

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



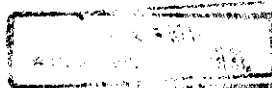
INSTITUTO DE QUÍMICA

**SÍNTESE TOTAL E ENANTIOSSELETIVA DA AGLICONA DO
ANTIBIÓTICO (+)-10-DESOXIMETIMICINA.**

CARLOS ROBERTO OLIVEIRA SOUTO

TESE DE DOUTORADO

ORIENTADOR : PROF. Dr. RONALDO ALOISE PILLI.



Esta tese é dedicada em memória de
minha avó materna Eliodora Rios Saucedo;
à minha esposa Marta pelo amor, dedicação e companheirismo;
a meu precioso filho Gabriel e sua contagiante alegria.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de deixar registrado meu profundo agradecimento às pessoas que conviveram comigo este tempo, pela amizade, companheirismo e por haverem me proporcionado grandes momentos não apenas de ciência mas também de descontração e alegrias. Ao Luiz Dias, Dennis Russowski, Carlos Kleber, Amauri, Conceição Alves, Alice, Adriano, Marcelo, Clécio e Paula, Liomar, Sílvio, Adriana, Alana, Cáritas, Denise, Wanda, Conceição Oliveira, Mauricio, Valéria, Adão, Leonardo, Cristina.

Ao Francisco Adão, Vanda e Cida, um grande obrigado, a Paula meu agradecimento pelos espectros de Ressonância Magnética Nuclear.

Aos Financiadores :

CAPES, FAEP, FAPESP pelas bolsas de estudo concedidas e auxílios.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr. Ronaldo Pilli, o meu maior reconhecimento e gratidão por me aceitar em seu grupo e me confiar este projeto. Sua vibração a cada etapa alcançada, a competência, o trabalho e ensinamentos foram meu grande aprendizado.

Aos meus pais Manoel e Célia, pela vida, amor e seu desmedido esforço pela minha educação.

A meus irmãos Célia (Rubens), Celso (Vivien), Claudio (Eliana) e Célio, sempre um sorriso e carinho.

ÍNDICE

1. Antibióticos Macrolídicos Polioxigenados.....	1
1.1.0 Introdução.....	1
1.2.0 Aspectos Químicos e Biológicos.....	3
1.2.1 Descoberta.....	3
1.2.2 Organismos Produtores.....	3
1.2.3 Produção Fermentativa.....	4
1.2.4 Isolamento e Análise.....	4
1.2.5 Atividade Antimicrobiana.....	5
1.3.0 Macrolídeos Semi-Sintéticos.....	5
1.3.1 Planejamento de Macrolídeos Semi-Sintéticos.....	6
1.4.0 Modo de Ação dos Antibióticos Macrolídicos Polioxigenados.....	7
1.5.0 Biossíntese dos Macrolídeos.....	8
1.5.1 Origem da Cadeia Carbônica.....	8
1.6 Resistência ao Antibiótico.....	11
2.0.0 Síntese de Macrolídeos.....	12
2.1.0 Introdução.....	12
2.2.0 Conformação.....	13
2.3.0 Ciclização em Função do Tamanho do Anel.....	15
2.4.0 Síntese de Antibióticos Macrolídicos Polioxigenados.....	16
2.4.1 Macrociclicação de Precursor acíclico.....	16
2.4.2 Método de Massamune.....	17
2.4.3 Método de Mitsunobu.....	18
2.4.4 Método de Corey-Nicolaou.....	18
2.4.5 Método de Mukaiyama.....	19
2.4.6 Método dos anidridos mistos.....	19
3.0.0 Reação Aldólica.....	21
3.1.0 Introdução.....	21
3.2.0 Diastereosseletividade Simples.....	23
3.3.0 Formação de Enolatos.....	24
3.4.0 Reação Aldólica com Enolato de Boro.....	25
3.4.1 Enolatos de Boro.....	26
3.5.0 Enantioseletividade.....	27
3.6.0 Diastereosseletividade dupla.....	31
4.0.0 Eritromicina.....	35
4.1.0 Introdução.....	35
4.2.0 Síntese de Woodward.....	36
4.3.0 Outras Sínteses.....	38
4.4.0 Outras Abordagens.....	38
5.0.0 Antibióticos Macrolídeos Polioxigenados de 12-Membros.....	39
5.1.0 Introdução.....	39

5.2.0 Isolamento.....	40
5.3.0 Determinação da Estrutura e Configuração.....	40
5.4.0 Sínteses Descritas na Literatura.....	44
5.4.1 Síntese da Metimicina Segundo Massamune.....	44
5.4.2 Síntese do Metinolídeo Segundo Yonemitsu.....	45
5.4.3 Síntese Formal do Metinolídeo Segundo Grieco.....	47
5.4.4 Síntese Formal do Metinolídeo Segundo White.....	48
5.4.5 Síntese Formal do Metinolídeo Segundo Ireland.....	49
5.4.6 Síntese do 10-Desoximetinolídeo Protegido Segundo Ireland.....	50
5.4.7 Síntese do Metinolídeo Segundo Vedejs.....	52
5.4.8 Síntese do Metinolídeo Segundo Ditrich.....	53
5.4.9 Síntese do Metinolídeo Segundo Yamaguchi.....	55
5.4.10 Síntese do Neometinolídeo Segundo Yamaguchi.....	56
5.4.11 Síntese do 10-Desoximetinolídeo Segundo Yamaguchi.....	58
6.0.0 Resultados e Discussões.....	60
6.1.0 Análise retrossintética do 10-desoximetinolídeo (+)-2c	60
6.2.0 Lactona de Prelog-Djerassi.....	63
6.3.0 Síntese do Equivalente Sintético da Lactona de Prelog Djerassi (+)-152a.	67
6.3.1 Preparação dos Aldeídos Quirais 304b,c.....	69
6.3.2 Reação Aldólica com Aldeído Tosilado 304.....	72
6.3.3 Conversão do aduto aldol (-)-305b à lactona (+)-152a.....	76
6.3.4 Conclusão.....	80
6.4.0 Estudos da Rota A Para Síntese do 10-desoximetinolídeo.....	81
6.4.1 Estudo da Preparação do Cetofosfonato 309.....	84
6.5.0 Estudo Modelo da Preparação do Fragmento Maior C ₁ -C ₇	87
6.6.0 Síntese do Fragmento C ₁ -C ₇ (+)-152a.....	91
6.6.1 Redução da lactona (+)-152a.....	91
6.6.2 Proteção do 1,3-diol (-)-335.....	92
6.6.3 Proteção do Álcool Primário (-)-336.....	93
6.6.4 Clivagem Regiosseletiva do Benzilideno (-)-337.....	94
6.6.5 Oxidação ao Ácido Carboxílico (-)-339.....	95
6.7.0 Preparação do Fragmento Menor.....	96
6.7.1 Preparação do Aldeído 334.....	98
6.7.2 Preparação do Iodeto Vinílico (+)-346.....	98
6.8.0 Elaboração Final.....	100
6.8.1 Esterificação dos Fragmentos C ₁ -C ₇ com C ₈ -C ₁₁	104
6.8.2 Desproteção do Álcool (+)-362.....	105
6.8.3 Oxidação do Álcool (+)-363.....	106
6.8.4 Acoplamento Intramolecular de 367.....	108
6.8.5 Oxidação e Desproteção do álcool 381.....	112
7.0.0 Conclusão geral.....	116
8.0.0 Parte experimental.....	120
9.0.0 Espectros.....	152

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese total e enantiosseletiva da 10-Desoximetinolídeo, aglicona do antibiótico 10-Desoximetimicina, um macrolídeo polioxigenado de 12 membros, através da preparação de dois fragmentos principais os quais foram esterificados e o éster obtido foi submetido a macrociclização através da reação de Nozaki-Hiyama. Estudos para utilização da olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons para a macrociclização também foram realizados.

O fragmento C₁-C₇ (+)-152a, equivalente sintético da lactona de Prelog-Djerassi (112a), foi preparado por uma sequência composta de reação aldólica com enolato de boro e um aldeído β-O-tosilado, seguido da alquilação intramolecular do derivado tosilado (-)-308, (esquema 61).

A preparação de um cetofosfonato a partir de (+)-152a através da reação com o ânion de lítio do dietilfosfonato de metila não foi possível embora o tenha sido em estudos com a δ-lactona modelo 323 (esquema 66 e 67).

O fragmento C₈-C₁₃ (+)-346 foi também preparado via reação aldólica enantiosseletiva seguido da homologação do aldeído correspondente ao iodeto vinílico 346 através da reação de Takai (esquema 81).

A lactona (+)-152a foi então transformada ao ácido carboxílico (-)-339 numa sequência de redução, proteção das hidroxilas e oxidação (esquema 80). O ácido resultante (-)-339 foi esterificado com o fragmento C₈-C₁₃ (+)-346. A desproteção da hidroxila primária do éster (+)-362 e posterior oxidação forneceu o aldeído 367 que foi submetido ao acoplamento intramolecular através da reação de Nozaki-Hiyama. A macrolactona de 12 membros 381 foi obtida em 74% de rendimento na forma de uma mistura de epímeros em C₇. Posterior oxidação do álcool alílico e desproteção da hidroxila secundária em C₃ forneceu o macrolídeo (+)-2c (esquema 98), espectroscopicamente idêntico (RMN-¹H e -¹³C) ao descrito em literatura por Cane e colaboradores para a aglicona da 10-desoximetimicina.

A síntese do (+)-10-Desoximetinolídeo 2c foi alcançada em 19 etapas e 9,5% de rendimento total em sua rota mais longa a partir do (S)-3-hidroxi-2-metil propionato de metila.

Summary

This work describes the enantioselective total synthesis of (+)-10-Deoxymethynolide (**2c**), the aglycon of the 12-membered macrolide antibiotic 10-Deoxymethymycin, through the esterification of the C₁-C₇ and C₈-C₁₃ fragments ((-)-**339** and (+)-**346**, respectively) and macrocyclization of the corresponding vinylic iodide-aldehyde via an intramolecular Nozaki-Hiyama reaction. Studies aiming the use of the Horner-Wadsworth-Emmons reaction to accomplish the macrocyclization were also undertaken.

The C₁-C₇ fragment (+)-**152a** was prepared by an unprecedented aldol reaction of the boron enolate from (R)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinone and a β -O-tosyl aldehyde, followed by an intramolecular alkylation which afforded (+)-**152a** a synthetic equivalent of the Prelog-Djerassi lactonic acid (**112a**) (Scheme 61).

Lactone (+)-**152a** was then transformed to the corresponding carboxylic acid (-)-**339**, after LiAlH₄ reduction, 1,3-diol protection, reductive opening and Jones oxidation (Scheme 80).

The C₈-C₁₃ fragment (+)-**346** was also assembled by an enantioselective aldol reaction followed by iodoolefination of the corresponding aldehyde under Takai's conditions (Scheme 81).

The carboxylic acid (-)-**339** was esterified with vinylic iodide (+)-**346** using Yamaguchi protocol. Deprotection of the primary alcohol in (+)-**362**, followed by Dess-Martin oxidation afforded vinylic iodide-aldehyde **367** which was submitted to the planned macrocyclization mediated by CrCl₂ / NiCl₂ to afford the corresponding 12-membered macrolactone in 74% yield as a 1:1 mixture of epimeric alcohol at C₇. Oxidation of the these allylic alcohols and deprotection of the secondary alcohol afforded macrolide (+)-**2c** (Scheme 98).

The convergent total synthesis of the (+)-10-Deoxymethynolide (**2c**) was therefore accomplished in 19 steps and 9,5% yield considering its longest route, starting from the (S)-3-hydroxy-2-methyl methylpropionate.

Abreviaturas

PKS – Policetideo sintase
DEAD – Azodicarboxilato de etila
DMAP – Dimetilaminopiridina
Bu₂BOTf – Trifluorometanossulfonato de di-n-butil boro
DIPEA – Diisopropiletilamina
Et – Etila
c-hex – Cicloexila
TBSCl – Cloreto de terc-butildimetilsilano
TIPSCl – Cloreto de triisopropilsilano
H-W-E – Horner-Wadsworth-Emmons
RMN-¹H – Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
RMN-¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
HETCOR – Correlação Heteronuclear C x H
COSY – Espectroscopia de Correlação Homonuclear H x H
IV – Infravermelho
J – Constante de acoplamento em Hertz
δ – Deslocamento químico em ppm
ppm – Partes por milhão
mg – Miligrama
mL – Mililitros
h – Hora
min. – Minuto
DIBAL-H – Hidreto de diisobutilaluminio
MCPBA – ácido metacloroperbenzóico
THF – Tetrahidrofurano
BHT – Di-terc-butil-metil-fenol
9-BBN – 9-Borobiciclononano
LDA – Diisopropilamideto de lítio
Ac₂O – Anidrido acético
DMSO – Dimetil sulfóxido.
Cp – Ciclopentadienila
TsCl – Cloreto de p-toluenosulfonila
MEMCl – Cloreto de metóxi-etóxi-metila
DCC – Dicicloexilcarbodiimida
DMF – Dimetilformamida
NaHMDA – Hexametildissilazida de sódio
HMPA – Hexametilfosforamida
MPMCl – Cloreto de p-metóxi-benzila
tRNA – Ácido ribonucleico transportador

Nota

A cadeia acíclica dos fragmentos e intermediários foram numerados de forma a corresponder a numeração usual nos macrolídeos, como no esquema 1, com exceção da numeração na parte experimental que seguem a IUPAC.

ANTIBIÓTICOS MACROLÍDICOS POLIOXIGENADOS

1. Antibióticos Macrolídicos polioxigenados.

1.1 Introdução.

Os antibióticos macrolídicos fazem parte de uma classe grande e diversa de produtos naturais isolados da cultura de microorganismos do solo. Caracterizam-se estruturalmente pela presença de um anel lactônico grande que contém uma sequência de unidades equivalentes de propionatos intercaladas ou não por unidades equivalentes de acetato, e mais raramente, butirato e glicolato (Figura 1).

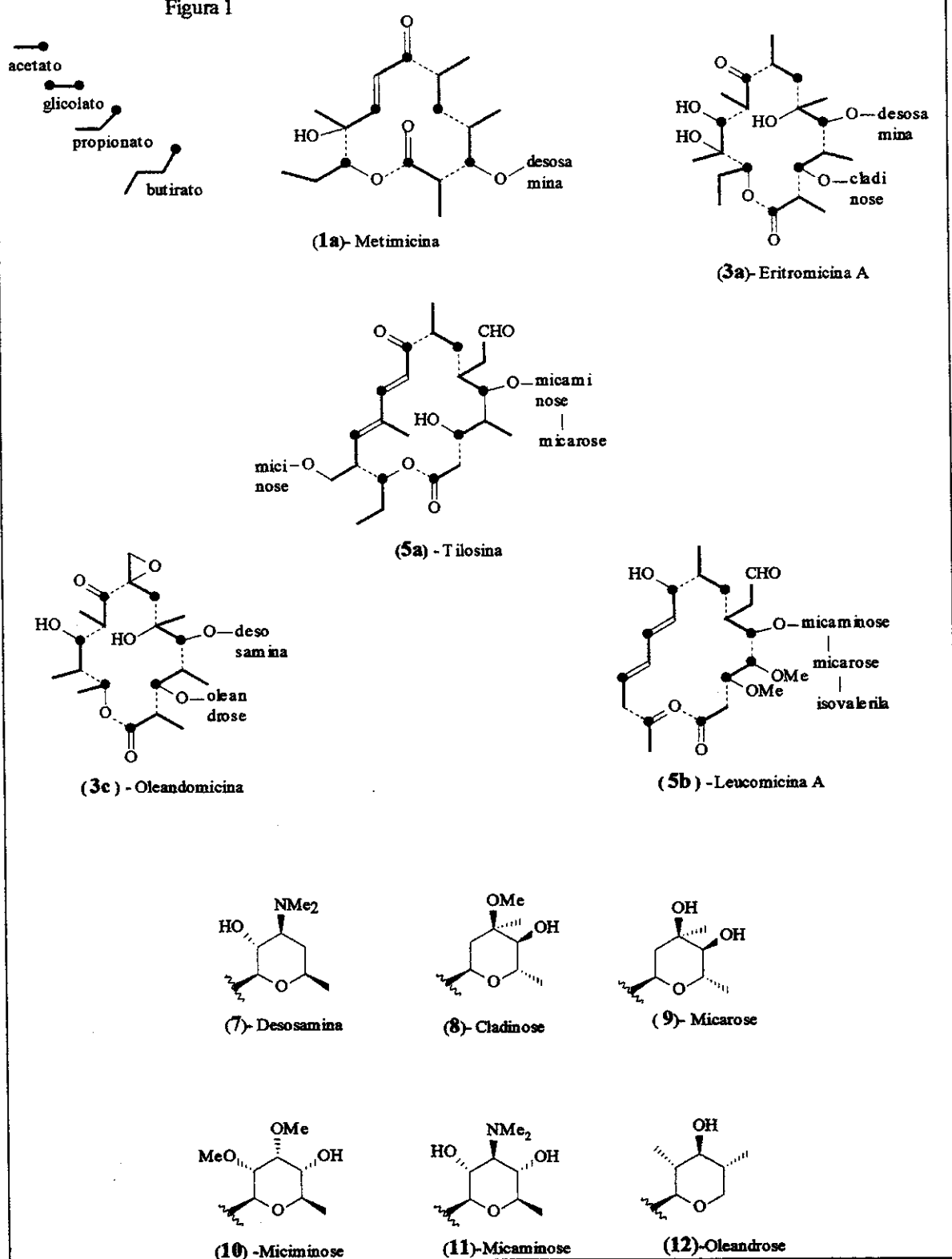
O termo macrolídeo foi proposto por Woodward¹ para designar lactonas de anéis grandes (*macro*=grande, *olide*=lactona). O anel lactônico destes compostos, também denominado de aglicona [*a* + *glic(o)* + *one*] no caso dos antibióticos macrolídicos, caracteriza-se por possuir um alto grau de substituição, por ser geralmente bastante oxigenado, possuir grande quantidade de carbonos assimétricos, poucas duplas ligações e ausência de átomo de nitrogênio na cadeia carbônica ou diretamente ligado a esta.

O macrolídeo polioxigenado completo isolado desses microorganismos compõe-se da aglicona ligada a uma ou mais unidades de açúcar nitrogenado e/ou desoxigenado que, em alguns casos, pode estar esterificado por ácidos graxos de baixo peso molecular (Figura 1).

O grande interesse por esta classe de compostos origina-se de sua atividade antibiótica, principalmente contra bactérias Gram-positivas. Uma classificação simples para os macrolídeos polioxigenados leva em conta o tamanho do anel lactônico da aglicona que pode ser de 12-, 14- e 16-membros. Além dos macrolídeos tratados aqui, outros subgrupos como os antibióticos poliênicos, ionofóricos, ansamicinas e outros macrolídeos de tamanho médio também possuem algum tipo de atividade biológica².

¹ Woodward, R. B. *Angew. Chem.* 1957, 69, 50.

Figura 1



² Masamune, S.; Bates, G. S. e Corcoran, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1977, 16, 585.

1.2 Aspectos Químicos e Biológicos.

1.2.1 Descoberta.

Gardner e Chain³, em 1942, isolaram um composto antibiótico do microorganismo da espécie *Proactinomyces* que foi denominado proactinomicina mas que não foi caracterizado completamente. A origem da química de antibióticos macrolídicos ocorreu em 1950 com o isolamento da picromicina (assim denominado devido a seu gosto amargo) por Brockmann e Henkel⁴ de microorganismos do gênero *Streptomyces*.

Em 1957, por meio de experimentos de degradação química clássica de vários derivados com atividade antibiótica, foram determinadas as estruturas planas da metimicina⁵, eritromicina-A⁶ e -B⁷ e carbomicina-A. Desde a descoberta da picromicina, quase uma centena de compostos desta classe foram isolados de *Actinomicetes* do solo e tiveram suas estruturas químicas caracterizadas⁸.

1.2.2 Organismos produtores.

Os antibióticos produzidos por microorganismos são em sua maioria classificados na categoria de metabólitos secundários. Durante seu ciclo de vida normal o microorganismo cresce num meio de cultura apropriado até produzir o máximo número de células de que é capaz sob determinada condição. A limitação de seu crescimento pode estar relacionada ao suprimento de oxigênio, à quantidade da fonte de carbono, de energia ou a fatores nutricionais e ambientais.

Após a cultura parar seu crescimento, o organismo entra em uma fase estacionária seguida da morte ou, alternativamente, da formação de esporos. Geralmente nesta fase, após cessar a divisão, o metabólito secundário começa a ser produzido e, em sua maior parte, é excretado no meio de cultura.

Em contraste com os metabólitos primários (aminoácidos, açúcares, ácidos graxos, etc), os metabólitos secundários não são essenciais para o crescimento do organismo. Embora não seja claro o papel do metabólito secundário, deve estar associado à proteção da célula contra as condições adversas que podem ser mais rigorosas na fase estacionária de crescimento, como o

³ Gardner, A. D. e Chain, E. *Br. J. Exp. Pathol.* 1942, 23, 123.

⁴ a) Brockmann, H. e Henkel, W. *Naturwissenschaften*, 1950, 37, 138. b) *Chem. Ber.* 1951, 84, 284.

⁵ Djerassi, C. e Zderic, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 6390.

⁶ Wiley, P.F.; Gerzon, K.; Flynn, E. H.; Sigal Jr., M.V.; Weaver, O.; Quarck, U.C.; Chauvette, R.R. e Monahan, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 6062.

⁷ Wiley, P.F.; Sigal Jr., M.V.; Weaver, O.; Monahan, R. e Gerzon, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 6062.

⁸ Omura, S. e Tanaka, Y. in '*Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology and Practice*' Omura, S., ed.; Academic Press: New York, 1984, cap. 1, pag. 1-35.

crescimento de outros microorganismos em ambientes vizinhos, uma vez que para sua sobrevivência, enfrenta uma constante competição com outros microorganismos por alimentos e território, ou ainda, a uma estratégia de controle populacional dentro da própria colônia⁹.

Quase todos os antibióticos macrolídicos polioxigenados são produzidos por microorganismos da espécie *Streptomyces*. Entretanto, várias espécies do gênero *Micromonospora* produzem macrolídeos de 14- e 16-membros. Da investigação da relação entre as espécies e seus produtos concluiu-se que a produção de antibióticos macrolídicos não é espécie, nem gênero-específica. A produção de um composto por várias espécies, bem com a produção de vários compostos por uma mesma espécie tem sido registrados⁸.

1.2.3 Produção Fermentativa.

Antibióticos macrolídicos são geralmente produzidos como uma mistura complexa de componentes intimamente relacionados, a partir de seu organismo produtor incubado em meio de cultura adequado.

Em geral, a produtividade de antibiótico a partir de *Actinomicete* isolado do solo é baixa, sendo que rendimentos mais altos são obtidos por seleção de vários meios de cultura e por melhoramento da espécie produtora. A produção industrial conduzida com sucesso pode alcançar rendimento de 10mg/mL, entretanto os detalhes geralmente não são conhecidos devido ao segredo industrial. Em um exemplo conhecido, a produção original de leucomicina a partir da *Streptovercillium Kitasatoensis* (espécie No. 71-15-1) era de 70µg/mL e após várias repetições de isolamento do monoesporo e tratamento mutacional, a produção passou a ser de 13,72mg/mL. Estes experimentos para melhora da espécie produtora por mutação são aleatórios, tediosos e demorados⁸.

1.2.4 Isolamento e Análise.

O procedimento utilizado para isolamento de antibióticos macrolídicos é determinado pelas suas propriedades físico-químicas. Em geral, o meio de cultura é ajustado para um pH > 9,0 e o macrolídeo é extraído com solventes orgânicos adequados tais como acetato de etila, acetato de butila, cloreto de metileno ou clorofórmio. O extrato é concentrado e a separação da mistura nos seus componentes individuais pode ser feita por coluna cromatografica em sílica gel ou alumina, resina de troca iônica ou cromatografia líquida de alta performace (HPLC). Separações analíticas dos componentes da mistura complexa podem ser conduzidas em cromatografia em papel, em camada fina ou HPLC⁸.

⁹ Záhner, H. e Werner, K. M. in 'Biology of Antibiotics', Springer-Verlag, New York, 1972.

1.2.5 Atividade Antimicrobiana.

Em geral, os antibióticos macrolídicos são ativos principalmente contra bactérias Gram-positiva e possuem limitada atividade contra as Gram-negativas¹⁰ devido à lipofilicidade e ao tamanho grande dos macrolídeos, que impedem a entrada do macrolídeo na parede celular das bactérias Gram-negativas. Possuem atividade muito baixa ou são inativos contra os eucarióticos¹¹.

Do ponto de vista da atividade antimicrobiana os melhores representantes são os macrolídeos de 14- e 16-membros que, devido também a sua baixa toxicidade encontraram aplicação prática. Em particular, destaca-se a eritromicina com ampla utilização clínica e que, por muito tempo, tem sido uma importante alternativa à penicilina e cefalosporinas no tratamento contra bactérias Gram-positiva (especialmente *Staphylococcus* e *Streptococcus*). No entanto, seu uso clínico intenso tem comprometido sua eficiência devido ao desenvolvimento de cepas resistentes ao antibiótico. Mesmo assim, para alguns organismos como a *Chlamydia*, *Legionella*, *Camphylobacter* e *Mycoplasma* ainda atua com alta eficácia.

Além da eritromicina, outros macrolídeos de 14- e 16-membros, os derivados da oleandomicina, leucomicina, espiramicina, josamicina e micademicina, também são utilizados na clínica médica e veterinária, enquanto a tilosina é usada exclusivamente na preservação de alimentos e veterinária¹².

1.3.0 Macrolídeos Semi-sintéticos¹³.

A eritromicina é instável em meio ácido (administração oral é feita em capsulas que liberam a droga após a passagem pelo trato gástrico) e sua degradação produz o enoléter 13 e o espirocetal¹⁴ 14 (Figura 2) que não possuem atividade antibacteriana. Como consequência, a administração oral da droga resulta em baixa biodisponibilidade o que impõe a necessidade da administração de dosagem maior afim de se manter sua eficácia.

A motivação para obtenção de novos derivados da eritromicina é melhorar a biodisponibilidade associada a administração oral e contornar o efeito da resistência à droga pelos microorganismos. Neste sentido, novos derivados são continuamente preparados para teste de atividade e posterior aplicação.

¹⁰ Lehninger, A. L.; Nelson, D. L. e Cox, M. M. in 'Principles of Biochemistry', 2nd. ed. New York, 1993.

¹¹ a) Nikaído, H. e Vaara, M. *Microbiol. Rev.* 1985, 49, 1-32.

¹² 'Macrolide Antibiotics : Chemistry, Biology and Practice' Omura, S., ed.; Academic Press: New York, 1984, capítulo 7 e 8.

¹³ a) Lartey, P. A.; Nellans, H. N. e Tanaka, S. K. *Advances in Pharmacology*, 1994, 28, 307-343. b) Kirst, H. A. *Progress in Medicinal Chemistry*, 1994, 31, 265-295. c) idem. *Recent Progress in Chemical Synthesis of Antibiotics*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1990, pag 39-63.

¹⁴ Pariza, R. J. e Freiberg, L. A. *Pure & Appl. Chem.*, 1994, 66, 23265.

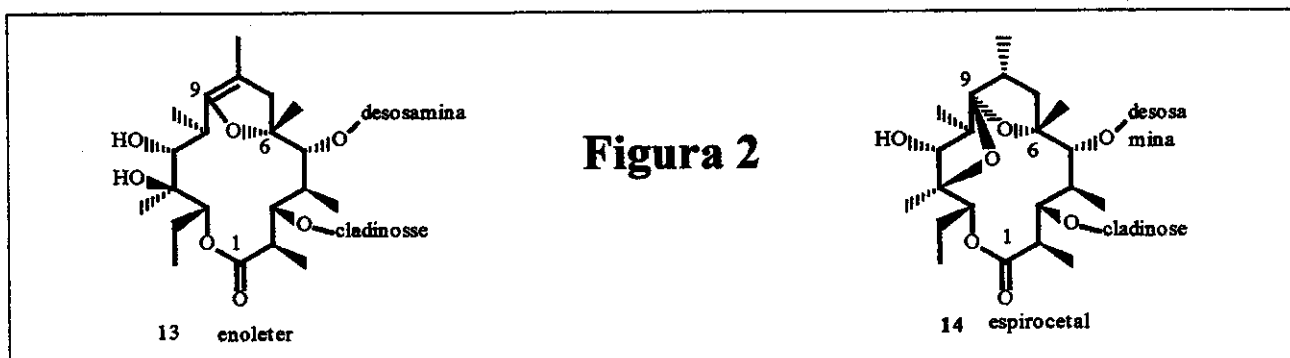


Figura 2

1.3.1 Planejamento de Macrolídeos Semi-sintéticos¹³.

Sendo conhecida a razão da instabilidade da eritromicina em meio ácido, um planejamento de novos derivados pode ser feito de forma mais racional. Por exemplo para a eritromicina, eliminando-se as interações C_6 -OH com C_9 =O (responsável pela formação de 13, Figura 2). Esta abordagem tem produzido um grande número de compostos promissores para uso clínico.

Em vários destes derivados, a cetona em C_9 é convertida em grupos que não possam sofrer a reação, catalizada por ácido, com a hidroxila em C_6 . Estes estudos resultaram na introdução para o uso clínico de três novos compostos derivados da eritromicina, a claritromicina 15 (a eritromicina metilada na hidroxila de C_6), azitromicina 16, um azalídeo resultante da introdução de um nitrogênio no anel da eritromicina e o derivado roxitromicina 17 (um 9-oximinoéter) (Figura 3).

Todos estes derivados são relativamente mais estáveis ao meio ácido, melhorando a biodisponibilidade da droga, ampliando o espectro antibacteriano contra novos patógenos e aumentando sua importância médica.

Com o crescente uso destes novos agentes, o correspondente aumento na resistência bacteriana é inevitável e dentre as direções futuras, devem estar incluídas as questões referentes a produção de análogos e de formulação de estratégias para contornar a resistência bacteriana.

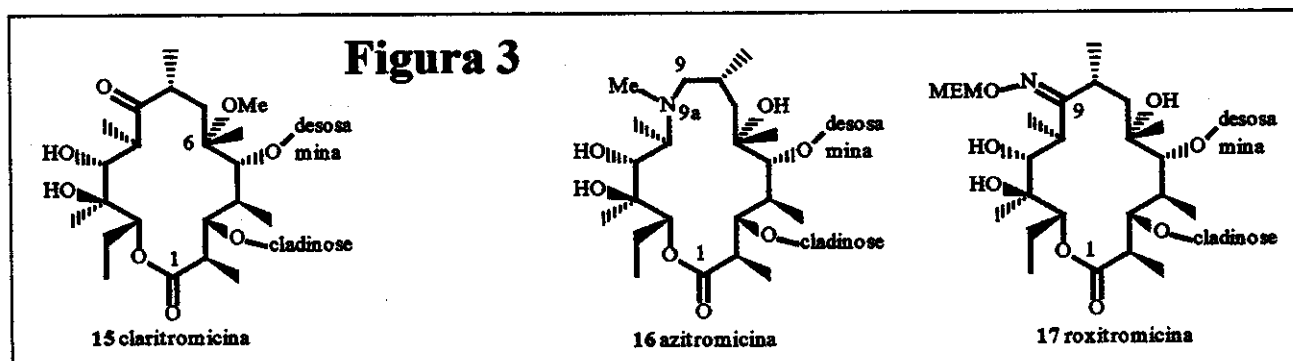


Figura 3

1.4.0 Modo de Ação dos Antibióticos Macrolídicos Polioxigenados¹⁵.

A síntese de proteínas é a função central da fisiologia celular e como tal é um alvo primário de uma ampla variedade de antibióticos e toxinas de ocorrência natural. Os antibióticos são importantes 'mísseis bioquímicos' sintetizados por alguns microorganismos e extremamente tóxicos para outros. Dentre os antibióticos macrolídicos polioxigenados, a classe que apresenta maior atividade são os de 14- e 16-membros, sendo os primeiros os mais estudados já que seu representante mais ativo, a eritromicina, tem ampla utilização clínica. Em todos os macrolídeos a máxima atividade requer a presença do açúcar ligado a aglicona pois nem a lactona nem o açúcar livre mostram atividade isoladamente.

Desde muito tempo é conhecido que o alvo do antibiótico macrolídico na célula é o ribossomo da bactéria. A modificação funcional induzida pelos antibióticos macrolídicos é o bloqueio da síntese de proteínas, inibindo então o crescimento bacteriano, razão de sua ação bacteriostática. Para exemplificar, a eritromicina liga-se ao ribossomo da bactéria, na presença de íons Mg^{2+} e K^+ , em uma ampla faixa de concentração. Esta ligação ocorre com estequiometria 1:1 e possui constante de dissociação (K_{diss}) de $10^{-8}M$. Quando as subunidades 50-S e 30-S do ribossomo são expostas à droga, esta reconhece a subunidade maior 50-S e liga-se com estequiometria de 1:1 e K_{diss} de $10^{-7}M$ indicando que possui menos afinidade pela subunidade do que pelo ribossomo completo.

O exato modo de ação dos macrolídeos ainda é objeto de estudos mas certos resultados mostram ação de inibição da peptidiltransferase (a enzima que possibilita o alongamento da cadeia proteica pela transferência da cadeia em formação para o novo amino ácido trazido pelo tRNA). Outros estudos, especialmente com a eritromicina, mostram a inibição da etapa de translocação (etapa onde a cadeia protéica crescente ligada ao tRNA muda de sítio deixando este livre para o próximo aminoácido trazido pelo tRNA).

Em princípio, o antibiótico macrolídico poderia ser capaz de inibir também a síntese de proteínas mitocondriais em mamíferos, considerando-se o processo similar ao das bactérias. Porém isto não ocorre devido à incapacidade do macrolídeo em penetrar na membrana mitocondrial e, por esta razão, não se constitui em agente citotóxico (como demonstrado para a eritromicina).

A relação estrutura-atividade dos macrolídeos sugere que, além da lactona macrocíclica, a atividade máxima requer a presença de açúcares, dos quais um deve ser um açúcar básico e idêntico ou similar em sua estrutura à D-desosamina (7) ou D-micaminose (11) (Figura 1).

¹⁵ a) Corcoran, J. W. in 'Macrolide Antibiotics : Chemistry, Biology and Practice' Omura, S., ed.; Academic Press: New York, 1984, pag.231-247. b) referência 2. c) Gale, E. F.; Cundliffe, E.; Reynolds, P. E.; Richmond, M.H. and Waring, M. J. in 'The Molecular Basis of Antibiotic Action', 2nd ed., pp. 402-418, 468-485. New York, 1981.

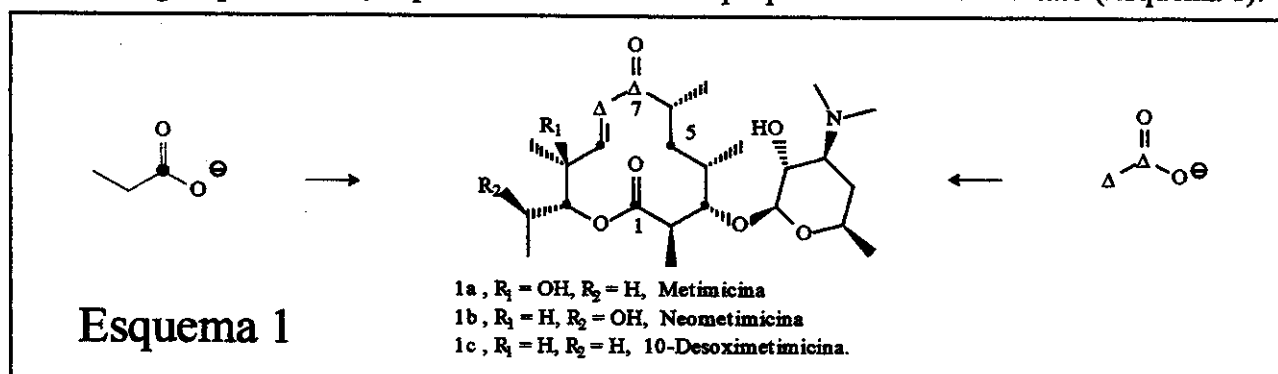
1.5.0 Biossíntese dos Macrolídeos ¹⁶.

1.5.1 Origem da cadeia carbônica.

Na década de 50, Gerzon¹⁷ e Woodward¹ propuseram que os grupos metilas da aglicona da eritromicina eram derivados de unidades equivalentes de propionato. A origem propiônica teve suporte nos resultados com experimentos de administração ao meio de cultura dos microorganismos produtores, de unidades de propionato marcadas e análise da incorporação das mesmas.

Kaneda e colaboradores¹⁸ confirmaram a incorporação de sete unidades de propionatos à aglicona da eritromicina. Para macrolídeos de 16 membros, o mesmo tipo de experimento mostrou a incorporação de unidade acetato e propionato¹⁹.

Birch e colaboradores²⁰ confirmaram a origem policetídis da metimicina com experimentos de incorporação de propionatos marcados [¹³C₁] à cultura de *Streptomyces venezuelae* SC2366, que forneceu o composto marcado nos carbonos previstos (C₁, C₃, C₅, C₉, C₁₁) (20% de excesso em átomos de ¹³C). A administração de acetato marcado em C₁ e C₂, também mostrou a incorporação desta unidade nos carbonos 7 e 8 da metimicina, mostrando assim a origem policetídis, a partir de 5 unidades de propionato e uma de acetato (Esquema 1).



A análise estrutural dos macrolídeos baseados em estudos isotópicos e de ressonância magnética nuclear mostra que, além do propionato (2-metilmalonato), estes podem conter unidades derivadas do acetato (malonato) e/ou butiratos (2-etilmalonato). A razão para isto ainda

¹⁶ Omura, S e Tanaka, Y. in 'Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology and Practice' Omura, S., ed.; Academic Press: New York, 1984, pag. 199- 229.

¹⁷ Gerzon, K. ; Flynn, E.H. ; Sigal Jr., M.V.; Willey, F. P.; Monahan, R. e Quarck, U. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 6396.

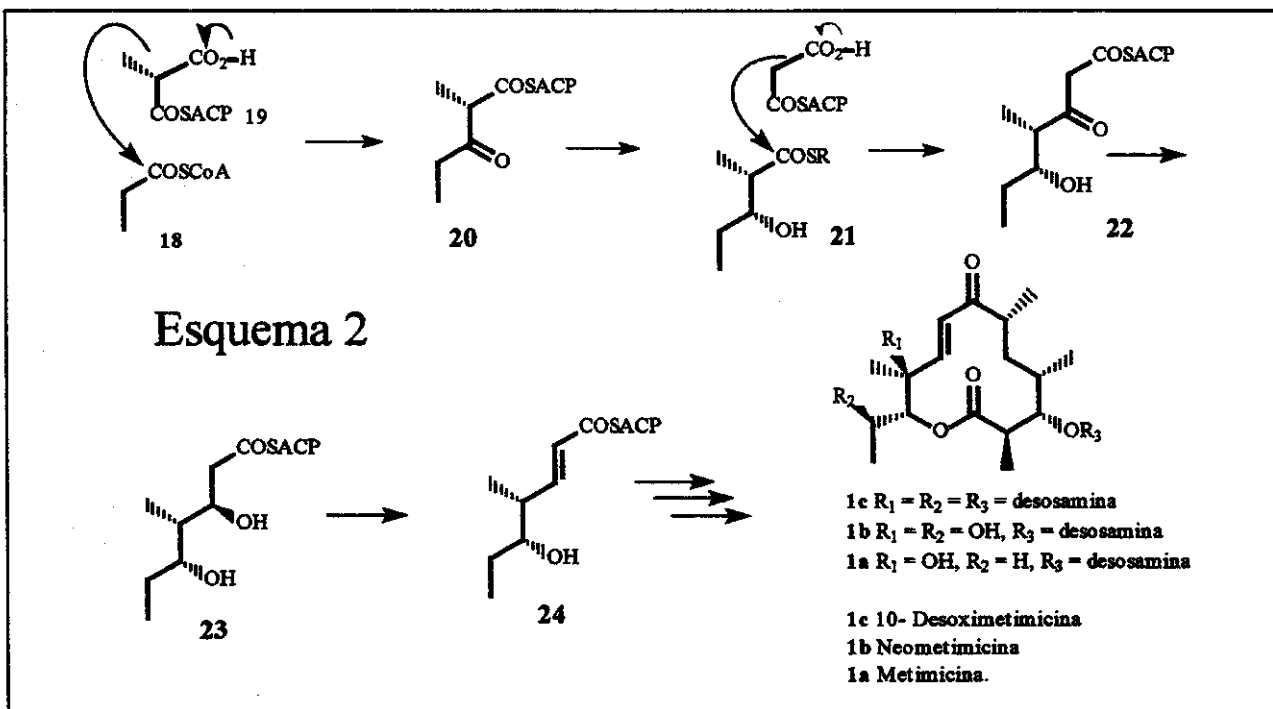
¹⁸ Kaneda, T.; Butte, J. C.; Taubman, S. B.; Corcoran, J. W. *J. Biol. Chem.* 1962, 237, 322.

¹⁹ a) Grisebach, H. e Achenbach, H. *Tetrahedron Lett.* 1962, 565. b) Corcoran, J. W. e Chick, M., in 'Biosynthesis of Antibiotics', Snell, J. F., ed., Academic Press, New York, 1966, p. 149.

²⁰ Birch, A. J.; Djerassi, C.; Dutcher, J.D.; Majer, J.; Perlman, D.; Pride, E.; Rickards, R. W.; Thomson, P. J. *J. Chem. Soc.* 1964, 5274.

não é clara, mas uma mesma espécie microbiana pode produzir um derivado predominante junto com traços de outros produtos que diferem mais no padrão de substituição do oxigênio do que na cadeia carbônica da lactona²¹.

Está bem estabelecido que a cadeia bastante substituída e polioxigenada da aglicona do macrolídeo é formada por um processo muito semelhante à biossíntese dos ácidos graxos²², onde cada nova ligação C-C é formada por uma condensação descarboxilativa entre um metilmalonil- ou maloniltioéster e o substrato aciltioéster (Esquema 2).



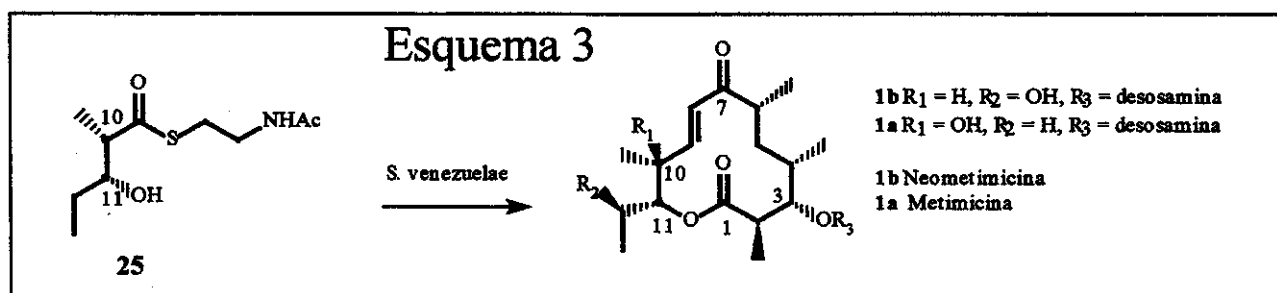
Na reação catalizada pela poliketídeo sintase (PKS), o nível de oxidação e estereoquímica da cadeia é ajustada após cada etapa no processo de crescimento da cadeia. Uma forte evidência para este mecanismo são os resultados de Cane e colaboradores²³ que estudaram a incorporação de intermediários mais avançados, derivados de mais de uma unidade de propionato.

Em um estudo com a metimicina e seu cometaólito neometimicina, a administração do intermediário (2S,3R)-[2,3-¹³C₂]-3-metil-3-hidroxipentanoato de N-acetilcisteamina (25) à cultura de *Streptomyces venezuelae* mostrou a incorporação regioespecífica deste fragmento (Esquema 3).

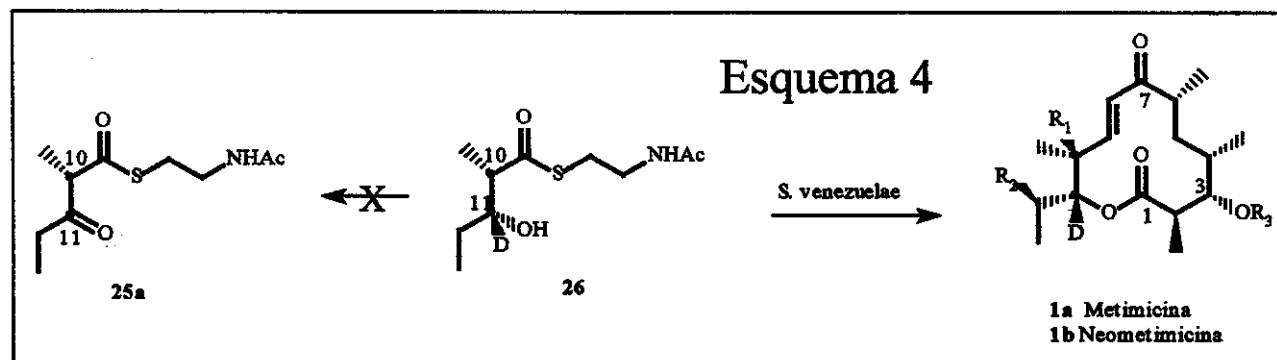
²¹ Majer, J.; McAlpine, J. B.; Egan, R. S. e Corcoran, J. W. *J. Antibiot.* 1976, 29, 769.

²² Wakil, S. J. *Biochemistry*. 1989, 28, 4523-4530.

²³ a) Cane, D. E.; Tan, W.; Ott, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 527. b) Cane, D. E.; Prabhakaran, P. C.; Tan, W. e Ott, W. R. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 5457. c) Cane, D. E.; Yang, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 784. d) Cane, D. E.; Lambalot, R. H.; Prabhakaran, P. C. e Ott, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 522.

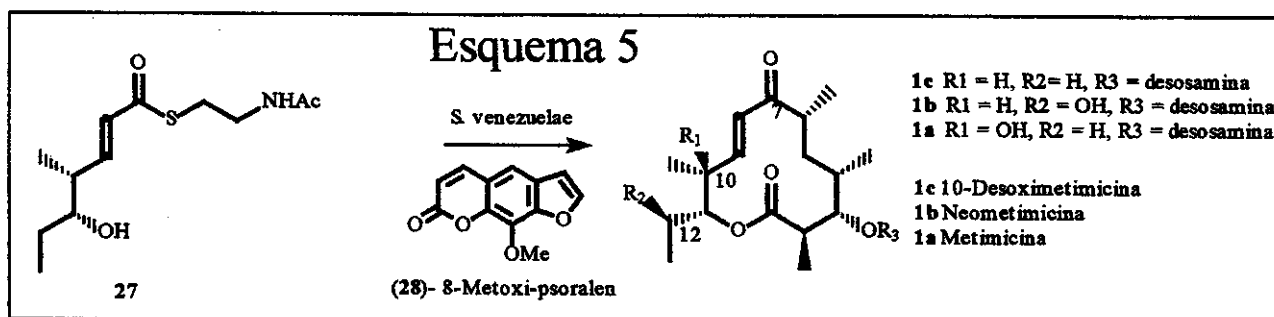


Com o objetivo de descartar a possibilidade de que a incorporação deste intermediário passa por uma reoxidação inicial para o correspondente β -oxo ester 25a, utilizou-se a estratégia de marcar a ligação $^{13}\text{C}_{11}$ - ^2H do intermediário dipropionato 26 que, durante a incorporação de C_{11} na aglicona, permaneceu intacta mostrando que a hidroxila em 26 não é oxidada antes de entrar no ciclo da policetídeo sintase (Esquema 4).



O derivado tricetídeo 27 com a olefina marcada foi administrado à cultura da *Streptomyces venezuelae* e também foi incorporado regioespecificamente na metimicina 1a, demonstrando que o grupo hidroxila em C_{10} na metimicina é introduzido após a formação da aglicona²⁴. Uma evidência definitiva para isto foi o isolamento do 10-desoximetimicina (1c) a partir da cultura da *S. venezuelae* tratada com xantotoxin (8-metoxipsoralen) um inibidor da monooxigenase. O 10-desoximetinolídeo (2c) certamente é o produto primário das etapas catalizadas pela policetídeo sintase e claramente o inibidor suprimiu a hidroxilação em C_{10} e C_{12} , levando à acumulação de 2c no meio de cultura (Esquema 5).

²⁴ Recentemente foi estabelecido que a 10-desoximetimicina é o precursor da última etapa na biossíntese da metimicina, ver: Cane, D.E. e Graziani, E.I., *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 2682.



O mesmo grupo tem avançado nos experimentos para incorporação de fragmentos mais complexos como derivados de tetra e pentapropionatos na produção de macrolídeos maiores.

1.6 Resistência ao antibiótico¹³.

Bactérias Gram-negativas possuem uma inerente resistência aos antibióticos macrolídicos, provavelmente devido a sua hidrofobicidade e ao tamanho das moléculas (antibióticos macrolídicos, em geral possuem peso molecular > 600 e são lipofílicos).

A resistência adquirida ou natural ao antibiótico macrolídico é um fenômeno importante e de grande implicação prática. São três os modos de aquisição de resistência a um antibiótico : a) habilidade adquirida ou otimizada de uma célula sensível, para modificar a estrutura do antibiótico, por exemplo, pela presença de esterases que hidrolizam a macrolactona produzindo o secoácido (cadeia aberta da macrolactona, desconectada na ligação éster) correspondente que é inativo; b) mudança celular de forma que o antibiótico seja incapaz de atingir o sítio alvo; c) modificação no sítio alvo de forma a impedir a inibição. Com muitos grupos de antibióticos pode-se demonstrar que espécies bacterianas tornaram-se resistentes por alguns desses modos.

Com macrolídeos, entretanto, não há ainda exemplos de sua modificação estrutural por via enzimática produzindo um derivado inativo. Exemplos de resistência aos macrolídeos por um dos dois últimos modos existem, porém o mais importante parece ser o terceiro que envolve mudanças genéticas afetando a natureza do alvo (incluindo o processo de ligação à subunidade 50-S do ribossomo).

SÍNTESIS DE MACROLÍDEOS

2.0 Sínteses de macrolídeos.

2.1 Introdução.

A síntese de produtos de origem natural tem sido sempre um grande desafio na química orgânica sintética, devido as propriedades biológicas e a complexidade estrutural inerente a esses produtos. Um dos resultados deste desafio é o desenvolvimento de novas metodologias e/ou estratégias de síntese destes produtos²⁵.

Antibióticos macrolídicos polioxigenados²⁶ tem sido ao longo das ultimas décadas assunto de largo interesse não apenas devido sua complexidade estrutural como também devido a sua alta atividade biológica traduzida na utilização clínica de alguns derivados.

Os principais desafios²⁶ envolvidos na síntese destes compostos são: o controle estereoquímico dos vários centros quirais ao longo da aglicona, a macrolactonização de grandes cadeias, e por último, a união da porção glicosídica à aglicona. No primeiro caso várias estratégias foram utilizados : a) clivagem de anel produzindo o fragmento acíclico após asseguradas as relações estereoquímicas dos grupos substituintes que foram estabelecidas utilizando-se preferências conformacionais de anéis pequenos e médios; b) introdução de centro assimétrico no macrolídeo ou macrocíclico com o controle proporcionado pela preferência conformacional do anel; c) utilização de carboidratos como fonte de quiralidade; d) controle estereoquímico acíclico, onde várias metodologias tem avançado com este objetivo, destacando-se em particular a reação aldólica²⁷.

A macrolactonização de precursores hidroxiácidos (seco-ácido) com todos os centros assimétricos e substituintes completamente estabelecidos é a estratégia mais geral para a construção do macrolídeo e para isto, várias metodologias foram desenvolvidas e serão tratadas a seguir.

Nesta introdução serão enfatizados alguns aspectos conformacionais dos macrolídeos, a metodologias de macrolactonização e reação aldólica, além dos antibióticos macrolídicos de 12-membros, nosso tema principal.

²⁵Nicolaou, K. C. *Aldrichimica Acta*. 1993, 26, 63-77.

²⁶a) referência 2. b) Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* 1977, 33, 683. c) Back, T. G. *Tetrahedron* 1977, 33, 3041. d) Referência 8. e) Paterson, I. e Mansuri, M. M. *Tetrahedron* 1985, 41, 3569, f) Boeckman, R.H. e Goldstein, M., in 'The total synthesis of natural products'; Ap Simon, J., Ed. John Wiley & sons, New York, 1988, vol 7, pag. 1-140.

²⁷A nomenclatura a ser utilizada para a reação entre enolatos de derivados carbonílicos com aldeídos será a proposta por C.H. Heathcock referência 65a, que define condensação aldólica para reações que levam a derivados

2.2 Conformação.

As propriedades físicas e químicas de compostos macrocíclicos dependem muito de sua conformação²⁸. Nas moléculas cíclicas, como a rotação completa em torno da ligação C-C é impedida, a dissipação de energia ocorre por vibrações de torsão e curvamento do anel. A barreira energética potencial das moléculas cíclicas são devidas a : a) tensão torsional (tensão de Pitzer) devido a repulsão entre as densidades eletrônicas das ligações e/ou grupos substituintes sinclinais, b) tensão angular (tensão de Baeyer) devido ao desvio do ângulo de ligação de seu valor ótimo, e c) tensão transanular²⁹ devido as interações repulsivas dos átomos através do anel quando estes são forçados a se aproximar um do outro.

Consequentemente, os anéis pequenos de 3 e 4-membros possuem grandes tensões angular e torsional. Nos anéis de 5 a 7-membros estas tensões são minimizadas e o sistema é pouco tensionado. Nos anéis de 8 a 11-membros ocorre um aumento da energia tensional devido principalmente as tensões transanulares uma vez que a tensão angular é pequena. Nos anéis grandes de 12 ou mais membros, as tensões são novamente minimizadas e os grupos substituintes que poderiam gerar tensão transanular podem ser melhor acomodados devido ao tamanho grande do anel.

Os modelos para análise e representação da conformação de macrocíclicos passa pelo modelo da estrutura cristalina do diamante³⁰ ou do sistema numérico de representação que divide o macrociclo em fragmentos (tres ou quatro) de maneira que lembre o máximo possível uma forma triangular, quadrada ou retangular³¹.

Weiler³² combinou o valor e sinal dos ângulos gerados pela tensão torsional³³ com os mapas de ângulos diedros³⁴ para produzir um mapa polar de análise de conformação de macrocíclicos. O sistema aqui exemplificado é um anel de 14-membros não substituído porém o conceito é aplicável a qualquer sistema cíclico.

O ângulo torsional endocíclico é obtido da análise de modelo molecular, de dados de cristalografia de raio-X ou a partir de cálculos de mecânica molecular; os átomos da cadeia são

α,β -insaturados e adição aldólica para derivados β -hidroxicarbonil e reação aldólica, a forma genérica das duas condições.

²⁸a) Dale, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* 1966, 5, 1000. b) idem *Top. Stereochem.* 1976, 9, 199. c) idem *Acta Chem. Scand.* 1973, 27, 1115.

²⁹a) Illuminati, G. e Mandolini, L. *Accts. Chem. Res.* 1981, 14, 95. b) Allinger, N. L.; Tribble, M. T.; Miller, M. A. e Wertz, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1637.

³⁰Dale, J. *J. Chem. Soc.* 1963, 93.

³¹Björnstad, S.L.; Borgen, G.; Dale, J. e Gaupset, G. *Acta Chem. Scand., Ser. B.* 1975, B29, 320.

³²Ounsworth, J. P. e Weiler, L. *J. Chem. Ed.* 1987, 64, 568. b) Keller, T.H., Neeland, E.G.; Rettig, S.; Trotter, J. e Weiler, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7858.

³³a) Bucourt, R. I *Top. Stereochem.* 1974, 8, 159. b) De Clerq, P. J. *Tetrahedron* 1984, 40, 3729. c) idem *ibid.* 1981, 37, 4277. d) Toromanoff, E. *Ibid.* 1980, 36, 2809.

numerados arbitrariamente. A ordem e o sinal dos ângulos torsionais obedecem a uma convenção (Figura 4) na qual a magnitude e o sinal do ângulo é determinado examinando-se uma projeção de Newman ao longo da ligação sob análise e com o átomo de menor numeração situado o mais próximo do observador, exceto para o último átomo do anel. O ângulo torsional é positivo se a direção da rotação a partir do plano frontal para o plano de trás for no sentido horário e negativo no anti-horário, e para eliminar a ambiguidade dos ângulos de ± 180 toma-se como referência o ângulo voltado para o interior do anel (Figura 4).

Os valores dos ângulos torsionais são então plotados num gráfico composto de círculos concêntricos que representam os ângulos diedros. Por conveniência são mostrados apenas os círculos correspondentes do ângulo de 0° , $\pm 60^\circ$, $\pm 120^\circ$ e $\pm 180^\circ$. Assim, o uso de mapas polares gerados a partir de cálculos de mecânica molecular, análise de modelo molecular ou dados de cristalografia de raio-X podem ser utilizados para determinar a conformação de sistemas cíclicos.

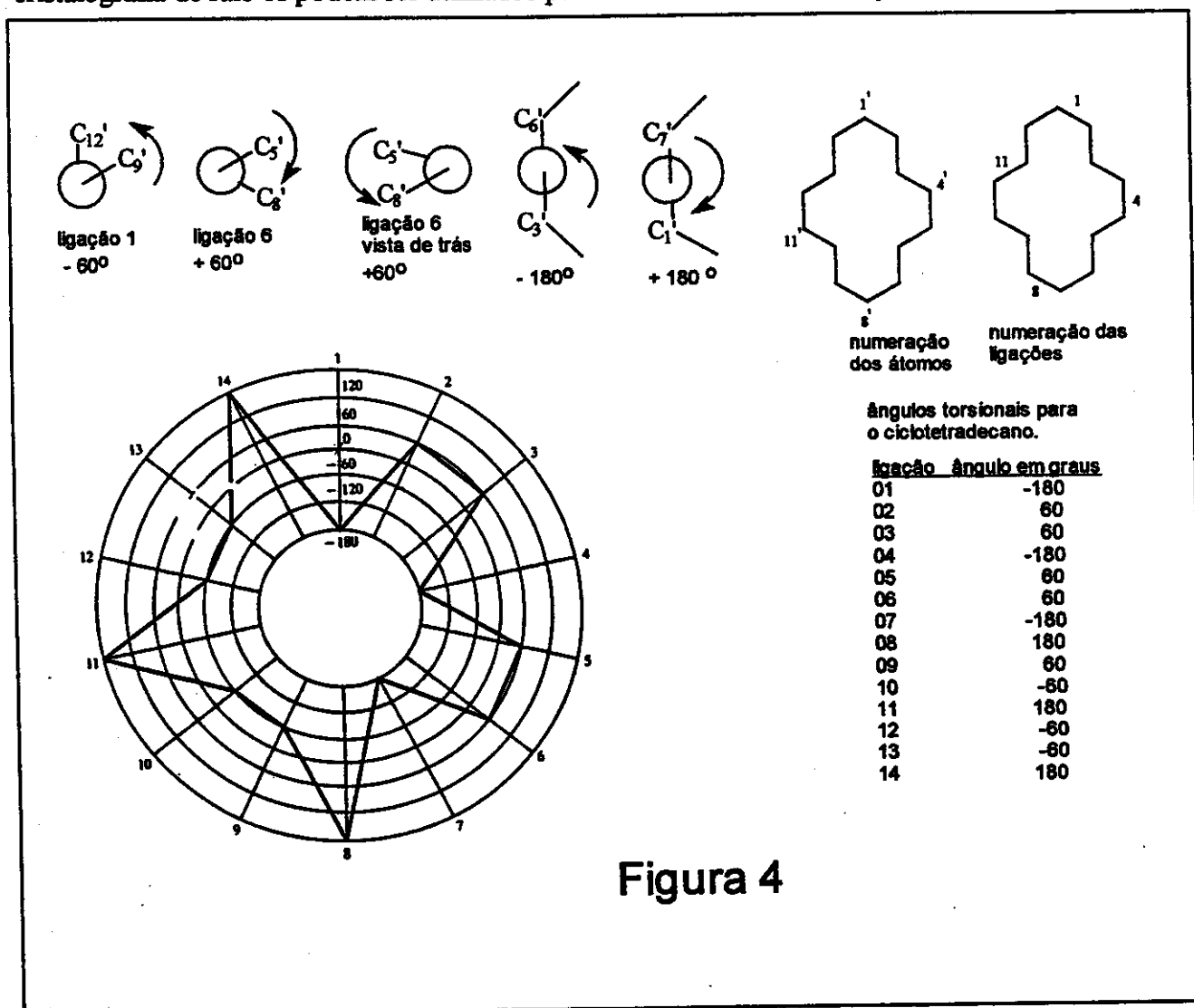
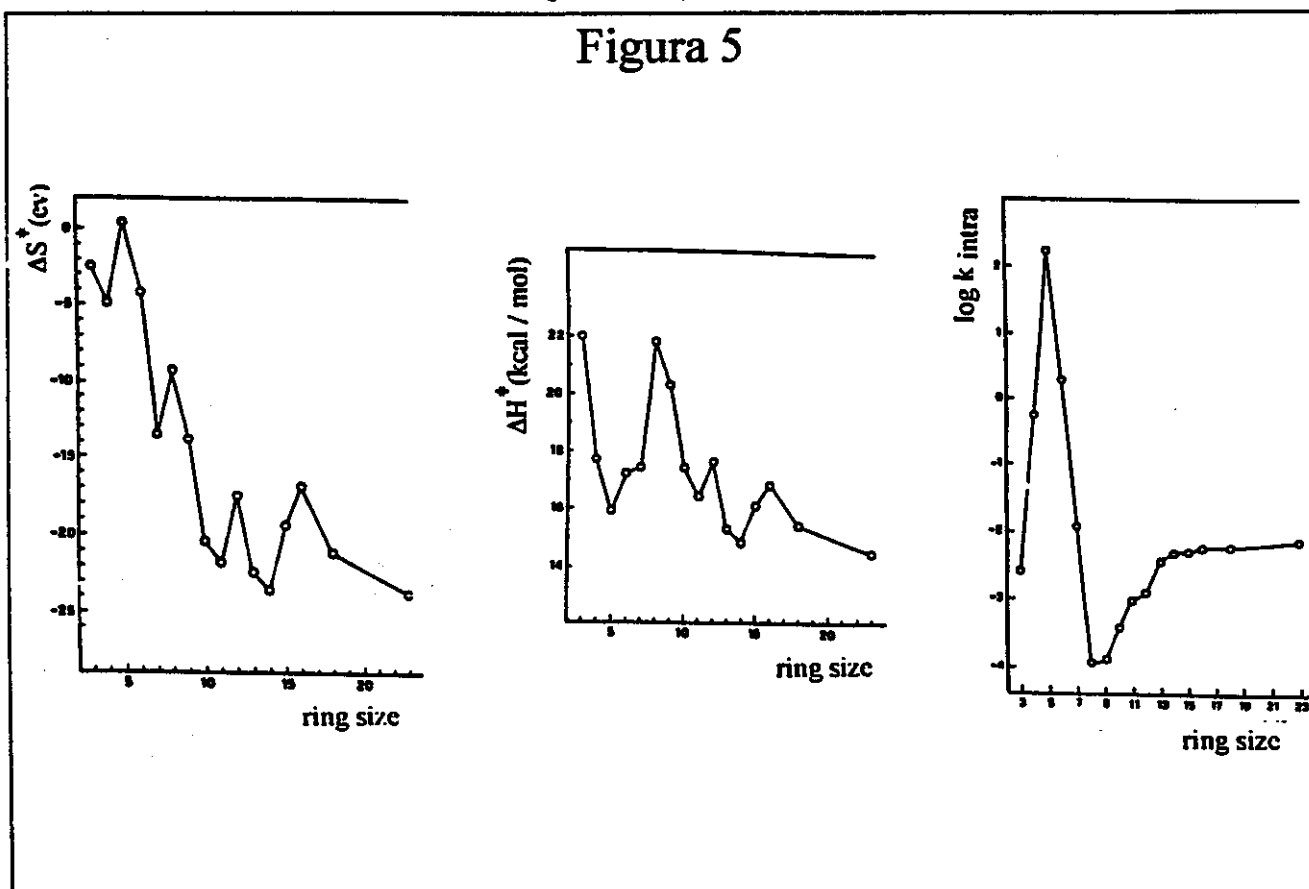


Figura 4

³⁴Ogura, H.; Furuhashi, K.; Harada, Y. e Iitaka, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 6733.

2.3.0 Ciclização em Função do Tamanho do Anel.

A Figura 5³⁵ mostra a relação da constante de velocidade de reação, entalpia e entropia de ativação, em função do tamanho de anel para a reação de ciclização de $\text{Br}(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CO}_2^-$.



A formação para o anel de 3-membros aparece atípicamente lenta que pode ser devido a presença na lactona do carbono com hibridação sp^2 que aumenta mais a tensão anelar. Os valores mínimos para os anéis de 8 e 9-membros provavelmente refletem, em parte, o fato que lactonas de até 8-membros devem estar completa ou preferencialmente na conformação³⁶ *anti* (E)³⁷ 29 ou 30, desfavorável em relação à *syn* (Z) 31 ou 32, (2-8 Kcal/mol).

A maior estabilidade do conformero Z (Esquema 6) está associada aos fatores como : a) repulsão estérica entre R e R' no conformero E; b) atração de van der Waals entre CH_3 e O= no conformero Z; c) atração eletrostática³⁸ entre $\text{O}^{\delta-}$ e $\text{H}_3\text{C}^{\delta+}$ no conformero Z e d) a possibilidade de

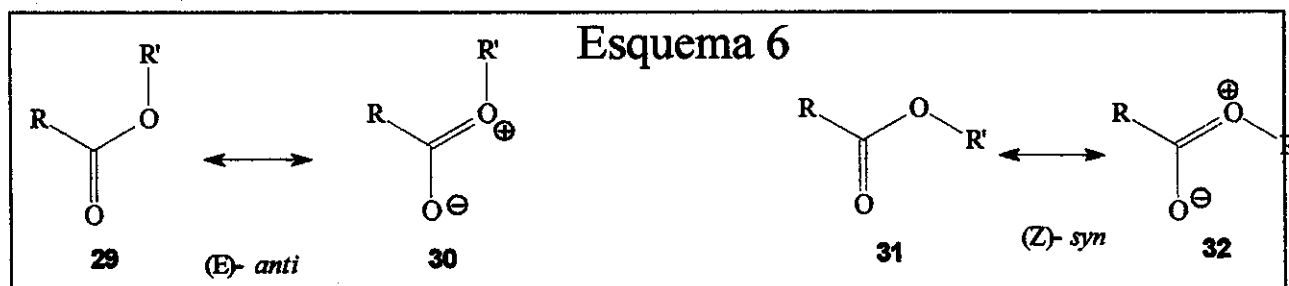
³⁵ Illuminati, G. e Mandolini, L. *Accts. Chem. Res.* 1981, 14, 95.

³⁶ a) Wiberg, K. B. e Laidig, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5935. b) Wiberg, K. B.; Waldron, R.F. Schulte, G. e Saunders, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1991.

³⁷ a nomenclatura E/Z é feita com relação a ligação C-O (ligação carbonila-alcóxido).

³⁸ Wennerström, H.; Forsén, S. e Roos, B. *J. Phys. Chem.* 1972, 76, 2430.

sobreposição dos orbitais n_O e $\sigma^*_{C=O}$ no conformero Z. A estabilização é semelhante aquela envolvida no efeito anomérico³⁹.



Anéis grandes embora possuam baixos níveis de tensões apresentam dificuldades para sua formação, como as geradas pelo fator entrópico que dificulta a aproximação intramolecular das extremidades reativas de uma cadeia, como já foi apontado há muito tempo por Ruzicka⁴⁰.

A eficiência dos métodos de macrolactonização depende criticamente do derivado seco-ácido poder adotar uma conformação de baixa energia, semelhante à estrutura cristalina do diamante, no sentido de facilitar a ciclização, além do uso da alta diluição. Um importante aspecto na conformação dos macrolídeos é seu alto grau de substituição que impõe restrições conformacionais à molécula.

2.4 Sínteses de Antibióticos Macrolídicos Polioxigenados.

2.4.1 Macrociclização de precursor acíclico.

Em sua grande maioria, as sínteses dos antibióticos macrolídicos polioxigenados tem o anel lactônico formado numa etapa de macrolactonização do precursor acíclico correspondente.

A forma mais comum para contornar o desfavorecimento causado por fatores entrópicos na ciclização de cadeias longas é a utilização das técnicas de alta diluição. No caso onde a reação ocorre com boa eficiência, duas técnicas de alta diluição podem ser aplicadas : na primeira, o composto a ser ciclizado é introduzido em única porção num grande volume de solvente como proposto inicialmente por Ruggli⁴¹ e, no segundo, o reagente é adicionando lentamente ao meio

³⁹Kirby, A. J. in 'The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen', Springer, New York, 1983.

⁴⁰Ruzicka, L.; Brugger, W.; Pfeiffer, M.; Schinz, H. e Stoll, M. *Helv. Chim. Acta* 1926, 9, 499.

⁴¹a)Ruggli, P. *Ann.* 1912, 392, 92. b) idem. *ibid.* 1913, 399, 174. c) idem. *ibid.* 1916, 412, 1.

reacional de forma que sua concentração seja mantida em níveis baixos, técnica introduzida por Ziegler⁴².

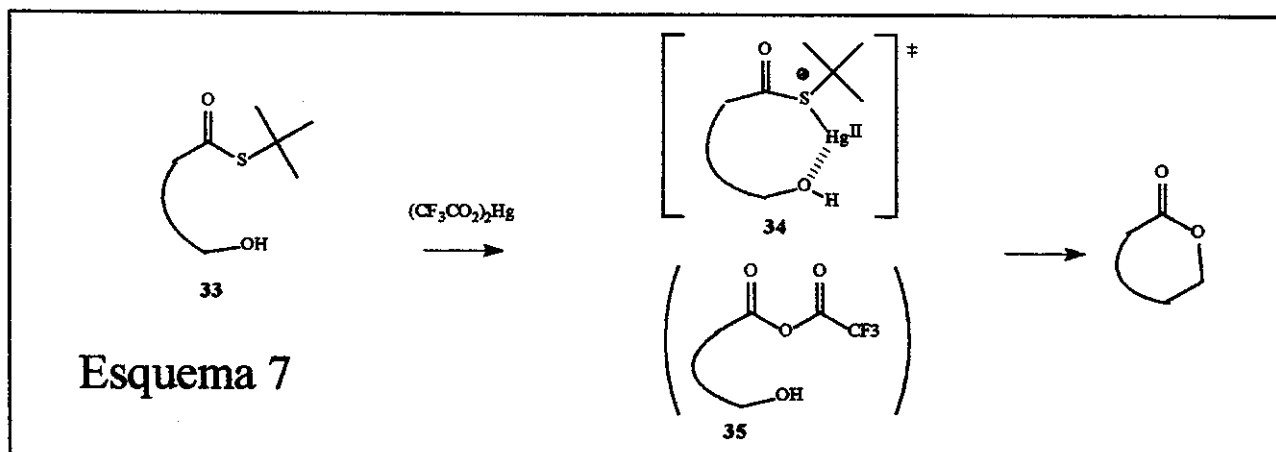
Estudos cinéticos para a reação intra e intermolecular para o derivado $\text{Br}(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CO}_2^-$ relacionaram as constantes de velocidades específicas das reações de ciclização e dimerização com a concentração dos reagentes e observaram a necessidade da alta diluição para favorecimento da reação intramolecular⁴³.

A energia de ativação do fechamento do anel é dependente das tensões finais do anel⁴⁴. O sucesso da estratégia de macrolactonização se deve também ao desenvolvimento de metodologias⁴⁵ de esterificação mais eficientes onde os grupos hidroxila e/ou carboxila são ativados com o aumento da eletrofilicidade da carbonila e/ou da nucleofilicidade da hidroxila. Os métodos mais expressivos utilizados para a macrolactonização serão mostrados a seguir.

2.4.2 Método de Masamune⁴⁶.

O método envolve a formação de uma macrolactona a partir de um álcool e um tioéster ativado por sais de mercúrio (II). O método baseia-se na grande afinidade do mercúrio por enxofre divalente, ativando a carbonila e aproximando os dois centros reativos de **34** embora a participação do anidrido **35** não deva ser descartada (Esquema 7).

Masamune desenvolveu o método durante a síntese da metimicina⁴⁷ e a etapa de macrolactonização forneceu 20-30% de rendimento.



⁴² a) Ziegler, K.; Eberle, H. e Ohlinger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1933**, 504, 94. b) Ziegler, K. In *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl); Müller, E., Ed.; Georg Thieme Verlag. Stuttgart, 1955, vol 4/2.

⁴³ a) referência 35. b) Galli, C. e Mandolini, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1975**, 105, 367.

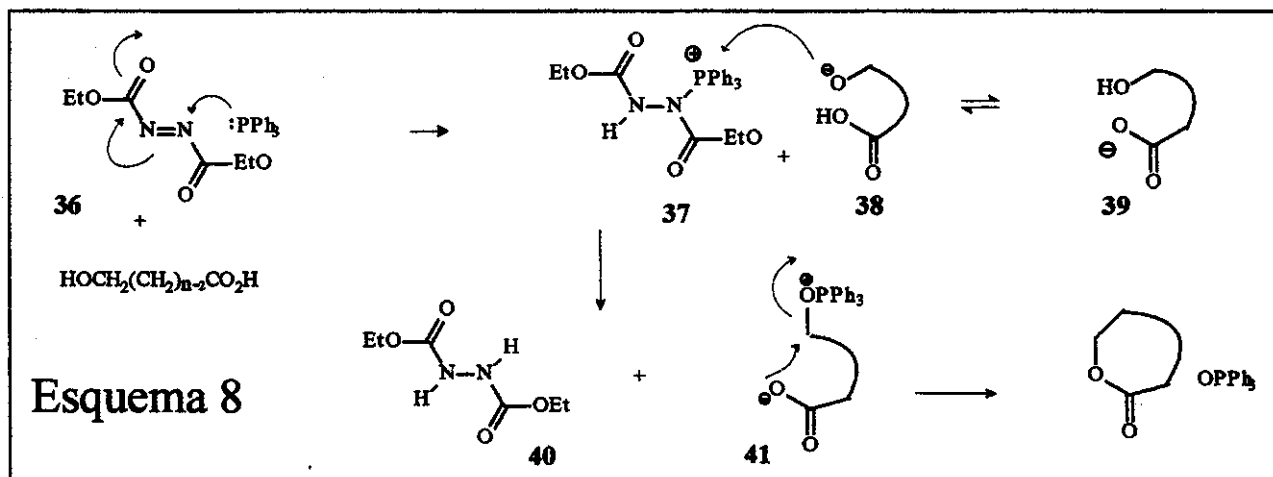
⁴⁴ Liebman, J. F. e Greenberg, A. *Chem. Rev.* **1976**, 76, 311.

⁴⁵ Meng, Q. e Hesse, M. *Topics in Current Chemistry*, **1991**, vol 161, 107.

⁴⁶ Masamune, S.; Kamata, S. e Schilling, W. J. *Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3515.

2.4.3 Método de Mitsunobu⁴⁸.

O azodicarboxilato de etila 36 (DEAD), na presença de trifetilfosfina, também é reagente utilizado para ativação de hidroxiácidos em reação de ciclização. O método baseia-se na ativação da hidroxila pelo DEAD, com formação do fosfônio 37 que sofre uma reação de substituição nucleofílica pelo carboxilato com inversão da configuração do centro ligado ao álcool (Esquema 8). Este processo foi utilizado na síntese da gleosporana⁴⁹, um inibidor de germinação e também na síntese do antibiótico vermiculine⁵⁰.



2.4.4 Método de Corey-Nicolaou⁵¹.

O método foi elaborado com objetivo de ativar simultaneamente os grupos hidroxila e carboxila com o mesmo reagente (dupla ativação). Isto foi conseguido através do éster tiopiridínico derivado do hidroxiácido que favorece a transferência do próton da hidroxila para a carboxila. Isto produz um oxigênio mais nucleofílico e, ao mesmo tempo, aumenta o caráter eletrofílico da carboxila (Esquema 9).

No mecanismo envolvido, o nitrogênio piridínico de 43 retira o próton da hidroxila para gerar o intermediário dipolar 44 que pode estar formando ligação de hidrogênio em 45 facilitando a transferência do próton o que ativa a carbonila para o ataque nucleofílico do alcóxido. O intermediário 45 libera então o tiolato restaurando a carbonila e formando a lactona e a 2-piridinotona.

⁴⁷ a) Masamune, S.; Yamamoto, H.; Kamata, S. e Fukuzawa, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 3513. b) Masamune, S.; Kim, C. U. Wilson, K. E.; Spessard, G. O.; Georgiou, P. E. e Bates, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 3512.

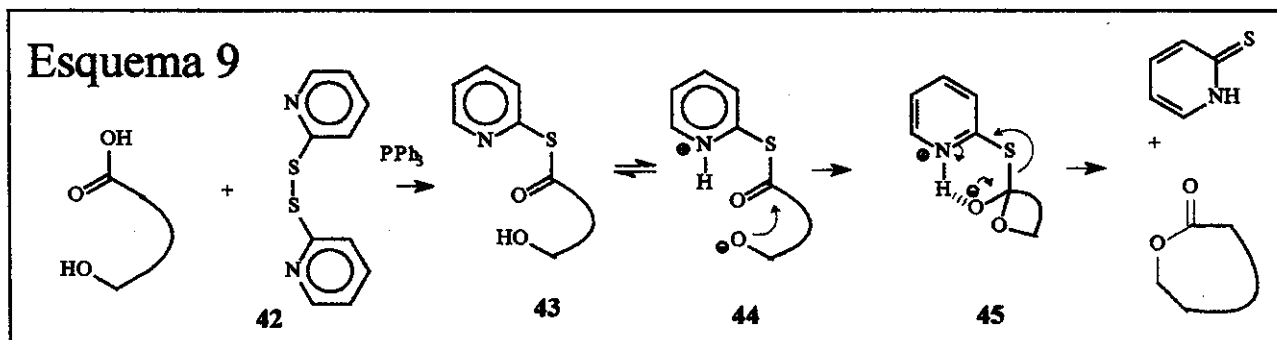
⁴⁸ a) Mitsunobu, O. *Synthesis* 1981, 1. b) Hughes, D. L. *Organic Reactions* 1992, 42, 335.

⁴⁹ Seebach, D.; Adam, G.; Zibuck, R.; Simon, W.; Ronilly, M.; Meyer, W. L.; Hinton, J. F.; Privett, T. A.; Templeton, G. E.; Heiny, D. K.; Gisi, U. e Binder, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 1233.

⁵⁰ Fukuyama, Y.; Kirkemo, C. L.; White, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 646.

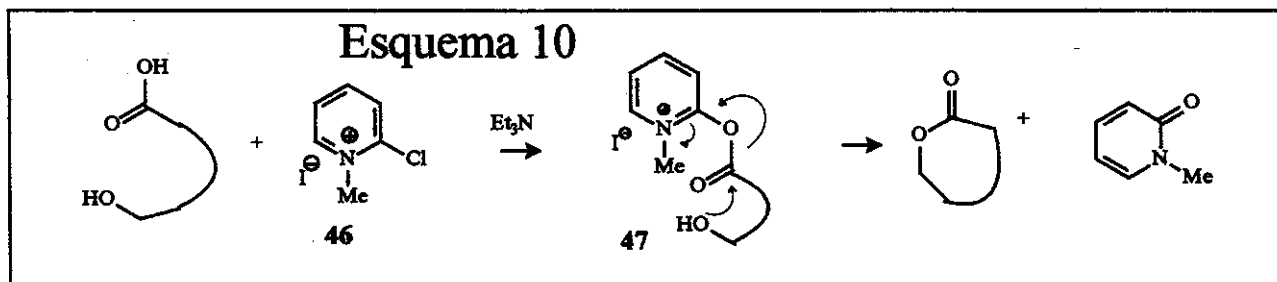
⁵¹ Corey, E. J. e Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 5614.

Quando o núcleo piridínico foi substituído por fenila ou 4-piridina a ciclização não ocorre mesmo com aquecimento e ausência ou presença de base, o que corrobora o efeito de dupla ativação do reagente. O método foi utilizado, entre outras, nas sínteses da nonactina⁵², do eritronolideo-B⁵³ e da brefeldina-A⁵⁴.



2.4.5 Método de Mukaiyama⁵⁵.

De modo análogo ao método anterior, ocorre ativação da carboxila através da formação do éster piridínico 47 mediante reação do hidroxiácido com o iodeto de 1-metil-2-cloropiridínio 46 (Esquema 10). O método foi utilizado na síntese da milbermicina⁵⁶.



2.4.6 Método dos anidridos mistos.

O método baseia-se na formação de um anidrido misto de forma que a carbonila do ácido original se torne mais eletrofílica, facilitando o ataque intramolecular da hidroxila. Com este objetivo foram utilizados fosgênio-trietilamina⁵⁷, anidrido acético^{2, 57, 58} e anidrido sulfônico⁵⁸. O mais utilizado porém é o anidrido derivado do cloreto de 2,4,6-tricloro benzoila (48),

⁵²Gerlach, H.; Oertle, K. e Thalmann, A. S. S. *Helv. Chim. Acta* 1975, 58, 2036.

⁵³Corey, E. J.; Trybulski, E. J.; Melvin, L. S., Jr.; Nicolaou, K. C.; Secrist, J. A.; Lett, R.; Sheldrack, P. W.; Flack, J. R.; Brunelle, D. J.; Haslanger, M. F.; Kim, S. e Yoo, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 4618.

⁵⁴Corey, E.J.; Nicolaou, K.C. e Melvin, L. S., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 1975 97, 654.

⁵⁵Mukaiyama, T.; Usui, M. e Saigo, K. *Chem. Lett.* 1976, 49.

⁵⁶Ley, S. V.; Antony, S. J.; Armstrong, A.; Brasca, M.G. Clarke, T.; Culshaw, D.; Greck, C.; Grice, P.; Jones, A. B.; Lygo, B.; Madin, A.; Sheppard, R.N.; Slawin, A. M. Z. e Williams, D. J. *Tetrahedron* 1989, 45, 7161.

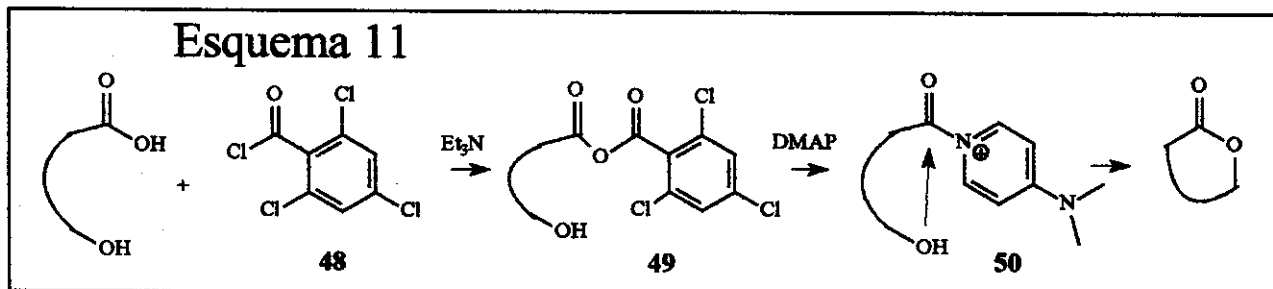
⁵⁷Wehrmeister, H. L.; Robertson, D. E. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 4173.

⁵⁸White, J. D.; Lodwing, S. N.; Trammell, G. L. e Fleming, M. P. *Tetrahedron Lett.* 1974, 3263.

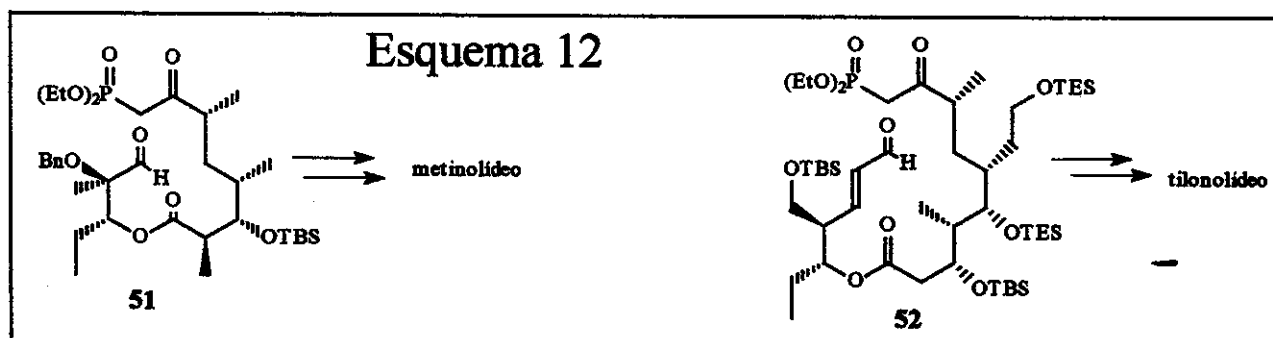
desenvolvido por Yamaguchi e colaboradores⁵⁹, que tem como característica a presença de um bom grupo abandonador e também impedido estericamente como componente do anidrido misto 49.

A reação passa pela formação e isolamento do anidrido 49, seguida de diluição em tolueno ou benzeno e adição da dimetilaminopiridina (DMAP) para fornecer a lactona (Esquema 12).

O método tem sido bastante utilizado na lactonização de vários derivados da eritromicina⁶⁰.



Uma estratégia menos utilizada para o fechamento do anel macrocíclico dos antibióticos macrolídicos polixigenado é a macrociclicização por formação de ligação C=C através da reação entre um cetofosfonato e um aldeído (reação de Horner-Wadsworth-Emmons). Este método foi utilizado na síntese do metinolídeo, aglicona da metimicina⁶¹, com 92% de rendimento para esta etapa. Nicolaou⁶², e independentemente Evans⁶³, na síntese de derivados do tilonolídeo 52 (16-membros) utilizaram com sucesso a macrociclicização com esta reação. Embora limitado a poucos exemplos, este método parece apresentar resultados melhores que as anteriores (Esquema 12).



⁵⁹Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T. e Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1979, 52, 1989.

⁶⁰a) Evans, D. A. e Kim, A. S. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 53. b) Martin, S. F.; Hida, T.; Kym, P. R.; Loft, M. e Hodgson, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 3193. c) Mulzer, J.; Mareski, P. A.; Buschmann, J. e Luger, P. *Synthesis* 1992, 215. d) Hikota, M.; Tone, H.; Horita, K. e Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 7.

⁶¹a) Oikawa, Y.; Tanaka, T.; Horita, K.; Noda, I.; Nakajima, N.; Kakusawa, N.; Hamada, T. e Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 2184. b) Oikawa, Y.; Tanaka, T.; Hamada, T. e Yonemitsu, O. *ibid.* 2196. c) Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Nakajima, N.; Hamada, T. e Yonemitsu, O. *ibid.* 2203.

⁶²a) Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P. e Pavia, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 1222 e 1224. b) *idem.* *ibid.* 1982, 104, 2027 e 2030.

⁶³resultados não publicados de Evans, citados na referência 26e.

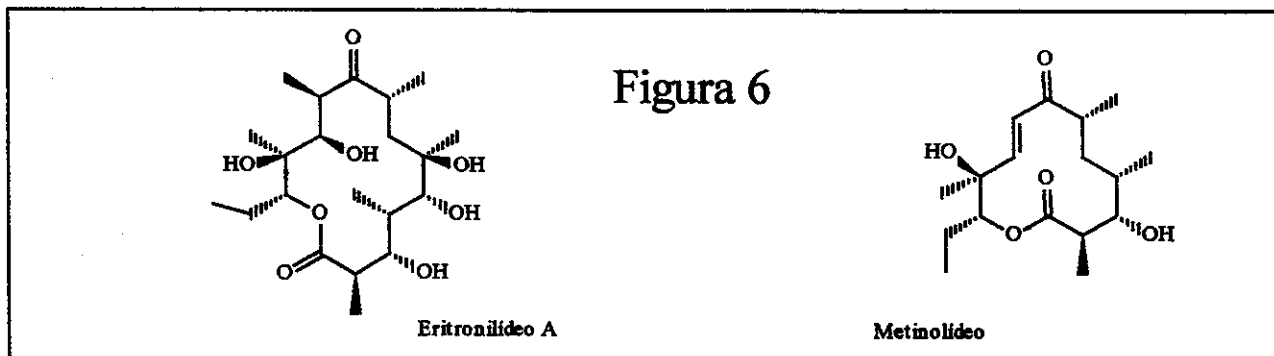
REAÇÃO ALDÓLICA

3. Reação Aldólica.

3.1 Introdução.

Um dos maiores objetivos na química orgânica sintética nas últimas décadas tem sido o desenvolvimento de metodologias para a construção de ligação C-C com controle esterequímico⁶⁴. Neste sentido, a reação aldólica tem se destacado nas últimas décadas⁶⁵, em conjunto com a compreensão da estereoquímica envolvida no processo.

A reação aldólica⁶⁶ é a reação entre um composto carbonílico atuando como nucleófilo, na forma de seu derivado enol ou enolato, com outro composto carbonílico atuando como eletrófilo para formar um derivado β -hidroxi carbonílico ou um derivado carbonílico α,β -insaturado. O primeiro tipo de produto demanda maior interesse uma vez que dois novos centros assimétricos podem ser criados.



A reação é de importância fundamental na biossíntese⁶⁷ de uma grande variedade de produtos naturais biologicamente importantes, entre eles os macrolídeos polioxigenados (Figura 6), onde cada unidade acila equivalente é formada através de uma série linear de reações aldólica, seguida de refuncionalizações tais como redução, desidratação ou oxidações após cada etapa.

⁶⁴ Revisões sobre sínteses diastereosseletivas acíclicas ver: a) Arger, D.J. e East, M.B. *Tetrahedron* 1993, 48, 2803. b) volume especial do *Chem. Rev.* 1992, 92, sobre sínteses enantiosseletiva. c) Nógrádi, M. In '*Stereoselective Synthesis*'; VHC; New York, 1986. d) McGarvey, G.J.; Kimura, M.; Oh, T. e Williamn, J.M. *J. Carbohydr. Chem.* 1984, 3, 125. e) Bartlett, P.A. *Tetrahedron* 1980, 36, 2.

⁶⁵ Para revisões sobre reação aldólica ver: a) Heathcock, C. H. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol 2. b) Braum, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1987, 26, 24. c) Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Rita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1985, 24, 1. d) Heathcock, C. H., in '*Asymmetric Synthesis*'; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press, New York, 1984, vol. 3, cap. 2, p 111. e) Heathcock, C. H. in '*Comprehensive Carbanion Chemistry*'; Buncl, E e Durst, T.; Ed.; Elsevier, Amsterdam, 1984, Part B, Chap. 4. f) Evans, D. A. in '*Asymmetric Syntheses*'; J. D. Morrison, Ed.; Academic: New York, 1984; vol.3, p 1-110. g) Evans, D. A.; Nelson, J. V. e Taber, T.R., *Top.Stereochem.*, Buncl, E. e Durst, T.; Ed.;Elsevier, Amsterdam, 1982, vol 13, 1. h) Mukaiyama, T. *Org. React.* 1982, 28, 203.

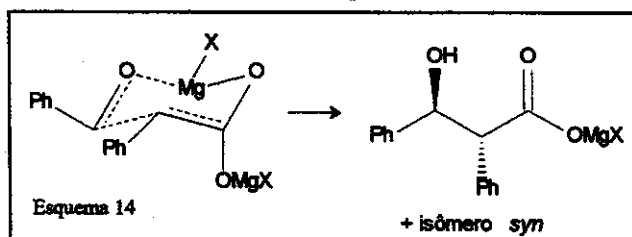
⁶⁶ referência 27.

⁶⁷ referências 16, 19 e 22.

O reconhecimento de que os compostos macrolídicos de origem natural são alvos sintéticos potenciais para utilização da reação aldólica deu grande contribuição ao estudo dos aspectos stereoquímicos da reação e estabeleceu a metodologia como uma forma segura e eficiente para o controle stereoquímico em sistemas acíclicos.

O entendimento da estereosseletividade da reação aldólica teve início com Zimmerman e Traxler⁶⁸ no estudo do curso stereoquímico das reações de Ivanov⁶⁹ (reações entre ceteno acetal di-metalado de ácidos carboxílicos com aldeídos) para o qual foi proposto um estado de transição cíclico de 6 membros do tipo cadeira que envolve a interação entre o enolato e o substrato carbonílico através da quelação de ambos com o íon metálico (Esquema 14).

Mais tarde este modelo foi estendido às reações aldólicas e serve hoje como um dos modelos mais simples e práticos para previsão da stereoquímica de reações aldólicas que ocorrem por um estado quelado. Outros modelos que explicam resultados stereoquímicos de sistemas não mutuamente quelados também são utilizados⁷⁰.



Os estudos de Dubois⁷¹, de Heathcock⁷² e Evans⁷³ sobre a reação de enolatos pré-formados (E ou Z) com aldeídos mostraram que a diastereosseletividade da reação é, em parte, definida pela geometria do

enolato, com a tendência do enolato de geometria Z formar o aduto *syn* e o enolato E formar o aduto *anti*.

A nomenclatura E/Z para os enolatos (que será aqui utilizada) é baseada na simplificação proposta por Evans⁷⁴ que estabeleceu que entre os substituintes R₁ e O-metal sobre o C₁ do enolato, a maior prioridade será sempre do grupo O-metal independente da natureza do metal ou do grupo R₁. O estabelecimento da prioridade para os outros carbonos obedecem as regras de Cahn, Ingold e Prelog.

Dentre as denominações utilizadas para descrever os diastereoisômeros formados na reação aldólica usaremos a convenção proposta por Masamune (*syn/anti*)⁷⁵, na qual representa-se

⁶⁸ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D.; *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 1920.

⁶⁹ Ivanoff, D.; Nicoloff, N. I. *Bull. Chim. Soc. Fr.* 1932, 51, 1325 e 1331.

⁷⁰ referência 65d..

⁷¹ a) J. E. Dubois; J. F. Fort, *Tetrahedron*, 1972, 28, 1653 e 1665. b) J. E. Dubois; P. Fellman; *C. R. Acad. Sci.* 1972, 274, 1307. c) J. E. Dubois; P. Fellman; *Tetrahedron Lett.* 1975, 1225.

⁷² Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Cleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E. e Lampe, J. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1066.

⁷³ Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E. e Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3099

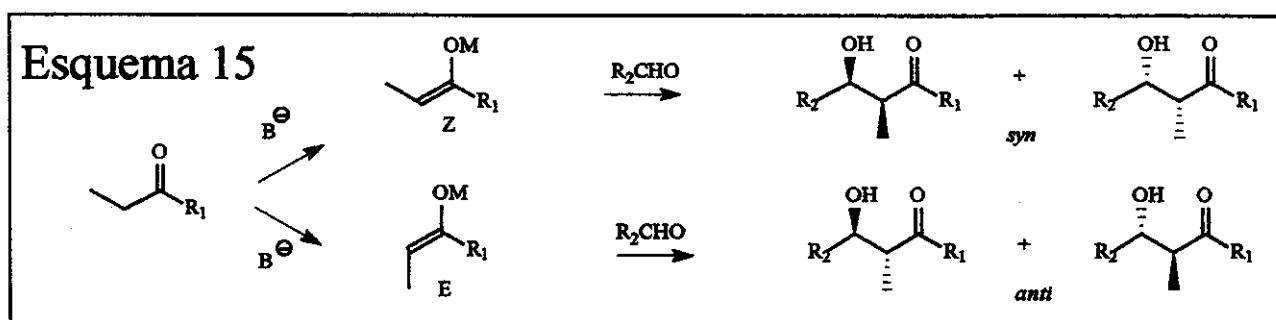
⁷⁴ referência 65f..

⁷⁵ Masamune, S.; Ali, A. Sk.; Snitman, D. L. e Garvey, D. S.. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* 1980, 19, 557.

a cadeia principal estendida em “zig-zag” (como no Esquema 15) e quando os substituintes nos carbonos α e β à carbonila estão de um mesmo lado do plano definido pela cadeia o produto é denominado *syn* quando e *anti* quando esses substituintes estão em lados opostos.

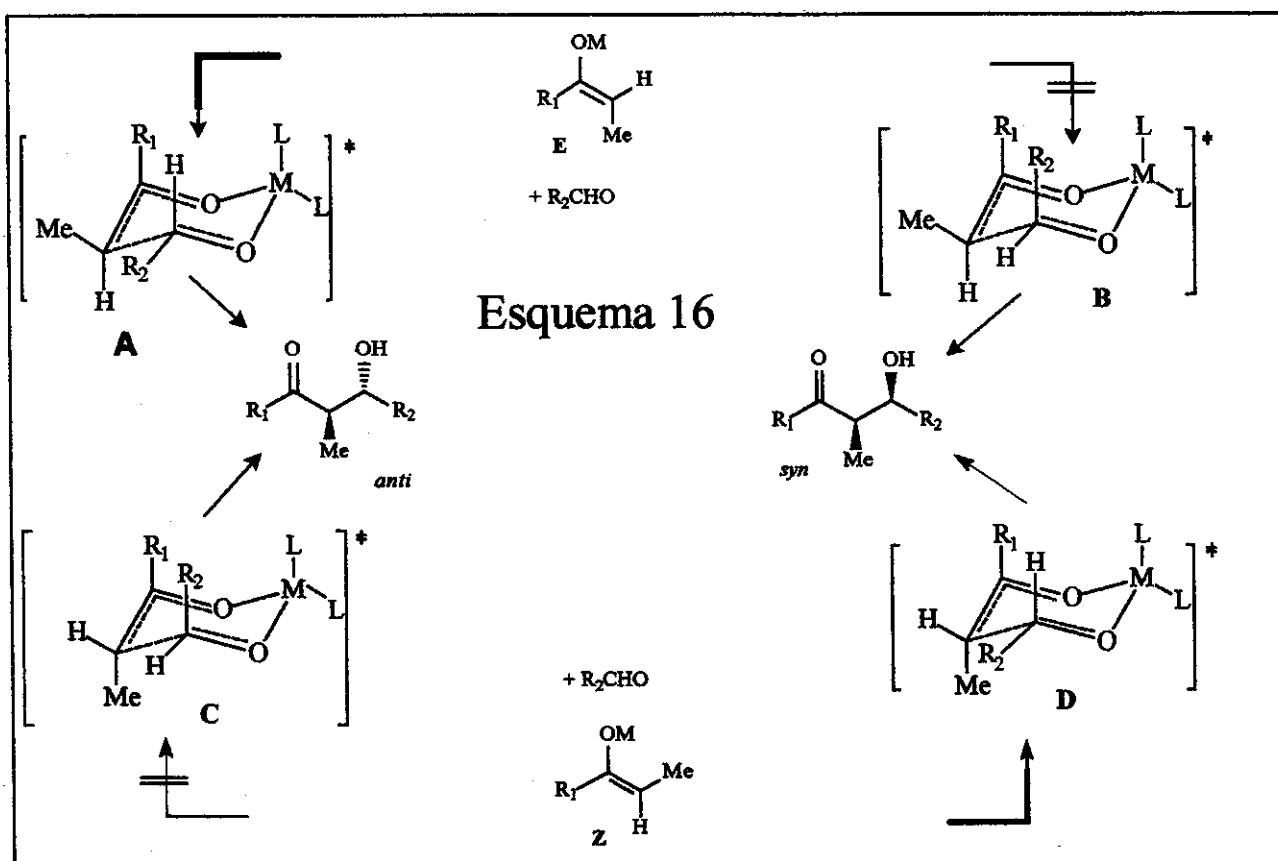
3.2 Diastereosseletividade Simples.

É o processo em que se forma preferencialmente um diastereoisômero a partir de precursores aquirais. Por exemplo, um enolato E ou Z reagindo com um aldeído gera dois centros assimétricos e pode produzir até quatro estereoisômeros : um par de enantiômeros de configuração relativa *syn* e outro para a configuração relativa *anti* (Esquema 15). Um processo que forneça maior quantidade de um desses pares em relação ao outro será um processo diastereosseletivo.



O modelo de Zimmerman-Traxler, adaptado para a reação aldólica, tem sido amplamente utilizado na interpretação de resultados. A diastereosseletividade da reação aldólica pode ser entendida analisando os estados de transição do Esquema 16 onde a adição é mostrada a partir de uma única face do enolato em todos os casos.

Para o enolato de geometria E na reação com um aldeído, entre os estados de transição A e B, o último é o menos favorecido pois é desestabilizado pelas interações não-ligantes entre R_1 e R_2 e também entre R_2 e L. Além disto, quanto maior o volume estérico do grupamento R_1 maior a imposição para o grupo R_2 adotar a posição pseudo equatorial, contribuindo para aumentar a diastereosseletividade em favor do isômero *anti* através do estado de transição A. Uma análise idêntica pode ser feita para o enolato de geometria Z que tende a favorecer a formação do diastereoisômero *syn* através do estado de transição D em reações com aldeídos (Esquema 16).



3.3 Formação de enolatos.

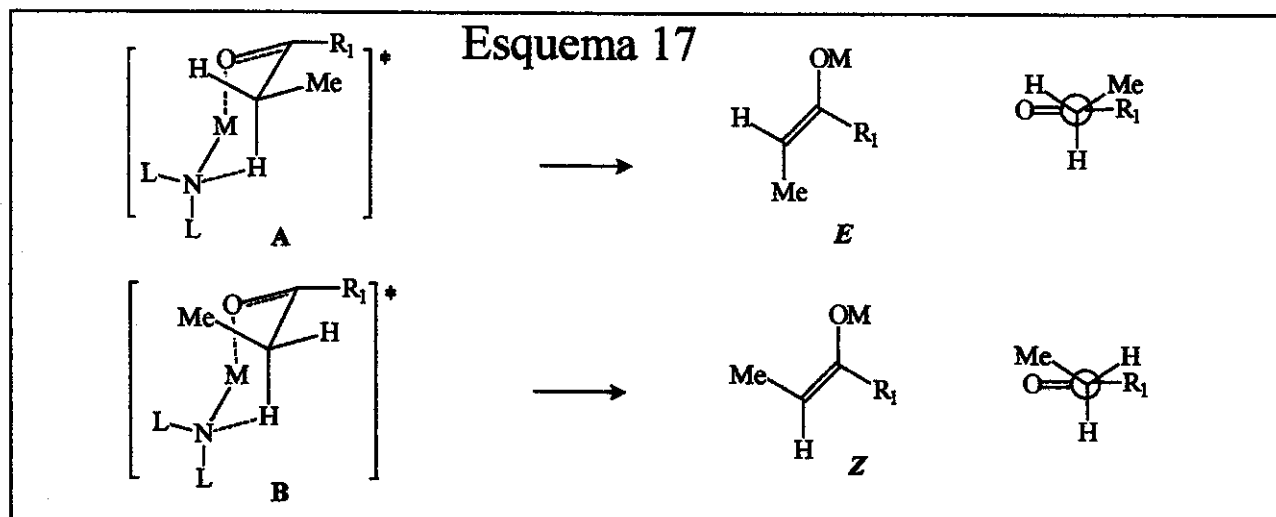
Para a maioria dos enolatos, as geometrias E e Z são possíveis e vários estudos foram realizados com objetivo de determinar os fatores que afetam a geometria dos enolatos durante o processo de desprotonação do hidrogênio α à carbonila.

A compreensão deste processo torna-se relevante quando sabe-se que a geometria destes enolatos influenciam na estereoseletividade da reação aldólica, como observado no modelo de estado de transição do esquema 16. No modelo proposto por Ireland e colaboradores⁷⁶ (Esquema 17) mostra que na reação de desprotonação de derivados carbonílicos por amidetos de lítio, fatores do tipo tensão alílica⁷⁷, gerados pelas interações não ligantes entre R_1 / Me / L, devem contribuir para formação preferencial do isômero E ou Z. Exemplos representativos são os ésteres onde R_1 possui pouco volume estérico favorecendo o afastamento da metila da interação com L, aproximando de O-alkil e fornecendo o isômero E. Para amidas ocorre o inverso: quando R_1 é o grupo N,N-dialquilamino a interação deste com o grupo metila α à carbonila deve

⁷⁶ Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 2868.

⁷⁷ Johnson, F. *Chem. Rev.* 1968, 68, 375.

ser mais severa que com o grupo L do amideto favorecendo então o isômero Z. Desde que enolatos existem como agregados diméricos, tetraméricos ou hexaméricos, o modelo é mais mnemônico do que fenomenológico.



Para enolatos de cetonas a questão da regioseletividade deve ser considerada. Sob condições cinéticas (temperatura baixa, usualmente -78°C , excesso de base e cátion pouco volumoso) o enolato menos substituído é formado preferencialmente e bases mais volumosas também favorecem a formação de enolatos menos substituídos. Sob condições termodinâmicas (temperaturas mais altas, excesso de cetona e cátion mais volumosos), o enolato mais substituído é preferencialmente formado⁷⁸.

3.4 Reação Aldólica com Enolato de Boro.

A metodologia de reação aldólica com utilização de enolatos de boro tem se destacado como um dos métodos mais eficientes para a formação diastereo- e enantioseletiva de ligação C-C.

