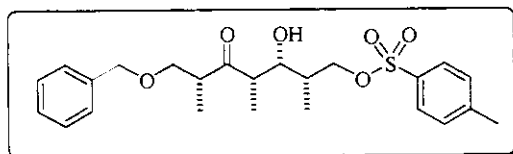


Idem ao procedimento 5.2.3.2, utilizando uma solução do éster tosilado (+)-**152** (281,3 mg; 1,03 mmol) em tolueno anidro (2,0 mL) e adição de DIBAL-H 1,0 M em tolueno (2,0

mL; 2,0 mmol) à temperatura abaixo de -90°C durante 30 min. Após 1 h de reação e tratamento com uma solução saturada de tartarato de sódio e potássio (3,0 mL), o solvente foi evaporado obtendo-se um óleo amarelado (195,8 mg; 0,81 mmol), em 79% de rendimento, correspondente ao aldeído tosilado (+)-**153** que foi seco azeotropicamente a vácuo com tolueno e imediatamente utilizado na reação aldólica sem purificação.

MM: $242,28 \text{ g mol}^{-1}$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$). **Rf**: 0,20 (Hex/EtOAc 8:2). **IV** (filme): 3066, 2978, 2883, 2831, 2731, 1730, 1599, 1456, 1360, 1176, 1097, 972, 814, 667 cm^{-1} . **^1H -RMN** (300 MHz, CDCl_3): δ 1,16 (3H, d, $^3J=7,3$, CHCH_3), 2,45 (3H, s, ArCH_3), 2,71-2,78 (1H, m, CHCH_3), 4,14 (1H, dd, $^2J=10,1$, $^3J=5,5$, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{OTs}$), 4,24 (1H, dd, $^2J=10,1$, $^3J=6,2$, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{OTs}$), 7,36 (2H, d, $^3J=8,1$, ArH_m), 7,78 (2H, d, $^3J=8,1$, ArH_o), 9,59 (1H, s, CHO).

5.2.5.3. (2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-(-)-1-benziloxi-5-hidroxi-7-[(4-toluenossulfonil)oxi]]-2,4,6-trimetilheptan-3-ona, **154**

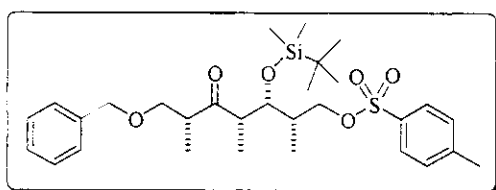


Idem ao procedimento 5.2.4.3, utilizando a etil cetona (-)-**138** (173,4 mg; 0,84 mmol), triflato de estanho (II) (801,2 mg; 1,92 mmol), trietilamina (0,3 mL; 2,15 mmol) e o aldeído tosilado (+)-**153** (366,3 mg; 1,51 mmol). O produto foi obtido após purificação como um óleo incolor correspondente à hidroxiketona (-)-**154** em 77% de rendimento e razão diastereomérica de 92:8.

MM: $448,57 \text{ g mol}^{-1}$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{S}$). **Rf**: 0,20 (Hex/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20} = -27$ (c 0,37, CHCl_3). **IV** (filme): 3539, 3062, 3032, 2972, 2933, 2877, 1709, 1599, 1454, 1358, 1176, 1097, 968, 843, 815, 742, 700, 667 cm^{-1} . **^1H -RMN** (500 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (3H, d, $^3J=6,7$, C(6) HCH_3), 1,01 (3H, d, $^3J=7,0$, C(2) HCH_3), 1,06 (3H, d, $^3J=7,0$, C(4) HCH_3), 1,86-1,91 (1H, m, C(6) HCH_3), 2,45 (3H, s, ArCH_3), 2,71 (1H, l, OH), 2,80 (1H, dq, $^3J=7,0$; 4,0, C(4) HCH_3), 3,09-3,13 (1H, m, C(2) HCH_3), 3,45 (1H, dd, $^2J=8,5$, $^3J=4,9$, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{OBn}$), 3,61 (1H, t, $^2J \approx ^3J=8,9$, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{OBn}$), 3,86-3,93 (3H, m, CH_2OTs e CHOH), 4,44 (2H, s, OCH_2Ph), 7,25-7,35 (5H, m, ArH), 7,78 (2H, d, $^3J=8,5$, ArH_o , Ts). **^{13}C -RMN** (125 MHz, CDCl_3): δ 9,7 (C(4) HCH_3), 12,5 (C(6) HCH_3), 13,7 (C(2) HCH_3), 21,6 (ArCH_3), 35,4 (C(6) HCH_3), 44,7 (C(2) HCH_3), 48,8 (C(4) HCH_3), 70,6 (CHOH), 72,5 (CH_2OTs), 73,1 (CH_2OBn), 73,4 (OCH_2Ph), 127,7 (2C, CH_o arom., Bn), 127,8 (CH_o

arom., Bn), 127,9 (2C, CH_o arom., Ts), 128,4 (2C, CH_m arom., Bn), 129,9 (2C, CH_m arom., Ts), 132,8 (C_α arom., Ts), 137,4 (C_α arom., Bn), 144,9 (CH_p arom., Ts), 216,9 (C=O). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (int. rel.): 322 (24), 281 (7), 172 (46), 150 (99), 135 (56), 122 (54), 107 (100), 91 (85), 79 (68), 65 (50).

5.2.5.4. (2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-(-)-1-benziloxi-5-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-[(4-toluenossulfonil)oxi]]-2,4,6-trimetilheptan-3-ona, **157**

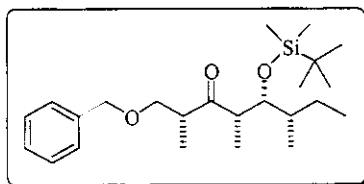


A uma solução da hidroxiketona (-)-**154** (60,5 mg; 0,13 mmol) em diclorometano anidro (1,0 mL) foram adicionados 2,6-lutidina (0,1 mL; 0,86 mmol) e triflato de *terc*-butildimetil silano (0,1 mL; 0,44 mmol) à 0°C, sob agitação e atmosfera de argônio. Após 12 h de reação à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com éter (10 mL), lavada com água e depois com salmoura, seca sob MgSO₄ e o solvente removido a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash* eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1) para a obtenção de um óleo incolor correspondente à sililoxicetona (-)-**157** (56,0 mg; 0,10 mmol) em 77% de rendimento.

MM: 562,84 g mol⁻¹ (C₃₀H₄₆O₆SSi). **Rf**: 0,65 (Hex/EtOAc 8:2). [α]_D²⁰ = -21 (*c* 5,3, CHCl₃). **IV** (filme): 3064, 3032, 2954, 2931, 2883, 2856, 1712, 1599, 1456, 1362, 1255, 1176, 1099, 974, 844, 775, 667 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 0,07 (3H, s, SiCH₃), 0,11 (3H, s, SiCH₃), 0,84 (3H, d, ³J=7,0, C(6)HCH₃), 0,92 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1,13 (3H, d, ³J=7,3, C(4)HCH₃), 1,15 (3H, d, ³J=7,6, C(2)HCH₃), 1,94-1,99 (1H, m, C(6)HCH₃), 2,53 (3H, s, ArCH₃), 2,94 (1H, quint, ³J=7,3, C(4)HCH₃), 3,09-3,13 (1H, m, C(2)HCH₃), 3,49 (1H, dd, ²J=8,9, ³J=5,5, CH_aH_bOBn), 3,66 (1H, t, ²J≈³J=8,5, CH_aH_bOBn), 3,90 (1H, m, ²J≈³J=8,7, CH_aH_bOTs), 4,02 (1H, dd, ²J=9,2, ³J=6,1, CH_aH_bOTs), 4,11 (1H, dd, ³J=7,0; 2,1, CHOTBS), 4,49 (1H, d, ²J=11,9, OCH_aH_bPh, AB), 4,54 (1H, d, ²J=11,9, OCH_aH_bPh, AB), 7,35-7,39 (3H, m, ArH_{m,p} Bn), 7,41-7,44 (4H, m, ArH_o Bn e ArH_m Ts), 7,87 (2H, d, ³J=8,2, ArH_o Ts). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ -4,5 (SiCH₃), -3,8 (SiCH₃), 10,6 (C(4)HCH₃), 13,9 (C(6)HCH₃), 14,0 (C(2)HCH₃), 18,2 (SiC(CH₃)₃), 21,6 (ArCH₃), 25,9 (3C, SiC(CH₃)₃), 37,8 (C(6)HCH₃), 45,7 (C(2)HCH₃),

49,8 ($C(4)HCH_3$), 71,5 ($CHOTBS$), 72,6 (CH_2OTs), 72,9 (CH_2OBn), 73,3 (OCH_2Ph), 127,6 (2C, CH_o arom., Bn), 127,7 (CH_p arom., Bn), 127,9 (2C, CH_o arom., Ts), 128,3 (2C, CH_m arom., Bn), 129,7 (2C, CH_m arom., Ts), 133,0 (C_α arom., Ts), 137,8 (C_α arom., Bn), 144,6 (CH_p arom., Ts), 215,4 ($C=O$). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 322 (12), 229 (90), 189 (15), 172 (23), 150 (82), 135 (48), 122 (43), 107 (87), 91 (100), 79 (50), 65 (36). **AE**: C (%) 63,99; H (%) 7,00; calc. $C_{30}H_{46}O_6SSi$: C (%) 64,02; H (%) 8,24.

5.2.5.5. (2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-1-benziloxi-5-[[*(1,1*-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2,4,6-trimetiloctan-3-ona, **158**



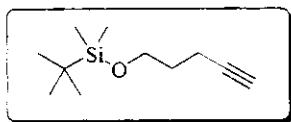
A uma solução incolor do complexo brometo de cobre(I)-sulfeto de metila (131,0 mg; 0,64 mmol) em éter etílico (2,5 mL) e sulfeto de metila (1,5 mL) anidros foi adicionado lentamente uma solução de metil lítio 1,56 M em éter (0,8 mL; 1,25 mmol), à 0°C e atmosfera de argônio. Ocorreu a formação de um precipitado amarelado que se dissolveu parcialmente durante a adição do organolítio. A esta mistura foi adicionada uma solução da sililoxicetona (-)-**157** (41,1 mg; 0,07 mmol) em éter (1,0 mL). Após 15 h de reação à temperatura ambiente, adicionou-se cuidadosamente uma solução de NH_4Cl saturado/ NH_4OH concentrado (9:1) (2,0 mL) a 0°C, mantendo o sistema sob agitação intensa por 1 h. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com éter etílico (3x5,0 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sob $MgSO_4$ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash* eluindo-se com hexano/acetato de etila (95:5), para a obtenção de um óleo incolor correspondente à octanona **158** (6,6 mg; 0,02 mmol) em 29% de rendimento não otimizado.

MM: 406,68 g mol⁻¹ ($C_{24}H_{42}O_3Si$). **Rf**: 0,65 (Hex/EtOAc 95:5). **IV** (filme): 3514, 3062, 3030, 2964, 2935, 2873, 1709, 1456, 1371, 1095, 982, 739, 698 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,03 (3H, s, $SiCH_3$), 0,05 (3H, s, $SiCH_3$), 0,78 (3H, d, $^3J=6,6$, $C(6)HCH_3$), 0,81 (3H, t, $^3J=7,0$, CH_2CH_3), 0,89 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$), 1,08 (3H, d, $^3J=7,0$, $C(2)HCH_3$), 1,09 (3H, d, $^3J=7,0$, $C(4)HCH_3$), 1,25-1,48 (3H, m, $C(6)HCH_3$ e CH_2CH_3), 2,89 (1H, quint, $^3J=7,0$, $C(4)HCH_3$), 2,98-3,05 (1H, m, $C(2)HCH_3$), 3,40 (1H, dd, $^2J=9,2$,

$^3J=5,9$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OBn}$), 3,64 (1H, dd, $^2J=9,2$, $^3J=7,3$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OBn}$), 3,90 (1H, dd, $^3J=7,3$; 2,2, CHOTBS), 4,44 (1H, d, $^2J=12,0$, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{Ph}$, AB), 4,49 (1H, d, $^2J=12,0$, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{Ph}$, AB), 7,26-7,35 (5H, m, ArH). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ -4,2 (SiCH_3), -3,9 (SiCH_3), 12,1 (CH_2CH_3), 13,5 ($\text{C}(2)\text{HCH}_3$), 14,0 ($\text{C}(4)\text{HCH}_3$), 14,4 ($\text{C}(6)\text{HCH}_3$), 18,4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26,1 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26,9 (CH_2CH_3), 40,1 ($\text{C}(6)\text{HCH}_3$), 46,1 ($\text{C}(2)\text{HCH}_3$), 49,7 ($\text{C}(4)\text{HCH}_3$), 72,2 (CH_2OBn), 73,2 (OCH_2Ph), 75,3 (CHOTBS), 127,6 (CH_p arom.), 127,7 (2C, CH_o arom.), 128,4 (2C, CH_m arom.), 138,3 (C_α arom.), 216,2 ($\text{C}=\text{O}$). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 349 (25), 263 (100), 241 (8), 201 (55), 171 (57), 157 (11), 145 (28), 131 (10), 115 (23), 105 (9), 91 (80), 75 (41), 57 (19). **EMAR** (IE, 70 eV) m/z : 349,2197; calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$: 349,2199.

5.2.6. Estudo modelo visando à preparação do fragmento D3 via carbometalação de Negishi

5.2.6.1. 5-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]pent-1-ino, 174

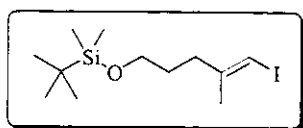


A uma solução de 4-pentin-1-ol **173** (0,5112 g; 6,08 mmol) em diclorometano anidro (15 mL) foram adicionados trietilamina (1,1 mL; 7,9 mmol), 4-dimetilamino piridina (74,2 mg; 0,61 mmol) e cloreto de *terc*-butildimetilsilano (1,1236 g; 7,65 mmol) sob agitação e atmosfera de argônio. Após 3 h de reação, a mistura foi diluída com éter (40 mL), lavada sequencialmente com água, solução HCl 10%, água e salmoura. A fase orgânica foi separada, seca sob MgSO_4 e o solvente removido a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1) para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao sililoxi alquino **174** (1,0872 g; 5,48 mmol) em 90% de rendimento.

MM: 198,38 g mol^{-1} ($\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{OSi}$). **Rf**: 0,60 (Hex/EtOAc 95:5). **IV** (filme): 3313, 2954, 2929, 2897, 2858, 1471, 1255, 1107, 1007, 980, 835, 775, 631 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,05 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,89 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1,68-1,76 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 1,92 (1H, t, $^4J=2,6$, $\equiv\text{CH}$), 2,27 (2H, dt, $^3J=7,0$, $^4J=2,6$, $\equiv\text{CCH}_2$), 3,69

(2H, t, $^3J=6,2$, CH_2OTBS). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ -5,4 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 14,8 ($=\text{CCH}_2$), 18,3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25,9 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 31,5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 61,4 (CH_2OTBS), 68,2 ($=\text{CH}$), 84,2 ($=\text{CCH}_2$).

5.2.6.2. (1E)-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-1-iodo-2-metilpent-1-eno, **175**

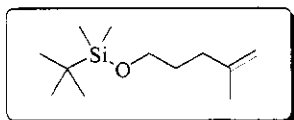


A uma solução de cloreto de zirconoceno (89,1 mg; 0,30 mmol) em 1,2-dicloroetano anidro (4,0 mL) foi adicionada uma solução de trimetilalumínio 2,0 M em tolueno (3,0 mL; 6,0 mmol) sob agitação e atmosfera de argônio. Após 30 min, adicionou-se uma solução do alquino **174** (344,8 mg; 1,74 mmol) em 1,2-dicloroetano anidro (2,0 mL). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 20 h. Após esse período, a mistura foi resfriada a 0°C e então lentamente se adicionou uma solução de iodo ressublimado (662,7 mg; 2,61 mmol) em éter etílico anidro (4,0 mL) mantendo a agitação por 30 min a 0°C . Cuidadosamente a mistura foi tratada com água (0,5 mL) sob agitação sendo observado intenso borbulhamento e turbidez. Após 30 min, adicionou-se MgSO_4 à mistura, que foi filtrada, lavada várias vezes com éter e o solvente removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash* eluindo-se com hexano/acetato de etila (99:1) para a obtenção do iodeto vinílico **175** (433,9 mg; 1,28 mmol) em 74% de rendimento, mais 4% do correspondente subproduto de redução **176** (11,7 mg; 0,06 mmol) e ainda recuperando em 10% o material de partida **174** (33,0 mg; 0,17 mmol).

MM: $340,31 \text{ g mol}^{-1}$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{IOSi}$). **Rf**: 0,65 (Hex/EtOAc 95:5). **IV** (filme): 2952, 2927, 2893, 2856, 1471, 1387, 1255, 1105, 1007, 955, 835, 775, 661 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,04 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,89 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1,59-1,69 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 1,84 (3H, d, $^4J=1,1$, $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 2,27 (2H, dt, $^3J=7,7$, $^4J=1,1$, $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 3,58 (2H, t, $^3J=6,2$, CH_2OTBS), 5,88 (1H, ql, $^4J=1,1$, $=\text{CHI}$). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ -5,3 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18,3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 23,9 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 25,9 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 30,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 35,8 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 62,1 (CH_2OTBS), 74,7 ($=\text{CHI}$), 147,7 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 325 (1), 283 (38), 255 (7), 241 (1), 229 (1), 215 (8), 171 (1), 155 (12), 141 (5), 127 (6), 111 (4), 101 (6), 89 (11), 75

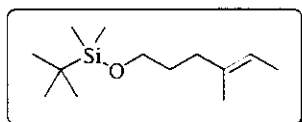
(100), 55 (39), 41 (33). **EMAR** (IE, 70 eV) m/z : 283,0022; calc. para $C_8H_{16}IOSi [M-C(CH_3)_3]^+$: 283,0015.

5.2.6.3. 5-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-metilpent-1-eno, 176



MM: 214,42 g mol⁻¹ ($C_{12}H_{26}OSi$). **Rf**: 0,70 (Hex/EtOAc 95:5). **IV** (filme): 3074, 2954, 2929, 2895, 2858, 1651, 1471, 1387, 1255, 1105, 835, 775 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,05 (6H, s, $Si(CH_3)_2$), 0,90 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$), 1,59-1,70 (2H, m, CH_2CH_2OTBS), 1,73 (3H, s, $=C(CH_3)CH_2$), 2,05 (2H, t, $^3J=7,7$, $=C(CH_3)CH_2$), 3,61 (2H, t, $^3J=6,6$, CH_2OTBS), 4,68 (1H, s, $=CH_2H_E$), 4,70 (1H, s, $=CH_2H_E$). **¹³C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$): δ -5,3 (2C, $Si(CH_3)_2$), 18,3 ($SiC(CH_3)_3$), 22,5 ($=C(CH_3)CH_2$), 26,0 (3C, $SiC(CH_3)_3$), 30,8 (CH_2CH_2OTBS), 34,0 ($=C(CH_3)CH_2$), 62,8 (CH_2OTBS), 109,8 ($=CH_2$), 147,7 ($=C(CH_3)CH_2$). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 199 (1), 157 (3), 143 (1), 129 (6), 115 (7), 101 (15), 89 (16), 75 (100), 55 (17), 41 (20). **EMAR** (IE, 70 eV) m/z : 157,1062; calc. para $C_8H_{17}OSi [M-C(CH_3)_3]^+$: 157,1049.

5.2.6.4. (2E)-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metilhex-2-eno, 177



Método A: A uma solução incolor do complexo brometo de cobre(I)-sulfeto de metila (688,0 mg; 3,35 mmol) em éter etílico (10 mL) e sulfeto de metila (6 mL) anidros foi adicionado lentamente uma solução de metil lítio 1,7 M em éter (3,0 mL; 5,10 mmol), à 0°C e atmosfera de argônio. Ocorreu a formação de um precipitado amarelado que se dissolveu parcialmente durante a adição do organolítio. A esta mistura foi adicionada uma solução do iodeto vinílico **175** (113,0 mg; 0,33 mmol) em éter (2,0 mL). Após 15 h de reação à temperatura ambiente, adicionou-se cuidadosamente uma solução de NH_4Cl saturado/ NH_4OH concentrado (9:1) (8,0 mL) a 0°C, mantendo o sistema sob agitação intensa por 1 h. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com éter etílico (3x10 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sob $MgSO_4$ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel

flash eluindo-se com hexano/acetato de etila (99:1), para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao alceno trissubstituído **177** (29,5 mg; 0,13 mmol) em 39% de rendimento não otimizado.

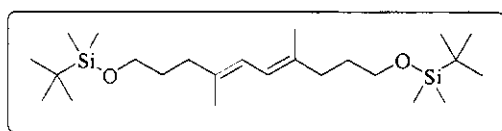
Método B: A uma suspensão do iodeto vinílico **175** (89,0 mg; 0,26 mmol) e de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (16,0 mg; 0,01 mmol) em THF anidro (3,0 mL) foi adicionada uma solução de trimetilalumínio 2,0 M em tolueno (0,5 mL; 1,0 mmol) a 0°C, sob agitação e atmosfera de argônio. A mistura resultante foi mantida sob agitação por 48 h à temperatura ambiente. Após esse período, a mistura foi diluída com éter (5 mL), resfriada a 0°C e tratada cuidadosamente com água (0,5 mL). Adicionou-se então MgSO_4 à mistura, que foi filtrada, lavada várias vezes com éter e o solvente removido a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash* eluindo-se com hexano/acetato de etila (99:1), para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao alceno trissubstituído **177** (29,2 mg; 0,13 mmol) em 68% de rendimento.

MM: 228,45 g mol⁻¹ ($\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{OSi}$). **Rf:** 0,68 (Hex/EtOAc 95:5). **IV** (filme): 2954, 2929, 2895, 2858, 1471, 1385, 1255, 1101, 837, 775 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl_3): δ 0,04 (3H, s, SiCH_3), 0,05 (3H, s, SiCH_3), 0,90 (9H, s, $\text{SiC(CH}_3)_3$), 1,56-1,61 (8H, m, $=\text{CHCH}_3$, $=\text{C(CH}_3)\text{CH}_2$ e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 2,01 (2H, t, $^3J=7,5$, $=\text{C(CH}_3)\text{CH}_2$), 3,58 (2H, t, $^3J=6,6$, CH_2OTBS), 5,21 (1H, dq, $^3J=5,5$, $^4J=1,1$, $=\text{CHCH}_3$). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl_3): δ -5,3 (2C, $\text{Si(CH}_3)_2$), 13,3 ($=\text{CHCH}_3$), 15,6 ($=\text{C(CH}_3)\text{CH}_2$), 18,3 ($\text{SiC(CH}_3)_3$), 26,0 (3C, $\text{SiC(CH}_3)_3$), 31,2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 35,8 ($=\text{C(CH}_3)\text{CH}_2$), 62,9 (CH_2OTBS), 118,3 ($=\text{CHCH}_3$), 135,5 ($=\text{C(CH}_3)\text{CH}_2$). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 213 (1), 171 (35), 153 (1), 141 (9), 129 (5), 115 (6), 101 (42), 89 (50), 75 (100), 59 (19), 41 (37). **EMAR** (IE, 70 eV) m/z : 171,1202; calc. para $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{OSi} [\text{M}-\text{C(CH}_3)_3]^+$: 171,1205.

Método C: A uma solução de *n*-butil lítio 2,45 M em hexanos (0,2 mL; 0,49 mmol) diluída em pentano anidro (3,0 mL) foi adicionada lentamente uma solução do iodeto vinílico **175** (65,7 mg; 0,19 mmol) em pentano anidro (1,0 mL) à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio. O sistema foi mantido sob agitação por 15 min, quando se observou a precipitação de um sólido branco. A esta mistura foi adicionado iodeto de metila (0,3 mL) a 0°C, mantendo a agitação por 10 min a 0°C e depois à temperatura ambiente por 1 h. Após esse período, a mistura foi diluída com éter (5 mL),

resfriada a 0°C e tratada cuidadosamente com água (0,5 mL). Adicionou-se então MgSO₄ à mistura, que foi filtrada, lavada várias vezes com éter e o solvente removido a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash* eluindo-se com hexano/acetato de etila (99:1), para a obtenção do alceno trissubstituído **177** (1,9 mg; 0,01 mmol) em 5% de rendimento mais 74% do correspondente subproduto de homocoplamento **179** (29,2 mg; 0,13 mmol).

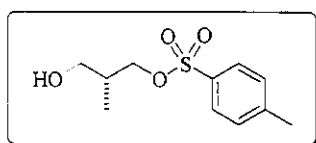
5.2.6.5. (4E,6E)-1,10-di{[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi}-4,7-dimetilhexa-4,6-dieno, **35**



MM: 426,83 g mol⁻¹ (C₂₄H₅₀O₂Si₂). **Rf:** 0,50 (Hex/EtOAc 95:5). **IV** (filme): 2952, 2927, 2895, 2856, 1614, 1471, 1387, 1255, 1103, 835, 775 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 0,04 (6H, s, SiCH₃), 0,05 (6H, s, SiCH₃), 0,90 (18H, s, SiC(CH₃)₃), 1,66 (4H, dq, ³J=6,6; 6,3, CH₂CH₂OTBS), 1,73 (6H, s, =C(CH₃)CH₂), 2,11 (4H, t, ³J=7,7, =C(CH₃)CH₂), 3,60 (4H, t, ³J=6,5, CH₂OTBS), 6,00 (2H, s, =CH). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ -5,3 (4C, Si(CH₃)₂), 16,4 (2C, =C(CH₃)CH₂), 18,3 (2C, SiC(CH₃)₃), 26,0 (6C, SiC(CH₃)₃), 31,2 (2C, CH₂CH₂OTBS), 36,4 (2C, =C(CH₃)CH₂), 62,8 (2C, CH₂OTBS), 121,0 (2C, =CH), 135,9 (2C, =C(CH₃)CH₂). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 426 (M⁺, 1), 369 (1), 341 (1), 285 (1), 259 (1), 237 (4), 233 (1), 219 (2), 189 (2), 169 (1), 163 (15), 147 (33), 135 (24), 121 (20), 107 (49), 93 (40), 75 (100), 59 (40), 41 (32). **EMAR** (IE, 70 eV) m/z: 426,3343; calc. para C₂₄H₅₀O₂Si₂ [M]⁺: 426,3349.

5.2.7. Preparação do fragmento D3 via carbometalação de Negishi

5.2.7.1. (2R)-(-)-2-metil-3-[(4-toluenossulfonil)oxi]propan-1-ol, **180**

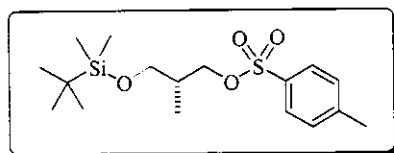


A uma solução do éster tosilado (+)-**152** (2,0425 g; 7,50 mmol) em THF anidro (20 mL), a -78°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada uma solução 1,0M de DIBAL-H em

tolueno (37,5 mL; 37,5 mmol). O sistema foi mantido sob agitação a -78°C por 1 h. Após esse período, a mistura reacional foi cuidadosamente tratada com acetato de etila (10 mL) e em seguida com solução saturada de tartarato de sódio e potássio (40 mL). A mistura foi mantida sob agitação vigorosa por aproximadamente 2 h. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3x60 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sob MgSO_4 e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (8:2), para a obtenção de um óleo incolor (1,6330 g; 6,68 mmol) correspondente ao álcool (-)-**180**, em 89% de rendimento.

MM: 244,31 g mol^{-1} ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$). **Rf:** 0,05 (Hex/EtOAc 8:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2,8$ (c 2,2, CHCl_3). **IV** (filme): 3558, 3435, 3066, 3033, 2964, 2927, 2886, 1739, 1599, 1456, 1360, 1176, 1097, 1041, 970, 814, 667 cm^{-1} . **^1H -RMN** (300 MHz, CDCl_3): δ 0,91 (3H, d, $^3J=7,0$, CHCH_3), 1,94-2,05 (1H, m, CHCH_3), 2,07 (1H, s, OH), 2,45 (3H, s, ArCH_3), 3,50 (1H, dd, $^2J=11,0$, $^3J=6,6$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 3,57 (1H, dd, $^2J=11,0$, $^3J=5,1$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 4,01 (2H, d, $^3J=5,5$, CH_2OTs), 7,35 (2H, d, $^3J=8,4$, ArH_m), 7,79 (2H, d, $^3J=8,4$, ArH_o). **^{13}C -RMN** (75 MHz, CDCl_3): δ 13,5 (CHCH_3), 21,5 (ArCH_3), 35,4 (CHCH_3), 63,5 (CH_2OH), 72,0 (CH_2OTs), 127,8 (2C, CH_o arom.), 129,8 (2C, CH_m arom.), 132,7 (C_q arom.), 144,8 (CH_p arom.).

5.2.7.2. (2R)-(-)-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-metil-1-[(4-tolueno sulfonyl)oxi]]propano, **181**

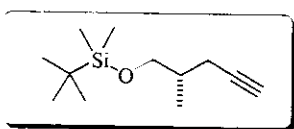


A uma solução do álcool (-)-**180** (1260,5 mg; 5,16 mmol) em diclorometano anidro (15 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foram adicionados trietilamina (0,95 mL; 6,82 mmol), 4-dimetilamino piridina (65,0 mg; 0,53 mmol) e cloreto de *terc*-butildimetilsilila (954,0 g; 6,33 mmol). O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 3 h. Após esse período, a mistura reacional foi diluída com éter (60 mL), lavada sequencialmente com água (10 mL), solução HCl 10% (10 mL), água (10 mL) e salmoura (10 mL). A fase orgânica foi separada, seca sob MgSO_4 e o solvente removido a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em

coluna de sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1), para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao éter de silício (-)-**181** (1490,2 mg; 4,16 mmol) em 81% de rendimento.

MM: 358,57 g mol⁻¹ (C₁₇H₃₀O₄SSi). **Rf:** 0,55 (Hex/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20} = -6,1$ (c 1,8, CHCl₃). **IV** (filme): 2954, 2929, 2885, 2858, 1599, 1469, 1363, 1255, 1178, 1099, 976, 939, 839, 777, 667 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ -0,03 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0,80 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0,87 (3H, d, ³J=7,0, CHCH₃), 1,94 (1H, octl, ³J=6,6, CHCH₃), 2,43 (3H, s, ArCH₃), 3,39 (1H, dd, ²J=9,9, ³J=6,6, CH_aH_bOTBS), 3,49 (1H, dd, ²J=9,9, ³J=4,9, CH_aH_bOTBS), 3,91 (1H, dd, ²J=9,2, ³J=5,9, CH_aH_bOTs), 4,01 (1H, dd, ²J=9,2, ³J=5,9, CH_aH_bOTs), 7,32 (2H, d, ³J=8,2, ArH_m), 7,77 (2H, d, ³J=8,2, ArH_o). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ -5,7 (2C, Si(CH₃)₂), 13,1 (CHCH₃), 18,1 (SiC(CH₃)₃), 21,5 (ArCH₃), 25,7 (3C, SiC(CH₃)₃), 35,6 (CHCH₃), 63,7 (CH₂OTBS), 72,1 (CH₂OTs), 127,9 (2C, CH_o arom.), 129,7 (2C, CH_m arom.), 133,0 (C_α arom.), 144,6 (CH_o arom.).

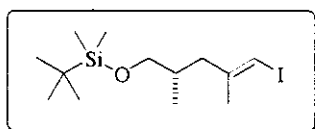
5.2.7.3. (4S)-(-)-5-[[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-4-metilpent-1-ino, **182**



A uma suspensão do complexo de acetileno de lítio e etilenodiamina (1,0320 g; 10,90 mmol) em dimetilsulfóxido anidro (8 mL), a 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada uma solução do tosilato (-)-**181** (1190,5 g; 5,00 mmol) em dimetilsulfóxido anidro (6 mL), com auxílio de uma cânula. O sistema foi mantido sob agitação a 0°C por 30 min e depois à temperatura ambiente por 4 h. Após este período, a mistura reacional foi cuidadosamente tratada com água gelada (12 mL) e então extraída com hexano (5x12 mL). Os extratos orgânicos foram então combinados, lavados com água (15 mL) e com salmoura (15 mL), secos sob MgSO₄ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (95:5), para a obtenção de um óleo incolor (540,3 mg; 2,54 mmol) correspondente ao alquino (-)-**182**, em 78% de rendimento.

MM: 212,35 g mol⁻¹ (C₁₂H₂₄OSi). **Rf:** 0,90 (Hex/EtOAc 8:2). lit.¹⁵⁶ $[\alpha]_D^{20} = -15,5$ (c 1,1, CHCl₃). **IV** (filme): 3315, 2958, 2929, 2858, 1469, 1257, 1097, 1032, 839, 777 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,05 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0,90 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0,98 (3H, d, ³J=6,6, CHCH₃), 1,80-1,90 (1H, m, CHCH₃), 1,94 (1H, t, ⁴J=2,7, =CH), 2,12 (1H, ddd, ²J=16,7, ³J=7,0, ⁴J=2,7, =CCH_aH_b), 2,30 (1H, ddd, ²J=16,7, ³J=5,5, ⁴J=2,7, =CCH_aH_b), 3,44-3,54 (2H, m, CH₂OTBS). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ -5,2 (2C, Si(CH₃)₂), 16,1 (CHCH₃), 22,2 (=CCH₂), 18,4 (SiC(CH₃)₃), 26,2 (3C, SiC(CH₃)₃), 35,2 (CHCH₃), 66,7 (CH₂OTBS), 69,0 (=CH), 83,1 (=CCH₂).

5.2.7.4. (1E,4S)-(-)-5-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-1-iodo-2,4-dimetilpent-1-eno, 183



Idem ao procedimento 5.2.6.2, utilizando uma solução de cloreto de zirconoceno (105,6 mg; 0,36 mmol) em 1,2-dicloroetano anidro (4,0 mL), e trimetilalumínio 2,0 M em tolueno (2,4 mL; 4,8 mmol). Após 30 min, adicionou-se uma solução do alquino (-)-**182** (264,2 mg; 1,24 mmol) em 1,2-dicloroetano anidro (2,0 mL). Depois de 24 h, adicionou-se a 0°C uma solução de iodo ressublimado (940,7 mg; 2,71 mmol) em éter etílico anidro (2,0 + 1,0 mL). O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para a obtenção do iodeto vinílico (-)-**183** (283,7 mg; 0,80 mmol) em 65% de rendimento, mais 8% do correspondente subproduto de desiodinação (21,4 mg; 0,10 mmol).

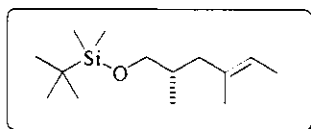
MM: 354,28 g mol⁻¹ (C₁₃H₂₇IOSi). **Rf:** 0,75 (Hex/EtOAc 99:1). lit.¹⁵⁷ $[\alpha]_D^{20} = +4,5$ (c 0,99, CHCl₃), para o isômero (R)-(+). **IV** (filme): 2964, 2931, 2889, 2858, 1466, 1388, 1254, 1146, 1095, 1041, 837, 775 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,04 (6H, s, SiCH₃), 0,83 (3H, d, ³J=6,6, CHCH₃), 0,90 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1,77-1,87 (1H, m, CHCH₃), 1,82 (3H, d, ⁴J=0,7, =C(CH₃)CH₂), 1,91-1,97 (1H, m, =C(CH₃)CH_aH_b), 2,39 (1H, dd, ²J=13,6, ³J=5,1, =C(CH₃)CH_aH_b), 3,35-3,44 (2H, m, CH₂OTBS), 5,85 (1H, t, =CHI). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ -5,2 (2C, Si(CH₃)₂), 16,4 (CHCH₃), 18,4

¹⁵⁶ Ireland, R. E.; Liu, L. Roper, T. D.; Gleason, J. L. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13221-13256.

¹⁵⁷ Khandekar, G.; Robinson, G. C.; Stacey, N. A.; Thomas, E. J.; Vather, S. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1507-1519.

(SiC(CH₃)₃), 23,9 (=C(CH₃)CH₂), 26,0 (3C, SiC(CH₃)₃), 34,0 (CHCH₃), 43,6 (=C(CH₃)CH₂), 67,5 (CH₂OTBS), 75,2 (=CHI), 146,7 (=C(CH₃)CH₂). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (int. rel.): 297 (16), 255 (2), 222 (1), 215 (5), 185 (13), 169 (2), 155 (2), 139 (1), 129 (8), 115 (5), 95 (34), 75 (100), 55 (35), 41 (40).

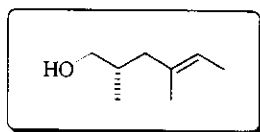
5.2.7.5. (2*E*,5*S*)-(+)-6-[[*(1,1*-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3,5-dimetilhex-2-eno, **184**



Idem ao procedimento 5.2.6.4 (método B), utilizando uma suspensão do iodeto vinílico (-)-**183** (214,2 mg; 0,60 mmol) e de PdCl₂(PPh₃)₂ (70,3 mg; 0,10 mmol) em THF anidro (2,5 mL), e uma solução de trimetilalumínio 2,0 M em tolueno (1,5 mL; 3,0 mmol). O produto foi obtido após purificação como um óleo incolor correspondente ao alqueno trissubstituído (+)-**184** (126,8 mg; 0,52 mmol) em 87% de rendimento.

MM: 242,42 g mol⁻¹ (C₁₄H₃₀OSi). **Rf**: 0,78 (Hex/EtOAc 99:1). lit.¹⁵⁸ [α]_D²⁰ = -1,1 (*c* 3,58, CHCl₃), para o isômero (*R*)-(+). **IV** (filme): 2956, 2929, 2858, 1471, 1387, 1255, 1090, 837, 775 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,04 (6H, s, SiCH₃), 0,82 (3H, d, ³*J*=6,6, CHCH₃), 0,90 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1,58 (6H, sl, =CHCH₃ e =C(CH₃)CH₂), 1,63-1,80 (2H, m, =CHCH₃ e =C(CH₃)CH₂H_b), 2,12 (1H, dd, ²*J*=12,6, ³*J*=4,9, =C(CH₃)CH_aH_b), 3,34 (1H, dd, ²*J*=9,7, ³*J*=6,2, CH_aH_bOTBS), 3,43 (1H, dd, ²*J*=9,7, ³*J*=5,5, CH_aH_bOTBS), 5,17-5,21 (1H, m, =CHCH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ -5,2 (2C, Si(CH₃)₂), 13,5 (=CHCH₃), 15,7 (=C(CH₃)CH₂), 16,7 (CHCH₃), 18,5 (SiC(CH₃)₃), 26,1 (3C, SiC(CH₃)₃), 33,9 (CHCH₃), 43,8 (=C(CH₃)CH₂), 68,3 (CH₂OTBS), 119,7 (=CHCH₃), 134,2 (=C(CH₃)CH₂). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (int. rel.): 227 (1), 185 (18), 172 (2), 155 (1), 143 (3), 129 (11), 115 (32), 110 (6), 89 (21), 75 (100), 59 (17), 41 (59).

5.2.7.6. (2*S*,4*E*)-(-)-2,4-dimetilhex-4-en-1-ol, **185**

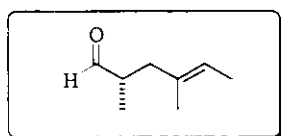


A uma solução do alqueno trissubstituído (+)-**184** (61,7 mg; 0,25 mmol) em THF (6 mL), a 0°C, foi adicionada uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio 1,0 M em THF (0,5 mL; 0,5 mmol), contendo 5% de água. O sistema foi mantido sob agitação a 0°C por 30 min e

depois à temperatura ambiente por 1 h. Após esse período, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila (30 mL), lavada com salmoura (15 mL), seca sob MgSO_4 e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1), para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao álcool (-)-**185** (26,4 mg; 0,21 mmol) em 84% de rendimento.

MM: 128,21 g mol⁻¹ (C₈H₁₆O). **Rf:** 0,45 (Hex/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20} = +4,0$ (c 1,7, CHCl₃); lit.¹⁵⁸ $[\alpha]_D^{20} = +4,8$ (c 2,64, CH₂Cl₂), para o isômero (R)-(+). **IV** (filme): 3332, 2956, 2922, 2870, 1454, 1381, 1038 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (3H, d, ³J=6,2, CHCH₃), 1,59 (3H, d, ³J=7,3, =CHCH₃), 1,60 (3H, s, =C(CH₃)CH₂), 1,78-1,87 (2H, m, =C(CH₃)CH_aH_b e CHCH₃), 2,03-2,09 (1H, m, =C(CH₃)CH_aH_b), 3,42 (1H, dd, ²J=10,6, ³J=5,5, CH_aH_bOH), 3,50 (1H, dd, ²J=10,6, ³J=5,5, CH_aH_bOH), 5,24 (1H, ql, ³J=6,2, =CHCH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 13,2 (=CHCH₃), 15,4 (=C(CH₃)CH₂), 16,5 (CHCH₃), 33,6 (CHCH₃), 44,1 (=C(CH₃)CH₂), 68,4 (CH₂OH), 120,2 (=CHCH₃), 134,5 (=C(CH₃)CH₂). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 128 (M⁺, 4), 115 (3), 97 (12), 95 (18), 70 (28), 55 (69), 41 (100).

5.2.7.7. (2S,4E)-(+)-2,4-dimetilhex-4-enal, **161**



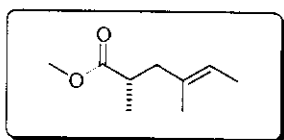
A uma solução do álcool (-)-**185** (256,8 mg; 2,00 mmol) em diclorometano anidro (12 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foi adicionado 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxal-3(1H)-ona, periodinana de Dess-Martin (1374,0 mg; 3,24 mmol). A esta solução, foi lentamente adicionado, sob agitação vigorosa, uma dispersão de água (40 µL; 2,2 mmol) em diclorometano (40 mL). O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 30 min. Após esse período, a mistura reacional foi diluída com éter etílico e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido com éter etílico (120 mL) e lavado com uma solução aquosa de Na₂S₂O₃ 10% e solução saturada de NaHCO₃ 1:1 (v/v) (60 mL). A fase orgânica foi lavada com água (40 mL) e salmoura (40 mL). As fases aquosas foram combinadas e extraídas com éter etílico (80 mL). Os extratos orgânicos foram

¹⁵⁸ White, J. D.; Johnson, A. T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3347-3358.

então combinados, secos sob MgSO_4 e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, eluindo-se com hexano/acetato de etila (95:5), para a obtenção de um óleo incolor (227,4 mg; 1,80 mmol) correspondente ao aldeído (+)-**161**, em 90% de rendimento. A caracterização espectroscópica de (+)-**161** está descrita no sub-ítem 5.2.8.2.

5.2.8. Preparação do fragmento D3 via acoplamento com organozinco

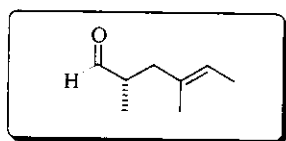
5.2.8.1. (2*S*,4*E*)-(+)-2,4-dimetilhex-4-enoato de metila, **195**



A uma suspensão de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (265,0 mg; 0,38 mmol) e *cis*-2-bromo-2-buteno (0,54 mL; 5,32 mmol) em THF anidro (2,0 mL) foi adicionado lentamente uma solução do brometo de (2*R*)-(+)-3-metoxi-2-metil-3-oxopropilzinco (+)-**194** 0,5 M em THF (21,0 mL; 10,5 mmol) a 0°C, sob agitação e atmosfera de argônio. Após 15 h de reação à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com éter (20 mL), tratada com uma solução concentrada de KF (2 mL) e mantida sob agitação intensa por 2 h. Adicionou-se então MgSO_4 a esta mistura, que foi filtrada, lavada com éter e o solvente removido a vácuo (40 mmHg/0°C). O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo-se com éter de petróleo/éter etílico (9:1) para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao éster γ,δ -insaturado (+)-**195** (775,2 mg; 4,96 mmol) em 93% de rendimento.

MM: 156,22 g mol⁻¹ (C₉H₁₆O₂). **Rf**: 0,40 (Hex/EtOAc 9:1). $[\alpha]_D^{20}$ = +13,9 (*c* 2,16, CH₂Cl₂). **IV** (filme): 2976, 2935, 2862, 1739, 1458, 1435, 1167, 1196 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,09 (3H, d, ³*J*=6,6, CHCH₃), 1,56 (3H, d, ³*J*=7,3, =CHCH₃), 1,58 (3H, s, =C(CH₃)CH₂), 2,03 (1H, dd, ²*J*=13,7, ³*J*=7,9, =C(CH₃)CH_aH_b), 2,36 (1H, dd, ²*J*=13,7, ³*J*=6,8, =C(CH₃)CH_aH_b), 2,61 (1H, sex, ³*J*=7,3, CHCH₃), 3,65 (3H, s, OCH₃), 5,22 (1H, ql, ³*J*=7,3, =CHCH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 13,4 (=CHCH₃), 15,3 (=C(CH₃)CH₂), 16,5 (CHCH₃), 37,9 (CHCH₃), 43,9 (=C(CH₃)CH₂), 51,4 (OCH₃), 121,0 (=CHCH₃), 132,8 (=C(CH₃)CH₂), 177,2 (OC=O). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (int. rel.): 156 (*M*⁺, 1), 141 (1), 124 (6), 97 (29), 88 (60), 69 (37), 55 (68), 41 (100).

5.2.8.2. (2*S*,4*E*)-(+)-2,4-dimetil-4-hexenal, **161**

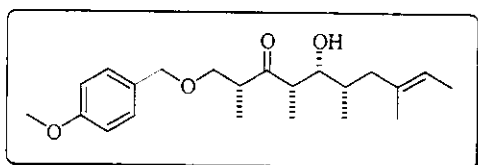


A uma solução do éster γ,δ -insaturado (+)-**195** (775,2 mg; 4,96 mmol) em hexano anidro (7,0 mL) foi adicionada lentamente durante 30 min uma solução de hidreto de diisobutilalumínio, DIBAL-H, 1,0 M em hexano (6,0 mL; 6,0 mmol) à -94°C sob atmosfera inerte de argônio. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura abaixo de -90°C por 1 h. A reação foi então interrompida pela adição de éter etílico (20 mL) e de uma solução saturada de tartarato de sódio e potássio, (5 mL). A temperatura foi elevada para 25°C , mantendo a agitação intensa por 2h até a completa separação das fases. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com éter (2x10 mL), lavada com salmoura e seca sob MgSO_4 . O solvente foi evaporado ($40\text{ mmHg}/0^{\circ}\text{C}$) obtendo-se um óleo levemente amarelado (574,6 mg; 4,55 mmol) em 92% de rendimento correspondente ao aldeído γ,δ -insaturado (+)-**161**, que foi utilizado imediatamente sem purificação.

MM: $126,20\text{ g mol}^{-1}$ ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$). **Rf**: 0,35 (Hex/EtOAc 9:1). lit.¹⁵⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9,5$ (c 5,61, CHCl_3), para o isômero *R*. **IV** (filme): 2970, 2927, 2862, 2709, 1728, 1456, 1383, 1117, 926 cm^{-1} . **^1H -RMN** (300 MHz, CDCl_3): δ 1,04 (3H, d, $^3J=7,0$, CHCH_3), 1,58-1,61 (6H, m, $=\text{CHCH}_3$ e $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 1,99 (1H, dd, $^2J=13,9$, $^3J=7,7$, $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{H}_b$), 2,39-2,55 (2H, m, $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{H}_a$ e CHCH_3), 5,24-5,30 (1H, m, $=\text{CHCH}_3$), 9,62 (1H, s, CHO). **^{13}C -RMN** (75 MHz, CDCl_3): δ 13,0 (CHCH_3), 13,2 ($=\text{CHCH}_3$), 15,4 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 40,8 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 44,3 (CHCH_3), 121,5 ($=\text{CHCH}_3$), 132,2 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 205,4 (HC=O). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 126 (M^+ , 2), 111 (8), 97 (13), 84 (31), 69 (59), 55 (100), 41 (82).

5.2.9. Acoplamento entre E2 e D3. Síntese do fragmento C.

5.2.9.1. (2R,4S,5R,6S,8E)-(-)-5-hidroxi-1-[(4-metoxibenzil)oxi]-2,4,6,8-tetrametildec-8-en-3-ona, **196**



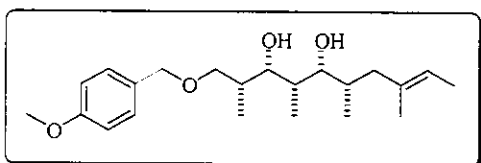
A uma suspensão de triflato de estanho (II) (2,0685 g; 4,96 mmol) em diclorometano anidro (20 mL) sob atmosfera de argônio foi adicionado trietilamina (0,70 mL; 5,02 mmol). A mistura foi imediatamente resfriada a -78°C e em seguida adicionou-se uma solução da cetona (-)-**141** (561,6 mg; 2,38 mmol) em diclorometano (4,0 mL). Após 2 h de reação, adicionou-se lentamente uma solução do aldeído (+)-**161** (379,4 mg; 3,01 mmol) em diclorometano (4,0 mL) e sob peneira molecular. A reação foi mantida a -78°C por 2 h e depois a -50°C por 1 h. Após esse período, mistura foi diluída com éter (20 mL) e adicionou-se uma solução tampão de fosfato pH 7,0 (8 mL) sob agitação vigorosa. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com éter etílico (3x20 mL). Os extratos foram combinados, lavados com a solução tampão, secos sob MgSO_4 e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash* eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1) para a obtenção de um óleo incolor (648,7 mg; 1,79 mmol) correspondente à β -hidroxicetona (-)-**196** em 75% de rendimento e proporção diastereomérica de 96:4 (determinada por ^1H -RMN).

MM: 362,51 g mol $^{-1}$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$). **Rf:** 0,20 (Hex/EtOAc 9:1); 0,45 (Hex/EtOAc 3:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12,9$ (c 3,5, CHCl_3). **IV** (filme): 3508, 2968, 2933, 2875, 2860, 1709, 1614, 1514, 1456, 1375, 1302, 1248, 1174, 1095, 1036, 978, 822 cm^{-1} . **^1H -RMN** (500 MHz, CDCl_3): δ 0,83 (3H, d, $^3J=6,4$, $\text{C}(6)\text{HCH}_3$), 1,02 (3H, d, $^3J=6,7$, $\text{C}(2)\text{HCH}_3$), 1,10 (3H, d, $^3J=7,0$, $\text{C}(4)\text{HCH}_3$), 1,54 (3H, s, $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 1,56-1,61 (1H, m, $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{H}_b$), 1,58 (3H, d, $^3J=6,7$, $=\text{CHCH}_3$), 1,67-1,73 (1H, m, $\text{C}(6)\text{HCH}_3$), 2,00 (1H, dd, $^2J=12,8$, $^3J=4,3$, $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{H}_b$), 2,71 (1H, d, $^3J=3,7$, OH), 2,88 (1H, dq, $^3J=7,0$; 3,7, $\text{C}(4)\text{HCH}_3$), 3,07-3,15 (1H, m, $\text{C}(2)\text{HCH}_3$), 3,42 (1H, dd, $^2J=8,5$, $^3J=4,9$, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{OPMB}$), 3,60 (1H, t, $^2J \approx ^3J=9,0$, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{OPMB}$), 3,66-3,69 (1H, m, CHOH), 3,79 (3H, s, ArOCH_3), 4,38 (1H, d, $^2J=11,1$, $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{Ar}$, AB), 4,40 (1H, d, $^2J=11,1$, $\text{OCH}_2\text{H}_a\text{Ar}$, AB), 5,18 (1H, q, $^3J=6,7$,

=CHCH₃), 6,86 (2H, d, ³J=8,5, ArH_m), 7,19 (2H, d, ³J=8,5, ArH_o). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 9,3 (C(4)HCH₃), 13,3 (=CHCH₃), 13,7 (C(2)HCH₃), 15,1 (C(6)HCH₃), 15,2 (=C(CH₃)CH₂), 33,0 (C(6)HCH₃), 43,6 (=C(CH₃)CH₂), 44,7 (C(2)HCH₃), 48,6 (C(4)HCH₃), 55,2 (ArOCH₃), 72,8 (CH₂OPMB), 73,1 (OCH₂Ar), 74,1 (CHOH), 113,7 (2C, CH_m arom.), 120,4 (=CHCH₃), 129,3 (2C, CH_o arom.), 129,6 (C_α arom.), 133,8 (=C(CH₃)CH₂), 159,2 (CH_p arom.), 217,8 (C=O). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 362 (M⁺, 1), 292 (27), 241 (11), 218 (15), 190 (5), 137 (33), 121 (100), 109 (9), 91 (6), 78 (13). **EMAR** (IE, 40 eV) m/z: 362,2449; calc. para C₂₂H₃₄O [M]⁺: 362,2457.

5.2.10. Preparação do intermediário sintético (-)-200

5.2.10.1. (2R,3S,4S,5R,6S,8E)-(-)-1-[(4-metoxibenzil)oxi]-2,4,6,8-tetrametildec-8-en-3,5-diol, **197**



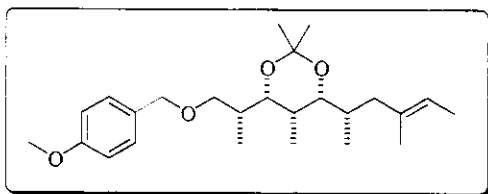
A uma solução da β-hidroxicetona (-)-**196** (2,1996 g; 6,07 mmol) em THF anidro (40 mL), a -78°C e sob atmosfera de argônio, foi lentamente adicionada uma solução 1,0M de DIBAL-H em THF (30,0 mL; 30,0 mmol). O sistema foi mantido sob agitação por 3 h a -78°C. Após esse período, a mistura reacional foi cuidadosamente tratada com água (20 mL) e em seguida com HCl 10% até a completa dissolução. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com éter etílico (3x50 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sob MgSO₄ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, eluindo-se com hexano/acetato de etila (3:1), para a obtenção de um óleo incolor (1,9038 g; 5,22 mmol) correspondente ao diol (-)-**197**, em 86% de rendimento e 95:5 de diastereosseletividade (determinada por CG/MS).

MM: 364,52 g mol⁻¹ (C₂₂H₃₆O₄). **Rf**: 0,25 (Hex/EtOAc 3:1). [α]_D²⁰ = -6,3 (c 3,4, CHCl₃). **IV** (filme): 3413, 2966, 2920, 2862, 1612, 1516, 1462, 1381, 1304, 1250, 1038, 968, 822 cm⁻¹. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (3H, d, ³J=6,7, C(6)HCH₃), 0,93 (3H, d, ³J=7,0, C(4)HCH₃), 1,04 (3H, d, ³J=7,0, C(2)HCH₃), 1,53-1,58 (1H, sobreposto,

$=C(CH_3)CH_aH_b$), 1,55 (3H, s, $=C(CH_3)CH_2$), 1,58 (3H, d, $^3J=6,7$, $=CHCH_3$), 1,72-1,78 (1H, m, C(6)HCH₃), 1,86-1,91 (1H, m, C(4)HCH₃), 1,92-1,97 (1H, m, C(2)HCH₃), 2,03 (1H, dl, $^2J\approx^3J=12,2$, $=C(CH_3)CH_aH_b$), 2,61 (1H, l, OH), 3,01 (1H, l, OH), 3,37 (1H, dd, $^3J=8,4$; 2,1, C(5)HOH), 3,38 (1H, dd, $^2J=9,3$, $^3J=4,9$, CH_aH_bOPMB , AB_2), 3,40 (1H, dd, $^2J=9,3$, $^3J=4,9$, CH_aH_bOPMB , AB_2), 3,71 (1H, dd, $^3J=6,6$; 3,3, C(3)HOH), 3,80 (3H, s, $ArOCH_3$), 4,39 (1H, d, $^2J=11,6$, OCH_aH_bAr , AB), 4,42 (1H, d, $^2J=11,6$, OCH_aH_bAr , AB), 5,20 (1H, ql, $^3J=6,7$, $=CHCH_3$), 6,86 (2H, d, $^3J=8,7$, ArH_m), 7,23 (2H, d, $^3J=8,7$, ArH_o).

^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 6,1 (C(4)HCH₃), 13,3 (C(2)HCH₃), 13,4 ($=CHCH_3$), 15,3 (C(6)HCH₃), 15,4 ($=C(CH_3)CH_2$), 34,0 (C(6)HCH₃), 36,1 (C(2)HCH₃), 36,6 (C(4)HCH₃), 43,4 ($=C(CH_3)CH_2$), 55,2 ($ArOCH_3$), 72,9 (CH_2OPMB), 73,7 (OCH_2Ar), 78,6 (C(3)HOH), 80,6 (C(5)HOH), 113,7 (2C, CH_m arom.), 120,5 ($=CHCH_3$), 129,2 (2C, CH_o arom.), 130,2 (C_α arom.), 133,8 ($=C(CH_3)CH_2$), 159,1 (CH_p arom.). EM (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 294 (1), 276 (1), 247 (1), 219 (1), 208 (1), 190 (1), 175 (1), 155 (1), 137 (8), 121 (100), 109 (3), 91 (2), 69 (8), 55 (8), 41 (17). AE: C(%) 72,41, H(%) 9,20; calc. C(%) 72,49, H(%) 9,95.

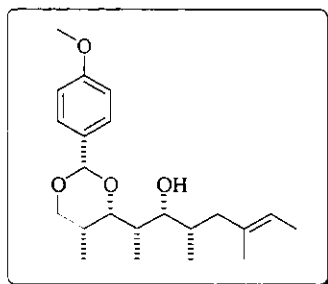
5.2.10.2. (4*S*,5*S*,6*R*)-(-)-6-[(1*S*,3*E*)-1,3-dimetilpent-3-enil]-4-{(1*R*)-1-metil-2-[(4-metoxibenzil)oxi]etil}-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano, **205**



A uma solução do diol (-)-**197** (41,9 mg; 0,11 mmol) em diclorometano anidro (1 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foram adicionados 2,2-dimetoxipropano (0,10 mL; 1,32 mmol) e ácido p -toluenossulfônico (4,8 mg; 0,04 mmol). O sistema foi mantido sob agitação por 12 h à temperatura ambiente. Após esse período, a mistura reacional foi diluída com éter etílico (20 mL), lavada com uma solução saturada de $NaHCO_3$ (3 mL) e depois salmoura, seca sob $MgSO_4$ e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1), para a obtenção de um óleo incolor (36,6 mg; 0,09 mmol) correspondente ao acetonídeo (-)-**205**, em 82% de rendimento.

MM: 404,59 g mol⁻¹ (C₂₅H₄₀O₄). **Rf:** 0,75 (Hex/EtOAc 9:1). $[\alpha]_D^{20} = -1,1$ (c 1,2, CH₂Cl₂). **IV** (filme): 2962, 2927, 2858, 1612, 1512, 1458, 1381, 1250, 1176, 1099, 1038, 1011, 980, 818 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 0,79 (3H, d, ³J=6,4, C(4)HCH₃), 0,83 (3H, d, ³J=7,0, C(6)HCH₃), 1,04 (3H, d, ³J=6,7, C(2)HCH₃), 1,37 (3H, s, C(CH₃)_{ax}(CH₃)_{eq}), 1,40 (3H, s, C(CH₃)_{ax}(CH₃)_{eq}), 1,37-1,45 (1H, sobreposto, =C(CH₃)CH_aH_b), 1,53-1,59 (1H, sobreposto, C(4)HCH₃), 1,55 (3H, s, =C(CH₃)CH₂), 1,59 (3H, d, ³J=6,7, =CHCH₃), 1,67-1,73 (1H, m, C(6)HCH₃), 1,82-1,87 (1H, m, C(2)HCH₃), 2,03 (1H, dl, ²J³J=12,8, =C(CH₃)CH_aH_b), 3,31 (2H, d, ³J=4,6, CH₂OPMB), 3,33 (1H, dd, ³J=9,7; 2,0, C(5)HOC(CH₃)₂), 3,59 (1H, dd, ³J=9,7; 1,8, C(3)HOC(CH₃)₂), 3,79 (3H, s, ArOCH₃), 4,35 (1H, d, ²J=11,9, OCH_aH_bAr, AB), 4,46 (1H, d, ²J=11,9, OCH_aH_bAr, AB), 5,21 (1H, ql, ³J=6,7, =CHCH₃), 6,86 (2H, d, ³J=8,5, ArH_m), 7,23 (2H, d, ³J=8,5, ArH_o). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ 5,1 (C(4)HCH₃), 13,4 (=CHCH₃), 14,8 (C(2)HCH₃), 15,1 (=C(CH₃)CH₂), 15,8 (C(6)HCH₃), 19,6 (C(CH₃)_{ax}(CH₃)_{eq}), 30,0 (C(CH₃)_{ax}(CH₃)_{eq}), 30,9 (C(4)HCH₃), 32,0 (C(6)HCH₃), 35,0 (C(2)HCH₃), 41,7 (=C(CH₃)CH₂), 55,2 (ArOCH₃), 71,1 (CH₂OPMB), 72,8 (OCH₂Ar), 76,0 (C(3)HOC(CH₃)₂), 78,7 (C(5)HOC(CH₃)₂), 98,9 (C(CH₃)_{ax}(CH₃)_{eq}), 113,7 (2C, CH_m arom.), 120,4 (=CHCH₃), 129,2 (2C, CH_o arom.), 130,5 (C_α arom.), 133,7 (=C(CH₃)CH₂), 159,1 (CH_p arom.). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 389 (1), 346 (1), 334 (1), 287 (1), 275 (2), 247 (1), 220 (1), 208 (1), 190 (3), 177 (2), 161 (1), 137 (11), 121 (100), 109 (4), 83 (3), 69 (12), 55 (6), 41 (16). **AE:** C(%) 74,55, H(%) 9,40; calc. C(%) 74,22, H(%) 9,97.

5.2.10.3. (2R,4S,5R)-(-)-4-[(1S,2R,3S,5E)-2-hidroxi-1,3-dimetilhept-5-enil]-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxano, **198**

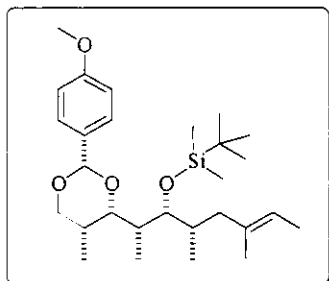


A uma solução do diol (-)-**197** (955,2 mg; 2,62 mmol) em diclorometano anidro (13 mL), recém-distilado sob P₂O₅, foi adicionado peneira molecular 3Å (500 mg), moída e recém-ativada, à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio. A suspensão foi mantida sob agitação nessa temperatura por 15 min. A esta suspensão, adicionou-se DDQ (892,0 mg; 3,93

mmol) em uma única porção. O sistema foi mantido sob agitação por 30 min. Durante esse período, a suspensão verde-escura inicialmente formada passou à coloração rosada. A mistura reacional foi diluída com éter etílico (40 mL) e filtrada a vácuo. A solução resultante foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (3x10 mL) e depois salmoura, seca sob MgSO_4 e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, eluindo-se com hexano/acetato de etila (3:1), para a obtenção de um óleo incolor (642,2 mg; 1,17 mmol) correspondente ao monoálcool (-)-**198**, em 68% de rendimento. Adicionalmente, obteve-se uma mistura inseparável de produtos de sobreoxidação (148,8 mg; 0,39 mmol) em 15% de rendimento.

MM: $362,51 \text{ g mol}^{-1}$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$). **Rf**: 0,40 (Hex/EtOAc 3:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9,0$ (c 4,3, CHCl_3). **IV** (filme): 3502, 2966, 2920, 2858, 1616, 1516, 1462, 1381, 1250, 1169, 1103, 1034, 976, 829 cm^{-1} . **^1H -RMN** (500 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (3H, d, $^3J=6,4$, C(6) HCH_3), 1,02 (3H, d, $^3J=6,7$, C(4) HCH_3), 1,17 (3H, d, $^3J=6,7$, C(2) HCH_3), 1,53 (1H, dd, $^2J=12,8$, $^3J=11,0$, $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_a\text{H}_b$), 1,56 (3H, s, $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 1,59 (3H, d, $^3J=6,7$, $=\text{CHCH}_3$), 1,73-1,80 (1H, m, C(6) HCH_3), 1,79-1,83 (1H, m, C(2) HCH_3), 1,94-1,97 (1H, m, C(4) HCH_3), 2,14 (1H, dl, $^2J \approx ^3J=12,8$, $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_a\text{H}_b$), 3,30 (1H, dd, $^3J=9,0$; 1,5, CHOH), 3,80 (3H, s, ArOCH_3), 3,88 (1H, dd, $^3J=9,5$; 2,1, CHROCHPMP), 4,02 (1H, dd, $^2J=11,1$, $^3J=1,5$, $\text{CH}_{eq}\text{H}_{ax}\text{OCHPMP}$), 4,09 (1H, dd, $^2J=11,1$, $^3J=2,1$, $\text{CH}_{eq}\text{H}_{ax}\text{OCHPMP}$), 5,21 (1H, ql, $^3J=6,4$, $=\text{CHCH}_3$), 5,49 (1H, s, CHOPMP), 6,90 (2H, d, $^3J=8,8$, ArH_m), 7,44 (2H, d, $^3J=8,8$, ArH_o). **^{13}C -RMN** (125 MHz, CDCl_3): δ 8,3 (C(4) HCH_3), 11,5 (C(2) HCH_3), 13,3 ($=\text{CHCH}_3$), 15,3 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 15,7 (C(6) HCH_3), 29,7 (C(2) HCH_3), 34,4 (C(6) HCH_3), 36,1 (C(4) HCH_3), 43,0 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 55,2 (ArOCH_3), 73,8 (CH_2OCHPMP), 74,9 (CHROCHPMP), 82,3 (CHOH), 101,8 (CHPMP), 113,5 (2C, CH_m arom.), 120,7 ($=\text{CHCH}_3$), 127,2 (2C, CH_o arom.), 131,6 (C_α arom.), 133,4 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 159,1 (CH_p arom.). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 362 (M^+ , 1), 292 (2), 263 (2), 241 (2), 223 (3), 218 (8), 207 (9), 183 (4), 169 (3), 156 (22), 145 (8), 137 (72), 121 (93), 109 (36), 83 (20), 69 (40), 55 (56), 41 (100).

5.2.10.4. (2R,4S,5R)-(+)-4-[(1S,2R,3S,5E)-2-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-1,3-dimetilhept-5-enil]-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxano, 199



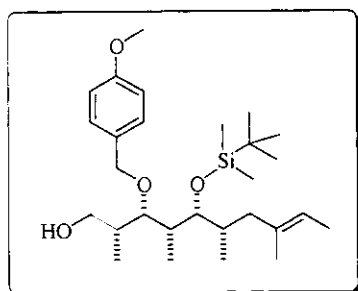
A uma solução do monoálcool (-)-**198** (1,1183 g; 3,08 mmol) em diclorometano anidro (15 mL), a 0°C e sob atmosfera de argônio, foram adicionados 2,6-lutidina (1,40 mL; 12,0 mmol) e triflato de *tert*-butildimetilsilila (1,40 mL; 12,0 mmol), recém-destilado. O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 1 h. Após esse período, a mistura reacional foi diluída com éter etílico (60 mL), lavada sequencialmente com HCl 5% (15 mL), solução saturada de NaHCO₃ (15 mL) e salmoura, seca sob MgSO₄ e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, eluindo-se com hexano/acetato de etila (95:5), para a obtenção de um óleo incolor (1,3404 g; 2,81 mmol) correspondente ao éter sililado (+)-**199**, em 91% de rendimento.

MM: 476,77 g mol⁻¹ (C₂₈H₄₈O₄Si). **Rf:** 0,85 (Hex/EtOAc 3:1). $[\alpha]_D^{20} = +5,7$ (c 2,6, CHCl₃). **IV** (filme): 2958, 2931, 2858, 1616, 1520, 1462, 1388, 1250, 1107, 1038, 833, 771 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 0,08 (3H, s, SiCH₃), 0,10 (3H, s, SiCH₃), 0,84 (3H, d, ³J=6,7, C(6)HCH₃), 0,95 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1,02 (3H, d, ³J=6,4, C(4)HCH₃), 1,16 (3H, d, ³J=6,7, C(2)HCH₃), 1,56 (3H, s, =C(CH₃)CH₂), 1,59 (3H, d, ³J=7,0, =CHCH₃), 1,67 (1H, dd, ²J=12,8, ³J=10,7, =C(CH₃)CH_aH_b), 1,72-1,77 (1H, m, C(2)HCH₃), 1,78-1,83 (1H, m, C(6)HCH₃), 1,86-1,92 (1H, m, C(4)HCH₃), 2,22 (1H, dl, ²J≈³J=11,3, =C(CH₃)CH_aH_b), 3,52 (1H, dl, ³J=5,5, CHOTBS), 3,77 (1H, dd, ³J=9,6; 2,2, CHROCHPMP), 3,81 (3H, s, ArOCH₃), 4,04 (2H, dl, ³J=1,2, CH₂OCHPMP), 5,20 (1H, ql, ³J=6,4, =CHCH₃), 5,45 (1H, s, CHOPMP), 6,90 (2H, d, ³J=8,7, ArH_m), 7,44 (2H, d, ³J=8,7, ArH_o). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ -3,5 (SiCH₃), -3,4 (SiCH₃), 10,0 (C(4)HCH₃), 11,4 (C(2)HCH₃), 13,6 (=CHCH₃), 15,3 (=C(CH₃)CH₂), 16,2 (C(6)HCH₃), 18,6 (SiC(CH₃)₃), 26,2 (3C, SiC(CH₃)₃), 30,2 (C(2)HCH₃), 36,1 (C(6)HCH₃), 38,1 (C(4)HCH₃), 44,2 (=C(CH₃)CH₂), 55,3 (ArOCH₃), 73,8 (CH₂OCHPMP), 74,3 (CHROCHPMP), 81,5 (CHOTBS), 101,8 (CHPMP), 113,5 (2C, CH_m arom.), 120,2 (=CHCH₃), 127,2 (2C, CH_o arom.), 131,7 (C_α arom.), 134,3 (=C(CH₃)CH₂), 159,7 (CH_o arom.). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 419 (1), 293 (2), 259 (1), 241 (4), 223 (1), 207 (4),

173 (2), 157 (3), 145 (1), 135 (10), 121 (100), 109 (18), 83 (18), 73 (28), 55 (12), 41 (27).

AE: C(%) 70,21, H(%) 10,17; calc. C(%) 70,54, H(%) 10,15.

5.2.10.5. (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*,8*E*)-(-)-5-[[*(1,1*-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-[(4-metoxibenzil)oxi]]-2,4,6,8-tetrametildec-8-en-1-ol, **200**



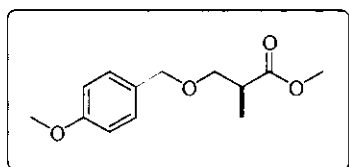
A uma solução do benzilidenoacetal (+)-**199** (1,2860 g; 2,70 mmol) em diclorometano anidro (25 mL), a 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada uma solução 1,0M de DIBAL-H em hexano (11,0 mL; 11,0 mmol). O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 2 h. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada a 0°C e cuidadosamente tratada com metanol (5 mL) e com solução saturada de NH₄Cl (20 mL). A suspensão foi diluída com hexano/acetato de etila 1:1 (150 mL) e então, adicionou-se uma solução saturada de tartarato de sódio e potássio (20 mL). A mistura foi mantida sob agitação vigorosa por 2 h. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3x50 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sob MgSO₄ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, eluindo-se com hexano/acetato de etila (8:2), para a obtenção de um óleo incolor (1,2443 g; 2,60 mmol) correspondente ao álcool primário (-)-**200**, em 96% de rendimento.

MM: 478,78 g mol⁻¹ (C₂₈H₅₀O₄Si). Rf: 0,50 (Hex/EtOAc 8:2). [α]_D²⁰ = -2,0 (c 1,0, CHCl₃). IR (filme): 3452, 2956, 2929, 2883, 2858, 1612, 1514, 1462, 1381, 1250, 1097, 1038, 833, 773 cm⁻¹. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0,07 (3H, s, SiCH₃), 0,09 (3H, s, SiCH₃), 0,77 (3H, d, ³J=6,3, C(6)HCH₃), 0,91 (3H, d, ³J=6,9, C(2)HCH₃), 0,94 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1,04 (3H, d, ³J=7,1, C(4)HCH₃), 1,54 (3H, s, =C(CH₃)CH₂), 1,57 (3H, d, ³J=6,6, =CHCH₃), 1,71-1,79 (2H, m, =C(CH₃)CH₂H_aH_b e C(6)HCH₃), 1,83 (1H, t, ³J=4,8, OH), 1,91 (1H, quintd, ³J=6,9; 4,2, C(4)HCH₃), 1,99-2,04 (1H, m, C(2)HCH₃), 2,09 (1H, dl, ²J≈³J=9,7, =C(CH₃)CH₂H_aH_b), 3,43 (1H, t, ³J=3,7, CHOTBS), 3,46 (1H, dd, ³J=6,9; 3,8, CHOPMB), 3,56-3,60 (1H, m, CH₂H_bOH), 3,61-3,66 (1H, m, CH₂H_aOH), 3,80 (3H, s, ArOCH₃), 4,47 (1H, d, ²J=10,9, OCH₂H_bAr, AB), 4,51 (1H, d, ²J=10,9, OCH₂H_aAr,

AB), 5,18 (1H, ql, $^3J=6,6$, =CHCH₃), 6,87 (2H, d, $^3J=8,7$, ArH_m), 7,27 (2H, d, $^3J=8,7$, ArH_o). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ -3,5 (SiCH₃), -3,4 (SiCH₃), 11,2 (C(4)HCH₃), 11,6 (C(2)HCH₃), 13,4 (=CHCH₃), 14,6 (C(6)HCH₃), 15,5 (=C(CH₃)CH₂), 18,6 (SiC(CH₃)₃), 26,3 (3C, SiC(CH₃)₃), 35,7 (C(6)HCH₃), 37,9 (C(2)HCH₃), 39,3 (C(4)HCH₃), 44,7 (=C(CH₃)CH₂), 55,3 (ArOCH₃), 66,5 (CH₂OH), 74,0 (OCH₂Ar), 76,7 (CHOPMB), 81,6 (CHOTBS), 113,8 (2C, CH_m arom.), 120,1 (=CHCH₃), 129,3 (2C, CH_o arom.), 130,9 (C_α arom.), 134,4 (=C(CH₃)CH₂), 159,1 (CH_p arom.). EM (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 347 (1), 275 (1), 251 (1), 241 (3), 225 (1), 213 (1), 199 (1), 185 (1), 173 (1), 161 (2), 145 (2), 129 (2), 121 (100), 109 (5), 91 (2), 73 (12), 55 (5), 41 (10). AE: C(%) 70,19, H(%) 10,20; calc. C(%) 70,24, H(%) 10,53.

5.2.11. Estudo modelo para a conversão do intermediário sintético (-)-200 no fragmento B

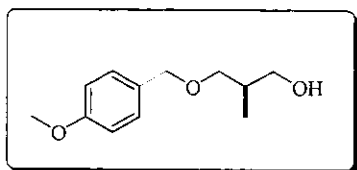
5.2.11.1. (2S)-(+)-3-[(4-metoxibenzil)oxi]-2-metilpropionato de metila, 206



A uma solução de (S)-hidroxiéster (+)-135 (1,9953 g; 16,89 mmol) e 2,2,2-tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (7,2601 g; 25,69 mmol) em diclorometano anidro (35 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foi adicionado ácido 10-canforsulfônico (404,3 mg; 1,74 mmol). Após 18 h de reação, a mistura foi diluída com éter (60 mL), lavada com uma solução saturada de NaHCO₃, depois com salmoura e seca sob MgSO₄. O solvente foi removido a vácuo ocorrendo a precipitação de tricloroacetamida como um sólido branco, que foi lavado com hexano (5x10 mL) e removido por decantação. Os filtrados foram combinados e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1), para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao éter *p*-metoxibenzílico (+)-206 (3,6596 g; 15,36 mmol) em 91% de rendimento.

MM: 238,28 g mol⁻¹ (C₁₃H₁₈O₄). **Rf:** 0,40 (Hex/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20} = +9,30$ (*c* 1,07, CHCl₃); lit.¹⁵⁹ $[\alpha]_D^{20} = +9,1$ (*c* 1,00, CHCl₃). **IV** (filme): 2978, 2951, 2908, 2862, 2839, 1739, 1612, 1512, 1462, 1250, 1200, 1176, 1092, 1034, 822 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,16 (3H, d, ³J=7,0, CHCH₃), 2,71-2,82 (1H, m, CHCH₃), 3,45 (1H, dd, ²J=9,2, ³J=5,9, CH₂H_bOPMB), 3,62 (1H, dd, ²J=9,2, ³J=7,3, CH₂H_bOPMB), 3,68 (3H, s, CO₂CH₃), 3,79 (3H, s, ArOCH₃), 4,44 (2H, s, OCH₂Ar), 6,87 (2H, d, ³J=8,4, ArH_m), 7,23 (2H, d, ³J=8,4, ArH_o). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 13,9 (CHCH₃), 40,1 (CHCH₃), 51,6 (CO₂CH₃), 55,2 (ArOCH₃), 71,6 (CH₂OPMB), 72,7 (OCH₂Ar), 113,7 (2C, CH_m arom.), 129,1 (2C, CH_o arom.), 130,2 (C_α arom.), 159,1 (CH_p arom.), 175,3 (OC=O).

5.2.11.2. (2R)-(+)-3-[(4-metoxibenzil)oxi]-2-metilpropan-1-ol, **207**



A uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio - LiAlH₄ (487,0 mg; 12,83 mmol) em THF anidro (12 mL), a 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada uma solução do éster (+)-**206** (1190,5 mg; 5,00 mmol) em THF anidro (12 mL), com auxílio de uma cânula. O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. Após este período, a mistura reacional foi diluída com éter etílico (40 mL), e a 0°C, tratada sucessivamente com água (0,5 mL), NaOH aquoso 15% (0,5 mL) e água (1,5 mL). A mistura foi filtrada e o sólido residual lavado com éter (3x30 mL). Os extratos orgânicos foram então combinados, secos sob MgSO₄ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (8:2), para a obtenção de um óleo incolor (890,7 mg; 4,24 mmol) correspondente ao álcool (+)-**207**, em 85% de rendimento.

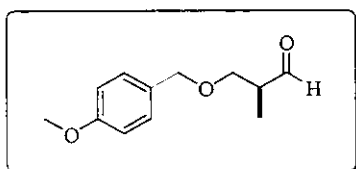
MM: 210,27 g mol⁻¹ (C₁₂H₁₈O₃). **Rf:** 0,15 (Hex/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20} = +19,9$ (*c* 1,10, CHCl₃); lit.¹⁶⁰ $[\alpha]_D^{22} = -18,7$ (*c* 1,14, CHCl₃) para o isômero *S*. **IV** (filme): 3440, 2956, 2931, 2873, 2837, 1612, 1514, 1464, 1361, 1299, 1248, 1174, 1093, 1036, 820 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (3H, d, ³J=7,0, CHCH₃), 2,02-2,11 (1H, m, CHCH₃), 2,47 (1H, l, OH), 3,39 (1H, dd, ²J=9,0, ³J=8,1, CH₂H_bOPMB), 3,52 (1H, dd, ²J=9,0,

¹⁵⁹ Williams, D. R.; Myers, B. J.; Mi, L. *Organic Lett.* **2000**, 2, 945-948 (ver Informação Suplementar).

¹⁶⁰ Smith, P. M.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3541-3546.

$^3J=4,8$, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{OPMB}$), 3,56-3,64 (2H, m, CH_2OH), 3,80 (3H, s, ArOCH_3), 4,44 (2H, s, OCH_2Ar), 6,87 (2H, d, $^3J=8,8$, ArH_m), 7,24 (2H, d, $^3J=8,8$, ArH_o). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 13,4 (CHCH_3), 35,5 (CHCH_3), 55,2 (ArOCH_3), 67,8 (CH_2OH), 73,0 (CH_2OPMB), 75,1 (OCH_2Ar), 113,8 (2C, CH_m arom.), 129,2 (2C, CH_o arom.), 130,1 (C_α arom.), 159,2 (CH_p arom.).

5.2.11.3. (2S)-(+)-3-[(4-metoxibenzil)oxi]-2-metilpropanal, 208



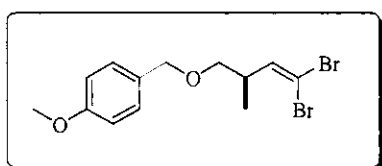
A uma solução de dimetilsulfóxido (1,10 mL; 15,5 mmol) em diclorometano anidro (25 mL), a -78°C e sob atmosfera de argônio, foi lentamente adicionado cloreto de oxalila (0,67 mg; 7,68 mmol). A solução foi mantida sob agitação a -78°C por 30 min. Após este período, adicionou-se uma solução do álcool (+)-**207** (805,4 mg; 3,83 mmol) em diclorometano anidro (5+1 mL). A suspensão resultante foi mantida sob agitação a -78°C por 1 h. A esta suspensão, adicionou-se lentamente diisopropiletilamina (3,50 mL; 20,1 mmol). Durante a adição de DIPEA, foi observada a dissolução do precipitado formando uma solução amarelada. A solução foi mantida sob agitação a -23°C por 1,5 h. Após esse período, a mistura reacional foi tratada com solução saturada de NH_4Cl (10 mL), diluída com éter etílico (20 mL) e lavada com água. A fase orgânica foi concentrada a vácuo e então redissolvida com uma mistura hexano/éter etílico 1:1(v/v) (40 mL), lavada sequencialmente com água (5x5 mL) e salmoura (5 mL), e seca sob MgSO_4 . O solvente foi evaporado obtendo-se um óleo levemente amarelado (800,4 mg), correspondente ao aldeído (+)-**208**, que foi imediatamente utilizado sem purificação.

MM: 208,26 g mol^{-1} ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$). **Rf**: 0,45 (Hex/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20} = +14,8$ (c 1,25, CH_2Cl_2); lit.¹⁶¹ $[\alpha]_D^{20} = +29,4$ (c 9,06, CH_2Cl_2). **IV** (filme): 2964, 2937, 2904, 2860, 2839, 2725, 1724, 1612, 1514, 1462, 1360, 1302, 1248, 1176, 1095, 1034, 820 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,11 (3H, d, $^3J=7,0$, CHCH_3), 2,60-2,67 (1H, m, CHCH_3), 3,57-3,67 (2H, m, CH_2OPMB), 3,79 (3H, s, ArOCH_3), 4,44 (2H, s, OCH_2Ar), 6,87 (2H, d,

¹⁶¹ Walkup, R. D.; Kahl, J. D.; Kane, R. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113-9116.

$^3J=8,6$, ArH_m), 7,23 (2H, d, $^3J=8,6$, ArH_o), 9,69 (1H, s, CHO). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 10,7 (CHCH_3), 46,7 (CHCH_3), 55,2 (ArOCH_3), 69,7 (CH_2OPMB), 72,8 (OCH_2Ar), 113,6 (2C, CH_m arom.), 129,0 (2C, CH_o arom.), 129,8 (C_α arom.), 159,0 (CH_p arom.), 203,6 (CHO). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 208 (M^+ , 1), 137 (69), 121 (100), 109 (8), 91 (6), 77 (12), 57 (7), 41 (14).

5.2.11.4. (3R)-(-)-1,1-dibromo-4-[(4-metoxibenzil)oxi]-3-metilbut-1-eno, **209**

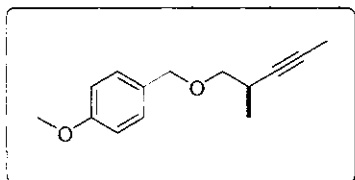


A uma solução de trifenilfosfina (2,5305 g; 9,65 mmol) em diclorometano anidro (10 mL), a 0°C e sob atmosfera de argônio, foi lentamente adicionada uma solução de tetrabrometo de carbono (1,6717 g; 5,04 mmol) em diclorometano anidro (10 mL). A solução alaranjada foi mantida sob agitação a 0°C por 1 h. Após este período, adicionou-se lentamente uma solução do aldeído (+)-**208** (800 mg do material bruto proveniente da reação anterior; ~3,84 mmol) em diclorometano anidro (5+1 mL). O sistema foi mantido sob agitação a 0°C por 30 min. Após esse período, a solução alaranjada foi diluída com hexano (200 mL), filtrada em coluna de sílica gel e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, eluindo-se com hexano/diclorometano (85:15), para a obtenção de um óleo incolor (834,6 mg; 2,29 mmol) correspondente ao dibrometo vinílico (-)-**209**, em 60% de rendimento para as duas etapas.

MM: 364,08 g mol⁻¹ ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_2$). **Rf**: 0,75 (Hex/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20} = -17,4$ (c 1,18, CHCl_3). **IV** (filme): 2962, 2931, 2906, 2856, 1612, 1514, 1458, 1302, 1248, 1174, 1095, 1036, 822, 785 cm⁻¹. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,04 (3H, d, $^3J=6,4$, CHCH_3), 2,71-2,81 (1H, m, CHCH_3), 3,32 (1H, dd, $^2J=9,4$, $^3J=5,9$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OPMB}$, AB_2), 3,36 (1H, dd, $^2J=9,4$, $^3J=6,4$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OPMB}$, AB_2), 3,79 (3H, s, ArOCH_3), 4,43 (2H, s, OCH_2Ar), 6,29 (1H, d, $^3J=8,9$, =CH), 6,88 (2H, d, $^3J=8,6$, ArH_m), 7,25 (2H, d, $^3J=8,6$, ArH_o). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 15,8 (CHCH_3), 38,7 (CHCH_3), 55,2 (ArOCH_3), 72,6 (CH_2OPMB), 72,7 (OCH_2Ar), 88,7 ($=\text{CBr}_2$), 113,7 (2C, CH_m arom.), 129,1 (2C, CH_o arom.), 130,3 (C_α arom.), 141,2 ($=\text{CH}$), 159,1 (CH_p arom.). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 364 (M^+ , 2), 285

(2), 283 (2), 147 (1), 136 (2), 121 (100), 106 (2), 91 (6), 77 (14), 65 (7), 51 (15). **AE**: C(%) 43,04, H(%) 4,31; calc. C(%) 42,89, H(%) 4,43.

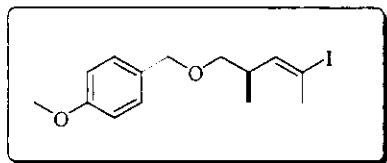
5.2.11.5. (4*R*)-(+)-5-[(4-metoxibenzil)oxi]-4-metilbut-2-ino, **210**



A uma solução do dibrometo vinílico (-)-**209** (620,5 mg; 1,70 mmol) em THF anidro (8 mL), a -78°C e sob atmosfera de argônio, foi lentamente adicionada uma solução 1,7M de *n*-butil lítio em hexanos (3,0 mL; 5,1 mmol). O sistema foi mantido sob agitação a -78°C por 15 min e depois a 0°C por 30 min. A solução alaranjada foi novamente resfriada a -78°C, e em seguida adicionou-se iodeto de metila (0,55 mL; 8,83 mmol). O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 12 h. Após esse período, a mistura reacional foi tratada com solução saturada de NH₄Cl (20 mL), sob agitação vigorosa. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3x50 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sob MgSO₄ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, eluindo-se com hexano/acetato de etila (95:5), para a obtenção de um óleo incolor (263,9 mg; 1,21 mmol) correspondente ao alquino (+)-**210**, em 71% de rendimento.

MM: 218,29 g mol⁻¹ (C₁₄H₁₈O₂). **Rf**: 0,60 (Hex/EtOAc 9:1). $[\alpha]_D^{20} = +2,11$ (*c* 0,95, CHCl₃). **IV** (filme): 2966, 2935, 2920, 2858, 1612, 1512, 1462, 1300, 1250, 1173, 1092, 1038, 822 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 1,15 (3H, d, ³*J*=6,7, CHCH₃), 1,78 (3H, d, ⁴*J*=2,4, ≡CCH₃), 2,64-2,69 (1H, m, CHCH₃), 3,28 (1H, dd, ²*J*=8,9, ³*J*=7,5, CH_aH_bOPMB), 3,45 (1H, dd, ²*J*=8,9, ³*J*=6,1, CH_aH_bOPMB), 3,79 (3H, s, ArOCH₃), 4,46 (1H, d, ²*J*=11,7, OCH_aH_bAr, AB), 4,49 (1H, d, ²*J*=11,7, OCH_aH_bAr, AB), 6,87 (2H, d, ³*J*=8,5, ArH_m), 7,26 (2H, d, ³*J*=8,5, ArH_o). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ 3,5 (≡CCH₃), 18,0 (CHCH₃), 26,6 (CHCH₃), 55,2 (ArOCH₃), 72,5 (CH₂OPMB), 74,0 (OCH₂Ar), 76,4 (≡CCH₃), 81,1 (C≡CCH₃), 113,7 (2C, CH_m arom.), 129,2 (2C, CH_o arom.), 130,4 (C_α arom.), 159,1 (CH_p arom.). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (int. rel.): 203 (5), 187 (2), 176 (10), 161 (2), 145 (3), 137 (17), 121 (100), 109 (2), 91 (6), 77 (12), 65 (5), 41 (13). **AE**: C(%) 76,58, H(%) 7,78; calc. C(%) 77,03, H(%) 8,31.

5.2.11.6. (2E,4R)-(+)-2-iodo-5-[(4-metoxibenzil)oxi]-1,4-dimetilpent-2-eno, **211**

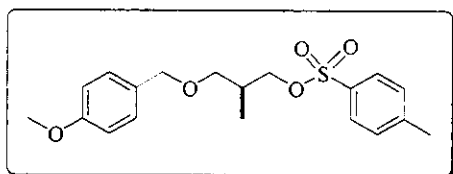


A uma solução do alquino (+)-**210** (44,5 mg; 0,20 mmol) em THF anidro (1 mL), à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio e na ausência de luz, foi adicionado hidreto de cloro-zirconoceno – reagente de Schwartz (128,4 mg; 0,50 mmol). O sistema foi mantido sob agitação a 50°C por 2,5 h e depois à temperatura ambiente por 5 min. Durante esse período, a solução alaranjada inicialmente formada passou à coloração amarelada. A mistura reacional foi resfriada a -30°C, e em seguida adicionou-se uma solução de iodo (90,1 mg; 0,35 mmol) em THF anidro (1,5 mL). O sistema foi mantido sob agitação a -30°C por 1 h e depois 0°C por 15 min. Após esse período, a mistura reacional foi cuidadosamente tratada com HCl 10% (1,5 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com hexano (5x5 mL). Os extratos foram combinados, lavados sequencialmente com solução aquosa de Na₂S₂O₃ 10%, solução saturada de NaHCO₃ e salmoura, secos sob MgSO₄ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, eluindo-se com hexano/acetato de etila (99:1), para a obtenção de um óleo incolor (25,8 mg; 0,07 mmol) correspondente ao iodeto vinílico (+)-**211**, em 35% de rendimento. Adicionalmente, obteve-se o iodeto alquílico **212** (6,9 mg; 0,02 mmol) em 10% de rendimento.

MM: 346,20 g mol⁻¹ (C₁₄H₁₉IO₂). **Rf:** 0,55 (Hex/EtOAc 95:5). $[\alpha]_D^{20} = +13,6$ (*c* 0,66, CHCl₃). **IV** (filme): 2958, 2929, 2854, 1612, 1512, 1458, 1248, 1174, 1093, 1038, 820 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 0,98 (3H, d, ³J=6,7, CHCH₃), 2,39 (3H, d, ⁴J=1,5, =CICH₃), 2,68-2,74 (1H, m, CHCH₃), 3,24 (1H, dd, ²J=9,2, ³J=6,7, CH_aH_bOPMB, AB₂), 3,27 (1H, dd, ²J=9,2, ³J=6,7, CH_aH_bOPMB, AB₂), 3,81 (3H, s, ArOCH₃), 4,43 (2H, s, OCH₂Ar), 5,99 (1H, dq, ³J=9,5, ⁴J=1,5, =CH), 6,88 (2H, d, ³J=8,5, ArH_m), 7,24 (2H, d, ³J=8,5, ArH_o). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ 17,0 (CHCH₃), 27,9 (=CICH₃), 36,1 (CHCH₃), 55,3 (ArOCH₃), 72,7 (CH₂OPMB), 73,8 (OCH₂Ar), 94,5 (=CICH₃), 113,7 (2C, CH_m arom.), 129,1 (2C, CH_o arom.), 130,4 (C_α arom.), 143,8 (=CH), 159,1 (CH_p arom.).

5.2.12. Preparação do fragmento H

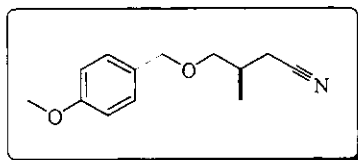
5.2.12.1. (2S)-(+)-3-[(4-metoxibenzil)oxi]-1-[(4-toluenossulfonil)oxi]-2-metilpropano, **54**



A uma solução do álcool (+)-**207** (2,0975 g; 9,98 mmol) em diclorometano anidro (25 mL) foram adicionados piridina (1,2 mL, 14,84 mmol) e cloreto de *p*-toluenossulfonila (2,8698 mg, 15,05 mmol), à temperatura ambiente, sob agitação e atmosfera de argônio. Após 24 h de reação, a mistura foi diluída com éter (50 mL), lavada sequencialmente com água, solução NaHCO₃ 5%, solução HCl 10% e salmoura. A fase orgânica foi separada, seca sob MgSO₄ e o solvente removido a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1), para a obtenção de um óleo incolor (3,4185 g; 9,38 mmol) correspondente ao tosilato (+)-**219**, em 94% de rendimento.

MM: 364,46 g mol⁻¹ (C₁₉H₂₄O₅S). **Rf:** 0,40 (Hex/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20} = +5,8$ (*c* 2,50, CHCl₃). **IV** (filme): 2962, 2933, 2860, 1612, 1464, 1360, 1301, 1248, 1176, 1094, 1036, 976, 941, 816, 667 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,92 (3H, d, ³J=7,0, CHCH₃), 2,04-2,14 (1H, m, CHCH₃), 2,42 (3H, s, ArCH₃), 3,25-3,35 (2H, m, CH₂OPMB), 3,80 (3H, s, ArOCH₃), 3,97 (1H, dd, ²J=9,5, ³J=5,9, CH_aH_bOTs, AX₂), 4,03 (1H, dd, ²J=9,5, ³J=5,5, CH_aH_bOTs, AX₂), 4,32 (2H, s, OCH₂Ar), 6,85 (2H, d, ³J=8,8, ArH_m-PMB), 7,16 (2H, d, ³J=8,8, ArH_o-PMB), 7,31 (2H, d, ³J=8,4, ArH_m-Ts), 7,77 (2H, d, ³J=8,4, ArH_o-Ts). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 13,6 (CHCH₃), 21,6 (ArCH₃), 33,6 (CHCH₃), 55,2 (ArOCH₃), 70,8 (CH₂OTs), 72,2 (CH₂OPMB), 72,7 (OCH₂Ar), 113,7 (2C, CH_m arom-PMB), 127,9 (CH_o arom-Ts), 129,2 (2C, CH_o arom-PMB), 129,7 (2C, CH_m arom-Ts), 130,2 (C_α arom-PMB), 133,0 (C_α arom-Ts), 144,6 (C_p arom-Ts), 159,1 (C_p arom-PMB).

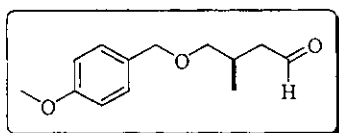
5.2.12.2. (3R)-(-)-4-[(4-metoxibenzil)oxi]-3-metilbutanonitrila, 220



A uma solução do tosilato (+)-**219** (3,4007 g; 9,33 mmol) em dimetilsulfóxido anidro (45 mL), a temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foi adicionado cianeto de potássio (1,2185 g; 18,71 mmol). A solução foi mantida sob agitação a 60°C por 24 h. Após este período, adicionou-se água gelada (50 mL) e extraiu-se com éter etílico (4x75 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, secos sob MgSO_4 e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1), para a obtenção de um óleo incolor (1,8516 g; 8,44 mmol) correspondente à nitrila (-)-**220**, em 90% de rendimento.

MM: 219,28 g mol⁻¹ (C₁₃H₁₇NO₂). **Rf**: 0,50 (Hex/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20} = +2,5$ (c 2,71, CH₂Cl₂). **IV** (filme): 2964, 2935, 2860, 2245, 1612, 1514, 1460, 1363, 1302, 1248, 1176, 1097, 1034, 822 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,07 (3H, d, ³J=6,6, CHCH₃), 2,11-2,18 (1H, m, CHCH₃), 2,36 (1H, dd, ²J=16,8, ³J=7,0, CH_aH_bCN, AX₂), 2,48 (1H, dd, ²J=16,8, ³J=5,5, CH_aH_bCN, AX₂), 3,26 (1H, dd, ²J=9,2, ³J=7,9, CH_aH_bOPMB, AX₂), 3,43 (1H, dd, ²J=9,2, ³J=4,8, CH_aH_bOPMB, AX₂), 3,80 (3H, s, ArOCH₃), 4,43 (2H, s, OCH₂Ar), 6,88 (2H, d, ³J=8,6, ArH_m), 7,23 (2H, d, ³J=8,6, ArH_o). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 16,3 (CHCH₃), 21,4 (CH₂CN), 31,1 (CHCH₃), 55,3 (ArOCH₃), 72,8 (OCH₂Ar), 72,9 (CH₂OPMB), 113,7 (2C, CH_m arom.), 118,5 (CH₂CN), 129,1 (2C, CH_o arom.), 129,9 (C_α arom.), 159,1 (C_p arom.). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 219 (M⁺, 7), 204 (1), 188 (2), 137 (13), 121 (100), 107 (7), 91 (6), 77 (18), 55 (6), 41 (21).

5.2.12.3. (3R)-(+)-4-[(4-metoxibenzil)oxi]-3-metilbutanal, 218



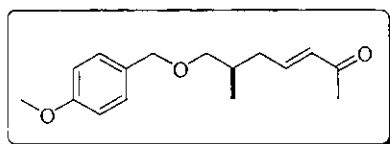
A uma solução da nitrila (-)-**220** (531,7 mg; 2,42 mmol) em diclorometano anidro (20 mL), a -78°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada lentamente uma solução 1,0M de DIBAL-H em hexano (3,0 mL; 3,0 mmol). O sistema foi mantido sob agitação a -78°C por 2 h. Após esse período, a mistura reacional foi cuidadosamente tratada com H₂SO₄ 10% (3 mL) e água (7,5 mL). A fase orgânica foi separada e a fase

aquosa extraída com éter etílico (3x10 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sob MgSO_4 e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1), para a obtenção de um óleo incolor (456,8 mg; 2,06 mmol) correspondente ao aldeído (+)-**218**, em 85% de rendimento.

MM: 222,28 g mol^{-1} ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$). **Rf**: 0,55 (Hex/EtOAc 8:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0,9$ (c 1,24, CH_2Cl_2). **IV** (filme): 2958, 2935, 2858, 2839, 2725, 1724, 1612, 1514, 1464, 1361, 1302, 1248, 1174, 1092, 1036, 820 cm^{-1} . **^1H -RMN** (300 MHz, CDCl_3): δ 0,97 (3H, d, $^3J=6,6$, CHCH_3), 2,26 (1H, ddd, $^2J=15,7$, $^3J=6,6$, $^4J=2,2$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CHO}$, AX_2), 2,40 (1H, oct, $^3J=6,6$, CHCH_3), 2,53 (1H, ddd, $^2J=15,7$, $^3J=6,2$, $^4J=2,2$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CHO}$, AX_2), 3,21 (1H, dd, $^2J=9,2$, $^3J=7,7$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OPMB}$, AX_2), 3,38 (1H, dd, $^2J=9,2$, $^3J=5,1$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OPMB}$, AX_2), 3,80 (3H, s, ArOCH_3), 4,41 (2H, s, OCH_2Ar), 6,87 (2H, d, $^3J=8,6$, ArH_m), 7,22 (2H, d, $^3J=8,6$, ArH_o), 9,74 (1H, t, $^4J=2,2$, CHO). **^{13}C -RMN** (75 MHz, CDCl_3): δ 17,2 (CHCH_3), 29,2 (CHCH_3), 48,5 (CH_2CHO), 55,3 (ArOCH_3), 72,7 (OCH_2Ar), 74,6 (CH_2OPMB), 113,7 (2C, CH_m arom.), 129,0 (2C, CH_o arom.), 130,2 (C_α arom.), 159,0 (C_p arom.), 202,2 (CHO). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 222 (M^+ , 2), 204 (1), 137 (13), 121 (100), 109 (3), 91 (6), 77 (13), 55 (5), 41 (15).

5.2.13. Estudos sintéticos visando a preparação do fragmento F

5.2.13.1. (3E,6R)-(+)-7-[(4-metoxibenzil)oxi]-6-metilhept-3-en-2-ona, **221**

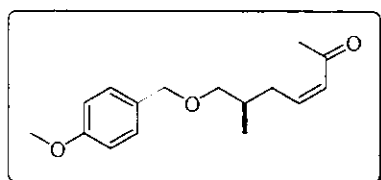


A uma solução do aldeído (+)-**218** (881,6 mg; 3,97 mmol) em tolueno anidro (50 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foi adicionada a 1-trifenilfosforanilidenopropan-2-ona (1896,8 mg; 5,96 mmol). O sistema foi mantido sob agitação a 80°C por 24 h. Após esse período, a mistura reacional foi concentrada sob leve aquecimento e o resíduo diretamente aplicado em coluna de sílica gel *flash*, eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1), para a obtenção de um óleo incolor (985,3 mg; 3,76

mmol) correspondente aos isômeros geométricos da enona (*E*)-(+)-**221** e (*Z*)-(+)-**222**, numa relação diastereoisomérica de 92:8, em 95% de rendimento global.

