

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

**Uso e Estereoquímica da Reação Nozaki-Hiyama-Kishi na Formação de
Ligação C-C em Lactonas de 10 Membros. Sínteses Totais e
Enantiosseletivas da (-)-Decarestrictina D e (-)-Aspinolídeo B.**

Tese de Doutorado

Autor

Mauricio Moraes Victor

Orientador

Ronaldo Aloise Pilli

Campinas, 19 de maio de 2000



V665u
 Ex.
 COMBO DC/ 43352
 PROC. 248/2000
 C ☐ D ☒
 PREÇO R\$ 11,00
 DATA 03/01/2001
 N.º CPD.

**HA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
 BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA**

V665u

Victor, Mauricio Moraes

Uso e estereoquímica da reação Nozaki-Hiyama-Kishi na formação de ligação C-C em lactonas de 10 membros. Sínteses totais e enantiosseletivas da (-)-Decarestrictina D e (-)-Aspinolídeo B / Mauricio Moraes Victor. -- Campinas, SP: [s.n], 2000.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Decanolídeo. 2. Organocromo.
 3. Ciclização. 4. Síntese total. I. Pilli, Ronaldo Aloise. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Indivisíveis

Mário Quintana

*O meu primeiro amor sentávamos numa pedra
Que havia num terreno baldio entre as nossas casas.
Falávamos de coisas bobas,
Isto é, que a gente grande achava bobas
Como qualquer troca de confidências entre crianças de cinco anos.*

Crianças...

*Parecia que entre um e outro nem havia ainda separação de sexos
A não ser o azul imenso dos olhos dela,
Olhos que eu não encontrava em ninguém mais,
Nem no cachorro e no gato da casa,
Que tinham apenas a mesma fidelidade sem compromisso
E a mesma animal – ou celestial – inocência,
Porque o azul dos olhos dela tornava mais azul o céu:
Não, não importava as coisas bobas que disséssemos.
Éramos um desejo de estar perto, tão perto
Que não havia ali apenas duas encantadas criaturas
Mas um único amor sentado sobre uma tosca pedra,
Enquanto a gente grande passava, caçoava, ria-se, não sabia
Que eles levariam procurando uma coisa assim por toda a sua vida...*

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Essa tese é dedicada a
todos aqueles que lutam
por um mundo mais digno,
justo e humano, e pessoalmente
à memória de meu saudoso pai

Agradecimentos:

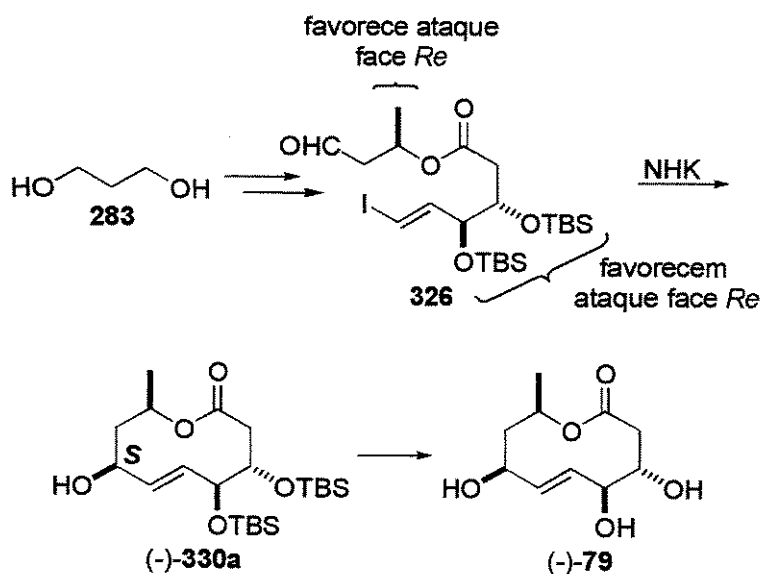
Após 5 anos de minha vida dedicados à criação e feitura desta tese de doutorado, é com muita satisfação que externo meus agradecimentos a todos aqueles que, de certa forma contribuíram, auxiliaram, adicionaram ou complementaram todo meu esforço:

- Ao Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli, primeiro por ter-me aceitado em seu fantástico grupo de pesquisa, local de exercício constante de conhecimento e aprendizado científico. Segundo, por ter mostrado durante todos esses anos uma capacidade e dedicação entusiástica, principalmente com o corpo discente, valorizando de maneira incomum o ensino universitário. Parabéns;
- Às mulheres de minha vida (minha mãe, Valéria, Jeaninne e Celita) por todo o companheirismo e dedicação durante todos esses anos. As palavras são pequenas para expressar meu amor por todas, e todos os beijos não seriam suficientes;
- À minha família (mãe, Bartola e Barata) por todo o auxílio e exemplo em toda minha trajetória que culmina nesse doutorado. Sem eles nada disso faria sentido;
- Ao sogrão Giovanni e sogrona Denise pelo “Spa Riatto”, estrategicamente localizado na “cidade maravilhosa”, por todo o carinho, festas, comida, cerveja e vinho dispensados. Vocês são minha segunda família;
- À minha família “agregada” em Campinas (tio Guê e Cristina) por todo o socorro prestado nas horas difíceis;
- Aos meus eternos amigos sulistas (Bolão, Fabinho, Tattoo, PC, Zé Ernesto, Fabrizio, Cambu, Meleca, Toquinho e outros) por todos momentos inesquecíveis que tivemos e os que ainda teremos. Um abraço especial aos colegas da “Virgem Atômica” (PC, Tattoo e Marcos);
- Aos novos amigos (Baiano, Ceará, Deja e Ceição, Davi, Adriano, Adão e Gi, Luizinho e Lu, Bira, Marcelinho, Pirata, Roberta, Edgardo, Cavi e Fernanda, Udo e Teca) e ao pessoal do “Baba”;
- Aos colegas de laboratório e andar por toda a paciência, discussões e prestatividade;
- Às antigas técnicas Vandinha e Cida e ao novo técnico Rinaldo por tornarem possível nosso trabalho no laboratório;

- Às técnicas do ressonância (Paula, Sônia e Soninha) por sua paciência e prestatividade em meus horários de aparelho. Meu muito obrigado também à Prof. Anita e ao Prof. Fred pelo excelente treinamento. Meu agradecimento ao Cidão pelas análises de alta resolução;
- Ao Prof. Dr. Armin de Meijere por ter possibilitado minha estada em seus laboratórios em Göttingen, Alemanha, e a todos os amigos que fiz por lá;
- Ao Valentim e à Beatriz, meus “pais” científicos, por acreditarem e possibilitarem meu ingresso na vida científica através de bolsas de iniciação científica. Pela amizade que ainda nos une;
- À Rhodia, em especial ao Antônio Queiroz, Carlos Calmanovici e ao Sérgio Martins (CPP), por acreditarem em meu potencial e propiciar meu engajamento em seu centro de pesquisas;
- Ao CNPq e à Comunidade Européia (Programa Alpha) pela bolsa e auxílio financeiro;
- A todos aqueles que, sem recordar nomes, ajudaram de alguma forma a tornar este trabalho possível;
- Por fim, à minha querida Val, por nossos longos anos de convívio diário, na mesma universidade, sempre nas mesmas turmas, no mesmo laboratório, na mesma vida. Teu sorriso sempre me cativou, e não me canso de compartilhar meus momentos com você. Esta tese também é um pouco sua. Com muito amor.

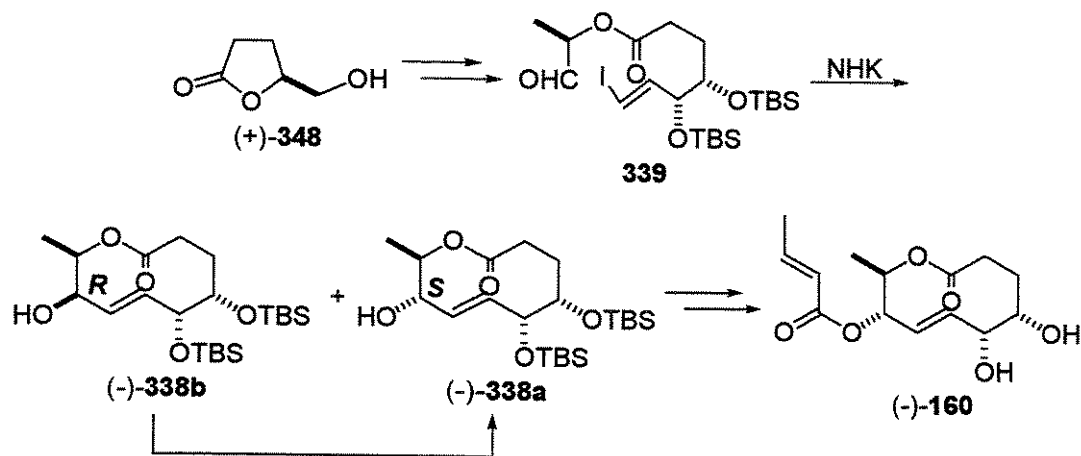
Resumo:

A reação de acoplamento entre haletos vinílicos ou arílicos e aldeídos mediada por $\text{Cr}^{\text{II}}/\text{Ni}^{\text{II}}$, conhecida como reação de Nozaki-Hiyama-Kishi, foi investigada no âmbito da síntese de lactonas de 10 membros. Os fatores que controlam a estereoquímica na formação do centro alílico também foram investigados através da síntese de derivados com diferentes protetores e alterações na estereoquímica de centros estereogênicos já presentes nos substratos. Essa investigação teve por objetivo provocar alterações nas conformações preferenciais do precursor acíclico, através da combinação das influências individuais de cada alteração realizada. A manipulação permitiu a ocorrência de ciclizações com reforço de diastereosseletividade facial. Desta maneira, tendo como etapa chave a reação de ciclização do aldeído **326** mediada por $\text{Cr}^{\text{II}}/\text{Ni}^{\text{II}}$ foi possível obter o intermediário cíclico (-)-**330a** na síntese da (-)-decastrictina D (**79**) como um único isômero. A síntese total e enantiosseletiva foi alcançada em 13 etapas e 6,3% de rendimento global a partir do diol **283**.



A fim de verificar a possibilidade de construção de outros anéis lactônicos, a síntese do (-)-aspinolídeo B (**160**) foi planejada tendo como etapa chave a mesma reação de ciclização. A etapa de ciclização foi realizada no precursor acíclico **339** com sucesso,

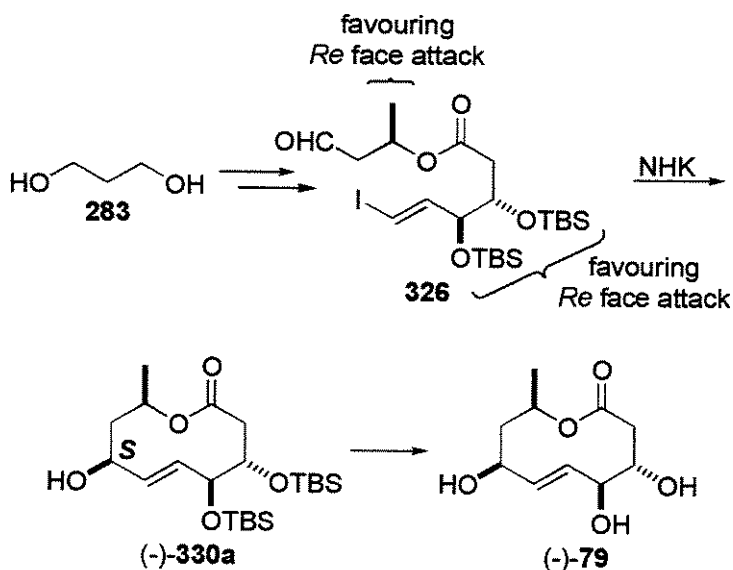
levando à obtenção das lactonas (-)-**338a** e (-)-**338b** em rendimento superior ao caso anterior, mas com seletividade modesta. Apesar disso, a conversão do isômero (-)-**338b** indesejado à (-)-**338a** via reação de inversão de configuração permitiu a primeira síntese total e enantiosseletiva do (-)-aspinolídeo B (**160**) em 19 etapas com 2,7% de rendimento total a partir do álcool (+)-**348**.



Palavras chave: decanolídeo, organocromo, ciclização, síntese total.

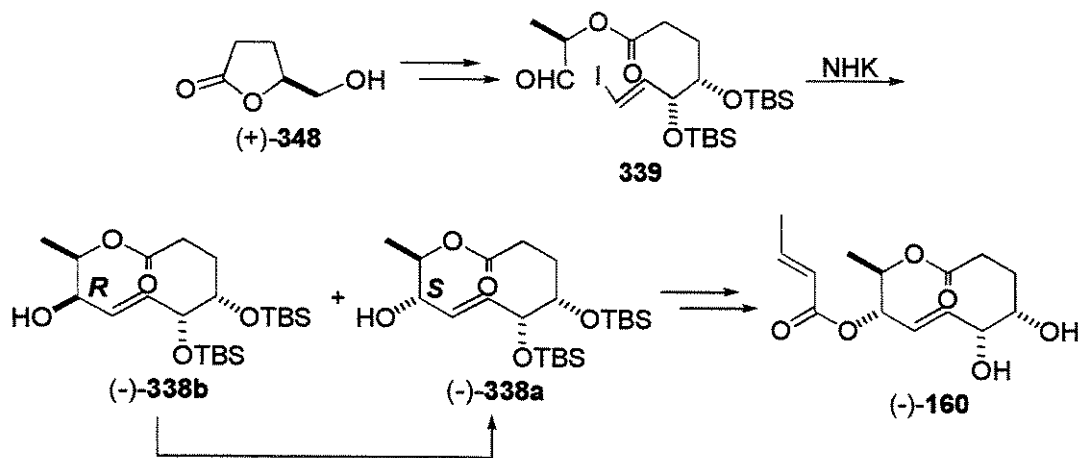
Abstract:

The coupling reaction between a vinyl or an aryl halide and an aldehyde mediated by $\text{Cr}^{\text{II}}/\text{Ni}^{\text{II}}$, known as the Nozaki-Hiyama-Kishi reaction, has been investigated in the domain of the synthesis of 10-membered lactones. The stereoselectivity during the creation of the new stereogenic allylic center proved to depend on the nature of the protecting groups at C3 and C4 and on stereochemistry at C9. The proper choice of the protecting groups and the stereochemistry of the pre-existing stereogenic centers concurred for the a diastereoselective macrocyclization, and the cyclic intermediate (-)-**330a** was obtained as a single diastereoisomer employing the Nozaki-Hiyama-Kishi coupling reaction as key step in the macrocyclization of aldehyde **326**. The enantioselective total synthesis of (-)-decastrictine D (**79**) was achieved in 13 steps and 6.3% overall yield from diol **283**.



In order to expand the scope of the Nozaki-Hiyama-Kishi coupling reaction as a tool for formation of 10-membered lactones, the total synthesis of (-)-aspinolide B (**160**) was envisaged having a $\text{Cr}^{\text{II}}/\text{Ni}^{\text{II}}$ intramolecular mediated reaction as the key step. The critical cyclization step was successfully performed with acyclic precursor **339**. Lactones (-)-**338a** and (-)-**338b** were obtained in higher yields than in the decastrictine case, but in lower selectivity. Despite this lack of stereoselectivity, conversion of the undesired isomer (-)-

338b to (-)-**338a**, through inversion of the configuration at C8, allowed the first enantioselective total synthesis of (-)-aspinolide B (**160**) to be carried out in 19 steps and 2.7% overall yield from alcohol (+)-**348**.



Key words: decanolide, organochromium, cyclization, total synthesis.

Curriculum Vitae – Mauricio Moraes Victor

1. Instrução:

- 1.1- Segundo Grau: curso técnico de química, Fundação Escola Técnica Liberato Salzano Vieira da Cunha, Novo Hamburgo/RS, 1983 a 1987;
- 1.2- Terceiro Grau: bacharelado em química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre/RS, 1987 e 1990 a 1994;
- 1.3- Pós graduação: doutorado em química (passagem direta mestrado-doutorado), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas/SP, 1995 a 2000;
- 1.4- Pós-doutorado: bolsa da UNIEMP, Rhodia do Brasil S/A, Paulínea/SP, início em 2000.

2. Produção Científica:

- 2.1- “Preparação de Derivados do Álcool Propargílico”, XXXI Congresso Brasileiro de Química, UFPE, Recife/PE, 21 a 25/10/1991;
- 2.2- “Preparação de Derivados do Álcool Propargílico”, III Salão de Iniciação Científica, UFRGS, Porto Alegre/RS, 04 a 08/11/1991;
- 2.3- “Síntese de Derivados Propargílicos. Reações de Adição Nucleofílica ao Sistema Alenil-Fosfonato”, 15ª Reunião Anual da SBQ, Hotel Glória, Caxambu/MG, 24 a 27/05/1992;
- 2.4- “Síntese de Sistemas Alenil-Fosfonatos de Alquila. Reações de Adição Nucleofílica ao Sistema Alenil-Fosfonato”, IV Salão de Iniciação Científica, UFRGS, Porto Alegre/RS, 26 a 30/10/1992;
- 2.5- “Estudos de RMN de ^1H e ^{13}C (1D e 2D) de 15-nor-Eudesmanos”, 16ª Reunião Anual da SBQ, Hotel Glória, Caxambu/MG, 25 a 29/05/1993;
- 2.6- “Síntese Assimétrica de α -Ciperona Homoquiral via Reação de Micheal Assimétrica”, 17ª Reunião Anual da SBQ, Hotel Glória, Caxambu/MG, 24 a 27/05/1994;
- 2.7- “Total Synthesis of (-)-Decarestrictine D Through a Stereoselective Intramolecular Nozaki-Hiyama-Kishi Reaction”, 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Hotel Fazenda Fonte Colina Verde, São Pedro/SP, 07 a 11/09/1998;
- 2.8- “The Nozaki-Hiyama-Kishi Reaction: a Study of its Stereoselectivity in the Construction of 10-Membered Lactones”, 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Hotel Fazenda Fonte Colina Verde, São Pedro/SP, 07 a 11/09/1998;

2.9- “Estudos Visando a Síntese do (-)-Aspinolídeo B. Uso da Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi para a Formação de Ligações C-C em Lactonas de 10 Membros”, 22^a Reunião Anual da SBQ, Poços de Caldas/MG, 25 a 28/05/1999;

2.10- “First Total Synthesis of (-)-Aspinolide B”, 22nd International Symposium on The Chemistry of Natural Products – IUPAC, São Carlos/SP, 04 a 08/09/2000.

3. Trabalhos publicados:

3.1- Tenius, B. S. M.; Victor, M. M.; Rhode, A. e Júnior, C. V. “An Efficient and Stereoselective Synthesis of (+)- α -Cyperone”, *Synth. Comm.* **1996**, 26, 197;

3.2- Pilli, R. A. e Victor, M. M. “Synthesis of (-)-Decarestrictine D Through a Stereoselective Intramolecular Nozaki-Hiyama-Kishi Reaction” *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4421;

3.3- Pilli, R. A.; Victor, M. M. e de Meijere, A. “First Total Synthesis of (-)-Aspinolide B, a New Pentaketide Produced by *Aspergillus ochraceus*”, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 000.

4. Atividades acadêmicas e didáticas:

4.1- Bolsa de Iniciação Científica STC/CNPq, Depto. De Química Orgânica, IQ-UFRGS, orientador Prof. Dr. Valentim E. U. Costa, 01/12/1990 a 30/11/1992;

4.2- Bolsa de Iniciação Científica STC/CNPq, Depto. De Química Orgânica, IQ-UFRGS, orientador Prof. Dra. Beatriz S. M. Tenius, 01/03/1993 a 28/02/1995;

4.3- Bolsa de Doutorado CNPq, Depto. de Química Orgânica, IQ-UNICAMP, orientador Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli, 01/03/1995 até o presente momento;

4.4- Bolsa da Comunidade Européia – Programa Alpha, Institut für Organische Chemie, George-August Universität, Göttingen, Alemanha, outubro/1998 a fevereiro/1999;

4.5- Estágio de Capacitação Docente no IQ/UNICAMP – disciplina QO 622 Química Orgânica Experimental, 2º semestre 1999.

5. Experiência profissional:

5.1- Analista de Laboratório I, Polisul Petroquímica S.A., 10/08/1987 a 21/04/1989.

Índice:

1. Lactonas de 10 Membros	1
1.1. Introdução	1
1.2. Classificação	2
1.3. Conformação	3
1.4. Síntese de Decanolídeos	5
1.4.1. Introdução	5
1.4.2. Reações de Ciclização	8
2. Formação de Ligações C-C em Decanolídeos	11
2.1. Introdução	11
2.2. Ciclização por Adição e/ou Substituição Nucleofílica	11
2.3. Reação de Acoplamento Induzida por Metal	13
2.3.1. Ciclização Mediada por Pd	13
2.3.2. Ciclização Mediada por Cu	15
2.3.3. Ciclização Mediada por Cu e Rh	16
2.4. Formação Intramolecular de Dupla Ligação	17
2.5. Ciclização Radicalar	19
2.5.1. Geração Fotoquímica	19
2.5.2. Geração Química	21
3. Família das Decarestrictinas	24
3.1. Isolamento e Atividade	24
3.2. Biossíntese	27
3.3. Sínteses	29
3.3.1. Síntese Enantiosseletiva da Decarestrictina J	31
3.3.2. Síntese Enantiosseletiva da Decarestrictina C ₂	32
3.3.3. Síntese Enantiosseletiva da Decarestrictina D	34
3.3.4. Síntese do <i>seco</i> -Ácido da Decarestrictina D e seu C7-Epímero	37
4. Família dos Aspinolídeos	40
4.1. Isolamento e Elucidação Estrutural	40
4.2. Estudos Biossintéticos	41

5. Reação Nozaki-Hiyama-Kishi	43
5.1. Introdução e Estudos Iniciais	43
5.2. Reações Intermoleculares	49
5.3. Reações Intramoleculares em Anéis Médios	52
5.4. Progressos e Desenvolvimentos	58
5.4.1. Progressos	58
5.4.2. Versão Catalítica	60
5.4.3. Versão Assimétrica	63
6. Resultados e Discussão	65
6.1. Síntese da (-)-Decarestrictina D	65
6.1.1. Análise Retrossintética	65
6.1.2. Síntese do Fragmento C1-C6	67
6.1.2.1. Rota A	67
6.1.2.2. Rota B	74
6.1.3. Síntese do Fragmento C7-C10	88
6.1.4. Síntese dos Precursores Acíclicos	91
6.1.5. Ciclizações de Nozaki-Hiyama-Kishi	100
6.1.6. Síntese da (-)-Decarestrictina D	112
6.2. Síntese do (-)-Aspinolídeo B	115
6.2.1. Metodologia e Análise Retrossintética	115
6.2.2. Síntese do Fragmento C1-C7	117
6.2.3. Síntese do Fragmento C8-C9	133
6.2.4. Acoplamento e Ciclização Nozaki-Hiyama-Kishi	134
6.2.5. Síntese do (-)-Aspinolídeo B	137
7. Conclusão	143
8. Parte Experimental	145
8.1. Síntese da (-)-Decarestrictina D (79)	146
8.2. Síntese do (-)-Aspinolídeo B (160)	163
9. Espectros	177

Lista de Símbolos e Abreviaturas:

Ac – Acetato;
AIBN – Azo *bis*-isobutironitrila;
APTS – Ácido p-tlueno sulfônico;
CAN – Nitrato cérico amoniaca;
CCD – Cromatografia em camada delgada;
CG - Cromatografia gasosa;
DBU – 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-7-undeceno;
DCE – 1,2-Dicloroetano;
DDQ – Dicloro diciano benzoquinona;
DEAD - Azodicarboxilato de dietila;
(+)-DET – (+)-Tartarato de dietila;
DIBAL-H – Hidreto de diisobutil alumínio;
DIC – Diisopropil carbodiimida;
DIPEA – Diisopropil etil amina;
DMAP - N,N-Dimetil aminopiridina;
DME – Etilenoglicol dimetil éter;
DMF – Dimetil formamida;
DMP – 2,2-Dimetóxi propano;
DMSO – Dimetilsulfóxido;
DNA – Ácido desóxiribonucleico;
E° – Potencial de redução;
e.e. - Excesso enantiomérico;
EM (EI) – Espectrometria de massas (impacto eletrônico);
HDL – Lipo proteína de alta densidade;
HOMO - Orbital molecular ocupado de mais alta energia;
HRMS (EI) – Espectrometria de massas de alta resolução (impacto eletrônico);
IV - Infra vermelho;
J - Constante de acoplamento em Hz;
LDL – Lipo proteína de baixa densidade;

LUMO - Orbital molecular não ocupado de mais baixa energia;

MOM – Metóxi metil;

MS-4A – Peneira molecular com poro de 4 angstroms;

NHK – Nozaki-Hiyama-Kishi;

NMO – N-óxido N-metil morfolina;

nOe – Efeito *Overhauser* nuclear;

PCC – Cloro cromato de piridínio;

PDC – Dicromato de piridínio;

PHB – Póli hidróxi butirato;

Piv – Pivaloila;

PMB – p-Metóxi benzil;

PNB - p-Nitrobenzoato;

ppm - Partes por milhão;

PPTS – p-Tolueno sulfonato de piridínio;

RMN – Ressonância magnética nuclear;

TBAF - Fluoreto de t-butil amônio;

TBDPS – t-Butil difenil silil;

TBS - t-Butil-dimetil silil;

TES – Trietil silil;

TfOH – Ácido trifluormetanossulfônico;

TMEDA – Tetrametil etileno diamina;

TMS – Tetrametil silil;

TPAP – Perrutenato de tetra n-propil amônio;

Tol – Tolueno;

δ - Deslocamento químico.

1. Lactonas de 10 Membros

1. Lactonas de 10 membros

1.1. Introdução

A elucidação estrutural da civetona e da muscona como cetonas macrocíclicas por Ruzicka foi o ponto de origem da química macrocíclica.¹ De uma forma geral, o termo macrociclo refere-se a compostos que contêm anéis médios (8-11 membros) e grandes (12 ou mais membros), enquanto que o termo macrolídeo, criado por Woodward,² designa uma subclasse dos macrociclos que possui uma função lactona.

Os macrolídeos representam uma importante classe de compostos, que tem recebido muita atenção nos últimos anos. Vários representantes desta classe têm se mostrado importantes drogas com uso farmacêutico, como por exemplo a lipstatina, mevinolina, eritromicina A, FK 506, nistatina, amfotericina, rapamicina e avermectina, entre outros. As lactonas de 10 membros, ou decanolídeos, representam uma subclasse importante e pouco estudada dos macrolídeos.³

O mais antigo produto natural representante desta classe, e também o único isolado de plantas, é a lactona do jasmin (1), um componente do óleo essencial da *Jasminum grandiflorum* isolado em 1942,⁴ cuja estrutura foi elucidada apenas 20 anos mais tarde.⁵ Apenas em 1975 Ishida e Wada novamente relataram o isolamento de decanolídeos: diplodialídeos A-D foram isolados de uma cultura do fungo *Diplodia pinea*.⁶ O diplodialídeo A (2) exibiu atividade biológica como inibidor da enzima esteróide-hidroxilase. A partir de então uma série de novas publicações tem aparecido na literatura revelando novos membros da família dos decanolídeos e suas propriedades biológicas. Estes têm sido descobertos principalmente como metabólitos secundários de microrganismos, apesar de fontes animais também terem sido reportadas. Portanto, pode ser assumido que decanolídeos podem desempenhar diversas funções biológicas nos diferentes

¹ (a) Ruzicka, L. *Helv. Chim. Acta* **1926**, *9*, 230. (b) Ruzicka, L. *ibid.* **1926**, *9*, 715. (c) Ruzicka, L. *ibid.* **1926**, *9*, 1008.

² Woodward, R. B. *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 50.

³ Revisão: Dräger, G.; Kirschning, A.; Thiericke, R.; Zerlin, M. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 365.

⁴ Naves, Y. R.; Grampoloff, A. V. *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 1500.

⁵ Demole, E.; Willhalm, B.; Stoll, M. *ibid.* **1964**, *47*, 1152.

⁶ Ishida, T.; Wada, K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1975**, 209.

organismos produtores. Deve ser notado que fontes eucarióticas produzem predominantemente decanolídeos simples, enquanto que organismos procarióticos fornecem decanolídeos mais complexos.

1.2. Classificação

Normalmente os produtos de origem natural são classificados de acordo com sua origem biogenética e/ou biossintética.⁷ No entanto, como a maioria dos decanolídeos são de isolamento recente, esse padrão de classificação terá de ser negligenciado, uma vez que são poucos os estudos biossintéticos disponíveis.⁸ De acordo com Thiericke,³ os decanolídeos podem ser classificados de acordo com o padrão de substituição do esqueleto lactônico como segue (Figura 1):

***decanolídeos simples:** são a maioria das lactonas até agora descobertas. Possuem como características a presença de substituintes metila (normalmente em C9) e hidroxila. Podem também conter duplas ligações e grupos ceto ou epóxi em quase todas posições e combinações. Foracantolídeo I⁹ (**3**) é o representante mais simples de todos os decanolídeos;

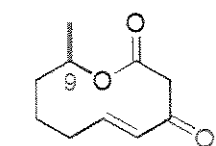
***decanolídeos com cadeia longa:** possuem basicamente as mesmas possibilidades de funcionalização descritas para os decanolídeos simples, exceção feita à cadeia carbônica lateral, que pode possuir de 3 a 11 carbonos. Tipicamente localiza-se na mesma posição C9 do anel lactônico. Como exemplos desta classe temos a pinolidoxina (**4**) e o achaetolídeo (**5**);

***decanolídeos complexos:** são representados por lactonas que possuem outros anéis além do esqueleto lactônico. Um exemplo de decanolídeo complexo é a nodusmicina (**6**).

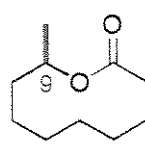
⁷ Rohr, J.; Zeeck, A. in *Biotechnology Focus 2*, ed. R. K. Finn and P. Präve, Hanser Publishers, Munich, 1989.

⁸ Estudos biossintéticos sobre os alvos sintéticos deste trabalho serão abordados em capítulos posteriores.

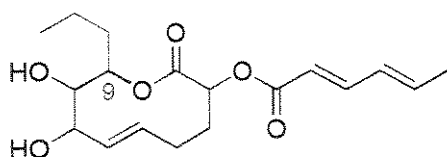
⁹ Moore, B. P.; Brown, W. V. *Aust. J. Chem.* 1976, 29, 1365.

Figura 1**Decanolídeos simples**

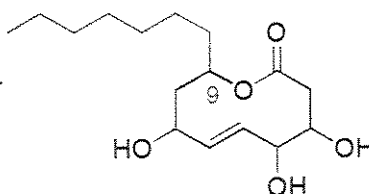
Diploidalídeo A (2)



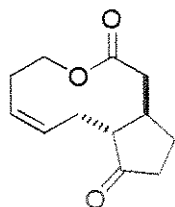
Foracantolídeo I (3)

Decanolídeos de cadeia longa

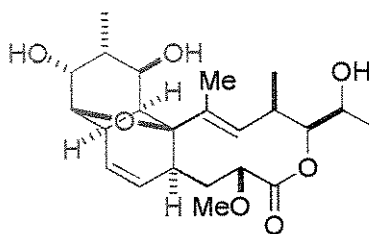
Pinolidoxina (4)



Achaetolídeo (5)

Decanolídeos complexos

Jasmin lactona (1)



Nodusmicina (6)

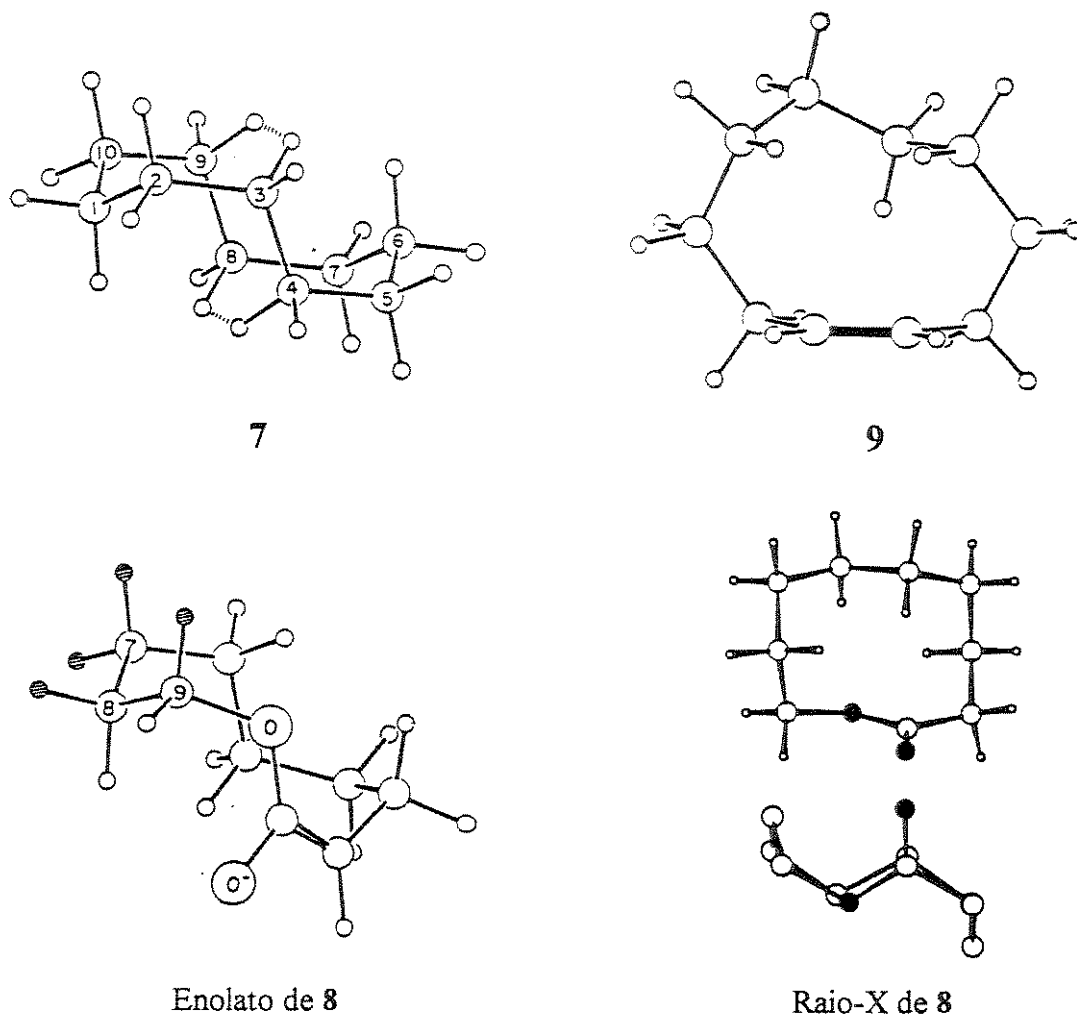
1.3. Conformação

Estudos conformacionais sobre lactonas foram iniciados por Still e Galynker a fim de investigar a influência da conformação na seletividade de reações.¹⁰ Segundo Still os macrociclos tenderiam a existir em conformações com poucas interações transanulares e evitariam arranjos de altas tensões repulsivas. De acordo com seu trabalho, a conformação preferencial para um decanolídeo seria aquela que mais se aproximasse da estrutura do alcano correspondente, ou seja, a barco-cadeira-barco do ciclodecano **7**. Além disso, o posicionamento espacial da função éster no enolato de **8** minimizaria as interações

¹⁰ Still, W. C.; Galynker, I. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3981.

repulsivas $H3_{\text{pseudoaxial}}-H9_{\text{pseudoaxial}}$ e $H4_{\text{pseudoaxial}}-H8_{\text{pseudoaxial}}$ existentes em 7 (Figura 2). Cálculos MM2 revelaram que a presença de uma metila na posição 3-pseudo-axial aumentaria a energia do conformero 7 em 9,2 Kcal/mol. Complementarmente a dupla ligação no ciclodeceno 9 adotaria a posição perpendicular ao plano do ciclo a fim de aliviar as mesmas tensões transanulares. Estudo cristalográfico posterior sobre a nonanolactona 8 revelou que Still estava correto.¹¹

Figura 2



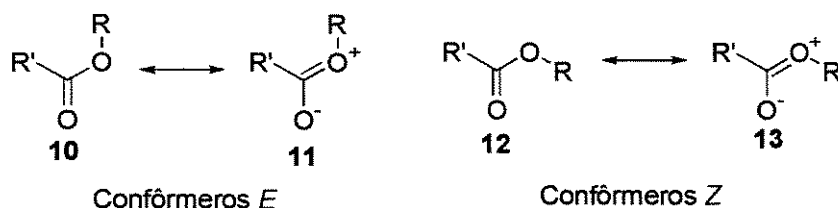
¹¹ Wiberg, K. B.; Waldron, R. F.; Schulte, G.; Saunders, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 971.

Estudos conformacionais de **8** através de RMN dinâmica à baixa temperatura foram realizados.¹² À $-133,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ o conformero barco-cadeira-barco é cerca de 1 Kcal/mol mais estável que o outro conformero de menor energia, e sua população representa 95,2% do total. A barreira de interconversão entre esses conformeros, sugerida pelos autores como sendo a necessária para a passagem do grupo lactona pela parte interna do anel, foi calculada como aproximadamente 9 Kcal/mol à $-70,8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Fatores estereoeletrônicos merecem especial atenção na conformação de lactonas em geral. O conformero *anti* (*Z*) **12** ou **13** é em geral mais estável que o *syn* (*E*) **10** ou **11** (2-8 Kcal/mol) (Esquema 1). A maior estabilidade do conformero *Z* está associada a fatores como:

- repulsão estérica entre R e R' no conformero *E*;
- repulsão eletrônica¹³ entre os orbitais preenchidos dos oxigênios no conformero *E*;
- atração de Van der Waals entre R e O= no conformero *Z*;
- atração eletrostática¹⁴ entre $\text{O}^{\delta-}$ e $\text{R}^{\delta+}$ no conformero *Z*;
- possibilidade de sobreposição dos orbitais n_{O} e $\sigma^*_{\text{C=O}}$ (semelhante ao efeito anomérico)¹⁵ no conformero *Z*.

Esquema 1



1.4. Síntese de Decanolídeos

1.4.1. Introdução

¹² Pawar, D. M.; Smith, S. V.; Moody, E. M.; Noe, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8241.

¹³ Wiberg, K. B.; Laidig, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5935.

¹⁴ Wennerström, H.; Forsén, S.; Roos, B. *J. Phys. Chem.* **1972**, *76*, 2430.

¹⁵ Kirby, A. in *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer, New York, **1983**.

Desde sua descoberta no início do século, a síntese de compostos macrocíclicos de anel médio (8 até 11 membros) tem se mostrado muito mais difícil do que a dos demais, aí incluídos os anéis de 12 membros ou mais. Estas dificuldades são causadas por fatores entrópicos e entálpicos. O fator entrópico se relaciona com a diminuição de probabilidade de aproximação dos terminos da cadeia carbônica à medida que o número de carbonos aumenta. Consequentemente a probabilidade da reação acontecer diminui. O fator entálpico nas ciclizações é criado por problemas estéricos. Estes podem ser descritos como três diferentes interações:

- *tensão torsional (tensão de Pitzer) devido à repulsão entre densidades eletrônicas das ligações e/ou grupos substituintes sinclinais;
- *tensão angular (tensão de Baeyer) devido ao desvio do ângulo de ligação de seu valor ótimo;
- *tensão transanular devido a interações repulsivas dos átomos através do anel quando estes são forçados a se aproximar um do outro.

Como consequência, os anéis de 3 e 4 membros possuem grandes tensões angular e torsional, tensões essas que são minimizadas nos anéis de 5 a 7 membros, facilitando sua obtenção. Nos anéis de 8 a 11 membros ocorre um aumento de energia tensional devido principalmente às tensões transanulares. Nos anéis grandes (12 ou mais membros) a tensão transanular é minimizada novamente pela facilidade em acomodar os átomos devido ao tamanho do anel.

O fator entrópico está relacionado com a dificuldade de se evitar a formação de dímeros em reações de ciclização em decanolídeos e análogos lactâmicos.¹⁶ De uma forma geral, a entropia negativa necessária para a ciclização pode ser contornada pelo uso do recurso de reação à alta diluição, sugerido há muito tempo por Ruggli.¹⁷

Em um pioneiro trabalho de análise de reações de lactonização, Hunsdiecker e Erlbach reportaram os rendimentos obtidos na ciclização de ácidos ω -bromo alcanóicos com carbonato de potássio.¹⁸ Bons rendimentos foram obtidos para lactonas de 5 até 8 e de 12 até 18 membros. Esse trabalho foi posteriormente reinvestigado e aprimorado por

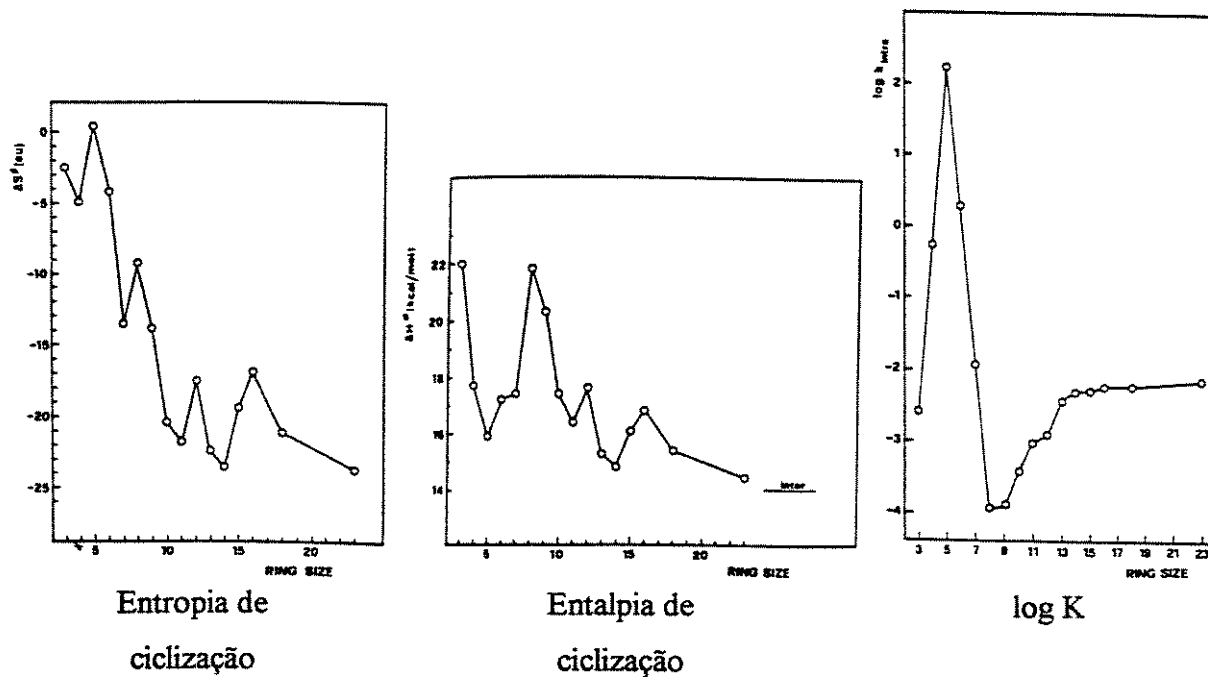
¹⁶ Bartra, M.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5132.

¹⁷ Ruggli, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1916**, *412*, 1.

¹⁸ Hunsdiecker, H.; Erlbach, H. *Chem. Ber.* **1947**, *80*, 129.

Illuminati e Mandolini,¹⁹ que mediram a entalpia e entropia de ativação e a constante de velocidade de lactonização de ácidos ω -bromo alcanóicos em meio básico (KOH ou DIPEA) em DMSO aquoso para anéis de 3 até 23 membros (Figura 3). Os resultados mostraram que a velocidade de ciclização para anéis de 8 e 9 membros é cerca de 10^6 vezes menor que para anéis de 5 membros, enquanto que para síntese de um decanolídeo é de ordem 10^5 , aproximadamente. A análise da entalpia do processo, que basicamente reflete a tensão anelar, mostra um máximo para anel de 8 membros, apesar do máximo de tensão transanular em cicloalcanos ser do ciclodecano.²⁰ A mais provável razão para este distanciamento de máximos é a conformação *syn* da lactona que predomina até em anel de 8 membros, sendo depois superada pela conformação *anti* mais estável, predominante nos decanolídeos.

Figura 3



Cálculos posteriores realizados por Wiberg e Waldron mostraram quantitativamente a dificuldade relacionada com a ciclização de anéis médios.²¹ Comparando as entalpias de

¹⁹ Illuminati, G.; Mandolini, L. *Accts. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.

²⁰ Liebman, J. F.; Greenberg, A. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 311.

²¹ Wiberg, K. B.; Waldron, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7697.

hidrólise e redução de lactonas com ésteres de mesmo número de carbonos foi possível estimar a energia relacionada com a tensão de cada tamanho de anel (Tabela 1). Comparação com série análoga de cicloalcanos²² mostra o efeito da conformação da lactona já descrito (vide esquema 1).

Tabela 1. Tensão anelar para lactonas e cicloalcanos (Kcal/mol)

Anel	Alcano	Tensão anelar ^a	Lactona	Redução	Hidrólise
5	-	-	Butirolactona	8,8±0,9	8,7±0,8
6	Cicloexano	0	Valerolactona	11,2±0,9	
7	Cicloheptano	6,2	Caprolactona	10,7±0,7	10,7±0,8
8	Ciclooctano	9,6	Heptanolactona	12,4±0,8	11,4±0,8
9	Ciclono-nano	12,5	Octanolactona	11,6±0,8	10,8±0,8
10	Ciclododecano	12,9	Nonanolactona	8,2±0,8	8,6±0,8
11	Ciclotridecano	11,2	Decanolactona	7,3±0,7	7,1±0,8
12	Ciclotetradecano	4,0	Undecanolactona	7,1±0,9	6,5±0,8
13	-	-	Dodecanolactona	6,7±0,8	6,7±0,8
14	-	-	Tridecanolactona	4,5±0,8	4,9±0,8

a) Valores relativos ao cicloexano.

1.4.2. Reações de Ciclização

As reações para formação de anéis de produtos naturais têm recebido especial atenção,²³ e trabalhos específicos têm surgido sobre a síntese de lactonas de anel médio.²⁴ Em princípio, decanolídeos podem ser gerados por ciclização do precursor acíclico correspondente ou por clivagem de ligações internas em sistemas anelares. Dependendo do tipo de ligação formada ou clivada na etapa chave de ciclização, a formação de decanolídeos pode ser classificada de 4 maneiras:

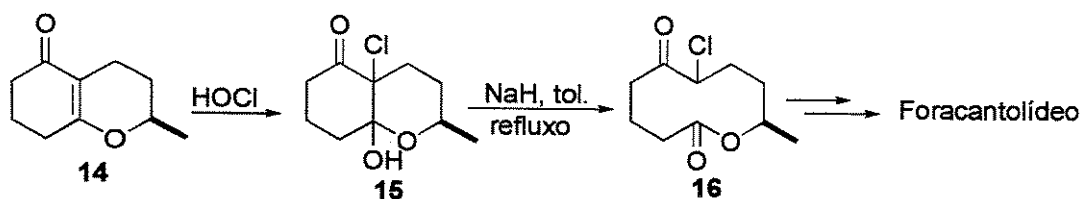
²² Anet, F. A. L. in *Conformational Analysis of Medium-Sized Heterocycles*, Glass, R. S. Ed. 1988, VDH Publishers, Inc.

²³ Meng, Q.; Hesse, M. *Top. Curr. Chem.* 1991, 161, 107.

²⁴ Revisões: (a) Rousseau, G. *Tetrahedron* 1995, 51, 2777. (b) Collins, I. J. *Chem. Soc. Perk. Trans. 1* 1999, 1377.

- (i) fragmentação oxidativa de decalinas:²⁵ são métodos de produção de decanolídeos, a partir de sistemas bicíclicos, através de processos oxidativos. Assim o biciclo **14** foi transformado na cloridrina **15**, que foi clivada fornecendo a ceto lactona **16**. Esta última foi utilizada como intermediário na síntese do foracantolídeo I (**3**) (Esquema 2);

Esquema 2



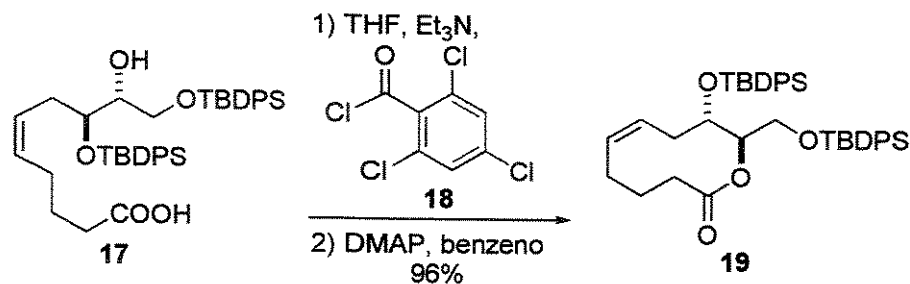
- (ii) macrolactonização: é o processo mais clássico de produção da lactonas, envolvendo a formação da ligação C-O. O sucesso da estratégia de macrolactonização se deve também ao desenvolvimento de metodologias de esterificação mais eficientes,^{23,26} onde os grupos hidroxila e/ou carboxila são ativados com o aumento da eletrofilicidade da carbonila e/ou nucleofilicidade da hidroxila. Talvez o mais conhecido destes métodos seja o do anidrido misto de Yamaguchi,²⁷ que tem como característica a introdução de um bom grupo abandonador (ativação da carboxila) e impedimento estérico ao ataque nucleofílico da hidroxila ao anidrido misto formado. Reação do cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla **18** com o precursor acíclico **17** levou à síntese do decanolídeo **19**, um intermediário empregado por Holmes em sua síntese do ascidiatrienolídeo (Esquema 3);²⁸

²⁵ Mahajan, J. R. in *Organic Synthesis in Brazil: an Overview*, Comasseto, J. V.; Ferreira, J. T. B. Ed. **1994**, EdUSP, São Paulo.

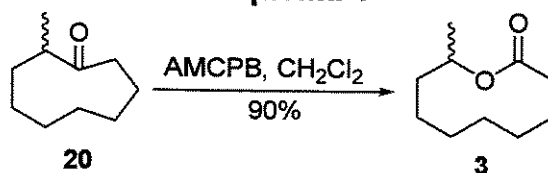
²⁶ Bartra, M.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5132.

²⁷ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.

²⁸ Congreve, M. S.; Holmes, A. B.; Hughes, A. B.; Looney, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5815.

Esquema 3

- (iii) formação de ligação C-C: são os métodos que envolvem formação de ligações simples ou duplas entre carbonos do anel. Vide capítulo 2;
- (iv) métodos mistos: são os demais métodos, basicamente representados pelas expansões e contrações de anel. Por exemplo, oxidação de Baeyer-Villiger da cetona cíclica **20** forneceu o (+/-)-foracantolídeo I (**3**) em 90% de rendimento (Esquema 4).²⁹

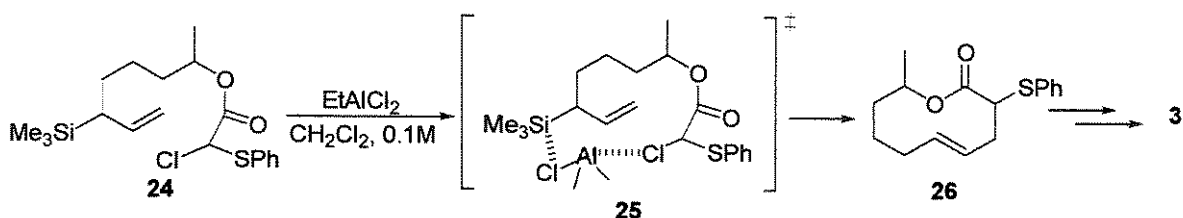
Esquema 4

²⁹ Ballini, R.; Marcantoni, E.; Petrini, M. *Liebigs Ann.* **1995**, 1381.

2. Formação de Ligação C-C em Decanolídeos

Adição intramolecular de alilsilanos à α -clorosulfetos promovida por ácidos de Lewis produziram, em rendimentos moderados, lactonas de 8-11 membros.³² O uso de concentrações normais (solução 0,1 M) sugere que haja uma dupla coordenação do ácido de Lewis, o que promoveria uma organização no estado de transição **25** (Esquema 6). Assim o α -clorosulfeto acíclico **24** foi ciclizado em presença de EtAlCl_2 em diclorometano, fornecendo o decanolídeo **26** em 42% de rendimento, que foi empregado na síntese formal do foracantolídeo I (**3**).

Esquema 6



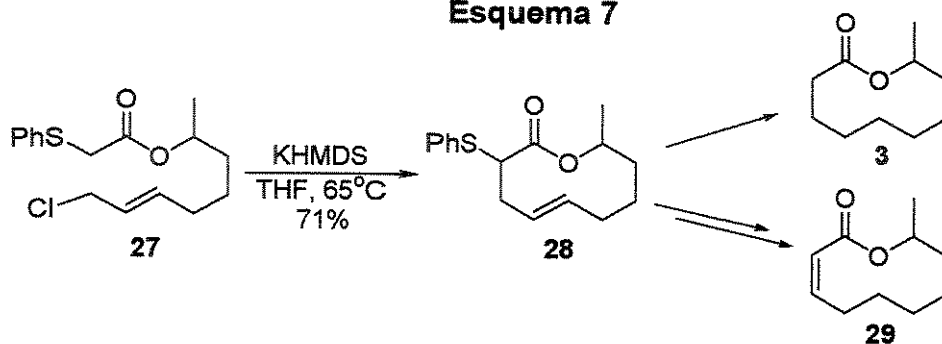
A alquilação intramolecular de ω -haloalquil feniltioacetatos também foi empregada como recurso para a formação de decanolídeos.³³ O método é rápido, irreversível e versátil, uma vez que a presença do enxofre α -carbonila permite sua remoção ou eliminação, levando ao alceno ou ao decanolídeo α,β -insaturado, respectivamente. Tratamento do ω -haloalquil feniltioacetato **27** com hexametildissilazida de potássio em THF à 65°C forneceu o decanolídeo **28** em 71% de rendimento. Tratamento de **28** com níquel Raney forneceu o foracantolídeo I (**3**) em 90% de rendimento, enquanto que hidrogenação da dupla ligação e eliminação reductiva do enxofre forneceram o decanolídeo α,β -insaturado **29**, um precursor na síntese do diplodialídeo C (Esquema 7).³⁴

³² Wada, M.; Shigehisa, T.; Akiba, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5191.

³³ Takahashi, T.; Hashigushi, S.; Kasuga, K.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1978.

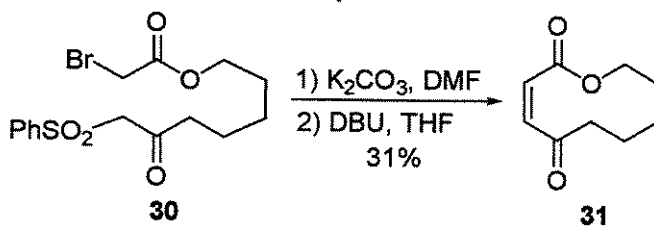
³⁴ Wakamatsu, T.; Akasaka, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2755.

Esquema 7



Um método bastante similar foi empregado por Lygo e O'Connor que estudaram a ciclização intramolecular de ânions derivados de β -cetossulfonas com bromoacetatos (Esquema 8).³⁵ Portanto, reação do ânion derivado de **30**, utilizando-se K_2CO_3 com base em DMF, forneceu a correspondente sulfona cíclica, que tratada com DBU em THF levou ao decanolídeo **31** em 31% de rendimento.

Esquema 8



2.3. Reação de Acoplamento Induzida por Metal

2.3.1. Ciclização Mediada por Pd

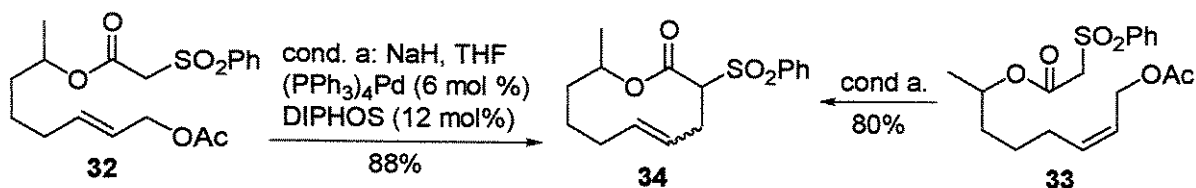
Trost e Verhoeven foram os pioneiros no uso de paládio na síntese de decanolídeos.³⁶ Foi observado que ânions estabilizados reagem intermolecularmente com acetatos alílicos na presença de $Pd(PPh_3)_4$ e 1,2-difenilfosfinoetano (DIPHOS) em THF. Surpreendentemente, apesar da ciclização poder ocorrer nos dois sítios alílicos (a ou b em **33**), para o caso dos decanolídeos o maior ciclo é exclusivamente formado. Perda parcial de

³⁵ Lygo, B.; O'Connor, N. *Synlett* **1990**, 282.

³⁶ (a) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1595. (b) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4743

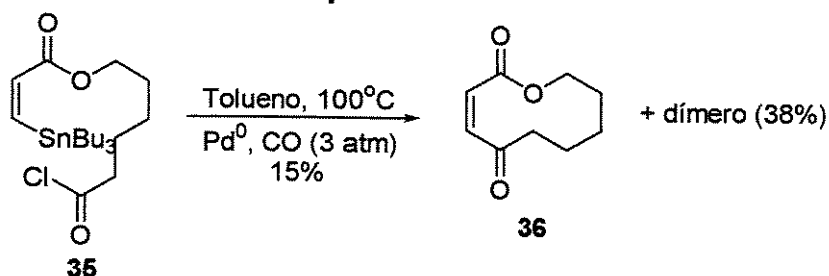
geometria da dupla ligação também foi observada. Logo ciclização dos precursores isoméricos **32** e **33** levaram ao decanolídeo **34** em 88% e 80% de rendimento, respectivamente (Esquema 9).

Esquema 9



O acoplamento de Stille também foi empregado na síntese de decanolídeos. Baldwin e colaboradores³⁷ mostraram a possibilidade de uso do precursor (*Z*) estanil vinílico **35** na síntese do decanolídeo **36**, obtido em 15% de rendimento junto com seu dímero (38%) (Esquema 10). O uso do precursor acíclico de geometria (*E*) leva somente à obtenção do dímero. A reação é realizada em atmosfera de CO, em refluxo de tolueno, empregando *trans*-benzilcloro-*bis*(trifenilfosfina) paládio (II) como catalisador.

Esquema 10

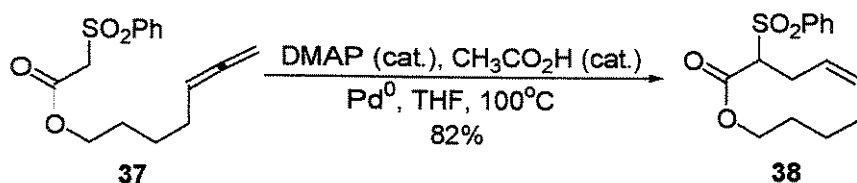


A ciclização para decanolídeos mediada por paládio também pode ser usada em precursores acíclicos contendo uma funcionalidade alênica. Trost e colaboradores mostraram que submetendo o precursor alênico **37** às condições estudadas (2,5-5,0 mol% dímero do cloreto de π -alil paládio, 15-20 mol% 1,3-*bis*(difenilfosfina) propano, DMAP 15 mol%, ácido acético 15 mol% em THF à 100°C) o decanolídeo **38** foi obtido em altos

³⁷ Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Ramcharitar, S. H. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2957.

rendimentos (82%) como uma mistura *E:Z* 1:1 (Esquema 11).³⁸ A baixa reatividade dos alenos frente a muitas condições reacionais torna este método bastante atrativo.

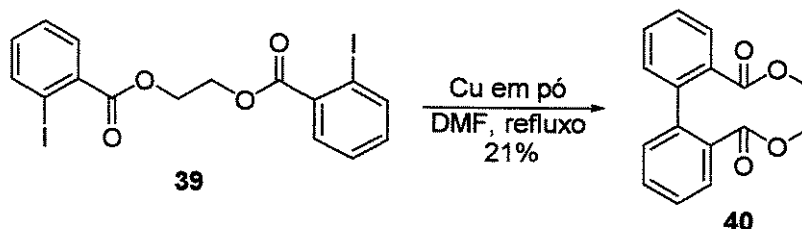
Esquema 11



2.3.2. Ciclização Mediada por Cu

Um método bastante específico de ciclização mediado por cobre foi utilizado na síntese de compostos decanolídeos bifenílicos através da reação de acoplamento de Ullmann.³⁹ Ohmizu e colaboradores⁴⁰ utilizaram cobre metálico em DMF sobre refluxo para promover o acoplamento bifenílico em **39**, levando ao decanolídeo **40** em 21% de rendimento (Esquema 12).

Esquema 12



Doyle e colaboradores mostraram a possibilidade de decanolídeos serem preparados enantiosseletivamente a partir de diazoacetatos através de um processo catalisado por Cu.⁴¹ O catalisador (1 mol%) foi preparado a partir de [Cu(MeCN)₄](PF₆) e (*bis*-diidroxazol **42**),

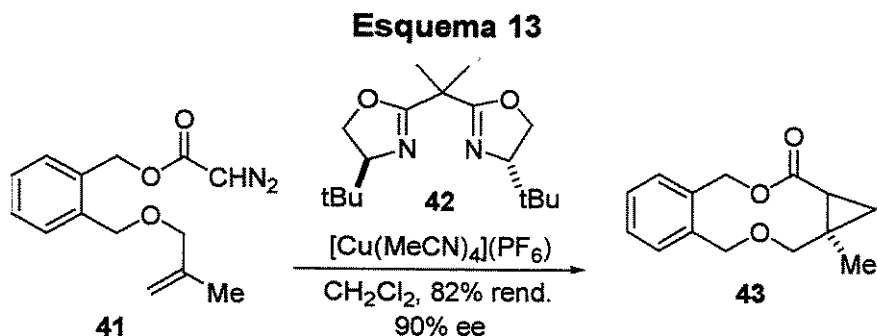
³⁸ Trost, B. M.; Michellys, P.-Y.; Gerusz, V. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1750

³⁹ (a) Ziegler, F. E.; Chliwner, I.; Fowler, K. W.; Kanfer, S. J.; Kuo, S. J.; Sinha, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 790. (b) Lipshutz, B. H.; Siegmann, K.; Garcia, E. *ibid.* **1991**, *113*, 8161.

⁴⁰ Takahashi, M.; Ogiku, T.; Okamura, K.; Da-te, T.; Ohmizu, H.; Kondo, K.; Iwasaki, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1473.

⁴¹ Doyle, M. P.; Peterson, C. S.; Parker Jr., D. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1334.

e a reação foi processada em CH_2Cl_2 sob refluxo (Esquema 13). O decanolídeo **43** foi obtido a partir do diazoacetato acíclico **41** em 82% de rendimento e 90 % ee.



2.3.3. Ciclização Mediada por Cu e Rh

Estudos posteriores realizados por Doyle e Peterson mostraram ser possível obter decanolídeos a partir de diazoacetatos acíclicos através da formação de um íldio oxônio com posterior rearranjo [2,3]-sigmatrópico.⁴² Este processo, mediado por catalisadores de Cu e Rh (Tabela 2), concorre com a formação de ciclopropanação, ambos ocorrendo de forma diastereosseletiva. Como exemplo o precursor acíclico **44** levou a mistura de compostos **45** e **46** (Esquema 14).

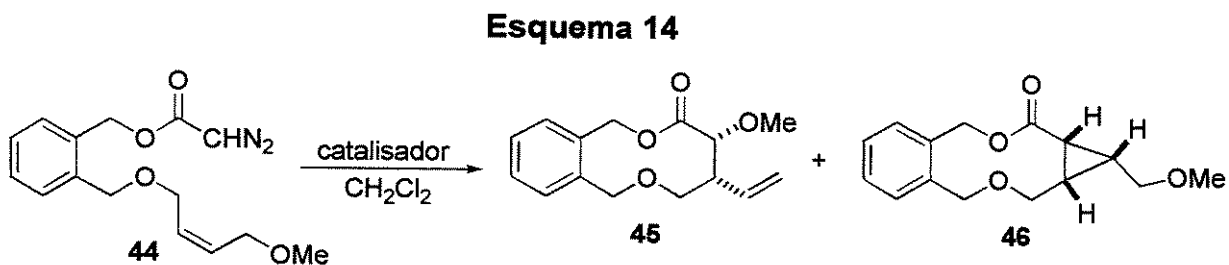


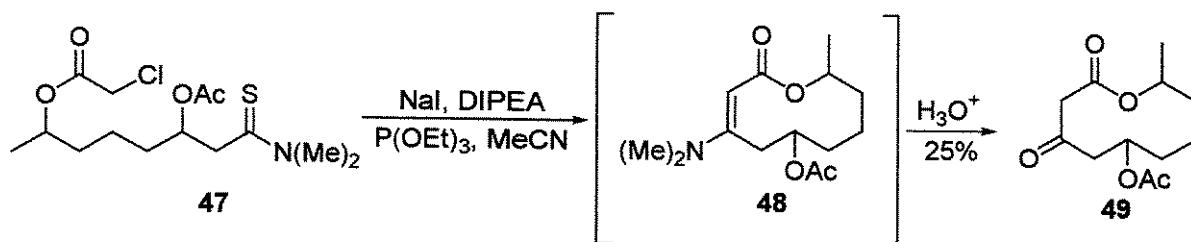
Tabela 2: Quimiosseletividade na ciclização do diazocomposto **44**

Catalisador	Rend. bruto (%)	Proporção 45:46	45 isolado (%)
Rh ₂ (pfb) ₄ ^a	79	77:23	31
Rh ₂ (OAc) ₄	77	81:19	33
Cu(MeCN) ₄ PF ₆	70	85:15	46

a) pfb = perfluorbutirato

2.4. Formação Intramolecular de Dupla Ligação

Tioamidas são compostos conhecidos por reagir com halo-acetatos para formar ésteres β-amino-α,β-insaturados. A versão intramolecular desta reação foi empregada por Ireland e Brown para a síntese de decanolídeos.⁴³ O cloro-éster **47** sofre uma contração de Eschenmoser quando tratado com NaI, DIPEA e trietilfosfito em acetonitrila para fornecer a enamina intermediária **48**, que sob hidrólise ácida fornece a β-ceto lactona **49** (intermediário na síntese do diplodialídeo A) em 25% de rendimento (Esquema 15).

Esquema 15

Apesar de muito utilizada para a síntese de macrolídeos, a reação de Wittig ou Wittig-Horner foi muito pouco explorada para a síntese de decanolídeos. Le Floc'h e colaboradores⁴⁵ demonstraram a possibilidade de utilização da reação de Wittig para a formação de lactonas de 10 membros, apesar de obtenção em baixos rendimentos e

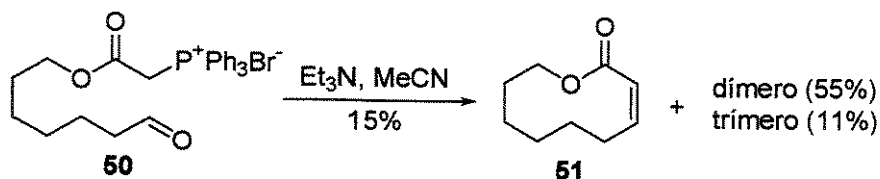
⁴² (a) Doyle, M. P.; Peterson, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5265. (b) Doyle, M. P.; Peterson, C. S.; Protopopova, M. N.; Marnett, A. B.; Parker Jr., D. L.; Ene, D. G.; Lynch, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8826.

⁴³ Ireland, R. E.; Brown Jr, F. R. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1868.

⁴⁵ (a) Yvergnaux, F.; Le Floc'h, Y.; Grée, R.; Toupet, L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7393. (b) Yvergnaux, F.; Le Floc'h, Y.; Grée, R.; Toupet, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, 128, 742.

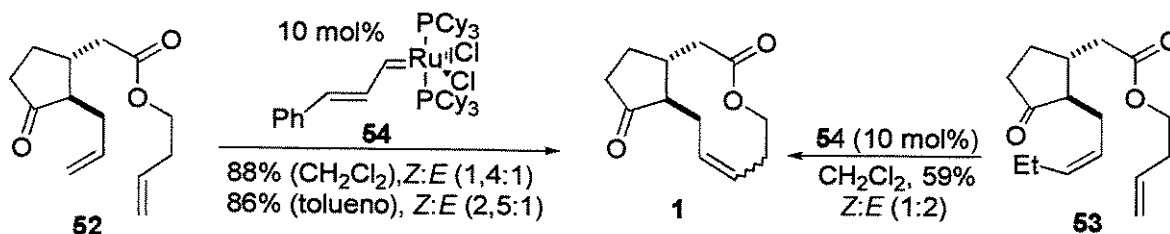
contaminada com grandes quantidades de dímeros e trímeros. O sal de fosfônio **50** tratado com trietilamina em acetonitrila forneceu a lactona **51** em apenas 15% de rendimento como um único isômero Z, juntamente com seus dímero (55%) e trímero (11%) (Esquema 16).

Esquema 16



A fim de se obter a formação intramolecular de dupla ligação, a reação de metátese⁴⁶ também foi empregada para a síntese de decanolídeos. Aproveitando-se da grande versatilidade do catalisador de metátese **54** [dicloreto de *bis*(tricicloexilfosfina)benzilideno rutênio (IV)] Fürstner e Müller,⁴⁷ e posteriormente Dussault e colaboradores,⁴⁸ utilizaram a reação para a síntese da Jasmin lactona (**1**). Fürstner obteve-a a partir do precursor **52** em 86-88%, dependendo do solvente utilizado, em diferentes proporções isoméricas (Esquema 17). Já Dussault obteve **1** em rendimento menor (59%), provavelmente em virtude do maior impedimento estérico provocado pela substituição na dupla terminal em **53**.

Esquema 17

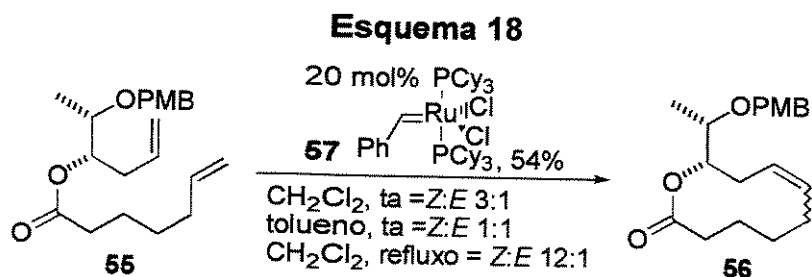


⁴⁶ Revisão: Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413.

⁴⁷ Fürstner, A.; Müller, T. *Synlett* **1999**, 1010.

⁴⁸ Cho, S. C.; Dussault, P. H.; Lisec, A. D.; Jensen, E. C.; Nickerson, K. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 193.

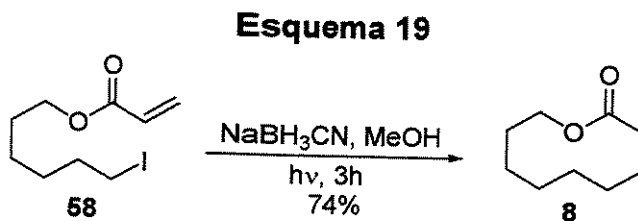
A reação de metátese também foi empregada por Kalesse e colaboradores na síntese de um intermediário para a obtenção da epotilona A (Esquema 18).⁴⁹ O precursor acíclico **55** foi submetido à reação de metátese com o catalisador **57** fornecendo o decanolídeo **56** em 54% de rendimento. A proporção isomérica foi dependente do solvente e temperatura de reação.



2.5. Ciclização Radicalar

2.5.1. Geração Fotoquímica

A fotociclicização de ω -iodoalquil acrilatos na presença de hidretos metálicos levou à síntese de várias lactonas, inclusive decanolídeos.⁵⁰ Assim irradiação do ω -iodoalquil acrilatos **58** em MeOH na presença de cianoboridreto de sódio levou ao decanolídeo **8** em 74% de rendimento isolado (Esquema 19). Também foram obtidos o dímero, produto de redução e outros, numa proporção global de 83:13:4:2, respectivamente.

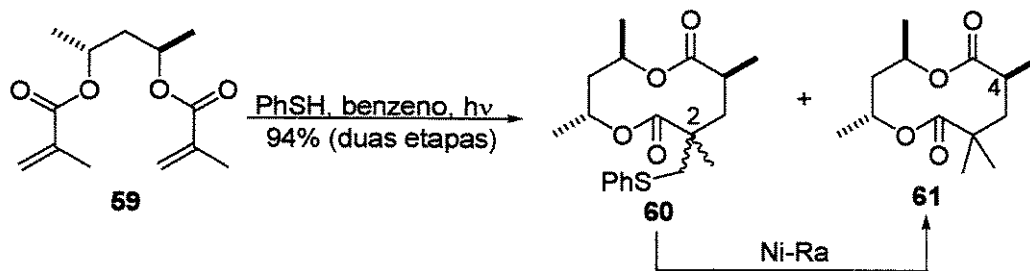


⁴⁹ (a) Gerlach, K.; Quitschalle, M.; Kalesse, M. *Synlett* **1998**, 1108. (b) Gerlach, K.; Quitschalle, M.; Kalesse, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3553.

⁵⁰ Abe, M.; Hayashikoshi, T.; Kurata, T. *Chem. Lett.* **1994**, 1789.

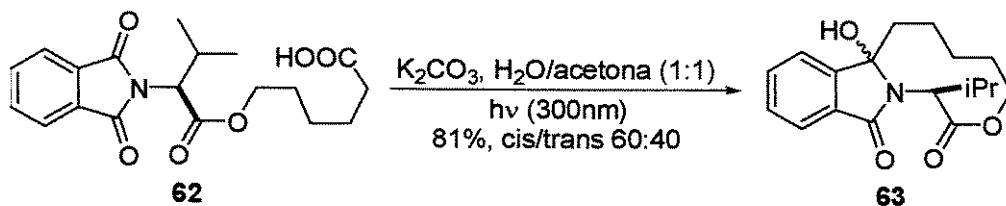
Um processo radicalar de ciclização com total estereocontrole na etapa de terminação foi relatado por Sugimura e colaboradores.⁵¹ Apesar da reação do dimetacrilato opticamente ativo **59** (benzeno e tiofenol sob irradiação) levar a uma mistura de compostos **60** (como uma mistura 57:43 de diastereoisômeros em C2) e **61**, total conversão de **60** à **61** foi obtida com o uso de níquel-Raney, levando à formação de um único diastereoisômero em C4 em rendimento conjunto de 94% (Esquema 20).

Esquema 20



A fotociclização intramolecular decarboxilativa de ácidos ω -ftalimidocarboxílicos também foi utilizada para a síntese de lactonas de 10 membros. O método requer o uso de carboxilatos alcalinos, que podem ser preparados *in situ*. Griesbeck e colaboradores⁵² utilizaram o derivado da (*S*)-valina **62** e submeteram às condições fotoquímicas (300 nm, água/acetona, carbonato de potássio) (Esquema 21). O produto **63** foi obtido em 81% de rendimento como uma mistura *cis-trans* 60:40.

Esquema 21



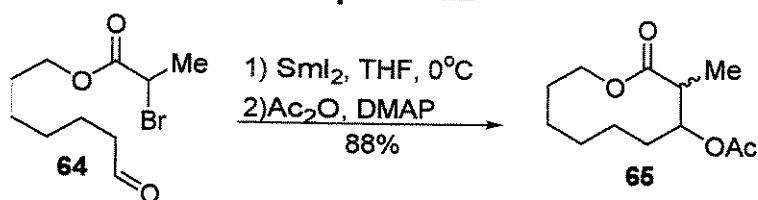
⁵¹ Sugimura, T.; Nagano, S.; Tai, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3547.

⁵² Griesbeck, A. G.; Nerowski, F.; Lex, J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5213.

2.5.2. Geração Química

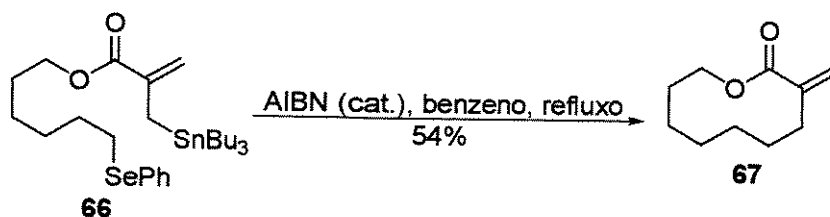
Vários métodos para ciclização radicalar de decanolídeos com geração química foram desenvolvidos. O primeiro a ser estudado foi o uso de iodeto de samário na reação tipo-Reformatsky de ω -(α -bromoacilóxi) aldeídos.⁵³ A obtenção do decanolídeo parece não depender da concentração da reação.⁵⁴ Como exemplo o aldeído **64** foi tratado com iodeto de samário em THF à 0°C fornecendo o decanolídeo **65** após acetilação *in situ* em 88% de rendimento e em proporção isomérica relativa 65:35 (Esquema 22).

Esquema 22



Para a ciclização de alil estananas, Baldwin e colaboradores desenvolveram um método de macrociclização intramolecular do tipo $\text{S}_{\text{H}}2'$.⁵⁵ A fim de evitar o trabalhoso *work-up* com haletos de estanho, selenetos foram empregados como precursores radicalares. A estanana acíclica **66** foi tratada com AIBN catalítico em benzeno sob refluxo fornecendo o decanolídeo **67** em 54% de rendimento (Esquema 23).

Esquema 23



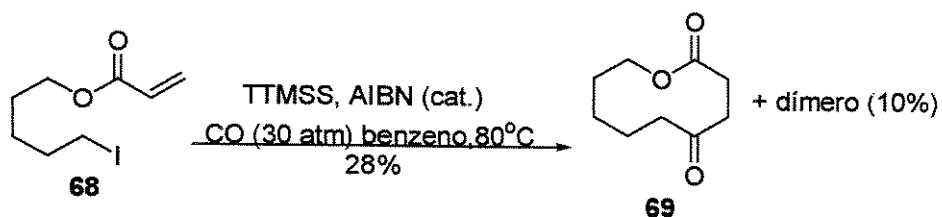
⁵³ Tabuchi, T.; Kawamura, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3889.

⁵⁴ A ciclização do aldeído sem a Me em C2 em concentrações 0,002M, 0,01M e 0,05M forneceu o correspondente decanolídeo em 82%, 82% e 75% de rendimento, respectivamente.

⁵⁵ (a) Baldwin, J. B.; Adlington, R. M.; Mitchell, M. B.; Robertson, J. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, 1574. (b) Baldwin, J. B.; Adlington, R. M.; Mitchell, M. B.; Robertson, J. *Tetrahedron* **1991**, 47, 5901.

Ryu, Sonoda e colaboradores desenvolveram uma interessante metodologia radicalar de síntese de 4-oxolactonas.⁵⁶ Nela o precursor acíclico conteria em cada uma de suas extremidades um doador e um aceptor de radicais, que seriam por sua vez capturados por monóxido de carbono (CO), gerando um macrociclo com $n+1$ carbonos. O precursor acíclico ω -iodoalquil acrilato **68** foi submetido a condições de geração de radical (AIBN catalítico, *tris*(trimetilsilil)silano equivalente em benzeno à 80°C sob atmosfera de CO) (Esquema 24), levando à síntese do decanolídeo **69** em 28% de rendimento, junto com pequena quantidade (10%) do correspondente dímero.

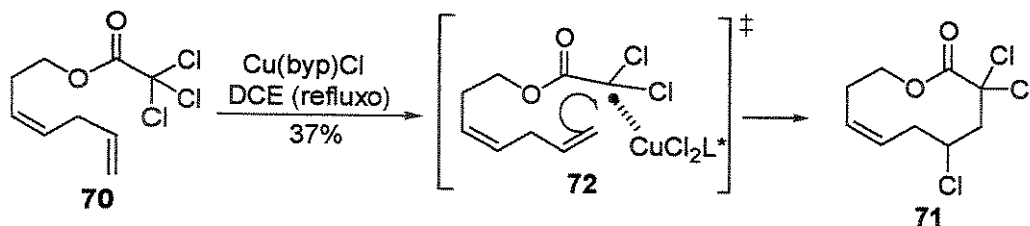
Esquema 24



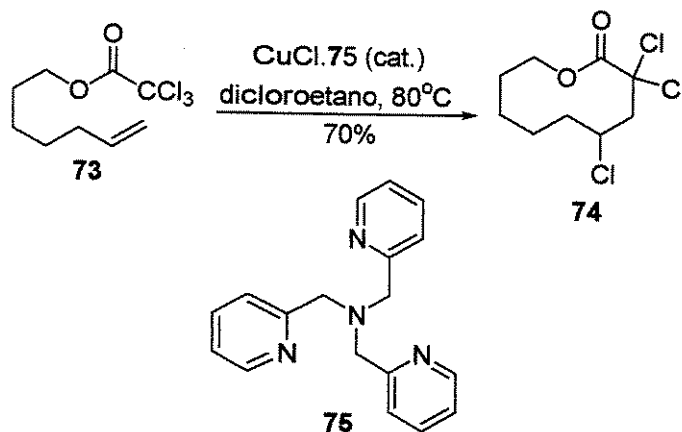
Outra metodologia empregada para a síntese radicalar de lactonas de 10 membros foi o emprego de di- e tri-cloroacetatos de alquenila proposta por Hiemstra, Speckamp e colaboradores.⁵⁷ O processo, inicialmente realizado apenas com cadeias alifáticas além da dupla terminal, falhou para a ciclização de decanolídeos. Após a inserção de um elemento de rigidez interna (dupla ou tripla ligação) a ciclização forneceu a lactona de 10 membros. A reação foi catalisada por Cu (complexo cloreto de cobre (I)-2,2'-bipiridina) e realizada em dicloroetano a temperaturas variadas (80-175°C). Em virtude das reações serem realizadas à diluição normal (0,1 M) acredita-se haver uma forte coordenação entre o radical formado e o metal (efeito *template*) (Esquema 25). Desta forma o precursor **70** levou ao decanolídeo **71** em 37% de rendimento através de uma ciclização *endo*, possivelmente através de um estado de transição do tipo **72**.

⁵⁶ (a) Ryu, I.; Nagahara, K.; Yamazaki, H.; Tsunoi, S.; Sonoda, N. *Synlett* **1994**, 643. (b) Ryu, I.; Nagahara, K.; Yamazaki, H.; Kambe, N.; Komatsu, M.; Baba, A.; Sonoda, N. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14615.

⁵⁷ Pirrung, F. O. H.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N.; Kaptein, B.; Schoemaker, H. E. *Tetrahedron* **1994**, 50, 12415.

Esquema 25

A fim de solucionar o problema de ciclização para sistemas alifáticos (sem rigidez interna) verificado por Hiemstra e Speckamp, Verlhac e colaboradores⁵⁸ desenvolveram novos ligantes para o catalisador. A poliamina **75** revelou-se como a melhor escolha para a síntese de decanolídeos, aumentando a atividade catalítica (0,1 mol%). Assim o precursor acíclico tricloroacetato de 6-heptenila **73** produziu a lactona **74** em 70% de rendimento quando posta para reagir em dicloroetano à 80°C na presença do catalisador (Esquema 26).

Esquema 26

⁵⁸ de Campo, F.; Lastécouères, D.; Verlhac, J. B. *Chem. Commun.* **1998**, 2117.

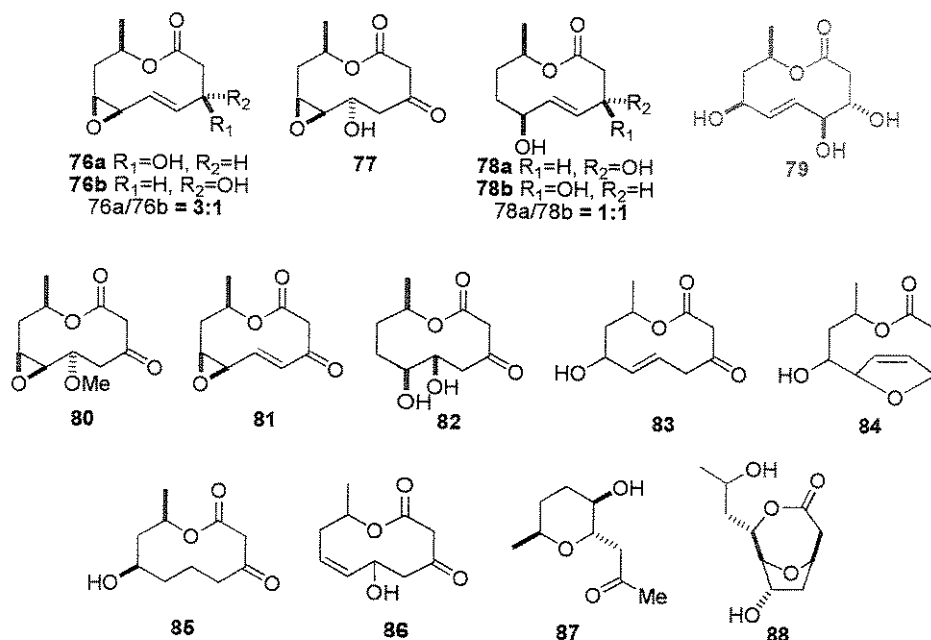
3. Família das Decarestrictinas

3. Família das Decarestrictinas

3.1. Isolamento e Atividade

Durante seus estudos sistemáticos de detecção de metabólitos secundários, prof. Zeeck e colaboradores⁵⁹ isolaram, a partir de culturas de *Penicillium simplicissimum* e *Penicillium corylophilum*, uma série de novos compostos por ele denominados de decarestrictinas (Figura 4). A produção dos metabólitos se mostrou dependente da cepa utilizada (FH-A 6090), do pH do meio e do tempo de fermentação, além do meio empregado para o crescimento do fungo (maior rendimento foi obtido com o crescimento em extrato de malte agar). Dentre os metabólitos obtidos 6 novas lactonas de 10 membros⁶⁰ foram produzidas majoritariamente [decarestrictinas A₁ (76a), A₂ (76b), B (77), C₁ (78a), C₂ (78b) e D (79)], enquanto que os componentes minoritários foram identificados⁶¹ como sendo as decarestrictinas E (80), F (81), G (82), H (83), I (84), J (85), K (86), L (87) e M (88).

Figura 4



⁵⁹ Grabley, S.; Granzer, E.; Hütter, K.; Ludwig, D.; Mayer, M.; Thiericke, R.; Till, G.; Wink, J.; Phillips, S.; Zeeck, A. *J. Antibiotics* **1992**, 45, 56.

⁶⁰ Göhr, A.; Hütter, K.; Kirsch, R.; Kluge, H.; Thiericke, R.; Zeeck, A. *J. Antibiotics* **1992**, 45, 66.

No mesmo ano, de forma independente, Ayer e seu grupo isolaram a partir de nódulos de um fungo terrestre, o *Polyporus tuberaster*, um triol ao qual chamaram tuckolídeo.⁶² Comparação dos dados espectrais revelaram ser o tuckolídeo e a decarestrictina D (79) o mesmo composto.

Dando continuidade ao seu trabalho, Zeeck e colaboradores investigaram a atividade biológica das decarestrictinas majoritárias A-D. Quando testadas *in vitro* para a inibição de biossíntese de colesterol em células HEP-G2 hepáticas⁶³, o efeitos de inibição foram de 40% (decarestrictina A), 20% (B), 30% (C) e 50% (D), respectivamente. Os resultados para a mais potente decarestrictina D (79) estão sumarizados na tabela 3.

Tabela 3: Incorporação de acetato-¹⁴C na fração esteroidal de cultura de HEP-G2

Composto	Conc. M	Amostras	Incorporação em nmol/mg célula
Decarestrictina D	10 ⁻⁵	3	8,80
Decarestrictina D	10 ⁻⁷	3	10,16
Controle	-	6	19,25

Em função dos resultados animadores obtidos *in vitro*, estudos posteriores foram realizados *in vivo*. Os ensaios foram realizados com ratos normolipidêmicos e comparados com o produto comercial clofibrato. Os resultados estão na tabela 4. Pela análise dos dados pode-se verificar que a decarestrictina D (79) mostrou atividade inibidora da biossíntese de colesterol equivalente a do produto comercial, mesmo sendo ministrada em doses 10 vezes menores. Além disso, o índice anti-ateratogênico (bom/mau colesterol = HDL/LDL) mostrou melhores resultados que o produto comercial. Finalmente, ensaios de parâmetros de lesão celular não mostraram alterações patológicas consideráveis, mostrando boa bio-tolerância da decarestrictina D.

⁶¹ Grabley, S.; Hammann, P.; Hütter, K.; Kirsch, R.; Kluge, H.; Mayer, M.; Thiericke, R.; Zeeck, A. *J. Antibiotics* **1992**, 45, 1176.

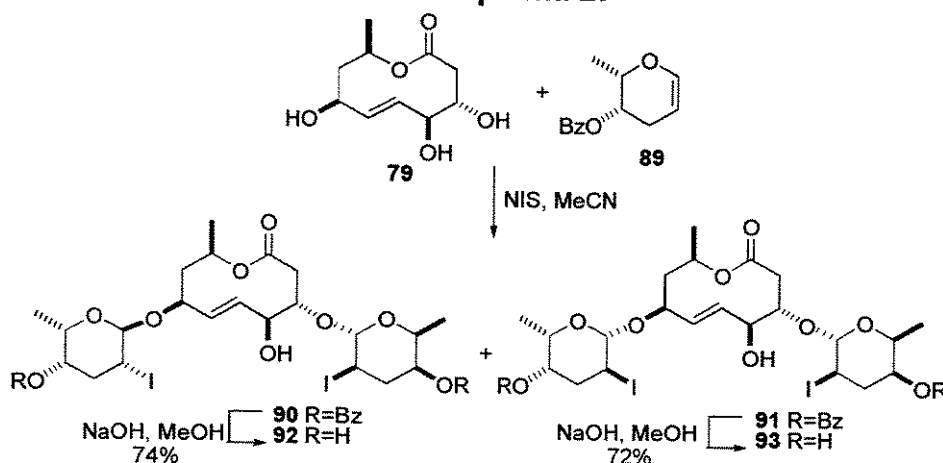
⁶² Ayer, W. A.; Sun, M.; Browne, L. M.; Brinen, L. S.; Clardy, J. *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 649.

⁶³ Javitt, N. B.; Budai, K. *Biochem. J.* **1989**, 262, 989.

Tabela 4: Atividade hipolipidêmica em ratos após 7 dias de aplicação oral

Número de animais	Composto	Dose mg/Kg/dia	Colesterol total			Índice anti-ateratogênico	
			vldl	ldl	hdl	hdl/ldl	% controle
10	Clofribato	100	17	68	437	6,43	129
5	Decarestrict. D	10	34	70	601	8,59	172
19	controle	-	45	125	624	4,99	100

Na busca do desenvolvimento de antibióticos híbridos, Kirschning e colaboradores⁶⁴ utilizaram as decarestrictinas B (77) e D (79) como substratos. O conceito de antibióticos híbridos consiste em combinar fragmentos comumente encontrados em diferentes antibióticos com um diferente substrato. Como em muitos antibióticos os carboidratos são essenciais para a atividade biológica,⁶⁵ as decarestrictinas citadas foram empregadas como agliconas, apesar de não exibirem nenhuma atividade antiviral, antibacteriana ou antifúngica. Assim a decarestrictina D (79) foi glicosilada com o derivado benzoilado do L-rodinal 89 para fornecer, dentre outros compostos,⁶⁶ os biglicosídeos 90 e 91 (Esquema 27), que desprotegidos forneceram os compostos 92 e 93, respectivamente. Tanto a decarestrictina D (79) como os biglicosídeos 92 e 93 mostraram capacidade de se ligar ao DNA.

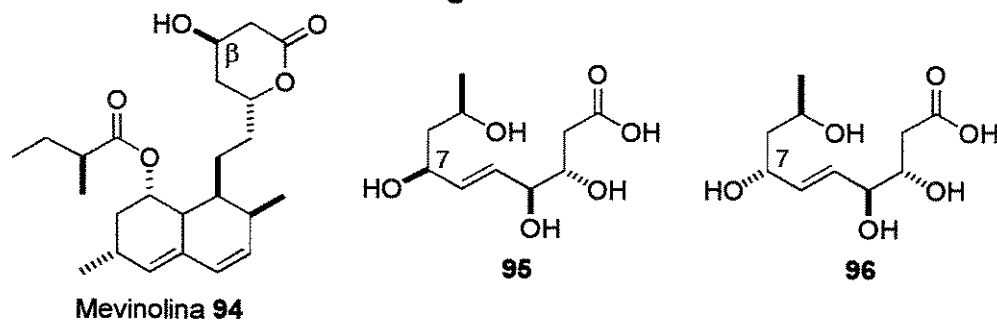
Esquema 27

⁶⁴ Dräger, G.; Garming, A.; Maul, C.; Noltemeyer, M.; Thiericke, R.; Zerlin, M.; Kirschning, A. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1324.

⁶⁵ Gräfe, U. in *Biochemie der Antibiotika: Struktur, Biosynthese, Wirkmechanismus*, Spektrum, Heidelberg, 1992.

Baseados numa similaridade estrutural entre a decarestrictina D (79) e a mevinolina 94 (existência de lactona e presença de uma hidroxila na posição β) e no fato de que a forma aberta da última ser a responsável pela atividade inibidora da biossíntese do colesterol, Chapleur e colaboradores⁶⁷ sugeriram que a forma aberta da decarestrictina D poderia ser a bioativa (Figura 5). Assim foi realizada a síntese do seco-ácido de decarestrictina 95 e seu epímero em C7 96. Nenhuma das duas estruturas demonstrou atividade inibidora comparada às da estrutura lactônica 79.

Figura 5



3.2. Biossíntese

Estudos biossintéticos⁶⁸ realizados para o achaetolídeo A, um membro mais antigo da família dos decanolídeos, mostraram que a cadeia carbônica foi formada via um caminho policetídeo. Baseados nesse fato Thiericke e Mayer⁶⁹ trabalharam a hipótese da biossíntese das decarestrictinas seguir uma rota similar. Os estudos foram realizados inicialmente com o uso de marcadores isotópicos para verificar as posições de incorporação nas decarestrictinas B (77) e D (79). A utilização de acetato-¹³C, malonato-¹³C e acetato-¹⁸O revelaram que a cadeia carbônica era formada pela união de cinco unidades de 2 carbonos, e que as posições 1 e 3 tinham incorporação de ¹⁸O durante a fermentação. Um experimento adicional de fermentação em atmosfera de ¹⁸O₂ mostrou incorporação na função epóxido em 77 e em C7 em 79. Esses fatos aliados à observação de que a

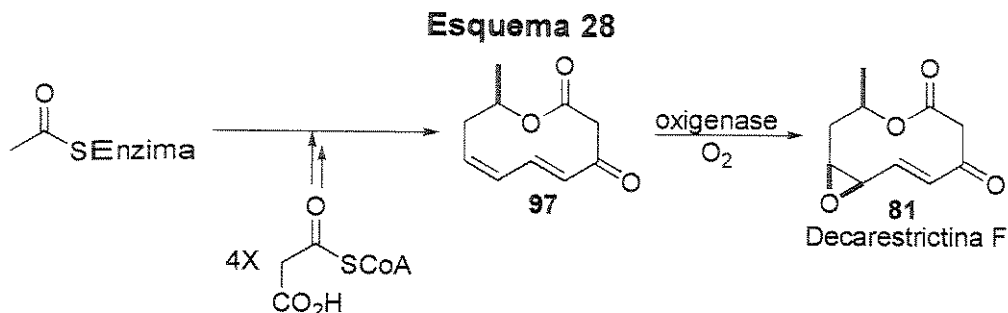
⁶⁶ A reação forneceu uma mistura de 6 compostos (3 monoglicosídeos e 3 diglicosídeos) em rendimento total de 74% e proporção 11:2,2:4,5:4,5 (90):1 (91):1

⁶⁷ Colle, S.; Taillefumier, C.; Chapleur, Y.; Liebl, R.; Schmidt, A. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1049.

⁶⁸ Bodo, B.; Molho, L.; Davoust, D.; Molho, D. *Phytochemistry* **1983**, 22, 447.

⁶⁹ Mayer, M; Thiericke, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 495.

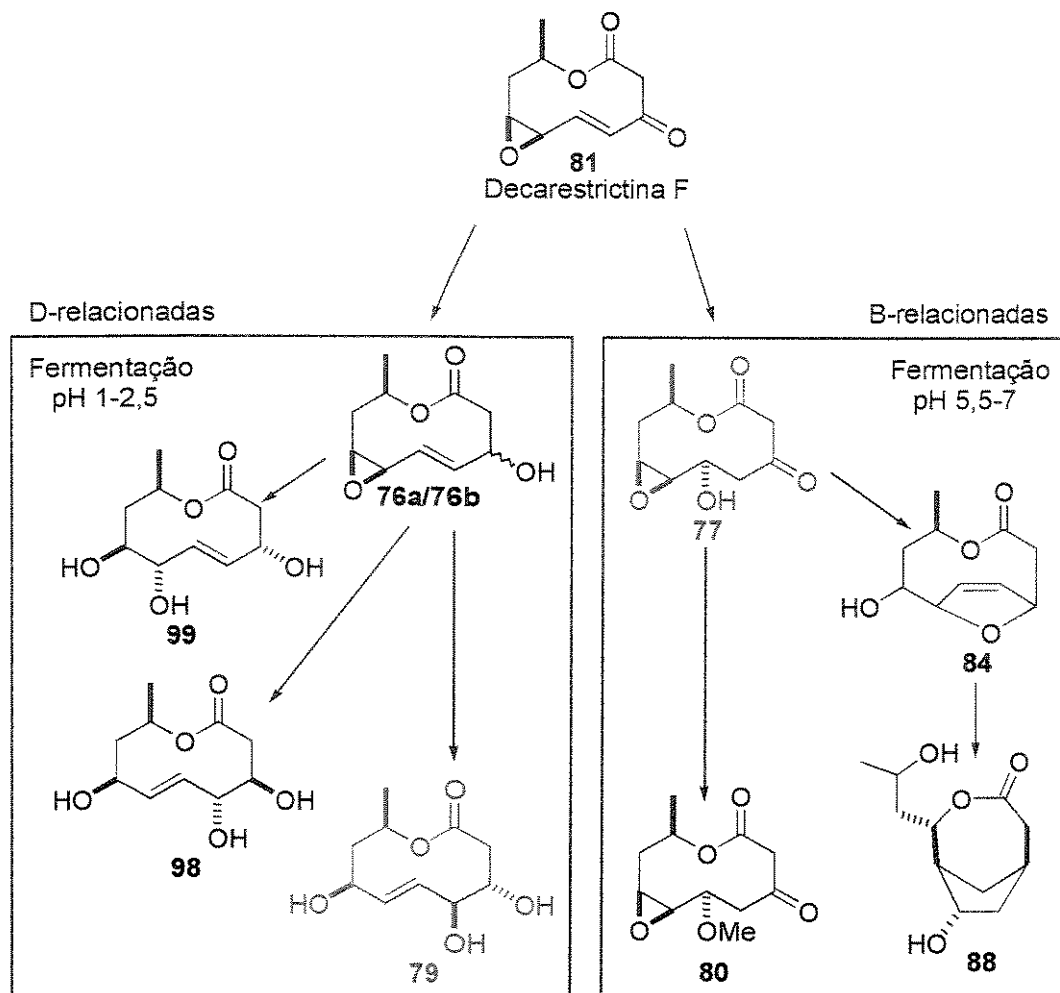
decarestrictina F (**81**) era o primeiro metabólito observado durante a fermentação levou à sugestão do hipotético precursor único **97** para a família das decarestrictinas (Esquema 28). Desta maneira todos os demais membros da família seriam derivados de **81**.



A observação de que a produção dos metabólitos estava intimamente relacionada com o pH levou à sugestão de um passo não enzimático na biossíntese.⁷⁰ Por exemplo, a decarestrictina D (**79**) era o único produto isolado se o pH do meio fosse mantido em 1,0, e as decarestrictinas A_1/A_2 (**76a/76b**), quando incubadas nesse mesmo pH, levavam à produção majoritária de **79**, além de novos 2 metabólitos descritos como decarestrictinas N **98** e O **99**. Já em pH 5,5 **76a/76b** eram estáveis, **79** não se formava e a decarestrictina B (**77**) era o produto majoritário, além das minoritárias E (**80**), I (**84**) e M (**88**). Essas observações levaram à divisão das decarestrictinas em duas famílias: “D-relacionadas” e “B-relacionadas” (Esquema 29). A transformação de **76a/76b** em **79**, **98** e **99** aconteceria via abertura do epóxido sob catálise ácida e formação de um carbocátion alílico, posteriormente hidratado. A ausência de enriquecimento em ^{18}O na posição C5 e o enriquecimento em C7 (proveniente da abertura do epóxido) em **79** nos experimentos anteriormente realizados é uma comprovação desta hipótese.

⁷⁰ Mayer, M.; Thiericke, R. *J. Antibiotics* **1993**, *46*, 1372.

Esquema 29

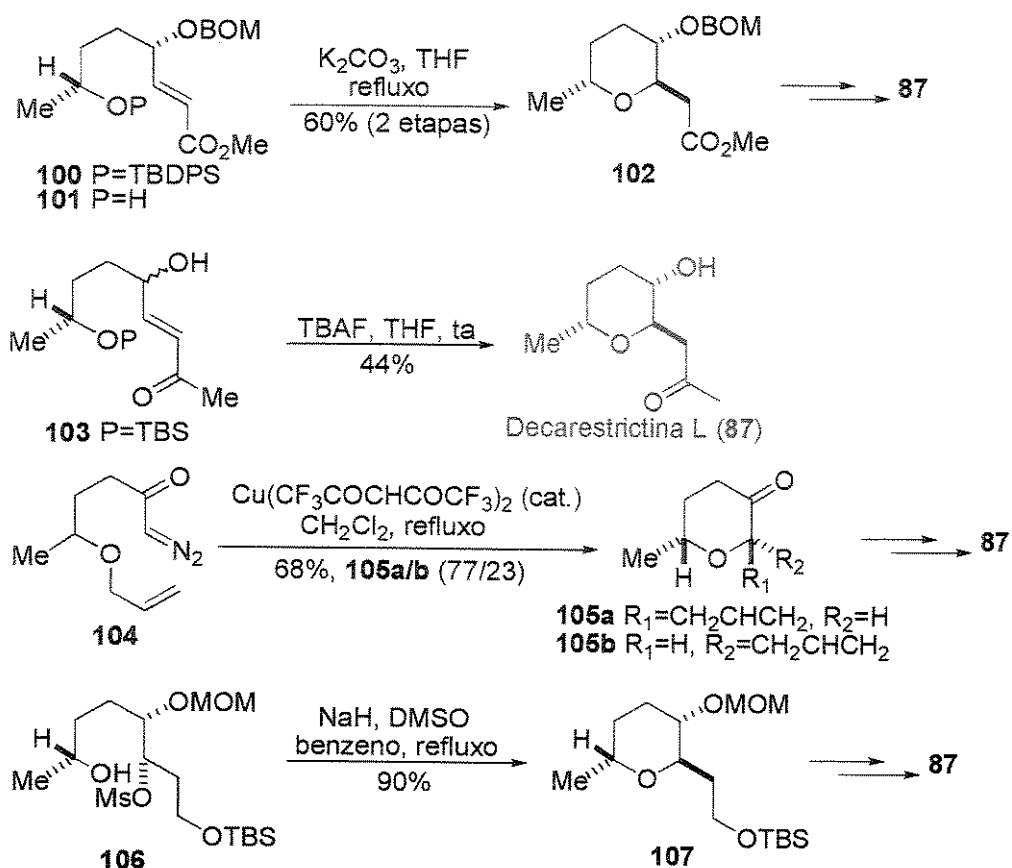


3.3. Sínteses

Em função de suas promissoras atividades biológicas, as decarestrictinas têm recebido atenção nos últimos anos, apesar de poucas sínteses terem sido descritas até o presente momento.

Em função de sua menor complexidade, a decarestrictina L (**87**) é a que têm despertado maior interesse sintético. Ela e a decarestrictina M (**88**) são os únicos membros da família até agora descobertos que não são decanolídeos. A decarestrictina L tem um anel tetraidropirânico trissubstituído, e até o presente momento 4 sínteses estão descritas na literatura (Esquema 30).

Esquema 30



A primeira síntese enantiosseletiva para a decarestrictina L foi descrita por Kibayashi e Machinaga.⁷¹ Nela a etapa chave de construção do anel tetraidropirânico foi realizada através da adição 1,4-conjugada intramolecular de **101** sob condições de equilíbrio, levando à produção de **102** em 60% de rendimento como um único isômero detectável. Estratégia bastante similar foi empregada por Nokami e colaboradores.⁷² A ciclização do precursor **103**, como mistura diastereoisomérica 1:1, levou à obtenção direta de **87** em 44% de rendimento (88% se baseado apenas no isômero 5*S*,8*R*). Os autores não souberam explicar a seletividade na etapa de ciclização. Uma estratégia diferente para a etapa de ciclização foi empregada por Clark e Whitlock.⁷³ Nela, a reação da diazocetona **104** catalisada por hexafluoracetilacetato de cobre II leva à formação do anel tetraidropirânico em **105** através de inserção intramolecular do carbenóide de cobre gerado

⁷¹ Machinaga, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5739.

⁷² Nokami, J.; Taniguchi, T.; Ogawa, Y. *Chem. Lett.* **1995**, 43.

⁷³ Clark, J. S.; Whitlock, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6381.

a partir de **104** ao par eletrônico não ligante do oxigênio, seguido por rearranjo da espécie oxocarbênio resultante.⁷⁴ O produto foi obtido como uma mistura separável de diastereoisômeros (77:23) em 68% de rendimento. O produto majoritário **105a** foi empregado na síntese de ($\pm$)-**87**. Mais recentemente Solladié e Carreño⁷⁵ realizaram a síntese enantiosseletiva de **87** utilizando como etapa chave de ciclização uma reação de substituição nucleofílica intramolecular do alcóxido gerado a partir de **106** sobre o mesilato em C3. A reação levou à formação de **107** como um único isômero em 90 % de rendimento.

3.3.1. Síntese Enantiosseletiva da Decarestrictina J

O primeiro decanolídeo membro da família das decarestrictinas sintetizado foi a decarestrictina J, numa abordagem descrita por Yamada e colaboradores.⁷⁶ Como etapa chave para a formação do anel lactônico os autores empregaram a formação de ligação C-C via reação de Reformatsky promovida por iodeto de samário⁵³ (Esquema 22).

A síntese iniciou pela abertura regioseletiva do epóxido **109** pelo ânion de **108**, produzindo o álcool propargílico **110** (Esquema 31). Proteção da hidroxila formada em **110** com BnBr e desproteção do grupo tetraidropiranyl forneceram o álcool **111**. Redução com LiAlH₄ levou ao álcool (*E*)-alílico **112**, que submetido à epoxidação assimétrica de Sharpless forneceu o (2*S*,3*S*)-epóxi-álcool **113** em >95% e.d. Homologação foi alcançada através de oxidação ao aldeído seguida de uma reação de Horner-Emmons, produzindo o éster α,β -insaturado **114**. Redução regioseletiva com DIBAL levou ao diol insaturado **115** como uma mistura 16:1. Proteção seletiva da hidroxila primária com TBS seguida de proteção com MOM forneceu **116**. Concomitante hidrogenação e hidrogenólise levaram ao álcool **117**, o qual foi esterificado com brometo de bromoacetila para fornecer **118**. Remoção do grupo TBS e posterior oxidação levaram ao aldeído **119**. O bromoacetóxi aldeído foi então ciclizado com SmI₂ em THF para fornecer a mistura diastereoisomérica inseparável (6:4) da lactona **120** em 79% de rendimento. Oxidação da mistura à ceto

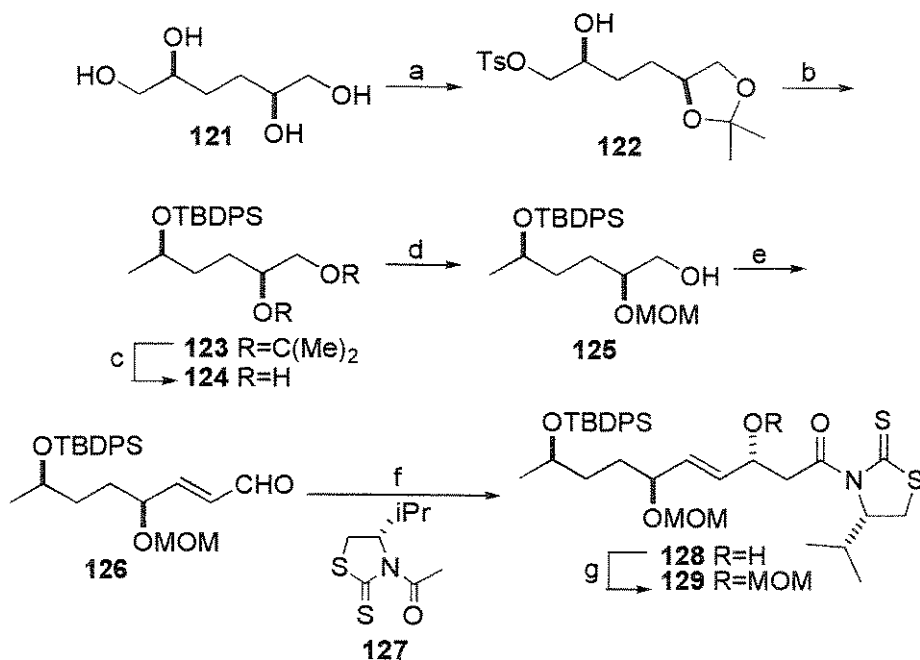
⁷⁴ Revisão: Padwa, A.; Hornbuckle, S. F. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 263.

⁷⁵ Solladié, G.; Arce, E.; Bauder, C.; Carreño, M. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2332.

⁷⁶ Yamada, S.; Tanaka, A.; Oritani, T. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1995**, *59*, 1657.

A síntese iniciou pela monotosilação do (2*S*,5*S*)-1,2,5,6-hexanotetrol **121**,⁷⁸ seguida pela cetalização do diol para fornecer **122** em 46% nas duas etapas (Esquema 32). Redução do tosionato seguida por sililação da hidroxila secundária forneceu o triol protegido **123**. Remoção do cetal para obtenção de **124** foi alcançada empregando-se cloreto de cobre (II) em acetonitrila. Proteção seletiva da hidroxila primária com cloreto de pivaloila seguida de proteção da hidroxila secundária e redução forneceu o álcool **125**. Oxidação nas condições de Swern seguida de olefinação de Wittig forneceu o aldeído α,β -insaturado **126** como um único isômero geométrico. Reação de condensação aldólica ente o enolato de estanho (II) derivado da tioxazolidin-2-tiona **127** e o aldeído **126** forneceu o aduto **128** em excesso diastereoisomérico de 95%, o qual requereu imediata proteção para **129** em função de sua instabilidade.

Esquema 32

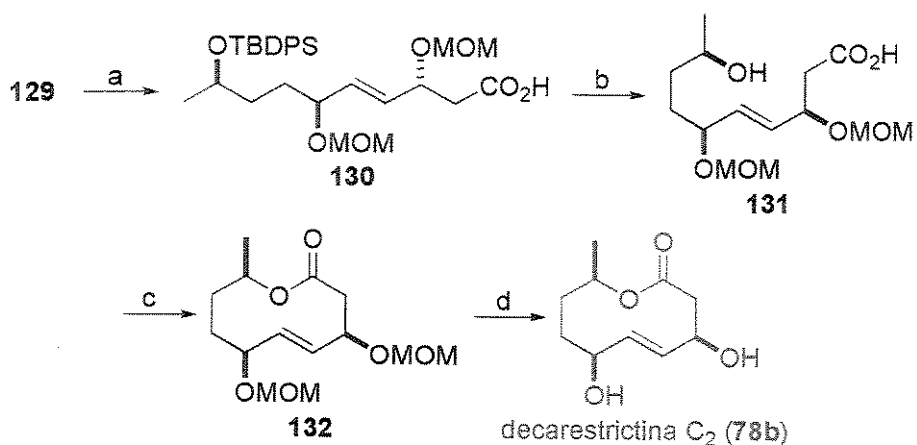


a) (i) TsCl (1 eq.), piridina. (ii) ZnCl₂, acetona (46%, duas etapas). b) (i) LiAlH₄, THF. (ii) TBDPSCl, imidazol (84%, duas etapas). c) CuCl₂·2H₂O, MeCN (93%). d) (i) PivCl, piridina (76%). (ii) MOMCl, DIPEA. (iii) LiAlH₄, THF (90%, duas etapas). e) (i) DMSO, (COCl)₂, Et₃N. (ii) Ph₃P=CHCHO (82%, duas etapas). f) **127**, Sn(OTf)₂, 1-etilpiperidina, CH₂Cl₂, -45°C (95%). g) MOMCl, DIPEA (93%, duas etapas).

⁷⁸ (a) Machinaga, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1386. (b) *Ibid. Synthesis* **1992**, 989. (c) *Ibid. J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5178.

Remoção do auxiliar quiral em **129** foi conseguida através de aminólise, fornecendo o ácido carboxílico **130** (Esquema 33). Remoção do protetor TBDPS foi alcançada pelo uso de resina flouretada em refluxo de acetonitrila, levando ao *seco*-ácido **131**. Macrolactonização empregando as condições descritas por Yamaguchi²⁷ levou à formação do anel lactônico em **132**. A desproteção dos grupos MOM completou a síntese de decarestrictina C₂ (**78b**). A síntese total foi completada em 4,5% de rendimento global após a realização de 17 etapas.

Esquema 33



a) (i) Imidazol, THF. (ii) Ácido cítrico 10%, (88%, duas etapas). b) Amberlist A.26(F), MeCN, refluxo (61%). c) (i) Cloreto de 2,4,6-triclorobenzoila, Et₃N, THF, ta então DMAP, tolueno, refluxo (60%). d) TsOH.piridina, BuOH, refluxo, 2.5h (74%).

3.3.3. Síntese Enantiosseletiva da Decarestrictina D

A decarestrictina D (**79**), a que apresenta maior atividade biológica, teve até o presente momento 2 sínteses totais relatadas,⁷⁹ além da síntese de seu *seco*-ácido.⁶⁷ A nossa síntese será abordada posteriormente.

A estereoquímica relativa da decarestrictina D foi estabelecida através de experimentos de RMN a 1 e 2 dimensões.^{60,62} A síntese total^{79a} e a obtenção de um derivado cristalino⁶⁴ levaram à atribuição inequívoca da estereoquímica absoluta como sendo 3*S*,4*S*,7*S*,9*R*.

⁷⁹ (a) Andrus, M. B.; Shih, T.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8780. (b) Pilli, R. A.; Victor, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4421.

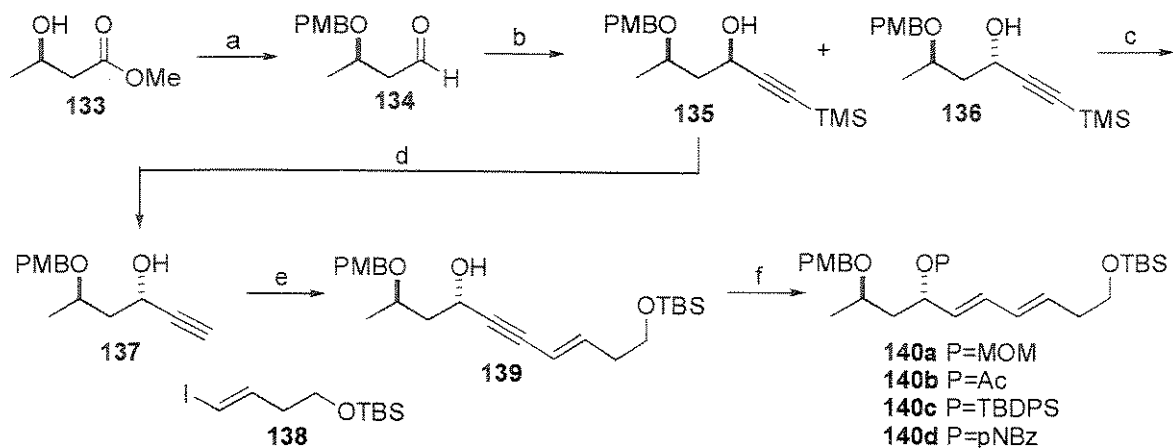
A síntese descrita por Andrus e Shih^{79a} tem como etapas chave uma dihidroxilação regioseletiva assimétrica e uma macrolactonização. Também foi alvo de investigação pelos autores a influência dos grupos protetores na regio e diastereosseletividade da dihidroxilação.

A síntese inicia pelo (*R*)-3-hidróxi butanoato de metila **133**,⁸⁰ que foi protegido como seu PMB-éter e posteriormente reduzido até o aldeído **134** (Esquema 34). Adição do ânion de lítio do trimetilsilil-acetileno forneceu uma mistura 1,2:1 dos epímeros **135** e **136**. O isômero *syn* indesejado **135** foi submetido a uma reação de inversão de Mitsunobu e posterior hidrólise, levando à obtenção de **137**. O mesmo composto foi obtido diretamente a partir de **136** por dessilação da tripla ligação. O derivado propargílico **137** foi então submetido a um acoplamento de Sonogashira com o iodeto **138** para fornecer o álcool **139**.⁸¹ Redução com LiAlH₄ seguida de proteção da hidroxila livre com diferentes grupos (MOM, Ac, TBDPS e *p*-nitrobenzoato pNBz) produziram os diferentes substratos diênicos **140a-d** para a reação de dihidroxilação. A dihidroxilação assimétrica catalítica de **140a-d** com AD-mix- α na presença de metanossulfonamida gerou uma mistura de dióis, que foram tratados no bruto da reação com 2,2-dimetóxi propano e PPTS para fornecerem os correspondentes acetonídeos **141**, **142** e **143** (Esquema 35). De acordo com os resultados obtidos (Tabela 5) verificou-se que o protetor MOM foi o que trouxe melhores resultados (78% de rendimento, 99% e.d.), fornecendo o acetonídeo **141a**.

⁸⁰ (a) Seebach, D.; Zuger, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 25, 2747. (b) Seebach, D.; Beck, A. K.; Breitschuh, R. *Org. Synth.* **1991**, 71, 39.

⁸¹ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.

Esquema 34



a) (i) PMB-acetimidato, PPTS, CH_2Cl_2 (74%); (ii) DIBAL, CH_2Cl_2 (90%); b) TMS-acetileno, nBuLi, THF (86%) (135:136 1.2:1); c) TBAF, THF (99%); d) (i) APNB, DEAD, Ph_3P (94%); (ii) K_2CO_3 , MeOH (93%); e) 138, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI, nPrNH₂ (84%); f) (i) LiAlH_4 , THF (92%); (ii) MOMCl, DIPEA, CH_2Cl_2 (98%)

Esquema 35

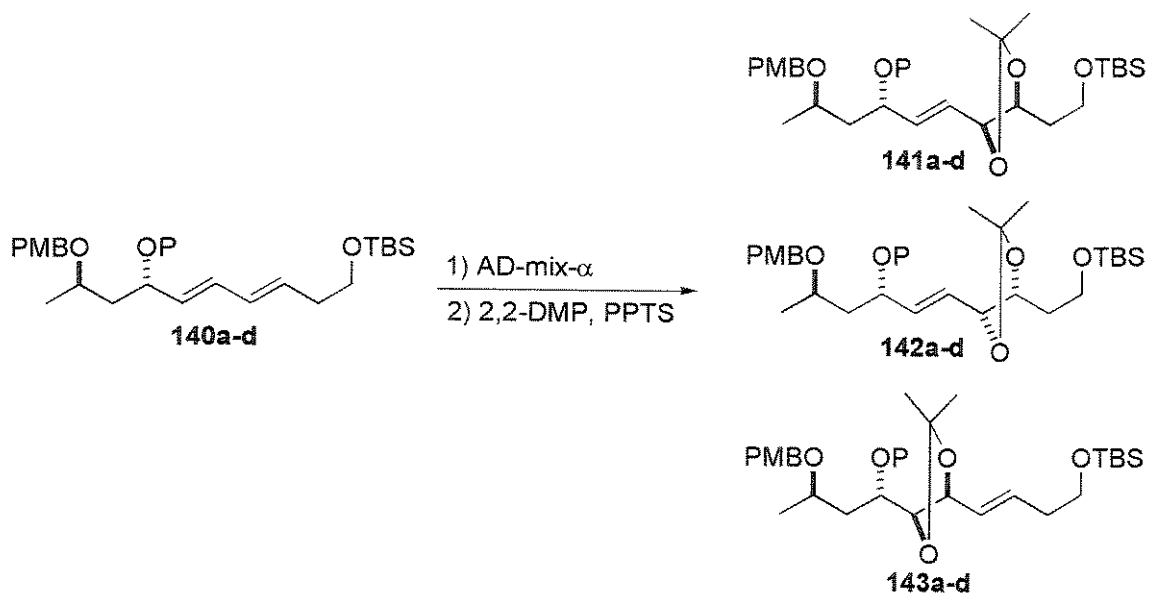
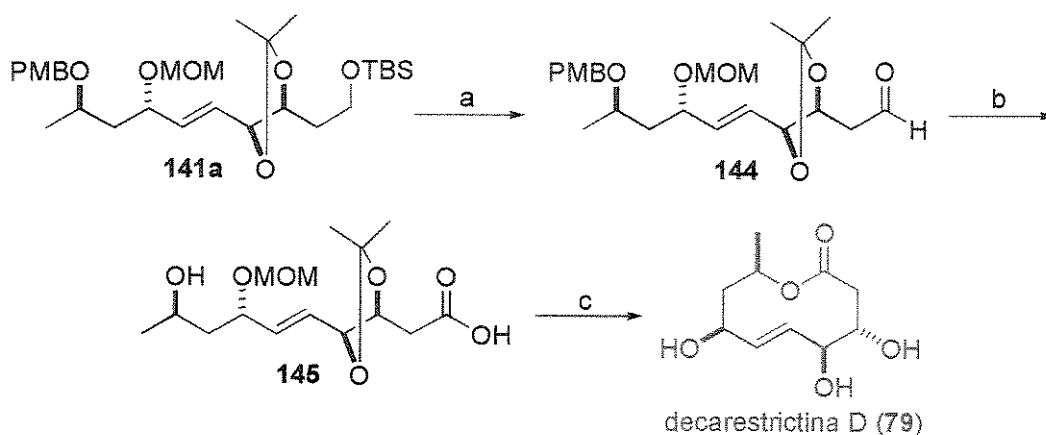


Tabela 5: Regio e enantiosseletividade na dihidroxilação de 140a-d

Reagente	Protetor	Rend. 141, e.d.	Rend. 142	Rend. 143
140a	MOM	78%, 99% e.d.	Traços	5%
140b	Ac	67%, 90% e.d.	4%	13%
140c	TBDPS	63%, 88% e.d.	4%	7%
140d	pNBz	43%, 54% e.d.	13%	15%

A fim de completar a síntese o acetônio 141a teve o grupamento TBS primário removido e o álcool produzido foi oxidado, fornecendo o aldeído 144 (Esquema 36). Oxidação do aldeído obtido até ácido e desproteção do grupo PMB-éter levaram ao *seco*-ácido 145. Após várias tentativas frustradas a macrolactonização foi realizada em 33% de rendimento empregando-se as condições descritas por Corey e Nicolaou, utilizando 2,2'-dipiridil dissulfeto, trifenilfosfina e perclorato de prata. O produto ciclizado teve então o protetor MOM removido, fornecendo a decarestrictina D (79) em 58% de rendimento. A síntese total foi alcançada em 17 etapas e rendimento global de 4,9%.

Esquema 36



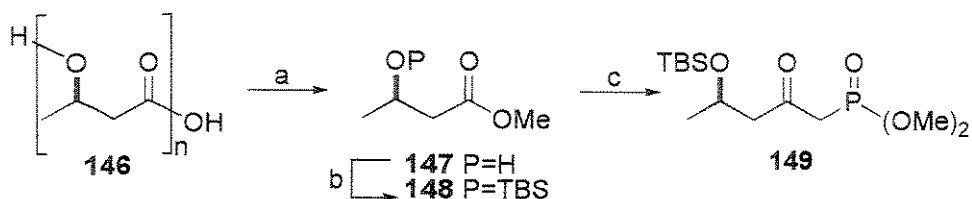
a) (i) TBAF, THF; (ii) IBX, DMSO (92%, 2 etapas); b) (i) NaClO₂, 2-metil-2-butenol, NaH₂PO₄, tBuOH-H₂O; (ii) DDQ, CH₂Cl₂ (89%, 2 etapas); c) (i) (2-pyr-S)₂, Ph₃P, AgClO₄, benzeno, refluxo (33%); (ii) Dowex, MeOH (58%).

3.3.4. Síntese do *seco*-ácido da Decarestrictina D e seu C7-Epímero

Em função de uma proposta de a atividade biológica da decarestrictina D se manifestar em sua forma aberta, à semelhança do que acontece com a mevinolina, Chapleur e colaboradores⁶⁷ realizaram a síntese do seu *seco*-ácido, bem como de seu epímero em C7. Sua proposta tem como etapas chave o acoplamento olefínico entre dois fragmentos enantiomericamente puros e a redução estereosseletiva de uma carbonila α,β -insaturada.

A síntese do fragmento menor inicia com a depolimerização do poli-hidróxi butirato (PHB **146**),⁸² fornecendo o éster **147** (Esquema 37). Proteção com TBSCl forneceu **148**. Transformação de **148** na amida de Weinreb seguida de condensação com trimetil fosfonato de lítio forneceu o fragmento menor **149**.

Esquema 37



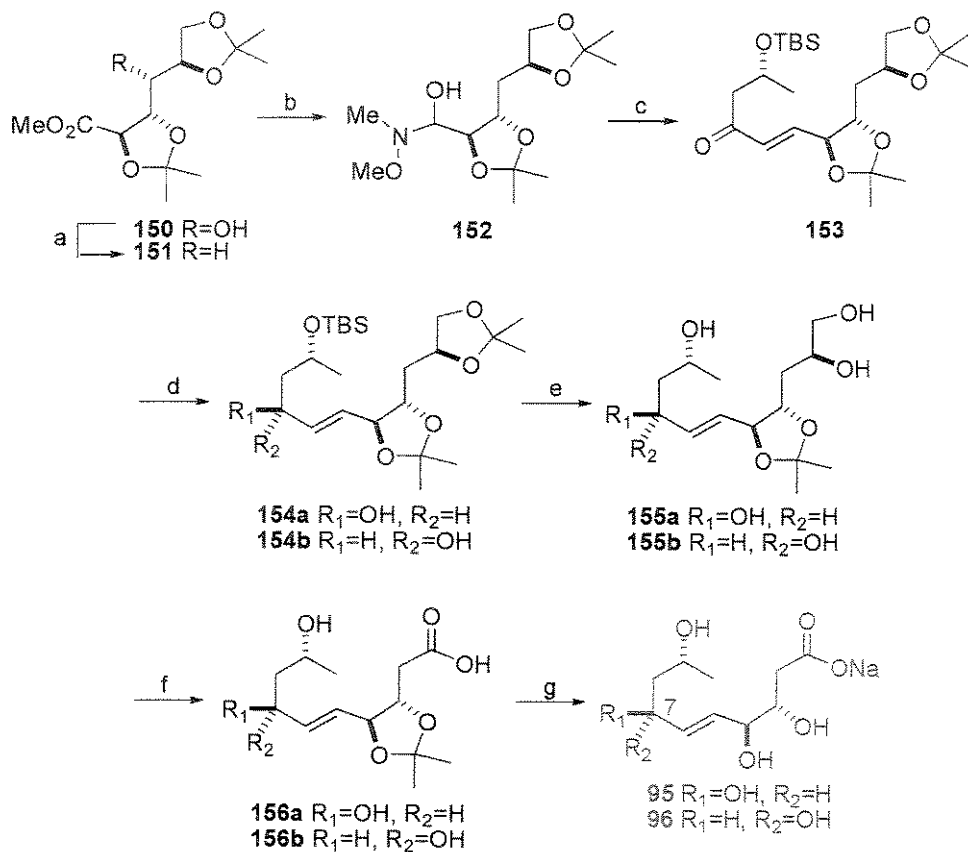
a) H_2SO_4 , 1,2-dicloroetano:MeOH, refluxo (71%); b) TBSCl, DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 (95%); c) (i) $\text{HNMe}(\text{OMe})\cdot\text{HCl}$, $i\text{PrMgCl}$, THF, -10°C (86%); (ii) $\text{MeP}(\text{O})(\text{OMe})_2$, $n\text{BuLi}$, THF: Et_2O , -110°C (77%).

A síntese do fragmento maior inicia pela desoxigenação de **150**, um derivado da D-glucono-lactona, para fornecer o diacetônídeo **151** (Esquema 38). Transformação do éster na amida de Weinreb seguida de redução com LiAlH_4 levou ao hemi-aminal **152**. Uso das condições de Blackwell⁸³ possibilitaram o acoplamento entre **152** e **149**, levando ao composto **153** exclusivamente na geometria *trans*. Redução da enona com boridreto de sódio na presença de cloreto de cério levou a uma mistura 1:1 dos álcoois **154a-b**. Tentativas de redução seletiva da carbonila a fim de obter os epímeros foram eficientes apenas para a obtenção de **154a** (proporção 9:1 com triacetóxi boridreto de tetrametilamônio). Como **154a-b** foram separáveis cromatograficamente, a síntese continuou com a dessililação dos isômeros, seguida de cuidadosa remoção seletiva do cetel terminal, levando aos tetróis **155a-b**. Tratamento oxidativo com periodato de sódio seguido de oxidação forneceram os ácidos **156a-b**. Remoção do protetor e tratamento com meio básico forneceram **95** e **96**, os sais dos *seco*-ácidos da decarestrictina D e seu epímero em C7, respectivamente. A síntese envolveu 12 etapas, com um rendimento global de 0,9% e 1,9% para **95** e **96**, respectivamente.

⁸² Seebach, D.; Brunner, A.; Bachmann, B. M.; Hoffmann, T.; Kühnle, F. N. M.; Lengweiler, U. D. in *Biopolymers and -oligomers of (R)-3-Hydroxyalkanoic Acids*, vol. 28, Ernst Schering Research Foundation, Berlin, 1995.

⁸³ Blackwell, C. M.; Davidson, A. H.; Launchbury, S. B.; Lewis, C. N.; Morrice, E. M.; Reeve, M. M.; Roffey, J. A. R.; Tipping, A. S.; Todd, R. S. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1935.

Esquema 38



a) (i) $(\text{Imid})_2\text{CS}$, piridina/ CH_2Cl_2 ; (ii) Bu_3SnH , AIBN (cat.), tolueno (65%, 2 etapas). b) (i) MeNH(OMe).HCl , $i\text{PrMgCl}$, THF/ Et_2O , -20°C (70%); (ii) LiAlH_4 , THF (89%). c) **149**, $\text{LiOH.H}_2\text{O}$, Et_2O , então **152** (82%). d) NaBH_4 , CeCl_3 , MeOH (90%) (**154a:154b**=1:1). e) (i) TBAF, THF (98%, **a**), (100%, **b**); (ii) $\text{AcOH:H}_2\text{O:THF}$ 9:1:5, 55°C (80%, **155a**), (78%, **155b**). f) NaIO_4 , $\text{MeOH:H}_2\text{O}$; 2-metil-2-buteno, $t\text{BuOH}$ então NaClO_2 , NaH_2PO_4 , H_2O (68%, **156a**), (88%, **156b**). g) $\text{AcOH:H}_2\text{O:THF}$ 1:1:2, 60°C então NaOH (22%, **95**), (38%, **96**).

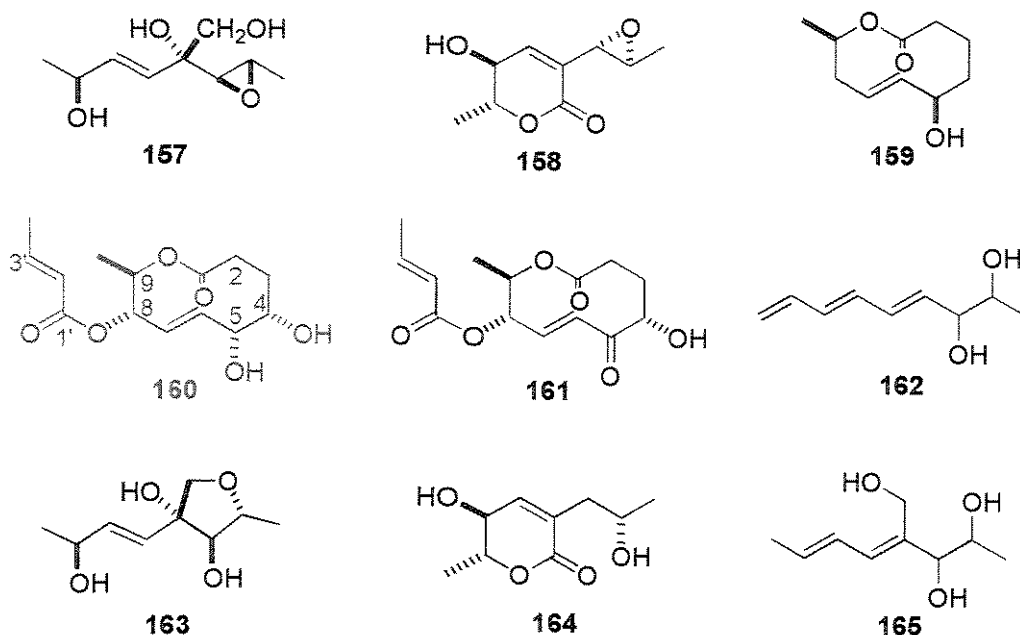
4. Família dos Aspinolídeos

4. Família dos Aspinolídeos

4.1. Isolamento e Elucidação Estrutural

Os principais metabólitos policetídeos produzidos pelo fungo *Aspergillus ochraceus* (DSM-7428) são o aspinoneno **157** e a aspirona **158**.⁸⁴ No entanto o crescimento do fungo sob diferentes condições levou à identificação de novos metabólitos, chamados de aspinolídeos ou aspinoneno/aspirona co-metabólitos (Figura 6).⁸⁵ Os principais membros desta nova família são os decanolídeos aspinolídeo A (**159**), aspinolídeo B (**160**) e aspinolídeo C (**161**), além dos co-metabólitos triendiol (**162**), iso-aspinoneno (**163**), diidroaspirona (**164**) e dientriol (**165**).

Figura 6



A estrutura dos aspinolídeos e co-metabólitos foi elucidada com o auxílio de RMN a 1 e 2 dimensões, IV e espectrometria de massas. A configuração relativa de **160** foi obtida através de análise por raios-X do cristal. A configuração absoluta foi determinada

⁸⁴ (a) Fuchser, J.; Grabley, S.; Noltemeyer, M.; Phillips, S.; Thiericke, R.; Zeeck, A. *Liebigs. Ann. Chem.* **1994**, 831. (b) Fuchser, J.; Thiericke, R.; Zeeck, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1663.

empregando-se o método de Helmchen,⁸⁶ permitindo o assinalamento da estereoquímica absoluta como sendo 4*S*,5*R*,8*S*,9*R*.

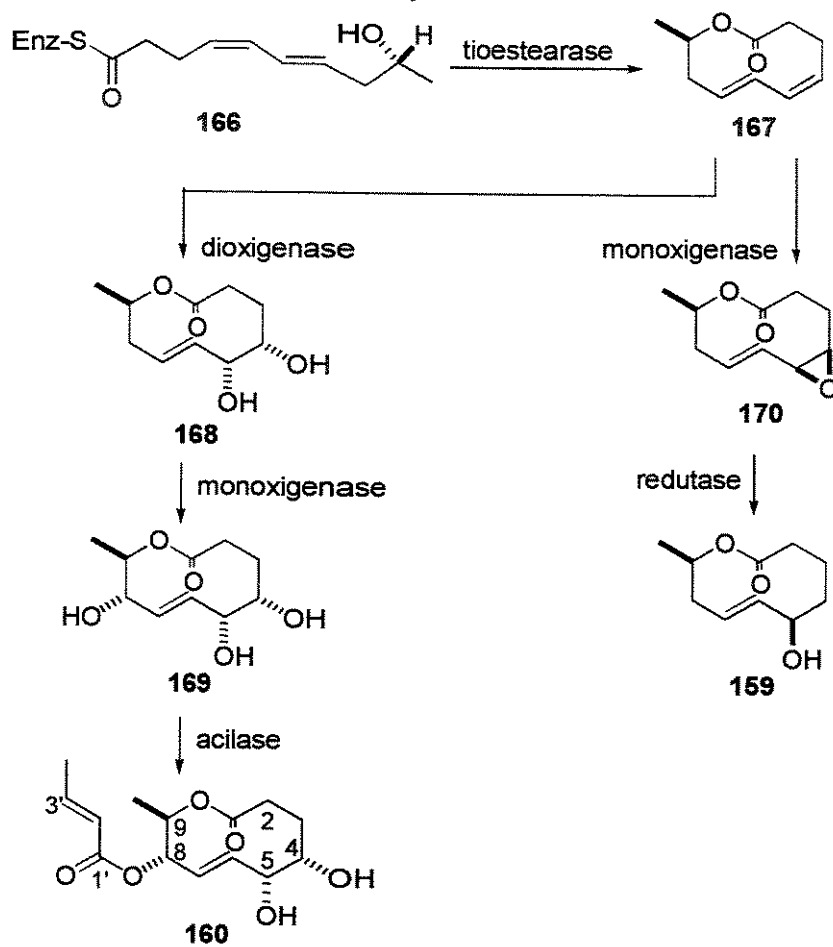
4.2. Estudos Biossintéticos

Em função da semelhança estrutural com as decarestrictinas, a mesma origem policetídica foi proposta como rota biossintética para os aspinolídeos. Experimentos de crescimento com acetato-¹³C resultaram no isolamento de **160** com enriquecimento nas posições C1, C3, C5, C7, C9, C1' e C3'. Além disso, quando os experimentos foram realizados em atmosfera de ¹⁸O₂ observou-se deslocamento isotópico nas posições relativas à C4, C5 e C8. Essas constatações comprovam a mesma origem policetídica já observada para as decarestrictinas. Da mesma maneira, o composto **166** foi sugerido como o precursor acíclico comum aos aspinolídeos cíclicos (Esquema 39). Através da ação de uma tioestearase, **166** forneceria a lactona **167**. Como a fonte de oxigênio é externa, a ação de diferentes enzimas levariam aos diferentes aspinolídeos. Assim uma dioxigenase forneceria o diol **168**, que sob ação de uma monoxigenase produziria o triol **169**. Por fim a atuação de uma acilase levaria à **160**. De forma semelhante, a ação de uma monoxigenase sobre **167** forneceria o epóxido **170**. Ação final de uma redutase levaria à estrutura **159**.

⁸⁵ Fuchser, J.; Zeeck, A. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 87.

⁸⁶ Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 16, 1527.

Esquema 39



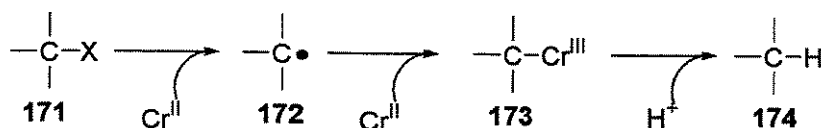
5. Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi

5. Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi

5.1. Introdução e Estudos Iniciais

Transformações sintéticas envolvendo o uso de reagentes de cromo (II) são bastante antigas. As primeiras reações químicas envolvendo sais de cromo (II) fizeram uso de seu potencial redutivo, principalmente para realizar desalogenações.⁸⁷ Talvez a mais antiga citação sobre o uso de cloreto de cromo (II) tenha sido feita por Traube e Passarge,⁸⁸ que em 1916 relataram sua habilidade de redução dos ácidos maleico e fumárico ao ácido succínico. Sua capacidade redutora foi desde então muito empregada, principalmente para reduções de haletos de alquila em meio aquoso.⁸⁹ Estudos mecanísticos revelaram que a reação de redução procede através de uma transferência de um elétron para a ligação C-X em **171**, levando à espécie radicalar **172**.⁹⁰ Redução do radical resultante por um segundo equivalente de Cr(II) produz a espécie organometálica de Cr(III) **173** (Esquema 40). Posterior transferência de um próton fornece o alcano **174** correspondente.

