

CAROLINA MARTINS AVILA DE SANT'ANA

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE FOSTRIECINA E SÍNTESE TOTAL E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DAS COIBACINAS A E B

CAMPINAS 2014

ii



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS INSTITUTO DE QUÍMICA

CAROLINA MARTINS AVILA DE SANT'ANA

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE FOSTRIECINA E SÍNTESE TOTAL E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DAS COIBACINAS A E B

ORIENTADOR: PROF. DR. RONALDO ALOISE PILLI (UNICAMP)

TESE DE DOUTORADO APRESENTADA AO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA EM CIÊNCIAS.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA POR CAROLINA MARTINS AVILA DE SANT'ANA, E ORIENTADA PELO PROF.DR. RONALDO ALOISE PILLI.

Assinatura do Orientador

CAMPINAS 2014 Ficha catalográfica Universidade Estadual de Campinas Biblioteca do Instituto de Química Simone Lucas Gonçalves de Oliveira - CRB 8/8144

 Sant'Ana, Carolina Martins Avila de, 1984-Estudos visando a síntese de análogos de fostriecina e síntese total e elucidação estrutural das coibacinas A e B / Carolina Martins Avila de Sant'Ana. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.
 Orientador: Ronaldo Aloise Pilli. Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.
 1. Produtos naturais. 2. Síntese total. 3. Fostriecina. 4. Coibacinas. I. Pilli, Ronaldo Aloise. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Studies toward the synthesis of fostriecin analogs and total synthesis and structural elucidation of coibacins A and B

Palavras-chave em inglês: Natural products Total synthesis Fostriecin Coibacins Área de concentração: Química Orgânica Titulação: Doutora em Ciências Banca examinadora: Ronaldo Aloise Pilli [Orientador] Gustavo Seoane Muniz Paulo Roberto Ribeiro Costa Carlos Roque Duarte Correia Paulo Mitsuo Imamura Data de defesa: 28-11-2014 Programa de Pós-Graduação: Química

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli (Orientador)

Prof. Dr. Gustavo Seoane Muniz (Universidad de la República - Uruguai)

Prof. Dr. Paulo Roberto Ribeiro Costa (IPPN-UFRJ)

Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia (IQ-UNICAMP)

du

and Rh Rh L

Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura (IQ-UNICAMP)

Este exemplar corresponde à redação final da Tese de Doutorado defendida pela aluna **CAROLINA MARTINS AVILA DE SANT'ANA**, aprovada pela Comissão Julgadora em 28 de novembro de 2014.

Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli (Presidente da Banca)

"Dedico este trabalho ao meu esposo Danilo pela amizade, companheirismo, paciência, orientação e por estar ao meu lado ao longo desta jornada." "Nothing great was ever achieved without enthusiasm." – Ralph Waldo Emerson

"If you start to feel tired, if you feel bored, bring your shoulders back, chest up, big smile. Take a break. Put some music on. Dance. Jump. Run. Get energy in your body then start again." – E.J. Hoge - Effortless English

Agradecimentos

A banca examinadora pela disponibilidade de participar desta defesa de doutorado e pelas contribuições destinadas a este trabalho.

Ao professor Ronaldo Aloise Pilli pelos ensinamentos científicos, pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisas e pela confiança depositada em mim sempre.

Ao meu querido esposo Danilo Sant'Ana pelo carinho, atenção e cumplicidade ao longo de todos esses anos. Adicionalmente, pela revisão atenta deste trabalho.

Aos meus familiares pelo carinho e apoio incondicional as minhas decisões. Especialmente por sempre compreenderem a minha ausência ao longo de todos esses anos.

Agradeço com muito carinho aos amigos que me acolheram no laboratório do prof. Pilli e compartilharam comigo gentilmente seus conhecimentos: Valquírio Graia, Gilmar Brito, Rodrigo Pirovani, Rosimeire Barcelos, Ilton Daltro e Vanessa Caixeta.

Ao amigo Luiz Fernando Novaes pela amizade, discussões científicas e pela oportunidade de desenvolvermos excelentes projetos juntos, nos quais aprendi mais que ensinei.

A amiga Vânia Carneiro, pelos ensinamentos e discussões que foram fundamentais para o meu amadurecimento científico.

Aos amigos Emílio de Lucca e Ellen Polo do laboratório do prof. Dias por toda a disponibilidade de compartilhar seus conhecimentos comigo.

Aos amigos queridos Daniela Trivella, Marjorie Bruder e Júlio Pastre por todo carinho, atenção, discussões científicas e ensinamentos de vida.

Ao querido amigo Bruno Paz, pelos ensinamentos de química, de vida e pela grande amizade.

Ao amigo Ismael Raitz por todo carinho, amizade, atenção e companhia sempre.

Ao amigo Júlio Milan, pela amizade, carinho, companhia e ensinamentos de informática.

xi

Aos novos integrantes do grupo, Franco Della Felice, Henrique Magri e Airton Salles pela amizade e contribuições a este trabalho.

Aos amigos de longa data: Alice Souza, Ariane Schirm, Amanda Miranda, Fernanda Polo, Leandro Louback, Mariana Coppini, Nelilma Romeiro e Vanessa Guedes, sempre presentes embora estejamos tão longe.

Aos amigos dos grupos de pesquisa dos professores Carlos Roque, Fernando Coelho e Luiz Carlos Dias, sempre atenciosos e solícitos.

A técnica Walkyria, por ter tornado o desenvolvimento deste trabalho mais fácil.

A todos os funcionários do IQ. Em especial a funcionária Isabel da CPG, aos técnicos Ricardo (HPLC), Cláudia (UV, Espectropolarímetro) e Paula, Anderson, Sônia e Gustavo do RMN.

Ao professor Marcos Eberlin e aos seus alunos pela realização das análises de massas de alta resolução.

Finalmente, a todos que contribuíram direta e indiretamente para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço à FAPESP pela bolsa de estudos durante o meu doutorado. Vigência: 01 de agosto de 2010 a 31 de julho de 2014; processo: 10/08673-6.

Curriculum vitae

Identificação:

Nome: Carolina Martins Avila de Sant'Ana

Nome em citações bibliográficas: AVILA, Carolina Martins; Avila, C. M.

Formação Acadêmica/Titulação:

- 2010 2014 Doutorado em Ciências. Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, Brasil.
 Título: ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE FOSTRIECINA E SÍNTESE TOTAL E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DAS COIBACINAS A E B.
 Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli.
 Bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.
- 2008 2010 Mestrado em Ciências. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal. Instituto de Ciências Biomédicas, ICB, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil.

Título: ESTUDOS DE MODELAGEM MOLECULAR PARA O PLANEJAMENTO ESTRUTURAL DE NOVOS PROTÓTIPOS ANTIINFLAMATÓRIOS INIBIDORES DA IKK-β.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Manssour Fraga.

Co-orientador: Profa. Dra. Nelilma Correia Romeiro.

Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

 2004 - 2008 Bacharel em Farmácia. Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil.
 Bolsista de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Artigos Completos Publicados em Periódicos:

- Toneto Novaes, L. F.; Drekener, R. L.; Avila, C. M.; Pilli, R. A. Total Synthesis of Cryptomoscatones D1 and D2: Stereochemical Assignment of Cryptomoscatone D1. *Tetrahedron* 2014, 70, 6467-6473.
- Carneiro, V. M. T.; Avila, C. M.; Balunas, M. J.; Gerwick, W. H.; Pilli, R. A. Coibacins A and B: Total Synthesis and Stereochemical Revision. *J. Org. Chem.* 2014, 79, 630–642.
- Avila, C. M.; Lopes, A. B.; Gonçalves, A. S.; da Silva, L. L.; Romeiro, N. C.; Miranda, A. L. P.; Sant'Anna, C. M. R.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Structure-Based Design and Biological Profile of (*E*)-*N*-(4-Nitrobenzylidene)-2-Naphthohydrazide, a Novel Small Molecule Inhibitor of IκB Kinase-β. *Europ. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1245-1253.
- Menezes, C. M. S.; Avila, C. M.; Barreiro, E. J. A Theoretical Investigation on the Pleiotropic Effects of Statins as p38 MAP Kinase Ligands. *Lett. Drug Des. Disc.* 2010, 7, 546-550.
- Avila, C. M.; Romeiro, Nelilma C. Proteínas tirosinas quinases: Desafios do desenvolvimento de fármacos para a terapia do câncer. *Rev. Virtual Quím.* 2010, 2, 59-82.
- de Miranda, A. S.; Avila, C. M.; da Silva, F. C.; Lopes, R. O. Maraviroque: uma inovação terapêutica para o tratamento da AIDS. *Rev. Virtual Quím.* 2010, *2*, 130-139.
- Avila, C. M.; Romeiro, N. C.; Sant'Anna, C. M. R.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Structural Insights into IKKβ Inhibition by Natural Products Staurosporine and Quercetin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6907-6910.
- Avila, C. M.; Romeiro, N. C.; Sperandio da Silva, G. M.; Sant'Anna, C. M. R.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Development of New CoMFA and CoMSIA 3D-QSAR Models for Anti-Inflammatory Phthalimide-Containing TNFα Modulators. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, *14*, 6874-6885.

Apresentações em Congressos Científicos:

- Avila, C. M.; Carneiro, V. M. T.; Balunas, M.; Gerwick, W. H.; Pilli, R. A. Coibacins A and B: Total Synthesis, Stereochemical Revision and Structural Elucidation. *15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Campos do Jordão, **2013**.
- Avila, C. M.; Lopes, A. B.; da Silva, L. L.; Romeiro, N. C.; Miranda, A. L. P.; Sant'Anna, C. M. R.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Desenho Baseado na Estrutura do Receptor e Avaliação Farmacológica de LASSBio-1524: Um Novo Inibidor de IkB Quinase-β. 34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Florianópolis, **2011**.
- Avila, C. M.; Romeiro, N. C.; Sant'Anna, C. M. R.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Estudos de Modelagem Molecular e Planejamento Estrutural de Novos Protótipos Antiinflamatórios Moduladores da Proteína IKK-β. *IV Jornada do programa de pós-graduação em Farmacologia e Química Medicinal,* Instituto de Ciências Biomédicas, UFRJ, **2008**.

Resumo

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE FOSTRIECINA E SÍNTESE TOTAL E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DAS COIBACINAS A E B. No capítulo 1 estudou-se uma rota sintética inédita para a obtenção da fostriecina e seus análogos, a gual possui como etapa chave a adição aldólica 1,4-anti, mediada por enolato de boro, para instalar o centro estereogênico em C11. Neste contexto, foi avaliada a influência do substituinte em β nas reações aldólicas envolvendo enolatos de boro de metilcetonas guirais, que contêm em sua estrutura um centro estereogênico quaternário em C-8. Explorou-se seu escopo reacional, utilizando aldeídos que diferem entre si no que se refere aos aspectos estéreo e eletrônico. Obteve-se adutos com excelente diastereoseletividade (rd 1,4-anti versus 1,4-syn > 90:10). Esta metodologia foi aplicada na síntese do fragmento C5-C13 da fostriecina sendo obtido em 10 etapas e 8,4% de rendimento global a partir do (2E)-2-metil-2buten-1-ol, disponível comercialmente. Este fragmento foi utilizado por G. A. O'Doherty e colaboradores na síntese total mais recente da fostriecina, sendo preparado em 15 etapas a partir do (2E)-pent-2-en-4-in-1-ol (Org. Lett., 12, 3752, 2010).

No capítulo 2, foi desenvolvida uma rota sintética flexível utilizando-se uma abordagem modular que permitiu a preparação de quatro estereoisômeros do produto natural coibacina A a fim de determinar a configuração absoluta do produto natural. Esta rota sintética possui como etapas chave olefinações de Wittig e Julia e ciclopropanação assimétrica de Charette. Após comparação por HPLC, utilizando coluna guiral, dos tempos de retenção destes guatro estereoisômeros com uma amostra da coibacina A de origem natural, foi possível estabelecer inequivocamente configuração absoluta deste policetídeo como sendo 5R,16S,18S. A а estereoquímica do centro estereogênico em C-5 da lactona α - β insaturada, previamente assinalada como S, foi corrigida para R e a estereoquímica dos centros em C-16 e C-18 foi estabelecida como sendo S e S, respectivamente. Dessa forma concluímos a primeira síntese total do policetídeo insaturado coibacina A em 13 etapas (etapa linear mais longa) e 3,4% de rendimento global a partir do (S)-glicidol, obtido comercialmente. Adicionalmente, sintetizamos o isômero 5R,14S,16S da coibacina B em 13 etapas (etapa linear mais longa) e 5,7% de rendimento global.

xvii

Abstract

STUDIES TOWARD THE SYNTHESIS OF FOSTRIECIN ANALOGS AND TOTAL SYNTHESIS AND STRUCTURAL ELUCIDATION OF COIBACINS A AND B. In chapter 1, a new synthetic route for fostriecin and analogues was studied with the 1,4-*anti* boron-mediated aldol reaction as the key step in the formation of the stereogenic center at C11. In this context, the influence of the β -alkoxy substituent in the aldol reaction involving the boron enolate of the chiral methyl ketones with a quaternary stereogenic center at C-8 was evaluated. The reaction scope was explored by using aldehydes with different steric and electronic patterns. Products were obtained in excellent diastereoselectivity (*rd* 1,4-*anti versus* 1,4-*syn* > 90:10). This methodology was applied to the synthesis of C5-C13 fragment of fostriecin in 10 steps and 8.4% overall yield from commercially available (2*E*)-2-methyl-2-buten-1-ol. This intermediate was used by G. A. O'Doherty and co-workers in the most recent total synthesis of fostriecin and it was prepared in 15 steps from (2*E*)-pent-2-en-4-yn-1-ol (*Org. Lett.*, *12*, 3752, **2010**).

In chapter 2, a flexible synthetic route for four stereoisomers of the natural product coibacin A was developed based on a modular approach in order to establish the absolute configuration of this natural product. This synthetic strategy possesses as key steps the Wittig and Julia olefination reactions and Charette asymmetric cyclopropanation reaction. After comparison by chiral HPLC chromatography of the retention time of the four synthetic stereoisomers with a sample of coibacin A obtained from natural sources, the absolute configuration of the natural product was unequivocally established as 5R,16S,18S. The stereochemistry of the stereogenic center at C-5 of the α , β -unsaturated \overline{o} -lactone, that had been previously assigned as *S*, was corrected to *R* and the absolute configurations at C-16 and C-18 were assigned as *S* and *S*, respectively. Therefore, we accomplished the first total synthesis of the unsaturated polyketide coibacin A in 13 steps (longest linear sequence) and 3.4% overall yield from commercially available (*S*)-glycidol. Additionally, we synthesized the 5R,14*S*,16*S* isomer of coibacin B in 13 steps (longest linear sequence) and 5.7% overall yield.

xix

Lista de Abreviaturas
Lista de Tabelas xxix
Lista de Figuras xxxi
Lista de Esquemasxxxiii
1. Capítulo 1: Estudos Visando a Síntese de Análogos de Fostriecina1
1.1. Introdução2
1.2. O Produto Natural Fostriecina5
1.2.1. Biossíntese10
1.2.2. Atividade Biológica e Estudos de Relação Estrutura Atividade13
1.2.3. Sínteses Totais18
1.2.3.1. Síntese Total de Boger e Colaboradores
1.2.3.2. Síntese Total de Shibasaki e Colaboradores
1.2.3.3. Síntese Total de O'Doherty e Colaboradores
1.2.4. Estudos Prévios do Nosso Grupo de Pesquisas
1.3. Objetivos
1.4. Resultados e Discussão
1.4.1. 1ª Análise Retrossintética
1.4.2. 2ª Análise Retrossintética47
 1.4.2.1. Estudos da Indução Assimétrica 1,4-<i>anti</i> em Reações Aldólicas de Metilcetonas α-Alcoxi Terciárias48
1.4.2.2. Aplicação da Reação de Indução Aldólica 1,4- <i>anti</i> Utilizando Enolato de Boro na Síntese do Fragmento C5-C13 da Fostriecina (9) e Análogos (78-80)
1.5. Conclusões e Perspectivas85
2. Capítulo 2: Síntese Total e Elucidação Estrutural das Coibacinas A e B89

Sumário

2.1. Introdução90
2.2. Objetivos
2.3. Resultados e Discussão94
2.3.1. Análise Retrossintética para a Coibacina A94
2.3.1.1. Síntese do Fragmento C1-C6 dos Isômeros (5 <i>S</i> ,16 <i>S</i> ,18 <i>S</i>) e (5 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,18 <i>R</i>) da Coibacina A95
2.3.1.1. Síntese do Fragmento C7-C14 dos Isômeros (5S,16S,18S) e (5S,16R,18R) da Coibacina A98
2.3.1.1. Síntese do Fragmento C15-C19 dos Isômeros (5S,16S,18S) e (5S,16R,18R) da Coibacina A103
1.4.2.3. Síntese do Fragmento C-1/C-14 dos Isômeros (5 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,18 <i>R</i>) e (5 <i>S</i> ,16 <i>S</i> ,18 <i>S</i>) da Coibacina A
1.4.2.4. Etapas Finais da Síntese dos Isômeros (5 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,18 <i>R</i>) e (5 <i>S</i> ,16 <i>S</i> ,18 <i>S</i>) da Coibacina A111
2.3.2. Análise Retrossintética para o Isômero Correto da Coibacina B123
2.4. Conclusões126
3. Parte Experimental
3.1 Informações Gerais130
3.2 Procedimentos Experimentais Referentes ao Capítulo 1
3.2.1. Síntese da Metilcetona 115 132
3.2.2. Preparação da Dicicloexilcloroborana137
3.2.3. Obtenção dos Adutos Aldólicos Derivados da Reação entre a Metilcetona 115 e Aldeídos Aquirais138
3.2.4. Síntese dos Ésteres de Mosher 121 e 122 149
3.2.5. Síntese do (<i>R</i>)-(+)-1-Fenil-1,3-propanodiol (123)151
3.2.6. Síntese da Metilcetona (±)- 127 152

3.2.7. Obtenção dos Adutos Aldólicos Derivados da Reação entre a
Metilcetona (±)- 127 e Aldeídos Aquirais157
3.2.8. Síntese do Triol 131 162
3.2.9. Síntese da Metilcetona 136 163
3.2.10. Aplicação da Reação de Indução Aldólica 1,4-anti Utilizando Enolato
de Boro na Síntese do Fragmento C5-C13 da Fostriecina e Análogos168
3.3 Procedimentos Experimentais Referentes ao Capítulo 2179
3.2.1. Síntese do Aldeído (5S)- 20 179
3.2.2. Síntese do Aldeído (5 <i>R</i>)- 20 185
3.2.3. Síntese do Sal de Tri- <i>n</i> -butilfosfônio 171 188
3.2.4. Síntese das Sulfonas (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 173 , (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 173 e (±)- 173 192
3.2.5. Síntese do Aldeído (5 <i>S</i>)- 175 195
3.2.6. Síntese do Isômero (5 <i>S</i> ,16 <i>S</i> ,18 <i>S</i>)- 147 197
3.2.7. Síntese do Isômero (5 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,18 <i>R</i>)- 147 200
3.2.8. Síntese do Aldeído (5 <i>R</i>)- 175 202
3.2.9. Síntese do Isômero (5 <i>R</i> ,16 <i>S</i> ,18 <i>S</i>)- 147 (Coibacina A)203
3.2.10. Síntese do Isômero (5 <i>R</i> ,16 <i>R</i> ,18 <i>R</i>)- 147 205
3.2.11. Síntese do Sal de Tri- <i>n</i> -butilfosfônio 180
3.2.12. Síntese do Álcool (5 <i>R</i>)- 182 208
3.2.13. Síntese do Isômero (5 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>S</i>)- 148 (Coibacina B)210
4. Seção de Anexos215
4.1. Espectros de RMN e Cromatogramas216

Lista de Abreviaturas

(DHQ)₂PHAL: diéter da 1,4-ftalazinediil hidroquinina (DHQD)₂PHAL: diéter da 1,4-ftalazinediil hidroquinidina Ac: acetil AcOEt: acetado de etila **APCI:** atmospheric-pressure chemical ionization Ar: aril BAIB: (diacetóxi)iodobenzeno BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil BINOL: 1,1'-di-(2-naftol) Bn: benzil BT: benzotiazolil Bu: butila BuLi ou n-Buli: butillítio Bz: benzoil **CBS:** Corey-Bakshi-Shibata CCD: cromatografia em camada delgada **COSY:** correlation spectroscopy CSA: ácido-(±)-10-canforsulfônico Cy: cicloexil DA: diidroxilação assimétrica **DCM**: diclorometano DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona DIAD: diisopropil azodicarboxilato DIBAL-H: hidreto de diisobutilalumínio **DMAP:** 4-(*N*,*N*-dimetilamino)piridina DME: 1,2-dimetoxietano **DMF:** *N*,*N*-dimetilformamida DMP: periodinana de Dess-Martin **DMS:** dimetilsulfeto

DMSO: dimetilsulfóxido

ESI: *electrospray ionization*

Et: etila

Fos-PKS: fostriecina policetídeo sintase

Hex: hexil

HMBC: heteronuclear multiple bond correlation

HMDS: hexametildisilazano

HMPA: hexametilfosforamida

HPLC: high-performance liquid chromatography

HRMS: high-resolution mass spectrometry

HSQC: *heteronuclear single quantum coherence spectroscopy*

HWE: Horner–Wadsworth–Emmons

*i-*Bu: isobutil

i-Pr: isopropil

KHMDS: hexametildisilazida de potássio

LDA: diisopropilamida de lítio

LHMDS: hexametildisilazida de lítio

MS: molecular sieve (peneira molecular)

MTPA: α-metoxi-α-trifluormetilfenilacetil

NAD: nicotinamida-adenina-dinucleotídeo

NBSH: p-nitrobenzenosulfonilidrazida

NHMDS: hexametildisilazida de sódio

NMO: *N*-óxido de *N*-metilmorfolina

NOE e NOESY: nuclear Overhauser effect spectroscopy

PCC: clorocromato de piridínio

Ph: fenil

PK: proteína quinase

PKC: proteína quinase C

PKS: policetídeo sintases

PMB: *p*-metoxibenzil

PP: proteína fosfatase

PP2A: proteína fosfatase 2A

PP4: proteína fosfatase 4

PPTS: p-toluenomesulfonato de piridínio

PT: 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-il

PTP: proteína tirosina fosfatase

PTSA: ácido p-toluenosulfônico

Py: piridina

RMN: ressonância magnética nuclear

ROESY: rotating-frame nuclear Overhauser effect correlation spectroscopy

t.a. temperatura ambiente

TBAF: fluoreto de tetra-*n*-butilamônio

TBDPS: terc-butildifenilsilil

TBS: terc-butildimetilsilil

t-Bu: terc-butil

TES: trietilsilil

TFA: ácido trifluoroacético

TfO: trifluormetanosulfonato

TfOH: ácido trifluormetanosulfônico

THF: tetraidrofurano

TMS: trimetilsilil

TOF: *time-of-flight mass spectrometry*

Lista de Tabelas

Tabela 1. Reações aldólicas entre o enolato de boro da metilcetona 115 e aldeídos
aquirais60
Tabela 2. Reações aldólicas entre o enolato de lítio da metilcetona 115 e aldeídos
aquirais
Tabela 3 . Diferenças dos deslocamentos químicos no RMN de ¹ H de 121 e 122 .65
Tabela 4. Reações aldólicas entre o enolato de boro da metilcetona (±)-127 e
aldeídos aquirais70
Tabela 5. Avaliação das atividades leishmanicida, citotóxica e inibição da produção
de NO das coibacinas A-D (147-150)92
Tabela 6 . Estudos de dessimetrização do 1,4-butanodiol (157).101
Tabela 7. Reação de Julia modificada envolvendo a sulfona racêmica (±)-173 e o
aldeído (5S)- 175 115
Tabela 8. Deslocamentos químicos de ¹ H e ¹³ C para a Coibacina A (147) natural e
sintética122
Tabela 9. Deslocamentos químicos de ¹ H e ¹³ C para a Coibacina B (148) natural e
sintética128