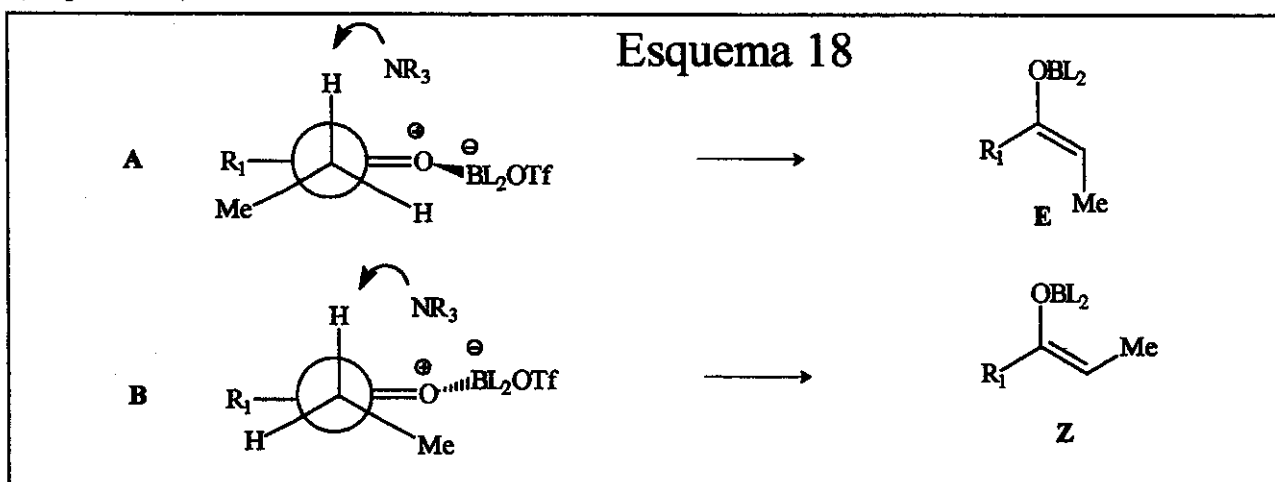
Os enolatos de boro em solução não apresentam tendência à agregação, ao contrário dos enolatos de lítio que podem existir nas formas dimérica, tetramérica e hexamérica. As ligações O-B e C-B são mais curtas que O-Li e C-Li, respectivamente, e a presença de um grupo L ligado covalentemente ao boro faz surgir interações desestabilizantes nos estados de transição B e C que devem favorecer mais ainda as estruturas A e D, impondo a conformação pseudo equatorial equatorial para R_2 , esquema 16. Considerando o estado de transição semelhante ao do enolato de lítio no mesmo esquema, o encurtamento das ligações deve conduzir à um estado de transição

⁷⁸ d'Angelo, J. *Tetrahedron* 1976, 32, 2979.

mais organizado e compacto o que deve intensificar as interações ligante e não ligantes e gerar maior distereoseletividade, como de fato é observado experimentalmente para os enolatos de boro⁷⁹ em relação ao enolato de lítio.

3.4.1 Enolatos de boro

A relação entre a geometria E/Z dos enolatos de boro com a diastereosseletividade do aduto aldol ficou estabelecida logo nos primeiros estudos e um modelo que busca interpretar a formação de enolatos de boro E ou Z foi proposto por Evans⁸⁰, baseado em argumentos de tensão alílica na formação do enolato do complexo entre o reagente de boro e o composto carbonilado (Esquema 18).



Sendo todos os fatores iguais, a formação do enolato Z é maximizada pela desprotonação do complexo *anti* com o aumento do impedimento estérico da amina e também com R_1 estericamente volumoso. A formação de enolatos de geometria E a partir de tioésteres tem sido bastante utilizada possibilitando a preparação de aduto aldol com estereoquímica relativa *anti*⁸¹.

⁷⁹ a) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099. b) referência 65h. c) Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Rita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1. Para recentes e extensivas utilizações da química de enolatos de boro em síntese orgânica ver os trabalhos de D.A. Evans e colab. e I. Paterson e colab.

⁸⁰ Evans, D.A.; Nelson, J. V.; Vogel, E. e Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099.

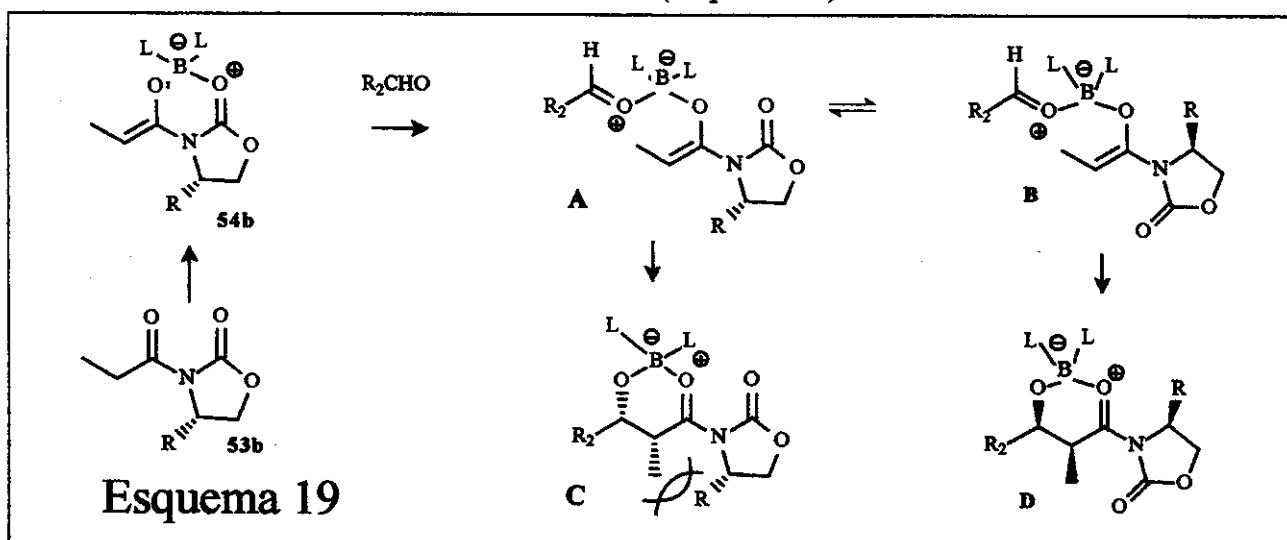
⁸¹ a) Genari, C.; Moresca, D.; Vieth, S. e Vulpetti, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1618. b) Gerani, C.; Hewkin, T. Molinari, F.; Bernardi, A.; Comotti, A.; Goodman, J. M. e Paterson, I. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5173. c) Massamune, S.; Sato, T.; Byeong, M. K. e Wollmann, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8279.

3.5 Enantiosseletividade .

A metodologia de auxiliares quirais⁸² busca a utilização de compostos enantiomericamente puros, principalmente de origem natural, de forma que possam ser facilmente ligados ao substrato aquiral, participar da reação induzindo assimetria em seguida possam ser removidos preservando a quiralidade da molécula de interesse e do próprio auxiliar.

Na reação entre um aldeído e um enolato contendo auxiliar quiral, a estereoquímica do aduto aldol é governada por tres fatores: a) a configuração do enolato, b) qual face diastereotópica do enolato reage e c) qual face diastereotópicas do aldeído reage.

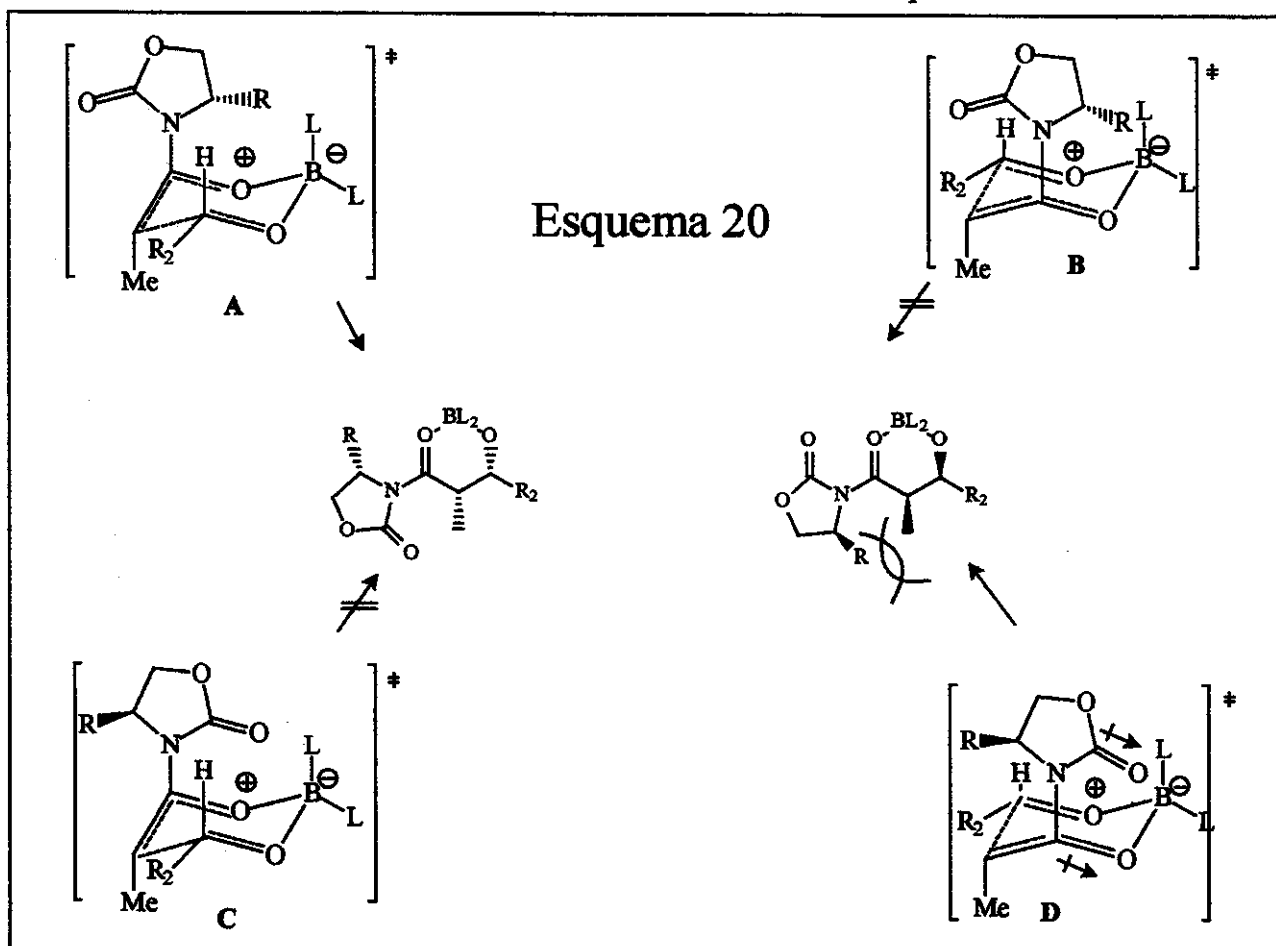
A imida **53b**, introduzida por Evans e colaboradores⁸⁰, demonstra grande eficiência na preparação enantiosseletiva de adutos aldóis. Os enolatos de geometria *Z* são preparados por tratamento da imida **53b** com Bu₂BOTf e DIPEA (Esquema 19).



Na reação do enolato quiral derivado da imida **53b** com aldeídos, a diastereoseletividade facial do enolato resulta de uma preferência conformacional decorrente da minimização dos dipolos entre as ligação C=O da oxazolidinona e ligação C-O do grupo acila, esta conformação é fixada pela ressonância da imida. Além disto a projeção de uma interação estérica entre a metila com o substituinte do auxiliar quiral (Esquema 19; C), pode desfavorecer um estado de transição que leve a formação do isômero C, favorecendo o isômero D que está livre desta interação. Esta observação é corroborada pela falta de seletividade para imidas quirais acetiladas que, sem a presença do grupamento metila adicional, não discriminam as faces diastereotópicas do enolato .

No esquema 20 estão ilustrados os quatro estados de transição diastereoisoméricos que podem levar aos isômeros *syn* a partir de um enolato de boro de geometria *Z* e mostra a formação

preferencial de um dos isômeros na reação do enolato quiral com o aldeído a partir de suas faces preferenciais. Nos estados de transição A e D, o substituinte R do centro quiral é orientado *exo* ao estado de transição cíclico enquanto que em B e C o mesmo substituinte é orientado *endo*, sendo esta última orientação uma disposição desfavorecida por interações estéricas. Entre os modelos A e D, o ultimo deve ser energeticamente desfavorável devido as interações não-ligantes mencionadas anteriormente, além do alinhamento desfavorável dos dipolos.

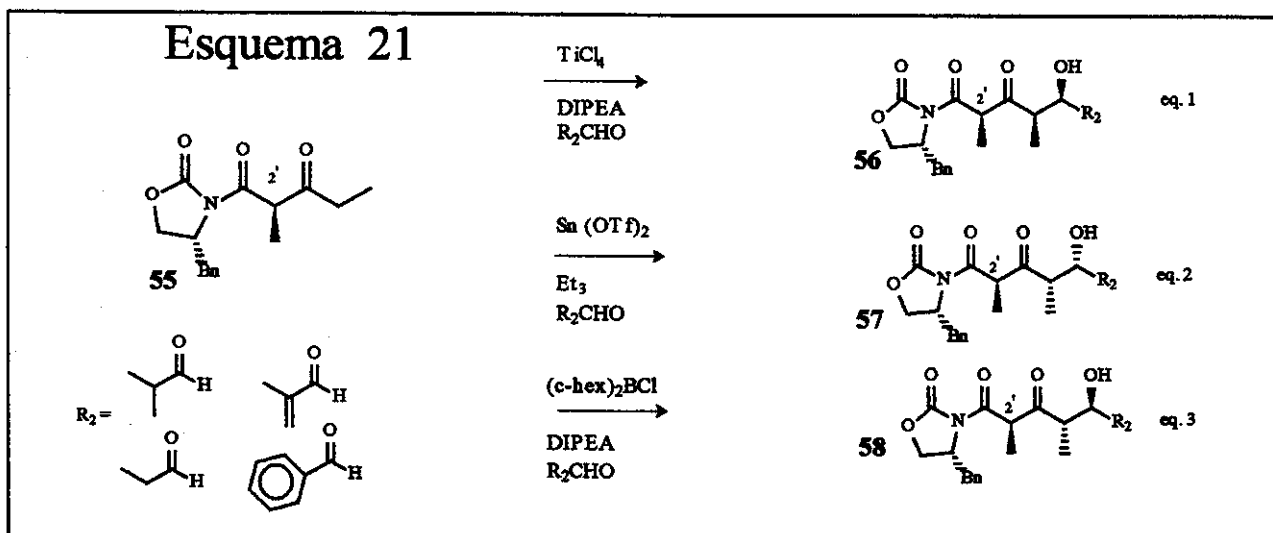


Esta metodologia foi ampliada com o uso de enolatos quirais de boro que se comportam como equivalentes sintéticos de di- e tripropionatos e que podem ser utilizados com alta eficiência na síntese de derivados polipropiônicos. A reação de β-cetoimididas⁸³ 55 desenvolvida por Evans tem o resultado estereoquímico controlado pelo centro assimétrico em C₂, três dos quatro

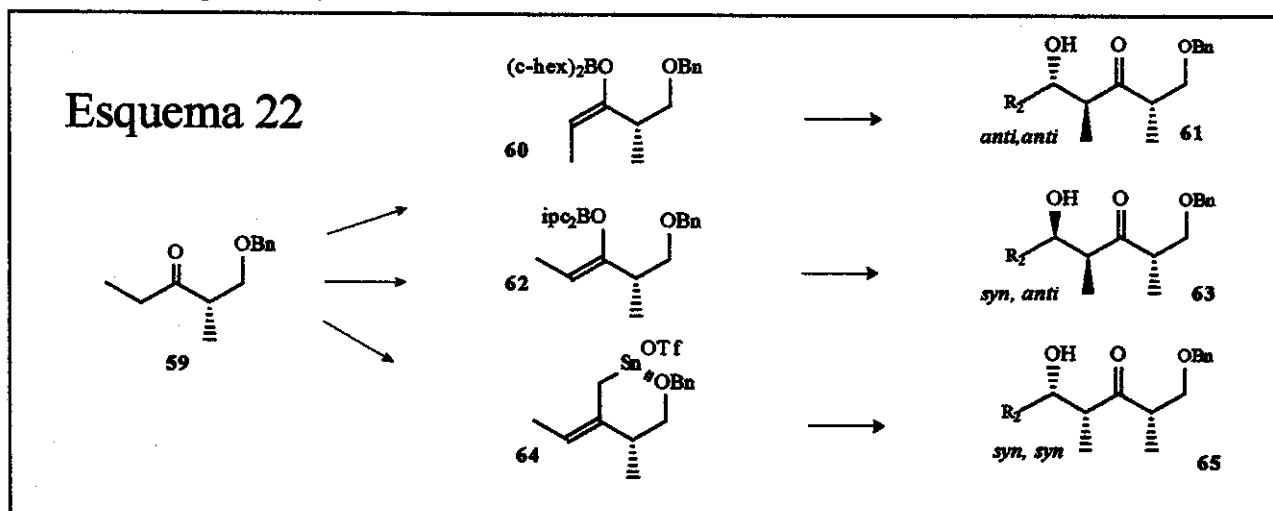
⁸² Seyden-Penne, J. In 'Chiral Auxiliaries and Asymmetric Synthesis', John Wiley & Sons, Inc. New York, 1995.

⁸³ a) Evans, D. A.; Ng, H. P.; Clark, J. S.; Rieger, D.L. *Tetrahedron*, 1992, 48, 2127. b) Evans, D. A.; Clark, J. S.; Matternich, R.; Novack, V. J.; Sheppard, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 866. c) Evans, D. A.; Ennis, M.D. e Lee, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 1154.

diastereoisômeros (relação entre C₄'-C₅') podem ser preparados estereoseletivamente (Esquema 21).



Ainda no sentido de buscar maior eficiência na síntese de derivados polipropionatos, Paterson⁸⁴ e colaboradores desenvolveram equivalentes sintéticos de dipropionatos derivados da cetona 59 (Esquema 22)⁸⁵.

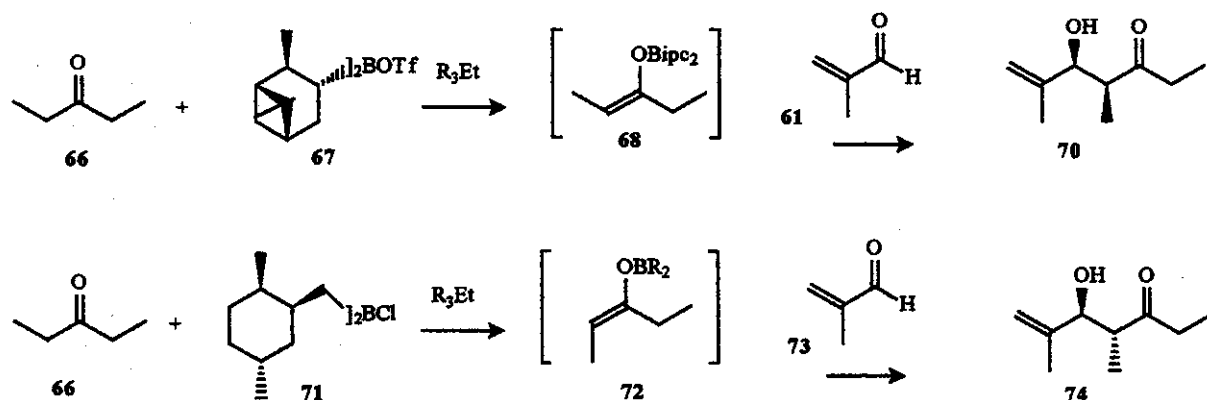


Na preparação do equivalente sintético de tripropionato 70 e 74, a enolização de etilcetonas foi realizada na presença de reagentes quirais de boro (Esquema 23).

⁸⁴ Paterson, I. *Pure & Appl. Chem.* 1992, 64, 1821.

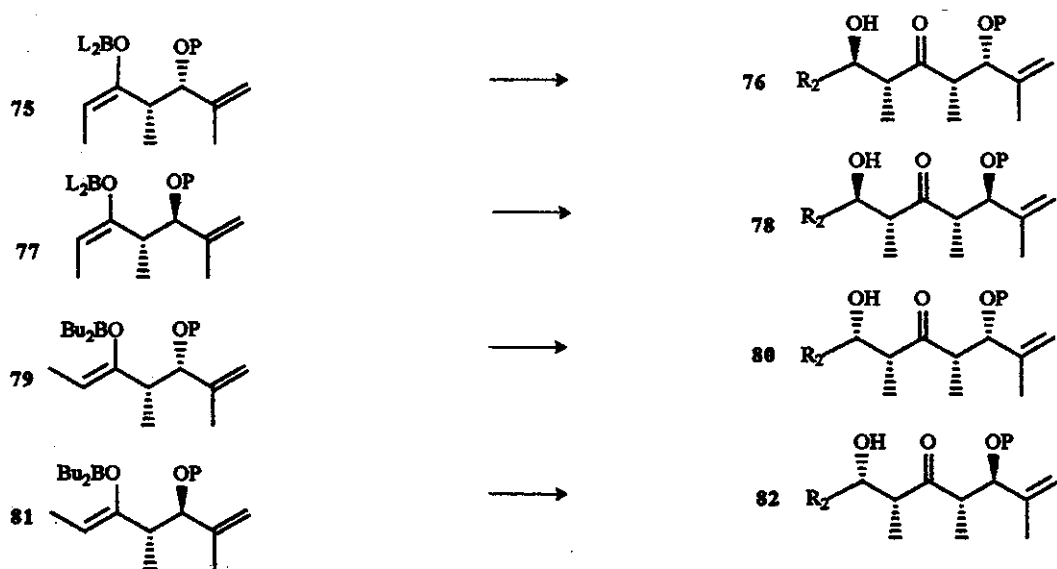
⁸⁵ a) Bernardi, A.; Capelli, A. M.; Comotti, A.; Gennari, C.; Gardner, M.; Goodman, J. M. e Paterson, I. *Tetrahedron* 1991, 47, 3471. b) Vulpetti, A.; Bernardi, A.; Gennari, C.; Goodman, J. M. e Paterson, I. *Tetrahedron*, 1993, 49, 685.

Esquema 23



A utilidade desta estratégia pode ser estendida com a reação aldólica dos isômeros **70** *syn* ou **74** *anti* (Figura 23) na forma dos enolatos (E)-**75** e **77** ou (Z)-**79** e **81**, com posterior redução estereosseletiva da cetona e a hidroboração do alqueno (Esquema 24).

Esquema 24



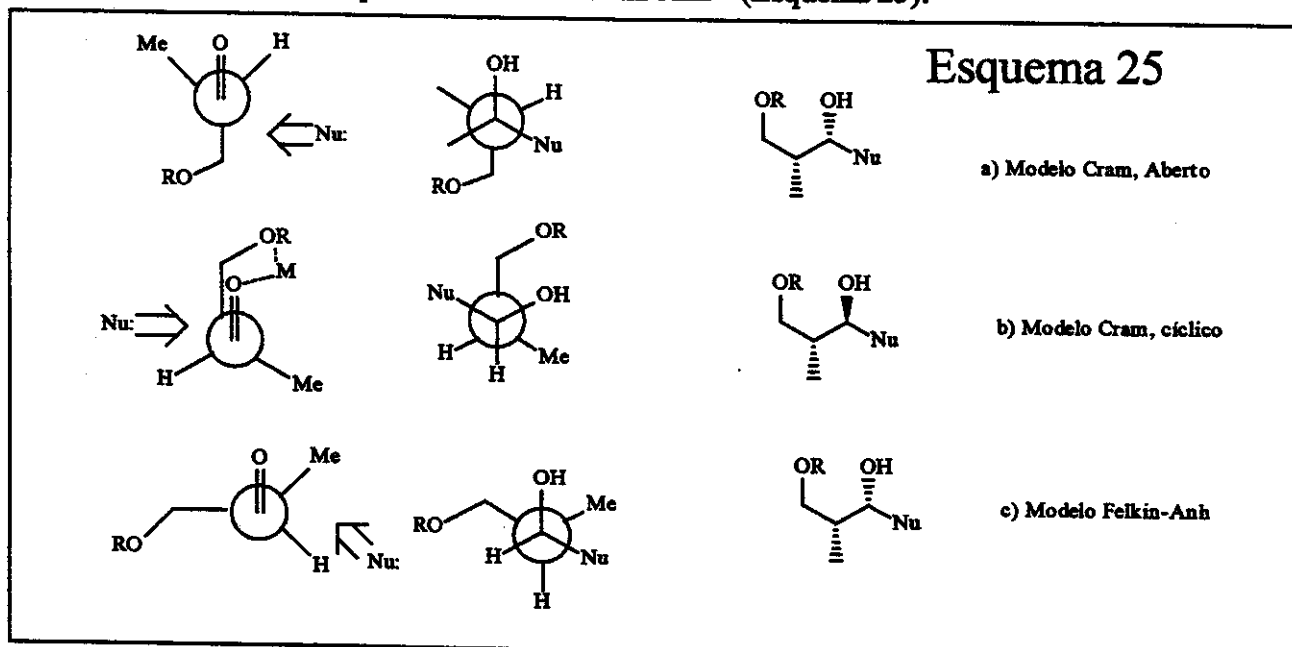
L = cicloexila

3.6 Diastereosseletividade dupla.

A diastereosseletividade dupla em reações aldólicas ocorre quando um enolato quirál reage com um aldeído quirál, podendo resultar em níveis de seletividade muito superiores àqueles observados quando apenas um dos reagentes é quirál.

Para exemplificar, podemos examinar a reação entre o aldeído quirál com enolato aquirál e compara-la com outra em que ambos são quiráls. Na reação entre o aldeído com um centro quirál na posição alfa à carbonila e um enolato aquirál dois produtos diastereoisôméricos podem ser formados numa proporção que reflete a seletividade facial inerente do aldeído.

A seletividade facial do aldeído pode ser interpretada nos modelos de Cram aberto⁸⁶, cíclico quelado⁸⁷ ou ainda pelo modelo de Felkin-Anh⁸⁸ (Esquema 25).



No modelo de Cram aberto, o grupo mais volumoso posiciona-se antiperiplanar à carbonila e o ataque do nucleófilo se dá pela face onde está orientado o grupo substituinte menor, favorecendo neste caso a formação do isômero *syn*.

O modelo cíclico é aplicado quando houver um metal capaz de quelar-se a dois ou mais centros básicos de um aldeído, por exemplo, um substituinte oxigenado ou nitrogenado em α ou β .

⁸⁶ Cram, D.J.; Abd Elhafez, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 5828. b) Cram, D.J. e Kopecky, K.R. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 2748.

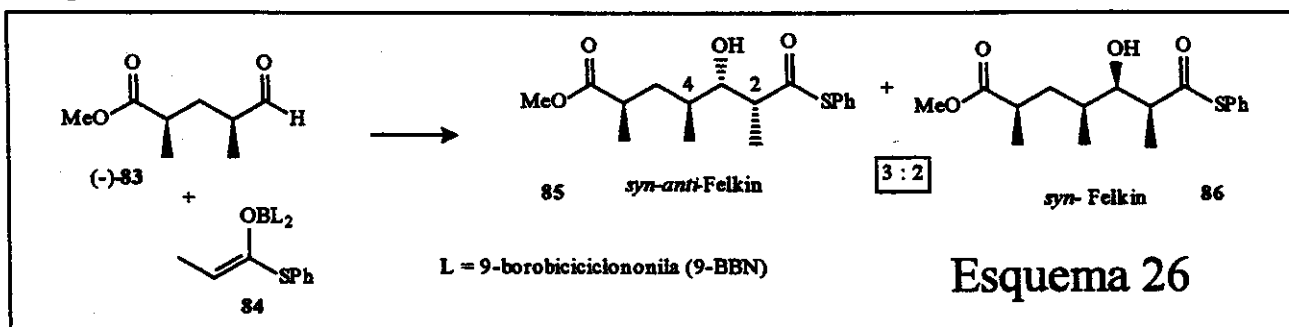
⁸⁷ Cram, D. J. e Wilson, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 1245. b) Morrison, J. D. e Mosher, H. S. 'Asymmetric Organic Reaction'; American Chemical Society, Washington, D.C. 1976; pp. 414-415.

⁸⁸ Cherest, M.; Felkin, H. e Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* 1968, 2199. b) Anh, N. T. e Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.* 1976, 155. c) idem. *Nouv. J. Chim.* 1976, 1, 61.

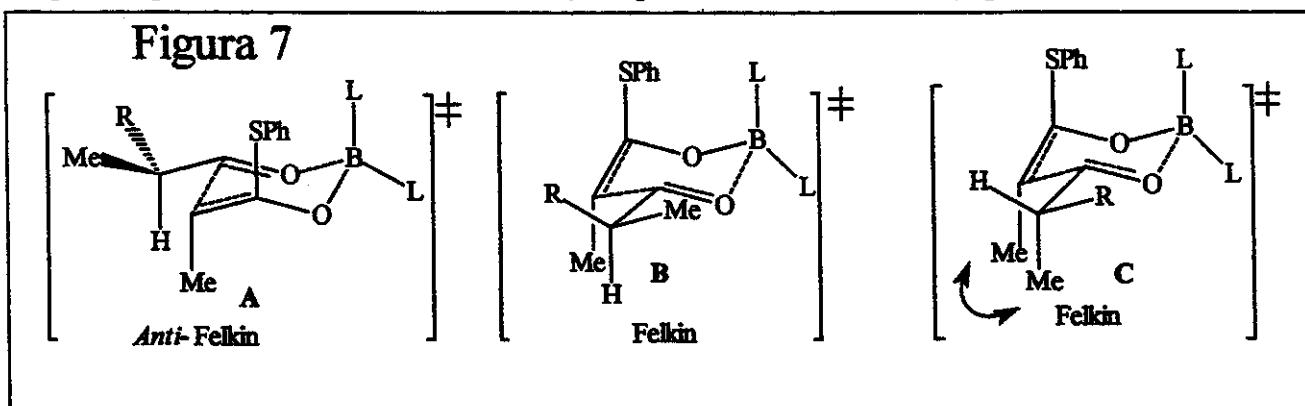
à carbonila. Nesta conformação, a carbonila sofre adição preferencial pela face menos impedida resultando na formação preferencial do isômero *anti*.

No modelo de Felkin-Anh o aldeído assume uma conformação que posiciona o grupo mais volumoso ou mais facilmente polarizável (σ^* de baixa energia) perpendicular à carbonila e a adição ocorre preferencialmente pela face também menos impedida.

Na reação entre o aldeído quiral (-)-83 com o enolato aquiral 84, a preferência facial do aldeído resultou em uma mistura de isômeros com pequeno excesso do isômero *anti*-Felkin 85 (Esquema 26).



A preferência pelo ataque anti-Felkin para enolatos de boro de configuração *Z* pode ser explicada pelo modelo de estado de transição tipo Zimmerman-Traxler (Figura 7).

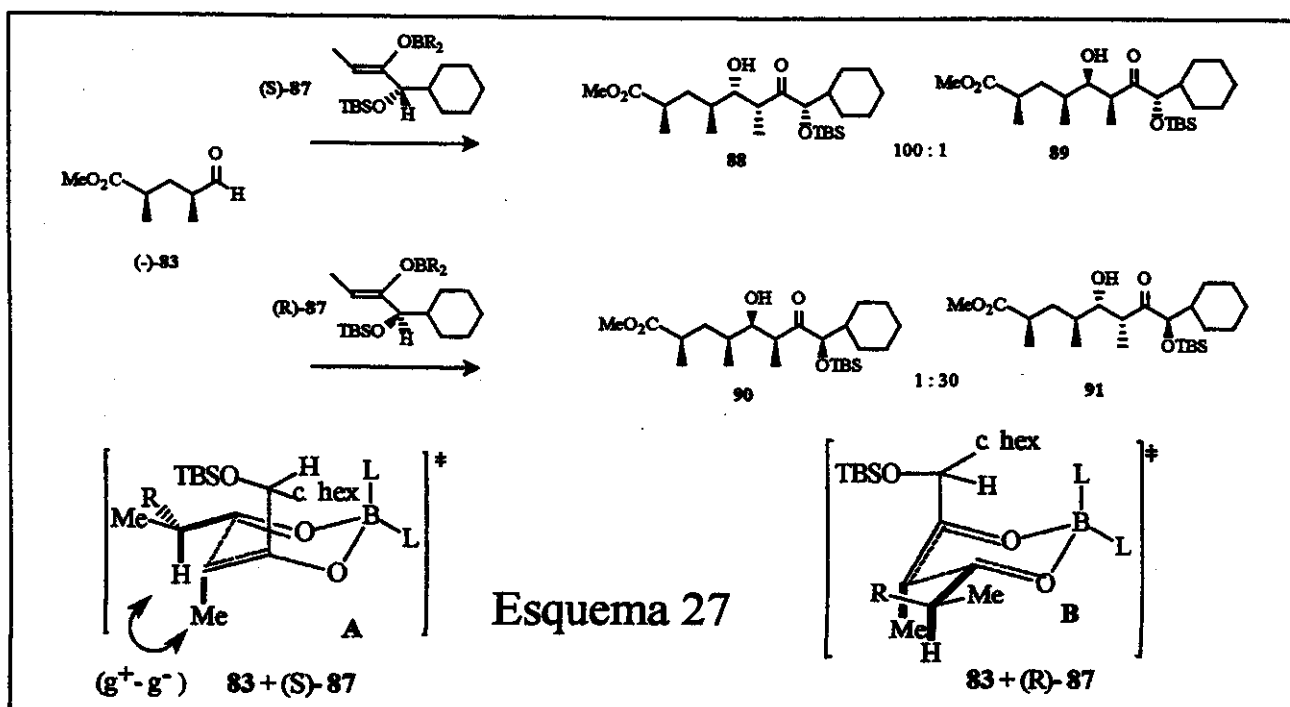


Uma análise destes modelos mostra que para uma adição tipo Felkin no aldeído (-)-83 (Figura 7, C), a conformação dos grupos na posição α do aldeído pode gerar interações desfavoráveis do tipo 1,3-diaxial, denominada de pentano-gauche ou conformação *syn*-pentano ($g^+ - g^-$). Se com objetivo de minimizar esta interação, o grupo menor posicionar-se para interagir com a metila do enolato (como no modelo B), esta minimização cria outra interação mais drástica que posiciona o grupamento R na face em que o aldeído seria atacado. Logo, uma forma de minimizar estas interações pode ser alcançada (modelo A) mudando-se a face do aldeído o que

explica o favorecimento da estereosseletividade *anti*-Felkin (relação 3,4-*anti*) para enolatos Z de boro com aldeídos quirais contendo centro assimétrico α à carbonila.

Quando o enolato também é quiral, então podemos ter a preferência facial do aldeído somando-se ou não a do enolato, o que caracteriza a situação de diastereosseletividade dupla.

Na reação entre o aldeído quiral (-)-83 e o enolato quiral (S)-87 formaram-se os diastereoisômeros 88 e 89 na proporção >100:1 (esquema 27). A mudança da quiralidade apenas do enolato produz os isômeros 90 e 91 na proporção de 1:30. Em ambos os casos as proporções são superiores àquela obtida (esquema 26) na reação entre o enolato aquiral 84 e o aldeído (-)-83 (Esquema 27)⁸⁹.



O elemento que determina a seletividade facial do enolato Z é a conformação onde o grupo maior (cicloexila) está afastado do centro reacional dirigindo o hidrogênio para os ligantes do boro e o grupo médio (OTBS) para a ligação em formação (estrutura A, esquema 27).

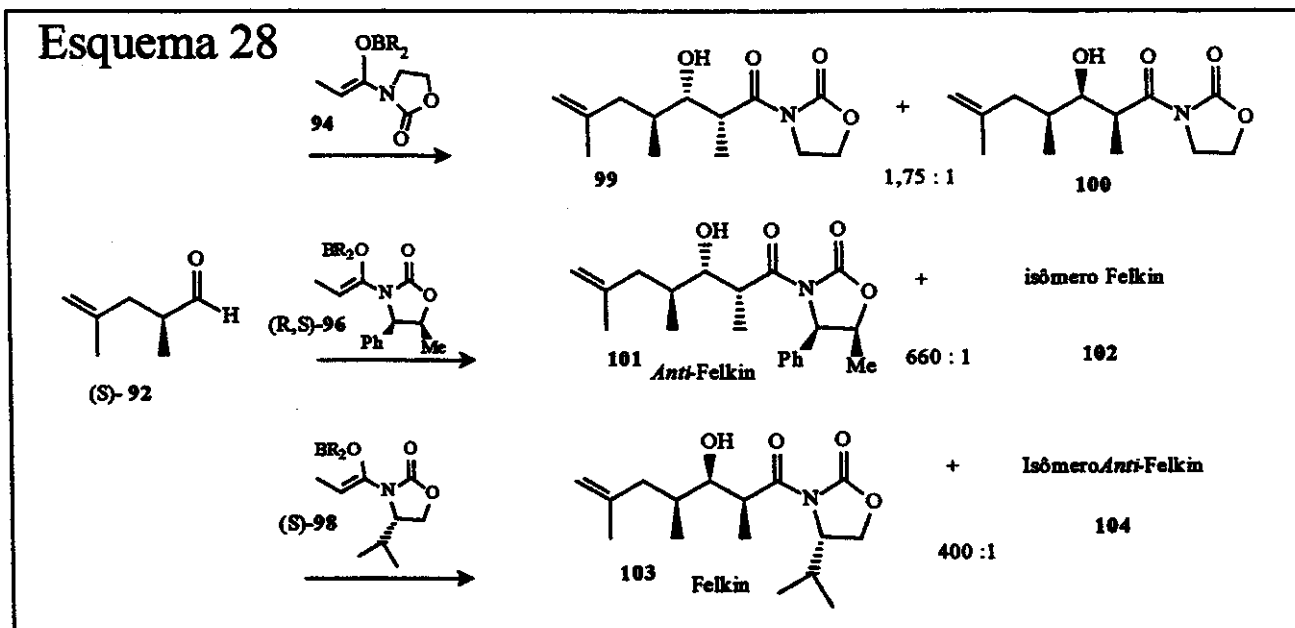
A seletividade do aldeído é derivada da minimização da interação pentano gauche⁺ - gauche⁻ (ou conformação *syn*-pentano)⁹⁰ no estado de transição semelhante à cadeira, que conduz à adição *anti*-Felkin à carbonila que possui o grupo maior do centro α à carbonila do aldeído orientado *exo* em relação ao centro reacional. A adição Felkin exigiria o posicionamento da cadeia carbônica do aldeído na posição pseudo axial que é altamente desfavorável.

⁸⁹ Masamune, S.; Choy, W.; Kerderski, F.A. J.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 1566.

As espécies (-)-83 e (S)-87 representam o denominado par casado que ocorre quando a preferência facial de um e outro se reforça conduzindo a uma maior diastereoseletividade, enquanto as espécies (-)-83 e (R)-87 representam o par não-casado no qual a preferência facial de um dos reagentes é oposta a do outro, resultando na formação de outra série isomérica geralmente com níveis de seletividade inferiores as do par casado (esquema 27).

Em um outro exemplo⁹¹ (Esquema 28), o aldeído quiral (S)-92 reagindo com o enolato aquiral 94 formou uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 1,75 : 1, enquanto as reações de (S)-92 com (R,S)-96 e (S)-98 formam exclusivamente 101 e 103 na proporção de 660 : 1 e 400 : 1, respectivamente.

Este é um exemplo claro onde a quiralidade do enolato de boro direciona o curso estereoquímico da reação (controle do reagente). O conceito de par casado pode ser reconhecido, neste exemplo, na reação entre (S)-92 e (R,S)-96.



O fato de mesmo o par não casado mostrar ainda uma alta estereosseletividade demonstra o grande potencial da metodologia de enolatos de boro de oxazolidinonas quirais.

⁹⁰ Roush, W. R. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4151. Contém referências de enolatos E e Z em reações aldólicas.

⁹¹ a) Evans, D. A.; Bartoli, J. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 807. Para exemplos mais recentes de dupla estereosseletividade ver: b) Evans, D. A.; Dart, M. D.; Duffy, J.L. e Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 9073. c) Evans, D. A.; Yang, M. G.; Dart, M.J. e Duffy, J.L. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 1957. d) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L. e Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 4322.

ERITROMICINA

4. Eritromicina.

4.1. Introdução.

A história da síntese da eritromicina é um capítulo a parte na síntese orgânica. Este macrolídeo polioxigenado de 14 membros com alta atividade antibiótica contra bactérias Gram positivas talvez seja um dos projetos mais explorados na química orgânica sintética, embora o composto seja acessível em grandes quantidades a partir do crescimento de cultura de *Streptomyces erythreus*. A motivação para sua síntese esteve inicialmente na complexidade estrutural em razão da grande quantidade de centros assimétricos e grupos funcionais presentes neste macrolídeo polioxigenado e resultou em uma imensa contribuição ao desenvolvimento de novas metodologias e estratégias na área de síntese orgânica.

Mais recentemente, o desenvolvimento de cepas resistentes a esta família de antibióticos, fez ressurgir o interesse no desenvolvimento de metodologias de síntese eficientes na medida que, à semelhança do que ocorreu para a família das penicilinas, vários antibióticos macrolídicos modificados semi-sintéticos já encontram uso em clínica médica.

As sínteses descritas para a eritromicina e seus derivados possuem um padrão de semelhança pois, com exceção de Woodward⁹² e mais recentemente Martin⁹³ que executaram a etapa de glicosilação, todos os demais voltam seus esforços para a síntese da aglicona (macrolídeo sem o açúcar) ou do seco-ácido (cadeia aberta, desconectada na ligação éster) correspondente.

O fechamento do anel baseia-se na ativação do hidroxiácido e na observação de efeitos conformacionais particulares desses sistemas, como apontado por Woodward⁹² e Stork⁹⁶. Nesta etapa os grupos protetores das hidroxilas desempenham um papel fundamental dificultando ou favorecendo a adoção de conformações favoráveis à ciclização. É essencial reduzir a liberdade conformacional da cadeia do seco-ácido e várias estratégias tem sido explorada com esta finalidade. Uma rigidez conformacional pode ser introduzida pela proteção das hidroxilas em C₃ e C₅ na forma cíclica (Esquema 29, A).

Outra alternativa, adotada por Paterson⁹⁷ e Mulzer⁹⁸, é a incorporação de olefinas na cadeia carbônica pois, diminuindo-se a quantidade de carbonos tetrahédricos, diminui-se também as interações transanulares permitindo conformações mais favoráveis à ciclização. A restrição conformacional do segundo segmento da cadeia carbônica tem sido feita com a proteção cíclica das hidroxilas em C₉ e C₁₁, onde foi verificado que a hidroxila na conformação (S) em C₉ favorece a ciclização.

Os seco-ácidos são preparados, em geral, pelo acoplamento de fragmentos quirais menores que são obtidos a partir de produtos naturais abundantes, por resolução ótica ou por síntese assimétrica.

As primeiras sínteses se valeram de intermediários cíclicos para controle estereoquímico relativo e posterior resolução ou até da utilização de derivados de degradação química da própria eritromicina. As sínteses em sua maioria destacam-se pela elegância, criatividade de suas estratégias e pelo desenvolvimento de reações e/ou metodologias para solução dos problemas apresentados.

4.2. Síntese de Woodward⁹².

A síntese de Woodward para a eritromicina-A baseia-se na preparação e acoplamento de dois fragmentos principais, macrolactonização do seco-ácido e glicosilação (Esquema 29).

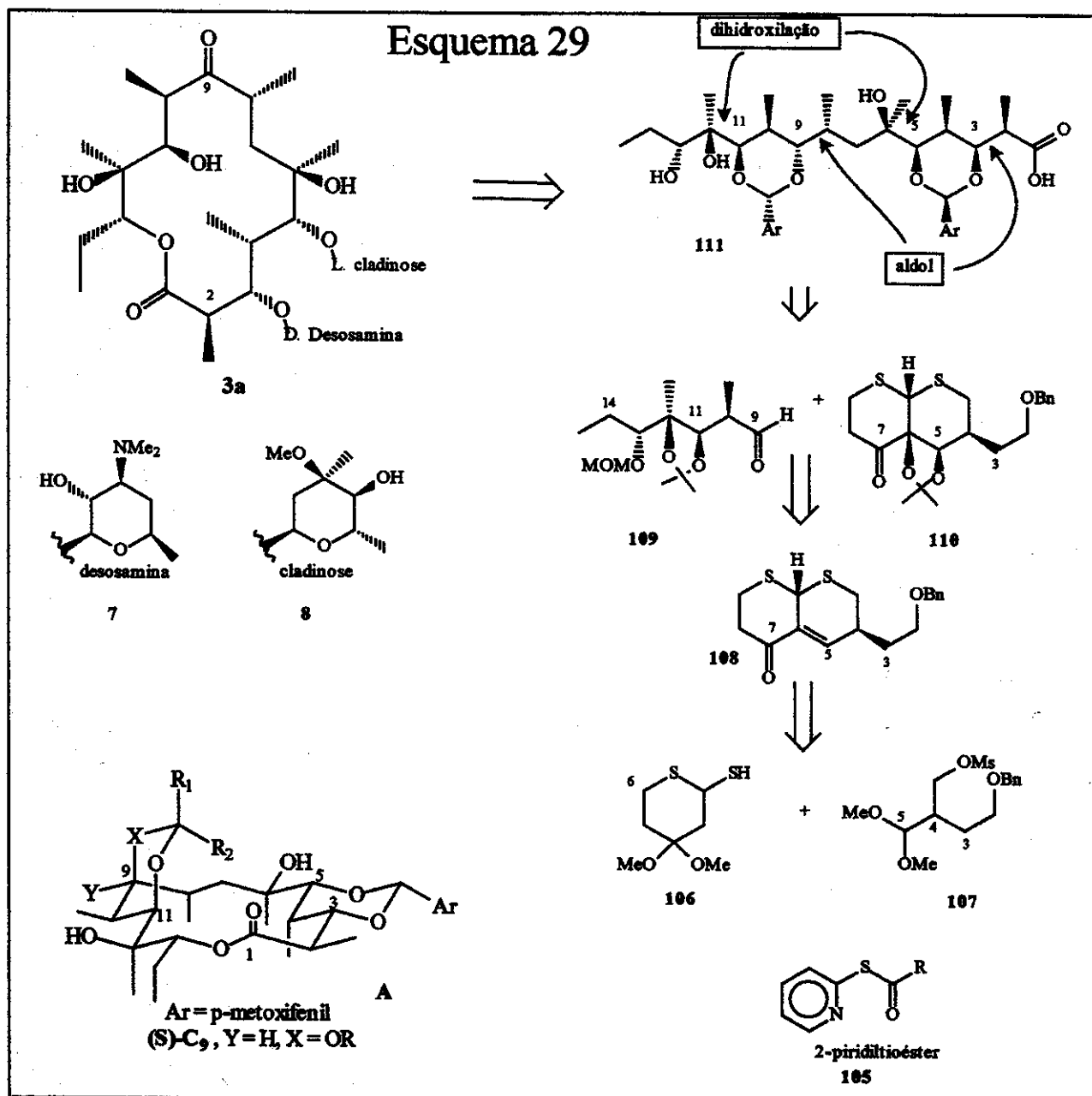
Os fragmentos 109 e 110 foram elegantemente preparados explorando a similaridade estereoquímica e estrutural dos segmentos o que possibilitou a utilização da mesma abordagem sintética na preparação de ambos. O controle da estereoquímica relativa foi assegurada pela reação em sistema conformacionalmente rígido e a configuração absoluta origina-se da indução assimétrica da D-prolina na reação aldólica dos derivados de 106 e 107, com posterior separação do diastereoisômero desejado por cristalização.

Para a macrolactonização do seco-ácido uma ampla investigação estrutura/reatividade foi conduzida por Woodward e colaboradores pois, mesmo com a utilização do reagente para dupla ativação do hidroxíácido (2-piridiltioéster, 105), as primeiras tentativas não tiveram sucesso para os derivados onde C₅-C₆ estava protegido na forma de acetonídeo e C₉ estava na forma de acetato correspondente (Y=OAc e X=H) e para o derivado em que C₃ e C₅ estava na forma do derivado benzilídeo e as hidroxilas em C₉, C₁₁ e C₁₂ estavam livres (A, Esquema 29).

Das várias modificações estruturais realizadas com a finalidade de otimizar a macrolactonização, o melhor resultado obtido (70% de rendimento) foi alcançado quando utilizou-se a proteção cíclica das hidroxilas de C₃ e C₅ e de C₉ e C₁₁ na forma dos benzilídeos acetais correspondentes e o álcool de configuração S em C₉. Após a glicosilação, a síntese foi concluída em 56 etapas e 0,01% de rendimento total.

⁹² Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K.P.; Sakan, K.; Ward, D.E.; Au-Yeung, B.-W.; Balaram, P.; Brownw, L.J.; Card, P. J.; Chen, C.H.; Chênevert, R.B.; Fliri, A.; Frobel, K.; Gais, H. -J.; Garrat, D.G.; Hayakawa, K.; Heggie, W.; Hesson, D.P.; Hoppe, D.; Hoppe, I.; Hyatt, J. A.; Ikeda, D.; Jacobi, P. A.; Kim, K.S.; Kobuke, Y.; Kojima, K.; Krowicki, K.; Lee, V. J.; Leutert, T.; Malchenko, S.; Martens, J.; Matthews, R. S.; Ong, B.S.; Press, J. B.; Rajan Babu, T.V.; Rousseau, G.; Sauter, H. M.; Suzuki, M.; Tatsuta, K.; Tolber, L.M.; Truesdale, E.A.; Uchida, I.; Ueda, Y.; Uyehara, T.; Vasella, A.T.; Vladuchick, W. C.; Wade, P. A.; Willians, R. M. e Wong, H. N.-C. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3210, 3213 e 3215.

Esquema 29



4.3. Outras Sínteses.

As duas sínteses completas destes macrolídeos são aquelas descritas por Woodward⁹² para o eritromicina A e por Martin e colaboradores⁹³ para a eritromicina B, além destas, outras sínteses descrevem a preparação da aglicona ou da cadeia carbônica precursora, o seco ácido destes macrolídeos. Destes exemplos fazem parte a síntese de Corey⁹⁴ para o eritronolideo-A e -B, síntese de Masamune⁹⁵ para o 6-desoxieritronolideo-B, a síntese de Stork⁹⁶ para um seco ácido equivalente do eritronolideo-B, a síntese de Paterson⁹⁷ para o 9(S)-dihidroeritronolideo, a síntese de Mulzer⁹⁸ para o eritronolideo-B, a síntese de Hoffmann⁹⁹ para o 9-(S)-dihidroeritronolideo-B e a síntese de Evans¹⁰⁰ para o 6-desoxieritronolideo-B.

4.4. Outras Abordagens.

Varias abordagens não menos criativas foram reportadas para a síntese do hidroxíácido precursor da eritromicina ou dos fragmentos. Heathcock¹⁰¹, Deslongchamps¹⁰², Danishefsky¹⁰³, Chamberlin¹⁰⁴, Nakata e Kinoshita¹⁰⁵, Nakata¹⁰⁶, Hanessian¹⁰⁷, Miljkovic¹⁰⁸, Yonemitsu¹⁰⁹

⁹³ Martin, S.F.; Hida, T.; Kim, P.R.; Loft, M e Haggson, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 3193.

⁹⁴ a) Corey, E. J.; Trybulsky E. J.; Melvin Jr.; C. S.; Nicolaou, K. C.; Secrist, J. A.; Lett, R.; Sheldrake, P. W.; Falck J. R.; Falck, J. R.; Brunelle, D. J.; Haslanger, M. F.; Kim, S.; Yoo, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 4618. b) Corey, E. J.; Kim, S.; Nicolaou, K.C.; Melvin, L. S.; Jr.; Brunelle, D J.; Falk, Jr.; Lett, R.; Sheldrake, P. W.; *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100,4620.

⁹⁵ referência 46.

⁹⁶ a) Stork, G.; Paterson, I e Lee, F.K.C. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 4686. b) Stork, G. e Rychnovsky, S.D. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 1565.

⁹⁷ Paterson, I; Laffan, D.D.P. e Rawson, D.J. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 1461. b) Paterson, I. e Rawson, D.J. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 7463.

⁹⁸ a) Mulzer, J.; Kirstein, H. M.; Buschmann, J.; Lehmann, C. e Luger, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 910. b) Mulzer, J.; Kirstein, H. M.; Buschmann, J. e Luger, P. *Synthesis*, 1992, 215.

⁹⁹ Stürmer, R.; Ritter, R.; Hoffmann, R.W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 101.

¹⁰⁰ Evans, D.A. e Kim, A. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 53.

¹⁰¹ a) Heathcock, C.H. *Current Trends in Organic Synthesis*. (Edited by H. Nozaki), p.27. Pergamon Press, New York. (1983). b) Heathcock, C. H.; Young, S. D.; Hagen, J. P.; Pilli, R. e Badertscher, U. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2095. c) Hoagland, S.; Morita, Y.; Lu Bai, D.; Märki, P-H.; Kees, K.; Brown, L. e Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4730.

¹⁰² Deslongchamps, P. In 'Stereoselective Effects in Organic Chemistry'. pp330-335. Pergamon Press, Oxford (1983).

¹⁰³ a) Danishefsky, S.J.; Larson, E.R. e Askim, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 6457. b) Myles, D.C.; Danishefsky, S.J. e Schulte, G. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1636.

¹⁰⁴ Chamberlin, A. R.; Dezube, M.; Reich, S. H. e Sall, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 6247.

¹⁰⁵ Nakata, M.; Arai, M.; Tomooka, K.; Ohsawa, N. e Kinoshita, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 62, 2618.

¹⁰⁶ Nakata, T.; Fukui, M. e Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2219 e 2223.

¹⁰⁷ Hanessian, S. e Rancourt, G. *Can. J. Chem.* 1977, 55, 1111. b) Hanessian, S.; Rancourt, G. e Guindon, Y. *Can. J. Chem.* 1978, 56, 1843.

¹⁰⁸ Miljkovic, M.; Gličlorijević, M.; Satoh, T. e Miljkovic, D. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1379.

¹⁰⁹ a) Tone, H.; Nishi, T.; Oikawa, Y.; Hikota, M. e Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4569. b) Hikota, M.; Tone, H.; Horita, K. e Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 7.

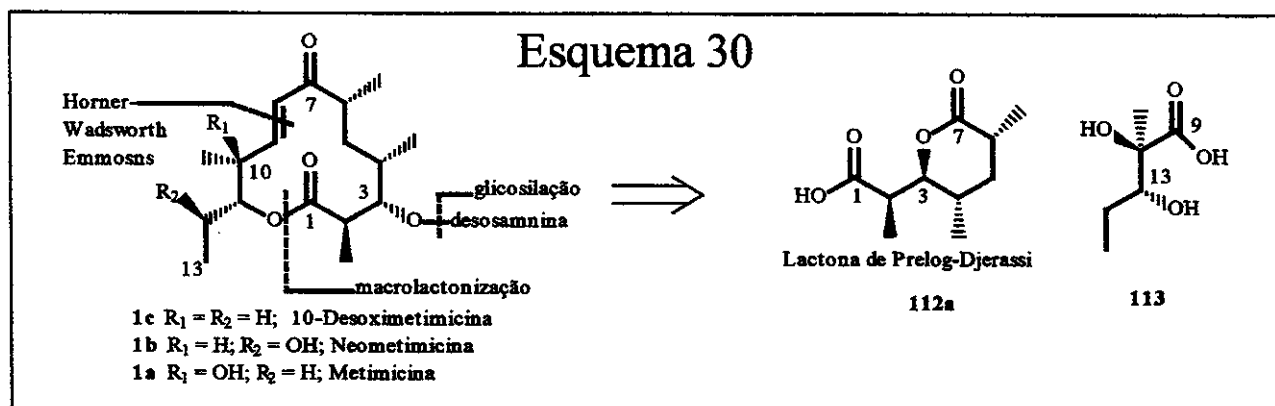
**ANTIBIÓTICOS MACROLÍDICOS POLIOXIGENADOS DE 12-
MEMBROS**

5. Antibióticos macrolídicos polioxigenados de 12-membros.

5.1. Introdução.

São três os compostos que fazem parte desta família e possuem estrutura estreitamente relacionadas: a metimicina (**1a**), a neometimicina (**1b**) e o 10-desoximetimicina (**1c**) (Esquema 30). Os três compostos apresentam atividade antibiótica sendo a metimicina a mais ativa, embora não tanto quanto seus análogos de 14 e 16-membros. A síntese destes compostos, além do desafio sintético, tem sido estimulada pelo interesse no desenvolvimento de análogos que possam potencializar a atividade desses compostos.

As sínteses descritas para os macrolídeos de 12-membros, em sua maioria, baseiam-se numa estratégia convergente com o acoplamento de dois segmentos contendo as características estereoquímicas e funcionalidades adequadas para então proceder à etapa de macrolactonização. O segmento menor 113 com dois centros assimétricos tem sido geralmente preparado a partir de produtos ou intermediários de origem natural¹¹⁰ e o segmento maior, contendo quatro centros assimétricos, geralmente passa pela utilização de um equivalente sintético da ou pela própria lactona de Prelog-Djerassi (**112a**).



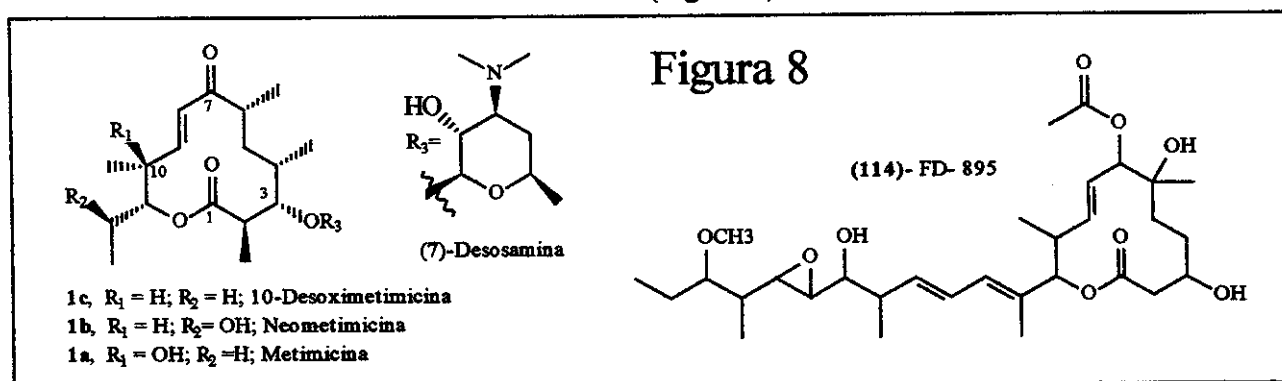
A estratégia linear é pouco utilizada e o controle estereoquímico baseia-se na utilização de sistemas conformacionalmente rígidos e/ou centros assimétricos pré-existentes, para dirigir a introdução de novos centros assimétricos. A configuração absoluta foi obtida de precursores quirais como os carboidratos ou da resolução de misturas racêmicas. As ciclizações, com exceção de um exemplo realizado via reação de Horner-Wadsworth-Emmons, foram realizadas pela lactonização intramolecular.

¹¹⁰ Bergel'son, L.D.; Dyathlovitskaya, E.D.; Tichy, M. e Veronkova, V.V. *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* 1962, 1612.

5.2. Isolamento.

A metimicina **1a** foi isolada¹¹¹ pela primeira vez da cultura do *Streptomyces* M-2140 e desta cultura foi também isolada a neometimicina¹¹² (**1b**). A 10-desoximetimicina¹¹³ (**1c**), denominada inicialmente por YC-17, foi isolada juntamente com os dois macrolídeos anteriores, da cultura de *Streptomyces venezuelae* MCRL-0376. Recentemente, Cane e colaboradores¹¹⁴ isolaram o 10-desoximetinolídeo (~25 mg/L) da cultura do *Streptomyces venezuelae* ATCC-15439 que cresceu na presença de um inibidor de monooxigenase.

K.Mizoue e colaboradores¹¹⁵ reportaram o isolamento (~ 1,8mg/L) de um novo macrolídeo da cultura de *Streptomyces Hygroscopicus* A-9561, o FD-895 (**114**) que demonstrou forte atividade citotóxica *in vitro* contra células tumorais mas não demonstrou atividade antibiótica. Sua estrutura plana foi proposta a partir de estudos de RMN e suas configurações relativa e absoluta ainda não foram determinadas (Figura 8).



5.3. Determinação da estrutura e configuração.

Djerassi e colaboradores¹¹⁶ iniciaram a determinação da estereoquímica destes macrolídeos e estabeleceram a configuração absoluta dos centros de C₄ e C₆ a partir da degradação química dos macrolídeos (esquema 31).

¹¹¹ Donin, M. N.; Pagano, J.; Dutcher, J. D. e McKee, C. M. *Antibiot. Annu.* 1953-54, Medical Encyclopedia, Inc., New York, pag 179.

¹¹² a) Djerassi, C. e Halpern, O. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 2022. b) idem. *Tetrahedron* 1958, 3, 255.

¹¹³ Kinumaki, A. e Suzuki, M. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1972, 744.

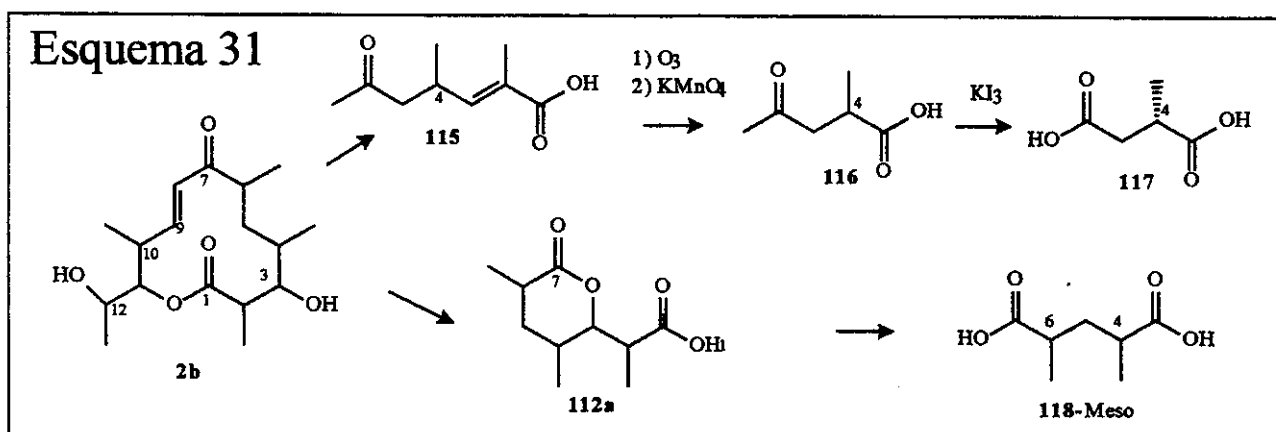
¹¹⁴ Cane, D. E. e Lambalot, R. H. *J. Antibiot.* 1992, 45, 1881.

¹¹⁵ Seki-Asano, M.; Okazaki, T.; Yamagishi, M.; Sakai, N.; Takayama, Y.; Hanada, K.; Morimoto, S.; Takatsuki, A. e Mizoue, K. *J. Antibiot.* 1994, 47, 1395.

¹¹⁶ a) Djerassi, C. e Halpern, O. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 2022. b) idem. *Tetrahedron* 1958, 3, 255.

O ácido 6-oxo-2,4-dimetil-2-heptenóico **115** obtido como produto de degradação do neometinolídeo quando submetido à ozonólise e oxidação forneceu o ácido (-)- α -metil-levulínico **116** que quando submetido à oxidação com KI_3 forneceu o ácido (-)- α -metilsuccínico **117**.

Outro produto de degradação dos macrolídeos, a lactona **112a**, foi convertido ao ácido meso- α,α' -dimetilglutárico **118** e a configuração do carbono contendo as metilas foram determinadas como *cis* no composto **112a** e consequentemente em função do centro assimétrico em C_4 ser de configuração S, o centro em C_6 é de configuração R (Esquema 31).

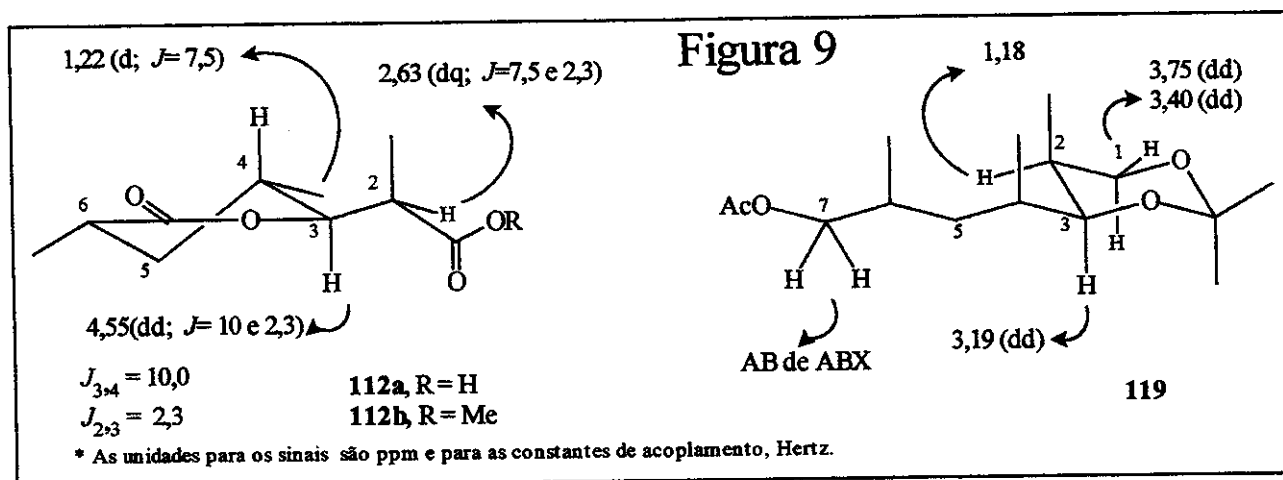


Tendo sido determinada a estereoquímica absoluta dos centros em C_4 e C_6 , Rickards e Smith¹¹⁷ elaboraram estudos de RMN- 1H para completar a determinação da configuração absoluta do macrolídeo e com isto corrigiram atribuições invertidas, inicialmente propostas por Batrakov¹¹⁸.

O espectro de RMN- 1H da lactona natural **112a** mostrou um duplo dubleto em 4,55 ppm ($J = 10$ e 2,3 Hz) para C_3 -H e um duplo quarteto em 2,63 ppm ($J = 7,5$ e 2,3 Hz) para C_2 -H. Irradiação em 4,55 ppm (hidrogênio carbinólico em C_3) transformou o sinal em 2,63 ppm em um quarteto ($J = 7,5$ Hz), confirmando o sinal como sendo de C_2 -H. A irradiação em 2,63 ppm, transformou o sinal de 4,55 ppm (C_3 -H) em dubleto ($J = 10$ Hz) e o dubleto em 1,22 ppm (C_4 -Me), em um singlete. Disto resulta que os valores da constante de acoplamento $J_{3,4}$ deve ser 10 Hz e o $J_{2,3}$ deve ser 2,3 Hz (resultados similares foram obtidos para o éster metílico da lactona).

¹¹⁷ Rickards, R.W. e Smith, R. M. *Tetrahedron Lett.* 1970, 1025.

¹¹⁸ Bergelson, L. D. e Batrakov, S. G. *Bull. Acad. Sci. U.S.S.R. Div. Chem. Sci.* 1966, 1982.



Como o valor da constante de acoplamento $J_{3,4}=10\text{Hz}$ é típica de acoplamento antiperiplanar, relacionando com a determinação prévia da configuração de C_4 como S e com a conformação meia cadeira preferida deste tipo de lactona, o centro assimétrico em C_3 foi determinado como de configuração S.

Para determinar a relação entre C_3 e C_2 na lactona **112a**, o éster metílico da lactona foi reduzido e transformado no derivado 1,3-dioxano acetilado **119**. O espectro de RMN- ^1H mostrou sinais resolvidos devidos a 5 hidrogênios na região entre 4,3 e 3,2 ppm que foram interpretados com auxílio da técnica de dupla irradiação (Figura 9). Os hidrogênios metilênicos de C_7 aparecem como uma porção AB de um sistema ABX enquanto os hidrogênios em C_1 como dois duplos dubletos em 3,75 e 3,40 ppm e o hidrogênio em C_3 como duplo dubleto em 3,19 ppm.

A irradiação do hidrogênio de C_2 em 1,18 ppm transforma os duplos dubletos referentes aos hidrogênios de C_1 e C_3 em dubletos com perda do acoplamento de menor intensidade o que implica numa relação sinclinal entre os hidrogênios de C_1 , C_2 e C_3 (**119**, na figura 9). Baseado nas relações ângulo diedro/ constante de acoplamento e que a conformação mais estável do anel dioxano é aquela em que o hidrogênio de C_2 está synclinal com os hidrogênios de C_1 e C_3 , (a outra conformação cadeira para o anel dioxano teria o grupo maior na posição axial, uma situação desfavorável em relação a representada). Consequentemente como C_3 apresenta a configuração S, o centro em C_2 foi atribuído como de configuração S em **119** e de configuração R na lactona. Desta forma foi estabelecida a configuração do segmento C_1 - C_7 dos macrolídeos de 12-membros, através do composto lactônico derivado da degradação oxidativa desses macrolídeos.

A determinação da estereoquímica para o restante dos centros foi completada pelo mesmo grupo¹¹⁹. Os hidrogênios olefinicos de C_8 e C_9 mostram no espectro de RMN- ^1H uma constante de acoplamento de $\sim 16\text{Hz}$, típica de acoplamento *trans*. A configuração de C_{10} e C_{11} foi determinada

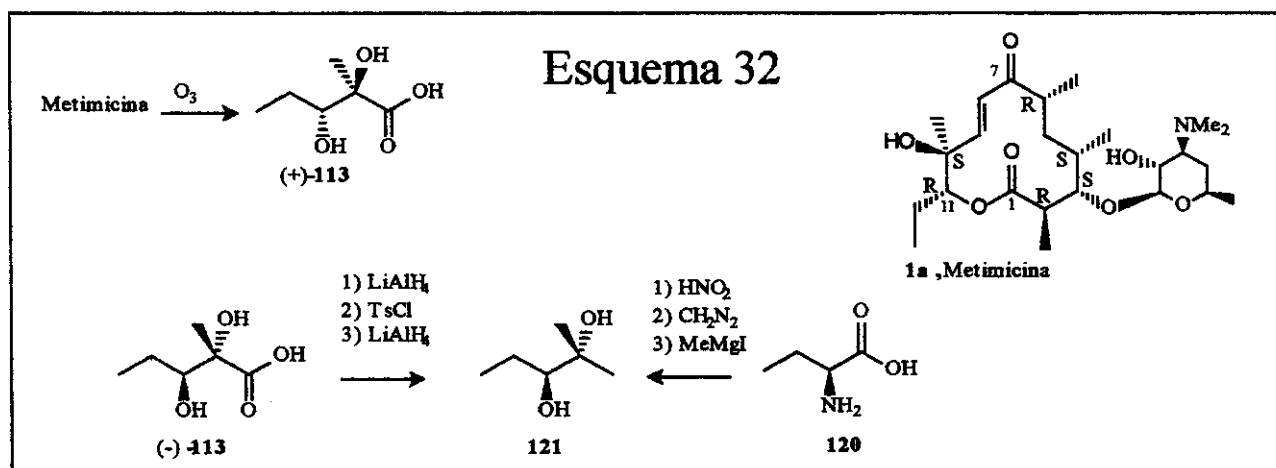
¹¹⁹ Manwaring, D.G.; Rickards, R. W. e Smith, R. M. *Tetrahedron Lett.* 1970, 1029.

pela análise do fragmento derivado da ozonólise da metimicina, o ácido (+)-2,3-dihidróxi-2-metilpentanóico (+)-113, que demonstrou ser o isômero *eritro* por comparação com o ácido *eritro* racêmico.

Para determinação da configuração absoluta, o ácido racêmico foi submetido a uma resolução que forneceu, o *eritro*-(-)-2,3-dihidróxi-2-metilpentanóico (-)-113. Este ácido foi transformado no diol 121 e também a S-(+)-butirina (120) foi transformada no mesmo diol.

Sendo a configuração absoluta da (+)-butirina conhecida e no processo não ocorre inversão do centro, determinou-se que o centro assimétrico C₃ do ácido (-)-113 é S e como a relação com C₂ é *eritro*, isto implica que C₂ do ácido (-)-113 é de configuração S.

Sendo o ácido (-)-113 enantiômero daquele obtido na ozonólise da metimicina, os centros C₂ e C₃ são determinados como R e R, transportando esta estereoquímica para a metimicina, temos C₁₀ e C₁₁ como S e R (Esquema 32).



A configuração absoluta da porção glicídica, a desosamina 7 (3,4,6-tridesoxi-3-dimetilamino-D-xylo-hexose) em sua forma livre já havia sido determinada anteriormente a estes trabalhos¹²⁰ faltando apenas a configuração do hidrogênio anomérico quando ligado à aglicona.

Um dubleto em 4,45 ppm com $J = 7,3$ Hz foi comparado com o hidrogênio anomérico de outros glicosídeos contendo a β -D-desosamina, e pela sua relação *trans* com o hidrogênio vizinho em C_{2'}, determinou-se sua configuração como sendo S.

¹²⁰ a) Bolton, C. H.; Foster, A. B.; Stacey, M. e Webber, J. M. *J. Chem. Soc.* 1961, 4831. b) Hofheinz, W. e Grisebach, H. *Tetrahedron Lett.* 1962, 377. c) Woo, P.W.K.; Dion, H.W.; Durhan, L. e Mosher, H.S. *Tetrahedron Lett.* 1962, 735.

5.4. Sínteses descritas na literatura.

5.4.1 Síntese da Metimicina, segundo Masamune¹²¹.

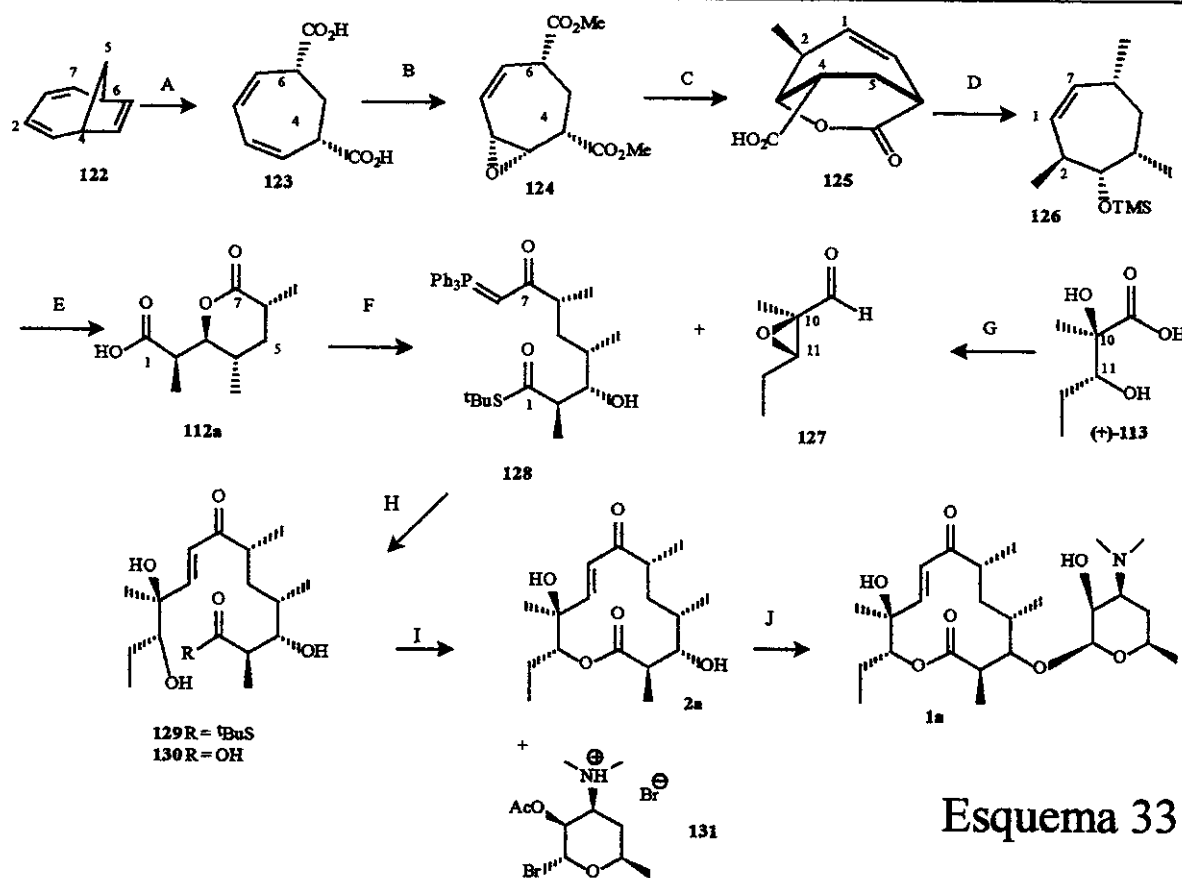
A estratégia de Masamune envolve o acoplamento dos fragmentos 128 e 127, a preparação dos derivados enantiomericamente puros através da resolução de racematos e de sistemas cíclicos para controlar a estereosseletividade, a ciclização através de macrolactonização e, finalmente, a glicosilação da aglicona com desosamina. A síntese de Masamune para a metimicina é a única síntese completa para os macrolídeos de 12-membros.

O fragmento menor 127 foi preparado por resolução do ácido *eritro*-2,3-dihidróxi-2-metilvalérico 113. O ácido (+)-113 foi esterificado e tosilado no álcool secundário para formação de um epoxiéster que foi reduzido ao aldeído 127, com DIBAL-H.

A preparação do fragmento maior 128 utiliza o biciclotrieno 122 que após hidroboração e clivagem oxidativa forneceu o ácido dicarboxílico 123. A epoxidação e adição de dimetil cuprato de lítio gera os centros assimétricos em C₂ e C₃ em 125. A redução completa dos dois grupos carboxílicos e a clivagem oxidativa da olefina fornecem diretamente a lactona de Prelog-Djerassi 112a que foi homologada à cetofosforana 128 racêmica. Este racemato foi resolvido com o fragmento menor enantiomericamente puro 127 e separado na etapa da macrolactonização.

Os fragmentos 127 e 128 foram acoplados via reação de Wittig e o epóxido hidrolizado. Para a macrolactonização foram utilizadas duas abordagens: a) hidrólise do tioéster 129, formação do anidrido misto com anidrido trifluoroacético e macrolactonização (25% de rendimento) e b) tratamento do hidroxítioéster com diacetato de mercúrio, em acetonitrila sob alta diluição, seguida da desililação forneceu o metinolídeo 2a em 25-30% de rendimento. A etapa final envolveu a glicosilação do bromidrato da 1-β-2-diacetildesosamina 131 (50% de rendimento) e, após remoção do protetor acetil, a síntese foi completada em 24 etapas e 0,6 % de rendimento total a partir de 122 (Esquema 33).

¹²¹ a) Masamune, S.; Kim, C. U.; Wilson, K. E.; Spessard, G.O.; Georgiou, P. E. e Bates, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 3512. b) Masamune, S.; Yamamoto, H.; Kamata, S. e Fukuzawa, A. *ibid.* 1975, 3513.



A) i. Si_2BH , H_2O_2 . ii. $\text{Al}(\text{O}^t\text{Bu})_3$, p-benzoquinona. iii. formilação. iv. NaIO_4 . B) i. MCPBA. ii. CH_2N_2 .
 C) Me_7CuLi . D) i. LiAlH_4 . ii. TsCl . iii. TMSCl . iv. LiCuH_2 . E) KMnO_4 . F) i. formação do cloreto de ácido. ii. TIS^tBu .
 iii. KOH . iv. TBSCl . v) KOH . vi. $\text{M,N}'$ -carbonildiimidazol. vii. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$. G) i. resolução. ii. CH_2N_2 . iii. TsCl .
 iv) Et_3N . v) DIBAL-H. H) i. Wittig. ii. H_3O^+ . I) i. $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$. ii. TFA. J) Et_3N , MeOH .

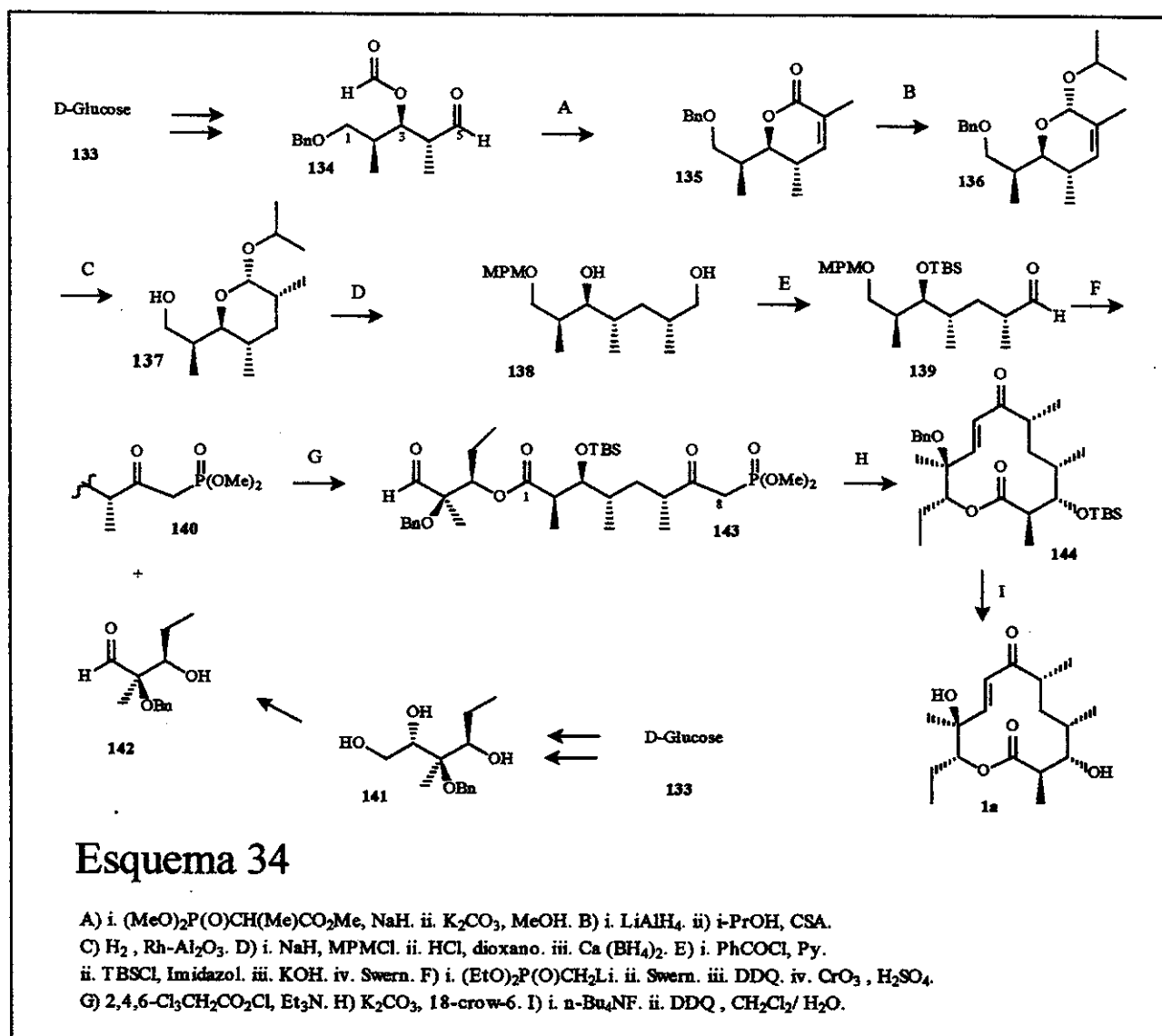
5.4.2 Síntese do Metinolídeo segundo Yonemitsu¹²².

Nesta síntese a D-glucose foi utilizada como precursora dos fragmentos ácido carboxílico 140 e o álcool 142 que foram esterificados e a ciclização foi conduzida numa abordagem distinta das anteriores, sendo realizada pela formação de ligação olefínica via acoplamento de Horner-Wadsworth-Emmons (H-W-E). O fragmento menor 142, em sua forma enantiomericamente pura, foi preparado a partir da D-glucose (133). A lactona 135 foi reduzida ao lactol, fornecendo o anômero α que proporcionou aumento da estereoseletividade na redução da olefina durante a geração do centro estereogênico em C_6 de 137. O lactol 137 foi então transformado no aldeído 139 pela hidrólise ácida do lactol, redução, proteção seletiva da hidroxila secundária e oxidação de

¹²²Tanaka, T; Oikawa, Y.; Nakajima, N.; Hamada, T e Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 2203. b) Oikawa, Y.; Tanaka, T; Hamada, T. e Yonemitsu, O. *ibid.* 1987, 35, 2202. c) Oikawa, Y.; Tanaka, T. e Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 3647.

Swern da hidroxila primária. Este aldeído **139** foi transformado no cetofosfonato **140** pela adição do ânion de lítio do dietilfosfonato de metila e pela oxidação da hidroxila em C₇.

Os fragmentos foram esterificados pela metodologia de Yamaguchi e a macroclicização ocorreu em alto rendimento via olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (92% de rendimento). A desproteção de **144** das hidroxilas em C₃ (resultado distinto ao de Ireland (pag. 50), que não alcançou a desproteção do grupo OTBS do 10-desoximetinolídeo) e da hidroxila em C₁₀ forneceu o metinolídeo em 20 etapas e 9% de rendimento total. Deve-se ressaltar que estes cálculos partem de intermediários avançados da D-glucose e que apenas um novo centro assimétrico foi criado durante a sequência descrita (Esquema 34)



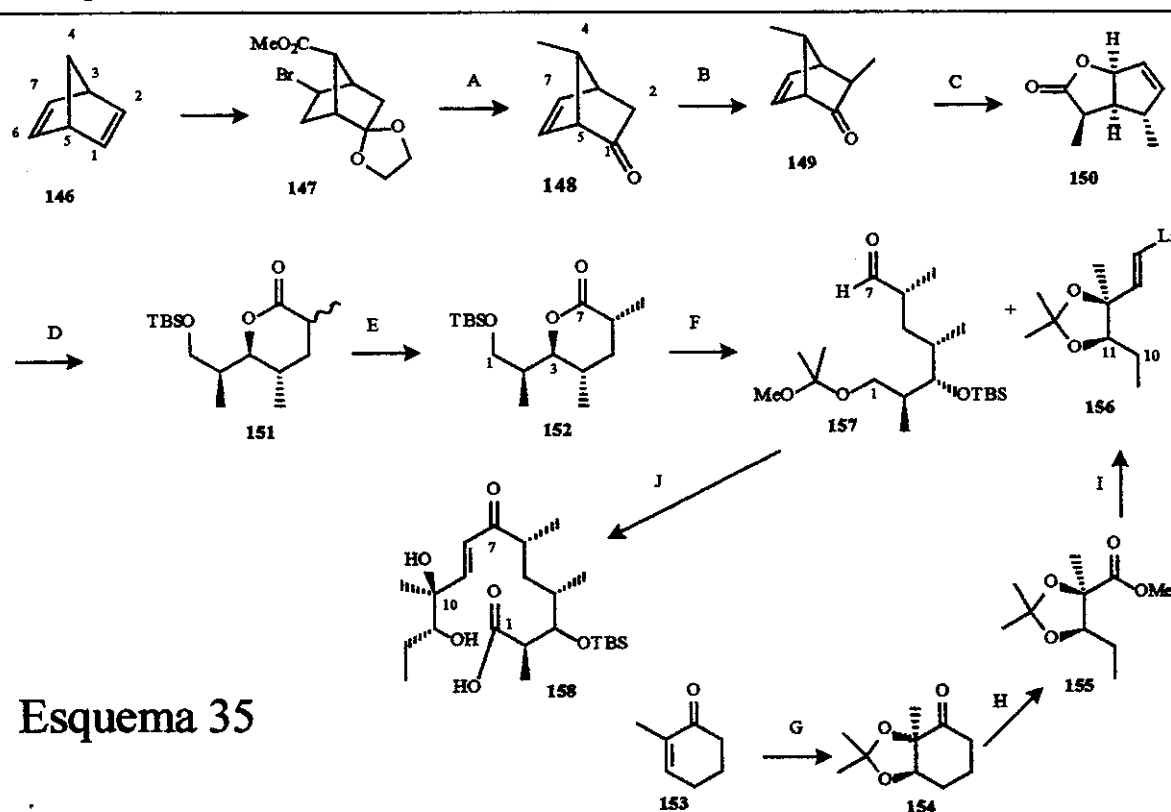
5.4.3 Síntese Formal do Metinolídeo, segundo Grieco¹²³.

O desenvolvimento da síntese formal do metinolídeo racêmico baseou-se no acoplamento dos fragmentos **156** e **157** e na preparação do seco-ácido **158**.

O fragmento menor foi preparado pela osmilação de **153** e posterior clivagem do anel, garantindo o controle estereoquímico das hidroxilas em C₁₀ e C₁₁.

O fragmento maior **157** foi preparado a partir de **149** que já contém os centros estereogênicos em C₃ e C₄. Duas metilações e duas oxidações de Baeyer-Villiger completam a construção dos centros assimétricos e funcionalizações necessárias ao intermediário **152**. Neste processo uma etapa de protonação cinética do enolato de lítio melhora a estereoseletividade para construção do centro estereogênico em C₆.

Após o acoplamento dos fragmentos **156** e **157**, a síntese do seco-ácido **158** foi concluída em 32 etapas e 0,07% de rendimento total, a partir de **149** (Esquema 35)



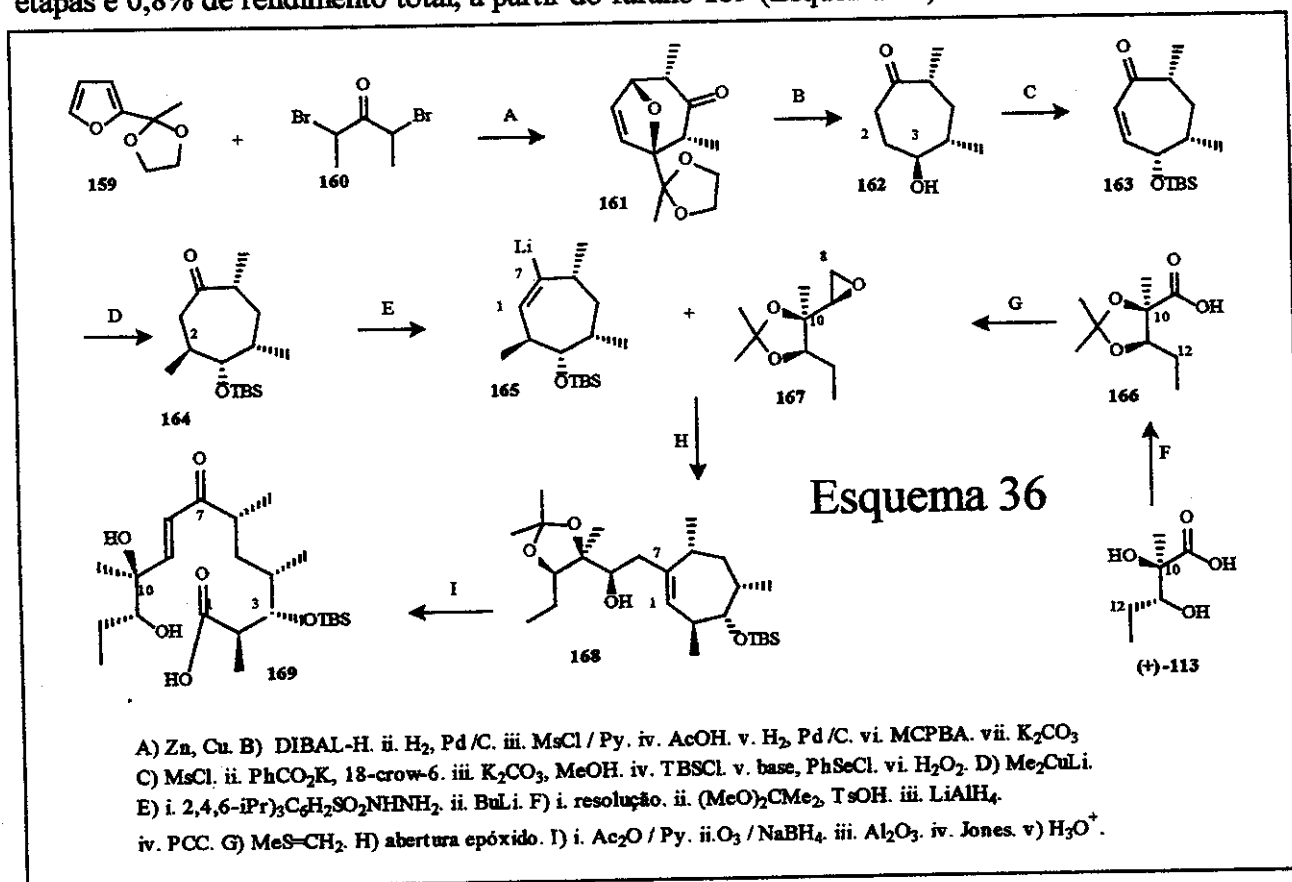
- A) i. LiAlH₄. ii. DBU. iii. TsCl. iv. NaI. v. LiAlH₄. vi. HCl B) LDA, MeI. C) i. MCPBA. ii. BF₃.
D) i. LiAlH₄. ii. H₂, PtO₂. iii. TBSCl. iv. CrO₃. 2Py. v. MCPBA. vi. LDA, MeI. E) LDA, H₃O⁺. F) i. TsOH.
ii. 2-metoxipropeno, PPTS. iii. LiAlH₄. iv. BzCl. v. TBSCl. vi. KOH. vii. CrO₃. 2Py. G) i. OsO₄.
ii. Me₂CO, CuSO₄, TsOH. H) i. LDA, Ac₂O. ii. O₃. iii. CH₂N₂. iv. (Ph₃P)₃ RhCl. I) i. DIBAL-H. ii. CBr₄, Ph₃P.
iii. BuLi. iv) Cp₂Zr (H)Cl. v. I₂. vi. BuLi. J) i. acoplamento. ii. MnO₂. iii. TsOH. iv. Jones. v. H₃O⁺.

5.4.4 Síntese Formal do Metinolídeo, segundo White¹²⁴.

A abordagem convergente desta síntese envolveu o acoplamento dos fragmentos principais 165 e 167. O fragmento menor 167 foi preparado a partir do ácido (+)-113 (obtido através de resolução) e o fragmento maior 165, obtido em sua forma racêmica, foi posteriormente resolvido pelo fragmento menor.

Adição do cátion oxalílico derivado de 160 introduziu os centros assimétricos em C₄ e C₆, a hidroxila inicialmente introduzida em C₃ do anel 162 requer a inversão da sua configuração não apenas para instalar a estereoquímica correta mas também como elemento de controle para a introdução do centro em C₂ na cetona 163.

O acoplamento do vinilítio 165 com o epóxido 167 forneceu a olefina 168 que foi clivada por ozonólise. A β-eliminação da hidroxila na forma do acetato estabeleceu a olefina *trans* em C₈-C₉ que, mediante oxidação de Jones e desproteção da hidroxila em C₃, forneceu o seco-ácido enantiomericamente puro 169 e o diastereoisômero correspondente (o fragmento menor foi utilizado como agente de resolução). A forma protegida do seco-ácido foi sintetizada em 22 etapas e 0,8% de rendimento total, a partir do furano 159 (Esquema 36).



¹²³ Grieco, P. A.; Ohfuné, Y.; Yokoyama, Y. e Owens, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4749.

¹²⁴ White, J. D. e Fukuyama, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 226.

5.4.5 Síntese Formal do Metinolídeo, segundo Ireland¹²⁵.

A abordagem de Ireland na síntese do seco-ácido da metimicina utilizou a D-glucose como fonte de quiralidade o que eliminou a necessidade de resolução e permitiu o controle estereoquímico pelo sistema cíclico para a introdução dos novos centros assimétricos.

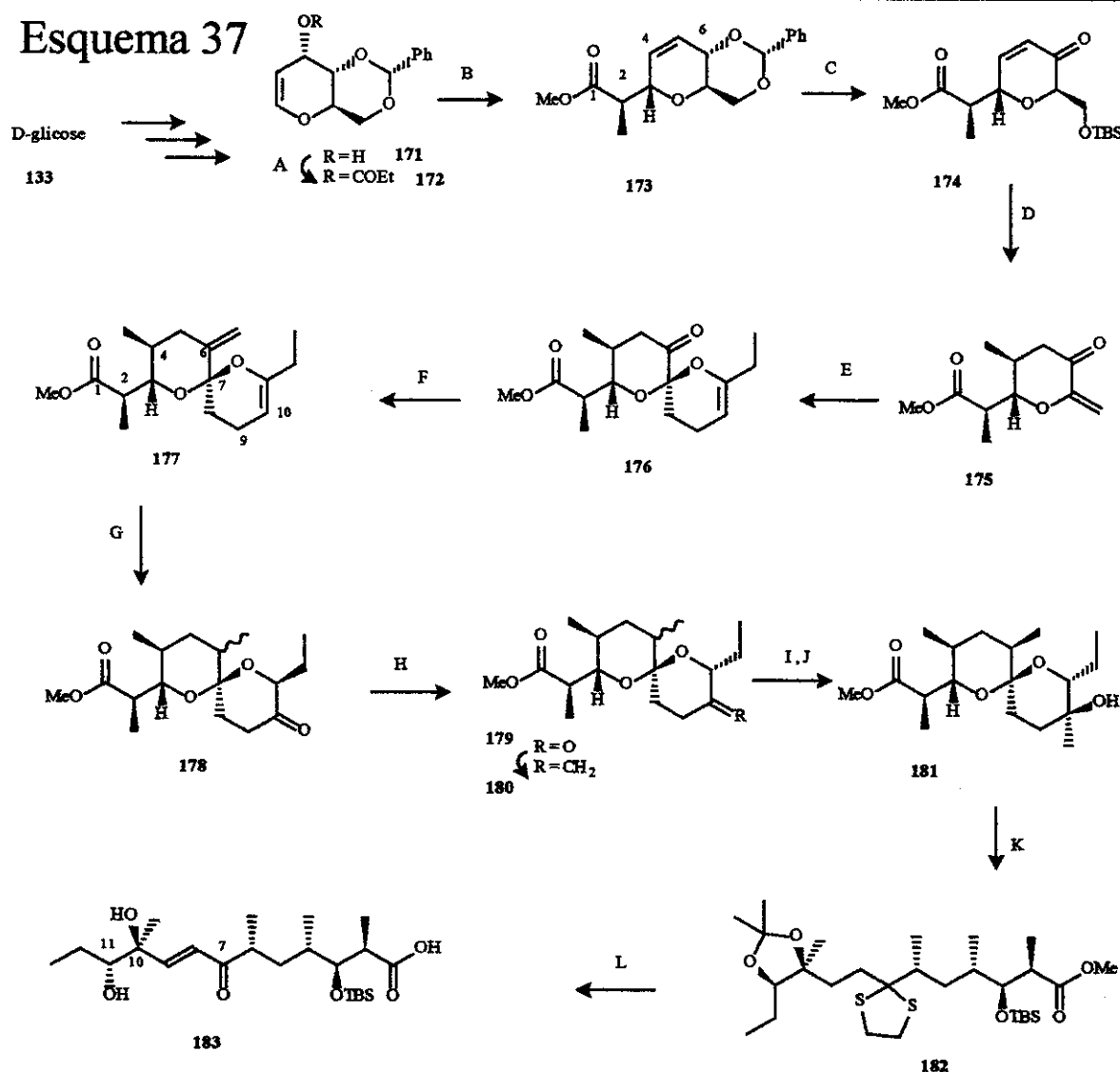
A quiralidade do álcool alílico derivado da D-alopiranosose 171 foi transferida por um rearranjo de Claisen do álcool propionilado 172 para a formação do centro C₃ que foi utilizado para controle da estereoquímica do centro em C₂. Adição 1,4 à enona 174 introduziu o centro C₄ de 175 que, nas condições de reação do tipo hetero Diels-Alder com a etilvinilcetona, forneceu o espirocetal 176 com 74% de regioseletividade. As preferências configuracional e conformacional do espirocetal 176, em conjunto com o efeito anomérico, foram utilizadas para a introdução dos centros assimétricos restantes.

A introdução do centro estereogênico C₆ em 178 de forma aleatória e do centro em C₁₁ na configuração contrária à desejada foram dificuldades contornadas pelo controle termodinâmico: a equilibração básica de 178 colocou o grupo etila em C₁₁ na posição equatorial e a equilibração ácida do espirocetal 180 posicionou a metila em posição equatorial.

As dificuldades maiores desta abordagem apareceram na etapa de abertura do espirocetal onde ocorreu substancial epimerização em C₆ e baixo rendimento. Após a desulfurização e introdução da olefina em C₇-C₈, a transformação do éster 182 no ácido carboxílico correspondente não pode ser conduzida sob saponificação devido a nova epimerização em C₆. Como alternativa o éster foi reduzido e reoxidado com reagente de Jones, seguido da desproteção do acetolídeo para fornecer o seco-ácido 183 em 34 etapas e 1,7% de rendimento total, a partir do álcool alílico 171.

¹²⁵ Ireland, R. E.; Daub, J. P.; Mandel, G. S. e Mandel, N. S. *J. Org. Chem.* 1983,48, 1312.

Esquema 37



A) $(EtCO)_2O$, DMAP. B) i. $LiN(SiMe_3)_2$, TBSCl. ii. PhH, $80^\circ C$, H_3O^+ . iii. CH_2N_2 . C) i. H_3O^+ . ii. TBSCl. iii. PDC. D) i. Me_2CuLi . ii. CSA. iii. $AcCl$, Py. E) Et_3N , $CH_2=CHCOEt$. F) $Ph_3P=CH_2$. G) i. H_2 / PtO_2 . ii. BH_3 , H_2O_2 . iii. Swern. H) i) DBU. ii) $Ph_3P=CH_2$. I) $BF_3 \cdot OEt$. J) $HgOAc$, $NaBH_4$. K) i. $(HSCH_2)_2$, $BF_3 \cdot OEt$. ii. $TsOH$, Me_2CO . iii. TBSCl, imidazol. L) i. $HgCl_2$, $CaCO_3$. ii. LDA, Me_3SiCl . iii. $Pd(OAc)_2$. iv) DIBAL-H. v. Jones. vi. H_3O^+

5.4.6 Síntese da forma protegida do 10-desoximetinolídeo, segundo Ireland¹²⁵.

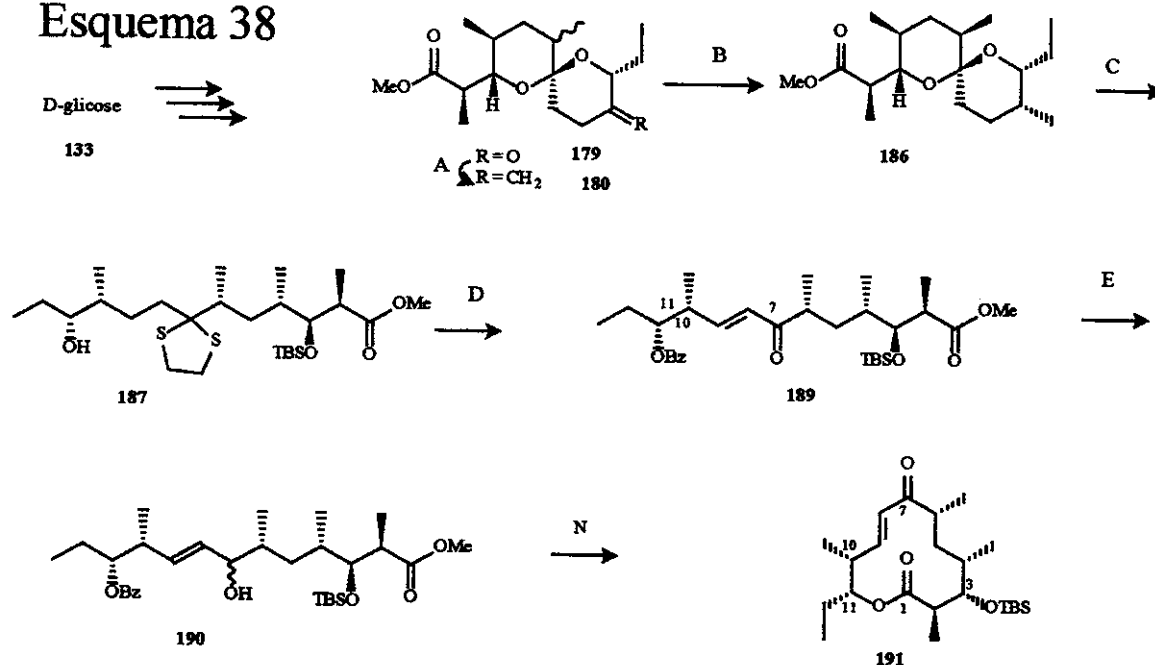
Para esta síntese foi usada a mesma estratégia anterior, uma vez que o intermediário 179 pode ser precursor das duas sequências.

A abertura do espiro cetral 186 junto com a troca cetral-tiocetal ocorreu em alto rendimento, ao contrário da sequência para o metinolídeo onde C_{10} é quaternário, e produziu baixo rendimento além de epimerização de C_6 .

