



Tese de Doutorado

Instituto de Química - UNICAMP

Síntese Total das Basiliskamidas A e B

e

Síntese do Fragmento C1-C9 da Dictiostatina

Caroline da Costa Silva Gonçalves

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

04/03/2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

Gonçalves, Caroline da Costa Silva.
G586s Síntese total das basiliskamidas A e B e síntese do fragmento C1-C9 da dictiostatina / Caroline da Costa Silva Gonçalves. -- Campinas, SP: [s.n], 2010.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

Tese - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

 Basiliskamidas. 2. Antifúngicos.
 Dictostatina. 4. Antitumor. I. Dias, Luiz Carlos.
 Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Total synthesis of basiliskamides A and B and of C1-C9 fragment of (-)-dictyostatin

Palavras-chaves em inglês: Basiliskamide, Dictyostation, Antifungal, Antitumor

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Luiz Carlos Dias (orientador), Paulo Roberto Ribeiro Costa (NPPN-UFRJ), Timothy John Brocksom (DQ-UFSCAR), Carlos Roque Duarte Correia (IQ-UNICAMP), Wanda Pereira Almeida (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 04/03/2010

Esta tese é dedicada com todo carinho aos meus pais, meu marido, minha filha, meus irmãos e sobrinhos.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a Deus e a Seus "mil anjos" pela constante guarda e companhia.

Ao professor Luiz Carlos Dias pela excelente orientação, dedicação, atenção e pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisas. Muito obrigado por tudo! Um grande abraço! Por fim, o que gostaria de lhe dizer a respeito de todos estes anos de convivência é:

"bacana...bacana!!!!!!!!""

Aos professores Aleixo (in memorian) e Sebastião.

Gostaria de agradecer em especial a minha família, por todo amor, carinho, compreensão, apoio e amizade que me foram dedicados durante todos estes anos. Aos meus amados pais, Mariza e José Carlos, com todo carinho e amor, tenho muito orgulho de ser filha de duas pessoas tão generosas e maravilhosas, amo muito vocês dois. Ao meu companheiro, amigo, meu grande amor, Flávio, por todos os momentos que passamos juntos. A pessoa mais amada, minha filha Inaiá, minha "pequena escritora" eu não poderia desejar pessoa melhor para chamar de filha, te amo muito. Ao meu querido irmão e amigo Guilherme, por ser esta pessoa maravilhosa, o melhor irmão que eu poderia ter. A minha querida irmã Cristiane, tenho muito orgulho de você, te amo muito. Aos meus amados sobrinhos, meu "pequeno matemático" Caian e ao levado Otto, ao meu cunhado Adnan e a minha querida amiga e cunhada Débora, um grande abraço. A todos os felinhos que tive o prazer de conviver durante os últimos 15 anos. Aos meus queridos amigos de jornada: Airton (espero que nos encontremos pelos corredores da química... ou no próximo lab... um grande abraço), Jana (minha amiga de tantos anos), Leiloca (minha querida vizinha

de bancada, minha querida amiga), Dimas (meu coração), Sávio (meu caro e querido amigo), Jujubaluba (minha querida menina), Andrea (minha cara amiga), Anderson (meu caro amigo, com saudades), Person (nos encontraremos pelos RMNs), Paulo (meu caro amigo, com saudades), Lú (não tenho como lhe agradecer por tudo que você me ajudou, um grande abraço), Simone (minha cara amiga, com saudades), Danilo (obrigada), Robson (até o próximo almoço), Roberta (até o próximo corredor), Priscila (minha querida visitante).

A todos os companheiros e amigos de laboratório: Adriano, Ilton, Fernanda, Vanda, Giovani, Tati, Carla, Valéria, Gliseida, Osana, Márcio, Léo, Thalita, Emílio, Ellen, Marco, Marco Dessoy, Florian, Bruna, João e Danilo, Lívia e Victor.

Ao assessor da FAPESP pela leitura sempre atenta e dedicação ao corrigir meus relatórios.

A FAPESP pela bolsa e por todos os auxílios concedidos.

A todos os funcionários do IQ: Valéria, Robson, André, Anderson (Person), Sônia, Soninha, Toninho, Bel, Belzinha, Rodrigo, Paula, Miguel, Sebastião, Judite, Sr. Fontana (meu querido "contador de histórias"), Cláudio, Marco e tantos outros por todo apoio e dedicação.

Curriculum Vitae

Formação Acadêmica

2005-2010 Doutorado em Química
Instituto de Química – UNICAMP
Projeto: Síntese Total das basiliskamidas A e B e do fragmento
C1-C9 da (–)-dictiostatina.
Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias
Agência de Fomento: FAPESP- Processo 05/00956-0

2003-2005 Mestrado em Ciências

Instituto de Química - UNICAMP Projeto: Síntese dos fragmentos C1-C5 e C7-C13 da (–)-ebelactona A Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias Agência de Fomento: FAPESP- Processo 03/00147-7

1999-2003 Bacharelado em Química

Instituto de Química - UNICAMP

Atividades Acadêmicas

2000-2001 Iniciação Científica - Instituto de Química - UNICAMP

Projeto: Utilização de Polarografia de Pulso Diferencial na Determinação de Fe (III) e Cu (II) em meio de Acetato/EDTA

Orientador: Prof. Dr. Luiz Manoel Aleixo.

Agência de Fomento: SAE-UNICAMP

2000-2002 Iniciação Científica - Instituto de Química - UNICAMP
Projeto: Síntese e Caracterização de Substâncias
Ciclobutânicas: Fotodimerização no Estado Sólido.
Orientador: Prof. Dr. Sebastião Ferreira Fonseca
Agência de Fomento: CNPq

Resumos em Congresso (7 selecionados)

1. Lima, D.J.P.; Gonçalves, C.C.S.; Dias, L.C. *"Toward the Total Synthesys of the Marine Anticancer Agent Dictyostatin."* 4th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, **2008**, Porto de Galinhas.

2. Gonçalves, C.C.S.; Dias, L.C. *"Towards the Total Synthesis of Antifungal Polyketides Basiliskamides A and B."* 3rd Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, **2006**, São Pedro.

3. Dias, L.C., Gonçalves, C.C.S. "*Towards the total synthesis of Basiliakamides A and B*." 16th International Conference on Organic Synthesis, **2006**, Mérida-Yucatán.

4. Dias, L.C., Lima, D.J.P., Gonçalves, C.C.S. "*Towards the Total Synthesis of the Potent Antitumor Dictyostatin.*" 3rd Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, **2006**, São Pedro.

5. Gonçalves, C.C.S., Dias, L.C., Rosso, G.B. *"Towards the Total Synthesis of (-)-Ebalactone A."* Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2005, Canela, Brasil - Livro de resumos - PS-195.

6. Fonseca, S.F.; Gonçalves, C.C.S. "*Extração dos Pigmentos do Espinafre e Separação por Cromatografia em Coluna de Açúcar Comercia.*" 25^ª RA SBQ, **2002**, Poços de Caldas. Livro de rumos - ED091, 2002.

7. Fonseca, S. F.; Gonçalves, C.C.S. "*Síntese de Diésteres Ciclobutânicos e Caracterização por RMN*¹*H e RMN*¹³*C*." Congresso Latino americano de Química, Cancún-México-22-26/09/**2002**.

Publicações:

1. Dias, L.C.; Lima, D.J.P.; Gonçalves, C.C.S.; Andricopulo, A.D. "Synthesis of the C11-C23 Fragment of the Potent Antitumor Agent Dictyostatin." European Journal of Organic Chemistry **2009**, 1460. (Capa do número da revista)

2. Dias, L.C.; Gonçalves, C.C.S. *"Total Synthesis of (+)-Basiliskamide B." Advanced Synthesis & Catalysis* **2008**, *350*, 1017.

3. Fonseca, S.F.; Gonçalves, C.C.S. "Extração do beta-caroteno da cenoura e reações de caracterização." Revista Brasileira de Ensino de Química 2006, 1,
9.

4. Fonseca, S.F.; Gonçalves, C.C.S. "Extração dos Pigmentos de Espinafre e Separação em Coluna de Açúcar Comercial." Química Nova na Escola 2004, 20, 55.

Resumo

Síntese Total das Basiliskamidas A e B

As basiliskamidas A e B são agentes antifúngicos isolados em 2002 por Anderson e colaboradores, a partir de uma cultura de bactérias marinhas *Bacillus laterosporus* (MK-PNG-276).

Nesta primeira parte do trabalho, descrevemos a síntese total das basiliskamidas A e B.



As basiliskamidas A e B são oriundas de um intermediário comum, o diol **1.4**. As etapas chave incluem uma reação aldólica do tipo *anti*, mediada por (CHx)₂B e uma reação de redução diastereosseletiva sob as condições de Narasaka.

A basiliskamida B (1.2) foi obtida em 12 etapas e 6% de rendimento global e a basiliskamida A (1.1) em 14 etapas e 2,5% de rendimento global, a partir da etilcetona 1.47 (considerando a rota linear mais longa para ambas).



Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina (2.1)

A (–)-dictiostatina (**2.1**) é uma macrolactona com potente atividade antitumoral, isolada em 1994 por Pettit e colaboradores, a partir da esponja marinha *Spongia* sp. e, posteriormente por Wright e co-autores a partir da esponja da família *Corallistidea*.

Nesta segunda parte do trabalho, descrevemos a síntese do fragmento C1-C9 da (–)-dictiostatina (**2.1**).



Os centros esterogênicos em C6 e C7 foram construídos através de uma reação de epoxidação enantiosseletiva de Sharpless seguido da abertura regio e diastereosseletiva do epóxido com Me₂CuCNLi₂.

O fragmento C1-C9 (2.103) foi obtido em 13 etapas e 5% de rendimento global a partir do álcool 2.115, considerando a rota linear mais longa.



Abstract

Total Synthesis of Basiliskamides A and B.

Basiliskamides A and B are antifungal agents isolated by Andersen e co-workers in 2002 from the marine bacterium *Bacillus laterosporus* (MK-PNG-276).

The first chapter describes the total synthesis of basiliskamides A and B.



Basiliskamides A and B were prepared from a common intermediate, 1,3-diol **1.4**. Notable features of this approach include an *anti*-aldol reaction and a diastereoselective reduction using Narasaka's methodology.

Basiliskamide B (1.2) was obtained in 12 steps and 6% overall yield and basiliskamide A (1.1) was prepared in 15 steps and 2.5% overall yield from ethyl ketone 1.47.



Synthesis of C1-C9 fragment of (–)-Dictyostatin (2.1)

The macrolactone (–)-dictyostatin (**2.1**) showed potent growth inhibition against a range of human cancer cells lines. This compound was isolated from the marine sponge *Spongia* sp by Petit and co-workes in 1994 and from *Corallistidea* sponges in 2001 by Wright and co-workers.

The second chapter describes the synthesis of C1-C9 fragment of (-)-dictyostatin (2.1).



The two stereocenters (C6 and C7) were created via a Sharpless's epoxidation followed by a diastereoselective epoxide opening mediated by Me₂CuCNLi₂.

The synthesis of C1-C9 (**2.103**) fragment was achieved after 13 steps in 5% overall yield starting from alcohol **2.115**.



Lista de Símbolos e Abreviaturas

AIBN	2,2'-azo bis-isobutironitrila		
AgNO ₃	nitrato de prata		
AlMe ₃	trimetilalumínio		
9-BBN	9- borabiciclo-[3.3.1]nonano		
Bn	benzila		
Bu	butila		
<i>n</i> -Bu ₃ B	tri- <i>n</i> -butilborana		
Bu ₃ SnH	hidreto de tributilestanho		
CCD	cromatografia em camada delgada		
CSA	ácido canforsulfônico		
CuTC	tiofenocarboxilato de cobre (I)		
CH_2Cl_2	diclorometano		
DBU	1,8-diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno		
DCC	dicicloexilcarbodiimida		
DDQ	dicloro diciano benzoquinona		
DEAD	dietil azodicarboxilato		
DET	dietil tartarato		
DIAD	di-isopropil azodicarboxilato		
DIBAL-H	hidreto de di-isobutilalumínio		
DIPA	di-isopropilamina		
DIPEA	di-isopropiletilamina		
DIPT	di-isopropil tartarato		
DMAP	dimetilaminopiridina		
DMF	dimetilformamida		
DMP	periodinana de Dess-Martin		
DMSO	dimetilsulfóxido		
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno		
HMPA	hexametilfosforamida		
I.V.	infravermelho		
LDA	di-isopropilamideto de lítio		
<i>m</i> -CPBA	ácido m-cloro perbenzóico		
Me	metila		
NaCl	cloreto de sódio		
NaIO ₄	periodato de sódio		
NMO	N-óxido-N-metil morfolina		
PMB	<i>p</i> -metoxi benzila		
PMP	<i>p</i> -metoxi fenila		
PPTS	<i>p</i> -tolueno sulfonato de piridínio		

xviii
AVIII

TBAF	fluoreto de tetra <i>n</i> -butilamônio
TBHP	hidroperóxido de <i>terc</i> -butila
TBS	terc-butildimetilsilila
TES	Trietilsilila
THF	Tetraidrofurano
TIPS	Triisopropilsilila
TPAP	perrutenato de tetra- <i>n</i> -propil amônio
Tr	tritil(trifenilmetila)
Ts	<i>p</i> -tolueno sulfonila
U.V.	Ultra violeta
δ	deslocamento químico

Indice

Introdução Geral	1
Primeiro Capítulo: Síntese Total das Basiliskamidas A e B	3
1.1. Introdução	5
1.1.1. Isolamento	6
1.1.2. Elucidação Estrutural	7
1.1.3. Atividade Biológica	15
1.1.4. Basiliskamidas A e B: Sínteses Totais	19
1.1.4.1. Síntese descrita por Panek e colaboradores	19
Síntese da basiliskamida A (1.1)	22
Síntese da basiliskamida B (1.2)	23
1.1.4.2. Síntese descrita por Yadav e colaboradores	25
Síntese da basiliskamida A (1.1)	25
Síntese da basiliskamida B (1.2)	27
1.2. Objetivos	29
1.3. Resultados e discussão	30
1.3.1. Preparação do Fragmento C1-C3 (1.21)	30
1.3.2. Preparação do Fragmento C4-C12 (1.42)	32
1.3.3. Síntese Total da Basiliskamida A (1.1)	48
1.3.3. Síntese Total da Basiliskamida B (1.2)	52
1.4. Estudos de Ressonância	55
1.4. Conclusões	61
Segundo Capítulo: Síntese do Fragmento C1-C9 da	63
Dictiostatina	
2.1. Introdução	65
2.1.1. Isolamento	65
Pettit e Colaboradores	65
Wright e Colaboradores	65
2.1.2. Elucidação Estrutural	66
2.1.3. Atividade Biológica	74
Microtúbulos como alvos terapêuticos	74
Agentes Microtúbulo-Estabilizantes	76
O Agente Microtúbulo-Estabilizante Dictiostatina	78
2.1.4. Dictiostatina: Sínteses	81
2.1.4.1. Síntese descrita por Paterson e colaboradores	82
Fragmento C11-C17	83
Fragmento C18-C26	84
Fragmento C11-C26	85
Fragmento C4-C10	86

Finalização da Síntese	87
2.1.4.2. Síntese descrita por Curran e colaboradores	90
Fragmento C3-C9	90
Fragmento C18-C23	92
Fragmento C10-C17	92
Finalização da síntese	93
Rota alternativa para obtenção do fragmento C3-C9	95
2.1.4.3. Síntese descrita por Phillips e colaboradores	97
Fragmento C17-C10	97
Fragmento C5-C11	98
Fragmento C18-C26	99
Finalização da síntese	100
2.1.4.4. Síntese descrita por Ramachandran e colaboradores	102
Fragmento C1-C9	103
Fragmento C11-C17	104
Fragmento C18-C23	105
Finalização da síntese	106
2.2. Objetivos	108
2.3. Resultados e Discussão	108
2.3.1. Primeira Rota Visando a Síntese do Fragmento C1-C9	108
2.3.2. Segunda Rota Sintética para o fragmento C1-C9	114
2.4. Conclusões e perspectivas	124
Terceiro Capítulo: Parte Experimental	131
3.1. Reagentes e solventes	133
3.2. Métodos Cromatográficos	133
3.3. Métodos Espectrométricos	134
3.4.1. Basiliskamidas A e B	135
3.4.1.1. Reagentes Preparados	135
3.4.1.2. Compostos Preparados	138
3.4.2. Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina	161
3.4.2.1. Compostos Preparados	161
Quarto Capítulo: Espectros	181

1. Introdução Geral

Muitos dos metabólitos secundários isolados de plantas são empregados em medicamentos, cosméticos, alimentos e agroquímicos. Estes compostos também servem de modelo para o desenvolvimento de medicamentos sintéticos modernos como, por exemplo, a procaína, cloroquina, a tropicamida e a aspirina.^{1,2}

No último século, os microrganismos também se mostraram uma importante fonte de metábólitos secundários, os quais podem vir a ser empregados na produção de antibióticos e outros fármacos. Em meados de 1970.³ os organismos marinhos despontaram como uma fonte inestimável de biologicamente ativos e com potencial novos agentes aplicação farmacológica.^{1,4} Neste âmbito, as esponjas marinhas merecem destaque a respeito da diversidade de seus metabólitos secundários.⁵ Como muitas destas substâncias não são isoladas em quantidades suficientes para suprir as necessidades do mercado, frequentemente recorre-se a síntese orgânica para a preparação de compostos biologicamente ativos.

O presente projeto visa à síntese de três metabólitos secundários com destacada atividade biológica, oriundos de fonte marinha, as basiliskamidas A e B e a dictiostatina. As basiliskamidas A e B foram isoladas de microrganismos marinhos e apresentam atividade antifúngica, enquanto a dictiostatina foi isolada de esponjas marinhas e mostra elevada atividade antitumoral.

¹ Gragg, G. M.; Newman, D. J. Pure Appl. Chem. 2005, 77, 1923.

² Pinto, A. C.; Silva, D. H. S.; Bolzani, V. S.; Lopes, N. P.; Epifanio, R. A. Quim. Nova 2002, 25, 45.

³ Gragg, G. M.; Newman, D. J. Pure Appl. Chem. 2005, 77, 7.

⁴ Marris, E. *Nature* **2006**, *443*, 904.

⁵ Sipkema, D.; Franssen, M. C. R.; Osinga, R.; Tramper, J.; Wiffels, R. H. Marine Biotec. 2005, 7, 142.

Primeiro Capítulo

Síntese Total das Basiliskamidas A e B

1.1. Introdução

O número de infecções invasivas causadas por fungos vem crescendo nas últimas duas décadas,⁶ sendo esta uma das principais causas de morte de pacientes imunodeficientes.⁷ O agravamento das infecções fúngicas sistêmicas pode estar intrinsecamente relacionado ao aparecimento de casos de resistência ao tratamento.⁸

Neste contexto, novos agentes antifúngicos que possam ser utilizados como fármacos em tratamentos clínicos e/ou como protótipos para o desenvolvimento de outros fármacos, são de grande importância no combate a infecções sistêmicas causadas por fungos. Tendo isto em vista, escolhemos como alvo sintético dois produtos naturais de origem marinha, as basiliskamidas A e B (Figura 1.1), que apresentam potente atividade antinfúngica.

Figura 1.1: Basiliskamidas A e B.



⁶ Nucci, M.; Marr, K. A. Clin. Infect. Dis. 2005, 41, 521.

⁷ a) Roussos, P.; Lewis, R. E.; Kontoyiannis, D. P. *Mycoses* **2009**, *52*, 433. b) Lehrnbecher, T.; Mousset, S.; Sörensen, J.; Böhme, A. *Mycoses* **2008**, *51*, 107.

⁸ a) Andersen, J. B. Nat. Rev. 2005, 3, 547. b) Sanglard, D.; Odds, F. Lancet Infect. Dis. 2002, 2, 73.

1.1.1. Isolamento⁹

As basiliskamidas foram isoladas pelo grupo de Andersen em 2002 a partir do mapeamento de uma cultura da bactéria marinha *Bacillus laterosporus* (MK-PNG-276) na ilha de Loloata, Papua Nova Guiné.

Uma cultura da bactéria marinha MK-PNG-276 (21,5 g de peso seco) obtida após cultivo por 5 dias a 16 °C em meio de cultura de agar complementado com NaCl até uma concentração final de 1%, foi extraída com MeOH por um período de 6 dias. O solvente foi evaporado em rotaevaporador, sendo à fase residual adicionado 200 mL de uma solução de H₂O/MeOH (10:1). A solução foi extraída com EtOAc (3 X 100 mL), a fase orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada no rotaevaporador. O extrato orgânico concentrado foi purificado por cromatografia em Sephadex LH-20 (100% de MeOH) fornecendo 226 mg de uma fração com absorção no UV. Esta fração foi purificada em coluna em fase reversa utilizando-se gradiente de solventes (1:1 MeOH/H₂O a 100% de MeOH). Foram obtidos 82 mg de uma mistura de compostos, que após purificação em sílica gel (4:1 EtOAc/CH₂Cl₂) forneceu 28 mg de uma mistura da basiliskamida A (1.1) e da basiliskamida B (1.2). Finalmente, purificação em HPLC utilizando coluna de fase reversa (7:3 MeOH/H₂O) forneceu 14 mg da basiliskamida A $([\alpha]_D = -78; \text{ MeOH})^{10} \text{ e 9 mg da basiliskamida B } ([\alpha]_D =$ -12; MeOH),¹⁰ ambas como sólidos claros (Ponto de Fusão não indicado).

⁹ a) Barsby, T; Kelly, M. T.; Anderson, R. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1447. b) Kelly, M. T.; Anderson, R. J.; Barsby, T. A. USPatent No 2005/0277779 A1, **2005**.

¹⁰ Não é fornecida a concentração em que a rotação óptica é adquirida.

1.1.2. Elucidação Estrutural^{9,11}

A basiliskamida A (**1.1**) foi isolada como um sólido de fórmula molecular $C_{23}H_{31}NO_4$ determinada via experimento de FABMS, onde se observou um pico referente ao íon molecular ($[M + H]^+$) em *m/z* 386,2336, condizente com a fórmula molecular proposta. O espectro no U.V. apresentou um comprimento de onda máximo em 262 nm em MeOH. O espectro no I.V. (filme) apresentou bandas em 3348, 3205, 2966, 2934, 1705, 1697, 1635, 1595 e 1450 cm⁻¹.

O espectro de RMN de ¹³C (Tabela 1.1, Figura 1.2) apresentou apenas 21 sinais bem resolvidos, indicando a existência de um elemento de simetria, o qual é observado no anel aromático mono substituído do éster cinamato. A presença do grupo cinamoíla foi constatada através da análise do espectro de HMBC, onde foram observadas correlações entre os 2 hidrogênios vinílicos (H16, H17) em δ 7,65 e δ 6,61 e o carbono em δ 166,0. O elevado valor da constante de acoplamento entre os hidrogênios H16 e H17 (*J* 16 Hz) asseguraram a configuração *E* do resíduo cinamoila.

¹¹ Deve-se salientar que, apesar de descreverem corretamente a estereoquímica do produto natural, Andersen e colaboradores apresentam a estrutura dos enantiômeros das basiliskamidas A e B no artigo de isolamento e na Patente.

Tabela 1.1: Dados dos espectros	de RMN de	¹ H e de ¹	¹³ C da ba	siliskamida A
(1.1).				

Atribuição*	RMN de ¹ H (DMSO- <i>d6</i> , 400MHz) δ (ppm) (número de hidrogênios; multiplicidade; constante de acoplamento (<i>J</i>))	RMN de ¹³ C (DMSO- <i>d6</i> , 100MHz) δ (ppm)
1	-	167,5
2	5,55 (1H; d; 11,0 Hz)	119,3
3	6,31 (1H; dd; 11,0 e 11,0 Hz)	140,5
4	7,40 (1H; m)	128,2
5	5,91 (1H; dt; 15,0 e 7,0 Hz)	140,5
6	2,28 (1H; m)	34,7
6'	1,99 (1H; m)	-
7	3,49 (1H; m)	69,6
8	2,03 (1H; m)	40,7
9	4,92 (1H; dd; 9,5 e 2,0 Hz)	76,3
10	1,67 (1H; m)	35,5
11	1,25 (1H; m)	26,4
11'	1,11 (1H; m)	-
12	0,83 (3H; t; 7,5 Hz)	10,1
13	0,84 (3H; d, 7,0 Hz)	11,6
14	0,9 (3H; d; 7,0 Hz)	12,8
15	· · · · · ·	166,0
16	6,61 (1H; d; 16,0 Hz)	118,0
17	7,65 (1H; d; 16,0 Hz)	144,6
18	-	134,0
19/23	7,71 (2H; m)	128,4
20/22	7,41 (2H; m)	128,9
21	7,40 (1H; m)	130,4
NH ₂	7,31 e 6,83 (2H, s)	-
ОН	4,57 (1H; d; 5 Hz)	-







Espectro de RMN de ¹³C da basiliskamida A (**1.1**) (DMSO-*d6*; 100 MHz).

¹² Espectros obtidos da referência: Lipomi, D. J.; Langille, N. F.; Panek, J. S. Org. Lett. 2004, 6, 3533.

A identificação da cadeia linear de C2 a C12 bem como a posição das olefinas em $\Delta^{2,3}$ e $\Delta^{4,5}$, dos substituintes em C8 e C10 (–Me) e C7 e C9 (–OR) foram estabelecidas através da análise dos dados obtidos por COSY, HMQC e HMBC. A presença de uma carbonila em C1 foi determinada a partir da correlação observada no espectro de HMBC entre os hidrogênios em δ 5,55 (H-2), δ 6,31 (H-3) e o carbono em δ 167,5.

A determinação da presença da função amida primária em C1 foi feita através da análise dos espectros de COSY, onde se verificou a presença de correlações entre o hidrogênio em δ 6,82 e o hidrogênio em δ 7,32, de HMQC (o hidrogênio em δ 6,82 e o hidrogênio em δ 7,32 não apresentaram correlações de carbono) e de HMBC (o hidrogênio em δ 6,82 apresentou correlações com carbono em δ 119,3 (C2)).

A presença de uma hidroxila em C7 foi confirmada por COSY (presença de correlação entre o hidrogênio da hidroxila em δ 4,57 e o H7 em δ 3,49) ao passo que a presença da função éster em C9 pode ser confirmada por HMBC (correlação observada entre H9 (δ 4,92) e o carbono da carbonila do grupo cinamoila (δ 166,0)).

A configuração das duplas ligações (*Z*, para $\Delta^{2,3}$ e *E*, para $\Delta^{4,5}$) foi determinada com base nas constantes de acoplamento entre H2-H3 (*J* 11,0 Hz, valor observado para duplas ligações com geometria *Z*) e entre H4-H5 (*J* 15,0 Hz, valor observado para duplas ligações com geometria *E*) sendo confirmada por experimentos de nOe.

Para determinação da estereoquímica relativa C7-C9 a basiliskamida A (1.1) foi convertida ao acetonídeo 1.4 (Esquema 1.1), após redução com DIBAL-H em THF e reação do diol formado (1.3) com 2,2dimetoxipropano na presença de quantidade catalítica de PPTS. O espectro de RMN de ¹³C mostrou uma das metilas do acetonídeo em δ 19,8 e outra em δ 30,4, valores típicos de 1,3-*cis* acetonídeos indicando a estereoquímica relativa 1,3-*syn* para C7-C9.¹³ A análise dos espectros de RMN de ¹H do acetonídeo **1.4** também possibilitou a determinação da estereoquímica relativa *trans* para C7-C8 (*J*_{H7-H8} 10 Hz).



A configuração absoluta da hidroxila em C7 foi estabelecida como sendo (*S*) através da aplicação do método de Ohtani,¹⁴ via análise de RMN de ¹H dos correspondentes ésteres de Mosher (($\Delta\delta_s - \Delta\delta_s$) H3 (+0,16), H5 (+0,21), H8 (-0,09), H10 (-0,06)). Já a configuração em C10 foi estabelecida

com sendo (S) via comparação com o homólogo YM-47522 (1.5) (Figura

 ¹³ a) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yuang, G. J. Org. Chem. 1993, 58, 3511. b) Rychnovsky, S. D.; Yang, G.; Powers, J. P. J. Org. Chem. 1993, 58, 5251.

¹⁴ Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. J. Am. Chem. Soc. 1991, 49, 345.

1.3),¹⁵ cuja estereoquímica absoluta foi determinada por Ermolenko em 1996, através da síntese do correspondente enantiômero.¹⁶

Figura 1.3: Estrutura do YM-47522 (1.5).



A basiliskamida A (1.1) foi determinada como sendo um policetídeo com uma cadeia linear de 12 carbonos, 4 centros estereogênicos (7*S*, 8*S*, 9*R*, 10*S*), duas ligações duplas dissubstituídas, sendo uma (Z, $\Delta^{2,3}$) e outra (E, $\Delta^{4,5}$), apresentando ainda uma função amida primária (C1) e um éster cinamato (C9).

A basiliskamida B (1.2) foi isolada como um sólido de fórmula molecular idêntica à da basiliskamida A (1.1) ($C_{23}H_{31}NO_4$), estabelecida por HREIMS ([M]⁺ m/z 385,2253). A análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C (Tabela 1.2, Figura 1.4) da basiliskamida B (1.2) indicou que se tratava de um isômero estruturalmente idêntico a basiliskamida A (1.1), excetuando a posição do éster cinamato (C9 na basiliskamida A e C7 na basiliskamida B).

¹⁵ Sugawara, T.; Shibazaki, M.; Nakahara, H.; Suzuki, K. J. Antibiot. 1996, 49, 345.

¹⁶ Ermolenko, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6711.

Tabela	1.2:	Dados	dos e	espectros	de	RMN	de	$^{1}\mathrm{H}$	e de	¹³ C	da	basili	iskan	nida	В
(1.2).															

Atribuição*	RMN de ¹ H (DMSO- <i>d6</i> , 400MHz) δ (ppm) (número de hidrogênios; multiplicidade; constante de acoplamento)	RMN de ¹³ C (DMSO- <i>d6</i> , 100MHz) δ (ppm)
1	-	167,4
2	5,57 (1H; d; 11,0 Hz)	119,9
3	6,33 (1H; dd; 11,0 e 11,0 Hz)	140,0
4	7,51 (1H; dd; 15,0 e 11,0 Hz)	128,8
5	5,87 (1H; dt; 15,0 e 7,0 Hz)	138,0
6	2,53 (1H; m)	31,8
6'	2,36 (1H; m)	-
7	5,40 (1H; dt, 10,5 e 3,0 Hz)	73,0
8	1,92 (1H; m)	39,4
9	3,26 (1H; m)	74,0
10	1,40 (1H; m)	36,3
11	1,38 (1H; m)	26,5
11'	1,21 (1H; m)	-
12	0,85 (3H; t; 7,0 Hz)	11,8
13	0,83 (3H, d, 7,0 Hz)	10,7
14	0,74 (3H; d; 7,0 Hz)	12,1
15	-	165,5
16	6,59 (1H; d; 16,0 Hz)	118,5
17	7,60 (1H; d; 16,0 Hz)	144,1
18		134,0
19/23	7,70 (2H; m)	128,2
20/22	7,40 (2H; m)	129,0
21	7,40 (1H; m)	130,2
NH ₂	7,34 e 6,86 (2H; s)	-
ОН	4,48 (1H; d; 5,0 Hz)	-







Espectro de RMN de ¹H da basiliskamida B (**1.2**) (DMSO-*d6*; 400 MHz).



Espectro de RMN de ¹³C da basiliskamida B (**1.2**) (DMSO-*d6*; 100 MHz).

A basiliskamida B (1.2) ao ser tratada com DIBAL-H forneceu o mesmo produto formado na redução da basiliskamida A (1.1), o diol 1.3, indicando que ambas possuem a mesma configuração absoluta (Figura 1.5). Desta forma, tanto a estrutura como a configuração absoluta da basiliskamida B (1.2) foi determinada via comparação com os dados espectroscópicos da basiliskamida A (1.1).

Figura 1.5: Determinação da estrutura da Basiliskamida B (1.2)



1.1.3. Atividade Biológica

As basiliskamidas A e B apresentam potente atividade contra *Candida albicans*, contra o fungo oportunista *Aspergillus fumigatus* e contra o dermatófito *Trichophyton rubrum*.^{9,17} Para a avaliação da atividade das basiliskamidas A e B contra estes fungos foram empregados dois testes, o método de diluição em caldo ("*Macrobroth*") e o método de diluição em agar (Tabela 1.3).

¹⁷ a) Mayer, A. M. S.; Hamann, M. T. *Comp. Biochem. Physiol.* **2005**, *140C*, 265. b) Blunt, J. W.; Copp, B. C.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 1.

	$\underline{CIM} (\mu g/mL)^*$					
	basiliska	amida A	basiliskamida B			
	caldo	agar	caldo	agar		
Cândida albicans	0,5	1,0	≥ 32	3,1		
Trichophyton rubrum	1,0	0,5	4,0	5,0		
Aspergillus fumigatus	4,0	2,5	≥ 32	5,0		

Tabela 1.3: Atividade antifúngica das basiliskamidas A e B.^{9b}

* CIM: concentração inibitória mínima.

Conforme se observa na Tabela 1.3, a basiliskamida A (**1.1**) mostrou-se mais ativa do que a basiliskamida B (**1.2**) contra todos os fungos analisados, independentemente do tipo de teste empregado.

Ao se comparar a atividade das basiliskamidas A e B com o homólogo YM-45722 $(1.5)^{9b,18}$ observa-se que a basiliskamida A (1.1) é o mais ativo dos três compostos contra *Cândida albicans* e *Aspergillus fumigatos* (Tabela 1.4), sendo o YM-45722 (1.5) o menos potente.

Tabela 1.4: Comparação entre as atividades da basiliskamida A (**1.1**) e da basiliskamida B (**1.2**) com o YM-45722 (**1.5**), utilizando o método de diluição em agar.

	-		
	basiliskamida A	basiliskamida B	YM-45722
Cândida albicans	1,0	3,1	25
Aspergillus fumigatus	2,5	5,0	>50

* CIM: concentração inibitória mínima.

Devido à potente atividade apresentada pela basiliskamida A (1.1), foram realizados testes comparativos entre esta e a anfotericina B (1.6, Figura

¹⁸ Shibazaki, M.; Sugawara, T.; Nagai, K.; Shimizu, Y.; Yamaguchi, H.; Suzuki, K. J. Antibiot. **1996**, 49, 340.

1.6), a qual é empregada no tratamento de infecções sistêmicas causadas por fungos mais de 50 anos.¹⁹

Figura 1.6: Anfotericina B (1.6).



Em um primeiro teste comparativo, foi feita a avaliação da potência da atividade da basiliskamida A (**1.1**) frente à anfotericina B (**1.6**), sendo que para tal foram utilizadas sete linhagens de *Candida albicans* (Tabela 1.5).