Esquema 40



Já em 1957 Anet e Leblanc⁹¹ utilizaram $\text{Cr}(\text{ClO}_4)_2$ para a preparação de reagentes de benzilcromo via adição oxidativa. No entanto, em função da solubilidade do sal seu uso estava basicamente restrito a soluções aquosas. O grande impulso para os reagentes organocromo foi dado pela utilização do cloreto de cromo (II). Em função de sua parcial solubilidade em solventes orgânicos, ele possibilitou o uso de condições anidras e, principalmente, o uso de solventes apróticos. Essa última descoberta possibilitou o uso dos

⁸⁷ Berthelot, M. *Ann. Chim.* **1866**, 9, 401.

⁸⁸ Traube, W.; Passarge, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 1692.

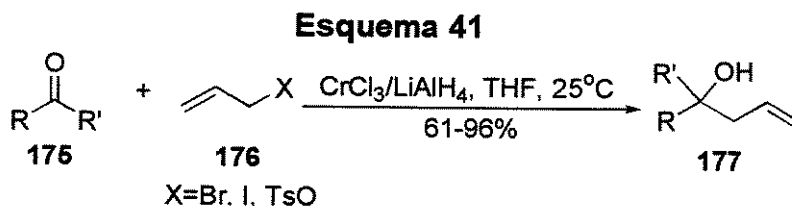
⁸⁹ Revisão: Hanson, J. R. *Synthesis* **1974**, 1.

⁹⁰ (a) Kochi, J. K.; Davis, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5264; (b) Slaugh, L. H.; Raley, J. H. *Tetrahedron* **1964**, 20, 1005; (c) Kochi, J. K.; Buchanan, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 853; (d) Kochi, J. K.; Mocadlo, P. E. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1134.

⁹¹ Anet, F. A. L.; Leblanc, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2649.

reagentes organocromo para a formação de ligações C-C. Primeiro foi relatado que haletos benzílicos⁹² e alílicos⁹³ dimerizam sob estas condições. Então em 1977 Hiyama e Nozaki,⁹⁴ em um trabalho pioneiro, promoveram o acoplamento de haletos e tosilatos alílicos **176** com aldeídos e cetonas **175** numa reação do tipo Barbier, produzindo os álcoois homoalílicos **177** (Esquema 41). O sal de crômio empregado foi produzido a partir da redução *in situ* do CrCl₃ com LiAlH₄ em THF. Como o CrCl₂ comercial também foi efetivo na reação, os autores postularam que a espécie ativa de reação seria o cátion Cr⁺². Logo neste primeiro trabalho ficaram claras as vantagens do uso do método:

- 1) o reagente era estável, podendo ser armazenado por até um mês sob refrigeração;
- 2) era geral para aldeídos e cetonas;
- 3) era quimiosseletivo, já que aldeídos reagiam mais rápido do que cetonas, além de ser compatível com ésteres, cetais, duplas ligações e nitrilas;
- 4) era estereosseletivo, já que na reação de adição do brometo de crotila ao benzaldeído um único isômero foi observado;
- 5) era regiosseletivo para aldeídos α,β-insaturados, levando apenas aos produtos de adição 1,2;
- 6) e, finalmente, não reduzia haletos de alquila.



Logo em seguida Heathcock e Buse⁹⁵ investigaram o uso da reação de Hiyama para a síntese de ácidos 3-hidróxi-2-metil carboxílicos. Repetição da condensação do brometo de crotila **179** com benzaldeído **178** forneceu o aduto homoalílico **180** como um único isômero (Esquema 42). Ozonólise deste aduto seguida de tratamento oxidativo forneceu o β-hidróxi

⁹² (a) Slauch, L. H.; Railey, J. H. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 1005; (b) Wellmann, J.; Steckhan, E. *Synthesis* **1978**, 901.

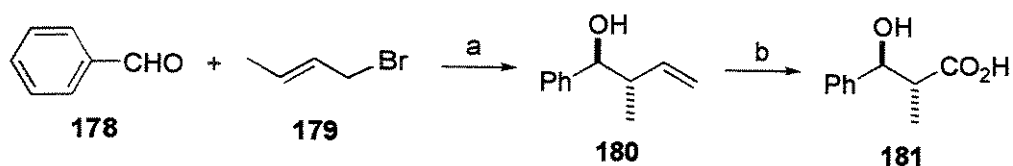
⁹³ Okude, Y.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3829.

⁹⁴ Okude, Y.; Hiyama, T.; Hirano, S.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179.

⁹⁵ Buse, C. T.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1685.

ácido **181**, que foi identificado como *threo* por comparação direta com uma amostra autêntica.

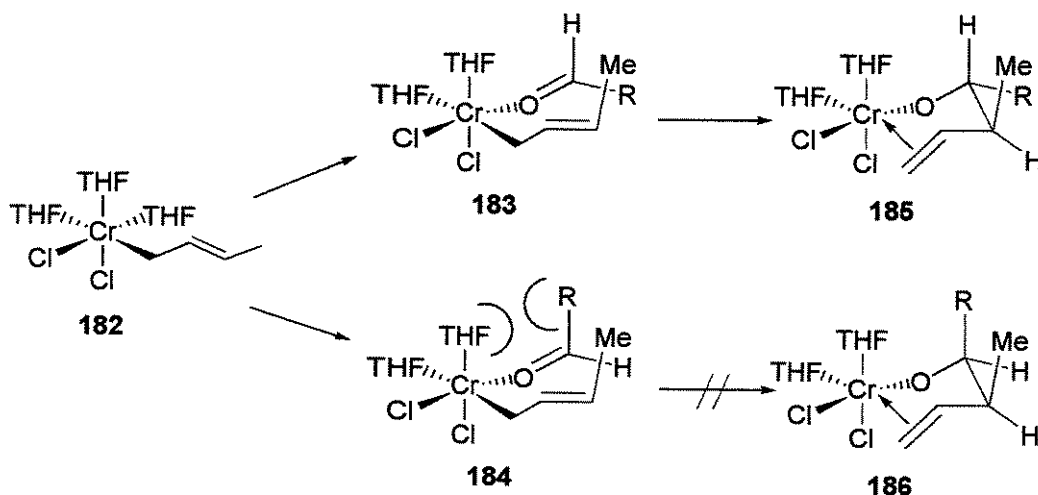
Esquema 42



a) CrCl_2 , THF; b) (i) O_3 , AcOEt ; (ii) H_2O_2 , H_2O , NaHCO_3

Heathcock racionalizou os resultados obtidos através da proposição do intermediário organocromo **182**, para o qual ele assumiu coordenação octaédrica. A troca de um ligante pelo oxigênio da carbonila de um aldeído levaria aos estados de transição tipo Zimmerman-Traxler **183** e **184** (Esquema 43). Interações repulsivas do tipo 1,3-diaxiais desestabilizariam o estado de transição **184**, que levaria aos adutos *erythro* **186**; a ausência das interações em **183** favorecería a formação dos adutos *threo* **185**. Posteriores publicações provaram a generalidade da obtenção dos álcoois homoalílicos.⁹⁶

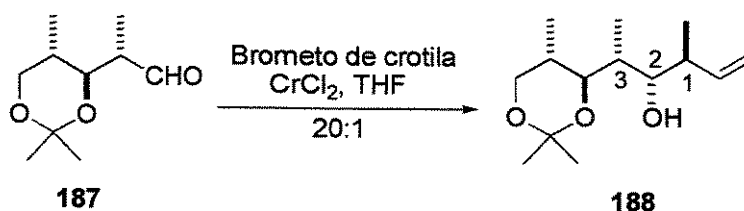
Esquema 43



⁹⁶ (a) Hiyama, T.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1037. (b) Hiyama, T.; Okude, Y.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 561.

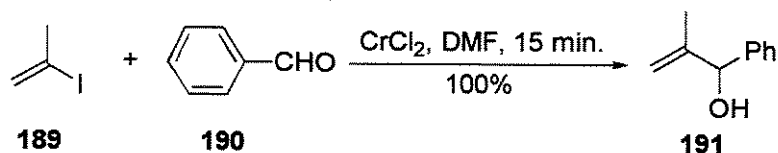
Kishi e colaboradores⁹⁷ estenderam os estudos sobre a seletividade de adição de haletos de crotila mediada por cromo a aldeídos quirais. Foi verificada a ausência de quelação na adição, além da insensibilidade da reação à polaridade do solvente. A seletividade facial do aldeído mostrou que a adição seguia o modelo de Felkin, levando a uma dupla estereosseletividade na adição. Assim a reação de adição do brometo de crotila ao aldeído **187** forneceu o álcool homoalílico **188** em total seletividade 1,2 *threo* e diastereosseletividade 20:1 (Esquema 44).

Esquema 44



Em 1983 Takai, Hiyama e colaboradores⁹⁸ demonstraram que haletos arílicos e vinílicos, mediados por CrCl_2 , adicionavam-se a aldeídos em DMF produzindo álcoois alílicos em excelentes rendimentos (tipicamente >70%). Como exemplo, a reação do iodeto **189** com o benzaldeído **190** levou ao álcool alílico **191** em rendimento quantitativo (Esquema 45). Essa reação apresentou algumas particularidades: os iodetos eram mais reativos que os brometos; a reação não se processava em THF (DMF era o solvente por excelência); o CrCl_2 comercial mostrou-se superior ao reagente preparado *in situ*; iodo olefinas *E* ou *Z* dissustituídas produziam compostos de adição com retenção de configuração, enquanto olefinas trissustituídas formavam o isômero *E* como único produto; e, da mesma forma, cetonas eram muito menos reativas que aldeídos.

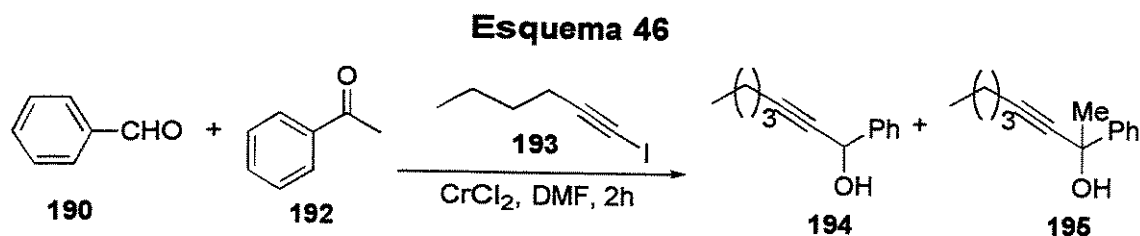
Esquema 45



⁹⁷ (a) Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3873. (b) Lewis, M. D.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2343.

⁹⁸ Takai, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5281.

Como extensão do método, em 1985 Takai e Nozaki⁹⁹ publicaram o uso de haletos de alquinila para a adição a aldeídos, também mediada por CrCl_2 . Essa reação em particular teve muita importância, visto que a quimiosseletividade apresentada pela reação mediada por cromo era muito superior aos reagentes de Grignard ou ânions de lítio correspondentes. Adição do iodeto **193** a uma mistura equimolar do benzaldeído **190** e da acetofenona **192** mediada por CrCl_2 em DMF levou à obtenção do álcool propargílico **194** em 82% de rendimento, enquanto **195** foi obtido em rendimento inferior à 3% e a acetofenona foi recuperada em 92% de rendimento (Esquema 46). Comparativamente, a adição do correspondente ânion de lítio levou à obtenção de **194** e **195** em 53% e 43% de rendimento, respectivamente. O reagente de Grignard forneceu **194** e **195** em 52% e 42% de rendimento, respectivamente.



A possibilidade do uso de triflatos vinílicos foi demonstrada por Takai e colaboradores,¹⁰⁰ o que tornou o método ainda mais geral e atrativo, uma vez que triflatos vinílicos podiam ser obtidos regioseletivamente a partir de cetonas. No entanto a consolidação definitiva do método deu-se a partir da descoberta, de forma independente por Kishi¹⁰¹ e Takai,¹⁰⁰ que a reprodutibilidade das reações estava associada a fonte do CrCl_2 empregada. Análise de fluorescência de raios-X de um lote de CrCl_2 efetivo para as reações revelou ser o níquel o principal contaminante do sal de cromo.¹⁰⁰ Assim, a adição de quantidades catalíticas (<1%) de NiCl_2 ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ¹⁰¹ ao CrCl_2 comercial tornavam os resultados reprodutíveis, o que provocou a consolidação definitiva do método. Também este resultado levou à primeira proposição de ciclo catalítico que estaria envolvido no acoplamento¹⁰⁰ (Esquema 47). Segundo essa proposta, o $\text{Ni}(\text{II})$ seria inicialmente reduzido

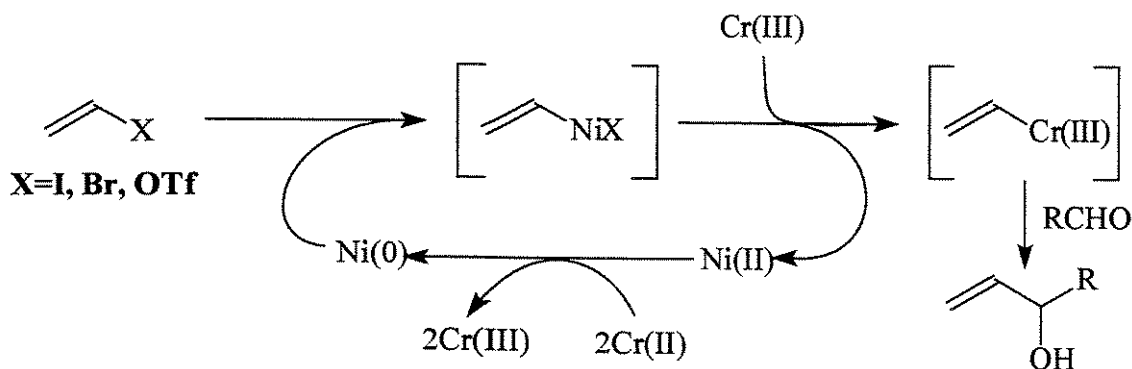
⁹⁹ Takai, K.; Kuroda, T.; Nakatsukasa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5585.

¹⁰⁰ Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6048.

¹⁰¹ Jin, H.; Uenishi, J.-I.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5644.

pelo Cr (II) até Ni (0), ocorrendo então a adição oxidativa do níquel à ligação C-X. Transmetalção com Cr (III) produziria o organocromo, que se adicionaria ao aldeído fornecendo o álcool alílico após hidrólise. O Ni (II) formado seria então reduzido novamente pelo Cr (II), reiniciando o ciclo catalítico.

Esquema 47



A partir da formulação do ciclo catalítico algumas considerações podem ser tomadas. A grande quimiosseletividade do método pode estar relacionada com o potencial de redução $\text{Cr}^{\text{II}}\text{-Cr}^{\text{III}}$. O valor de -0.41 V permite uma suave redução de haletos de alquila, mas na maioria dos casos não é suficiente para atacar carbonilas diretamente, impedindo um problema comum para íons de maior potencial de redução ou altamente oxofílicos, como por exemplo samário (II) ($E^\circ -1.55\text{ V}$) ou magnésio metálico ($E^\circ -2.37\text{ V}$). Os reagentes de cromo são melhor comparados com os de índio, mas sem a desvantagem de serem insolúveis. Para o cloreto de cromo (II) a ordem de solubilidade é $\text{H}_2\text{O} > \text{DMF} \gg \text{THF} > \text{MeCN}$. Essa capacidade redutora pode ser modulada pelo uso de ligantes. Solventes doadores aumentam o potencial de redução consideravelmente, assim como outros ligantes. Essa é a razão de DMF e DMSO serem os solventes mais efetivos para a reação de acoplamento, por facilitarem a redução $\text{Ni}^{+2}\text{-Ni}^0$ ($E^\circ -0.25\text{ V}$).

Um dado bastante interessante é a cinética de troca dos ligantes dos íons Cr^{+2} e Cr^{+3} .¹⁰² Enquanto o Cr^{+2} apresenta meia vida da ordem de 10^{-8} s em complexos aquosos $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_n]^{+m}$, no estado de oxidação (III) o cromo apresenta meia vida da ordem de 10^6 s . Como consequência, os alcólatos de cromo (III) formados dissociam-se lentamente,

¹⁰² (a) Merbach, A. E. *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 161. (b) *ibid.* **1982**, *54*, 1479.

impossibilitando retro-reações, reações laterais e rearranjos, contribuindo para a alta quimiosseletividade do processo.

5.2. Reações Intermoleculares

Depois da descoberta da catálise por Ni ou Pd, a reação de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK), como ficou conhecida, tornou-se uma das ferramentas mais poderosas para a construção de ligações C-C.¹⁰³ A grande quimiosseletividade e condições suaves da reação tornaram-na muito útil na síntese de moléculas polifuncionais. Muitos exemplos de uso têm sido reportados na literatura fazendo uso da reação NHK como etapa chave de acoplamento intermolecular entre fragmentos com grande densidade funcional. Kishi empregou-a nas sínteses das halicondrina B e *nor*-halicondrina B¹⁰⁴ e altohyrtina A (spongistatina 1),¹⁰⁵ além daquela que até hoje é considerada a mais fantástica das sínteses, a palitoxina.¹⁰⁶ Schreiber¹⁰⁷ e Myles¹⁰⁸ utilizaram a reação de NHK para a formação da ligação C7-C8 em suas sínteses do (-)-discodermolídeo (**196**) (Figura 7), enquanto Yamada¹⁰⁹ empregou-a na síntese da aglicona **197** dos aurisídeos A e C.

¹⁰³ Revisões: (a) Saccomano, N. A. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 1. (b) Cintas, P. *Synthesis* **1992**, 248. (c) Kishi, Y. *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 343. (d) Hodgson, D. M. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 476, 1. (e) Hashmi, A. S. K. *J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 491. (f) Wessjohann, L. A.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, 1. (g) Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 169. (h) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991.

¹⁰⁴ (a) Kishi, Y.; Aicher, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3463. (b) Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Scola, P. M.; Kishi, Y. *ibid* **1992**, 33, 1549. (c) Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Scola, P. M.; Yoon, S. K.; Kishi, Y. *ibid* **1992**, 33, 1553. (d) Fang, F. G.; Scola, P. M.; Matelich, M. C.; Kishi, Y. *ibid* **1992**, 33, 1557. (e) Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Scola, P. M.; Matelich, M. C.; Spero, D. M.; Yoon, S. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3162.

¹⁰⁵ Guo, J.; Duffy, K. J.; Stevens, K. L.; Dalko, P. I.; Roth, R.; M.; Hayward, M. M.; Kishi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 187 e 192.

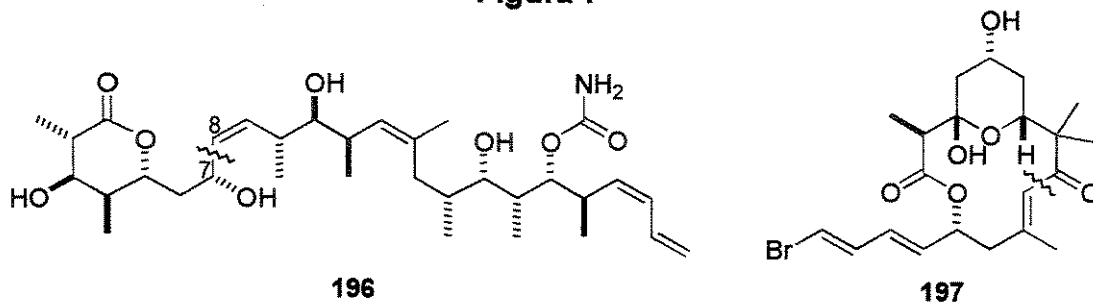
¹⁰⁶ Kishi, Y. *Chem. Scr.* **1987**, 27, 573.

¹⁰⁷ Nerenberg, J. B.; Hung, D. T.; Somers, P. K.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12621.

¹⁰⁸ Harried, S. S.; Yang, G.; Strawn, M. A.; Myles, D. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6098.

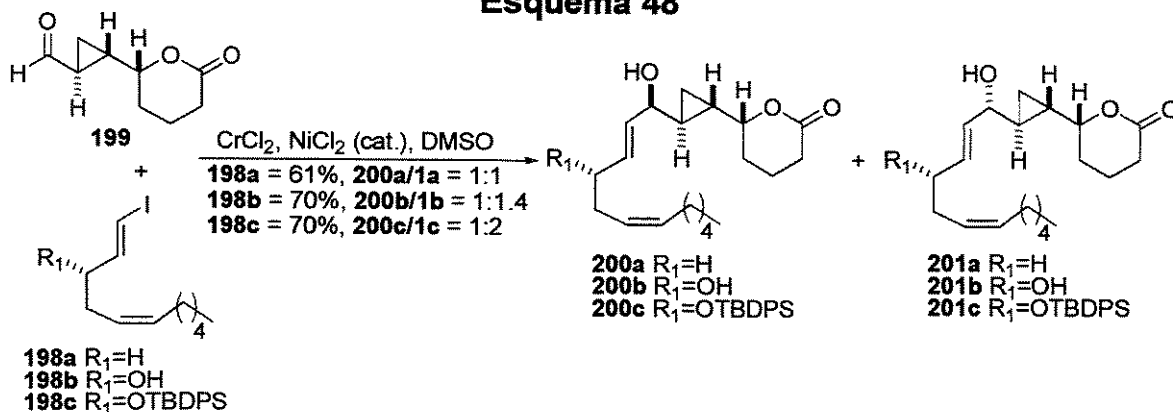
¹⁰⁹ Sone, H.; Suenaga, K.; Bessho, Y.; Kondo, T.; Kigoshi, H.; Yamada, K. *Chem. Lett.* **1998**, 85.

Figura 7



Alguns trabalhos têm dado especial atenção ao estudo do controle estereoquímico das reações NHK intermoleculares. White e Jensen¹¹⁰ verificaram a influência da presença de substituintes nos fragmentos vinílicos **198a-c** na seletividade da adição ao aldeído **199** (Esquema 48). A baixa seletividade encontrada nas adições foi atribuída à distância do centro indutor ao sítio reacional, que levou à formação de **200a-c** e **201a-c** em baixas proporções.

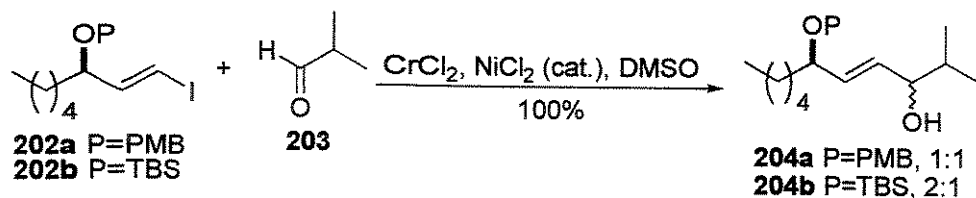
Esquema 48



Uma investigação bastante semelhante foi executada por Wills e colaboradores.¹¹¹ Em seus estudos para a síntese da halicholactona a influência dos grupos protetores sobre o centro estereogênico alílico em **202a,b** na adição ao aldeído **203** foi reportada como sendo superior para protetores de silício, apesar de bastante modesta (Esquema 49). A estereoquímica do composto majoritário em **204a,b** não foi determinada.

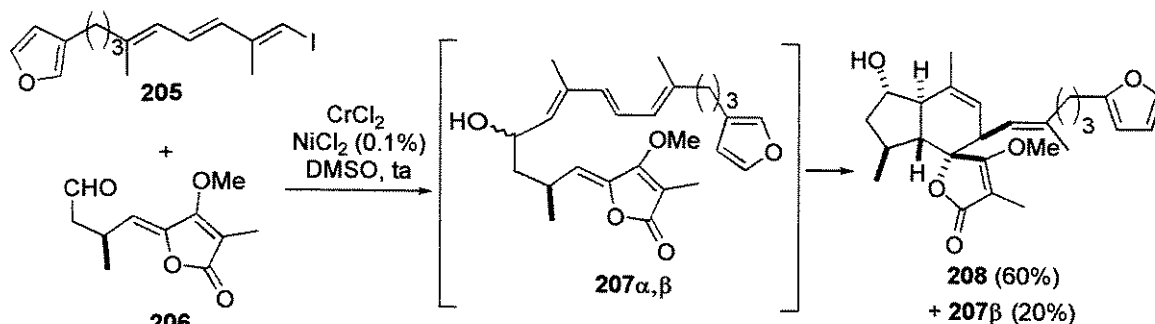
¹¹⁰ (a) White, J. D.; Jensen, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2970. (b) White, J. D.; Jensen, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6224.

Esquema 49



Um interessante caso foi relatado por Uenishi e colaboradores.¹¹² Na reação de acoplamento entre o iodeto **205** e o aldeído **206** foi obtida uma mistura epimérica 3:2 dos álcoois alílicos **207** α,β , respectivamente (Esquema 50). Quando a reação era mantida por 18 horas uma ciclização de Diels-Alder acontecia exclusivamente no isômero **207** α , levando à formação estereosseletiva de **208** em 60% de rendimento e ao isômero **207** β não ciclizado em 20% de rendimento. Como a reação de Diels-Alder não acontecia na ausência de CrCl_2 , a mesma foi atribuída a ação do sal de cromo como ácido de Lewis.

Esquema 50



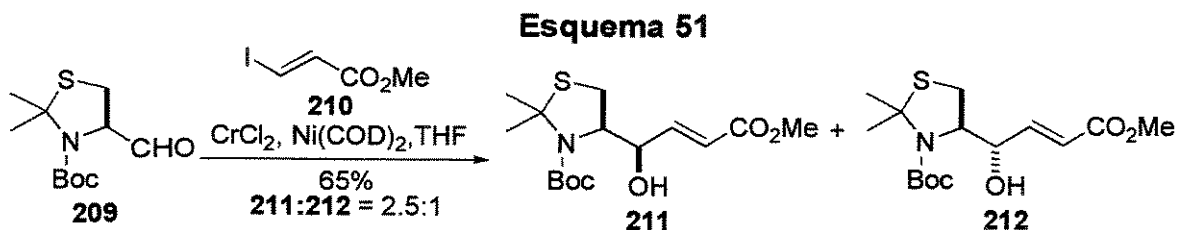
Alguns resultados demonstram que, em relação ao aldeído, a reação NHK não segue um modelo quelado, tendo uma leve preferência por uma adição do tipo Felkin. O primeiro a realizar estas observações foram Forsyth e Ahmed¹¹³ em seus estudos para a síntese do phorboxazol. Lewis e colaboradores¹¹⁴ observaram a mesma preferência pela adição tipo Felkin na síntese de inibidores da farnesil transferase. Reação de acoplamento do aldeído **209** com o *E*-3-iodoacrilato **210** levou à síntese dos compostos **211** e **212** em 65% de

¹¹¹ Critcher, D. J.; Connolly, S.; Wills, M. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 6638.

¹¹² Uenishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1691.

¹¹³ Ahmed, F.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 183.

rendimento e em seletividade moderada em favor do isômero Felkin (2.5:1) (Esquema 51).¹¹⁵



5.3. Reações Intramoleculares em Anéis Médios

A reação NHK desde cedo mostrou-se uma ferramenta importante na construção de compostos cíclicos, sendo hoje provavelmente mais empregada em sua versão intra- do que intermolecular. Há vários exemplos de uso em diferentes sistemas cíclicos, com variadas seletividades. No entanto, até o presente momento não foi possível criar um modelo único de estado de transição que racionalizasse os resultados obtidos. Na maioria das vezes os resultados são explicados com base em fatores intrínsecos da reação de ciclização, ou seja, de interações transanulares e conformações preferenciais, apesar de algumas proposições terem surgido nesses anos.

Já em 1988 a reação NHK foi empregada em sua versão intramolecular. Kishi e Rowley,¹¹⁶ em seus estudos para a síntese da (+)-ophiobolina C, foram os primeiros a empregá-la em sua versão intramolecular. Assim o iodeto **213** levou ao anel de 8 membros **214** em 56% de rendimento como um único isômero (Esquema 52). De forma independente Schreiber e Meyers¹¹⁷ também empregaram a reação NHK em seus estudos sintéticos para a obtenção de brefeldinas. A ciclização do precursor **215** levou ao anel de 13 membros da 4-*epi*-brefeldina (**216**) em 60% de rendimento com uma seletividade de 4:1, enquanto que a seletividade na ciclização de **217**, precursor na síntese da (+)-brefeldina C (**218**), foi >10:1. Os resultados obtidos por Schreiber foram racionalizados em função de conformações que

¹¹⁴ Yang, H.; Sheng, X. C.; Harrington, E. M.; Ackermann, K.; Garcia, A. M.; Lewis, M. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 242.

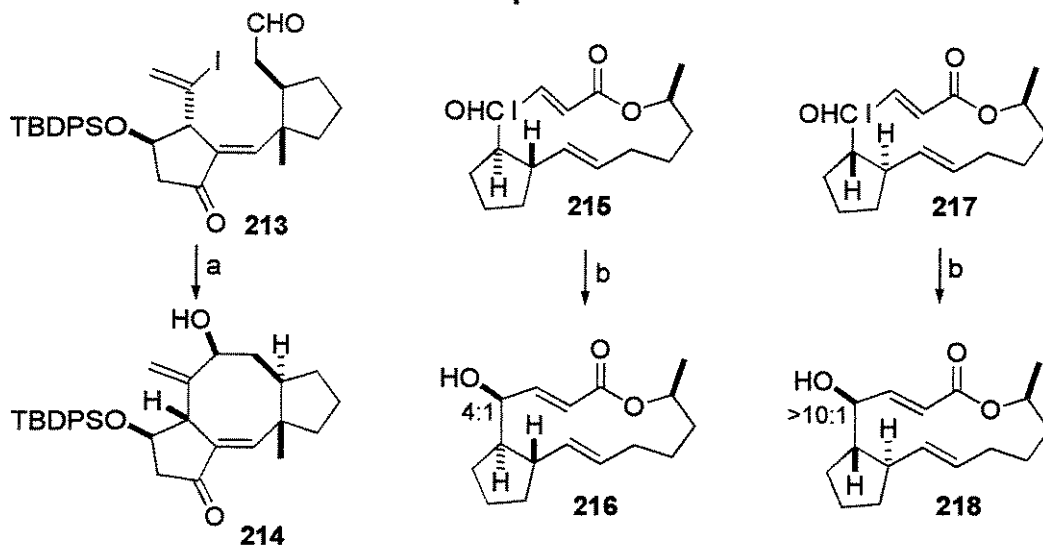
¹¹⁵ Forsyth e Ahmed observaram uma seletividade Felkin 3:1 em seus acoplamentos intermoleculares.

¹¹⁶ (a) Rowley, M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4909. (b) *ibid.* *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2735.

¹¹⁷ Schreiber, S. L.; Meyers, H. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5198.

minimizassem as interações transanulares e fossem adotadas preferentemente pelos ésteres secundário **215** e **217**.¹¹⁸

Esquema 52



a) CrCl_2 , NiCl_2 (1%), DMSO, DMS (1%) 56%; b) CrCl_2 , $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (0.1%), DMF
215 (60%, 4:1), **217** (70%, >10:1)

Em 1991 Beau e Crévisy¹¹⁹ utilizaram a reação NHK pela primeira vez para a formação de sistemas cíclicos do tipo ene-diinos, presentes em muitas moléculas de promissora atividade anti câncer como esperamicina, calicheamina, dinemicina, taxamicina e neocarnizostatina. Os autores utilizaram a reação NHK para a construção de anéis de 10 e 11 membros, que foram alcançadas em 34% e 76% de rendimento, respectivamente. Após essa descoberta a reação NHK tornou-se a mais poderosa ferramenta de construção desse tipo de sistema cíclico, tendo sido largamente empregada para a síntese de vários anéis.¹²⁰

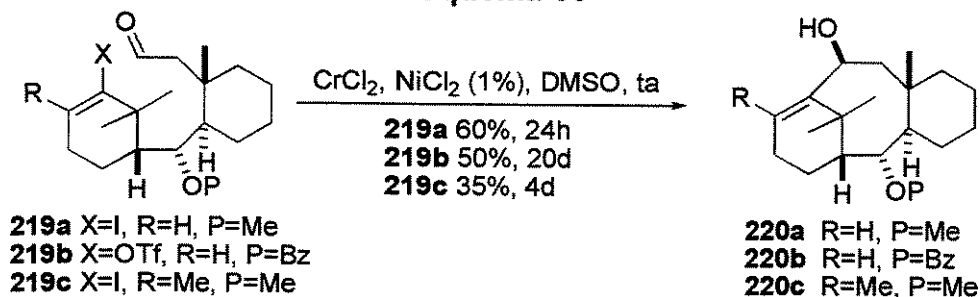
¹¹⁸ Schweizer, W. B.; Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1547.

¹¹⁹ Crévisy, C.; Beau, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3171.

¹²⁰ (a) Nicolaou, K. C.; Liu, A.; Zeng, Z.; McComb, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9279. (b) Lu, Y.-F.; Harwig, C. W.; Fallis, A. G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4202. (c) Myers, A. G.; Finney, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10986. (d) Maier, M. E.; Brandstetter, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7511. (e) Buszek, K. R.; Jeong, Y. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2461. (f) Nishikawa, T.; Shibuya, S.; Hosokawa, S.; Isobe, M. *Synlett* **1994**, 485. (g) Maier, M. E.; Brandstetter, T. *Tetrahedron* **1994**, 50, 1435. (h) Eckhardt, M.; Brückner, R.; Suffert, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5167. (i) Matsumotu, Y.; Hasegawa, T.; Kuwatani, Y.; Ueda, I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5757. (j) Matsumotu, Y.; Kuwatani, Y.; Ueda, I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3197. (l) Eckhardt, M.; Brückner, R. *Liebigs Ann.* **1996**, 473. (m) Harwig, C. W.; Py, S.; Fallis, A. G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7902. (n) Raepfel, S.; Toussaint, D.; Suffert, J. *Synlett* **1998**, 537.

Intrigado com a alta seletividade obtida na ciclização de **213**, Kishi e colaboradores¹²¹ investigaram a reatividade dos substratos e quais seriam os fatores que estariam controlando a estereoquímica da reação. Quanto à reatividade os autores demonstraram que iodetos (**219a**) são muito mais reativos que os triflatos vinílicos (**219b**) (Esquema 53). Na mesma direção foi demonstrada a maior reatividade de iodetos trissubstituídos (**219a**) quando comparados com os tetrassubstituídos (**219c**). Observou-se que interrompendo a reação de **219c** com 4 dias obtinha-se **220c** (35%), material de partida (40%) e a olefina reduzida (20%, X=H em **219c**), enquanto que interrupção da reação de **219a** mostrava no bruto de reação o produto **220a** e olefina reduzida (30%). Esse último resultado sugere que o passo determinante na reação de iodetos trissubstituídos é a ciclização do intermediário organometálico, enquanto que a ativação da iodo-olefina seria o passo determinante na reação de olefinas tetrassubstituídas. Os produtos de ciclização **220a-c** foram obtidos como únicos diastereoisômeros. Complementarmente, a maior reatividade de iodoenonas sobre iodetos diênicos foi também confirmada.

Esquema 53

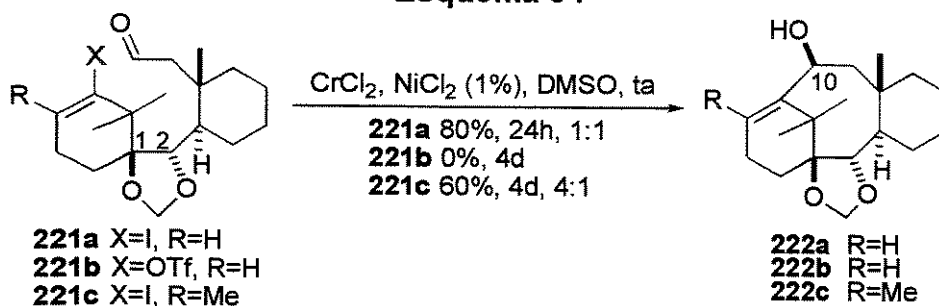


A fim de verificar a influência de modificações geométricas no substrato sobre o estado de transição, Kishi propôs a síntese de substratos onde um protetor cíclico nas posições C1 e C2 traria restrições conformacionais ao substrato. Portanto os substratos **221a-c** foram submetidos à reação de ciclização NHK (Esquema 54). A ciclização do iodeto **221a** levou à formação do composto ciclizado **222a** em 80% de rendimento, mas agora como uma mistura 1:1 de epímeros em C10. A mesma perda de seletividade foi observada, porém em menor escala, para a ciclização do iodeto tetrassubstituído **221c**, ainda levando majoritariamente ao epímero 10S. A ciclização do triflato **221b** não ocorreu

¹²¹ Kress, M. H.; Ruel, R.; Miller, W. H.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6003.

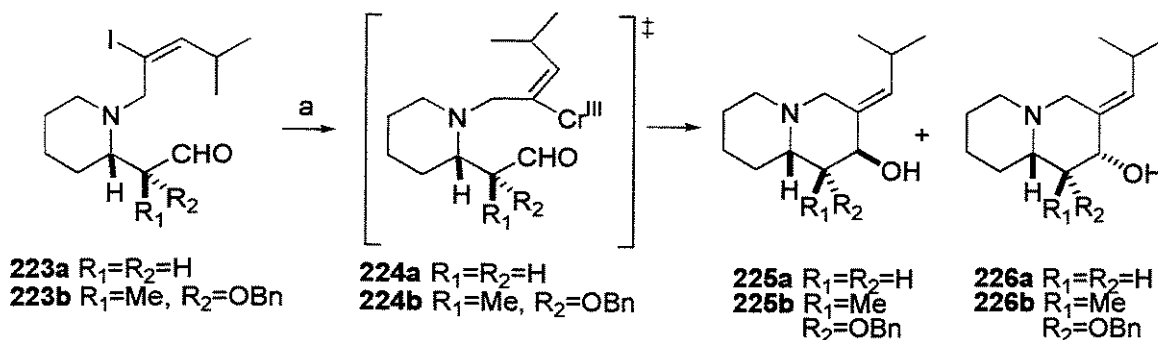
nestas condições, recuperando-se o reagente de partida. Este importante trabalho mostrou que as conformações adotadas pelo substrato acíclico influenciam diretamente na seletividade do acoplamento, muito provavelmente devido às variações das interações transanulares no estado de transição.

Esquema 54



Em seus estudos para a síntese das (+)-allopumiliotoxinas 267A e 339A, Kibayashi e colaboradores¹²² investigaram a seletividade de reações de ciclização NHK em anéis de 6 membros. Segundo os autores a reação se processava através de uma espécie intermediária organocromo. Assim a ciclização de **223a** leva, via intermediário **224a**, a uma mistura de diastereoisômeros **225a** e **226a** em 81% de rendimento e em proporção 1.3:1, respectivamente (Esquema 55). Já quando **223b** foi submetido às condições de ciclização, **225b** foi obtido como único produto em 53% de rendimento.

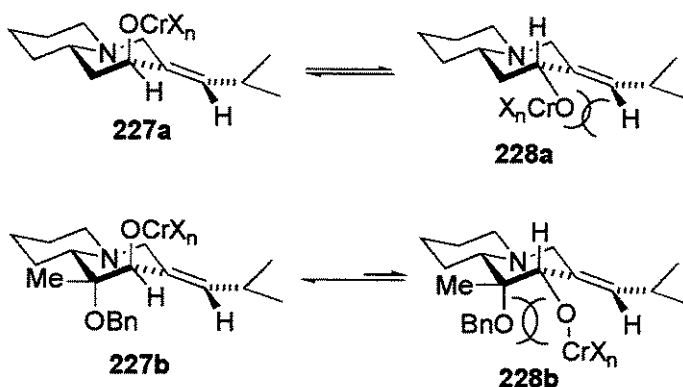
Esquema 55



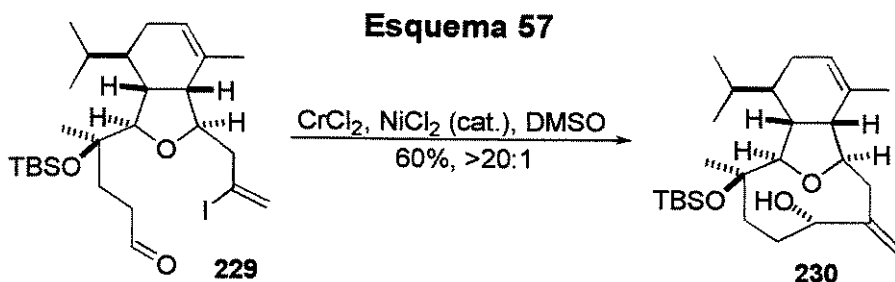
¹²² Aoyagi, S.; Wang, T.-C.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11393.

Esse resultado foi racionalizado através do estado de transição do tipo cadeira, onde o grupamento alcóxido de cromo adotaria a posição axial nos conformêros **227a** e **227b**, evitando a interação 1,3-alílica entre o próton vinílico e o alcóxido de cromo nos estados de transição **228a** e **228b** (Esquema 56). No entanto, a baixa diastereosseletividade na ciclização de **223a** sugere que esta interação contribua pouco na definição do estado de transição. A alta indução observada na ciclização de **223b** foi então sugerida como decorrente das interações repulsivas estérica e eletrônica existentes entre o alcóxido de cromo pseudo-equatorial e o grupamento benzilóxi em **228b**, interações essas aliviadas no conformêro **227b**.

Esquema 56

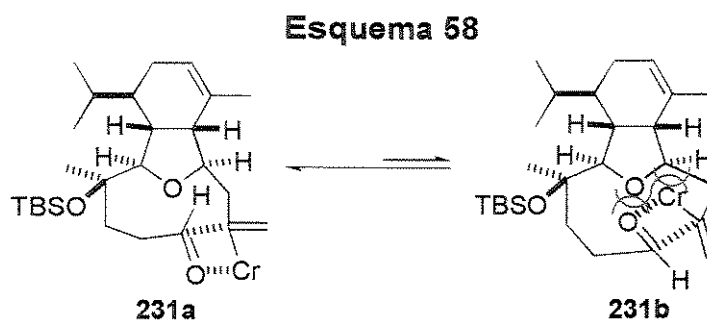


Em 1995, Overman e MacMillan¹²³ empregaram a reação NHK para a construção do anel de 9 membros presente em um derivado da alcionina. Assim a ciclização de **229** em DMSO forneceu **230** em 65% de rendimento e em seletividade >20:1 (Esquema 57).



¹²³ MacMillan, D. W. C.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10391.

Overman racionalizou o resultado obtido lançando mão de um modelo de estado de transição até então inédito. Ele considerou que o metal da espécie organocromo intermediária se aproximaria da carbonila do aldeído formando o estado de transição de 4 membros **231a,b**, onde o oxigênio da carbonila estaria coordenado ao metal (Esquema 58). A seletividade facial do aldeído viria do conformero **231a** onde o H estaria orientado numa posição do tipo *endo*, minimizando as interações transanulares presentes em **231b**. Os demais ligantes do cromo e do oxigênio estão omitidos para maior clareza. Essa foi a primeira proposição de estado de transição de aplicação geral para a reação NHK em sua versão intramolecular.

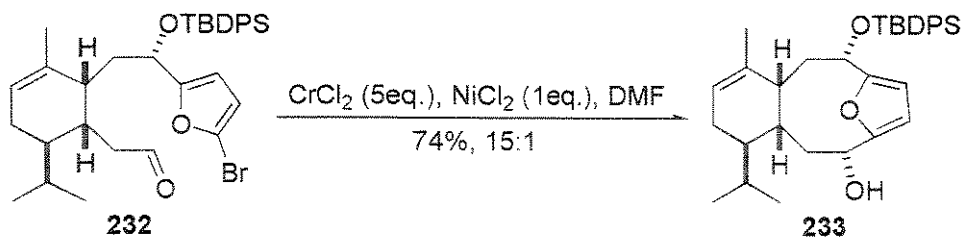


Em seus estudos sobre a síntese da eleuterobina Danishefsky e colaboradores¹²⁴ empregaram a reação NHK para a construção do anel de 10 membros. Tentativas de ciclização radicalar, ciclização via espécie litiada e ciclização redutiva induzida por samário (II) falharam. A reação do precursor acíclico **232** em condições modificadas^{120(l)} forneceu **233** em 74% de rendimento em seletividade 15:1 (Esquema 59). Semelhante ciclização foi realizada por Procter¹²⁵ em seus estudos para a síntese do solenolídeo F.

¹²⁴ Chen, X.-T.; Bhattacharya, S. K.; Zhou, B.; Gutteridge, C. E.; Pettus, T. R. R.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6563.

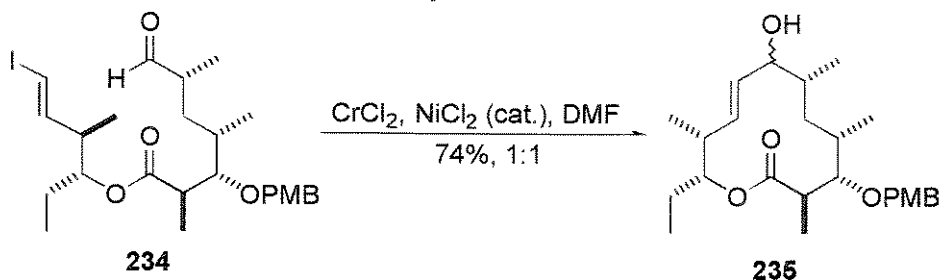
¹²⁵ Para realizar a ciclização em resultados reprodutíveis foram empregados 200 equivalentes de CrCl_2 ; Roe, M. B.; Whittaker, M.; Procter, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8103.

Esquema 59



Para a construção de anéis lactônicos poucos são os exemplos relatados até o presente momento. Uguen e Oddon¹²⁶ empregaram a reação para a construção do anel de 16 membros da aglicona da spiramicina, realizando o acoplamento na presença de 100 equivalentes de CrCl_2 e obtendo o produto em 76%. Pilli e colaboradores¹²⁷ empregaram a reação NHK intramolecular para a síntese do anel de 12 membros da aglicona do 10-desoximetinolídeo em 74% de rendimento. Assim ciclicização do iodeto **234** levou à **235** como uma mistura epimérica 1:1 no centro alílico formado (Esquema 60).

Esquema 60



5.4. Progressos e Desenvolvimentos

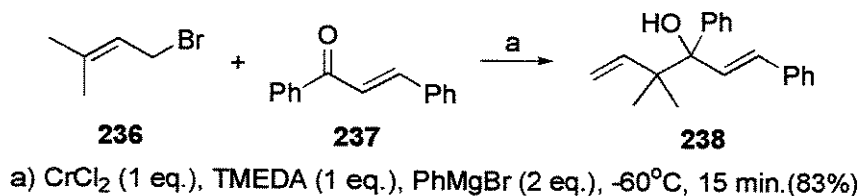
5.4.1. Desenvolvimento

Em função de sua versatilidade como ferramenta de acoplamento, a reação NHK vem sendo muito estudada e aprimorada desde sua descoberta. Nesse aspecto, as reações com cetonas e enonas têm recebido especial atenção, pois normalmente as reações têm rendimentos mais baixos, levam a muitos subprodutos e algumas vezes não ocorrem. Uma

¹²⁶ Oddon, G.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1157.

interessante variante foi proposta por Wipf e Lim¹²⁸ em 1993. Os autores postularam que a adição de ligantes ricos em elétrons poderiam tornar as espécies envolvidas na reação mais reativas, possibilitando seu uso a baixas temperaturas. Então a adição de 2 equivalentes de brometo de fenil magnésio e 1 equivalente de tetrametiletenodiamina (TMEDA) à 1 equivalente de CrCl_2 em THF à -60°C possibilitaram a adição do brometo de prenila **236** à chalcona **237** levando à **238** em 83% de rendimento (Esquema 61).¹²⁹ Apesar deste desenvolvimento estar ligado à reação de Hiram (adição de espécies alílicas), o método possibilitou o uso de reagentes do tipo prenil e propinil, até então descartados pela metodologia usual, além de reduzir a quantidade de cromo utilizada. Os autores postularam que a espécie $\text{Ph}_2\text{Cr}^{\text{II}}$ ou bis(benzeno)cromo(0) estaria envolvida no processo.

Esquema 61



A reação NHK apresenta algumas desvantagens, a despeito de sua grande versatilidade: pode haver homo-acoplamento do haleto vinílico se uma grande quantidade de níquel for requerida; a condição heterogênea leva a tempos de reação muito longos e a massa recuperada muitas vezes não é satisfatória. Em função desses problemas Kishi e colaboradores¹³⁰ propuseram o uso da 4-tBu-piridina como aditivo. O papel do aditivo não está esclarecido, mas parece envolver a solubilização seletiva do cromo sobre o níquel, permitindo o uso de até 33% de conteúdo de NiCl_2 . O trabalho também demonstra a utilidade de tratamento da reação com agentes seqüestrantes (etilenodiamino ou serinato de sódio ou potássio), permitindo maior recuperação de massa no *workup* por retirada do íon cromo da fase orgânica. Como exemplo, a síntese de **240** a partir de **239** não foi alcançada

¹²⁷ Pilli, R. A.; de Andrade, C. K. Z.; Souto, C. R. O.; de Meijere, A. J. *Org. Chem.* **1998**, 63, 7811.

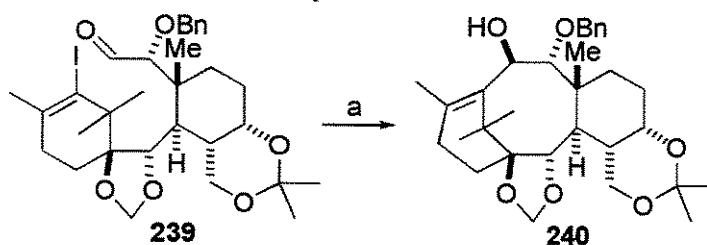
¹²⁸ Wipf, P.; Lim, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1654.

¹²⁹ A reação nas condições padrão (CrCl_2 , NiCl_2 cat. e DMF) não formou **238**; a adição de TMEDA levou à **238** em 30% de rendimento.

¹³⁰ Stamos, D. P.; Sheng, C.; Chen, S. S.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6355.

nas condições normais de ciclização mediada por $\text{Cr}^{\text{II}}/\text{Ni}^{\text{II}}$ (Esquema 62). Quando foi realizada a adição de 4-tBu-piridina **240** foi obtido em 65% de rendimento.

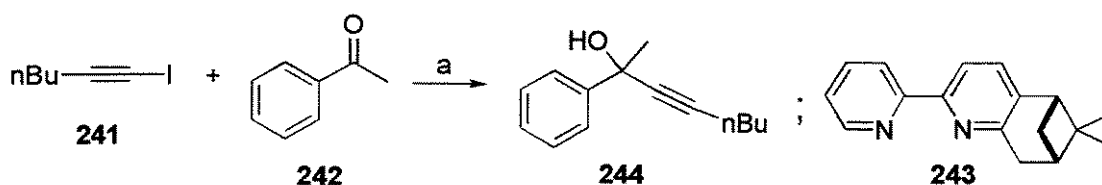
Esquema 62



a) CrCl_2 (90%), NiCl_2 (10%), THF-DMF-4-tBuPy/6:3:1, ta, 4d (65%)

A fim de aumentar a reatividade dos haletos de vinila frente a cetonas, Chen¹³¹ propôs a utilização do ligante piridínico **243** como aditivo para acelerar a velocidade da reação. Ele observou que adição de quantidades estequiométricas do aditivo tornavam possível a reação de acoplamento entre as espécies organocromo e cetonas em rendimentos que variavam entre 32-99%, expandindo ainda mais a utilidade da reação NHK. A reação de acoplamento entre o iodeto **241** e a acetofenona **242**, sem a presença do ligante, leva à **244** em rendimento inferior à 5% (Esquema 63). A adição do ligante eleva este rendimento à 58%.

Esquema 63



a) CrCl_2 (66%), NiCl_2 (33%), **243** (4 eq.), THF (58%)

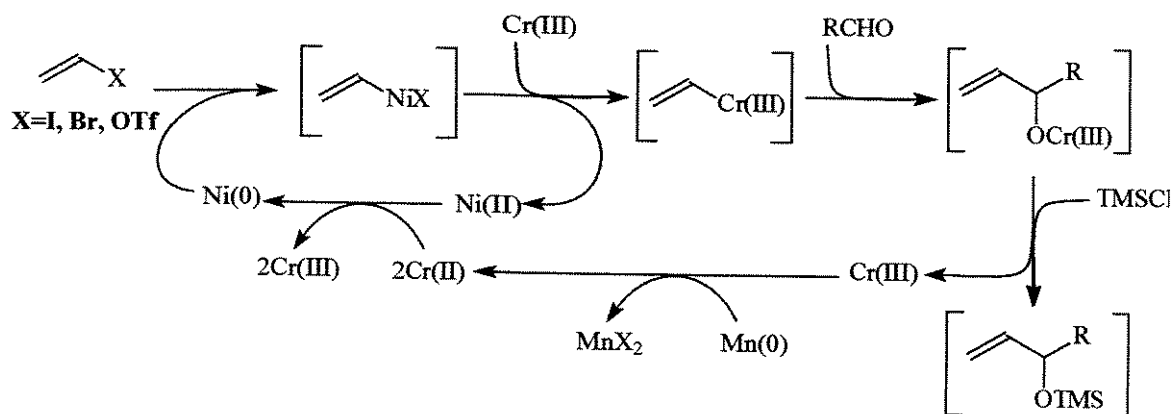
5.4.2. Versão Catalítica

Cr^{+2} é uma espécie doadora de 1 elétron. Portanto, de acordo com o ciclo catalítico proposto (vide Esquema 47), 2 moles deste reagente por mol de haleto ou triflato são

necessários para a formação do nucleófilo organocromo. Na prática um largo excesso precisa ser empregado, normalmente entre 400-1600%, apesar de existirem exemplos de uso de até 200 equivalentes.¹²⁵ Uma vez que cromo e níquel são sais fisiologicamente suspeitos, este fator impede sua aplicação industrial. Além disso, o alto custo do reagente torna o método pouco atrativo em operações em grande escala. Outro fator é que a realização da reação em versão assimétrica necessitaria de um ligante quirais no cromo, e o uso de largos excessos exigiriam um uso excessivo de compostos quirais.

Os estudos sobre a versão catalítica de reação foram iniciados por Fürstner e Shi.¹³² Segundo o mecanismo proposto, a espécie organocromo se adicionaria ao aldeído formando um alcóxido metálico. A remoção do cromo seria realizada através de um reagente oxofílico: o TMSCl (Esquema 64). Com a liberação da espécie Cr^{III} , o próximo passo seria a redução da espécie metálica. Para tal fim foi empregado o manganês metálico, que é mais barato, menos tóxico, possui uma baixa acidez de Lewis e pode formar um par redox com o cromo [$E^\circ \text{Mn}^{+2} + 2e^- = \text{Mn}^0$ (-0.3V)]. Desta forma a reação poderia ser realizada cataliticamente em relação ao cromo.

Esquema 64



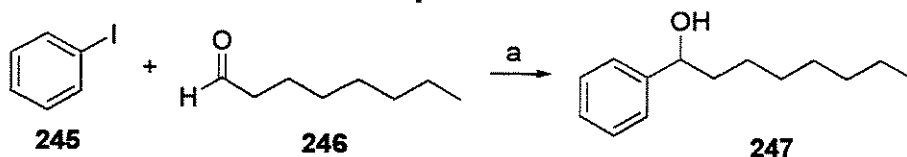
O melhor solvente para a reação é a mistura DME/DMF numa proporção 20:3. Como o ciclo não prevê qual será a espécie de cromo a ser utilizada, o método permite o uso de sais de Cr^{III} , mais baratos e fáceis de manipular. Como resultado global é possível

¹³¹ Chen, C. *Synlett* **1998**, 1311.

¹³² (a) Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533. (b) *Ibid* **1996**, *118*, 12349.

realizar a reação de acoplamento com quantidades de cromo entre 7-15 mol%, sem compromisso de quimiosseletividade e eficiência. Assim a reação entre o iodobenzeno **245** e o octanal **246** forneceu o aduto **247** em 67% de rendimento na sua versão catalítica (Esquema 65). Um rendimento de 78% é alcançado quando se empregam 4 equivalentes de cromo. Apesar da eficiência do método com substratos simples, até o presente momento nenhum resultado em síntese de composto natural foi relatado.

Esquema 65



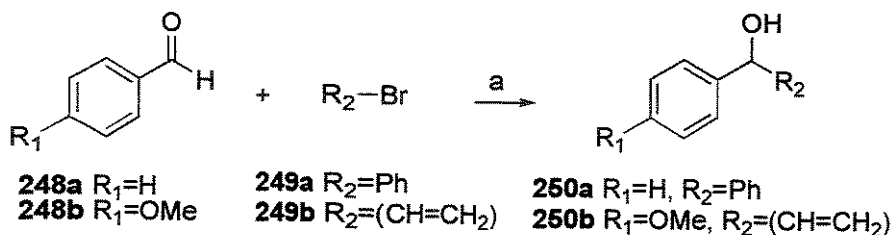
a) CrCl_2 (4 eq.), NiCl_2 (15%), DME/DMF (20:3), 50°C (78%); CrCl_2 (15 mol%), NiCl_2 (15%), Mn (1.5 eq.), TMSCl (2.5 eq.), DME/DMF (20:3), 50°C (67%)

O uso de recursos eletroquímicos também vem sendo estudado para a formulação de uma metodologia catalítica. Grigg e colaboradores¹³³ iniciaram os estudos nessa área, permitindo o uso de quantidades catalíticas de sais de Cr(II) em combinação com quantidades catalíticas de Pd(0). A reação entre o aldeído **248a** e o brometo **249a** foi realizada em DMF na presença de sal oxofílico (LiClO_4) e de um ligante para o Pd (PPh_3), levando ao aduto **250a** em 66% de rendimento (Esquema 66, Método A). Um método bastante semelhante foi desenvolvido por Tanaka e colaboradores.¹³⁴ Ao contrário do método anterior, o catalisador utilizado foi o Ni e o reagente oxofílico de escolha foi o TMSCl, além do uso de um eletrodo de sacrifício de Al, imprescindível para o funcionamento da célula eletrolítica. O uso destas condições permitiu a síntese de **250b** em 90% de rendimento (Método B).

¹³³ Grigg, R.; Putnikivic, B.; Urch, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6307.

¹³⁴ Kuroboshi, M.; Tanaka, M.; Kishimoto, S.; Tanaka, H.; Torii, S. *Synlett* **1999**, 69.

Esquema 66



a) Método A: **248a** (1.2 eq.), **249a**, $CrCl_2$ (10 mol%), $Pd(OAc)_2$ (0.1 mol%), PPh_3 (0.4 mol%), 0.1 M $LiClO_4$ em DMF, 40mA/cm² (66%). Método B: **248a** (1.5 mmol), **249a** (5.6mmol), $CrCl_2$ (0.3 mmol), $NiBr_2$ (0.03 mmol), $TMSCl$ (0.75 mL), DMF (8 mL), 5.9F/mol (90%)

5.4.3. Versão Assimétrica

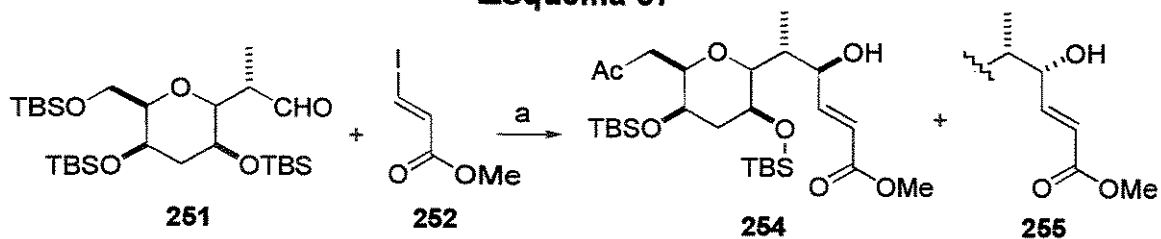
Apesar de toda sua importância na formação de ligações C-C, a reação NHK ainda permanece carente de um método assimétrico eficiente. Alguns métodos na literatura¹³⁵ têm, erroneamente, sido designados como versões assimétricas da reação NHK, quando na verdade são versões assimétricas da reação de Hirma, ou seja, adição de haletos de alila a aldeídos.

Até o presente momento Kishi e colaboradores¹³⁶ foram os únicos a relatar resultados de indução assimétrica em reações NHK. Foi investigada a influência de ligantes quirais na reação entre o aldeído **251** e o iodeto **252**, levando aos epímeros **254** e **255**. A reação mostrou pequeno nível de indução assimétrica pelo substrato (**254:255** 1.3:1), e a adição de quantidades equivalentes do ligante bipyridinil **253** elevou a proporção dos isômeros obtidos até 8-10:1, respectivamente, e em rendimento combinado de 93% (Esquema 67). Um efeito adicional de supressão do homo-acoplamento foi observado, o que permitiu o uso de quantidades estequiométricas de $NiCl_2$ e a realização das reações à $-20^\circ C$. No entanto o uso das mesmas condições em substratos aquirais mostrou resultados menos satisfatórios. Por exemplo, o acoplamento de iodeto de 1-hexenila e benzaldeído forneceu o correspondente álcool alílico numa proporção de apenas 2.5:1, o que demonstra a grande influência da indução pelo substrato nos níveis alcançados.

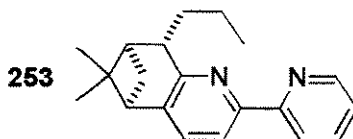
¹³⁵ (a) Cazes, B.; Vernière, C.; Goré, J. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 73. (b) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3357.

¹³⁶ Chen, C.; Tagami, K.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5386.

Esquema 67



a) **253** (4 eq.), CrCl_2 (4 eq.), NiCl_2 (2 eq.), **252** (4 eq.), THF, -20°C , 66h **254** (82%), **255** (11%).



Alguns trabalhos promissores têm aparecido nesta área recentemente. A utilização do ligante salen ao cromo possibilitou a realização da reação de acoplamento de Hirama numa versão catalítica e assimétrica.^{135b} Boas perspectivas de sua utilização na reação NHK aparecem, pois a metodologia empregada foi baseada no método catalítico desenvolvido por Fürstner (vide Esquema 64). Outro promissor trabalho da reação NHK em sua versão assimétrica é o uso de amino-ácidos como ligantes. Micskei e colaboradores¹³⁷ têm realizado uma série de reduções assimétricas de cetonas empregando o sistema Cr^{II} /amino-ácido/ H_2O /DMF, e resultados bastantes satisfatórios foram obtidos (rendimentos de até 96% e excessos enantioméricos até 75%).

¹³⁷ (a) Patonay, T.; Hadju, C.; Jekő, J.; Lévai, A.; Micskei, K.; Zucchi, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1373.
(b) Gyarmati, J.; Hadju, C.; Dinya, Z.; Micskei, K.; Zucchi, C.; Pályi, G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *586*, 106.

6. Resultados e Discussão

6. Resultados e Discussão

6.1. Síntese da (-)-decarestrictina D

6.1.1. Metodologia e Análise Retrossintética

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, dentre os quais destacamos os decanolídeos, não fogem a esta regra.

O grande interesse nas investigações para a síntese destes compostos não está apenas na complexidade estrutural que desafia sua construção, mas também na destacada atividade biológica. A definição de estratégias versáteis e eficientes possibilitam a preparação de análogos não naturais, contribuindo para os estudos de suas propriedades, tendo como objetivo final potencializar sua ação benéfica.

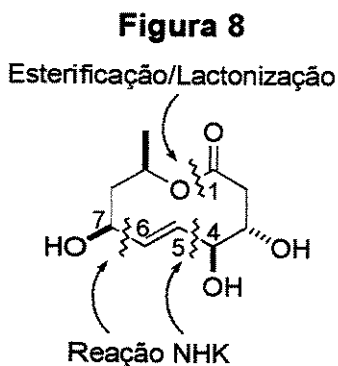
Quando se vislumbra o desenvolvimento de uma metodologia de síntese, os seguintes aspectos devem ser levados em consideração:

- utilização de materiais de partida baratos e comercialmente disponíveis;
- elaboração cuidadosa da rota sintética, que deve conter o menor número possível de etapas e apresentar alternativas às reações consideradas problemáticas;
- facilidade de execução das reações, levando a um rendimento global elevado;
- possibilidade de sua aplicação a um número elevado de substratos.

A síntese de compostos naturais e seus análogos tem contribuído decisivamente para o desenvolvimento e aplicação de novas metodologias e estratégias sintéticas. Movidos por estes desafios nós vislumbramos a possibilidade de síntese da (-)-decarestrictina D (79) e seus análogos.

A metodologia proposta tem como ponto principal a obtenção do anel decanolídico, via formação de ligação C-C, utilizando-se como ferramenta a reação de acoplamento entre iodetos vinílicos e aldeídos mediada por $\text{Cr}^{\text{II}}/\text{Ni}^{\text{II}}$, chamada de reação Nozaki-Hiyama-Kishi (discutida no capítulo 5).

De acordo com a escolha de nossa metodologia de síntese, a análise da estrutura da (-)-decastrictina D (**79**) permite apontar 3 pontos de desconexão, envolvendo as ligações C4-C5, C6-C7 e O-C1 (Figura 8).

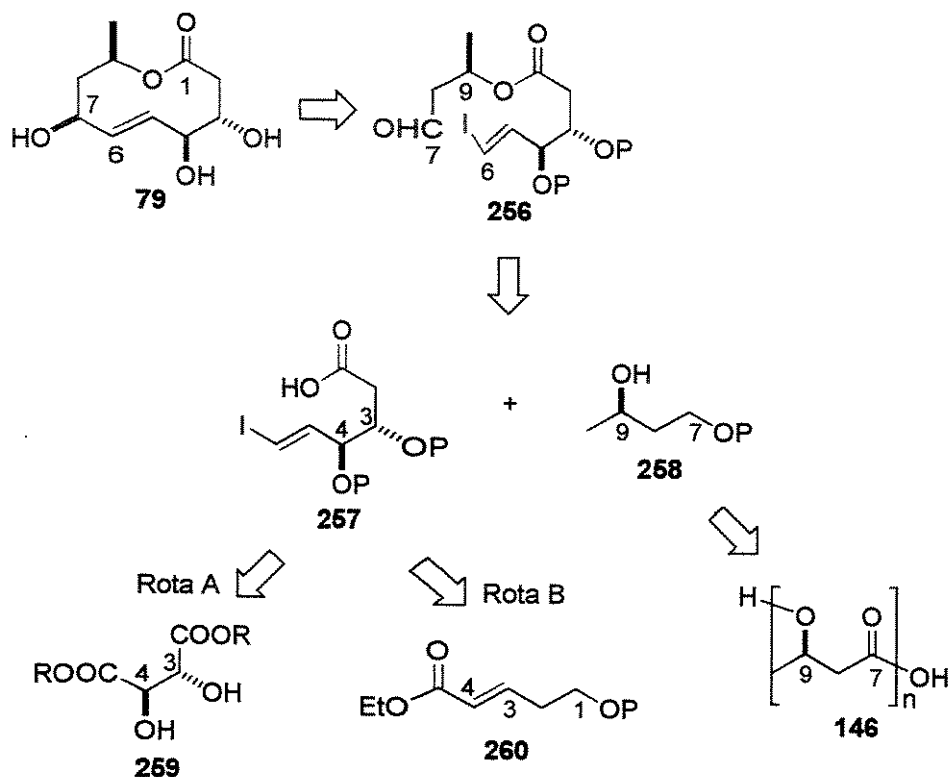


Ainda de acordo com nossa proposição de estratégia sintética, a construção do anel decanolídico dar-se-ia pela formação das ligações C4-C5 ou C6-C7. Uma análise mais cuidadosa permite-nos visualizar os centros oxigenados em C3 e C4 como oriundos de um composto quiral ou então criados através de metodologias já conhecidas de dihidroxilação (Esquema 68). Dessa forma a escolha recaiu sobre a formação da ligação C6-C7 no precursor **256** como etapa chave da ciclização. Os fragmentos menores C1-C6 **257** e C7-C10 **258** seriam unidos através de reação de esterificação. O fragmento menor **258** seria facilmente obtido a partir de um biopolímero natural, o poli-hidróxi butirato PHB **146**.⁸² Já **257** poderia ser obtido através de 2 estratégias: a partir do derivado do ácido tartárico **259** (rota A), na qual os 2 centros estereogênicos já estariam presentes no produto de partida, mas haveria a necessidade de homologação do carbono C1 e a síntese da iodo olefina em C5-C6 através da metodologia desenvolvida por Takai.¹³⁸ A outra estratégia (rota B) teria os centros estereogênicos gerados a partir de uma reação de dihidroxilação assimétrica de Sharpless¹³⁹ do éster α,β -insaturado **260**. A síntese da porção iodo olefina continuaria sendo necessária, mas a homologação de C1 seria suprimida.

¹³⁸ Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408.

¹³⁹ (a) Sharpless, H. D.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768. (b) Revisão: Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.

Esquema 68



Essa escolha mostra-se benéfica quando se imagina uma estratégia para a síntese de análogos de **256**, necessários para o estudo do curso stereoquímico da reação. O centro estereogênico presente em **258**, que implica na presença da metila em C9 na estrutura ciclizada, pode ser invertido através de uma reação de inversão de Mitsunobu¹⁴⁰ ou eliminado pela escolha do 1,3-propanodiol monoprotetido como substrato de esterificação. Já a escolha de **257**, com 2 centros oxigenados adjacentes, permite a escolha de protetores do tipo cíclico (cetal, por exemplo) e acíclico. Essas diferentes características dos protetores devem conferir diferentes conformações no precursor acíclico, levando a mudanças na geometria do estado de transição, como já proposto por Kishi (vide Esquema 54) e Schreiber (vide Esquema 52).

6.1.2. Síntese do Fragmento C1-C6

6.1.2.1. Rota A

A síntese iniciou pela proteção das hidroxilas do (2*R*,3*R*)-tartarato de dietila **259** como cetal. A reação foi realizada com 2,2-dimetóxi propano (DMP) em diclorometano e PPTS ou ácido p-toluenossulfônico (APTS) como catalisador; utilizando DMF como solvente;¹⁴¹ empregando acetona e catálise de TMSCl.¹⁴² No entanto os melhores resultados foram obtidos quando se utilizou o DMP e acetona como solventes da reação numa proporção 1:1 (Esquema 69).¹⁴³ A formação do cetal foi comprovada pelo desaparecimento do sinal referente às hidroxilas no IV e no surgimento de singlete em 1,50 ppm no espectro de RMN ¹H. Nessas condições foi possível obter **261** em 87% de rendimento como uma mistura de ésteres dimetílico, metílico-etílico e dietílico. A mistura pode ser comprovada pelo aparecimento de 3 picos na análise de cromatografia gasosa (Figura 9), bem como no aparecimento do singlete relativo aos hidrogênios da metoxila em 3,83 ppm no espectro de RMN. O espectro de RMN de carbono também mostra o sinal relativo à metoxila em 52,6 ppm, além de vários outros sinais duplicados. Essa mistura deve ter se formado devido à transesterificação sob catálise ácida, uma vez que metanol (MeOH) é formado no meio reacional. Contudo, essa mistura não afetou a síntese, visto que a próxima etapa seria a redução da função éster ao acetonídeo treitol **262**. A redução foi efetuada com LiAlH₄ em THF e NaBH₄ em etanol com resultados semelhantes (60% de rendimento). O aparecimento da banda de estiramento de OH em 3410 cm⁻¹ e a presença de apenas 4 sinais no espectro de RMN ¹³C (109,3; 78,3; 62,2 e 27,0 ppm) indicam a formação de **262**, que possui um eixo de simetria C₂. De posse do diol **262** nós agora necessitávamos efetuar a monoproteção. Algumas metodologias foram empregadas sem sucesso.¹⁴⁴ A sililação e a tosilação na presença de DMAP e trietilamina em diclorometano também não forneceram resultados satisfatórios. A melhor condição para a monoproteção foi obtida empregando-se as condições descritas por McDougal e Oh.¹⁴⁵ O método é empregado para sililação de dióis simétricos, e baseia-se na insolubilidade em THF do alcóxido formado pela ação de 1 equivalente de hidreto de sódio sobre o álcool. Posterior tratamento do alcóxido gerado

¹⁴⁰ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

¹⁴¹ Lipshutz, B. H.; Barton, J. C. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4495.

¹⁴² Nishida, Y.; Thiem, J. *Carboh. Res.* **1994**, 263, 295.

¹⁴³ Chung, S. K.; Moon, S. H. *ibid* **1994**, 260, 39.

¹⁴⁴ (a) Kanjolia, R. K.; Gupta, V. D. *Z. Naturforsch* **1980**, 35b, 767. (b) Holy, A.; *Collec. Czech. Chem. Commun.* **1982**, 47, 173.

com o agente sililante fornece o diol monoprotetido. Assim foi possível obter **263** em 90% de rendimento. A formação foi comprovada pelo aparecimento dos sinais relativos ao grupo t-butila nos espectros de RMN ^1H (0,89 ppm) e ^{13}C (25,6 e 18,0 ppm) e a permanência da banda correspondente ao estiramento de OH em 3453 cm^{-1} .

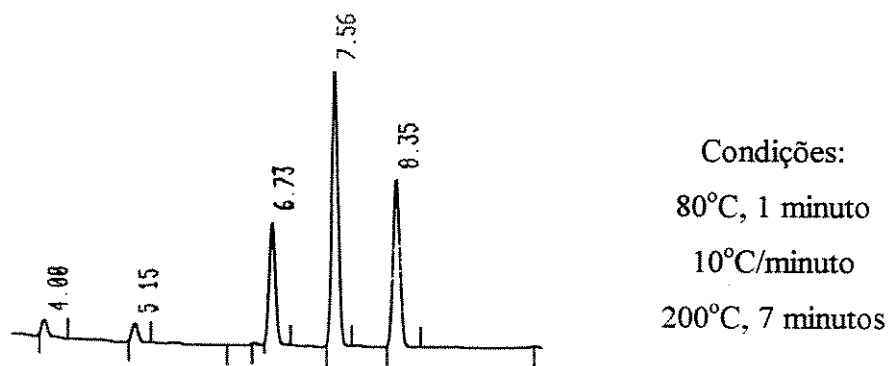
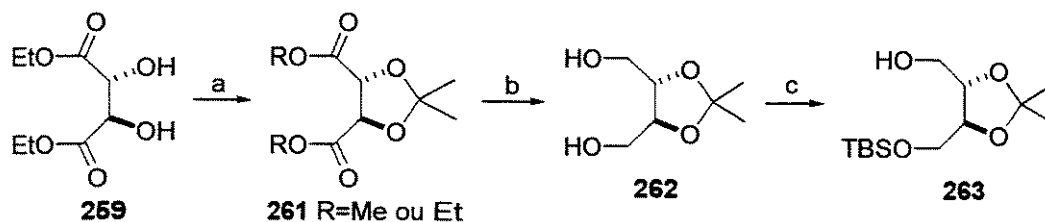


Figura 9 – Cromatograma da mistura de acetonídeos

Esquema 69



a) acetona:DMP 1:1, APTS (87%). b) NaBH_4 , EtOH, 0°C (60%). c) NaH, THF, 0°C então TBSCl (90%).

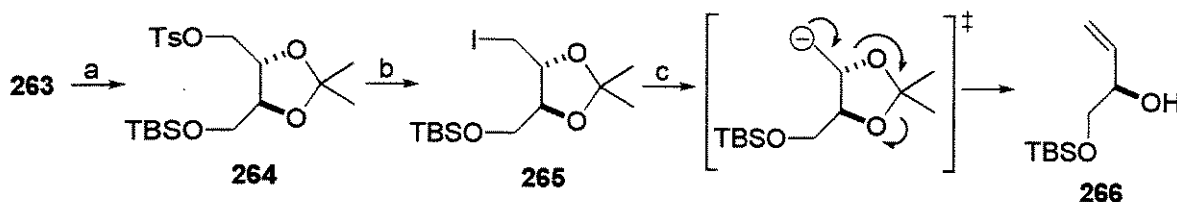
A síntese prosseguiu com alguns experimentos a fim de comprovar a possibilidade da homologação correspondente à C1 em **263**. Um caminho examinado foi a proteção da hidroxila livre com seu tosilato levando à **264** e posterior reação de substituição nucleofílica com o íon cianeto. No entanto, em nenhum experimento foi possível obter a nitrila correspondente. Outra tentativa de homologação empregada foi a adição do carbânion derivado de **263** à CO_2 .¹⁴⁶ O tosilato **264** foi substituído por iodeto sob tratamento com NaI e refluxo de butanona, levando à **265** (Esquema 70). Tratamento deste com $t\text{BuLi}$ deveria, sob adição de CO_2 e posterior hidrólise, levar ao correspondente ácido.

¹⁴⁵ McDougal, P. G.; Rico, J. G.; Oh, Y. I.; Condon, B. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388.

¹⁴⁶ Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404.

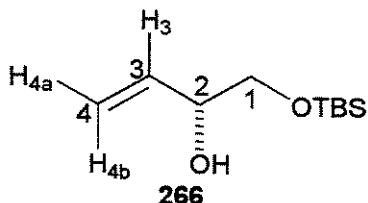
No entanto esta reação, mesmo sendo realizada à -100°C , não levou à desejada homologiação, mas sim à eliminação de acetona, produzindo o álcool alílico **266** em 88% de rendimento. O composto exibiu a banda de estiramento de OH em 3378 cm^{-1} . Os dados de RMN ^1H e ^{13}C confirmaram a estrutura do álcool alílico (Figura 10).

Esquema 70



- a) TsCl , DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 . b) NaI , butanona, refluxo (80%, 2 etapas).
c) $t\text{BuLi}$, Et_2O :pentano 4:6, CO_2 , -100°C (88%).

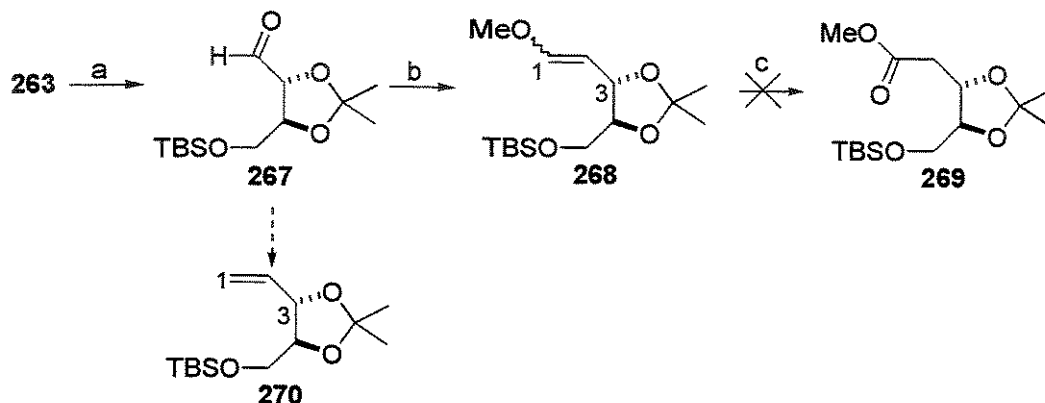
Figura 10



	^1H	^{13}C
1	3,45 (dd; $J=10$; 8 Hz) 3,67 (dd; $J=10$; 4 Hz)	67,0
2	4,17 (m)	73,0
3	5,82 (ddd; $J=17$; 11; 6 Hz)	136,6
4	a: 5,19 (dt; $J=11$; 2 Hz) b: 5,34 (dt; $J=17$; 2 Hz)	116,5

A homologiação provou ser viável via reação de oxidação seguida de homologiação de Wittig. Assim oxidação de **263** nas condições de Swern produziu o aldeído **267**, que sem ser purificado foi utilizado para a reação de homologiação de Wittig, que forneceu os enolatos **268** como uma mistura *E:Z* (1:1) em 63% de rendimento para as 2 etapas (Esquema 71). A escolha desta homologiação foi pautada na possibilidade de oxidação direta da função enólica até o correspondente éster metílico **269**. Apesar de todas as tentativas de oxidação terem falhado (PCC, PCC e HCl , HClO_4 35%, HClO_4 15% e reagente de Jones) a possibilidade de homologiação ficou comprovada, viabilizando o uso desta estratégia. Como alternativa viável a reação de Wittig seria realizada sobre **267** fornecendo o alceno **270**, que por reação de hidroboração-oxidação seguida de oxidação levariam ao desejado composto homologado.

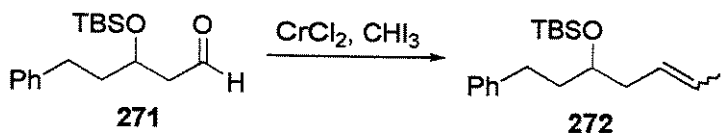
Esquema 71



a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , Et_3N , -78°C . b) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2(\text{OMe})\text{Cl}$, tBuLi , THF, 0°C (63%, 2 etapas)

Comprovada a possibilidade de homologação, nossa atenção voltou-se para a síntese do iodeto vinílico. A metodologia empregada foi a desenvolvida por Takai e colaboradores (olefinação de Takai):¹³⁸ reação de aldeídos com iodoformio (CHI_3), na presença de CrCl_2 , com concomitante homologação de um carbono. Originalmente esta reação empregou THF como solvente e a olefina com geometria *E* foi obtida majoritariamente nos diversos substratos estudados. Mais recentemente, Black e Evans¹⁴⁷ durante seus estudos para a síntese da lepicidina, realizaram um estudo com o aldeído 271 sobre a influência do solvente na geometria do iodeto 272 (Esquema 72). Foi observado que em uma mistura dioxano/THF (6:1) a seletividade *E/Z* foi bem maior que em THF puro (13:1 contra 4:1, respectivamente) e que em dioxano puro esta seletividade foi ainda maior (22:1), mas com acentuada queda de rendimento e velocidade de reação (Tabela 6).

Esquema 72

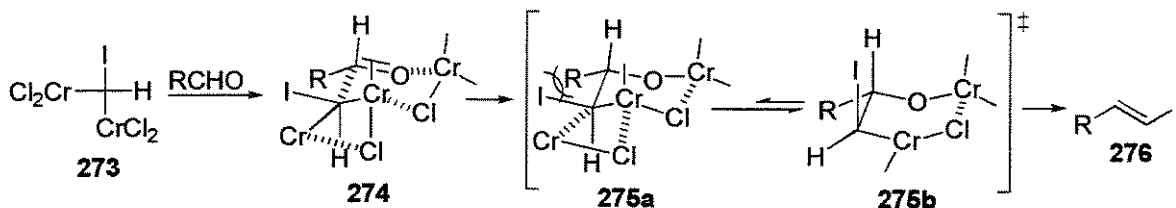


¹⁴⁷ Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497.

Tabela 6: influência do solvente na olefinação de Takai (ref. 147)

Solvente	Tempo	Rend. (%)	E/Z
THF	4h	73	4:1
Dioxano	4d	40	22:1
Dioxano:THF (6:1)	8h	69	13:1

O mecanismo não é bem conhecido, porém tem sido interpretado como envolvendo a formação de uma espécie dicromo geminal **273** derivada do iodoformio.¹⁴⁸ Adição desta espécie ao aldeído seria seguida por uma eliminação *syn* estereosseletiva. A geometria preferencial *E* da olefina **276** estaria ligada ao alívio das tensões estéricas entre R e “I” na mudança de conformação de **275a** para **275b**. A olefina *Z* seria menos favorecida pela alta energia do conformero **275b** com os substituintes R e “I” eclipsados (Esquema 73).

Esquema 73

As condições experimentais utilizadas envolveram o uso de iodoformio (2 eq.) e CrCl_2 (6 eq.). A reação foi inicialmente realizada em THF e a formação do iodeto **277** foi acompanhada por cromatografia gasosa (CG) (Esquema 74). O rendimento da reação foi de apenas 23%. Uso da mistura dioxano:THF (6:1) não forneceu o iodeto. A proporção dos isômeros *E*:*Z* foi estimada em 3:1, respectivamente, através de análise do espectro de RMN ^1H (Figura 11). O isômero majoritário *E* apresentou um duplo dubleto em δ 6,48 ppm ($J = 14,5$ e $0,7$ Hz) referente à H5 e outro duplo dubleto em δ 6,59 ($J = 14,5$ e $5,8$ Hz) relativo à H4. A constante de acoplamento de $14,5$ Hz confirma a geometria *E* da olefina. Os valores para o isômero minoritário são: tripleto em δ 6,29 ppm ($J = 8,0$ Hz) referente à H4 e um duplo dubleto em δ 6,53 ($J = 8,0$ e $0,8$ Hz) relativo à H5.

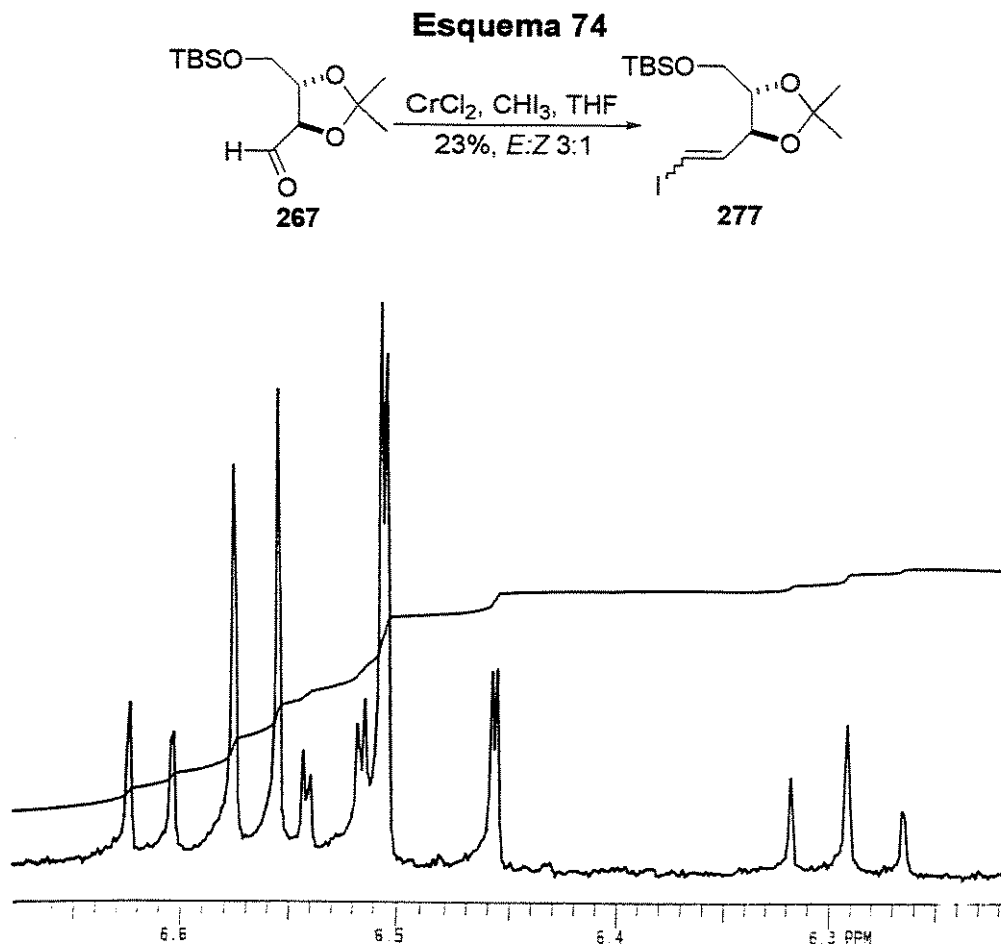


Figura 11 – Ampliação do espectro de RMN ^1H de **277** (300 MHz, CDCl_3)

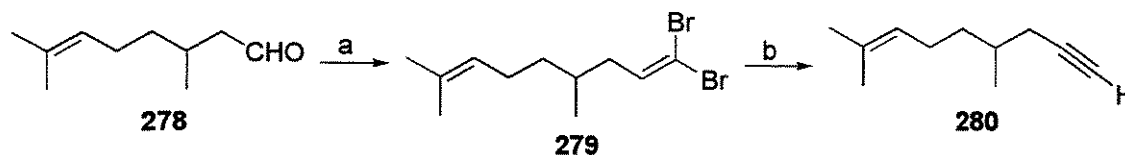
Em função dos baixos rendimento e seletividade obtidos na formação de **277** nós resolvemos buscar alternativas para a homologação olefínica sobre **267**. Uma possibilidade seria a homologação via dibrometo geminal e alcino desenvolvida por Corey e Fuchs.¹⁴⁹ Essa metodologia foi testada sobre um aldeído modelo, o citronelal (**278**). Assim tratamento de **278** com tetrabrometo de carbono (CBr_4) e trifenilfosfina (PPh_3) em diclorometano forneceu o dibrometo **279** em 96% de rendimento (Esquema 75). O desaparecimento da banda de estiramento de carbonila no espectro de IV e o aparecimento de 11 sinais no espectro de RMN ^{13}C comprovaram a homologação e a formação do dibrometo. Tratamento de **279** com $n\text{BuLi}$ levou à formação do correspondente alcino **280**

¹⁴⁸ Hodgson, D. M.; Boulton, L. T.; Maw, G. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2234.

¹⁴⁹ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769.

em 96% de rendimento. A formação do alcino foi comprovada pelo aparecimento das bandas de estiramento H-C acetilênico em 3311 cm^{-1} e da tripla ligação em 2116 cm^{-1} . A rota para preparação do iodeto prosseguiria pela redução radicalar da tripla ligação com hidreto de n-butil estanho e posterior troca com iodo molecular. Contudo a ação de CBr_4 e PPh_3 sobre o aldeído **267** não forneceu o dibrometo desejado.

Esquema 75



a) CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , 0°C (96%). b) $n\text{BuLi}$, THF, -78°C (96%)

Como alternativa considerou-se o emprego do método desenvolvido por Cliff e Pyne¹⁵⁰ de conversão direta de aldeídos a vinil estananas, uma reação análoga à olefinação de Takai. O método prevê a utilização do reagente $\text{Me}_3\text{SnCHBr}_2$, CrCl_2 e iodeto de lítio (LiI) em THF com quantidades catalíticas de DMF, levando preferencialmente ao isômero com geometria *E*. No entanto o reagente não era comercial, e sua preparação não foi alcançada em nosso laboratório.

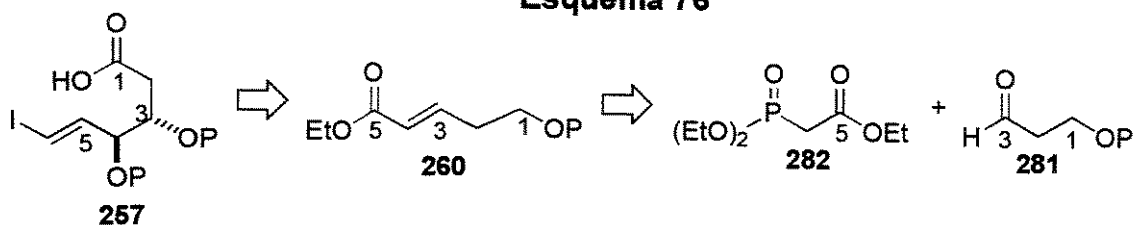
6.1.2.2. Rota B

A baixa seletividade e rendimento obtidos na olefinação de Takai na rota A foram uma barreira decisiva no abandono desta estratégia. Como a variação do solvente não surtiu efeito na obtenção e seletividade do iodeto **277** e as alternativas de homologação vinílica não puderam ser aplicadas ao aldeído **267**, uma nova análise retrossintética para a obtenção do fragmento ácido **257** teve de ser proposta (Esquema 76). A obtenção do fragmento C1-C6 pela rota B preconiza a síntese do éster α,β -insaturado intermediário **260**. Sua síntese pode ser imaginada como uma condensação do aldeído **281** e o ânion do cetofosfonato **282** através de uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons. As hidroxilas seriam instaladas em

¹⁵⁰ Cliff, M. D.; Pyne, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 763.

260 através de uma reação de dihidroxilação assimétrica de Sharpless,¹³⁹ e a homologação vinílica seria realizada pela metodologia de Takai.¹³⁸

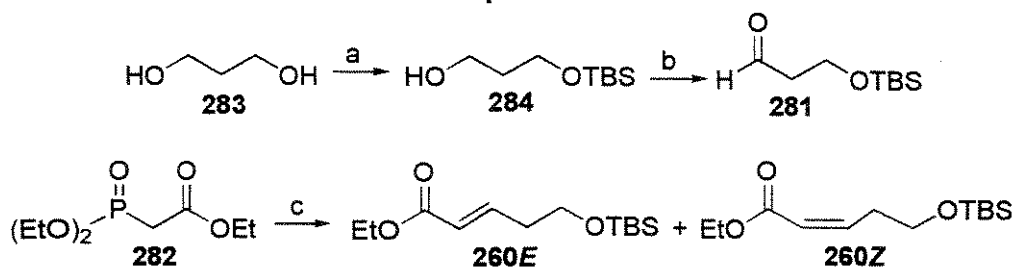
Esquema 76



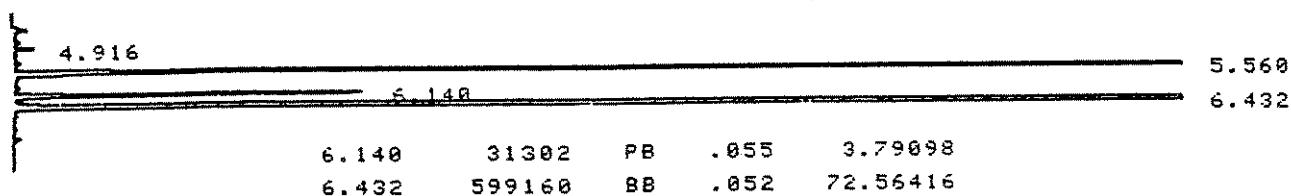
A síntese iniciou pelo 1,3-propanodiol **283**. A monossilação com TBSCl foi efetuada através da metodologia de McDougal e Oh¹⁴⁵ já descrita para a síntese de **263**, levando à formação de **284** em 91% de rendimento. Aparecimento dos sinais relativos ao grupamento TBS no espectro de RMN ¹H (singletos em 0,89 e 0,06 ppm) e ¹³C (25,8; 18,1 e -5,5 ppm) e a permanência da banda de estiramento de OH no espectro de IV em 3355 cm⁻¹ evidenciaram a formação do produto monossililado. Oxidação de **284** nas condições de Swern levou ao aldeído **281**, que sem ser purificado foi empregado na próxima etapa (Esquema 77). O ânion do cetofosfonato **282** foi previamente gerado pela adição gota a gota de uma solução do cetofosfonato em THF a uma suspensão de NaH em THF resfriada à 0°C, e mantida nesta temperatura por 15 minutos. Uma solução do aldeído **281** em THF foi adicionada, o banho de gelo foi retirado e a reação mantida por 3 horas. O éster insaturado **260** foi obtido como uma mistura de isômeros numa proporção 22:1 determinada por CG (Figura 12). Cuidadosa cromatografia em coluna com sílica *flash* permitiu a separação dos isômeros em rendimento de 70% (majoritário) e 3% (minoritário).

O espectro de IV do composto majoritário exibiu estiramentos em 1724 e 1657 cm⁻¹ referentes à carbonila α,β-insaturada. A geometria *E* da dupla ligação foi confirmada pela constante de acoplamento exibida pelos sinais dos hidrogênios olefínicos: δ 5,86 (dt; *J* = 15,7 e 1,5 Hz) e 6,96 (dt; *J* = 15,7; 7,0 Hz). Em comparação, o isômero minoritário, assinalado como *Z*, exibiu dois duplos tripletos: um em 5,83 ppm, com constantes de acoplamento 11,5 e 1,7 Hz; outro em 6,34 ppm, com constantes 11,5 e 7,1 Hz.

Esquema 77



a) NaH, THF, 0°C então TBSCl (91%). b) DMSO, (COCl)₂, CH₂Cl₂, Et₃N, -78°C. c) NaH, THF, 0°C então **281**, ta, 3h (73%, 2 etapas, **260E/Z** 22:1)

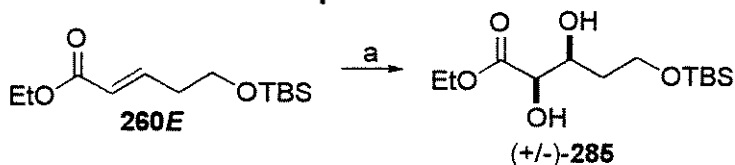


Condições: 100°C, 2 minutos; 20°C/minuto; 200°C, 5 minutos

Figura 12 - Cromatograma da mistura de isômeros **260Z** (tr=6,14 min), **E** (tr=6,43 min) e excesso de cetofosfonato **282** (tr=5,56 min)

Uma vez assegurada a preparação de **260E** partiu-se para a reação de dihidroxilação. Esta inicialmente foi realizada de forma racêmica, a fim de se obter um modelo para estudos. O éster **260E** foi submetido à dihidroxilação na presença de tetróxido de ósmio (OsO₄) em água e acetona com N-óxido de N-metilmorfolina como co-oxidante (Esquema 78). O diol (+/-)-**285** foi obtido em 94% de rendimento. O aparecimento no espectro de IV da banda de estiramento de OH em 3463 cm⁻¹ e o desaparecimento da banda de estiramento de dupla ligação evidenciaram a formação do diol.

Esquema 78



a) OsO₄, NMO, acetona:H₂O (1:1) (94%)

A escolha do protetor para as hidroxilas secundárias em (+/-)-**285** deveria satisfazer dois requisitos: ser estável e possuir volume estérico adequado para não dificultar a etapa

de iodo-olefinação. Pensando em optar pelo grupamento TBS, seria necessário buscar condições para a desproteção seletiva de um TBS primário frente a um secundário (Esquema 79). Para tal lançou-se mão de um modelo. O composto escolhido foi o diol dissililado **286**. As condições testadas foram aquelas descritas por Kawai e colaboradores¹⁵¹, Johnson e colaboradores¹⁵² e Evans e colaboradores.¹⁵³ A formação de **287** e/ou **288** foi monitorada por CG. Os resultados estão na tabela abaixo.

Esquema 79

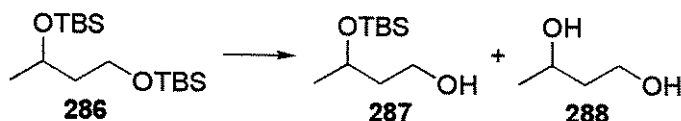


Tabela 7: condições de dessililação seletiva

Condição utilizada	Produto obtido
HOAc/THF/H ₂ O (13:7:3), ta, 21 h ¹⁵¹	287
TFA/H ₂ O (9:1), 0°C, 20 min ¹⁵²	288
HF.piridina (40 eq.) em piridina/THF (1:9), 3 h ¹⁵³	287

De posse de duas condições para desproteção seletiva, o diol (+/-)-**285** foi totalmente protegido como seu TBS-éter (+/-)-**289** em rendimento quantitativo por reação com TBSCl e imidazol em DMF.¹⁵⁴ O desaparecimento da banda referente à OH no espectro de IV confirma a formação do composto trissililado. No espectro de RMN ¹H a formação de (+/-)-**289** ficou caracterizada pela presença de 3 singletos (δ 0,88; 0,89 e 0,91 ppm) referentes às 3 t-butilas dos protetores TBS.

O próximo passo seria a obtenção do aldeído a partir de (+/-)-**289** para realizar a olefinação de Takai. Uma opção seria a redução do éster até álcool pela ação de LiAlH₄ e posterior oxidação até aldeído. Contudo a conversão do éster até álcool foi conseguida em apenas 10% de rendimento após 6 horas de reação à temperatura ambiente. Quando a reação foi colocada em refluxo não foi possível recuperar nenhuma massa do bruto da

¹⁵¹ Kawai, A.; Hara, O.; Hamada, Y.; Shiori, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6331.

¹⁵² Robins, M. J.; Samano, V.; Johnson, M. D. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 410.

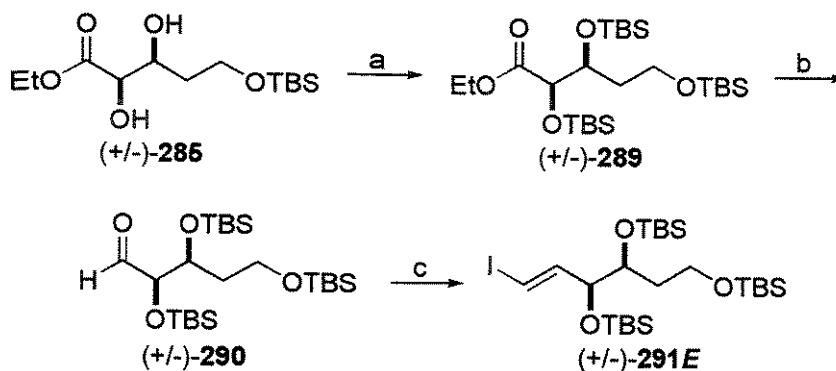
¹⁵³ Evans, D. A.; Cage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9434.

¹⁵⁴ Corey, E. J.; Verkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190.

reação. A provável explicação seria a clivagem *in situ* do grupo OTBS, de acordo com os resultados descritos por Brussel e colaboradores.¹⁵⁵ Segundo estas observações, a presença de grupos polares capazes de quelação com o metal na posição α ao protetor levam à desproteção do grupamento TBS. Em particular, nosso substrato seria convertido ao correspondente tetrol, muito provavelmente solúvel em água e, conseqüentemente, perdido no tratamento da redução. A opção seguinte foi realizar a redução direta da função éster à aldeído com DIBAL-H. A redução foi realizada à $-95/-100^{\circ}\text{C}$ (banho de hexano/ $\text{N}_2(\text{liq.})$) em tolueno. Cuidados especiais para a manutenção da temperatura do banho e uma lenta adição do redutor foram necessários para evitar a total redução do éster até álcool. Em função da dificuldade de trabalho com o banho de resfriamento, um tempo padrão de reação de 1 hora foi adotado, variando-se a quantidade de redutor adicionado. Essa investigação foi necessária pois a reação em condições padrão (adição de 1,1 equivalentes de DIBAL-H) não levou à total conversão ao aldeído. Após extensa experimentação a condição ótima obtida foi a adição de 2,5 equivalentes de DIBAL-H à -95°C e reação por 1 hora, sendo o excesso de redutor destruído com acetato de etila. O impedimento estérico parece ser a razão de adição de excesso de DIBAL-H, visto que a aproximação do redutor seria dificultada pela presença dos volumosos grupos TBS nas posições α e β da carbonila do éster. O aldeído (+/-)-**290** obtido sem purificação foi submetido às condições da olefinação de Takai (2 eq. CHI_3 , 6 eq. CrCl_2 , THF, 0°C), e após 18 horas foi possível obter o iodeto (+/-)-**291** em apenas 12% de rendimento (24% sobre aldeído recuperado), junto com aldeído que não reagiu (Esquema 80).

¹⁵⁵ de Vries, E. F. J.; Brussel, J.; van der Gen, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7133.

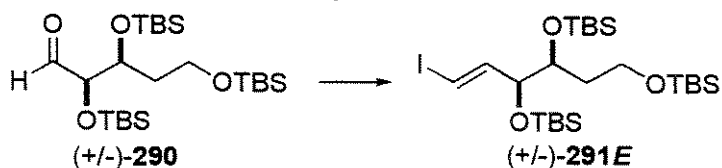
Esquema 80



a) TBSCl, imidazol, DMF (100%). b) DIBAL-H, tolueno, -95°C, 1h. c) CrCl₂ (6 eq.), CHI₃ (2 eq.), THF, 0°C, 18h (12%, 24% sobre aldeído recuperado; 2 etapas)

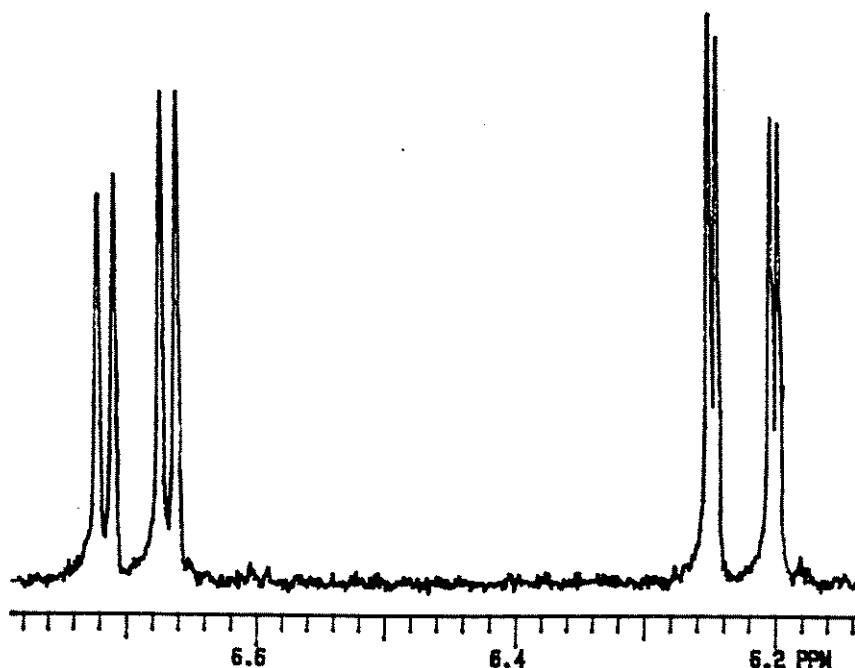
A formação de (+/-)-291 foi confirmada pela análise do espectro de RMN ¹H. O iodeto mostrou pureza isomérica na formação da dupla ligação. Apenas sinais relativos a um dos isômeros foram detectados: δ 6,22 ppm (dd; *J* = 14,5; 1,8 Hz), referentes à H6, e 6,69 ppm (dd; *J* = 14,5; 4,0 Hz), referentes à H5 (Figura 13). O valor da constante permitiu o assinalamento do isômero como (+/-)-291E. Esta pureza obtida pode ser racionalizada pela análise do provável mecanismo da reação (vide Esquema 73). A pureza geométrica está intrinsecamente relacionada com o volume do grupamento R do aldeído: quanto maior, maior seria o alívio na mudança de conformação de 275a para 275b, e consequentemente maior a proporção do isômero *E*. Contudo, o maior volume estérico do aldeído também leva a uma maior dificuldade de aproximação da espécie dicromada 273. Como a estereosseletividade da reação estava garantida, resolvemos investigar as condições reacionais a fim de obter melhores rendimentos (Esquema 81). A realização da reação a uma maior temperatura possibilitou uma melhora no rendimento, bem como o aumento das quantidades dos reagentes, que levaria a um aumento de concentração da espécie 273. Por fim, a conjugação dos dois fatores possibilitou a obtenção do iodeto em rendimento razoável e excelente estereosseletividade (Tabela 8).

Esquema 81

Tabela 8: reação de olefinação de Takai em (+/-)-**290**

Condições	Rend. (%) ^a
CrCl ₂ (6 eq.), CHI ₃ (2 eq.), THF, 0°C, 18 horas	12 (24)
CrCl ₂ (6 eq.), CHI ₃ (2 eq.), THF, ta, 48 horas	18 (50)
CrCl ₂ (12 eq.), CHI ₃ (4 eq.), THF, ta, 66 horas	38
CrCl ₂ (12 eq.), CHI ₃ (4 eq.), THF, 55°C, 66 horas	53

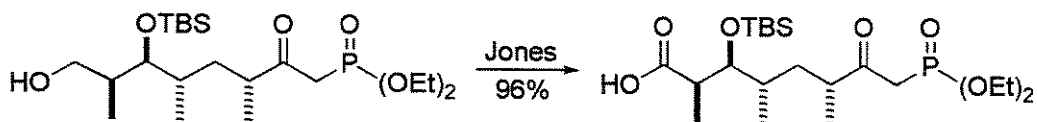
a) entre parênteses rendimento calculado sobre aldeído recuperado.

Figura 13 – Expansão do espectro de RMN ¹H de (+/-)-**291E** (300 MHz, CDCl₃)

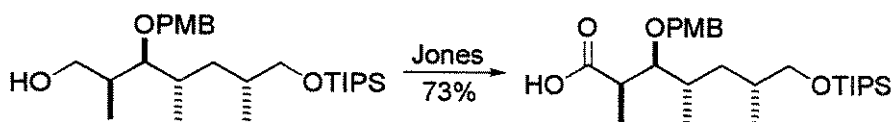
Com o intuito de obter o iodeto vinílico em melhores rendimentos, resolveu-se estudar a substituição dos protetores TBS nas hidroxilas secundárias em (+/-)-**285** por grupamentos de silício menos volumosos (triethylsilyl-TES e trimethylsilyl-TMS). O objetivo

a oxidação ao aldeído e posterior oxidação ao ácido.¹⁵⁷ Para esta transformação, no entanto, fomos estimulados a utilizar um oxidante simples como o reagente de Jones,¹⁵⁸ considerando-se o sucesso de alguns exemplos na literatura para oxidações de álcoois contendo semelhança química e estrutural com o nosso substrato (Esquema 83).

Esquema 83



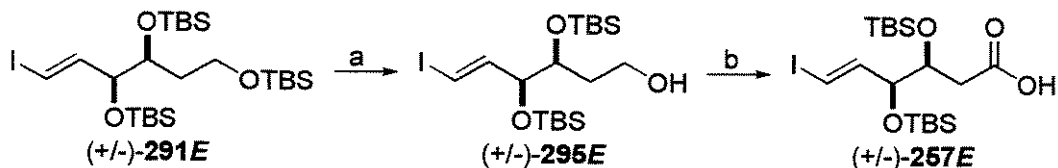
Yonemitsu e col. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 2203



Pilli e col., ref. 127

O reagente de Jones de concentração 8M, preparado de acordo com Dietrich¹⁵⁹ (6,68 g CrO₃; 10,3 g H₂SO₄ e H₂O até 25 mL), foi adicionado aos poucos sobre uma solução do álcool em acetona à 0°C, sob vigorosa agitação. Controle da reação por CCD permitiu visualização da formação do ácido, evitando-se adição indesejada de excesso do reagente. Uma exposição desnecessária por tempo prolongado a um excesso de reagente poderia provocar desproteção das hidroxilas secundárias, comprometendo a eficiência da metodologia. Com esses cuidados foi possível obter o desejado ácido **257E** na sua forma racêmica em 79% de rendimento (Esquema 84).

Esquema 84



a) complexo HF.py, piridina, THF, 3h (64%). b) Reagente de Jones, acetona, 0°C (79%)

Diels-Alder. Vide ref. 112.

¹⁵⁷ Para alguns exemplos desta estratégia ver: (a) Oikawa, M.; Ueno, T.; Oikawa, H.; Ichihara, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5048. (b) Keck, G. E.; Palani, A.; McHardy, S. F. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3113. (c) ref. 125.

¹⁵⁸ Bowers, A.; Halsall, T. G.; Jones, E. R. H.; Lemin, A. J. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2548.

Tendo sido possível a obtenção do fragmento C1-C6 na sua forma racêmica, passamos para a preparação em sua forma enantiomericamente pura. A reação de oxidação (dihidroxição) catalítica assimétrica de olefinas é uma das metodologias mais atrativas desenvolvidas pela química orgânica. Ao contrário de outros métodos, ela não requer a presença de outras funcionalidades na molécula (por exemplo, a reação de epoxidação assimétrica de Sharpless requer a presença de um álcool alílico). Os melhores resultados são obtidos com olefinas *trans* dissustituídas (90-99,8% ee) e trissustituídas (90-99% ee), e de forma mais moderada para olefinas α,α -dissustituídas (70-97% ee). O método começa a apresentar algumas limitações no seu uso para olefinas tetrassustituídas (20-97% ee) e monossustituídas (30-97% ee), sendo que os piores resultados e a grande limitação é o seu emprego na oxidação de olefinas *cis* dissustituídas (20-80% ee).

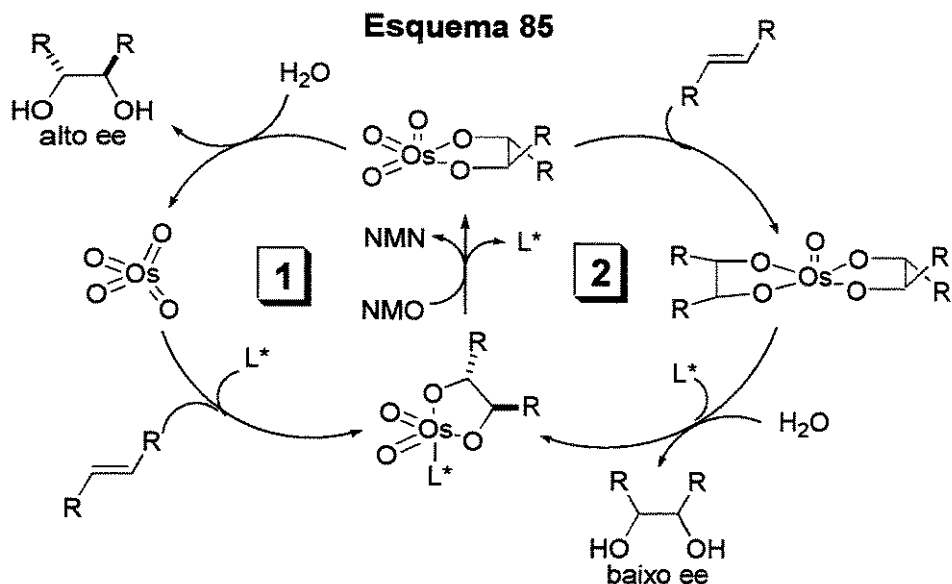
Muitas foram as contribuições desde a descoberta da utilização de reagentes de ósmio para a oxidação de olefinas por Criegee.¹⁶⁰ A aceleração da velocidade da reação pelo uso de ligantes nitrogenados abriu a possibilidade da reação ser realizada assimetricamente através do uso de ligantes quirais. A descoberta de co-oxidantes¹⁶¹ permitiu o uso de quantidades catalíticas de ósmio, aumentando muito o interesse e a utilidade sintética. No entanto, as primeiras versões catalíticas apresentaram resultados inferiores aos obtidos na versão estequiométrica. A origem desta discrepância foi explicada pela existência de um segundo ciclo catalítico (ciclo 2, Esquema 85),¹⁶² o qual exibiria baixa ou nenhuma enantiosseletividade.

¹⁵⁹ Dietrich, K. *Liebigs. Ann. Chem.* **1990**, 789.

¹⁶⁰ (a) Criegee, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 522, 75. (b) Criegee, R. *Angew. Chem.* **1937**, 50, 153.

¹⁶¹ Alguns exemplos: clorato de sódio ou potássio, água oxigenada, hidroperóxido de t-butila, N-óxido de N-metilmorfolina (NMO), ferrocianeto de potássio.

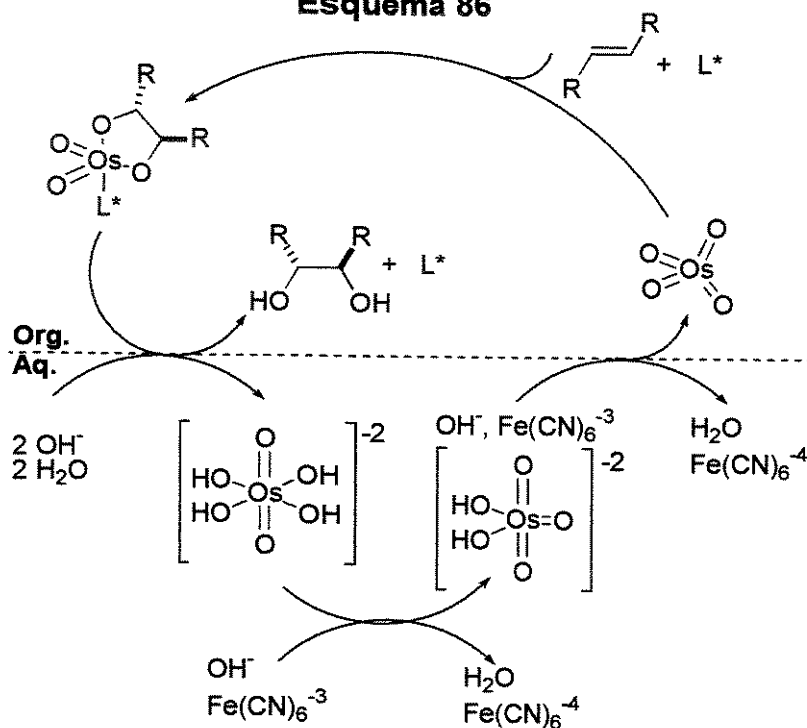
¹⁶² Wai, J. S. M.; Markó, I.; Svendsen, J. S.; Finn, M. G.; Jacobsen, E. N.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1123.



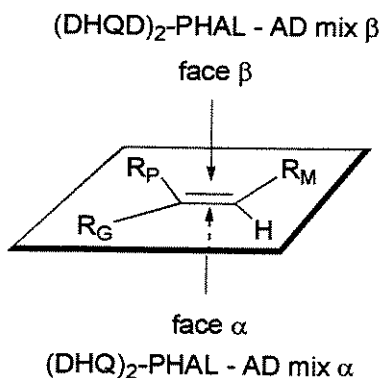
Três descobertas foram responsáveis pela consolidação definitiva da metodologia:

- 1) a participação do segundo ciclo pode ser virtualmente eliminada pela realização da reação em sistema bifásico empregando $K_3Fe(CN)_6$ como co-oxidante (Esquema 86).¹⁶³ Nestas condições não há outro oxidante além do OsO_4 na fase orgânica. Desde que a osmiação acontece nesta fase, o resultante monoglicolato de ósmio sofre hidrólise liberando o diol e o ligante na fase orgânica e o ósmio é transferido para a fase aquosa onde é re-oxidado. Assim a entrada do glicolato no ciclo 2 é impedida;
- 2) a adição de metanossulfonamida ($MeSO_2NH_2$) acelera a hidrólise do glicolato de ósmio em até 50 vezes. Isso permitiu a realização da reação de dihidroxilação à 0°C, com benefícios à seletividade;
- 3) a descoberta de ligantes com duas moléculas de alcalóides dihidroquinidina (DHQD) ou dihidroquinina (DHQ) unidas por um espaçador ftalazina (PHAL)^{139a} levou a um aumento considerável na enantiosseletividade e espectro de uso da reação.

¹⁶³ Kwong, H.-L.; Sorato, C.; Ogino, T.; Chen, H.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2999.

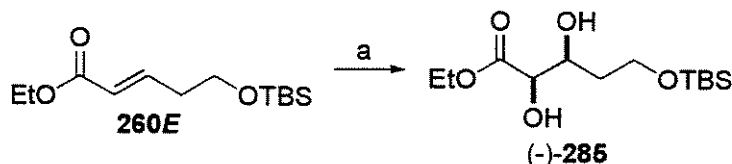
Esquema 86

Em função das pequenas quantidades de ósmio empregadas (tipicamente 0,2 mol%), o surgimento de pré-misturas dos reagentes comercialmente disponível tornou a reação de fácil realização. Essas misturas, conhecidas com AD-mix, são compostas de $K_3Fe(CN)_6$ (699,6 g para 1 Kg), K_2CO_3 (293,9 g), o ligante [5,52 g de $(DHQ)_2-PHAL$ para o AD-mix α ou $(DHQD)_2-PHAL$ para o AD-mix β] e uma fonte não volátil de ósmio [$K_2OsO_2(OH)_4$, 1,04 g]. Cada um destes reagentes possibilita a dihidroxilação por diferentes faces da olefina, de acordo com o esquema mnemônico desenvolvido por Sharpless (Figura 14).

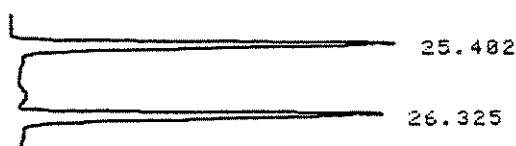
Figura 14

Então, de acordo com o esquema mnemônico de Sharpless ($R_M=CO_2Et$), a reação de dihidroxilação de **260E** na presença de AD-mix α levou à formação do isômero (2*R*,3*S*)-**285** em 94% de rendimento (Esquema 87). O excesso enantiomérico foi assinalado como 91% através de análise realizada em CG em fase quiral¹⁶⁴ (Figura 15).

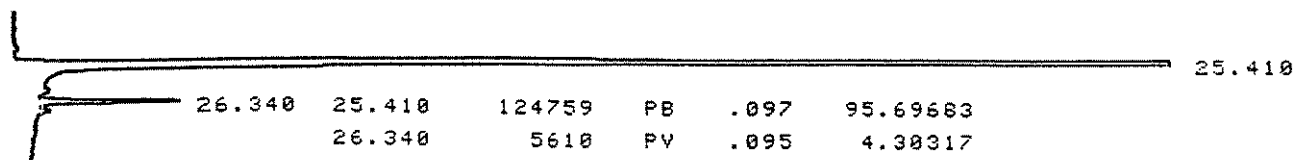
Esquema 87



a) AD-mix α , $CH_3SO_2NH_2$, $tBuOH:H_2O$ (1:1), $0^\circ C$, 24h (94%), 91% ee



Produto racêmico



Produto não-racêmico

Condições: $100^\circ C$, 2 minutos; $2^\circ C/min.$; $180^\circ C$, 30 minutos

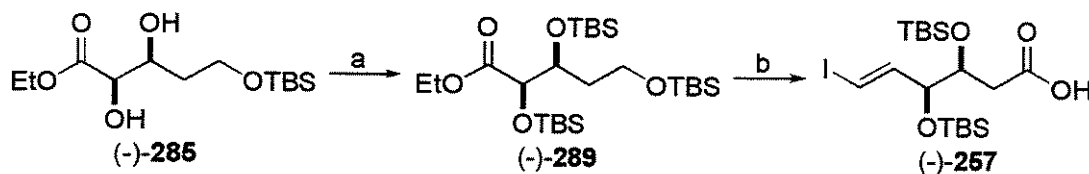
Figura 15 – Cromatogramas quirais do diol (+/-)-**285** e (-)-**285**

A total proteção do diol (-)-**285** com TBS levou ao trissililado (-)-**289** em rendimento quantitativo. A próxima etapa seria a transformação até o iodeto e posterior desproteção e oxidação da posição primária até a carboxila. Contudo, durante os estudos com os substratos racêmicos, observou-se que, durante a purificação cromatográfica do substrato (+/-)-**291E**, uma desproteção parcial da hidroxila primária ocorria, mesmo com a adição de 1% de Et_3N ao eluente a fim de neutralizar a acidez da sílica. Ao mesmo tempo,

¹⁶⁴ Coluna: *heptakis*-(2,6-metil-3-pentil)- β -ciclodextrina, 25 metros, di 0,25 mm, 20% em OV 1701, H_2 como gás de arraste, detector de ionização de chama.

Evans e colaboradores¹⁶⁵ mostraram ser possível a desproteção de grupamentos TBS primários com concomitante oxidação até ácido com o reagente de Jones em uma reação *one pot*. Como Yonemitsu e colaboradores¹⁶⁶ já tinham verificado a possibilidade de uso do reagente de Jones para a oxidação de álcoois primários sem influência em grupamentos OTBS secundários em reações realizadas à 0°C, optou-se por realizar a oxidação diretamente sobre o iodeto bruto obtido na reação de olefinação de Takai. Logo o composto trissililado (-)-**289** foi reduzido até o aldeído e submetido às condições modificadas de olefinação de Takai. O iodeto bruto foi dissolvido em acetona e resfriado à 0°C. A adição de pequenas porções do reagente de Jones foi monitorada por CCD, através da qual foi possível visualizar a formação do álcool e aldeído intermediários. O ácido (-)-**257** foi obtido em 53% para as três etapas (Esquema 88), numa clara otimização do rendimento global pela estratégia empregada. O aparecimento da banda de estiramento de ácido no espectro de IV (3500-2500 cm⁻¹) e os dados de RMN ¹H e ¹³C (Figura 16) confirmaram a formação do fragmento C1-C6. Sua obtenção envolveu 8 etapas a partir do 1,3-propanodiol, num rendimento total de 31.4%.

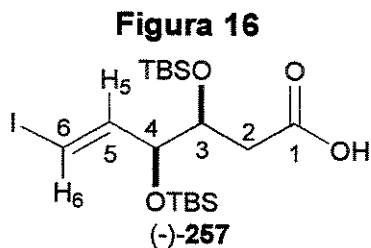
Esquema 88



a) TBSCl, imidazol, DMF (100%). b) (i) DIBAL-H (2.5 eq), tolueno, -95°C, 1h; (ii) CrCl₂ (12 eq.), CHI₃ (4 eq.), THF, 55°C; (iii) Jones, acetona, 0°C (53%, 3 etapas)

¹⁶⁵ Evans, P. A.; Roseman, J. D.; Garber, L. T. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 4685.

¹⁶⁶ Oikawa, Y.; Tanaka, T.; Hamada, T.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 2196.



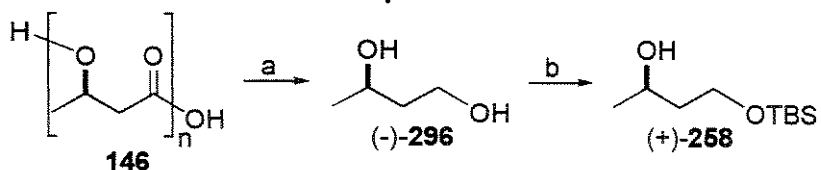
	^1H	^{13}C
1	-	178,5
2	2,25 (dd; $J = 15,8$ e $2,6$ Hz) 2,63 (dd; $J = 15,8$ e $8,4$ Hz)	36,6
3	4,08-4,18 (m)	71,8
4	4,08-4,18 (m)	76,2
5	6,67 (dd; $J = 14,3$ e $3,7$ Hz)	144,2
6	6,30 (dd; $J = 14,3$ e $1,5$ Hz)	77,1

6.1.3. Síntese do Fragmento C7-C10

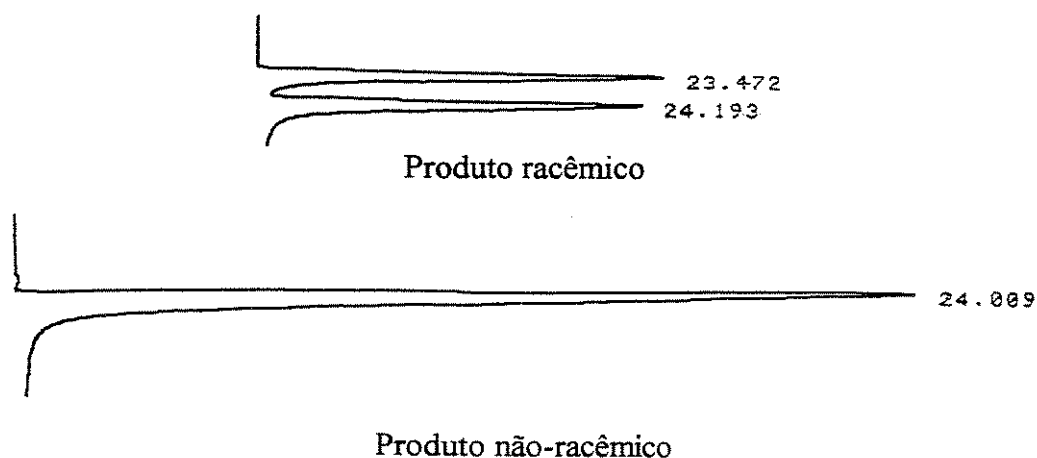
A sequência para preparação do fragmento C7-C10 **258** iniciou pela reação de redução do PHB **146** com LiAlH_4 ,¹⁶⁷ levando à formação do diol (-)-**296** em 85% de rendimento. A formação do monômero reduzido foi confirmada pelos espectros de IV (aparecimento da banda de estiramento de OH em 3354 cm^{-1}) e RMN ^{13}C (sinais em 67,4; 60,9; 40,2 e 23,6 ppm). Tentativa de avaliação da pureza óptica do diol obtido através de análise em CG em fase quiral não foi possível, devido à não separação dos isômeros com resolução em linha da base no cromatograma obtido. Essa análise foi realizada no composto monossililado (+)-**258**, obtido em 83% a partir de (-)-**296** pela proteção seletiva da hidroxila primária com TBSCl (Esquema 89). A manutenção da banda de estiramento de OH no espectro de IV (3392 cm^{-1}) e o aparecimento dos sinais relativos ao protetor TBS nos espectros de RMN ^1H (singletos em 0,89 e 0,07 ppm) e ^{13}C (25,6; 17,8; -5,9 e -6,0 ppm) atestaram a formação do diol monoprotetido. A avaliação da pureza óptica em CG em fase quiral foi assinalada como >99% ee (Figura 17).

¹⁶⁷ Seebach, D.; Züger, M. *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 495.

Esquema 89



a) LiAlH_4 , THF, refluxo, 5h (85%). b) TBSCl, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 0°C , 1h (83%)

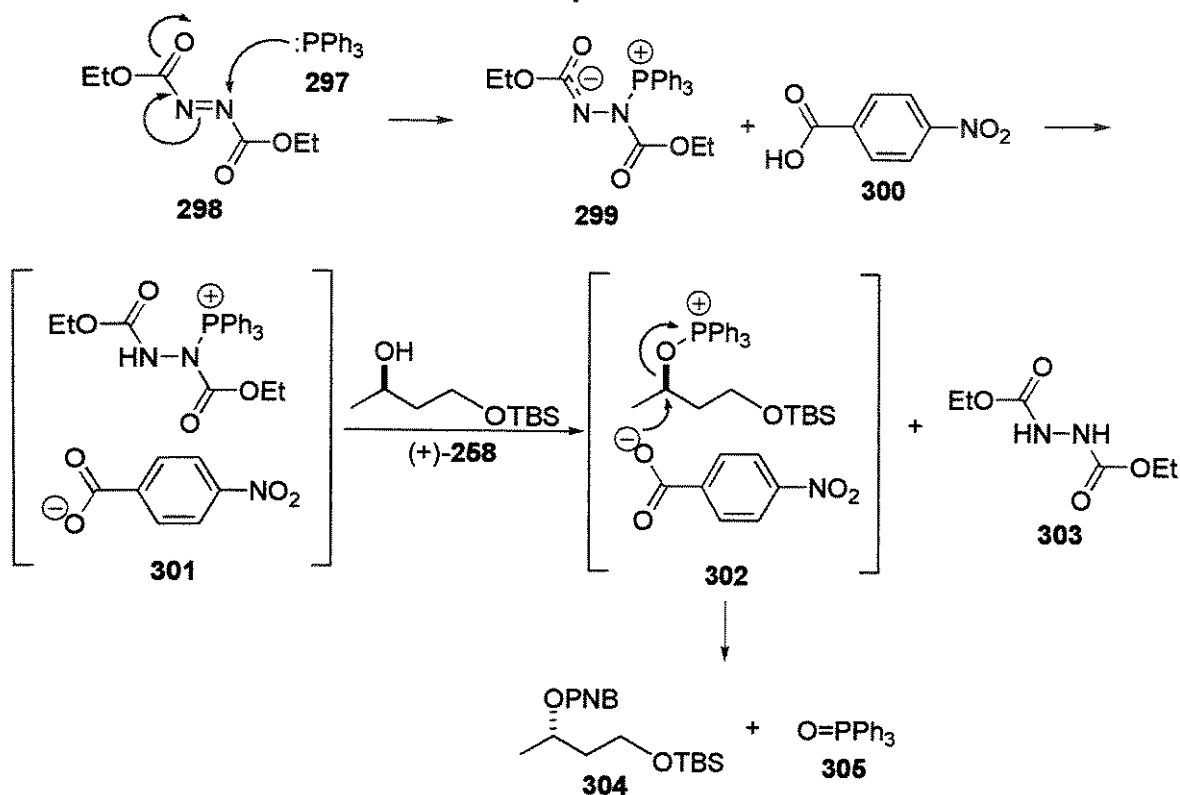


Condições: 60°C , 20 minutos; $2^\circ\text{C}/\text{min.}$; 180°C , 20 minutos

Figura 17 – Cromatogramas quirais dos dióis monoprotetidos (+/-)-**258** e (+)-**258**

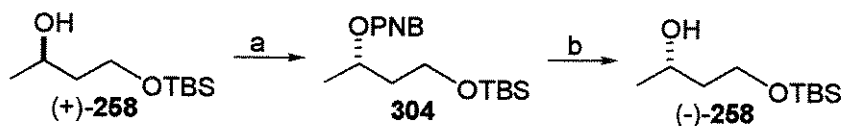
A síntese do enantiômero de (+)-**258** foi realizada através da reação de inversão de Mitsunobu.¹⁴⁰ A reação é um método bem eficiente para inversão de configuração de grupos hidroxila através de um mecanismo do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$. Trifenilfosfina **297** foi adicionada ao azodicarboxilato de dietila **298** formando o sal de fosfônio quaternário **299**. Na presença de ácido p-nitrobenzóico **300** (APNB) ocorre a protonação de **299**, com formação do intermediário sal oxifosfônio **301**. Adição da hidroxila formou o sal **302** e hidrazinodicarboxilato de etila **303**. Substituição tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ pelo carboxilato levou à formação do éster **304** com configuração invertida e óxido de trifenilfosfina **305** (Esquema 90).

Esquema 90



Devido às dificuldades de purificação cromatográfica de 304, em virtude da presença de trifetilfosfina no meio reacional, o bruto da reação foi submetido às condições de hidrólise do p-nitrobenzoato (carbonato de potássio em metanol), levando à obtenção de (-)-258 em 73% de rendimento para as duas etapas (Esquema 91). O enantiômero obtido mostrou idênticos dados espectrais de IV e RMN e medida de rotação óptica de mesmo valor mas com sinal contrário [(+)-258: $[\alpha]_{546} +10,0$ (c 1,0; CHCl_3); (-)-258: $[\alpha]_{546} -10,0$ (c 1,0; CHCl_3)].

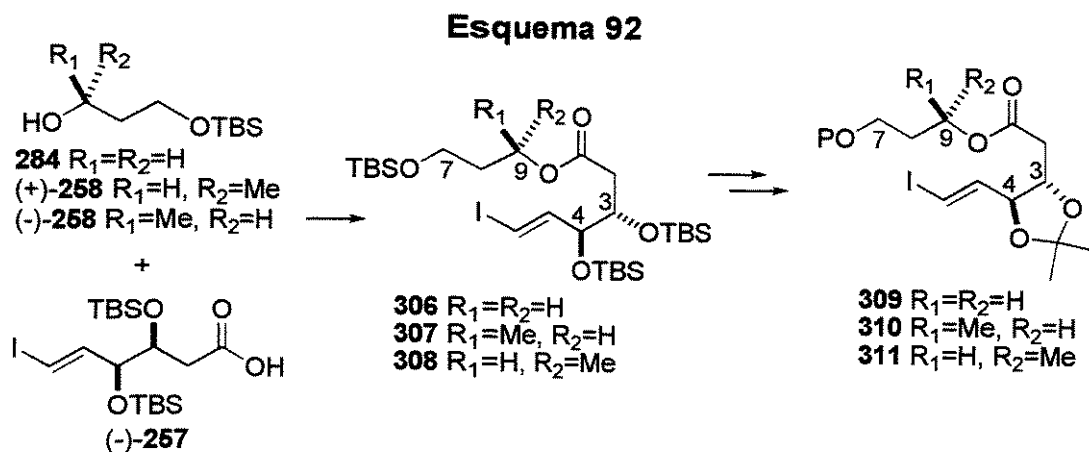
Esquema 91



- a) DEAD (5 eq.), PPh_3 (5 eq.), APNB (4.5 eq.), benzeno, ta, 16 h.
 b) K_2CO_3 (6 eq.), MeOH, 4h (73%, 2 etapas)

6.1.4. Síntese dos Precursores Acíclicos

Em função do interesse em investigar a influência dos protetores das hidroxilas em C3 e C4, além da ausência e configuração da metila em C9, resolveu-se adotar uma estratégia de síntese de derivados onde fosse possível sua obtenção a partir dos fragmentos já preparados, evitando o desenvolvimento de novas rotas (Esquema 92). A síntese da série com os protetores TBS seria realizada pelo acoplamento entre os álcoois **284**, (+)-**258** e (-)-**258** e o ácido (-)-**257** através de uma reação de esterificação. Já os derivados com os protetores cetais cíclicos seriam obtidos a partir dos derivados com TBS pela manipulação de grupos protetores.

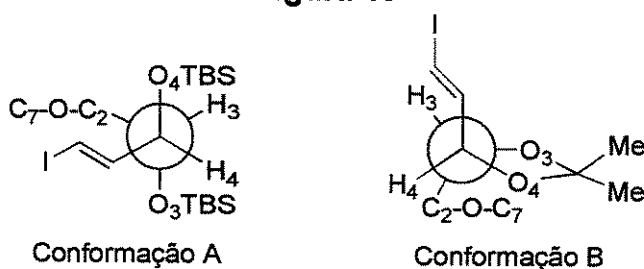


Nossa estratégia de estudo baseou-se no fato que interações transanulares são determinantes na formação de novos centros estereogênicos em anéis de tamanho médio (vide capítulo 1). Além disso, o trabalho de Overman e col. na síntese do acetato de (-)-7-deacetoxialcionina¹²³ (Esquemas 57 e 58) mostrou uma reação de ciclização de NHK para um anel de 9 membros alcançada com alta seletividade (>20:1), e esta foi racionalizada como oriunda de um estado de transição organizado, onde o metal da espécie vinílica organocromo estaria coordenado à carbonila do aldeído, formando um anel de 4 membros. A face selecionada seria aquela onde o H do aldeído estaria numa posição endocíclica, minimizando interações transanulares. Seguindo este modelo, nós poderíamos ter as seguintes influências:

*a metila em C9 tenderia a adotar uma posição pseudo-equatorial no estado de transição, determinando a posição relativa da porção C9-C7, podendo desta forma ter alguma influência sobre qual face do aldeído seria atacada;

*o tipo de protetor utilizado nas hidroxilas em C3 e C4 poderia fazer com que as cadeias C5-C6 (iodeto vinílico) e C2-O-C7 tivessem diferentes posições relativas (Figura 18), disponibilizando diferentes faces do aldeído para a formação do estado de transição proposto por Overman. Assim a escolha do volumoso TBS tenderia a manter uma posição relativa *anti* entre as hidroxilas, obrigando as cadeias laterais a manterem uma relação *gauche* (conformação A), enquanto o protetor cetil cíclico manteria as hidroxilas numa posição relativa eclipsada, com concomitante distanciamento das cadeias laterais (conformação B).