A oxidação do silenoleter derivado da enolização regioselectiva da cetona formada na desulfurização de **187**, forneceu a enona **189**. A saponificação do éster exigiu a redução da cetona em C₇ para evitar a epimerização em C₆.

O seco-ácido derivado de **190** protegido em C₃ foi submetido às condições de macroclicização através do anidrido misto com o ácido fosfórico, fornecendo a macrolactona **191**, em 10% de rendimento. As várias tentativas de obter o 10-desoximetinolídeo (**2c**) falharam e assim não foi possível comparar o produto sintético com o produto natural. A síntese da forma protegida do metinolídeo ocorreu em 23 etapas e 0,4% de rendimento a partir do álcool alílico **171** (Esquema 37).

Esquema 38



A) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$. B) PtO_2 , H_2 . C) i. $(\text{CH}_2\text{SH})_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. ii. BzCl . iii. TBSCl , imidazol. D) HgCl_2 , CaCO_3 .
 ii. LDA , TMSCl . iii. $\text{Pd(II)} (\text{OAc})_2$. E) i. ZnBH_4 . ii) KOH . iii. DDQ . iv. $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$, Et_3N . v) DMAP .

5.4.7 Síntese do Metinolídeo, segundo Vedejs¹²⁶.

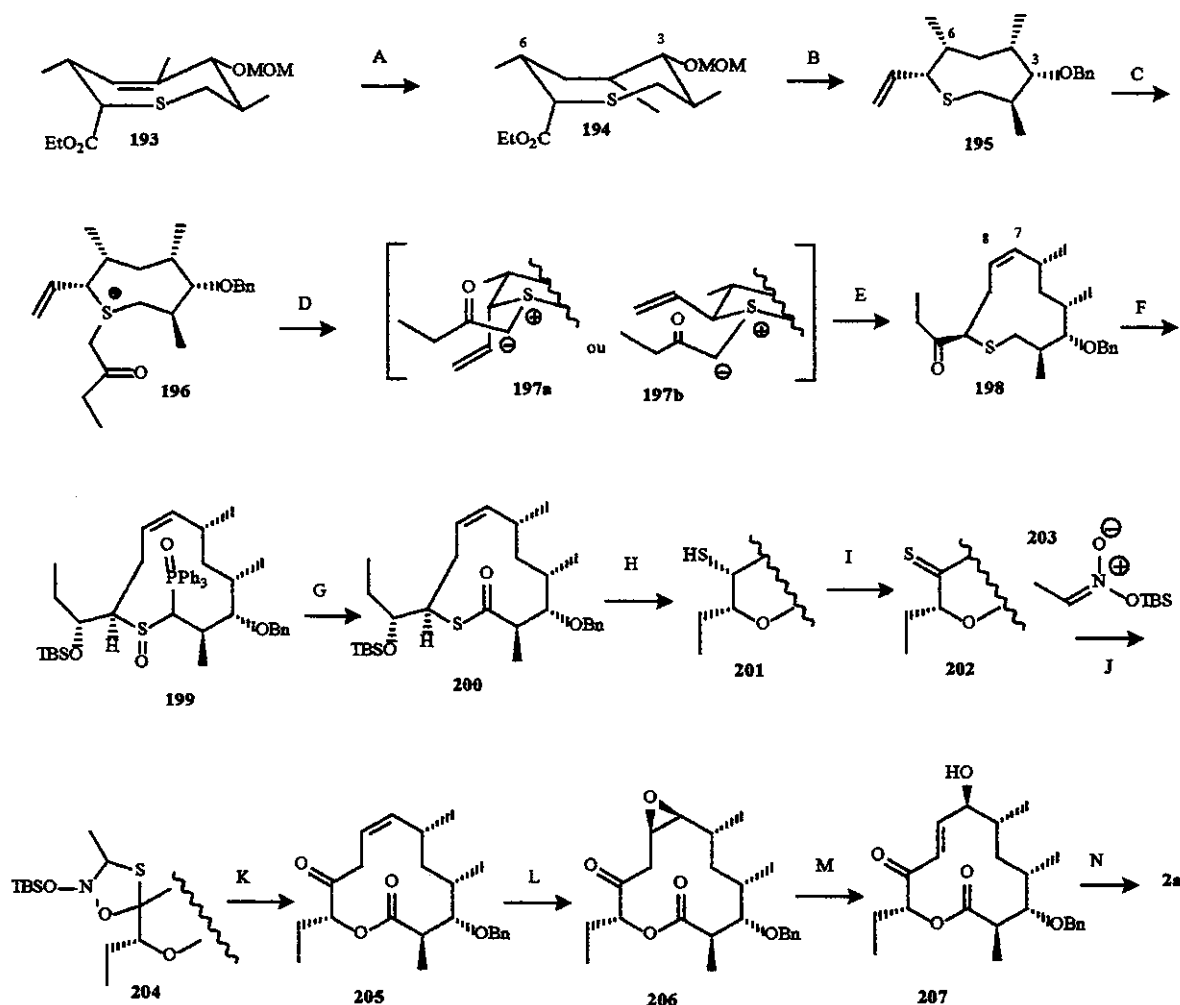
A estratégia de Vedejs para a síntese do metinolídeo em sua forma racêmica baseou-se na expansão de anel para estabelecimento do anel macrolactônico, sendo o controle estereoquímico proporcionado pelo sistema cíclico.

O ponto inicial da síntese é o sulfeto cíclico de oito membros **193** no qual o éster foi reduzido ao álcool correspondente e a olefina foi reduzida estereoseletivamente em função da preferência conformacional pseudo equatorial dos substituintes alílicos. A oxidação do álcool, segundo metodologia de Swern, a olefinação de Wittig e a troca de protetor forneceu a olefina **195**. A alquilação do enxofre com o derivado de triflato e tratamento com lutidina forma o ilídeo **197**, precursor da primeira expansão do anel que produz o novo sulfeto cíclico de 11-membros **198** com a proporção de epímeros em C₁₀ de 16:1. A proporção de 16:1 deve refletir a contribuição dos rotâmeros vinílicos transóides **197a** e **197b**.

A estereoseletividade da redução da cetona em **198** pode ser explicada pelo modelo de Felkin-Anh e a introdução da carbonila em C₁ é conduzida por uma sequência de oxidações que forneceu **200**. A desproteção do OTBS em C₁₁ e a transesterificação intramolecular permitiu o estabelecimento da macrolactona sem a necessidade das técnicas de alta diluição na formação de **201**.

A remoção do enxofre ocorreu via alquilação e a fotooxidação para fornecer a tiocetona **202** que foi transformada na cetona **205** via dessulfurização de **204**. O correto padrão de oxidação para C₇ e C₁₀ foi introduzido pela epoxidação estereoseletiva da olefina e abertura do epóxido **206** na presença de DBU. A adição 1,2 à enona resultante da abertura do epóxido com o reagente de Grignard produziu o álcool terciário em C₁₀ com seletividade de 7:1. Finalmente a oxidação da hidroxila em C₇ e clivagem do éter benzílico com DDQ forneceu o metinolídeo racêmico, em 27 etapas e 13% de rendimento a partir do ciclotioocteno **193** (Esquema 39).

¹²⁶ a) Vedejs, E.; Buchanan, R.A.; Conrad, P.; Meier, G.P.; Mullins, M.J. e Watanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5878. b) Vedejs, E.; Buchanan, R. A. e Watanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8430.



Esquema 39

A) i. DIBAL-H, ii. $\text{HN}=\text{NH}$. B) i. Swern. ii. Ph_2PCH_2 . iii. MeOH. iv. BuBr , NaH. C) $\text{EtCOCH}_2\text{OTf}$.
 D) Lutidina. E) i. LiEt_3H . ii) TBSCl . iii. Oxidação. F) i. BuLi . ii. Ph_2PCl . iii. I_2 . G) i. $^t\text{BuLi}$. ii) O_2 (reação de Horner-Bestmann). H) i. HF. ii. CSA. I) $\text{TsOCH}_2\text{COPh}$. K) Bu_4NF . L) MCPBA. M) DBU. O) i. PCC. ii. DDQ.

5.4.8 Síntese do Metinolídeo, segundo Ditrich¹²⁷.

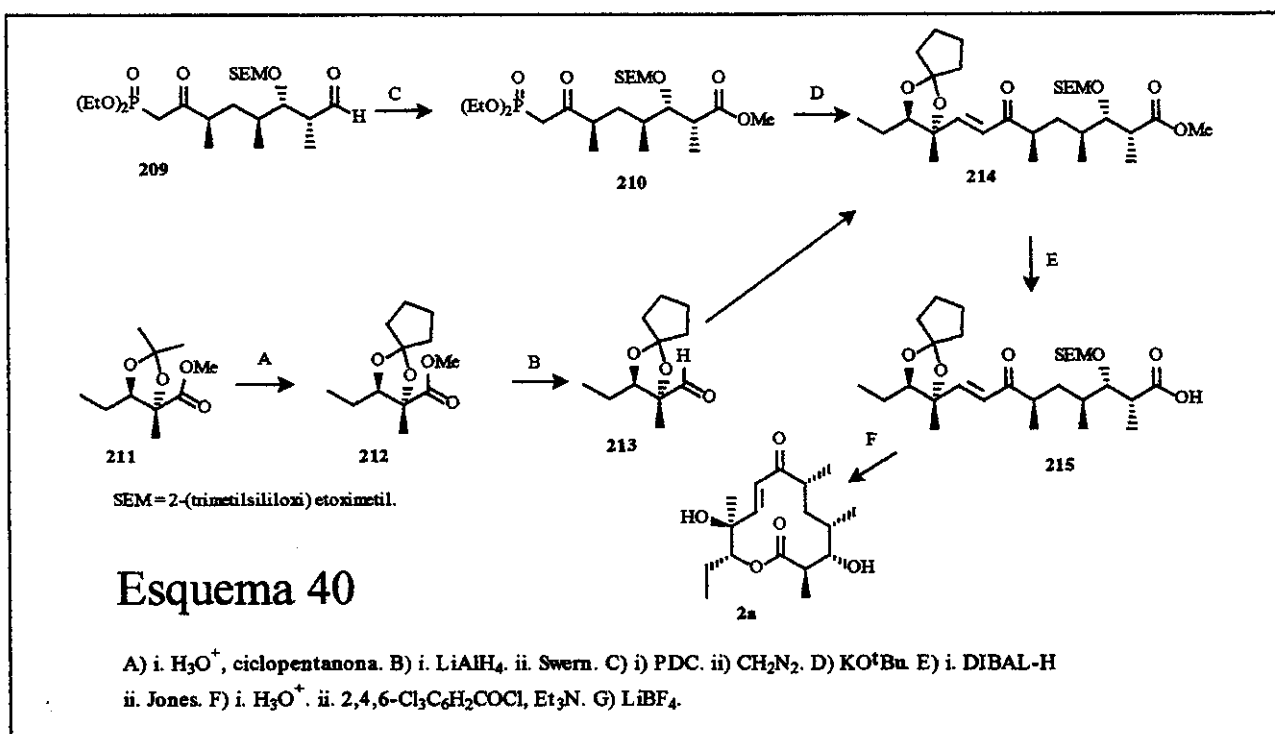
Esta síntese do metinolídeo baseou-se no acoplamento de dois fragmentos 213 e 214 (estes fragmentos foram utilizados na síntese de outro macrolídeo, o Micinolídeo V pelo grupo de Hoffmann¹²⁸). O fragmento menor é derivado da frutose e o fragmento maior foi sintetizado utilizando a metodologia de crotilboronatos de Hoffmann.

¹²⁷Ditrich, K. *Liebigs Ann. Chem.* 1990, 789.

¹²⁸ a) Hoffmann, R.W.; Ditrich, K.; Köster, G e Stümer, R. *Chem. Ber.* 1989, 122, 1783. b) Hoffmann, R.W. e Ditrich, K. *Liebigs Ann. Chem.* 1990, 23.

O cetoaldeído **209**, preparado segundo a metodologia que utiliza crotil boronatos quirais desenvolvida por Hoffmann e colaboradores, foi transformado no cetoéster **210** e acoplado ao fragmento **213** via reação de Horner-Wadsworth-Emmons. A tentativa de saponificação do éster **214** produz epimerização em C₆, sendo então necessária a redução ao álcool e reoxidação ao ácido carboxílico **215**. A desproteção do glicol forneceu o seco-ácido correspondente que foi submetido à macrolactonização, nas condições de Yamaguchi, para fornecer a macrolactona em 48% de rendimento para esta etapa.

A síntese foi concluída pela desproteção da hidroxila em C₃ em sete etapas e 17% de rendimento a partir dos intermediários avançados **213** e **209** que já contam com todos os centros assimétricos estabelecidos.



5.4.9 Síntese do Metinolídeo segundo Yamaguchi¹²⁹.

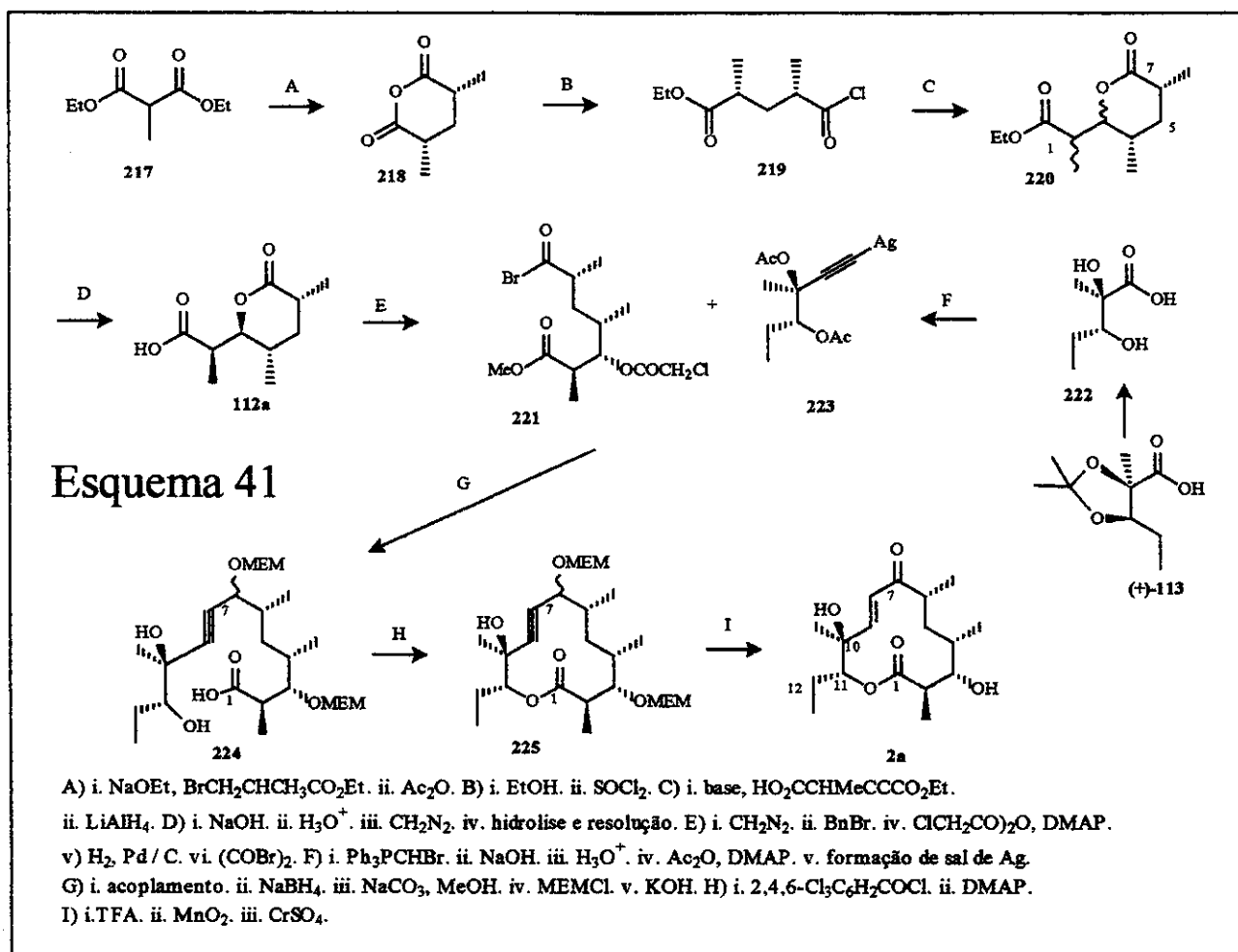
Esta abordagem convergente baseia-se no acoplamento dos fragmentos 221 e 223 (previamente resolvidos) e no fechamento do anel por macrolactonização, segundo metodologia desenvolvida pelo autor. No entanto, os centros assimétricos em C₂ e C₃ foram estabelecidos com baixo grau de estereosseletividade.

O fragmento menor 223 foi obtido da resolução do ácido 113 e o brometo de ácido 221 foi preparado a partir do anidrido meso-2,4-dimetilglutárico 218 que já contém os centros estereogênicos em C₄ e C₆ com a estereoquímica adequada. A introdução dos centros assimétricos em C₂ e C₃ ocorre porém com baixa diastereoseletividade, necessitando a separação dos diastereoisômeros antes da resolução da lactona de Prelog-Djerassi 112a.

O acoplamento entre os fragmentos 223 e 221 forneceu a cetona acetilênica que necessitou ser convertida ao hidroxiácido 224 em razão de sua instabilidade em meio básico.

A macrolactonização com o reagente de Yamaguchi forneceu 225 em 42% de rendimento. A desproteção, oxidação da hidroxila em C₇ e redução do acetileno forneceu o metinolídeo 2a, em 24 etapas e 0,03% de rendimento total a partir de 217.

¹²⁹ a) Nakano, A.; Takimoto, S.; Inanaga, J.; Katsuki, T.; Ouchida, S. Inoue, K.; Aiga, M.; Okukado, N. e Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **1979**, 1019. b) Inanaga, J.; Katsuki, T.; Takimoto, S.; Ouchida, S.; Inoue, K.; Nakano, A.; Okukado, N. e Yamaguchi, M. *ibid.* **1979**, 1021.



5.4.10 Síntese do Neometinolídeo, segundo Yamaguchi¹³⁰.

A síntese possui algumas semelhanças em relação àquela descrita pelo mesmo autor para o metinolídeo (2a). A olefina é mantida na forma do acetileno correspondente até a última etapa para contornar problemas de instabilidade associadas às cetonas δ -hidroxi- α,β -insaturadas que tendem a sofrer fragmentação retroaldólica com a clivagem da ligação C₁₀-C₁₁.

A estratégia de utilizar cetais como intermediários minimizou os procedimentos de proteção-desproteção e evitou a instabilidade associada às carbonilas e ligações triplas que ocorrem em condições alcalinas.

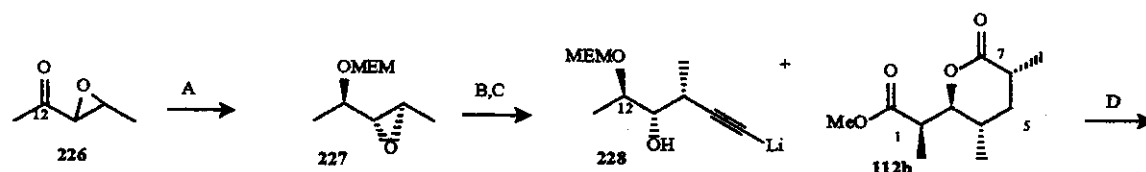
O fragmento menor 228 foi preparado com alta estereoseletividade a partir da redução do cetoepóxido 226 com borohidreto de sódio na presença de perclorato de zinco. Abertura do epóxido 227, resolução do produto e litiação, forneceu o fragmento organometálico 228 enantiomericamente puro. O fragmento correspondente ao éster metílico da lactona de Prelog-

¹³⁰ a) Inanaga, J.; Kawamani, Y. e Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1986, 59, 1521. b) *idem*. *Chem. Lett.* 1981, 1415.

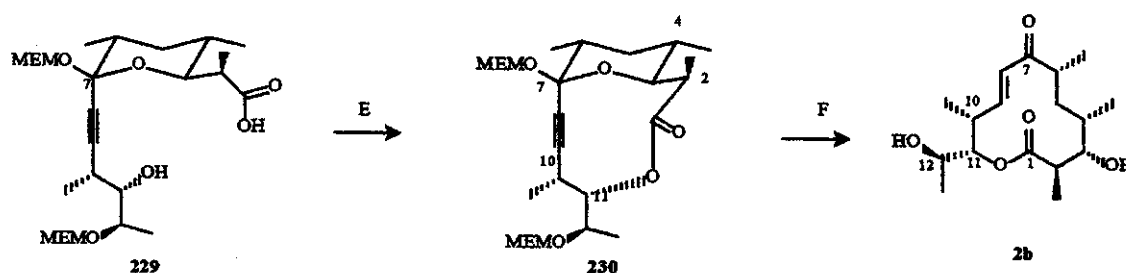
Djerassi foi preparada como na síntese do metinolídeo (2a) e sua forma enantiomericamente pura foi obtida também por resolução.

O acoplamento entre a lactona 112b e o acetileto de lítio 228 forneceu a mistura anomérica dos lactóis na proporção de 3,5:1, predominando o isômero em que a hidroxila encontra-se na posição equatorial. A proteção com MEMCl proporcionou a separação dos epímeros uma vez que o derivado com a hidroxila na posição axial não apresenta possibilidade de macrociclicização. Mesmo com a hidroxila na posição equatorial o sistema ainda sofre de considerável tensão para a lactonização, e a lactona bicíclica 230 foi obtida em apenas 33% de rendimento.

A desproteção de 230 com ácido trifluoroacético forneceu o diol correspondente (16%) e o álcool monoprottegido (61%). Aumento da concentração do ácido ou do tempo de reação não conduziu à desproteção total, sendo necessário tratamento do derivado monoprottegido com brometo de zinco para melhorar o rendimento do diol desejado. A redução da ligação tripla realizada com sulfato de crômio (II) forneceu o neometinolídeo (2b), em 18 etapas e 0,3% de rendimento a partir de 217. Esta é a única síntese descrita até o momento para o neometinolídeo (2b) e também serviu de confirmação da stereoquímica absoluta deste macrolídeo.



Esquema 42



A) i. NaBH_4 , $\text{Zn}((\text{ClO}_4)_4)_2$. ii. MEMCl, DIPEA. B) i. acetileto de lítio. ii. resolução. iii. KOH.
C) TBSCl, imidazol. ii. BuLi. D) i. acoplamento. ii. MEMCl, DIPEA. iii. TBAF. iv. NaOH. E) 2,4,6- $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{COCl}$, Et_3N . F) i. TFA. ii. ZnBr, CrSO_4 .

5.4.11 Síntese do 10-desoximetinolídeo, segundo Yamaguchi¹³¹.

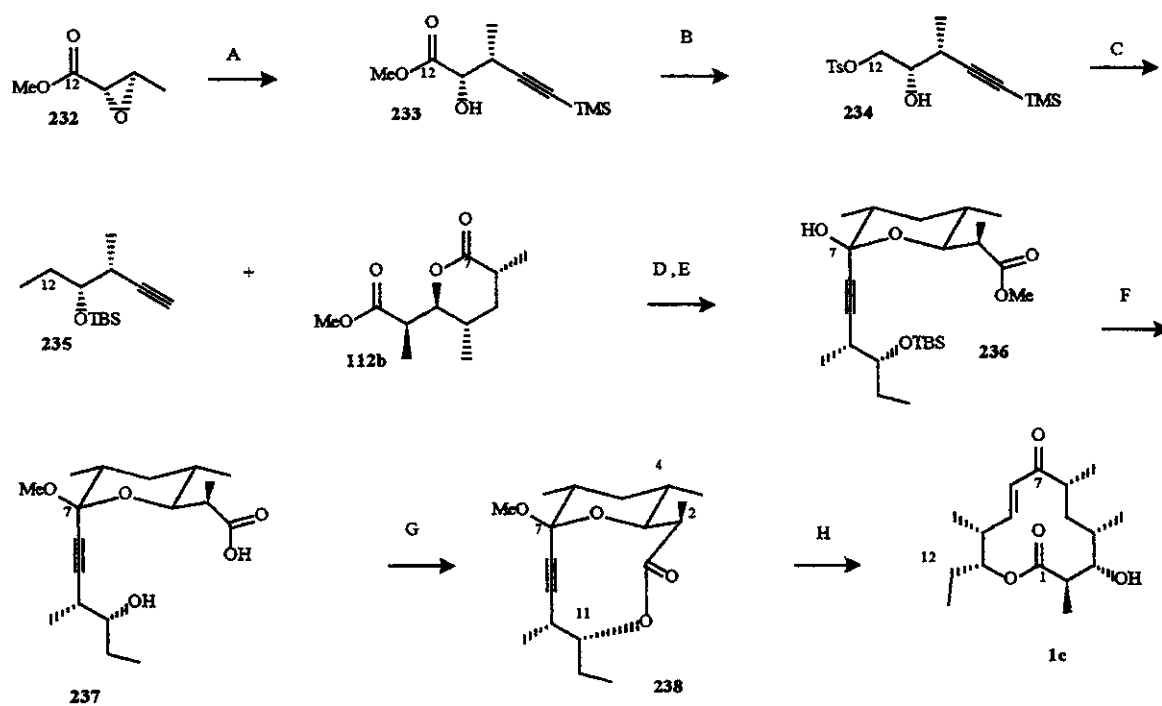
Esta síntese para o 10-desoximetinolídeo foi apresentada no Simpósio de Química de Produtos Naturais, em Osaka, Japão no ano de 1981, não tendo sido até o momento relatada em revista periódica indexada no Chemical Abstracts. O acesso deu-se através de cópia gentilmente enviada pelo prof. Junji Inanaga, um dos co-autores da comunicação apresentada.

A síntese baseia-se na estratégia utilizada para a síntese do neometinolídeo (2b), já comentada anteriormente, onde os dois fragmentos principais 112b e 235, obtidos em suas formas enantiomericamente puras por resolução, são acoplados.

O fragmento menor 235 foi preparado a partir do epoxiéster 232 que forneceu 233 como único isômero, após sua abertura e concomitante homologação de dois carbonos. Para introdução de C₁₃, o éster acetilênico 233 foi reduzido, tosilado seletivamente e por adição de dimetil cuprato de lítio forneceu o fragmento 235, com os centros assimétricos corretos.

O derivado litiado do acetileno 235 foi adicionado ao éster metílico da lactona de Prelog-Djerassi 112b, preparado em sua forma enantiomericamente pura da mesma forma que na síntese do metinolídeo (2a). O lactol resultante 236, uma mistura de hidroxila equatorial e axial na proporção de 5:3, foi O-metilada, a hidroxila em C₁₁ liberada. O éster metílico foi saponificado fornecendo o hidroxí-ácido 237 que foi lactonizado produzindo o biciclo 238, em 11% de rendimento. A clivagem do cetol 238 com o ácido trifluoroacético forneceu a cetona acetilênica correspondente que foi reduzida com sulfato de crômo (I). A síntese descrita para o 10-desoximetinolídeo (2c) foi completada em 17 etapas e 0,03% de rendimento, a partir metil malonato de etila utilizado para a síntese da lactona 112b (Esquema 43).

¹³¹ Inanaga, J.; Kawamani, Y.; Sakata, I.; Okukado, N. e Yamaguchi, M. *Symposium on the Chemistry of Natural Products*, Osaka, Japan, 1981; Ihashiwa Publ. Co.: Nagoya, Japan, 1981; pp 654-661. (em japonês).



Esquema 43

A) TMS-CCl₄/R₃Si. B) i. LiAlH₄. ii. TsCl. C) i. Me₂CuLi. ii. KF. iii. TBSCl. D) BuLi. E) i. MeOH / TsOH. F). hidrolise. G) 2,4,6-Cl₃C₆H₂COCl, Et₃N. H) i. TFA. ii. Cr₂SO₄.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.0 Resultados e Discussões.

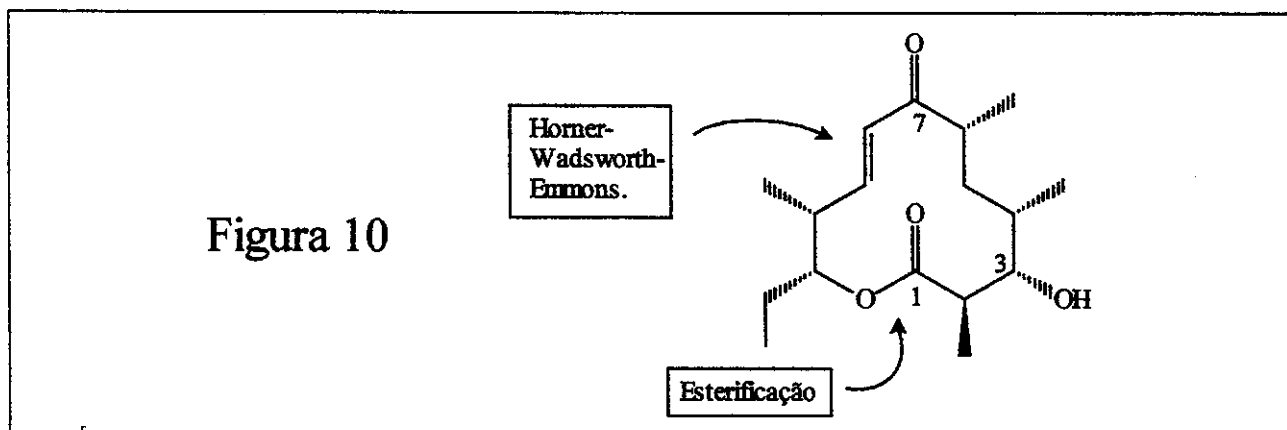
6.1 Análise retróssintética do 10-Desoximetinolídeo (2c).

A natureza é pródiga em produzir um número muito grande de moléculas com uma infinidade de variações, complexidade estrutural e atividade biológica. Os macrolídeos polioxigenados, destacados nos capítulos anteriores, se enquadram neste contexto.

O grande interesse nas investigações para a síntese destes compostos está não apenas na complexidade estrutural que desafia sua construção mas também na sua destacada atividade biológica, na possibilidade da preparação de análogos que não sejam produzidos naturalmente e assim contribuir para os estudos de suas propriedades visando potencializar sua ação benéfica.

A síntese de compostos de origem natural tem contribuído decisivamente para o desenvolvimento de novos métodos e estratégias sintéticas. Movido por estes desafios nosso trabalho descreve os estudos realizados e a síntese da aglicona do antibiótico macrolídico polioxigenado de 12-membros 10-desoximetimicina (1c).

Na molécula do 10-desoximetinolídeo (2c) três pontos de desconexão podem ser prontamente identificados envolvendo as ligações O-C₁, C₈-C₉ e C₇-C₈. Nas sínteses convergentes descritas para os macrolídeos de 12-membros, e mesmo os maiores, as abordagens mais usadas são aquelas que utilizam o acoplamento de dois fragmentos principais, em geral a etapa chave da reação, seguida de uma ciclização.



A maioria destas sínteses tem se utilizado para a ciclização, a reação de esterificação intramolecular (formação da ligação O-C₁, Figura 10) discutidos no capítulo 2, sendo menos utilizada a condensação entre um cetofosfonato e aldeído (reação de Horner-Wadsworth-Emmons) que além da ciclização estabelece a olefina em C₈-C₉ (Figura 10) do segmento carbonila α,β -insaturada.

Particularmente para os anéis de 12-membros a reação de macrolactonização é acompanhada de baixos rendimentos (10-48%). Contrário no entanto, para o único caso em que se utilizou a reação de Horner-Wadsworth-Emmons fornecendo rendimento de 92%.

Estes resultados, aliado ao fato que nenhum exemplo de macrociclicização através de formação de ligação C-C simples, ter sido até agora descrito, estimulou a avaliação de duas estratégias convergentes para a síntese do 10-desoximetinolídeo (2c): na primeira (Esquema 44, rota A), a macrociclicização foi planejada através da reação de Horner-Wadsworth-Emmons do cetofosfonato 310, produto da esterificação dos fragmentos principais 309 e 347, à semelhança das abordagens descritas por Yonemitsu na síntese do metinolídeo (2a) (pag 46) e Evans, e também Paterson, na síntese do tilonolídeo (pag.20, anel de 16-membros) onde foi demonstrada a alta eficiência desta reação. O fragmento maior 309 desta rota teve sua preparação planejada através da abertura e homologação da δ -lactona 152a, cuja preparação já havia sido alcançada em nosso laboratório¹³².

A segunda estratégia (rota B, Esquema 44) está baseada na química de adição de organometálicos à compostos carbonílicos que tem tido uma grande aplicação na síntese orgânica nos últimos anos, em razão da elevada quimiosseletividade apresentada por algumas espécies organometálicas. A estratégia surgiu não apenas como uma rota alternativa à primeira, mas também como uma ampliação de estudos iniciados em nosso laboratório que visam estabelecer os fatores que governam a formação de centros estereogênicos durante o processo de ciclização entre aldeídos e espécies vinilmetálicas.

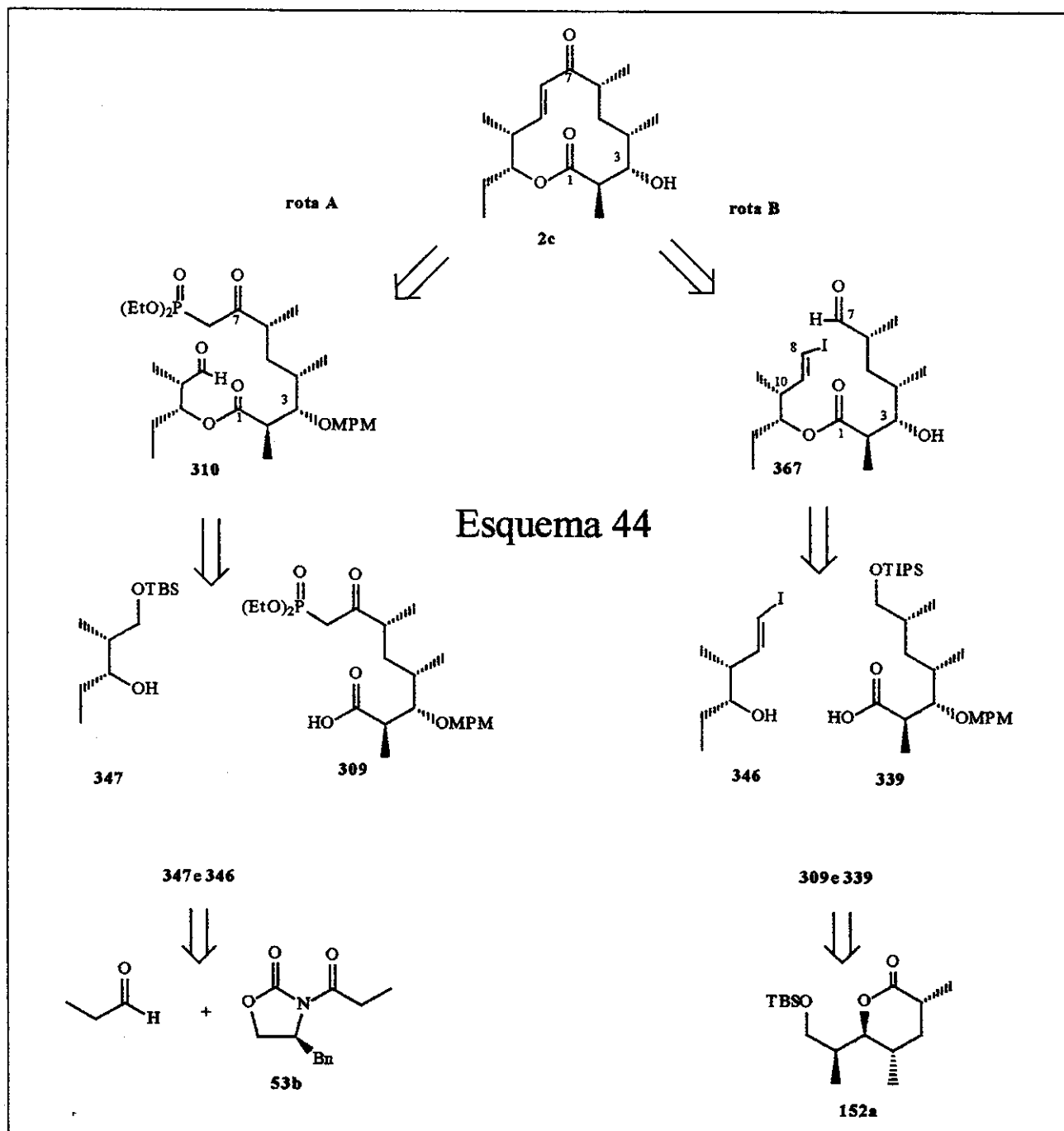
Nesta rota, a ciclização para formação do macrolídeo foi planejada através de um acoplamento intramolecular entre um iodeto vinílico e um aldeído, mediada por $\text{CrCl}_2 / \text{NiCl}_2$, numa abordagem até então não utilizada para síntese de antibióticos macrolídicos polioxigenados.

O fragmento menor 346, identificado como derivado de duas unidades de propionato, teve sua preparação planejada através de reação aldólica enantiosseletiva para o estabelecimento de seus dois centros assimétricos seguido da necessária homologação de um aldeído ao iodeto vinílico *trans*-346.

O fragmento maior, como na rota anterior, teve sua preparação visualizada a partir da δ -lactona 152a, equivalente sintético da lactona de Prelog-Djerassi 112a, exigindo não mais sua

¹³² a) de Andrade, C. K. Z., Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 1996. b) Pilli, R. A.; de Andrade, C.K.Z. e Souto, C.R.O. *J. Braz. Chem. Soc.*, 1996, 7, 279.

homologação como necessário na rota A mas apenas uma sequência de transformações de grupos funcionais.

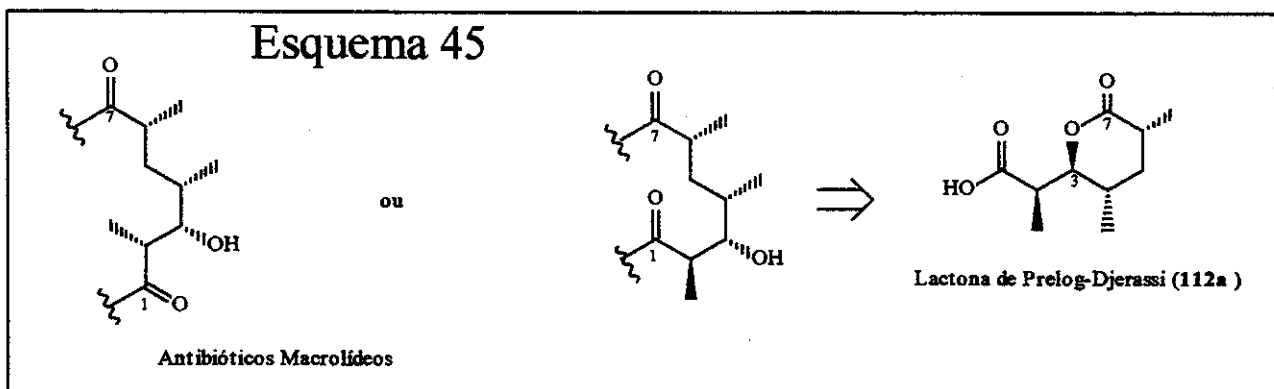


6.2 Lactona de Prelog-Djerassi.

A lactona de Prelog-Djerassi (112a) ocupa um papel de destaque na química dos antibióticos macrolídicos polioxigenados. Foi isolada independentemente por Prelog¹³³ e Djerassi¹³⁴ como produto de degradação oxidativa da narbomicina e metimicina respectivamente, tendo sido usada na determinação estrutural e síntese destes macrolídeos. A discussão sobre a determinação estrutural relativa e absoluta encontra-se no capítulo 5.

Desde que os substituintes e a estereoquímica desta δ -lactona estão relacionados com o segmento C₁-C₇ de alguns dos antibióticos macrolídicos (Esquema 45), a lactona tem sido alvo de inúmeras sínteses que, em geral, visam sua utilização na síntese de macrolídeos. Sendo um alvo sintético de complexidade moderada, tem contribuído para o desenvolvimento de estratégias e metodologias que possibilitem instalar três ou mais centros estereogênicos contínuos ou alternados, colocando-se como um padrão de medida de eficiência de novas estratégias e táticas.

Uma revisão recente¹³⁵ aborda as várias sínteses deste composto e bem demonstra um pouco da evolução das estratégias e metodologias em síntese orgânica. Paterson e Mansuri¹³⁶ também fizeram uma breve revisão com destaque para as metodologias que utilizam controle estereoquímico em sistema acíclico.



Generalizando as estratégias para a síntese de 112a podemos destacar :

- a) aquelas que utilizam o controle cíclico proveniente de uma conformação rígida ou preferencial de um sistema cíclico e sua posterior clivagem, para estabelecer a cadeia carbônica com os centros assimétricos.

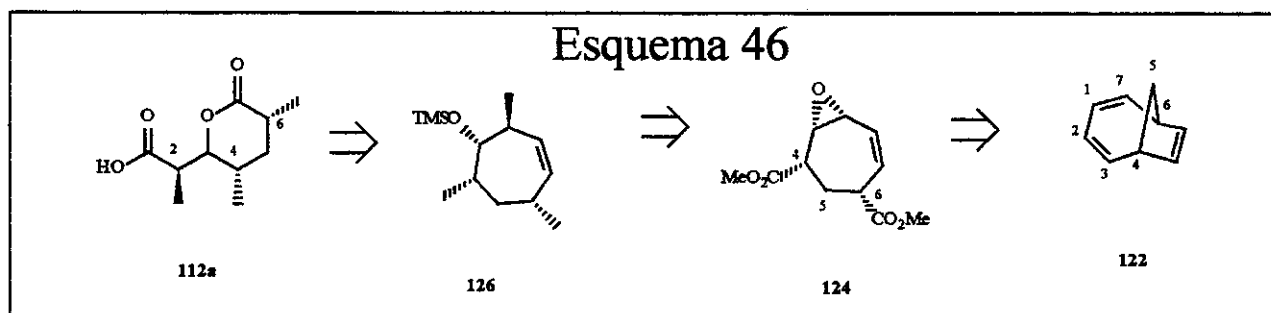
¹³³ Anliker, R.; Dvornik, D.; Gubler, K.; Heusser, H. e Prelog, V. *Helv. Chim. Acta* **1956**, 39, 1785.

¹³⁴ Djerassi, C. e Zderic, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6390.

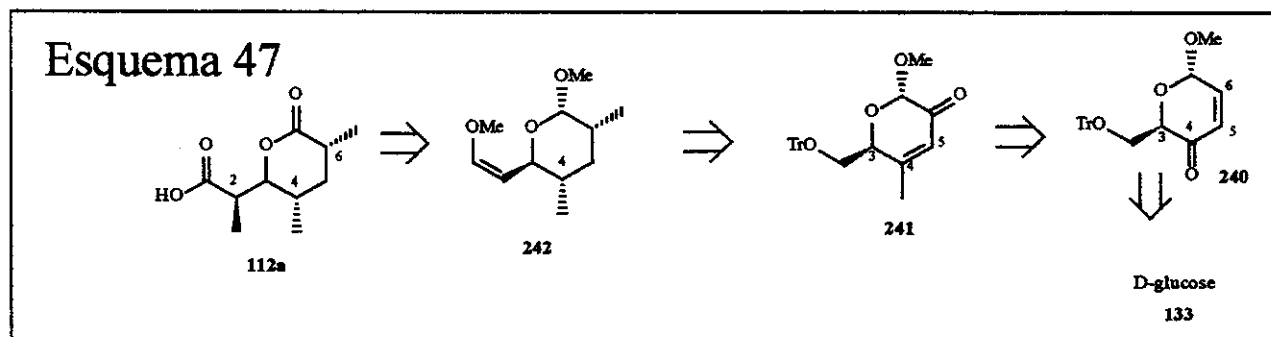
¹³⁵ Martin, S. F. e Guinn, D.E. *Synthesis* **1991**, 245.

¹³⁶ Referência 26c.

A síntese descrita por Massamune¹²¹ a primeira síntese estereosseletiva para **112a** exemplifica esta estratégia o biciclo [4.2.1]nona-1-3-6-trieno **122** foi utilizado para assegurar a relação *cis* entre os metilas em C₄ e C₆. A epoxidação e esterificação do dieno forneceu uma mistura de epóxidos **124** $\alpha:\beta$ de 7:3 que foram separados e o produto majoritário sofreu abertura do epóxido estabelecendo os centros em C₂ e C₃ de **120**. Desoxigenação e clivagem oxidativa completam a síntese de **112a** em sua forma racêmica (Esquema 46);



b) no uso de carboidratos como reagente de partida os centros assimétricos ou a funcionalidade do açúcar enantioméricamente puro são manipulados de forma a que possam fornecer os centros e/ou funcionalidades necessárias (Esquema 47).

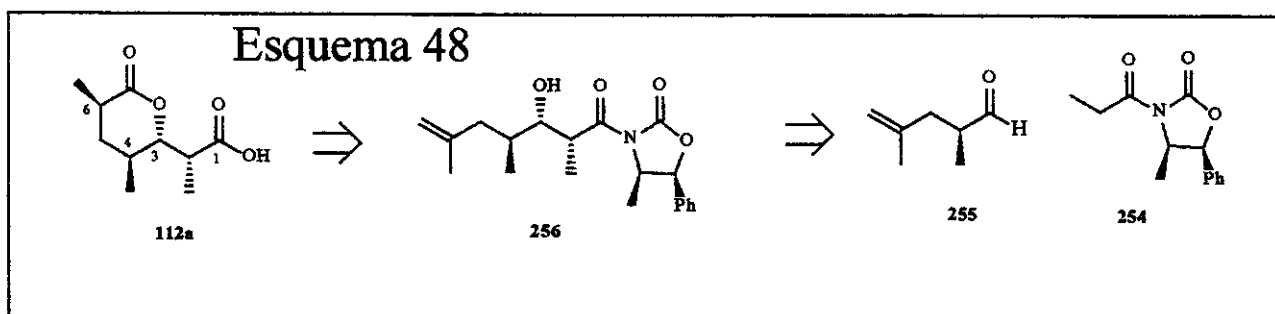


Por exemplo, Fraser-Reid¹³⁷ utilizou a cetona **240** que preserva apenas o centro C₃ originado da D-glucose. A metilação de **240** inicia uma transposição da cetona e, na sequência, a hidrogenação, olefinação de Wittig e nova hidrogenação estabelecem os centros em C₄ e C₆ de **242**. A metilação de C₂ mostrou uma estereosseletividade de apenas 3:2 em favor do isômero desejado. As abordagens com carboidratos para a síntese da lactona **112a** em geral são muito longas e pouco estereosseletivas na introdução do centro assimétrico em C₂;

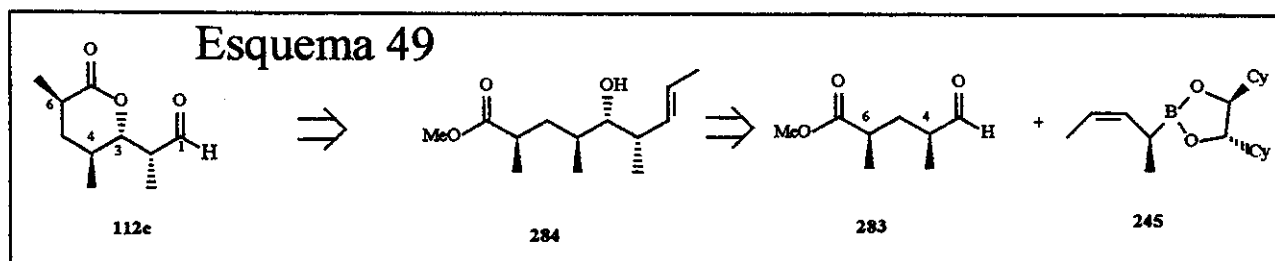
¹³⁷ Jarosz, S. e Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 807.

c) no controle acíclico a estereoquímica relativa e/ou absoluta é controlada pela reação de substratos quirais com reagentes aquirais ou vice-versa ou ainda ambos quirais, sempre acíclicos. Estas estratégias podem ser bem representadas pela reação aldólica e a adição de derivados crotilmetálicos à aldeídos.

Na síntese descrita por Evans¹³⁸, os centros assimétricos são estabelecidos por reação aldólica seguida da hidroboração estereosseletiva de **256** e remoção do auxiliar quiral para fornecer a lactona **112a** (Esquema 48).



A abordagem via crotilboronatos, exemplificada na síntese descrita por Hoffmann¹³⁹, utilizou a adição do crotilboronato **245** ao aldeído **283**, ambos quirais, e produz a lactona **112c** após a hidrólise *in situ* do boronato e tratamento oxidativo da olefina em **284** (Esquema 49);



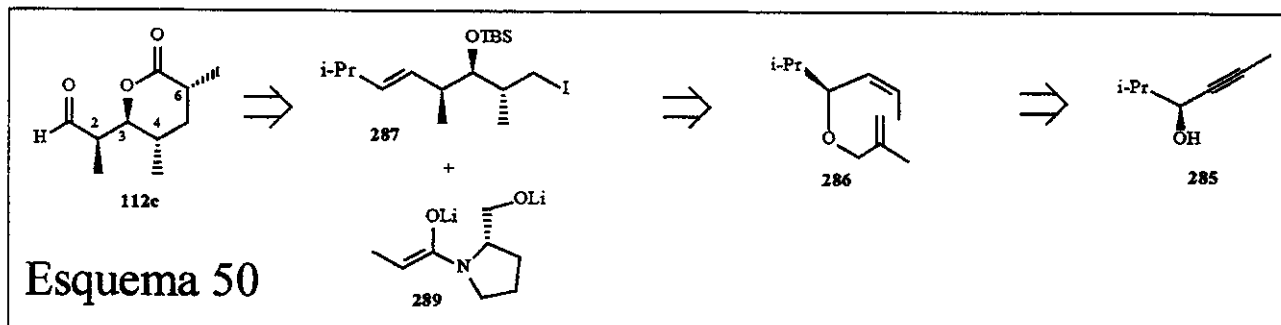
d) no controle por reações pericíclicas a estratégia pode se enquadrar tanto no controle acíclico como também no cíclico pois envolve um estado de transição cíclico bem organizado, num processo governado por simetria de orbitais e fatores estéricos e que proporciona um bom grau de previsibilidade da estereosseletividade da reação.

A estratégia é exemplificada pela síntese descrita por Midland¹⁴⁰ onde o álcool quiral **285** foi transformado no éter bisalílico **286**, rearranjo e após funcionalização da olefina terminal, foi

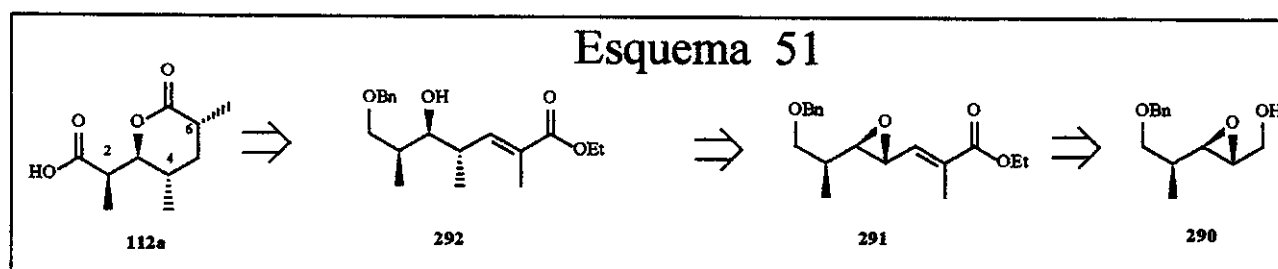
¹³⁸ Evans, D.A. e Bartoli, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 807.

¹³⁹ Hoffmann, R.W.; Ladner, W. e Ditrich, K. *Liebigs Ann.Chem.* **1989**, 883. b) Hoffmann, R. W.; Zeiss, H. J.; Ladner, W. e Tabche, S. *Chem. Ber.* **1982**, 2357.

feita uma alquilação enantiosseletiva para introdução do centro correspondente a C₆ em **112c**, a lactonização e o tratamento oxidativo forneceu o aldeído **112c** (Esquema 50).



Poucas sínteses foram descritas após a última revisão por Martin e Guinn e incluem a síntese descrita por Miyashita¹⁴¹ baseada na metilação regioestereosseletiva de derivados γ,δ -epoxi acrilatos, por trimetil alumínio¹⁴² (Esquema 51).



A síntese descrita por Santelli¹⁴³ baseia-se num rearranjo sigmatrópico [3,3] do éster dienolato (rearranjo de Carrol)¹⁴⁴ e oxidação de Baeyer-Villiger da cetona **298** (Esquema 52). Uma variação desta mesma estratégia foi descrita pelo mesmo grupo¹⁴⁵.

¹⁴⁰ Tsai, D.J.-S. e Midland, M.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3915.

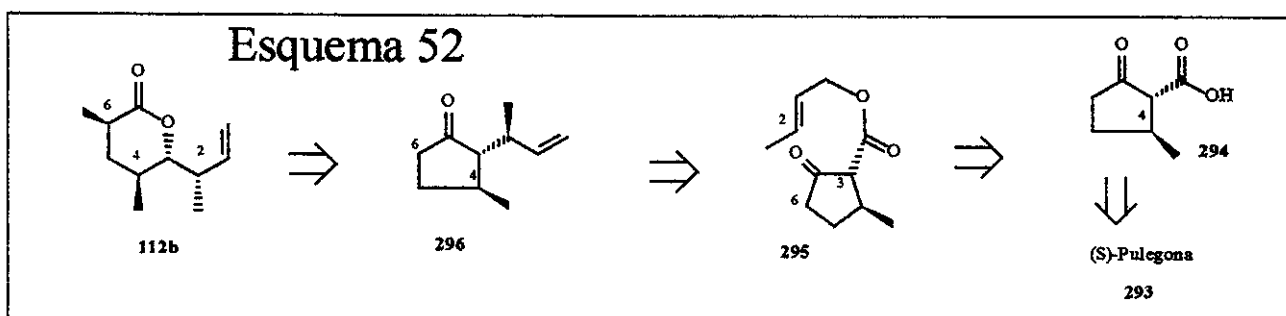
¹⁴¹ Miyashita, M.; Hoshino, M. e Yoshikoshi, A.; Kawamani, K.; Yoshihara, K. e Irie, H. *Chem. Lett.* **1992**, 1101.

¹⁴² Miyashita, M.; Hoshino, M. e Yoshikoshi, A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6483.

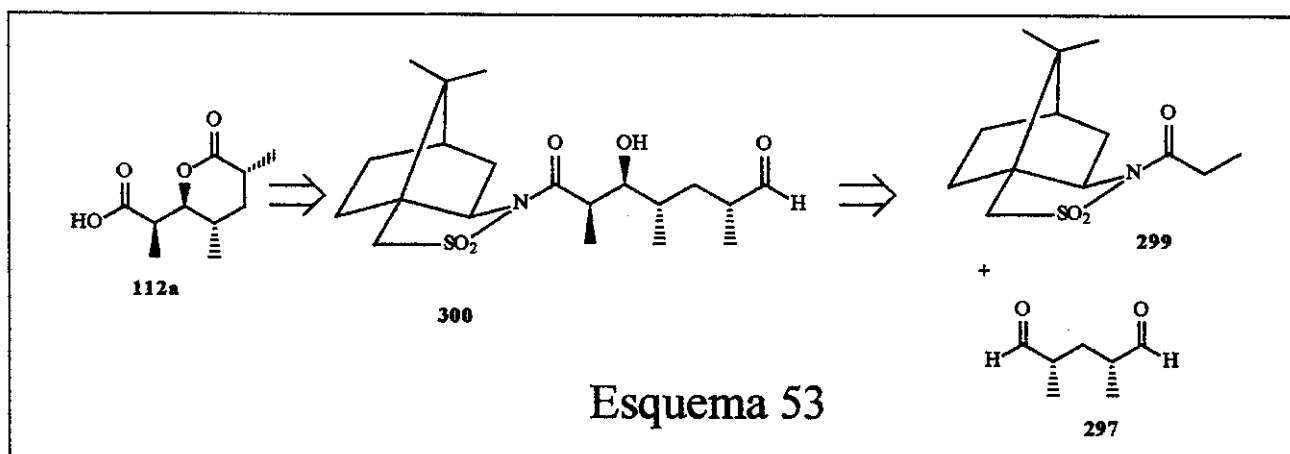
¹⁴³ Ouvreard, N.; Rodrigues, J. e Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1149.

¹⁴⁴ a) Carrol, M. F. *J. Chem. Soc.* **1941**, 507-511. b) Wilson, S.R.; Price, M. F. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 722.

¹⁴⁵ Santelli-Rouvier, C.; Lefrère, S. e Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6101.



A síntese descrita por De Brabander¹⁴⁶ mostra uma abordagem elegante e eficiente utilizando uma dessimetrização de aldeído meso **297** por uma reação aldólica com enolatos de boro quirais do N-propionilsultam **300** (Esquema 53).

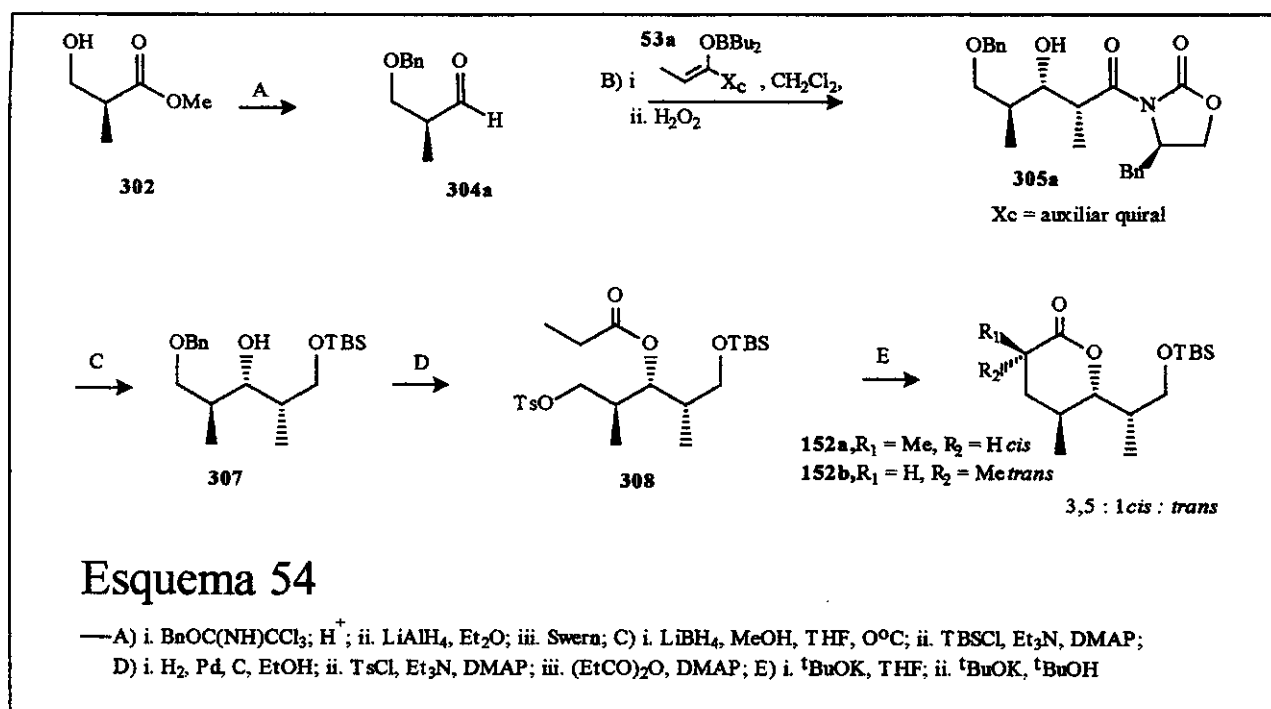


6.3 Síntese do equivalente sintético da lactona de Prelog-Djerassi.

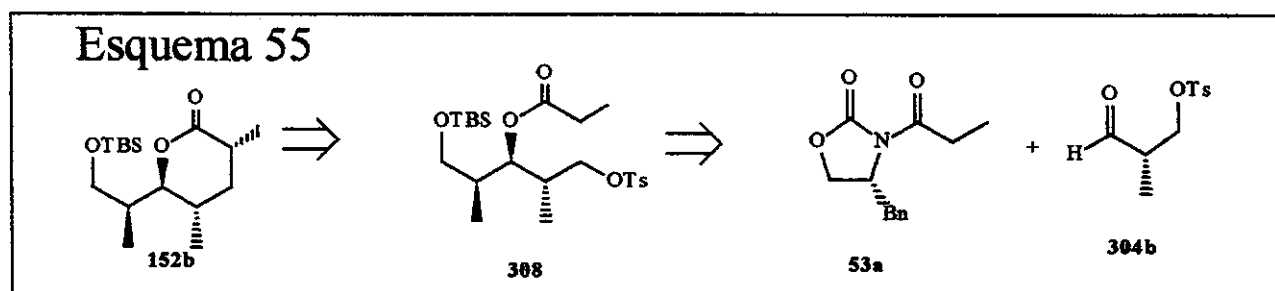
A síntese estereosseletiva de δ -lactonas através de um protocolo que usa reação aldólica para estabelecer a correta configuração de centros estereogênicos e alquilação intramolecular para o fechamento do anel tem sido objeto de estudos em nosso laboratório¹⁴⁷. Em particular, a síntese da lactona **152a** já havia sido desenvolvida em nosso laboratório¹³² (esquema 54) em 11 etapas e 31% de rendimento total, a partir do (S)-3-hidroxi-2-metil propionato de metila (+)-**302**.

¹⁴⁶ Oppolzer, W.; Walther, E.; Balado, C. P. e De Brabander, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 809.

¹⁴⁷ Murta, M.M., Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 1991. Para preparação de δ -lactona por alquilação intramolecular ver: b) Crimmins, M. T.; Al-awar, R.S.; Vallin, I.M.; Iolli Jr., W.G.; O'Mahony, R.; Lever, J.G. e Bankaitis-Davis, D.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7513. c) Pilli, R.A. e Murta, M.M. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 338. d) White, J.D.; Amedio Jr., J.C.; Gut, S.; Ohira, S. e Jayasinghe, L.R. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2270. e) Matsuda, F.; Tomiyoshi, N.; Yanagiya, N. e Matsumoto, M. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3469. f) Nakai, E.; Kitahara, E.; Sayo, N.; Ueno, Y. e Nakai, T. *Chem. Lett.* **1985**, 1725.

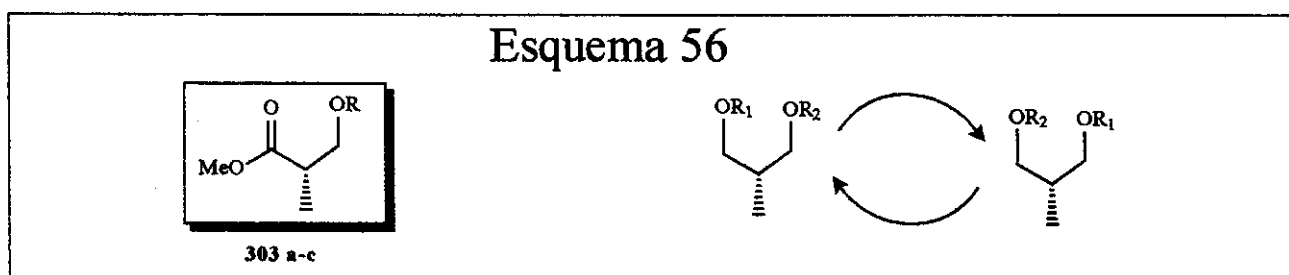


Dando continuidade aos trabalhos iniciados em nosso laboratório¹³², tivemos por objetivo inicial o aprimoramento da rota sintética para a preparação da δ -lactona **152a** (Esquema 55). Para tanto propusemos o uso do aldeído tosilado **304b** que, se factível, permitiria a eliminação de etapas do esquema sintético inicial (Esquema 54).

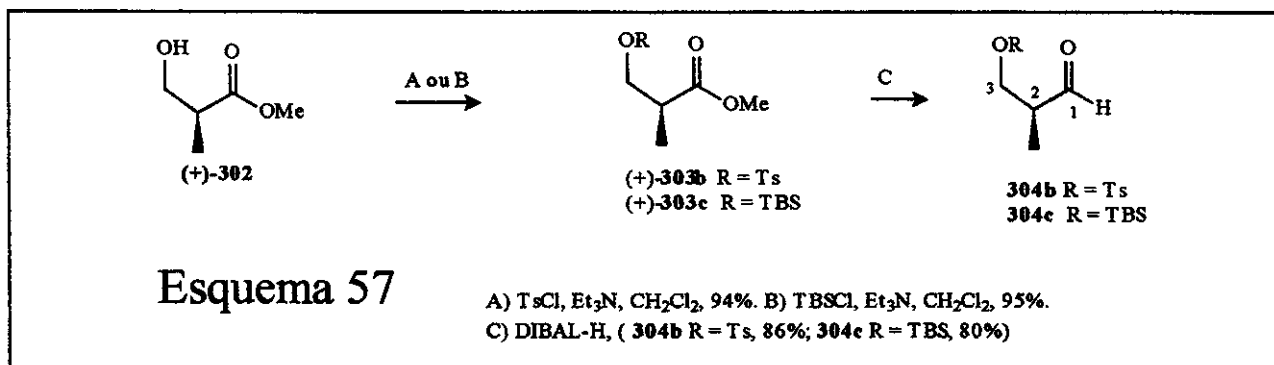


6.3.1 Preparação dos Aldeídos Quirais.

As substâncias enantiomericamente puras, de fácil acesso e funcionalizadas permitem sua transformação em vários derivados quirais que são de grande utilidade sintética. O 3-hidróxi-2-metil propionato de metila (+)-(302) se enquadra nesta definição pois ambos os enantiômeros são disponíveis comercialmente produzidos por oxidação microbológica estereosseletiva do ácido isobutírico, e podem ser prontamente convertidos em 1,3-propanodiol e derivados¹⁶² (Esquema 56).



A preparação dos aldeídos 304b,c foi realizada conforme a sequência mostrada no esquema 57, a partir do (+)-(S)-3-hidróxi-2-metil-propionato de metila (+)-(302) comercial.



A tosilação do hidroxiéster (+)-302 na presença de cloreto de tosila e trietilamina forneceu o éster (+)-303b, em 94% de rendimento. A análise do espectro de RMN-¹H evidencia a incorporação do grupamento tosila pela presença dos sinais duplos dubletos em 4,04 e 4,17 ppm dos hidrogênio metilênicos de C₃ do éster, em campo mais baixo em relação aqueles correspondentes em (+)-302. O espectro de RMN-¹³C mostra os sinais relativos a 12 carbonos e o espectro de infravermelho mostra, além do sinal da carbonila em 1741 cm⁻¹, as absorções em 1362 e 1177cm⁻¹ característicos para o grupamento SO₂ de sulfonatos.

O éster sililado (+)-303c foi preparado pelo tratamento de (+)-302 com cloreto de terc-butildimetilsilila, fornecendo o produto em 95% de rendimento. A presença do grupo protetor

¹⁶² Para uma revisão ver, Banfi, L. e Guanti, G. *Synthesis* 1993, 1029-1056.

silila foi evidenciada pelo desaparecimento da absorção da hidroxila livre no espectro de infravermelho, além dos sinais duplos dubletos em 3,63 e 3,75 ppm, para os hidrogênios metilênicos de C₃ e os relativos ao grupo terc-butila e metila do protetor em 0,87 e 0,05 ppm, respectivamente.

Para o estudo da redução dos ésteres¹⁶³ **303b-c** aos aldeídos **304b-c** o uso de hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H) foi investigado. É proposto na literatura a participação de um intermediário aluminoxiacetal estável a baixa temperatura¹⁶⁴. Em nossas mãos, a reação exigiu exaustivos experimentos até se encontrar as condições ideais. As primeiras condições com temperatura de -78 °C, adição gota a gota de 0,8-1,5 equivalentes de DIBAL-H e a interrupção da reação com metanol, ainda a baixa temperatura, sempre mostrava a presença de álcool, além do aldeído e do éster em variadas proporções.

A reação foi otimizada e nesta condição, a temperatura foi reduzida ainda mais e a adição da solução 1,0M de DIBAL-H em tolueno foi mais lenta e a interrupção da reação passou a ser feita com acetato de etila. Desta forma, com a temperatura do banho entre -90 °C e -94 °C (hexano / N₂ líquido), a adição lenta de 1,3 equivalentes de solução 1M DIBAL-H em tolueno (~0,1 ml / min.) sobre a solução do éster (+)-**303b** em tolueno e interrupção da reação pela adição de ~20 equivalentes de acetato de etila em relação ao DIBAL-H seguida de adição de solução saturada de tartarato de sódio, forneceu o aldeído **304b** em 85% de rendimento, após filtração do produto bruto em curta camada de celite compactado. O aldeído apresentou-se com pureza suficiente (RMN-¹H a 300MHz) para ser utilizado imediatamente na etapa seguinte.

O acompanhamento por cromatografia em camada fina da reação sempre mostra uma mancha pouco mais polar que o aldeído **304b** e o éster (+)-**303b**, que julgamos corretamente tratar-se do álcool correspondente, mesmo quando não se observava o álcool no produto bruto isolado. Atribuímos este fato à uma redução adicional do éster (+)-**303b** e/ou do aldeído **304b** durante a coleta do material para análise. Em razão do aumento de temperatura no capilar e presença de DIBAL-H, o aluminoxicetal intermediário pode se decompor para formar o aldeído que na presença de DIBAL-H, fornece o álcool correspondente. Após interrupção da reação ainda à baixa temperatura, nas condições descrita acima, não se observa mais a presença de álcool quer por cromatografia de camada fina ou cromatografia gasosa.

Quando foi necessário estocar o aldeído **304b** por uma noite, este foi diluído com pequena quantidade de benzeno e armazenado à -20 °C. Em uma oportunidade, quando guardado sem

¹⁶³ Winterfeldt, K. *Synthesis* **1995**, 617. Para outras referência sobre a redução de ésteres à aldeídos, ver: b) Cha, J. S. e Kwon, S. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5486. c) Yoon, N. M. e Gyoung, Y. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 24243. d) Mukaiyama, T. e Muraki, M. *Chem. Lett.* **1975**, 215. e) redução de epóxido contendo o grupo O-Tosila na molécula, Chong, J. M. e Johansen, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 7197.

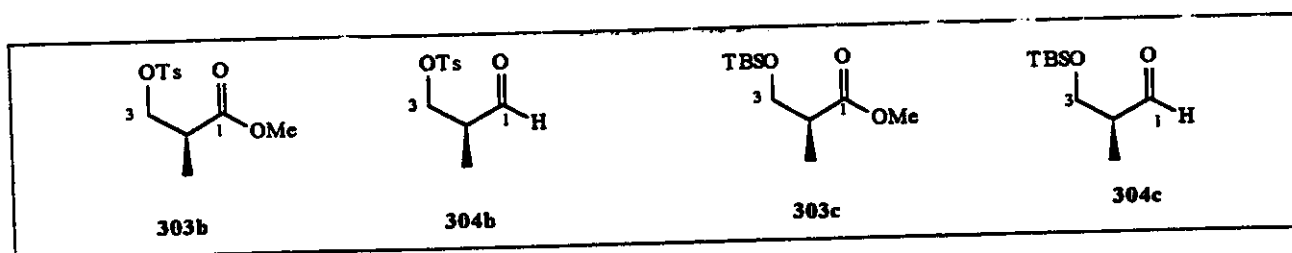
¹⁶⁴ Kiyooka, S.-i.; Shirouchi, M. e Kaneko, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1491.

solvente, ao retornar a temperatura ambiente, observou-se decomposição imediata indicada pelo rápido escurecimento da amostra.

O aldeído sililado **304c** foi preparado de forma análoga e mostrou-se mais estável que o aldeído tosilado, podendo ser purificado por cromatografia em sílica gel (80% de rendimento).

A formação do aldeído tosilado **304b** foi confirmada pela presença do sinal singlete em 9,6 ppm do hidrogênio aldeídico no espectro de RMN- ^1H de 300MHz e, para o aldeído sililado **304c**, pelo dubleto em 9,7 ppm, além do desaparecimento do sinal da metoxila em 3,6 ppm em ambos os casos. Para o aldeído sililado, exemplos da literatura mostram sua preparação a partir do hidróxi-éster por sililação e redução direta¹⁶⁵ ou por redução e reoxidação¹⁶⁶. Não foi encontrado na literatura recente menção à preparação do aldeído tosilado **304b**, mas apenas a preparação do dietilacetal correspondente por tratamento do éster com DIBAL-H¹⁶⁷ e ortoformato de etila em 39% de rendimento.

A tabela abaixo mostra os principais sinais de RMN- ^1H dos ésteres **303b-c** e os aldeídos **304b-c** que estão em concordância aos descritos na literatura^{166, 165}.



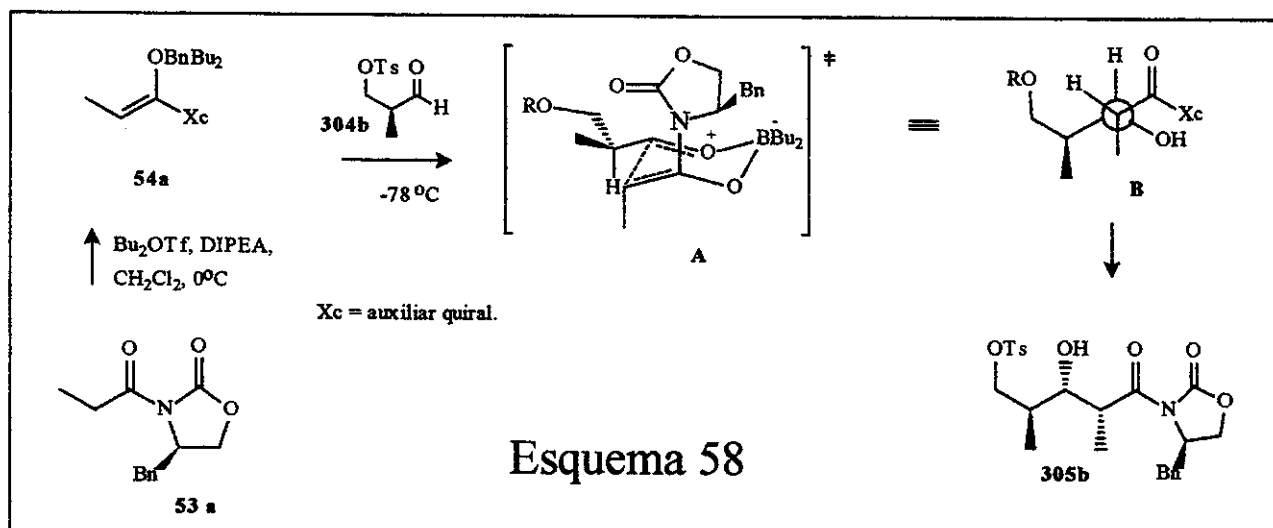
	303b	304b	303c	304c
C ₂ -H	2,81(st; 6,7)	2,68-2,85 (m)	2,63 (st; 6,1)	2,5-2,6 (m)
C ₂ -Me	1,16 (d; 7,1)	1,16 (d; 7,3)	1,12 (d; 7,0)	1,09 (d; 7,0)
C ₁ -H		9,6 (s)		9,7 (d; 1,6)
C ₃ -H	4,04(dd; 9,6; 6,0) 4,17(dd; 9,6; 6,7)	4,25(dd; 9,9; 6,1) 4,15(dd; 9,9; 5,5)	3,75(dd; 9,7; 6,9) 3,63(dd; 9,7; 6,1)	3,86(dd; 9,0; 5,1) 3,80(dd; 9,0; 6,2)

¹⁶⁵ Ito, Y., Kimura, Y. e Terashima, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987, 60, 3337.

¹⁶⁶ Burke, S. D. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2138. b) referência 169.

6.3.2 Reação Aldólica com Aldeído Tosilado (304b).

A reação aldólica com a utilização de auxiliares quirais como as oxazolidinonas desenvolvidas por Evans e colaboradores⁷³ proporcionam uma ferramenta altamente eficaz para a construção de centros assimétricos em sistemas acíclicos.



O experimento¹⁶⁸ foi conduzido com o enolato de boro de configuração Z da imida 54a, preparado pela adição de dibutilborotriflato a uma solução da imida 53a em diclorometano, seguido do tratamento com diisopropiletilamina. O aldeído 304b foi então adicionado a esta solução à -78 °C e, após o período de 3h, foi realizado o tratamento oxidativo com água oxigenada. A reação foi elaborada e o produto foi purificado por cromatografia em sílica gel fornecendo o aduto aldol (-)-305b em 72% de rendimento e diastereoseletividade estimada em >95% por análise dos espectros de RMN-¹H e ¹³C a 300 e 75MHz, respectivamente.

O espectro de RMN-¹³C do aduto aldol (-)-305b mostra sinais referentes a 24 carbonos sendo 3 metílicos, 3 metilênicos, 13 metínicos e 5 quaternários de acordo com os espectros de DEPT de 90° e 135°. O espectro de RMN-¹H, além dos sinais consistentes com os deslocamentos químicos permitiu observar a presença do sinal do hidrogênio α à carbonila em posição bastante desprotegida a 3,85 ppm e de apenas duas metilas em 0,94 e 1,21 ppm, corroborando a pureza diastereoisomérica do produto isolado. O espectro de correlação homonuclear H x H (COSY) mostra a correlação entre o hidrogênio duplo dubleto em C₃, a 3,78 ppm e o hidrogênio duplo quarteto em C₂, a 3,85 ppm.

¹⁶⁷ van Maarseveen, J. H. e Scheeren, H. W.I *Tetrahedron* 1993, 49, 2325.

¹⁶⁸ Para detalhes experimentais descritos na literatura ver: Evans, D. A. e Gage, J. R. *Org. Synt.* 1989, 68, 83-91.

O espectro de correlação heteronuclear C x H (HETCOR) confirma a não equivalência dos hidrogênios dos duplos dubletos em 2,79 e 3,22 ppm que se correlacionam com o sinal de C-benzílico em 37,7 ppm. Os hidrogênios metilênicos com sinais em 4,19 e 4,28 ppm que correlacionam-se com o sinal em 66,2 ppm do C₅ da oxazolidinona também mostram este mesmo efeito.

No espectro de infravermelho é possível observar absorções para OH em 3524 cm⁻¹, da carbonila do carbamato cíclico em 1778 cm⁻¹, da carbonila da amida em 1610 cm⁻¹ e os estiramentos simétricos e assimétricos do grupo sulfonila a 1365 cm⁻¹ e 1177 cm⁻¹. O espectro de massa de alta resolução registrou um íon molecular de massa igual a 475,15503 uma, consistente para a fórmula molecular C₂₄H₂₉O₇NS (valor calculado : 475, 16647 uma)

Heathcock e col.¹⁶⁹ reportaram a preparação de ent-**305c** e para estabelecermos sem ambiguidade a estereoquímica absoluta de (+)-**305b**, preparamos o produto de condensação entre o aldeído (S)-**304c** e o enolato de boro da imida **53a** que forneceu o aduto aldol (-)-**305c** em 78 % de rendimento que apresentou-se espectroscopicamente idêntico aquele descrito por Heathcock com rotação ótica de (α)_D = - 27,5; c 1,1; CHCl₃, obviamente com sinal oposto a o descrito na literatura (α)_D = + 32,2; c 1,68; CHCl₃)¹⁶⁹.

No espectro de RMN-¹H de (-)-**305c** os principais sinais são as metilas como dois dubletos que aparecem em 0,90 e 1,26 ppm, respectivamente e dois duplos dubletos em 3,65 e 3,78 ppm que correspondem aos hidrogênios não equivalentes do C₅. No espectro de COSY podem ser observadas as correlações dos dubletos em 0,90 e 1,26 ppm com os multipletos dos hidrogênios de C₄ e C₂ em 1,75-1,85 e 3,87-3,97 ppm, respectivamente. O hidrogênio metínico de C₄ em 1,75-1,85 ppm mostra a correlação com o hidrogênio carbinólico de C₃ (3,87-3,97 ppm) e com os dois hidrogênios carbinólicos de C₅ (3,65 e 3,78 ppm).

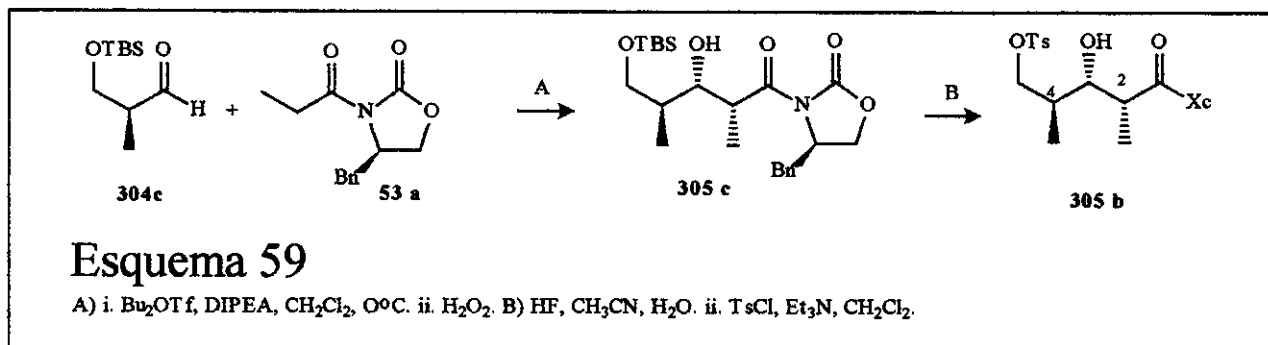
O espectro de RMN-¹³C mostra 23 sinais relativos a 7 metilas, 3 carbonos metilênicos, 9 carbonos metínicos e 4 carbonos quaternários. O espectro de HETCOR mostra a correlação da metila mais desprotegida no espectro de RMN-¹H, com o carbono metínico correspondente mais protegido. O sinal de carbono em 68,2 ppm correlaciona-se com os hidrogênios metilênicos não equivalentes que aparecem como duplos dubletos em 3,65 e 3,78 ppm.

No espectro de infravermelho as absorções em 3516 cm⁻¹ para OH, 1769 cm⁻¹ da carbonila de carbamato e 1670 cm⁻¹ para carbonila de amida estão presentes. O espectro de massa de alta resolução registrou o íon molecular de massa 435,24477 uma, consistente para a fórmula molecular C₂₃H₃₇NO₅Si (valor calculado : 435,24410 uma).

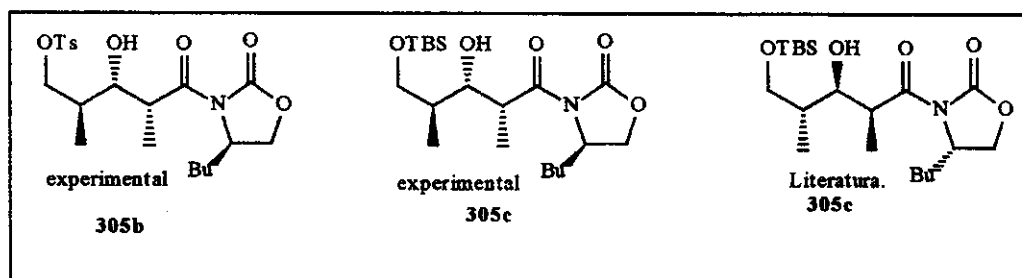
Na sequência, o aduto aldol (-)-**305c** foi desprotegido (remoção do TBS com HF /

¹⁶⁹ Clark, D. L. e Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5878..

$\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$) e tosila seletivamente no álcool primário para fornecer uma amostra idêntica, espectroscópica e polarimetricamente, ao aduto aldol tosilaado (-)-**305b** que foi preparado a partir do aldeído tosilaado (S)-**304b** (Esquema 59).



Na tabela abaixo observa-se a concordância dos valores de deslocamento químico para o aduto aldol sililado (-)-**305c** experimental com o aduto aldol sililado ent-**305c** reportado na literatura¹⁶⁹ (Figura 12) e os valores do aduto aldol (-)-**305b** diferem significativamente do aduto aldol (-)-**305c** apenas nos hidrogênios metilênicos vizinhos ao grupo toсила ou silila



	305b (exp)	305c (exp)	305c (literatura)
C_2H	3,85 (dq; 6,9; 2,9)	3,87- 3,97 (m)	3,87-3,96 (m)
C_2Me	1,21 (d; 6,9)	1,26 (d; 6,9)	1,26 (d; 6,8)
C_3H	3,78 (dd; 8,6; 2,9)	3,87- 3,97 (m)	3,87- 3,97 (m)
C_4H	1,9-2,0 (m)	1,75- 1,85 (m)	1,81 (m)
C_4Me	0,94 (d; 6,9)	0,90 (d; 6,9)	0,90 (d; 6,6)
C_5H_a	4,08 – 4,16 (m)	3,78 (dd; 9,9; 4,3)	3,77 (dd; 9,9; 4,3)
C_5H_b	4,08 – 4,16 (m)	3,65 (dd; 9,9 ; 7,4)	3,65 (dd; 9,9; 7,5)

A estereoquímica 2,3-*syn*,3,4-*anti* do aduto aldol **305b-c** pode ser entendida como resultante da adição do enolato Z da imida **53a** sobre a face *anti*-Felkin do aldeído segundo o

modelo de Zimmerman-Traxler (Esquema 16), uma inspeção no modelo de estado de transição no esquema 20, amplamente utilizado para esta metodologia prevê o favorecimento da estereoquímica observada 2,3-*syn* e 3,4-*anti* corroborada pela observação no RMN-¹H das constantes de acoplamento de 2,9 Hz entre os hidrogênios C₂' e C₃', típicas para a estereoquímica relativa *syn* (2-6 Hz) em adutos dessa natureza.

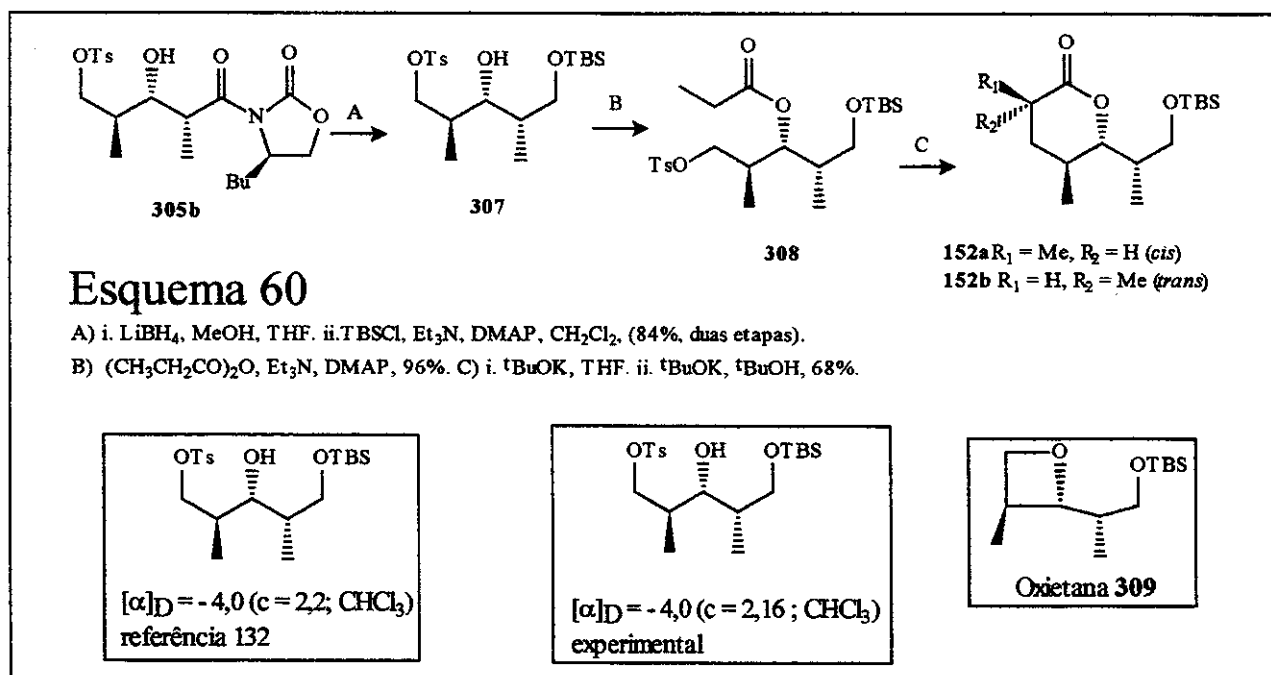
Amparados pela correlação com o aduto aldol (-)-**305c**, descrito na literatura, pelo modelo de estado de transição utilizados para explicar os resultados estereoquímicos desta metodologia e por comparação dos produtos desta sequência com dados de literatura^{132a}, nos sentimos seguro da configuração relativa e absoluta do aduto aldol (-)-**305b** e assim prosseguirmos adiante em nosso trabalho¹⁷⁰.

O reagente triflato de 9-borobiciclononanila (9-BBNOTf) também foi utilizado para geração do enolato de configuração Z da imida (R)-**53a**, produzindo resultados idênticos com respeito a diastereosseletividade e rendimentos da reação aldólica com o aldeído tosilado **304c**.

Outro fator a ser destacado é a utilização de um aldeído tosilado em posição β à carbonila nas condições de reação aldólica. Ao nosso conhecimento é o primeiro exemplo do uso desta classe de aldeído em reação aldólica demonstrando as condições suaves da reação aldólica com enolatos de boro são compatíveis com a instabilidade dessa classe de aldeídos susceptíveis à reação de eliminação em meio básico.

¹⁷⁰ Deve-se destacar que somente quando se utilizou o triflato de di-n-butil boro preparado em nosso laboratório foram obtidos bons resultados reprodutibilidade nessa reação de condensação aldólica. Imediatamente após destilação o reagente apresenta-se líquido e incolor porém adquire coloração laranja mesmo quando armazenado em vidraria de Schlenk ou equivalente e manipulado adequadamente sob atmosfera de argônio mesmo assim pode ser utilizado com sucesso em prazo máximo de 3-4 semanas após sua destilação. Ver referência 73 para preparação do reagente.

6.3.3 Conversão do aduto aldol (-)-305b à lactona (+)-152a.



Uma vez assegurada a preparação de (-)-305b, em 72% de rendimento a partir do aldeído (S)-303b, deu-se prosseguimento à preparação da lactona (+)-152a através das etapas descritas no (Esquema 60). O aduto aldol (-)-305b foi submetido a redução na presença de borohidreto de lítio em THF a 0°C um equivalente de metanol que forneceu o triol monotosilado 306, esta condição¹⁷¹ permitiu a remoção não destrutiva do auxiliar quiral que no entanto, não pode ser eficientemente recuperado por cromatografia em coluna nesta etapa. Desta forma, resolvemos proceder à etapa de proteção na mistura álcool/oxazolidinona recuperada que forneceu o álcool (-)-307 (89% de rendimento para as duas etapas) e permitiu recuperar a oxazolidinona em 90% de rendimento.

O espectro de RMN-¹H do álcool tosilado e siliado (-)-307 mostra o efeito da não-equivalência para os hidrogênios ligados ao sulfonato (δ 4,11 e 4,17 ppm como duplo dubletos) e para aqueles ligados ao grupo sililoxi que aparecem como duplo dubletos em 3,69 e 3,80 ppm enquanto o hidrogênio metínico carbinólico apresenta-se como um dubleto em 3,64 ppm.

O espectro de RMN-¹³C mostra sinais para 20 carbonos, sendo 8 metilas, 2 carbonos metilênicos, 7 carbonos metínicos e 3 carbonos quaternários. No espectro de HETCOR é possível observar que, dentre as metilas em C₂ e C₄, que aparecem como dubletos com diferenças de 0,01

¹⁷¹ Penning, T.D.; Djuric, S. W.; Haack, R. A.; Kalish, V. J.; Miyashiro, J. M.; Rowel, B. W. e Yu, S.S. *Synthetic Commun.* 1990, 20, 307. Com referência para outros métodos de remoção da oxazolidinona.

ppm no espectro de RMN- ^1H , mostram no espectro de RMN- ^{13}C uma diferença de ~ 4 ppm (8,7 e 13,2 ppm). Para os carbonos metínicos vizinhos às metilas, aquele mais próximo ao grupo tosila aparece mais desprotegido em 36,4 ppm e aquele mais próximo ao grupo silila em 35,1 ppm. A correlação dos duplos dubletos dos hidrogênios metilênicos de O-silila aparece com o carbono em 73,2 ppm e a dos duplos dubletos do O-sulfonato com o carbono em 69,2 ppm.

Neste ponto o álcool (-)-**307**, obtido por esta rota mostrou-se idêntico aquele que foi preparado pela rota do aldeído benzilado **304a**. (esquema 54) que havia sido comparado com a literatura e que teve sua pureza ótica determinada por análise do espectro de RMN- ^1H do éster de Mosher^{132a}.

A propionilação do álcool secundário foi realizada com anidrido propiônico e forneceu o triol (-)-**308**, em 85,5% de rendimento, para as três etapas a partir do aduto aldol (-)-**305b**. A incorporação da propionila pode ser verificada no espectro de RMN- ^1H onde, além da presença do triplete em 1,09 ppm e do quarteto em 2,22 ppm correspondente a propionila, pode ser observado o deslocamento do hidrogênio metínico carbinólico de 3,64 ppm para 4,87 ppm, desproteção causada pela presença do éster.

A conclusão da síntese da lactona (+)-**152a** através da alquilação intramolecular (esquema 60) resultou de uma intensa investigação sobre a melhor condição para executar esta reação, iniciada em estudos anteriores de nosso laboratório.

A despeito da presença de um bom nucleófilo, de um bom grupo abandonador e de ser um processo permitido pelas regras de Baldwin¹⁷², as várias condições utilizadas inicialmente (LDA)/THF, LDA/THF/HMPA, NaHMDA/THF, NaH/HMPA e variação da temperatura (de -78°C a 25°C), não produziram a lactona desejada.

Baseado no princípio ácido-base duro e mole (HSAB)¹⁷³ buscou-se um metal menos duro que o lítio visando formar assim um par iônico mais fraco na ligação entre metal e oxigênio, tornando o enolato mais nucleofílico em relação aqueles de lítio e sódio testados inicialmente. Das bases contendo potássio, o terc-butóxido de potássio foi o que apresentou melhores resultados quando utilizado em excesso (quatro equivalentes de base) e em THF. O excesso de base necessário deve estar associado ao equilíbrio na desprotonação em razão do valor próximo dos pKas da base e do propionato (aproximadamente 30 em DMSO) e à natureza tetramérica do $^t\text{BuOK}$ em THF¹⁷⁴, que deve diminuir a sua basicidade.

O procedimento experimental envolveu a dissolução, sob atmosfera inerte, do terc-butóxido sublimado em THF à 0°C (solução $\sim 0,2$ M) e adição gota a gota de solução 0,1M do

¹⁷² Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 734.

¹⁷³ Ho, T.-I., *Chem. Rev.* **1975**, 75, 1.

¹⁷⁴ Pearson D.E. e Buehler, C. A. *Chem. Rev.* **1974**, 74, 1.

éster (-)-**308**. Ao final da adição, o banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida a 25 °C por 30min. quando foi interrompida pela adição de metanol e de uma solução saturada de NH₄Cl. A lactona (+)-**152a** foi obtida em 68% de rendimento como uma mistura epimérica em C₆ na proporção de 3 : 1 em favor do isômero desejado (relação *cis* entre as metilas em C₄ e C₆).

Dois trabalhos na literatura¹⁷⁵ relatam a equilibração da metila em C₂ de δ -lactonas análogas, produzindo mistura rica no isômero termodinamicamente mais estável em proporções que variam de 4:1 e 6:1 em favor do isômero com a metilas C₄ e C₆ na configuração *cis*.

Em nossas mãos essa mistura pôde ser equilibrada com terc-butóxido de potássio em terc-butanol à temperatura ambiente para uma mistura ainda mais rica (proporção de ~ 10 : 1) no isômero desejado (+)-**152a** favorecido termodinamicamente em 62% de rendimento total.

Para o sucesso da reação com terc-butóxido de potássio¹⁷⁶ foi fundamental sua purificação através da sublimação (220 °C a 1 mmHg ou 180 °C a 0,05 mmHg) e manipulação do mesmo em atmosfera inerte que evita a formação de carbonato e/ou hidróxido e diminui a formação da oxetana **309** (Esquema 60).

A formação da lactona (+)-**152a** foi confirmada pela atribuição dos sinais no espectro de RMN-¹H, em particular os sinais da metila em C₆ (1,20 ppm para o isômero *trans*-**152b** e 1,25 ppm para o isômero *cis*-**152a**), a proteção do sinal do hidrogênio de C₃ de 4,87 para 4,18ppm para o isômero *cis* e, o hidrogênio metínico em C₆ como multiplete em 2,40-2,50 ppm para o isômero *cis*. No espectro de COSY podemos destacar as correlações entre o hidrogênio em C₆ (2,40-2,60 ppm) com os hidrogênios não equivalentes de C₅ (1,85-1,95 e 1,36 ppm) e com a metila em 1,25 ppm no isômero *cis* **152a**.

No espectro de RMN-¹³C observa-se a proteção de 1,0 ppm nos valores de deslocamento químico para a metila de C₆ no isômero *trans* com relação ao isômero *cis*, devido ao efeito de compressão estérica (γ -gauche) típico para metilas em sistemas conformacionalmente rígidos.

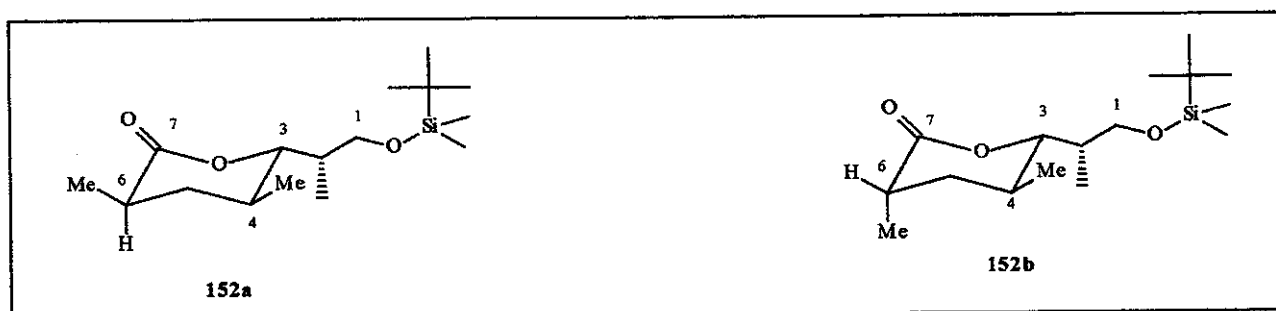
O espectro de massa de alta resolução registrou o íon molecular de 300,21238 uma, consistente com a fórmula molecular para C₁₆H₃₂O₃Si (valor calculado 300,21207 uma).

Os dados espectroscópicos estão de acordo com o reportado na literatura¹⁷⁷.

¹⁷⁵ a) referência 123. b) Suzuki, K.; Tomooka, T.; Kataiyama, E.; Matsumoto, T. e Tsuchiashi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5221. Para outros exemplos relacionados ao controle termodinâmico da equilibração de α metilas de δ -lactonas ver: Hacini, S. e Santelli, M. *Tetrahedron* **1990**, 46, 7787. d) Matsuda, N.; Tomiyoshi, M.; Yanagiya, M. e Matsumoto, T. *Chem. Lett.* **1987**, 2097. e) Morimoto, Y.; Mikami, A. e Shirahana, H. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1991**, 1376..

¹⁷⁶ Para revisão sobre o uso de T-BuOK em síntese, ver: Pearson, D. E. e Buehler, C. A. *Chem. Rev.* **1974**, 74, 45.

¹⁷⁷ a) Horita, K.; Inoue, T.; Tanaka, K. e Yonemitsu, O. *Tetrahedron*, **1996**, 56, 531. b) Still, W. C. e Shaw, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3725.



A tabela abaixo mostra dos dados da δ -lactona 152a e 152b obtidos experimentalmente e o descrito na literatura¹⁷⁸

	Lactona 152a	Lactona 152b	Lactona 152a (lit.)	¹³ C 152a (exp)	¹³ C 152b (lit.)
SiMe ₂	0,02 (s)	0,02 e 0,03 (s)	0,05 (s)	-5,4	-5,4
SiC				18,2	18,2
SiCMe ₃	0,86 (s)	0,86 (s)	0,89 (s)	25,2	25,8
C ₁ Ha	3,46 (dd; 9,8; 6,1)	3,49 (dd; 9,5; 5,8)	3,49 (dd; 10,5; 6,0)	64,6	64,6
C ₁ Hb	3,64 (dd; 9,7; 8,7)	3,62 (dd; 9,7; 9,1)	3,67 (dd; 9,5; 8,5)		
C ₂ H	1,85- 1,95 (m)	1,85- 2,05 (m)	1,84-197 (m)	37,4	35,4
C ₃ H	4,15 (d; 10,3)	4,18 (dd; 10,3; 1,5)	4,18 (dd; 10,5; 1,5)	85,4	81,4
C ₄ H	1,85- 1,95 (m)	1,85- 2,05 (m)	1,84- 1,97 (m)	30,6	28,1
C ₅ Ha	1,85-195 (m)	1,85 – 2,05 (m)	1,84- 1,97 (m)	37,6	36,9
C ₅ Hb	1,36(q; 13,0)	1,68 (dd; 8,5; 8,0)	1,34 (t; 13,0)		
C ₆ H	2,40-2,50 (m)	2,55 –2,65 (m)	2,45-2,52 (m)	36,2	32,4
C ₇ H				174,6	176,6
C ₂ Me	0,81(d; 6,9)	0,81 (d; 6,9)	0,84 (d; 7,0)	8,9	8,8
C ₄ Me	0,81 (d; 6,4)	0,92 (d; 6,4)	0,96 (d; 6,5)	17,1	17,5
C ₆ Me	1,25 (d; 7,1)	1,20 (d; 7,0)	1,28 (d; 7,5)	17,3	16,3

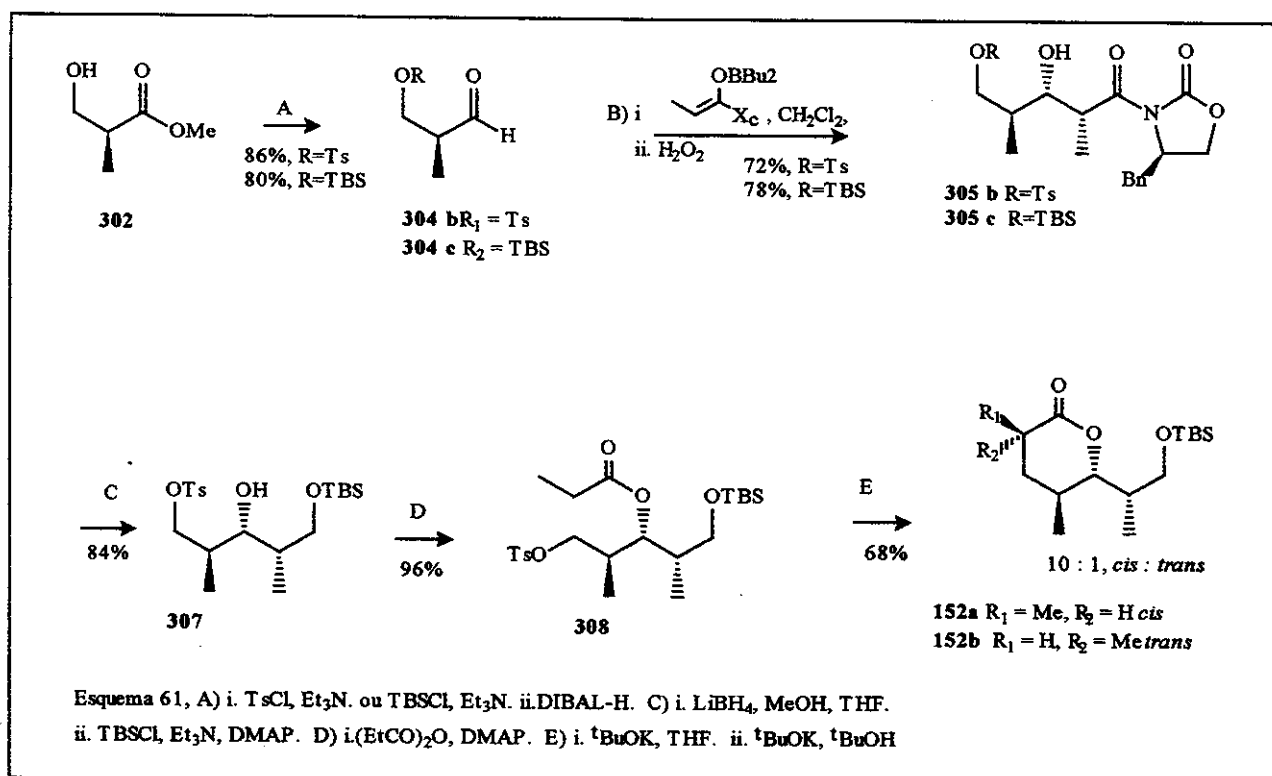
6.3.4 Conclusão.