Tabela 1.5: Comparação entre as atividades da basiliskamida A (1.1) e daanfotericina B (1.6) contra linhagens de *Candida albicans*.

	CIM (µg/mL) [*]	
Candida albicans	basiliskamida A	anfotericina B
8167	0,5	0,5
8362	0,5	0,5
8363	0,5	0,5
8364	0,5	0,5
8365	0,5	0,5
8366	0,5	0,5
8367	0,5	0,5

*CIM: concentração inibitória mínima.

Conforme se verifica após inspeção dos dados da Tabela 1.4, a basiliskamida A (**1.1**) mostrou-se tão potente quanto à anfotericina B (**1.6**) contra as linhagens de *candida albicans* analisadas, nos testes *in* vitro.

¹⁹ Rychnovsky, S. D. Chem. Rev. **1995**, 95, 2021.

Em um segundo ensaio foi analisado a toxicidade da basiliskamida A (1.1), em comparação com a anfotericina B (1.6). Os testes foram realizados com fibroblastos humanos normais e com linhagens de células tumorais (Tabela 1.6).

Tabela 1.6: Comparação do efeito citotóxico entre a basiliskamida A (1.1) e aanfotericina B (1.6).

	Efeito Citotóxico (48 h)*			
Concentração (µg/mL)	Fibroblasto Humano		Células Tumorais	
• •	basilisikamida A	anfotericina B	basilisikamida A	anfotericina B
100	2	4	4	4
50	0	2	1	3
25	0	2	1	1
12,5	0	1	1	0
6,25	0	0	2	0
3,12	0	0	2	0
1,57	0	0	0	0
0,78	0	0	0	0
0	0	0	0	0

* 1- pequena mudança na morfologia.

2- arredondamento ocasional, granulação ou vacuolização.

3- arredondamento, vacuolização, deslocamento de 50% das células.

4- destruição da monocamada.

Conforme se observa após análise dos dados da Tabela 1.6, a basiliskamida A (1.1) não apresenta citotoxidade para células normais de fibroblastos a concentrações inferiores a 100 μ g/mL, ao passo que a anfotericina B (1.6) mostrou-se tóxica a concentrações inferiores a 25 μ g/mL. Entretanto, os ensaios realizados com células tumorais mostraram que a basiliskamida A (1.1) é menos tóxica a concentrações inferiores a 3 μ g/mL ao passo que, a anfotericina B (1.6), começa a apresentar algum tipo de toxicidade apenas a uma concentração de 25 μ g/mL.

Portanto, a basiliskamida A (1.1) mostrou-se tão potente quanto a anfotericina B (1.6) contra as linhagens de *Candida albicans* analisadas e 4 vezes menos citotóxica contra células de fibroblastos normais do que a anfotericina B (1.6). Entretanto, nos testes com as células tumorais humanas, a anfotericina B (1.6) mostrou-se menos citotóxica do que a basiliskamida A (1.1).

1.1.4. Basiliskamidas A e B: Sínteses Totais.

A primeira síntese das basiliskamidas A e B foi realizada por Panek e colaboradores¹²em 2004, sendo a basiliskamida A (**1.1**) obtida em 12% de rendimento global e a basiliskamida B (**1.2**) em 17% de rendimento global (ambas as rotas sintéticas foram realizadas em 12 etapas). Recentemente, Yadav e colaboradores²⁰ sintetizaram a baliliskamida A em 13 etapas e 8,4% de rendimento global e a basiliskamida B em 10 etapas e 10,4% de rendimento global.

1.1.4.1. Síntese descrita por Panek e colaboradores¹²

A síntese das basiliskamidas A e B descrita por Panek é baseada em reações de crotilação assimétrica e um acoplamento de Stille.

A rota sintética para obtenção do fragmento C4-C12 das basiliskamidas teve início com reação entre aldeído 1.7^{21} e o alilsilano quiral (*R*)-*E*-1.8,²² sendo o álcool homoalílico 1.9 obtido em uma razão diastereoisomérica de 20:1 (Esquema 1.2).²³ A determinação da estereoquímica relativa do álcool

²⁰ Yadav, J. S.; Rao, P. P; Reddy, M. S.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5427.

²¹ Seo, M. H.; Lee, Y. Y.; Goo, Y. M. Bull. Korean Chem. Soc. **1996**, *17*, 314.

²² Beresis, R. T.; Solomon, J. S.; Yang, M. G.; Jain, N. F.; Panek, J. S. Org. Synth. **1998**, Coll.Vol. 75, 78; **2004**, 10, 531.

²³ a) Jain, N. F.; Takenaka, N.; Panek, J. S. J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 12475. b) Masse, C. E.; Panek, J. S. Chem. Rev. **1995**, 95, 1293.

1.9 foi realizada a partir da análise do espectro de RMN de ¹H do derivado acetonídeo **1.9b**, onde o alto valor da constante de acoplamento entre H7 (C7) e H8 (C8) (J_{H7-H8} 9,6 Hz) indicou uma relação *trans*-diaxial entre estes hidrogênios no acetonídeo **1.9b**.



Proteção do álcool alílico **1.9a** com TIPSOTf e 2,6-lutidina, forneceu o éter de silício **1.10**, o qual após ozonólise conduziu ao aldeído **1.11** (Esquema 1.3). Reação de crotilação assimétrica do aldeído **1.11** com (S,S)-*Z*-**1.12**,²⁴ forneceu o aduto **1.13** em uma razão diastereoisomérica de 20:1. Proteção da hidroxila livre em C9 com MOMCl e DIPEA na presença de quantidade catalítica de DMAP forneceu a olefina **1.14**.

²⁴ a) Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Palmer, M. A. J. J. Org. Chem. **1987**, 52, 316. b) Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. J. Am. Chem. Soc. **1990**, 112, 6348. c) Roush, W. R.; Kaori, A.; Powers, D. B.; Palkowitz, A. D.; Halteman, R. L. J. Am. Chem. Soc. **1990**, 112, 6339.



Esquema 1.3

Hidrogenação de **1.14** com Pd/C em MeOH forneceu o álcool primário **1.15** (Esquema 1.4). Oxidação de **1.15** sob as condições de Swern²⁵ forneceu o aldeído **1.16**, o qual foi submetido às condições de olefinação de Takai,²⁶ conduzindo ao iodeto **1.17** em uma razão *E*:*Z* de 9,5:1.



Esquema 1.4

O iodeto **1.17** foi utilizado como intermediário comum na síntese das basiliskamidas A e B.

²⁵ Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D. J. Org. Chem. 1978, 43, 2480.

²⁶ a) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 7408. b) Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. J. Org. Chem. **2002**, 67, 2751.
Síntese da Basiliskamida A (1.1)

Desproteção seletiva da hidroxila em C9 de **1.17** com BCl₃ em CH₂Cl₂ conduziu ao álcool secundário **1.18** em 75% de rendimento, o qual foi convertido ao éster **1.20** após tratamento com cloreto de (*E*)-cinamoila (**1.19**) e DMAP (catalítico) em CH₂Cl₂ (Esquema 1.5).



Esquema 1.5

Acoplamento entre o iodeto **1.20** e a vinil estanana **1.21**,^{16,27} sob as condições de Stille,²⁸ conduziu ao intermediário avançado **1.22** o qual após desproteção as hidroxila em C7 com HF-piridina forneceu a basiliskamida A (**1.1**) (Esquema 1.6).

²⁷ Stille, J. K.; Groh, B. L. J. Am. Chem. Soc. **1987**, 109, 813.

²⁸ Para uma revisão ver: a) Espinet, P.; Echavarren, A. M. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 4704.
b) Farina, V. Pure Appl. Chem. 1996, 68, 73. c) Farina, V.; Krishnan, B. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 9585.



Esquema 1.6

A basiliskamida A (1.1) foi obtida em 12 etapas e 12% de rendimento global (considerando a rota linear mais longa, a partir do aldeído 1.7). A comparação dos dados espectroscópicos e de rotação óptica entre o produto sintético ($[\alpha]_D = -79$, c = 0,12; MeOH) e natural ($[\alpha]_D = -78$; MeOH)¹⁰ confirmou a síntese total da basiliskamida A, assegurando também a estereoquímica absoluta proposta por Anderson.⁹

Síntese da Basiliskamida B (1.2)

A rota sintética para obtenção da basiliskamida B (1.2) teve início com a desproteção seletiva da hidroxila em C7 no iodeto vinílico 1.17 com HFpiridina, de forma a se obter o álcool 1.23 (Esquema 1.7). Reação de 1.23 com cloreto de (*E*)-cinamoila (1.19) e DMAP (catalítico) em CH_2Cl_2 forneceu o éster 1.24, o qual foi convertido ao álcool secundário 1.25 após desproteção seletiva da hidroxila em C9 com BCl_3 em CH_2Cl_2 .



Esquema 1.7

Finalmente, o acoplamento entre o iodeto **1.25** e a vinil estanana **1.21**,^{16,27} sob as condições de Stille,²⁸ forneceu a basiliskamida B (Esquema 1.8).



A síntese descrita forneceu a basiliskamida B em 17% de rendimento global, referente a 11 etapas (considerando a rota linear mais longa, a partir do aldeído **1.7**). A comparação dos dados da basiliskamida B sintética ($[\alpha]_D = -14, c = 0,20$; MeOH) e natural ($[\alpha]_D = -12$; MeOH)¹⁰ confirmou a primeira síntese total da basiliskamida B.

1.1.4.2. Síntese descrita por Yadav e colaboradores ¹⁹

A síntese das basiliskamidas A e B descrita por Yadav e colaboradores iniciou-se com a reação de ciclização de Prins²⁹ entre o aldeído 1.26^{30} e o álcool homoalílico 1.27^{31} (Esquema 1.9), sendo o pirano 1.28 obtido como um único isômero.



Esquema 1.9

O pirano **1.28** foi utilizado como intermediário comum na síntese das basiliskamidas A e B. Vale ressaltar que a hidroxila em C7 de **1.28**, apresenta a configuração invertida em relação ao produto natural.

Síntese da Basiliskamida A

Proteção seletiva da hidroxila primária do pirano **1.28** com TBSCl, imidazol em CH_2Cl_2 conduziu ao éter de silício **1.29** (Esquema 1.10). Inversão da configuração da hidroxila em C7 sob as condições de Mitsunobu forneceu o álcool **1.30**, o qual foi convertido ao álcool primário **1.31**, após proteção da hidroxila secundária em C7 com TIPSOTf e desproteção seletiva da hidroxila primária em C4 com CSA em MeOH.

²⁹ a) Yadav, J. S.; Reddy, M. S.; Rao, P. P.; Prasad, A. R. *Synlett* **2007**, *13*, 2049. b) Vasconcellos, M. L. A. A.; Miranda, L. S. M. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 834. c) Yadav, J. S.; Reddy, M. S.; Rao, P. P.; Prasad, A. R.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4397.

³⁰ Anelli, P. L.; Montanari, F.; Quici, S. Org. Synth. 1993 Coll. Vol 8, 367; 1990, 69, 212.

³¹ Yadav, J. S.; Reddy, M. S.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2133.



Tratamento do álcool **1.31** com I₂, PPh₃ e imidazol em benzeno forneceu o iodeto **1.32** (Esquema 1.11). Abertura redutiva do anel pirano com Zn em EtOH forneceu o álcool **1.33**, o qual foi convertido ao éster **1.35**, após reação com o ácido **1.34** na presença de DCC e DMAP. Diidroxilação da olefina terminal de **1.35** com AD-mix- α , seguido da clivagem oxidativa com NaIO₄ e reação de Takai,²⁶ conduziu ao iodeto vinílico **1.36**.



Esquema 1.11

Acoplamento de Stille²⁸ entre o iodeto vinílico **1.36** e a vinil estanana **1.21**,^{16,27} seguido de desproteção da hidroxila em C7 com HF-piridina em THF conduziu a basiliskamida A (**1.1**) (Esquema 1.12).



A rota sintética descrita forneceu a basiliskamida A (1.1) em 8,4% de rendimento global, referente a 13 etapas (considerando a rota linear mais longa, a partir do aldeído 1.26).

A comparação dos dados do produto sintético ($[\alpha]_D = -76$, c = 0,40; MeOH) com o produto natural ($[\alpha]_D = -78$; MeOH)¹⁰ confirmou a síntese total da basiliskamida A (**1.1**).

Síntese da Basiliskamida B

Tratamento do pirano **1.28** com TsCl, Et₃N em CH₂Cl₂ conduziu ao tosilato **1.37**, sendo que a análise do espectro de RMN de ¹H deste composto permitiu a determinação da estereoquímica relativa para o anel pirano (Esquema 1.13). Esterificação da hidroxila em C7, sob condições de Mitsunobu, forneceu o éster **1.38**, o qual foi transformado no dieno **1.39** após conversão do grupo tosilato ao correspondente iodeto, seguido da abertura redutiva do anel pirano com Zn em EtOH. O dieno **1.39** foi convertido ao dieno **1.40** após proteção da hidroxila em C9 com MOMCl, DIPEA e DMAP em CH₂Cl₂. Diidroxilação seletiva da olefina terminal de **1.40** com AD-mix- α ,

seguido de clivagem oxidativa do diol formado com $NaIO_4$ e reação de Takai,²⁶ conduziu ao iodeto vinílico **1.41**.



Esquema 1.13

Desproteção da hidroxila em C9 com BCl_3 em CH_2Cl_2 a -78 °C, seguido do acoplamento do iodeto terminal com a vinil estanana **1.21** forneceu a basiliskamida B em 52% de rendimento, correspondente a 2 etapas (Esquema 1.14).



A comparação dos dados espectroscópicos do produto sintético $([\alpha]_D = -13, c = 0,80; MeOH)$ com o produto natural $([\alpha]_D = -12; MeOH)^{10}$ confirmou a síntese total da basiliskamida B (**1.1**), sendo esta obtida em 10 etapas e 10,4% de rendimento global a partir do aldeído **1.26** (considerando a rota linear mais longa).

1.2. Objetivos

Nosso objetivo é desenvolver uma rota sintética eficiente para as basiliskamidas A e B, a qual possa permitir a obtenção de uma maior quantidade de material para futuros ensaios biológicos, assim como acesso a análogos com potencial atividade farmacológica.

Em nossa análise retrossintética (Esquema 1.15), as basiliskamidas A e B são vistas como sendo obtidas a partir do diol **1.4**, intermediário comum na síntese. A clivagem da ligação C3-C4 em **1.4** conduz a dois fragmentos, C1-C3 (**1.21**) e C4-C12 (**1.42**). O fragmento C1-C3 (**1.21**) é visto como sendo preparado a partir do alcino **1.43**. O fragmento C4-C12 (**1.42**) pode ser proveniente do álcool **1.44**, obtido a partir da β -hidroxicetona **1.45** a qual pode ser preparada via reação aldólica do tipo *anti* entre o aldeído **1.46** e a etilcetona **1.47**.



Esquema 1.15: Análise retrossintética^{*}

1.3. Resultados e Discussão

1.3.1. Preparação do Fragmento C1-C3 (1.21)

O fragmento C1-C3 (1.21) foi preparado em duas etapas (Esquema 1.16) a partir do propiolato de etila (1.43). Assim, tratamento de 1.43 com Bu₃SnH e quantidade catalítica de AIBN conduziu à formação da vinilestanana 1.48 como uma mistura de isômeros (*Z*) ($J_{2,3}$ 12,8 Hz, 28% de

^{*} A numeração dos carbonos segue a adotada na referência 9.

rendimento) e (*E*) ($J_{2,3}$ 19,4 Hz, 54% de rendimento), separados via purificação por coluna cromatográfica.²⁶



Esquema 1.16

Tratamento da vinilestanana **1.48**-(*Z*) com NH₄Cl e AlMe₃ em tolueno a 50 °C por 24 h conduziu ao fragmento C1-C3 (**1.21**) em 72% de rendimento (Esquema 1.17).^{15,32}



Esquema 1.17

Vale ressaltar que o isômero **1.48**-(*E*) foi utilizado em outro trabalho em nosso grupo de pesquisas.³³ Este composto também poderá ser empregado na obtenção de análogos das basiliskamidas A e B bem como na preparação do resíduo policetídico da nagahamida A (**1.49**, Figura 1.7), a qual apresenta potente atividade antibacteriana contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, mas não mostrou atividade antifúngica.³⁴ O resíduo policetídico de **1.49** com exceção da geometria da dupla ligação entre C2-C3, tem estrutura idêntica ao YM-47522 (**1.5**).

³² Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. Tetrahedron Lett. 1977, 4171.

³³ a) Dias, L; Melgar, G. Z.; Jardim, L *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4427. b) Melgar, G. Z. *Estavamicina: Estudos Sintéticos*. Tese de Doutorado, **2008** - Instituto de Química - UNICAMP.

³⁴ a) Okada, Y.; Matsunaga, S.; van Soest, R. W. M.; Fusetani, N. Org. Lett. **2002**, *4*, 3039. b) Mohapatra, D. K.; Chaudhuri, S. R.; Sahoo, G.; Gurjar, M. K. Tetrahedron:Asymmetry **2006**, *17*, 2609.



Figura 1.7: Estrutura da Nagahamida A (1.49)

1.3.2. Preparação do Fragmento C4-C12 (1.42)

A rota sintética para a obtenção do fragmento C4-C12 (**1.42**) foi iniciada com o tratamento do éster de Roche (*S*)-**1.50** com tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila ((PMBO(C=NH)CCl₃))³⁵ e quantidade catalítica de CSA em CH₂Cl₂ (Esquema 1.18), sendo o éster **1.51** obtido em 98% de rendimento. A configuração do éster **1.51** ($[\alpha]_D = +11$, c = 1,11; CHCl₃) foi assegurada por comparação com dados da literatura ($[\alpha]_D = +11,2$, c = 1,11; CHCl₃).³⁶

Tratamento de **1.51** com hidrocloreto de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina e *i*-PrMgCl (solução 2M em THF, preparado na véspera) forneceu a amida de Weinreb **1.52** em 83% de rendimento. Reação da amida de Weinreb **1.52** com EtMgBr (solução 2M em THF, preparado imediatamente antes do uso) conduziu à formação da etilcetona **1.47** em 88% de rendimento. A configuração absoluta do composto **1.47** foi determinada por comparação do valor de $[\alpha]_D$ observado ($[\alpha]_D = +23$, c = 2,31; CHCl₃) com o dado encontrado na literatura ($[\alpha]_D = +25,5$, c = 2,30; CHCl₃).³⁷

³⁵ Patil, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1481.

³⁶ Nicolaou, K. C.; Patron, A. P.; Ajito, K.; Richter, P. K.; Khatuya, H.; Bertinato, P.; Miller, R. A.; Tomaszewshi, M. J. *J. Chem. Eur.* **1996**, *2*, 847.

³⁷ Paterson, I.; Gordon, J. F.; Gerlach, K.; Scott, J. P.; Sereing, N. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 9535.



Os aldeídos **1.46a** e **1.46b** foram obtidos em bons rendimentos a partir da monoproteção do 1,3-propanodiol (**1.53**) seguido de oxidação sob as condições de Swern²⁵ (Esquema 1.19).





Com a etilcetona **1.47** e o aldeído **1.46** em mãos demos início aos testes de reação aldólica do tipo *anti*, mediada por $(Chx)_2BCl$, empregando metodologia desenvolvida pelo grupo de Paterson.³⁸

A regiosseletividade na desprotonação com $(CHx)_2BCl$ e Et₃N é ditada por fatores eletrônicos, ocorrendo a formação preferencial de enolatos *E* (Figura 1.9). Neste caso, o cloreto de dialquilboro ativa o grupo alquil menos substituído, sendo o hidrogênio *cis*, alinhado com o sistema π^* C=O, desprotonado preferencialmente.³⁹

³⁸ a) Paterson, I.; Goodman, J. M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7121. b) Paterson, I.; Perkins, M. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *52*, 1811.

³⁹ Paterson, I.; Goodman, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *47*, 7223.

Figura 1.8



Nas reações de adição aldólica com etilcetonas como **1.47**, mediadas por $(CHx)_2BCl$, temos também o controle do substrato na diastereo e enantiosseletividade, sendo o nível de seletividade observado atribuído as propriedades estereoeletrônicas dos substituintes no centro estereogênico α ao (E)-enolborinato (Figura 1.9).⁴⁰

⁴⁰ Vulpetti, A.; Bernardi, A.; Gennari, C.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *Tetrahedron* 1993, 49, 685.



Figura 1.9: Estados de transição da reação aldólica.

O $\text{ET}^{\#}$ III é desfavorecido frente ao $\text{ET}^{\#}$ II devido à interação desestabilizante entre os pares de elétrons não ligantes dos oxigênios do enolato e do grupo OPMB, a qual não é observada no $\text{ET}^{\#}$ II. Além disso, o $\text{ET}^{\#}$ II, que envolve uma aproximação pela face β -*re* do enolato, permite uma minimização dos efeitos de interação alílica do tipo A_{1,3}.⁴¹

⁴¹ Hoffmann, R. W. Chem. Rev. **1989**, 89, 1841.

Assim, a reação do tipo aldol *anti*, mediada por $(Chx)_2BCl$, entre a etilcetona **1.47** e o aldeído **1.46a** conduziu ao produto de aldol **1.45a** em 50% de rendimento após 72 h. Ao se promover a reação utilizando o aldeído **1.46b** o produto aldólico **1.45b** foi obtido em 78% de rendimento em uma razão diastereoisomérica de 92:8, determinada após separação dos isômeros por cromatografia em coluna (Esquema 1.20). Acredita-se que a diferença de rendimento observada nas reações aldólicas se deva a uma maior estabilidade do aldeído **1.46b** em relação ao aldeído **1.46a**.



A próxima etapa envolveu a redução diastereosseletiva da β -hidroxicetona **1.45**,⁴² a fim de se construir o centro estereogênico em C9. Em um primeiro momento optamos por analisar a influência do centro em C10 no controle da diastereosseletividade da reação. Para tal promovemos a proteção da hidroxila em C7 com o grupo TBS, com o intuito de diminuir a basicidade do par de elétrons livre deste oxigênio e consequentemente, dificultar a complexação deste com metais.⁴³

Tratamento da β -hidroxicetona **1.45** com TBSOTf e 2,6-lutidina forneceu o éter de silício **1.55** em 70% de rendimento (Esquema 1.21). Redução de **1.55** com LiAlH₄ de -78 °C a 25 °C conduziu ao álcool **1.56** como

⁴² Bode, S. E.; Wolberg, M.; Müller, M. Synthesis 2006, 557.

⁴³ Shambayati, S.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L.; Scheiber, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 697.

uma mistura dos isômeros em uma razão diastereoisomérica de 50:50. A redução de **1.55** com LiAlH₄ na presença de LiBr a -78 °C,⁴⁴ conduziu ao produto **1.56** em baixa diastereosseletividade ($rd \approx 60$:40).



Esquema 1.21

Devido aos resultados insatisfatórios observados nos testes de redução com a cetona **1.55**, decidimos verificar a influência dos centros em C7 e C8 na redução diastereosseletiva da β -hidroxicetona **1.45**. Neste caso, a redução seria controlada pela complexação do metal na hidroxila em C7 e na carbonila em C9.

A redução de **1.45a** com DIBAL-H em CH₂Cl₂ a -78 °C,⁴⁵ Zn(BH₄)⁴⁶ em CH₂Cl₂ a -30 °C ou éter etílico de -78 °C a -30 °C ou LiAlH₄ e LiBr em éter etílico a -78 °C, ⁴⁷ levou a formação do diol 1,3-*syn* em baixa seletividade ($rd \cong 50.50$). Com base nestes resultados, decidimos então promover a redução de **1.45a** utilizando a condição modificada de Narasaka.⁴⁸

⁴⁴ Bloch, R.; Gilbert, L.; Girard, C. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 1021.

⁴⁵ Paterson, I.; Tillyer, R. J. Org. Chem. 1993, 58, 4182.

⁴⁶ a) Oishi, T.; Nakata, T. Acc. Chem. Res. **1984**, 17, 338. b) Dias, L. C.; Sousa, M. A. Tetrahedron Lett. **2003**, 44, 5625.

⁴⁷ a) Suh, Y. G.; Jung, J. K.; Seo, S. Y.; Min, K. H.; Shin, D. Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4127. b) Mori, Y.; Takeuchi, A.; Kageyama, H.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5423. c) Mori, Y.; Kuhara, M.; Takeuchi, A.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5419. d) Hasegawa, K.; Matsuda, F.; Yanagiya, M.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *28*, 1987.

⁴⁸ Narasaka, K.; Pai, F. C. *Tetrahedron* **1984**, *12*, 2233.

A metodologia de redução de β -hidroxicetonas desenvolvida por Narasaka envolve a formação de um intermediário cíclico quelado de seis membros do tipo cadeira. Em sistemas 1,2-*anti* como **1.45** existem duas conformações possíveis (**A** e **B**, Tabela 1.6). A conformação **A** é desfavorecida por interações estéreas envolvendo os substituintes R e R'. Já a conformação **B** é desfavorecida devido à interação 1,3-diaxial entre o substituinte R e o grupo *n*-Bu da borana. Desta forma, a seletividade nestes sistemas é controlada pelos substituintes R e R' (Tabela 1.7).⁴⁸

Tabela 1.7: Diastereosseletividade em reduções de β -hidroxicetonas 1,2*anti* nas condições de Narasaka.⁴⁸



Em uma primeira tentativa promoveu-se a redução da β -hidroxicetona **1.45a** com LiBH₄ *in situ* entretanto, o produto de redução não foi observado, ocorrendo a decomposição do material de partida. Em nova tentativa, redução de **1.45a** nas condições de Narasaka, (*n*-Bu)₃B e NaBH₄, levou a formação do diol **1.59a** em uma razão diastereoisomérica de 77:23. Animados com este resultado decidimos utilizar LiBH₄ (mais reativo, solução 1 M em THF) ao invés de NaBH₄ (Esquema 1.22).⁴⁹ Nestas condições, o diol 1,3-*syn* **1.59a** foi obtido em 50% de rendimento e em uma razão diastereoisomérica >95:5, determinada via análise de espectros de RMN de ¹H do bruto reacional. Redução de **1.45b** nas mesmas condições conduziu ao diol 1,3-*syn* **1.59b** em 65% de rendimento e em uma razão diastereoisomérica >95:5 (Esquema 1.22). Acreditamos que, ao serem submetidas às condições de redução de Narasaka, as β -hidroxicetonas **1.45a** e **1.45b**, devem assumir uma conformação do tipo C, a fim de minimizar efeitos de interação alílica A_{1,3}. Assim, os dióis 1,3-*syn* **1,59a** e **1.59b** seriam oriundos de um ataque do agente redutor (LiBH₄) pela posição axial, favorecido do ponto de vista estereoeletrônico.



Esquema 1.22

Paterson e colaboradores também obtiveram bons níveis de diastereosseletividade (>97%) ao promoverem a redução das β -hidroxicetonas

⁴⁹ Paterson, I.; Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A. J. Am. Chem. Soc. **1994**, *116*, 11287.

1.60⁵⁰ e **1.61**⁵¹ (Esquema 1.23), similares as β -hidroxicetonas **1.45a** e **1.45b**. Nestes exemplos, também foi utilizado LiBH₄ como agente redutor, entretanto a redução foi realizada *in situ*, após reação aldólica com (Chx)₂BCl (*one pot*-aldol/redução).



Esquema 1.23

Na sequência, promovemos a determinação da estereoquímica relativa entre os centros em C10 e C9. Assim, tratamento de **1.59b** com DDQ e peneira molecular em CH₂Cl₂,⁵² forneceu o PMB-acetal **1.64** em 65% de rendimento (Esquema 1.24). A análise dos dados espectroscópicos de RMN de ¹H de **1.64** permitiu a confirmação da relação 1,2-*syn* para os centros em C9 e C10. Os baixos valores de constantes de acoplamento entre Ha-Hc (J 2,0 Hz), Hb-Hc (J 2,0 Hz) e Hc-Hd (J 1,1 Hz) estabelecem a estereoquímica *cis*, proposta para a ligação C9-C10 em **1.64** e consequentemente *syn* para **1.59b**.

⁵⁰ Paterson, I.; Perkins, M. V. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1811.

⁵¹ Paterson, I.; Florence, G. J.; Gerlach, K.; Scott, J. P.; Sereinig, N. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 9535.

⁵² a) Smith III, A. B.; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Kaufman, Y. Q.; Arimoto, H.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654. b) Dias, L. C.; Baú, R. Z.; Sousa, M. A.; Zukerman-Schpector, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4325.



Esquema 1.24

Para a determinação da estereoquímica relativa dos centros em C7 e C9 empregou-se a metodologia desenvolvida por Rychnovsky (Figura 1.9).¹⁷ De acordo com Rychnovsky, acetonídeos 1,3-cis assumem uma conformação preferencial do tipo cadeira, com os substituintes em posição equatorial, ao passo que os acetonídeos 1,3-trans, a fim de minimizar interações estéreas desfavoráveis, assumem uma conformação preferencial do tipo bote torcido (Figura 1.10). A adoção de conformações distintas entre acetonideos 1,3-cis e 1,3-trans permite a diferenciação destes a partir da análise de dados de RMN de ¹³C. Isto ocorre, pois na conformação do tipo cadeira, as interações entre os pares de elétrons não ligantes dos oxigênios do acetonídeo e o orbital antiligante da ligação C_0 –Me_{ax} (efeito tipo anomérico),⁵³ levam a mudanças no comprimento das ligações e nas cargas atômicas, que irão refletir nos deslocamentos químicos dos átomos envolvidos.54 Assim, no espectro de RMN de ¹³C de acetonídeos 1,3-cis a Me_{ax} deverá aparecer em 19 ppm, a Me_{eq} em 30 ppm e o C₀ do acetonídeo em 98,5 ppm. Em contrapartida, como este tipo de interação não é observada na conformação do tipo bote torcido, no espectro de RMN de ¹³C de acetonídeos 1,3-trans a Me_{ax} e a Me_{eq} deverão apresentar deslocamentos químicos semelhantes e intermediários aos valores

 ⁵³ Me_{ax} = metila em axial; Me_{eq} = metila em equatorial.
 ⁵⁴ Tormena, C. F.; Dias, L. C.; Rittner, R. J. Phys. Chem. A 2005, 109, 6077.

observados para as metilas de acetonídeos 1,3-*cis* (25 ppm) e o C_0 do acetonídeo deverá aparecer em torno de 100 ppm.^{17,53}

Figura 1.10: Conformação de 1,3-acetonídeos.



Tratamento do diol **1.59b** com 2,2-dimetoxipropano e CSA (cat.) conduziu ao acetonídeo **1.65** em 80% de rendimento (Esquema 1.25). A análise do espectro de RMN de ¹³C de **1.65** permitiu confirmar a estereoquímica relativa 1,3-*cis* para os estereocentros em C7 e C9 em **1.65** e consequentemente, 1,3-*syn* para **1.59b**.



Esquema 1.25

O acetonídeo **1.65** também foi utilizado como intermediário na síntese das basiliskamidas A e B. A próxima etapa envolveu a desproteção seletiva do oxigênio em C11. Assim, tratamento do cetal **1.65** com DDQ e tampão pH 7 em CH₂Cl₂ conduziu ao álcool primário **1.66** em 90% de rendimento (Esquema 1.26). Reação do álcool **1.66** com TsCl e Et₃N na presença de quantidade catalítica de DMAP em CH₂Cl₂ de 0 °C a 25 °C forneceu o tosilato **1.67** em 70% de rendimento. Reação do tosilato **1.67** com Me₂CuLi (reagente de Gilman) em tolueno/THF ou em THF não levou à formação do composto **1.68**. Desta forma, optamos por promover a reação de substituição com um organo cuprato de alta ordem (R₂Cu(CN)Li₂), cuja reatividade é superior aos reagentes de Gilman⁵⁵ porém, nestas condições, o produto também não foi obtido, sendo recuperado o material de partida.

 ⁵⁵ a) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 7672. b) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 1982. c) Bertz, S. H.; Dabbagh, G.; Mujsce, A. M. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 631. d) Nakamura, E.; Yoshikai, N. Bull. Chem. Soc. Jpn. 2004, 77, 1.



Esquema 1.26

Desta forma, optamos por converter o álcool **1.66** no correspondente haleto de alquila (iodeto ou brometo) que geralmente, considerando-se as condições reacionais, apresentam melhor reatividade diante de reações de substituição.⁵⁶

Em primeira tentativa preparou-se uma mistura em CH_2Cl_2 de PPh₃ (5,5 equiv.), imidazol (15 equiv., purificado por recristalização) e I₂ (purificado por sublimação) sendo uma solução do álcool **1.66** (1 equiv.) em CH_2Cl_2 transferido via cânula para esta mistura,⁵⁷ mas nesta condição o produto não foi observado. Em outra tentativa preparou-se uma mistura do álcool **1.66** (1 equiv.), PPh₃ (1,5 equiv.), imidazol (1,5 equiv) e I₂ (1,5 equiv.) em CH_2Cl_2 ou em DMF, mas também não se observou a formação do correspondente iodeto de alquila. Experimentamos ainda converter o tosilato **1.67** ao correspondente iodeto alquila, através do tratamento do mesmo com NaI e K₂CO₃ em acetona, mas nestas condições também não se observou a formação do iodeto.

Experimentamos então converter o álcool **1.66** no correspondente brometo. Tratamento de **1.66** com CBr_4 (3 equiv., purificado por

⁵⁶ Landini, D.; Maia, A.; Montanari, F.; Rolla, F. J. Org. Chem. 1983, 48, 3774.

⁵⁷ Gonçalves, C. C. S. *Síntese dos Fragmentos C1-C5 e C7-C13 da (–)-Ebelactona A*, Dissertação de Mestrado, **2005 -** Instituto de Química - UNICAMP.

recristalização); PPh₃ (3,4 equiv.) em CH_2Cl_2 na ausência⁵⁸ ou na presença de 2,6-lutidina (4 equiv.) não levou à formação do brometo de alquila desejado. Tratamento do álcool **1.66** com *N*-bromosuccinimida (1,2 equiv.) e PPh₃ (1,2 equiv.) em CH_2Cl_2 também não forneceu o brometo. Vale ressaltar que em todas as situações o material de partida foi apenas parcialmente recuperado. Acreditamos, com base na análise dos espectros de RMN de ¹H do bruto reacional, que estávamos tendo perda do protetor TBDPS no oxigênio em C5 durante o curso reacional.