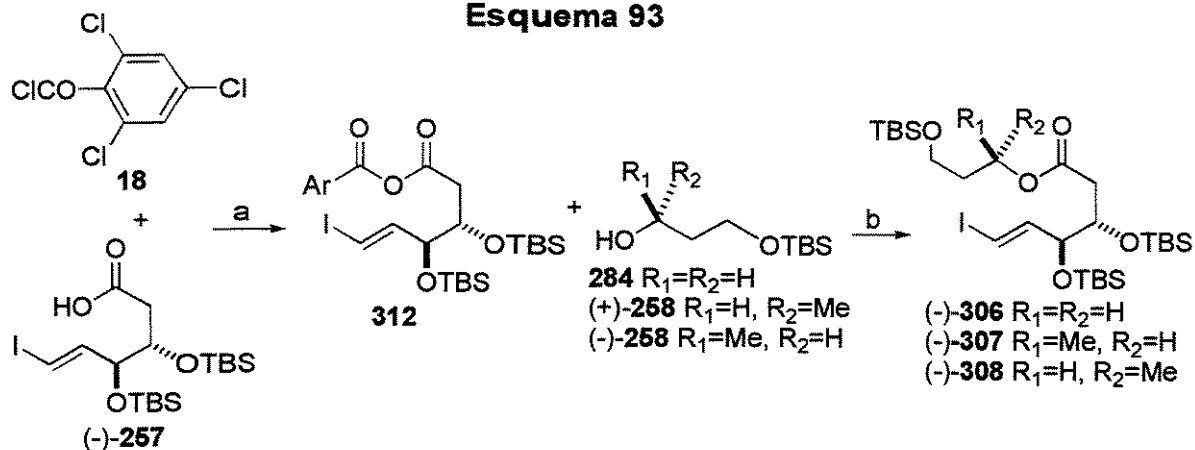
Figura 18



A reação de esterificação de fragmentos complexos, sensíveis a condições mais drásticas de reação, poderia ser realizada por vários métodos disponíveis.^{23,24} Em particular foi empregado o método de esterificação de Yamaguchi,²⁷ que emprega o anidrido misto preparado a partir do cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla. Essa escolha foi pautada no sucesso anterior de esterificações semelhantes realizadas em nosso grupo.¹²⁷ Assim tratamento do ácido (-)-**257** com trietilamina e cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla **18** em THF por 12 horas levou à formação do anidrido misto intermediário **312**. Isolamento e dissolução em benzeno na presença de DMAP e do álcool **284** levou à síntese do éster (-)-**306** em 74% de rendimento. A mesma metodologia foi empregada na reação de acoplamento entre (-)-**257** e os álcoois (+)-**258** e (-)-**258**, levando à formação dos ésteres (-)-**307** e (-)-**308** em 83% e 64% de rendimento, respectivamente (Esquema 93). A formação dos compostos foi comprovada pelo aparecimento da banda de estiramento de carbonila de éster no espectro

de IV à 1738 cm^{-1} [(-)-**306**], 1735 cm^{-1} [(-)-**307**] e 1732 cm^{-1} [(-)-**308**]. Os dados de RMN ^1H e ^{13}C também comprovaram a formação dos ésteres (Tabela 9).

Esquema 93



a) Et_3N , THF, 16 horas. b) DMAP, benzeno, 4h **(-)-306** (74%); **(-)-307** (83%); **(-)-308** (64%)

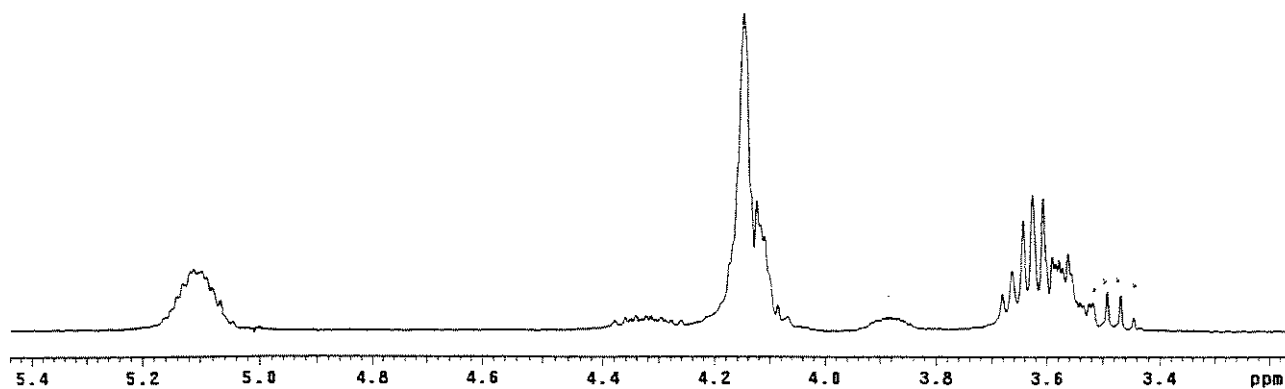
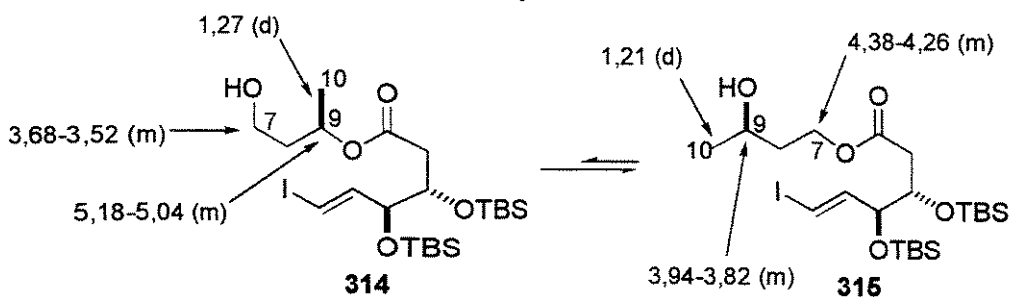
Tabela 9: deslocamentos químicos^a de RMN dos ésteres **(-)-306**, **(-)-307** e **(-)-308**

	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
1	-	172,6	-	172,0	-	171,8
2	2,59 (dd; 15,8; 2,6) 2,19 (dd; 15,8; 8,7)	36,8	2,57 (dd; 16,0; 2,5) 2,16 (dd; 16,0; 8,0)	37,0	2,54 (dd; 15,9; 1,7) 2,16 (dd; 16,0; 8,9)	36,8
3	4,24-4,08 (m)	72,0	4,18-4,08 (m)	71,8	4,15-4,10 (m)	71,8
4	4,24-4,08 (m)	76,3	4,18-4,08 (m)	76,2	4,15-4,10 (m)	76,1
5	6,67 (dd; 14,6; 3,3)	144,5	6,67 (dd; 14,0; 3,5)	144,6	6,68 (dd; 14,4; 3,2)	144,3
6	6,27 (dd; 14,6; 1,5)	76,8	6,27 (dd; 14,0; 1,5)	76,7	6,27 (dd; 14,4; 1,4)	76,7
7	4,24-4,08 (m)	59,4	3,64 (t; 6,6)	59,4	3,64 (dd; 6,7; 5,9)	59,4
8	1,82 (quint; 6,2)	31,6	1,90-1,76 (m)	38,9	1,82 (ddt; 13,8; 7,9; 5,9) 1,71 (dtd; 13,8; 6,9; 5,4)	38,9
9	3,69 (t; 6,2)	61,4	5,00 (m)	68,7	5,01 (m)	68,7
10	-	-	1,24 (d; 6,2)	19,9	1,24 (d; 6,2)	20,3

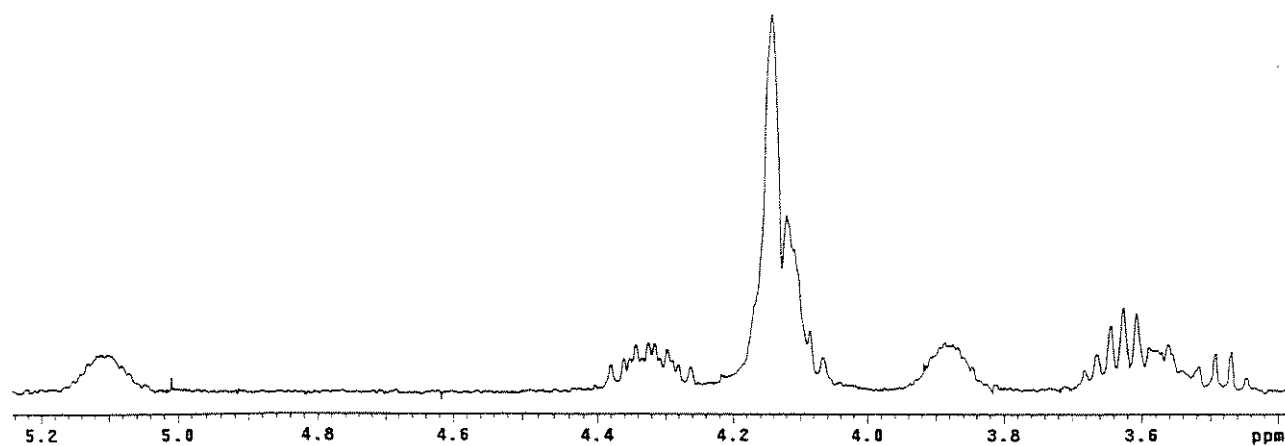
a) Para ^1H : deslocamento químico (multiplicidade, constantes de acoplamento em Hz).

carbinólicos estariam ligadas à desproteção de um grupo éster (para acetato ao redor de 1 ppm). Essa labilidade impediu o isolamento do álcool devido à sua instabilidade, obrigando o estoque dos ésteres trissililados (-)-**307** e (-)-**308** em sua forma protegida.

Esquema 95



Tempo: 0 horas

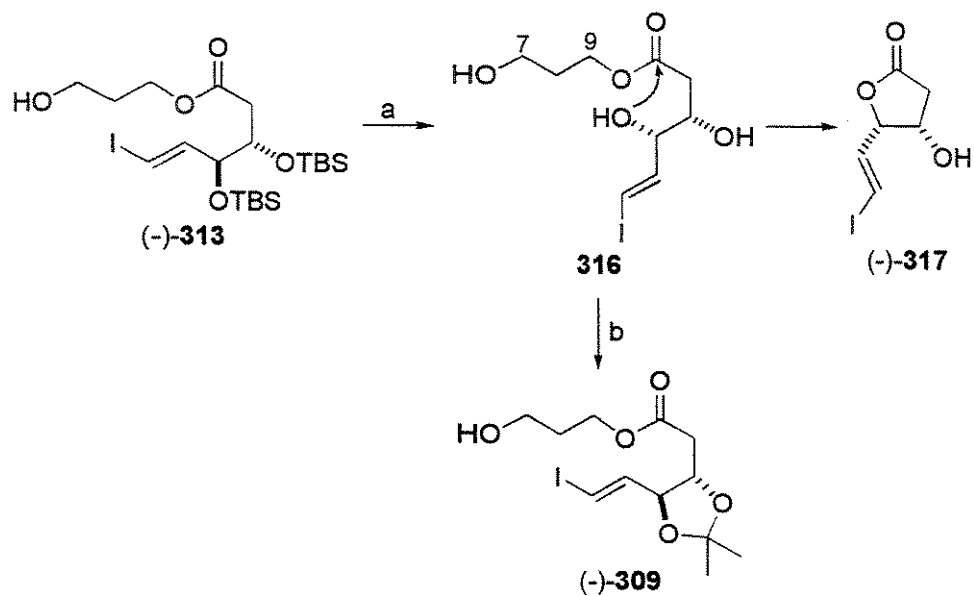


Tempo: 6 horas

Figura 19 - Expansões dos espectros de RMN do álcool **314** (300 MHz, CDCl₃)

Devido à diferença de comportamento químico da série TBS frente à desproteção do protetor TBS primário, as estratégias para a síntese dos derivados com protetor cetel foram diferenciadas. Em função de sua estabilidade, o álcool (-)-**313** seria transformado em seu derivado cetel pela desproteção dos TBS secundários e reprotção com 2,2-dimetóxi propano. Em virtude do grande impedimento estérico causado pela posição vicinal dos protetores TBS, um aumento na quantidade do reagente HF.piridina foi requerida. Assim a ação de 220 equivalentes de HF.piridina em THF levou à formação do triol **316**. No entanto, as tentativas de isolamento do triol através de purificação por cromatografia em sílica gel mostraram o aparecimento de um novo composto. Como anteriormente, a fim de verificar a instabilidade de **316** um espectro de RMN foi imediatamente realizado para o produto bruto da reação (Figura 20). Nele puderam ser identificados os sinais olefinicos (6,75-6,50 ppm), bem como os tripletos relativos aos hidrogênios carbinólicos H9 (4,30 ppm; $J = 6,0$ Hz) e H7 (3,74 ppm; $J = 5,7$ Hz). Após 72 horas um novo espectro mostrou o desaparecimento dos sinais citados em favor do aparecimento de novos sinais olefinicos em 6,80-6,70 ppm, além do aparecimento de sinais carbinólicos em 4,84 ppm (ddd; $J = 5,9; 3,9; 0,7$ Hz) e 4,59 ppm (ddd; $J = 5,6; 3,9; 1,5$ Hz) e metilênicos em 2,80 ppm (dd; $J = 17,7; 5,5$ Hz) e 2,62 ppm (dd; $J = 17,7; 1,5$ Hz). Os sinais obtidos permitiram a identificação da iodo-lactona (-)-**317** como subproduto da reação. Sua formação foi racionalizada como oriunda da ciclização do triol **316** (Esquema 96). A fim de impedir a formação da iodo-lactona, o triol **316** foi imediatamente protegido como seu cetel por ação do 2,2-dimetóxi propano em diclorometano sob catálise de PPTS. Desta forma o cetel (-)-**309** foi obtido em 78% de rendimento para as duas etapas. O desaparecimento dos sinais do protetor TBS no espectro de RMN ^1H e o aparecimento dos sinais relativos ao protetor cetel no espectro de RMN ^1H (singletos em 1,42 e 1,41 ppm) e ^{13}C (109,7; 27,0 e 26,8 ppm) comprovaram a formação do cetel.

Esquema 96



a) HF.piridina, piridina, THF, 20h. b) 2,2-dimetóxi propano, PPTS, CH_2Cl_2 , 15h (78%, 2 etapas)

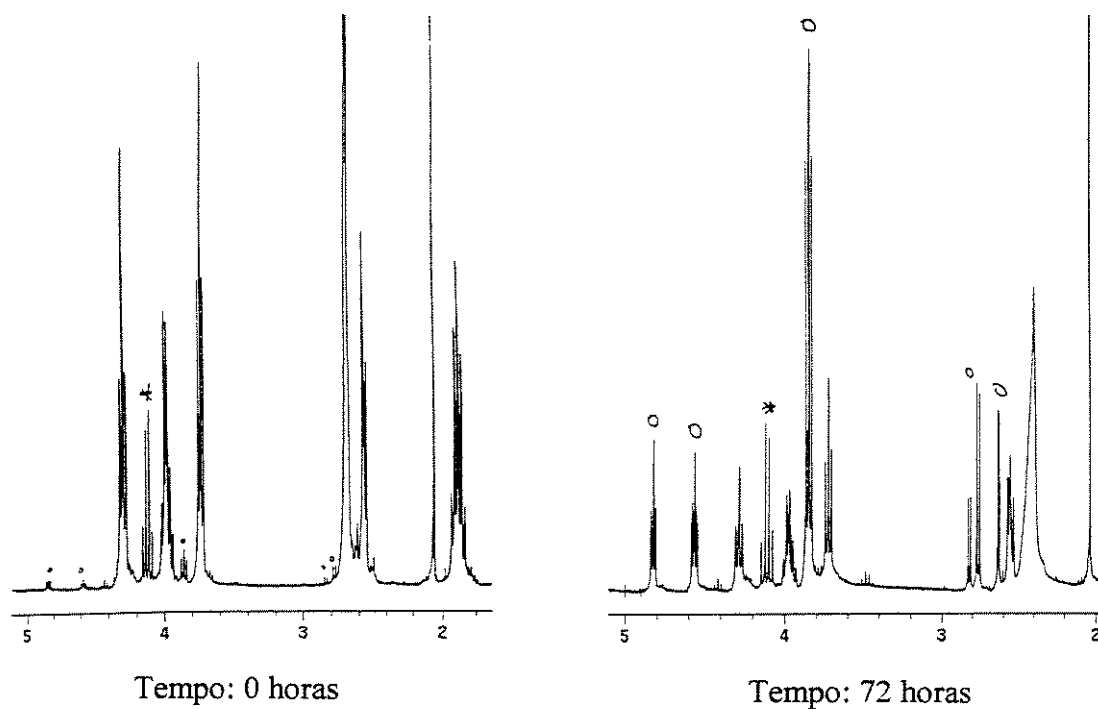
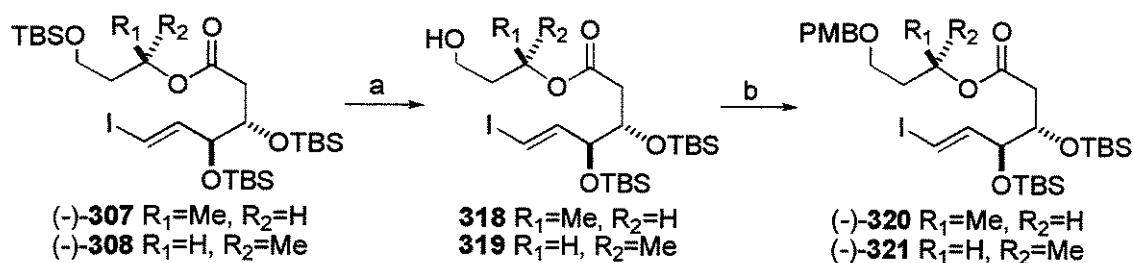


Figura 20 - Expansões dos espectros de RMN do álcool 316 (300 MHz, CDCl_3)

A síntese dos derivados com protetor cetral de (-)-**307** e (-)-**308**, devido às instabilidades causadas pela presença da hidroxila livre, seja em C7 (levando à transesterificação) ou C5 (levando à formação da iodo-lactona), necessitou de uma estratégia diferenciada. A desproteção direta dos TBS, formando os respectivos trióis, levaria a uma indesejada dupla instabilidade do material. Assim definiu-se como primeira etapa a troca do protetor na hidroxila primária. O protetor de escolha foi o éter p-metóxi benzila (PMB), de fácil reação e clivagem. Desproteção seletiva da hidroxila primária em (-)-**307** e (-)-**308** foi alcançada com o complexo HF.piridina em THF. Assim os álcoois intermediários **318** e **319**, respectivamente, foram obtidos e imediatamente protegidos como seus éteres PMB. Yonemitsu e colaboradores¹⁶⁹ demonstraram que a reação de álcoois com tricloroacetimidato de p-metóxi benzila¹⁷⁰ em éter etílico sob catálise de ácido trifílico (0,3 mol%) era a metodologia mais eficiente e rápida de formação dos éteres PMB. Aplicação destas condições aos álcoois **318** e **319** levou à formação dos respectivos PMB-derivados (-)-**320** e (-)-**321** em 53 e 74% de rendimento, respectivamente (Esquema 97).

Esquema 97

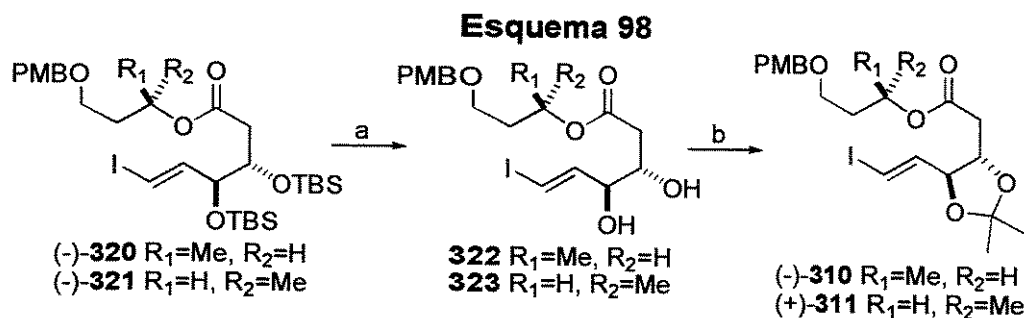


a) HF.piridina, piridina, THF, 3h. b) tricloroacetimidato de PMB, TfOH (cat.), Et₂O, 30 min
 (-)-**320** 74%; (-)-**321** 53% (2 etapas)

A formação dos PMB-derivados pode ser comprovada como exemplificado para (-)-**320**: manutenção de sinais relativos à presença de apenas dois grupos TBS (singletos em 0,89 e 0,87 ppm no espectro de RMN ¹H e sinais em 25,8 e 25,7 ppm no de ¹³C) e o aparecimento dos sinais relativos ao grupo PMB no espectro de RMN ¹H (aromáticos em 7,26-7,23 ppm e 6,89-6,86 ppm; carbinólicos em 4,40 ppm; singlete em 3,80 ppm) e ¹³C (159,1; 130,4; 129,2; 113,8; 72,6 e 55,2 ppm).

¹⁶⁹ Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139.

A estratégia para preparação dos PMB-derivados prosseguiu com a completa dessililação de (-)-**320** e (-)-**321** nas mesmas condições descritas para a desproteção de (-)-**313**. Os dióis instáveis **322** e **323** foram então imediatamente protegidos como seus cetais, fornecendo (-)-**310** e (+)-**311** em 85 e 75% de rendimento, respectivamente (Esquema 98). A formação dos cetais foi comprovada pelo desaparecimento dos sinais relativos aos grupos TBS no espectro de RMN ^1H e ^{13}C a pelo aparecimento dos sinais relativos ao protetor cetal, à semelhança ao já observado para (-)-**309**.



a) HF, piridina, piridina, THF, 3h. b) 2,2-dimetóxi propano, PPTS, DMF 24h (-)-**310** 85%; (+)-**311** 75%.

A clivagem dos éteres-PMB foi realizada de acordo com o protocolo desenvolvido por Yonemitsu e colaboradores.¹⁷¹ Reação dos éteres-PMB (-)-**310** e (+)-**311** com diclorodicianobenzoquinona (DDQ) em uma mistura diclorometano-água (18-20:1) à 0°C forneceu os correspondentes álcoois (-)-**324** e (+)-**325** em 70 e 82% de rendimento, respectivamente (Esquema 99). Antes do tratamento da reação a hidroquinona formada foi filtrada a fim de evitar sua indesejada ação ácida na desproteção do grupamento cetal. Contrariamente ao observado para o composto **314** (protegido em C3 e C4 com TBS), os cetais (-)-**324** e (+)-**325** não mostraram sinal de transesterificação.¹⁷² Isso sinalizou que a hipótese de que protetores que impusessem diferentes conformações locais ao redor das posições C3 e C4 fazia sentido, uma vez que os correspondentes derivados tinham demonstrado diferente comportamento químico. A formação dos álcoois foi confirmada como exemplificada para (-)-**324**: aparecimento da banda de estiramento de OH em 3469

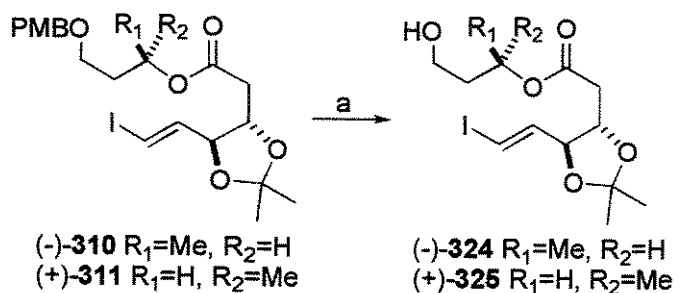
¹⁷⁰ Preparado de acordo com Patil, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1481.

¹⁷¹ Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y. e Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021.

¹⁷² O espectro de RMN ^1H não mostrou alteração dos sinais após 7 dias.

cm⁻¹ no espectro de IV e desaparecimento dos sinais relativos à presença do protetor PMB nos espectros de RMN ¹H e ¹³C.

Esquema 99

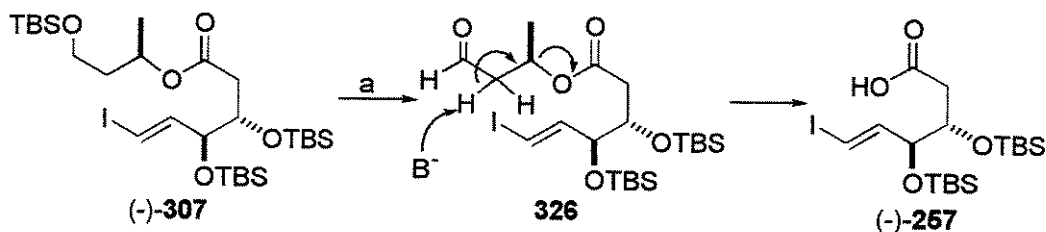


a) DDQ, CH₂Cl₂:H₂O (18:1), 0-5°C, 30min (-)-**324** 70%; (+)-**325** 82%.

6.1.5. Ciclizações de Nozaki-Hiyama-Kishi

De posse dos precursores acíclicos, a próxima etapa para a realização das reações de ciclização de NHK seria a busca de um método de oxidação eficiente, visto que a instabilidade de alguns dos álcoois acíclicos requeria uma rápida oxidação a fim de impedir a transesterificação. A primeira metodologia empregada foi a oxidação nas condições de Swern. Desproteção seletiva de (-)-**307** com HF.piridina em THF forneceu o álcool instável **314**, que foi imediatamente submetido às condições de Swern [cloreto de oxalila (COCl)₂ e dimetilsulfóxido (DMSO) em diclorometano à -78°C com posterior adição de trietilamina], produzindo o aldeído **326**. No entanto, o único produto isolado na reação foi o ácido (-)-**257** (Esquema 100). A provável causa de sua formação pode estar ligada à remoção do próton α-carbonila em **326** pelo excesso de base adicionado, levando à decomposição do material.

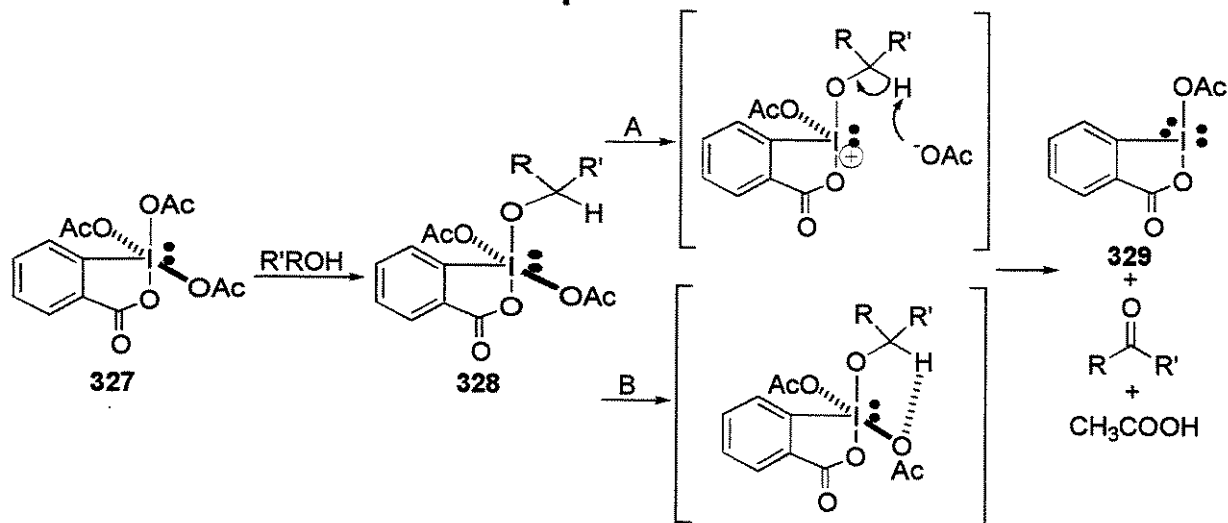
Esquema 100



a) (i) HF.piridina, piridina, THF, ta, 3h. (ii) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C, então Et₃N, ta.

Como método alternativo para a oxidação de substratos sensíveis empregou-se a periodinana de Dess-Martin¹⁷³ **327** (1,1,1-triacetóxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1-H)-ona). A interpretação do mecanismo é mostrada a seguir (Esquema 101). Um grupo acetato da esfera de coordenação do iodo é substituído pelo álcool, formando **328**. Esse substrato então poderia levar à oxidação através de 2 mecanismos propostos: ou eliminação de uma unidade acetóxi, com posterior remoção do próton do alcóxido e concomitante oxidação (caminho A); ou então através de uma transferência intramolecular do próton (caminho B).

Esquema 101



Observações revelaram que a reação era acelerada pela adição de um segundo equivalente de álcool. Uma nova troca de ligantes ocorreria, agora com dois grupos alcóxi ligados ao iodo em **328**. A presença extra deste ligante colocaria um grupo alcóxi *trans* ao grupo acetato numa ligação de três centros com 4 elétrons O-I-O. Essa orientação colocaria mais carga negativa na espécie acetato do que na alcóxido, como já conhecido para espécies hipervalentes. Assim a sua ionização (caminho A) ou captura de próton intramolecular (caminho B) seria acelerada. Schreiber e Meyer¹⁷⁴ observaram o mesmo efeito na adição de um equivalente de água à reação e, neste caso, deve estar operando o mesmo efeito sugerido para a adição do equivalente extra de álcool.

¹⁷³ (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277. (c) Frigerio, M.; Santoagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272.

¹⁷⁴ Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.

A reação foi então realizada pela adição do álcool **314** em diclorometano a uma suspensão do reagente de Dess-Martin¹⁷⁵ (1,5-2,0 equivalentes) e piridina (para neutralizar o ácido formado). No entanto, novamente observou-se a formação do ácido (-)-**257**. A reação foi eficientemente realizada quando empregaram-se as condições modificadas descritas por Schreiber e Meyer: adição da solução do álcool a uma suspensão do reagente e adição de 1 equivalente de água (relativo à **327**). Assim o aldeído **326** foi obtido quantitativamente a partir do álcool em apenas 20-30 minutos de reação (Esquema 102). A formação do aldeído bruto foi comprovada através de espectro de IV (duas bandas de estiramento de carbonila em 1738 e 1734 cm^{-1}) e RMN ^1H (presença de tripleto relativo ao H aldeídico em 9,75 ppm com $J = 2,0$ Hz e desaparecimento do multipletto entre 3,65-3,50 relativo aos hidrogênios de C7). No entanto o aldeído não se mostrou estável à purificação cromatográfica. Ele foi empregado imediatamente na reação de ciclização de NHK.

Devido à sua sensibilidade, uma série de cuidados especiais tiveram de ser tomados para a reação de ciclização NHK:

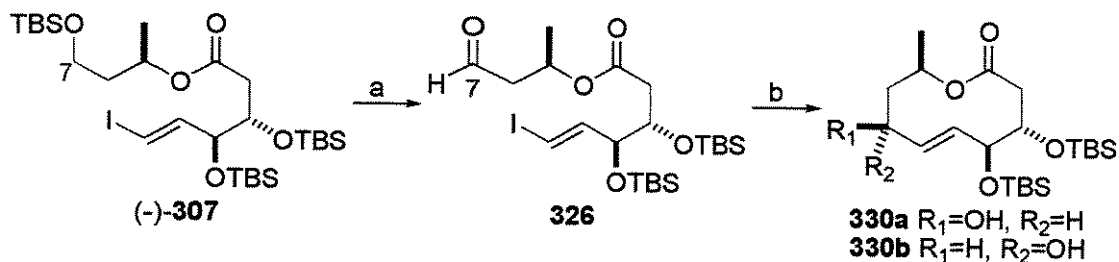
- 1) o aldeído bruto obtido foi seco duas vezes pela adição de benzeno e evaporação sob alto vácuo;
- 2) o cloreto de cromo utilizado teve de ser seco à 200-250°C sob vácuo por 4-5 horas até adquirir coloração cinza¹³² e ser manipulado em atmosfera livre de oxigênio. O conteúdo de NiCl_2 foi mantido entre 0,5-1 mol%;
- 3) o solvente empregado deveria estar livre de oxigênio^{100,101}, sendo para tanto degaseificado três vezes por congelamento em nitrogênio líquido sob alto vácuo;
- 4) a reação deveria ser realizada em alta diluição a fim de evitar acoplamentos intermoleculares, conforme descrito por Buszek^{120e}.

Em um procedimento geral, o aldeído **326** foi obtido, seco por evaporação de seu azeótropo com benzeno e colocado sob argônio. O sal de cromo, seco por 4 horas à 250°C sob vácuo em aparelho de destilação do tipo Kugelrohr, foi pesado e manipulado sob atmosfera inerte em câmara seca. Adição de solvente (recentemente degaseificado), sob banho de gelo, formou uma suspensão de cor verde. A esta suspensão uma solução do aldeído foi adicionada via cânula (a quantidade de solvente foi suficiente para garantir a concentração final) e deixada reagir à temperatura ambiente. Em função da alta diluição da

¹⁷⁵ Preparado em duas etapas: (i) Ácido 2-iodobenzóico, H_2SO_4 0,73 M, KBrO_3 , 78°C, 4h (ref. 173b). (ii)

reação e alto ponto de ebulição dos solventes empregados (exceto THF) a reação foi monitorada por CG¹⁷⁶ até desaparecimento do aldeído. Com o intuito de buscar as melhores condições reacionais e maximização de rendimento uma série de ciclizações foram realizadas. Os resultados estão sumarizados na Tabela 10.

Esquema 102



a) (i) HF.piridina, piridina, THF, 3h, ta. (ii) periodinana de Dess Martin, H₂O (cat.), CH₂Cl₂, 20min. b) CrCl₂/NiCl₂ (0,5-1 mol%), 0,005M, ta.

Tabela 10: condições da reação de ciclização NHK em 326.

Solv.	Equiv. CrCl ₂	Tempo	Tratamento	Rend (%) ^a	Razão ^b 330a/b
1 DMF	15	15h	DMF dest., NH ₄ Cl ou NaHCO ₃	31	>97:3
2 DMF	15	15h	DMF dest., salmoura com adição NaOH	30	>97:3
3 DMF	8	15h	DMF dest., salmoura com adição NaOH	12	>97:3
4 DMF	15	15h	DMF dest., salmoura e trietanolamina (gotas)	25	>97:3
5 DMF	8	15h	DMF dest., salmoura e trietanolamina (gotas)	0	-
6 DMF	15	15h	DMF dest., NH ₄ Cl e etilenodiamina (10 eq.)	21	>97:3
7 DMSO	15	15h	DMSO dest., NH ₄ Cl	33	2:1
8 DMSO	15	15h	NH ₄ Cl, etilenodiamina (2 eq.)	30	2:1
9 THF ^c	15	3.5d	NH ₄ Cl	17	>97:3

a) Para as 3 etapas. b) determinada pelo espectro RMN ¹H. c) adição de 7,5 eq. LiI e reação na ausência de luz

(Ac)₂O, TsOH (cat.), 80°C, 2h de acordo com Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.

¹⁷⁶ Tipicamente uma alíquota de 0,1 mL foi retirada, tratada com 0,1 mL NH₄Cl sat., extraída 4 X 1 mL Et₂O, seca sobre MgSO₄ e concentrada.

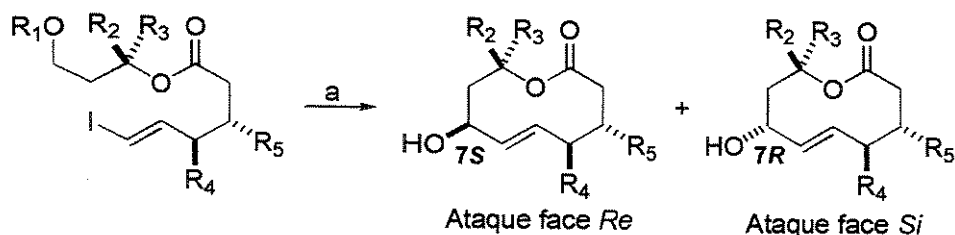
De acordo com resultados prévios em nosso grupo,¹⁷⁷ quando DMF foi empregado o tratamento iniciou pela destilação do solvente sob vácuo e dissolução dos sais de cromo em solução saturada de cloreto de amônio. Extração exaustiva com éter etílico e acetato de etila forneceram o produto bruto da reação, invariavelmente contaminado com cromo, em massa reduzida. Uma das causas poderia estar relacionada com a desproteção dos TBS secundários e formação do diol vicinal, que então coordenar-se-ia ao cromo em solução, dificultando sua extração. Uma das maneiras empregadas para contornar este problema foi a adição de aditivos,¹⁷⁸ que coordenar-se-iam preferencialmente ao cromo. No entanto, tanto a trietanolamina quanto a etilenodiamina empregadas não surtiram o efeito desejado (comparar entradas 4 e 6 com 1). Uma outra maneira de minimizar esse problema seria a diminuição da quantidade de cromo utilizada. Apesar da redução não implicar em alteração da seletividade, uma acentuada queda de rendimento foi verificada (entradas 3 e 5). Uma alteração do solvente empregado para DMSO também foi testada. Rendimentos semelhantes aos obtidos com DMF foram obtidos, mas com queda da seletividade (entradas 7 e 8). Finalmente adaptação das condições descritas por Wessjohann e Gabriel¹⁷⁹ para reações de Reformatsky levaram à obtenção de **330** seletivamente, mas em menor velocidade e em rendimentos inferiores (entrada 9).

Tendo sido otimizados os parâmetros experimentais, a reação de ciclização NHK foi realizada nos precursores acíclicos previamente preparados (Esquema 103). Para os precursores (-)-**307** e (-)-**308**, em função da instabilidade dos álcoois derivados, foi realizada a sequência de desproteção seletiva do TBS primário, oxidação e ciclização. Para os demais precursores foram realizadas apenas as etapas de oxidação e ciclização. Os resultados obtidos estão sumarizados a seguir (Tabela 11).

¹⁷⁷ Souto, C. R. O., Tese de Doutorado, UNICAMP, 1998.

¹⁷⁸ Após nossos estudos Kishi relatou os efeitos benéficos sobre o rendimento da reação pela adição de 4-tBu-piridina. Vide ref. 130.

¹⁷⁹ Wessjohann, L.; Gabriel, T. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 3772.

Esquema 103

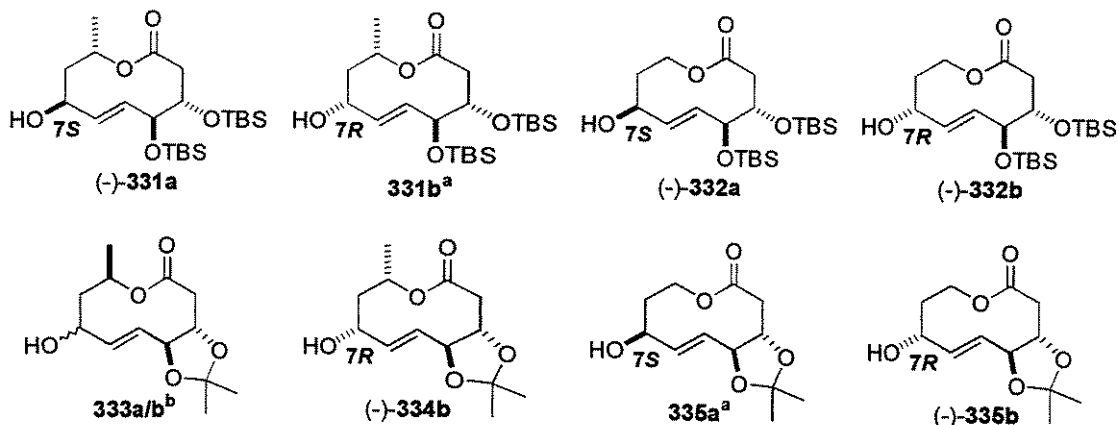
a) (i) Desproteção^a. (ii) Oxidação de Dess-Martin. (iii) Ciclização NHK^b.

Tabela 11: resultados das ciclizações NHK

composto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rendimento	Razão ^c 7 <i>S</i> /7 <i>R</i>
(-)- 307	TBS	Me	H	OTBS	OTBS	31% (3 etapas)	>97:3
(-)- 308	TBS	H	Me	OTBS	OTBS	32% (3 etapas)	1:2
(-)- 313	H	H	H	OTBS	OTBS	36% (2 etapas)	1,3:1
(-)- 324	H	Me	H	-O-C(Me) ₂ -O-		41% (2 etapas)	1:2
(+)- 325	H	H	Me	-O-C(Me) ₂ -O-		54% (2 etapas)	1:22 ^d
(-)- 309	H	H	H	-O-C(Me) ₂ -O-		59% (2 etapas)	1:3,3

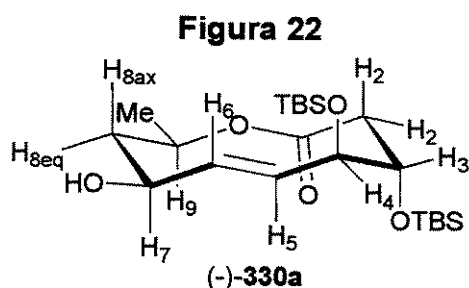
a) Para (-)-**307** e (-)-**308**. b) CrCl₂ (15 equiv.), DMF (0,005M), 15h. c) Determinada por RMN ¹H. d) Determinada por CG.

Além de (-)-**330a**, obtido a partir de (-)-**307**, através das reações de ciclização NHK acima descritas foi possível obter a seguinte série de lactonas (Figura 21):

Figura 21

a) Não foram obtidos puros em quantidade apreciável para a medida de rotação óptica.
b) Mistura inseparável.

A análise da estereoquímica da reação foi iniciada por (-)-**330a**, intermediário na síntese da (-)-decastrictina D. Para nossa surpresa, a reação de ciclização NHK em (-)-**307** foi altamente estereosseletiva, não sendo detectada a presença do outro isômero pela análise do espectro de RMN ^1H . A formação do composto ciclizado foi atestada pelo aparecimento da banda de estiramento de OH no espectro de IV em 3435 cm^{-1} e desaparecimento da banda característica da dupla ligação iodo-olefínica em 1608 cm^{-1} . Os dados de RMN de **330a** (Figura 22) sugeriram a estereoquímica do centro formado como 7*S*. Um dos hidrogênios H8 (δ 1,76 ppm) mostrou-se como um duplo triplete, de constantes de acoplamento 13,9 e 10,6 Hz. A maior foi atribuída como constante geminal (também presente no sinal em 1,86 ppm), e a menor foi atribuída como oriunda de uma dupla orientação *trans* diaxial em relação a seus vizinhos H9 e H7 (ambos possuem constante de acoplamento de valor correspondente). Complementarmente, H7 exibe constante de valor 8,4 Hz, oriunda de uma orientação *trans* diaxial com H6 (o plano da dupla tende a adotar uma posição perpendicular ao plano da molécula – vide Figura 2).

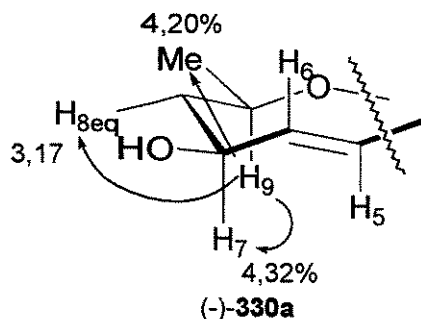


	^1H	^{13}C
1	-	170,6
2	2,57 (dd; $J = 13,2; 1,8\text{ Hz}$) 2,17 (dd; $J = 13,2; 6,2\text{ Hz}$)	35,2
3	3,91 (ddd; $J = 6,4; 4,4; 1,8\text{ Hz}$)	74,4
4	4,19-4,16 (m)	73,4
5	5,81 (ddd; $J = 15,6; 1,5; 0,7\text{ Hz}$)	129,2
6	5,85 (ddd; $J = 15,6; 8,3; 1,1\text{ Hz}$)	134,8
7	4,21 (ddd; $J = 10,8; 8,4; 3,4\text{ Hz}$)	72,8
8	1,86 (ddd; $J = 13,9; 4,0; 2,3\text{ Hz}$) 1,76 (dt; $J = 13,9; 10,6\text{ Hz}$)	42,7
9	5,08 (dq; $J = 11,0; 6,2; 2,2\text{ Hz}$)	67,1
10	1,20 (d; $J = 6,6\text{ Hz}$)	21,2

A fim de corroborar o assinalamento feito através da análise das constantes de acoplamento, experimentos de diferença de nOe foram realizados. Irradiação do sinal em

5,08 ppm, atribuído à H9, provocou um incremento de 4,32% no sinal referente à H7, confirmando a posição relativa *cis* 1,3-diaxial e, conseqüentemente, a estereoquímica assinalada como 7*S*. A informação de incrementos nos sinais correspondentes à H8_{eq} (3,17%) e metila (4,20%) complementaram a análise realizada (Figura 23).

Figura 23



A análise da estereoquímica do centro C7 formado nos demais compostos foi feita à semelhança à (-)-330a. Para os dados de espectro de RMN ¹H, no entanto, um aspecto adicional foi considerado. Além da análise do desdobramento do sinal relativo à H8_{ax}, a análise dos desdobramentos dos sinais relativos à H5 e H6 trouxeram importantes informações a respeito da estereoquímica em C7. Como a dupla ligação tende a se manter numa posição perpendicular ao plano do anel a fim de minimizar as interações transanulares, ela coloca os prótons olefinicos perpendiculares ao plano. Assumindo que os substituintes em C3 e C4 adotem preferencialmente uma posição *pseudo* equatorial (ora por causa do grande volume estérico do OTBS, ora por causa da rigidez imposta pelo grupamento cetál) o próton H4 tenderá a adotar uma posição *pseudo* axial, o que conferirá uma constante H4-H5, em posição relativa “*trans* diaxial” (ângulo diedro ~180°), de valor mais elevado do que se o próton estivesse em posição equatorial. Ou seja, se o próton em H7 também estiver em posição axial, o desdobramento químico do sinal olefinico relativo à H6 deverá ter constantes de acoplamento de mesma magnitude. Caso contrário, o próton H7 deverá estar ocupando uma posição equatorial e as constantes de acoplamento em H5 e H6 mostrar-se-ão diferentes. Um exemplo desta análise é descrito para os epímeros 335a e (-)-335b (Figura 24). Um resumo dos valores de deslocamento químico e constantes de

acoplamento utilizados para a determinação da estereoquímica em C7 para a série de lactonas obtidas está a seguir (Tabela 12).

Figura 24

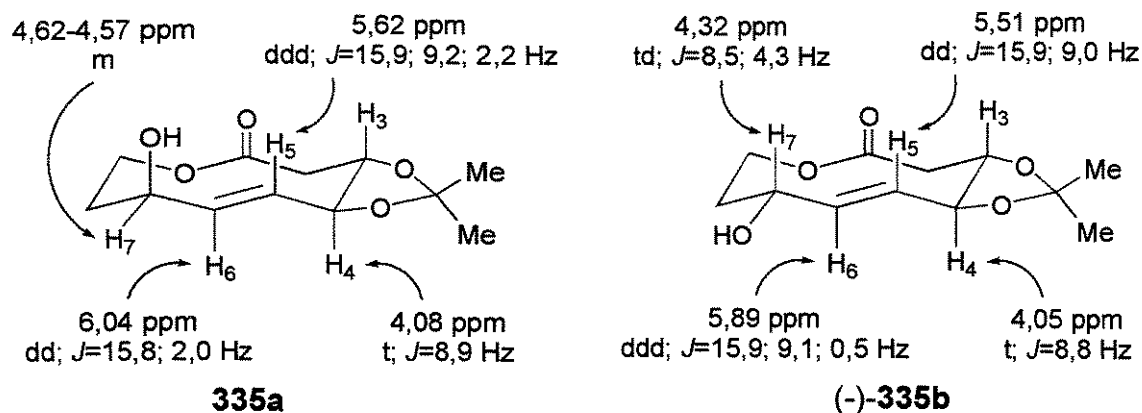


Tabela 12: deslocamentos químicos e constantes de acoplamento de H8_{ax}, H6 e H5.

Composto	H8 _{ax}	H5	H6
(-)-331a	(a)	5,38 (ddd) $J = 16,1; 9,1; 2,2\text{Hz}$	5,68 (dd) $J = 16,1; 1,4\text{ Hz}$
331b	1,68 (dt) $J = 13,9; 11,1\text{ Hz}$	5,30 (dd) $J = 15,7; 9,2\text{ Hz}$	5,50 (dd) $J = 15,7; 9,2\text{ Hz}$
(-)-332a	1,96 (dddd) $J = 14,9; 12,8; 4,3; 2,1\text{ Hz}$	5,38 (ddd) $J = 16,1; 9,2; 2,5\text{Hz}$	5,69 (dd) $J = 16,1; 2,2\text{ Hz}$
(-)-332b	1,92-1,82 multiplete	5,30 (dd) $J = 15,8; 9,2\text{ Hz}$	5,51 (ddd) $J = 15,8; 9,1; 0,5\text{Hz}$
333a^b minoritário	1,71 (dt) $J = 14,2; 9,4\text{ Hz}$		6,00-5,90 multiplete
333b^b majoritário	1,87 (ddd) $J = 14,9; 7,3; 3,7\text{ Hz}$	5,57 (ddd) $J = 16,6; 8,5; 1,1\text{Hz}$	5,69 (dd) $J = 16,4; 7,3\text{ Hz}$
(-)-334b	1,82 (dt) $J = 14,2; 10,8\text{ Hz}$	5,47 (dd) $J = 15,5; 9,4\text{ Hz}$	5,88 (dd) $J = 15,5; 9,6\text{ Hz}$
335a	2,14 (dddd) $J = 14,9; 12,4; 3,9; 2,5\text{ Hz}$	5,62 (ddd) $J = 15,9; 9,2; 2,2\text{ Hz}$	6,04 (dd) $J = 15,8; 2,0\text{ Hz}$
(-)-335b	2,04 (dddd) $J = 14,7; 10,0; 8,6; 3,4\text{ Hz}$	5,51 (dd) $J = 15,9; 9,0\text{ Hz}$	5,89 (ddd) $J = 15,9; 9,1; 0,5\text{Hz}$

a) superposto com o sinal da água em CDCl₃; b) apesar de não serem separáveis por cromatografia, os sinais estão separados o bastante no espectro da mistura para possibilitar a análise.

A fim de verificar o correto assinalamento da estereoquímica dos compostos através da análise das constantes de acoplamento, alguns experimentos de diferença de nOe foram realizados. Esses consistiram basicamente no mesmo experimento realizado para (-)-**330a**, ou seja, irradiação do sinal correspondente à H9 e observação de incremento no sinal relativo à H7 a fim de confirmar a orientação relativa *cis* 1,3-diaxial. Nos compostos (-)-**332b** e (-)-**335b**, em virtude da proximidade da carbonila do éster, os sinais correspondentes à H9_{ax} e H9_{eq} mostraram grande diferença de deslocamento químico, possibilitando sua identificação através da análise das constantes de acoplamento. Todos os resultados obtidos concordaram com o assinalamento realizado através das constantes de acoplamento. Os resultados obtidos estão na tabela a seguir (Tabela 13).

Tabela 13: incrementos obtidos em H7 por irradiação em H9_{ax}

Composto	H9 _{ax} irradiado	Incremento observado em H7
331b	5,16-5,00 ppm	2,08%
(-)- 332a	5,02-4,87 ppm	1,07%
(-)- 334b	4,97 ppm	1,73%
(-)- 335b	4,51 ppm	0,61%

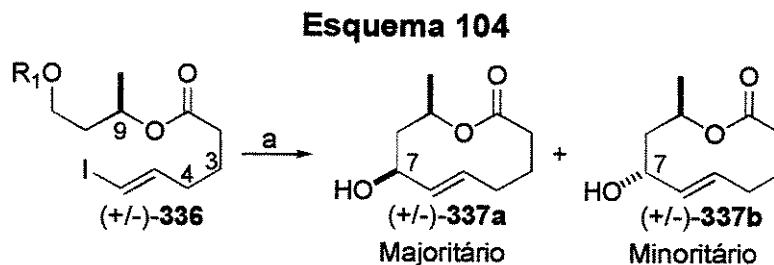
De posse dos dados de determinação da estereoquímica em C7 para os vários decanolídeos obtidos, pode-se iniciar a montagem de um quadro dos fatores que controlam a estereoquímica da reação e, conseqüentemente, do novo centro formado.

A queda de seletividade observada na mudança do solvente de DMF e THF para DMSO na ciclização em (-)-**307** reforça a teoria de que um estado de transição organizado, como o proposto por Overman (Esquema 58), esteja controlando a estereoquímica da reação. A maior capacidade coordenadora do DMSO¹⁸⁰ frente ao cromo desorganizaria o estado de transição, minimizando o controle sugerido. Sem a presença do cromo quelado à carbonila seu volume estérico diminuiria, e a diferenciação entre o H aldeídico e o O da carbonila adotando uma orientação *endo* ao anel formado seria reduzida.

¹⁸⁰ Valores de capacidade doadora (expresso como entropia de ligação) na reação $B + SbCl_5 = B-SbCl_5$: DMSO = 29,8; DMF = 24,0; THF = 20,0. Gutmann, V. *Chimia* 1977, 31, 1.

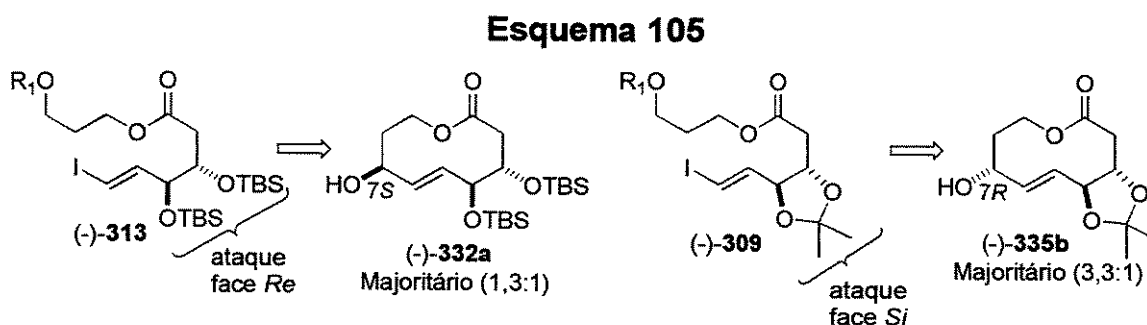
Quanto à influência da conformação na seletividade da ciclização foi possível concluir:

1) de acordo com resultado obtido previamente em nosso grupo,¹⁸¹ quando a ciclização de NHK foi realizada em **336**, um precursor sem os centros oxigenados em C3 e C4 e com a presença de uma metila em C9, obteve-se como produto majoritário (6:1) o composto **337a**, onde havia uma relação *cis* entre a Me e o grupamento OH em C7 (Esquema 104);



a) (i) Desproteção. (ii) Oxidação de Dess-Martin. (iii) Ciclização NHK.

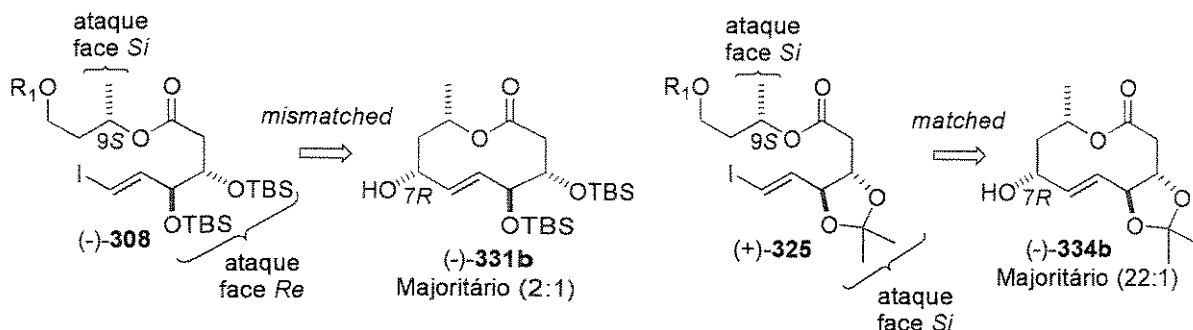
2) quando a conformação local ao redor da ligação C3-C4 impôs às hidroxilas uma posição relativa anti (Figura 18, conformação A), sem a influência da presença da Me em C9 [composto (-)-**313**], verificou-se uma leve tendência de ataque à carbonila pela face *Re*, levando à formação majoritária de (-)-**332a** (Esquema 105), ao passo que impondo-se às hidroxilas uma posição relativa eclipsada [composto (-)-**309**] esta tendência foi contrária, favorecendo de maneira mais efetiva o ataque à face *Si*, levando majoritariamente ao composto (-)-**335b**;



¹⁸¹ Denise Curi, Pós Doutorado, UNICAMP, 1998.

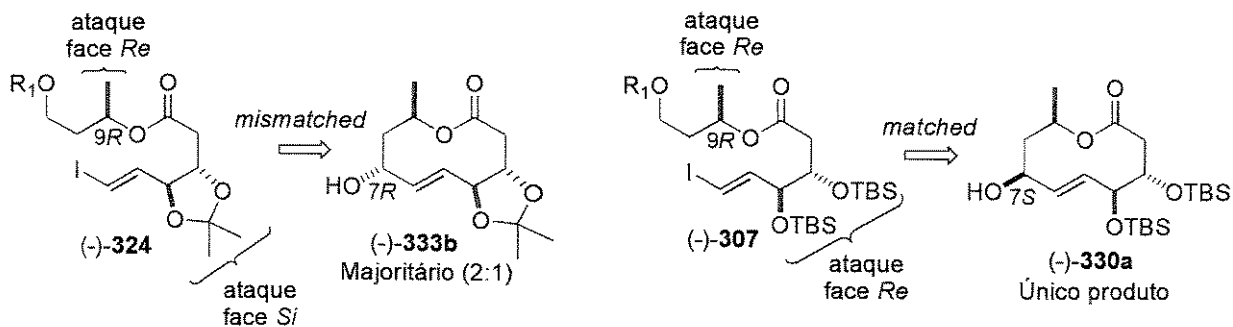
3) a presença da Me em C9 com configuração *S* favoreceu o ataque à carbonila pela face *Si*. Isto pôde ser evidenciado pela inversão de preferência de ataque observada de (-)-**313** para (-)-**308** [que levou majoritariamente ao composto (-)-**331b**], demonstrando a presença de um par *mismatched* (Esquema 106). Na mesma direção a dupla indução (par *matched*) pôde ser comprovada pela alta seletividade de ataque pela face *Si* alcançada na ciclização de (+)-**325**, que levou à formação majoritária de (-)-**334b**;

Esquema 106



4) analogamente a Me em C9 com configuração *R* favorece o ataque pela face *Re*. Esse resultado é corroborado pela diminuição da tendência de ataque à face *Si* em (-)-**324** (par *mismatched*) quando comparado com (-)-**309**, levando majoritariamente ao composto **333b** com a estereoquímica *7R*; e pela total seletividade observada em (-)-**307**, onde a dupla indução de ataque à face *Re* (par *matched*) levou à formação de (-)-**330a** um único estereoisômero detectável (Esquema 107).

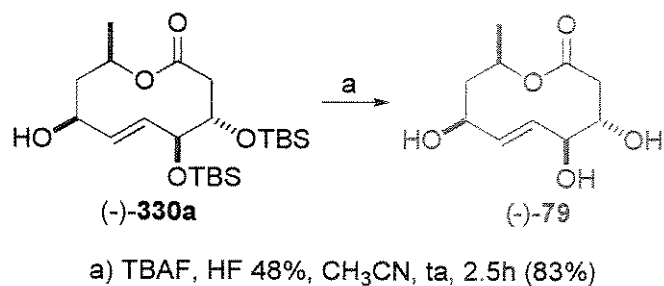
Esquema 107



6.1.6. Síntese da (-)-Decarestrictina D

Tendo sido obtido (-)-**330a** em total estereosseletividade e razoável rendimento a partir de (-)-**307**, a síntese da (-)-decarestrictina D seria alcançada pela simples desproteção dos protetores de silício nas hidroxilas secundárias. Uso de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) e ácido acético em THF¹⁸² não mostrou sinais de desproteção via análise por CCD e CG após 24h de reação. Utilização de HF/CH₃CN/H₂O levou à decomposição do material após 20h de reação. Tentativa de desproteção empregando o complexo HF.piridina (200 equivalentes) mostrou-se muito lenta, com apenas 10% de total desproteção após 24h de reação (avaliado por CG). A desproteção foi conseguida utilizando-se um método misto, onde empregou-se uma mistura TBAF/HF/CH₃CN/H₂O (Esquema 108). O sucesso da metodologia deveu-se, provavelmente, ao tamponamento do meio pelo TBAF. O produto natural (-)-**79** foi obtido em 83% de rendimento.

Esquema 108



A comparação dos dados analíticos e espectroscópicos do decanolídeo (-)-**79** sintético mostrou-o idêntico ao produto natural (Tabelas 14 e 15). A obtenção de (-)-**79** envolveu 13 etapas a partir do 1,3-propanodiol, em rendimento global de 6,3%^{79b} (Andrus:^{79a} 17 etapas e 4,9% de rendimento total).

Tabela 14: dados de RMN ^{13}C para (-)-79

Ref.	Ayer ⁶²	Zeeck ⁶⁰	Andrus ^{79a}	Sintético ^{79b}
Frequência	75MHz	90MHz	75MHz	75MHz
Solvente	CD ₃ OD	CD ₃ OD	CDCl ₃	CDCl ₃
C1	174,7	174,7	174,9	175,3
C2	35,6	35,6	33,2	33,0
C3	75,3	75,4	73,9	73,9
C4	73,1	73,1	72,2	72,2
C5	129,4	129,4	129,9	130,1
C6	135,8	135,9	133,7	133,9
C7	73,5	73,6	72,5	72,5
C8	44,1	44,2	43,0	42,9
C9	69,4	69,4	68,2	68,2
C10	21,7	21,6	21,3	21,0

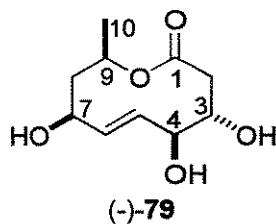
Figura 25

Tabela 15: dados de RMN ^1H e rotação óptica para (-)-79

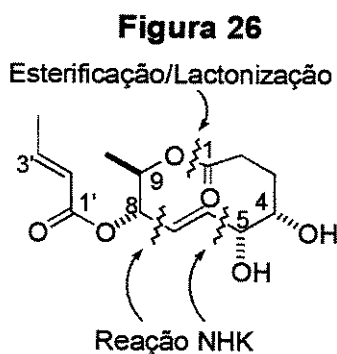
Referência	Ayer ⁶²	Zeeck ^{59,60}	Andrus ^{79a}	Sintético ^{79b}	
Frequência/Solv.	360MHz, CD ₃ OD	360MHz, CD ₃ OD	300MHz, CDCl ₃	300MHz, CDCl ₃	500MHz, CD ₃ OD
H _{2eq}	2,58 $J=14,5;2,5$ Hz	2,58 $J=14,0;2,4$ Hz	2,61 $J=14,4;1,8$ Hz	2,62 $J=14,3;1,8$ Hz	2,59 $J=14,0;2,3$ Hz
H _{2ax}	2,30 $J=14,5;7,0$ Hz	2,30 $J=14,0;6,9$ Hz	2,40 $J=14,4;6,2$ Hz	2,40 $J=14,3;6,2$ Hz	2,31 $J=14,1;6,9$ Hz
H3	3,92 $J=7,0;5,0;2,5$ Hz	3,92 $J=6,9;4,7;2,4$ Hz	3,94-4,13 multipletto	4,06 $J=6,2;4,0;1,8$ Hz	3,94 $J=6,8;4,6;2,4$ Hz
H4	4,18 multipletto	4,18 $J=4,7;3,0;1,2$ Hz	4,43 $J=3,7;1,6$ Hz	4,44 $J=3,9;1,7$ Hz	4,19 $J=4,5;3,2;1,5$ Hz
H5	5,81 $J=16,0;9,0;1,5$ Hz	5,82 $J=15,8;9,5;1,2$ Hz	5,91 $J=15,8;8,3$ Hz	5,98-5,78 multipletto	5,83 $J=15,9;9,3;1,5$ Hz
H6	5,73 $J=16,0;3,1$ Hz	5,73 $J=15,8;3,0;0,5$ Hz	5,85 $J=15,8;2,4$ Hz		5,74 $J=15,9;3,1$ Hz
H7	4,06 $J=11,5;9,0;3,5$ Hz	4,07 $J=11,0;9,5;3,6;0,5$ Hz	4,20 $J=11,0;8,3;4,0$ Hz	4,20 $J=10,8;8,0;3,5$ Hz	4,07 $J=10,7;9,3;3,4$ Hz
H8 _{eq}	1,84 $J=14,0;3,5;1,5$ Hz	1,85 $J=14,0;3,6;1,6$ Hz	1,92 $J=14,0;4,0;1,9$ Hz	1,94 $J=13,9;3,8;1,8$ Hz	1,85 $J=13,9;3,6;1,5$ Hz
H8 _{ax}	1,74 $J=14,0;11,5;11,5$ Hz	1,71 $J=14,0;11,1;11,0$ Hz	1,81 $J=14,0;11,0;11,0$ Hz	1,83 $J=13,9;10,6;10,6$ Hz	1,72 $J=13,9;11,2;11,2$ Hz
H9	5,17 $J=11,5;6,5;1,5$ Hz	5,15 $J=11,1;6,4;1,6$ Hz	5,25 $J=14,0;6,4;1,9$ Hz	5,25 $J=10,6;6,2;1,8$ Hz	5,17 $J=11,3;6,5;1,6$ Hz
H10	1,20 $J=6,5$ Hz	1,20 $J=6,4$ Hz	1,25 $J=6,4$ Hz	1,25 $J=6,2$ Hz	1,21 $J=6,7$ Hz
[α] _D	-31 (c 0,4; CHCl ₃)	-62 (c 1,0; MeOH)	-67 (c 0,26; CHCl ₃)	-70,9 (c 0,24; CHCl ₃)	

6.2. Síntese do (-)-aspinolídeo B

6.2.1. Metodologia e Análise Retrossintética

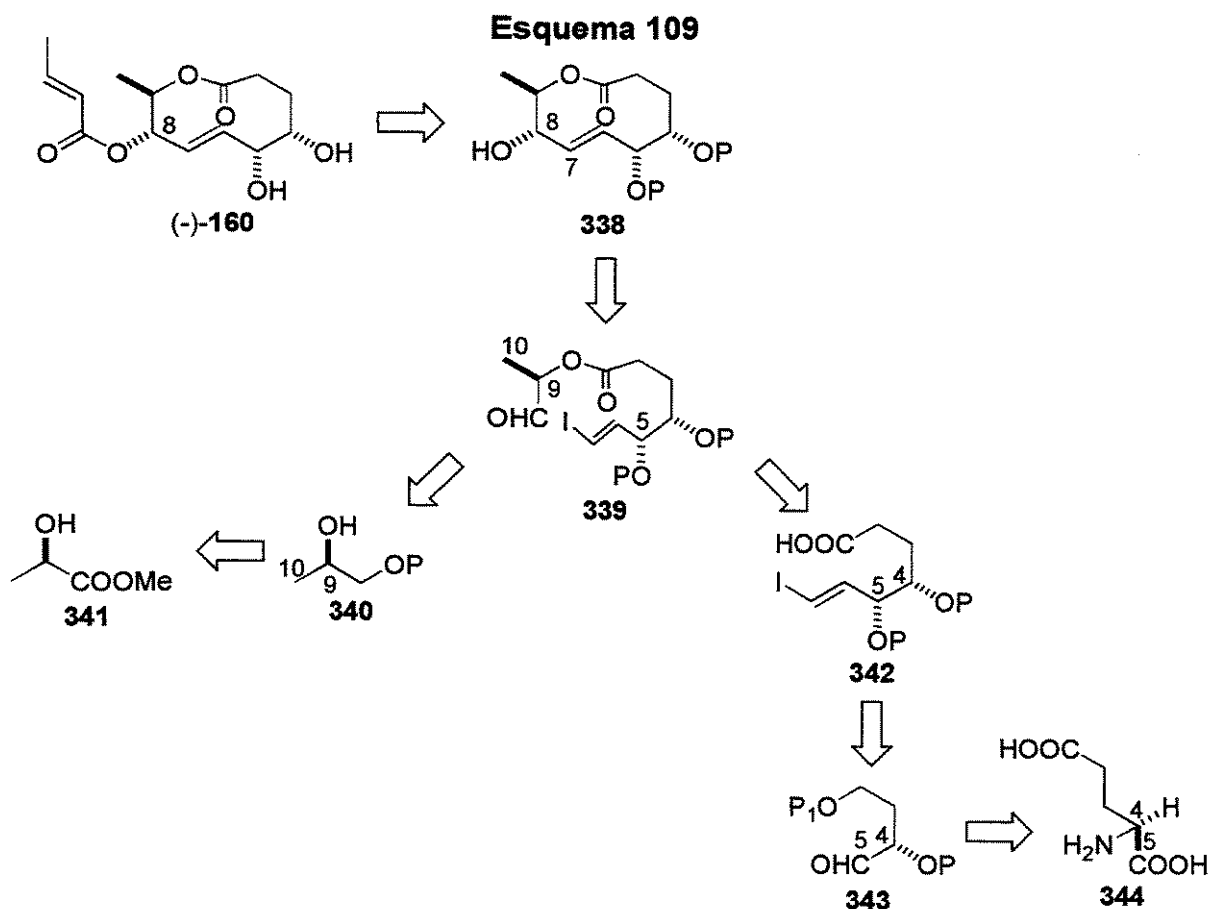
Em função dos animadores resultados obtidos na síntese da (-)-decarestrictina D, resolveu-se ampliar o espectro de estudos da reação NHK intramolecular. A descoberta de que fatores estruturais podem atuar independentemente na estereoquímica do novo centro formado torna-a atrativa para a indução de seletividade ao processo. Ao mesmo tempo, pode surgir como embrião de uma nova estratégia estereosseletiva da construção de anéis lactônicos, decanolídeos ou não.

A síntese da decarestrictina envolveu a formação da ligação C6-C7 na construção do anel decanolídico. Como novo objeto de estudo, elegeu-se o (-)-aspinolídeo B (**160**). Sua escolha foi pautada principalmente na possibilidade de uso da mesma estratégia sintética de construção do anel de 10 membros. Da mesma maneira que para a decarestrictina, a visualização da molécula (-)-**160** permitiu o reconhecimento de 3 pontos de desconexão: a formação da ligação O-C1 (lactonização ou esterificação) e C5-C6 ou C7-C8 (reação NHK) (Figura 26).



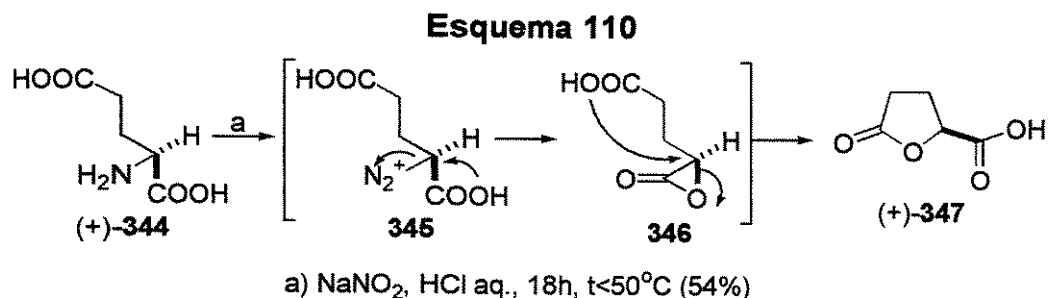
De acordo com nosso objeto de estudo, a formação do anel decanolídico dar-se-ia pela formação da ligação C5-C6 ou C7-C8. A fim de assegurar a semelhança com a síntese já realizada e, conseqüentemente, dos resultados já obtidos, resolveu-se construir a ligação C7-C8, mantendo a existência no precursor acíclico de um diol vicinal (C4 e C5). Essa escolha asseguraria a possibilidade de ciclização com protetores cíclicos e acíclicos,

conferindo diferentes conformações ao redor da ligação C4-C5. Assim a retrosíntese de (-)-**160** iniciaria pela remoção do éster crotônico em C8, levando à lactona **338** (Esquema 109). Essa seria obtida através de uma reação de ciclização NHK a partir do iodeto **339**. A construção desse precursor envolveria a união de dois fragmentos menores: **340**, derivado do lactato de metila (**341**), e do ácido **342**. O ácido, correspondente ao fragmento C1-C7, possuiria um diol vicinal com configuração 1,2-*anti*, o que dificultou o uso da reação de dihidroxilação assimétrica para a oxidação de uma dupla ligação. Sua construção envolveu a formação da ligação C5-C6 através da adição estereocontrolada de um nucleófilo de 2 carbonos ao aldeído **343**. Por fim, o aldeído seria obtido a partir do ácido glutâmico (**344**).



6.2.2. Síntese do Fragmento C1-C7

A síntese iniciou pela conversão do ácido *S*-glutâmico (+)-**344** à ácido lactona (+)-**347** de acordo com protocolo descrito por Silverstein e colaboradores.¹⁸³ A conversão se dá através de uma reação de dupla inversão com retenção de configuração (Esquema 110). A amina é inicialmente convertida até o diazo composto **345**, que por duas sucessivas inversões de configuração promovidas por ataques das carboxilas levou ao ácido (+)-**347** em 54% de rendimento.



O ácido (+)-**347** foi obtido na literatura em rendimento de 55% como um sólido cristalino de PF = $69-71^\circ\text{C}$ após recristalização. No entanto, em nosso grupo¹⁸⁴ sua síntese já havia sido obtida em até 86% de rendimento por purificação cromatográfica. Tentativa de repetir o procedimento de obtenção por purificação cromatográfica forneceu um sólido amarelado de PF = $62-64^\circ\text{C}$, cuja rotação óptica determinada $\{[\alpha]_D +13,7 (c\ 2,0; \text{EtOH})\}$ diferia da descrita na literatura¹⁸³ $\{[\alpha]_D +15,6 (c\ 2,0; \text{EtOH})\}$. O espectro de IV mostrava a banda de estiramento referente à presença de ácido carboxílico ($3500-2500\text{ cm}^{-1}$), além de dois estiramentos de carbonila (1770 e 1753 cm^{-1}). Como os demais dados espectroscópicos estavam de acordo com os descritos para a substância, nós empregamos (+)-**347** para a próxima etapa, aguardando obter uma melhora na pureza óptica. O ácido foi então reduzido seletivamente pela ação do complexo borana.dimetilsulfeto ($\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$) em THF, conforme descrito por Silverstein, levando ao álcool (+)-**348** em 80% de rendimento (Esquema 111). A rotação óptica do material sintético $\{[\alpha]_D +32,6 (c\ 2,9; \text{EtOH})\}$ concordou plenamente com a descrita na literatura¹⁸⁵ $\{[\alpha]_D +31,3 (c\ 2,9; \text{EtOH})\}$. A formação da álcool lactona foi confirmada pela manutenção de apenas uma banda de estiramento de carbonila (1764 cm^{-1})

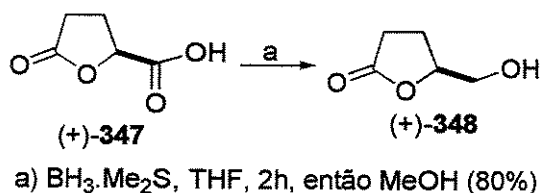
¹⁸³ Ravid, U.; Silverstein, R. M.; Smith, L. R. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1449.

¹⁸⁴ Riatto, V. B. *Tese de Doutorado*, UNICAMP, em andamento.

¹⁸⁵ Taniguchi, M.; Koga, K.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3547.

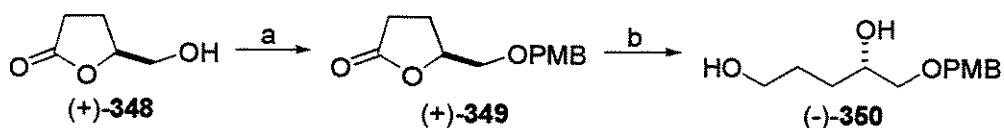
e aparecimento de uma banda de estiramento de OH (3337 cm^{-1}) no espectro de IV e pela concordância dos dados de RMN ^1H e ^{13}C com os descritos na literatura.

Esquema 111



A próxima etapa seria a proteção da hidroxila livre como seu éter PMB. Para tal empregamos duas metodologias:¹⁶⁹ CH_2Cl_2 como solvente com PPTS como catalisador ou Et_2O como solvente, utilizando catálise de TfOH. A primeira condição forneceu o correspondente éter PMB (+)-349 em 66% de rendimento, com rotação óptica específica $[\alpha]_{\text{D}} +10,7$ (c 1,0; CHCl_3). Já o emprego de Et_2O e TfOH forneceu (+)-349 em 81% de rendimento, com rotação óptica específica $[\alpha]_{\text{D}} +9,5$ (c 1,0; CHCl_3). A formação do éter-PMB foi confirmada pelo desaparecimento da banda de estiramento de OH no espectro de IV e pelo aparecimento no espectro de RMN ^1H (dobletos em 7,25 e 6,89 ppm e singletos em 4,51 e 3,81 ppm) e ^{13}C (159,2; 129,6; 129,2; 113,8; 73,1 e 55,2 ppm) dos sinais relativos ao protetor PMB. Como (+)-349 mostrou diferentes rotações ópticas nas duas reações, resolvemos realizar a próxima etapa independentemente com cada material. Assim redução com LiAlH_4 em THF forneceu o triol monoprotetido (-)-350 em 93% de rendimento (Esquema 112). A rotação óptica específica observada no produto das duas reações foi a mesma $\{[\alpha]_{\text{D}} -8,6$ (c 1,0; EtOH)}. O desaparecimento dos sinais relativos à presença da carbonila nos espectros de IV e RMN ^{13}C e o surgimento da banda de estiramento relativa ao grupo OH no espectro de IV (3317 cm^{-1}) confirmaram a formação de (-)-350.

Esquema 112



Um dos fatores que controlam a preferência de um aldeído α -hidroxilado em adotar um modelo quelado ou aberto está relacionado com a habilidade de coordenação do oxigênio com um metal. Logo, quanto mais disponíveis estiverem os pares eletrônicos do oxigênio, mais fácil a adoção de um modelo quelado. Como para a síntese do fragmento C1-C7 requeria-se a síntese de um diol 1,2-*anti*, o objetivo era escolher protetores que reduzissem a capacidade coordenadora do oxigênio. Uma classe de protetores que têm essa característica é a dos protetores de silício. Essa habilidade está diretamente relacionada com a capacidade π -aceptora do silício.¹⁸⁶ Esse compartilhamento leva a uma estabilização do HOMO: quanto maior essa doação, menor a disponibilidade dos pares eletrônicos para a quelação com o metal. Estudos computacionais¹⁸⁷ também revelaram que quanto maior a capacidade de doação do oxigênio maior o ângulo protetor-O-C. Enquanto no éter metílico o ângulo C-O-C é de 113,8°, ele sobe para 125,0° (Si-O-C) no metanol sililado e alcança 170,1° no disiloxano (Si-O-Si). O mesmo estudo também mostra que o coeficiente do HOMO localizado sobre o oxigênio e, conseqüentemente, sua basicidade, sofrem diminuição quando o mesmo está sililado.

A escolha então recaiu sobre dois protetores de silício: TBS e TBDPS. O protetor TBDPS foi escolhido por analogia aos estudos de adição de nucleófilos desenvolvidos por Guanti e colaboradores,¹⁸⁸ onde as melhores seletividades (83:17 ou 4,9:1) foram obtidas com esse protetor. TBS foi escolhido por ser o protetor de maior uso em síntese orgânica. Para a síntese dos derivados sililados com diferentes protetores sobre a hidroxila secundária duas estratégias tiveram de ser adotadas (Esquema 113). A síntese do derivado com TBS foi facilmente alcançada pela total sililação de (-)-**350**. Tratamento do diol com TBSCl e imidazol em DMF levou à síntese de (-)-**351a** em 99% de rendimento. Desaparecimento da banda de estiramento referente à OH no espectro de IV e aparecimento de sinais correspondentes à presença de duas t-butilas dos grupamentos TBS nos espectros de RMN ¹H (singletos em 0,90 e 0,89 ppm) e ¹³C (26,0; 25,8; 18,3 e 18,2 ppm) confirmaram a obtenção. Para a síntese de (-)-**351b** primeiramente a hidroxila primária foi seletivamente protegida com TBS empregando trietilamina e catálise de DMAP em diclorometano à 0°C.

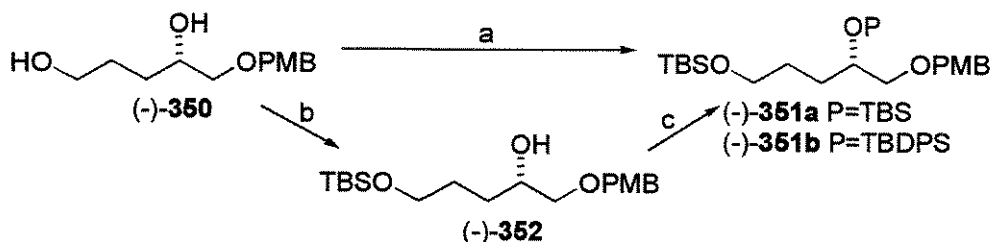
¹⁸⁶ Kahn, S. D.; Keck, G. E.; Hehre, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 279.

¹⁸⁷ Shambayati, S.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 697.

¹⁸⁸ Guanti, G.; Banfi, L.; Narisano, E. *Gazz. Chim. Ital.* **1987**, 117, 681.

O triol diprotelado (-)-**352** foi obtido em 93% de rendimento. A manutenção da banda de estiramento de OH no espectro de IV (3446 cm^{-1}) e o aparecimento de sinais de apenas uma t-butila de grupo TBS nos espectros de RMN ^1H (singleto em 0,90 ppm) e ^{13}C (25,9 e 18,3 ppm) confirmaram a obtenção de (-)-**352**. A síntese de (-)-**351b** foi facilmente completada pela sililação de (-)-**352** com TBDPSCI utilizando imidazol em DMF. O rendimento da reação foi de 93%. O desaparecimento da banda de estiramento de OH no espectro de IV e o aparecimento de sinais relativos à presença de mais dois anéis aromáticos nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C confirmaram a obtenção de (-)-**351b**.

Esquema 113



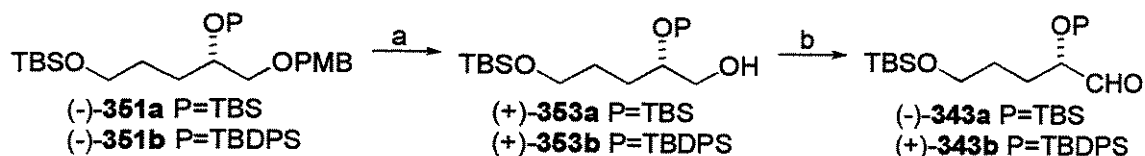
- a) TBSCl, imidazol, DMF, 24h (99%). b) TBSCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C, 2h (93%).
 c) TBDPSCI, imidazol, DMF, 4h (93%).

De posse dos trióis protegidos (-)-**351a** e (-)-**351b** necessitava-se clivar o éter-PMB. Algumas metodologias alternativas foram empregadas. Remoção do protetor PMB em (-)-**351b** pela ação de nitrato de cério amoniacal¹⁸⁹ (CAN) em uma mistura acetonitrila/água foi tentada. No entanto, a remoção do protetor TBS primário foi mais rápida. Tentativa de hidrogenólise do PMB empregando Pd/C também não surtiu efeito. A desproteção foi finalmente conseguida empregando-se DDQ em uma mistura de diclorometano e água (Esquema 114). Assim (-)-**351b** forneceu (+)-**353b** em 94% de rendimento. A formação foi confirmada pelo aparecimento da banda de estiramento de OH no espectro de IV em 3455 cm^{-1} e desaparecimento dos sinais relativos à presença do éter-PMB nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C . Da mesma forma (+)-**353a** foi obtido a partir de (-)-**351a** em 92% de rendimento. A confirmação de formação se deu de forma análoga à (+)-**353b**. A próxima etapa seria a oxidação dos álcoois até os correspondentes aldeídos. Para tal foi empregado o perrutenato

¹⁸⁹ Johansson, R.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1984**, 2371.

de tetra *n*-propilamônio (TPAP),¹⁹⁰ um oxidante extremamente suave e versátil. Oxidação dos álcoois foi conseguida em bons rendimentos: (+)-**353a** forneceu (-)-**343a** em 90% de rendimento, enquanto (+)-**353b** produziu (+)-**343b** em 85% de rendimento. A facilidade do trabalho experimental também é um atrativo do TPAP. Como a reação foi feita com a adição de peneira molecular moída e com quantidades catalíticas de rutênio (um co-oxidante, geralmente NMO, é adicionado), uma simples filtração da reação numa curta coluna de sílica gel forneceu o aldeído espectroscopicamente puro. A identificação de (-)-**343a** exemplifica a transformação: banda de estiramento de carbonila em 1738 cm⁻¹ no espectro de IV; no espectro de RMN ¹H observou-se um dubleto em 9,60 ppm (*J* = 1,6 Hz) e o desaparecimento do sinal correspondente a um metileno carbinólico; no espectro de RMN ¹³C o aparecimento de um sinal de carbonila de aldeído em 204,1 ppm.

Esquema 114



a) DDQ, CH₂Cl₂:H₂O (20:1), 0°C, 2h (+)-**353a** 92%; (+)-**353b** 94%. b) TPAP (cat.), NMO, MS 4A, CH₂Cl₂, 30-40min (-)-**343a** 90%; (+)-**343b** 85%.

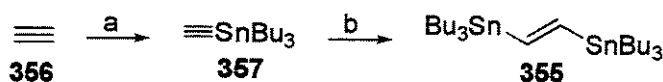
De posse dos aldeídos, passou-se a obtenção dos nucleófilos de carbono para a adição. De acordo com os trabalhos de Guanti, uma boa opção seria o uso do ânion de lítio do TMS-acetileno (**354**). Resolvendo ampliar o leque de nucleófilos e eliminar transformações sintéticas posteriores resolveu-se empregar também o ânion de lítio do *E*-1,2-*bis*(tri *n*-butil estânio)etileno (**355**). Enquanto **354** é comercialmente disponível, **355** teve de ser preparado (Esquema 115). Sua preparação foi iniciada a partir do acetileno **356** em duas etapas. O intermediário tri *n*-butil-estânio-acetileno **357** foi obtido conforme descrito por Oehlschlager.¹⁹¹ Tratamento de acetileno com *n*-BuLi em THF à baixa temperatura seguido da adição de cloreto de *n*-butil estanho forneceu **357** em 78% de rendimento. A formação foi confirmada pelos espectros de RMN ¹H (singlete em 2,21 ppm com aparecimento da constante de acoplamento *J*_{H-Sn}) e ¹³C (sinais em 96,8; 28,8; 27,0 e

¹⁹⁰ Revisão: Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639.

¹⁹¹ Cabezas, J. A.; Oehlschlager, A. C. *Synthesis* **1994**, 432.

11,0 mostram acoplamento J_{C-Sn}). Tratamento de **357** com hidreto de n-butil estanho na presença de AIBN catalítico, de acordo com protocolo descrito por Corey,¹⁹² forneceu **355** em 96% de rendimento. A confirmação da formação foi garantida pela análise do espectro de RMN 1H : singlete em 6,90 ppm, com constantes de acoplamento $^2J_{H-Sn} = 107,2$ e $^3J_{H-Sn} = 2,5$ Hz, além dos sinais referentes às n-butilas. No espectro de RMN ^{13}C observaram-se os sinais referentes à 5 tipos de carbono: 153,0; 29,2; 27,3; 13,7 e 9,6 ppm. Apenas o sinal em 13,7 ppm não mostrou desdobramentos de acoplamento com estanho.

Esquema 115



- a) (i) THF, acetileno, -78°C , nBuLi, 20min; (ii) nBu₃SnCl, -78°C -40min, então ta (78%).
 b) Bu₃SnH, AIBN (cat.), 90°C , 12h (96%)

Para a realização das adições, o ânion de lítio do TMS-acetileno **339** foi preparado de acordo com Guanti¹⁸⁸, enquanto que o ânion de lítio de **340** foi preparado de acordo com metodologia descrita por Corey.¹⁹² As adições foram todas realizadas à -78°C e mantidas nesta temperatura por 1,5 h, e então permitidas aquecer até -30°C quando foram interrompidas (Esquema 116). Um resumo dos resultados obtidos pode ser visto a seguir (Tabela 16).

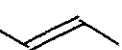
Esquema 116



a) Nu-Li, THF, -78°C , 1.5h, então até -30°C

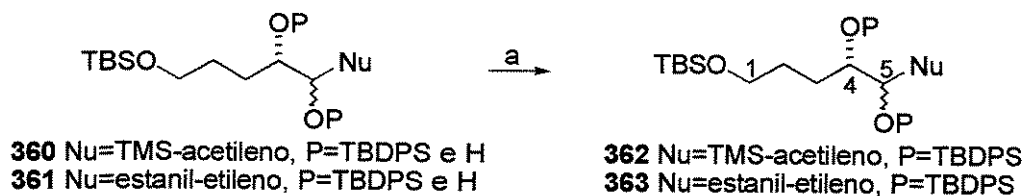
¹⁹² Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5581.

Tabela 16: seletividade na adição de nucleófilos aos aldeídos (-)-**343a** e (+)-**343b**

Entrada	Aldeído	Nu	Rend. ^a (%)	Produto	Proporção A:B ^b
1	(-)- 343a	TMS≡	81	358	11,5:1
2	(-)- 343a	Bu ₃ Sn- 	44	359	2,1:1
3	(+)- 343b	TMS≡	67	360	2:1 ^c
4	(+)- 343b	Bu ₃ Sn- 	62	361	1,5:1 ^c

a) rendimentos referem-se a produtos purificados. b) proporção determinada por integração de sinais no espectro de RMN ¹H do bruto de reação. c) proporção determinada após total sililação com TBDPS do bruto.

A análise do bruto das reações foi realizada para verificar a proporção dos isômeros formada. Os sinais utilizados para verificar a seletividade foram os hidrogênios da hidroxila gerada em H5, normalmente localizados na região entre 2,0 e 2,5 ppm. No entanto, para nossa surpresa, no bruto da adição dos nucleófilos sobre o aldeído (+)-**343b** (P=TBDPS) observou-se a formação de 4 sinais hidroxílicos. Na adição do ânion do TMS-acetileno para a formação de **360** foram encontrados sinais em 2,73 (d; $J = 4,1$ Hz); 2,55 (d; $J = 8,1$ Hz); 2,50 (d; $J = 4,5$ Hz) e 2,42 ppm (d; $J = 7,9$ Hz); para a adição do ânion de vinil estanho e formação de **361** foram detectados sinais em 2,69 (d; $J = 4,2$ Hz); 2,42 (dubleto encoberto), 2,41 (d; $J = 6,9$ Hz) e 2,26 ppm (d; $J = 5,5$ Hz), caracterizando a parcial migração do protetor de C4 para C5 em ambos produtos de adição. A fim de determinar corretamente a proporção dos epímeros realizou-se a sililação dos brutos com TBDPSCl (Esquema 117). Assim sililação com TBDPSCl e imidazol em DMF dos brutos de reação de **360** e **361** forneceram as misturas epiméricas **362** e **363**, respectivamente, em 89% e 77% de rendimento.

Esquema 117

a) TBDPSCl, imidazol, DMF, 48h **362** 89%; **363** 77%.

Para **362** a proporção foi avaliada em três sinais carbinólicos: em 4,35-4,25 ppm (66:34 ou 1,97:1); 3,80-3,60 ppm (66:34 ou 1,91:1) e 3,50-3,20 ppm (67:33 ou 2,01:1). Já para **363** os sinais observados estavam em 4,25 e 4,00 ppm (57:43 ou 1,35:1); 3,40-3,15 ppm (59:41 ou 1,47:1) e no sinal das metilas do protetor TBS em 0 ppm (61:39 ou 1,54:1).

A determinação da seletividade na adição dos nucleófilos sobre o aldeído (-)-**343a** (P=TBS) foi facilitada pela não observância de migração do protetor. A seletividade da adição do ânion de estanho fornecendo o produto **359** foi determinada pela integração dos sinais carbinólicos em 4,05-3,95 ppm (68:32 ou 2,1:1) e da hidroxila em 2,37 e 2,26 ppm (68:32 ou 2,1:1). Já a formação de **358** teve sua seletividade avaliada pela integração dos sinais carbinólicos¹⁹³ em 4,31 e 4,22 ppm (92:8 ou 11,5:1 - Figura 27).

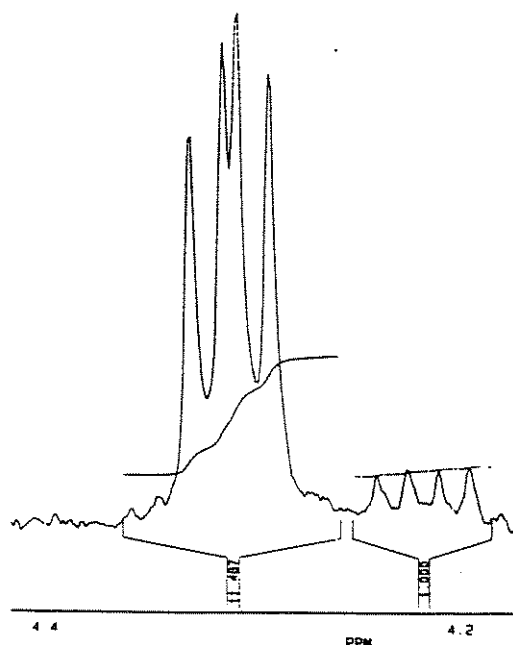
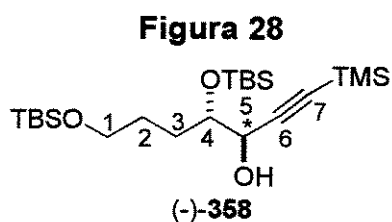


Figura 27 – Ampliação do espectro de **358** (250 MHz, CDCl₃)

A baixa proporção observada na adição dos nucleófilos ao aldeído (+)-**343b** (P=TBDPS) contraria os resultados obtidos por Guanti e colaboradores. Neles a adição do TMS-acetileto de lítio ao aldeído O-TBDPS protegido derivado do lactato levou à formação do aduto em 90% de rendimento e seletividade Felkin 83:17 ou 4,9:1. No presente estudo a

¹⁹³ A integração dos sinais hidroxílicos em 2,53 e 2,38 ppm foi desconsiderada em função do alto valor obtido (31:1).

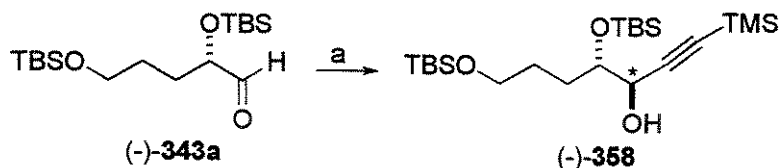
seletividade obtida foi modesta (1,5:1, entrada 3). Além disso, parcial migração dos protetores (como já observado por Guanti) foi constatada. Também a adição do ânion derivado da estanana **355** não mostrou boa seletividade, seja o protetor TBS (entrada 2) ou TBDPS (entrada 4). Surpreendentemente, a adição do TMS-acetileto de lítio ao aldeído O-TBS protegido levou ao produto **358** em alta seletividade e rendimento (11,5:1 e 81%, respectivamente – entrada 1). Contudo não foi possível racionalizar as razões de tão alta seletividade quando comparada com os demais resultados obtidos. Dessa forma foi possível obter (-)-**358** como uma mistura inseparável de diastereoisômeros (84% e.d.) em 81% de rendimento (Esquema 118). Essa reação representou um eficiente método de homologação estereoquímica e um importante passo na formação do fragmento C1-C7. A formação do derivado propargílico foi confirmada pelo aparecimento da banda de estiramento de hidroxila no espectro de IV em 3429 cm^{-1} e da banda de estiramento de ligação tripla C-C em 2175 cm^{-1} . Os dados de RMN ^1H e ^{13}C atestaram a formação de (-)-**358** (Figura 28).



	Majoritário		Minoritário ^a
	^1H	^{13}C	^1H
1	3,61	63,2	-
	d; $J=5,6\text{Hz}$		
2	1,80-1,40 (m)	28,8 ^b	-
3	1,80-1,40 (m)	28,6 ^b	-
4	3,80-3,74 (m)	74,8	-
5	4,31	66,4	4,21
	dd; $J=5,6;3,9\text{Hz}$		dd; $J=7,8;3,7\text{Hz}$
OH	2,38	-	2,54
	d, $J=5,6\text{Hz}$		d; $J=7,8\text{Hz}$
6	-	103,6	-
7	-	90,9	-

a) Sinais detectáveis. b) podem estar trocados.

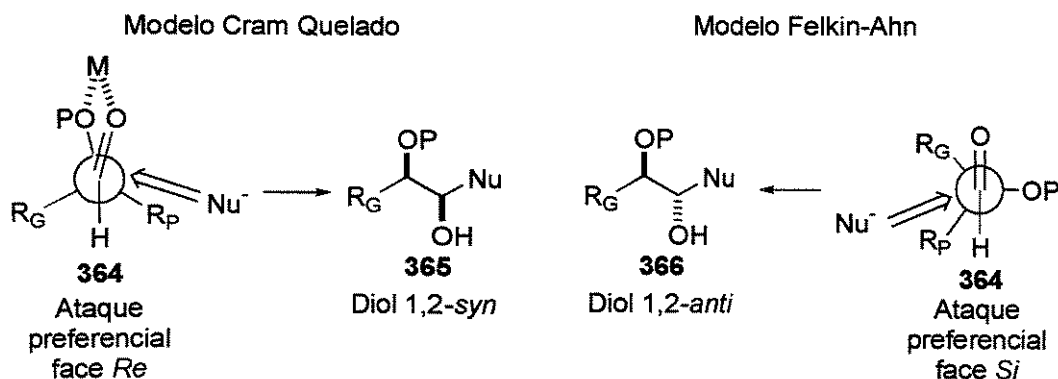
Esquema 118



a) **354**, nBuLi, THF, 0°C, 30min, então -78°C, (-)-**343a**, 1.5h, então -30°C (81%)

A racionalização das seletividades observadas está baseada na escolha de um protetor que permitisse a coordenação do oxigênio na adição do nucleófilo, fornecendo produtos do tipo Cram¹⁹⁴ (diol 1,2-*syn* **365**), enquanto que uso de protetores que prevenissem a coordenação levariam a produtos de adição do tipo Felkin¹⁹⁵ (diol 1,2-*anti* **366**) (Esquema 119).

Esquema 119



A orientação preferencial do tipo Felkin-Ahn é explicada através do uso da teoria dos orbitais de fronteira.¹⁹⁶ Durante a reação, a maior interação ocorre entre o HOMO do nucleófilo e o LUMO do eletrófilo. Portanto, a conformação de maior reatividade do aldeído (eletrófilo) é aquela com a menor energia do LUMO. Isso corresponde à geometria na qual a ligação (C2-O), melhor acceptora σ pois seu orbital σ^* é o de menor energia e, portanto, de energia mais próxima ao orbital π^* da carbonila, está paralela ao sistema π da carbonila (ou perpendicular ao plano da ligação), possibilitando um correto alinhamento entre os orbitais π^* da carbonila e o orbital σ^* da ligação C2-O, levando à estabilização do

¹⁹⁴ Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 556.

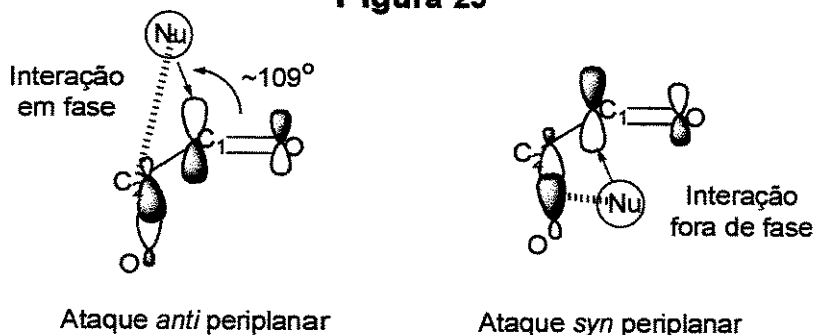
¹⁹⁵ Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 145.

LUMO. O nucleófilo pode atacar este conformero numa estereoquímica *anti* periplanar ou *syn* periplanar (Figura 29). A última é desfavorecida por duas razões:

- 1) enquanto o ataque *anti* com respeito à ligação C2-O leva a uma interação em fase entre os orbitais do nucleófilo e $\sigma^*_{\text{C-O}}$, ataque *syn* leva a uma interação fora de fase entre o orbital do nucleófilo e $\sigma^*_{\text{C-O}}$;
- 2) ataque *syn* implica em eclipsamento das ligações C1-Nu e C2-O.

Apesar da máxima sobreposição de orbitais ser alcançada por uma aproximação perpendicular do nucleófilo ao plano da carbonila, há interações desestabilizantes oriundas de uma interação fora de fase do orbital do nucleófilo com o orbital do oxigênio da carbonila. Contudo estas interações são minimizadas pela abertura do ângulo de ataque até 109° , correspondente à trajetória de Bürgi-Dunitz.¹⁹⁷

Figura 29



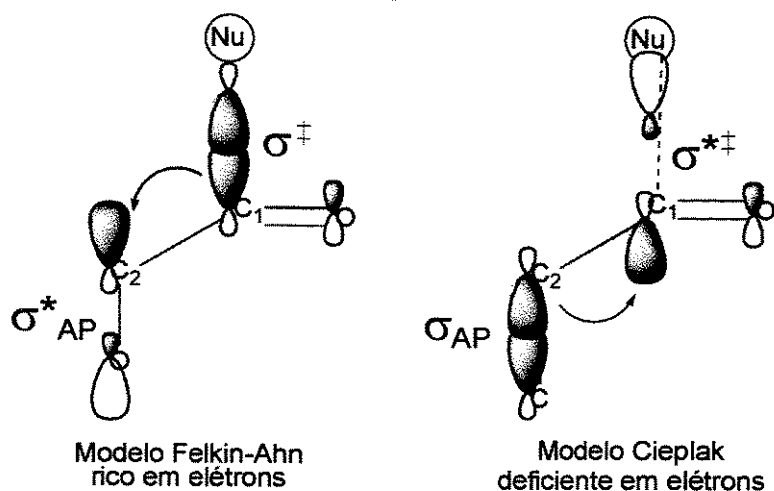
Uma análise do estado de transição da adição do nucleófilo ao aldeído pode ser realizada à luz de dois modelos: o modelo de Felkin-Ahn e o modelo de Cieplak.¹⁹⁸ Uma diferença fundamental entre os dois modelos pode ser citada: enquanto o modelo de Felkin-Ahn propõe um estado de transição rico em elétrons [o orbital σ Nu-C1 em formação doa densidade eletrônica ao orbital σ^* de mais baixa energia (C2-O) em posição antiperiplanar], o modelo de Cieplak sugere que o estado de transição seja pobre em elétrons [a ligação σ de mais alta energia (C2-C) em posição antiperiplanar é que doa densidade eletrônica ao orbital σ^* da ligação Nu-C1 em formação, figura 29a]. No entanto,

¹⁹⁶ Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, Chichester, 1976.

¹⁹⁷ (a) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065. (b) Bürgi, H. B.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *96*, 1956. (c) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E., Wipff, G. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 1563.

a análise dos resultados obtidos reforça a teoria de que o controle da adição do nucleófilo ao aldeído **343a** esteja sendo realizado pelo modelo de Felkin-Ahn, uma vez que a adoção do modelo de Cieplak levaria a uma diastereosseletividade contrária àquela observada experimentalmente.

Figura 29a

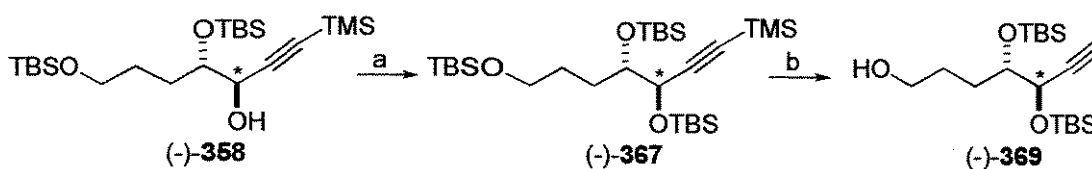


Prosseguindo em direção à síntese do fragmento C1-C7, (-)-**358** foi totalmente silitado como seu éter *bis*-TBS em rendimento quantitativo por tratamento com TBSCl e imidazol, em DMF. A formação de (-)-**367** foi confirmada pelo desaparecimento da banda de estiramento da hidroxila no espectro de IV. A hidroxila primária foi seletivamente desprotegida pela ação do complexo HF.piridina, fornecendo o álcool (-)-**368** em 75% de rendimento. O aparecimento da banda de estiramento de OH no espectro de IV em 3330 cm^{-1} confirmou a formação do álcool. Para a remoção do grupamento TMS acetilênico em (-)-**368** optou-se por adotar a metodologia descrita por Nicolaou e Webber¹⁹⁹ na síntese da lipoxina B. Tratamento de (-)-**368** com nitrato de prata em uma mistura de etanol, água e THF, com posterior adição de KCN, forneceu o derivado acetilênico (-)-**369** em 95% de rendimento. Posteriormente verificou-se que submissão de (-)-**367** às condições descritas para a desproteção do TMS acetilênico provocava concomitante desproteção seletiva da hidroxila primária, fornecendo diretamente (-)-**369** em 93% de rendimento (Esquema 120). A formação da ligação tripla terminal foi comprovada pelo aparecimento da banda de

¹⁹⁸ Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540.

estiramento da ligação H-C acetilênico em 3312 cm^{-1} e de tripla ligação C-C em 2362 cm^{-1} . No espectro de RMN ^1H o aparecimento de um duplete em 2,35 ppm ($J = 2,1\text{ Hz}$) confirmava a formação da tripla ligação terminal.

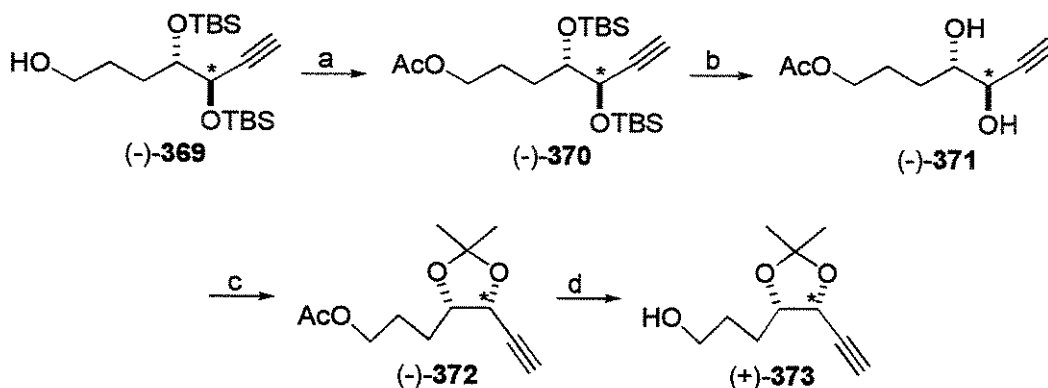
Esquema 120



a) TBSCl, imidazol, DMF, 24h (100%). b) AgNO_3 , $\text{EtOH:H}_2\text{O:THF}$ (12:7:3), 0°C , 2h então ta, 12h (93%)

Nesse ponto resolveu-se confirmar o assinalamento da estereoquímica da adição do nucleófilo ao aldeído (-)-343a como sendo realmente (4*S*,5*R*). Para tal almejou-se a transformação de (-)-369 em um derivado cíclico envolvendo as hidroxilas em C4 e C5. A síntese do derivado cíclico iniciou pela proteção da hidroxila primária em (-)-369 como seu acetato, fornecendo (-)-370 em 92% de rendimento (Esquema 121). Desproteção das hidroxilas secundárias com HF/acetonitrila/água forneceu o diol (-)-371 em 65% de rendimento. Tratamento do diol com 2,2-dimetóxi propano em DMF sob catálise de PPTS forneceu o composto cíclico (-)-372 desejado em 58% de rendimento. No entanto, os sinais referentes à H4 estavam num multiplete entre 4,17-3,90 ppm, que também continha os sinais referentes à H1, impedindo a realização dos experimentos de diferença de nOe. Para tentar contornar essa indesejada sobreposição, o acetato na hidroxila em C1 foi removido por hidrólise com carbonato de potássio em metanol, levando ao álcool (+)-373 em 83% de rendimento. A remoção levou a uma proteção de cerca de 0,5 ppm dos sinais relativos à H1 no espectro de RMN ^1H .

Esquema 121



a) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 30min (92%). b) HF 48% aquoso, acetonitrila, 1.5h (65%).
 c) 2,2-dimetóxi propano, PPTS (cat.), DMF, 18h (58%). d) K_2CO_3 , MeOH, 3.5h (83%)

A remoção do acetato levou a uma separação dos sinais relativos à H5 e H4 tanto do composto majoritário quanto do minoritário. Para o composto majoritário tinha-se H5 em 4,74 ppm (dd; $J = 5,6$; 2,2 Hz) e H4 em 4,11 ppm (dt; $J = 7,8$; 5,4 Hz); para o minoritário H5 em 4,22 ppm (dd; $J = 7,9$; 2,1 Hz) e H4 em 4,05 ppm (dt; $J = 7,8$; 4,4 Hz). Então experimentos de diferença de nOe foram realizados sobre a mistura (+)-373. Irradiação do sinal correspondente à H5 no composto majoritário em 4,74 ppm levou à 2,16% de incremento no sinal relativo à H4 (4,11 ppm) do mesmo composto majoritário, confirmando o assinalamento feito na adição ao aldeído (-)-343a (Figura 30). Esse assinalamento também confirma que a adição do nucleófilo ao aldeído segue preferencialmente um modelo de estado de transição do tipo Felkin-Ahn.

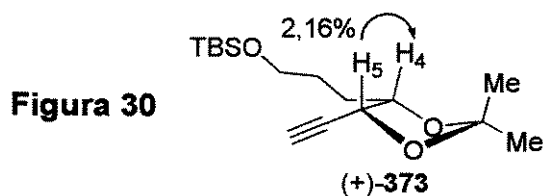
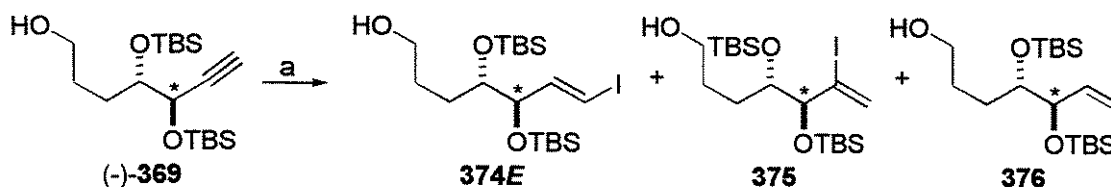


Figura 30

A síntese prosseguiu com a manipulação funcional da tripla ligação. A realização da reação de acoplamento NHK necessitava obtenção de um iodeto vinílico. Como essa transformação requer a síntese de um intermediário vinil estanho, focou-se a atenção para essa redução. Triplas podem ser reduzidas até estananas vinílicas basicamente de três

maneiras: redução radicalar pelo uso de hidreto de butilestanho,²⁰⁰ hidroestanição catalisada por paládio²⁰¹ e hidrozirconação.²⁰² Em função da disponibilidade de reagentes, a reação catalisada por paládio foi inicialmente realizada. A reação foi realizada pela adição do catalisador $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ ²⁰³ a uma solução do alquino terminal em diclorometano. Em seguida, adição de HSnBu_3 deve promover, inicialmente, a formação de uma espécie ativa de paládio zero, provavelmente $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$. O metal então promove uma adição *syn* à tripla ligação, levando preferencialmente à olefinas *E* substituídas. Tratamento do bruto da reação com iodo molecular provoca uma substituição pelo estanho, levando à obtenção do requerido iodeto vinílico. Tratamento do alcino (-)-**369** nestas condições forneceu uma mistura complexa, composta pelo iodeto vinílico de geometria **374E**, junto com seu regioisômero **375** e o produto reduzido **376** em 69% de rendimento conjunto e proporção 81:10:9, respectivamente (Esquema 122). Os isômeros foram caracterizados através de análise das constantes de acoplamento dos hidrogênios olefinicos no espectro de RMN ^1H . **374E** exibiu duplos dubletos em 6,28 ($J = 14,4$; 7,3 Hz) e 6,23 ppm ($J = 14,5$; 0,9 Hz); seu regioisômero **375** exibiu um tripleto em 6,40 ppm ($J = 1,1$ Hz) e um dubleto em 5,90 ppm ($J = 1,4$ Hz); o produto de redução **376** exibiu sinais correspondentes a três hidrogênios vinílicos em 5,79 (ddd; $J = 17,3$; 10,4; 7,0 Hz); 5,16 (ddd; $J = 17,3$; 1,9; 1,1 Hz) e 5,12 ppm (ddd; $J = 11,4$; 1,9; 0,9 Hz).

Esquema 122



a) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (cat.), HSnBu_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 20min então I_2 , CH_2Cl_2 , 15min
69%; **374E:375:376** (81:10:9)

A obtenção destes produtos como mistura inseparável por cromatografia obrigou a busca de uma nova metodologia para a obtenção do iodeto vinílico. A escolha recaiu sobre

²⁰⁰ Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3851.

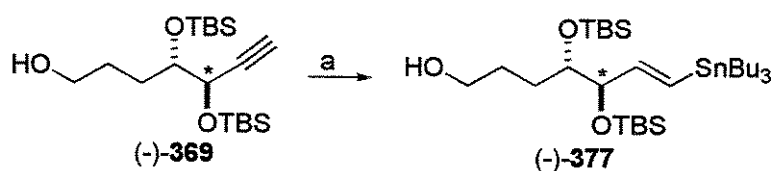
²⁰¹ Zhang, H. X.; Guibé, F.; Bavaloiné, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1857.

²⁰² Lipshutz, B. H.; Kell, R.; Barton, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5861.

²⁰³ Preparado a partir de PdCl_2 e PPh_3 ; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Org. Synth.* **1990**, 68, 130.

a redução radicalar da tripla com HSnBu_3 na presença de quantidades catalíticas de AIBN. Aquecimento de (-)-**369** na presença de excesso de HSnBu_3 e AIBN catalítico por 2 dias levou à obtenção de (-)-**377** em 78% de rendimento como um único isômero geométrico (Esquema 123). A formação da estanana foi confirmada pelo desaparecimento das bandas referentes à presença da tripla ligação e aparecimento da banda de estiramento de dupla ligação ligada à estanho em 1601 cm^{-1} . A análise das constantes de acoplamento²⁰⁴ dos hidrogênios olefinicos no espectro de RMN ^1H [6,10 (dd; $J = 19,3; 1,0\text{ Hz}$) e 5,94 ppm (dd; $J = 19,1; 6,6\text{ Hz}$)] confirmou a geometria *E* da dupla ligação.

Esquema 123



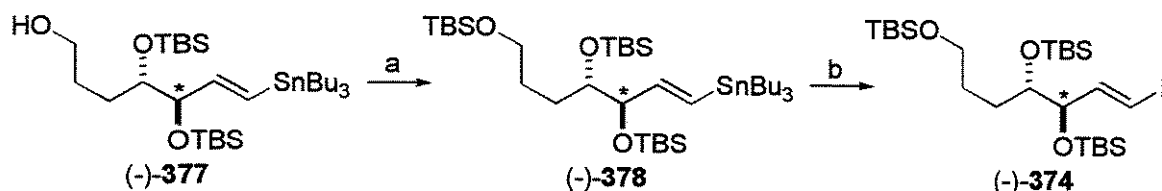
a) HSnBu_3 , AIBN (cat.), $90\text{--}100^\circ\text{C}$, 2d (78%)

A troca iodo-estanho foi então realizada em diclorometano. No entanto o iodeto **374** foi obtido em apenas 38% de rendimento, e a separação dos subprodutos de estanho foi extremamente tediosa. Recente publicação de Renaud e colaboradores²⁰⁵ propôs uma alternativa de remoção dos resquícios de estanho indesejados. Nela os subprodutos de estanho foram transformados em produtos polares ou apolares, a fim de facilitar a separação cromatográfica. Em função da suavidade, foi escolhida a transformação dos subprodutos de estanho em seus óxidos polares através do tratamento com NaOH 1M. Pensando em facilitar ainda mais a separação cromatográfica, realizou-se a proteção de (-)-**377** como seu TBS éter, fornecendo (-)-**378** em 89% de rendimento. O desaparecimento da banda de estiramento de hidroxila no espectro de IV confirmou a proteção da hidroxila. A troca estanho-iodo foi então realizada pela adição de iodo molecular a uma solução da estanana em tetracloreto de carbono. Troca do solvente no bruto da reação por diclorometano foi realizada e esta solução foi vigorosamente agitada com uma solução NaOH 1M por 1 hora. Tratamento e coluna cromatográfica forneceu o iodeto (-)-**374** em

²⁰⁴ Os sinais apresentam uma série de outras constantes não determinadas referentes a acoplamentos com ^{117}Sn e ^{119}Sn .

86% de rendimento livre de qualquer traço de estanho (Esquema 124). A formação do iodeto foi confirmada pelo aparecimento da banda de estiramento de dupla ligação ligada à iodo em 1608 cm^{-1} . As constantes de acoplamentos exibidas pelos sinais olefinicos no espectro de RMN ^1H [6,50 (dd; $J = 14,5; 7,2\text{ Hz}$) e 6,20 ppm (dd; $J = 14,6; 1,0\text{ Hz}$)] confirmaram a geometria da dupla ligação.

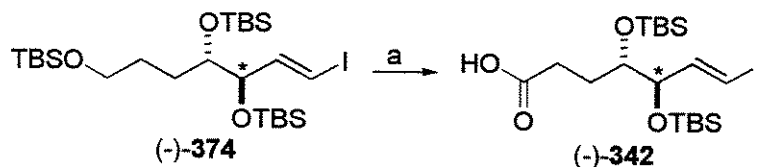
Esquema 124



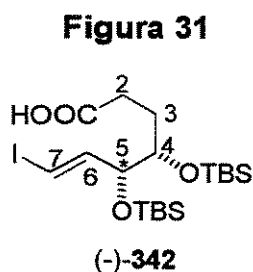
a) TBSCl, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 1h (89%). b) I_2 , CCl_4 , 2h então CH_2Cl_2 , NaOH 1M, 1.5h (86%).

A síntese do fragmento C1-C7 foi finalizada pela ação do reagente de Jones sobre o iodeto (-)-374, de acordo com a metodologia¹⁶⁵ já empregada na síntese do fragmento C1-C6 da decarestrictina (vide Esquema 88). Assim a reação *one-pot* de desproteção seletiva e oxidação até o ácido foi realizada pela lenta adição do reagente de Jones 8M sobre uma solução resfriada de (-)-374 em acetona. Dessa maneira o fragmento ácido (-)-342 foi obtido em 89% de rendimento (Esquema 125). A formação do ácido foi confirmada pelo aparecimento da banda característica desta função no espectro de IV ($3300\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$). Os dados de RMN ^1H e ^{13}C também atestaram a formação de (-)-342 (Figura 31).

Esquema 125



a) Reagente de Jones 8M, acetona, 0°C , 1h (89%).



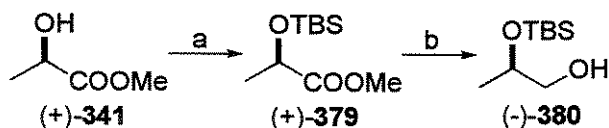
	Majoritário		Minoritário ^a
	¹ H	¹³ C	¹ H
1	-	179,3	-
2	2,42-2,37 multiplete	27,9 ^b	-
3	1,90-1,80 multiplete	29,1 ^b	-
4	3,61 q; $J=5,3\text{Hz}$	74,0	-
5	3,88 ddd; $J=7,1; 5,4; 1,0\text{Hz}$	78,2 ^c	4,12 dt; $J=4,0; 1,6\text{Hz}$
6	6,48 dd; $J=14,4; 7,1\text{Hz}$	146,8	6,65 dd; $J=14,4; 3,9\text{Hz}$
7	6,24 dd; $J=14,5; 0,9\text{Hz}$	78,3 ^c	-

a) sinais detectáveis. b) podem estar trocados. c) idem.

6.2.3. Síntese do Fragmento C8-C9

A síntese do fragmento menor C8-C9 foi realizada a partir do (*R*)-lactato de metila não natural (+)-**341**. Proteção da hidroxila com TBS foi realizada empregando-se TBSCl e imidazol em DMF (Esquema 126): (+)-**379** foi obtido em 90% de rendimento, e sua obtenção foi confirmada pelo desaparecimento da banda de estiramento de hidroxila no espectro de IV. Adição de DIBAL-H a uma solução do éster (+)-**379** em diclorometano à -78°C e reação à temperatura ambiente levou à formação do diol monoprottegido (-)-**380**. Aparecimento da banda de estiramento de hidroxila no espectro de IV em 3394 cm⁻¹ confirmou a obtenção do álcool.

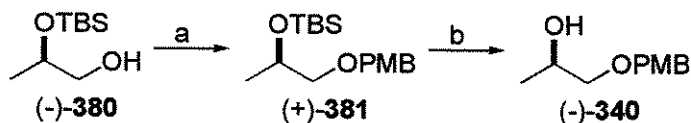
Esquema 126



a) TBSCl, imidazol, DMF, 2h (90%). b) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C então ta 2h (50%)

Reação do tricloroacetimidato de PMB em solução etérea, sob catálise de ácido trifílico, com (-)-380 forneceu o diol diprotetado (+)-381 em 69% de rendimento (Esquema 127). Aparecimento dos sinais relativos à presença do protetor PMB nos espectros de RMN ¹H (multipletos em 7,28-7,24 e 6,90-6,85 ppm e singletos em 4,47 e 3,80 ppm) e ¹³C (159,0; 130,6; 129,1; 113,6; 72,9 e 55,2 ppm) confirmaram a proteção da hidroxila. Finalmente a síntese do fragmento menor C8-C9 foi alcançada pela remoção do protetor de silício secundário. Tratamento de uma solução de (+)-381 em THF com fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) levou à formação de (-)-340 em 91% de rendimento. A formação do fragmento menor foi confirmada pela manutenção dos sinais espectrais referentes à presença do protetor PMB e aparecimento da banda de estiramento de hidroxila em 3440 cm⁻¹.

Esquema 127



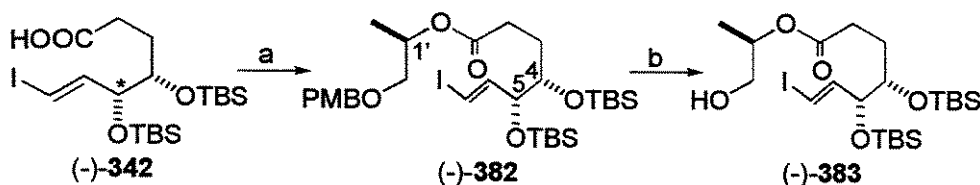
a) PMBOC(NH)CCl₃, TfOH (cat.), Et₂O, 3h (69%). b) TBAF, THF, 5h (91%)

6.2.4. Acoplamento e Ciclização Nozaki-Hiyama-Kishi

A junção dos fragmentos foi planejada através de uma esterificação do álcool secundário em (-)-340 com o ácido carboxílico em C1 do fragmento maior (-)-342. A união se deu através da metodologia descrita por Yamaguchi e já utilizada na síntese da (-)-decarestrictina D. Assim o tratamento inicial do ácido (-)-342 com cloreto de 2,4,6-triclorobenzoila na presença de trietilamina formou o anidrido misto intermediário que, tratado com o álcool (-)-340 em benzeno na presença de DMAP estequiométrico, forneceu

o éster (-)-**382** em 71% de rendimento (Esquema 128). Nesse ponto foi possível efetuar a separação cromatográfica do éster 4*S*,5*R*,1'*R* do isômero minoritário 4*S*,5*S*,1'*R*: (-)-**382** exibiu no espectro de infravermelho estiramentos de carbonila de éster (1738 cm^{-1}) e dupla iodo-vinílica (1612 cm^{-1}). No espectro de RMN ^1H a principal alteração foi a mudança de deslocamento químico dos hidrogênios carbinólicos de (-)-**340** em 3,97 ppm para 5,16-5,04 ppm de H1' em (-)-**382**. O espectro de RMN ^{13}C exibiu os 24 sinais esperados. Remoção do protetor PMB pela utilização de DDQ em uma mistura diclorometano:água à 0°C forneceu o álcool (-)-**383**, estável,²⁰⁶ em 92% de rendimento. O aparecimento da banda de estiramento de hidroxila no espectro de IV em 3460 cm^{-1} mostrou a eficiência da desproteção. Nos espectros de RMN o desaparecimento dos sinais correspondentes ao PMB corroboraram a formação de (-)-**383**.

Esquema 128

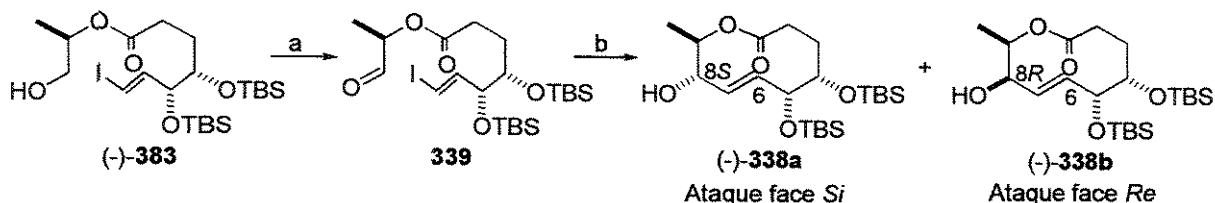


- a) Cloreto de 2,4,6-triclorobenzoila, Et_3N , 16h então (-)-**340**, DMAP, benzeno, 2h (71%).
 b) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ (20:1), 0°C , 2.5h (84%)

O álcool (-)-**383** foi oxidado até o aldeído **339** empregando-se a periodinana de Dess Martin. Sua formação foi acompanhada por CCD e CG. Passou-se então à realização da ciclização NHK, seguindo-se os mesmos cuidados descritos na seção 6.1.5. Exposição do aldeído **339** à presença de CrCl_2 dopado com 0,5 mol% de NiCl_2 em DMF à alta diluição forneceu uma mistura de epímeros **338a** e **338b**, separáveis por cromatografia em coluna, em 49% de rendimento para as duas etapas (Esquema 129).

²⁰⁶ Espectro de RMN ^1H não mostrou alteração após 6 dias.

Esquema 129



a) Periodinana de Dess Martin, H_2O (cat.), CH_2Cl_2 , 15-20min. b) $\text{CrCl}_2/\text{NiCl}_2$ 0.5 mol% (15 eq.), DMF 0.005M, 18h (49%, duas etapas)

A proporção de isômeros foi determinada como 1,5:1 através de análise de CG e a relação diastereoisomérica foi confirmada através de análise da fragmentação do espectro de massa (mesmo íon molecular). Após separação cromatográfica o isômero majoritário de natureza mais apolar apresentou-se como um sólido (PF = 137-140°C), enquanto que o isômero minoritário polar mostrou-se um óleo viscoso. Ambos exibiram banda de estiramento de hidroxila no espectro de IV [3504 cm^{-1} para (-)-**338a** e 3467 cm^{-1} para (-)-**338b**]. Contudo o isômero mais apolar exibiu apenas um estiramento de carbonila em 1720 cm^{-1} , enquanto (-)-**338b** mostrou estiramentos em 1738, 1722 e 1712 cm^{-1} . Ao mesmo tempo, o espectro de RMN ^{13}C de (-)-**338a** exibiu 18 sinais, enquanto (-)-**338b** exibiu uma quantidade muito superior de deslocamentos de carbono, além de apresentar sinais alargados. Esse comportamento parece sugerir um equilíbrio conformacional lento, apesar do espectro de RMN ^1H de (-)-**338b** não ter mostrado o mesmo comportamento. O assinalamento da estereoquímica do centro formado em (-)-**338a** foi realizada por comparação das constantes de acoplamento exibidas pelos sinais olefinicos H6 e H7 e carbinólico H8 nos compostos obtidos com as descritas por Zeeck para o (-)-aspinolídeo B (**160**) (Tabela 17).

Tabela 17: sinais de RMN ^1H para H6, H7 e H8

	H6	H7	H8
(-)- 160 ⁸⁵	5,65 dd; $J=15,5;2,0$ Hz	5,56 ddd; $J=15,5;8,0;2,0$ Hz	4,94 dd; $J=9,0;8,0$ Hz
(-)- 338a	5,47 dd; $J=15,2;2,0$ Hz	5,64 ddd; $J=15,2;8,8;2,2$ Hz	4,84 dd; $J=8,4;6,4$ Hz
(-)- 338b	5,80-5,69 multiplete		4,30 singleto

A análise dos dados espectrais de RMN ^1H revelou uma boa concordância das constantes de acoplamento para o isômero (-)-**338a**, enquanto que seu epímero exibe uma discrepância muito acentuada daqueles valores descritos para o produto natural. Em função dessa concordância, o produto majoritário (-)-**338a** foi assinalado como possuindo a mesma estereoquímica *8S* do produto natural.

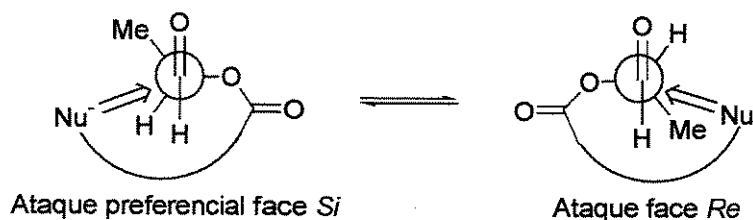
No caso da ciclização do aldeído **339** poderiam estar atuando três fatores de estereocontrole da reação:

dois fatores estruturais oriundos das conformações preferenciais adotadas em função da configuração da metila em C9 e dos protetores em C4 e C5. Estes poderiam estar atuando de maneira individual, como já descrito na síntese da (-)-decastrictina D, provocando a formação de pares de indução (*matched* ou *mismatched*). Contudo, a realização de um único ensaio não permite a tomada de conclusões definitivas sobre a influência individual de cada alteração;

um fator eletrônico, onde a presença de um centro oxigenado vicinal permitiria a adoção de conformações do tipo Felkin. Segundo este modelo, a adição ao aldeído **339** seria preferencialmente pela face *Si* (Figura 32), corroborando a observação experimental. No entanto, a baixa seletividade observada (1,5:1) não permite conclusões sobre a importância da influência dos fatores estruturais, já que em reações NHK intermoleculares as seletividades Felkin observadas tem sido superiores (2,5:1; vide Esquema 51).

Figura 32

Modelo Felkin-Ahn para **339**

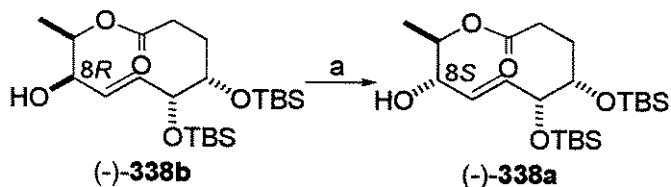


6.2.5. Síntese do (-)-Aspinolídeo B

A fim de concluir a síntese do (-)-aspinolídeo B a primeira tarefa a cumprir era compensar a baixa seletividade observada na ciclização NHK. Este problema foi superado

pela transformação de (-)-**338b** em (-)-**338a** através de uma reação de inversão de Mitsunobu. A princípio, a reação de inversão de Mitsunobu foi imaginada como sendo promovida pelo ácido crotônico **384**, pois assim alcançar-se-ia numa mesma reação a inversão de configuração e a esterificação necessárias para a síntese do produto natural. Contudo a reação não se processou, muito provavelmente devido à baixa acidez do ácido crotônico ($K_a = 2,0 \times 10^{-5}$) quando comparada com o ácido p-nitro benzóico ($3,6 \times 10^{-4}$). Então realização da reação nas condições padrão [tratamento de uma solução do álcool (-)-**338b**, ácido p-nitro benzóico (APNB) e trifetilfosfina em benzeno com dietilazodicarboxilato (DEAD)] levou ao consumo do álcool após 15 horas, conforme verificado por acompanhamento por CG. O bruto produzido foi imediatamente dissolvido em metanol e tratado com carbonato de potássio para a hidrólise do benzoato intermediário, fornecendo (-)-**338a** como um sólido, em 56% de rendimento para as duas etapas (Esquema 130). A realização da reação sem purificação do intermediário evitou a tediosa e nem sempre eficiente separação da trifetilfosfina e do seu óxido do produto da inversão. O produto obtido mostrou os mesmos dados espectroscópicos de (-)-**338a**, confirmando o assinalamento de (-)-**338b**, a despeito da multiplicidade de sinais encontradas nos espectros de IV e RMN ^{13}C . A inversão elevou o rendimento da ciclização em favor de (-)-**338a** para 40,4%.²⁰⁷

Esquema 130

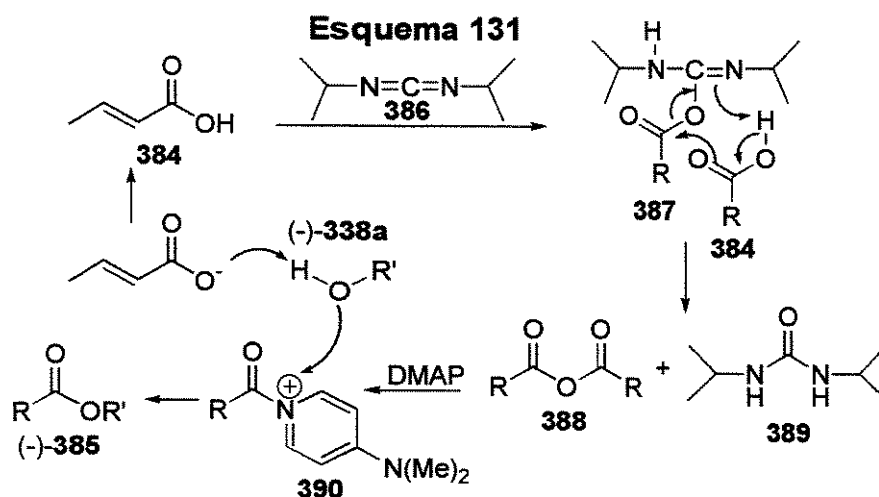


a) (i) APNB, DEAD, PPh_3 , benzeno, 15h. (ii) K_2CO_3 , MeOH, 1,5h (56%, duas etapas).

Dando prosseguimento à síntese do (-)-aspinolídeo B, a esterificação de (-)-**338a** com o ácido crotônico **384** foi realizada nas condições descritas por Yamaguchi. Logo, tratamento do ácido **384** com o cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla e trietilamina em THF forneceu o anidrido misto intermediário, que posto para reagir com (-)-**338a** e DMAP em

²⁰⁷ 29,4% obtidos diretamente da ciclização NHK mais 10,98% obtidos a partir da transformação de (-)-**338b** (19,6% na ciclização NHK) em (-)-**338a** em 56% de rendimento.

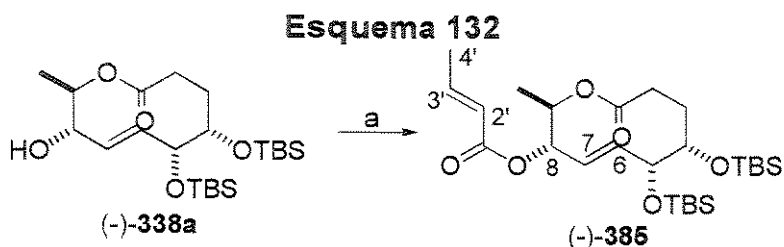
solução de benzeno forneceu o aspinolídeo sililado (-)-**385** de forma incompleta (67% do álcool não reagiu) e em baixo rendimento (14%, ou 43% sobre o álcool recuperado). Em virtude do mau resultado, resolveu empregar-se o método de Steglich,²⁰⁸ que emprega as carbodiimidas e DMAP. Segundo o mecanismo proposto, a conversão do ácido **384** ao seu anidrido **388** se dá pela adição à carbodiimida **386**, levando ao intermediário **387** (Esquema 131). Decomposição de **387** leva ao anidrido e à uréia **389**. O anidrido **388**, na presença de DMAP, forma a espécie acil piridínio **390**, que sofre então adição do álcool (-)-**338a**. O carboxilato, par iônico do acil piridínio, é protonado e retorna ao ciclo para a formação de novo anidrido, assim como o DMAP.



A esterificação de (-)-**338a** foi então realizada utilizando a metodologia descrita por Steglich. Uma solução do ácido **384** e DMAP em diclorometano foi tratada com isopropil carbodiimida (DIC) durante 30 minutos. Logo após uma solução do álcool (-)-**338a** foi adicionada e a reação foi monitorada por CCD e CG. Após 24 horas, novo equivalente do anidrido foi preparado e adicionado à reação. Ao término de 36 horas a reação completou-se, fornecendo o éster (-)-**385**, a forma sililado do (-)-aspinolídeo B (**160**), em 89% de rendimento (Esquema 132). O espectro de IV mostrou o aparecimento de duas bandas de estiramento de carbonila (1745 e 1728 cm^{-1}). A análise do espectro de RMN ^1H para os sinais relativos à H6 (5,61 ppm; dd; $J = 15,4; 2,0$ Hz); H7 (5,54 ppm; ddd; $J = 15,4; 8,4; 2,1$

²⁰⁸ (a) Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522. (b) Hassner, W.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4475. (c) Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394.

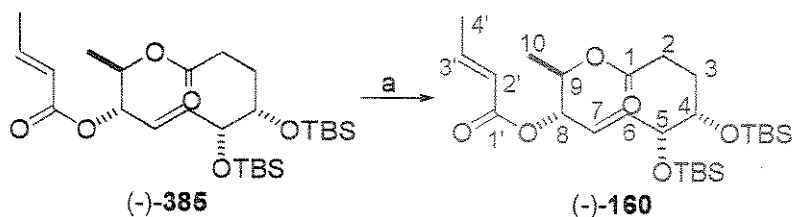
Hz) e H8 (4,95 ppm; dd; $J = 9,0; 8,5$ Hz) mostraram excelente concordância com os valores descritos para o produto natural, corroborando o assinalamento da estereoquímica realizado. Adicionalmente o espectro mostrou o aparecimento dos sinais olefinicos relativos ao crotonato (6,99 ppm; dq; $J = 15,5; 6,8$ Hz; H3'; 5,85 ppm; dq; $J = 15,6; 1,7$ Hz; H2'; 1,90 ppm; dd; $J = 6,8; 1,7$ Hz; H4').



A etapa final da síntese do (-)-aspinolídeo B envolveria a desproteção das hidroxilas secundárias. Para tal resolveu-se utilizar o mesmo protocolo utilizado na remoção dos grupos TBS em (-)-330a (Esquema 108): TBAF em uma solução de HF 48% aquoso em acetonitrila. As condições descritas forneceram o (-)-aspinolídeo B (-)-160 em 32% de rendimento. A fim de aumentar o rendimento da desproteção a mesma foi realizada com o uso do complexo HF.piridina. Submissão de (-)-385 à 400 equivalentes do complexo HF.piridina em uma solução de THF e piridina forneceu após 40 horas (-)-160 em 46% de rendimento (Esquema 133). Os dados obtidos (Tabela 18) concordaram com aqueles descritos na literatura, menos com relação ao valor de rotação óptica. Contudo, através de contato recente realizado com o Prof. Axel Zeeck, fomos informados que nova medida de rotação óptica efetuada para a amostra do (-)-aspinolídeo B natural forneceu o mesmo valor obtido com a amostra sintética $\{[\alpha]_D -44,0 (c 1,0; \text{MeOH})\}$, comprovando a obtenção do produto natural. Desta forma, a síntese do (-)-aspinolídeo B foi alcançada após 19 etapas e 2,7% de rendimento total a partir de (+)-348.²⁰⁹

²⁰⁹ Pilli, R. A.; Victor, M. M.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 000.

Esquema 133



a) HF.piridina, piridina, THF, 40h (46%)

Tabela 18: dados espectroscópicos de (-)-160.