Lista de Figuras

Figura 1. Exemplo de produtos naturais bioativos e derivados sintéticos4
Figura 2. Estrutura química da fostriecina
Figura 3. Conformação adotada pelos acetonídeos <i>trans</i> (A) e <i>cis</i> (B)9
Figura 4. Elucidação do conjunto de genes biossintéticos e mecanismo de
modificação post-PKS da fostriecina no Streptomyces pulveraceus11
Figura 5. Fases do ciclo celular15
Figura 6. Sítios farmacofóricos da fostriecina (9)
Figura 7. Resumo das estratégias utilizadas na síntese total da fostriecina (9)20
Figura 8. Número de etapas (A) e rendimentos globais (B) obtidos nas sínteses
totais da fostriecina (9)21
Figura 9. Análogos simplificados da fostriecina preparados por Castro32
Figura 10. Estrutura dos análogos de fostriecina propostos neste projeto
Figura 11. Estrutura dos ligantes quirais (DHQ) ₂ PHAL (92) e (DHQD) ₂ PHAL (93)
Figura 12. Modelo estereoquímico empírico proposto por Sharpless (A). Predição
da configuração absoluta do produto 94 (B)45
Figura 13. Estados de transição para explicação da indução remota observada.
Adaptado de Burch e colaboradores56
Figura 14. Metodologia de Mosher usando ésteres MTPA para a determinação da
estereoquímica absoluta de álcoois. Adaptado de Seco e colaboradores63
Figura 15. Estado de transição para explicação da indução remota observada neste
trabalho
Figura 16. Estados de transição propostos por Burch e colaboradores
Figura 17. Estrutura dos metabólitos secundários de cianobactéria marinha:
coibacinas A-D (147-150), curacina A (151) e jamaicamida A (152)91
Figura 18. Foto da cianobactéria cf. Oscillatoria sp91
Figura 19. Conformação proposta para o intermediário tetra-coordenado de boro
Figura 20. Espectros de RMN de ¹³ C dos isômeros (5S,16S,18S)-147 (A) e
(5 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,18 <i>R</i>)- 147 (B)118

Figura 21. Rotação óptica específica dos quatro isômeros da coibacina A (147)
Figura 22. Cromatogramas da mistura dos quatro isômeros da coibacina A (A) e co-
injeção dos quatro isômeros com uma amostra do produto natural (B)120
Figura 23. Curvas de CD dos isômeros (5S,16R,18R)-147 (vermelha) e do seu
enantiômero (5 <i>R</i> ,16 <i>S</i> ,18 <i>S</i>)- 147 = Coibacina A (azul)121
Figura 24. Curvas de CD do isômero (5R,16S,18S)-147 = Coibacina A (azul) e
(5 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>S</i>)- 148 = Coibacina B (verde)126

Lista de Esquemas

Esquema 1. Produtos de degradação química da fostriecina	7
Esquema 2. Síntese do fosfato cíclico 15	8
Esquema 3. Síntese do acetonídeo 1,3	9
Esquema 4. Degradação química da fostriecina (9) realizada por Boger	е
colaboradores1	0
Esquema 5. Estratégia sintética explorada pelo grupo de Boger2	2
Esquema 6. Preparação do fragmento C1-C62	3
Esquema 7. Preparação do fragmento C7-C182	3
Esquema 8. Etapas finais da síntese de Boger2	4
Esquema 9. Estratégia sintética explorada pelo grupo de Shibasaki2	5
Esquema 10. Síntese total de Shibasaki e colaboradores2	7
Esquema 11. Utilização da reação aldólica na síntese formal da fostriecin	а
realizada por Trost e colaboradores2	8
Esquema 12. Estratégia sintética utilizada por O'Doherty e colaboradores2	9
Esquema 13. Síntese do fragmento C5-C133	0
Esquema 14. Finalização da síntese de O'Doherty e colaboradores	1
Esquema 15. Rota explorada por Castro para a preparação dos análogos d	е
fostriecina3	2
Esquema 16. Preparação da metilcetona 72 em sua forma enantiopura3	3
Esquema 17. Síntese dos análogos simplificados da fostriecina	3
Esquema 18. Primeira proposta sintética para a preparação dos análogos 78-8	0
	5
Esquema 19. Mecanismo proposto para a reação HWE3	6
Esquema 20. Síntese do aldeído 75	7
Esquema 21. Alilação assimétrica do sorbaldeído (88) realizada por Campagne	е
colaboradores	8
Esquema 22. Propostas mecanísticas para a alilação de Yamamoto	9
Esquema 23. Obtenção do álcool 764	0
Esquema 24. Mecanismo proposto para a reação de metátese de olefinas4	1
Esquema 25. Obtenção da diidropiranona 914	2

Esquema 26. Os dois ciclos catalíticos da diidroxilação usando NMO como
cooxidante43
Esquema 27. Ciclo catalítico da DA de Sharpless usando $K_3Fe(CN)_6$ como
cooxidante44
Esquema 28. Síntese do diol 9446
Esquema 29. Segunda proposta sintética para a preparação dos análogos 78-80
Esquema 30. Reação aldólica clássica e com enolatos pré-formados49
Esquema 31. Estados de transição de Zimmerman-Traxler50
Esquema 32. Reações aldólicas aplicadas na síntese da (+)-dolastatina 19 (105)
por Paterson e colaboradores
Esquema 33. Esquema geral dos estudos realizados por Burch e colaboradores
Esquema 34. Exemplo de adição aldólica entre metilcetonas contendo substituinte
α-alcoxi terciário e aldeídos aquirais56
Esquema 35. Síntese do éter benzílico 112
Esquema 36. Síntese dos dióis 113 e (±)-11358
Esquema 37. Síntese da metilcetona 115
Esquema 38. Síntese dos ésteres de MTPA 121 e 12264
Esquema 39. Preparação do álcool comercial 123
Esquema 40. Síntese da metilcetona (±)-12769
Esquema 41. Preparação do triol 13171
Esquema 42. Obtenção da mistura dos trióis 131 e 13271
Esquema 43. Resumo da segunda proposta retrossintética73
Esquema 44. Síntese da metilcetona 136
Esquema 45. Síntese do aduto aldólico 138
Esquema 46. Racionalização simples para a escolha da oxazaborolidina para a
reação de CBS75
Esquema 47. Mecanismo proposto para a redução de cetonas de Corey-Bakshi-
Shibata76
Esquema 48. Síntese do composto 13977

Esquema 49. Tentativa de síntese do composto 140 por redução de CBS77
Esquema 50. Síntese dos dióis 1,3- <i>anti</i> (141) e 1,3- <i>syn</i> (142)78
Esquema 51. Estados de transição para a redução de Evans-Saksena78
Esquema 52. Modelo de Rychnovsky para determinação da estereoquímica relativa
de dióis 1,380
Esquema 53. Determinação da estereoquímica relativa dos dióis 141 e 14281
Esquema 54. Síntese do composto 14082
Esquema 55. Síntese do álcool 146
Esquema 56. Tentativas de síntese do fragmento 56 por processos one-pot84
Esquema 57. Síntese do fragmento C5-C13 5684
Esquema 58. Proposta para a finalização da síntese dos análogos de fostriecin 87
Esquema 59. Plano sintético para a obtenção dos isômeros da coibacina A (147)
Esquema 60. Síntese do álcool (S)-16096
Esquema 61. Procedimento utilizado por Crimmins e colaboradores
Esquema 62. Preparação da diidropiranona (S)-26
Esquema 63. Finalização da síntese do fragmento C1-C6 (5S)-2098
Esquema 64. Tentativas de preparação do diéster 164 em uma única etapa100
Esquema 65. Síntese do diéster 164101
Esquema 66. Obtenção do álcool protegido 168102
Esquema 67. Preparação do sal de tri- <i>n</i> -butilfosfônio 171102
Esquema 68. Mecanismo da reação de Simmons-Smith103
Esquema 69. Mecanismo proposto para a Ciclopropanação Assimétrica de
Charette105
Esquema 70. Preparação da sulfona (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-173
Esquema 71. Mecanismo geral para a reação de Wittig108
Esquema 72. Obtenção do fragmento C-1/C-14 dos isômeros (5S,16R,18R)- e
(5S,16S,18S)- 147 111
Esquema 73. Reação de Julia clássica
Esquema 74. Mecanismo proposto para a Reação de Julia modificada com BT-
sulfonas113

Esquema 75. Etapas finas da síntese dos isômeros da coibacina (5S,163	S,18S)- e
(5 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,18 <i>R</i>)- 147	117
Esquema 76. Plano sintético para a preparação do isômero correto da coi	bacina B
(148)	123
Esquema 77. Síntese do fragmento C7-C12 da coibacina B (148)	124
Esquema 78. Síntese do fragmento C1-C12 da coibacina B (148)	124
Esquema 79. Síntese total do (5R,14S,16S)-148 (coibacina B)	125
1. Capítulo 1: Estudos Visando a Síntese de Análogos de Fostriecina

1.1. Introdução

Os produtos naturais têm desempenhado um papel fundamental no desenvolvimento intelectual e experimental da síntese orgânica. Segundo o prof. S. J. Danishefsky, "... *it would be hard to imagine how what we call organic chemistry would have developed without exciting inputs from small molecules natural products.*" ¹ Sintetizar substâncias complexas partindo de blocos químicos de construção simples; construir novas ligações, cadeias laterais, anéis, em ambientes estéreo e eletrônicos diversificados em uma estrutura com precisão geométrica previamente determinada pela natureza, requer não apenas a compreensão do comportamento químico, mas a capacidade de atingir a estrutura alvo de forma rápida e eficiente. ^{1,2}

A síntese total de produtos naturais tem um valor prático imenso, por descobrir novas reatividades químicas, testar o poder dos métodos sintéticos existentes, gerar novas reações e metodologias e fornecer estruturas biologicamente ativas.³

Os produtos naturais têm desempenhado tradicionalmente um papel importante no desenvolvimento de medicamentos. Embora a utilização de produtos naturais *in natura* como insumos farmacêuticos tenha diminuído nos últimos anos, a grande diversidade estrutural presente nestes compostos os torna excelentes fontes de inspiração para o desenvolvimento de derivados.^{4,5}

De fato, há um número significativo de produtos naturais e derivados em ensaios clínicos e sendo aprovados para uso terapêutico.⁶ M. S. Butler e colaboradores reportaram em sua revisão mais recente^{6a} um total de 25 produtos

⁵ Para revisões recentes sobre a importância da síntese total de produtos naturais na descoberta de fármacos: a) Szychowski, J.; Truchon, J.-F.; Bennani, Y. L. *J. Med. Chem.* **2014**. b) Hong, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10204-10212.

¹ Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. J. Org. Chem. 2006, 71, 8329-8351.

² Shenvi, R. A.; O'Malley, D. P.; Baran, P. S. Acc. Chem. Res. **2009**, *42*, 530-541.

³ Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 11929-11936.

⁴ Costa, P. R. R. *Rev. Virtual Quím.* **2009**, *1*, 58-66.

⁶ a) Butler, M. S.; Robertson, A. A. B.; Cooper, M. A. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1612-1661. b) Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 475-516. c) Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 162-195.

naturais e derivados aprovados para comercialização no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2013. Dentre estes, 5 são classificados como produtos naturais, 10 como produtos naturais semi-sintéticos e 10 como substâncias derivadas de produtos naturais sendo 2 delas produtos naturais conjugados a anticorpos.

Destacam-se ainda alguns fármacos derivados de produtos naturais complexos que foram obtidos por síntese total. A estrutura desses compostos e dos produtos naturais que inspiraram o seu planejamento estão ilustradas na **Figura 1**.

O fármaco antimalarial arterolane $(2)^7$ (SynriamTM), aprovado em 2011, é um trioxolano sintético inspirado no farmacóforo peróxido presente na estrutura da artemisinina (1). Foi o primeiro ozonídeo sintético a ser avaliado clinicamente sendo produzido em 4 etapas a partir da 2-adamantanona, disponível comercialmente.

Outro exemplo interessante é o fármaco fingolimod (**4**)⁸ (Gylenia®), aprovado em 2010 para o tratamento da esclerose múltipla. Este composto foi inspirado no produto natural miriocina (**3**), um metabólito de fungos.

O composto eravaciclina ($\mathbf{6}$)⁹ (TP-434) é um antibacteriano derivado da tetraciclina ($\mathbf{5}$) em fase III dos ensaios clínicos.¹⁰ Trata-se da primeira fluorociclina totalmente sintética em desenvolvimento clínico.

Recentemente, Myers e colaboradores¹¹ desenvolveram uma síntese total para esta classe de antibióticos. A rota sintética desenvolvida pelos autores

⁷ a) Vennerstrom, J. L.; Arbe-Barnes, S.; Brun, R.; Charman, S. A.; Chiu, F. C. K.; Chollet, J.; Dong, Y.; Dorn, A.; Hunziker, D.; Matile, H.; McIntosh, K.; Padmanilayam, M.; Santo Tomas, J.; Scheurer, C.; Scorneaux, B.; Tang, Y.; Urwyler, H.; Wittlin, S.; Charman, W. N. *Nature* **2004**, *430*, 900-904. b) Zhang, Y.-K.; Ge, M.; Plattner, J. J. *Org. Prep. Proc. Int.* **2012**, *44*, 340-374.

⁸ a) Chiba, K.; Adachi, K. *Future Med. Chem.* **2012**, *4*, 771-781. b) Brinkmann, V.; Billich, A.; Baumruker, T.; Heining, P.; Schmouder, R.; Francis, G.; Aradhye, S.; Burtin, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 883-897.

⁹ a) Xiao, X.-Y.; Hunt, D. K.; Zhou, J.; Clark, R. B.; Dunwoody, N.; Fyfe, C.; Grossman, T. H.; O'Brien, W. J.; Plamondon, L.; Rönn, M.; Sun, C.; Zhang, W.-Y.; Sutcliffe, J. A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 597-605. b) Sutcliffe, J. A.; O'Brien, W.; Fyfe, C.; Grossman, T. H. Antimicrob. Agents Chemother. **2013**, *57*, 5548-5558.

¹⁰ a) Efficacy and Safety Study of Eravacycline Compared With Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01844856. Acesso em 01/10/2014.

¹¹ a) Charest, M. G.; Lerner, C. D.; Brubaker, J. D.; Siegel, D. R.; Myers, A. G. *Science* **2005**, *308*, 395-398. b) Sun, C.; Wang, Q.; Brubaker, J. D.; Wright, P. M.; Lerner, C. D.; Noson, K.; Charest, M.; Siegel, D. R.; Wang, Y.-M.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17913-17927.

possibilita introduzir novos substituintes, assim como incorporar heterociclos. As sínteses totais reportadas pelo grupo de pesquisas de Myers foram exploradas pela companhia farmacêutica Tetraphase na síntese total da eravaciclina (**6**).¹²



Figura 1. Exemplo de produtos naturais bioativos e seus derivados sintéticos.

Dentre os fármacos citados, o antitumoral eribulina (8) (Halaven®), aprovado em 2010 para o tratamento do câncer de mama, recebe destaque por ser a substância comercializada de estrutura mais complexa (não peptídica) obtida

¹² Ronn, M.; Zhu, Z.; Hogan, P. C.; Zhang, W.-Y.; Niu, J.; Katz, C. E.; Dunwoody, N.; Gilicky, O.; Deng, Y.; Hunt, D. K.; He, M.; Chen, C.-L.; Sun, C.; Clark, R. B.; Xiao, X.-Y. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 838-845.

completamente por síntese.^{13,14} Este derivado é um análogo simplificado da halichondrina B (**7**), um inibidor de tubulina obtido de esponja marinha. O grupo de pesquisas de Yoshito Kishi, motivado pela possibilidade de aplicar a reação de Nozaki-Hiyama-Kishi, dedicou-se a sintetizar a halichondrina B (**7**), tendo concluído a sua síntese total em 1992.¹⁵ A companhia farmacêutica Eisai patenteou o método de Kishi e sintetizou vários análogos.¹⁶ A eribulina (**8**), análogo que preserva a subunidade macrocíclica presente na halichondrina B (**7**), se mostrou mais potente que o produto natural. A síntese total da helichondrina B (**7**) por Kishi e colaboradores¹⁵ forneceu bases para as modificações estruturais realizadas pelos cientistas da Eisai, transformando o complexo poliéter-macrolactona em uma cetona macrocíclica estruturalmente simplificada que mantêm a atividade biológica do produto natural original.

1.2. O Produto Natural Fostriecina

Fostriecina (CI-920, **9**, **Figura 2**) é um monoéster de fosfato isolado de *Streptomyces pulveraceous* (subsp. *fostreus* ATCC 31906) de amostras de solo brasileiro, por pesquisadores da companhia farmacêutica Warner-Lambert/Parke-Davis. Esta companhia estava inserida em um programa de triagem de produtos naturais com atividade antitumoral financiado pelo Instituto Nacional do Câncer americano.¹⁷ Inicialmente, o composto **9** era produzido pelo organismo em pequenas quantidades (~30 μ g/mL), porém otimizações no processo de fermentação levaram a rendimentos de 350 a 450 μ g/mL.¹⁷

¹³ Ledford, H. *Nature News* **2010**, *468*, 608-609.

¹⁴ Para síntese em larga escala da eribulina: Yu, M. J.; Zheng, W.; Seletsky, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1158.

¹⁵ Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162-3164.

¹⁶ Para descoberta da eribulina e estudos de relação estrutura-atividade: MelvinJ Yu; BruceA Littlefield; Yoshito Kishi. Discovery of E7389, a Fully Synthetic Macrocyclic Ketone Analog of Halichondrin B. In *Anticancer Agents from Natural Products*; CRC Press, 2005.

¹⁷ a) Tunac, J. B.; Graham, B. D.; Dobson, W. E. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1595-1600. b) Stampwala, S. S.; Bunge, R. H.; Hurley, T. R.; Willmer, N. E.; Brankiewicz, A. J.; Steinman, C. E.; Smitka, T. A.; French, J. C. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1601-1605.

Este produto natural possui alta complexidade estrutural conferida por seu sistema triênico conjugado, a estereotríade C₈-C₁₁ que contêm um centro estereogênico quaternário e um monoéster de fosfato, uma dupla ligação isolada em C-6 e uma γ -lactona α , β -insaturada com um centro estereogênico em C-5.



Figura 2. Estrutura química da fostriecina.

A estrutura química de **9** foi proposta em 1985 por Hokanson e French através da combinação de técnicas de RMN, espectrometria de massas e degradação química.¹⁸

O espectro de infravermelho mostrou uma banda intensa em 1720 cm⁻¹, indicando a presença de uma lactona α , β -insaturada. Os autores também observaram no espectro de RMN de ¹H, acoplamento entre os hidrogênios olefínicos endocíclicos (H-2, δ 6,01; H-3, δ 7,09) com hidrogênios metilênicos não equivalente (H-4 e H-4', δ 2,51 e 2,62). Estes por sua vez, acoplam com o hidrogênio metínico adjacente (H-5, δ 5,10). Adicionalmente, observou-se acoplamento entre o H-5 e hidrogênios olefínicos (H-6 e H-7, δ 5,86-5,98). Foram feitas comparações dos dados reportados acima com os descritos na literatura para outras 5,6-diidropiran-2-onas de origem natural o que levou a proposta de uma lactona substutuída em C-5 por uma cadeia lateral insaturada.

A configuração do sistema triênico foi estabelecida como *Z*,*Z*,*E*, baseandose nas constantes de acoplamento características de duplas ligações com configuração relativa *Z e E*, como por exemplo os prótons H-14, δ 6,34 (t, *J*_{vic} = *J*_{cis} = 10-11 Hz) e H-16, δ 6,86 (ddd; *J*_{trans} = 15 Hz; *J*_{vic} = 11 Hz, *J* = 1 Hz).

A obtenção de alguns produtos de degradação química foi fundamental na determinação estrutural da fostriecina (9) (**Esquema 1**). O produto de hidrólise da

¹⁸ Hokanson, G. C.; French, J. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 462-466.

lactona ao carboxilato correspondente **10**, confirmou a presença da diidropiran-2ona. Com o objetivo de confirmar o esqueleto carbônico de **10**, este foi convertido no derivado **11**, através da utilização do método de Cope.¹⁹



Esquema 1. Produtos de degradação química da fostriecina. Reagentes utilizados: a) NaOH; b) H₂, PtO₂; c) P, HI; (d) LiAlH₄; e) H₂, PtO₂; f) fosfatase alcalina; (g) NalO₄.¹⁸

O tratamento da fostriecina (**9**) com fosfatase alcalina forneceu o produto **12** que foi submetido a clivagem oxidativa mediada por NalO₄ para fornecer a lactona **13** e o aldeído **14**. Síntese enantioseletiva da (5*R*)-ceto lactona **13** permitiu a comparação da rotação óptica específica entre os compostos sintético com o obtido por degradação química, elucidando assim a estereoquímica absoluta do centro estereogênico em C-5.

¹⁹ a) Cope, A. C.; Axen, U.; Burrows, E. P.; Weinlich, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4228–4235. b) Cope, A. C.; Burrows, E. P.; Derieg, M. E.; Moon, S.; Wirth, W.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5452-5460. c) Cope, A. C.; Bly, R. K.; Burrows, E. P.; Ceder, O. J.; Ciganek, E.; Gillis, B. T.; Frederick Porter, R.; Johnson, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2170-2178.

O aldeído **14**, por sua vez, não se mostrou estável para caracterização completa. Entretanto, a análise dos espectros de massa permitiu que os autores confirmassem a estrutura química da cadeia principal de **9**.

Apesar dos esforços que foram feitos em 1985 por Hokanson e French na determinação estrutural deste policetídeo, as configurações absoluta e relativa dos centros estereogênicos em C-8, C-9 e C-11 permaneceram indeterminadas. Somente em 1997, Dale Boger e colaboradores reportaram a elucidação estrutural completa de **9** como sendo *5R*,*8R*,*9R*,*11R*. Para isso, os autores realizaram experimentos de derivatização química, degradação química e análise comparativa (HPLC quiral) utilizando amostra de fostriecina obtida de fontes naturais.²⁰

Inicialmente o grupo de Boger preparou o fosfato cíclico **15** para determinação da estereoquímica relativa entre C-8 e C-9 (**Esquema 2**). Após a análise do espectro de RMN 2D ¹H-¹H-ROESY, observou-se NOE entre H_{6,7} (\overline{o} 5,93-6,00) e H-9 (\overline{o} 4,34), assim como entre C8-CH₃ (\overline{o} 1,40) e H-10, estabelecendo a relação *cis* entre C8-C9.



Esquema 2. Síntese do fosfato cíclico **15**.²⁰

A estereoquímica relativa entre C-9 e C-11 foi determinada através da conversão do diol 1,3 presente em **12** no acetonídeo correspondente **16** para posterior aplicação do método de Rychnovsky (**Esquema 3**).²¹ Este método será mais bem discutido à frente. A formação do anel de 6 membros preferencialmente ao de 5 membros foi controlada pela utilização de tempos curtos de reação (10-15 min.).

²⁰ Boger, D. L.; Hikota, M.; Lewis, B. M. J. Org. Chem. **1997**, 62, 1748-1753.

 ²¹ a) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099-7100. b)
Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945–948. c)
Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511-3515.



Esquema 3. Síntese do acetonídeo 1,3.

Os grupos metilas do acetonídeo **16** apresentam deslocamentos químicos semelhantes no espectro de ¹³C (δ 24,49 e 24,89) caracterizando acetonídeo *trans*. Adicionalmente, os autores observaram acoplamentos dipolares no espectro de RMN 2D ¹H-¹H-NOESY entre o grupo metila do acetonídeo (δ 1,35) e H-9 (3,72) e entre o outro grupo metila (δ 1,39) e H-11 (δ 4,73) (**Figura 3, A**). Estes resultados estão de acordo com acetonídeos derivados de dióis 1,3-*anti* que adotam a conformação bote torcido. Em contrapartida, se tratando de um acetonídeo *cis*, era esperado observar acoplamento entre H-9 e H-11 e entre o grupo metila do acetonídeo em axial com ambos H-9 e H-11 (**Figura 3, B**). Esses acoplamentos dipolares não foram observados no espectro de RMN 2D ¹H-¹H-NOESY.





A fim de elucidar inequivocamente a estereoquímica absoluta do centro estereogênico em C-11, os autores realizaram a degradação química da fostriecina desfosforilada (12) para fornecer o tribenzoato 18 (Esquema 4). Comparação do tempo de retenção por HPLC, utilizando coluna quiral, da amostra obtida por degradação química com os isômeros (R)-18 e (S)-18, levaram a elucidação da configuração absoluta no C-11. Este resultado, combinado com a atribuição da configuração relativa, levaram a elucidação estrutural completa da fostriecina.



Esquema 4. Degradação química da fostriecina (**9**) realizada por Boger e colaboradores.²⁰

1.2.1. Biossíntese

Recentemente, Rongguo Qiu, Li Tang e colaboradores, reportaram estudos de elucidação da via biossintética da fostriecina (**9**) através da clonagem e sequenciamento dos genes biossintéticos. Os autores também realizaram análises comparativas das sequências de genes clonados com os presentes em biblioteca genômica de *S. pulveraceus* ATCC 31906. Além de realizar ensaios *in vitro* de atividade enzimática e caracterização de compostos produzidos por genes inativados (genes *knockout*).²²

No conjunto de genes *fos* foram identificados um total de 21 fases de leitura aberta (ORFs, do inglês *open reading frames*) que codificam seis policetídeo sintases (PKS) modulares (FosA-F) e sete enzimas funcionalizadoras (*tailoring enzymes*); incluindo três citocromo P450 (FosG, FosJ e FosK), uma homoserina quinase (FosH), uma proteína transportadora (FosI), uma hidrolase (FosL), e uma epimerase/desidratase dependente de NAD (FosM).