Com base nestes resultados, optamos por converter o álcool **1.66** no correspondente triflato **1.69**⁵⁹ e sequencialmente promover a reação deste com Me₂CuCNLi₂ (Esquema 1.26). Tratamento do álcool **1.66** com anidrido tríflico e 2,6-lutidina em CH₂Cl₂ a -78 °C forneceu o triflato **1.69**, o qual foi usado na próxima etapa sem prévia purificação. Reação do triflato **1.69** com CuCN e MeLi em THF de -78 °C a 25 °C conduziu ao éter de silício **1.68** em 40% de rendimento, correspondente a 2 etapas (Esquema 1.26). Ao se utilizar anidrido tríflico preparado e destilado na véspera, mantendo-se a temperatura reacional a -78 °C e promovendo a extração com uma mistura de solução aquosa saturada NH₄Cl:NH₄OH (2:1), ao invés de apenas solução aquosa saturada de NH₄Cl, o produto **1.68** foi obtido em 90% de rendimento, correspondente a 2 etapas.

⁵⁸ Hayashi, H.; Nakanishi, K.; Brandon, C.; Marmur, J. J. Am. Chem. Soc. **1973**, 26, 8749.

⁵⁹ a) Barrette, E. P.; Goodman, L. J. Org. Chem. **1984**, 49, 176. b) Ireland, R. E.; Häbich, D.; Norbeck, D. W. J. Am. Chem. Soc. **1985**, 107, 3271. c) Gasparini, F.; Vogel, P. J. Org. Chem. **1990**, 55, 2451. d) Tanaka, H.; Kawai, K.; Fujiwara, K.; Murai, A. Tetrahedron **2002**, 58, 10017.



Esquema 1.26

Desproteção do oxigênio em C5 no composto **1.68** com TBAF em THF conduziu ao álcool primário **1.44** em 72% de rendimento (Esquema 1.27). Oxidação do álcool primário com TPAP e NMO forneceu o aldeído **1.70**, o qual foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. Reação de **1.70** com CrCl₂ e CHI₃, nas condições de Takai,²⁶ conduziu ao iodeto vinílico **5** (fragmento C4-C12) em uma proporção *E:Z* de 84:16 determinada via análise do espectro de RMN de ¹H do bruto reacional.



Esquema 1.27

Com os fragmentos C1-C3 (**1.21**) e C4-C12 (**1.42**) em mãos iniciamos os testes de acoplamento nas condições de Stille²⁸ (Esquema 1.28). Primeiramente, experimentamos realizar o acoplamento utilizando CuI, AsPh₃ e Pd(dba).⁶⁰ Nestas condições, o produto não foi obtido, sendo observado decomposição do material de partida, ressaltando que os testes foram realizados em dois solventes diferentes, THF e DMF. Em nova tentativa fez-se uso do catalisador Pd(MeCN)₂Cl₂ empregando-se DMF como solvente. Nesta condição experimental o produto de acoplamento **1.4** foi obtido, após otimização das condições reacionais, em 60% de rendimento. Os dados de RMN de ¹H e de ¹³C do produto obtido na reação de acoplamento mostraram-se idênticos aos dados encontrados na literatura (composto obtido a partir da derivatização do produto natural para a determinação da estrutura das basiliskamidas),⁹ confirmando a síntese do acetonídeo **1.4**.



Esquema 1.28

Tratamento do cetal **1.4** com AcOH 80% a 60 °C forneceu o diol **1.3**, o qual foi levado para a próxima etapa sem prévia purificação (Esquema 1.29). Os dados de RMN de ¹H e de ¹³C de **1.3** com o correspondente diol

⁶⁰ Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; Vilcachagua, J. D.; Nigsch, F. J. Org. Chem. 2005, 70, 2225.

encontrado na literatura (referente aos estudos de determinação de estrutura)⁹ mostraram-se equivalentes, não evidenciando qualquer tipo de isomerização nas duplas ligações (Esquema 1.29).



Com o intermediário comum (1.3) em mãos demos início aos estudos visando à conclusão da síntese total das basiliskamidas A e B.

1.3.3. Síntese Total da Basiliskamida A

Para a síntese da basiliskamida A (Esquema 1.30) promoveu-se a proteção seletiva da hidroxila em C7 no diol **1.3** com TESCI (1.2 equiv, destilado imediatamente antes do uso) em piridina. O produto monoprotegido **1.71** bruto (ao se promover a purificação deste intermediário por cromatografia em coluna observou-se diminuição no rendimento das etapas finais) foi tratado com cloreto de (*E*)-cinamoila (**1.19**) e Et₃N em CH₂Cl₂ na presença de quantidade catalítica de DMAP a 25 °C por 18 h, levando ao intermediário **1.72**, o qual foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. Tratamento de **1.72** com HF (40%): CH₃CN (1:19) a 25 °C por 10 min., forneceu a basiliskamida A em 42% de rendimento, correspondente a 3 etapas. A comparação dos dados de RMN de ¹H, ¹³C e do [α]_D do produto sintético ([α]_D= -79, c = 0,12; MeOH) com os dados observados para o produto natural ($[\alpha]_D = -77$; MeOH)⁶¹ permitiu a confirmação da síntese total da basiliskamida A (Tabela 1.8, Figura 1.11). Os resultados obtidos serão submetidos para publicação em breve na forma de trabalho completo (*full paper*).



Esquema 1.30

⁶¹ No artigo de isolamento das basiliskamidas A e B, assim como na patente (referências 9a e 9b, respectivamente) não é informado o valor da concentração em que o $[\alpha]_D$ foi adquirido. Basiliskamida A sintética: Panek (referência 12): $[\alpha]_D = -79^\circ$, c = 0,12; MeOH. Yadav (referência 19): $[\alpha]_D = -76^\circ$, c = 0,4; MeOH.

Tabela 1.8: Comparação dos dados de RMN de ¹ H	e ¹³ C (DMSO-d6) entre a
basiliskamida A natural e sintética	

RMN de ¹ H (400 MHz)	RMN de ¹ H (500 MHz)	RMN de ¹ C	RMN de ¹ C
δ (ppm) (número de	δ (ppm) (número de hidrogênios;	(100 MHz) ¹	$(125 \text{ MHz})^1$
hidrogênios; multiplicidade;	multiplicidade; constante de	δ (ppm)	δ (ppm)
constante de acoplamento)	acoplamento)	Natural	Sintética
Natural	Sintética		
0,84 (3H; d; 7.0 Hz)	0,84 (3H; d; 7,1 Hz)	10,1	10,1
0,87 (3H; t; 7.5 Hz)	0,87 (3H; t; 7,7 Hz)	11,6	11,7
0,90 (3H; d; 7.0 Hz)	0,89 (3H; d; 6,6 Hz)	12,8	12,8
1,11 (1H; m)	1,11 (1H; m)	26,4	26,4
1,25 (1H; m)	1,25 (1H; m)	34,7	34,7
1,67 (1H; m)	1,67 (1H; m)	35,5	35,5
1,99 (1H; m)	2,02(1H; m)	40,7	40,8
2,06 (1H; m)	2,02(1H; m)	69,6	69,7
2,28 (1H; m)	2,28 (1H; m)	76,3	76,3
3,49 (1H; m)	3,48 (1H; m)	118,0	118,0
4,57 (1H; d; 5,0Hz)	4,58 (1H; d; 5,4 Hz)	119,3	119,4
4,92 (1H; dd; 2,0 e 9,5 Hz)	4,92 (1H; dd; 2,6 e 9,5 Hz)	128,2	128,3
5,55 (1H; d; 11,0Hz)	5,55 (1H; d; 11,5 Hz)	128,4	128,4
5,91 (1H; dt; 7,0 e 15,0 Hz)	5,91 (1H; dt; 7,4 e 14,9 Hz)	128,9	128,9
6,31 (1H; dd; 11,0 e 11,0Hz)	6,31 (1H; apt; 11,3 Hz)	130,4	130,4
6,61 (1H; d; 16,0Hz)	6,62 (1H; d; 15,9 Hz)	134,0	134,0
6,83 (1H; s)	6,84 (1H; sl)	140,5	140,51
7,31 (1H; s)	7,33 (1H; sl)	-	140,56
7,40 (1H; dd; 11,0 e 15,0 Hz)	7,39 (1H; m)	144,6	144,6
7,40 (1H; m)	7,41 (3H; m)	166,0	166,1
7,41 (2H; m)	- -	167,4	167,5
7,65 (1H; d; 16,0Hz)	7,66 (1H; d; 16,0 Hz)	-	-
7,71 (2H; m)	7,72 (2H; m)	-	-





Espectro de RMN de ¹³C da basiliskamida A (1.1) sintética (DMSO-*d6*; 125 MHz).

1.3.4. Síntese Total da Basiliskamida B (1.2)

Para a conclusão da síntese total da basiliskamida B (1.2) foi realizada a esterificação seletiva da hidroxila secundária em C7, na presença da hidroxila livre em C9 (Esquema 1.31). Tratamento de 1.3 com cloreto de (*E*)-cinamoila (1.19) e DMAP em CH₂Cl₂ forneceu a basiliskamida B (1.2) em 67% de rendimento, correspondente a duas etapas (Esquema 1.31). A comparação dos dados de RMN de ¹H, ¹³C e do $[\alpha]_D$ do produto sintético ($[\alpha]_D = -20,5, c = 0,4$; MeOH) com os dados do produto natural ($[\alpha]_D = -14$; MeOH)^{62,10} permitiu a confirmação da síntese total da basiliskamida B (Tabela 1.9, Figura 1.12). Estes resultados foram publicados na revista *Advanced Synthesis and Catalysis* em 2008, v 350, p 1017-1021, no artigo intitulado "*Total Synthesis of Basiliskamide B*", na edição dedicada ao Prof. Dr. Andreas Pfaltz, em comemoração ao seu 60° aniversário.



Esquema 1.31

⁶² a) Dias, L. C.; Gonçalves, C. C. S. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1017. b) Basiliskamida B sintética: Panek (referência 12): $[\alpha]_D = -14^\circ$, c = 0,2; MeOH. Yadav (referência 19): $[\alpha]_D = -13^\circ$, c = 0,8; MeOH.

Tabela 1.9: Comparação dos dados	de RMN de	$^{1}\text{H e} ^{13}\text{C}$ (DMSO-d6)	entre a
basiliskamida B natural e sintética.				

RMN de ¹ H (400 MHz) ⁹	RMN de ¹ H (250 MHz) ⁹	$\frac{\text{RMN de}^{13}\text{C}}{(100 \text{ MH}^{-})}$	RMN de ¹³ C
S (ppm) (púmoro do	δ (ppm) (numero de	(100 MHZ)	(62,5 MHZ)
bidrogônios: multiplicidado:	nidrogenios; multiplicidade;	o (ppm) Natural	o (ppm)
constante de aconfamento)	constante de acoptamento)	Naturai	Sintetica
Natural	Sintetica		
0.74 (3H [·] d [·] 7.0 Hz)	0.75 (3H [·] d [·] 6.0 Hz)	10.7	10.7
$0.83 (3H \cdot d \cdot 7.0 Hz)$	$0.86(3H \cdot d \cdot 7.0 Hz)$	11.8	11.8
0.87 (3H; d; 7.0 Hz)	0.87 (3H; d; 7.0 Hz)	12.1	12.1
1.21 (1H: m)	1.20 (1H: m)	26.5	26.6
1,38 (1H; m)	1,39 (1H; m)	31,8	31,8
1,40 (1H; m)	1,40 (1H; m)	36,3	36,3
1,92 (1H; m)	1,93 (1H; m)	73,0	72,9
2,36 (1H; m)	2,37 (1H; m)	74,0	74,0
2,53 (1H; m)	2,55 (1H; m)	118,5	118,5
3,26 (1H; m)	3,27 (1H; m)	119,9	119,9
4,48 (1H; m)	4,48 (1H; d; 6,3 Hz)	128,2	128,3
5,40 (1H; dt; 3,0 e 10,5 Hz)	5,40 (1H; m)	128,8	128,8
5,57 (1H; d; 11,0 Hz)	5,58 (1H; d; 11,5 Hz)	129,0	129,0
5,87 (1H; dt; 7,0 e 15,0 Hz)	5,88 (1H; dt; 7,4 e 15,5 Hz)	130,2	130,3
6,33 (1H; dd; 11,0 e 11 Hz)	6,34 (1H; apt; 11,3 Hz)	134,0	134,0
6,59 (1H; d; 16,0 Hz)	6,60 (1H; d; 16,0 Hz)	138,0	138,1
6,86 (1H; s)	6,88 (1H; sl)	140,0	140,1
7,34 (1H; s)	7,36 (1H, sl)	144,1	144,1
7,40 (3H; m)	7,41 (3H; m)	165,5	165,5
7,51 (1H; dd; 11,0 e 15,0 Hz)	7,52 (1H; dd; 11,8 e 16,0 Hz)	167,4	167,4
7,60 (1H; d; 16,0 Hz)	7,61 (1H; d; 16,3 Hz)	-	-
7,70 (2H; m)	7,70 (2H; m)	-	-





Espectro de RMN de ¹H da basiliskamida B (**1.2**) sintética (DMSO-*d6*; 250 MHz).



Espectro de RMN de ¹³C da basiliskamida B (**1.2**) sintética (DMSO-*d6*; 62,5 MHz).

1.5. Estudos de Ressonância

Estudos de RMN estão sendo realizados com o intuito de se verificar a existência da conversão da basiliskamida A (1.1) na basiliskamida B (1.2) através da migração, em meio levemente ácido, do grupo cinamoila do oxigênio em C9 (mais congestionado) para o oxigênio em C7 (Esquema 1.33). Para tal, os espectros das basiliskamidas A e B estão sendo adquiridos em clorofórmio deuterado (CDCl₃, solvente levemente ácido).



No espectro da basiliskamida A (**1.1**) o sinal em δ 3,63 (dt, *J* 3,5 e 10 Hz) refere-se ao hidrogênio carbinólico em C7 e no espectro da basiliskamida B o sinal em δ 3,35 (dd, *J* 2,5 e 9,5 Hz) refere-se ao hidrogênio carbinólico em C9 (Figura 1.13).

Figura 1.13: Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de H7 da basiliskamida A (**1.1**) e de H9 da basiliskamida B (**1.2**).



No espectro de RMN de ¹H da basiliskamida A (1.1) observou-se já no primeiro dia de experimento um sinal em δ 3,35, correspondente ao hidrogênio carbinólico H9 da basiliskamida B. Após 20 dias de exposição da basiliskamida A (1.1) ao CDCl₃ percebe-se a intensificação do sinal em δ 3,35 (Figura 1.14). Os estudos ainda estão em curso, porém os resultados preliminares indicam que a conversão da basiliskamida A (1.1) na basiliskamida B (1.2) ocorre, sendo este um indício de que a basiliskamida B (1.2) pode ser apenas um artefato da basiliskamida A (1.1), sendo esta o produto natural.
Figura 1.14: Expansão dos espectros de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) na região de δ 3,00 a δ 3,70 para a basiliskamida A (**1.1**).



Ao se submeter a basiliskamida B (1.2) ao mesmo experimento não se observou a formação da basiliskamida A (1.1). Entretanto, foi verificada a formação de um terceiro composto (até o momento não identificado) (Figura 1.15) o qual apresenta três multipletos bem definidos (δ 3,65, δ 4,94 e δ 5,04).

Figura 1.15: Expansão dos espectros de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz). da basiliskamida B (**1.2**) nas regiões de δ 3,50 a 3,75 e de δ 4,85 e δ 5,10.



Vale ressaltar que, à medida que a conversão da basiliskamida A (1.1) na basiliskamida B (1.2) se tornou mais expressiva verificou-se a formação do mesmo composto observado no experimento com a basiliskamida B (1.2) (Figura 1.16).

Figura 1.16: Expansão dos espectros de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da basiliskamida A (**1.1**).



Observa-se um dd (J 3 e 9,5 Hz Hz) em δ 4,95 correspondente ao sinal do hidrogênio carbinólico H9 da basiliskamida A (1.1).



Observa-se um multipleto na região de δ 5,04, semelhante ao observado no espectro da basiliskamida B (1.2) (Figura 1.15). Vale ressaltar que o multipleto em δ 4,94 observado no segundo espectro de 1.2 pode estar mascarado pelo sinal do hidrogênio H9 da basiliskamida A 1.1 o qual aparece como um dd em δ 4,95.

1.6. Conclusões e Perspectivas

Na nossa rota sintética a basiliskamida A (1.1) foi obtida em 15 etapas e 2,5% de rendimento global, já a basiliskamida B (1.2) foi obtida em 12 etapas e 6% de rendimento global, a partir da etilcetona 1.47 (considerando a rota linear mais longa para ambas).

Quando comparada às outras sínteses das basiliskamidas A e B descritas na literatura,^{18,19} a nossa rota envolveu um número semelhante de etapas e, apesar de levar a um menor rendimento global, ela pode permitir a obtenção de análogos como, por exemplo, através da reação do triflato **1.69** com diferentes agentes alquilantes. Em nossa rota a construção dos centros é feita por meio de uma reação aldólica do tipo *anti*, seguida de uma redução diastereosseletiva, não sendo empregado qualquer tipo de auxiliar quiral ou reações de clivagem oxidativa de duplas ligações. A utilização do diol **1.3** como intermediário comum na síntese das basiliskamidas A e B demonstrou ser altamente eficiente, não sendo observada a formação de isômeros nas etapas de proteção ou de esterificação seletiva.

Assim, a rota sintética das basiliskamidas A e B desenvolvida é uma rota elegante e versátil, podendo contribuir para sínteses futuras de outros policetídeos em nosso laboratório.

Visando o melhoramento da rota sintética de obtenção das basiliskamidas A e B pretendemos promover o acoplamento entre o iodeto **1.42** e a amida **1.73**, a qual pode ser obtida a partir do éster comercial **1.43**.⁶³ O alcino **1.74**, resultante desta reação de acoplamento, deverá conduzir ao

⁶³a) Nuvol, A.; Paglietti, G. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1989, 1007. b) Hay, L. A.; Konig, T. M.; Ginah, F. O.; Copp, J. D.; Mitchel, D. J. Org. Chem. 1998, 63, 5050. c) Barr, L.; Lincoln, S. F.; Easton, C. J. Supramol. Chem. 2005, 17, 547.

intermediário comum **1.4** após hidrogenação da tripla ligação sob as condições de Lindlar⁶⁴ (Esquema **1.34**).



Esquema 1.34

⁶⁴ Para uma revisão sobre a aplicação da reação de Lindlar em síntese ver: a) Paterson, I.; Tudge, M. *Tetrahedron* 2003, *59*, 6833. b) Breydo, L.; Zang, H.; Gates, K. S. *Tetrahedron Lett.* 2004, *45*, 5711. c) Ramachandran, P. V.; Rudd, M. T.; Redy, M. V. R. *Tetrahedron Lett.* 2005, *46*, 2547. d) Wang, Y.; Janjic, J.; Kozmin, S. A. *Pure Apll. Chem.* 2005, *77*, 1161. e) Maier, M. E.; Ritschel, J. *Arkivoc* 2008, *16*, 314.

Segundo Capítulo

Síntese do Fragmento C1-C9 da Dictiostatina

2.1. Introdução

2.1.1. Isolamento

A macrolactona (–)-dictiostatina (**2.1**) foi isolada em quantidades traço (3,4 x 10^{-7} % em massa) em 1994 por Pettit e colaboradores, a partir da esponja marinha *Spongia* sp.⁶⁵ Posteriormente, Wright e co-autores isolaram a (–)-dictiostatina (**2.1**) em quantidade significativamente maior (0,0028% em massa) a partir da esponja da família *Corallistidea* coletada na costa da Jamaica.⁶⁶

Pettit e colaboradores

Amostras de esponjas marinhas escuras (*Spongia* sp, ordem *Dictyoceratida*, classe *Demospongiae*, familia *Spongiidae*) coletas na República das Maldivas em 1986 e 1988 foram rigorosamente investigadas. A dictiostatina foi isolada (1,35 mg; 3,4 x 10^{-7} %) após uma série de purificações cromatográficas (Sephadex LH-20, sílica gel com pressão e HPLC com fase reversa).

Wright e colaboradores

Duzentos gramas da esponja *Corallistidae* congelada foram extraídas com etanol, sendo o solvente posteriormente concentrado a pressão reduzida e o resíduo particionado entre butanol e água. Após remoção do solvente a fração de butanol foi purificada em coluna de sílica gel 60H (EM Science) com eluição por gradiente de solventes (AcOEt:heptano). As frações contendo

⁶⁵ a) Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1111. b) Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A. U. S. Patent 5, 430, 052, **1995**.

⁶⁶ Wright, A. E.; Cummins, J. L.; Pomponi, S. A.; Longley, R. E.; Isbrucker, R. PCT Int. Appl. 2001 WO 0162239.

a (–)-dictiostatina (**2.1**) foram reunidas e repurificadas com eluição por gradientes de solventes (água:CH₃CN de 6:4 a 100% de CH₃CN) conduzindo a 5,7 mg (0,0028 % do peso úmido) da (–)-dictiostatina (**2.1**) pura.

2.1.2. Elucidação Estrutural

A dictiostatina (**2.1**) foi isolada como um composto incolor amorfo com ponto de fusão de 87-88 °C, $[\alpha]_D = -20$, c = 0,12; MeOH) e fórmula molecular C₃₂H₅₂O₆, determinada por FABMS ([M + Na]⁺ de *m/z* 555,3621). O espectro no UV (MeOH) apresentou uma banda em 225 nm e outra em 263 nm. O espectro no infravermelho (filme) apresentou bandas em 3412, 2926, 1693, 1638, 15,97, 13,79, 1277, 1180 e 946 cm⁻¹.

A estrutura da dictiostatina (**2.1**) foi inicialmente proposta por Pettit e colaboradores com base em estudos de RMN, que incluíram ¹H, ¹³C (Tabela 2.1, Figura 2.1), APT, ¹H-¹H COSY, HMQC, HMBC e experimentos de nOe.

No espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) da dictiostatina (**2.1**) Pettit e colaboradores constataram a presença de sistema de *spin* do tipo ABX, indicando a presença de uma unidade terminal. No espectro de HMBC foram observadas correlações entre o H em δ 5,13, o C em δ 78,6 e a carbonila em δ 168,1, sugerindo que a dictiostatina (**2.1**) era um macrolídeo. As relações de acoplamento dos sinais de H2, H3, H4, H5 foram estabelecidas e estendidas até H13 e, relações de acoplamento também foram observadas de H13 a H18 e estendidas de H23 a H26.

As geometrias das duplas ligações (Z para as ligações $\Delta^{2,3}$, $\Delta^{10,11} e \Delta^{23,24}$ e *E* para $\Delta^{4,5}$) foram estabelecidas com base nas constantes de acoplamento entre os hidrogênios H2-H3 e H10-H11 (*J* 11 Hz, valor típico de dupla *Z*) e entre os hidrogênios H23-H24 (J 15 Hz, valor típico de dupla E), sendo confirmadas por experimentos de nOe.

Tabela 2.1: Dados dos espectros d	de RMN de	¹ H e de	¹³ C da (–)-dic	ctiostatina
(2.1).				

Atribuição*	RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 700 MHz) δ (ppm) (multiplicidade; constante de acoplamento (<i>J</i>))	RMN de ¹³ C (DMSO- <i>d6</i> , 100 MHz) δ (ppm)
1		168,1
2	5,55 (d; 11,5 Hz)	118,0
3	6,64 (dd; 11,5 e 11,5 Hz)	144,9
4	7,20 (dd; 11,5 e 15,7 Hz)	128,6
5	6,17 (dd;15,7 e 6,7 Hz)	146,4
6	2,59 (ddq; 4,0, 6,7 e 6,9 Hz)	44,1
7	4,04 (ddd; 2,7, 4,0 e 10,6 Hz)	70,4
8	1,49 (ddd; 3,3, 10,6, 14)	40,7
8'	1,41 (ddd; 2,7, 10,1 e 14 Hz)	-
9	4,64 (dddd; 10,1, 3,3, 9,5, 10,1 Hz)	65,5
10	5,4 (dd;11,1 e 9,5 Hz)	134,9
11	5,55 (ddd; 0,8, 11,1 e 11,1 Hz)	131,3
12	2,75 (ddq; 3,7, 7,0 e 11,1 Hz)	35,8
13	3,09 (dd; 3,1 e 8,0 Hz)	80,4
14	1,59 (dddq; 3,8, 6,5, 8,0 e 11,2 Hz)	35,3
15	1,24 (ddd; 3,8, 10,3 e 13,8 Hz)	42,3
15'	0,89 (ddd; 3,8, 11,2 e 13,8 Hz)	-
16	1,53 (m)	31,2
17	1,57 (m)	32,8
17'	0,69 (dddd; 4,7, 9,0, 12,8 e 12,8 Hz)	-
18	1,83 (dddd; 4,7, 5,8, 12,8 e 12,8 Hz)	32,5
18'	1,10 (m)	-
19	3,34 (ddd; 2,0; 5,8 e 5,8 Hz)	73,7
20	1,88 (ddq; 5,1, 5,8 e 6,9 Hz)	40,8
21	5,13 (dd; 5,1 e 6,9 Hz)	78,6
22	3,16 (ddq; 6,8, 6,9 e10,6)	35,8
23	5,32 (dd; 10,6 e 11,1 Hz)	134,5
24	6,05 (dd; 11,1 e 11,1 Hz)	131,3
25	6,70 (ddd; 10,3, 11,1 e 16,8 Hz)	133,4
26	5,24 (dd, 2,1 e 16,8 Hz)	118,6
26'	5,15 (dd; 2,1 e 10,3 Hz)	-
27	1,14 (d; 6,9 Hz)	13,8
28	1.12 (d; 7,0 Hz)	19,4
29	0,94 (d; 6,5 Hz)	16,0
30	0,92 (d; 6,6 Hz)	21,8
31	1,06 (d; 6,9 Hz)	10,4
32	1,00 (d; 6,8 Hz)	18,1

Figura 2.1: Espectros de RMN da (-)-dictiostatina $(2.1)^{67}$



Espectro de RMN de ¹³C da (–)-dictiostatina (**2.1**) (CD₃OD; 125 MHz).

A quantidade limitada do produto natural isolada por Pettit e colaboradores transformou-se em um grande obstáculo para os estudos de elucidação estrutural da dictiostatina (2.1) e somente após o isolamento de uma maior quantidade de material pelo grupo de Wright, foi possível concluir a determinação da configuração da dictiostatina (2.1).

A estrutura planar do composto isolado por Wrigth foi constatada como sendo a dictiostatina (2.1) a partir da comparação dos dados espectroscópicos (RMN

⁶⁷ Espectros obtidos da referência: Paterson, I.; Britton, R.; Delgado, O.; Meyer, A.; Poullennec, K. G. Angew. *Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4629.

de ¹H e ¹³C, COSY e HMQC) do composto isolado com os dados espectroscópicos descritos por Pettit.

Em um belíssimo trabalho, baseado no método de Murata,⁶⁸ em estudos de nOe e modelagem molecular, os grupos de Paterson e Wright determinaram a estereoquímica absoluta da dictiostatina (**2.1**).⁶⁹ Entretanto, foram constatadas divergências entre a estrutura proposta por Paterson e Wright e a estrutura parcial sugerida por Pettit (Figura 2.2).

Figura 2.2: Estrutura da (-)-dictiostatina (2.1).



O método de Murata permite a determinação da configuração relativa de compostos orgânicos a partir da análise de constantes de acoplamento do tipo Carbono-Hidrogênio (${}^{2,3}J_{C-H}$) e Hidrogênio-Hidrogênio (${}^{3}J_{H-H}$). Esse método foi desenvolvido para compostos acíclicos, os quais apresentam um rotâmero preferencial que pode ser identificado a partir da análise dos valores de ${}^{2,3}J_{C-H}$ e ${}^{3}J_{H-H}$.

Para aplicação deste método na elucidação estrutural da dictiostatina (2.1) foram consideradas três subunidades isoladas (Figura 2.3), de forma que a determinação da estereoquímica relativa foi feita separadamente para cada uma das subunidades.

⁶⁸ Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. J. Org. Chem. 1999, 64, 866.

⁶⁹ Paterson, I.; Britton, R.; Delgado, O.; Wright, A. E. Chem. Comm. 2004, 632.



Figura 2.3: Subunidades da (–)-dictiostatina (2.1).

Os espectros para determinação das constantes de acoplamento foram adquiridos em aparelhos de 700 e 800 MHz (CD₃OD). Para determinação das constantes de acoplamento do tipo ${}^{2,3}J_{C-H}$ foram obtidos espectros de HSQC-HECADE. Os resultados foram suportados por uma série de experimentos de NOESY (1D e 2D).

A relação *gauche* entre H6 e H7 é proposta com base no pequeno valor de constante de acoplamento observado (J_{H6-H7} 4,0 Hz) (Figura 2.4). O alto valor de constante de acoplamento heteronuclear para H6 e C7 (J_{H6-C7} 5,9 Hz) e H7 e Me-6 ($J_{H7-Me-6}$ 4,9 Hz), indica uma relação *anti*, confirmada por correlações de NOESY, entre os substituintes em C7 (OH) e em C6 (Me). O grande valor de *J* observado entre H8a e C7 (J_{H8a-C7} 6,1 Hz) e o pequeno valor de *J* entre H8a e C9 (J_{H8a-C9} 1,0 Hz) estabeleceu a relação entre H8a e os dois estereocentros carbinólicos (H8a e OH-9 *anti*, H8a e OH-7 *syn*). Acoplamentos de igual magnitude foram observados entre H8b e C9 (J_{H8b-C9} 6,0 Hz) e entre H8b e C7 (J_{H8b-C7} 0,5 Hz) assegurando a relação 1,3-*anti* entre as hidroxilas em C7 e C9. **Figura 2.4:** Constantes de acoplamento e correlações de NOESY observados na subunidade C5-C10 da (–)-dictiostatina (**2.1**).



Os baixos valores de constantes de acoplamento observados entre H12 e C13 (J 1,1 Hz), H12 e H13 (J 3,1 Hz) e entre H13 e Me-12 (J 2,2 Hz) indicaram uma relação *anti* entre os substituintes em C12 (Me) e C13 (OH) (Figura 2.5). A relação 13,14-*syn* foi determinada com base nos valores de constantes de acoplamento entre H13 e H14 (J 8 Hz), H13 e C15 (J 1,4 Hz) e entre H13 e Me-14 (3,4 Hz), sendo confirmada por correlações de NOESY entre H12 e H15a, H13 e H15b e entre H13 e Me-14. Os elevados valores de constantes de acoplamento observados entre H15a e H16 (J 10,3 Hz), H15b e H14 (J 11,2 Hz) e os pequenos valores observados entre H15a e H14 (J 3,8 Hz) asseguraram a orientação 1,3-*syn* entre os centros em C14 (OH) e C16 (Me). As correlações de NOESY observadas entre H14 e H11, H11 e H10 e entre H10 e H8b indicaram que estes hidrogênios têm a mesma orientação espacial. A conectividade entre as

subunidades C6 a C9 e C12 a C16 foi estabelecida com base na análise configuracional baseada nos valores de J e nas correlações observadas entre H15a e H12, H15b e H13 e entre H12 e H9.

Figura 2.5: Constantes de acoplamento e correlações de NOESY observados na subunidade C11-C16 da (–)-dictiostatina (**2.1**).



A análise dos valores de constantes de acoplamento homo e heteronuclear do segmento de C17 a C21, em especial os valores médios observados entre H19 e H18a (J 5,8 Hz), H19 e H20 (J 5,8 Hz), H19 e Me-20 (J 5,8 Hz) e H20 e H21 (J 5,1 Hz), sugeriram certo grau de flexibilidade conformacional na dictiostatina, indicando a existência de uma rápida interconversão entre duas ou mais conformações. Cálculos teóricos indicaram duas conformações (**D** (C1-C2-*s*-*cis*) e **E** (C1-C2-*s*-*trans*)) com mínimos globais na faixa de 2,00 kcal mol⁻¹, sendo a conformação **E** a de menor energia. A existência dos rotâmeros C1-C2-*s*-*cis* e C1-C2-*s*-*trans* foi sustentada pela detecção de correlações fortes de NOESY entre H17b e H20 e H18a e H21(Figura 2.6).

Figura 2.6: Constantes de acoplamento e correlações de NOESY observados na subunidade C16-C26 da (–)-dictiostatina (**2.1**).



A configuração absoluta da (-)-dictiostatina (2.1)(2Z,4E,6R,7S,9S,12S,13R,14S,16S,19R,20S,21S,22S,23Z) foi proposta devido a acentuada homologia da estrutura relativa desta com (+)discodermolideo (2.2) (Figura 2.7), baseada em uma biogênese comum.

Figura 2.7: Estrutura da dictiostatina (2.1) e do discodermolídeo (2.2)



2.1.3. Atividade biológica

A dictiostatina apresenta uma potente atividade antitumoral, inibindo a proliferação de células cancerígenas em concentração nanomolar⁷⁰ e atividade antiproliferativa superior a do (+)-discodermolídeo (2.2). Este composto atua através da estabilização dos microtúbulos, acarretando na interrupção do ciclo celular na fase G2/M e morte celular.

Microtúbulos como alvos terapêuticos

Os microtúbulos são estruturas dinâmicas que se estendem através do citoplasma, sendo constituídos por heterodímeros de α - e β -tubulina, organizados de forma que a α -tubulina esteja exposta em uma ponta e a β -tubulina em outra. Apresentam formato cilíndrico, com diâmetro externo de 25 nm, sendo formados por 13 profilamentos de α - e β -tubulina alternadas (Figura 2.8).⁷¹

Figura 2.8: Estrutura dos microtúbulos.



 ⁷⁰ Shin, Y.; Choy, N.; Balachandran, R.; Madiraju, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4443.
⁷¹ Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J.; Watson, J. D. "*Molecular Biology of The Cell*" Garland Publishing, **1994**, 803.

Nas células estas estruturas são utilizadas, dentre outras coisas, no transporte celular, na transmissão de sinais celulares, na comunicação neuronal, na formação do citoesqueleto, na organização das organelas e no processo de divisão celular através da formação do feixe mitótico (Figura 2.9).⁷² Devido ao papel central dos microtúbulos no processo de divisão celular, estes são considerados alvos terapêuticos importantes para o tratamento de câncer.

Figura 2.9: Microtúbulos e o processo de divisão celular.



Compostos que levem a alterações na dinâmica dos microtúbulos, impedem a reorganização dos cromossomos e consequentemente a divisão celular. Nos últimos 20 anos, várias destas substâncias tem sido empregadas como antitumorais em tratamentos clínicos. Esses compostos utilizam

⁷² a) Risenger, A. L. Giles, F. J.; Mooberry, S. L. *Cancer Treat. Rev.* **2009**, *35*, 255. b) Souza, M. V. N. *Quim. Nova* **2004**, *27*, 308.

diferentes sítios de ligação e apresentam mecanismos de ação diferenciados, podendo levar a estabilização ou a desestabilização dos microtúbulos.⁷³ Entretanto, todos estes compostos interrompem o processo de divisão celular entre a metáfase/anáfase, levando a morte celular.