Nossa sequência sintética envolvendo a reação aldólica a partir do aldeído tosilado (S)-304b e alquilação intramolecular foi utilizada com sucesso na preparação de um equivalente sintético da lactona de Prelog-Djerassi, em oito etapas e 31% de rendimento total a partir do (S)-3-hidróxi-2-metil propionato de metila (303) disponível comercialmente, constituindo-se numa síntese formal da mesma uma vez que a preparação de 112a a partir de (+)-152a já esta descrita

¹⁷⁸ Horita, K.; Inoue, T.; Tanaka, K. e Yonemitsu, O. *Tetrahedron* 1996, 52, 531.

na literatura.

Nossa rota sintética (Esquema 61) constitui-se também em uma abordagem rápida e eficiente para preparação de δ -lactonas trissubstituídas e enantiomericamente puras, comparando-se favoravelmente com outras sínteses descritas na literatura.

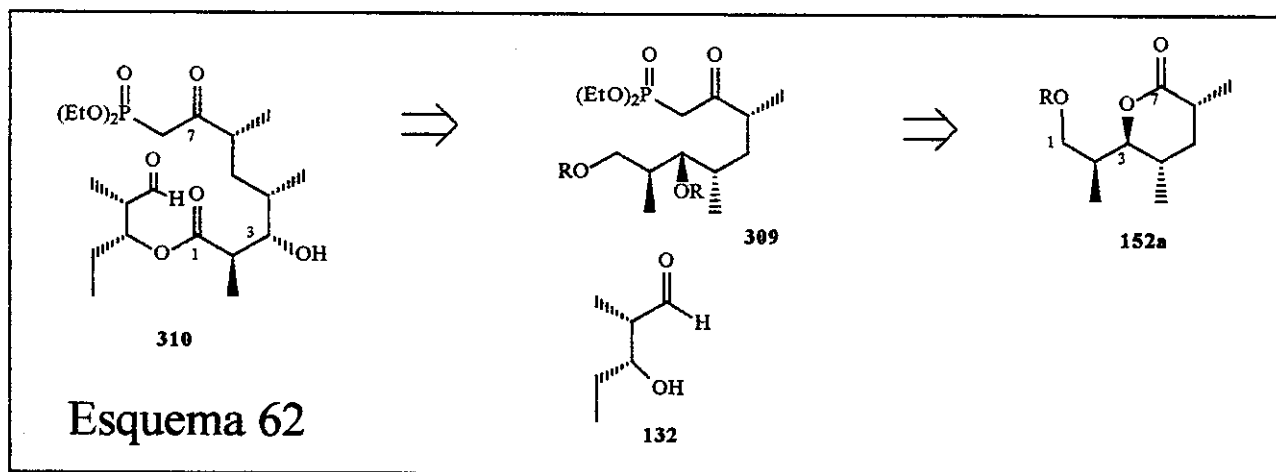


Em relação a sequência anteriormente desenvolvida em nosso laboratório (esquema 54), podemos destacar a redução alcançada no número de etapas (8 etapas na versão atual em comparação com 11 etapas na rota original) e aumento significativo no rendimento total do processo (31% contra 15% na rota original).

Em particular demonstramos a possibilidade de uso de aldeídos β O-tosilados em reação aldólica com enolatos de boro que ainda não havia sido descrita com sucesso na literatura.

6.4. Estudos da Rota A Para Síntese do 10-Desoximetinolídeo.

Com o aprimoramento da rota para a síntese da lactona (+)-**152a** precursora de nosso fragmento principal na síntese do 10-desoximetinolídeo **2c**, nossos estudos voltaram-se para a primeira primeira abordagem retrossintética (rota A) que envolvia a formação do intermediário cetofosfonato, derivado da abertura e homologação da lactona **152b** (Esquema 62).

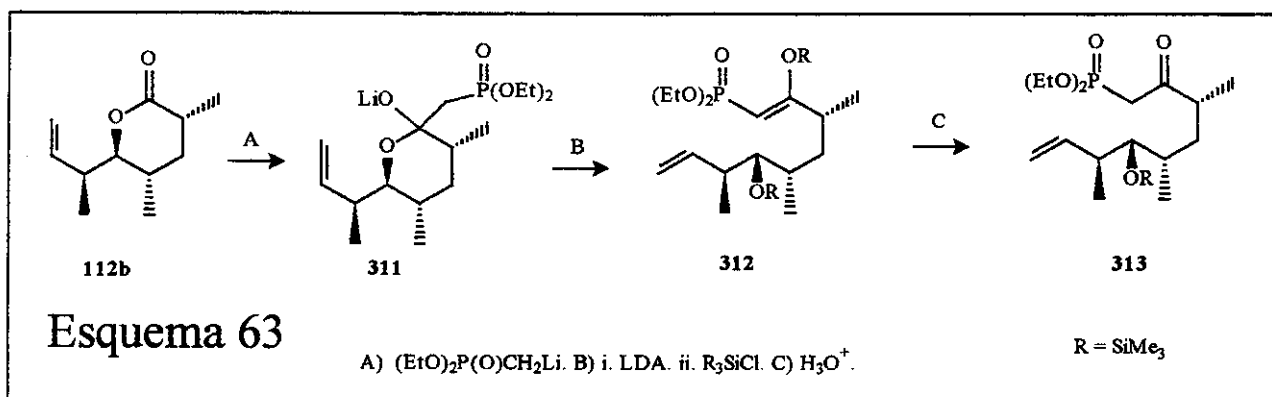


β -cetofosfonatos são intermediários sintéticos¹⁷⁹ versáteis, especialmente úteis na preparação de compostos carbonílicos α,β -insaturados via reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE). De posse da lactona (+)-**152a** decidimos explorar a preparação do β -cetofosfonato **309** através da adição nucleofílica da espécie organometálica derivado do metil fosfonato de trietila à lactona (+)-**152a**.

Com este objetivo foi utilizada metodologia de Hoffmann e Ditrich¹⁸⁰ que descrevem a preparação de derivados β -cetofosfonato de γ e δ -lactonas, numa única etapa, pela adição do ânion de lítio do fosfonato de etila à lactonas, seguida da adição de mais de um equivalente de base e proteção *in situ* da hidroxila secundária formada.

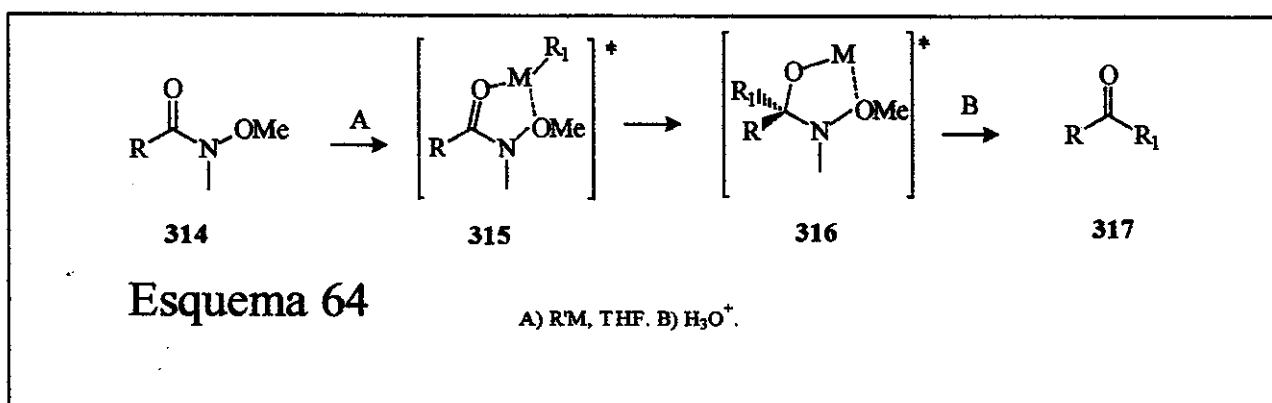
¹⁷⁹ Delamarche, I. e Mosset, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5457.

¹⁸⁰ Ditrich, K e Hoffmann, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6325.



Hoffmann e Ditrich propuseram que a formação do cetofosfonato **313** passa por um ânion do lactol **311** e, mediante uma segunda desprotonação, forma um diânion que é protegido sob a forma do éter enólico de silício correspondente. Este, sob condições de hidrólise seletiva, fornece o cetofosfonato (Esquema 63).

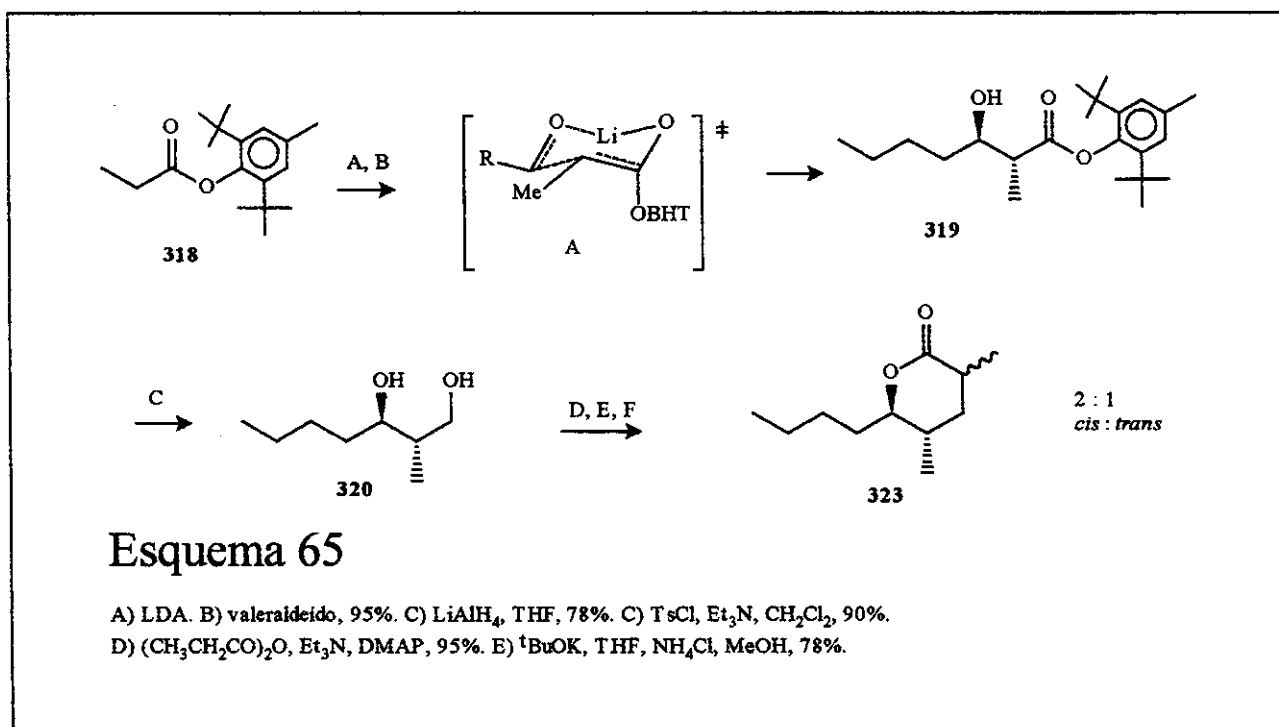
Uma outra abordagem para preparação do cetofosfonato **313** utiliza a amida derivada da N,O-dimetilhidroxilamina, denominada amina de Weinreb¹⁸¹, que pode ser obtida a partir de lactonas, ésteres, ácidos e cloretos de ácidos e que funciona como um excelente eletrófilo para a adição de organometálicos na preparação de cetoderivados sem formação de um álcool terciário¹⁸². Dois fatores devem estar envolvidos no sucesso desta reação: 1) a formação de um complexo intermediário estável eliminando a exposição prévia da carbonila ao reagente organometálico e minimizando assim a formação do álcool e 2) a complexação inicial do reagente organometálico com a carbonila e a metoxiamina, que deve acelerar a reação e com isto também evitar a enolização (Esquema 64).



¹⁸¹ a) Basha, A.; Lipton, M. e Weinreb, M. *Tetrahedron Lett.* 1977, 4171. b) Weinreb, S. M.; Levin, J. I.; Turos, E. *Synth. Comm.* 1982, 12, 989.

¹⁸² Naham, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 3815. Para uma revisão sobre este reagente ver: *Org.*

Antes de iniciarmos nossos estudos com a δ -lactona quiral (+)-152a, aplicamos a metodologia de formação de β -cetofosfonato a uma lactona modelo de fácil acesso em nosso laboratório^{147a} que contém o mesmo padrão de substituição e estereoquímica relativa que a lactona de interesse. A lactona 323 foi preparada como mostrado no esquema 65, a partir da reação aldólica estereosseletiva entre o enolato de lítio do éster 318 e valeraldeído.



A formação estereosseletiva do aduto aldol *anti* 319 pode ser interpretada pelo modelo discutido no esquema 16, que prevê a aproximação *unlike*¹⁸³ entre o enolato de lítio de geometria E do éster 318, e o valeraldeído. Para a formação do aduto com estereoquímica realtiva *syn* a aproximação do aldeído deveria ocorrer pela face contrária, o que posicionaria o grupamento R do aldeído em posição pseudo axial originando interações não ligantes desfavoráveis do tipo 1,3-diaxial com o grupamento OBHT, desfavorável em relação ao estado de transição A mostrado no esquema 65. A atribuição espectroscópica do aduto aldol 319 encontra-se de acordo com as descritas para seu homólogo descrito na literatura¹⁸⁴. Para interpretação da formação preferencial do enolato de geometria E, o modelo proposto por Ireland⁷⁶ (discutido no cap. 3) pode ser

Prep. Proc. Int. 1993, 24, 15-40

¹⁸³ A topicidade relativa da aproximação dos reagentes é definida como *lk* ('like') quando ocorre pelas faces Re,Re; Si,Si; R, Re; S, Si, e como *kl* ('unlike') se a aproximação é Re,Si; Si, Re; Si, Re; S, Re; R, Si.; ver Seebach, D. e Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982, 21, 624.

¹⁸⁴ Heathcock, C. H.; Pirrung, M.C.; Lampe, J. e Montgomery, S.H. *Tetrahedron* 1981, 37, 4087.

analisado.

Uma comparação dos dois modelos de estado de transição no esquema 17 revela que fatores estéricos entre a metila e o substituinte isopropil do amideto devem ser mais desfavoráveis que a interação da metila com o grupo O-BHT(menor volume do O-BHT em relação a $-CH_2-$ ou $-CR_2$ -BHT) favorecendo a formação do enolato E.

6.4.1 Estudo da Preparação do Cetofosfonato.

A abertura de lactonas para os hidroxiácidos ou ésteres correspondentes é geralmente um processo dificultado pela possibilidade de relactonização¹⁸⁵.

Weinreb e colaboradores mostraram que ésteres e lactonas reagem com um complexo derivado de trimetil alumínio e N,O-dimetil hidroxilamina fornecendo, no caso de lactonas, a hidroxi-amida correspondente que, em contraste com hidroxiácidos deve ser mais difícil de relactonizar devido a reduzida eletrofilicidade da carbonila de amidas em relação a ésteres.

Após alguns experimentos visando a preparação da amida, a melhor condição encontrada foi aquela que utilizou seis equivalentes do reagente (N,O-dimetilhidroxilamina / trimetilalumínio) em diclorometano. A esta mistura foi adicionada a lactona 323 dissolvida em diclorometano a 25 °C e após 2h sob agitação a mistura foi resfriada a 0°C e o excesso de reagente foi decomposto pela lenta adição de uma solução saturada de tartarato de sódio, utilizada para auxiliar a floculação e separação dos sais de alumínio. A hidroxi-amida 324 foi obtida em 95% de rendimento¹⁸⁶.

A formação da hidroxi-amida foi evidenciada pela análise do espectro de RMN-¹H onde os principais sinais são a proteção do carbinólico metínico de 3,80 para 3,33ppm; a desproteção do hidrogênio α à carbonila de 2,40-2,70 para 2,90-3,05 ppm e a presença dos sinais reativos a N-Me em 3,20 ppm e do N-OMe em 3,62 ppm. O espectro de infravermelho mostra absorção na região de OH em 3445 cm^{-1} e estiramento da carbonila de amida em 1645 cm^{-1} .

Ao contrário do esperado, a hidroxi-amida sofreu lenta relactonização quando guardamos sob refrigeração e quando tentamos introduzir um grupo protetor (terc-butildimetilsilila) na hidroxila secundária. Somente quando foi utilizado metoxietoximetila (MEM) como grupo protetor da hidroxila secundária o produto protegido 325 foi isolado em 93% de rendimento. Sua formação foi evidenciada no espectro de RMN-¹H pela presença dos sinais do grupo O-MEM, o singlete em 3,30 ppm referente a metoxila, tripletos em 3,41 e 3,57 ppm dos hidrogênio metilênicos do grupo etoxi, singlete em 4,58 ppm dos hidrogênios metilênicos do grupo O-MEM

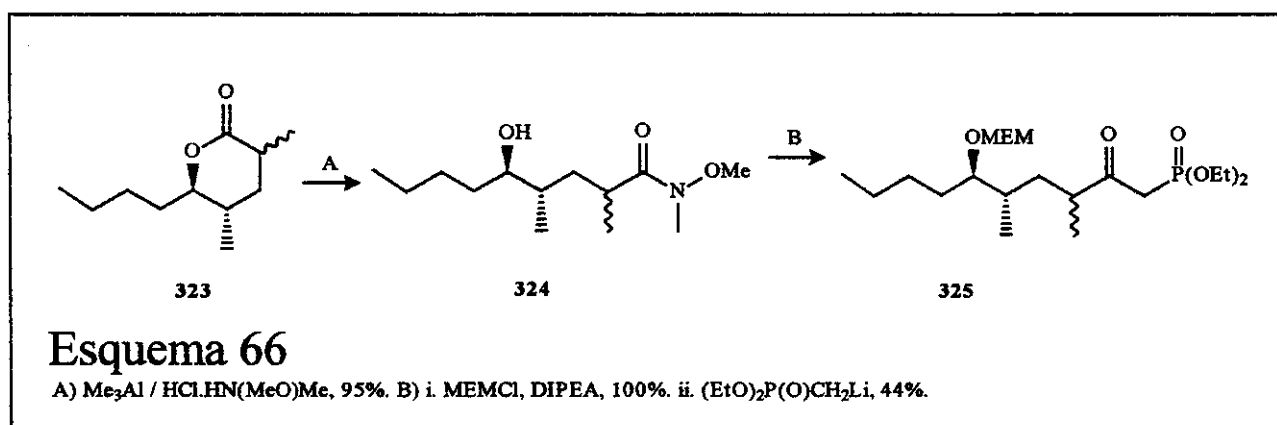
¹⁸⁵ Barret, A. G. M.; Bezuidenhoudt, B. C. B.; Dhanak, D.; Gasiiecki, A. F.; Howell, A. R.; Lee, A. C. e Russel, M. A. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3321.

¹⁸⁶ Para exemplo de preparação de hidroxi-amida derivada de δ -lactona ver Miyashita, M.; Toshimitsu, Y.;

e o sinal singlete da metoxila do grupo N-OMe em 3,67 ppm.

Procedemos, então, à adição do organolítio (preparado¹⁸⁷ pela ação do n-butilítio sobre dietilfosfonato de metila a -78 °C e agitação por 30 min) sobre a hidroxiamida **324** protegida e após 2h sob agitação, a reação foi resfriada a 0 °C, interrompida pela adição lenta de HCl 5%. Após elaboração, o produto foi cromatografado e forneceu o cetofosfonato **325** em 44% de rendimento, como mistura de isômeros (Esquema 66).

A formação do produto foi evidenciada no espectro de RMN-¹H pelo desaparecimento dos sinais relativos a N-Me e N-OMe presentes na amida, pela presença dos sinais do grupo etoxi ligado do fosfonato (triplete em 1,33 ppm e o multiplete entre 4,00-4,13ppm). Apesar da presença de diastereoisômeros e multiplete correspondente ao hidrogênio α à carbonila na mesma região entre 2,80-3,10 ppm, é possível identificar um duplo dubleto para cada hidrogênio do metileno ligado ao fosfonato com as constantes de acoplamento de 24,0 e 13,0 Hz referentes ao acoplamento com o ³¹P e ao acoplamento geminal.



Em razão das dificuldades para proteção da hidroxiamida e o baixo rendimento na formação do cetofosfonato **325**, avaliamos o procedimento descrito por Hoffmann¹⁸⁸ e colaboradores que prevê a abertura da lactona e concomitante proteção da hidroxila, porém não observamos esta abertura mas apenas a formação do lactol **326**.

Como estava descrito na literatura, a abertura de um lactol semelhante ao nosso substrato¹⁸⁹ com hidreto de potássio na presença de cloreto de para-metoxibenzila, otimizamos a formação do lactol **326** para aplicação desta abertura do lactol com hidreto de potássio.

Shiratami, T.; Irie, H. *Tetrahedron. Asymmetry*, 1993, 4, 1578.

¹⁸⁷ Para preparação do organolítio do fosfonato ver Corey, E. J.; Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 5654.

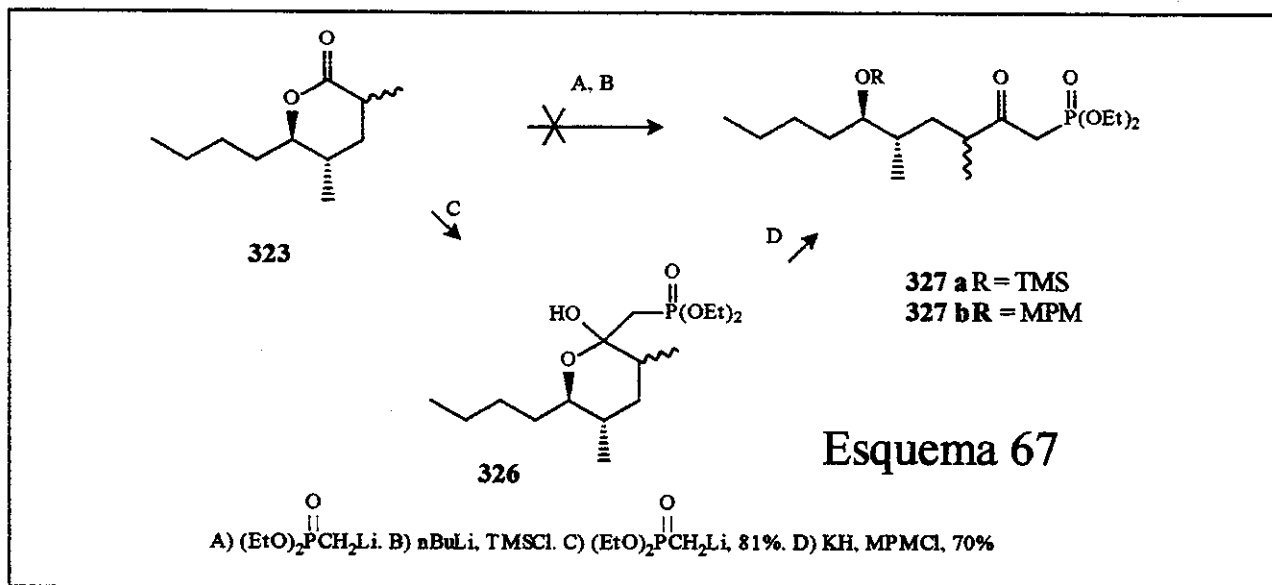
¹⁸⁸ K. Ditrach; T. Bube; R. Sturmer e R. W. Hoffmann., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1986, 1028.

¹⁸⁹ K. Suzuki; T. Matsumoto; K. Tomooka; K. Matsumoto; G-i. Tsuchihashi. *Chem. Letter*, 1987, 113.

A formação do lactol **326** foi evidenciada pelo desaparecimento da absorção no espectro de infravermelho da carbonila da lactona e o aparecimento da absorção em 3394 cm^{-1} referente à hidroxila. No espectro de RMN- ^1H pode-se observar em 1,7-2,2 ppm um multipeto relativo ao hidrogênio metilênico α ao fosfonato e se pode distinguir, dificultado pela presença de diastereoisômeros, dois duplos dubletos com acoplamentos de 18 e 15 Hz referentes a estes hidrogênios.

O lactol **326** foi então tratado com hidreto de potássio e cloreto de p-metoxibenzila (MPMCl) forneceu o cetofosfonato protegido **327b**, em 57% de rendimento para as duas etapas (esquema 67).

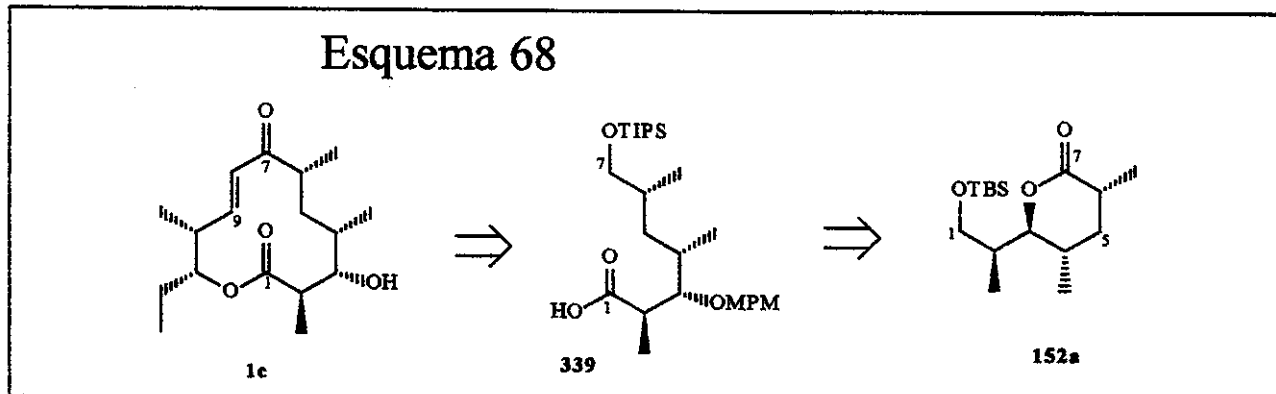
A análise do espectro de RMN- ^1H para **327b** tem a presença dos sinais do MPM, dubletos em 6,75 e 7,15 ppm correspondentes aos hidrogênios metínicos aromáticos, dubleto em 4,34 ppm do metileno benzílico, singleto em 3,76 ppm do grupo metoxi. Observa-se também a desproteção dos duplos dubletos do metileno vizinho ao fosforo de 2,0 para 3,0 ppm. O espectro de infravermelho mostra também a absorção de carbonila em 1712 cm^{-1} .



Estes resultados preliminares foram aplicados em nosso grupo para a lactona quiral **152a** visando à obtenção do β -cetofosfonato **309** (esquema 44) de interesse porém sem os resultados esperados^{132a}. Desta forma, nossos esforços foram direcionados para a exploração da rota alternativa (rota B) para a síntese do macrolídeo.

6.5. Estudo Modelo da Preparação do Fragmento Maior C₁-C₇.

Considerando as dificuldades na preparação do derivado cetofosfonato necessário para a execução da rota A de nosso planejamento inicial, decidimos explorar a estratégia da rota B que envolve a macrociclização via acoplamento mediado por espécie organometálica e para o qual não mais é necessário a homologação da δ -lactona (+)-152a mas sim uma série de transformações sintéticas (Esquema 68).



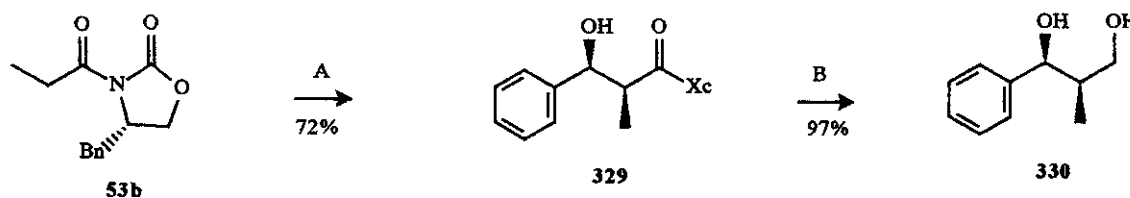
A análise retrossintética mostra alguns desafios como a necessidade de conduzir as transformações de forma a não provocar mudanças nas configurações dos centros estereogênicos já construídos, principalmente na etapa de redução da lactona (+)-152a e a oxidação final do álcool ao ácido carboxílico.

A presença de três hidroxilas derivadas da redução total da δ -lactona, em uma molécula relativamente pequena exigiu uma escolha criteriosa de grupos protetores e uma estratégia que diminua o número de etapas de proteção e desproteção. Embora a preparação do fragmento C₁-C₇ permita várias transformações, estas foram planejadas de forma a garantir um acesso rápido ao fragmento (-)-339.

Os estudos iniciais para esta sequência foram conduzidos com o diol 330, um modelo que contém o segmento C₁-C₃ e a presença da unidade 1,3-diol com centro assimétrico α à hidroxila primária (esquema 69).

A preparação do diol 330 teve início como a reação aldólica do enolato quiral 53b com benzaldeído que forneceu o aduto aldol 329, sua formação foi evidenciado no espectro de RMN-¹H que além dos sinais correspondentes a oxazolidinona, mostra a presença de um único dubleto em 1,22 ppm para a metila em C_{2'}, um quarteto em 4,03 ppm correspondente ao hidrogênio α à carbonila e um dubleto em 5,07 ppm para o hidrogênio carbinólico em C_{3'}. O espectro de carbono registrou a presença de sinais para 20 carbonos. Os dados espectroscópicos completos estão de acordo com aqueles registrados na literatura para o mesmo composto¹⁶⁸.

Este aduto aldol foi reduzido ao diol **330** com borohidreto de lítio, de maneira idêntica ao utilizado para o aduto aldol (-)-**305b**, fornecendo o diol **330** em 70% de rendimento a partir de **53b** e benzaldeído (Esquema 69).



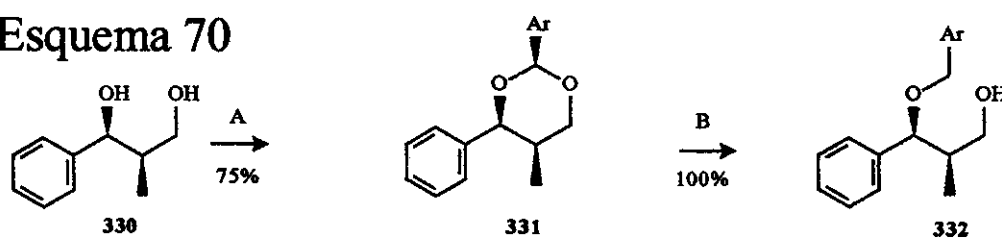
Esquema 69

A) i. 9-BBNOTf, DIPEA, CH₂Cl₂; ii. Benzaldeído; iii. H₂O₂; B) LiBH₄ e MeOH, THF

De posse do diol **330**, procedemos a sua proteção na forma do benzilidenoacetal derivado do *p*-anisaldeído, uma forma conhecida de proteção seletiva de 1,3 e 1,2-dióis¹⁹¹. O reagente dimetil acetal do *p*-anisaldeído, preparado de acordo com a literatura¹⁹², na presença do diol **330** sob catálise ácida, forneceu o diol protegido **331**, em 75% de rendimento (esquema 70).

O benzilideno foi produzido como uma mistura de dois diastereoisômeros (a formação do benzilideno introduziu um novo centro quiral no substrato) na proporção de 8:2 estimada pela integração dos dubletos em 0,95 ppm (majoritário) e em 0,84 ppm (minoritário) no espectro de RMN-¹H, que mostra ainda um singlete em 3,81 ppm para a metoxila, dois duplos dubletos em 4,11 e 4,28 ppm para os hidrogênios metilênicos, um dubleto em 5,12 ppm para o carbinólico metínico e o singlete em 5,66 ppm para o hidrogênio benzilidênico. A presença de diastereoisômeros é corroborada pela presença de sinais minoritários associados a carbonos da metila em 11,2 com 10,7 ppm e do carbinólico metínico em 80,7 com 76,7 ppm.

Esquema 70



A) i. MeOC₆H₄CH(OMe)₂, CSA. B) DIBAL-H, tolueno.

Derivados benzilidenos podem ser clivados regioespecificamente com DIBAL-H ao éter monobenzilado¹⁹³. A abertura é controlada por fatores estéricos e eletrônicos, promovendo assim

¹⁹¹ Greene, T. W., *Protective groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, Inc., 1981.

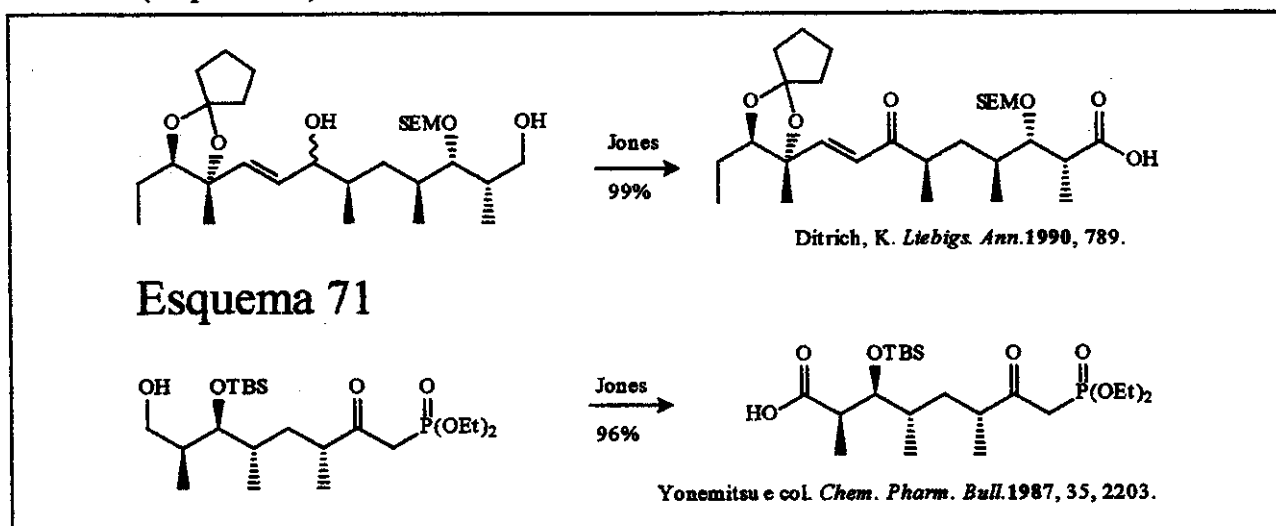
¹⁹² Para preparação do derivado dimetil acetal ver: Johansson, R.; Samuelson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1984, 2371.

¹⁹³ Takano, S.; Akiyama, M; Sato, S; Ozasawara, K. *Chem. Lett.* 1983, 1593.

abertura pelo lado menos impedido ou, ao contrário, quando houver a participação de um grupo que coordene com o alumínio e dirija a regioquímica da reação noutro sentido. No caso em questão, o benzilideno 331 quando tratado com DIBAL-H forneceu o álcool primário 332 e manteve a hidroxila secundária protegida na forma do éter de MPM o que equivale a uma proteção seletiva do álcool secundário frente a um primário quando se considera a transformação de 330 em 332.

A formação do álcool 332 foi evidenciada pelo aparecimento da absorção da hidroxila em 3417 cm^{-1} no espectro de infravermelho e no espectro de RMN- ^1H pelo sinal da metila como um único dubleto em 0,86 ppm, e pelos duplos dubletos em 3,47 e 3,57 ppm dos hidrogênios metilênicos ligados agora à hidroxila livre que foram protegidos em relação aos sinais correspondentes em 330.

Para a oxidação do álcool primário ao ácido carboxílico correspondente, fomos estimulados a usar um oxidante simples como o reagente de Jones¹⁹⁴ considerando-se o sucesso de alguns exemplos na literatura para oxidações de álcoois contendo características de nosso substrato (Esquema 71).



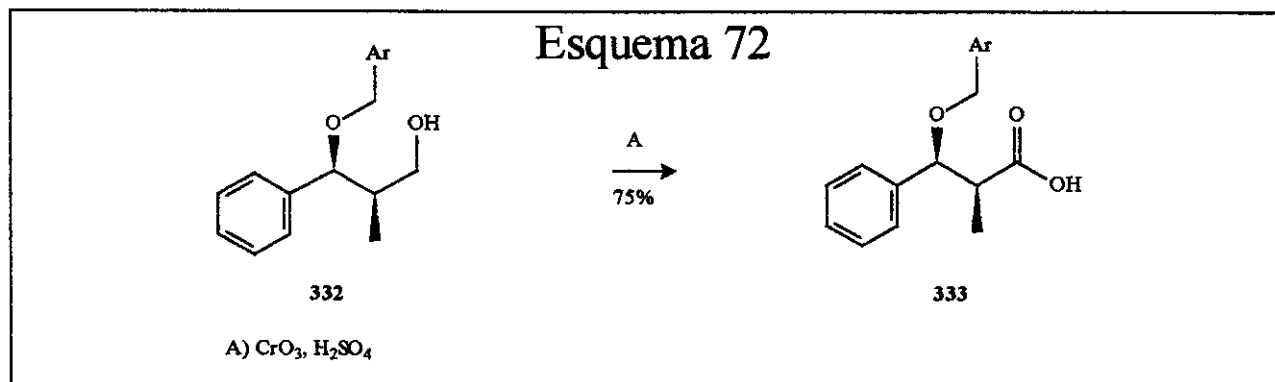
O reagente de Jones, preparado segundo Mulzer¹⁹⁵ (1,0 g CrO_3 , 1,4 g H_2SO_4 e 6 mL de H_2O), foi adicionado aos poucos sobre a solução do álcool em acetona a $0\text{ }^\circ\text{C}$, sob vigorosa agitação. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada fina sendo bem perceptível a evolução da reação do álcool 332 para o aldeído intermediário e, posteriormente, para o ácido carboxílico 333 (Esquema 72).

Um acompanhamento rigoroso da reação por cromatografia em camada fina deve ser feito pois, após a formação do produto desejado, começa-se a ser perceber o odor característico de *p*-anisaldeído que constitui-se uma indicação da oxidação do grupo protetor MPM. Porém,

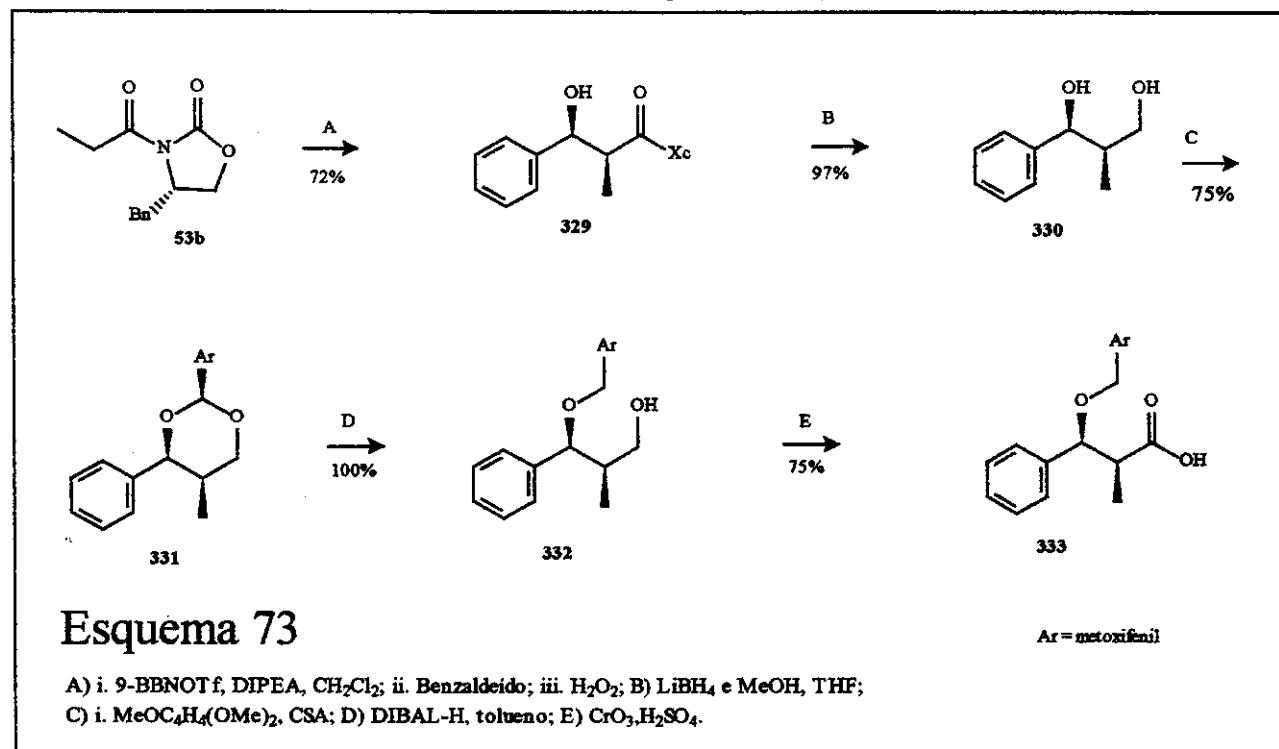
¹⁹⁴ Bowers, A.; Halsall, T. G.; Jones, E. R. H. e Lemm, A. J. *J. Chem. Soc.* 1953, 2548.

¹⁹⁵ Mulzer J. e Meier, A. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 566.

tomando-se cuidados com o tempo de reação, adição em porções e temperatura de 0°C foi possível isolar o ácido carboxílico **314**, em 75% de rendimento, sem epimerização do centro α à carbonila e com o grupo protetor intacto. As análises de RMN- ^1H mostraram o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios em 3,47 e 3,57 ppm do álcool precursor e a desproteção do único dubleto da metila de 0,86 para 1,20 ppm. No infravermelho são bem características as absorções para o ácido carboxílico em 3500-2400 e 1704 cm^{-1} .



O estudo com modelo demonstrou assim viabilidade das etapas para a sequência sintética proposta, como a proteção do 1,3-diol e sua abertura regioespecífica bem como a etapa de oxidação que produziu bons resultados. O ácido carboxílico **333** foi preparado em 5 etapas e 39 % de rendimento a partir do benzaldeído. A sequência completa é mostrada esquema 73.

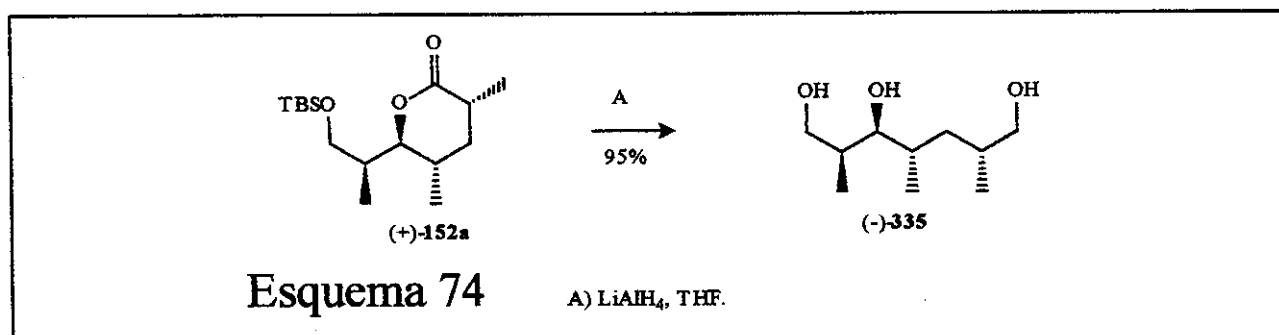


6.6. SÍNTESE DO FRAGMENTO C₁-C₇

6.6.1 Redução da lactona (+)-152a

A sequência para preparação do fragmento principal C₁-C₇ inicia-se com a redução total da δ -lactona (+)-152a, com hidreto de lítio e alumínio. A reação foi conduzida na presença de 2 equivalentes molares do LiAlH₄ em THF e agitação a 25°C por 22h. Após este período, a reação foi interrompida pela diluição com éter etílico seguida pela adição sequencial, na mistura resfriada a 0°C, de água e solução a 15% NaOH. Após 24h de agitação o triol (-)-335 foi isolado em 95% de rendimento (esquema 74).

A redução *in situ* do grupo protetor O-TBS observada neste caso, concorda com a descrição de Brussel¹⁹⁶ e colaboradores que observaram este tipo de redução para derivados contendo grupos polares capazes de quelação na posição α ao grupo OTBS. No nosso caso, o substrato contendo oxigênio na posição β deve estar proporcionando o mesmo efeito.

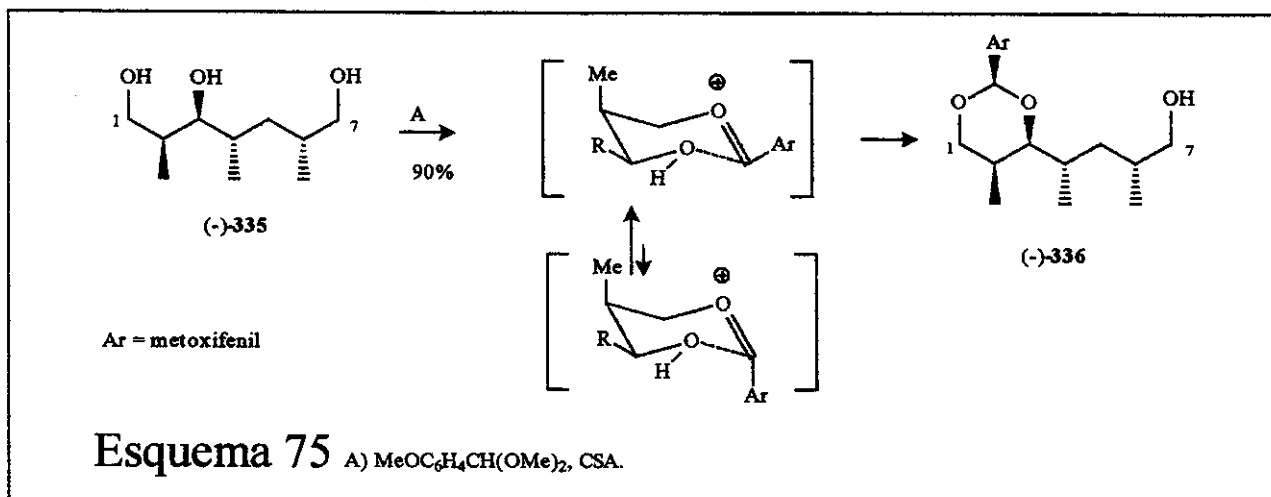


A análise espectroscópica do triol (-)-335 mostra no infravermelho a absorção larga em 3345 cm⁻¹ devida às três hidroxilas. No espectro de RMN-¹H com exceção dos três dubletos em 0,83, 0,88 e 0,95 ppm, relativo às metilas, todos os outros sinais aparecem como multipletos. O metileno entre os dois centros quirais com a metila mostra não equivalência dos sinais que aparecem em 0,80-0,90 e 1,60-1,90 ppm e se correlacionam com o carbono em 37,3 ppm, no espectro de HETCOR.

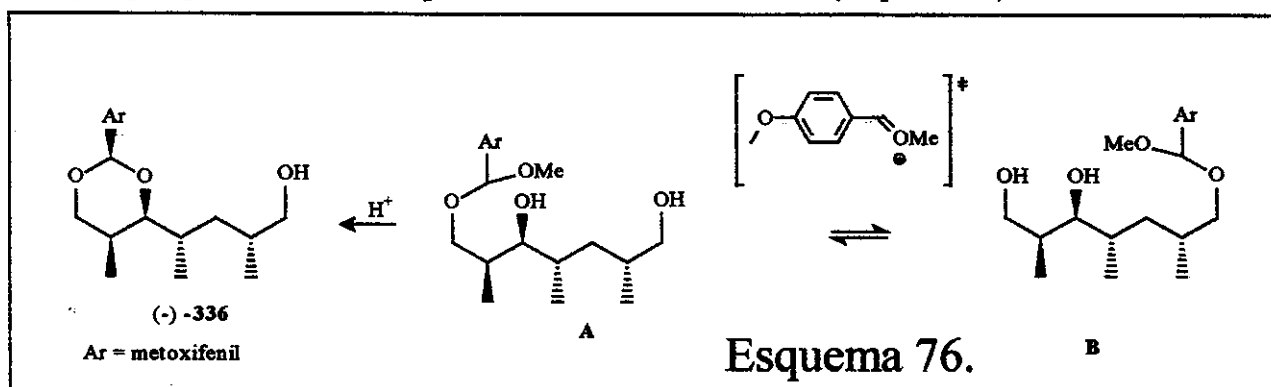
¹⁹⁶ de Vries, E. F. J.; Brussel, J.; van der Gen, A. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 7133.

6.6.2 Proteção do 1,3-Diol (-)-335

Como na proteção do diol modelo **330**, a proteção do diol presente no substrato (-)-**335** foi conduzida na presença de 1,1 equivalente do dimetilacetal do *p*-anisaldeído em diclorometano, sob catálise ácida, fornecendo o álcool (-)-**336** em 90% de rendimento, como um único diastereoisômero a julgar pelo espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do produto uma vez que um novo centro quiral foi introduzido. A estereoquímica do novo centro formado em (-)-**336** pode ser interpretada pela preferência por um estado de transição cíclico de 6 membros do tipo cadeira do íon oxônio intermediário onde o grupamento arila e o substituinte R adotam um posicionamento pseudo equatorial (Esquema 75).



A proteção preferencial do 1,3-diol do álcool (-)-**335** sugere uma reação de equilíbrio uma vez que qualquer das hidroxilas pode adicionar ao dimetilacetal (Esquema 76).

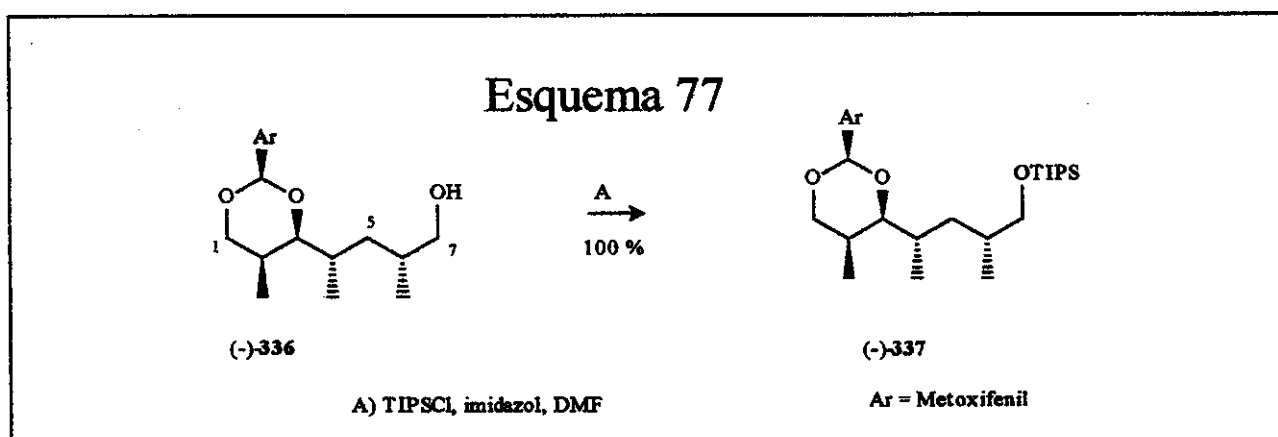


No espectro de RMN- ^1H a proteção da hidroxila em C_1 causa o deslocamento dos hidrogênios ligados a esse carbono para campo baixo do espectro com o dubleto mais desprotegido em 1,15 ppm correspondendo a metila do anel 1,3-dioxano conforme o espectro de

COSY. No espectro de HETCOR podemos observar a correspondência do carbono C₅ em 37,4 ppm com os hidrogênios não equivalentes em 0,85-0,95 e 1,60-1,80 ppm, também a metila mais desprotegida no RMN-¹H em 1,15 ppm correlaciona-se com o carbono mais protegido entre as duas metilas (10,8 ppm). O espectro de massa de alta resolução registrou o íon molecular de 308,19876 *uma* consistente para a fórmula molecular C₁₈H₂₈O₄ (valor calculado 308,19870 *uma*).

6.6.3 Proteção do Álcool Primário (-)-336.

A proteção da hidroxila primária com grupos protetores de silício em geral não apresenta dificuldades. Desta forma, o álcool (-)-336 foi sililado com cloreto de triisopropilsilila e imidazol, tendo DMF como solvente. A escolha por TIPS foi devido a sua maior resistência às condições ácidas a serem empregadas quando da oxidação com o reagente de Jones, em relação a protetores de silício mais comuns como TBDMS. O triol (-)-337 totalmente protegido foi obtido em rendimento quantitativo (Esquema 77).

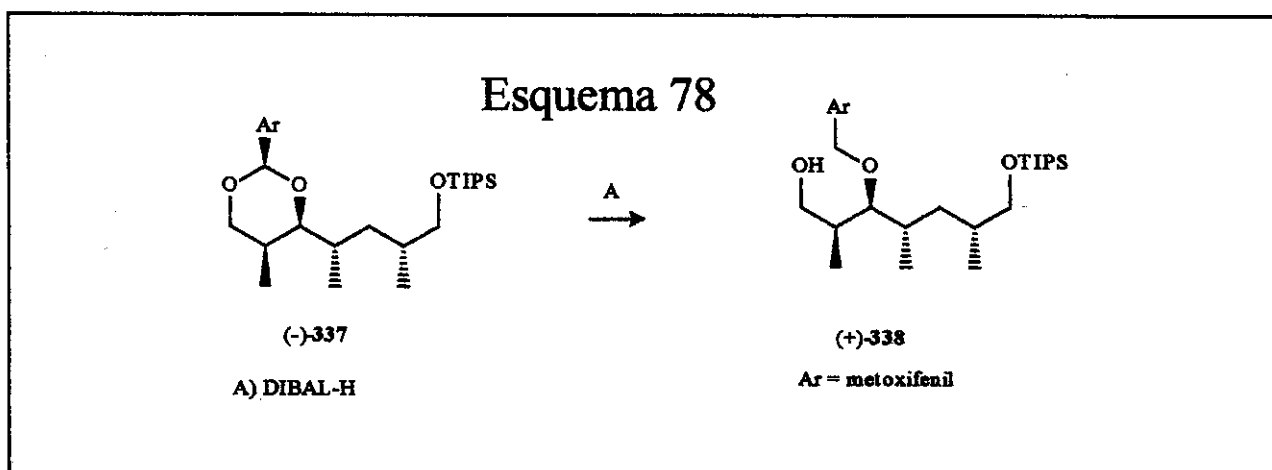


Poucas foram as mudanças observadas no espectro do acetal (-)-337 em relação ao do álcool (-)-336 sendo a mais significativa a introdução do grupo silila evidenciada pelos sinais do singlete em 1,02 e 1,03 ppm dos hidrogênios do grupo triisopropilsilila. No espectro de infravermelho foi observado o desaparecimento da absorção devido a hidroxila. O espectro de massa de alta resolução registrou o íon molecular com massa de 464,33218 uma, consistente com a fórmula molecular $C_{27}H_{28}O_4Si$ (valor calculado 464,32368 uma).

6.6.4 Clivagem Regiosseletiva do Benzilideno¹⁹³ (-)-337.

O benzilideno (-)-337, em solução de tolueno a 0°C, foi tratado com 3 equivalentes da solução 1M de DIBAL-H em tolueno. Após 1h, a reação foi interrompida pela adição de acetato de etila para decompor o excesso de DIBAL-H e adição de solução saturada de tartarato de sódio para auxiliar a floculação do sal de alumínio. O produto (+)-338 foi isolado quantitativamente após cromatografia em coluna de sílica gel.

A estratégia de proteção da porção 1,3-diol de (-)-335 na forma de benzilideno acetal corresponde a proteção seletiva de uma das hidroxilas primárias, a clivagem regiosseletiva do benzilideno constitui uma proteção equivalente de hidroxila secundária C₃ frente à primária C₁, em menos etapas que o convencional, constituindo uma elegante estratégia de proteção.



A clivagem regiosseletiva pode ser explicada por fatores estéricos que direcionam a aproximação do reagente redutor pelo lado menos impedido do benzilideno (-)-337. O espectro de RMN-¹H mostra que os hidrogênios metilênicos de C₁ sofreram desproteção na formação do éter e agora após clivagem aparecem em 3,54-3,59 ppm, os hidrogênios metilênicos em C₃ seguem mostrando o efeito da não equivalência. No espectro de infravermelho reaparece a absorção de hidroxila em 3396 cm⁻¹. O espectro de massa de alta resolução registrou o íon molecular de massa 466,34347 uma, consistente com a fórmula molecular C₂₇H₃₀O₄Si (valor calculado 466,34784 uma).

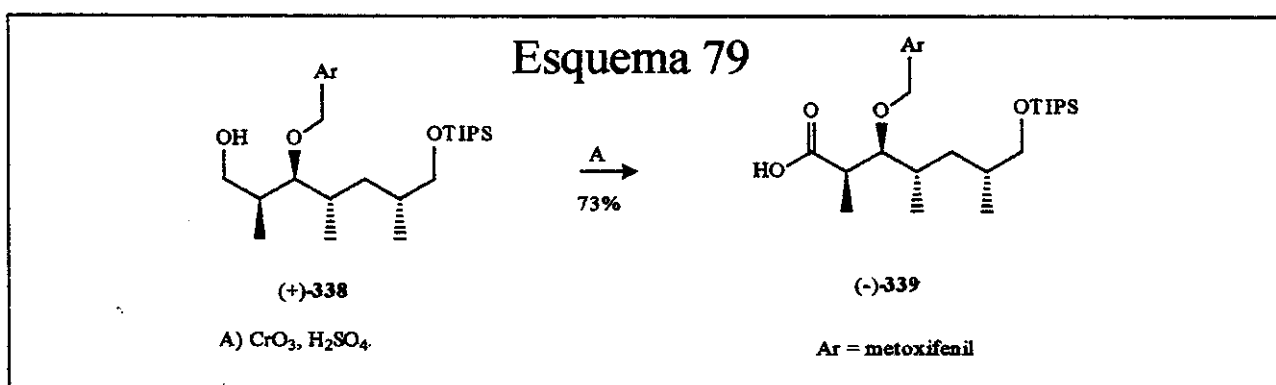
6.6.5 Oxidação ao Ácido Carboxílico.

A oxidação de álcoois primários à ácidos carboxílicos em substratos sensíveis e complexos é, em geral, conduzida em duas etapas: a oxidação ao aldeído e posterior oxidação ao ácido¹⁹⁷.

Nossa abordagem para a oxidação do álcool primário ao ácido baseou-se nos resultados aplicados no modelo descrito na seção anterior, além do sucesso em exemplos mencionados no esquema 71. Para o álcool (+)-338 dissolvido em acetona a 0°C foram adicionados 2 equivalentes em cromo do oxidante de Jones¹⁹⁴ e após 20 min. mais 1 equivalente. Após 1h sob agitação a 0°C e acompanhamento constante por cromatografia de placa fina, interrompemos a reação pela adição de álcool isopropílico. Um tempo prolongado de exposição ao reagente de Jones leva a oxidação do grupo protetor e pode também ocasionar a desproteção do TIPS na hidroxila primária (Esquema 79).

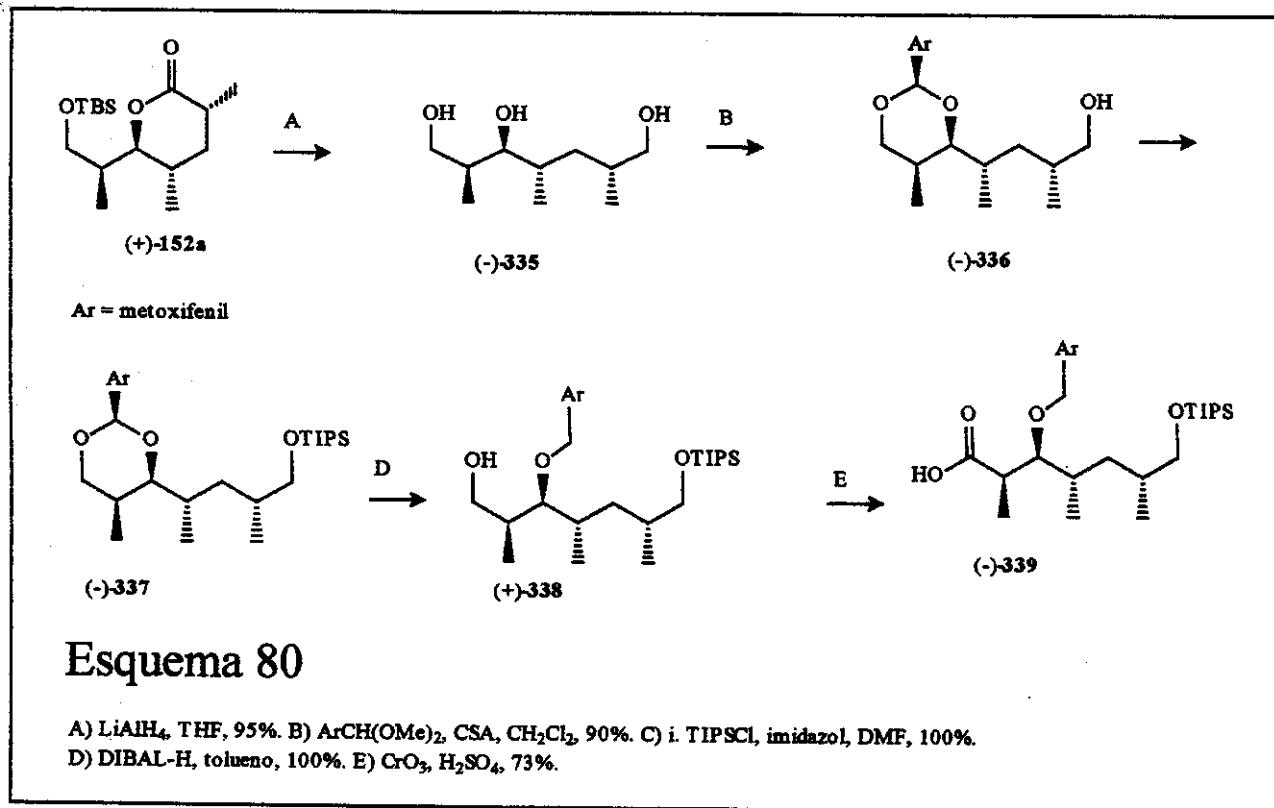
O ácido carboxílico (-)-339 foi isolado em 73% de rendimento, sem sinais de epimerização da metila α à carbonila a julgar pelos espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C. Também foi observado o desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios metilênicos em C₁ que apareciam em 3,54 e 3,59 ppm no substrato anterior e também o deslocamento para campo baixo da metila em C₂ que passa de 0,95 ppm em (+)-338 para 1,21 ppm em (-)-339.

Os hidrogênios metilênicos de C₅ em 0,90-1,10 e 1,55-1,90 ppm mostram ainda não equivalência e correlacionam-se com o carbono em 36,6 ppm bem como os hidrogênios metilênicos de C₇ como duplos dubletos em 3,37 e 3,57 ppm que correlacionam com um único carbono em 68,0 ppm de acordo com o espectro de HETCOR. O espectro de infravermelho mostra a absorção característica de OH de ácido carboxílico em 3500-2500, além da carbonila em 1704 cm⁻¹.



¹⁹⁷ Para alguns exemplos desta estratégia ver : a) Oikawa, M.; Ueno, T.; Oikawa, H. e Ichihara, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5048. b) Keck, G. E.; Palani, A. e Mc Hardy, S. F. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3113. c) Dalcanale, E. e Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 567

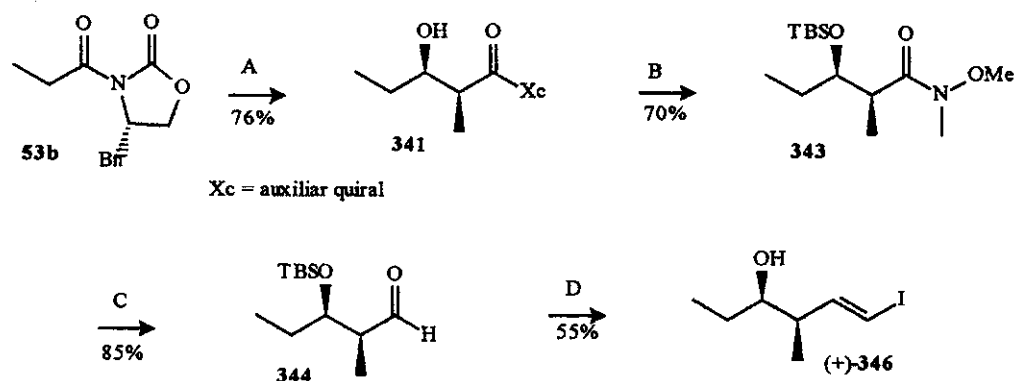
No esquema 80 é mostrada a sequência completa para a preparação do ácido carboxílico (-)-339 a partir da lactona (+)-152a.



A sequência sintética da δ -lactona até o ácido carboxílico (-)-339 foi assim conduzida com sucesso em apenas 5 etapas e 62% de rendimento total, a despeito das distintas transformações necessárias para cada hidroxila do triol.

6.7.0 Preparação do Fragmento Menor.

O segmento $\text{C}_8\text{-C}_{11}$ de nosso macrolídeo já havia sido preparado em nosso laboratório^{132a}. Com exceção da etapa de desproteção, sua preparação envolveu uma reação aldólica enantiosseletiva *syn* para o estabelecimento dos centros estereogênicos em C_{10} e C_{11} e uma olefinação estereosseletiva do aldeído 344 ao iodeto vinílico (+)-346 de geometria E, como o descrito no esquema 81.



Esquema 81

A) i. Bu_2BOTf , DIPEA, CH_2Cl_2 . ii. Propionaldeído. B) i. $\text{Me}_2\text{Al} / \text{Me}(\text{MeO})\text{NH}\cdot\text{HCl}$.
ii. TBSO , Imidazol, DMF. C) DIBAL-H. D) i. $\text{CrCl}_2 / \text{CHCl}_3$. ii. $\text{HF} / \text{CH}_3\text{CN}$, H_2O .

Na primeira etapa, a reação aldólica entre o enolato de boro de geometria *Z* da imida **53b** forneceu o aduto aldol **341** em 76% de rendimento com diastereosseletividade *syn* estimada em >95:5, pelo espectro de RMN- ^1H a 300MHz. O controle estereoquímico observado aqui segue as modelos já discutidos no capítulo 3 bem como na síntese da δ -lactona (+)-**152a**. Os dados espectroscópicos para o aduto aldol **341** preparado nesta sequência concordaram com o descrito na literatura para seu enantiômero¹⁹⁸.

6.7.1 Preparação do Aldeído 344.

A aduto aldol foi tratado com o reagente formado por trimetilalumínio e cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina, nas condições descritas por Weinreb¹⁸¹, fornecendo a amida **342** em 93% de rendimento, com recuperação da oxazolidinona quiral em 76% de rendimento.

A formação da amida foi confirmada pela presença dos sinais singletos do N-Me em 3,17 ppm e o singlete do N-OMe em 3,69 ppm juntamente com o desaparecimento dos sinais referentes a oxazolidinona que foi recuperada após purificação do produto

A proteção da hidróxi-amida **342** foi realizada com cloreto de terc-butildimetilsilila, na presença de imidazol em DMF, fornecendo 85% de rendimento da amida protegida **343**. Redução desta amida com DIBAL-H¹⁹⁹ forneceu o aldeído **344** em 85% de rendimento.

A formação do aldeído foi evidenciado pelo desaparecimento dos sinais da metila e metoxila sobre o nitrogênio e a presença do sinal em campo baixo do hidrogênio aldeídico em 9,77 ppm.

¹⁹⁸ Chan, P.C.-M.; Chong, J.M. e Kousha, K. *Tetrahedron* 1994, 50, 2703.

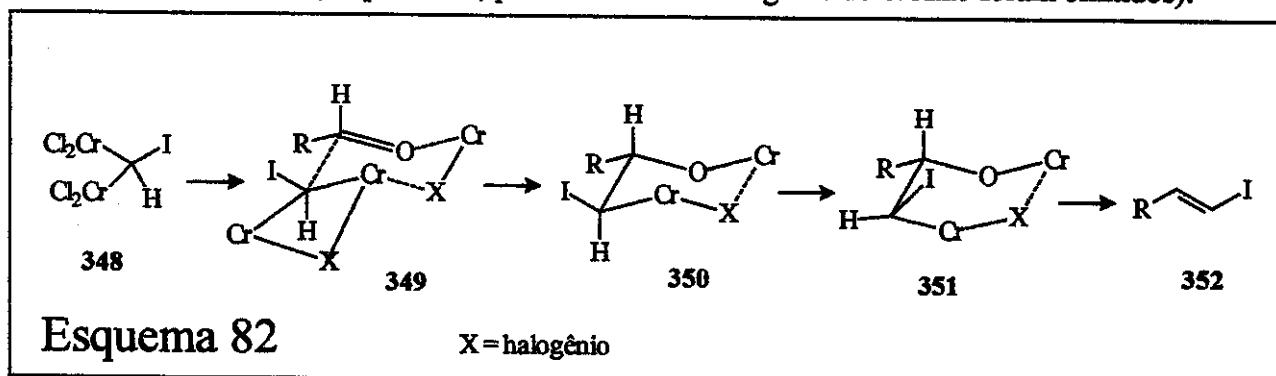
¹⁹⁹ Evans, D. A. e Gage, J.R. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1958.

6.7.2 Preparação do Iodeto Vinílico (+)-346.

A preparação estereosseletiva de iodetos vinílicos de geometria E ou Z é um processo de grande interesse na síntese orgânica devido a versatilidade destes compostos. Assim, várias metodologias para o preparo destes compostos estão descritas na literatura²⁰⁰.

A metodologia desenvolvida por Takai²⁰¹ e colaboradores, descreve a preparação de iodeto vinílico de geometria E a partir de aldeído, com a concomitante homologação de um carbono o que envolve a reação do aldeído na presença de CrCl_2 anidro e iodoformio, em THF como solvente e a 0 °C. A utilidade desta reação tem sido demonstrada em diversas sínteses descritas na literatura²⁰².

O mecanismo²⁰³ não é bem conhecido porém tem sido interpretado como envolvendo a formação de uma espécie dicromio geminal derivada do iodoformio 348 que, após a adição à carbonila do aldeído, deve sofrer uma eliminação estereosseletiva para estabelecimento da geometria E do iodeto (Esquema 82, para clareza outros ligante do cromo foram omitidos).



O iodeto 345 foi submetido a desproteção²⁰⁴ do grupo terc-butildimetilsilila, com HF / acetonitrila / H_2O , fornecendo o álcool (+)-346 em 94% de rendimento.

A formação do iodeto vinílico *trans*-(+)-346 ocorreu com estereosseletividade de 20:1 estimada pela integração do sinal correspondente do hidrogênio geminal ao iodo que mostrou um duplo dubleto em 6,09 ppm com constantes de acoplamento de 14,4 e 1,0 Hz para o isômero *trans* com o dubleto minoritário referente ao isômero em 6,27 ppm do isômero *cis*.

²⁰⁰ a) Negishi, E.; van Horn, D. E.; King, A. O e Okukado, N. *Synthesis* 1979, 501. b) Zou, M.-F. e Deng, N. -Z. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 1857. c) Stork, G. e Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2173. d) Venishi, J.; Kawahama, R. e Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1691. e) ver também referências citadas em 204.

²⁰¹ Takai, K.; Nitta, K. e Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7408. b) Para preparação de vinilestanana a partir de aldeído com homologação ver: Cliff, M. D. e Pyne, S. G. *Tetrahedron Lett.* 1995, 763.

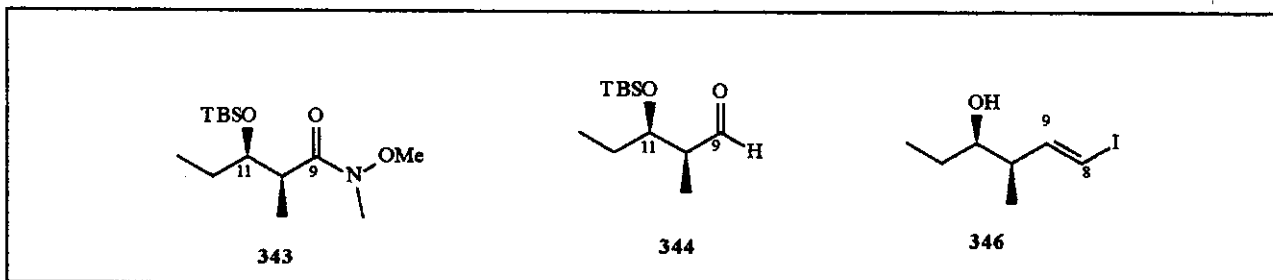
²⁰² Para algumas referências sobre aplicação recente da reação de Takai ver, Tautomicina: Maurer, K.W. e Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3106; Rutamicina: Evans, D.A.; Ng, H.P. e Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 11446. Rapamicina: referência 215

²⁰³ Hodgson, D. M.; Boulton, L.T. e Maw, G. N. *Tetrahedron. Lett.* 1994, 35, 2234.

²⁰⁴ Newton, R. F. e Reynolds, D. P. *Tetrahedron Lett.* 1979, 3981.

Para o hidrogênio vicinal ao iodo o sinal aparece em 6,52 ppm e constantes de acoplamento de 14,4 e 8,1 Hz. O espectro de RMN- ^{13}C mostra o carbono vinílico geminal ao iodo na região do carbono carbinólico (74,4 e 75,7 ppm) em função da proteção típica para carbonos contendo átomos de iodo. O carbono vinílico vicinal ao iodo aparece em 148,7 ppm.

A síntese deste fragmento ocorreu em 6 etapas e 22,5% de rendimento total a partir do propionaldeído.



A tabela abaixo mostra os dados de deslocamentos químicos de RMN- ^1H , para a série do fragmento menor (+) 346.

	343	344	345	346
C_{13}H	0,87 (t; 7,5)	0,89 (t; 7,2)	0,81 (t; 7,5)	0,94 (t; 7,4)
C_{10}Me	1,15 (d; 6,9)	1,06 (d; 6,9)	0,93 (d; 6,9)	1,03 (d; 6,8)
C_{12}H	1,40- 1,60 (m)	1,44- 1,62 (m)	1,35- 1,45 (m)	1,29-1,44(m) e 1,47-1,64(m);Ha,Hb
C_{10}H	3,00 (sl)	2,44-2,52 (m)	2,22- 2,52 (m)	2,26-2,37 (m)
NMe	3,17 (s)	-x-	-x-	-x-
NOMe	3,69 (s)	-x-	-x-	-x-
C_{11}H	3,89 (ddd; 8,0; 4,7; 4,7)	4,02 (ddd; 7,2; 3,6; 3,6)	3,42 (ddd; 4,3; 4,3; 4,3)	3,40 (ddd; 8,8; 5,1; 5,1)
C_8H	-x-	-x-	5,93 (dd; 14,5; 1,0)	6,09 (dd; 14,4; 1,0)
C_9H	-x-	-x-	6,42(dd; 14,5; 7,8)	6,52(dd; 14,4; 8,10)

6.8. Elaboração Final.

A junção dos fragmentos principais foi planejada através de uma esterificação do álcool secundário em C₁₁ do fragmento menor (+)-**346** com o ácido carboxílico em C₁ do fragmento maior (-)-**339**. A esterificação de fragmentos complexos, em geral sensíveis a condições mais drásticas de reação, é conduzida por algum dos vários métodos²⁰⁶ disponíveis que se baseiam no princípio de tornar a carboxila mais eletrofílica ao ataque da hidroxila e utilizando condições suaves de reação.

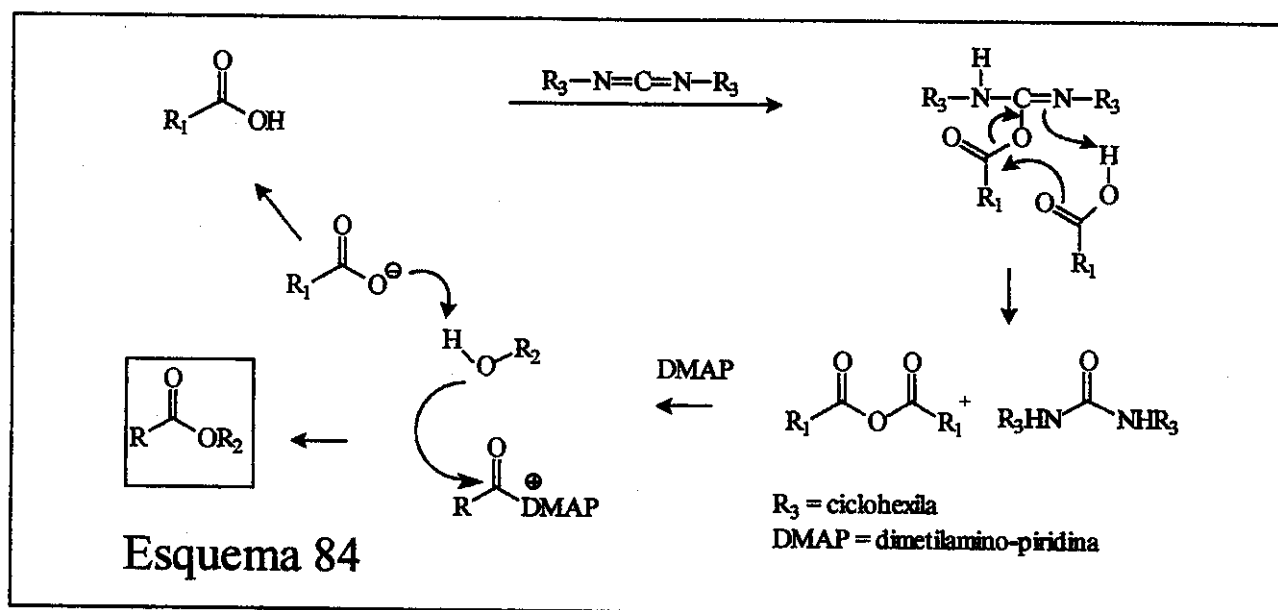
Em particular, dois métodos de esterificação foram testados utilizando o ácido carboxílico **333** e o mentol **356** como modelos para nosso fragmento principal: o método de Steglich²⁰⁷ que utiliza diciclohexilcarbodiimida (DCC) e N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) e o método de Yamaguchi que emprega o anidrido misto preparado a partir do cloreto de 2,4,6-triclorobenzoila (Esquema 85).

A primeira tentativa foi conduzida pela adição de DCC à uma solução do ácido carboxílico **333** em diclorometano, observando-se imediata formação de um precipitado. Após 20 min. foi adicionada a dimetilamino piridina (DMAP) em quantidades catalíticas e o mentol. Após 5h como a reação não apresentava mais evolução sob análise de cromatografia de placa fina, a mesma foi elaborada e forneceu o éster **357** em 55% de rendimento.

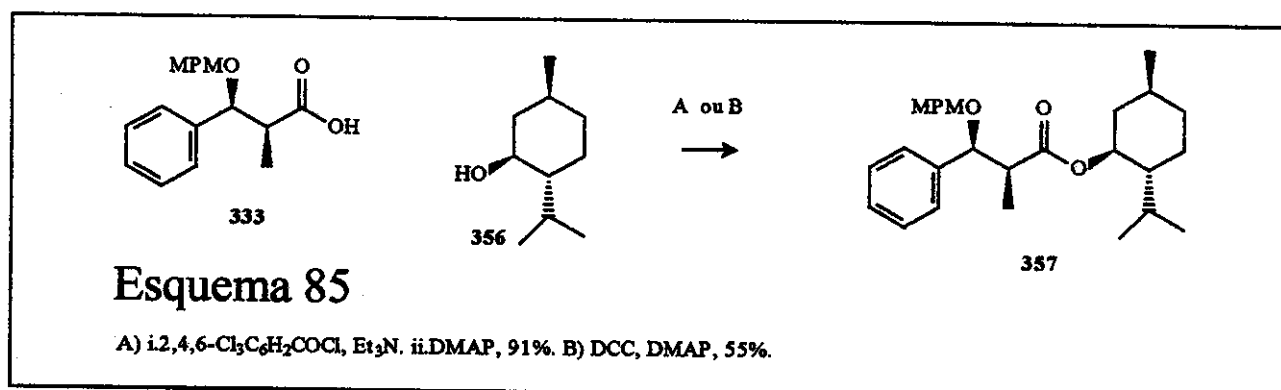
O mecanismo mostrado no esquema 84 pode ser interpretado pela conversão do ácido carboxílico no seu correspondente anidrido que, na presença da DMAP, forma a espécie acilpiridínio que sofre então adição do álcool. O carboxilato, par iônico do acilpiridínio, é protonado e retorna ao ciclo para formação de novo anidrido, assim como a DMAP.

²⁰⁶ sobre os vários métodos ver capítulo 2.

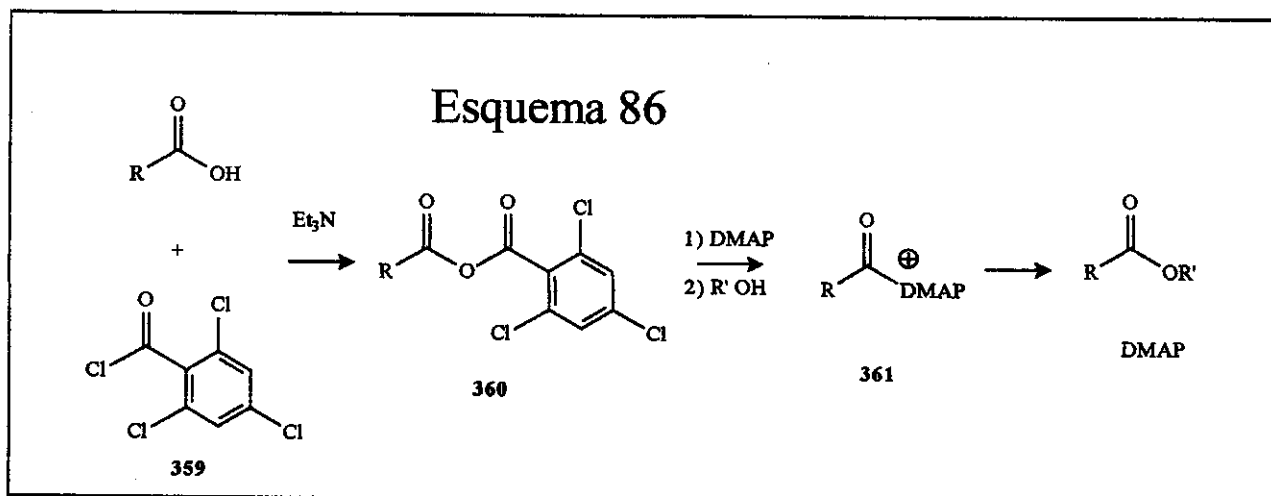
²⁰⁷ Neises, B. E Steglich, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 522. Ver também; a) Boden, E. P. E Keck, G.E. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2394. B) Hassner, W. E Alexanian, V *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4475.



Em um segundo procedimento, o cloreto de 2,4,6-triclorobenzoila (reagente de Yamaguchi)⁵⁹ é adicionado à uma solução contendo o ácido carboxílico e trietilamina em THF. Após 2h a mistura foi filtrada para eliminação do cloridrato e o anidrido misto residual, foi diluído em benzeno. O álcool e o DMAP foram adicionados e depois de 24h, sob agitação à temperatura ambiente, a mistura foi processada fornecendo o éster 357 em 91% de rendimento (Esquema 85)



O mecanismo da reação mostrado no esquema 86 deve assemelhar-se àquele envolvido na reação com DCC, com formação de quantidade equivalente do íon acilpiridínio que tem sua formação favorecida pelo fato de que no anidrido misto haver um bom grupo abandonador presente o (2,4,6-triclorobenzoila) e sua carbonila ser estericamente mais impedida que a do grupo acila proveniente do anidrido 360 (Esquema 86).



6.8.1 Esterificação dos Fragmentos C₁-C₇ com C₈-C₁₁.

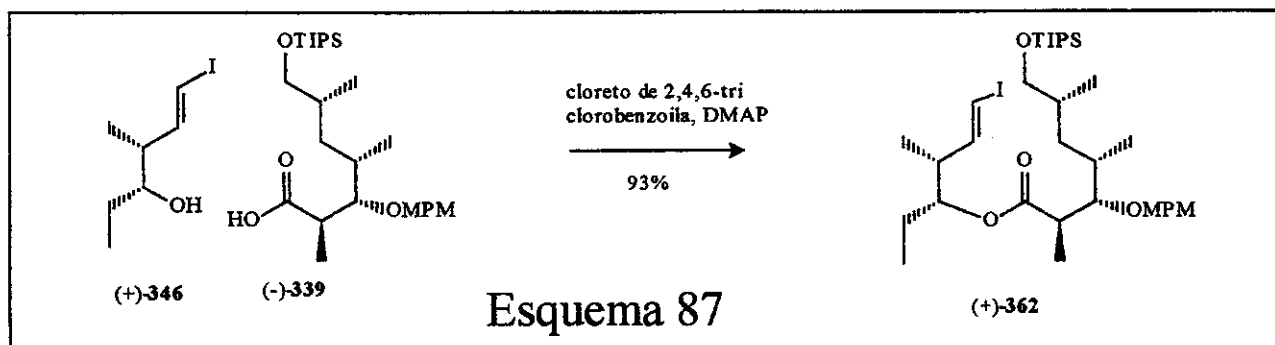
Dos resultados obtidos com o sistema modelo, o método de Yamaguchi⁵⁹ foi escolhido e aplicado nas mesmas condições descritas anteriormente, para a esterificação do ácido (-)-339 com o álcool (+)-346. Após a elaboração, o produto foi purificado em cromatografia de sílica gel e forneceu o éster (+)-362, em 93% de rendimento (Esquema 87).

A formação do éster foi evidenciada pelo espectro de RMN-¹H que mostra a presença dos sinais dos hidrogênios vinílicos do iodeto, um duplodublete em 6,07 ppm com as constantes de acoplamento 14,5 e 1,0 HZ e outro duplodublete em 6,47 ppm com constantes de acoplamento de 14,5 e 7,8 Hz. Mostra também a presença do hidrogênio carbinólico do fragmento menor em 4,74 ppm agora desprotegido pelo grupo éster, em relação ao iodeto (+)-346.

No espectro de HETCOR é possível observar a correlação dos carbonos em 158,2 e 75,9 com os hidrogênios vinílicos sendo que o mais protegido tanto no RMN-¹H e ¹³C é aquele ligado ao iodo, que é responsável esta proteção não usual de carbonos vinílicos²⁰⁸. Também podemos observar a correspondência dos carbonos 36,1 ppm com os hidrogênios metilênicos que aparecem em 0,94-1,15 e 1,48-1,86 ppm (C₅). Outro efeito de não equivalência é observado para os hidrogênios em 3,35 e 3,54-3,62 ppm que correlaciona-se com o carbono em 68,0 ppm (C₇).

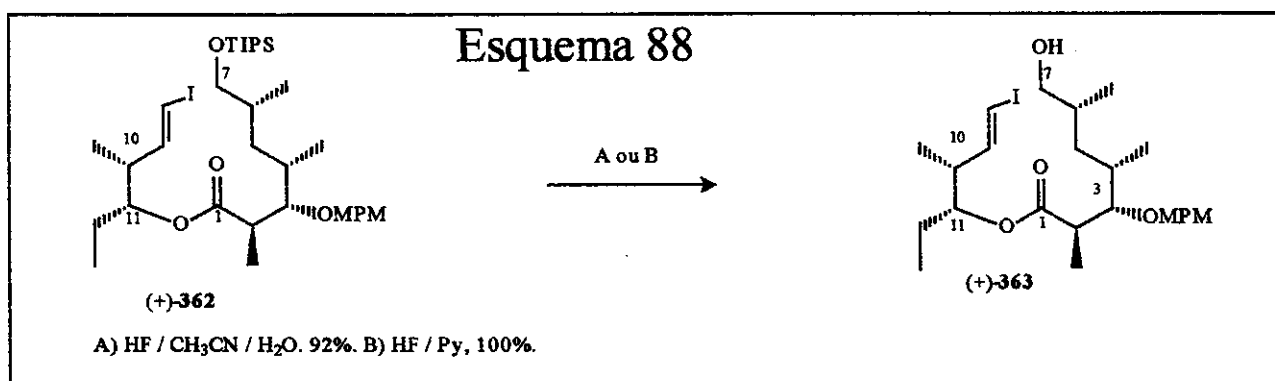
O espectro de infravermelho mostra absorção para carbonila do éster em 1731 cm⁻¹ e o desaparecimento da absorção da hidroxila. O espectro de massa de alta resolução registrou o íon molecular de massa 702,31743 uma, consistente com a fórmula C₃₄H₅₉O₅SiI (valor calculado 702,31765 uma).

²⁰⁸ Breitmaier, E. e Voelter, W. 'Carbon 13 NMR Spectroscopy', 3th ed., VCH, Weinheim (RFG), 1989, pag 117.



6.8.2 Desproteção do Álcool (+)-362.

Dentre as inúmeras e geralmente suaves condições para a desproteção de grupos sililados de álcoois primários, a utilização de uma solução preparada a partir de uma solução a 47% de HF, CH₃CN e H₂O na proporção em volume de 0,5 : 8,6 : 0,9 (contendo ~1,5M de HF) forneceu o álcool (+)-363 em 92% de rendimento. A mesma desproteção também foi realizada em rendimento quantitativo quando usamos HF / piridina (26 equivalentes) no período de 12h. Após a elaboração e purificação do produto, o álcool (+)-363 foi isolado em rendimentos quantitativos.



A desililação do oxigênio ligado ao C₇ foi evidenciada pelo desaparecimento dos sinais relativos ao grupo sílica no espectro de RMN-¹H, e o coalescimento dos dois sinais para os hidrogênio metilênicos em C₇ para um único dubleto em 3,42 ppm. No espectro de infravermelho, a absorção da hidroxila aparece em 3333 cm⁻¹. O espectro de massa de alta resolução registrou o íon molecular de massa 546,18442 uma, consistente para a formula molecular C₂₅H₃₉O₅ (valor calculado 546,18422 uma).

6.8.3 Oxidação do Álcool (+)-363.

Para oxidação de substratos sensíveis, geralmente dois métodos são prontamente lembrados pela sua compatibilidade com uma grande faixa de funcionalidades, pela eficiência e pelas condições brandas de reação: o método de Swern e a periodinana de Dess- Martin.

A oxidação de Swern²⁰⁹ envolve ativação do dimetilsulfóxido com o cloreto de oxalila, tornando o enxofre mais eletrofílico e formação de um aduto com o álcool que é decomposto na presença de trietilamina para formar o aldeído.

Quando aplicamos esta condição ao álcool (+)-363 observamos o consumo de apenas ~50% do substrato, mesmo na presença de excesso de oxidante (~6,0 equiv.) . A reação foi elaborada e o produto bruto, uma mistura de álcool (+)-363 e aldeído 364 foi purificada por cromatografia em sílica gel. Apesar de a oxidação não haver se completado nas condições de Swern, pudemos verificar a estabilidade do aldeído 364 à purificação cromatográfica, tendo-se mostrado estável a todas estas manipulações.

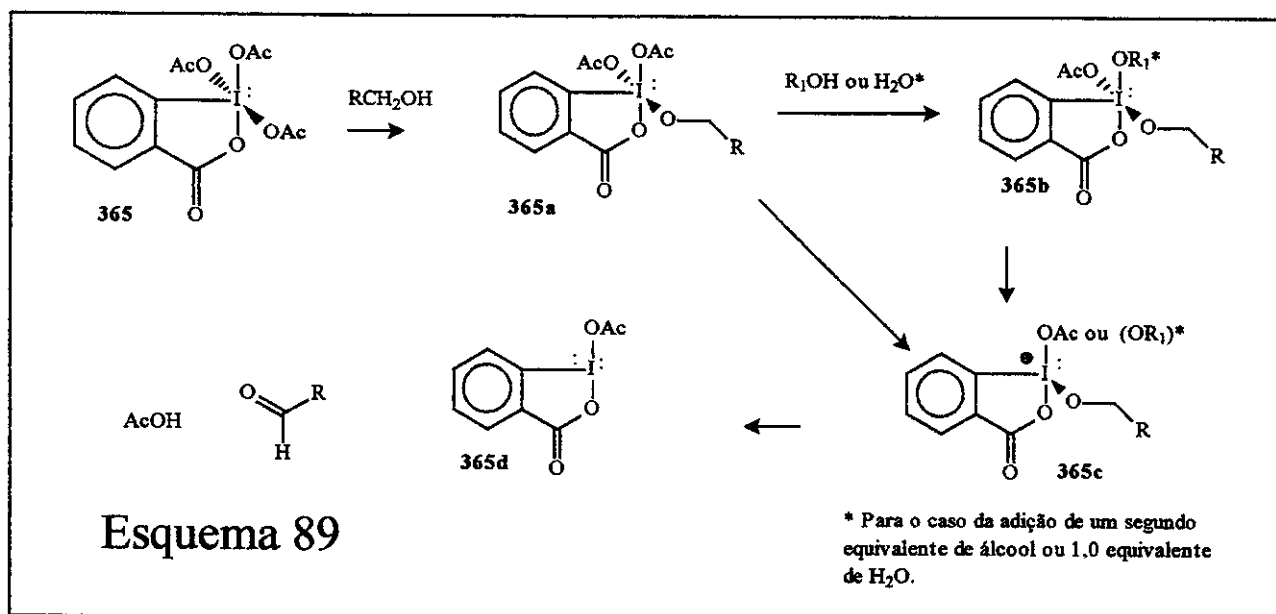
Optamos então pela oxidação do álcool com a periodinana de Dess-Martin²¹⁰ (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1-H)-ona (365) que tem se estabelecido como um dos métodos suaves e eficientes na oxidação de álcoois à aldeídos. A interpretação do mecanismo é mostrada no esquema 89 a substituição pelo álcool de uma unidade acetoxi da periodinana triacetilada 335 e uma nova eliminação do acetoxi leva a formação da espécie catiônica 365c que então sofre decomposição para o aldeído e o iodinano 365d.

Dess e Martin observaram que adição de um equivalente adicional de álcool promove uma aceleração da velocidade de reação, tendo sido proposto que esta unidade adicional substitui mais uma unidade de acetoxi da periodinana formando o intermediário 365b, aumentando a velocidade de dissociação do acetato para formação do intermediário iônico 365c em razão da maior capacidade eletron doadora do alcóxido em relação acetóxi. Schreiber²¹¹ observou o mesmo efeito na adição de um equivalente de água e, neste caso, também deve estar operando o mesmo efeito sugerido para o caso do álcool (Esquema 89).

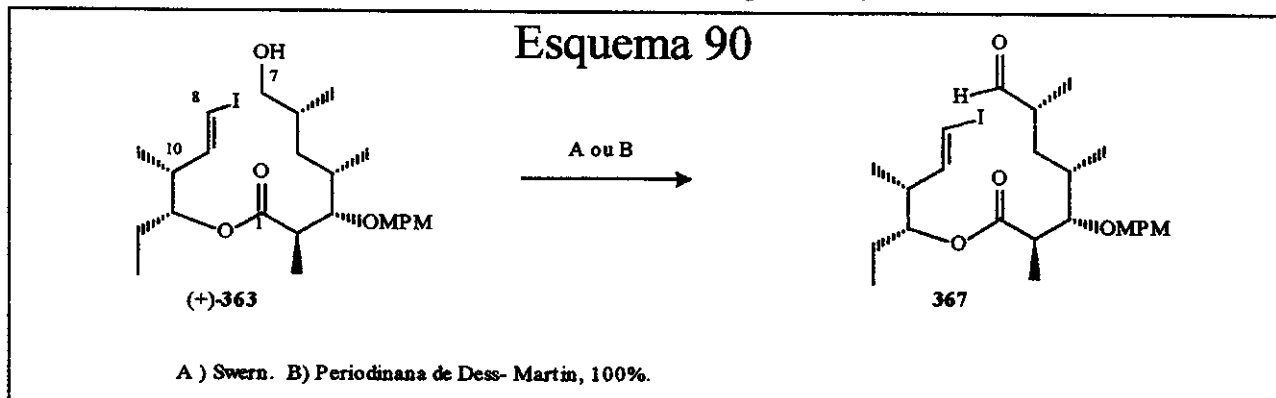
²⁰⁹ Mancuso, A. J.; Huang, S.-L. e Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480. Para uma revisão dos métodos usando dimetilsulfóxido ativado ver: Tidwer, T.T. *Synthesis* **1990**, 857.

²¹⁰ Dess, D. B. e Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155. b) Dess, D. B. E Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277 c) Frigerio, M.; Santoagostino, M.; Sputore, S. e Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7272.

²¹¹ Meyer, S. D. E Schreiber, S.L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7549.



A reação foi então realizada pela adição do álcool à uma solução do reagente (2,5 equivalentes) e piridina (~20 equivalente) com a função de tamponar o meio reacional. Após 8h à $0^\circ C$, a reação foi elaborada e o aldeído 367 isolado em rendimento quantitativo, depois de uma passagem em curta camada camada de sílica gel. A reação demonstrou reprodutibilidade ainda que tenha sido observado que o reagente oxidante não foi totalmente solúvel em diclorometano e, que com o decorrer do tempo, foi necessário uso de maior quantidade de reagente, provavelmente devido a sua decomposição durante armazenamento (esquema 90).



Como já foi mencionado mesmo nesses casos, o aldeído 367 se mostrou estável às várias manipulações relativas a seu isolamento e purificação, não tendo sido observada epimerização do hidrogênio α à carbonila através da análise dos espectros de RMN- 1H e ^{13}C . A formação do aldeído foi evidenciada pela presença do sinal do hidrogênio aldeídico em 9,50 ppm como um dubleto e pelo desaparecimento do sinal correspondente aos hidrogênios de C_7 que no álcool aparece em 3,42 ppm.

6.6.4 Acoplamento Intramolecular Mediado por Cr(II) com catálise de Ni (0).

A etapa de fechamento do anel de uma estrutura macrocíclica (discutido na introdução) é altamente dependente da cadeia aberta poder adquirir uma conformação que permita a proximidade das extremidades reativas da molécula, vencendo assim o desfavorecimento entrópico do processo. Com objetivo de dificultar a reação intermolecular podem ser utilizadas as técnicas de alta diluição favorecendo a reação intramolecular.

Nosso planejamento sintético para a rota B visualizou a estratégia para a ciclização destes compostos macrolídicos pela formação da ligação C-C resultante do acoplamento de uma espécie organometálica com um aldeído.

A reação de adição de alil, alquinil ou alquênilcromio a aldeídos é conhecida na literatura como reação de Nozaki-Hiyama²¹². A escolha desta metodologia se deve a algumas características próprias desta reação como a alta quimiosseletividade por carbonilas de aldeídos, a conservação da estereoquímica E ou Z da olefina e sua compatibilidade com sistemas altamente funcionalizados como os polioxigenados²¹³, além da geração da espécie organometálica ser feita *in situ*, na presença do aldeído, em um processo do tipo Barbier.

Nas primeiras reações registradas na literatura para esta metodologia foi observada uma misteriosa dependência do sucesso da reação em relação à fonte e ao lote de CrCl₂. Verificou-se mais tarde, simultaneamente por Nozaki²¹⁴ e Kishi²¹³, que o sucesso do acoplamento devia-se provavelmente à presença de um contaminante de níquel ou paládio no lote de CrCl₂, uma vez que a presença de um desses metais produz um grande aumento da eficiência da reação. Com relação ao solvente da reação, a dimetilformamida (DMF) mostrou-se melhor que o THF ou THF / DMF, sendo também utilizado o dimetilsulfóxido (DMSO).

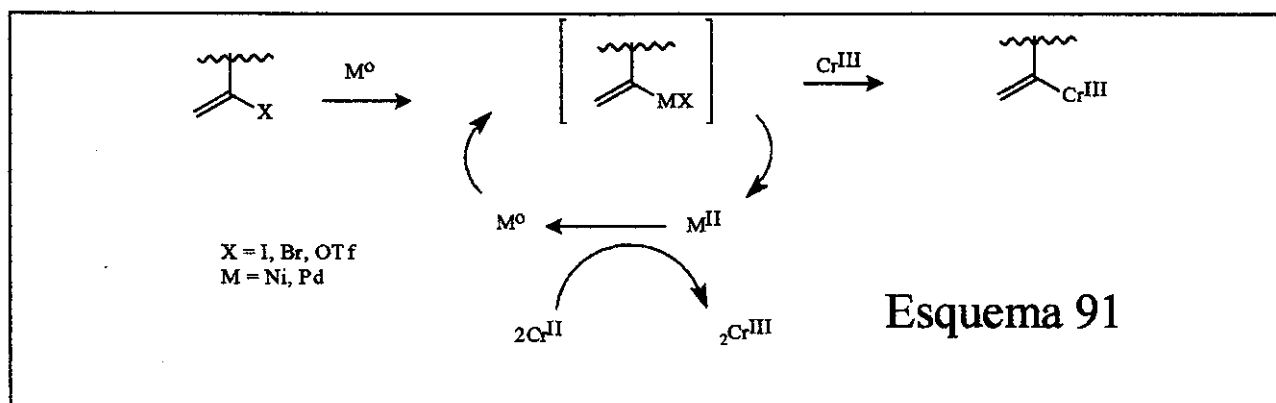
Considerando-se a necessidade da presença do níquel para a formação do intermediário organocromio foi proposto um mecanismo baseado em : a) redução inicial do Ni (II) à Ni (0) e concomitante oxidação do Cr(II) à Cr(III); b) adição oxidativa do Ni (0) ao haleto ou triflato vinílico; c) transmetalção do vinilníquel para vinilcromio e liberação do Ni (II) que é novamente reduzido para reentrar no ciclo catalítico e d) adição da espécie organocromio ao aldeído.

A reação tem sido amplamente utilizada na síntese de produtos naturais complexos seja na versão inter ou intramolecular para anéis pequenos, médios e grandes.

²¹² Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T. E Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5281. Para recentes revisões ver : a) Cintas, P. *Syntheses* 1992, 248. b) Sacomano, N.A. In. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. and Fleming, I.; Pergamon Press : Oxford 1991, vol 1, 173-209.

²¹³ Kishi, Y. *Pure Appl. Chem.* 1992, 343.

²¹⁴ Takai, K.; Tagashima, M.; Kuroda, T.; Oshima, T.; Utimoto, K. e Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6048.



A aplicação do acoplamento intermolecular para formação da ligação C-C pode ser visto na síntese da rapamicina²¹⁵, na síntese da halichondrina B²¹⁶, na síntese da Palitoxina²¹⁷ e na síntese da brevioxina B²¹⁸, entre outros.

A aplicação da reação para o acoplamento intramolecular, mostrada no esquema 92 foi pela primeira vez na síntese da ofiobilina C²¹⁹, um anel de 8 membros de um sesquiterpeno com atividade biológica (eq. 1). Seguiram-se de outros exemplos como na síntese da brefeldina C²²⁰ (formação de anel de 13 membros, (eq.2)), na síntese da (+)- Allopumiliotoxina 267A e 339A²²¹ (formação de anel de 6 membros, eq.3), na síntese de modelos de anéis de 8 membros dos taxanos²²², entre outros.

²¹⁵ Nicolaou, K.C.; Chakraborty, T. K.; Piscopio, A. D.; Minowa, N.; Bertinato, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4419.

²¹⁶ Aicher, T.D.; Buszek, K. R.; Farg, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M. e Yoon, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3162.

²¹⁷ Such, E. M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11205. b) Kishi, Y. *Pure & Appl. Chem.* **1989**, 61, 313, e referência lá citadas.

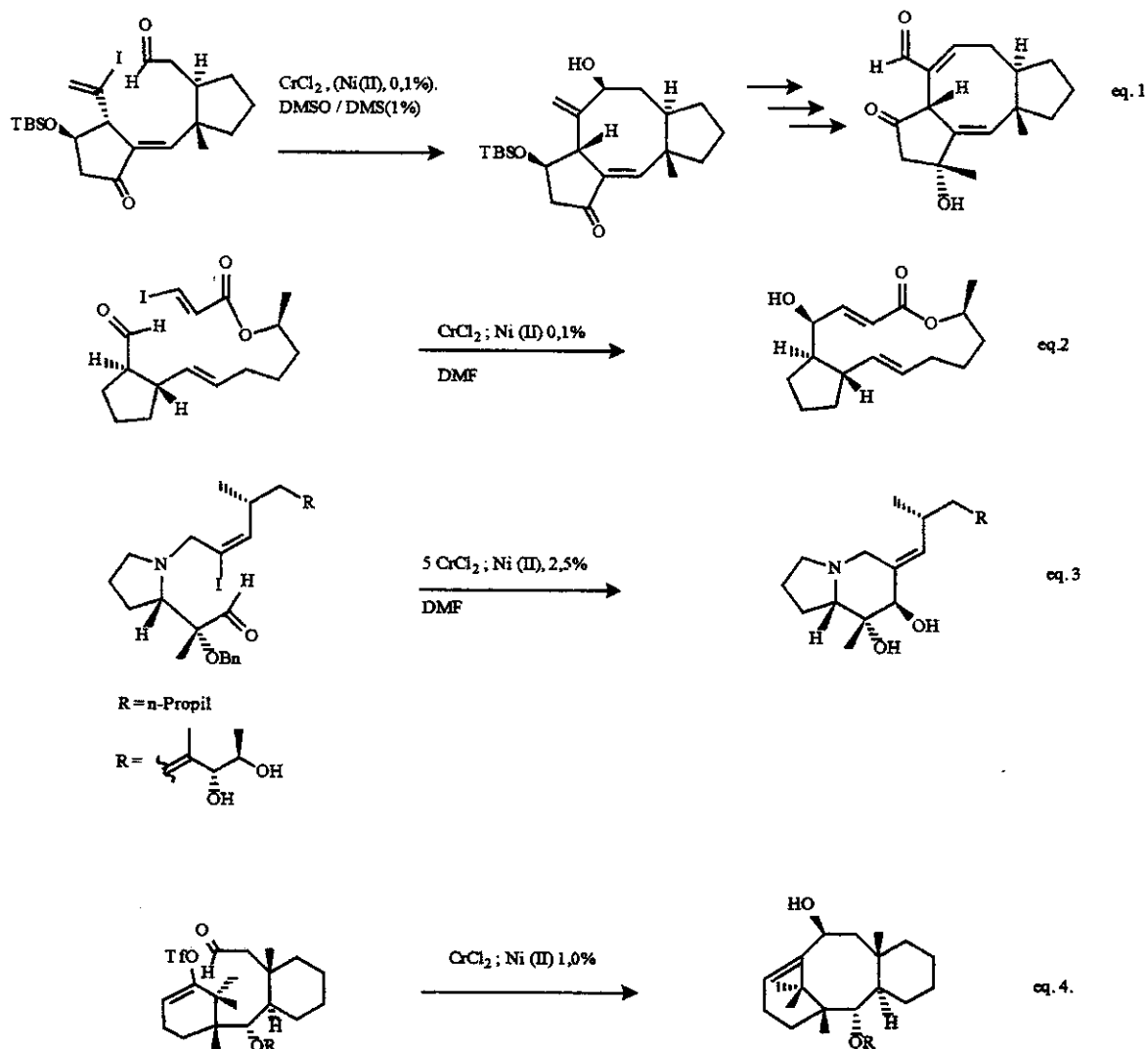
²¹⁸ Nicolaou, K. C.; Theodorakis, E. A.; Rutjes, F. P. J. T.; Tiebes, J.; Sato, M.; Untersteller, E. e Xiao, X. -Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1171. b) Nicolaou, K. C.; Rutjes, F. P. J. T.; Theodorakis, E. A.; Tiebes, J.; Sato, M. e Untersteller, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3309.