MM: 262,35 g mol⁻¹ (C₁₆H₂₂O₃). **Rf**: 0,40 (Hex/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20}$ = +1,6 (*c* 1,22, CH₂Cl₂). **IV** (filme): 3001, 2956, 2931, 2910, 2854, 1698, 1672, 1612, 1514, 1464, 1361, 1302, 1250, 1174, 1093, 1036, 982, 820 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (3H, d, ³*J*=6,6, CHCH₃), 1,96 (1H, oct, ³*J*=6,6, CHCH₃), 2,07 (1H, ddd, ²*J*=13,9, ³*J*=7,7, ⁴*J*=1,1, =CHCH_aH_b), 2,21 (3H, s, CH₃CO), 2,35-2,44 (1H, m, =CHCH_aH_b), 3,25 (1H, dd, ²*J*=9,2, ³*J*=6,6, CH_aH_bOPMB, *AX*₂), 3,31 (1H, dd, ²*J*=9,2, ³*J*=5,5, CH_aH_bOPMB, *AX*₂), 3,80 (3H, s, ArOCH₃), 4,42 (2H, s, OCH₂Ar), 6,05 (1H, dt, ³*J*=16,1, ⁴*J*=1,1, =CHCO), 6,76 (1H, dt, ³*J*=16,1; 7,7, =CHCH₂), 6,87 (2H, d, ³*J*=8,8, ArH_m), 7,24 (2H, d, ³*J*=8,8, ArH_o). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 17,0 (CHCH₃), 26,9 (CH₃CO), 33,3 (CHCH₃), 36,8 (=CHCH₂), 55,3 (ArOCH₃), 72,7 (OCH₂Ar), 74,5 (CH₂OPMB), 113,7 (2C, CH_m arom.), 129,1 (2C, CH_o arom.), 130,4 (C_α arom.), 132,4 (=CHCO), 146,7 (=CHCH₂), 159,0 (C_p arom.), 198,3 (=CHCO). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (int. rel.): 244 (1), 219 (2), 204 (3), 186 (2), 177 (3), 162 (1), 137 (8), 121 (100), 109 (2), 84 (12), 77 (9), 55 (6), 43 (32).

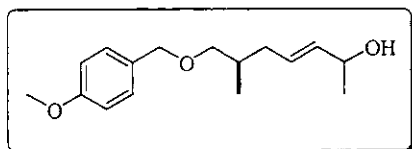
5.2.13.2. (3*Z*,6*R*)-(+)-7-[(4-metoxibenzil)oxi]-6-metilhept-3-en-2-ona, **222**



MM: 262,35 g mol⁻¹ (C₁₆H₂₂O₃). **Rf**: 0,48 (Hex/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20}$ = +9,7 (*c* 0,31, CH₂Cl₂). **IV** (filme): 2956, 2924, 2854, 1691, 1610, 1514, 1460, 1360, 1248, 1176, 1092, 1034, 820 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (3H, d, ³*J*=6,7, CHCH₃), 1,91 (1H, oct, ³*J*=6,7, CHCH₃), 2,20 (3H, s, CH₃CO), 2,53-2,59 (1H, m, =CHCH_aH_b), 2,65-2,71 (1H, m, =CHCH_aH_b), 3,28 (1H, dd, ²*J*=9,2, ³*J*=6,4, CH_aH_bOPMB, *AX*₂), 3,30 (1H, dd, ²*J*=9,2, ³*J*=6,4, CH_aH_bOPMB, *AX*₂), 3,80 (3H, s, ArOCH₃), 4,42 (2H, s, OCH₂Ar), 6,09 (1H, dt, ³*J*=11,6; 7,2, =CHCH₂), 6,17 (1H, dt, ³*J*=11,6, =CHCO), 6,87 (2H, d, ³*J*=8,5, ArH_m), 7,25 (2H, d, ³*J*=8,5, ArH_o). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ 17,0 (CHCH₃), 31,6 (CH₃CO), 33,5 (CHCH₃), 34,1 (=CHCH₂), 55,3 (ArOCH₃), 72,7 (OCH₂Ar), 75,1 (CH₂OPMB), 113,7 (2C, CH_m arom.), 127,9 (=CHCO), 129,1 (2C, CH_o arom.), 130,7 (C_α arom.), 146,9 (=CHCH₂), 159,1 (C_p arom.),

199,3 (=CHCO). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (int. rel.): 219 (1), 204 (3), 186 (2), 177 (2), 162 (1), 137 (8), 121 (100), 109 (2), 84 (14), 77 (10), 55 (6), 43 (42).

5.2.13.3. (2*R**,3*E*,6*R*)-7-[(4-metoxibenzil)oxi]-6-metilhept-3-en-2-ol, **223**



A uma solução da enona (*E*)-(+)-**221** (939,3 mg; 3,58 mmol) em metanol (18 mL), foi adicionado cloreto de cério(III) heptahidratado (1358,6 mg; 3,65 mmol). A solução incolor resultante foi mantida sob agitação por 10 min a 25°C. A mistura foi resfriada a 0°C e em seguida adicionou-se, em pequenas porções, boroidreto de sódio (416,2 mg; 11,0 mmol). O sistema foi mantido sob agitação por 15 min a 0°C. Após esse período, adicionou-se água (10 mL) e em seguida a mistura reacional foi concentrada a vácuo. O resíduo foi parcialmente dissolvido com acetato de etila (40 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3x10 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sob MgSO₄ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1), para a obtenção de um óleo incolor (849,2 mg; 3,21 mmol) correspondente ao álcool alílico **223**, em 90% de rendimento.

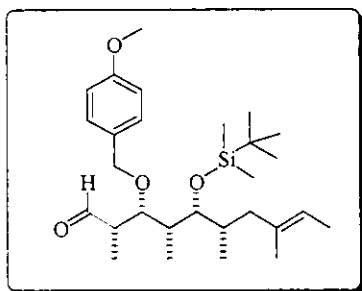
MM: 264,36 g mol⁻¹ (C₁₆H₂₄O₃). **Rf**: 0,25 (Hex/EtOAc 8:2). **IV** (filme): 3421, 2966, 2929, 2906, 2856, 1612, 1514, 1462, 1365, 1302, 1248, 1174, 1090, 1038, 972, 822 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,90 (3H, d, ³*J*=6,2, CHCH₃, um dos diastereoisômeros), 0,91 (3H, d, ³*J*=6,6, CHCH₃, um dos diastereoisômeros), 1,23 (3H, d, ³*J*=6,2, CH₃CHOH), 1,78-1,92 (2H, m, CHCH₃ e =CHCH_aH_b), 2,12-2,21 (1H, m, =CHCH_aH_b), 3,20-3,30 (2H, m, CH₂OPMB), 3,80 (3H, s, ArOCH₃), 4,24 (1H, quint, ³*J*=6,2, CHOH), 4,42 (2H, s, OCH₂Ar), 5,46-5,63 (2H, m, =CHCH₂ e =CHCHOH), 6,87 (2H, d, ³*J*=8,6, ArH_m), 7,25 (2H, d, ³*J*=8,6, ArH_o). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 16,8 (CHCH₃, um dos diastereoisômeros), 16,9 (CHCH₃, um dos diastereoisômeros), 23,5 (CH₃CHOH), 33,5 (CHCH₃), 36,3 (=CHCH₂), 55,3 (ArOCH₃), 68,8 (CHOH), 72,6 (OCH₂Ar), 74,8 (CH₂OPMB), 113,6 (2C, CH_m arom.), 128,5 (=CHCHOH, um dos diastereoisômeros), 128,6 (=CHCHOH, um dos diastereoisômeros), 129,0 (2C, CH_o arom.), 130,6 (C_α arom.),

135,7 ($=\text{CHCH}_2$), 158,9 (C_p arom.). **EM** (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 264 (M^+ , 1), 246 (2), 231 (1), 215 (1), 204 (3), 191 (1), 177 (2), 161 (2), 137 (8), 121 (100), 107 (3), 85 (5), 77 (9), 55 (7), 43 (20).

5.2.14. Preparação do fragmento I

5.2.14.1. (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,8*E*)-(+)-5-[[*(1,1*-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-[(4-metoxibenzil)oxi]-2,4,6,8-tetrametildec-8-enal, **227**

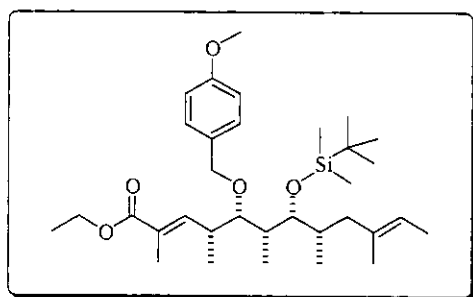


A uma solução do álcool (-)-**200** (28,5 mg; 0,06 mmol) em diclorometano anidro (0,5 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foi adicionado a periodinana de Dess-Martin (51,0 mg; 0,12 mmol). A esta solução, adicionou-se, lentamente e sob agitação vigorosa, uma dispersão de água (8 μL ; 0,14 mmol) em diclorometano (3 mL). O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 15 min. Após esse período, a mistura reacional foi diluída com éter etílico e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido com éter etílico (10 mL) e lavado com uma solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10% e solução saturada de NaHCO_3 1:1 (v/v) (5 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 mL) e salmoura (3 mL). As fases aquosas foram combinadas e extraídas com éter etílico (3 mL). Os extratos orgânicos foram então combinados, secos sob MgSO_4 e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, eluindo-se com hexano/acetato de etila (95:5), para a obtenção de um óleo incolor (25,6 mg; 0,054 mmol) correspondente ao aldeído (+)-**227**, em 91% de rendimento.

MM: 476,77 g mol^{-1} ($\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}$). **Rf**: 0,45 (Hex/EtOAc 95:5). $[\alpha]_D^{20} = +25,0$ (c 1,04, CHCl_3). **IV** (filme): 2956, 2931, 2858, 2709, 1724, 1614, 1514, 1464, 1250, 1095, 1038, 833, 773 cm^{-1} . **^1H -RMN** (500 MHz, CDCl_3): δ 0,06 (3H, s, SiCH_3), 0,07 (3H, s, SiCH_3), 0,77 (3H, d, $^3J=6,4$, $\text{C}(6)\text{HCH}_3$), 0,93 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1,01 (3H, d, $^3J=7,0$, $\text{C}(4)\text{HCH}_3$), 1,15 (3H, d, $^3J=7,0$, $\text{C}(2)\text{HCH}_3$), 1,54 (3H, s, $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 1,57 (3H, d,

$^3J=6,4$, $=CHCH_3$), 1,73 (1H, t, $^2J \approx ^3J=11,1$, $=C(CH_3)CH_aH_b$), 1,76-1,82 (1H, m, C(6) HCH_3), 1,88 (1H, quintd, $^3J=7,0$; 4,2, C(4) HCH_3), 2,08 (1H, dl, $^2J \approx ^3J=11,9$, $=C(CH_3)CH_aH_b$), 2,70 (1H, qd, $^3J=7,0$; 3,1, C(2) HCH_3), 3,46 (1H, t, $^3J=3,7$, $CHOTBS$), 3,79 (3H, s, $ArOCH_3$), 3,86 (1H, dd, $^3J=7,3$; 3,1, $CHOPMB$), 4,36 (1H, d, $^2J=10,8$, OCH_aH_bAr , AB), 4,41 (1H, d, $^2J=10,8$, OCH_aH_bAr , AB), 5,19 (1H, ql, $^3J=6,4$, $=CHCH_3$), 6,86 (2H, d, $^3J=8,5$, ArH_m), 7,21 (2H, d, $^3J=8,5$, ArH_o), 9,82 (1H, s, CHO). ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ -3,6 ($SiCH_3$), -3,5 ($SiCH_3$), 8,2 (C(2) HCH_3), 11,6 (C(4) HCH_3), 13,4 ($=CHCH_3$), 14,8 (C(6) HCH_3), 15,4 ($=C(CH_3)CH_2$), 18,5 ($SiC(CH_3)_3$), 26,2 (3C, $SiC(CH_3)_3$), 35,4 (C(6) HCH_3), 40,1 (C(4) HCH_3), 44,7 ($=C(CH_3)CH_2$), 49,3 (C(2) HCH_3), 55,2 ($ArOCH_3$), 73,4 (OCH_2Ar), 76,4 ($CHOPMB$), 79,2 ($CHOTBS$), 113,8 (2C, CH_m arom.), 120,3 ($=CHCH_3$), 129,3 (2C, CH_o arom.), 130,3 (C_α arom.), 134,2 ($=C(CH_3)CH_2$), 159,2 (CH_p arom.), 204,7 (CHO). AE: C(%) 70,54, H(%) 9,75; calc. C(%) 70,54, H(%) 10,15.

5.2.14.2. (2*E*,4*R*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,10*E*)-7-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-[(4-metoxi benzil)oxi]-2,4,6,8,10-pentametildodeca-2,10-dienoato de etila, **228**

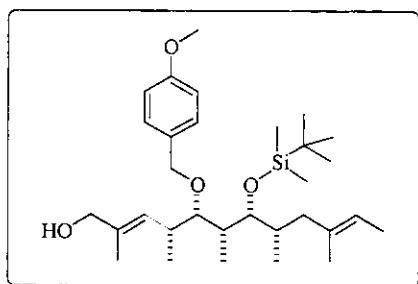


A uma solução do aldeído (+)-**227** (35,2 mg; 0,07 mmol) em tolueno anidro (1,0 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foi adicionado o 2-(trifenilfosforanilideno) propionato de etila (76,0 mg; 0,21 mmol). O sistema foi mantido sob agitação à temperatura

ambiente por 30 h. Após esse período, a mistura reacional foi diluída com éter etílico e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido com éter etílico (10 mL), lavado com uma solução de hexano/acetato de etila (30:1) e filtrado. O produto foi concentrado a vácuo e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, eluindo-se com hexano/acetato de etila (30:1), para a obtenção de um óleo incolor (35,7 mg; 0,06 mmol) correspondente ao éster α,β -insaturado (+)-**228**, em 86% de rendimento.

MM: 560,89 g mol⁻¹ (C₃₃H₅₆O₅Si). **Rf:** 0,50 (Hex/EtOAc 9:1). $[\alpha]_D^{20} = +1,1$ (c 2,21, CH₂Cl₂). **IV** (filme): 2958, 2931, 2858, 1712, 1612, 1516, 1466, 1250, 1095, 1038, 833, 775 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 0,05 (6H, s, SiCH₃), 0,73 (3H, d, ³J=6,1, C(8)HCH₃), 0,92 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0,95 (3H, d, ³J=7,0, C(6)HCH₃), 1,09 (3H, d, ³J=6,7, C(4)HCH₃), 1,29 (3H, t, ³J=7,0, OCH₂CH₃), 1,56-1,57 (6H, m, =C(CH₃)CH₂ e =CHCH₃), 1,73-1,77 (1H, m, C(6)HCH₃), 1,83-1,87 (2H, m, C(8)HCH₃ e =C(CH₃)CH₂H_b), 1,86 (3H, d, ⁴J=1,3, =C(CH₃)CO₂Et), 1,96-2,00 (1H, m, =C(CH₃)CH₂H_b), 2,79-2,84 (1H, m, C(4)HCH₃), 3,25 (1H, dd, ³J=7,3; 3,7, CHOPMB), 3,49 (1H, dl, ³J=7,3, CHOTBS), 3,81 (3H, s, ArOCH₃), 4,15-4,25 (2H, m, OCH₂CH₃), 4,48 (1H, d, ²J=10,7, OCH_aH_bAr, AB), 4,53 (1H, d, ²J=10,7, OCH_aH_bAr, AB), 5,21 (1H, ql, ³J=6,1, =CHCH₃), 6,64 (1H, dd, ³J=10,5, ⁴J=1,3, EtO₂C(CH₃)=CH), 6,89 (2H, d, ³J=8,7, ArH_m), 7,29 (2H, d, ³J=8,7, ArH_o). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ -3,4 (SiCH₃), -3,2 (SiCH₃), 11,4 (C(6)HCH₃), 12,6 (=C(CH₃)CO₂Et), 12,8 (C(8)HCH₃), 13,3 (=CHCH₃), 14,2 (OCH₂CH₃), 15,6 (=C(CH₃)CH₂), 16,0 (C(4)HCH₃), 18,6 (SiC(CH₃)₃), 26,3 (3C, SiC(CH₃)₃), 34,7 (C(8)HCH₃), 37,4 (C(4)HCH₃), 40,5 (C(6)HCH₃), 45,4 (=C(CH₃)CH₂), 55,3 (ArOCH₃), 60,5 (OCH₂CH₃), 74,9 (OCH₂Ar), 77,2 (CHOTBS), 83,9 (CHOPMB), 113,8 (2C, CH_m arom.), 120,1 (=CHCH₃), 126,9 (=C(CH₃)CO₂Et), 129,2 (2C, CH_o arom), 130,9 (C_α arom.), 134,3 (=C(CH₃)CH₂), 144,5 (EtO₂C(CH₃)=CH), 159,2 (CH_p arom.), 168,2 (EtO₂C(CH₃)=CH). **AE:** C(%) 70,97, H(%) 9,61; calc. C(%) 70,67, H(%) 10,06.

5.2.14.3. (2*E*,4*R*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,10*E*)-(+)-7-[[*(1,1*-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-[(4-metoxibenzil)oxi]-2,4,6,8,10-pentametildodeca-2,10-dien-1-ol, **236**

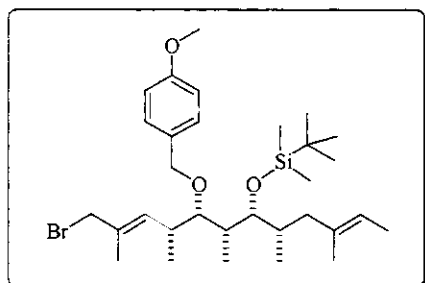


A uma solução do enoéster (+)-**228** (226,8 mg; 0,40 mmol) em diclorometano anidro (5 mL), a -78°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada lentamente uma solução 1,0 M de DIBAL-H em hexano (1,2 mL; 1,2 mmol). O sistema foi mantido sob agitação à -78°C por 1 h. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada a 0°C e cuidadosamente tratada com metanol (0,5 mL) e com solução

saturada de NH_4Cl (2,0 mL). A suspensão foi diluída com hexano/acetato de etila 1:1 (20 mL) e então, adicionou-se uma solução saturada de tartarato de sódio e potássio (5,0 mL). A mistura foi mantida sob agitação vigorosa por aproximadamente 2 h. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3x10 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sob MgSO_4 e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1), para a obtenção de um óleo incolor (169,9 mg; 0,33 mmol) correspondente ao álcool primário alílico (+)-**236**, em 83% de rendimento.

MM: 518,85 g mol^{-1} ($\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}$). **Rf:** 0,50 (Hex/EtOAc 8:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7,9$ (c 1,01, CH_2Cl_2). **IV** (filme): 3384, 2956, 2927, 2856, 1612, 1514, 1462, 1385, 1250, 1097, 1038, 833, 771 cm^{-1} . **^1H -RMN** (500 MHz, CDCl_3): δ 0,05 (6H, s, SiCH_3), 0,73 (3H, d, $^3J=6,1$, $\text{C}(8)\text{HCH}_3$), 0,92 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0,95 (3H, d, $^3J=7,0$, $\text{C}(6)\text{HCH}_3$), 1,05 (3H, d, $^3J=6,7$, $\text{C}(4)\text{HCH}_3$), 1,57-1,58 (6H, m, $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ e $=\text{CHCH}_3$), 1,68 (3H, d, $^4J=0,9$, $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$), 1,77-1,82 (1H, m, $\text{C}(6)\text{HCH}_3$), 1,83-1,88 (2H, m, $\text{C}(8)\text{HCH}_3$ e $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{H}_b$), 1,95-1,99 (1H, m, $=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{H}_b$), 2,69-2,73 (1H, m, $\text{C}(4)\text{HCH}_3$), 3,16 (1H, dd, $^3J=7,3$; 3,4, CHOPMB), 3,49 (1H, dl, $^3J=7,6$, CHOTBS), 3,81 (3H, s, ArOCH_3), 3,98 (2H, sl, CH_2OH), 4,47 (1H, d, $^2J=10,8$, $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{Ar}$, *AB*), 4,52 (1H, d, $^2J=10,8$, $\text{OCH}_2\text{H}_a\text{Ar}$, *AB*), 5,20 (1H, ql, $^3J=5,5$, $=\text{CHCH}_3$), 5,26 (1H, dl, $^3J=10,1$, $\text{HOCH}_2(\text{CH}_3)=\text{CH}$), 6,88 (2H, d, $^3J=8,5$, ArH_m), 7,28 (2H, d, $^3J=8,5$, ArH_o). **^{13}C -RMN** (125 MHz, CDCl_3): δ -3,4 (SiCH_3), -3,3 (SiCH_3), 11,5 ($\text{C}(6)\text{HCH}_3$), 12,7 ($\text{C}(8)\text{HCH}_3$), 13,4 ($=\text{CHCH}_3$), 13,9 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$), 15,6 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 17,1 ($\text{C}(4)\text{HCH}_3$), 18,6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26,3 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 34,5 ($\text{C}(8)\text{HCH}_3$), 36,3 ($\text{C}(4)\text{HCH}_3$), 40,0 ($\text{C}(6)\text{HCH}_3$), 45,4 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 55,3 (ArOCH_3), 68,9 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$), 74,7 (OCH_2Ar), 77,3 (CHOTBS), 84,5 (CHOPMB), 113,7 (2C, CH_m arom.), 120,1 ($=\text{CHCH}_3$), 129,1 (2C, CH_o arom.), 129,5 ($\text{HOCH}_2(\text{CH}_3)=\text{CH}$), 131,1 (C_α arom.), 134,1 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$), 134,4 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 159,1 (C_p arom.). **AE:** C(%) 71,42, H(%) 9,25; calc. C(%) 71,76, H(%) 10,49.

5.2.14.4. (2*E*,4*R*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,10*E*)-(-)-7-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-[(4-metoxibenzil)oxi]]-1-bromo-2,4,6,8,10-pentametildodeca-2,10-dieno, **237**



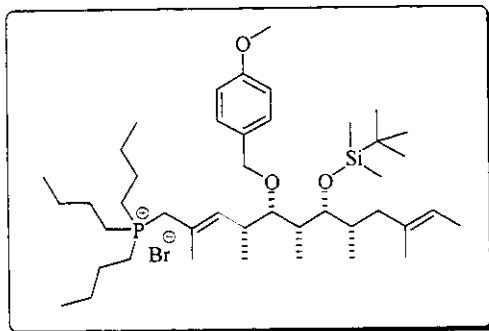
A uma solução do álcool alílico (+)-**236** (137,9 mg; 0,27 mmol) em acetonitrila anidra (12 mL), foram adicionados trifetilfosfina (219,0 mg; 0,83 mmol) à temperatura ambiente, e então 2,6-lutidina (10,0 μ L; 0,09 mmol) e tetrabrometo de carbono (375,2 mg; 1,13 mmol) a 0°C e sob atmosfera de argônio. A

mistura reacional foi mantida sob agitação a 0°C por 30 min. Após esse período, a solução foi tratada com salmoura (5 mL) e extraída com hexano/éter etílico 1:1 (3x10 mL). Os extratos foram combinados, lavados com solução saturada de NaHCO₃, secos sob MgSO₄ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, eluindo-se com hexano/acetato de etila (25:1), para a obtenção de um óleo incolor (145,2 mg; 0,25 mmol) correspondente ao brometo primário (-)-**237**, em 93% de rendimento.

MM: 581,75 g mol⁻¹ (C₃₁H₅₃BrO₃Si). **Rf:** 0,85 (Hex/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20} = -7,0$ (*c* 1,15, CH₂Cl₂). **IV** (filme): 2956, 2929, 2856, 1612, 1512, 1460, 1385, 1250, 1097, 1038, 833, 771 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 0,04 (6H, s, SiCH₃), 0,74 (3H, d, ³*J*=6,1, C(8)HCH₃), 0,92 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0,94 (3H, d, ³*J*=7,0, C(6)HCH₃), 1,03 (3H, d, ³*J*=6,7, C(4)HCH₃), 1,56-1,57 (6H, m, =C(CH₃)CH₂ e =CHCH₃), 1,77 (3H, d, ⁴*J*=0,9, =C(CH₃)CH₂Br), 1,75-1,86 (3H, m, C(6)HCH₃, C(8)HCH₃ e =C(CH₃)CH₂H_b), 1,99 (1H, dl, ³*J*=9,5, =C(CH₃)CH₂H_b), 2,63-2,68 (1H, m, C(4)HCH₃), 3,14 (1H, dd, ³*J*=7,0; 3,7, CHOPMB), 3,47 (1H, dl, ³*J*=7,0, CHOTBS), 3,80 (3H, s, ArOCH₃), 3,92 (1H, d, ²*J*=9,5, CH₂H_bBr, AB), 3,94 (1H, d, ²*J*=9,5, CH₂H_bBr, AB), 4,46 (1H, d, ²*J*=11,0, OCH₂H_bAr, AB), 4,50 (1H, d, ²*J*=11,0, OCH₂H_bAr, AB), 5,20 (1H, ql, ³*J*=6,4, =CHCH₃), 5,41 (1H, d, ³*J*=10,0, BrCH₂(CH₃)=CH), 6,88 (2H, d, ³*J*=8,5, ArH_m), 7,26 (2H, d, ³*J*=8,5, ArH_o). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ -3,4 (SiCH₃), -3,3 (SiCH₃), 11,5 (C(6)HCH₃), 13,1 (C(8)HCH₃), 13,4 (=CHCH₃), 15,0 (=C(CH₃)CH₂Br), 15,7 (=C(CH₃)CH₂), 16,4 (C(4)HCH₃), 18,6 (SiC(CH₃)₃), 26,3 (3C, SiC(CH₃)₃), 34,8 (C(8)HCH₃), 36,9 (C(4)HCH₃), 40,2 (C(6)HCH₃), 41,6 (=C(CH₃)CH₂Br), 45,3 (=C(CH₃)CH₂), 55,3

(ArOCH₃), 74,8 (OCH₂Ar), 77,2 (CHOTBS), 84,2 (CHOPMB), 113,8 (2C, CH_m arom.), 120,1 (=CHCH₃), 129,1 (2C, CH_o arom.), 131,0 (=C(CH₃)CH₂Br), 131,2 (C_α arom.), 134,3 (=C(CH₃)CH₂), 134,7 (BrCH₂(CH₃)=CH), 159,1 (C_p arom.). AE: C(%) 63,84, H(%) 8,31; calc. C(%) 64,00, H(%) 9,18.

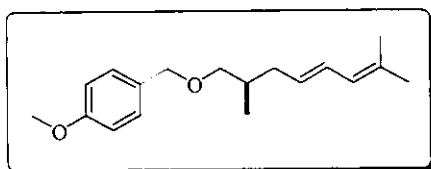
5.2.14.5. Brometo de tributil[(2E,4R,5R,6R,7R,8S,10E)-5-[(4-metoxibenzil)oxi]-7-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2,4,6,8,10-pentametildodeca-2,10-dienil]fosfônio, 238



A uma solução do brometo (-)-237 (114,8 mg; 0,20 mmol) em acetonitrila anidra (2,0 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foi adicionada tri-*n*-butilfosfina (0,28 mL; 1,12 mmol). O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente e na ausência de luz por 2 h. Após esse período, a mistura reacional foi concentrada e re-dissolvida em tolueno anidro (2,0 mL). Por causa de sua labilidade, o brometo de tributilfosfônio 238 foi diretamente empregado na reação posterior sem purificação prévia ou caracterização.

5.2.15. Acoplamento entre os fragmentos H e I

5.2.15.1. (2E,4E,7R)-(+)-8-[(4-metoxibenzil)oxi]-2,7-dimetilocta-2,4-dieno, 240

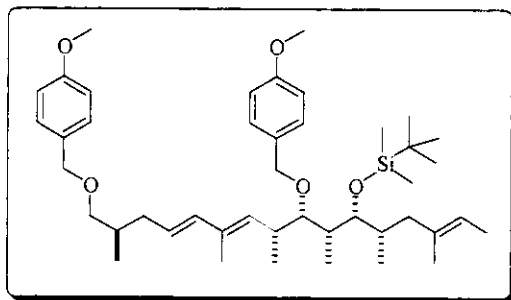


A uma solução de dimetilsulfóxido (0,15 mL; 2,11 mmol) em tolueno anidro (2,0 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foi adicionada lentamente uma solução de *n*-butil lítio 1,5 M em hexanos (0,3 mL; 0,45 mmol). O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 1 h. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada a -78°C e então se

adicionou a solução previamente preparada do fosfônio em tolueno e em seguida uma solução do aldeído (-)-**218** (74,3 mg; 0,33 mmol) em tolueno anidro (1,5 mL). A reação foi mantida sob agitação a -78°C por 1 h e a 0°C por 5 h. Após esse período, a mistura reacional foi tratada com solução saturada de NH₄Cl (5 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com éter etílico (3x10 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sob MgSO₄ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (95:5), para a obtenção de um óleo incolor (47,8 mg; 0,17 mmol) correspondente a uma mistura *E/Z* (7:1) do dieno (-)-**240**, em 81% de rendimento.

MM: 274,40 g mol⁻¹ (C₁₈H₂₆O₂). **Rf**: 0,60 (Hex/EtOAc 9:1). $[\alpha]_D^{20}$ = +3,7 (*c* 1,88, CH₂Cl₂). **IV** (filme): 3016, 2956, 2908, 2870, 1612, 1585, 1512, 1462, 1361, 1302, 1248, 1178, 1093, 1038, 958, 820 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (3H, d, ³*J*=6,7, CHCH₃, *MAJ*), 0,93 (3H, d, ³*J*=6,7, CHCH₃, *MIN*), 1,73 (3H, s, =C(CH₃)_a(CH₃)_b), 1,75 (3H, s, =C(CH₃)_a(CH₃)_b), 1,85-1,87 (1H, m, CHCH₃), 1,91-1,97 (1H, m, =CHCH_aH_b, *MAJ*), 2,03-2,09 (1H, m, =CHCH_aH_b, *MIN*), 2,20-2,26 (1H, m, =CHCH_aH_b, *MAJ*), 2,27-2,31 (1H, m, =CHCH_aH_b, *MIN*), 3,22-3,33 (2H, m, CH₂OPMB), 3,80 (3H, s, ArOCH₃), 4,42 (2H, s, OCH₂Ar), 5,29-5,35 (1H, m, =CHCH₂, *MIN*), 5,51 (1H, dt, ³*J*=15,0; 7,5, =CHCH₂, *MAJ*), 5,79 (1H, d, ³*J*=10,8, (CH₃)₂C=CH), 6,07 (1H, dd, ³*J*=11,3; 1,2, CH₂CH=CH, *MIN*), 6,21 (1H, dd, ³*J*=15,0; 10,8, CH₂CH=CH, *MAJ*), 6,87 (2H, d, ³*J*=8,5, ArH_m), 7,26 (2H, d, ³*J*=8,5, ArH_o). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 16,8 (CHCH₃, *MAJ*), 16,9 (CHCH₃, *MIN*), 18,0 (=C(CH₃)_a(CH₃)_b, *MIN*), 18,2 (=C(CH₃)_a(CH₃)_b, *MAJ*), 25,9 (=C(CH₃)_a(CH₃)_b, *MAJ*), 26,3 (=C(CH₃)_a(CH₃)_b, *MIN*), 31,3 (=CHCH₂, *MIN*), 33,9 (CHCH₃, *MAJ*), 34,1 (CHCH₃, *MIN*), 37,0 (=CHCH₂, *MAJ*), 55,2 (ArOCH₃), 72,6 (OCH₂Ar), 75,0 (CH₂OPMB), 113,7 (2C, CH_m arom.), 120,4 ((CH₃)₂C=CH, *MIN*), 125,3 ((CH₃)₂C=CH, *MAJ*), 125,8 (CH₂CH=CH, *MIN*), 127,3 (CH₂CH=CH, *MIN*), 128,2 (CH₂CH=CH, *MAJ*), 129,1 (2C, CH_o arom.), 129,6 (CH₂CH=CH, *MAJ*), 130,8 (C_α arom.), 132,9 ((CH₃)₂C=CH), 159,0 (C_p arom.). **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (int. rel.): 188 (2), 153 (5), 135 (4), 121 (100), 97 (5), 85 (22), 69 (21), 55 (20), 41 (40). **AE**: C(%) 78,56, H(%) 8,15; calc. C(%) 78,79, H(%) 9,55.

5.2.15.2. (2*E*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-(+)-8,16-di[(4-metoxibenzil)oxi]-6-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3,5,7,9,11,15-hexametilhexadeca-2,10,12-trieno, **241**



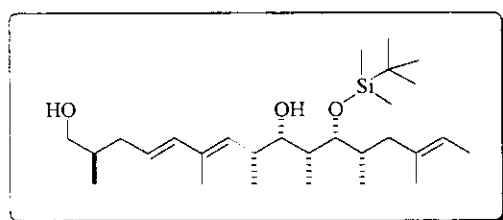
A uma solução de dimetilsulfóxido (0,15 mL; 2,11 mmol) em tolueno anidro (2,0 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foi adicionada lentamente uma solução de *n*-butil lítio 1,5 M em hexanos (0,3 mL; 0,45 mmol). O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 1 h. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada a -78°C e então se adicionou a solução previamente preparada do fosfônio **238** e em seguida uma solução do aldeído (-)-**218** (71,6 mg; 0,32 mmol) em tolueno anidro (1,5 mL). A reação foi mantida sob agitação a -78°C por 1 h e a 0°C por 4 h. Após esse período, a mistura reacional foi tratada com solução saturada de NH₄Cl (5 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com éter etílico (3x10 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sob MgSO₄ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (95:5), para a obtenção de um óleo incolor (103,8 mg; 0,15 mmol) correspondente a uma mistura 9:1 (*E,E*)/(*Z,E*) do dieno (-)-**241**, em 75% de rendimento.

MM: 707,12 g mol⁻¹ (C₄₄H₇₀O₅Si). **Rf:** 0,42 (Hex/EtOAc 9:1). $[\alpha]_D^{20} = +1,5$ (*c* 2,06, CH₂Cl₂). **IV** (filme): 2956, 2931, 2856, 1612, 1585, 1514, 1462, 1361, 1302, 1248, 1173, 1095, 1038, 964, 833, 773 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 0,05 (6H, s, SiCH₃), 0,73 (3H, d, ³*J*=5,8, C(12)HCH₃), 0,92 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0,93-0,96 (3H, m, sobreposto, C(2)HCH₃), 0,95 (3H, d, ³*J*=7,3, C(10)HCH₃), 1,08 (3H, d, ³*J*=6,4, C(8)HCH₃), 1,57-1,58 (6H, m, =C(14)CH₃ e =C(15)HCH₃), 1,74 (3H, s, =C(6)CH₃), 1,78-1,89 (4H, m, C(2)HCH₃, C(10)HCH₃, C(12)HCH₃ e =C(14)CH_aH_b), 1,93-1,99 (2H, m, =C(4)HCH_aH_b e =C(14)CH_aH_b), 2,22-2,27 (1H, m, =C(4)HCH_aH_b), 2,76-2,81 (1H, m, C(8)HCH₃), 3,16 (1H, dd, ³*J*=7,6; 3,1, CHOPMB), 3,26 (1H, dd, ²*J*=9,2, ³*J*=6,1, CH_aH_bOPMB, AX₂), 3,31 (1H, dd, ²*J*=9,2, ³*J*=6,1, CH_aH_bOPMB, AX₂), 3,50 (1H, dl, ³*J*=7,3, CHOTBS), 3,81 (6H, s, ArOCH₃), 4,43 (1H, d, ²*J*=11,3, O(1)CH_aH_bAr, AB), 4,46 (1H, d, ²*J*=11,3,

O(1)CH_aH_bAr, AB), 4,47 (1H, d, ²J=10,8, O(11)CH_aH_bAr, AB), 4,54 (1H, d, ²J=10,8, O(11)CH_aH_bAr, AB), 5,18 (1H, d, ³J=10,1, =C(7)H), 5,21 (1H, ql, ³J=6,1, =C(15)HCH₃), 5,54 (1H, dt, ³J=15,4; 7,3, =C(4)H), 6,02 (1H, d, ³J=15,4, =C(5)H), 6,89 (4H, d, ³J=8,5, ArH_m), 7,27 (2H, d, ³J=8,5, ArH_o), 7,29 (2H, d, ³J=8,5, ArH_o). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ -3,4 (SiCH₃), -3,2 (SiCH₃), 11,5 (C(10)HCH₃), 12,6 (C(12)HCH₃), 12,9 (=C(6)CH₃), 13,4 (=C(15)HCH₃), 15,6 (=C(14)CH₃), 16,9 (C(2)HCH₃), 17,3 (C(8)HCH₃), 18,6 (SiC(CH₃)₃), 26,3 (3C, SiC(CH₃)₃), 34,0 (C(2)HCH₃), 34,6 (C(12)HCH₃), 36,9 (C(8)HCH₃), 37,0 (=C(4)HCH₂), 40,1 (C(10)HCH₃), 45,4 (=C(14)CH₂), 55,2 (2C, ArOCH₃), 72,6 (O(1)CH₂Ar), 74,7 (CH₂OPMB), 75,0 (O(11)CH₂Ar), 77,3 (CHOTBS), 84,8 (CHOPMB), 113,7 (4C, CH_m arom.), 120,0 (=C(15)HCH₃), 125,9 (=C(4)H), 129,1 (4C, CH_o arom.), 130,8 (C_α arom.), 131,2 (C_α arom.), 132,7 (=C(6)CH₃), 133,8 (=C(7)H), 134,4 (=C(14)CH₃), 136,3 (=C(5)H), 159,0 (2C, C_p arom.). AE: C(%) 74,26, H(%) 9,28; calc. C(%) 74,74, H(%) 9,98.

5.2.16. Síntese total da delactomicina

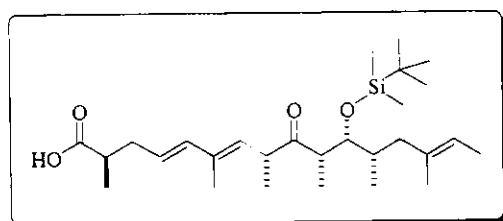
5.2.16.1. (2R,4E,6E,8R,9S,10R,11R,12S,14R)-(+)-11-[[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-2,6,8,10,12,14-hexametilhexadeca-4,6,14-trieno-1,9-diol, **242**



A uma solução do composto (+)-**241** (113,7 mg; 0,161 mmol) em CH₂Cl₂ (10,0 mL), à temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de ácido trifluoracético (0,15 mL; 1,95 mmol) em CH₂Cl₂ (5,0 mL). A reação foi mantida sob agitação por 20 min. Após esse período, a mistura reacional foi diluída com CH₂Cl₂ (15 mL) e tratada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3,0 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3x15 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sob MgSO₄ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (85:15), para a obtenção de um óleo incolor correspondente ao diol (+)-**242** (25,2 mg; 0,054 mmol) em 34% de rendimento.

MM: 466,82 g mol⁻¹ (C₂₈H₅₄O₃Si). **Rf:** 0,55 (Hex/EtOAc 3:1). $[\alpha]_D^{20}$ = +4,9 (*c* 1,53, CHCl₃). **IV** (filme): 3386, 2958, 2927, 2858, 1512, 1462, 1381, 1250, 1092, 1038, 964, 833, 771, 675 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 0,08 (3H, s, SiCH₃), 0,09 (3H, s, SiCH₃), 0,74 (3H, d, ³*J*=6,7, C(12)HCH₃), 0,85 (3H, d, ³*J*=7,0, C(10)HCH₃), 0,92 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0,93 (3H, d, ³*J*=7,0, C(8)HCH₃), 1,04 (3H, d, ³*J*=6,4, C(2)HCH₃), 1,55 (3H, s, =C(14)HCH₃), 1,57 (3H, d, ³*J*=6,7, =C(15)CH₃), 1,71-1,81 (3H, m, C(2)HCH₃, C(10)HCH₃, =C(14)CH_aH_b), 1,75 (3H, d, ⁴*J*=0,6, =C(6)CH₃), 1,81-1,87 (1H, m, C(12)HCH₃), 1,99 (1H, dt, ²*J*=14,0, ³*J*=7,3, =C(4)HCH_aH_b), 2,14 (1H, dl, ²*J* ≈ ³*J*=12,5, =C(14)CH_aH_b), 2,20 (1H, dt, ²*J*=14,0, ³*J*=7,0, =C(4)HCH_aH_b), 2,56-2,63 (1H, m, C(8)HCH₃), 3,38 (1H, dl, ³*J*=9,2, CHOH), 3,47 (1H, dd, ²*J*=10,4, ³*J*=6,1, CH_aH_bOH), 3,53 (1H, dd, ²*J*=10,4, ³*J*=6,1, CH_aH_bOH), 3,60 (1H, t, ³*J*=4,0, CHOTBS), 5,09 (1H, d, ³*J*=9,8, =C(7)H), 5,18 (1H, q, ³*J*=6,7, =C(15)HCH₃), 5,56 (1H, dt, ³*J*=15,6; 7,3, =C(4)H), 6,04 (1H, d, ³*J*=15,6, =C(5)H). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ -4,1 (SiCH₃), -3,3 (SiCH₃), 8,5 (C(10)HCH₃), 12,9 (=C(6)CH₃), 13,4 (=C(15)HCH₃), 14,5 (C(12)HCH₃), 15,5 (=C(14)CH₃), 16,5 (C(8)HCH₃), 17,6 (C(2)HCH₃), 18,4 (SiC(CH₃)₃), 26,2 (3C, SiC(CH₃)₃), 35,2 (C(12)HCH₃), 36,2 (C(2)HCH₃), 36,8 (=C(4)HCH₂), 37,0 (C(8)HCH₃), 38,3 (C(10)HCH₃), 43,9 (=C(14)CH₂), 68,0 (CH₂OH), 78,7 (CHOH), 79,6 (CHOTBS), 120,0 (=C(15)HCH₃), 125,8 (=C(4)H), 133,0 (=C(6)CH₃), 133,3 (=C(7)H), 134,5 (=C(14)CH₃), 136,4 (=C(5)H). **EMAR** (IE, 70 eV) *m/z*: 466,3841; calc. para C₂₈H₅₄O₃Si [M]⁺: 466,3842.

5.2.16.2. ácido (2*R*,4*E*,6*E*,8*R*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-(-)-11-[[*(1,1*-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-9-oxo-2,6,8,10,12,14-hexametilhexadeca-4,6,14-trienóico, **243**



A uma solução do diol (+)-**242** (18,3 mg; 0,039 mmol) em diclorometano anidro (0,5 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foi adicionada a periodinana de Dess-Martin (85,0 mg; 0,200 mmol). A esta solução, adicionou-se, lentamente e sob agitação vigorosa, uma dispersão de água (10 μL) em diclorometano (3 mL). O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 1

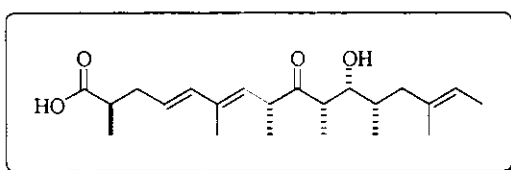
h. Após esse período, a mistura reacional foi diluída com éter etílico e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido com éter etílico (10 mL) e lavado com uma solução aquosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e de NaHCO_3 1:1 (v/v) (5 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 mL) e salmoura (3 mL). As fases aquosas foram combinadas e extraídas com éter etílico (3 mL). Os extratos orgânicos foram então combinados, secos sob MgSO_4 e concentrados a vácuo.

O resíduo foi dissolvido em *tert*-butanol (0,5 mL) e 2-metil-2-butenol (0,05 mL), e mantido sob agitação à temperatura ambiente. A esta solução, foi adicionada uma solução aquosa (0,5 mL) de clorito de sódio (36,0 mg; 0,40 mmol) e hidrogenofosfato de sódio (36,0 mg; 0,30 mmol). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 2 h. Após esse período, adicionou-se clorito de sódio até a saturação e a mistura reacional foi extraída com éter etílico (5x8 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos sob MgSO_4 e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1), para a obtenção de um óleo incolor (13,2 mg; 0,028 mmol) correspondente ao cetoácido (-)-**243**, em 72% de rendimento para as duas etapas.

MM: 478,79 g mol⁻¹ ($\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}$). **Rf:** 0,30 (Hex/EtOAc 8:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -133,5$ (c 0,54, CHCl_3). **IV** (filme): 3437, 2958, 2927, 2858, 1709, 1616, 1458, 1381, 1250, 1041, 995, 833, 771, 671 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl_3): δ 0,05 (3H, s, SiCH_3), 0,07 (3H, s, SiCH_3), 0,62 (3H, d, $^3J=6,8$, $\text{C}(12)\text{HCH}_3$), 0,91 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1,07 (3H, d, $^3J=7,2$, $\text{C}(10)\text{HCH}_3$), 1,13 (3H, d, $^3J=6,7$, $\text{C}(8)\text{HCH}_3$), 1,17 (3H, d, $^3J=6,8$, $\text{C}(2)\text{HCH}_3$), 1,48 (3H, s, $=\text{C}(14)\text{HCH}_3$), 1,48-1,55 (1H, m, $\text{C}(12)\text{HCH}_3$), 1,55 (3H, d, $^3J=6,7$, $=\text{C}(15)\text{CH}_3$), 1,75 (1H, dd, $^2J=12,7$, $^3J=10,8$, $=\text{C}(14)\text{CH}_a\text{H}_b$), 1,83 (3H, d, $^4J=0,6$, $=\text{C}(6)\text{CH}_3$), 2,05 (1H, dl, $^2J \approx ^3J=11,1$, $=\text{C}(14)\text{CH}_a\text{H}_b$), 2,23 (1H, dt, $^2J=14,0$, $^3J=6,9$, $=\text{C}(4)\text{HCH}_a\text{H}_b$), 2,49-2,56 (2H, m, $\text{C}(2)\text{HCH}_3$ e $=\text{C}(4)\text{HCH}_a\text{H}_b$), 2,83 (1H, quint, $^3J=7,2$, $\text{C}(10)\text{HCH}_3$), 3,64-3,70 (1H, m, $\text{C}(8)\text{HCH}_3$), 3,84 (1H, dd, $^3J=7,7$; 2,1, CHOTBS), 5,13 (1H, q, $^3J=6,7$, $=\text{C}(15)\text{HCH}_3$), 5,23 (1H, d, $^3J=10,0$, $=\text{C}(7)\text{H}$), 5,58 (1H, dt, $^3J=15,5$; 7,2, $=\text{C}(4)\text{H}$), 6,09 (1H, d, $^3J=15,5$, $=\text{C}(5)\text{H}$). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl_3): δ -3,8 (SiCH_3), -3,7 (SiCH_3), 13,0 (2C, $=\text{C}(6)\text{CH}_3$ e $\text{C}(12)\text{HCH}_3$), 13,3 ($=\text{C}(15)\text{HCH}_3$), 15,2 (2C, $\text{C}(10)\text{HCH}_3$ e $=\text{C}(14)\text{CH}_3$), 16,3 ($\text{C}(2)\text{HCH}_3$), 16,8 ($\text{C}(8)\text{HCH}_3$), 18,5 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26,2 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 36,0 ($\text{C}(12)\text{HCH}_3$), 36,6 ($=\text{C}(4)\text{HCH}_2$), 39,3 ($\text{C}(2)\text{HCH}_3$), 44,6 ($=\text{C}(14)\text{CH}_2$),

45,8 (C(8)HCH₃), 49,1 (C(10)HCH₃), 76,2 (CHOTBS), 119,9 (=C(15)HCH₃), 125,4 (=C(4)H), 129,9 (=C(7)H), 134,2 (=C(14)CH₃), 135,0 (=C(6)CH₃), 136,7 (=C(5)H), 181,1 (COOH), 214,1 (C=O). **EMAR** (IE, 70 eV) m/z: 421,2732; calc. para C₂₄H₄₁O₄Si [M-C(CH₃)₃]⁺: 421,2774.

5.2.16.3. *ácido (2R,4E,6E,8R,10S,11R,12S,14R)-11-hidróxi-9-oxo-2,6,8,10,12,14-hexametilhexadeca-4,6,14-trienóico, 28a*



Em um frasco de Nalgene, foi preparada uma solução de HF-piridina a partir do complexo HF-piridina (70:30 (v/v), 98 mg), piridina (0,2 mL) e THF (0,3 mL). Esta solução foi adicionada, a 0°C, a uma solução do cetoácido (-)-**243** (6,5 mg; 0,0136 mmol) em THF anidro (0,3 mL). O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 54 h. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada a 0°C para a adição cuidadosa de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ até a neutralização do meio. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa e extraída com éter etílico (5x5 mL). Os extratos orgânicos foram então combinados, secos sob MgSO₄ e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, eluindo-se com hexano/acetato de etila (3:1), para a obtenção de um óleo incolor (3,3 mg; 0,0091 mmol) correspondente ao hidróxi cetoácido (-)-**28a**, em 67% de rendimento.

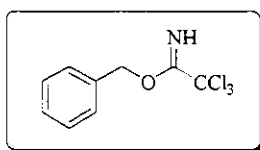
MM: 364,53 g mol⁻¹ (C₂₂H₃₆O₄). **Rf**: 0,30 (Hex/EtOAc 2:1). $[\alpha]_D^{20} = -151.0$ (c 0,1, MeOH). **IV** (filme): 3440, 2962, 2924, 2854, 1707, 1614, 1456, 1379, 1246, 1122, 1039, 972 cm⁻¹. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 0,78 (3H, d, ³J=6,4, C(12)HCH₃), 1,14 (6H, d, ³J=7,3, C(8)HCH₃ e C(10)HCH₃), 1,19 (3H, d, ³J=7,0, C(2)HCH₃), 1,55 (3H, s, =C(14)HCH₃), 1,60-1,70 (1H, m, encoberto, C(12)HCH₃), 1,58 (3H, d, ³J=6,4, =C(15)CH₃), 1,69 (1H, dl, ²J≈³J=13,1, =C(14)CH₂H_b), 1,84 (3H, d, ⁴J=0,9, =C(6)CH₃), 1,98 (1H, dd, ²J=13,1, ³J=6,1, =C(14)CH₂H_b), 2,27 (1H, dt, ²J=14,0, ³J=7,0, =C(4)HCH₂H_b), 2,55-2,60 (1H, m, C(2)HCH₃), 2,50 (1H, dt, ²J=14,0, ³J=7,0, =C(4)HCH₂H_b), 2,86 (1H, quint, ³J=7,0, C(10)HCH₃), 3,62-3,67 (1H, m, C(8)HCH₃), 3,56 (1H, t, ³J=5,5, CHOH), 5,17 (1H, dl, ³J=9,8, =C(7)H), 5,20 (1H, q, ³J=7,0,

=C(15)HCH₃), 5,61 (1H, dt, ³J=15,6; 7,3, =C(4)H), 6,09 (1H, d, ³J=15,6, =C(5)H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 12,0 (C(10)HCH₃), 13,1 (=C(6)CH₃), 13,4 (=C(15)HCH₃), 14,1 (C(12)HCH₃), 15,2 (=C(14)CH₃), 16,4 (C(2)HCH₃), 16,2 (C(8)HCH₃), 33,1 (C(12)HCH₃), 36,6 (=C(4)HCH₂), 39,2 (C(2)HCH₃), 44,0 (=C(14)CH₂), 45,6 (C(8)HCH₃), 46,4 (C(10)HCH₃), 74,4 (CHOH), 120,6 (=C(15)HCH₃), 125,9 (=C(4)H), 129,2 (=C(7)H), 135,8 (=C(14)CH₃), 134,0 (=C(6)CH₃), 136,4 (=C(5)H), 180,2 (COOH), 215,7 (C=O). EMAR (IE, 70 eV) m/z: 421,2732; calc. para C₂₄H₄₁O₄Si [M-C(CH₃)₃]⁺: 421,2774.

5.3. Apêndice

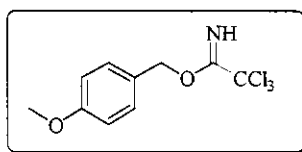
5.3.1. Preparação de alguns reagentes utilizados

5.3.1.1. 2,2,2-tricloroacetimidato de benzila



A uma solução de álcool benzílico (1,0003 g; 9,27 mmol) em diclorometano (10 mL) foram adicionados uma solução de KOH aquoso 50% (10 mL) e cloreto de benziltrielaônio (15 mg). A mistura foi mantida sob agitação a -10°C. Após 5 min, adicionou-se tricloroacetetonitrila (1,2 mL; 11,9 mmol). A mistura foi mantida a -10°C por 30 min e à temperatura ambiente por 30 min. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com diclorometano (3x10 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura e secos sob MgSO₄. O solvente foi removido a vácuo obtendo-se um óleo amarelado (2,1433 g; 8,49 mmol) em 92% de rendimento correspondente ao tricloroacetimidato de benzila.

5.3.1.2. 2,2,2-tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila



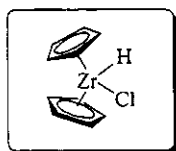
Idem ao procedimento 5.3.1.1, utilizando o álcool *p*-metoxibenzílico (2,1725 g; 15,7 mmol). O produto foi obtido como um óleo amarelado em 97% de rendimento (4,3304 g; 15,3 mmol) correspondente ao 2,2,2-tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila.

5.3.1.3. *Trifluormetanossulfonato de estanho (II) (Triflato de estanho)*

A cloreto de estanho (II) diidratado (20,0 g; 8,9 mmol) foi adicionado lentamente anidrido acético (17,0 mL; 18,0 mmol). A reação foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente por 2 h. Durante esse período ocorreu intensa liberação de calor provocando a ebulição do anidrido acético. O sobrenadante foi removido por meio de uma seringa e o sólido lavado com éter anidro (5x5 mL) e seco a vácuo sob aquecimento a 100°C por 8 h para remover traços residuais de ácido acético formado durante a reação. O sólido branco obtido correspondente ao cloreto de estanho (II) anidro foi armazenado sob argônio em câmara inerte.

A cloreto de estanho (II) anidro (2,6 g; 13,7 mmol) foi adicionado lentamente ácido trifluormetanossulfônico (ácido trifílico) (4,0 mL; 45,2 mmol) sob agitação vigorosa e atmosfera de argônio. Durante a reação exotérmica ocorreu formação de HCl gasoso liberado através de um borbulhador com óleo mineral. A reação foi aquecida a 80°C por 48h. Após esse período, o sólido resultante foi lavado com éter anidro (7x2 mL) e mantido a vácuo sob aquecimento a 80°C por 16 h. O sólido branco obtido correspondente ao triflato de estanho (II) foi armazenado sob argônio em câmara inerte. A preparação e todas as manipulações com o triflato de estanho (II) foram feitas sob atmosfera inerte de argônio com estrita ausência de umidade. O triflato de estanho (II) foi sempre lavado com éter anidro imediatamente antes do uso.

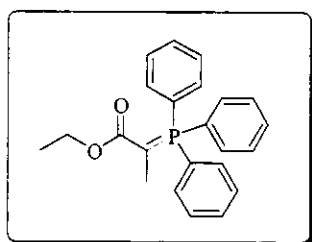
5.3.1.4. *Hidreto de clorobis(η^5 -2,4-ciclopentadien-1-il)zircônio(IV)* (*Reagente de Schwartz*)



A uma solução de cloreto de zirconoceno (5,99 g; 20,5 mmol) em THF anidro (40 mL), preparada sob leve aquecimento até dissolução completa do material, foi lentamente adicionada uma solução, previamente filtrada por decantação, de hidreto de lítio e alumínio, LiAlH_4 (220,0 mg; 5,80 mmol) em éter etílico (6+3 mL), a 35-40°C e sob atmosfera de argônio. A suspensão formada foi mantida sob agitação a 35°C por 1,5 h. Após esse período, a mistura reacional foi filtrada em sistema inerte sob atmosfera de argônio e o

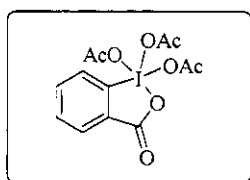
sólido branco resultante lavado sucessivamente com THF anidro (4x5 mL) e diclorometano anidro (2x6 mL). Durante esse último processo, observou-se um leve aquecimento da suspensão, de forma que a lavagem com diclorometano não excedeu 10 min. Finalmente, o sólido branco foi lavado com éter etílico anidro (4x3 mL) e seco a vácuo, para a obtenção em 60% de rendimento do $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ (3,18 g; 12,3 mmol), que foi armazenado sob argônio em câmara inerte na ausência de luz. Eventualmente, esse material pode estar contaminado com Cp_2ZrH_2 , que pode ser reconvertido ao reagente de Schwartz pela lavagem com diclorometano. A decomposição do $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$, durante prolongados períodos de armazenagem, pode ser evidenciada pela coloração rosada adquirida pelo material.

5.3.1.5. 2-(trifenilfosforanilideno)propionato de etila



A uma solução de trifenilfosfina (6,55 g; 25,0 mmol) em benzeno (12,5 mL), sob agitação vigorosa e atmosfera de argônio, foi lentamente adicionado 2-bromopropionato de etila (3,25 mL; 25,0 mmol). A reação foi mantida sob refluxo por 2 h. Após esse período, o sistema foi resfriado a 0°C, e o sólido foi decantado, lavado com benzeno frio (15 mL), pentano (15 mL) e dissolvido em água (150 mL). A solução aquosa foi extraída com éter etílico (20 mL), para remoção de impurezas orgânicas ocasionais, e em seguida adicionou-se 2 gotas de fenolftaleína alcoólica 2%. A esta solução, a 0°C e sob agitação vigorosa, foi lentamente adicionada uma solução aquosa de NaOH 2M até o ponto róseo de viragem do indicador (pH 8-10). O sólido amarelado foi filtrado, lavado com água fria (3x20 mL), seco a vácuo sob aquecimento por 3 h (30 mmHg/60°C) e posteriormente em dissecador por 24 h (1-2 mmHg). O sólido cristalino finamente dividido resultante foi armazenado sob ausência de umidade.

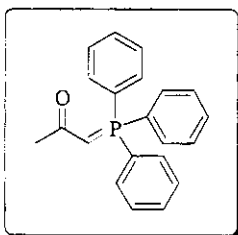
5.3.1.6. *1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona*
(*Periodinana de Dess-Martin*)



A uma solução de oxana (18,1 g; 29,0 mmol) em água desionizada (65 mL) foi adicionado ácido 2-iodobenzóico (5,00 g; 20,0 mmol). A mistura foi mantida sob agitação vigorosa a 70°C por 3 h e depois a 5°C por 1,5 h. Após esse período, a suspensão foi filtrada e o sólido lavado sequencialmente com água destilada (4x10 mL) e acetona (2x10 mL) e seco a vácuo por 5 h. O sólido branco correspondente ao 1-óxido de 1-hidroxi-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona - IBX (4,80 g; 17,0 mmol) foi obtido em 85% de rendimento.

Uma solução de IBX (4,00 g; 14,3 mmol) em anidrido acético anidro (16 mL) foi mantida sob agitação a 80°C por 2 h em atmosfera de argônio. Após esse período, o sistema foi lentamente resfriado à temperatura ambiente e mantido estacionado na ausência de luz por 7 dias para a cristalização homogênea do material. Os cristais foram filtrados sob atmosfera de argônio, lavados com éter etílico anidro (3x6 mL) e seco a vácuo por 1 h. O sólido branco correspondente ao 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (4,79 g; 11,4 mmol), obtido em 80% de rendimento, foi armazenado em freezer sob atmosfera de argônio e na ausência de luz (p.f. 125-126°C).

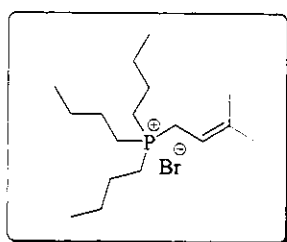
5.3.1.7. *1-(trifenilfosforanilideno)propan-2-ona*



A uma solução de trifenilfosfina (24,0 g; 91,5 mmol) em clorofórmio (65 mL), sob agitação vigorosa e atmosfera de argônio, foi lentamente adicionado cloroacetona (6,70 mL; 84,1 mmol). A reação foi mantida sob refluxo por 1 h. Após esse período, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente, e o sólido foi decantado, lavado com éter etílico (3x150 mL) e dissolvido em água (300 mL). A solução aquosa foi extraída com éter etílico (2x40 mL), para remoção de impurezas orgânicas ocasionais, e em seguida adicionou-se 2 gotas de fenolftaleína alcoólica 2%. A esta solução, a 0°C e sob agitação vigorosa, foi lentamente adicionada uma solução aquosa de NaOH 2M até o ponto róseo de viragem do indicador (pH 8-10). O sólido amarelado foi filtrado, lavado

com água fria (3x30 mL) e seco a vácuo sob leve aquecimento e posteriormente em dessecador por 24 h (1-2 mmHg). O sólido cristalino finamente dividido resultante foi armazenado sob ausência de luz e umidade.

5.3.1.8. Brometo de tributil(3-metilbut-2-enil)fosfônio, 239



A uma solução do brometo de prenila (25,0 μ L; 0,21 mmol) em acetonitrila anidra (2,0 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foi adicionada tri-*n*-butilfosfina (0,18 mL; 0,72 mmol). O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente e na ausência de luz por 1,5 h. Após esse período, a mistura reacional foi concentrada e re-dissolvida em tolueno anidro (2,0 mL). Por causa de sua labilidade, o brometo de tributilfosfônio **239** foi diretamente empregado na reação posterior sem purificação prévia ou caracterização.

ANEXO

Espectros Seleccionados

Espectro de IV (filme): éter benzílico (-)- 136	199
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): éter benzílico (-)- 136	200
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): éter benzílico (-)- 136	201
Espectro de IV (filme): <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metilamida (-)- 137	202
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metilamida (-)- 137	203
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metilamida (-)- 137	204
Espectro de IV (filme): etil cetona (-)- 138	205
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): etil cetona (-)- 138	206
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): etil cetona (-)- 138	207
Espectro de IV (filme): <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metilamida (-)- 139	208
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metilamida (-)- 139	209
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metilamida (-)- 139	210
Espectro de IV (filme): éter <i>p</i> -metoxibenzílico (-)- 140	211
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): éter <i>p</i> -metoxibenzílico (-)- 140	212
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): éter <i>p</i> -metoxibenzílico (-)- 140	213
Espectro de IV (filme): etil cetona (-)- 141	214
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): etil cetona (-)- 141	215
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): etil cetona (-)- 141	216
Espectro de IV (filme): éter de silício (+)- 142	217
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): éter de silício (+)- 142	218
Espectro de IV (filme): aldeído sililado (+)- 143	219
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): aldeído sililado (+)- 143	220
Espectro de IV (filme): hidroxiketona 144	221
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): hidroxiketona 144	222
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): hidroxiketona 144	223

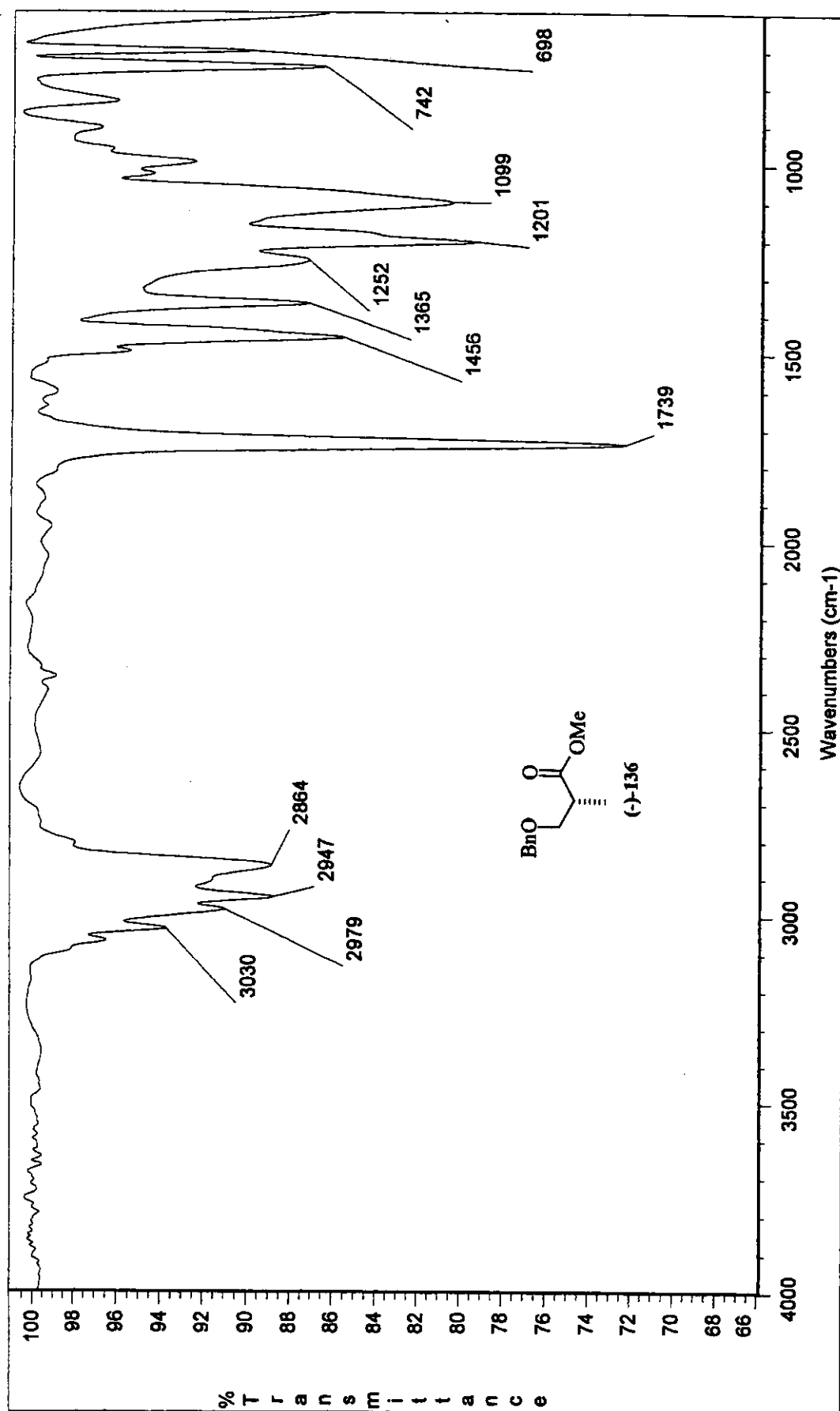
Espectro de IV (filme): hidroxiketona 145	224
Espectro de ¹ H -RMN (300 MHz, CDCl ₃): hidroxiketona 145	225
Espectro de ¹³ C -RMN (75 MHz, CDCl ₃): hidroxiketona 145	226
Espectro de IV (filme): hidroxiketona (-)- 146	227
Espectro de ¹ H -RMN (500 MHz, CDCl ₃): hidroxiketona (-)- 146	228
Espectro de ¹³ C -RMN (125 MHz, CDCl ₃): hidroxiketona (-)- 146	229
Espectro de IV (filme): hidroxiketona (-)- 147	230
Espectro de ¹ H -RMN (500 MHz, CDCl ₃): hidroxiketona (-)- 147	231
Espectro de ¹³ C -RMN (125 MHz, CDCl ₃): hidroxiketona (-)- 147	232
Espectro de IV (filme): éster tosilaado (+)- 152	233
Espectro de ¹ H -RMN (300 MHz, CDCl ₃): éster tosilaado (+)- 152	234
Espectro de ¹³ C -RMN (75 MHz, CDCl ₃): éster tosilaado (+)- 152	235
Espectro de IV (filme): aldeído tosilaado (+)- 153	236
Espectro de ¹ H -RMN (300 MHz, CDCl ₃): aldeído tosilaado (+)- 153	237
Espectro de IV (filme): hidroxiketona (-)- 154	238
Espectro de ¹ H -RMN (500 MHz, CDCl ₃): hidroxiketona (-)- 154	239
Espectro de ¹³ C -RMN (125 MHz, CDCl ₃): hidroxiketona (-)- 154	240
Espectro de IV (filme): sililoxiketona (-)- 157	241
Espectro de ¹ H -RMN (500 MHz, CDCl ₃): sililoxiketona (-)- 157	242
Espectro de ¹³ C -RMN (125 MHz, CDCl ₃): sililoxiketona (-)- 157	243
Espectro de IV (filme): octanona 158	244
Espectro de ¹ H -RMN (300 MHz, CDCl ₃): octanona 158	245
Espectro de ¹³ C -RMN (75 MHz, CDCl ₃): octanona 158	246
Espectro de IV (filme): álcool (-)- 180	247
Espectro de ¹ H -RMN (300 MHz, CDCl ₃): álcool (-)- 180	248
Espectro de ¹³ C -RMN (75 MHz, CDCl ₃): álcool (-)- 180	249
Espectro de IV (filme): éter de silício (-)- 181	250
Espectro de ¹ H -RMN (300 MHz, CDCl ₃): éter de silício (-)- 181	251
Espectro de ¹³ C -RMN (75 MHz, CDCl ₃): éter de silício (-)- 181	252
Espectro de IV (filme): alquino (-)- 182	253
Espectro de ¹ H -RMN (300 MHz, CDCl ₃): alquino (-)- 182	254

Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): alquino (-)-182	255
Espectro de IV (filme): iodeto vinílico (-)-183	256
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): iodeto vinílico (-)-183	257
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): iodeto vinílico (-)-183	258
Espectro de IV (filme): alqueno trissubstituído (+)-184	259
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): alqueno trissubstituído (+)-184	260
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): alqueno trissubstituído (+)-184	261
Espectro de IV (filme): álcool (-)-185	262
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): álcool (-)-185	263
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): álcool (-)-185	264
Espectro de IV (filme): éster γ,δ -insaturado (+)-195	265
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): éster γ,δ -insaturado (+)-195	266
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): éster γ,δ -insaturado (+)-195	267
Espectro de IV (filme): aldeído γ,δ -insaturado (+)-161	268
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): aldeído γ,δ -insaturado (+)-161	269
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): aldeído γ,δ -insaturado (+)-161	270
Espectro de IV (filme): hidroxiketona (-)-196	271
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): hidroxiketona (-)-196	272
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): hidroxiketona (-)-196	273
Espectro de gCOSY (500 MHz, CDCl_3): hidroxiketona (-)-196	274
Espectro de HSQC (500 MHz ^1H e 125 MHz ^{13}C , CDCl_3): hidroxiketona (-)-196	275
Espectro de IV (filme): diol (-)-197	276
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): diol (-)-197	277
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): diol (-)-197	278
Espectro de IV (filme): acetnídeo (-)-205	279
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): acetnídeo (-)-205	280
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): acetnídeo (-)-205	281
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): acetnídeo (-)-205	282
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): acetnídeo (-)-205	283
Espectro de IV (filme): álcool (-)-198	284
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): álcool (-)-198	285

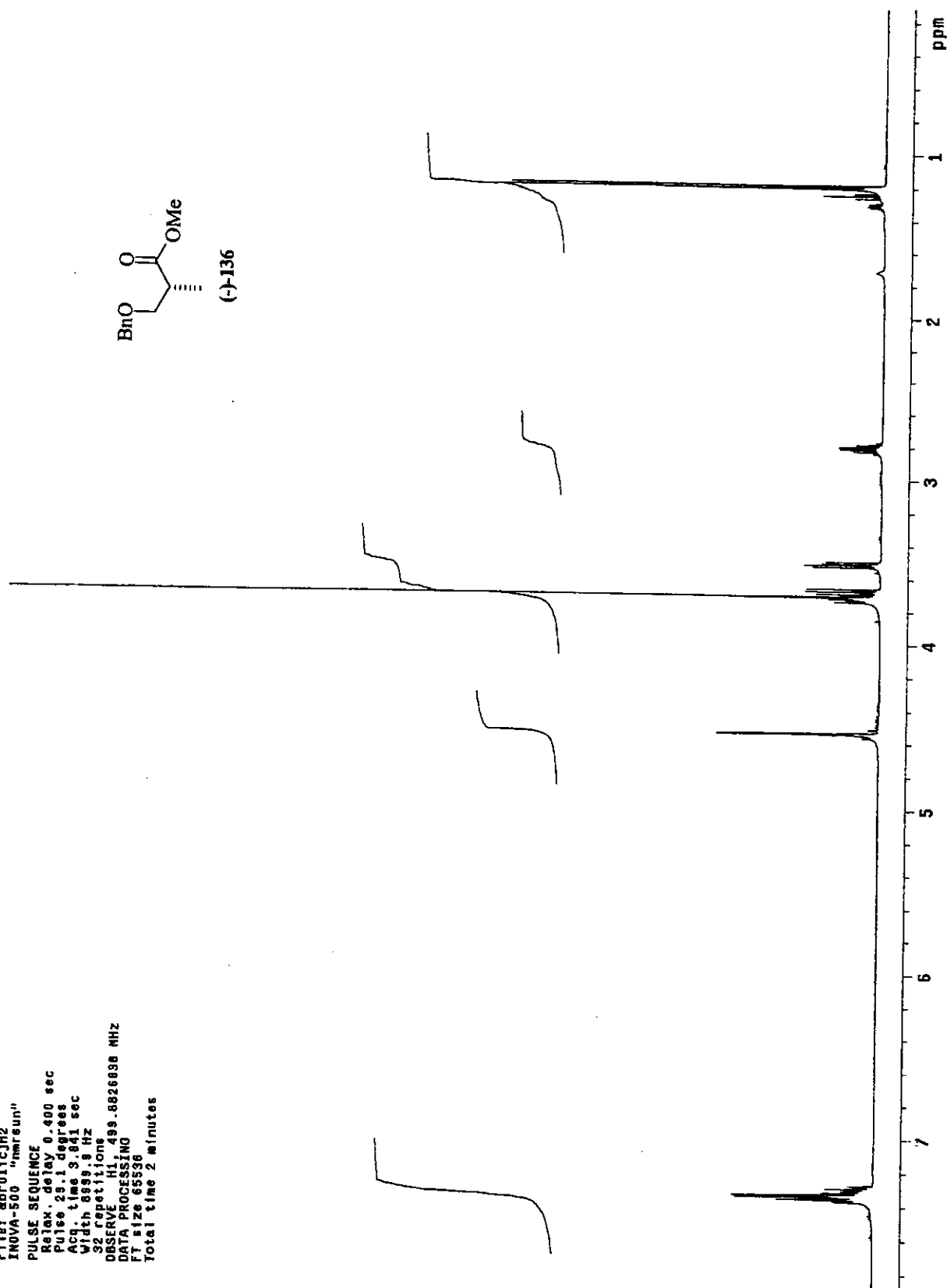
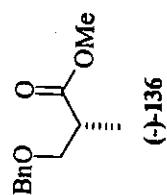
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): álcool (-)-198	286
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): álcool (-)-198	287
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): álcool (-)-198	288
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): álcool (-)-198	289
Espectro de IV (filme): éter sililado (+)-199	290
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): éter sililado (+)-199	291
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): éter sililado (+)-199	292
Espectro de IV (filme): álcool (-)-200	293
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): álcool (-)-200	294
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): álcool (-)-200	295
Espectro de IV (filme): éter <i>p</i> -metoxibenzílico (+)-206	296
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): éter <i>p</i> -metoxibenzílico (+)-206	297
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): éter <i>p</i> -metoxibenzílico (+)-206	298
Espectro de IV (filme): álcool (+)-207	299
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): álcool (+)-207	300
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): álcool (+)-207	301
Espectro de IV (filme): aldeído (+)-208	302
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): aldeído (+)-208	303
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): aldeído (+)-208	304
Espectro de IV (filme): dibrometo vinílico (-)-209	305
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): dibrometo vinílico (-)-209	306
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): dibrometo vinílico (-)-209	307
Espectro de IV (filme): alquino (+)-210	308
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): alquino (+)-210	309
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): alquino (+)-210	310
Espectro de IV (filme): iodeto vinílico (+)-211	311
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): iodeto vinílico (+)-211	312
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): iodeto vinílico (+)-211	313
Espectro de IV (filme): tosilato (+)-219	314
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): tosilato (+)-219	315
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): tosilato (+)-219	316

Espectro de IV (filme): nitrila (-)- 220	317
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): nitrila (-)- 220	318
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): nitrila (-)- 220	319
Espectro de IV (filme): aldeído (+)- 218	320
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): aldeído (+)- 218	321
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): aldeído (+)- 218	322
Espectro de IV (filme): enona (<i>E</i>)-(+)- 221	323
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): enona (<i>E</i>)-(+)- 221	324
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): enona (<i>E</i>)-(+)- 221	325
Espectro de IV (filme): enona (<i>Z</i>)-(+)- 222	326
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): enona (<i>Z</i>)-(+)- 222	327
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): enona (<i>Z</i>)-(+)- 222	328
Espectro de IV (filme): álcool 223	329
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): álcool 223	330
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): álcool 223	331
Espectro de IV (filme): aldeído (+)- 227	332
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): aldeído (+)- 227	333
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): aldeído (+)- 227	334
Espectro de IV (filme): éster α,β-insaturado (+)- 228	335
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): éster α,β-insaturado (+)- 228	336
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): éster α,β-insaturado (+)- 228	337
Espectro de gCOSY (500 MHz, CDCl ₃): éster α,β-insaturado (+)- 228	338
Espectro de HSQC (500 MHz ¹ H e 125 MHz ¹³ C, CDCl ₃): éster α,β-insaturado (+)- 228	339
Espectro de IV (filme): álcool (+)- 236	340
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): álcool (+)- 236	341
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): álcool (+)- 236	342
Espectro de IV (filme): brometo (-)- 237	343
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): brometo (-)- 237	344
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): brometo (-)- 237	345
Espectro de IV (filme): dieno (+)- 240	346
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): dieno (+)- 240	347

Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): dieno (+)- 240	348
Espectro de IV (filme): dieno (-)- 241	349
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): dieno (-)- 241	350
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): dieno (-)- 241	351
Espectro de gCOSY (500 MHz, CDCl_3): dieno (-)- 241	352
Espectro de HSQC (500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C , CDCl_3): dieno (-)- 241	353
Espectro de IV (filme): diol (+)- 242	354
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): diol (+)- 242	355
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): diol (+)- 242	356
Espectro de IV (filme): cetoácido (-)- 243	357
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): cetoácido (-)- 243	358
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): cetoácido (-)- 243	359
Espectro de gCOSY (500 MHz, CDCl_3): cetoácido (-)- 243	360
Espectro de HSQC (500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C , CDCl_3): cetoácido (-)- 243	361
Espectro de IV (filme): (-)-delactomicina (-)- 28a	362
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): (-)-delactomicina (-)- 28a	363
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): (-)-delactomicina (-)- 28a	364
Espectro de Massas de Alta Resolução (IE, 70 eV): (-)-delactomicina (-)- 28a	365

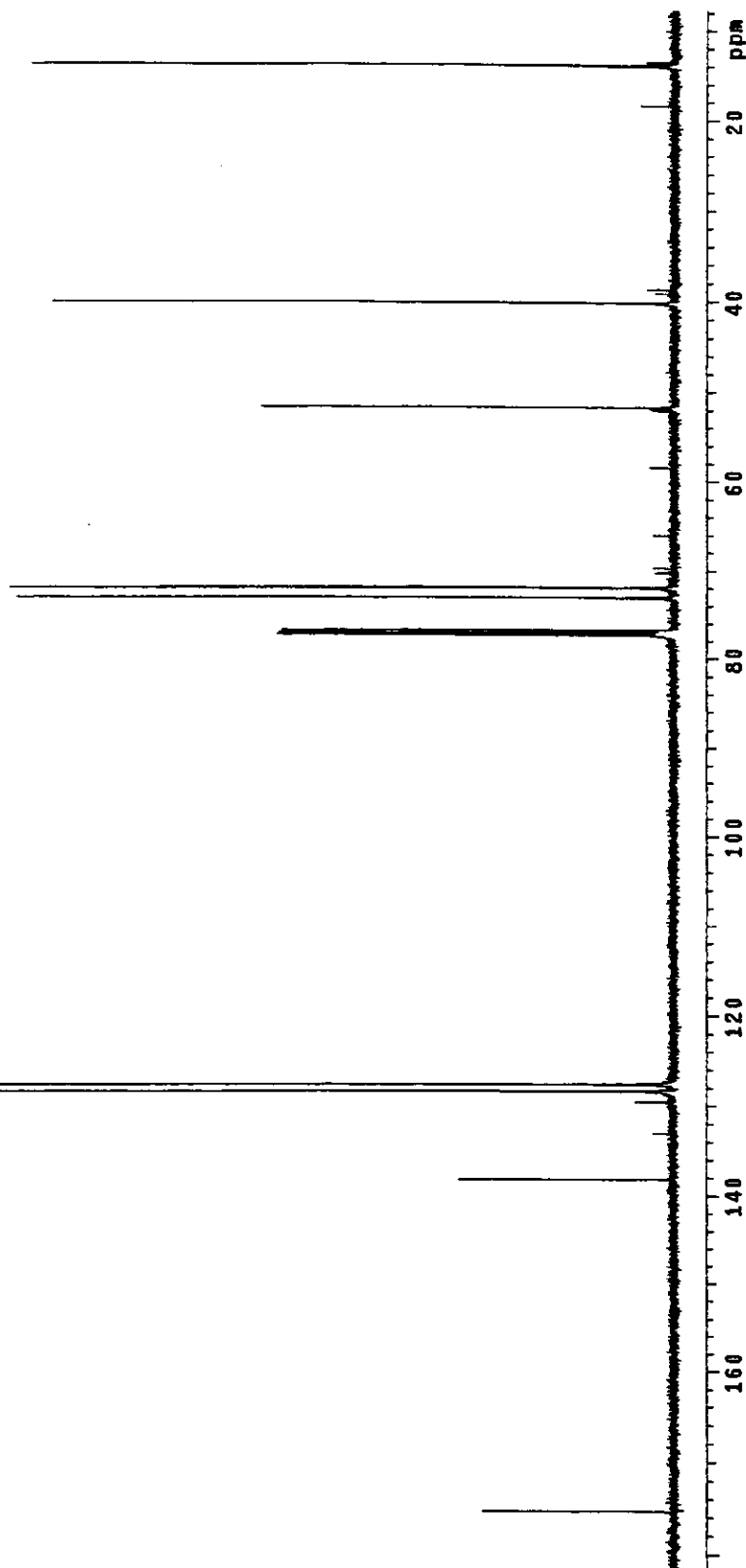
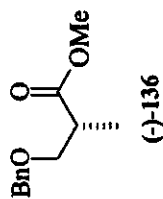
Espectro de **IV** (filme): éter benzílico (-)-136

Ivan 5-IV2 cdc13 abr011cjh2
Pulse Sequence: e2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: abr011cjh2
INOVA-500 "nmr1un"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.400 sec
Pulse 23.1 degrees
Acq. time 3.641 sec
Width 8999.8 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1 499.882688 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 65536
Total time 2 minutes

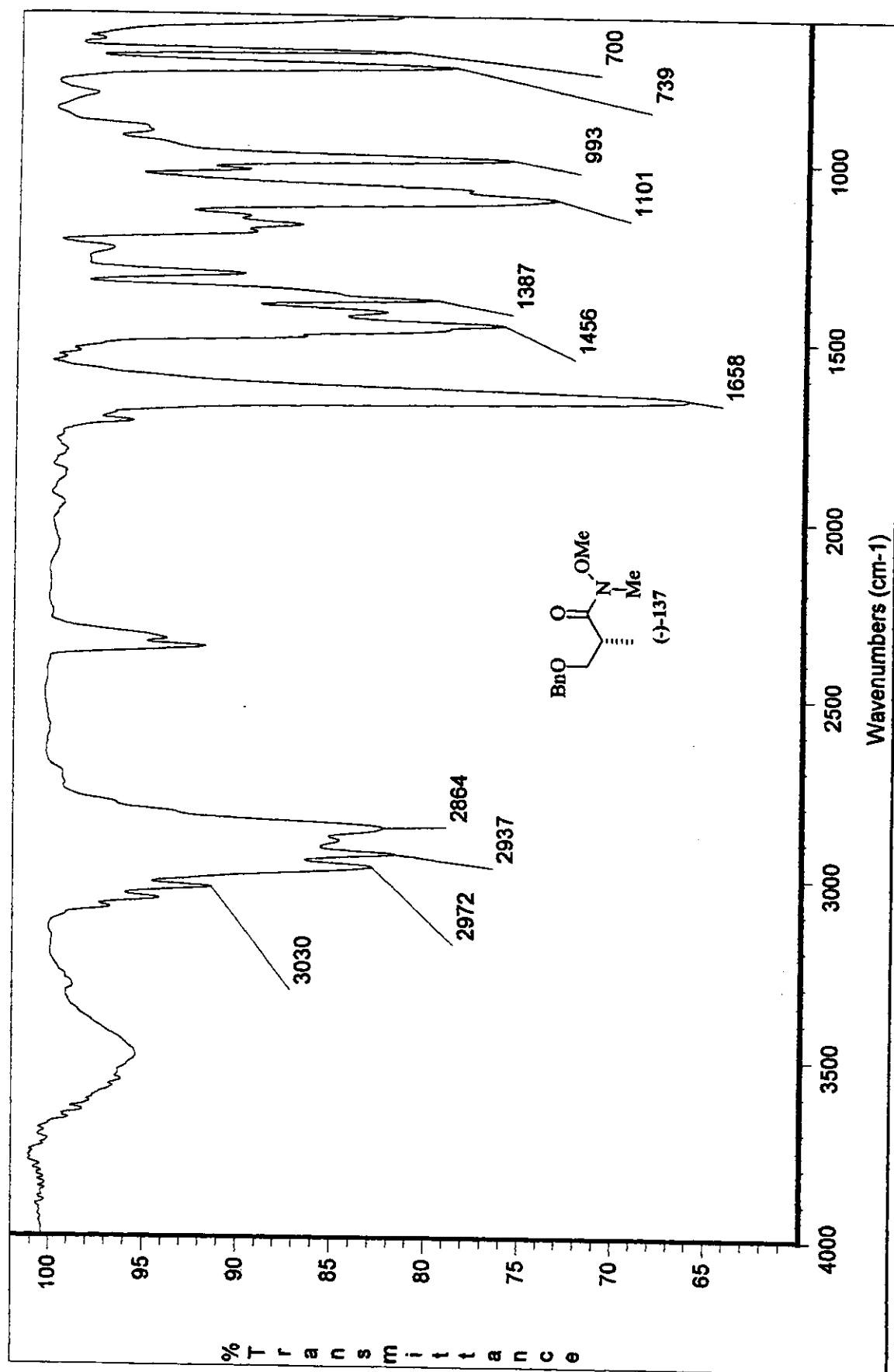


Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): éter benzílico (-)-136

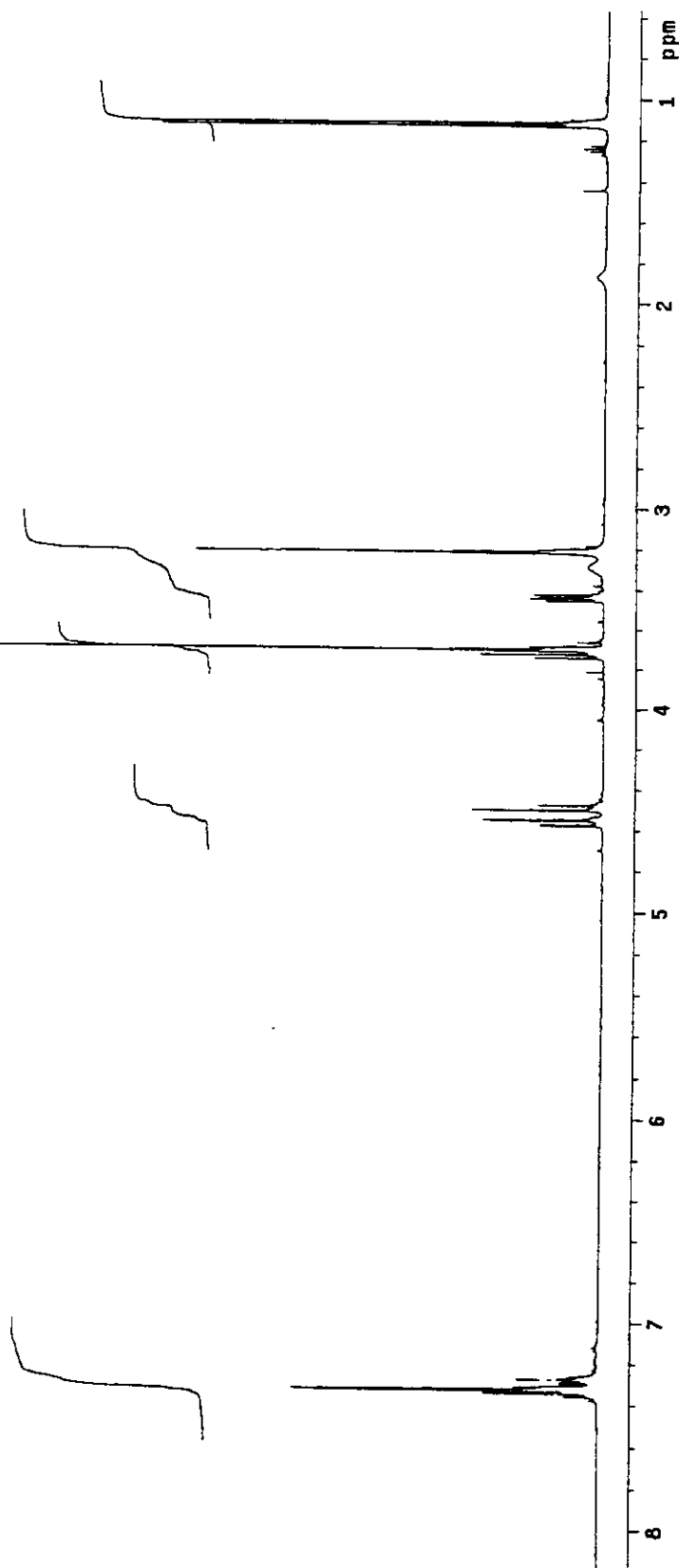
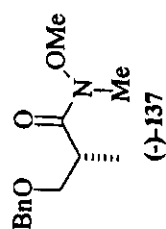
Ivan 5-IV2 cdc13 abr01cjc2
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
User: 1-14-87
File: abr01cjc2
INOVA-500 "marsun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.500 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.084 sec
Width 32000.0 Hz
500 repetitions
OBSERVE C13, 125.8958014 MHz
DECOUPLE H1, 419.8851832 MHz
Power 33 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FI size 131072
Total time 21 minutes



Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): éter benzílico (-)-136

Espectro de **IV** (filme): *N*-metoxi-*N*-metilamida (-)-137

Ivan e-IVA cdc13 abrd1cjh1
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: abrd1cjh1
 INOVA-500 "nmrsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 0.400 sec
 Pulse 23.1 degrees
 Acq. time 3.841 sec
 Width 8398.8 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE F1: 499.8826938 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 2 minutes



Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): N-metoxi-N-metilamida (-)-137

Ivan 8-IV4 cdc13 abr011cjc1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

User: i-14-87

File: abr011cjc1

INOVA-500 "narsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.084 sec

Width 32000.0 Hz

128 repetitions

OBSERVE C13, 125.6956036 MHz

DECOUPLE H1, 400.8851632 MHz

Power 33 dB,

continuously on

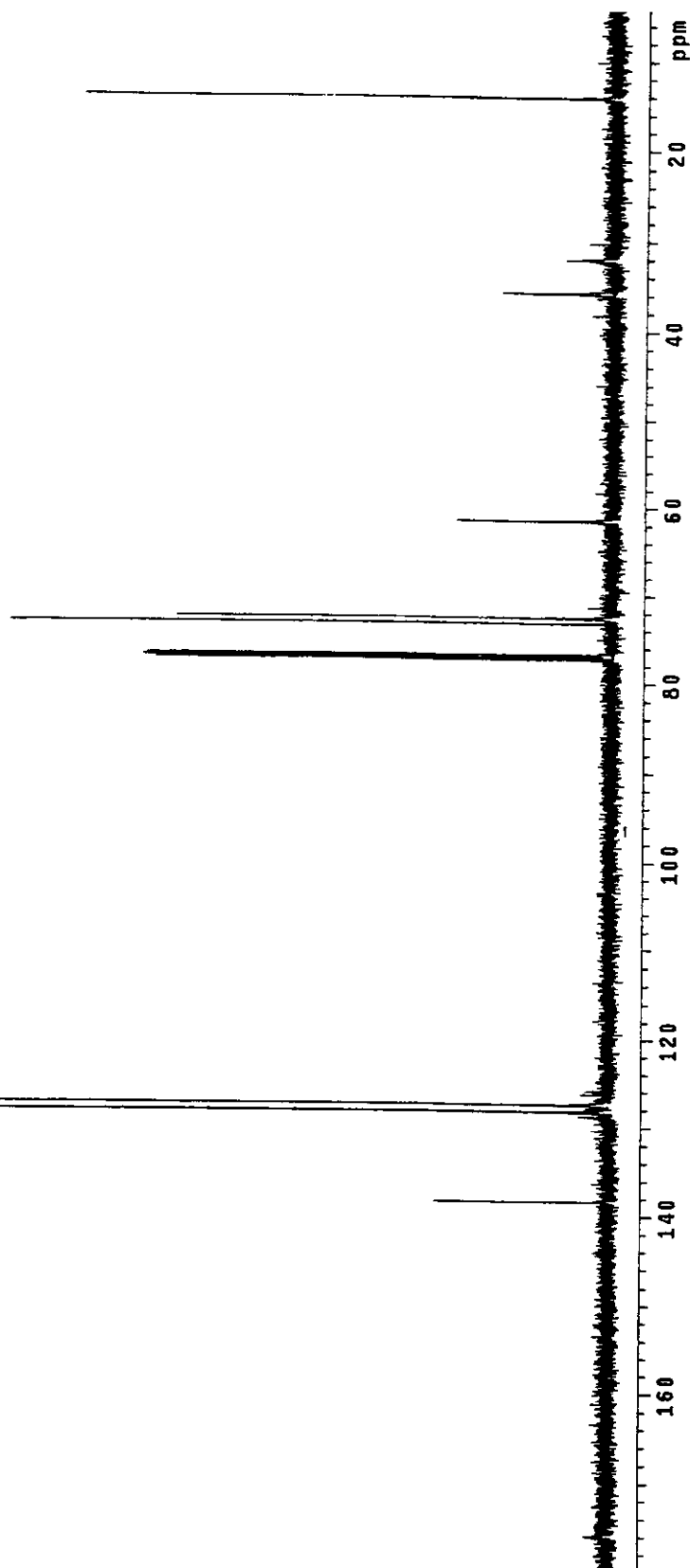
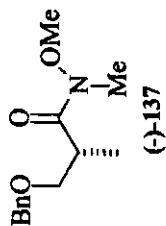
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

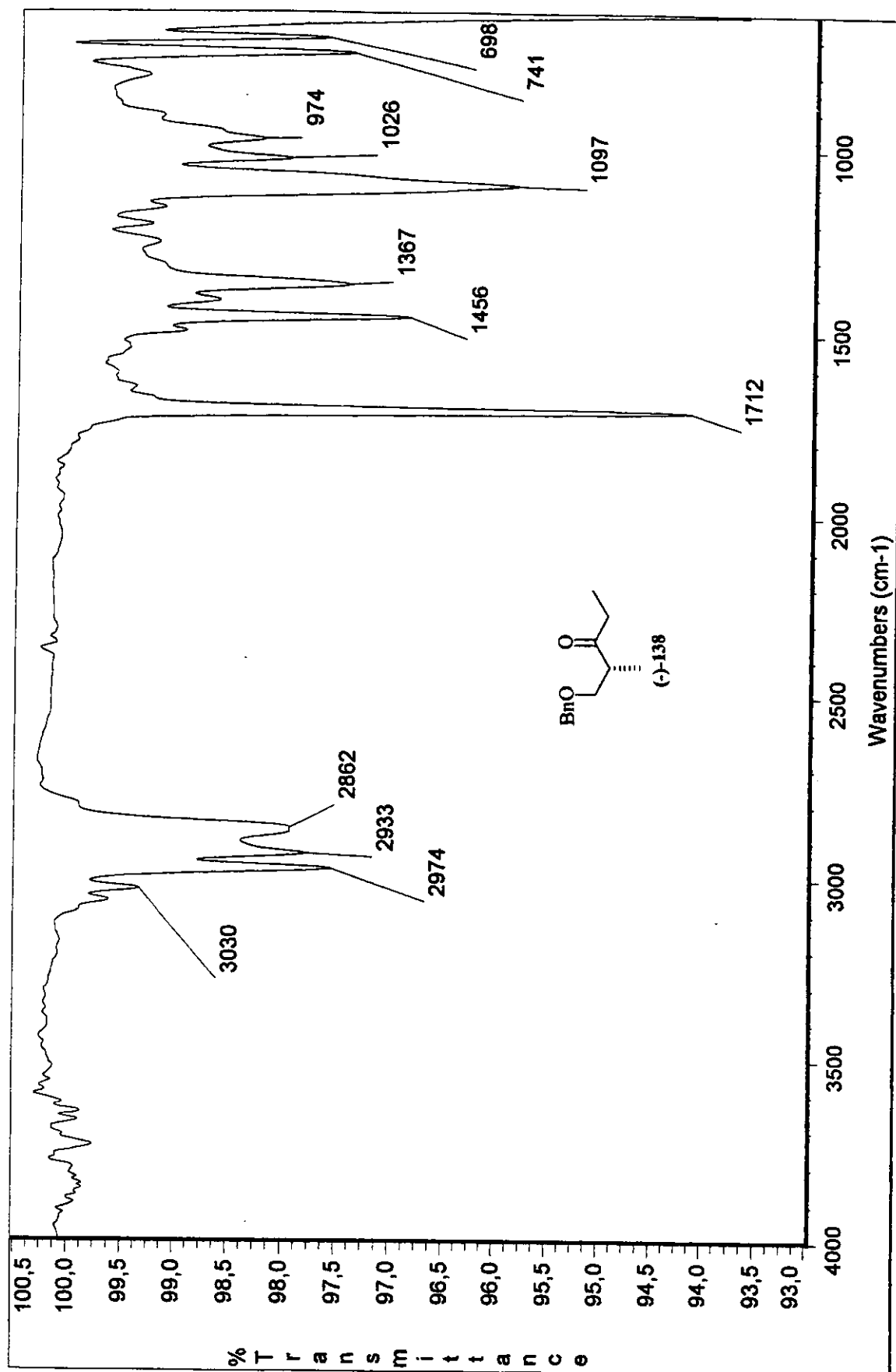
Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

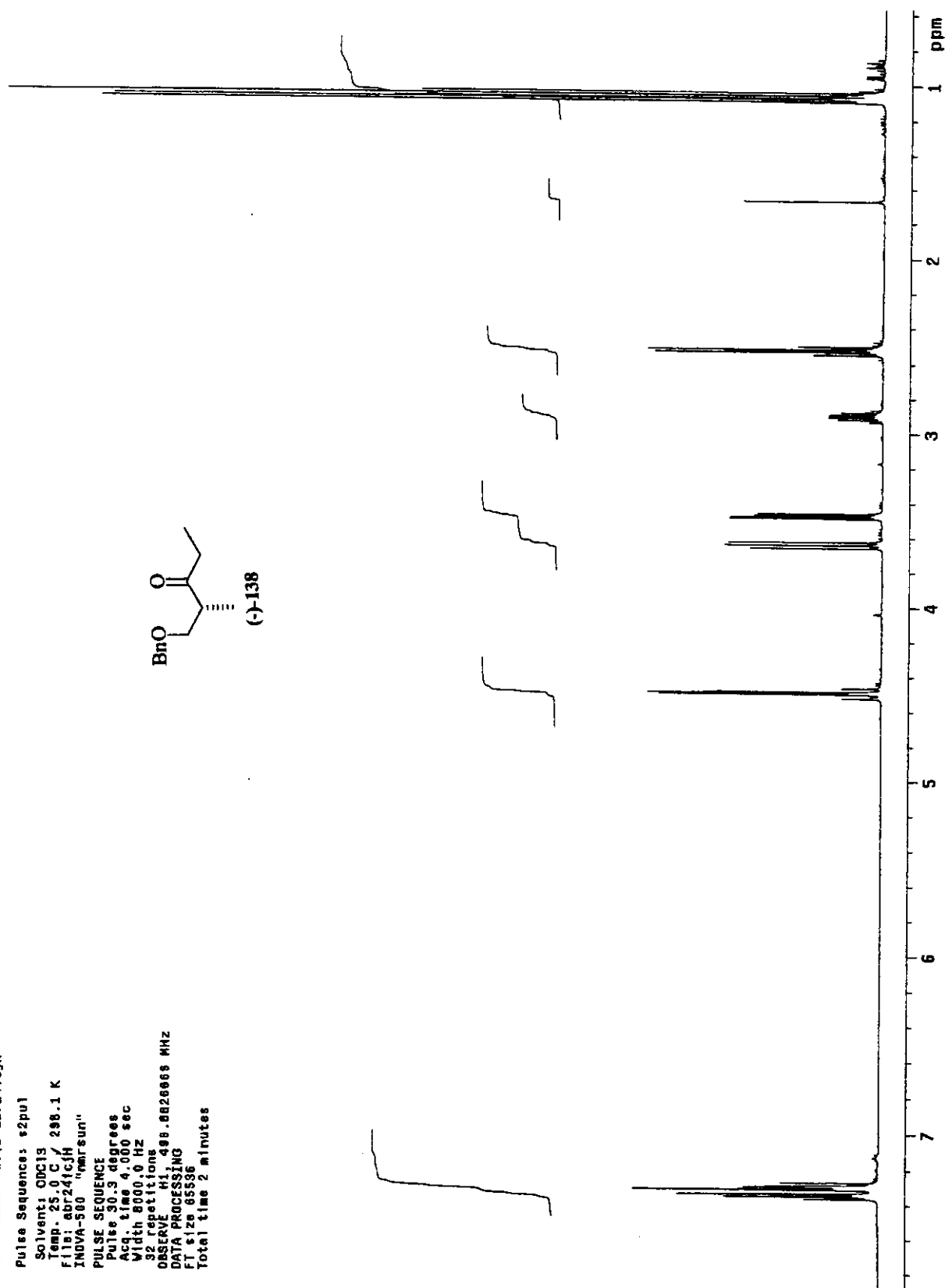
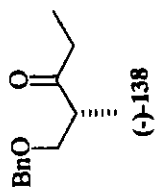
Total time 5 minutes