 ²² a) Kong, R.; Liu, X.; Su, C.; Ma, C.; Qiu, R.; Tang, L. *Chem. Biol.* 2013, 20, 45-54. b) Liu, X.; Kong, R.; Niu, M.; Qiu, R.; Tang, L. *J. Nat. Prod.* 2013, 76, 524-529.



Figura 4. Elucidação do conjunto de genes biossintéticos e mecanismo de modificação post-PKS da fostriecina no *Streptomyces pulveraceus*. ACP, proteína carreadora de acila; AT, aciltransferase; DH, desidratase; ER, enoilredutase; KR, cetorredutase; KS, cetosintase; TE, tioesterase. Reprinted from Chemistry & Biology, *20*, 1, Kong, R.; Liu, X.; Su, C.; Ma, C.; Qiu, R.; Tang, L. Elucidation of the Biosynthetic Gene Cluster and the Post-PKS Modification Mechanism for Fostriecin in Streptomyces pulveraceus, 45–54. Copyright (2014), with permission from Elsevier.

Os módulos das PKSs do tipo I atuam sucessivamente no alongamento da cadeia policetídica. Cada módulo contém os domínios proteína carreadora de acila (APC), cetosintase (KS; catalisa a formação da ligação C-C) e aciltransferase (AT;

transfere uma acil Co-A para o ACP formando o acil-ACP). Dessa forma, ocorre a extensão da cadeia linear em 2 átomos de carbono.²³

Os módulos também podem ter domínios cetorredutase (KR), desidratase (DH) ou enoilredutase (ER). ACP também transfere o intermediário policetídico totalmente processado para o KS, para a extensão da cadeia, ou para a tioesterase (TE) para a liberação através de hidrólise ou ciclização.

Os autores propuseram, inicialmente, que a dupla ligação *cis* entre C-2/C-3 da lactona α , β -insaturada poderia vir de uma reação de redução de cetona seguida de desidratação, porém o domínio DH não foi encontrado no último módulo.

O isolamento e a caracterização de análogos que contém em sua estrutura um éster malônico (*e.g.* **19**, **Figura 4**), de cepas mutantes de Δ *fosK* e Δ *fosM*, sugere que todas as etapas de funcionalização post-PKS ocorrem com a cadeia policetídica contendo um éster malônico ligado na posição C-3. Assim, a lactona seria formada na última etapa da biossíntese da fostriecina (**9**), por eliminação descarboxilativa, mediada por FosM (epimerase/desidratase dependente de NAD).^{22b}

Outras etapas de funcionalizações post-PKS incluem a oxidação nas posições C-8 e C-18 e a fosforilação da hidroxila em C-9. Uma citocromo P450 monooxigenase (FosK) é responsável pela oxidação em C-18. Já a oxidação em C-8 é mediada por uma FosJ (citocromo P450) e a fosforiladação na posição C-9 por FosH (homoserina quinase).

Adicionalmente, os autores propuseram que inicialmente ocorre a funcionalização em C-8, seguida da fosforilação na posição C-9. A hidroxilação em C-18 seria a penúltima etapa e a última seria a eliminação do malonato originando a dupla ligação em C-2/C-3 da diidropiranona.

²³ a) Katz, L. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2557-2576. b) Dutta, S.; Whicher, J. R.; Hansen, D. A.; Hale, W. A.; Chemler, J. A.; Congdon, G. R.; Narayan, A. R. H.; Håkansson, K.; Sherman, D. H.; Smith, J. L.; Skiniotis, G. *Nature* **2014**, *510*, 512-517.

1.2.2. Atividade Biológica e Estudos de Relação Estrutura Atividade

A atividade antitumoral da fostriecina (**9**) tem sido extensivamente avaliada desde o seu isolamento.¹⁷ A fostriecina (**9**) possui atividade antiproliferativa *in vitro* em diversos tipos de linhagens cancerígenas como a de leucemia (L1219, $IC_{50} = 0.46 \mu M$), de pulmão, de mama e de ovário e exibe atividade antitumoral *in vivo*.^{24,25}

O Instituto Nacional do Câncer americano financiou os ensaios clínicos de **9**, com o objetivo de avaliar o seu potencial como agente antitumoral em humanos. Embora limitados, os dados obtidos nos ensaios clínicos de fase I indicaram que os níveis plasmáticos de fostriecina (**9**) associado com a atividade antitumoral em animais podem ser alcançados em seres humanos. Infelizmente, os ensaios clínicos foram descontinuados devido às incertezas quanto a pureza e a estabilidade química desse produto natural, resultando em dificuldades associadas a estabilidade da formulação do medicamento.²⁶

O seu mecanismo de ação antitumoral ainda não está completamente esclarecido. O alvo principal sugerido inicialmente foi a DNA topoisomerase II (IC_{50} = 40 μ M), porém essa hipótese foi descartada devido ao valor alto de IC_{50} encontrado.

A sua atividade antitumoral tem sido correlacionada, principalmente a inibição das proteínas Serina/Treonina Fosfatases 1 (PP1), 2A (PP2A) e 4 (PP4) ($IC_{50} = 45 \mu M$, 1,5 nM, e 3 nM, respectivamente). É importante ressaltar que fostriecina (**9**) é um dos inibidores de proteína fosfatase mais seletivos dentre os

²⁴ a) Jackson, R. C.; Fry, D. W.; Boritzki, T. J.; Roberts, B. J.; Hook, K. E.; Leopold, W. R. *Adv. Enzyme Regul.* **1985**, *23*, 193-215. b) Leopold, W. R.; Shillis, J. L.; Mertus, A. E.; Nelson, J. M.; Roberts, B. J.; Jackson, R. C. *Cancer Res* **1984**, *44*, 1928-1932.

²⁵ Lewy, D. S.; Gauss, C.-M.; Soenen, D. R.; Boger, D. L. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2005–2032.

²⁶ Lê, L. H.; Erlichman, C.; Pillon, L.; Thiessen, J. J.; Day, A.; Wainman, N.; Eisenhauer, E. A.; Moore, M. J. *Invest. New Drugs* **2004**, *22*, 159-167.

conhecidos, sendo cerca de 10⁴ vezes mais potente para PP2A/PP4 versus PP1.^{27,28}

Muitas células eucarióticas têm a sua função regulada pelo controle preciso dos níveis de proteínas fosforiladas envolvidas nos processos de transdução de sinal. A fosforilação de uma proteína pode criar um novo sítio de reconhecimento para interações proteína-proteína, controlar a estabilidade proteica e, o mais importante, pode regular a atividade enzimática.²⁹ A atividade de todas as fosfoproteínas são controladas por um balanço entre a ação de proteínas quinases (PKs) e proteínas fosfatases (PPs). Dessa forma, a falha na função da atividade fosfatase está associada ao desenvolvimento de doenças como diabetes, obesidade, câncer, doenças neurodegenerativas e auto-imunes.⁷

As PPs são definidas por sua habilidade em catalisar a hidrólise de grupos fosfato. Essas proteínas constituem uma larga classe de enzimas que são divididas em duas grandes famílias: serina/treonina fosfatases e tirosina fosfatases. A elucidação estrutural das PPs permitiu o maior entendimento dos mecanismos de regulação desempenhados por essas enzimas.^{27,29}

A PP2A é uma das principais serino/treonino fosfatases que mantêm a homeostase celular.³⁰ Embora PP2A e PP4 apresentem 65% de homologia estrutural, suas funções são independentes. A inibição das duas enzimas por fostriecina (**9**) implica na regulação do ciclo celular, porém o papel da PP4 é menos conhecido que o da PP2A.

Há dois mecanismos propostos para explicar como a inibição da PP2A por fostriecina (**9**) influencia no processo de mitose na célula tumoral. Um primeiro mecanismo sugere que o produto natural induza a mitose prematura que pode levar a sequências de DNA danificadas ou incompletas resultando na morte celular. Já

²⁷ Roberge, M.; Tudan, C.; Hung, S. M. F.; Harder, K. W.; Jirik, F. R.; Anderson, H. *Cancer Res* **1994**, *54*, 6115-6121.

²⁸ Walsh, A. H. and Cheng, A.; Honkanen, R. E. *FEBS Lett.* **1997**, *416*, 230-234.

²⁹ Gallego, V. V.; Antonchick, A. P.; Rauh, D.; Waldmann, H. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 272-283.

³⁰ Perrotti, D.; Neviani, P. *Lancet Oncol.* **2013**, *14*, e229-e238.

na segunda proposta, ele impediria o início da mitose por "aprisionamento" na fase G₂.

Uma representação simplificada do ciclo celular está ilustrada na **Figura 5**. A fase G₁, fase de intervalo, é o primeiro período, começando no final da divisão celular anterior e se estendendo até o início da duplicação do DNA. Na fase S ocorre a síntese de DNA e histonas (proteínas que compõem o nucleossomo). Após esses primeiros dois estágios ocorre a fase de "controle de qualidade" G₂, nos quais os erros no DNA são reparados. A entrada na fase mitótica (M) é regulada por um complexo de fatores de promoção de maturação (MPF) que consiste em serina/treonina quinase p 34^{cdc2} e ciclina B. Quando ativado este complexo estimula a condensação cromossômica normal. Muitos agentes antitumorais interferem no mecanismo de controle normal do ciclo celular ou no ponto de checagem mitótico de entrada que ocorre na interface entre a fase G₂ e M.



Síntese de DNA e histonas

Figura 5. Fases do ciclo celular.²⁵

A entrada na mitose é caracterizada por ativação da quinase Cdc2 por defosforilação. Durante as fases S e G2 do ciclo celular, p34^{cdc2} se associa a ciclina B, uma subunidade regulatória, e o complexo é mantido no estado inativo até a mitose.

Foi observado que o tratamento de células ovarianas de hamster bebês (BHK) com fostriecina (**9**) resultou na mitose prematura dessas células sem passar pela fase G2. Este dado inicial levou alguns pesquisadores a investigar como **9** afeta a regulação da p34^{cdc2}, histona H1 e H3, proteínas que estimulam a condensação de cromossomos.

Roberge e colaboradores²⁷ reportaram que células FT210³¹ (célula de rato mutante na fase G2) quando tratadas com fostriecina, foram submetidas a condensação de cromossomos sem ativar p34^{cdc2} ou histona H1. Entretanto, houve aumento da fosforilação das histonas 2A e 3. Também observou-se redução da atividade da p34^{cdc2} na presença da fostriecina.

Um outro aspecto relevante foi a identificação de filamentos da proteína vimentina (marcador tumoral) hiperfosforilados em células tratadas com **9**. A hiperfosforilação da vimentina durante a mitose desestabiliza a rede filamentosa citoplasmática normal gerando agregados.³² A sua fosforilação é realizada pela quinase $p34^{cdc2}$, porém mesmo quando esta foi inativada verificou-se a fosforilação da vimentina. Foi proposto que essa fosforilação envolve uma PKC (do inglês *protein kinase C*) que é ativada pela inibição da PP2A. Esses dados vão de acordo com a primeira hipótese mecanística.

A segunda hipótese proposta é baseada na habilidade da fostriecina em bloquear o crescimento celular na fase G₂-M devido a inibição de fosfatases que regulam a replicação dos centrômeros e a formação do fuso mitótico. Este efeito antitumoral de **9** foi observado em baixas concentrações em células CHO (do inglês *chinese hamster ovary cell*).³³

³¹ Th'ng, J. P.; Wright, P. S.; Hamaguchi, J.; Lee, M. G.; Norbury, C. J.; Nurse, P.; Bradbury, E. M. *Cell* **1990**, *63*, 313–324.

³² a) Chou, Y. H.; Rosevear, E.; Goldman, R. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1989**, *86*, 1885-1889. b) Chou, Y. H.; Bischoff, J. R.; Beach, D.; Goldman, R. D. *Cell* **1990**, *62*, 1063-1071. c) Chou, Y. H.; Ngai, K. L.; Goldman, R. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 7325-7328.

³³ Cheng, A.; Balczon, R.; Zuo, Z.; Koons, J. S.; Walsh, A. H.; Honkanen, R. E. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 3611-3619.

A despeito do grande potencial biológico e clínico de **9**, são encontrados na literatura poucos estudos de síntese de análogos de fostriecina.³⁴ A sua relação estrutura-atividade tem sido pautada principalmente em modificações pontuais realizadas diretamente na estrutura do produto natural, na avaliação biológica de alguns intermediários sintéticos e por estudos de ancoramento molecular na PP2A.³⁵ A **Figura 6** ilustra os principais sítios farmacofóricos deste produto natural.^{34,36}



Figura 6. Fostriecina e seus elementos chave para a atividade PP (**9**). Adapted with permission from (Buck, S. B.; Hardouin, C.; Ichikawa, S.; Soenen, D. R.; Gauss, C.-M.; Hwang, I.; Swingle, M. R.; Bonness, K. M.; Honkanen, R. E.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, *125*, 15694-15695). Copyright (2014) American Chemical Society.

³⁴ a) Buck, S. B.; Hardouin, C.; Ichikawa, S.; Soenen, D. R.; Gauss, C.-M.; Hwang, I.; Swingle, M. R.; Bonness, K. M.; Honkanen, R. E.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15694-15695. b) Swingle, M. R.; Amable, L.; Lawhorn, B. G.; Buck, S. B.; Burke, C. P.; Ratti, P.; Fischer, K. L.; Boger, D. L.; Honkanen, R. E. *J Pharmacol. Exp. Ther.* **2009**, *331*, 45-53.

³⁵ Para estrutura cristalográfica da PP2A: a) Cho, U. S.; Xu, W. *Nature* **2007**, *445*, 53-57. b) Shi, Y. *Cell* **2009**, *139*, 468-484.

³⁶ Takeuchi, T.; Takahashi, N.; Ishi, K.; Kusayanagi, T.; Kuramochi, K.; Sugawara, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 8113-8122.

Boger e colaboradores reportaram o papel fundamental da lactona α , β insaturada para a atividade fosfatase de **9**, através da avaliação de um derivado saturado em C-2/C-3 foi reduzida e produtos de hidrólise da lactona. A lactona saturada exibiu atividade 200 vezes menor para PP2A, enquanto o produto de hidrólise da lactona resultou em perda da atividade em 10⁵ vezes.^{36a}

Adicionalmente, a fostriecina defosforilada **12** e o fosfato cíclico **15**, ambos utilizados nos estudos de elucidação estrutural pelos autores, se mostraram 10^5 e 10^3 vezes menos potente que o composto original.^{36a}

1.2.3. Sínteses Totais

Devido a sua estrutura química desafiadora associada a potência antitumoral, vários grupos de pesquisa renomados em síntese orgânica se dedicaram a sua síntese total. Até o momento já foram descritas oito sínteses totais sendo a primeira reportada em 2001 pelo grupo de pesquisas do Boger³⁷, seguida da síntese de Jacobsen e colaboradores³⁸ no mesmo ano. Já em 2002, os grupos de Hatakeyama^{39a}, Falck⁴⁰ e Imanishi^{41a} publicaram suas sínteses. Em 2005, Shibasaki⁴² reportou sua síntese total. As duas últimas sínteses totais foram publicadas pelos grupos de pesquisas de McDonald⁴³ e O'Doherty⁴⁴, em 2009 e 2010, respectivamente. A **Figura 7** mostra um sumário das estratégias sintéticas exploradas por estes autores.

³⁷ Boger, D. L.; Ichikawa, S.; Zhong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4161-4167.

³⁸ Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3667-3670.

³⁹ a) Esumi, T.; Okamoto, N.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2002**, 3042-3043. b) Shibahara, S.; Fujino, M.; Tashiro, Y.; Okamoto, N.; Esumi, T.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Synthesis* **2009**, *2009*, 2935-2953.

⁴⁰ Reddy, Y. K.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 969-971.

⁴¹ a) Miyashita, K.; Ikejiri, M.; Kawasaki, H.; Maemura, S.; Imanishi, T. *Chem. Commun.* **2002**, 742-743. b) Miyashita, K.; Ikejiri, M.; Kawasaki, H.; Maemura, S.; Imanishi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8238-8243.

⁴² a) Maki, K.; Motoki, R.; Fujii, K.; Kanai, M.; Kobayashi, T.; Tamura, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17111-17117. b) Fujii, K.; Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. Org. Lett. **2003**, *5*, 733-736.

⁴³ Robles, O.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5498-5501.

⁴⁴ Gao, D.; O'Doherty, G. A. Org. Lett. **2010**, *12*, 3752-3755.

As sínteses totais da fostriecina (**9**) foram realizadas em um número de etapas de 16 a 27 com rendimentos globais que variaram entre 0,2 a 4,5% (**Figura 8**). O menor número de etapas foi obtido por McDonald e colaboradores⁴³ (16 etapas, 2,4% de rendimento global) enquanto o maior rendimento global foi alcançado na síntese de Hatakeyama^{39a} (21 etapas, 4,5% de rendimento global) (**Figura 8**).

Dentre as oito sínteses totais da fostriecina (**9**) reportadas na literatura³⁷⁻⁴⁴ foram escolhidas três sínteses para serem discutidas nesta introdução. A síntese do grupo de pesquisas de Boger³⁷ foi eleita por ser a primeira síntese total sendo, portanto, de grande importância. Já a segunda síntese escolhida foi a realizada por Shibazaki⁴² por terem sido utilizadas apenas reações catalíticas e assimétricas para a construção dos centros estereogênicos em C-5, C-8, C-9 e C-10. A terceira síntese eleita para ser discutida é a do grupo de pesquisas de O'Doherty⁴⁴ por ser a síntese mais recente da fostriecina (**9**) descrita na literatura. Adicionalmente, as sínteses totais de Boger, Shibazaki e O'Doherty também foram selecionadas por terem sido utilizadas como inspiração para o desenvolvimento deste trabalho.



Figura 7. Resumo das estratégias utilizadas na síntese total da fostriecina (**9**).³⁷⁻⁴⁴ Adaptado de Shibazaki e colaboradores, 2005.^{42a}



Figura 8. Número de etapas (A) e rendimentos globais (B) obtidos nas sínteses totais da fostriecina (9).³⁷⁻⁴⁴

1.2.3.1. Síntese Total de Boger e Colaboradores³⁷

A estratégia utilizada por Boger na síntese total de **9** tem como etapas chave a olefinação de Wadsworth-Horner-Emmons (HWE),⁴⁵ entre os fragmentos **20** e **21**, para a instalação da dupla ligação *E* entre C-6/C-7 e adição diastereosseletiva à carbonila controlada pelo alcóxido em C-9 para a construção do centro quaternário em C-8 (**Esquema 5**).

⁴⁵ Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.



Esquema 5. Estratégia sintética explorada pelo grupo de Boger.³⁷

Para a preparação do fragmento C1-C6 **20**, o ácido 5-hexanóico **22** foi empregado como material de partida. A etapa de diidroxilação assimétrica nas condições de Sharpless⁴⁶ forneceu o diol **25** (88-92% *ee*) que possui o centro estereogênico em C-5. Após a lactonização mediada por ácido, a olefina C-2/C-3 presente em **26** foi introduzida pela eliminação do selenoóxido. Redução da lactona, seguida da proteção na forma do cetal isopropílico levou ao composto **27**. Remoção do protetor de silício e oxidação forneceu o fragmento C1-C6 (**Esquema 6**).

A síntese do fragmento C7-C18 se iniciou com a conversão do ácido Dglutâmico **28** na lactona opticamente ativa **29** que incorpora a hidroxila assimétrica em C-9. O composto **30** foi obtido após DA de Sharpless, que forneceu a hidroxila em C-11 com a estereoquímica desejada, seguida da sua proteção na forma do éter de silício (**Esquema 7**).

⁴⁶ Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.



Esquema 6. Preparação do fragmento C1-C6.

A dupla ligação com configuração relativa *Z* em C-13 foi gerada por reação HWE modificada por Still-Gennari⁴⁷ entre **30** e o fosfonato **31** levando ao produto desejado **32** em excelente razão diastereoisomérica (*Z*:*E* = 29:1) (**Esquema 7**).



Esquema 7. Preparação do fragmento C7-C18.

⁴⁷ Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405–4408.

O trieno instável com configuração relativa *Z*,*Z*,*E* foi construído passo a passo em etapas que envolvem a homologação de Corey-Fuchs⁴⁸ do aldeído derivado de **32** para obtenção de um composto dibromado que foi submetido a reação de redução seletiva com Bu₃SnHPd(PPh₃)₄ gerando o brometo vinílico *Z* **33**. Acoplamento de Stille⁴⁹ de **33** com a estanana **24**, levou ao trieno desejado com manutenção das estereoquímicas relativas. O cetofosfonato chave **21** foi obtido após uma sequência de reações que envolvem a remoção do acetato, oxidação nas condições de Dess-Martin e adição de fosfocarbânio de lítio (**Esquema 7**).

A finalização da síntese total de Boger se deu através da reação HWE⁴⁵ entre os fragmentos **20** e **21** construindo a dupla ligação com configuração relativa *E* em C-6 (**35**). Adição diastereosseletiva a carbonila forneceu o produto desejado em baixa diastereoseletividade (3:1). Entretanto, foi possível obter o produto de adição 1,2 *versus* 1,4 (produto de adição de Michael) em uma razão de 20:1 (**Esquema 8**).

A fostriecina (**9**), foi obtida em 25 etapas e 2,2% de rendimento global após reações de desproteção e proteção, regeneração da lactona utilizando Ag₂CO₃ como oxidante, introdução do grupo fosfato usando PCI₃, PMBOH e H₂O₂ e completa remoção dos grupos protetores.



Esquema 8. Etapas finais da síntese de Boger.

⁴⁸ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769-3772.

⁴⁹ Stille, J. K.; Groh, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813–817.

1.2.3.2. Síntese Total de Shibasaki e Colaboradores⁴²

O grupo de Shibasaki e colaboradores planejou construir todos os centros estereogênicos por reações catalíticas e assimétricas: C-5 por alilação de Yamamoto⁵⁰; C-8 por cianossililação de cetonas desenvolvida pelos autores⁵¹, C-9 reação aldólica mediada por complexo heterobimetálico⁵², também desenvolvida pelos autores e C-11 por reação de Noyori⁵³.



Esquema 9. Estratégia sintética explorada pelo grupo de Shibasaki.⁴²

⁵⁰ a) Yanagisawa, A.; Nakashima, H.; Nakatsuka, Y.; Ishiba, A.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1129–1137. b) Yanagisawa, A.; Kageyama, H.; Nakatsuka, Y.; Asakawa, K.; Matsumoto, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3701-3703. c) Yanagisawa, A.; Nakashima, H.; Ishiba, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4723-4724.

⁵¹ Para revisão sobre a reação de cianossililação veja: Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Synlett* **2005**, 1491–1508.

 ⁵² a) Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168–4178. b) Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. Angew. Chem. Int. Ed. **1997**, *36*, 1871-1873.

⁵³ Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858.

Acoplamento de Stille⁴⁹ entre o iodeto vinílico **36** e a vinil estanana **37** foi explorado para construção do trieno nas últimas etapas da síntese. O iodeto **36** viria da reação aldólica entre o aldeído **38** e a metilcetona **39** (**Esquema 9**).

A síntese do aldeído **38** se iniciou pela cianossililação catalítica e assimétrica da cetona **40** levando ao produto desejado **42** em excelente rendimento e 85% de ee. O produto cianossililado **42** foi transformado no aldeído **43** em etapas que envolveram etanólise, redução com NaBH₄, recristalização, inserção de grupos protetores e oxidação mediada por MnO₂. O aldeído foi então submetido a alilação assimétrica nas condições de Yamamoto para fornecer **44** em excelentes rendimento e razão diastereoisomérica (*rd* = 28:1). A lactona **38** foi obtida após reação de acriloilação e metátese de olefinas para fechamento de anel utilizando catalisador de Grubbs de primeira geração⁵⁴ (**Esquema 10**).

A reação aldólica assimétrica entre o aldeído **38** e a metilcetona **39** utilizando (*S*)-LLB (**45**) como catalisador, gerou o aduto aldólico em 65% de rendimento e razão diastereoisomérica de 3,6:1. Modificação do grupo de proteção seguida da reação de Noyori utilizando o catalisador **47**, levou ao composto **48** em 49% de rendimento razão e diastereoisomérica maior que 15:1 (**Esquema 10**).

O iodeto vinílico **36** foi obtido após proteção com TBS, iododessililação do TMS acetilênico, e redução do iodoalquino utilizando *p*-nitrobenzenosulfonilidrazida (NBSH). Acoplamento de Stille entre o iodeto vinílico **36** e a vinil estanana **37** seguida de fosforilação e remoção global dos grupos protetores forneceu a fostriecina (**9**) em 23 etapas e 0,8% de rendimento global (**Esquema 10**).

⁵⁴ Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.