²¹⁹ Rowley, M. e Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4909. b) Rowley, M.; Tsukamoto, M. e Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2735.

²²⁰ Schreiber, S. L. e Meyers, H. V., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5198.

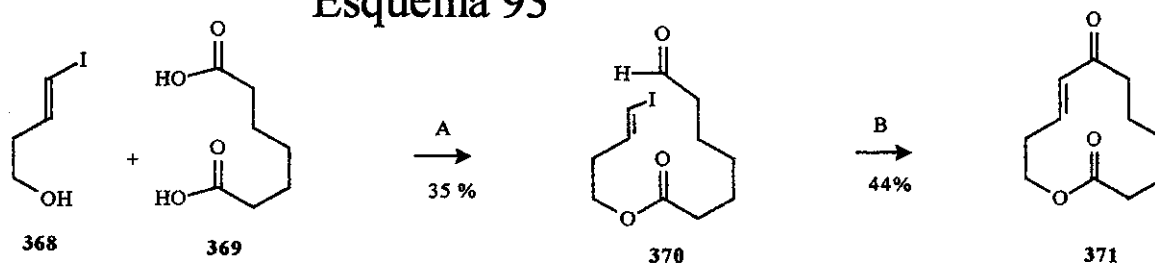
²²¹ Aoyagi, S.; Wang, T-C e Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11393.

²²² Kress, M. H.; Ruel, R.; Miller, W. H. e Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6003.



Com objetivo de aplicar esta metodologia, trabalhos iniciados em nosso grupo mostraram a viabilidade da utilização da reação de Nozaki-Hiyama em acoplamento intramolecular para a formação de lactonas de 12-membros não substituídas. A obtenção da macrolactona 371 em 63% de rendimento (esquema 92)^{132a}, estimulou nosso interesse pela aplicação desta abordagem na síntese de macrolídeos de 12-membros de origem natural.

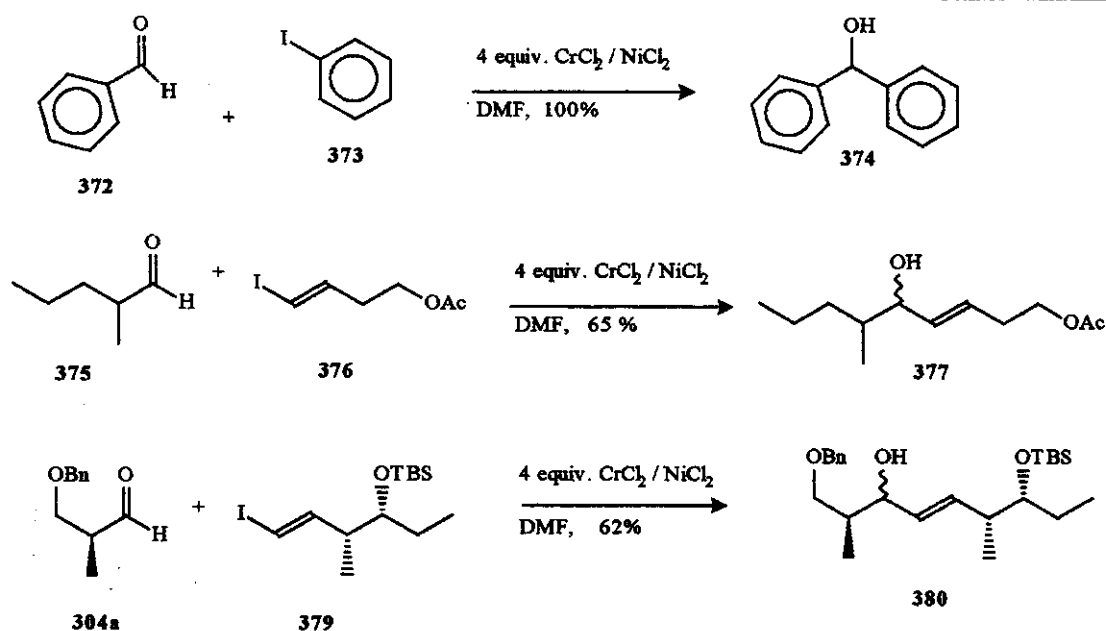
Esquema 93



A) i. DCC, DMAP. ii. DMF, (COCl)₂. iii. LiAlH(O^tBu)₃. B) i. CrCl₂ / NiCl₂ (cat.), DMF. ii. PDC, CH₂Cl₂.

Alguns cuidados são necessários, no entanto, para o sucesso desta reação: a) a utilização de solvente DMF anidro e degaseificado, por congelamento em banho de nitrogênio líquido e alto vácuo seguido de descongelamento, b) utilização de atmosfera inerte; c) secagem eficiente do cloreto de cromo(II) contendo 1% de cloreto de níquel (II) até adquirir uma cor cinza claro mediante aquecimento a ~250 °C, sob vácuo e durante 6h.

A fim de estarmos seguros da qualidade dos reagentes e da eficiência da reação procedemos a algumas reações testes com substratos disponíveis na ocasião, tendo sido observados bons rendimentos para os produtos de acoplamento (Esquema 94).

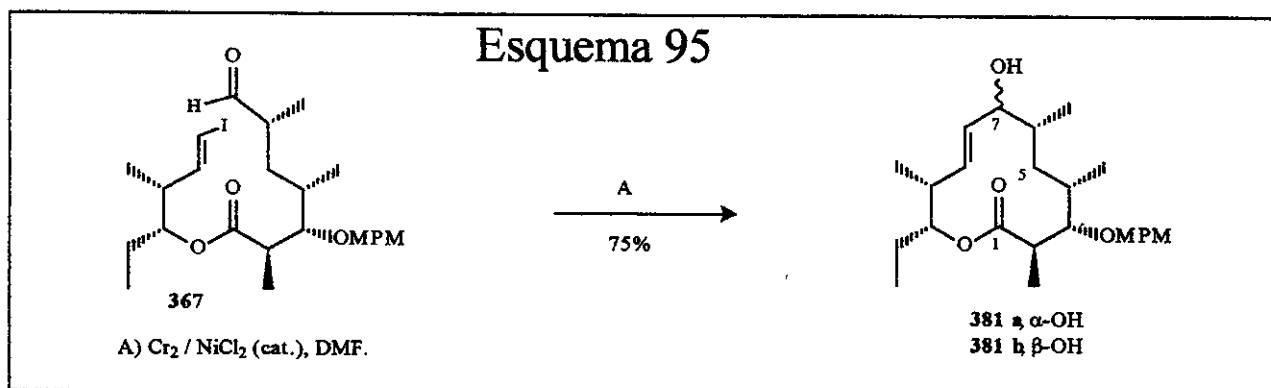


Esquema 94

A formação dos álcoois alílicos para as reações acima foi evidenciada pelo aparecimento dos sinais do hidrogênio carbinólico alílico na reação de 4,0 ppm bem como dos hidrogênios alílicos não carbinólicos na região de 2,4 ppm. Não houve preocupação em determinar a estereoquímica dos álcoois alílicos formados uma vez que seriam oxidados.

Procedemos então a reação com o iodeto/aldeído **367**, diluindo-se 20 equivalentes de Cr (II) contendo 1% de Ni (II) sob vigorosa agitação em DMF, sob um banho de gelo, e adicionando-se o substrato diluído em DMF através de uma cânula. A quantidade total de DMF foi sempre de modo a garantir uma concentração $5-6 \times 10^{-3}$ M do substrato e evitar o acoplamento intermolecular.

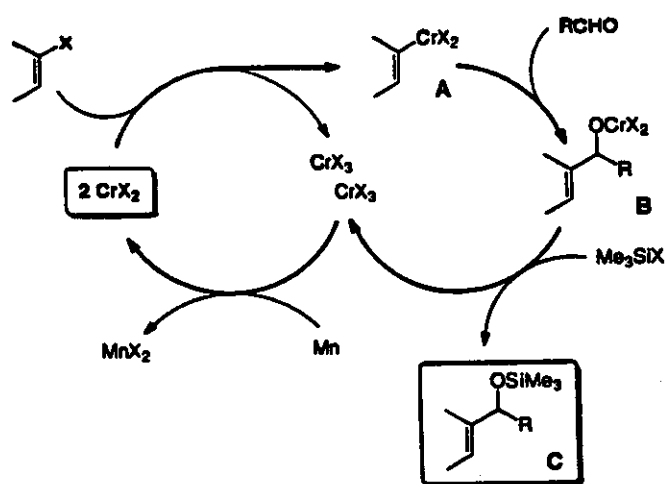
Após 12h sob agitação a temperatura ambiente, a análise por cromatografia de camada fina mostrou completo consumo do aldeído e o aparecimento de dois novos sinais com R_f menores que, em análise posterior, mostrou ser a mistura epimérica dos álcoois alílicos **381**.



A reação foi interrompida reduzindo-se o volume de DMF sob alto vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel, fornecendo os álcoois alílicos **381a** e **381b** em 75% de rendimento, separáveis por cromatografia em sílica gel. Os dados espectroscópicos para os diastereoisômeros não mostram diferenças significativas, com exceção do hidrogênio carbinólico em C₇: no diastereoisômero menos polar o hidrogênio em C₇ aparece como um duplo dubleto em 4,15ppm com constantes de acoplamento de 10,0 e 5,0 Hz enquanto para o outro diastereoisômero o sinal aparece em 4,11 ppm como um singlete largo.

Outro aspecto observado para os dois diastereoisômeros foi o deslocamento dos hidrogênios vinílicos para campo alto, de 6,09 e 6,48 ppm em **367** para 5,55 e 5,69 ppm em **381a,b**. O espectro de infravermelho mostra a absorção da hidroxila em 3503 cm⁻¹ e para a carbonila do éster em 1724 cm⁻¹. O espectro de massa de alta resolução registrou o íon molecular de massa 418,27192 uma, consistente para a fórmula molecular C₂₅H₃₈O₅ (valor calculado 418,27146 uma).

Recentes progressos para esta reação foram registrados por Fürstner e col.²²³ com o desenvolvimento de um sistema para o uso de quantidades catalíticas do cloreto de cromo (esquema 96) que tem no manganês um agente apropriado para redução do Cr (III) em Cr (II) e o uso do cloreto de trialquililano para troca O-Cr para O-Si e assim liberar o Cr(III). Isto contribuiu decisivamente para a reação, já que é necessário o uso de um excesso de cloreto de cromo na versão original desenvolvida por Nozaki-Hiyama.



Esquema 96

Outro aperfeiçoamento do método foi relatado por Kishi e col.²²⁴ Que utilizaram a 4-terc-butil piridina como um aditivo na reação conduzida em THF ou THF/DMF para dissolução do cloreto de cromo e permitindo a utilização de maior quantidade de cloreto de níquel na mistura Cr/Ni sem formação do produto de homoacoplamento do substrato vinílico.

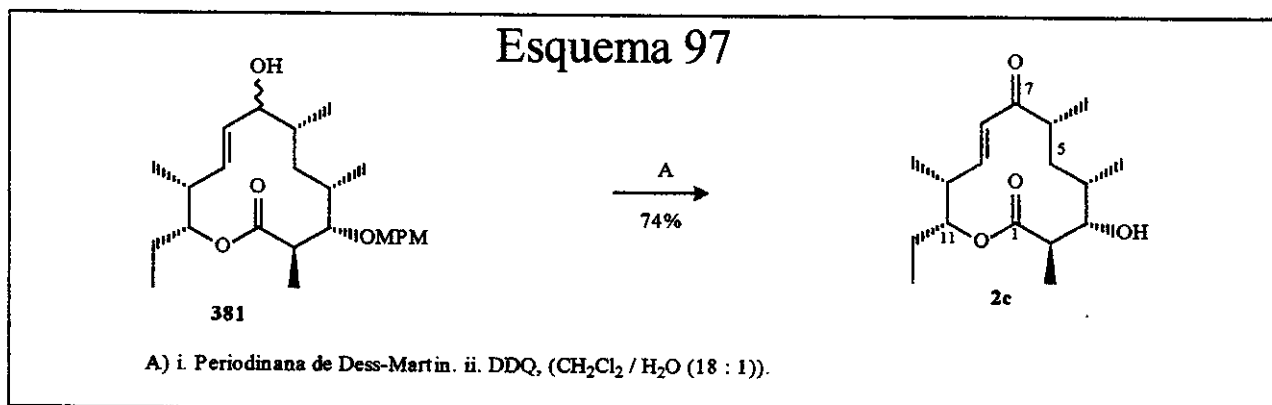
²²³ Fürstner, A. e Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 12349.

²²⁴ Stamos, D. P.; Xeng, X. C.; Chen, S. S. e Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6355.

Um aspecto que deve ser considerado quando em trabalhos com espécies de cromo é a sua toxicidade²²⁵.

6.8.5 Oxidação e desproteção.

Para as etapas finais são necessárias duas transformações, a oxidação e a desproteção do grupo *p*-metoxibenzila ligado à hidroxila em C₃. O bom resultado da oxidação com o reagente de Dess-Martin (DMP) em etapas anteriores do projeto nos levou a sua escolha para oxidação da mistura de álcoois alílicos. A mistura de diastereoisômeros forneceu, após oxidação nas condições de Dess- Martin, a cetona (+)-382 em 80% de rendimento (Esquema 97).



O espectro de RMN-¹H o desaparecimento do hidrogênio carbinólico alílico, a desproteção dos hidrogênios vinílicos de 5,50 e 5,70 para 6,41 e 6,74 ppm, a desproteção do hidrogênio de C₆ agora α à carbonila da cetona de 1,50-1,70 para 2,48-2,79 ppm.

²²⁵ Dentre as espécies de cromo +3 e +6, a primeira sendo predominantemente octaédrica, pode cruzar a membrana celular muito lentamente e por simples difusão. Já a segunda espécie na forma de cromato (tetraédrico) cruza rapidamente a membrana celular, através do sistema geral de transporte aniônico (semelhante aos ânions de sulfato, fosfato, etc). No interior da célula, o cromo +6 é reduzido à Cr +3 e gera intermediários instáveis de cromo +5 e +4, agentes oxigenados ativos (radical hidroxila, oxigênio singlete e ânion superóxido), radicais orgânicos carbo-radicaís ou tio-radicaís, os quais são responsáveis por lesões observadas no DNA.

Dentre os vários agentes de redução extra ou intra celular estão: a forma reduzida da Glutathione (GSH), ácido lipóico, glucose, vitaminas C, E, B₂, a nicotinamida NAD(P)H, certos aminoácidos e peróxido de hidrogênio. Outros agentes predominantemente intracelulares incluem citocromo microsomal P₄₅₀, NADPH, quinona oxiredutase, vários componentes da cadeia transportadora de elétrons e a hemoglobina.

Embora seja necessária a redução intracelular do cromo +6 para lesionar o DNA, a redução extracelular pode também ocorrer e diminuir assim a entrada do cromo na célula, uma vez que o cromo +3 é muito pouco absorvido pela célula. Esta redução extracelular pode servir como um mecanismo de detoxificação.

Tem sido demonstrado que no pH fisiológico a redução intracelular do cromo +6 pelo GSH produz um complexo tiolato-Cr que prossegue reagindo para produzir as espécies instáveis de cromo +5 e +4 e o tioradical entre outros, causadores da lesão no DNA pela quebra da fita do DNA ou formação de um aduto DNA-Cr. Para uma revisão ver: Cohen, M. D.; Kargacin, B.; Klein, C. B. e Costa, M. *Critical. Rev. Toxicol.* 1993, 23, 255-2811.

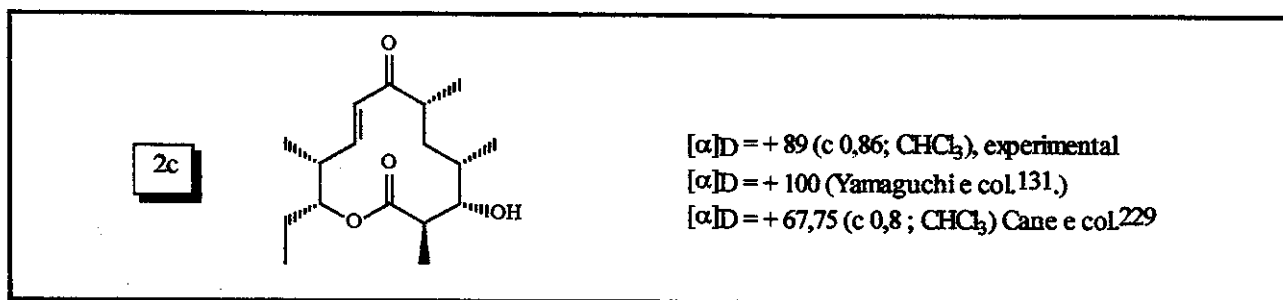
No infravermelho duas absorções bem características estão presentes, o estiramento da carbonila de éster em 1730 cm^{-1} e para a carbonila da cetona α,β -insaturada em 1691 cm^{-1} . O espectro de massa de alta resolução registrou o íon molecular de 416,2550 uma, consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (valor calculado 416,25627 uma).

A clivagem de éteres *p*-metóxi benzílicos é realizada pela oxidação com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ)²²⁶. A reação ocorre via formação inicial de um complexo de transferência de carga entre o anel aromático do MPM, doador de elétrons e o anel aromático do DDQ, aceptor de elétrons.

A reação da cetona (+)-382 com DDQ foi conduzida em diclorometano contendo água na proporção de 1/18 v/v. Após 1,5h, a análise de cromatografia de camada fina indicou o consumo de todo substrato e o macrolídeo 2c com a hidroxila livre em C_3 foi isolado em 92% de rendimento, após cromatografia em sílica gel.

Vale destacar que havia sido descrito na literatura a utilização deste reagente para oxidação de álcoois alílicos²²⁷, o que abre a possibilidade de em uma mesma etapa obter a oxidação da mistura de álcoois alílicos e a desproteção da hidroxila em C_3 de 381. Apenas não julgamos prudente ter submetido nosso valioso material a esse protocolo experimental sem uma prévia avaliação do método, já que estávamos na etapa final da síntese. Assim optamos por metodologias mais seguras. Também a desproteção com quantidades catalíticas de DDQ utilizando um sistema de regeneração do reagente *in situ* foi recentemente descrito²²⁸.

A comparação dos dados analíticos e espectroscópicos do macrolídeo (+)-2c sintetizado por nós mostrou ser este idêntico ao produto natural²²⁹. Seu espectro de massa de alta resolução registrou o íon molecular de 296,19875 uma, consistente para a fórmula molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (valor calculado 296,19876 uma). Na tabela seguinte são mostrados os sinais de RMN- ^1H e ^{13}C para o 10-desoximetinolídeo (2c) sintetizados por nós e o descrito na literatura.



²²⁶ Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y. e Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021.

²²⁷ Narasimhan, N. S. e Bapat, C.P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 1435. B) Piva, O.; Amougay, A. e Pete, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 1645.

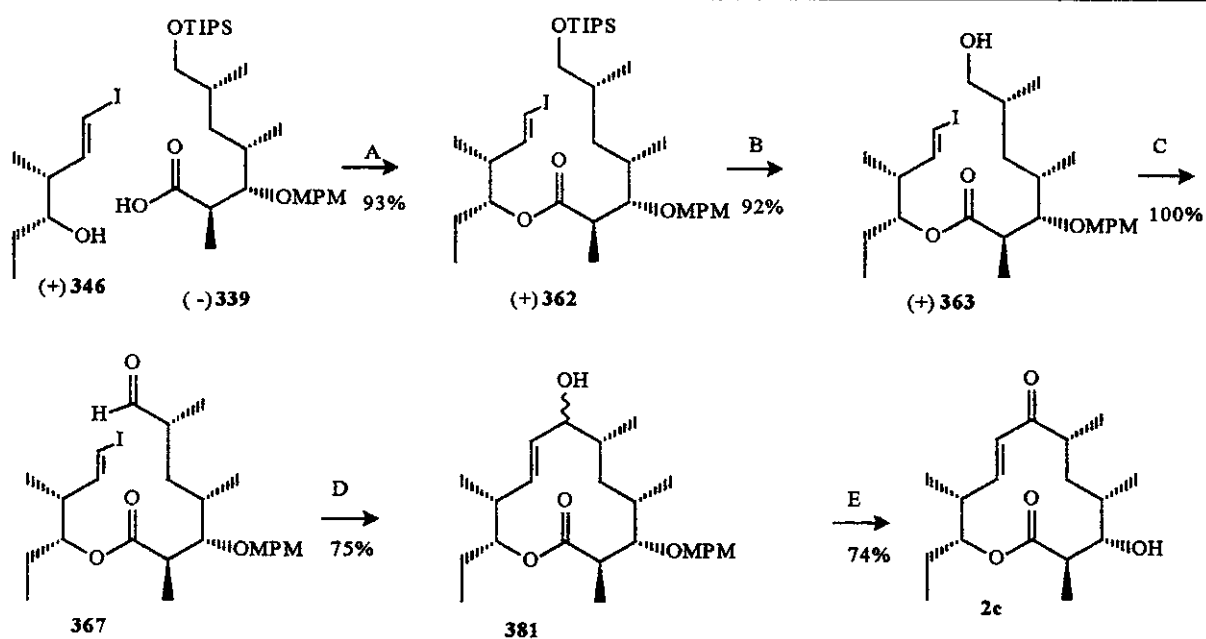
²²⁸ Chandrasekhar, S.; Simithra, G. e Yadaw, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37,1645.

²²⁹ Referência 114.

Tabela com dados espectroscópicos de RMN-¹H e ¹³C para o (+)-10-desoximetinolídeo, experimental e da literatura²²⁹.

	RMN- ¹ H	RMN- ¹ H	RMN- ¹³ C	RMN- ¹³ C
	2c experim.	2c literatura	2c exp.	2c lit.
C ₁			175,1	174,7
C ₂ H	2,46-2,66 (m)	2,60 (dq; 10,4; 6,9)	43,2	43,4
C ₂ Me	1,30 (dd; 6,6; 6,6)	1,30 (d; 6,9)	16,1	16,4
C ₃ H	3,56 (d; 10)	3,55 (d; 10,4)	78,2	78,2
C ₄ H	1,20- 1,37 (m)	1,27 (m)	33,9	33,22
C ₄ Me	1,00 (d; 6,2)	1,00 (d; 6,24)	17,2	17,4
C ₅ Ha	1,45- 1,78 (m)	1,65 (m)	33,0	33,24
C ₅ Hb	1,20- 1,37 (m)	1,32 (m)		
C ₆ H	2,46- 2,66 (m)	2,53(ddq;12,7; 7,0; 3,7)	45,0	45,1
C ₆ Me	1,22 (d; 6,9)	1,22 (d; 7,0)	17,4	17,7
C ₇			205,4	204,9
C ₈ H	6,42 (dd; 15,7; 1,2)	6,42 (dd; 15,7; 1,2)	125,8	125,7
C ₉ H	6,78 (dd; 15,7; 5,4)	6,74 (dd; 15,7; 5,4)	147,3	147,1
C ₁₀ H	2,46- 2,66 (m)	2,64 (m)	37,8	38,0
C ₁₀ Me	1,12 (d; 6,6)	1,12 (d; 6,8)	9,3	9,6
C ₁₁ H	5,0(ddd; 8,5; 5,7; 2,2)	5,0(ddd; 8,7; 5,4; 2,4)	73,7	73,7
C ₁₂ Ha	1,47- 1,78 (m)	1,71(ddd;13,9;8,7; 5,4)	24,9	25,1
C ₁₂ Hb	1,47- 1,78 (m)	1,55(ddd;13,9;7,4;5,4)		
C ₁₃ H	0,91 (t; 7,3)	0,91 (t; 7,43)	10,0	10,3

O esquema sintético completo da elaboração final é mostrada no esquema abaixo.



Esquema 98

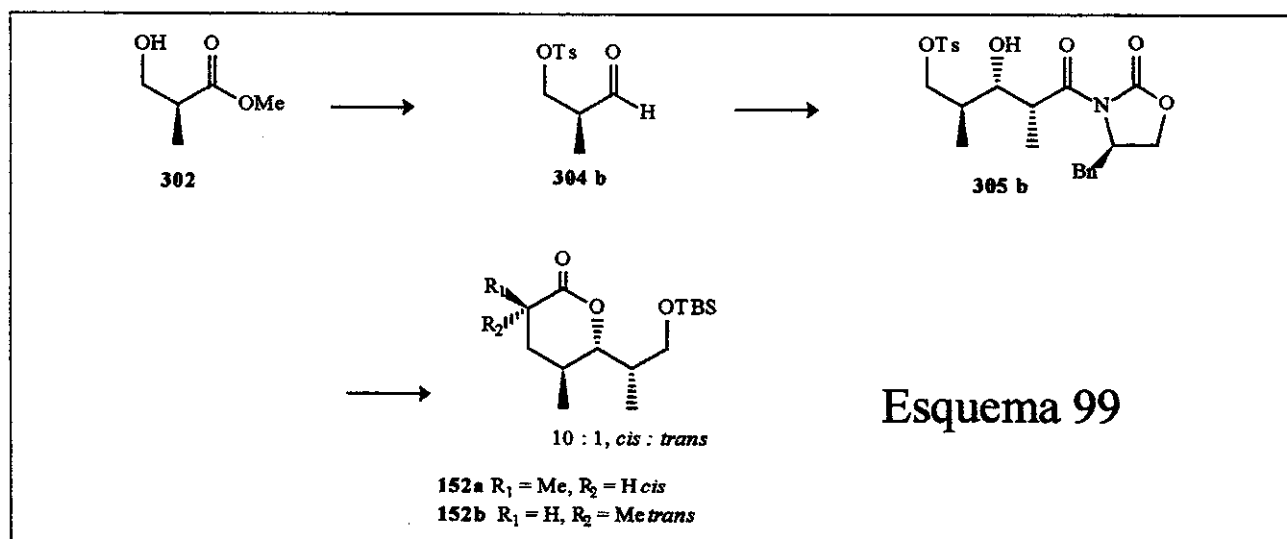
A) cloreto de 2,4,6-triclorobenzoila, DMAP. B) HF / CH₃CN / H₂O. C) Periodinana de Dess-Martin
 D) CrCl₂ / NiCl₂ (cat.). E) i. Periodinana de Dess-Martin. ii. DDQ, (CH₂Cl₂ / H₂O, 18 :1).

CONCLUSÃO GERAL

7. Conclusão Geral

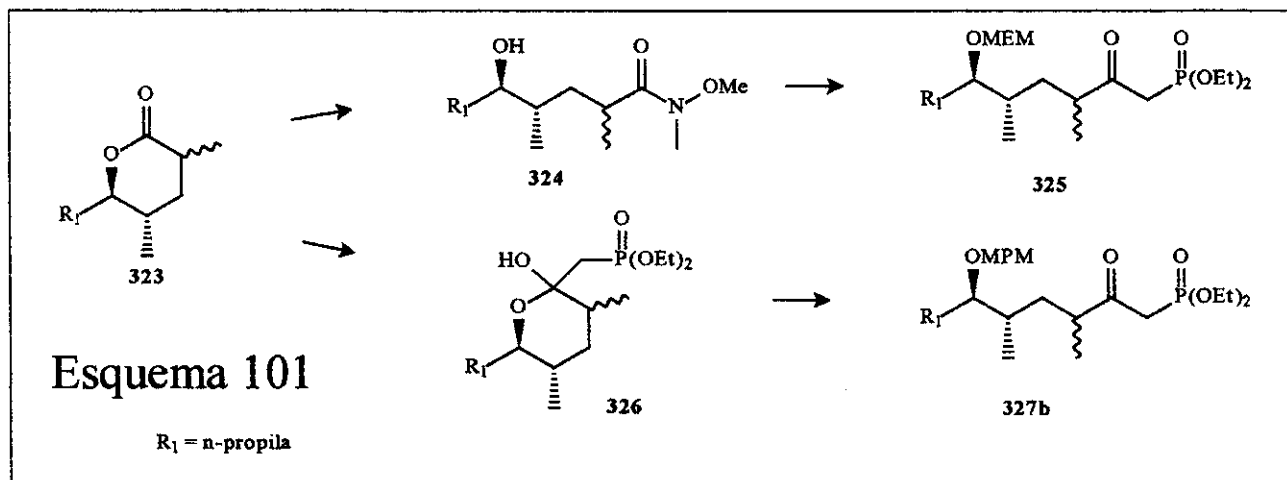
A síntese total e enantiosseletiva do 10-Desoximetinolídeo, aglicona do antibiótico 10-Desoximetimicina, um macrolídeo polioxigenado de 12 membros, planejada a partir do acoplamento de dois fragmentos principais (C₁-C₇ e C₈-C₁₃) e posterior macrociclização através da reação mediada por CrCl₂ e NiCl₂ (cat.), foi conduzida com sucesso.

A preparação do fragmento maior C₁-C₇ envolveu o aprimoramento da rota sintética anteriormente desenvolvida em nosso laboratório (esquema 54), para a síntese de δ -lactonas trissubstituídas usando reação aldólica e alquilação intramolecular. Este aprimoramento (esquema 99) foi possível com a utilização de um aldeído β -O-tosilado **304b**, obtido do éster correspondente através da redução com DIBAL-H. A sua utilização na reação aldólica com o enolato de boro da (R)-4-benzil-3-propil-2-oxazolidinona forneceu um único diastereoisômero (adição *anti*-Felkin ao aldeído) em 72% de rendimento. A equilibração da mistura das δ -lactonas resultante da alquilação intramolecular levou ao isômero desejado **152a** obtido em 7 etapas e 31% de rendimento a partir do hidróxi-éster **302**, isto proporcionou considerável aumento na eficiência em relação à rota anteriormente desenvolvida em nosso laboratório (9 etapas e 15% de rendimento, esquema 54).



Após a síntese da δ -lactona **152a**, foi estudada a preparação de um cetofosfonato equivalente ao fragmento C₁-C₈ com objetivo de construir a macrolactona de 12-membros via reação de Horner-Wadsworth-Emmons. Dois cetofosfonatos (**325** e **327**) foram preparados, em 41 e 57% de rendimento respectivamente (esquema 101). Porém os resultados alcançados para a

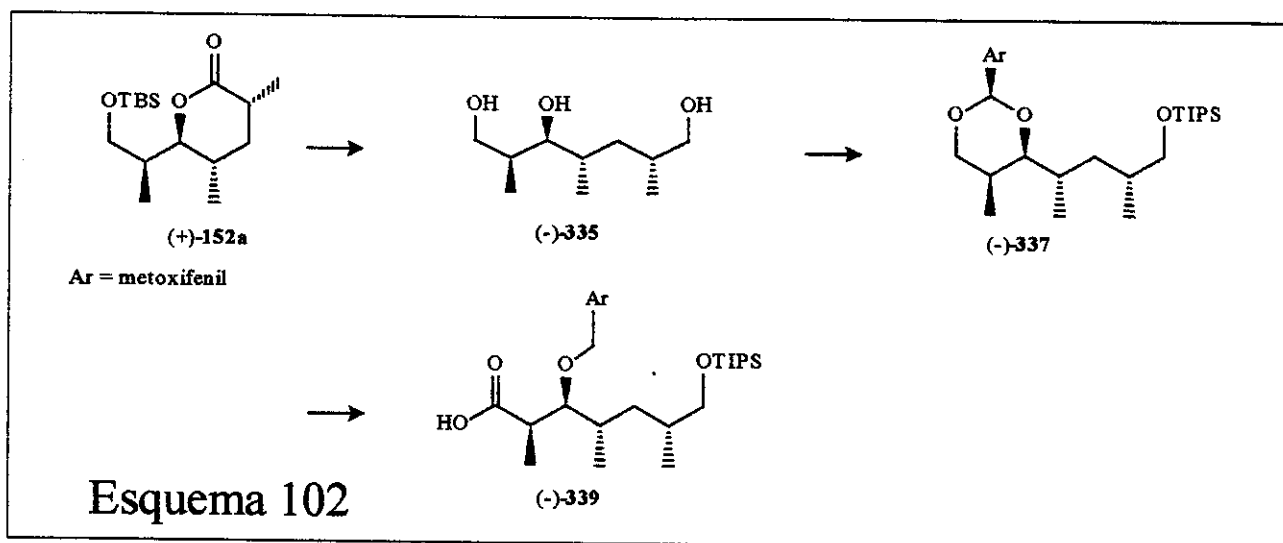
lactona modelo 323, não se aplicaram à δ -lactona quiral 152a, em outro estudo conduzido em nosso laboratório.



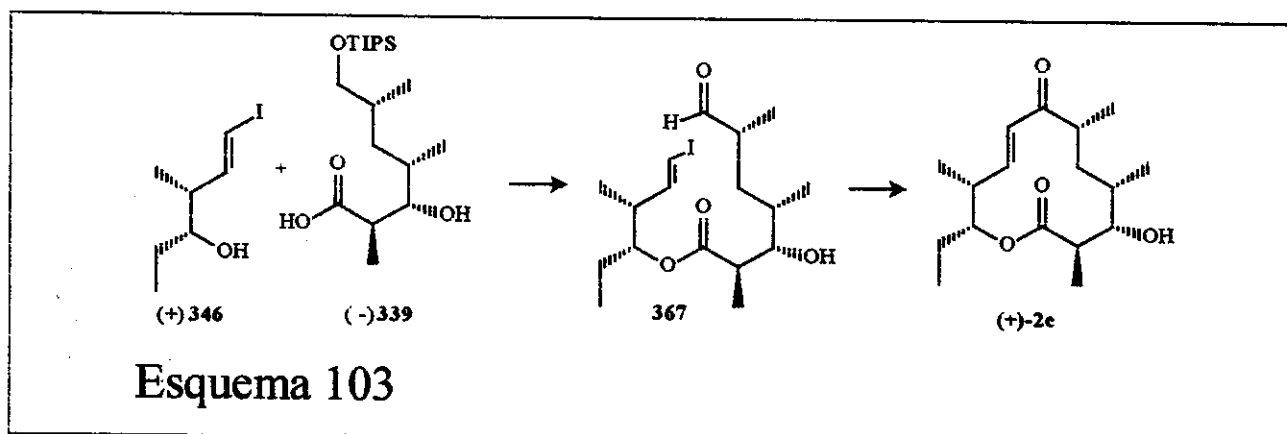
A outra estratégia investigada para macrolactonização envolveu o acoplamento intramolecular mediado por CrCl_2 e NiCl_2 (cat.) entre um iodeto vinílico e um aldeído.

O fragmento $\text{C}_1\text{-C}_7$ representado pelo ácido carboxílico (-)-339 foi preparado a partir da δ -lactona 152a. Nesta sequência vale destacar a estratégia de proteção das hidroxilas em C_1 e C_3 , na forma do derivado 1,3-dioxano e posterior clivagem redutiva com DIBAL-H, que permitiu distinguir duas hidroxilas primárias e também constituindo-se num processo equivalente a proteção seletiva do álcool secundário frente a uma primário (esquema 102). Desta forma o fragmento maior (-)-339 foi preparado em 5 etapas e 62% de rendimento a partir da δ -lactona 152a (esquema 102).

O fragmento menor $\text{C}_8\text{-C}_{13}$ representado pelo iodeto vinílico (+)-346 foi também preparado através de uma reação aldólica enantiosseletiva que estabeleceu os centros estereogênicos em C_{10} e C_{11} . O aldeído derivado do aduto aldol correspondente foi homologado ao iodeto vinílico (+)-346 em única etapa através da reação de Takai (esquema 81).



Os melhores resultados para a esterificação do ácido carboxílico (-)-339 com o álcool (+)-346 foram alcançados quando a metodologia de Yamaguchi foi aplicada e forneceu o éster (+)-362 em 93% de rendimento. Sua transformação no aldeído 367 foi seguida do acoplamento intramolecular, mediado por CrCl_2 e NiCl_2 (cat.) fornecendo o álcool alílico em 75% de rendimento, sob a forma de uma mistura de epímeros em C_7 , e proporcionando uma nova estratégia para macrociclicização na síntese de macrolídeos na família de 12 membros através da reação de Nozaki-Hiyama. A oxidação desta mistura de álcoois alílicos seguida da desproteção da hidroxila em C_3 forneceu o 10-desoximetinolídeo (2c) em 47% de rendimento a partir do ácido carboxílico (-)-339.



A sequência total desenvolvida para síntese convergente do 10-Desoximetinolídeo (+)-**2c**, em 19 etapas e 9,5% de rendimento total em sua rota mais longa a partir do hidroxí ester **302**, constitui-se na abordagem mais eficiente até aqui descrita para a síntese desta família de macrolídeos. Em particular, representa considerável progresso em relação a primeira síntese relatada por Yamaguchi e colaboradores¹³¹ (rendimento > 0,1 %) apresentada no '24th Symposium on the Chemistry of Natural Products', em Osaka, Japão no ano de 1981.

8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1 PREPARAÇÃO DOS REAGENTES E APARELHOS UTILIZADOS

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

Tetraidrofurano (THF) e éter etílico foram previamente destilados de hidreto de cálcio e redistilados de sódio/benzofenona imediatamente antes do uso. Diisopropiletilamina (DIPEA), piridina, trietilamina e diclorometano foram destilados de hidreto de cálcio, imediatamente antes do uso, terc-Butoxido de potássio foi sublimado (220°C, 1,0 mmHg) e n-Bu₂BOTf foi preparado no laboratório. α -Metil-valeraldeído e propionaldeído foram destilados imediatamente antes do uso. A mistura CrCl₂ e NiCl₂ foi seca sob vácuo (1 mm Hg) e aquecimento (250°C) durante 8h. N,N-Dimetilformamida (DMF) foi seca por tratamento prévio com hidreto de cálcio por 12 h., filtrado para um frasco com peneira molecular 4A ativada e mantida em repouso por 12h. Após destilação sob pressão reduzida, foi armazenada sob argônio e peneira molecular 4A ativada. Antes do uso foi degaseificada por resfriamento com N₂ líquido e aquecimento a temperatura ambiente e sob vácuo, sendo este processo repetido em sequência por tres vezes. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e usados sem purificação prévia.

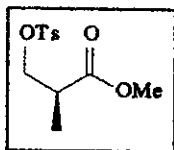
As separações cromatográficas foram feitas com sílica gel Aldrich (70-230 mesh e 230-400 mesh). Os espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C foram realizados em aparelhos Bruker AW-80, Bruker AC-300P ou Varian Gemini 300. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm, tendo como padrão interno tetrametilsilano (RMN-¹H) e clorofórmio ou clorofórmio deuterado (RMN-¹³C). Os espectros de hidrogênio são tabulados na ordem: multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; t, tripleto; dd, duplo dubleto; dt, duplo tripleto; q, quarteto; dq, duplo quarteto; ddq, duplo duploquarteto; m, multipletto; st, sexteto; ddd, duplo duplo dubleto; sl, sinal largo); constante de acoplamento em Hz, tipo de hidrogênio e número de hidrogênios, os espectros de infravermelho foram registrados em aparelhos Perkin-Elmer 399B, Perkin-Elmer 1600 (séries FTIR) e Nicolet Impact 410, com as frequências de absorção sendo expressas em cm⁻¹, utilizando-se pastilhas de KBr ou janelas de NaCl.

Os valores de rotação ótica específica foram medidos à 25°C em um polarímetro Polamat A (Carl Zeiss) à 546 nm (lâmpada de mercúrio) e corrigidos à 589 nm (raia D do sódio).

Preparação de (R) ou (S)-3-(1'-oxipropil)-4-(Benzil)-2-oxazolidinona, de acordo com procedimento descrito na literatura em: Evans, D.A. and Gage, J.R. *Organic Synthesis*, 1990, **68**, 77.

* A numeração das cadeias carbônicas, neste capítulo de parte experimental correspondem a nomenclatura oficial IUPAC.

PARTE EXPERIMENTAL

(S)-2-metil-3-[(p-toluenosulfonil)oxi]-propionato de metila (303b).

A uma solução de (S)-3-hidróxi-2-metila propionato de metila (**302**) 0,465 g (3,94 mmol) em 10,0 mL de diclorometano a temperatura ambiente e sob agitação, foram adicionados diisopropiletilamina 0,65 mL (0,477 g; 4,72 mmol), 4-dimetilamino piridina (0,057 g ; 0,47 mmol) e cloreto de tosila (0,899 g; 4,72 mmol). A mistura foi agitada a 25°C durante 3,0 horas e após este período foi diluída com 30,0 mL de éter etílico. Após lavagem com água, solução 5% de NaHCO₃, solução 10% de HCl e solução saturada de NaCl a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente : hexano/acetato de etila (9:1)) fornecendo 0,997 g do éster tosilado **303b**, em 93% de rendimento

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

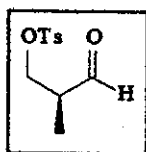
δ 1,16 (d; *J*=7,1 Hz; CHCH₃; 3H), 2,44 (s; ArCH₃; 3H), 2,81 (st; *J*=6,7 Hz; CHCH₃; 1H), 3,63 (s; OCH₃; 3H), 4,04 (dd; *J*= 9,6; 6,0 Hz; *J*=Hz; CH_aH_b; 1H), 4,17 (dd; *J*= 9,6; 6,7 Hz; CH_aH_b; 1H), 7,35 (d; *J*= 8,3 Hz; ArH; 2H), 7,77 (d; *J*=8,3 Hz; ArH; 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃).

13,5; 21,6; 39,1; 52,0; 70,7; 127,9 (2C); 129,8 (2C); 132,6; 144,9; 173,0.

IV (filme em NaCl): 2954; 1741; 1598; 1459; 1362; 1177; 1097; 976; 816; 752; 666; 555 cm⁻¹.

[α]_D²⁰ = + 5,23 (c 1,91; CHCl₃)

(S)-2-metil-3-[(p-toluenosulfonil)oxi]-propanal (304b).

A uma solução de 0,651 g (2,39 mmol) do éster tosilado **303b** em 5,0 mL de tolueno, sob atmosfera inerte agitação e resfriada à temperatura do banho de hexano/N₂ líquido (-94 °C) foi adicionada lentamente durante 40,0 minutos uma solução de hidreto de diisobutil alumínio 1,0 M em tolueno 3,1 mL (3,1 mmol). A adição deve ser lenta e a temperatura do banho mantida sempre abaixo de -90 °C.

A agitação e temperatura da mistura foram mantidas durante 1,5 horas. A reação foi interrompida pela adição lenta de 3,0 mL de acetato de etila e, após mais 5,0 minutos de agitação, foram adicionados 20,0 mL de éter etílico, 1,5 mL de solução saturada de tartarato de sódio a mistura foi levada a temperatura ambiente. Após agitação por mais 1,5 horas até completa separação das fases, a fase orgânica foi decantada e a fase aquosa foi extraída com mais éter etílico (2 x 20,0 mL). O solvente evaporado sob pressão reduzida e o resíduo filtrado em uma

camada de celite (eluente: éter etílico) solução foi novamente concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida e forneceu 0,50 g (86%) do aldeído tosilado **304b**, puro suficiente para utilização na próxima etapa.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 1,16 (d; *J*=7,3 Hz; CHCH₃; 3H), 2,46 (s; ArCH₃; 3H), 2,68-2,85 (m; CHCH₃; 1H), 4,15 (dd; *J*=9,9; 5,5 Hz; CH₂Hb, 1H), 4,25 (dd; *J*=9,9; 6,1 Hz; CHaHb, 1H), 7,36 (d; *J*=8,1 Hz; ArH; 2H), 7,78 (d; *J*=8,1 Hz; ArH; 2H) e 9,60 (s; CHO; 1H).

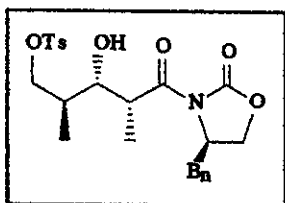
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)

10,4; 21,5; 45,4; 68,9; 127,8 (2C); 129,8; 129,8 (2C); 145,0; 200,7.

IV (filme em NaCl): 2979; 1735; 1598; 1459; 1359; 1177; 974; 816; 667 cm⁻¹.

[α]_D = -16,3 (c 2,45; CHCl₃)

(4R,2'R,3'S,4'S)-3-[3'-hidroxy-2',4'-dimetil-1'-oxo-5'((*p*-toluenesulfonil)oxi)pentil]-4-benzil-2-oxazolidinona (**305b**).



A uma solução de (R)-3-(1'-oxipropil)-4-(benzil)-2-oxazolidinona **53a** (0,71 g ; 3,09 mmol) em 0,5 mL diclorometano a 0°C, sob atmosfera de argônio e agitação, foi adicionada lentamente e gota a gota 0,92 mL (0,988 g ; 3,61 mmol) de di-*n*-butil triflato de boro, seguido da adição de 0,72 mL (0,530 g ; 4,13 mmol) de diisopropiletilamina.

A mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos e depois resfriada a -78 °C para adição lenta de 0,624 g (2,58 mmol) de **304b** (material bruto da redução com DIBAL-H, do éster metílico correspondente) em 3,0 mL de diclorometano. Seguiu-se agitação durante 30 min. a -78 °C e por mais 2,5 horas a 0 °C.

Após este período, a reação foi interrompida pela adição lenta de 3,6 mL de solução tampão de fosfato (pH 7) e 7,0 mL de metanol, seguido de nova adição lenta de uma solução de metanol e H₂O₂ 30% (7,0 mL : 3,5 mL). A mistura foi agitada durante 2,5 horas a 0 °C e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com éter etílico (3x 15 mL) e o extrato orgânico foi lavado com solução 5% de NaHCO₃, água e solução saturada de NaCl. Após secagem com MgSO₄ e evaporação à pressão reduzida o produto foi purificado em coluna cromatográfica com sílica gel do tipo flash (eluente : hexano /acetato de etila 65:35) fornecendo 0,883 g do aduto aldol tosilado **305b** em 72% de rendimento recuperando-se ainda 0,270 g de oxazolidinona **53a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 0,94 (d; $J=6,9$ Hz; CHCH₃; 3H); 1,21 (d; $J=6,9$ Hz; CHCH₃; 3H); 1,9-2,0 (m; CHCH₃; 1H); 2,44 (s; ArCH₃; 3H); 2,79 (dd; $J=13,3$; 9,3 Hz; PhCH₂H_b e OH; 2H); 3,22 (dd; $J=13,3$; 3,3 Hz; PhCH₂H_b; 1H); 3,78 (dd; $J=8,6$; 2,9 Hz; CHOH; 1H); 3,85 (dq; $J=6,9$; 2,9 Hz; CH₃CH; 1H); 4,08-4,16 (m; CH₂OTs; 2H); 4,19 (dd; $J=8,9$; 2,6 Hz; CH₂OCO; 1H); 4,28 (dd; $J=8,9$ e 8,9 Hz; 1H); 4,67-4,73 (m; NCH; 1H); 7,20-7,35 (m; ArH; 7H) e 7,78 (d; $J=8,3$ Hz; ArH; 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)

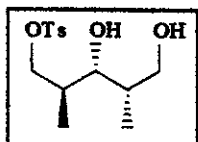
10,1; 13,3; 21,5; 35,6; 37,7; 39,1; 54,9; 66,2; 71,4; 72,3; 127,3; 127,9 (2C); 128,9 (2C); 129,3 (2C); 129,7 (2C); 132,8; 134,9; 144,6; 152,8 e 177,3.

IV (filme em NaCl): 3524; 2971; 2924; 1778; 1694; 1610; 1455; 1388; 1350; 1211; 1175; 1105; 964; 813 e 666 cm⁻¹.

$[\alpha]_D = -27$ (c 2,4; CHCl₃)

HRMS calculado para C₂₄H₂₉O₇NS 475,16647 uma; encontrado 475,15503 uma.

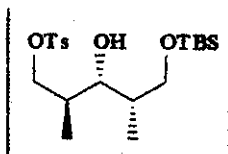
(2S,3R,4S)-3,5-dihidróxi-2,4-dimetil-1-((p-toluenosulfonil)oxi)-pentano (306).



A uma solução de 305b (0,628 g; 1,32 mmol) em 5,0 mL de THF a 0 °C, foram adicionados 80,0 μ L (0,063 g; 1,98 mmol) de metanol, seguido da adição lenta de tetraidroborato de lítio (LiBH₄) (0,043 g; 1,98 mmol). A mistura foi agitada durante 1,0 hora a 0 °C.

A reação foi interrompida pela adição lenta de 2,0 mL de solução 1,0 M de tartarato de sódio e potássio e foi agitada por mais 1,0 hora a 0 °C. Após extração com éter etílico (2x 20,0 mL) e lavagem com solução saturada de NaCl a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O resíduo (0,603 g) formado por uma mistura de diol 306 com a (R)-4-Benzil-2-oxazolidinona (ambos com mesmo R_f em várias soluções de solventes testados) foi usada para reação na próxima etapa.

(2S,3R,4S)-[5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-hidróxi-2,4-dimetil-1-((*p*-toluenosulfonil)oxi)] pentano (307).



A uma solução de 0,603 g da mistura diol tosilado 306 e da (R)-4-Benzil-2-oxazolidinona em 10,0 mL de diclorometano, à temperatura ambiente e sob agitação, foram adicionados 0,21 mL de trietilamina (0,152 g; 1,51 mmol), 4-dimetil amino piridina (0,018 g; 0,151 mmol) e cloreto de *tert*-butildimetilsilano (0,227 g; 1,51 mmol). A mistura foi agitada por 2,0 horas a 25°C e então foi diluída com 40,0 mL de éter etílico. A camada orgânica foi lavada com água, HCl 10 %, solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄. A solução foi concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel do tipo flash (eluente : hexano/acetato de etila (8:2)) fornecendo 0,487 g do álcool sililado 307 em 80% de rendimento para as duas etapas. A eluição com acetato de etila puro forneceu 0,200 g da (R)-4-Benzil-2-oxazolidinona recuperada em 84 % de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

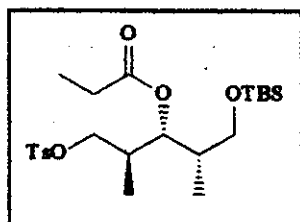
δ 0,059 (s; CH₃Si; 3H); 0,064 (s; CH₃Si; 3H); 0,88 (d; *J*=6,7Hz; CH₃; 3H); 0,89 (d; *J*=7,6Hz; CH₃; 3H); 0,88 (s; ^tBuSi; 9H); 1,65-1,77 (m; C₄H; 1H); 1,78-1,90 (m; C₂H; 1H); 2,43 (s; CH₃Ph; 3H); 3,29 (d; *J*=1,6Hz; OH; 1H); 3,64 (d; *J*= 10,3 Hz; CHOH; 1H); 3,69 (dd; *J* = 9,8; 3,3 Hz; SiOCH₂H_b; 1H); 3,67 (dd; *J* = 9,8; 4,0 Hz; SiOCH₂H_b; 1H); 4,11 (dd; *J* = 9,2; 6,0Hz; TsOC₁H_aH_b; 1H); 4,17 (dd; *J*=9,2; 3,3Hz; TsOC₁H_aH_b; 1H); 7,3 (d; *J*=8,3 Hz; Ar; 2H); 7,8 (d; *J*=8,3 Hz; Ar; 2H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)

-5,69; -5,61; 8,7; 13,2; 18,1; 21,6; 25,8 (3C); 35,1; 36,4; 69,2; 73,2; 74,7; 127,9 (2C); 129,7 (2C); 133,0 e 144,5.

[α]_D = - 4,0 (c 2,16; CHCl₃)

(2S, 3R, 4S)-[5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,4-dimetil-3-((propionil)oxi)-1-(*p*-toluenosulfonil)oxi] pentano (308).



A uma solução do álcool 307 (0,80 g; 1,90 mmol) em 5,0 mL de diclorometano, à temperatura ambiente, foram adicionados trietilamina (0,212 g; 2,10 mmol), dimetilamino piridina (0,023g; 0,19 mmol) e anidrido propiônico (0,273 g; 2,10 mmol).

A mistura reacional foi agitada por 30 min. e então foi diluída

com 20 mL de diclorometano. Após lavagem com 4 mL de água, solução de HCl a 1%, solução saturada de NaHCO₃ e salmoura, a fase orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente : hexano / acetato de etila (10:1)), fornecendo 0,86g do álcool propionilado **308**, em 95% de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 0,00 (s; SiMe₂; 6H); 0,82 (d; J = 6,9Hz; CH₃; 3H); 0,86 (s; CH₃CSi, 9H); 0,95 (d; J=6,9; CH₃, 3H); 1,09 (t; J = 7,6Hz; CH₃; 3H); 1,81- 1,85 (m; C₄H; 1H); 2,03- 2,08 (m; C₂H; 1H); 2,22 (q; J = 7,6 Hz; 2H); 2,45 (s; CH₃; 3H); 3,31 (dd; J= 8,2 ; 6,2 Hz; 1H); 3,38 (dd; J = 8,2; 6,9; 1H) ; 3,74 (dd; J= 9,7; 6,9 Hz; 1H); 3,92 (dd; J = 9,7; 4,4 Hz; 1H); 4,87 (dd; J = 8,2; 3,9 Hz; CHOR; 1H); 7,30 (d; J = 8,0 Hz; 2H) e 7,72 (d; J=8,3 Hz; 2H).

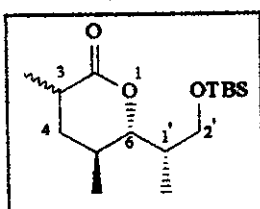
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)

-5,77; -5,83; 9,0; 10,5; 14,0; 17,9; 21,3; 15,7; 26,9; 34,8; 36,9; 64,9; 70,6; 73,3; 127,9(2C); 129,2(2C); 134,1 e 143,3.

IV (filme em NaCl): 1739; 1178 cm⁻¹.

[α]_D = - 4,4 (c 4,6 ; CH₂Cl₂)

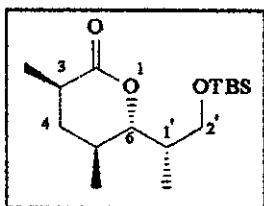
(3R, 5S, 6S, 1'S)-Tetrahydro-6-(1'-metil-2'-terc-butil-dimetilsililóxi-etil)-3,5-dimetil-2H-piran-2-ona (**152a,b**)*.



A uma solução de KO^tBu (0,19 g; 1,7 mmol) em 8,0 mL de THF, resfriada à 0°C e sob argônio, foi adicionado lentamente o substrato propionilado **308** (0,20 g; 0,42 mmol) diluído em 1,0 mL de THF. O banho de gelo foi retirado, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. quando a reação foi interrompida pela adição de 1,0 mL de solução saturada de NH₄Cl.

A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 10 mL) e a fase orgânica foi seca sobre MgSO₄. Após a filtração o solvente foi evaporado sob vácuo e o produto foi isolado por filtração em curta camada de sílica gel, fornecendo 0,86 g das lactonas **152a,b** em 68% de rendimento como uma mistura *cis* e *trans* entre as metilas em C₃ e C₅, na proporção de ~3:1.

* 3R para **152^a** e 3S para **152^b**.

Equilibração da mistura *cis* e *trans* da lactona.

A mistura das δ -lactonas **152a,b** (0,086 g; 0,28 mmol), após secagem azeotrópica com benzeno e pressão reduzida, foi diluída em 2,0 mL de t -BuOH anidro sob argônio e adicionada via canula para uma solução de t -BuOK (0,063 g; 0,56 mmol) em 26,0 mL de t -BuOH. A mistura foi agitada por 72h. e após este período a equilibração foi interrompida pela adição de 5,0 mL de solução saturada de NH_4Cl . A fase orgânica foi separada e combinada com mais duas extrações com éter etílico (2x 10,0 mL) da fase aquosa. O extrato orgânico foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído em éter etílico, lavado com salmoura, seco sobre MgSO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida, fornecendo a mistura de lactonas **152a,b** em 92% de rendimento como uma mistura *cis* e *trans* ~10 :1 que foram separadas por cromatografia flash em sílica gel (eluente : hexano acetato de etila (98:2)).

 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) isômero **152a**.

δ 0,02 (s; Me_2Si ; 6H); 0,81 (d; $J = 6,9$ Hz; $\text{C}_1\text{-Me}$; 3H); 0,86 (s; Me_3Si ; 9H); 0,92 (d; C_5Me ; $J = 6,4$ Hz; 3H); 1,25 (d; C_3Me ; $J = 7,1$ Hz; 3H); 1,36 (q; $J = 13,0$ Hz; $\text{C}_4\text{H}_a\text{H}_b$; 1H); 1,85-1,95 (m; $\text{C}_4\text{H}_a\text{H}_b$; $\text{C}_1\text{-H}$; C_5H ; 3H); 2,40-2,50 (m; C_3H ; 1H); 3,46 (dd; $J = 6,1$ e $9,8$ Hz; $\text{C}_2\text{-H}_a\text{H}_b$; 1H); 3,64 (dd; $J = 8,7$ e $9,7$ Hz; $\text{C}_2\text{-H}_a\text{H}_b$; 1H); 4,15 (d; C_6H ; $J = 10,3$ Hz; 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ -5,39; 8,90; 17,10; 17,32; 18,20; 25,86; 30,60; 36,23; 37,45; 37,68; 64,64; 85,48; 174,62.

IV (filme em NaCl) 1734; 1096 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = +55,5$ (c 2,7, CHCl_3)

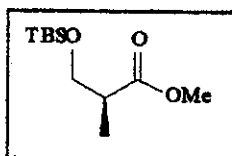
 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) isômero **152b**.

δ 0,02 e 0,03 (s; Me_2Si ; 6H); 0,85 (d; $J = 7,2$ Hz; $\text{C}_1\text{-Me}$; 3H); 0,86 (s; Me_3Si ; 9H); 0,95 (d; C_5Me ; $J = 6,6$ Hz; 3H); 1,20 (d; C_3Me ; $J = 7,0$ Hz; 3H); 1,68 (dd; $J = 8,5$; 8,0 Hz; $\text{C}_4\text{H}_a\text{H}_b$; 1H); 1,85-1,95 (m; $\text{C}_4\text{H}_a\text{H}_b$; $\text{C}_1\text{-H}$; C_5H ; 3H); 2,55-2,65 (m; C_3H ; 1H); 3,49 (dd; $J = 5,8$ e $9,5$ Hz; $\text{C}_2\text{-H}_a\text{H}_b$; 1H); 3,62 (dd; $J = 8,7$ e $9,7$ Hz; $\text{C}_2\text{-H}_a\text{H}_b$; 1H); 4,18 (dd; C_6H ; $J = 10,3$; 1,5 Hz; 1H).

 ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz)

δ -5,4; 8,8; 16,4; 17,5; 18,2; 25,9; 28,1; 32,4; 35,4; 36,9; 64,6; 81,4; 176,6.

(S)-3-[(terc-butil dimetilsilil)oxi]-2-metil-propionato de metila (303c).



A uma solução de (S)-3-hidroxi-2-metil-propionato de metila (302) (0,120 g ; 1,01 mmol) em 2,0 mL de diclorometano a 25°C e sob agitação, foram adicionados diisopropiletilamina (0,169 g ; 1,3 mmol), 4-dimetil amino piridina (0,015 g ; 0,12 mmol) e do cloreto de terc-butildimetilsilano (0,188g ; 1,2 mmol) . A mistura foi agitada por 3,0 horas e diluída em 10 mL de éter etílico, lavada com água, solução 10 % de HCl, água e solução saturada de NaCl . A fase orgânica foi seca com MgSO₄, concentrada e o produto foi purificado em coluna cromatografica (eluente : hexano/acetato de etila (5:95)), produzindo 2,180 g do éster sililado 303c em 92 % de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 0,02 (s; Si(CH₃)₂ ; 6H); 0,85 (s; (CH₃)₃Csi ; 9H); 1,12 (d; J=7,0 Hz; CH₃; 3H); 2,63 (st. ; J=6,1 Hz ; CHCH₃ ; 1H); 3,65 (s ; OCH₃ ; 3H); 3,63 (dd ; J = 9,7 ; 6,1 Hz; C₃H_aH_b; 1H); 3,75 (dd ; J = 9,7 ; 6,9 Hz; C₃H_aH_b; 1H);

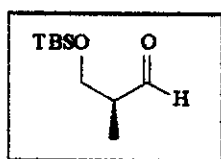
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)

-5,5 (2C); 13,4; 18,1; 25,7 (3C); 42,4; 51,4; 65,2 e 175,3.

IV (filme em NaCl).

2953; 2936; 2884; 2854; 1746; 1463; 1256; 1198; 1098; 837; 777 cm⁻¹.

(S)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-metil-propanal (304c).



A uma solução do éster sililado 303c (0,232 g ; 1,00 mmol) em 2,0 mL de hexano, sob atmosfera inerte, agitação e resfriada com um banho de hexano/N₂ líquido (- 94 °C) foi adicionada lentamente durante 30 min. uma solução 1,0 M de hidreto de diisobutil alumínio em tolueno (1,2 mL ; 1,2 mmol) (mantendo-se a temperatura do banho sempre abaixo de -90 °C. A mistura reacional foi mantida nesta temperatura e sob agitação durante 1,5 horas.

A reação foi interrompida pela adição lenta de 1,0 mL (9,9 mmol) de acetato de etila e após 5,0 minutos de agitação adicionou-se 20,0mL de éter etílico e 2,0 mL de solução saturada de tartarato de sódio. A temperatura foi elevada para 25°C e a reação foi agitada por mais 1,5 h até a completa separação das fases.

A fase orgânica foi decantada e a camada aquosa extraída com mais éter etílico (2x 10,0 mL). O extrato orgânico combinado foi concentrado em evaporador rotatório sob pressão

reduzida e o resíduo foi filtrado em uma camada de celite e eluído com éter etílico. Após evaporação sob pressão reduzida forneceu 0,177g do aldeído **304c**, em 87% de rendimento, puro suficiente para utilização na próxima etapa.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

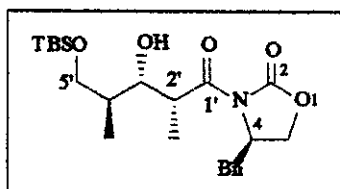
δ 0,05 (s ; 2x CH₃ ; 6H); 0,87 (s; (CH₃)₃C ; 9H); 1,09 (d ; *J* = 7,0Hz ; 3H); 2,5-2,6 (m ; CHCH₃ ; 1H); 3,80 (dd; *J* = 9,0; 6,2 Hz; TBSOCH₂H_b; 1H); 3,86 (dd ; *J* = 9,0; 5,1Hz ; TBSOCH₂H_b ; 1H); 9,7 (d ; *J* = 1,6 Hz ; CHO ; 1H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)

δ -5,5 (2C); 10,3; 18,1; 25,7; 48,3 (3C); 63,1 e 200,8.

IV (filme em NaCl) 2955; 2929; 2884; 2857; 2716; 1737; 1480; 1256; 1098; 1032; 837 e 777 cm⁻¹.

(4R,2'R,3'S,4'S)-3-[(5'-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3'-hidróxi-2',4'-dimetil-1'-oxo)pentil-4-(benzil)-2-oxazolidinona (**305c**).



A uma solução de (R)-3-(1'-oxipropil)-4-(benzil)-2-oxazolidinona (**53a**) (0,200 g ; 0,85 mmol) em 5 mL de diclorometano, a 0 °C sob atmosfera inerte e agitação, foi adicionado lentamente e gota a gota 0,24 mL (0,256 g ; 0,93 mmol) de di-*n*-butil triflato de boro seguido da adição de 0,20 mL (0,151 g ; 1,17 mmol) de diisopropiletilamina. A mistura foi agitada a 0 °C por 30 minutos e resfriada a -78 °C, quando adicionou-se lentamente uma solução do aldeído **304c** (0,157 g; 0,77 mmol) em 2,0 mL de diclorometano (produto bruto da redução do ester correspondente, com DIBAL-H). A agitação foi mantida a -78 °C por 30 min. e por 2,5 horas a 0 °C. Após este período, a reação foi interrompida pela adição lenta de 1,0 mL de solução tampão de fosfato pH 7,0 e 1,8 mL de metanol, seguida da adição de uma solução de metanol e H₂O₂ a 30 % (1,8 mL : 1,0 mL) e agitação por mais 2,5 horas a 0 °C.

A solução foi concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com éter etílico (3x 10 mL). O extrato orgânico foi lavado com 6,0 mL de solução de bicarbonato de sódio a 5 %, água, solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ e concentrada novamente. O produto foi purificado em coluna cromatográfica tipo flash (eluente :

hexano/acetato de etila 8:2) fornecendo 0,264 g do aduto aldol **305c** em 78% de rendimento, recuperando-se 0,056 g da oxazolidinona **53a** por eluição com acetato de etila puro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 0,080 e 0,076 (s (2x);(CH₃)₂Si; 6H.); 0,89 (s; (CH₃)₃C; 9H); 0,90 (d; *J*=6,9 Hz; CHCH₃; 3H); 1,26 (d; *J*=6,9; CHCH₃; 3H); 1,75-1,85 (m; CHCH₃;1H); 2,76 (dd; *J*=13,2 Hz e *J*=9,7 Hz; PhCH₂; 1H); 3,33 (dd; *J*=13,2 Hz e *J*=3,1Hz; PhCH₂; 1H); 3,65 (dd; *J* = 9,9; 7,4 Hz; TBSOCH_aH_b; 1H); 3,78 (dd; *J* = 9,9; 4,3 Hz; TBSOCH_aH_b; 1H); 3,87-3,97 (m; CHOH e CHCH₃; 2H); 4,11-4,25 (m; CO₂CH₂ e OH; 3H); 4,66-4,73 (m; NCH; 1H); 7,20-7,32 (m; ArH; 5H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)

-5,6 (2C); 9,2; 12,9; 18,1; 25,7 (3C); 37,2; 37,6; 40,7; 55,6; 66,0; 68,2; 75,8; 127,2; 128,8 (2C); 129,3 (2C); 135,3; 153,1; 176,0.

IV (pastilha KBr): 3516; 3440; 2957; 2853; 1769; 1671; 1389; 1208; 1106; 979; 838 e 703 cm⁻¹
[α]_D = -27,5 (c 1,1; CHCl₃)

HRMS Calc. para C₂₃H₃₇NO₅Si = 435,24410 uma; encontrado 435,24477 uma.

Literatura¹⁶⁹ para (+)-**305c**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

0,07 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,89 (s; 9H); 0,90 (d; 3H; *J*=6,6Hz); 1,26 (d; 3; *J*=6,8Hz); 1,81 (m; 1H); 2,76 (dd; 1H; *J*=13,3 e 9,8Hz); 3,34 (dd; 1; *J*=13,3 e 3,31Hz); 3,65 (dd; 1; *J*=9,9 e 7,5Hz); 3,77 (dd; 1H; *J*=4,3 e 9,9Hz); 3,87-3,96 (m; 2H); 4,11 (d; 1H; *J*=2,2Hz); 4,16-4,24(m; 2H); 4,70 (m; 1H);7,21-7,35 (m; 5H);

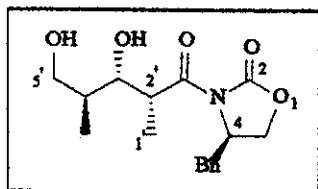
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)

-5,6 ; -5,6; 9,3; 13,0; 18,2; 25,8; 37,4 ; 37,7; 40,8; 55,7; 66,1; 68,3; 75,9; 127,3; 128,9; 129,4; 135,4; 153,2;176,0.

IV CCL₄ : 3450, 1775 e 1705 cm⁻¹.

[α]_D = + 32,2 (c 1,68; CHCl₃)

(4R, 2'R, 3'S, 4'S)-3-[(3', 5'-dihidroxi-2', 4'-dimetil-1'-oxo)pentil]-4-(benzil)-2-oxazolidinona (305d).



Em um balão contendo o aduto aldol sililado 305c (0,052 g; 0,12 mmol), foi adicionada 0,4 mL de uma solução de HF /CH₃CN/H₂O (0,5 mL HF 48 % p/p ; 8,6 mL CH₃CN ;0,9 mL H₂O). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min. e diluída com 15,0 mL de éter etílico, lavada com água (5,0 mL), solução saturada de NaCl (5,0 mL) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, fornecendo 0,035 g do aldol desprotegido 305d em 92% de rendimento.

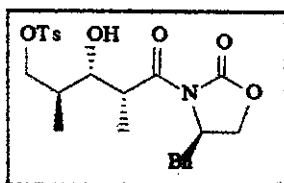
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 0,84 (d; J = 6,9 Hz; C₄-Me; 3H); 1,27 (d; J = 6,8 Hz; C₅-H₃; 3H); 1,82-1,98 (m; C₄-H, 1H); 2,30-4,20 (s; largo; 2H); 2,79 (dd; J = 13,4; 9,4 Hz; CH₂H₆Ph; 1H); 3,24 (dd; J = 13,4; 3,3 Hz; CH₂H₆Ph; 1H); 3,68 (d; J = 6,1 Hz; C₅-H₂; 2H); 3,85- 3,95 (m; C₂-H; C₃-HOH; 2H); 4,16- 4,24 (m; OCONCH₂; 2H); 4,66- 4,76 (m; NCH; 1H) e 7,18- 7,38 (m; Ar., 5H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)

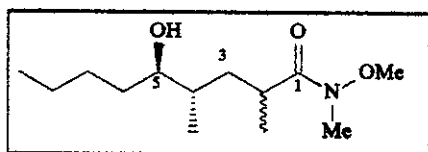
9,6; 13,2; 36,8; 37,6; 39,6; 55,0; 66,1; 68,2; 76,7; 127,3; 128,9(2C); 129,3(2C); 134,8; 152,8; 177,0.

(4R,2'R,3'S,4'S)-3-[3'-hidroxy-2',4'-dimetil-1'-oxo-5'((p-tolueno sulfonil)oxi)pentil]-4-(benzil)-2-oxazolidinona (305b).



A uma solução do aduto aldol desililado 305d (0,034 g ; 0,10 mmol) em 5,0 ml de CH₂Cl₂, à temperatura ambiente e sob agitação, foi adicionado trietilamina (0,013 g ; 0,12 mmol), 4-dimetil amino piridina (0,0017 g ; 0,014 mmol) e cloreto de tosila (0,035 g ; 0,12 mmol) . A mistura foi agitada durante 3,0 horas e diluída com 10,0 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com água (2,0 mL), solução de 5 % NaHCO₃ (2,0 mL), água (2,0 mL), solução saturada de NaCl (2,0 mL) e seca com MgSO₄. Após evaporação sob pressão reduzida, o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica tipo flash (eluente : hexano/acetato (65;35)) fornecendo 0,046 g do aduto aldol tosilado 287b que sob análise dos espectros de ¹H-, ¹³C-RMN, Infra Vermelho e rotação ótica, demonstrou ser idêntico ao aduto aldol 305b obtido através da reação aldólica com o aldeído tosilado 304b.

N-Metil-N-metoxi-5-hidroxi-2,4-dimetil-nonamida (324).

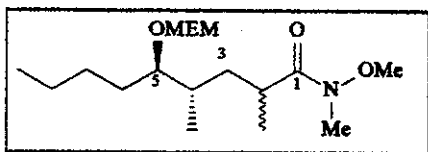


Em um balão contendo cloridrato de N,O-dimetil hidroxilamina (0,25 g; 2,58 mmol) dissolvido em 5,0 mL de diclorometano, à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte, foi adicionado gota a gota trimetil alumínio 2M em tolueno (1,29 mL; 2,58 mmol). A mistura foi agitada durante 20 min. e então a δ -lactona¹⁴⁷ 323 (0,080 g; 0,43 mmol) diluída em 2,0 mL de diclorometano foi adicionada e a mistura foi agitada durante 2,0h. A reação foi interrompida com lenta adição de 2,0 mL de solução saturada de tartarato de sódio e diluída com 15,0 mL de éter etílico. Após 2,0h as fase orgânica foi decantada e a fase aquosa extraída com éter etílico (2 x 3,0mL). O extrato orgânico foi lavado com 5,0 mL de salmoura, seco sobre MgSO₄ e o solvente evaporado, fornecendo 0,101 g da hidroxiamida 324, em 95% de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 0,90 (t; J = 7,0Hz, CH₃; 3H); 0,91 (d; J = 6,5 Hz; CH₃, 3H); 1,04 e 1,10 (2x d; J = 6,9Hz; CH₃; 3H); 1,20-1,70 (m; 4 CH₂; 8H); 1,90- 2,15 (m; CHMe; OH; 2H); 2,90- 3,10 (m; CHCH₃; 1H); 3,20 (s; NMe; 3H); 3,30- 3,40 (m; CHOH, 1H) e 3,71 (s; NOME; 3H).

N-Metil-N-metoxi-5-((metoxi-etoxi-metil)oxi)-2,4-dimetil-nonamida (324a).

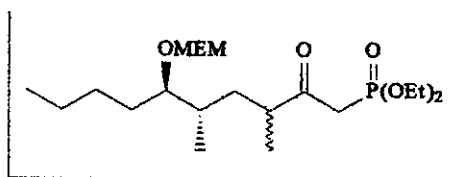


Em um balão contendo hidróxiamida 324 (0,10 g ; 0,40 mmol) dissolvida em 5,0 mL de diclorometano e à temperatura ambiente, foram adicionados diisopropiletilamina (0,260 g ; 2,0 mmol) e de cloreto de metoxietoximetil (MEMCl) (0,250 g; 2,0 mmol). A mistura foi agitada durante 12h, diluída com 20,0 mL éter e lavada com água (2x 1 mL), 1,0 mL de solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente : hexano e acetato de etila, 8:2) fornecendo 0,124 g a hidróxiamida protegida 324a em 93% de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 0,81 e 0,84 (2x d; J = 6,8 Hz; C₄CH₃; 3H); 0,90 (t; J = 6,8; C₉H₃; 3H); 1,02 e 1,06 (2x d; J = 6,8 Hz; C₂CH₃; 3H); 1,20- 1,80 (m; 4 CH₂; CH; 9H); 2,80- 2,90 (m; C₂H; 1H); 3,10 (s; NMe; 3H); 3,25- 3,40 (m; CHOR, 1H); 3,30 (s; NOME; 3H); 3,41 (t; J = 5,5Hz; CH₂O, 2H); 3,57 (t; J = 5,5Hz; CH₂O; 2H); 3,67 (s; OCH₃; 3H) e 4,58 (dd; J = 4,5; OCH₂O; 2H).

1-Dietilfosfonato-3,5-dimetil-6-((metoxi-etoxi-metil)oxi)-2-decanona (325).

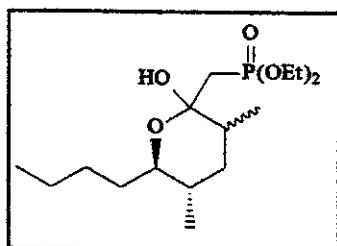


Em um balão sob argônio e à -78°C contendo uma solução de metilfosfonato de dietila (0,056g; 0,36 mmol) dissolvida em 0,5 mL de THF, foram adicionados $^n\text{BuLi}$ 2.5 M em hexano (0,15 mL; 0,36 mmol). Após 30 min a amida 324a (0,082g; 0,25mmol) diluída em 0,5 mL de THF foi adicionada gota a gota à -78°C , a mistura reacional foi agitada por 30,0 min à -78°C e por 30,0 min à 0°C e a reação foi interrompida com adição de 1,0 mL de solução saturada de NH_4Cl . A fase aquosa foi extraída com éter (3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com 5 mL de salmoura e secas sobre MgSO_4 . O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluente : hexano e acetato, 95 : 5), fornecendo 0,046g do cetofosfonato 325 em (44%) de rendimento.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)

δ 0,87 (d; $J = 6,7$ Hz; CH_3 , 3H); 0,91 (t; $J = 6,2$ Hz; CH_3 , 3H); 1,04 e 1,10 (2x d; $J = 7,0$ Hz; CH_3 , 3H); 1,20- 1,50 (m; 2x CH_3 ; 4 CH_2 ; 14H); 1,60- 1,80 (m; CH ; 1H); 2,80- 3,10 (m; CH_2P ; CHCH_3 ; 3H); 3,30 (s; OCH_3 ; 3H); 3,25- 3,38 (m; CHOR ; 1H); 3,43 (dd; $J = 2,0$; 2,0 Hz; CH_2O ; 2H); 3,55- 3,62 (m; CH_2O ; 2H); 4,00- 4,12 (m; CH_2P ; 4H) e 4,61 (d; $J = 5,9$ Hz; 2H).

Tetrahidro-6-butil-3,5-dimetil-2-dietil-metilenofosfonato-2-hidróxi-pirano (326).



Em um balão sob argônio, contendo uma solução de metilfosfonato de dietila (0,144 g; 0,95 mmol) em 1,0 mL de THF, à -78°C foi adicionado $^n\text{BuLi}$ 2.5 M em hexano (0,38 mL; 0,95 mmol). Após 30 min. a lactona 323 (0,070g; 0,38mmol) diluída em 0,5 mL de THF foi adicionada gota a gota e a mistura reacional foi agitada por 30,0 min à -78°C e 30,0 min à 0°C . A reação foi interrompida pela adição de 1,0 mL de solução saturada de NH_4Cl e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 5 mL de salmoura e secas sobre MgSO_4 . O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluente : hexano e acetato, 95 : 5), fornecendo 0,103g do lactol 326 em 81% de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) Para um dos diastereoisômeros puros

δ 0,83 (d; J = 5,6 Hz; CH₃, 3H); 0,92 (d; J = 5,8 Hz; CH₃, 3H); 0,92 (t; J = 6,9 Hz; CH₃, 3H); 1,20- 1,60 (m; 4CH₂, 2CH; 2CH₃; 16H); 1,85 (dd; J = 18,0 e 15,0Hz; CH₂H_bP(O); 1H); 2,17 (dd; J = 18,0; 15,0Hz; CH₂H_bP(O); 1H); 3,50- 3,60 (m; CHOH; 1H) e 4,00- 4,20 (m; CH₂P(O), 4H).

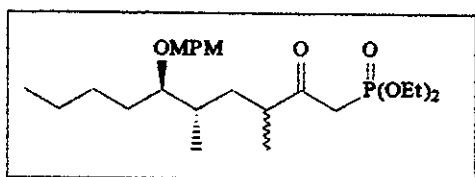
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) Para a mistura diastereoisomérica.

δ 0,78 e 0,80 ((2x) d; J = 6,0Hz; CH₃; 3H); 0,89 e 0,97 ((2x) d; J = 7,2 Hz; CH₃; 3H); 0,90 (t; J = 7,1 Hz; CH₃; 3H); 1,20- 1,60 (m; 4CH₂; 2CH; 2CH₃; 16H); 1,70. 2,20 (m; C(O)CH₂P(O); 2H); 3,5- 3,6 (m; CHOR; 1H); 3,95- 4,20 (m; CH₂P; 4H) e 5,2 9 (s; OH; 1H).

IV (filme em NaCl)

3394; 2958; 2922; 1651; 1459; 1231; 1050; 1029 e 983 cm⁻¹.

1-Dietilfosfonato-3,5-dimetil-6-((4-metoxibenzil)oxi)-2-decanona (327b).



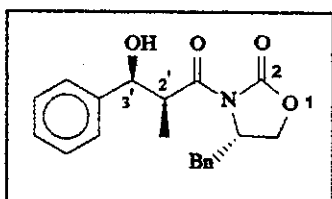
A uma solução de hidreto de potássio (0,039g; 0,94 mmol) em 1,0 mL de THF, à 0°C e sob atmosfera de argônio foi adicionado o lactol 326 (0,105 g; 0,31 mmol) diluído em 1,0 mL de THF. A mistura foi agitada por 15min e foi adicionado o cloreto de p-metoxibenzila

(0,097g; 0,62mmol). A reação foi agitada por 18h à 25°C e interrompida pela adição de 1,0 mL de solução saturada de NH₄Cl. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com 3,0 mL de salmoura e seca sobre MgSO₄. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluente : hexano e acetato, 9:1), fornecendo 0,103g do cetofosfonato 327b em (81%) de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 0,86 e 0,88 (2x d; J = 6,9 Hz; CH₃; 3H); 0,90 (t; J = 6,3 Hz ; CH₃; 3H); 0,80-1,00 (m; CH₂H_b; 1H); 1,02- 1,08 (2x d; J = 6,9 Hz; CH₃; 3H); 1,20-1,50 (m; 2CH₃; 3CH₂; 12H) 1,20-1,50 (m; CH₂H_b; 1H); 1,60-1,80 (m; CHCH₃, CH₂H_b; 2H); 2,70-3,20 (m; CHOH; CHCH₃, CH₂P(O); 4H); 3,76 (s; OCH₃; 3H); 4,00- 4,10 (m; CH₂P(O); 4H); 4,35 (d; J = 6,5 Hz; 2H); 6,75 (d; J = 8,4 Hz; 2H) e 7,15 (d; J = 8,4; 2H).

(2'S, 3'S, 4S)-3-[(3'hidroxi-2'-metil-1'oxo)-propil]-4-(benzil)-2-oxazolidinona (329).



Em um balão contendo (S)-3-(1'-oxipropil)-4-(benzil)-2-oxazolidinona (53b) (0,191 g ; 0,82 mmol) em 2,0 mL de diclorometano , sob atmosfera de argônio à 0°C e sob agitação, foram adicionados 0,20 mL (0,90 mmol; 0,243 g) de 9-BBN-triflato, gota a gota, seguido de 0,17 mL (126,00 mg; 0,98 mmol) de diisopropiletilamina gota a gota.

Após 30min. à 0°C, a mistura foi resfriada à -78°C e 0,91 mL (0,96 g; 0,9 mmol) de benzaldeído foi adicionado gota a gota. A reação foi mantida à -78°C durante 30 min. e 1h à 0°C quando foi interrompida com adição de 1 mL de solução tampão pH 7 e 2,7 mL de metanol. Seguiu-se o tratamento oxidativo com a adição lenta gota a gota e à 0°C, de 2,7 mL de uma solução 2:1 de metanol e H₂O₂ 30%, mantendo-se a agitação por mais 1h.

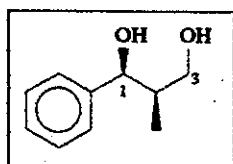
A mistura foi concentrada por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo extraído com de éter etílico (3x 5,0 mL). O extrato orgânico lavado com 5,0 mL de NaHCO₃ a 5%, 4,0 mL solução saturada de NaCl, seco com MgSO₄ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia 'flash' em sílica gel (eluente : hexano e acetato de etila, 8,5:1,5) fornecendo 0,220 g o aduto aldol 329 em 72% de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 1,22 (d; J=6,9 Hz; CHCH₃; 3H); 2,76 (dd; J=13,4 Hz e 9,5 Hz; PhCH₂H_b; 1H); 3,22(dd base larga por OH; J=13,5 Hz e 3,3 Hz; PhCH₂H_b; 2H); 3,98-4,07 (m; CHCH₃; 1H); 4,06-4,15 (m; CH₂O; 2H); 4,52-4,60 (m; NCH; 1H); 5,07 (d; J=4,1 Hz; CHOH; 1H) e 7,17-7,40 (m; Arom.; 10H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 10,9; 37,7; 44,5; 55,2; 66,1; 73,8; 126,1(2C); 127,4; 127,5; 128,2 (2C); 128,9 (2C); 129,4 (2C); 135,0; 141,3; 152,9 e 176,6 .

(1S, 2R)-1-Fenil-2-metil-1,3-propanodiol (330).

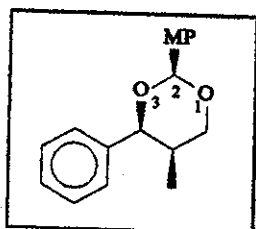


Em um balão contendo o aduto aldol 329 (0,245 g ; 0,7 mmol) em 2,0 mL de THF à 0°C, foram adicionados gota a gota metanol (43,7μL; 1,0 mmol) e LiBH₄ (0,024 g ;1,1 mmol) diluído em 2 mL de THF.

Após agitação à 0°C por 1h, a reação foi interrompida pela lenta adição de 0,5 ml de solução 1M de tartarato de sódio e potássio e 0,5 ml de água e agitada por mais 1h à 0°C. A mistura foi extraída com éter etílico (3x 10 mL), o extrato orgânico foi seco

com MgSO_4 e evaporado sob pressão reduzida. A mistura álcool 330 e da (S)-4-Benzil-2-oxazolidinona (0,248 g) foi separada por cromatografia 'flash' em sílica gel (eluente : hexano e acetato de etila, 1:1) fornecendo 0,116 g do álcool 330 em 97% de rendimento e 0,122 g do auxiliar quiral (96% de rendimento).

(2S,4S,5R)-2-(4-metóxfenil)-4-fenil-5-metil-1,3-dioxano (331).



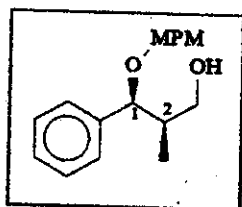
Em um balão contendo o álcool 330 (0,115 g; 0,7 mmol) em 2,0 mL de diclorometano, sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente, foram adicionados o dimetilacetal do anisaldeído (0,188 g; 1,0 mmol) e o ácido canforsulfônico (0,023 g; 0,1 mmol) e a mistura foi agitada por 36h. à temperatura ambiente. A reação foi interrompida com adição de 0,5 mL de solução saturada de NaHCO_3 , extraída com éter etílico (3 x 5,0 mL), e o extrato orgânico lavado com 1,0 mL de água, 1,0 mL de solução saturada de NaCl e seco com MgSO_4 . O produto foi purificado por cromatografia em sílica gel ((eluente : hexano e acetato de etila, 8:2), fornecendo 0,146 g do dioxano 331, em 75% de rendimento.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3)

δ 0,95 (d; $J=6,9$ Hz; CHCH_3 ; 3H); 1,86-1,96 (m; CHCH_3 ; 1H); 3,81 (s; OCH_3 ; 3H); 4,11 (dd; $J=11,1$ Hz e 1,3 Hz; CH_2O ; 1H); 4,28 (dd; $J=11,1$ e 2,3 Hz; CH_2O ; 1H); 5,12 (d; $J=2,6$ Hz; CHOR ; 1H); 5,66 (s; OCHO ; 1H); 6,90 (d; $J=8,7$ Hz; Arom.; 2H); 7,30-7,80 (m; Arom.; 5H) e 7,52 (d; $J=8,7$ Hz; Arom.; 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 11,2; 34,0; 55,0; 73,3; 80,7; 101,8; 113,6 (2C); 125,2 (2C); 126,9; 127,5 (2C); 128,1 (2C); 131,4; 140,6 e 159,9.

(1S,2R)-1-(4-metóxbenziloxi)-2-metil-1-fenilpropan-3-ol (332).



Em um balão contendo o dioxano 331 (0,130 g; 0,4 mmol) em 1,5 mL de tolueno à 0°C , foi adicionado gota a gota solução 1,0 M de DIBAL-H em tolueno (1,36 mmol). A mistura foi agitada a 0°C durante 1h e a reação foi interrompida com a adição de 0,5 mL de acetato de etila e 0,5 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio. Após agitação por mais 10h à temperatura ambiente a mistura foi extraída com éter etílico (3x 10mL). O extrato foi seco com MgSO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi filtrado em pequena camada de sílica gel fornecendo 0,129 g do álcool 332, em rendimento quantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

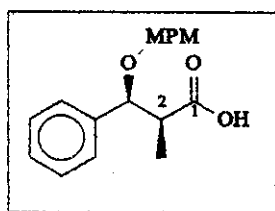
δ 0,86 (d; $J=7,0$ Hz; CHCH₃; 3H); 2,00-2,10 (m; CHCH₃; OH; 2H); 3,47 (dd; $J=10,9$; 4,4 Hz; OCH₂H_b; 1H); 3,57 (dd; $J=10,9$; 6,9 Hz; OCH₂H_b; 1H); 3,80 (s; OCH₃; 3H); 4,32 (d_{AB}; $J_{AB}=11,3$ Hz; $\Delta\nu=86,4$ Hz; CH₂Aril; 2H); 4,50 (d; $J=5,1$ Hz; CHOH; 1H); 6,86-6,89 (m; Arom.; 2H); 7,20-7,40 (m; Arom.; 7H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 11,8; 41,6; 55,2; 65,8; 70,4; 83,1; 113,8(2C); 127,3(2C); 127,5; 128,3(2C); 129,4(2C); 130,2; 139,8; 159,2.

IV (filme) 2961; 2933; 2907; 2875; 1612; 15113; 1453; 1301; 1248; 1173; 1035; 823; 757; 703 cm⁻¹.

Ácido-(2S,3S)-3-(4-metóxibenziloxi)-3-fenil-2-metil-propanóico (333).

(Solução do reagente de Jones: CrO₃ 1,0 g (10,0 mmol); H₂SO₄ 0,77 mL; (14,3 mmol) e 6,0 mL de água. (~1,42M em CrO₃))



Em um balão contendo o álcool 332 (0,020 g ;0,07 mmol) em 1,5 mL de acetona à -20°C, foi adicionado 98,6 µL da solução 1,42M (~0,14 mmol) do reagente de Jones. O acompanhamento da reação por cromatografia em camada fina após 20min. mostrava ainda o reagente de partida e o aldeído intermediário, sendo então adicionado mais 50,0 µL da solução e manteve-se a agitação por mais 20 min.

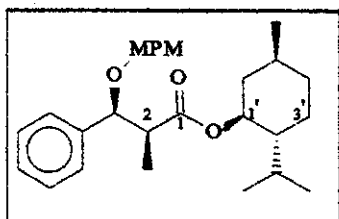
A reação foi interrompida pela adição de 0,2 mL de álcool isopropílico e a temperatura elevada à 25 °C. A mistura foi diluída com 5,0 mL de éter etílico e 0,5 mL de solução saturada de NaCl e decantada. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (2 x 3,0 mL) e o extrato orgânico combinado, foi seco com MgSO₄ e evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por filtração em pequena camada de sílica gel fornecendo 0,016 g do ácido carboxílico 333, em 75% de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 1,20 (d; $J=7,0$ Hz; CHCH₃; 3H); 2,79 (dq; $J=6,8$ e 6,8 Hz; CHCH₃; 1H); 3,79(s; OCH₃; 3H); 4,32 (d_{AB}; $J=11,3$ Hz; $\Delta\nu_{AB}=68$ Hz; CHHArila; 2H); 4,68 (d; $J=6,1$ Hz; CHOH; 1H); 6,84-6,87 (m; Arom; 2H); 7,17-7,40 (m; Arom; 7H).

IV (filme): 3513-2400; 2937; 2636; 1704; 1612; 1513; 1247; 1072 e 701 cm⁻¹.

(2S,3S)-3-((4-Metóxiбензил)oxi)-3-fenil-2-metil-propionato de (1'S,2'R,5'S)-2'-isopropil-5'-metil-ciclohexil (357).



Método DCC. Em um balão contendo o ácido carboxílico 333 (0,020 g ; 0,067 mmol) em 0,1 mL de diclorometano, à temperatura ambiente, foi adicionado DCC (0,015 g ; 0,070 mmol) dissolvido em 0,1 mL de diclorometano. Após agitação durante 20min. foram adicionados DMAP (0,001 g ; 0,008 mmol) e mentol (0,011 g ; 0,073 mmol) dissolvidos em 0,1 mL de diclorometano. A mistura foi agitada por 5h e depois filtrada. O precipitado foi lavado com 10 mL de éter etílico e a fase orgânica foi lavada com solução de ácido acético 5% (2x 3,0 mL), de água (2x 3,0 mL) e solução saturada de NaCl. Após secagem com MgSO₄, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente : hexano acetato de etila, 8:2), fornecendo 0,016 g do éster 357, em 55% de rendimento.

Método Yamaguchi: Em um balão contendo o ácido carboxílico 333 (0,023 g ; 0,070 mmol) em 0,1 mL de THF anidro à temperatura ambiente foram adicionados trietilamina (13,8 µL ; 0,1 mmol) e cloreto de 2,4,6-triclorobenzoila (0,022 g ; 0,091 mmol) . A mistura foi agitada por 2h, filtrada e o precipitado lavado com hexano. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído em 0,5 mL de benzeno ao qual foi adicionada uma solução de mentol (0,015 g ; 0,10 mmol) em 0,5 mL de benzeno e DMAP (0,011 ; 0,1 mmol).

Esta mistura foi agitada por 24h a temperatura ambiente e após este período foi diluída com 10 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2x 3,0 mL), solução saturada de NaCl (3,0 mL) seca com MgSO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente: hexano acetato de etila, 8:2), fornecendo 30,5 mg do éster 357, em 91% de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

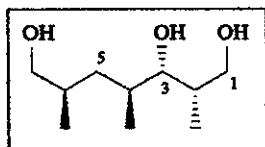
δ 0,43 (d; *J*=6,8 Hz; CHCH₃; 3H); 0,67 (d; *J*=6,8 Hz; CHCH₃; 3H); 0,70-1,0 (m; CH₂; 3H); 0,85 (d; *J*=6,6 Hz; CHCH₃; 3H); 1,30 (d; *J*=6,9 Hz; CHCH₃; 3H); 1,16-1,50 (m; CH₂; 3H); 1,50-1,85 (m; CH; 3H); 2,80 (dq; *J*=8,2 e 6,8 Hz; CHCH₃; 1H); 3,80 (s; OCH₃; 3H) 4,23 (sistema AB; *J*=11,0 Hz; CH_aH_bArila; Δ*v*_{AB}=48,6 Hz; 2H); 4,43-4,53 (m; 2 CHOR; 2H); 6,84-6,87 (m; Arom.; 2H) e 7,18-7,4 (m; Arom.; 7H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)

δ 14,2; 15,9; 20,7; 22,0; 23,0; 25,4; 31,2; 34,1; 40,6; 46,7; 48,0; 55,2; 70,2; 73,9; 82,1; 113,6 (2C); 127,7 (2C); 127,9; 128,2 (2C); 129,2 (2C); 130,4; 140,0; 159,0 e 173,7 .

IV (filme): 2954; 2867; 1727; 1614; 1513; 1454; 1247; 1172 e 1062 cm^{-1} .

(2S,3S,4S,6R)-2,4,6-trimetil-1,3,7-heptanotriol. (335).



Em um balão contendo LiAlH_4 (0,049 g; 1,3 mmol) e 2,0 mL de THF à 0°C , foi adicionado, gota a gota, uma solução de lactona **152a** (0,204 g ; 0,68 mmol) em 1,0 mL de THF. Após a adição, a temperatura foi elevada para 25°C e a mistura foi agitada por 22h. A reação foi interrompida com resfriamento à 0°C , diluição com éter etílico (20,0 mL) e adição lenta, em tres etapas separadas por intervalos de 20min., de 49 μL de água, 49 μL de KOH 15% e 147 μL de água. Após este tratamento a temperatura foi elevada para 25°C e uma agitação vigorosa foi mantida durante 24h. Após floculação completa do sal de alumínio, a mistura foi decantada e o resíduo lavado com éter etílico (3x 10 mL), o extrato foi combinado e seco com MgSO_4 . O produto foi purificado por filtração em curta camada de sílica gel (eluente : acetato de etila), fornecendo 0,122 g triol (-)-**335**, em (95%) de rendimento.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)

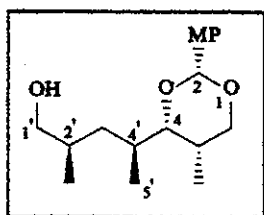
δ 0,83 (d; $J=6,6$ Hz; CHCH_3 ; 3H); 0,88 (d; $J=6,9$ Hz; CHCH_3 ; 3H); 0,95 (d; $J=6,6$ Hz; CHCH_3 ; 3H); 0,80-0,90 (m, 1H); 1,60-1,90 (m; 4H); 3,37-3,46 (m; 2H); 3,57-3,65 (m; 3H); 3,90-4,30 (m largo; 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 8,9; 16,7; 18,8; 33,2; 34,1; 36,1; 37,3; 66,1; 67,1; 78,2.

IV (filme): 3345; 2964; 2929; 2875; 1455; 1380; 1265; 1033; 979 e 738 cm^{-1}

$[\alpha]_D = -8,9$ (c 1,9; CHCl_3).

(2'R,4'S)-4'-[(2R,4S,5S)-2-(4-metóxfenil)-5-metil-1,3-dioxan-4-il]-2'-metilpentan-1'-ol, (336).



Em um balão contendo o triol 335 (0,112 g ; 0,64 mmol) em 3,0 mL de diclorometano, à temperatura ambiente e atmosfera de argônio, foram adicionados o dimetilacetal de anisaldeído (0,128 g ; 0,7 mmol) e o ácido canforsulfônico (0,0068 g ; 0,030 mmol) . A mistura foi agitada durante 12h à temperatura ambiente e a reação foi interrompida por adição lenta de 1,0 mL de solução saturada de NaHCO_3 e diluída com 10,0 mL de éter. A fase orgânica foi lavada com 2,0 mL de água, 2,0 mL de solução saturada de NaCl , seca com MgSO_4 e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente : hexano e acetato de etila, 7:3), fornecendo 0,178 g do álcool (-)-336, em 90% de rendimento.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)

δ 0,86 (d; $J=6,8$ Hz; C_5H_3 ; 3H); 0,85-0,95 (m; C_3HH ; 1H); 0,93 (d; $J=6,4$ Hz; C_2CH_3 ; 3H); 1,15 (d; $J=6,9$ Hz; C_3CH_3 ; 3H); 1,60-1,80 (m; C_3H ; C_4H ; C_2H ; C_3HH ; OH; 5H); 3,40-3,50 (m; CH_2OH , CHOR; 3H); 3,79 (s; OCH_3 ; 3H); 4,02 (d; $J=1,8$ Hz; CH_2OR ; 2H); 5,42 (s; CH; 1H); 6,87-6,90 (m; Arom; 2H); 7,38-7,41 (m; Arom.; 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3)

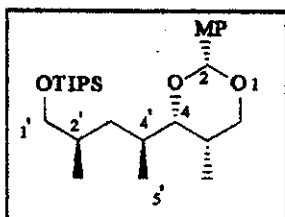
δ 10,8; 15,6; 18,6; 31,1; 32,4; 33,6; 37,4; 55,2; 67,1; 73,9; 85,0; 101,9; 113,6(2C); 127,2 (2C); 131,3 e 159,8 .

IV(filme): 3424; 2964; 2923; 2850; 1616; 1517; 1249; 1112; 1033; 829 e 738 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = -39,7$ (c 1,5; CHCl_3).

HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4 = 308,19876$ uma; encontrado 308,19870 uma.

(2'R,4'S)-4'-[(2R,4S,5S)-2-(4-metóxfenil)-5-metil-1,3-dioxan-4-il]-2'-metil-1'-(((triisopropilsilil)oxi)-pentano, (337).



Em um balão contendo o álcool 336 (0,120 g ; 0,39 mmol) em 0,5 mL de DMF, à temperatura ambiente, foram adicionados imidazol (0,120 g ; 0,176 mmol) e cloreto de triisopropilsilila (0,150 g; 0,778 mmol) . A mistura foi agitada durante 24h à temperatura ambiente e então diluída com 20,0 mL éter etílico e lavada com água (2x 1 mL),

1,0 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente : hexano e acetato de etila, 8:2) fornecendo 0,185 g do dioxano protegido (-)-337, em 100% de rendimento .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)

δ 0,84 (d; $J=6,7$ Hz; $\text{C}_4\text{-CH}_3$; 3H); 0,82-0,88 (m; $\text{C}_3\text{-HH}$; 1H); 0,93 (d; $J=6,4$ Hz; $\text{C}_2\text{-CH}_3$; 3H); 1,02 (s; $(\text{CH})_3\text{Si}$; 3H); 1,03 (s; $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$; 18H); 1,14 (d; $J=6,8$ Hz; C_5CH_3 ; 3H); 1,60-1,90 (m; C_5H , C_4H , $\text{C}_3\text{-HH}$, $\text{C}_2\text{-H}$; 4H); 3,36-3,43 (m; CHHOSi , CHOR ; 2H); 3,56 (dd; $J=4,6$ e $4,5$ Hz; CHHOSi ; 1H); 3,80 (s; OCH_3 ; 3H); 3,97-4,07 (m; CH_2OR ; 2H); 5,41 (s; ArCH ; 1H); 6,85-6,88 (m; *Arom.*; 2H); 7,39-7,43 (m; *Arom.*; 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3)

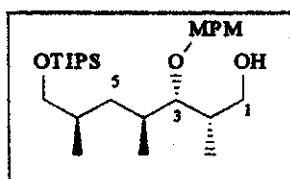
δ 10,9; 11,9 (3C); 14,9; 18,0 (6C); 18,7; 30,1; 32,3; 33,5; 37,7; 55,2; 68,2; 74,0; 84,9; 101,5; 113,3 (2C); 127,2 (2C); 131,7 e 159,6 .

IV (filme): 2940; 2865; 1616; 1516; 1517; 1585; 1517; 1463; 1247; 1114; 1039 e 827 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = -27,7$ (c 1,8; CHCl_3).

HRMS calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si} = 464,33218$ uma; encontrado 464,32368 uma.

(2S,3S,4S,6R)-3-(4-metóxi benziloxi)-7-((triisopropilsilil)oxi)-2,4,6-trimetil-1 heptanol,(338).



Em um balão contendo o dioxano 337 (0,149 g; 0,32 mmol) e 2,0 mL de tolueno anidro à 0°C , foi adicionado gota a gota 0,96 mL (0,96 mmol) de solução 1 M em tolueno de DIBAL-H . A mistura foi agitada durante 1h e a reação foi interrompida com adição de 1,0 mL de acetato de etila e 1mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio. Após agitação vigorosa por mais 6h à temperatura ambiente extraiu-se com éter etílico (4x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com de solução saturada de NaCl (3,0 mL), seca com MgSO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente : hexano acetato de etila, 7,5 : 2,5) fornecendo 0,148 g do álcool 338, em 100% de rendimento .

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 0,85-1,10 (m; C₃HH; 1H); 0,94 (d; *J*=6,8 Hz; 2xCH₃; 6H); 0,95 (d; *J*=6,7 Hz; CH₃; 3H); 1,04-1,06 (m; ((CH₃)₂CH)₃Si; 21H) 1,60-2,00 (m; 3x CH; C₃HH; OH; 5H); 3,33 (dd; *J*=6,4 e 3,1 Hz; C₃HOH; 1H); 3,44-3,48 (m; C₇H_a; 1H); 3,54-3,59 (m; C₇H_b; C₁H_aH_b; 3H); 3,80 (s; OCH₃; 3H); 4,50 (sistema AB; *J*= 11,0 Hz; e Δ*v*_{AB} = 40,64Hz; CH₂Aril; 2H); 6,86 (d; *J*=8,6 Hz; Arom.; 2H) e 7,26 (d; *J*=8,6 Hz; Arom.; 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)

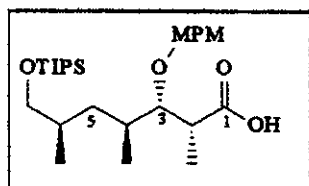
δ 11,5; 11,9 (3C); 16,8; 18,0 (6C); 18,5 ; 32,9; 33,5; 37,0; 37,2; 55,2; 67,0; 68,1; 73,2; 84,1; 113,7 (2C); 129,1 (2C); 131,1; 159,0.

IV (filme) 3396; 2960; 2865; 1614; 1587; 1587; 1513; 1463; 1380; 1301; 1247; 1172; 1097; 1066; 1039; 883 e 680 cm⁻¹.

[α]_D = +7,8 (c 2,1 ; CHCl₃)

HRMS calculado para C₂₇H₅₀O₄Si = 466,34784 uma; encontrado 466,34347 uma.

Ácido (2R,3S,4S,6R)-3-((4-metóxi benzil)oxi)-7-((triisopropilsilil(oxi) -2,4,6-trimetil heptanóico, (339).