Agentes Microtúbulo-Estabilizantes

O primeiro produto natural isolado a atuar através da estabilização dos microtúbulos foi o paclitaxel (**2.3**) (Figura 2.10),⁷⁴ o qual foi isolado em 1971 por Wani, Wall e colaboradores a partir da árvore do pacífico *Taxus brevifolia*.⁷⁵

Figura 2.10: Estrutura do paclitaxel (2.3).



O paclitaxel (**2.3**) apresenta potente atividade antiproliferativa, sendo sua utilização como fármaco antitumoral aprovada em 1992 pelo FDA (*"Food and Drug Admistration"*).⁷⁶ Este composto é comercializado pela companhia Bristol-Meyer Squibb com o nome de Taxol[®],^{72b} sendo empregado no tratamento de tumores sólidos, incluindo câncer de pulmão, ovário, mama e esôfago. Entretanto, apesar do comprovado sucesso clínico do paclitaxel (**2.3**),

⁷³ Jordan, A.; Hadfield, J. A.; Lawrence, J.; McGown, A. T. Med. Res. Rev. 1998, 18, 259.

⁷⁴ a) Fang, W., -S.; Liang, X., -T. *Mine-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1. b) Rowinsky, E. K. *Annu. Rev. Med.* **1997**, *48*, 352.

⁷⁵ a) Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 726. b) Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325.

⁷⁶ Nicolau, K. C. J. Org. Chem. **2009**, 74, 951.

a utilização do mesmo é prejudicada devido a sua baixa solubilidade, baixa biodisponibilidade oral e efeitos colaterais indesejáveis, como por exemplo, neurotoxidade, efeitos cardíacos e imunossupressão.⁷⁷ Essas características, somadas à existência de tumores resistentes ao tratamento, estimulam a busca por novos compostos que apresentem eficácia similar ou maior do que o paclitaxel.⁷⁸

Atualmente, várias outras substâncias que se conectam ao microtúbulo no mesmo sítio de ligação do paclitaxel são conhecidas, como por exemplo, o discodermolideo (**2.2**), a dictiostatina (**2.1**), a eleuterobina, as epotilonas A e B, o docetaxol e as sarcodictinas A.⁷⁹

O discordemolídeo (2.2) foi uma grande promessa no combate ao câncer, sendo vislumbrado como potencial agente quimioterápico, devido a sua potente atividade biológica e mecanismo de ação.⁸⁰ Este composto foi isolado em pequenas quantidade (0,002%) em 1990 a partir da esponja marinha *Discodermia dissoluta*.⁸¹ O discodermolídeo (2.2) apresenta mecanismo de ação e efeito inibitório de crescimento celular similares ao paclitaxel (2.3)⁸² contudo, é eficaz contra linhagens de células de carcinomas resistentes a vários fármacos, incluindo linhagens resistentes ao paclitaxel (2.3).⁸³ O desenvolvimento do discodermolídeo (2.2) como potencial agente antitumoral foi licenciado pela farmacêutica Novartis Pharma AG em 1998.⁸⁴

⁷⁷ Bergstralh, D. T.; Ting, J. P. -Y. *Cancer Treat. Rev.* **2006**, *32*, 166.

⁷⁸ Martello, L. A.; McDaid, H. M.; Regl, D. L.; Yang, C. P. H.; Meng, D.; Pettus, T. R. R.; Kaufman, M. D.; Arimoto, H.; Danishefsky, S. J.; Smith III, A. B.; Horwitz, S. B. *Clin. Cancer Res.* **2000**, *6*, 1978.

⁷⁹ Buey, R. M.; Barasoian, I.; Jackson, E.; Meyer, A.; Giannakakou, P.; Paterson, I.; Mooberry, S.; Andreu, J. M.; Díaz, J. F. *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 1269.

⁸⁰ Kalesse M. Chem. Biochem. **2000**, *1*, 171.

⁸¹ Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longlely, R. E.; Schulte, G. K. J. Org. Chem. 1990, 55, 4912.

⁸² Martello, L. A.; LaMarche, M. J.; He, L.; Beauchamp, T. J.; Smith III, A. B.; Horwitz, S. B. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 843.

⁸³ Smith III, A. B.; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Kaufman, Y. Q.; Arimoto, H.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 8654.

⁸⁴ Kijjoa, A.; Sawangwong, P. Mar. Drugs 2004, 2, 73.

Os estudos pré-clínicos com o discodermolídeo (**2.2**) foram animadores porém, durante a triagem clínica foi constatado grave toxicidade pulmonar e os testes foram paralisados.⁸⁵

Neste contexto, devido a semelhanças estruturais com o discodermolídeo e potente atividade biológica, a (–)-dictiostatina (2.1) emerge como um promissor agente antitumoral, sendo objeto de vários estudos científicos recentes.⁸⁶

O Agente Microtúbulo-Estabilizante Dictiostatina

A dictiostatina (2.1) se liga a β -tubulina no mesmo sítio de ligação do placlitaxel (2.3), porém, com uma constante de ligação 20 vezes maior do que o próprio paclitaxel (2.3). A dictiostatina (2.1) interrompe o ciclo celular na fase G2/M, acarretando em uma acúmulo de células na fase S a concentrações inferiores a 10 nM. Alterações semelhantes, mas em menor extensão, também são observadas com o paclitaxel (2.3) a concentrações de 10 nM.

Experimentos de competição sugerem que a dictiostatina (2.1) e o discordemolídeo (2.2) competem pelo mesmo sítio de ligação, mas a dictiostatina (2.1) apresenta uma maior atividade antiproliferativa.⁸⁷ Estudos recentes, baseados em RMN e modelagem molecular, mostraram que a conformação bioativa da dictiostatina (2.1) possui várias similaridades com a conformação bioativa do discordemolídeo (2.2), dispondo de vários pontos de

⁸⁵ Fojo, T.; Menefee, M. Ann. Oncol. 2007, 18 (S5), v3.

⁸⁶ Salum, L. B.; Dias, L. C.; Andricopulo, A. D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 693. b) Salum, L. B.; Dias, L. C.; Andricopulo, A. D. *QSAR Comb. Sci.* **2009**, *28*, 325.

⁸⁷ a) Isbrucker, R. A.; Cummins, J.; Pomponi, S. A.; Longley, R. E.; Wright, A. E. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 75. b) Madiraju, C.; Edler, M.C.; Hamel, E.; Raccor,B.S.; Balachandran, R.; Zhu, G.; Giuliano, K. A.; Vogt, A.; Shin, Y.; Fournier, J. H.; Fukui, Y.; Brückner, A. M.; Curran, D. P.; Day, B. W. *Biochem.* **2005**, *44*, 15053.

contato comuns com o receptor (Figura 2.11).⁸⁸ As similaridades entre estes dois compostos estimularam o desenvolvimento de híbridos dictiostatina/discordemolídeo para potencial aplicação como agentes antitumorais.⁸⁹

Figura 2.11: * A) Interações do discordemolídeo (2.2) com a β -tubulina;

B) Interações da dictiostatina (2.1) com a β -tubulina



A atividade da dictiostatina (2.1) como agente inibidor do crescimento celular foi comparada com o discodermolídeo (2.2) e o paclitaxel (2.3) contra células de carcinomas humanos de ovário 1A9 e contra duas linhagens de células resistentes ao paclitaxel (2.3) (1A9PTX10 e 1A9PTX22, Tabela 2.2).⁸⁷

Tabela 2.2: Comparação do efeito inibitório da dictiostatina (2.1), do discordemolídeo (2.2) e do paclitaxel (2.3)

	GI ₅₀ ± SD [*] em nM			
Agente Antitumoral	1A9	1A9PTX10	1A9PTX22	
Dictiostatina	$0,\!60 \pm 0,\!8$	$3,2 \pm 2,4 (4,6)$	$1,3 \pm 1,0 (1,9)$	
Discodermolídeo	$1,7 \pm 1,2$	6,2 ± 3,6 (3,6)	7,0 ± 8,4 (4,1)	
Paclitaxel	$0,71 \pm 0,11$	$64 \pm 8 (9)$	51 ± 9 (72)	

⁸⁸ Canales, A.; Matesanz, R.; Gardner, N. M.; Andreu, J. M.; Paterson, I.; Díaz, J. F.; Jiménez-Barbero, J. *Chem. Eur.* **2008**, *14*, 7557.

⁸⁹ Paterson, I.; Gardner, N. M.; Naylor, G. J. Pure Appl. Chem. 2009, 81, 169.

^{*} Figura adaptada da referência 83, as interações foram deduzidas por AUTO-DOCK.

 $GI_{50} = 50\%$ de inibição do crescimento

Conforme se verifica nos dados da Tabela 2.1 o efeito inibitório da dictiostatina (2.1) é maior do que o discodermolídeo (2.2) contra células 1A9 e contra as linhagens resistentes ao paclitaxel (2.3), sendo muito similar ao efeito de 2.3 contra células 1A9 de carcinomas humanos de ovário.

Em segundo ensaio comparativo foi analisada a capacidade de induzir a polimerização da tubulina (Tubulina Cerebral Bovina) dos três agentes antitumorais (**2.1**, **2.2** e **2.3**) (Tabela 2.3).⁸⁷

Tabela 2.3: Concentração dos três agentes estudados necessária para promover 50% de polimerização da tubulina.

Agente antitumoral	$EC_{50} \pm SD (\mu M)^*$
Dictiostatina	$3,1 \pm 0,2$
Discodermolideo	$3,6 \pm 0,4$
Paclitaxel	25 ± 3

* EC_{50} = concentração do agente antitumoral necessária para causar 50% de polimerização.

Segundo os dados apresentados na Tabela 2.3, a dictiostatina (**2.1**) e o discodermolídeo (**2.2**) induzem a polimerização da tubulina em concentrações similares, sendo o paclitaxel (**2.3**) o menos potente dos três neste ensaio.

Em um terceiro estudo a citoxicidade da dictiostatina (**2.1**) foi comparada a do paclitaxel (**2.3**) contra células A549, MCF-7 e MES-SA e contra duas linhagens de células resistentes a vários fármacos (NCI/ADR-RES e MES-SA/DX5) (Tabela 2.4). Os dados referentes a este estudo demonstram que a dictiostatina (**2.1**) é mais potente do que o paclitaxel (**2.3**) contra as linhagens de células de carcinomas estudadas, apresentando ainda potente atividade contra células resistes ao paclitaxel (**2.3**).⁸⁷

	$IC_{50} \pm SD(nM)^*$		
	Dictiostatina (2.1)	Placlitaxel (2.3)	
A549	0,95 ± 0,25	5,13 ± 2,9	
MCF-7	$1,5 \pm 0,9$	$2,5 \pm 0,7$	
MES-SA	$4,1 \pm 1,4$	$3,3 \pm 0,6$	
NCI/ADR-RES	$20 \pm 4,2$	3331 ± 652	
MES-SA/DX5	$11 \pm 2,4$	1654 ± 230	

Tabela 2.4: Citoxicidade da dictiostatina e do paclitaxel.

* IC_{50} = concentração para 50% de inibição.

2.1.3. Dictiostatina: Sínteses

Paterson e colaboradores⁹⁰ concretizaram a síntese total da (-)dictiostatina (**2.1**) em 2004, em 27 etapas e 3,8% de rendimento global. No mesmo ano, Curran e colaboradores⁹¹ finalizaram a síntese da (-)dictiostatina (**2.1**) em 34 etapas e 1% de rendimento global. Essas duas sínteses confirmaram que a elucidação estrutural realizada por Pettit e colaboradores não estava totalmente correta,⁹² sendo a estereoquímica absoluta correta, atribuída por Paterson e Wright (2*Z*,4*E*,6*R*,7*S*,9*S*,12*S*,13*R*, 14*S*,16*S*,19*R*,20*S*,21*S*, 22*S*,23*Z*) (Figura 2.2).

Até o momento outras duas novas sínteses totais da dictiostatina (**2.1**) foram descritas. A síntese descrita pelo grupo do professor Phillips⁹³ envolve 16 etapas e rendimento global (rota linear mais longa) de 2,5%. A síntese realizada pelo grupo do professor Ramachandran⁹⁴ envolveu 26 tapas e 4% de rendimento global (rota linear mais longa). Várias sínteses de análogos e de

⁹⁰ Paterson, I.; Britton, R.; Delgado, O.; Meyer, A.; Poullennec, K. G. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 4629.

⁹¹ Shin, Y.; Fournier, J. H.; Fukui, Y.; Brückner, A. M.; Curran, D. P. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 4634.

⁹² Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 1012.

⁹³ O'Neil, G. W.; Phillips, A. J. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 5340.

⁹⁴ Ramachandran, P. V.; Srivastava, A.; Hazra, D. Org. Lett. 2007, 9, 157.

fragmentos da dictiostatina (**2.1**) também são descritas,⁹⁵ evidenciando o grande destaque que este composto vem apresentando.

2.1.4.1. Síntese descrita por Paterson e colaboradores⁹⁰

Na análise retrossintética de Paterson e colaboradores, a ligação C10-C11 da (-)-dictiostatina (**2.1**) pode ser formada através de uma reação de olefinação de Still-Gennari⁹⁶ entre o fosfonato **2.5** (fragmento C4-C10) e o aldeído **2.4** (fragmento C11-C26), sendo a ligação C17-C18 formada via uma reção de HWE. O dieno 2*Z*-2*E* foi construído após acoplamento de Stille²⁸ com a vinil estanana **2.6** (Esquema **2.1**). O planejamento sintético envolve ainda uma reação de lactonização de Yamaguchi⁹⁷ e uma alquilação de Myers⁹⁹ para construção do centro em C16.

⁹⁵ a) O'Neil, G. W.; Phillips, A. J. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4253. b) Kangani, C. O.; Brucker, A. M.; Curran, D. P. Org. Lett. 2005, 7, 379. c) Fukui, Y.; Brucker, A. M.; Shin, Y.; Balachandran, R.; Day, B. W.; Curran, D. P. Org. Lett. 2006, 8, 301. d) Prusov, E.; Rohm, H.; Maier, M. E. Org. Lett. 2006, 8, 1025. e) Jagel, J.; Maier, M. E. Synlett 2006, 693. e) Shaw, S. J.; Zhang, D.; Sundermann, K. F.; Myles, D. C. Synth. Commun. 2006, 36, 1735. f) Jung, W. H.; Harrison, C.; Shin, Y.; Fournier, J. H.; Balachandran, R.; Raccor, B. S.; Sikorski, R. P.; Vogt, A.; Curran, D. P.; Day, B. W. J. Med. Chem. 2007, 50, 2951. g) Paterson, I.; Gardner, N. M.; Poullennec, K. G.; Wright, A. E. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 2443. h) Paterson, I.; Gardner, N. M.; Guzmán, E.; Wright, A. E. Bioorg. Med. Chem. 2008, 18, 6268. i) Shimp, H. L.; Micalizio, G. C. Tetrahedron 2009, 65, 5908. j) Paterson, I.; Gardner, N. M.; Guzmán, E.; Wright, A. E. Bioorg. Med. Chem. 2008, 18, 6268. i) Shimp, H. L.; Micalizio, G. C. Tetrahedron 2009, 65, 5908. j) Paterson, I.; Gardner, N. M.; Guzmán, E.; Wright, A. E. Bioorg. Med. Chem. 2008, 18, 6268. i) Shimp, H. L.; Micalizio, G. C. Tetrahedron 2009, 65, 5908. j) Paterson, I.; Gardner, N. M.; Guzmán, E.; Wright, A. E. Bioorg. Med. Chem. 2008, 17, 2282.

⁹⁶ a) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405. b) Yu, W.; Su, M.; Jin, Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6725.

⁹⁷ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1979, 52, 1989.



Esquema 2.1

Fragmento C11-C17

A síntese do fragmento C11-C26 (2.4) teve início com a preparação do 1,3-diol 2.7, o qual pode ser obtido a partir da cetona 1.47 (Esquema 2.2).⁹⁸ Proteção das hidroxilas de 2.7 com TBSOTf e 2,6-lutidina em CH₂Cl₂, forneceu o éter de silício 2.8, o qual foi convertido ao álcool primário 2.9 após desproteção seletiva do grupo OTBS com *p*-TSA e THF:H₂O (20:1). Tratamento de 2.9 com PPh₃, I₂, imidazol em tolueno, forneceu o iodeto de alquila 2.10, o qual após reação enolato de lítio da propionamida de Myers⁹⁹ 2.11, foi convertido à amida 2.12. Remoção redutiva do auxiliar pseudoefedrina com LiNH₂BH₃ conduziu ao álcool primário 2.13, que após oxidação com periodinana de Dess-Martin (DMP)¹⁰⁰ conduziu ao aldeído 2.14 (fragmento C11- C15). A determinação da estereoquímica relativa da amida

⁹⁸ O 1,3-diol **2.7** foi utilizado na síntese total do discodermolídeo: Paterson, I.; delgado, O.; Florence, G. J.; Lyothier, I.; Scott, J. P.; Sereinig, N. *Org. Lett.* **2003**, 5, 35.

⁹⁹ Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleanson, J. L. J. Am. Chem. Soc. **1997**, *119*, 6496.

¹⁰⁰ 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.

2.12 foi feita a partir da análise do espectro de NOESY da lactona **2.15**, a qual foi obtida a partir do álcool **2.13** após desproteção da hidroxila em C13 e oxidação (Esquema **2.2**).





Fragmento C18-C26

O 1,3-diol **2.7** também foi utilizado na construção do fragmento C18-C26 (Esquema 2.3).⁹¹ Proteção seletiva da hidroxila primária de **2.7** com TBSC1 e imidazol, seguido do tratamento com DDQ na presença de peneira molecular forneceu o correspondente PMB-cetal que, após tratamento com

DIBAL-H conduziu ao álcool primário **2.16**. Oxidação da hidroxila em C23 com DMP,¹⁰⁰ seguido de reação com o composto **2.17** na presença de CrCl₂ e KH,¹⁰¹ conduziu ao dieno **2.18**. Desproteção seletiva da hidroxila primária (C19) com CSA e MeOH, seguido da oxidação com DMP¹⁰⁰ (ou sob as condições de Swern²⁵), conduziu ao aldeído **2.19**. O tratamento do aldeído **2.19** com (MeO)₂P(O)Me e *n*-BuLi em THF, conduziu a uma mistura de álcoois epíméricos em C19 que, após oxidação com DMP¹⁰⁰ forneceu o β -cetofosfonato **2.20**.



Fragmento C11-C26

Reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre o β -cetofosfonato 2.20 e o aldeído 2.14 conduziu a enona 2.21 (Esquema 2.4). Redução da enona 2.21, utilizando o reagente de Stryker ([PH₃PCuH]₆)¹⁰² seguido da remoção dos protetores das hidroxilas em C21 e C11 com DDQ e redução diastereosseletiva da carbonila em C19 com Zn(BH₄)₂, conduziu ao triol 2.22.

¹⁰¹ a) Paterson, I.; Schlapbach, A. *Synlett* **1995**, 498. b) Paterson, I.; Florence, G. J.; Gerlach, K.; Scott, J. P.; Sereinig, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535.

¹⁰² Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M. J. Am. Chem. Soc. **1998**, 110, 291.

Proteção da hidroxilas em C11 e C19 com TBSOTf e 2,6-lutidina (91% de rendimento), seguido da desproteção seletiva da hidroxila primária em C11 com TBAF e AcOH (100% de rendimento) e oxidação da hidroxila livre em C11 com TEMPO e PhI(OAc)₂ conduziu ao fragmento C11-C26 (**2.4**).



Esquema 2.4

Fragmento C4-C10

A síntese do fosfonato **2.5** iniciou-se com uma reação de crotilação assimétrica sob as condições de Brown¹⁰³ do aldeído **2.23** utilizando (+)-Ipc₂BOMe. O álcool **2.24** foi obtido em 92% de rendimento, em um excesso enantiomérico de 95% e em uma razão diastereoisomérica de 20:1 (Esquema 2.5). Proteção da hidroxila secundária de **2.24** com TBSOTf e 2,6-lutidina, seguida de ozonólise e reação de Takai,²⁶ forneceu o iodeto vinílico **2.25**. Desproteção da hidroxila primária de **2.25**, seguido de oxidação da

¹⁰³ a) Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293. b) Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *54*, 1570. c) Paterson, I.; Ashton, K.; Briton, Knust, H. *J. Org. Lett.* **2003**, *5*, 1963.

hidroxila livre ao correspondente aldeído com DMP¹⁰⁰ e oxidação sob as condições de Pinnick,¹⁰⁴ forneceu o ácido **2.26**. Tratamento de **2.26** com o reagente de Ghosez (Me₂C=C(Cl)NMe₂)¹⁰⁵ forneceu o correspondente cloreto de ácido que, após reação com (F₃CCH₂O)₂P(O)CH₂Li em THF a –100 °C, conduziu ao fosfonato **2.5**.



Esquema 2.5

Finalização da síntese

Reação de acoplamento entre o fosfonato **2.4** e o aldeído **2.5** sob as condições de Still-Gennari,⁹⁶ conduziu ao iodeto **2.27** (Esquema 2.6).

¹⁰⁴ Bal, B. S.; Childer, W. E. Jr.; Pinnick, H. W. Tetrahedron **1981**, *37*, 2091.

¹⁰⁵ Haveaux, A.; Dekoker, A.; Rens, M.; Sidani, A. R.; Toye, J.; Ghosez, L. *Org. Synth.* **1979**, Coll. Vol. 59, 26; **1988**, *6*, 282.



Esquema 2.6

Acoplamento de Stille-Liebeskind¹⁰⁶ entre o iodeto **2.27** e a estanana **2.6**, obtida a partir do conhecido ácido **2.28**,¹⁰⁷ seguido do tratamento com KF em THF/MeOH, forneceu o ácido **2.29** (Esquema 2.7).



Esquema 2.7

Reação de lactonização de **2.29** sob as condições de Yamaguchi⁹⁷ conduziu a macrolactona **2.30** a qual, após redução da carbonila em C9 com

¹⁰⁶ Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 2748.

¹⁰⁷ Grichter, D. J.; Pattenden, G. *Tetrahedron* **1996**, *37*, 9107.

NaBH₄ e CeCl₃ em EtOH (redução de Luche¹⁰⁸) conduziu a macrolactona **2.31**. Finalmente, tratamento de **2.31** com HCl (3N) conduziu a (–)dictiostatina (**2.1**) (Esquema 2.8).



Esquema 2.8

A comparação entre os dados espectroscópicos do produto sintético $([\alpha]_D = -32,7, c = 0,80; MeOH)$ com o produto natural $([\alpha]_D = -20, c = 0,12; MeOH)$ confirmou a síntese total da (-)-dictiostatina (**2.1**), sendo a mesma obtida em 27 etapas (considerando a rota linear mais longa) e 3,8% de rendimento global.

¹⁰⁸ Luche, J. L. J. Am. Chem. Soc. **1979**, 52, 1989.

2.1.4.2. Síntese descrita por Curran e colaboradores⁹¹

O grupo de Curran obteve a (-)-dictiostatina (2.1) a partir do acoplamento entre os fragmentos C4-C9 (2.32), C10-C17 (2.33) e C18-C23 (2.34) (Esquema 2.9).



Esquema 2.9

Fragmento C3-C9

Na síntese do fragmento C3-C9 (**2.32**) foi utilizado o conhecido éster **2.35**,¹⁰⁹ o qual foi obtido em 9 etapas e 15% de rendimento, via aplicação de metodologia previamente descrita na literatura (Esquema 2.10). A formação dos centros em C6 e C7 envolveu uma reação aldólica de Evans¹¹⁰ e uma reação de hidroboração diastereosseletiva com 9-BBN.¹¹¹

¹⁰⁹ Para síntese de **2.35** realizada anteriormente por outros grupos ver: a) Andrus, M. B.; Argade, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5049. b) Phukan, P.; Sasmal, S.; Maier, M. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1733.

¹¹⁰ a) Evans, D. A.; Gage, J. R. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83. b) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. J. Am. Chem. Soc. **1979**, *101*, 6120. c) Evans, D. A.; Taber, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4675. d) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. J. Am. Chem. Soc. **1981**, *103*, 2127.

¹¹¹ a) Crimmins, M. T.; Al-awar, R. S.; Vallin, I. M.; Hollis, W. G., Jr; O'Mahony, R.; Lever, J. G.; Bankaitis-Davis, D. M. J. Am. Chem. Soc. **1996**, *118*, 1713. b) Ohba, M.; Kawase, N.; Fuji, T. J. Am. Chem. Soc. **1996**, *118*, 8250.



Esquema 2.10

Redução do éster 2.35 com DIBAL-H, forneceu o correspondente álcool α,β -insaturado 2.41 (Esquema 2.11). Proteção da hidroxila em C3 de 2.41 com TrCl e DMAP em piridina, seguido da desproteção seletiva da hidroxila em C9 com HF-piridina, conduziu ao álcool primário 2.42. O álcool 2.42 foi transformado na amida de Weinreb 2.32 em sequência de três etapas (Esquema 2.11).



Fragmento C18-C23

A síntese do fragmento C18-C23 (2.34) iniciou-se com a preparação da amida 2.43 a partir do éster de Roche (1.50) (Esquema 2.12).¹¹² Tratamento da amida de Weinreb 2.43 com (MeO)₂P(O)Me e *n*-BuLi, forneceu o fosfonato 2.34.



Esquema 2.12

Fragmento C10-C17

A preparação do fragmento C10-C17 (**2.33**) envolveu o álcool **2.13** utilizado por Paterson na síntese da (–)-dictiostatina (**2.1**) (Esquema 2.2). Entretanto, o álcool **2.9**, precursor de **2.13**, foi preparado de forma diferente pelos dois grupos. Para a síntese de **2.9**, Curran e colaboradores empregaram protocolo desenvolvido pelo grupo de Walkup,¹¹³ sendo o álcool **2.9** obtido em cinco etapas e 47% de rendimento global (Esquema 2.13).

¹¹² A amida **2.43** foi utilizada por Smith III na síntese do discodermolídeo: Smith III, A. B.; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Kaufman, M. D.; Qiu, Y.; Arimoto, H.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *123*, 8654.

¹¹³ O álcool **2.9** foi utilizado pelo grupo de Walkup na preparação do fragmento C9-C21 da aplisiatoxina e da oscilatoxina: Walkup, R. D.; Kahl, J. D.; Kane, R. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113.



Esquema 2.13

Proteção da hidroxila primária de **2.13** com TBSCl, imidazol e DMAP forneceu o éter de silício **2.44** o qual após desproteção seletiva da hidroxila em C11 com DDQ, oxidação com SO₃.piridina e reação de Corey-Fuchs,¹¹⁴ conduziu ao fragmento **2.33** (Esquema 2.14).



Esquema 2.14

Finalização da síntese

O acoplamento entre os fragmentos **2.34** e **2.35** conduziu a alquenil cetona **2.45**, sendo esta convertida ao alceno **2.46** após redução da carbonila em C9 sob as condições desenvolvidas por Noyori,¹¹⁵ seguida da hidrogenação da tripla ligação, utilizando o catalisador de Lindlar,⁶⁴ (Esquema 2.15). Proteção da hidroxila secundária em C9, seguido da desproteção seletiva do grupo OTBS em C17 e oxidação desta com DMP,¹⁰⁰ forneceu o

¹¹⁴ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. Tetrahedron Lett. 1972, 3769.

¹¹⁵ Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. **1997**, 119, 8738.





Esquema 2.15

Redução seletiva da ligação dupla conjugada com a carbonila em C19 ($\Delta^{17,18}$) de **2.48** com NiCl₂ e NaBH₄, seguido da redução da carbonila em C19 com NaBH₄ forneceu o álcool **2.49** como uma mistura de epímeros (β : α = 2,4 :1) (Esquema 2.16). O epímero principal isolado (**2.49**- β) foi convertido ao composto **2.50**, após tratamento com TBSOTf e 2,6-lutidina, abertura do anel PMP com DIBAL-H, oxidação com DMP¹⁰⁰ e reação com **2.17**, na presença de CrCl₂ e KH. A remoção do grupo protetor tritil do oxigênio em C3, seguido de olefinação de Still-Gennari⁹⁶ e remoção do
protetor PMB do oxigênio em C21 com DDQ forneceu o éster **2.51** o qual foi convertido a (–)-dictiostatina após tratamento com KOH em EtOH/THF, reação de Yamaguchi⁹⁷ e remoção dos grupos protetores com HCl/MeOH.



Esquema 2.16

Rota alternativa para obtenção do fragmento C9-C3

Com o intuito de conseguir maior quantidade de material para realização de testes biológicos, Curran e colaboradores promoveram modificações na rota sintética para a obtenção da amida **2.32**. ¹¹⁶ Assim, em segundo planejamento sintético os centros em C6 e C7 de **2.1** foram

¹¹⁶ Shin, Y.; Fournier, J. H.; Brückner, A.; Madijaru, C.; Balachandran, R.; Raccor, B. S.; Edler, M. C.; Hamel, E.; Sikorski, R. P.; Vogt, A.; Day, B. W.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8537.

construídos utilizando o mesmo protocolo empregado pelo grupo de Paterson (Esquema 2.5).

Proteção da hidroxila secundária em C7 de **2.24** com TBSCl, imidazol e DMAP forneceu o éter de silício **2.52**. Diidroxilação da dupla ligação de **2.52** com OsO₄, seguido da reação com NaIO₄ e HWE, forneceu o éster **2.35** (Esquema 2.17). O éster **2.35** foi convertido na amida **2.32** da mesma forma descrita na primeira síntese de **2.1** realizada pelo grupo de Curran (Esquema 2.11).



Esquema 2.17

Com estas alterações a amida **2.32** (fragmento C9-C3) foi obtida em 12 etapas, a partir do aldeído **2.23** e em 27% de rendimento global, enquanto na primeira rota sintética a mesma tinha sido obtida em 15 etapas e 9,5% de rendimento global.

Desta forma, a (–)-dictiostatina (2.1) foi obtida em 1% de rendimento global, envolvendo 34 etapas, a partir do éster de Roche 1.50, considerando a segunda rota de obtenção de 2.35. A comparação dos dados espectroscópicos do produto sintético ($[\alpha]_D = -23$, c = 0,18; MeOH) com o produto natural ($[\alpha]_D = -20$, c = 0,12; MeOH) confirmou a síntese total da (–)-dictiostatina (2.1).

2.1.4.3. Síntese descrita por Phillips e colaboradores

Na análise retrossintética de Phillips e colaboradores a ligação dupla $\Delta^{10,11}$ da (-)-dictiostatina (**2.1**) pode ser construída através de uma reação de metátese entre os alcenos terminais **2.53** e **2.54**. A ligação C17-C18 pode ser construída por uma reação de HWE ao passo que a dupla ligação *Z* em $\Delta^{2,3}$ pode ser formada via uma olefição de Still-Gennari⁹⁶ (Esquema 2.18).



Esquema 2.18

Fragmento C17-C10

Para síntese do alceno **2.53** foi utilizada a metodologia baseada na ciclização de (sililoxi)eninos mediada por Ti(II), recentemente descrita por Phillips e O'Neil.¹¹⁷ Desta forma, o tratamento do álcool **2.56**¹¹⁸ com (etinil)-diisopropylbromosilano (**2.57a**) e imidazol em DMF, forneceu o composto **2.58** (Esquema 2.19). Tratamento de **2.58** com ClTi(*i*-PrO)₃ e *i*-PrMgCl em Et₂O conduziu ao siloxano cíclico **2.59**, sendo este convertido ao alceno **2.53** após remoção do grupo siloxano com TBAF.

¹¹⁷ O'Neil, G. W.; Phillips, A. J. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4253.

¹¹⁸ A síntese de **2.56** é feita por rota análoga à apresentada na referência 115.



Esquema 2.19

Fragmento C5-C11

A síntese do ácido **2.54** teve início com a preparação do alceno **2.60**.¹¹⁹ sendo este obtido a partir do aldeído 2.61, após reação de alilação com a vinil estanana 2.62, nas condições de Keck¹²⁰ e proteção da hidroxila secundária com TBSOTf (Esquema 2.20). Reação de metátese entre o alceno 2.60 e o aldeído **2.63**, utilizando o catalisador de Grubbs de segunda geração (**2.64**),¹²¹ seguido do tratamento do produto da reação com DIBAL-H, conduziu ao álcool alílico 2.65. O álcool alílico 2.65 foi submetido à reação de epoxidação enantiosseletiva nas condições de Sharpless,¹²² sendo o epóxi-álcool resultante desta reação convertido ao alceno 2.66 após tratamento com PPh₃, I₂ e Zn em THF/MeCN e proteção da hidroxila livre formada com TBSCI. Desproteção seletiva da hidroxila primária de 2.66 com DDQ, seguido de oxidação com DMP¹⁰⁰ ao aldeído e oxidação de Pinnick, ¹⁰⁴ forneceu o ácido **2.54**.

 ¹¹⁹ a) White, J. D.; Hong, J.; Robarge, L. A. J. Org. Chem. **1999**, 64, 6206.
 ¹²⁰ a) Keck, G. E.; Park, M. Krishnamurthy, D. J. Org. Chem. **1993**, 58, 3787. b) Linderman, R. J.; Cusack, K. P.; Taber, M. R.; Tetrahedron Lett. 1996, 37, 6649.

Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. Quim. Nova 2005, 28, 692.

¹²² Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. J. Am. Chem. Soc. **1987**, 109, 5765.



Fragmento C18-C26

A preparação do fosfonato **2.55** teve início com a reação do álcool **2.67** com (etinil)-diisopropylbromosilano (**2.57**) e imidazol em DMF. Clivagem do auxiliar quiral ((*R*)-benziloxazolidinona) com LiBH₄ e proteção da hidroxila formada com acetimidato de PMB, conduziu ao composto **2.68** (Esquema 2.21). Tratamento de **2.68** com ClTi(*i*-PrO)₃ e *i*-PrMgCl em Et₂O conduziu ao siloxano cíclico **2.69**. Remoção do grupo siloxano com TBAF, seguido da esterificação da hidroxila em C21 com H₂CCHCOCl conduziu ao éster **2.70**. Fechamento do anel via metátese forneceu a lactona a qual após redução com DIBAL-H, tratamento com DDQ na presença de peneira molecular e olefinação de Wittig conduziu ao dieno **2.71**. Clivagem do PMB-cetal com DIBAL-H, oxidação da hidroxila primária com DMP,¹⁰⁰ reação com (MeO)₂P(O)Me e oxidação da hidroxila formada em C19 com DMP forneceu o *β*-cetofosfonato **2.55**.



Esquema 2.21

Com os três fragmentos em mãos foi dado início às etapas de acoplamento e modificações necessárias para a conclusão da síntese total da (-)-dictiostatina (**2.1**).