Esquema 10. Síntese total de Shibasaki e colaboradores.⁴²

É importante destacar que Shibasaki e colaboradores foram os únicos a explorar a reação aldólica na síntese total da fostriecina (**9**) (**Figura 7**). O grupo de pesquisas de Barry Trost⁵⁵ também construiu o mesmo centro estereogênico em C-9 por reação aldólica catalisada por complexo de Zn formado pelo ligante **52** e Et₂Zn, em sua síntese formal deste produto natural (**Esquema 11**).



Esquema 11. Utilização da reação aldólica na síntese formal da fostriecina realizada por Trost e colaboradores.⁵⁵

1.2.3.3. Síntese Total de O'Doherty e Colaboradores⁴⁴

Como fora citado anteriormente, a última síntese total da fostriecina (**9**) foi reportada pelo grupo de pesquisa de O'Doherty. Os autores fizeram uso de uma sequência de reações de hidratação/oxidação de polienos para obter o fragmento C5-C13 **56**, que possui centros em C-8, C-9 e C-11 e reação de hidroboração *trans*⁵⁶ para a síntese do intermediário *Z*-vinilboronato **54**. Posterior acoplamento de

⁵⁵ Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Papillon, J. P. N.; Harrington, P. E.; Shin, S.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666–3667.

⁵⁶ Ohmura, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4990-4991.

Suzuki-Miyaura⁵⁷ entre **54** e o iodeto vinílico **55** fornece o trieno conjugado Z,Z,E (**Esquema 12**).





Para a preparação do intermediário avançado **56**, o álcool propargílico comercial **58** foi utilizado como material de partida. Etapas de proteção, desproteção e oxidação levaram ao aldeído **60** que foi reagido com o trietil-2-fosfonopropionato **61** para fornecer o dieno **62** (91%, *E*/*Z* 4:1). Reações de redução e oxidação seguida da olefinação de Wittig, levou ao polieno **57** (94%, *E*:*Z* > 20:1) que contém a dupla ligação C-6/C-7. DA de Sharpless forneceu o diol que foi convertido no carbonato **63** usando trifosgeno/Py. Desidratação e proteção da hidroxila em C-11 na forma do éter de silício gerou o composto **64** que foi submetido novamente a reação de DA de Saharpless e reação de proteção para fornecer o fragmento C5-C13 (**Esquema 13**).

⁵⁷ Para revisões veja: a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483. b) Han, F.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5270–5298. c) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *43*, 412-443.



Esquema 13. Síntese do fragmento C5-C13.44,58

O composto **65** foi preparado a partir de uma sequência de reações que inclui hidroboração *trans* catalisada por Rh utilizando o protocolo de Miyaura⁵⁶ (1,5 mol% de Rh[(cod)Cl], 2,6 mol% de P*i*-Pr₃, Et₃N, catecolborana e então pinacol) para fornecer o *Z*-vinilboronato (*Z*:*E* >10:1) seguida de reação de redução do éster a álcool e oxidação (**Esquema 14**). Alilação assimétrica utilizando o reagente de Leighton⁵⁹ **66** gerou o álcool **67** (99% ee) que foi posteriormente convertido na lactona **54**, após reação com ácido acrílico e DCC/DMAP e metátese de olefinas utilizando catalisador de Grubbs⁵⁴ de primeira geração.

A síntese de **9** foi concluída em 27 etapas e 0,2% de rendimento global após acoplamento de Suzuki-Miyaura entre **54** e **55** que levou a obtenção de **68** (80%, *rd*

⁵⁸ Os rendimentos reportados neste esquema foram descritos exatamente como relatado nos esquemas 2 e 3 do manuscrito de O'Doherty (*Org. Lett.* **2010**, *12*, 3752–3755). Foram observadas algumas discordâncias entre os valores de rendimento citados nos esquemas com os reportados no texto e material suplementar.

⁵⁹ Kinnaird, J. W. A.; Ng, P. Y.; Kubota, K.; Wang, X.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7920-7921.

> 20:1), reações de proteção e desproteção, fosforilação e remoção de todos os grupos protetores.





1.2.4. Estudos Prévios do Nosso Grupo de Pesquisas

Diante do perfil farmacológico de **9**, há interesse no desenvolvimento de derivados que apresentem maior estabilidade química. A luz dos trabalhos de síntese total que reportam a instabilidade química do sistema triênico conjugado e dos estudos de relação estrutura-atividade pode-se concluir que substituições nesta porção da molécula por outros grupos hidrofóbicos poderia resultar em compostos mais estáveis e biologicamente ativos.

Dentro deste contexto, Ilton Barros Daltro de Castro em sua tese de doutorado intitulada "*Síntese e Atividade Biológica de Análogos de Fostriecina*", desenvolvida sob a orientação do Prof. Ronaldo Aloise Pilli, sintetizou os análogos simplificados **69-71**), nos quais o sistema triênico foi substituído por um sistema estirênico. Os produtos finais da síntese, bem como os intermediários avançados, foram submetidos a três ensaios: de atividade antiproliferativa *in vitro* contra 10

linhagens de células tumorais, inibição da Proteína Tirosina Fosfatase de Baixo Peso Molecular (LMWPTP, do inglês *Low Molecular Weight Protein Tyrosine Phosphatase*) e viabilidade celular em linhagens que superexpressam a LMWPTP. Os resultados iniciais mostraram que os compostos (*5R*,*5S*)-**69**, (*5R*,*5S*)-**70** e (*5R*)-**71** foram citotóxicos para uma ou mais linhagens de células tumorais no teste de atividade antiproliferativa.⁶⁰



Figura 9. Análogos simplificados da fostriecina preparados por Castro.⁶⁰

A rota para a preparação dos análogos simplificados de fostriecina, estudados por Castro, tem como etapa chave a reação de condensação aldólica entre a metilcetona **72** e o aldeído cinâmico **73** (**Esquema 15**).



Esquema 15. Rota explorada por Castro para a preparação dos análogos de fostriecina.⁶⁰

A preparação da metilcetona **72** tem como etapas chave a olefinação HWE⁴⁵ para formação da dupla ligação entre C-6/C-7, a construção do centro estereogênico em C-5 por alilação assimétrica nas condições de Yamamoto⁵⁰, e instalação do centro em C-8 por DA de Sharpless⁴⁶ e metátese de olefinas utilizando catalisador de Grubbs de primeira geração (**Esquema 16**).⁵⁴

⁶⁰ Castro, I. D. Tese de Doutorado. *Síntese e Atividade Biológica de Análogos de Fostriecina*. IQ-UNICAMP, 2010.



Esquema 16. Preparação da metilcetona 72 em sua forma enantiopura.⁶⁰

A preparação da metilcetona **72** utilizando a rota sintética ilustrada no **Esquema 16**, apresentou alguns problemas de escalonamento. Dessa forma, visando preparar os análogos da fostriecina em escala suficiente para os ensaios biológicos, a metilcetona **72** também foi preparada como uma mistura de diastereoisômeros os quais foram separados por HPLC. Posterior reação de condensação aldólica com cinamaldeído utilizando LDA como base forneceu os análogos simplificados de fostriecina (5*R*)-**71** e (5*S*)-**71** em sua forma enantiopura e em bons rendimentos (**Esquema 17**).



Esquema 17. Síntese dos análogos simplificados da fostriecina.⁶⁰

Esses resultados nos motivaram a dar continuidade aos estudos sintéticos de análogos de fostriecina (9). Semelhante a Castro, os compostos propostos neste projeto (78-80, Figura 10) tiveram o sistema triênico substituído por um sistema estirênico com o objetivo de aumentar a estabilidade química dos novos análogos. Nestes derivados os centros estereogênicos em C-8 e C-11 foram mantidos.



Figura 10. Estrutura dos análogos da fostriecina propostos neste projeto.

1.3. Objetivos

Tendo em vista a experiência do nosso grupo de pesquisas na síntese de análogos de fostriecina, este projeto tem como objetivo desenvolver uma rota sintética assimétrica para a preparação dos análogos de fostriecina **78-80** (**Figura 10**).

1.4. Resultados e Discussão

1.4.1. 1ª Análise Retrossintética

A primeira abordagem sintética para a preparação dos análogos **78-80** teria como etapa-chave a reação de adição aldólica entre **82** e derivados de cinamaldeído (**81**). O aduto aldólico seria submetido a reação de redução 1,3-*anti*, reações de proteção, fosforilação e posterior remoção dos grupos protetores, para a obtenção dos análogos desejados. (**Esquema 18**).

A etapa chave de adição aldólica precisaria ser estudada, cuidadosamente, para o controle da estereoquímica do centro em C-11 considerando que existem poucos relatos na literatura de indução 1,4 em reações de adição aldólica de metilcetonas α -alcoxi terciárias.⁶¹ Visando obter alguma seletividade 1,4-*anti*, pensamos em utilizar enolatos de boro da metilcetona **82** explorando diferentes grupos de proteção, *e.g.* PG = TES, PMB.





Cabe destacar que trata-se de uma desconexão bastante desafiadora que nunca fora estudada anteriormente em sínteses totais da fostriecina (9), porém apresenta a vantagem de ser uma rota convergente (**Esquema 18**).

Iniciamos a síntese do fragmento **82**, de acordo com os protocolos descritos por Castro⁶⁰, pela reação de HWE⁴⁵ para a construção da dupla ligação C-6/C-7. Essa reação é um dos métodos de escolha para a síntese de alcenos com geometria *E*, sendo amplamente utilizada em síntese orgânica desde a década de 60.⁶²

A reação de HWE é uma variação da reação de Wittig, que utiliza carbânions de fósforo estabilizados para a preparação de olefinas a partir de aldeídos e cetonas, ao invés dos sais de fosfônio comumente usados na reação de Wittig. Como vantagens em relação a olefinação de Wittig podemos citar: a preparação dos fosfonatos alquílicos é mais fácil e de menor custo comparada a preparação dos sais de fosfônio; os carbânions oriundos dos fosfonatos são mais nucleofílicos que os correspondentes ilídeos de sais de fosfônio reagindo rapidamente com

⁶¹ Os estudos de indução 1,4 em reações aldólicas de metilcetonas α-alcoxi terciárias serão mais bem discutidos a frente.

⁶² Prunet, J. Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, 42, 2826-2830.

aldeídos e cetonas em condições mais brandas de reação. Além disso, os subprodutos são removidos facilmente no tratamento aquoso da reação facilitando a purificação do produto.⁶³

A reação de HWE se inicia com a desprotonação do fosfonato **83** originando o carbânion **84** (**Esquema 19**). A adição nucleofílica ao carbono de aldeídos ou cetonas leva a formação do intermediário oxafosfetana **87** que sofrem eliminação originando o alceno. A estereoquímica da dupla ligação é determinada pela combinação da estereosseletividade na ligação carbono-carbono e a reversibilidade do intermediário **86**. A formação predominante da olefina *E* é consequência da formação da oxofosfetana **87-trans**, 2,2 kcal/mol mais estável que a **87-cis**.⁶⁴



Esquema 19. Mecanismo proposto para a reação HWE.

A reação de HWE entre o aldeído tíglico **74** e fosfonoacetato de trietila forneceu o éster α , β -insaturado correspondente em 76% de rendimento e formação exclusiva do diastereoisômero *E*. A configuração relativa da dupla ligação formada

⁶³ Kürti, L. and Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; 1º ed. Academic Press, 2005.

⁶⁴ Ando, K. J. Org. Chem. **1999**, 64, 6815-6821.
foi confirmada pela análise do espectro de RMN de ¹H que apresentou os hidrogênios olefínicos δ 5,70 (d, *J* = 15,7 Hz, H-6) e δ 7,24 (d, *J* = 15,7 Hz, H-7) com valores de *J* característicos de dupla ligação *E*. O éster foi reduzido ao álcool correspondente com DIBAL-H e, posteriormente, oxidado nas condições de Swern para fornecer o aldeído **75**⁶⁰ em 90% de rendimento.



Esquema 20. Síntese do aldeído 75.60

A próxima etapa visa a obtenção do álcool **76** (**Esquema 16**) através da reação de alilação catalítica assimétrica. Algumas metodologias para a obtenção desse intermediário foram testadas por Castro em nosso grupo de pesquisas.⁶⁰ A primeira metodologia testada foi a de Keck⁶⁵ que utiliza reagentes organometálicos alílicos como aliltributilestanana na presença de um catalisador de ácido de Lewis quiral, como o complexo formado por 1,1'-bisnaftaleno-2,2'-diol (BINOL) e isopropóxido de titânio (IV). Entretanto, após 60 h de reação foram observados apenas traços do produto desejado e 60% do material de partida foi recuperado. A metodologia de alilação descrita por Maruoka,⁶⁶ a qual utiliza complexos quirais bidentados de Ti(IV) também foi avaliada por Castro, mas novamente não foram obtidos resultados satisfatórios na obtenção do álcool **76** (**Figura 16**, pag. 67).

Campagne e colaboradores quando realizaram a síntese do fragmento C4-C24 da macrolactina A visavam fazer uma reação de alilação catalítica e assimétrica em um aldeído $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado.⁶⁷ Para otimização das condições reacionais os autores utilizaram o sorbaldeído (**88**) como modelo e avaliaram os protocolos de

⁶⁵ a) Keck, G. E.; Geraci, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7827-7828; b) Keck, G. E. Krishnamurthy, D.; Grier, M. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543-6544; c) Keck, G. E. Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468.

⁶⁶ Hanawa, H.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. J. Am. Chem. Soc. **2003**, *125*, 1708-1709.

⁶⁷ Georgy, M.; Lesot, P.; Campagne, J-M. J. Org. Chem. 2007, 72, 3543-3549.

Yamamoto⁵⁰ e Keck⁶⁸ realizando modificações no número de equivalentes do ligante quiral, utilizando diferentes ligantes quirais e aditivos. Quando o protocolo de Keck foi aplicado o produto foi obtido em apenas 2% de rendimento. A metodologia que melhor se aplicou ao seu sistema foi a alilação de Yamamoto que forneceu o álcool **89** em 72% de rendimento e 87% de excesso enantiomérico, quando foi empregado 30 mol% do catalisador (escala reacional de 0,5 mmol) (**Esquema 21**). O uso de (*S*)-Tol-BINAP também forneceu o produto desejado em bons rendimentos (76%, 89% *ee*, escala: 0,25 mmol). Esses resultados motivaram o nosso grupo de pesquisas a utilizar esta metodologia nos estudos sintéticos de análogos de fostriecina (**9**).





O mecanismo da alilação de Yamamoto ainda não está completamente esclarecido. Acredita-se que a reação possa ocorrer por duas vias distintas. Na primeira proposta (a; **Esquema 22**), o catalisador se coordena ao oxigênio da carbonila e, em seguida, o nucleófilo ataca a carbonila pela face menos impedida, conduzindo a formação do álcool alílico. Na segunda proposta (b; **Esquema 22**), acontece uma transmetalação e o grupo alila é inicialmente transferido para o catalisador que, por sua vez, liga-se ao oxigênio da carbonila e transfere de maneira intramolecular o grupo alila fornecendo ao final o correspondente álcool alílico.^{69a}

Em todos os exemplos descritos na literatura a utilização de (*R*)-BINAP conduz majoritariamente a formação do álcool alílico com estereoquímica derivada

⁶⁸ a) Keck, G. E.; Geraci, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7827-7828; b) Keck, G. E. Krishnamurthy, D.; Grier, M. C. J. Org. Chem. **1993**, *58*, 6543-6544; c) Keck, G. E. Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. J. Am. Chem. Soc. **1993**, *115*, 8467-8468.

de um ataque à face *Re* do aldeído, enquanto o (*S*)-BINAP leva a formação do álcool alílico com estereoquímica derivada de um ataque à face *Si* do aldeído.⁶⁹



Esquema 22. Propostas mecanísticas para a alilação de Yamamoto.^{69a}

O aldeído **75** foi submetido a alilação assimétrica nas condições de Yamamoto levando ao álcool alílico **76**⁶⁰ em 45% de rendimento e razão enantiomérica de $97:3.^{70}$

⁶⁹ a) Naodovic, M.; Yamamoto, H. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3132-3148; b) de Fátima, A.; Robello, L. G.; Pilli, R. A. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 1009-1026.

⁷⁰ A razão diastereoisomérica foi determinada por cromatografia gasosa em coluna quiral. O padrão racêmico foi obtido por reação do aldeído **75** com brometo de alilmagnésio. Condições: CP-Chirasil-DEX CB (25 m x 0,25 mm; df = 0,25 μm); temperatura/tempo inicial: 120 °C/10 min.; temperatura/tempo final: 180 °C/15 min.; taxa: 2 °C/min.; gás de arraste: H₂ e detector de FID.



Esquema 23. Obtenção do álcool 76.60

Embora a razão diastereoisomérica obtida nesta etapa tenha sido alta, os rendimentos reacionais não se mostraram reprodutíveis, variando de 30 a 50% e foram obtidos rendimentos baixos quando tentamos aumentar em três vezes a escala da reação. Campagne e colaboradores⁶⁷ nos forneceram detalhes experimentais importantes, *e.g.* importância da degaseificação do THF e secagem do trifluorometanesulfonato de prata (AgOTf), realizada sob alto vácuo utilizando balão ambâr que deve ser flambado de hora em hora durante 8 h. Entretando, mesmo após aplicarmos esse procedimento experimental muitas vezes, não conseguimos obter rendimentos reprodutíveis e nem aumentar a escala reacional.

Outras metodologias de alilação assimétrica foram testadas neste trabalho; *e.g.* alilação de Keck com o uso de TFA como aditivo,⁷¹ e alilação estequiométrica de Leighton⁵⁹, utilizada na síntese total da fostriecina (**9**) por O'Doherty para a alilação do aldeído α , β -insaturado **65** (**Esquema 14**, pag. 31). Porém, nenhuma dessas metodologias forneceu o produto desejado em rendimentos adequados (15% ou menor). Os resultados negativos obtidos foram atribuídos a baixa reatividade do aldeído α , β , γ , δ -insaturado e a possibilidade de sua epimerização no meio reacional.

Mesmo diante dessa limitação, demos continuidade na rota sintética para preparação da metilcetona **82** (**Esquema 18**, pag. 35). O álcool **76** foi esterificado utilizando cloreto de acriloíla, recém preparado,⁷² e Et₃N como base em DCM para

⁷¹ Fontes de hidrogênio exercem um papel importante na formação do complexo catalítico ativo por protonar os oxigênios do grupo isopropóxido ligados ao titânio tornando a ligação Ti-O mais lábil e, assim facilitando a formação do complexo.

⁷² Stempel, G. H.; Cross, R. P.; Mariella, R. P. J. Am. Chem. Soc. **1950**, 72, 2299-2300.

fornecer o éster correspondente **90**⁶⁰ em 64% de rendimento (**Esquema 25**). De posse do éster **90** a próxima etapa é a reação de metátese de olefinas para fechamento do anel. Esta reação é um método eficiente para construção de sistemas cíclicos e tem sido amplamente aplicada em nosso grupo de pesquisas.⁷³

O mecanismo da reação de metátese foi alvo de estudos por muitos anos. Calderon e colaboradores⁷⁴ realizaram experimentos utilizando 2-buteno, 2-buteno d_8 e catalisadores homogêneos, e verificaram que apenas um único produto era formado, o 2-buteno- d_4 . Este resultado confirmou a hipótese que a reação ocorria pela clivagem e formação das ligações duplas, descartando-se a possibilidade da troca dos grupos alquila.⁷⁵ Chauvin e Hérisson⁷⁶ propuseram que a reação tem início pela formação de um alquilideno (M=C). Este complexo reage com uma das olefinas do substrato, a menos substituída, para formar um intermediário metalociclobutano. Em seguida, este intermediário se decompõe formando uma nova olefina e um novo alquilideno que propaga a reação (**Esquema 24**).



Esquema 24. Mecanismo proposto para a reação de metátese de olefinas.

⁷³ a) Maldaner, A. O.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7843-7846. b) Pilli, R. A.; de Fátima, A. Synthetic process for the preparation of (*R*)-(+)- and (*S*)-(-)-goniothalamin and derivatives via asymmetric catalytic allylation of aldehydes, esterification, and olefin metathesis reaction. (UNICAMP, Brazil). Braz. Pedido PI (2005), 10 pp. BR 2003003756.
⁷⁴ Calderon, N.; Ofstead, E. A.; Ward, J. P.; Judy, W. A.; Scott, K. W. *J. Am. Chem. Soc.*

¹⁹⁶⁸, *90*, 4133-4140.

⁷⁵ Frederico, D; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *Quím. Nova* **2005**, *28*, 692-702.

⁷⁶ Chauvin, Y.; Herrison, J. L.; *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176.

A diidropiranona **91**⁶⁰ foi obtida em 82% de rendimento após reação de metátese de olefinas para fechamento de anel utilizando 10 mol% do catalisador de Grubbs de primeira geração.⁵⁴



Esquema 25. Obtenção da diidropiranona 91.

De posse do composto **91** deveríamos realizar a diidroxilação quimiosseletiva da dupla em C-8 para a instalação do centro estereogênico quaternário. Para isso aplicamos a reação de diidroxilação assimétrica de Sharpless.⁷⁷

No início dos anos 80 o grupo de pesquisas do professor K. B. Sharpless reportou a primeira diidroxilação assimétrica de olefinas com tetróxido de ósmio na presença de acetato de diidroquinolina, um ligante quiral de amina terciária pertencente à família dos alcalóides da Chinchona.^{77a} Quando as diaminas terciárias foram introduzidas como ligantes, tornou-se mais fácil o uso de quantidades subestequiométricas do ligante quiral, pois estas aceleram consideravelmente a velocidade da reação de diidroxilação comparado a aminas quirais monodentadas.^{77b,c}

É importante destacar que um grande avanço no desenvolvimento desta reação ocorreu quando foi descoberta a presença de um ciclo catalítico secundário que seria responsável pela baixa enantiosseletividade nas reações em que *N*-óxido

⁷⁷ a) Hentges, S. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263-4265. b) Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970. c) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771. d) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.

de *N*-metil morfolina (NMO) era empregado como cooxidante em quantidades catalíticas (**Esquema 26**). O mecanismo proposto para a diidroxilacão com NMO como cooxidante se inicia pela formação do intermediario I entre a olefina, OsO₄ e o ligante. O intermediário I sofre oxidação pelo NMO formando II, hidrólise de II leva a formação do diol e a regeneração do OsO₄ no meio reacional. No ciclo catalítico secundário, o intermediario II incorporara um segundo equivalente de olefina, formando o intermediario III. Após hidrólise de III, o diol é liberado e I é regenerado (**Esquema 26**).



Esquema 26. Os dois ciclos catalíticos da diidroxilação usando NMO como cooxidante.^{77d}

Os autores propuseram que esse segundo ciclo catalítico poderia ser eliminado se a reação fosse realizada em um sistema bifásico utilizando K₃Fe(CN)₆ como cooxidante em quantidades estequiométricas. Nestas condições não haveria outro oxidante na fase orgânica, em contraste com a condição homogênea com NMO. Uma vez que a osmilação ocorra na fase orgânica, o éster de ósmio(VI) monoglicolato (I) sofre hidrólise liberando o diol e o ligante na fase orgânica e Os(VI)

na fase aquosa. Estudos mecanísticos demonstraram que a hidrólise deste intermediário ocorre antes de sua reoxidação para o intermediario **II** (**Esquema 26**) visto que ele está na fase orgânica e o cooxidante está na fase aquosa. Sem que ocorra a oxidação do intermediário I para II, o segundo ciclo é prevenido (**Esquema 27**).



Esquema 27. Ciclo catalítico da DA de Sharpless usando K₃Fe(CN)₆ como cooxidante.^{77d}

Como características gerais dessa reação podemos citar que praticamente todos os alcenos são substratos adequados e a reação é quimiosseletiva sendo que alcenos ricos em elétrons tendem a reagir mais rapidamente que alcenos pobres. Todos os reagentes utilizados são sólidos e disponíveis comercialmente como misturas prontas para uso: AD-mix- α ® a e AD-mix- β ® que contém as quantidades necessárias do ligante quiral bidentado (DHQ)₂PHAL (**92**) e (DHQD)₂PHAL (**93**), respectivamente; cooxidante (K₃Fe(CN)₆) e osmato de potássio (VI) diidratado (K₂OsO₄·2H₂O), como fonte de ósmio. Ao meio reacional também é adicionado quantidades estequiométricas de metanosulfonamida que acelera a hidrólise do éster osmato tornando a reação mais rápida.⁷⁸





A escolha do ligante para a etapa de diidroxilação assimétrica é baseada em um modelo empírico desenvolvido por Sharpless e colaboradores para a predição da configuração absoluta dos produtos (**Figura 12**).^{77c}



Figura 12. Modelo estereoquímico empírico proposto por Sharpless (A). Predição da configuração absoluta do produto **94** (B).^{77c}

⁷⁸ Noe, M. C.; Letavic, M. A.; Snow, S. L. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2004**.