	Literatura ⁸⁵		Sintético	
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C
1	-	175,5	-	175,5
2	2,45; ddd; J=15,5;9,5;1,0Hz 2,06; ddd; J=15,5;10,0;0,8Hz	32,5	2,47; dd; J=15,2;9,0Hz 2,08; dd; J=15,4;11,3Hz	32,5
3	2,27; dddd; J=14,5;10,0;10,0;1,0Hz 1,75; dddm; J=14,5;9,5;0,8Hz	27,3	2,28; dt; J=14,1; 11,9Hz 1,77; ddd; J=14,7;10,1;3,0Hz	27,3
4	3,63; sl	75,2	3,65; d; J=11,0Hz	75,2
C4-OH	2,32; sl	-	2,16 ^a ; d; J=7,6Hz	-
5	4,52; dm; J=5,0Hz	72,9	4,55-4,50; multipeto	72,9
C5-OH	2,12; d; J=7,5Hz	-	1,96 ^a ; d; J=7,6Hz	-
6	5,65; dd; J=15,5;2,0Hz	131,2	5,67; dd; J=15,9;1,6Hz	131,2
7	5,56; ddd; J=15,5;8,0;2,0Hz	127,8	5,57; ddd; J=15,8;7,7;2,2Hz	127,8
8	4,94; dd; J=9,0;8,0Hz	78,6	4,96; dd; J=9,2;8,0Hz	78,6
9	5,08; dq; J=9,0;6,0Hz	71,9	5,10; dq; J=9,2;6,2Hz	72,0
10	1,33; d; J=6,0Hz	16,7	1,33; d; J=6,2Hz	16,7
1'	-	165,5	-	165,5
2'	5,83; dq; J=15,0;1,5Hz	122,1	5,85; dq; J=15,6;1,6Hz	122,1
3'	6,99; dq; J=15,0;7,0Hz	146,0	7,01; dq; J=15,7;7,0Hz	145,9
4'	1,87; dd; J=7,0;1,5Hz	18,1	1,89; dd; J=7,0;1,5Hz	18,0
PF	106°C		102-3°C	
[α] _D ^b	-44,0 (c 1,0; MeOH)		-44,0 (c 1,0; MeOH)	

a) Podem estar trocados. b) vide texto.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

7. Conclusão

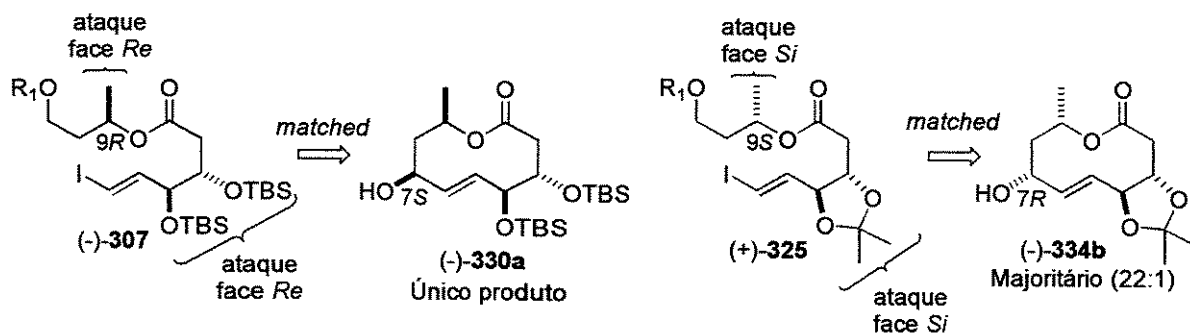
7. Conclusão

O trabalho realizado demonstrou que:

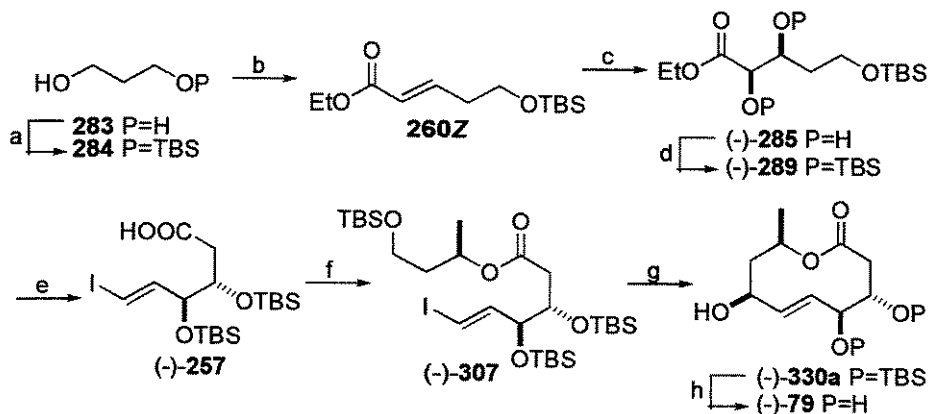
é possível utilizar a reação NHK para a formação de anéis lactônicos de 10 membros através da formação da ligação C6-C7 no precursor da síntese da (-)-decastrictina D;

a variação da estereoquímica da metila em C9 e a mudança da conformação do precursor acíclico, causada pelo uso de diferentes protetores em C4 e C5, possibilitaram a formação de pares de indução assimétrica para os precursores da ciclização NHK na formação da ligação C6-C7 (pares *matched* e *mismatched*). Esse estudo levou à formação do centro alílico C7 em (-)-**330a** e (-)-**334b** em alta seletividade (Esquema 134);

Esquema 134



Esquema 135

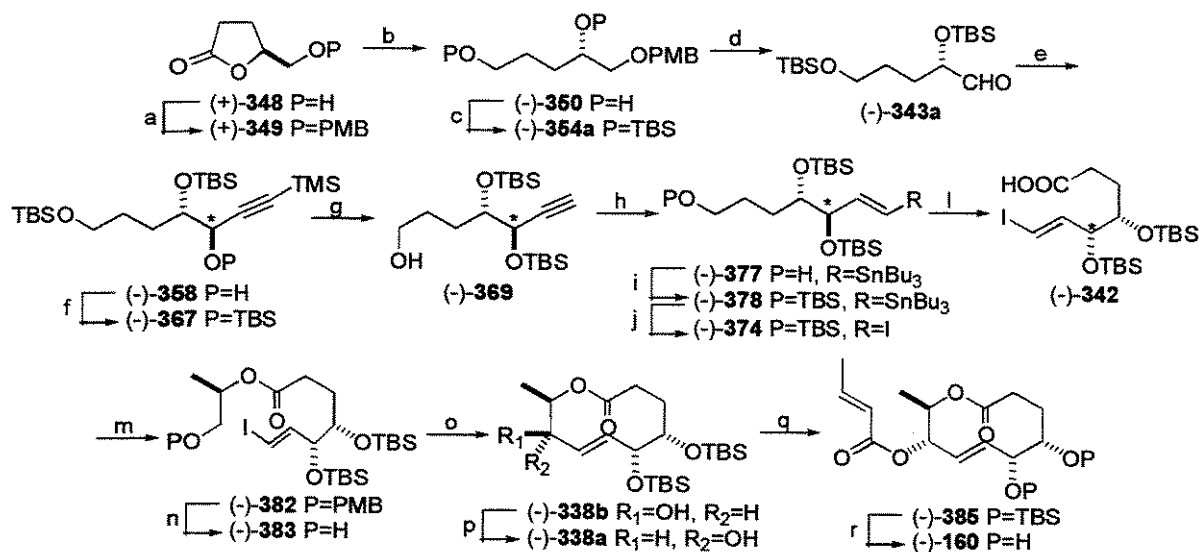


a) NaH, THF, TBSCl (91%). b) (i) DMSO, (COCl)₂, Et₃N, CH₂Cl₂, -78°C. (ii) NaH, THF então **281** (70%, 2 etapas). c) AD-mix α , CH₃SO₂NH₂, tBuOH:H₂O (1:1), 0°C (91%). d) TBSCl, imidazol, DMF (100%). e) (i) DIBAL-H, tolueno, -95°C. (ii) CrCl₂, CH₂Cl₂, THF, 55°C. (iii) Jones, acetona, 0°C (53%, 3 etapas). f) cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla, Et₃N, THF então **(+)-258**, DMAP, benzeno (83%). g) (i) HF.piridina, piridina, THF. (ii) Dess-Martin, CH₂Cl₂, H₂O cat. (iii) CrCl₂ (0,5% NiCl₂), DMF, 0,005M (31%, 3 etapas). h) TBAF, HF, CH₃CN (83%).

a aplicação da metodologia descrita para o controle estereoquímico do centro C7, através da reação NHK, possibilitou a síntese total e enantiosseletiva da (-)-decarestrictina D **79** em 13 etapas e 6,3% de rendimento total (Esquema 135);

é viável o uso da reação NHK para a construção de lactonas de 10 membros via formação da ligação C7-C8 no precursor acíclico. Essa abordagem permitiu alcançar a primeira síntese total e enantiosseletiva do (-)-aspinolídeo B **160** em 19 etapas e 2,7% de rendimento total (Esquema 136), além de levar à correção do valor de rotação óptica descrita em seu isolamento.

Esquema 136



a) PMBOC(NH)CCl₃, TfoH cat., Et₂O (81%). b) LiAlH₄, THF (93%). c) TBSCl, imidazol, DMF (99%). d) (i) DDQ, CH₂Cl₂:H₂O (20:1), 0°C (92%). (ii) TPAP cat., NMO, MS 4A, CH₂Cl₂ (90%). e) **354**, nBuLi, THF então -78°C, (-)-**343a** (81%). f) TBSCl, imidazol, DMF (100%). g) AgNO₃, EtOH:H₂O:THF (12:7:3) então KCN (93%). h) HSnBu₃, AIBN cat. (78%). i) TBSCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂ (89%). j) I₂, CH₂Cl₂ então NaOH 1M (86%). l) Jones, acetona, 0°C (89%). m) cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla, Et₃N então (-)-**340**, DMAP, benzeno (71%). n) DDQ, CH₂Cl₂:H₂O (20:1), 0°C (84%). o) (i) Dess-Martin, CH₂Cl₂, H₂O cat. (ii) CrCl₂ (0,5% NiCl₂), DMF, 0,005M (-)-**338a** 29%, (-)-**338b** 20% (2 etapas). p) (i) APNB, DEAD, PPh₃, benzeno. (ii) K₂CO₃, MeOH (56%, 2 etapas). q) Ác. crotônico, DIC, DMAP, CH₂Cl₂ então (-)-**338a** (89%). r) HF.piridina, piridina, THF (46%)

8. Parte Experimental

8. Parte Experimental

As reações envolvendo LiAlH_4 , $(\text{COCl})_2$, DMSO, DIBAL, NaH, THF, éter etílico, TfOH e CrCl_2 foram realizadas sob atmosfera de argônio, em balão previamente flambado. As reações envolvendo HF foram realizadas em tubos Nalgene®. Éter etílico e tetrahydrofurano (THF) foram tratados com sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Benzeno foi tratado com sódio/benzofenona, destilado e armazenado sob peneira molecular. Diclorometano, trietilamina e DMSO foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Piridina foi tratada com hidreto de cálcio, destilada e armazenada sob peneira molecular. $(\text{COCl})_2$, DEAD e fosfonoacetato de trietila foram destilados imediatamente antes do uso. Dimetilformamida (DMF) foi destilada, tratada com pentóxido de fósforo e hidreto de cálcio, destilada e armazenada sob peneira molecular. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e usados sem purificação prévia.

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

Os espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C foram realizados em aparelhos Bruker AC-250 (George-August Universität, Göttingen, Alemanha), Bruker AC 300/P, Varian Inova 500 e Varian Gemini 2000. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm, tendo tetrametilssilano (RMN- ^1H) e clorofórmio ou clorofórmio deuterado (RMN- ^{13}C) como padrão interno. Os espectros de próton são tabulados na ordem: multiplicidade (s, singlete; d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto; quint, quinteto; sex, sexteto; m, multipletto; sl, sinal largo; dd, duplo dubleto; ddd, duplo duplo dubleto; dddd, duplo duplo duplo dubleto; ddt, duplo duplo tripleto; dtd, duplo triplo dubleto; dt, duplo tripleto; dq, duplo quarteto; td, triplo dubleto; qd, quádruplo dubleto; quintd, quádruplo dubleto), constante de acoplamento em Hz e número de prótons.

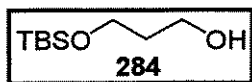
Os espectros de infravermelho foram registrados em aparelhos Perkin-Elmer 399B, Perkin-Elmer 1600 (séries FTIR) e Nicolet Impact 410, com as frequências de absorção sendo expressas em cm^{-1} , utilizando-se pastilhas de KBr e janelas de NaCl.

O valor de rotação óptica específica foi medido à 25°C em um polarímetro Polamat A (Carl Zeiss) à 546nm (lâmpada de mercúrio) e Perkin Elmer 241 (George-August Universität, Göttingen, Alemanha e Departamento de Química, UFSCar) à 589nm.

As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP 5890 A, utilizando-se colunas LM 100 (etilenoglicol “cross linked”) e LM 5 (5% PhMe silicone), ambas com comprimento de 30m, diâmetro externo de 0.53 mm e diâmetro interno de 1.3 mm, tendo nitrogênio como gás de arraste e detector de ionização de chama. As análises por cromatografia gasosa em fase quiral foram realizadas em aparelho HP 5890 A, utilizando-se coluna com fase estacionária heptakis-(2,6-metil-3-pentil)- β -ciclodextrina, comprimento de 25 m, diâmetro interno de 0.25 mm e 20% em ov 1701 (cv/cv), tendo hidrogênio como gás de arraste e detector de ionização de chama.

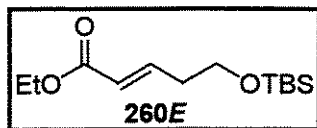
A numeração das cadeias carbônicas na parte experimental segue a nomenclatura oficial da IUPAC, podendo diferir daquela utilizada no texto.

8.1. Síntese da (-)-Decarestrictina D (79)



3-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-1-propanol (284). NaH (785 mg, 32.7 mmol; 60% em óleo mineral), previamente lavado com hexano, foi

suspenso em THF (70 mL). O 1,3-propanodiol **283** (2.49 g, 32.7 mmol) dissolvido em 10 mL de THF foi adicionado a esta suspensão à temperatura ambiente e agitado por 45 minutos até que uma grande quantidade de um precipitado branco tenha se formado. O TBSCl (4.93 g, 32.7 mmol) foi então adicionado e vigorosa agitação foi mantida por mais 45 minutos. A mistura foi diluída com Et₂O (150 mL), lavada com K₂CO₃ 10% (120 mL), salmoura (100 mL), seca sob MgSO₄ e concentrada em vácuo, fornecendo o diol monoprotetido **284** (5.67 g, 91%) como um óleo incolor. IV (filme) 3355 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.60 (sl, 1H), 1.77 (quint, J = 5.5 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 62.8, 62.2, 34.2, 25.8, -5.5 (x2).

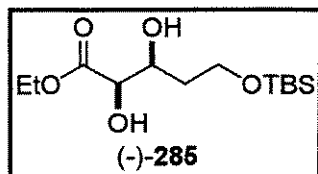


(*E*)-5-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-2-pentenoato de etila (260E).

A uma solução de (COCl)₂ (0.60 mL, 6.9 mmol) em CH₂Cl₂

(10.3 mL) à -78°C foi adicionado DMSO (1.00 mL, 13.9 mmol). Após 5 minutos, o álcool **284** (660 mg, 3.47 mmol) CH_2Cl_2 (10.3 mL) foi adicionado gota à gota. A mistura foi agitada à -78°C por 1 hora e então Et_3N (2.70 mL, 19.7 mmol) foi adicionada e a solução foi permitida aquecer à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com HCl 5% (25 mL), água (25 mL), salmoura (25 mL), seca sobre MgSO_4 e concentrada. O aldeído bruto **281** assim obtido (370 mg) foi utilizado na próxima reação.

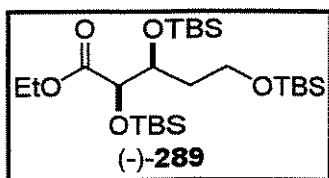
A uma suspensão de NaH (previamente lavado com hexano – 125 mg; 5.20 mmol; 60% em óleo mineral) em THF (10.4 mL) à 0°C foi adicionado gota à gota fosfonoacetato de trietila **282** (1.03 mL, 1.17 g, 5.20 mmol) recém destilado. Após 15 minutos à 0°C , uma solução do aldeído bruto **281** em THF (10.4 mL) foi adicionada gota à gota. A reação foi permitida alcançar a temperatura ambiente e mantida nessa temperatura por 2.5h, sendo então diluída com Et_2O (60 mL) e lavada com água (10 mL), salmoura (10 mL), seca sobre MgSO_4 e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia em sílica gel (1% AcOEt /hexano), fornecendo o éster **260E** α,β -insaturado (614 mg, 69%) e o éster α,β -insaturado **260Z** (34 mg, 4%) (proporção determinada por cromatografia gasosa). (**260E**): IV (filme) 1724, 1657 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.96 (dt, $J = 16.0, 7.0$ Hz, 1H), 5.86 (dt, $J = 16.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.41 (dq, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 145.8, 122.9, 61.5, 60.1, 35.7, 25.8, 18.3, 14.2, -5.4 (x2); EM (EI): m/z 73 (100%), 201 (86%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 201.09470; encontrado 201.09275. (**260Z**): IV (filme) 1722 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.34 (dt, $J = 11.5, 7.0$ Hz, 1H), 5.83 (dt, $J = 11.5, 1.7$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.71 (dt, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 2H), 2.87 (dq, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 166.4, 147.1, 120.8, 62.0, 59.8, 32.5, 25.9, 18.3, 14.2, -5.4 (x2).



(**2R,3S**)-5-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-2,3-di-hidroxi-pentanoato de etila [(-)-**285**]. Em um frasco adicionou-se *t*-BuOH (14.8 mL), água (14.8 mL) e AD-mix α (4.16 g). Agitação

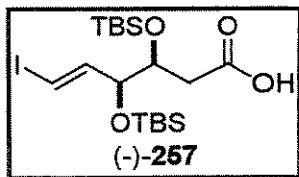
à temperatura ambiente produziu 2 fases e metanossulfonamida (283 mg, 2.97 mmol) foi então adicionada. A mistura foi resfriada à 0°C , ficando com cor laranja. A olefina **260E**

(767 mg, 2.97 mmol) foi então adicionada de uma só vez e permitida reagir por 24 horas à 0°C. Ao término da reação adicionou-se Na₂SO₃ (4.46 g) e a reação foi deixada alcançar à temperatura ambiente, sendo agitada por mais 1 hora. Dilui-se com CH₂Cl₂ (50 mL), separaram-se as fases e extraiu-se a aquosa 4 X 20 mL CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com KOH 2N (40 mL), salmoura (40 mL) e secas sobre MgSO₄. Purificação por cromatografia através de sílica gel (AcOEt 30%:hexano) forneceu o diol (-)-**285** (817 mg, 94%) como um óleo incolor. $[\alpha]_{546} -24.6$ (*c* 1.23, EtOH); IV (filme) 3469, 1743 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.17 (ddd, *J* = 9.0, 3.5, 2.0 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.19-3.25 (sl, 2H), 1.95 (dtd, *J* = 14.5, 9.0, 4.5 Hz, 1H), 1.73 (ddt, *J* = 14.5, 5.5, 3.5 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 73.6, 72.1, 61.8, 61.6, 35.2, 25.8, 18.1, 14.1, -5.6 (x2); EM (EI): *m/z* 75 (100%), 235 (30%, [M-C₄H₉]⁺); HRMS (EI): *m/z* calculado para C₉H₁₉O₅Si [M-C₄H₉]⁺ 235.10018; encontrado 235.10014.



(2R,3S)-2,3,5-tris-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-pentanoato de etila [(-)-289**].** Uma solução do diol (-)-**285** (799 mg, 2.73 mmol), TBSCl (988 mg, 6.55 mmol) e imidazol (930 mg, 13.7 mmol) em

DMF (1.60 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 48h. A reação foi então diluída com água (20 mL) e extraída 3 X 10 mL CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura (20 mL), secos sobre MgSO₄ e concentrados. Purificação por cromatografia em sílica gel (AcOEt 15%:hexano) produziu o éter trissililado (-)-**289** (1428 mg, quantitativo) como um líquido incolor. $[\alpha]_{546} -20.0$ (*c* 1.0, EtOH); IV (filme) 1751 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.15 (m, 3H), 4.05 (dt, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 1.98 (dtd, *J* = 13.5, 7.5, 4.0 Hz, 1H), 1.54 (ddt, *J* = 13.5, 8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 6H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 74.7, 70.8, 60.4, 59.3, 35.2, 25.9, 25.7 (x2), 18.2 (x2), 18.0, 14.2, -4.6, -4.7, -4.9, -5.2, -5.3, -5.4; EM (EI): *m/z* 463 (100%, [M-C₄H₉]⁺); HRMS (EI): *m/z* calculado para C₂₁H₄₇O₅Si₃ [M-C₄H₉]⁺ 463.27314; encontrado 417.27264.



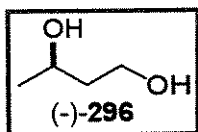
Ácido (3*S*,4*S*,5*E*)-3,4-bis-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-6-iodo-5-hexenóico [(-)-257]. Uma solução do éster (-)-289 (582 mg, 1.12 mmol) em tolueno (2.23 mL) foi resfriada à -95°C. DIBAL-H (2.23

mL, 1M em hexano, 2.23 mmol) foi adicionado lentamente a esta solução e a reação foi mantida neste temperatura por 1 hora. AcOEt (3.96 mL) foi adicionado e, em seguida, solução saturada de Rochelle (3.96 mL). A solução foi permitida aquecer e manteve-se a agitação por 2 horas à temperatura ambiente. Diluiu-se com Et₂O (10 mL), separaram-se as fases e extraiu-se a aquosa 4 X 5 mL Et₂O. Concentrou-se a fase orgânica e filtrou-se através de Celite. Lavou-se com salmoura e secou-se sobre MgSO₄, obtendo-se o aldeído bruto **290**.

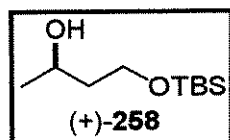
CrCl₂ anidro (1.62 g, 13.2 mmol) foi suspenso em THF (36 mL). Uma solução do aldeído bruto **290** e iodoformio (1.76 g, 4.47 mmol) em THF (12 mL) foi adicionada via cânula à suspensão de cromo. A suspensão foi aquecida à 55-60°C e mantida reagindo por 48 horas. Adicionou-se salmoura (60 mL), diluiu-se com Et₂O (60 mL) e separaram-se as fases, extraíndo-se a aquosa com Et₂O até não apresentar mais a cor do iodoformio. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com uma solução Na₂S₂O₃ 1M (30 mL), salmoura (30 mL) e secas sobre MgSO₄, obtendo-se o iodeto bruto **291E**.

Uma solução do iodeto bruto **291E** em acetona (43 mL) foi resfriada à 0°C. Uma solução 8M do reagente de Jones foi adicionada (10 gotas a cada 10 minutos) e a evolução da oxidação foi acompanhada por CCD (aproximadamente 1h). O excesso de oxidante foi destruído com isopropanol e 15mL de água foram adicionados. As fases foram separadas, a aquosa extraída 3 X 10 mL Et₂O e as fases orgânicas combinadas foram diluídas com Et₂O suficiente para provocar nova separação de fases. As fases foram separadas e a aquosa extraída Et₂O (10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15 mL) e secas sobre MgSO₄. Purificação por cromatografia (AcOEt 10%:hexano) forneceu o ácido (-)-257 (299 mg, 53% nas 3 etapas) como um óleo viscoso. $[\alpha]_{546} -52.9$ (*c* 1.7, EtOH); IR (filme) 3500-2500, 1716, 1608 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.67 (dd, *J* = 14.4, 4.0 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 14.5, 1.5 Hz, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 2.63 (dd, *J* = 16.0, 3.0 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.5, 144.2, 77.1, 76.2, 71.8, 36.6, 25.5 (x2), 17.8, 17.7, -5.0, -5.2, -5.3, -5.4; EM (EI): *m/z* 73 (100%), 443 (11%,

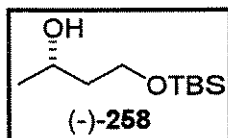
[M-C₄H₉]⁺); HRMS (EI): *m/z* calculado para C₁₄H₂₈O₄Si₂I [M-C₄H₉]⁺ 443.05709; encontrado 443.05715.



(3R)-1,3-Butanodiol [(-)-296]. Uma suspensão de LiAlH₄ (200 mg, 5.27 mmol) em THF (9.2 mL) foi resfriada à 15°C. Poli-hidroxi-butirato (PHB) **146** (600 mg, 6.97 mmol) foi adicionado em pequenas porções durante 3 minutos. Agitou-se por 90 minutos à temperatura ambiente e colocou-se em refluxo por 5 horas, e depois a reação foi mantida à temperatura ambiente durante à noite. Então resfriou-se à 0°C e adicionaram-se, nesta ordem e com intervalos de 15 minutos, 0.2 mL H₂O, 0.2 mL de NaOH 10% e 0.6 mL H₂O. Filtrou-se e o sólido foi extraído com 25 mL Et₂O sob refluxo. Os extratos etéreos foram secos sobre MgSO₄ e filtração em sílica (AcOEt) produziu o desejado diol **(-)-296** (599 mg, 95%) como um óleo incolor. [α]₅₄₆ -35.0 (*c* 1.0, EtOH); lit.¹⁶⁷ [α]_D -29.8 (*c* 1.0, EtOH); IV (filme) 3354 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.03 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 1.68 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.21 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 67.4, 60.9, 40.2, 23.6.

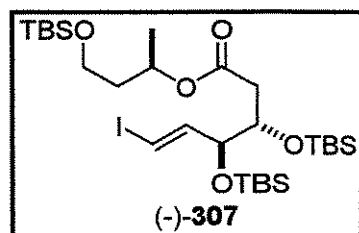


(3R)-1-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-3-butanol [(+)-258]. A uma solução do diol **(-)-296** (453 mg, 5.03 mmol), DMAP (65 mg, 0.53 mmol) e Et₃N (0.85 mL, 6.1 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) à 0°C foi adicionado TBSCl (800 mg, 5.31 mmol). A reação foi mantida nesta temperatura por 1h, sendo então diluída com Et₂O (20 mL) e lavada sucessivamente com solução saturada NH₄Cl (15 mL) e salmoura (15 mL), e os extratos orgânicos foram secos sobre MgSO₄. Coluna cromatográfica (AcOEt 20%;hexano) forneceu o monossililado **(+)-258** (851 mg, 83%) como um líquido incolor. [α]₅₄₆ +10.0 (*c* 1.0, CHCl₃); IV (filme) 3392, 1255 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.08-3.96 (m, 1H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.0 (sl, 1H), 1.74-1.56 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 68.2, 62.7, 39.7, 25.6, 23.1, 17.8, -5.9, -6.0; EM (EI): *m/z* 75 (100%), 147 (11%, [M-C₄H₉]⁺); HRMS (EI): *m/z* calculado para C₆H₁₅O₂Si [M-C₄H₉]⁺ 147.08413; encontrado 147.08424.



(3S)-1-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-3-butanol [(-)-258]. A uma solução agitada do álcool (+)-258 (339 mg, 1.66 mmol), PPh_3 (2.13 g, 8.13 mmol) e ácido p-nitro benzóico (1.22 g, 7.30 mmol) em benzeno seco (31.7 mL) foi adicionado DEAD (1.28 mL, 8.13 mmol) gota à gota. Após 16h o benzeno foi evaporado e o éster bruto **304** foi utilizado na etapa seguinte.

A uma solução do éster bruto **304** em MeOH (8.16 mL) e H_2O (2.02 mL) foi adicionado K_2CO_3 (1.38 g, 9.96 mmol). Com 3h mais K_2CO_3 (1.38 g, 9.96 mmol) foi adicionado. Com 5h evaporou-se o solvente e adicionaram-se Et_2O (20 mL) e H_2O (10 mL). As fases foram separadas e a aquosa extraída 2 X 10 mL Et_2O . As fases orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com solução saturada NaHCO_3 (10 mL) e salmoura (10 mL), e secas sobre MgSO_4 . Purificação por cromatografia (AcOEt 15%:hexano) forneceu o desejado monossililado (-)-258 (248 mg, 73%) como um líquido incolor. $[\alpha]_{546} -10.0$ (*c* 1.0, CHCl_3).

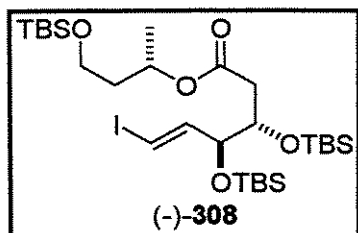


(3S,4S,5E)-3,4-bis-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-6-iodo-5-hexenoato de (1R)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-1-metilpropila [(-)-307]. Cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla (75 μL , 0.48 mmol) foi adicionado a uma solução do ácido (-)-257 (229

mg, 0.46 mmol) e Et_3N (67 μL , 0.48 mmol) em THF (1.43 mL) à temperatura ambiente. Após 18h o solvente foi evaporado e os sólidos foram extraídos 5 X 1 mL hexano e filtrados. O solvente foi evaporado e o anidrido bruto **312** utilizado na próxima etapa.

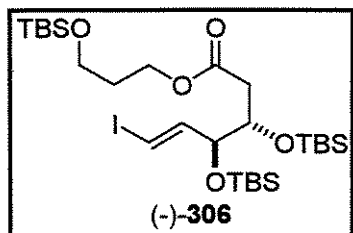
Uma solução do álcool (+)-258 (98 mg, 0.48 mmol) e DMAP (117 mg, 0.96 mmol) em benzeno (4.6 mL) foi transferida via cânula para uma solução do anidrido bruto **312** em benzeno (11.8 mL). Após 1.5h a reação foi diluída com Et_2O (25 mL) e lavada com solução saturada NaHCO_3 (10 mL) e salmoura (10 mL) e seca sobre MgSO_4 . Coluna cromatográfica (hexano) forneceu o éster (-)-307 (260 mg, 83%) como um óleo incolor. $[\alpha]_{546} -60.0$ (*c* 1.0, CHCl_3); IV (filme) 1735, 1606 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.67 (dd, *J* = 14.0, 3.5 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 14.0, 1.5 Hz, 1H), 5.00 (sex, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.57 (dd, *J* = 16.0, 2.5 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s,

6H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 144.6, 76.7, 76.2, 71.8, 68.7, 59.4, 38.9, 37.0, 25.7, 25.6, 25.5, 19.9, 18.0, 17.9, 17.6, -5.0, -5.1, -5.2, -5.3, -5.7, -5.8; EM (EI): m/z 73 (100%), 629 (1%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}_3\text{I}$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 629.20109; encontrado 629.20055.



(3*S*,4*S*,5*E*)-3,4-bis-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-6-iodo-5-hexenoato de (1*S*)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-1-metilpropila [(-)-308]. Seguindo o procedimento descrito para a preparação do éster (-)-307, o éster (-)-308 foi obtido a partir da esterificação do álcool (-)-258 pelo ácido (-)-257 em 64% de

rendimento como um óleo incolor. $[\alpha]_{546} -30.0$ (c 1.0, CHCl_3); IV (filme) 1732, 1606 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.68 (dd, $J = 14.4, 3.2$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 14.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.01 (sex, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.64 (dd, $J = 6.7, 5.9$ Hz, 2H), 2.54 (dd, $J = 15.9, 1.7$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J = 16.0, 8.9$ Hz, 1H), 1.82 (ddt, $J = 13.8, 7.9, 5.9$ Hz, 1H), 1.71 (dtd, $J = 13.8, 6.9, 5.4$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 6H), 0.03 (s, 6H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 144.3, 76.7, 76.1, 71.8, 68.7, 59.4, 38.9, 36.8, 25.9, 25.7 (x2), 20.3, 18.2, 18.1, 17.9, -4.6, -4.8, -4.9, -5.0, -5.4 (x2); EM (EI): m/z 185 (100%), 629 (7%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}_3\text{I}$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 629.20109; encontrado 629.19913.

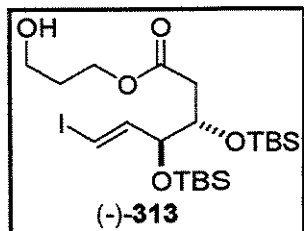


(3*S*,4*S*,5*E*)-3,4-bis-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-6-iodo-5-hexenoato de 3-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-propila [(-)-306].

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do éster (-)-307, o éster (-)-306 foi obtido a partir de esterificação do álcool 284 pelo ácido (-)-257 em 74% de rendimento como um

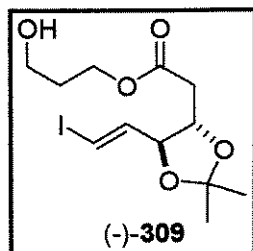
óleo incolor. $[\alpha]_{546} -40.0$ (c 1.0, CHCl_3); IV (filme) 1738, 1606 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.67 (dd, $J = 14.6, 3.3$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 14.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.24-4.08 (m, 4H), 3.69 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.59 (dd, $J = 15.8, 2.6$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 15.8, 8.7$ Hz, 1H), 1.82 (quint, $J = 2.6$ Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 6H), 0.03 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 144.5,

76.8, 76.3, 72.0, 61.4, 59.4, 36.8, 31.6, 25.7, 25.6, 25.5, 18.0, 17.9, 17.6, -5.0, -5.2, -5.3, -5.4, -5.7 (x2); EM (EI): m/z 173 (100%), 615 (25%, $[M-C_4H_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $C_{23}H_{48}O_5Si_3I$ $[M-C_4H_9]^+$ 615.18544; encontrado 615.18545.



(3*S*,4*S*,5*E*)-3,4-bis-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-6-iodo-5-hexenoato de 3-hidroxi-propila [(-)-313]. A uma solução do éster (-)-**306** (197 mg, 0.29 mmol) em THF (3.97 mL) adicionou-se uma solução de HF.piridina (368 mg complexo HF.piridina, 0.75 mL piridina, 2.93 mL THF). Após 3 horas a reação foi diluída com

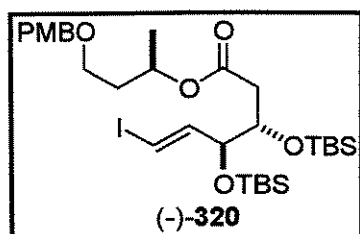
Et_2O (20 mL) e neutralizada gota à gota com solução saturada $NaHCO_3$. As fases foram separadas e a aquosa extraída 4 X 10 mL Et_2O . As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL) e secas sobre $MgSO_4$. Purificação por cromatografia em coluna (AcOEt 15%:hexano) forneceu o álcool (-)-**313** (125 mg, 76%) como um óleo incolor. $[\alpha]_{546} -55.0$ (c 1.0, $CHCl_3$); IV (filme) 3460, 1738, 1606 cm^{-1} ; RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.67 (dd, $J = 14.3, 3.4$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 14.3, 1.1$ Hz, 1H), 4.22 (td, $J = 6.2, 2.3$ Hz, 2H) 4.19-4.08 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.59 (dd, $J = 15.8, 2.6$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz, 1H), 1.87 (quint, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.78 (sl, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$) δ 172.9, 144.2, 76.8, 76.1, 71.9, 61.2, 59.0, 36.6, 31.3, 25.4, 25.3, 17.8, 17.5, -5.1, -5.3, -5.4, -5.5; EM (EI): m/z 73 (100%), 501 (34%, $[M-C_4H_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $C_{17}H_{34}O_5Si_2I$ $[M-C_4H_9]^+$ 501.09896; encontrado 501.09872.



2-[(4*S*,5*S*)-5-[(*E*)-2-Iodo-1-etenil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-acetato de 3-hidroxi-propila [(-)-309]. A uma solução do éster dissililado (-)-**313** (52.7 mg, 0.094 mmol) em THF (1.41 mL) adicionou-se uma solução de HF.piridina (588 mg complexo HF.piridina, 1.31 mL piridina, 0.91 mL THF). Após 20 horas a reação

foi diluída com AcOEt (6 mL) e neutralizada com $NaHCO_3$ sólido. O sólido foi lavado 3 X 2 mL AcOEt, as fases orgânicas unidas e o solvente evaporado. O triol bruto **316** foi empregado na próxima reação.

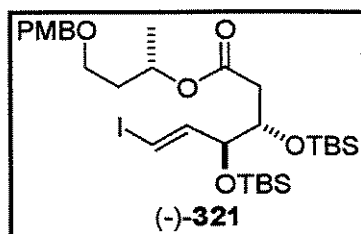
A uma solução agitada do triol **316** e 2,2-dimetoxipropano (215 μ L, 1.63 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi adicionado PPTS (0.5 mg). Com 15 horas a reação foi diluída com AcOEt (6 mL) e lavada sucessivamente com solução saturada NaHCO_3 (2 mL) e salmoura (2 mL) e seca sobre MgSO_4 . Purificação por cromatografia em coluna (AcOEt 30%:hexano) forneceu o cetal (-)-**313** (20.9 mg, 59% nas 2 etapas) como um óleo incolor. $[\alpha]_{546} -7.5$ (c 1.0, CHCl_3); IV (filme) 3434, 1738, 1608 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6.60-6.53 (m, 2H), 4.34-4.24 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66-2.57 (m, 2H), 1.90 (quint, J = 6.1 Hz, 2H), 1.61 (sl, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 141.9, 109.7, 82.7, 81.2, 76.0, 62.3, 59.4, 37.1, 31.6, 27.0, 26.8; EM (EI): m/z 97 (100%), 355 (23%, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{I}$ $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ 355.00425; encontrado 355.00449.



(3*S*,4*S*,5*E*)-3,4-bis-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-6-iodo-5-hexenoato de (1*R*)-3-[(4-metoxibenzil)-oxi]-1-metil-propila [(-)-320**].** A uma solução do éster (-)-**307** (113.6 mg, 0.165 mmol) em THF (2.52 mL) adicionou-se uma solução de HF.piridina (208 mg complexo HF.piridina, 0.47 mL piridina, 1.65 mL THF). Após 3 horas a reação foi diluída com Et_2O (3 mL) e neutralizada gota a gota com solução saturada NaHCO_3 . As fases foram separadas e a aquosa extraída 3 X 4 mL Et_2O . As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 mL) e secas sobre MgSO_4 . O álcool bruto **318** assim obtido foi empregado na próxima reação.

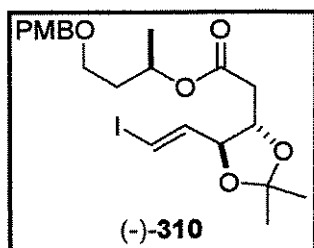
Uma solução do álcool **318** e tricloroacetimidato de PMB (61 mg, 0.22 mmol) em Et_2O (2 mL) contendo TfOH (0.3 mol%) foi agitada por 2 horas. A reação foi diluída com Et_2O (5 mL) e lavada sucessivamente com solução saturada NaHCO_3 (2 mL) e salmoura (2 mL) e seca sobre MgSO_4 . Purificação por cromatografia (AcOEt 4%:hexano) forneceu o éter-PMB (-)-**320** (60.8 mg, 53% nas 2 etapas) como um óleo incolor. $[\alpha]_{546} -70.0$ (c 1.0, CHCl_3); IV (filme) 1732, 1614 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.23 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 14.4, 3.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 14.4, 1.7 Hz, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 4.40 (ABq, ΔAB = 16.0 Hz, J = 11.2 Hz, 2H), 4.15-4.11 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (ddt, J = 19.3, 9.3, 6.5 Hz, 2H), 2.55 (dd, J = 16.0, 2.3 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 15.9, 8.7 Hz, 1H), 1.91 (ddt, J = 13.9, 7.5, 6.3 Hz, 1H), 1.79 (dtd, J = 14.0, 6.8, 5.3 Hz,

1H), 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 159.1, 144.3, 130.4, 129.2, 113.8, 76.7, 76.2, 72.6, 71.8, 68.8, 66.4, 55.2, 37.1, 36.0, 25.8, 25.7, 20.1, 18.1, 17.9, -4.6, -4.7, -4.9, -5.0; EM (EI): m/z 120 (100%), 635 (1%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}_2\text{I}$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 635.17212; encontrado 635.17261.



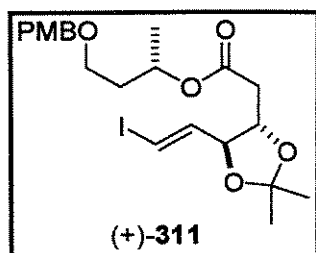
(3*S*,4*S*,5*E*)-3,4-bis-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-6-iodo-5-hexenoato de (1*S*)-3-[(4-metoxibenzil)-oxi]-1-metil-propila [(-)-321]. Seguindo o procedimento descrito para a preparação do éter-PMB (-)-320, o éter-PMB (-)-321 foi obtido a partir de (-)-308 em 74% de rendimento como um óleo incolor. $[\alpha]_{546} -$

25.0 (c 1.0, CHCl_3); IV (filme) 1738, 1610 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.23 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 2H), 6.67 (dd, $J = 14.4, 3.4$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 14.4, 1.2$ Hz, 1H), 5.04 (sex, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.40 (ABq, $\Delta\text{AB} = 13.5$ Hz, $J = 11.5$ Hz, 2H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.51-3.43 (m, 2H), 2.54 (dd, $J = 16.0, 1.9$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J = 16.0, 8.6$ Hz, 1H), 1.90 (ddt, $J = 13.9, 7.6, 6.3$ Hz, 1H), 1.79 (dtd, $J = 14.0, 7.0, 5.5$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 159.3, 144.4, 130.5, 129.3, 113.8, 76.7, 76.2, 72.7, 71.9, 68.8, 66.4, 55.2, 36.9, 35.9, 25.6 (x2), 20.1, 18.0, 17.8, -4.8, -5.0, -5.1, -5.1; EM (EI): m/z 121 (100%), 635 (1%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}_2\text{I}$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 635.17212; encontrado 635.17214.



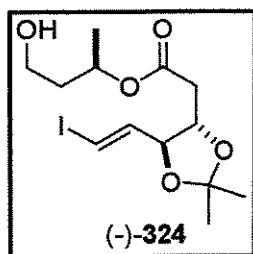
2-[(4*S*,5*S*)-5-[(*E*)-2-Iodo-1-etenil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-acetato de (1*R*)-3-[(4-metoxibenzil)-oxi]-1-metil-propila [(-)-310]. A uma solução do éster dissililado (-)-320 (58.8 mg, 0.085 mmol) em THF (1.25 mL) adicionou-se uma solução de HF.piridina (534 mg complexo HF.piridina, 1.20 mL piridina, 0.81 mL THF). Após 20 horas a reação foi diluída com Et_2O (10 mL) e neutralizada gota à gota com solução saturada NaHCO_3 . As fases foram separadas e a aquosa extraída 3 X 5 mL Et_2O . As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 mL) e secas sobre MgSO_4 . O diol bruto 322 assim obtido foi empregado na próxima reação.

A uma solução agitada do diol **322** e 2,2-dimetoxipropano (523 μL , 4.25 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado PPTS (2 mg). Com 20 horas a reação foi diluída com AcOEt (6 mL) e lavada sucessivamente com solução saturada NaHCO_3 (2 mL) e salmoura (2 mL) e seca sobre MgSO_4 . Purificação por cromatografia em coluna (AcOEt 15%:hexano) forneceu o cetal (-)-**310** (36.5 mg, 77% nas 2 etapas) como um óleo incolor. $[\alpha]_{546} -15.0$ (c 1.0, CHCl_3); IV (filme) 1738, 1614 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.23 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.58-6.54 (m, 2H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 2H), 2.56-2.48 (m, 2H), 1.90 (ddt, $J = 14.1, 8.1, 6.0$ Hz, 1H), 1.81 (ddt, $J = 14.0, 6.9, 5.1$ Hz, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 169.6, 159.1, 142.0, 130.3, 129.3, 113.7, 109.5, 82.7, 81.2, 76.0, 72.7, 69.4, 66.2, 55.2, 37.3, 35.9, 27.1, 26.8, 20.2; EM (EI): m/z 121 (100%), 489 (0.2%, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{I}$ $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ 489.07742; encontrado 489.07787.



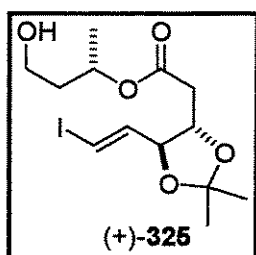
2-((4*S*,5*S*)-5-[(*E*)-2-Iodo-1-etenil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-acetato de (1*S*)-3-[(4-metoxibenzil)-oxi]-1-metil-propila [(+)-311**].** Seguindo o procedimento descrito para a preparação do cetal (-)-**310**, o cetal (+)-**311** foi obtido a partir de (-)-**321** em 75% de rendimento como um óleo incolor. $[\alpha]_{546} +16.7$ (c 1.2, CHCl_3); IV

(filme) 1738, 1614 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.23 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.58-6.54 (m, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.52-3.44 (m, 2H), 2.57 (dd, $J = 15.4, 6.8$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 15.4, 4.9$ Hz, 1H), 1.89 (ddt, $J = 14.2, 8.0, 5.9$ Hz, 1H), 1.81 (dddd, $J = 14.1, 7.4, 6.6, 4.9$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 159.1, 142.0, 130.3, 129.3, 113.8, 109.5, 82.7, 81.2, 76.0, 72.7, 69.4, 66.2, 55.3, 37.4, 36.0, 27.1, 26.8, 20.3; EM (EI): m/z 121 (100%), 489 (1%, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{I}$ $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ 489.07742; encontrado 489.07744.



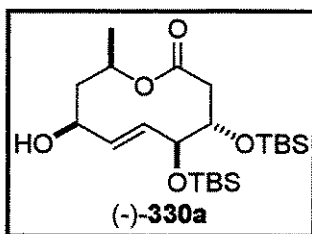
2-((4*S*,5*S*)-5-[(*E*)-2-Iodo-1-etenil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-acetato de (1*R*)-3-hidroxi-1-metil-propila [(-)-324**].** A uma solução do éter-PMB (-)-**310** (30.4 mg, 0.060 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) e H_2O

(50 μ L) à 0°C foi adicionado DDQ (20.5 mg, 0.090 mmol). A reação foi permitida alcançar a temperatura ambiente, e após 30 minutos a reação foi filtrada e diluída com CH_2Cl_2 (6 mL). A solução foi lavada sucessivamente com solução saturada NaHCO_3 (5 mL) e salmoura (5 mL) e seca sobre MgSO_4 . Cromatografia em sílica gel (AcOEt 15%:hexano) forneceu o álcool (-)-**324** (20.4 mg, 70%) como um óleo incolor. $[\alpha]_{546} -18.7$ (c 1.87, CHCl_3); IV (filme) 3469, 1738, 1608 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6.63-6.53 (m, 2H), 5.15 (dq, $J = 13.0, 6.3, 4.4$ Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.23 (sl, 1H), 1.88-1.74 (m, 2H) 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 141.8, 109.7, 82.7, 81.4, 76.2, 69.4, 58.9, 38.9, 37.4, 27.0, 26.8, 20.4; EM (EI): m/z 97 (100%), 369 (35%, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{I}$ $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ 369.01990; encontrado 369.02082.



2-((4S,5S)-5-[(E)-2-Iodo-1-etenil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-acetato de (1S)-3-hidroxi-1-metil-propila [(+)-325]. Seguindo o procedimento descrito para a preparação do álcool (-)-**324**, o álcool (+)-**325** foi obtido a partir de (+)-**311** em 82% de rendimento como um óleo incolor. $[\alpha]_{546} +9.9$ (c 2.53, CHCl_3); IV (filme) 3479, 1738, 1608

cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6.62-6.54 (m, 2H), 5.17 (dq, $J = 8.9, 6.4, 3.8$ Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.23 (sl, 1H), 1.85 (dddd, $J = 14.4, 8.9, 5.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 141.8, 109.7, 82.6, 81.5, 75.9, 69.5, 58.9, 38.9, 37.3, 27.0, 26.8, 20.5; EM (EI): m/z 97 (100%), 369 (15%, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{I}$ $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ 369.01990; encontrado 369.01990.



(4S,5S,8S,10R)-8-Hidroxi-4,5-bis-[(terc-butildimetilsilil)-oxi]-10-metil-3,4,5,8,9,10-hexahidro-2H-2-oxecinona [(-)-330a]. A

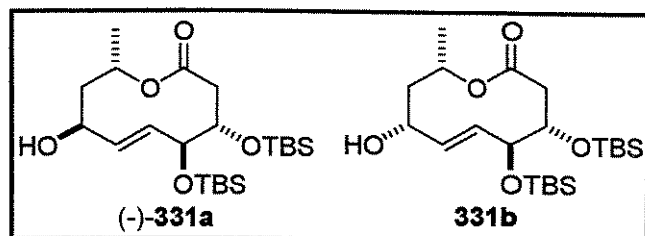
uma solução do éster (-)-**307** (50.3 mg, 0.073 mmol) em THF (1.13 mL) adicionou-se uma solução de HF.piridina (92 mg complexo HF.piridina, 0.20 mL piridina, 0.73 mL THF). Após 3

horas a reação foi diluída com Et_2O (4 mL) e neutralizada gota à gota com solução saturada NaHCO_3 . As fases foram separadas e a aquosa extraída 4 X 3 mL Et_2O . As fases orgânicas

combinadas foram lavadas com salmoura (5 mL) e secas sobre MgSO_4 . O álcool bruto **314** foi empregado na próxima reação.

A uma suspensão de periodinana de Dess Martin (176 mg, 0.42 mmol) em CH_2Cl_2 (1.83 mL) contendo H_2O (8 μL) foi adicionado o álcool **314** em CH_2Cl_2 (0.50 mL). Após 1h adicionaram-se à reação AcOEt (12 mL) e solução saturada NaHCO_3 (12 mL). As fases foram separadas e a aquosa extraída 2 X 5 mL AcOEt . As fases orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com solução $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1M (10 mL) e salmoura (10 mL) e secas sobre MgSO_4 . O aldeído bruto **326** foi empregado na próxima reação.

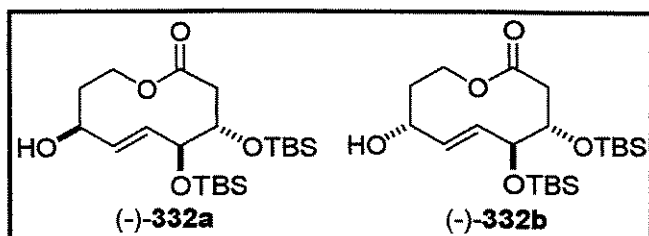
A uma suspensão de CrCl_2 (130 mg, 1.06 mmol, dopado com 0.5% NiCl_2 , previamente aquecido à 250°C sob vácuo por 4 horas) em DMF degaseificado (12 mL) foi adicionada via cânula uma solução do aldeído bruto **326** (azeotropado 2 X benzeno) em DMF degaseificado (1.6 + 1.0 mL) e a mistura foi agitada por 20h. O DMF foi destilado e solução saturada NH_4Cl (10 mL) foi adicionada. Extraíu-se 4 X 10 mL Et_2O e lavaram-se os extratos etéreos com salmoura (20 mL) e secou-se sobre MgSO_4 . Cromatografia (AcOEt 10%:hexano) forneceu o desejado composto ciclizado (-)-**330a** (9.9 mg, 31% nas 3 etapas) como um óleo incolor. $[\alpha]_{546} -35.0$ (c 1.0, CHCl_3); IV (filme) 3435, 1738 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.92-5.72 (m, 2H), 5.08 (dq, $J = 11.0, 6.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 3.91 (ddd, $J = 6.2, 4.4, 1.8$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 13.2, 1.8$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 13.2, 6.2$ Hz, 1H), 1.86 (ddd, $J = 13.9, 4.0, 2.3$ Hz, 1H), 1.76 (dt, $J = 13.9, 10.6$ Hz, 1H), 1.63 (sl, 1H), 1.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 134.8, 129.2, 74.4, 73.4, 72.8, 67.1, 42.7, 35.2, 25.7, 25.5, 21.2, 18.0, 17.8, -5.1, -5.2, -5.3 (x2); EM (EI): m/z 73 (100%), 387 (3%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 387.20231; encontrado 387.20234.



(4*S*,5*S*,8*RS*,10*S*)-8-Hidroxi-4,5-bis-
[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-10-metil-
3,4,5,8,9,10-hexahidro-2*H*-2-oxecinona
[(-)-**331a** e **331b**]. Seguindo o
procedimento descrito para a preparação

do ciclizado (-)-**330a**, os compostos (-)-**331a** e **331b** foram obtidos a partir de (-)-**308** em

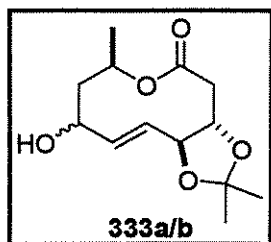
32% de rendimento como uma mistura de diastereoisômeros em proporção 2:1 no centro C8 formado. Os diastereoisômeros foram separados em cromatografia empregando sílica flash (AcOEt 10%:hexano). **(-)-331a**: majoritário (4.9 mg, 21%); $[\alpha]_D -1.6$ (c 0.19, CHCl_3); RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.68 (dd, $J = 16.1, 1.4$ Hz, 1H), 5.38 (ddd, $J = 16.1, 9.1, 2.2$ Hz, 1H), 5.38-5.24 (m, 1H), 4.49 (dd, $J = 5.1, 2.2$ Hz, 1H), 3.99 (ddd, $J = 11.0, 8.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 13.9, 3.7$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 13.9, 11.0$ Hz, 1H), 1.86 (ddd, $J = 14.6, 5.3, 2.0$ Hz, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 133.7, 126.9, 80.3, 74.5, 67.7, 64.1, 41.8, 41.1, 26.0, 25.9, 20.8, 18.1, 18.0, -4.0, -4.2, -4.4, -5.2. **331b**: minoritário (2.5 mg, 11%); RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.50 (dd, $J = 15.7, 9.2$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 15.7, 9.2$ Hz, 1H), 5.16-5.00 (m, 1H), 4.05 (ddd, $J = 11.0, 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.98 (ddd, $J = 11.0, 8.0, 3.3$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 9.2, 8.1$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 13.9, 3.3$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 13.9, 11.0$ Hz, 1H), 1.86 (ddd, $J = 13.9, 4.0, 1.4$ Hz, 1H), 1.68 (dt, $J = 13.9, 11.1$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 134.8, 131.7, 80.3, 75.0, 72.7, 67.4, 42.2, 41.6, 26.0, 25.8, 21.1, 18.1, 17.9, -4.0, -4.2, -4.3, -5.2.



(4*S*,5*S*,8*RS*)-8-Hidroxi-4,5-bis-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-3,4,5,8,9,10-hexahidro-2*H*-2-oxecinona [(-)-332a e (-)-332b]. A uma suspensão de periodinana de Dess Martin (28.6 mg, 0.068 mol) em CH_2Cl_2 (1.01 mL) contendo H_2O (2 μL) foi adicionado o álcool **313** (24.9 mg, 0.045 mmol) em CH_2Cl_2 (0.27 mL). Após 1h adicionaram-se à reação AcOEt (7 mL) e solução saturada NaHCO_3 (7mL). As fases foram separadas e a aquosa extraída 2 X 5 mL AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com solução $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1M (5 mL) e salmoura (5 mL) e secas sobre MgSO_4 . O aldeído bruto foi empregado na próxima reação.

A uma suspensão de CrCl_2 (77 mg, 0.63 mmol, dopado com 0.5% NiCl_2 , previamente aquecido à 250°C sob vácuo por 4 horas) em DMF degaseificado (7 mL) foi

adicionada via cânula uma solução do aldeído bruto (azeotropado 2 X benzeno) em DMF degaseificado (1.0 + 0.6 mL) e a mistura foi agitada por 20h. O DMF foi destilado e solução saturada NH_4Cl (15 mL) foi adicionada. Extraíu-se 4 X 10 mL Et_2O e lavaram-se os extratos etéreos com salmoura (20 mL) e secou-se sobre MgSO_4 . Cromatografia em sílica flash (AcOEt 10%:hexano) possibilitou a separação dos diastereoisômeros formados (7.0 mg, 36% nas 2 etapas) numa proporção 1.3:1 em C8. **(-)-332a**: majoritário (4.2 mg, 22%); $[\alpha]_D -10.6$ (c 0.32, CHCl_3); IV (filme) 3469, 1738 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 5.69 (dd, $J = 16.1, 2.2$ Hz, 1H), 5.38 (ddd, $J = 16.1, 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 5.11 (td, $J = 12.5, 1.7$ Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.00 (ddd, $J = 11.3, 8.0, 3.4$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 8.9, 8.5$ Hz, 1H), 3.63 (ddd, $J = 12.0, 4.1, 2.4$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 14.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 14.3, 11.1$ Hz, 1H), 1.96 (dddd, $J = 14.9, 12.8, 4.3, 2.1$ Hz, 1H), 1.81 (ddd, $J = 14.9, 5.4, 2.2$ Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 133.7, 126.9, 80.2, 74.5, 67.3, 56.9, 41.6, 34.9, 26.1, 25.9, 18.2, 18.0, -3.8, -4.1, -4.2, -5.1; EM (EI): m/z 75 (100%), 373 (15%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 373.18666; encontrado 373.18678. **(-)-332b**: minoritário (2.8 mg, 14%); $[\alpha]_D -31.5$ (c 0.20, CHCl_3); IV (filme) 3437, 1738 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 5.51 (ddd, $J = 15.8, 9.1, 0.5$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 15.8, 9.2$ Hz, 1H), 5.02-4.87 (m, 1H), 4.00 (ddd, $J = 11.2, 7.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 8.8, 8.0$ Hz, 1H), 3.73 (td, $J = 12.0, 3.4$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 14.0, 3.3$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 14.0, 11.1$ Hz, 1H), 1.92-1.82 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 135.0, 131.4, 80.2, 74.9, 72.9, 59.9, 41.4, 35.2, 26.1, 25.9, 18.2, 18.0, -3.8, -4.1, -4.1, -5.0; EM (EI): m/z 75 (100%), 373 (45%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 373.18666; encontrado 373.18678.

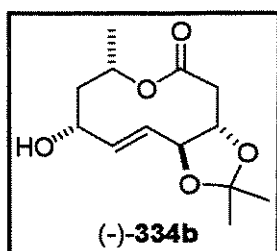


(3a*S*,7*R*,9*RS*,11a*S*)-9-Hidroxi-2,2,7-trimetil-4,5,7,8,9,11a-hexahidro-3a*H*-[1,3]-dioxolo[4,5-*d*]oxecin-5-ona (333a/b).

Seguindo o procedimento descrito para a preparação dos ciclizados **(-)-332a** e **(-)-332b**, o composto **333a/b** (6.0 mg) foi obtido a partir de **(-)-324** em 54% de rendimento nas 2 etapas como uma mistura

inseparável de diastereoisômeros em proporção 2:1 no centro C9 formado. **333b**:

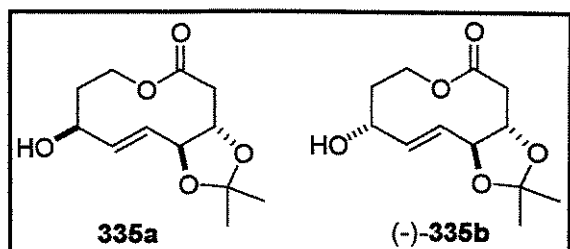
majoritário RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5.69 (dd, *J* = 16.4, 7.3 Hz, 1H), 5.57 (ddd, *J* = 16.6, 8.5, 1.1 Hz, 1H), 5.26 (qd, *J* = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 4.62-4.49 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 10.9, 8.6, 5.2 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 15.2, 5.2 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 15.3, 11.1 Hz, 1H), 2.08 (ddd, *J* = 14.9, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **333a**: minoritário; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6.00-5.90 (m, 2H), 5.05 (dq, *J* = 9.5, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.96 (ddd, *J* = 10.8, 8.7, 5.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 14.8, 5.5 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 14.8, 10.9 Hz, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 14.2, 4.6, 1.2 Hz, 1H), 1.71 (dd, *J* = 14.2, 9.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).



(3*aS*,9*R*,11*aS*,7*S*)-9-Hidroxi-2,2,7-trimetil-4,5,7,8,9,11*a*-hexahidro-3*aH*-[1,3]-dioxolo[4,5-*d*]oxecin-5-ona [(-)-334b].

Seguindo o procedimento descrito para a preparação dos ciclizados (-)-332a e (-)-332b, o composto (-)-334b (5.7 mg) foi obtido a partir de (+)-325 como uma mistura 22:1 em 54% de rendimento nas 2 etapas.

[α]₅₄₆ -9.1 (*c* 0.55, CHCl₃); IV (filme) 3440, 1722 cm⁻¹; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5.88 (dd, *J* = 15.5, 9.6 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 15.5, 9.4 Hz, 1H), 4.97 (dq, *J* = 11.2, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 4.19 (td, *J* = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.76 (ddd, *J* = 11.2, 8.6, 2.7 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 2.39 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.94 (ddd, *J* = 14.2, 4.0, 1.6 Hz, 1H), 1.82 (dt, *J* = 14.2, 10.8 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 141.2, 124.3, 109.4, 83.9, 78.1, 71.4, 69.3, 42.5, 37.0, 26.9, 26.8, 21.4.; EM (EI): *m/z* 43 (100%), 241 (2%, [M-CH₃]⁺); HRMS (EI): *m/z* calculado para C₁₂H₁₇O₅ [M-CH₃]⁺ 241.10759; encontrado 241.10760.

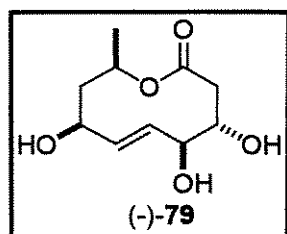


(3*aS*,9*RS*,11*aS*)-9-Hidroxi-2,2-dimetil-4,5,7,8,9,11*a*-hexahidro-3*aH*-[1,3]-dioxolo[4,5-*d*]oxecin-5-ona [335a e (-)-335b].

Seguindo o procedimento descrito para a preparação dos ciclizados (-)-332a e (-)-332b,

os compostos **335a** e (-)-**335b** (4.9 mg) foram obtidos a partir de (-)-309 em 59% de rendimento nas 2 etapas. Cromatografia em sílica flash (AcOEt 20%:hexano) possibilitou a

separação dos diastereoisômeros formados numa proporção 3.2:1 em C9. **(-)-335b**: majoritário (3.6 mg, 43%); $[\alpha]_D -11.1$ (*c* 0.18, CHCl_3); IV (filme) 3437, 1732 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 5.89 (ddd, $J = 15.9, 9.1, 0.5\text{ Hz}$, 1H), 5.51 (dd, $J = 15.9, 9.0\text{ Hz}$, 1H), 4.51 (ddd, $J = 12.0, 9.9, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 4.32 (td, $J = 8.5, 4.3\text{ Hz}$, 1H), 4.14 (ddd, $J = 12.1, 4.9, 3.4\text{ Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 3.81 (ddd, $J = 11.4, 8.4, 3.3\text{ Hz}$, 1H), 2.87 (dd, $J = 12.7, 3.3\text{ Hz}$, 1H), 2.43 (dd, $J = 12.7, 11.2\text{ Hz}$, 1H), 2.04 (dddd, $J = 14.7, 10.0, 8.6, 3.4\text{ Hz}$, 1H), 2.00 (dddd, $J = 14.7, 5.3, 4.2, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 1.80-1.74 (sl, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.43 (s, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 140.4, 125.2, 109.3, 83.4, 77.2, 71.2, 61.5, 37.1, 35.7, 26.9, 26.8; EM (EI): m/z 96 (100%), 227 (5%, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$); HRMS (EI). **335a**: minoritário (1.3 mg, 13%); RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6.04 (dd, $J = 15.8, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 5.62 (ddd, $J = 15.9, 9.2, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 4.95 (td, $J = 12.2, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.08 (t, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 3.87 (dt, $J = 12.1, 3.4\text{ Hz}$, 1H), 3.84 (ddd, $J = 11.5, 8.5, 3.1\text{ Hz}$, 1H), 2.86 (dd, $J = 12.6, 3.5\text{ Hz}$, 1H), 2.40 (dd, $J = 12.5, 11.5\text{ Hz}$, 1H), 2.14 (dddd, $J = 14.9, 12.4, 3.9, 2.5\text{ Hz}$, 1H), 1.89-1.86 (sl, 1H), 1.84 (dddd, $J = 14.9, 5.6, 3.5, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 3H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 140.0, 121.2, 109.1, 83.9, 77.2, 67.5, 59.3, 36.9, 34.6, 26.9, 26.8.

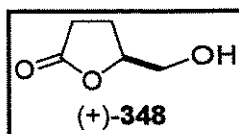


Decarestrictina D [(-)-79]. A uma solução do dissililado **(-)-330a** (6.2 mg, 0.014 mmol) e TBAF (11.0 mg, 0.042 mmol) em CH_3CN (0.85 mL) foi adicionado HF 40% (0.14 mL). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 2.5h e então diluída com AcOEt (3 mL) e neutralizada com solução saturada NaHCO_3 . As fases foram

separadas e a aquosa extraída 3 X 2 mL AcOEt. As fases orgânicas unidas foram lavadas com salmoura (5 mL) e secas sobre MgSO_4 . Purificação por cromatografia em sílica flash (AcOEt) forneceu a **(-)-decarestrictina D (-)-79** (2.5 mg, 83%) como um sólido cristalino. $[\alpha]_D -70.9$ (*c* 0.24, CHCl_3); $[\alpha]_{546} -83.3$ (*c* 0.24, CHCl_3); lit.⁵⁹ $[\alpha]_D -67.0$ (*c* 0.26, CHCl_3); RMN- ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 5.83 (ddd, $J = 15.9, 9.3, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 5.74 (dd, $J = 15.9, 3.1\text{ Hz}$, 1H), 5.17 (dq, $J = 11.3, 6.5, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 4.19 (ddd, $J = 4.5, 3.2, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 4.07 (ddd, $J = 10.7, 9.3, 3.4\text{ Hz}$, 1H), 3.94 (ddd, $J = 6.8, 4.6, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 2.59 (dd, $J = 14.0, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 2.31 (dd, $J = 14.1, 6.9\text{ Hz}$, 1H), 1.85 (ddd, $J = 13.9, 3.6, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 1.72 (dt, $J =$

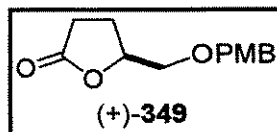
13.9, 11.2 Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 175.3, 133.9, 130.1, 73.9, 72.5, 72.2, 68.2, 42.9, 33.0, 21.0.

8.2. Síntese do (-)-Aspinolídeo B (160)



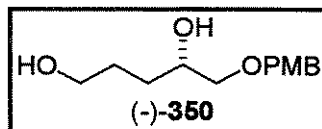
(+)-(5S)-Hidroximetil-tetraidro-furan-2-ona [(+)-348]. A uma solução da lactona-ácido (+)-347 (9.22 g, 70.9 mmol) em THF (64 mL) à temperatura ambiente foi adicionado $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (8.10 mL, 85.1 mmol),

gota à gota, por 80 minutos. A mistura foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente, e então foi adicionado vagarosamente MeOH (35.3 mL). A mistura de solventes foi evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com AcOEt, fornecendo o álcool (+)-348 (6.59 g, 80% de rendimento) como um óleo viscoso incolor. $[\alpha]_D +32.6$ (c 2.9, EtOH); lit.¹⁸⁵ $+31.3$ (c 2.9, EtOH); IV (filme) 3327, 1764 cm^{-1} ; RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 4.66-4.58 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 12.6, 2.8$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 12.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.10 (sl, 1H), 2.69-2.43 (m, 2H); RMN- ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) δ 177.9, 80.9, 63.9, 28.6, 23.0.

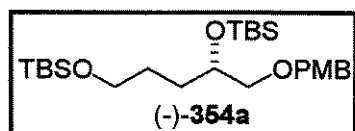


(5S)-5-[(4-Metoxibenzil)-oxi]-tetraidro-2-furanona [(+)-349].

Uma solução do álcool (+)-348 (233 mg, 2.01 mmol) e tricloroacetimidato de PMB (702 mg, 2.48 mmol) em Et_2O (4 mL) contendo TfOH (0.3 mol%) foi agitada por 40 minutos. A reação foi diluída com Et_2O (10 mL) e lavada sucessivamente com solução saturada NaHCO_3 (5 mL) e salmoura (5 mL) e seca sobre MgSO_4 . Purificação por cromatografia (AcOEt 40%:hexano) forneceu o éter-PMB (+)-349 (385 mg, 81%) como um sólido cristalino. PF= 42.5-44°C; $[\alpha]_D +10.6$ (c 1.0, CHCl_3); IV 1779 cm^{-1} ; RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.68-4.64 (m, 1H), 4.51(s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 10.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 10.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H); RMN- ^{13}C (62.5MHz, CDCl_3) δ 177.3, 159.2, 129.6, 129.2, 113.8, 79.0, 73.1, 71.1, 55.2, 28.3, 24.1; análise elementar: calculado 66.07% C, 6.83% H; encontrado 65.91% C, 6.72% H.

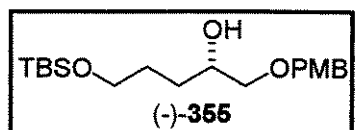


(2S)-1-[(4-Metoxibenzil)-oxi]-pentano-2,5-diol [(-)-350]. Uma suspensão de LiAlH_4 (1.06 g, 27.9 mmol) em THF (110 mL) foi resfriada à 0°C. A esta suspensão foi adicionada uma solução da lactona-PMB (+)-349 (2.64 g, 11.2 mmol) em THF (25 + 5 mL para lavagem). A solução foi permitida reagir nesta temperatura por 2h, quando então foram adicionados, nesta ordem e com intervalos de 15 minutos, 1.05 mL de água, 1.05 mL de solução NaOH 3M e 3.15 mL de água. A suspensão foi filtrada e o sólido lavado 5 X 6 mL AcOEt. Evaporação do solvente seguida de cromatografia em coluna (AcOEt puro) forneceu o desejado diol **(-)-350** (2.49 g, 93%) como um óleo viscoso incolor. $[\alpha]_D -8.6$ (c 1.0, EtOH); IV 3317 cm^{-1} ; RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.45 (dd, $J = 9.3, 3.4\text{ Hz}$, 1H), 3.31 (dd, $J = 9.3, 7.9\text{ Hz}$, 1H), 2.86 (sl, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H); RMN- ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 129.9, 129.4, 113.8, 74.1, 73.0, 70.3, 62.7, 55.2, 30.1, 29.4; análise elementar: calculado 64.96% C, 8.39% H; encontrado 64.65% C, 8.56% H.



(2S)-1-[(4-Metoxibenzil)-oxi]-2,5-bis-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-pentano [(-)-354a]. Seguindo o

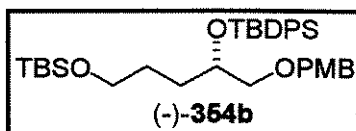
procedimento descrito para a preparação do sililado **(-)-289**, o sililado **(-)-354a** (2.82g) foi obtido a partir de **(-)-350** em 96% de rendimento como um líquido incolor. $[\alpha]_D -8.0$ (c 1.0, CHCl_3); IV 1250 cm^{-1} ; RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 6.88 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.61 (t, $J = 5.7\text{ Hz}$, 2H), 3.37 (ABq, $\Delta\text{AB} = 12.7\text{ Hz}$, $J = 12.7, 5.5\text{ Hz}$, 2H), 1.66-1.41 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 9H); RMN- ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 130.6, 129.2, 113.6, 74.4, 72.9, 71.3, 63.4, 55.2, 31.0, 28.6, 26.0, 25.9, 18.3, 18.2, -4.4, -4.8, -5.3 (x2); análise elementar: calculado 64.05% C, 10.32% H; encontrado 64.01% C, 10.14% H.



(2S)-1-[(4-Metoxibenzil)-oxi]-5-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-pentano-2-ol [(-)-355]. Seguindo o procedimento descrito para

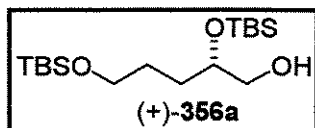
a preparação do sililado **(+)-258**, o sililado **(-)-355** (1.65 g) foi obtido a partir de **(-)-350** em 93% de rendimento como um óleo incolor. $[\alpha]_D -1.8$ (c 1.0,

CHCl₃); IV 3446 cm⁻¹; RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.65 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.46 (dd, *J* = 9.4, 3.7 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 9.4, 7.4 Hz, 1H), 2.90 (sl, 1H), 1.80-1.40 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); RMN-¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 130.1, 129.3, 113.8, 74.2, 72.9, 70.2, 63.2, 55.2, 30.2, 28.9, 25.9, 18.3, -5.4 (x2); análise elementar: calculado 64.36% C, 9.67% H; encontrado 64.14% C, 9.67% H.



(2*S*)-1-[(4-Metoxibenzil)-oxi]-5-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-2-[(*tert*-butildifenilsilil)-oxi]-pentano [(-)-354b].

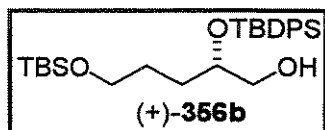
A uma solução do álcool (-)-355 (1.59 g, 4.49 mmol) em DMF (3.2 mL) foi adicionado imidazol (809 mg, 11.2 mmol). Após a completa dissolução foi adicionado TBDPSCI (1.38 mL, 5.39 mmol). A solução foi permitida reagir por 4h, quando foram adicionados 10 mL de água e extraiu-se com 3 X 10 mL CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura (10 mL) e secos sobre MgSO₄. Coluna cromatográfica (AcOEt 5%:hexano) forneceu o desejado éter de silício (-)-354b (2.44 g, 93%) como um líquido incolor. [α]_D -14.1 (*c* 1.0, CHCl₃); IV 1248 cm⁻¹; RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (ddd, *J* = 7.9, 3.8, 1.7 Hz, 4H), 7.45-7.31 (m, 6H), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.26 (ABq, ΔAB = 14.0 Hz, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.06 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); RMN-¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 136.0, 135.9, 134.6, 134.1, 130.6, 129.5, 129.4, 129.1, 127.5, 127.3, 113.6, 73.5, 72.6, 72.0, 63.3, 55.2, 30.6, 28.1, 27.0, 26.0, 19.4, 18.3, -5.3 (x2); análise elementar: calculado 70.90% C, 8.84% H; encontrado 71.12% C, 8.62% H.



(2*S*)-2,5-bis-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-pentano-1-ol [(+)-356a].

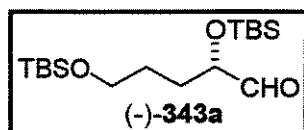
Seguindo o procedimento descrito para a preparação do álcool (-)-324, o álcool (+)-356a (9.47 g) foi obtido a partir de (-)-354a em 92% de rendimento como um óleo incolor. [α]_D +8.5 (*c* 1.3, CHCl₃); IV 3400 cm⁻¹; RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 3.80-3.72 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 3H), 3.45 (ddd, *J* = 11.0, 6.3, 5.5 Hz, 1H), 1.95 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.60-1.45 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 6H), 0.05 (s, 6H); RMN-¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ 72.7, 66.2, 63.1, 30.3, 28.5,

25.9, 25.8, 18.3, 18.1, -4.5, -4.6, -5.3 (x2); análise elementar: calculado 58.56% C, 11.56% H; encontrado 58.58% C, 11.32% H.



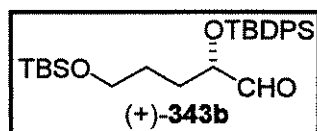
(2S)-5-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-2-[(*tert*-butildifenilsilil)-oxi]-pentano-1-ol [(+)-356b]. Seguindo o procedimento descrito para a preparação do álcool (-)-324, o álcool (+)-356b foi obtido a

partir de (-)-354b em 94% de rendimento como um óleo incolor. $[\alpha]_D +21.7$ (*c* 1.0, CHCl₃); IV 3455 cm⁻¹; RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (ddd, *J* = 7.7, 4.3, 1.9 Hz, 4H), 7.48-7.36 (m, 6H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.60-3.37 (m, 4H), 1.90 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.72-1.40 (m, 4H), 1.09 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); RMN-¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ 135.8, 135.7, 134.0, 133.8, 129.8, 129.7, 127.7, 127.6, 73.9, 65.9, 63.0, 29.9, 28.3, 27.0, 25.9, 19.3, 18.3, -5.4 (x2); análise elementar: calculado 68.59% C, 9.38% H; encontrado 68.46% C, 9.31% H.



(2S)-2,5-bis-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-pentanal [(-)-343a].

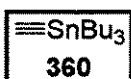
TPAP (3.2 mg, 0.009 mmol) foi adicionado a uma mistura do álcool (+)-356a (85 mg, 0.24 mmol), NMO (32 mg, 0.27 mmol) e peneira molecular 4A moída (90 mg) em CH₂Cl₂ (0.36 mL). Após 1h a mistura reacional foi filtrada através de uma curta coluna de sílica (eluente AcOEt 20%:hexano), fornecendo o aldeído bruto (-)-343a (75 mg, 90%) como um óleo incolor. $[\alpha]_D -15.8$ (*c* 1.0, CHCl₃); IV 2799, 1738 cm⁻¹; RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.00 (ddd, *J* = 6.8, 5.1, 1.6 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.80-1.53 (m, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 6H); RMN-¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ 204.1, 77.5, 62.7, 29.1, 27.9, 25.9, 25.7, 18.3, 18.2, -4.6, -4.9, -5.3 (x2).



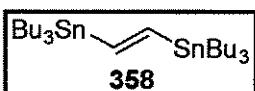
(2S)-5-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-2-[(*tert*-butildifenilsilil)-oxi]-pentanal [(+)-343b]. Seguindo o procedimento descrito para a preparação do aldeído (-)-343a, o aldeído (+)-343b foi obtido a

partir de (+)-356b em 85% de rendimento como um óleo incolor. $[\alpha]_D +0.2$ (*c* 3.0, CHCl₃); IV 2801, 1737 cm⁻¹; RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 4H), 7.49-7.34 (m, 6H), 4.07 (td, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 1H), 3.53 (td, *J* = 6.1, 1.5 Hz, 1H), 1.76-

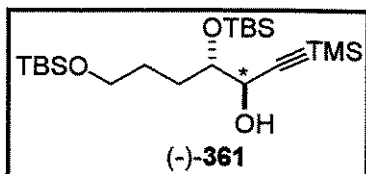
1.44 (m, 4H), 1.13 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); RMN-¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ 203.7, 135.8, 135.7, 133.1, 133.0, 130.0, 129.9, 127.8, 77.8, 62.6, 29.3, 27.3, 26.9, 25.9, 19.3, 18.3, -5.4 (x2).



Tri-n-butil-etinil-estanho (360). Acetileno **359** (sêco pela passagem em H₂SO₄ conc.) foi borbulhado em THF (30 mL) à -78°C até 40 mmol estarem dissolvidos. A esta solução foi adicionado nBuLi (10.0 mL, 2.30M em hexano, 23.0 mmol) gota à gota e a solução foi agitada nesta temperatura por mais 20 minutos, seguida pela adição de nBu₃SnCl (6.15 mL, 22.5 mmol). A reação foi agitada à -78°C por mais 30 minutos, sendo então permitida alcançar a ta. Adicionaram-se 30 mL de água e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída 2 X 20 mL CH₂Cl₂ e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL) e secas sobre MgSO₄. Destilação em forno Kugelrohr forneceu o composto estanilado **360** (5.53 g, 78%) como um líquido incolor. RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 2.21 (s, 1H), 1.62-1.52 (m, 6H), 1.35 (sex, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.05-0.99 (m, 6H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H); lit.¹⁹⁵ 1.9-1.2 (m, 13H), 1.0-0.8 (m, 15H); RMN-¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ 96.8, 88.9, 28.8, 27.0, 13.6, 11.0; lit.¹⁹⁵ 96.9, 88.9, 28.9, 26.9, 13.6, 11.1.

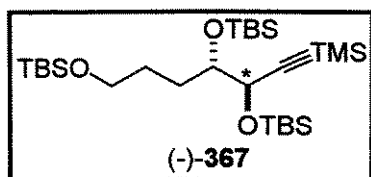


(E)-1,2-bis-(Tri-n-butil-estanil)-etileno (358). Uma mistura de nBu₃SnH (3.78 g, 12.95 mmol), alquinil estanana **360** (4.08 g, 12.95 mmol) e AIBN (106 mg, 0.65 mmol) foi aquecida por 12 horas à 90°C. Destilação fracionada em forno Kugelrohr forneceu o composto di-estanilado **358** (7.53 g, 96%) como um líquido incolor. RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (s, *J*_{Sn-H} = 107, 2.5 Hz, 2H), 1.60-1.45 (m, 12H), 1.32 (sex, *J* = 7.0 Hz, 12H), 0.96-0.86 (m, 12H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 18H); RMN-¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ 153.0, 29.2, 27.3, 13.7, 9.6.



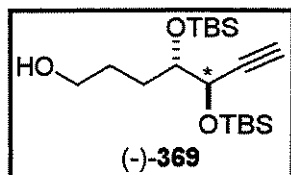
(4S,5R)-7-Trimetilsilil-1,4-bis-[(terc-butildimetilsilil)-oxi]-6-heptino-5-ol [(-)-361]. A uma solução de nBuLi (31.2 mL, 2.30M em hexano, 71.6 mmol) em THF (92 mL) à 0°C foi adicionado TMS-acetileno **357** (10.13 mL, 71.65 mmol) durante 4 minutos. A solução foi mantida nesta temperatura por 30 minutos, sendo então resfriada à -78°C. Uma solução do

aldeído **(-)-343a** (8.28 g, 23.9 mmol, azeotropado 2 X com tolueno) em THF (10 mL) foi então transferida via cânula para o ânion de lítio previamente preparado. A reação foi mantida à -78°C por 1.5h, sendo então permitida aquecer até -30°C durante 2h. A reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NH_4Cl (100 mL). As fases foram separadas e a aquosa extraída com CH_2Cl_2 (50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 mL) e secos sobre MgSO_4 . Purificação por coluna cromatográfica (AcOEt 5%:hexano) forneceu o desejado produto **(-)-361** (8.48 g, 81%) como um óleo numa mistura inseparável de isômeros em proporção 11.5:1 (determinada por RMN ^1H). $[\alpha]_{\text{D}} -3.0$ (c 1.0, CHCl_3); IV 3429, 2175 cm^{-1} ; RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 4.31 (dd, $J = 5.6, 3.9$ Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.80-1.40 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.16 (s, 9H), 0.09 (s, 6H), 0.04 (s, 6H); RMN- ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) δ 103.6, 90.9, 74.8, 66.4, 63.2, 28.8, 28.6, 25.9, 25.8, 18.3, 18.1, -0.2, -4.4, -4.5, -5.3 (x2); análise elementar: calculado 59.40% C, 10.88% H; encontrado 59.10% C, 10.79% H.



(4S,5R)-7-Trimetilsilil-1,4,5-tris-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-6-heptino **[(-)-367]**. Seguindo procedimento descrito para a obtenção de **(-)-289**, o composto **(-)-367** foi obtido a

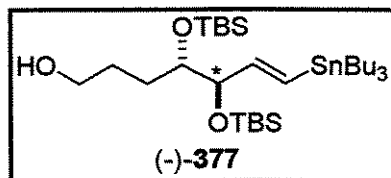
partir de **(-)-361** (5.25 g, quantitativo) como um líquido incolor numa mistura de isômeros de aproximadamente 11.5:1. $[\alpha]_{\text{D}} -20.3$ (c 1.0, CHCl_3); IV 2175 cm^{-1} ; RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 4.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.59 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.74-1.52 (m, 4H), 0.89 (s, 18H), 0.14 (s, 9H), 0.07 (s, 6H), 0.03 (s, 12H); RMN- ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) δ 107.0, 89.6, 75.3, 67.0, 63.5, 29.4, 27.5, 26.0 (x2), 25.8, 18.3, 18.2, 18.2, -0.2, -4.1, -4.3, -4.4, -5.0, -5.3 (x2); EM (EI): m/z 185 (100%), 501 (35%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{53}\text{O}_3\text{Si}_4$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 501.30718; encontrado 501.30715.



(4S,5R)-4,5-bis-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-6-heptino-1-ol **[(-)-369]**. O sililado **(-)-367** (5.18 g, 9.27 mmol) foi dissolvido numa mistura de EtOH (74 mL) e de THF (45 mL) e resfriado à 0°C . A

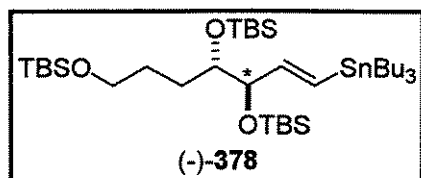
essa solução agitada uma solução de AgNO_3 (6.30 g, 37.1 mmol) em EtOH (103 mL) e H_2O (103 mL) foi adicionada gota a gota por 2h. A mistura reacional foi permitida alcançar

a temperatura ambiente e após 16h uma solução de KCN (17.39 g, 267.0 mmol) em H₂O (56 mL) foi adicionada. A reação foi extraída com 3 X 100 mL hexano e as fases orgânicas foram secas sobre Na₂SO₄. Cromatografia em sílica gel (AcOEt 20%:hexano) forneceu o álcool (-)-**369** (3.20 g, 93%) como um óleo incolor, numa mistura de isômeros de aproximadamente 11.5:1. $[\alpha]_D -29.9$ (*c* 1.0, CHCl₃); IV 3312, 2362 cm⁻¹; RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 4.25 (dd, *J* = 5.3, 2.2 Hz, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 2.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.80-1.55 (m, 5H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); RMN-¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ 84.2, 75.4, 73.5, 66.5, 63.2, 29.2, 27.9, 25.9, 25.8, 18.2 (x2), -4.2, -4.4, -4.5, -5.1; EM (EI): *m/z* 73 (100%), 315 (10%, [M-C₄H₉]⁺); HRMS (EI): *m/z* calculado para C₁₅H₃₁O₃Si₂ [M-C₄H₉]⁺ 315.18118; encontrado 315.18114.



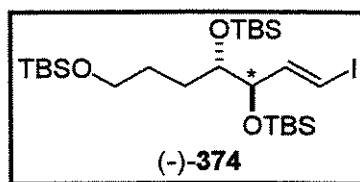
(4*S*,5*R*,6*E*)-7-Tributylestanil-4,5-bis-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxi]-6-hepteno-1-ol [(-)-377**].** O alcino (-)-**369** (59 mg, 0.16 mmol) dissolvido em HSnBu₃ (0.1 mL, 0.32 mmol) na presença de AIBN (1 mg) foi aquecido à 90-

100°C por 2 dias. Coluna cromatográfica (hexano puro) forneceu a vinil-estanana (-)-**377** (82 mg, 78%) como um líquido incolor, numa mistura de isômeros de aproximadamente 11.5:1. $[\alpha]_{546} -15.4$ (*c* 1.3, CHCl₃); IV 3334, 1601 cm⁻¹; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6.10 (dd, *J* = 19.3, 1.0 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 19.1, 6.6 Hz, 1H), 3.94 (ddd, *J* = 6.6, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 3.66-3.57 (m, 3H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.30 (sex, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.91-0.86 (m, 33H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 149.0, 130.1, 80.0, 75.9, 63.3, 29.7, 29.1, 27.3, 26.0 (x2), 18.3, 18.2, 13.7, 9.4, -4.0 (x2), -4.5, -4.7; EM (EI): *m/z* 73 (100%), 607 (55%, [M-C₄H₉]⁺); HRMS (EI): *m/z* calculado para C₂₇H₅₉O₃Si₂Sn [M-C₄H₉]⁺ 607.30248; encontrado 607.30272.



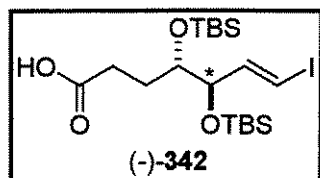
(4*S*,5*R*,6*E*)-7-Tributylestanil-1,4,5-tris-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxi]-6-hepteno [(-)-378**].** Seguindo o procedimento descrito para a obtenção de (+)-**258**, o composto (-)-**378** foi obtido a partir de (-)-**377** em 89% de

rendimento como um óleo incolor, numa mistura de isômeros de aproximadamente 11.5:1. $[\alpha]_{546} -20.0$ (c 1.0, CHCl_3); IV 1601 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6.07 (dd, $J = 19.0, 0.7\text{ Hz}$, 1H), 5.96 (dd, $J = 19.1, 6.3\text{ Hz}$, 1H), 3.91 (ddd, $J = 6.3, 4.1, 0.7\text{ Hz}$, 1H), 3.63-3.55 (m, 3H), 1.65-1.40 (m, 10H), 1.31 (sex, $J = 7.3\text{ Hz}$, 6H), 0.92-0.86 (m, 42H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 149.1, 129.4, 80.3, 76.2, 63.6, 29.7, 29.2, 28.5, 27.3, 26.0 (x2), 26.0, 18.4, 18.3, 18.2, 13.7, 9.4, -3.9, -4.0, -4.5, -4.6, -5.3 (x2); EM (EI): m/z 185 (100%), 721 (10%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{73}\text{O}_3\text{Si}_3\text{Sn}$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 721.38896; encontrado 721.38904.



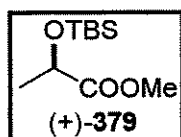
(4*S*,5*R*,6*E*)-7-Iodo-1,4,5-tris-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-6-hepteno [(-)-374]. A uma solução da estanana (-)-378 (1.69 g, 2.17 mmol) em CCl_4 (25 mL) foi adicionado I_2 (1.38 g, 5.43 mmol). A reação foi agitada por 2h, diluída com Et_2O (60 mL)

e tratada com solução NaHSO_3 10% (17 mL). As fases foram separadas, e a aquosa extraída com Et_2O (10 mL) e os extratos orgânicos combinados foram evaporados. O bruto foi redissolvido em CH_2Cl_2 (10 mL) e a ele foi adicionado NaOH 1M (10 mL), sendo esta mistura agitada vigorosamente por 1h. As fases foram separadas e a aquosa extraída 2 X 10 mL CH_2Cl_2 , e os extratos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com NaOH 1M (10 mL) e salmoura (10 mL) e secos sobre MgSO_4 . Coluna cromatográfica com hexano puro forneceu o iodeto (-)-374 (1.14 g, 86%) como um óleo incolor, numa mistura de isômeros de aproximadamente 11.5:1. $[\alpha]_{546} -20.0$ (c 1.0, CHCl_3); IV 1608 cm^{-1} ; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6.50 (dd, $J = 14.5, 7.2\text{ Hz}$, 1H), 6.20 (dd, $J = 14.6, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 3.91 (ddd, $J = 7.1, 5.4, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 3.62-3.54 (m, 3H), 1.58-1.50 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 9H), 0.03 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 147.3, 78.5, 77.6, 75.3, 63.4, 29.8, 27.9, 26.0, 25.9, 25.9, 18.3, 18.2, 18.1, -4.1, -4.3, -4.5, -4.7, -5.3 (x2); EM (EI): m/z 73 (100%), 557 (8%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}_3\text{I}$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 557.17996; encontrado 557.18007.



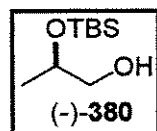
Ácido (4*S*,5*R*,6*E*)-7-iodo-4,5-di-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-6-heptenóico [(-)-342]. A uma solução do iodeto trissililado (-)-374 (1058 mg, 1.72 mmol) em acetona (66 mL) à 0°C foi adicionado

em pequenas quantidades o reagente de Jones 8M (volume total adicionado ~1.5 mL) até que a reação tenha sido completa julgada por CCD. O excesso de oxidante foi destruído com isopropanol e água (23 mL) foi adicionada. As fases foram separadas, a aquosa extraída 3 X 10 mL Et₂O e as fases orgânicas combinadas foram diluídas com Et₂O suficiente para provocar nova separação de fases. As fases foram separadas e a aquosa extraída com Et₂O (10mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL) e secas sobre MgSO₄. Purificação por cromatografia (AcOEt 5%:hexano) forneceu o ácido (-)-**342** (791 mg, 89%) como um sólido branco, numa mistura de isômeros de aproximadamente 11.5:1. PF: 91-93°C; $[\alpha]_{546} -30.0$ (*c* 1.0, CHCl₃); IV 3300-2600, 1705, 1610 cm⁻¹; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (dd, *J* = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 14.5, 0.9 Hz, 1H), 3.88 (ddd, *J* = 7.1, 5.4, 1.0 Hz, 1H), 3.61 (q, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.43-2.37 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 179.3, 146.8, 78.3, 78.2, 74.0, 29.1, 27.9, 25.9, 25.8, 18.1, 18.0, -4.1, -4.3, -4.7, -4.9; EM (EI): *m/z* 73 (100%), 457 (16%, [M-C₄H₉]⁺); HRMS (EI): *m/z* calculado para C₂₁H₄₆O₃Si₃I [M-C₄H₉]⁺ 457.07274, encontrado 457.07277.



(2R)-2-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-propanoato de metila [(+)-379].

Seguindo o procedimento descrito para a obtenção de (-)-**289**, o composto (+)-**379** foi obtido a partir de (+)-**341** (1.75 g) em 90% de rendimento como um líquido incolor. $[\alpha]_{\text{D}} +27.2$ (*c* 1.89, CCl₄); lit.²⁰⁹ $[\alpha]_{\text{D}} -26.9$ [*c* 1.89, CCl₄ (*S*)]; IV 1760, 1740 cm⁻¹; RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 4.27 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H); 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); RMN-¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ 174.4, 68.2, 51.7, 25.6, 21.2, 18.2, -5.1, -5.4.

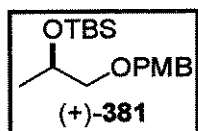


(2R)-2-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-1-propanol [(-)-380].

A uma solução do éster (+)-**379** (1.04 g, 4.77 mmol) em tolueno (4.8 mL) à -78°C foi adicionado DIBAL-H (11.9 mL, 1.0M em hexano, 11.9 mmol) durante 10 minutos. Após 40 minutos nesta temperatura a reação foi permitida aquecer à temperatura ambiente e

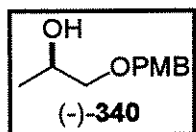
²⁰⁹ Stammen, B.; Berlage, U.; Kindermann, R.; Kaiser, M.; Günther, M.; Sheldrick, W. S.; Welzel, P.; Rpth, W. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6566.

assim foi mantida por 2h. Foram então adicionados AcOEt (15 mL) e solução de Rochelle (26 mL). A reação foi extraída durante à noite. As fases foram separadas e a aquosa extraída 3 X 10 mL Et₂O. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL) e secas sobre MgSO₄. Cromatografia em sílica gel (AcOEt 10%:hexano) forneceu o álcool (-)-**380** (457 mg, 50%) como um líquido incolor. $[\alpha]_D -23.1$ (*c* 1.18, CHCl₃); IV 3394 cm⁻¹; RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 3.90 (quintd, *J* = 6.3, 3.7 Hz, 1H), 3.49 (ddd, *J* = 11.0, 7.4, 3.7 Hz, 1H), 3.35 (ddd, *J* = 10.9, 6.4, 5.0 Hz, 1H), 2.01 (dd, *J* = 7.4, 5.2 Hz, 1H); 1.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); RMN-¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ 69.0, 68.1, 25.8, 19.8, 18.0, -4.4, -4.8; EM (EI): *m/z* 75 (100%), 133 (7%, [M-C₄H₉]⁺); HRMS (EI): *m/z* calculado para C₅H₁₃O₂Si [M-C₄H₉]⁺ 133.06848; encontrado 133.06838.



(2*R*)-2-[(*tert*-Butildimetilsilil)-oxi]-1-[(4-metoxibenzil)-oxi]-propano [(+)-381**].** Seguindo o procedimento descrito para a obtenção de (+)-**349**, o composto (+)-**381** foi obtido a partir de (-)-**380** (520 mg) em 69% de

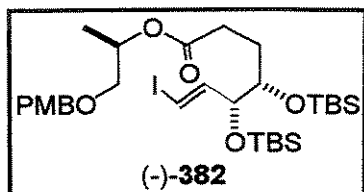
rendimento como um líquido incolor. $[\alpha]_{546} +5.0$ (*c* 2.0, CHCl₃); IV 1614 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.24 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.97 (sex, *J* = 6.0Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.38 (dd, *J* = 9.5, 5.9 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 130.6, 129.1, 113.6, 75.9, 72.9, 67.7, 55.2, 25.8, 20.9, 18.2, -4.7, -4.8.



(2*R*)-1-[(4-Metoxibenzil)-oxi]-2-propanol [(-)-340**].** Uma solução do éter de silício (+)-**381** (717 mg, 2.31 mmol) em THF (6 mL) contendo TBAF (906 mg, 3.47 mmol) foi agitada à temperatura ambiente por 5h. A reação

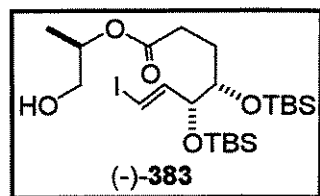
foi diluída com Et₂O (15 mL) e lavada sucessivamente com solução saturada NH₄Cl (10 mL) e salmoura (10 mL) e seca sobre MgSO₄. Purificação por cromatografia (AcOEt 25%:hexano) forneceu o álcool (-)-**340** (412 mg, 91%) como um líquido incolor. $[\alpha]_{546} -11.7$ (*c* 1.28, CHCl₃); IV 3440 cm⁻¹; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.25 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.97 (dq, *J* = 8.2, 6.4, 3.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (dd, *J* = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 9.2, 8.4 Hz, 1H), 2.25 (sl, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 130.0, 129.3, 113.8, 75.5, 72.9, 66.4, 55.2, 18.6; EM

(EI): m/z 121 (100%), 196 (7%, M^+); HRMS (EI): m/z calculado para $C_{11}H_{16}O_3$ $[M]^+$ 196.10994; encontrado 196.10997.



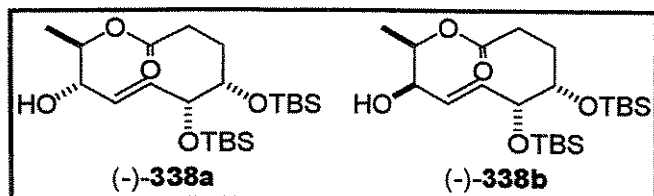
(4*S*,5*R*,6*E*)-4,5-Bis-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-7-iodo-6-hexenoato de (1*R*)-2-[(4-metoxibenzil)-oxi]-1-metil-etila [(-)-382]. Seguindo o procedimento descrito para a obtenção do éster (-)-307, o éster (-)-382 foi obtido a partir da esterificação

do álcool (-)-340 pelo ácido (-)-342 em 71% de rendimento como um óleo viscoso incolor. $[\alpha]_{546} -16.1$ (c 0.93, $CHCl_3$); IV 1738, 1612 cm^{-1} ; RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.22 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 2H), 6.49 (dd, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.16-5.04 (m, 1H), 4.47 (ABq, $\Delta AB = 17.2$ Hz, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (q, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 10.3, 5.8$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 10.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.40-2.35 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.88 (s, 18H), 0.05 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1, 159.2, 146.8, 130.1, 129.2, 113.8, 78.5, 78.1, 74.3, 72.8, 72.1, 69.3, 55.2, 29.7, 28.3, 25.9, 25.8, 18.2, 18.1, 16.8, -4.1, -4.3, -4.6, -4.9; EM (EI): m/z 121 (100%), 635 (0.3%, $[M-C_4H_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $C_{26}H_{44}O_6Si_2I$ $[M-C_4H_9]^+$ 635.17212; encontrado 635.17212.



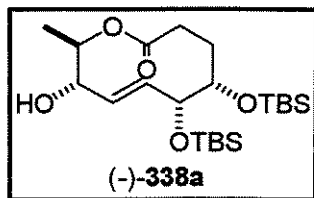
(4*S*,5*R*,6*E*)-4,5-Bis-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-7-iodo-6-hexenoato de (1*R*)-2-hidroxi-1-metil-etila [(-)-383]. Seguindo o procedimento descrito para a obtenção do álcool (-)-324, o álcool (-)-383 foi obtido a partir de (-)-382 em 84% de rendimento como

um óleo incolor. $[\alpha]_{546} -30.8$ (c 1.3, $CHCl_3$); IV 3460, 1732, 1608 cm^{-1} ; RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.49 (dd, $J = 14.4, 6.9$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.99 (quintd, $J = 6.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 6.9, 5.5$ Hz, 1H), 3.70-3.66 (m, 3H), 2.44-2.35 (m, 2H), 1.83 (td, $J = 7.9, 5.2$ Hz, 1H), 1.90-1.80 (sl, 1H), 1.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 0.88 (s, 18H), 0.06 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1, 146.8, 78.4, 78.2, 74.1, 72.0, 66.1, 29.6, 28.3, 25.9, 25.8, 18.2, 18.1, 16.2, -4.1, -4.3, -4.6, -4.9; EM (EI): m/z 73 (100%), 515 (23%, $[M-C_4H_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $C_{18}H_{36}O_5Si_2I$ $[M-C_4H_9]^+$ 515.11461; encontrado 515.11462.



(5*S*,6*R*,9*RS*,10*R*)-9-Hidroxi-5,6-bis-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-10-metil-3,4,5,6,9,10-hexahidro-2*H*-2-oxecinona
[(-)-338a e (-)-338b]. Seguindo o

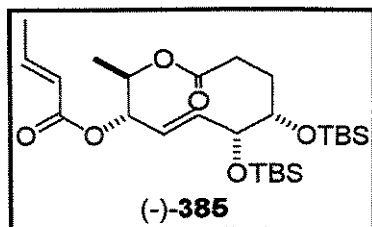
procedimento descrito para a obtenção dos álcoois (-)-332a e (-)-332b, os álcoois (-)-338a e (-)-338b foram obtidos a partir de (-)-383 em 49% de rendimento para as duas etapas. Cromatografia em sílica flash (AcOEt 5%:hexano) possibilitou a separação dos diastereoisômeros formados numa proporção 1.5:1 em C9. Isômero apolar (-)-338a majoritário (sólido branco): R_f 0.40 (AcOEt:hexane 1:4); pf: 137-140°C; $[\alpha]_{546} -31.6$ (c 0.95, CHCl_3); IV 3504, 1720 cm^{-1} ; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 5.64 (ddd, $J = 15.4, 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 5.48 (dd, $J = 15.4, 1.7$ Hz, 1H), 4.83 (dq, $J = 8.5, 4.9$ Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.83 (td, $J = 8.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.60 (dtd, $J = 14.9, 10.3, 0.9$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J = 14.6, 10.5, 1.0$ Hz, 1H), 1.97 (dd, $J = 14.4, 11.2$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 6H), 0.03 (s, 3H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 132.8, 130.4, 79.4, 78.2, 74.4, 72.9, 33.7, 28.0, 26.1, 25.9, 18.4, 18.3, 17.0, -4.4, -4.6 -4.8, -4.9; EM (EI) m/z 73 (100%), 387 (0.5%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$: 387.2023; encontrado 387.2022. Isômero polar (-)-338b (óleo viscoso): R_f 0.35 (AcOEt:hexane 1:4); $[\alpha]_{546} -21.1$ (c 0.71, CHCl_3); IV 3467, 1738, 1722, 1712 cm^{-1} ; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 5.80-5.69 (m, 2H), 5.21-5.10 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.61 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.58 (dt, $J = 14.7, 10.8$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 14.7, 10.0$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J = 14.6, 10.4$ Hz, 1H), 1.68 (br, 1H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 6H), 0.01 (s, 3H); EM (EI) m/z 387 73 (100%), (0.5%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$); HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 387.2023; encontrado: 387.2023.



(5*S*,6*R*,9*R*,10*R*)-9-Hidroxi-5,6-bis-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-10-metil-3,4,5,6,9,10-hexahidro-2*H*-2-oxecinona **[(-)-338a].**

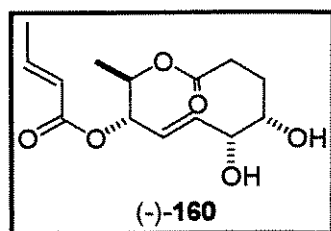
Seguindo o procedimento descrito para a obtenção do álcool (-)-258, o álcool (-)-338a foi obtido a partir de (-)-338b em 56% de

rendimento para as duas etapas como um sólido branco.



(*E*)-2-Butenoato de (5*S*,6*R*,9*S*,10*R*)-5,6-bis-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]-10-metil-2-oxo-3,4,5,6,9,10-hexahidro-2*H*-9-oxecinila [(-)-385].

A uma solução de ácido crotônico **384** (5.8 mg, 0.068 mmol) em CH₂Cl₂ (1 mL) foram adicionados DMAP (1.4 mg, 0.011 mmol) e diisopropilcarbodiimida (DIC) (13 µL, 11 mg, 0.078 mmol). Após 30 min uma solução do álcool (-)-**338a** (25.1 mg, 0.0564 mmol) em CH₂Cl₂ (1.5 mL) foi adicionada via cânula. Com 30 min formou-se um precipitado, e a reação foi continuada por 20 h. Uma solução adicional de ácido crotônico (5.8 mg, 0.068 mmol), DMAP (1.4 mg, 0.011 mmol) e DIC (13 µL, 11 mg, 0.078 mmol) em CH₂Cl₂ (1 mL) foi agitada por 1h e adicionada via cânula à mistura reacional. Com 36h o solvente foi removido e o bruto reacional foi purificado por cromatografia em sílica flash (AcOEt 1%:hexano) para fornecer (-)-**385** (25.4 mg, 89%) como um óleo incolor. $[\alpha]_{546} -33.3$ (c 0.45, CHCl₃); IV 1745, 1728 cm⁻¹; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (dq, J = 15.5, 6.8 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 15.6, 1.7 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 15.4, 2.0 Hz, 1H), 5.54 (ddd, J = 15.4, 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.05 (dq, J = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 9.0, 8.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.56 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.60 (dt, J = 14.8, 10.6 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 14.7, 9.8 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 14.7, 11.2 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 3H), 1.43 (dd, J = 14.5, 10.4 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 6H), 0.00 (s, 3H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 174.4, 165.6, 145.4, 133.8, 127.1, 122.3, 79.1, 78.1, 74.3, 70.4, 33.6, 28.0, 26.0, 25.9, 18.4, 18.3, 18.0, 16.9, -4.5, -4.6 -4.9, -5.0; EM (EI) m/z 69 (100%), 455 (6%, [M-C₄H₉]⁺); HRMS (EI) calculado para C₂₂H₃₉O₆Si₂ [M-C₄H₉]⁺ 455.2285; encontrado 455.2284.

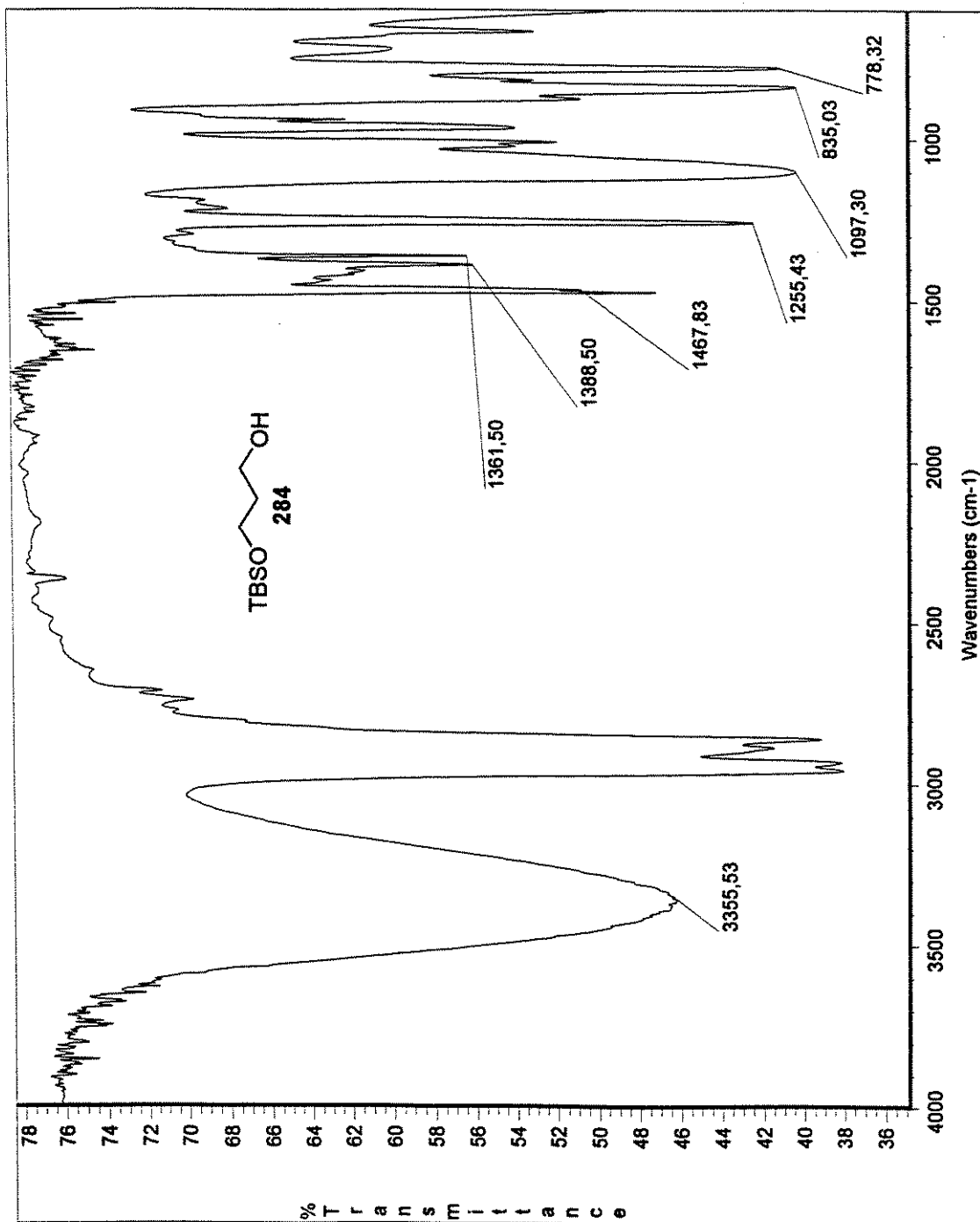


Aspinolídeo B [(-)-160]. A uma solução do éster (-)-**385** (14 mg, 0.027 mmol) em THF (0.40 mL) adicionou-se uma solução de HF.piridina (342 mg complexo HF.piridina em 0.77 mL piridina). Após 40 h de agitação à temperatura ambiente a reação

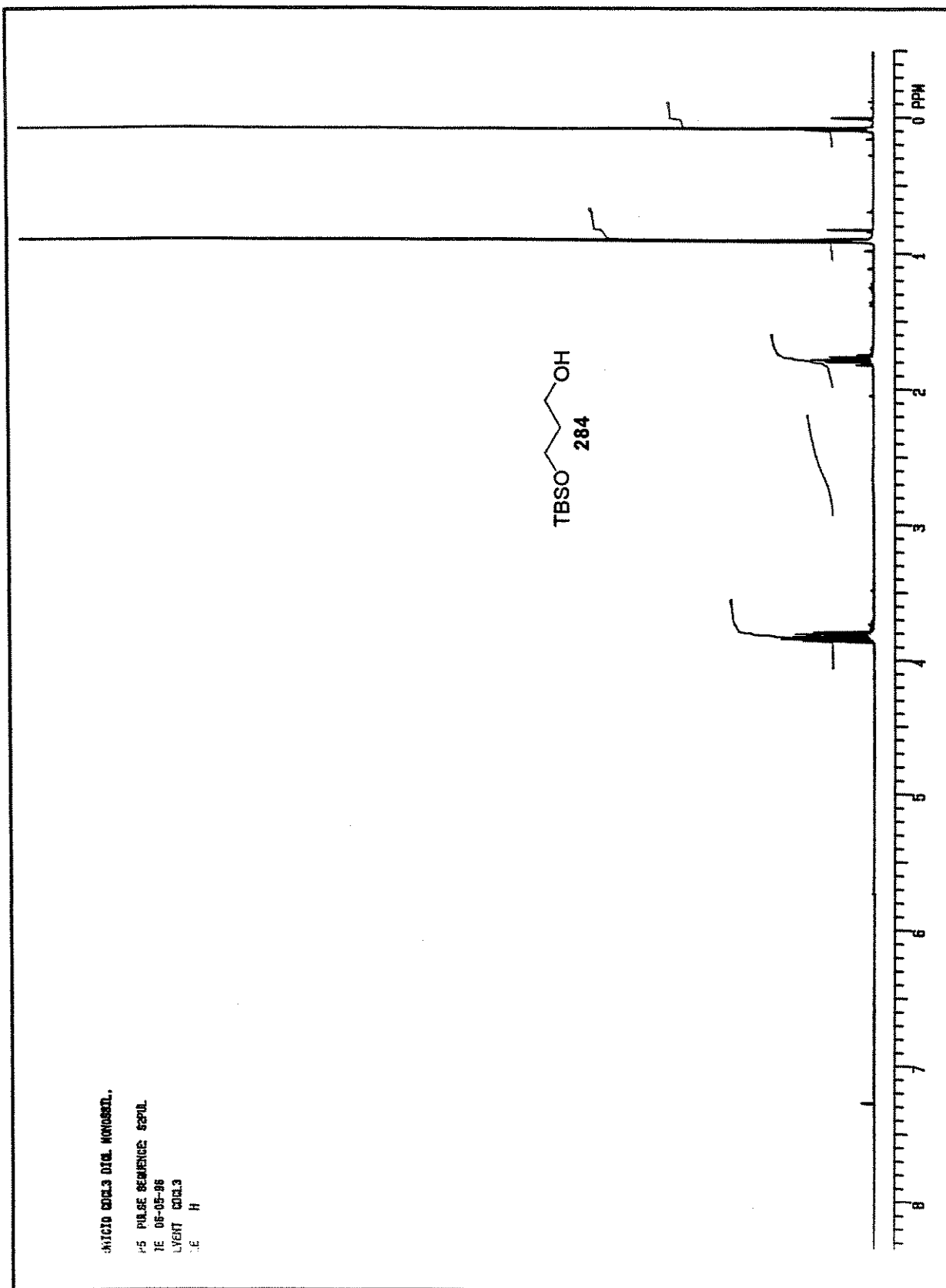
foi diluída com Et₂O (5 mL) e neutralizada pela adição gota à gota de NaHCO₃ sat. (~8 mL). As fases foram separadas, a aquosa extraída 2 X 5 mL Et₂O e AcOEt (5 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 mL), secas com MgSO₄ e

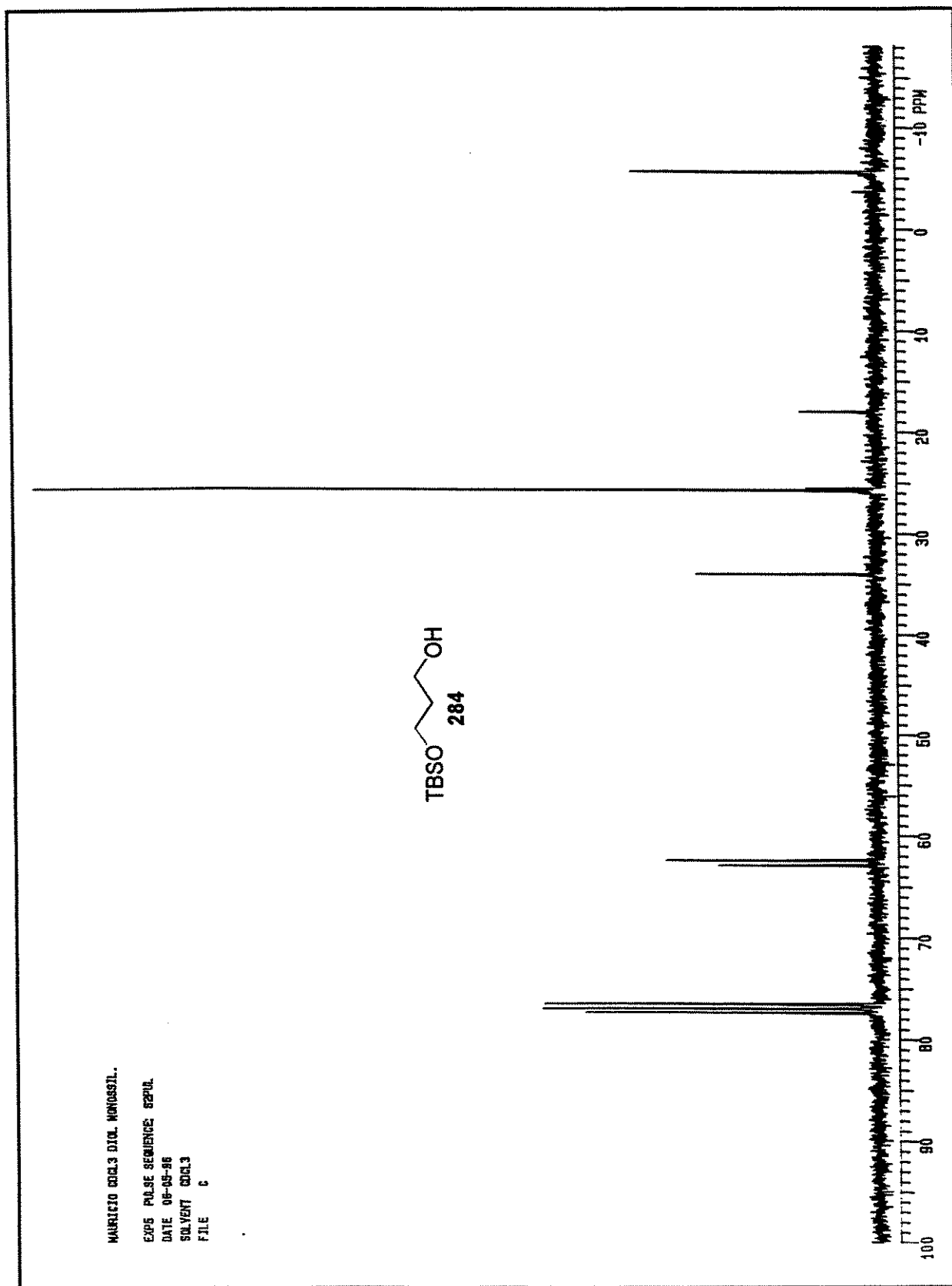
concentradas. Purificação cromatográfica (AcOEt 50%:hexano) forneceu o (-)-aspinlídeo B **(-)-160** (3.5 mg, 46%) como um sólido branco. PF: 102-3°C; $[\alpha]_D -44.0$ (*c* 1.0, MeOH); lit.⁸⁵ pf = 106°C; $[\alpha]_D -44.0$ (*c* 1.0, MeOH). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (dq, $J = 15.5, 6.9$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 15.6, 1.7$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 16.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.58 (ddd, $J = 15.9, 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 5.10 (dq, $J = 9.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 9.0, 8.6$ Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 2.47 (ddd, $J = 15.6, 9.8, 1.0$ Hz, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.09 (dd, $J = 14.9, 11.7$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J = 6.9, 1.6$ Hz, 3H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 165.5, 145.9, 131.2, 127.8, 122.1, 78.6, 75.2, 72.9, 72.0, 32.5, 27.3, 18.0, 16.7.

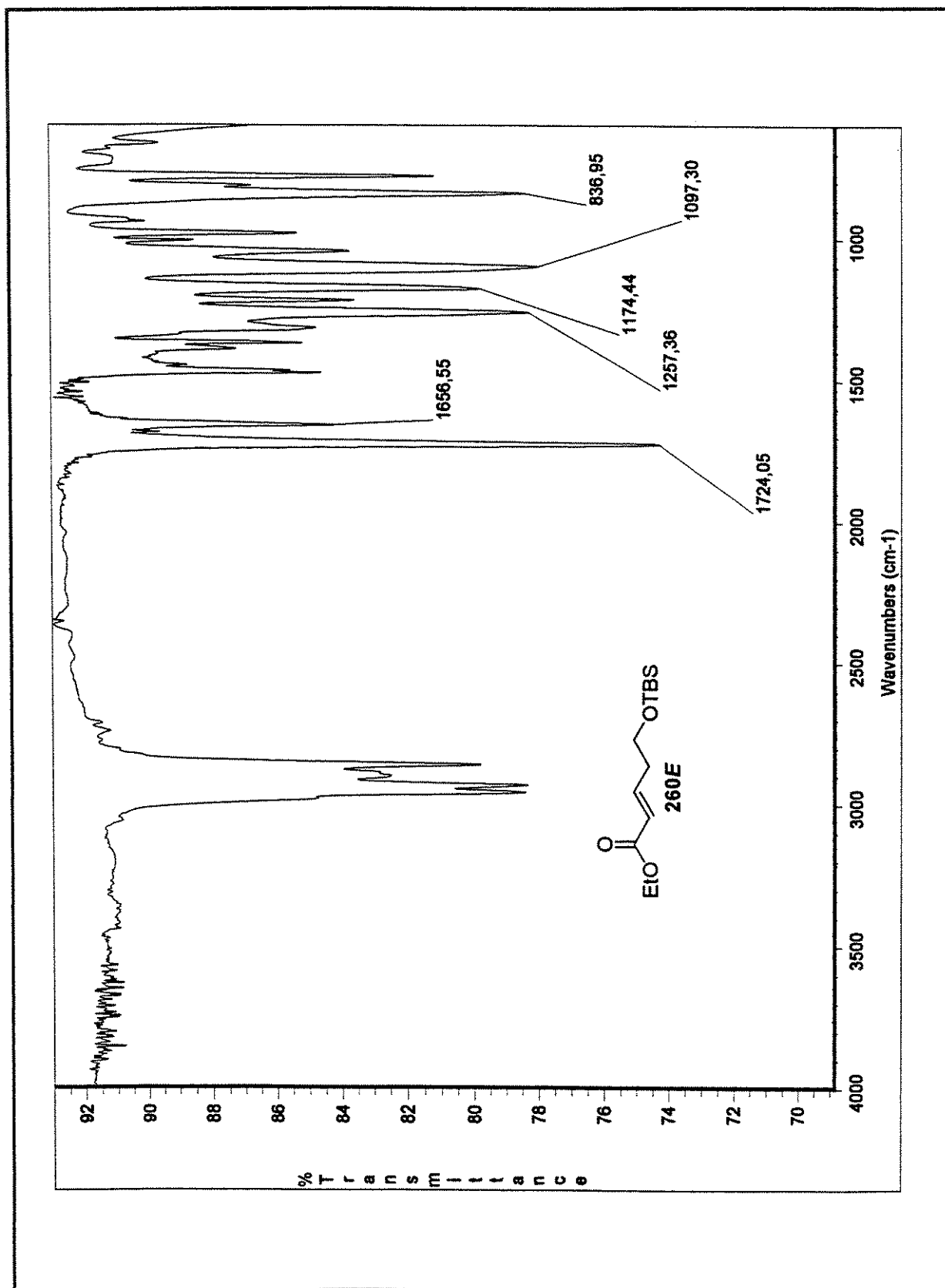
9. Espectros



Espectro de IV de 284

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **284**

Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 284



Espectro de IV de 260E

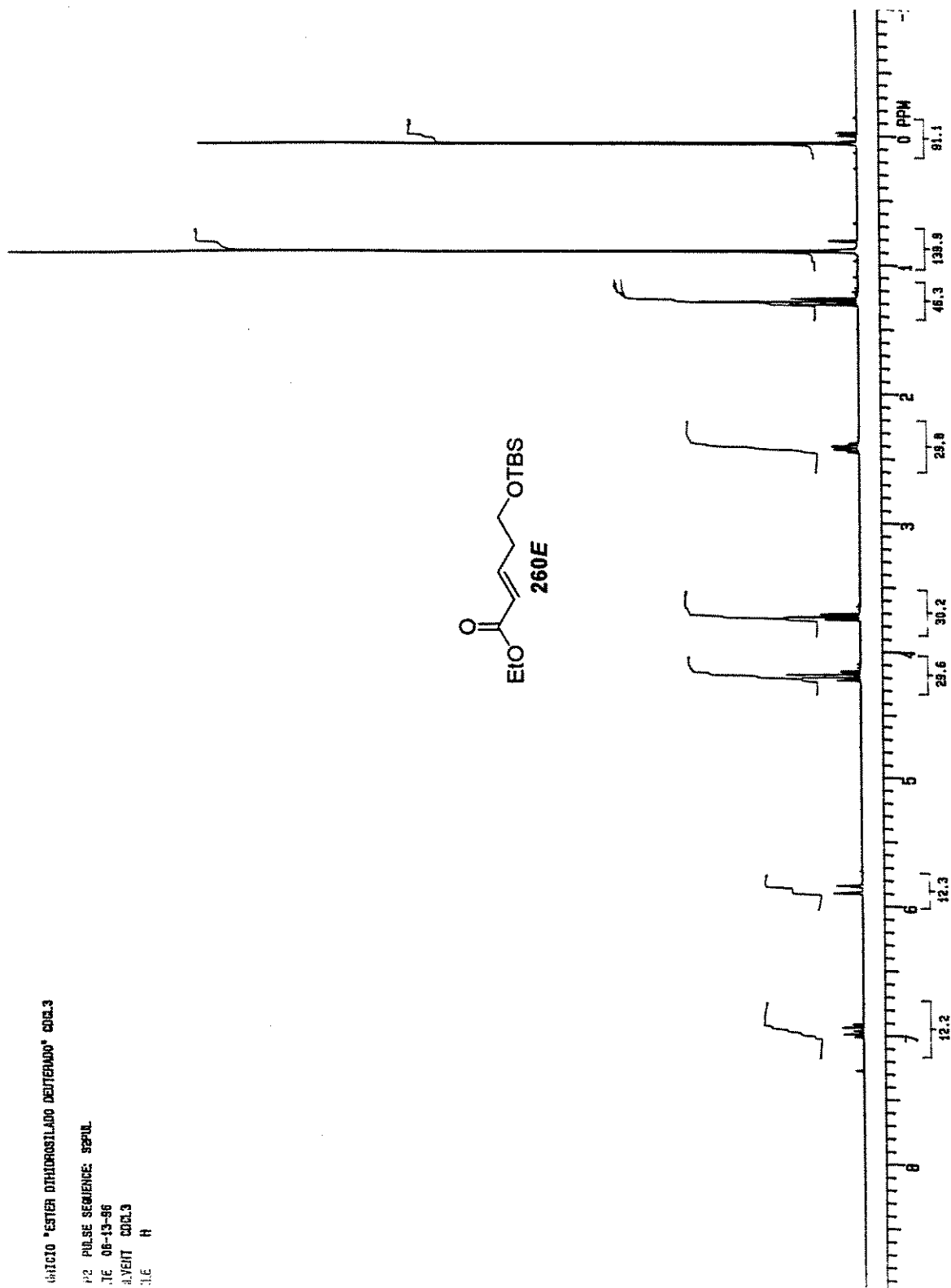
CHIC10 "ESTER DIHIDROXILADO DEUTERADO" CDCL3

#2 PULSE SEQUENCE: zgpg30

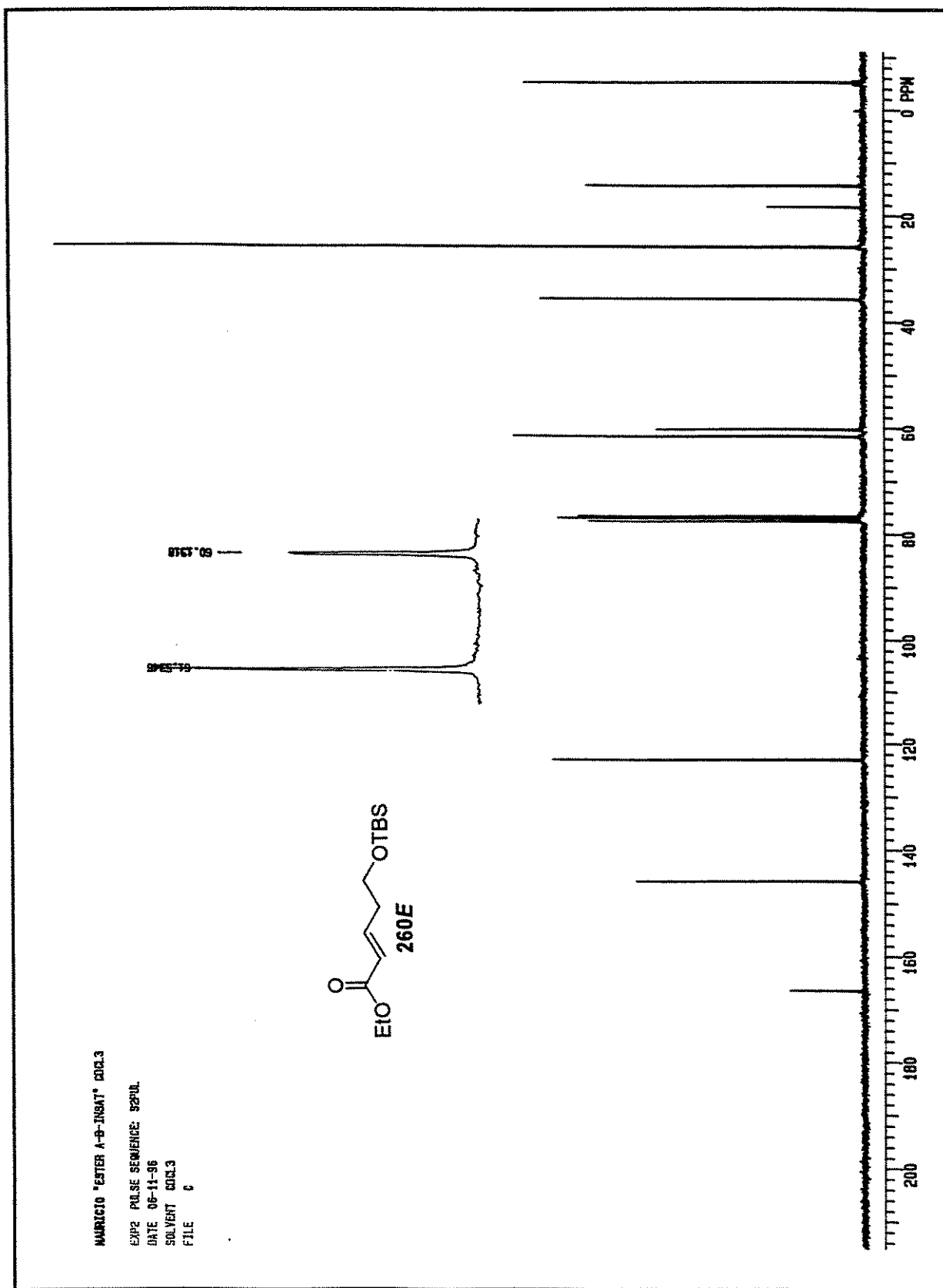
JE 08-13-96

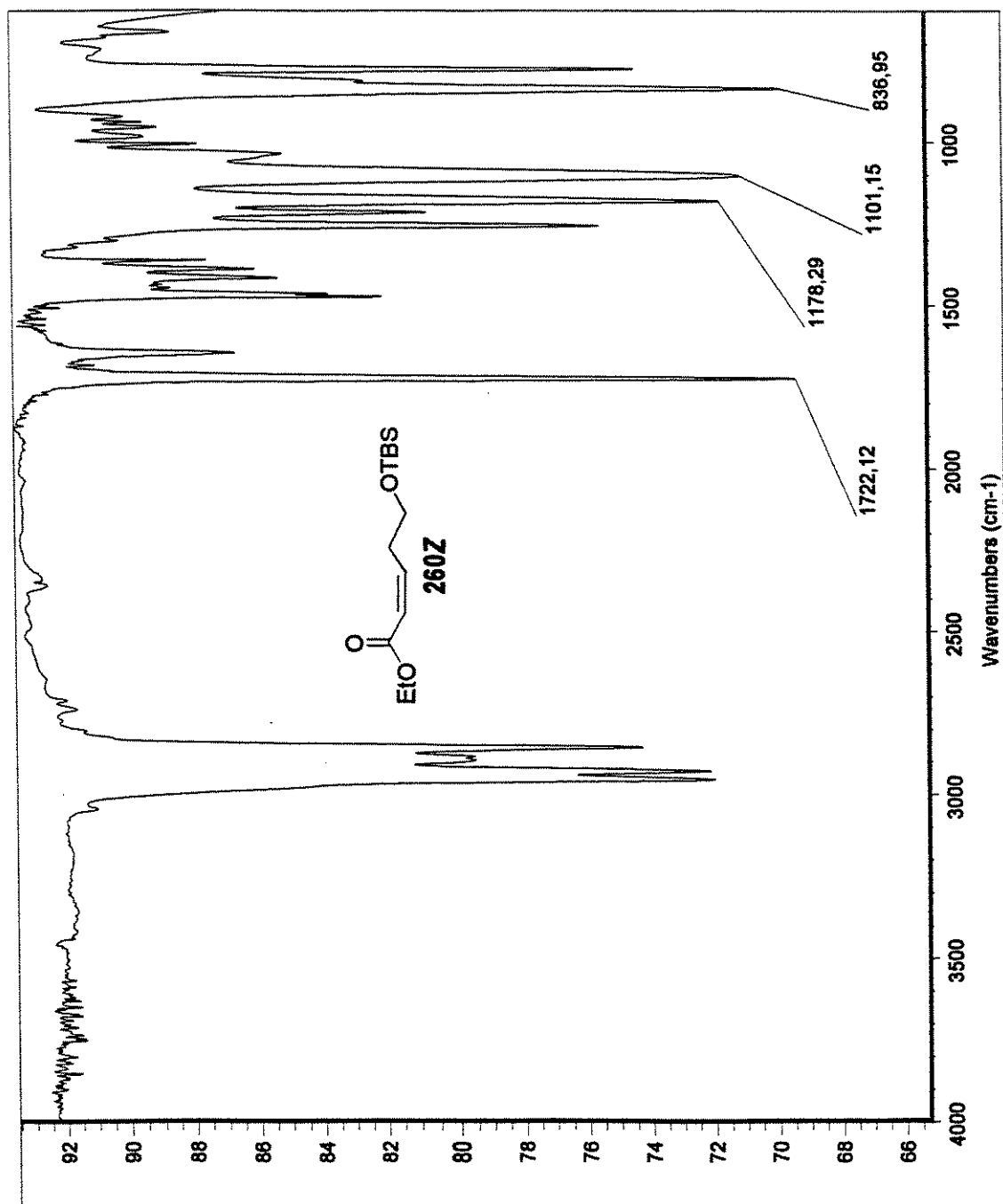
AVANT CDCL3

TE H

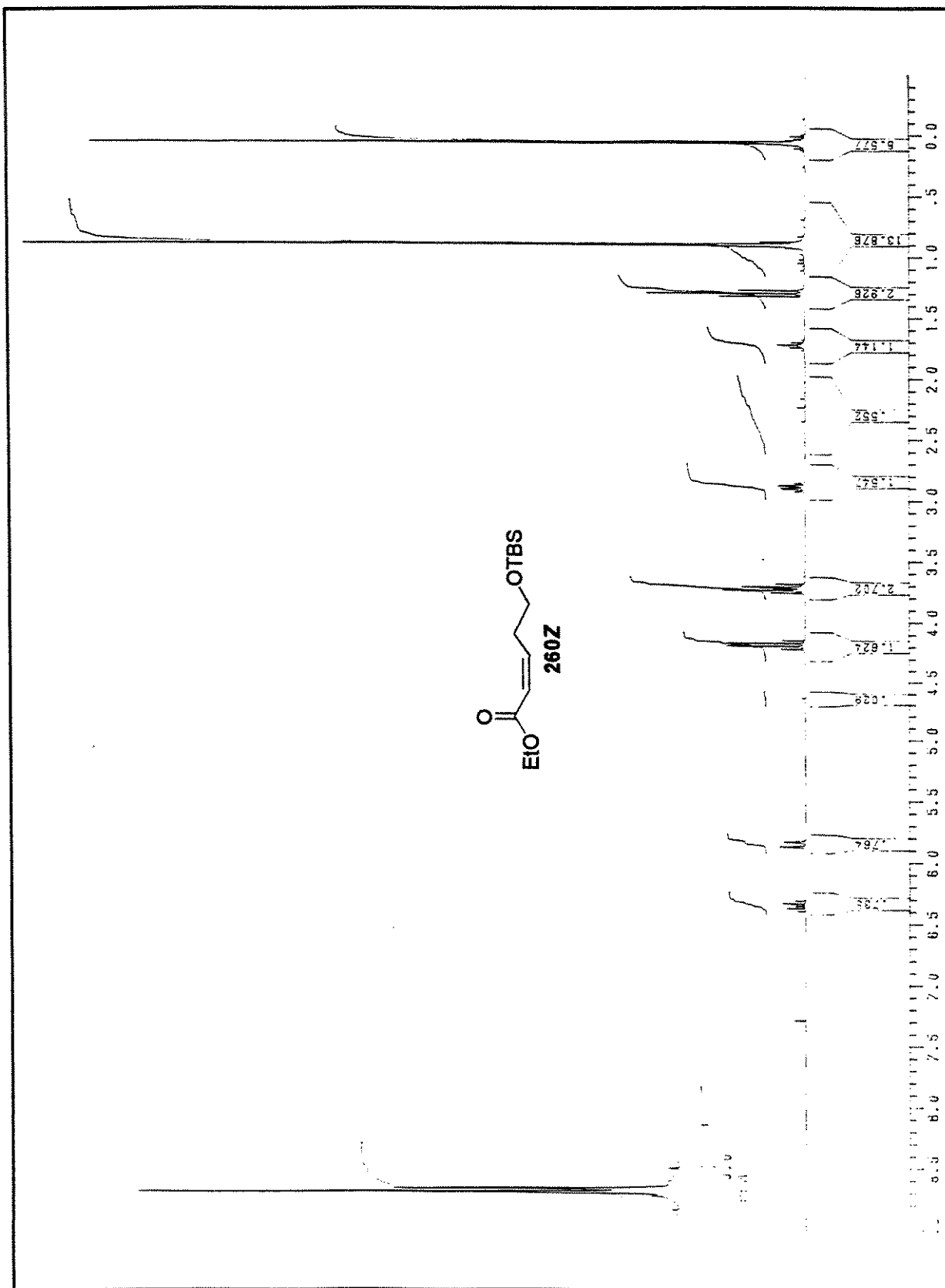


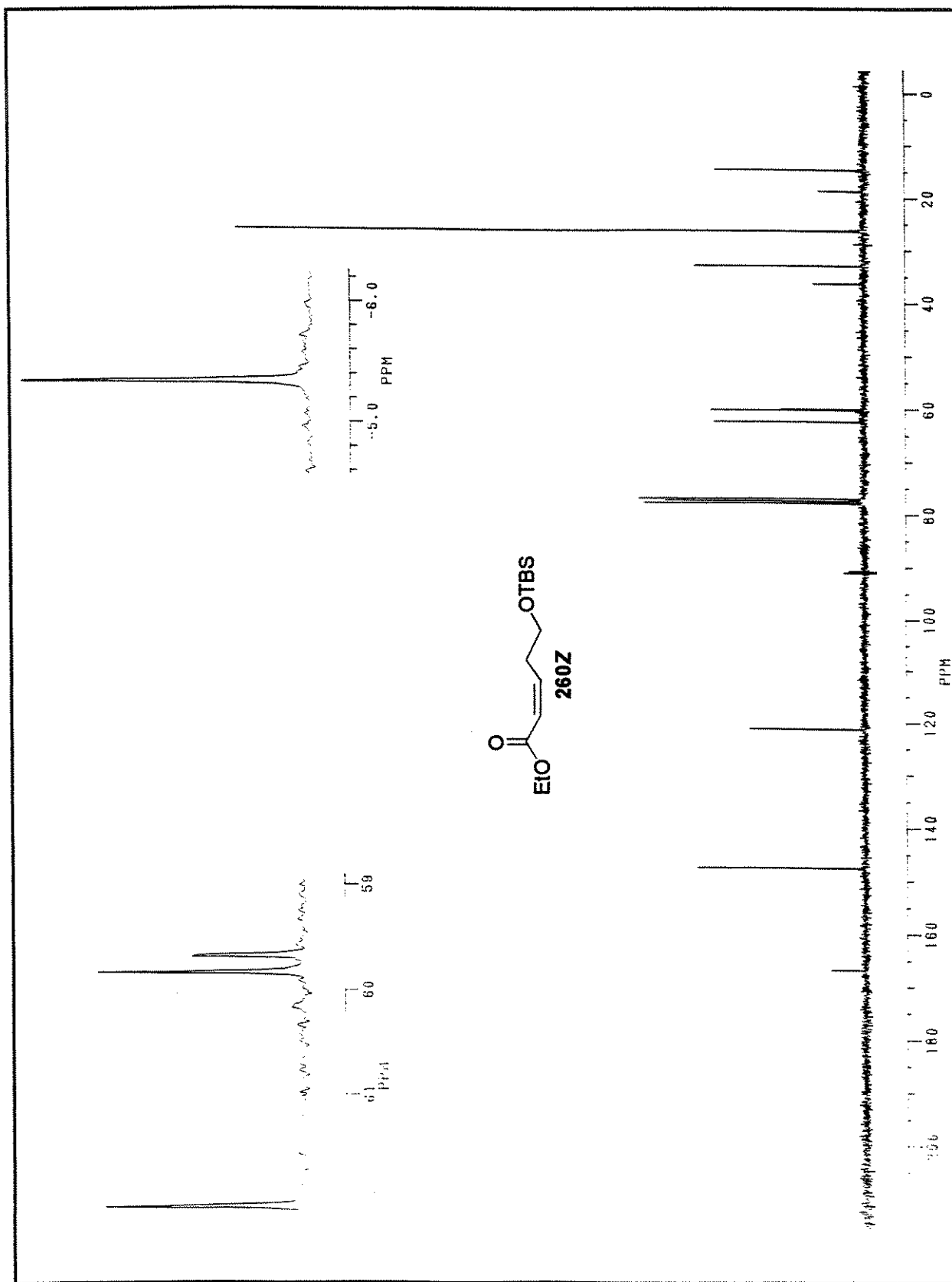
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 260E