Finalização da síntese

Reação entre o álcool **2.53** e o ácido **2.54**, sob as condições de Yamaguchi,⁹⁷ conduziu ao éster **2.72** (Esquema 2.22). Formação da dupla $\Delta^{10,11}$ via metátese de olefinas, utilizando o catalisador de Grubbs de segunda geração (**2.64**), conduziu a lactona **2.73**. A lactona **2.73** foi convertida ao éster α - β -insaturado **2.74**, após tratamento com DIBAL-H, seguido de reação de olefinação Ph₃PCHCO₂Et. Redução de **2.74** com DIBAL-H, seguido da proteção do álcool alílico formado com TBSOTf e 2,6-lutidina, desproteção seletiva do éter de PMB com DDQ e oxidação com DMP,¹⁰⁰ forneceu o aldeído **2.75**.



Reação de HWE entre o aldeído **2.75** e o fosfonato **2.55** conduziu a cetona **2.76**, que após redução da dupla ligação conjugada $\Delta^{17,18}$ com o reagente de Stryker,¹⁰² seguido da desproteção seletiva da hidroxila em C21 com DDQ e redução diastereosseletiva da carbonila em C19 com Zn(BH₄)₂, conduziu ao diol **2.77** em uma razão diastereoisomérica >20:1 (Esquema 2.23). Proteção seletiva da hidroxila em C19 com TBSOTf e 2,6-lutidina, seguida da esterificação da hidroxila em C21 com (CF₃CH)₂P(O)CH₂CO₂H, forneceu o cetofosfonato **2.78**. Desproteção seletiva da hidroxila primária em C3, seguido de olefinação nas condições de Still-Gennari⁹⁶ ((*Z*):(*E*) = 6,5:1) e remoção dos grupos TBS com HF-piridina, conduziu à (–)-dictiostatina (**2.1**).



Esquema 2.23

Desta forma, a síntese total da (-)-dictiostatina (2.1) foi realizada pelo grupo de Phillips em 26 etapas, a partir do alceno 2.60 e em 3,1% de rendimento global, considerando a rota linear mais longa.

2.1.4.4. Síntese descrita por Ramachandran e colaboradores⁹⁴

A síntese mais recente da (–)-dictiostatina (**2.1**) foi descrita por Ramanchandran em 2006, na qual se observa que 8 dos 11 centros foram criados empregando-se uma série de crotilações assimétricas.⁹⁶

A análise retossintética mostra que a ligação C17-C18 poderia ser formada através de uma olefinação de Julia,¹⁰⁶ a ligação C10-C9 via uma

adição de vinil-zincato e a ligação entre os carbonos C4-C3 através de um acoplamento de Negishi¹²⁴ ou de Suzuki¹²³ (Esquema 2.24).



Esquema 2.24

Fragmento C1-C9

Assim como realizado anteriormente por Paterson⁹⁰ (Esquema 2.5) e Curran⁹¹ (Esquema 2.17), os centros em C6 e C7 foram construídos pelo grupo de Ramanchandran através de uma reação de crotilação assimétrica do aldeído **2.23**, mediada (+)-Ipc₂BOMe, sendo **2.52** obtido como único isômero após proteção da hidroxila secundária com TBSOTf (Esquema 2.25). Diidroxilação da dupla ligação terminal de **2.52** com OsO₄ e NMO, seguido de clivagem oxidativa com NaIO₄ e subsequente reação de Corey-Fuchs¹¹⁰ forneceu o alcino **2.82** (Esquema 2.25). Tratamento do alcino **2.82** com Ipc₂BH, seguido de acoplamento de Suzuki¹²³ com o iodeto **2.83**, forneceu o éster **2.84**. Vale salientar que o éster **2.84** também foi preparado empregandose o acoplamento de Negishi.¹²⁴ Neste caso, o alcino **2.82** foi tratado com o reagente de Schwartz,¹²⁵ seguido da transmetalação com ZnCl₂ e subseqüente acoplamento com o iodeto **2.83**, utilizando-se (PPh₃)₄Pd, conduziu ao éster

¹²³ a) Miyamura, N.; Suzuki, A. J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1979**, 866. b) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 314.

¹²⁴ Negishi, E.; Hu, Q.; Huang, Z.; Qian, M.; Wang, G. Aldrichimica Acta 2005, 38, 71.

¹²⁵ Carr, D. B.; Schwartz, J. J. Am. Chem. Soc. **1979**, 101, 3521.

2.82. Clivagem seletiva do grupo TBS primário com *p*-TSOH e subsequente oxidação com DMP¹⁰⁰ forneceu o aldeído **2.80** (fragmento C1-C9).



Esquema 2.25

Fragmento C11-C17

A rota para obtenção da sulfona **2.79** foi iniciada por uma reação de crotilação do aldeído **2.85**, mediada pela borana quiral **2.86**, fornecendo o alceno **2.87**, após proteção da hidroxila secundária com TBSCI e imidazol (Esquema 2.26). O alceno **2.87** foi convertido ao iodeto **2.88** após clivagem oxidativa com NaIO₄, redução com NaBH₄ e tratamento com PPh₃, I₂ e imidazol. Reação do iodeto **2.88** com a amida **2.11** conduziu a amida **2.89** a qual foi convertida ao álcool **2.90** após redução da amida com LDA e BH₃·NH₃. A conversão do álcool **2.90** à sulfona **2.84** foi concretizada após tratamento de **2.90** com **2.91** na presença de DIAD e PPh₃ seguido de reação com *m*-CPBA.



Esquema 2.26

Fragmento C18-C23

A síntese do aldeído **2.81** iniciou-se com a reação de *Z*-crotilação do etil glioxilato **2.92**, seguido de redução, proteção da hidroxila secundária com TBS e clivagem com NaIO₄ (Esquema 2.27). O aldeído **2.93** foi submetido à nova reação de crotilação, mediada por (–)-Ipc₂BOMe, clivagem oxidativa da dupla ligação e redução com NaBH₄, sendo o diol **2.94** obtido em 53% de rendimento, correspondente a 3 etapas. Proteção de **2.94** com *p*-anisaldeído e PPTS conduziu ao PMB-cetal **2.95**, o qual foi convertido ao composto **2.96** após abertura do PMB-cetal com DIBAL-H e proteção da hidroxila primária com BnBr e NaH. Desproteção seletiva do oxigênio em C18 de **2.96** com *p*-TsOH, seguido da oxidação com DMP,¹⁰⁰ conduziu ao aldeído **2.81** em 59% de rendimento, relativo a duas etapas.



Esquema 2.27

Com os fragmentos em mãos, Ramanchandran e colaboradores deram início às etapas de acoplamento e modificações necessárias para finalização da síntese da (–)-dictiostatina (**2.1**).

Finalização da Síntese

O acoplamento entre a sulfona **2.79** e o aldeído **2.81**, sob as condições de Julia,¹²⁶ conduziu ao alceno **2.97**, o qual foi convertido ao dieno **2.98** após sequência de cinco etapas (Esquema 2.28). Desproteção seletiva da hidroxila C11 com *p*-TsOH, seguido da oxidação com DMP¹⁰⁰ e reação de Wittig, forneceu o iodeto vinílico **2.99**. Tratamento do iodeto vinílico **2.99** com *t*-BuLi e Me₂Zn, seguido da adição do aldeído **2.80** conduziu ao álcool **2.100** como único isômero. O álcool **2.100** foi convertido ao álcool **2.101** após proteção da hidroxila em C9 com TBS e desproteção seletiva da hidroxila em C21 com DDQ. Finalmente, tratamento de **2.101** com KOH seguido de reação

¹²⁶ a) Julia, M.; Paris, J. M. Tetrahedron Lett. 1973, 4833. b) Julia, M. Pure Appl. Chem. 1985, 57, 763.

de Yamaguchi⁹⁷ e desproteção total com HCl (3N) conduziu a (–)-dictiostatina (**2.1**).





A síntese descrita levou a formação da (–)-dictiostatina em 26 etapas e em 4% de rendimento global, a partir do éster de Roche **1.14** (rota linear mais longa).

2.2. Objetivos

Nosso objetivo principal é promover uma síntese curta e eficiente para a (–)-dictiostatina (**2.1**), que possa fornecer maiores quantidades deste produto natural para futuros ensaios biológicos e também permitir o acesso a análogos estruturais e derivados mais simples. A síntese da (–)-dictiostatina (**2.1**) está sendo realizada em conjunto com os alunos de doutorado Dimas José da Paz Lima¹²⁷ e Danilo Pereira de Sant'Ana.¹²⁸

Nossa análise retrossintética (Esquema 2.29) envolve a clivagem das ligações C10-C11 e C1-O, conduzindo aos fragmentos C1-C9 (**2.102**) e C10-C26 (**2.103**). Neste trabalho será discutido apenas a síntese do fragmento C1-C9 (**2.103**).



Esquema 2.29

2.3. Resultados e discussão

2.3.1. Primeira Rota Visando a Síntese do Fragmento C1-C9

Nesta primeira rota sintética para a síntese do fragmento C1-C9 (2.103)

o centro em C7 é visto como oriundo de uma reação de quebra de simetria e o

¹²⁷ Lima, D. J. P. *Síntese do Fragmento C10-C26 da Dictiostatina e Síntese Total da Okinolelina B* - IQ - UNICAMP. Projeto em andamento, processo FAPESP nº 05/04537-2.

¹²⁸ Sant'Ana, D. P. *Síntese Total da (-)-Dictiostatina* - IQ – UNICAMP. Projeto em andamento, processo FAPESP número: 2009/09176-9.

centro em C6 poderia ser construído a partir de uma reação de alquilação de Frater (Esquema 2.30).



Esquema 2.30

Tratamento do 3-hidroxipentanodioato de dietila **2.107** com TBSCl e imidazol em CH_2Cl_2 levou ao éter de silício **2.108** (Esquema 2.31) o qual foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. Tratamento de **2.108** com NaOH em MeOH por 15 h conduziu ao dicarboxilato de sódio **2.109** o qual, após tratamento com anidrido acético em benzeno sob refluxo, forneceu o anidrido cíclico **2.106** em 74% de rendimento correspondente a 3 etapas.



Esquema 2.31

A próxima etapa envolveu a reação de dessimetrização do anidrido **2.106** sob as condições desenvolvidas por Heathcock¹²⁹ (Esquema 2.32).¹²⁹ Assim, tratamento do anidrido cíclico **2.106** com o (*S*)- α -metil-2-naftalenometanol **2.110**, disponível comercialmente, na presença de DMAP, forneceu o ácido carboxílico **2.105** em 67% de rendimento e em uma razão diastereoisomérica de 97:03, determinada via análise do espectro de RMN de ¹H.



Esquema 2.32

Reações de dessimetrização de compostos *meso* para formação de produtos quirais são bastante interessantes do ponto de vista sintético, pois possibilitam a formação de múltiplos centros estereogênicos em uma única etapa. Neste contexto, a dessimetrização de *meso*-anidridos cíclicos tem se mostrado bastante interessante, podendo fornecer produtos opticamente ativos com potencial aplicação como intermediários na síntese assimétrica de produtos naturais ou substâncias biologicamente ativas.¹³⁰

A reação de quebra de simetria do anidrido **2.106** mediada pelo álcool quiral **2.110**, pode ser entendida segundo o mecanismo proposto por Heathcock¹²⁹ (Esquema 2.33). Em uma primeira etapa temos a reação do

¹²⁹ a) Heathcock, C. H.; Hadley, C. R.; Rosen, T.; Theisen, P. D.; Heker, S. J. J. Med. Chem. 1987, 30, 1858.
b) Theisen, P. D.; Heathcock, C. H. J. Org. Chem. 1988, 53, 2374. c) Heathcock, C. H. J. Org. Chem. 1993, 58, 142.

¹³⁰ a) Kraft, P.; Cadalbert, R. *Synthesis* **1998**, 1663. b) Dias, L. C.; Correia, G. V.; Finelli, F. G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7683.

anidrido 2.106 com DMAP, formando os intermediários R1 e S1. Como ambos os reagentes envolvidos são aquirais, a velocidade de formação destes dois intermediários é equivalente. Assim, o reconhecimento pró-quiral deve ocorrer na próxima etapa, na reação dos intermediários enantioméricos R1 e S1 com o álcool quiral, sendo $k_S > k_R$.



Esquema 2.33

A diferença de velocidade de reação entre os enantiômeros R1 e S1 com o álcool quiral **2.110** pode ser atribuída a fatores estéreo-eletrônicos envolvidos no estado de transição (Figura 2.11). Essa reação passa através de um estado de transição tipo cadeira (**ET**[#] **VI**) estabilizado por uma interação do tipo " π -stacking" entre os dois sistemas aromáticos coplanares.

Figura 2.11: Estado de transição da reação de quebra de simetria.



Redução seletiva da função ácido de **2.105** com BH_3 .DMS em THF conduziu ao álcool **2.111** em 93% de rendimento (Esquema 2.34). Proteção da hidroxila primária com acetimidato de PMB forneceu o composto **2.112** em 68% de rendimento.



Esquema 2.34

Tratamento de **2.112** com TBAF em THF conduziu ao β -hidroxiéster **2.113** em apenas 22% de rendimento (Esquema 2.35). Acreditamos que o baixo rendimento pode ser devido a uma reação paralela de hidrólise do grupamento éster uma vez que o álcool **2.110** foi detectado como subproduto da reação. Desta forma experimentamos promover a reação de desproteção com HF-piridina em THF, sendo que nestas condições o β -hidroxiéster **2.113** foi obtido em 55% de rendimento. Entretanto, a melhor condição envolveu o tratamento de **2.112** com HF 40% em CH₃CN (1:19) conduzindo ao β -hidroxiéster **2.113** em 75% de rendimento (Esquema 2.35).



Esquema 2.35

Sequencialmente demos início aos testes de alguilação sob as condições desenvolvidas por Frater.¹³¹ Em primeira tentativa uma solução do β -hidroxiéster 2.113 em THF foi adicionada a uma solução de LDA (preparada imediatamente antes do uso pela adição de *n*-BuLi (2,4 equiv.) a uma solução de diisopropilamina (2,9 equivalentes) em THF a -78 °C) seguido da adição de uma solução de MeI em THF (3,7 equivalentes). Nestas condições o produto não foi obtido e o material de partida foi apenas parcialmente recuperado. Em segunda tentativa preparou-se uma solução de MeI (4 equivalentes) em HMPA, mas nestas condições o produto foi obtido em quantidade irrisória e o material de partida apenas parcialmente recuperado. Experimentamos ainda aumentar a quantidade de HMPA bem como variar a forma de preparação do LDA e a temperatura reacional. Entretanto, em nenhuma das condições testadas o produto foi obtido em quantidade satisfatória, sendo sempre observada a decomposição do material de partida e frequentemente o álcool 2.110 era recuperado após purificação. Com base nestes resultados decidimos alterar a rota sintética visando a construção dos centros em C7 e C6 da dictiostatina.

¹³¹ a) Frater, G.; Müller, U.; Günther, W. *Tetrahedron* 1994, 40, 1269. b) Kadota, I.; Hu, Y.; Packard, G. K.;
Rychonovsky, S. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101, 11992. c) Nishizawa, M.; Yamamoto, H.;
Imagawa, H.; Chassefiere, V. B.; Petit, E.; Azuma, I.; Garcia, D. P. J. Org. Chem. 2007, 72, 1627.

2.3.2. Segunda Rota Sintética Testada para Obtenção do Fragmento C1-C9.

Em nosso segundo planejamento sintético os centros em C7 e C6 da (-)-dictiostatina (2.1) seriam criados através de uma reação de epoxidação enantiosseletiva, seguida da abertura regio e estereosseletiva do anel epóxido (Esquema 2.36).



Iniciamos nossa abordagem sintética para a síntese do fragmento C1-C9 com a proteção seletiva de uma das hidroxilas do 1,3-propanodiol (**1.53**) (Esquema 2.37).

Tratamento de **1.53** com cloreto de *p*-metoxibenzila (preparado na véspera) e NaH em DMF a 25 °C levou à formação do álcool **2.115** em 40% de rendimento.¹³² Desta forma, optamos por promover a formação do álcool **2.115** em duas etapas. Reação de **2.115** com *p*-anisaldeído (**2.116**) e *p*-TsOH

¹³² Brewer, S. E.; Sickery, T. P.; Bachert, D. C.; Brands, K. M. T.; Emerson, K. M.; Goodyear, A.; Kunke, K. J.; Lam, T.; Scott, J. P. *Org. Process. Res. Dev.* **2005**, 1009.

(cat.) em tolueno levou à formação do PMB-cetal $(2.117)^{133}$ o qual, após tratamento com DIBAL-H conduziu ao álcool **2.115** em 56% de rendimento correspondente a 2 etapas (Esquema 2.37).¹³⁴



Esquema 2.37

Oxidação do álcool **2.115** sob as condições de Swern,²⁵ seguido de reação de Horner-Wadsworth-Emmons com o fosfonato **2.118**, conduziu ao o éster α,β -insaturado **2.119** em 70% de rendimento (duas etapas) e em uma seletividade E:Z > 95:5 (Esquema 2.38). Redução do éster α,β -insaturado **2.119** com DIBAL-H em THF forneceu o álcool alílico **2.120** em 90% de rendimento.

¹³³ Bartels, B.; Hunter, R. J. Org. Chem. 1993, 58, 6756.

¹³⁴ Cordero, F. M.; Pisaneschi, F.; Gensini, M.; Goti, A.; Brandi, A. Eur. J. Org. Chem. 2002, 1941.



Esquema 2.38

A próxima etapa envolveu a reação de epoxidação enantiosseletiva do álcool alílico **2.120** sob as condições de Sharpless (Esquema 2.39).^{116,135} Nossa primeira tentativa envolveu o tratamento de uma solução de (*L*)-DEPT (9 mol%) e peneira molecular em CH₂Cl₂ a -20 °C com Ti(*i*-OPr)₄ (7 mol%). A mistura foi mantida por agitação por 10 min sendo então adicionado o álcool alílico **2.120** (1 equiv.) e TBHP (2 equiv.). A reação foi mantida sob agitação por 2,5 dias a -23 °C, sendo o epóxido **2.114** obtido em 65% de rendimento.

A razão enantiomérica da reação foi verificada a partir da derivatização de **2.114** ao correspondente éster de Mosher **2.121**, pois o excesso diastereoisomérico do éster **2.121** reflete a enantiosseletividade na reação de epoxidação. Assim, tratamento de **2.114** com trietilamina, DMAP e (*R*)-MTPACl em CH₂Cl₂ levou a formação do éster de Mosher **2.121** em 100% de rendimento. Entretanto, a partir da análise dos dados de RMN de ¹H de **2.121**, verificou-se que a reação de epoxidação de Sharples não havia ocorrido de forma enantiosseletiva ($re \cong 50:50$).

¹³⁵ a) Hatakeyama, S.; Okano, T.; Maeyama, J.; Esumi, T.; Hiyamizu, H.; Iwabuchi, Y.; Nakagawa, K.; Ozono, K.; Kawase, A.; Kubodera, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 403. b) Lindsay, K. B.; Pyne, S. G. J. Org. Chem. **2002**, *67*, 7774. c) Tang, M.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5759. d) Kumar, P.; Bodas, M. S. J. Org. Chem. **2005**, *70*, 360.

Em segunda tentativa, na solução de Ti(*i*-OPr)₄ (0,4 equiv.) e peneira molecular em CH₂Cl₂ a –20 °C foi adicionado (*L*)-DEPT (0,6 equiv) e TBHP (2,4 equiv.), após 10 min adicionou-se o álcool alílico **2.120** (1 equiv.). A reação foi mantida sob agitação a –20 °C por 18 h, sendo o epóxido **2.114** obtido em 60% de rendimento. A análise dos dados de RMN de ¹H do derivado éster de Mosher **2.121** também evidenciou uma baixa enantiosseletividade ($er \cong 66:34$). Em uma terceira alternativa utilizamos (*L*)-DIPT ao invés de (*L*)-DEPT, ¹³⁶ sendo o produto obtido em er = 85:15.

Por fim, a melhor condição envolveu o tratamento de **2.120** com (*L*)-DIPT (0,6 eqiv.), TBHP (2,4 equiv) e Ti(*i*-OPr) (0,5 equiv.) a –78 °C por 24 h, sendo o epóxido **2.114** obtido em 78% de rendimento após purificação. A análise de RMN de ¹H do éster de Mosher **2.121** evidenciou a presença de dois isômeros em uma proporção de 91:09 [RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) isômero preferencial δ 4,62 (dd, *J* 3,1 e 12,2 Hz), isômero secundário δ 4,57 (dd, *J* 3,2 e 12,2 Hz)]. Assim, com base na análise dos dados espectroscópicos do éster de Mosher **2.121**, concluiu-se que a reação de epoxidação de Sharples forneceu o epóxido **2.114** em uma razão enantiomérica de 91:09 (Esquema 2.39, Figura 2.12).¹³⁷ A configuração do epóxido **2.114** foi assegurada por comparação com dados descritos na literatura¹³⁴ (([α]_D=-22, *c* = 1,13; CHCl₃), (lit. [α]_D=-25, *c* = 1,0; CHCl₃).

¹³⁷ Nicolaou, K. C.; Patron, A. P.; Ajito, K.; Richter, P. K.; Khatuya, H.; Bertinato, P.; Miller, R. A.; Tomaszewshi, M. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 847.



Esquema 2.39

Figura 2.12: Espectro de RMN de ¹H do éster de Mosher **2.121** (CDCl₃, 250 MHz).



A próxima etapa envolveu a abertura regiosseletiva do epóxido **2.114**. Aberturas régio e estereosseletivas de epóxidos quirais têm sido alvo de muitos estudos envolvendo a síntese de compostos opticamente ativos. A abertura nucleofílica de epóxidos funcionalizados pode ocorrer nas posições C2 e C3, porém é bastante conhecido que o ataque nucleofílico em oxiranos substituídos ocorre frequentemente no carbono menos substituído.¹³⁸ A abertura na posição C2 pode ser realizada através de um ataque nucleofílico intramolecular ou empregando-se condições não quelantes (Figura 2.13 F). A utilização de um reagente quelante (Mn^+) pode promover o direcionamento da abertura do anel para a posição C3, através de um ataque intermolecular do nucleófilo externo (Figura 2.13 G).

Figura 2.13: Abertura regiosseletiva de epóxidos.



Assim, variando-se as condições reacionais pode-se obter 1,2-dióis ou 1,3-dióis. O uso de reagentes organoalumínio conduz a 1,2-dióis substituídos em C3, enquanto que reagentes do tipo Gilman reagem preferencialmente na posição C2, levando a 1,3-dióis substituídos em C2 (Esquema 2.40).

¹³⁸ a) Righi, G.; Pescatore, G.; Bonadies, F.; Bonini, C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5649. b) Sasaki, M.; Tanino, K.; Miyashita, M. Org. Lett. **2001**, *3*, 1765



Esquema 2.40

O tratamento de **2.114** com MeLi e CuCN em THF forneceu o diol **2.122** em 67% de rendimento e em uma razão isomérica (1,3-diol:1,2 diol) de 81:19 (Esquema 2.41), determinada via análise de RMN de ¹H do bruto reacional. O isômero secundário (1,2-diol) foi separado por cromatografía, após tratamento do bruto reacional com NaIO₄ em éter etílico.



Esquema 2.41

Proteção das hidroxilas do diol **2.122** com TBSCl, AgNO₃ e piridina em DMF^{139} levou ao éter de silício **2.123** em 84% de rendimento. A próxima etapa envolveu a desproteção seletiva da hidroxila primária em C5 de **2.123**.

¹³⁹ a) Cossy, J.; Bauer, D.; Bellosta, V. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5909. b) Cunico, R. F.; Bedell, L. J. Org. Chem. **1980**, *45*, 4797.

Em primeira tentativa, tratamento de **2.123** com solução de HFpiridina:piridina:THF (1:4:5) em THF a 25 °C ou a 0 °C não forneceu o produto desejado, sendo recuperado o diol **2.122**. Na segunda condição **2.123** foi tratado com solução de HF-piridina:piridina:THF (1:4:5) em uma solução de piridina:THF (5:2) de -20 °C a 0 °C por 18 h, sendo o álcool primário **2.124** obtido em 54% de rendimento (Esquema 2.42).



Esquema 2.42

Paralelamente a este estudo, fez-se uso de protetores de silício diferentes nas hidroxilas em C5 e C7 (Esquema 2.43), com o intuito de melhorar o rendimento da etapa de desproteção seletiva. Desta forma, proteção seletiva da hidroxila em C5 no diol **2.122** com TBSCl e imidazol em diclorometano a 0 °C forneceu o éter de silício **2.125** em 92% de rendimento. Proteção da hidroxila em C7 com TIPSOTf e 2,6-lutidina em CH₂Cl₂ a 0 °C conduziu ao éter de silício **2.126** em 89% de rendimento. Desproteção seletiva da hidroxila em C5 com solução de HF-piridina em THF forneceu o álcool primário **2.127** em 73% de rendimento.



Oxidação da hidroxila primária de **2.127** com TPAP e NMO em CH₂Cl₂ forneceu o aldeído **2.128** em 86% de rendimento (Esquema 2.44). Tratamento de **2.128** com CrCl₂ e CHI₃ em THF por 3 h, levou ao iodeto vinílico **2.104** em 64% de rendimento e proporção *E*:*Z* de 88:12 (produto principal: J_E 14,5 Hz e produto secundário: J_Z 7,5 Hz) (Esquema 2.44), determinada via análise do espectro de RMN de ¹H do bruto reacional. Ao se preparar o CrCl₂ *in situ* (CrCl₃ + LiAlH₄) o iodeto vinílico **2.104** foi obtido em 75% de rendimento.



Esquema 2.44

Com os fragmentos C1-C3 (**1.48**-(*Z*)) e C4-C9 (**2.104**) demos início aos testes de acoplamento sob as condições de Stille,²⁸ sendo o produto de acoplamento **2.129** obtido em 85% de rendimento (Esquema 2.45).



Esquema 2.45

Paralelamente a estes estudos, decidimos promover modificações no iodeto **2.104** antes de se realisar o acoplamento de Stille (Esquema 2.46). Assim, desproteção seletiva da hidroxila primária em C9 de **2.104** com DDQ em tampão pH 7 e CH₂Cl₂ conduziu ao álcool primário **2.130** em 87% de rendimento (Esquema 2.46). Oxidação da hidroxila primária de **2.130** com TPAP e NMO forneceu o aldeído **2.131** em 84% de rendimento.



Acoplamento entre o iodeto vinílico **2.131** e a vinil estanana **1.48**-(*Z*) sob as condições desenvolvidas por Stille,²⁸ conduziu ao aldeído **2.103** (fragmento C1-C9) em 50% de rendimento (Esquema 2.47).¹⁴⁰



Esquema 2.47

Desta forma, o fragmento C1-C9 (**2.103**) foi obtido em 13 etapas e 4% de rendimento global a partir do álcool **2.115**, considerando a rota linear mais longa. Alterações na rota de preparação de **2.103**, visando a diminuição do número de etapas, aumento da seletividade na criação dos centros e na formação da dupla ligação *Z*, encontram-se em andamento no nosso grupo de pesquisas.

2.4. Conclusões e Perspectivas

Nesta segunda parte do trabalho foi concluída a síntese do fragmento C1-C9 da (–)-dictiostatina (**2.1**). Para construção dos centros em C6 e C7, empregou-se uma reação de epoxidação enantiosseletiva de Sharpless, seguida de uma reação de abertura régio e diastereosseletiva do epóxido com Me₂CuCNLi.

¹⁴⁰ Modificações realizadas em conjunto com o aluno de doutorado Danilo Pereira Sant'Ana.

Nossa rota sintética para obtenção do fragmento C1-C9 representa uma alternativa viável e interessante para construção dos centros em C6 e C7, pois nas quatro sínteses da (–)-dictiostatina (**2.1**) descritas estes centros são construídos por reações de alilação, sendo que em três delas são empregados os mesmos materiais de partida. Além disso, a rota desenvolvida em nosso grupo é passível de modificações, como por exemplo, substituição do agente nucleofílico na etapa de abertura do epóxido, permitindo a obtenção de análogos da (–)-dictiostatina (**2.1**).

Visando à otimização da rota sintética proposta, pretendemos ainda promover modificações no fragmento C1-C3 (Esquema 2.48). Nesta rota alternativa será realizado o acoplamento entre o iodeto **2.104** e o éster comercial **1.43**, ao invés da estanana **1.48**-(Z).



Esquema 2.48

Assim, o aldeído **2.103** (fragmento C1-C9) deverá ser obtido após hidrogenação da tripla ligação de **2.132** sob as condições de Lindlar,⁶⁴ seguido da desproteção seletiva da hidroxila em C9 com BCl₃ e oxidação com TPAP e NMO (Esquema 2.49).



Esquema 2.49

Estudos visando à síntese do fragmento C10-C26 (**2.102**) estão em andamento em nosso grupo de pesquisa,¹⁴¹ sendo que até o momento foi obtido o fragmento avançado C11-C26 (**2.133**) (Esquema 2.50). A síntese de **2.133** foi realizada a partir do produto de reação aldólica **2.134**, via o fragmento C11-C23 (**2.135**), envolvendo 23 etapas e 1,4% de rendimento global (considerando a rota linear mais longa).



Esquema 2.50

Para a obtenção do fragmento C10-C26 (**2.102**), algumas modificações em **2.133** fazem-se necessárias (Esquema 2.51).

¹⁴¹ Para a síntese do fragmento C11-C23 realizada em nosso grupo de pesquisas ver: Dias, L. C.; Lima, D. J. P.; Gonçalves, C. C. S.; Andricopulo, A. D. "Synthesis of the C11-C23 Fragment of the Potent Antitumor Agent Dictyostatin" European Journal of Organic Chemistry **2009**, 1460.



Esquema 2.51

Com os fragmentos em mãos daremos sequência aos estudos de acoplamento, visando à conclusão da síntese total da (–)-dictiostatina (**2.1**) (Esquema 2.52). Para a formação da ligação C10-C9 e do centro em C9 será inicialmente testada uma reação de adição de vinilzinco entre os fragmentos **2.102** e **2.103**. Desta forma, a (–)-dictiostatina (**2.1**) deverá ser obtida após reação de Yamaguchi⁹⁷ e remoção dos protetores de silício com TBAF.



Esquema 2.52

Outros tipos de acoplamento entre os fragmentos C1-C9 e C10-C26 serão analisados e, neste caso algumas modificações nos fragmentos poderão ser necessárias. Uma alternativa a ser avaliada explora o acoplamento entre a amida **2.139** (fragmento C1-C9) e o alcino **2.138** (fragmento C10-C26), de forma a se obter o composto **2.140** (Esquema 2.53). O alcino **2.139** pode ser obtido a partir do álcool **2.136**, após oxidação com SO₃.piridina e reação de Corey-Fuchs.¹¹⁰ A amida **2.139** poderá ser obtida a partir do alcino **2.132**, após tratamento com BCl₃, oxidação com TPAP e NMO, oxidação de Pinnick¹⁰⁴ e reação com P[NCH₃(OCH₃)]₃.¹⁴²



Esquema 2.53

Hidrogenação simultânea das triplas ligações em $\Delta^{9,10}$ e $\Delta^{2,3}$ de **2.140**, sob as condições de Lindlar,⁶⁴ seguido da hidrólise da função éster com KOH, reação de Yamaguchi,⁹⁷ desproteção global com HCl (3N) e redução 1,3-*anti* da carbonila em C9 com Me₄NBH(OAc)₃,¹⁴³deverá conduzir a (–)dictiostatina (**2.1**) (Esquema 2.54).

¹⁴² Niu, T.; Zhang, W.; Huang, D.; Xu, C.; Wang, H.; Hu, Y. Org. Lett. 2009, 11, 4474.

¹⁴³ a) Corey, E. J.; Helal, C. J. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1988. b) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakzhi, R. K. J. Org. Chem. 1988, 53, 2861. c) Corey, E. J.; Bakzhi, R. K.; Shibata, S. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 7925. d) Corey, E. J.; Bakzhi, R. K.; Shibata, S. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5551.



Esquema 2.54

Terceiro Capítulo

Parte Experimental
3.1. Reagentes e solventes

As reações envolvendo condição anidra foram realizadas sob atmosfera de argônio, sendo os balões previamente flambados. Trietilamina, piridina, 2,6-lutidina, diclorometano e tolueno foram tratados com hidreto de cálcio e destilados imediatamente antes do uso. DMSO foi tratato com hidreto de cálcio por 12 h e destilado sob vácuo. Tetrahidrofurano e éter etílico foram tratados com sódio metálico e benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Dimetoxi propano, Et₃SiCl e cloreto de oxalila foram destilados imediatamente antes do uso. DMF foi seco com benzeno e destilado sob vácuo (o azeótropo água/benzeno foi previamente destilado no rotaevaporador) e armazenada sob peneira molecular. CSA foi recristalizado com AcOEt, imidazol recristalizado com etanol, TsOH recristalizado com acetona e TsCl recristalizado com clorofórmio, sendo todos colocados sob vácuo para retirar o excesso de solvente. CuCN foi ativado a 65 °C, sob vácuo (0,8 mmHg) por 4 h. Cicloexeno foi destilado a pressão atimosférica e armazenado so peneira no freezer. $Ti(i-OPr)_4$ foi destilado sob vácuo (0,8 mmHg) imediatamente antes do uso. Peneira molecular 4Å foi ativada a 160-200 °C sob vácuo (0.8 mmHg) por 12 h.

3.2. Métodos Cromatográficos

As cromatografias de adsorção (cromatografia "flash") foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (230-400 mesh). Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações. As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando-se placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F_{254} (Merck).

3.3. Métodos Espectrométricos

Os espectros de ressonância nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono (RMN de ¹³C) foram obtidos nos aparelhos Varian Gemini 300, Varian Inova 500 e Brucker 250. As multiciplicidades das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN de ¹H foram indicadas segundo a convenção: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), t (tripleto), apt (aparente tripleto), q (qarteto), quint (quinteto), dd (duplo dubleto), ddd (duplo dubleto); dt (duplo tripleto), td (dubleto de tripletos) e m (multipleto). Sendo os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN de ¹H organizados segundo a covenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, número de hidrogênios, constante de acoplamento em Hz).

Os espectros de infravermelho foram obtidos no aparelho Perkin-elmer 1600 FTIR, com as freqüências de absorção expressas em cm⁻¹. Os pontos de fusão foram obtidos no aparelho Microquímica MQAPF-301.

Os ângulos de desvio da luz polarizada (α) foram observados nos polarímetros Carl Zeiss Jene Polamat a (lâmpada de Hg) e LEP (lâmpada de sódio), utilizando celas de 1 cm, sendo descritos como se segue: $[\alpha]_D (c (g/100 \text{ ml}), \text{ solvente}).$

3.4.1. Basiliskamidas A e B

3.4.1.1. Reagentes Preparados

Anidrido tríflico

A um balão contendo 11 mL de ácido tríflico foi adicionado 5 g de pentóxido de fósforo (pentóxido de fósforo em excesso prejudica a destilação), sendo a mistura deixada em repouso por aproximadamente 2 h. Após este período o anidrido tríflico foi destilado a pressão atmosférica (lit. 81-83 °C).¹⁴⁴

CUIDADO ao se promover o descarte dos resíduos reacionais pois há liberação de gases tóxicos e ao balão reacional deve ser cuidadosamente adicionado EtOH a 0 °C, antes de se realizar o descarte em local apropriado.