Os substituintes do substrato são ranqueados por seu volume, R_S = pequeno; R_M = médio e R_L = grande. O substituinte R_L é posicionado do lado sudoeste (SW) em relação ao plano da olefina. Para diidroxilar a face inferior (face- α) usa-se ADmix- α ® (ligante: (DHQ)₂PHAL) e para a face superior (face- β) usa-se AD-mix- β ® (ligante: (DHQD)₂PHAL) (**Figura 12A**).^{77c}

Na **Figura 12B** está ilustrada a aplicação desse modelo para predição da configuração absoluta do composto **94**.

O dieno **91** foi diidroxilado nas condições de Sharpless para fornecer o diol **94**⁶⁰ em 36% de rendimento como um único diastereoisômero. O rendimento baixo obtido nesta etapa se deve à dificuldade de realização da diidroxilação seletiva desse substrato. Nesta reação também foram observados os produtos de diidroxilação na dupla ligação em C-6/C-7 e a formação do produto poliidroxilado.



Esquema 28. Síntese do diol 94.

De posse do diol **94**, duas etapas seriam necessárias para a obtenção da metilcetona **82** para iniciarmos os estudos da adição aldólica mediada por enolato de boro. No entanto, a rota para obtenção desse fragmento, apresentou algumas limitações. A principal limitação foi a reação de alilação assimétrica nas condições de Yamamoto para obtenção do álcool **76**, etapa importante para a instalação do centro estereogênico em C-5. Conforme citado anteriormente, os rendimentos reacionais não se mostraram reprodutíveis (30-50%) e notamos redução do rendimento com o aumento da escala reacional. Além disso, outros métodos de alilação assimétrica investigados neste trabalho e no trabalho de Castro⁶⁰ não forneceram o produto em rendimentos adequados. Outra limitação desta rota

sintética foi o rendimento baixo na etapa de diidroxilação assimétrica do dieno **91** (36%). Esses fatores inviabilizaram a preparação de **82** em escala suficiente para os estudos da reação aldólica.

Diante disso, decidimos investigar, em paralelo, uma nova abordagem retrossintética para a preparação dos análogos **78-80**.

1.4.2. 2ª Análise Retrossintética

A partir dos resultados obtidos para o estudo da síntese do fragmento **82** e a luz dos trabalhos de síntese total da fostriecina (**9**)³⁷⁻⁴⁴ decidimos realizar algumas modificações no nosso planejamento sintético (**Esquema 29**).





Na nova proposta sintética, a subunidade estirênica dos análogos viria de um acoplamento de Sonogashira⁷⁹ entre **95** e os iodetos aromáticos **96** seguida da redução *E*-seletiva via reação de *trans*-hidrossililação/protodessililação de Trost e colaboradores,⁸⁰ método bastante utilizado em sínteses totais de moléculas complexas.⁸¹ A reação de Sonogashira foi aplicada com sucesso na síntese da foslactomicina B,⁸² um policetídeo de estrutura correlata a fostriecina (**9**), e também na síntese do derivado defosforilado de **9**.⁸³ Pensamos em explorar o intermediário **95** para reação de Sonogashira, pois ele possibilitaria sintetizar não apenas os análogos desejados, mas outros derivados variando-se o iodeto utilizado. Adicionalmente, essa rota possibilitaria a preparação de análogos com configuração relativa *Z* na dupla C-12/C-13, semelhante ao produto natural (**Esquema 29**).

O intermediário **95** seria preparado a partir de **56**⁴⁴ por uma sequência de reações descritas na síntese de **9** como, por exemplo, metátese de olefinas para fechamento do anel e alilação assimétrica (**Figura 7**). Já o fragmento C5-C13 **56**, utilizado por O'Doherty⁴⁴ em sua síntese total (**Esquema 12**), seria preparado por uma rota inédita que envolve a reação de adição aldólica 1,4-*anti* da metilcetona **97** com o aldeído propargílico protegido **98**. O composto **97**, por sua vez, viria do álcool tíglico **99**, obtido comercialmente⁸⁴ (**Esquema 29**).

1.4.2.1. Estudos da Indução Assimétrica 1,4-anti em Reações Aldólicas de Metilcetonas α-Alcoxi Terciárias

A reação aldólica é caracterizada, de forma geral, pela adição nucleofílica de um enol ou enolato a um composto carbonílico para geração de compostos β-

⁷⁹ a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.

⁸⁰ A redução quimiosseletiva de alcinos a *E*-alcenos utiliza (EtO)₃SiH como agente sililante e [Cp*Ru(MeCN)₃]PF₆ como catalisador. A etapa de dessililação é mediada por TBAF ou HF·Py. Veja: a) Trost, B. M.; Ball, Z. T.; Jöge, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922-7923.
b) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644-17655.

⁸¹ a) Micoine, K.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14064-14066. b) Sridhar, Y.; Srihari, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 578-587.

Kleinbeck, F.; Carreira, E. M. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 578-581.

⁸² Wang, Y.-G.; Takeyama, R.; Kobayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3320-3323.

⁸³ Just, G.; O'Connor, B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 753-756.

⁸⁴ (*E*)-2-metilbut-2-en-1-ol: CAS: 497-02-9.

hidróxi-carbonílicos. Está entre as reações mais importantes para a construção de ligações C-C e para o controle da configuração absoluta dos novos centros estereogênicos formados. Essa reação possui sua utilidade demonstrada em diversas oportunidades na síntese de produtos naturais, tais como antibióticos macrolídeos, poliéteres e carboidratos.⁸⁵

No mecanismo clássico de uma reação aldólica catalisada por ácido, o enol age como nucleófilo. O grupo carbonila do eletrófilo é ativado via protonação pelo ácido antes do ataque nucleofílico. Já na adição aldólica catalisada por base, o enolato é formado por desprotonação seguida de sua adição ao grupo carbonila. (**Esquema 30**).⁶³

Reação aldólica clássica:





A seletividade da reação aldólica que envolve enolatos cinéticos é correlacionada a vários fatores, como a natureza do ácido de Lewis (Li, B, Mg, Al, Ti, Sn, etc), a presença de centros estereogênicos nos substratos e reagentes, a

⁸⁵ a) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis;* 1° ed.; Pergamon, **1991**;
b) Pilli, R. A.; Corrêa Jr., I. R. *Quím. Nova* **2003**, *26*, 531-541. c) Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 451-469.

natureza dos substituintes, as condições reacionais e a configuração relativa da dupla ligação do enolato formado.⁸⁶

É conhecido que nas reações aldólicas envolvendo enolatos metálicos, enolatos com geometria *Z* levam ao produto *syn* e enolatos com geometria *E* levam ao produto *anti* como isômeros majoritários, respectivamente (**Esquema 31**).⁸⁷



Esquema 31. Estados de transição de Zimmerman-Traxler.

A estereoquímica da reação pode ser racionalizada baseando-se nos estados de transição de Zimmerman-Traxler⁸⁸, que propuseram que a reação passa por um estado de transição cíclico do tipo cadeira. Durante o curso da reação aldólica, para cada enolato temos dois estados de transição possíveis (**Esquema 31**). O estado de transição favorecido, ou seja o de menor energia, é aquele que minimiza as interações desestabilizantes 1,3-diaxiais no estado de transição cíclico. Por exemplo, para o enolato *Z*, no estado de transição que leva ao aduto *anti*, a interação 1,3-diaxial entre o substituinte do aldeído R₁ e o substituinte do enolato X

⁸⁶ Dias, L. C.; Polo, E. C.; de Lucca, E. C.; Ferreira, M. A. B. In *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*; Rainerhrwald, Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013.

⁸⁷ Masamune e colaboradores propuseram o uso da descrição estereoquímica geral *syn/anti* para a indicação da estereoquímica relativa. Masamune, S.; Ali, S. A.; Snitman, D. L.; Garvey, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 557-558.

⁸⁸ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. J. Am. Chem. Soc. **1957**, 79, 1920-1923.

é a responsável pela desestabilização do mesmo. Por essa razão, enolatos *Z* fornecem preferencialmente adutos *syn* (**Esquema 31**).

As reações aldólicas envolvendo enolatos metálicos (Li, BR₂, Mg, Zn, Ti, Sn, Zr, Si, etc) são largamente empregadas na síntese de produtos naturais. A complexação de um composto carbonílico a um ácido de Lewis aumenta a eletrofilicidade do carbono e consequentemente aumenta da acidez cinética do hidrogênio na posição α .⁸⁹ Foi proposto por Ren e colaboradores⁹⁰ que a complexação de um composto carbonílico a BF₃ resulta em valores de pKa do hidrogênio em α 24 unidades menor do que o correspondente composto carbonílico. Como utilidade prática, temos o uso de bases mais fracas compatíveis com substratos complexos, ao invés do uso de bases fortes e volumosas para controle cinético.

Dentre os enolatos metálicos conhecidos, os enolatos de boro fornecem adutos com alta estereosseletividade na formação da ligação C-C. Os comprimentos das ligações B-O (1,36 a 1,47 Å) e B-C (1,5 a 1,6 Å), nos estados de transição cíclicos, são mais curtas quando comparadas ao comprimento da ligação de outros metais (*e.g.* M= Li, MgL, ZnL, AIL2) com o oxigênio (M-O ~ 1,9-2,2 Å) e (M-C ~ 2,0-2,2 Å). Como consequência, o estado de transição é mais compacto e as interações estéreas desestabilizantes são mais intensas, resultando em uma maior seletividade.⁹¹

No que se refere aos estudos de indução assimétrica utilizando enolatos de boro de metilcetonas quirais, vemos que enolatos de metilcetonas que contém um substituinte em α são menos utilizados em sínteses totais que os correspondentes enolatos de etilcetonas.⁸⁶ O uso de enolatos de boro *E* derivados de α -metil etilcetonas levam a formação dos adutos 1,4-*syn* em excelente diastereosseletividade, enquanto enolatos de α -metil metilcetonas usualmente levam a baixa diastereosseletividade.⁹²

⁸⁹ Houk, R. J. T.; Anslyn, E. V.; Stanton, J. F. Org. Lett. **2006**, *8*, 3461–3463.

⁹⁰ Ren, J.; Cramer, C. J.; Squires, R. R. J. Am. Chem. Soc. **1999**, 121, 2633-2634.

⁹¹ Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120-6123.

⁹² Paterson, I.; Goodman, J. M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7121–7124.

A alta seletividade 1,4-*syn* em reações que envolvem α -metil metilcetonas pode ser obtida com o uso de reagentes de boro quiral ou aldeídos quirais, assim como demostrado por Paterson e colaboradores na síntese da (+)-dolastatina 19 (**105, Esquema 32**).⁹³





⁹³ a) Paterson, I.; Findlay, A. D.; Florence, G. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2131–2134. b) Paterson, L. Findlay, A. D.; Florence, C. J. Totrobodron **2007**, *6*3, 5806, 5810

I.; Findlay, A. D.; Florence, G. J. Tetrahedron 2007, 63, 5806-5819.

O tratamento da metilcetona **100** com (+)-lpc₂BCl na presença de Et₃N como base, forneceu o enolato de boro **100a** que foi reagido com o aldeído **101** levando ao aduto de aldol **102** em excelente diastereosseletividade, em favor do isômero 1,4-*syn* (*rd* > 95:05). Nesta reação foi requerido o uso de borana quiral para obter o estereocontrole desejado. O aduto **102** foi subsequentemente convertido no aldeído **103** para uma nova reação com o enolato de boro da metilcetona **100**, que forneceu o aduto **104** também em excelente diastereoseletividade em favor do isômero 1,4*syn*. Neste caso, a (*c*-Hex)₂BCl foi a borana escolhida para a formação do enolato, pois o controle da estereoquímica do produto foi obtido pelo uso do aldeído quiral **103** que forneceu o produto Felkin (**Esquema 32**).^{93,86}

Os autores propuseram o ET1 para explicar o senso de indução observado (Esquema 32).

Paton e Goodman realizaram estudos teóricos com o objetivo de entender as origens da indução remota 1,5 nas reações aldólicas envolvendo enolatos de boro de metilcetonas β -alcoxi substituídas.⁹⁴ De acordo com o modelo proposto pelos autores, a reação procede via um estado de transição cíclico com preferência para a conformação do tipo bote ("boat-like"), estabilizado por uma ligação de hidrogênio entre o oxigênio β do enolato e o hidrogênio formil⁹⁵ do aldeído complexado.

Embora estes estudos tenham como objetivo principal explicar a seletividade 1,5 observada em reações aldólicas com enolatos de boro de metilcetonas, Paterson e colaboradores se basearam nestes modelos para propor o ET1. O estado de transição para formação do produto 1,4-*anti* é desfavorecido devido a interações estéreas (A_{1,3}) entre o grupo α -metila e a ligação dupla do enolato.⁹⁶

 ⁹⁴ a) Paton, R. S.; Goodman, J. M. J. Org. Chem. 2008, 73, 1253-1263. b) Goodman, J. M.;
 Paton, R. S. Chem. Commun. 2007, 2124-2126. c) Paton, R. S.; Goodman, J. M. Org. Lett.
 2006, 8, 4299-4302.

⁹⁵ a) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1699-1702.
b) Corey, E. J.; Rohde, J. J.; Fischer, A.; Azimioara, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 33-36. c) Corey, E. J.; Rohde, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 37-40.

⁹⁶ Dias, L. C.; Polo, E. C.; de Lucca, E. C.; Ferreira, M. A. B. In *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*; Rainerhrwald, Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013; pp. 293-375.

Burch e colaboradores reportaram em 2012 um estudo da indução assimétrica 1,4 em reações aldólicas mediadas pelo enolato de boro de uma α -alcoxi α -metil metilcetona (**107**) e aldeídos aquirais.⁹⁷ (**Esquema 33**). É importante destacar que neste estudo não foram utilizados aldeídos quirais nem reagentes de boro quiral para o controle estereoquímico.

Para a síntese da metilcetona **107**, os autores utilizaram como material de partida a amida de Weinreb **106**, disponível comercialmente apenas na configuração absoluta *S*. Os produtos desejados (**108**) foram obtidos em bons rendimentos e razão diastereoisomérica 1,4-*anti*⁹⁸ *versus* 1,4-*syn* de 5,7:1 a 8,4:1.

As menores razões diastereoisoméricas foram obtidas para os aldeídos diidrocinâmico (rd = 5,7:1) e benzóico (rd = 5,8:1) enquanto as maiores seletividades foram obtidas com *p*-nitrobenzaldeído (rd = 8,4:1) e *p*-bromobenzaldeído (rd = 8,2:1). Isobutiraldeído e pivalaldeído apresentaram resultados semelhantes (dr = 6,2:1 e 6,4:1, respectivamente), e para o cinamaldeído foi obtida uma razão diastereoisomérica de 7,4:1.⁹⁷



Esquema 33. Esquema geral dos estudos realizados por Burch e colaboradores.⁹⁷

⁹⁷ Cowper, N.; Azzi, S.; Dupont-Gaudet, K.; Burch, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1837-1839.

⁹⁸ É importante destacar que o termo 1,4-*anti* se refere a relação entre as hidroxilas dos centros estereogênicos em C-8 e C-11, conforme ilustrado no Esquema 33.

Para a elucidação da configuração absoluta do novo centro estereogênico formado, o aduto aldólico derivado do cinamaldeído foi submetido a redução 1,3anti nas condições de Evans-Tishchenko,⁹⁹ utilizando Sml₂ e isobutiraldeído em THF (*rd* = 9:1) e, posteriormente, convertido nos respectivos ésteres de Mosher.¹⁰⁰

Para explicar o senso de indução observado, os autores examinaram os estados de transição de Zimmerman-Traxler para a formação dos adutos 1,4-*syn* e 1,4-*anti*. Semelhante ao realizado por Paterson e colaboradores,⁹² os modelos de Paton e Goodman⁹⁴ também auxiliaram na proposta dos estados de transição.

Foram sugeridas duas possibilidades de estabilização do estado de transição por formação de uma ligação de hidrogênio do tipo formila (O=C-H--O): com o grupo α -alcoxi (ET2 e ET4) ou com o grupo β -alcoxi (ET3 e ET5).

Entre os estados de transição para formação do isômero 1,4-*syn* o ET3 seria o de mais alta energia devido a interações estéreas desfavoráveis entre o grupo α -metila e a ligação dupla do enolato. Em contrapartida, no ET2 a metila encontra-se distante do centro da reação impedindo essas interações estéreas (**Figura 13**).

Entre os estados de transição que levariam ao isômero 1,4-*anti*, o ET4 seria o desfavorecido, por interações estéreas entre a α -Me e a dupla do enolato. Já o ET5 é o único entre os estados de transição propostos que poderia combinar três tipos de estabilização: a orientação do grupo metila do centro estereogênico em C-8 distante do centro da reação, minimização dos momentos de dipolo do grupo α -alcoxi e do oxigênio do enolato (em azul) e formação de ligação hidrogênio formila com o grupo β -alcóxi. Portanto, o ET5 explicaria o sendo de indução observado (**Figura 13**).

⁹⁹ Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447-6449.

¹⁰⁰ a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519. b) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-118.



Figura 13. Estados de transição para explicação da indução remota observada. Adaptado de Burch e colaboradores.⁹⁷

Antes deste trabalho o único exemplo de indução assimétrica em reações aldólicas de metilcetonas contendo em sua estrutura um grupo α -alcoxi terciário envolveu a utilização de derivados da cânfora **109** a qual estaria atuando como um auxiliar quiral (**Esquema 34**).¹⁰¹



Esquema 34. Exemplo de adição aldólica entre metilcetonas contendo substituinte α-alcoxi terciário e aldeídos aquirais.

Diante dos resultados reportados por Burch e colaboradores,⁹⁷ pensamos em utilizar a mesma adição aldólica em nossa síntese (**Esquema 29**). Entretanto, do

¹⁰¹ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Aizpurua, J. M.; González, A.; García, J. M.; Landa, C.; Odriozola, I.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8193-8200.

ponto de vista sintético, era importante a utilização da metilcetona que possuísse a estereoquímica R no C-8, mesma estereoquímica absoluta da fostriecina (9). Adicionalmente, os grupos protetores benzila, especialmente o α -alcoxi terciário, poderia ser difícil de ser removido frente a duplas ligações presentes nos produtos desejados (**Esquema 29**).

Dessa forma, decidimos proteger a hidroxila em α (C-8) com o grupo trietilsilila (TES), facilmente removido em condições brandas e comumente utilizado em sínteses totais da fostriecina (9).³⁷⁻⁴⁴ Teoricamente, pode-se pensar que se o ET5 (**Figura 13**) for responsável pela indução observada, a substituição do grupo protetor Bn por TES não acarretaria em modificações apreciáveis na organização do ET proposto para esta reação.

Para testar esta hipótese iniciamos a preparação da metilcetona análoga a de Burch e colaboradores⁹⁷ para os estudos da reação aldólica. Para isso, foram utilizadas reações já descritas neste trabalho como a DA de Sharpless.

Como não dispúnhamos do álcool tíglico **99**, realizamos a sua preparação pela redução completa do tiglato de etila, utilizando DIBAL-H em DCM, que levou ao produto desejado em 82% de rendimento. Posteriormente, **99** foi convertido no éter benzílico **112** por reação com brometo de benzila, utilizando NaH como base em THF, sendo obtido em 82% de rendimento (**Esquema 35**).



Esquema 35. Síntese do éter benzílico 112.

A próxima etapa envolve a diidroxilação assimétrica do composto **112** sob as condições de Sharpless para a instalação do centro estereogênico quaternário em C-8. A escolha do ligante (DHQD)₂PHAL (**93**) foi baseada no modelo empírico

proposto pelos autores para a predição da configuração absoluta dos produtos, ilustrado na **Figura 12** (pag. 45).

O diol **113** foi obtido em 89% de rendimento e razão enantiomérica de 92:8, determinada por HPLC.¹⁰² Para a determinação do excesso enantiomérico, o diol (±)-**113** também foi preparado, utilizando OsO_4 e NMO, sendo obtido em 75% de rendimento (**Esquema 36**). Os cromatogramas da mistura racêmica e do diol enantiomericamente enriquecido podem ser vistos na seção de anexos (**Anexo 7**).



Esquema 36. Síntese dos dióis 113 e (±)-113.

O diol **113** (*re* = 92:8) foi convertido na cetona correspondente **114** sob as condições de Parikh-Doering,¹⁰³ utilizando como oxidante DMSO ativado pelo complexo $SO_3 \cdot Py$, na presença de Et_3N como base, para fornecer o composto **114** em 95% de rendimento (**Esquema 37**).

A metilcetona **115**, requerida para os estudos de adição aldólica, foi obtida após proteção da hidroxila terciária de **114** com o grupo TES, em um total de 5 etapas e 53% de rendimento global a partir do tiglato de etila (**111**).

¹⁰² Condições: coluna cromatográfica: Chiralpak IA®; fase móvel: hexanos:*i*-PrOH 80:20; fluxo: 1 mL.min⁻¹.

¹⁰³ Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505-5507.



Esquema 37. Síntese da metilcetona 115.

De posse da metilcetona **115**, deveríamos realizar a reação aldólica mediada por enolato de boro com o aldeído propargílico protegico **98**, conforme proposto na segunda análise retrossintética (**Esquema 29**). Porém, esse aldeído não foi avaliado por Burch e colaboradores⁹⁷. Adicionalmente, não sabíamos quais seriam as consequências da modificação do grupo de proteção da hidroxila em α (Bn por TES) na diastereosseletividade da reação aldólica.

Dessa forma, decidimos avaliar inicialmente o aldeído cinâmico, cuja razão diastereoisomérica obtida para o aduto aldólico no trabalho de Burch foi de 7,4:1 (88:12) em favor do isômero 1,4-*anti*.⁹⁷

Dessa forma, **115** foi tratado com dicicloexilmonocloroborana recém preparada,¹⁰⁴ na presença de base, gerando o enolato de boro **116** que foi reagido com o cinamaldeído (**117e**) recém destilado, para fornecer o aduto aldólico **118e** em 90% de rendimento e uma razão diastereoisomérica maior que 95:05 (**Tabela 1**, entrada 5). A análise cuidadosa dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C e DEPT 135 (600 MHz, CDCl₃) não mostrou nenhum sinal que indicasse a presença de outro isômero.

Diante deste resultado, somado aos poucos estudos presentes na literatura de indução aldólica 1,4 envolvendo metilcetonas α-substituídas, nos motivamos a dar continuidade a investigação desta reação. Explorou-se seu escopo reacional, utilizando aldeídos que diferem entre si no que se refere aos aspectos estéreo e eletrônico (**117a-I, Tabela 1**).

¹⁰⁴ Dias, L. C.; Polo, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3766-3792.

Tabela 1. Reações aldólicas entre o enolato de boro da metilcetona **115** e aldeídos aquirais.



Entrada	Aldeído (R) ^a	rd (1,4-anti:1,4-syn) ^b	Rendimento (%) ^c	
1	Ph (117a)	> 95:05	93	
2	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ (117b)	> 95:05	95	
3	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ (117c)	> 95:05	92	
4	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄ (117d)	> 95:05	73	
5	PhCH=CH (117e)	> 95:05	90	
6	C≡CTMS (117f)	> 95:05	84	
7	<i>i</i> -Pr (117g)	> 90:10	74	
8	<i>t</i> -Bu (117h)	> 95:05	98	
9	Et (117i)	92:08	85	
10	Bu (117j)	94:06	80	
11	CH ₃ CH=C(CH ₃) (117I)	94:06	80	

^a Os aldeídos líquidos foram adicionados sem diluição prévia. *p*-Nitrobenzaldeído (**117b**) e *p*-bromobenzaldeído (**117c**) foram diluídos em 0,6 ml de DCM. ^{*b*}A razão diastereoisomérica foi determinada por análise dos espectros de ¹H e ¹³C da mistura de adutos após purificação por coluna cromatográfica. Rendimento da mistura dos isômeros *syn* e *anti* após purificação por coluna cromatográfica. Todas as reações foram realizadas na escala de aproximadamente 0,15 mmol e finalizadas pela adição de metanol (1 mL). Em todos os casos a razão diastereoisomérica obtida foi maior que 90:10 em favor do isômero 1,4-*anti* e os rendimentos variaram de bons a excelentes. É importante destacar que a reação entre a metilcetona **115** e o aldeído 3-(trimetilsilil)-2-propinal (**117f**), forneceu o aduto aldólico desejado (**118f**, entrada 6) em 84% de rendimento e alta seletividade 1,4-*anti* (*dr* > 95:05) (**Tabela 1**).

Em geral, as razões diastereoisoméricas obtidas neste trabalho com a metilcetona **115** (**Tabela 1**) foram superiores as relatadas por Burch em seus estudos com a metilcetona **107** (**Esquema 33**).⁹⁷ Pode-se destacar alguns substratos em que a seletividade foi bastante diferente. O aduto derivado da reação com o benzaldeído (**118a**, entrada 1) foi obtido neste trabalho como um único diastereoisômero (*rd* > 95:05), enquanto no trabalho anterior a razão diastereoisomérica foi de 85:15 (5,8:1). Outro exemplo é o aduto derivado do pivalaldeído que também foi obtido em maior seletivividade neste trabalho (*rd* > 95:05, **118h**, entrada 8) do que no estudo de Burch e olaboradores (*rd* = 6,4:1).