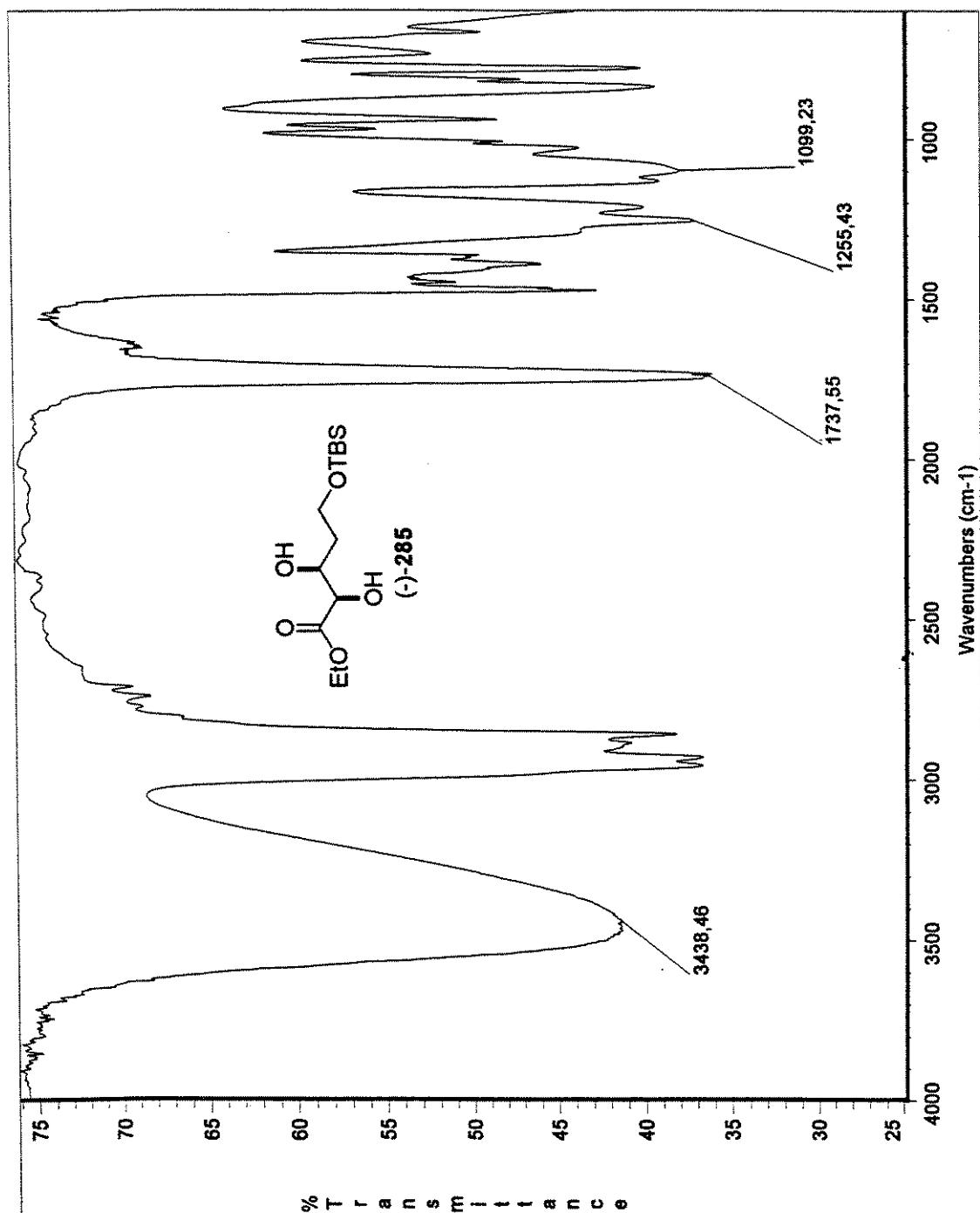




Espectro de IV de 260Z

Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de **260Z**

Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **260Z**



Espectro de IV de (-)-285

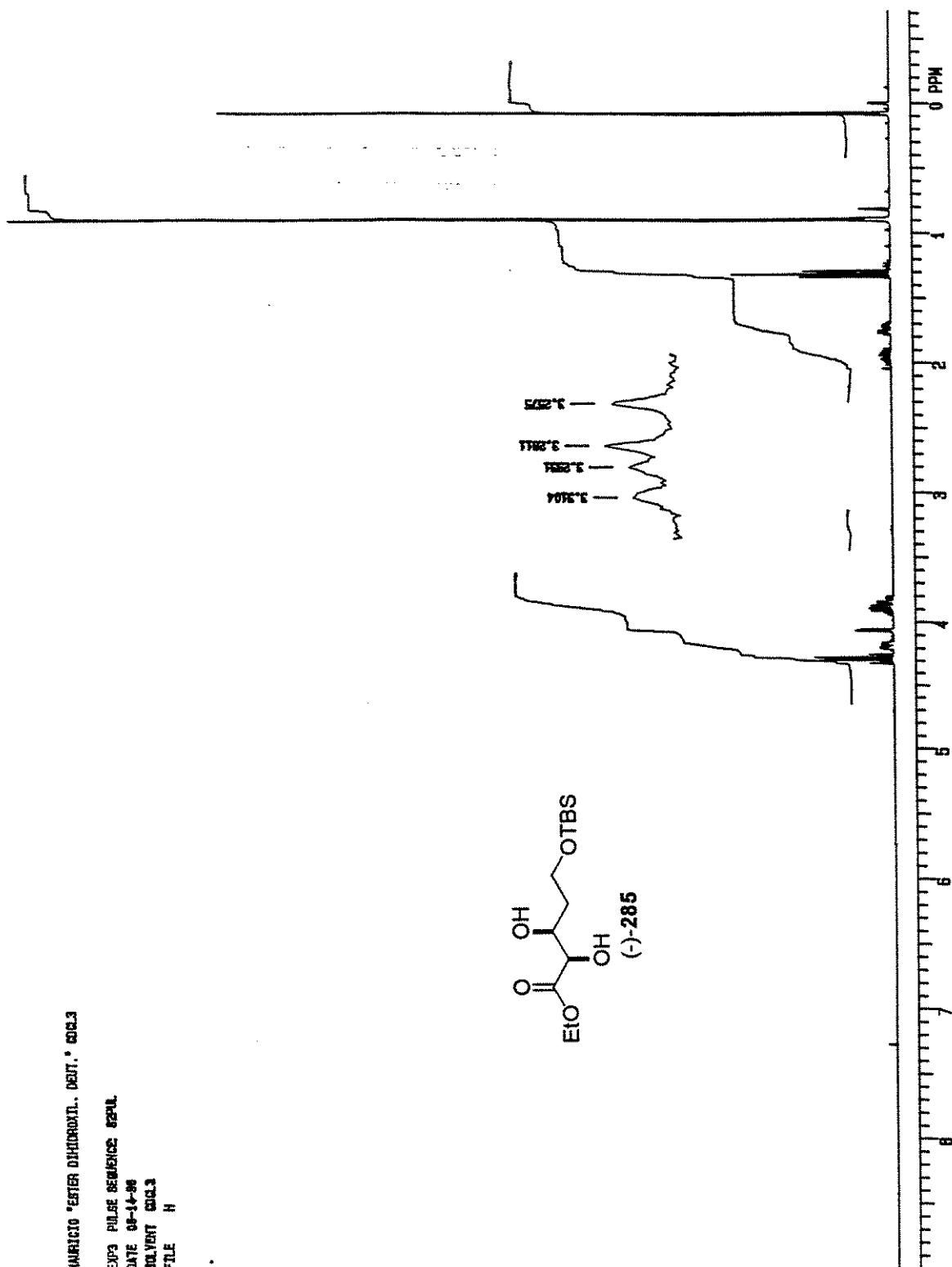
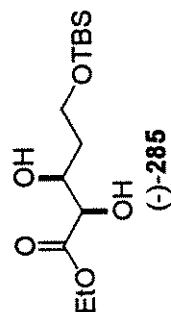
MAURICIO *ESTER DINITROXIL. DEUT. * 000.3

EXP3 PULSE SEQUENCE: 82H1L

DATE 09-14-90

SOLVENT 000.3

FILE H



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de (-)-285

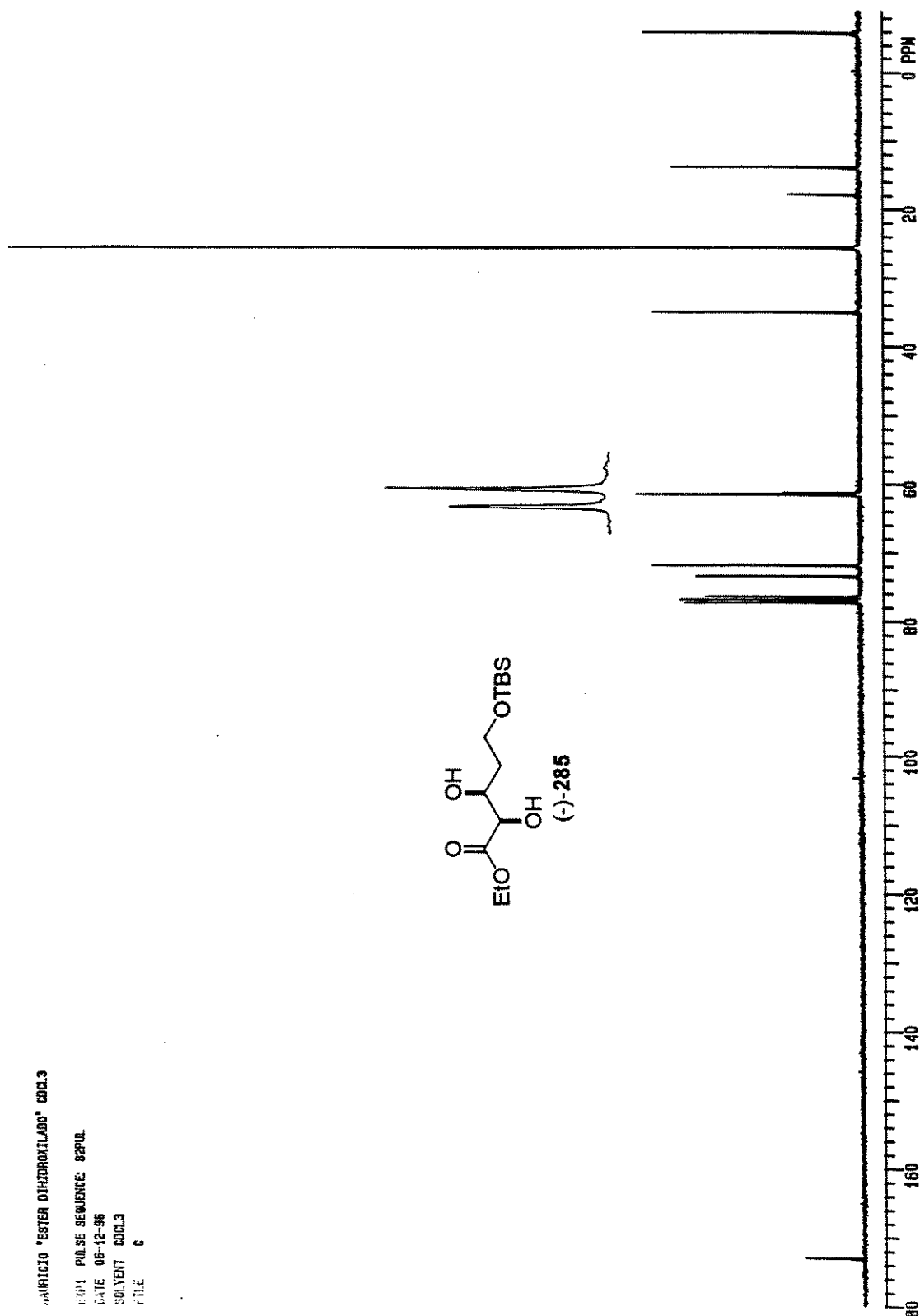
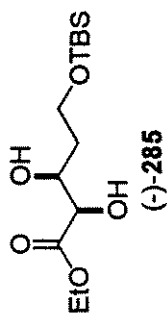
„ANICIO *ESTER DIHIDROXILADO* CDL3

EXP1 PULSE SEQUENCE: zgpg30

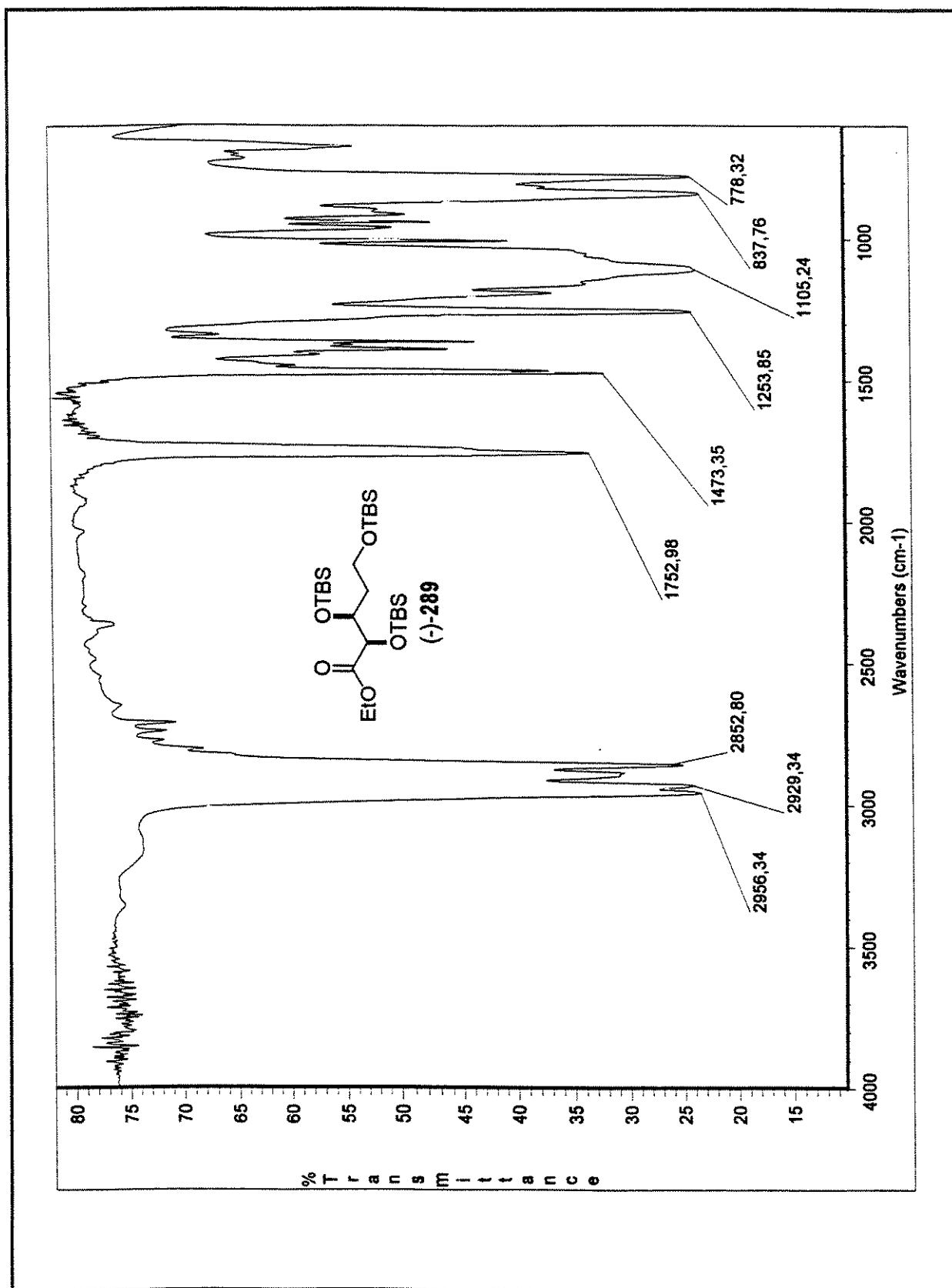
DATE 06-12-96

SOLVENT CDL3

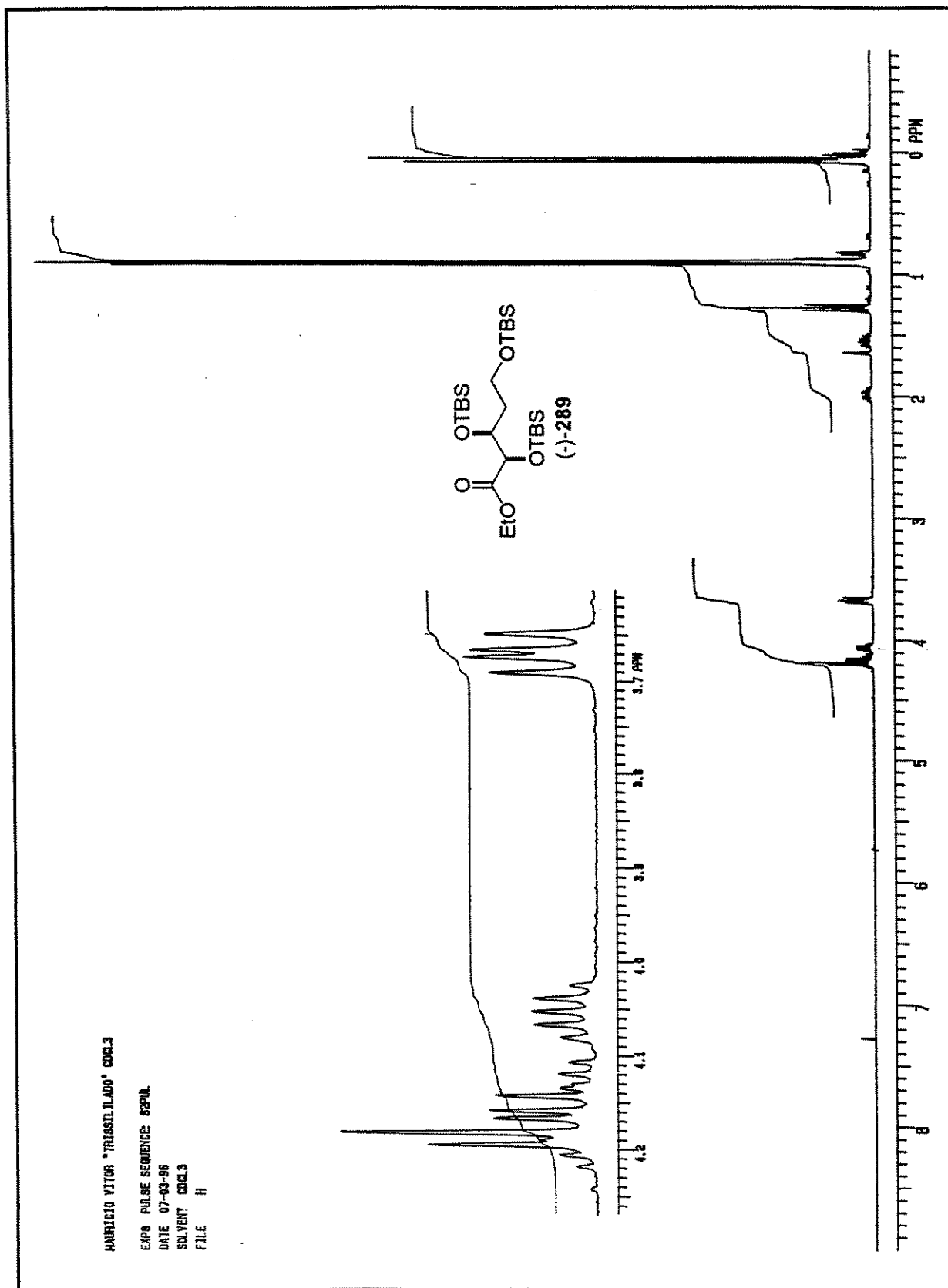
FILE 6



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de (-)-285



Espectro de IV de (-)-289

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de (-)-289

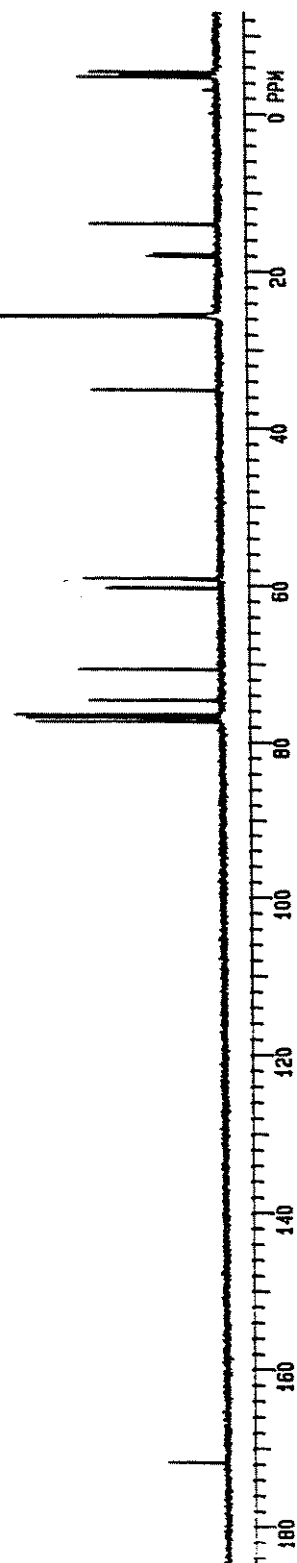
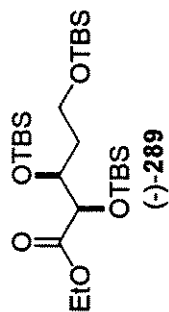
MAURICIO VICTOR "TRISILADO" CDCL3

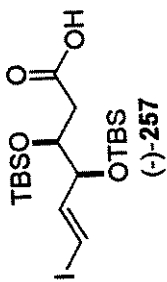
EXP8 PULSE SEQUENCE: zgpg30

DATE 07-03-96

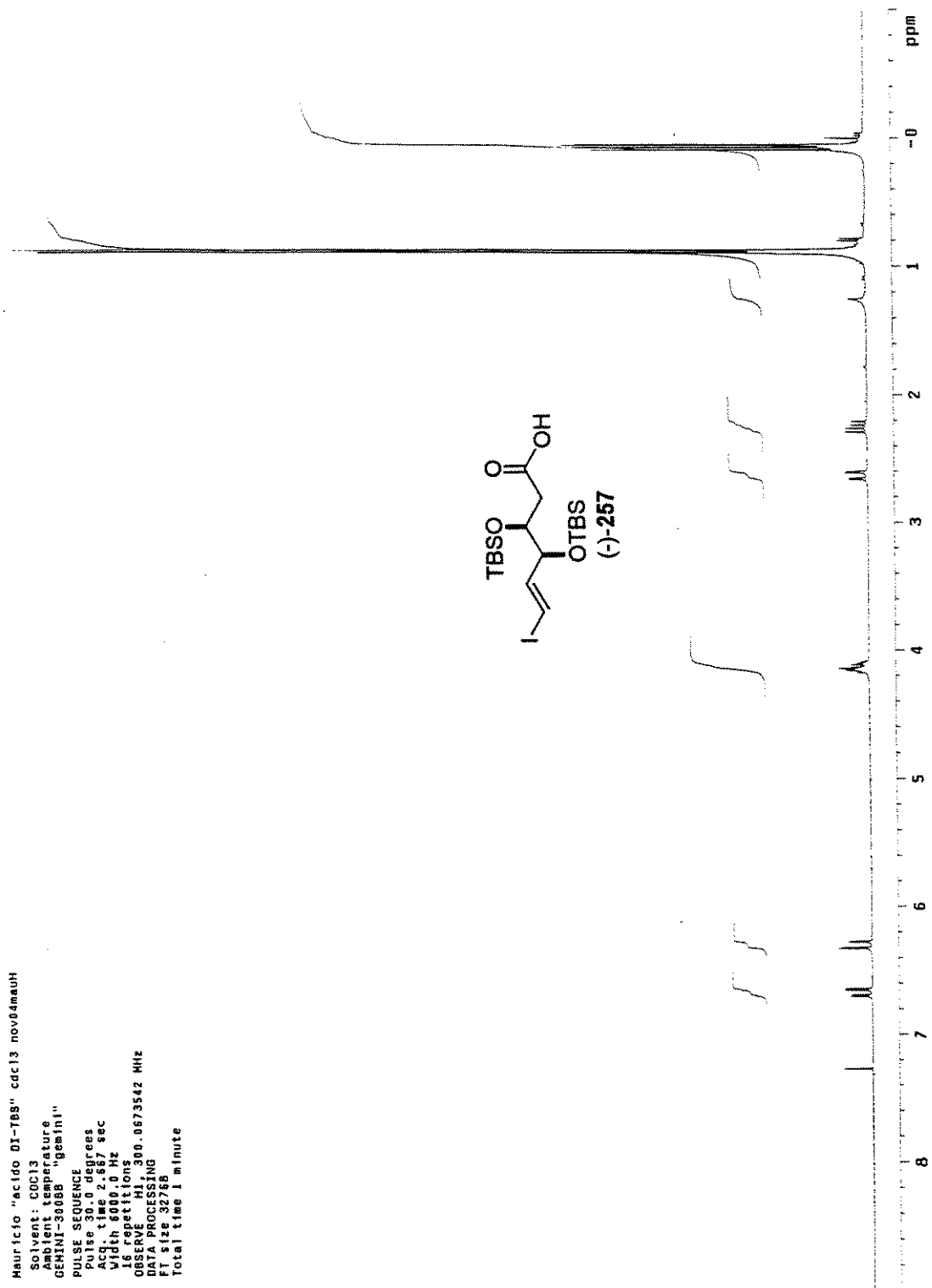
SOLVENT CDCL3

FILE c

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de (-)-289

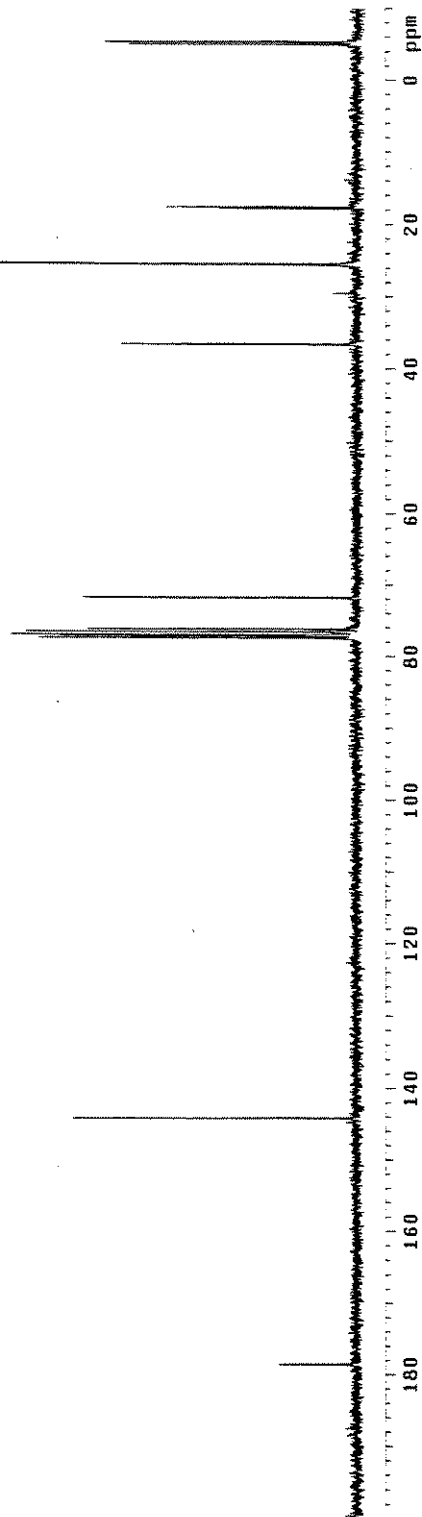
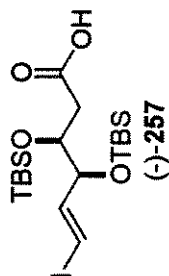


Espectro de IV de (-)-257

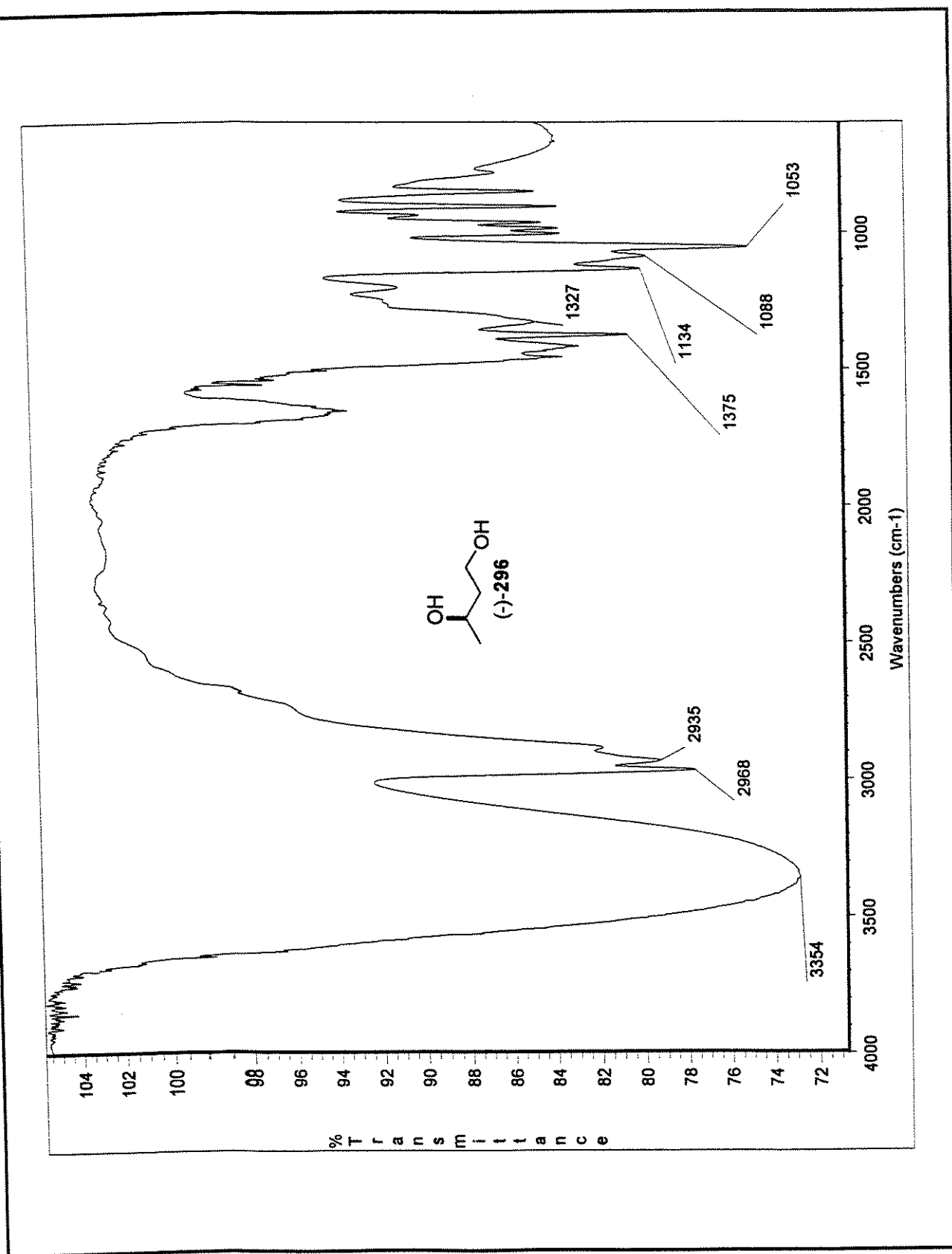


Meuricio "acido-DI-TBS" cdc13 nov04mauc

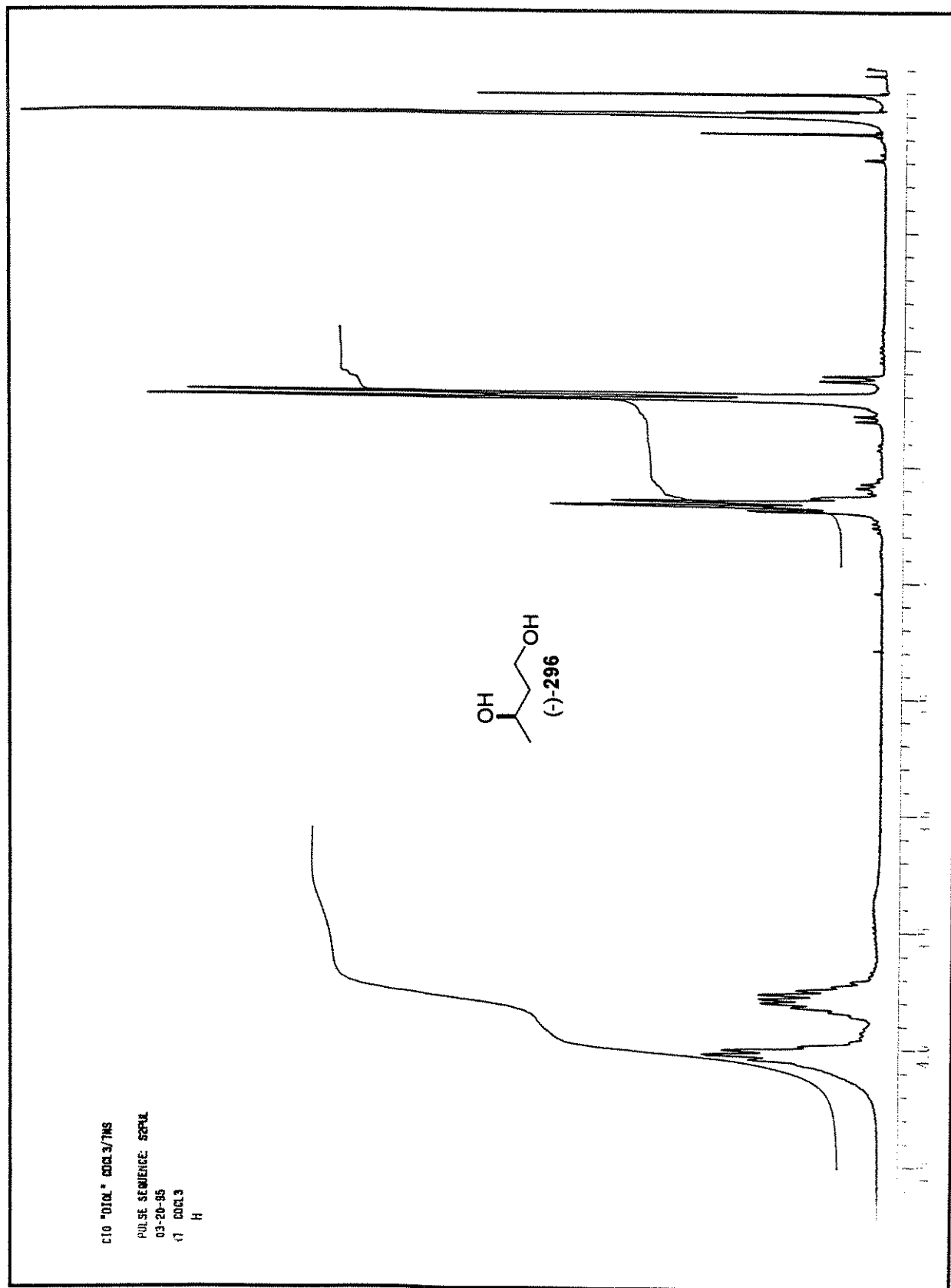
Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 GEMINI-3000B "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.600 sec
 Width 20000.0 Hz
 2211 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4519890 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0604076 MHz
 Power 37 dB
 Continuously on
 WAIT-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 58 minutes



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de (-)-257



Espectro de IV de (-)-296



C10 "010L" 0003/7MS

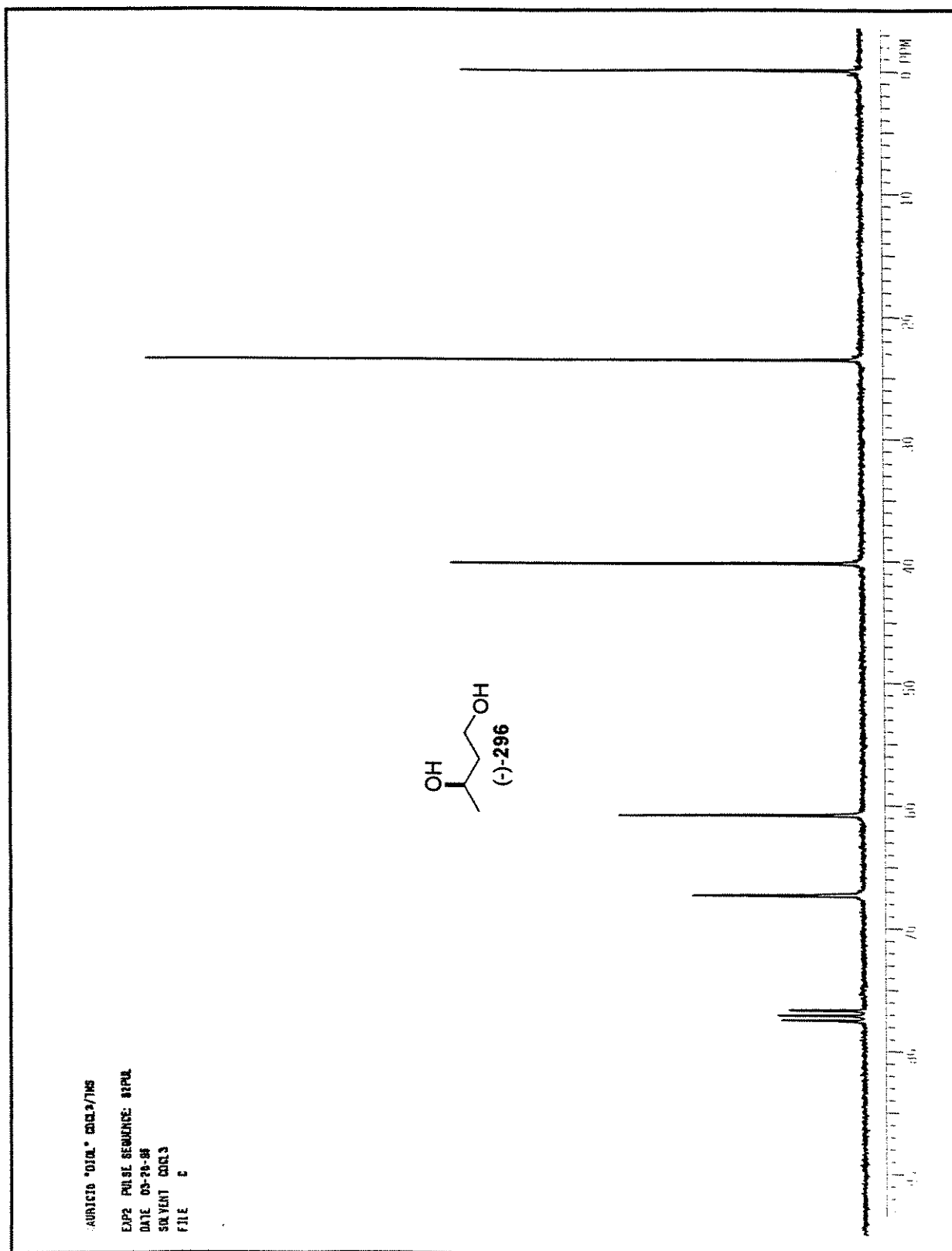
PULSE SEQUENCE: zgpg30

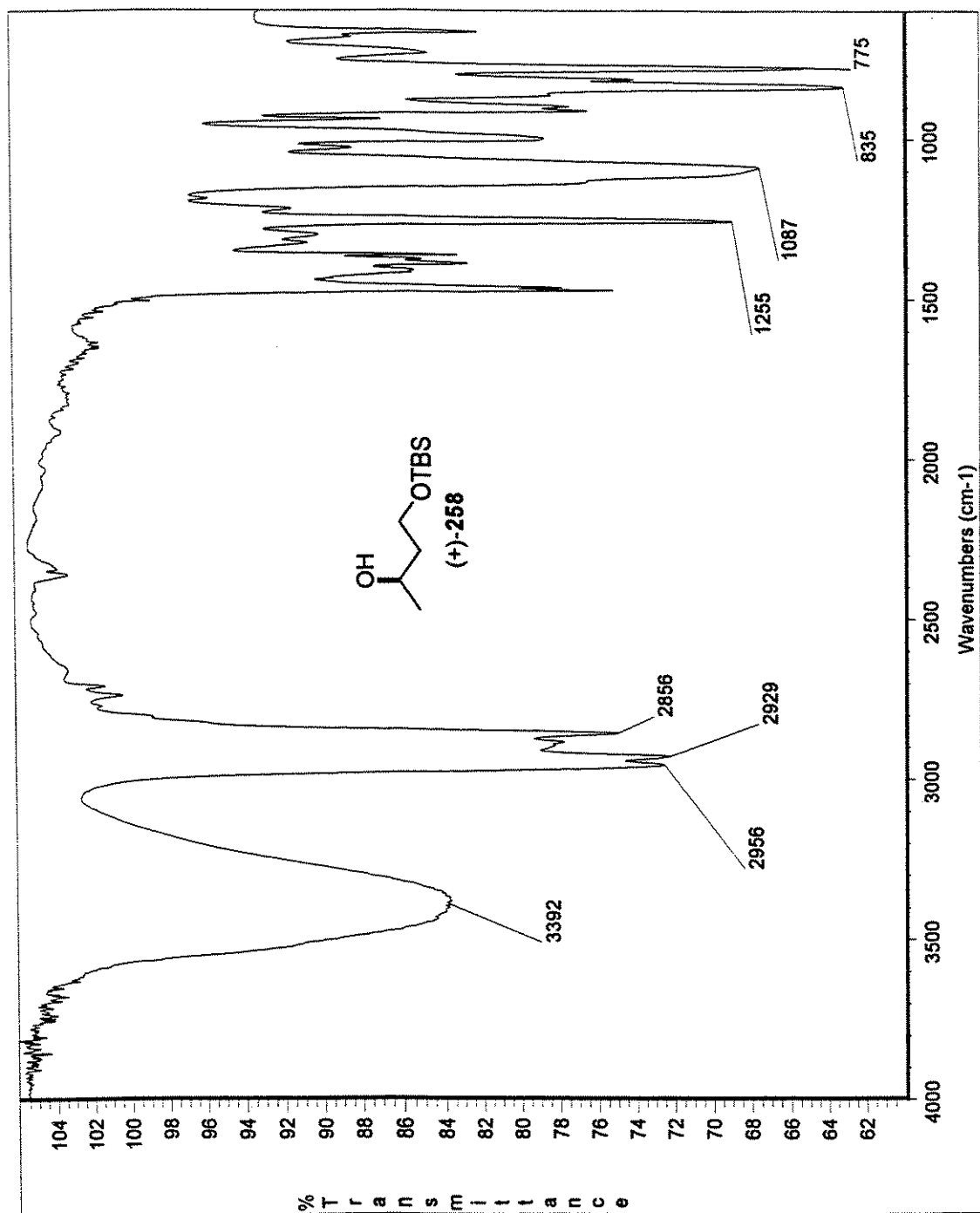
03-20-85

c1 000L3

H

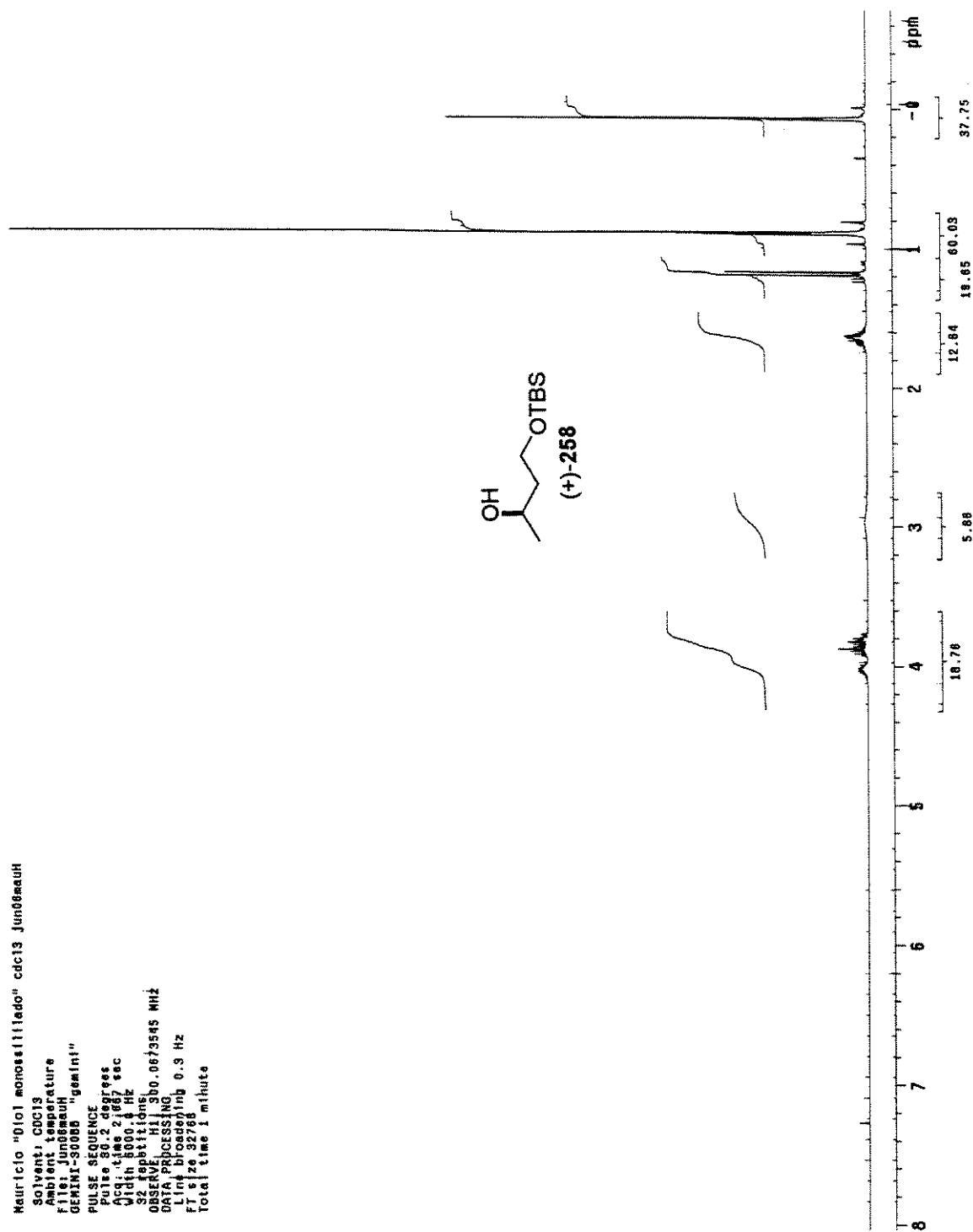
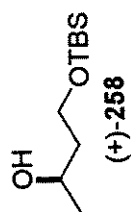
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de (-)-296

Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de (-)-296



Espectro de IV de (+)-258

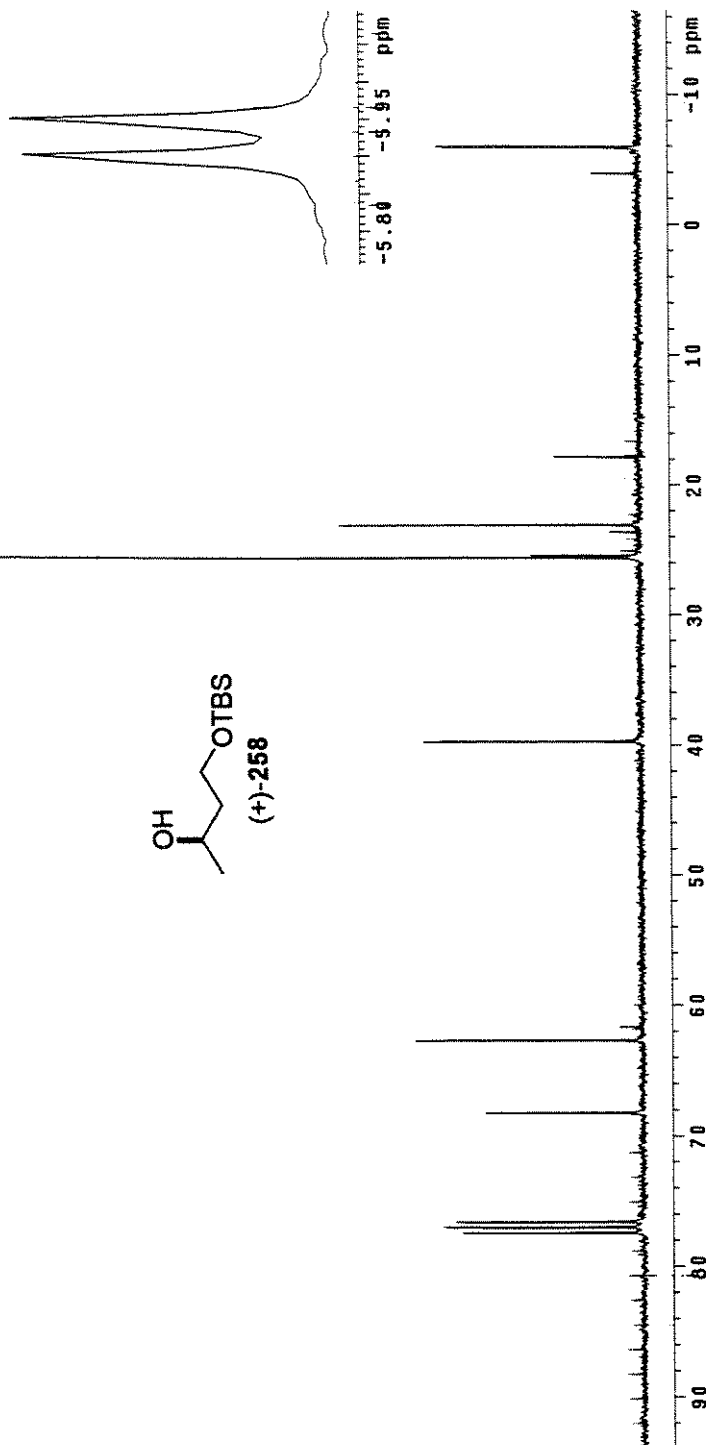
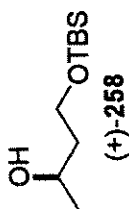
Mauricio "Diol monosililado" cdc13 Jun08auiH
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: Jun08auiH
 GEMINI-3000S "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 80.2 degrees
 Acq. time 2.167 sec
 Width 8000.4 Hz
 Spectropt10nm
 OSGEMPT111300.0673545 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FI size 32768
 Total time 1 minute



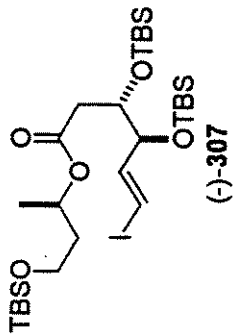
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de (+)-258

Mauricio "Dici monossililado" cdc13 jun06mauc

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 File: jun06mauc
 GEMINI-30088 "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 14.6 degrees
 Acq 1.0000000 sec
 Delay 2.0000000 sec
 1258 repetitions
 OBSERVE: C13 75.451817 MHz
 DECOUPLE: H1 300.0644076 MHz
 Power 87 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 F1 75.451817 MHz
 F2 300.0644076 MHz
 Total time 33 minutes



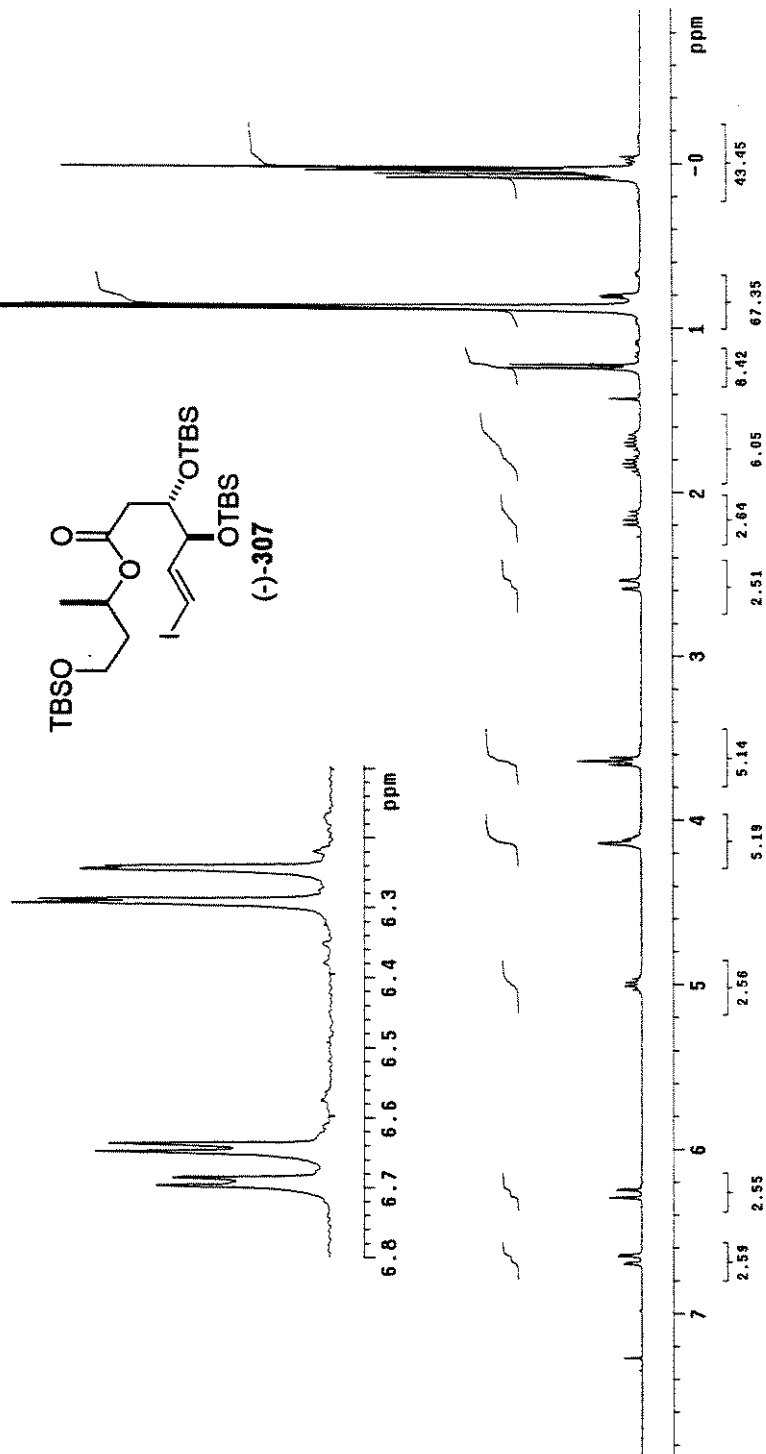
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de (+)-258



Espectro de IV de (-)-307

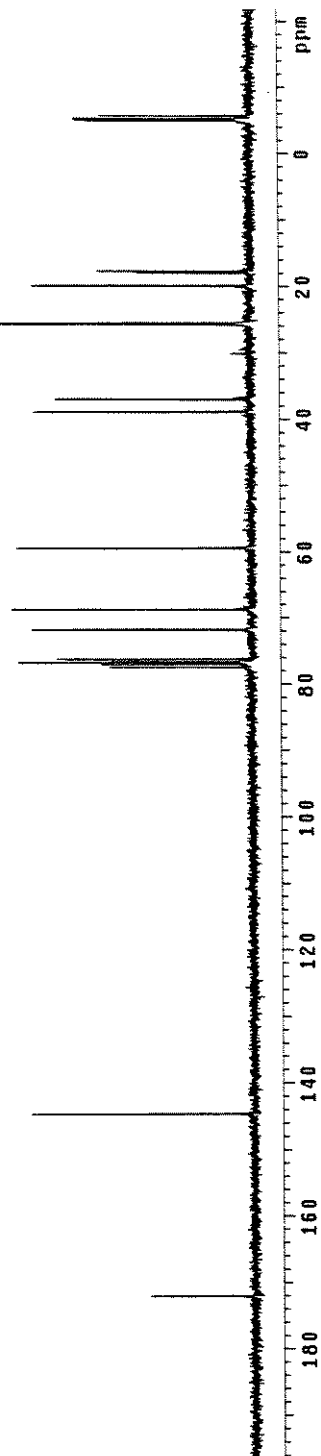
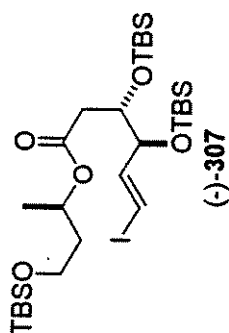
Mauricio "ester trisililado" cdc13 ago27mauh

Solvent: CDC13
 Ambient temperature
 File: ago27mauh
 OEMINI-3005B "gentini"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 30.2 degrees
 Acq. time 2.687 sec
 Width 6000.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0673542 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FI size 32766
 Total time 1 minute

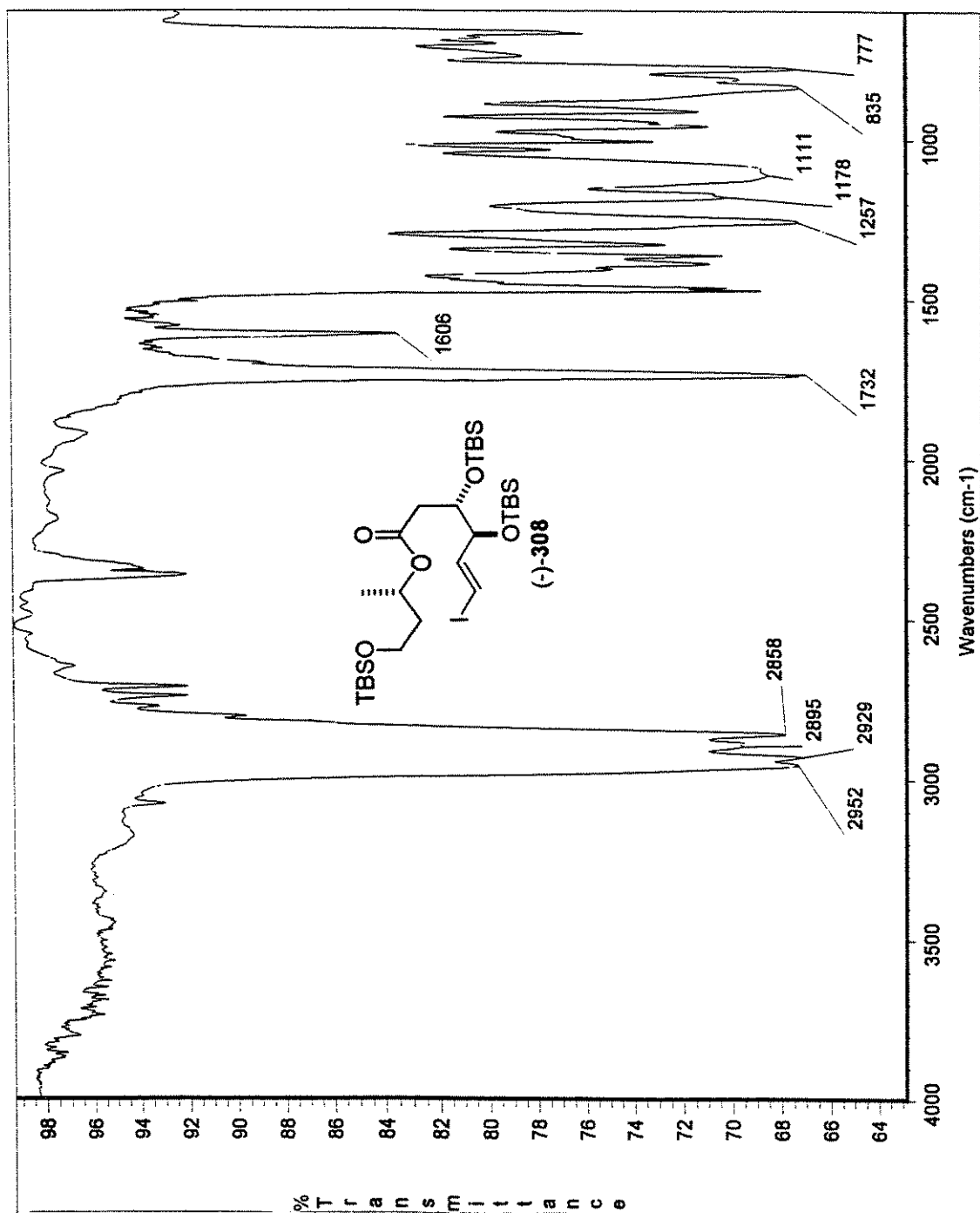


Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de (-)-**307**

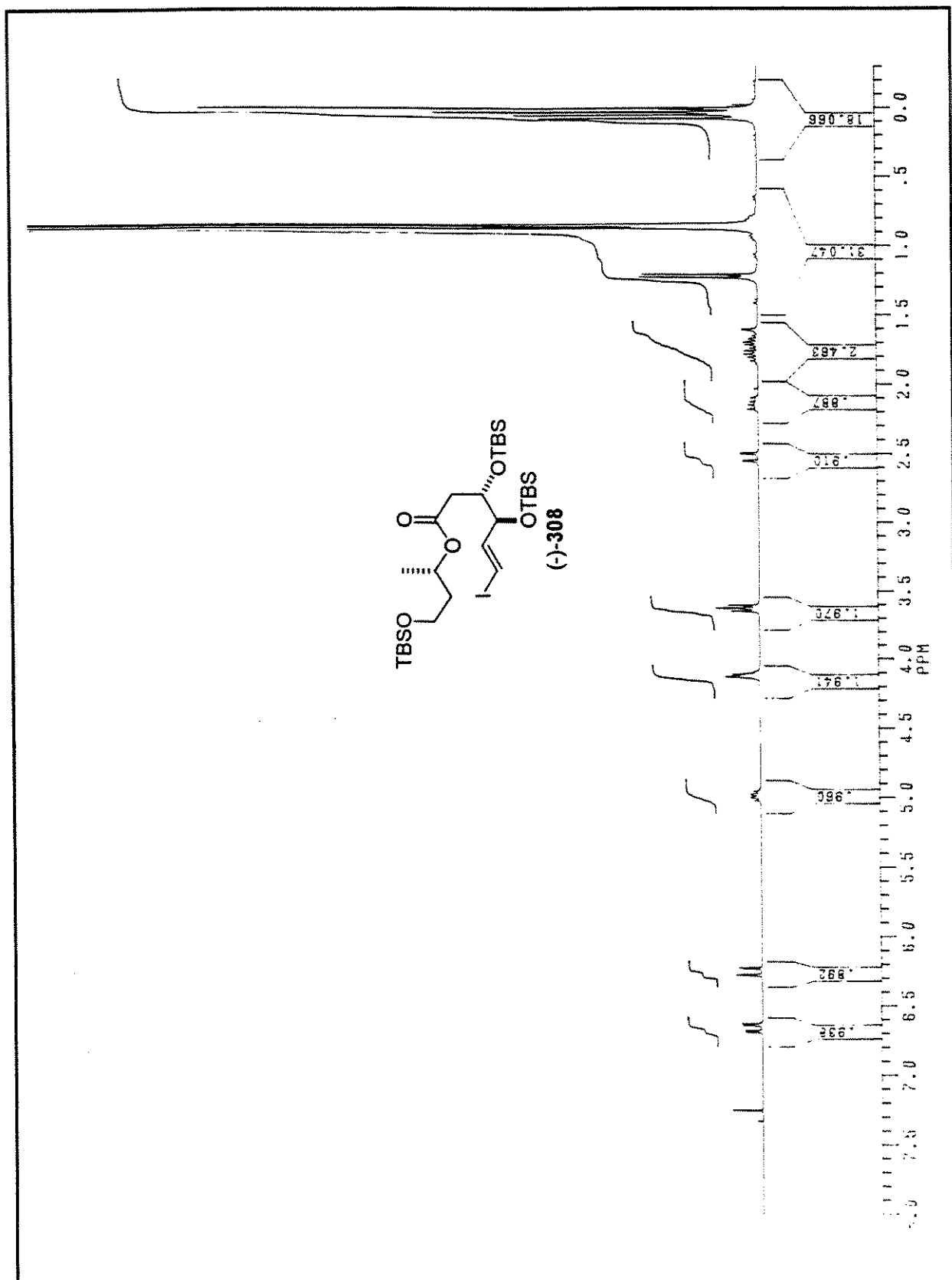
Mauricio "ester trisubstituido" cdc13 ago27mauc
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: 307mauc
 GEMINI-300MS "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 44.8 degrees
 Acq. time 1.000 sec
 Date_20001016
 512 KHz
 OBSERVE G13, 75.4519505 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0884078 MHz
 Power 37 dB,
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 13 minutes

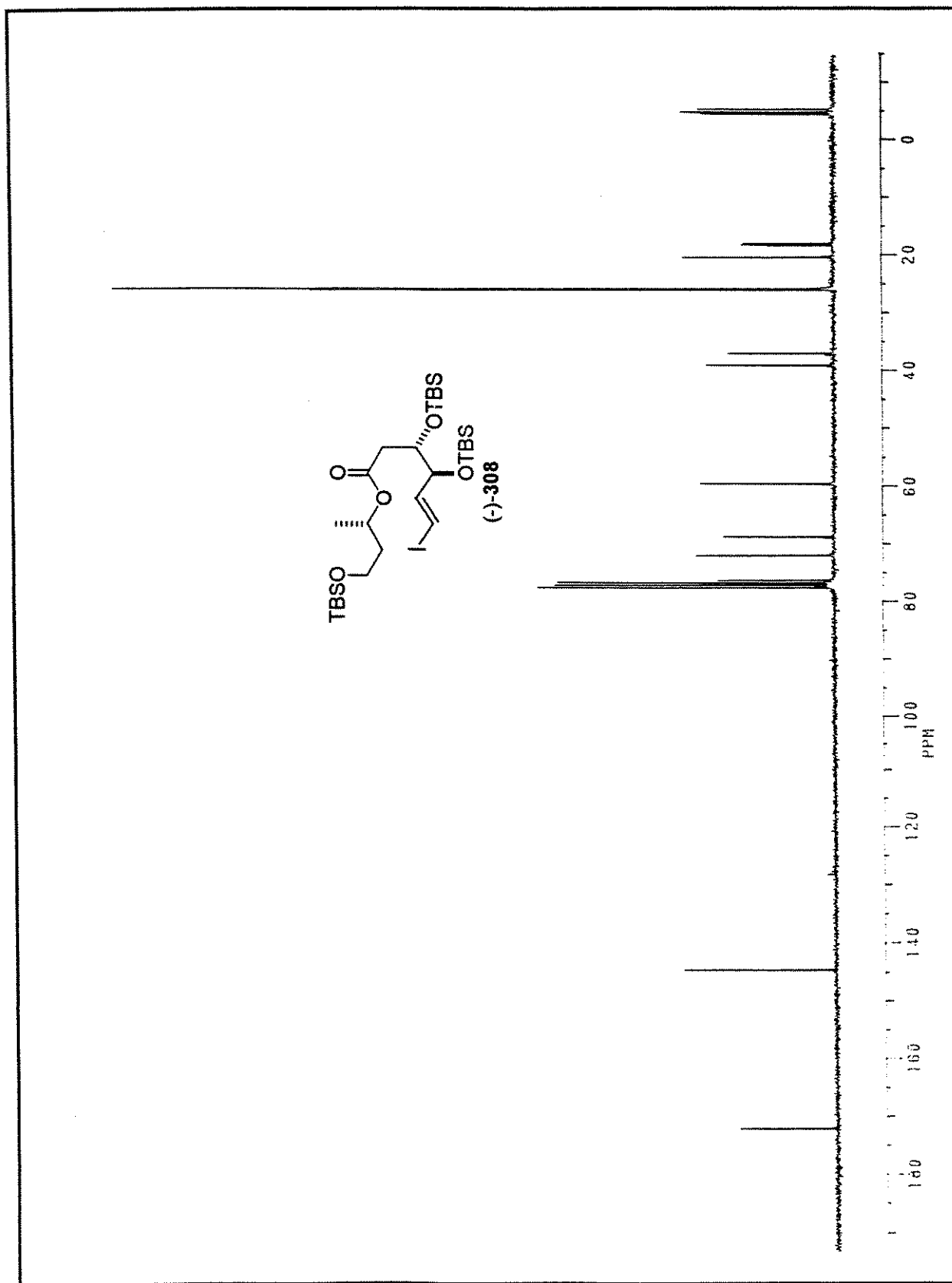


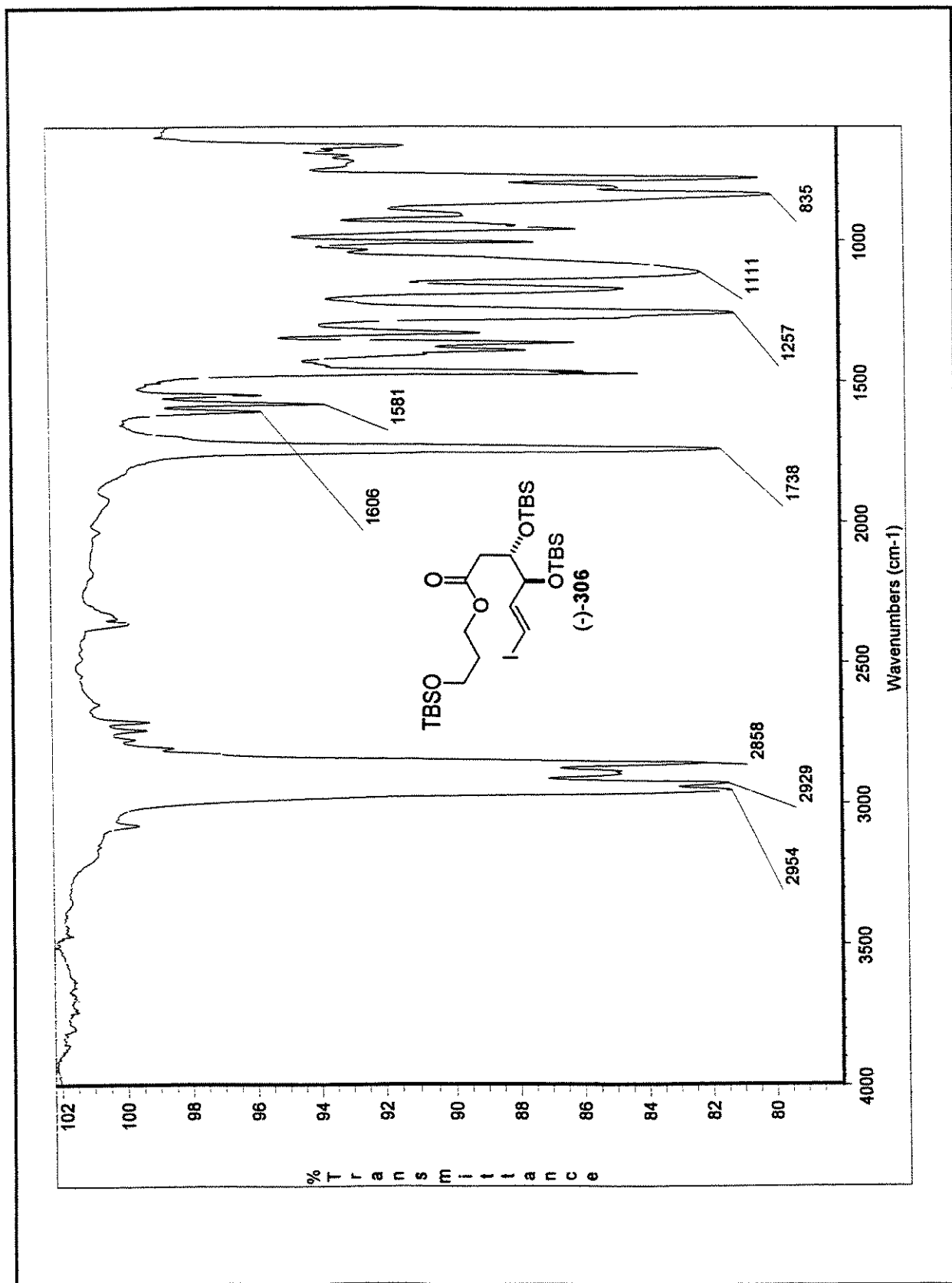
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de (-)-307



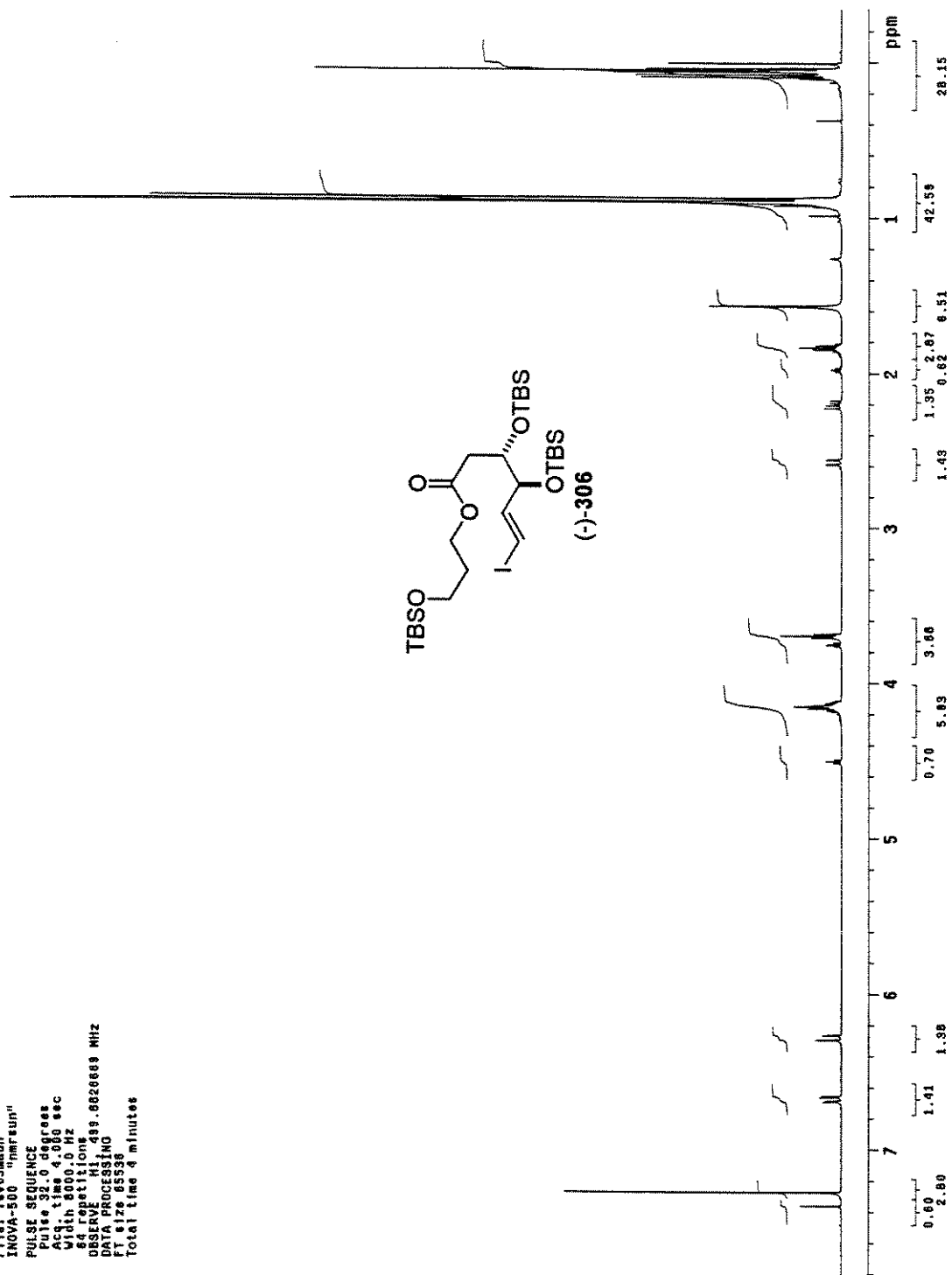
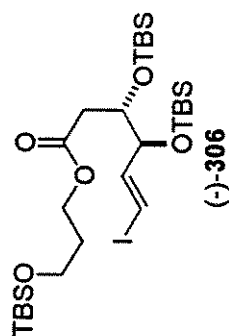
Espectro de IV de (-)-308

Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de (-)-308





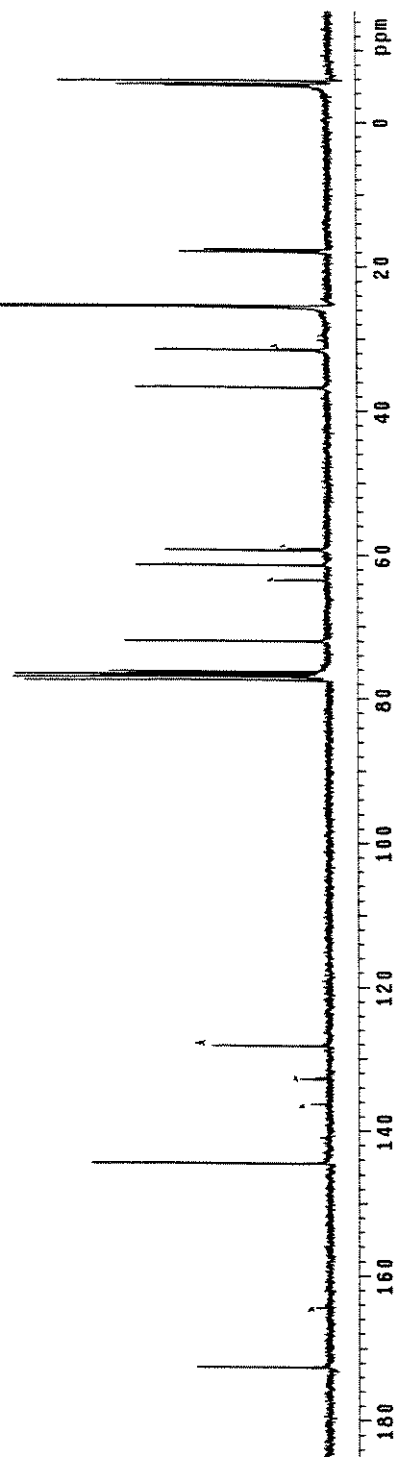
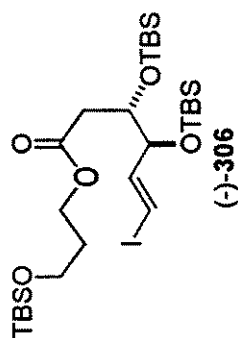
mauricio proton/03rev fav03mauH
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: fav03mauH
 INOVA-500 "nmr1up"
 PULSE SEQUENCE
 F2 - 300
 Acq. time 4.000 sec
 Width 8000.0 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE M1 499.682000 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 85536
 Total time 4 minutes



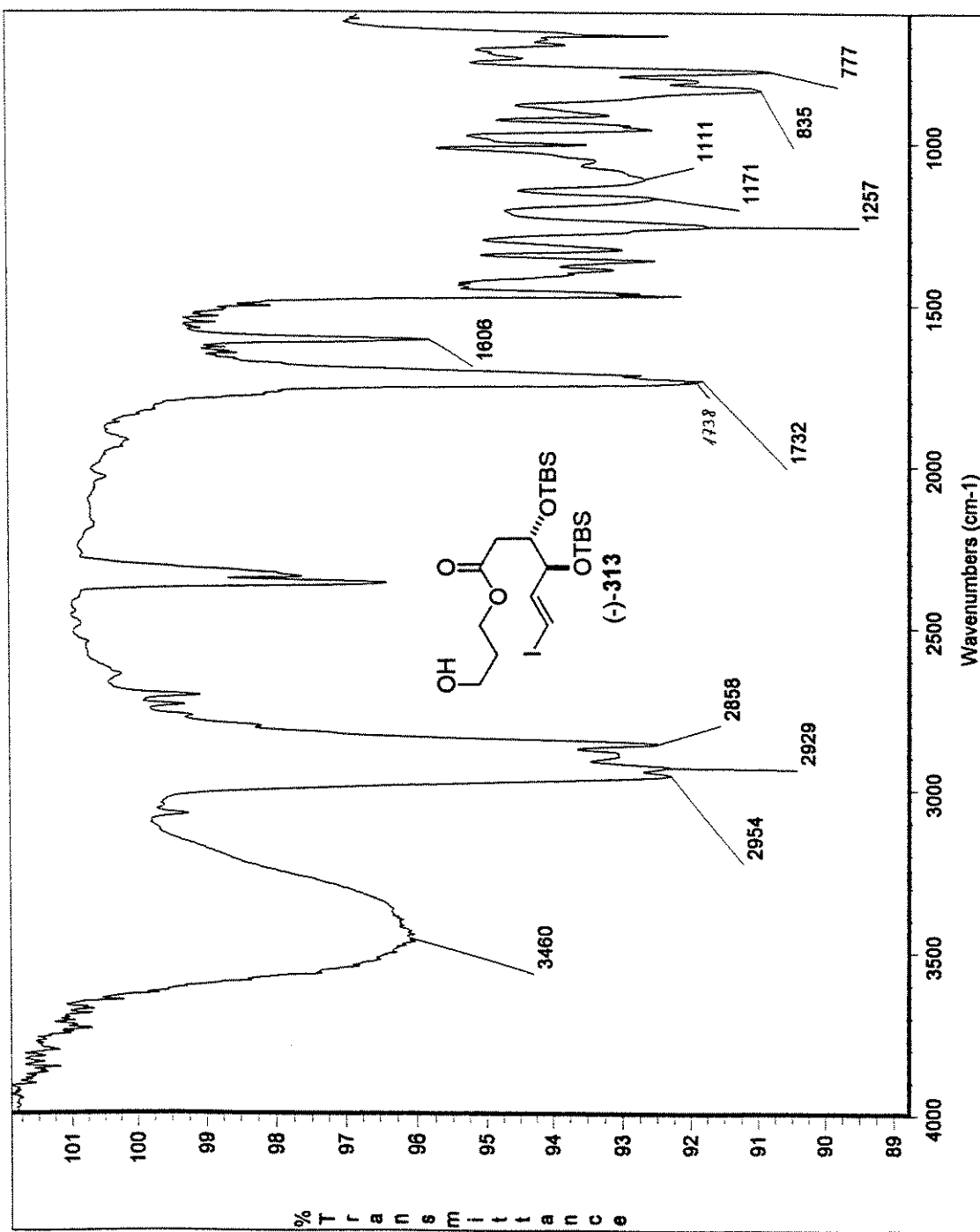
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (-)-306

Mauricio "Ester 8/ Metila" cdc13 nov14mauc

Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: nov14mauc
 OEMINI-30088 "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 44.6 degrees
 Acq. time 1.600 sec
 Width 20000.0 Hz
 1782 repetitions
 OBSERVE C13, 75.451890 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0684078 MHz
 Power 37.49
 Continuously on
 WAIT-18 s/0.000 sec
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 77 minutes



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de (-)-306



Espectro de IV de (-)-313

Mauricio "ester/alcool" cdc13 fev04mauh

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: fev04mauh

INOVA-500 "nmr/sun"

PULSE SEQUENCE

Pulse 28.7 degrees

Acq. time 2.887 sec

Width 8000.0 Hz

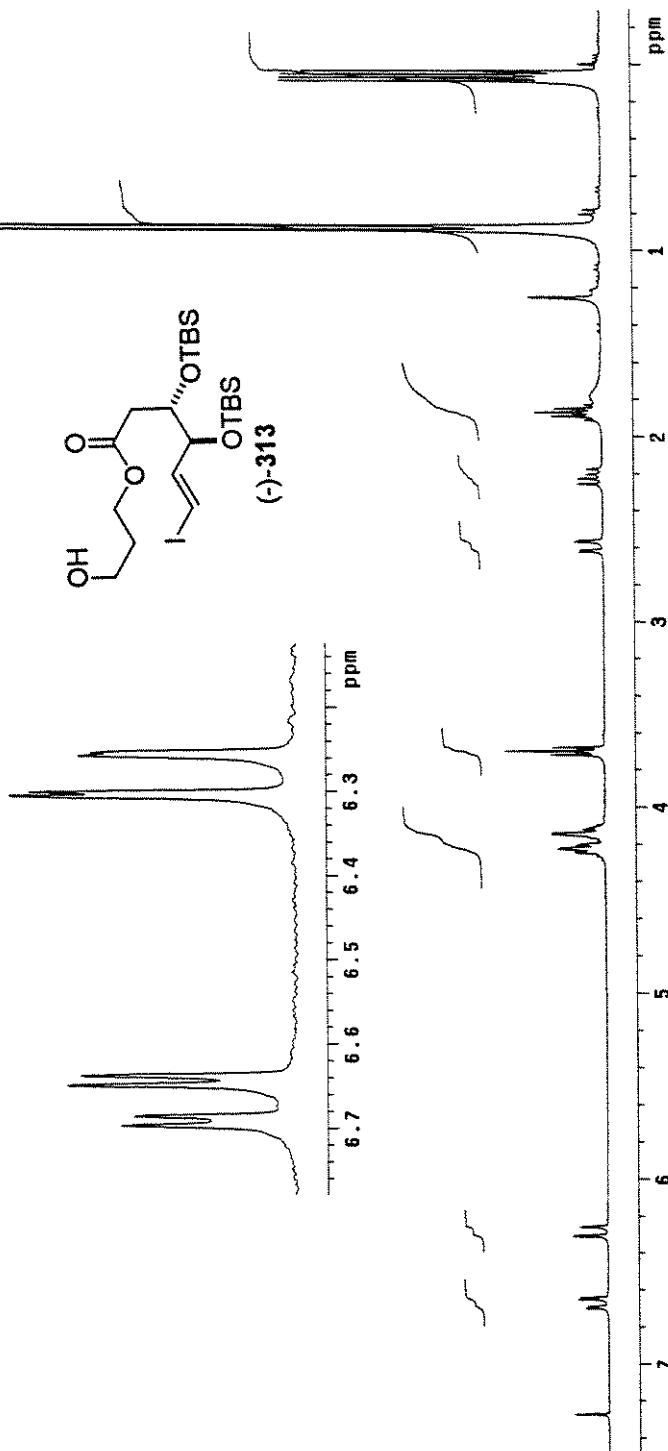
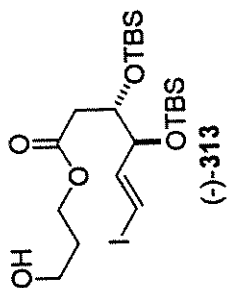
Observed F1 300.0673542 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FT size 32788

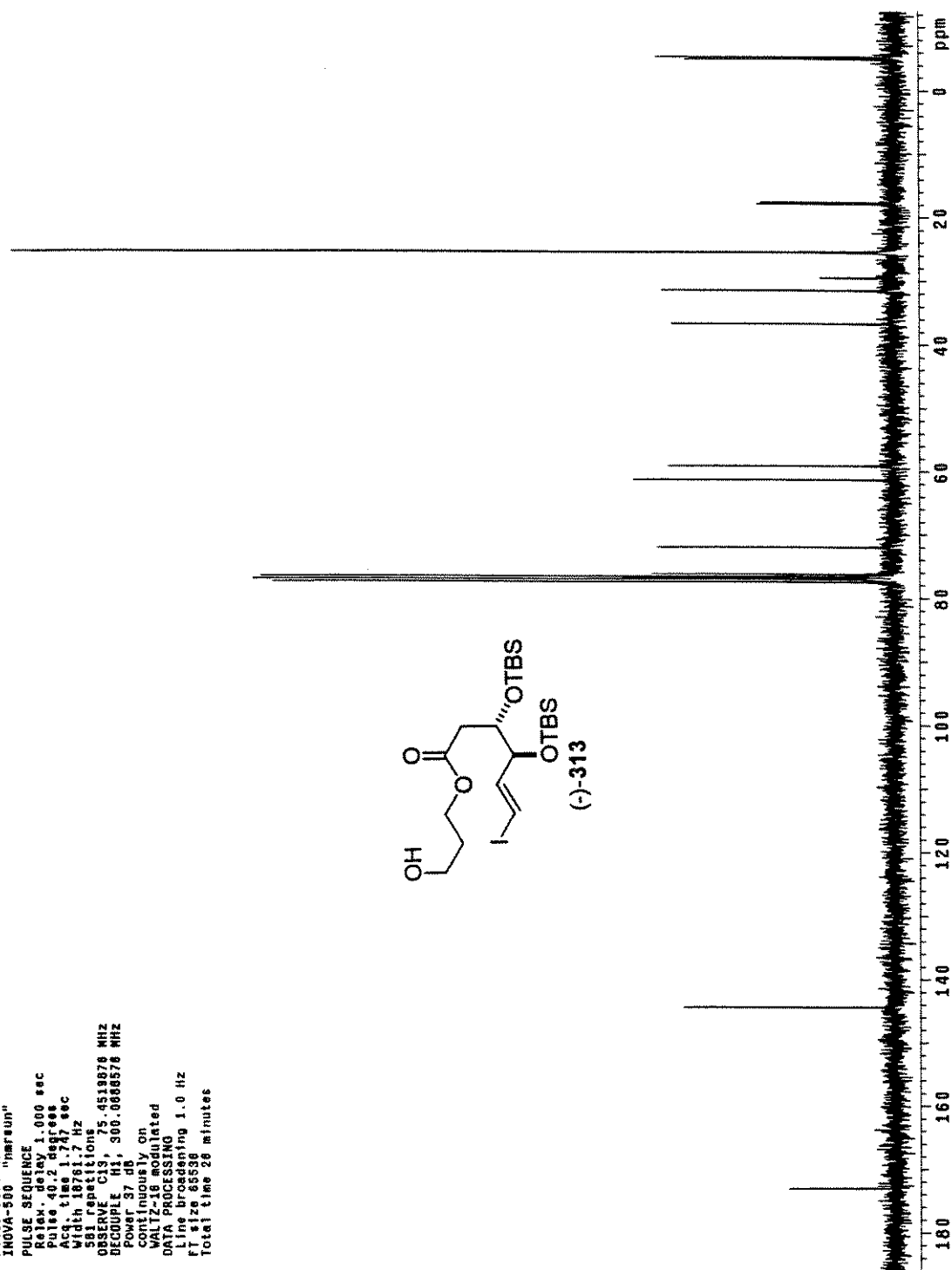
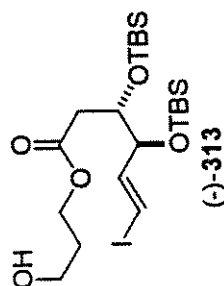
Total time 1 minute



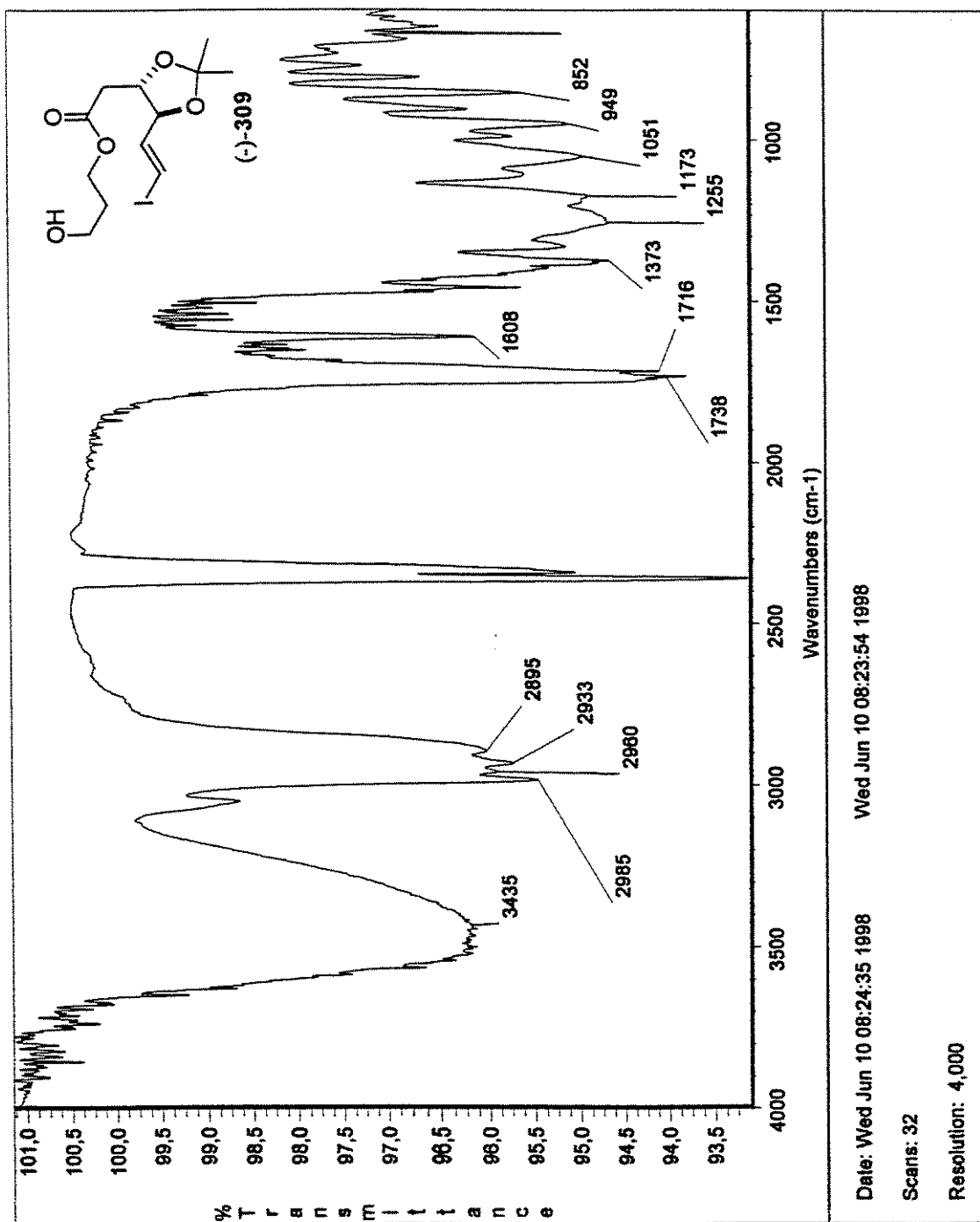
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de (-)-313

Meuricio "ester-alcool" cdc13 fav06mauc

Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: fav06mauc
 INOVA-500 "mrfup"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.2 degrees
 Acq. time 1.747 sec
 Width 18781.7 Hz
 SSI repetitions
 OBSERVE C13, 75.451878 MHz
 DECOUPLE H1, 500.088578 MHz
 Power 37.00 dB
 Continuity on
 WAIT 1.000 sec
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 65536
 Total time 28 minutes



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de (-)-313



Espectro de IV de (-)-309

mauricio catal s/mc 404 cdc13 jun08mauh

Pulse Sequence: e2pul

Solvent: CDCl3

Temp: 30.0 C / 303.1 K

INOVA-500 "INOVAS00"

PULSE SEQUENCE

Relax: delay 1.000 sec

Pulse: 1.5000 sec

Acq: 12.000 sec

Wdh: 8000.0 Hz

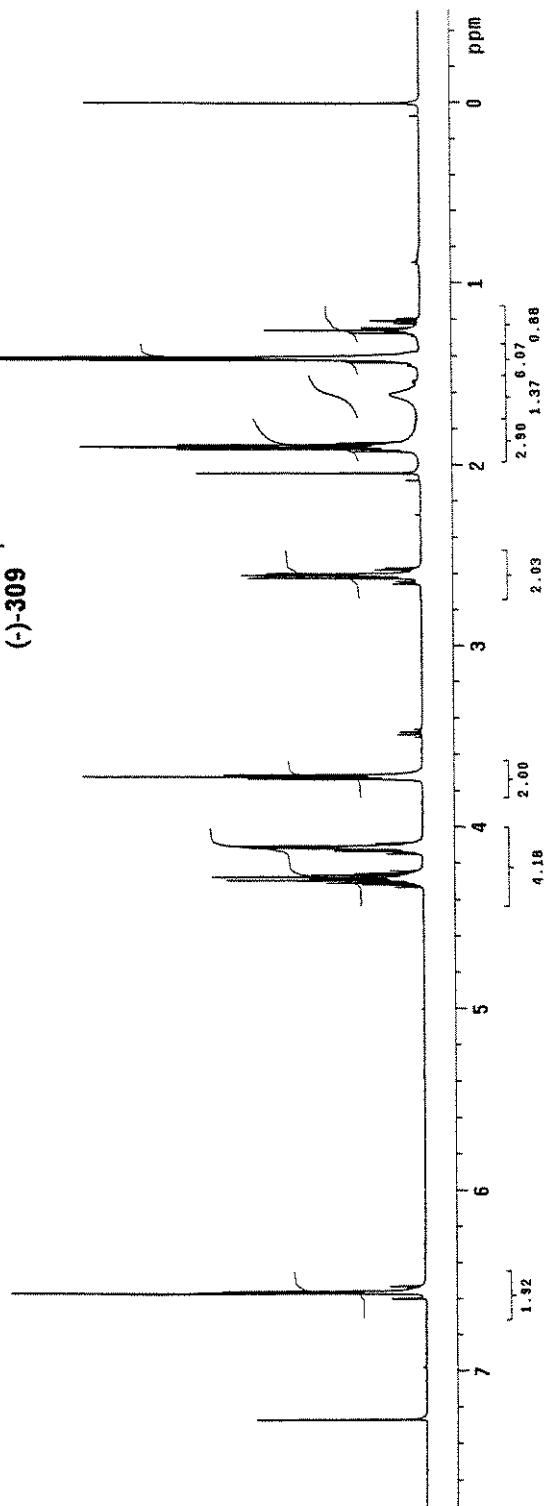
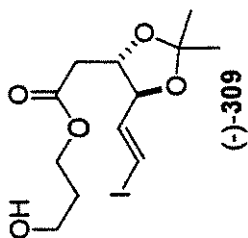
32 repetitions

OBSERVE H1, 499.8827609 MHz

DATA PROCESSING

FT size 65536

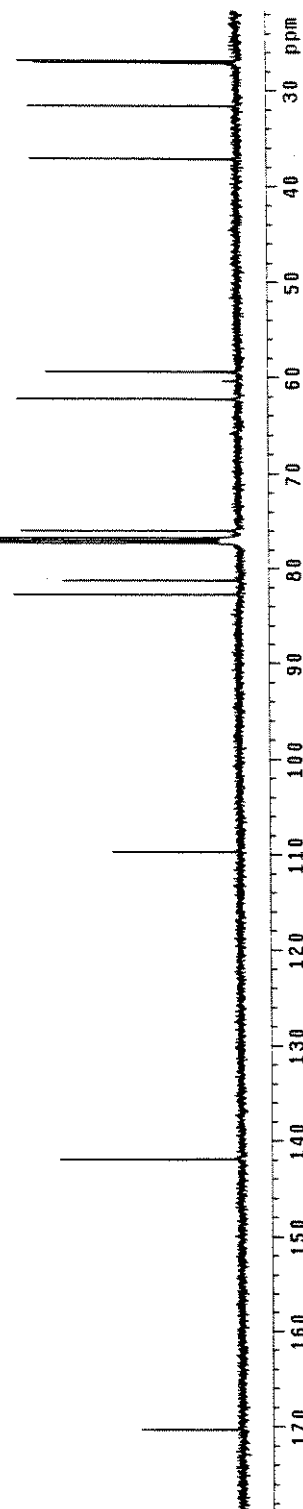
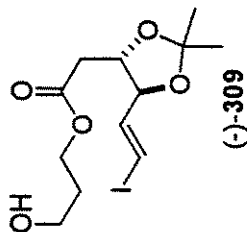
Total time 2 minutes



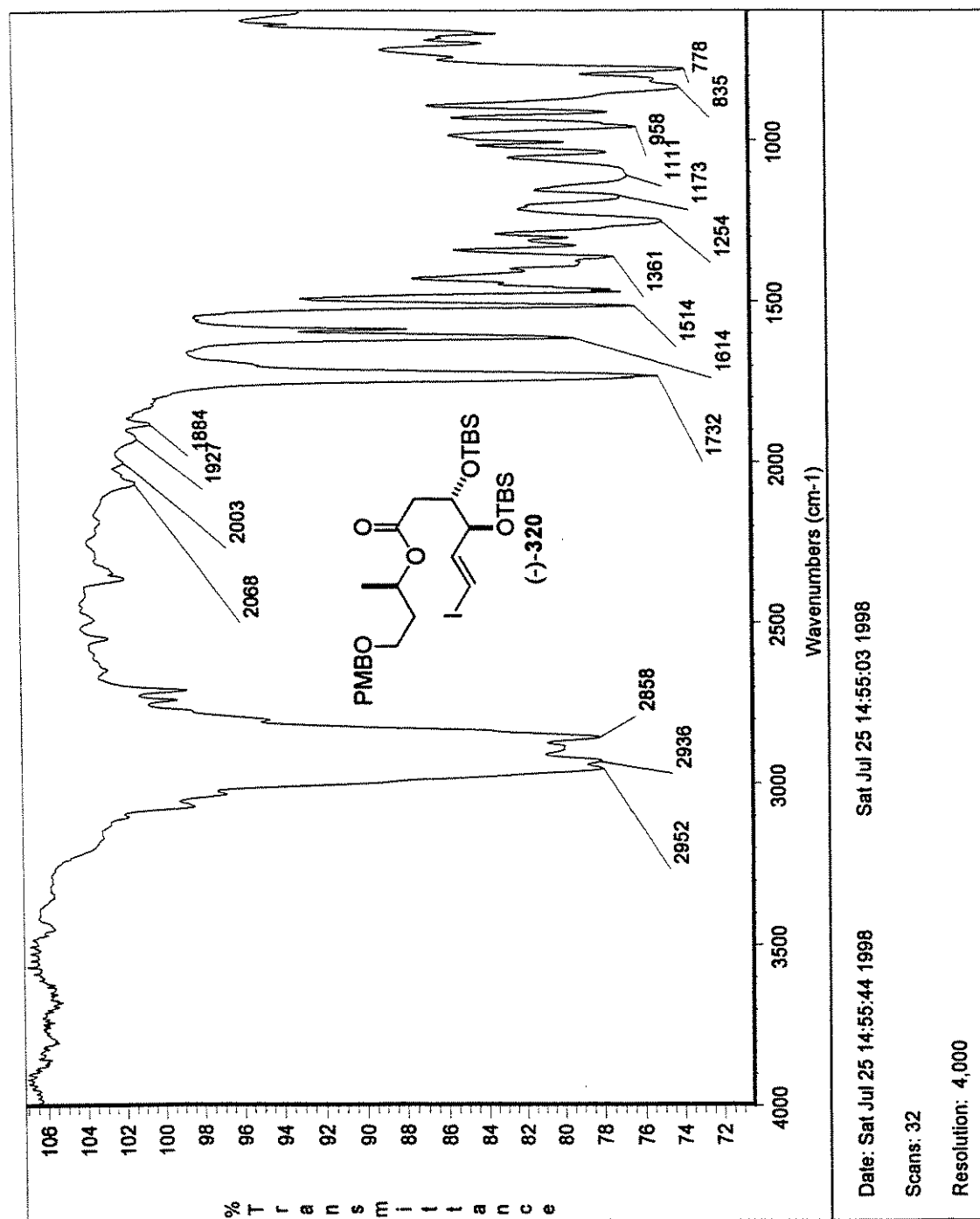
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (-)-309

mauricio_cetal_5/Me_cdc13_jun09mauC

Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Temp: 30.0 C / 303.1 K
 User: 1-14-97/ 303.1 K
 INOVA-500 "inova500"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 1.500 sec
 Pulse 39.1 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 32051.9 Hz
 2048 repetitions
 OBSERVE C13, 125.6856196 MHz
 DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz
 Power 33 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 Ultra PROCESSION
 Lock bandwidth 1.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 86 minutes



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (-)-309



Espectro de IV de (-)-320

mauricio PMB(3R)-TBS cdc13 ju125mauh2

Pulse Sequence: e2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: ju125mauh2

INOVA-500 "nmrun"

PULSE SEQUENCE

Relax delay 1.000 sec

Pulse 21.5 degrees

Acq. time 4.080 sec

Width 8000.0 Hz

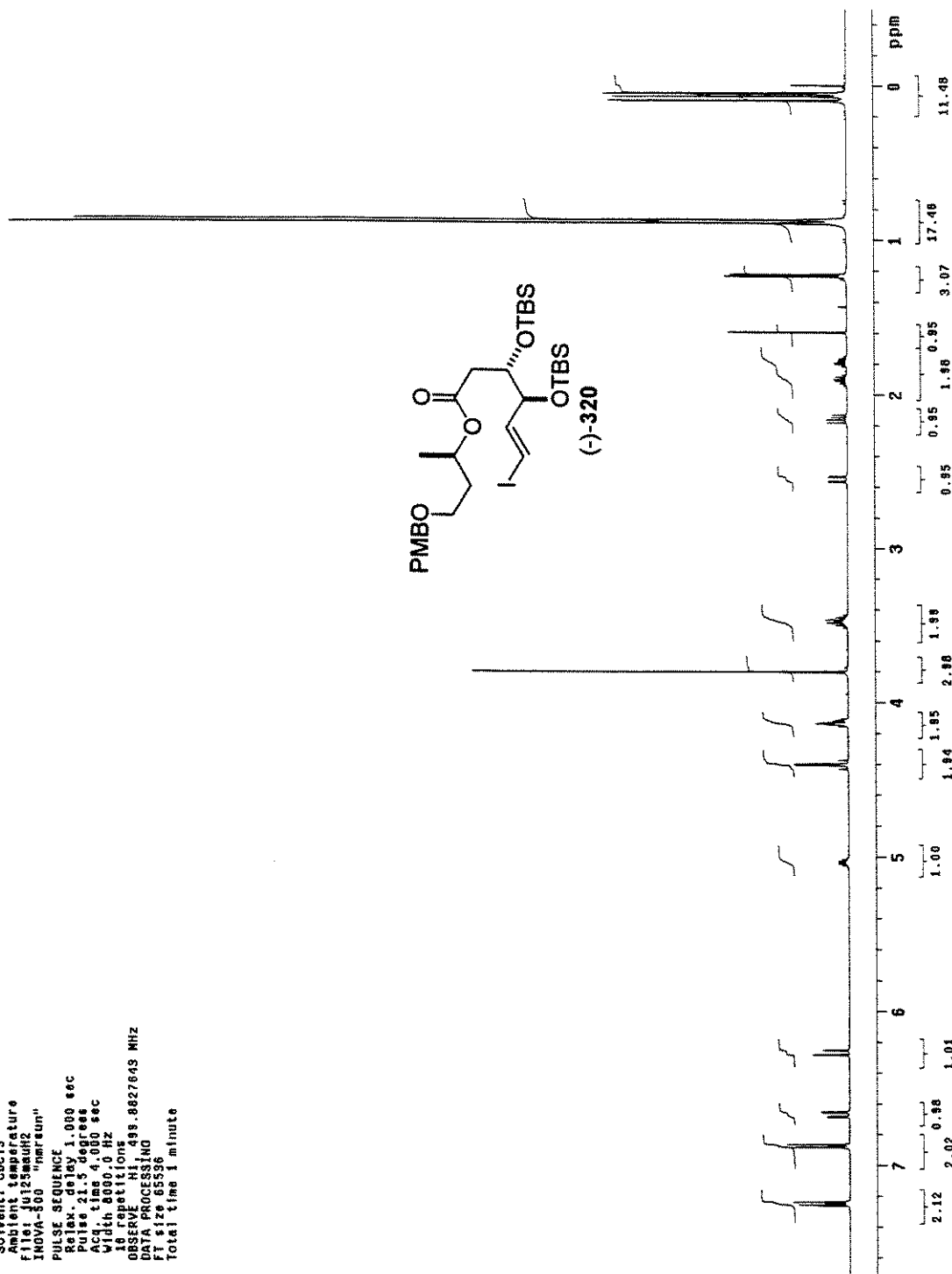
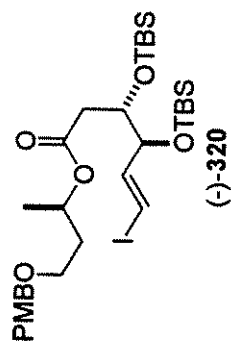
16 repetitions

OBSERVE H1 499.8627643 MHz

DATA PROCESSING

FI size 85536

Total time 1 minute



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (-)-320

mauricio PMB(3R)-TBS cdc13 jul27mauc

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: 10127mauc

INSTR: 500 "pmvun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 31.0 degrees

Acq. time 1.324 sec

Chan 32011.0 MHz

1152.094111 MHz

OBSERVE C13, 125.655218 MHz

DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz

Power 33 dB

continuously on

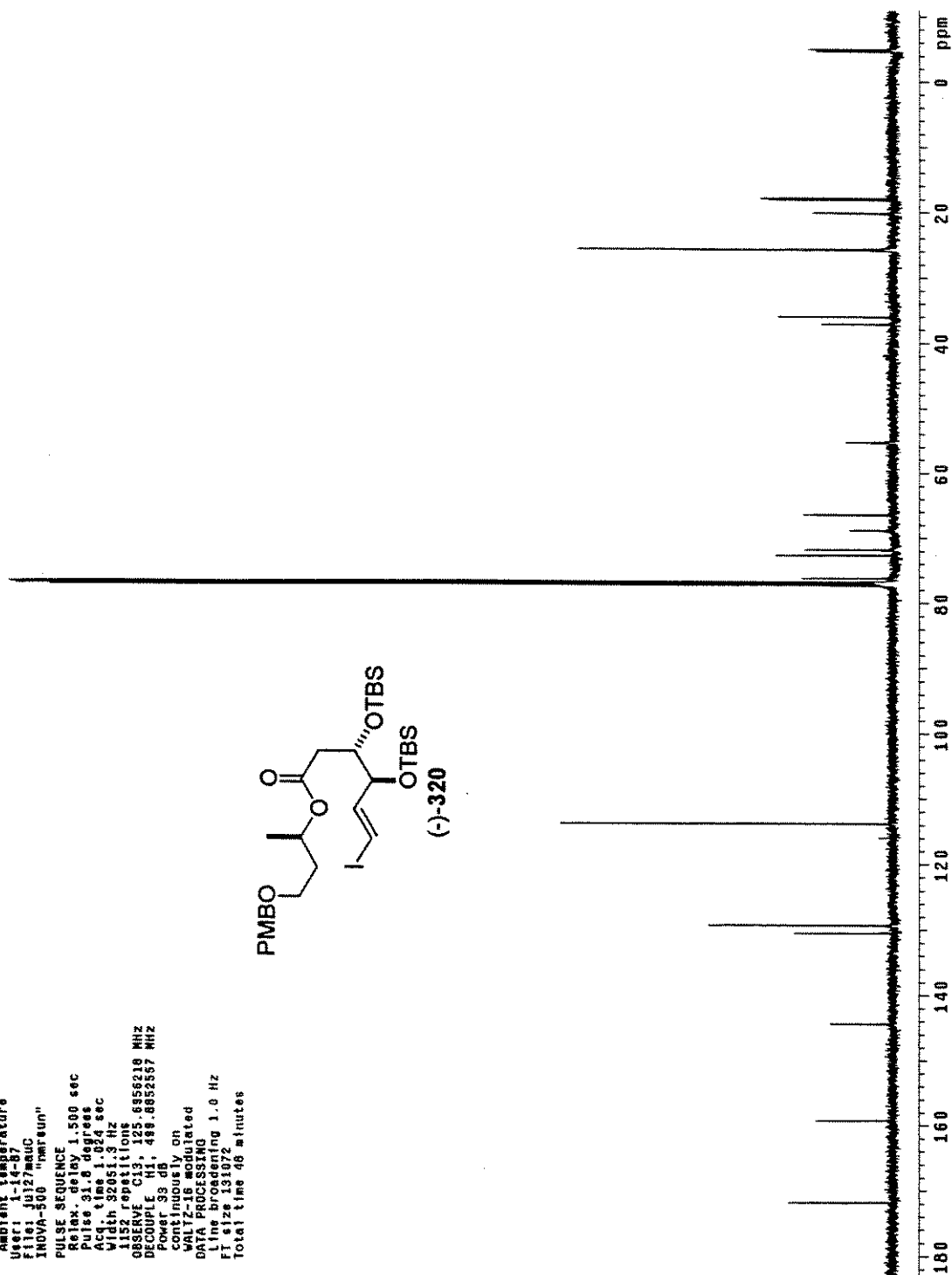
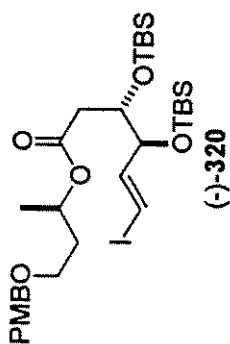
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

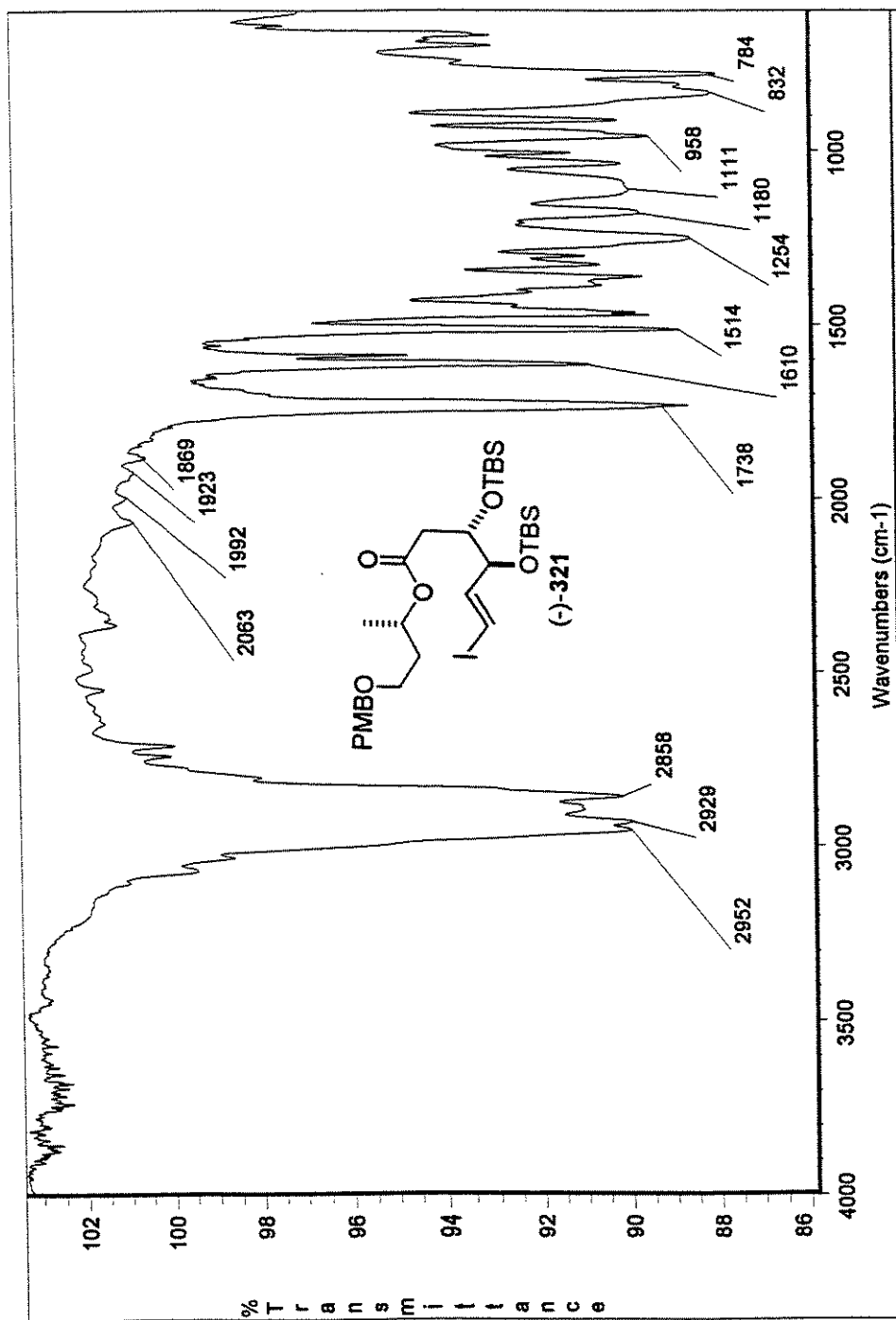
Line broadening 1.0 Hz

FI size 131072

Total time 46 minutes



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (-)-320



Date: Fri Jul 24 16:14:06 1998

Scans: 32

Resolution: 4,000

mauricio PM5(3S)-TBS cdc13 Jul24mauH

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: Jul24mauH

INNOVA-500 "mrsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 21.5 degrees

Acq. time 4.000 sec

Width 8000.0 Hz

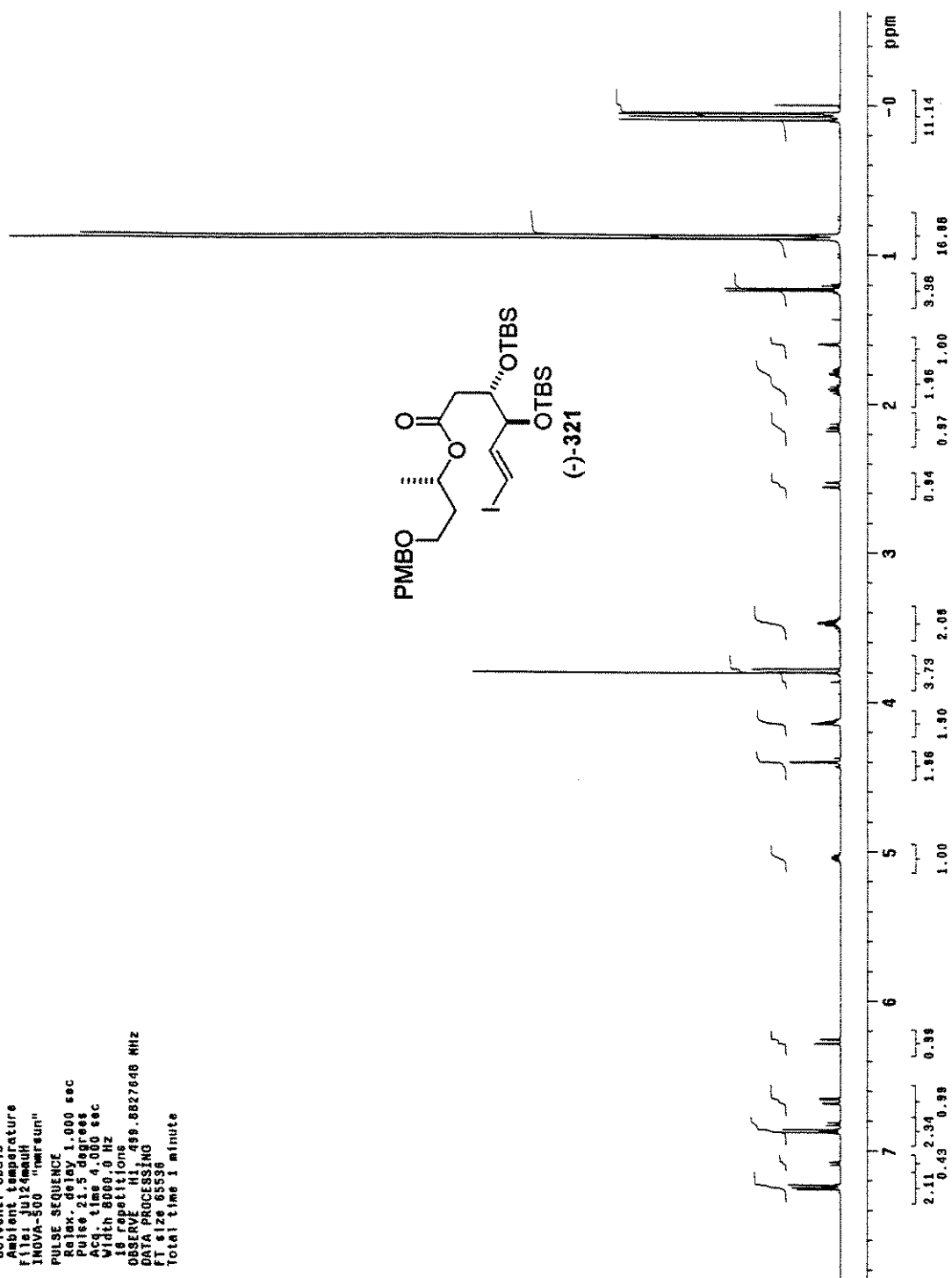
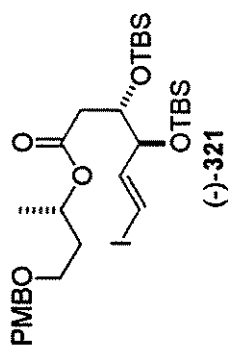
16 repetitions

OBSERVE H1 499.8827648 MHz

DATA PROCESSING

FI size 65536

Total time 1 minute



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de (-)-321

HAURICIO PMB(35)410-F3-4 13C/CDC13 Jul101mauc

Pulse Sequence: s2pul1

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: 101mauc

INDVA-500 "nmrun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 40.2 degrees

Acq. time 0.853 sec

NUC1 13C

NUC2 13C

NUC3 13C

NUC4 13C

DECOUPLE H1, 300.0686576 MHz

Power 37 dB

continuously on

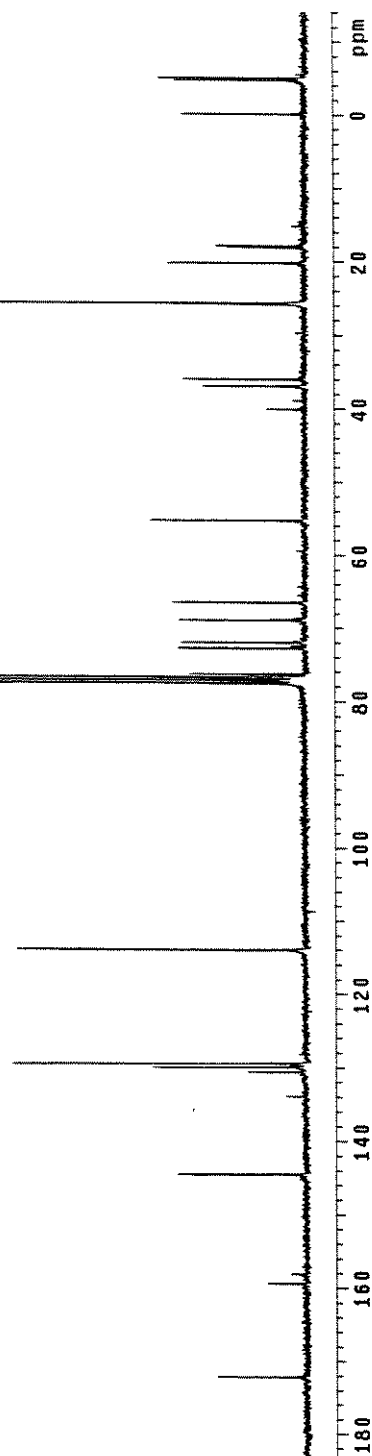
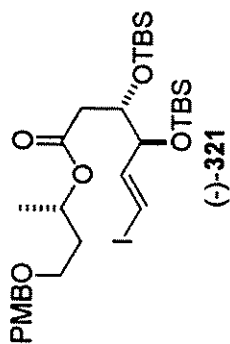
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

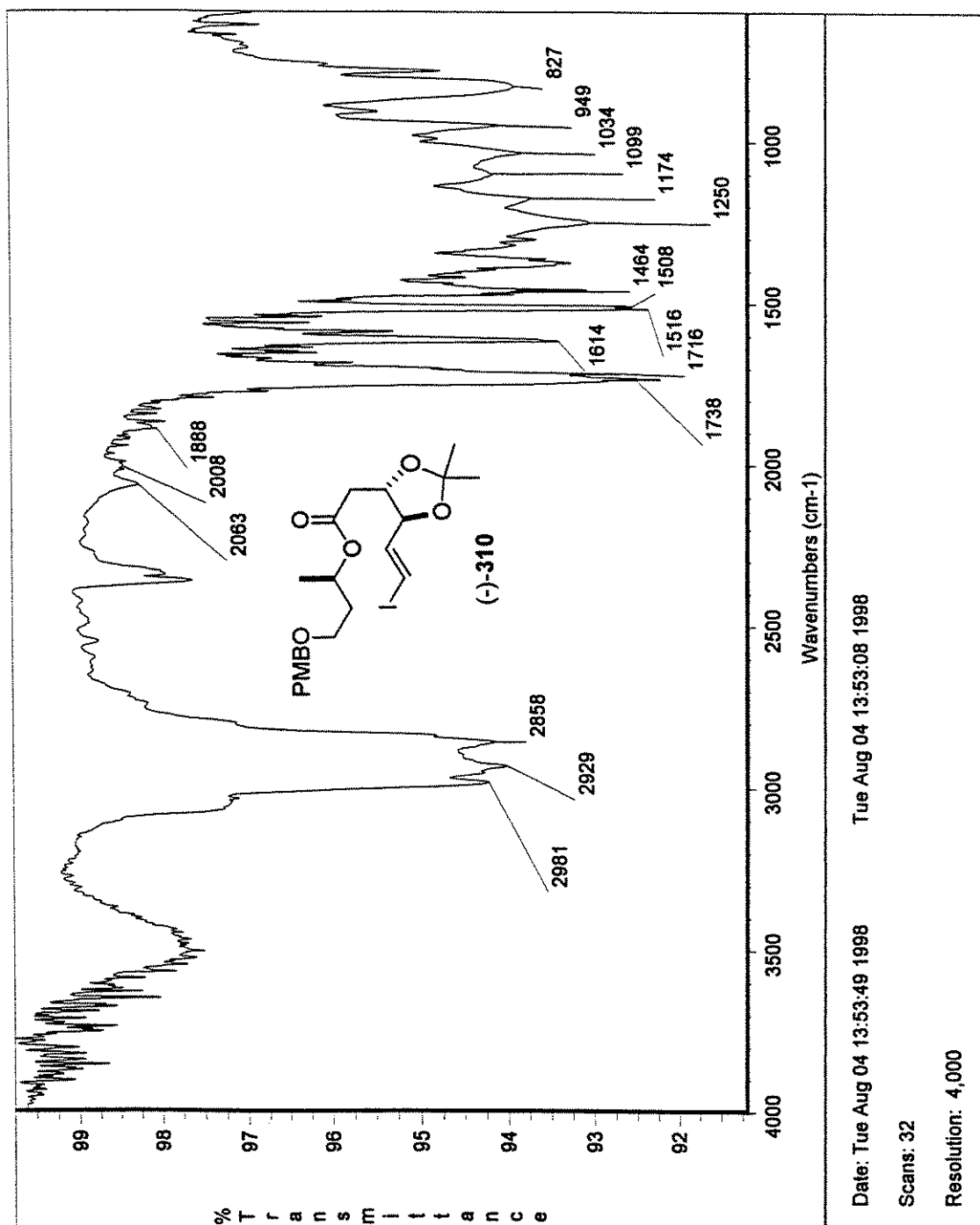
Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

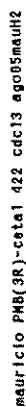
Total time 10.1 hours



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de (-)-321



Espectro de IV de (-)-310



Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: ag005mauH2

INOVA-500 "nmf\$un"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 21.5 degrees

Pulse 21.5 degrees
Acq. time 4.000 sec

Width 8000.0 Hz

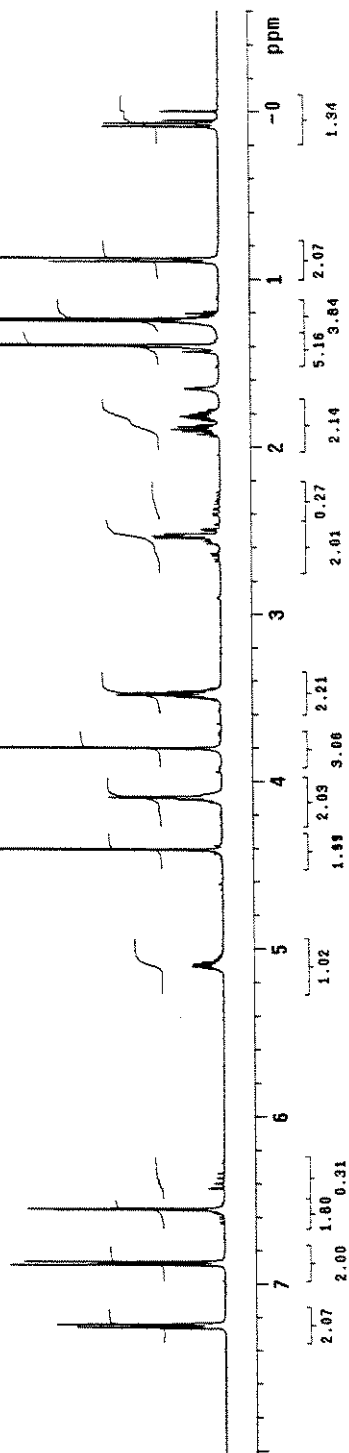
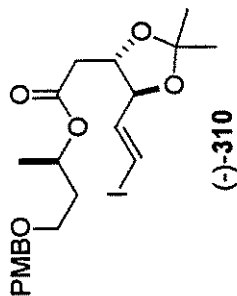
16 repetitions

OBSERVE H1, 49

DATA PROCESSING
ET cetera 66624

FT size 65536
Total time 1 min

Total Elms 1 km



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de (-)-310

mauricio PMB(3R)-cata1 422 cdc13 ago05mauc2

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Temperature

INNOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE

Pulse 1.500 sec

Pulse 31.8 degrees

Acq time 1.024 sec

Width 32051.3 Hz

2000 repetitions

OBSERVE C13, 125.855245 MHz

DECOUPLE H1, 499.8652557 MHz

Power 33 dB

Continuously on

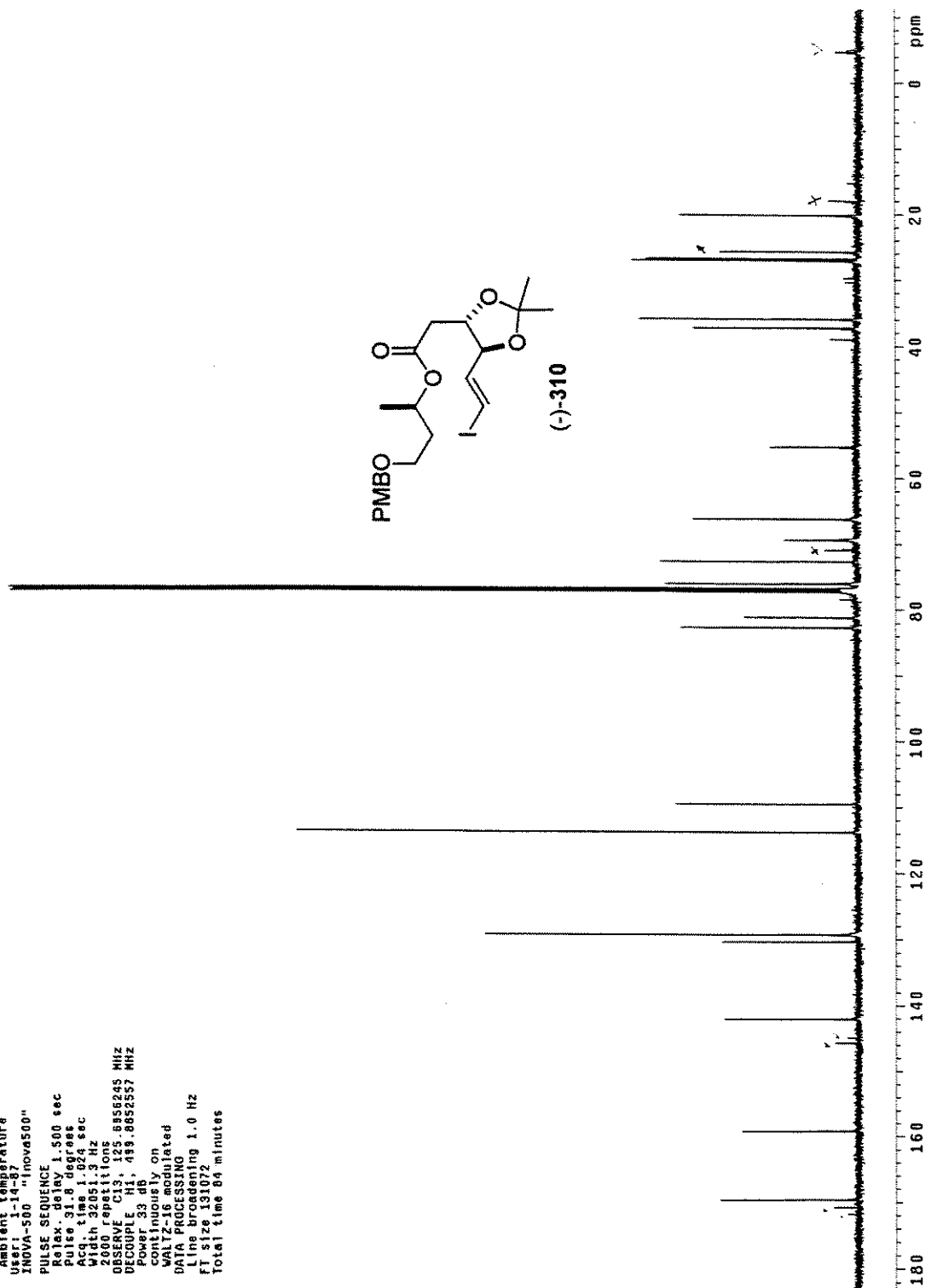
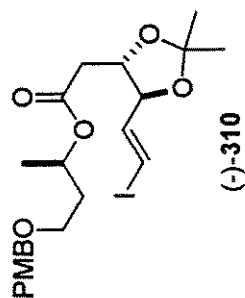
Waltz16 decoupled

DATA PROCESSING

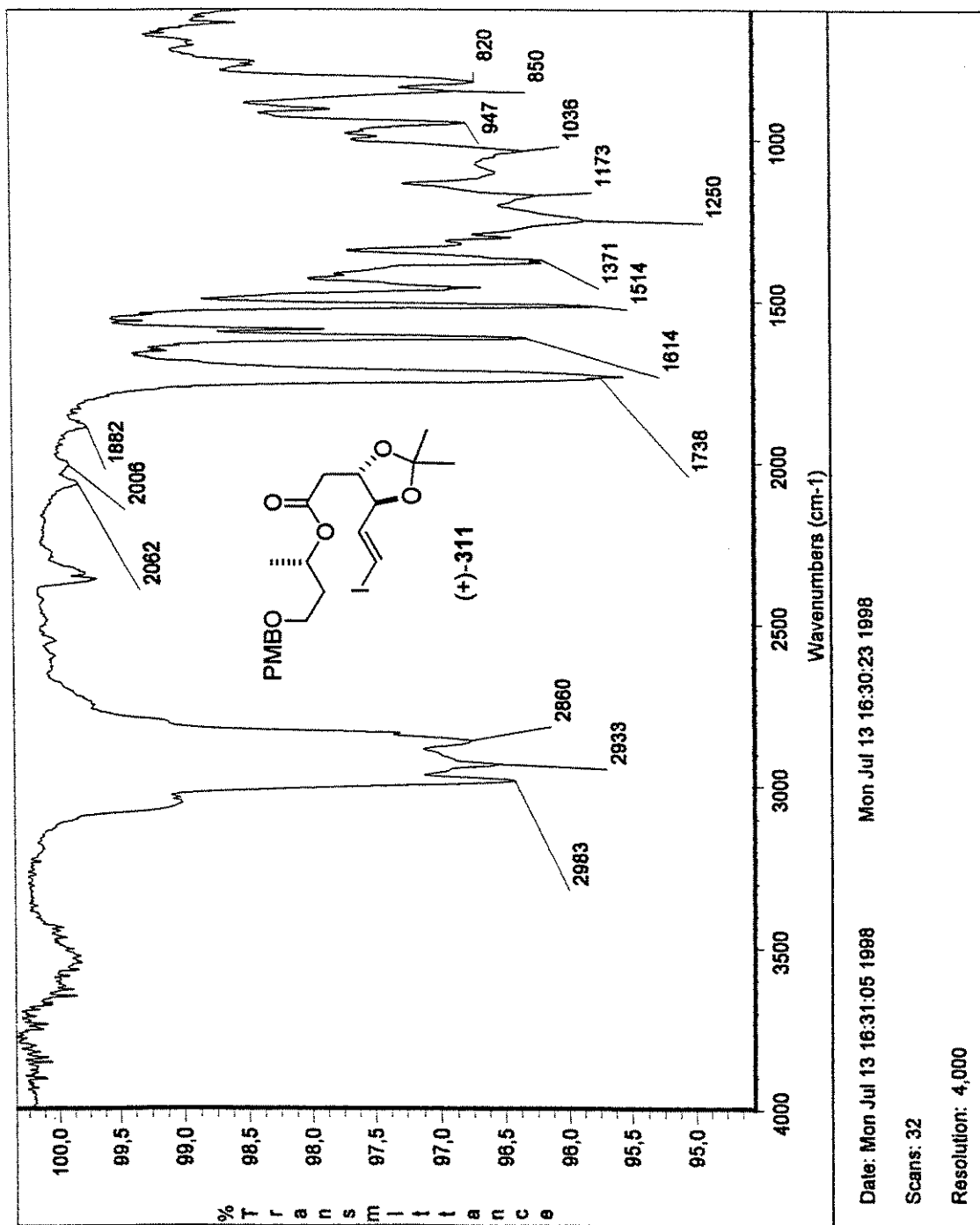
Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

Total time 04 minutes



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (-)-310



Espectro de IV de (+)-311

mauricio PMB(3S)-TBS 420 cdc13 ago05mauh1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

INNOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 21.5 degrees

Acq. time 4.000 sec

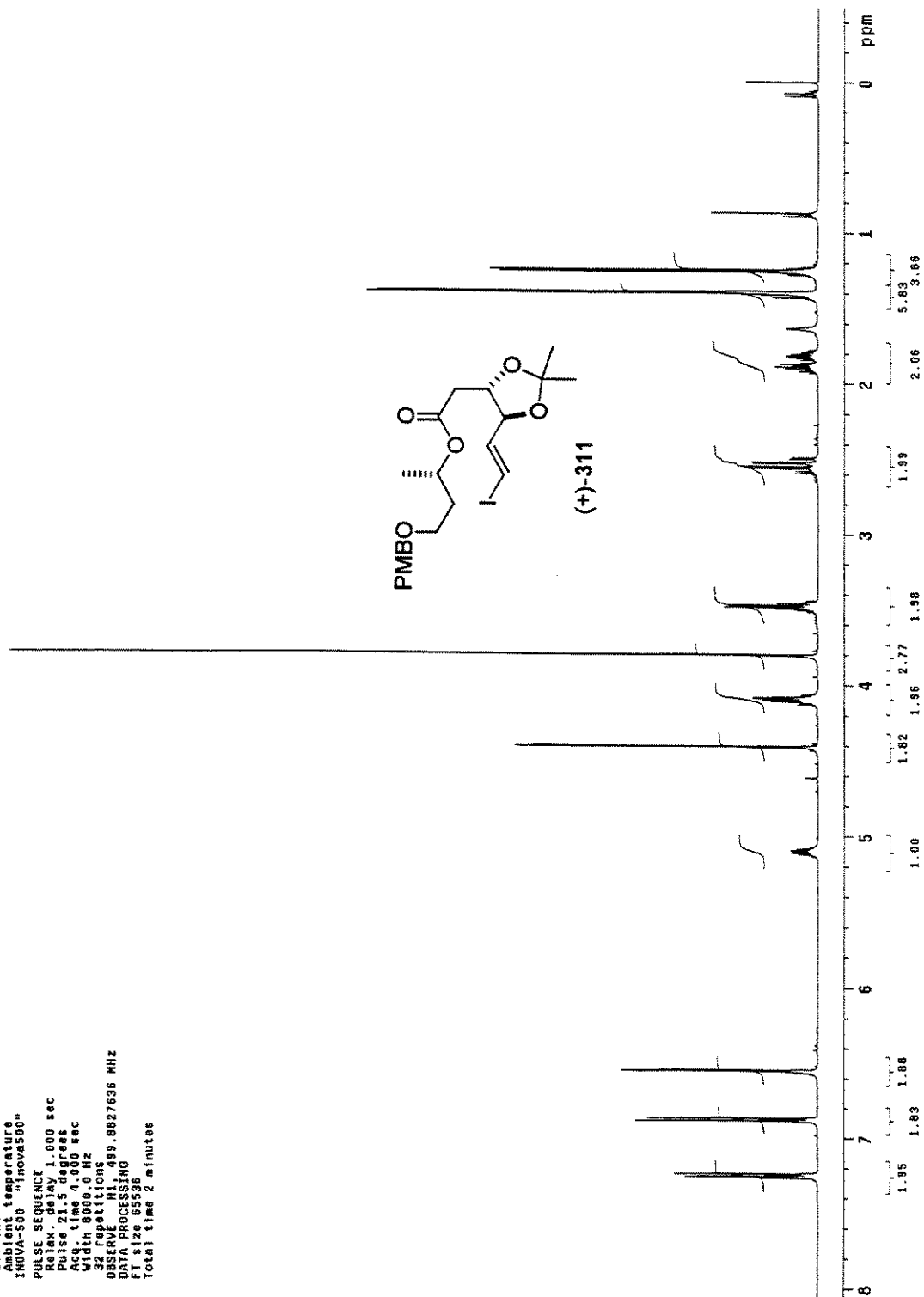
Width 8000.0 Hz

Observed F1 500.136 MHz

DATA PROCESSING

FT size 65536

Total time 2 minutes



Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 500 MHz) de (+)-311

mauricio PM8(38)-cetal 420 cdc13 ago05mauCl

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: 1-14-87

INNOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 31.8 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 32051.3 Hz

2000 repetitions

OBSERVE C13, 125.6956240 MHz

DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz

Power 33 dB

Continuously on

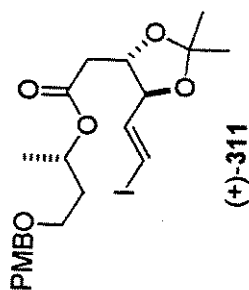
Multiple scans

ONLINE PROCESSING

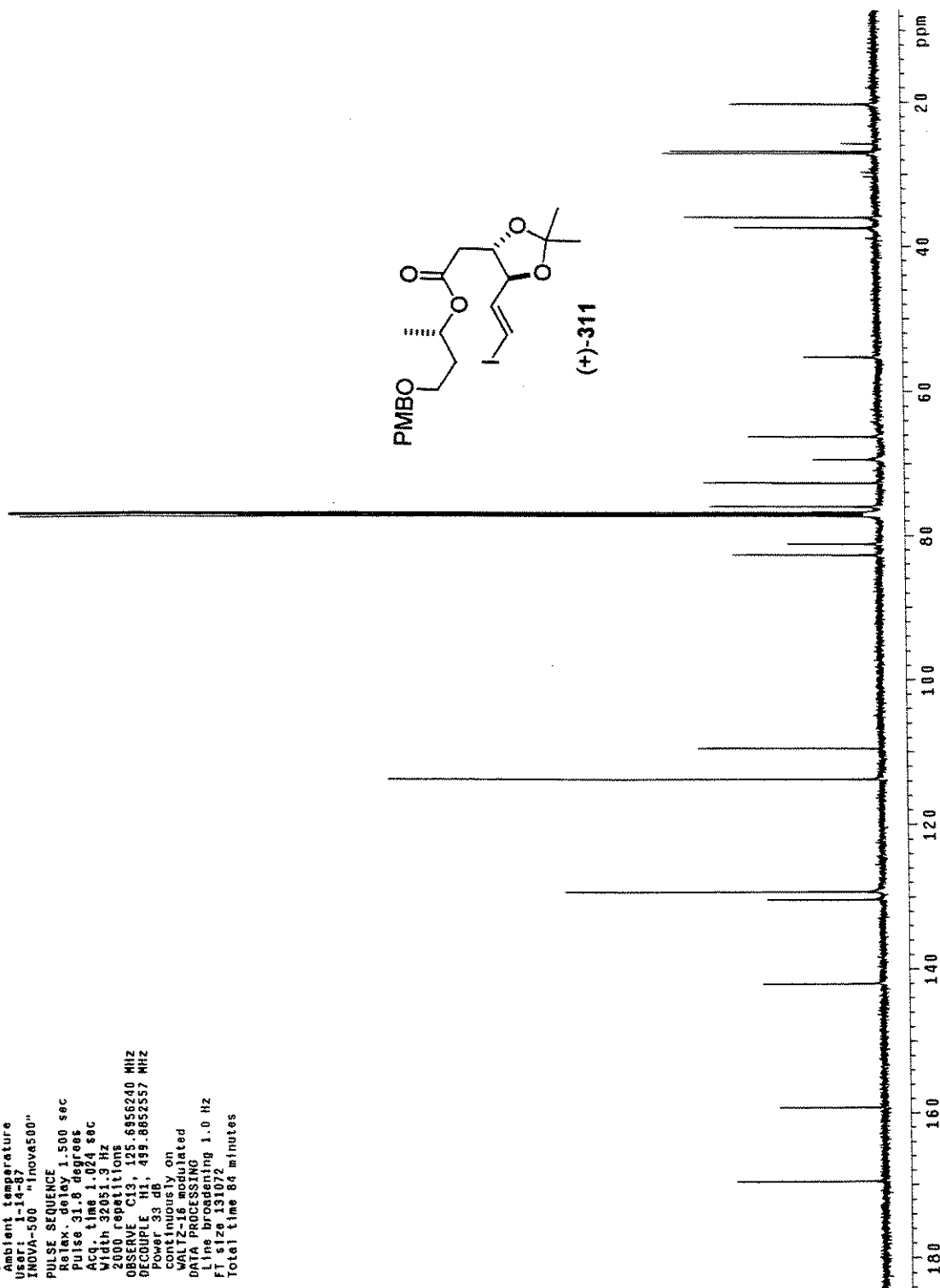
Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

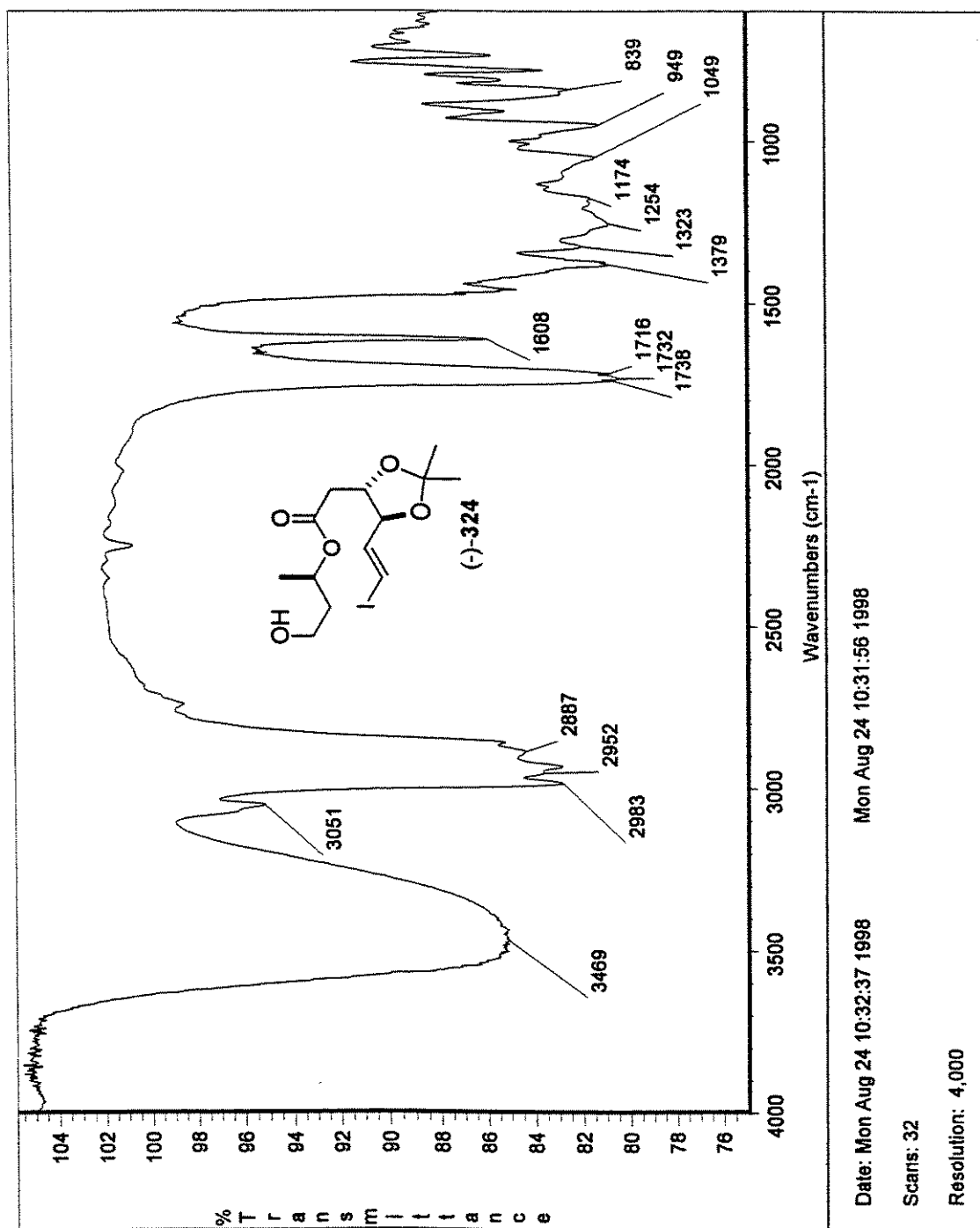
Total time 84 minutes



(+)-311



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (+)-311



Espectro de IV de (-)-324

Mauricio R424 f8-11, cdc13 ago19muh3

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: zgpg30muh3

INOVA-500 "mrsun"

PULSE SEQUENCE

Pulse 28.4 degrees

Acq time 2.587 sec

Width 6000.6 Hz

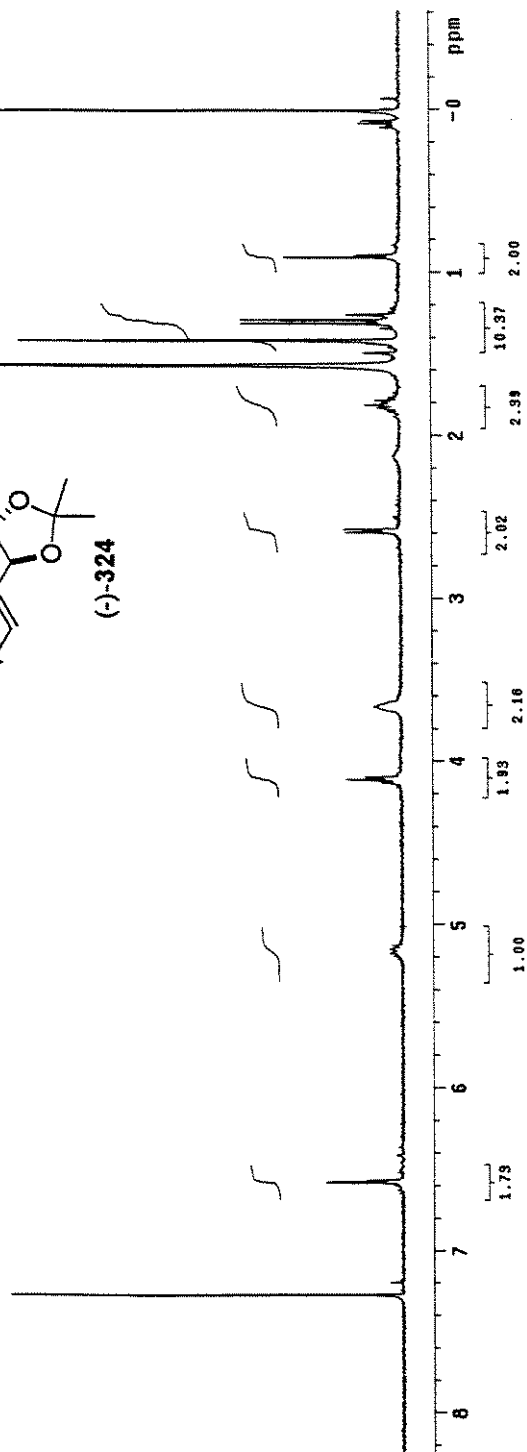
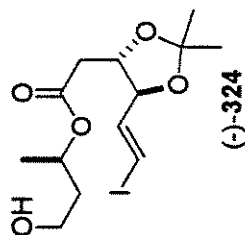
256 repetitions

OBSERVE H1, 300.0673534 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32789

Total time 11 minutes



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de (-)-324

mauricio.alcool-catal{3R} cdc13 ago24mauC

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

USER1: 1-14-03

INNOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 16.0 degree

Relax. delay 1.500 sec

Width 32051.3 Hz

640 repetitions

OBSERVE C13, 125.6356225 MHz

DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz

Power 33 dB

continuously on

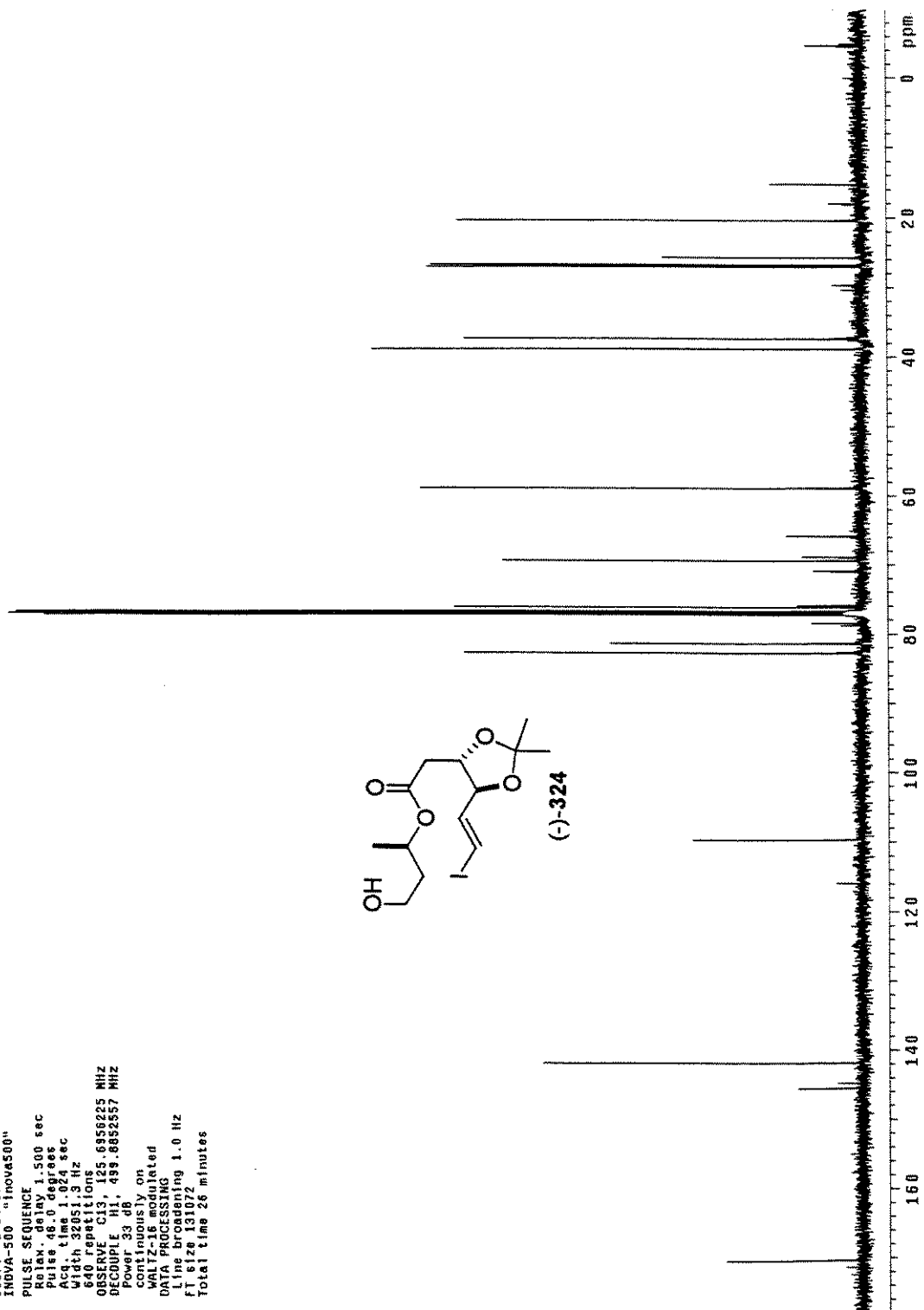
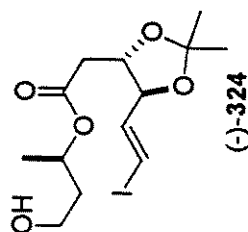
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

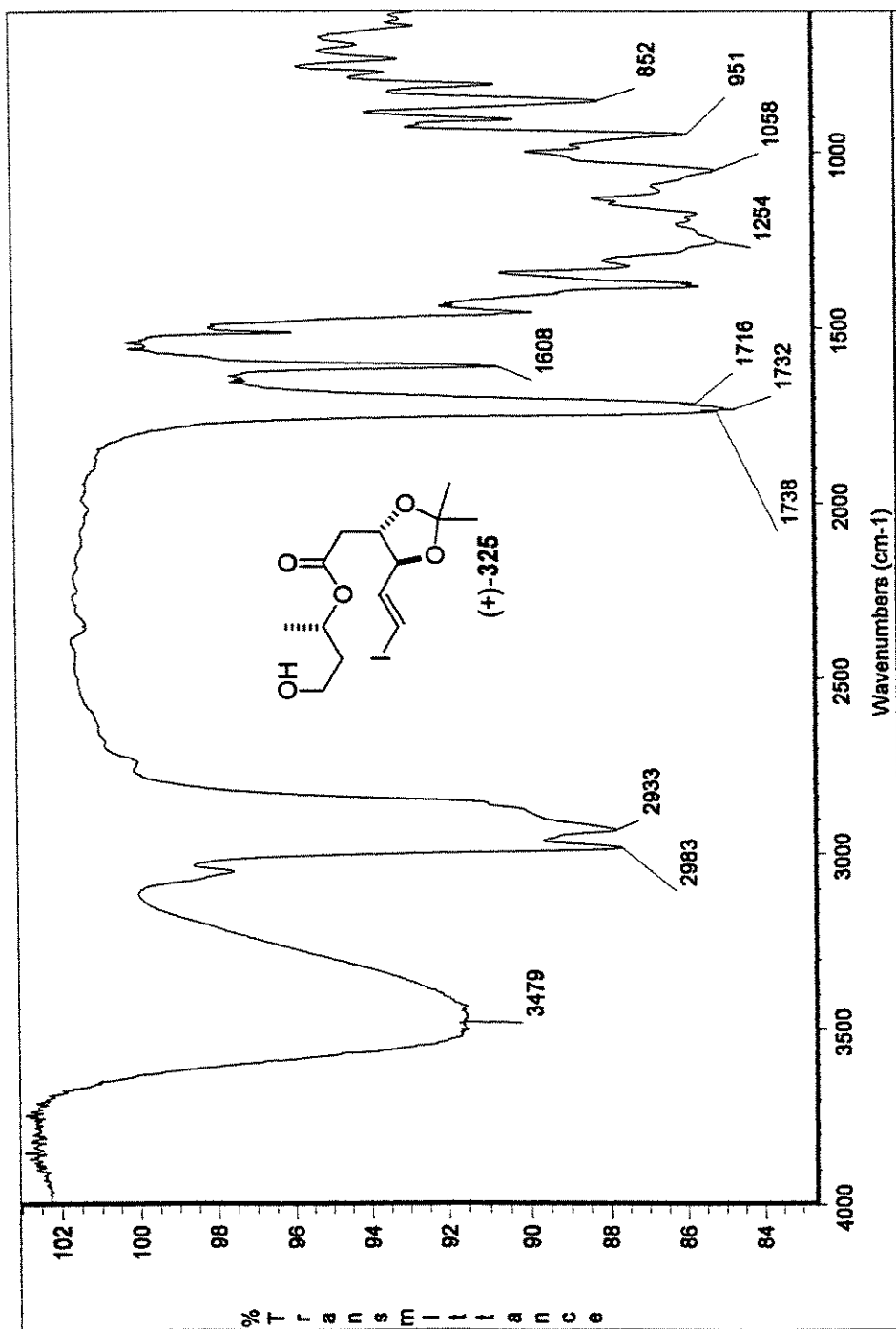
Line broadening 1.0 Hz

File size 13102

Total time 26 minutes



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (-)-324



Date: Wed Jul 15 10:28:35 1998

Date: Wed Jul 15 10:29:17 1998

Scans: 32

Resolution: 4,000

Espectro de IV de (+)-325

mauricio alcool-catal(3R) cdc13 ago12mauh

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: ago12mauh

INNOVA-500 "nmr500"

PULSE SEQUENCE

Relax, delay 1.000 sec

Pulse 21.5 degrees

Acq. time 4.000 sec

Width 8000.0 Hz

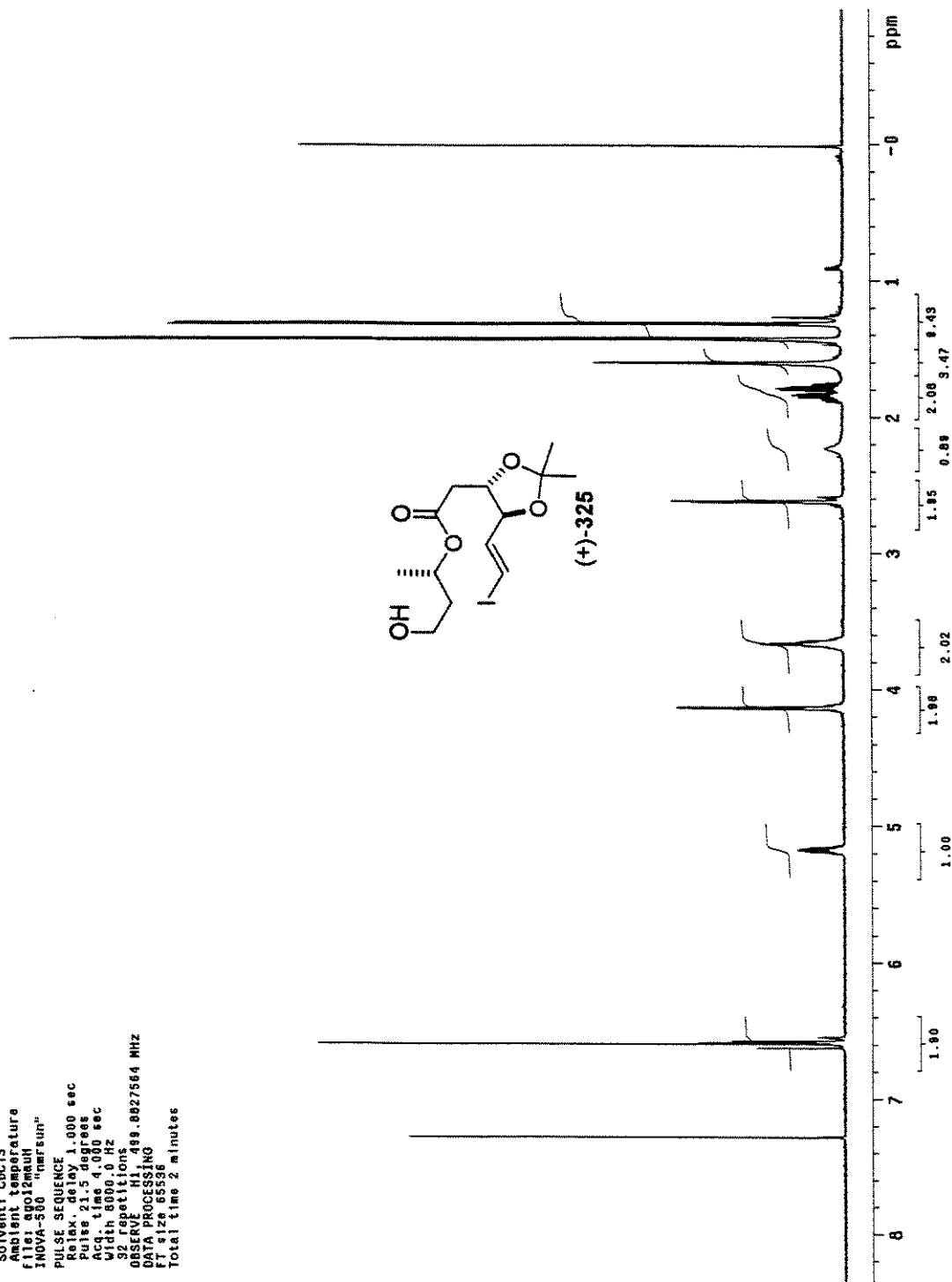
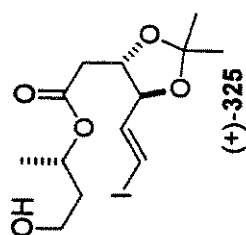
256 repetitions

Observed F1 499.8827564 MHz

DATA PROCESSING

FT size 65536

Total time 2 minutes



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de (+)-325

Mauficio Alcool-cetal(35), cdc13 ago12mauC

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Ambient temperature

Err: 0.012mauC

Flt: 0.012mauC

INNOVA-500 "mureun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 42.7 degrees

Acq. time 1.000 sec

Width 92851.9 Hz

10000 repetitions

OBSERVE C13, 125.6958203 MHz

DECOUPLE H1, 499.8052557 MHz

Power 33 dB

continuously on

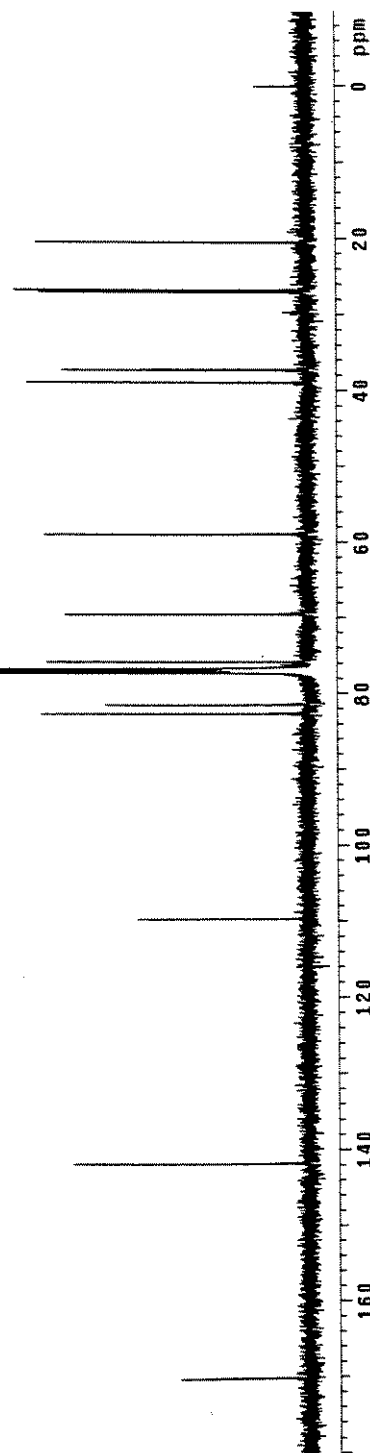
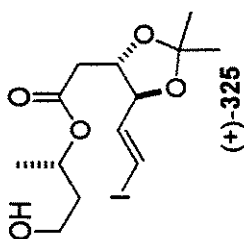
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

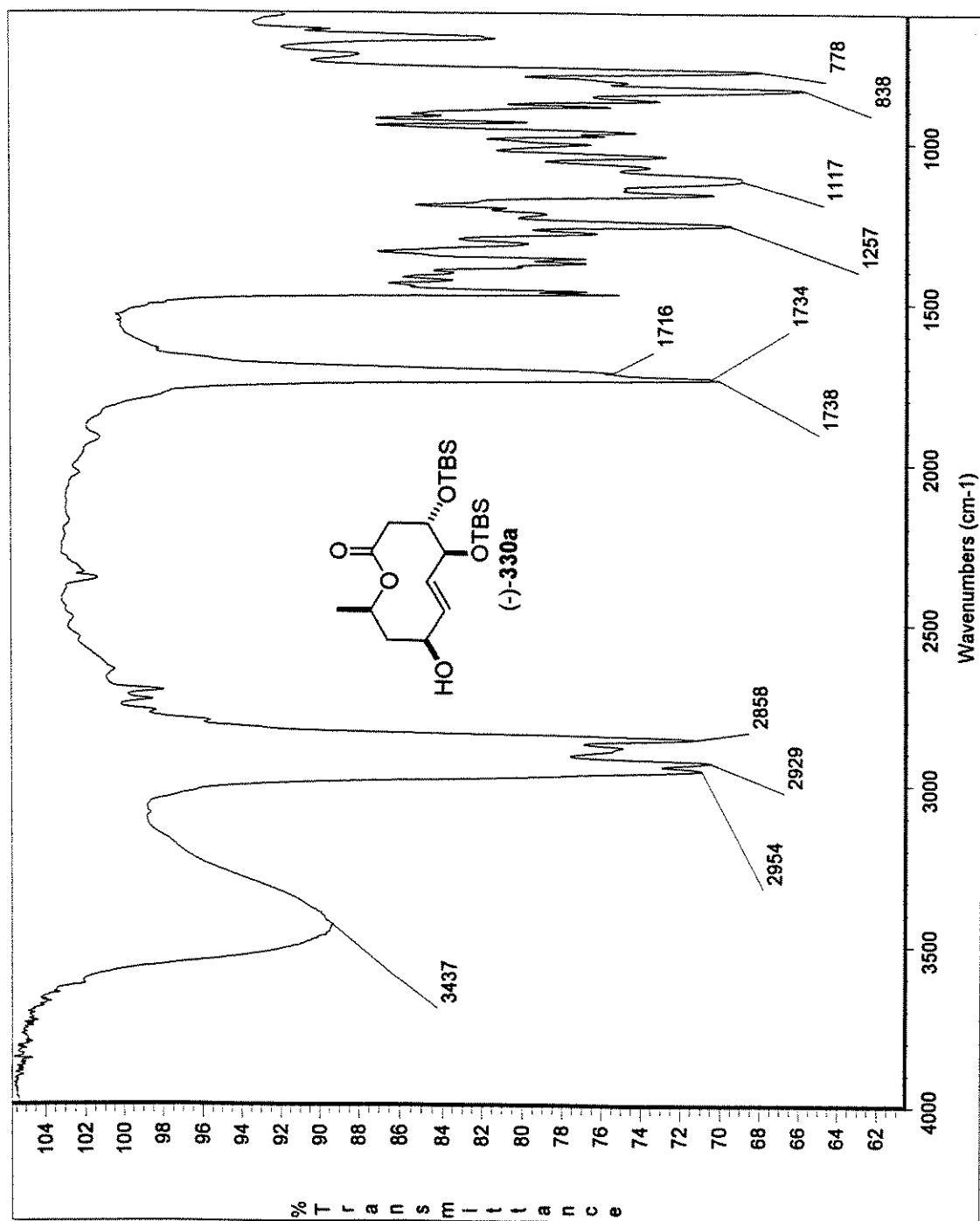
Line broadening 1.0 Hz

File 131972

Total time 7.0 hours



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (+)-325



Espectro de IV de (-)-330a

decar. s1111ada cdc13 mar10mauH

Pulse Sequence: e2pu1

Solvent: CDCl3

Temp: 30.0 C

File: 3010mauH

INOVA-500 "mar10mauH"

PULSE SEQUENCE

Pulse 32.0 degrees

Acq time 4.003 sec

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

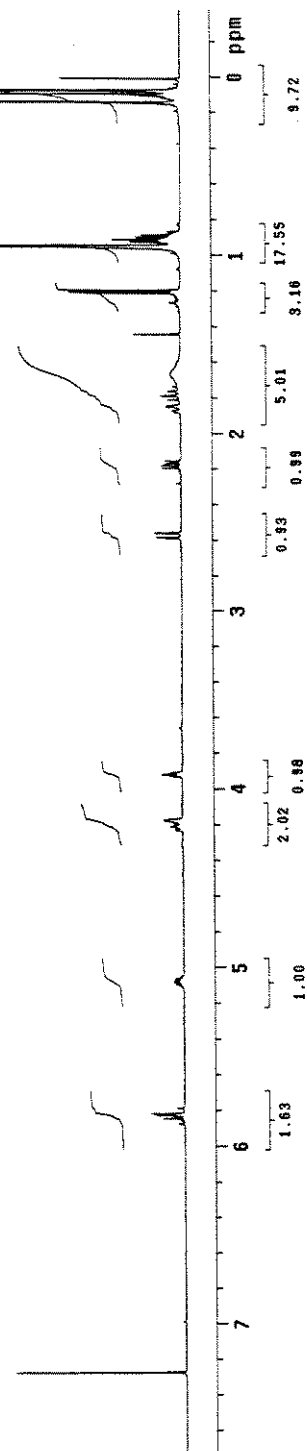
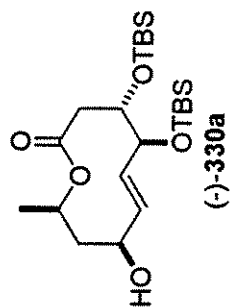
320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

320000 Hz

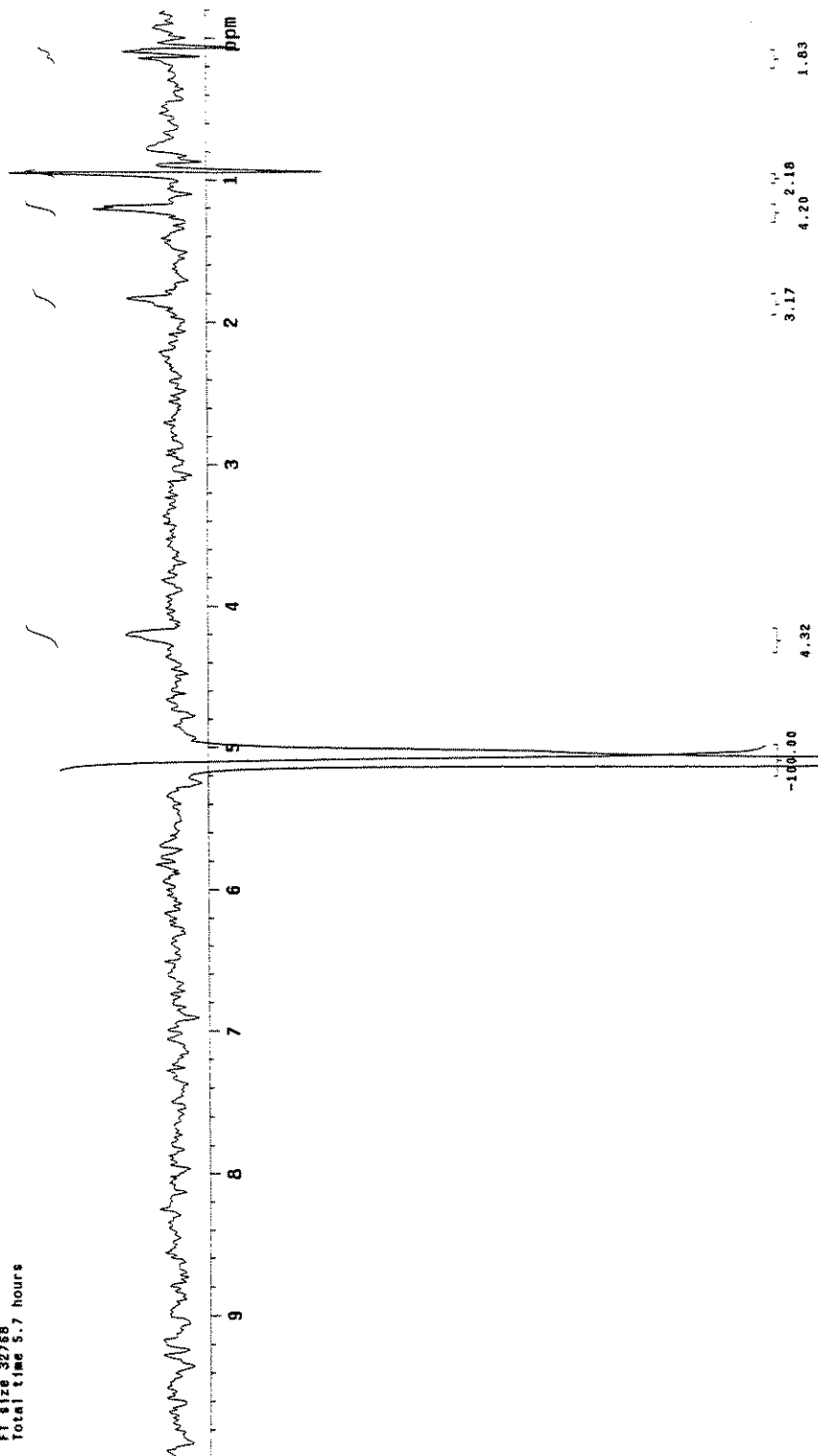
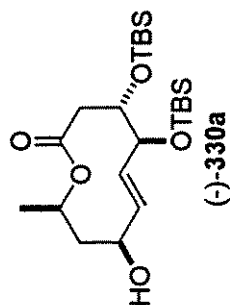
320000 Hz



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (-)-330a

Mauricio "decar.sillada-NOES.08ppm" cdc13 out20maunOE

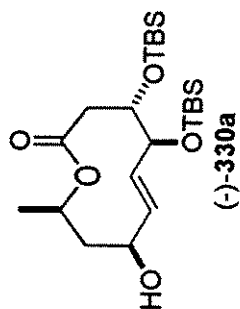
Solvent: CDC13
 Temp: 30.0 C / 303.1 K
 DEMINI-300BB "gemin1"
 PULSE SEQUENCE: noedif
 Relax. delay 10.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 2.687 sec
 Width 6000.0 Hz
 6000 repetitions 0.673542 MHz
 DECOUPLE H1, 300.060823 MHz
 Power 15 dB,
 off during acquisition
 on during delay
 single frequency
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 5.7 hours



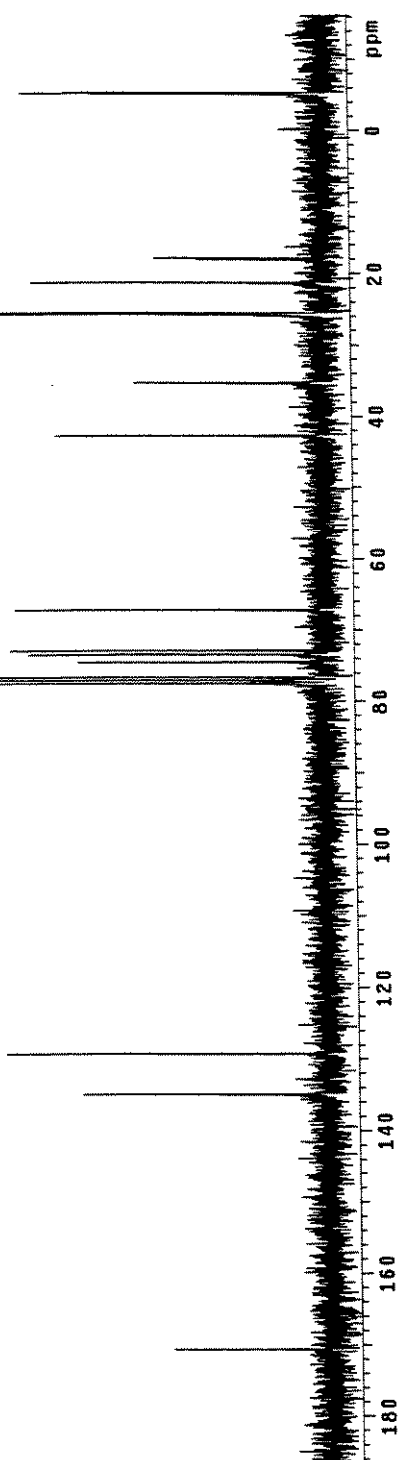
Espectro de RMN ^1H (nOe diferencial) (CDCl_3 , 300 MHz) de (-)-330a

mauricio decaracterística sillada, cdc13

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 File: ego30mauc
 GEMINI-30085 "gemin"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 44.6 degrees
 Acq. time 1.600 sec
 Width 20000.0 Hz
 1024 repetitions
 OBSERVE C13, 75.451911 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0884076 MHz
 Power 37 dB
 Continuously on
 With 100% solvent
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 65536
 Total time 27 minutes



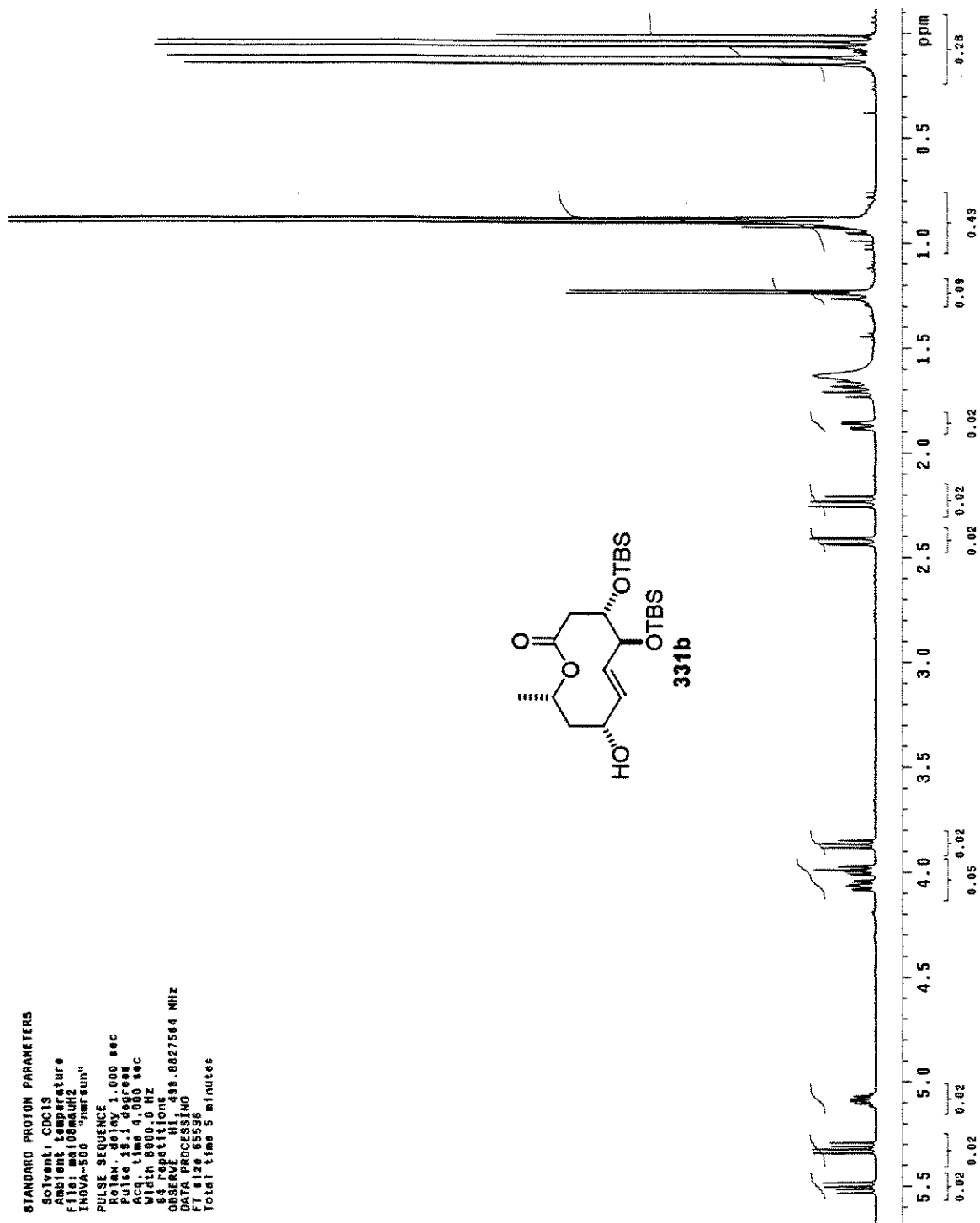
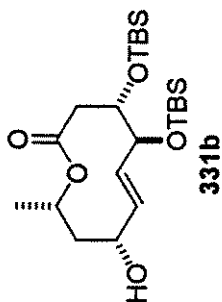
(-)-330a



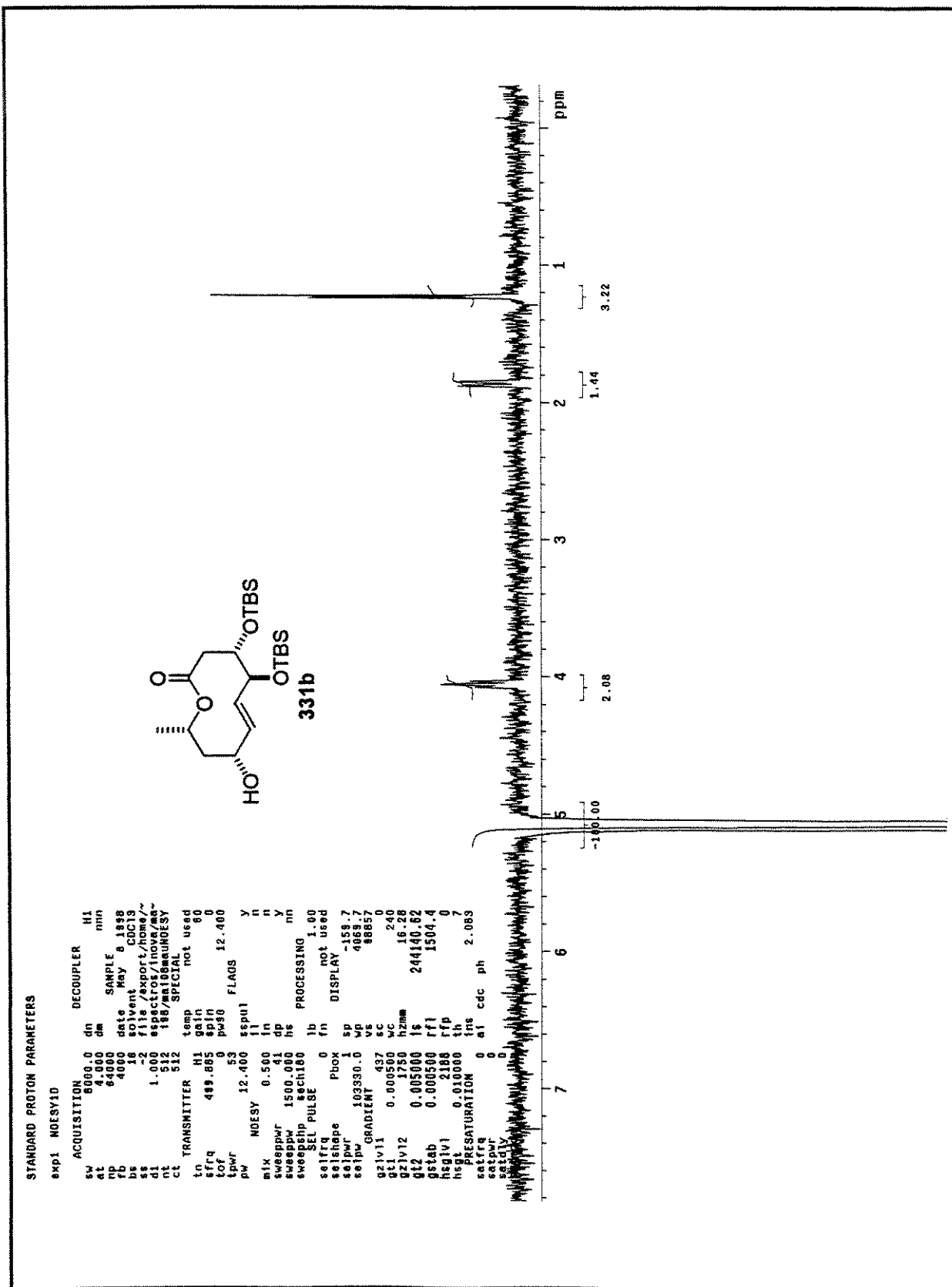
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de (-)-330a

STANDARD PROTON PARAMETERS

Solvent: CDCl₃
 Solvent temperature
 File: msi08a1h2
 INOVA-500 "nmr.un"
 PULSE SEQUENCE
 Relax: 4.000 sec
 Pulse: 15.1 degrees
 Acq. time: 4.000 sec
 Width: 8000.0 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE H1: 499.8827584 MHz
 DATA PROCESSING
 FI size: 65536
 Total time: 5 minutes

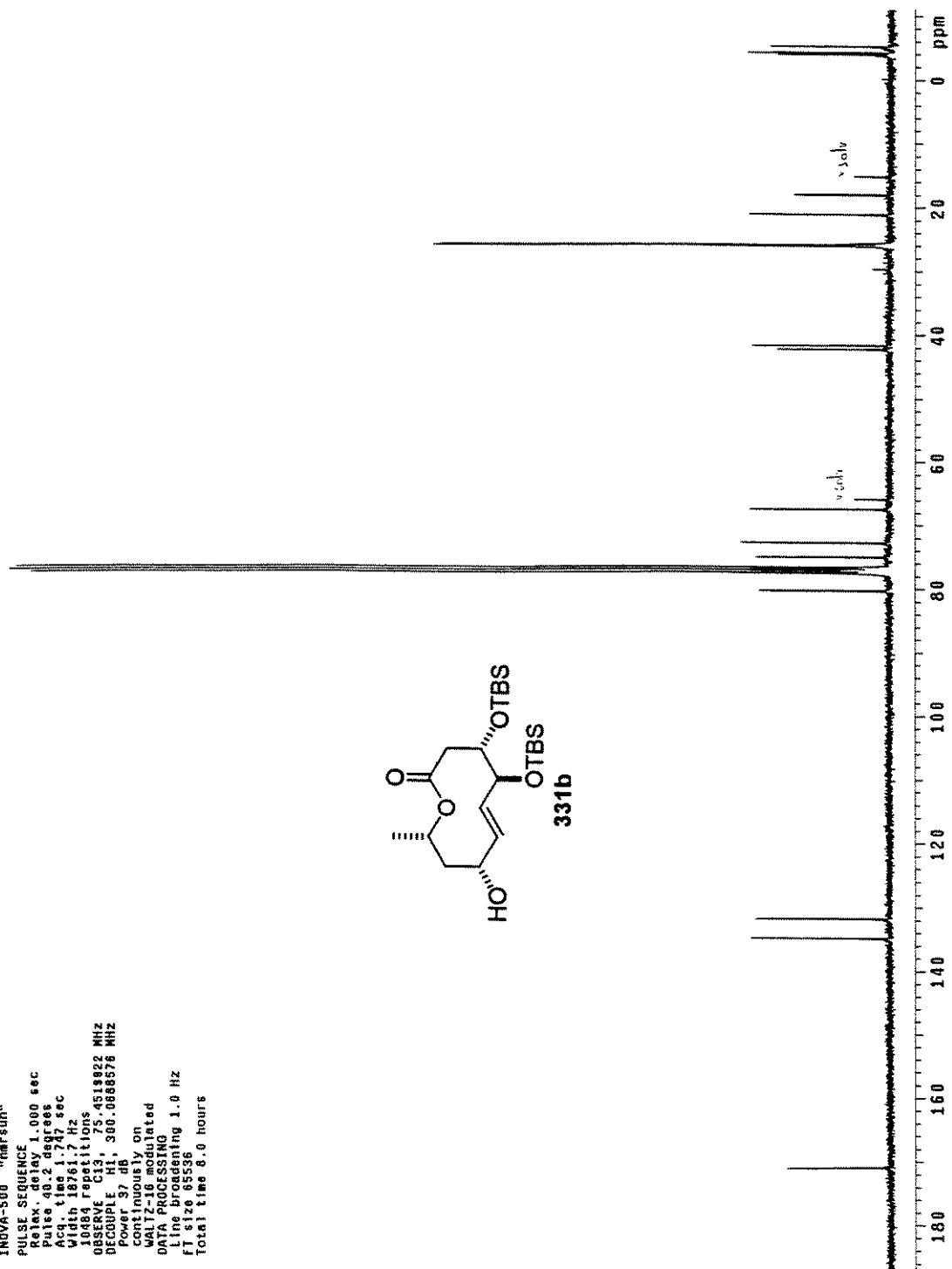
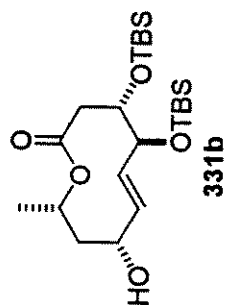


Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 331b



Mauricio "mozaki(3S)" cdc13 mail9mauC

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 File: mail9mauC
 INOVA-500 "marsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax: delay 1.000 sec
 Pulse 40.2 degrees
 Acq. time 1.747 sec
 Width 18761.7 Hz
 10484 repetitions
 OBSERVE C13, 75.451822 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0888576 MHz
 Power 37 dB
 Continuously on
 Continuously on
 Data acquisition
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 8.0 hours



Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **331b**

mauricio cdc13 Nozeki{33} 395 f6-7 mat15mauht

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

INOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 11.5 degrees

Acq. time 4.000 sec

Width 8000.0 Hz

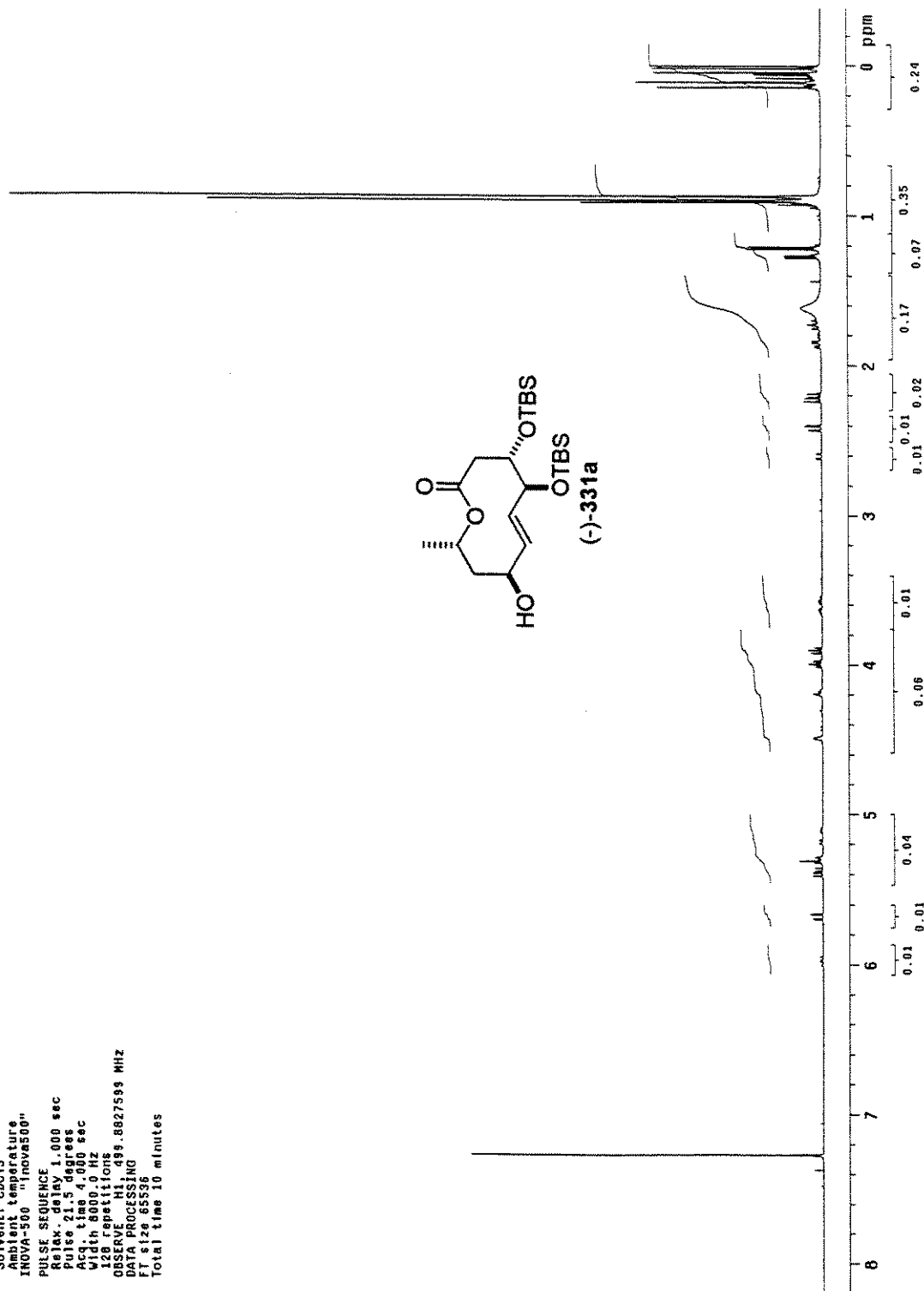
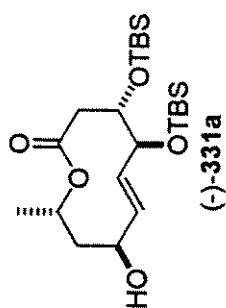
128 repetitions

OBSERVE H1, 499.8827599 MHz

DATA PROCESSING

FT size 65536

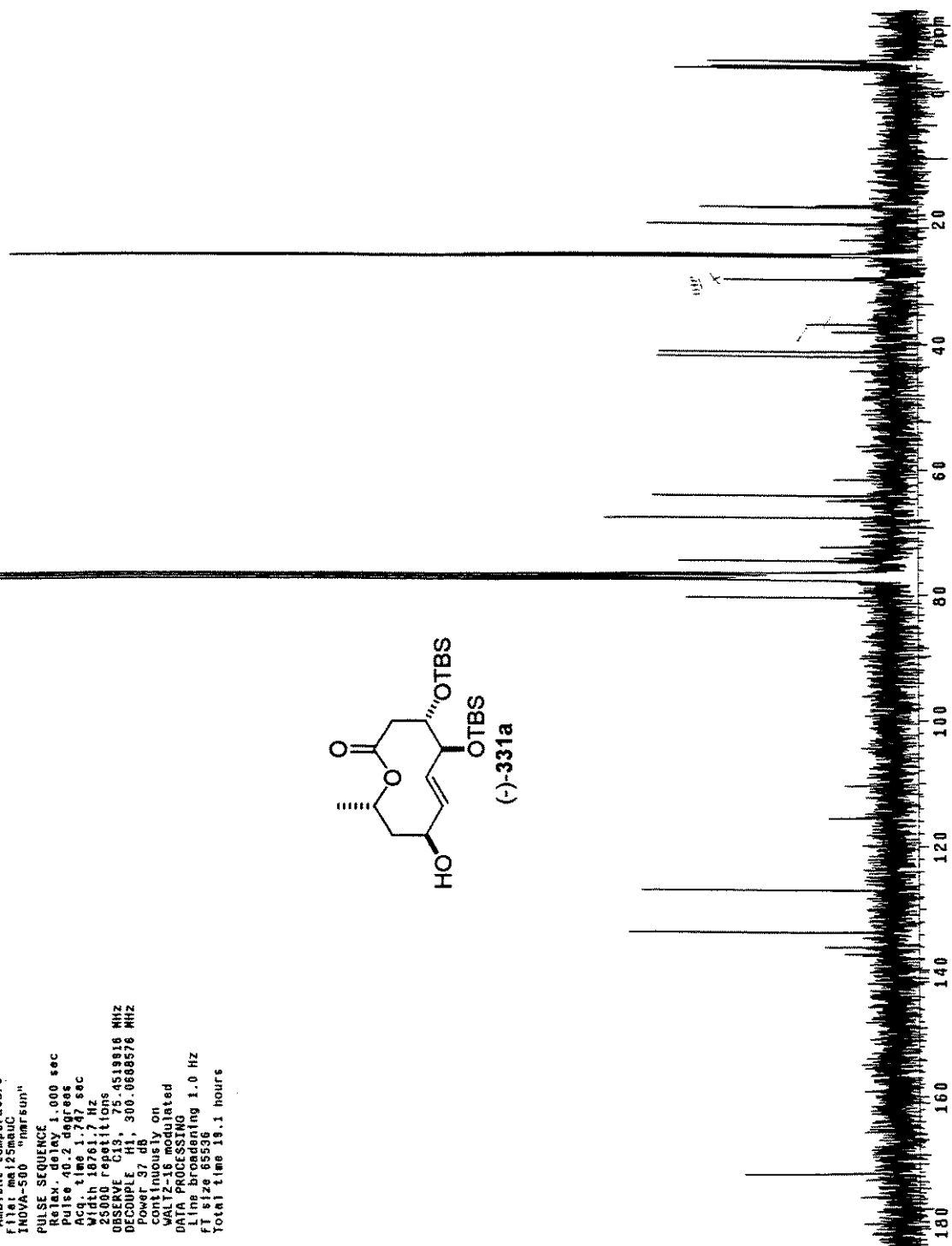
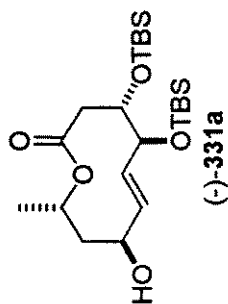
Total time 10 minutes



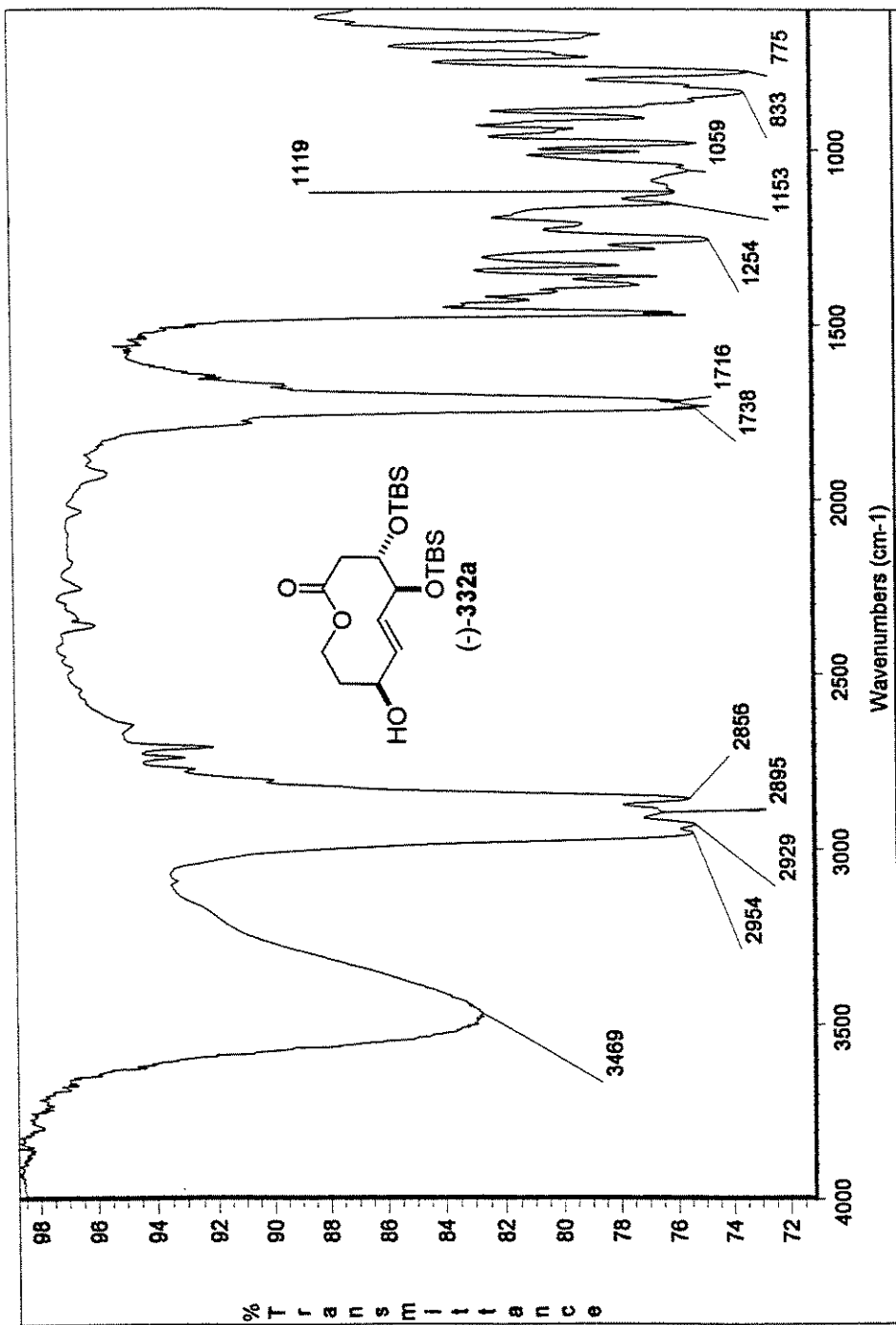
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de (-)-331a

Mauricio "nozaki(3S)6-7" cdc13 me125mauc

Solvent: CDCl₃
 Acq. temp: 300.2 K
 File: me125mauc
 INOVA-500 "marsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax: 1.000 sec
 Pulse: 40.2 degrees
 Acq. time: 1.747 sec
 Width: 18761.7 Hz
 25000 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4519916 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz
 Power: 37 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 F1: 75.4519916 MHz
 F2: 300.0688576 MHz
 Total time: 19.1 hours



Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de (-)-331a



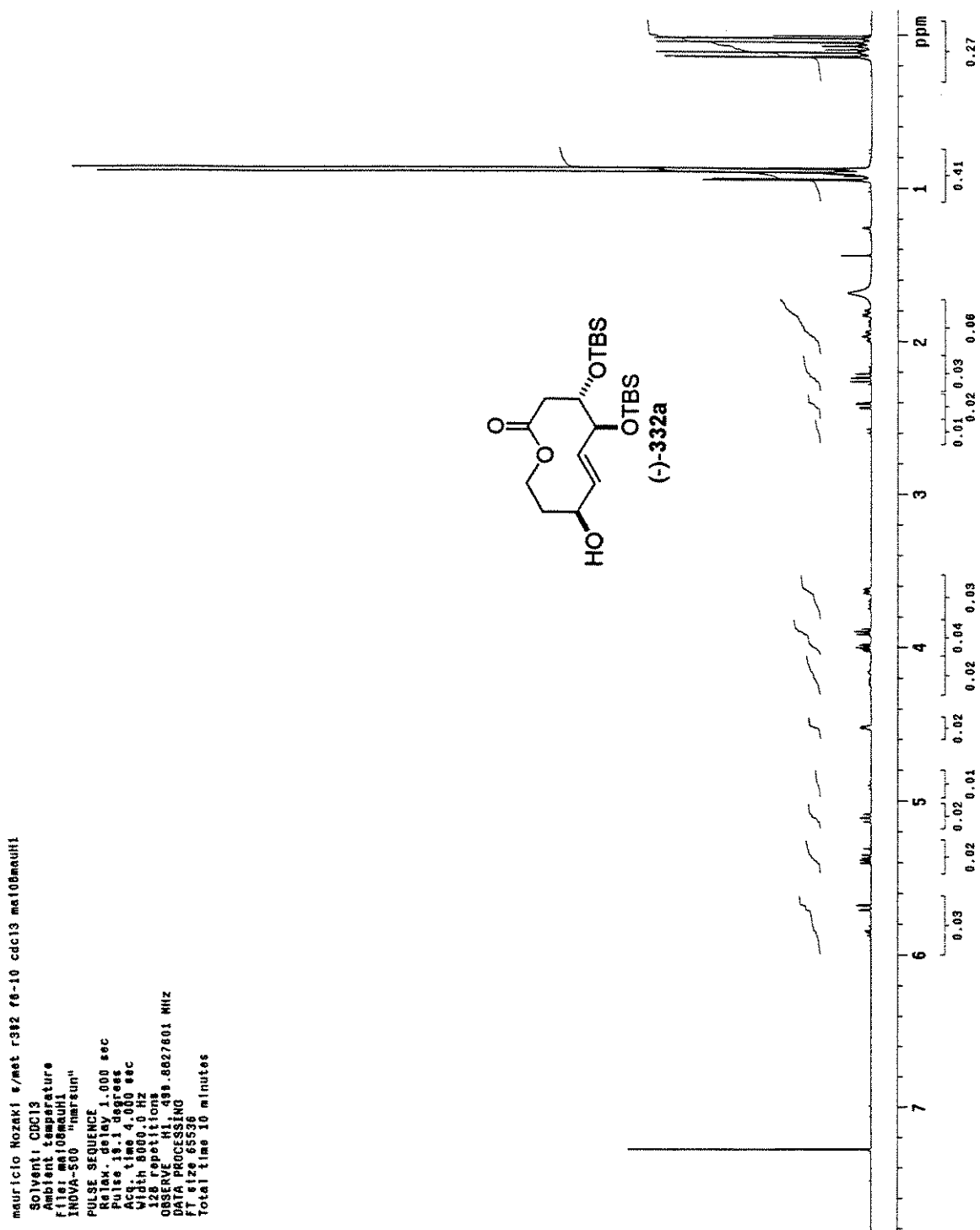
Date: Wed May 20 13:02:46 1998

Date: Wed May 20 13:02:46 1998

Scans: 32

Resolution: 4,000

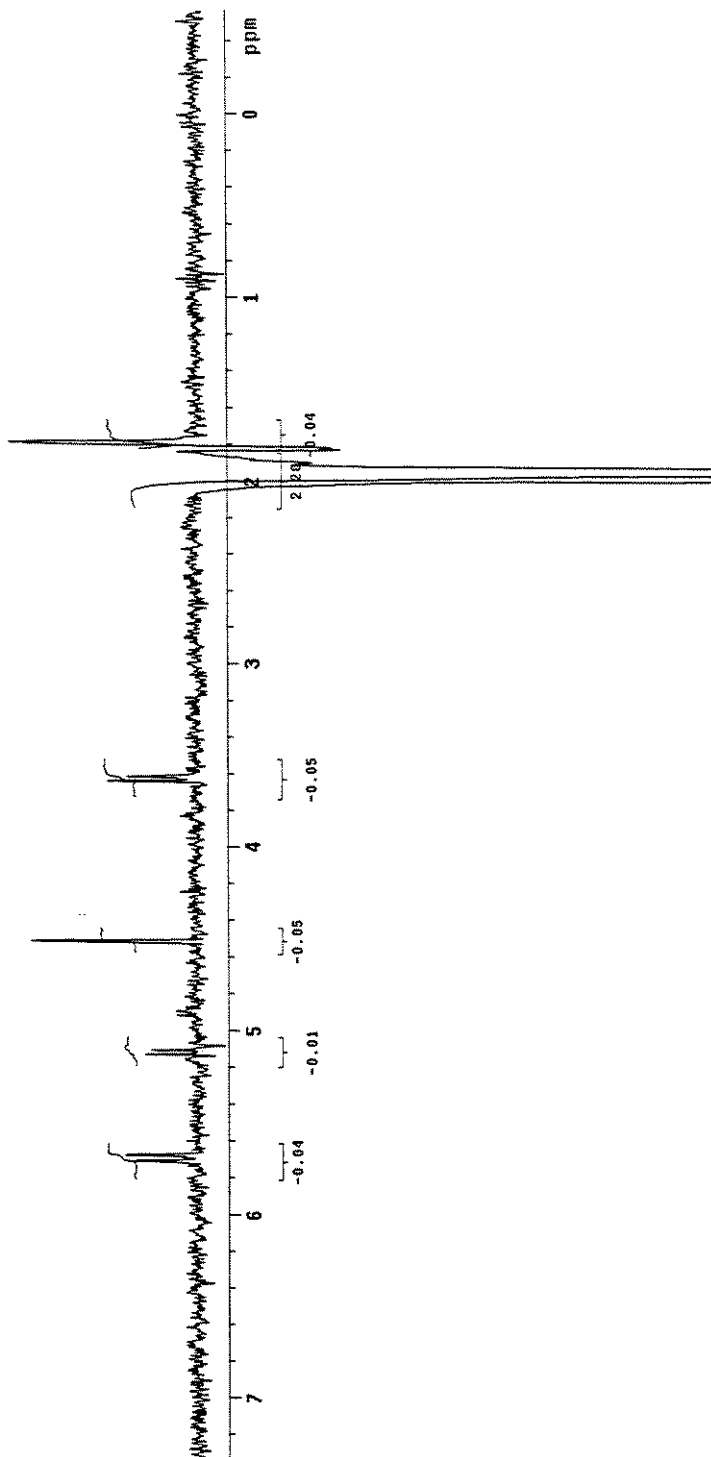
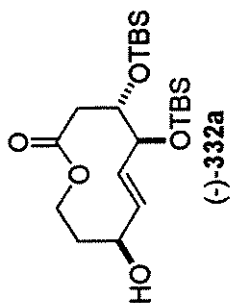
Espectro de IV de (-)-332a



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de (-)-**332a**

mauricio Norek! a/met cdc13 f10-15 mai06mat06SY1d3

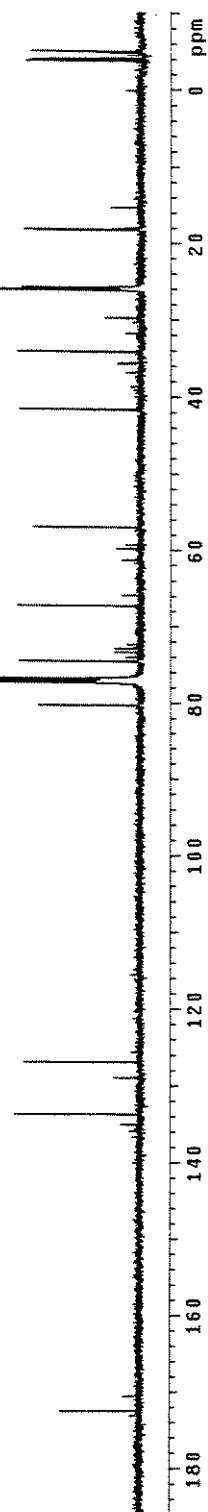
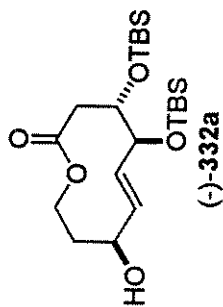
Solvent: CDCl3
 Temperature
 File: mai06mat06SY1d3
 INOVA-500 "nmrbrun"
 PULSE SEQUENCE: zgpg30
 Relax delay: 2.000 sec
 Mixing time: 0.500 sec
 Acq. time: 4.000 sec
 Width: 8000.0 Hz
 512 repetitions
 OBSERVE H1, 499.8827804 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 2.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 93 minutes



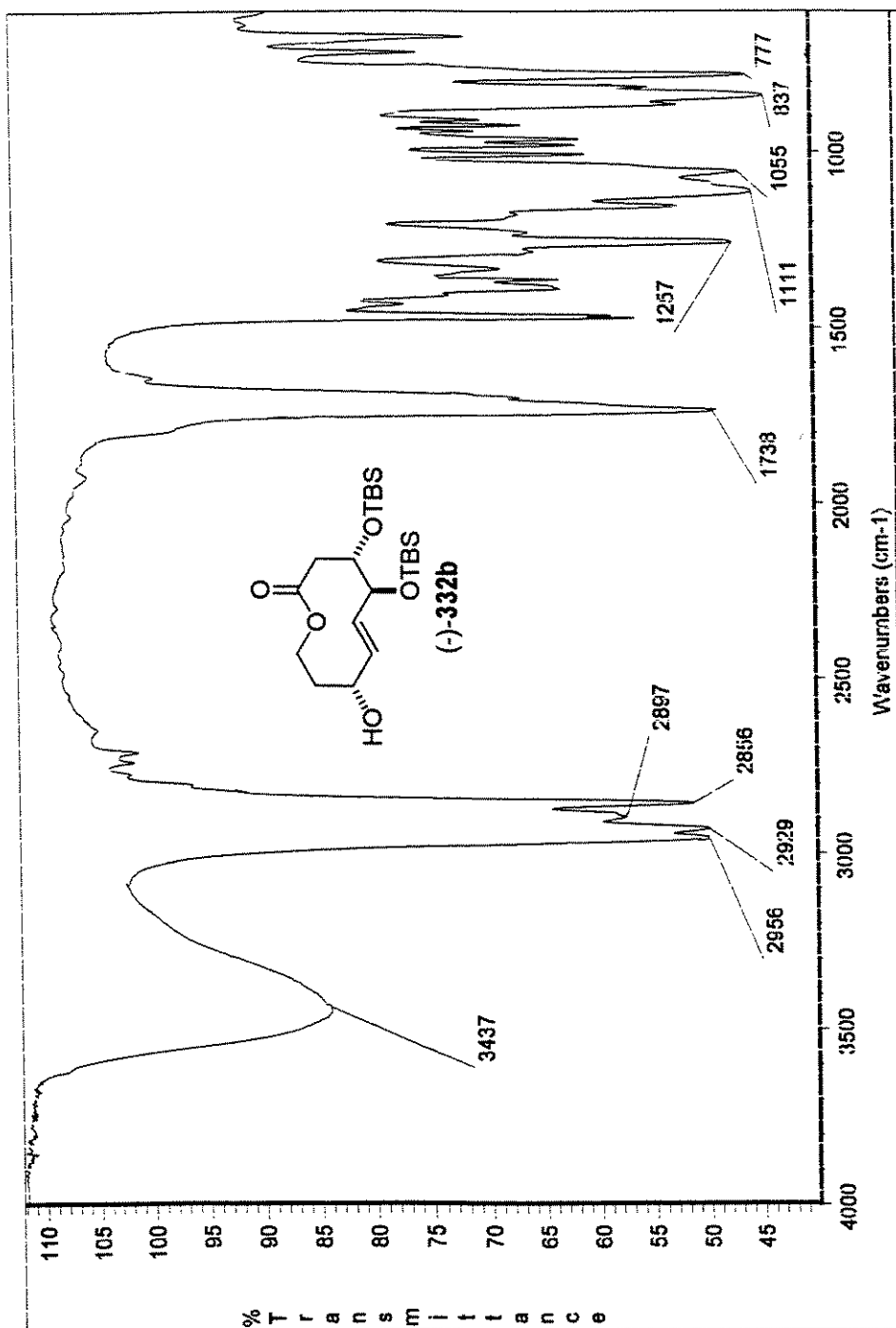
Espectro de RMN ¹H (nOe diferencial) (CDCl₃, 500 MHz) de (-)-332a

Mauricio "nozaki" s/matilla f.6-10" cdc13 mal21mauc

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 User: 1-14-97
 INOVA-500 "Inova500"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 39.1 degrees
 Acq. time 1.327 sec
 Width 3261 Hz
 11368 repetitions
 OBSERVE C13, 125.6956220 MHz
 DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz
 Power 33 dB
 continuously on
 WALTZ-18 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 131072
 Total time 8.0 hours



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (-)-332a



Date: Wed Jul 26 13:58:14 1999

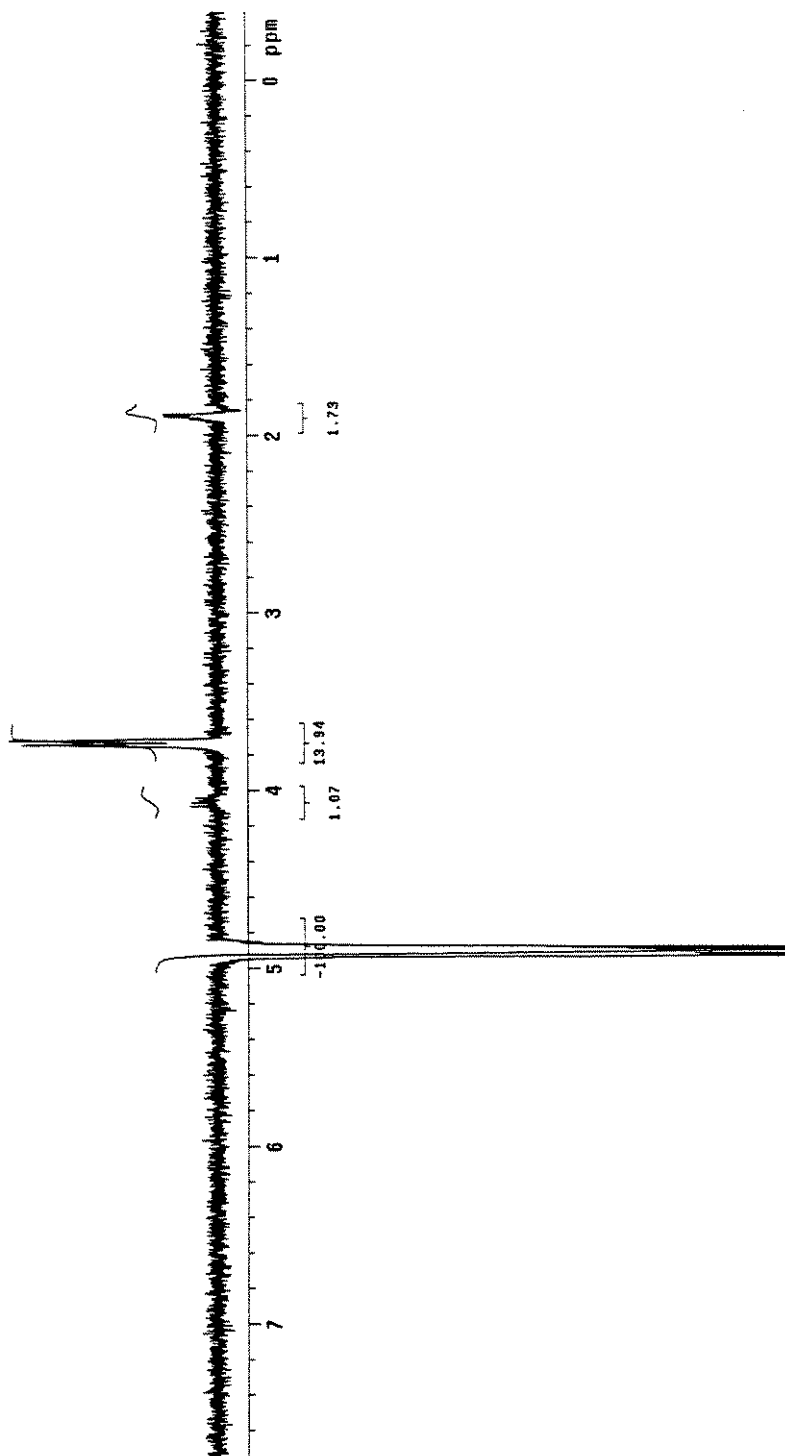
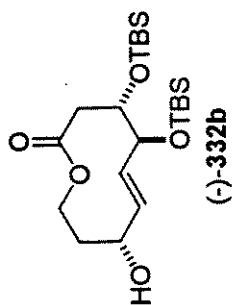
Date: Wed Jul 23 13:57:32 1999

Scans: 32

Resolution: 4,000

Espectro de IV de (-)-332b

mauricio f12-20 s/met
 Solvent: CDCl3
 Temp: 25.0 C / 298.1 K
 File: mauricioESY1D
 INOVA-500 "nucsun"
 PULSE SEQUENCE: NUCESY1D
 Relax. delay: 1.000 sec
 Pulse: 90.0 degree
 Mixing: 0.500 sec
 Acq. time: 4.002 sec
 Width: 4078.1 Hz
 1024 repetitions
 OBSERVE: H1, 499.8627594 MHz
 DATA PROCESSING
 F1: 499.8627594 MHz
 F2: 499.8627594 MHz
 Total time: 89 minutes



Espectro de RMN ¹H (nOe diferencial) (CDCl₃, 500 MHz) de (-)-332b

Mauricio "nozaki s/matila 12-20" cdc13 ma125mauc

Solvent: CDC13

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: ma125mauc

INNOVA-500 "maresun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 39.1 degrees

Acq. time 1.004 sec

Width 5205.12 Hz

1326.70 Hz

ORSERVE C13, 125.6956213 MHz

DECOUPLE H1, 439.8852557 MHz

Power 33 dB,

continuously on

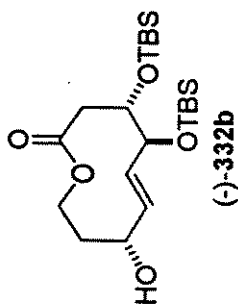
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

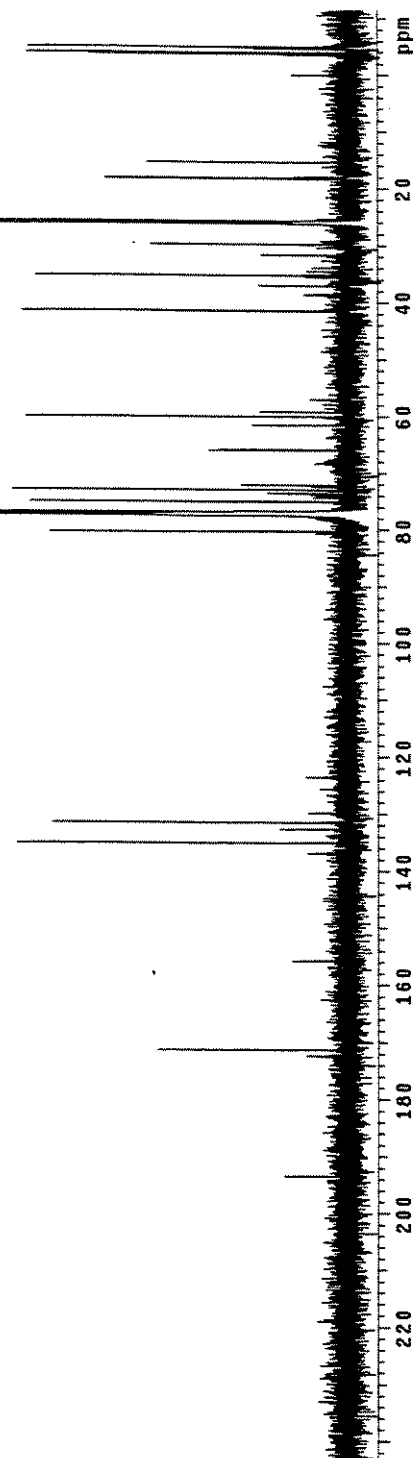
Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

Total time 8.0 hours



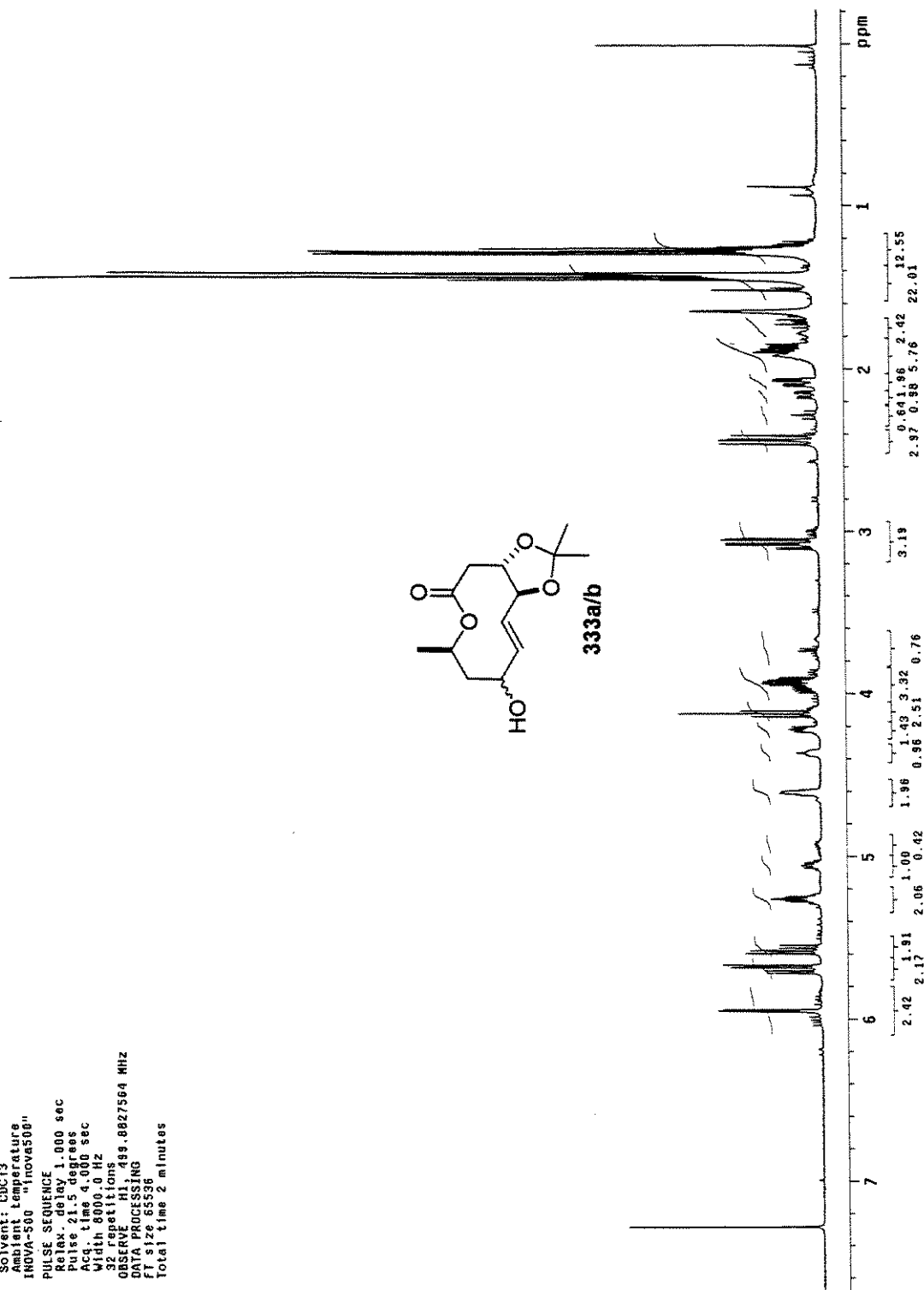
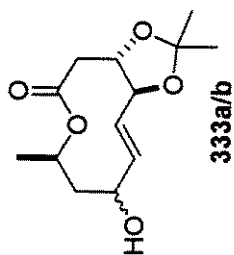
(-)-332b



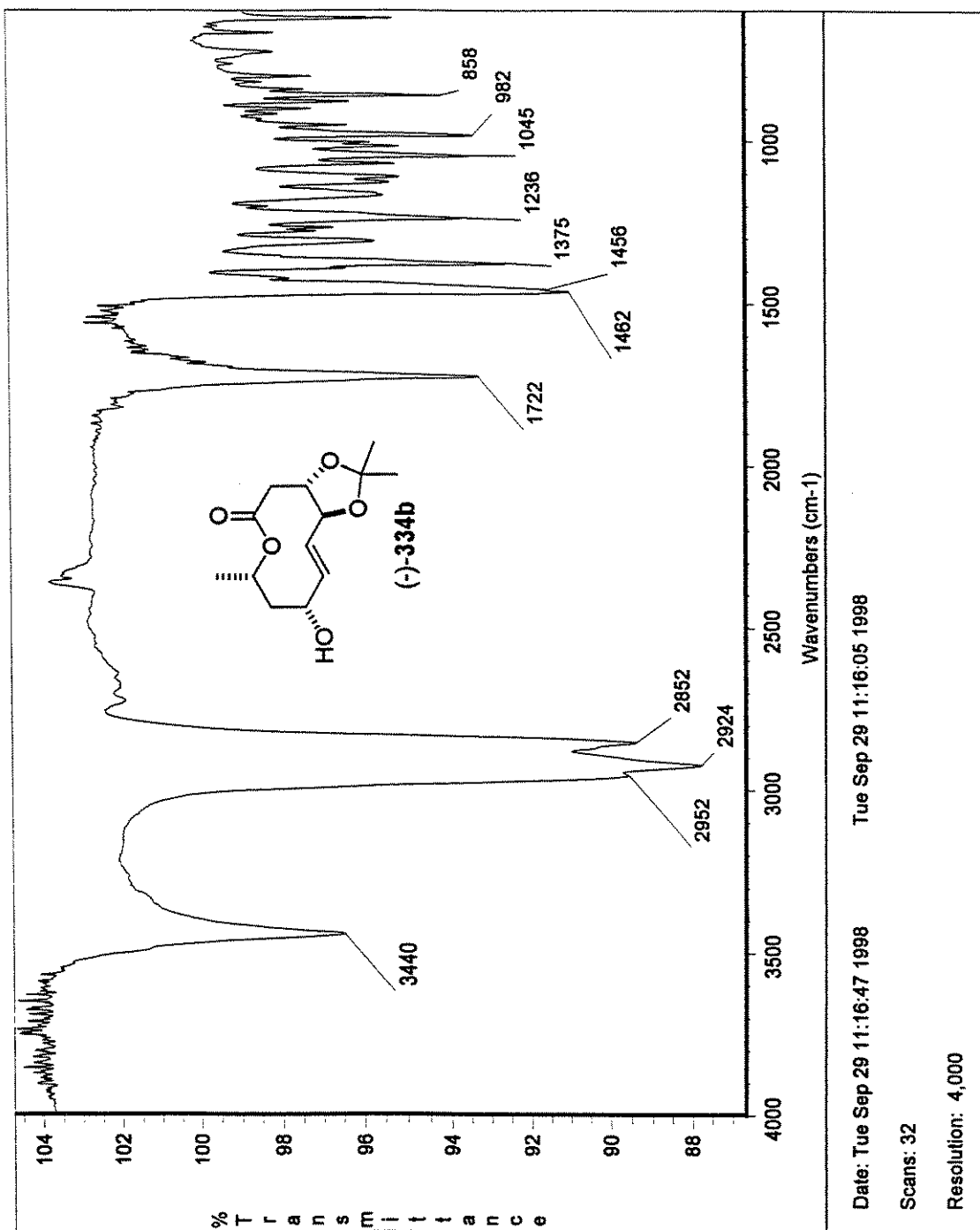
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (-)-332b

mauricio nozaki-catal: (3R) cdc13 ago28mauH

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDC13
 Ambient Temperature
 INOVA-500 "Inova500"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 1.000 sec
 Pulse 21.5 degrees
 Acq. time 4.000 sec
 Width 8000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 499.8827564 MHz
 DATA PROCESSING
 FI size 65536
 Total time 2 minutes



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 333a/b



Espectro de IV de (-)-334b

mauricio Nozaki-cetai(3S) cdc13 ago31mauh1

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

INOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 21.5 degrees

Acq. time 4.000 sec

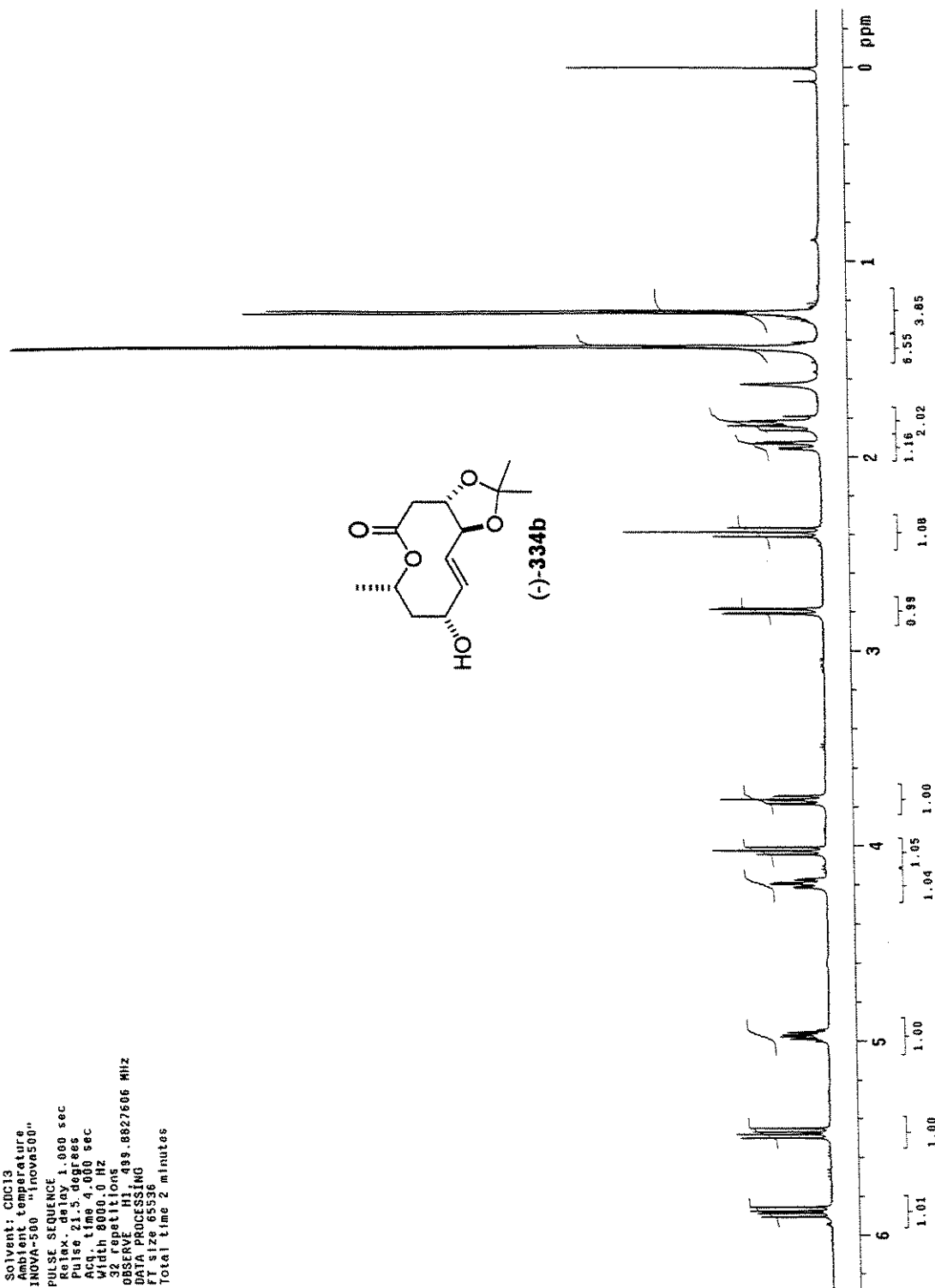
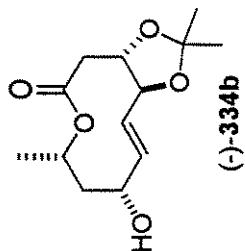
Width 8000.0 Hz

32 repetitions

OBSERVE PROCESSING

Final F2 65536

Total time 2 minutes



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (-)-334b

mauricio Hozaki-catal(3S) cdc13 ago31muH0ESY1D1

Pulse Sequence: NOESY1D

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: ago31muH0ESY1D1

INNOVA-500 "jmrsum"

PULSE SEQUENCE: NOESY1D

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 90.0 degrees

Mixing 0.500 sec

Acq. time 4.001 sec

Scan 105

1200 repetitions

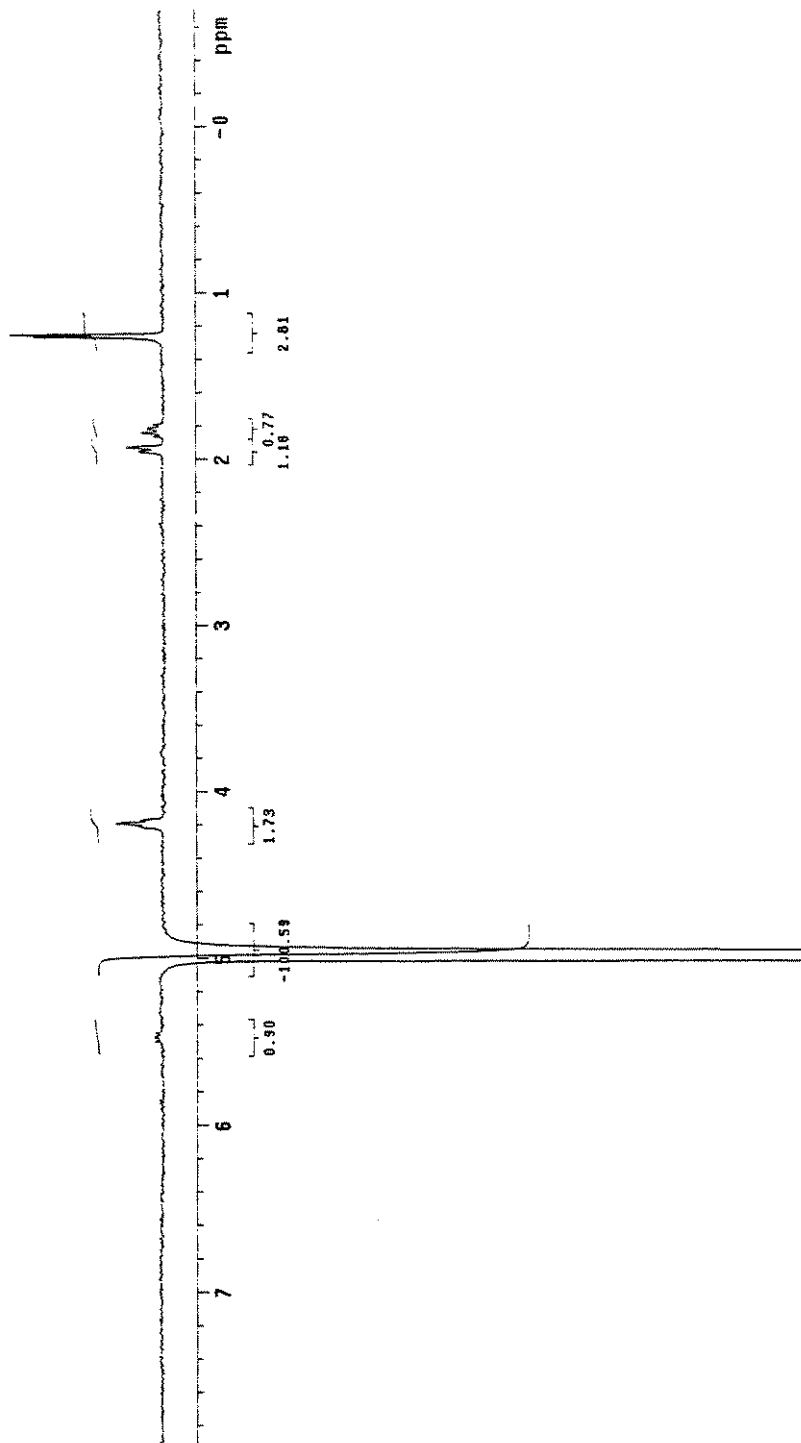
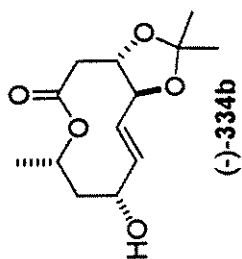
OBSERVE H1 499.8927608 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 2.0 Hz

FI size 65536

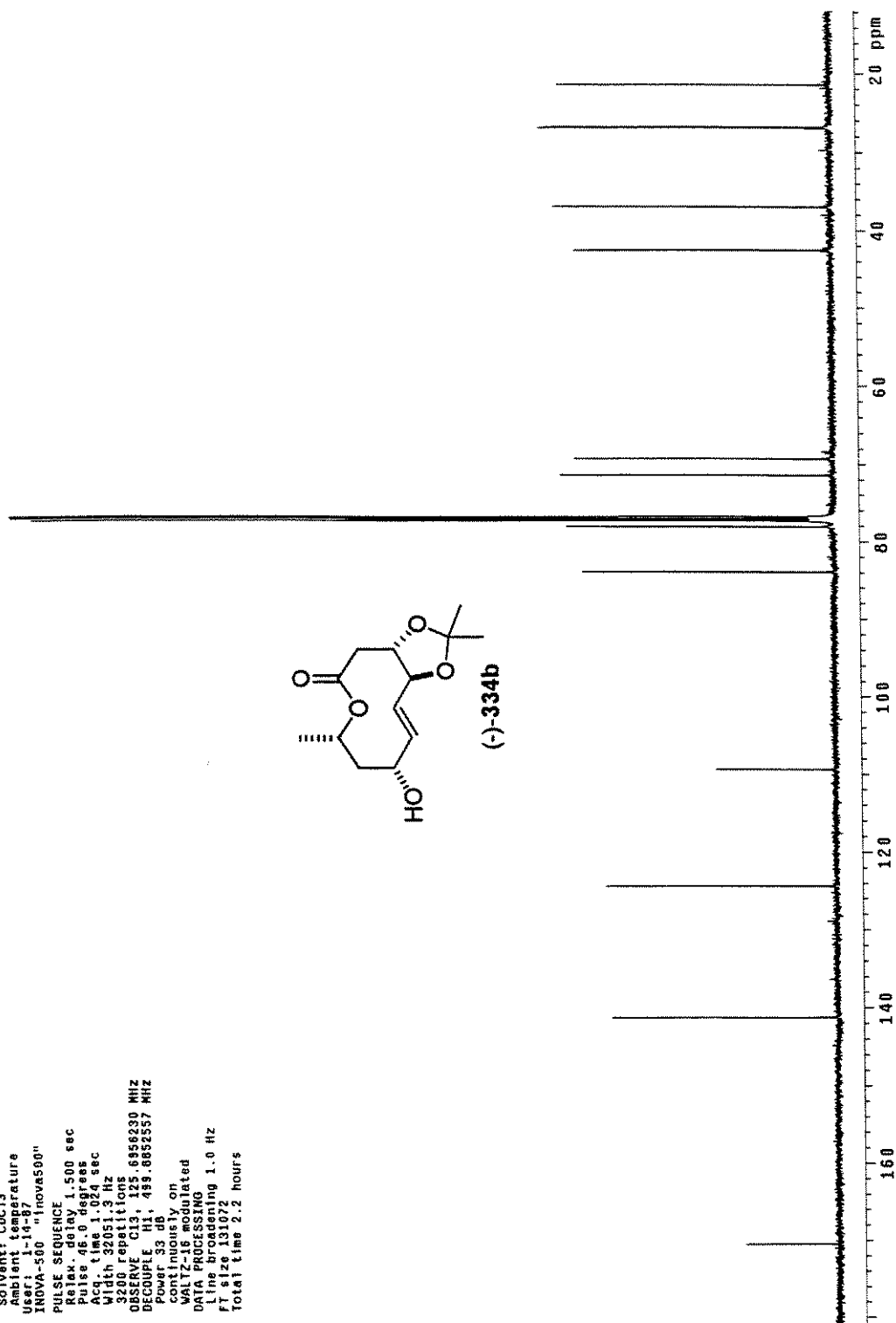
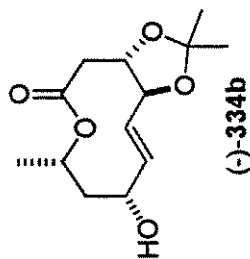
Total time 109 minutes



Espectro de RMN ^1H (nOe diferencial) (CDCl_3 , 500 MHz) de (-)-334b

mauricio Nozaki-catal(3S) cdc13 ago31mauc1

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDC13
 Ambient temperature
 User: 1-14-97
 INOVA-500 "Inova500"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 48.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 32051.3 Hz
 3200 repetitions 6856230 MHz
 DECOUPLE CH1, 433.0852557 MHz
 Power 33 dB,
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 2.2 hours



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (-)-334b

mauricio_cetal408-f18_cdc13_jun17maui1

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Temp: 27.0 C / 300.1 K

INNOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 21.5 degrees

Acq. time 4.000 sec

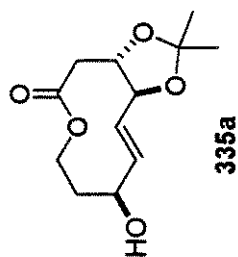
Solvent 5000.0 Hz

Observed 499.827470 MHz

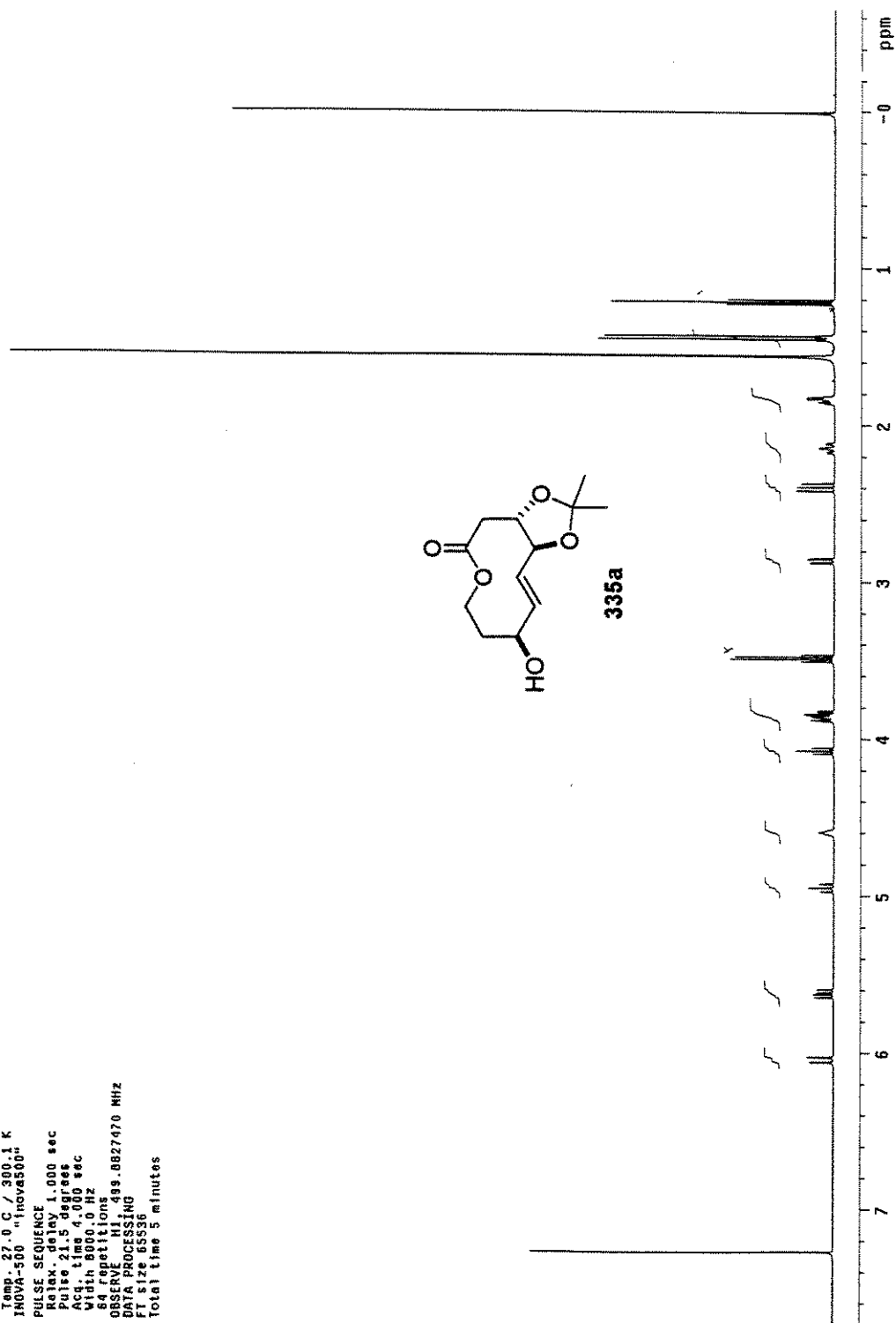
DATA PROCESSING

FT size 65536

Total time 5 minutes



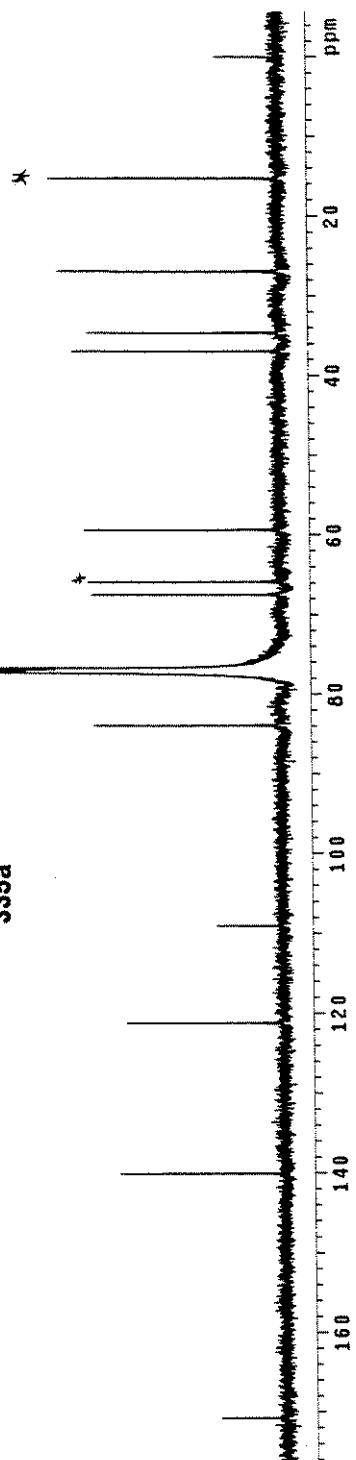
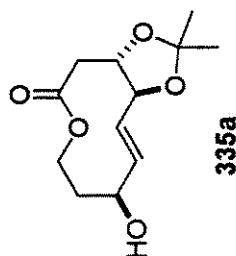
335a



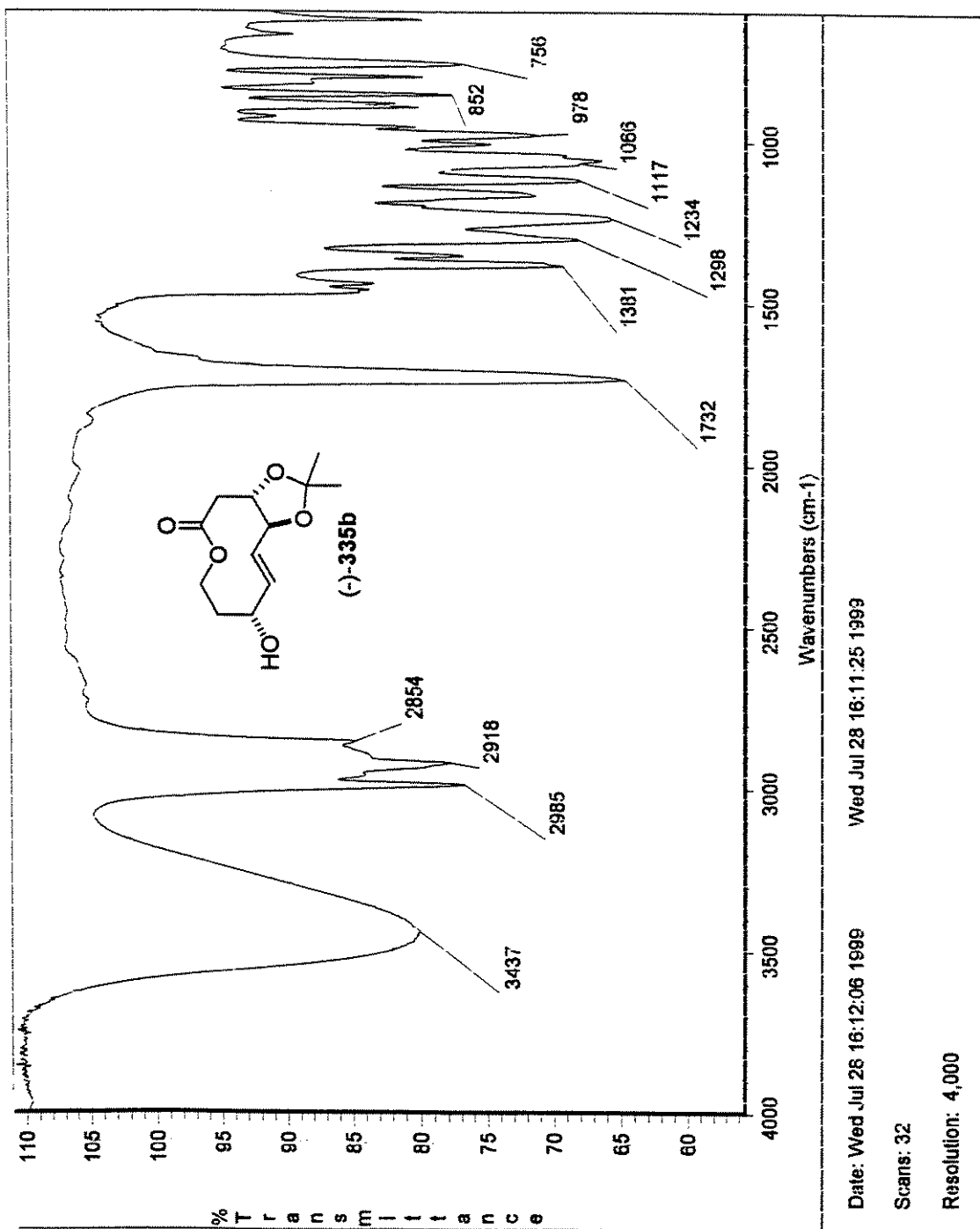
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 335a

mauricio Nozaki-catal f16 cdc13 jun24mauc

Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: jun24mauc
 INOVA-500 "nmrftun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 39.1 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 32051.3 Hz
 13776 repetitions
 OBSERVE CH1, 499.885618 MHz
 P1 0.000000 sec
 Power 33 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 13.8 hours



Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) de 335a



Espectro de IV de (-)-335b

mauricio catal406-f17-18 cdc13 juni7mauh2

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Temp: 27.0 C / 300.1 K

INOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 21.5 degrees

Acq. time 4.000 sec

Width 8000.0 Hz

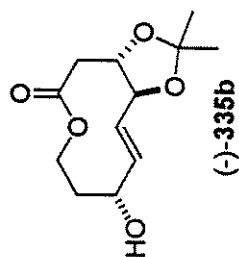
64 repetitions

OBSERVE H1, 499.8827516 MHz

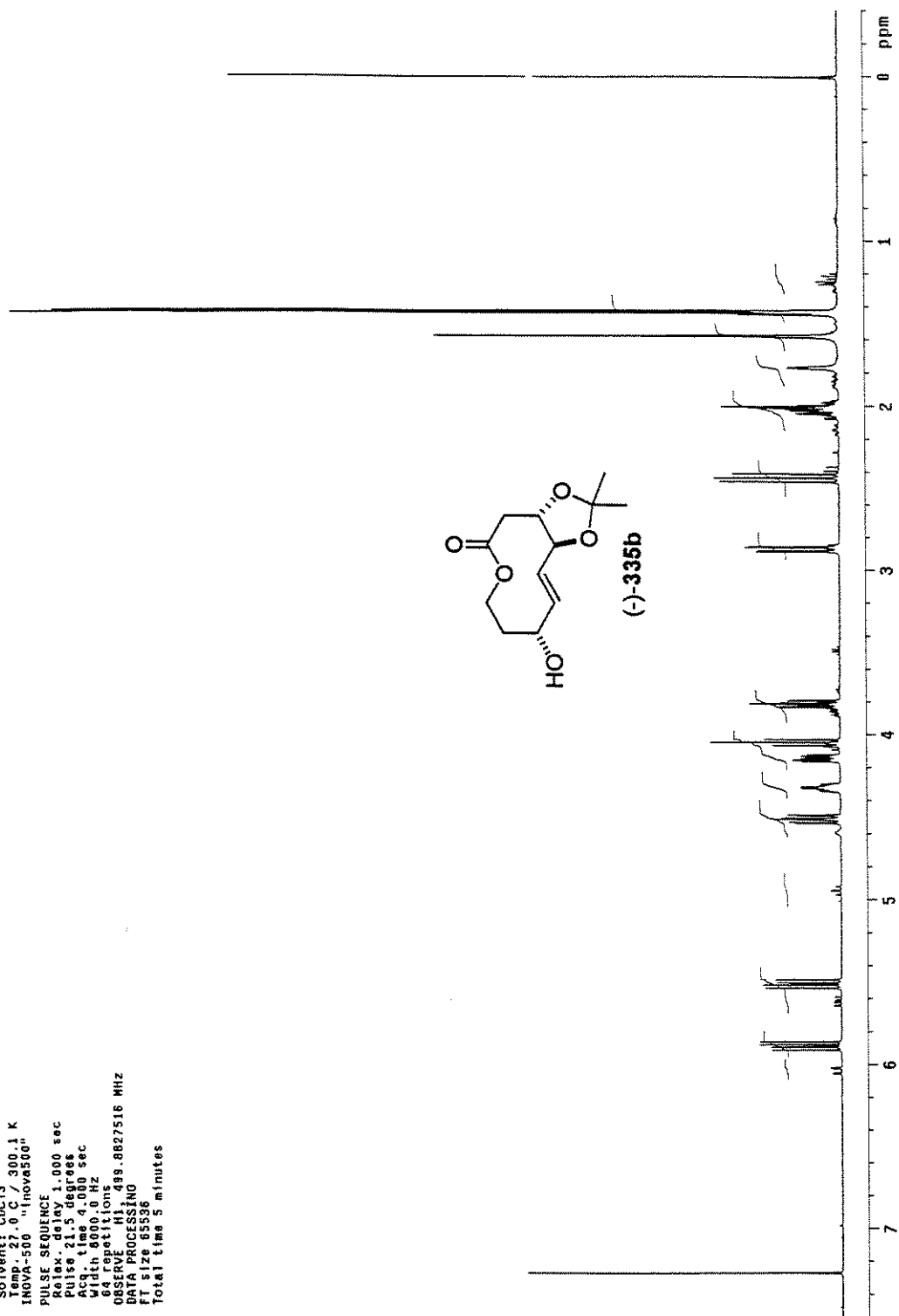
DATA PROCESSING

FI size 65536

Total time 5 minutes



(-)-335b



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (-)-335b

mauricio cetat406-f17-19 cdc13 jun17mauN0ESY10

Pulse Sequence: NOESY10

Solvent: CDCl3

Temp: 27.0 C / 300.1 K

INNOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE: NOESY10

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 90.0 degree

Mixing 0.500 sec

Relax. delay 1.000 sec

Width 4454.1 Hz

2144 repetitions

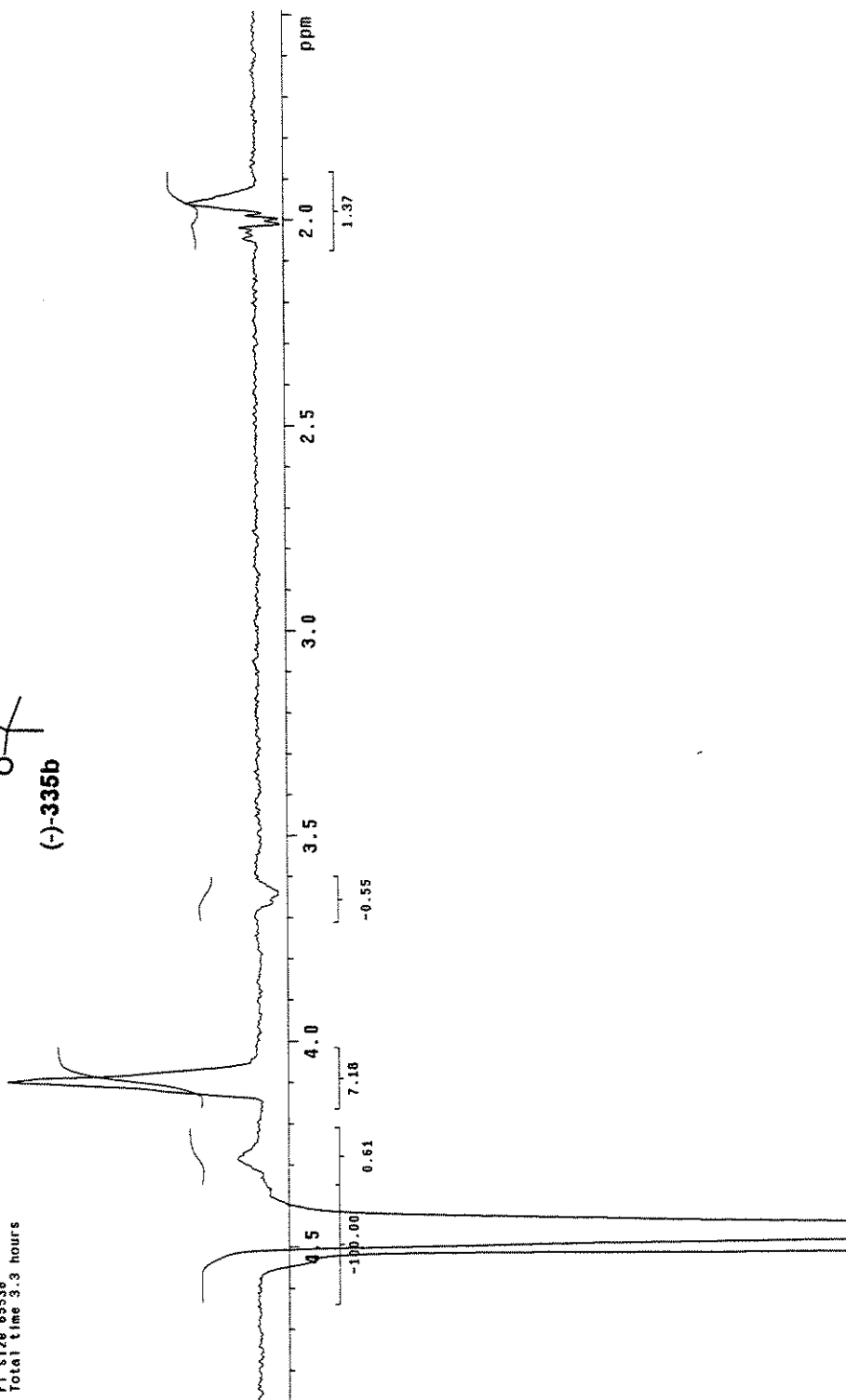
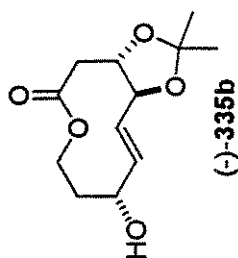
OBSERVE H1, 499.8827564 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 2.0 Hz

FT size 65536

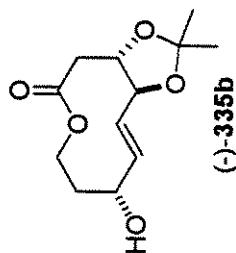
Total time 3.3 hours



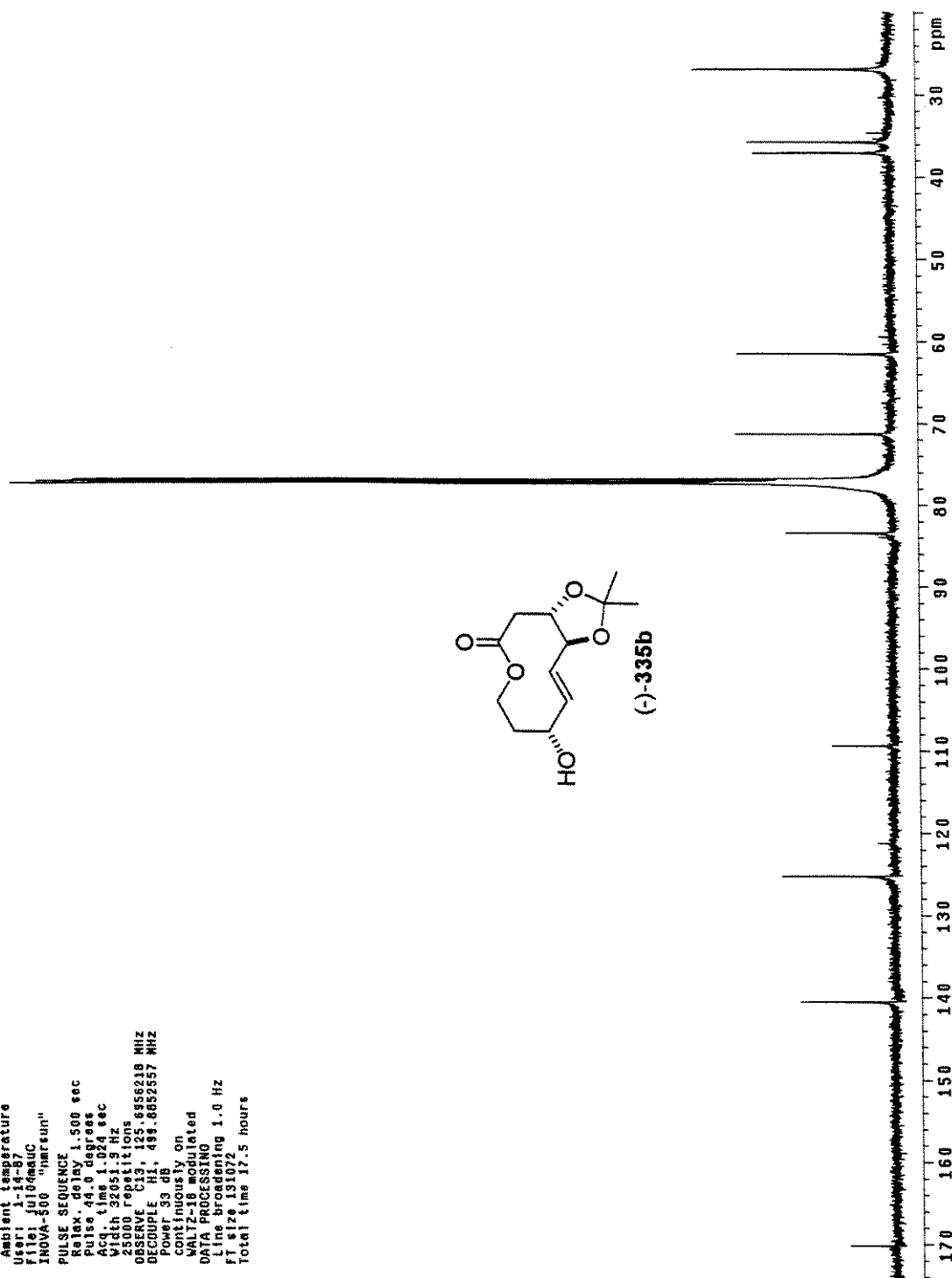
Espectro de RMN ¹H (nOe diferencial) (CDCl₃, 500 MHz) de (-)-335b

mauricio catal 400-f.17-19, cdc13/tms ju106mauc

Pulse sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: ju106mauc
 INOVA-500 "harsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 44.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 3201.9 Hz
 25000 repetitions
 OBSERVE C13, 125.856218 MHz
 DECOUPLE H1, 499.8652357 MHz
 Continuously on
 CONTINUOUSLY ON
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 17.5 hours

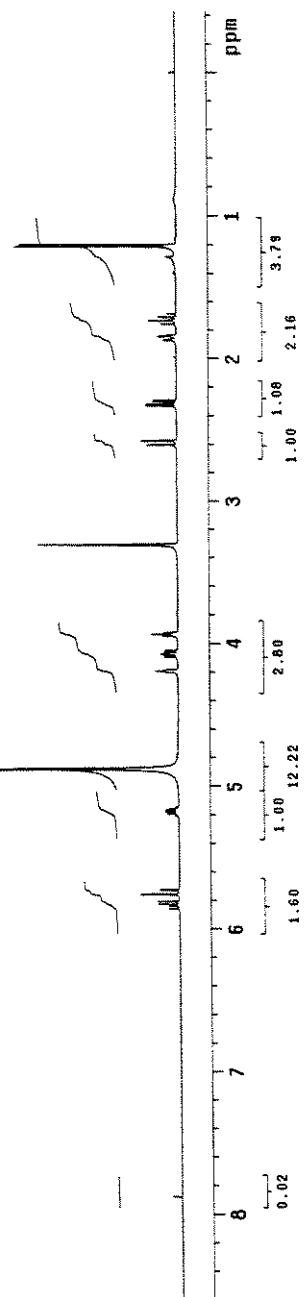
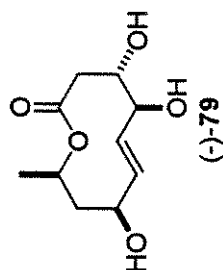


(-)-335b



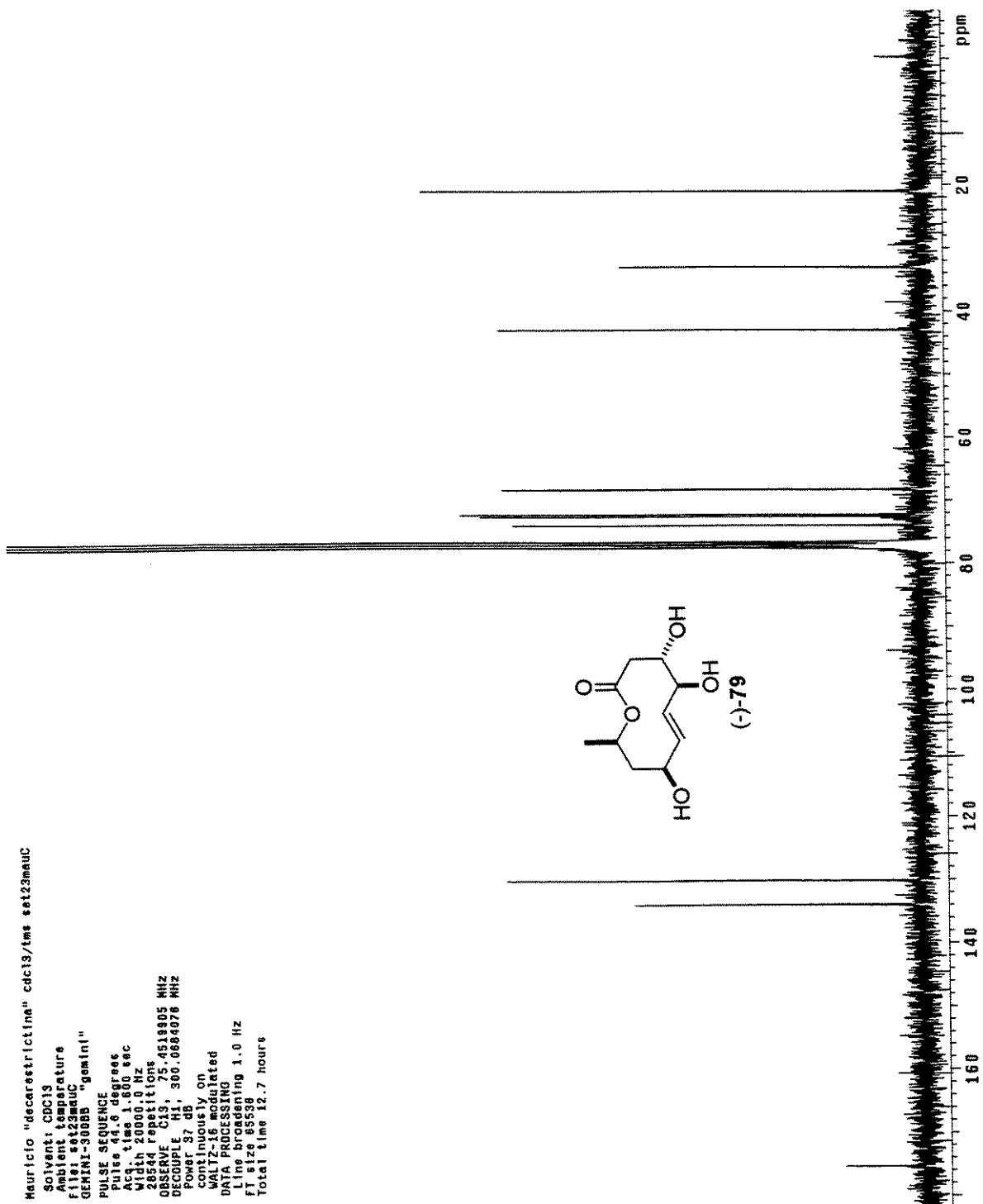
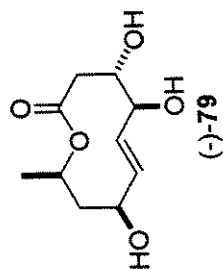
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) de (-)-335b

P1111 321 CD3OH out2eraph
 Solvent: CD3OH
 Ambient temperature
 Sample #4
 INOVA-500 "Inova500"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay arrayed
 1st pulse arrayed
 2nd pulse 30.0 degrees
 Acq. time 4.000 sec
 Width 8000.0 Hz
 Arrayed repetitions
 OBSERVED F1 99.6846395 MHz
 F1 F2 PROCESSING
 File 2a 65535
 Total time 1 minute