Tricloro acetimidato de p-metoxibenzila

A uma solução de 5,27 g (41,5 mmol) do álcool *p*-metoxibenzílico em 50 mL de CH_2Cl_2 adicionou-se 50 mL de uma solução aquosa de hidróxido de potássio 50% e 713 mg (2,1 mmol) de hidrogenossulfato de tetra *n*-butilamônio. A mistura reacional foi mantida sob vigorosa agitação magnética a -15 °C, após 5 min adicionou-se, gota a gota, 5 mL de tricloroacetonitrila, mantendo-se a mistura reacional sob agitação nesta temperatura por 30 min. Transcorrido este período, a mistura reacional foi levada a 25 °C, permanecendo sob vigorosa agitação por mais 30 min. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas no

¹⁴⁴ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. Purification of Laboratory Chemical 2003, Elsevier, 5rd Ed., 377.

rotaevaporador a pressão reduzida até 1/3 de seu volume inicial. A solução resultante foi filtrada em celite (3 cm) e concentrada novamente no rotaevaporador, obtendo-se 10,6 g do tricloroacetimidato de *p*-metoxi benzila como um líquido amarelo em 100% de rendimento. A reação pode ser realizada em maior escala e o produto armazenado em freezer por mais de três meses.

R*f* = 0,43 (hexano:AcOEt: 9:1)**RMN de** ¹**H** (**CDCl**₃, **300 MHz**): δ 3,82 (s, 3H); 5,23 (s, 2H); 6,91 (d, 2H, *J* 8,8 Hz); 7,38 (d, 2H, *J* 8,8 Hz); 8,38 (sl, 1H). **RMN de** ¹³**C** (**CDCl**₃, **75 MHz**): δ 55,1 (CH₃); 70,6 (CH₂); 114 (CH); 127,6 (C₀); 129,9 (CH); 160 (C₀); 162,9 (C₀). **I.V. (filme):** 3039, 2961, 2936, 1661, 1611, 1513, 1462, 1380, 1309, 1247, 1083 cm⁻¹.

Brometo de etilmagnésio

Em um balão de 3 bocas acoplado a funil de adição e condensador de refluxo adicionou-se 0,50 g (20 mmol) de Mg^0 e o sistema foi flambado, sob atmosfera de argônio, por 3 vezes. Uma solução de brometo de etila (1,50 mL, 20 mmol) em THF (6,7 mL) foi então adicionada gota a gota ao magnésio via o funil de adição. A solução foi mantida sob agitação até completo consumo do magnésio (aproximadamente 2 h). No início da adição da solução de brometo de etila ao Mg^0 , pode ocorrer aquecimento do sistema neste caso, colocar banho de água até que a reação se estabilize.

Cloreto de *i*-propilmagnésio

Em um balão de 3 bocas acoplado a funil de adição e condensador de refluxo adicionou-se 2,2 g (88 mmol) de Mg, sendo o sistema flambado, sob atmosfera de argônio, por 3 vezes (pode-se colocar uma pequena quantidade de I_2 antes de flambar o sistema). Uma solução de 2-cloropropano (8,03 mL,

87,9 mmol) em THF (44 mL) foi então adicionada gota a gota ao magnésio via o funil de adição. A solução foi mantida sob agitação a 25 $^{\circ}$ C por 18 h .

Borohidreto de Zinco [Zn(BH)₂]

Em um balão de três bocas acoplado a um condensador de refluxo e a um adaptador com oliva e torneira, 2,5 g de cloreto de zinco foi fundido quatro vezes sob pressão reduzida (1,0 mmHg, utilizar manta de aquecimento). Adicionou-se 25 mL de éter etílico anidro, mantendo-se a mistura reacional sob refluxo por 2 h. A solução sobrenadante foi então adicionada, via cânula, a uma suspensão de 1,0 g (926,5 mmol) de NaBH₄ em 75 mL de éter etílico anidro. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 48 h e a solução sobrenadante utilizada para redução (a solução não deve ser armazenada).

Dicicloexilcloroborana [(Chx)₂BCl]

A uma solução de 3,7 mL de cicloexeno em 12 mL de éter etílico anidro a 0 °C, adicionou-se, gota a gota, 2 mL do complexo monocloro boranadimetilsulfeto. A mistura reacional foi mantida sob agitação a 0 °C por 2 h, sendo o éter removido por destilação a pressão atmosférica. Destilação sob pressão reduzida forneceu a (Chx)₂BCl como um óleo incolor (lit. P.E. 80-90 °C; 0,3 mmHg) (a borana pode ser armazenada em freezer, dentro de dessecador e devidamente vedada, por vários meses).

3.4.1.2. Compostos preparados



(Z)-etil 3-(tributilstanil)acrilato

Uma mistura de etil propiolato (**1.43**) (1 mL; 10,5 mmol), hidreto de tributilestanana (2,9 mL; 11,03 mmol) e AIBN (0,04 mmol, 2,54 mol%) foi aquecida a 70 °C por 12 h (CUIDADO!! Aquecer lentamente). A solução avermelhada foi purificada por cromatografia "flash" (silical gel eluída com hexano para isolar o isômero *cis* e 5% de AcOEt em hexano para isolar o isômero *cis* e 5% de AcOEt em hexano para isolar o (54%).

R*f* = 0,4 (hexano). **RMN de** ¹**H** (**CDCl**₃, **300 MHz**): δ 1,05 (t, 9H, *J* 7,2 Hz); 1,11 (t, 3H, *J* 8,1 Hz); 1,42 (m, 6H); 1,65 (m, 12H); 4,34 (q, 2H, *J* 7,3 Hz); 6,85 (d, 1H, *J* 12,8 Hz); 7,25 (d, 1H, *J* 12,8 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**CDCl**₃, **75 MHz**): δ 10,1 (CH₃); 13,3 (CH₂); 14,0 (CH₂); 26,3 (CH₃); 29,1 (CH₃); 60,0 (CH₂); 135,3 (CH); 156,9 (CH); 167,7 (C₀). **I.V. (filme):** 3406, 2921, 2872, 1713, 1583 cm⁻¹.



(E)-etil 3-(tributilstanil)acrilato

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,89 (t, 9H, *J* 7,1 Hz); 0,97 (t, 3H, *J* 8,1 Hz); 1,3 (m, 12H); 1,53 (m, 6H); 4,21 (q, 2H, *J* 7,3 Hz); 6,3 (d, 1H, *J* 19,4 Hz); 7,74 (d, 1H, *J* 19,4 Hz).



(Z)-3-(tributilstanil)acrilamida

A uma solução de 98 mg (1,84 mmol) NH₄Cl anidro em 2 mL de tolueno a 0 °C adicionou-se 0,92 mL de AlMe₃ (1,84 mmol; solução 2M em tolueno). A solução resultante foi mantida sob agitação por 15 min a 25 °C, novamente resfriada a 0 °C e uma solução do éster **1.48-**(*Z*) (190 mg; 0,5 mmol) em 8 mL de tolueno foi adicionada. A mistura reacional foi aquecida a 50 °C por 16 h. Após este período a reação foi levada a 0 °C e finalizada pela adição de EtOAc e solução aquosa saturada de tartarato de Na⁺/K⁺. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por cromatografia "flash" (hexano:AcOEt, 7:3) forneceu 127 mg (0,35 mmol) da amida **1.21**, correspondendo a um rendimento de 72%.

Rf = 0,30 (hexano). **RMN de** ¹**H (CDCl₃, 300 MHz):** δ 0,87 (t, 9H, *J* 7,35 Hz); 0,93 (t, 6H, *J* 8,2 Hz); 1,29 (m, 6H); 1,49 (m, 6H); 5,45 (sl, 1H); 5,83 (sl, 1H); 6,76 (d, 1H, *J* 12,1 Hz); 7,10 (d, 1H, *J* 12,1 Hz). **RMN de** ¹³**C (CDCl₃, 75 MHz):** δ 11,7 (CH₃); 13,9 (CH₂); 27,4 (CH₃); 29,3 (CH₃); 134,7 (CH₂); 155,5 (CH₂); 167,9 (C₀). **I.V. (filme):** 3487, 3408, 3346, 3183, 2955, 2922, 2872, 1674, 1582, 1380 cm⁻¹.



(S)-metil 3-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpropanoato

A uma solução de 2,6 g (22,1 mmol) do (*S*)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila **1.50** em 50 mL de CH_2Cl_2 adicionou-se 9,4 g (33,2 mmol) de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila e 0,5 g de CSA (deve-se observar a

formação de um sólido branco no curso da reação, caso isso não ocorra podese adicionar mais CSA). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente por 18 h, sendo então diluída com 200 mL de éter etílico e lavada com soluções aquosas saturadas de NaHCO₃ (45 mL), NaCl (45 mL) e água destilada (45 mL). O combinado orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia "flash" (hexano:AcOEt, 9:1). Obteve-se 5,3 g do produto como um óleo amarelado, correspondendo em 98% de rendimento.

R*f* = 0,24 (hexano:AcOEt; 7:3). [α]_{*D*}= +11 (*c* = 1,11; CHCl₃). **RMN de** ¹**H** (**CDCl₃, 300 MHz):** δ 1,17 (d, 3H, *J* 7,0 Hz); 2,76 (m, 1H); 3,46 (dd, 1H, *J* 5,9 e 9,2 Hz); 3,66 (dd, 1H, *J* 7,3 e 9,2 Hz); 3,69 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 6,87 (d, 2H, *J* 8,8 Hz); 7,24 (d, 2H, *J* 8,8 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**CDCl₃, 75 MHz):** δ 13,9 (CH₃); 40,1 (CH); 51,6 (CH₃); 55,2 (CH₃); 71,6 (CH₂); 72,7 (CH₃); 113,7 (CH); 129,1 (CH); 130,2 (C₀); 159,1 (C₀); 175,2 (C₀). **I.V.** (filme): 2953, 2860, 1740, 1612, 1514, 1462 cm⁻¹. **HRMS:** C₁₃H₁₈O₄: esperado: 238,1205; observado: 238,0754.



(S)-3-(4-metoxibenziloxi)-N-metoxi-N,2-dimetil propanamida

A uma solução do éster **1.51** (6,9 g; 29,3 mmol) e hidrocloreto de *N,O*- dimetilhidroxilamina (4,3 g; 44,1 mmol) em 48 mL de THF a -20 °C sob lenta agitação, foi adicionado ^{*i*}PrMgCl previamente preparado (43,89 mL; solução 2M em éter etílico). A velocidade de adição foi controlada para se manter a temperatura da reação a -15 °C. Após 30 min sob agitação a reação foi finalizada pela adição de 45 mL de éter etílico e 45 mL de NH₄Cl. As fases

foram separas e a fase aquosa extraída com éter etílico. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano:AcOEt, 2:8 a 4:6) forneceu 6,1g (24,3 mmol) da amida de Weinreb **1.52**, correspondendo a um rendimento de 83%. **R***f* = 0,21 (hexano : AcOEt, 7:3). **RMN de** ¹**H** (**CDCl₃, 300 MHz):** δ 1,07 (d, 3H, *J* 7,0 Hz); 3,21 (s, 3H); 3,38 (dd, 1H, *J* 5,9 e 8,8 Hz); 3,69 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,40 (d, 1H, *J* 11,7 Hz); 4,48 (d, 1H, *J* 11,7 Hz); 6,86 (d, 2H, *J* 8,4 Hz); 7,23 (d, 2H, *J* 8,8 Hz). **I.V. (filme):** 2937, 2868, 1658, 1514, 1464 cm⁻¹. **HRMS:** C₁₄H₂₁NO₄: esperado: 267,1471; observado: 267,1483.



(S)-1-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpentan-3-ona

A uma solução de 5,1 g (19,2 mmol) da amida de Weinreb **1.52** em 158 mL de THF a 0 °C é adicionado 18,2 mL de EtMgBr (solução 2M em THF) gota a gota. Após 2 h a reação foi finalizada pela adição de éter etílico e solução aquosa saturada de NH₄Cl. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com éter etílico. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano:AcOEt, 8:2) forneceu 3,9 g (16,8 mmol) da etilcetona **1.47**, correspondendo a um rendimento de 88%.

Rf = 0,10 (hexano:AcOEt, 9:1); [α]_D = +23 (c = 2,31; CHCl₃). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,04 (t, 3H, J 7,14 Hz); 1,06 (d, 3H, J 6,9 Hz); 2,5 (q, 2H, 7,3 Hz); 2,87 (m, 1H); 3,42 (dd, 1H, J 5,5 e 9,2 Hz); 3,59 (t, 1H, J 9,2 Hz); 3,80 (s, 3H); 4,38 (d, 1H, J 11,7 Hz); 4,43 (d, 1H, J 11,7 Hz); 6,87 (d, 2H, J 8,8 Hz); 7,21 (d, 2H, J 8,8 Hz). RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 7,5

(CH₃); 13,6 (CH₃); 35,2 (CH₂); 46,1 (CH); 55,2 (CH₃); 72,0 (CH₂); 72,8 (CH₂); 113,7 (CH); 129,1 (CH); 130,9 (C₀); 159,1 (C₀); 213,7 (C₀). **I.V.** (filme): 2973, 2937, 2876, 1714, 1612, 1514, 1462 cm⁻¹. **HRMS:** $C_{14}H_{20}O_3$: esperado: 236, 1412; observado: 236,1539.



3-(tert-butildimetilsililoxi)propan-1-ol

A uma suspensão de 1,3 g (49,8 mmol) de NaH, previamente lavado com hexano (3 x 2 mL), em 33 mL de THF a 0 °C adicionou-se lentamente 2,6 g (33,2 mmol) de propanodiol (**1.53**). Após 10 min adicionou-se 3,3 g (22,2 mmol) de TBSCl, sendo a mistura reacional levada a 25 °C. Após 16 h a reação foi então cessada pela adição de éter etílico e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. As fases foram separadas e a fase orgânica lavada com solução aquosa saturada de NaCl. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano:AcOEt,7:3) forneceu 3,0 g (17,5 mmol) do éter de silício **1.54a** como um óleo transparente em 79% de rendimento.

R*f* = 0,11 (hexano:AcOEt, 9:1). **RMN de** ¹**H** (**CDCl**₃, **300 MHz**): δ 0,083 (s, 6H); 0,91 (s, 9H); 1,78 (quint, 2H, *J* 5,5 Hz); 2,05 (sl, 1H); 3,81 (t, 2H, *J* 5,4 Hz); 3,84 (t, 2H, *J* 5,54 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**CDCl**₃, **75 MHz**): δ -5,5 (CH₃); -4,5 (C₀); 25,8 (CH₃); 34,2 (CH₂); 62,2 (CH₂); 62,8 (CH₂). **I.V. (filme):** 3372, 2953, 2926, 2858, 1473, 1387, 1257cm⁻¹.



3-(tert-butilfenilsililoxi)propan-1-ol

A uma suspensão de 0,9g (33 mmol) de NaH, previamente lavado com hexano, em 22 mL de THF a 0 °C adicionou-se lentamente 1,7 g (22mmol) de propanodiol (**1.53**). Após 10 min nesta temperatura adicionou-se 3,8 mL (14,7 mmol) de TBDPSCI. A reação foi levada a 25 °C, sendo mantida sob agitação por mais 16 h. A reação foi então cessada pela adição de éter etílico e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. As fases foram separadas e a fase orgânica lavada com solução aquosa saturada de NaCl. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano:AcOEt, 7:3) forneceu 3,9 g (12,5 mmol) do éter de silício **1.54b** como um sólido branco em 85% de rendimento.

Rf = 0,3 (hexano:AcOEt, 9:1). **P.F.**= 34-37 °C. **RMN de** ¹**H** (**CDCl**₃, **300 MHz**): δ 1,06 (s, 9H); 1,82 (quint, 2H, *J* 5,5 Hz); 1,98 (sl, 1H); 3,85 (t, 4H, *J* 5,5 Hz); 7,43 (m, 6H); 7,69 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C** (**CDCl**₃, **75 MHz**): δ 19,2 (C₀); 26,9 (CH₃); 34,4 (CH₂); 62,0 (CH₂); 63,3 (CH₂); 127,7 (CH); 129,7 (CH); 133,2 (C₀); 135,4 (CH). **I.V. (filme):** 3377, 3070, 2931, 2854, 1589, 1471, 1427 cm⁻¹.



(2*S*,4*S*,5*S*)-1-(4-metoxibenziloxi)-7-(*tert*-butildimetil sililoxi) -5-hidroxi-2,4-dimetilheptan-3-ona

A uma solução de 0,3 mL (1,7 mmol) de (Chx)₂BCl em 8,2 mL de éter etílico anidro a 0 °C adicionou-se 0,2 mL (1,3 mmol) de Et₃N (Atenção! Deixar a seringa com Et₃N preparada antes de iniciar a reação). Uma solução de 200 mg (0,9 mmol) da etilcetona 1.47 em 4 mL éter etílico anidro foi adicionada via cânula. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a 0 °C por 1 h e então resfriada a -78 °C. O aldeído bruto **1.46a** (1,8 mmol) em éter etílico anidro (2 mL) foi adicionado via cânula sendo a mistura reacional mantida nesta temperatura por 15 min e então levada a -30 °C por 72 h. Após este período, a mistura reacional foi extraída com éter etílico e tampão pH 7 (2 mL), as fases orgânicas foram concentradas no rotaevaporador. Após concentração adicionou-se 2,9 mL de metanol e 2,9 mL de tampão pH 7, a mistura foi então levada a 0 °C. Adicionou-se então, gota a gota, 0,9 ml de H₂O₂ 30% . Após 2 h de agitação a 0 °C a mistura foi diluída com água e extraída com CH₂Cl₂. O combinado orgânico foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano:AcOEt, 8,5:1,5) forneceu 180 g (0,4 mmol) da β hidroxicetona 1.45a como um óleo amarelado, correspondendo a um rendimento de 50%.

Rf = 0,15 (hexano:AcOEt, 8:2). [α]_D = +23 (c = 1,87; CH₂Cl₂). **RMN de** ¹**H** (**CDCl₃, 300 MHz):** δ 0,07 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 1,05 (d, 3H, *J* 4,4 Hz); 1,07 (d, 3H, *J* 4,4 Hz); 1,59 (m, 1H); 1,94 (m, 1H); 2,78 (quint, 1H, *J* 7,1 Hz); 3,07 (m, 1H); 3,42 (dd, 1H, *J* 5,1 e 9,2 Hz); 3,5 (d, 1H, *J* 4,0 Hz); 3,63 (t, 1H, *J* 8,6

Hz); 3,80 (s, 3H); 3,80 (m, 2H); 3,94 (m, 1H); 4,38 (d, 1H, *J* 11,7 Hz); 4,43 (d, 1H, *J* 11,7 Hz); 6,86 (d, 2H, *J* 8,8 Hz); 7,21 (d, 2H, *J* 8,8 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**CDCl₃, 75 MHz):** δ -4,5 (CH₃); 13,9 (CH₃); 14,5 (CH₃); 19,2 (C₀); 26,9 (CH₃); 37,0 (CH₂); 46,9 (CH); 53,0 (CH); 56,2 (CH₃); 62,5 (CH₂); 73,1 (CH₂); 73,6 (CH); 74 (CH₂); 114,7 (CH); 130,2 (CH); 131 (C₀); 160,2 (C₀); 218,3 (C₀). **I.V. (filme):** 3483, 3055, 2959, 2931, 2858, 1711, 1612, 1514 cm⁻¹.



(2*S*, 4*S*, 5*S*)-1-(4-metoxibenziloxi)-7-(*tert*-butildifenilsililoxi)-5-hidroxi-2,4dimetilheptan-3-ona

A uma solução de 1,9 mL (8,6 mmol) de (Chx)₂BCl em 8,2 mL éter etílico a 0 °C adicionou-se Et₃N (1,3 mL; 9,15 mmol). Uma solução de 1,4 g (5,7 mmol) da etilcetona 1.47 em 4 mL éter etílico foi adicionada via cânula e a mistura mantida sob agitação magnética a 0 °C por 1 h e em seguida levada a -78 °C. Uma solução do aldeído bruto **1.46b** (11,4 mmol) em 2 mL éter etílico seco foi adicionada via cânula. A mistura reacional foi mantida nesta temperatura por 15 min e então levada a -30 °C por 18 h. A mistura reacional foi extraída com éter etílico (3 x 10 mL) e tampão pH 7 (20 mL), as fases orgânicas foram concentradas no rotaevaporador. Após concentração adicionou-se metanol (29 mL) e tampão pH 7 (29 mL), a mistura foi então levada a 0 °C. Adicionou-se então, gota a gota, 8,6 ml de H₂O₂ 30%. Após 2 h de agitação a 0 °C a mistura foi diluída com água e extraída com CH₂Cl₂. O combinado orgânico foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob vácuo. Purificação por cromatografia "flash" (hexano:AcOEt, 90:10, em coluna dopada com Et₃N) forneceu 2,5 g (4,5 mmol) da β -hidroxicetona **1.45b** como um óleo transparente, correspondendo a um rendimento de 78%.

Isômero Principal:

R*f* = 0,25 (hexano:AcOEt, 9:1). [α]_D = + 10 (c = 1,74; CH₂Cl₂). **RMN de** ¹**H** (**C**₆**D**₆, **300 MHz**): δ 1,00 (d, 3H, *J* 6,96 Hz); 1,05 (d, 3H, *J* 6,96 Hz); 1,19 (s, 9H); 1,63 (m, 2H); 2,76 (quint, 1H, *J* 7,33 Hz); 2,99 (m, 1H); 3,27 (dd, 1H, *J* 4,9 e 8,6 Hz); 3,33 (s, 3H); 3,36 (d, 1H, *J* 4,8 Hz); 3,65 (t, 1H, *J* 8,6 Hz); 3,82 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 4,24 (d, 1H, *J* 11,7 Hz); 4,29 (d, 1H, *J* 11,7 Hz); 6,82 (d, 2H, *J* 8,42 Hz); 7,15 (d, 2H, *J* 8,45 Hz); 7,26 (m, 6H); 7,81 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C** (**C**₆**D**₆, **75 MHz**): δ 13,2 (CH₃); 13,6 (CH₃); 19,2 (C₀); 27,0 (CH₃); 36,8 (CH₂); 46,3 (CH); 52,4 (CH); 54,7 (CH₃); 62,5 (CH₂); 72,5 (CH); 72,6 (CH₂); 73,1 (CH₂); 114,1 (CH); 128,1 (CH); 129,4 (CH); 130,0 (CH); 130,6 (C₀); 133,9 (C₀); 135,9 (CH); 136 (CH); 159,8 (C₀); 216,1 (C₀). **I.V. (filme):** 2965, 2933, 2858, 1709, 1612, 1514, 1427 cm⁻¹.

Isômero Secundário:

RMN de ¹**H** (C₆D₆, **300 MHz):** δ 0,97 (d, 3H, *J* 6,97 Hz); 1,02 (d, 3H, *J* 6,7 Hz); 1,20 (s, 9H); 1,71 (m, 2H); 2,78 (quint, 1H, *J* 6,7Hz); 2,96 (m, 1H); 3,27 (dd, 1H, *J* 5,5 e 8,8 Hz); 3,32 (s, 3H); 3,45 (d, 1H, *J* 4,8 Hz); 3,67 (t, 1H, *J* 8,4 Hz); 3,91 (m, 2H); 4,15 (m, 1H); 4,22 (d, 1H, *J* 11,4 Hz); 4,27 (d, 1H, *J* 11,4 Hz); 6,67 (d, 2H, *J* 8,4 Hz); 7,15 (d, 2H, *J* 8,5 Hz) 7,27 (m, 6H); 7,82 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C** (C₆D₆, 75 **MHz):** δ 13,3 (CH₃); 13,6 (CH₃); 19,3 (C₀); 27,1 (CH₃); 36,8 (CH₂); 46,5 (CH); 51,7 (CH); 54,7 (CH₃); 62,5 (CH₂); 72,5 (CH); 72,6 (CH₂); 73,1 (CH₂); 114,1 (CH); 129,5 (CH); 130,0 (CH); 130,6 (CH); 133,9 (C₀); 134,0 (C₀); 136,0 (CH); 159,8 (C₀); 214,5 (C₀).



(2S, 4S, 5S)-1-(4-metoxibenziloxi)-5,7-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-5hidroxi-2,4-dimetilheptan-3-ona

A uma solução de 190,6 mg (0,45 mmol) da β -hidroxicetona **1.45a** a 0 °C em 1,4 mL de CH₂Cl₂ adicionou-se 0,071mL (0,62 mmol) de 2,6-lutidina e 0,14mL (0,6 mmol) de TBSOTf. Após 30 min a reação foi finalizada pela adição de água. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por cromatografia "flash" forneceu 172 mg (0,32 mmol) de **1.55**, correspondendo a um rendimento de 70%.

R*f* = 0,6 (hexano:AcOEt, 90:10). [α]_D = + 38 (c = 2,42, CH₂Cl₂). **RMN de** ¹**H** (**CDCl₃, 300 MHz):** δ 0,02 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,87 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 1,00 (d, 3H, *J* 6,9 Hz); 1,03 (d, 3H, *J* 6,9 Hz); 1,48 (m, 1H); 1,65 (m, 1H); 2,99 (m, 2H); 3,44 (dd, 1H, *J* 5,5 e 9,2 Hz); 3,57 (dd, 1H, *J* 8,9 e 7,5 Hz); 3,67 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,22 (dt, 1H, *J* 3,3 e 8,0 Hz); 4,37 (d, 1H, *J* 11,7 Hz); 4,42 (d, 1H, *J* 11,7 Hz); 6,86 (d, 2H, *J* 8,4 Hz); 7,2 (d, 2H, *J* 8,4 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**CDCl₃, 75 MHz): δ -5,39** (CH₃); -5,4 (CH₃); -4,8 (CH₃); -4,9 (CH₃); 10,7 (CH₃); 13,1 (CH₃); 17,9 (C₀); 18,2 (C₀); 25,8 (CH₃); 25,9 (CH₃); 35,8 (CH₂); 46,3 (CH); 52,1 (CH); 58,8 (CH₂); 69,5 (CH₂); 72,4 (CH₂); 72,9 (CH₂); 113,7 (CH); 129 (CH); 130,3 (C₀); 159,1 (C₀); 214,7 (C₀). **I.V. (filme):** 2931, 2858, 1745, 1471, 1373 cm⁻¹.



(2S, 3R, 4S, 5S)-1-(4-metoxibenziloxi)-7-(*tert*-butil difenilsililoxi)- 2,4dimetilheptano-3,5-diol

A uma solução de 1,0 g (1,82 mmol) da β -hidroxicetona **1.45b** em 7,0 mL de THF adicionou-se 2,21 mL (9,1 mmol) de $(n-Bu)_3B$ e borbulhou-se, com o auxílio de uma seringa, 11 mL de ar. A reação foi mantida sob agitação a 25 °C, sob atmosfera de argônio, por 2 h. Após este período a reação foi levada a -78 °C e adicionou-se 4,6 mL (9,1 mmol; solução 2M em THF) de LiBH₄ gota a gota, deixando escorrer pelas paredes do balão. A reação foi mantida sob agitação a esta temperatura por 6 h, sendo então adicionado 27,3 mL de MeOH, 18,2 mL de tampão pH 7,0 e 9,1 mL de H₂O₂ 30% (Atenção: adicionar o MeOH, o tampão e a H₂O₂ lentamente). A temperatura foi gradualmente levada a 25 °C, permanecendo sob agitação nesta temperatura por 16 h. Após este período as fases foram separadas sendo a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" g (1,0 mmol) de (hexano:AcOEt, 8,5:1,5) forneceu 550,3 **1.59b** correspondendo a um rendimento de 65%.

R*f* = 0,25 (hexano:AcOEt, 8,5:1,5). [α]_D= -1 (c = 1,03; CH₂Cl₂). **RMN de** ¹**H** (**CDCl₃, 500 MHz):** δ 0,75 (d, 3H, *J* 6,9 Hz); 0,95 (d, 3H, *J* 6,9 Hz); 1,05 (s, 9H); 1,71 (m, 2H); 1,82 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 2,6 (sl, 2H); 3,49 (dd, 1H, *J* 5,4 e 9,2 Hz); 3,56 (dd, 1H, *J* 5,7 e 9,2 Hz); 3,77 (dd, 1H, *J* 1,5 e 9,2) ; 3,80 (s, 3H); 3,90 (m, 3H); 4,46 (s, 2H); 6,88 (d, 2H, *J* 8,5 Hz); 7,26 (d, 2H, *J* 8,5 Hz); 7,4 (m, 5H); 7,68 (d, 2H, *J* 7,9 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**CDCl₃, 75 MHz): δ 10,4 (CH₃); 13,8 (CH₃); 20,1 (C₀); 27,9 (CH₃); 36,4 (CH); 36,8 (CH₂); 42,0**

(CH); 56,3 (CH₃); 64,3 (CH₂); 74,1 (CH₂); 75,9 (CH₂); 77,5 (CH); 78,2 (CH); 114,7 (CH); 128,7 (CH); 130,1 (CH); 130,7 (CH); 131,4 (C₀); 134,0 (C₀); 136,5 (CH); 160,1 (C₀). **I.V. (filme):** 3448, 3053, 2960, 2931, 2858, 1612, 1514, 1420 cm⁻¹.



(3*S*, 4*S*)-1-(*tert*-butildifenilsililoxi)-4-((4*R*, 5*S*)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4-il)pentan-3-ol

A uma solução de 678 mg (1,2 mmol) do diol **1.59b** e 678 mg peneira molecular em 24,6 mL de CH_2Cl_2 a 0 °C adicionou-se 31 mg (1,4 mmol) de DDQ. A reação foi mantida sob agitação nesta temperatura por 1 h, após este período a reação foi cessada pela adição de éter etílico e solução aquosa saturada de Na₂CO₃. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com éter etílico sendo o extrato orgânico combinado seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador sob pressão reduzida. Purificação por coluna "flash" forneceu 428 mg (0,78 mmol) do PMB-acetal **1.64**, correspondendo a um rendimento de 65%.

R*f* = 0,11 (hexano:AcOEt, 8,5:1,5). [α]_D = -15 (*c* = 1,015; CH₂Cl₂). **RMN de** ¹**H** (**C**₆**D**₆, **500 MHz**): δ 0,41 (d, 3H, *J* 7,0 Hz); 1,22 (d, 3H, *J* 7,0 Hz); 1,42 (s, 9H); 1,82 (m, 2H); 1,95 (m, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,39 (d, 1H, *J* 2,14 Hz); 3,54 (dd, 1H, *J* 2,0 e 10,6 Hz); 3,69 (dd, 1H, *J* 2,0 e11,1 Hz); 3,80 (dd, 1H, *J* 1,1 e 11,1 Hz); 4,06 (m, 2H); 4,19 (m, 1H); 5,37 (s, 1H); 6,81 (d, 2H, *J* 8,9 Hz); 7,26 (m, 6H); 7,57 (d, 2H, *J* 8,5 Hz); 7,85 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C** (**C**₆**D**₆, **75 MHz**): δ 10,7 (CH₃); 11,3 (CH₃); 19,6 (C₀); 27,3 (CH₃); 30,5 (CH); 36,2 (CH₂); 40,4 (CH₃); 54,9 (CH₃); 63 (CH₂); 72,2 (CH); 74 (CH); 83,7 (CH); 101,9 (CH); 113,9 (CH); 127,9 (CH); 128,1 (CH); 129,9 (CH); 131,1 (C₀); 134,2 (C₀); 135,9 (CH); 136,0 (CH); 160 (C₀).



(2-((4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-metoxibenziloxi)propan-2-il)-2,2,5-trimetil- 1,3dioxan- 4- il)etoxi)(*tert*-butil) difenilsilano

A uma solução do diol **1.64b** (300 mg; 0,55 mmol) em 2,2-dimetoxipropano (9,4 mL), destilado antes do uso) a 25 °C adicionou-se quantidade catalítica de CSA (7,6 mg). A reação foi mantida sob agitação por 18 h sendo então diluída co éter etílico (10 mL) e lavada com solução aquosa saturada de NaCO₃ (8 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com éter etílico. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano:AcOEt, 80:20) forneceu 260,82 mg (0,44 mmol) do cetal **1.65**, correspondente a um rendimento de 80%.

R*f* = 0,76 (hexano: AcOEt, 80:20). **RMN de** ¹**H** (**CDCL**₃, **300 MHz**): δ 0,74 (d, 3H, *J* 6,3 Hz); 0,82 (d, 3H, *J* 6,9Hz); 1,03 (s, 9H); 1,29 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,47 (m, 2H); 1,94 (m, 2H); 3,26 (dd, 1H, *J* 6,6 e 8,7 Hz); 3,43 (t, 2H, *J* 8,4 Hz); 3,71 (m, 3H); 3,79 (s, 3H); 384 (dd, 1H, *J* 5,0 e 9,5 Hz); 4,42 (s, 2H); 6,86 (d, 2H, *J* 8,4 Hz); 7,23 (d, 2H, *J* 8,4 Hz); 7,38 (m, 6H); 7,68 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C** (**C**₆**D**₆, **75 MHz**): 9,4 (CH₃); 11,6 (CH₃); 19,4 (C₀); 19,7 (CH₃); 26,8 (CH₃); 30,0 (CH₃); 35,2 (CH); 36,2 (CH₂); 55,3 (CH₃); 59,8 (CH₂); 71,0 (CH₃); 72,8 (CH₂); 73,0 (CH₂); 73,1 (C₀); 97,7 (C₀); 113,7 (CH); 127,5 (CH); 127,7 (CH); 129,2 (CH); 129,5 (CH); 130,9 (C₀); 134,0 (C₀); 135,5 (CH); 159,0 (C₀). **HRMS:** [C₃₆H₅₁O₅Si]⁺: esperado: 591,3500; observado: 591,3506.