Com o objetivo de auxiliar na determinação da razão diastereoisomérica por RMN dos adutos aldólicos descritos na **Tabela 1**, realizou-se a reação de adição aldólica mediada por enolato de lítio da metilcetona **115** a aldeídos aquirais (**Tabela 2**).

A metilcetona **115** foi tratada com LHMDS para a formação do enolato de lítio **120** que foi reagido com os aldeídos **117b-i**, resultando em uma mistura não seletiva dos adutos de aldol **118b-i** e **119b-i**. Esses adutos foram obtidos em baixos rendimentos, devido a formação dos respectivos produtos de condensação aldólica.

Foram feitas comparações entre os espectros de RMN de ¹H e ¹³C dessas misturas com os espectros dos adutos obtidos por reação utilizando enolato de boro. No espectro de RMN de ¹H da mistura de aldóis **118b** e **119b** (**A**, **Anexo 16**) obtida por reação com enolato de lítio, foi possível observar os sinais referentes aos dois isômeros (1,4-*anti* e 1,4-*syn*) ao longo de todo o espectro. Destaca-se o sinal da metila do centro estereogênico em C-8, δ 1,31 e δ 1,32 (s, 3H) e o hidrogênio carbinólico em C-11, δ 5,18 (m, 1H). Já no espectro do aduto **118b**, obtido por reação com enolato de boro (**B**, **Anexo 16**), observou-se apenas um sinal referente

a metila em C-8, δ 1,31 (s, 3H), e um sinal referente ao hidrogênio em C-11, δ 5,16 (dd, *J* = 9,5 e 2,5 Hz, 1H).

Outros exemplos dessa análise comparativa podem ser encontrados na seção de anexos (**118e: Anexo 27** e **Anexo 28**; **118h**: **Anexo 38** e **Anexo 39**).

Tabela 2. Reações aldólicas entre o enolato de lítio da metilcetona **115** e aldeídos aquirais.



^a Os aldeídos líquidos foram adicionados sem diluição prévia. *p*-nitrobenzaldeído (**117b**) foi diluído em 0,6 ml de DCM. ^{*b*}A razão diastereoisomérica foi determinada por análise dos espectros de ¹H e ¹³C da mistura de adutos após purificação por coluna cromatográfica. Rendimento da mistura dos isômeros *syn* e *anti* após purificação por coluna cromatográfica. Todas as reações foram realizadas na escala de aproximadamente 0,15 mmol e finalizadas pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (1 mL).

Determinação da Estereoquímica Absoluta dos Adutos de Aldol Formados a Partir da Metilcetona 115

Neste momento do trabalho voltamos nossa atenção para a determinação da estereoquímica absoluta do novo centro estereogênico formado em C-11 nas reações aldólicas envolvendo enolatos de boro da metilcetona **115** (**Tabela 1**). Para isso, foi empregada a metodologia de Mosher.^{100,105}

O modelo estereoquímico de Mosher se baseia na blindagem seletiva que o grupo aromático do derivado 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoila (MTPA) exerce nos substituintes do álcool L_1 e L_2 . Dessa forma, o substituinte que estiver do mesmo lado do anel aromático será blindado (**Figura 14**).



Figura 14. Metodologia de Mosher usando ésteres MTPA para a determinação da estereoquímica absoluta de álcoois. Adaptado de Seco e colaboradores.¹⁰⁵

No caso do éster (*R*)-MTPA, os hidrogênios do substituinte L_2 são blindados pelo anel aromático. Em contrapartida, no éster (*S*)-MTPA os hidrogênios do substituinte L_1 são blindados pelo grupo aromático. Dessa forma, para o mesmo

¹⁰⁵ Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2781–2791.

substrato são preparados os derivados (*R*)- e (*S*)-MTPA e calcula-se as diferenças entre os deslocamentos químicos de um mesmo hidrogênio em (*S*)-MTPA e (*R*)-MTPA ($\Delta \delta^{SR}$). Assim, $\Delta \delta^{SR} > 0$, se refere a todos os hidrogênios mais blindados em (*R*)-MTPA em relação ao (*S*)-MTPA e $\Delta \delta^{SR} < 0$ se refere aos hidrogênios mais blindados em (*S*)-MTPA em relação ao (*R*)-MTPA (**Figura 14**).

O aduto aldólico derivado da reação com isobutiraldeído (**118g**, **Tabela 1**, entrada 7) foi convertido nos respectivos ésteres de Mosher, após reação com cloreto de (R) e (S)-MTPA (**Esquema 38**).



Esquema 38. Síntese dos ésteres de MTPA 121 e 122.

A análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹H-¹H-COSY destes compostos nos possibilitou o cálculo do $\Delta \delta^{SR}$ (**Tabela 3**). Concluímos que os hidrogênios em C-1 a C-6 pertence a L₂ porque eles estão mais blindados no éster (*R*)-MTPA (**122**) que no éster (*S*)-MTPA (**121**). Além disso, C-8 é o L₁, pois seu hidrogênio está mais blindado no éster (*S*)-MTPA (**121**). Como os hidrogênios em C-1 a C-6 possuem $\Delta \delta^{SR} > 0$ e o hidrogênio em C-8 possui $\Delta \delta^{SR} < 0$, podemos concluir que a estereoquímica absoluta do álcool é *R*.

Embora tenhamos aplicado a metodologia de Mosher, a elucidação inequívoca da configuração absoluta em C-11 ainda permanecia em aberto. A presença de apenas um elemento de análise no substituinte L₁ dos ésteres de MTPA (C-8, **Tabela 3**) e o valor baixo do $\Delta \delta^{SR}$, reduz a confiabilidade do modelo proposto.

	+ 0,09 1 0 2 + 0,02 + 0,04	$\begin{bmatrix} 3 & 0+0,07 & 9\\ 5 & 0,00 & -0,01 \\ 4 & 6 & \frac{1}{2} & 8 & 10 \\ 0 & OMTPA \end{bmatrix} \equiv$	APTM—C	H O O SiEt ₃	
	Éster (<i>S</i>)-MTPA (121)		Éster (Éster (<i>R</i>)-MTPA (122)	
Posição	δH (ppm)	J Mult.	δH (ppm)	J Mult.	Δ <i>δ</i> (ppm)
1	4,37	S	4,35	S	+ 0,02
2	3,34	d (<i>J</i> = 9,5, 1H)	3,3	d (<i>J</i> = 9,5, 1H)	+ 0,04
2'	3,50	d (<i>J</i> = 9,5, 1H)	-	-	-
3	1,14	S	1,05	S	+ 0,09
6	2,83	dd (<i>J</i> = 19,2 e 3,8 Hz, 1H)	2,76	dd (<i>J</i> = 19,2 e 4 Hz, 1H)	+0,07
6'	3,04	dd (<i>J</i> = 19,2 e 8,4 Hz, 1H)	3,04	dd (<i>J</i> = 19,2 e 8,4 Hz, 1H)	0,00
8	1,93	m	1,94	m	- 0,01

Tabela 3. Diferenças dos deslocamentos químicos no RMN de ¹H de **121** e **122**.

SiEt₃

A luz dos trabalhos de elucidação estrutural da fostriecina (**9**),^{18,20} o aduto aldólico **118a**, obtido pela reação entre o enolato de boro da metilcetona **115** e benzaldeído (**117a**) foi convertido por degradação química no álcool 1-fenil-1,3-propanodiol **123** (**Esquema 39**), cujos enantiômeros são disponíveis comercialmente em suas formas enantiopuras.¹⁰⁶

Para isso, foi feita a redução da cetona (**118a**) utilizando boroidreto de sódio para fornecer o 1,3-diol correspondente. Em seguida, o grupo de proteção trietilsilila foi removido e o diol vicinal foi clivado para fornecer o aldeído, em um processo

¹⁰⁶ a) (*R*)-(+)-1-Fenil-1,3-propanodiol, Número CAS: 103548-16-9; (*S*)-(+)-1-Fenil-1,3-propanodiol, Número CAS: 966854-34-1. b) Fátima, Â. de; Lapis, A. A. M.; Pilli, R. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 495-499.

"one-pot", utilizando periodato de sódio. Posterior reação de redução do aldeído a álcool levou ao 1-fenil-1,3-propanodiol **123** em 40% de rendimento global.



Esquema 39. Preparação do álcool comercial 123.

A comparação da rotação óptica específica do composto **123** ($[\alpha]_D^{20}$ + 67, *c* 1,2; CHCl₃) com a reportada na literatura para o composto comercial (*R*)-(+)-1-Fenil-1,3-propanodiol ($[\alpha]_D^{20}$ + 69±2, *c* 1; CHCl₃)¹⁰⁶ confirmou a estereoquímica proposta pelo modelo de Mosher. Dessa forma, a configuração absoluta do centro em C-11 foi atribuída inequivocamente como *R*, configuração absoluta presente da estrutura da fostriecina (**9**, **Figura 2**). Portanto, podemos concluir que a estereoquímica relativa dos isômeros majoritários reportados na **Tabela 1** é 1,4-*anti*.

Semelhante ao proposto no trabalho anterior⁹⁷ imaginamos que a reação procede *via* um estado de transição do tipo bote, estabilizado por uma ligação de hidrogênio formila com o grupo β -alcóxi. Adicionalmente, há minimização dos momentos de dipolo do grupo α -alcoxi e do oxigênio do enolato (em azul) e o grupo metila do centro estereogênico em C-8 está distante do centro da reação, impedindo interações estéreas desfavoráveis com a dupla do enolato (**Figura 15**).



Figura 15. Estado de transição para explicação da indução remota observada neste trabalho.

Embora tenhamos proposto um estado de transição semelhante ao dos autores⁹⁷ para explicar a indução remota observada, houve incremento na seletividade devido a substituição do grupo protetor Bn da hidroxila em α , presente na metilcetona utilizada no trabalho anterior (**107**, **Esquema 33**), pelo grupo TES utilizado neste trabalho (**115**, **Tabela 1**).

Propusermos que a menor seletividade obtida pelos autores pode ser explicada pelas diferenças de energia nos estados de transição competitivos: ET2, que levaria a formação do isômero 1,4-*syn* e ET5, que levaria a formação do isômero 1,4-*anti* (**Figura 16**).⁹⁷ ET5 seria o estado de transição de mais baixa energia entre os propostos, levando ao isômero 1,4-*anti* como majoritário. No entanto, o ET2 também poderia ser estabilizado por uma ligação de hidrogênio formila com o grupo α -alcóxibenzila. Adicionalmente, o grupo metila está posicionado longe do centro de reação, impedindo interações estéreas desfavoráveis com a dupla do enolato.



Figura 16. Estados de transição propostos por Burch e colaboradores.⁹⁷

Dessa forma, a substituição do grupo de proteção Bn da hidroxila em α por TES realizada neste trabalho, impediria a estabilização de um estado de transição

semelhante ao ET2. Portanto, o ET6 (**Figura 15**) seria favorecido, resultando em uma maior diastereosseletividade.

Com o objetivo de investigar a influência do grupo β -alcoxi na organização do estado de transição proposto neste trabalho (ET6, **Figura 15**), foi proposta uma nova metilcetona, cujo grupo de proteção Bn da hidroxila em β foi substituído por um grupo de proteção de silício. Essa substituição poderia acarretar na redução da razão diastereoisomérica por impedir a estabilização do ET6 pela ligação de hidrogênio intramolecular (**Figura 15**).

É conhecido que a menor basicidade do oxigênio em éteres de silício, frente a éteres alquílicos, reduz a possibilidade da ligação de hidrogênio do tipo formila, resultando em baixa seletividade para metilcetonas com grupos protetores de silício.⁹⁴

S. L. Schreiber e colaboradores investigaram as origens da baixa basicidade do átomo de oxigênio quando ligado a um átomo de silício, utilizando cálculos teóricos e análises de estruturas cristalográficas.¹⁰⁷ Para os autores, a racionalização com base apenas nas interações dos pares de elétrons livres do oxigênio com os orbitais 3d do átomo de silício não seria suficiente para explicar esse fenômeno e sim a baixa energia do orbital antiligante do grupo SiR3.

Assim, visando testar a nossa hipótese, preparamos a metilcetona (±)-**127** em 5 etapas e 52% de rendimento global (**Esquema 40**), utilizando a mesma rota sintética descrita para a preparação da metilcetona **115** (**Esquema 37**).

A olefina **124** foi submetida inicialmente as condições de DA de Sharpless para fornecer o diol **125** em 85% de rendimento. Adicionalmente, realizou-se a diidroxilação racêmica da olefina **124**, utilizando OsO₄-NMO, para a síntese do diol (±)-**125**.

A quantificação da razão enantiomérica do diol **125** por HPLC¹⁰⁸ revelou a baixa enantiosseletividade obtida na etapa de DA de Sharpless (*re* = 56:44). Avaliou-se a razão enantiomérica de outro lote do diol **125**, no entanto o resultado

¹⁰⁷ Shambayati, S.; Schreiber, S. L.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 697-703.

¹⁰⁸ Condições: coluna cromatográfica: Chiralpak IC®; fase móvel: hexanos:*i*-PrOH 98:02; fluxo: 0,7 mL.min⁻¹)



obtido foi o mesmo. Os cromatogramas podem ser vistos na seção de anexos (**Anexo 64**).

Esquema 40. Síntese da metilcetona (±)-127.

Sharpless e colaboradores reportaram que o aumento do tamanho do substituinte de silício causa diminuição da enantiosseletividade da reação. O grupo trimetilsilila apresenta os melhores resultados, enquanto para olefinas contendo o grupo aliltriisopropilsilano o diol foi obtido como uma mistura racêmica. Esse resultado foi atribuído a característica dos ligantes do tipo ftalazina de não tolerarem grupos volumosos na vizinhança da dupla ligação. Segundo os autores, a olefina deve ter acesso ao sítio ativo do ligante para que ocorra a reação de forma enantiosseletiva.^{77d}

Como este resultado não tem nenhuma influência na reação de adição aldólica, demos prosseguimento aos estudos. De posse da metilcetona (±)-127 realizamos a reação de adição aldólica a aldeídos aquirais, mediada por enolato de boro (Tabela 4).

Para todos os aldeídos estudados a seletividade obtida foi baixa quando comparada com os mesmos adutos obtidos nas reações com a metilcetona **115**, descritos na **Tabela 1**.

69

Tabela 4. Reações aldólicas entre o enolato de boro da metilcetona (±)-**127** e aldeídos aquirais.



^a Os aldeídos líquidos foram adicionados sem diluição prévia. *p*-Nitrobenzaldeído (**117b**) foi diluído em 0,6 ml de DCM. ^{*b*}A razão diastereoisomérica foi determinada por análise dos espectros de ¹H e ¹³C da mistura de adutos após purificação por coluna cromatográfica. Rendimento da mistura dos isômeros *anti* e *syn* após purificação por coluna cromatográfica. Todas as reações foram realizadas na escala de 0,15 mmol e finalizadas pela adição de metanol (1 mL).

Entretanto, quando os aldeídos alifáticos propionaldeído (**117i**, Entrada 2) e isobutiraldeído (**117j**, entrada 3) foram utilizados como substratos, observou-se uma maior seletividade, 76:24 e 80:20, respectivamente.

Diante destes resultados, era necessário verificar se os isômeros majoritários obtidos na reação aldólica envolvendo enolatos de boro da metilcetona (±)-127 (Tabela 4) possuem a mesma estereoquímica relativa (1,4-*anti*) dos adutos oriundos das reações com a metilcetona 115 (Tabela 1).

Para isso, foi realizada a remoção completa dos grupos protetores do aldol **118j** (entrada 10, **Tabela 1**) e da mistura de aldóis (±)-**129j** e (±)-**130j** (entrada 3, **Tabela 4**), para posterior comparação dos espectros de RMN.

O aduto **118j** foi convertido no triol **131** em duas etapas e 56% de rendimento, após remoção do grupo protetor Bn por hidrogenólise seguida da remoção do protetor de silício, mediada por TBAF (**Esquema 41**).



Esquema 41. Preparação do triol 131.

A mistura de aldóis (±)-129j e (±)-130j foi reagida com TBAF para a obtenção da mistura dos trióis (±)-131 e (±)-132, em 97% de rendimento (**Esquema 42**).



Esquema 42. Obtenção da mistura dos trióis (±)-131 e (±)-132.

A comparação dos espectros de RMN de ¹H do triol **131** (**Esquema 41**) com a mistura de trióis (±)-**131** e (±)-**132**, revelou que os adutos de aldol derivados da metilcetona (±)-**127** possuem estereoquímica relativa 1,4-*anti*, mesma presente nos adutos oriundos da metilcetona **115** (**Tabela 1**). A comparação entre os espectros de RMN de ¹H está ilustrada no **Anexo 83**. Estes resultados sugerem, de forma geral, a importância da ligação formila para a estabilização do estado de transição proposto na **Figura 15**, pois verificouse redução da seletividade quando o grupo β -alcoxi benzílico presente na metilcetona **115** foi substituído por um éter de silício na estrutura de (±)-**127**. Entretanto, a racionalização da seletividade em favor do isômero 1,4-*anti*, ainda que baixa, permanece em aberto. Para maior compreensão deste evento torna-se necessário o estudo de metilcetonas que contenham na posição β grupos protetores de silício com menor volume estéreo que o TBDPS, avaliado neste estudo.

1.4.2.2. Aplicação da Reação de Indução Aldólica 1,4-anti Utilizando Enolato de Boro na Síntese do Fragmento C5-C13 da Fostriecina (9) e Análogos (78-80)

A próxima etapa da síntese dos análogos propostos **78-80** é a preparação do fragmento C5-C13 **56**, utilizado por O'Doherty⁴⁴ na síntese total da fostriecina (**9**) (**Esquema 13**). Este intermediário seria preparado por uma rota inédita que envolve a aplicação da reação aldólica 1,4-*anti*, mediada por enolato de boro de metilcetonas α -alcoxi terciárias, estudada neste trabalho (**Esquema 43**).

Demos início a síntese deste fragmento pela preparação da metilcetona **136** na qual o grupo β -alcoxi benzila de **115** (**Tabela 1**) foi substituído pelo β -alcoxi *p*metoxibenzila por se tratar de um grupo de proteção mais lábil.

A metilcetona **136** foi sintetizada em 4 etapas e 48% de rendimento global a partir do álcool tíglico **99**, utilizando a mesma sequência de reações exploradas na síntese das demais metilcetonas (**Esquema 44**).

72


Esquema 43. Resumo da segunda proposta retrossintética.

Para a instalação do centro estereogênico em C-8, realizou-se a DA de Sharpless da olefina **133** para fornecer o diol **134** em 79% de rendimento e razão enantiomérica de 95:05, verificada por HPLC¹⁰⁹ (**Anexo 87**).



Esquema 44. Síntese da metilcetona 136.

O tratamento da metilcetona **136** com dicicloexilcloroborana recém preparada¹⁶³ na presença de base, levou a formação do enolato de boro **137** que

¹⁰⁹ Condições: coluna cromatográfica: Chiralpak IA®; fase móvel: hexanos:*i*-PrOH 80:20; fluxo: 1 mL.min⁻¹.

foi subsequentemente reagido com o aldeído 3-(trimetilsilil)-2-propinal (**117f**) para fornecer o aduto aldólico **138** em 50% de rendimento e razão diastereoisomérica maior que 95:05 (**Esquema 45**). O rendimento baixo nesta etapa foi atribuído a instabilidade do aldeído.



Esquema 45. Síntese do aduto aldólico 138.

Após instalação do centro estereogênico em C-11, a próxima etapa visa a construção do centro em C-9. Para isso, pensamos em duas estratégias diferentes. A primeira foi a utilização da reação de Evans-Saksena,¹¹⁰ redução diastereosseletiva de β-hidroxi cetonas aos correspondentes diós 1,3-*anti*, empregando triacetoxiboridreto de tetrametilamônio como redutor. É um método bastante utilizado em nosso grupo de pesquisas.¹¹¹ A desvantagem deste método para a nossa proposta de síntese seria a proteção seletiva das hidroxilas em C-9 e C-11, com protetores de silício diferentes (TES e TBS, respectivamente), para a síntese do fragmento **56** (**Esquema 43**). Na segunda estratégia pensamos em utilizar a redução assimétrica de cetonas desenvolvida por Corey-Bakshi-Shibata

¹¹⁰ a) Saksena, A. K.; Mangiaracina, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273-276. b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.

¹¹¹ Toneto Novaes, L. F.; Drekener, R. L.; Avila, C. M.; Pilli, R. A. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6467–6473.

(CBS).¹¹² A utilização dessa reação possibilitaria a proteção prévia da hidroxila em C-11. Dessa forma, decidimos iniciar os estudos pela redução de CBS.

Corey e colaboradores mostraram que a reação de BH₃ com amino álcoois quirais leva a síntese de oxazaborolidinas que foram utilizadas para catalisar a redução de cetonas levando ao álcool secundário correspondente em altos excessos enantioméricos.¹¹¹ Esses estudos também mostraram que oxazaborolidinas substituídas pela metila (B-Me) são mais estáveis e fáceis de preparar do que os derivados correspondentes B-H. Estudos sistemáticos dessa reação revelam que altos excessos enantioméricos são obtidos quando a oxazaborolidina é um biciclo rígido (derivado de prolina) ou uma estrutura tricíclica. Sistemas mais flexíveis apresentam baixos excessos enantioméricos. Altos excessos também são alcançados quanto maior for a diferença entre os substituintes da cetona.

Na redução de CBS, a quiralidade da oxazaborolidina é responsável pelo estereocontrole.¹¹³ A observação de dados experimentais levou a uma racionalização bastante simples para a escolha da estereoquímica da oxazaborolidina, ilustrado no **Esquema 46**.



Esquema 46. Racionalização simples para a escolha da oxazaborolidina para a reação de CBS (L = largo, S = pequeno).

O mecanismo proposto para esta reação está mostrado no **Esquema 47**. A primeira etapa do mecanismo é a coordenação do ácido de Lewis ao átomo de nitrogênio (base de Lewis). Essa coordenação aumenta o caráter de ácido de Lewis

¹¹² a) Corey, E. J. Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553; b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. Chen, C. P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.

¹¹³ Corey, E. J. Azimioara, M.; Sarshar, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3429-3430.

do átomo de boro endocíclico e ativa BH₃ que se torna um forte doador de hidreto. O complexo catalisador CBS-borana se liga então a cetona pelo par de elétrons mais acessível via o átomo de boro endocíclico. Neste ponto a cetona e a borana estão em relação *cis* entre si e interações estéreas entre a cetona e CBS estão minimizadas. Então o hidreto é transferido para a cetona via um intermediário de seis membros. A última etapa é a regeneração do catalisador que pode ser feita por dois caminhos diferentes (I e II, **Esquema 47**).¹¹⁴



Esquema 47. Mecanismo proposto para a redução de cetonas de Corey-Bakshi-Shibata.

Assim, para a realização da reação de CBS, protegemos a hidroxila em C-11 do aduto **138** na forma do éter de silício correspondente **139** que foi obtido em 88% de rendimento (**Esquema 48**).

Com o composto **139** em mãos, o submetemos à redução de CBS. Realizamos a escolha do ligante (*S*)-(–)-CBS, baseando-se na racionalização proposta no **Esquema 46**.

¹¹⁴ Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986-2012.



O composto **139** foi tratado com 2 equivalentes da solução do catalisador pré-formado *in situ* pela reação da (*S*)-(–)-CBS com BH₃·DMS. Após 60 h de reação não observamos consumo do material de partida. Avaliamos outro lote de BH₃·DMS e (*S*)-(–)-CBS, duplicamos o número de equivalentes do catalizador e aumentamos a temperatura da reação para 0 °C, entretanto a cetona **139** se mostrou inerte nessas condições reacionais o que foi atribuído ao impedimento estéreo gerado pelo grupos protetores TES e TBS (**Esquema 49**).





Diante deste resultado negativo, decidimos investigar a redução de Evans-Saksena.¹¹⁰

O aduto aldólico **138** foi submetido às condições de redução estereosseletiva 1,3-*anti* utilizando triacetoxiboridreto de tetrametilamônio em AcOH/THF, levando a formação do diol em 88% de rendimento e razão diastereoisomérica de 86:14 em favor do isômero 1,3-*anti*. Posteriormente, a mistura de diastereoisômeros foi separada por cromatografia *flash* para fornecer o diol 1,3-*anti* **141** em 64% de rendimento e o diol 1,3-*syn* **142**, em 7% de rendimento (**Esquema 50**).



Esquema 50. Síntese dos dióis 1,3-anti (141) e 1,3-syn (142).