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): N-metoxi-N-metilamida (-)-137

Espectro de **IV** (filme): etil cetona (-)-138

Ivan 101VS cdc13 abr24tcjh
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Temp: 25.0 C / 298.1 K
File: abr24tcjh
INDY-500 "nmrsum"
PULSE SEQUENCE
Pulse 30.3 degrees
Acq. time 4.000 sec
Width 8000.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 498.082000 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 2 minutes



Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): etil cetona (-)-138

Ivan 10IV5 cdc13 abr24icjc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Temp: 25.0 C / 298.1 K

User: 1-14-87

File: abr24icjc

INOVA-500 "marsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 43.6 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 52851.3 Hz

300 repetitions

OBSERVE G13, 125.8958004 MHz

DECOUPLE H1, 499.8851632 MHz

Power 33 dB

continuously on

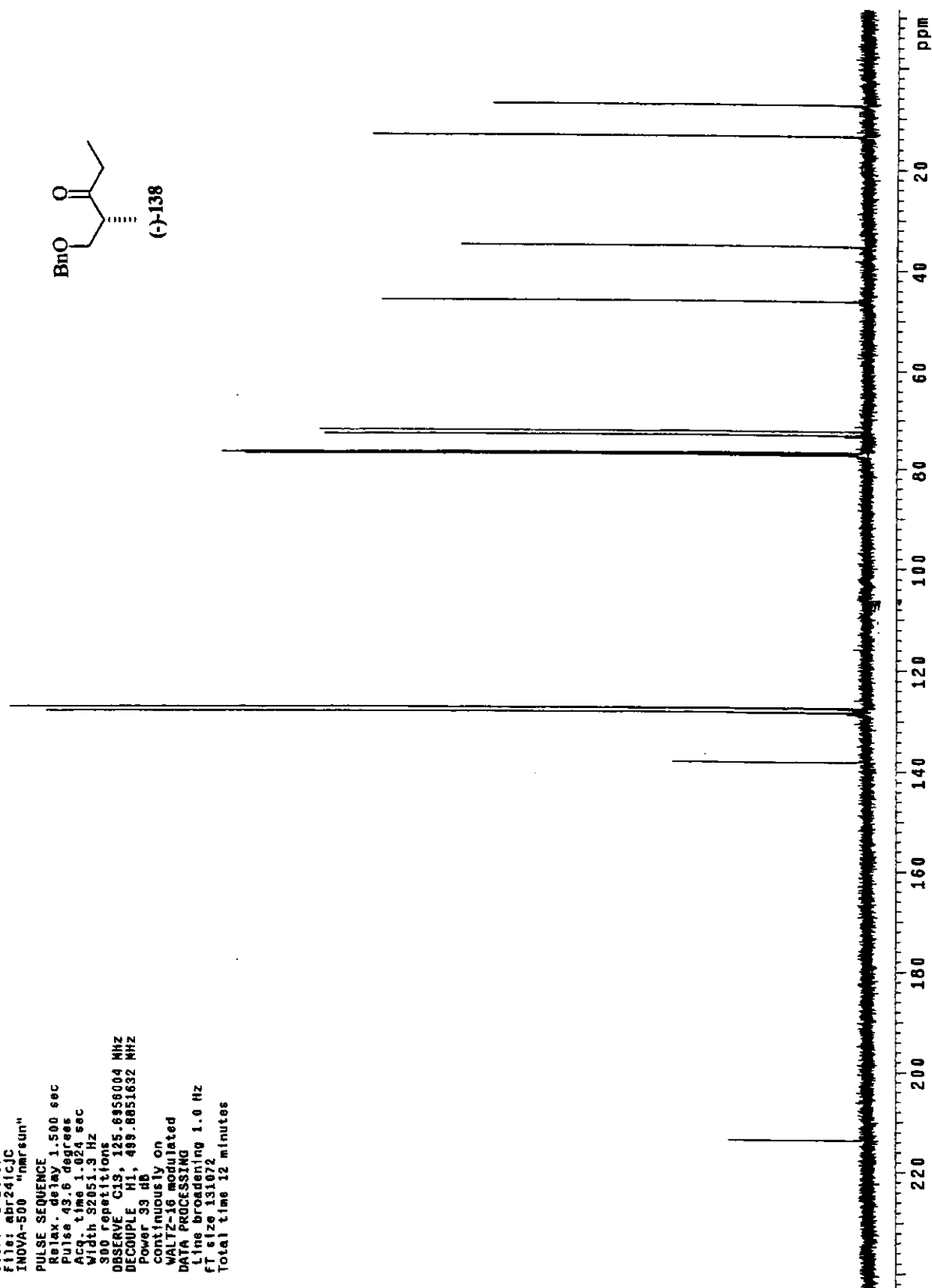
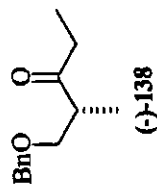
WALTZ-16 modulated

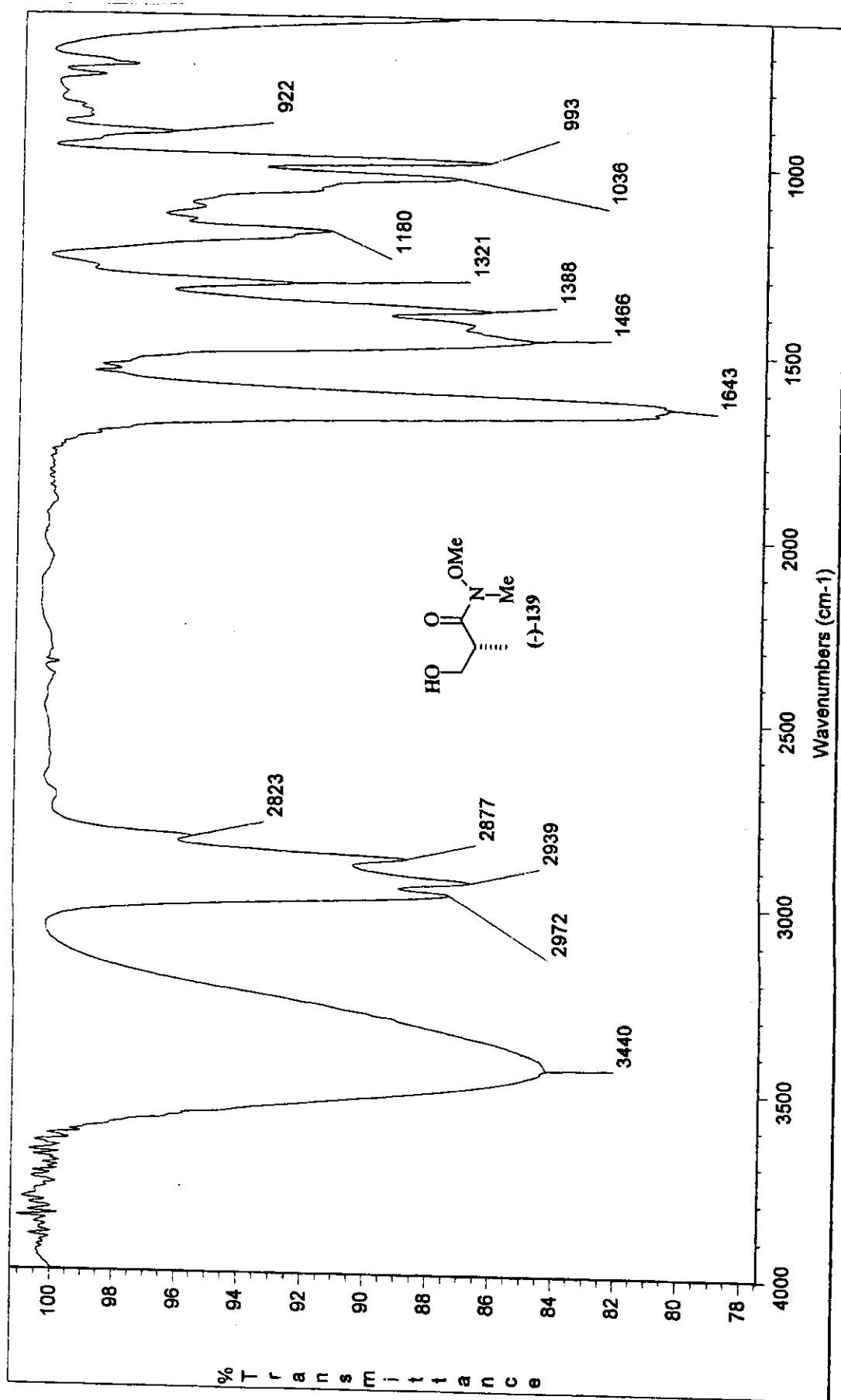
DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

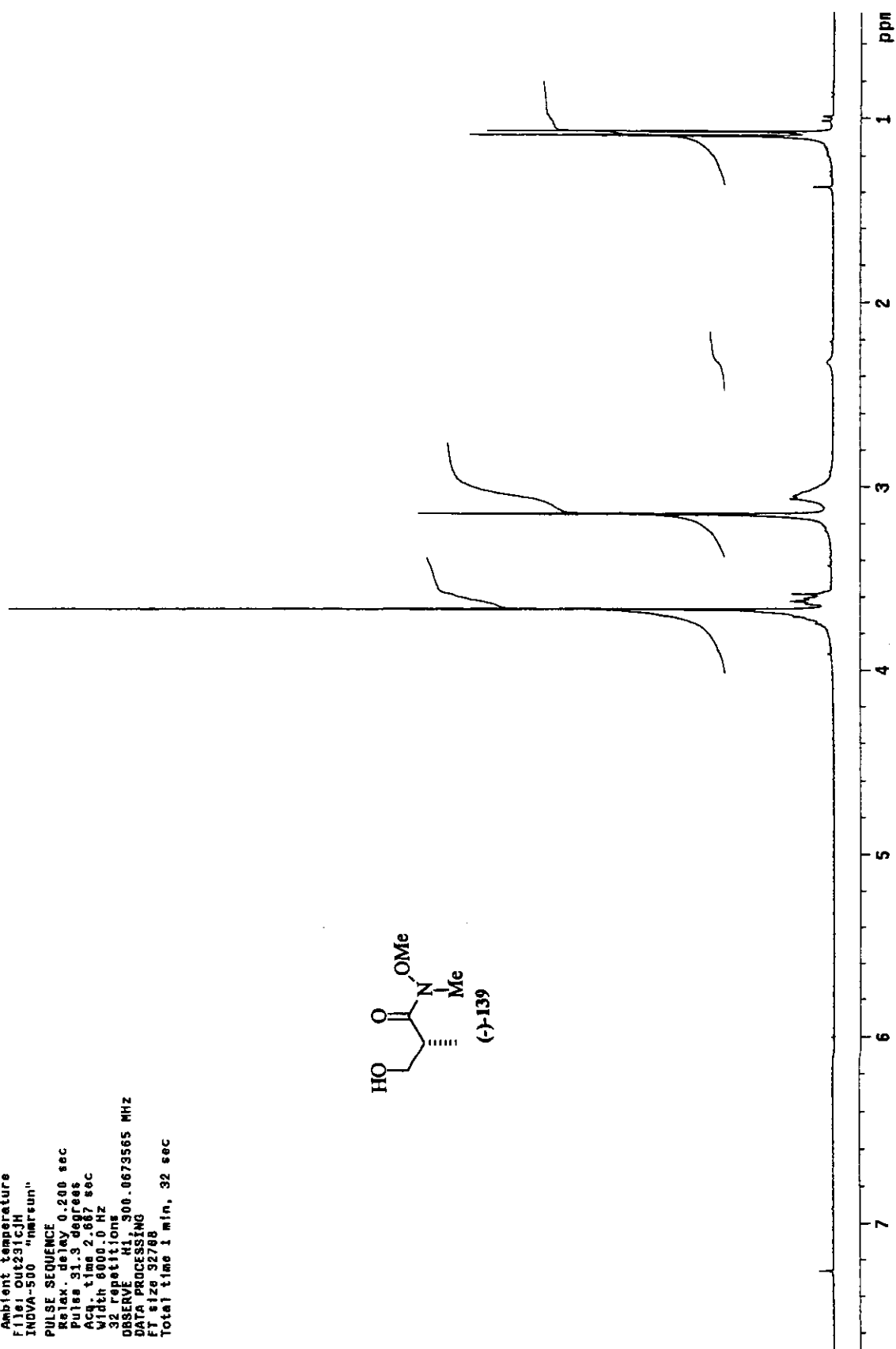
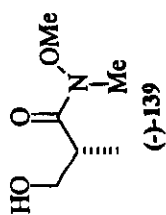
FT size 131072

Total time 12 minutes

Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): etil cetona (-)-138

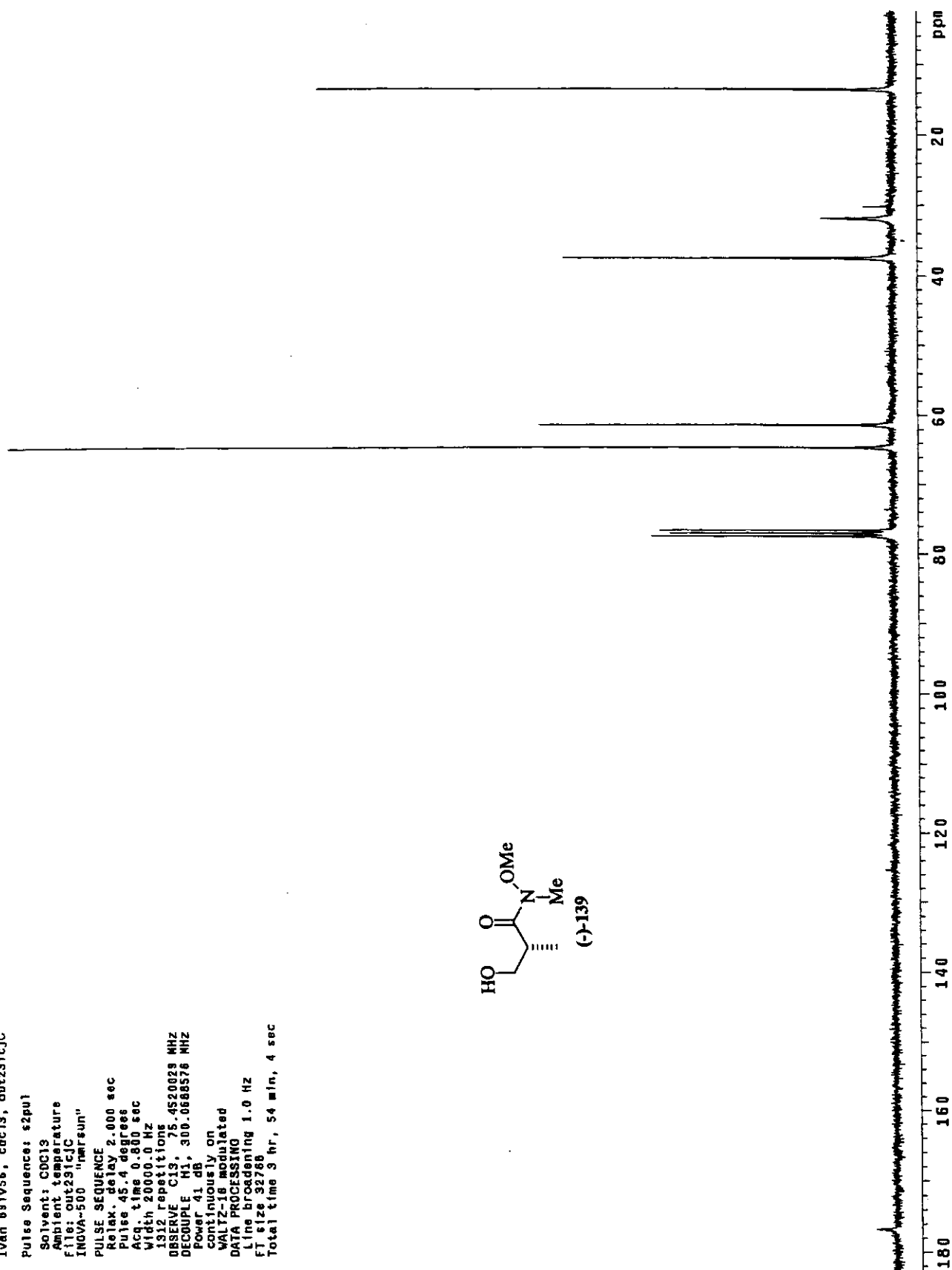
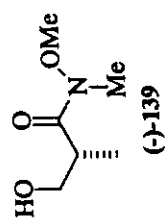
Espectro de **IV** (filme): *N*-metoxi-*N*-metilamida (-)-139

IVAN 691V56, cdc13, out231cjh
Pulse Sequence: e2pul
Solvent: CDCl3
Ambient Temperature
File: out231cjh
INVA-500 "nucun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 31.3 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1 300.0673565 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32788
Total time 1 min, 32 sec

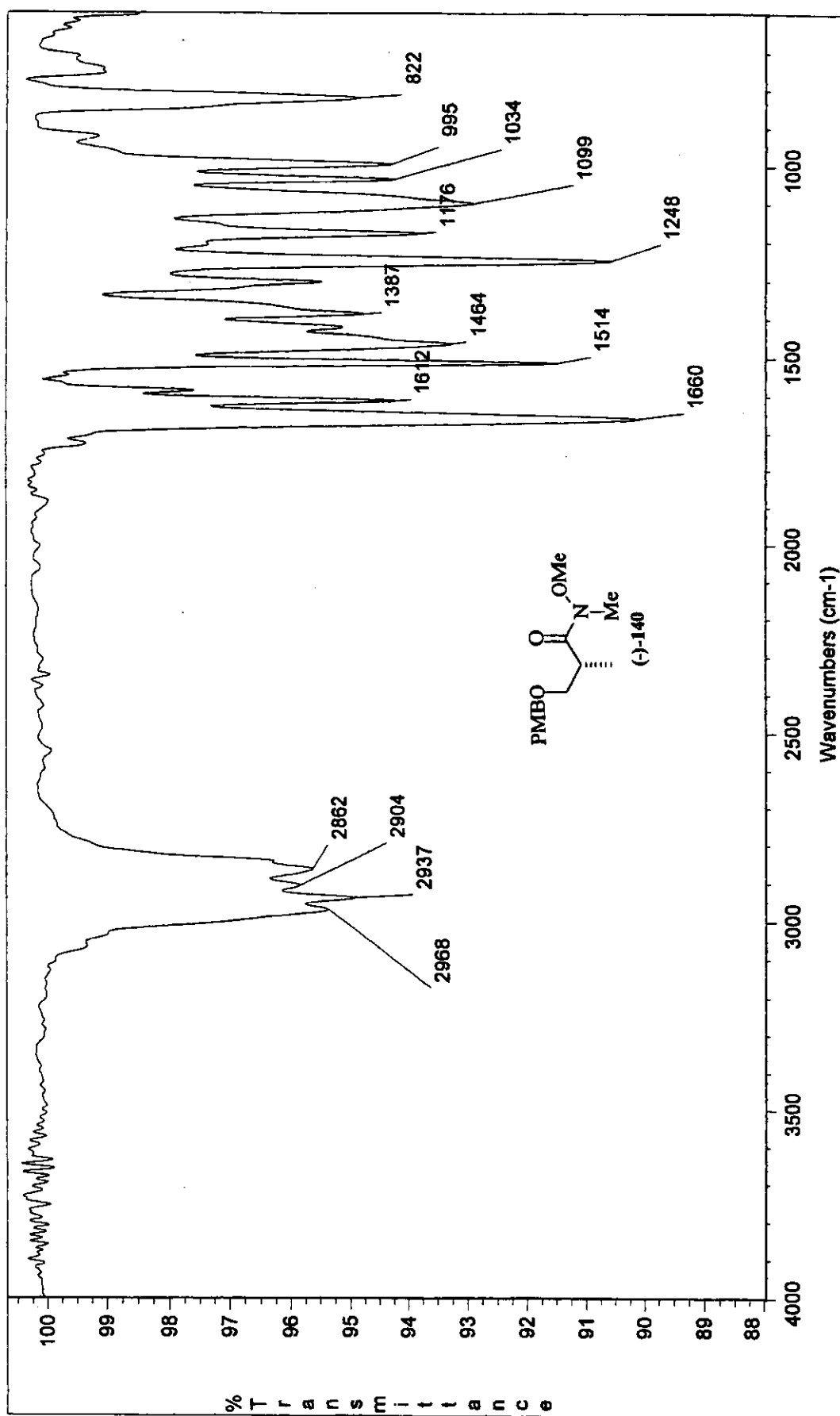


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): *N*-metoxi-*N*-metilamida (-)-139

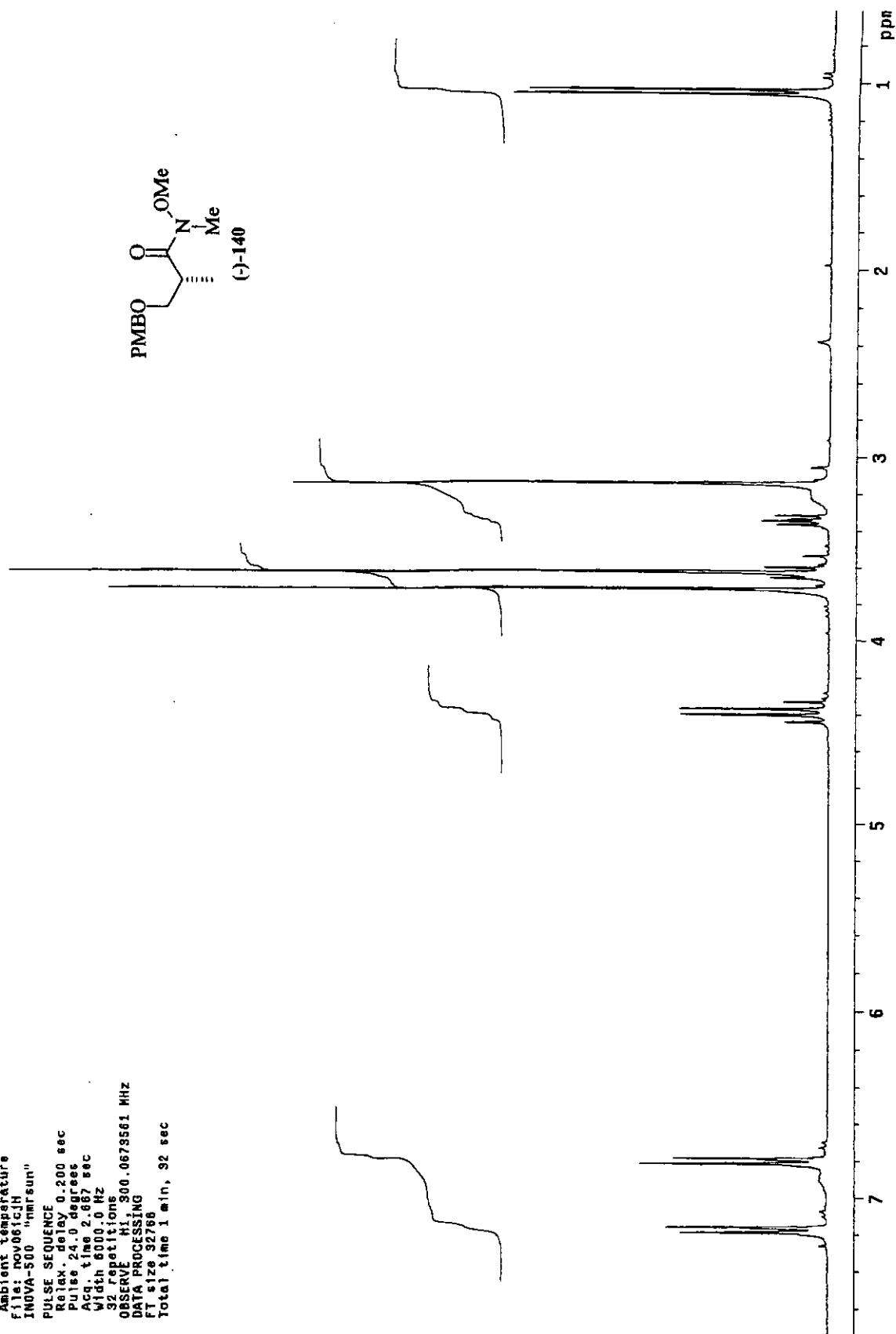
Ivan 891V56, cdc13, out291cjc
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: out291cjc
 INOVA-500 "nucsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 2.000 sec
 Pulse 45.4 degrees
 Acq. time 0.800 sec
 Width 20000.0 Hz
 1312 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4520029 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz
 Power 41 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): *N*-metoxi-*N*-metilamida (-)-139

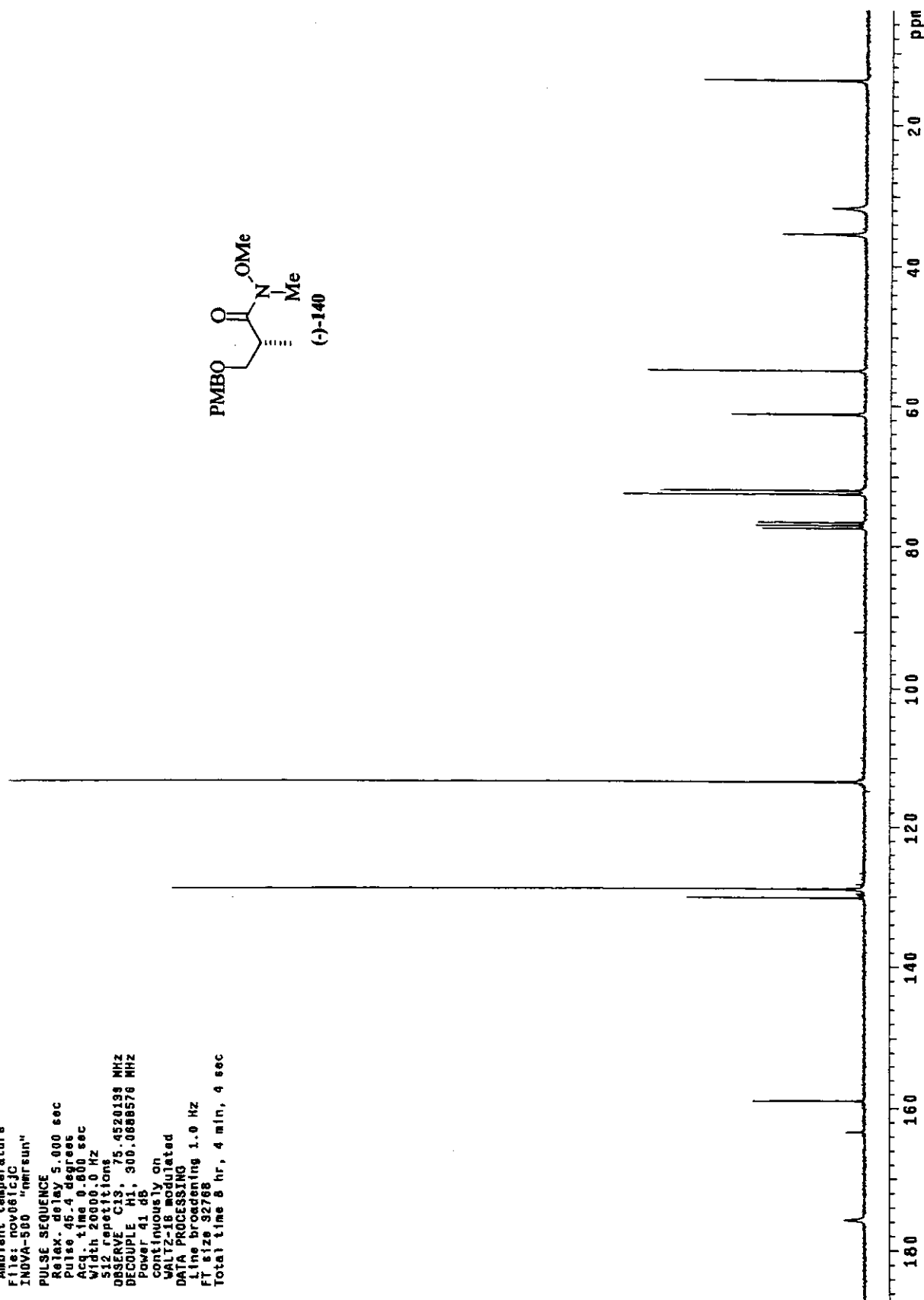
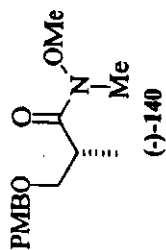
Espectro de IV (filme): éter *p*-metoxibenzílico (-)-140

Ivan 701v57, cdc13, nov06icjH
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: nov06icjH
 INOVA-500 "nmrsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 0.200 sec
 Pulse 24.0 degrees
 Acq. time 2.667 sec
 Width 6000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0678561 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 1 min, 32 sec

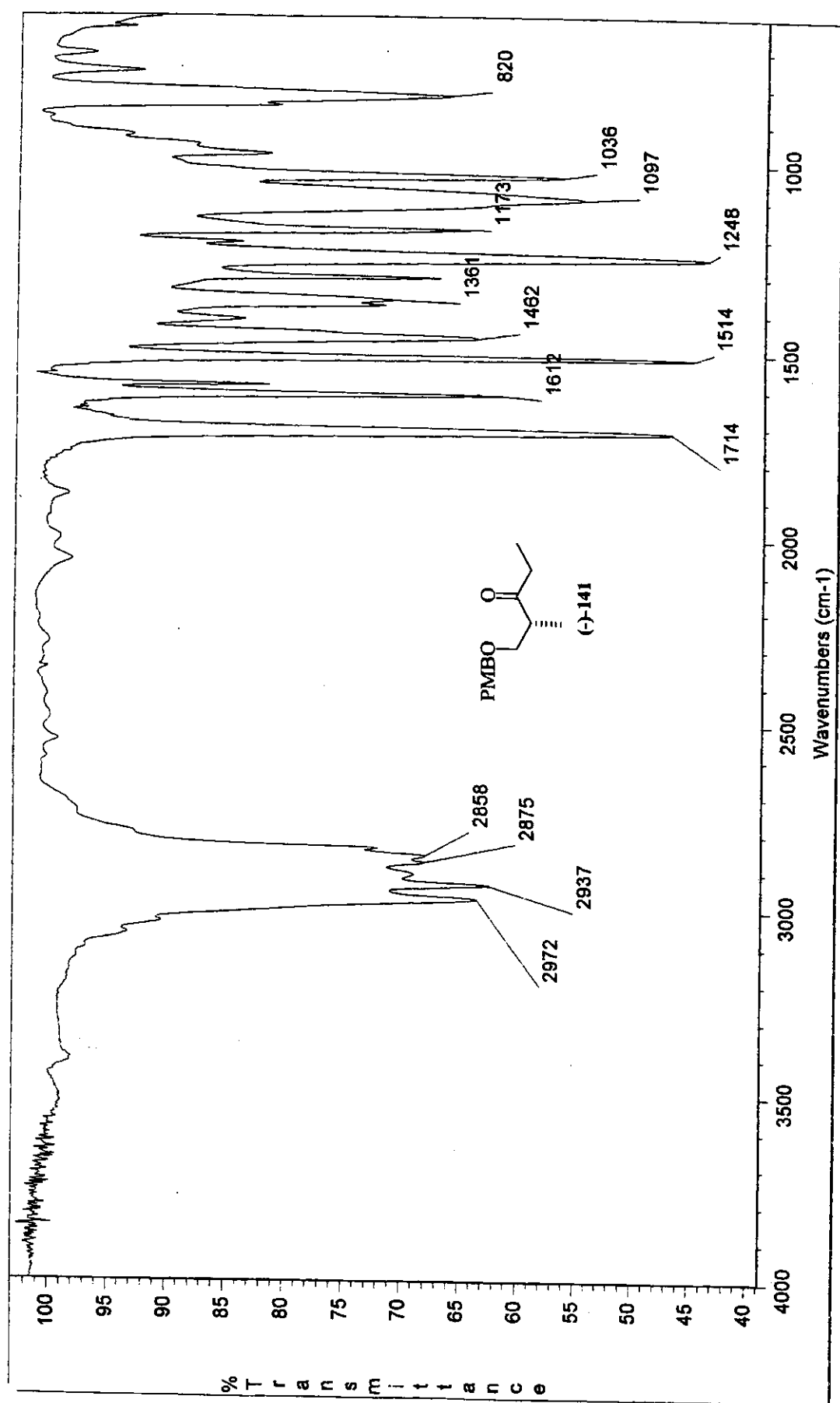


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): éter *p*-metoxibenzílico (-)-140

Ivan 701v57, cdc13, nov061cJC
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDC13
 Ambient temperature
 File: nov061cJC
 INOVA-500 "nmrsum"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 5.000 sec
 Pulse 45.4 degrees
 Acq. time 0.600 sec
 Width 20000.0 Hz
 512 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4520139 MHz
 DECOUPLE H1, 300.068576 MHz
 Power 41 dB
 continuously on
 WALTZ-18 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 8 hr, 4 min, 4 sec

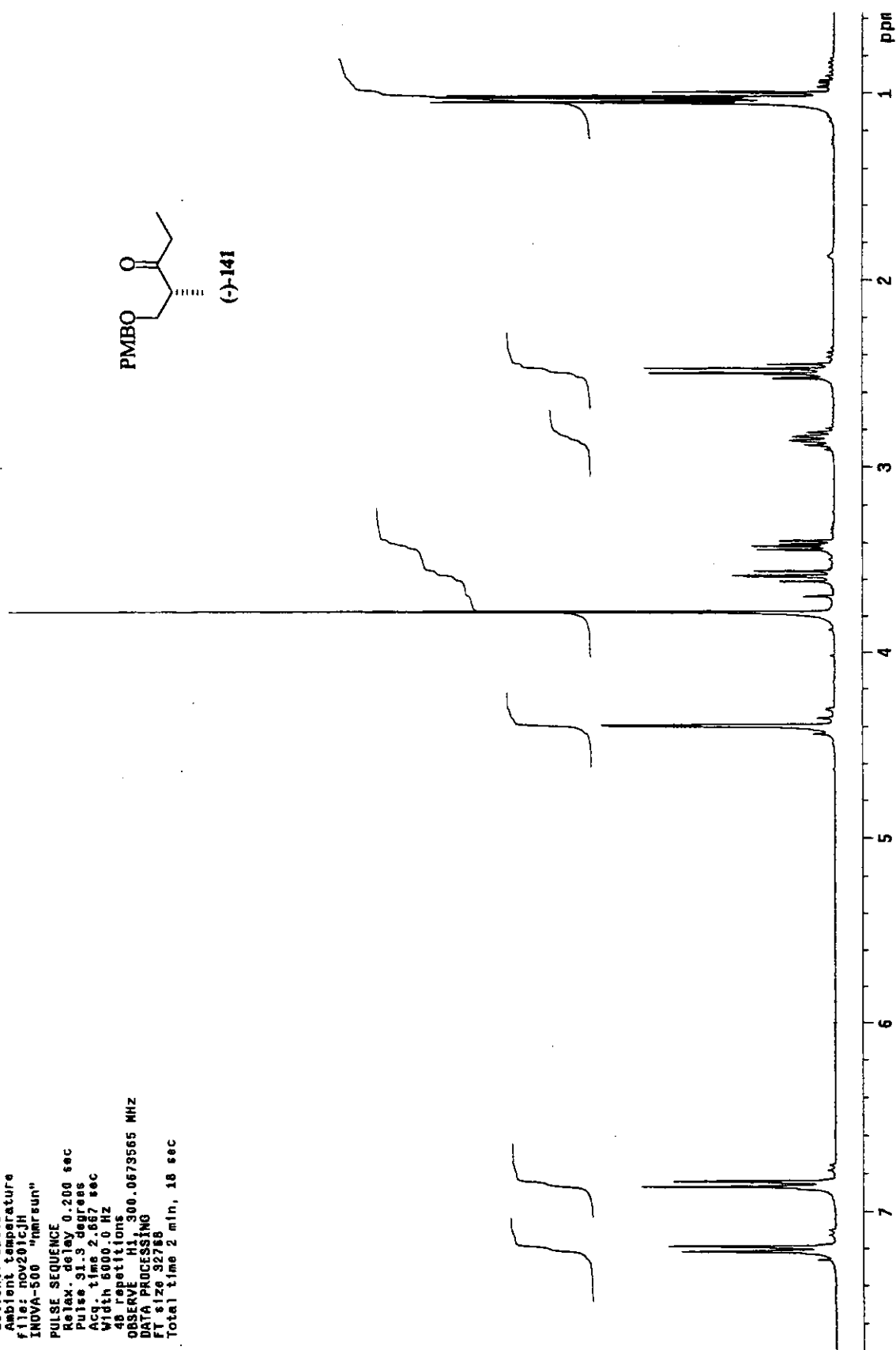
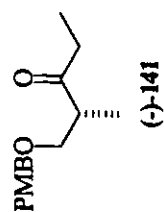


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): éter *p*-metoxibenzílico (-)-140



Espectro de IV (filme): etil cetona (-)-141

Ivan 71iv58, cdc13, nov201cjh
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
file: nov201cjh
INOVA-500 "nmrsun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 31.3 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
48 repetitions
OBSERVE H1, 300.0673565 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 2 min, 18 sec



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): etil cetona (-)-141

Ivan 71iv58, cdc13, nov201cjc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: nov201cjc

INDV-500 "nrsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

576 Repetitions

OBSERVE C13, 75.4520017 MHz

DECOUPLE H1, 300.0868576 MHz

Power 41 dB

continuously on

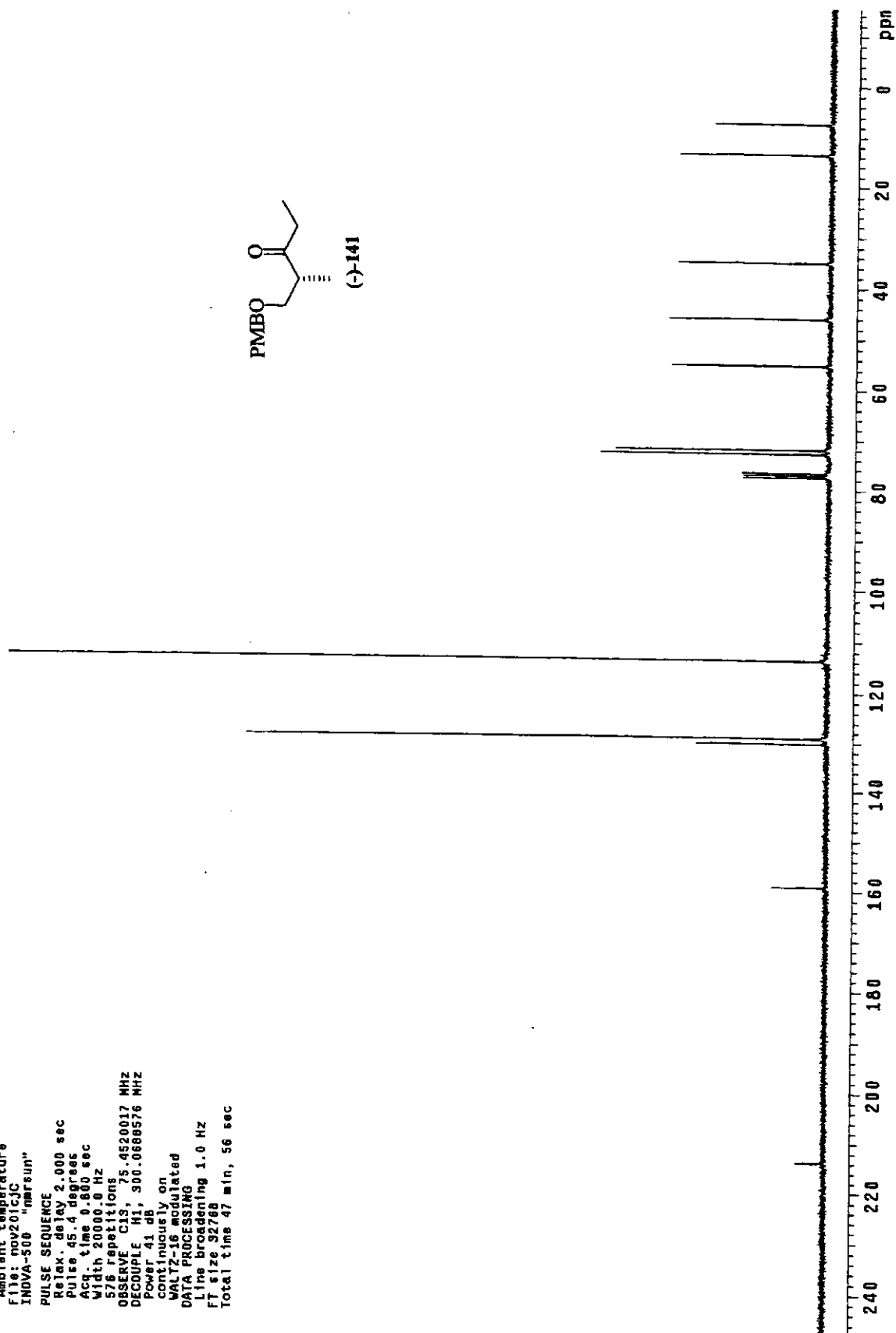
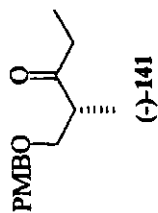
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

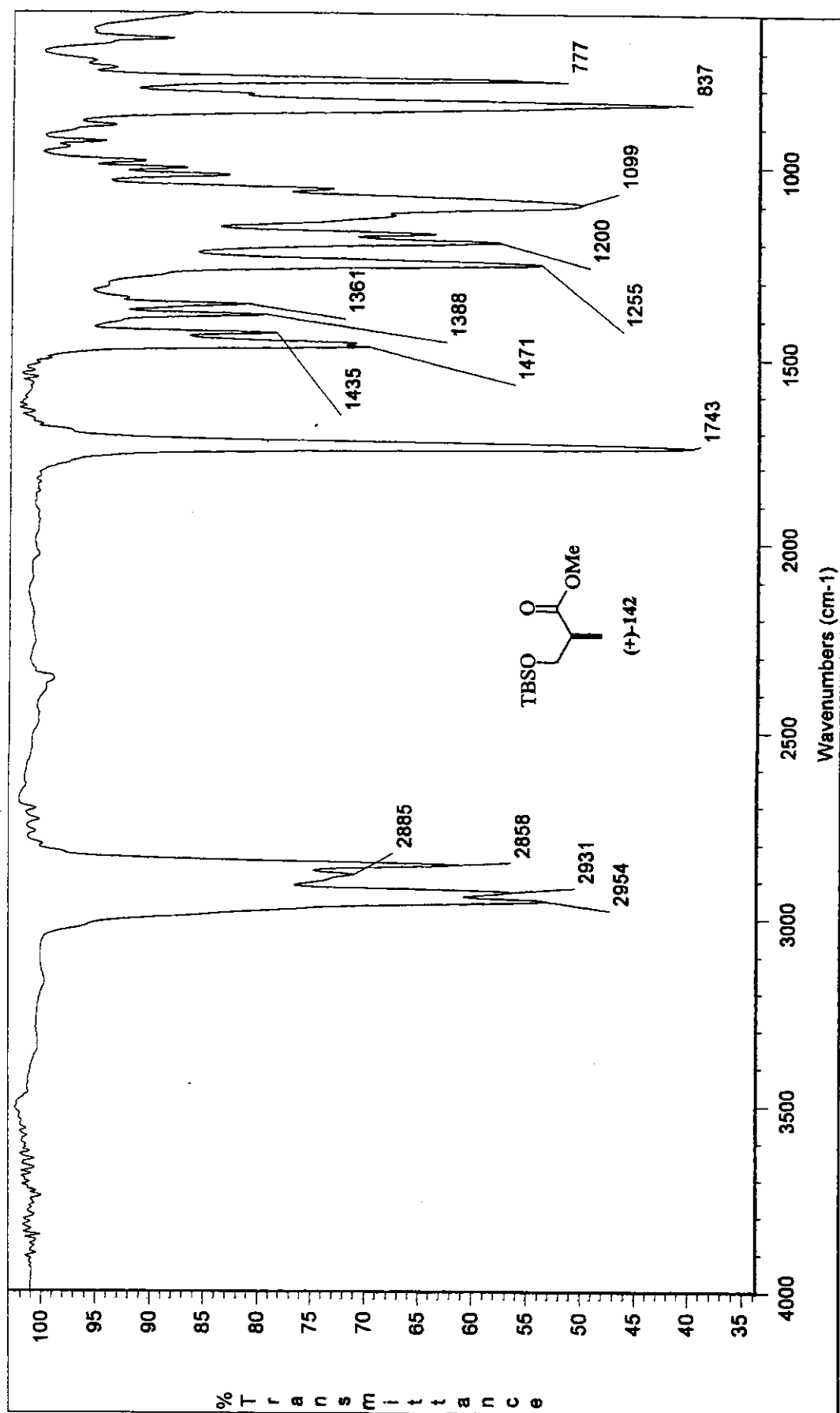
Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 47 min, 56 sec

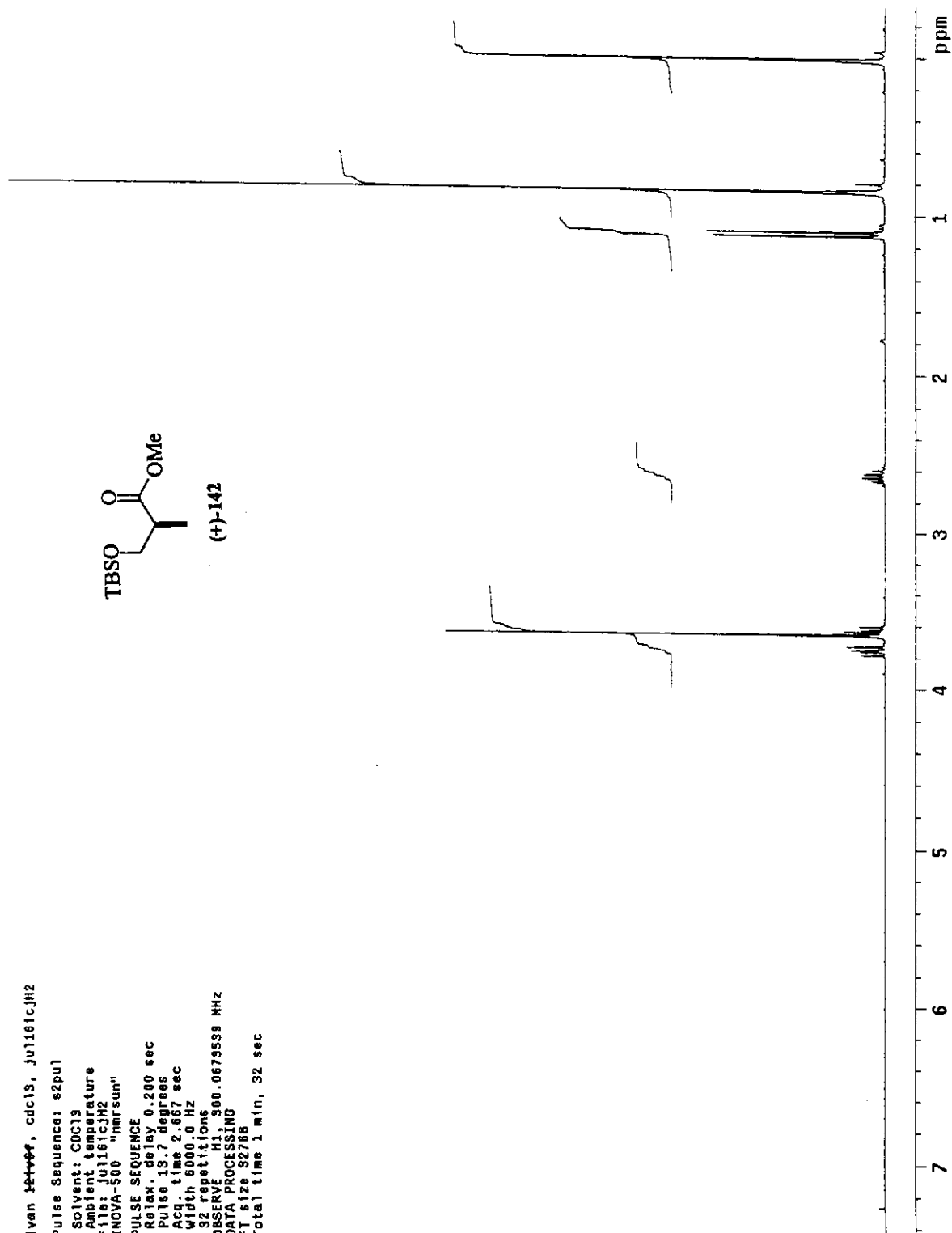
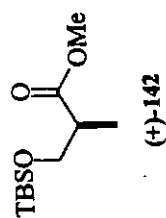


Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): etil cetona (-)-141

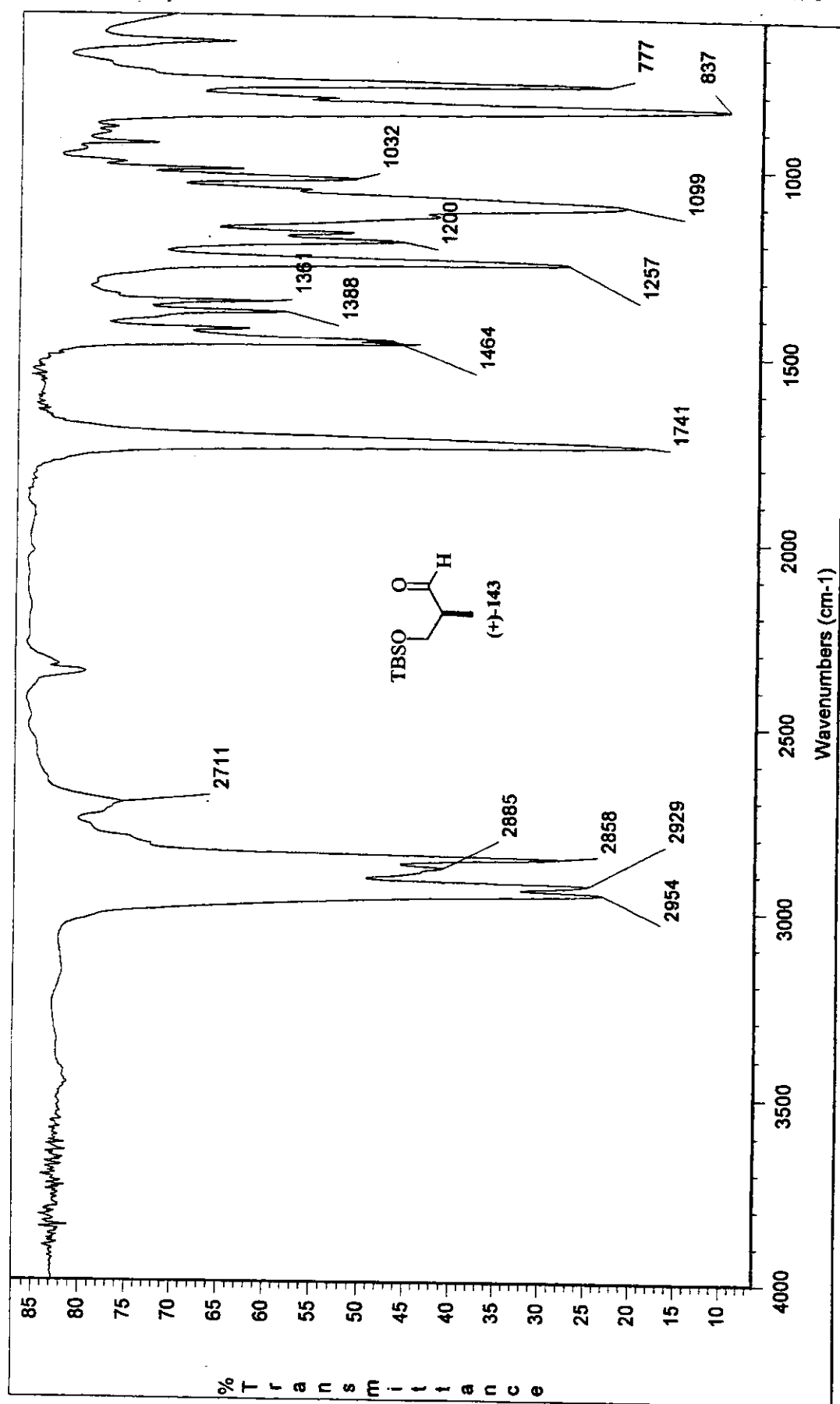


Espectro de IV (filme): éter de sílício (+)-142

Ivan ~~141447~~, cdc13, Jul161cJH2
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: Jul161cJH2
 INOVA-500 "narsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 0.200 sec
 Pulse 13.7 degrees
 Acq. time 2.667 sec
 Width 6000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0673533 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 1 min, 32 sec



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): éter de silício (+)-142



Espectro de IV (filme): aldeído siliado (+)-143

Ivan 631v51, cdcl3, eet251cjh

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: eet251cjh

INOVA-500 "hmr-sun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.567 sec

Width 6000.0 Hz

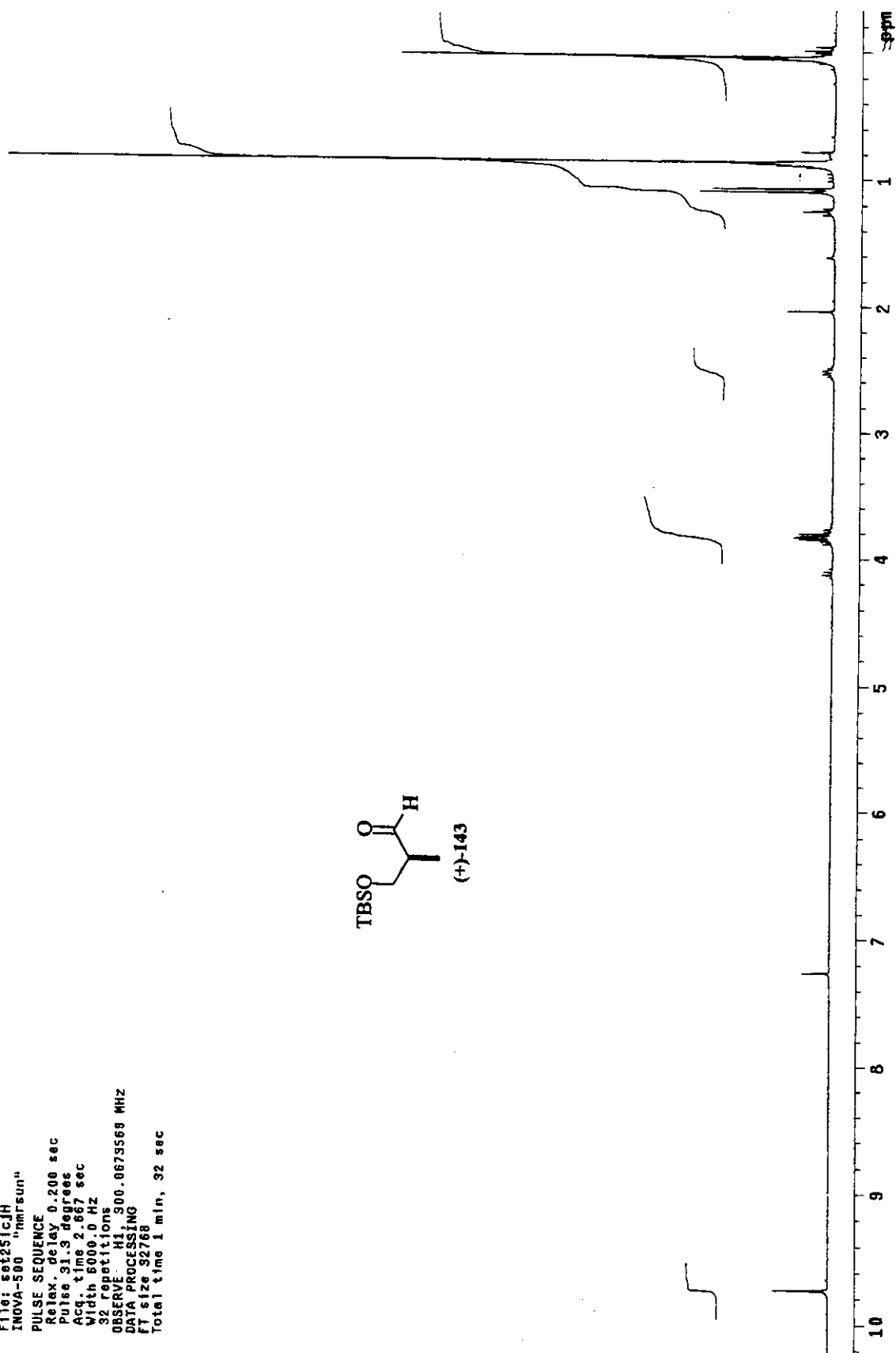
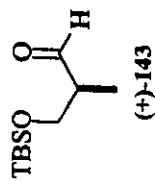
32 repetitions

OBSERVE H1, 300.0675568 MHz

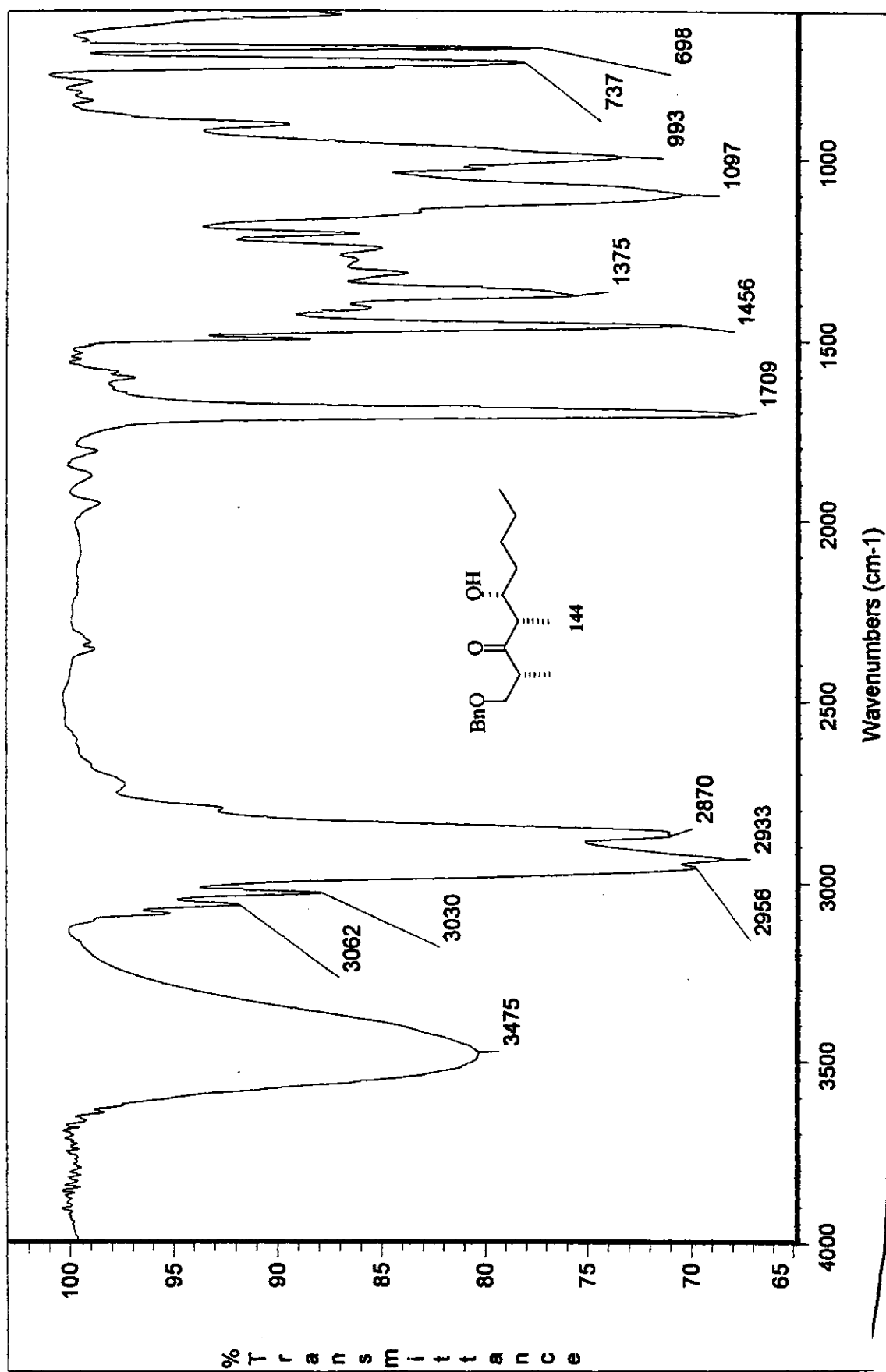
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 1 min, 32 sec



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): aldeído siliado (+)-143



ivan 141v7, cdc13, jun261cjh

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: jun261cjh

INOVA-500 "nmrsum"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 30.7 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6080.0 Hz

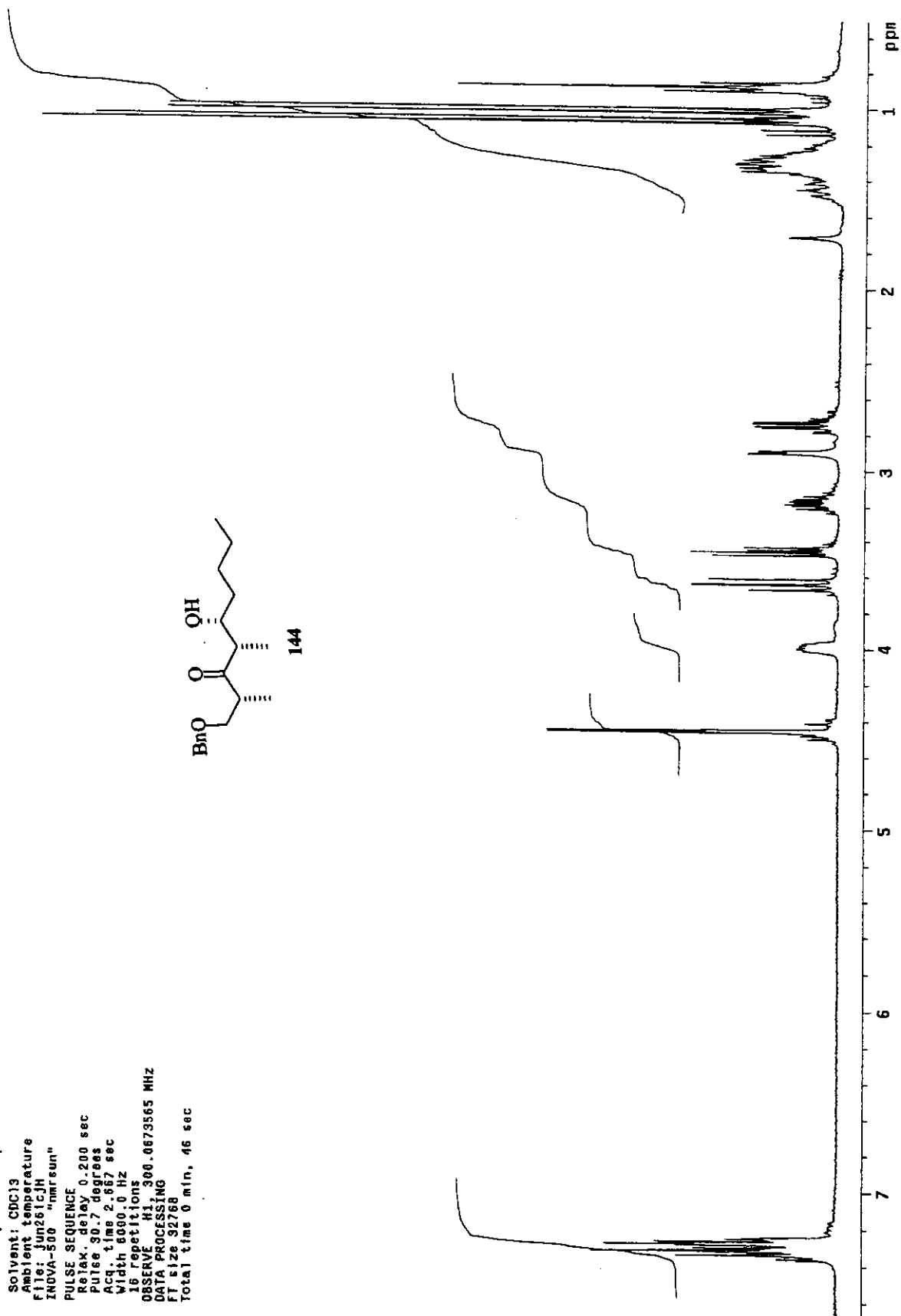
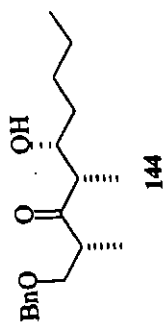
16 repetitions

OBSERVE H1, 300.0673565 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 46 sec



Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): hidroxiketona 144

ivan 141v7, cdc13, jun261cjc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: jun261cjc

INOVA-500 "marsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 41.5 degrees

Acq. time 0.860 sec

Width 20000.0 Hz

448 repetitions

OBSERVE C13, 75.4519980 MHz

DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz

Power 41 dB

continuously on

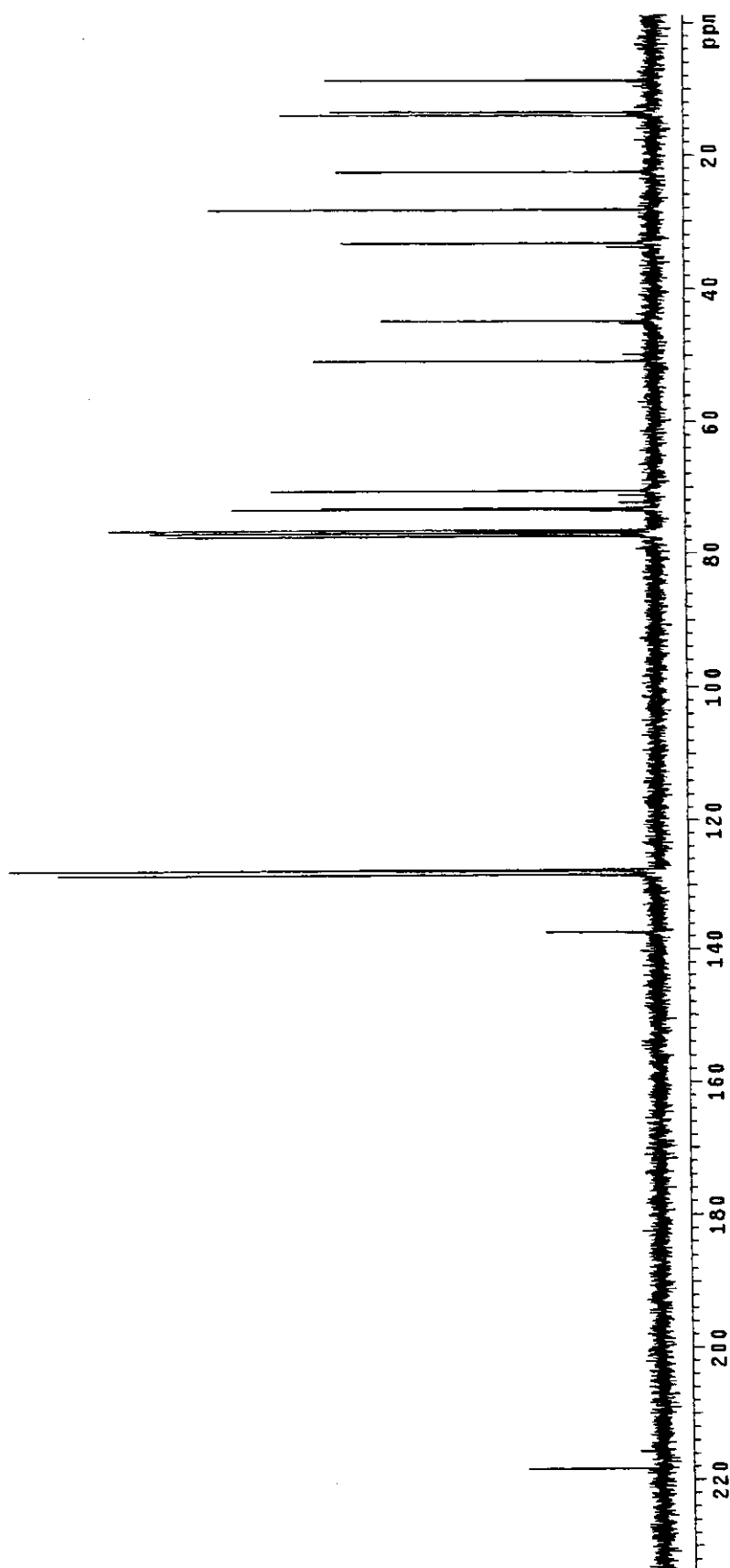
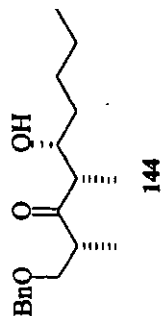
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

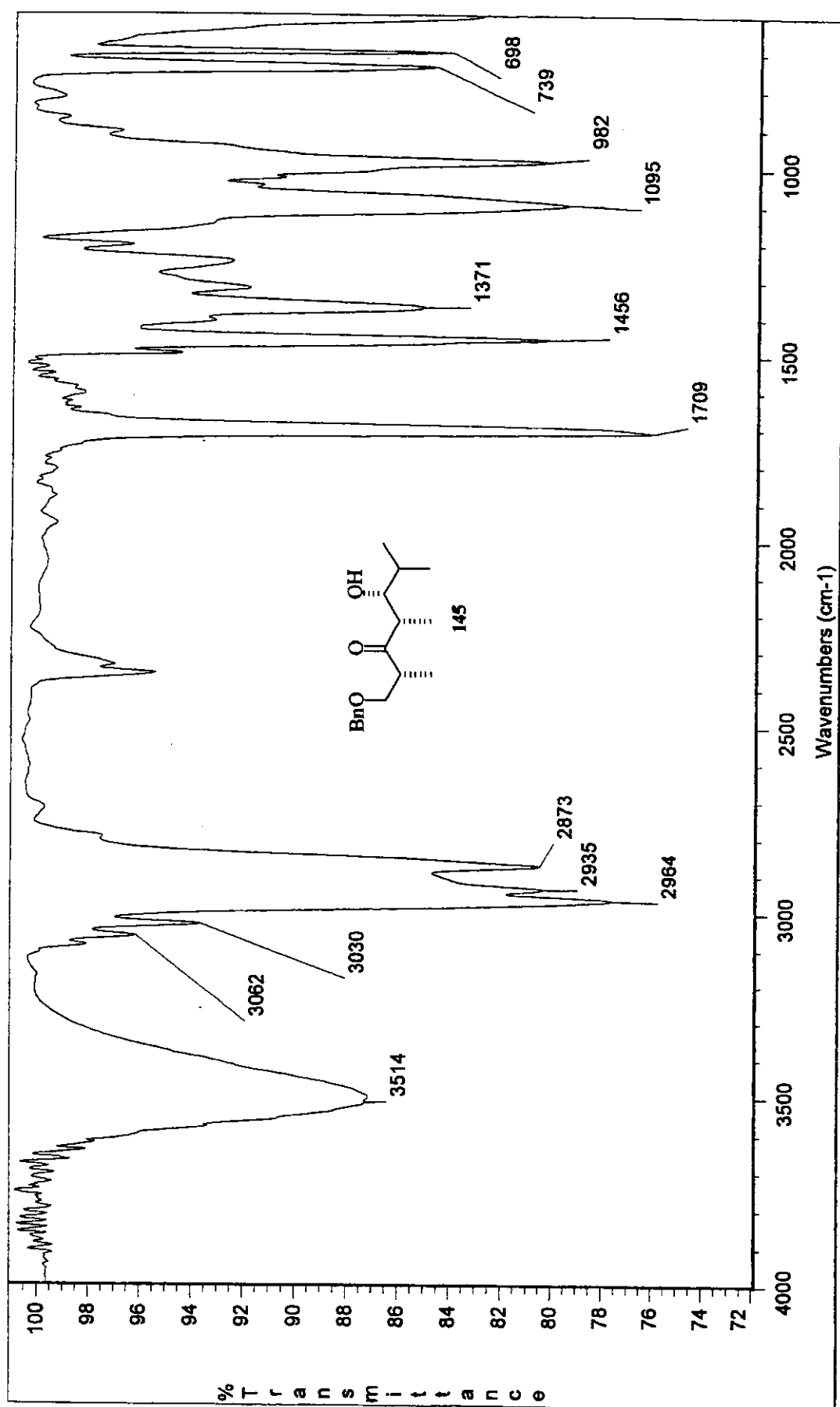
Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 47 min, 56 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): hidroxicetona 144



Espectro de IV (filme): hidroxiketona 145

Ivan 12IV6E, cdc18 jul12icjH2

Pulse Sequence: s2pul1

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: jul12icjH2

INOVA-500 "nmrsum"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 30.7 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

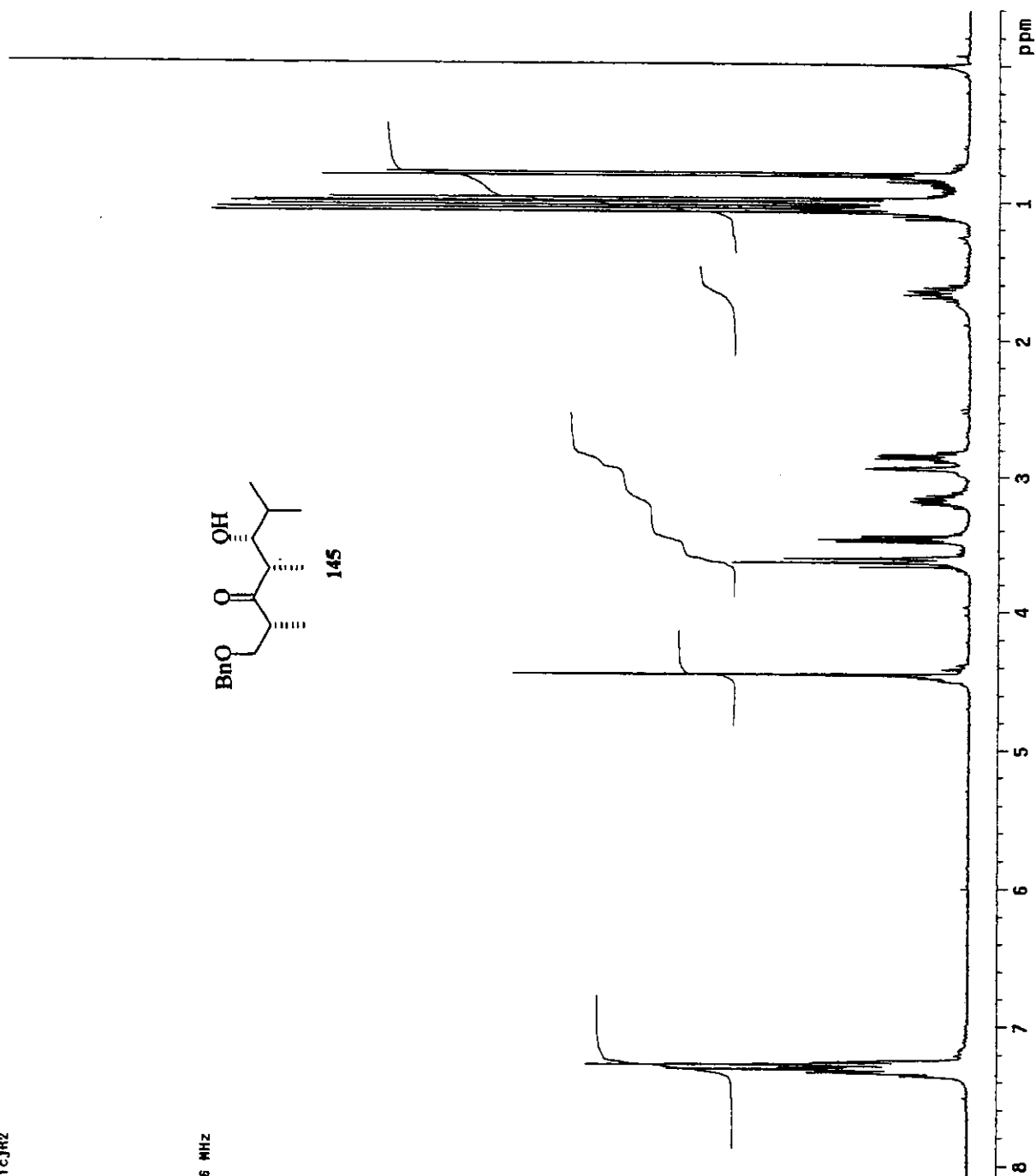
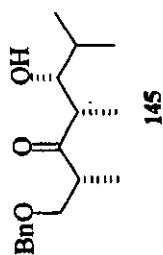
32 Repetitions

OBSERVE H1 300.0673566 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 1 min, 32 sec



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): hidroxiketona 145

ivan 121v6E, cdc13, jul121cjc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: jul121cjc

INDVA-500 "nmsun"

PULSE SEQUENCE

Relax delay 2.000 sec

Pulse 42.8 degrees

Acq time 0.500 sec

Width 20000.0 Hz

320 repetitions

OBSERVE C13, 75.451892 MHz

DECUPLE H1, 300.068576 MHz

Power 41 dB

continuously on

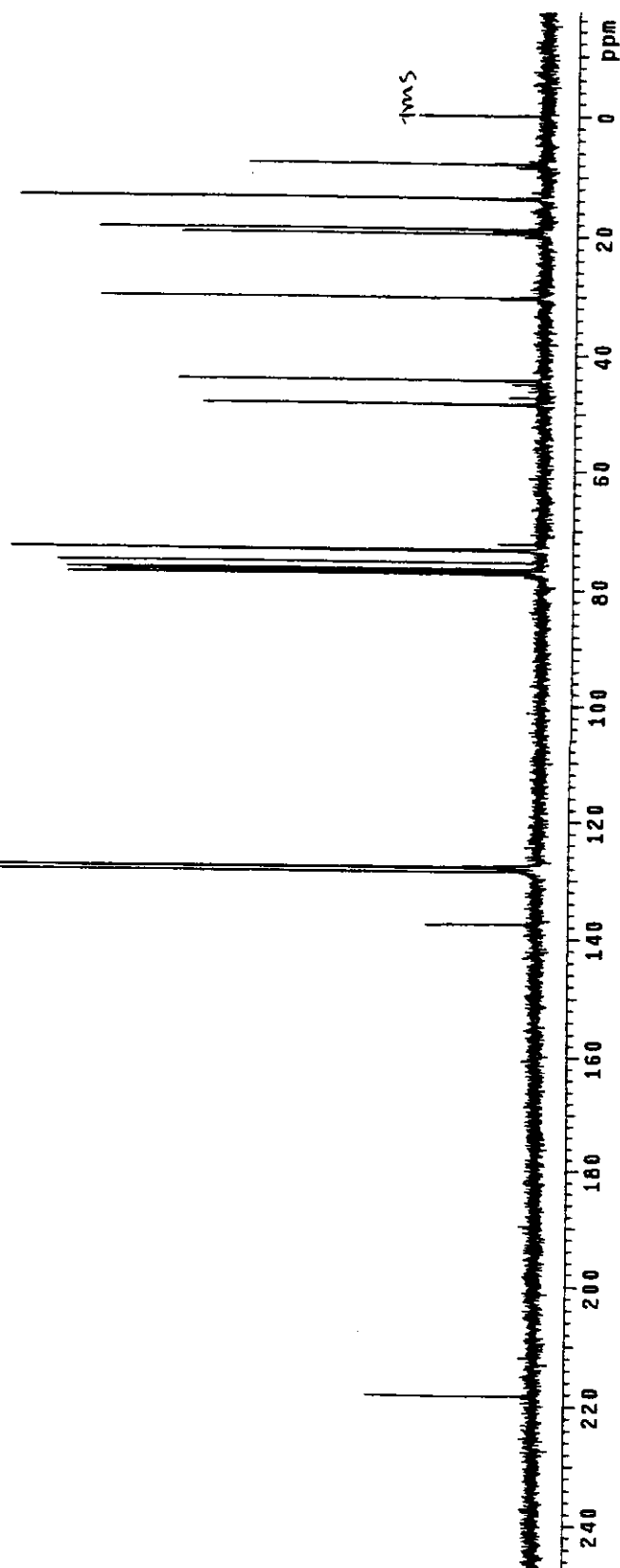
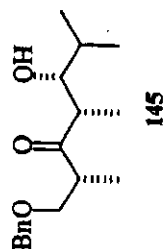
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 47 min, 58 sec



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): hidroxicetona 145

Ivan 19IV11, cdc13, Jul21c1H

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl₃

Ambient Temperature

File: Jul21c1H

INOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Pulse 29.5 degrees

Acq. time 4.000 sec

Width 8000.0 Hz

16 repetitions

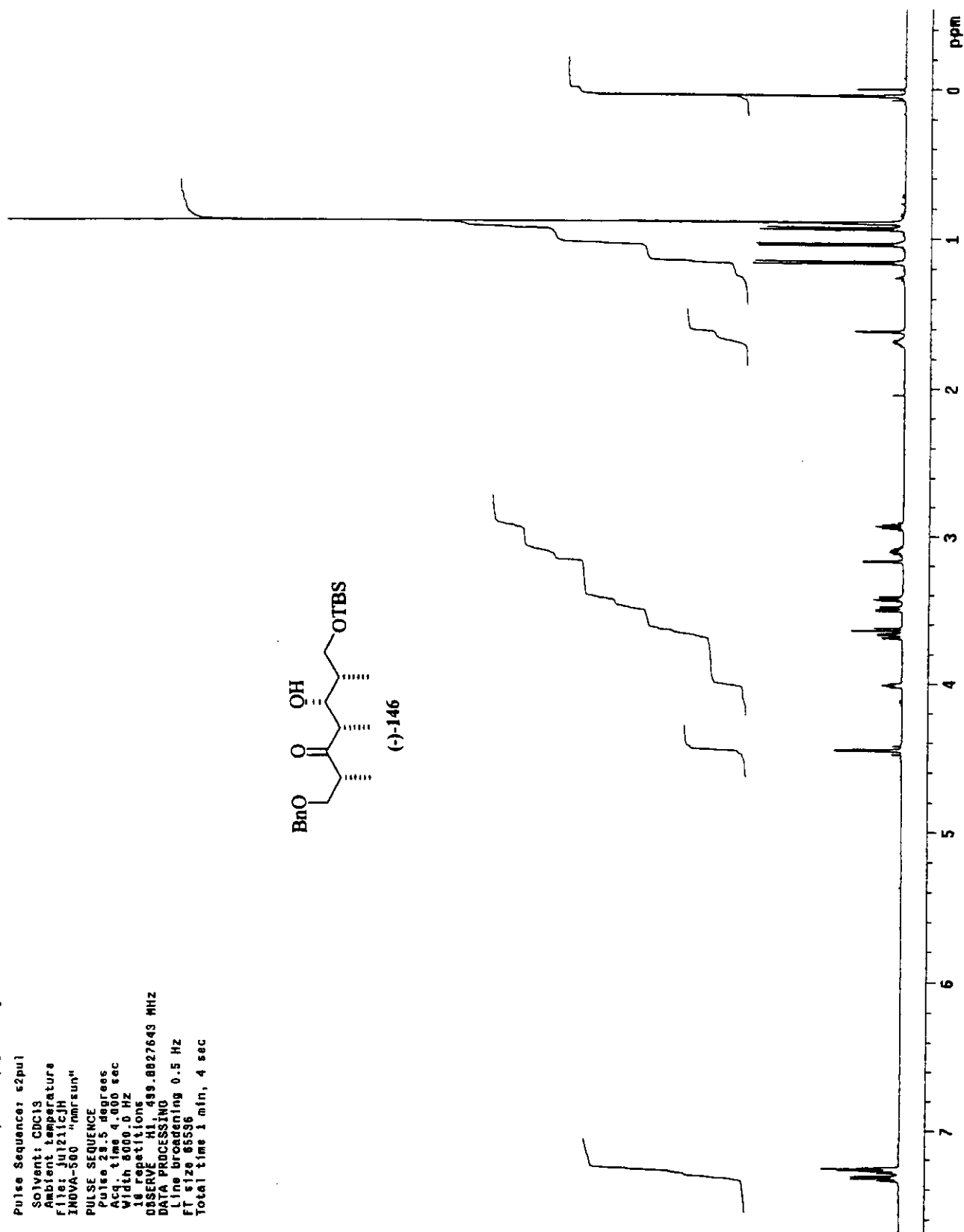
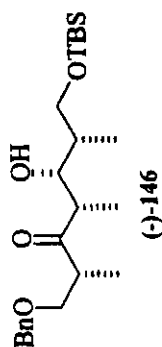
OBSERVE H1, 499.8827643 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

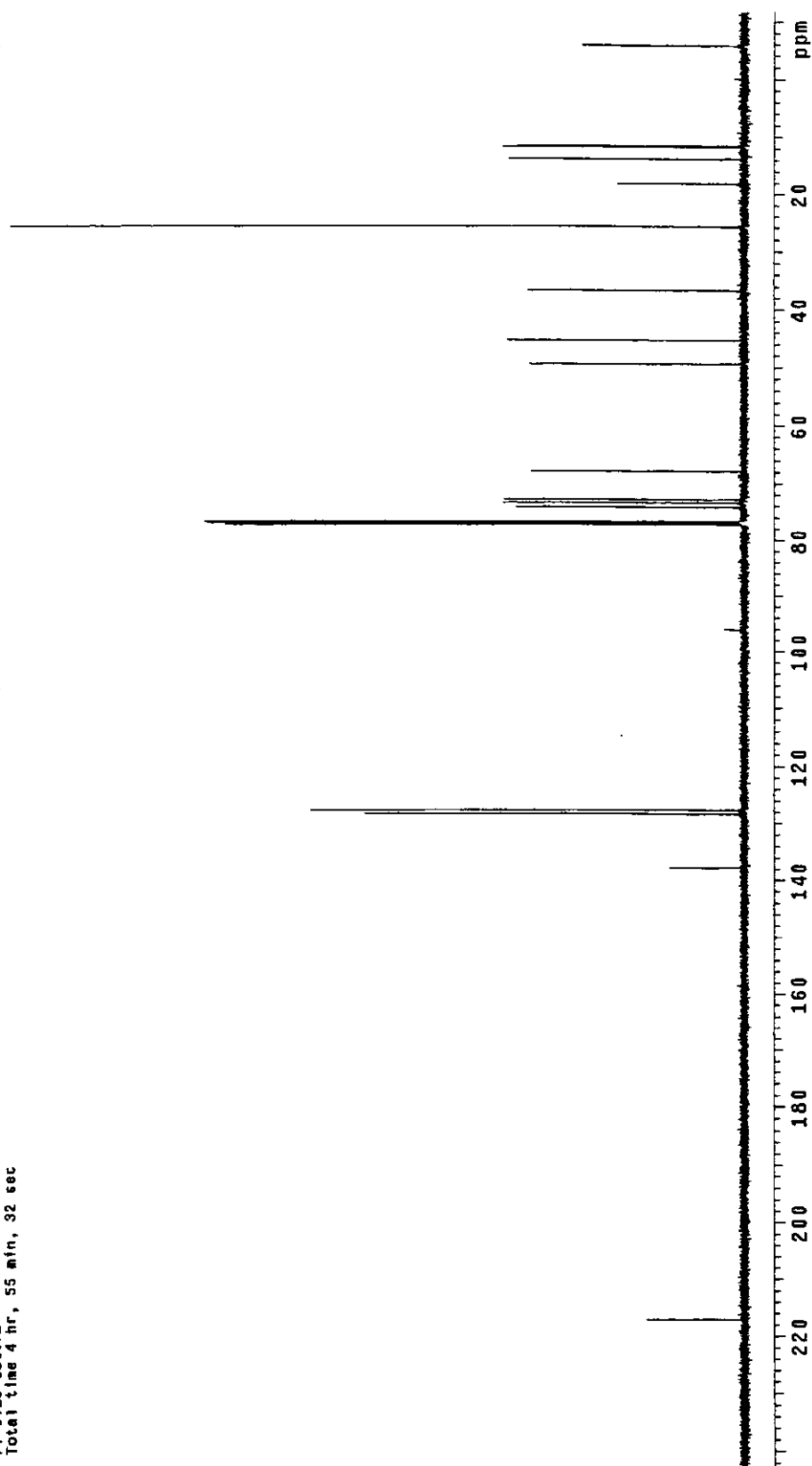
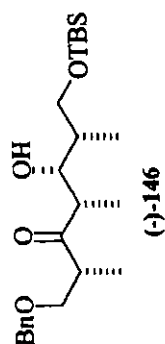
FT size 65596

Total time 1 min, 4 sec

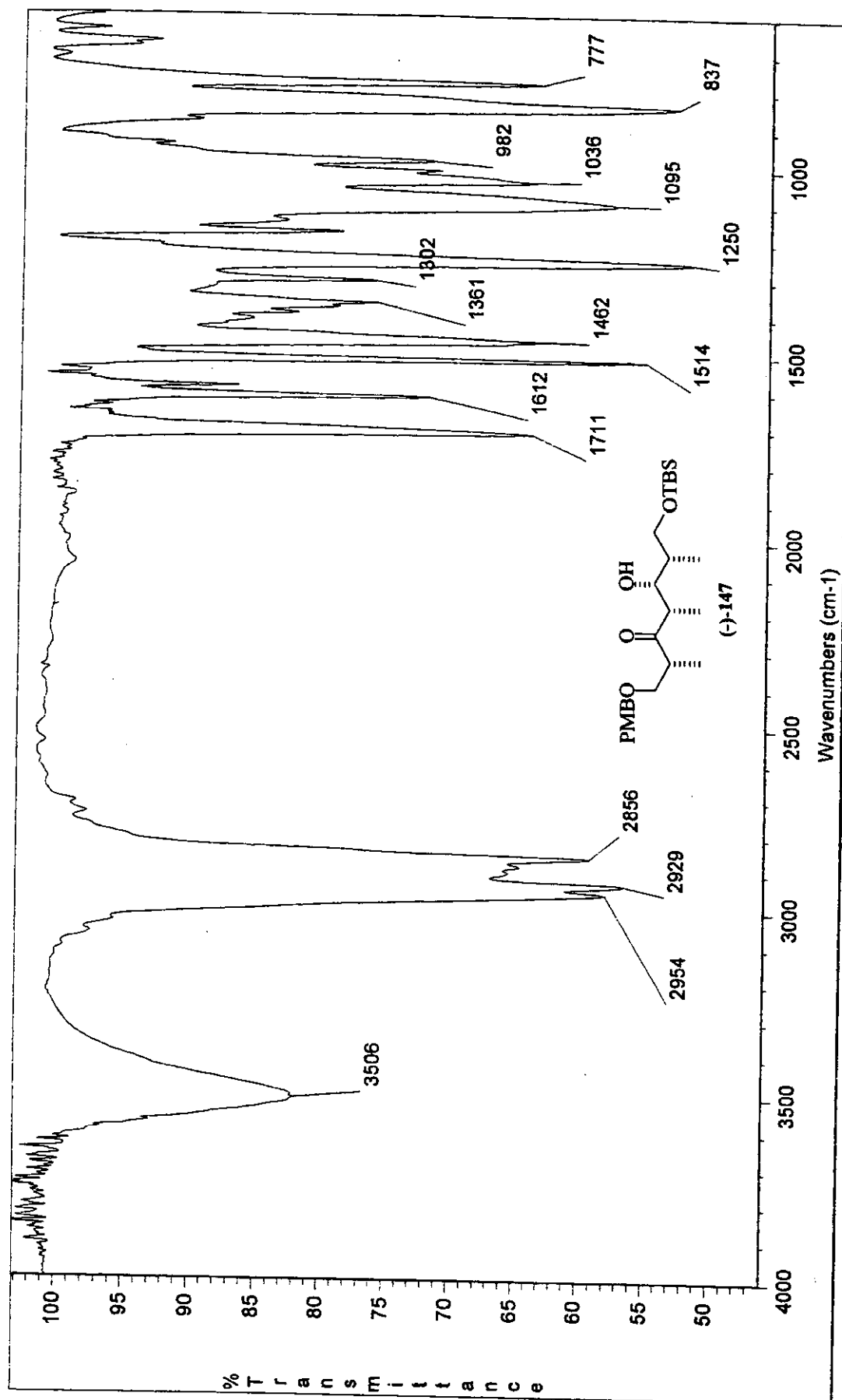


Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): hidroxiketona (-)-146

Ivan 19IV11, cdc19, Jul21cJC
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: Jul21cJC
 INOVA-500 "nmrsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 32051.3 Hz
 7000 repetitions
 OBSERVE C13, 125.6956215 MHz
 DECOUPLE H1, 499.6852557 MHz
 Power 30 dB,
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 131072
 Total time 4 hr, 55 min, 32 sec



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): hidroxiketona (-)-146

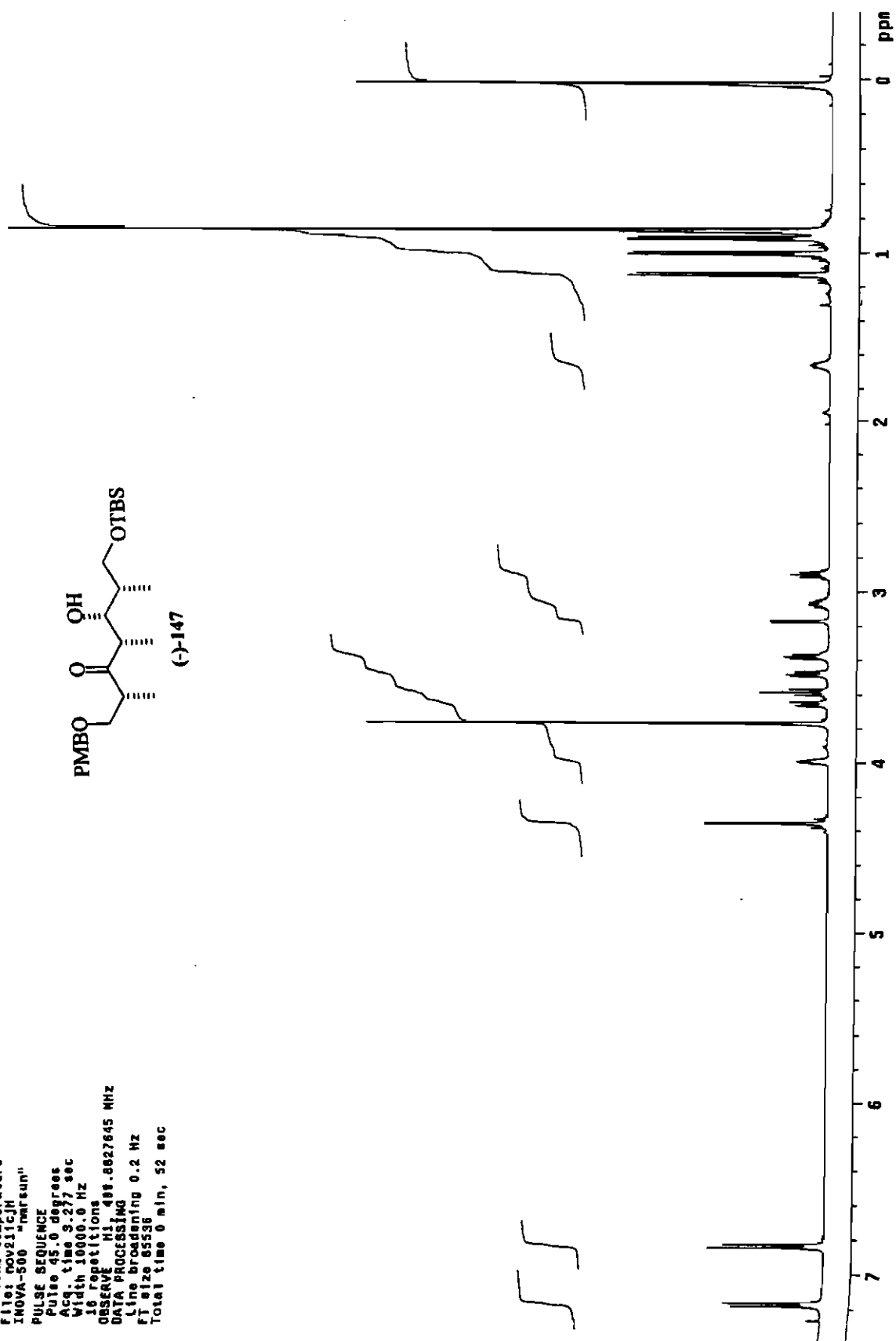
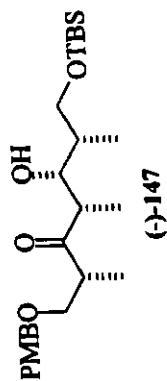


Espectro de IV (filme): hidroxiketona (-)-147

```

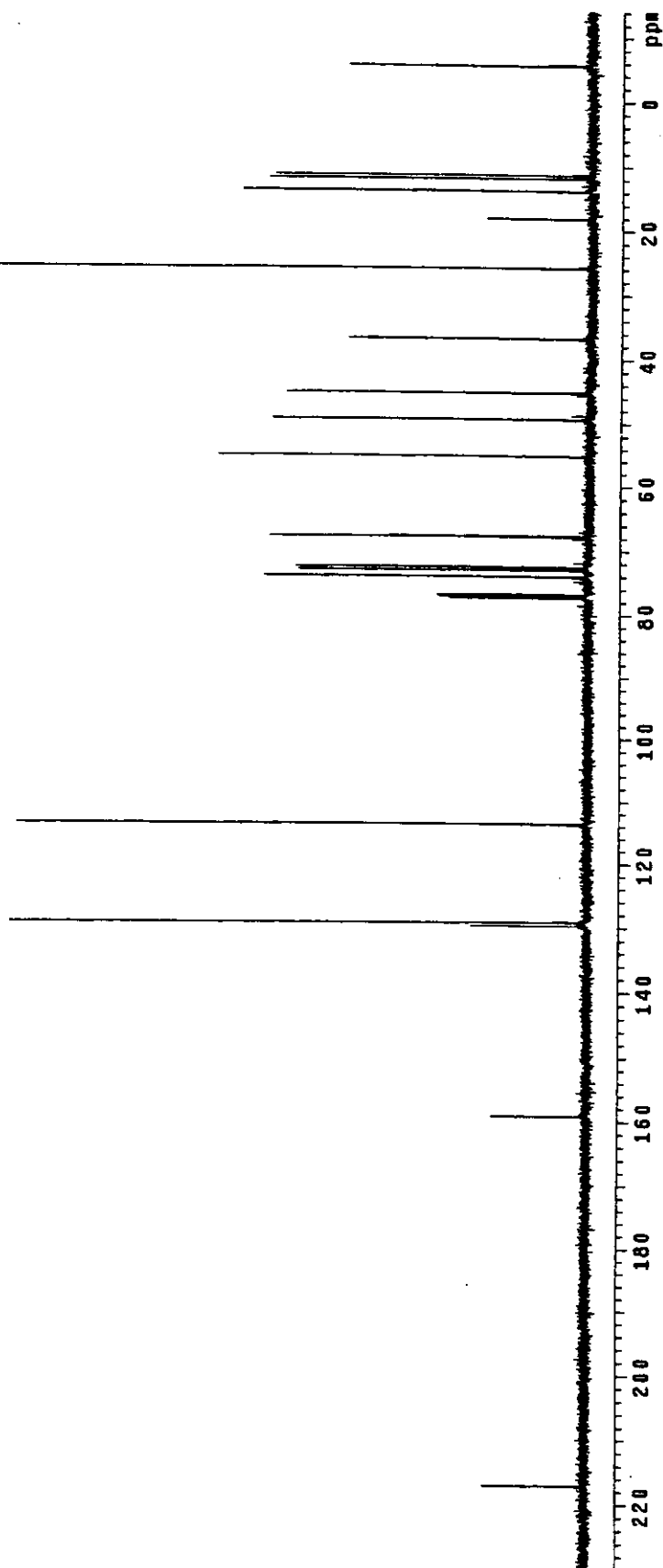
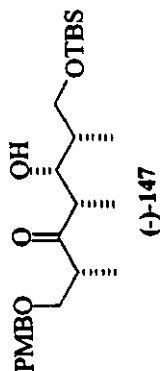
Ivan 72iiv59 nov21tcjh
Pulse Sequence: e2pul
Solvent: CDC13
Ambient temperature
file: nov21tcjh
INOVA-500 "marsun"
PULSE SEQUENCE
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.277 sec
Width 10000.0 Hz
16 repetitions
CONSERVE N1499.8827645 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 0 min, 52 sec