(S)-2-((4R,5S,6S)-6-(2-(tert-butildifenilsililoxi)etil)-2,2,5-trimetil-1,3-

dioxan-4-il)propan-1-ol

A uma solução do cetal **1.65** (45 mg; 0,08 mmol) em CH₂Cl₂ (0,95 mL) e tampão pH 7 (0,05 mL) a 0 °C foi adicionado DDQ (0,03g; 0,12 mmol). A reação foi mantida sob agitação a esta temperatura por 30 min e a 25 °C por mais 30 min. Após este período a reação foi diluída com éter e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases foram separas e a fase aquosa extraída com éter etílico. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna 'flash''(hexano:AcOEt, 80:20) forneceu 34 mg (0,072 mmol) do álcool **1.66**. **R***f* = 0,22 (hexano: AcOEt,80:20). $[\alpha]_{\rm P} = -4$ (*c* = 1,05; CH₂Cl₂). **RMN de** ¹**H**

K \mathbf{f} = 0,22 (nexano: AcOEt,80:20). [α]_D = -4 (c = 1,05; CH₂Cl₂). **KWN de H** (C₆D₆, **250 MHz**): δ 0,56 (d, 3H, *J* 6,6 Hz); 1,01 (d, 3H, *J* 6,9 Hz); 1,24 (s, 9H); 1,38 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,57 (m, 2H); 1,70 (m, 1H); 1,82 (sl, 1H); 1,96 (m, 1H); 3,67 (m, 3H); 3,76, (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 7,27 (m, 6H); 7,84 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C** (C₆D₆, **62,5 MHz**): δ 9,4 (CH₃); 11,6 (CH₃); 19,4 (C₀); 19,7 (CH₃); 27,1 (CH₃); 30,3 (CH₃); 35,5 (CH); 35,7 (CH); 36,6 (CH₂); 60,1 (CH₂); 66,8 (CH₂); 71,2 (CH); 75,9 (CH); 98 (C₀); 129,87 (CH); 129,87 (CH); 134,3 (C₀); 135,9 (CH). **I.V. (filme):** 3508, 3054, 2965, 2933, 2864, 1475, 1427, cm⁻¹. **HRMS:** [C₂₈H₄₃O₄Si]⁺: esperado: 471, 2925; observado: 471,2925.



(S)-2-((4R,5S,6S)-6-(2-(tert-butildifenilsililoxi)etil)-2,2,5-trimetil-1,3dioxan-4-il)propil-4-metilbenzenosulfonato

A uma solução do álcool **1.66** (202 mg; 0,43 mg) em CH_2Cl_2 (2,1 mL) a 0 °C adicionou-se Et₃N (0,13 mL; 0,95 mmol), TsCl (0,092 mg; 0,48 mmol) e quantidade catalítica de DMAP (0,052 mg). Após 20 min de agitação a temperatura reacional foi elevada a 25 °C sendo mantida sob agitação nesta temperatura por mais 1,10 h. A reação foi então finalizada pela adição de H₂O, as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano:AcOEt, 90:10) forneceu 188 mg (0,3 mmol) do tosilato **1.67**, correspondente a um rendimento de 70%.

R*f* = 0,61 (hexano:AcOEt, 80:20). **RMN de** ¹**H** (**C**₆**D**₆, **250 MHz**): δ 0,46 (d, 3H, *J* 6,6 Hz); 0,74 (d, 3H, *J* 6,9 Hz); 1,23 (s, 9H); 1,34 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,40 (m, 1H); 1,52 (m, 2H); 1,86 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 3,61 (dd, 1H, *J* 2,0 e 10,4 Hz); 3,71 (td, 1H, *J* 2,5 e 7,5 Hz); 3,86 (m, 1H); 3,95 (dd, 1H, *J* 6,3 e 8,7 Hz); 4,03 (m, 1H); 4,23 (t, 1H, *J* 8,9 Hz); 6,73 (d, 2H, *J* 8,1 Hz); 7,27 (m, 7H); 7,84 (m, 5H).



tert-butil(2-((4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-*sec*-butil)-2,2,5-trimetil- 1,3-dioxan -4-il)etoxi)difenilsilano

A uma solução do álcool **1.67** (56 mg; 0,13 mmol) em CH_2Cl_2 (2,6 mL) a -78 °C foi adicionado 2,6-lutidina (0,045 mL; 0,39 mmol) e anidrido tríflico (0,032 mL; 0,2 mmol), recém preparado e destilado. A reação foi mantida por agitação a esta temperatura por 30 min, sendo então finalizada pela adição lenta (gota a gota) de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas, sendo a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3 x 4 mL). O extrato orgânico reunido foi seco com MgSO₄, filtrado e evaporado no rotaevaporador.

A uma suspensão de CuCN (0,06 g; 0,67mmol) em THF (1 mL) a -78 °C foi adicionado MeLi (1 mL; 1,3 mmol; solução 1,13M) gota a gota. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 30 min sendo então adicionado via cânula uma solução do trifato bruto obtido na etapa anterior (0,13 mmol) em THF (0,5 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a -78 °C por 1,5 h. Após este período a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl:NH₄OH (2:1). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com éter etílico (3 x 4 mL). O extrato orgânico reunido foi seco com MgSO₄, filtrado e evaporado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano:AcOEt, 90:10) forneceu 34 mg do produto (0,073 mmol).

Rf = 0,88 (hexano:AcOEt, 85:15). [α]_D = +7 (c = 3,64; CH₂Cl₂). **RMN de** ¹**H** (**C**₆**D**₆, **250 MHz**): δ 0,61 (d, 3H, *J* 6,3 Hz); 0,98 (m, 6H); 1,25 (s, 9H); 1,42 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,53 (m, 5H); 2,05 (m, 1H); 3,47 (dd, 1H, *J* 1,46 e 10,3

Hz); 3,78 (td, 1H, *J* 3,3 e 9,6 Hz); 3,92 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 7,28 (m, 10H); 7,9 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C** (**CDCL**₃, **62,5 MHz**): δ 12,1 (CH₃); 12,7 (CH₃); 13,1 (CH₃); 19,8 (CH₃); 20 (C₀); 27,5 (CH₃); 27,6 (CH₂); 30,9 (CH₃); 35,8 (CH); 36,2 (CH); 37,2 (CH₂); 60,7 (CH₂); 71,7 (CH); 76,1 (CH); 98,3 (C₀); 128,3 (CH); 130,3 (CH); 134,8 (C₀); 136,4 (CH). **I. V. (filme):** 3049, 2962, 1583, 1463, 1379. **HRMS:** $[C_{29}H_{45}O_3Si]^+$: esperado: 469,3132; observado: 469,3133.



2-((4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-sec-butil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-4-il)etanol

A uma solução do éter de silício **1.68** (34mg; 0,073 mmol) em THF (1,2 mL) a 0 °C adicinou-se TBAF (0,73 mL; 0,73 mmol; solução 1M em THF). A temperatura foi elevada a 25 °C, sendo a mistura reacinal mantida sob agitação por 3 h. Após este período a reação foi finalizada pela adição de água, as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com éter etílico (3x3 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificcação por coluna "flash" forneceu 12,1 mg (0,052 mmol) do produto, correspondente a um rendimento de 72%.

R*f* = 0,16 (hexano:AcOEt 15%). [α]_D = +7 (*c* = 1,16; CH₂Cl₂). **RMN de** ¹**H** (C₆D₆, **250 MHz):** δ 0,46 (d, 3H, *J* 6,7 Hz); 0,96 (m, 6H); 1,27 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 1,58 (m, 6H); 2,29 (sl, 1H); 3,37 (dd, 1H, *J* 3,6 e 6,2 Hz); 3,53 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,83 (m, 1H). **RMN de** ¹³**C** (**CDCL**₃, **62,5 MHz):** 11,5 (CH₃); 12,2 (CH₃); 12,6 (CH₃); 19,4 (CH₃); 27,0 (CH₂); 30,3 (CH₃); 35,3 (CH); 35,62 (CH₂); 35,65 (CH); 60,8 (CH₂); 75,1 (CH); 75,6 (CH); 97,9 (C₀). **I.V. (filme):** 3504, 3048, 2964, 2935, 2882, 1466, 1381. **HRMS:** [C₁₃H₂₇O₃]⁺: esperado: 231,1955; observado: 231,1960.



2-((4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*S*)-*sec*-butil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-4-il)acetaldeido Uma solução do álcool 1.44 (45,5 mg; 0,20 mmol) e peneira molecular 4Å (45,5 mg) em CH₂Cl₂ (1,5 mL) foi mantida sob agitação sob fluxo de argônio

por 15 min. Após este período adicionou-se NMO (0,035 mg; 0,3 mmol), a mistura reacional foi mantida sob agitação por mais 5 min. Após este período adicionou-se TPAP (quantidade catalítica; 0,01 mmol) sendo a mistura reacional mantida sob agitação a 25 °C por 30 min. A mistura reacional foi então filtrada em um plug de sílica (hexano:AcOEt 30%) e concentrada no rotaevaporador.

Rf = 0,2 (hexano: AcOEt, 95:5). **RMN de** ¹**H** (C₆D₆, 250 MHz): δ 0,35 (d, 3H, J 6,5 Hz); 0,93 (t, 3H, J 7Hz); 0,93 (d, 3H, J 7,0 Hz); 1,28 (s, 3H); 1,41 (m, 4H); 1,44 (s, 3H); 2,12 (ddd, 1H, J 1,6; 3,7 e 16 Hz); 2,24 (ddd, 1H, J 3,0; 8,3 e 16 Hz); 3,35 (dd, 1H, J 1,6 e 10,1 Hz); 3,76 (ddd, 1H; J 3,7; 8,3 e 10 Hz); 9,1 (dd, 1H, J 1,6 e 2,9 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**CDCL**₃, 75 **MHz**): δ 11,3 (CH₃); 12,2 (CH₃); 12,5 (CH₃); 19,4 (CH₃); 27,0 (CH₂); 30,1 (CH₃); 35,3 (CH); 35,6 (CH); 47,3 (CH₂); 71,0 (CH); 75,4 (CH); 98,2 (C₀); 200,1 (C₀). **I.V. (filme):** 2964, 2935, 2882, 1726, 1464. **HRMS:** $[C_{13}H_{25}O_3]^+$: esperado: 229,1798; observado: 229,1769.



2Z,4E)-6-(4S,5S,6R)-6-((S)-sec-butil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-4-il)hexa-2,4-dienamida

A uma solução de $CrCl_2$ (194 mg; 1,58 mmol) em THF (1 mL) a 0°C prtogida da luz, foi adicionado via cânula uma solução do aldeído **30** (0,2 mmol) e CHI₃ (234 mg; 0,6 mmol) em THF (4 mL). A reação foi mantida sob agitação a esta temperatura por mais 1,10 h. Após este período a reação foi diluída com água, as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com éter etílico (3 x 3 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador.

A um balão, mantido sob forte fluxo de argônio e protegido da luz, contendo o iodeto **1.42** (169 mg; 0,48 mmol) foi adicionado uma solução da vinil estanana **1.21** (243 mg, 0,67 mmol) em DMF (8,2 mL). A esta mistura foi adicionado uma solução do catalisador Pd(MeCN)₂Cl₂ (0,0062g; 0,0024 mmol) em DMF (1,7 mL). O sistema foi mantido sob forte fluxo de argônio por 30 min, o fluxo de argônio foi diminuído e a mistura reacional mantida sob agitação a 25 °C por 18 h. A reação foi então finalizada pela adição de H₂O e diluída com AcOEt. As fases foram separadas, sendo a fase orgânica lavada com H₂O (3 x de 3 mL). As fases aquosas combinadas foram extraídas com AcOEt (3 x de 6 mL). O combinado orgânico reunido foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" com eluição em gradiente (20 a 70% de AcOEt em hexano) forneceu 85g (0,29mmol) do produto de acoplamento **1.4**, correspondendo a um rendimento de 60%.

R*f* = 0,3 (hexano:AcOEt, 70:30). [α]_D = -14 (*c* = 1,48; CH₂Cl₂). **RMN de** ¹**H** (**DMSO-***d*₆, **300 MHz**): δ 0,70 (d, 3H, *J* 6,8 Hz); 0,74 (d, 3H, *J* 6,8 Hz); 0,83 (t, 3H, *J* 7,4 Hz); 1,22 (s, 3H); 1,28 (m, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,53 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 2,4 (m, 1H); 3,47 (dd, 1H, *J* 2,0 e 10,3 Hz); 3,56 (m, 1H); 5,59 (d, 1H, *J* 11,3 Hz); 5,94 (dt, 1H, *J* 7,0 e 15,0 Hz); 6,37 (t, 1H, *J* 11,3 Hz); 6,86 (sl, 1H); 7,36 (sl, 1H); 7,46 (dd, 1H, *J* 11,4 e 15,4 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**DMSO-***d*₆, **75 MHz**): δ 11,3 (CH₃); 11,8 (CH₃); 12,4 (CH₃); 19,5 (CH₃); 26,3 (CH₂); 30,1 (CH₃); 34,3 (CH); 34,8 (CH); 36,2 (CH₂); 73,6(CH); 74,4 (CH); 97,3 (C₀); 119,8 (CH); 128,5 (CH); 138,4 (CH); 140,4 (CH); 167, 6 (C₀). **I.V. (filme):** 3375, 3192, 2964, 2930, 2880, 1663, 1454 cm⁻¹.



(2Z,4E,7S,8S,9R,10S)-7,9-dihidroxi-8,10-dimetildodeca-2,4dienamide

A um balão contendo 68,5 mg (0,23 mmol) do produto de acoplamento **1.4** foi adicionado 5,5 mL de uma solução aquosa de AcOH 80%. A reação foi protegida da luz e mantida sob agitação por 3 h a 60 °C, após este período a reação foi levada a 25 °C e neutralizada com solução de NH₄OH (adição lenta e cuidadosa). As fases foram separadas, sendo a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 5 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Uma pequena amostra do diol **1.3** foi separada e colunada (hexano : AcOEt, 50:50).

R*f* = 0,15 (hexano:AcOEt, 50:50). [α]_{*D*} = +15 (*c* = 0,35, CHCl₃). **RMN de** ¹**H** (**DMSO-***d6*, **250 MHz**): δ 0,69 (d, 3H, *J* 7 Hz); 0,73 (d, 3H, *J* 6,3 Hz); 0,843 (t, 3H, *J* 7,3 Hz); 1,35 (m, 3H), 1,61 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,28 (m, 1H); 3,24 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 4,49 (d, 1H, *J* 5,3 Hz); 4,7 (d, 1H, *J* 4,75 Hz); 5,58 (d, 1H, *J* 5,6 Hz); 6,03 (dt, 1H, *J* 6,0 Hz); 6,37 (apt, 1H, *J* 11,5 Hz); 6,86 (sl, 1H);

7,37 (sl, 1H);7,45 (dd, 1H, *J* 11,5 e 15,5 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**DMSO-***d6*, 62,5 **MHz**): δ 11,3 (CH₃); 12,4 (CH₃); 12,5 (CH₃); 27,22 (CH₂); 35,9 (CH₂); 36,8 (CH); 41,9 (CH); 71,9 (CH); 74,8 (CH); 119,6 (CH); 128,5 (CH); 141,2 (CH); 141,3 (CH); 168,1 (C₀). **I.V. (filme):** 3350, 2964, 2930, 2871, 1666, 1454, 1327. **HRMS:** [C₁₄H₂₆NO₃⁺]: esperado: 256,1907; observado: 256,1913.



(3S,4R,5R,6S,8E,10Z)-12-amino-3,5-dimetil-12-oxo-6-(trietilsililoxi) dodeca-8,10-dien-4-il cinamato

A um balão contendo o diol **1.3** (44,8 mg; 0,18 mmol) e 3 mL de piridina a 0 °C, foi adicionado TESCI destilado imediatamente antes do uso (0,033 mL; 0,19 mmol). A reação foi protegida da luz, levada a 25 °C e mantida sob agitação magnética nesta temperatura por 2 h. Após este período a reação foi diluída com 3 mL de AcOEt e lavada com solução aquosa de NaHCO₃. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. A piridina residual foi removida por co-evaporação com heptano.

Rf = 0,4 (hexano:AcOEt, 50:50). **RMN de** ¹**H** (**C**₆**D**₆, **250 MHz**): δ 0,73 (q, 6H, *J* 8 Hz); 0,84 (d, 3H, *J* 6,8 Hz); 1,01 (m, 6H); 1,12 (t, 9H, *J* 8 Hz); 1,49 (m, 3H); 2,02 (m, 1H); 2,43 (t, 2H, *J* 6,3 Hz); 2,67 (apd, 1H, *J* 3,3 Hz); 3,44 (dl, 1H, *J* 8,5 Hz); 4,23 (q, 1H, *J* 5,3 Hz); 4,72 (sl, 1H); 5,19 (d, 1H, *J* 11,3 Hz); 5,59 (sl, 1H); 6,25 (dt, 1H, *J* 7,3 e 15,5 Hz); 6,39 (t, 1H, *J* 11,3 Hz); 8,17 (dd, 1H, *J* 11,5 e 15,3 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**C**₆**D**₆, **62,5 MHz**): δ 5,5 (CH₂); 7,2 (CH₃); 11,3 (CH₃); 11,8 (CH₃); 12,4 (CH₃); 27,6 (CH₂); 36,8 (CH₂); 37,2

(CH); 42,1 (CH); 75,2 (CH); 75,6 (CH); 118,2 (CH); 129,6 (CH); 141, 1(CH); 142,6 (CH); 168,1 (C₀).



(3S,4R,6S,8E,10Z)-12-amino-6-hidroxi-3,5-dimetil-12-oxododeca-8,10dien-4-il cinamato

A uma solução do composto **1.70** bruto (0,029 mmol) em CH_2Cl_2 (0,7 mL) a 0 °C, foi adicionado Et_3N (0,034 mL; 0,24 mmol); cloreto de cinamoila (0,02 g; 0,12 mmol) e DMAP (2% em massa). A reação foi levada a 25 °C e protegida da luz. Após 18 h a reação foi diluída com AcOEt (1 mL) e lavada várias vezes com solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase aquosa combinada foi extraída com AcOEt (3 x 2 mL), o combinado orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. O produto da reação (composto **1.71**) foi encaminhado para a próxima etapa sem prévia purificação.

A um *eppendorf* com o compostos **1.71** bruto (0,029 mmol) foi adicionado 0,4 mL de uma solução de HF (solução aquosa 40%) : CH₃CN (1 : 18). A reação foi protegida da luz e deixada sob agitação a 25 °C por 10 min. Após este período a temperatura reacional foi levada a 0 °C e adicionou-se uma ponta de espátula de NaHCO₃, sendo esta mistura mantida sob agitação por mais 10 min. Após este período a mistura foi diluída com AcOEt, filtrada e concentrada no rotaevaporador. Purificação por cromatografia em camada delgada (AcOEt:CH₂Cl₂, 4:2) forneceu 0,012 mmol (4,6 mg) da basiliskamida A (**1.1**), correspondente a um rendimento de 42% para 4 etapas. **R***f* = 0,55 (AcOEt:CH₂Cl₂, 40:10). [α]_D = - 77 (c = 0,26, MeOH). **RMN de** ¹**H** (**CDCl₃, 500 MHz**): δ 0,83 (d, 3H, *J* 7,0 Hz); 0,84 (d, 3H, *J* 7,0 Hz); 0,87 (t, 3H, *J* 7,5 Hz); 0,90 (d, 3H, *J* 7,0 Hz); 1,11 (m, 1H) 1,25 (m, 1H); 1,67 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 2,06 (m, 1H); 2,28 (m, 1H); 3,49 (m, 1H); 4,57 (d, 1H, *J* 5,0 Hz); 4,92 (dd, 1H; *J* 2,0 e 9,5 Hz); 5,55 (d, 1H, *J* 11,0 Hz); 5,91 (dt, 1H, *J* 7,0 e 15,0 Hz); 6,31 (apt, 1H, *J* 11,0 Hz); 6,61 (d, 1H, *J* 16,0 Hz); 6,83 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,40 (dd, 1H, *J* 11,0 e 15,0 Hz); 7,41 (m, 2H); 7,65 (d, 1H, *J* 16,0 Hz); 7,71 (m, 2H). **RMN de** ¹³**C** (**CDCl₃, 100 MHz):** δ 10,1; 11,6; 12,8; 26,4; 34,7; 35,5; 40,8; 69,7; 76,3; 118,0; 119,3; 128,2; 128,4; 128,9; 130,4; 134,0; 140,56; 140,58; 144,6; 166,1; 167,5. **I.V. (filme):** 3367, 2966, 2936, 1701, 1670, 1588 cm⁻¹.



(3S,4R,5R,6S,8E,10Z)-12-amino-4-hidroxi 3,5-dimetil-12-oxododeca-8,10dien-6-il-cinamato

A uma mistura do diol **1.3** (35 mg, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂ a 0 °C foram adicionados Et₃N (0,077 mL), cloreto de (*E*)-cinamoíla (0,046 g) e quantidade catalítica de DMAP (2 mg). A reação foi protegida da luz e mantida sob agitação a 25 °C por 36 h. A reação foi finalizada com H₂O, as fases foram separadas sendo a fase aquosa extraída com AcOEt. O combinado orgânico reunido foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" com eluição em gradiente (20 a 70% de AcOEt em hexano) forneceu 0,085g (0,029mmol) do produto. **R***f* = 0,6 (AcOEt:CH₂Cl₂, 40:10). **RMN de ¹H (DMSO-***d***₆, 250MHz):** δ 7,70 (m, 2H); 7, 61 (d, 1H, *J* 16,3 Hz); 7,52 (dd, 1H, *J* 11, 8 e 16 Hz); 7.41 (m, 3H); 7,36 (sl,

1H); 6,88 (sl, 1H); 6,6 (d, 1H, *J* 16Hz); 6,34 (apt, 1H, *J* 11,3 Hz); 5,88 (dt, 1H, *J* 7,4 and 15,5 Hz); 5,58(d, 1H, *J* 11,5 Hz); 5,4(m, 1H); 4,48 (d, 1H, *J* 6,3 Hz); 3,27 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 2,37 (m, 1H); 1,93 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 1,2 (m, 1H); 0,86 (d, 1H, *J* 7 Hz); 0,75 (d, 1H, *J* 6 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**DMSO-***d*₆, 65,2 MHz): δ 167,4; 165,5; 144,1; 140,1; 138,1; 134,0; 130,3; 129,0; 128,8; 128,3; 119,9; 118,5; 74,0; 72,9; 36,3; 31,8; 26,6; 12,1; 11,8; 10,7.

3.4.2. Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

3.4.1.2. Compostos preparados: Dictiostatina



3-(terc-butildimetilsililoxi) pentanodióico

A uma solução de 11,4 mL (61 mmol) do dietil 3-hidroxiglutarato **2.107** em 100 mL de CH_2Cl_2 foram adicionados 7,9 g (116 mmol) de imidazol e 13,3 g (88 mmol) de cloreto de *terc*-butil-dimetilsilila. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 15 h, à temperatura ambiente. Após este período a mistura reacional foi diluída com éter etílico (150 mL) e lavada com água (2 x 50 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e concentrada no rotaevaporador à pressão reduzida. O extrato orgânico bruto concentrado foi dissolvido em MeOH (75 mL) e adicionou-se 7,0 g (176 mmol) de NaOH a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a suspensão resultante mantida sob agitação a 25 °C durante 12 horas. Transcorrido este período o solvente foi removido no rotaevaporador. O dicarboxilato bruto foi dissolvido em 100 mL de benzeno, seguido pela adição de 75 mL de anidrido acético. A mistura reacional foi mantida sob refluxo por

1,5 horas. Transcorrido este período, a reação foi diluída com 250 mL de CHCl₃, e lavada com soluções aquosas saturadas de NaHCO₃ (2 x 50 mL) e NaCl (2 x 50 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Obteve-se 8,3 g (74% de rendimento, referente a três etapas) do anidrido **2.106**, como um sólido cristalino levemente amarelado, após recristalização em hexano.

Rf = 0,56 (50% AcOEt/hexano). **RMN de** ¹**H** (**CDCl**₃, **500MHz**): δ 4,40 (m, 1H); 2,89 (dd, 2H, *J* 3,7 Hz, *J* 16,4 Hz); 2,76 (dd, 2H, *J* 2,7 Hz, *J* 16,3 Hz); 0,86 (s, 9H); 0,10 (s, 6H).



(3S,1'S)-1-[1'-(2-naftil)-etil]-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)- pentanodioato de hidrogênio

A uma solução do (*S*)- α -metil-2-naftaleno-metanol **2.110** (4,9 g, 28,45 mmol) e DMAP (2,9 g, 23,71 mmol) em 14mL de CH₂Cl₂, à -78 °C, adicionou-se uma solução do anidrido **2.106** (8,3 g, 34 mmol) do em 28 mL de CH₂Cl₂ via cânula. A solução resultante foi mantida sob agitação à -40°C por 6 dias. Transcorrido este período a mistura reacional foi diluída com 225 mL de éter etílico e extraída com 150 mL de ácido fosfórico aquoso 1,0 mol.L⁻¹. A fase orgânica foi lavada com 75 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases aquosas reunidas foram extraídas com 75 mL de éter. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 25 mL de solução aquosa saturada de NaCl, secos com MgSO₄ anidro, filtrados e concentrados no rotaevaporador. O óleo resultante foi diluído com 70 mL de éter etílico e extraído com 150 mL (15 mmol) de solução aquosa de NaOH 0,1 mol.L⁻¹. A fase aquosa foi acidificada com 45 mL de solução aquosa de HCl 0,6 mol.L⁻¹ e extraída com éter. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de NaCl, secos com MgSO₄ anidro, filtrados e concentrados no rotaevaporador. Obteve-se 4,31 g do produto como um óleo amarelo claro em 63% de rendimento.

R*f* = 0,53 (50% AcOEt/hexano). **RMN de** ¹**H** (**CDCl**₃, **300 MHz**): δ 7,83 (m, 4H); 7,50 (m, 3H); 6,05 (q, 1H, *J* 6,6 Hz); 4,56 (quint, 1H, *J* 5,9 Hz); 2,65 (m, 4H); 1,62 (d, 3H, *J* 6,6 Hz); 0,79 (s, 9H); 0,06 (s, 3H); 0,01 (s, 3H). **I.V. (filme):** 3430, 2956, 2922, 2856, 1733, 1712, 1461, 1383, 1306, 1256, 1200, 1157, 1099, 1062, 972, 838, 778, 747 cm⁻¹.



(3S)-5-hidroxi-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-pentanoato de (1S)-1-(2-naftil) etila 8

A uma solução de do ácido **2.105** (2,2 g; 5,3 mmol) em THF (14,1 mL) a $^{\circ}$ C, adicionou-se, gota a gota, 0,53 mL (5,3 mmol) de uma solução 10 mol.L⁻¹ de BH₃.DMS. A mistura reacional foi agitada por 22 h a temperatura ambiente.

Transcorrido período, levou-se à mistura a 0 °C e o excesso de borana foi consumido pela adição de 3,3 mL de água. A solução resultante foi concentrada em rotaevaporador, o resíduo diluído em EtOAc, seco com MgSO₄ anidro, filtrado e o solvente removido em rotaevaporador. O óleo resultante foi tratado com 6 mL de NaOH 1 mol.L⁻¹ e a mistura agitada durante 5h a temperatura ambiente. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas no rotevaporador. Purificação por coluna

"flash" (hexano:AcOEt, 80:20) forneceu 2,0 g (4,9 mmol) do álcool **2.111**, correspondendo a um rendimento de 93%.

R*f* = 0,21 (30% AcOEt/hexano). **RMN de** ¹**H** (**300 MHz, CDCl₃):** δ 7,83 (m, 4H); 7,50 (m, 3H); 6,05 (q, 1H, *J* 6,6 Hz); 4,37 (m, 1H); 3,74 (m, 2H); 2,61 (dd, 2H, *J* 5,7 e 7,2 Hz); 1,82 (m, 2H); 1,62 (d, 3H, *J* 6,6 Hz); 0,83 (s, 9H); 0,09 (s, 3H); 0,02 (s, 3H). **RMN de** ¹³**C** (**75 MHz, CDCl₃):** δ 170,3 (C₀); 139,0 (C₀); 133,4 (C₀); 133,3 (C₀), 128,6 (CH); 128,3 (CH); 127,9 (CH); 126,5 (CH,); 126,3 (CH); 125,4 (CH); 124,3 (CH); 72,9 (CH); 68,4 (CH); 60,0 (CH₂); 42,8 (CH₂); 38,7 (CH₂); 25,9 (CH₃); 22,4 (CH₃); 18,2 (C₀,); 4,53 (CH₃); 4,58 (CH₃). **IV** (**filme):** 3460, 3055, 2932, 2858, 2384, 1732, 1603cm⁻¹.



(S)-((S)-1-(4-nitrofenil)etil)5-(4-metoxibenziloxi)-3- (*terc*-butildimetil sililoxi) pentanoato

A uma solução do álcool **2.111** (2,0 g; 4,9 mmol) em CH_2Cl_2 (11 mL) adicionou-se acetimidato de PMB (2,1g, 7,4 mmol) e quantidade catalítica de CSA (0,11g; 0,5 mmol). A reação foi mantida sob agitação a 25 °C por 16 h. A mistura reacional foi diluída com CH_2Cl_2 , as fases foram separadas, sendo a fase aquosa extraída com éter etílico. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano:AcOEt, 90:10) forneceu 1,74 g (3,33 mmol) do produto (**2.112**), correspondente a um rendimento de 68%.

Rf = 0,4 (hexano:AcOEt, 90:10). [α]_D= - 35 (c =1,4; CHCl₃). **RMN de** ¹**H** (**250 MHz, CDCl₃):** 7,81 (m, 4H); 7,47 (m, 3H); 7,24 (d, 2H, *J* 8,5 Hz); 6,86 (d, 2H, *J* 8,5 Hz); 6,05 (q, 1H, *J* 6,6 Hz); 4,43 (d, 1H, *J* 11,5 Hz); 4,37 (d, 1H, *J* 11,5 Hz); 4,31 (quint, 1H, *J* 6,3 Hz); 3,79 (s, 3H); 3,52 (t, 2H, *J* 6,3 Hz);

2,54 (td, 2H, *J* 6,3 Hz); 1,83 (2H, q, *J* 6,3 Hz); 1,61 (3H, d, *J* 6, 6 Hz); 0,8 (s, 9H); 0,04 (s, 3H); 0,02 (s, 3H). **RMN de** ¹³**C** (**62,5 MHz, CDCl₃):** δ –4,8 (CH₃); 17,9 (CH₃); 22,2 (CH₃); 25,7 (CH₃); 37,2 (CH₂); 43,1 (CH₂); 55,3 (CH₃); 66,2 (CH₂); 66,8 (CH); 72,4 (CH₂); 72,5 (CH); 113,7 (CH); 124,2 (CH); 125,1; (CH); 126,0 (CH); 126,1 (CH); 127,6 (CH); 128 (CH); 128,3 (CH); 129,2 (CH); 130,6 (C₀); 132,9 (C₀); 133,2 (C₀); 139 (C₀); 159,1 (C₀); 170,7 (C₀). **I.V. (filme):** 3057, 2953, 2929, 2856, 2349, 1734, 1612, 1514, 1464 cm⁻¹.



(S)-((S)-1-(nafitalen-il)etil)5-(4-metoxibenziloxi)-3-hidroxipentanoato

O éter de silício **2.112** (0,15 g; 0,29 mmol) foi dissolvido em uma solução de HF:CH₃CN (1:19; 2,73 mL), sendo esta mistura acondicionada em um frasco de plástico. A reação foi mantida sob agitação a 25 °C por 2 h, sendo então diluída com éter etílico. A mistura reacional foi cuidadosamente lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas , sendo a fases aquosa extraída com éter. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano: AcOEt, de 70:30 a 50:50) forneceu 89,9 mg (0,22 mmol) do álcool **2.113**, correspondendo a um rendimento de 74%

R*f* = 0,5 (hexano:AcOEt, 70:30). **PF:** 57 a 62 °C. [α]_D= - 43 (c = 1,14; CHCl₃). **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCl₃):** δ 7,83 (m, 4H); 7,48 (m, 3H); 7,25 (d, 2H, *J* 8,5 Hz); 6,88 (d, 2H, *J* 8,5 Hz); 6,09 (q, 1H, *J* 6,5 Hz); 4,4 (s, 2H); 4,26 (quint, 1H, *J* 4,2 Hz); 3,80 (s, 3H); 3,61 (m, 2H); 3,27 (sl, 1H); 2,56 (aptd, 2H, *J* 6,5 Hz); 1,78 (m, 2H); 1,64 (d, 2H, *J* 6,5 Hz). **RMN de** ¹³**C (62,5 MHz, CDCl₃):** δ 22,2 (CH₃); 35,9 (CH₂); 41,8 (CH₂); 55,2 (CH₃); 67,0 (CH);

67,5 (CH₂); 72,7 (CH); 72,8 (CH₂); 113,8 (CH); 123,9 (CH); 124,9 (CH); 126,0 (CH); 126,2 (CH); 127,6 (CH); 128,0 (CH); 128,4 (CH); 129,3 (CH); 130,1 (C₀); 133,0 (C₀); 133,1 (C₀); 138,7 (C₀); 159,2 (C₀); 171,7 (C₀). **I.V.** (filme): 3484, 1728, 1614, 1514, 1421.

PMBO____OH 2.115

3- (4- methoxibenziloxi)propan- 1- ol

Uma solução de 1,3-propanodiol (**1.53**; 2,4 mL; 3,3 mmol) e *p*-anisaldeído (4,0 mL; 3,3 mmol) em tolueno (4,1 mL) é tratada com quantidade catalítica de TsOH (10 mg). A mistura reacional é mantida sob refluxo com um sistema de Dean-Starks por 18 h. O solvente foi então evaporado no rotaevaporador e o PMB-acetal bruto levado para a próxima etapa sem prévia purificação.

O PMB-acetal (**2.117**) bruto da etapa anterior (3,3 mmol) foi dissolvido em tolueno (10 mL), a mistura reacional foi resfriada a –78 °C sendo então adicionado DIBAL-H (17,6 mL, solução 1M em tolueno) gota a gota. A mistura foi lentamente levada a 25 °C sendo mantida sob agitação a esta temperatura por uma noite. A mistrura reacional foi então diluída com tolueno (8,0 mL) e resfriada a 0 °C, metanol (4,5 mL) e água (4,0 mL) fporam adicionados gota a gota, sendo a mistura reaional mantida sob agitação a 25 °C por 3 h. A mistura reacional foi dilída com éter etílico, as fases foram separadas, sendo a fase aquosa extraída com éter etílico. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano:AcOEt, 60:40) forneceu 3,17 g (16,2 mmol) do produto, correspondendo a um rrendimento de 56%, referente a 2 etapas. **R***f* = 0,1 (hexano:AcOEt, 80:20). **RMN de** ¹**H** (**CDCL**₃, **300 MHz**): δ 1,78 (quint, 2H, *J* 5,68 Hz); 2,21 (sl, 1H); 3,57 (t, 2H, *J* 5,68 Hz); 3,70 (t, 2H, *J* 5,68 Hz); 3,74 (s, 3H); 4,39 (s, 2H); 6,87 (d, 2H, *J* 8,4 Hz); 7,25 (d, 2H, *J* 8,4 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**CDCL**₃, **300 MHz**): δ 33,1; 56,2; 62,8; 70,0; 73,9; 114,7; 130,2; 131,0; 160,1. **I.V. (filme):** 3456, 2939, 1612, 1514.