Em um balão contendo (0,019 g ; 0,040 mmol) do álcool 338 em 1,0 mL de acetona à 0°C foi adicionado 60,0 μL da solução de Jones (Preparado com 1,0 g (10,0 mmol) de CrO₃, 0,77 mL (14,3 mmol) de H₂SO₄ e 6,0 mL de água, (~1,42M em CrO₃).

Análise por cromatografia de camada fina após 20 min. mostrava ainda presença

de reagente, sendo então adicionado mais 30,0 μL da solução oxidante mantendo-se a agitação por mais 40 minutos (acompanhamento por cromatografia em camada fina). A reação foi interrompida com adição de 0,15 mL de isopropanol, a temperatura foi elevada para 25°C (10 minutos) e diluída com 10 mL de éter seguida de 0,5 mL de solução saturada de NaCl.

A fase orgânica foi decantada e a fase aquosa reextraída com éter etílico (2x 5,0 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por passagem em curta camada de sílica gel (eluído com hexano e acetato de etila 1:1), fornecendo 0,0143 g do ácido carboxílico 339, em 73% de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 0,90-1,10 (m; C₅HH; 1H); 0,93 (d; *J*=6,7 Hz; C₆CH₃; 3H); 0,95 (d; *J*=7,1 Hz; CH₃; 3H); 1,03-1,05 (m; ((CH₃)₂CH)₃Si; 21H); 1,21 (d; *J*=7,0 Hz; CH₃; 3H); 1,55-1,90 (m; 2x CH, C₅HH, 3H); 2,74 (dq; *J*=6,9 e 5,4 Hz; C₂HCH₃; 1H); 3,37 (dd; *J*=9,5 e 4,7 Hz; CHHOSi; 1H); 3,57 (dd; *J*=9,5 e 4,7 Hz; CHHOSi; 1H); 3,61 (dd; *J*=5,7 e 5,7 Hz; CHOMPM; 1H); 3,78 (s; OCH₃; 3H); 4,48 (s; CH₂Arila; 2H); 6,85 (d; *J*=8,7 Hz; Arom; 2H) e 7,23 (d; *J*=8,7 Hz; Arom.; 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)

δ 11,3; 11,8(3C); 16,9; 17,9(6C); 18,5; 33,53; 34,2; 36,6; 41,5; 55,1; 68,0; 73,8; 84,2; 113,7(2C); 129,332C); 130,8; 159,2 e 182,0.

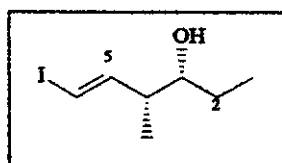
IV (filme) 3400-2600; 2942; 2865; 1704; 1614; 1513; 1463; 1247; 1095; 883; 821 e 680 cm⁻¹.

[α]_D = - 5,3 (c 1,6; CHCl₃).

HRMS calculado para C₂₇H₄₈O₅Si = 480,32710 uma; encontrado 480,32971 uma.

A parte experimental referente a preparação do iodeto vinílico com hidroxila sililada, está descrita na tese de doutorado de C. K. Z. De Andrade, Universidade Estadual de Campinas, 1996.

(3R,4R,5E)-6-iodo-4-metil-5-hexen-3-ol, (346).



Solução (HF 48% p/p, d=1,298; : CH₃CN : H₂O ; 0,5mL: 8,6mL : 0,9mL), corresponde à ~1,55 M de HF.

Em um balão contendo o álcool sililado 345 (0,150 g; 0,42 mmol) foi adicionado 0,85 mL da solução de HF/CH₃CN/H₂O (~3 equivalentes em HF) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 4h (acompanhamento por cromatografia de camada fina).

Após este período, a mistura foi diluída em 15 mL de éter etílico, neutralizada cuidadosamente com solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi lavada com água (2x 3,0 mL), 3,0 mL solução saturada de NaCl e o extrato orgânico foi seco com MgSO₄. Após evaporação do solvente à pressão reduzida, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente : hexano e acetato de etila, 1:1) fornecendo 0,096 g do álcool (+)-346, em 94% de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

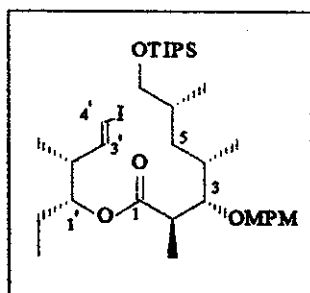
δ 0,94 (t, *J*=7,4 Hz; CHCH₃; 3H); 1,03 (d, *J*=6,8 Hz; CHCH₃; 3H); 1,29-1,44 (m; CH₂H₆CH₃, 1H); 1,47-1,64 (m; CH₂H₆CH₃, OH, 2H); 2,26-2,37 (m; CH; 1H); 3,40 (ddd; *J*=8,8; 5,1 e 5,1 Hz; CHOH; 1H); 6,09 (dd, *J*=14,4; 1,0 Hz; CH; 1H) e 6,52 (dd, *J*=14,4; 8,1 Hz; CH; 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 10,2; 13,9; 26,9; 46,1; 75,4; 75,75 e 148,7.

IV (Filme) 3363; 3046; 2964; 2931; 2875; 1602; 1455; 1186; 1103 e 952 cm⁻¹.

[α]_D = +28 (c 2,9; CH₂Cl₂)

(2R,3S,4S,6R)-3-((4-metóxi benzil)oxi)-7-((triisopropilsilil(oxi)-2,4,6-trimetil heptanoato de (1'R,2'R,3'E)-1'-etil-4'-iodo-2'-metil-3'-butenila, (362).



Em um balão contendo o ácido carboxílico 339 (0,050 g; 0,104 mmol) em 1,0 mL de THF anidro, à temperatura ambiente, foram adicionados 18,7 µL (0,0136 g; 0,135 mmol) de trietilamina e 19,5 µL (0,0305 g; 0,125 mmol) do cloreto de 2,4,6, triclórobenzoila. A mistura foi agitada durante 2h à temperatura ambiente, sendo então filtrada e o precipitado lavado com hexano. Após evaporação do solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi diluído em 1,5 mL de benzeno anidro ao qual foram adicionados o álcool 346 (0,0375 g; 0,156 mmol) e DMAP (0,0165 g; 0,135 mmol) dissolvidos em 05, mL de benzeno. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24h quando foi interrompida por diluição com 20,0 mL de éter etílico e lavagem da fase orgânica com 2,0 mL solução saturada de NaHCO₃ e 2,0 mL solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente : hexano e acetato de etila, 8:2), fornecendo 0,068 g do éster (+)-362, em 93% de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 0,86 (t; *J*=7,3 Hz; CH₂CH₃; 3H); 0,94 (d; *J*=6,9 Hz; C₆CH₃; 3H); 0,94-1,15 (m; C₅H₄H_b; 1H); 0,97 (d; *J*=7,5 Hz; C₄CH₃; 3H); 1,02 (d; *J*=6,8 Hz; C₂CH₃; 3H); 1,04-1,06 (m; ((CH₃)₂CH)₃Si; 21H); 1,23 (d; *J*=7,1 Hz; C₂HCH₃; 3H); 1,48-1,86 (m; 2x CH, C₅HaH_b; CH₂CH₃; 5H); 2,42-2,54 (m; CH; 1H); 2,70 (dq; *J*= 7,0 e 1,5 Hz; CHCH₃; 1H); 3,35 (dd; *J*=9,5 e 7,0 Hz; CHHOSi; 1H); 3,54-3,62 (m; CHHOSi, CHOR; 2H); 3,89 (s; OCH₃; 3H); 4,48 (s; CH₂Arila; 2H); 4,74 (ddd; *J*=8,0; 5,1 e 5,1 Hz; CHOCOR; 1H); 6,07 (dd; *J*=14,5 e 1,0 Hz; CH; 1H); 6,47 (dd; *J*=14,5 e 7,8 Hz; CH; 1H); 6,85 (m; Arom.; 2H) e 7,25 (m; Arom.; 2H).

¹³CRMN (75 MHz, CDCl₃)

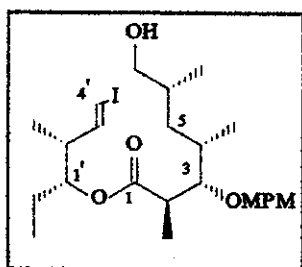
δ 9,4; 11,6 (3C); 12,4; 14,4; 16,9; 18,8 (6C); 18,3; 23,6; 33,5; 34,3; 36,1; 42,1; 43,1; 55,1; 68,0; 73,6; 75,9; 77,1; 84,0; 113,7 (2C); 129,2 (2C); 131,1; 147,6; 158,2; 175,8.

IV (filme) 2940; 2865; 1731; 1612; 1513; 1479; 1458; 1247; 1175; 1091; 950; 883; 821 e 680 cm⁻¹.

[α]_D²⁰ = + 56,7 (c 1,2; CHCl₃).

HRMS calculado para C₃₄H₅₉O₅SiI = 702,31765 uma; encontrado 702,31743 uma.

(2R,3S,4S,6R)-7-hidroxi-3-((4-metóxi benzil)oxi)-2,4,6-trimetil heptanoato de (1'R,2'R,3E)-1'-etil-4'-iodo-2'-metil-3'-butenila, (363).



Solução (HF 48% em peso, d=1,298; / CH₃CN / H₂O ; 0,5 : 8,6 : 0,9), corresponde à ~1,55 M em HF.

Em um balão contendo o éster sililado 362 (0,036 g ; 0,051 mmol) foi adicionado em 5 porções de 32 µL em um intervalo de 3h, 0,16mL (~0,24 mmol) da solução de HF indicada acima. A mistura foi agitada durante 5h à temperatura ambiente e a reação foi interrompida por diluição com éter etílico (20,0 mL) e neutralização com solução saturada de NaHCO₃.

A mistura foi decantada e a fase aquosa foi reextraída com éter etílico (2x 3,0 mL) e o extrato orgânico combinado foi lavado com 1,0 mL de água, 1,0 mL solução saturada de NaCl e seco com MgSO₄. Após evaporação do solvente sob pressão reduzida, o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente : hexano e acetato de etila, 7:3) fornecendo 0,026 g do álcool (+)-363, em 92% de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 0,87 (t; $J=7,3$ Hz; CH₂CH₃; 3H); 0,95 (d; $J=6,5$ Hz; C₆CH₃; 3H); 0,98 (d; $J=6,7$ Hz; C₄CH₃; 3H); 0,90-1,03 (m; C₅H_aH_b; 1H); 1,03 (d; $J=6,9$ Hz; C₂CH₃; 3H); 1,25 (d; $J=7,0$ Hz; C₂CH₃; 3H); 1,50-1,90 (m; CH₂CH₃; C₄H; C₆H; C₅H_aH_b; OH; 6H); 2,50 (ddq; $J=6,6$ e 1,0 e 1,0 Hz; CH *alílico*; 1H); 2,75 (dq; $J=6,7$ e 6,7 Hz; CHCH₃; 1H); 3,42(d; $J=4,8$ Hz; CH₂OH; 2H); 3,55 (dd; $J=6,5$ e 4,7 Hz; CHOMPM; 1H); 3,80 (s; OCH₃; 3H); 4,51 (sistema AB; $J=10,7$ Hz; $\Delta\nu=14,5$ Hz; CH₂Arila; 2H); 4,75 (ddd; $J=8,6$; 5,1 e 5,1 Hz; CHOCO; 1H); 6,08 (dd; $J=14,5$ e 1,0 Hz; CH vinílico; 1H); 6,47 (dd; $J=14,5$ e 7,8 Hz; CH vinílico; 1H); 6,86-6,89 (m; Arom.; 2H) e 7,25-7,28 (m; Arom.; 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)

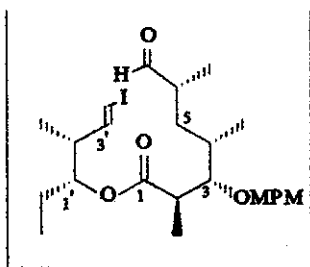
δ 10,2; 13,5; 15,0; 18,2; 18,8; 24,2; 33,5; 34,7; 35,6; 43,2; 43,6; 55,6; 67,2; 74,8; 76,5; 77,8 ; 84,9; 114,1 (2C); 129,67(2C); 131,0; 147,6; 159,5; 175,9 .

HRMS calculado para C₂₅H₃₉O₅ = 546,18422 uma; encontrado 546,18442uma.

$[\alpha]_D = +46$ (c 1,0; CHCl₃)

IV (filme em NaCl) 3333; 2929; 1705; 1650; 1510; 1455; 1375; 1253; 1087 e 885 cm⁻¹.

(2R,3S,4S,6R)-6-formil-3-((4-metóxibenzil)oxi),4,6-trimetil heptanoato de (1R,2R,3E)-1-etil -4-iodo-2-metil-3-butenila (367).



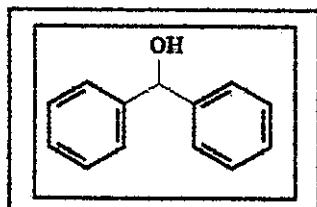
Em um balão contendo uma suspensão da periodinana de Dess Martin (0,0216 g ; 0,051 mmol) em 0,1 mL de diclorometano à 0°C, foi adicionado uma solução contendo 17,7 μ L (0,017 g ; 0,2 mmol) de piridina e o álcool 363 (0,011 g ; 0,020 mmol) dissolvidos em 0,1 mL de diclorometano. A mistura foi agitada por 8h à temperatura ambiente e após este período foi diluída com 3,0 mL de acetato de etila. Após adição de 0,3 mL de solução saturada de NaHCO₃, a fase orgânica foi decantada e a fase aquosa extraída com acetato de etila (2x 2,0 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução 1 M de Na₂S₂O₃ seca com MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por filtração em curta camada de sílica gel (eluente : acetato de etila e benzeno, 7:3), fornecendo 0,011 g do aldeído 367, em 100% de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 0,87 (t; $J=7,3$ Hz; CH₂CH₃; 3H); 0,98 (d; $J=6,9$ Hz; C₄CH₃; 3H); 1,03 (d; $J=6,6$ Hz; C₂CH₃; 3H); 1,09 (d; $J=6,9$ Hz; C₆CH₃; 3H); 1,00-1,25 (m; C₅H₂H₆; 1H); 1,25 (d; $J=6,9$ Hz; C₂CH₃; 3H); 1,45-1,75 (m; CH₂CH₃; C₄H; 3H); 1,97 (ddd; $J=14,0$; 9,6 e 4,3 Hz; CH₂H₆; 1H); 2,40-2,60 (m; CH e C₂H; C₆H; 2H); 2,73 (dq; $J=6,9$ e 6,9 Hz; C₂H; 1H); 3,59 (dd; $J=5,1$ e 5,7 Hz; CH; 1H); 3,80 (s; OCH₃; 3H); 4,51 (sistema AB; $J=10,8$ Hz; $\Delta\nu_{AB}=20,53$ Hz; CH₂Arila; 2H); 4,75 (ddd; $J=8,0$; 5,1 e 5,1 Hz; C₁HOCO; 1H); 6,09 (dd; $J=14,6$ e 1,1 Hz; CH; 1H); 6,48 (dd; $J=14,6$ e 7,7 Hz; CH; 1H); 6,85-6,92 (m; arom.; 2H); 7,24-7,28 (m; arom.; 2H); 9,50 (d; $J=2,93$ Hz; CHO; 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)

δ 9,5; 12,7; 14,3; 14,5; 17,0; 23,6; 33,0; 34,4; 42,6; 43,0; 44,0; 55,1; 74,3; 76,0; 77,36; 84,1; 113,8 (2C); 129,4 (2C); 130,79; 147,6; 150,4; 175,5 e 205,8.

Difenilmetanol (374).

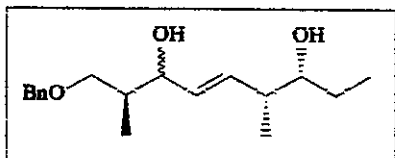
Em um balão contendo uma mistura de CrCl₂ (0,377 g ; 3,01 mmol) e NiCl₂ (0,0039 g ; 0,031 mmol) sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente, foi adicionado 2,0 mL de DMF anidro e degaseificado e a suspensão foi agitada vigorosamente durante 10 min. Então foi adicionado benzaldeído (0,08 g ; 0,75 mmol) e iodobenzeno (0,31 g; 1,5 mmol) . A mistura foi agitada durante 1h quando análise por cromatografia em camada fina indicou o desaparecimento do benzaldeído.

A reação foi interrompida com adição de 1,0 mL de água e extração com éter etílico (4x 5 mL). O extrato orgânico foi lavado com 2,0 mL de água, 2,0 mL de solução saturada de NaCl e seco com MgSO₄. O solvente foi evaporado sob vácuo e o produto foi purificado por passagem em curta camada de sílica gel (eluente : hexano e acetato de etila, 8:2), fornecendo 0,138 g do difenilmetanol 374, em 100% de rendimento.

¹H RMN (80 MHz , CDCl₃)

δ 2,50 (s; OH; 1H); 5,65 (s; CHOH; 1H); 7,20 (s; Arom.; 10H).

(2R, 3R, S, 6R, 7R)-1-Benziloxi-2,6-dimetil-4(E), 3,7-nonendiol (380).



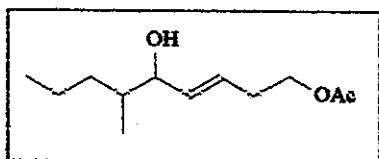
Em um balão contendo uma mistura de CrCl_2 (0,068 g; 0,553 mmol) e NiCl_2 (0,0007 g; 0,0054 mmol) sob atmosfera inerte e à temperatura ambiente, foi adicionado 0,5 mL de DMF anidro e degaseificado e a suspensão foi agitada vigorosamente durante 10 min. e adicionou-se o (S)-1-benziloxi-2-metil propionaldeído (304aa) (0,025 g; 0,140 mmol) e (3R, 4R, 5E)-6-iodo-4-metil-5-hexen-3-ol (379) (0,034 g; 0,140 mmol) dissolvidos em 0,3 mL de DMF. A mistura foi agitada durante 2h à temperatura ambiente quando a análise por cromatografia de camada fina indicou o desaparecimento do aldeído.

A reação foi interrompida com adição de 1,0 mL de água e extraída com éter etílico (4x 5 mL). O extrato orgânico foi lavado com 2,0 mL de água, 2,0 mL de solução saturada de NaCl, seco com MgSO_4 . O solvente foi evaporado sob vácuo e o produto foi purificado por passagem em curta camada de sílica gel (eluente : hexano e acetato de etila, 8:2), fornecendo 0,025 g do álcool 380, em 62% de rendimento.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)

δ 0,87 (2x d; $J = 6,9$; 5,3 Hz; CH_3 , 3H); 0,95 ((2x) t; $J = 7,3$ Hz; CH_3 , 3H); 1,01 (2x d; $J = 6,3$ Hz; 3H); 1,20- 2,15 (m; CH_2 ; CH ; 2OH; 5H); 2,28 (dq; $J = 6,5$; 6,5Hz; CH ; 1H); 3,32- 3,61 (m; CHHOR ; CHOH ; 2H); 3,99 e 4,20 (2x dd; $J = 5,0$ e 3,6 Hz; CHOH ; 1H); ; 4,51 e 4,52 (2x s; OCH_2Ph ; 2H); 5,46- 5,66 (m; CH ; 2H) e 7,2- 7,4 (m; Ar; 5H).

Acetato de 3-(E)-5-hidroxi-6-metil-3-nonenila (377).



Em um balão contendo uma mistura de CrCl_2 (0,066 g ; 0,535 mmol) e (0,0007 g ; 0,0005 mmol) de NiCl_2 , em atmosfera de argônio e à temperatura ambiente, foi adicionado sob banho de gelo 0,5 mL de DMF anidro e degaseificado. A suspensão foi agitada vigorosamente durante 10 min. quando foi adicionado o 2-metil pentanaldeído (0,0135 g ; 0,135 mmol) e acetato do (E)-1-iodo 1-butenila (376) (0,065 g ; 0,270 mmol) diluído em 0,3 mL de DMF. A mistura foi agitada durante 1h e análise por cromatografia de camada fina indicou o desaparecimento do aldeído.

A reação foi interrompida com adição de 0,5 mL de água e extraída com éter etílico (4x 5 mL). O extrato orgânico foi lavado com 2x 2,0 mL de água, 2,0 mL de solução saturada de NaCl

e foi seco com MgSO_4 . O solvente foi evaporado sob vácuo e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente : hexano e acetato de etila, 7,5 : 2,5), fornecendo 0,019 g do álcool 377, em 65% de rendimento.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)

δ 0,86-0,95 (m; 2CH_3 ; 6H); 1,02-1,68 (m; 2CH_2 ; CH ; OH ; 6H); 2,07 (s; CH_3 ; 3H); 2,41 (q; $J=6,6$ Hz; CH_2 ; 2H); 3,94 (m; CHOH ; 1H); 4,13 (t; $J=6,7$ Hz; CH_2OCO ; 2H) e 5,54-5,69 (m; 2CH ; 2H).

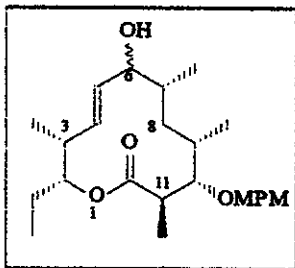
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3)

δ 14,2; 14,4 e 14,7; 20,1 e 20,3; 20,9; 31,6; 34,6 e 34,6; 38,4; 63,6; 76,4 e 76,7; 127,1 e 127,6; 133,7 e 134,3; 171,0.

IV (filme)

3435; 2920; 2871; 1741; 1456; 1373; 1242; 1042; 1034; 969.

(2R,3R,7R,9S,10S,11R)-2-etil-6-hidroxi-10-((4-metoxibenzil)oxy)-3,7,9,11-tetrametil-1-oxa-4-ciclododecen-12-ona (381).



Em um balão contendo uma mistura de CrCl_2 (0,071 g ; 0,577 mmol) e de NiCl_2 (0,0075g; 0,0058 mmol), sob atmosfera de argônio, adicionou-se sob banho de gelo 3,5 mL de DMF degaseificado. A suspensão foi agitada vigorosamente durante 10 min. e adicionou-se via canula o iodeto/aldeído 336 (0,015 g ; 0,0275 mmol) diluído em 1,5 mL de DMF degaseificado.

A mistura foi agitada durante 12h à 25°C quando a análise por cromatografia de camada fina mostrou completo consumo de 367.

A reação foi interrompida, reduzindo-se o volume de DMF sob alto vácuo, adicionando-se 0,5 mL de água e extraíndo-se com éter etílico (4x 5,0 mL). O extrato orgânico foi lavado com água (2x 2,0 mL), solução saturada de NaCl (2,0 mL), seco com MgSO_4 . O solvente foi evaporado sob vácuo e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente : hexano e acetato de etila, 8:2), fornecendo 0,0087 g de uma mistura dos dois diastereoisômeros de 381, em 75% de rendimento, que foi utilizada para oxidação na próxima etapa.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) Diastereoisômero menos polar.

δ 0,89-1,45 (m; CH₂H_b; 1H); 0,91 (t; *J*=7,4 Hz; CH₃; 3H); 0,96 (d; *J*=7,0 Hz; C₉CH₃; 3H); 1,05 (d; *J*= 6,9 Hz; C₃CH₃; 3H); 1,11 (d; *J*=6,8 Hz; C₇CH₃; 3H); 1,27 (d; *J*=6,9 Hz; C₁₁CH₃; 3H); 1,50-1,70 (m; CH₂CH₃; 2CHCH₃; 4H); 1,86-2,0 (m; C₈H_aH_b; OH; 2H); 2,54-2,62 (m; C₃H; 1H); 2,68 (dq; *J*=6,7 e 3,5 Hz; C₁₁HCH₃; 1H); 3,45 (dd; *J*=10,0 e 1,5 Hz; C₁₀HOMPM; 1H); 3,80 (s; OCH₃; 3H); 4,11 (s largo; C₆HOH; 1H); 4,57 (sistema AB; *J*_{AB}=10,6 Hz ; Δ*v*_{AB}=15,8 Hz; CH₂Arila; 2H); 5,0 (ddd; *J*= 8,8; 5,4 e 3,2 Hz; C₂HOCO; 1H); 5,55 (ddd; *J*=15,8; 3,5 e 1,6 Hz; CH ; 1H); 5,69 (ddd; *J*=15,8; 4,4 e 1,6Hz; CH ; 1H); 6,87 (d; *J*=7,5 Hz; Arom.; 2H) e 7,27 (d; *J*=7,5 Hz; Arom.; 2H).

¹³CRMN (75MHz, CDCl₃) δ 10,4; 10,7; 16,4; 17,7; 20,4; 24,4; 32,9; 33,5; 35,4; 37,7; 43,4; 55,2; 75,8; 76,2; 77,2; 86,6; 113,7(2C); 128,5; 129,2(2C); 130,7; 130,9; 159,1 e 175,7.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) Diastereoisômero mais polar.

δ 0,90-1,43 (m; C₈H_aH_b; 1H); 0,90 (t; *J*=7,4 Hz; C₂CH₃; 3H); 0,96 (d; *J*=6,7 Hz; C₉CH₃; 3H); 1,05 (d; *J*=6,6 Hz; C₃CH₃; 3H); 1,07 (d; *J*=6,7 Hz; C₇CH₃; 3H); 1,27 (d; *J*=6,8 Hz; C₁₁CH₃; 3H); 1,50-1,70 (m; 2CHCH₃; CH₂CH₃; OH; 5H); 1,95-2,05 (m; C₈H_aH_b; 1H); 2,44-2,54 (m; C₃H *alílico*; 1H); 2,64 (dq; *J*=6,8 e 3,5 Hz; C₁₁HCH₃; 1H); 3,46 (dd ; *J*=10,3 e 1,5 Hz; C₁₀HOMPM; 1H); 3,80 (s; OCH₃; 3H); 4,15 (dd; *J*=10,0 e 5,0 Hz; C₇HOH; 1H); 4,57 (sistema AB; Δ*v*_{AB} =13 Hz; *J*=10,6 Hz; CH₂Arila; 2H); 5,04 (ddd; *J*= 8,6 ; 5,5 e 2,9 Hz; C₂HOCO; 1H); 5,50 (ddd; *J*=15,5 ; 9,7 e 1,9 Hz; CH *vinílico*; 1H); 5,70 (dd; *J*=15,5 e 3,1 Hz; CH *vinílico*; 1H); 6,86 (m; Arom.; 2H) e 7,26-7,28 (m; Arom.; 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)

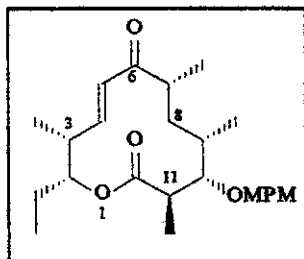
δ 9,5; 10,3; 14,5; 16,3; 17,5; 24,8; 31,6; 33,0; 33,2; 37,9; 43,5; 55,2; 74,0; 75,5; 76,4; 86,8; 113,7 (2C); 126,6; 129,2 (2C); 130,8; 137,8; 159,2 e 175,8 .

IV (filme) Mistura de diastereoisômeros.

3503; 2961; 1724; 1613; 1512; 1462; 1372; 1249; 1171; 1059; 980; 821 e 755 cm⁻¹.

HRMS calculado para C₂₅H₃₈O₅ = 418,27192 uma; encontrado 418,27146 uma.

(2R,3R,7R,9S,10S,11R)-2-Etil-10-((4-metóxi-benzil)oxi)-3,7,9,11-tetrametil-1-oxa-4-ciclododecen-6,12-diona, (382).



Em um balão contendo a periodinana de Dess Martin (0,105 g ; 0,248 mmol) em 0,5 mL de diclorometano à 0°C, foi adicionado piridina (0,078 g ; 0,992 mmol) e a mistura foi agitada por 5min. à 0°C e então foi adicionado o álcool **381** (0,013 g ; 0,031 mmol) diluído em 0,5 mL de diclorometano e a temperatura foi elevada à 25°C. A mistura foi agitada por mais 12h. e a reação foi interrompida com adição de 2,0mL de acetato de etila.

Após filtração e lavagem do filtrado com solução 1 M de Na₂S₂O₃, seco com MgSO₄ e evaporado sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente : hexano e acetato de etila, 8:2), fornecendo 0,0105 g do macrolídeo protegido **382**, em 80% de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 0,91 (t; *J*=7,4 Hz; C₁₃H₃; 3H); 1,05-1,80 (m; C₈H₄H₆; C₂CH₂; C₉H; 5H); 1,06 (d; *J*=6,6 Hz; C₉CH₃; 3H); 1,10 (d; *J*=6,8 Hz; C₃CH₃; 3H); 1,19 (d; *J*=7,0 Hz; C₇CH₃; 3H); 1,30 (d; *J*=6,9 Hz; C₁₁CH₃; 3H); 2,48-2,79 (m; C₁₁H; C₃HCH₃; C₇HCH₃; 3H); 3,45 (d; *J*=10,2 Hz; C₁₀H; 1H); 3,80 (s; OCH₃; 3H); 4,57 (sistema AB; Δ*v*_{AB}=13 Hz; *J*=10,4 Hz; CH₂Arila; 2H); 4,95 (ddd; *J*= 8,5 ; 5,7 e 2,5 Hz; CHOCOR; 1H); 6,41 (dd; *J*=15,7 e 1,2 Hz; CH vinílico; 1H); 6,74 (dd; *J*=15,7 e 5,4 Hz; CH vinílico; 1H) 6,80 (d; *J*=8,7 Hz; Arom.; 2H) e 7,26 (d; *J*=8,7 Hz; Arom.; 2H).

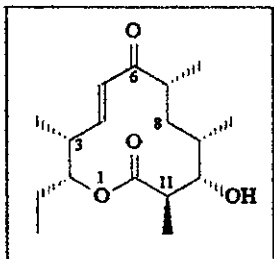
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 9,5; 10,3; 16,3; 17,6; 18,2; 25,1; 34,0; 34,1; 37,9; 43,5; 45,1; 55,2; 73,6; 76,4; 86,3; 113,8 (2C); 125,8; 129,2 (2C); 130,6; 146,8; 159,2; 175,0; 205,1.

IV(filme) 2967; 2938; 2871; 1730; 1691; 1620; 1513; 1459; 1247; 1172; 983 e 824 cm⁻¹.

[α]_D²⁰ = + 97,2 (c 1,05; CHCl₃)

HRMS calculado para C₂₅H₃₆O₅ = 416,25627 uma; encontrado 416,2550 uma.

(2R,3R,7R,9S,10S,11R)-2-Etil-10-hidróxi-3,7,9,11-tetrametil-1-oxa-4-ciclo dodecen-6,12-diona, (2c).



Em um balão contendo o macrolídeo protegido **382** (0,0105 g ; 0,0252 mmol) dissolvido em 1,2 mL de diclorometano, à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foram adicionados 63,1 μ L de água destilada e DDQ (0,0115 g ; 0,050 mmol) .

A mistura foi agitada durante 1,5h à temperatura ambiente e a reação foi interrompida com adição de 2 mL de diclorometano e de 0,1 mL de solução saturada de NaHCO_3 . A mistura foi decantada e a fase aquosa extraída com diclorometano (2x 1,0 mL). A fase orgânica combinada foi seca com MgSO_4 , evaporada e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente : hexano, acetato de etila, 7:3) fornecendo 0,0069 g do 10-desoximetinolídeo **2c**, em 92% de rendimento.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)

δ 0,91 (t; $J=7,3$ Hz; CH_2CH_3 ; 3H); 1,00 (d; $J=6,2$ Hz; C_9CH_3 ; 3H); 1,12 (d; $J=6,6$ Hz; C_3CH_3 ; 3H); 1,22 (d; $J=6,9$ Hz; C_7CH_3 ; 3H); 1,30 (d; $J=6,6$ Hz; C_{11}CH_3 ; 3H); 1,20-1,37 (m; $\text{C}_8\text{H}_a\text{H}_b$; C_9H ; 2H); 1,47-1,78 (m; $\text{C}_8\text{H}_a\text{H}_b$; CH_2CH_3 ; OH; 4H); 2,46-2,66 (m; C_{11}H ; C_3H ; C_7H ; 3H); 3,56 (d; $J=10,4$ Hz; C_{10}HOH ; 1H); 5,00 (ddd; $J=8,5$; 5,7 e 2,2 Hz; C_2H ; 1H); 6,42 (dd; $J=15,7$ e 1,2 Hz; C_5H ; 1H); 6,78 (dd; $J=15,7$ e 5,4 Hz; C_4H ; 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 9,3; 10,0; 16,1; 17,2; 17,4; 24,9; 33,0; 33,0; 37,8; 43,2; 45,0; 73,7; 78,2; 125,8; 147,3; 175,1; 205,4 .

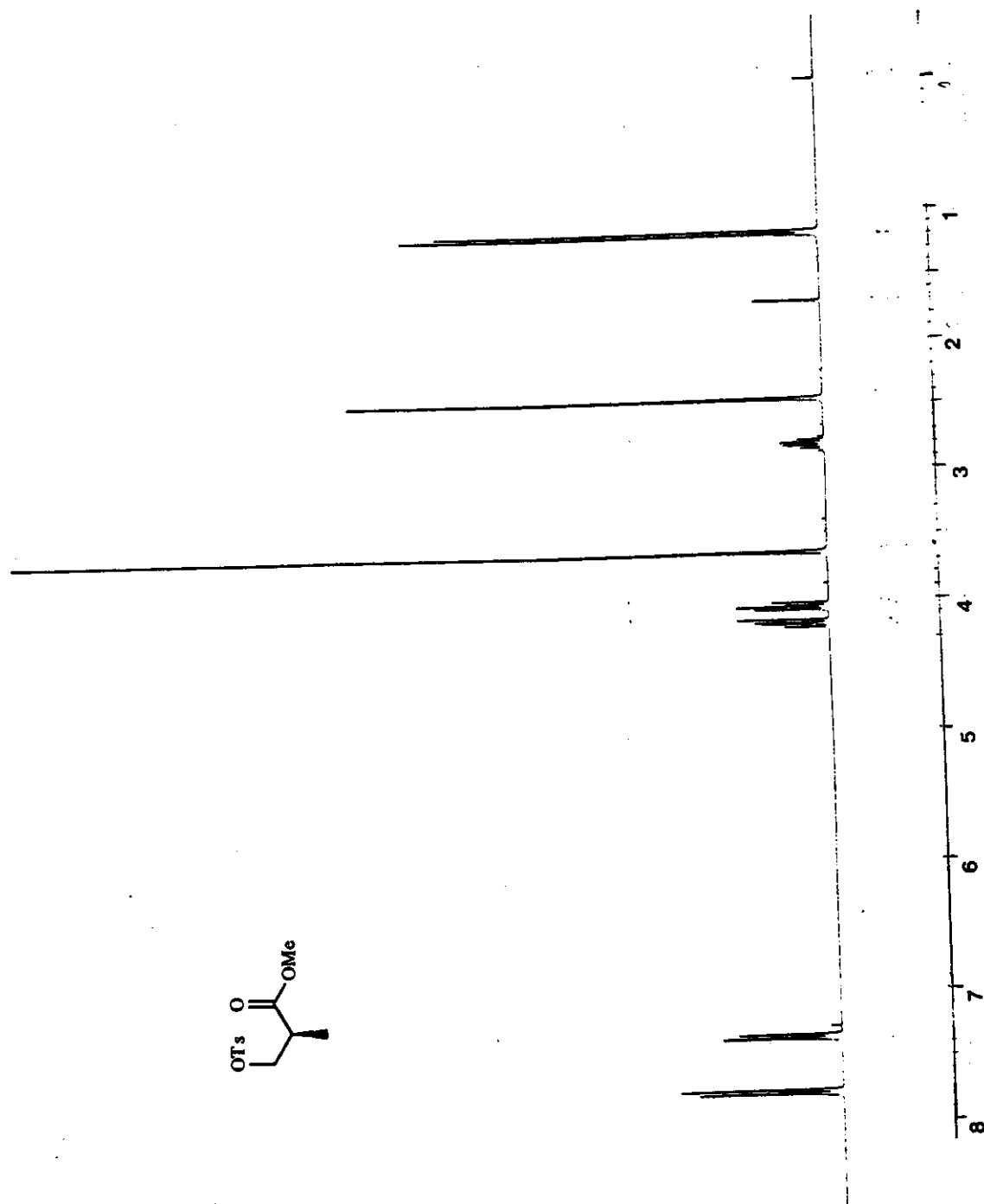
IV (filme)

3477; 2972; 2936; 2877; 1735; 1688; 1628; 1462; 1379; 1177; 992 cm^{-1} .

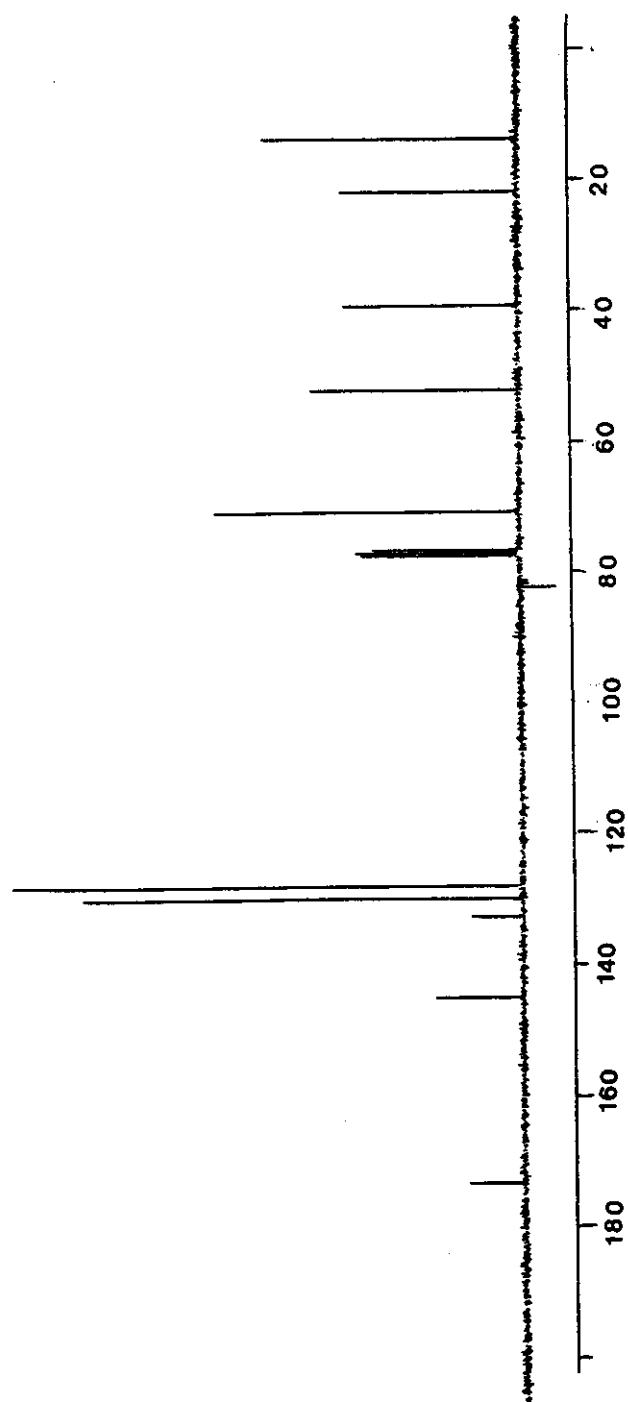
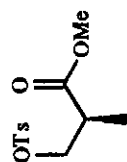
$[\alpha]_D = +89$ (c 0,86 ; CHCl_3)

HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4 = 296,19876$ uma; encontrado 296,19875 uma.

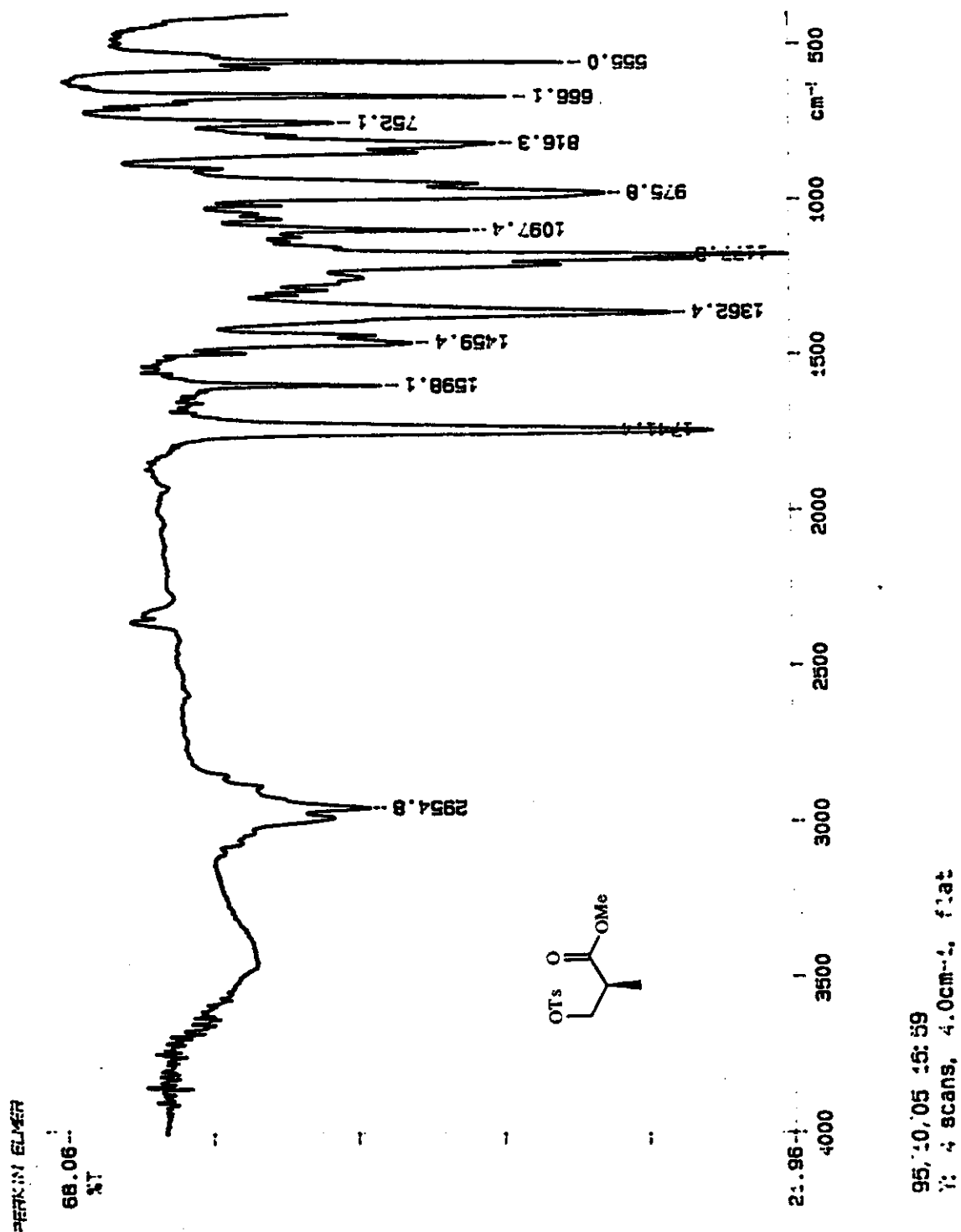
ESPECTROS



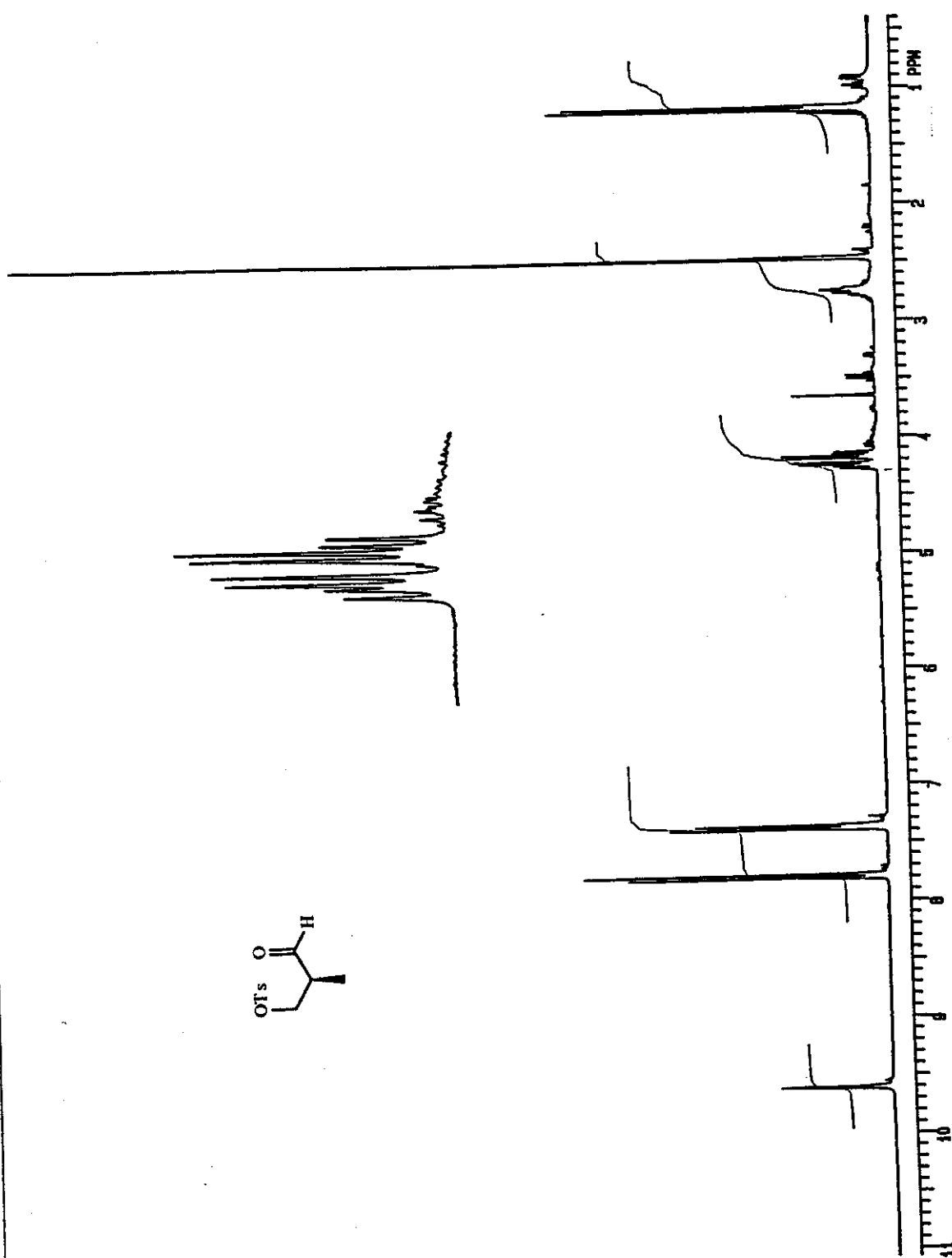
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 303b



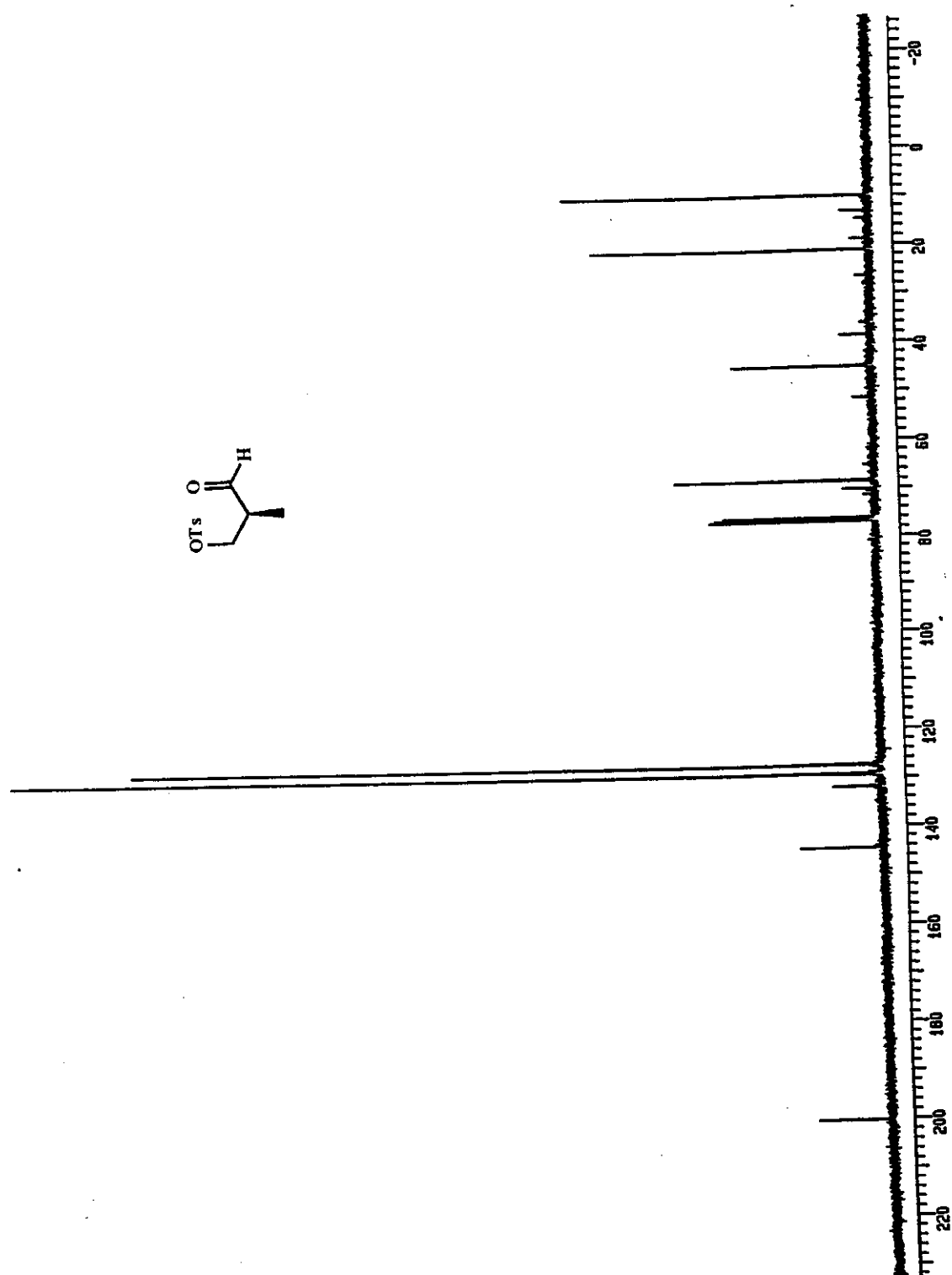
Espectro RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz) do composto 303b



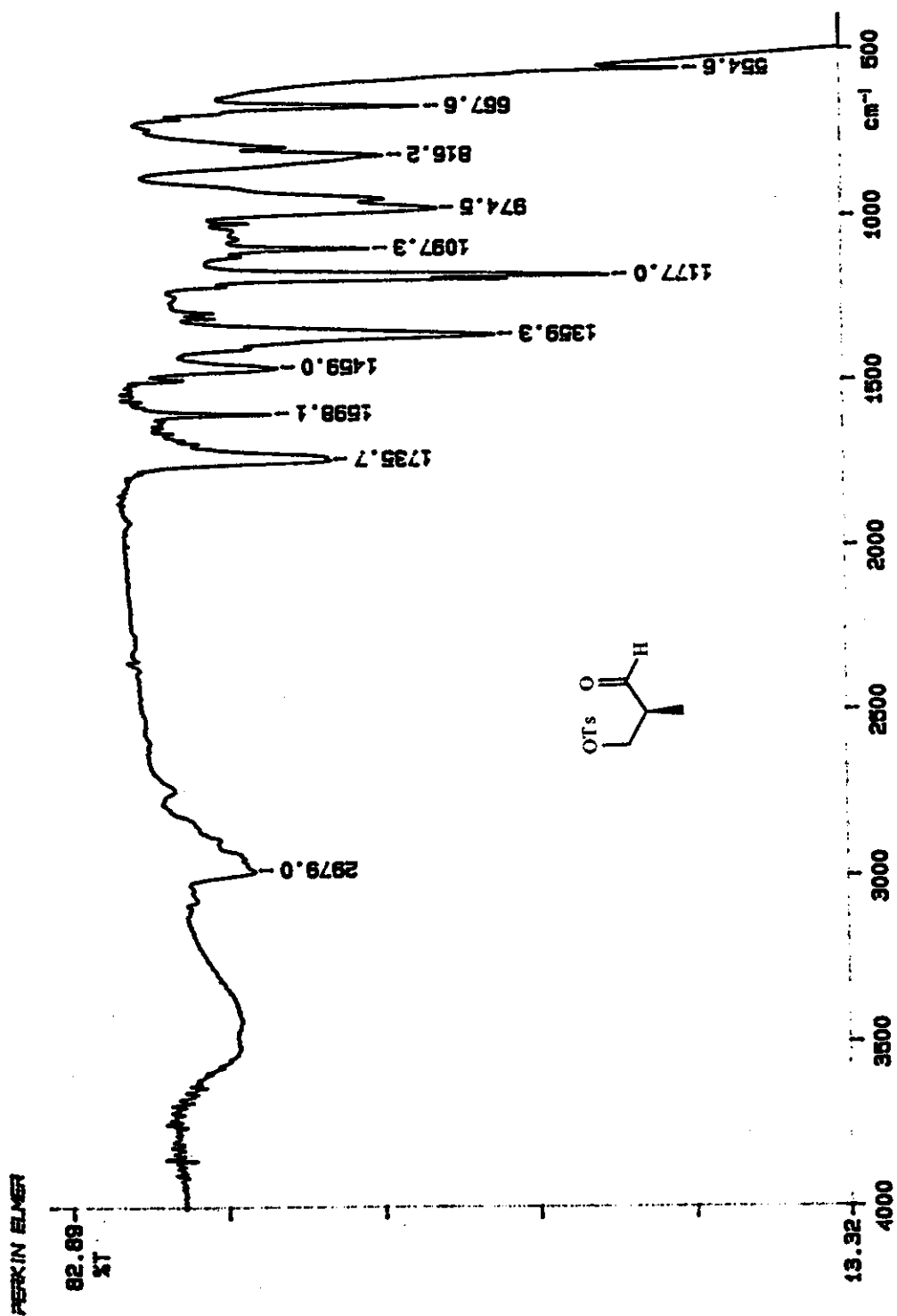
IV (Filme, KBr) de composto 303b



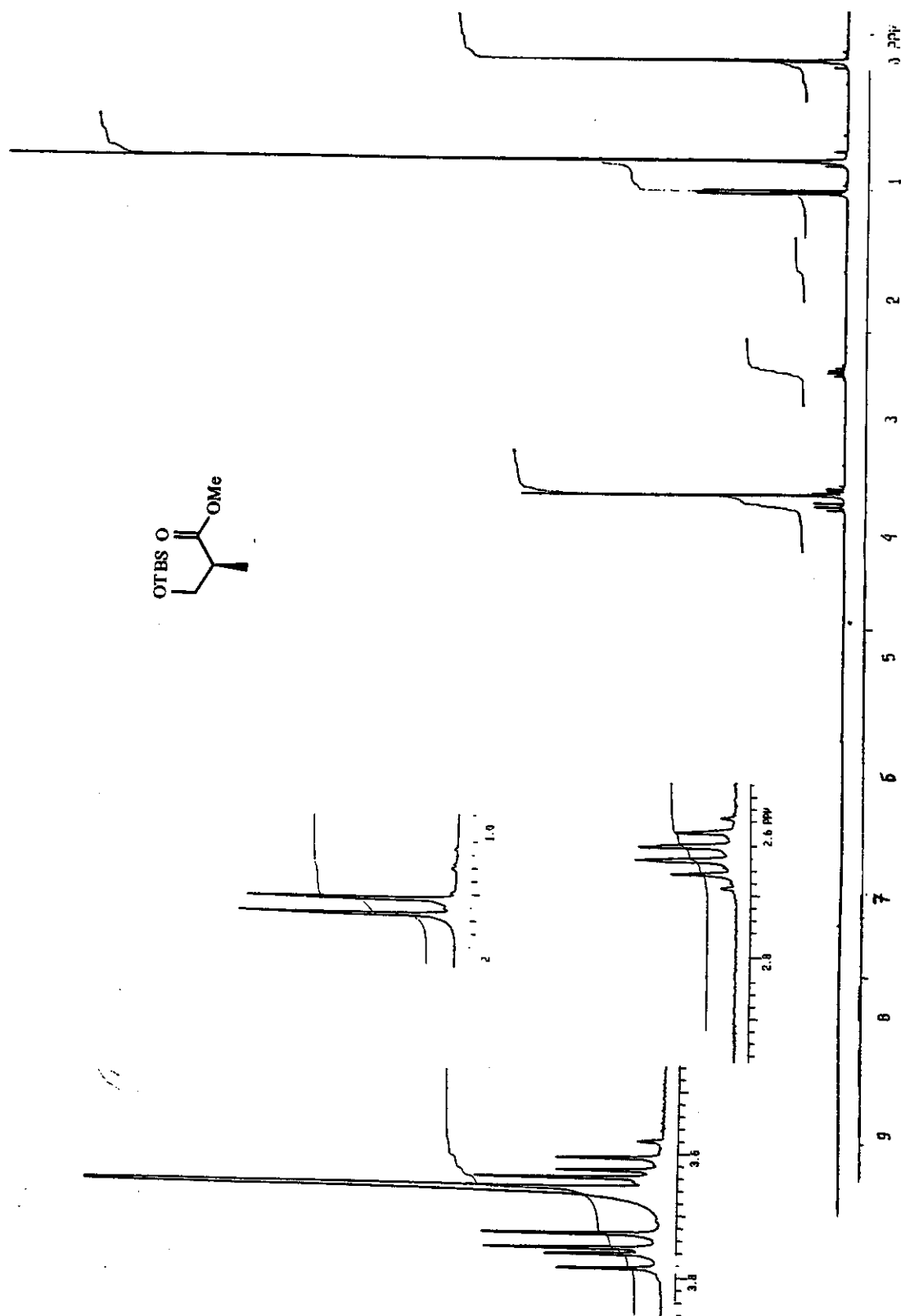
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 304b



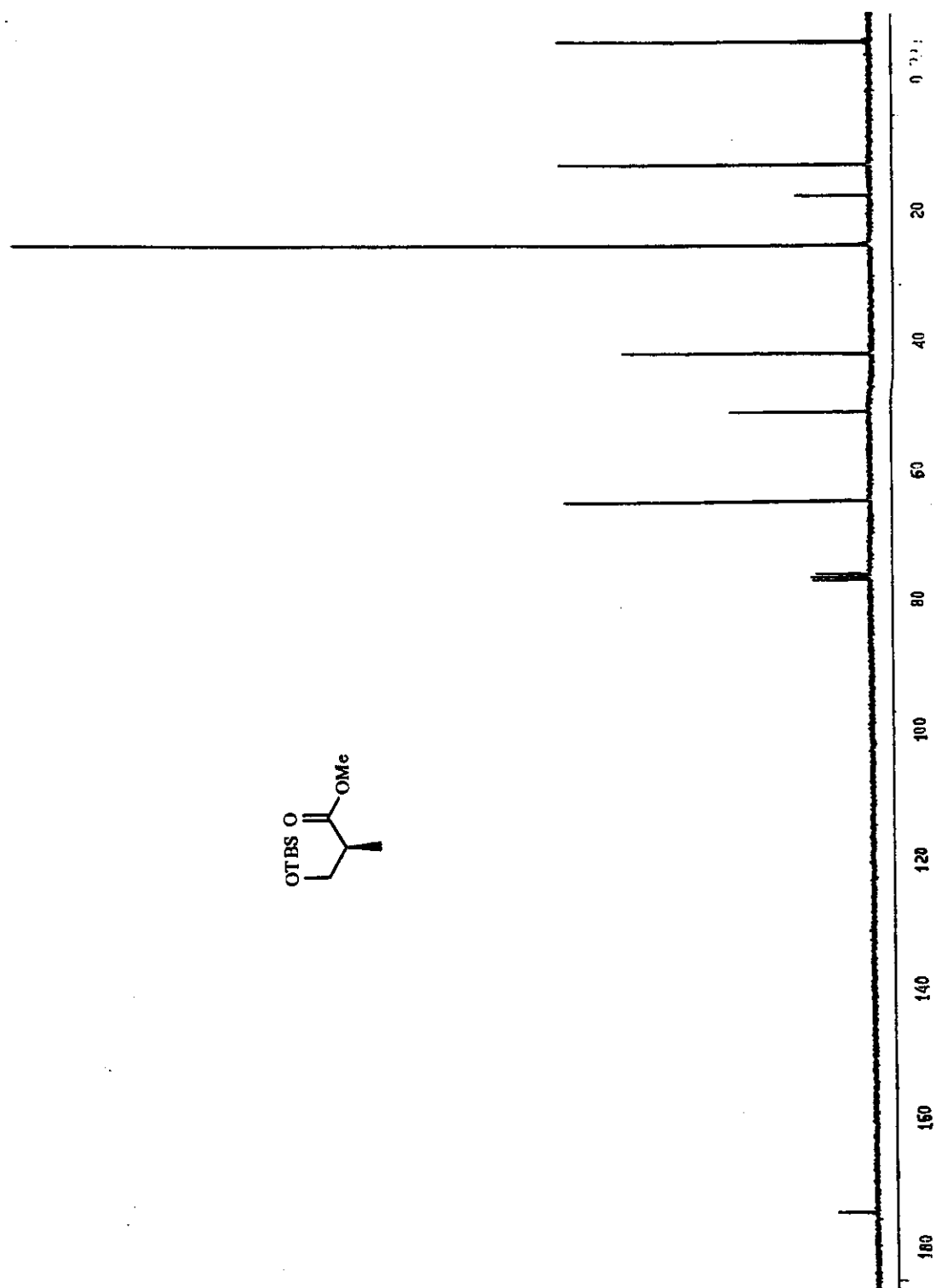
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 304b



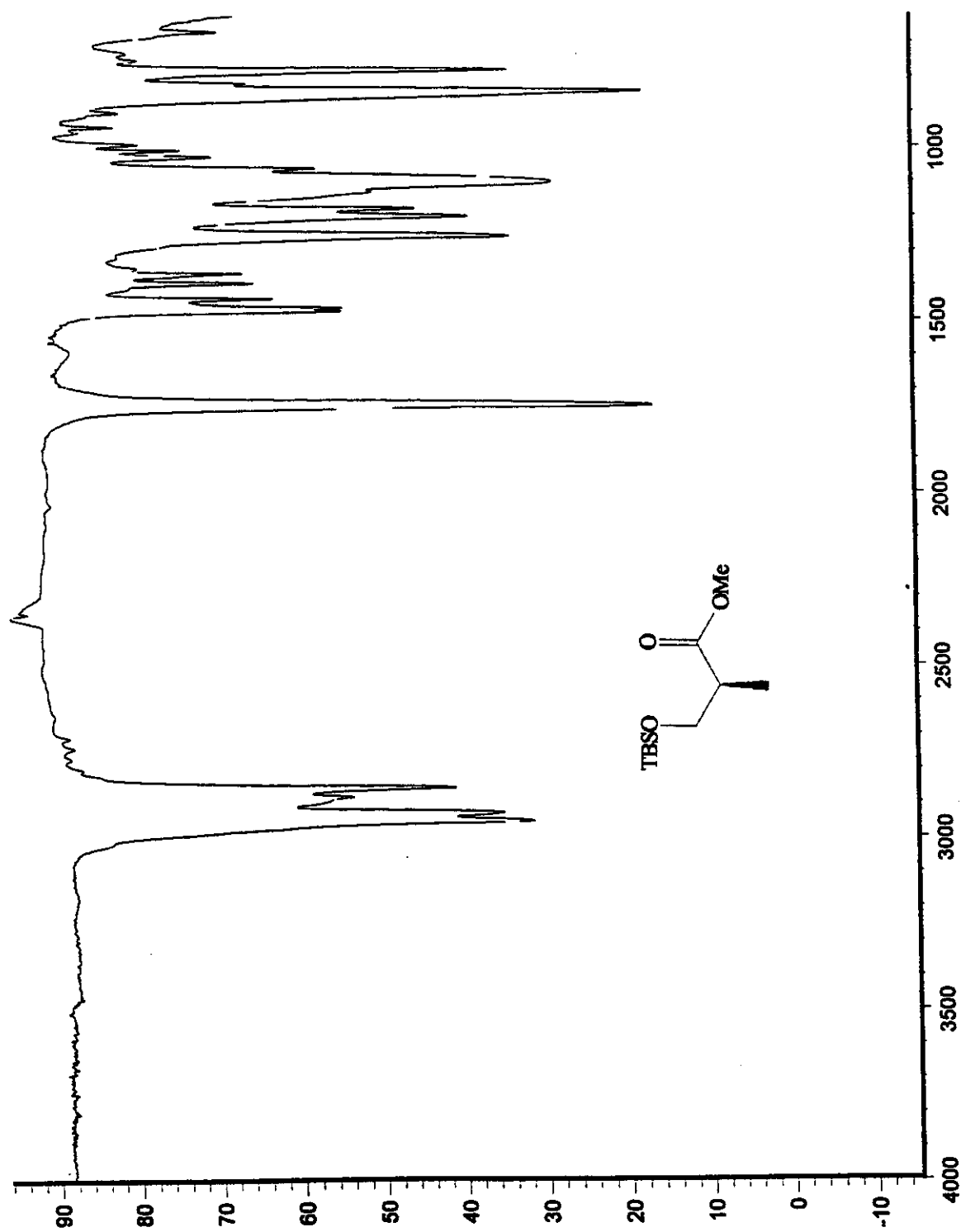
95/10/04 14:43
X: 4 scans, 4.0cm⁻¹



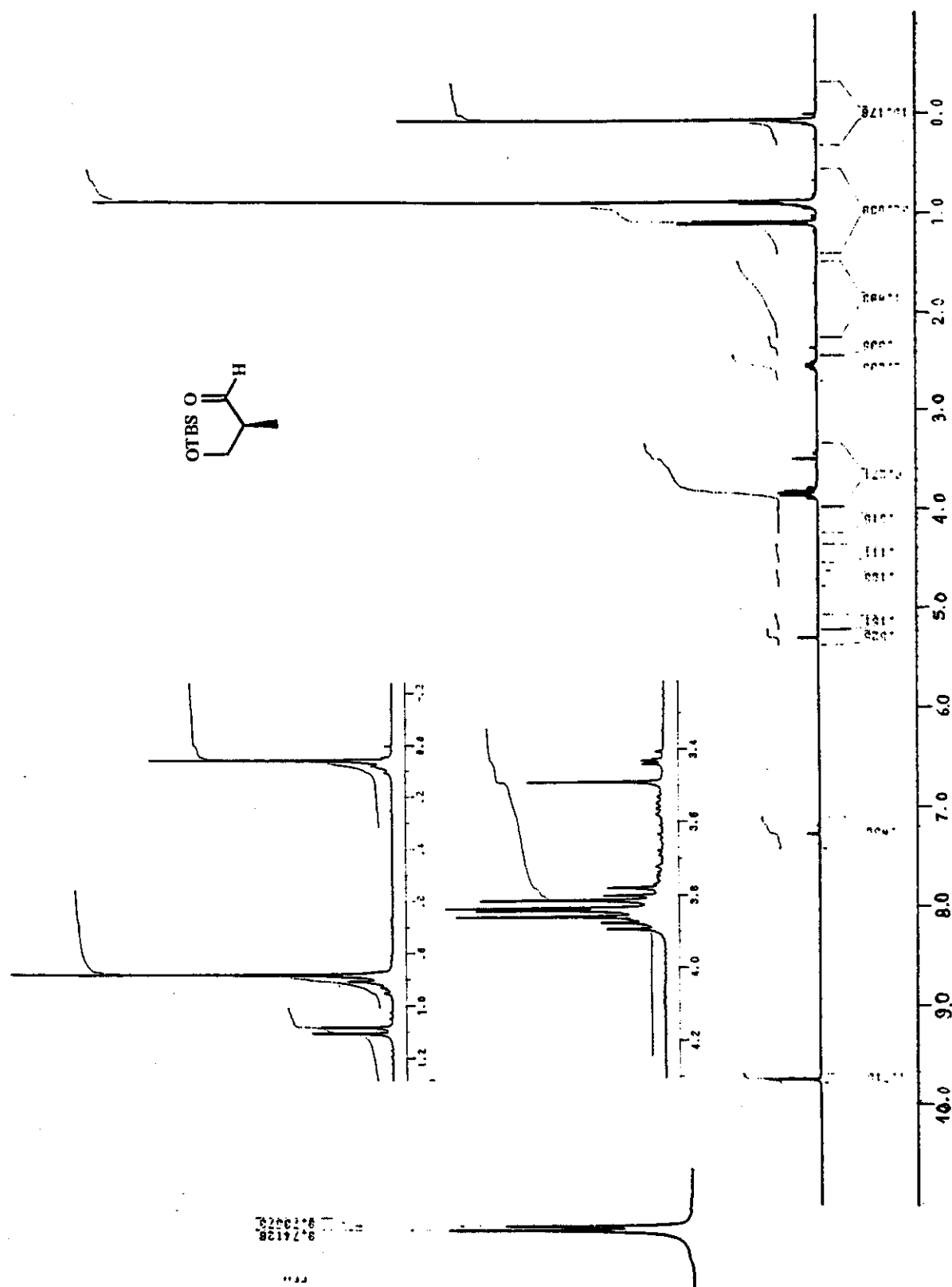
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 303c

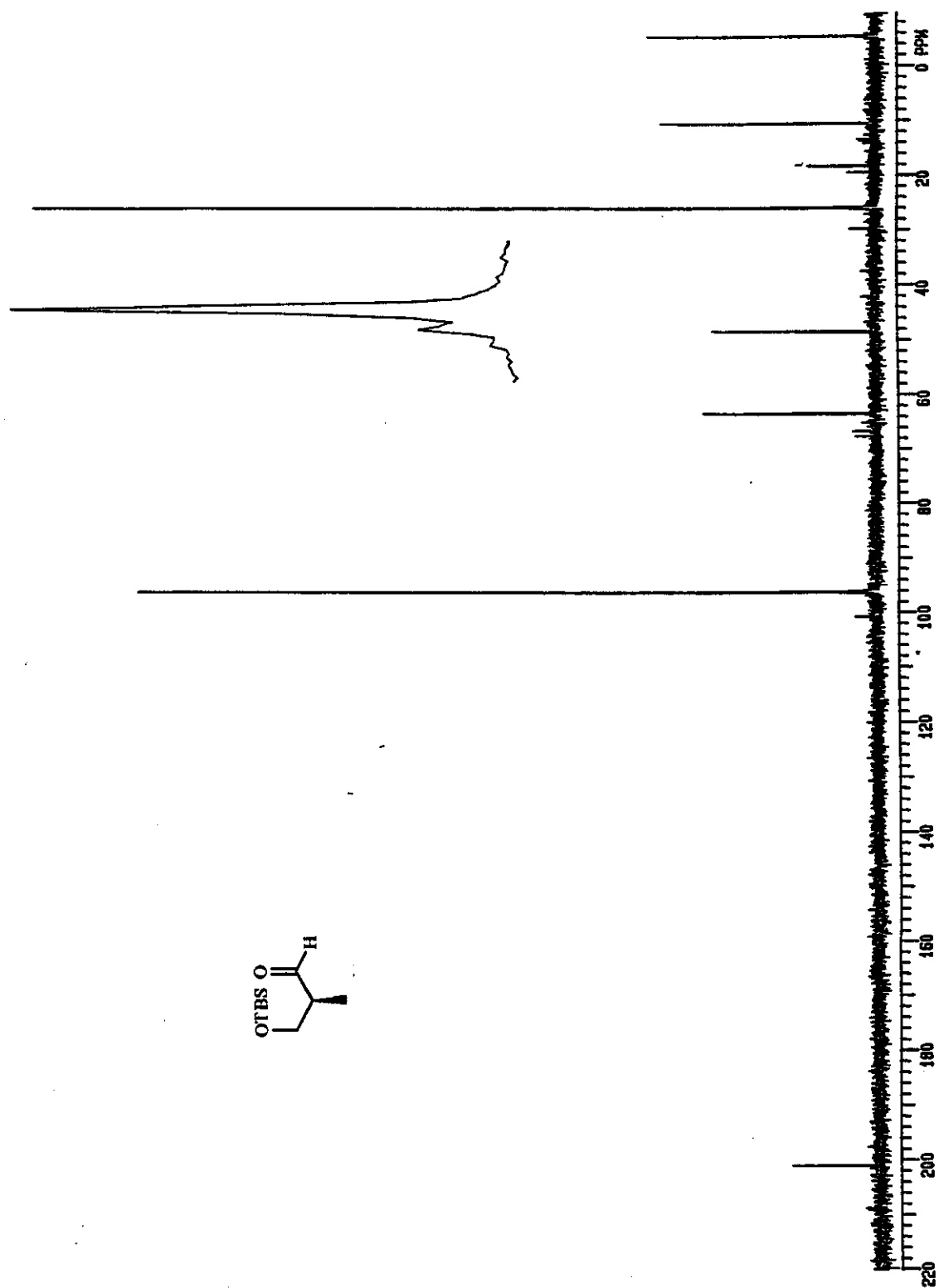


Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 303c

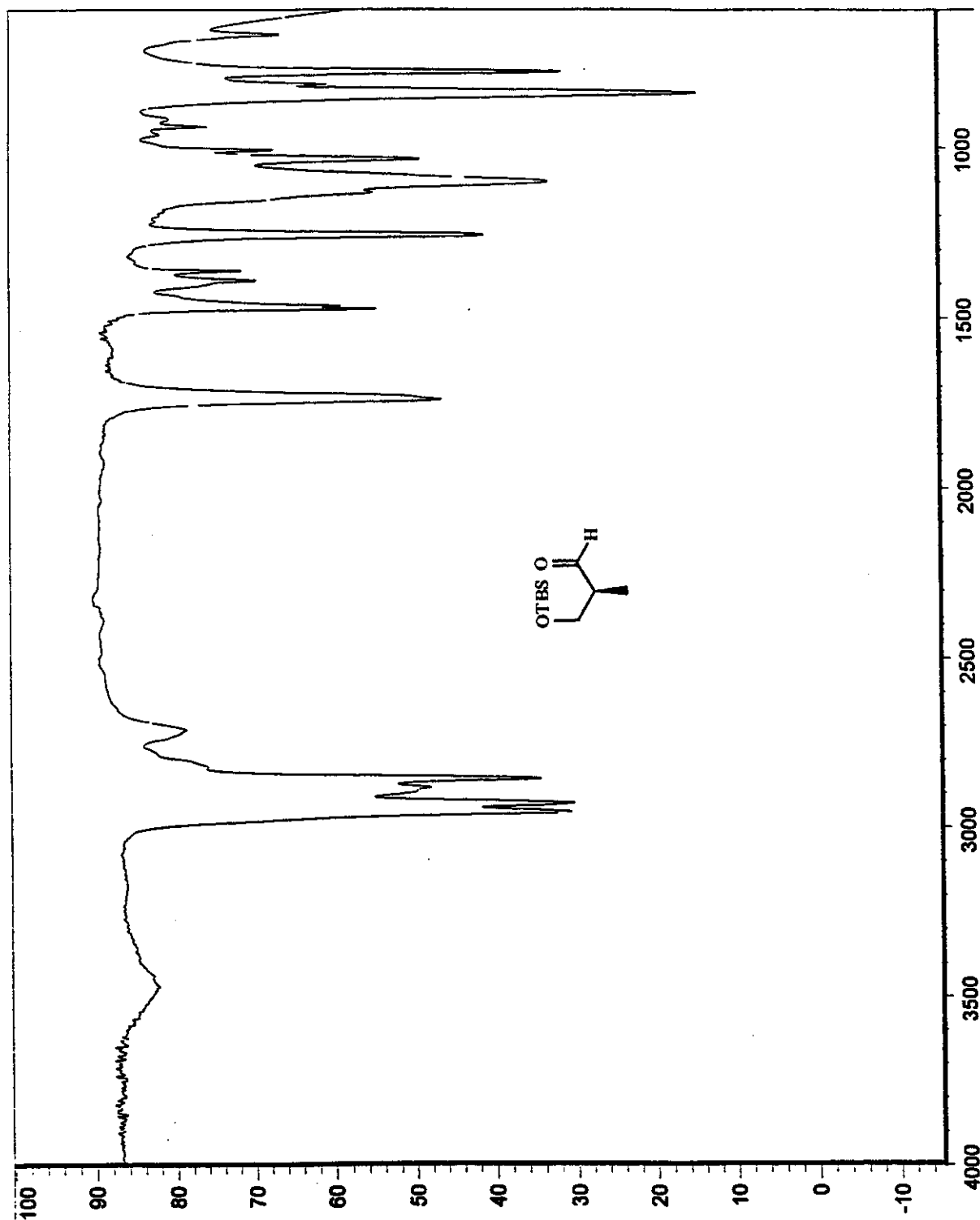


IV (Filme, NaCl) do composto 303c

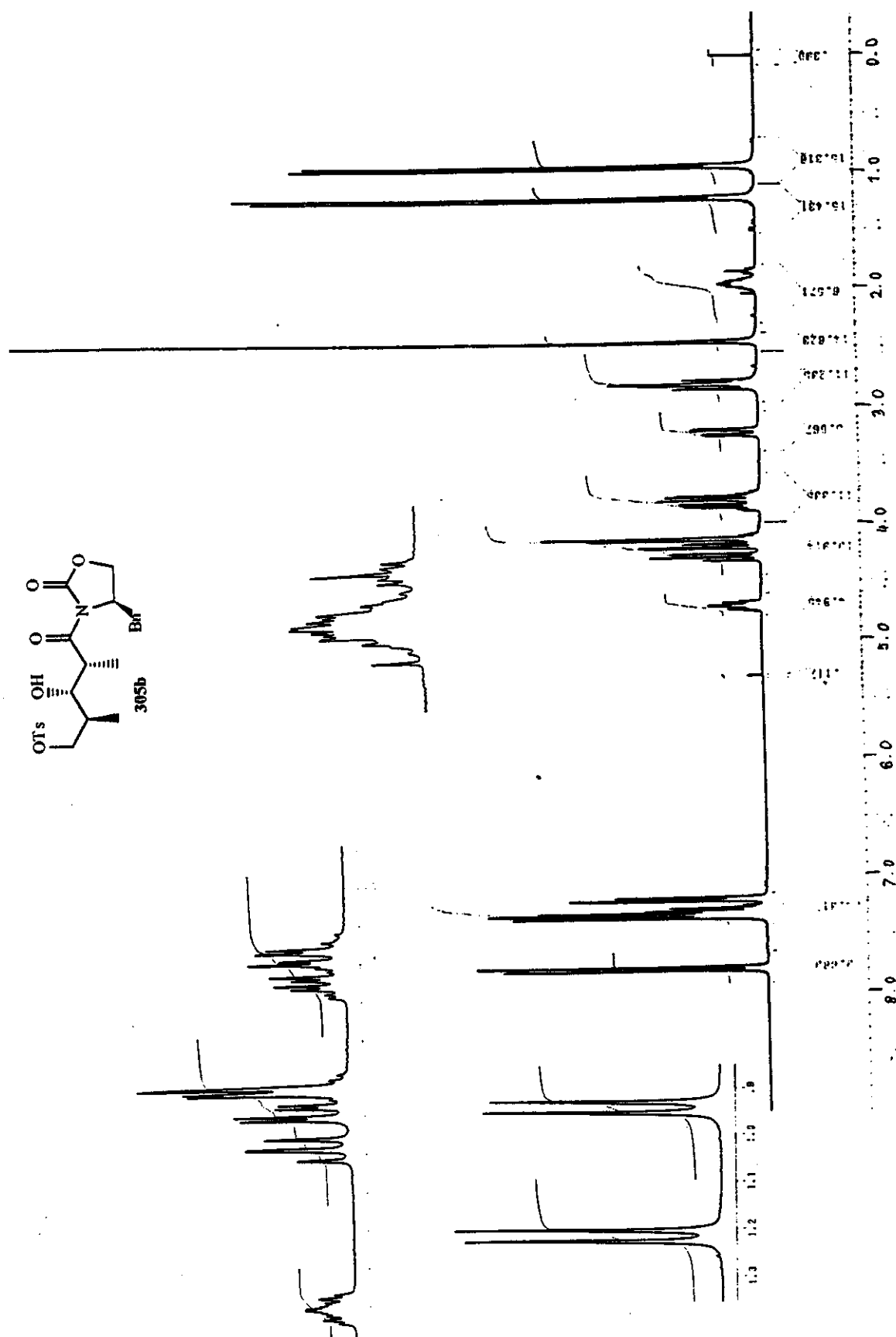
Espectro RMN-¹H (CDCl₃, 300MHz) do composto 304c



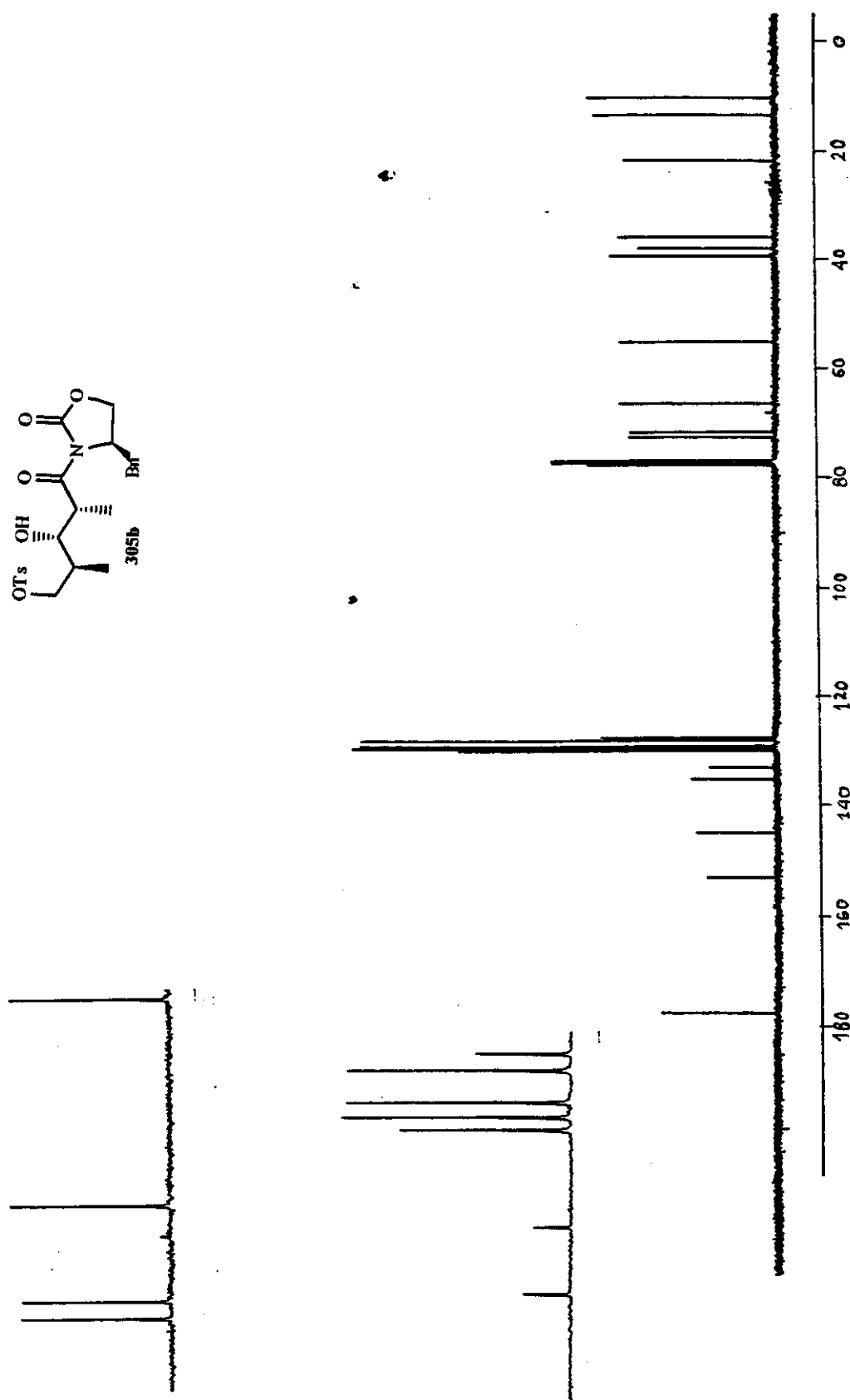
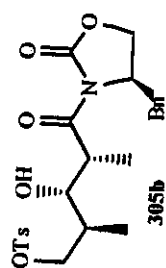
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 304c



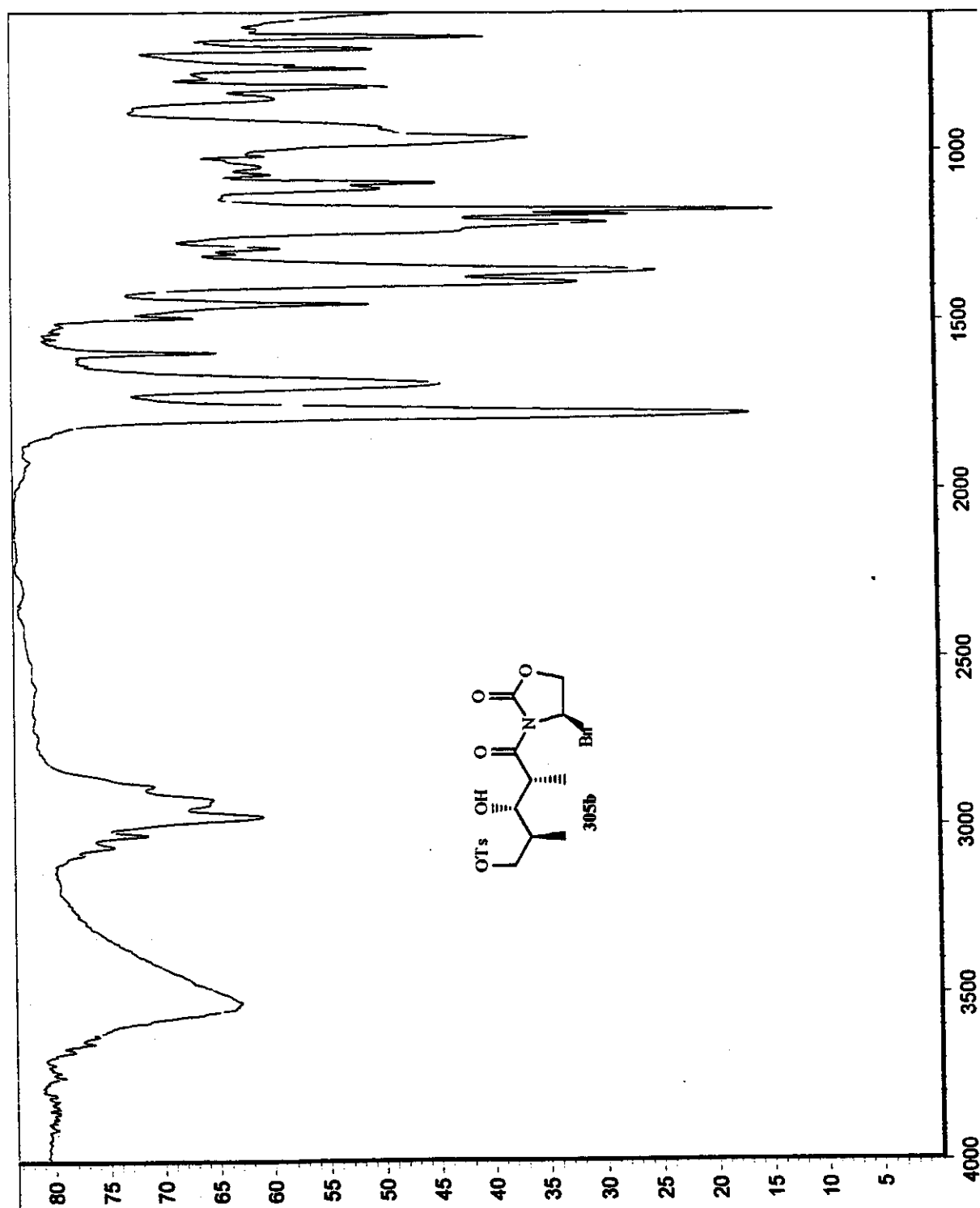
IV (Filme, NaCl) do composto 304c



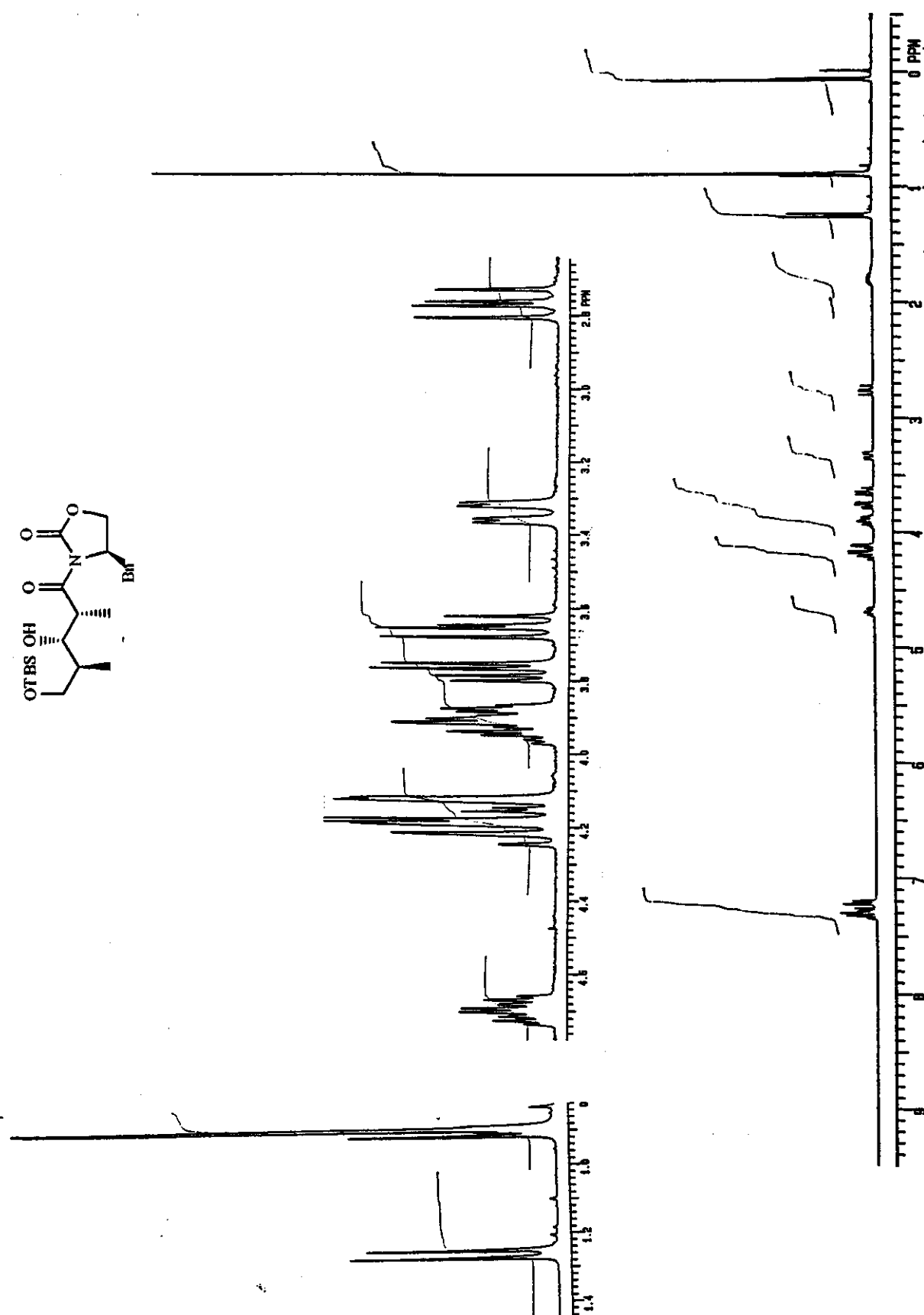
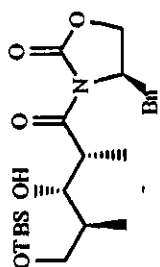
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto **305b**



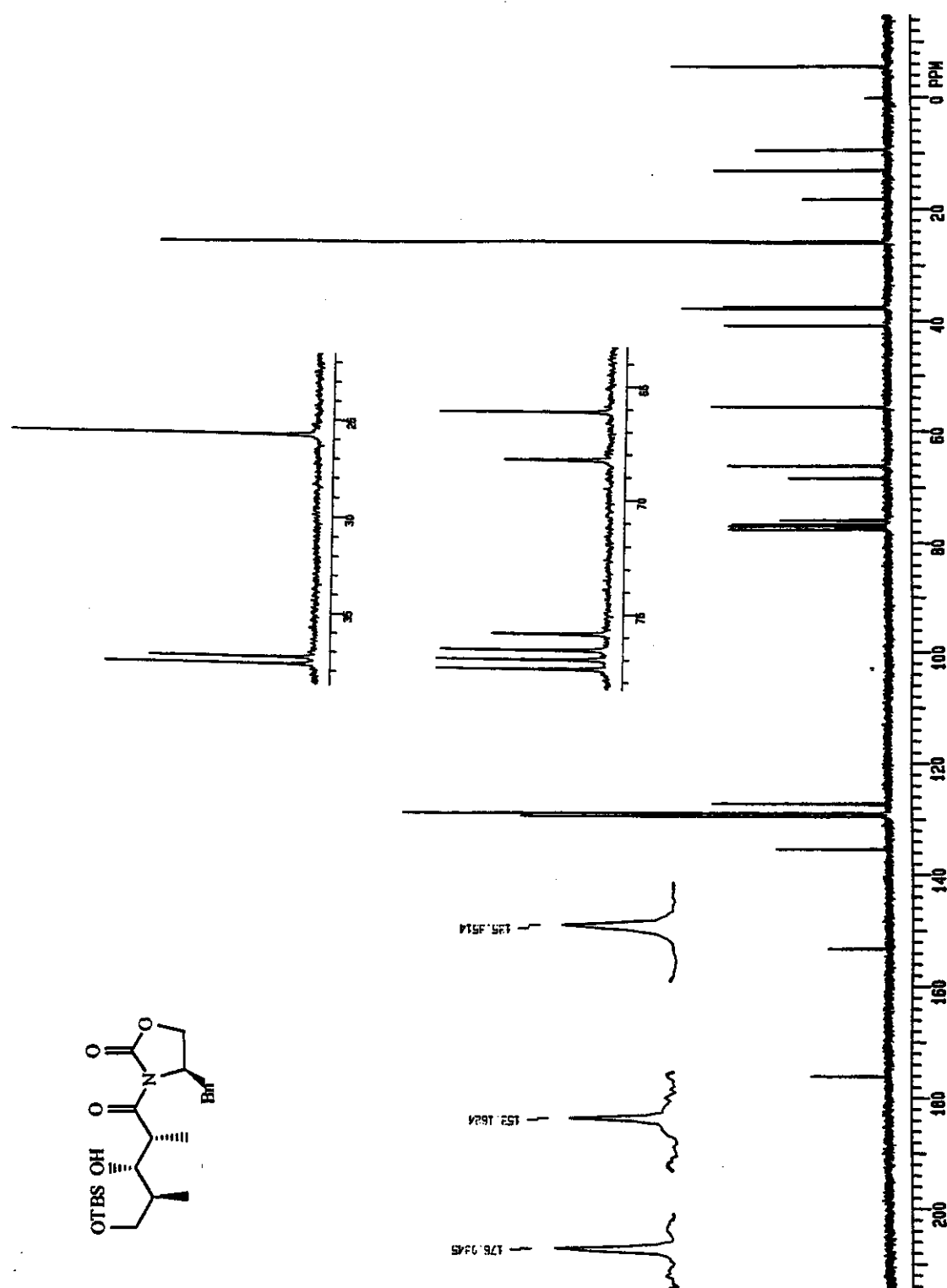
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 305b



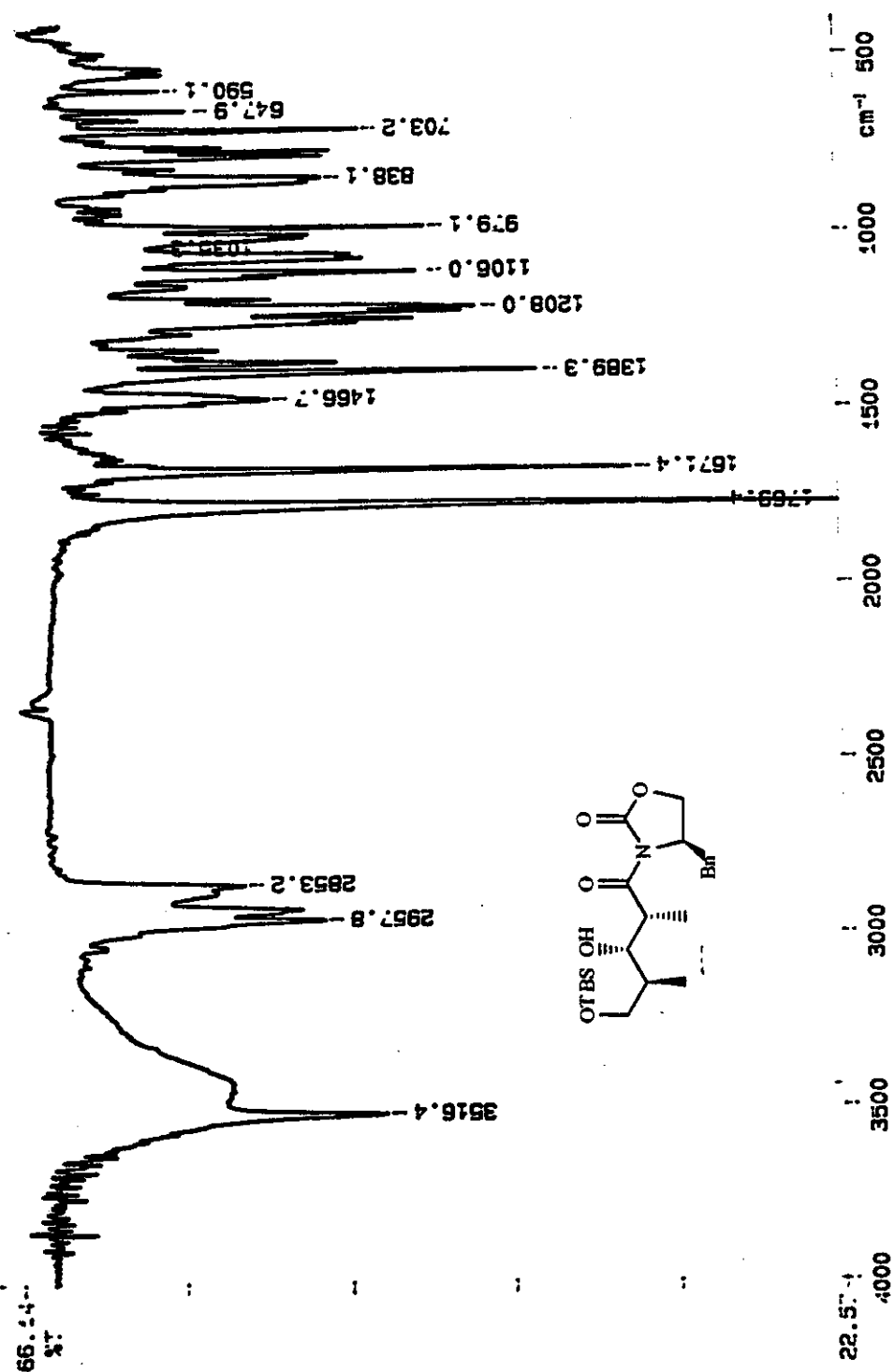
IV (Filme, NaCl) do composto 305b



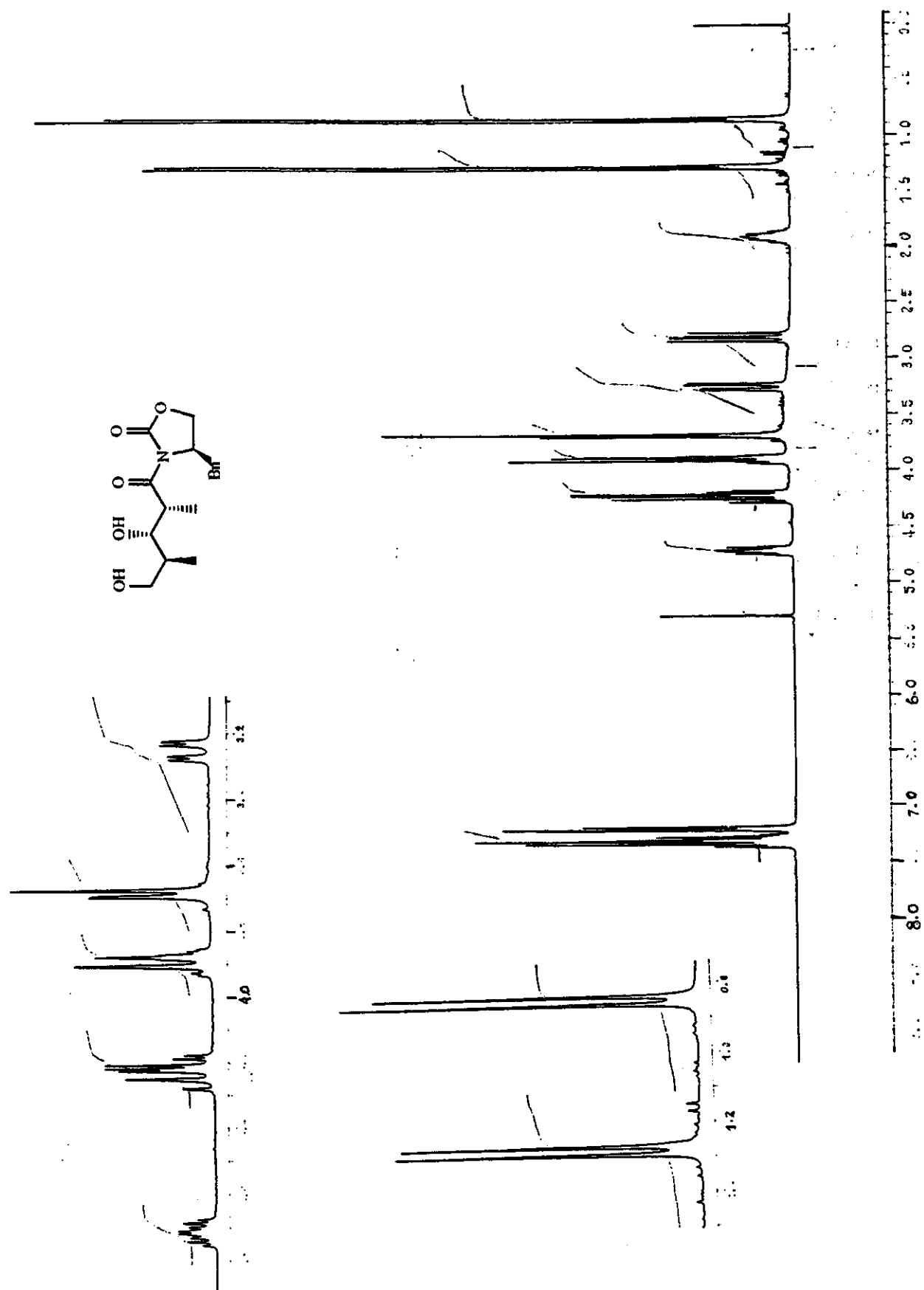
Espectro RMN- ^1H (CDCl₃, 300MHz) do composto 305c