```

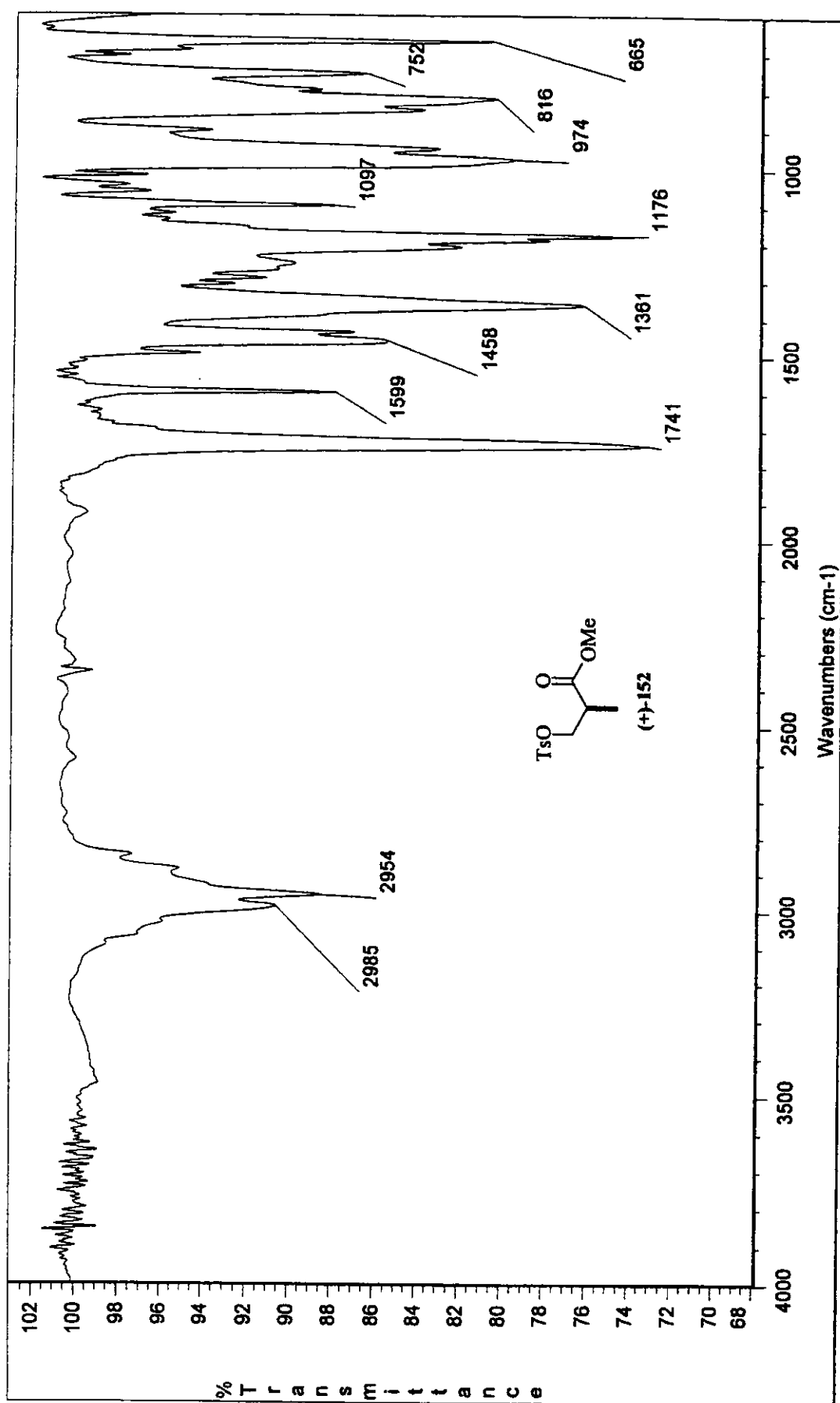


Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): hidroxiketona (-)-147

Ivan 72IV58 nov21icjc
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: nov21icjc
 INOVA-500 "marsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 1.500 sec
 Pulse 45.000 sec
 Acq. time 1.024 sec
 Width 31501.5 Hz
 288 repetitions
 OBSERVE C13, 125.8858908 MHz
 DECOUPLE H1, 499.8632557 MHz
 Power 34 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 9 hr, 31 min, 6 sec



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): hidroxiketona (-)-147

Espectro de **IV** (filme): éster tosilado (+)-152

Ivan 281v15, cdcl3, set131cJH1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: set131cJH1

INQVA-500 "narsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 30.7 degrees

Acq. time 2.867 sec

Width 6000.0 Hz

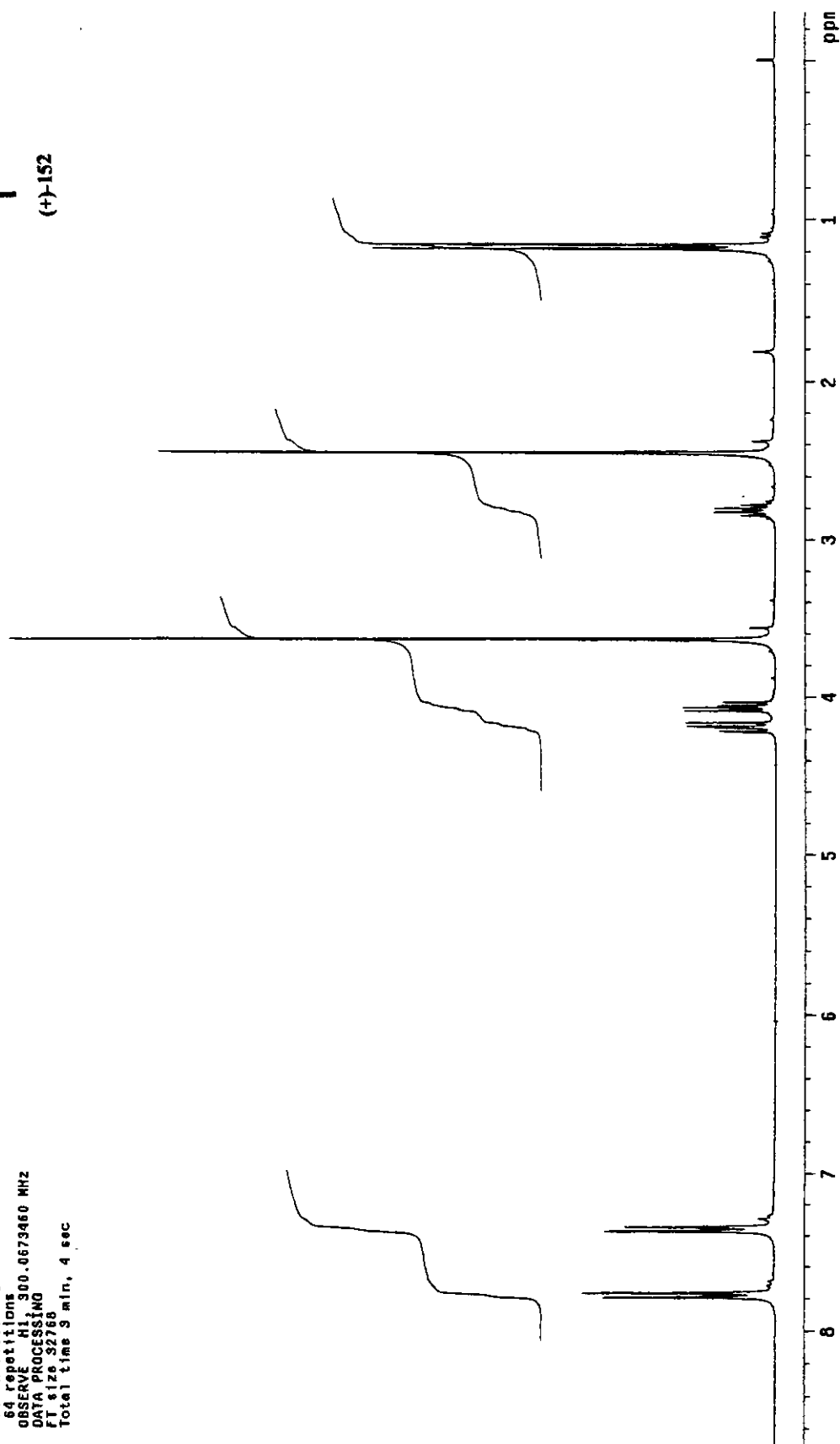
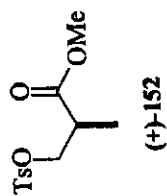
64 repetitions

OBSERVE H1, 300.0673460 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 9 min, 4 sec



Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): éster tosilado (+)-152

Ivan 281w15, cdcl3, set131cjc1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: set131cjc1

INQVA-500 "mrfsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 42.8 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

448 Repetitions

OBSERVE C13, 75.451956 MHz

DECOUPLE H1, 300.068576 MHz

Power 41 dB

continuously on

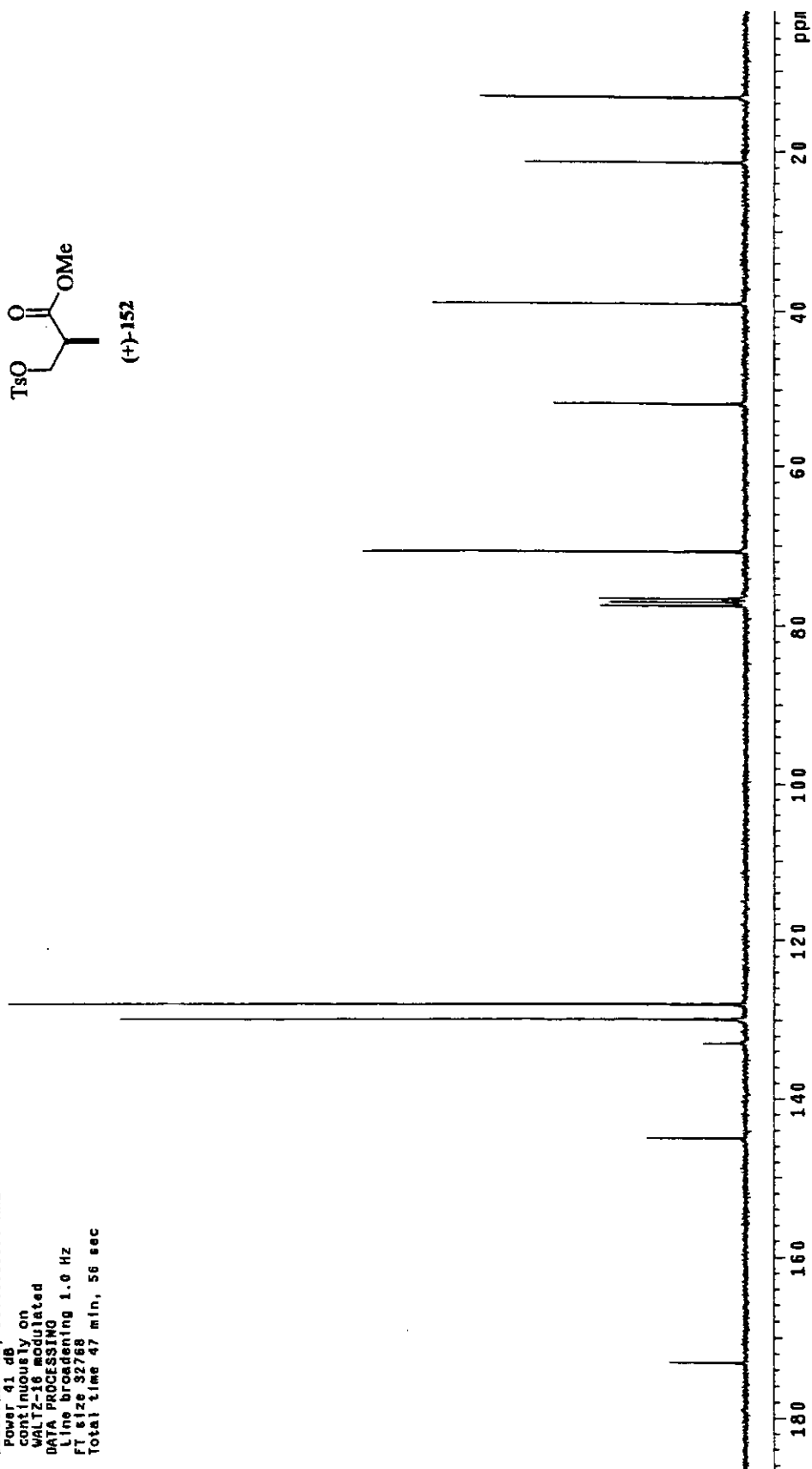
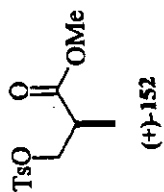
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

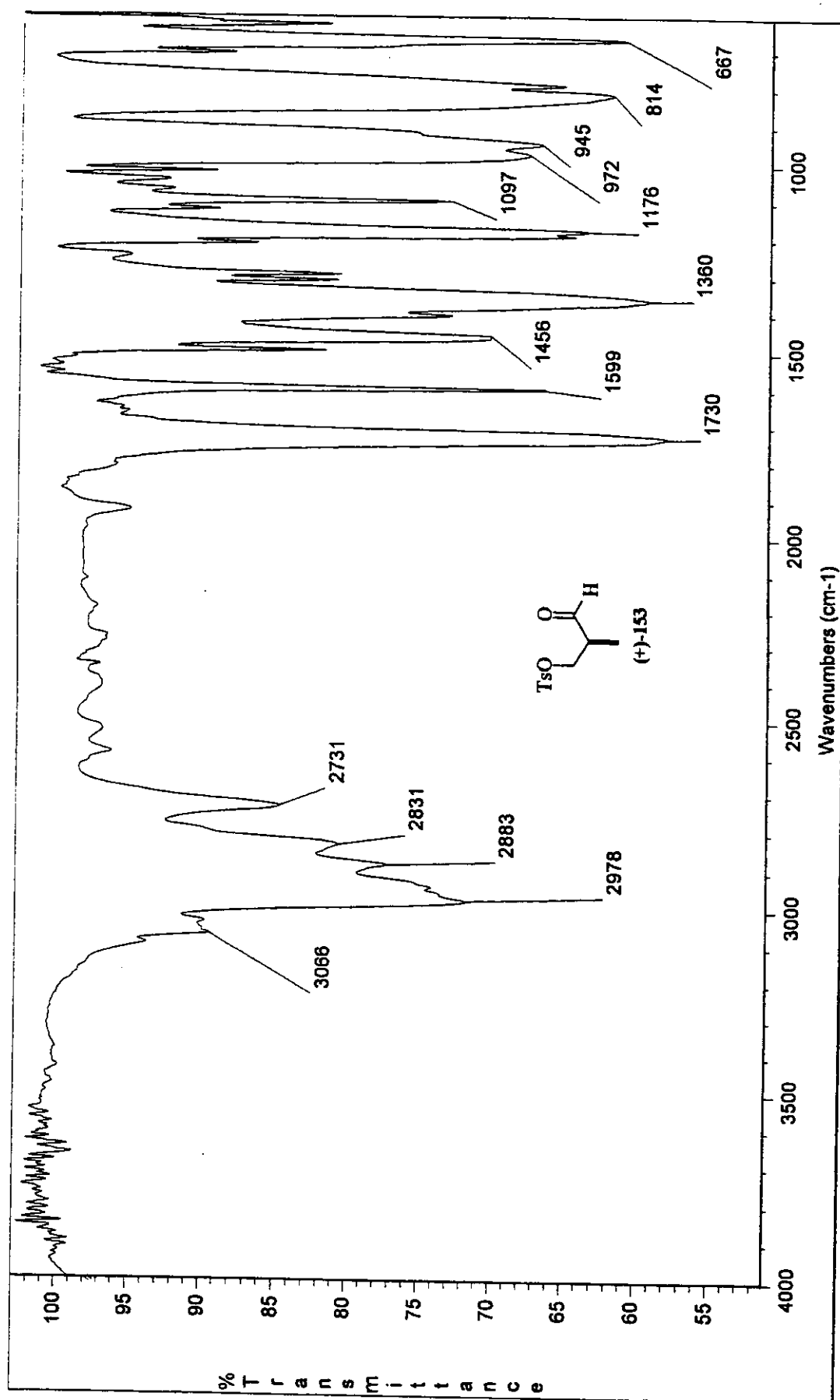
Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

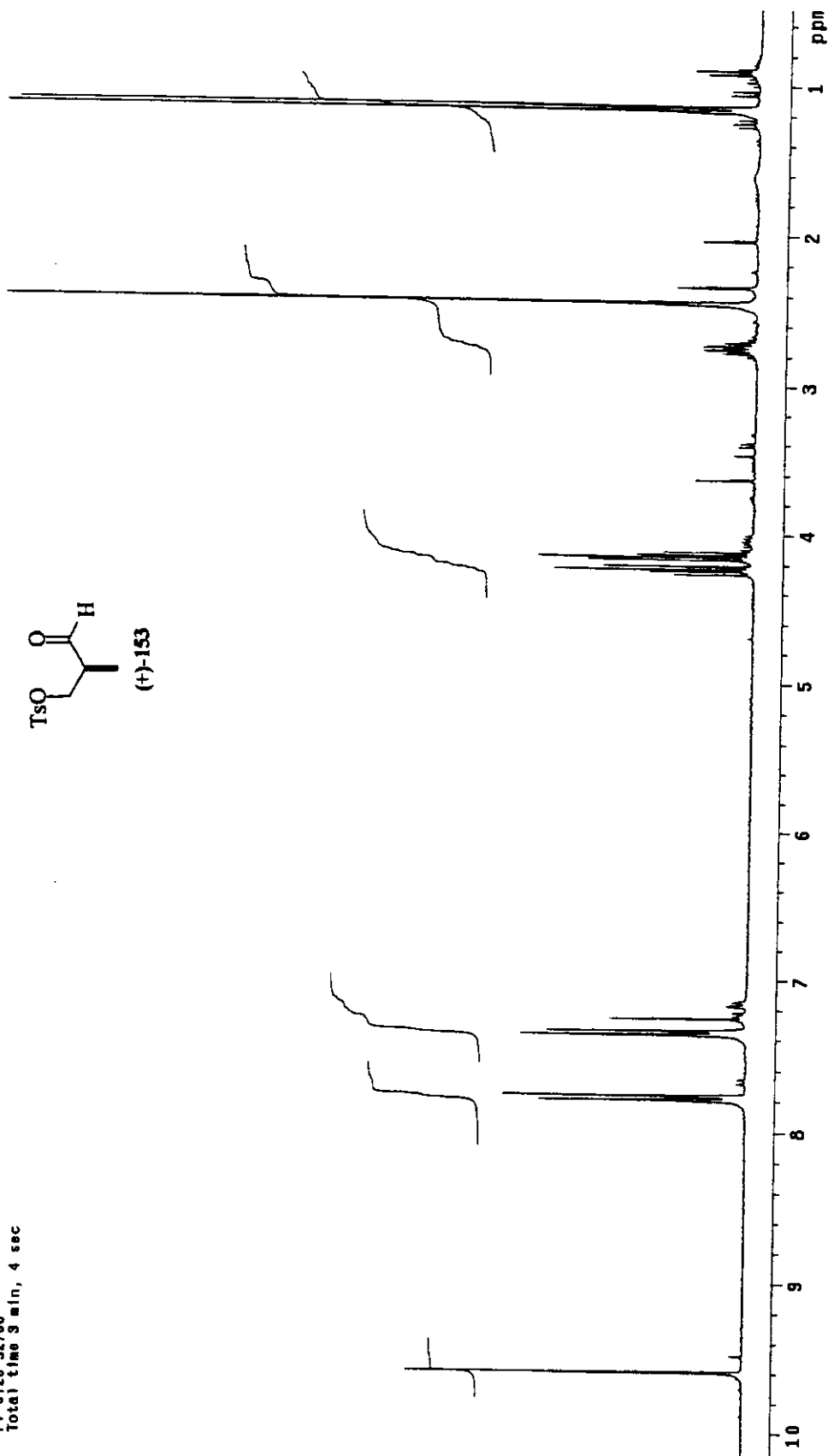
Total time 47 min, 56 sec



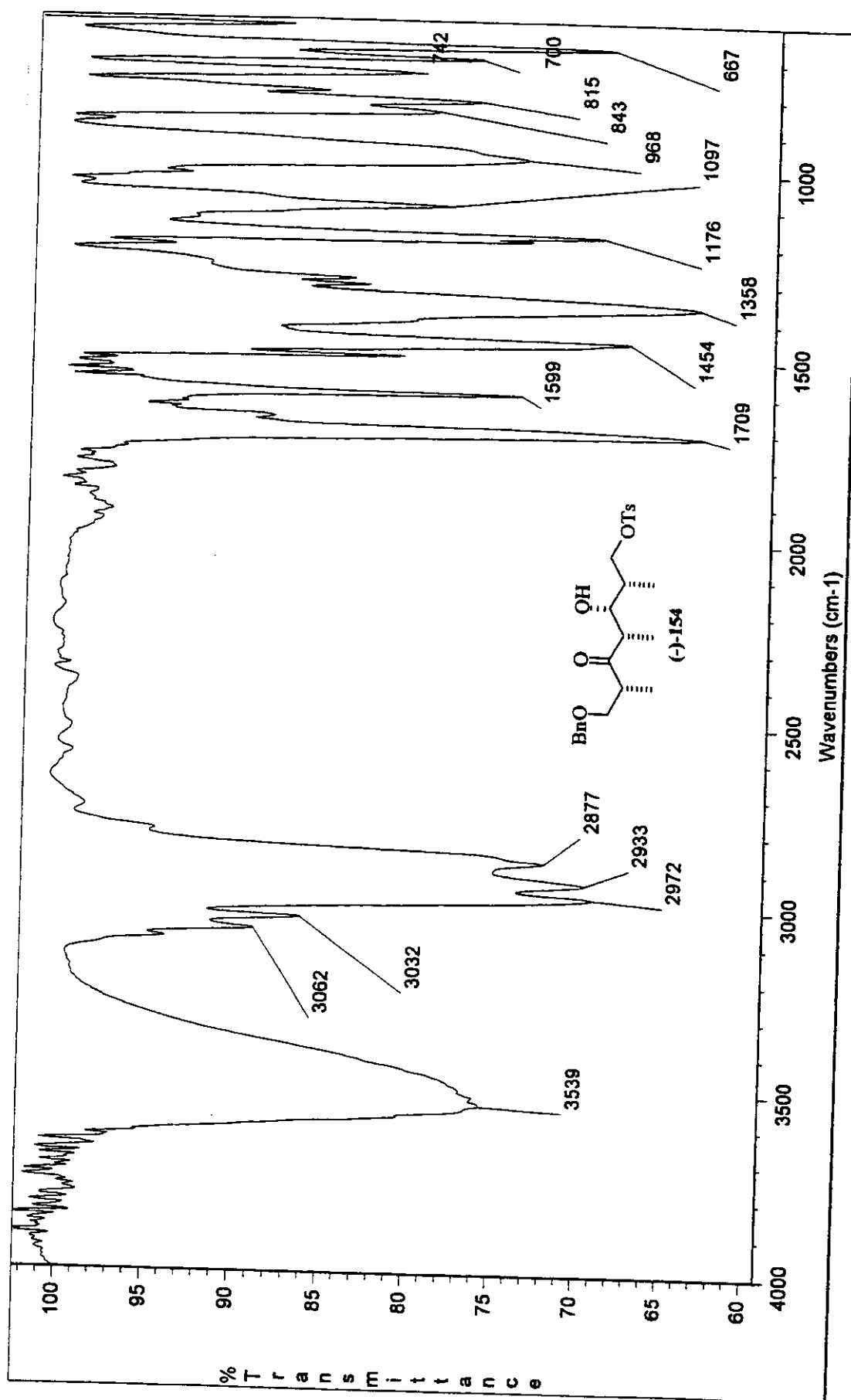
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): éster tosilado (+)-152

Espectro de **IV** (filme): aldeído tosilado (+)-153

Ivan 601V40 set191cjh
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: set191cjh
INOVA-500 "narsun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 91.3 degrees
Acq. time 2.867 sec
Width 8000.0 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 300.0873569 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 3 min, 4 sec

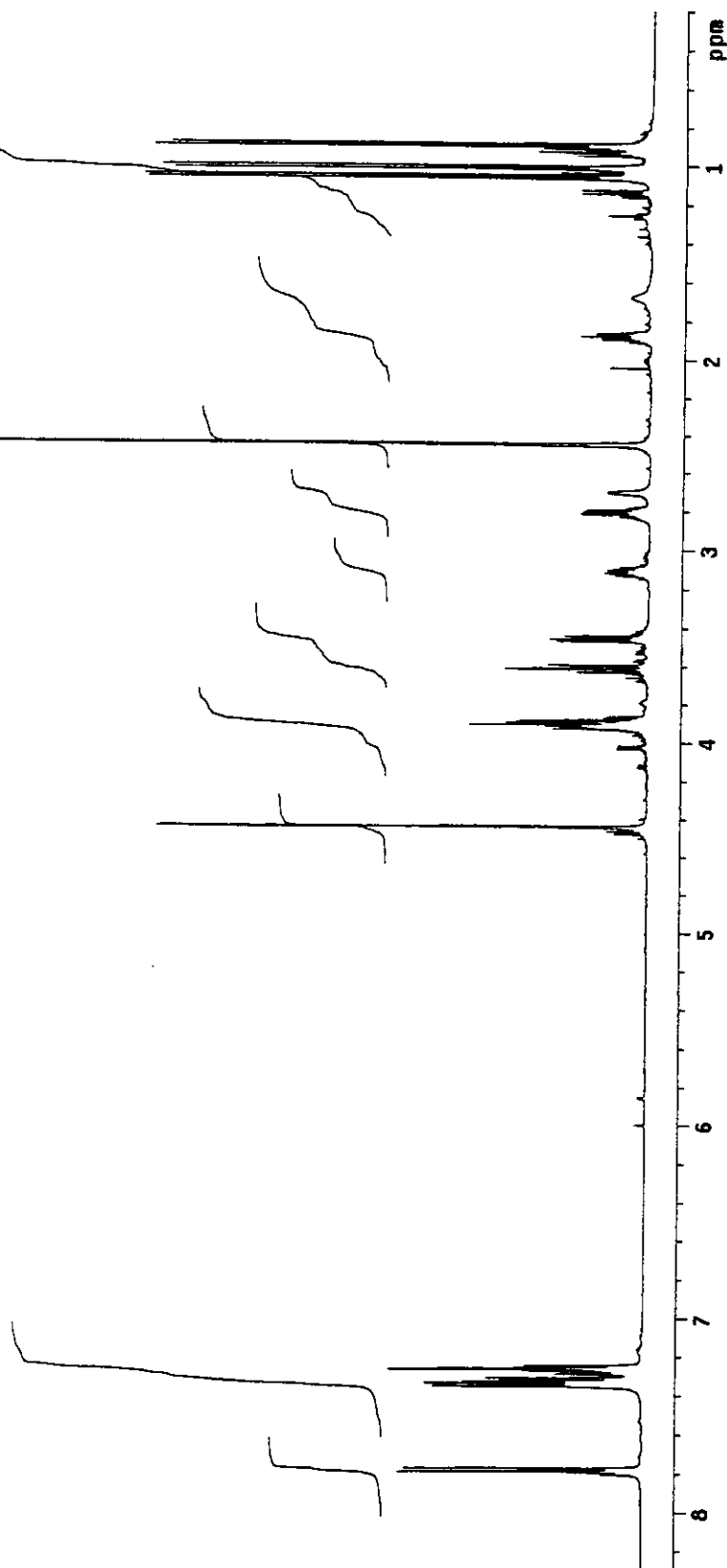
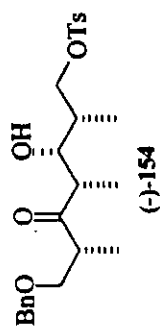


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): aldeído tosilado (+)-153



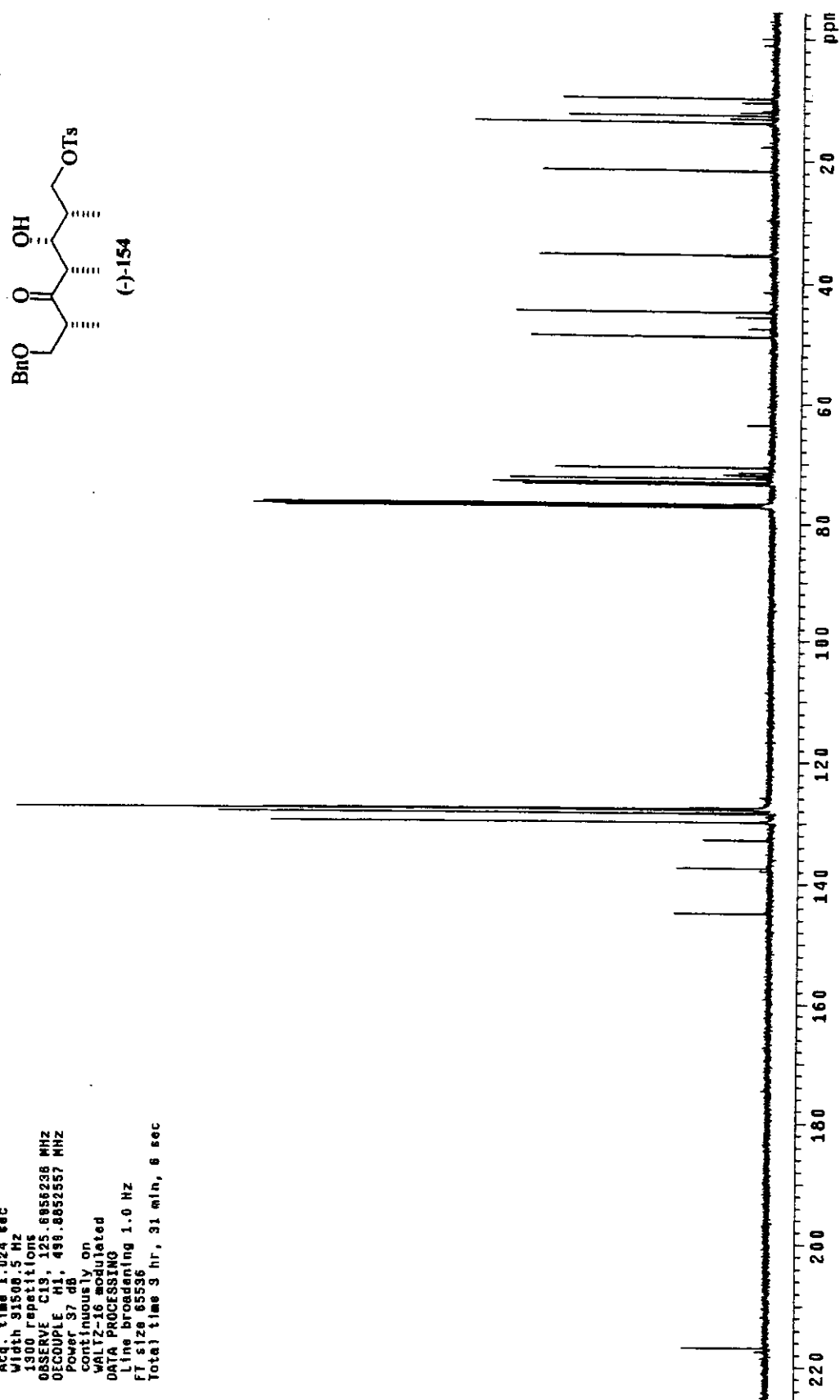
Espectro de IV (filme): hidroxiketona (-)-154

Ivan 611V45 cdc13 set221cjh
 Pulse Sequence: e2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: set221cjh
 INOVA-500 "marsun"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 9.277 sec
 Width 10000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1 499.8827632 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FT size 65596
 Total time 1 min, 45 sec

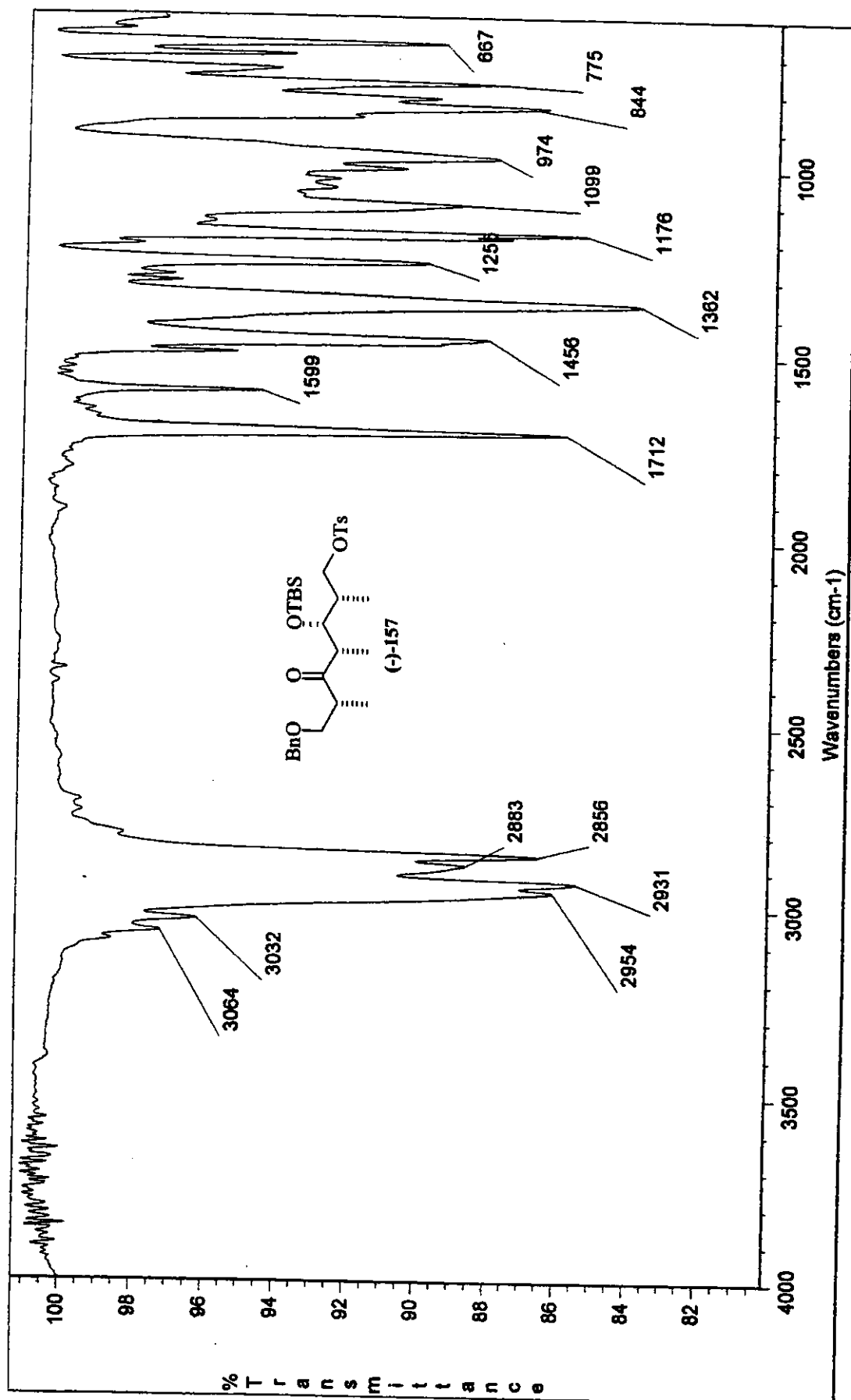


Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): hidroxiketona (-)-154

Ivan 611V49 cdc13 sat221c1c
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: sat221c1c
 INOVA-500 "nucsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 31500.5 Hz
 1300 repetitions
 OBSERVE C13, 125.6956238 MHz
 DECOUPLE H1, 498.882557 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 WAIT-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 3 hr, 31 min, 8 sec

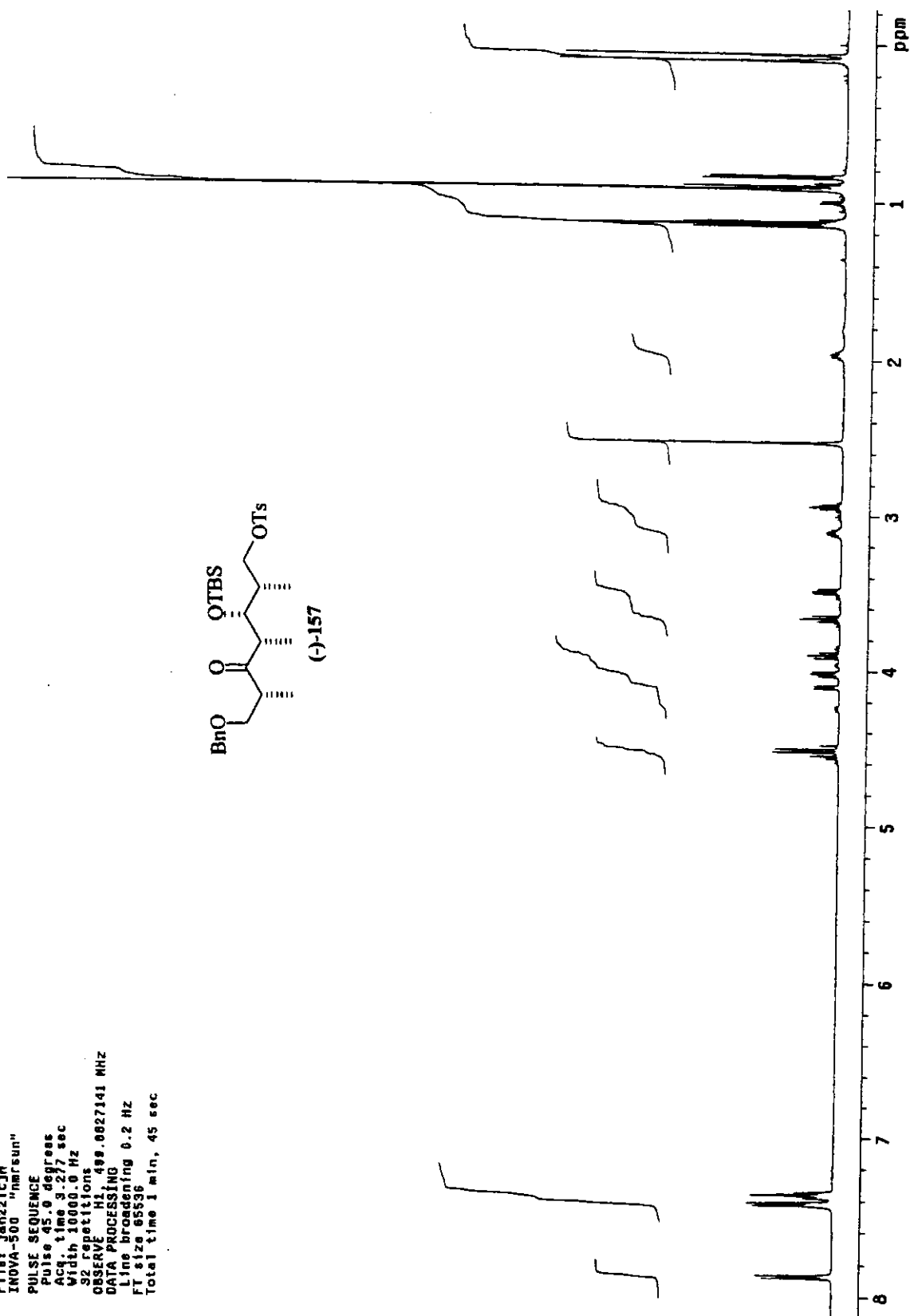
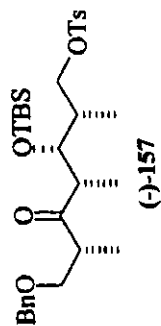


Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): hidroxiketona (-)-154



Espectro de IV (filme): sililoxicetona (-)-157

Ivan 771v63, cdc13, jan221cjh
 Pulse Sequence: e2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: jan221cjh
 INOVA-500 "narsun"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.277 sec
 Width 10000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 499.0027141 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 min, 45 sec



Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): sililoxicetona (-)-157

Ivan 77iv83, cdc13, Jan22icjc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: Jan22icjc

INQVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Relax delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq time 1.024 sec

Width 31508.5 Hz

640 repetitions

OBSERVE G19, 125.6956287 MHz

DECOUPLE H1, 499.8052557 MHz

Power 37 dB

continuously on

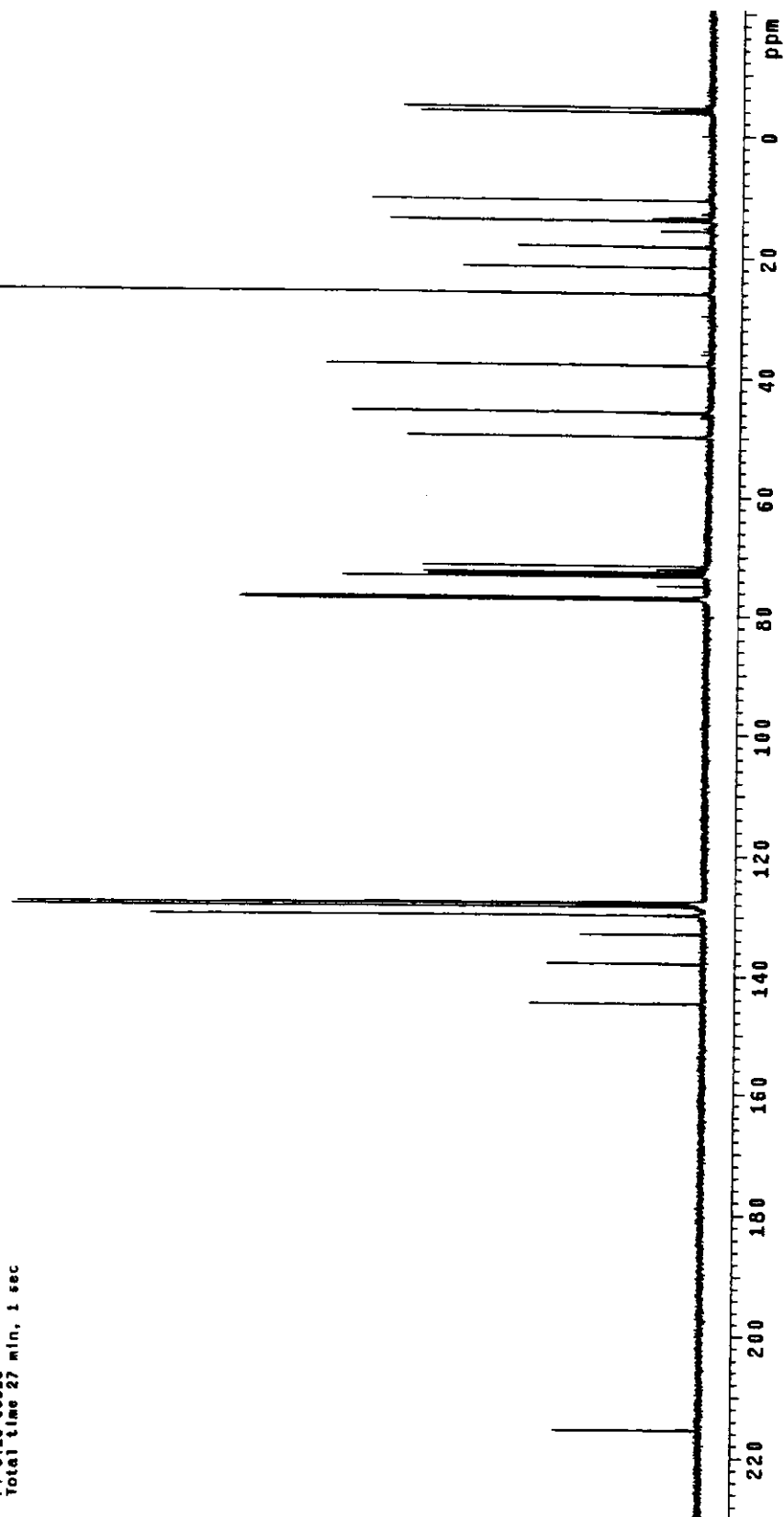
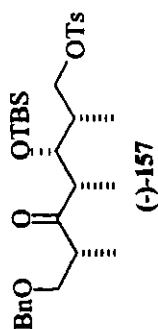
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

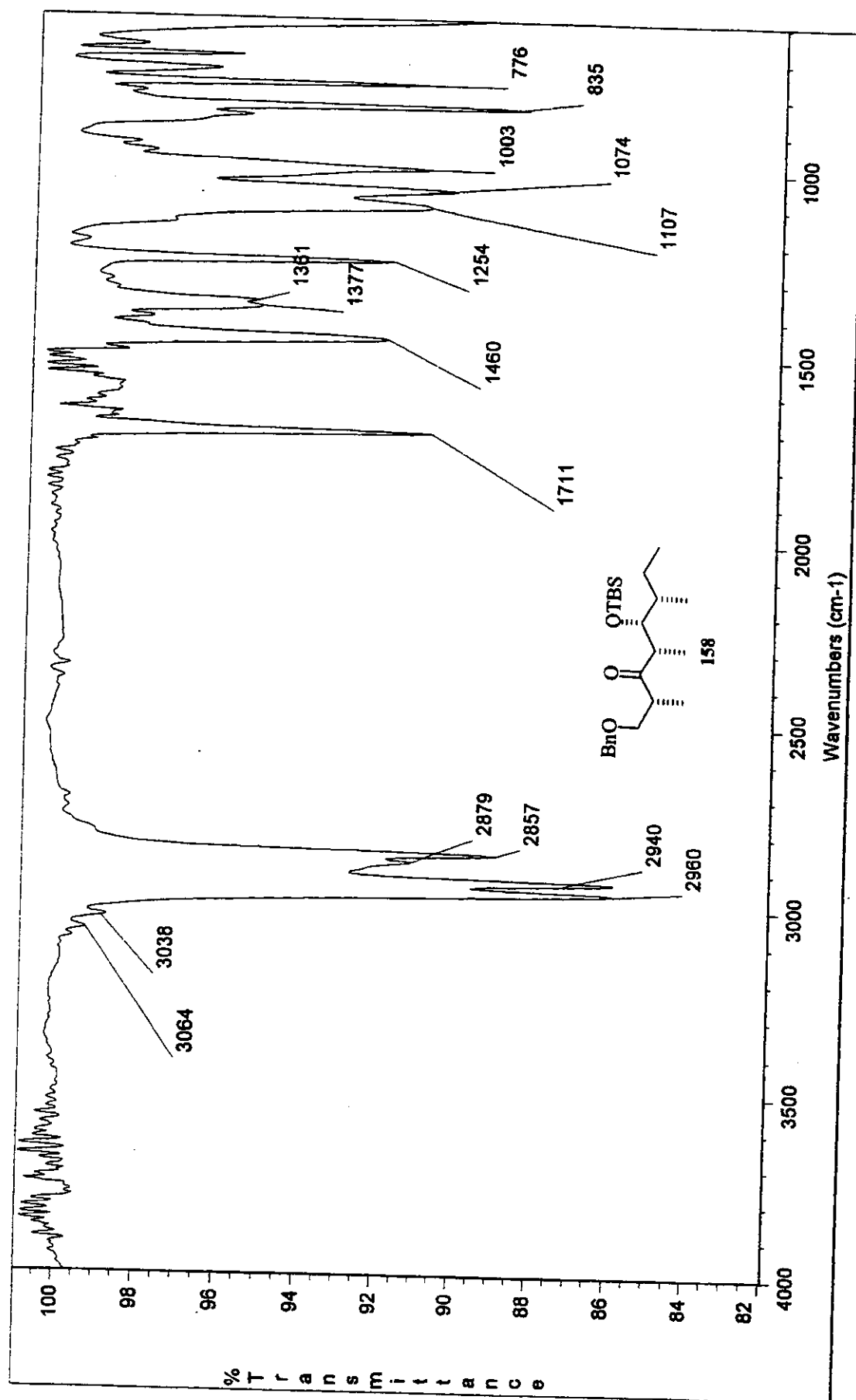
Line broadening 1.0 Hz

FI size 85536

Total time 27 min, 1 sec



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): sililoxicetona (-)-157

Espectro de **IV** (filme): octanona **158**

Ivan 64cc2, cdc13, jen191cjh1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: jen191cjh1

INDVA-500 "mrtun"

PULSE SEQUENCE

Relax: delay 0.200 sec

Pulse: 91.3 degrees

Acq: time 2.687 sec

Width 6000.0 Hz

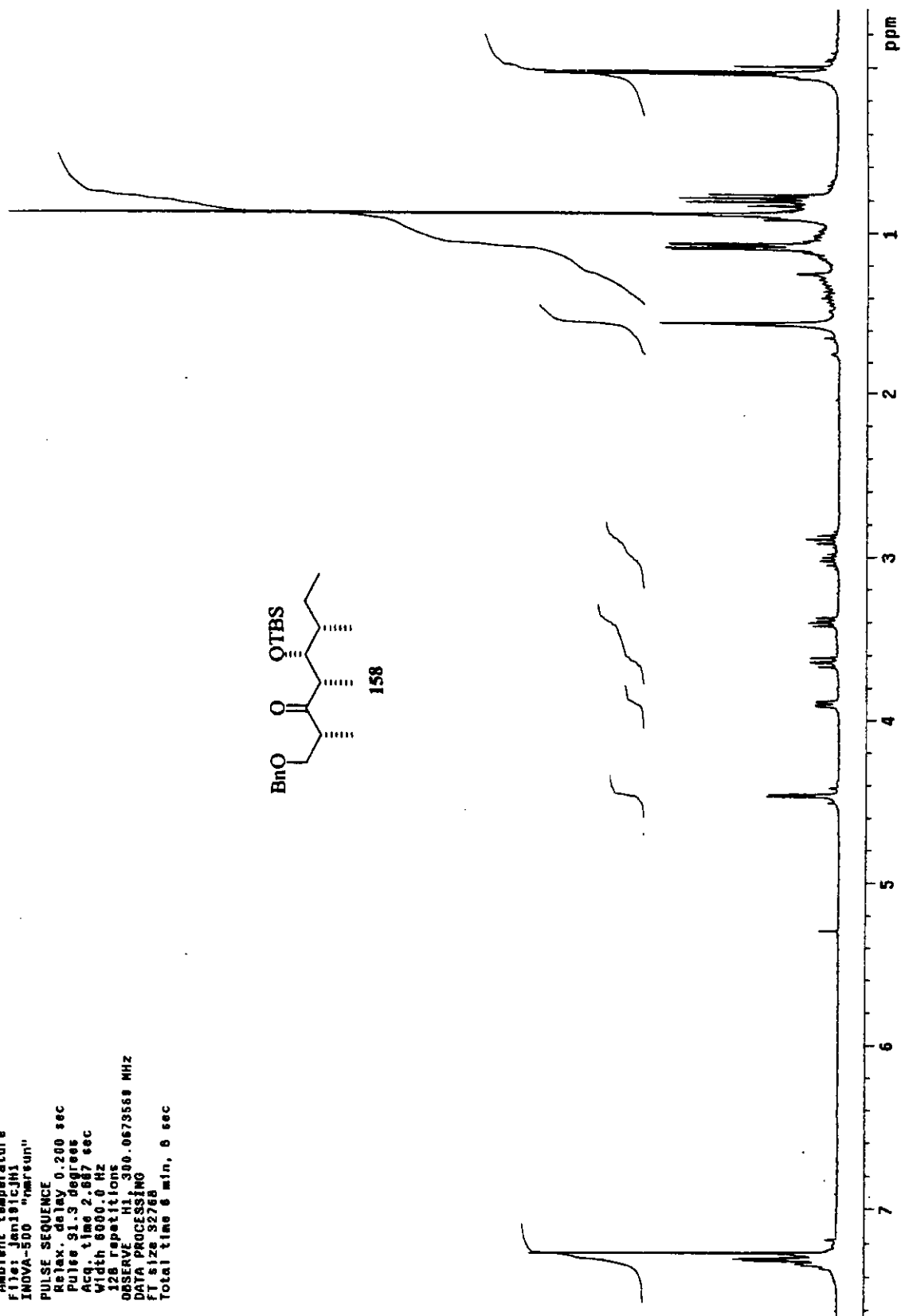
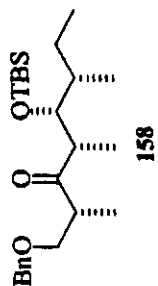
128 repetitions

06SERVE H1, 300.0673568 MHz

DATA PROCESSING

FI size 32768

Total time 6 min, 0 sec



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): octanona 158

Ivan 04cc2, cdc13, Jan191c1c1

Pulse Sequence: z2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: Jan191c1c1

INOVA-500 "mreun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

20000 repetitions

OBSERVE C13, 75.4518507 MHz

DECOUPLE H1, 300.0680576 MHz

Power 41.05,

continuously on

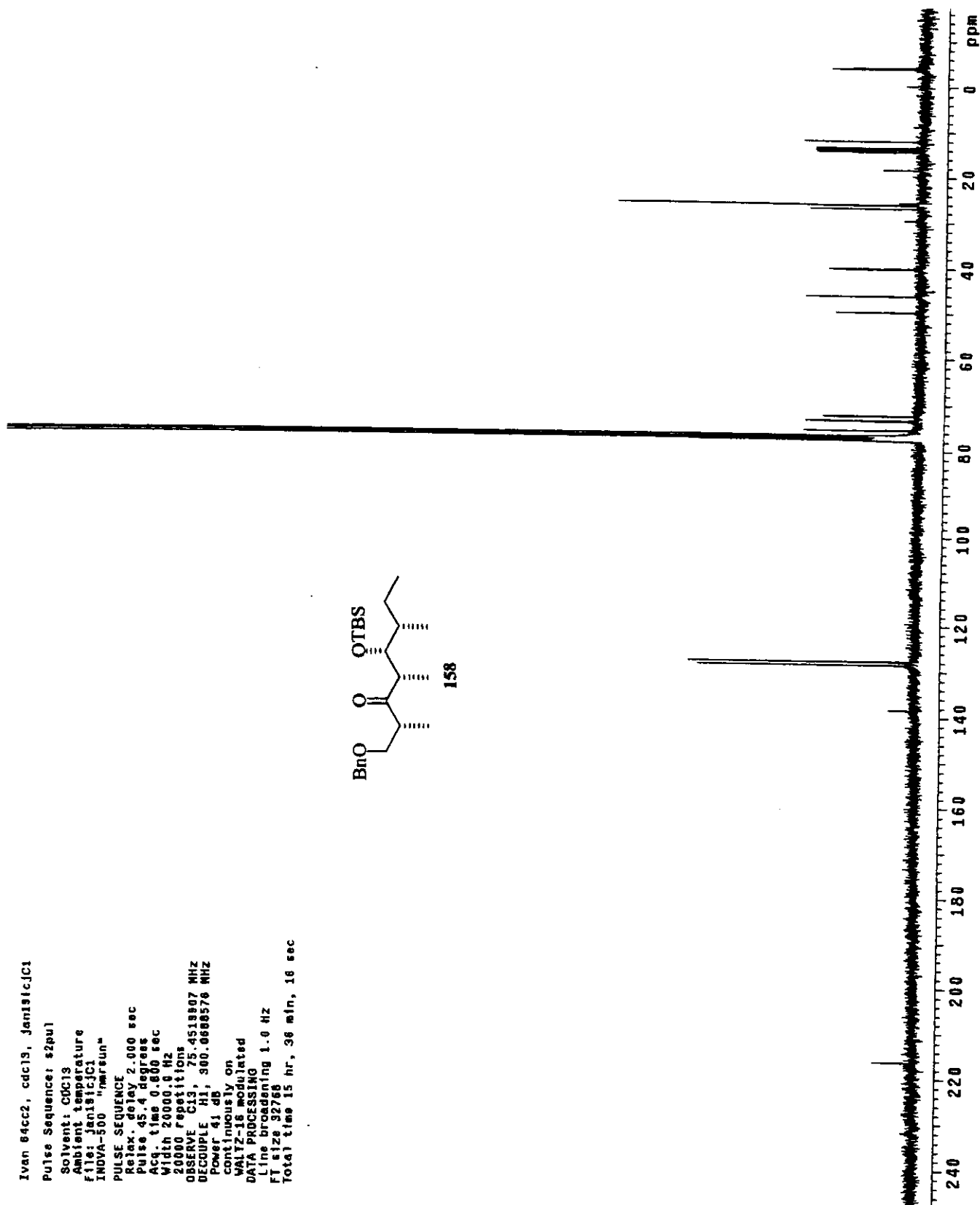
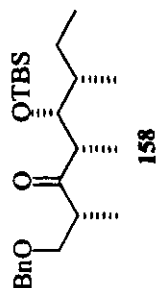
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

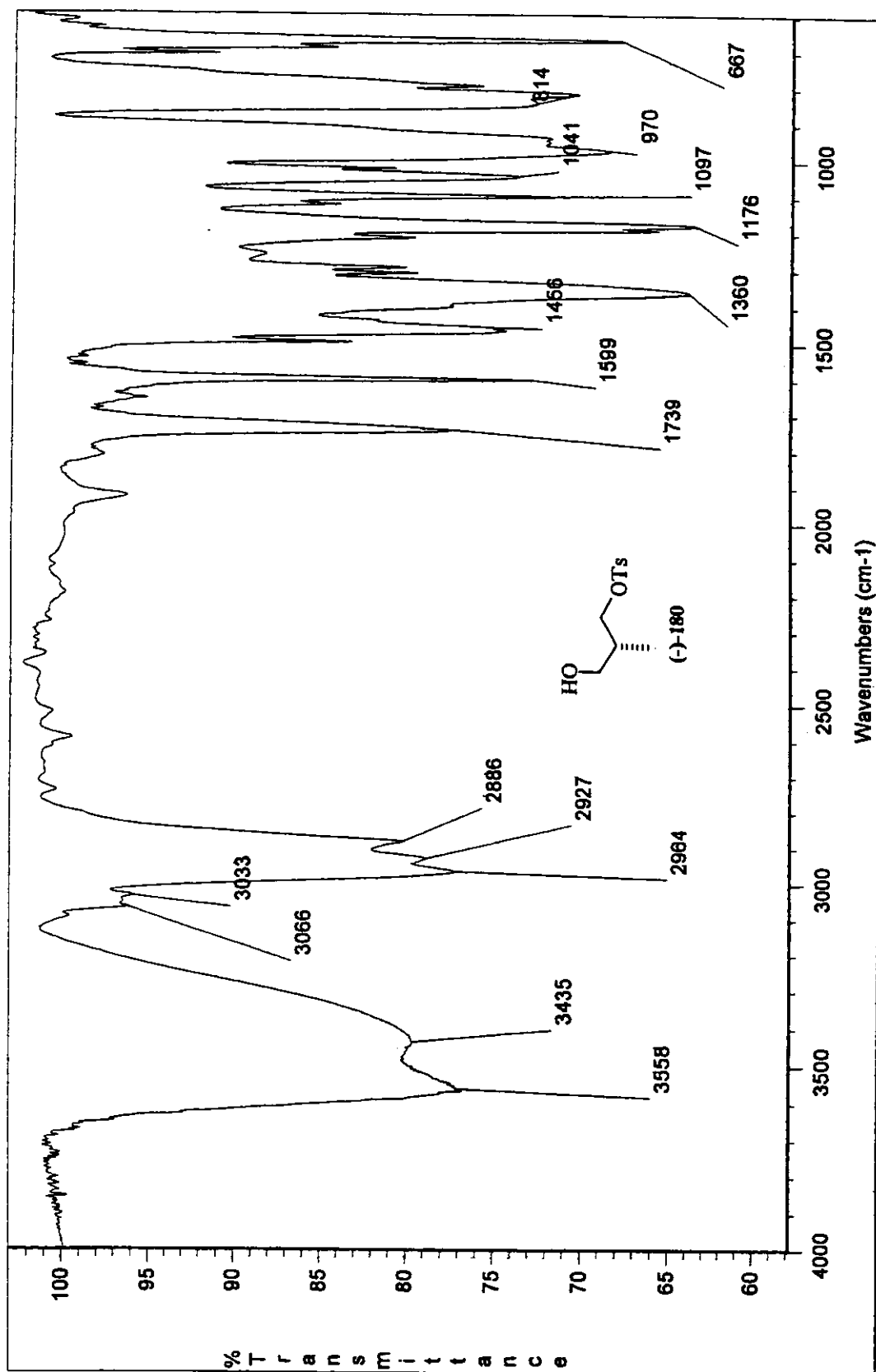
Line broadening 1.0 Hz

File size 32768

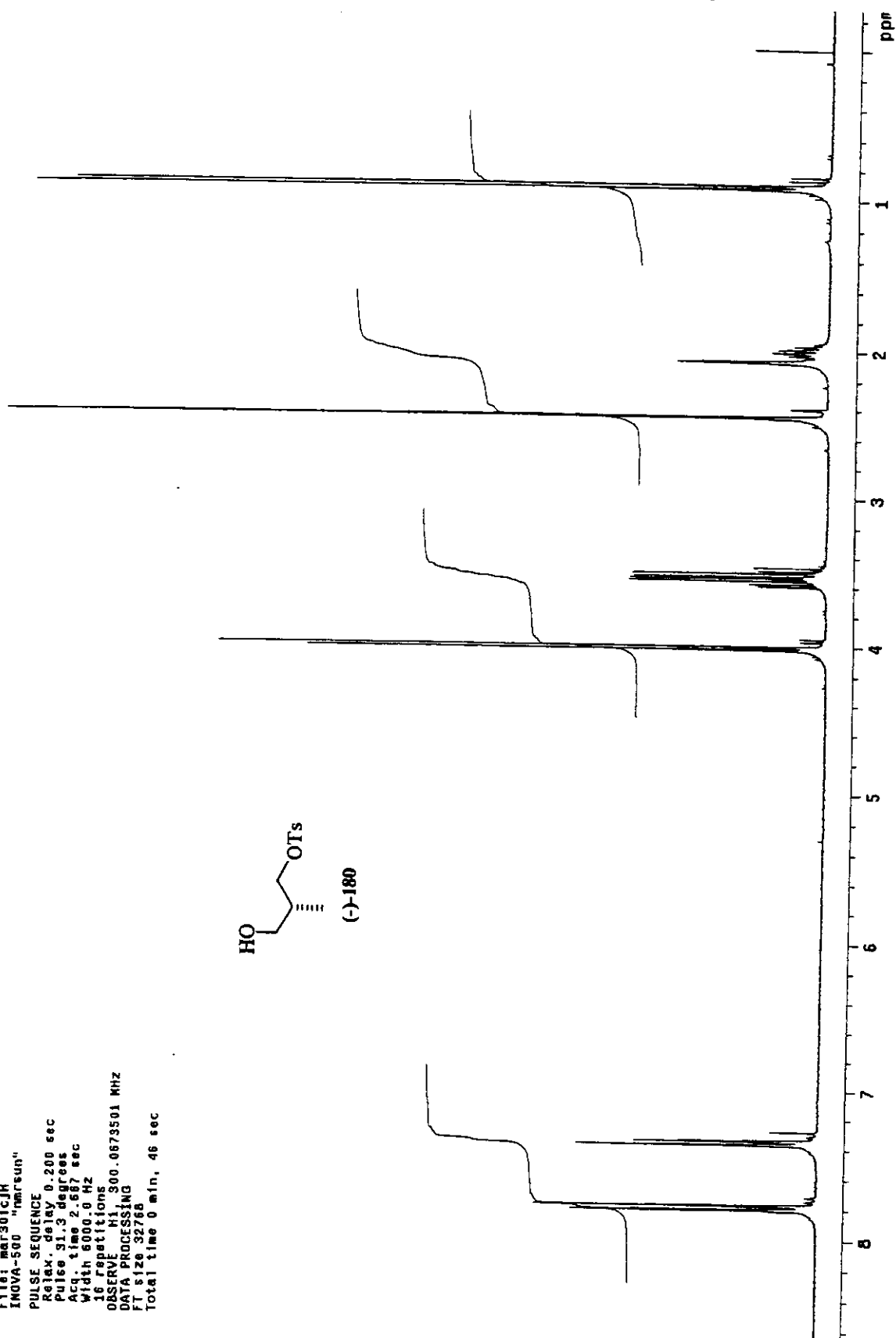
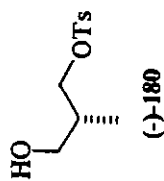
Total time 15 hr, 36 min, 18 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): octanona 158

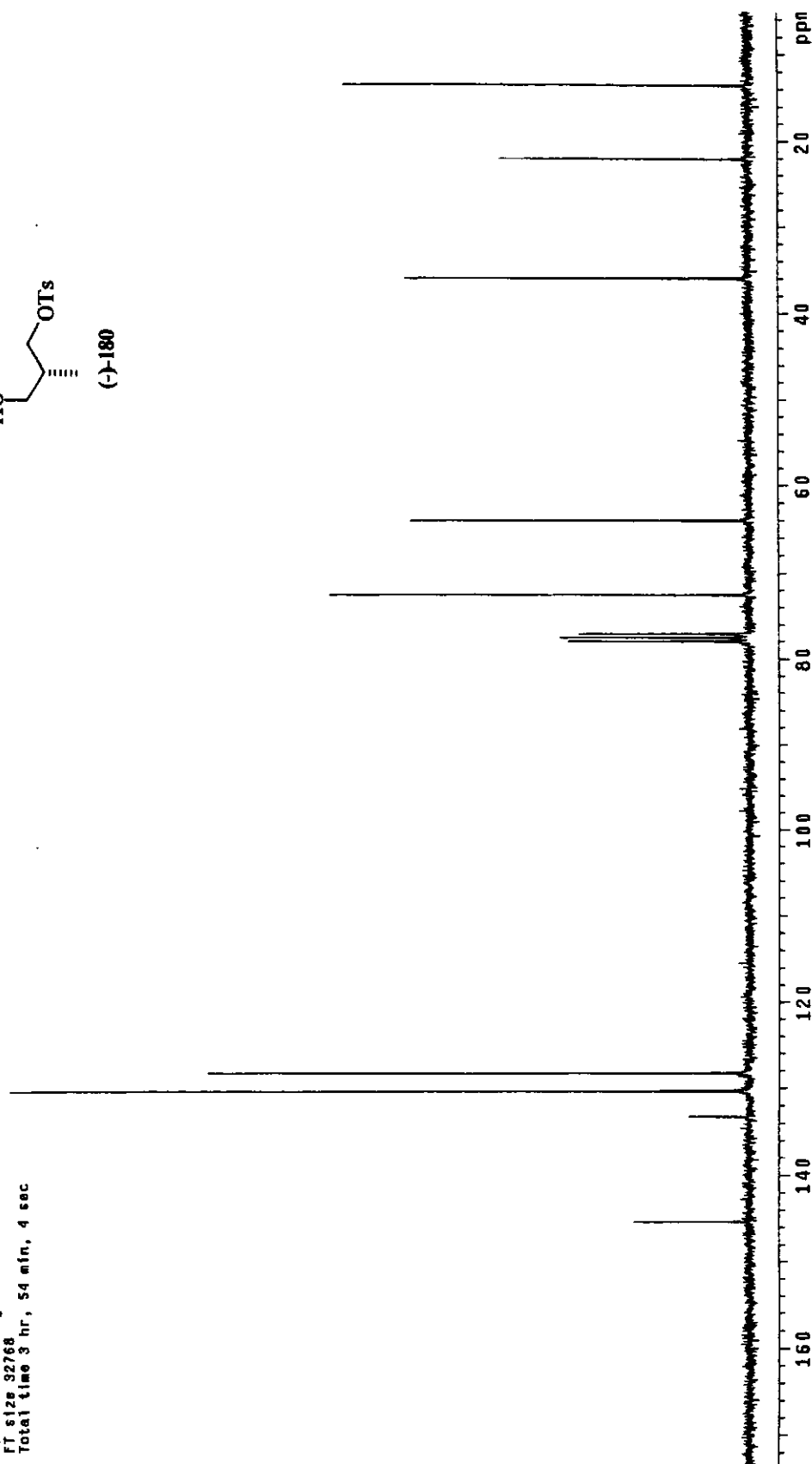
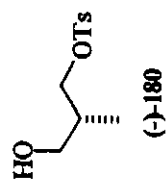
Espectro de **IV** (filme): álcool (-)-180

Ivan 46IV35 mar30icjH
Pulse Sequence: s2pu7
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: mar30icjH
INVA-500 "nmrsun"
PULSE SEQUENCE
Relax delay 0.200 sec
Pulse 31.5 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1 300.0673501 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 46 sec

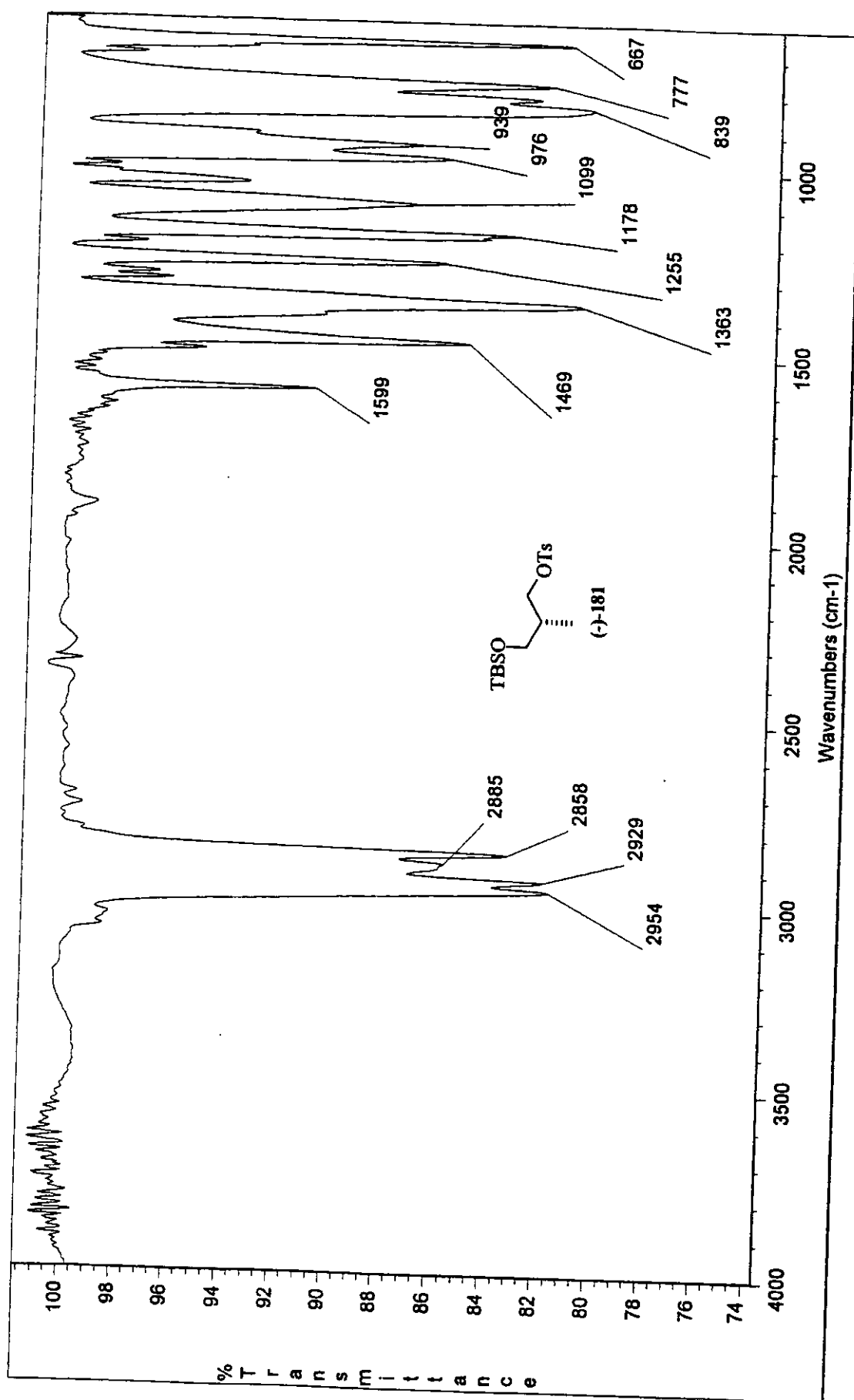


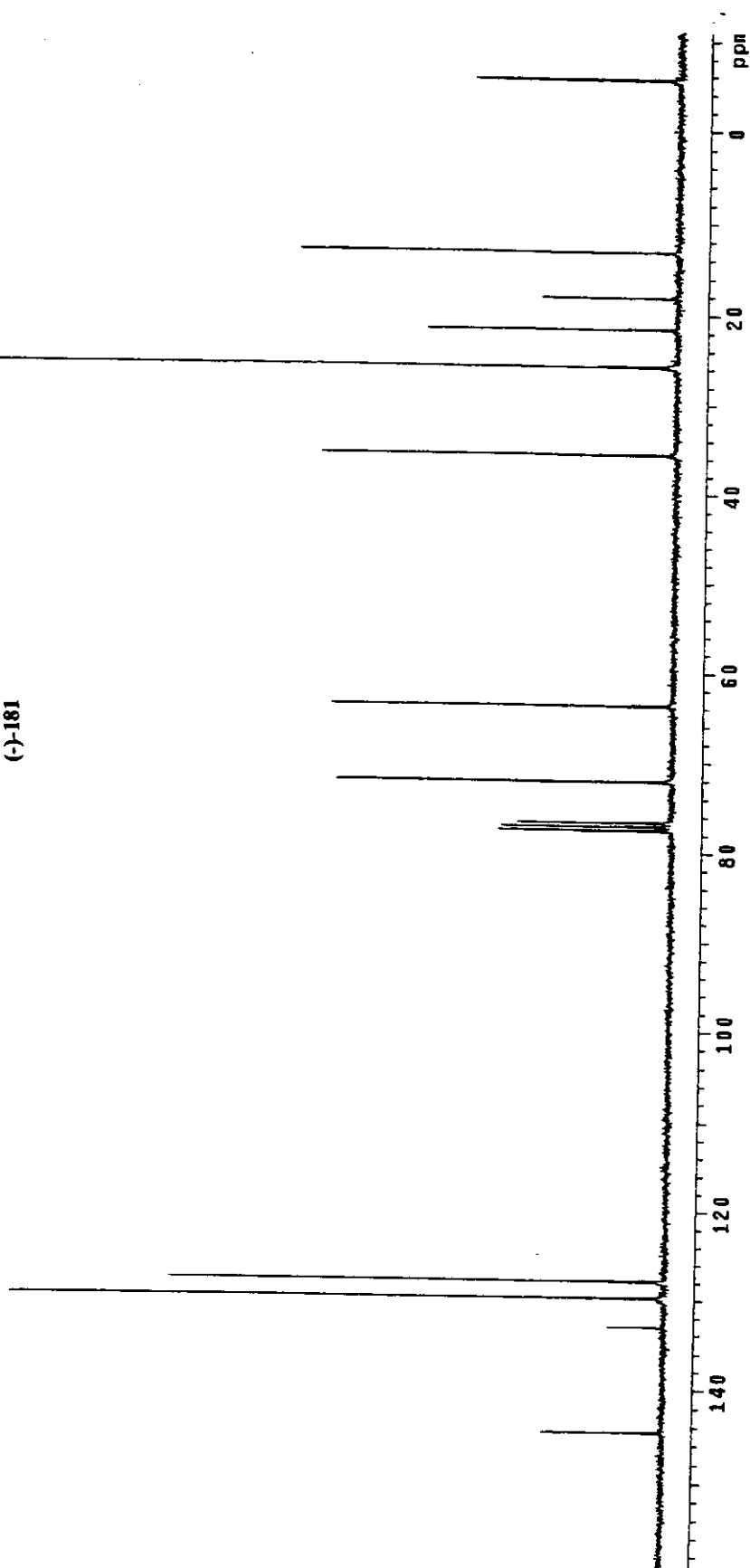
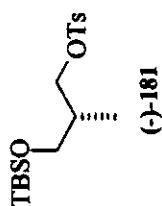
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): álcool (-)-180

Ivan 46IV95 mar301c1c
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: mar301c1c
 INOVA-500 "mreun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax, delay 2.000 sec
 Pulse 45.4 degrees
 Acq. time 0.800 sec
 Width 20000.0 Hz
 240 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4518635 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0608576 MHz
 Power 41 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 3 hr, 54 min, 4 sec

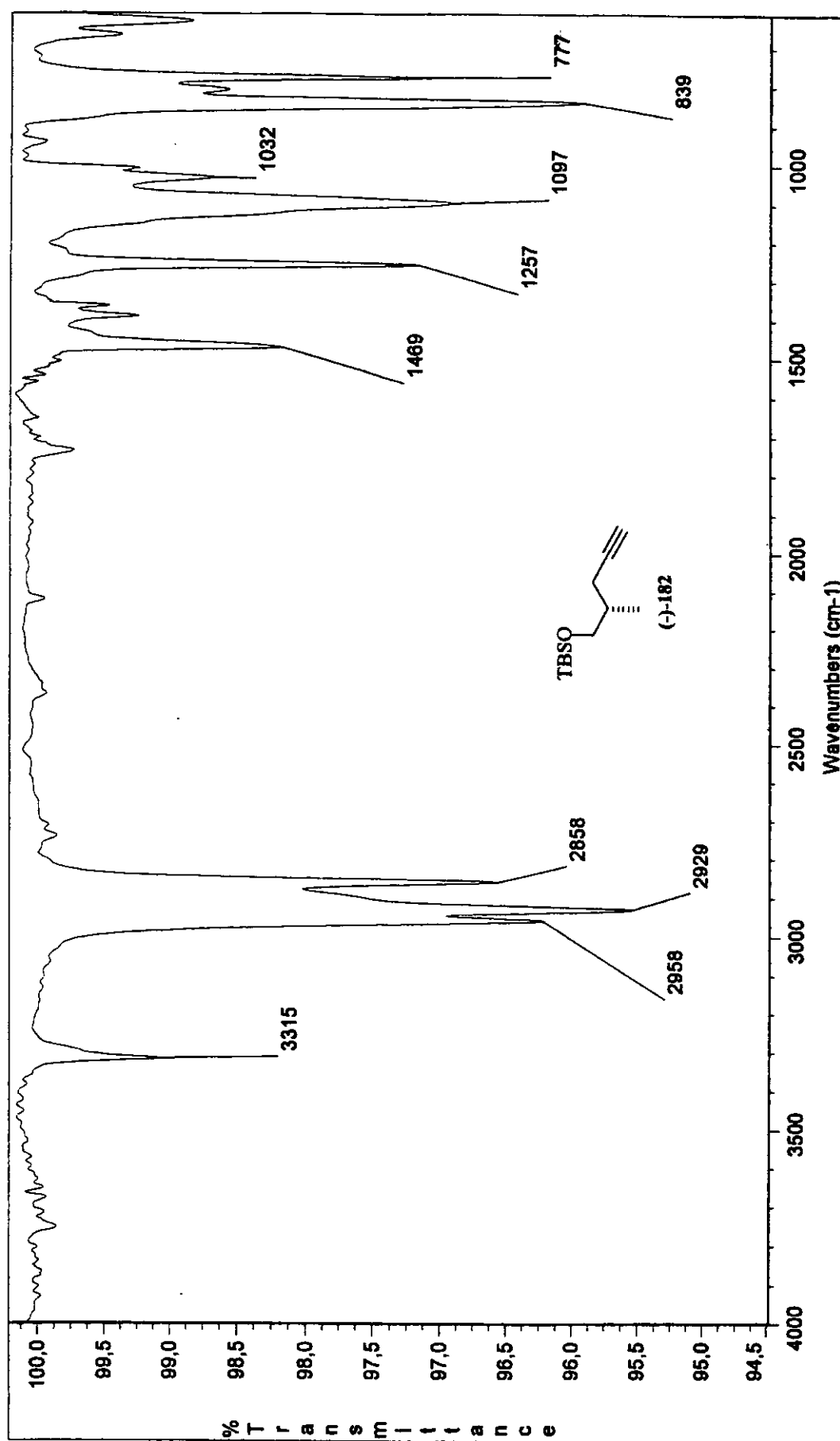


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): álcool (-)-180

Espectro de **IV** (filme): éter de silício (-)-181



Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): éter de silício (-)-181



Espectro de IV (filme): alquino (-)-182

Ivan 99IV85A, CDCl₃, Jun27icJH2

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: Jun27icJH2

INOVA-500 "narsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 37.1 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

32 repetitions

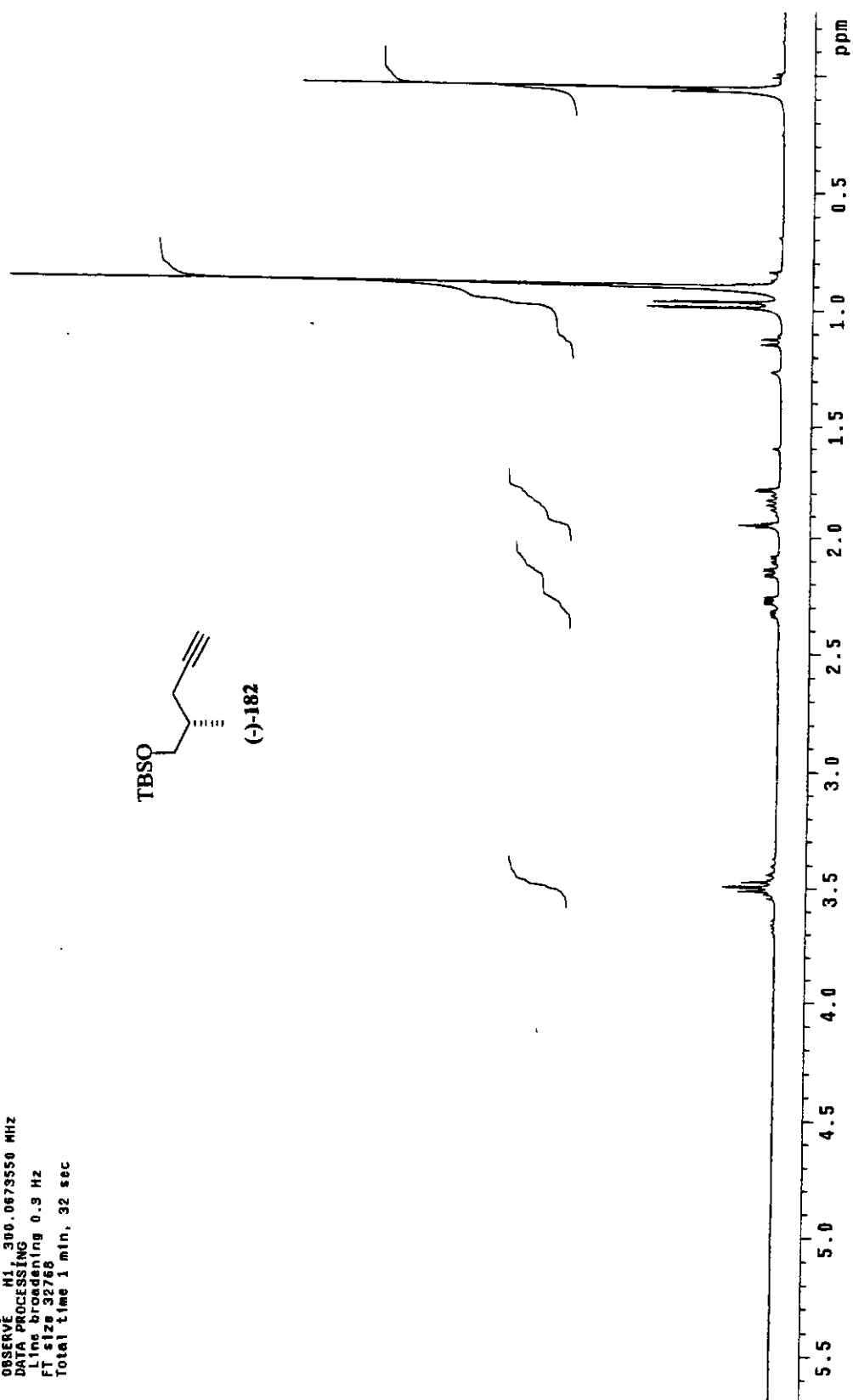
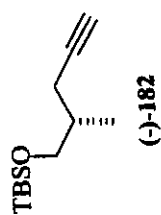
OBSERVE M1 300.0673550 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FT size 32768

Total time 1 min, 32 sec



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): alquino (-)-182

Ivan 99IV85A, CDC13, Jun271cJC2

Pulse Sequence: t2pul

Solvent: CDC13

Ambient temperature

F116: Jun271cJC2

INOVA-500 "hmrsum"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.3 degrees

Acq. time 0.860 sec

Width 19096.7 Hz

288 repetitions

OBSERVE C13, 75.4520006 MHz

DECOUPLE H1, 500.0968578 MHz

Power 41 dB

continuously on

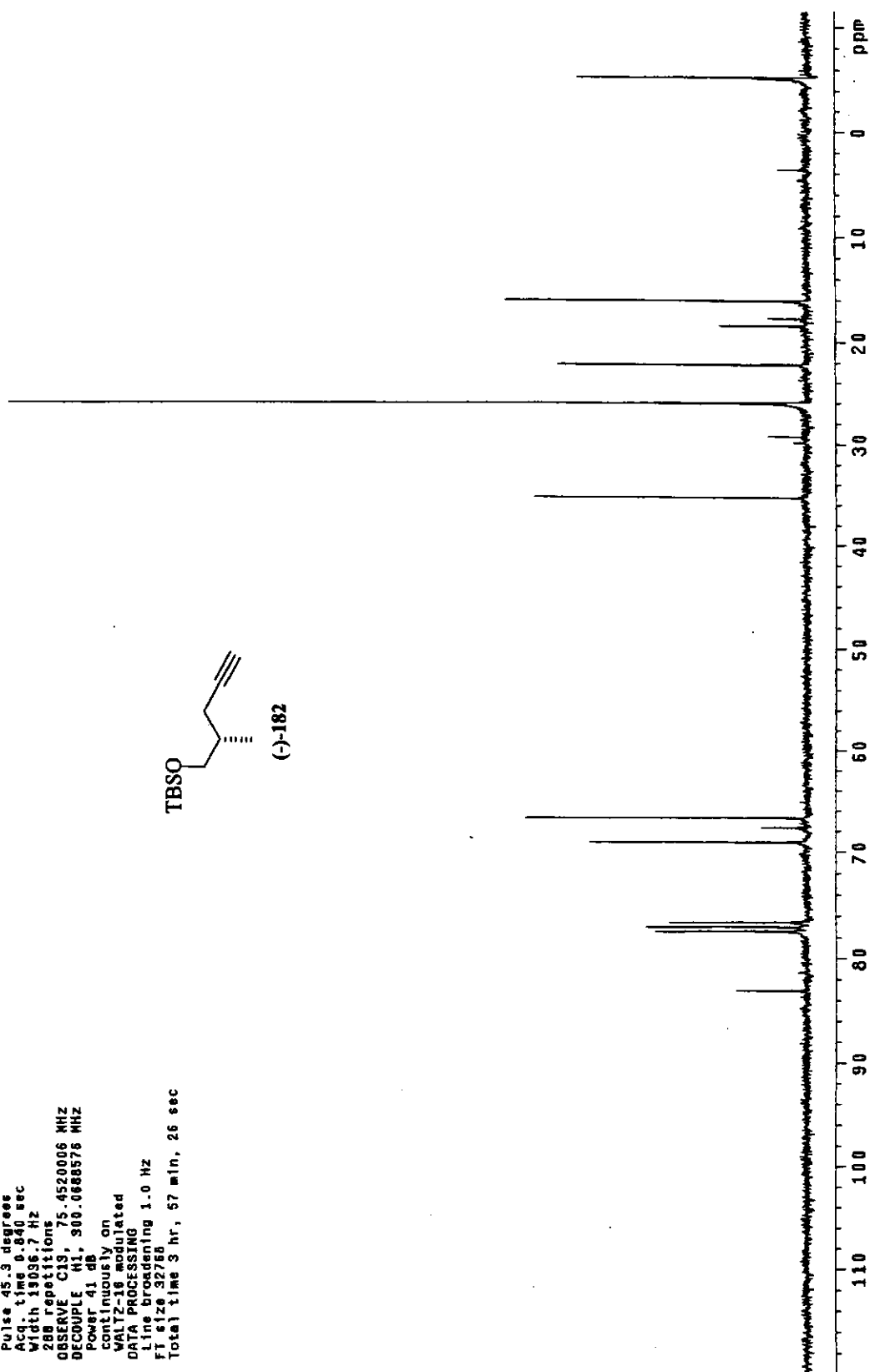
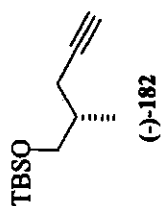
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

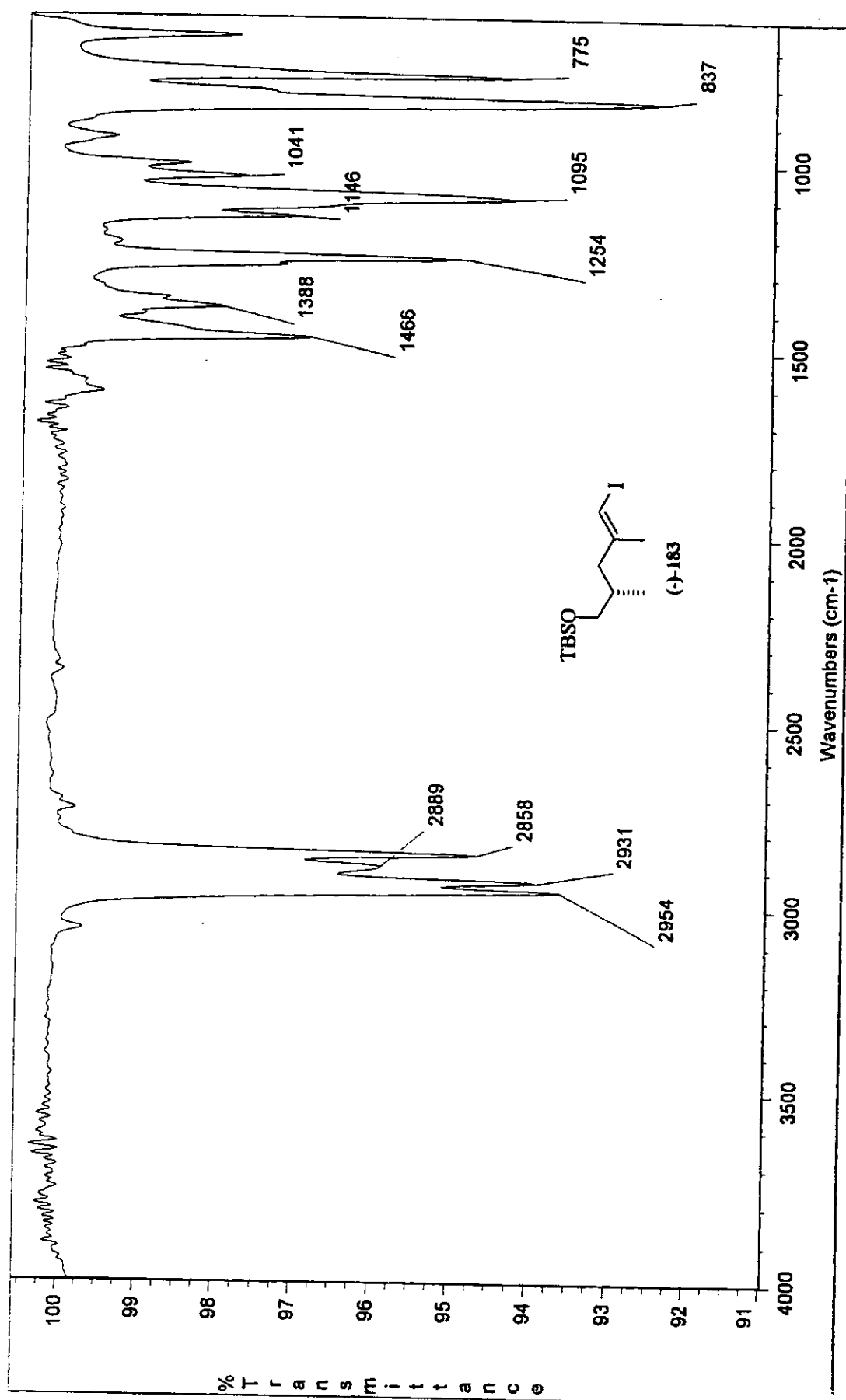
Line broadening 1.0 Hz

FI size 32768

Total time 3 hr, 57 min, 26 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): alquino (-)-182



Espectro de IV (filme): iodeto vinílico (-)-183

Ivan 96IV82 mar21icjc

Pulse Sequence: e2pu1

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: mar21icjc

INOVA-600 "marsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

512 repetitions

OBSERVE C13, 75.4520017 MHz

DECOUPLE H1, 300.0658576 MHz

Power 41 dB

continuously on

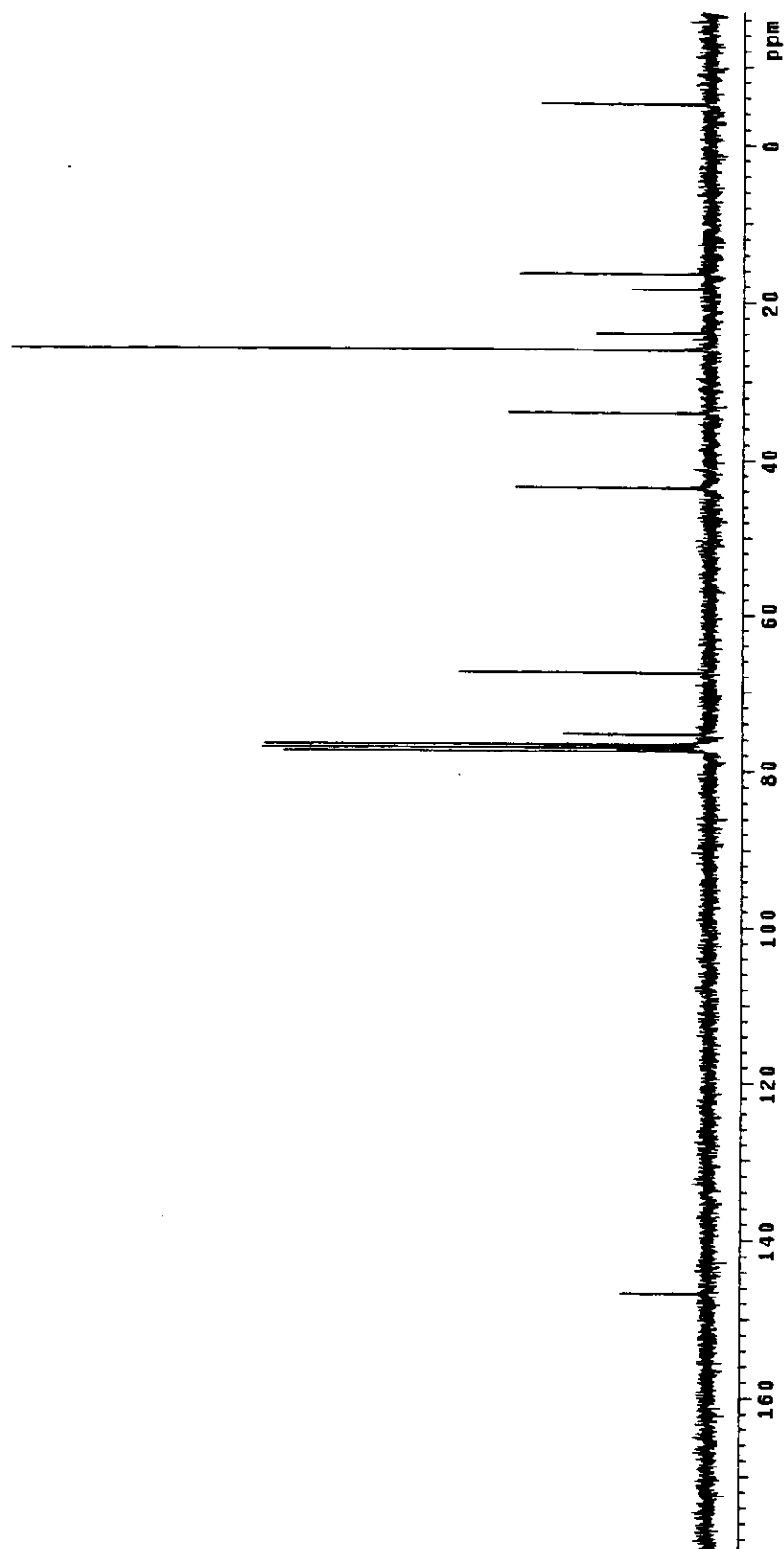
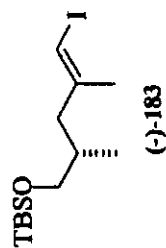
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

F1 size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec

Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): iodeto vinílico (-)-183

Ivan, 97IV69, cdc13, abr01cjh1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: abr01cjh1

INOVA-500 "marsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.687 sec

Width 6000.0 Hz

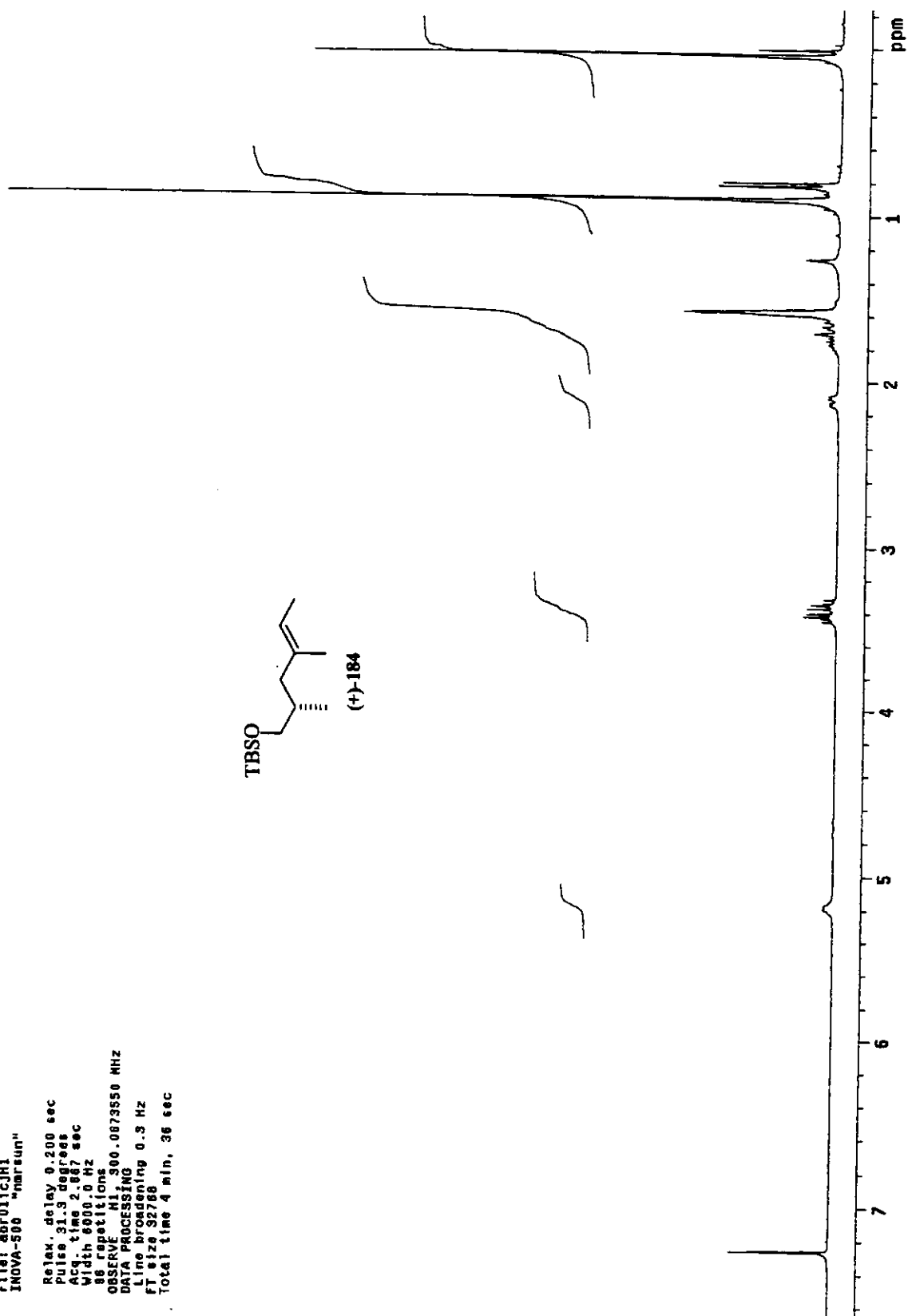
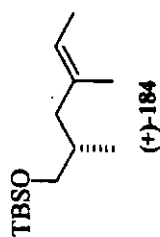
86 repetitions

OBSERVE M1 300.0873550 MHz

DATA PROCESSING 0.3 Hz

FT size 32788

Total time 4 min, 36 sec



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): alqueno trissubstituído (+)-184

Ivan, 97IVS, CDCl₃, Jun27icJC1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: Jun27icJC1