РМВО

3-(4- metoxibenziloxi)propanal

A uma solução de cloreto de oxalila (1,7 mL; 19,8 mmol) em CH₂Cl₂ (6,8 mL) a -78 °C foi adicionado DMSO (3,3 mL; 46,3 mmol). Após 5 min uma solução do álcool **2.115** (3,17 g; 16,2 mmol) em CH₂Cl₂ (13,5 mL) foi transferida via cânula para a mistura reacional. Após 20 min adicionou-se Et₃N (11,5 mL, 82,7 mmol). A mistura reacional foi lentamente elevada a 25 °C, sendo então diluída com água (10 mL). As fases foram separadas sendo a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). O extrato orgânico concentrado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. O aldeído foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação, sendo uma pequena quantidade do produto purificada por coluna "flash" (hexano:AcOEt, 80:20) para caracterização.

R*f* = 0,25 (hexano:AcOEt, 80:20). **RMN de** ¹**H** (**CDCL**₃, **300 MHz**): δ 2,68 (td, 2H, *J* 1,83 e 5,86 Hz); 3,78 (t, 2H, *J* 5,86 Hz); 3,81 (s, 3H); 4,46 (s, 2H); 6,88 (d, 2H, *J* 8,8 Hz); 7,25 (d, 2H, *J* 8,4 Hz); 9,78 (s, 1H). **RMN de** ¹³**C** (**CDCL**₃, **300 MHz**): δ 44,9 (CH₂); 56,3 (CH₃); 64,5 (CH₂); 73,9 (CH₂); 114,8 (CH); 130,2 (CH); 130,8 (C₀); 202,0 (CH).



(E)- metil 5- (4- metoxibenziloxi)pent- 2-enoato

Metidimetilfosfonoacetato (**2.118**) (4 mL; 21,5 mmol) foi adicionado a uma solução de K₂CO₃ (6,4 g; 43 mmol) em H₂O (6,4 mL). A solução foi então resfriada a 0 °C e mantida sob agitação por 15 min, após este período adicionou-se uma solução do aldeído bruto (16,2 mmol) em éter etílico (4,8 mL) via cânula. A mistura heterogenia foi mantida sob agitação a 25 °C por 18 h. Após este período as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com éter etílico (3 x 5 mL). O extrato orgânico concentrado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano:AcOEt, 80:20) forneceu 2,8 g (11,4 mmol) do éster **2.119**, correspondente a um rendimento de 70% (2 etapas).

R*f* = 0,34 (hexano:AcOEt, 80:20). **RMN de** ¹**H** (**CDCL**₃, **300 MHz**): δ 2,5 (qd, 2H, *J* 1,5 e 6,6 Hz); 3,55 (t, 2H, *J* 6,5 Hz); 3,73 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 5,89 (dt, 1H, *J* 1,5 e 15,7 Hz), 6,9 (d, 2H, *J* 8,6 Hz); 6,98 (dt, 1H, *J* 6,9 e 15,7 Hz); 7,25 (d, 2H, *J* 8,5 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**CDCL**₃, **75 MHz**): δ 32,7 (CH₂); 51,4 (CH₃); 55,3 (CH₃); 67,9 (CH₂); 72,7 (CH₂); 113,8 (CH); 122,4 (CH); 129,3 (CH); 130,1 (C₀); 146 (CH); 159,2 (C₀); 159,23 (CH); 166,9 (C₀). **I.V. (filme):** 2953, 2906, 2858, 1724, 1659, 1612, 1514.

(E)-5-(4-metoxibenziloxi)pent- 2- em- 1- ol

A uma solução do éster (**2.119**) (1,07 g; 4,3 mmol) em CH_2Cl_2 (61 mL) a -40 °C foi adicionado DIBAL-H (2,3 mL, 12,9 mmol), sendo mantida sob agitação a -40 °C por 4 h. Após este período a mistura reacional foi canulada para uma solução 1:1 de Et_2O :Tartarato de Sódio (solução aquosa saturada) (61 mL). Sendo mantida sob agitação a 25 °C por aproximadamente 1,5 h.
Após este período as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com éter etílico (3 x 30 mL). O extrato orgânico concentrado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano:AcOEt, 60:40) forneceu 0,7 g (3 mmol, 70% de rendimento) do álcool **2.120**.

R*f* = 0,43 (hexano:AcOEt, 60:40). **RMN de** ¹**H** (**CDCL**₃, **250 MHz**): δ 1,49 (sl, 1H); 2,36 (m, 2H); 3,49 (t, 2H, *J* 7,5 Hz); 3,8 (s, 3H); 4,09 (m, 2H); 4,45 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 5,71 (m, 2H); 6,83 (d, 2H, *J* 8,7 Hz); 7,25 (d, 2H, *J* 8,7 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**CDCL**₃, **62,5 MHz**): δ 33,6 (CH₂); 56,2 (CH₃); 64,6 (CH₂); 70,2 (CH₂); 73,5 (CH₂); 114,7 (CH); 130,3 (CH); 131,0 (C₀); 131,9 (CH); 160,1 (C₀). **I.V. (filme):** 3418, 2996, 2933, 2858, 1743, 1612 cm⁻¹.



((2R, 3R))- 3- (2- (4- methoxibenziloxi)etil)oxiran- 2- il)metanol

A uma solução de Ti(i-OPr)₄ (4,86 mL; 16,2 mmol) e 6 g de peneira molecular 4 Å em CH₂Cl₂ (104 mL) a -78 °C foi adicionado (L)-DIPT (4,1 mL; 19,4 mmol). Após 40 min de agitação adicionou-se uma solução do álcool alílico (7,2 g; 32,4 mmol) em CH₂Cl₂ (32,4 mL) via cânula. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por mais 40 min a -78 °C sendo então adicionado *t*-BuOOH (15,6 mL; 77,8 mmol; solução 5-6 M em decano) e a mistrura reaional foi mantida por agitação a -78 °C por mais 20 h. A reação foi então finalizada pela adição de H₂O (3,4 mL) e filtrada em um plug de celite. As fases foram separadas e fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 5 mL). O extrato orgânico concentrado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano:AcOEt, 20:80) forneceu 6 g (25,16 mmol, 78% de rendimento) do produto.

R*f* = 0,19 (hexano:AcOEt, 50:50). [α]_D= +22 (*c* =1,13; CHCl₃). **RMN de** ¹**H** (**CDCL₃, 300 MHz):** δ 1,85 (m, 3H); 2,97 (m, 1H); 3,09 (m, 1H); 3,60 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,89 (dd, 1H, *J* 2,4 e 12,5 Hz); 4,44 (s, 2H); 6,85 (d, 2H, *J* 8,4 Hz); 7,23 (d, 2H, *J* 8,4 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**CDCL₃, 75 MHz):** δ 32 (CH₂.); 53,7 (CH); 55,3 (CH₃); 58,3 (CH); 61,7 (CH₂); 66,5 (CH₂); 72,7 (CH₂); 113,8 (CH); 129,3 (CH); 130,3 (C₀); 159,2 (C₀). **I.V. (filme):** 3433, 2935, 2864, 1606, 1514 cm⁻¹.



(R)-((2R,3R))-3-(2-(4-metoxibenziloxi)etil) oxiran-2-il)metil 3,3,3-

trifluoro-2- fenilpropanoato

A uma solução do álcool **2.114** (30 mg; 0,13 mmol) em CH_2Cl_2 (0,55 mL) a 25 °C foi adicionado Et_3N (0,11 mL; 0,78 mmol), DMAP (16 mg; 0,13 mmol) e (*R*)-MTAPCl (0,026 mL; 0,14 mmol). Após 15 min de agitação a mistura reacional foi aplicada diretamente em uma coluna de sílica gel (hexano:AcOEt, 60:40). Sendo recuperado 59 mg (0,13 mmol, 100% de rendimento) do éster de mosher **2.121**.

R*f* = 0,61 (hexano:AcOEt, 60:40). [α]_D= −40 (c = 1,00; CHCl₃). **RMN de** ¹**H** (**CDCL₃, 500 MHz):** δ 1,78 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 3,01 (m, 1H); 3,08 (m, 1H); 3,54 (m, 5H); 3,80 (s, 3H); 4,18 (dd, 1H, *J* 5,8 e 12,2 Hz); 4,35 (d, 2H, *J* 1,2 Hz); 4,62 (dd, 1H, *J* 3,1 e 12,2 Hz); 6,9 (d, 2H, *J* 8,4 Hz); 7,23 (d, 2H, *J* 8,4 Hz); 7,4 (m, 3H); 7,53 (m, 2H). **RMN de** ¹³**C** (**CDCL₃, 75 MHz):** δ 31,9 (CH₂); 54,2 (CH); 54,6 (CH); 55,3 (CH₃); 55,5 (CH₃); 65,9 (CH₂); 66,2 (CH₂); 72,8 (CH₂); 113,8 (CH); 127,3 (CH); 128,5 (CH); 129,3 (CH); 129,7 (C₀); 159,2 (C₀); 166,7 (C₀); 199,4 (C₀). **I.V. (filme):** 3055, 2989, 2955, 2863, 1753, 1612, 1514 cm⁻¹.



(2S, 3R)- 5- (4- metoxibenziloxi)- 2- metilpentano-1,3-diol

A uma suspensão de CuCN (0,14 g; 1,6 mmol) em THF (0,5 mL) a –78 °C foi adicionado MeLi (2,4 mL; 3,2 mmol; solução 0,76 M) gota a gota. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 30 min sendo então adicionado via cânula uma solução do epóxido **2.114** (77,3 mg; 0,32 mmol) em THF (0,7 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 24 h a -30 °C, sendo então finalizada pela adição de 3 mL de uma solução 1:2 de NH₄OH:NH₄Cl. A mistura resultante foi agitada a 25 °C por 2 h, após este período as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5mL). O extrato orgânico concentrado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano:AcOEt, 50:50) forneceu 55 mg (0,22 mmol, 67% de rendimento) do diol **1.122**.

R*f* = 0,19 (hexano:AcOEt, 50:50). **RMN de** ¹**H** (**CDCL**₃, **300 MHz**): δ 0,85 (d, 3H, *J* 7,0 Hz); 1,73 (m, 1H); 1,81 (m, 2H); 3,47 (sl, 2H); 3,66 (m, 5H); 3,80 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 6,88 (d, 2H, *J* 8,8 Hz); 7,24 (d, 2H, *J* 8,8 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**CDCL**₃, **75 MHz**): δ 14,8 (CH₃); 35,2 (CH₂); 41,1 (CH); 56,2 (CH₃); 68,7 (CH₂); 70,2 (CH₂); 74,1 (CH₂); 114,9 (CH); 130,4 (CH); 130,6 (C₀). **I.V.** (filme): 3431, 2961, 2872, 1612,1514, 1466 cm⁻¹.



1-(((3*R*,4*S*)-3,5-bis((*tert*-butildimetilsililoxi)- 4-metilpentiloximetil)metoxibenzeno

A uma solução do diol **1.122** (55 mg; 0,22 mmol), protegida da luz, em DMF (1,8 mL) a 0 °C foi adicionado piridina (0,21 mL; 2,64 mmol) e AgNO₃ (0,15 g; 0,88 mmol). A mistura foi mantida sob agitação até que todo o AgNO₃ estivesse solubilizado (aproximadamente 5 min), sendo então adicionado TBSCl (0,133 g; 0,88 mmol). Após 1,5 h a reação foi finalizada pela adição de H₂O (2 mL) e hexano (2 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica lavada várias vezes com água. O combinado aquoso foi extraído com hexano (3 x 3 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano:AcOEt, 90:10) forneceu 89 mg (0,89 mmol) do produto (84 % de rendimento).

Rf = 0,59 (hexano:AcOEt, 90:10). **RMN de** ¹**H** (**CDCL**₃, **300 MHz**): δ 0,021 (s, 6H); 0,038 (s, 6H); 0,84 (d, 3H, *J* 7,0 Hz); 0,87 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 1,69 (m, 1H); 1,83 (m, 2H); 3,4 (dd, 1H, *J* 6,4 e 10 Hz); 3,52 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,89 (m, 1H); 4,42 (s, 2H); 6,89 (d, 2H, *J* 8,8 Hz); 7,25 (d, 2H, *J* 8 Hz).



(2S,3R)-5-(4-metoxibenziloxi)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)- 2etilpentan-1-ol

O éter de silício **2.124** (0,123 g; 0,25 mmol) foi dissolvido em uma mistura de THF: piridina (5: 2; 7 mL), sendo esta mistura acondicionada em um frasco de plástico. A reação foi mantida sob agitação a -20 °C por 3 dias e a 0 °C por 2 dias, sendo então diluída com AcOEt (3 mL). A esta mistura foi

adicionado NaHCO₃ sólido (0,06g). A mistura foi então filtrada e concentrada no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano:AcOEt, 70:30) forneceu 52,1 mg (0,14 mmol) do produto, correspondente a um rendimento de 54%.

R*f* = 0,26 (hexano:AcOEt, 90:10). **RMN de** ¹**H** (**CDCl**₃, **250 MHz**): δ 7,24 (d, 2H, *J* 8,3Hz); 6,88 (d, 2H, *J* 8,3 Hz); 4,44 (d, 1H, *J* 11,6 Hz); 4,39 (d, 1H, *J* 11,6Hz); 3,88 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,73 (dd, 1H, *J* 4,2 e 11,1 Hz); 3,51 (m, 3H); 2,05 (sl, 1H); 1,84 (q, 2H, *J* 6,5 Hz); 0,98 (d, 3H, *J* 7,1 Hz); 0,88 (s, 9H); 0,09 (s, 3H); 0,07 (s, 3H). **RMN de** ¹³**C** (**75 MHz, CDCl**₃): δ 159 (C₀); 130,4 (C₀); 129,2 (CH); 113,8 (CH); 74,0 (CH); 72,7 (CH₂); 66,5 (CH₂); 65,3 (CH₂); 55,3 (CH₃); 38,9 (CH); 34,5 (CH₂); 25,8 (CH₃); 17,9 (C₀); 14,0 (CH); −4,5 (CH₃); −4,6 (CH₃).



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

A uma solução do diol **2.122** (978 mg, 3,9 mmol) em CH_2Cl_2 (17,2 mL) a 0 °C foi adicionado gota a gota com auxílio de uma cânula, uma solução de TBSCl (0,63 mg; 4,2 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) e imidazol (0,31 mg; 4,6 mmol). A mistura reacional foi deixada sob agitação a 0 °C por 3 h e por mais 30 min a 25 °C. Após este período a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaCl, as fases foram separadas, sendo a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 . O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano: AcOEt, 90 : 10) conduziu ao 1.304 g (3,54 mmol) do álcool **2.125** correspondento a um rendimento de 92%. **R**f = 0,3 (hexano:AcOEt, 90:10). [α]_D = -10 (c = 1, 025, CHCl₃). **RMN de ¹H** (**CDCl₃, 250 MHz):** 0,07 (s, 6H); 0,87 (d, 3H, *J* 6,8 Hz); 0,89 (s, 9H); 1,76 (m, 3H); 3,67 (m, 5H); 3,8 (s, 3H); 4,46 (s, 2H); 6,87 (d, 2H, *J* 8,7 Hz); 7,26 (d, 2H, *J* 8,7 Hz).



1-(((3*S*,4*R*)-5-(*terc*-butidimetilsililoxi)-4-metil-3-(triisopopilsililoxi) pentilixi)metil)-4-metoxibenzeno

A uma solução do álcool **2.124** (2,43 g; 6,6 mmol) em CH_2Cl_2 (33 mL) a -78 °C, foi adicionado 2,6-lutidina (1,4 mL, 11,6 mmol) e TIPSOTF (2,8 mL; 10,5 mmol). A reação foi mantida sob agitação a -78 °C por 1 h, sendo então finalizada pela adição de água. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 . O combinado orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano : AcOEt , 90 : 10) forneceu 3,16 g (5,8 mmol) do composto **2.126** como um óleo incolor, correspondente a um rendimento de 89%.

R*f* = 0,54 (hexano:AcOEt, 90:10). [*α*]_{*D*} = -7 (*c* = 2,14, CHCl₃). **RMN de** ¹**H** (**CDCl₃, 250 MHz):** 0,01 (s, 3H); 0,02 (s,3H); 0,86 (d, 3H, *J* 8,25 Hz); 0,87 (s, 9H); 1,05 (s, 21H); 1,72 (m, 2H); 1,92 (m, 1H); 3,53 (m, 4H); 3,81 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,39 (d, 1H, *J* 11,75 Hz); 4,43 (d, 1H, *J* 11,75 Hz); 6,89 (d, 2H, *J* 8,5 Hz); 7,5 (d, 2H, *J* 8,5) **RMN de** ¹³**C** (**CDCl₃, 62,5 MHz): -4,5 (CH₃); -4,52 (CH₃); 12,4 (CH); 13,9 (CH₃); 19,2 (CH₃); 19,3 (C₀); 26,9 (CH₃); 33,4 (CH₂); 42,7 (CH); 56,2 (CH₃); 66,3 (CH₂); 68,5 (CH₂); 71,4 (CH); 73,6 (CH₂); 114,7 (CH); 130,3 (CH); 131,7(C₀); 160,0 (C₀). I.V. (filme):** 2947, 2866, 1614, 1514, 1464 cm⁻¹.



(2R,4S)-5-(4-metoxibenziloxi)-2-metil-3-(triisopropilsililoxi)pentan-1-ol

Em um erlen de plástico de 250 mL foi preparado uma solução do composto **2.124** (3,16 g; 5,8 mmol) em THF (60 mL) a 0 °C. A esta solução foi adicionado uma solução estoque de HF-piridina:piridina:THF (1:4:5; 50 mL). Após término da reação, detectado por plaquinha em cromatografia em coluna, a reação foi diluída com AcOEt gelado, e cuidadosamente vertida em um funil de adição com solução aquosa saturada de NaCO₃ gelada. As fases foram rapidamente separadas, sendo a fase aquosa extraída com AcOEt. O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano: AcOEt, 70:30) forneceu 1,74 g (4,23 mmol) do álcool **2.127**.

R*f* = 0,24 (hexano:AcOEt, 80:20). [*α*]_{*D*} = -3 (*c* = 1,25, CHCl₃). **RMN de** ¹**H** (**C**₆**D**₆, **250 MHz**): δ 1,01 (d, 3H, *J* 7,5 Hz); 1,07 (s, 21H); 1,91 (m, 3H); 2,26 (sl, 1H); 3,52 (m, 3H); 3,70 (dd, 1H, *J* 4,5 e 11 Hz); 3,80 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,41 (s, 2H); 6,87 (d, 2H, *J* 7,5 Hz); 7,23 (d, 2H, *J* 7,5 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**C**₆**D**₆, **62,5 MHz**): 12,7 (CH); 13,2 (CH₃); 18,5 (CH₃); 33,9 (CH₂); 40,7 (CH); 54,7 (CH); 64,9 (CH₂); 67,1 (CH₂); 72,7 (CH₂); 73,0 (CH₃); 114,1 (CH); 129,6 (CH); 130,9 (C₀); 159,8 (C₀).



((3S,4R,E)-1-(4-metoxibenziloxi)-6-iodo-4-metilhex-5-en-3-iloxi) triisopropilsilane Uma solução do álcool **2.127** (220 mg; 0,54 mmol) e peneira molecular (220 mg) em CH_2Cl_2 foi deixada sob agitação a 25 °C por 15 min. Após este período adicionou-se NMO (0,095 mg; 0,027 mmol), sendo a reação deixada sob agitação por mais 5 min, sendo então adicionado TPAP (5 mol%). Após 2,5 h a reação foi filtrada em um plug de sílica com uma mistura de hexano:AcOEt (70:30). O solvente foi retirado no rotaevaporador, conduzindo a 189 mg (0,46 mmol) do aldeído **2.128** (86% de rendimento).

Uma solução do aldeído **2.128** (166 mg, 0,41 mmol) e CHI₃ (0,48 mg, 1,23 mmol) em THF (20,5 mL) foi canulada para um balão contendo uma suspensão a 0 0 C de CrCl₂ (0,40 mg; 3,3 mmol) em THF (8,8 mL). A reação foi mantida sob agitação magnética a 0 $^{\circ}$ C por 3 h, após este período a reação foi diluída com AcOEt e lavada várias vezes com solução aquosa saturada de Na₂S₂O₃. A fase aquosa combinada foi extraída com AcOEt, sendo o extrato orgânico combinado seco com MgSO₄, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna cromatográfica (eluição por gradiente: de 100% de hexano a hexano:AcOEt, 85:15) forneceu 140 mg (0,26 mmol) do iodeto **2.124**, correspondendo a um rendimento de 64%.

R*f* = 0,8 (hexano:AcOEt, 90:10). [α]_D = + 21 (c = 2,0; CH₂Cl₂). **RMN de** ¹**H** (C₆D₆, 250 MHz): 7,26 (d, 2 H, *J* 8,5 Hz); 6,86 (d, 2H, *J* 8,5 Hz); 6,65 (dd, 1H, *J* 8 e 14,5 Hz); 5,87 (d, 1H, *J* 14,5 Hz); 4,37 (d, 1H, *J* 11,6 Hz); 4,32 (d, 1H, *J* 11,6 Hz); 4,0 (m, 1H); 3,4 (m, 3H); 3,35 (s, 3H); 2,28 (m, 1H); 1,76 (q, 2H, *J* 6Hz), 1,13 (sl, 3H); 1,11 (sl, 18H); 0,954 (d, 3H, *J* 7Hz). **RMN de** ¹³**C** (C₆D₆, 62,5 MHz): 13,2 (CH); 14,8 (CH₃); 18,4 (CH₃); 34,6 (CH₂); 46,1 (CH); 54,7 (CH₃); 66,5 (CH₂); 72,8 (CH₂); 73,0 (CH); 75,8 (CH); 114,0 (CH); 129,4 (CH); 131,0 (C₀); 148,5 (CH); 159,7 (C₀). **I.V. (filme):** 2943, 2866, 1612, 1514 cm⁻¹.



(2Z,4E,6R,7S)-etil-9-(4-metoxibenziloxi)-6-metil-7-(triisopropilsililoxi) nona-2,4-dienoato

A um balão, mantido sob forte fluxo de argônio e protegido da luz, contendo o iodeto 2.104 (98 mg; 0,184 mmol) foi adicionado uma solução da vinil estanana **1.48**-(Z) (100,7 mg, 0,258 mmol) em DMF (3,2 mL). A esta mistura foi adicionado uma solução do catalisador Pd(MeCN)₂Cl₂ (0,0024g; 0,0092 mmol) em DMF (0,66 mL). O sistema foi mantido sob forte fluxo de argônio por 30 min, o fluxo de argônio foi diminuído e a mistura reacional mantida sob agitação a 25 °C por 18 h (após esteperiodo, se ainda for observado material de partida, pode-se adicionar mais Pd(MeCN)₂Cl₂ ((0,0012 mg) e vinil estanana **1.48**-(Z) (50 mg) via cânula em DMF (0,3 mL)). A reação foi então finalizada pela adição de H₂O e diluída com AcOEt. As fases foram separadas, sendo a fase orgânica lavada com H₂O (3 x de 3 mL). As fases aquosas combinadas foram extraídas com AcOEt (3 x de 3 mL). O combinado orgânico reunido foi seco com MgSO4, filtrado e concentrado no rotaevaporador. Purificação por coluna "flash" (hexano:AcOEt, 80:20) forneceu 72g (0,156mmol) do produto, correspondente a um rendimento de 85%.

R*f* = 0,4 (hexano:AcOEt, 90:10). [*α*]_{*D*} = + 14 (*c* = 1,23; CH₂Cl₂). **RMN de** ¹**H** (**C**₆**D**₆, **250 MHz**): 1.01 (t, 3H, *J* 7,25 Hz); 1,14 (d, 3H, *J* 8,5 Hz); 1,15 (sl, 18H); 1,17 (sl, 3H); 1,84 (q, 2H, 6,25Hz); 2,61 (m, 1H); 3,36 (s, 3H); 3,46 (m, 1H); 3,51 (m, 1H), 4,05 (q, 2H, *J* 7,25 Hz); 4,17 (m, 1H); 4,32 (d, 1H, *J* 11,75 Hz); 4,38 (d, 1H, *J* 11,75); 5,67 (d, 1H, *J* 11,25 Hz); 6,06 (dd, 1H, *J* 7,75 e 15,5 Hz); 6,32 (t, 1H, *J* 11,25 Hz); 6,86 (d, 2H, *J* 8,5Hz); 7,27 (d, 2H, *J* 8,5 Hz); 7,95 (dd, 1H, *J* 11,1 e 15,6 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**C**₆**D**₆, 125 MHz): 13,0

(CH); 14,3 (CH); 15,3 (CH₃); 18,5 (CH₃); 34,8 (CH₂); 43 (CH); 54,7 (CH₃); 59,7 (CH₂); 66,75 (CH₂); 72,8 (CH₂); 73,5 (CH₃); 114,0 (CH); 116,6 (CH); 127,7 (CH); 129,5 (CH); 131,2 (C₀); 145,4 (CH); 146,8 (CH); 159,7 (C₀); 166,2 (C₀).**I.V. (filme):** 2945, 2868, 1709, 1636, 1514,1464 cm⁻¹.



(3S,4R,E)-6-iodo-4-metil-3-(triisopropilsililoxi)hex-5-en-1-ol

A uma solução do iodeto **2.104** (140 mg, 0,263 mmol) em CH_2Cl_2 (2,4 mL) a 0 °C foi adicionado solução tampão pH 7 (0,3 mL) e DDQ (0,09 g; 0,4 mmol). A reação foi lentamente levada a 25 °C e mantida sob agitação nesta temperatura por 2 h. Após este período a reação foi diluída com Et_2O , lavada várias vezes com solução aquosa saturada de NaCO₃. As fases aquosas combinadas foram extraídas com Et_2O , sendo as fases orgânicas combinadas secas com MgSO₄, filtradas e concentradas no rotaevaporado. Purificação por coluna "flash" (hexano:AcOEt, 80:20) forneceu 77 mg (0,19 mmol) do álcool **2.130**, correspondendo a um rendimento de 71%.

Rf = 0,53 (hexano:AcOEt, 80:20). [α]_D = + 12 (c = 1,7; CH₂Cl₂). **RMN de** ¹**H** (C₆D₆, **500 MHz**): 0,87 (d, 3H, *J* 7 Hz); 1,05 (m, 21H); 1,45 (m, 1H); 1,50 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,80 (ddd, 1H, *J* 3,5; 5,5 e 6,5 Hz); 5,86 (dd, 1H, *J* 1,0 e 14,5 Hz); 6,57 (dd, 1H, *J* 8,0 e 14,5 Hz). **RMN de** ¹³C (C₆D₆, **125 MHz**): 13,2; 14,3; 18,4; 36,4; 46,1; 59,4; 73,1; 75,8; 148,5. **I.V. (filme):** 3475; 3055; 2945; 2868; 1464; 1265 cm⁻¹



(3S,4R,E)-6-iodo-4-metil-3-(triisopropilsililoxi)hex-5-enal

Uma solução do álcool **2.130** (0,49 mg; 0,12 mmol) e peneira molecular (50 mg) em CH_2Cl_2 (1,5 mL) foi deixada sob agitação a 25 °C por 15 min. Após este período adicionou-se NMO (0,021 mg; 0,006 mmol), sendo a reação deixada sob agitação por mais 5 min, sendo então adicionado TPAP (5 mol%). Após 2,5 h a reação foi filtrada em um plug de sílica com uma mistura de hexano:AcOEt (70:30). O solvente foi retirado no rotaevaporador, conduzindo a 41 mg (0,10 mmol) do aldeído **2.131**, correspondente a um rendimento de 84%.

R*f* = 0,8 (hexano:AcOEt, 80:210).**RMN de** ¹**H** (**C**₆**D**₆, **500 MHz**): δ 0,77 (d, 3H, *J* 6,8 Hz); 0,99 (s, 18H); 1,02 (s, 3H); 2,00 (ddd, 1H, *J* 1,5; 5,6 e 16,8 Hz); 2,14 (ddd, 1H, *J* 2,3; 6,3 e 16,8 Hz); 2,14 (m, 1H); 4,2 (m, 1H); 5,74 (dd, 1H, *J* 1,0 e 14,5 Hz); 6,36 (dd, 1H, *J* 7,8 e 14,5 Hz); 9,36 (dd, 1H, *J* 1,5 e 2,0 Hz). **RMN de** ¹³**C** (**C**₆**D**₆, **62,5 MHz**): δ 12,9 (CH); 14,0 (CH₃); 18,3 (CH₃); 46,7 (CH); 48,1 (CH₂); 70,5 (CH); 76,9 (CH); 147,51 (CH); 199,4 (CH).



(2Z,4E,6R,7S)-etil-6-metil-9-oxo-7-(triisopropilsililoxi)nona- 2,4-dienoato

O aldeído **2.101** foi obtido em 50% de rendimento a partir do acoplamento entre o iodeto **2.131** e a estanana **1.48**-(Z), sendo empregadas as mesmas condições utilizadas na obtenção de 2.129.

RMN de ¹H (C₆D₆, 250 MHz): δ 1,07 (s;21H); 1,14 (d, 3H, *J* 7 Hz); 1,30 (t, 3H, *J* 7,0 Hz); 2,54 (m, 2H); 2,63 (m, 1H); 4,18 (q, 2H, *J* 7 Hz); 4,42 (m, 1H); 5,62 (d, 1H, *J* 11,5 Hz); 5,97 (dd, 1H, *J* 7,5 e 15,5 Hz); 6,58 (t, 1H, *J* 11,4 Hz); 7,39 (dd, 1H, *J* 11,1 e 15,4 Hz); 9,81 (t, 1H, *J* 2Hz). **RMN de ¹³C (C₆D₆, 125 MHz):** δ 12,9; 14,3; 14,5; 18,38; 43,7; 48,3; 60,2; 71,3;117,1; 127,8; 144,8; 145,5; 166,6; 201,8.

Quarto Capítulo

Espectros





Espectro no IV (filme) do tricloroacetimidato de p-metoxibenzila.



Espectro de RMN de ¹³C da estanana **1.48-**(*Z*) (CDCl₃; 75 MHz).



Espectro no inravermelho da estanana 1.48-(Z).







Espectro no I.V. (filme) da amida 1.21.





Espectro no I.V. (filme) do éster 1.51.





pectro de RMN de ¹³C da amida **1.52** (CDCl₃; 75 MHz).



Espectro no I.V. (filme) da amida 1.52.









1.0.05	137 02002			1.755
100%	137.02003		- T	1.786
95				1.6E6
90				1.6E6
85	121.02567			1.5E6
80_				1.4E6
75				1.3E6
70	CAROLINE/LU:	IZ CARLOS {B TONA} M/	Z 236.1412	1.2E6
65				1,1E6
60	-			1 056
EE				0.555
501				-9.5E5
50_				28.625
45.				E7.8E5
40				6.9E5
35	3			E6.0E5
30				5.2E5
25				4.3E5
20				3.5E5
15				2.6E5
10 71.01906	152.00771			1.7E5
85.03	973	23	6.15393	R GEA
D	107.01394	208.03743	250.08887	_0.0L4





Espectro no I.V. (filme) do álcool 1.54a.



Espectro de RMN de ¹³C do álcool **1.54b** (CDCl₃; 75 MHz).





Espectro de RMN de ¹H da β -hidroxicetona **1.45a** (CDCl₃, 300MHz).



pectro de RMN de ¹³C da β -hidroxicetona **1.45a** (CDCl₃, 75MHz).



Espectro no I.V. (filme) da β -hidroxicetona **1.45a**.





Espectro no I.V. (filme) da β -hidroxicetona **1.45b**.









Espectro no infravermelho da β -hidroxicetona **1.59**.








16

136 128



pectro no I.V. (filme) do álcool 1.66.









Espectro no I.V. do composto 1.68.













Espectro de RMN de ¹H do aldeído **1.69** (C_6D_6 , 100 MHz).





Espectro no I.V. do aldeído 1.69.







Espectro no I.V. do composto 1.4.





Espectro de RMN de ¹H do diol **1.3**.







Espectro de RMN de ¹H da basiliskamida A **1.1** (DMSO-*d6*, 500 MHz).



Espectro de RMN de ¹³C da basiliskamida A **1.1** (DMSO-*d6*, 125 MHz).



Espectro no I.V. da basiliskamida A (1.1).



Espectro de RMN de ¹H da basiliskamida B (**1.2**) (DMSO-*d6*; 250 MHz).













Espectro no IV do álcool 2.113.





Espectro no Infravermelho do álcool 2.115.







Espectro no Infravermelho do éster 2.119.





Espectro no Infravermelho do álcool 2.120.





Espectro no Infravermelho do epóxido 2.114.



Espectro de RMN de ¹H do éster de Mosher **2.121** (CDCl₃, 250 MHz).





Espectro no Infravermelho do éster de Mosher 2.121.


Espectro de RMN de ¹³C do diol **2.122** (CDCl₃, 75 MHz).











Espectro de RMN de ¹H do álcool **2.125** (CDCl₃, 250 MHz).



Espectro de RMN de ¹³C do composto **2.126** (CDCl₃, 62,5 MHz).



Espectro no Infravermelho do composto **2.126**.







Espectro no Infravermelho do iodeto 2.104.



Espectro de RMN de ¹H do composto **2.129** (C_6D_6 , 250 MHz).





Espectro no Infravermelho do composto 2.129 (filme).



Espectro de RMN de ¹H do iodeto **2.130** (C₆D₆, 500 MHz).







Espectro de RMN de ¹H do iodeto **2.131** (CDCl₃, 250 MHz).





Espectro de RMN de ¹H do aldeído **2.101** (CDCl₃, 250 MHz).



Espectro de RMN de ¹³C do aldeído **2.101** (CDCl₃, 100 MHz).

Ando devagar Forque ja tive pressa Letto esse sorriso Forque 🙇 chorei demais Hoje me sinto mais forte Mais feliz quem sabe Só levo a certeza De que unito ponco en sei En nada sei Conhecer as manhas e as manhã s O sabor das massas e das maçã s È preciso amor pra poder pulsar È preciso paz pra poder sorrir É preciso a chuva para florir Feuso que comprir a vida Seja simplesmente Compreender a marcha Ir tocando em frente Como nm velho boiadeiro Levando a bojada En von tocando os dias Fela longa estrada Enson Estrada en von Conhecer as manhas e as manhã s O sabor das massas e das maçãs È preciso amor pra poder pulsar È preciso paz pra poder sorrir È preciso a chuva para florir Todo mundo ama um dia Todo mnudo chora nm dia A gente chega E o ontro vai embora Cada nm de nós Compo e a sna histo ria Cada ser em si carrega o dom se ser capaz Peser feliz /Almir Sater / Renato Teixeira)