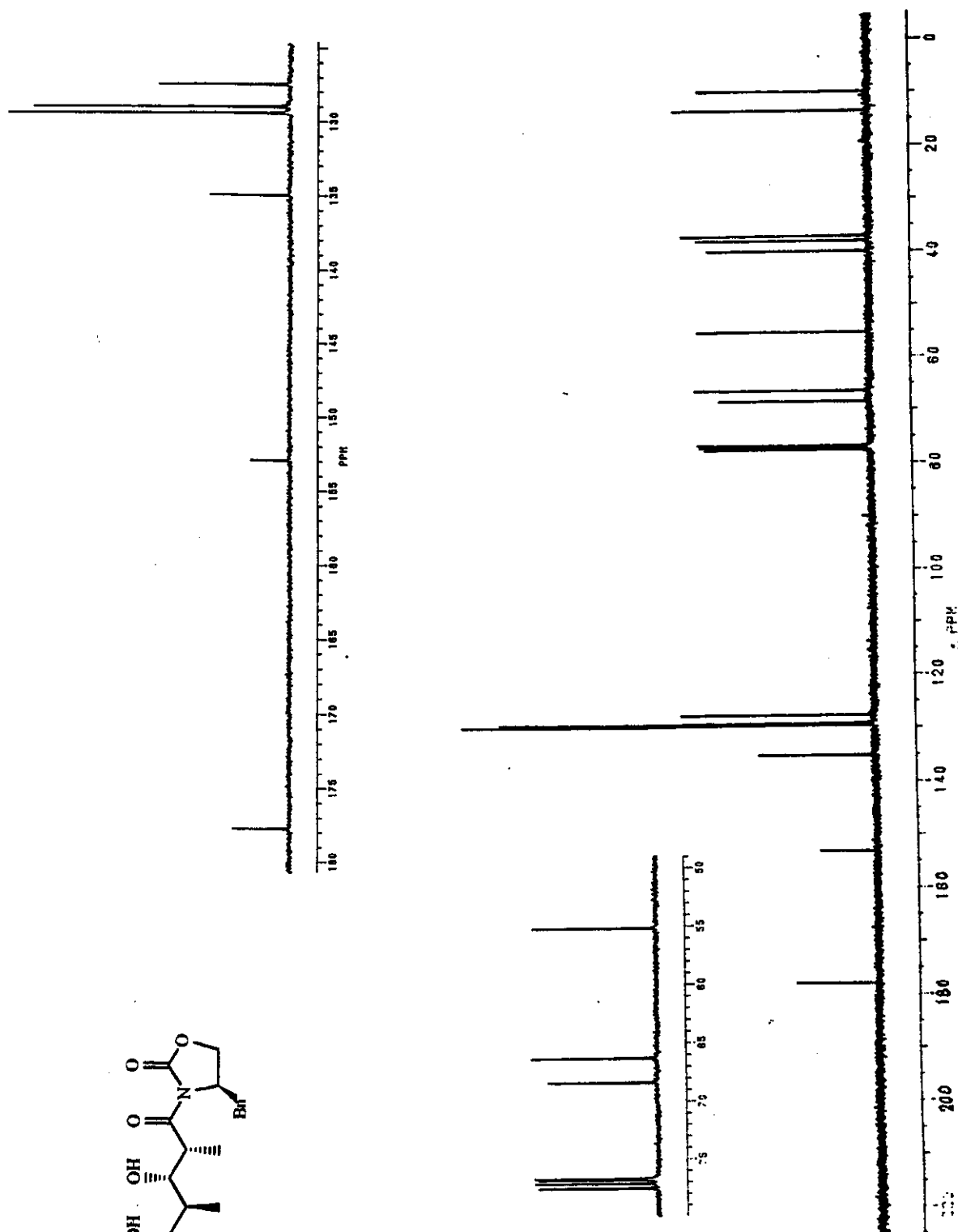
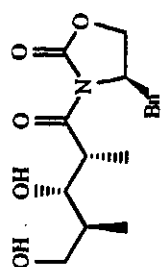
Espectro RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz) do composto 305c



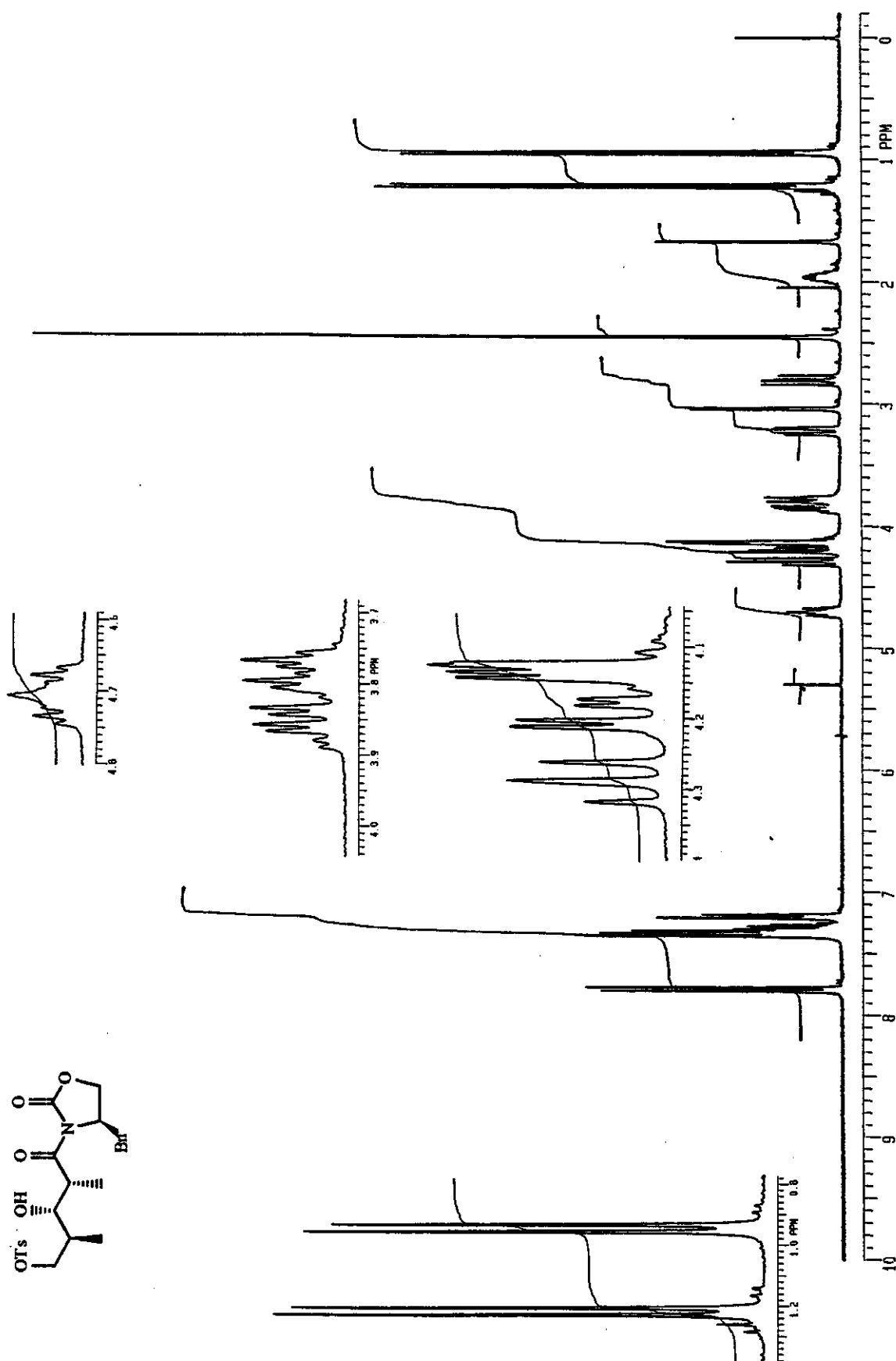
IV (Pastilha, KBr) do composto 305c



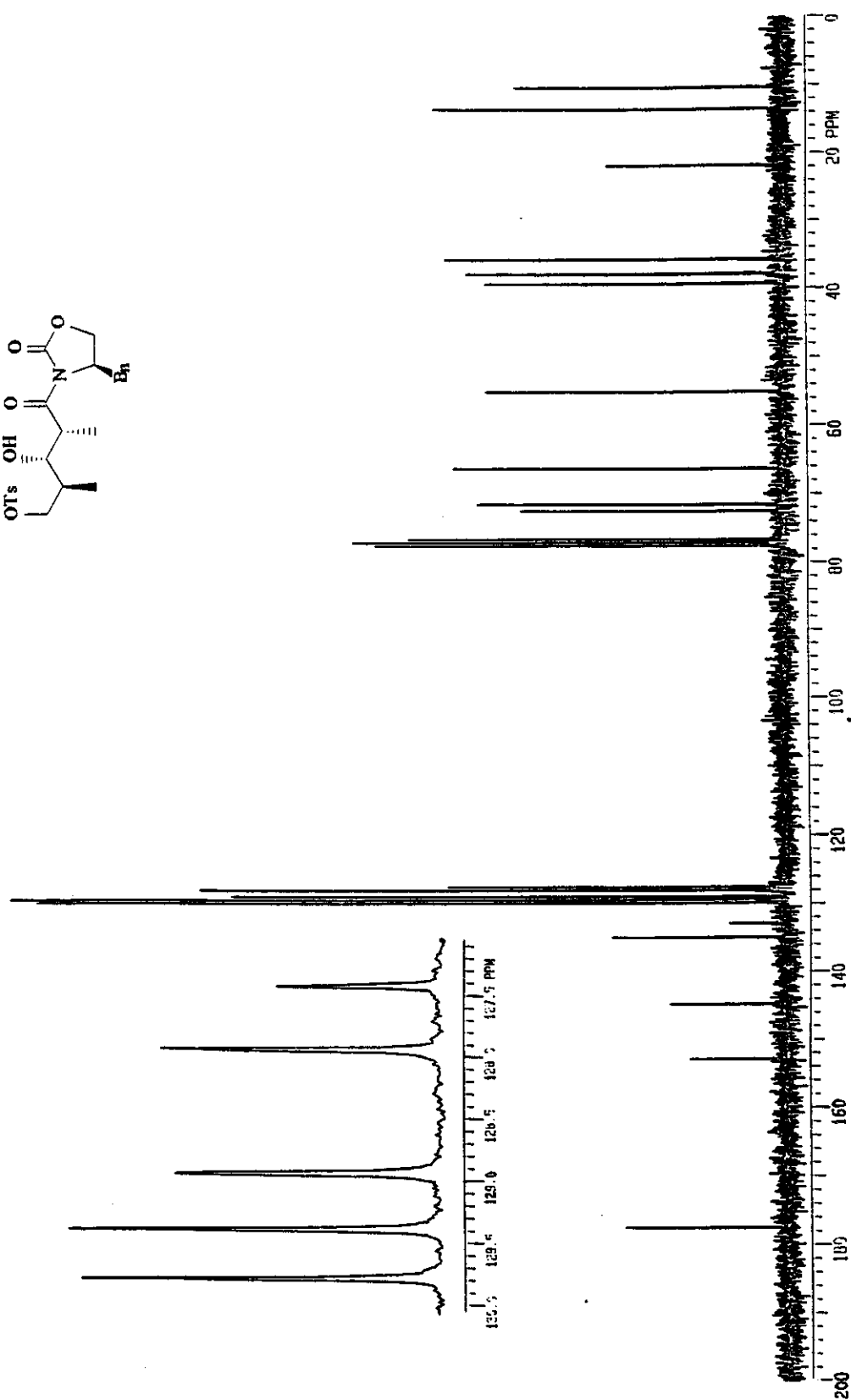
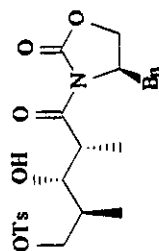
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 305d



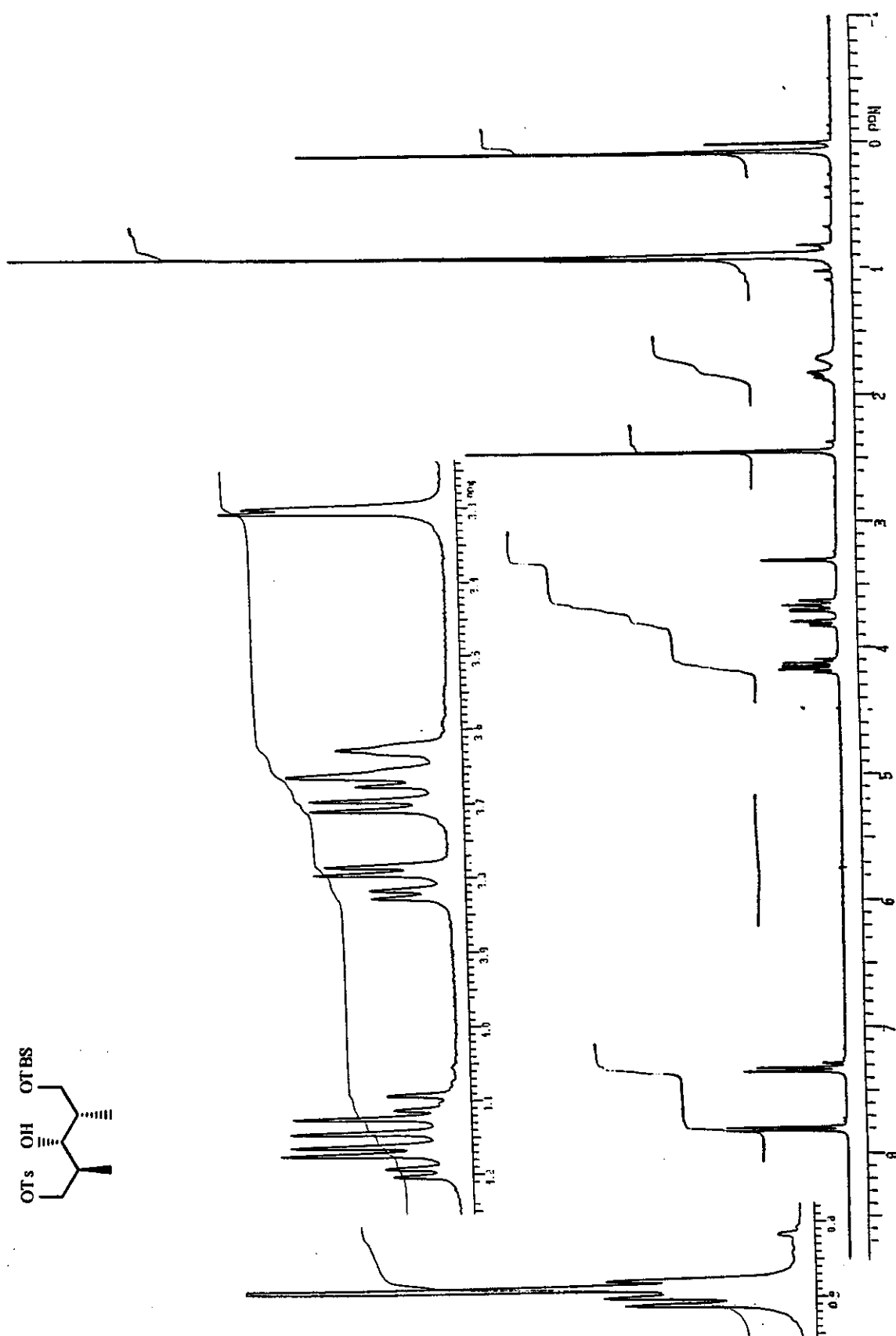
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 305d



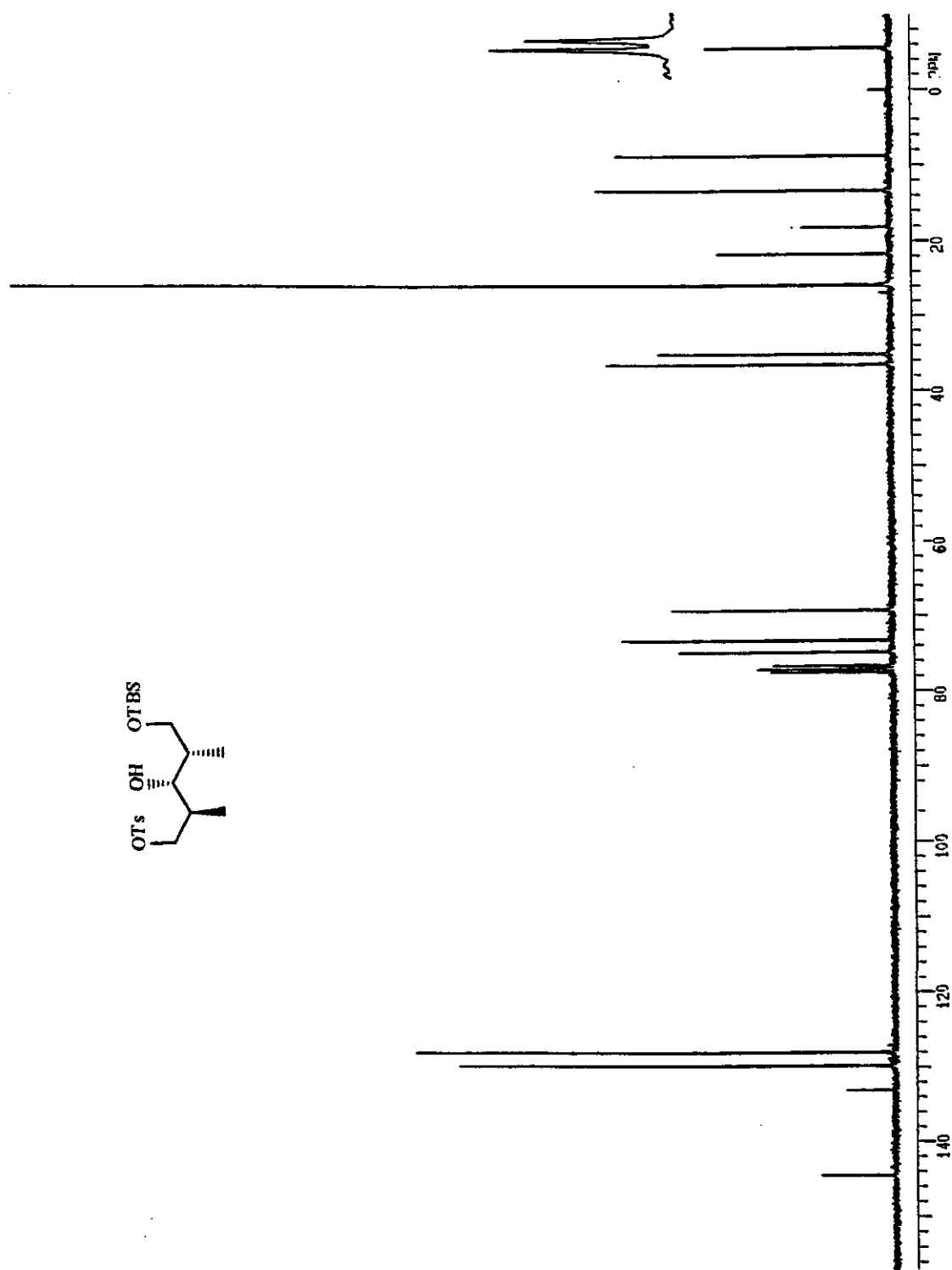
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto **305b**, preparado a partir de **305c**



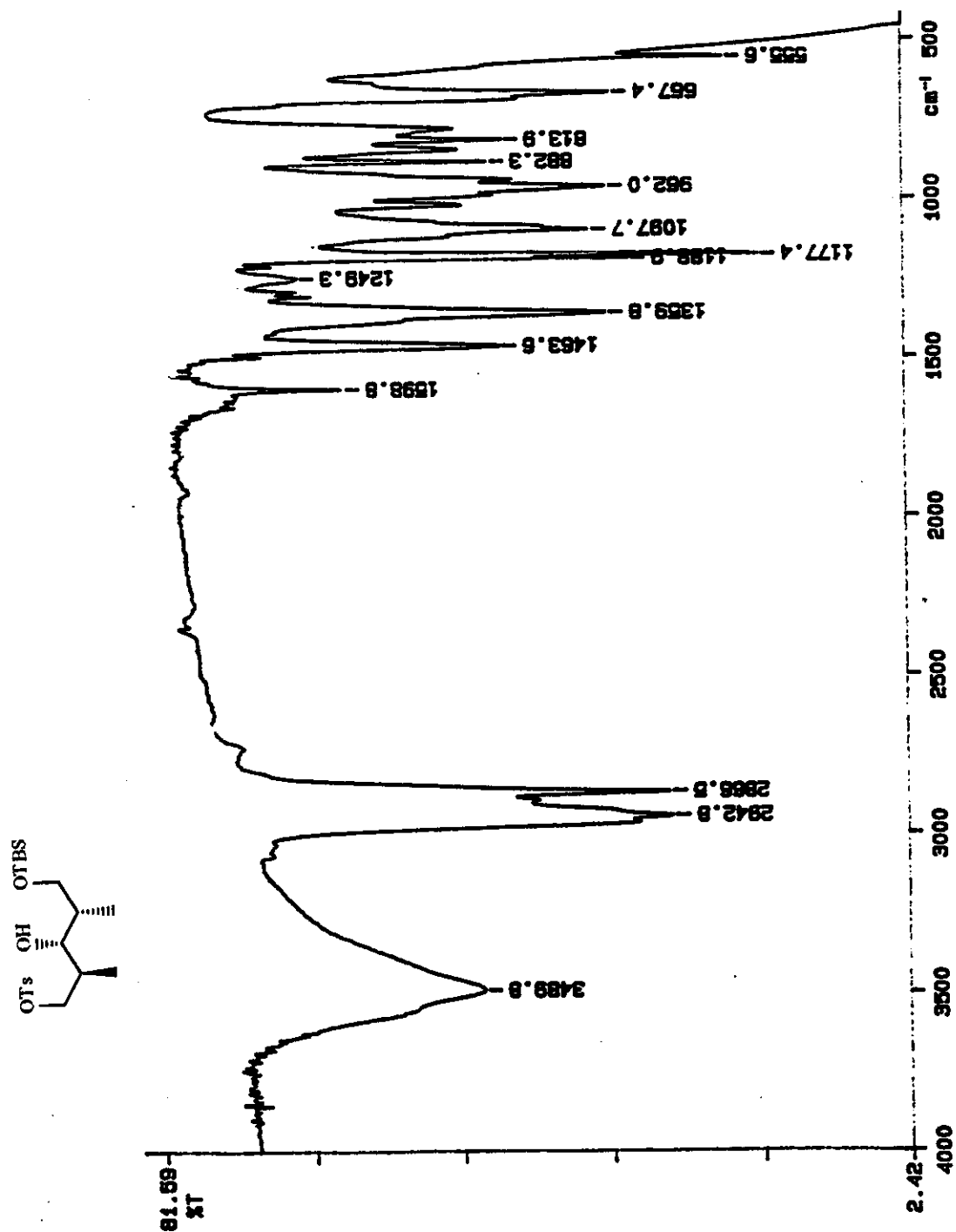
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 305b, preparado a partir de 305c



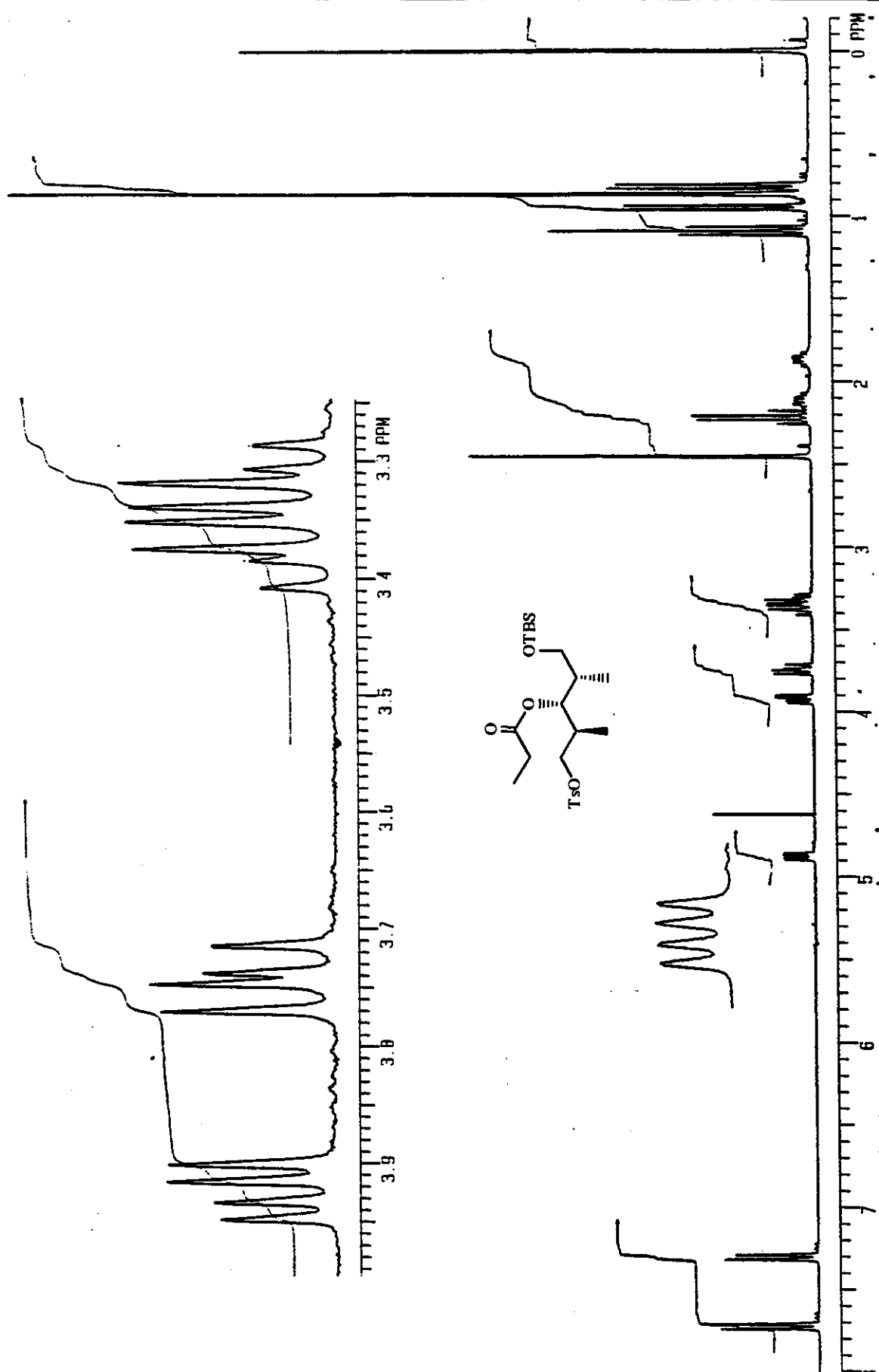
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto **307**



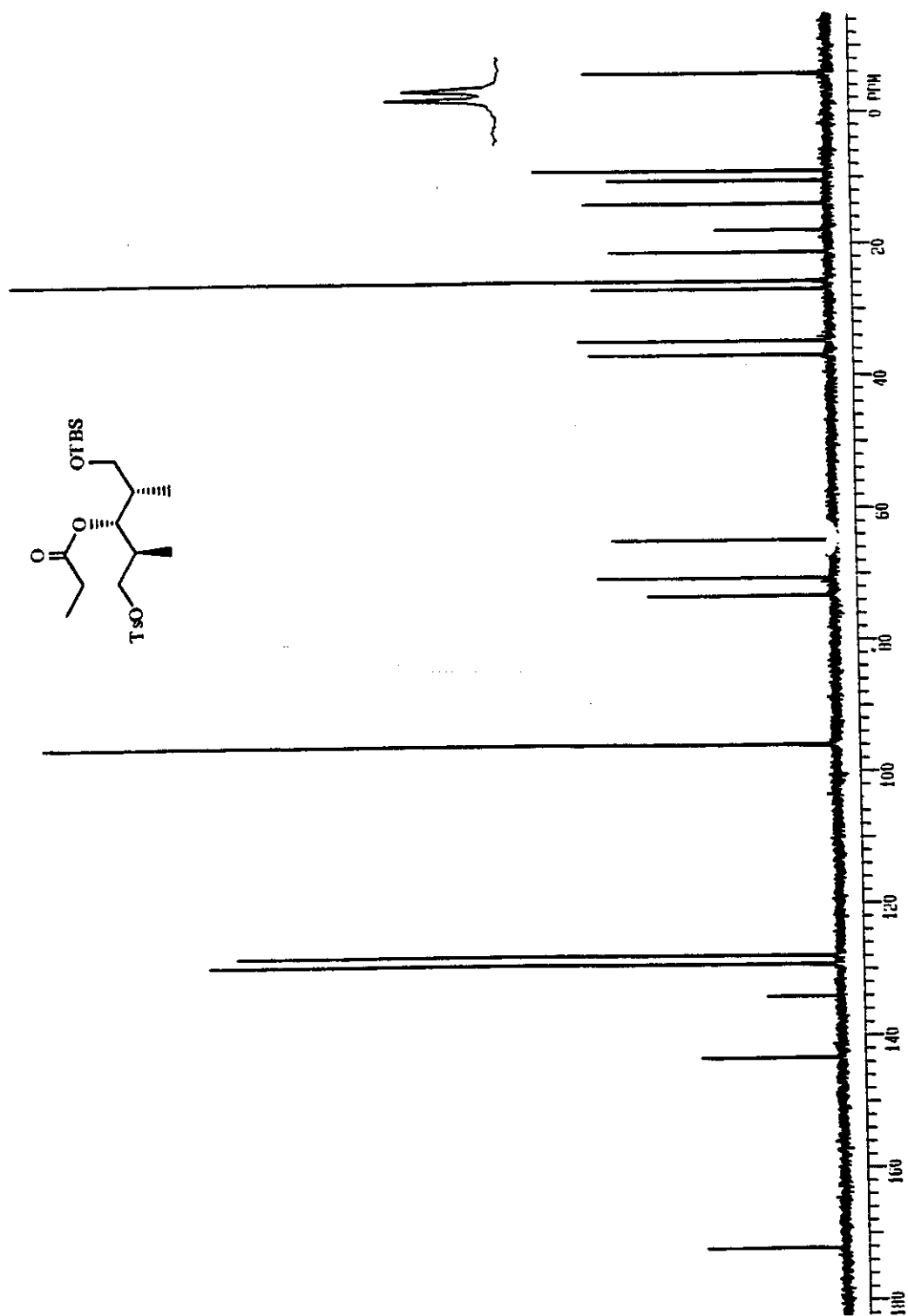
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 307



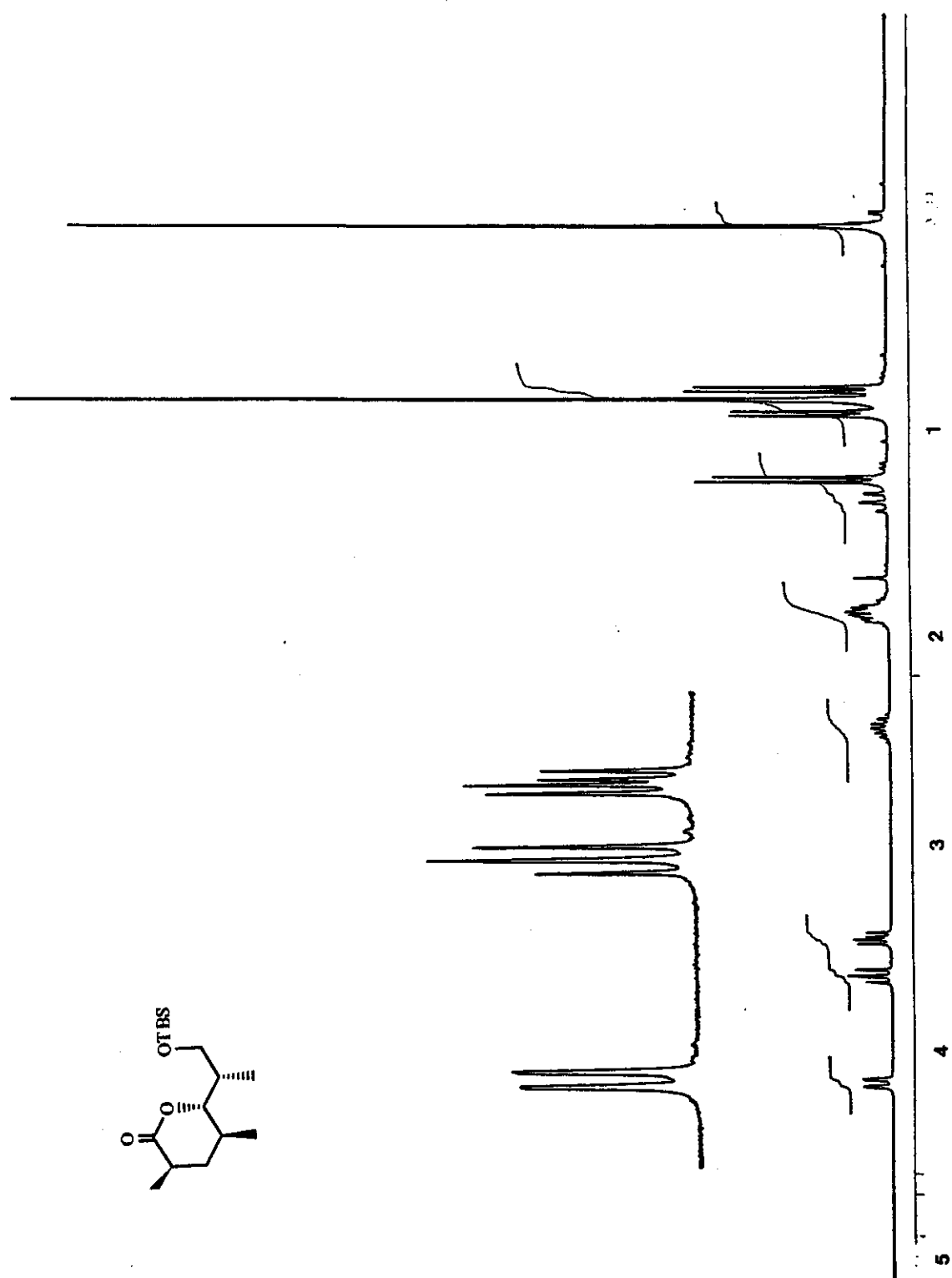
IV (Filme, KBr) do composto 307



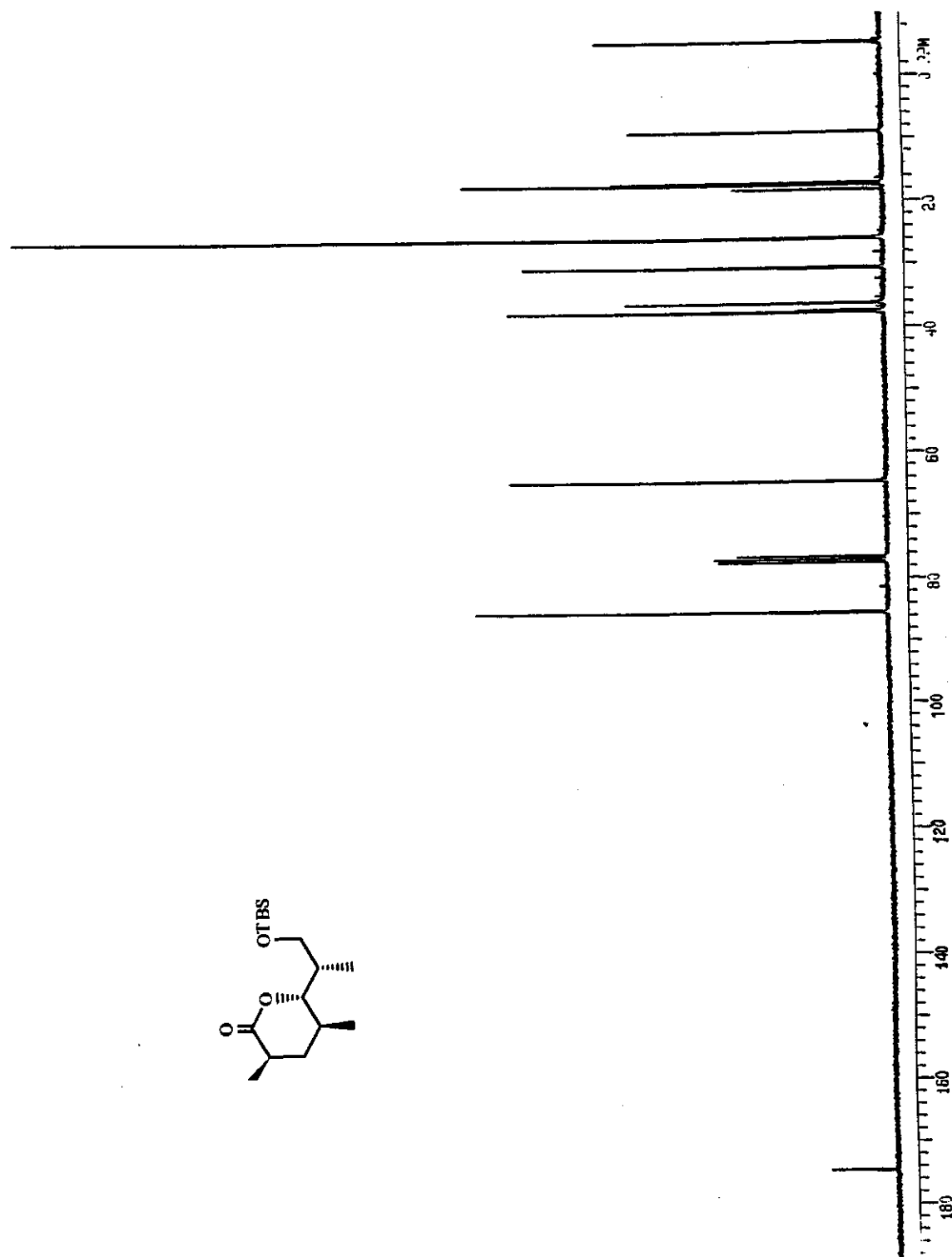
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 308



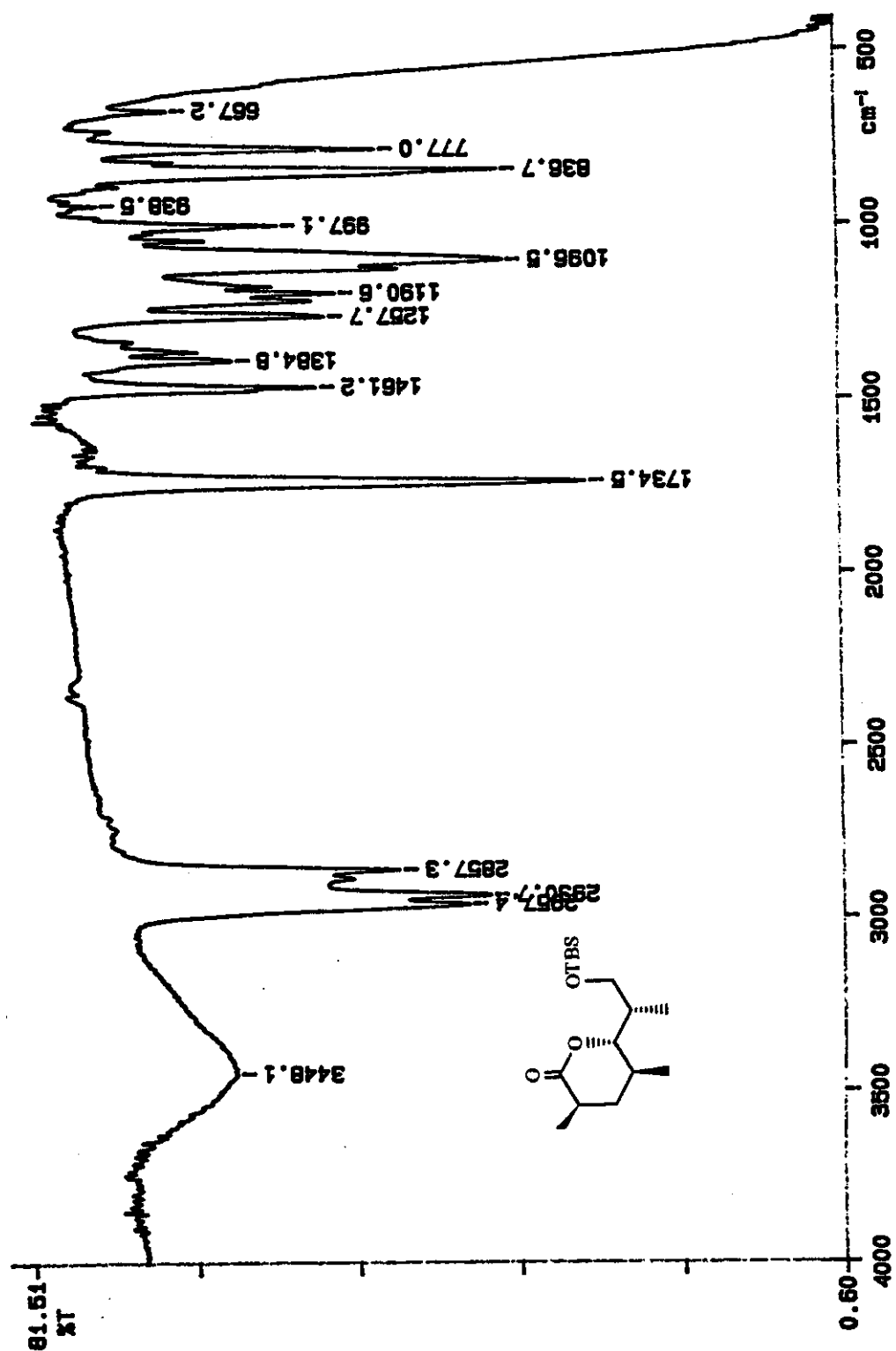
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 308



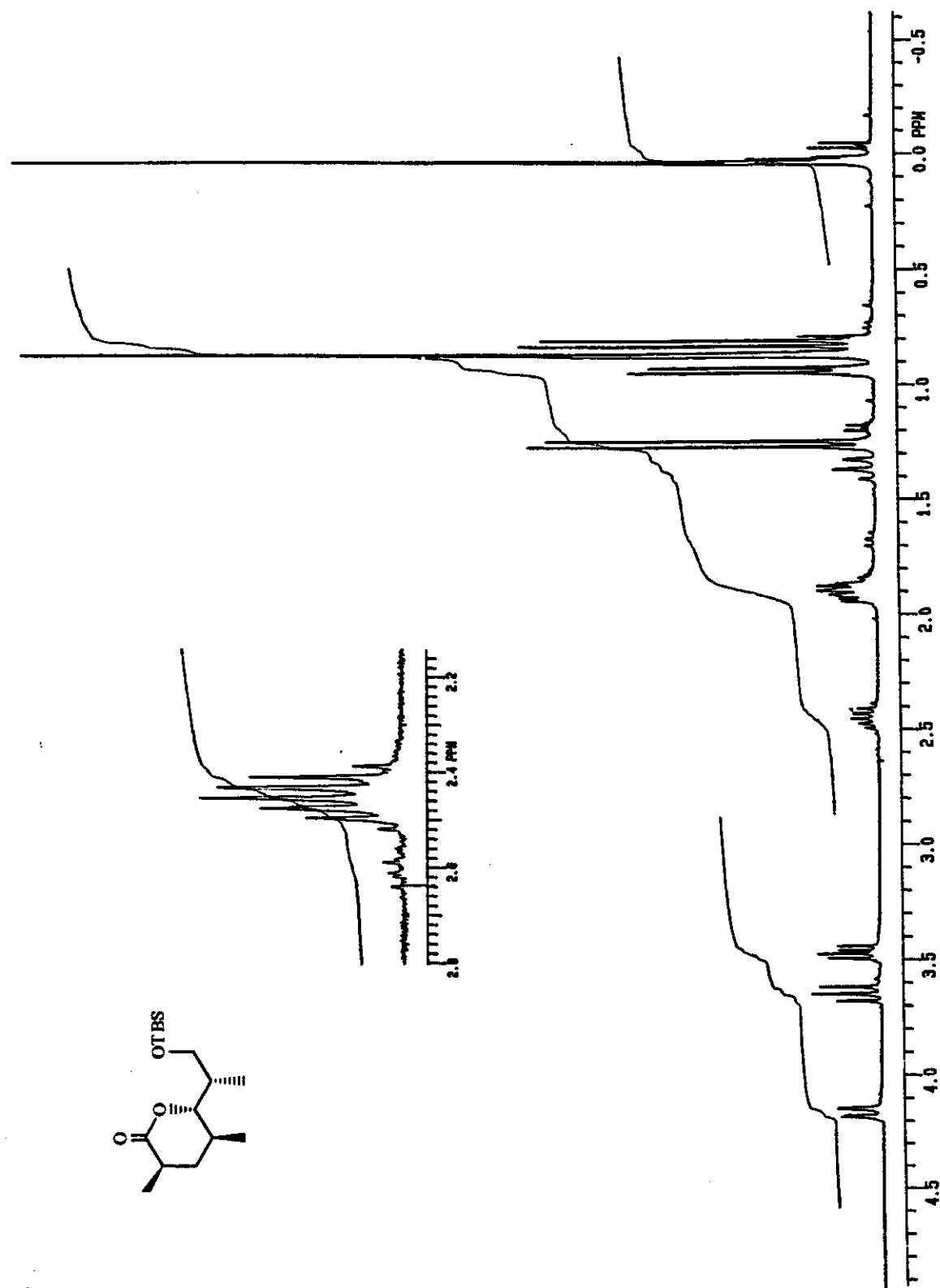
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 152a



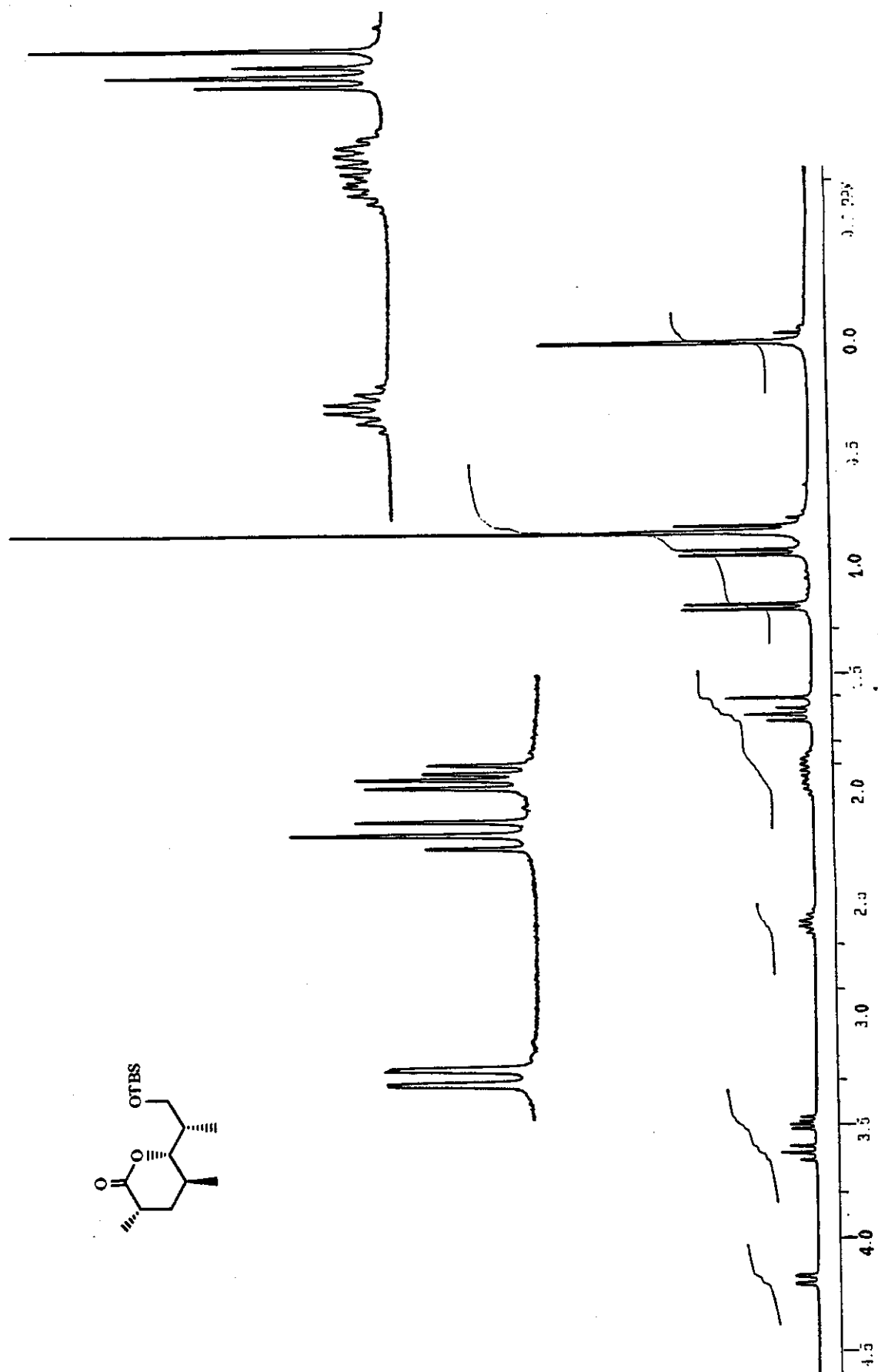
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 152a



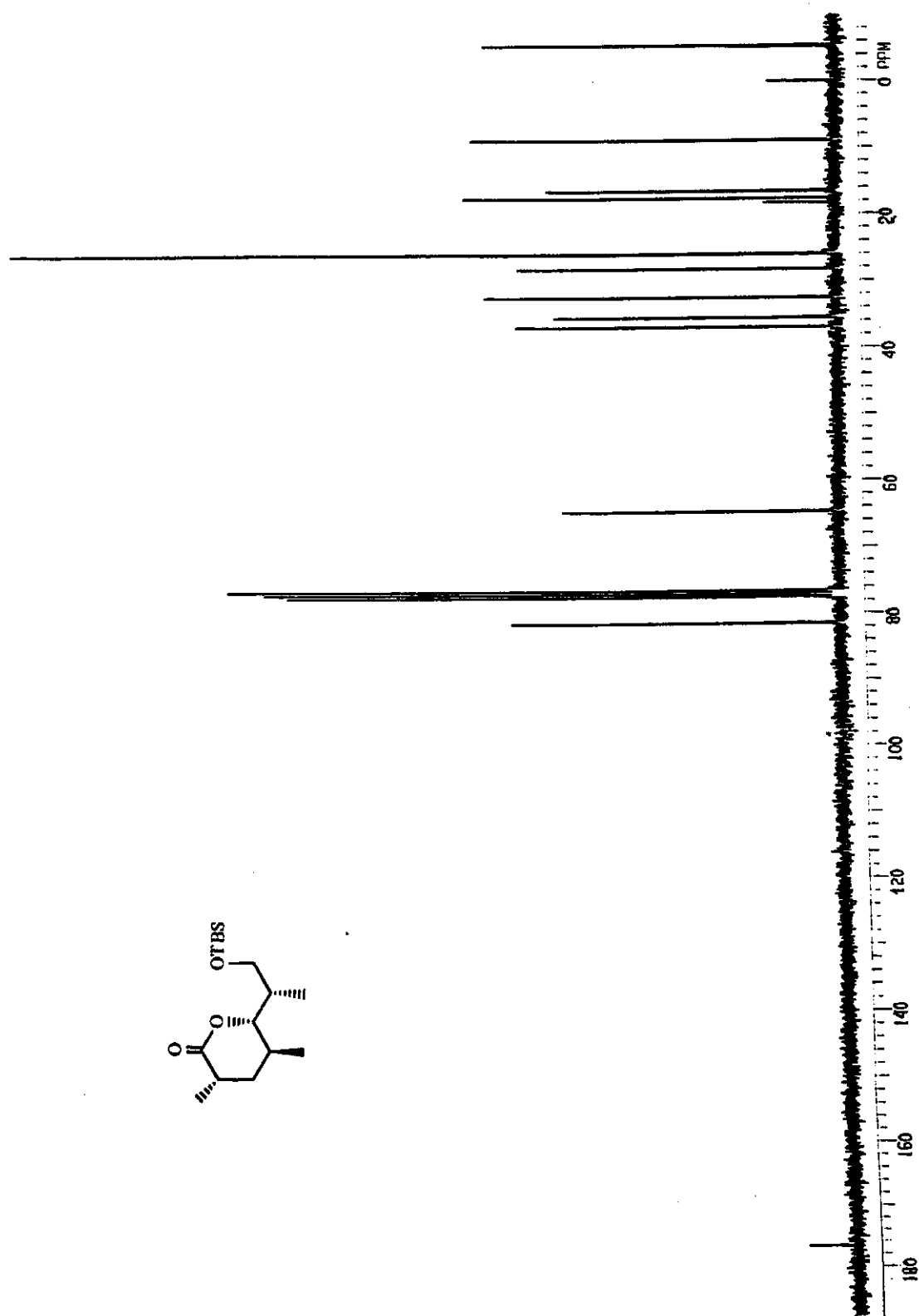
IV (Filme, KBr) do composto 152a



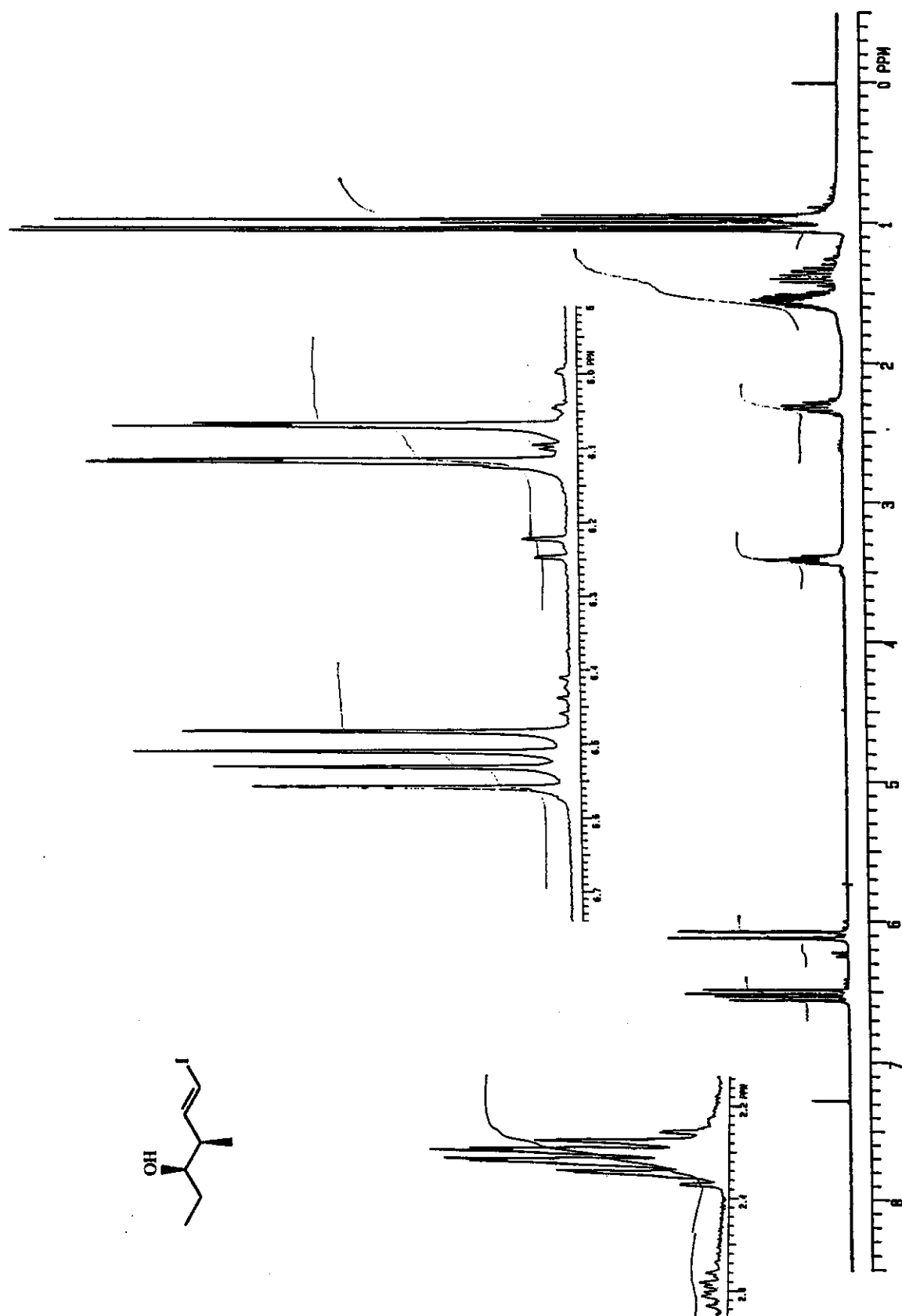
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto **152a**, isolado da equilibração



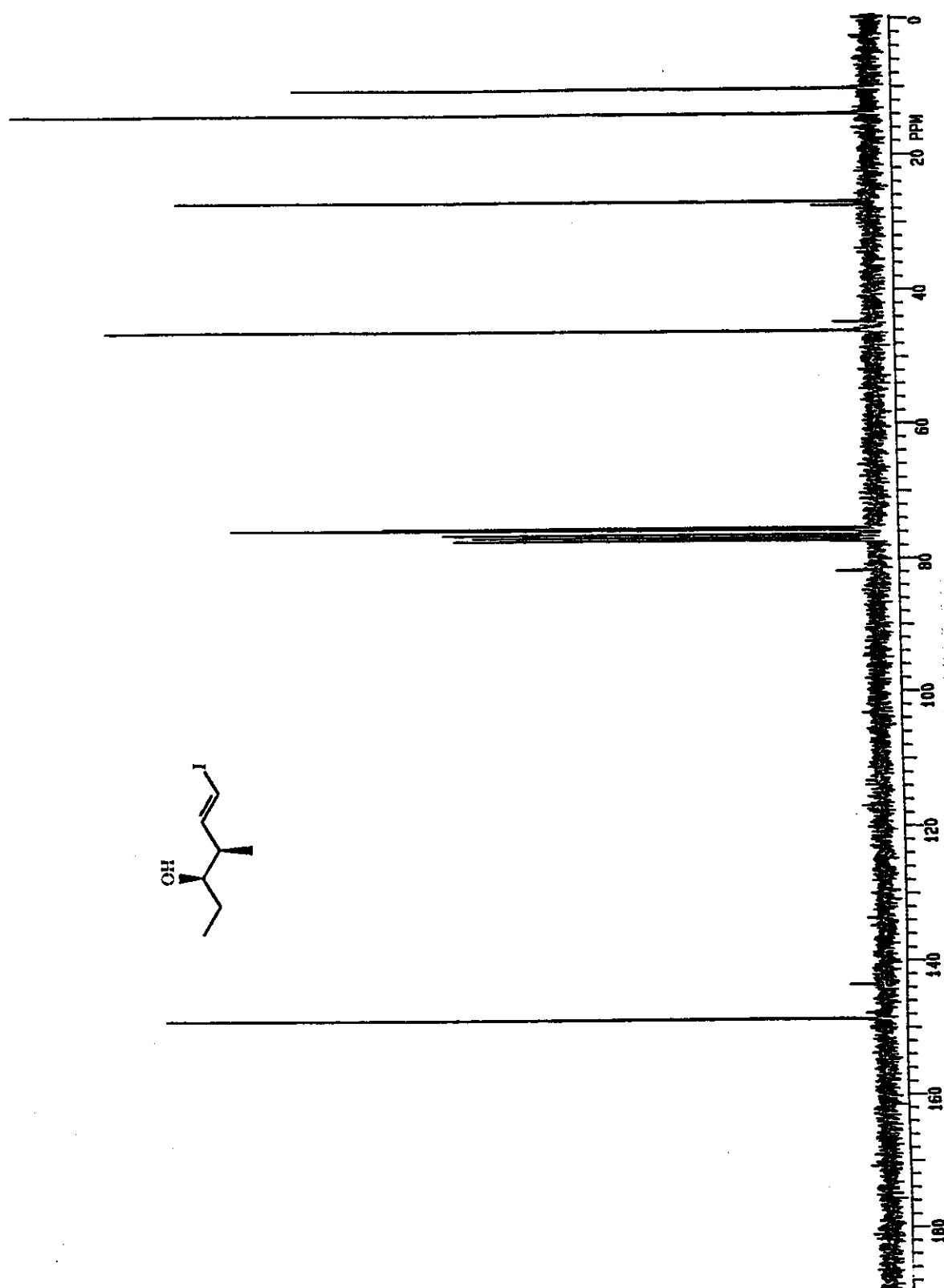
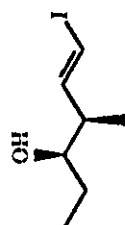
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 152b



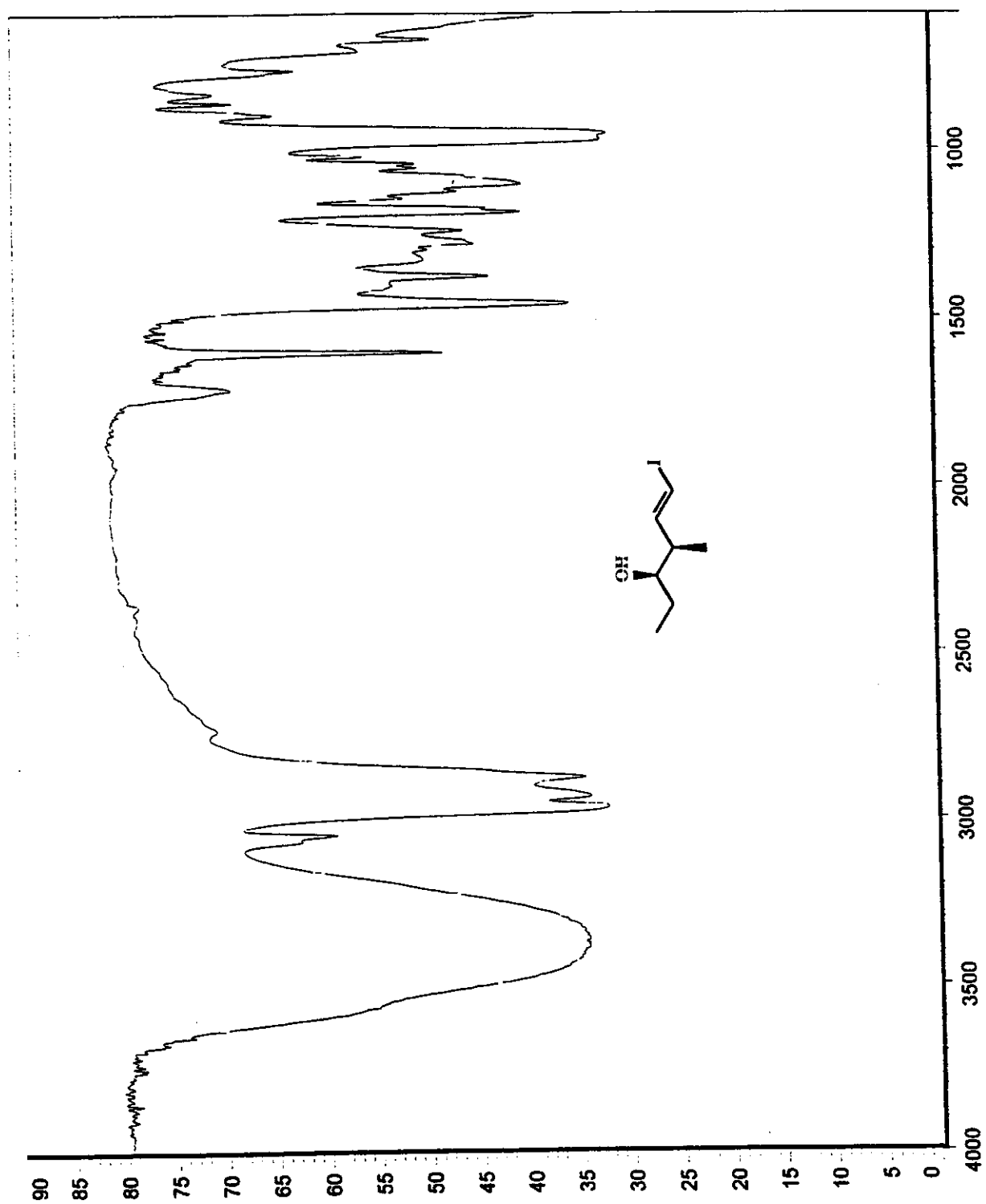
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 152b



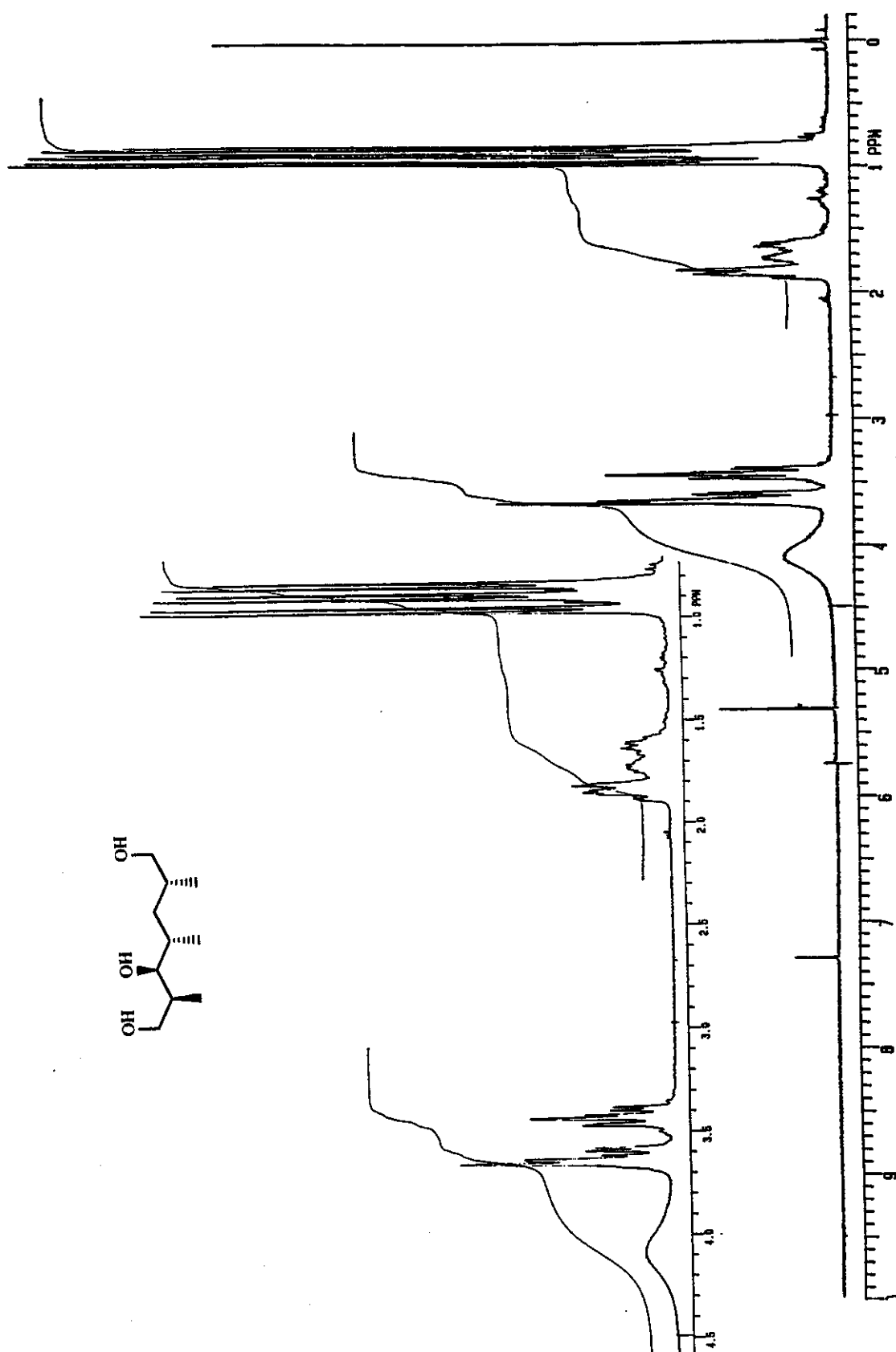
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 346



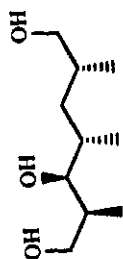
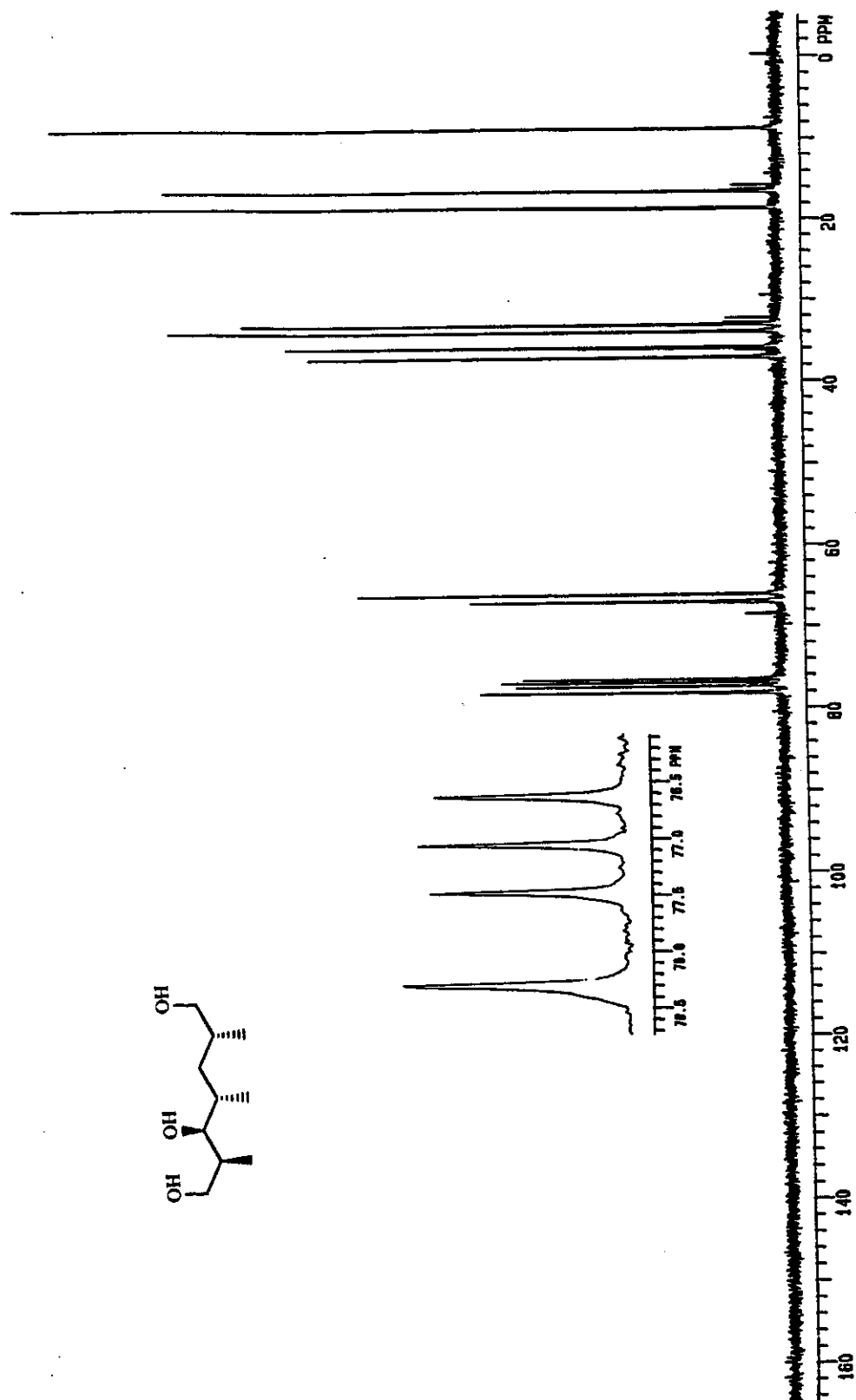
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 346



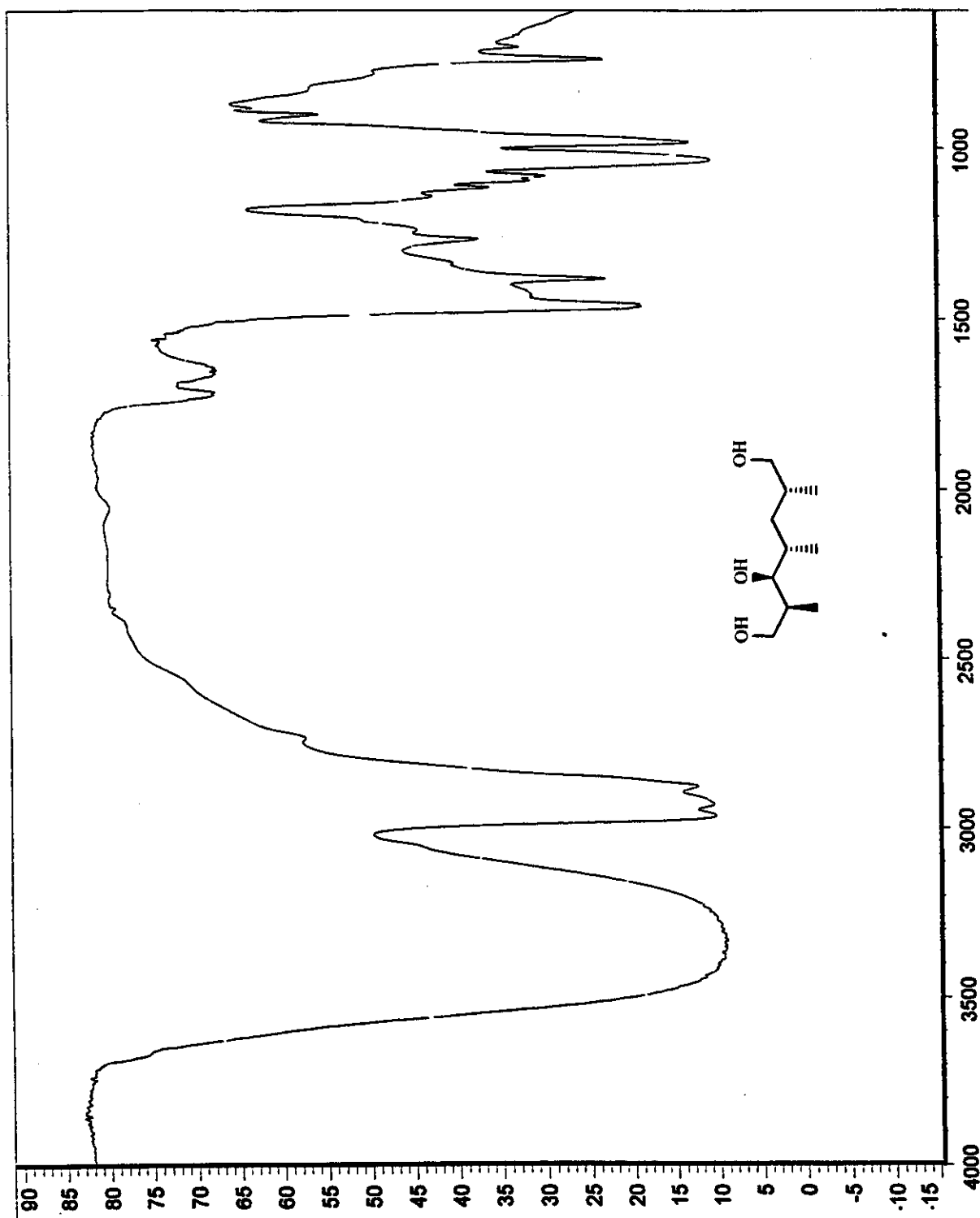
IV (Filme, KBr) do composto 346



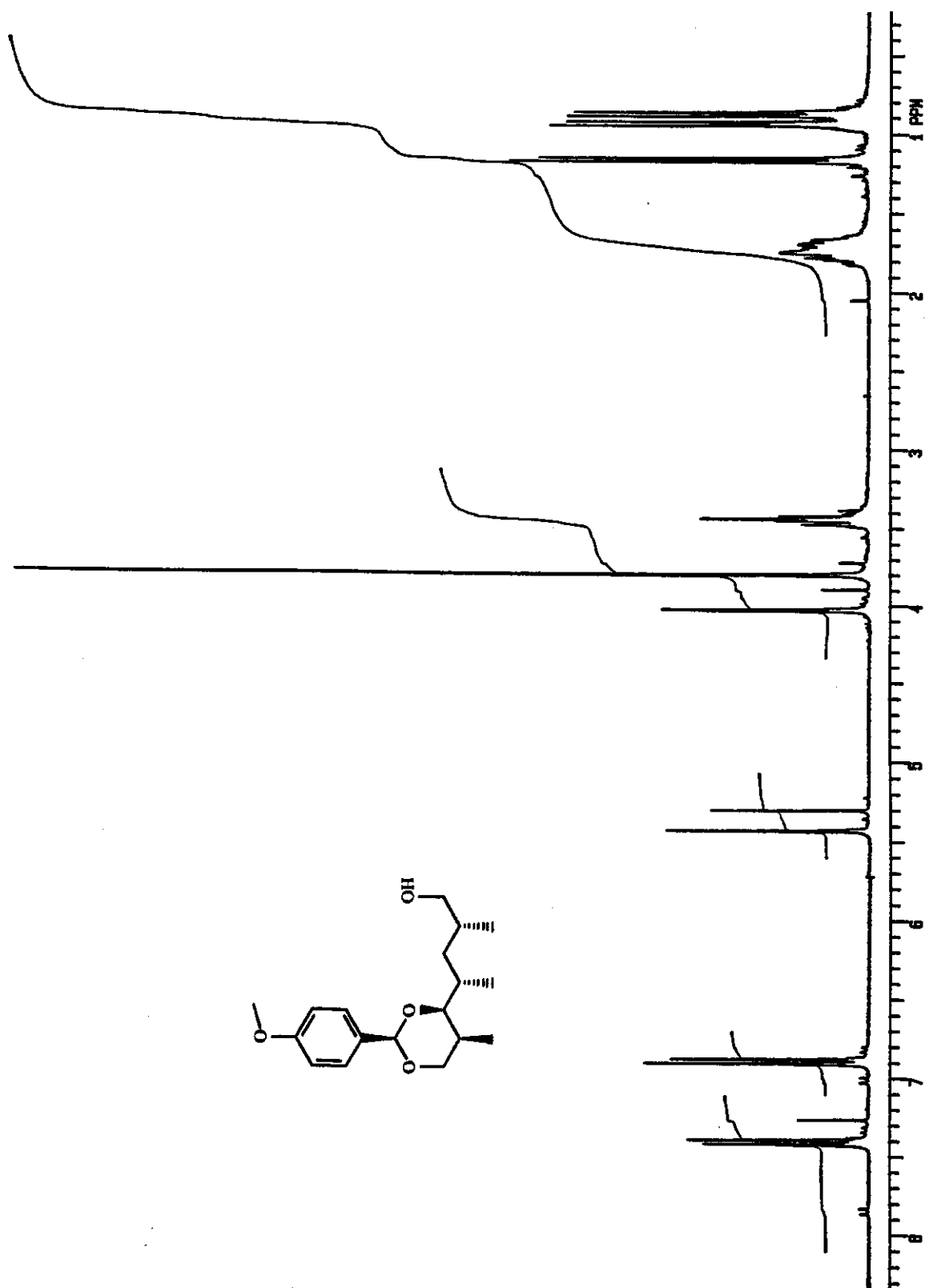
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 335



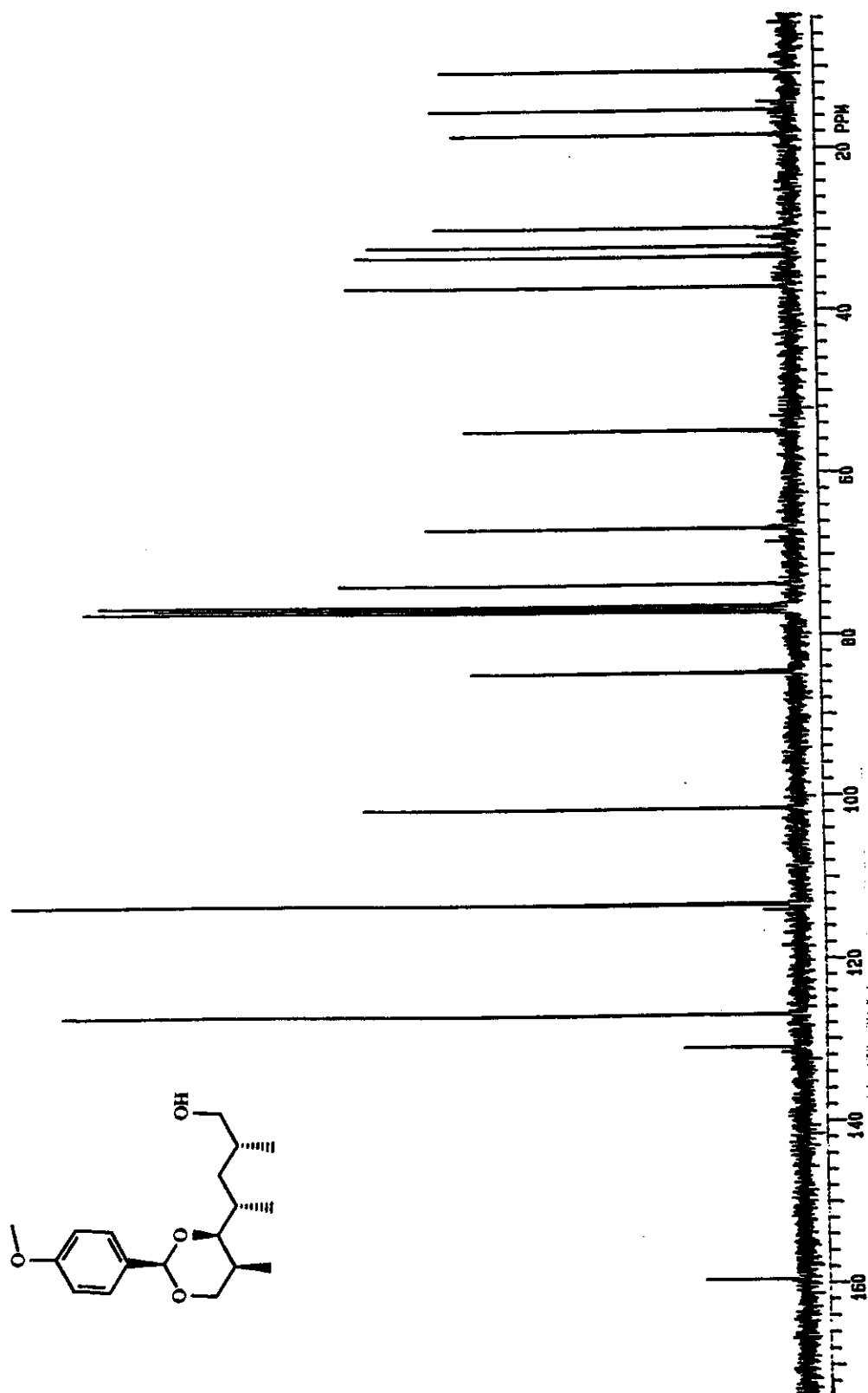
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 335



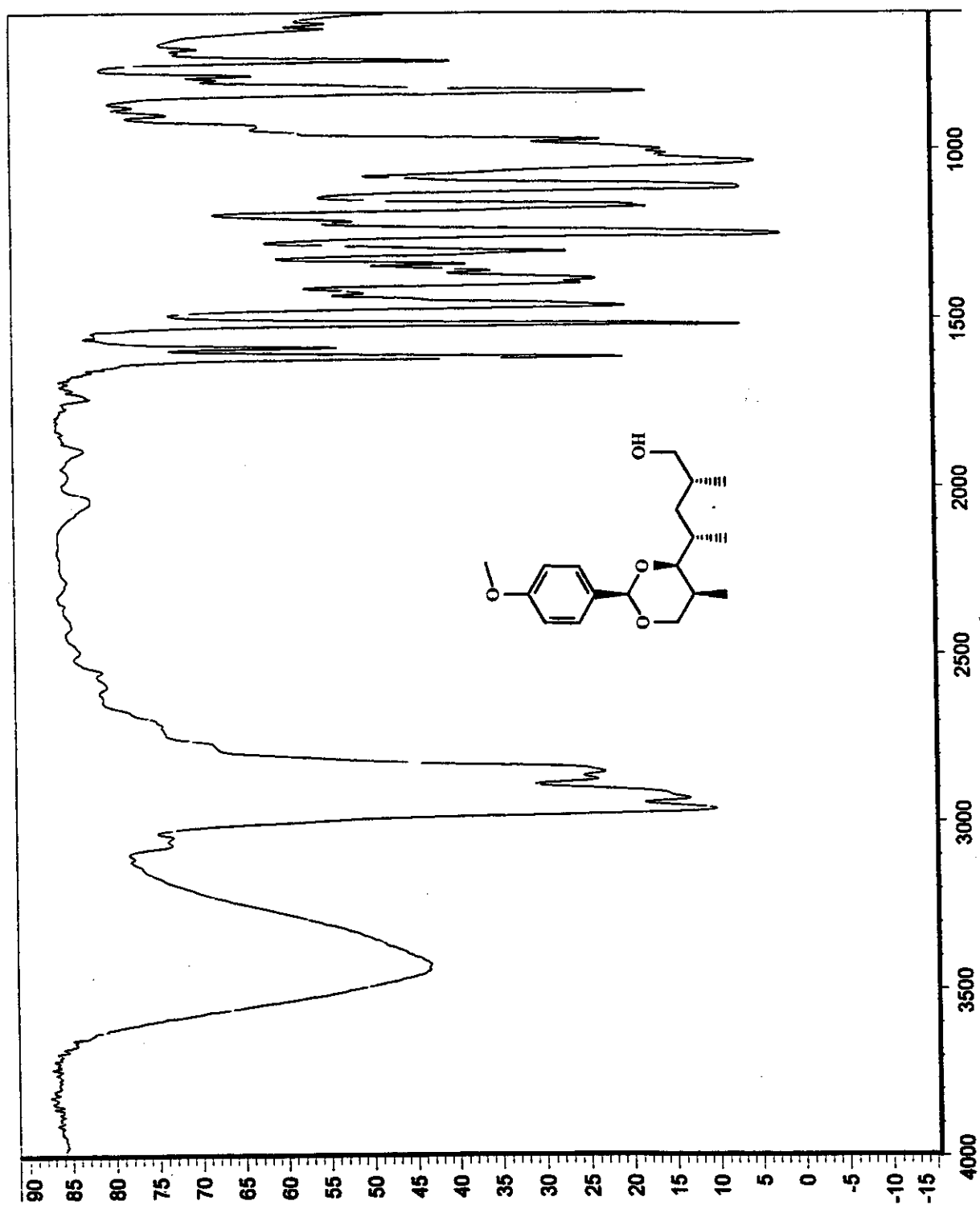
IV (Filme, NaCl) do composto 335



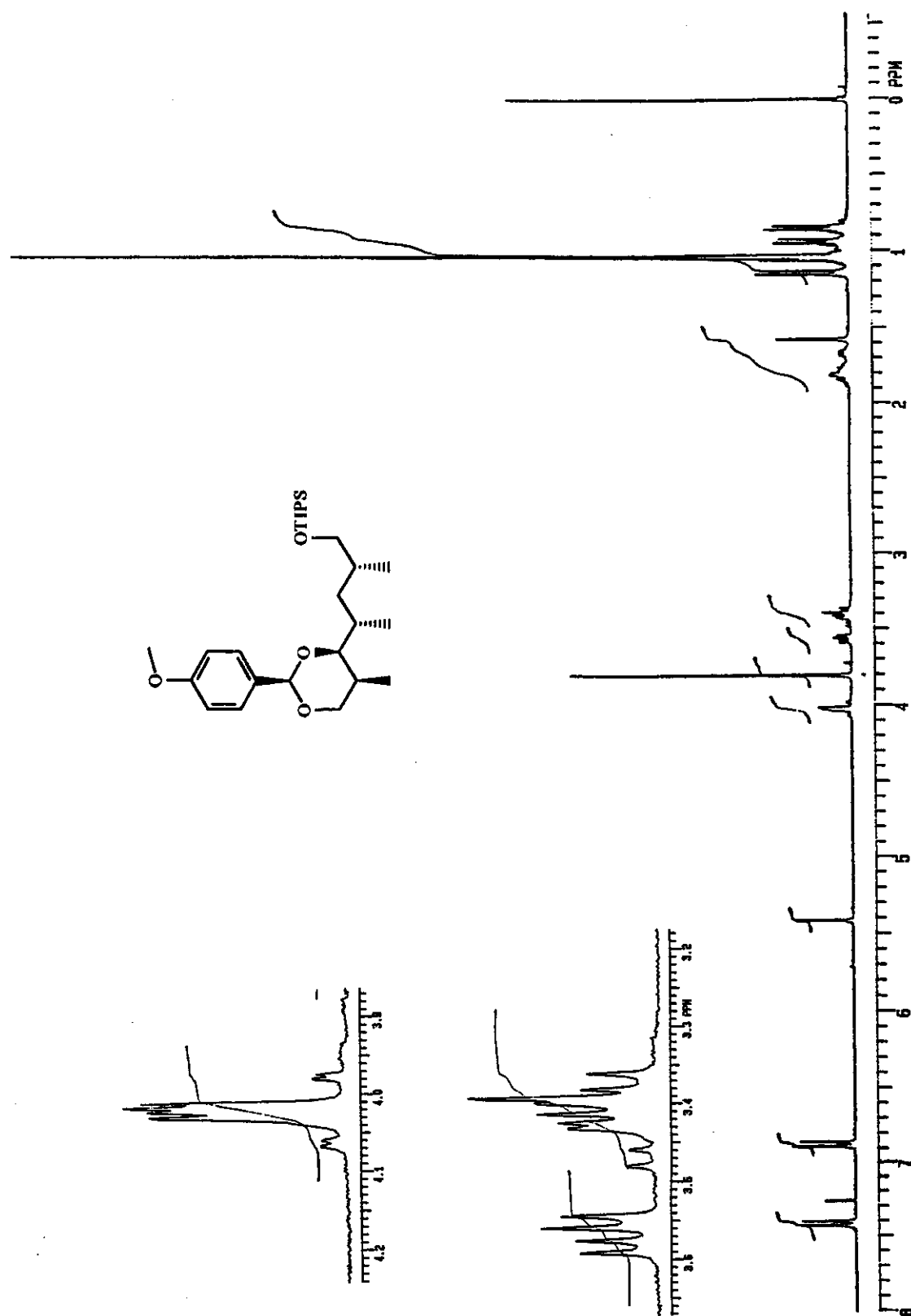
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 336



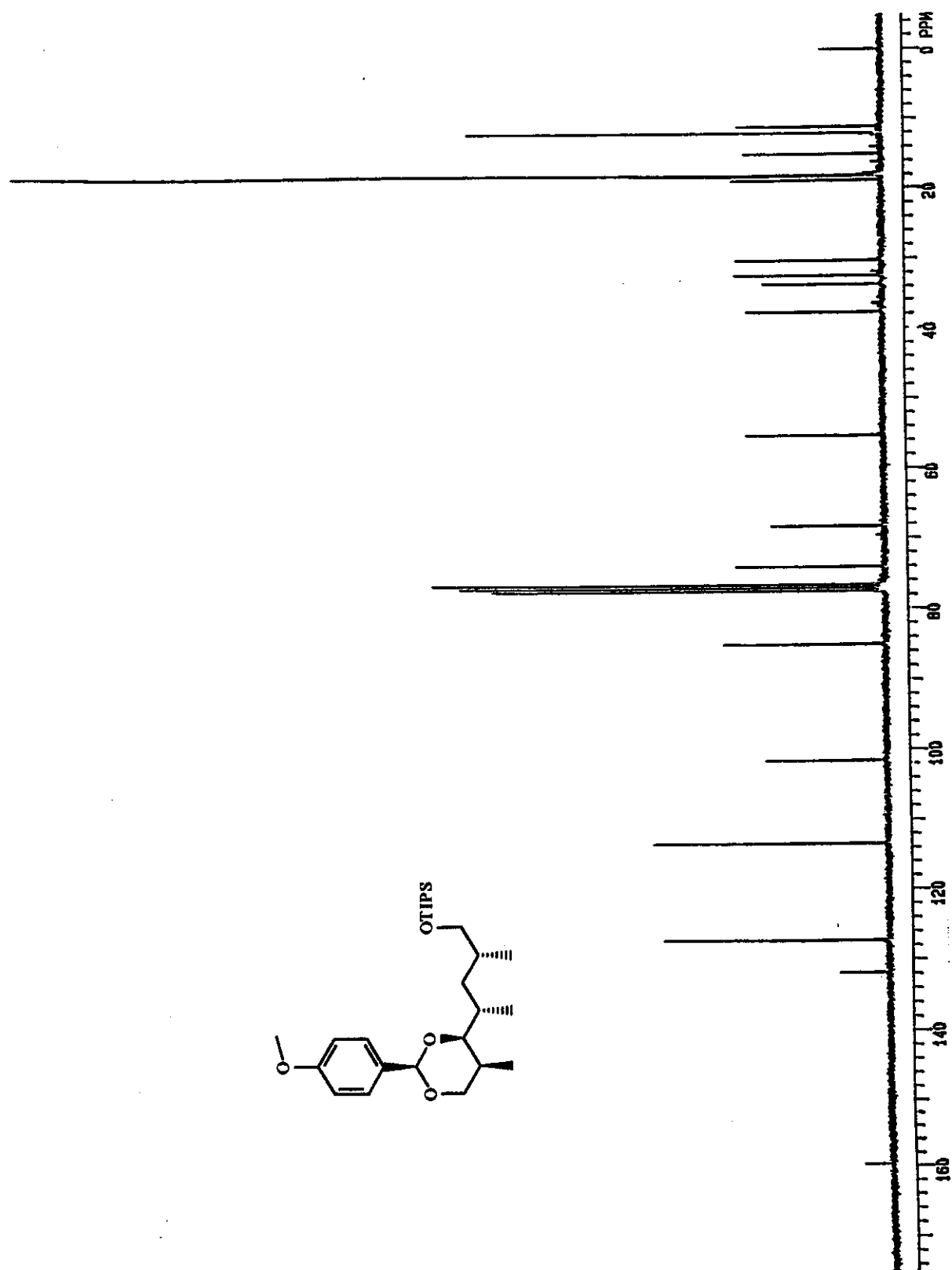
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 336



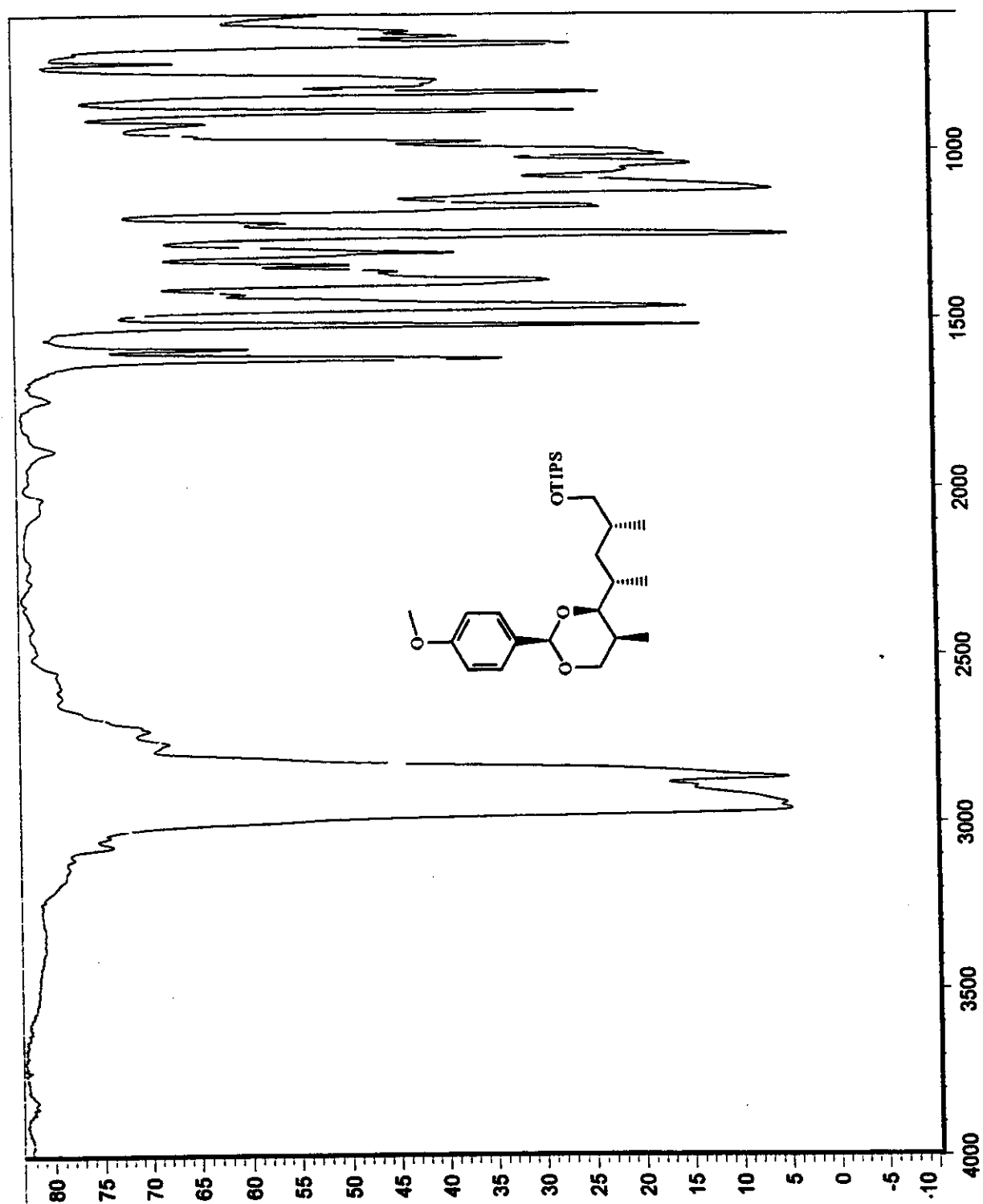
IV (Filme, NaCl) do composto 336



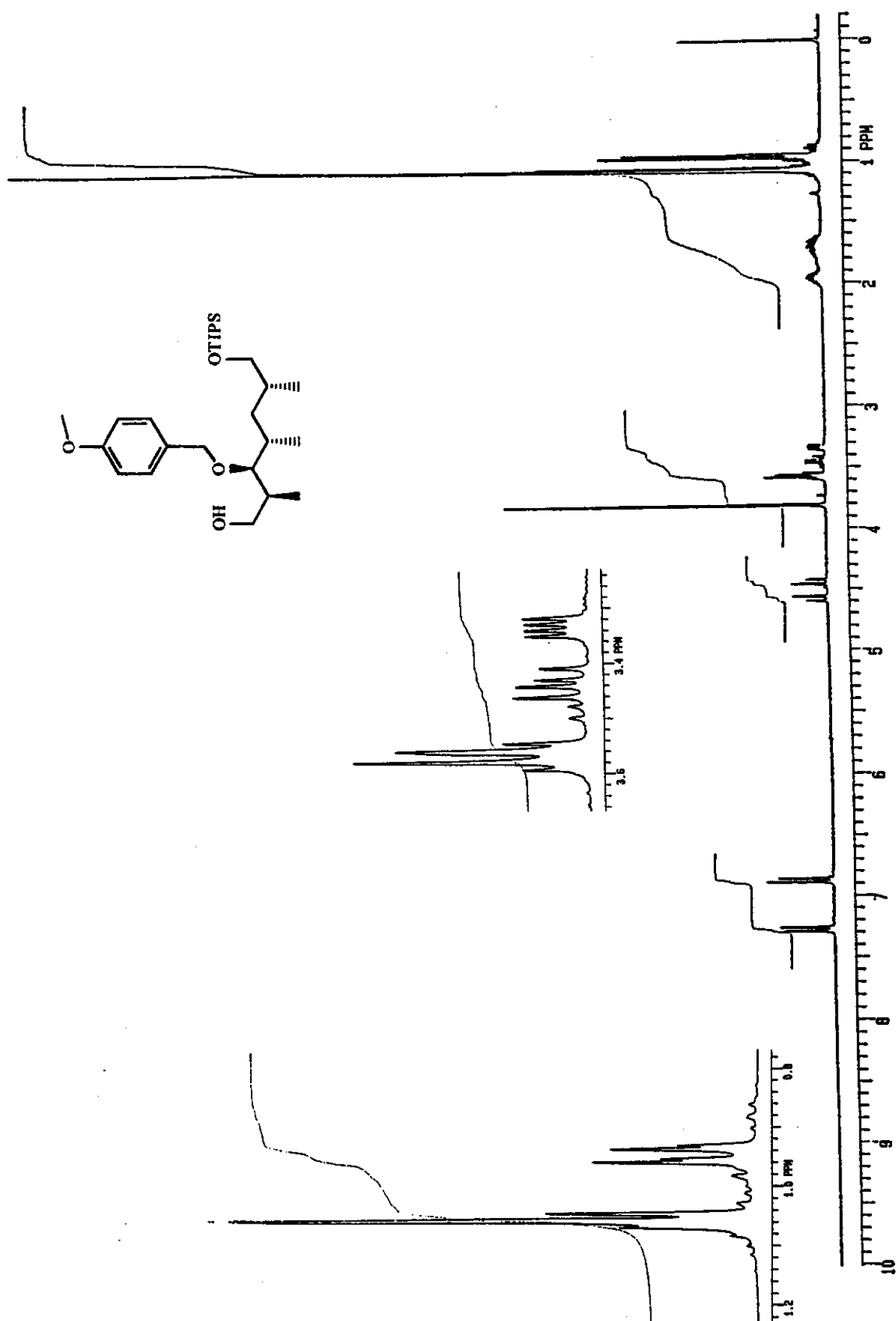
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 337



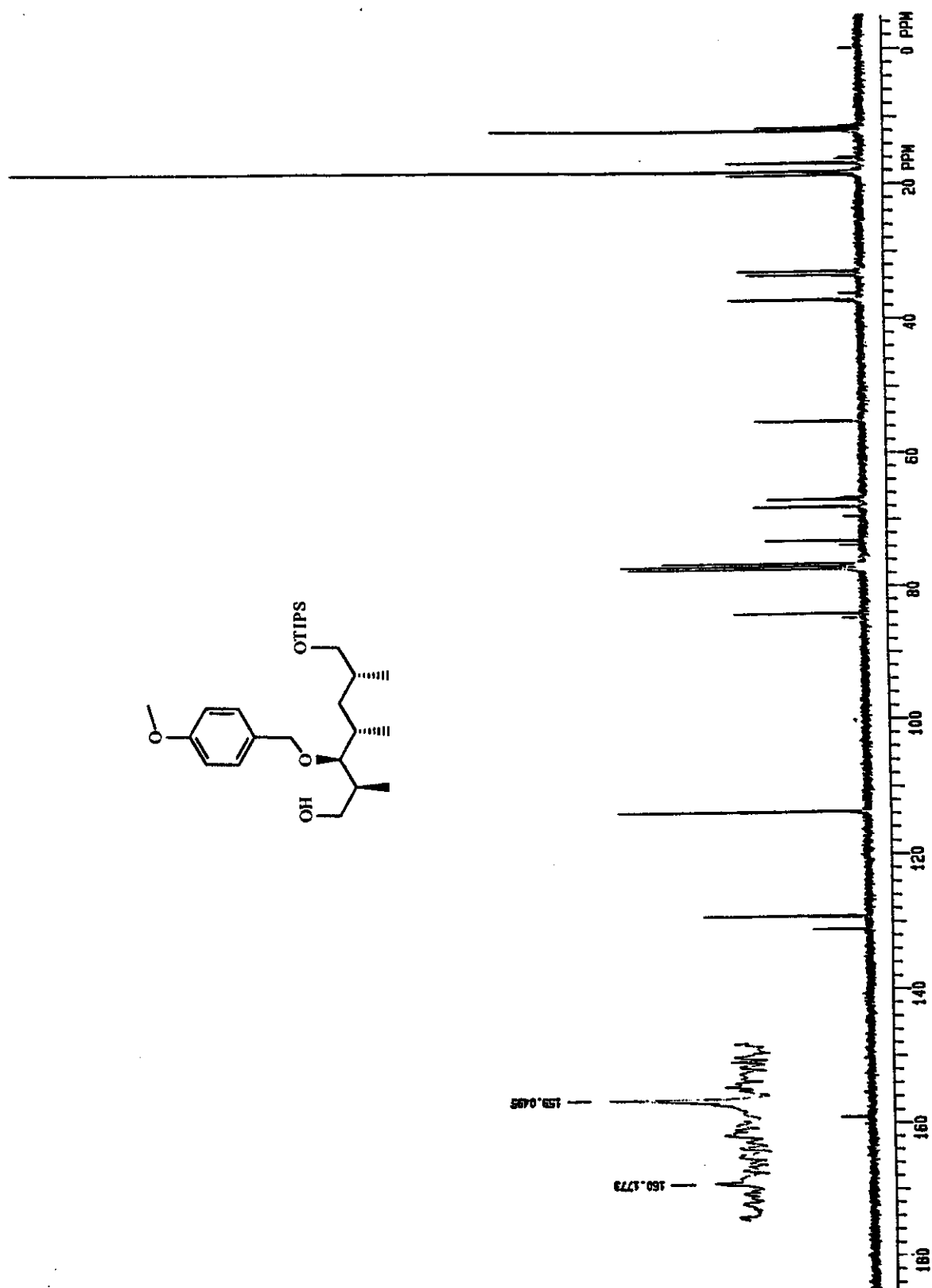
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 337