INOVA-500 "marsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.3 degrees

Acq. time 0.840 sec

Width 19936.7 Hz

464 repetitions

OBSERVE C13, 75.4520005 MHz

DECOUPLE H1, 300.088576 MHz

Power 41.00

continuously on

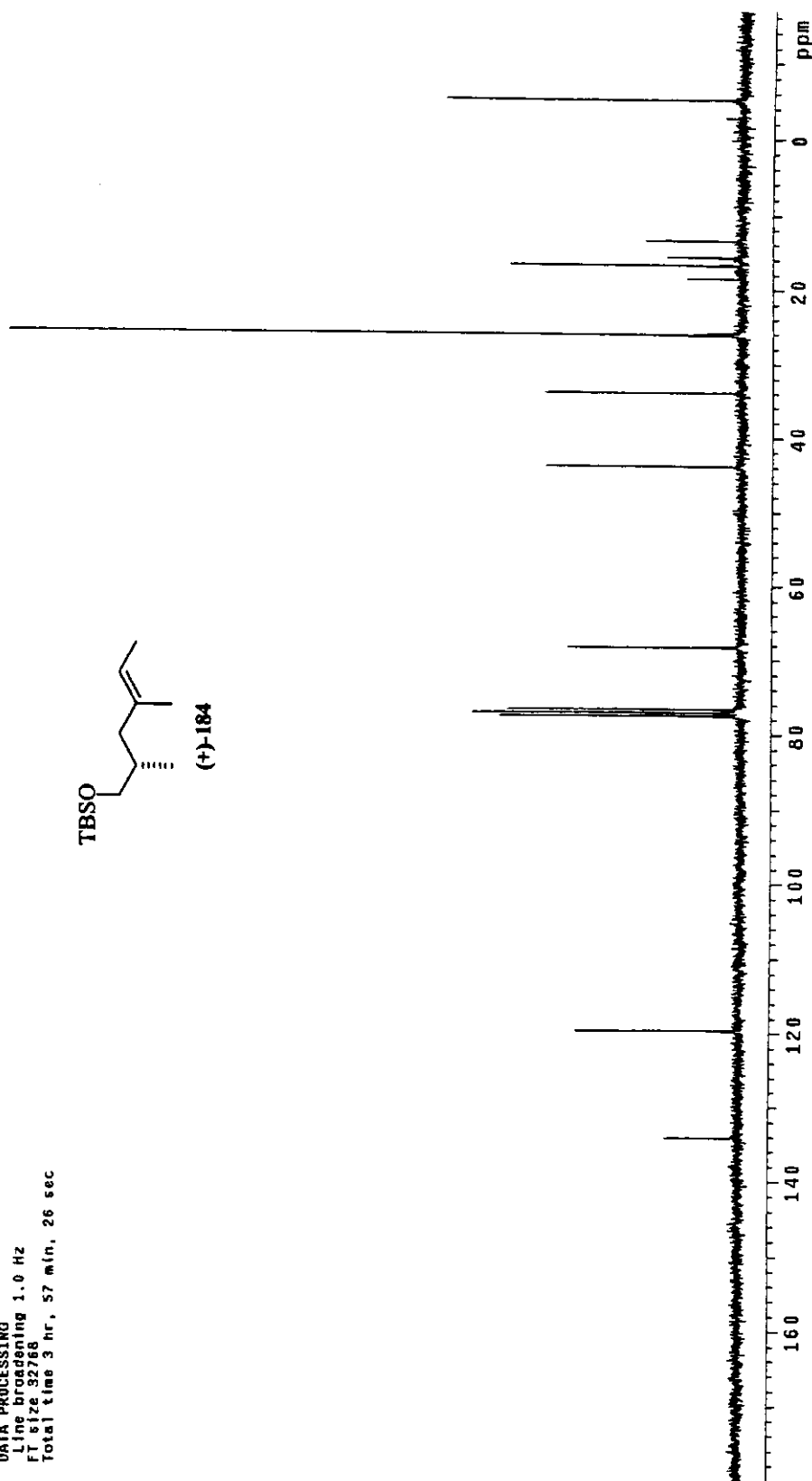
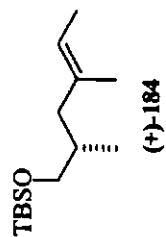
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

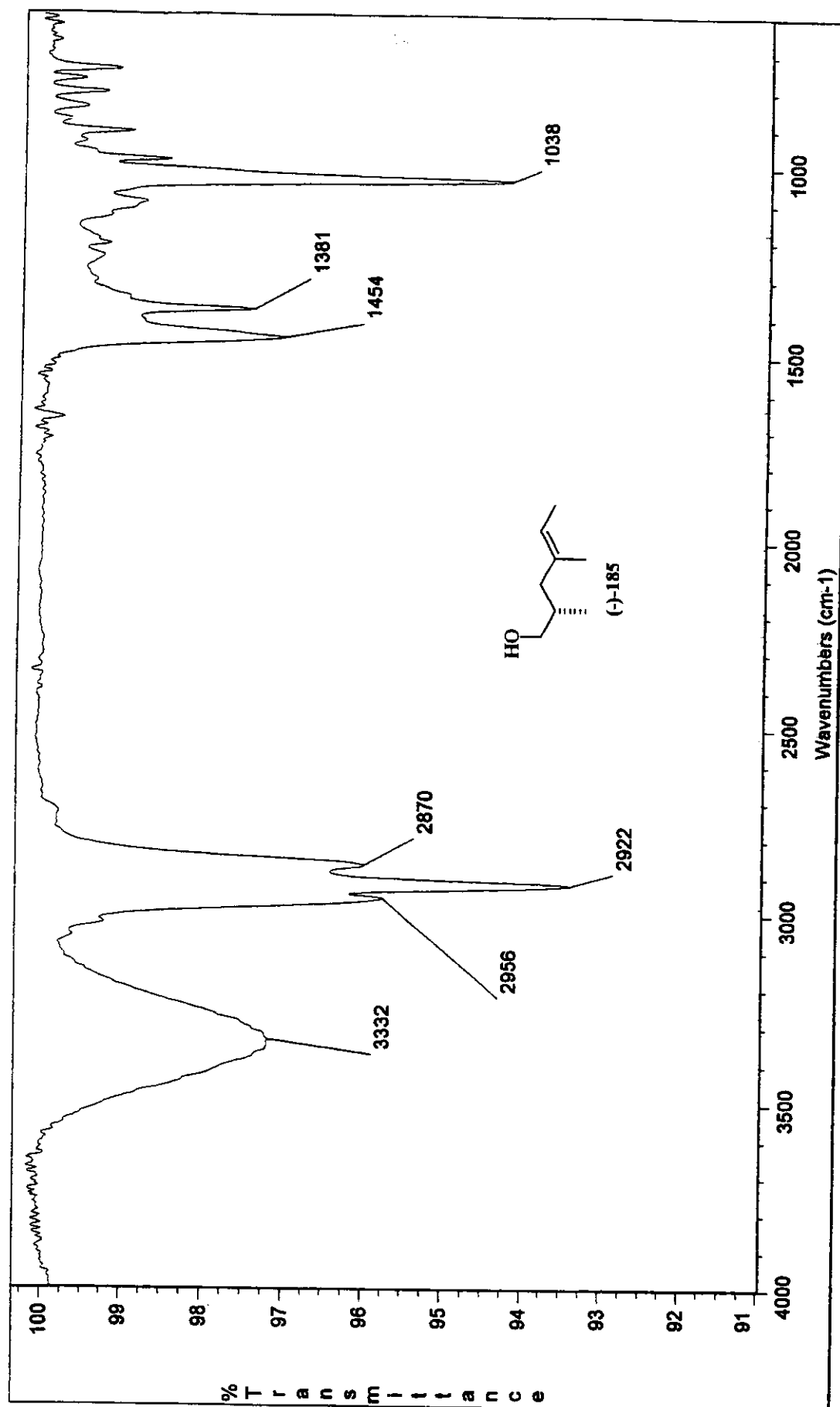
Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 57 min, 26 sec



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): alqueno trissubstituído (+)-184



Espectro de IV (filme): álcool (-)-185

Ivan, 74IV84, cdc13, abr01cjh2

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: abr01cjh2

NOVA-500 "marsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

86 repetitions

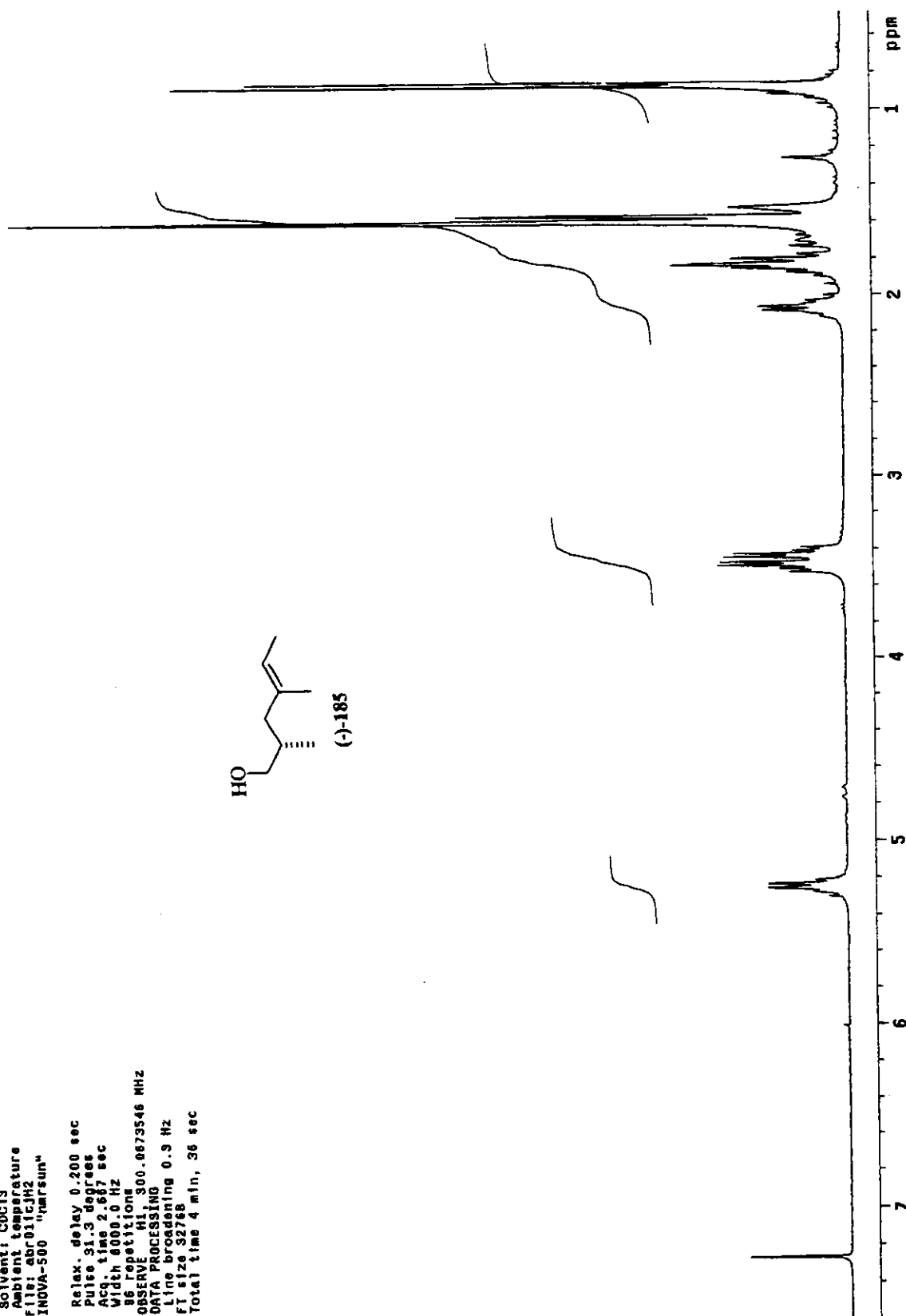
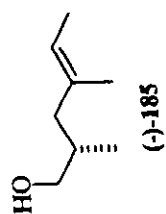
OBSERVE H1, 300.0873546 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FI size 32768

Total time 4 min, 36 sec



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): álcool (-)-185

Ivan 741v54, cdcl3, Jan081cJCS

Pulse Sequence: e2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: Jan081cJCS

INOVA-500 "marsun"

PULSE SEQUENCE

Relax delay 2.000 sec

Pulse 95.4 degrees

Acq time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

272 repetitions

OBSERVE C13, 75.4518919 MHz

DECOUPLE H1, 500.088876 MHz

Power 41 dB

continuously on

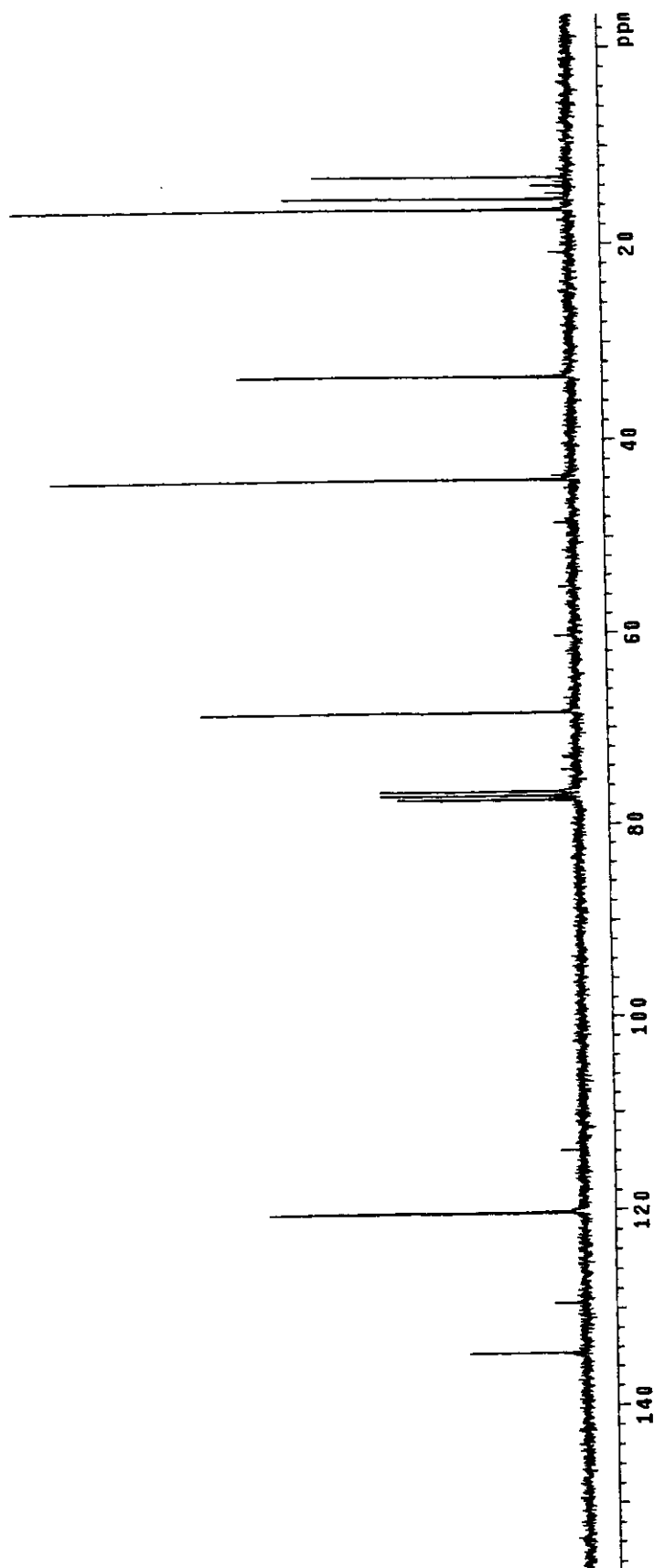
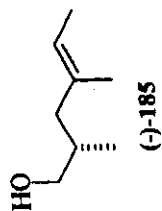
WALTZ-16 modulated

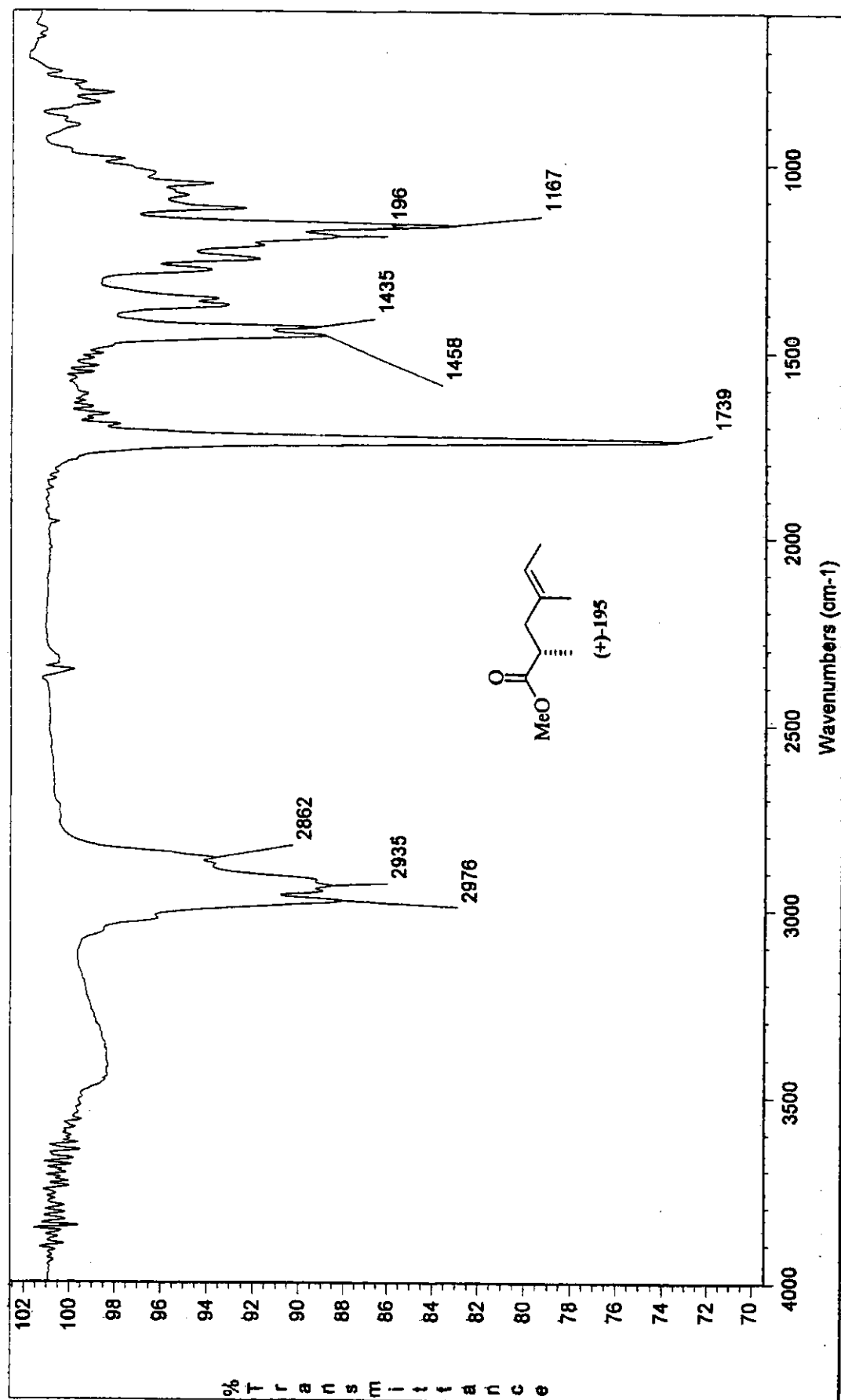
DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec

Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): álcool (-)-185

Espectro de **IV** (filme): éster γ,δ -insaturado (+)-195

Ivan, 591V47, CDCl₃, set231cjh2

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: set231cjh2

INOVA-500 "hmr500"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 39.2 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

32 repetitions

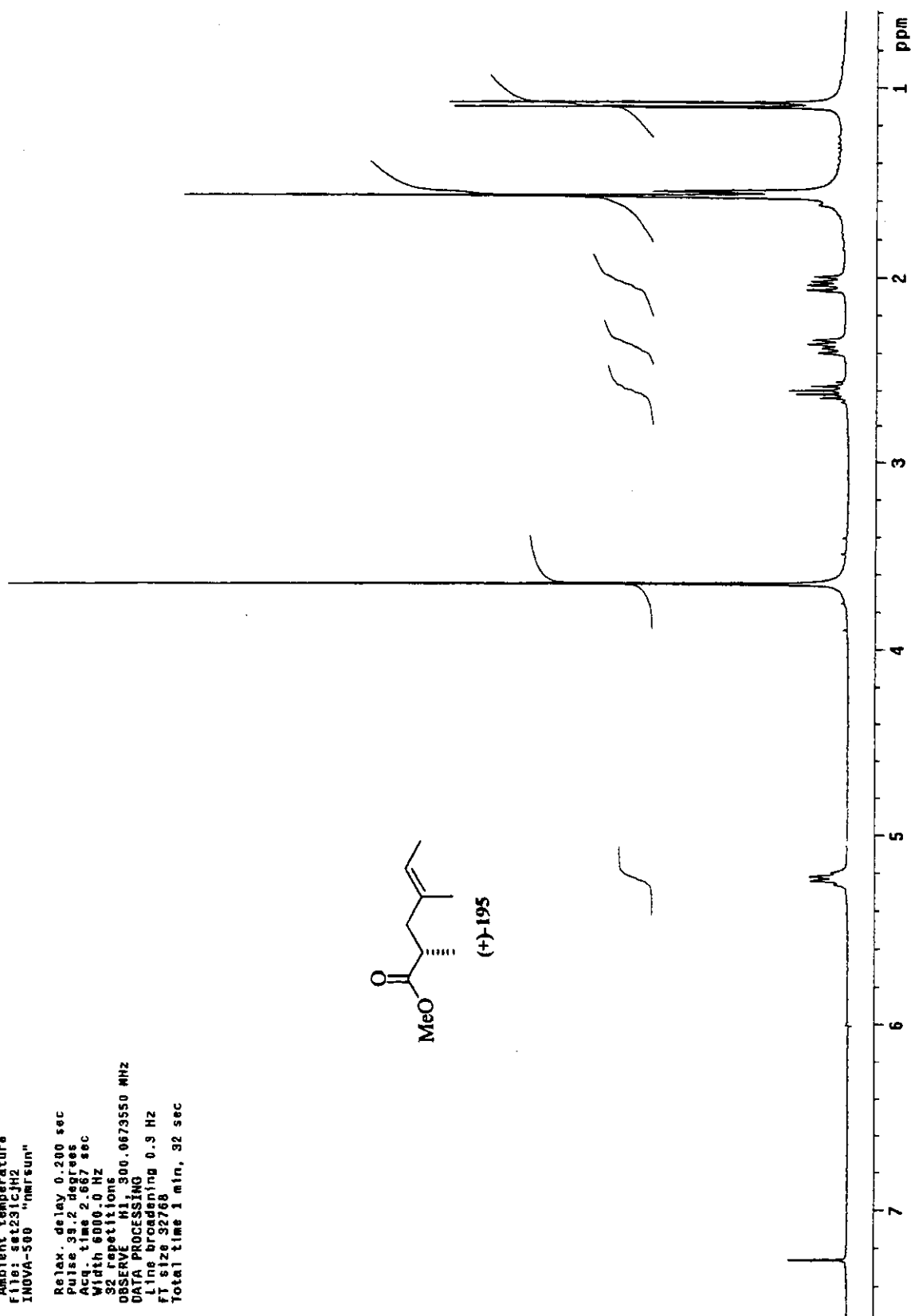
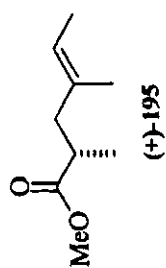
OBSERVE M1 300.0673550 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

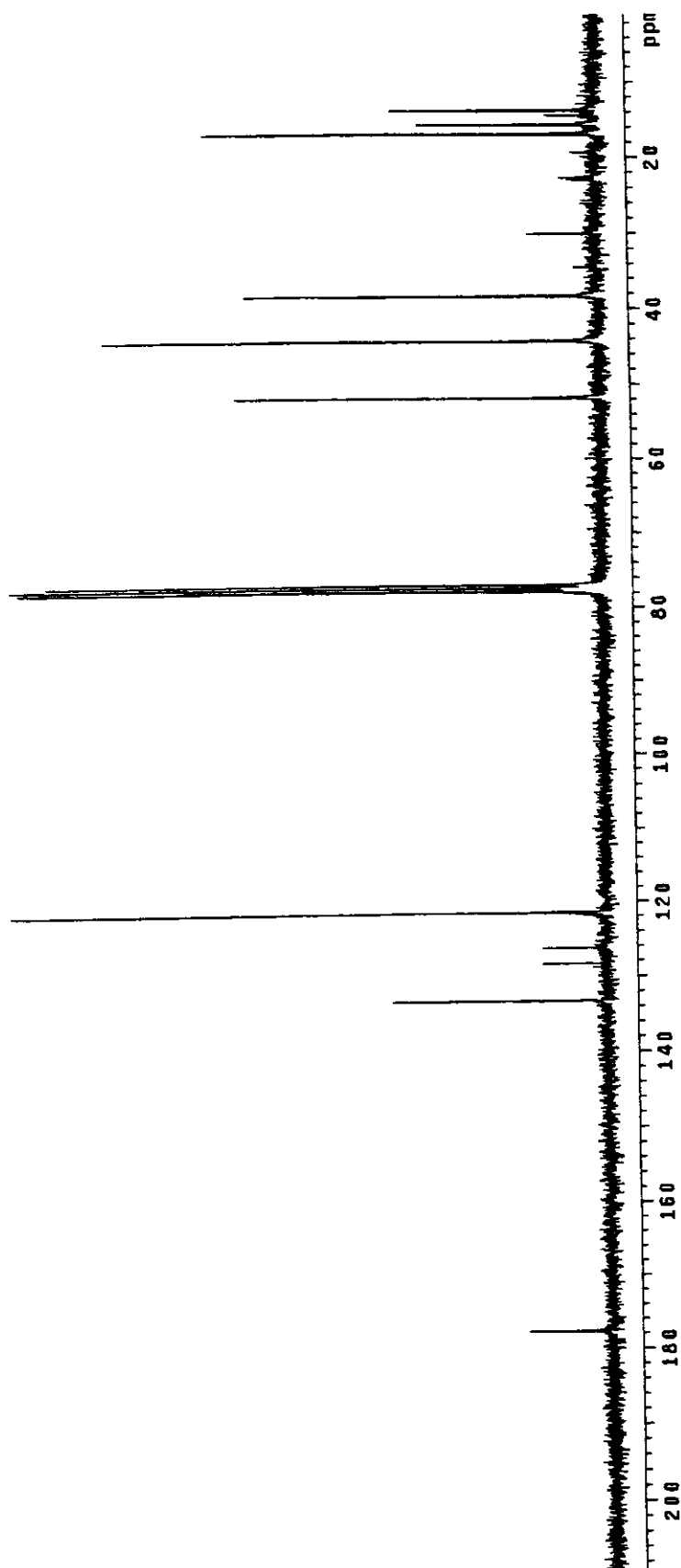
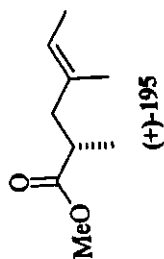
FT size 32768

Total time 1 min, 32 sec

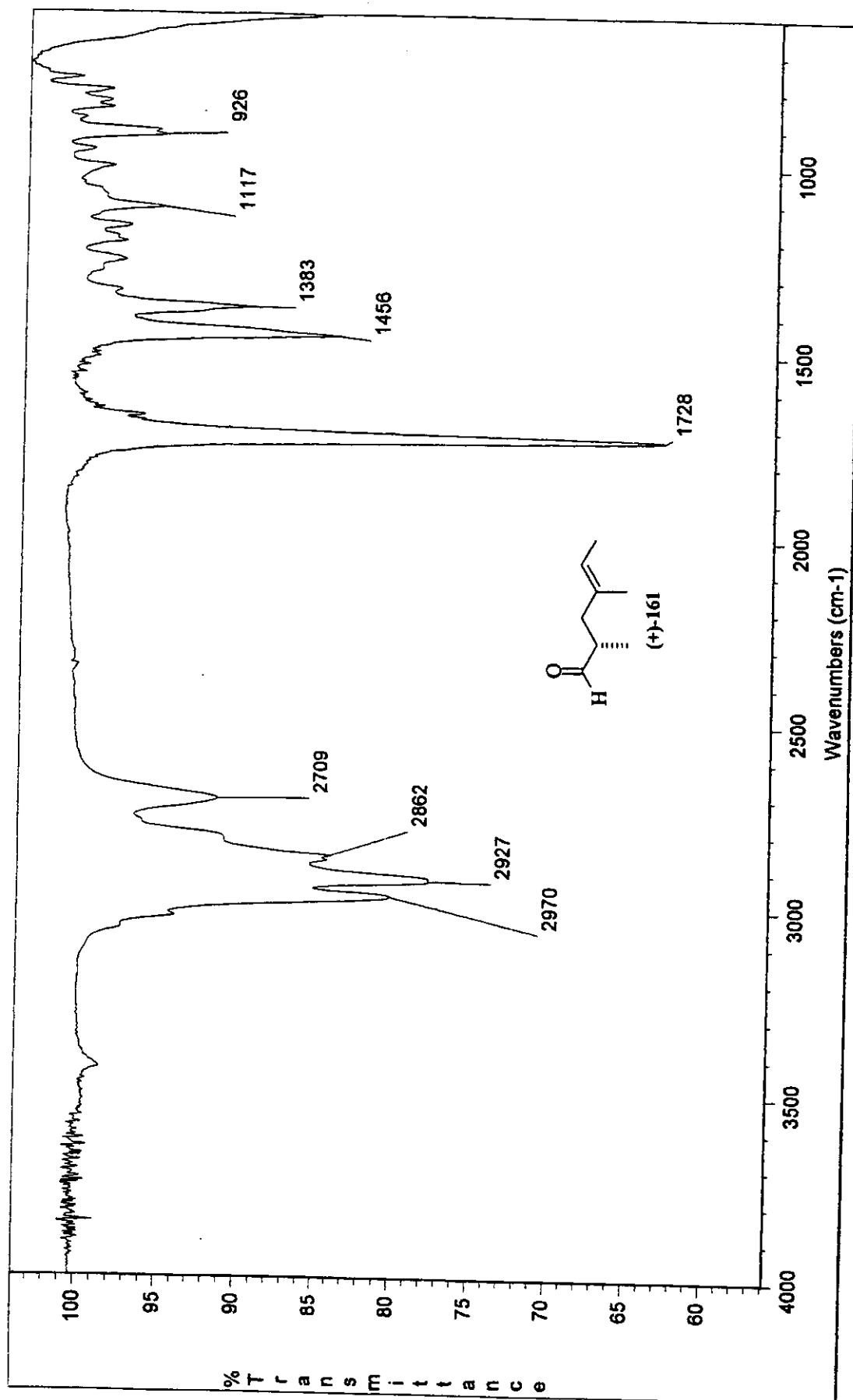


Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): éster γ,δ-insaturado (+)-195

Ivan 591v47, cdcl3, de2041cJC
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: de2041cJC
 INOVA-500 "hmrsm"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 2.000 sec
 Pulse 45.4 degrees
 Acq time 0.600 sec
 Width 20000.0 Hz
 3456 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4519835 MHz
 DECOUPLE H1, 300.8685576 MHz
 Power 41 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): éster γ,δ-insaturado (+)-195

Espectro de **IV** (filme): aldeído γ,δ -insaturado (+)-161

Ivan 87lv54, cdcl3, Jan081cjh2

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: Jan081cjh2

INOVA-500 "marsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 91.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

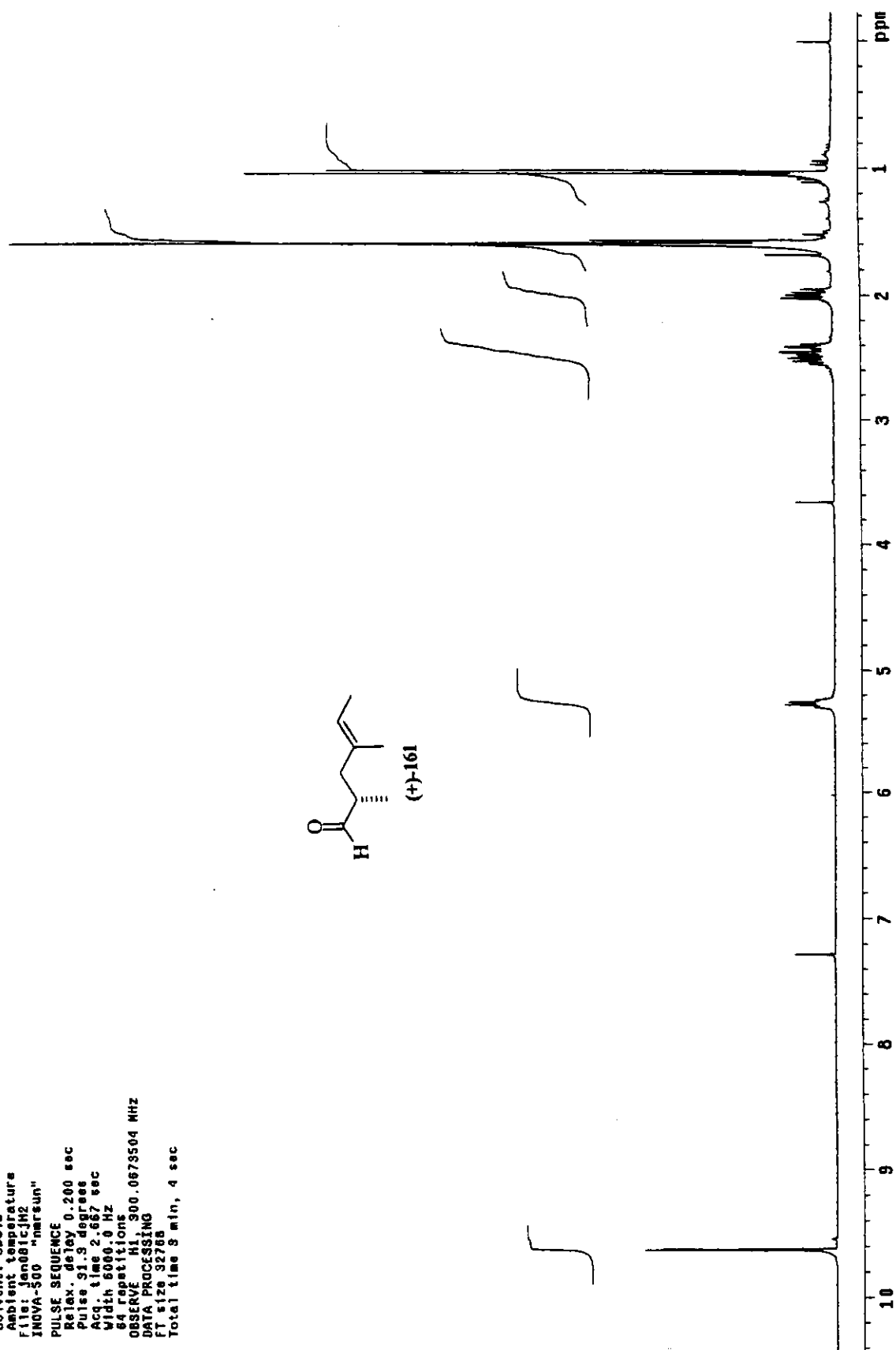
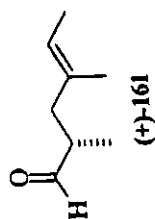
64 repetitions

OBSERVE H1, 300.0673504 MHz

DATA PROCESSING

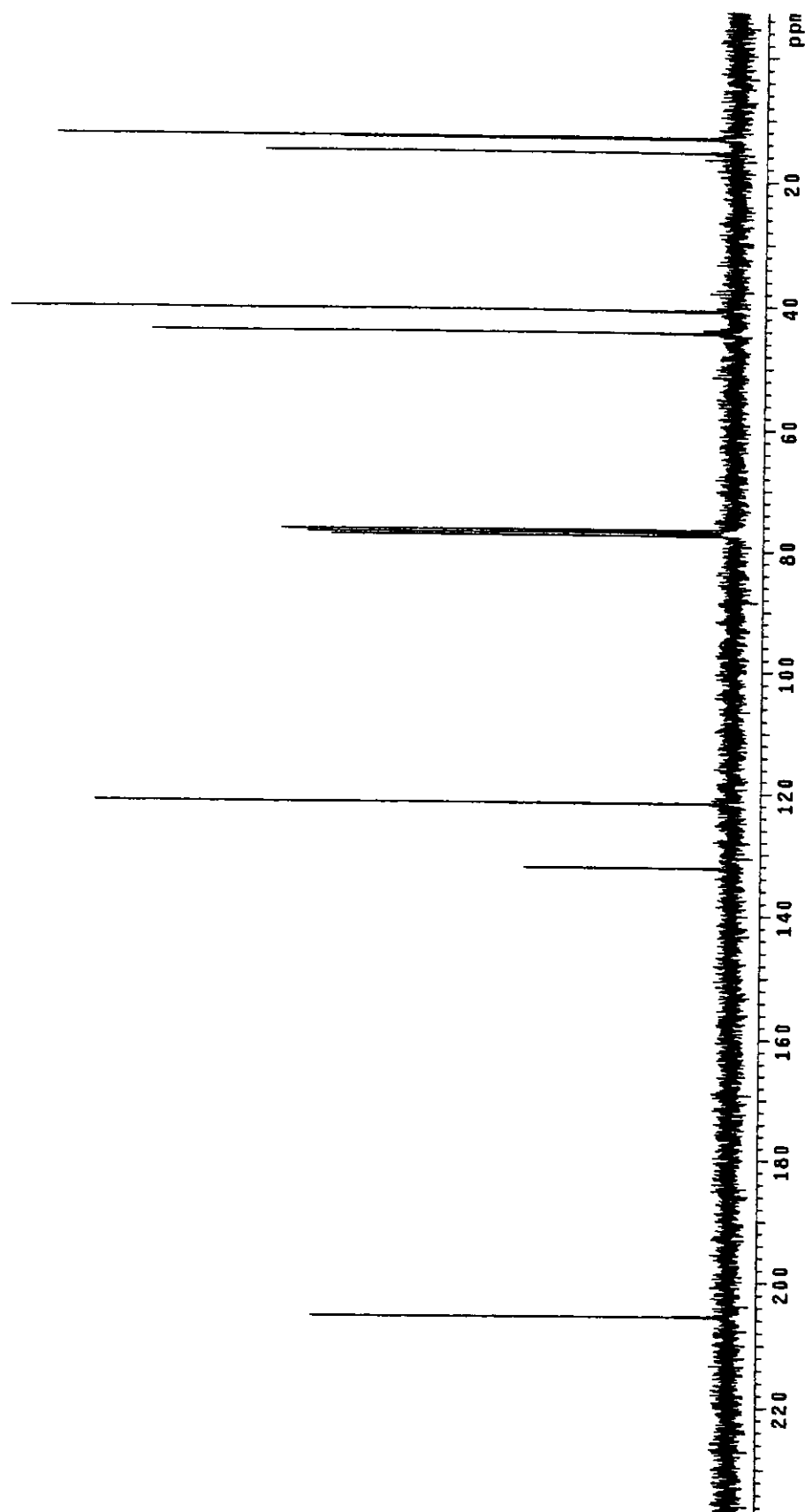
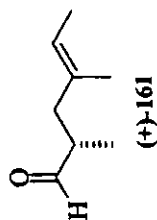
FT size 32768

Total time 8 min, 4 sec

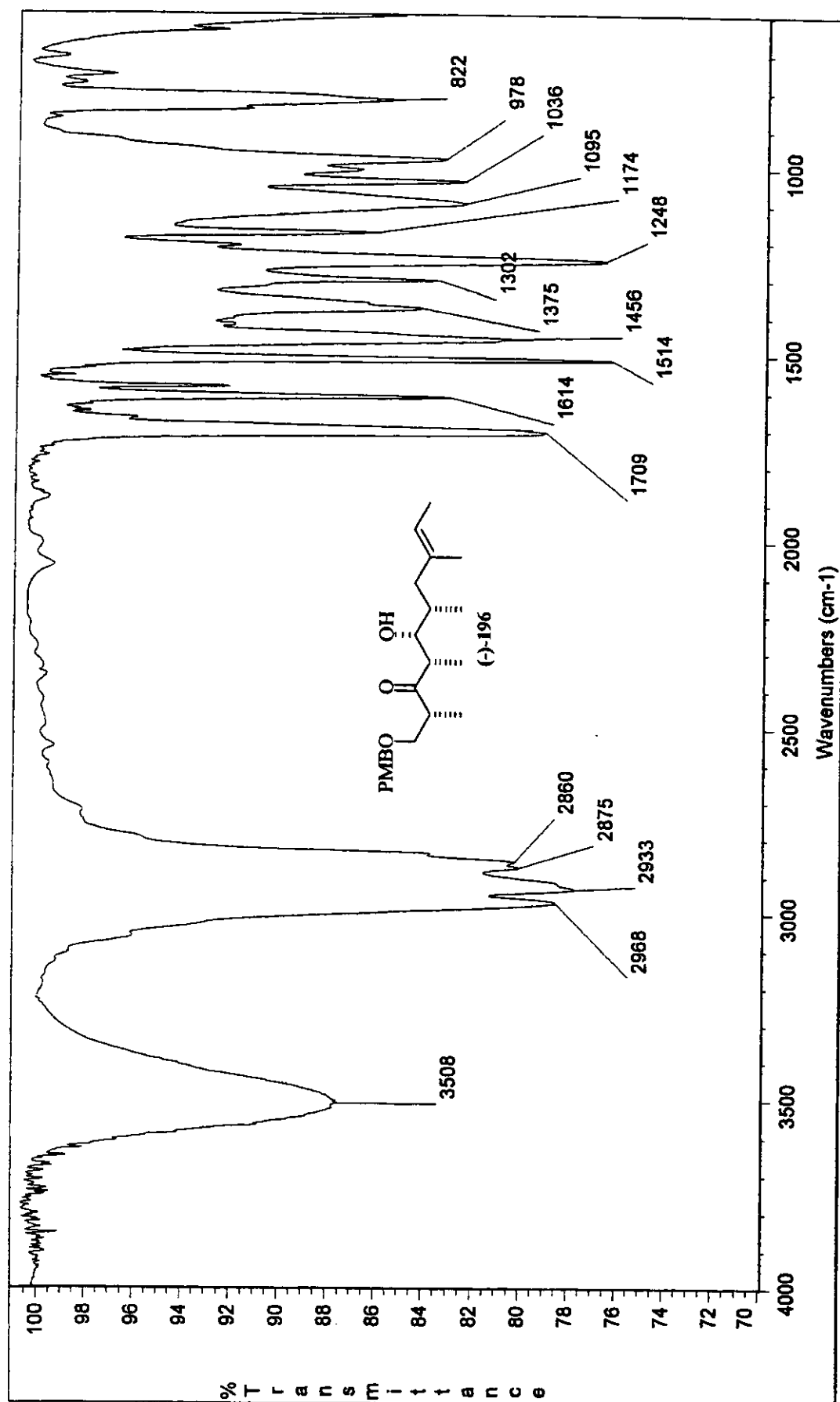


Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): aldeído γ,δ-insaturado (+)-161

Ivan 671v54, cdc13, jan081cjc2
 Pulse Sequence: s2pu)
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: jan081cjc2
 INOVA-500 "mareun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 2.000 sec
 Pulse 45.4 degrees
 Acq. time 0.800 sec
 Width 30000.0 Hz
 480 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4518807 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0888576 MHz
 Power H1 on
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): aldeído γ,δ-insaturado (+)-161



Espectro de IV (filme): hidroxiketona (-)-196

Ivan 791v60, cdc13, Jan051cJH

Pulse Sequence: e2pu1

Solvent: CDC13

Ambient temperature
 10051H

005-BAONI
"УНСЖУ" УЧОЛОНУР

PULSE SEQUENCE

Pulse 45.0 deg

Acq. time 3.277 sec
Wavelength 1000.0 nm

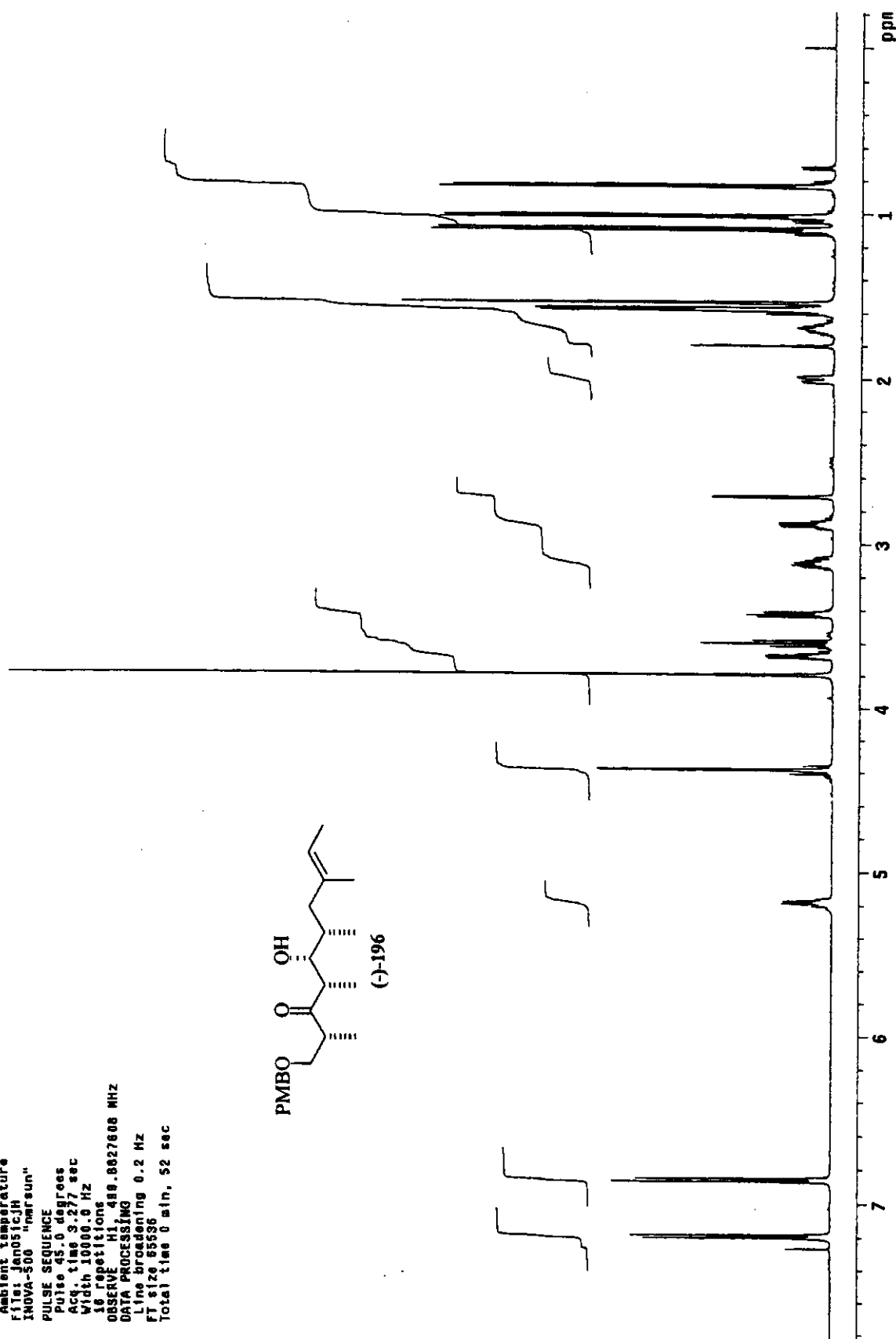
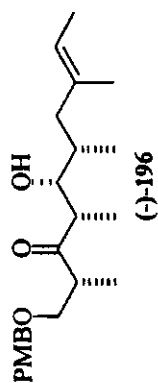
Width 1000.0 HZ
16 repetitions

OBSERVE H1, 489.

DATA PROCESSING

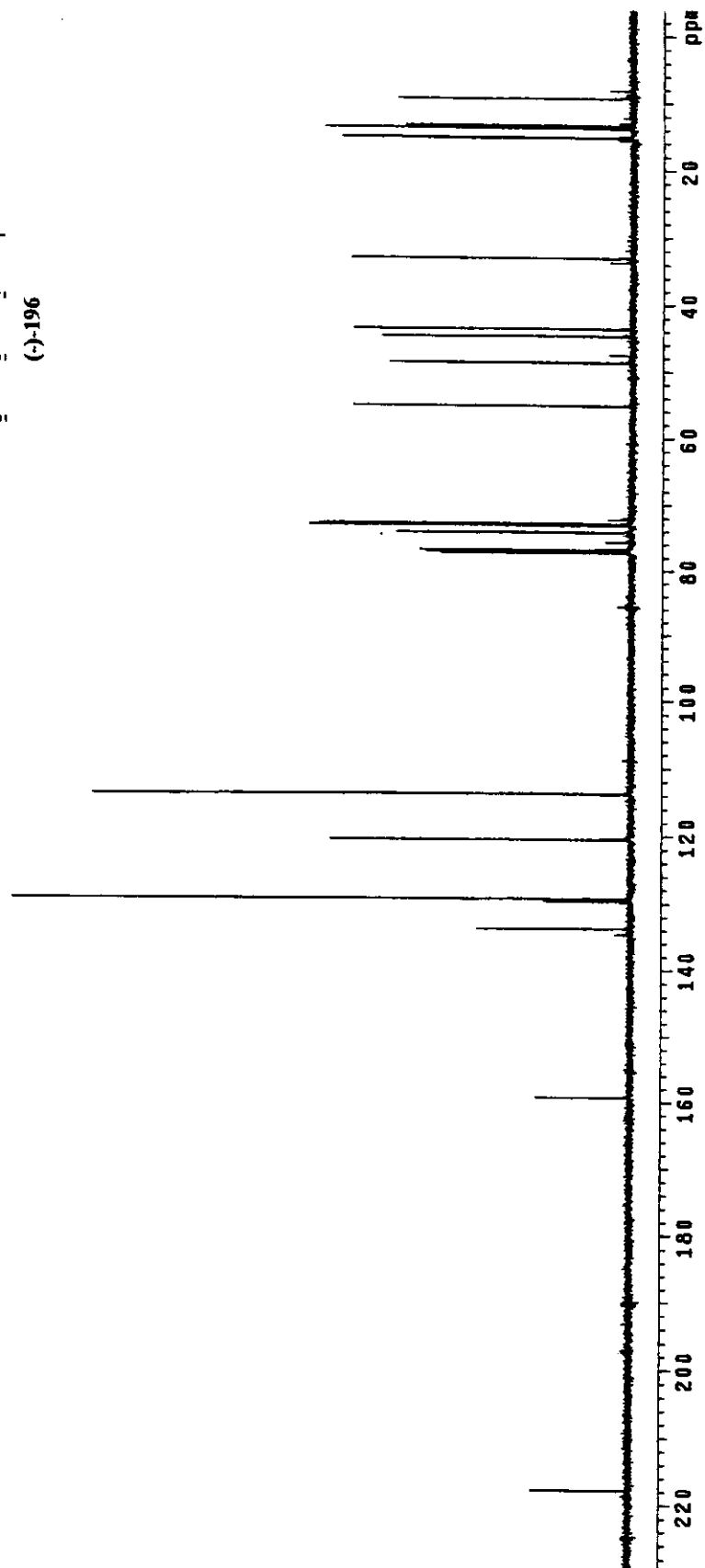
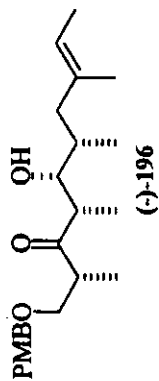
Line broadening 0.2 Hz
FT size 55536

Total time 0 min



Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): hidroxiketona (-)-196

Ivan 731v60, cdc13, Jan05c1c
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: Jan05c1c
 INOVA-500 "marsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 31508.5 Hz
 1024 repetitions
 OBSERVE C13, 125.6956267 MHz
 DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz
 Power 34 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 65536
 Total time 43 min, 14 sec



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): hidroxiketona (-)-196

Ivan 731v60, cdc13, Jan051cJgCOSY

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: Jan051cJgCOSY

INNOVA-500 "mrsun"

PULSE SEQUENCE: gCOSY

Relax. delay 1.500 sec

Acq. time 0.219 sec

Width 4816.4 Hz

2D Width 4816.4 Hz

16 repetitions

128 increments

OBSERVE H1, 439.8827608 MHz

DATA PROCESSING

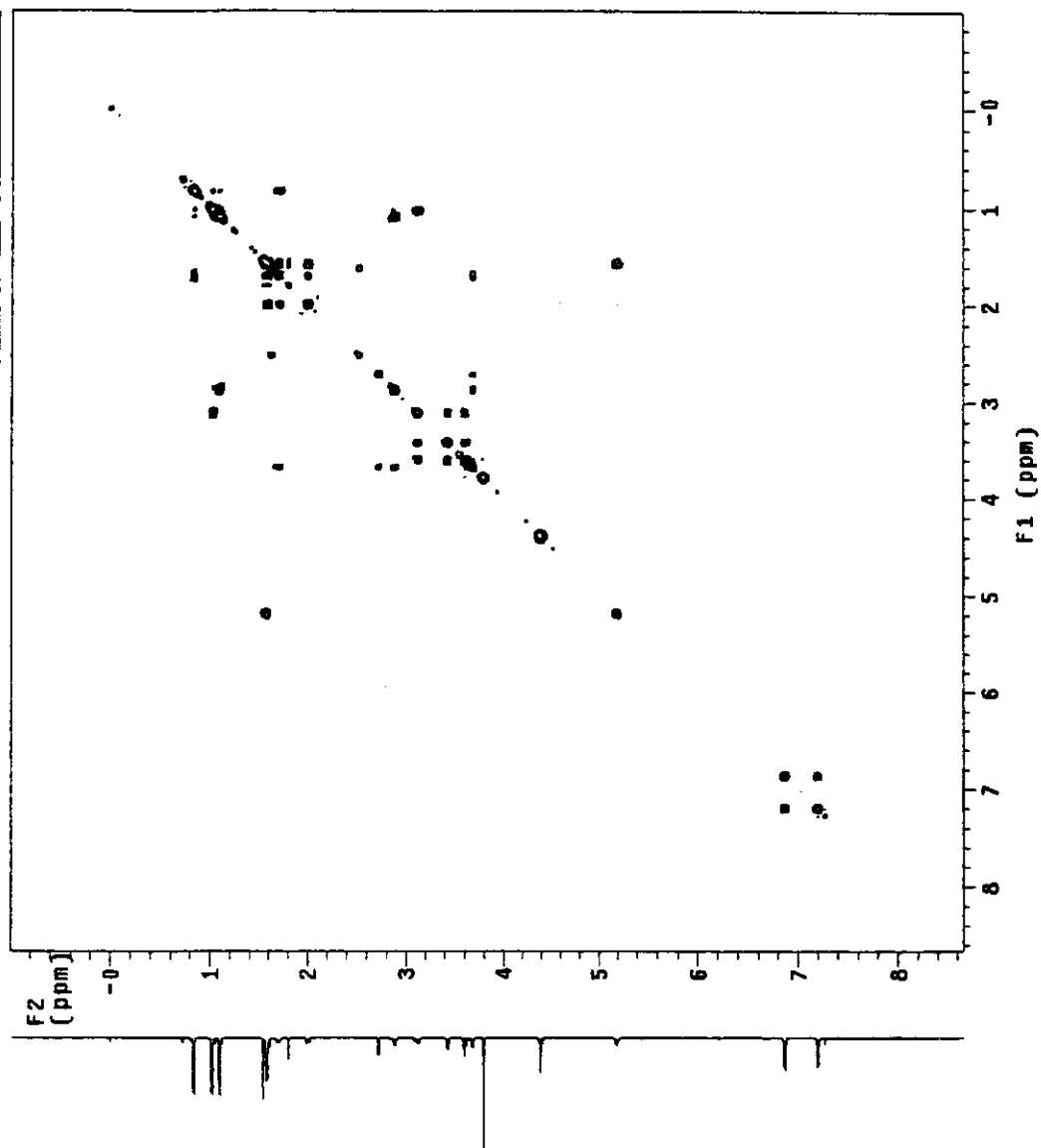
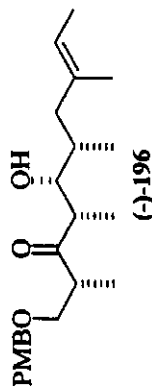
Sq. sine bell 0.106 sec

F1 DATA PROCESSING

Sine bell 0.027 sec

FI size 2048 x 2048

Total time 53 min, 48 sec



Espectro de gCOSY (500 MHz, CDCl_3): hidroxiketona (-)-196

Ivan 731v60, cdc19, Jan051cJHSQC

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: CDC13

Ambient temperature

Year: 1-14-87
Date: 1-25-87

NOVA-508 "magnum"

IND. 1941 005 HADAM
IN SEQUENCE: H90C

Relax. delay 1.500 s

Acq. time 0.200 sec

W1dth	4567.0 Hz
43p1w	
27 W1dth	91508.5 Hz

24 repetitions

2 x 120 increments

RESERVE H1, 491.88Z
EQUIP C19, 125.300

RECUPULE C13, 125.700
Power 50 dB

on during acquisition

off during delay

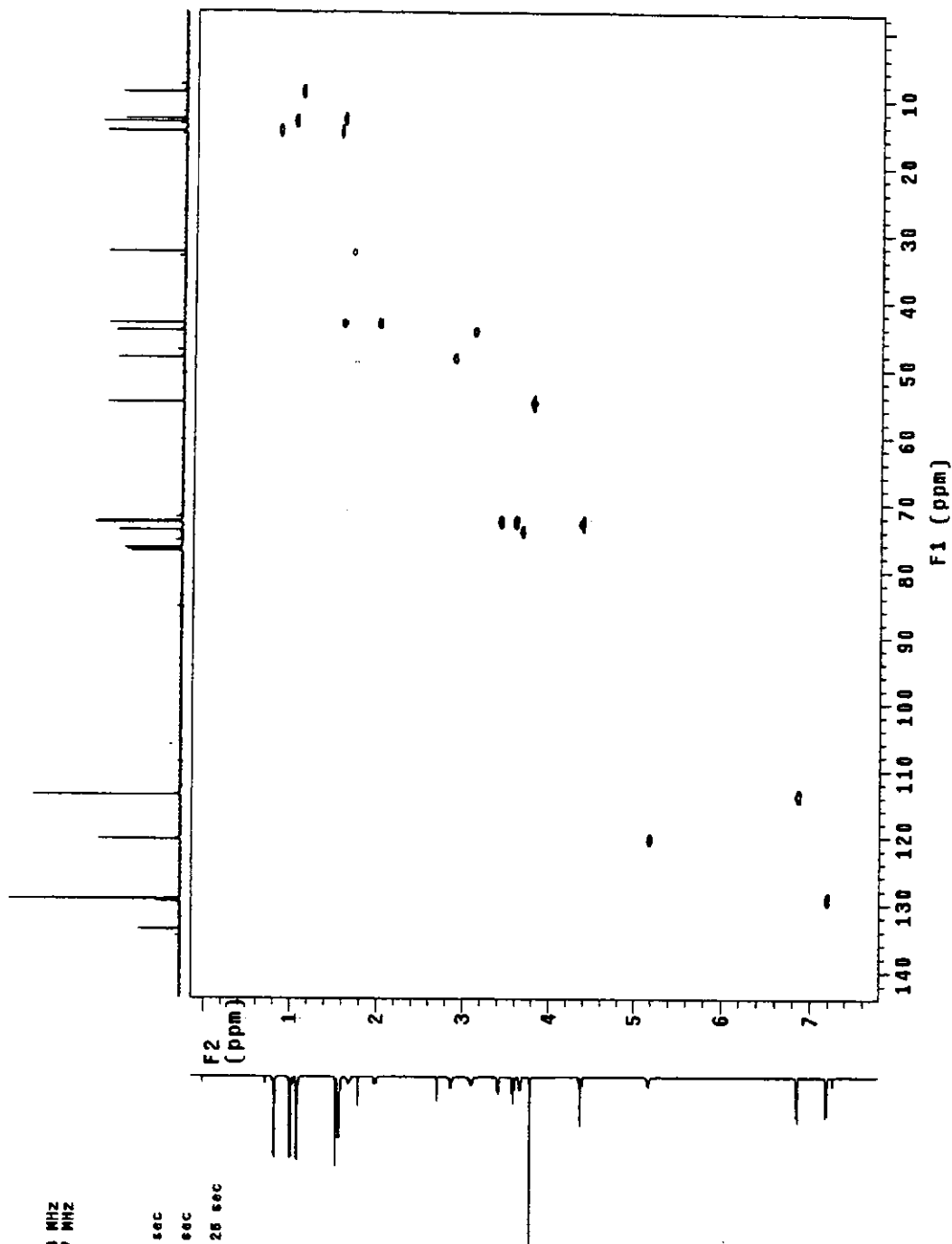
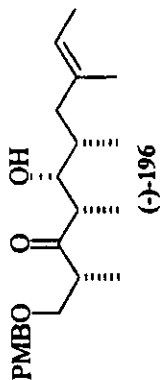
DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.

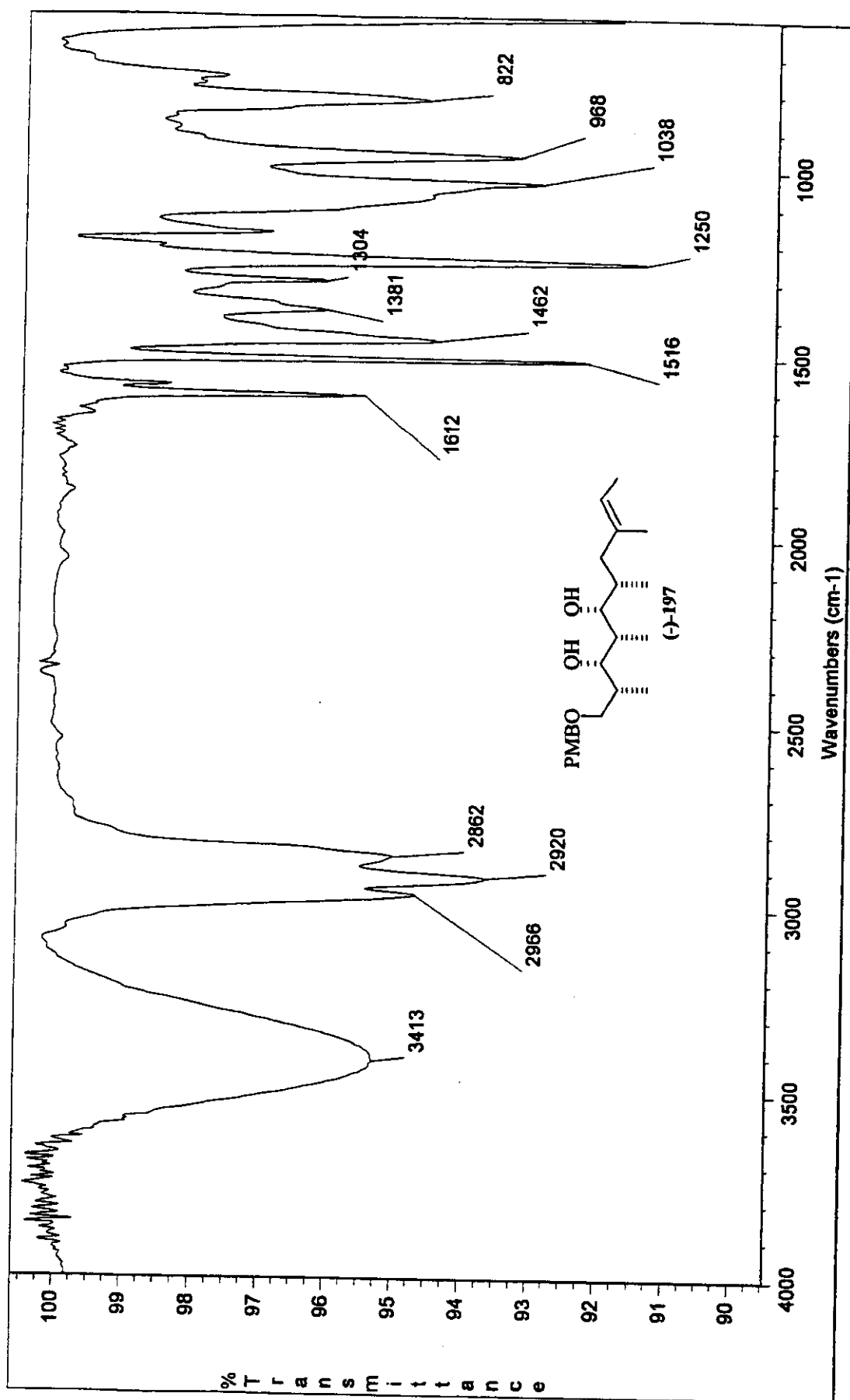
DATA PROCESSING

Size 2048 x 1024

Total time 2 hr, 59 min



Espectro de HSQC (500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C , CDCl_3): hidroxiketona (-)-196

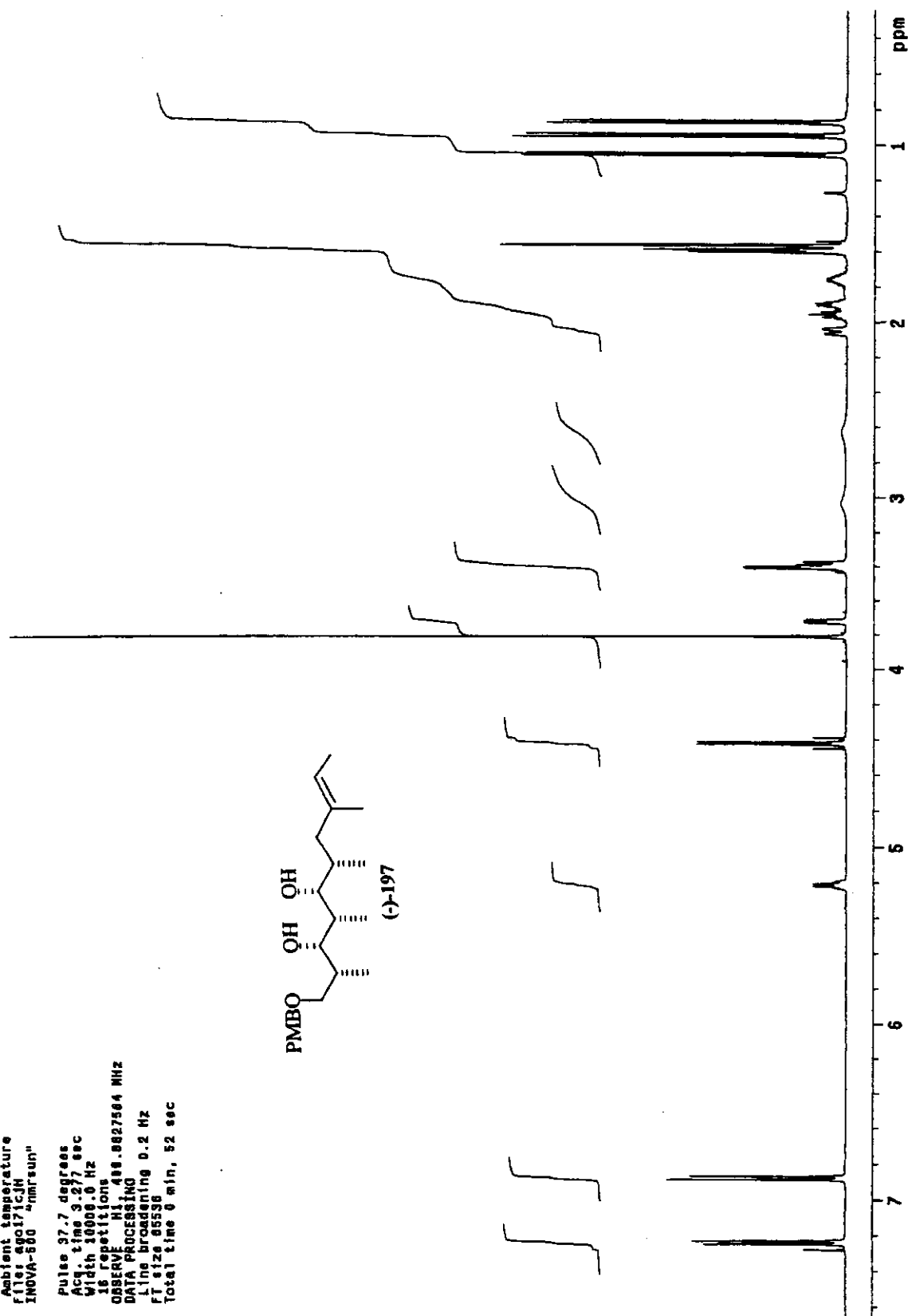
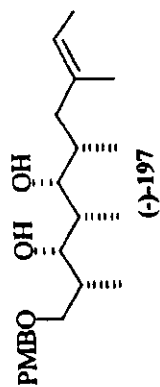


Espectro de IV (filme): diol (-)-197

Ivan 831465 ag0171cjh

Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
File: ag0171cjh
INOVA-500 "nmrsun"

Pulse 37.7 degrees
Acq. time 3.27 sec
Width 10000.0 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1 499.9827564 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 0 min, 52 sec



Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): diol (-)-197

Ivan Aguilera ag0171cjc

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

User: i-14-87

File: ag0171cjc

INOVA-500 "nmrsum"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 15.8 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 31608.5 Hz

320 repetitions

OBSERVE C13, 125.6956258 MHz

DECOUPLE H1, 499.6452659 MHz

Power 37 dB

continuously on

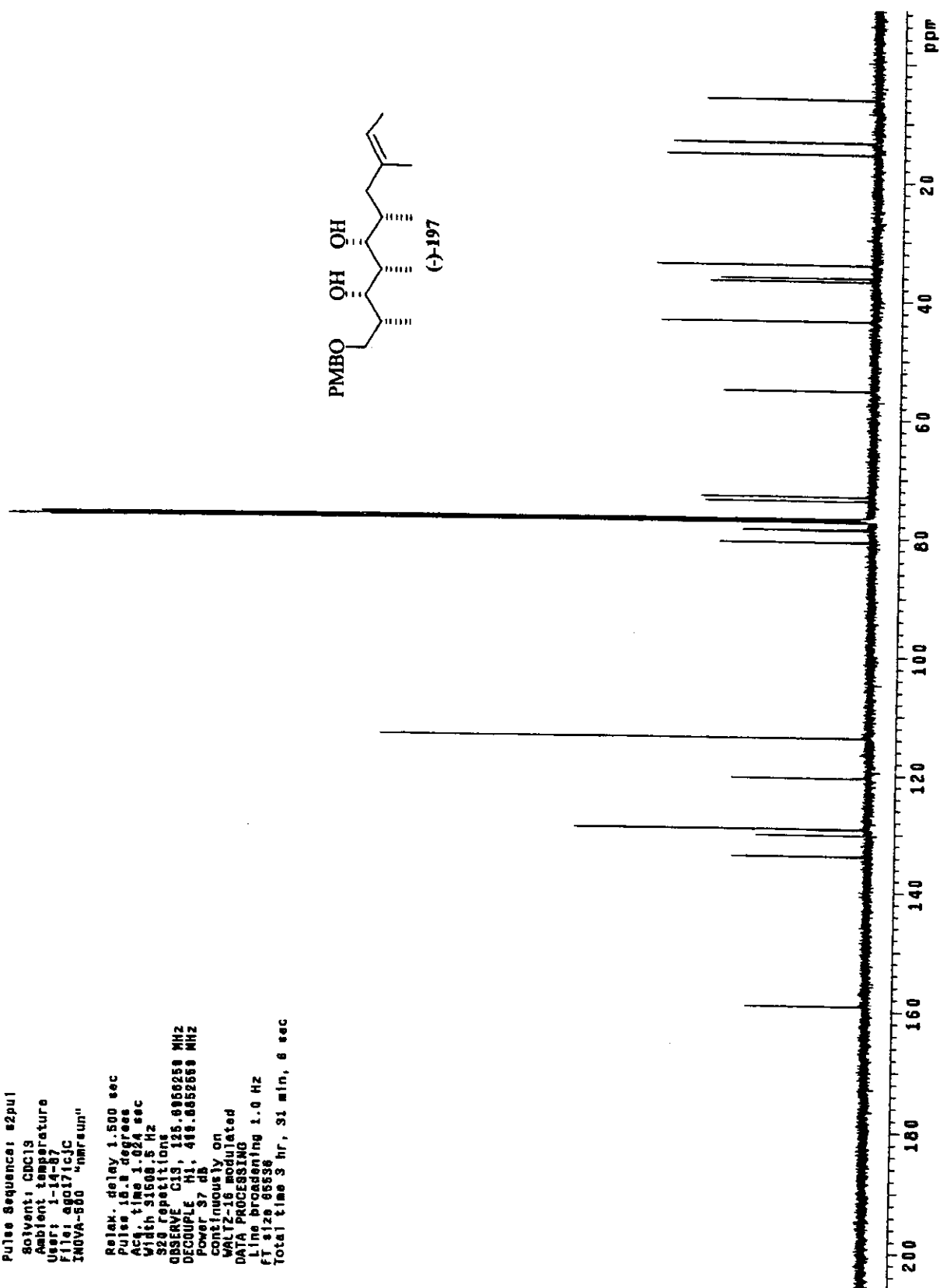
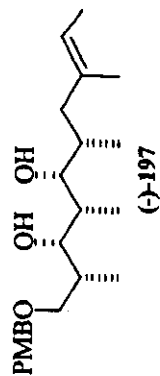
WALTZ-16 modulated

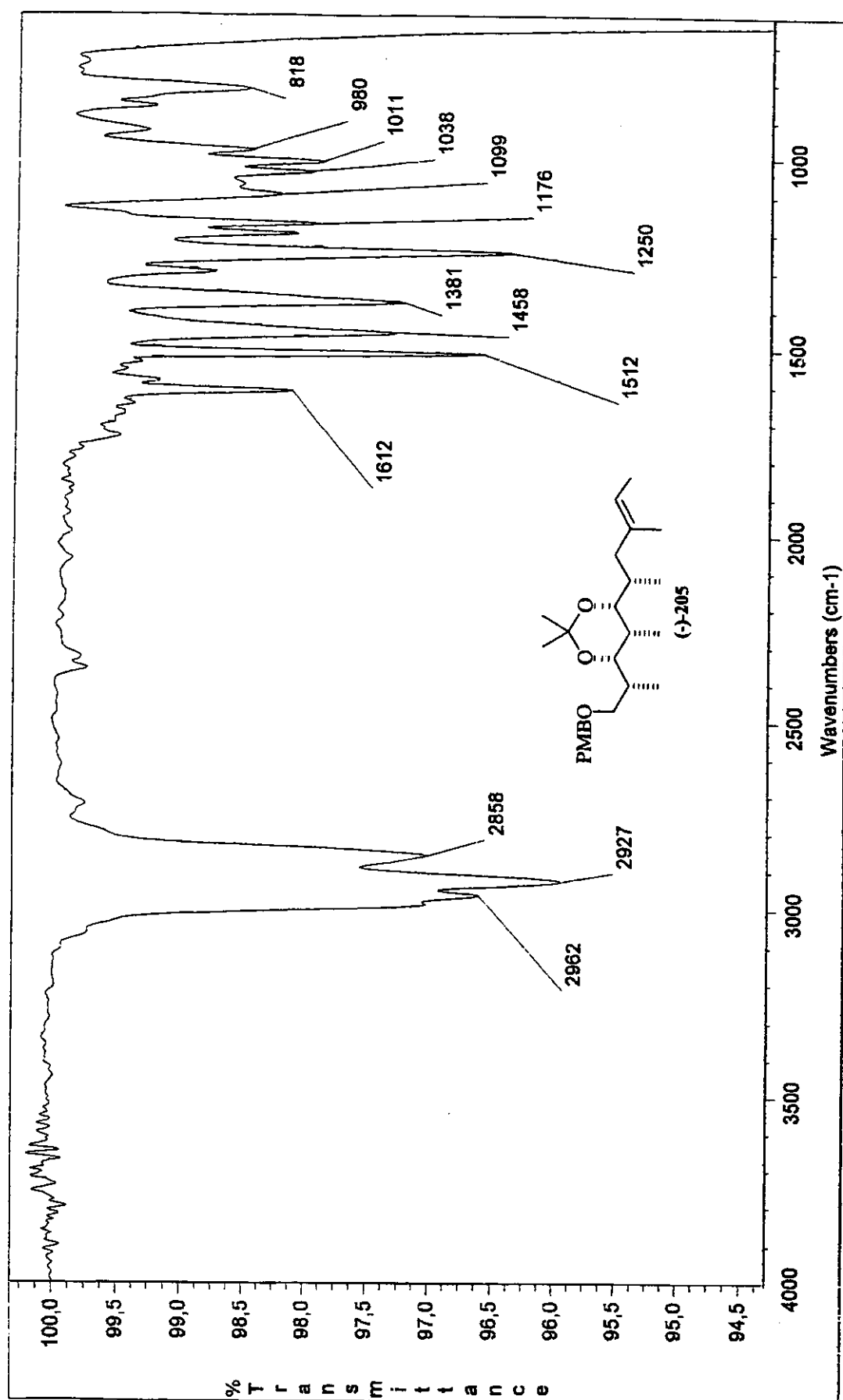
DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

Total time 3 hr, 31 min, 6 sec

Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): diol (-)-197



Espectro de IV (filme): acetónico (-)-205

Ivan 031609, cdc13, dez141cJC

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: dez141cJC

NOVA-500 "nmrsum"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 31508.5 Hz

640 repetitions

OBSERVE C13, 125.6956220 MHz

DECOUPLE H1, 499.8652558 MHz

Power 34 dB

continuously on

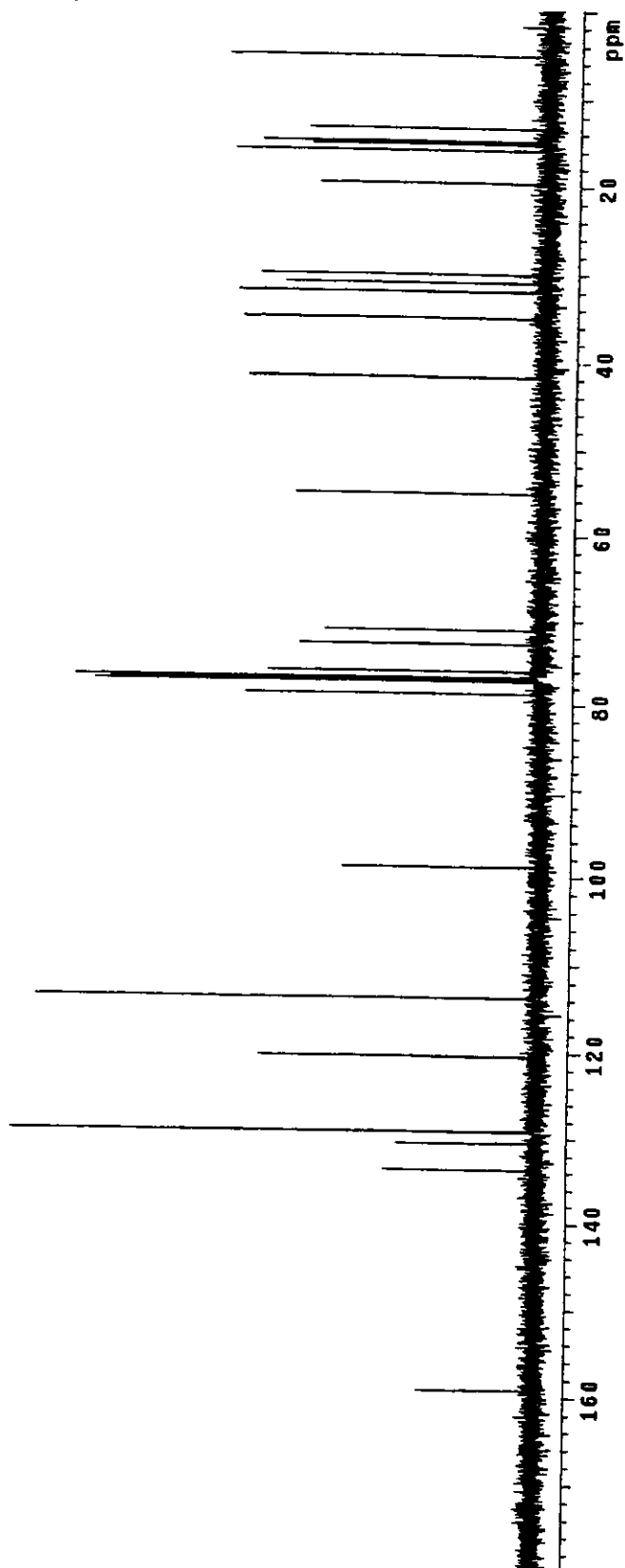
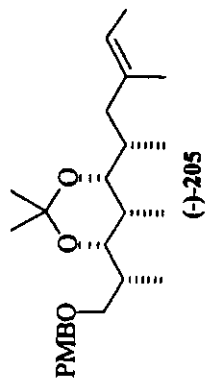
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

Total time 3 hr, 31 min, 6 sec



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): acetónico (-)-205

Ivan 831v68, cdc13, dez141c]NOESY1D4

Pulse Sequence: NOESY1D

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: dez141c]NOESY1D4

INVA-500 "nmrout"

Relax. delay 5.000 sec

Pulse 90.0 degrees

Mixing 0.500 sec

Acq. time 9.277 sec

Width 10000.0 Hz

136 repetitions

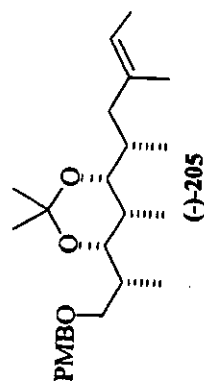
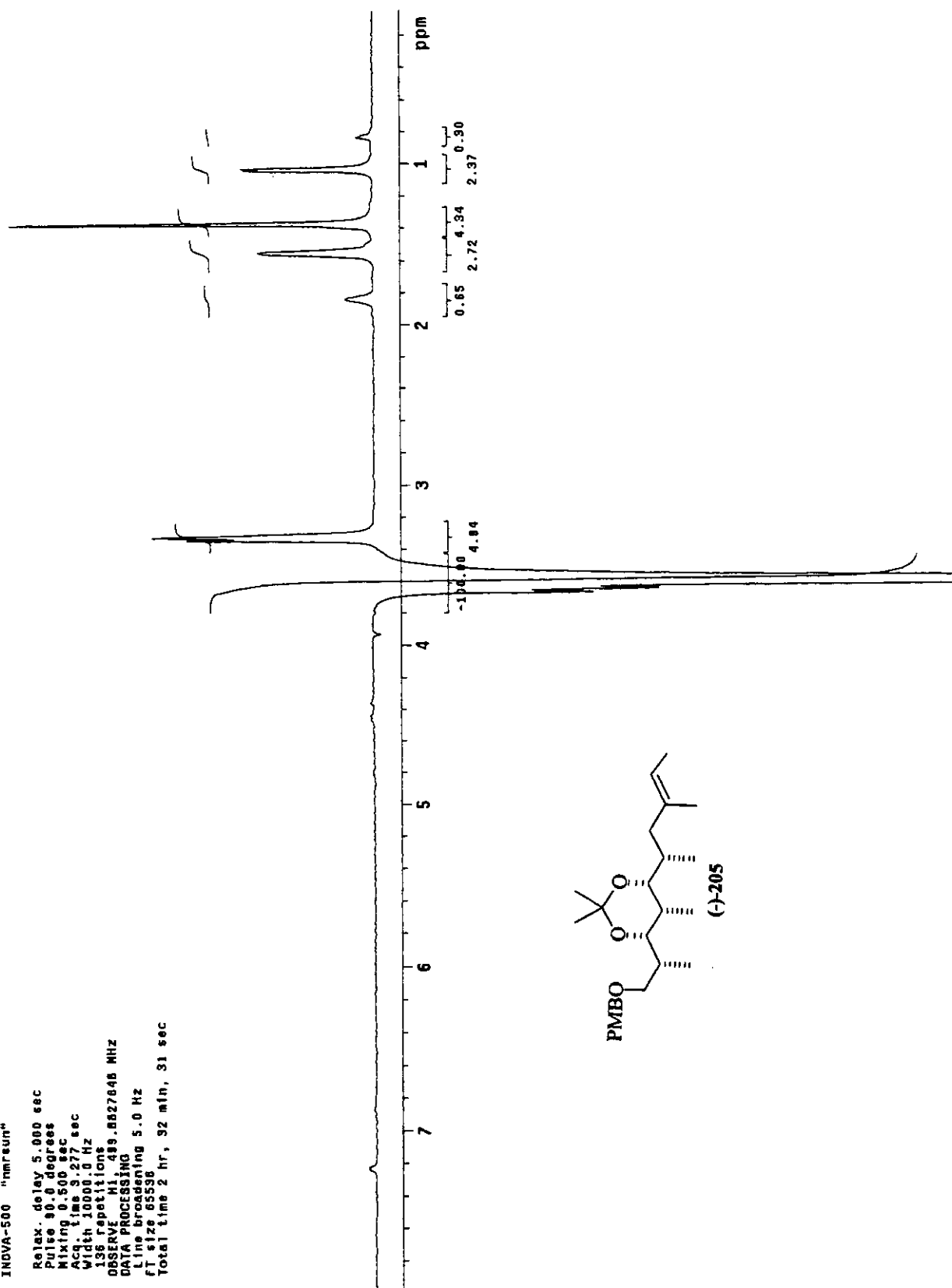
OBSERVE M1, 499.8827848 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 5.0 Hz

FT size 85598

Total time 2 hr, 32 min, 31 sec



Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl₃): acetónico (-)-205

Iven 831v69, cdc13, dez141cJNOESY1D5

Pulse Sequence: NOESY1D

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: dez141cJNOESY1D5

INOVA-500 "Hercun"

Relax. delay 5.000 sec

Pulse 90.0 degrees

Mixing 0.500 sec

Acq. time 3.277 sec

Width 10000.0 Hz

Res. 400.146 MHz

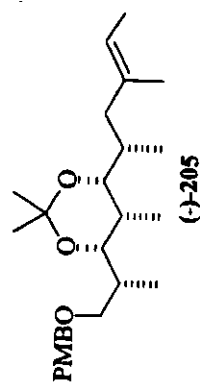
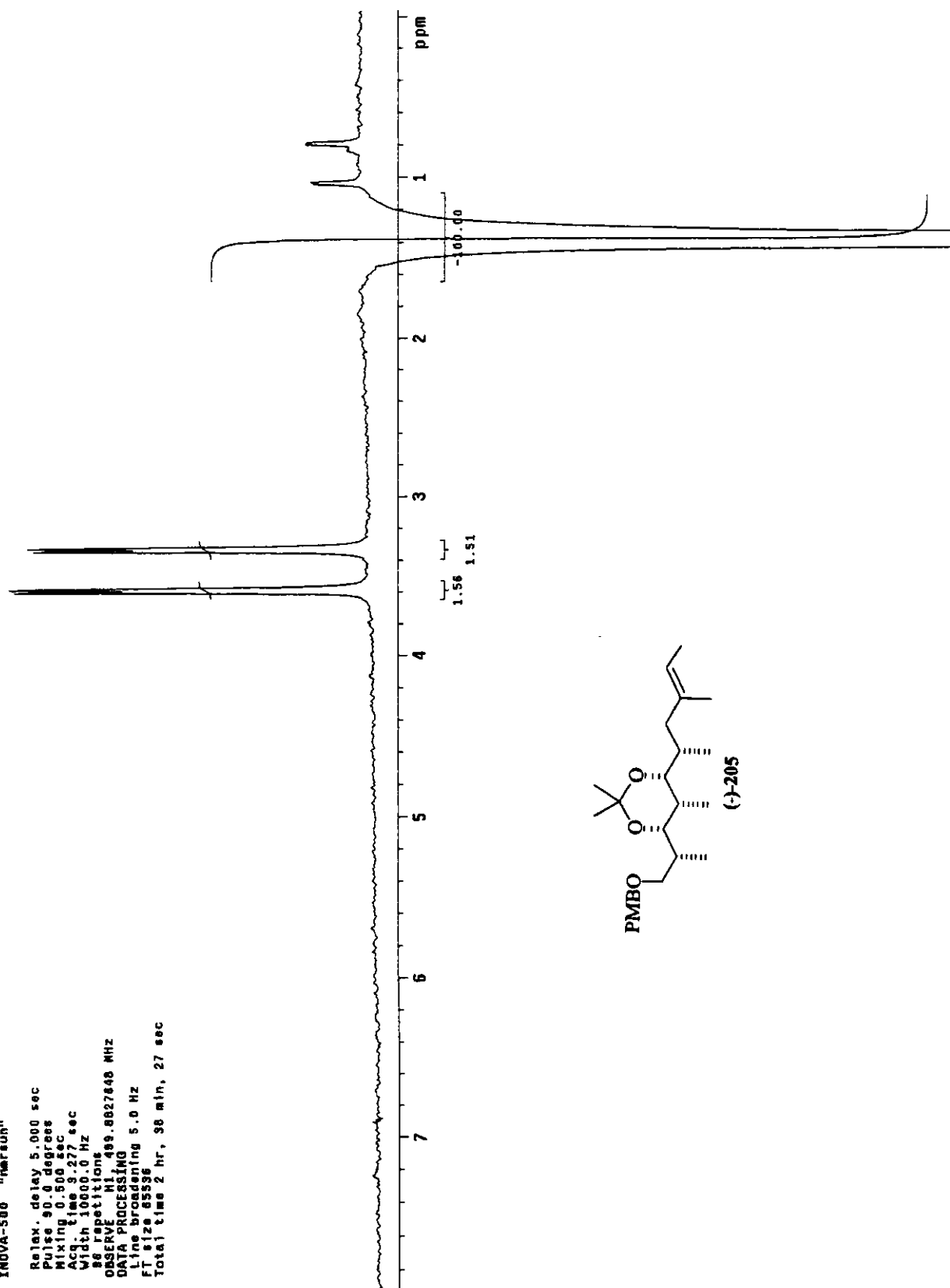
Observed F1 499.8827448 MHz

DATA PROCESSING

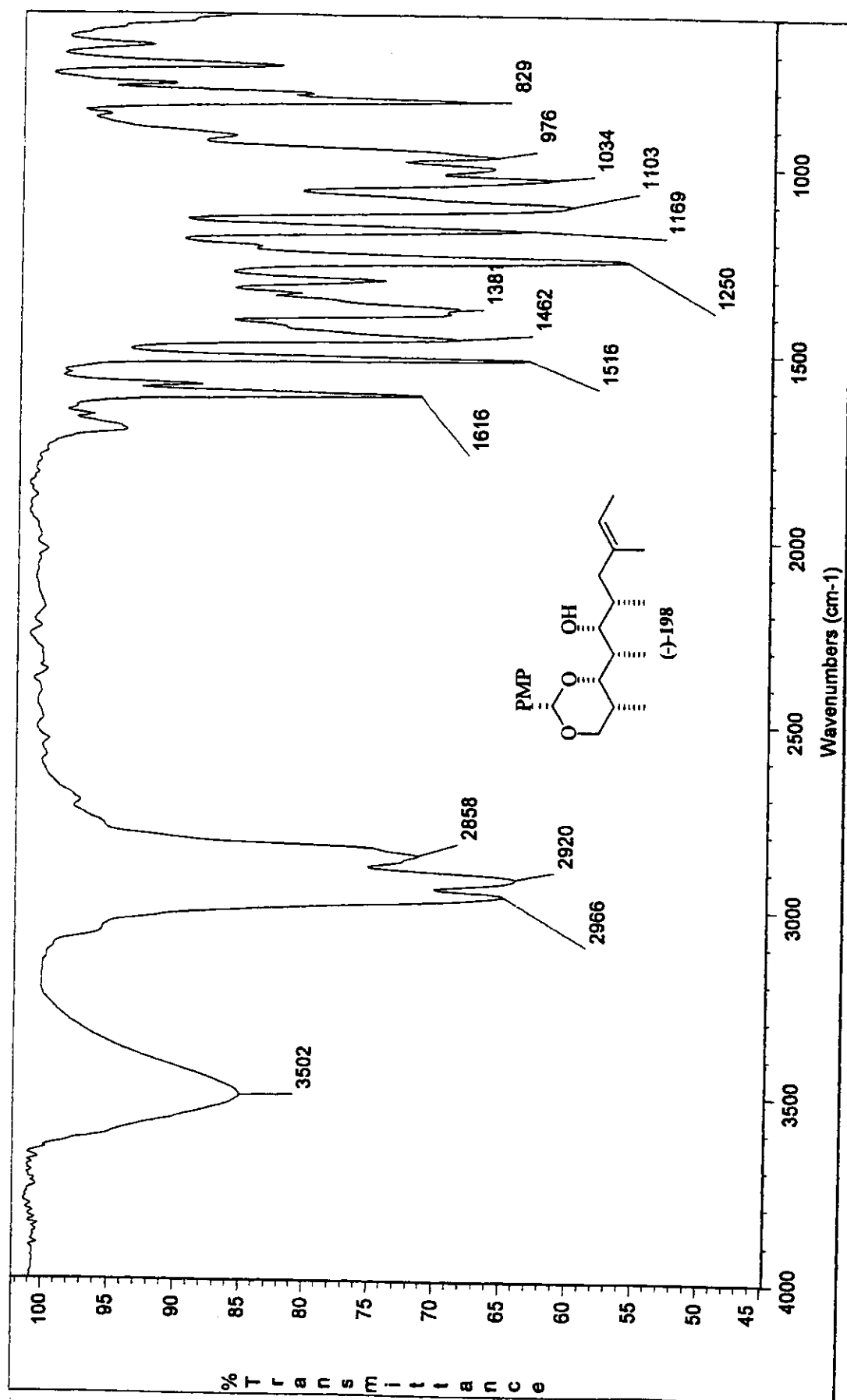
Line broadening 5.0 Hz

FT size 85936

Total time 2 hr, 38 min, 27 sec



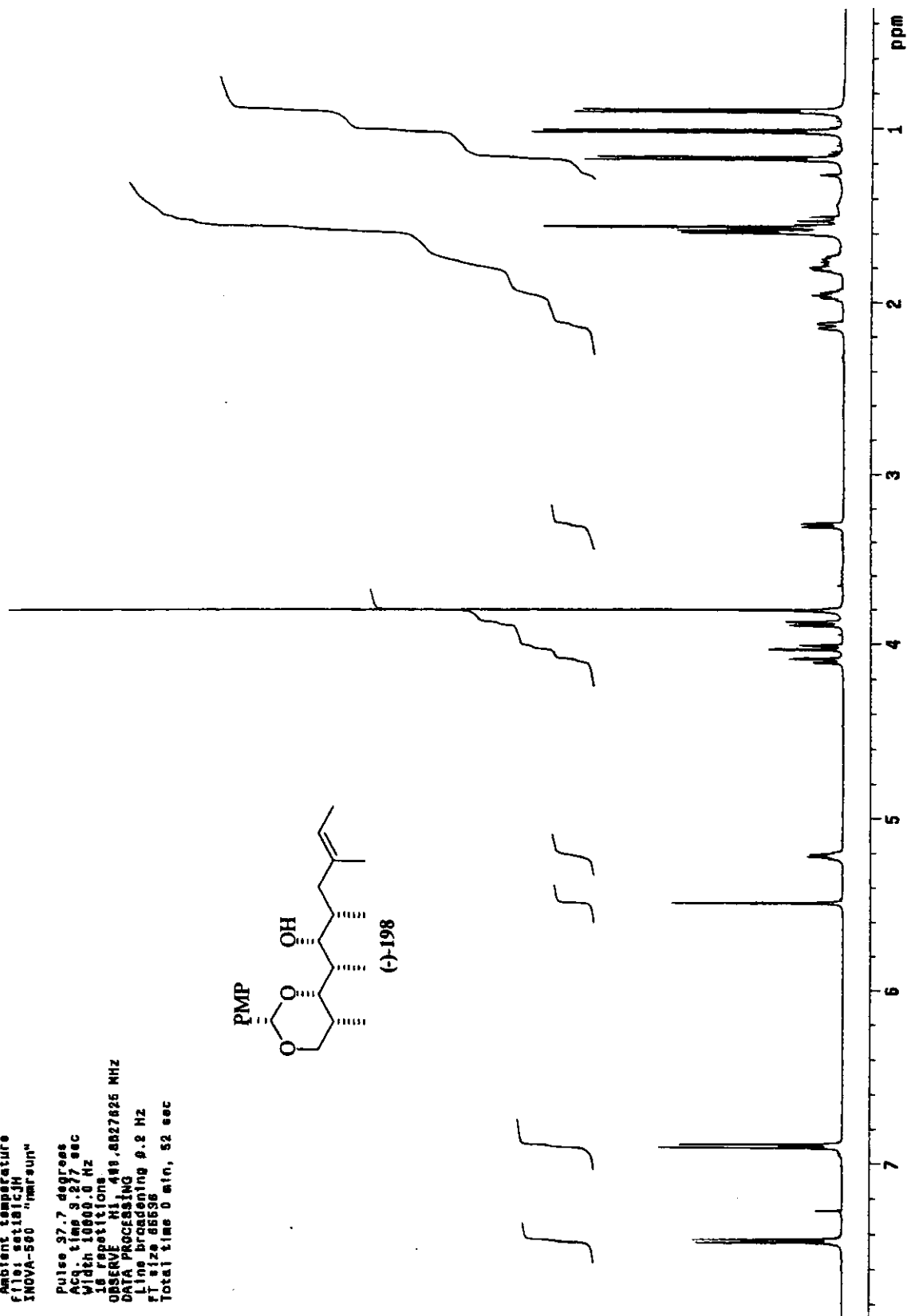
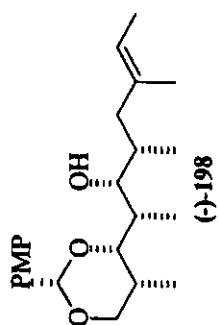
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl₃): acetone-d₆ (-)-205



Espectro de IV (filme): álcool (-)-198

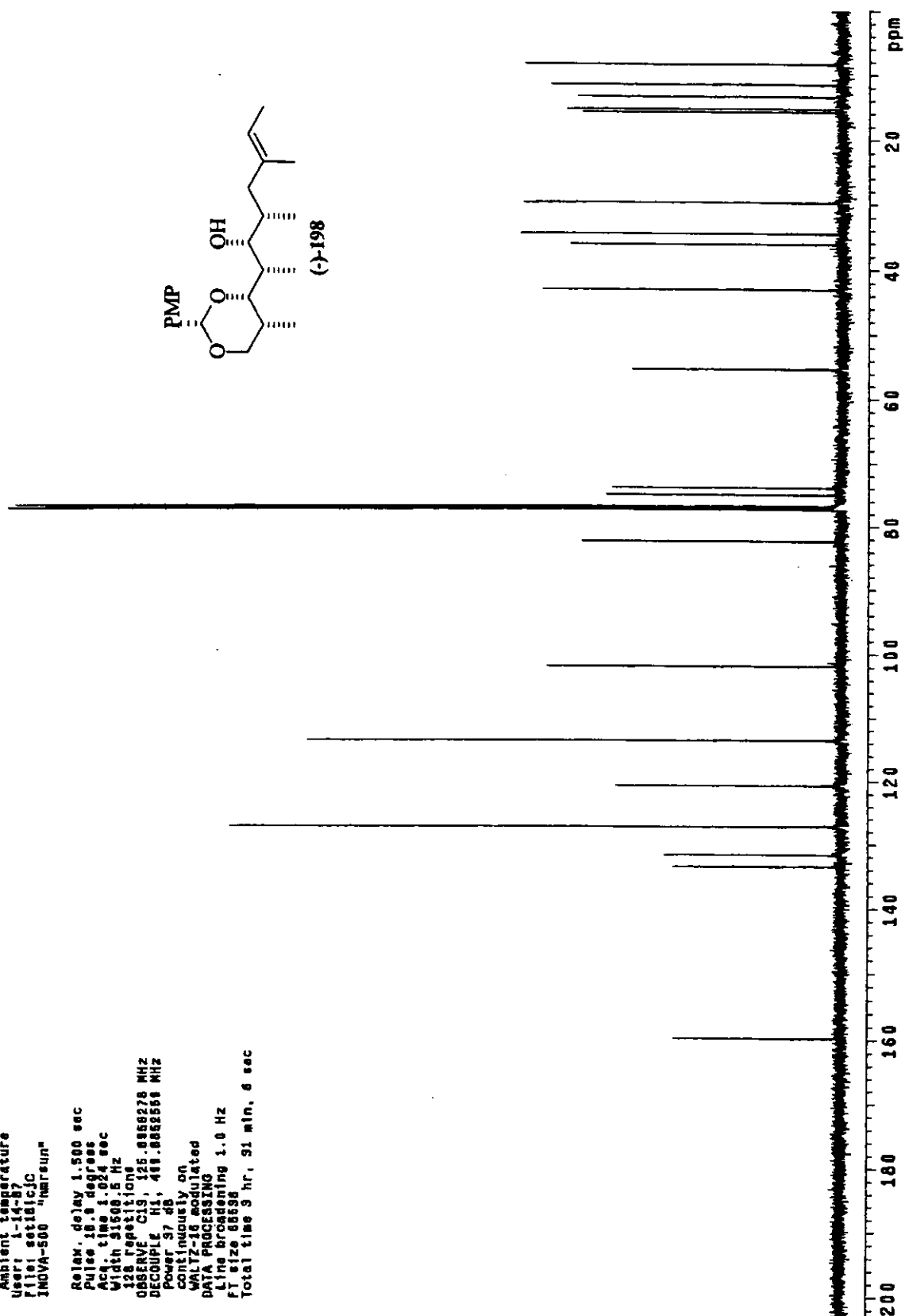
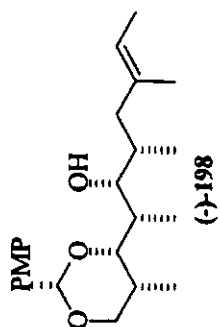
Ivan B41V70 set181c1H
Pulse Sequence: e2pu1
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
f1: set181c1H
INOVA-500 "marsun"