Em geral, a seletividade observada para este tipo de reação pode ser explicada pelas diferenças de energia dos estados de transição competitivos ET7 e ET8 (**Esquema 51**). Foi proposto por Evans que a reação passa por um estado de transição cíclico do tipo cadeira.^{110b} Como pode ser observado, o estado de transição que leva a formação do isômero 1,3-*syn* apresenta repulsões estéreas 1,3-diaxiais entre o substituinte R do substrato e um dos substituintes do boro, logo o estado de transição que leva a formação do isômero 1,3-*anti* é o favorecido (**Esquema 51**).



Esquema 51. Estados de transição para a redução de Evans-Saksena.^{110b}

Síntese dos Acetonídeos 143 e 144 para Determinação da Estereoquímica Relativa dos Dióis 1,3-anti e 1,3-syn

Para a determinação da estereoquímica relativa dos dióis **141** e **142** sintetizamos os correspondentes acetonídeos para aplicação do método de Rychnovsky e colaboradores.²¹

O trabalho de Rychnovsky baseou-se na observação experimental dos espectros de ¹³C de cerca de 210 acetonídeos derivados de dióis 1,3 presentes na literatura.

Os autores observaram que acetonídeos *cis* apresentam conformação do tipo cadeira na qual um dos grupos metílicos do anel dimetilacetonídeo se posiciona em axial e o outro em equatorial. Isso resulta em uma grande diferença nos deslocamentos químicos das metilas no espectro de RMN de ¹³C ($\Delta\delta$ Metilas > 9 ppm). Por outro lado, nos acetonideos *trans* há um equilíbrio entre a conformação do tipo bote torcido (predominante) e cadeira, apresentando uma menor diferença entre os deslocamentos químicos das metilas ($\Delta\delta$ Metilas < 9 ppm). Adicionalmente, o deslocamento químico do carbono quaternário do anel dimetilacetonídeo também é um indicativo da estereoquímica do diol 1,3. A maioria dos acetais *cis* apresentam deslocamentos químicos em torno de 99,5 ppm, enquanto os acetonídeos *trans* em torno de 100,5 ppm (**Esquema 52**).²¹

C. F. Tormena e colaboradores¹¹⁵ racionalizaram por cálculos teóricos a origem desses deslocamentos químicos. Foi observado que na conformação cadeira é possível uma estabilização energética entre os pares de elétrons na posição axial com o orbital antiligante σ^*_{C-Me} , aumentando a densidade eletrônica do carbono da metila em axial, o que explicaria o aumento da blindagem observada nos acetonídeos *cis*.

¹¹⁵ Tormena, C. F.; Dias, L. C.; Rittner, R. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *10*9, 6077-6082.





A síntese dos acetonídeos **143** e **144** está mostrada no **Esquema 53**. A análise dos seus deslocamentos químicos no espectro de RMN de ¹³C permitiu a aplicação do método de Rychnovsky. Para o composto **143**, observou-se δ de 24,1 e 28,7 ppm ($\Delta\delta$ = 4,6 ppm) para as metilas e 101,1 ppm para o carbono quaternário

do acetonídeo, consistente com a configuração relativa *trans* (1,3-*anti*) para acetonideos da classe C (**Esquema 52**). Para o acetonídeo **144** foi estabelecida a configuração *cis* (1,3-*syn*) baseando-se nos deslocamentos químicos característicos das metilas, δ 19,8 e 30,7 ($\Delta \delta$ = 10,9 ppm) e do carbono quaternário, δ 99,6.

Adicionalmente, no espectro de RMN 2D ¹H-¹H-NOESY do acetonídeo **144** foram observados acoplamentos dipolares entre H-9 (δ 4,00) e H-11 (δ 4,65) e entre o grupo metila do acetonídeo em axial (δ 1,21) com ambos H-9 e H-11 (**Anexo 116**). Estes resultados estão de acordo com acetonídeos derivados de dióis 1,3-*syn* que adotam a conformação cadeira. Esses acoplamentos dipolares não foram observados para o acetonídeo **143** (**Anexo 110**).



Esquema 53. Determinação da estereoquímica relativa dos dióis 141 e 142.

A próxima etapa da síntese do fragmento **56** envolve a proteção quimiosseletiva da hidroxila em C-11 do diol 1,3-*anti* **141** com o grupo TBS.

Inicialmente tentamos realizar esta reação utilizando TBS-CI (1,1 equiv), imidazol (1,5 equiv) e quantidades catalíticas de DMAP em DMF, porém não houve consumo do material de partida **141** que foi recuperado.

Diante disso, resolvemos testar o uso de TBSOTf e 2,6-lutidina em THF, protocolo clássico para proteção de álcoois secundários. Após alguns testes a condição ótima foi alcançada com o uso de 1,2 equiv de TBSOTf, adicionado ao meio reacional com o auxílio de microseringa e 1,6 equiv de 2,6-lutidina que forneceu o produto monosililado **140** em 85% de rendimento, contornando a dificuldade prevista para esta estratégia sintética (**Esquema 54**). Observamos a formação de 10% do produto bis-sililado quando o TESOTf foi adicionado ao meio reacional utilizando seringa convencional. A análise do espectro de HMBC do composto **140** mostrou correlações entre o hidrogênio do grupo hidroxila em C-9 ($\overline{0}$ 2,52) com os carbonos C-8 ($\overline{0}$ 76,8), C-9 ($\overline{0}$ 72,3) e C-10 ($\overline{0}$ 40,1), indicando que a hidroxila em C-11 foi a protegida.



Esquema 54. Síntese do composto 140.

Após otimização das condições reacionais para a preparação de **140**, realizamos a proteção da hidroxila em C-9 com o grupo TES (**Esquema 55**). Inicialmente, preparamos o composto **145** partindo de **140** utilizando TESOTf e 2,6-lutidina como base, em THF. Como as condições reacionais das duas etapas são compatíveis resolvemos realizá-las no mesmo pote.

Dessa forma, o diol 1,3-*anti* **141** foi reagido com TBSOTf na presença de excesso de 2,6-lutidina e, após 20 min de reação identificou-se por CCD a formação do produto **140**. Em seguida, adicionou-se TESOTf para fornecer o composto **145**

em 84% de rendimento. O álcool **146** foi obtido em 96% de rendimento após remoção do grupo PMB utilizando DDQ em DCM/tampão fosfato (**Esquema 55**).



Esquema 55. Síntese do álcool 146.

Para a conclusão da síntese do fragmento C5-C13 (**56**) da fostriecina (**9**) e análogos (**78-80**) faltava instalar a dupla ligação com configuração relativa *E* (C-6/C-7) partindo do álcool neopentílico **146**, o que representa um desafio.

Motivados em reduzir o número de etapas testamos primeiramente dois protocolos tandem de oxidação/olefinação de Wittig, explorando ilídeo de fósforo estabilizado (**Esquema 56**).

O primeiro protocolo investigado utiliza a oxidação de Parikh-Doering¹⁰³, bastante explorada neste trabalho e trifenilfosforana em DCM a temperatura ambiente para formar a olefina desejada em rendimento e seletividade *E* que variam de bons a excelentes.¹¹⁶ Quando aplicamos esta reação no nosso substrato não houve consumo do material de partida. O curioso desta reação é que o aldeído intermediário também não foi formado, mesmo após adição de excesso de DMSO, SO₃·Py e Et₃N.

O segundo protocolo que investigamos foi a oxidação mediada por periodinana de Dess-Martin (DMP) na presença da fosforana.¹¹⁷ Adicionamos NaHCO₃ sólido ao meio reacional para neutralizar o ácido acético oriundo da DMP.

¹¹⁶ Pinacho Crisóstomo, F. R.; Carrillo, R.; Martín, T.; García-Tellado, F.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10099-10101.

¹¹⁷ Deng, G.; Xu, B.; Liu, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5818-5821.

Diferente da reação anterior, observamos o consumo total do material de partida e formação do aldeído correspondente, entretanto após 48 h de refluxo foram obtidos apenas traços da olefina **56**.



Esquema 56. Tentativas de síntese do fragmento 56 por processos one-pot.

Diante destes resultados, decidimos realizar a reação em duas etapas que envolvem a oxidação mediada por DMP e olefinação HWE. Para prevenir uma possível decomposição em meio básico, utilizamos excesso do fosfonato em relação a base ao contrário do protocolo normalmente utilizado.

O álcool **146** foi tratado com DMP na presença de NaHCO₃, para a preparação do aldeído que foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia. A reação do fosfonoacetato de etila e NaH gerou o ilídeo de fósforo que foi reagido com o aldeído formado na etapa anterior para fornecer a olefina desejada **56** em 64% de rendimento (2 etapas) e exclusiva formação do diastereoisômero *E*.



Esquema 57. Síntese do fragmento C5-C13 56.

A configuração relativa da dupla ligação formada foi confirmada pela análise do espectro de RMN de ¹H que apresentou os hidrogênios olefínicos δ 5,97 (d, *J* =

15,7 Hz, H-6) e δ 7,01 (d, *J* = 15,7 Hz, H-7) com valores de *J* característicos de dupla ligação *E*.

Os deslocamentos químicos observados no espectro de RMN de ¹³C do composto **56** obtido neste trabalho estão de acordo com os reportados por O'Doherty e colaboradores.⁴⁴ A estereoquímica absoluta do composto **56** é assegurada pela comparação dos valores de desvio da rotação óptica: $[\alpha]_D^{20} + 15$ (*c* 1,36; CHCl₃), sendo o valor reportado pelos autores $[\alpha]_D^{25} + 14$ (*c* 1; CHCl₃).⁴⁴ A síntese deste intermediário nos permitiu confirmar a estereoquímica do centro estereogênico em C-8 construído por DA de Sharpless.

Dessa forma, completamos a síntese do fragmento C5-C13 da fostriecina (9) e análogos em 10 etapas e 8,4% de rendimento global a partir do (2*E*)-2-metil-2buten-1-ol 99, disponível comercialmente.

1.5. Conclusões e Perspectivas

Neste capítulo foram discutidas as abordagens sintéticas para a preparação dos análogos de fostriecina **78-80** (**Figura 10**).

A luz dos trabalhos de síntese total da fostriecina (**9**)³⁷⁻⁴⁴ e trabalhos prévios no nosso grupo de pesquisas⁶⁰ foi proposto um novo plano sintético que tem como etapas chave a reação de Sonogashira para a instalação da porção estirênica dos compostos alvo, reação de metátese de olefinas para a síntese do anel diidropirano e adição aldólica 1,4-*anti* mediada por enolatos de boro, para construção do centro estereogênico em C-11. Nesta nova proposta, exploramos o intermediário avançado **56** da síntese da fostriecina (**9**) de O'Doherty e colaboradores⁴⁴, que engloba os carbonos C5-C13 dos análogos propostos. Esta rota tem como vantagens a preparação de análogos com configuração relativa *E* e *Z* na dupla em C-12/C-13, além de outros análogos pela modificação do reagente de acoplamento (**Esquema 29**).

Dentro deste contexto, descreveu-se a síntese das metilcetonas **115** e (±)-**127** em 5 etapas e 53% e 52% de rendimento global, respectivamente, e a sua aplicação na reação aldólica mediada por enolato de boro com o objetivo de investigar a influência do substituinte em β na seletividade da reação. As reações aldólicas envolvendo a metilcetona **115** resultaram em produtos com excelente razão diastereoisomérica na construção do centro em C-11 (*rd* 1,4-*anti versus* 1,4*syn* > 90:10, **Tabela 1**), diferente do observado para a metilcetona (±)-**127** (*rd* 1,4*anti versus* 1,4-*syn* de 62:38 a 80:20, **Tabela 4**). Estes resultados sugerem, a importância da ligação formila para a estabilização do estado de transição proposto neste trabalho (**Figura 15**), pois verificou-se redução da seletividade quando o grupo β-alcoxi benzílico presente na metilcetona **115** foi substituído por um éter de silício na estrutura de (±)-**127**.

Adicionalmente, sintetizamos o fragmento **56**, utilizado por O'Doherty⁴⁴ na síntese total da fostriecina (**9**) (**Esquema 12**) por uma rota inédita na qual aplicamos os estudos de indução assimétrica 1,4-*anti*. Concluímos a síntese deste intermediário em 10 etapas e 8,4% de rendimento global a partir do (*2E*)-2-metil-2-buten-1-ol **99**, disponível comercialmente. O mesmo fragmento foi preparado pelos autores em 15 etapas (**Esquema 13**) utilizando uma sequência de reações de hidratação/oxidação de polienos.¹¹⁸ Os dados espectroscópicos e o valor do desvio da rotação óptica do composto **56** estão de acordo com os descritos por O'Doherty e colaboradores.⁴⁴ A síntese deste fragmento confirmou as estereoquímicas absolutas dos centros estereogênicos em C-8, C-9 e C-11 (8*R*, 9*R*,11*R*) do fragmento preparado neste trabalho (**56**), mesmas presentes na estrutura do produto natural fostriecina (**9**).

O trabalho desenvolvido permite considerar a rota sintética descrita no **Esquema 29** para a síntese dos análogos **78-80**. O intermediário **56** seria convertido no aldeído correspondente para reação de alilação assimétrica, onde poderiam ser empregados protocolos já utilizados em sínteses totais da fostriecina (**9**) (*e.g.* alilação de Leighton e Yamamoto). Reação com cloreto de acriloíla e posterior metátese de olefinas para fechamento do anel levaria ao composto **95**, requerido para o acoplamento de Sonogashira. Reações de redução do alcino, fosforilação e

¹¹⁸ Infelizmente não foi possível comparar os rendimentos globais obtidos neste trabalho para a preparação do fragmento **56** com os descritos no manuscrito de O'Doherty (*Org. Lett.* **2010**, *12*, 3752–3755), pois foram observadas algumas discordâncias entre os valores de rendimento citados nos esquemas com os reportados no texto e material suplementar.

remoção completa dos grupos de proteção levaria aos análogos desejados (**Esquema** 58).



Esquema 58. Proposta para a finalização da síntese dos análogos de fostriecina.

2. Capítulo 2: Síntese Total e Elucidação Estrutural das Coibacinas A e B

2.1. Introdução

Os organismos marinhos são uma fonte rica e diversificada de compostos biologicamente ativos, vários dos quais têm inspirado o desenvolvimento de novas classes de agentes terapêuticos; a exemplo do fármaco eribulina (8) descoberto a partir da halichondrina (7), produto natural marinho isolado de esponja (**Figura 1**, pag. 4).¹¹⁹

Em agosto de 2012, Gerwick e colaboradores reportaram o isolamento e a atividade biológica de quatro policetídeos insaturados, coibacinas A-D (**147-150**, **Figura 17**), isoladas da cianobactéria marinha da República do Panamá cf. *Oscillatoria* sp.¹²⁰ (**Figura 18**).

Esses policetídeos apresentam uma lactona α , β -insaturada assim como o anel metilciclopropano (coibacinas A e B) ou um cloreto de vinila (coibacinas C e D) (**Figura 17**). Os substituintes metilciclopropano e cloreto de vinila estão presentes na estrutura de outros metabólitos secundários de cianobactéria marinha biologicamente ativos, como a curacina A¹²¹ (**151**) que exibe atividade antitumoral e jamaicamida A¹²² (**152**), que possui atividade bloqueadora dos canais de sódio.

As coibacinas (**147-150**, **Figura 17**) possuem atividade leishmanicida e antiinflamatória, com destaque para a coibacina A (**147**) que apresenta atividade contra *Leishmania donovani* em cultura de amastigotas axênicos¹²³ com IC₅₀ de 2,4

¹¹⁹ Para artigos de revisão recentes sobre produtos naturais marinhos veja: a) Skropeta, D.; Wei, L. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 999-1025. b) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 160–258. c) Gerwick, W. H.; Moore, B. S. *Chemistry & Biology* **2012**, *19*, 85-98.

¹²⁰ Balunas, M. J.; Grosso, M. F.; Villa, F. A.; Engene, N.; McPhail, K. L.; Tidgewell, K.; Pineda, L. M.; Gerwick, L.; Spadafora, C.; Kyle, D. E.; Gerwick, W. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3878-3881.

¹²¹ Gerwick, W. H.; Proteau, P. J.; Nagle, D. G.; Hamel, E.; Blokhin, A.; Slate, D. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1243-1245.

¹²² Edwards, D. J.; Marquez, B. L.; Nogle, L. M.; McPhail, K.; Goeger, D. E.; Roberts, M. A.; Gerwick, W. H. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 817-833.

¹²³ O gênero *Leishmania* compreende parasitas que apresentam dois estágios morfológicos principais: o amastigota intracelular, no sistema fagocítico mononuclear do hospedeiro vertebrado, e o promastigota flagelado, no trato intestinal do inseto vetor e em meios de cultura. Ponte-Sucre, A.; Diaz, E.; Padrón-Nieves, M. *Drug Resistance in Leishmania Parasites: Consequences, Molecular Mechanism and Possible Treatments*; Edição: 1.; Springer Vienna, 2012.

 μ M e reduz a transcrição gênica de diversas citocinas inflamatórias, *e.g.* TNF- α , IL1- β , IL-6 e iNOS (10 μ g/ml).



Figura 17. Estrutura dos metabólitos secundários de cianobactéria marinha: coibacinas A-D (147-150), curacina A (151) e jamaicamida A (152).



Figura 18. Foto da cianobactéria cf. Oscillatoria sp.

No ensaio de atividade antiproliferativa utilizando a linhagem de célula humana de pulmão (NCI-H460), a coibacina D (**150**) foi a mais citotóxica da série com IC₅₀ de 11,4 μ M.

Com o objetivo de avaliar o perfil antiinflamatório, os produtos naturais foram testados quanto a capacidade moduladora de óxido nítrico (NO). Neste ensaio, a coibacina B (**148**) foi a mais potente da série ($IC_{50} = 5 \mu M$) (**Tabela 5**).

Tabela 5. Avaliação das atividades leishmanicida, citotóxica e inibição da produção de NO das coibacinas A-D (**147-150**). (Valores de IC₅₀ em μ M).^{*a*}

	Amastigotas axênicos de Citotoxicidade		Óxido
	Leishmania donovani	(NCI-H460)	Nítrico
coibacina A (147)	2,4	31,4	20
coibacina B (148)	7,2	17,0	5
coibacina C (149)	18,7	21,3	11
coibacina D (150)	7,8	11,4	21

^a Dados obtidos na referência 120.

Em relação aos estudos de elucidação estrutural da coibacina A (**147**), W. H. Gerwick e colaboradores¹²¹ determinaram a configuração absoluta do centro estereogênico em C-5 da lactona α , β -insaturada como sendo S, baseando-se no efeito Cotton positivo observado por dicroísmo circular (λ 259 nm).¹²⁴

Análises dos espectros de RMN 2D ¹H-¹H-COSY e ¹H-¹³C-HMBC, permitiram determinar que a coibacina A (**147**) possui dois dienos conjugados separados por dois grupos metilenos. A configuração relativa dos dienos foi assinalada como 6E, 8E, 12E, 14E baseando-se nas constantes de acoplamento *J* observados no espectro de RMN de ¹H (*J* 14,5-15,7 Hz).

A configuração *trans* do anel metilciclopropano foi estabelecida por análises dos acoplamentos dipolares observados no espectro de RMN 2D ¹H-¹H-NOESY e constantes de acoplamento *J*. Foram observadas correlações espaciais entre o

¹²⁴ Beecham, A. F. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5543–5554.

hidrogênio vinílico adjacente (δ 5,15, H-15), um dos hidrogênios diastereotópicos (δ 0,55, H₂-17') e o metino H-18 (δ 0,76). Adicionalmente, foram encontradas correlações espaciais entre o metino H-16 (δ 1,07), o outro H-17 (δ 0,49) e H₃-19 (δ 1,05). Entretanto, a configuração absoluta dos centros estereogênicos do anel metil ciclopropano (C-16 e C-18) não foi estabelecida.

A atribuição inequívoca da configuração absoluta de um novo composto isolado é uma questão-chave na química de produtos naturais. Apesar das técnicas espectroscópicas e cristalográficas estarem altamente avançadas, a síntese orgânica ainda tem feito contribuições nesta área¹²⁵ K. C. Nicolaou e S. A. Snyder ressaltaram a importância da síntese orgânica na elucidação e revisão de estruturas de produtos naturais em sua publicação intitulada *"Chasing Molecules That Were Never There: Misassigned Natural Products and the Role of Chemical Synthesis in Modern Structure Elucidation"*.¹²⁶ Os autores mostraram vários exemplos onde a estrutura inicialmente proposta foi revisada por síntese química, assim como exemplos de estruturas de produtos naturais nas quais a atribuição da estereoquímica foi realizada por síntese orgânica.

Neste aspecto, em virtude da experiência do nosso grupo de pesquisas na síntese e avaliação biológica de diidropiranonas naturais e análogos,¹²⁷ foi estabelecida uma colaboração com o grupo de pesquisas do Prof. Gerwick (Scripps, Califórnia), a partir de agosto de 2012, visando a síntese e elucidação estrutural dos produtos naturais nomeados coibacinas A (**147**) e coibacina B (**148**). Este trabalho foi realizado em colaboração com a Dr. Vânia M. T. Carneiro, durante seu estágio de pós doutoramento em nosso grupo de pesquisas, sendo que ambas contribuíram igualmente para o desenvolvimento do trabalho.

¹²⁵ Maier, M. E. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1105-1124.

¹²⁶ Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. Angew. Chem. Int. Ed. **2005**, 44, 1012-1044.

¹²⁷a) Toneto Novaes, L. F.; Drekener, R. L.; Avila, C. M.; Pilli, R. A. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6467-6473. b) Barcelos, R. C.; Pastre, J. C.; Caixeta, V.; Vendramini-Costa, D. B.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3635-3651. c) De Fátima, Â.; Kohn, L. K.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 622-631. d) De Fatima, A.; Modolo, L.; Conegero, L.; Pilli, R.; Ferreira, C.; Kohn, L.; de Carvalho, J. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 3371-3384.

2.2. Objetivos

Este trabalho tem como objetivos a síntese total e elucidação estrutural do produto natural coibacina A (**147**).

Adicionalmente, pretende-se sintetizar a coibacina B (**148**) baseando-se na atribuição da configuração absoluta da coibacina A (**147**) e utilizando-se uma rota sintética semelhante.

2.3. Resultados e Discussão

2.3.1. Análise Retrossintética para a Coibacina A

A nossa proposta sintética para a preparação da coibacina A (**147**) está ilustrada no **Esquema 59**. Assumindo como *S* a configuração absoluta do centro estereogênico em C-5 da lactona α , β -insaturada e como *trans* a configuração relativa entre os substituintes do anel ciclopropânico, imaginamos uma estratégia convergente baseada no acoplamento de três fragmentos chave para fornecer rapidamente os dois isômeros possíveis da coibacina A, (5*S*,16*S*,18*S*)- e (5*S*,16*R*,18*R*)-**147**.

A rota sintética seria executada pela olefinação de Wittig *E* seletiva do aldeído (5S)-**20** com a tri-*n*-butifosforana derivada do álcool **153**. O tetraidropirano resultante seria convertido no aldeído correspondente para o acoplamento final por olefinação de Julia modificada com as sulfonas derivadoas dos álcoois (1S,2S)- e (1R,2R)-**154**. O fragmento (5S)-**20** poderia ser obtido a partir do (R)-glicidol ((R)-**156**), por modificação dos procedimentos experimentais descritos por D. Boger³⁷ e M. T Crimmins.¹²⁸Já o fragmento **153** seria obtido a partir do 1,4-butanodiol (**157**) utilizando reações tandem de oxidação/olefinação de Wittig.¹²⁹ Os fragmentos *trans*-ciclopropílicos (1*S*,2*S*)- e (1*R*,2*R*)-**154** poderiam ser preparados usando a reação

¹²⁸ Crimmins, M. T.; King, B. W. J. Am. Chem. Soc. **1998**, *120*, 9084-9085.

¹²⁹ a) Phillips, D. J.; Pillinger, K. S.; Li, W.; Taylor, A. E.; Graham, A. E. *Chem. Comm.* **2006**, 2280-2282. b) Phillips, D. J.; Pillinger, K. S.; Li, W.; Taylor, A. E.; Graham, A. E. *Tetrahedron* **2007**, 63, 10528-10533.

de ciclopropanação assimétrica de Charette¹³⁰ do álcool *trans*-crotílico **158** mediada pelas dioxaborolanas quirais (4S,5S)- e (4R,5R)-**155**, respectivamente (**Esquema 59**).



Esquema 59. Plano sintético para a obtenção dos isômeros da coibacina A (147).

2.3.1.1. Síntese do Fragmento C1-C6 dos Isômeros (5S,16S,18S) e (5S,16R,18R) da Coibacina A

Demos início a síntese dos isômeros (5*S*,16*S*,18*S*) e (5*S*,16*R*,18*R*) da coibacina A (**147**) pela preparação do fragmento C1-C6 (5*S*)-**20** (**Esquema 59**). O aldeído **20** já foi bastante utilizado em sínteses totais de produtos naturais sendo preparado por diferentes rotas sintéticas, *e.g.* na síntese de produtos naturais da

¹³⁰ a) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651-2652. b) Charette, A. B.; Marcoux, J.-F.; Bélanger-Gariépy, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6792-6793. c) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952.

família leptomicina¹³¹ e na síntese da fostriecina (**9**) de Boger e colaboradores³⁷ (**Esquema 6**, pag. 23).