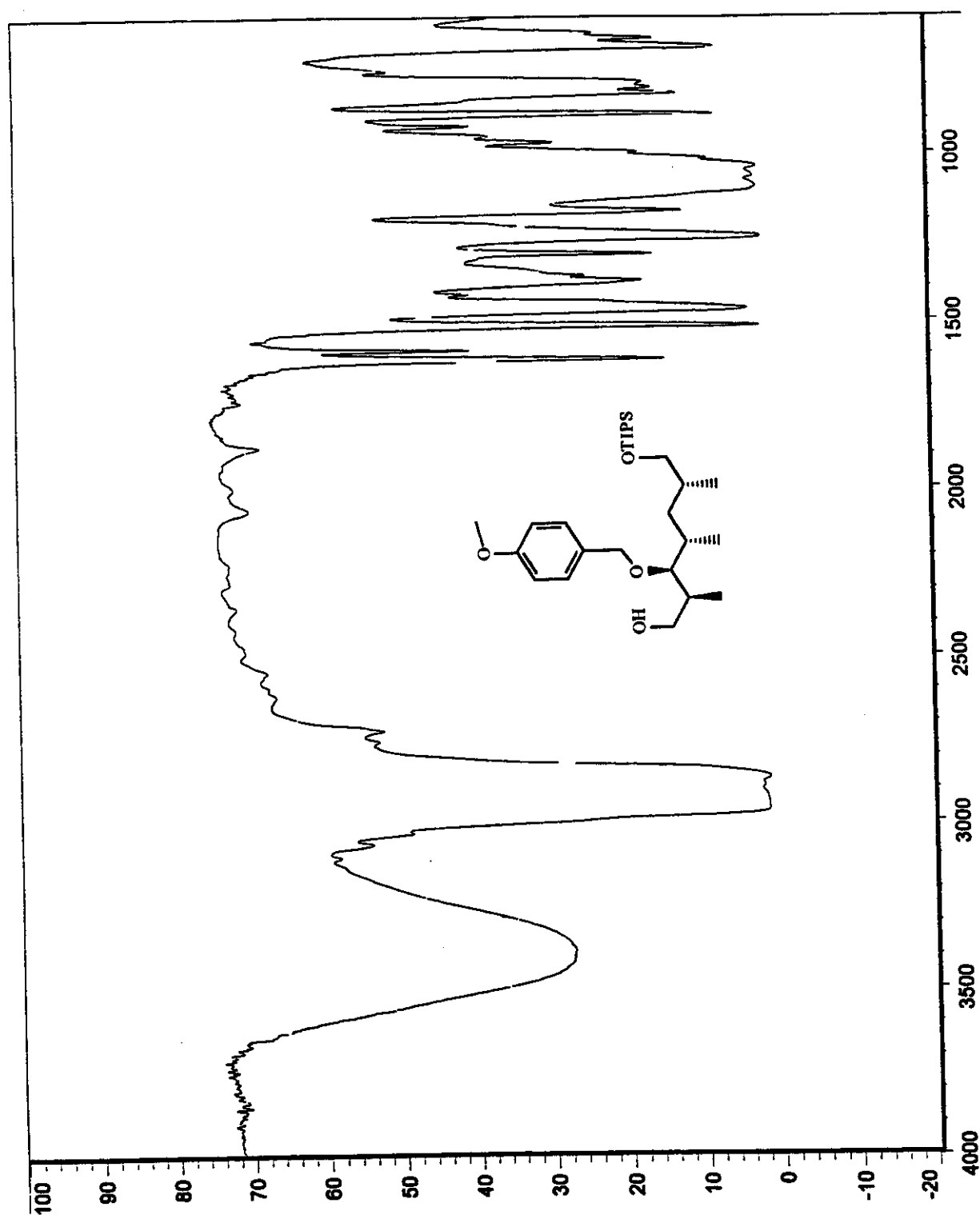


IV (Filme, NaCl) do composto 337

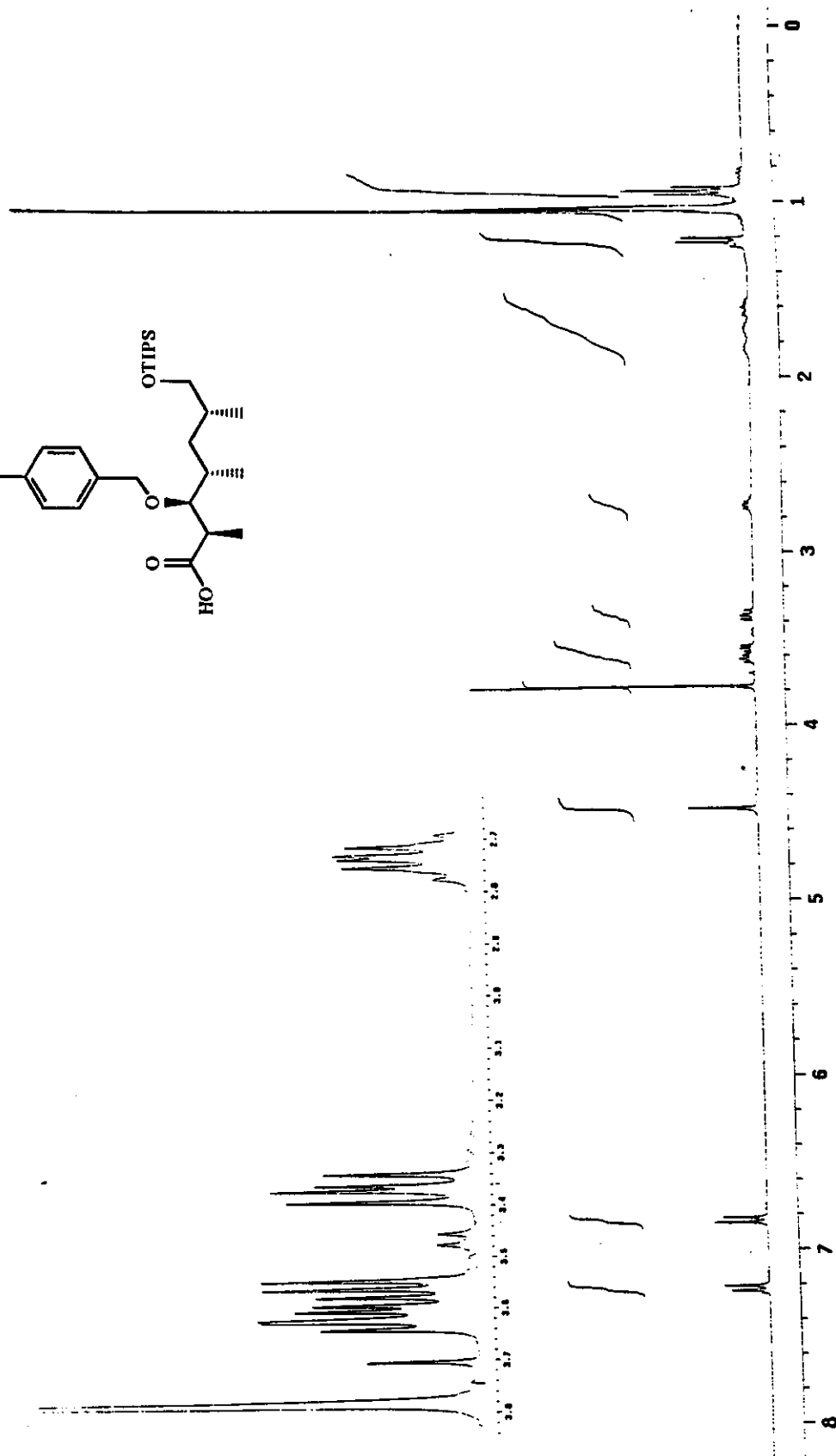
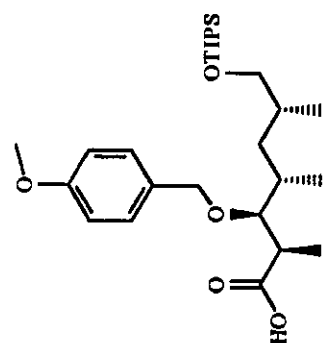


Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 338

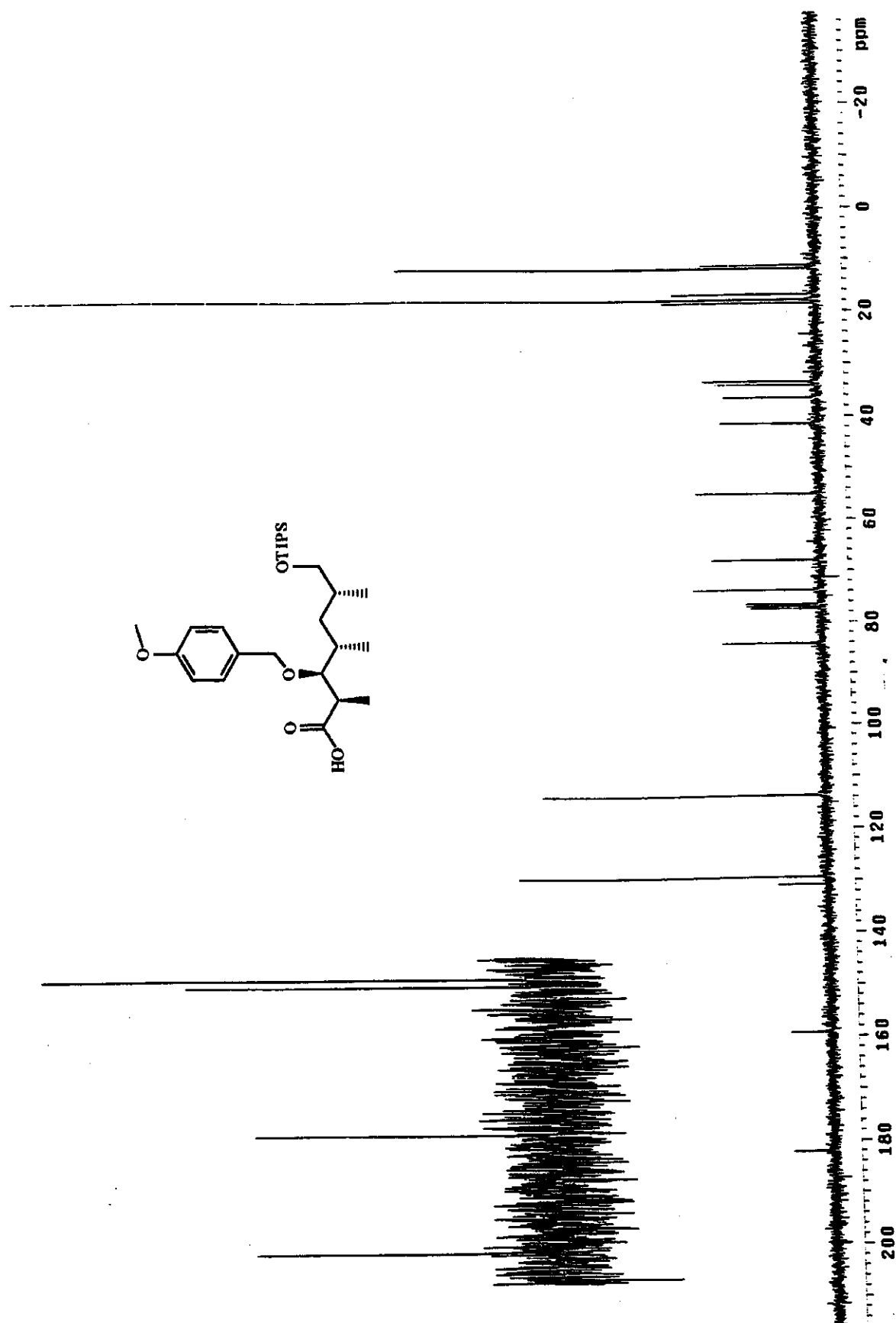
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl₃, 75MHz) do composto 338

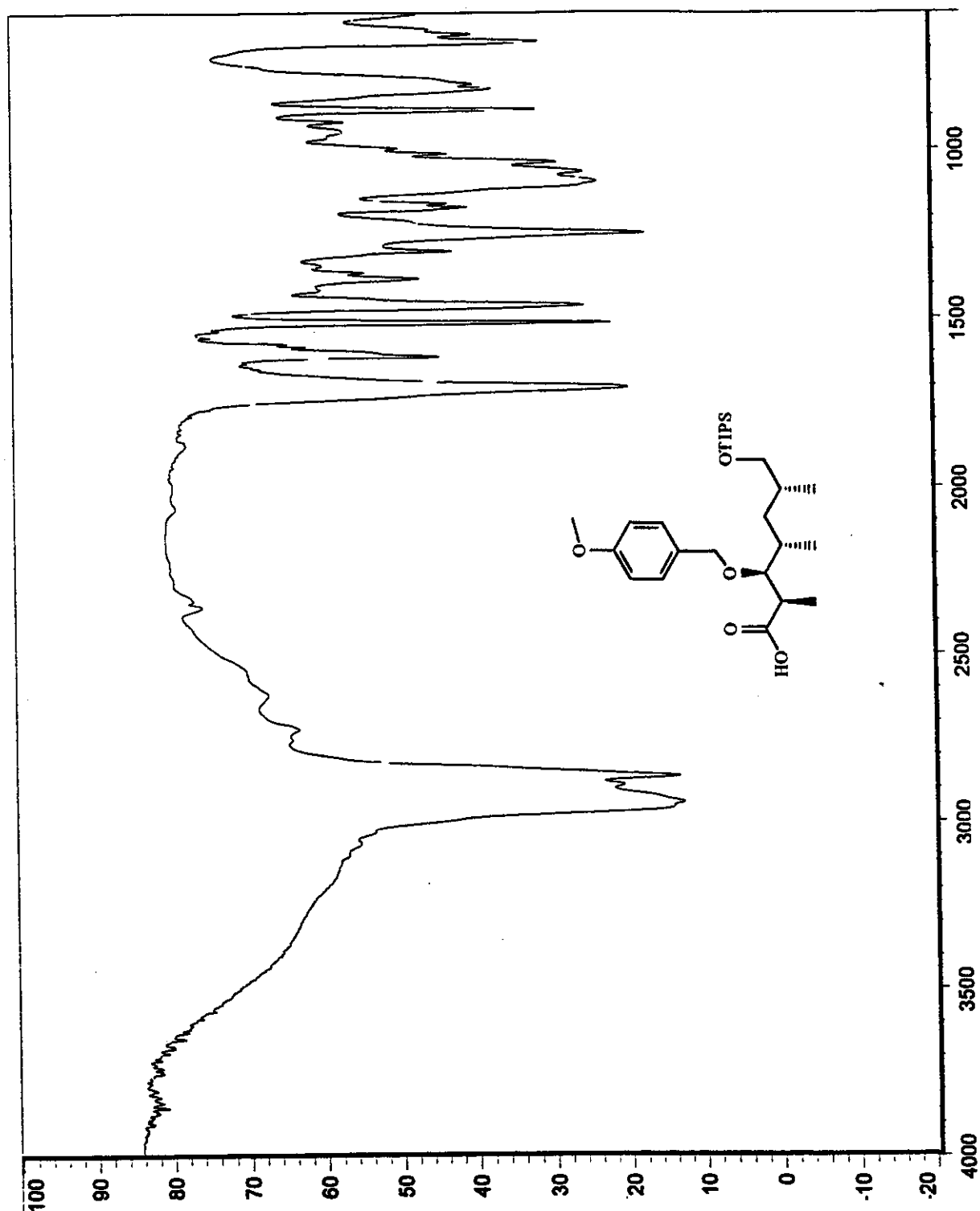


IV (Filme, NaCl) do composto 338

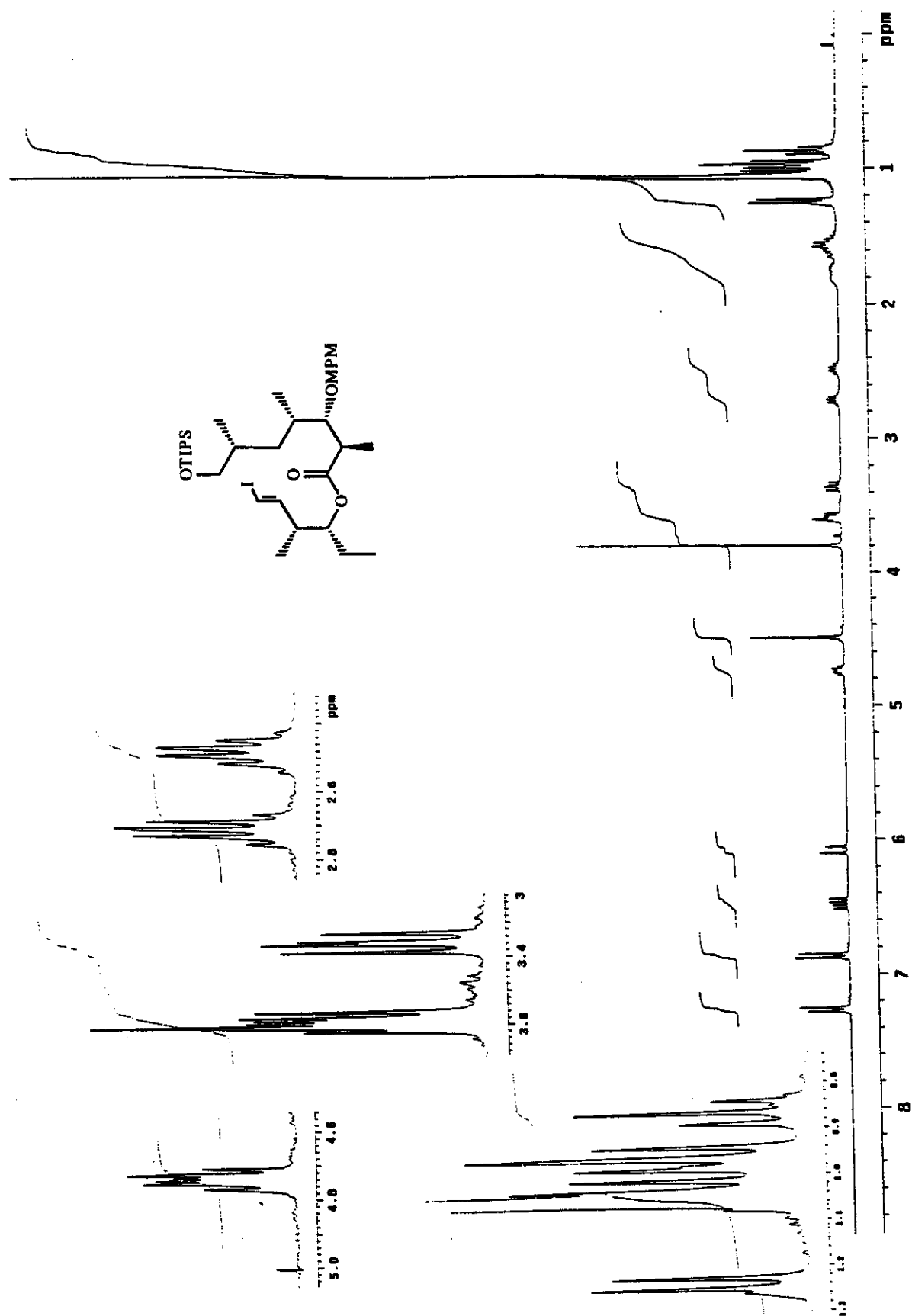


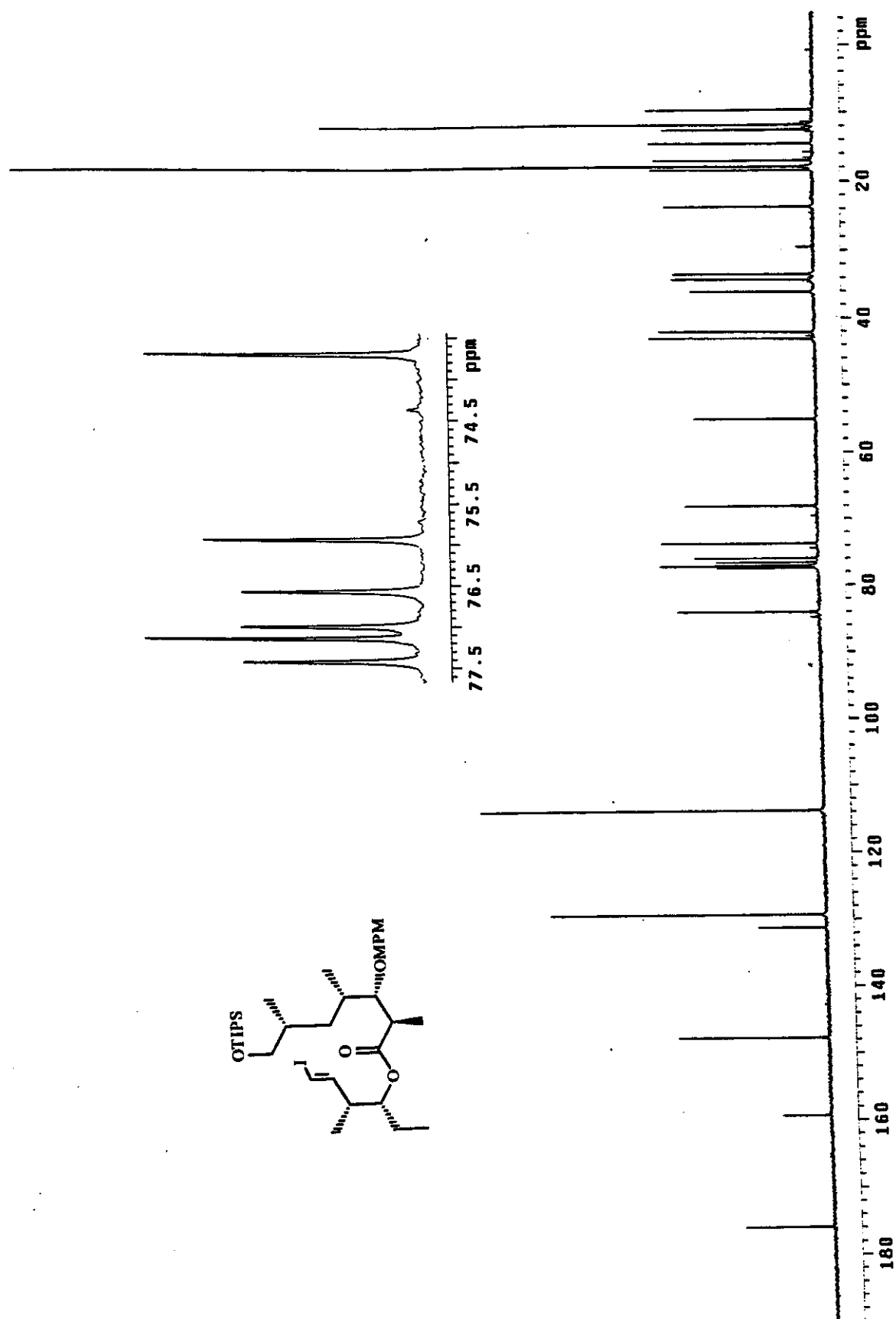
Espectro RMN-¹H (CDCl₃, 300MHz) do composto 339

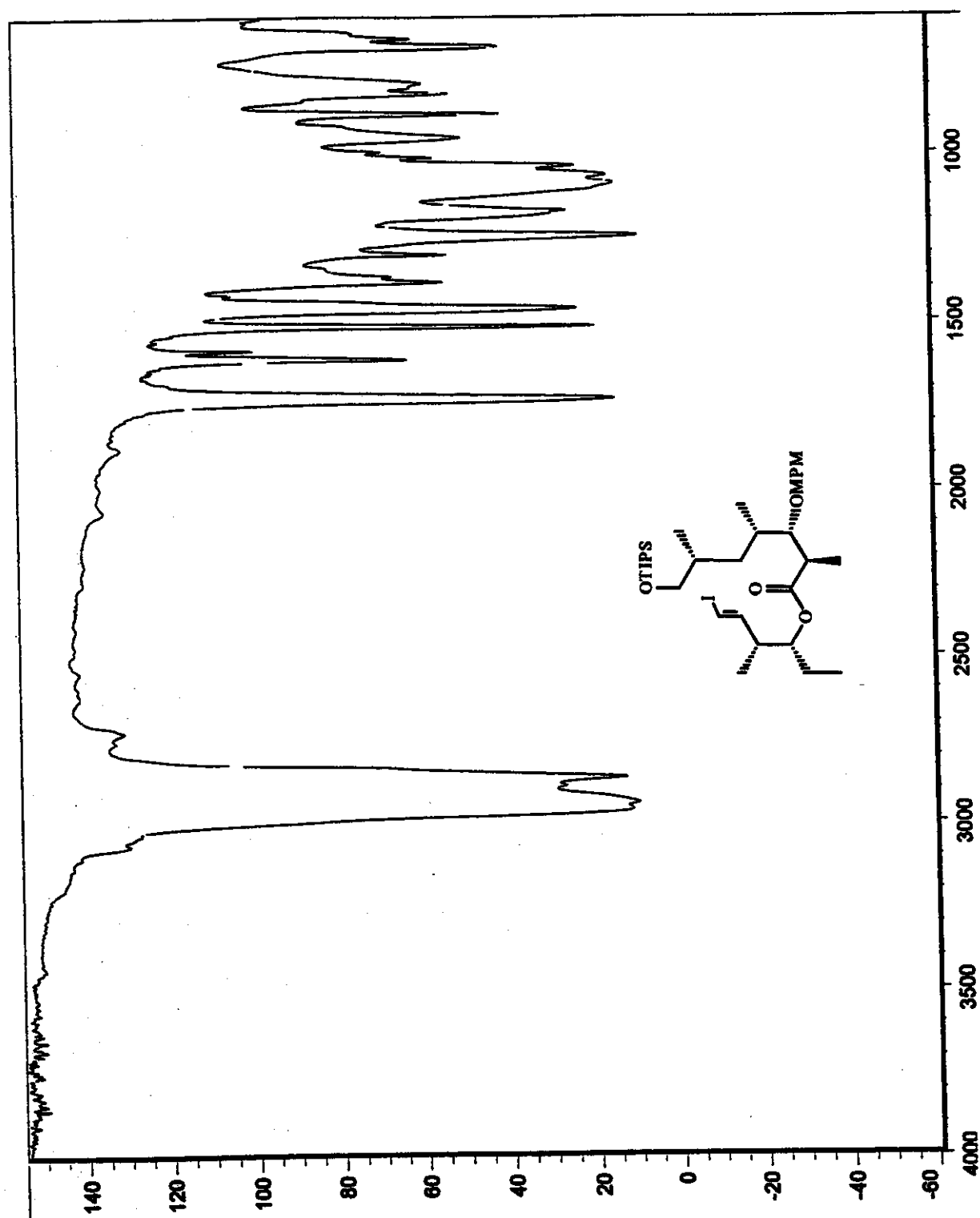
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 339



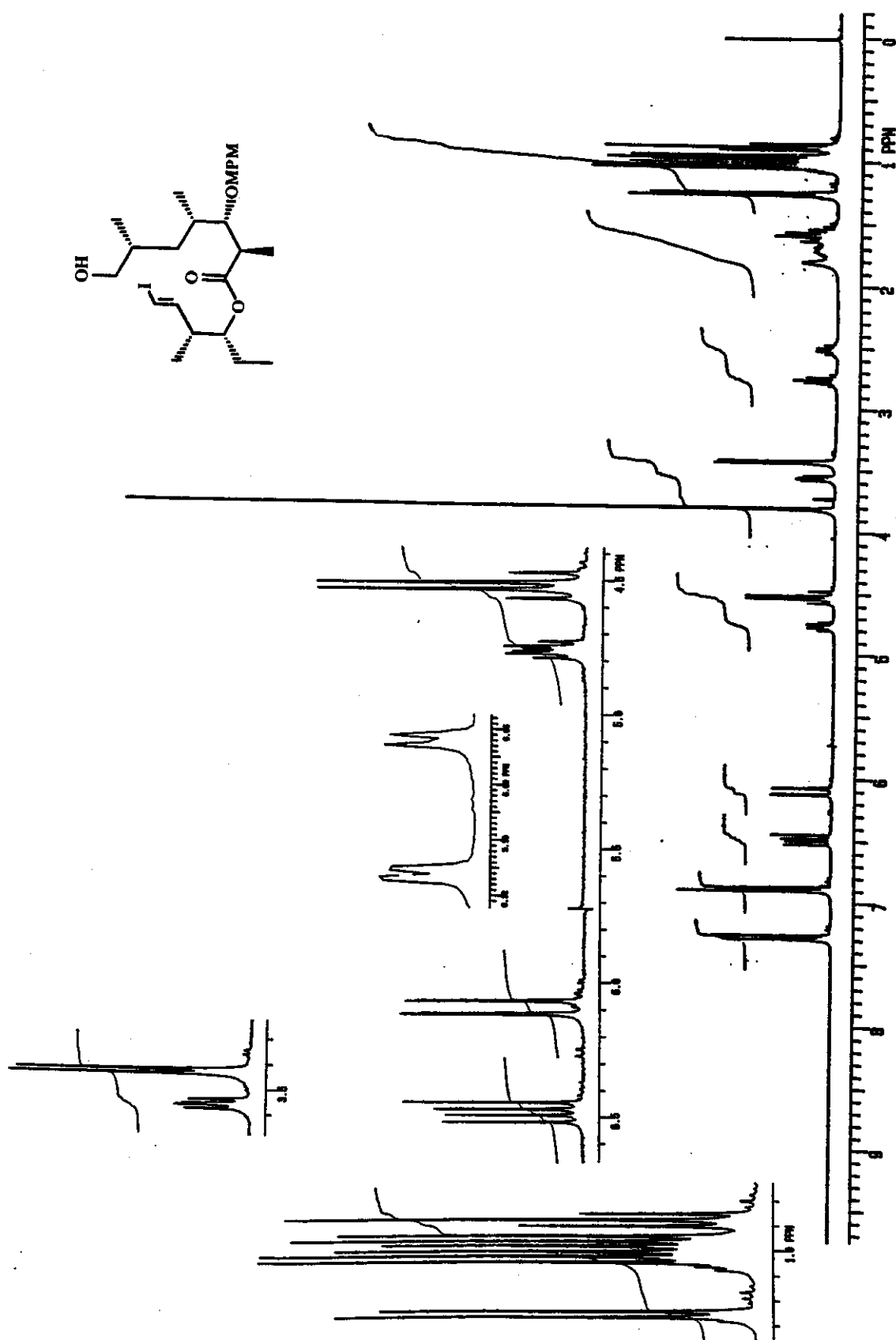
IV (Filme, NaCl) do composto 339

Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 362

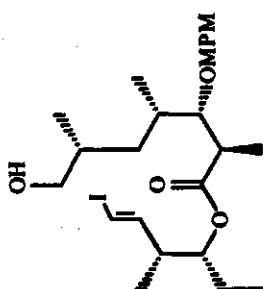
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 362



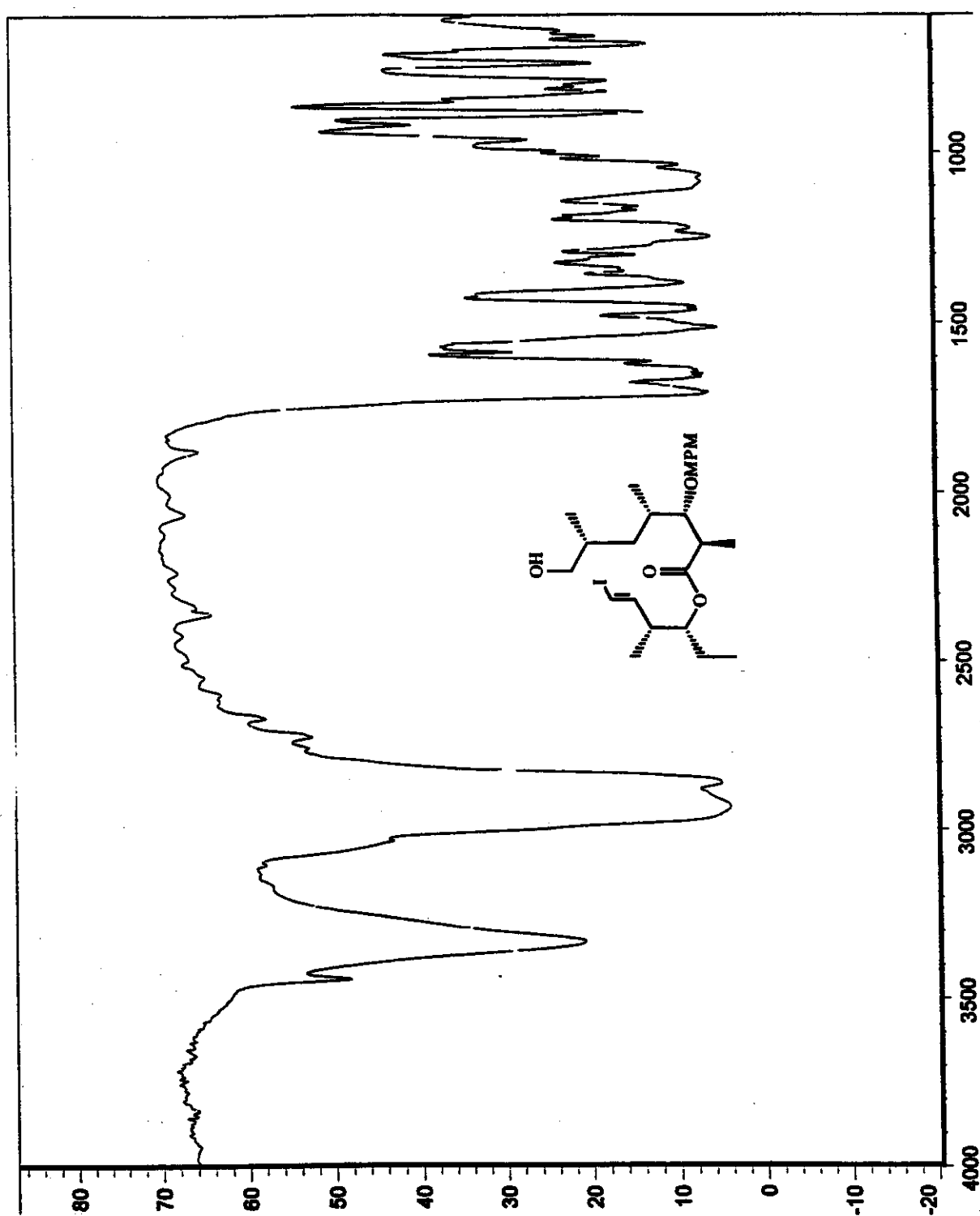
IV (Filme, NaCl) do composto 362



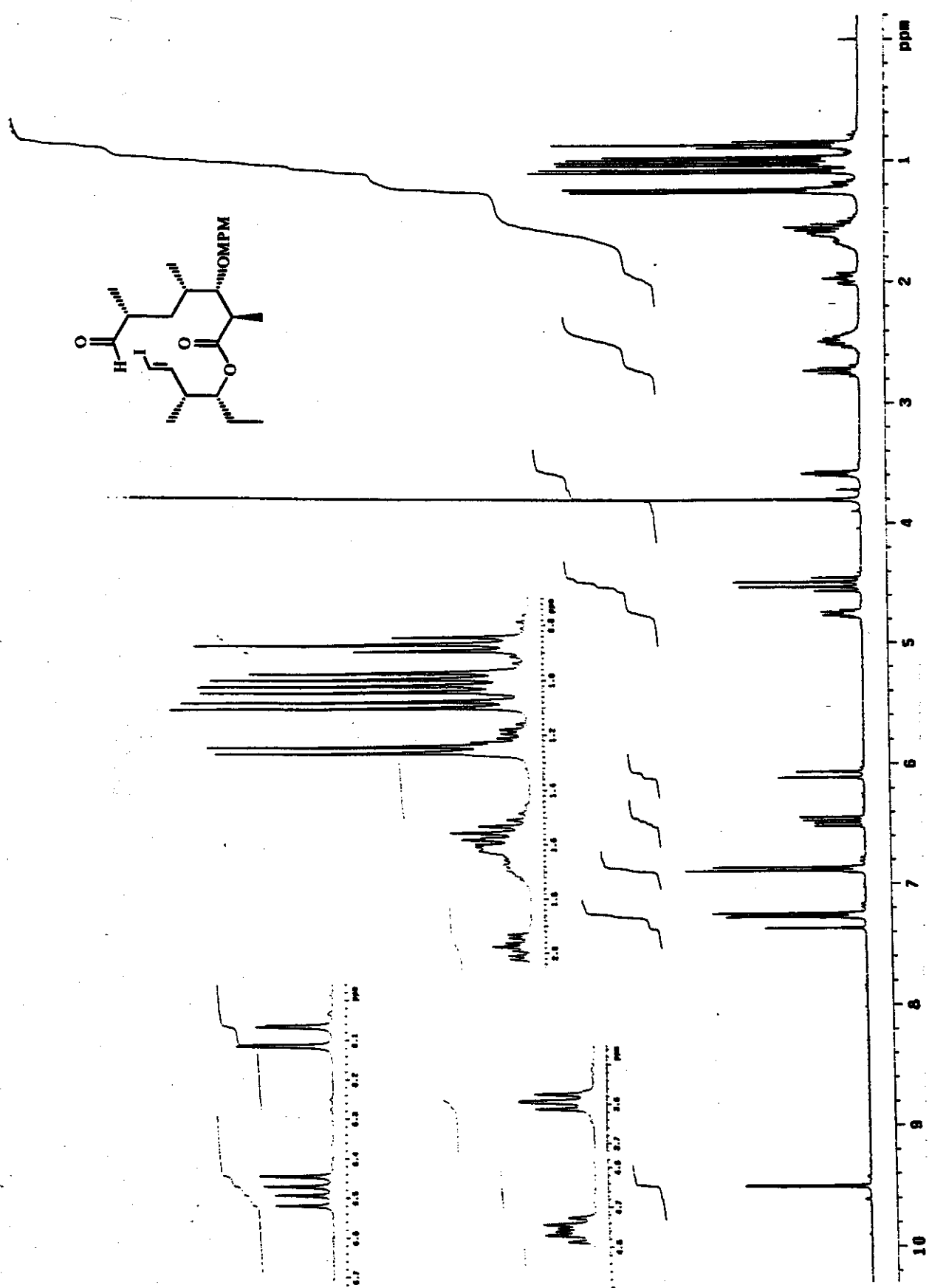
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 363



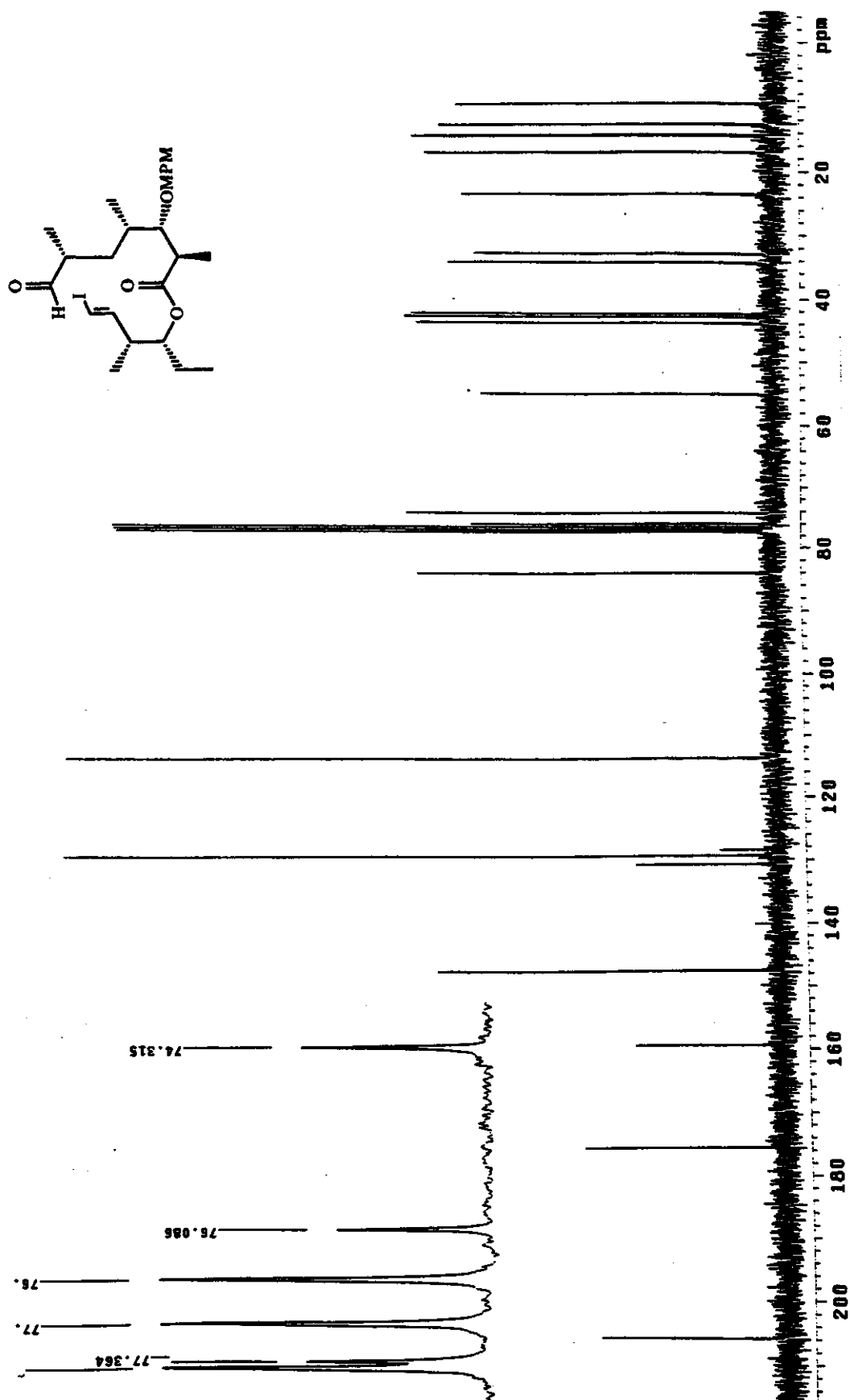
Espectro RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz) do composto 363



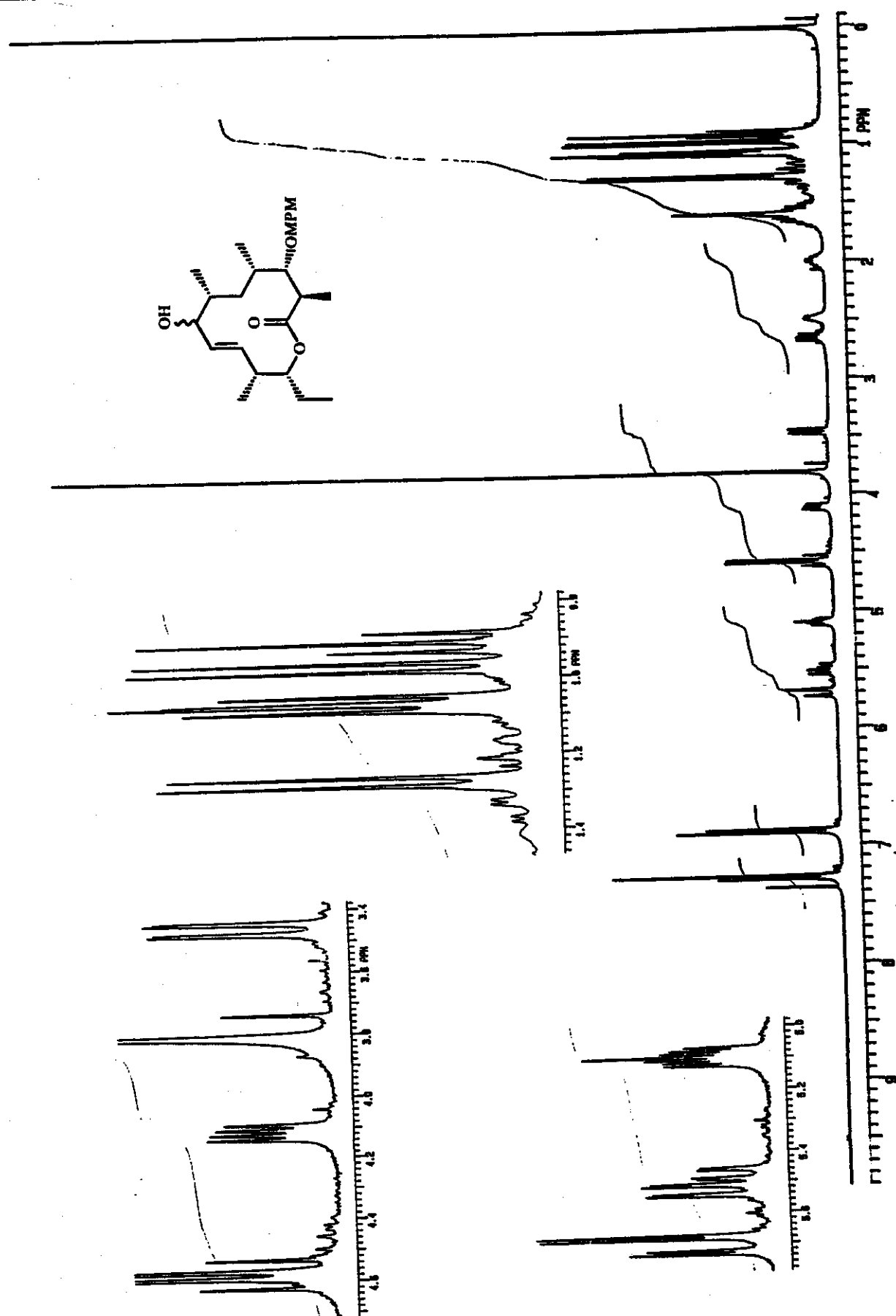
IV (Filme, NaCl) do composto 363



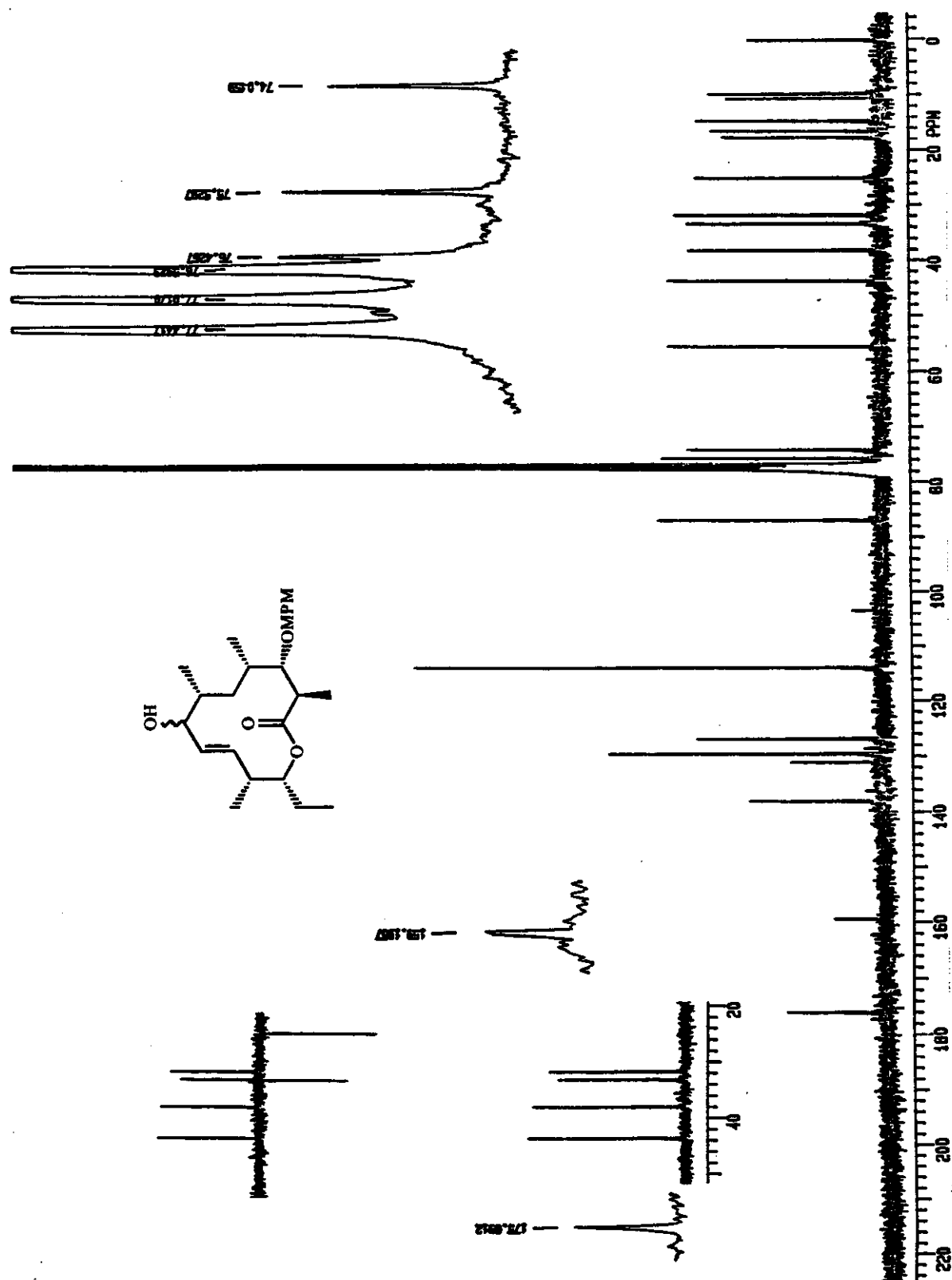
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 367



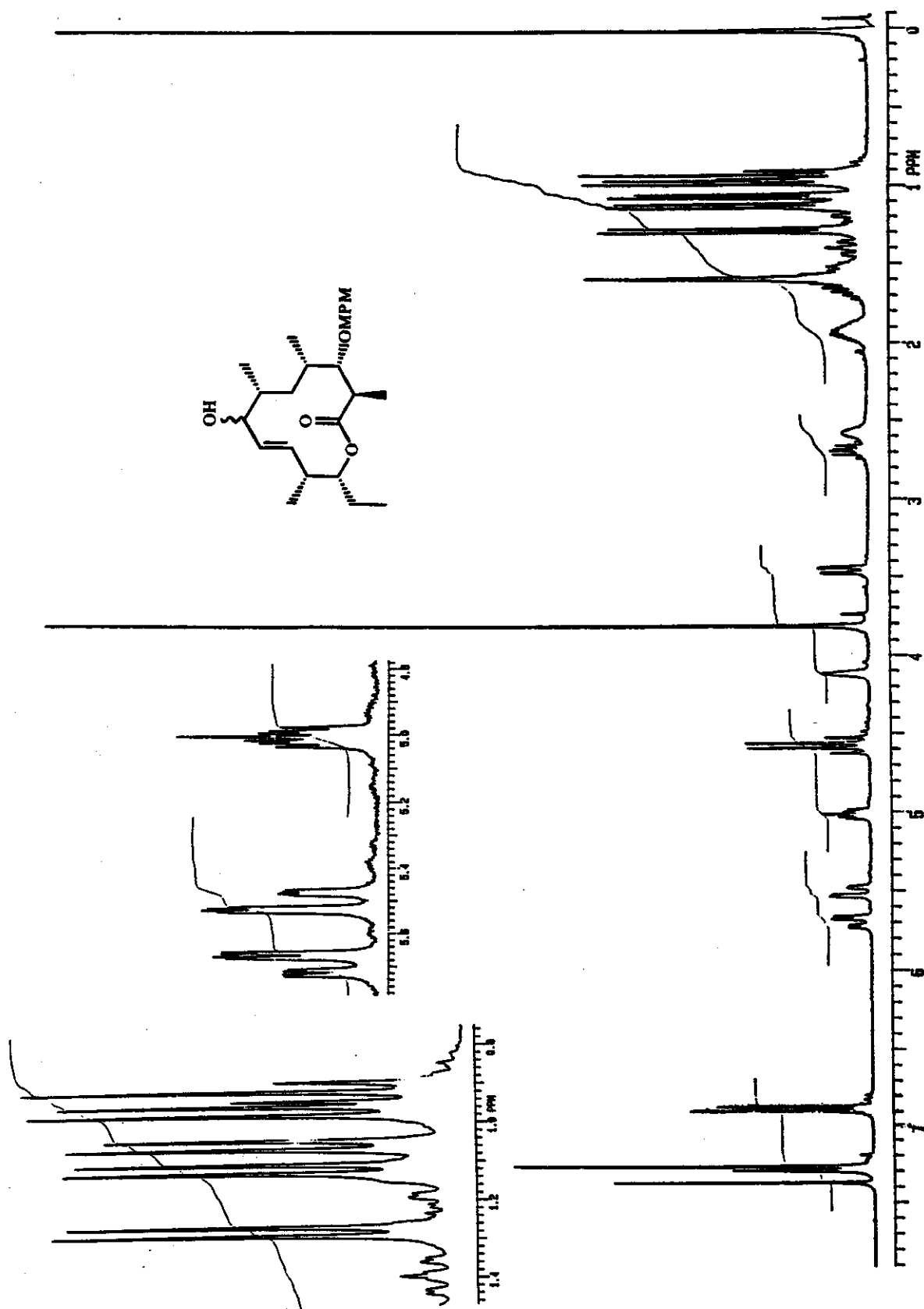
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl₃, 75MHz) do composto 367



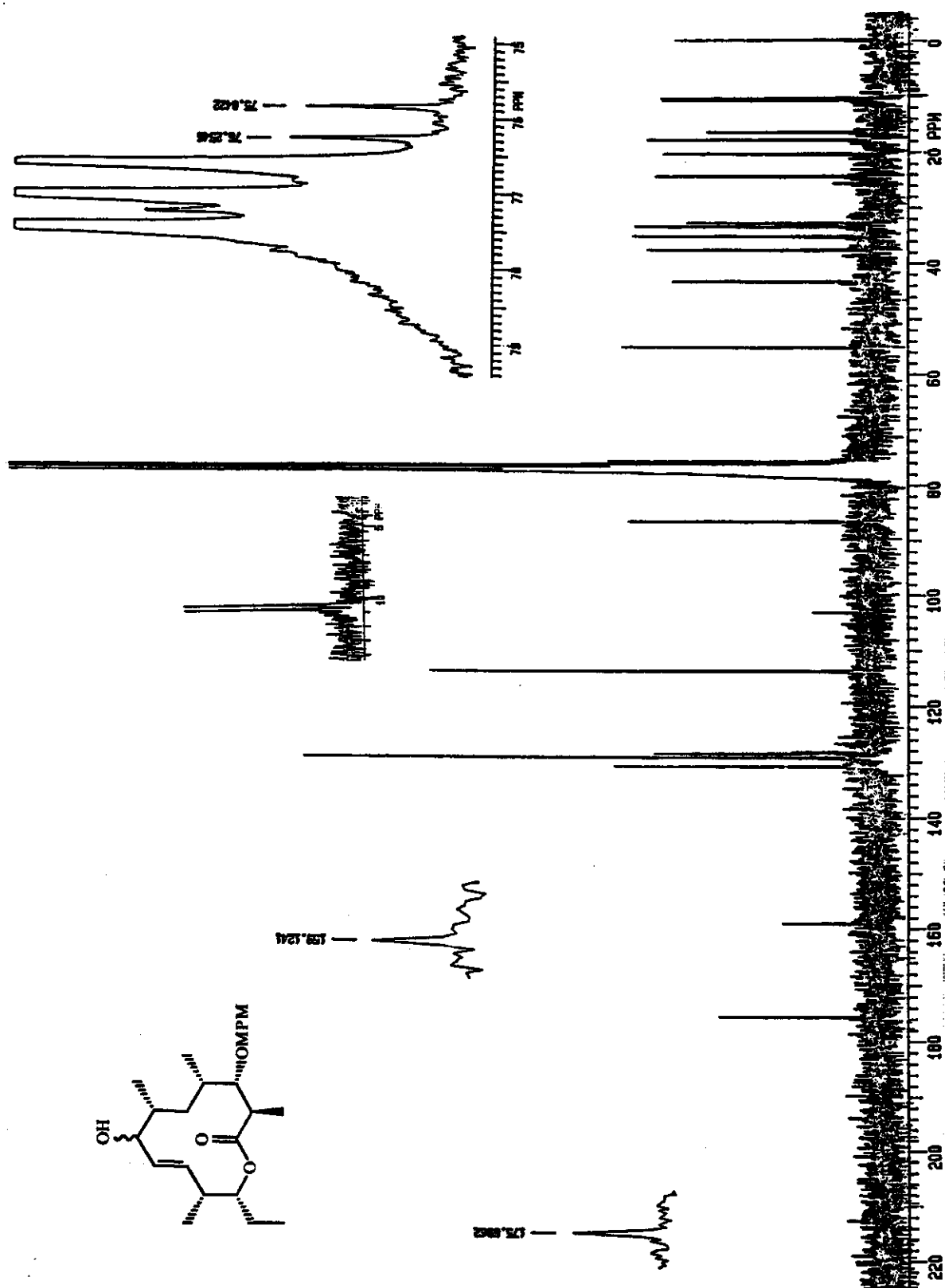
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 381, isômero menos polar.



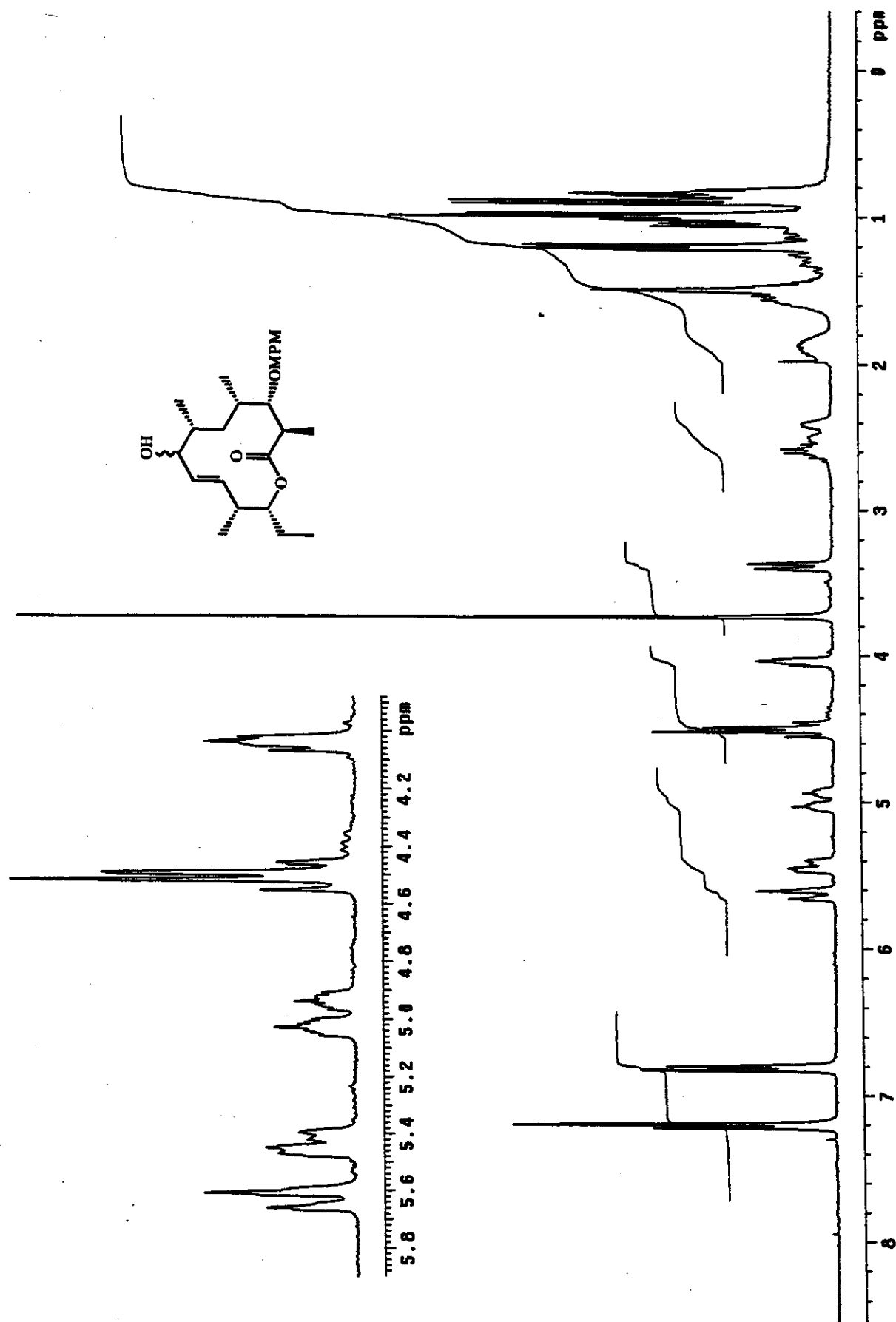
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 381, isômero menos polar.



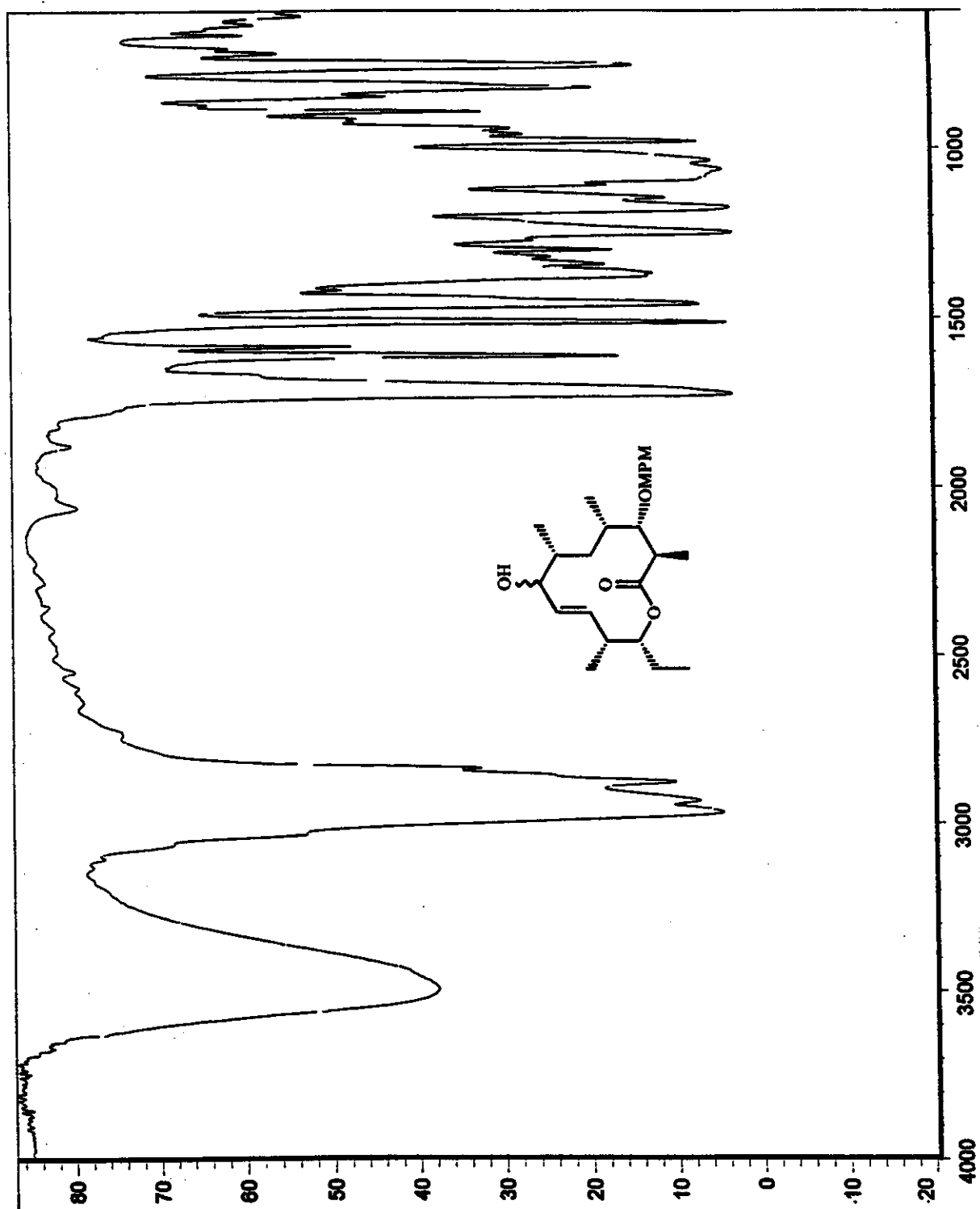
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 381, isômero mais polar



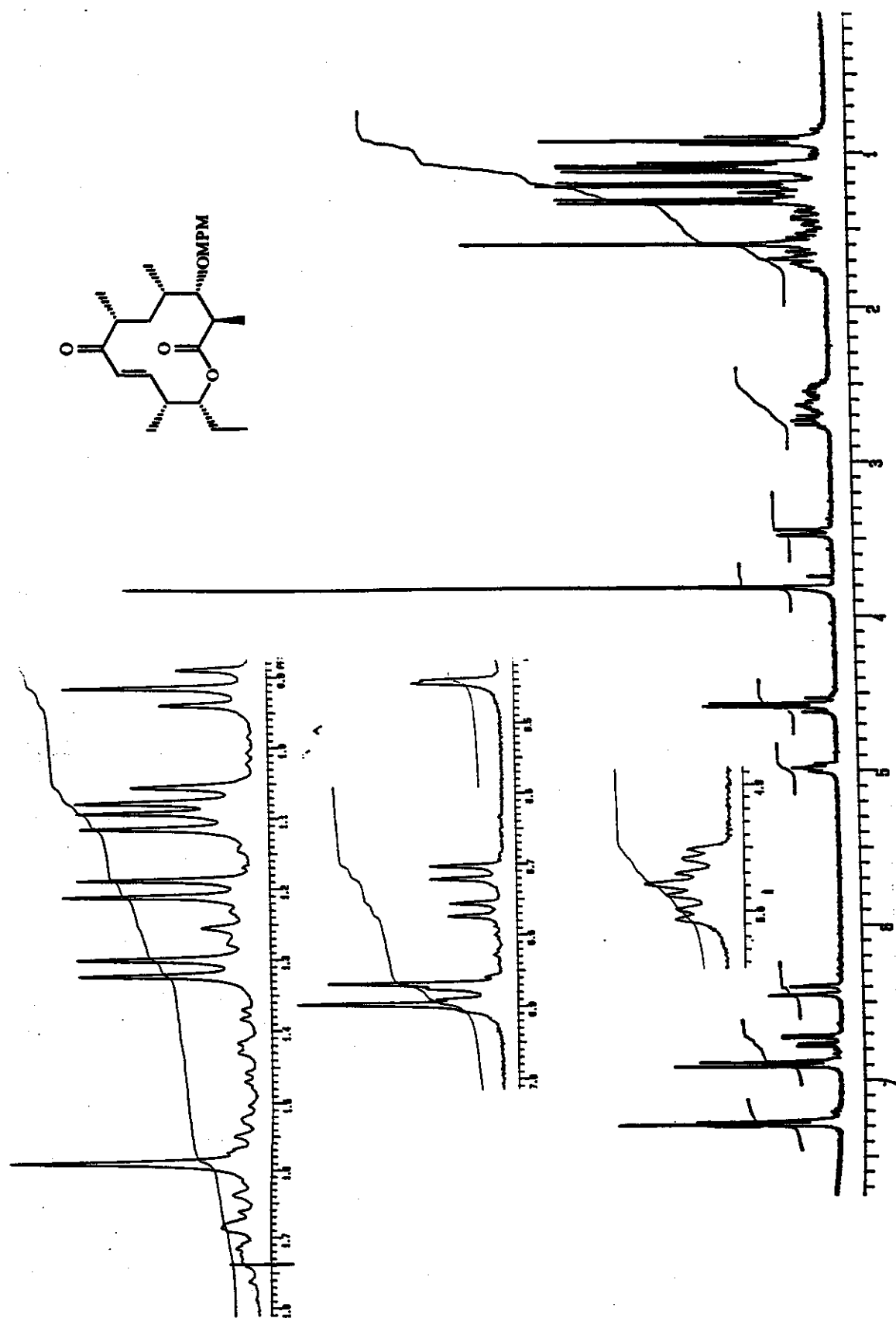
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 381, isômero mais polar



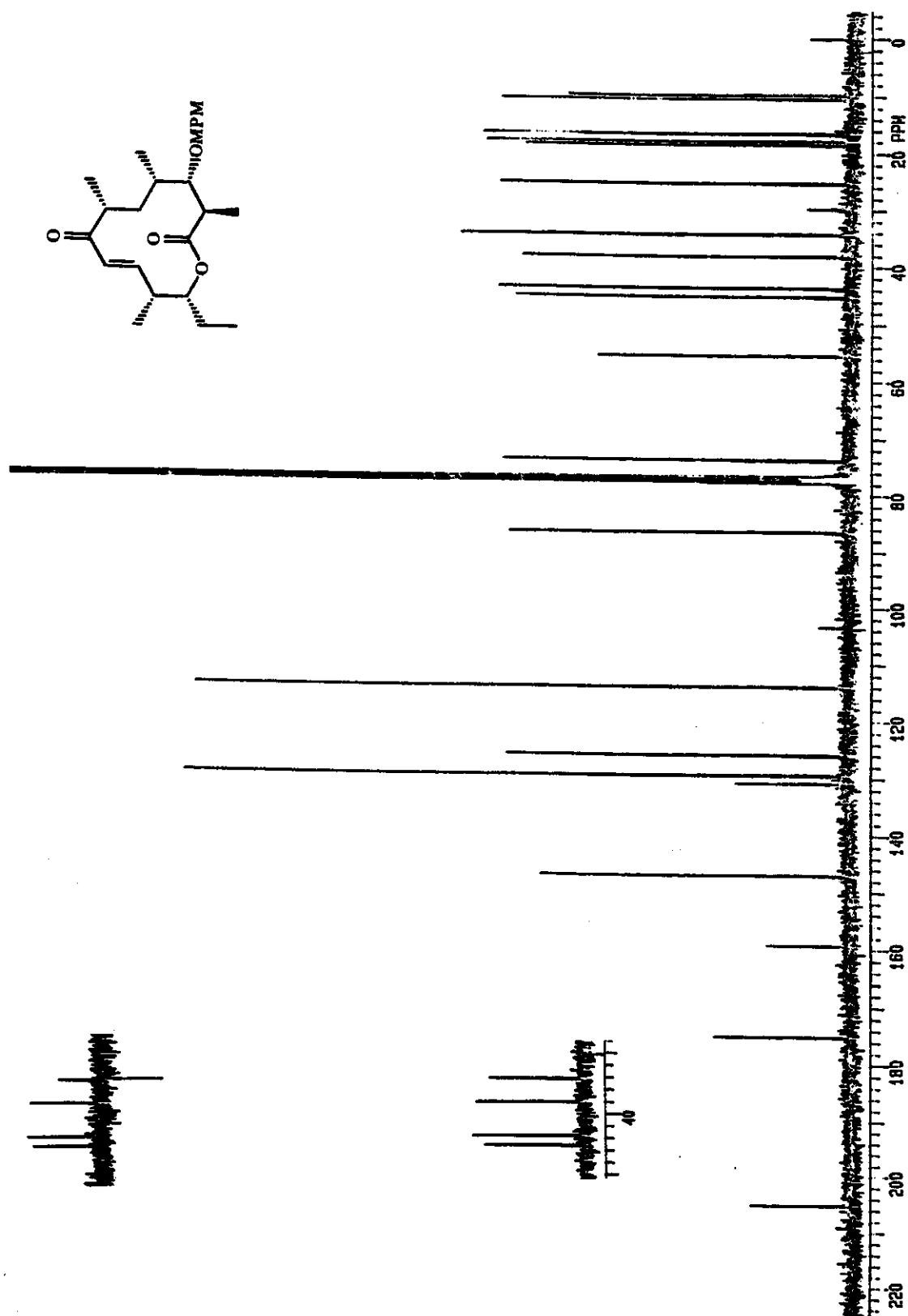
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 75MHz) do composto 381, mistura dos isômeros α e β -OH



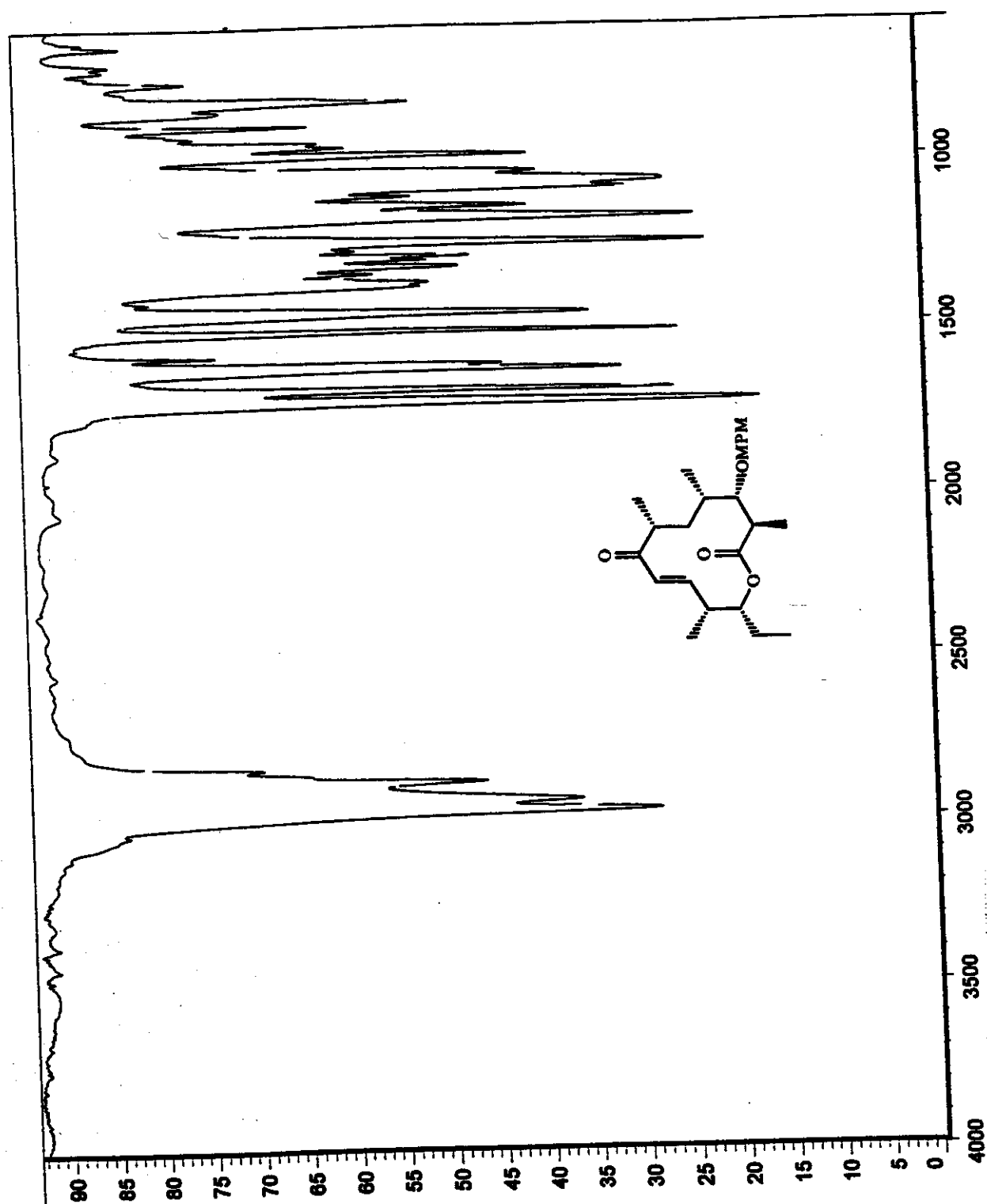
IV (Filme, NaCl) do composto 381, mistura dos isômeros α e β -OH



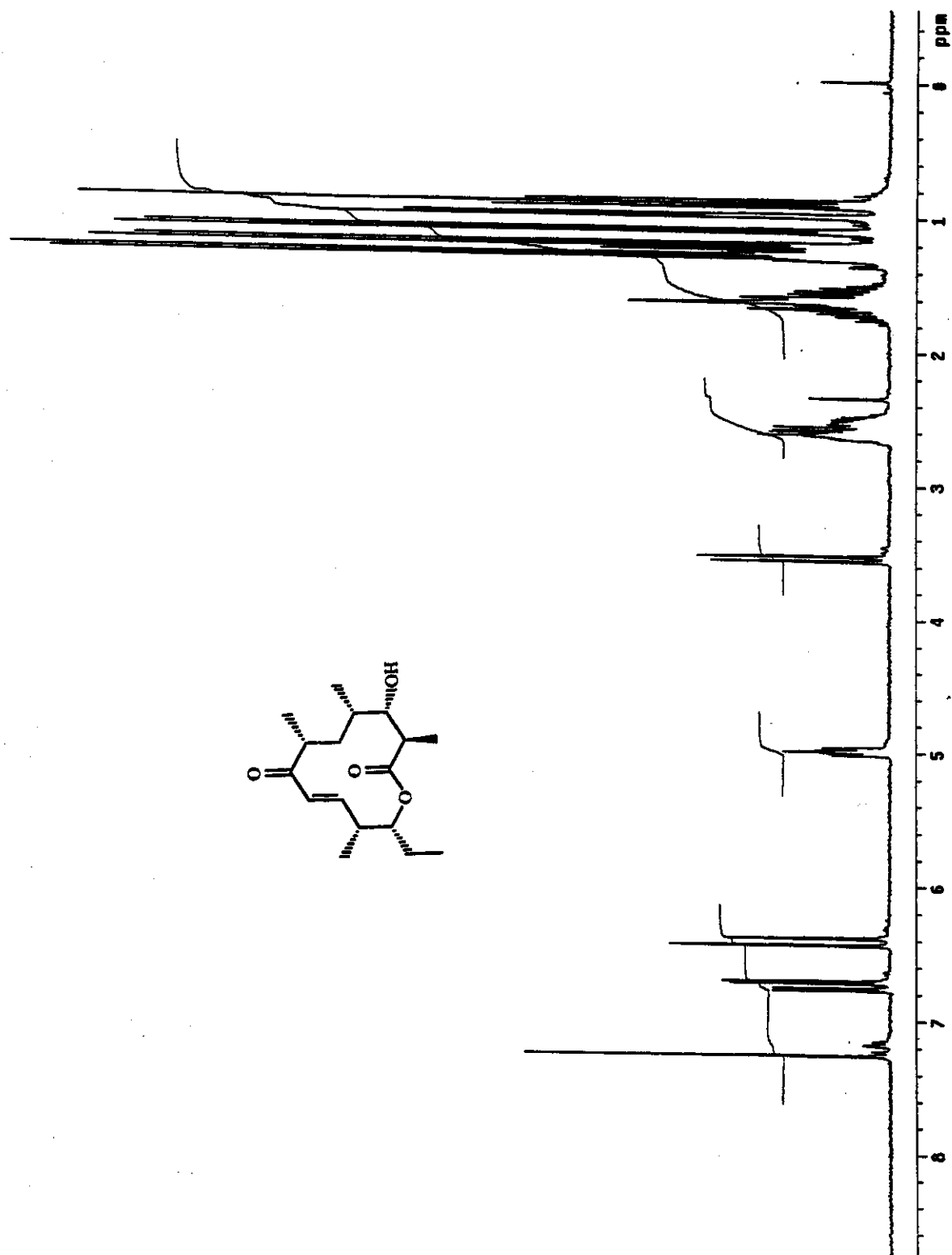
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 382



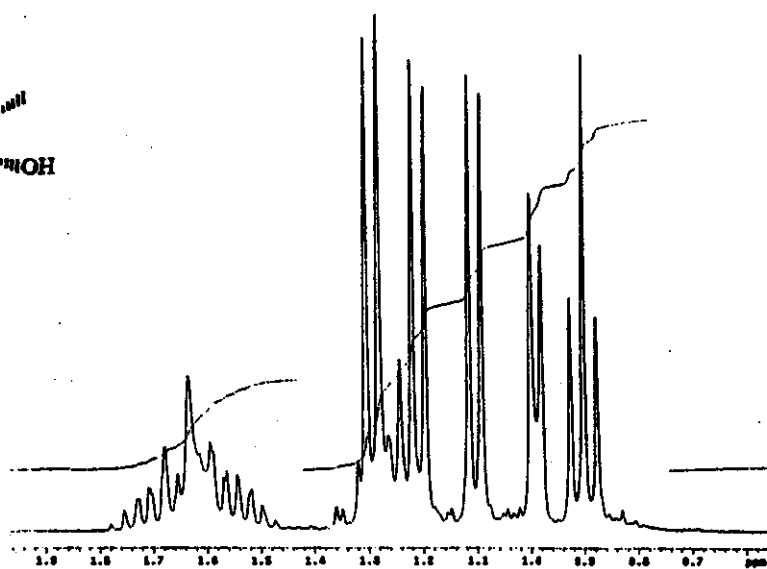
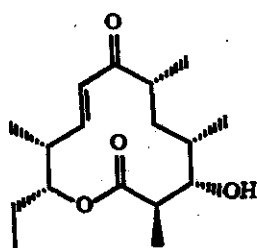
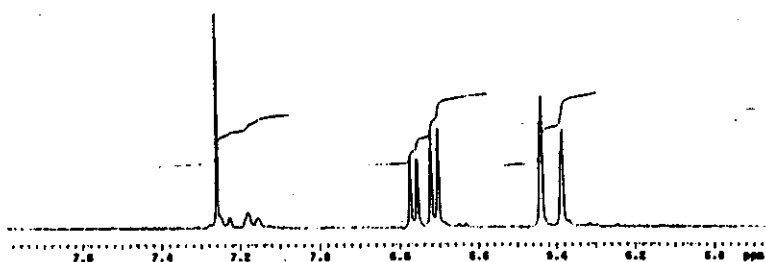
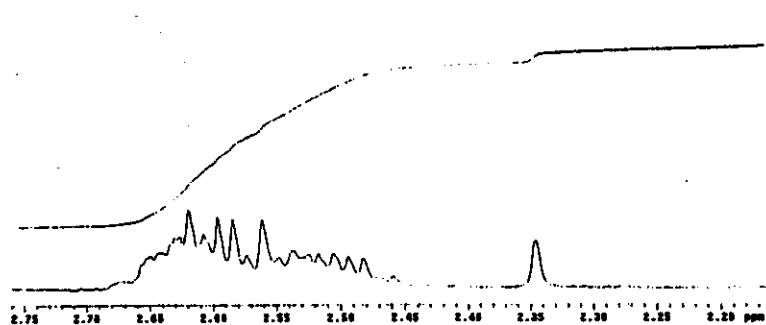
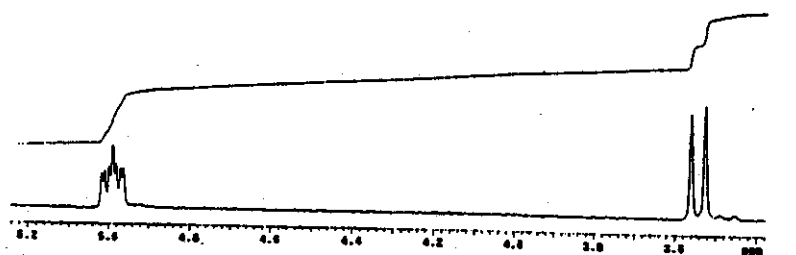
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 382



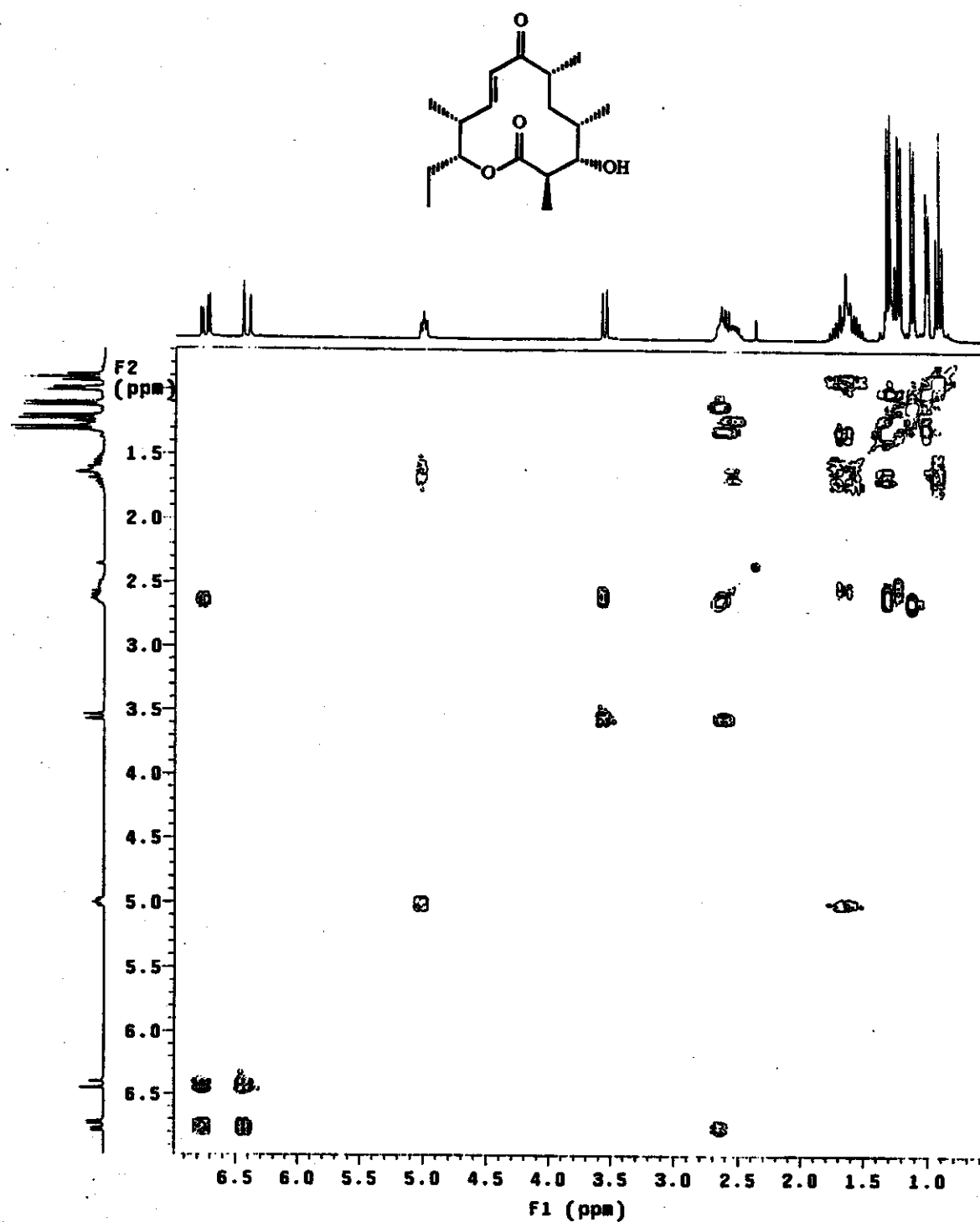
IV (Filme, NaCL) do composto 382



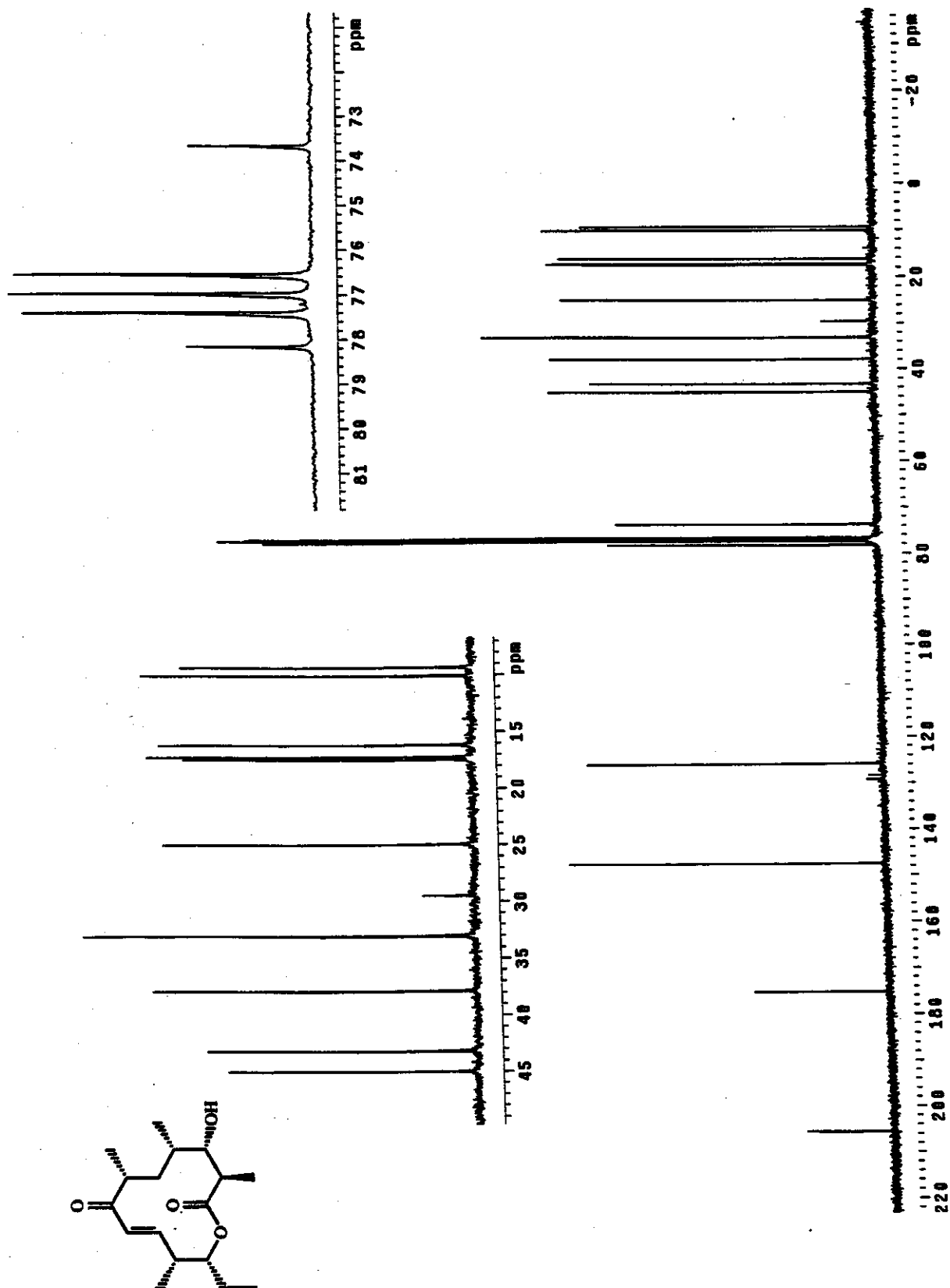
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 2c, 10-Desoximetinolideo



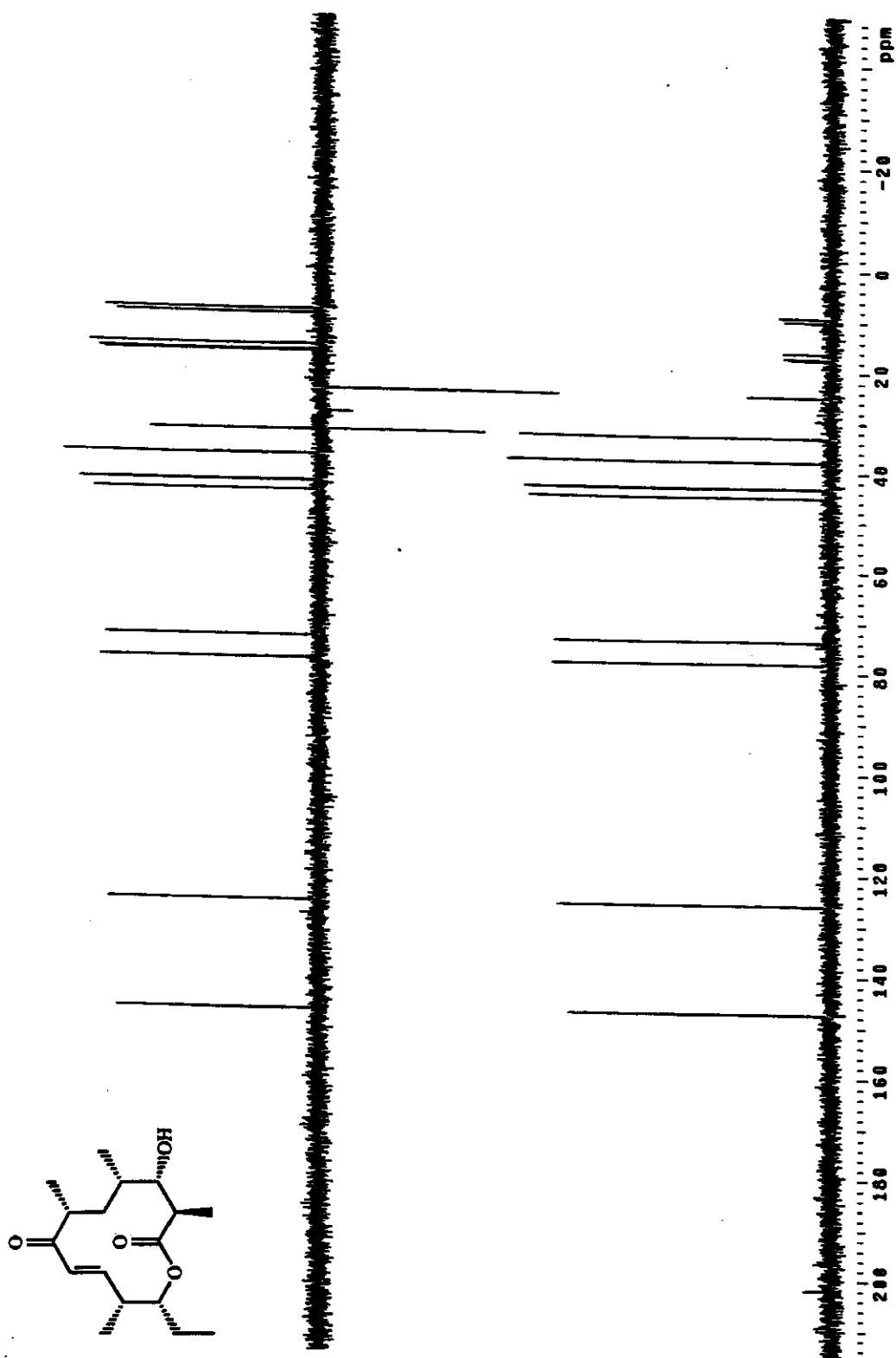
Espectro RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) com expansões, do composto 2c, (+)-10-Desoximetinolídeo



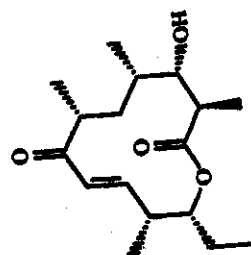
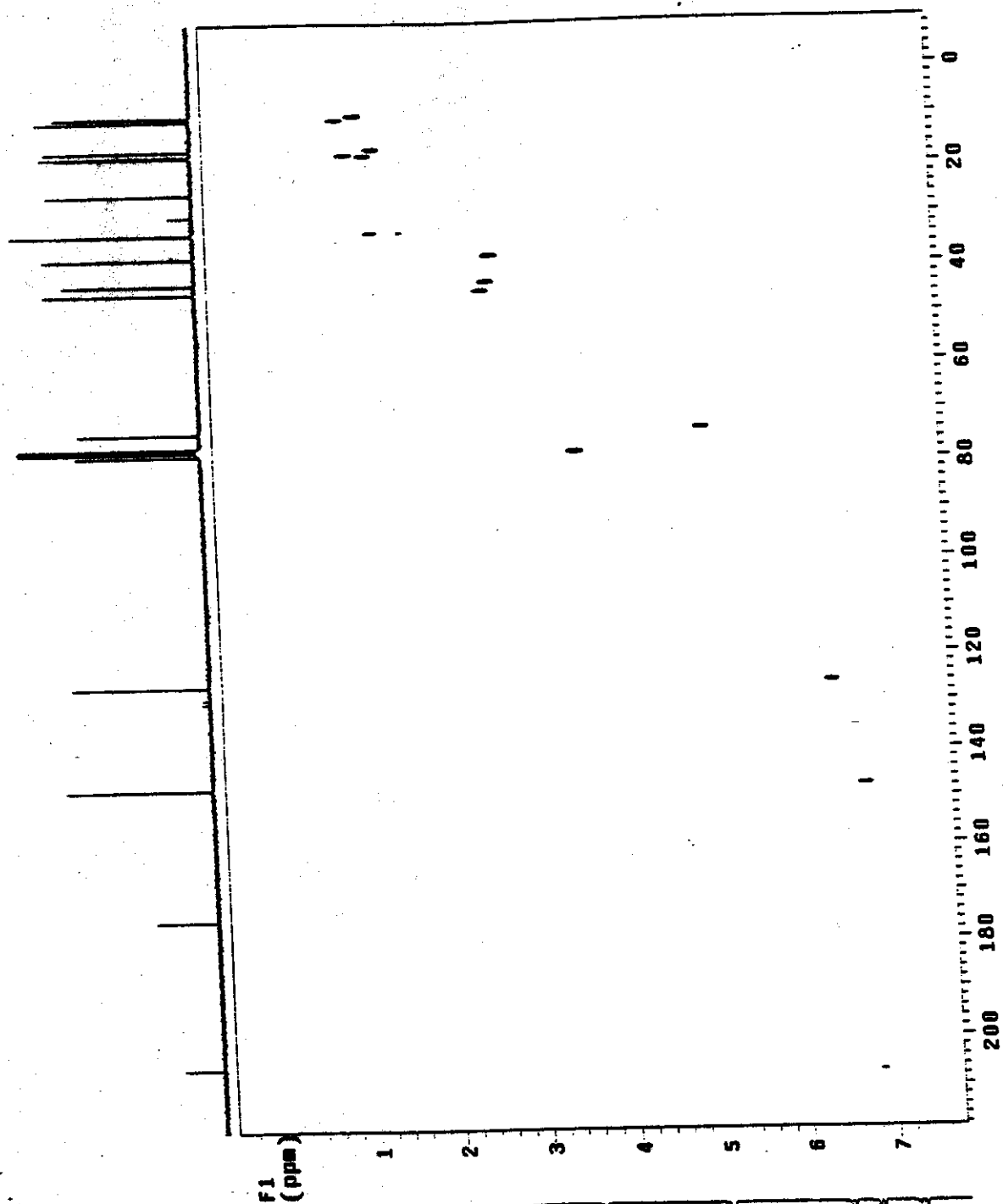
Espectro de COSY do compopsto 2c (+)-10-Desoximetinolídeo



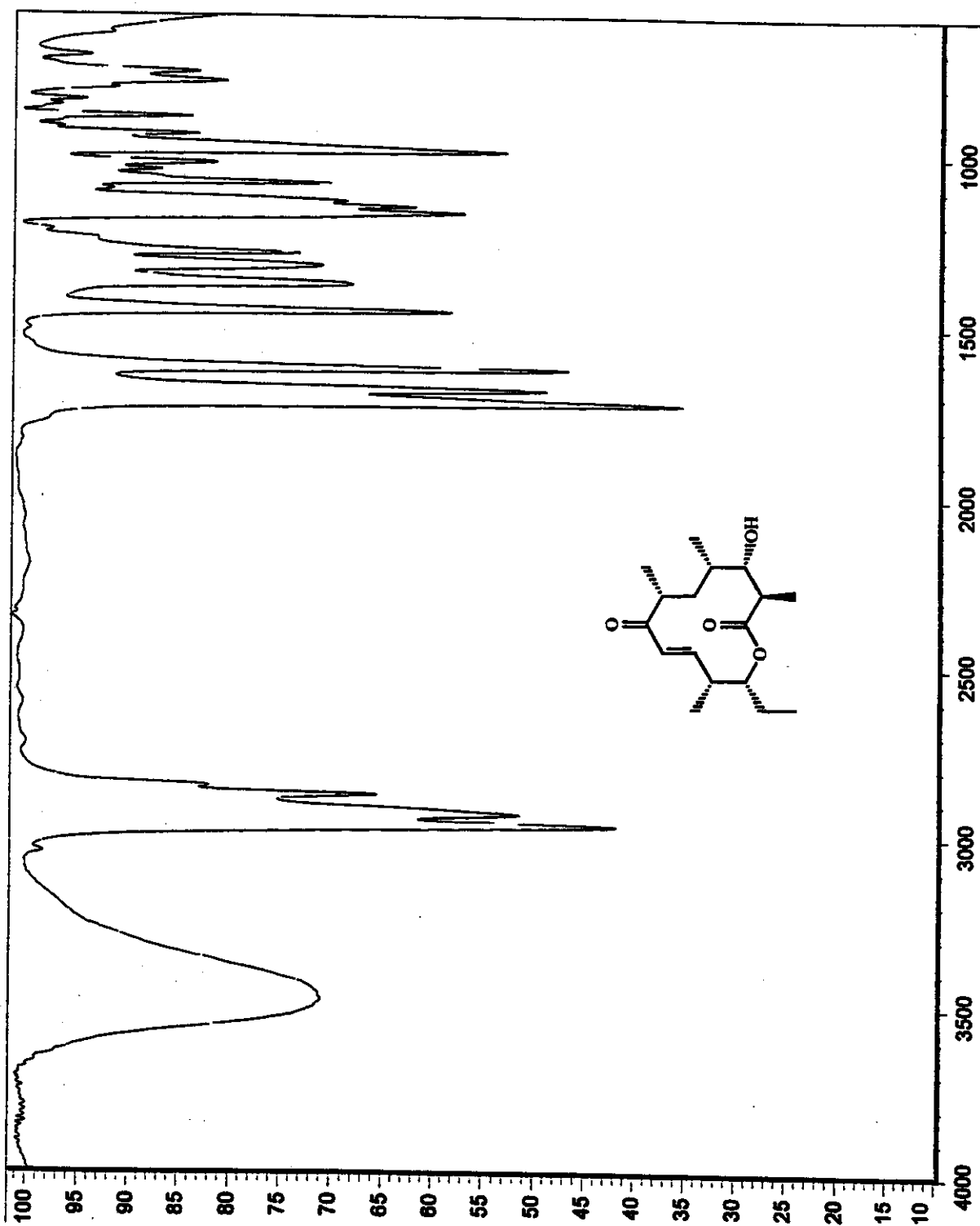
Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 2c, (+)-10-Desoximetinolideo



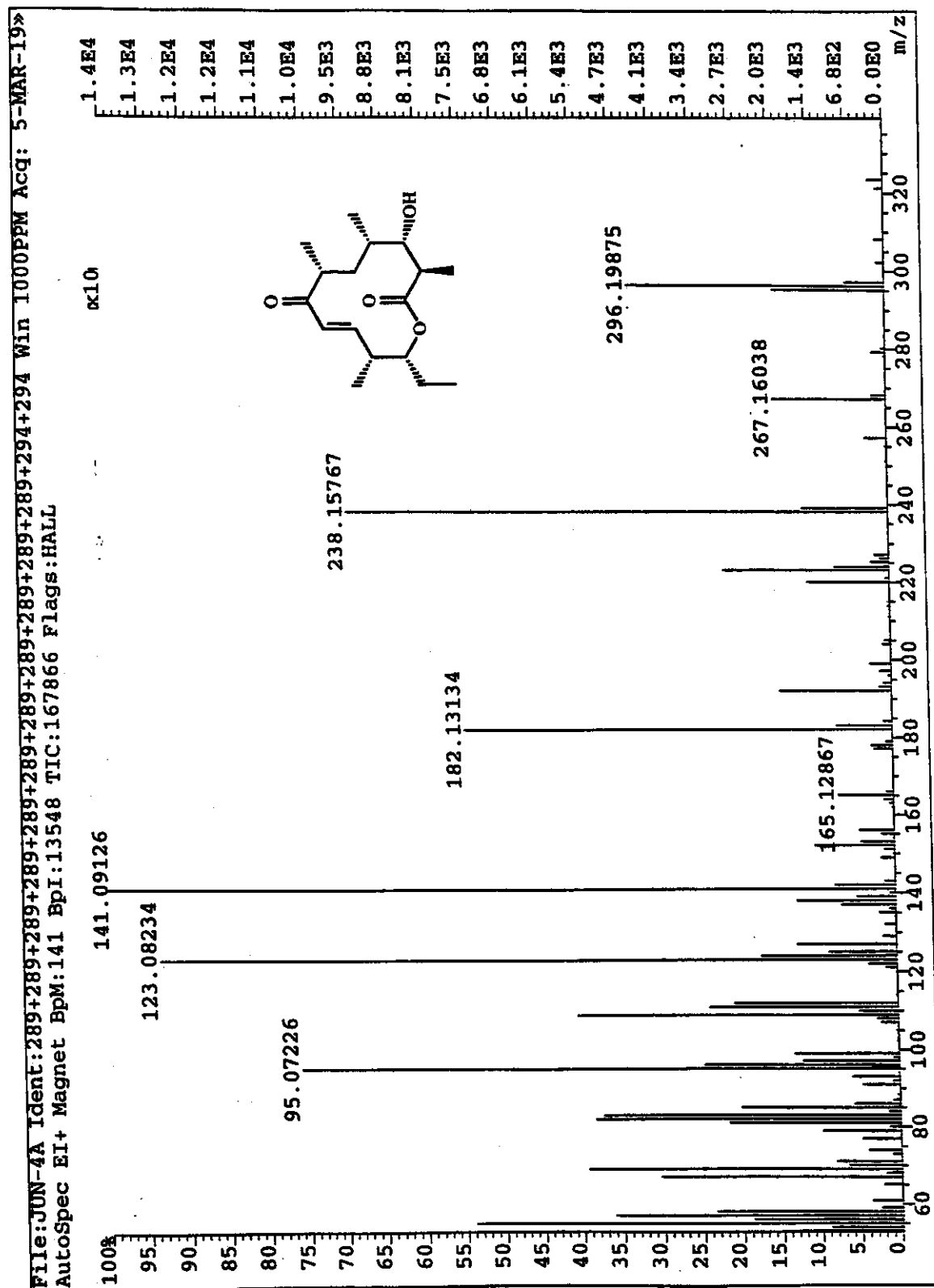
Espectro de DEPT 135° ; 90° do composto 2c, (+)-10-Desoximetinolídeo



Espectro de Hetcor do composto 2c, (+)-10-Desoximetinolídeo



IV (Filme, NaCl) do composto 2c, (+)-10-Desoximetinolideo



Espectro de Massa de alta resolução do composto 2c, (+)-10-Desoximetinolídeo