Pulse 37.7 degrees
Acq. time 3.277 sec
Width 10800.0 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1 499.8827825 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 85536
Total time 0 min, 52 sec



Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): álcool (-)-198

Ivan 04IV70 est181c1c
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 User: i-14-87
 File: est181c1c
 INOVA-500 "narsun"
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 18.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 91508.5 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE C13, 125.0358278 MHz
 DECOUPLE H1, 400.0852558 MHz
 Power 37 dB
 Continuously on
 WAIT-18 s0luted
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 88536
 Total time 3 hr, 31 min, 8 sec



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): álcool (-)-198

Pulse Sequence: NOESY1D

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: de2141c1jNOESY1D1

INOVA-500 "nrsun"

Relax. delay 5.000 sec

Pulse 90.0 degrees

Mixing 0.500 sec

Acq. time 3.277 sec

Width 10000.0 Hz

100 Repetitions

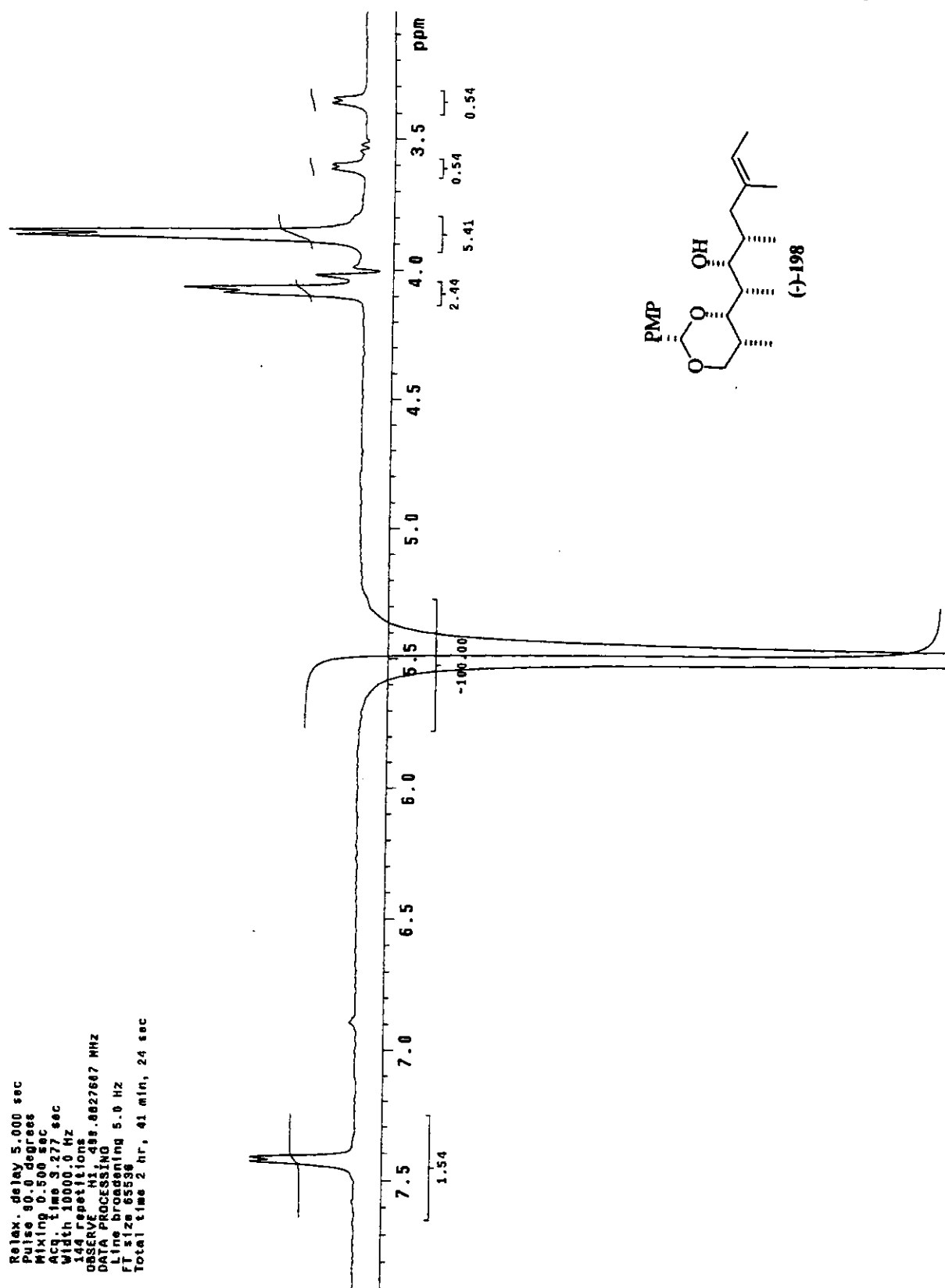
Observed H₁ 499.8027867 MHz

DATA PROCESSING

File processing 5.0 Hz

File size 83536

Total time 2 hr, 41 min, 24 sec



Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl₃): álcool (-)-198

Ivan 841v70, cdc13, de2141cJNOESY102

Pulse Sequence: NOESY10

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: de2141cJNOESY102

INOV-500 "nmrsun"

Relax. delay 5.000 sec

Pulse 90.0 degrees

Mixing 0.500 sec

Acq. time 9.277 sec

Width 10000.0 Hz

128 repetitions

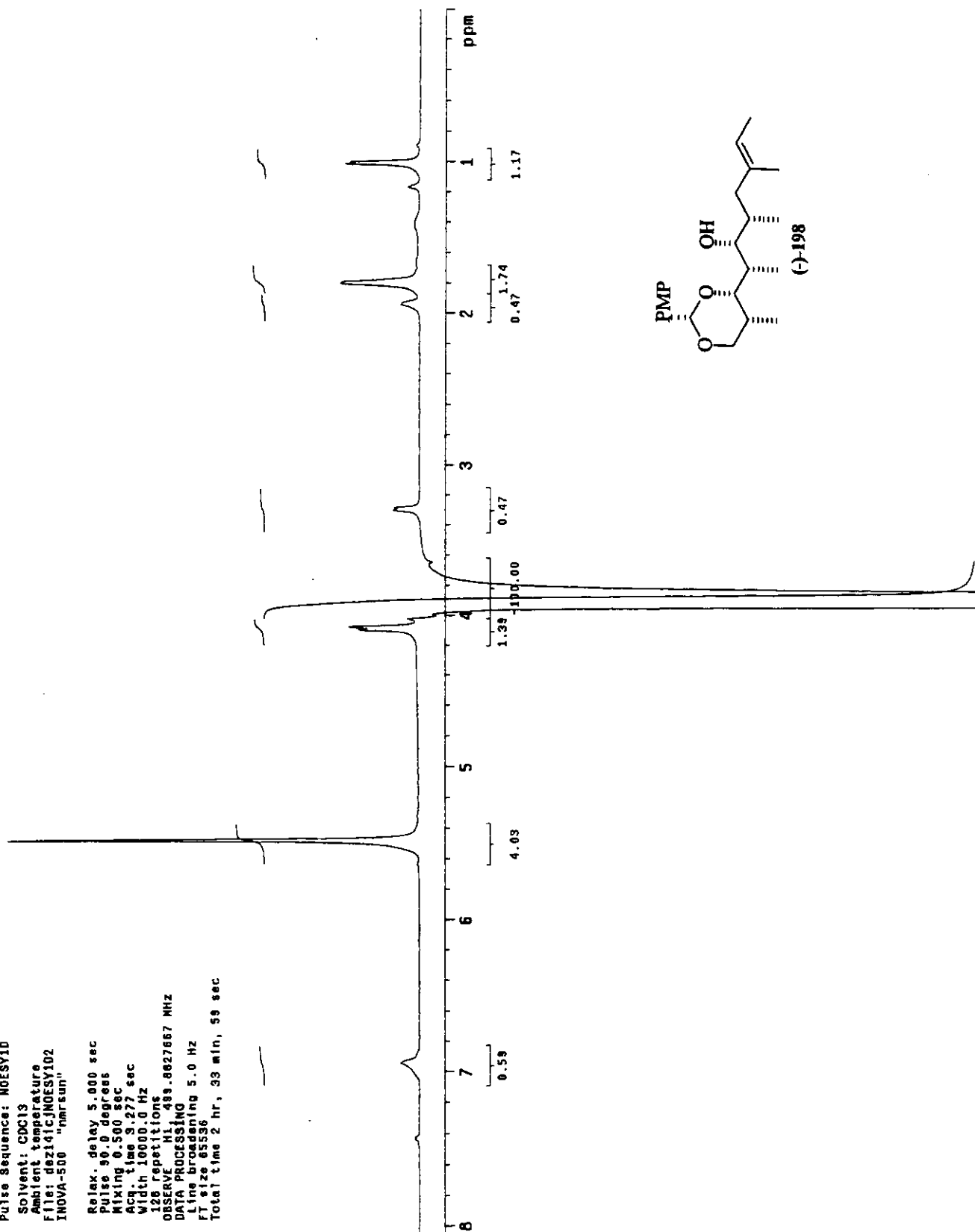
OBSERVE H1, 499.8027667 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 5.0 Hz

FT size 65536

Total time 2 hr, 33 min, 59 sec



Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl₃): álcool (-)-198

Ivan 841v70, cdcl3, d82141cJNOESY1D1

Pulse Sequence: NOESY1D

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: d82141cJNOESY1D1

INDVA-500 "nmrsum"

Relax. delay 5.000 sec

Pulse 90.0 degree

Mixing 0.500 sec

Acq. time 3.277 sec

Width 10000.0 Hz

120 repetitions

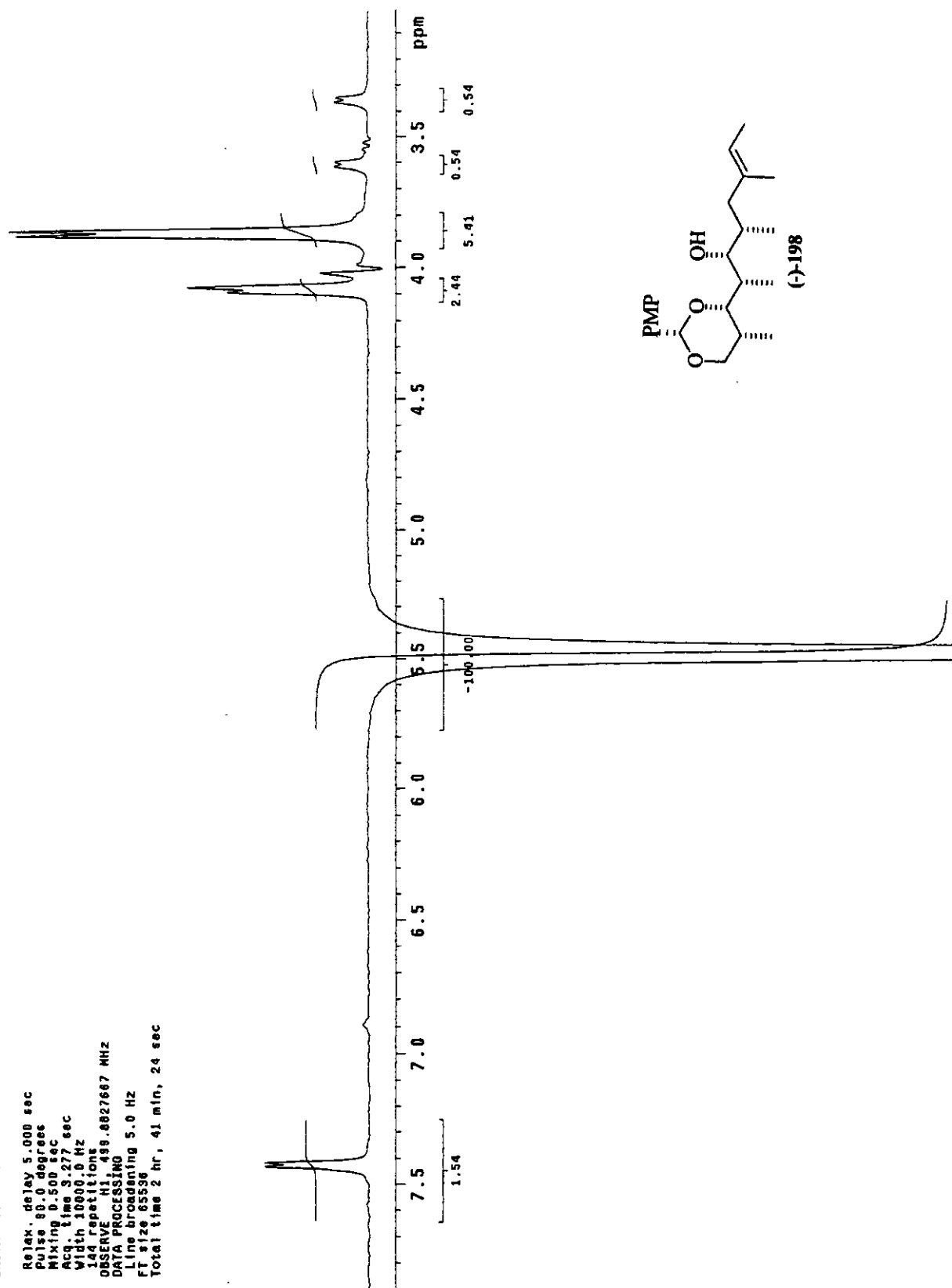
OBSERVED F1 499.8827667 MHz

DATA PROCESSING

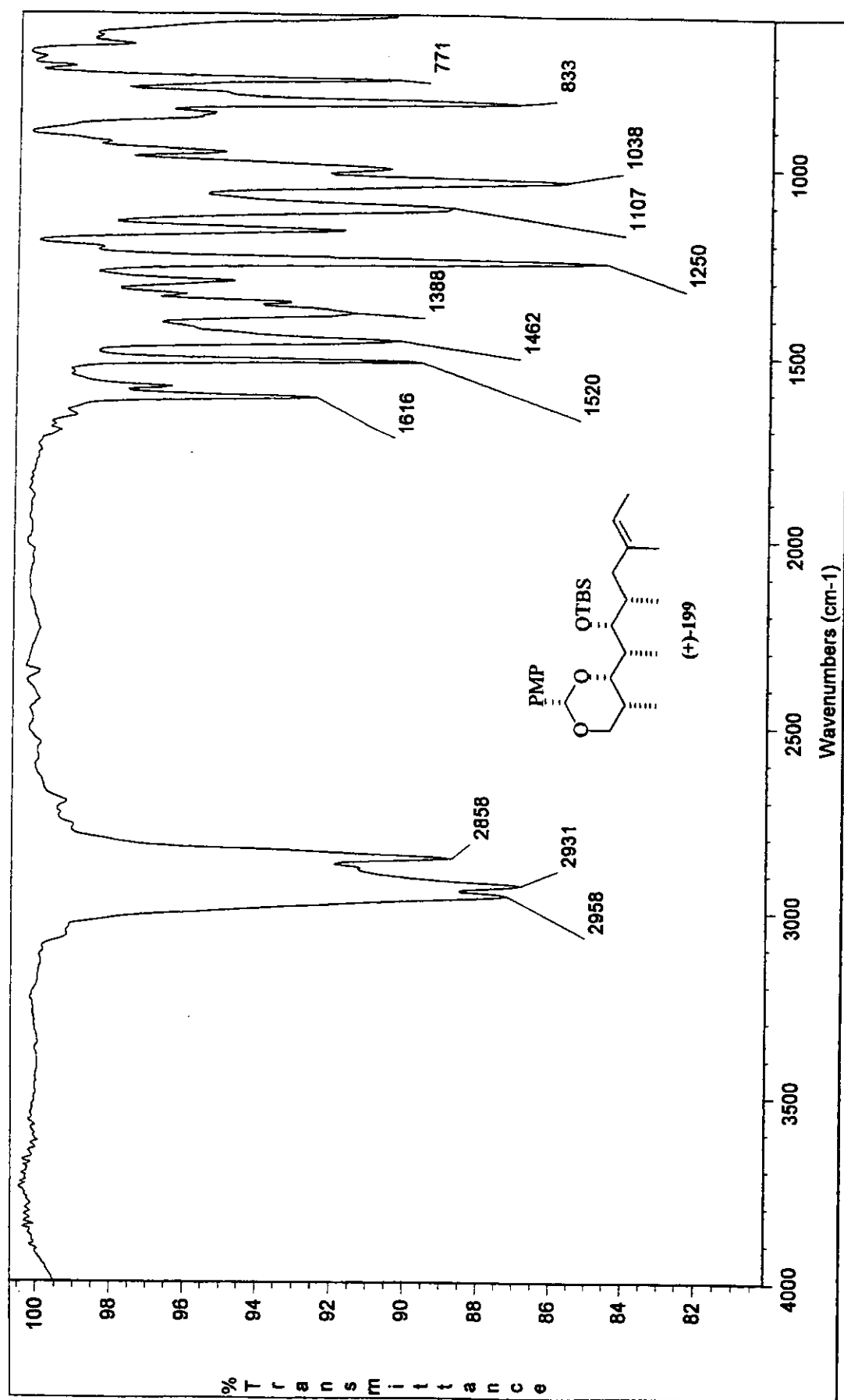
Line broadening 5.0 Hz

FT size 65536

Total time 2 hr, 41 min, 24 sec



Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl₃): álcool (-)-198



Espectro de IV (filme): éter sililado (+)-199

Ivan 86IV71 cdc13 et191c/H1

Pulse sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: et191c/H1

INOVA-500 "paraun"

Pulse 37.7 degree

Acq. time 3.277 sec

Width 10000.0 Hz

18 repetitions

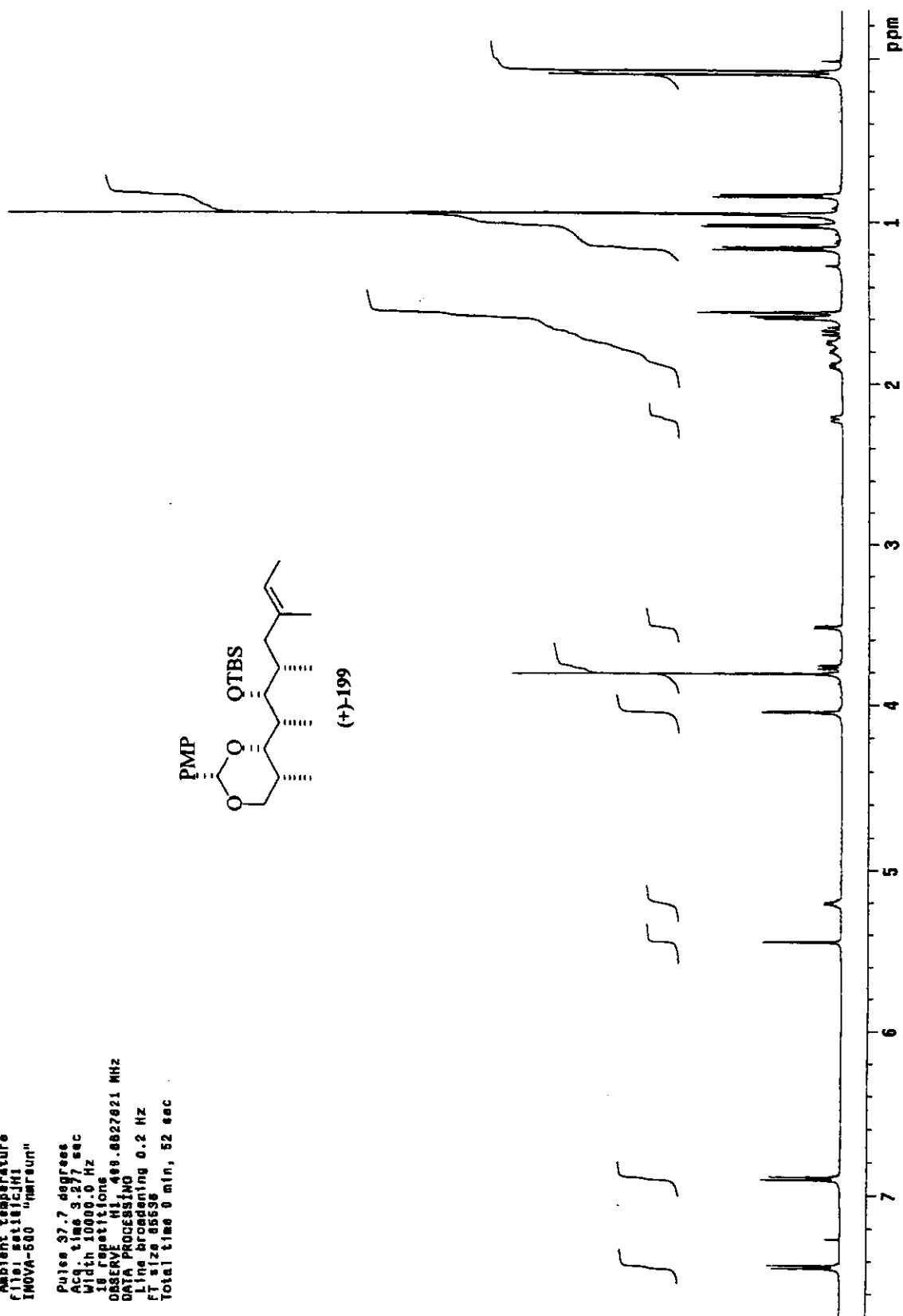
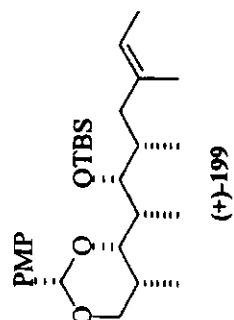
OBSERVE H1 400.6027021 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

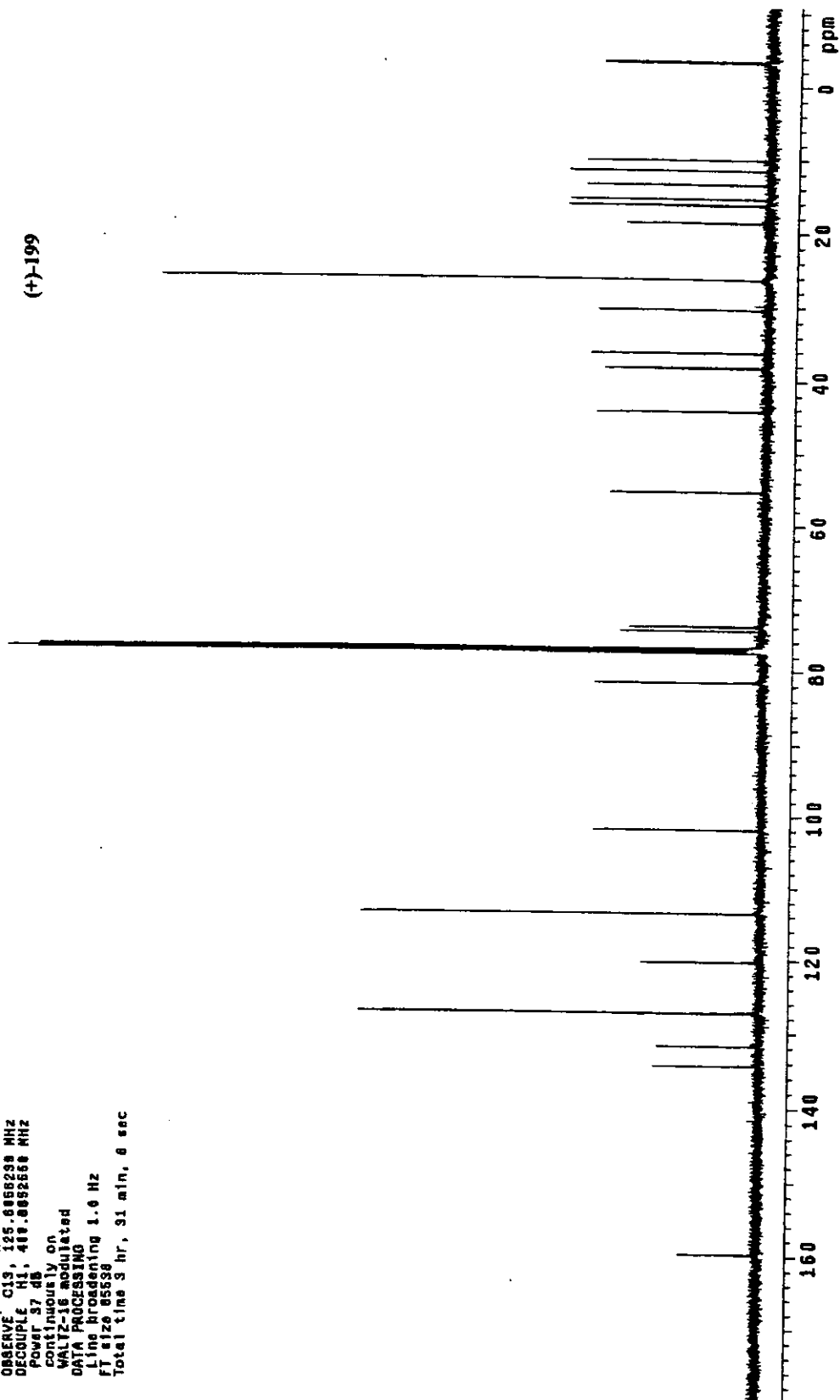
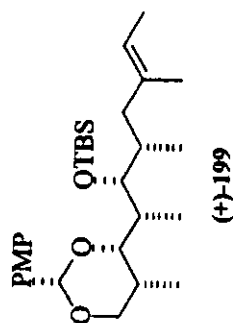
FT size 65536

Total time 0 min, 52 sec

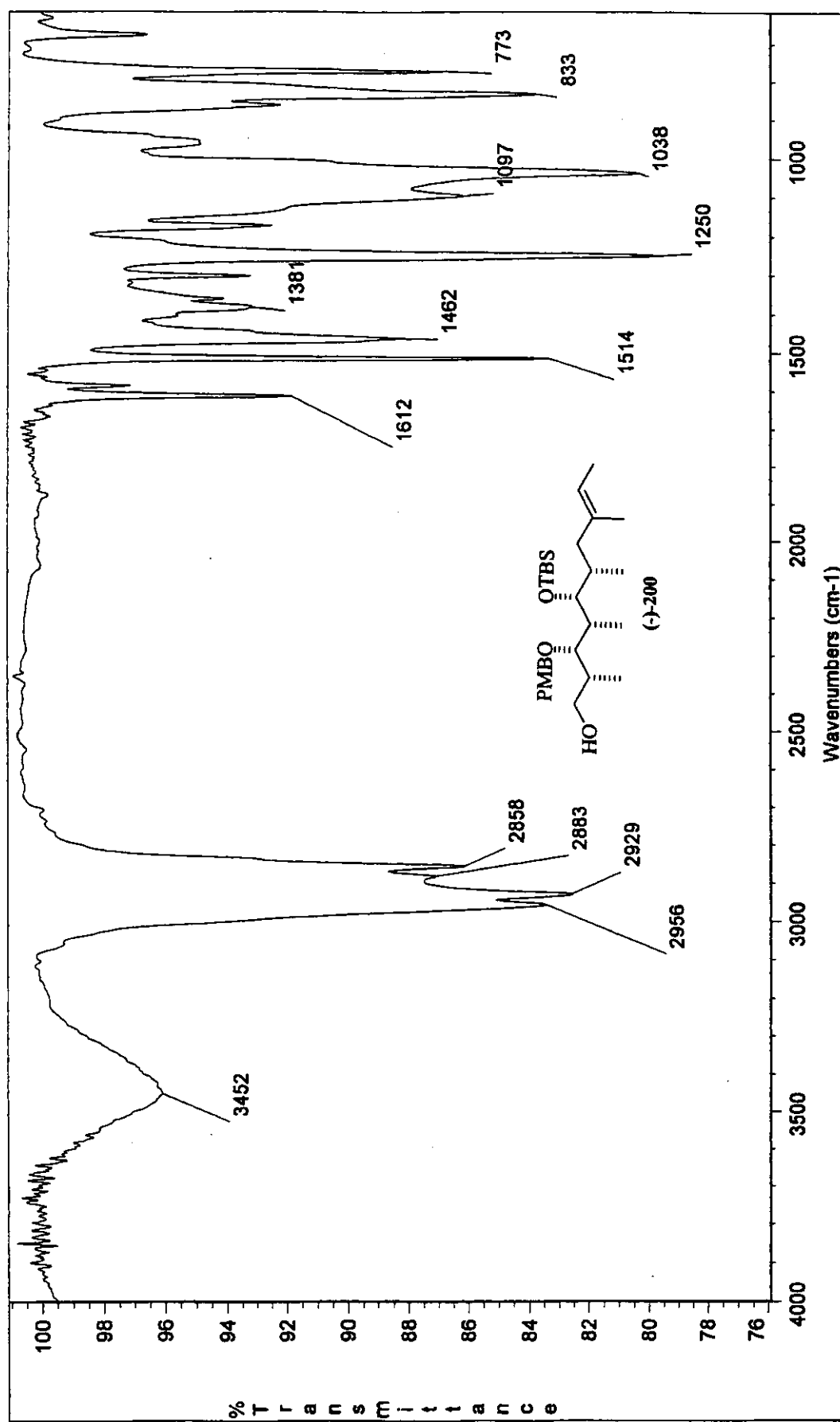


Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): éter siliado (+)-199

Ivan 85IV71 cdc13 set18icjC1
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: set18icjC1
 INOVA-500 "narsun"
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulses 18.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 31508.5 Hz
 323 repetitions
 OBSERVE C13, 125.0858238 MHz
 DECOUPLE H1, 419.0852558 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 85538
 Total time 3 hr, 31 min, 8 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): éter siliado (+)-199



Espectro de IV (filme): álcool (-)-200

Ivan 87IV79 cdc13 out041cjh

Pulse Sequence: e2pu1

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: out041cjh

INOVA-500 "nmrsun"

Pulse 76.5 degrees

Acq. time 3.277 sec

Width 5043.2 Hz

4 repetitions

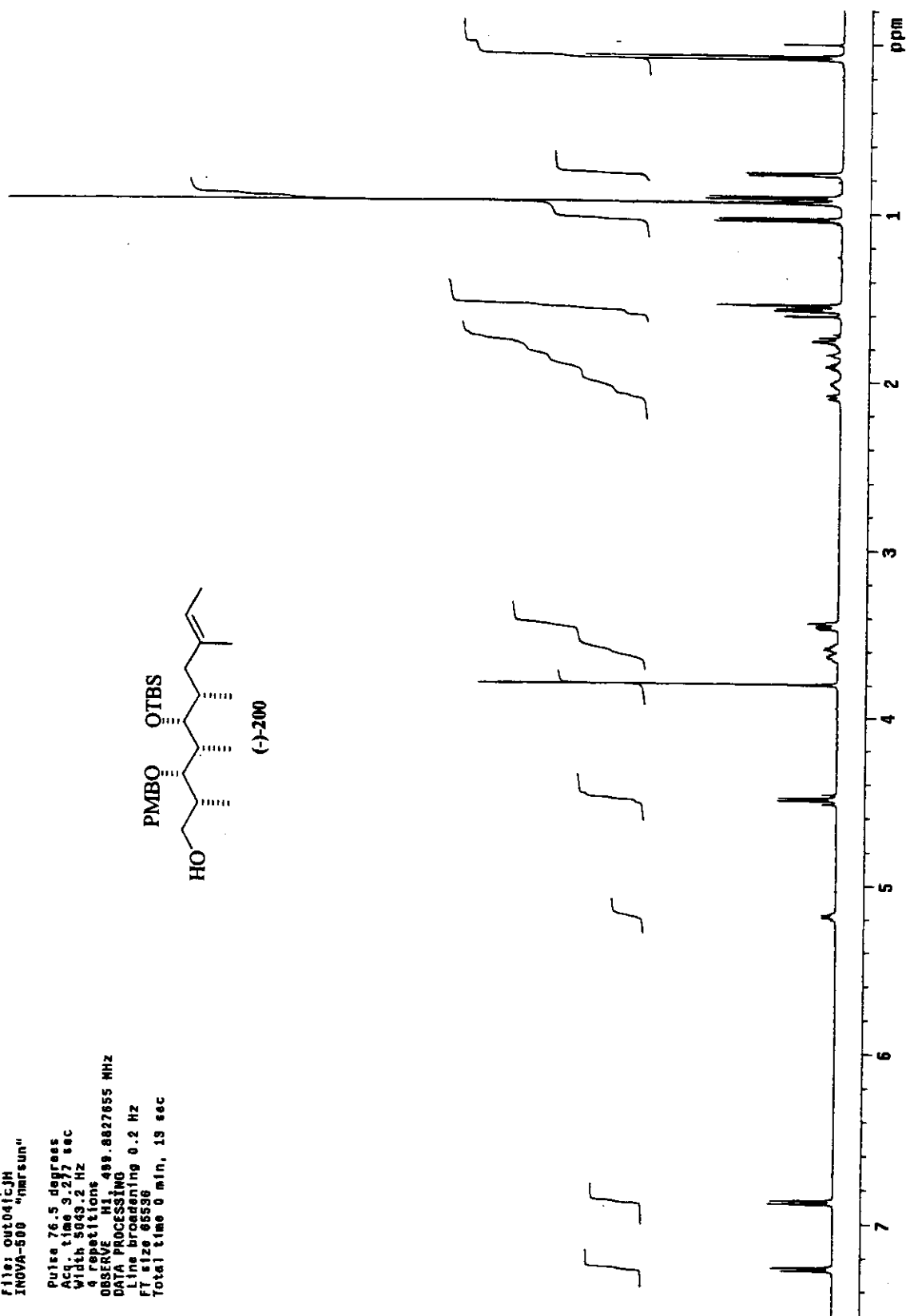
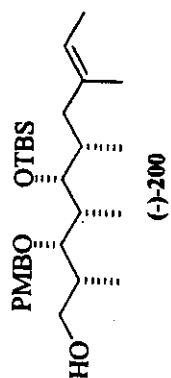
OBSERVE H1, 499.8827855 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 6558

Total time 0 min, 19 sec



Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): álcool (-)-200

Ivan 071v73, cdc13, out001cfC1

Pulse Sequence: e2put

Solvent: CDCl_3

Ambient temperature

West: 1-14-87

File: out001cjc1

INOVA-500 "mercury"

Relax. delay 1.500 sec

and estimated
the amount of
the loss.

Acq. time 1.024 sec

Width 4316 9150.5 Hz

2000 repetitions

OBSEVE C13, 125.5958220 MHz

DECOUPLE H1, 490.8852550 MHz

Power 37 dB

continuously on

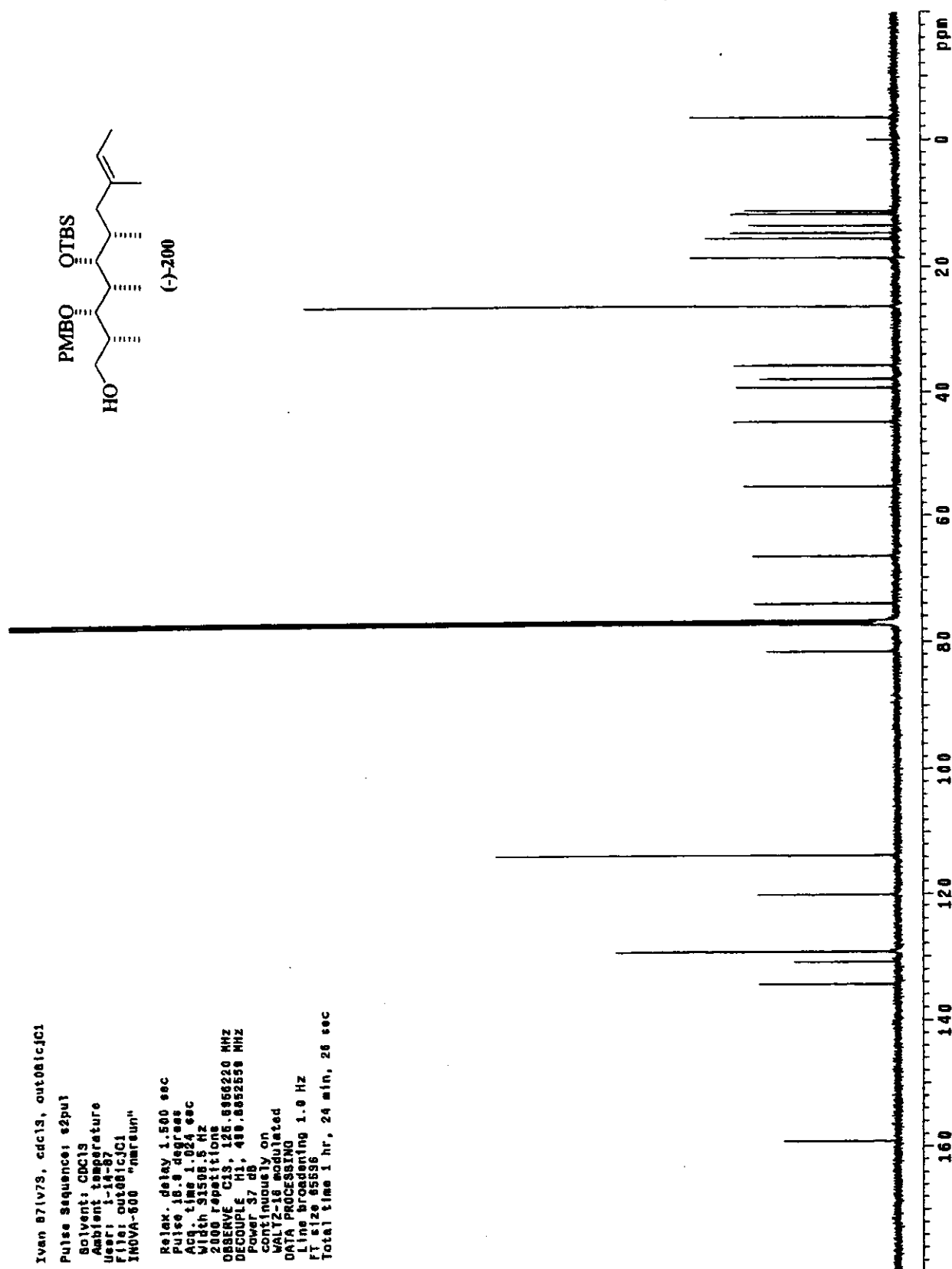
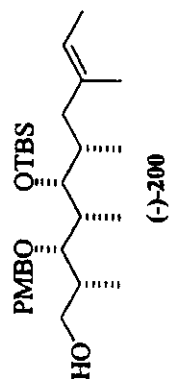
WAL72-18 modulated

DATA PROCESSING

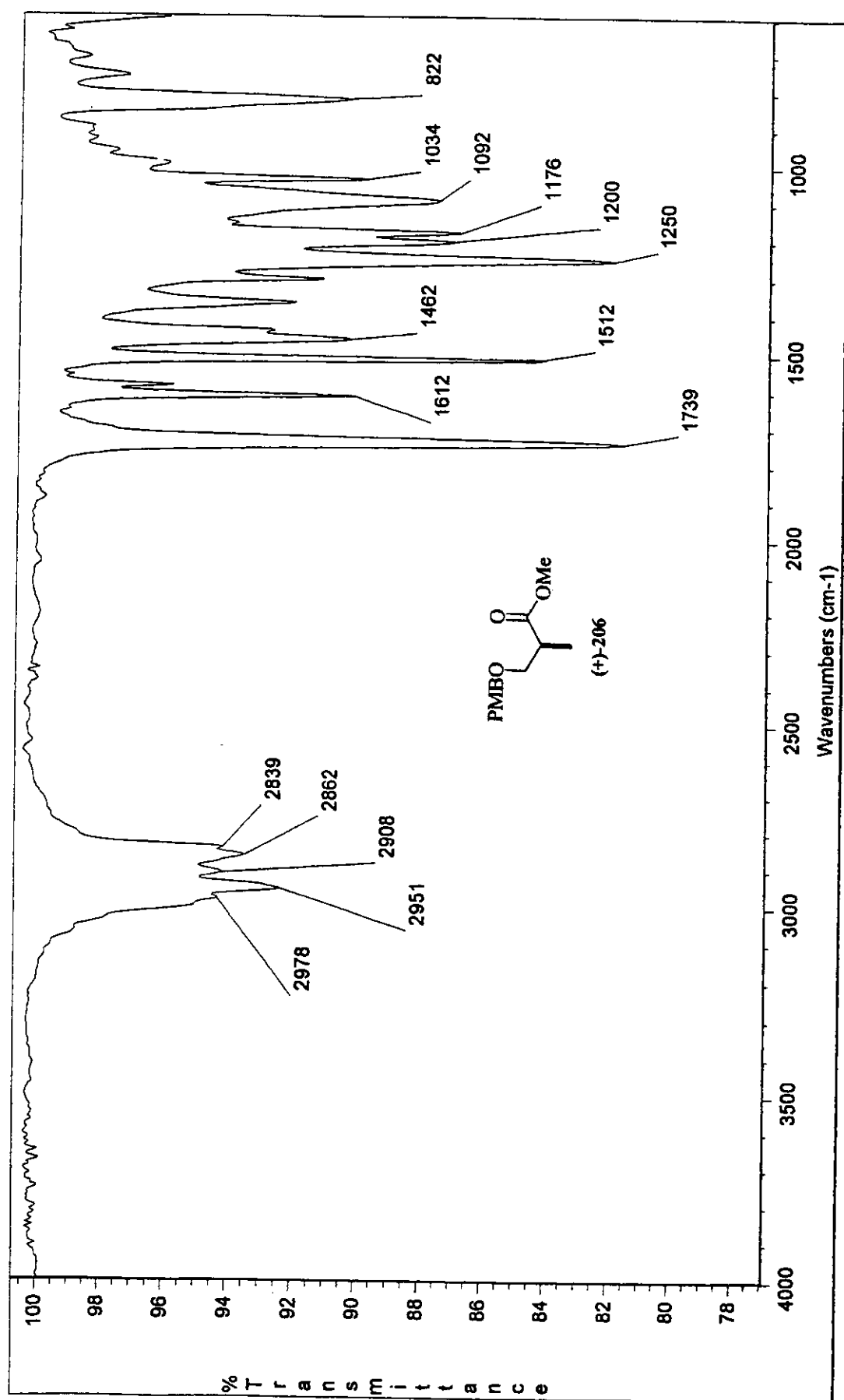
Line broadening 1.0 Hz

FT 6120 85596

Total time 1 hr, 24 min, 26 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): álcool (-)-200

Espectro de **IV** (filme): éter *p*-metoxibenzílico **(+)-206**

Ivan, 411V28C, cdc13, sat131cjh1

Pulse Sequence: e2pu1

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: sat131cjh1

INDVA-S00 "nmrsum"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.9 degrees

Acq. time 2.687 sec

Width 6000.0 Hz

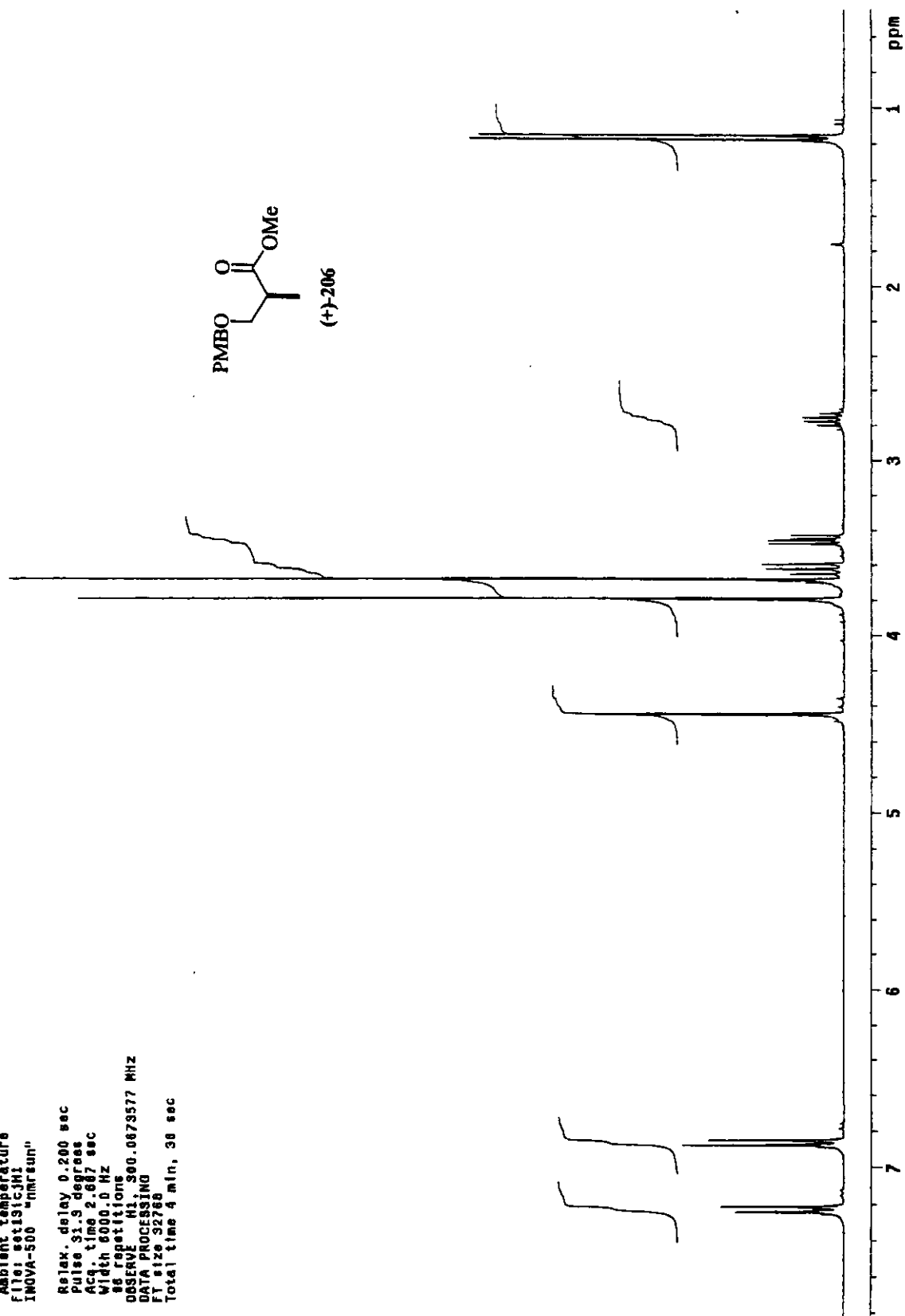
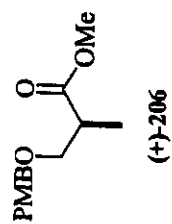
88 repetitions

OBSERVE H1, 300.0673577 MHz

DATA PROCESSING

FI size 32768

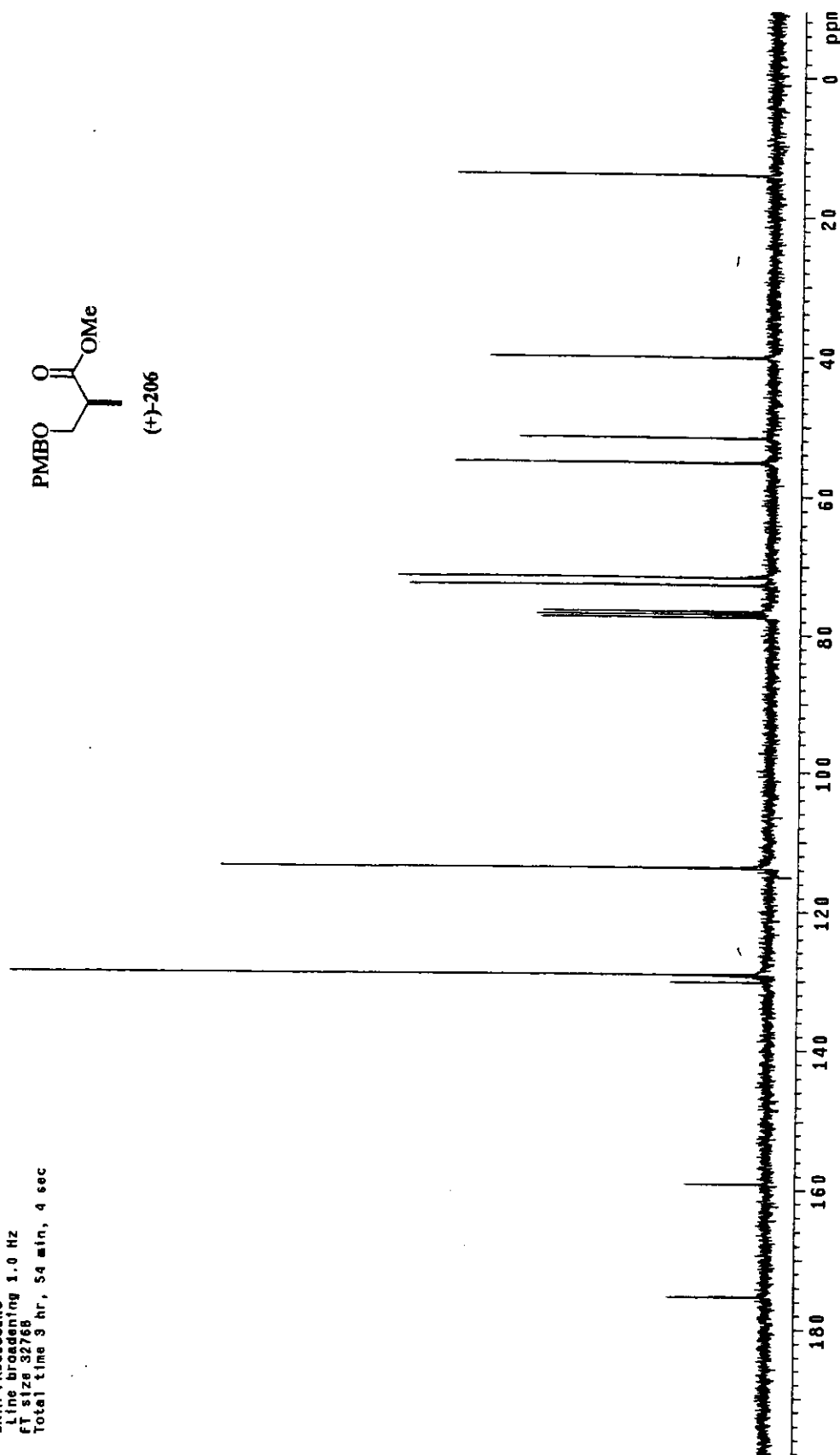
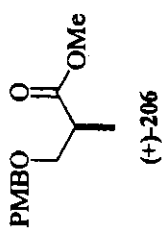
Total time 4 min, 38 sec



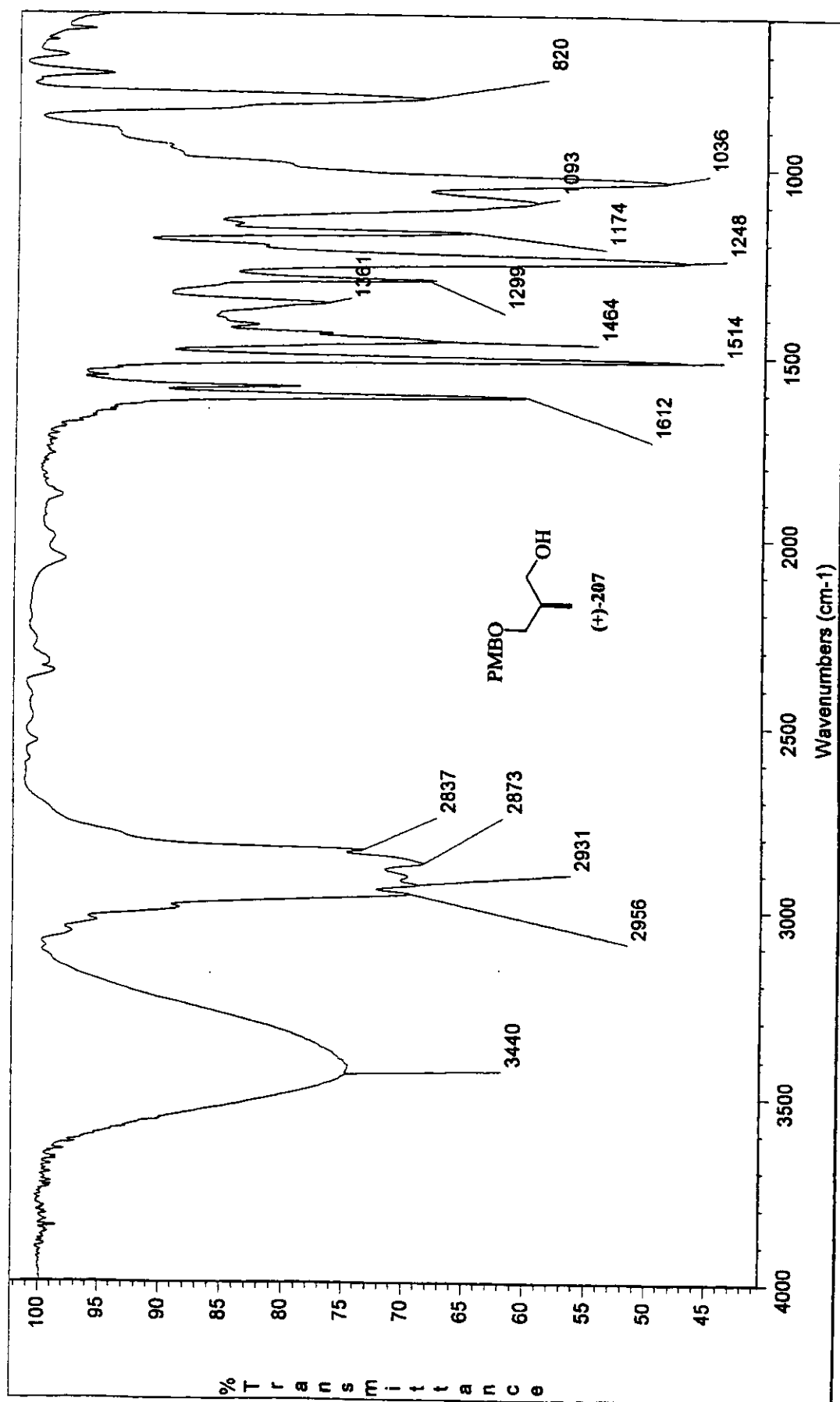
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): éter *p*-metoxibenzílico (+)-206

Ivan 41 IV28A 13c/cdc13 fev29icjcl

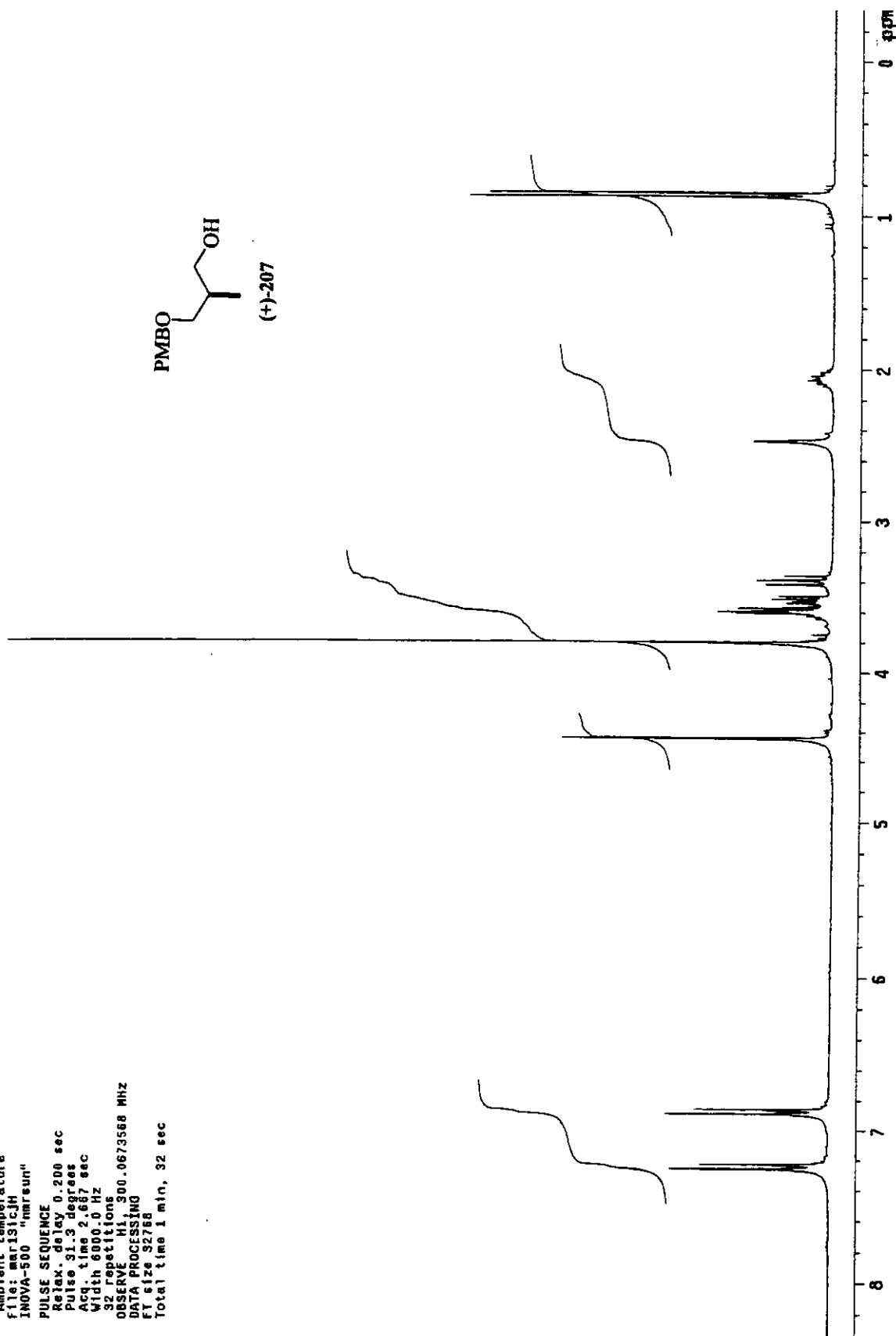
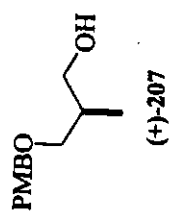
Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: fev29icjcl
 INOVA-500 "nmrSun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 2.000 sec
 Pulse 45.4 degree
 Acq. time 0.800 sec
 Width 20000.0 Hz
 400 repetitions
 OBSERVE C13, 75.451982 MHz
 DECOUPLE H1, 500.088576 MHz
 Power 41 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 9 hr, 54 min, 4 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): éter *p*-metoxibenzílico (+)-206

Espectro de **IV** (filme): álcool (+)-207

Ivan 421v30, cdc13, mar13icjH
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDC13
Ambient temperature
File: mar13icjH
INOVA-500 "nmreun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 31.3 degrees
Acq. time 2.687 sec
Width 6000.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.0673568 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min, 32 sec



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): álcool (+)-207

Ivan 421v30, cdc13, mar131cjc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: mar131cjc

INNOVA-500 "nmrsum"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degree

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

720 repetitions

OBSERVE C13, 75.451892 MHz

DECOUPLE H1, 300.068576 MHz

Power 41 dB

continuously on

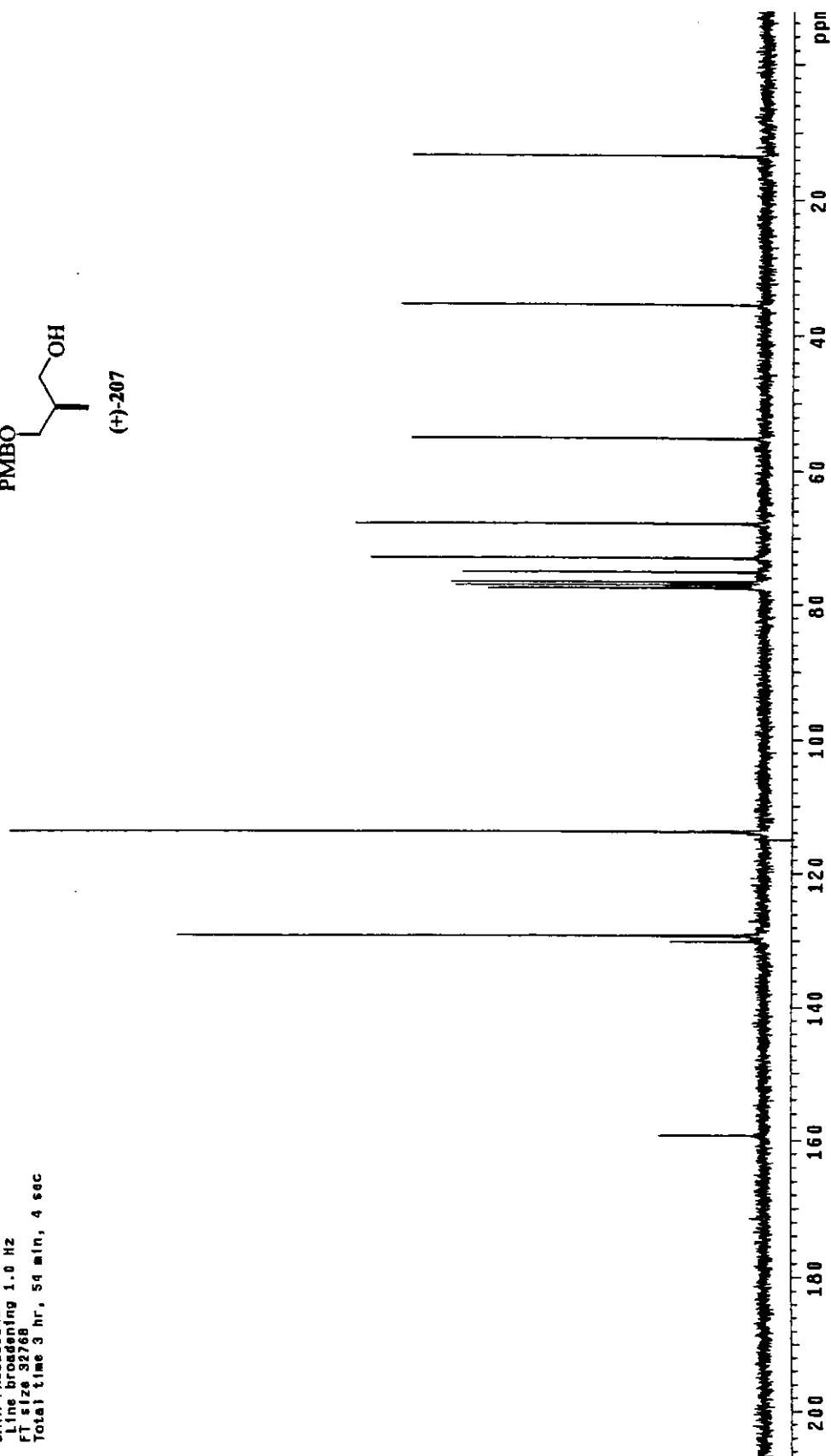
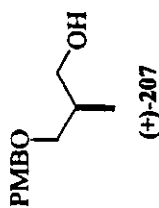
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

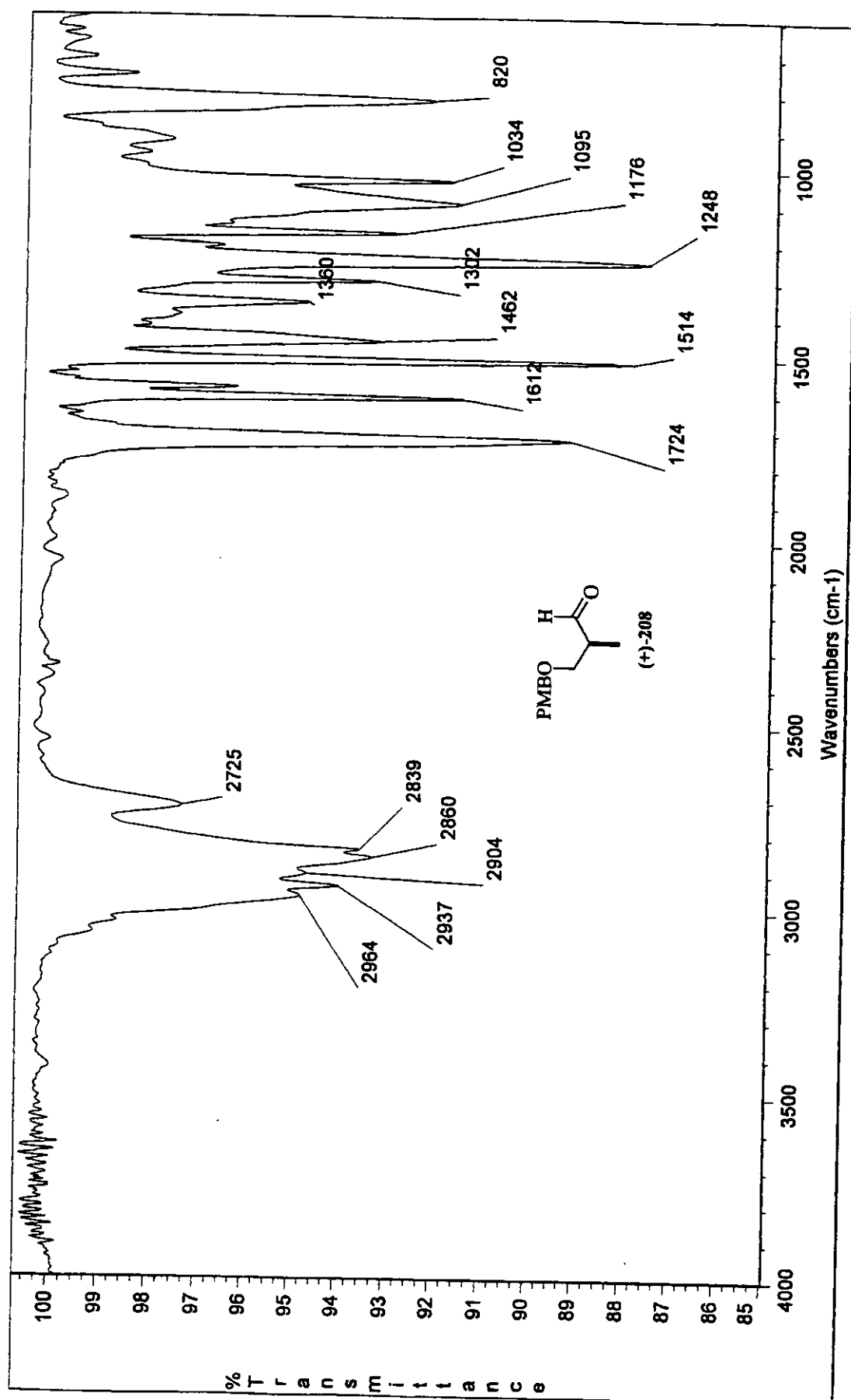
Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): álcool (+)-207



Espectro de IV (filme): aldeído (+)-208

Ivan, 00IV91, cdc13, out041cjh

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: out041cjh

INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

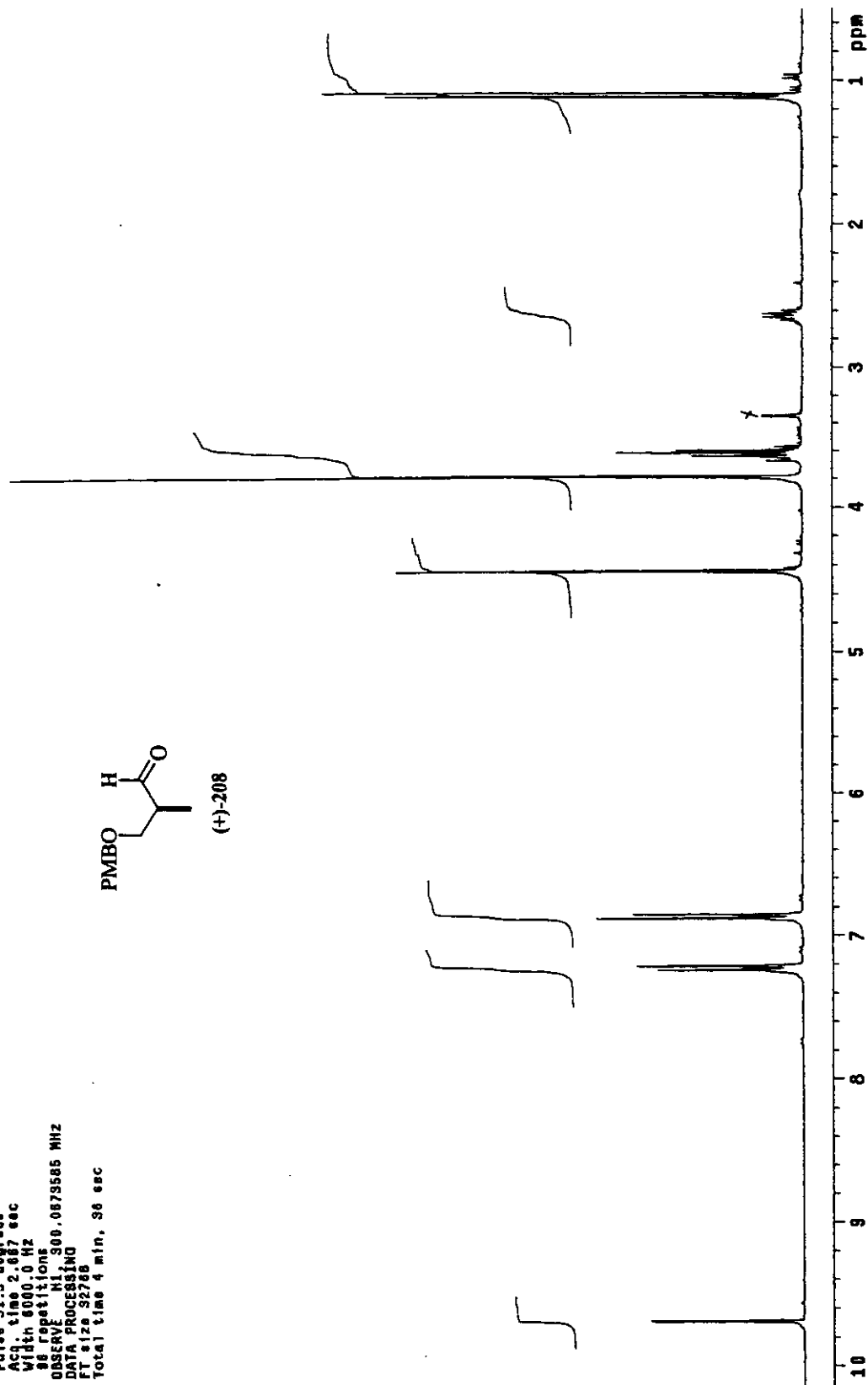
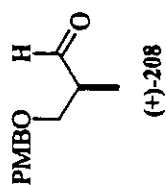
36 repetitions

OBSERVE N1 300.0879585 MHz

DATA PROCESSING

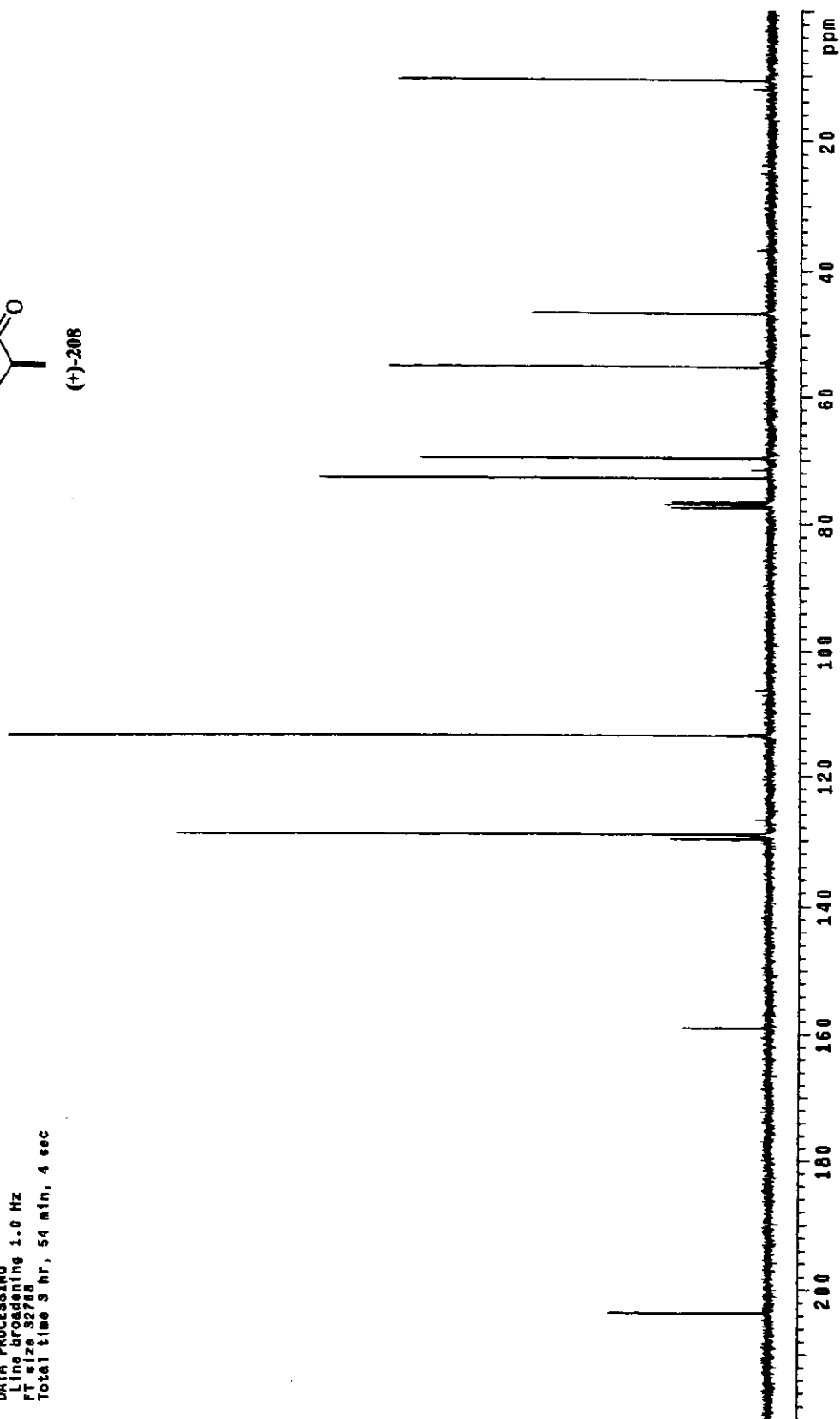
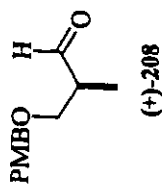
FT size 32768

Total time 4 min, 36 sec

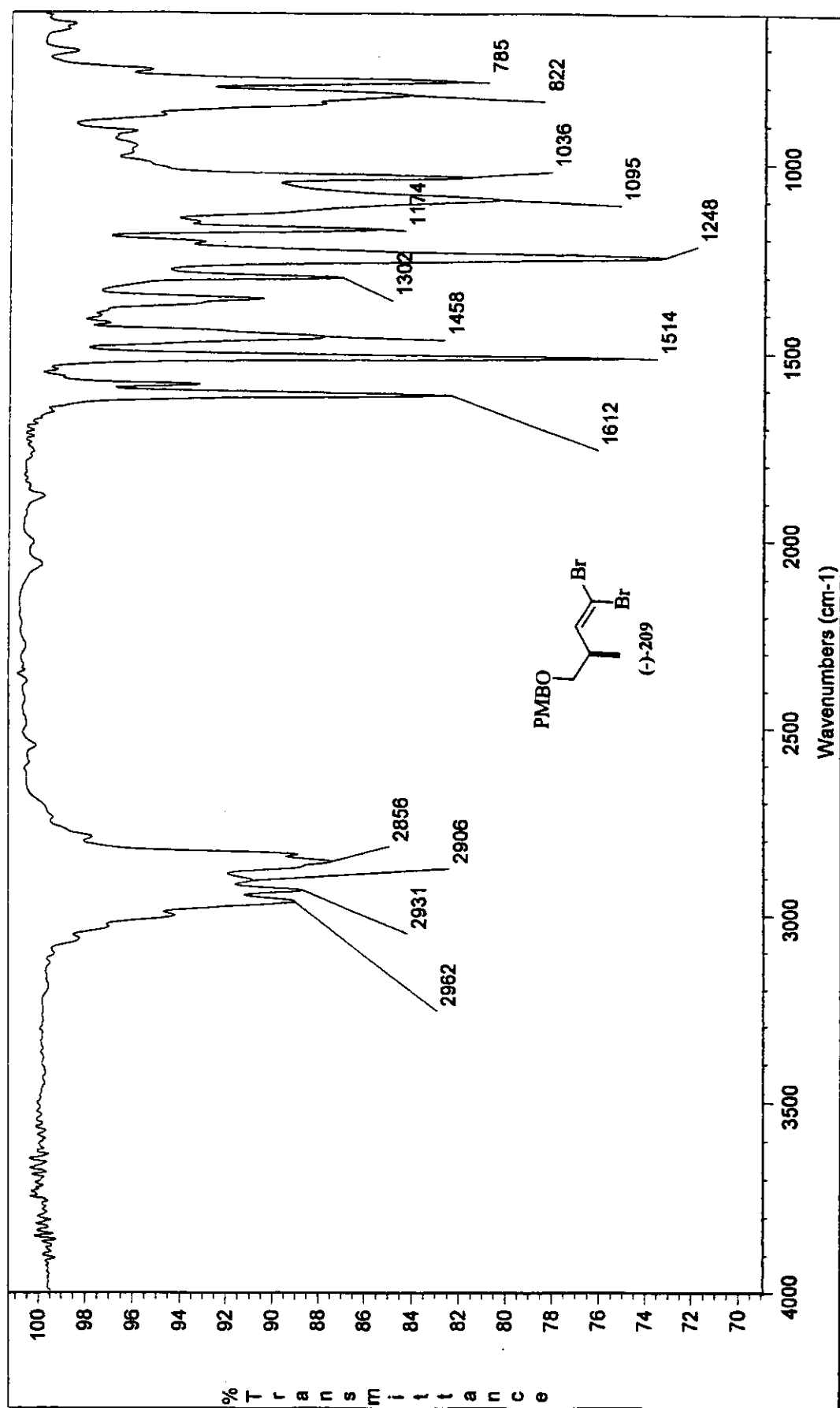


Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): aldeído (+)-208

Ivan, setvsi, cdcl3, out041cjc
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: out041cjc
 INOVA-600 "marsun"
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 45.4 degrees
 Acq. time 0.800 sec
 Width 20000.0 Hz
 160 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4520000 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0686576 MHz
 Power 41 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): aldeído (+)-208

Espectro de **IV** (filme): dibrometo vinílico (-)-209

Ivan 811v78, cdc13, set381cjh

Pulse Sequences: bruker

Temp. 24.0 C / 297.1 K

File: 88281CJH.001.cv

INOVA-500 "nmrsup"

Relax. delay 1.000 sec

1st pulse 90.0 degrees

2nd pulse 24.2 degrees

Acq. time 2.032 sec

Width 6064.5 Hz

34 repetitions

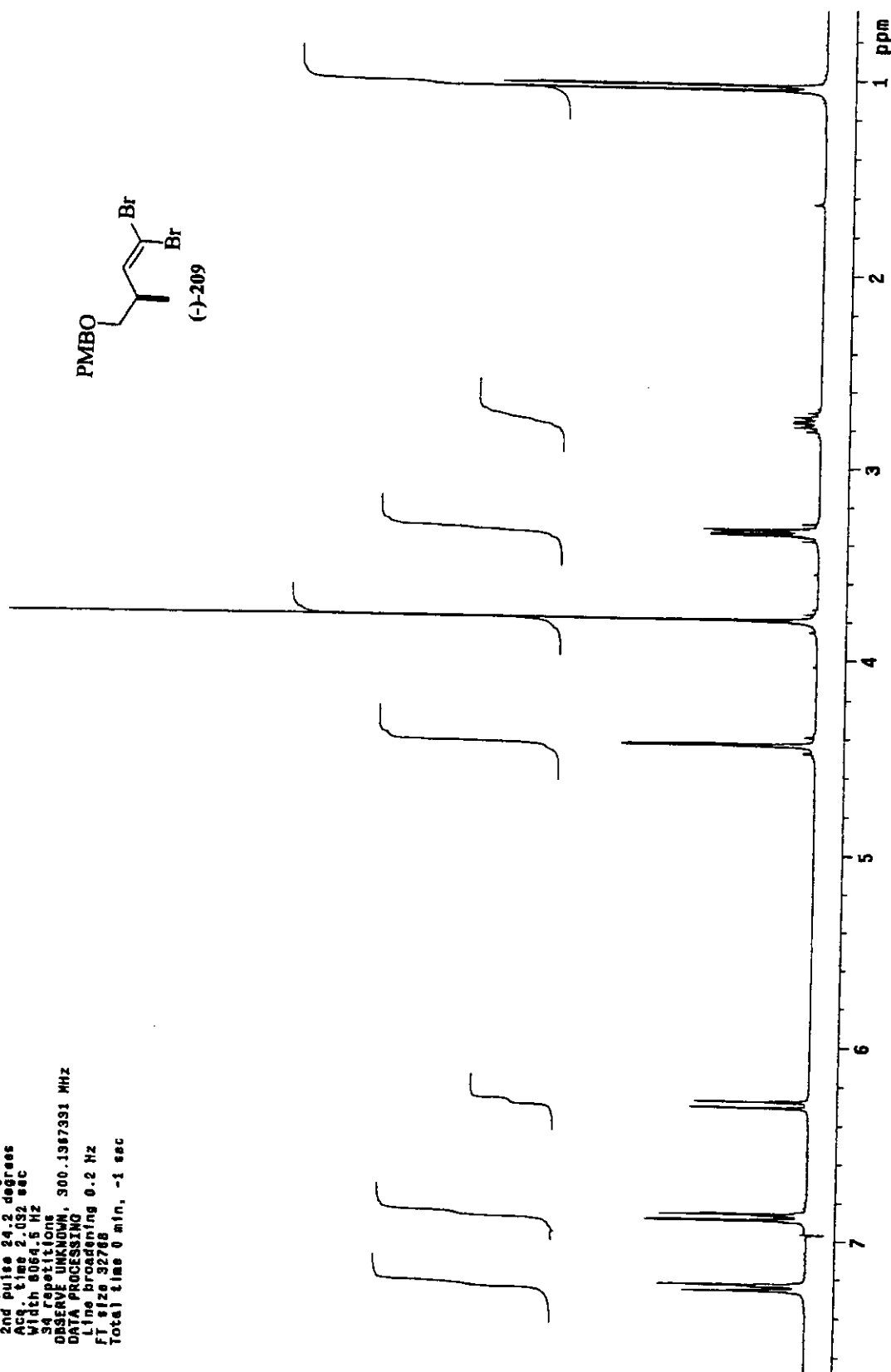
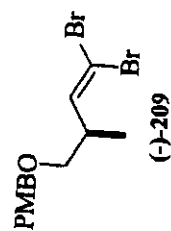
OBSERVE UNKNOWN, 300.1367331 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 32768

Total time 0 min, -1 sec



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): dibrometo vinílico (-)-209

Ivan 911v78, cdc19, set981cjc

Pulse Sequence: bruker

Temp. 24.0 C / 297.1 K

File: 98261CJC.001.CV

INOVA-500 "mrsun"

Relax. delay 0.001 sec

1st pulse 80.0 degrees

2nd pulse 19.7 degrees

Acq. time 0.619 sec

Width 20000.0 Hz

16000 repetitions

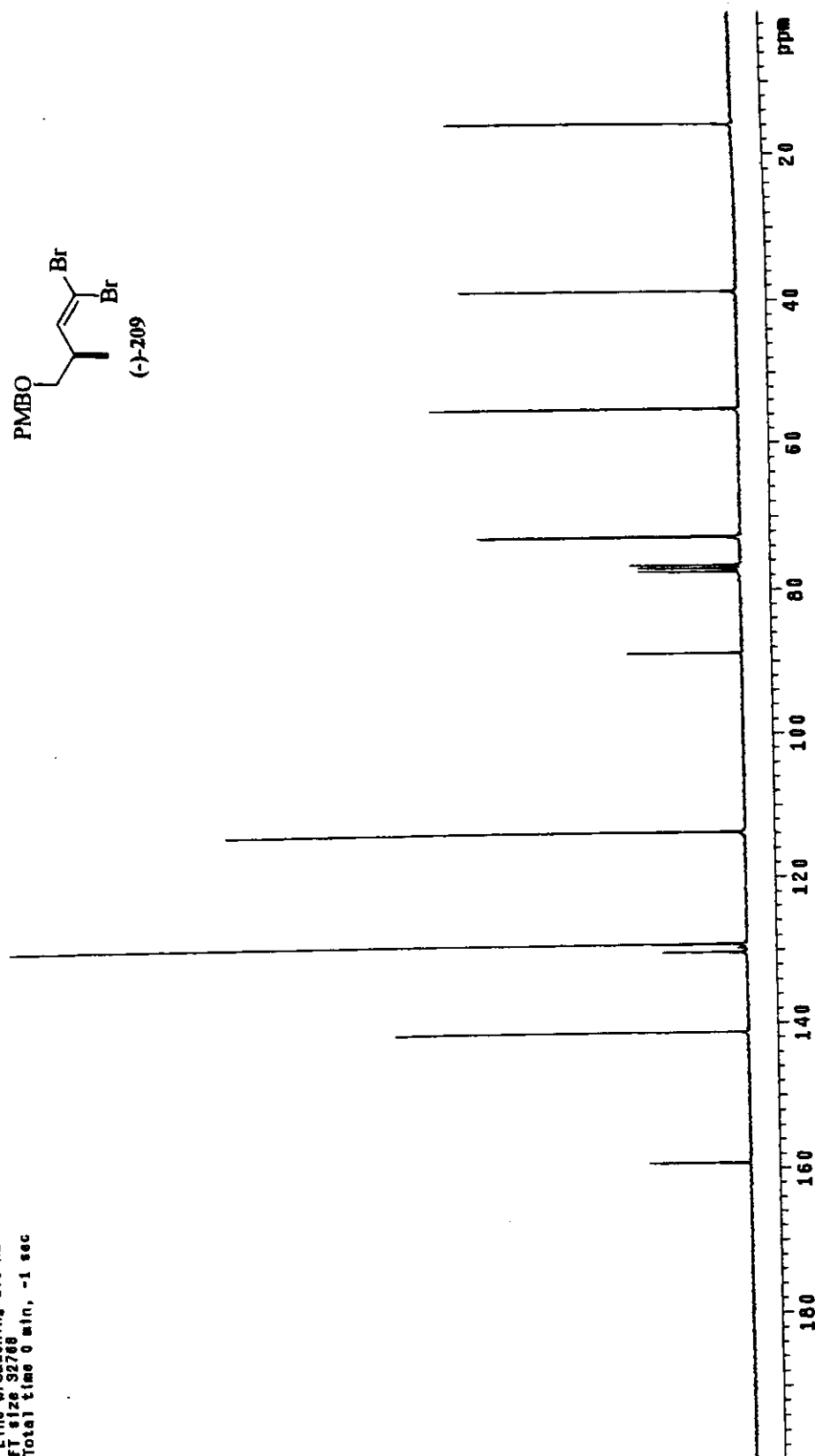
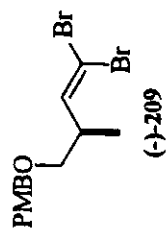
OBSERVE UPRDOWN, 75.4871848 MHz

DATA PROCESSING

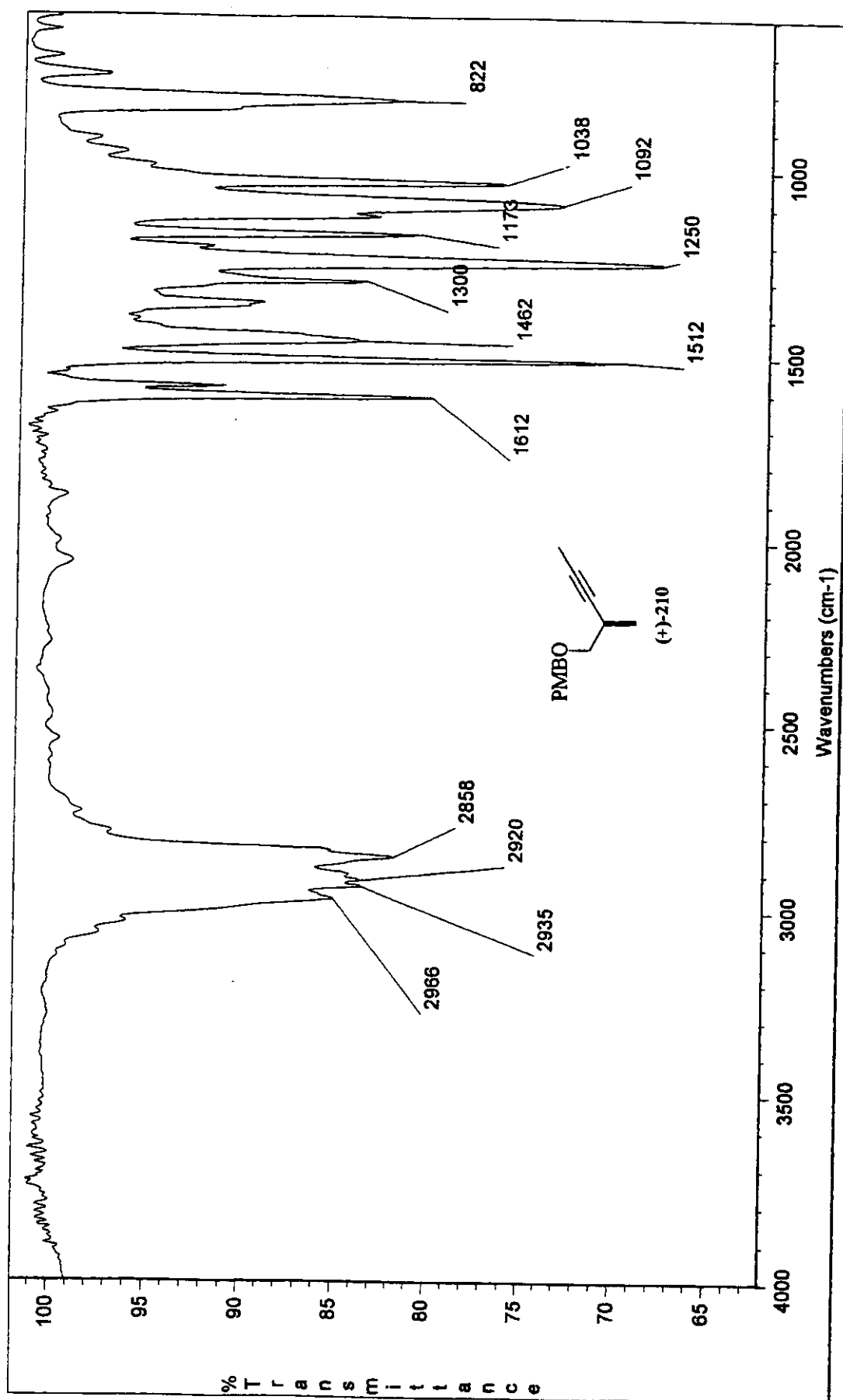
Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

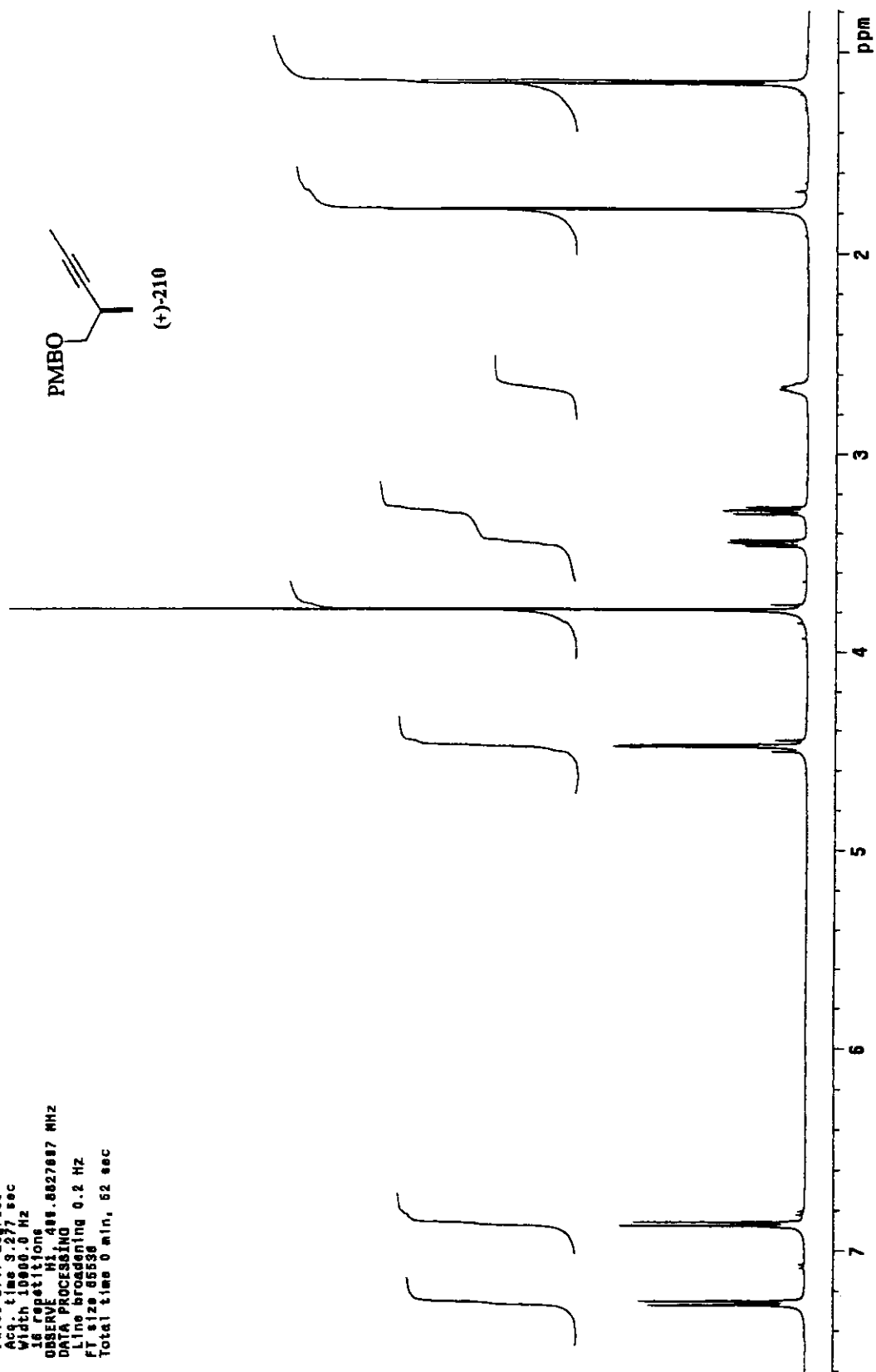
Total time 0 min, -1 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): dibrometo vinílico (-)-209

Espectro de **IV** (filme): alquino (+)-**210**

Ivan 82IV78 cdc13 out101cjh
Pulse Sequence: e2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: out101cjh
INOVA-500 "nmrsun"
Pulse 37.7 degrees
Acq. time 3.277 sec
Width 10000.0 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1 499.8627887 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 0 min, 52 sec



Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): alquino (+)-210

Ivan #21V78 cdc13 out101cjc

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDC13

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: out101cjc

INOVA-500 "nmrsum"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 18.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 31608.5 Hz

5000 repetitions

OBSERVE C13, 125.8156287 MHz

DECOUPLE H1, 499.8652558 MHz

Power 37 dB

continuously on

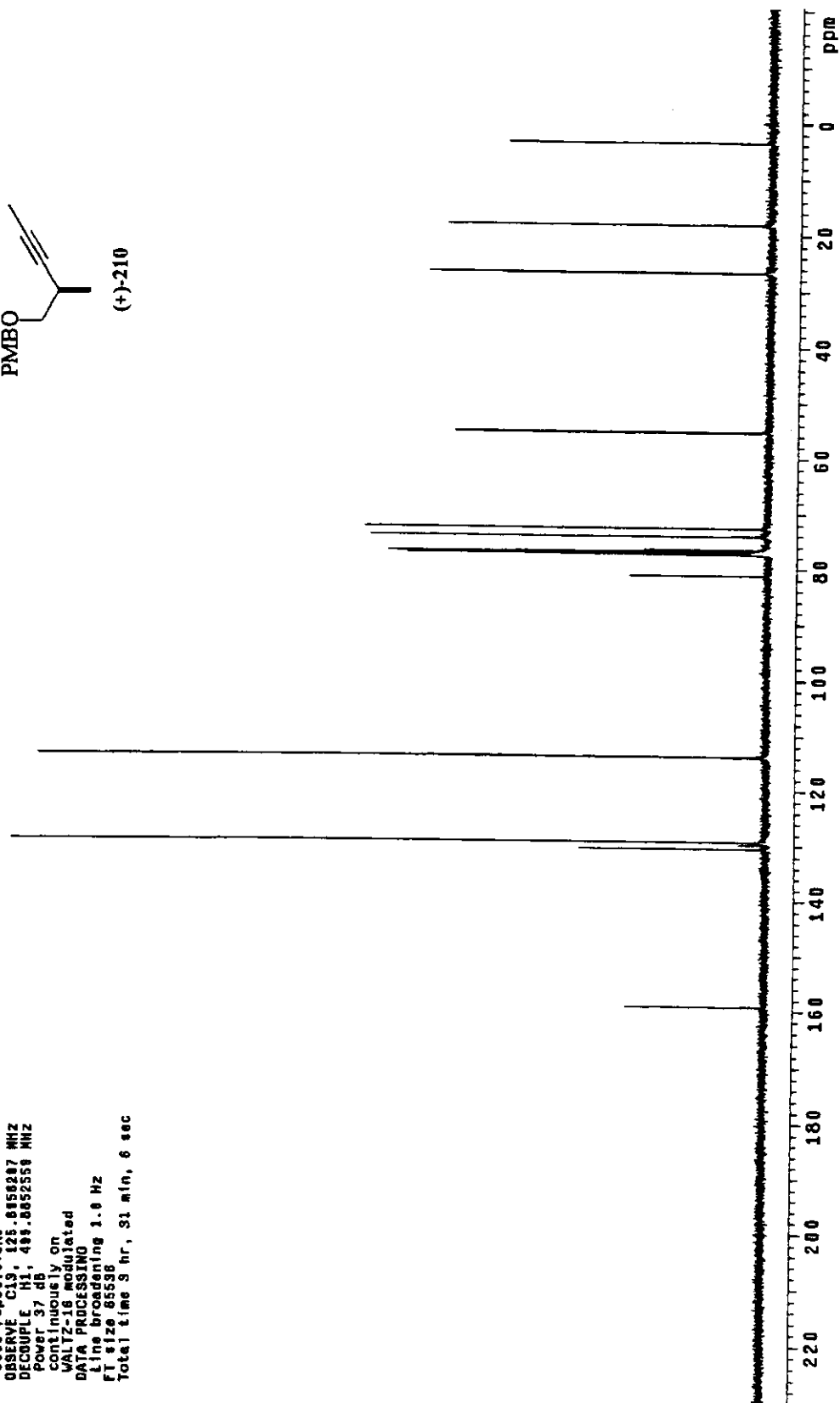
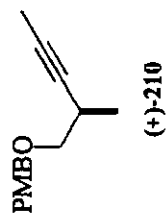
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