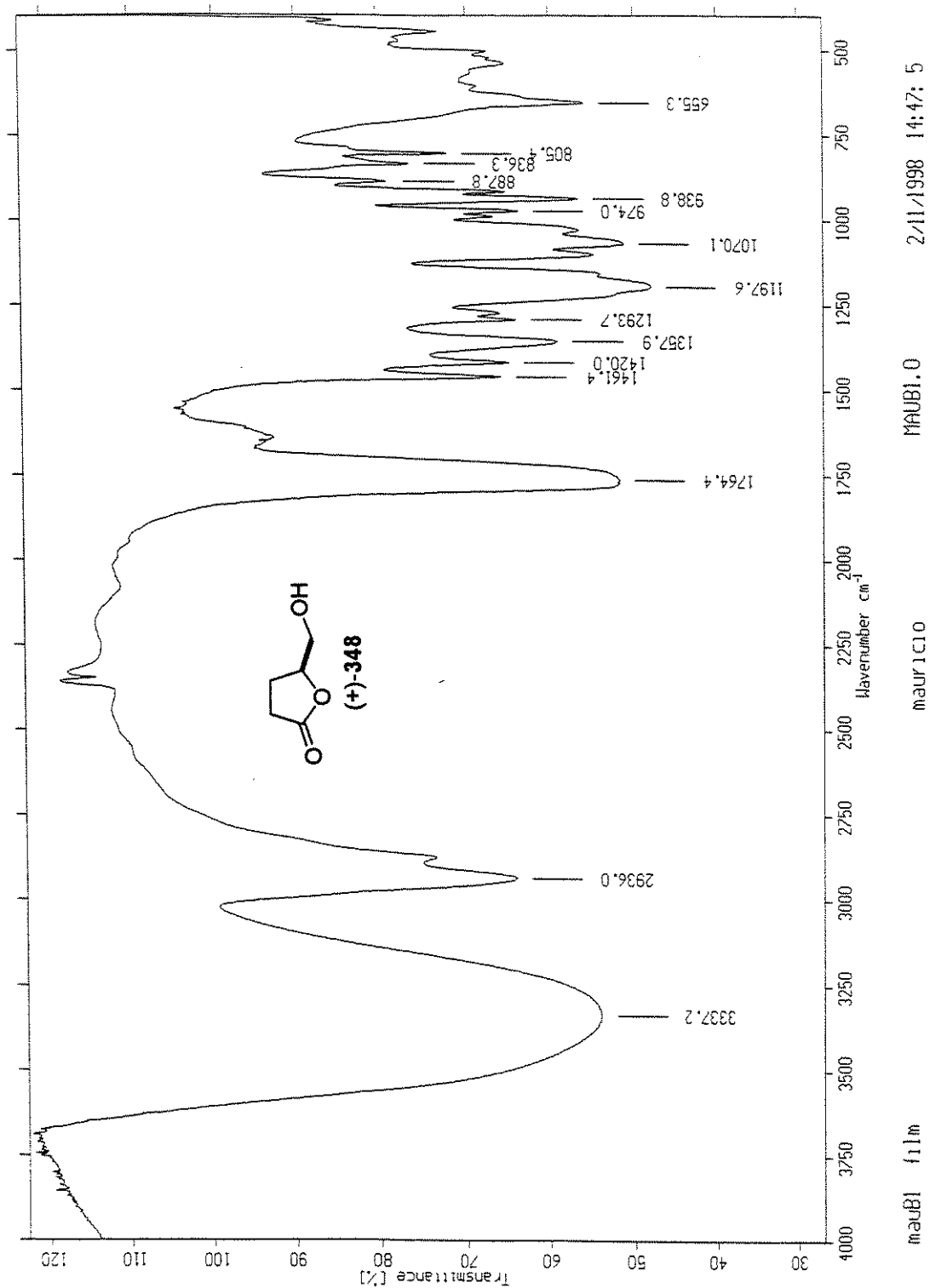


Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) de (-)-79

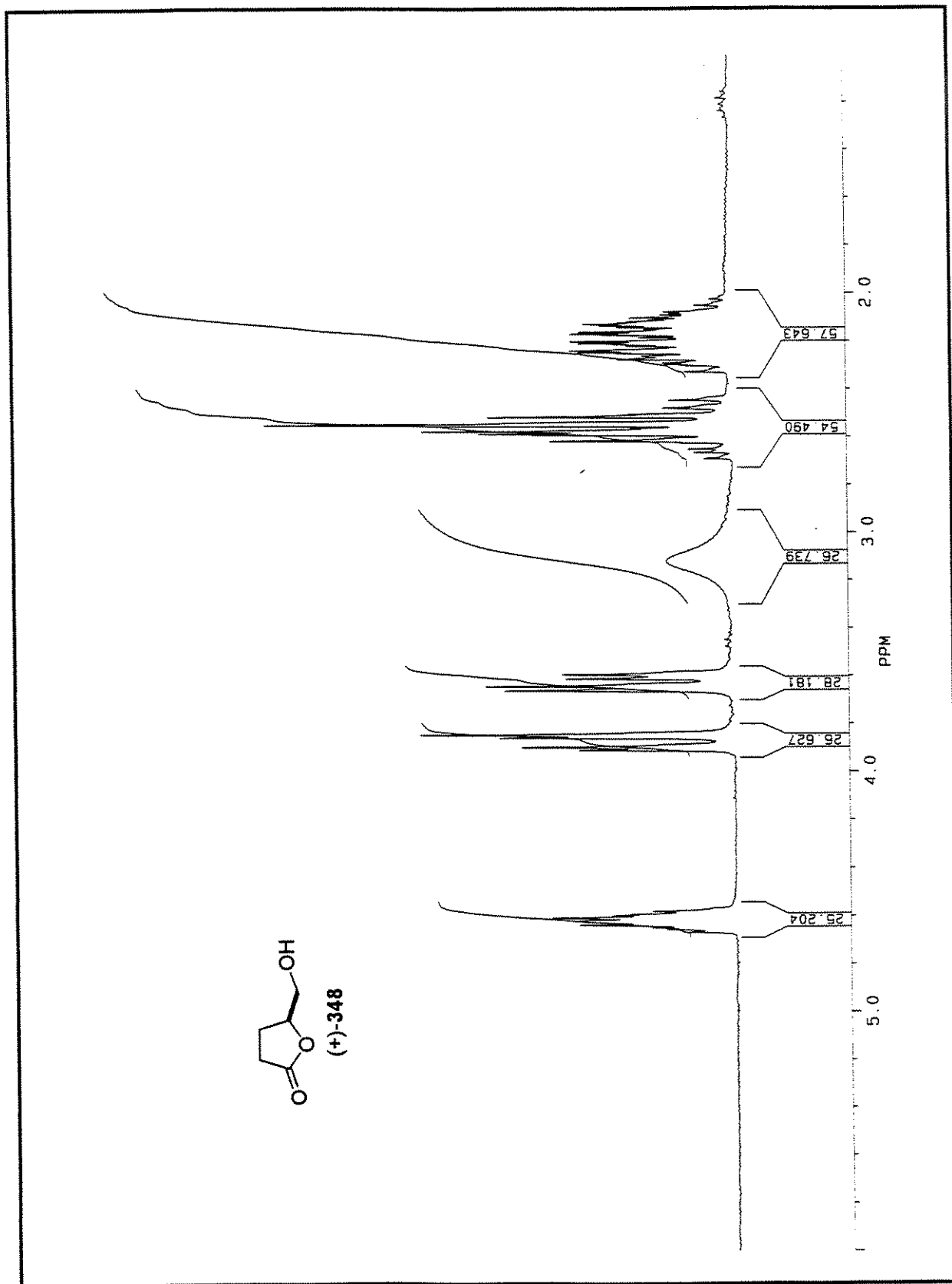
Mauricio "decarstrictina" cdc19/lms set23mauC
 Solvent: CDC13
 Acquisition temperature
 File: set23mauC
 GENI-30085 "gemini"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 1: 1.00 sec
 Width 2000.0 Hz
 28544 repetitions
 OBSERVE C13, 75.451905 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0684076 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 65536
 Total time 12.7 hours

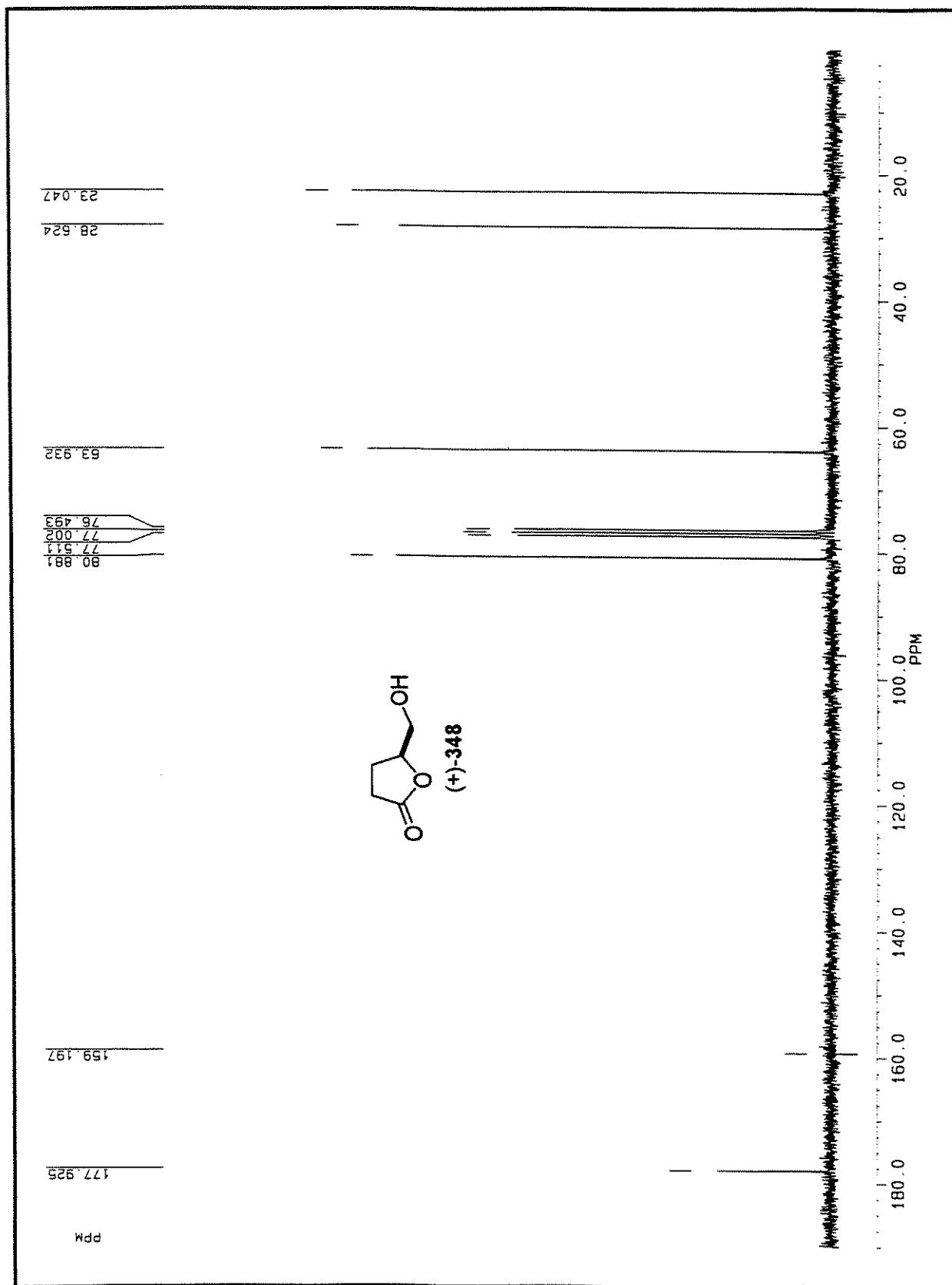


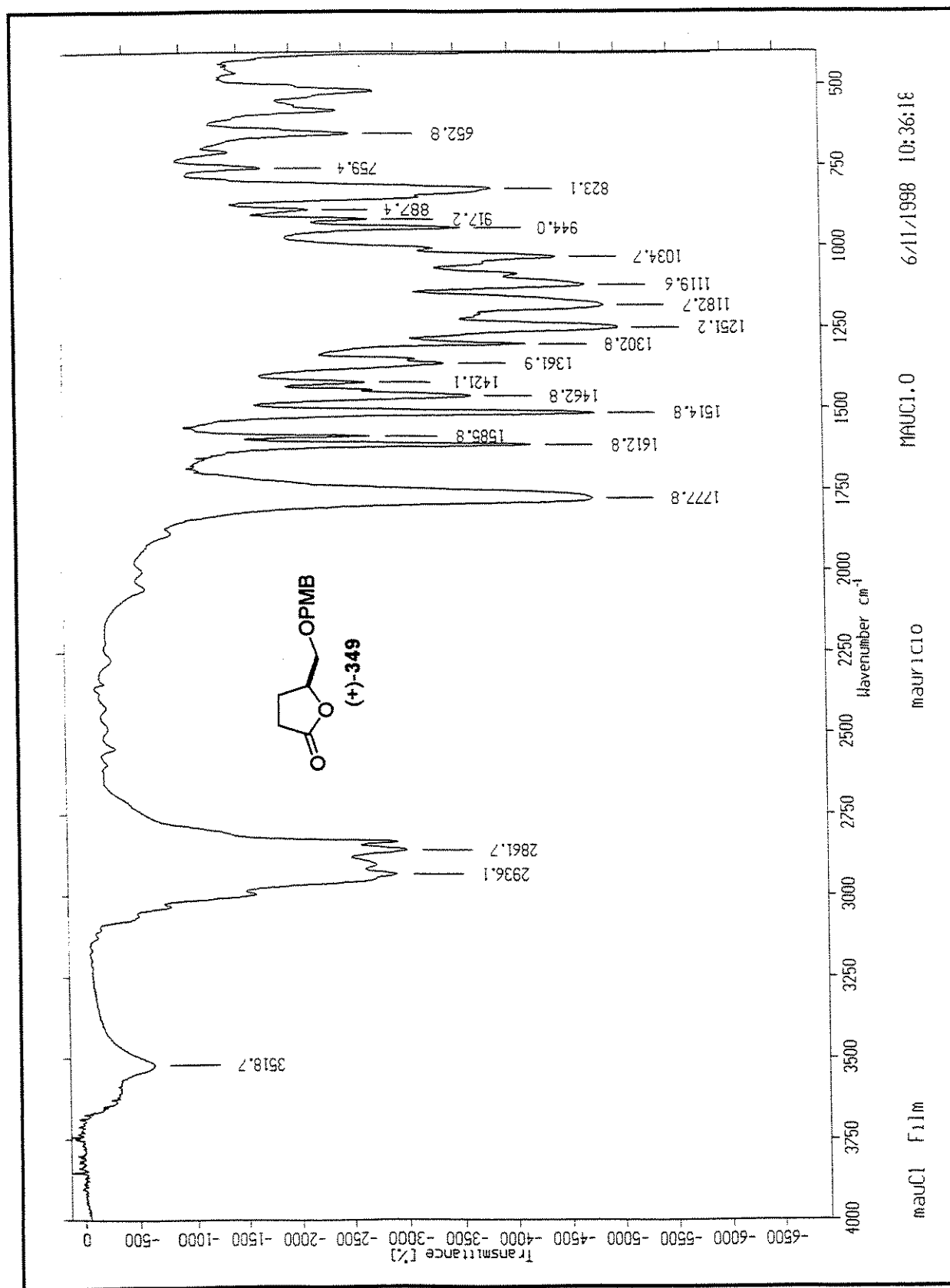
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de (-)-79



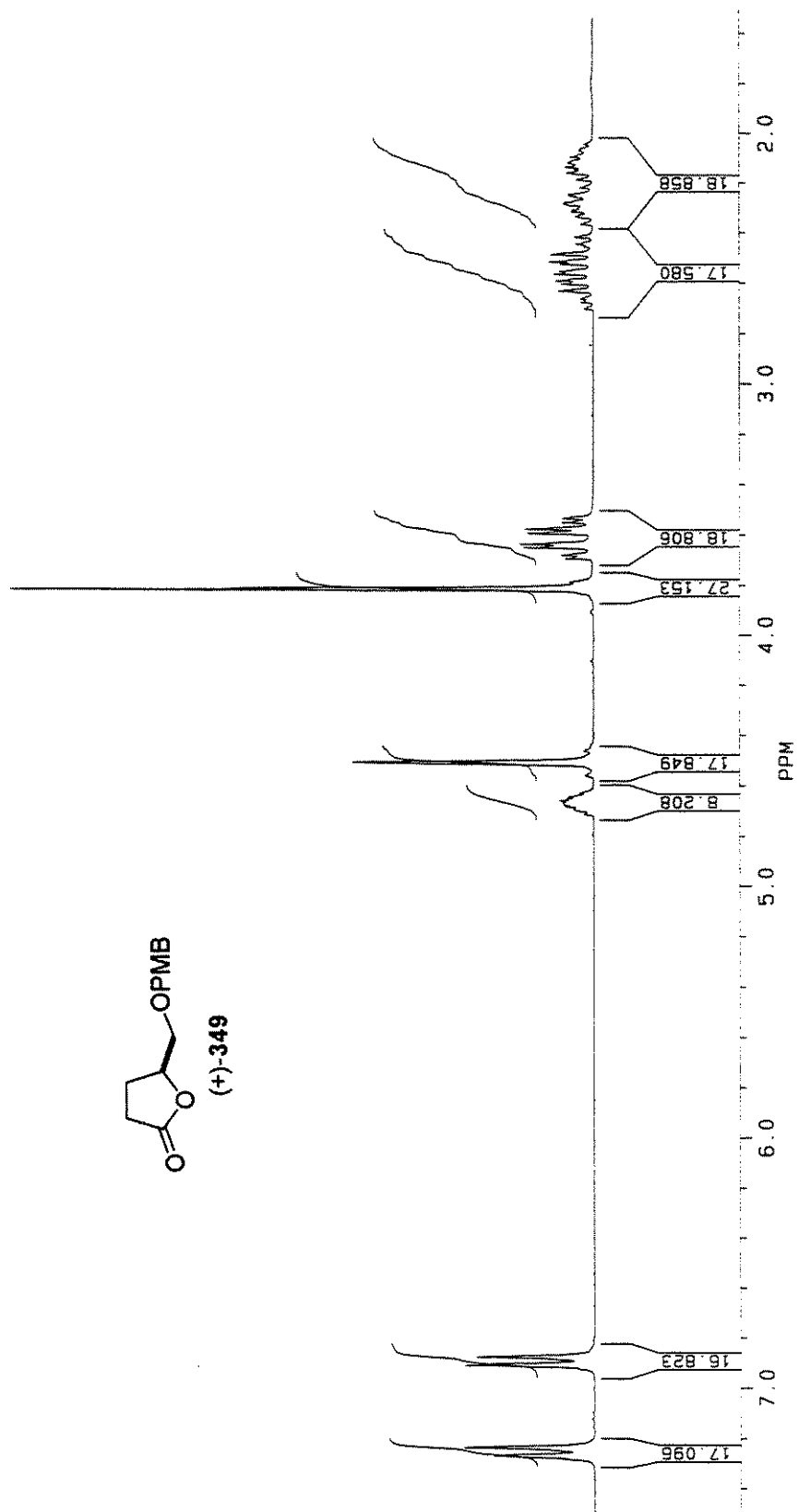
Espectro de IV de (+)-348

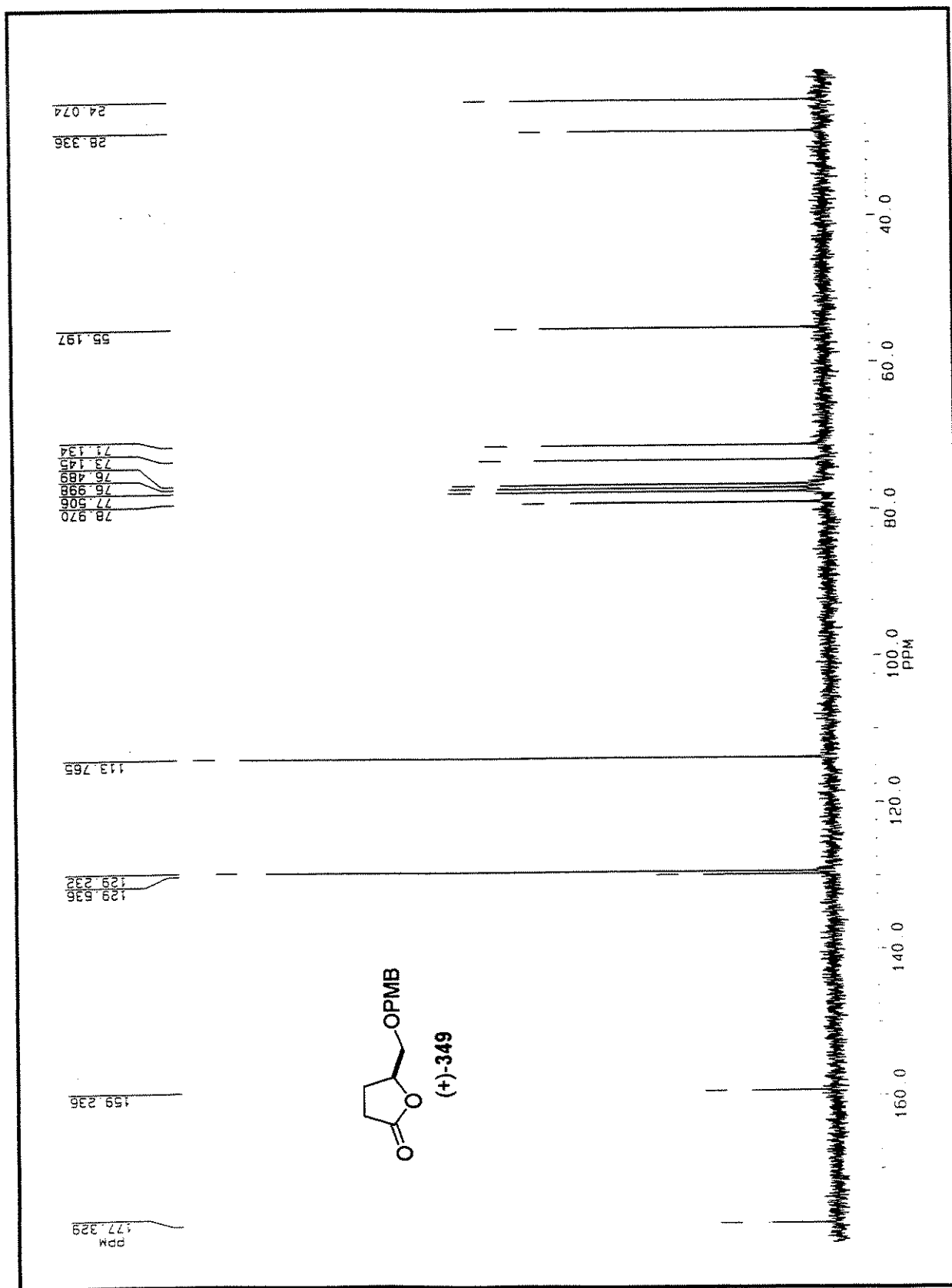
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) de (+)-348

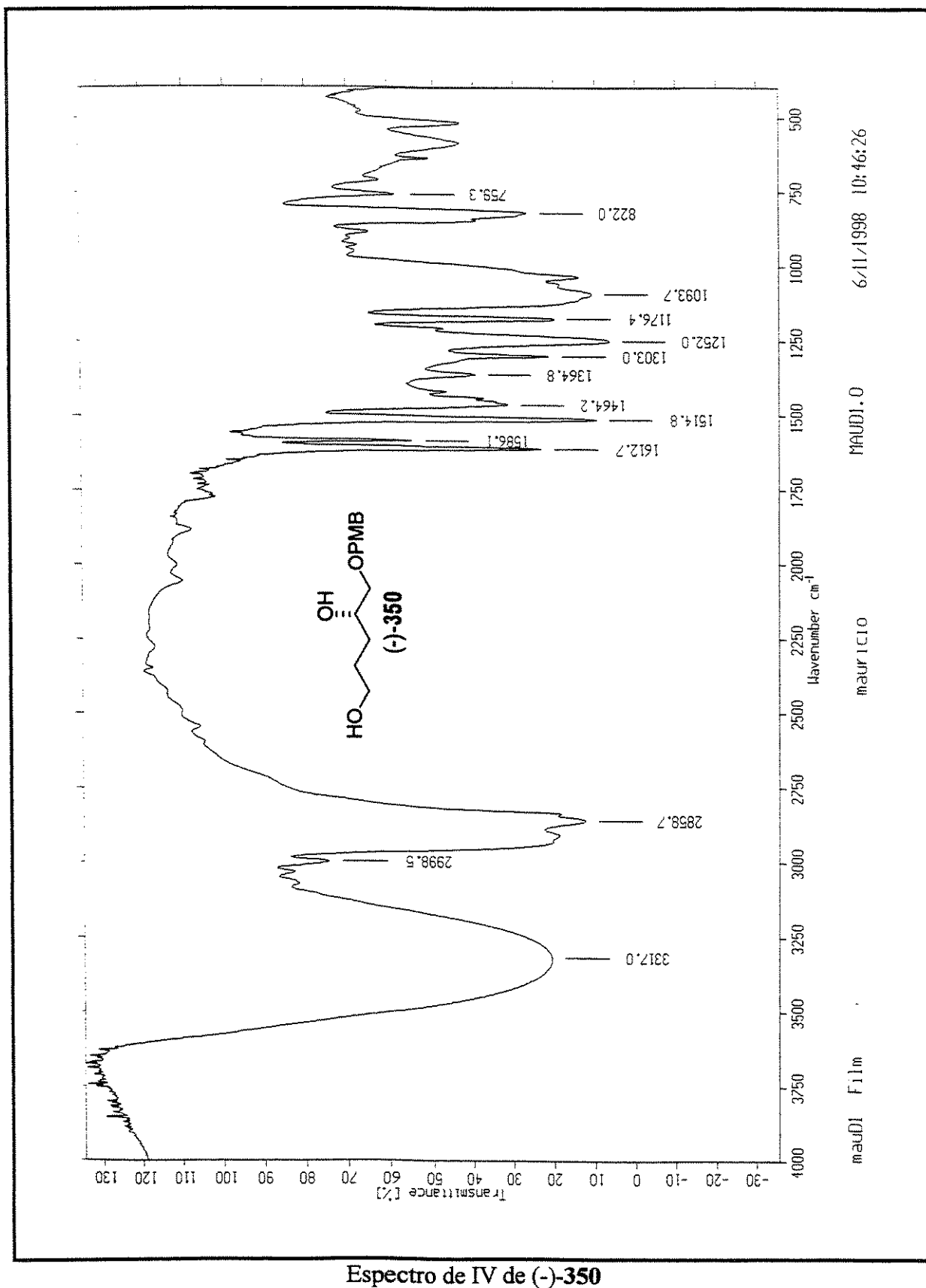


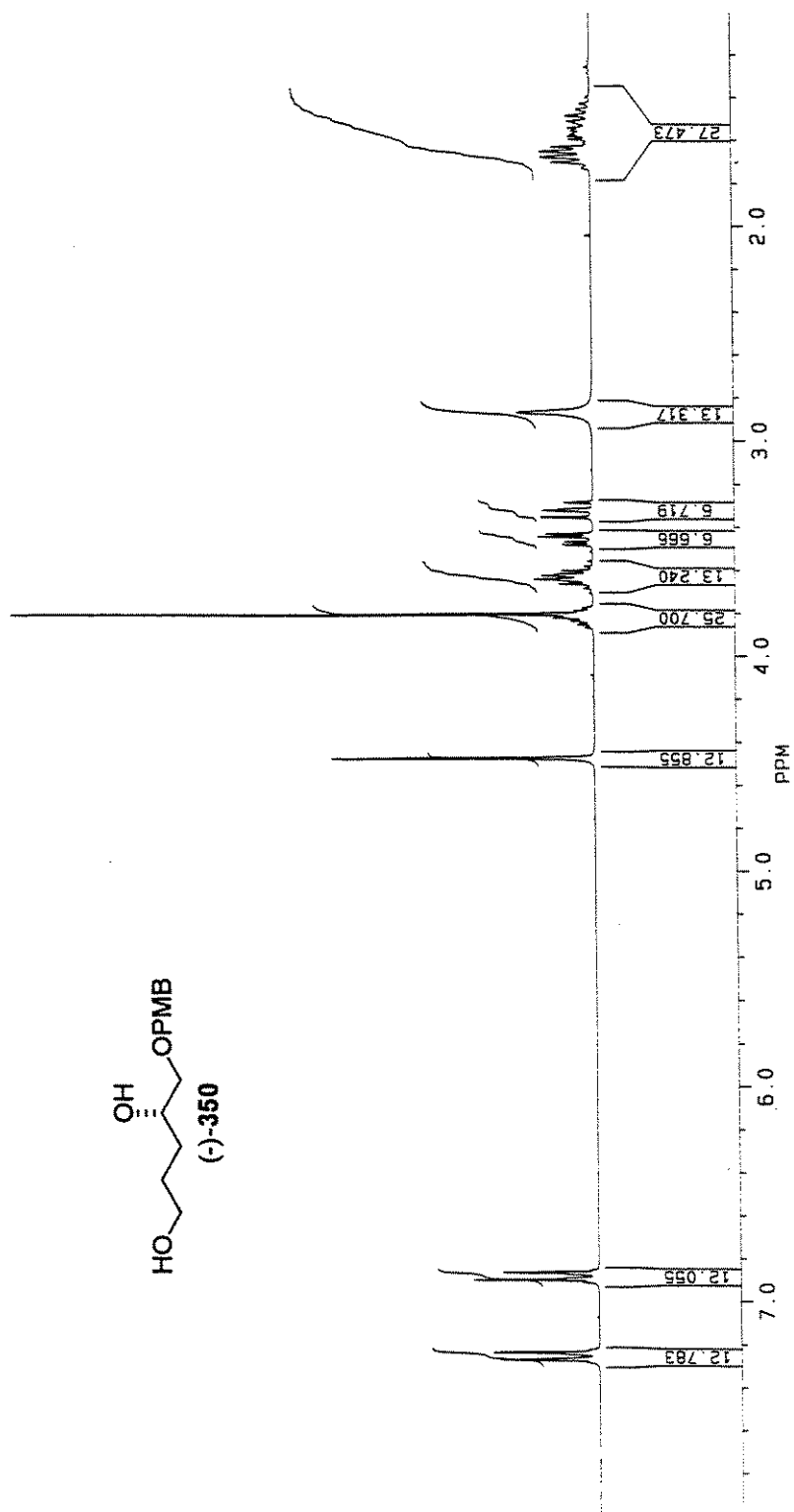


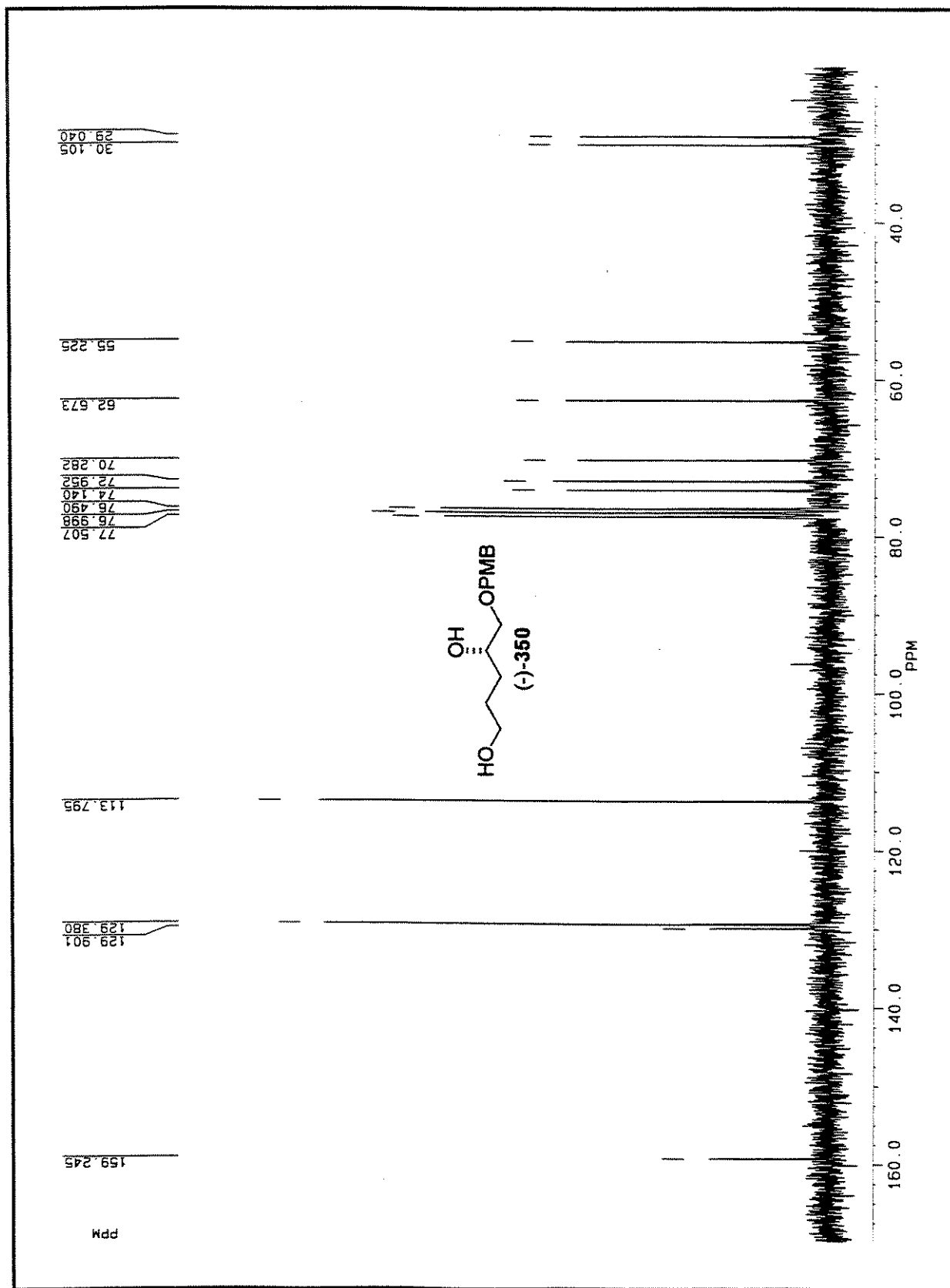
Espectro de IV de (+)-349

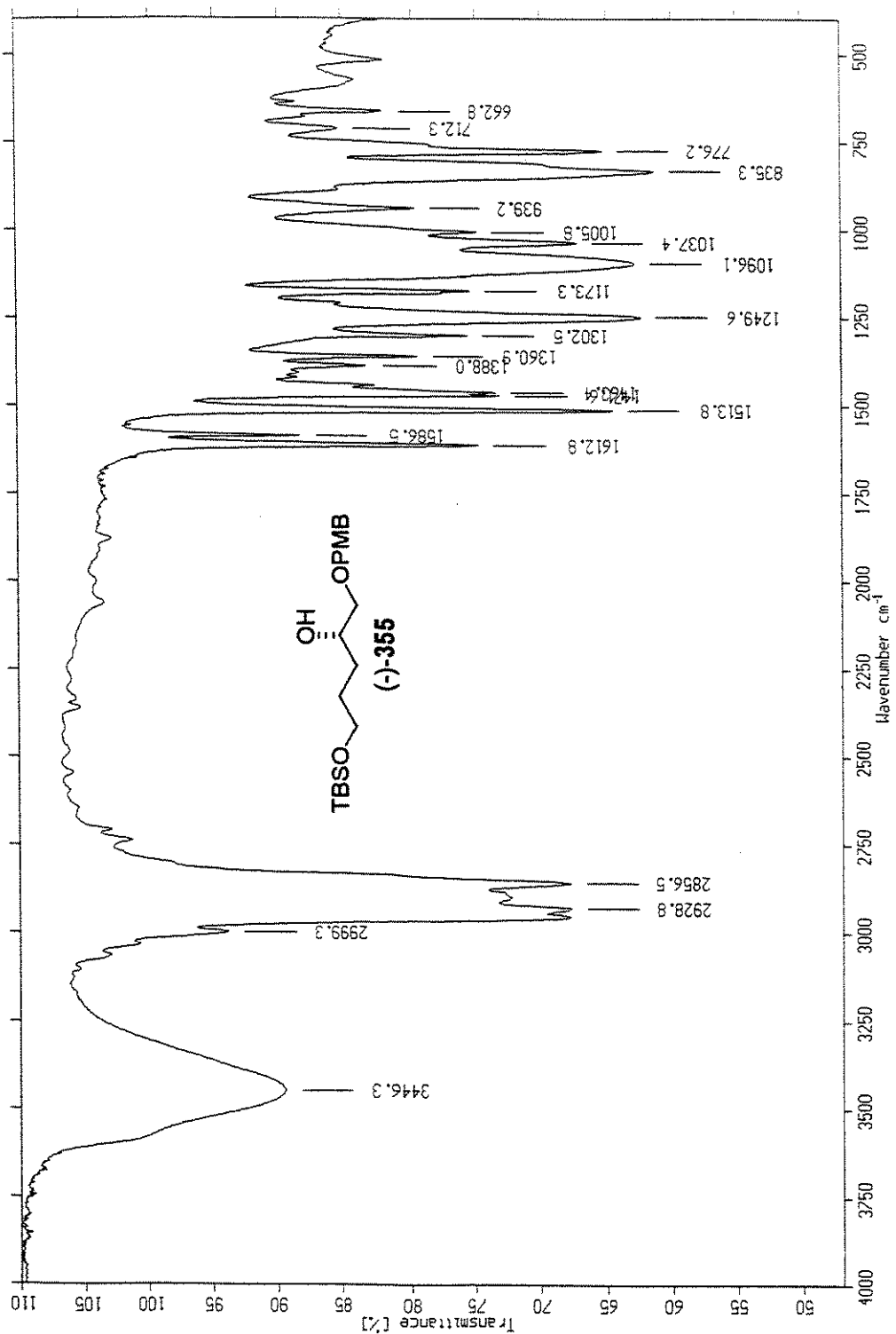
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) de (+)-349



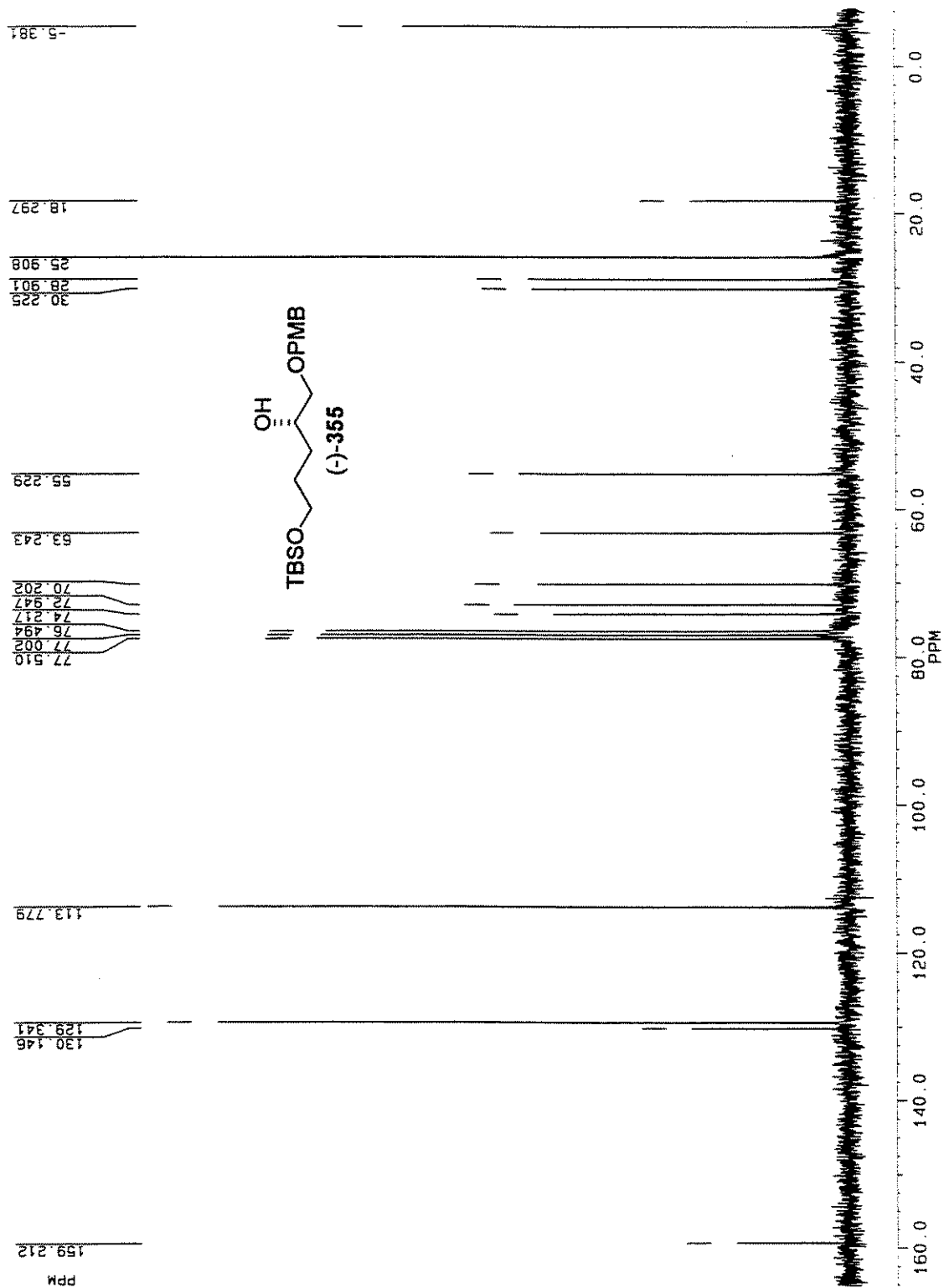


Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) de (-)-350

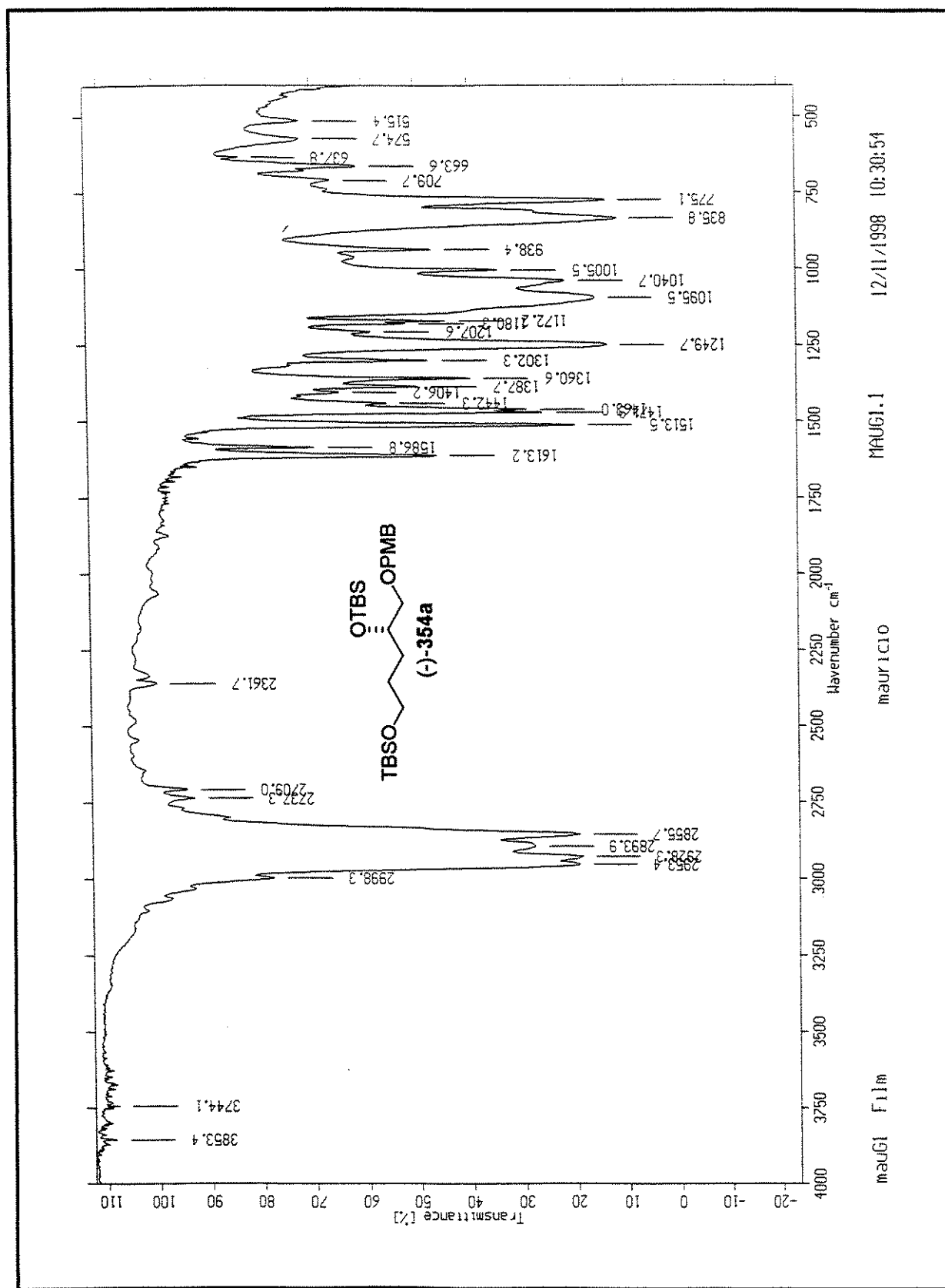




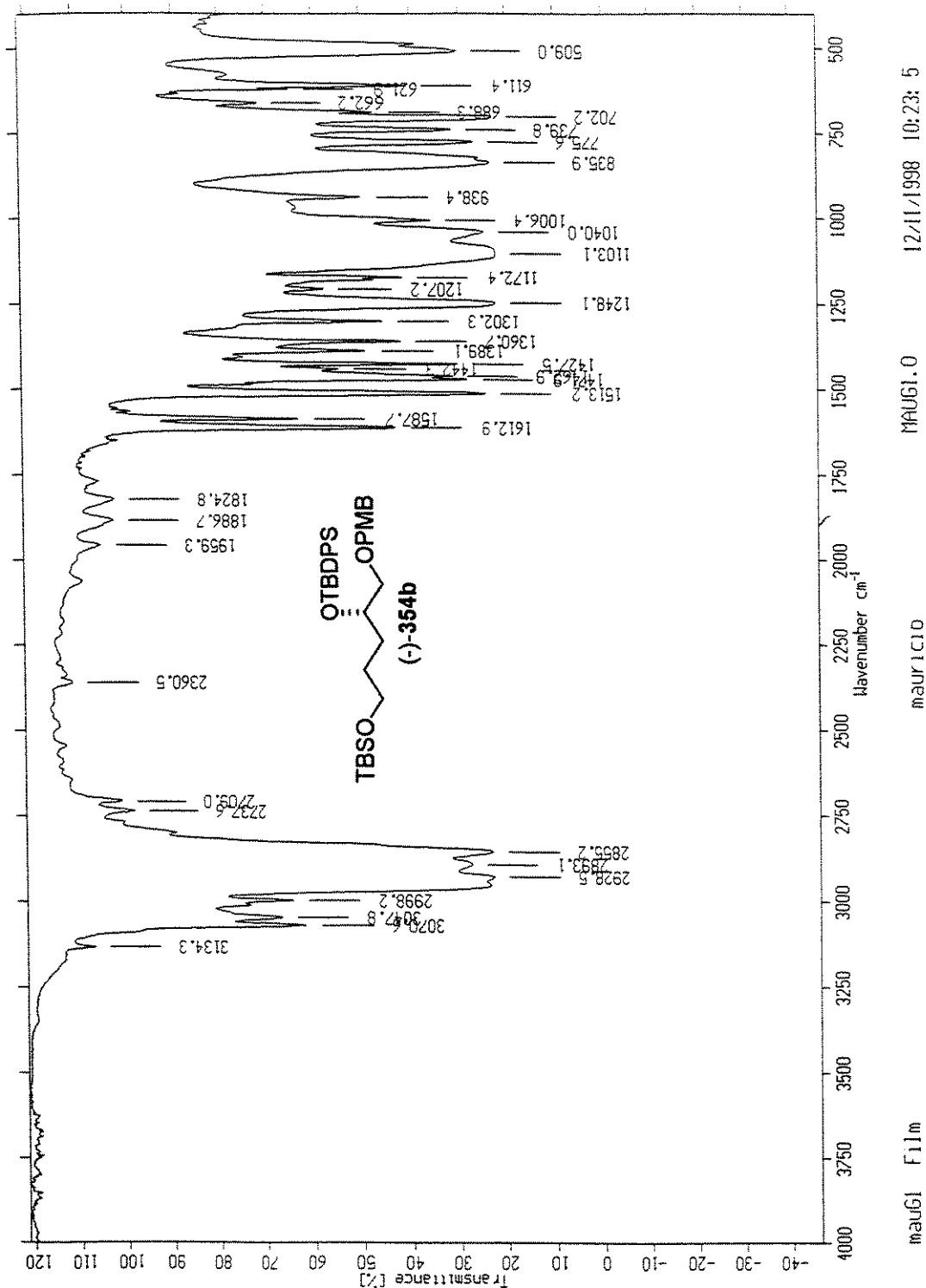
Espectro de IV de (-)-355



Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz) de (-)-355

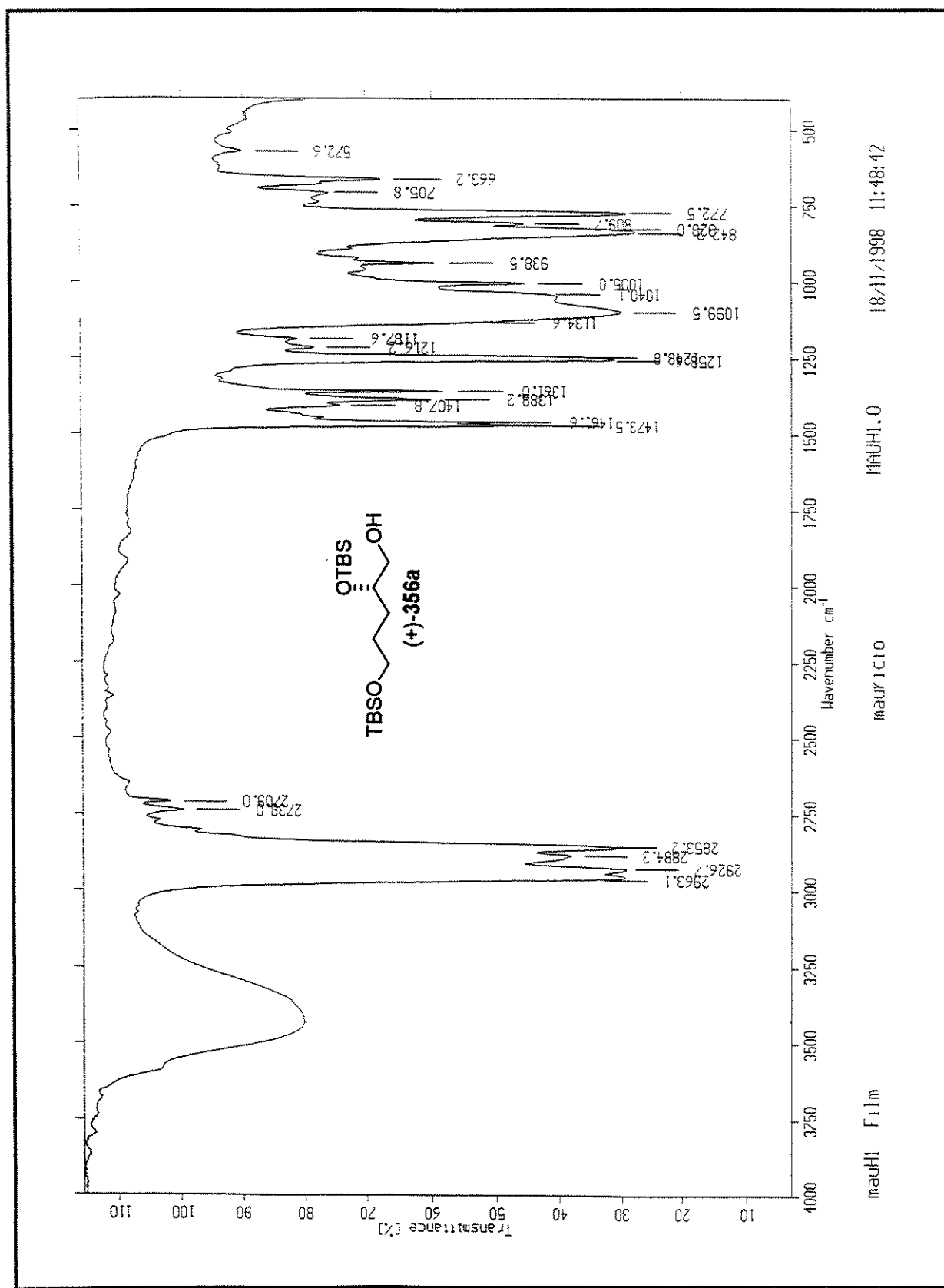


Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz) de (-)-**354a**

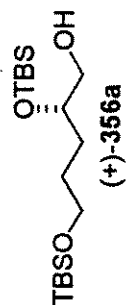
Espectro de IV de **(-)-354b**

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) de (-)-**354b**

Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz) de (-)-**354b**

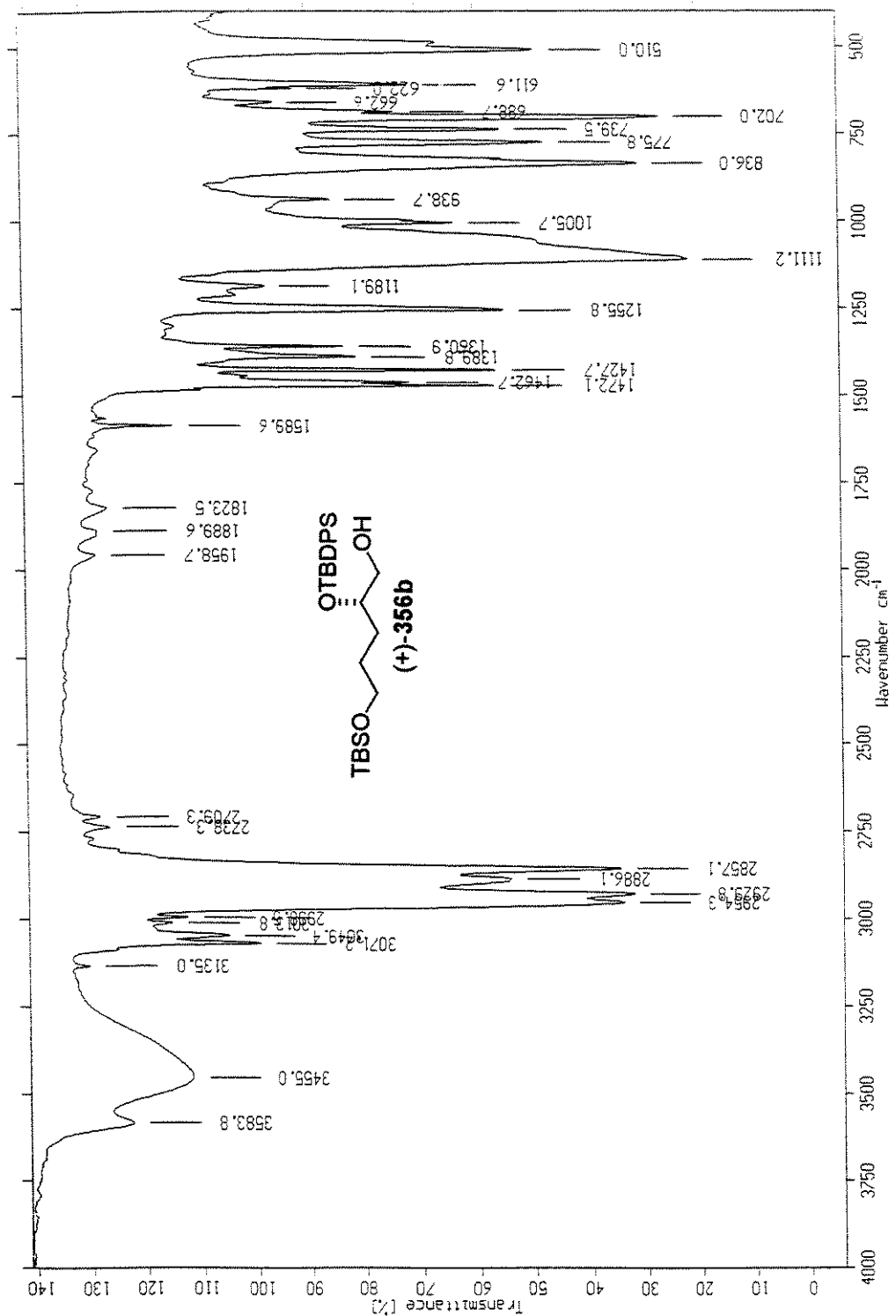


Espectro de IV de (+)-356a



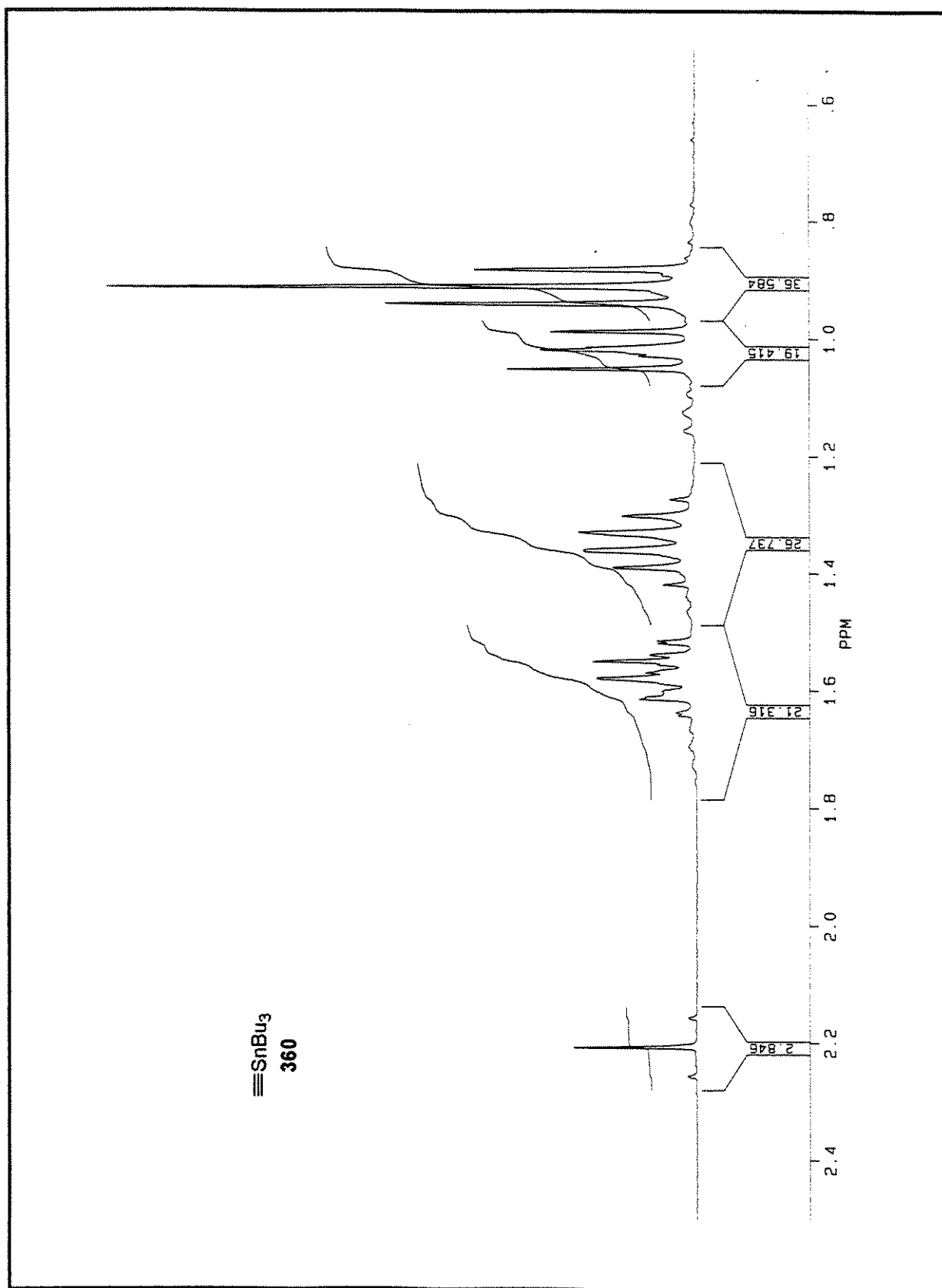
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) de (+)-**356a**

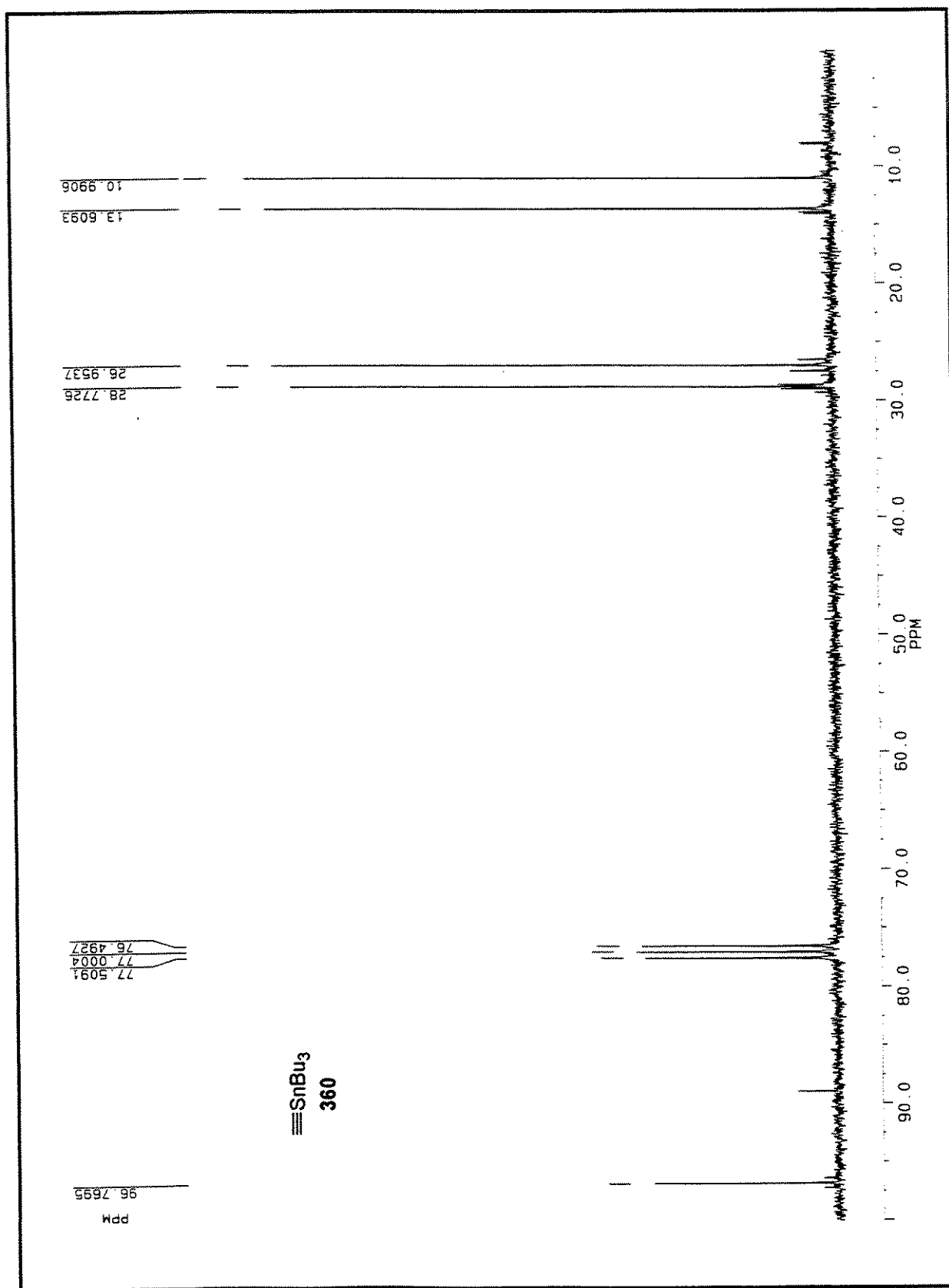
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz) de (+)-**356a**

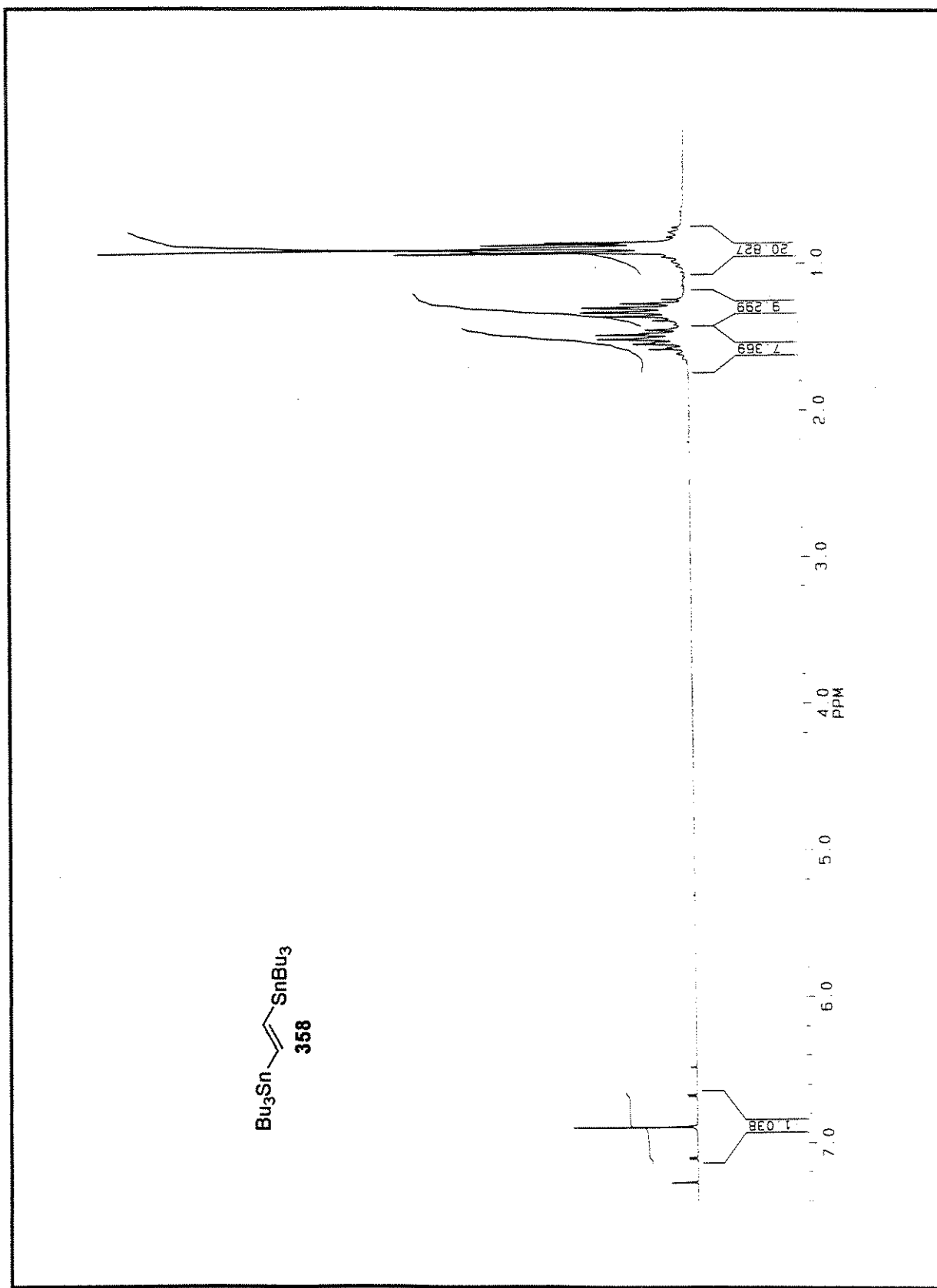


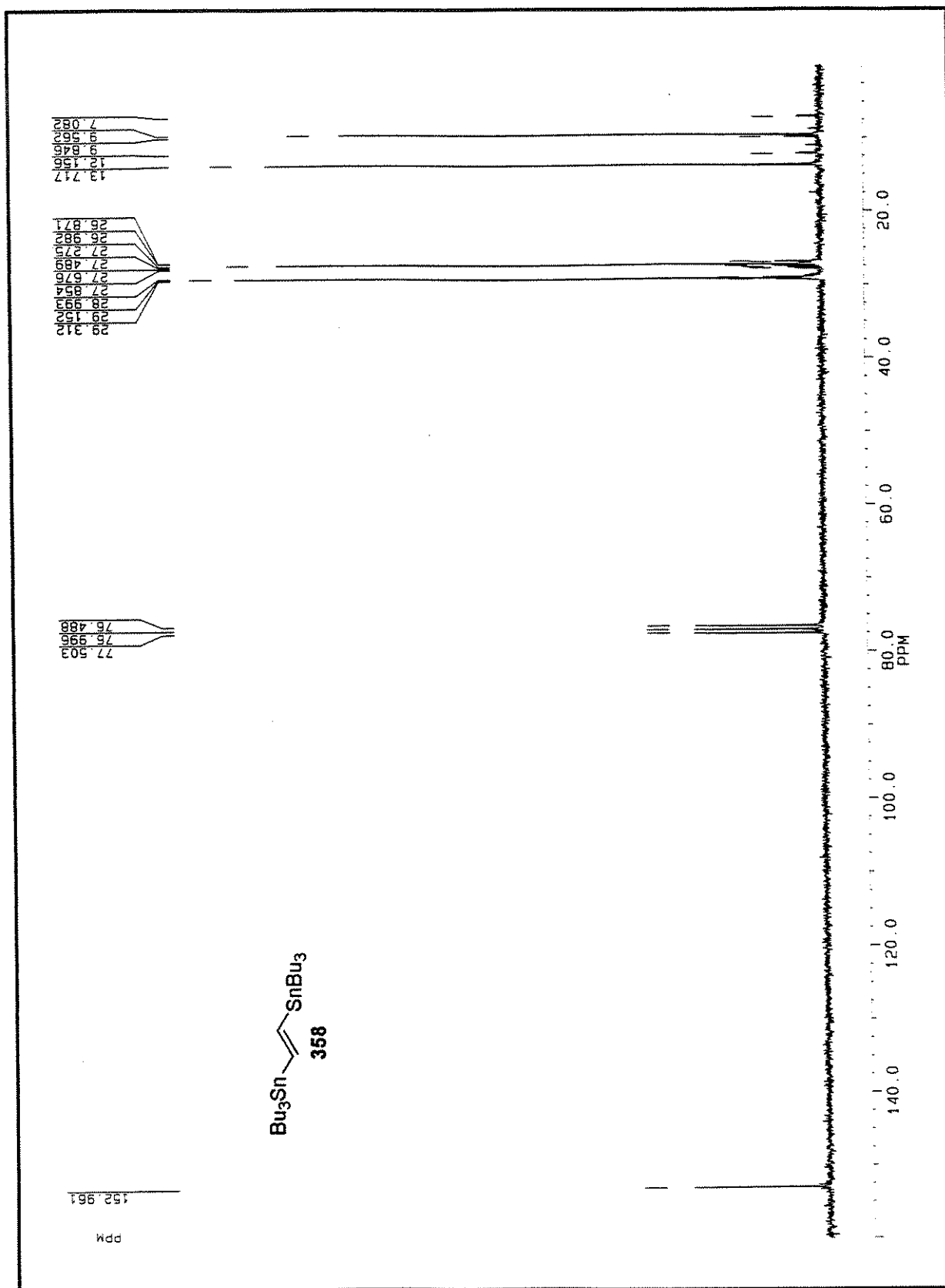
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) de (+)-**356b**

Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz) de (+)-**356b**

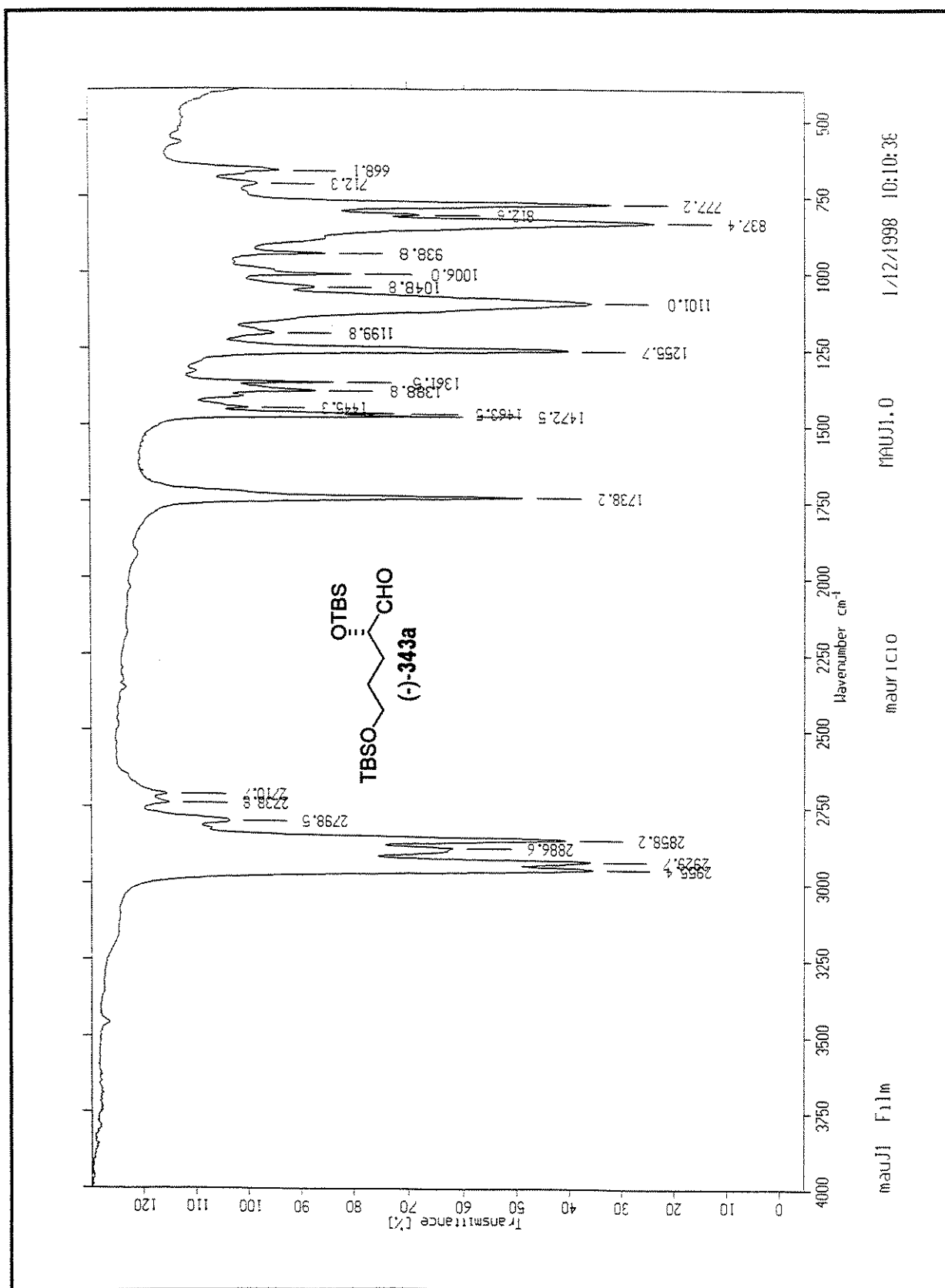


Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz) de 360

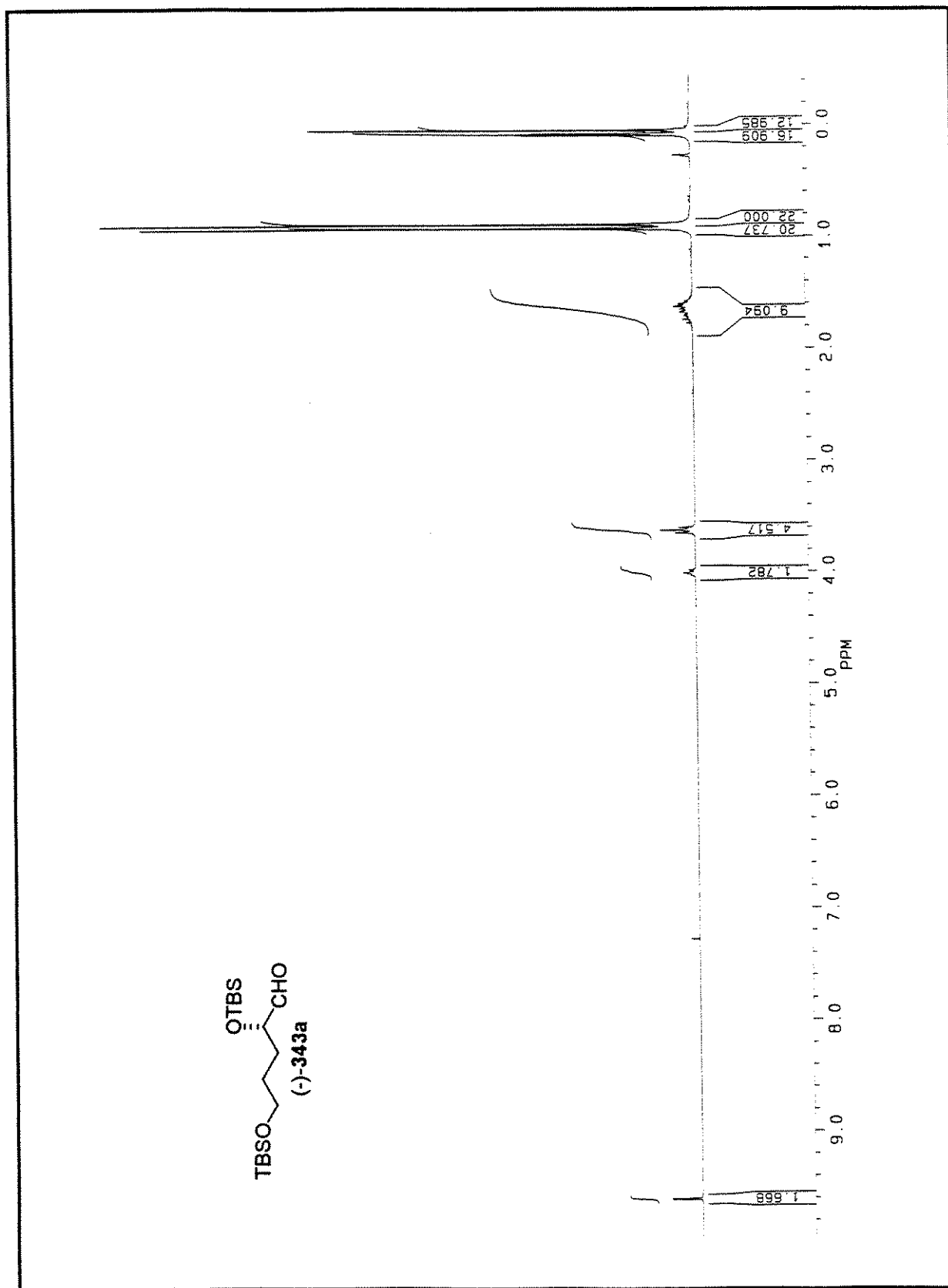


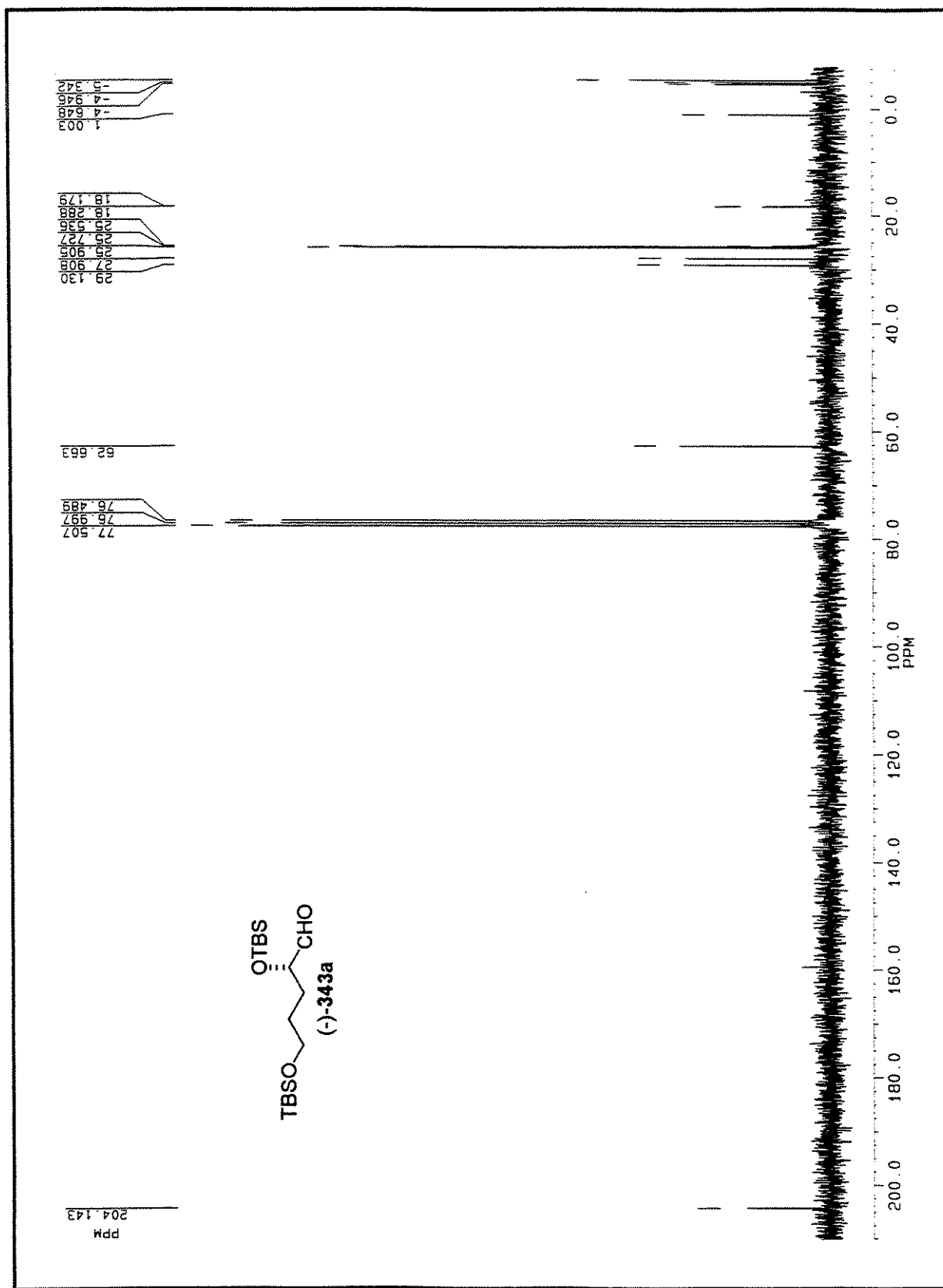


Spectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz) de **358**

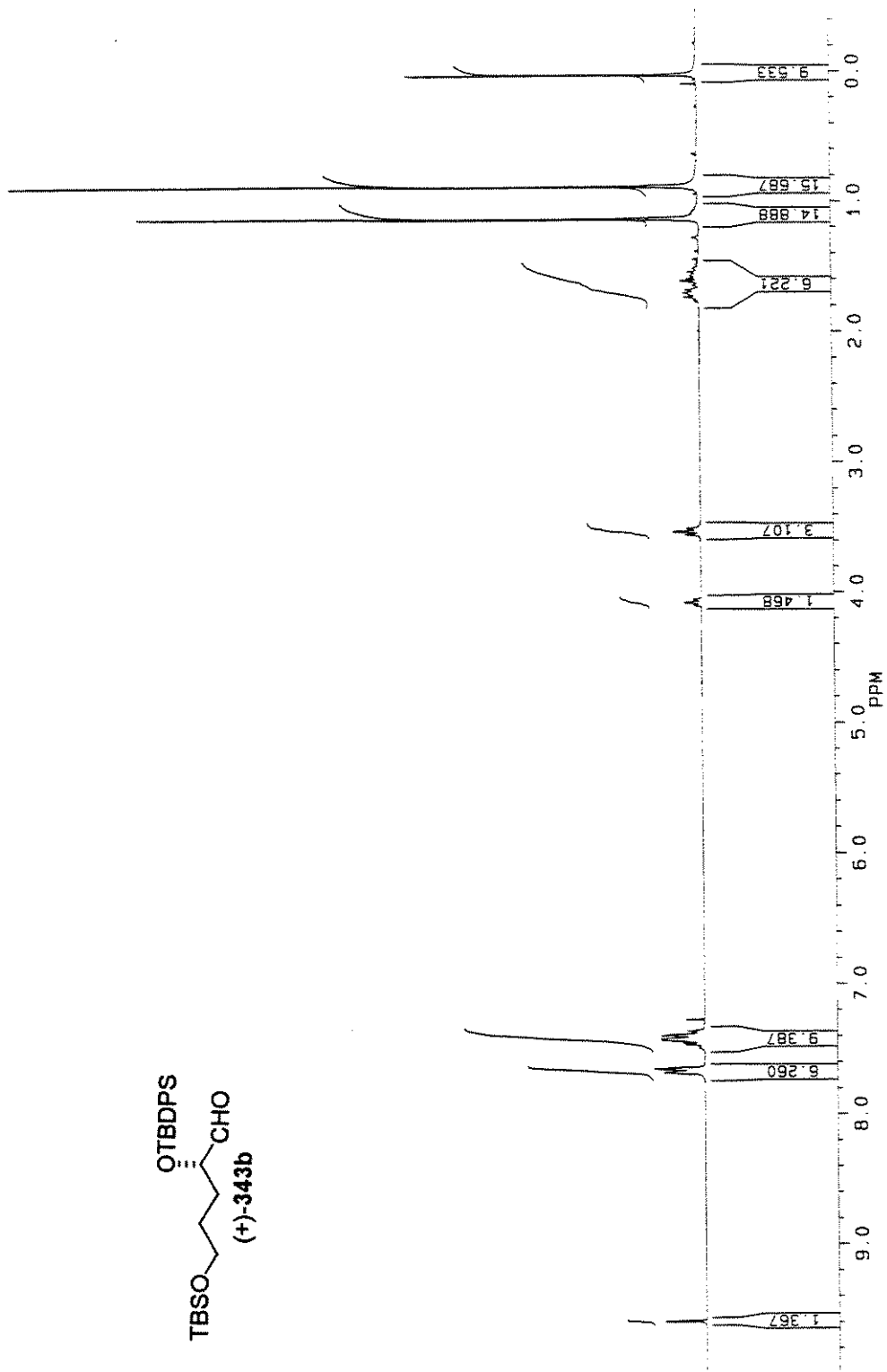


Espectro de IV de (-)-343a

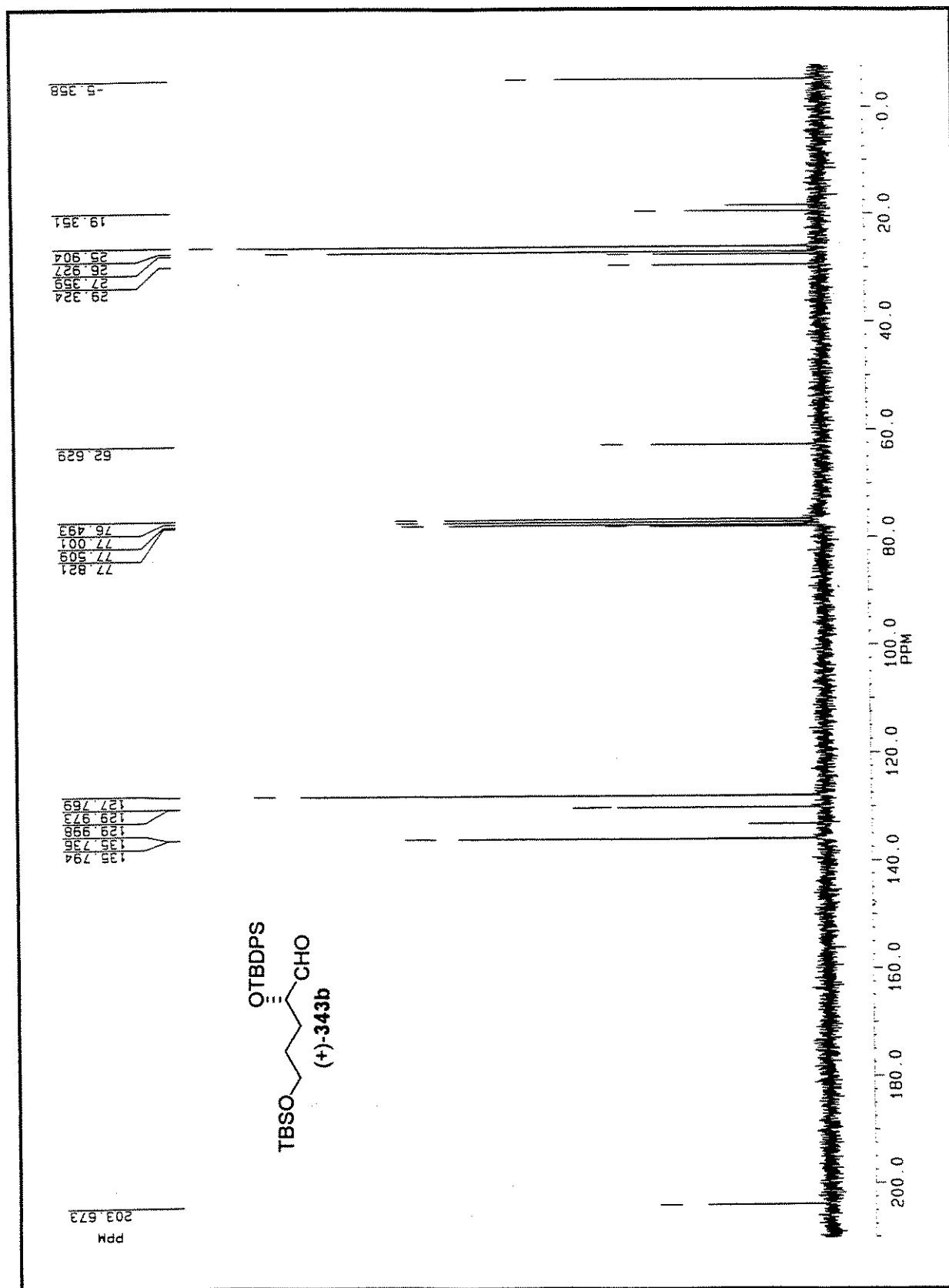
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) de (-)-343a

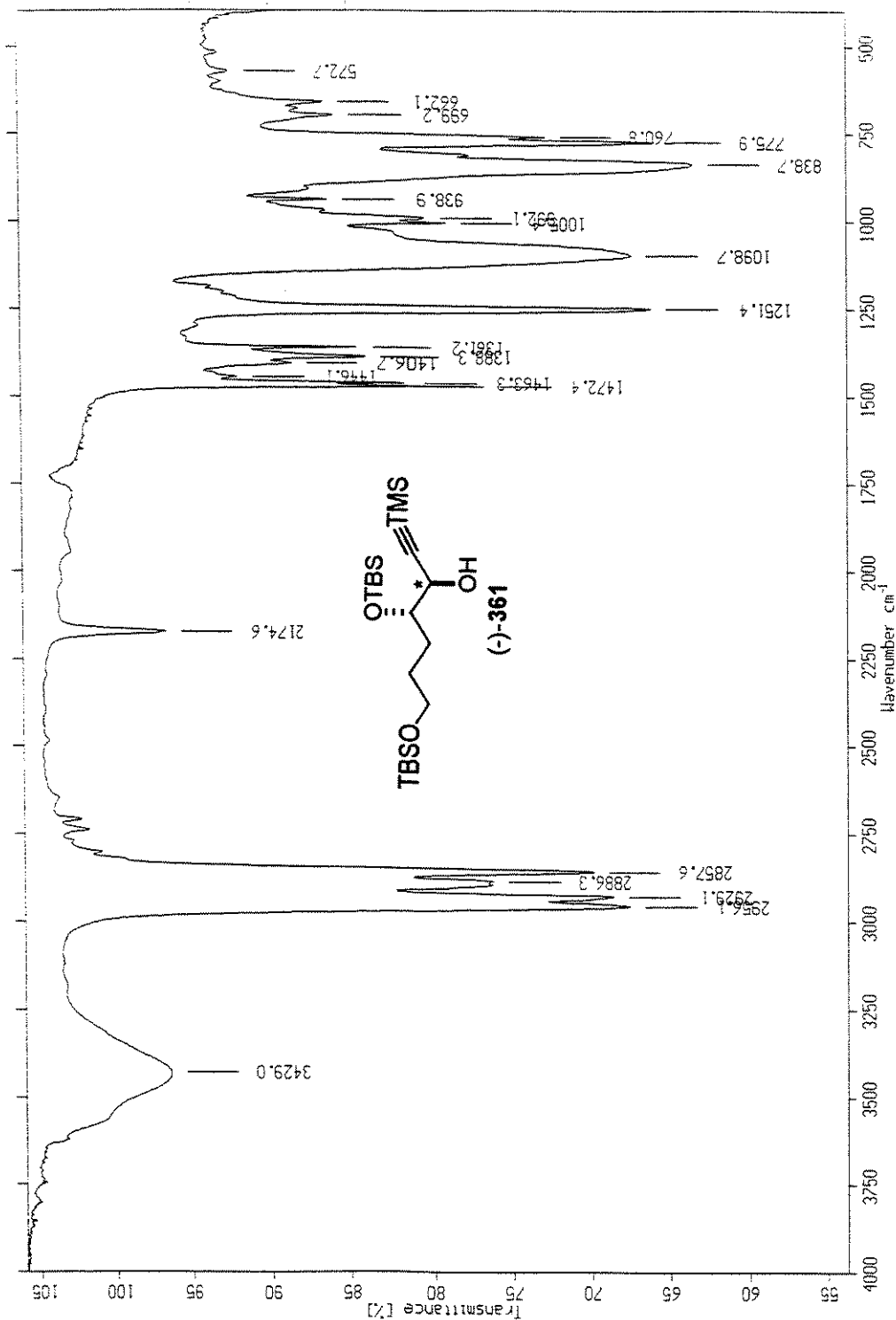
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 62.5 MHz) de (-)-343a





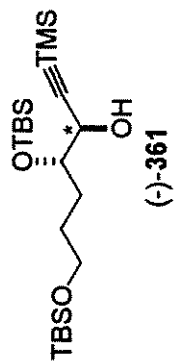
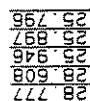
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) de (+)-**343b**





Espectro de IV de (-)-361

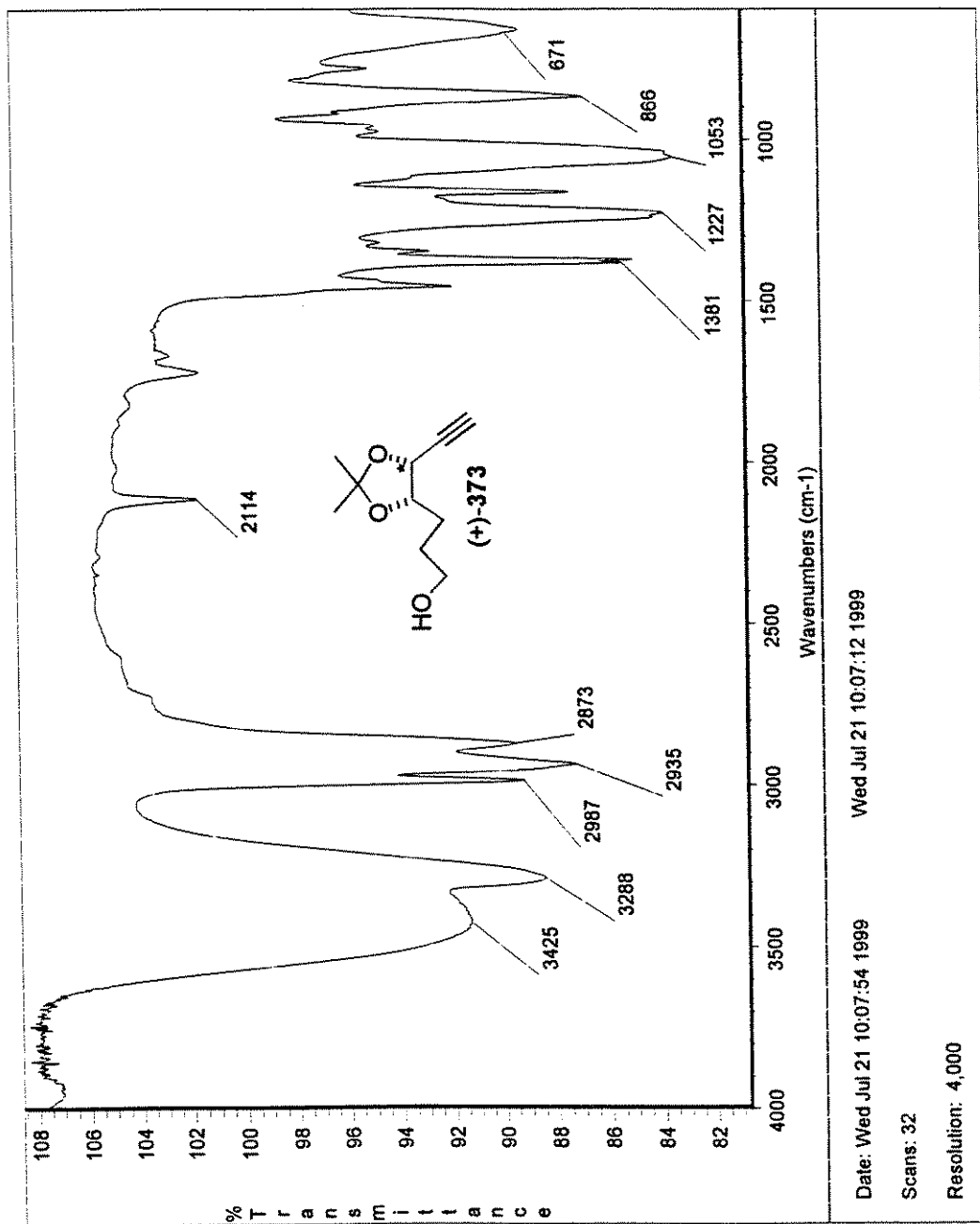
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) de (-)-**361**



Wdd

50.0 40.0 30.0 20.0 10.0 0.0
ppm

Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz) de (-)-361



Espectro de IV de (+)-373

Mauricio alcohol-ceta1 cdcl3 jun21mauh

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

INNOVA-500 "INNOVA500"

PULSE SEQUENCE

Pulse 76.7 degrees

Acq. time 4.000 sec

Width 6000 Hz

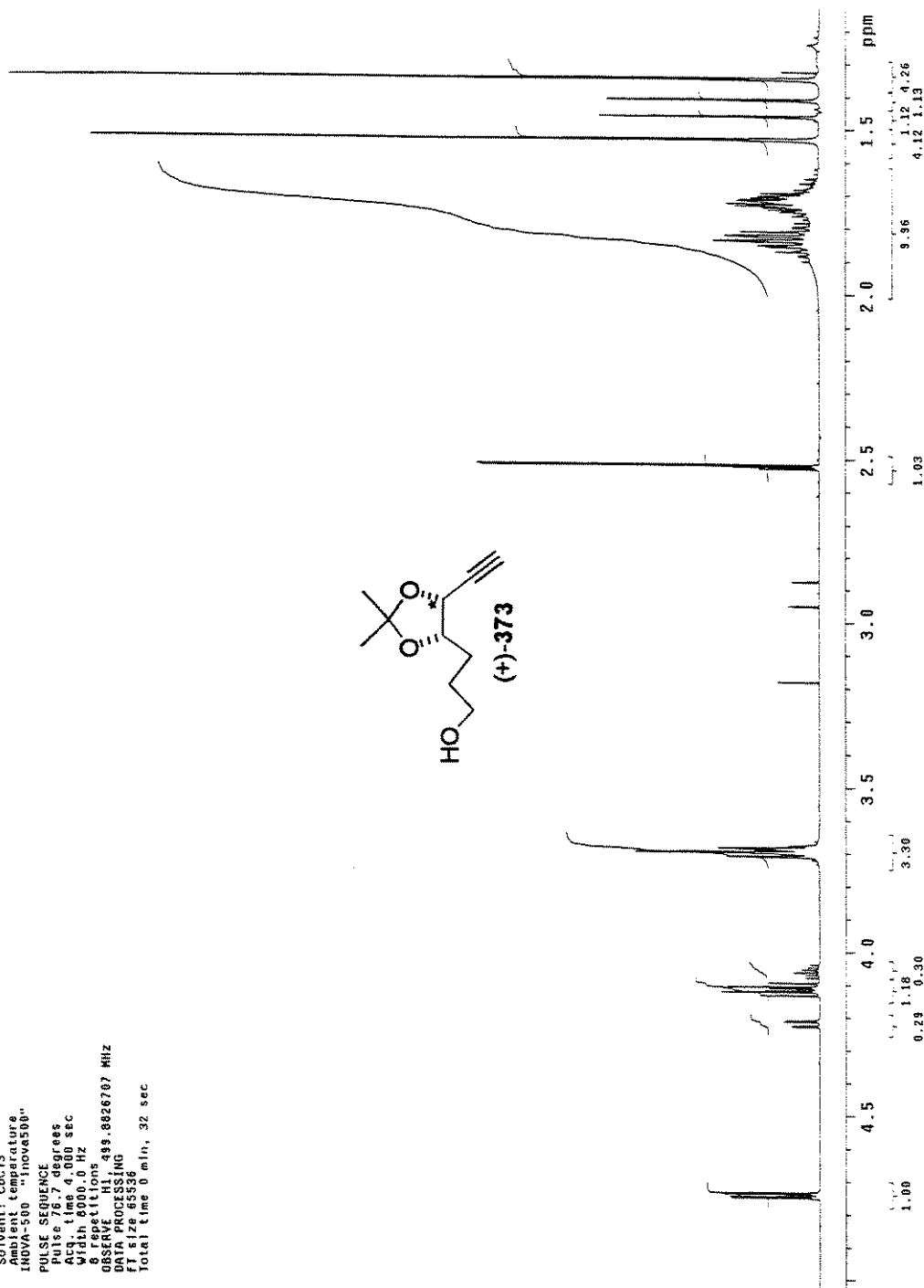
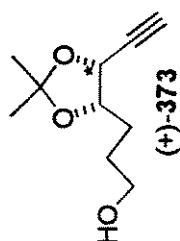
Offset 0.000 Hz

OBSERVE H1 499.8826707 MHz

DATA PROCESSING

FT size 65536

Total time 0 min, 32 sec



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de (+)-373

Mauricio alcool-catal cdc13 jun25auCYCLENDE

Pulse Sequence: cyclopo

Solvent: CDCl3

Temp: 300.2 K

File: 0255auCYCLENDE

INNOVA-500 "nmrhu"

Pulse Sequence: cyclopo

Relax: delay 4.000 sec

Pulse: 76.7 degrees

Mixing: 0.000 sec

Acq: time 4.000 sec

Width 8000.0 Hz

229 repetitions

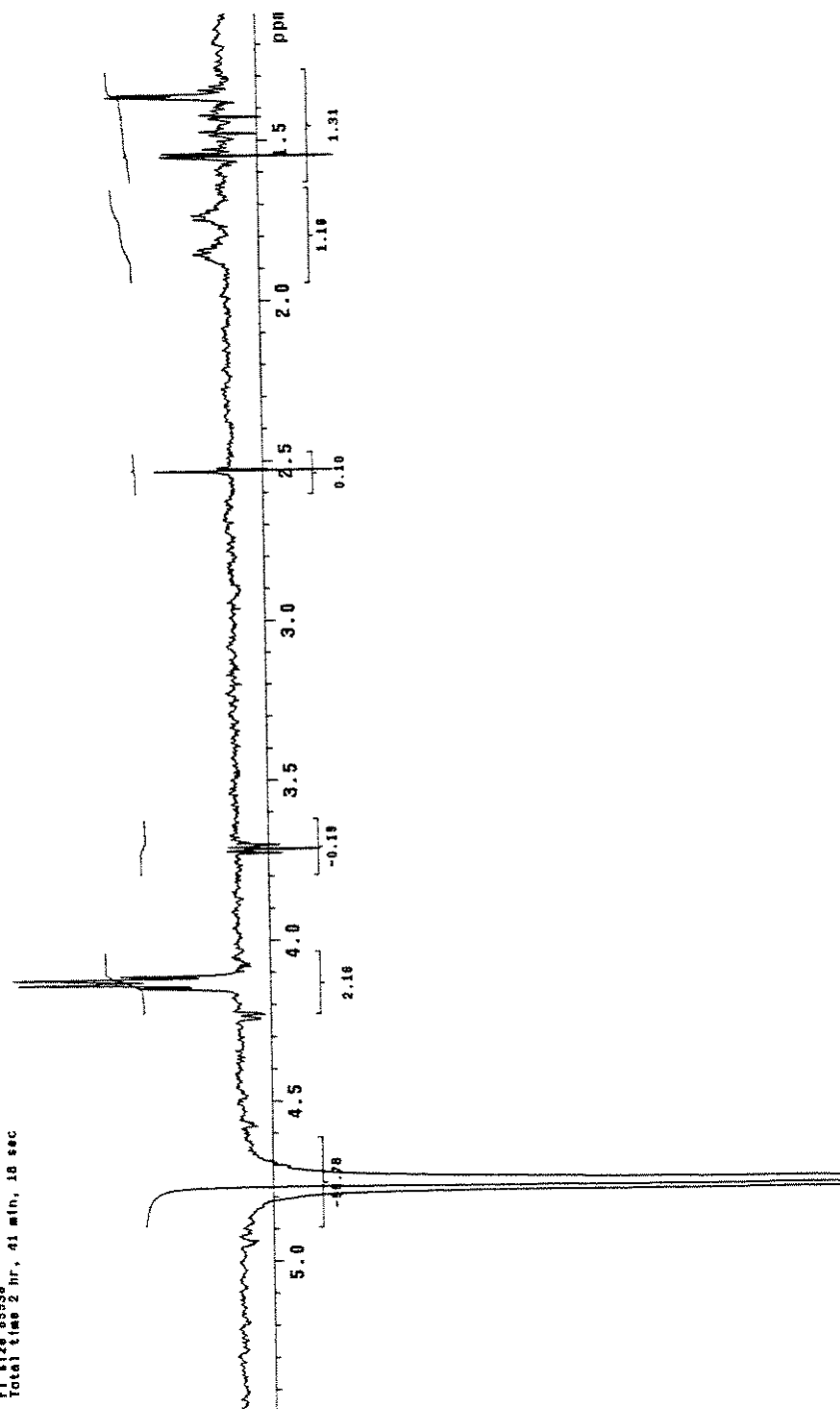
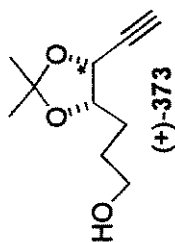
Q255 repetitions

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

Total time 2 hr, 41 min, 10 sec



Espectro de RMN ¹H (nOe diferencial) (CDCl₃, 500 MHz) de (+)-373

Mauricio alcohol-cetal cdcl3 jun21mauc

Pulse Sequence: e2pu1

Solvent: CDCl3

Amplifier: 14-87

File: jun21mauc

NOVA-500 "narsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 32051.3 Hz

1H frequency 400.146 MHz

13C frequency 125.8956002 MHz

DECOUPLE 1H 439.8831832 MHz

Power 30 dB

continuously on

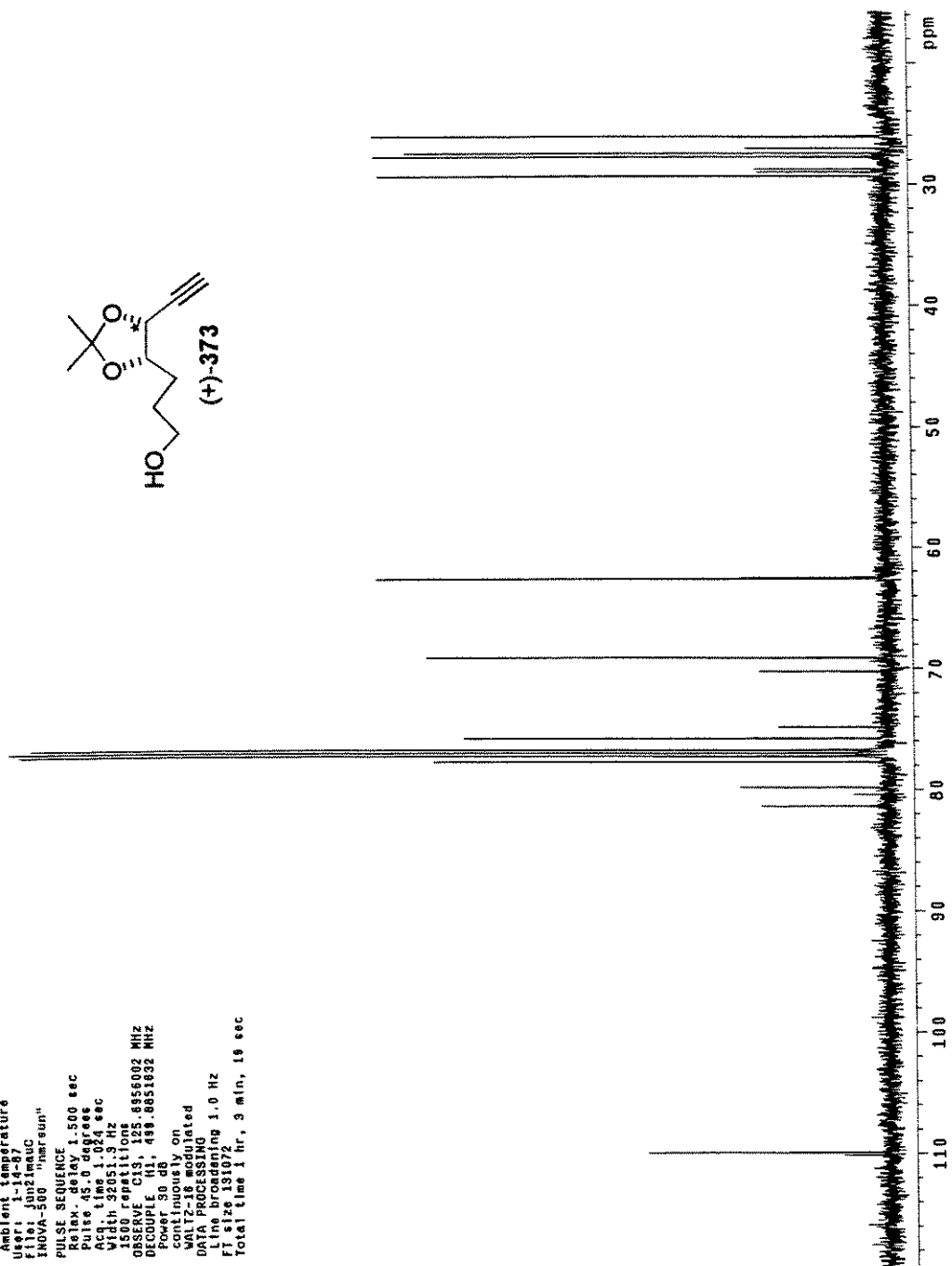
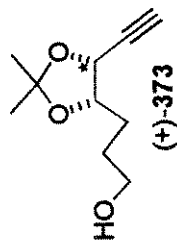
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

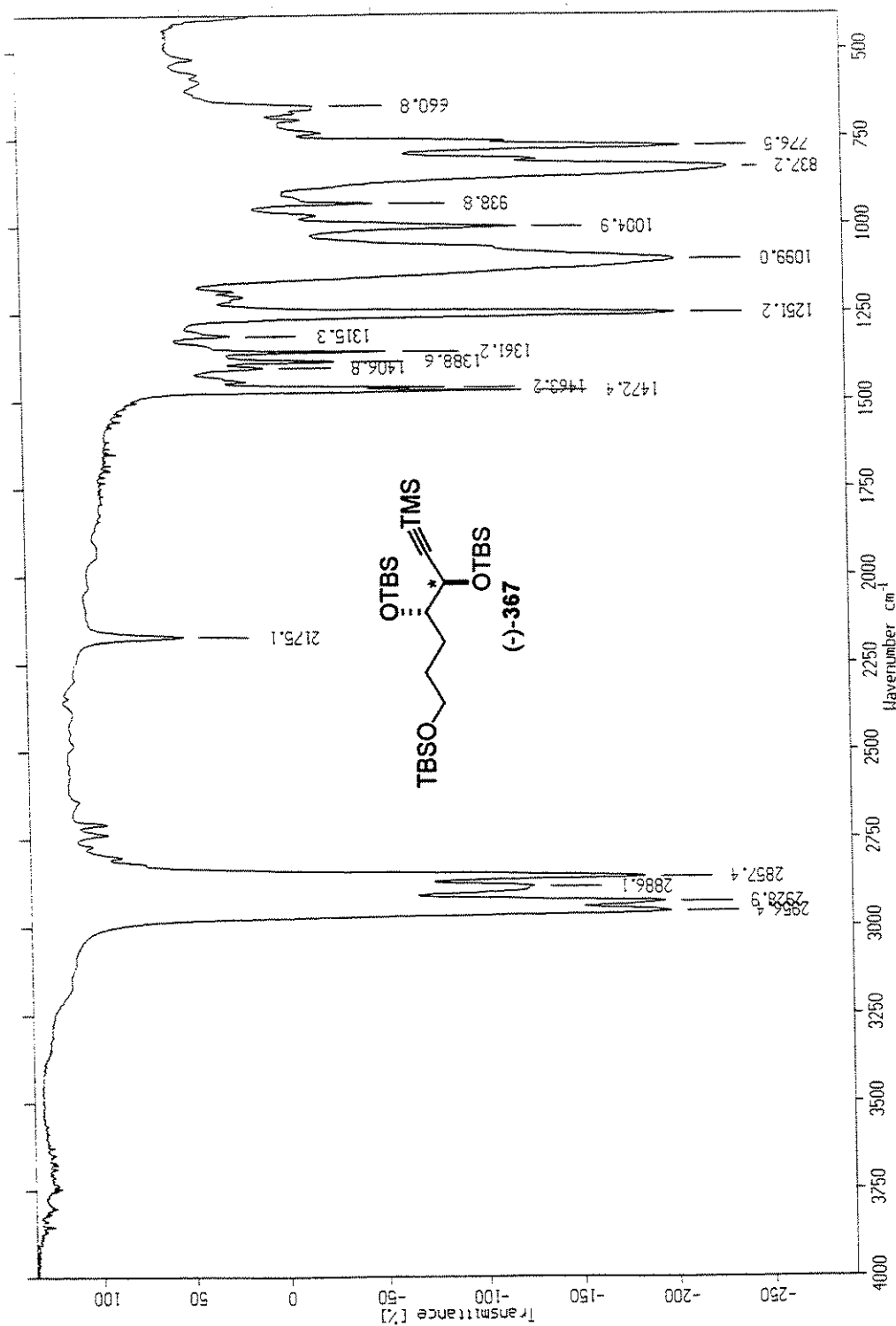
Time processing 1.0 Hz

F1 time 13.072

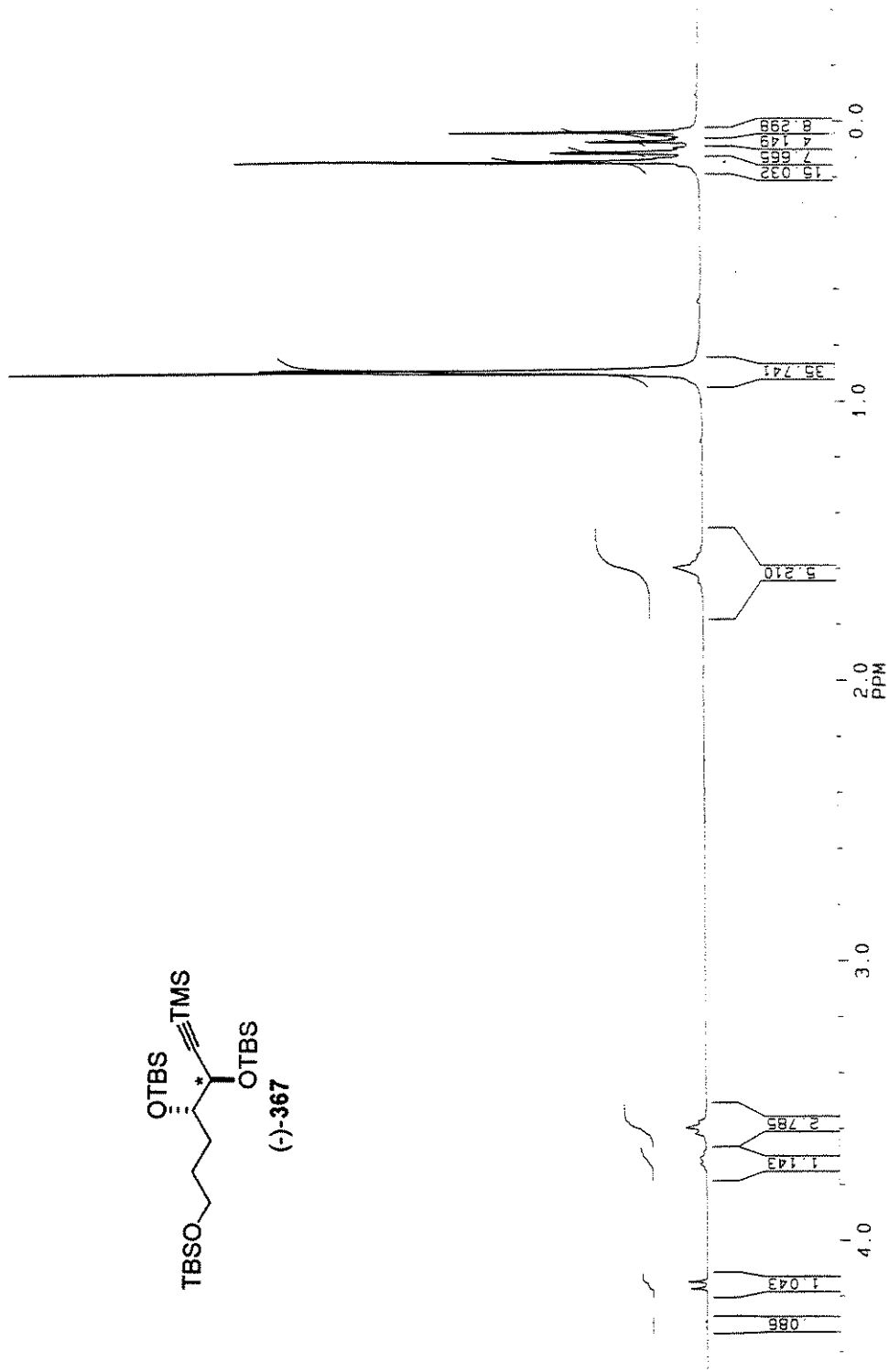
Total time 1 hr, 3 min, 19 sec



Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) de (+)-373

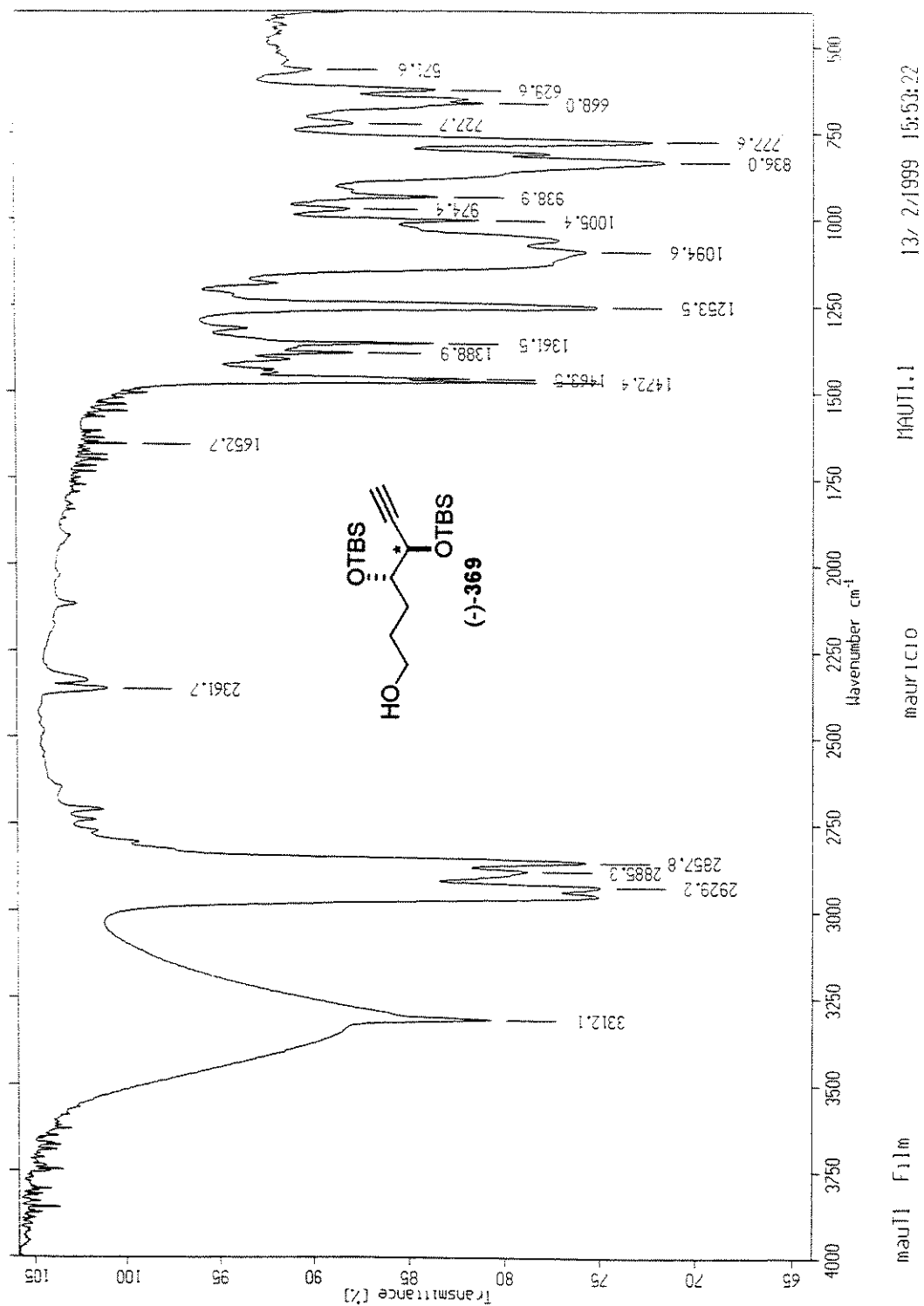


Espectro de IV de (-)-367

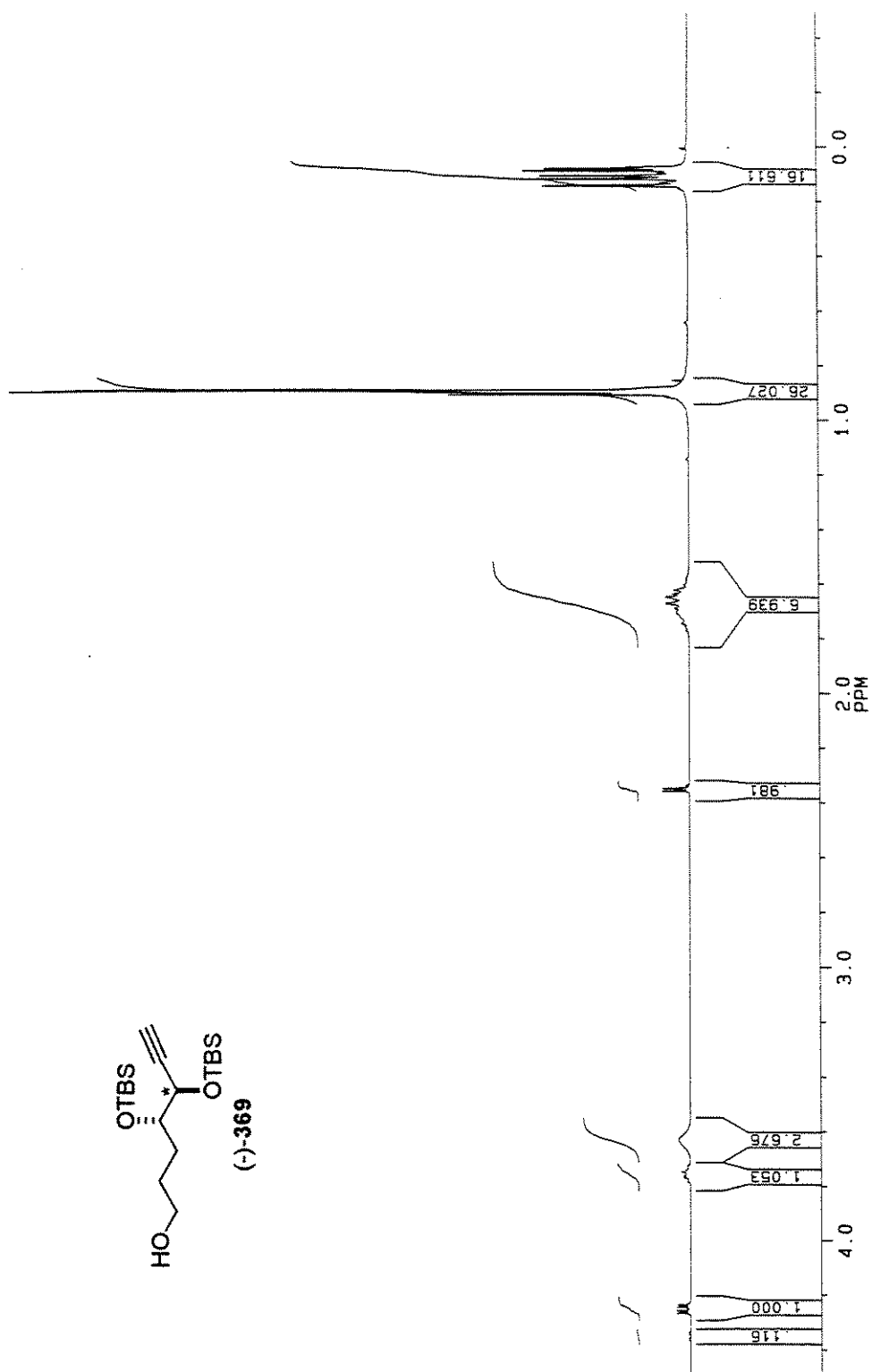


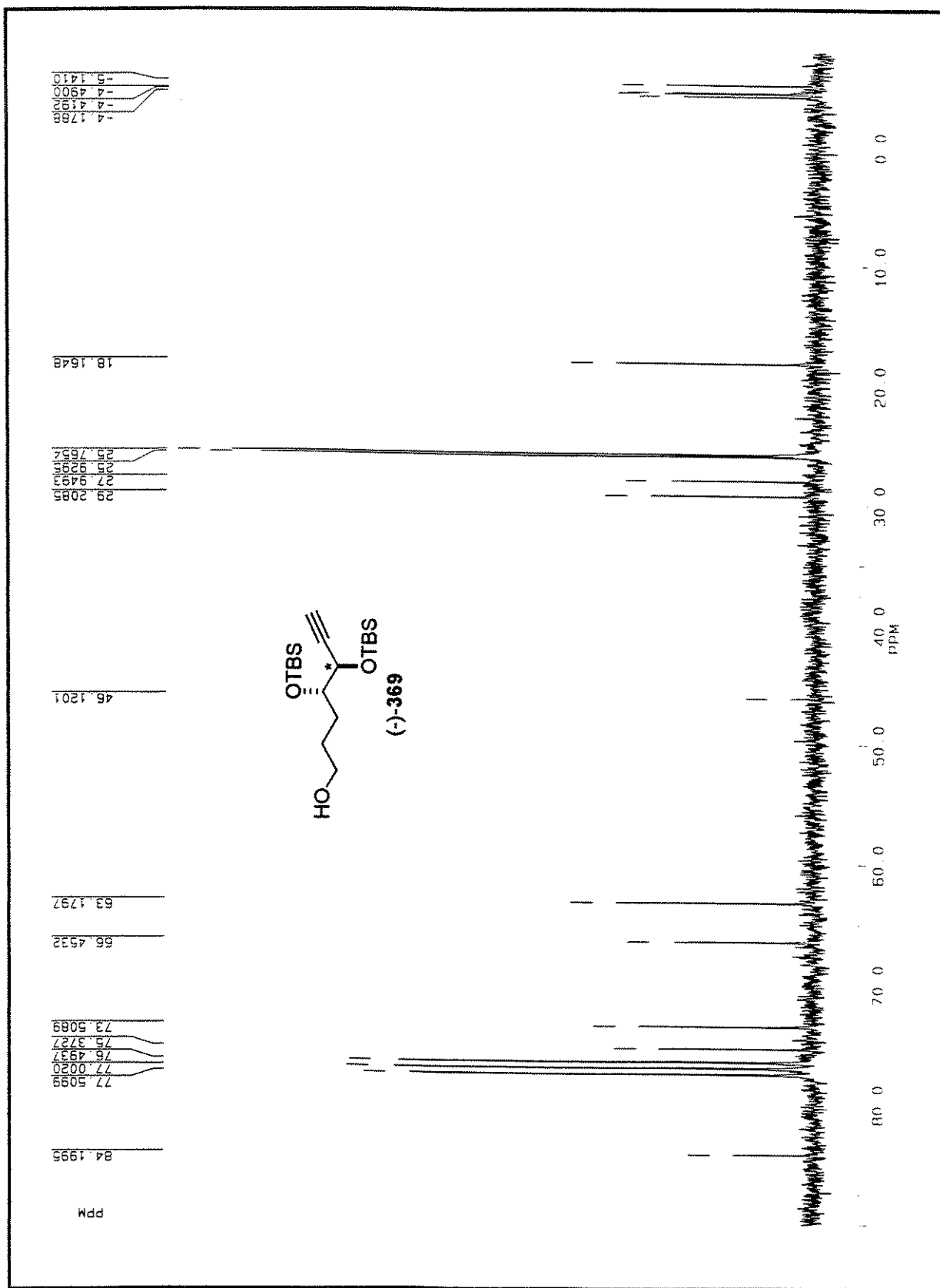
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) de (-)-367

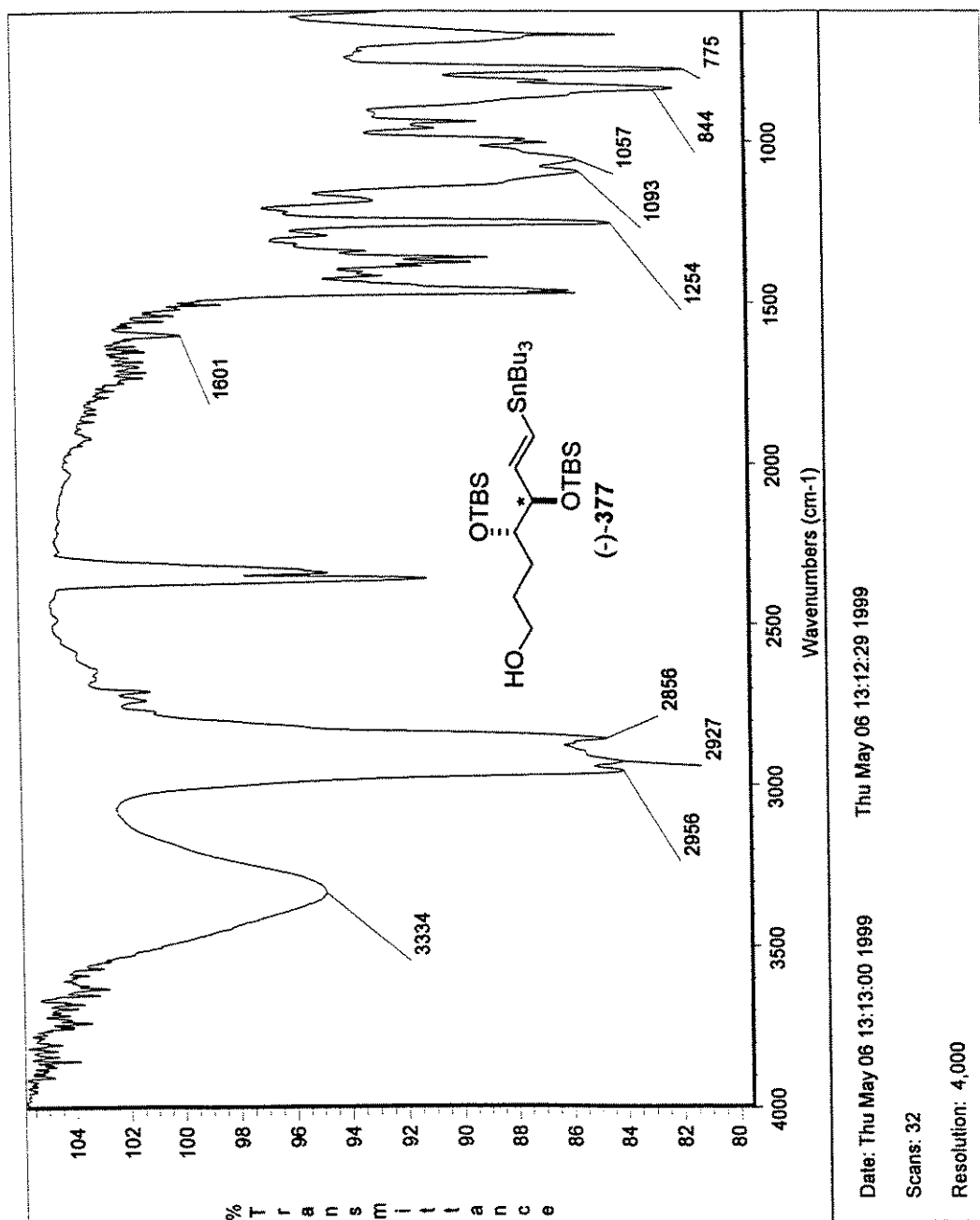
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz) de (-)-**367**



Espectro de IV de (-)-369

Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz) de (-)-369

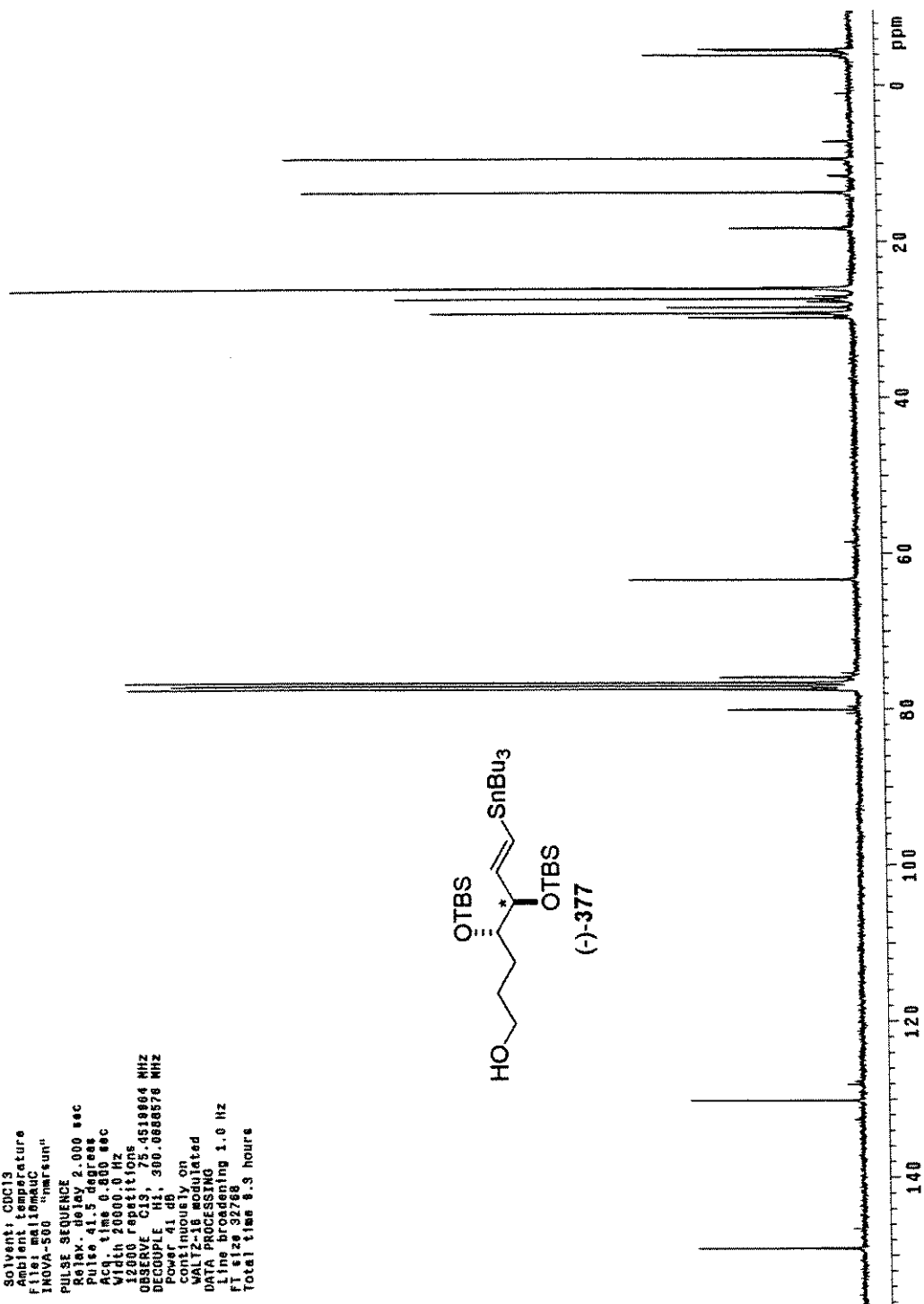
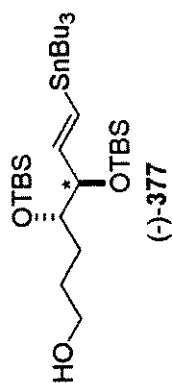
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz) de (-)-369



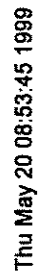
Espectro de IV de (-)-377

Mauricio Estanana-75P mal18mauC

Pulse Sequence: szpul
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 File: mal18mauC
 INOVA-500 "marsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 41.5 degree
 Acq. time 0.880 sec
 Width 20000.0 Hz
 12000 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4519964 MHz
 DECOUPLE H1, 360.0686576 MHz
 Power 11.00
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 32768
 Total time 8.5 hours



Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de (-)-377

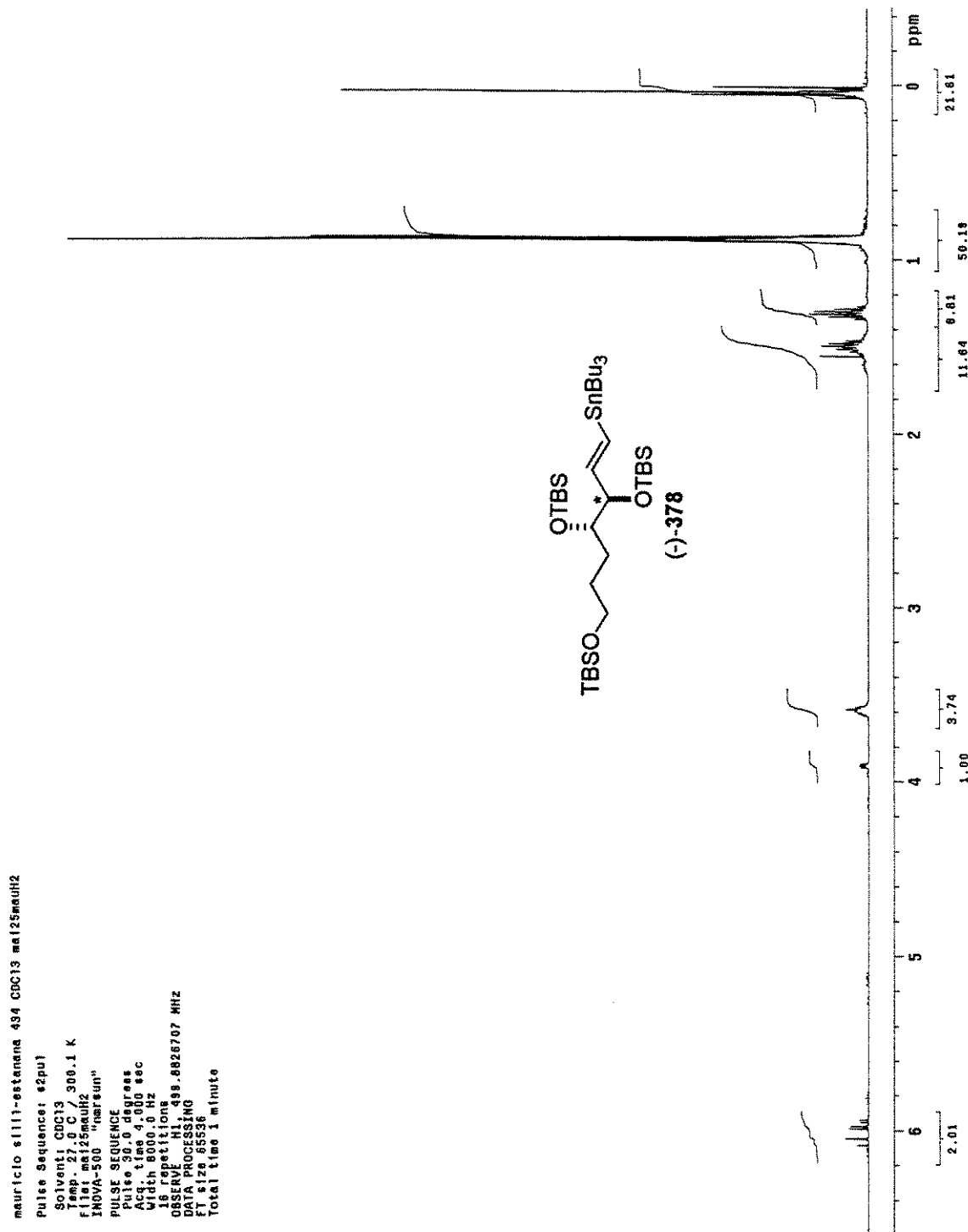


Date: Thu May 20 08:54:27 1999

Scans: 32

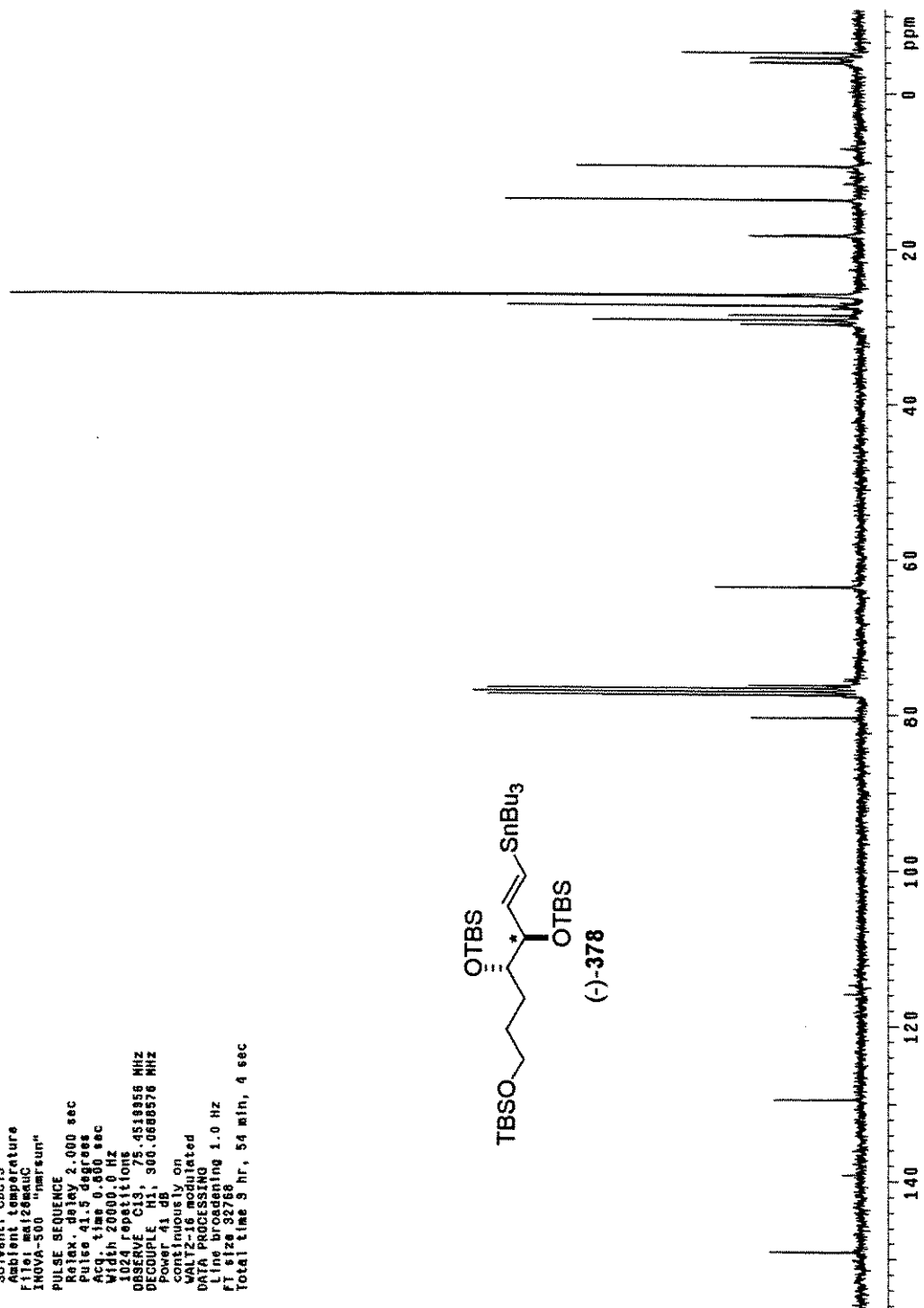
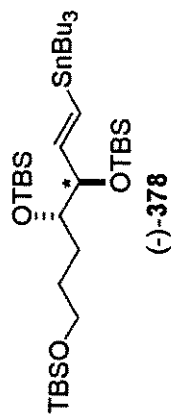
Resolution: 4,000

Espectro de IV de (-)-378

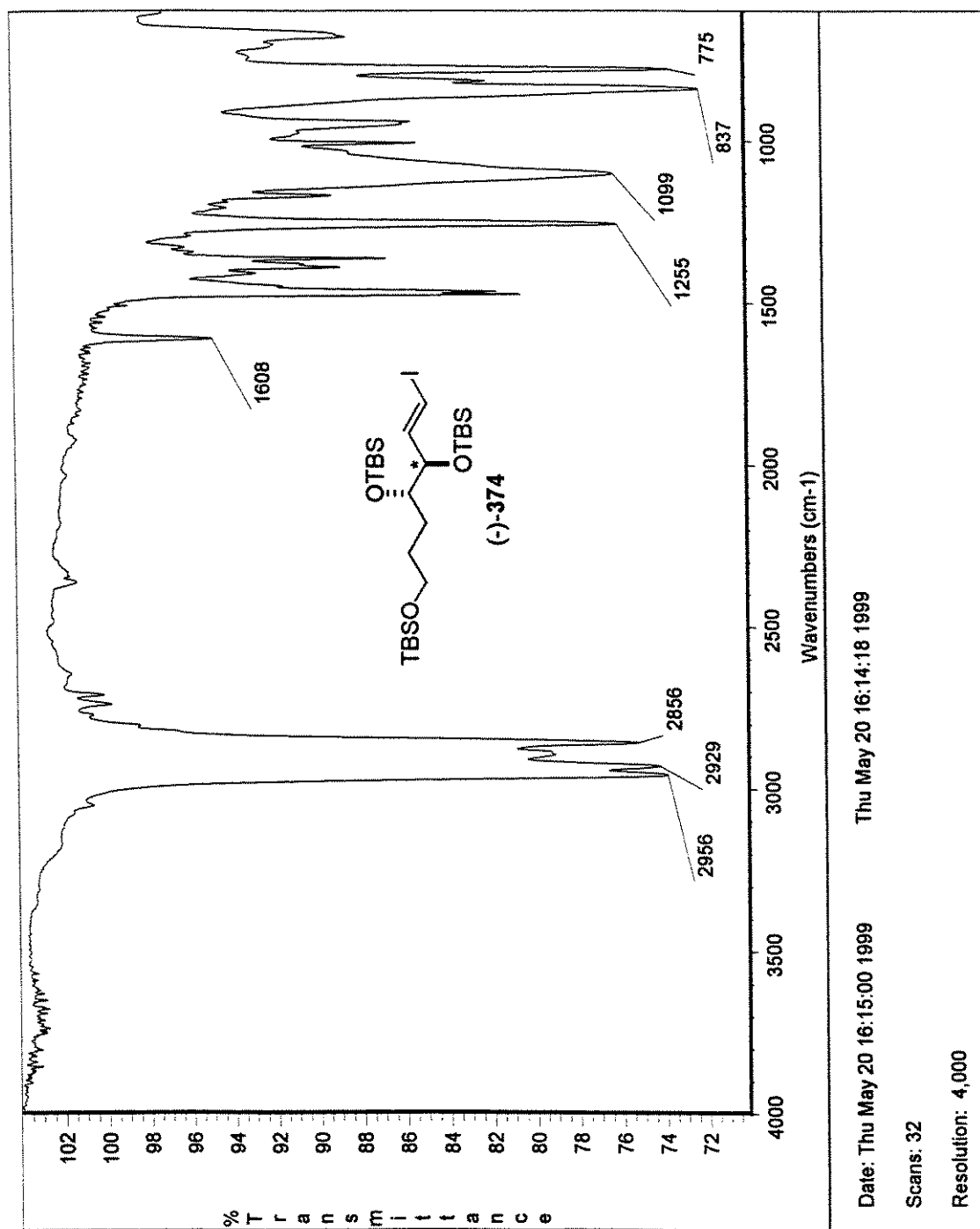


Mauricio s1111 estanana 13c/cdcl3 ma128mauc

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: ma128mauc
 INOVA-500 "marsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax, delay 2.000 sec
 Pulse 41.5 degrees
 Acq. time 0.600 sec
 Width 20000.0 Hz
 1024/Repetitions 451056 MHz
 OBSERVE CH3, 75.418056 MHz
 DECOUPLE CH1, 300.0080576 MHz
 Power 41 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 9 hr, 54 min, 4 sec



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de (-)-378



pulse Sequence: s2put

Solvent: CDCl₃

Temp. 27.0 C / 300.1 K

INNOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE

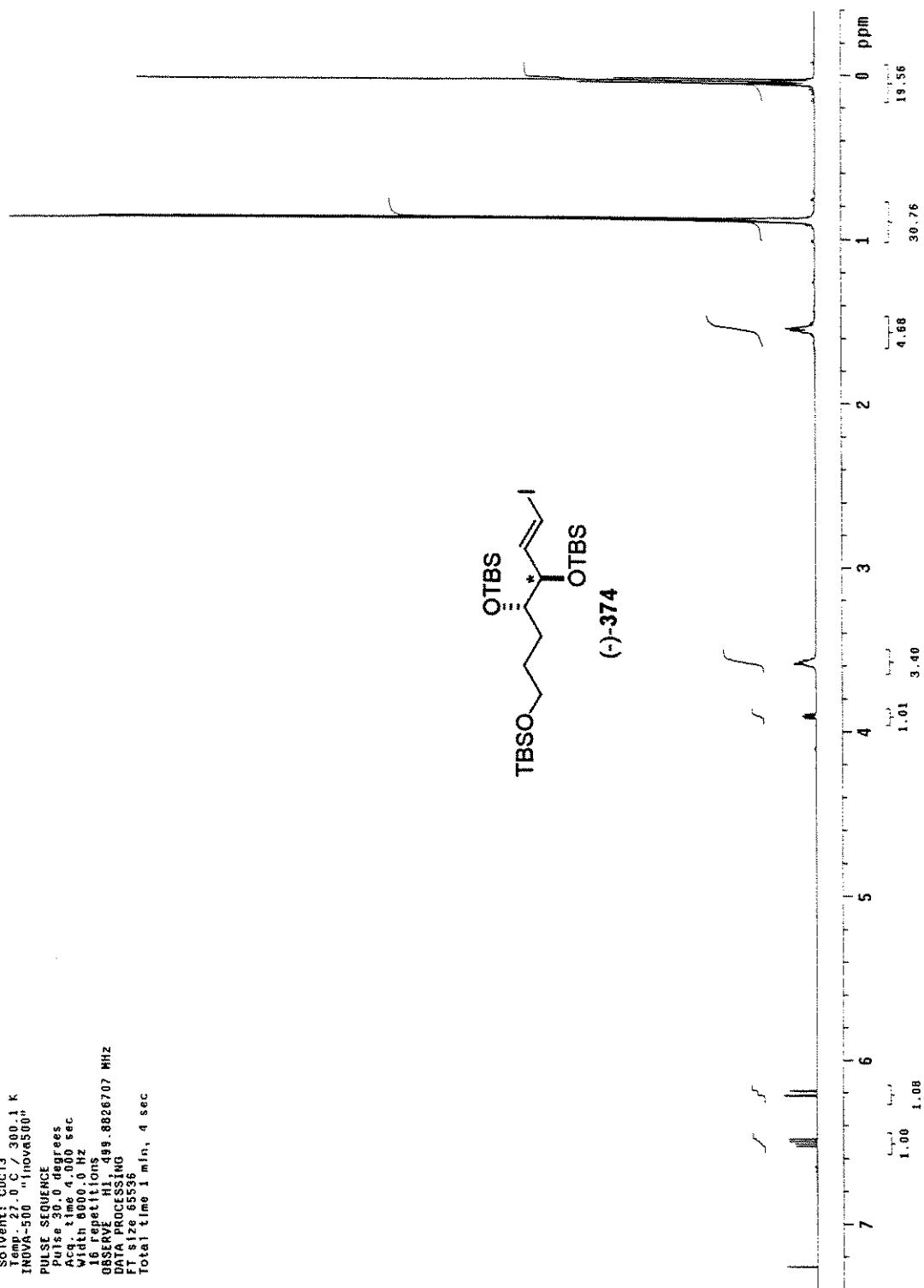
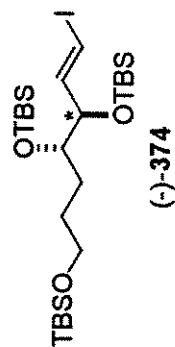
Pulse 30.0 degrees
Acq. time 4.00 sec

Acq. time 4.000
Width 8000.0 Hz

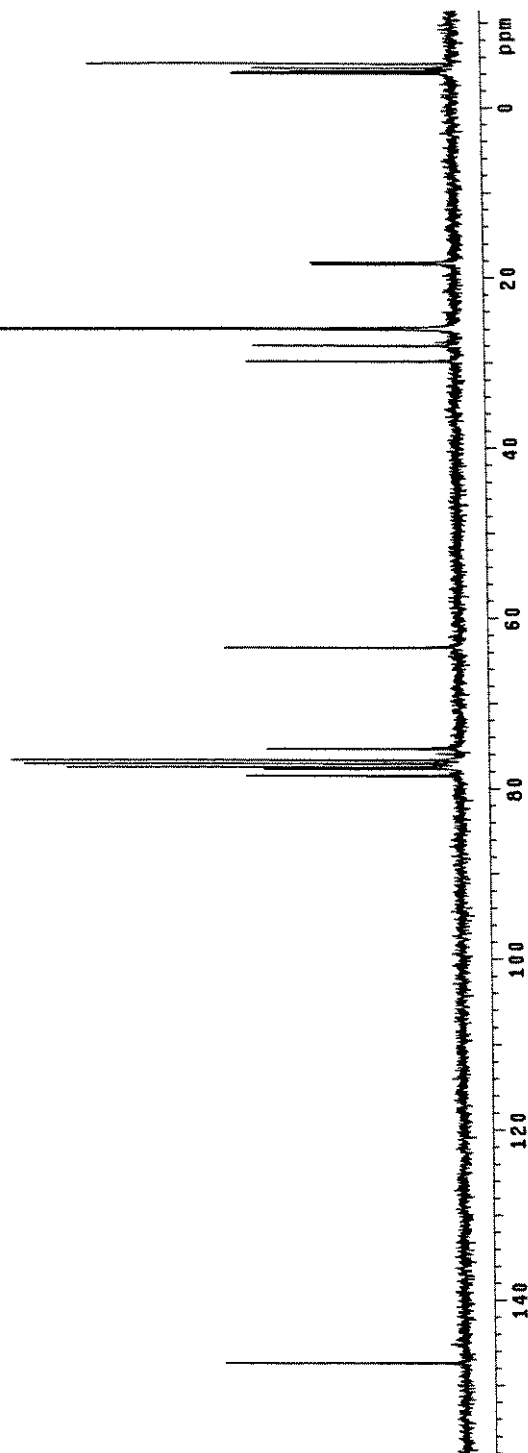
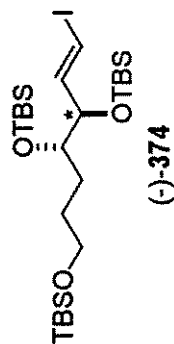
16 repetitions

OBSERVE HI, 499.8826707 MHZ

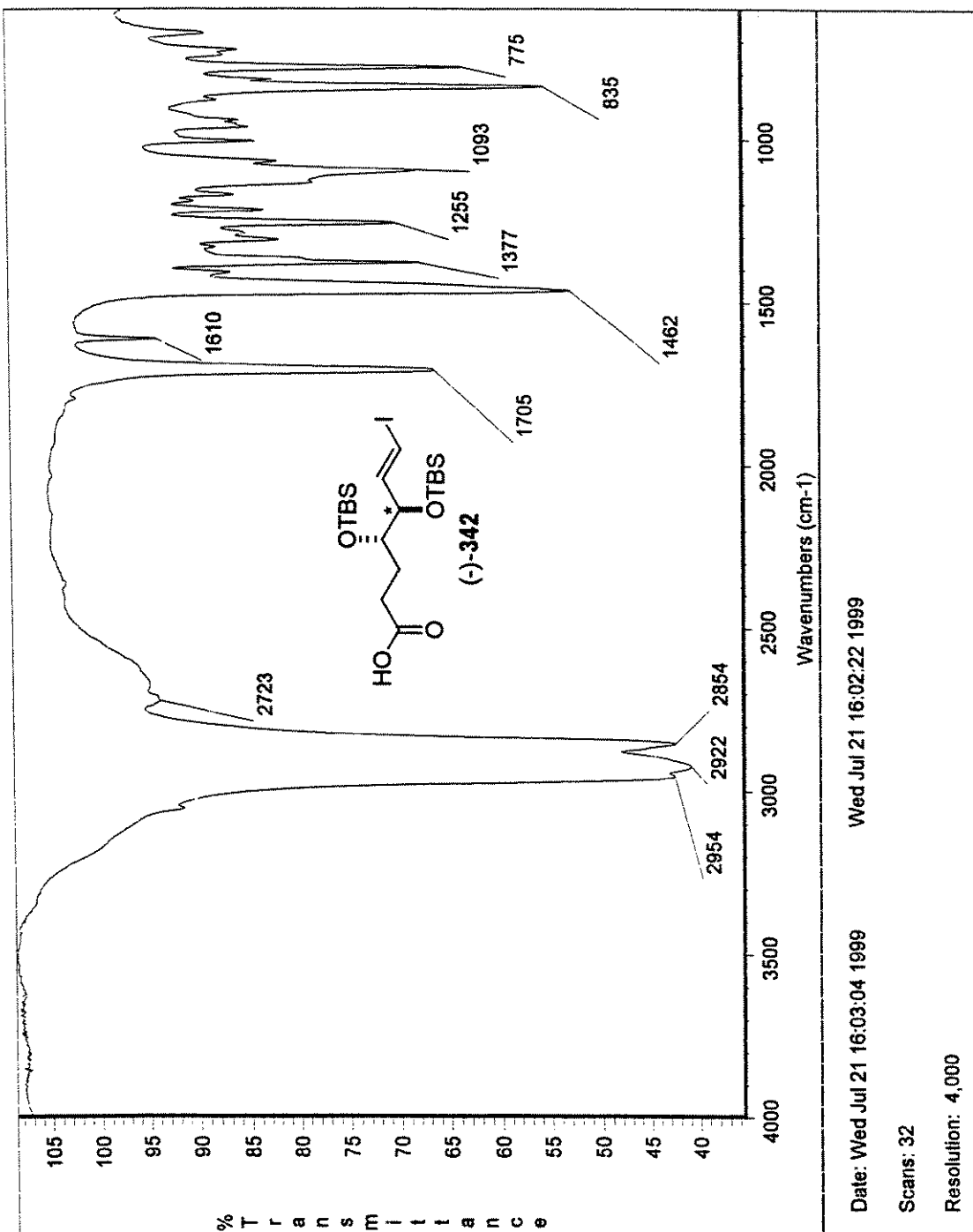
DATA PROCESSING
FT 8178 65536

File size 65536
Total time 1 min, 4 sec

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de (-)-374



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de (-)-374



Espectro de IV de (-)-342

Mauricio Acido 442 cdc13 Jun11mavH1

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: Jun11mavH1

INOVA-500 "narsun"

PULSE SEQUENCE

Pulse 28.2 degrees

Acq. time 4.080 sec

Width 8000.0 Hz

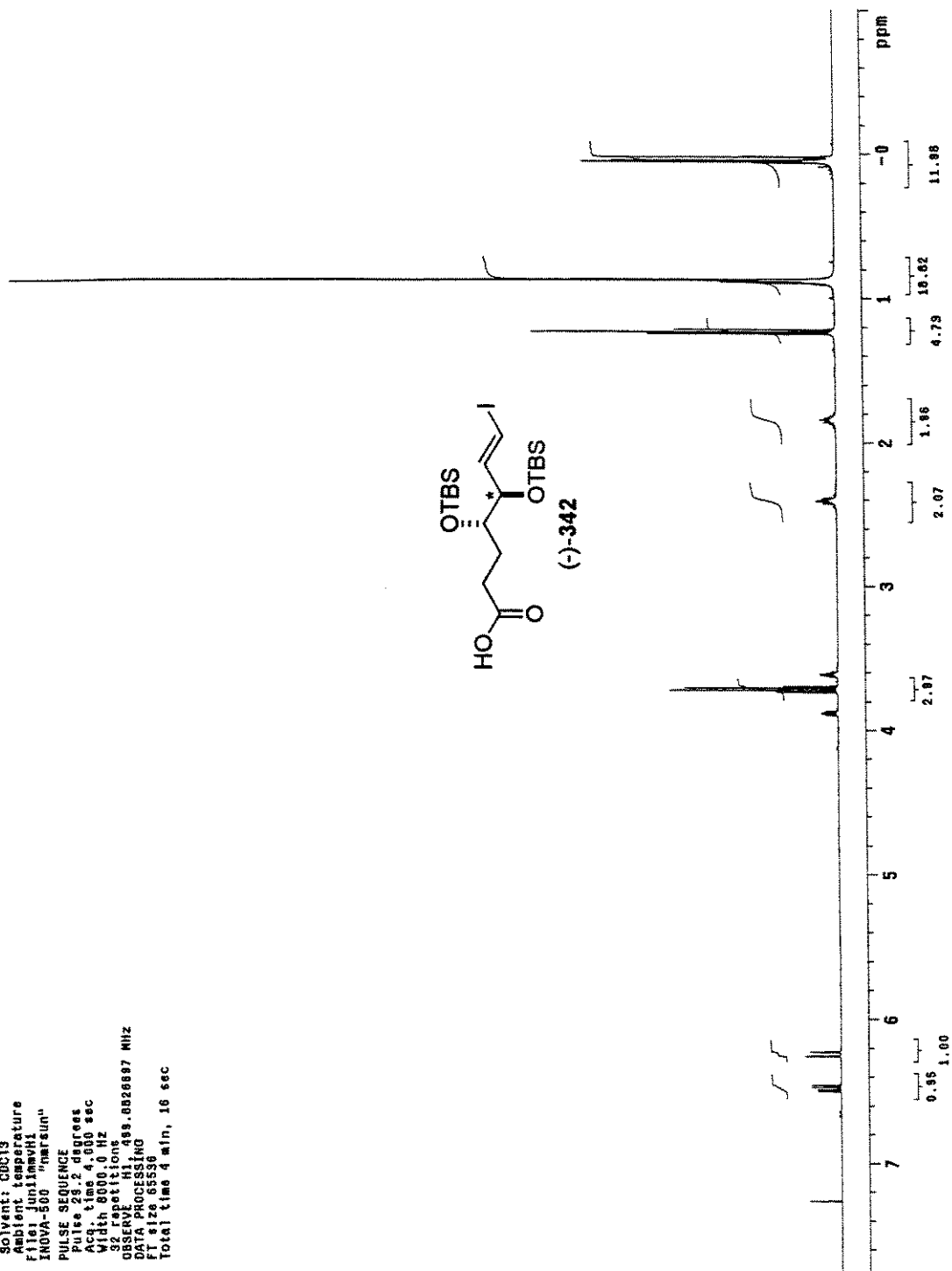
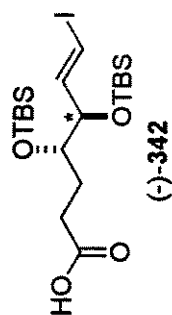
32 repetitions

OBSERVE H1: 499.8826897 MHz

DATA PROCESSING

F1 size 65536

Total time 4 min, 16 sec



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (-)-342

Mauricio AC100-442 Jun17mauc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: Jun17mauc

INOVA-500 "nmrsum"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 41.5 degrees

Acq. time 0.800 sec

Waltz 2000.0 Hz

Waltz 451990 MHz

OBSERVE C13, 75

DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz

Power 41 dB

continuously on

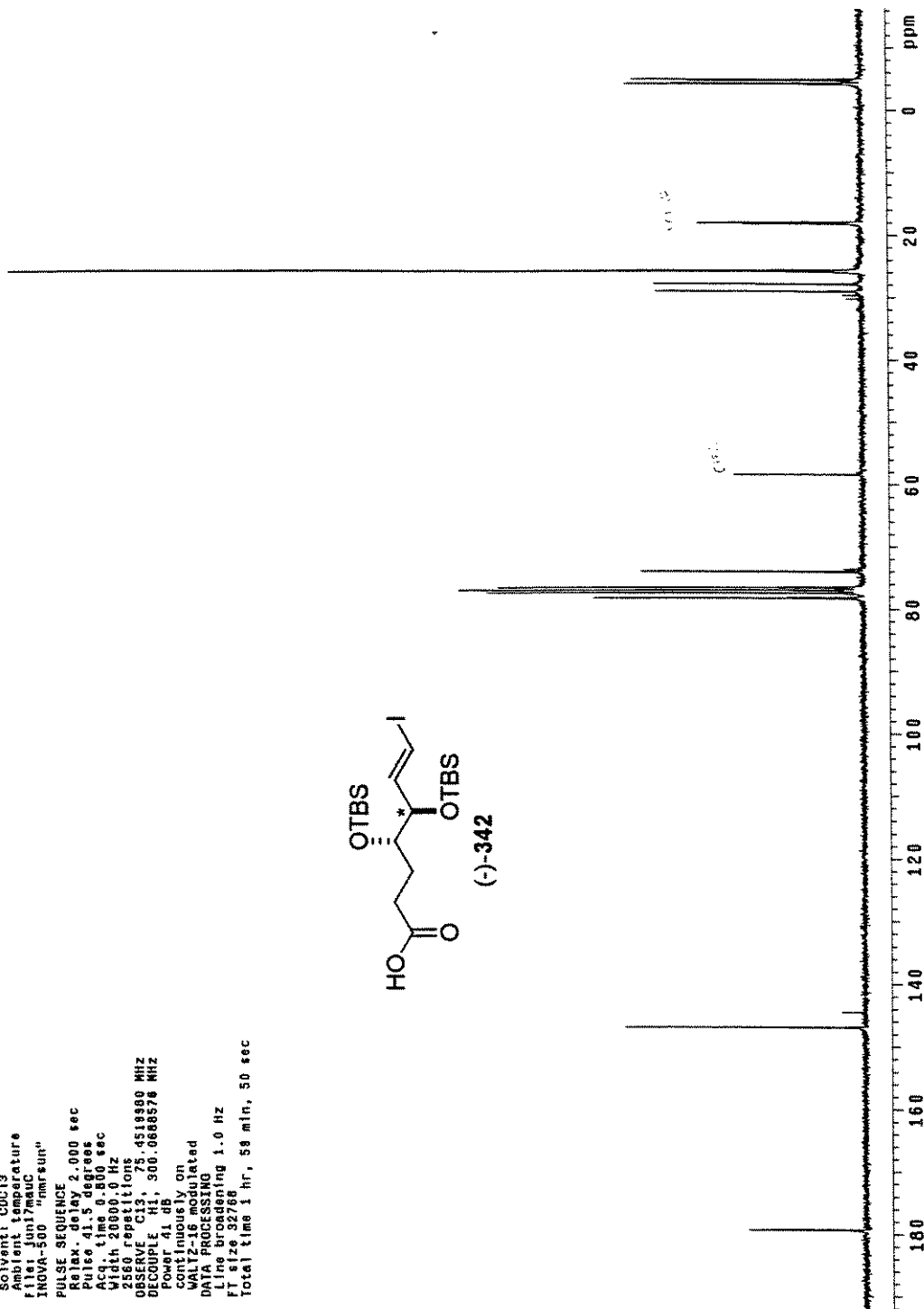
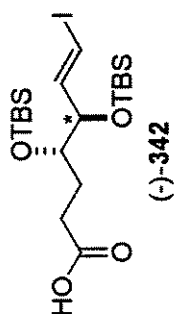
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

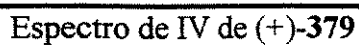
Line broadening 1.0 Hz

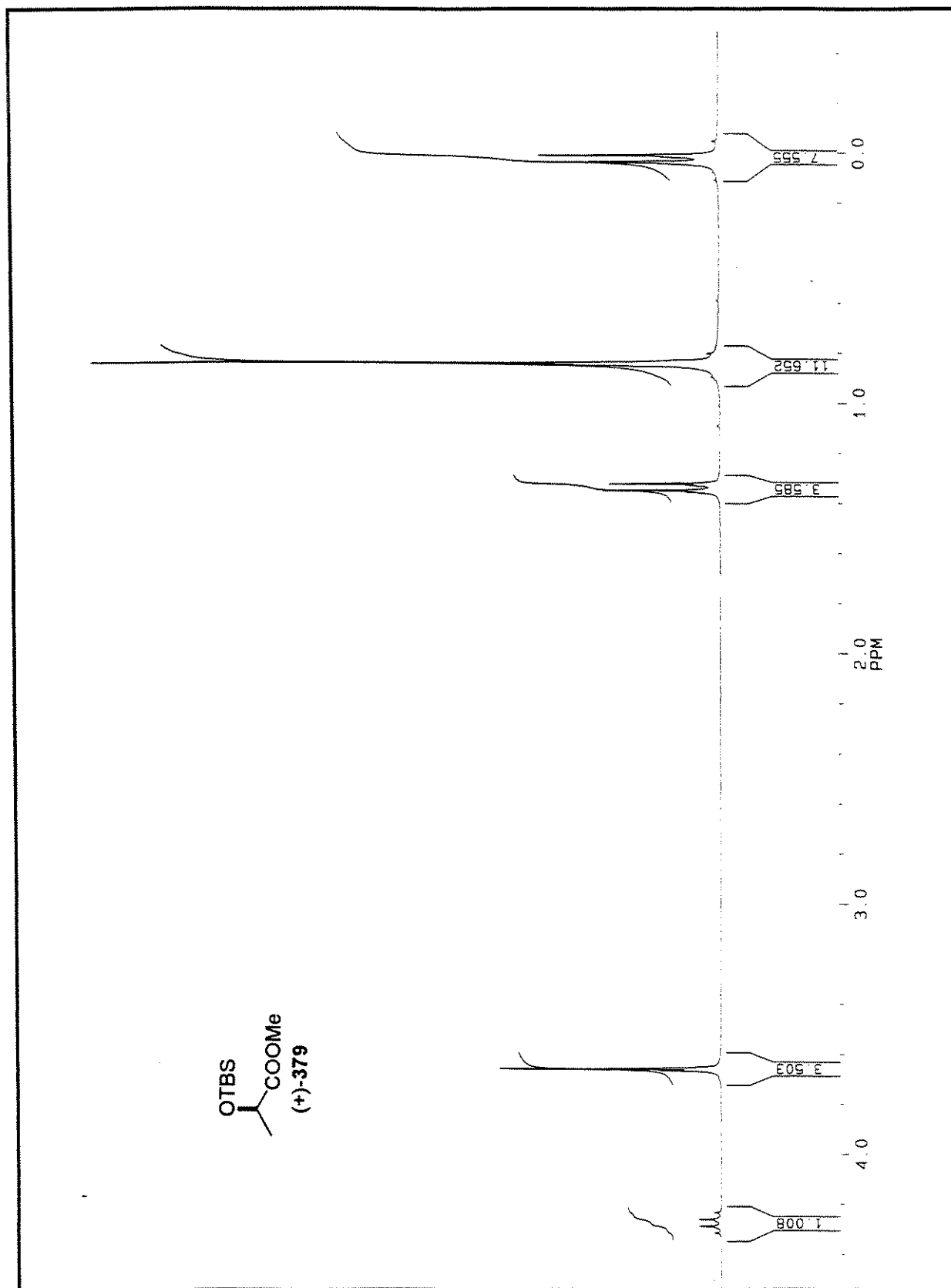
FT size 32768

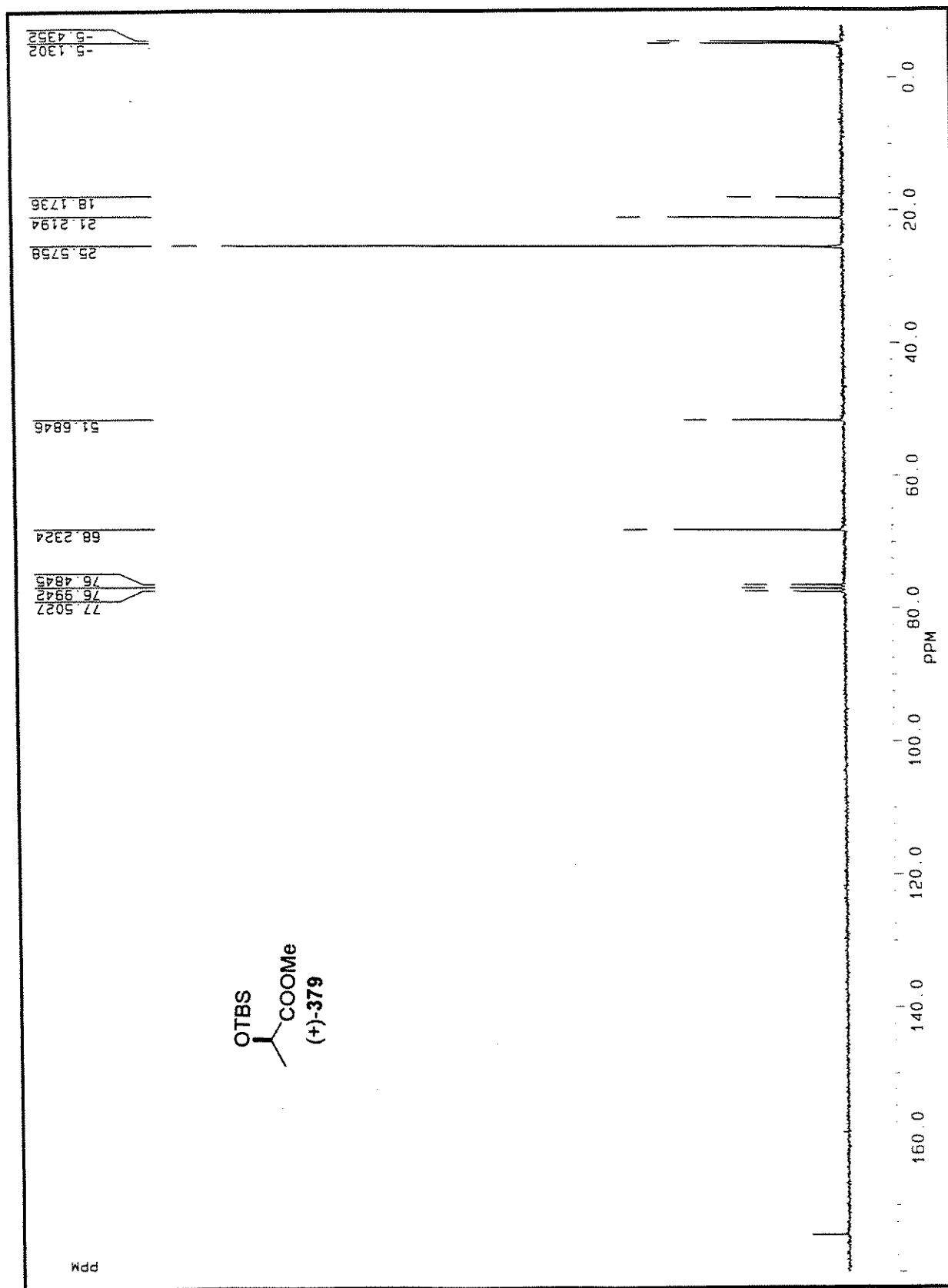
Total time 1 hr, 58 min, 50 sec



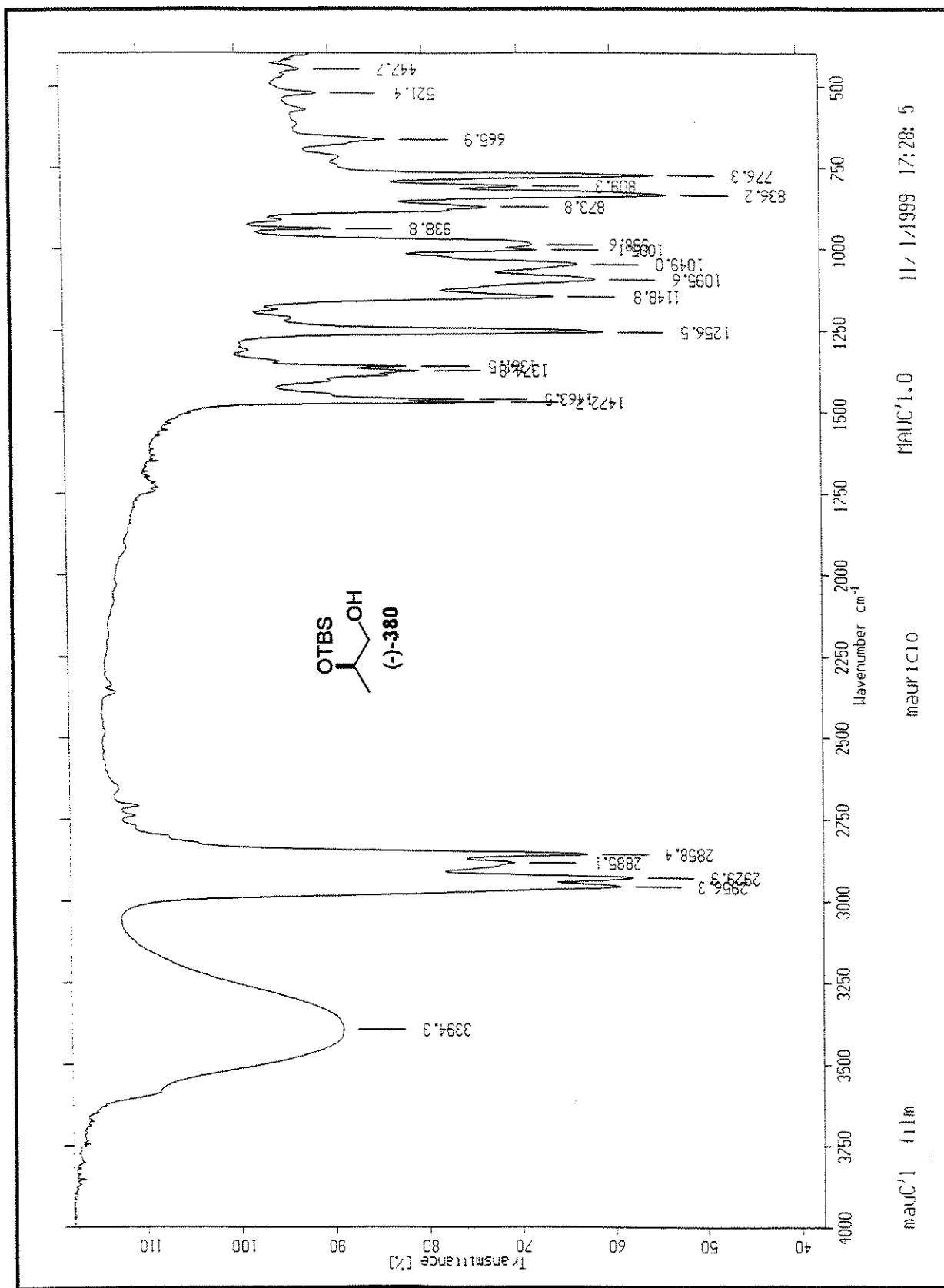
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de (-)-342

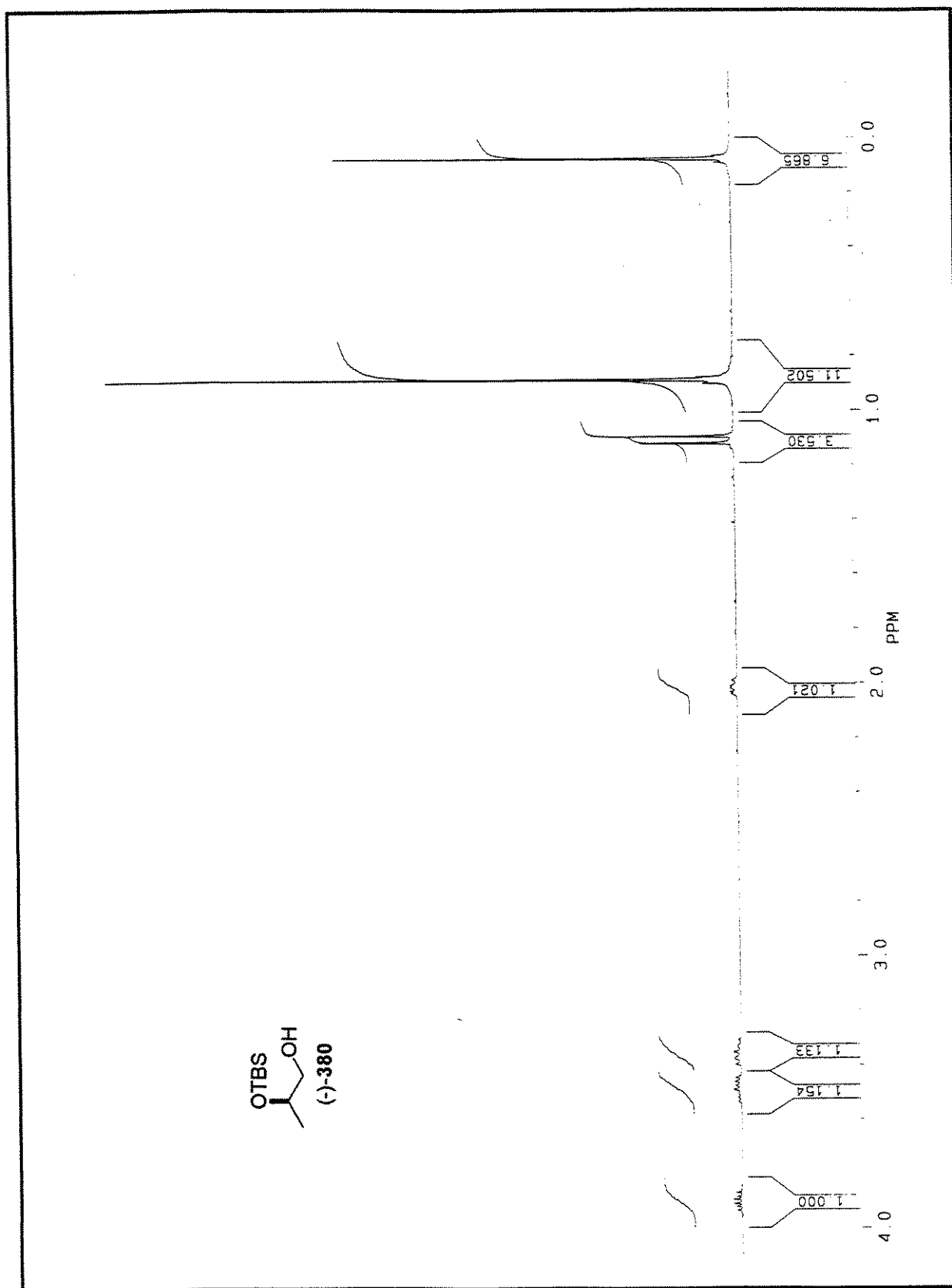


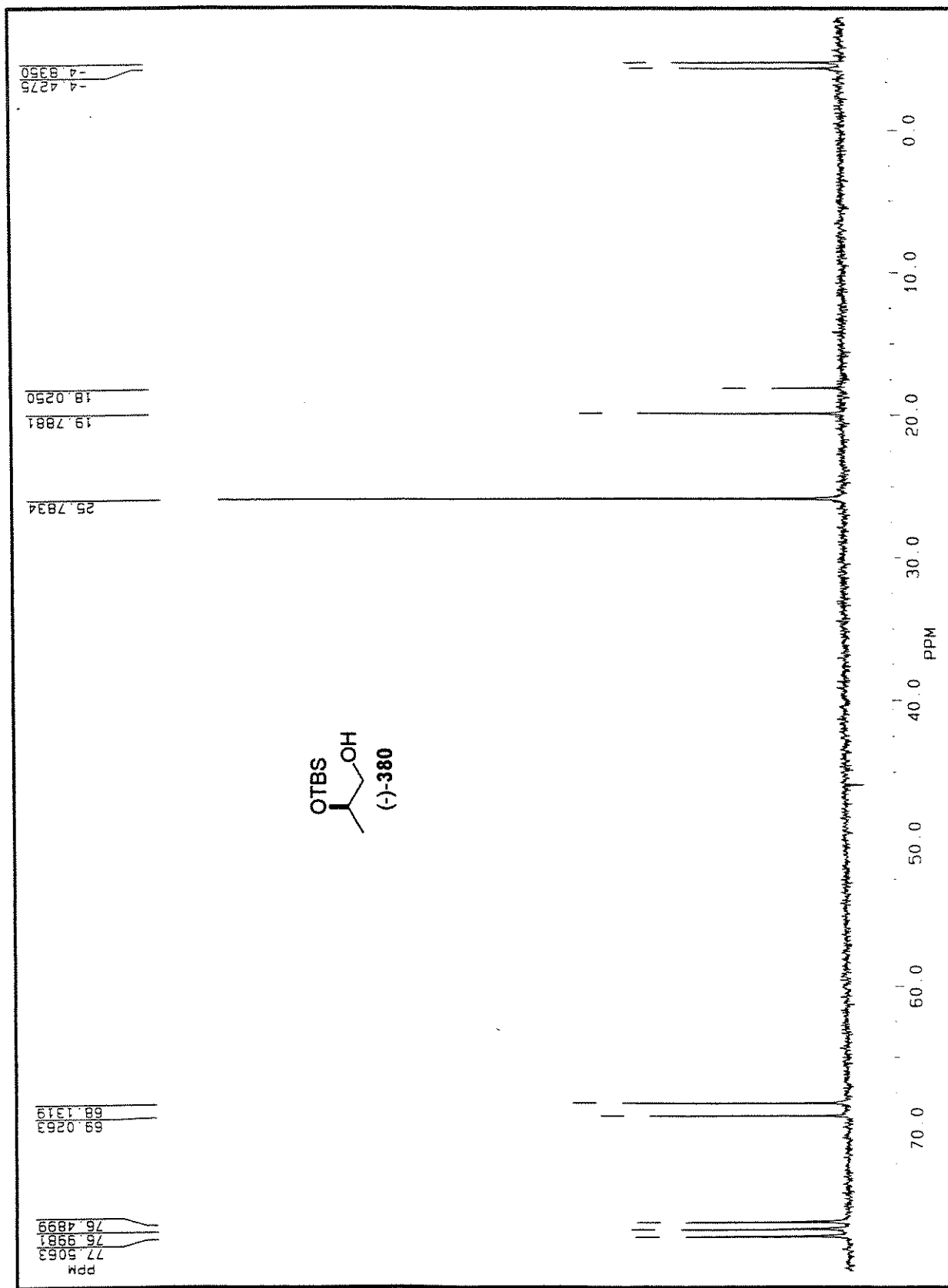


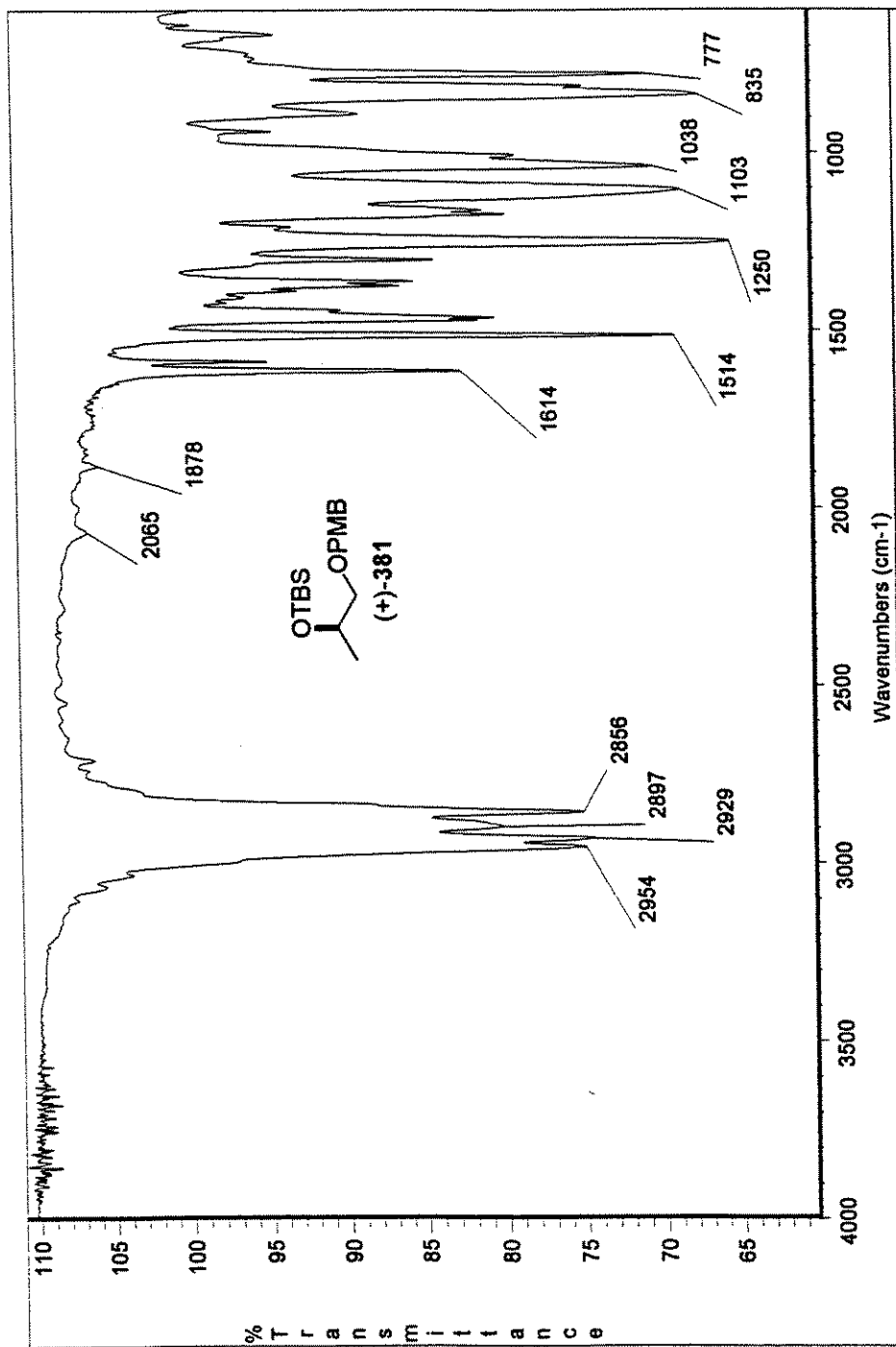


Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz) de (+)-**379**



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) de (-)-380





Date: Wed Jun 23 16:09:21 1999

Scans: 32

Resolution: 4,000

Espectro de IV de (+)-381

Mauricio lactato447, cdc13, jun28mauh

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: jun28mauh

INNOVA-500 "nareun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 30.7 degrees

Acq. time 2.687 sec

Width 6000.0 Hz

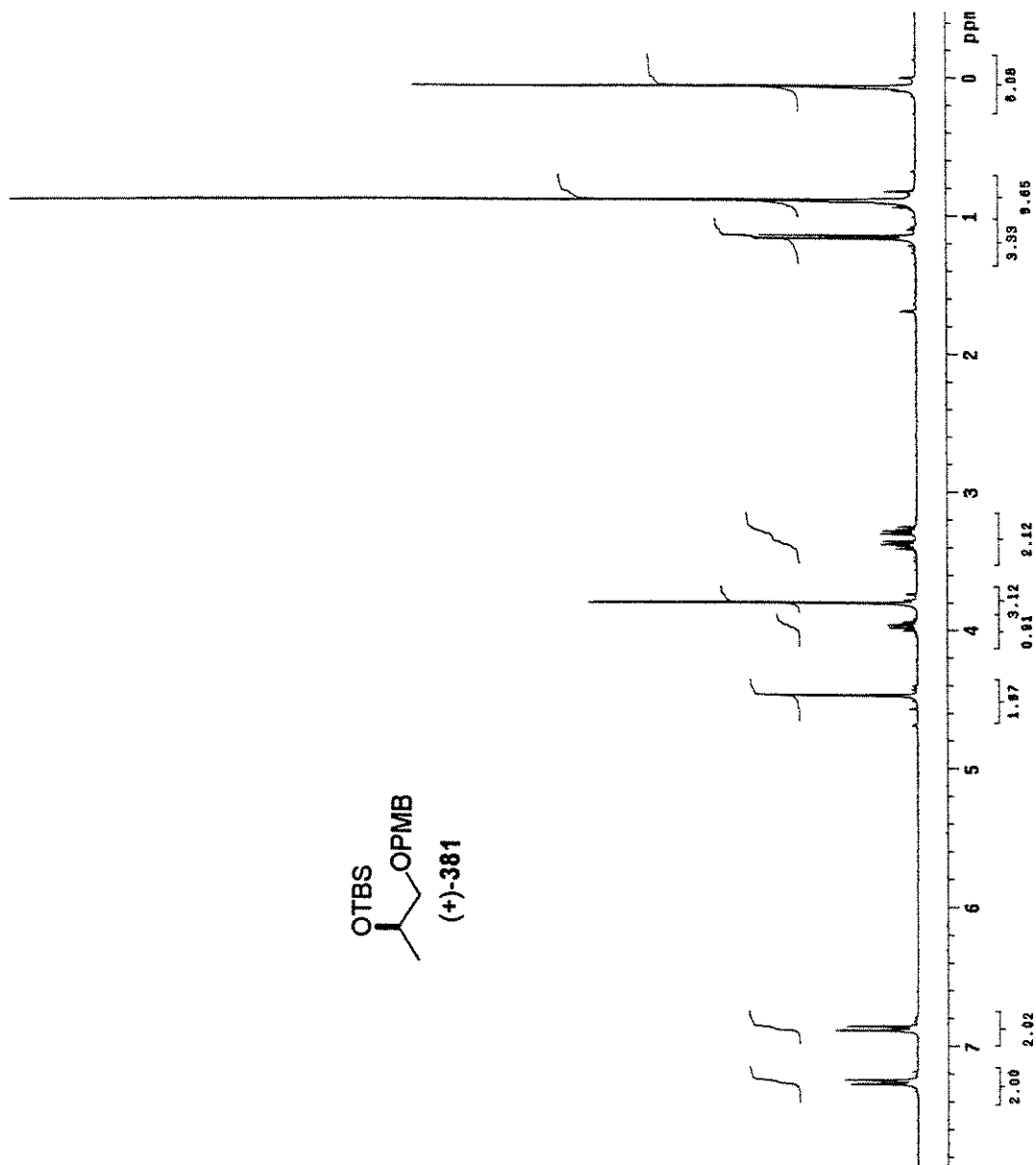
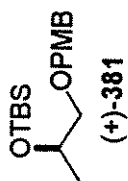
Frequency 300.136 MHz

Observed on 200.0679581 MHz

DATA PROCESSING

FI size 32768

Total time 0 min, 48 sec



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de (+)-381

Hauricio Lactato 447 13c/cdc13 jun28mauc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: jun28mauc

INDV-500 "maucun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 41.5 degrees

Width 2000.0 Hz

257 repetitions

OBSERVE C13, 75.451882 MHz

DECOUPLE H1, 300.0888576 MHz

Power 41 dB

continuously on

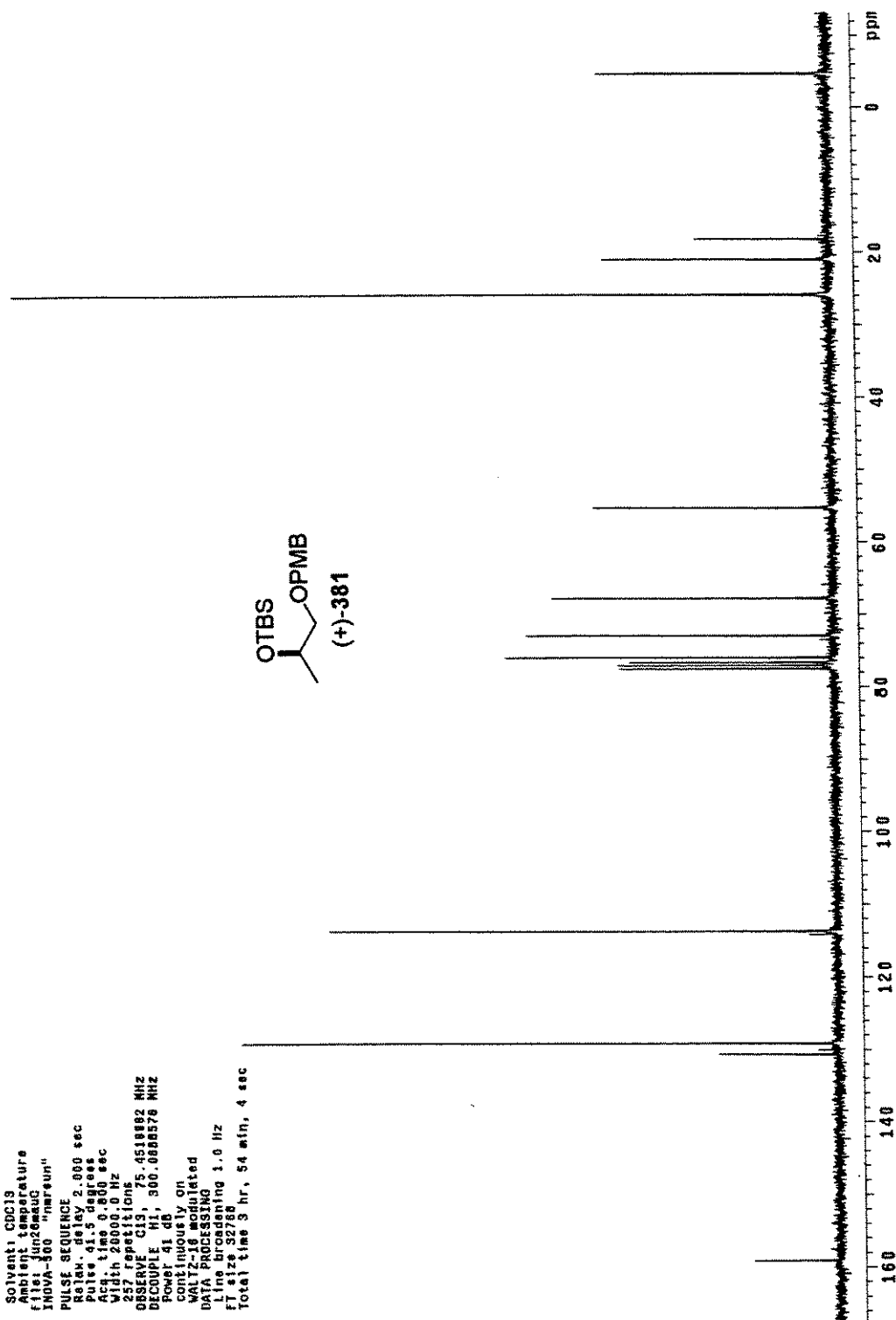
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

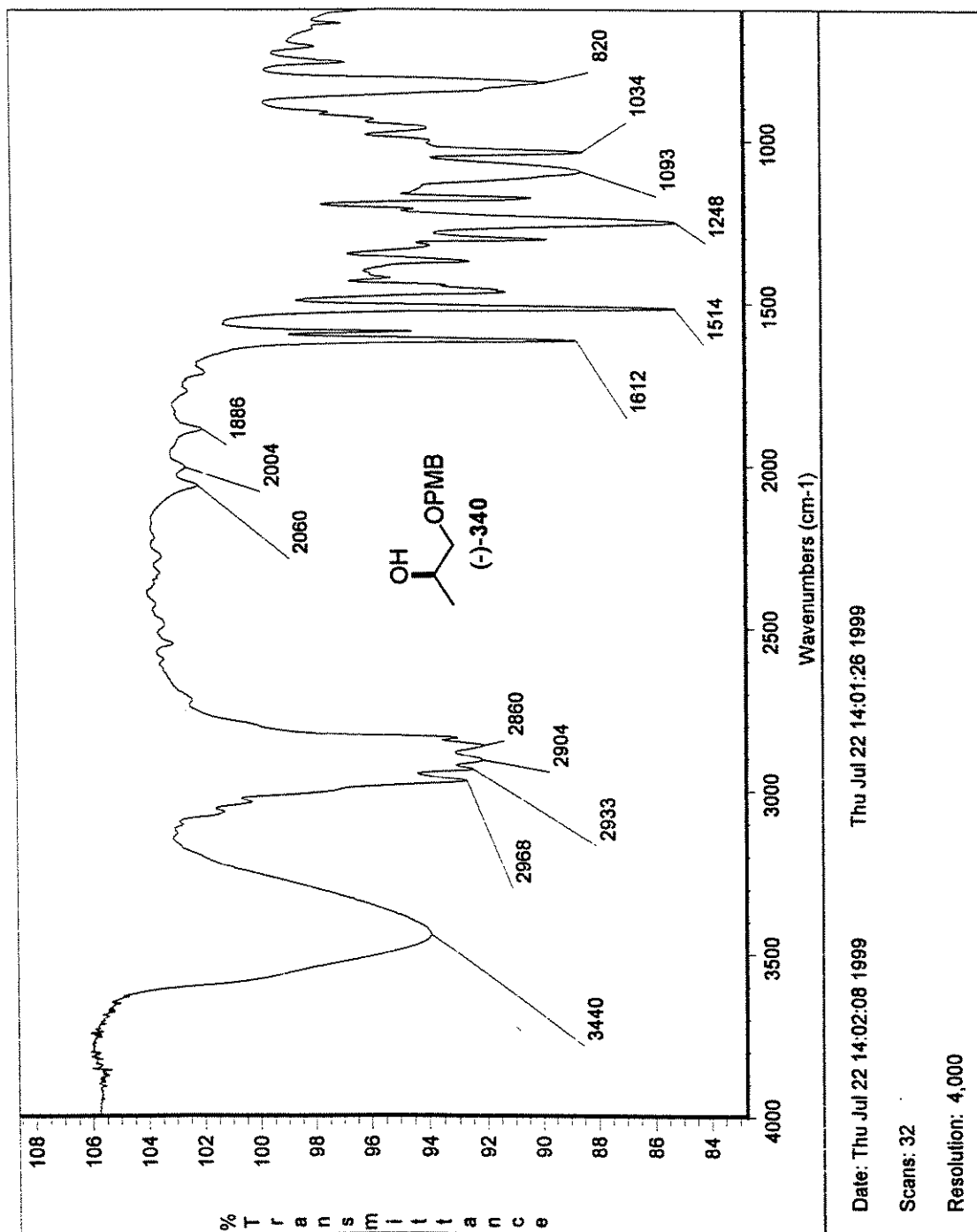
Line broadening 1.0 Hz

File size 32736

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



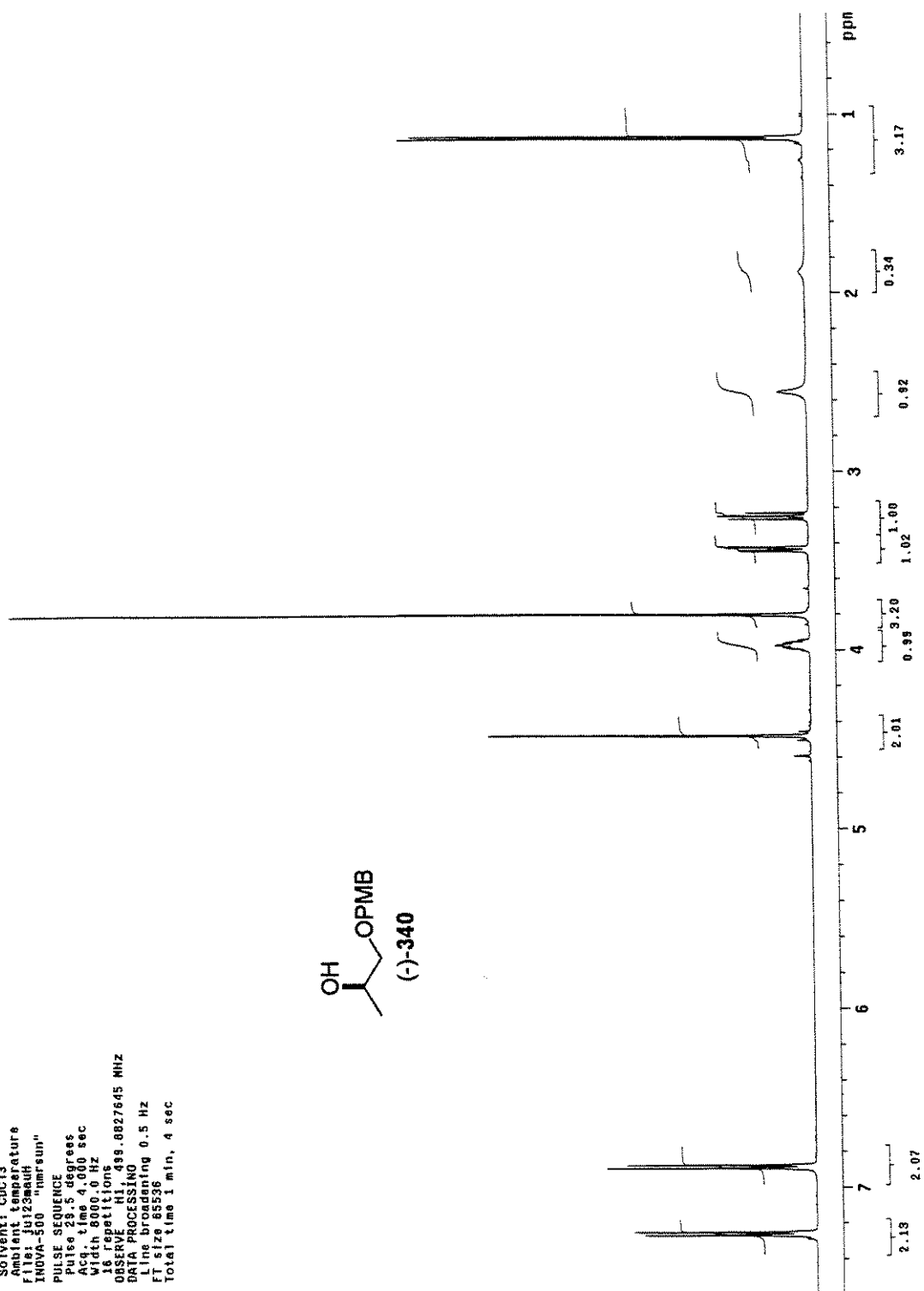
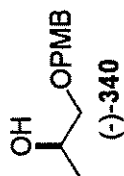
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de (+)-381



Espectro de IV de (-)-340

Mauricio LACTATO-449, Jul23mauH

Pulse Sequence: szpul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: Jul23mauH
 INOVA-500 "nmrseu"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 29.5 degrees
 Acq. time 4.000 sec
 Width 8000.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 499.8827645 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FI size 65536
 Total time 1 min, 4 sec



Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 500 MHz) de (-)-340

Mauricio LACTATO-449 jul23mauC

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: j14-87

INSTRUMENT: spect

INDRA-500 "nucsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Relax. delay 1.500 sec

Acq. time 1.021 sec

Width 32051.3 Hz

576 repetitions

OBSERVE C13, 125.6956294 MHz

DECOUPLE H1, 499.8652557 MHz

Power 30 dB

continuously on

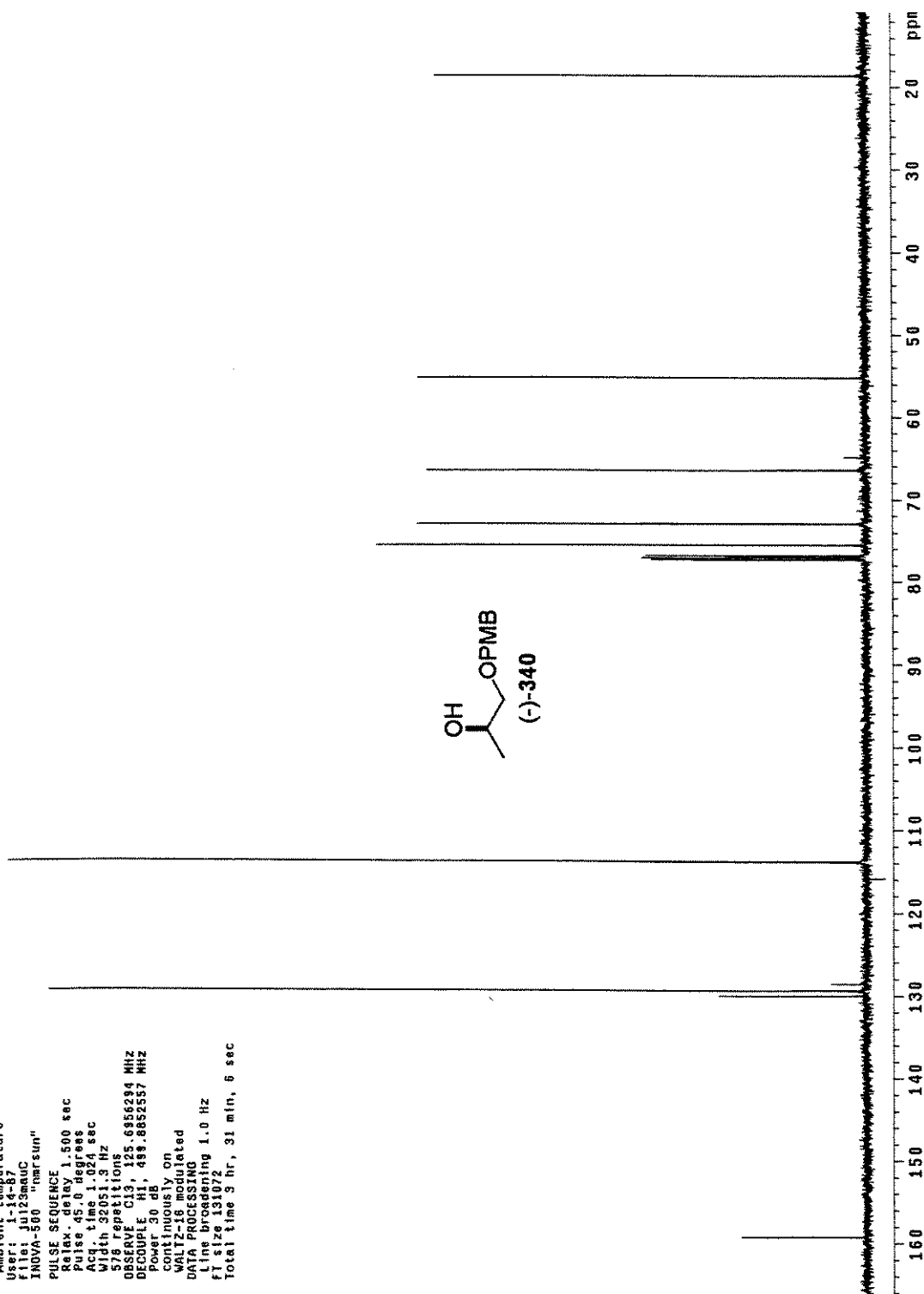
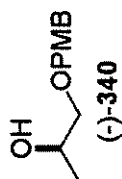
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

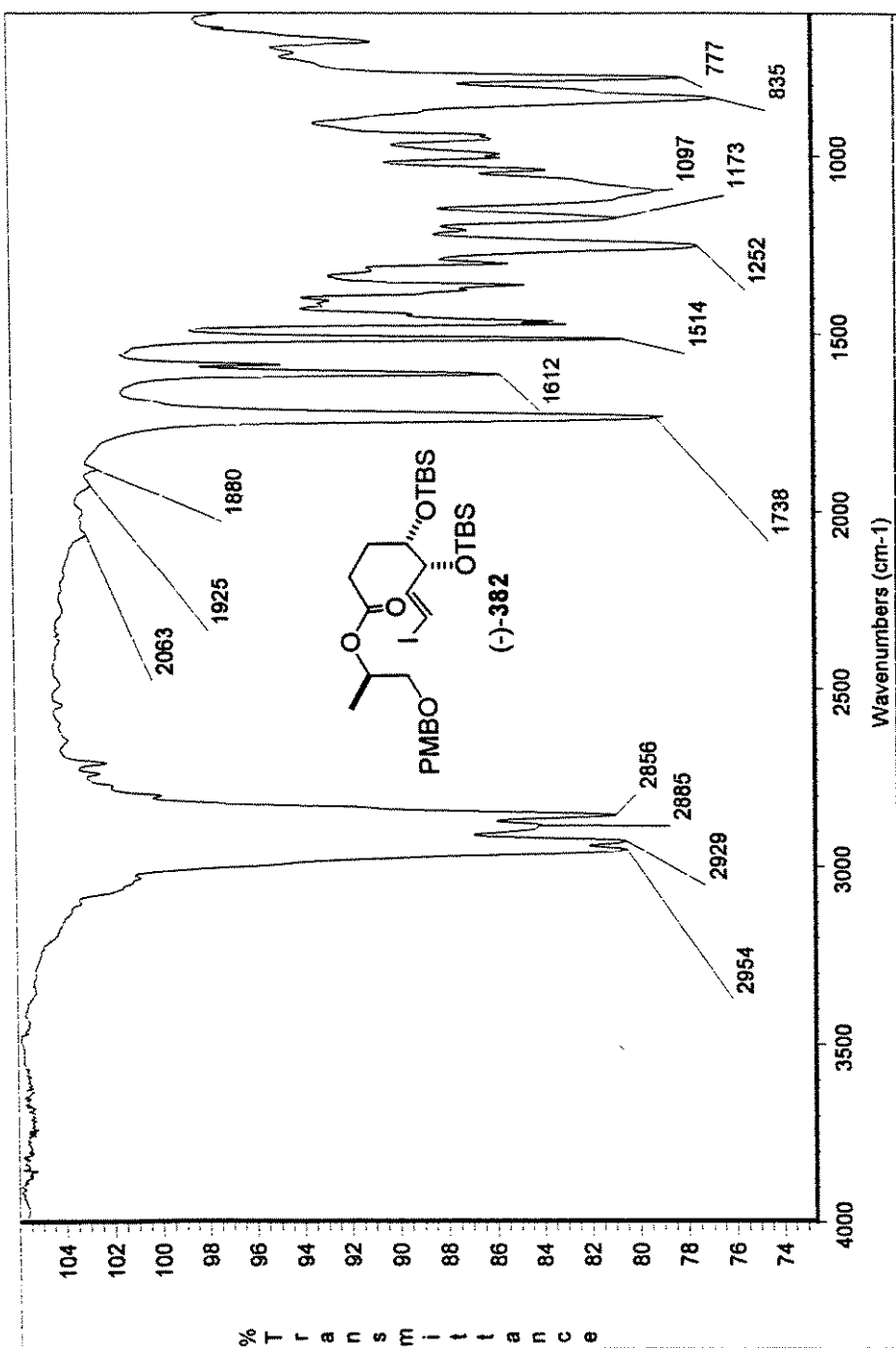
Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

Total time 3 hr, 31 min, 6 sec



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (-)-340



Date: Wed Aug 04 15:13:01 1999

Date: Wed Aug 04 15:13:01 1999

Scans: 32

Resolution: 4,000

Mauricio ester-450 jui29mauh

Pulse Sequence: szpul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: jui29mauh

INOVA-500 "nmrsum"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 30.7 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

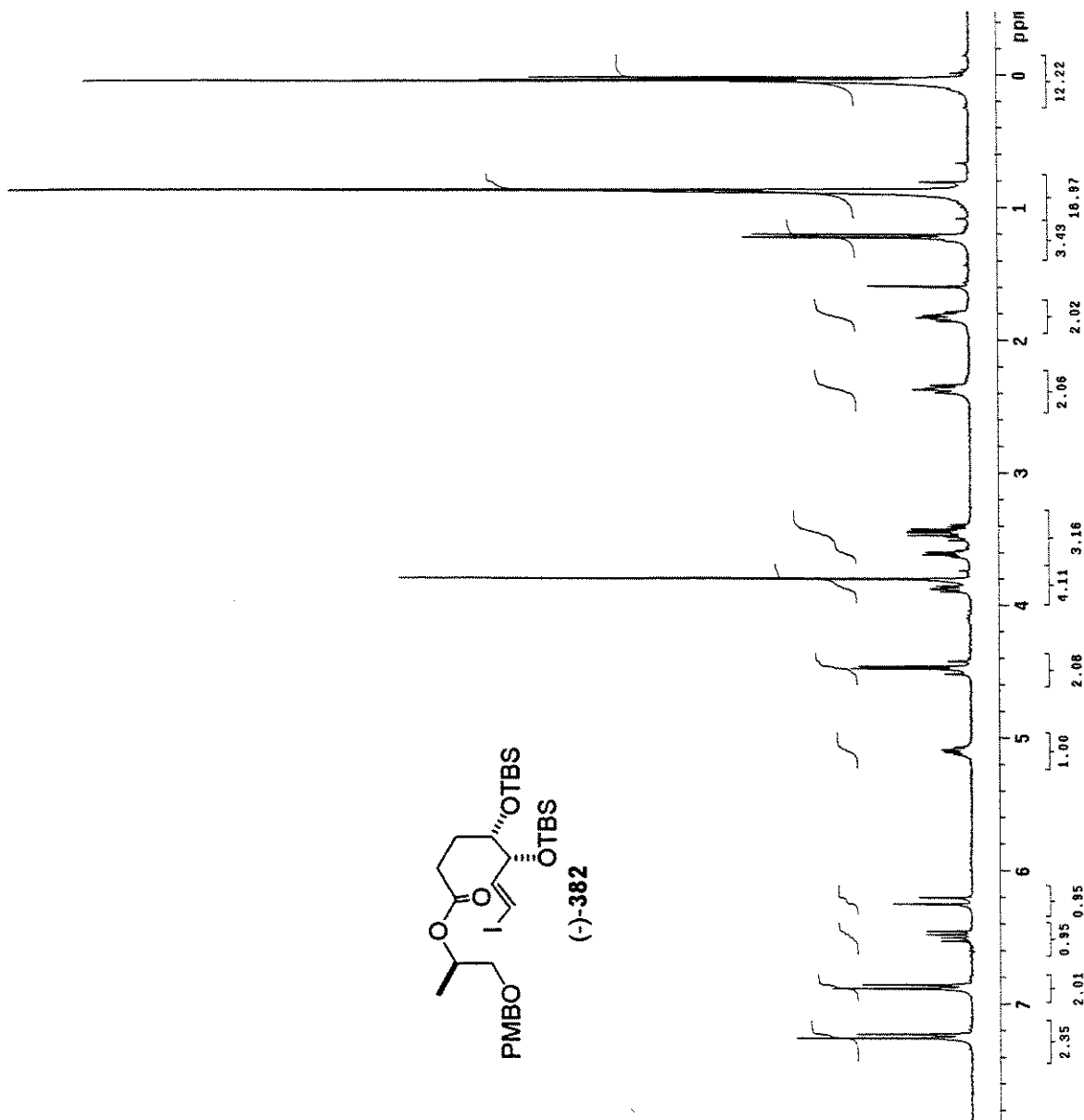
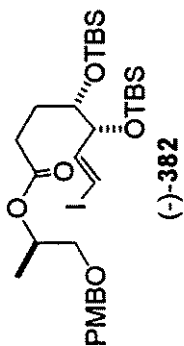
16 repetitions

OBSERVE F1 300.0673565 MHz

DATA PROCESSING

FT 12 22786

Total time 0 min, 46 sec



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de (-)-382

Mauricio Ester-Lactato CDC13

Pulse Sequence: bruker

Temp. 24.0 C. / 297.1 K

File: JLS00MUC.CW

INOVA-500 "nm 500"

PULSE SEQUENCE: bruker

Relax. delay 0.001 sec

1st pulse 20.3 degrees

2nd pulse 20.3 degrees

Acq. time 0.319 sec

Width 20000.0 Hz

1284 repetitions

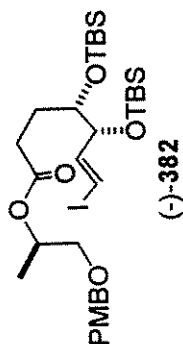
OBSERVE UNKNOWN, 75.4671909 MHz

DATA PROCESSING

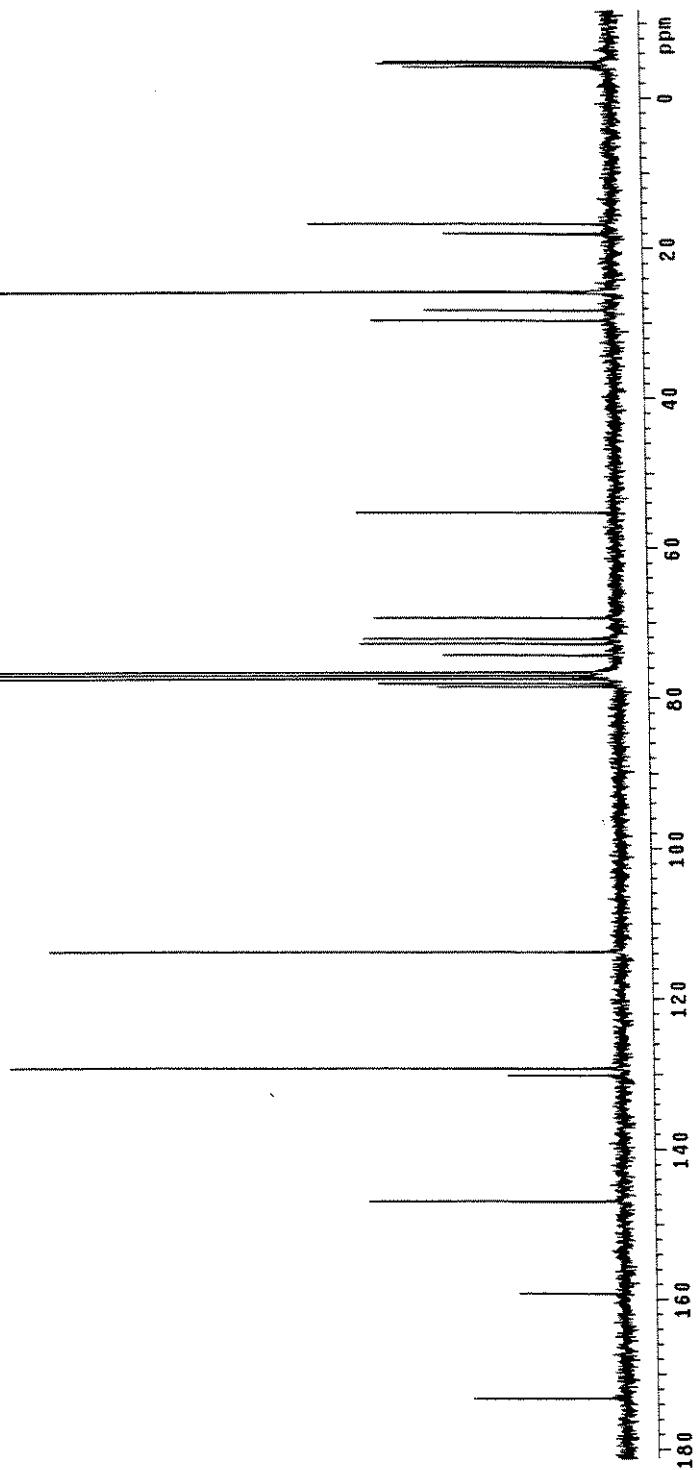
Line broadening 1.0 Hz

ft size 32768

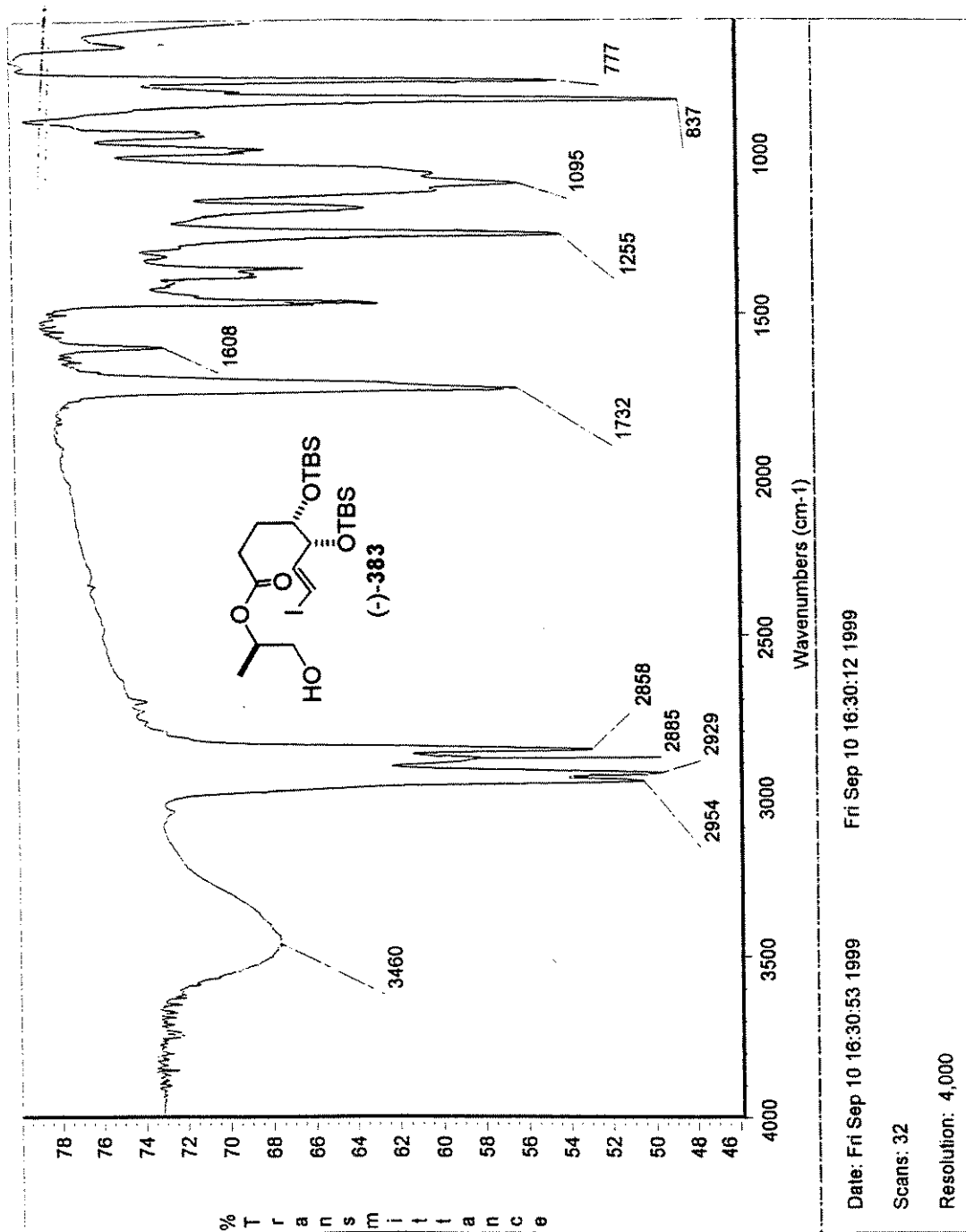
Total time 0 min, 0 sec



(-)-382



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de (-)-382



Espectro de IV de (-)-383

Mauricio Ester-471 CDC13 out06mauh1

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: out06mauh1

INOVA-500 "nrsun"

PULSE SEQUENCE

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 4.000 sec

Width 8000.0 Hz

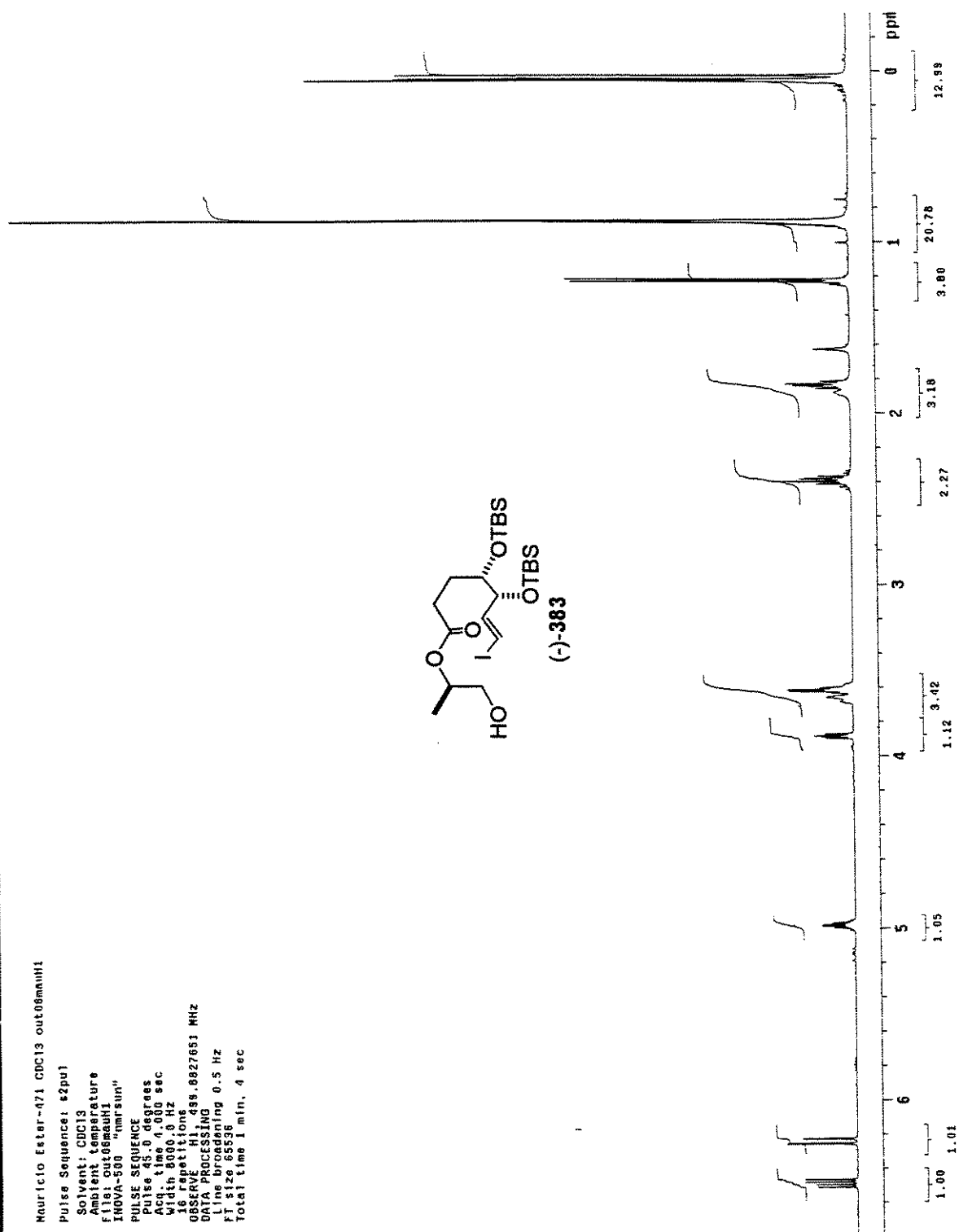
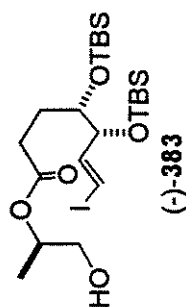
16 repetitions

Observed frequency 500.136 MHz

Online processing 0.5 Hz

FT size 65536

Total time 1 min, 4 sec



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (-)-383

Mauricio Ester-471 CDC13 out10mauc1

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDC13

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: out10mauc1

INNOVA-500 "nova500"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 32051.3 Hz

NOISE reduction

RESERVE C13, 125.6956230 MHz

DECOUPLE H1, 439.8852537 MHz

Power 30 dB

continuously on

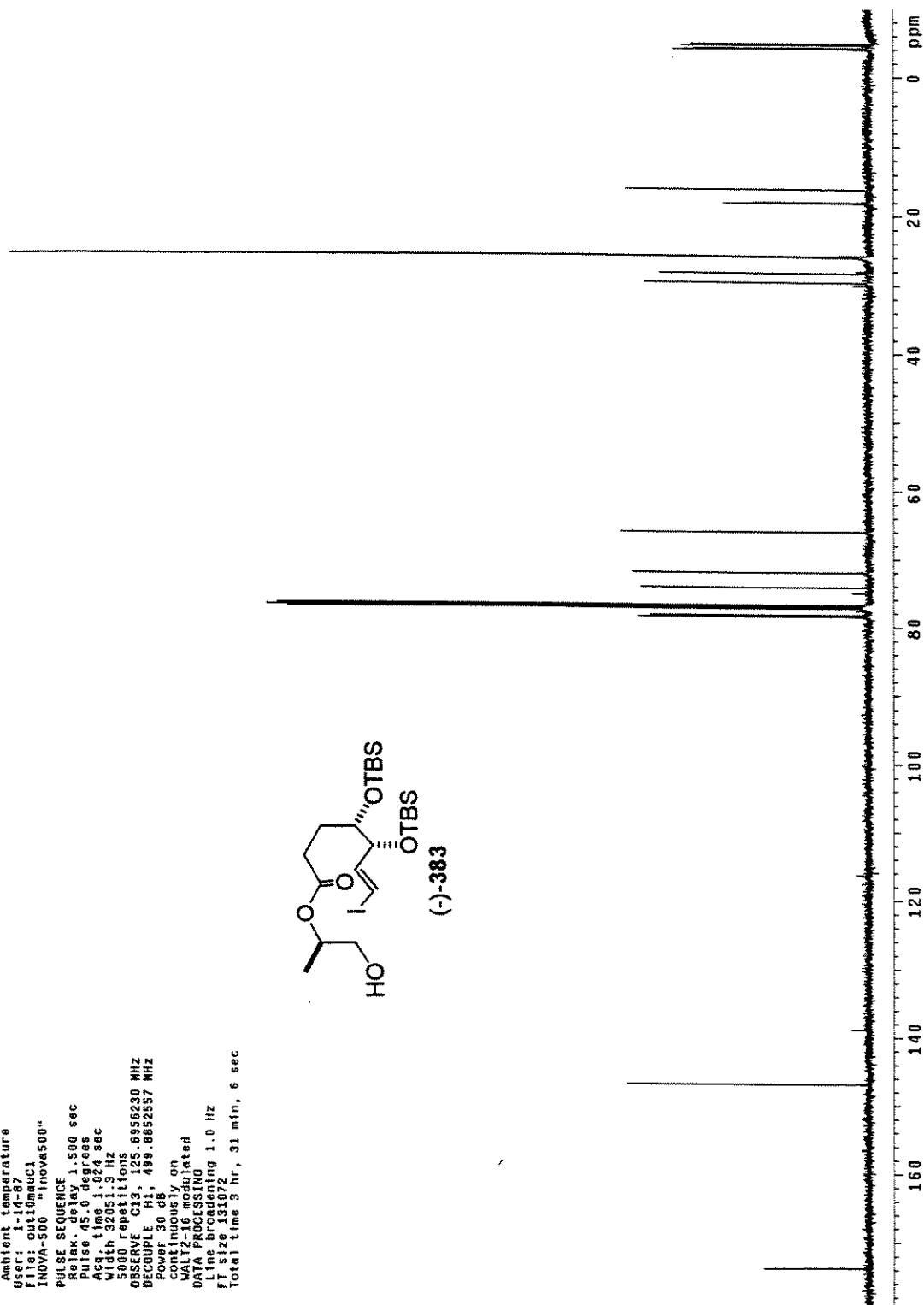
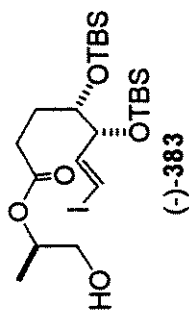
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

Total time 3 hr, 31 min, 6 sec



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (-)-383

Espectro de IV de (-)-338a

Mauricio Nozaki488-f10-12 CDC13 nov28maulh

Pulse Sequence: v2pul

Solvent: CDC13

Temp: 25.2 C / 298.1 K

INNOVA-500 "mpsun"

PULSE SEQUENCE

Acq time 4.000 sec

Width 8000.0 Hz

32 repetitions

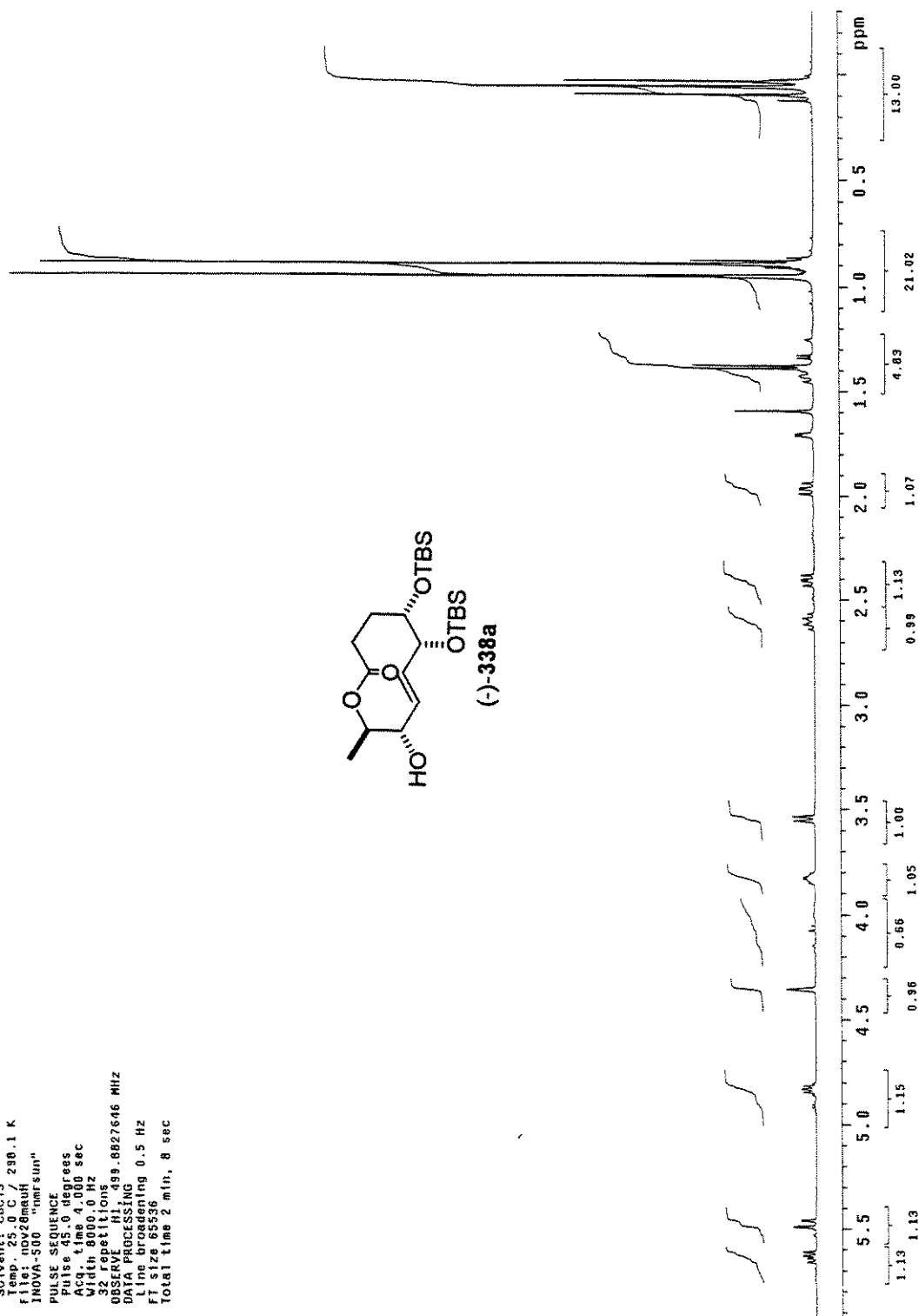
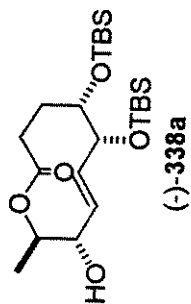
OBSERVE H1, 499.8827646 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

Total time 2 min, 8 sec



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (-)-338a

Meuricio Nozeki488-f10-12 CDC13 nov28mauC

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Temp: 25.0 C / 298.1 K

User: 1-14-87/

File: 0028mauC

INVA: 500 "mm'sun"

PULSE SEQUENCE 1.500 sec

Pulse delay 0.000 sec

Pulse delay 0.000 sec

Acq. time 1.024 sec

Width 32051.3 Hz

16704 repetitions

OBSERVE C13, 125.6956201 MHz

DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz

Power 30 dB

continuously on

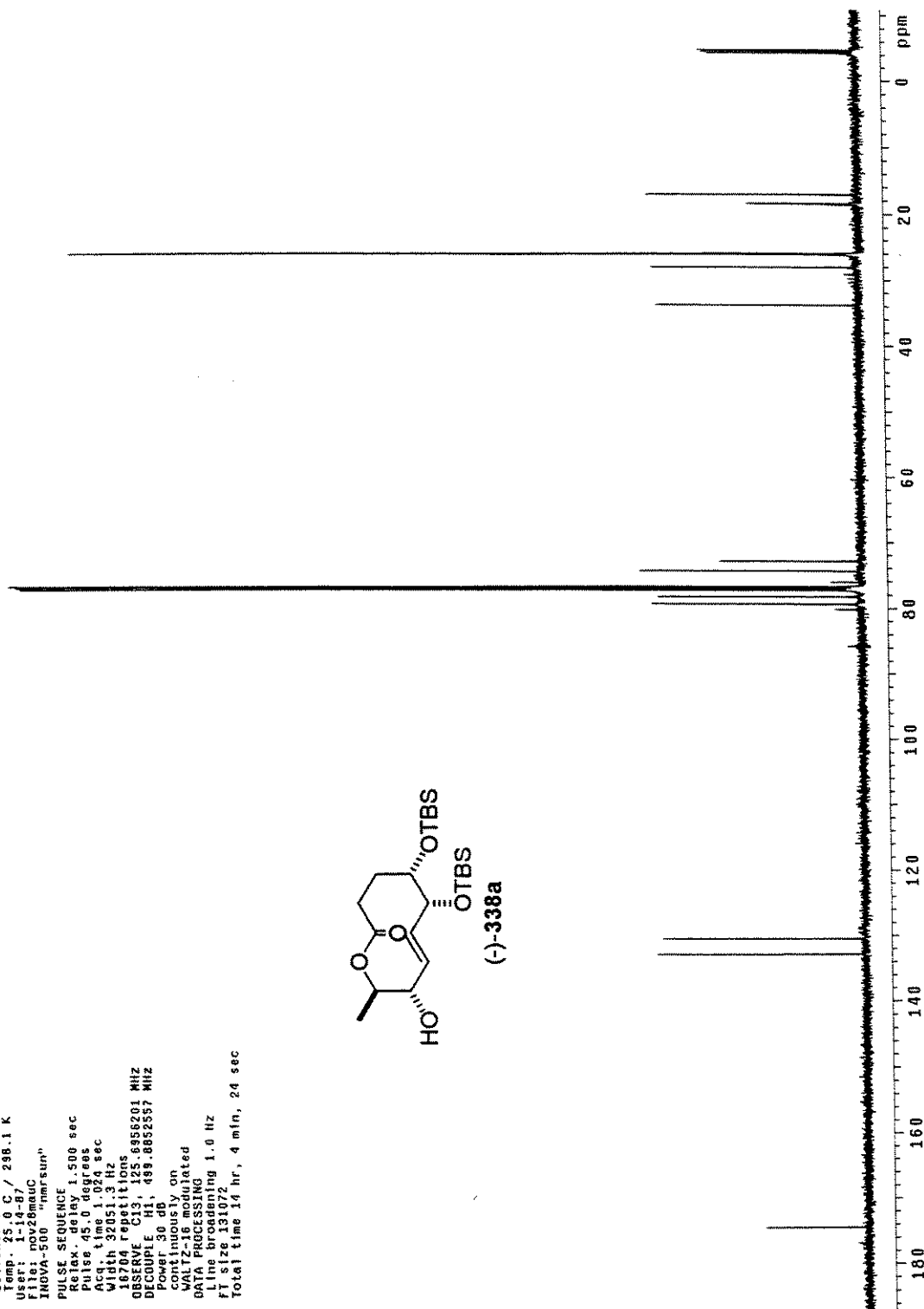
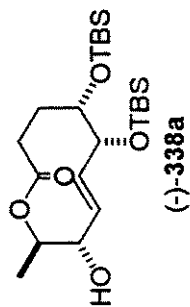
WALTZ16 modulated

WALTZ16 modulated

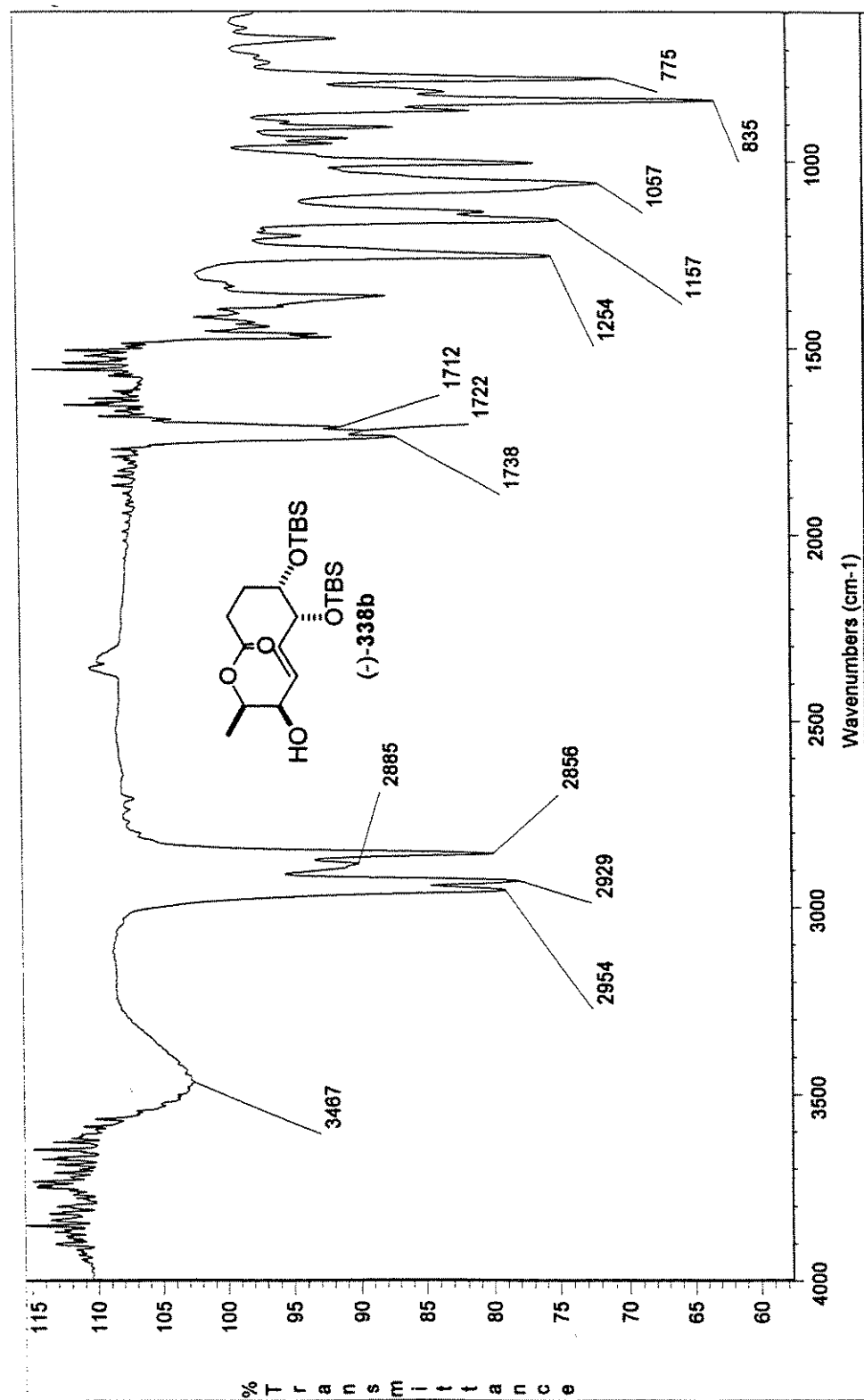
Gate broadening 1.0 Hz

FT size 131072

Total time 14 hr, 4 min, 24 sec



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (-)-338a



Date: Wed Dec 01 17:46:36 1999

Date: Wed Dec 01 17:45:55 1999

Scans: 32

Resolution: 4,000

Espectro de IV de (-)-338b

Mauricio Nozaki-490 55C CDC13 dz01mauh.001

Pulse Sequence: bruker

Temp. 55.0 C / 328.1 K

file: dz01mauh.001.cv

INOVA-500 "nmrsum"

PULSE SEQUENCE: bruker

Relax. delay 1.000 sec

1st pulse 30.0 degrees

2nd pulse 21.59 degrees

Acq. time 2.589 sec

Width 629.1 Hz

351 repetitions

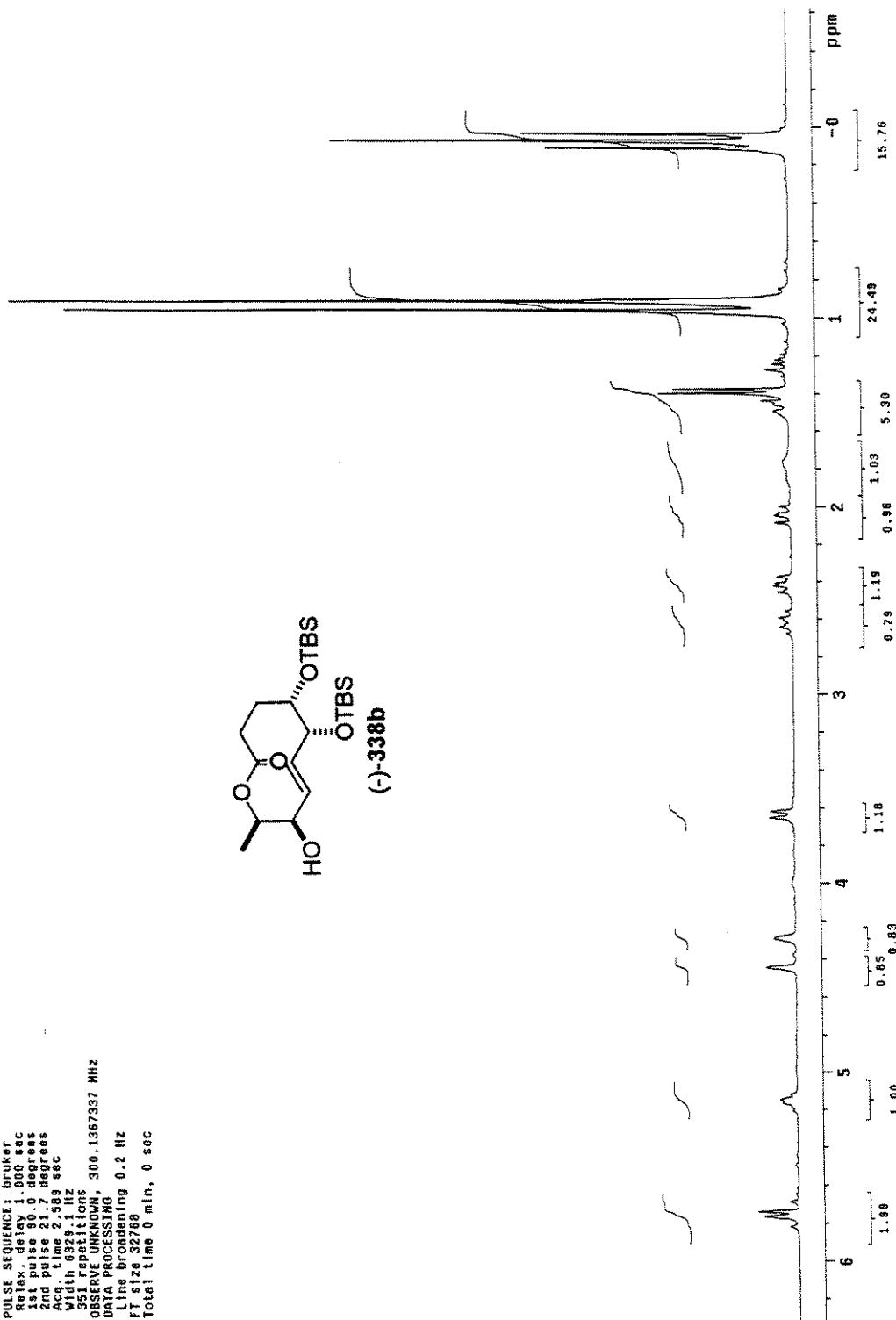
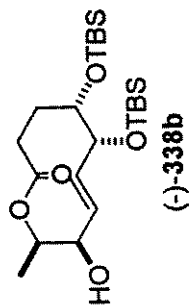
OBSERVE UNKNOWN, 300.1367337 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 32788

Total time 0 min, 0 sec



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de (-)-338b

Mauricio Nozak1480-f14-17 CDC13 nov29mauc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Temp: 25.0 C / 298.1 K

User: 1-14-87

File: nov29mauc

INDVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.824 sec

Width 3201.3 Hz

Waltz-16

OBSERVE F1: 125.6956215 MHz

DECOUPLE H1: 498.8852537 MHz

Power 30 dB

continuously on

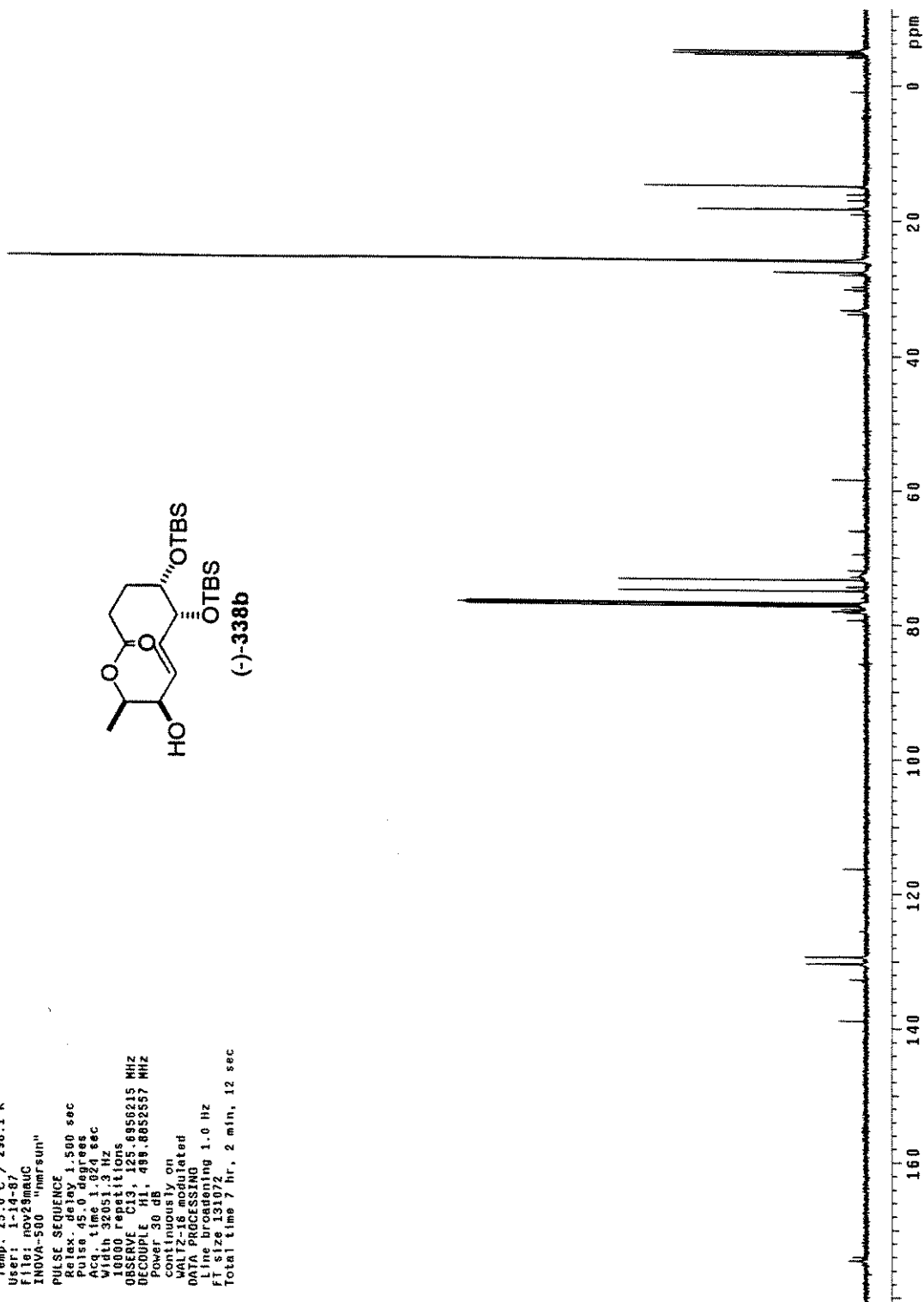
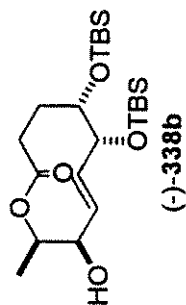
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

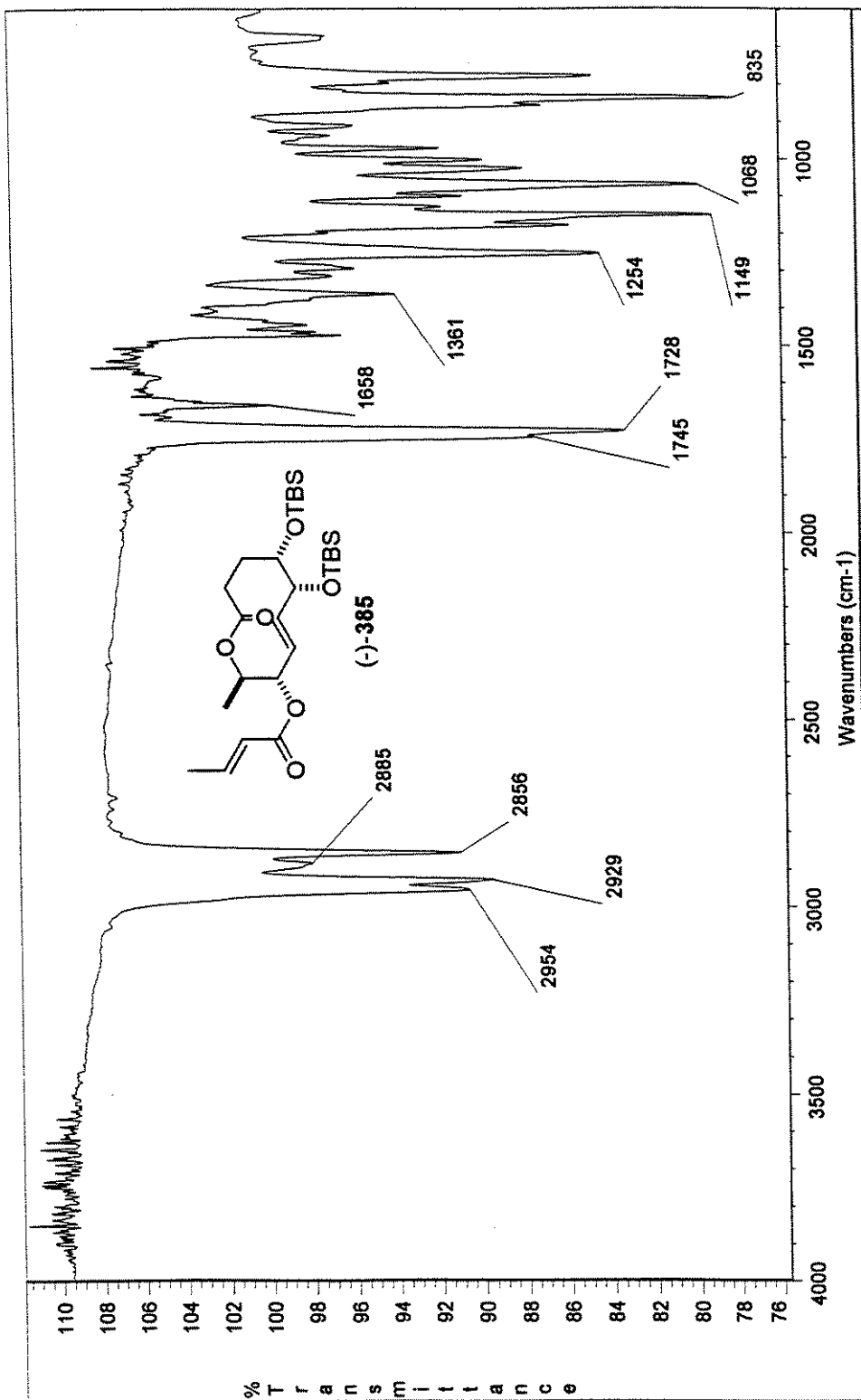
Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

Total time 7 hr, 2 min, 12 sec



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (-)-338b



Fri Dec 03 09:11:00 1999

Date: Fri Dec 03 09:11:42 1999

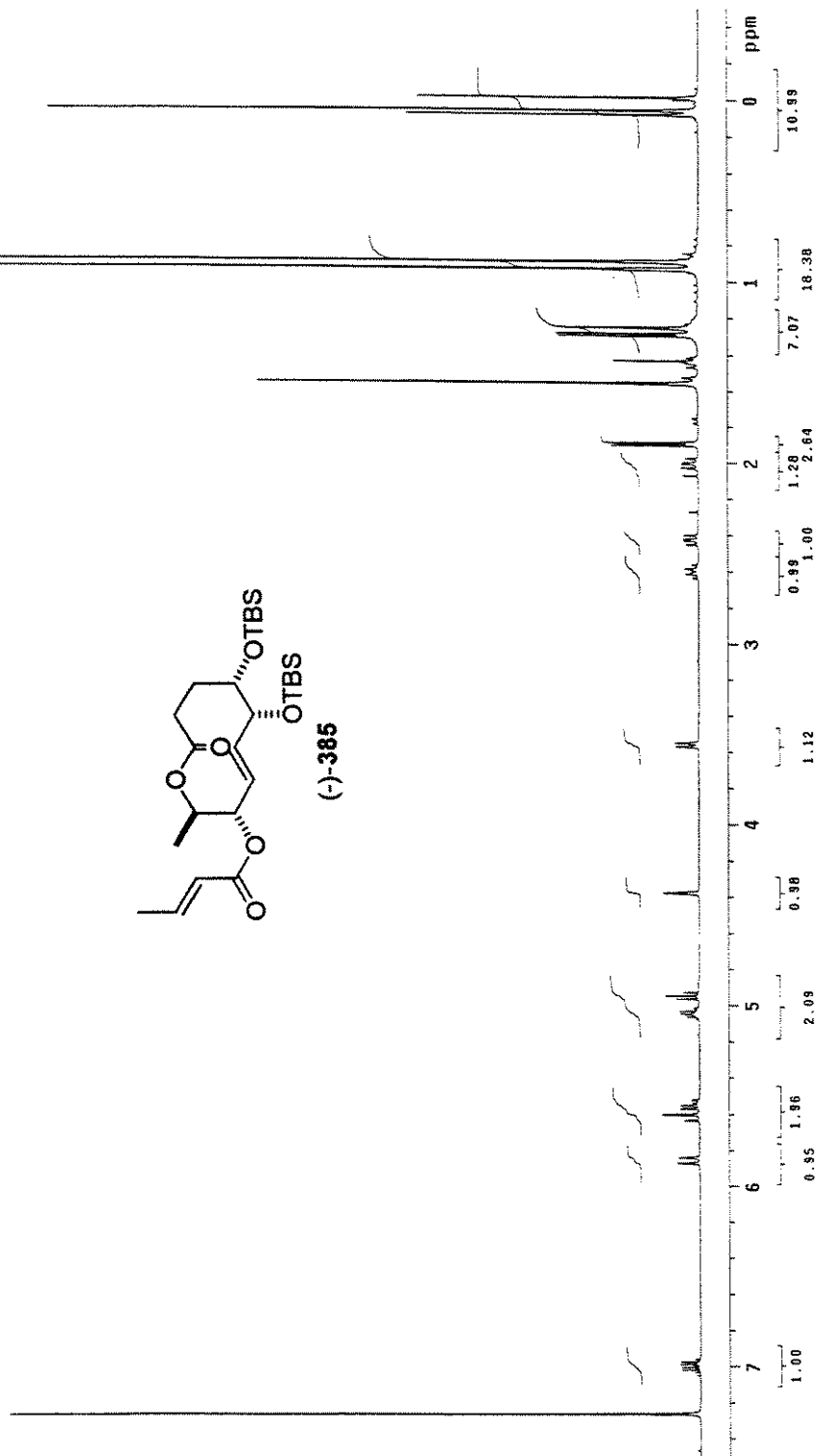
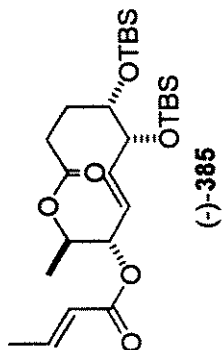
Scans: 32

Resolution: 4,000

Espectro de IV de (-)-385

Mauricio Ester-483 nov18mauh

Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: nov18mauh
 INOVA-500 "nmrsun"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 4.000 sec
 Width 8000.0 Hz
 80 repetitions
 OBSERVE 1H
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 8 min, 33 sec



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (-)-385

Mauricio Aspinolideo sillado CDC13 dez01mauc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Ambient temperature

User: i-14-37

File: dez01mauc

INOVA-500 "marSun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.000 sec

Width 32051.3 Hz

8472 repetitions

QSERVE C13, 125.6956210 MHz

DECOUPLE H1, 488.6852357 MHz

Power 30 dB

continuously on

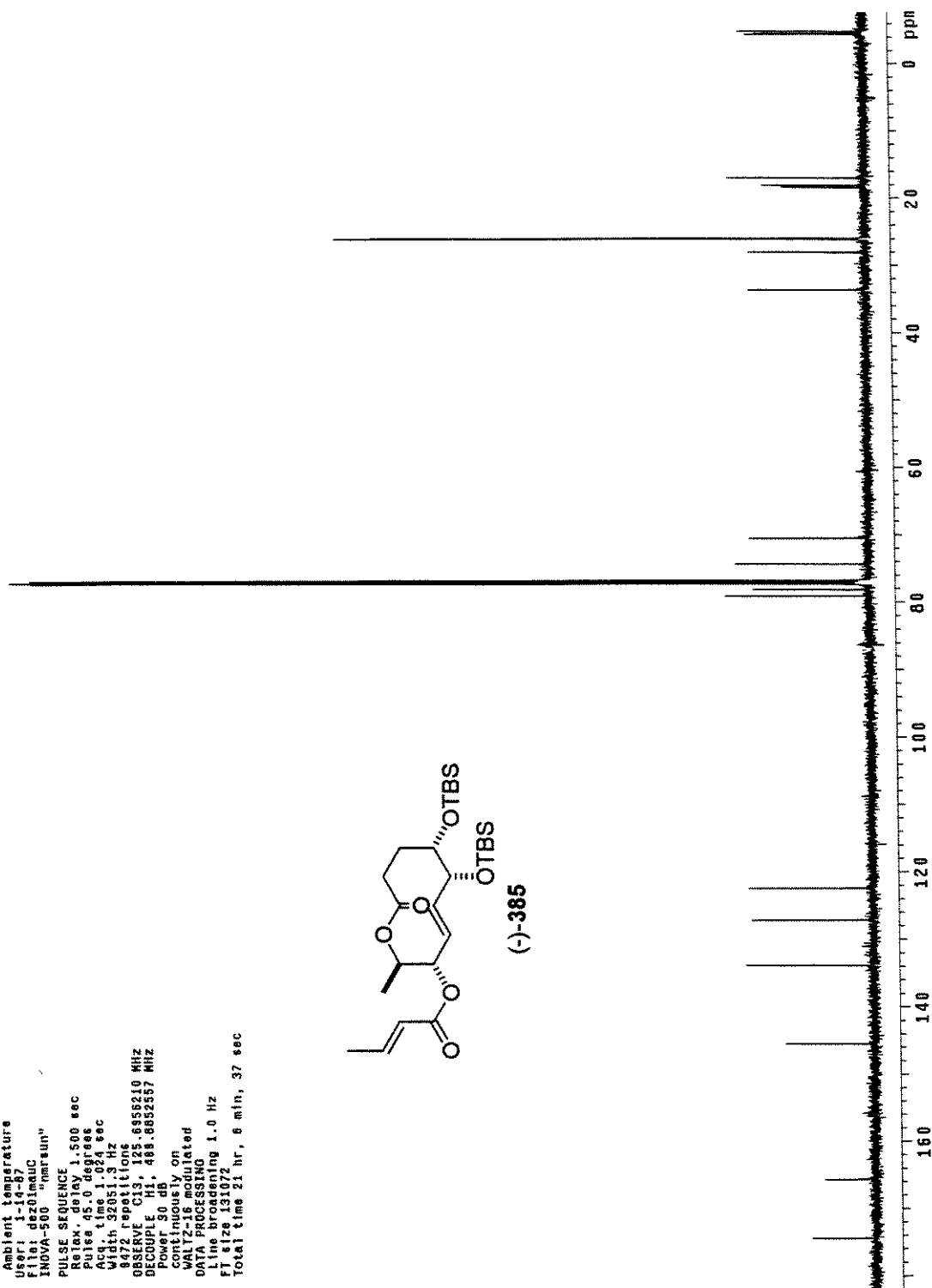
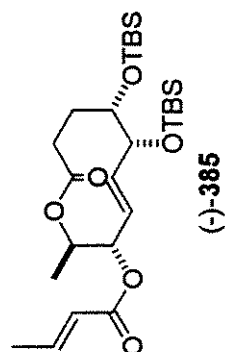
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

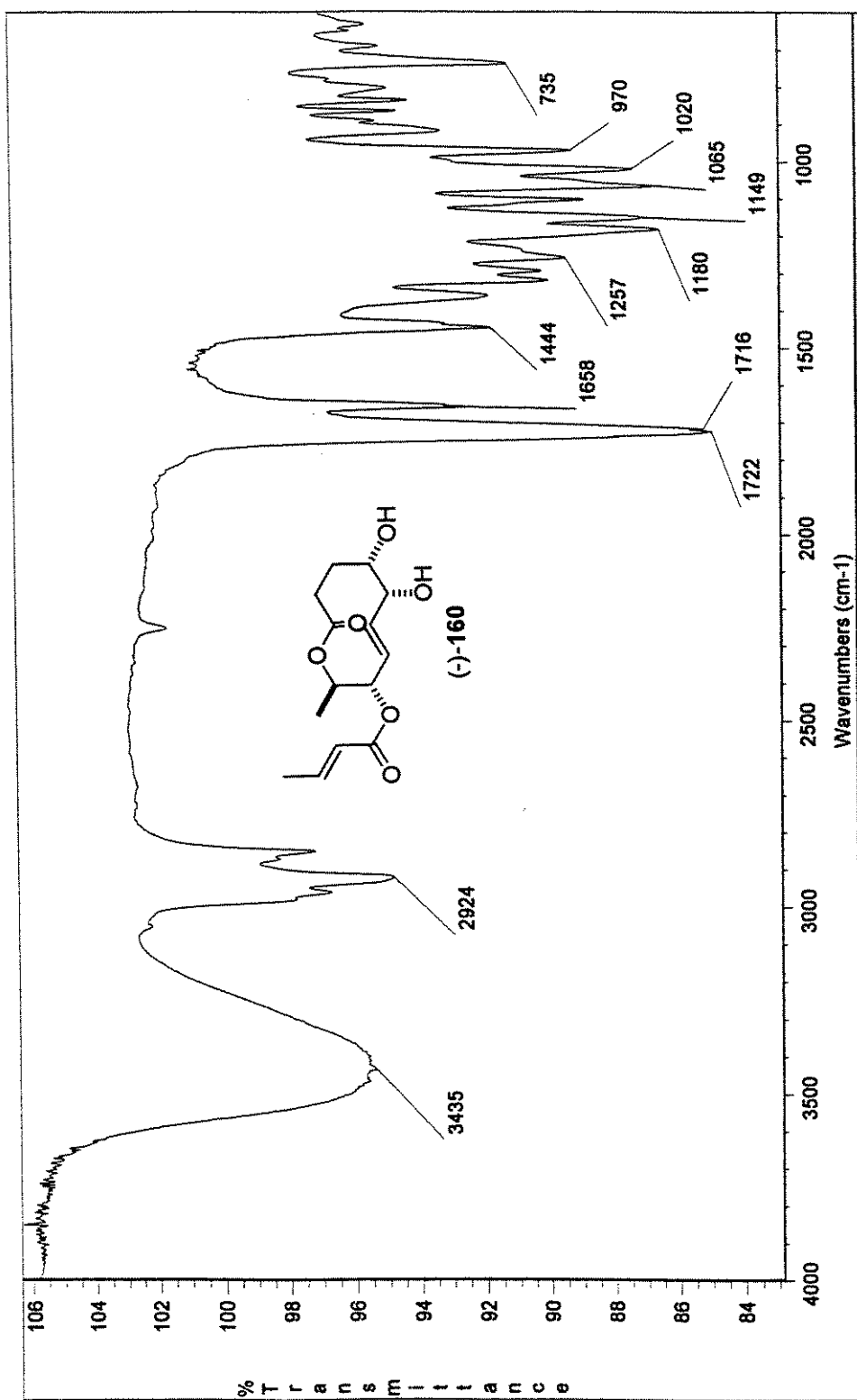
Line broadening 1.0 Hz

File size 135872

Total time 21 hr, 6 min, 37 sec



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (-)-385



Date: Sat Jan 15 14:10:46 2000 Sat Jan 15 14:10:15 2000

Scans: 32

Resolution: 4,000

Espectro de IV de (-)-160

Mauricio Aspinolideo CDC13 dez09mautl

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Temp: 30.0 C / 303.1 K

INNOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 4.000 sec

Width 8000.0 Hz

64 repetitions

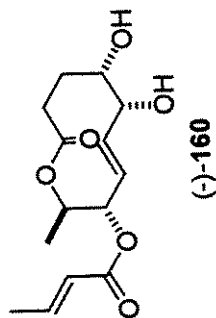
OBSERVE H1, 499.8827651 MHz

DATA PROCESSING

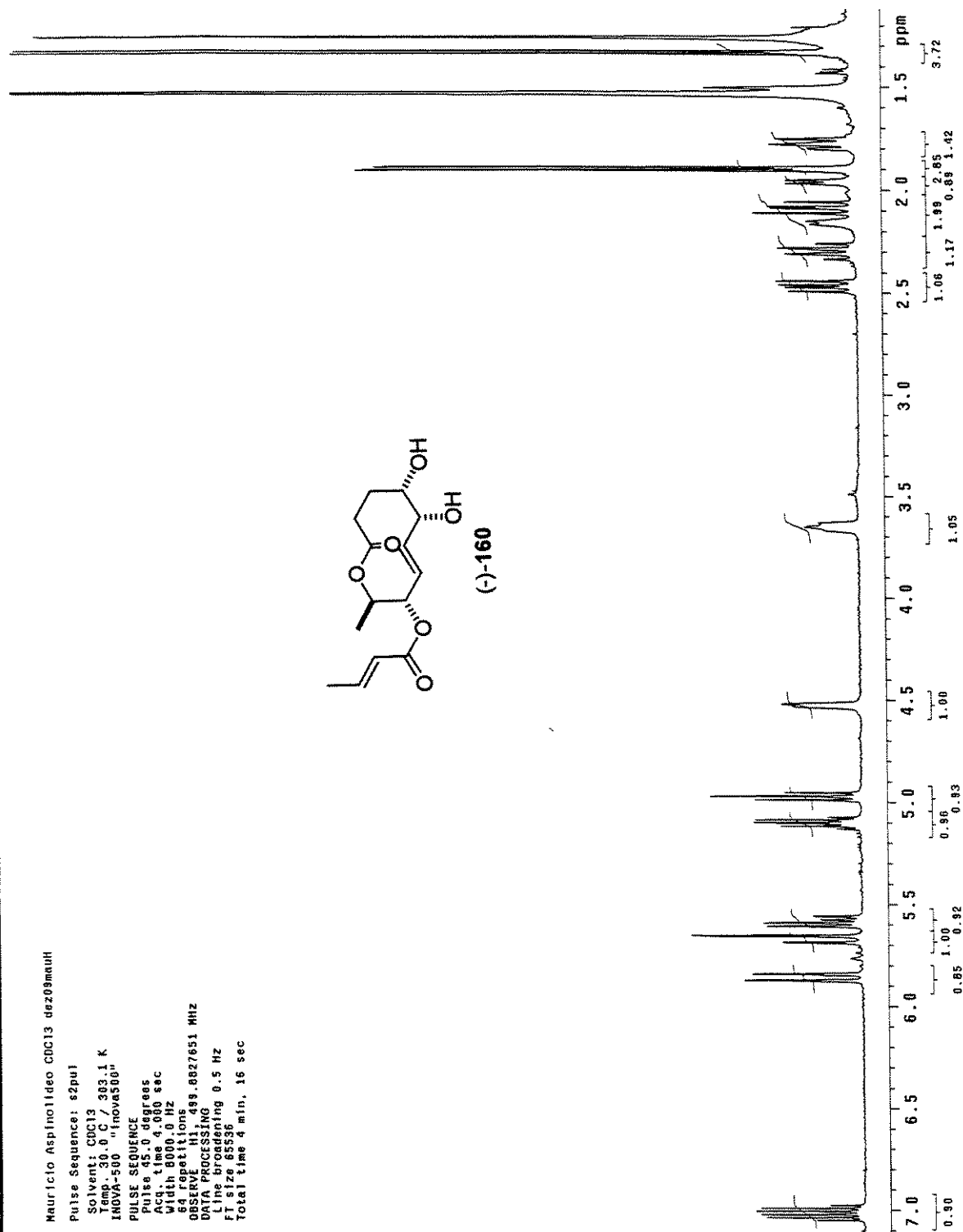
Line broadening 0.5 Hz

File size 85536

Total time 4 min, 16 sec

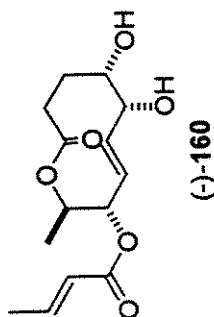


(-)-160



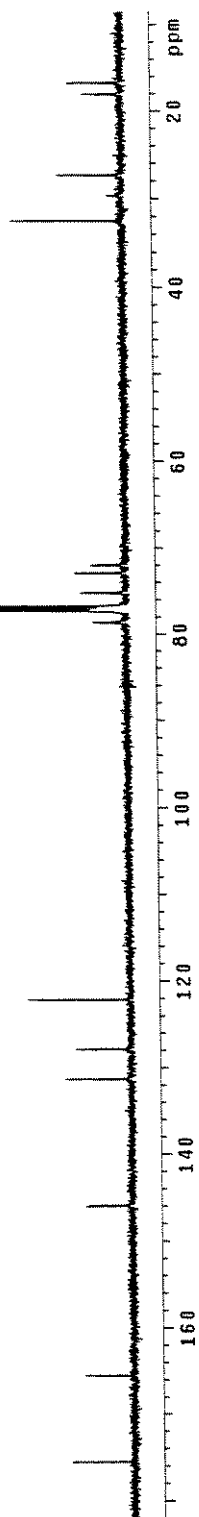
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (-)-160

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SECÃO CIRCULANT



Maurício Aspinholide CDC13 jnn03mauc

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDC13
Temp.: 30.0 C / 303.1 K
us: 1.18-87
file: jnn03mauc
INNOVA-500 "nmrsum"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.500 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.024 sec
Width 32051.3 Hz
33408 repetitions
OBSERVE C13, 125.6956186 MHz
DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz
Power 30 dB on
Channel 13 on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 131072
Total time 35 hr, 11 min, 2 sec



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (-)-160