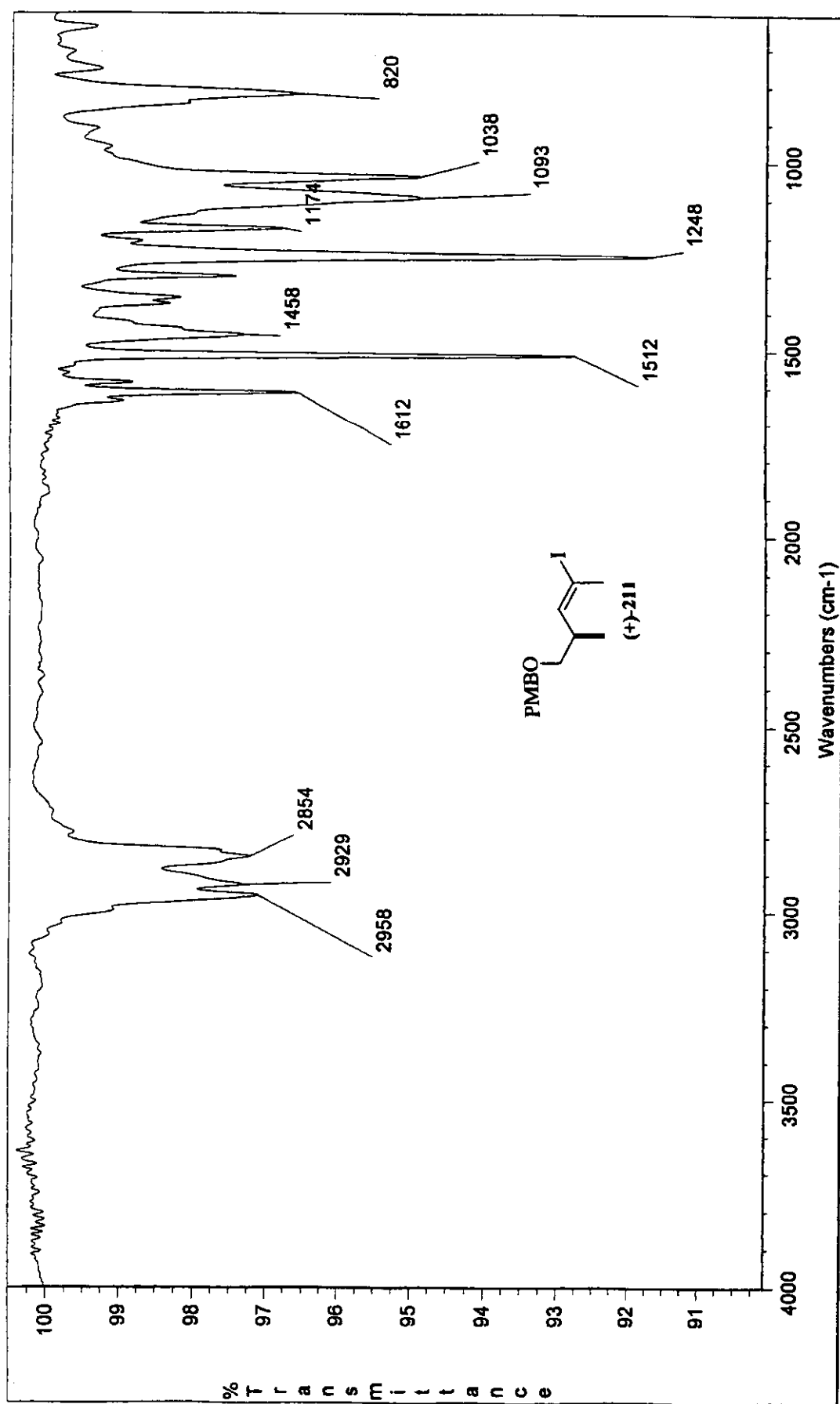
Line broadening 1.0 Hz

FT size 85538

Total time 9 hr, 31 min, 6 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): alquino (+)-210

Espectro de **IV** (filme): iodeto vinílico (+)-211

Pulse Sequence: e2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: OUT081CJH2
INOVA-500 "HARGUN"

Pulse 37.7 degrees

Acq. time 3.277 sec
width 10000.0 Hz

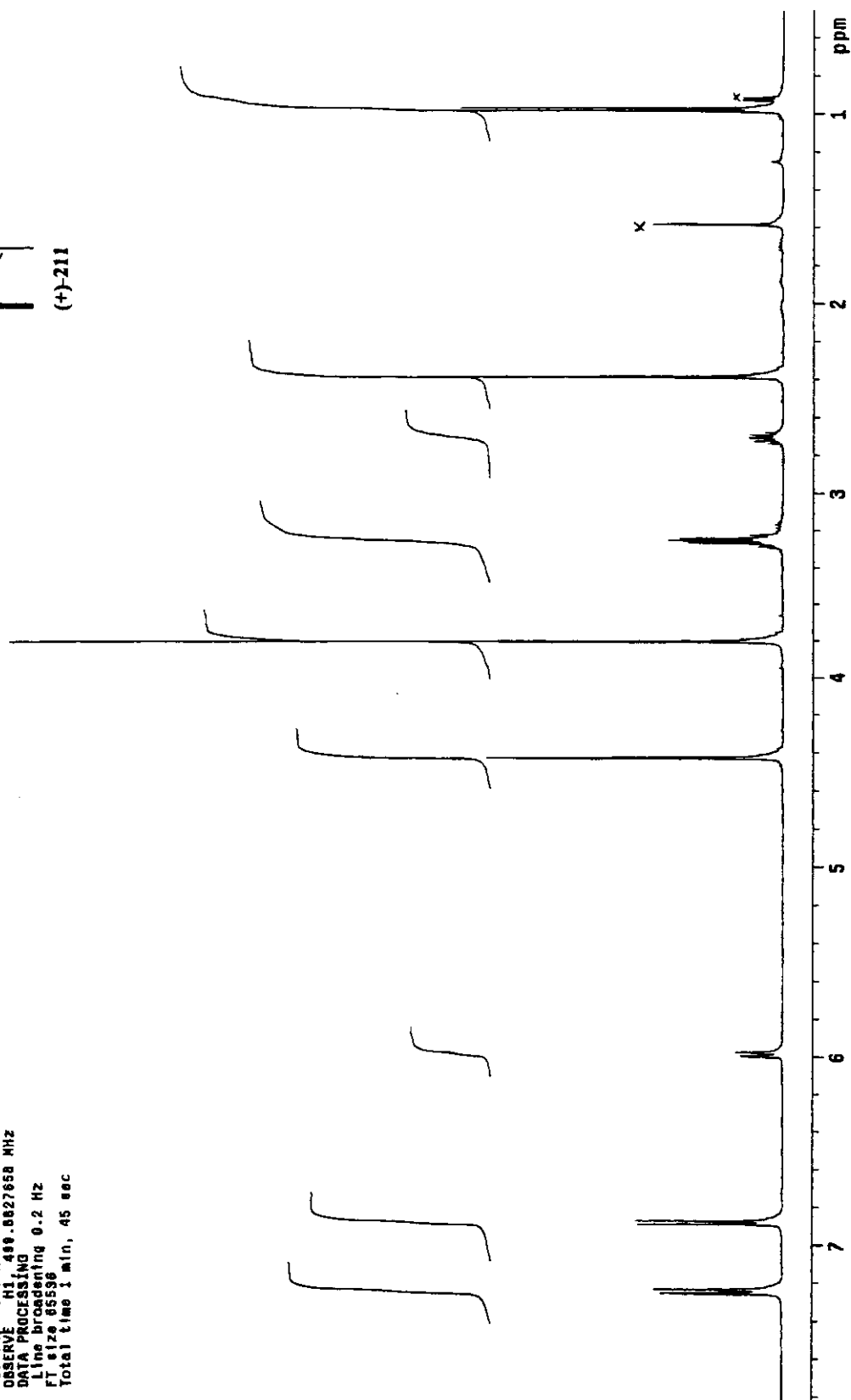
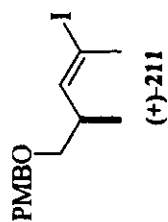
Width 1000.0 Hz
32 repetitions

32 REPLICATIONS
OBSERVE H1, 499.8827658 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz
FT 6120 85598

FI 6128 03330
Total time 1 min, 45 sec



Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): iodeto vinílico (+)-211

Ivan 931v41, cdc13, out0001c2

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: out0001c2

INDVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 18.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 31600.5 Hz

1210 repetitions

OBSERVE C13, 125.0156250 MHz

DECOUPLE H1, 400.0152550 MHz

Power 37 dB

continuously on

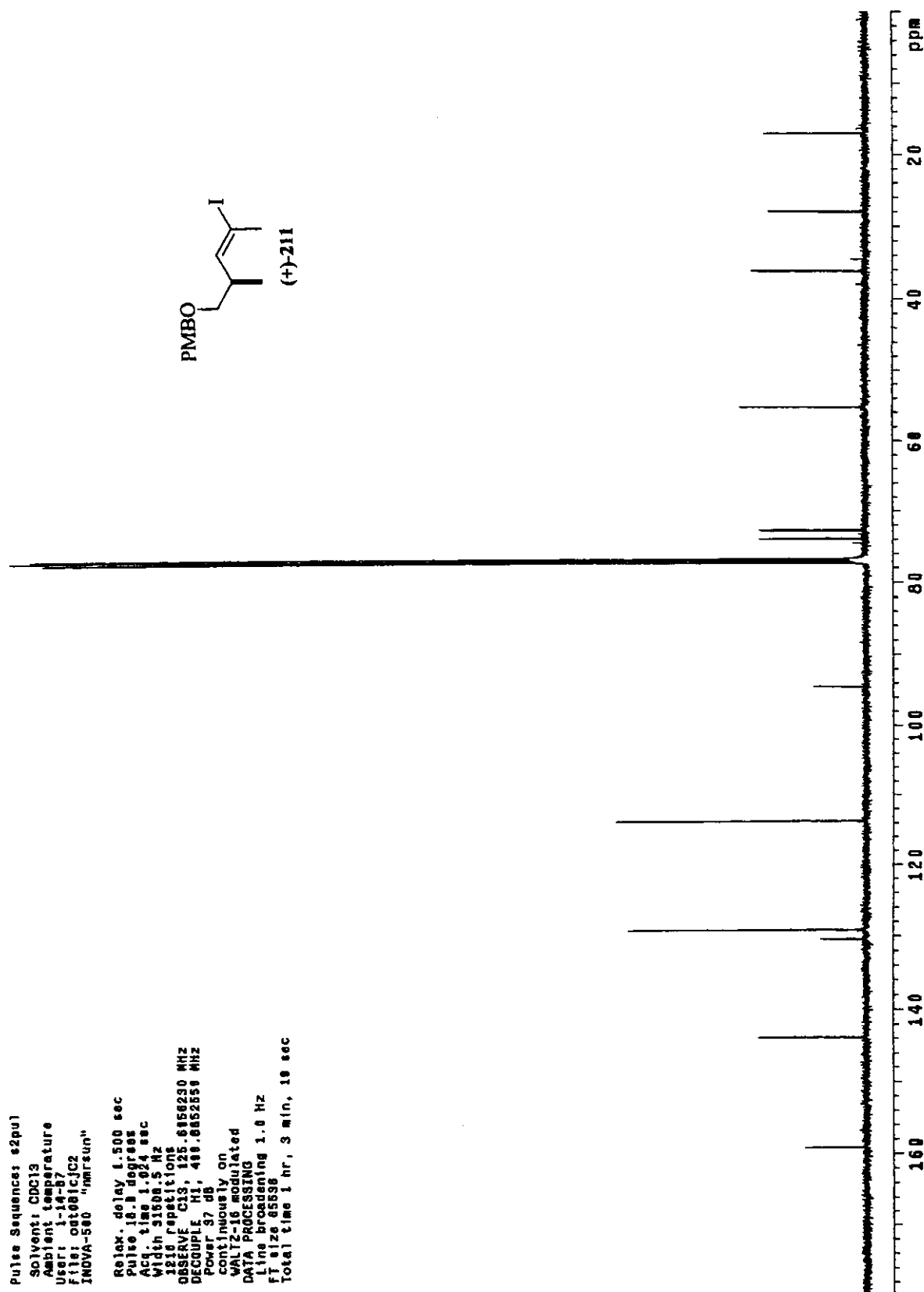
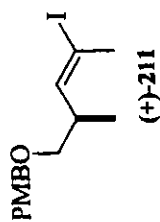
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

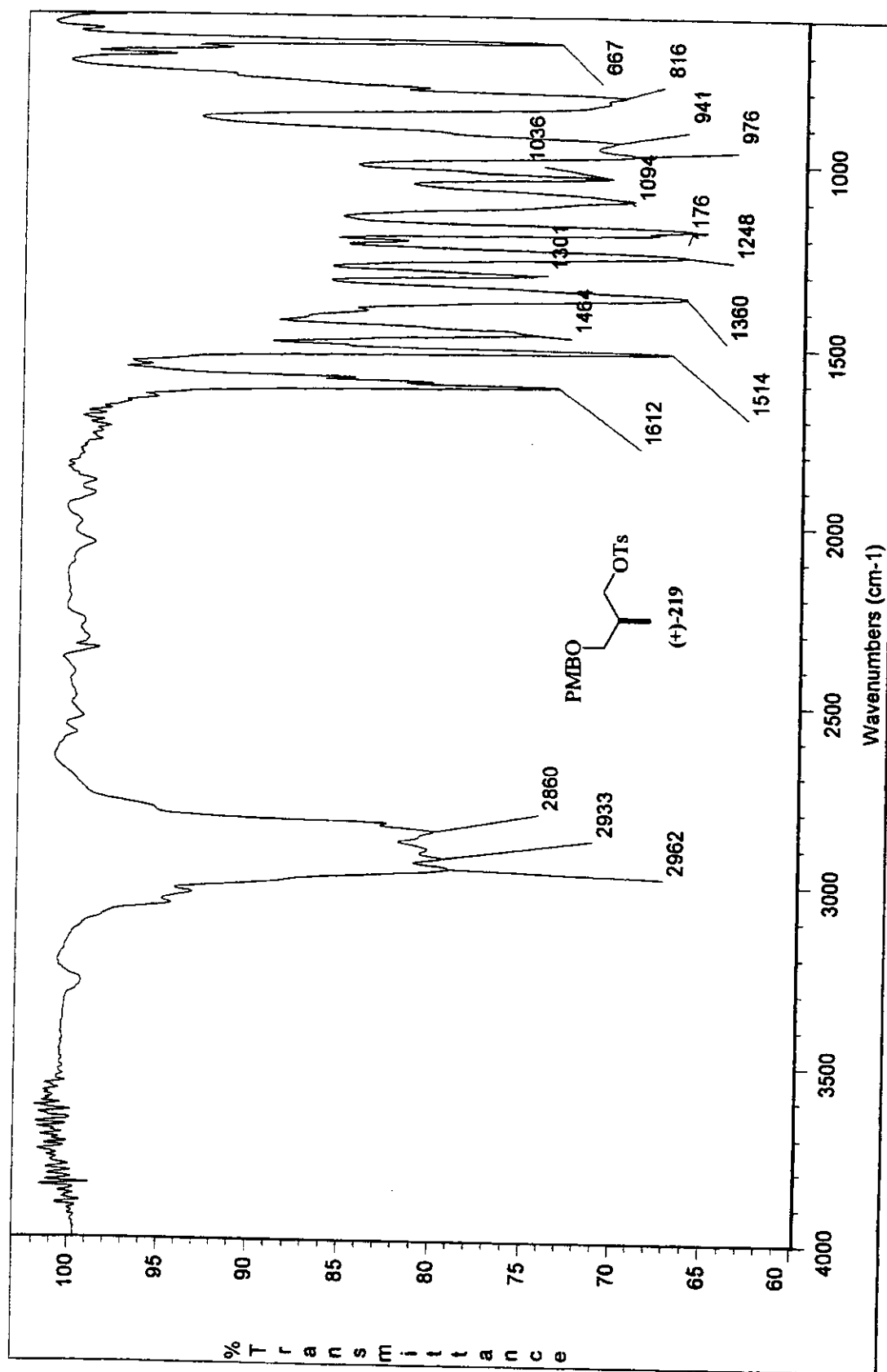
Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

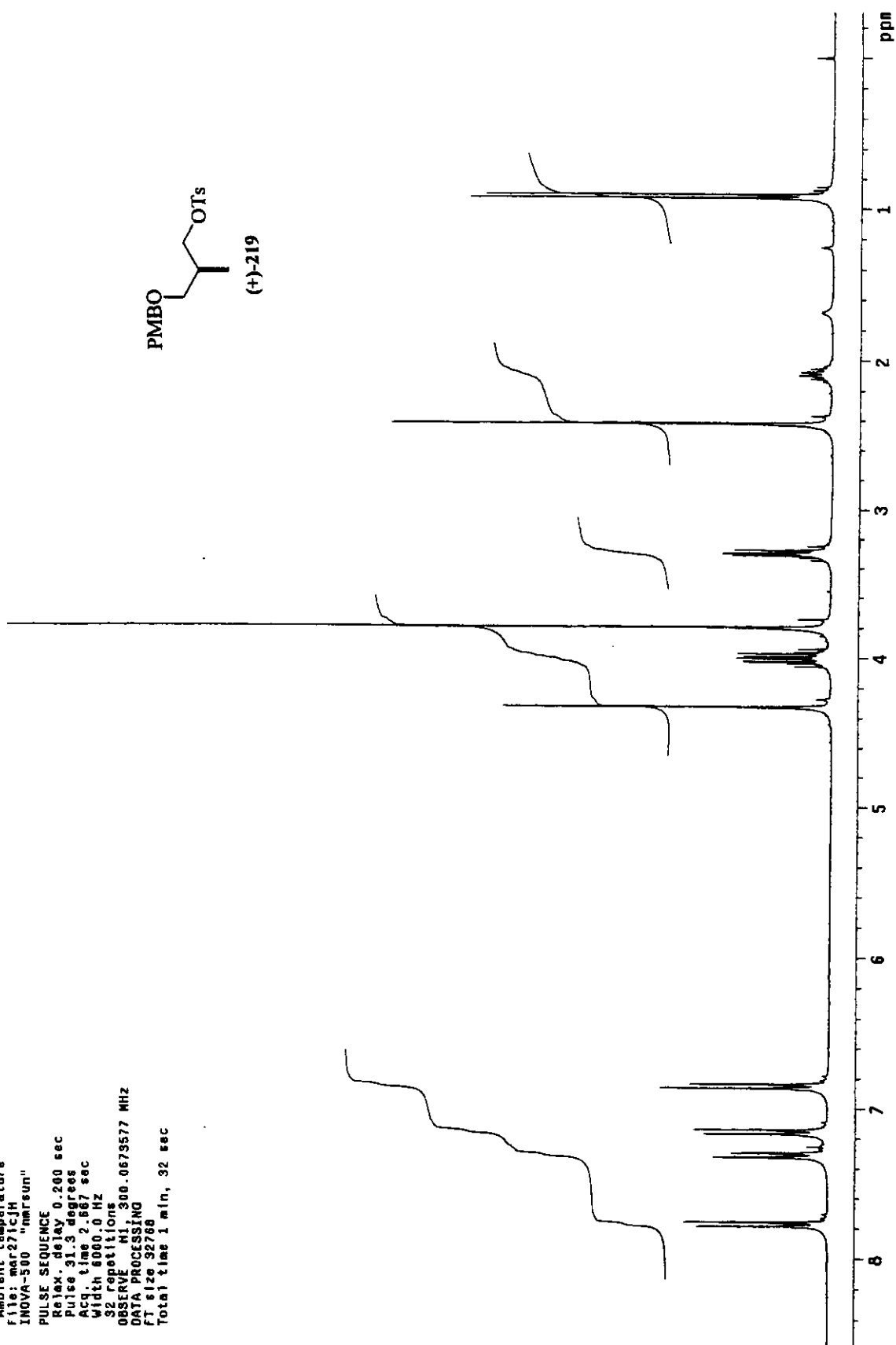
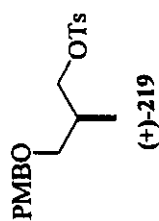
Total time 1 hr, 3 min, 10 sec



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): iodeto vinílico (+)-211

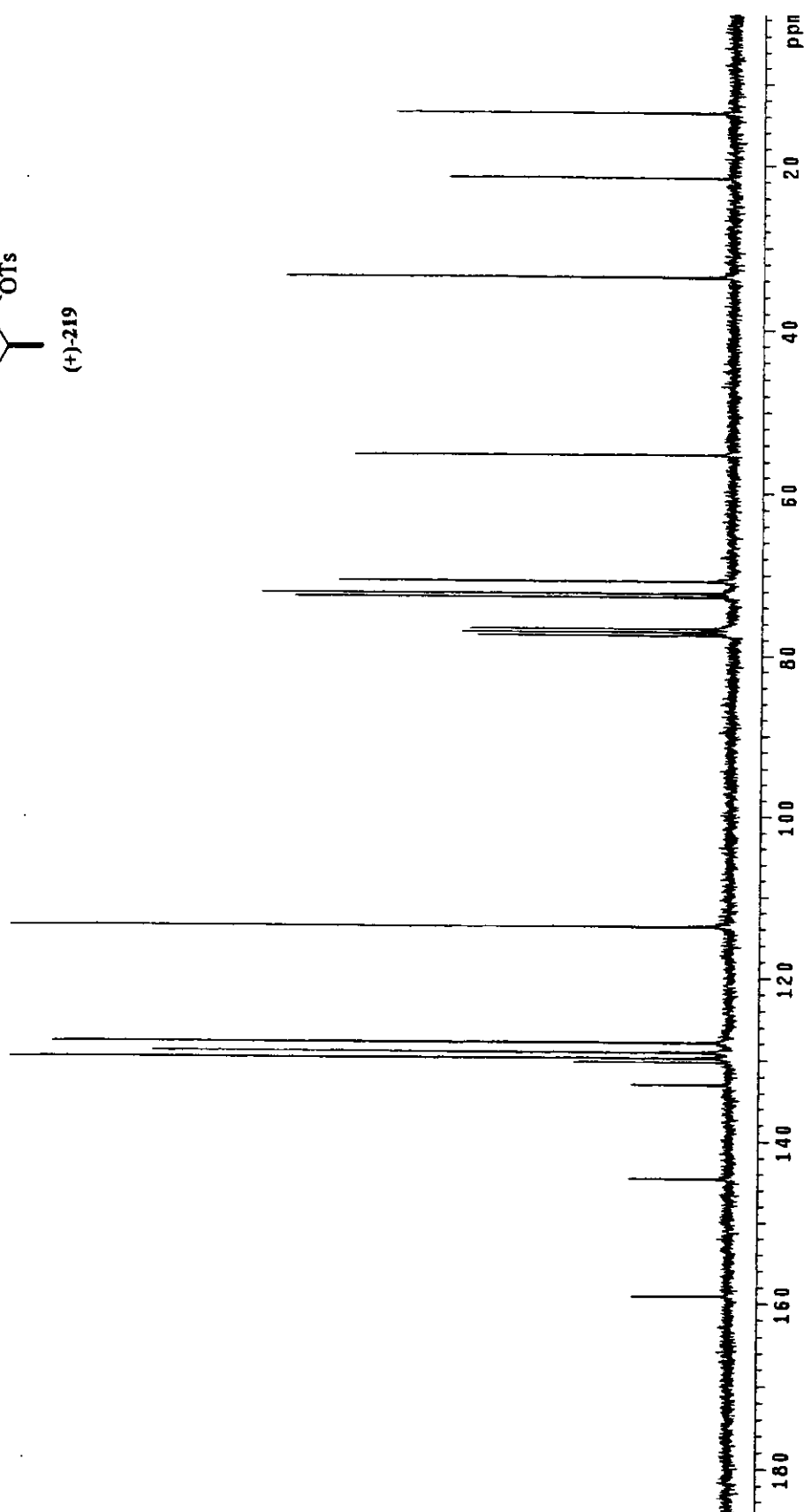
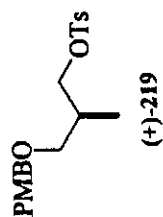
Espectro de **IV** (filme): tosilato (+)-219

Ivan 431v32, cdc13, mar271cjh
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: mar271cjh
INOVA-500 "nmrsum"
PULSE SEQUENCE
Relax delay 0.200 sec
Pulse 31.3 degrees
Acq time 2.567 sec
Width 8000.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE N1, 300.0673577 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 1 min, 32 sec

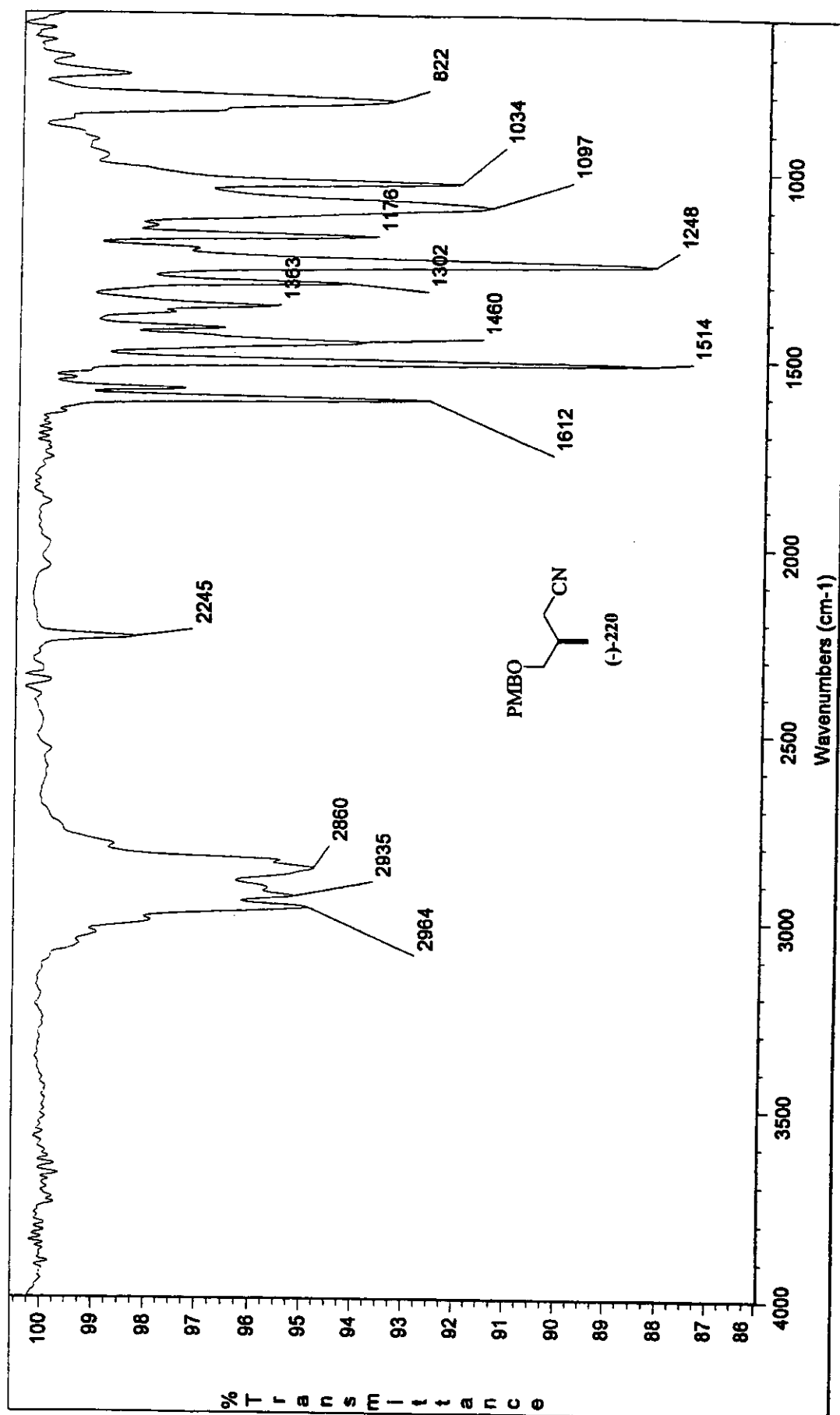


Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): tosilato (+)-219

Ivan 431v32, cdc13, mar271cjc1
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDC13
Ambient temperature
File: mar271cjc1
INOVA-500 "marsun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.4 degree
Acq. time 0.800 sec
Width 20000.0 Hz
704 repetitions
OBSERVE C13, 75.4520005 MHz
DECOUPLE H1, 300.6884576 MHz
Power 41 dB
Continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): tosilato (+)-219

Espectro de **IV** (filme): nitrila (-)-220

Ivan, 101IV87A, cdc13, Jun101cJH1

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: Jun101cJH1

INOVA-500 "marsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 91.3 degree

Acq. time 2.687 sec

Width 6000.0 Hz

36 repetitions

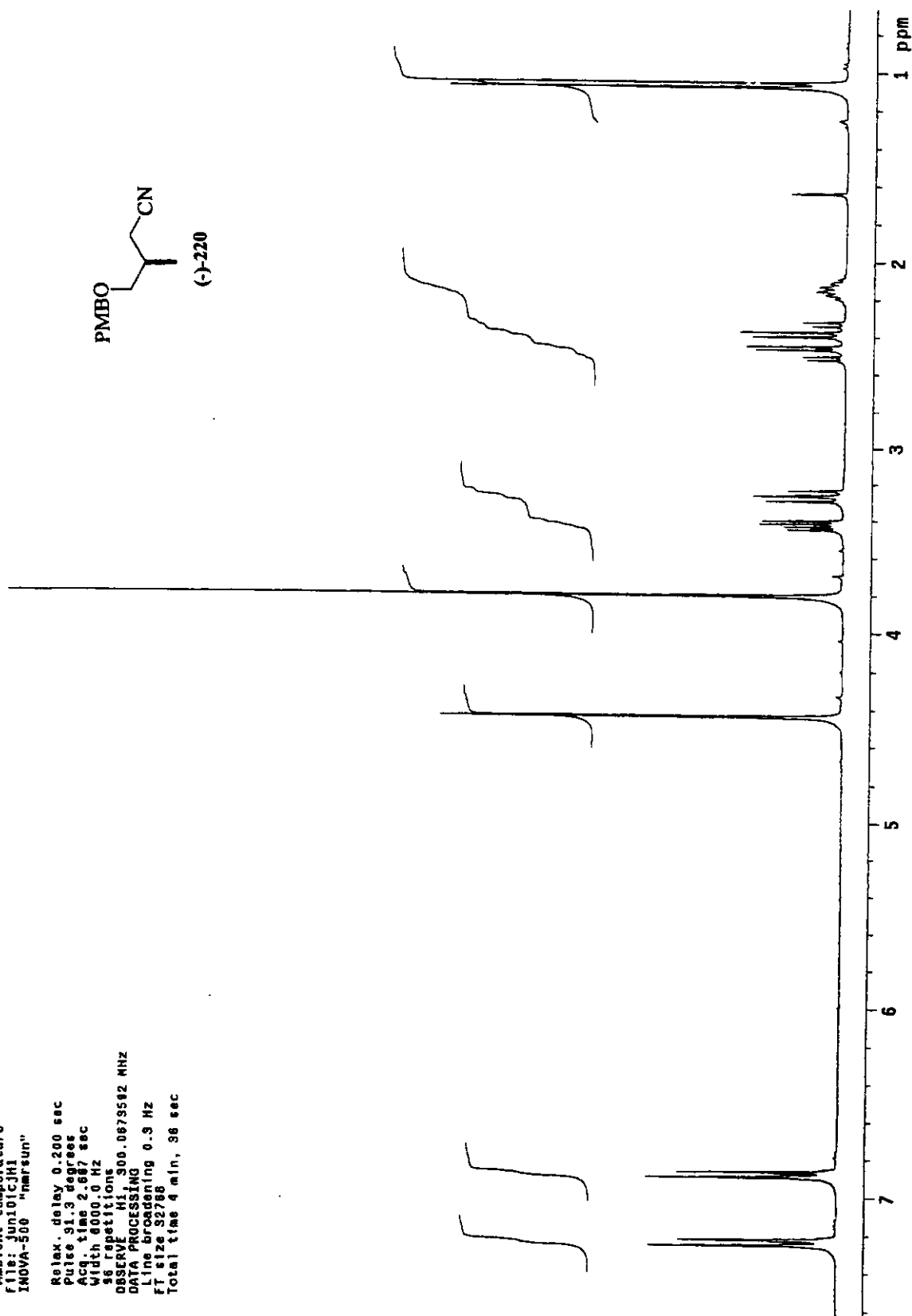
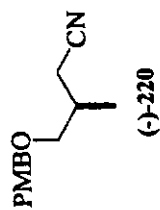
OBSERVE H1

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FT size 32768

Total time 4 min, 36 sec



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): nitrila (-)-220

Iven 1011V87A jun131cjc2

Pulse Sequence: s2pul1

Solvent: CDCl₃

Temp: 20.0 C / 293.1 K

File: jun131cjc2

INOVA-500 "harsun"

Relax. delay 10.000 sec

Pulse 45.5 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

224 repetitions

OBSERVE C13, 75.4520056 MHz

DECOUPLE H1, 300.0869576 MHz

Power 41 dB

continuously on

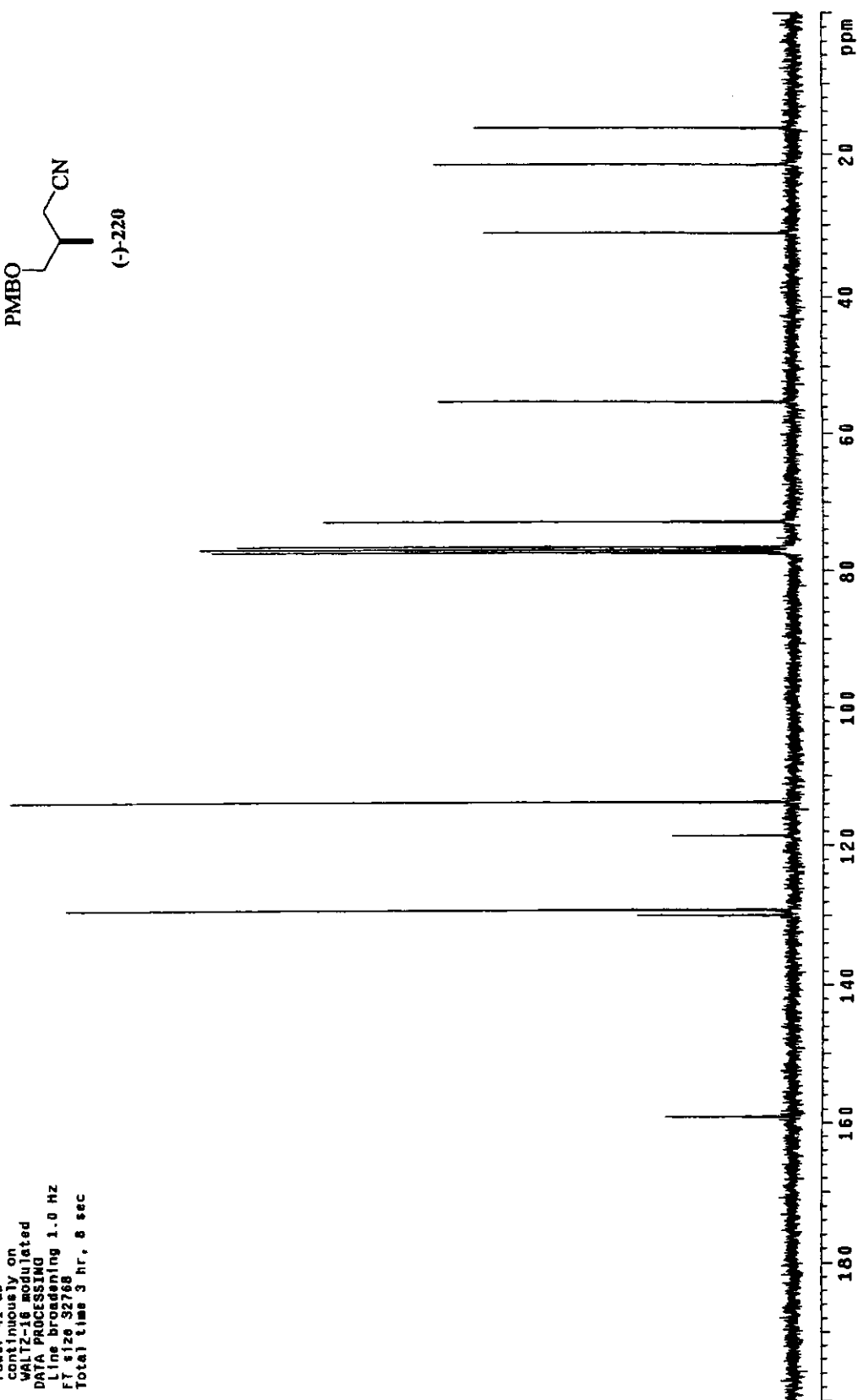
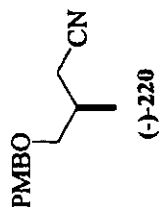
WALTZ-16 modulated

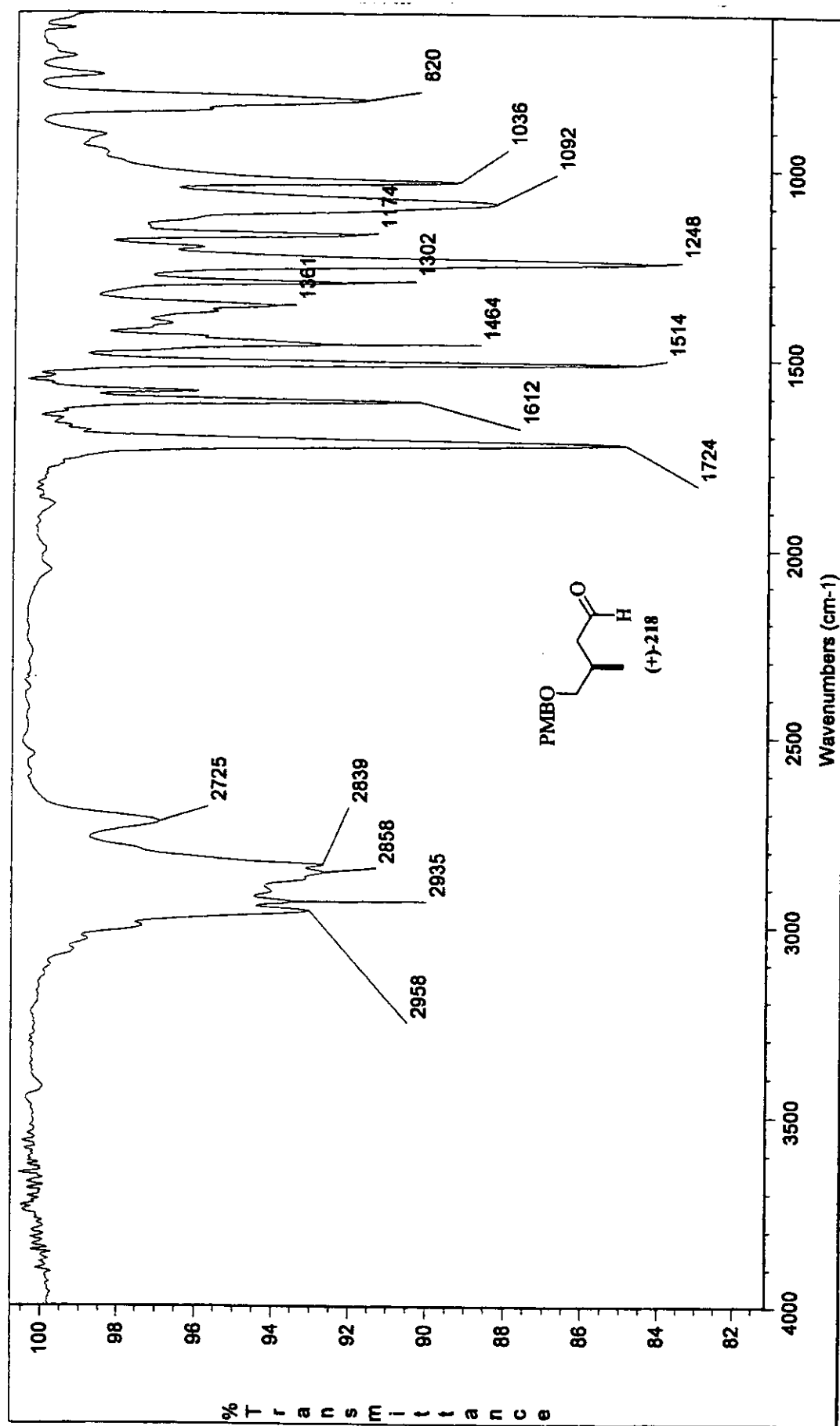
DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 8 sec

Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): nitrila (-)-220



Espectro de IV (filme): aldeído (+)-218

Ivan, 102IV00, cdc13, Jun101cJH2

Pulse Sequence: e2pul

Solvent: CDCl3

Acq. time 2.667 sec

File: 10101cJH2

INOVA-500 "nmrSun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

96 repetitions

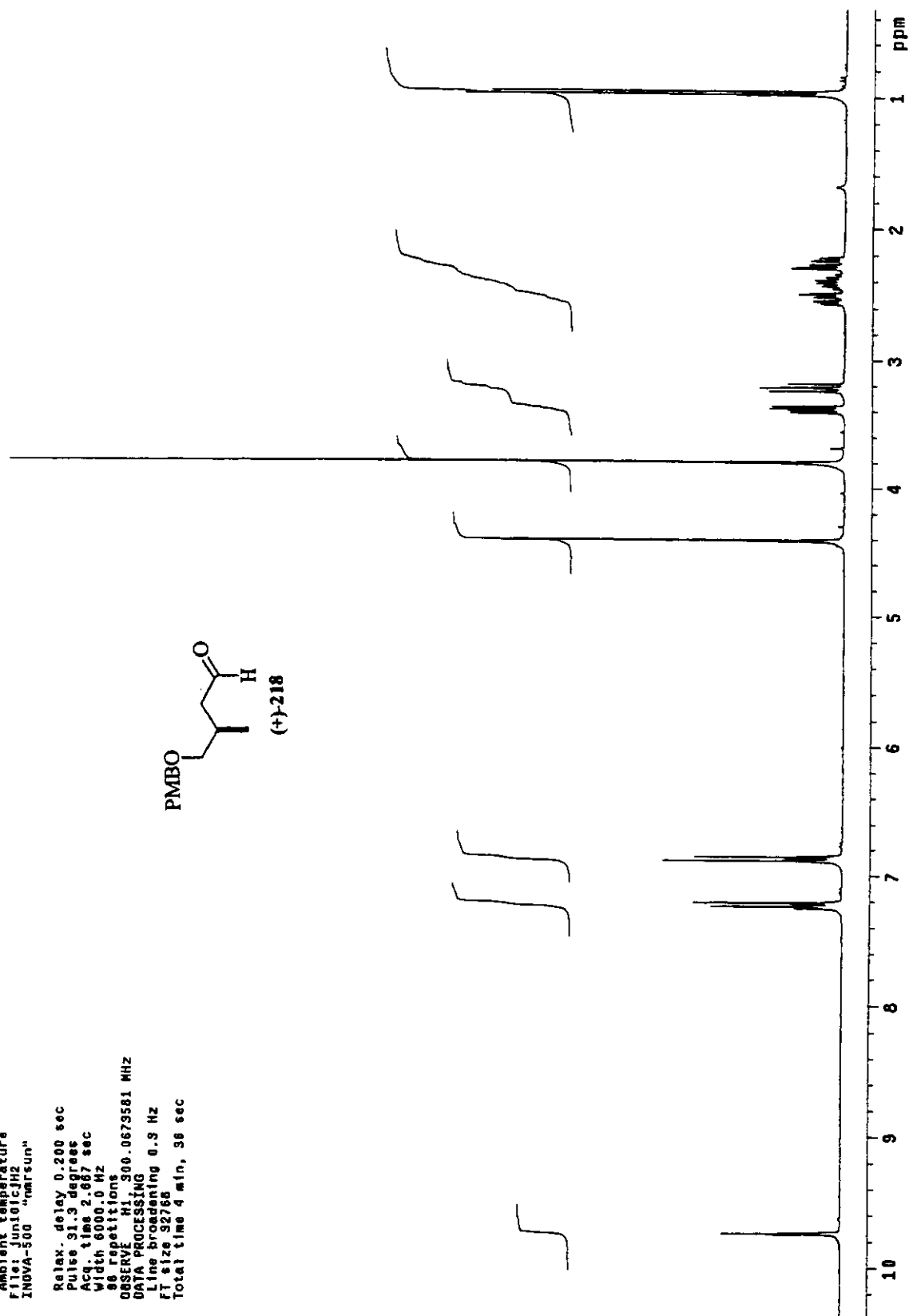
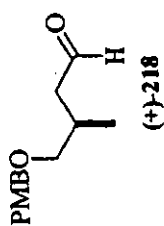
OBSERVE H1 300.0679581 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FT size 32768

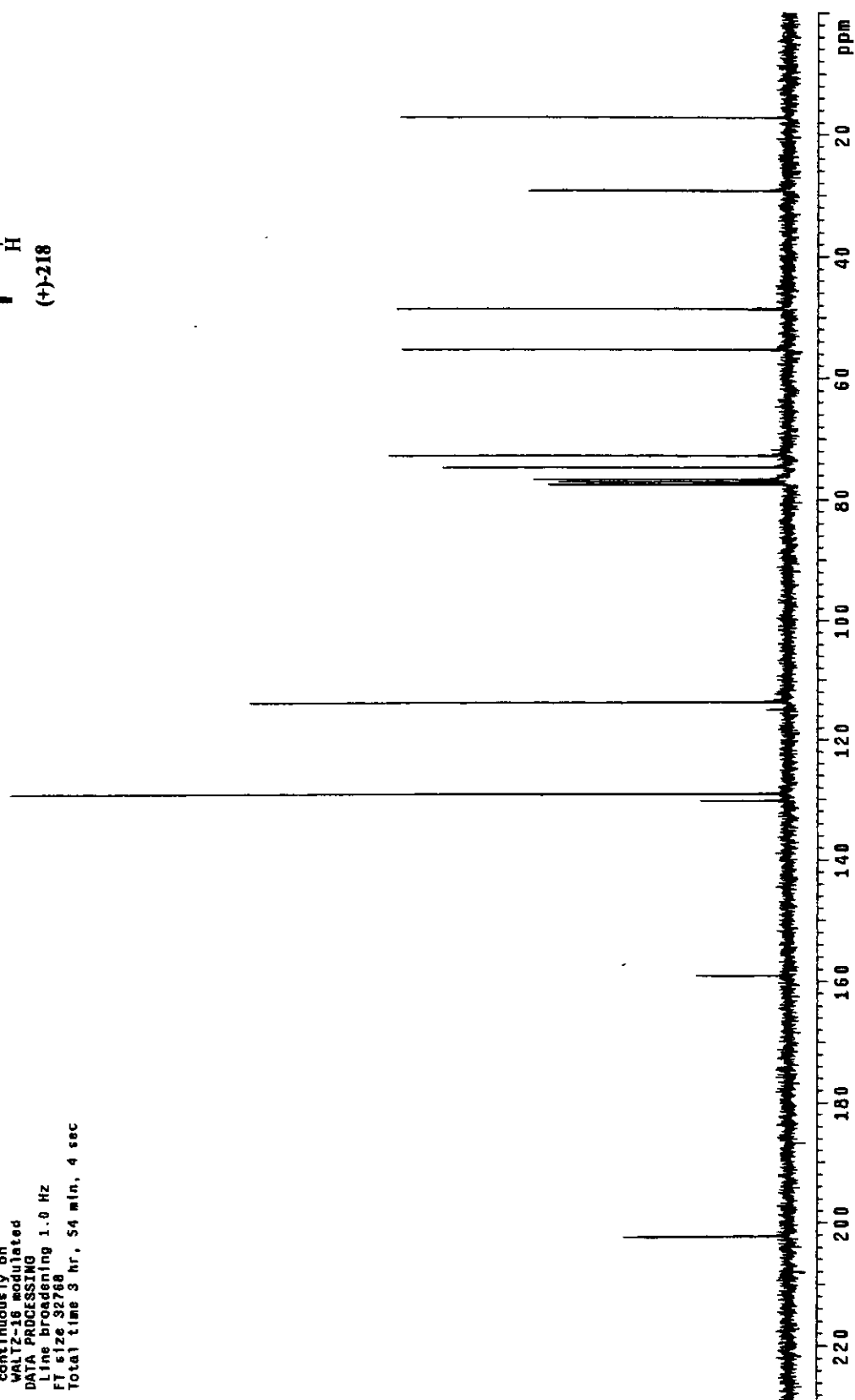
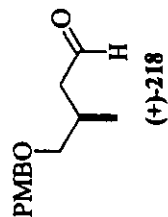
Total time 4 min, 36 sec



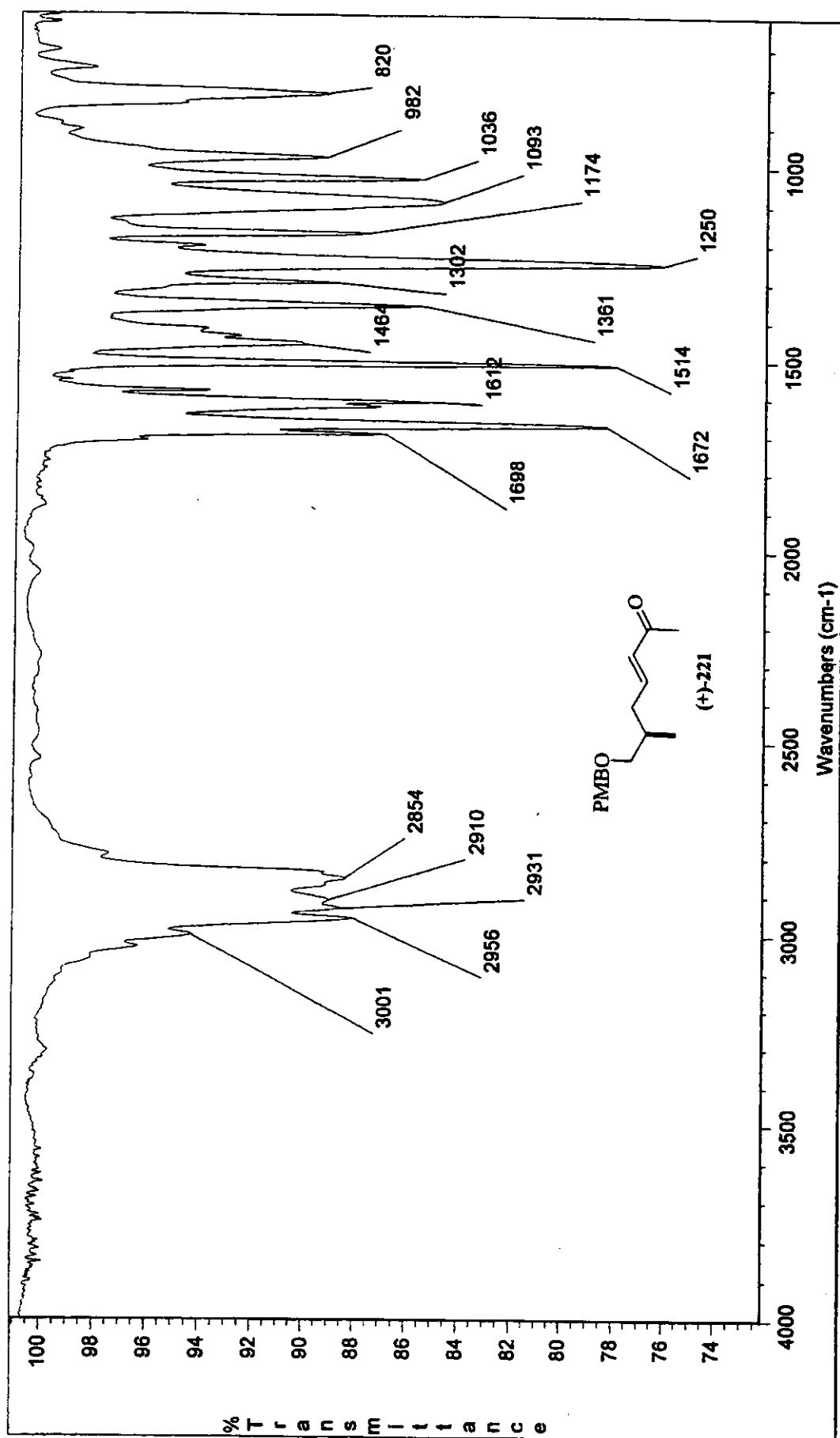
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): aldeído (+)-218

Ivan 102IV88 Jun131cJc1
 Pulse Sequence: szpul
 Solvent: CDCl3
 Temp: 20.0 C / 293.1 K
 File: Jun131cJc1
 INOVA-500 "hmrsm"

Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 48.8 degrees
 Acq. time 0.800 sec
 Width 20000.0 Hz
 320 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4520041 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz
 Power 41 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): aldeído (+)-218

Espectro de **IV** (filme): enona (*E*)-(+)-221

Ivan 1041V89 cdc13 jun141cjh1

Pulse Sequence: s2put

Solvent: CDCl3

Temp: 20.0 C 283.1 K

File: jun141cjh1

INDVA-600 "marsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 55.0 degrees

Acq. time 2.087 sec

Width 6000.0 Hz

32 repetitions

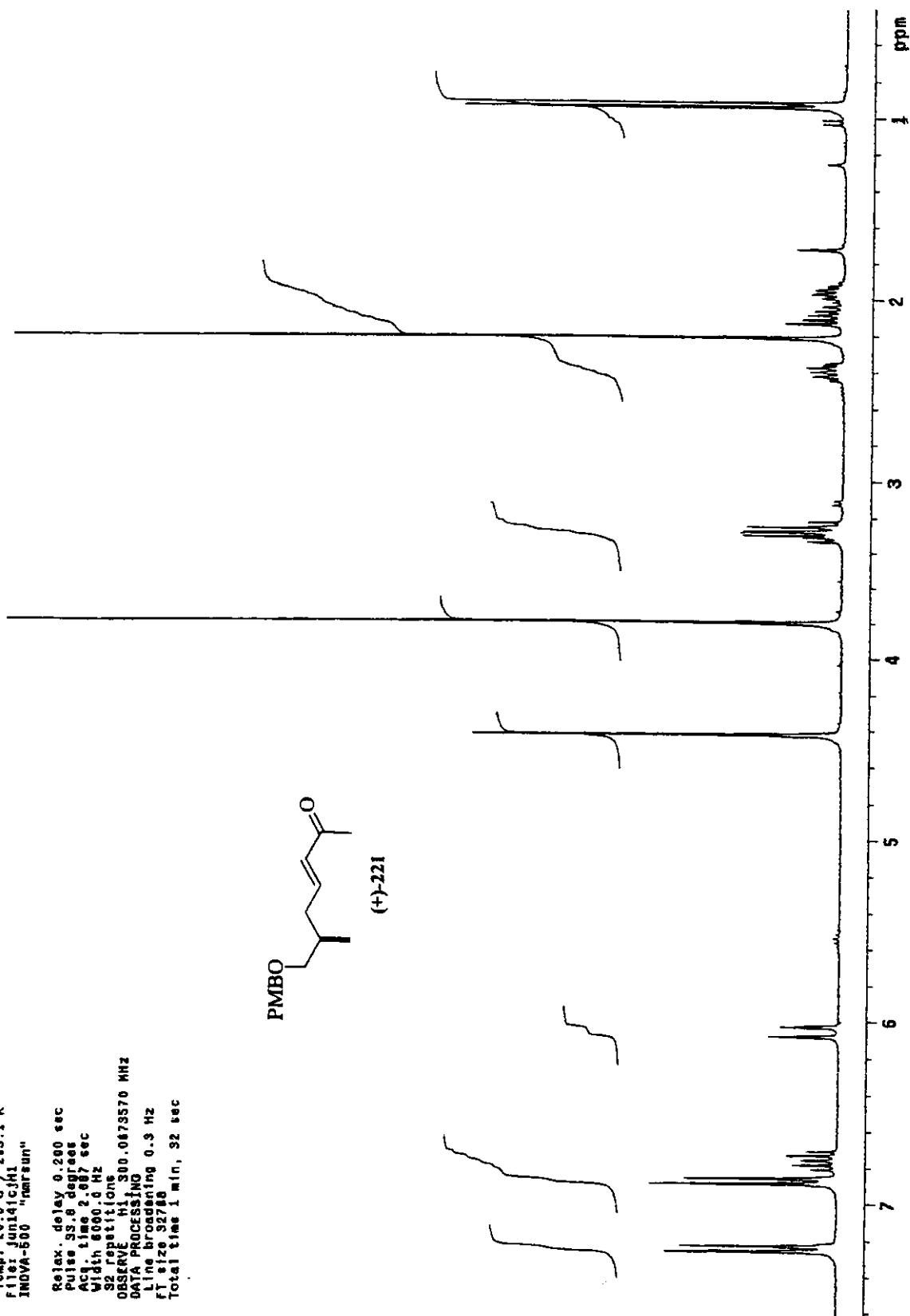
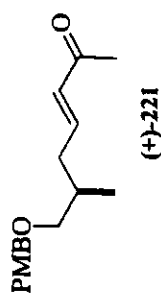
OBSERVE H1 300.0675570 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FT size 32780

Total time 1 min, 32 sec



Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): enona (*E*)-(+)-221

Ivan 104IV88 cdc13 Jun17icJC

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Temp: 20.0 C / 293.1 K

File: Jun17icJC

INOVA-500 "marsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 46.8 degrees

Acq. time 0.880 sec

Width 20000.0 Hz

868 repetitions

OBSERVE C13, 75.4520041 MHz

DECOUPLE H1, 300.0888576 MHz

Power 41 dB

continuously on

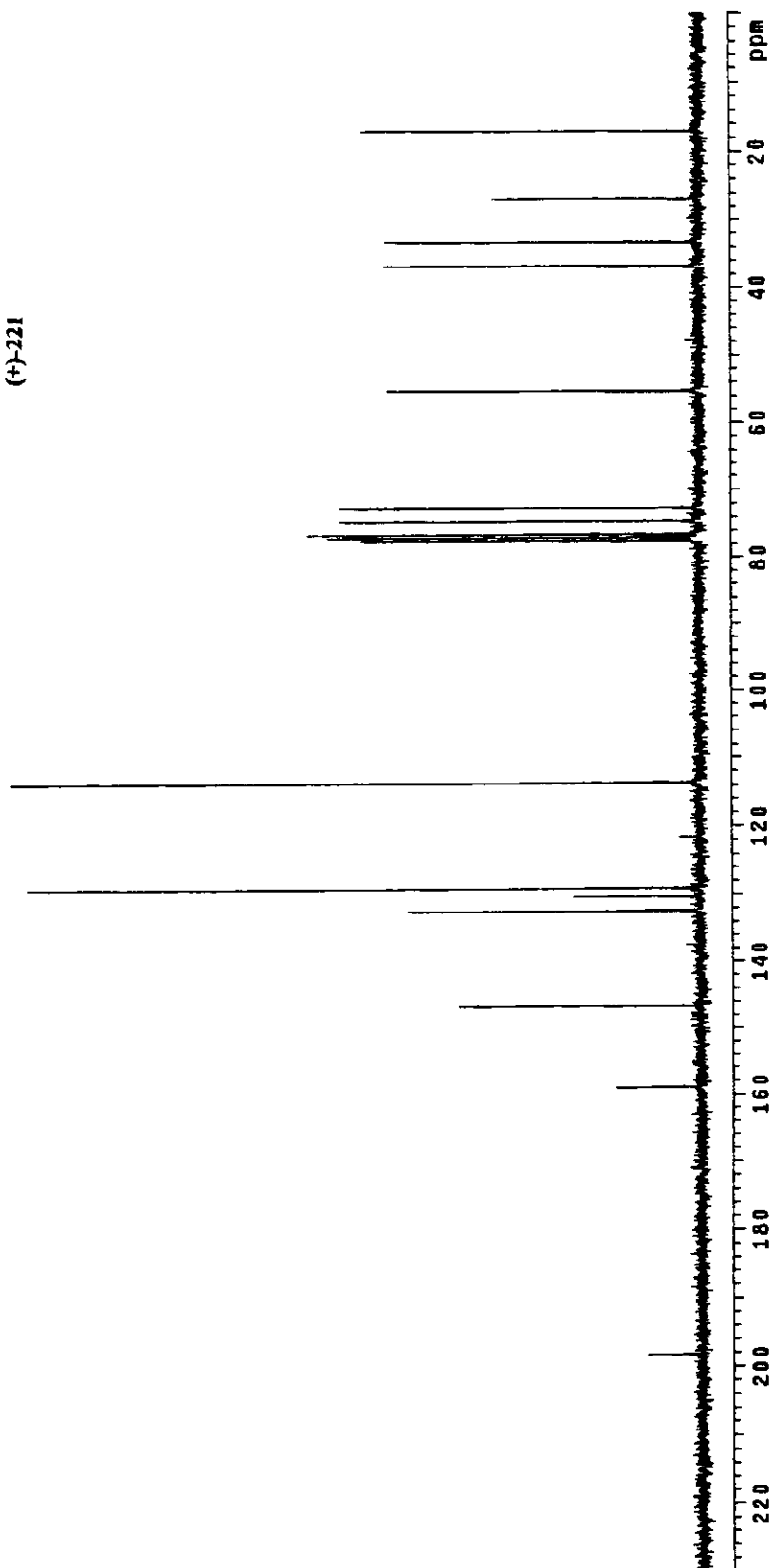
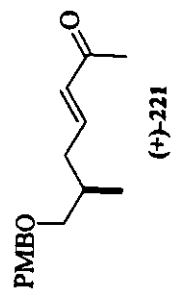
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

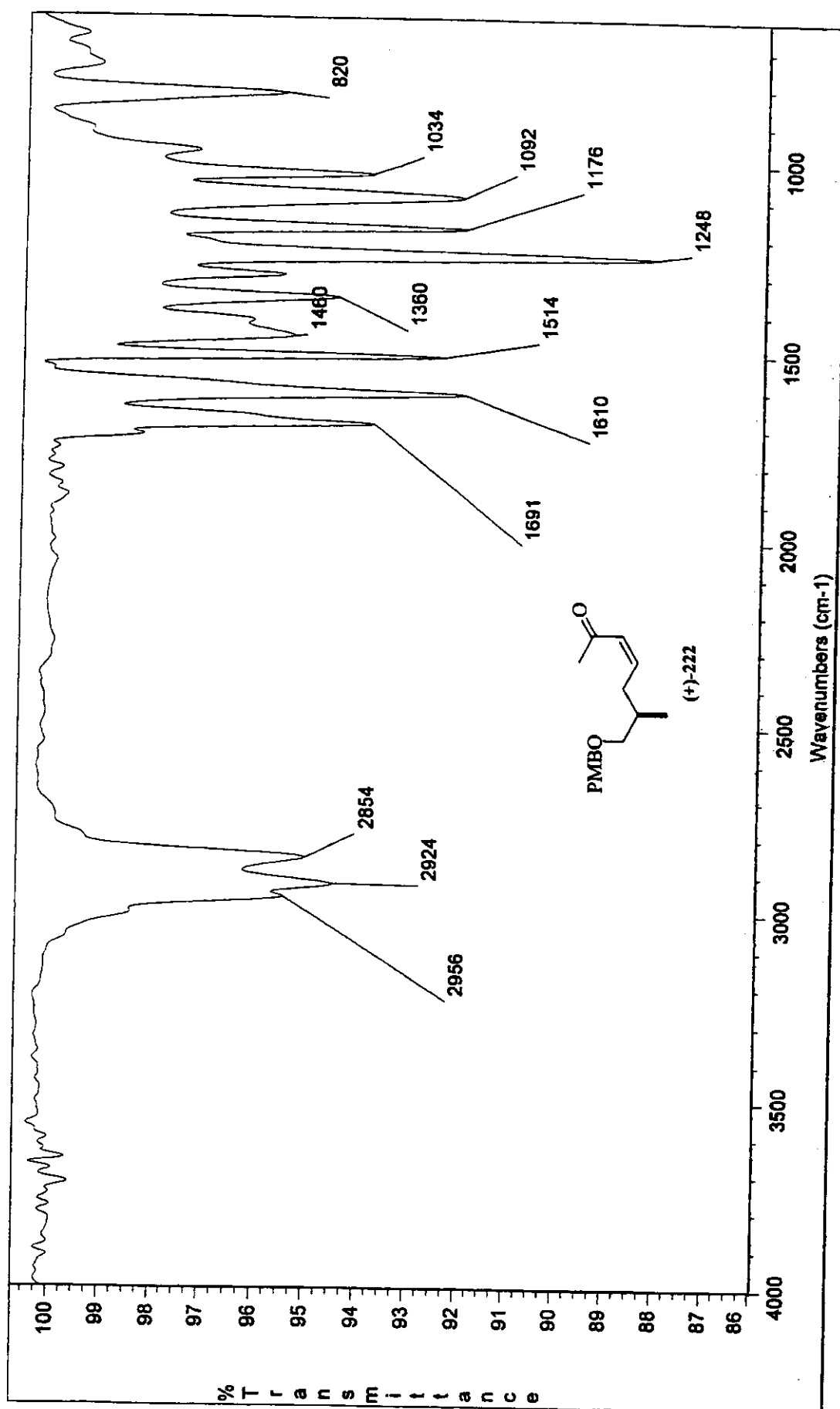
line broadening 1.0 Hz

Filesize 92768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): enona (*E*)-(+)-221

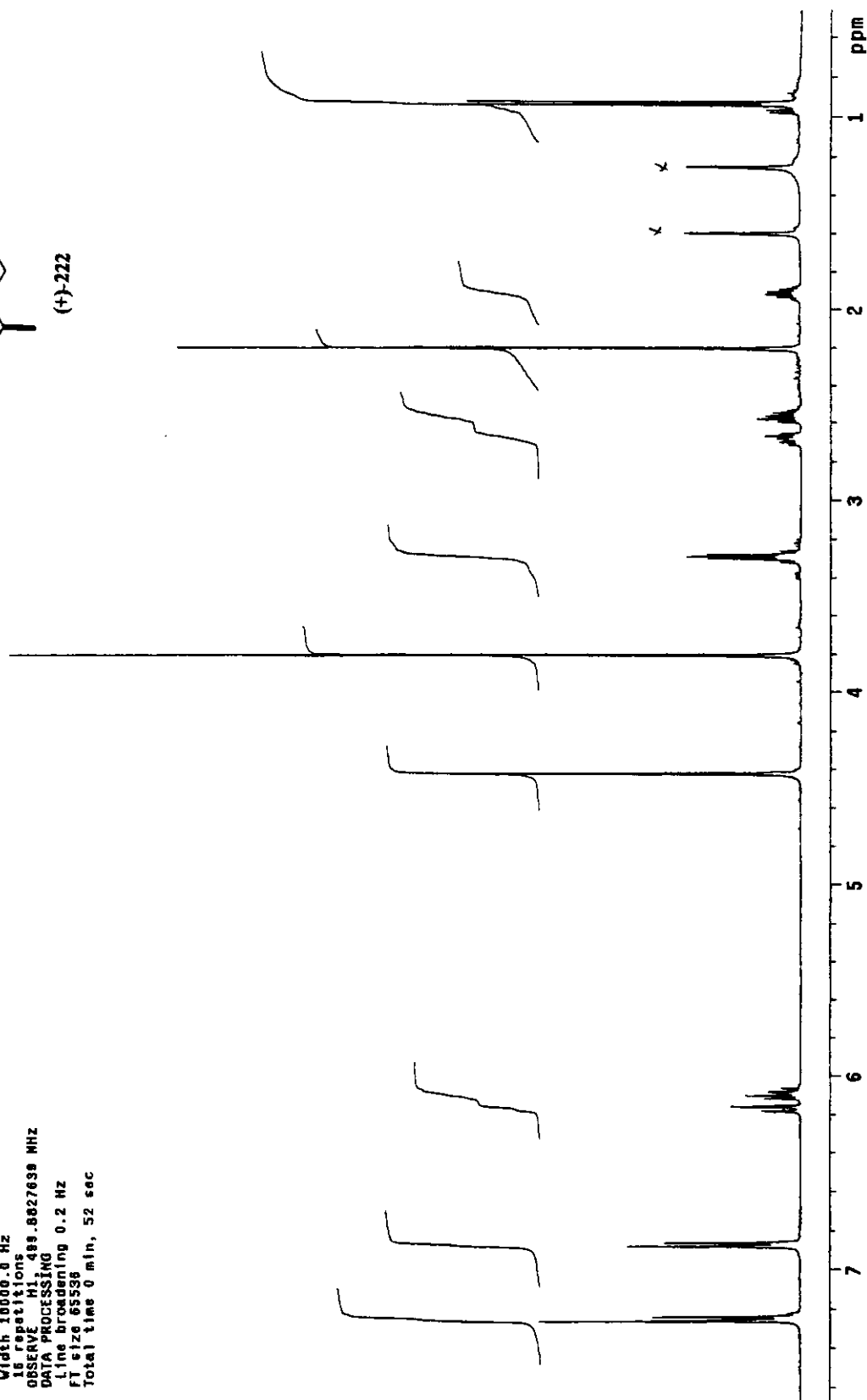
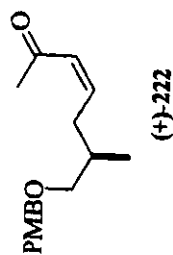
Espectro de **IV** (filme): enona (Z)-(+)-222

Ivan "107IV09/CDC13" Jun14icjH

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDC13
Temp. 25.0 C / 298.1 K
File: Jun14icjH
INOVA-500 "narsun"

Pulse 29.8 degrees
Acq. time 3:27.7 sec
Width 10000.0 Hz
18 repetitions
OBSERVE M1, 489.8627639 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 0 min, 52 sec



Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): enona (Z)-(+)-222

Ivan "1071V09/CDC13" Jun14icJC

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Temp. 25.0 C / 298.1 K

User: 1-14-87

File: Jun14icJC

INDVA-500 "nmrSun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.324 sec

Width 31508.5 Hz

15000 repetitions

OBSERVE C13, 125.6356211 MHz

DECOUPLE H1, 499.8852559 MHz

Power 34 dB

continuously on

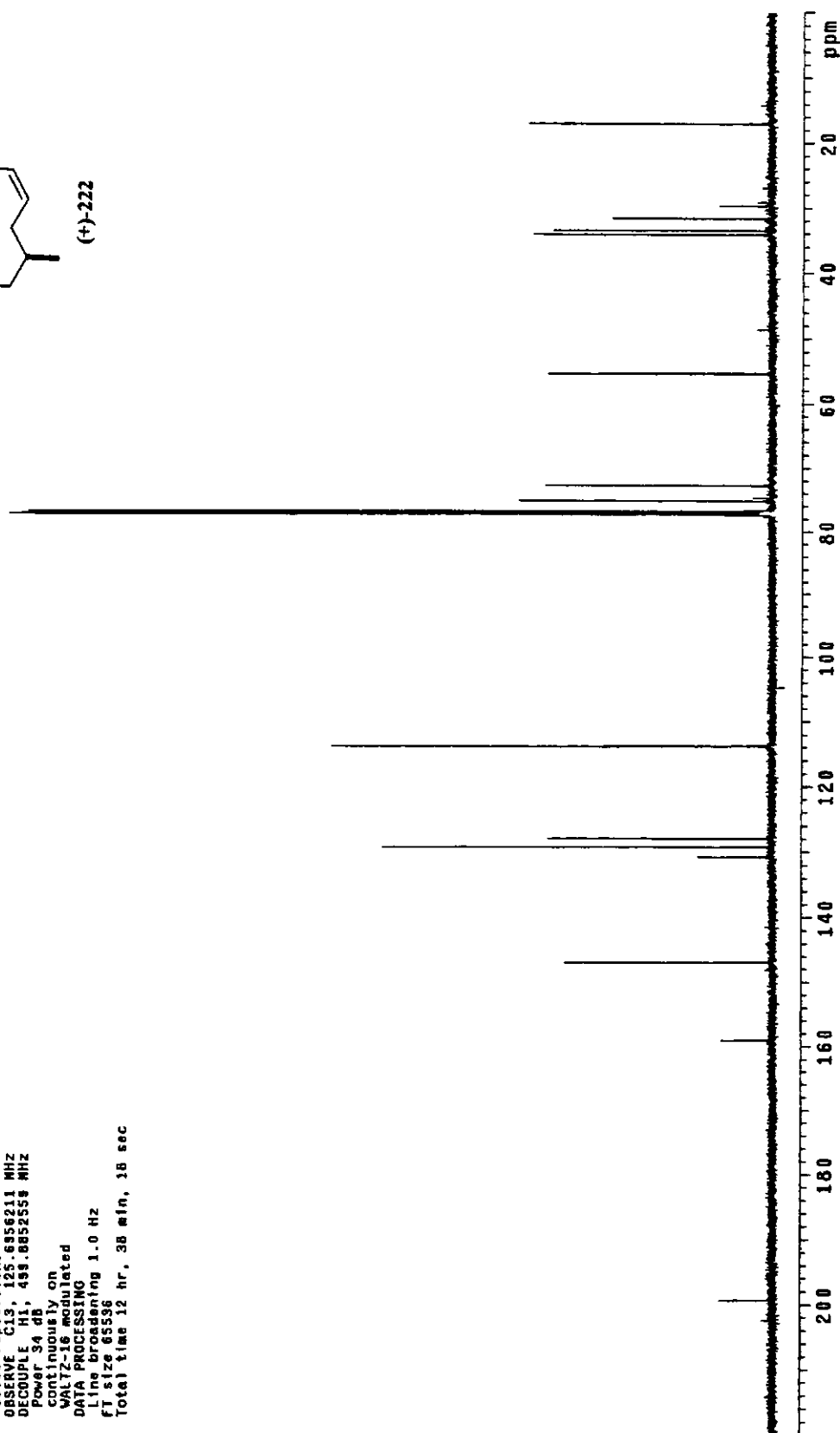
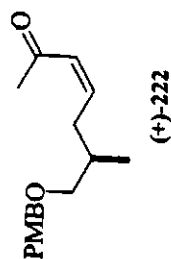
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

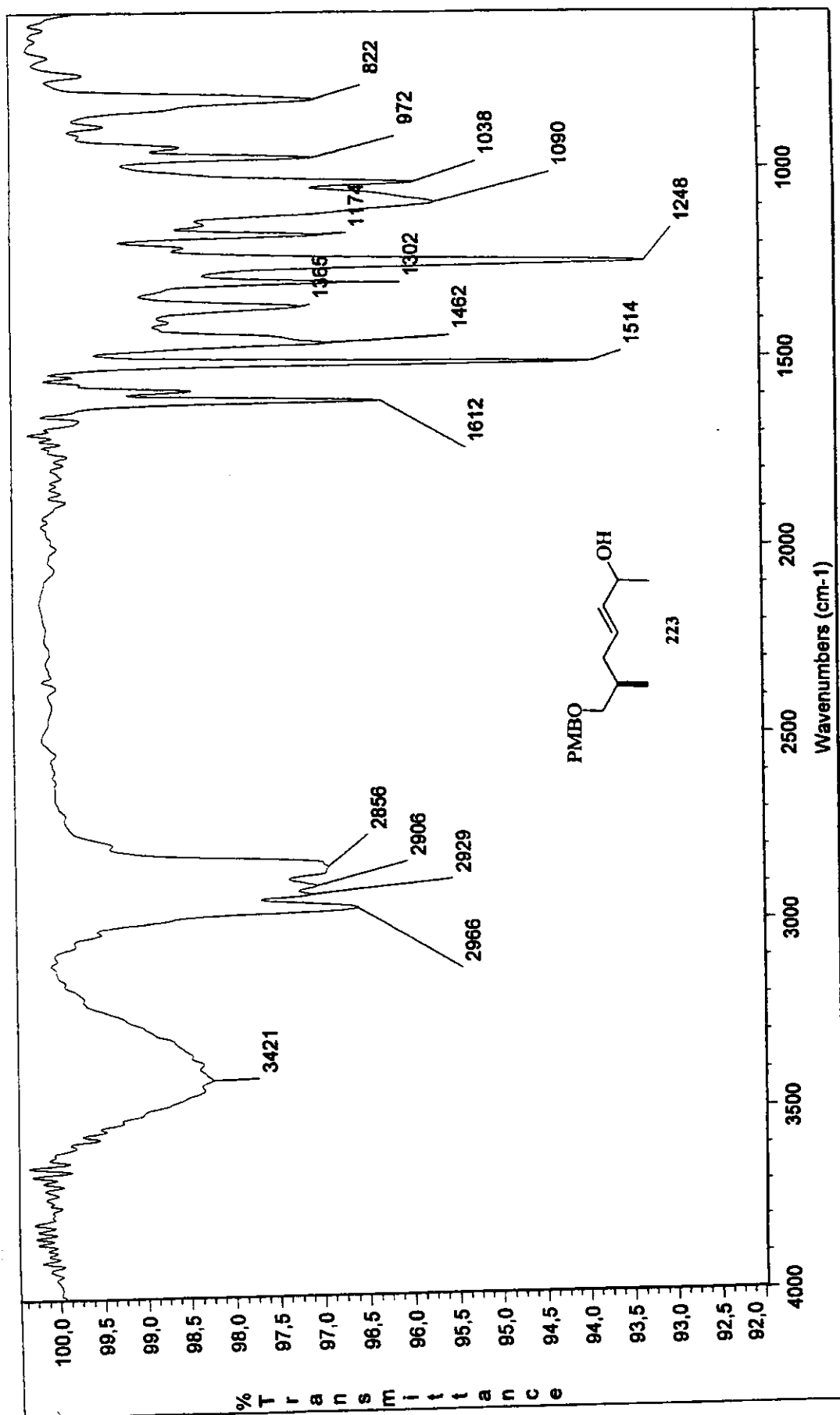
Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

Total time 12 hr, 38 min, 18 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): enona (Z)-(+)-222

Espectro de **IV** (filme): álcool **223**

Ivan, 1051V00, cdc13, Jun03/cjh1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: Jun03/cjh1

INOVA-500 "narsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

36 repetitions

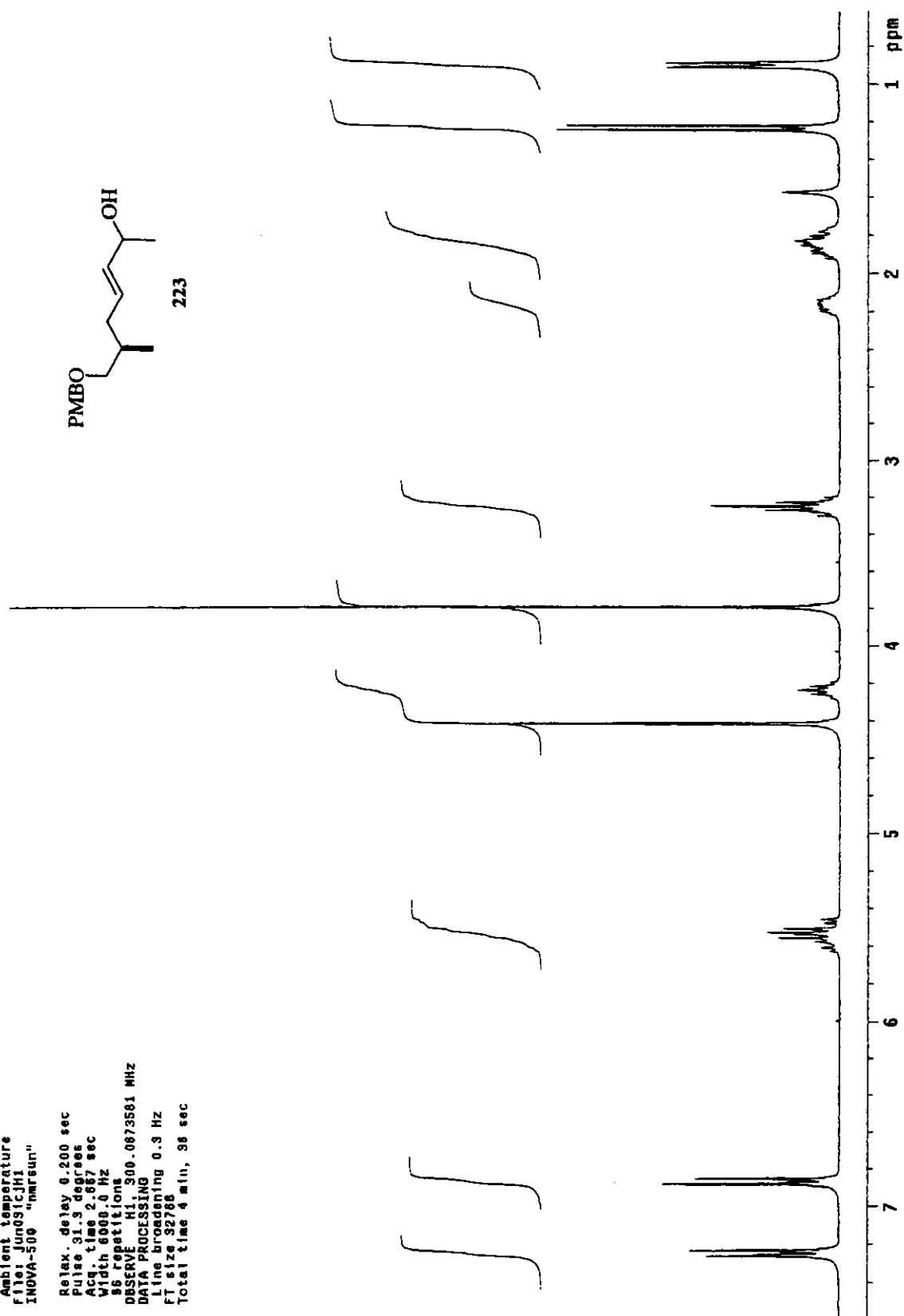
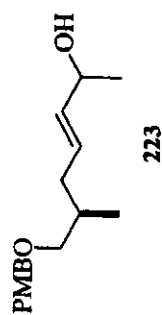
Observe H1, 500.0673561 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FI size 32786

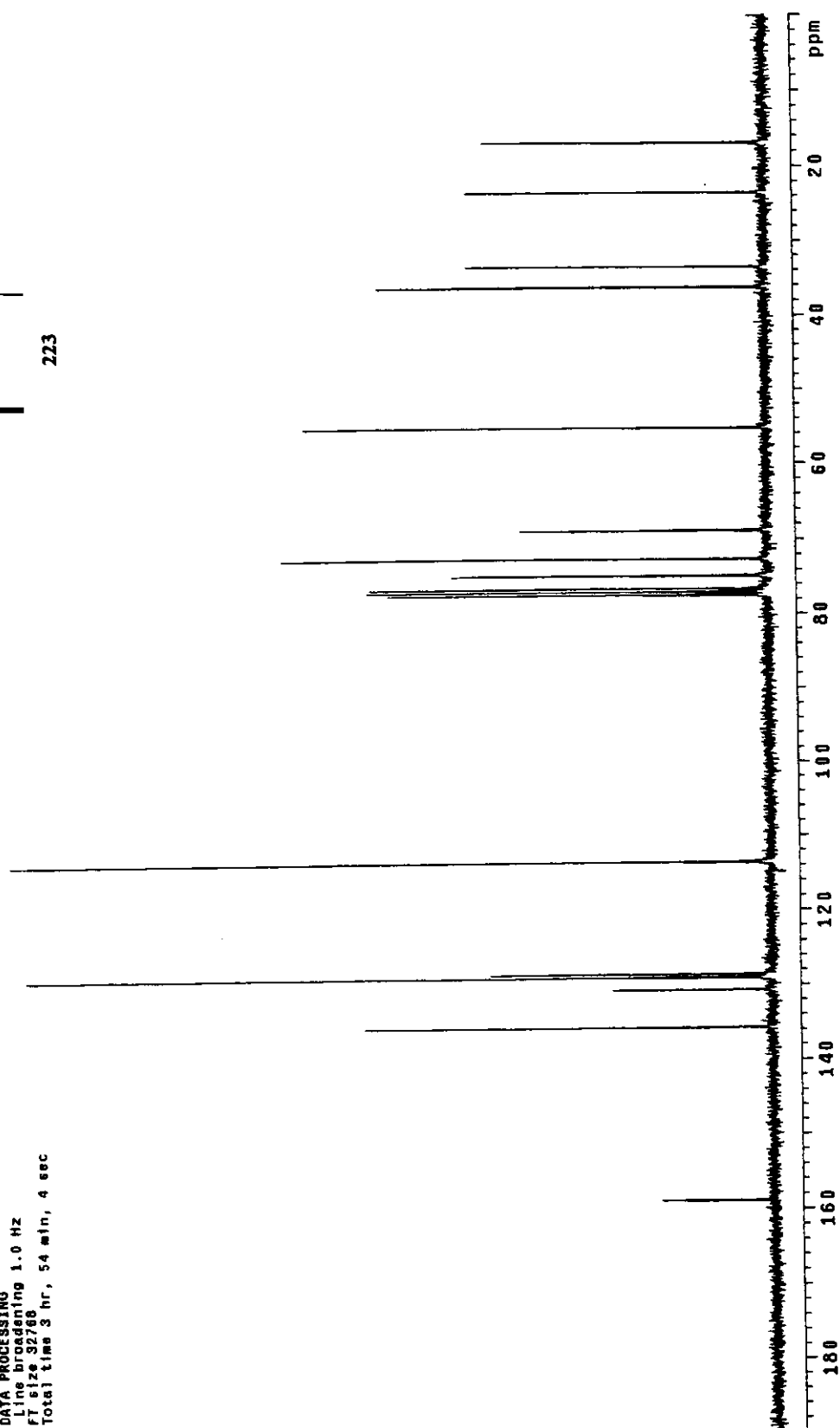
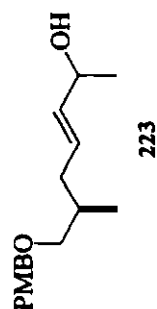
Total time 4 min, 36 sec



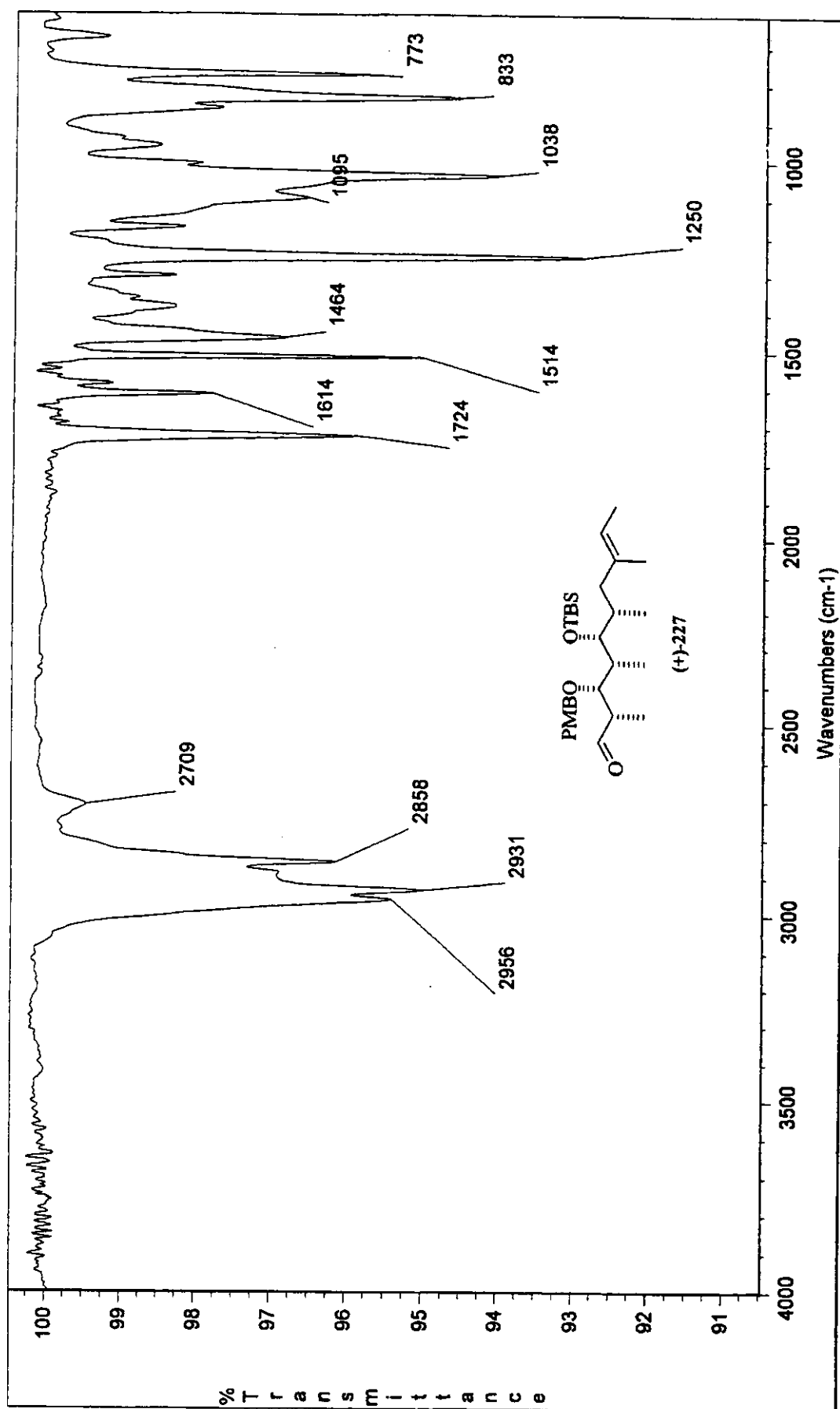
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): álcool 223

Ivan 1051V90 jun041cJC
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: jun041cJC
 INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 0.000 sec
 Width 20000.0 Hz
 N32 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4520053 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0888578 MHz
 Power 41 dB
 Continuously on
 VAL2-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): álcool 223

Espectro de **IV** (filme): aldeído (+)-227

Ivan 161v80, cdc13, out081cjh

Pulse Sequence: e2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: out081cjh

INOVA-500 "nmrpu"

Pulse 37.7 degrees

Acq. time 3.277 sec

Width 10000.0 Hz

32 repetitions

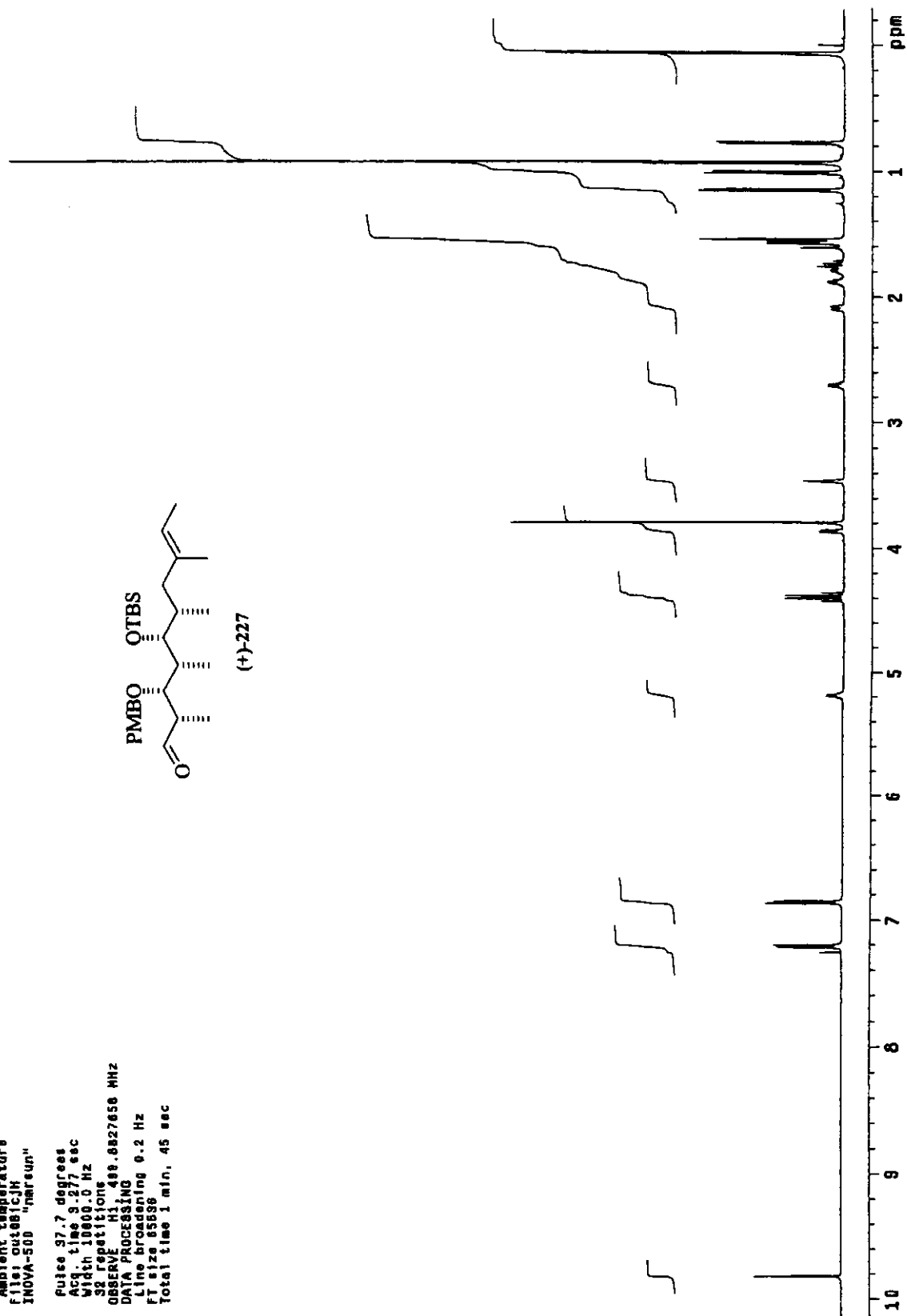
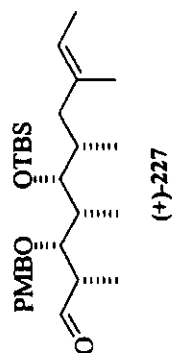
OBSERVE H1 499.8927858 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 85886

Total time 1 min. 45 sec



Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): aldeído (+)-227

Ivan 951v80, cdc13, out001cjc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

User: j-14-87

File: out001cjc

INOVA-500 "nmrsum"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 16.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 31500.6 Hz

1152 repetitions

OBSERVE C13, 125.6156290 MHz

DECOUPLE H1, 499.8052558 MHz

Power 37 dB

continuously on

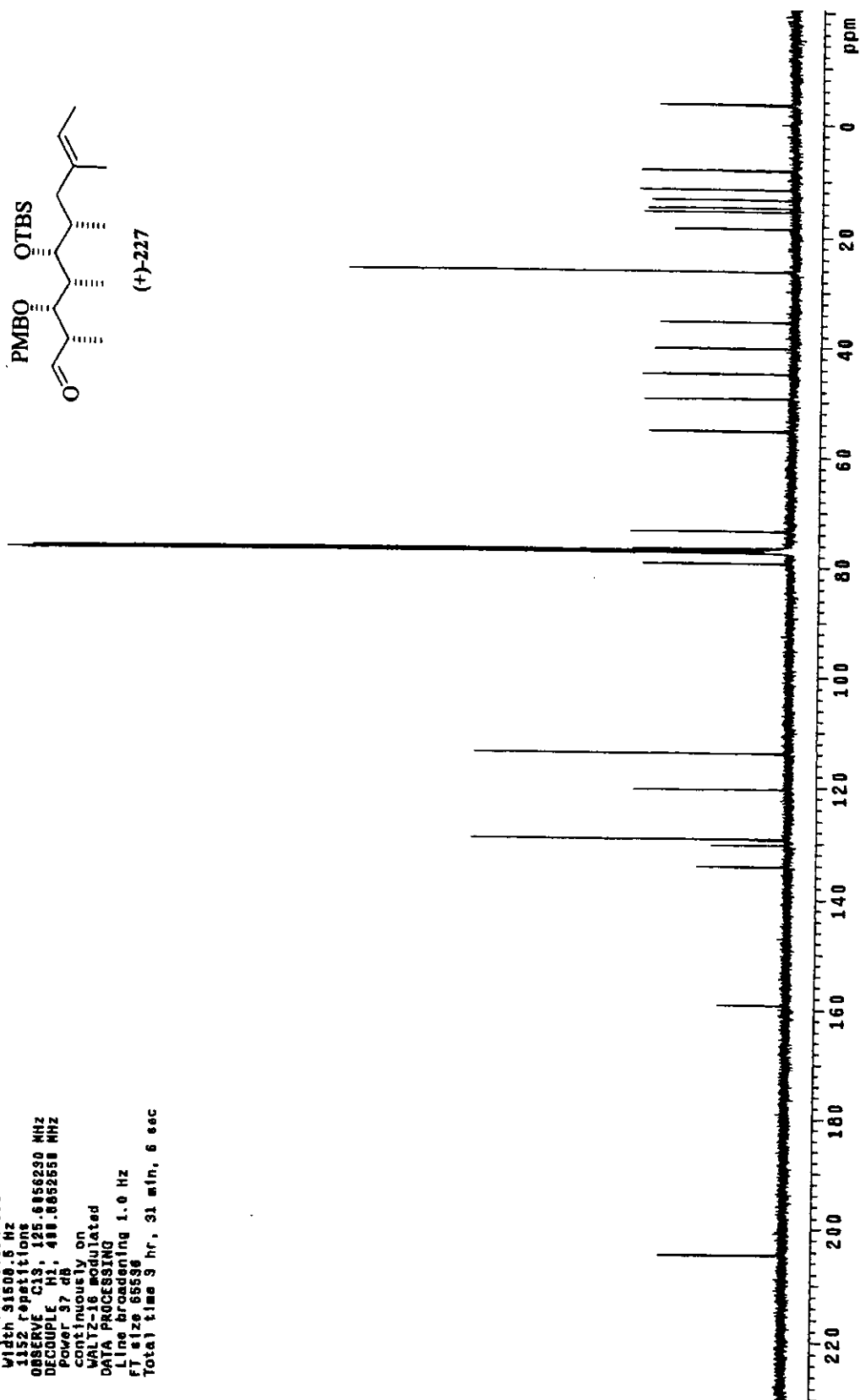
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

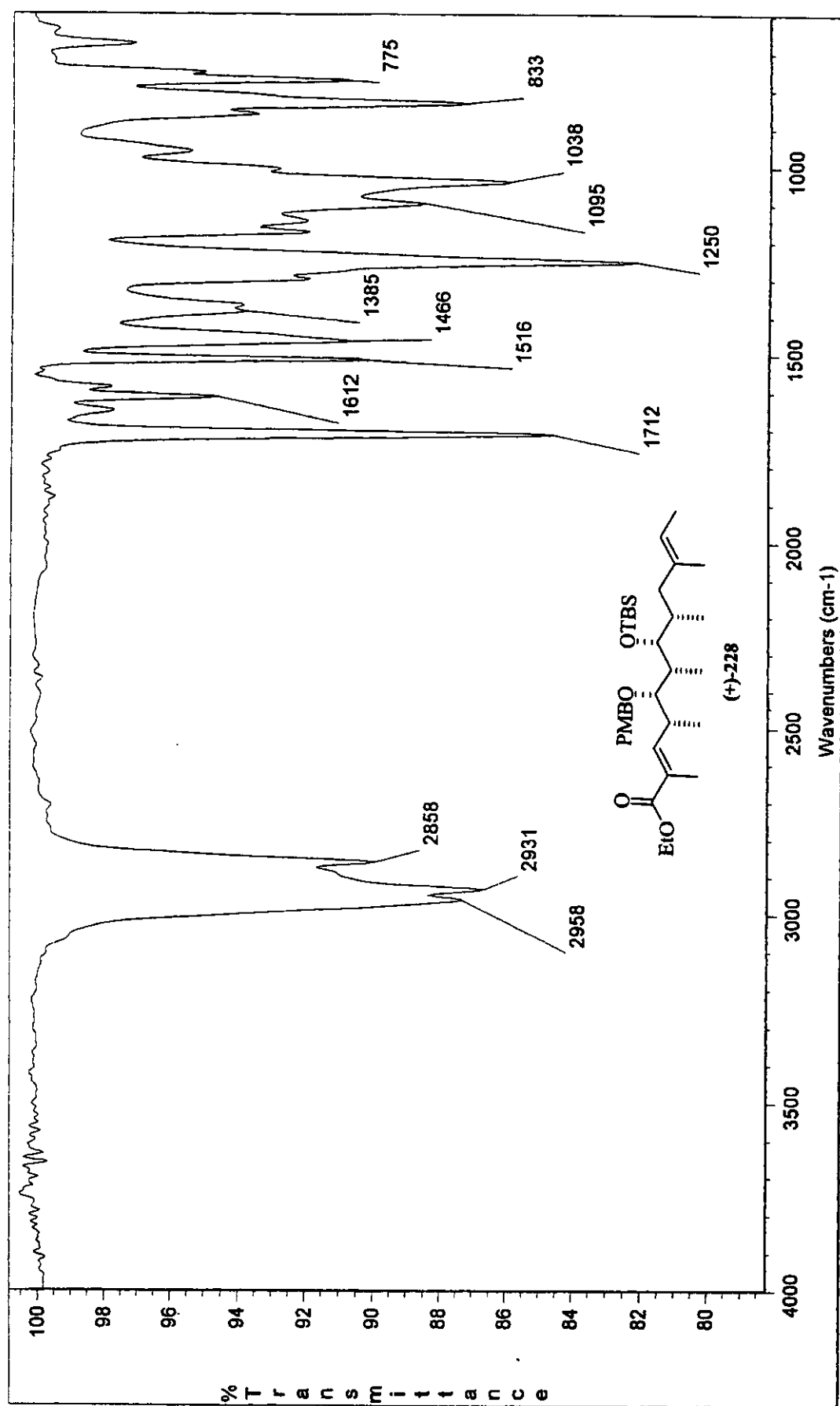
Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

Total time 3 hr, 31 min, 6 sec



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): aldeído (+)-227



Espectro de IV (filme): éster α,β -insaturado (+)-228

Ivan 1001V86 CDC13 abr06icjH

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: abr06icjH

INOVA-500 "nmsun"

Pulse 29.9 degrees

Acq. time 9.277 sec

Width 10000.0 Hz

16 repetitions

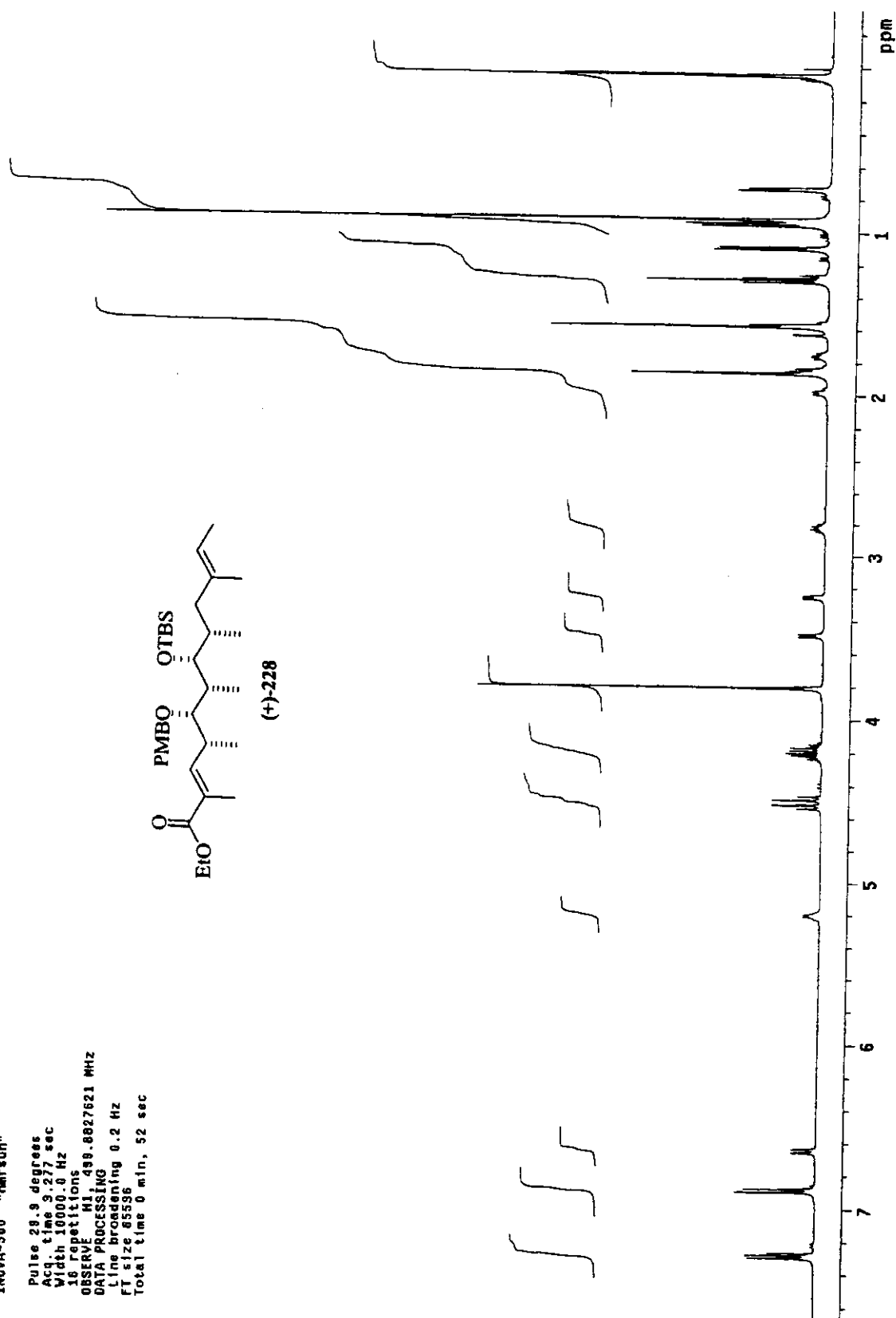
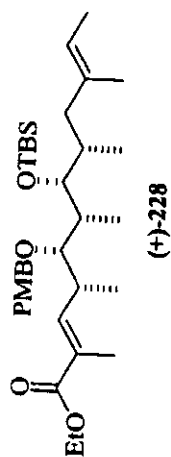
OBSERVE H1, 499.827621 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 65536

Total time 0 min, 52 sec



Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): éster α,β -insaturado (+)-228

Ivan 100IV86 cdc13 ebr05tcjc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Ambient temperature

User: j-14-87

File: ebr05tcjc

INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 31508.5 Hz

20000 repetitions

OBSERVE C13, 125.8956211 MHz

DECOUPLE H1, 499.8852558 MHz

Power 45 dB

Continuously on

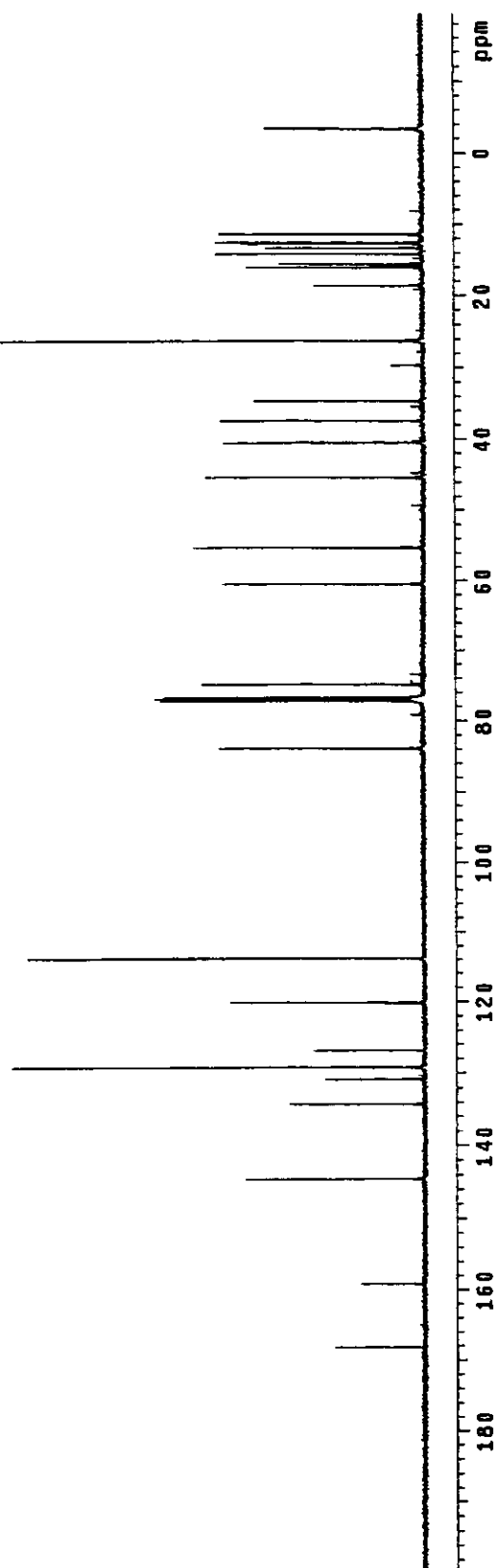
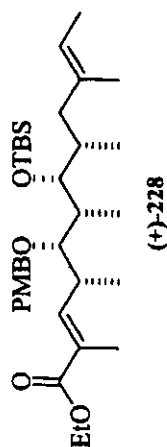
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

Total time 14 hr, 4 min, 25 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): éster α,β -insaturado (+)-228

Ivan 1001V06 CDCl₃ abr061c.jgCOSY

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: abr061c.jgCOSY

INOVA-500 "nrsun"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.293 sec

Width 4396.3 Hz

2D Width 4396.3 Hz

16 Repetitions

16 Increments

OBSERVE H1, 499.8827596 MHz

DATA PROCESSING

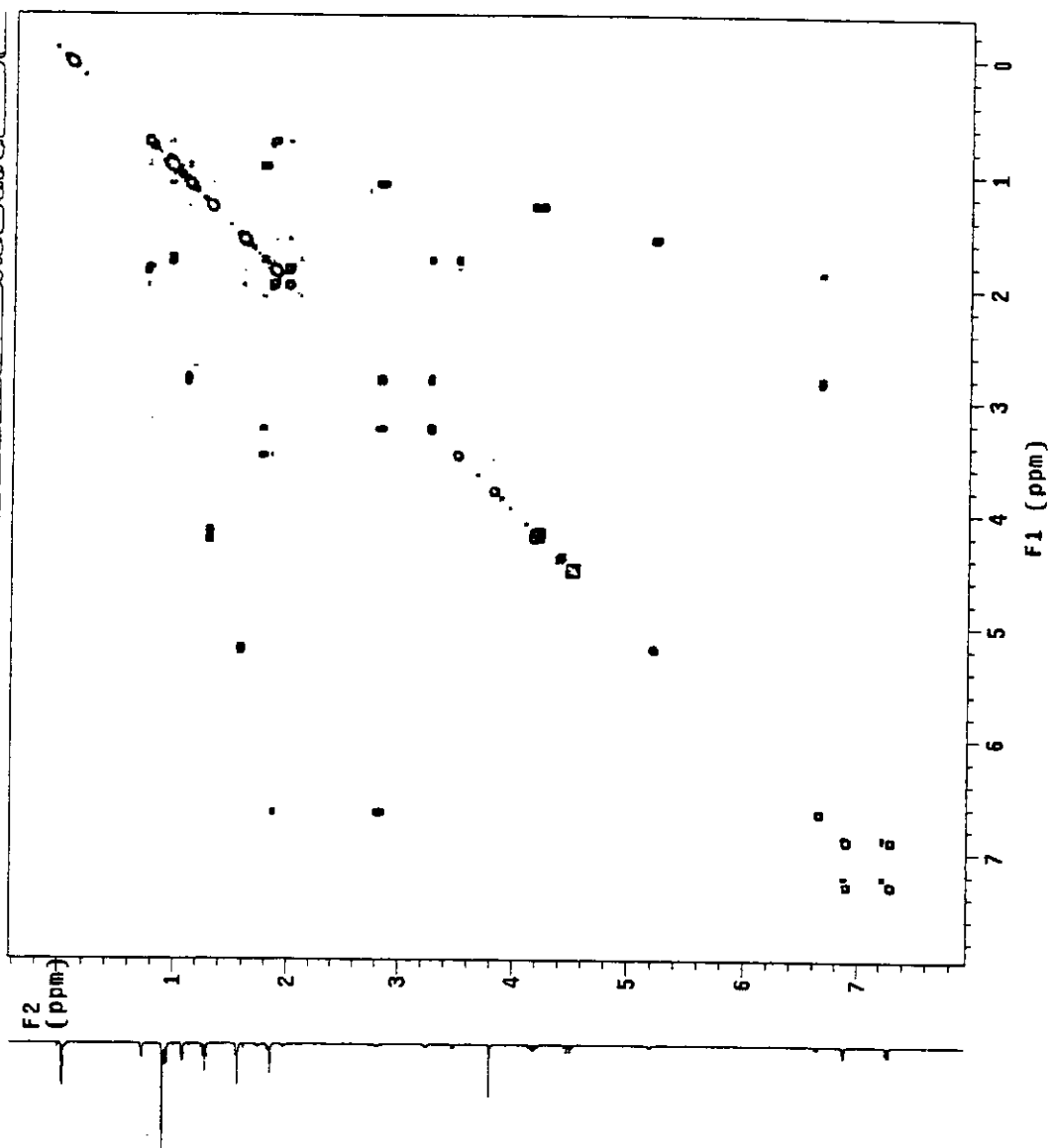
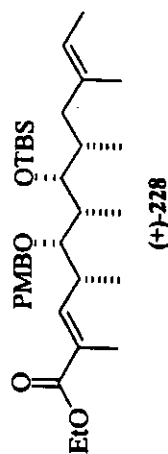
Sq. sine bell 0.116 sec

F1 DATA PROCESSING

Sine bell 0.028 sec

FT size 2048 x 2048

Total time 43 min, 21 sec



Espectro de gCOSY (500 MHz, CDCl₃): éster α,β -insaturado (+)-228

Ivan 100IVA6 CDC13 abr06tcJHSQC

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: abr061cJHSQC
TUNVA-510 "version"

INOVA-500 "marsun"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.228 sec

Width 4540.8 Hz

2D width 24067.4 Hz
180 rotations

091 X 2
repetitions
128 increments
students

2 X 128 increments H1, 498.882

OBSERVE F1, 480.0027000 MHz
DECOUPLE C19, 125.7061414 MHz

Power 50 dB

on during acquisition

off during delay

GARP-1 modulated DATA PROCESSING

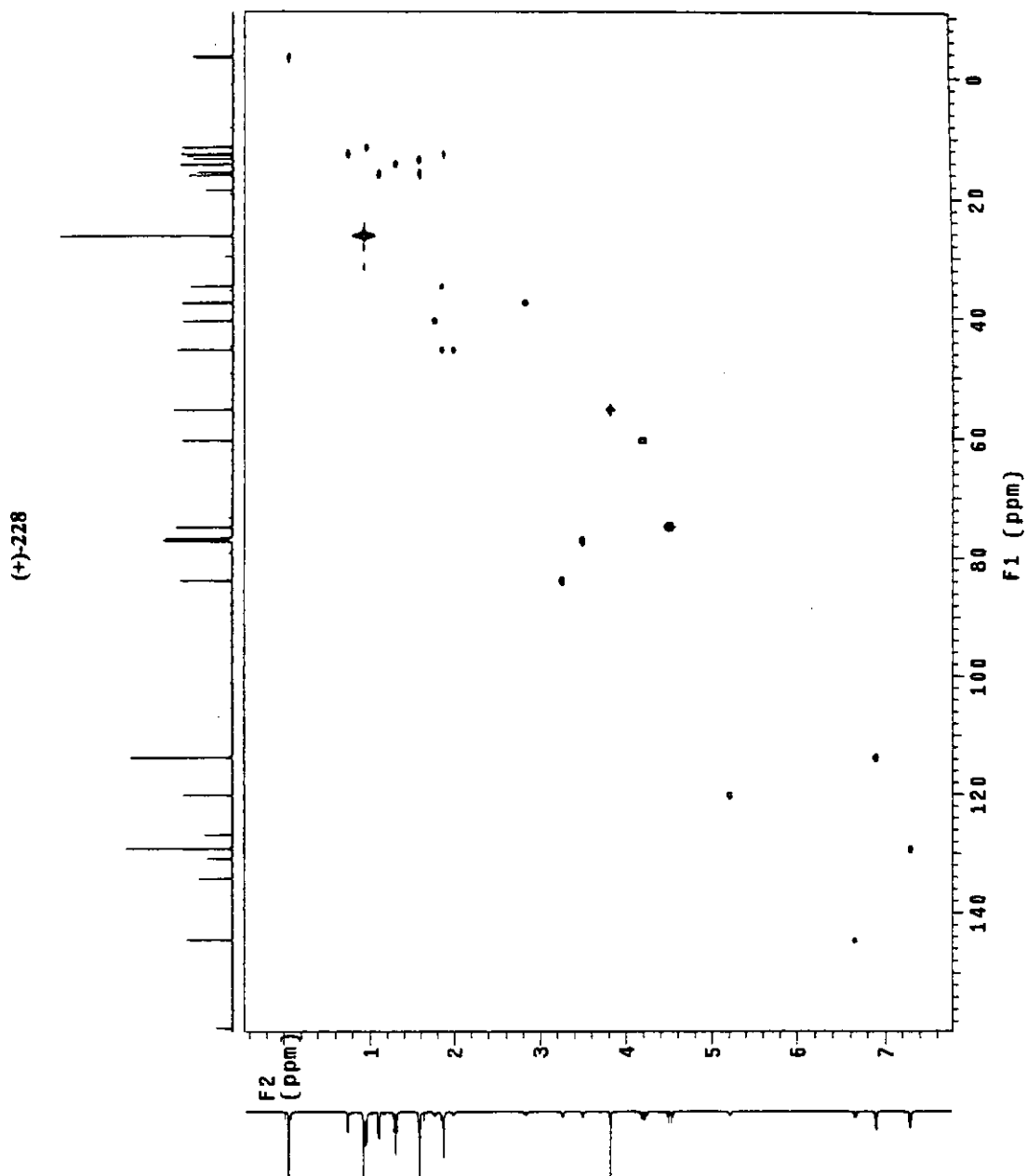
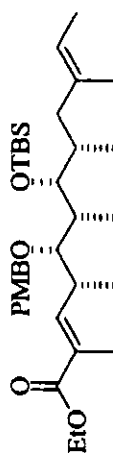
DATA PROCESSING
Gauss optimization 0.10

F1 DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.005 sec

FT 6120 2048 x 2048

Total time 14 hr, 32 min, 20



Espectro de HSQC (500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C , CDCl_3): éster α,β -insaturado (+)-228

Ivan 1111V92 cdc13 jul041cjh

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: jul041cjh

INOVA-500 "narsun"

Pulse 90.0 degrees

Acq time 3.27 sec

Width 18000.0 Hz

18 repetitions

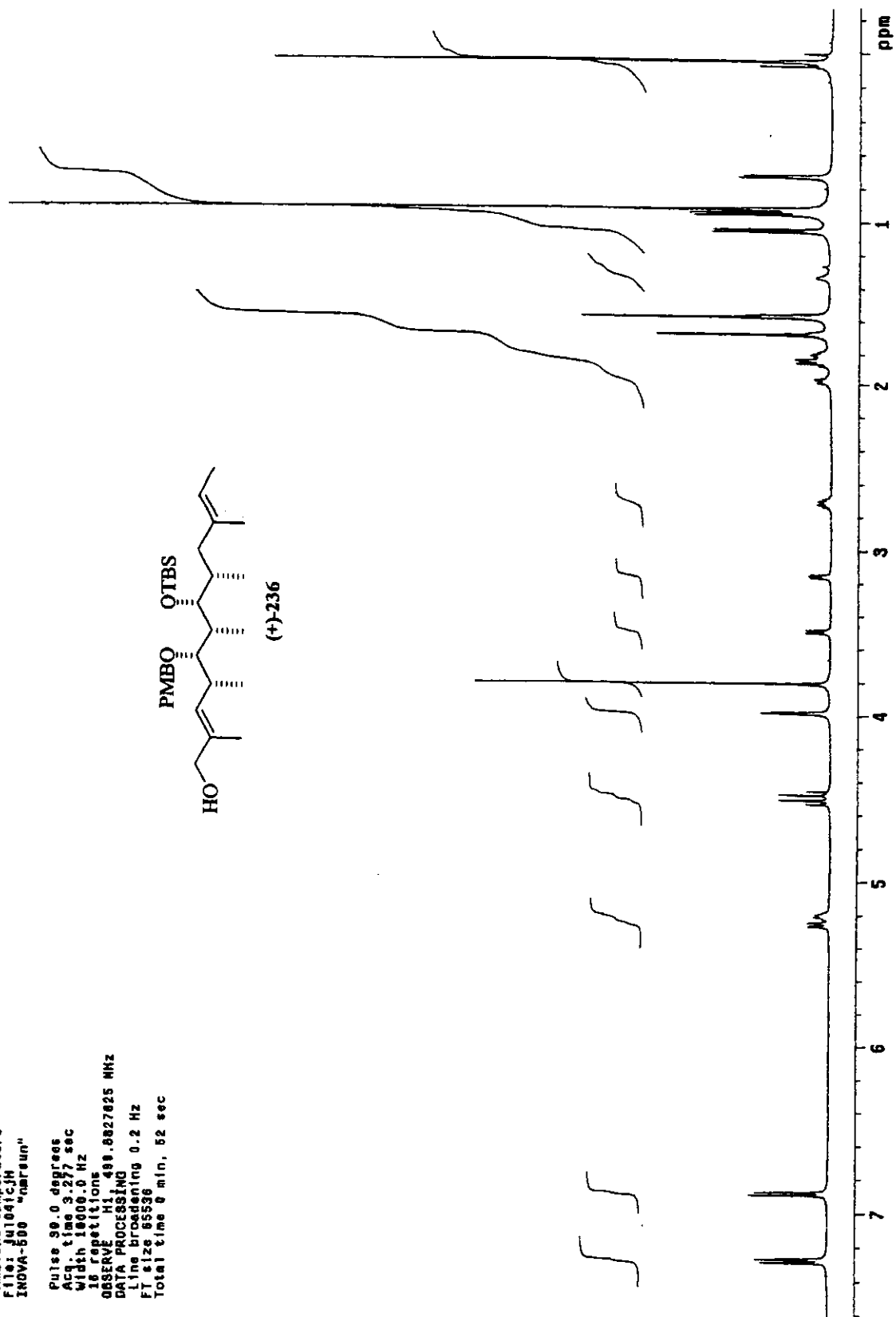
OBSERVE H1 499.8827825 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 85536

Total time 0 min, 52 sec



Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): álcool (+)-236

Ivan 111IV92 cdc13 jul04icJC

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

user: j-14-87

File: jul04icJC

INOVA-600 "nmrsum"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 31508.5 Hz

656 repetitions

OBSERVE C13, 125.6958298 MHz

DECOUPLE H1, 400.8652558 MHz

Power 45 dB

continuously on

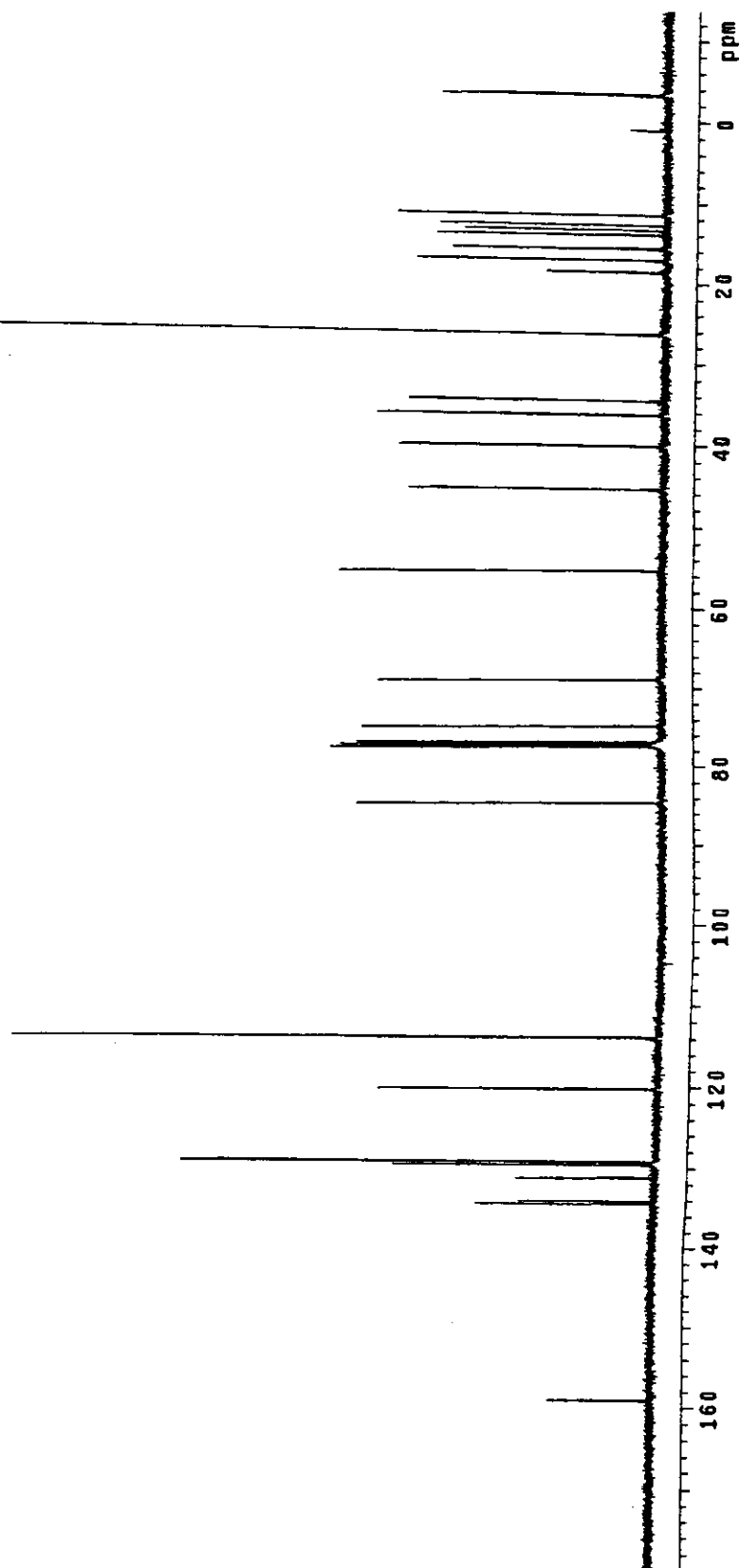
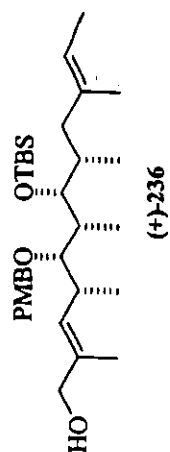
WALTZ-16 simulated

DATA PROCESSING

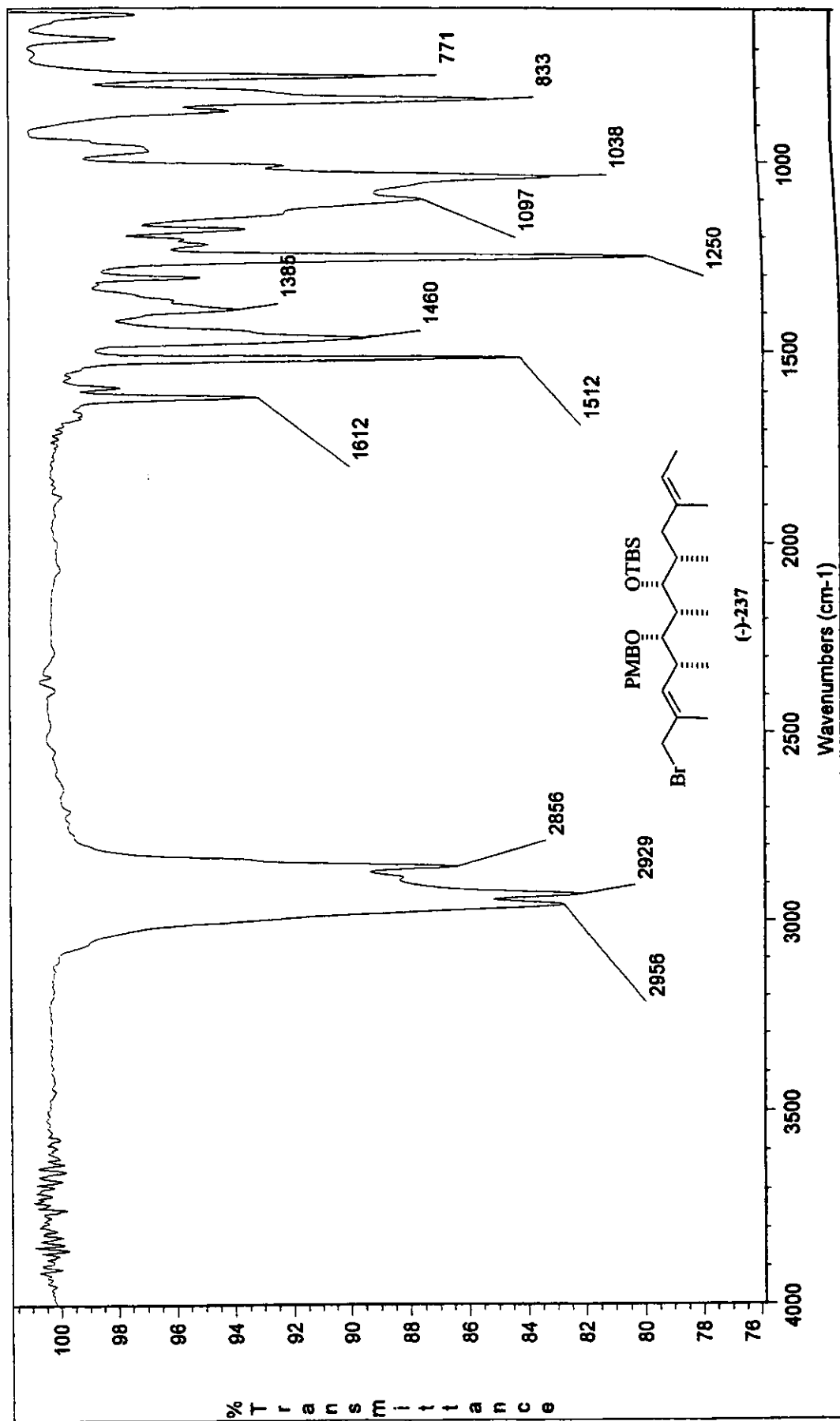
Line broadening 1.0 Hz

FI size 65536

Total time 43 min, 14 sec



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): álcool (+)-236



Espectro de IV (filme): brometo (-)-237

Ivan 1121V93, cdc13 jui091cjH

Pulse Sequence: e2pul

Solvent: CDCl3

Temp: 25.0 C / 298.1 K

File: jui091cjH

INOVA-500 "narsun"

Pulse 28.9 degrees

Acq. time 3.277 sec

Width 10000.0 Hz

16 repetitions

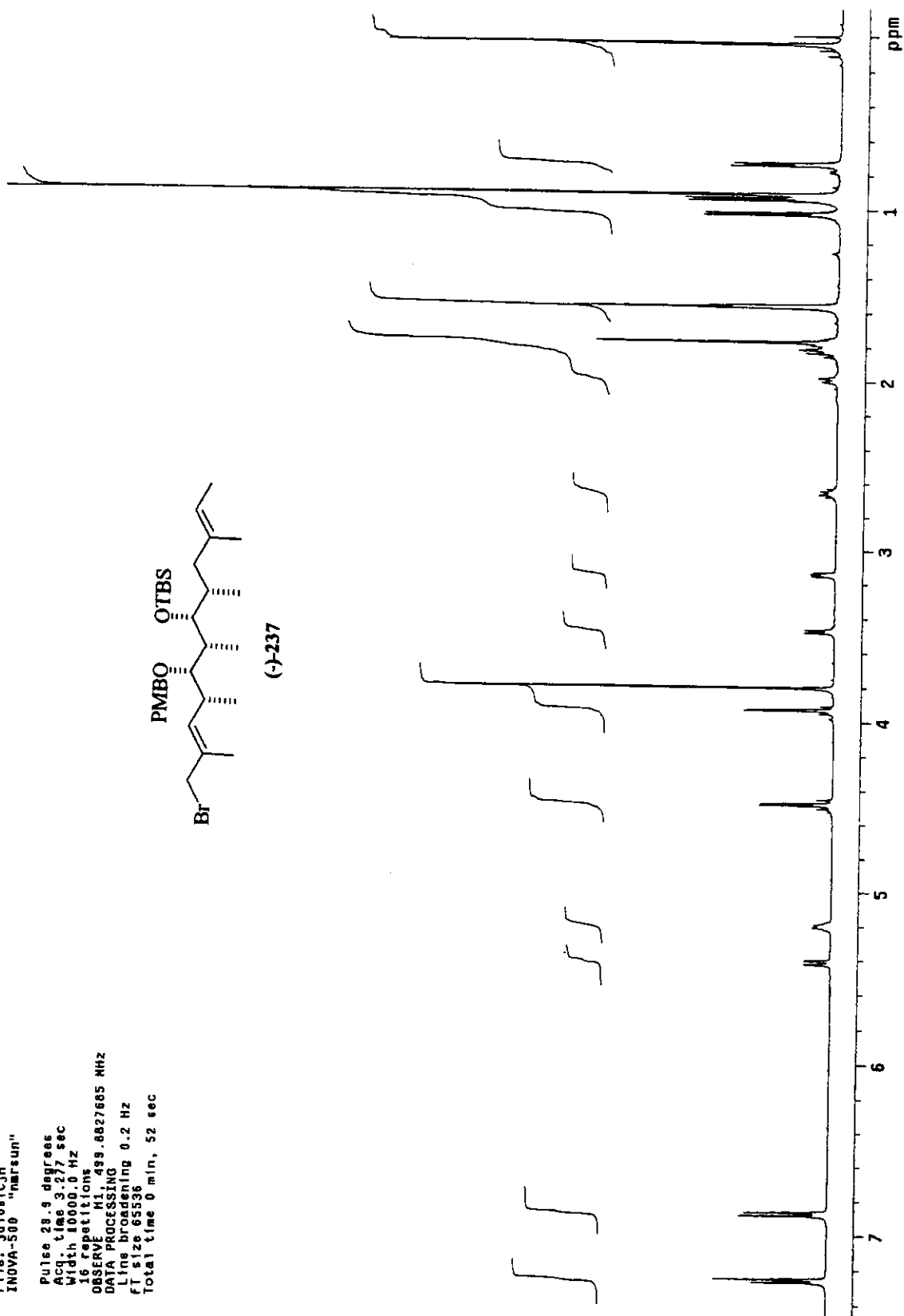
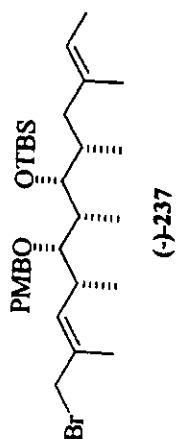
OBSERVE M1, 499.8827685 MHz

DATA PROCESSING

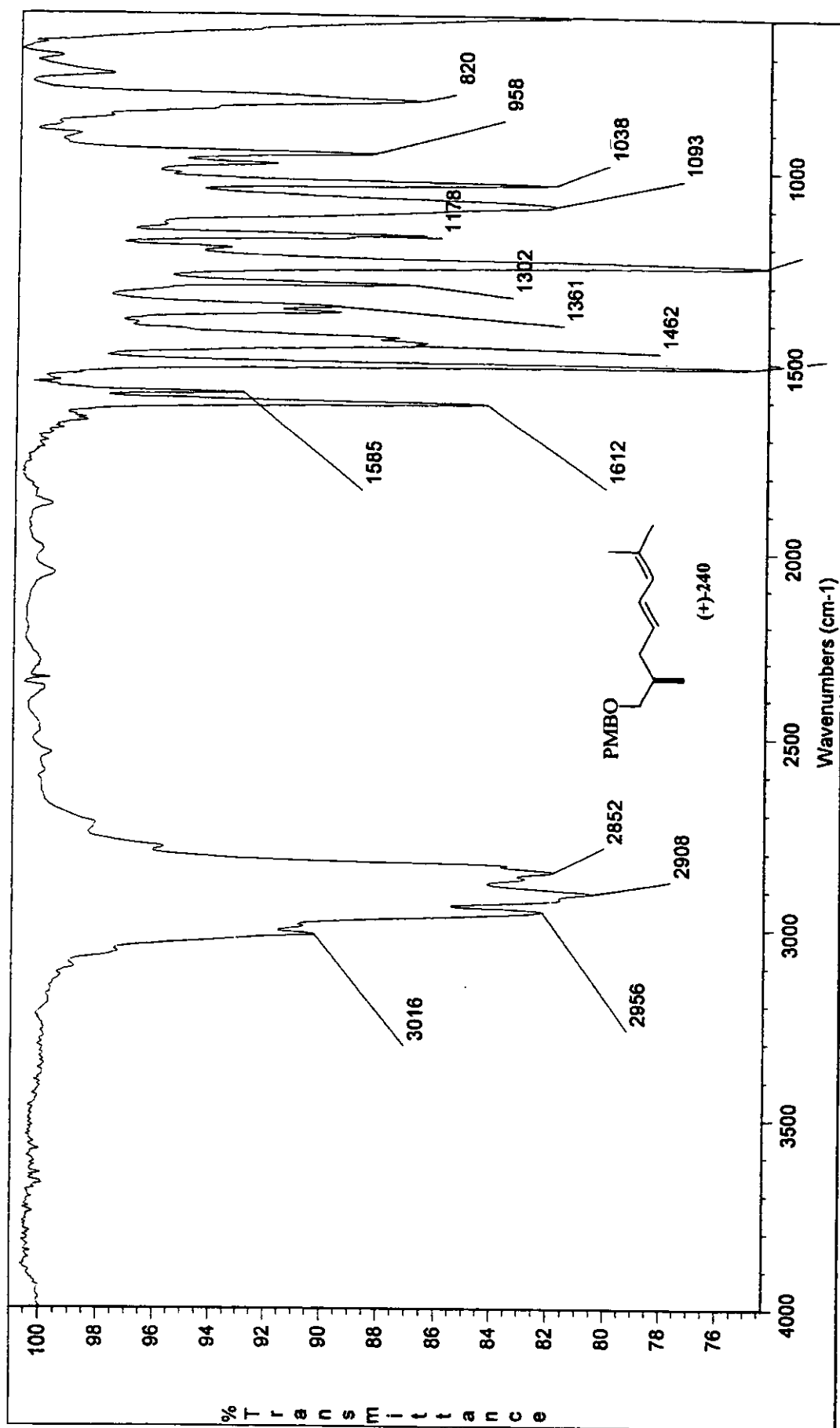
Line broadening 0.2 Hz

FT size 65536

Total time 0 min, 52 sec



Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): brometo (-)-237

Espectro de **IV** (filme): dieno (+)-240

Ivan 131v94, cdc13, ago281cjh

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: ago281cjh

INOVA-500 "nmr"

Pulse 30.0 degree

Acq. time 3.277 sec

Width 10000.0 Hz

32 repetitions

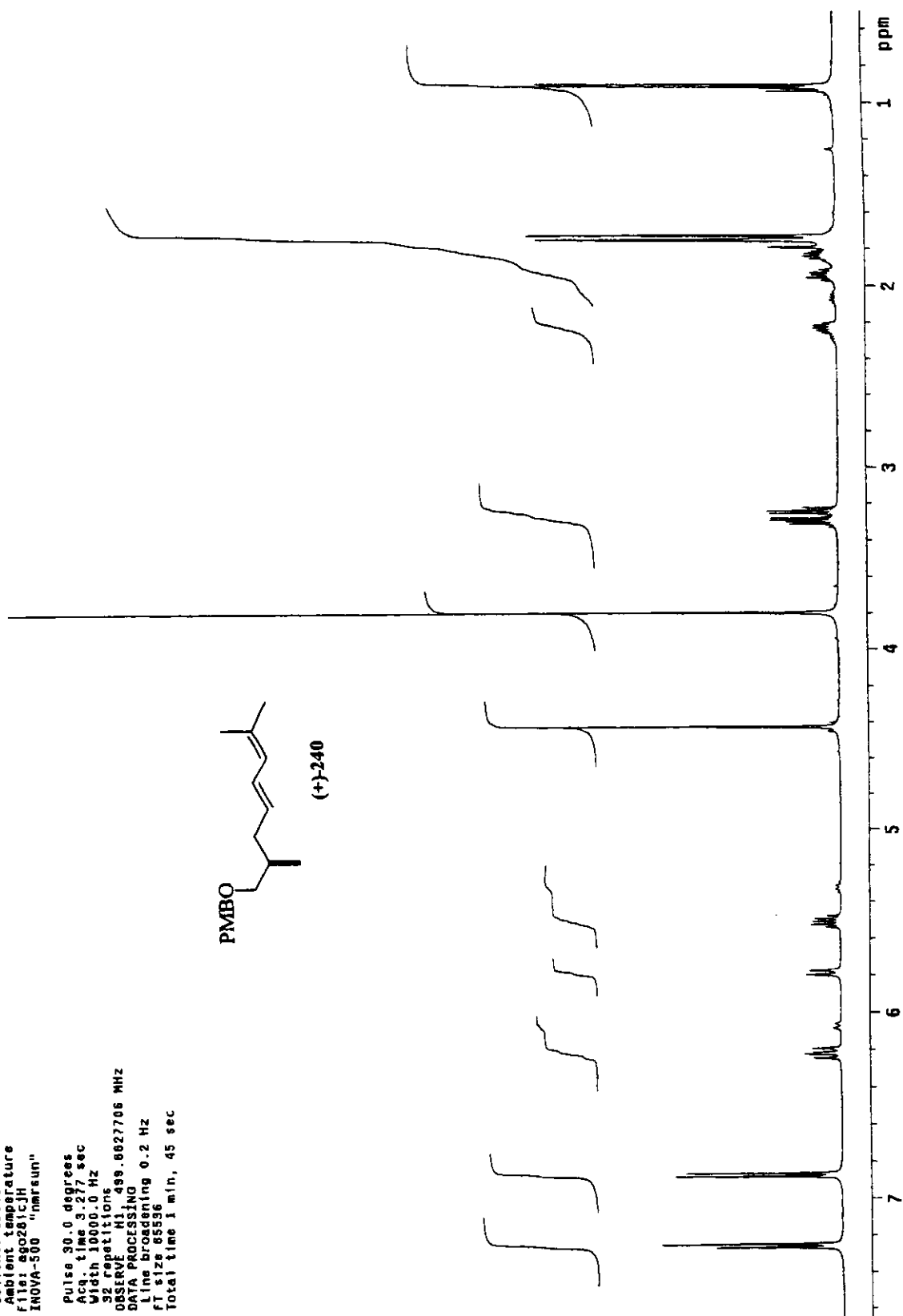
OBSERVE H1 499.862706 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 65536

Total time 1 min, 45 sec



Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): dieno (+)-240

Ivan 1131V94 cdcl3/bb10 ago281c1c

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: ago281c1c

INOVA-500 "nmrsum"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 31508.5 Hz

5000 repetitions

OBSERVE C13, 125.0956259 MHz

DECOUPLE H1, 498.8852559 MHz

Power 45 dB

continuously on

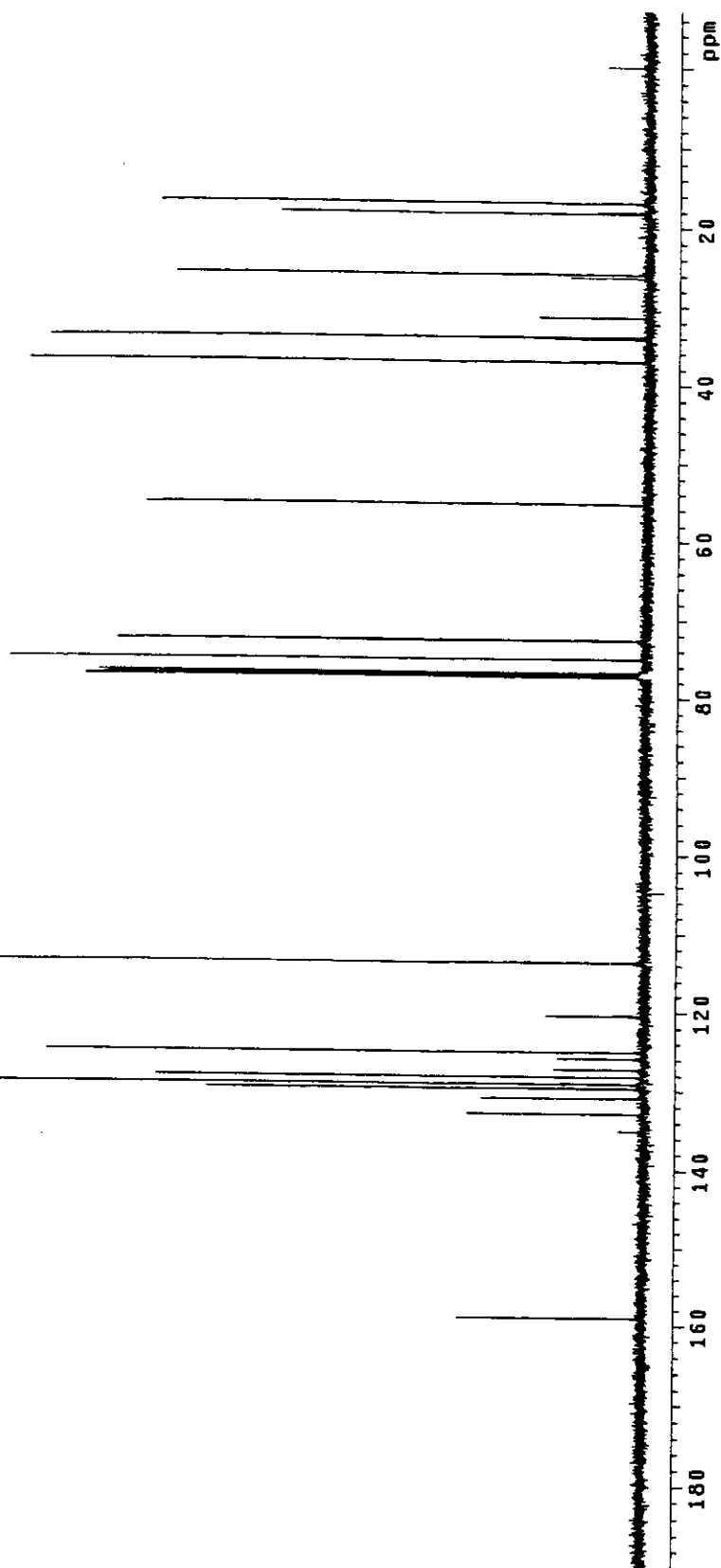
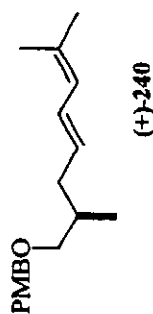
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

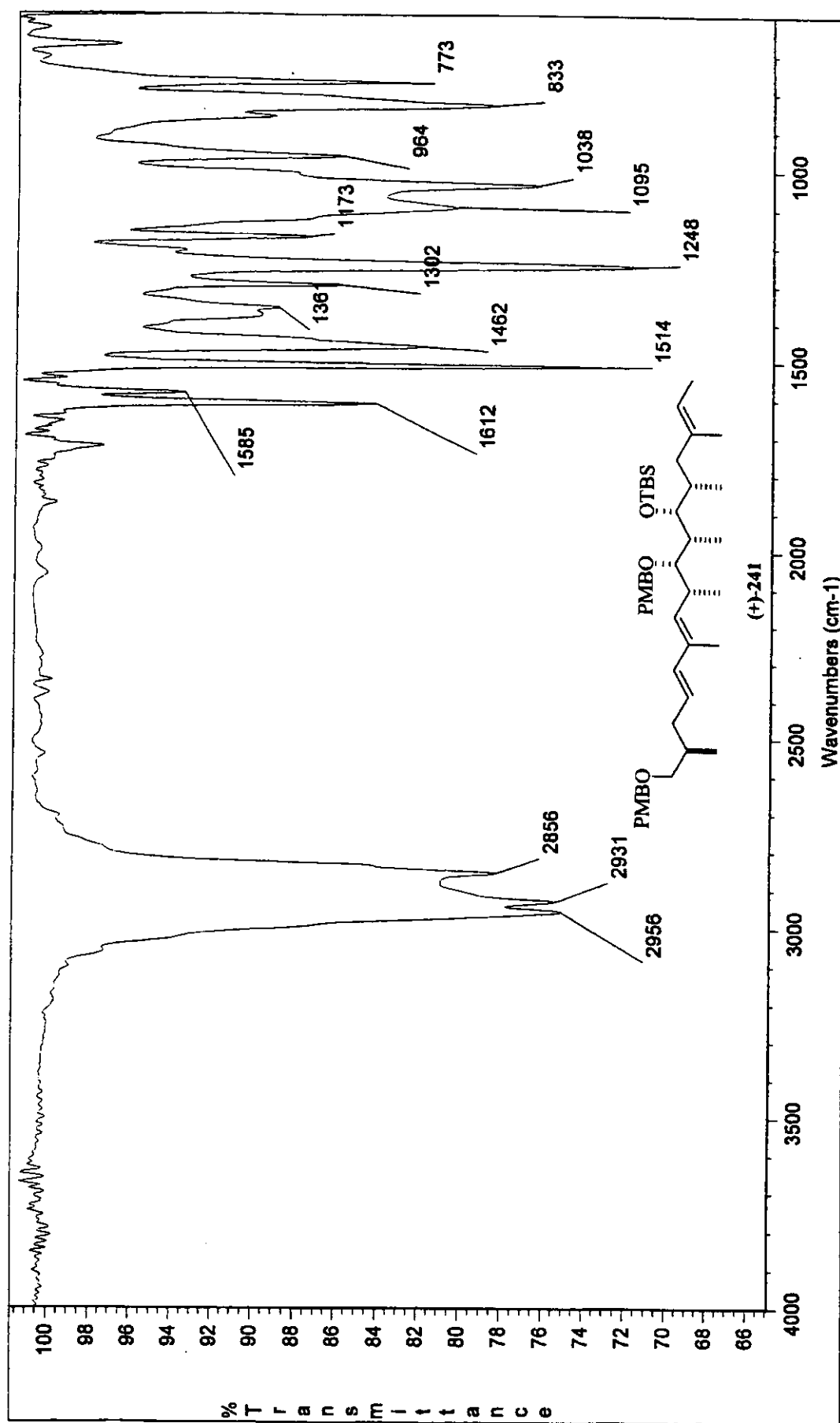
Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

Total time 4 hr, 12 min, 46 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): dieno (+)-240



Espectro de IV (filme): dieno (-)-241

Pulse Sequence: e2pul1

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature
file: set101cjh

INOVA-500 "HARGUN"

Pulse 30 0 40 50 60

Pulse 30.0 degrees
Acq. time 3.277 sec

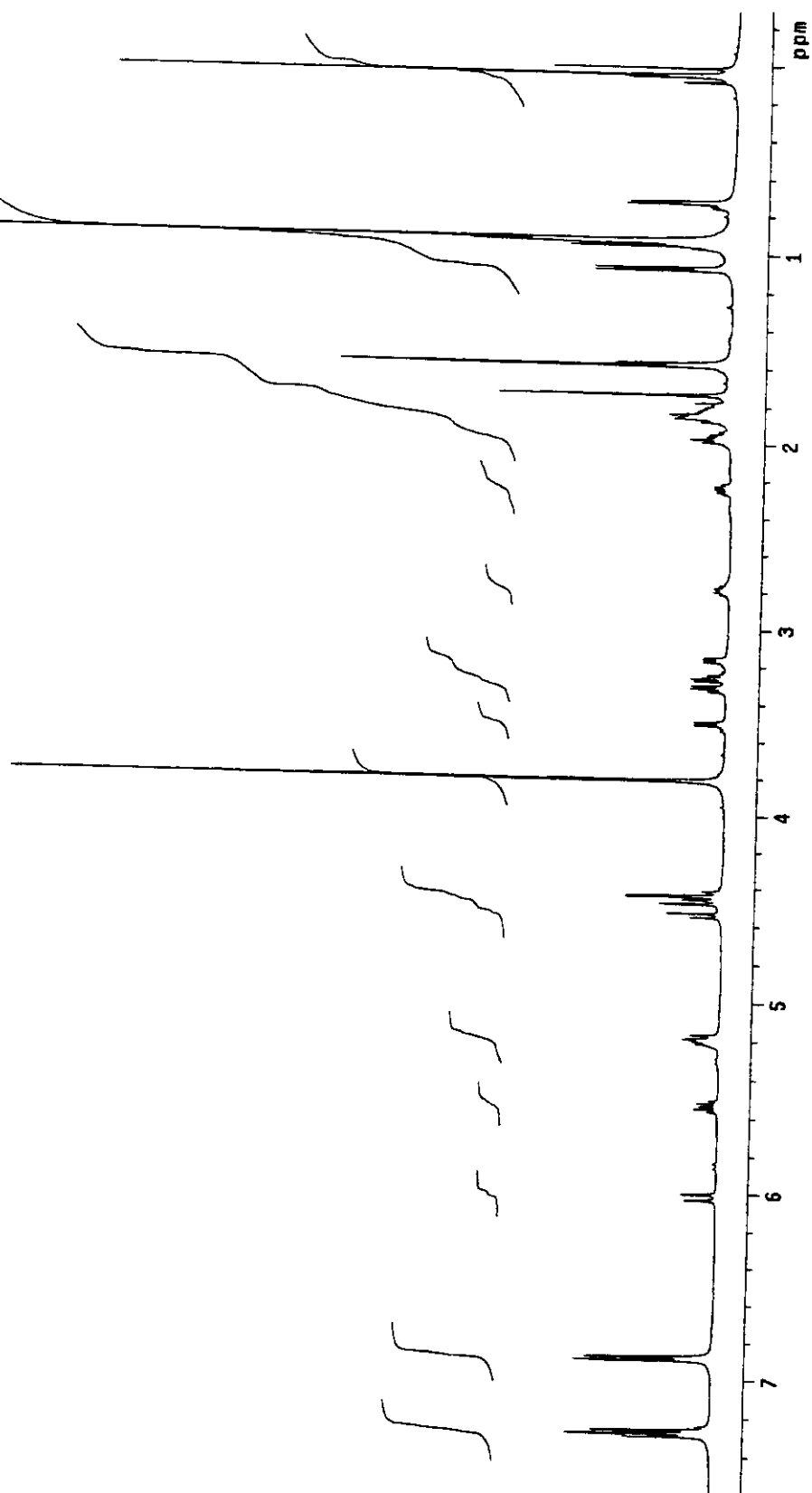
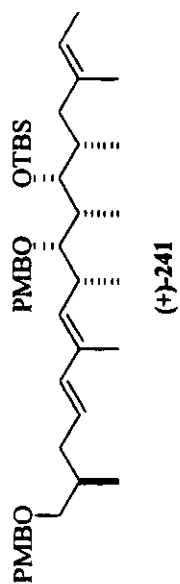
Width 1000.0 Hz

16 repetitions
OBSERVE H1, 499.8827

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 H
FT size 65538

Total time 0 min, 52 s



Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): dieno (-)-241

Ivan 114IV95 cdcl3 set101cJC

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: set101cJC

INOVA-500 "nmrsum"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 31508.5 Hz

1024 repetitions

OBSERVE C13, 125.6956249 MHz

DECOUPLE H1, 499.8052559 MHz

Power 45 dB

continuously on

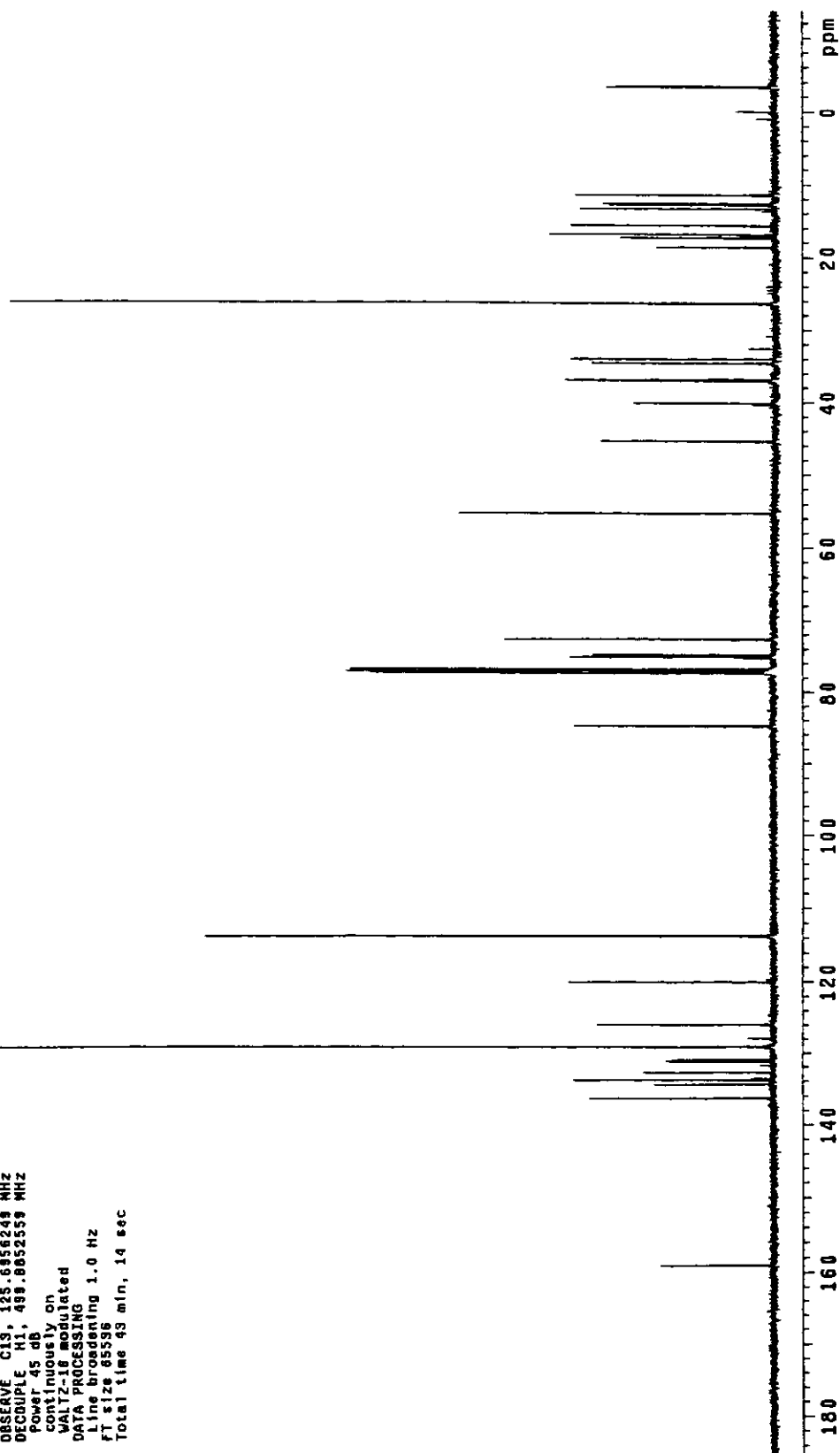
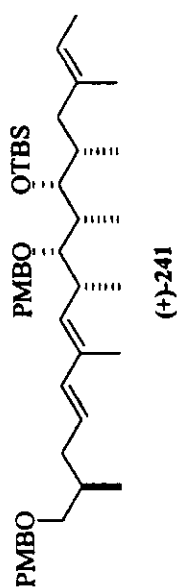
WALTZ-16 modulated

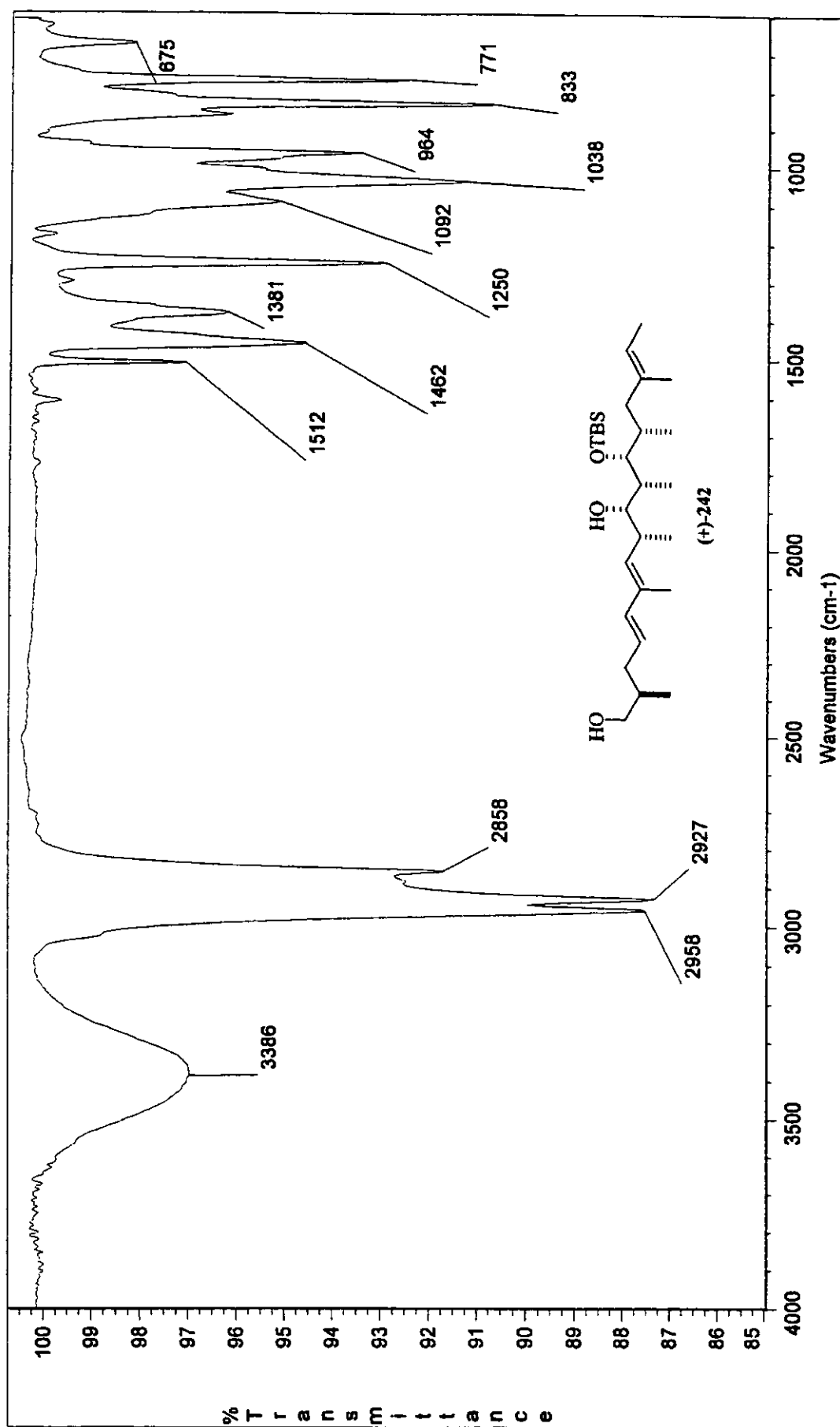
DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 85596

Total time 49 min, 14 sec

Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): dieno (-)-241



Espectro de IV (filme): diol (+)-242

Ivan 115 FA cdcl3/bbsw dez191cjh3

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: dez191cjh3

INOVA-500 "nmr.sun"

Pulse 30.0 degrees

Acq. time 9.277 sec

Width 10000.0 Hz

133 repetitions

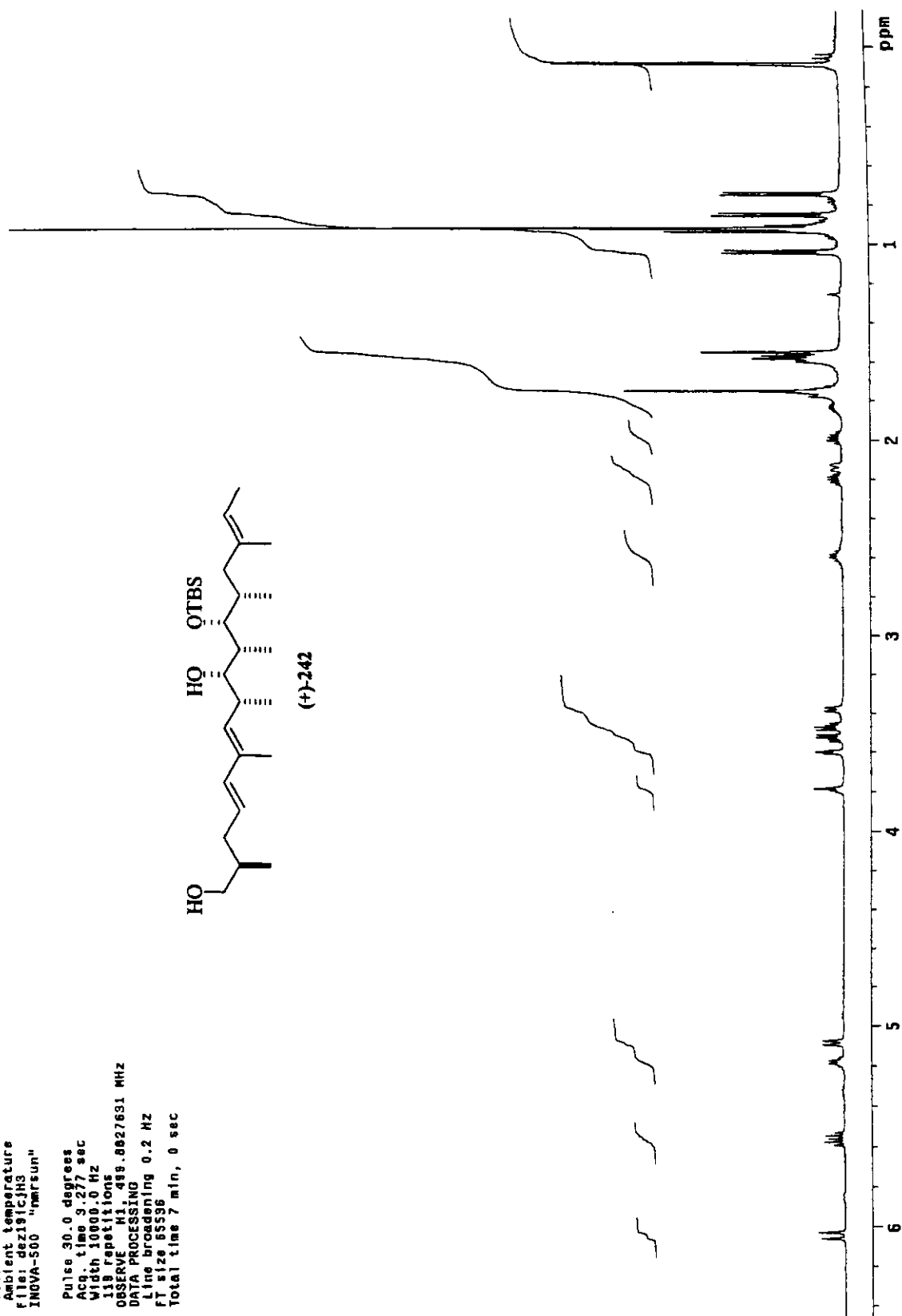
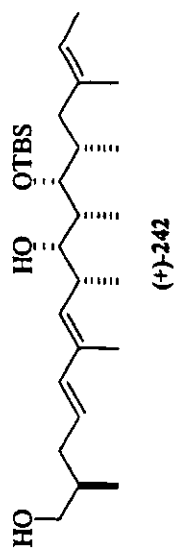
OBSERVED F1 488.8627631 MHz

DATA PROCESSING

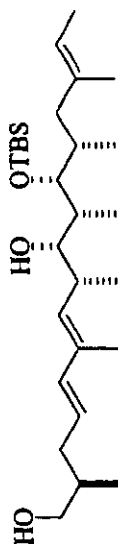
Line broadening 0.2 Hz

FT size 85596

Total time 7 min, 0 sec



Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): diol (+)-242



(+)-242

Ivan 115FA Jan021cJC

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: Jan021cJC

INOVA-500 "nmrun"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 31508.5 Hz

5000 repetitions

OBSERVE C13, 125.6856211 MHz

DECOUPLE H1, 499.8852559 MHz

Power 37 dB

continuously on

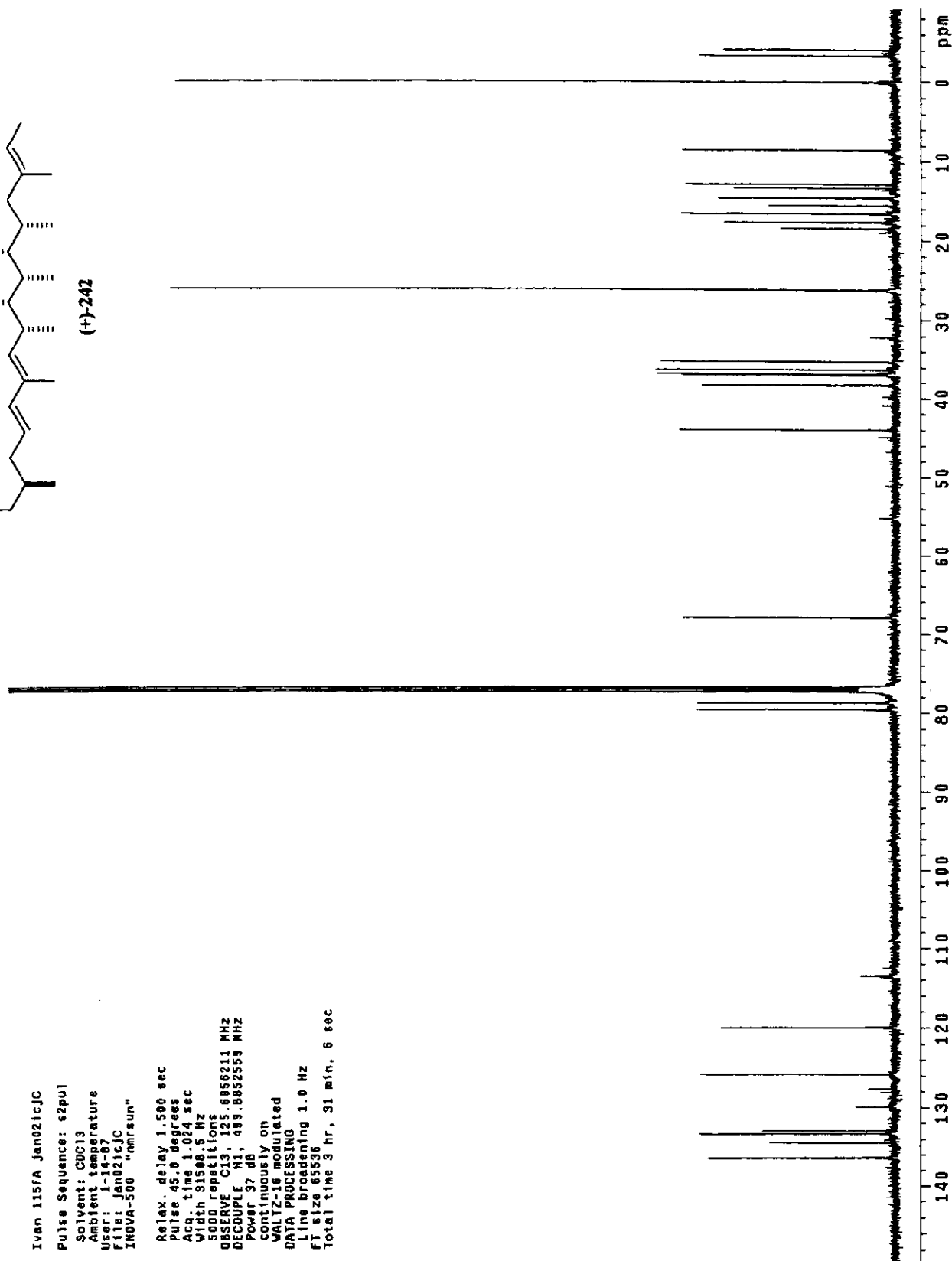
WALZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FI size 63536

Total time 3 hr, 31 min, 6 sec



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): diol (+)-242

Ivan 133IN118 CDC13 Jan301cjh

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl₃

Temp: 25.0 C / 298.1 K

File: Jan301cjh

INOVA-500 "mrsun"

Pulse 23.8 degrees

Acq. time 9.277 sec

Width 6057.4 Hz

32 repetitions

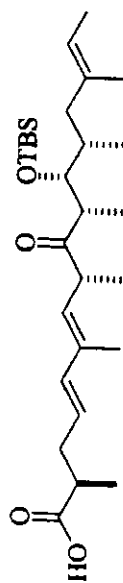
OBSERVE H1, 499.8027611 MHz

DATA PROCESSING

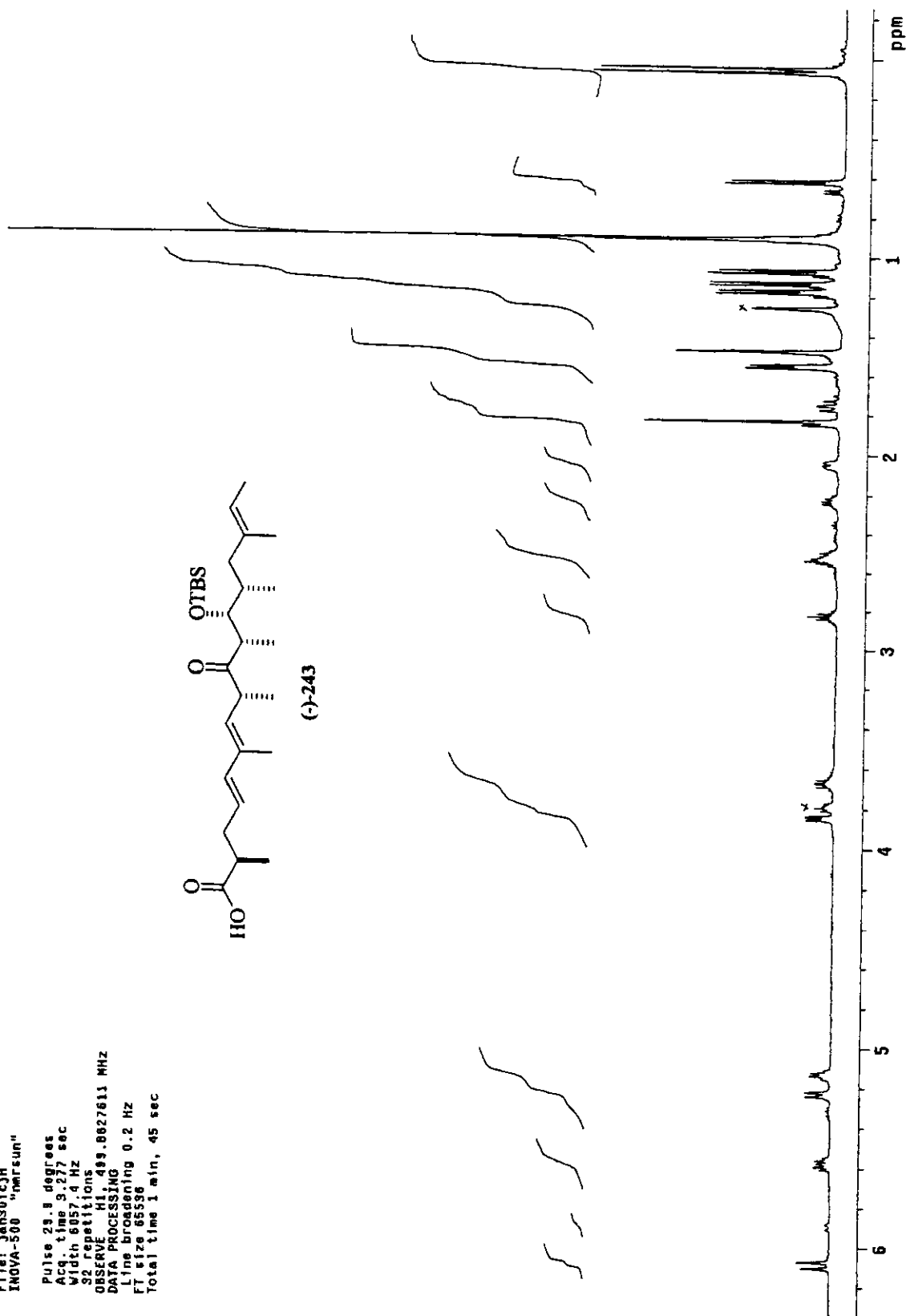
Line broadening 0.2 Hz

FT size 65596

Total time 1 min, 45 sec



(-)-243



Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): cetoácido (-)-243

Ivan 139INI18 CDCl3 Jan301cJC

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl3

Temp: 25.0 C / 298.1 K

User: 1-18-87

File: Jan301cJC

INDVA-500 "hmrsum"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq time 1.024 sec

Width 31508.5 Hz

10000 repetitions

OBSERVE C13, 125.656201 MHz

DECOUPLE H1, 499.8852558 MHz

Power 34 dB

continuously on

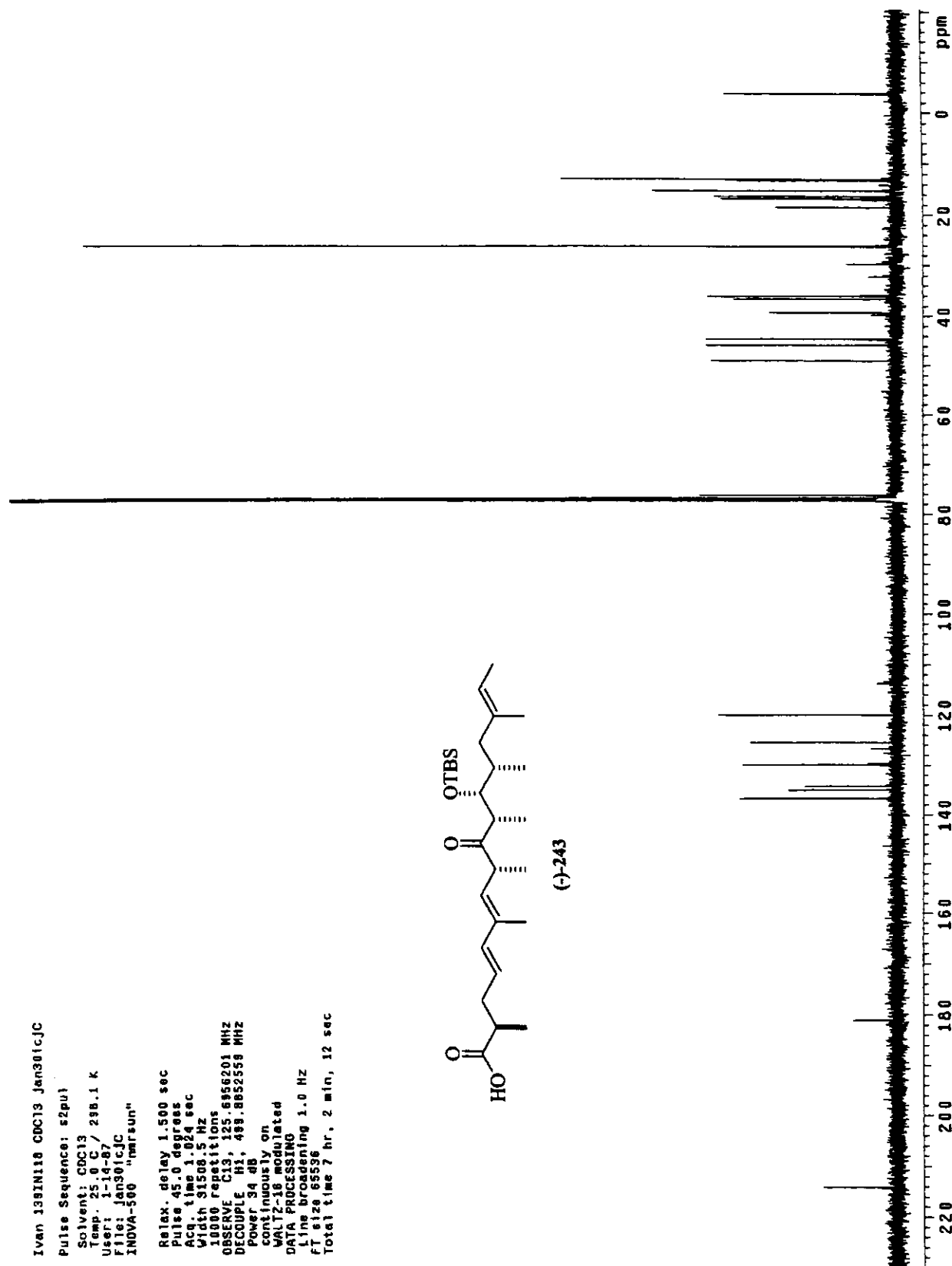
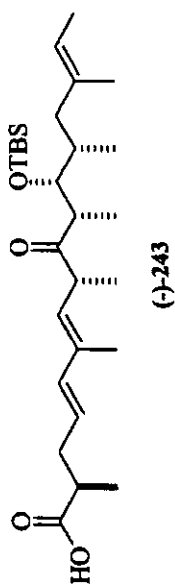
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

Total time 7 hr, 2 min, 12 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): cetoácido (-)-243

Ivan 139IM118 CDC13 Jan301cJCOSY

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: CDC13

Temp. 25.0 C / 298.1 K

File: Jan301cJCOSY

INOVA-500 "mrfsun"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.127 sec

Width 4030.2 Hz

2D Width 4030.2 Hz

8 repetitions

128 increments

OBSERVE H1 499.8827587 MHz

DATA PROCESSING

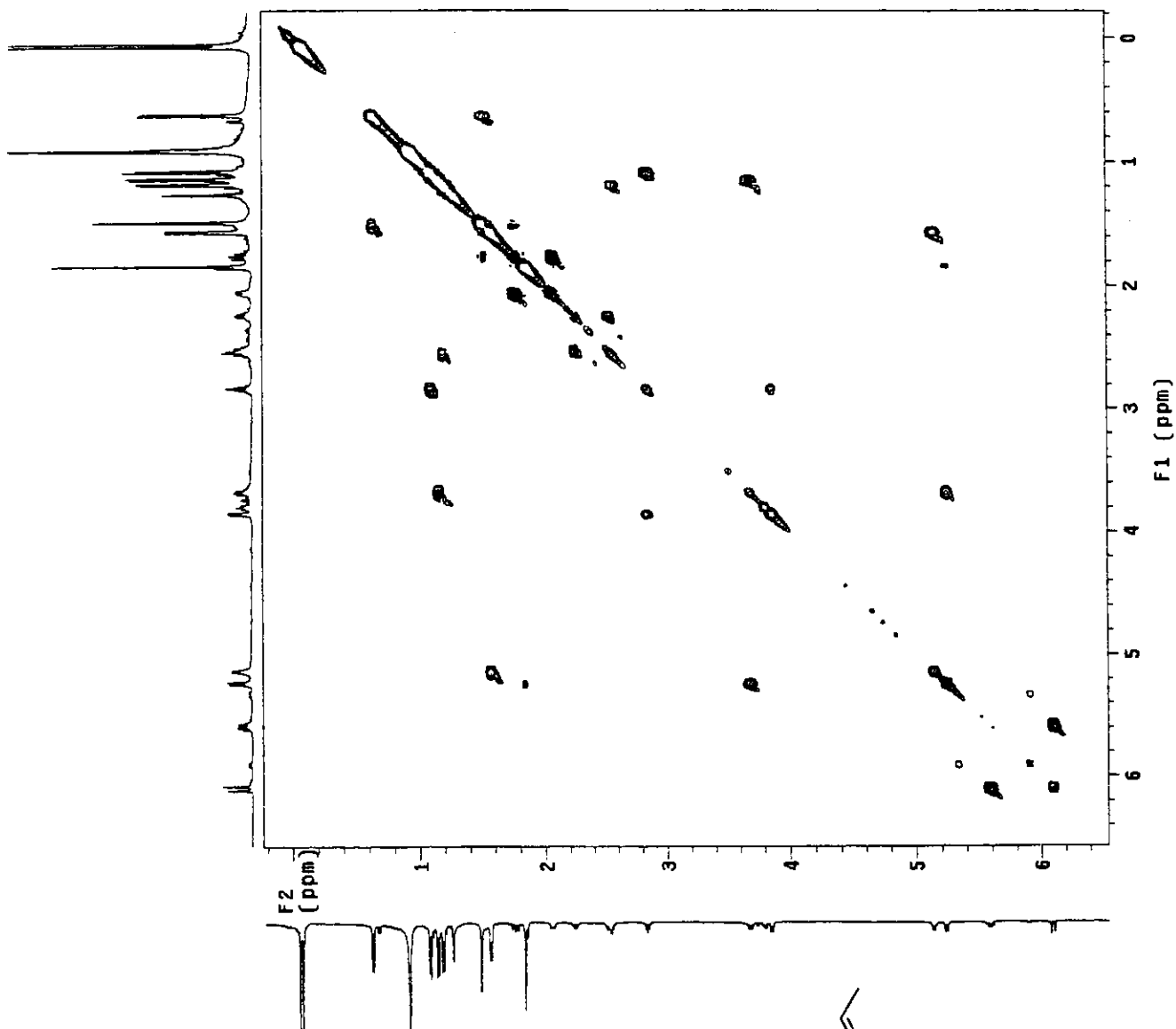
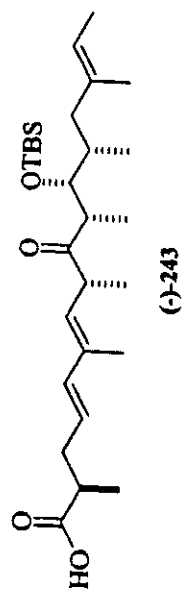
Sq. sine bell 0.084 sec

F1 DATA PROCESSING

Sq. sine bell 0.032 sec

FI size 2048 x 2048

Total time 20 min, 1 sec



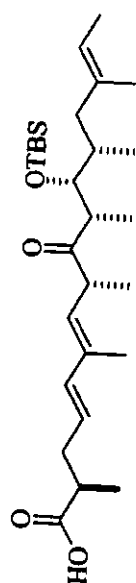
Espectro de gCOSY (500 MHz, CDCl₃): cetoácido (-)-243

Ivan 130IN118 CDC13 Jan311cHSQC

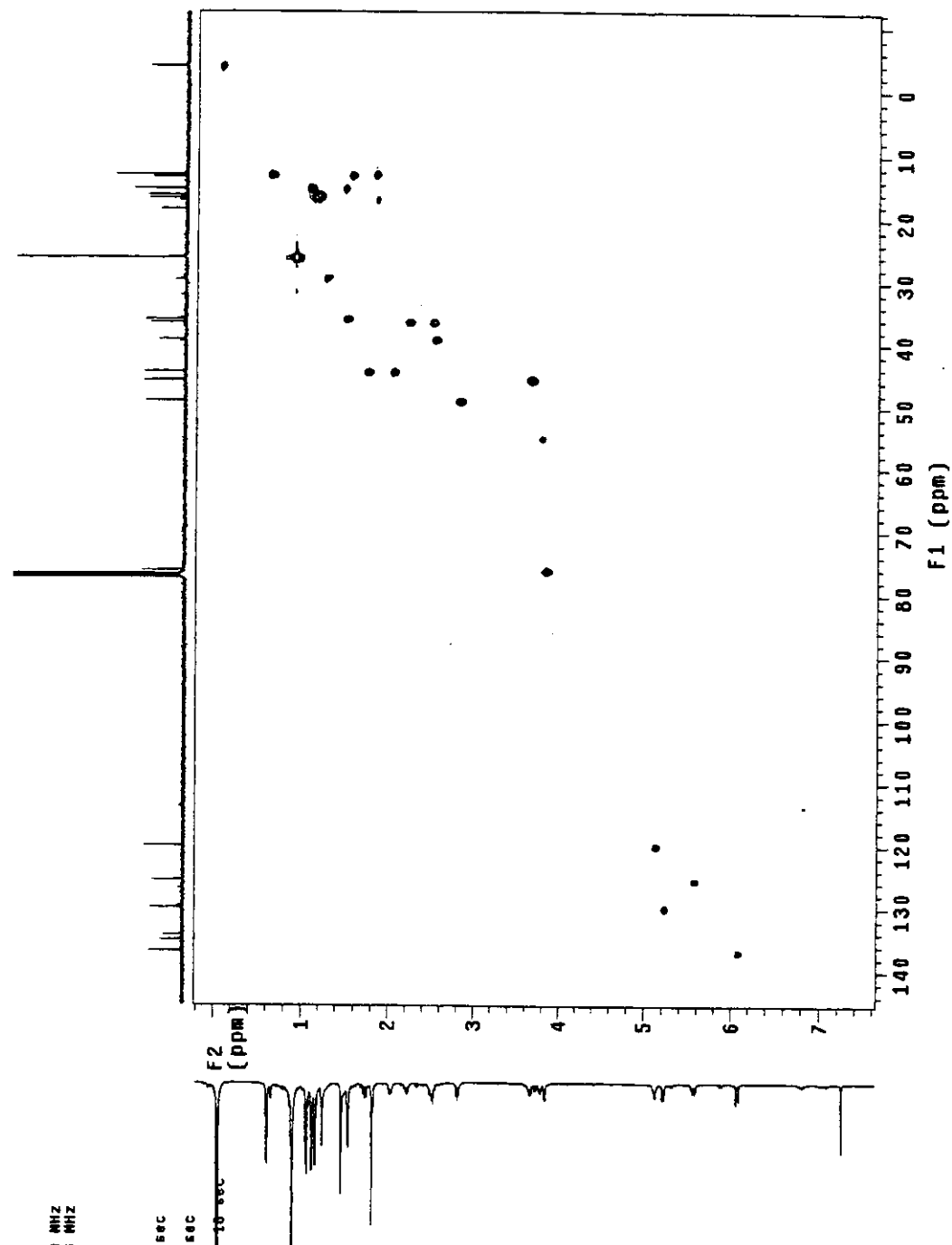
Pulse Sequence: HSQC

Solvent: CDC13
Temp. 25.0 C / 298.1 K
User: 1-14-87
File: Jan311cHSQC
INOVA-500 "nmrsun"

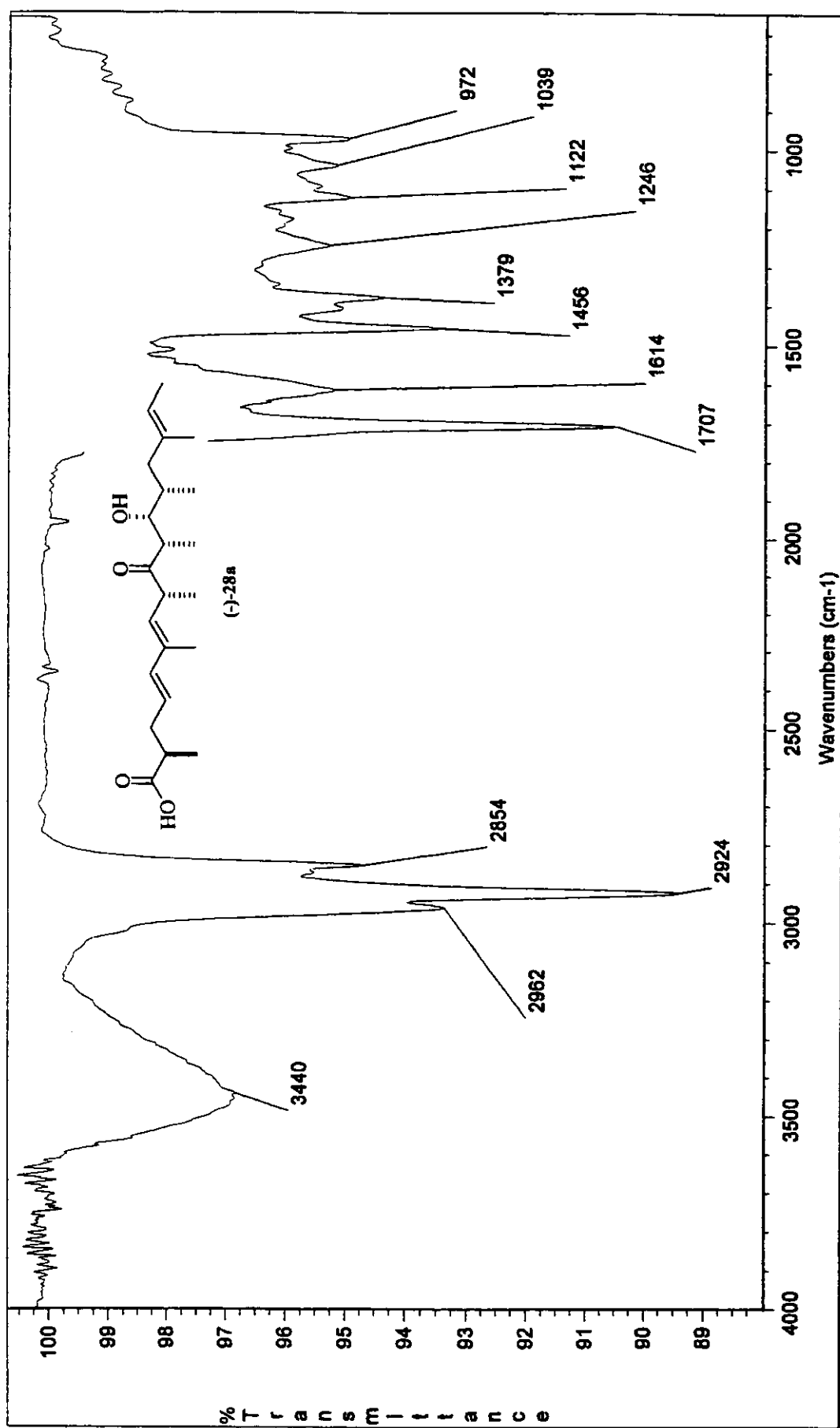
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.130 sec
Width 3927.0 Hz
2D Width 19806.9 Hz
128 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE H1, 499.8827640 MHz
DECOUPLE C13, 125.7039706 MHz
Power 50 dB
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.060 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.008 sec
F1 size 1024 x 1024
Total time 10 hr, 46 min, 10 sec



(-)-243



Espectro de HSQC (500 MHz para ¹H e 125 MHz para ¹³C, CDCl₃): cetoácido (-)-243

Espectro de **IV** (filme): hidroxi cetoácido (-)-**28a** [(-)-delactomicina]

Ivan 140 cdc13/bbsw fev141cjh2

Pulse Sequence: e2pu1

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: fev141cjh2

INOVA-500 "mreun"

Pulse 30.0 degrees

Acq. time 9.277 sec

Width 10000.0 Hz

128 repetitions

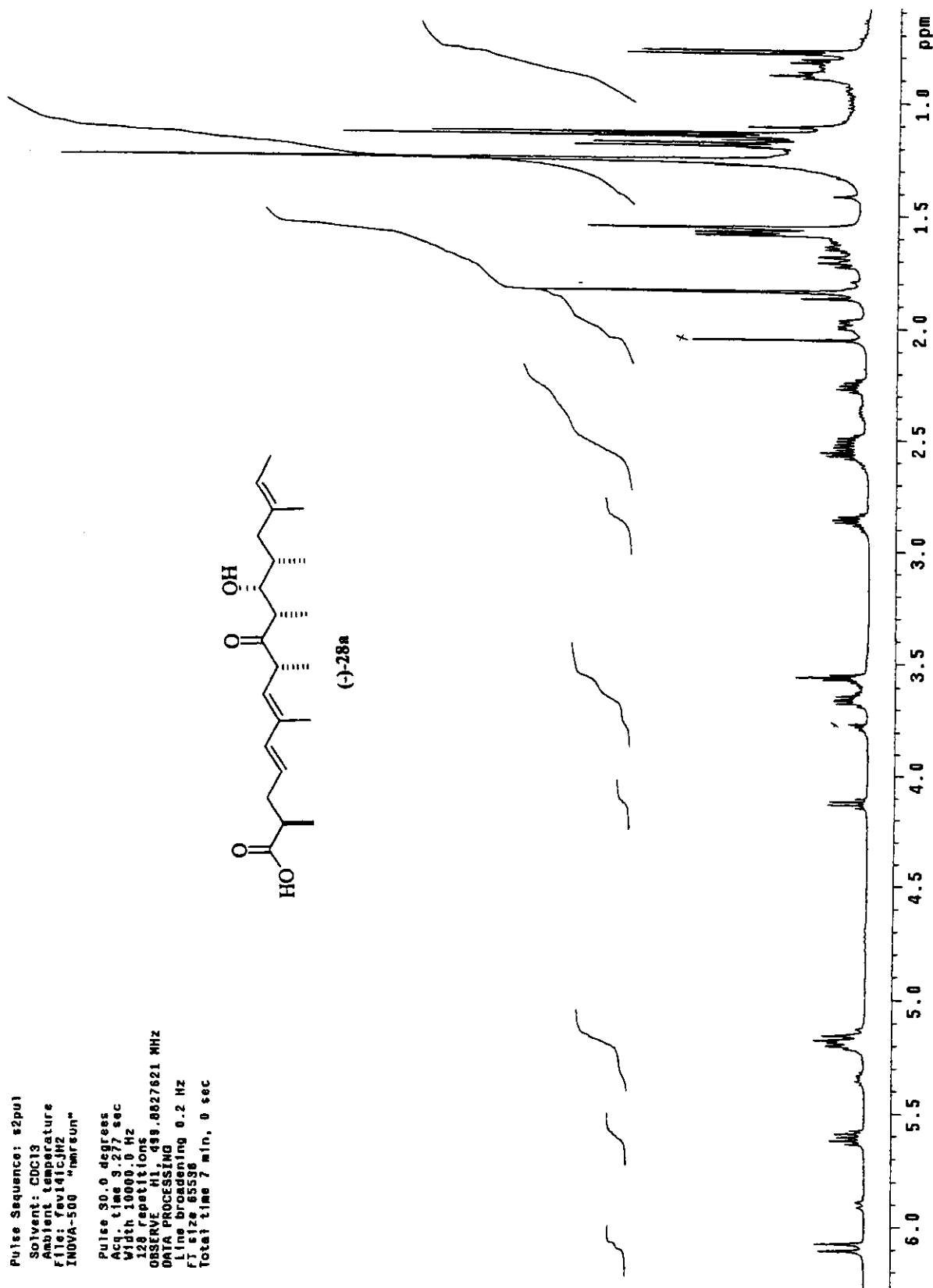
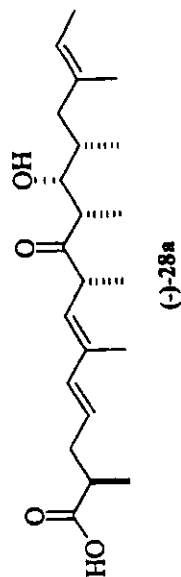
OBSERVE H1 499.8827621 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FI size 65536

Total time 7 min, 0 sec



Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): hidroxi cetoácido (-)-28a [(-)-delactomicina]

Ivan 140, cdcl3 fev151cjc

Pulse Sequence: g2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: fev151cjc

INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 31508.5 Hz

30000 Repetitions

OBSERVE C13, 125.895620 MHz

DECOUPLE H1, 499.8852558 MHz

Power 37 dB

continuously on

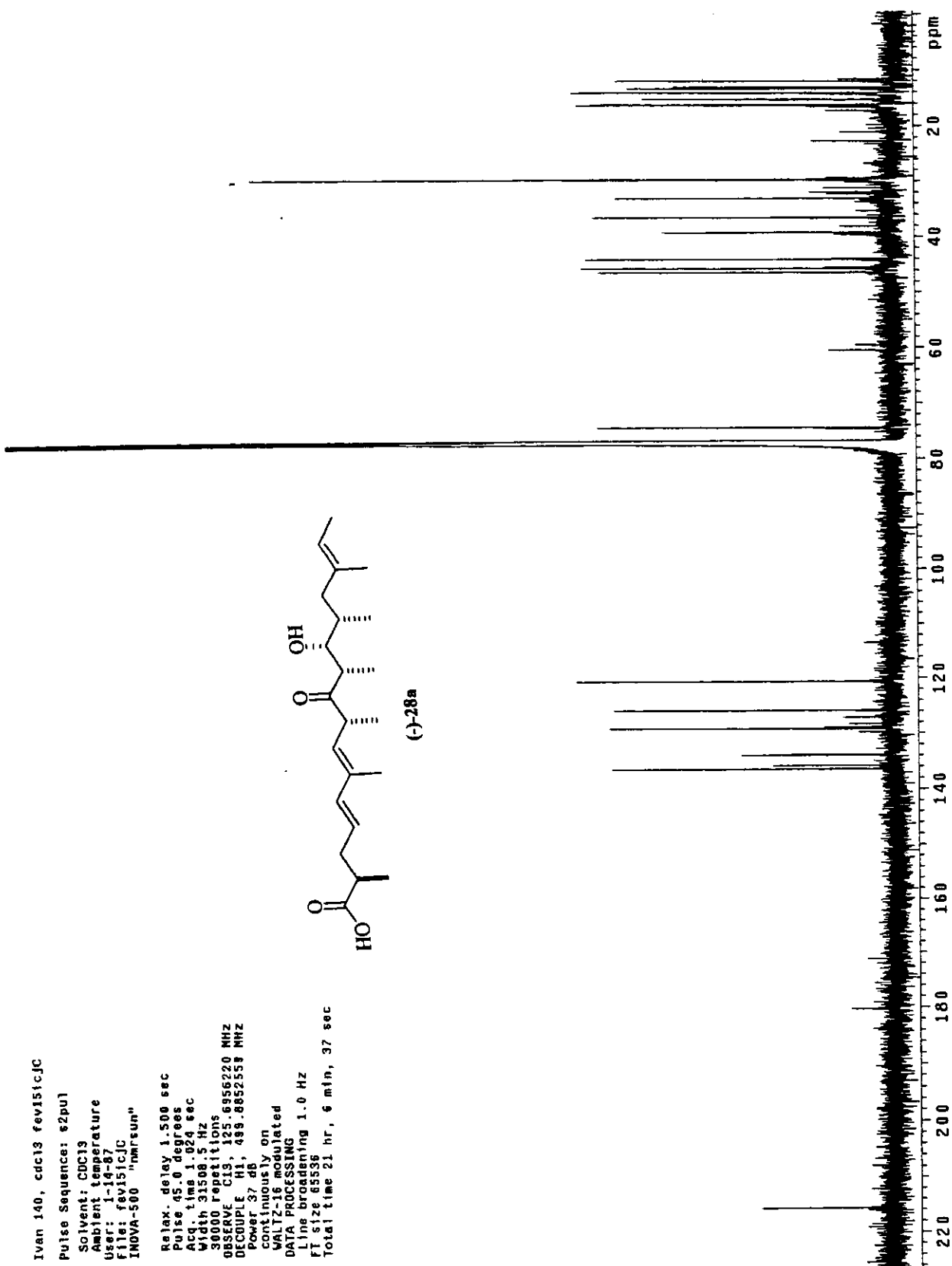
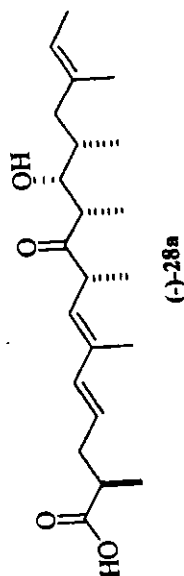
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FI size 65536

Total time 21 hr, 6 min, 37 sec



Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): hidroxí cetoácido (-)-28a [(-)-delactomicina]