Iniciamos a síntese do aldeído (5*S*)-**20** seguindo os procedimentos descritos por M. T Crimmins para a preparação do seu enantiômero.¹²⁸ Inicialmente, foi realizada a proteção do *R*-glicidol ((*R*)-**156**) comercial na forma do éter de silício utilizando TBDBS-CI e imidazol em DCM, para fornecer (*S*)-**159** em 87% de rendimento. Em seguida, o composto (*S*)-**159** foi submetido à reação de abertura de epóxidos por brometo de vinilmagnésio, catalisada por Cu(I), para obtenção do álcool (*S*)-**160** em 94% de rendimento. Os dados espectroscópicos obtidos para o composto (*S*)-**160** estão de acordo com os descritos por Crimmins e colaboradores.¹²⁸



Esquema 60. Síntese do álcool (S)-160.

A próxima etapa da síntese de Crimmins envolveu a reação de transacetalização do álcool (R)-**160** com acroleína diisopropil acetal, mediada por catálise ácida. Essa reação gerou o composto (R)-**161** em 80% de rendimento, após reciclagem do material de partida por três vezes (**Esquema 61**).¹²⁸

Pensamos que a utilização da reação de transacetalização para proteção da lactona na forma do cetal isopropílico, conforme descrito por Crimmins (**Esquema 61**),¹²⁸ poderia levar ao produto desejado em baixo rendimento e como uma mistura e diastereoisômeros. Diante disso, optamos por realizar a conversão do álcool (*S*)-**160** no acrilato correspondente para posterior reação de metátese de olefinas

¹³¹ Kalesse, M.; Christmann, M. *Synthesis* **2002**, *2002*, 981-1003.

seguindo os procedimentos já realizados nos estudos de síntese de análogos de fostriecina (**9**), discutidos no capítulo 1 (**Esquema 25**, pag. 42).



Esquema 61. Procedimento utilizado por Crimmins e colaboradores.¹²⁸

Dessa forma, o álcool (*S*)-**160** foi reagido com cloreto de acriloíla recém preparado em meio básico,⁷² para fornecer o composto (*S*)-**162** em excelente rendimento. Posterior reação de metátese de olefinas para fechamento do anel, utilizando catalizador de Grubbs de primeira geração, levou a diidropiranona (*S*)-**26**³⁷ (**Esquema 62**).



Esquema 62. Preparação da diidropiranona (S)-26.

Dando prosseguimento na síntese do intermediário C1-C6, realizamos a conversão da lactona (*S*)-**26** no cetal isopropílico (*S*)-**27**, seguindo os protocolos descritos por Boger.³⁷ Inicialmente, foi realizada a redução da lactona ao lactol utilizando DIBAL-H em DCM. O lactol obtido foi utilizado diretamente na próxima etapa sem purificação. Reação de cetalização utilizando álcool isopropílico e quantidades catalíticas de PPTS em PhMe, conduziram ao composto desejado (*S*)-**27** em 86% de rendimento para 2 etapas e como um único diastereoisômero

(**Esquema 63**). A estereoquímica no C-1 não foi assinalada devido à falta de uma evidência experimental inequívoca. O espectro de RMN 2D 1 H- 1 H-NOESY do composto (*S*)-**27** mostra um acoplamento dipolar fraco entre H-1 e H-5. Os dados espectroscópicos obtidos para o composto (*S*)-**27** estão de acordo com os reportados na literatura.³⁷



Esquema 63. Finalização da síntese do fragmento C1-C6 (5S)-20.

O fragmento C1-C6 (*S*)-**20** foi obtido após desproteção do grupo TBDPS, mediada por TBAF, para fornecer o álcool primário (*S*)-**163** em 83% de rendimento. Posterior oxidação nas condições de Swern levou ao aldeído (*S*)-**20** que devido a sua instabilidade foi utilizado na próxima etapa sem purificação (**Esquema 63**). O fragmento C1-C6 foi obtido em 8 etapas e 42% de rendimento global a partir do (*R*)-glicidol [(*R*)-**156**)].

2.3.1.1. Síntese do Fragmento C7-C14 dos Isômeros (5S,16S,18S) e (5S,16R,18R) da Coibacina A

A próxima etapa da síntese dos isômeros (5*S*,16*S*,18*S*) e (5*S*,16*R*,18*R*)-**147** é a preparação do sal de tri-*n*-butilfosfônio derivado do álcool **153** para posterior olefinação de Wittig com o aldeído (5*S*)-**20** (**Esquema 59**). Propõem-se preparar o fragmento C7-C14 a partir do 1,4-butanodiol (**157**) utilizando reações tandem de oxidação/olefinação de Wittig. Reações tandem de oxidação de alcoóis não ativados com dióxido de manganês, seguida de olefinação de Wittig *in situ* com ilídeos de fósforo estabilizados foram descritas pela primeira vez pelo grupo de Richard Taylor.¹³² Mais tarde, Graham e colaboradores descreveram que diésteres podem ser obtidos em bons rendimentos a partir do etano-1,2-diol empregando este protocolo.¹²⁹ Neste último trabalho, os autores relatam que quando a reação foi conduzida com o propano-1,3-diol o diéster foi obtido em baixo rendimento, sendo que o produto principal foi o hidróxi-éster α , β -insaturado proveniente da reação em apenas um dos grupos hidroxila. Para validar este novo método de dessimetrização de alcoóis, vários outros dióis foram submetidos às mesmas condições reacionais e levaram aos produtos dessimetrizados em rendimentos moderados a bons.¹²⁹

É conhecido que o tratamento de alcoóis desativados com dióxido de manganês na ausência de reagentes de Wittig leva aos correspondentes aldeídos em rendimentos muito baixos, sendo que estes produtos muitas vezes nem chegam a ser detectados. Assim, de acordo com Taylor e colaboradores¹³² a alta conversão observada na reação tandem de oxidação/olefinação de Wittig pode ser explicada pela formação de pequena quantidade de aldeído que seria imediatamente capturado pelo ilídeo de fósforo presente no meio, deslocando assim o equilíbrio no sentido do consumo do álcool. Como alternativa os mesmos autores propõem que a fosforana poderia agir como ativadora do oxidante, do álcool ou mesmo do complexo intermediário. Mas, até o momento, pouco se sabe sobe o mecanismo desta transformação.

Iniciamos a síntese deste fragmento com a preparação do diéster **164** a partir do 1,4-butanodiol (**157**). O composto **157** foi tratado com 20 equivalentes de dióxido de manganês e 2,5 equivalentes do ilídeo de fósforo trifenilfosforano de etoxicarbonilmetileno sob refluxo por 3 dias em DCM ou por 2 dias em CHCl₃ (**Esquema 64**). Neste experimento confirmamos os resultados descritos por Graham,¹²⁹ pois em ambos os casos o produto **164** foi obtido em baixos rendimentos juntamente com subprodutos que não foram identificados.

¹³² a) Wei, X.; Taylor, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3815-3818. b) Blackburn, L.; Wei, X.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **1999**, 1337-1338.



Esquema 64. Tentativas de preparação do diéster 164 em uma única etapa.

Devido à dificuldade de preparar **164** em uma única etapa, optou-se por realizar a reação de oxidação/olefinação em condições mais brandas para a formação do produto dessimetrizado e, a partir dele, preparar o diéster **164** empregando um protocolo *one-pot* de oxidação com clorocromato de piridínio (PCC) seguida de olefinação de Wittig.¹²⁹

Quando o 1,4-butanodiol (**157**) foi oxidado sob condições idênticas às descritas na literatura e na mesma escala reacional (**Tabela 6**, entrada 1) o rendimento para a formação de **165** foi de 68%, próximo ao relatado na literatura para a formação deste composto (71%).^{129a} O aumento da escala para 30 mmol de substrato provocou uma redução considerável no rendimento (**Tabela 6**, entradas 2, 3 e 4), mas ao comparar os resultados das entradas 3 e 4 notamos que a redução das quantidades dos reagentes não afetou significativamente o resultado da reação. Assim, ao reduzir a quantidade de reagentes pela metade, dividir a adição do MnO₂ em três porções adicionadas a cada 24 h e aumentar o tempo reacional para sete dias, foi possível aumentar o rendimento da formação do produto desejado **165** para 75% (**Tabela 6**, entrada 5).

HO	OH Ph ₃	PCHCO ₂ Et, MnO ₂ HO	\checkmark	CO2Et +	HO		
157		DCM, t.a.	16	65 +	166 ^I CO ₂ Et		
			EtO ₂ C CO ₂ Et				
Entrada	MnO ₂	Ph₃PCHCO₂Et	Т	Escala	Rendimento do		
	(equiv)	(equiv)	(d)	(mmol)	165 ^a		
1	20	2,4	2	2	68%		
2	10	1,2	2	30	33%		
3	10	1,2	3	30	41%		
4	20	2,4	2,5	30	43%		
5	10 (3x)	1,2	7	30	75%		

Tabela 6. Estudos de dessimetrização do 1,4-butanodiol (157).

^a O rendimento de **165** foi calculado após purificação por coluna cromatográfica. Diéster **164** (<4%), Isômero Z **166** (<11%).

O hidróxi-éster α , β -insaturado **165** foi oxidado com PCC impregnado em sílica em DCM, e o aldeído formado foi tratado com trifenilfosforano de etoxicarbonilmetileno para a formação do diéster **164** em 77% de rendimento. Nesta etapa observou-se a formação de apenas 7% do produto contendo uma ligação dupla com configuração *Z*.



Esquema 65. Síntese do diéster 164.

De posse do diéster **164** realizamos a sua redução completa utilizando excesso de DIBAL-H (4,4 equiv) em DCM, para fornecer o diol **167**¹³³ em 94% de rendimento. A reação de **167** com TBS-CI e imidazol empregando-se DMF como

¹³³ Fox, R. J.; Lalic, G.; Bergman, R. G. J. Am. Chem. Soc. **2007**, 129, 14144-14145.

solvente levou aos produtos monoprotegido **168**¹³³ e bis-protegido **169**¹³³ em rendimentos de 59% e 11%, respectivamente.



Esquema 66. Obtenção do álcool protegido 168.

O álcool **168** foi convertido no brometo correspondente sob as condições de Appel¹³⁴ em 98% de rendimento. O brometo **170** foi tratado com tributilfosfina, empregando MeCN como solvente, para fornecer o sal de tri-*n*-butilfosfônio **171** em rendimento quantitativo. O fragmento C7-C14 **171** foi obtido em 6 etapas e 31% de rendimento global a partir do 1,4-butanodiol comercial (**157**).



Esquema 67. Preparação do sal de tri-*n*-butilfosfônio 171.

¹³⁴ Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801-811.

2.3.1.1. Síntese do Fragmento C15-C19 dos Isômeros (5S,16S,18S) e (5S,16R,18R) da Coibacina A

A próxima etapa da síntese dos isômeros da coibacina A (**147**) envolve a preparação da sulfona requerida para olefinação de Julia modificada (**Esquema 59**).

A síntese da sulfona de Julia foi iniciada pela reação de ciclopropanação assimétrica de Charette¹³⁰ do álcool (*E*)-crotílico (**158**).

H. E. Simmons e R. D. Smith foram os primeiros a descrever a utilização do diiodometano (CH₂I₂) na presença da liga de cobre-zinco (Zn-Cu) para converter alcenos não funcionalizados (*e.g.* ciclohexeno, estireno) em ciclopropanos, estereoespecificamente.¹³⁵ Esta transformação é um dos métodos mais poderosos para a obtenção de ciclopropanos.

No mecanismo proposto para a ciclopropanação de Simmons-Smith a reação ocorre por um processo concertado *via* um estado de transição do tipo "borboleta" (**Esquema 68**) Isto está de acordo com o resultado de estudos teóricos e com a estereoquímica de uma grande variedade de produtos.¹³⁶



Esquema 68. Mecanismo da reação de Simmons-Smith.¹³⁶

Diversos tipos de alcenos podem ser utilizados como substratos, como por exemplo cetonas α , β -insaturadas, aldeídos, enol éteres e enaminas. Devido à natureza eletrofílica do reagente, a reação é mais rápida quanto mais rico em elétrons for o alceno.

¹³⁵ a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324. b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256-4264.

¹³⁶ Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2341-2350.

A ciclopropanação é estereoespecífica, ou seja, a estereoquímica relativa do substrato será mantida no produto. É importante destacar que a presença de grupos funcionais contendo heteroátomos na estrutura do alceno (*e.g.*, OH, OAc, OMe, OBn, NHR) exercem um forte efeito diretor, a liberação do alquilideno acorre na face da dupla ligação que tem maior proximidade com o grupo funcional.

Várias modificações foram realizadas ao longo dos anos na preparação da liga de Zn-Cu tornando-a mais conveniente do que o processo original. Entre elas podemos destacar o tratamento do zinco metálico com solução de CuSO₄. Também estão descritas várias modificações na preparação do reagente ativo como: a substituição do cobre por prata que leva a rendimentos altos e tempos reacionais baixos; a modificação de Furukawa, 1966¹³⁷, que relatou o uso de dietilzinco com CH₂I₂ na síntese de ciclopropanos substituídos e a modificação de Molander¹³⁸ que descreveu o uso do reagente iodeto de cloro- ou iodometilsamário (Sm/Hg/CH₂I₂) na ciclopropanação seletiva de álcoois alílicos na presença de outras olefinas.

Na ciclopropanação assimétrica de Simmons-Smith podem ser utilizados auxiliares quirais (*e.g.* éteres alílicos quirais, acetais, boronatos) ou a adição de quantidades estequiométricas de ligantes quirais, como dioxaborolanas. O uso de dioxaborolanas derivadas da *N*,*N*-tetrametil diamida do ácido tartárico compreende a modificação assimétrica de Charette, hoje conhecida como Ciclopropanação Assimétrica de Charette.¹³⁰ Este método se aplica somente a álcoois alílicos e os ciclopropanos correspondentes são obtidos em bons excessos enantioméricos.

Nas reações envolvendo ligantes dioxaborolanas a estereoquímica absoluta do ciclopropano está de acordo com o modelo mostrado na **Figura 19**.¹³⁹ A reação procede via três etapas distintas. Inicialmente é formado o alcóxido de zinco que reage com o ligante dioxaborolana de forma irreversível para gerar o intermediário tetra-coordenado de boro. A reação de ciclopropanação é então "dirigida pela amida" e envolve a conformação mais estável da cadeia do éter alílico¹³⁰ (**Esquema 69**).

¹³⁷ Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3353-3354.

¹³⁸ Molander, G. A.; Etter, J. B. J. Org. Chem. **1987**, 52, 3942-3944.

¹³⁹ Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050.



Figura 19. Conformação proposta para o intermediário tetra-coordenado de boro. Adapted with permission from Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* 2003, *103*, 977-1050. Copyright (2014) American Chemical Society.

Como o álcool crotílico **158** com configuração *trans* não é disponível comercialmente, realizamos a redução do *trans*-crotonaldeído (99%), previamente destilado, utilizando-se NaBH₄ em metanol para fornecer o álcool **158** em 70% de rendimento (99% *trans*, determinado por análise do espectro de RMN de ¹H, 500 MHz), após destilação em sistema Kugelrohr.



Esquema 69. Mecanismo proposto para a Ciclopropanação Assimétrica de Charette.

O álcool crotílico **158** foi submetido às condições de ciclopropanação assimétrica de Charette utilizando o ligante quiral (4R,5R)-2-butil-N,N,N',N'-tetrametil-1,3,2-dioxaborolana-4,5-dicarboxamida [(4R,5R)-**155**)] e o complexo Zn(CH₂I)₂·DME em DCM, para fornecer o álcool metil ciclopropânico (1*S*,2*S*)-**154** que foi utilizado na próxima etapa sem purificação devido a sua alta volatilidade (**Esquema 70**).

O álcool (1S,2S)-**154** foi reagido com 2-mercaptobenzotiazola, sob condições de Mitsunobu, para formação do sulfeto (1S,2S)-**172**. A oxidação do sulfeto forneceu a sulfona (1S,2S)-**173** em 39% de rendimento global (3 etapas) e razão enantiomérica de 94:06 (**Esquema 70**).

A rotação óptica específica de (1*S*,2*S*)-**173**, $[\alpha]_D^{20}$ + 8 (*c* 1,13, CHCl₃), foi comparado com o descrito por Charette e colaboradores (Lit.^{130b} $[\alpha]_D^{20}$ + 7 (*c* 1,14, CHCl₃)), confirmando a estereoquímica (*S*,*S*) da sulfona obtida.

A sulfona (1*R*,2*R*)-**173** foi obtida em 3 etapas, 31% de rendimento global e razão enantiomérica de 93:07, utilizando a dioxaborolana quiral (4*S*,5*S*)-**155**. Os dados espectroscópicos do composto (1*R*,2*R*)-**173** são idênticos aos reportados para o seu enantiômero (1*S*,2*S*)-**173** por Charette.^{130b}



Esquema 70. Preparação da sulfona (1S,2S)-173.

A rotação óptica específica de (1*R*,2*R*)-**173**, $[\alpha]_D^{20}$ – 8 (*c* 1,11, CHCl₃) também está de acordo com o descrito na literatura para o seu enantiômero (Lit. ^{130b} $[\alpha]_D^{20}$ (antipoda) + 7 (*c* 1,14, CHCl₃)), assegurando a configuração absoluta (*R*,*R*).

Adicionalmente, sintetizamos a sulfona racêmica (±)-173 empregando procedimento experimental similar ao utilizado na síntese das demais sulfonas, porém sem a utilização do ligante quiral dioxaborolana. O composto (±)-173 foi obtida em 83% de rendimento global a partir do álcool crotílico 158. Os dados espectroscópicos de (±)-173 foram idênticos aos descritos para os isômeros (1S,2S)-173 e (1R,2R)-173.

As razões enantioméricas dos compostos (1S,2S)-**173** e (1R,2R)-**173** foram determinadas por HPLC. Os cromatogramas obtidos podem ser vistos na seção de anexos (**Anexo 172**).¹⁴⁰

1.4.2.3. Síntese do Fragmento C-1/C-14 dos Isômeros (5S,16R,18R) e (5S,16S,18S) da Coibacina A

Com os três fragmentos em mãos, demos início a síntese do intermediário C-1/C-14 dos isômeros (5S, 16R, 18R)- e (5S, 16S, 18S)-**147** que tem como etapa chave o acoplamento do aldeído (5S)-**20** (**Esquema 63**) com o sal de tri-*n*-butilfosfônio **171** (**Esquema 67**) por olefinação de Wittig *E* seletiva.

A reação entre ilídeos de fósforo (também denominadas fosforanas) e aldeídos ou cetonas para fornecer as correspondentes olefinas é um método amplamente utilizado em síntese orgânica. No início de 1950, G. Wittig e G. Geissler investigaram a química de fósforos pentavalentes e descreveram a reação entre metilenotrifenilfosforanas (Ph₃P=CH₂) e benzofenona, para fornecer 1,1-difenileteno e óxido de trifenilfosfina (Ph₃P=O) em rendimento quantitativo.¹⁴¹ Após estes resultados Wittig conduziu uma série de estudos sistemáticos nos quais vários aldeídos e cetonas reagiram com diversas fosforanas levando a síntese de olefinas variadas estruturalmente.¹⁴² É importante citar que Wittig não foi o primeiro a

¹⁴⁰ Condições: coluna: Chiralpak® IA (tamanho da partícula: 5 μm, dimensões: 4,6 mm x 250 mm); fase móvel: 98% hexanos/2% *i*-PrOH; fluxo: 1 mL.min⁻¹.

¹⁴¹ Wittig, G., Geissler, G. Course of reactions of pentaphenylphosphorus and certain derivatives. *Ann.* **1953**, 580, 44-57.

¹⁴² a) Wittig, G., Schollkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, 97, 1318-1330. b) Wittig, G., Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1654-1666.

reportar a síntese de fosforanas, pois Staudinger e Marvel descreveram a síntese deste tipo de composto 3 décadas atrás.¹⁴³

Na reação de Wittig o ataque nucleofílico do ilídeo ao composto carbonílico leva a formação da oxafosfetana. Essa oxafosfetana instável se decompõe através de uma eliminação *syn* para fornecer o alceno correspondente e óxido de trifenilfosfina, sendo o último um composto altamente estável termodinamicamente (**Esquema 71**).

A estereosseletividade da reação é determinada pela etapa de formação da oxafosfetana, uma vez que sua decomposição é um processo estereoespecífico (oxafosfetana *cis* leva a formação de olefinas Z e *trans*, olefinas E). A seletividade E vs. Z é influenciada por muitos fatores. Entre eles podemos citar o tipo de ilídeo e de composto carbonílico, a natureza do solvente e o contra-íon do ilídeo.



Esquema 71. Mecanismo proposto para a reação de Wittig.

Os ilídeos são classificados em três diferentes tipos dependendo da natureza dos seus substituines: 1) ilídeos "estabilizados" são aqueles que possuem em sua estrutura um grupo fortemente retirador de elétrons (-CO₂R, -SO₂R, -CN, COR, etc.) o qual estabiliza a carga formal negativa no carbono após a desprotonação pela base; 2) ilídeos "semi-estabilizados" são aqueles que possuem pelo menos um substituinte arila, alquenila, benzila ou alila; 3) ilídeos "não estabilizados" são aqueles que possuem somente substituintes alquílicos. Em geral reações entre

¹⁴³ a) Staudinger, H., Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635-646. b) Coffman, D. D., Marvel, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 3496-3501.
ilídeos "não estabilizados" e aldeídos em procedimentos que não envolvem a adição de sais, utilizando solventes apróticos polares (DMSO, por exemplo), levam a alta seletividade *Z*. Reações entre Ilídeos "estabilizados" e aldeídos nas mesmas condições livres de sal levam a alta seletividade *E*. Já ilídeos semi-estabilizados em geral resultam em pobre estereosseletividade. Outros solventes como THF, Et₂O, DME, MTBE, ou PhMe são utilizados nesta reação.⁶³

Tamura e colaboradores¹⁴⁴ concluíram, após estudo sistemático da reação de Wittig, que a reação entre aldeídos pouco impedidos estericamente e ilídeos tributilfosfóricos alílicos leva a alta seletividade *E*.^{144a} Em outro estudo que objetivava avaliar o escopo e as limitações da estereosseletividade *E* na síntese de olefinas, eles compararam a utilização de ilídeos tributilfosfóricos alílicos frente aos correspondentes ilídeos trifenilfosfóricos. Os autores concluíram que a reação entre ilídeos tributilfosfóricos alílicos impedidos (*e.g.* β , γ -dissubstituídos) com diversos aldeídos leva a olefinas com alta seletividade *E*. Entretanto quando o impedimento estéreo do ilídeo diminui, torna-se necessário aldeídos impedidos estericamente para alcançar a seletividades *E*. Por outro lado, a formação predominante ou exclusiva da olefina *Z* foi obtida na reação entre ilídeos trifenilfosfóricos alílicos e aldeídos como o aldeído piválico.^{144b}

A origem da estereoquímica observada por Tamura e colaboradores na reação de Wittig com sais de tri-*n*-butilfosfônio foi explicada de acordo com a racionalização de Vedejs.¹⁴⁵ Na etapa de formação da oxafosfetana, etapa decisiva para a estereoquímica, é provável que haja uma grande diminuição nas interações 1,3-diaxiais entre o substituinte do aldeído (R₃) e os ligantes do fósforo (R₁) no intermediário betaína quando se substitui trifenilfosfina por tri-*n*-butilfosfina, favorecendo assim a formação da oxafosfetana *trans*. Outro fator relevante seria a estabilização da carga negativa no intermediário cinético betaína (*cis*) pelos grupos arila retiradores de elétrons dos ilídeos trifenilfosfóricos, estabilização esta que não poderia ser realizada por ílideos tributilfosfóricos (**Esquema 71**).

¹⁴⁴ a) Tamura, R.; Kato, M.; Saegusa, K.; Kakihana, M.; Oda, D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4121-4124. b) Tamura, R.; Saegusa, K.; Kakihana, M.; Oda, D. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2723-2728.

¹⁴⁵ Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3948-3958.

O acoplamento entre o aldeído (5*S*)-**20** com o sal de tri-*n*-butilfosfônio **171** requereu otimização nas condições reacionais para melhoria do rendiemento e razão diastereoisomérica *E* na dupla C-6/C-7.

Quando esta reação foi realizada utilizando *terc*-butóxido de potássio (*t*-BuOK) como base em PhMe/THF (5:1), o produto desejado (5*S*)-**174** foi obtido como uma mistura 5:1 dos isômeros *E*:*Z* na ligação dupla C-6/C-7. Usando-se [LiCH₂S(O)CH₃] em PhMe, a razão *E*:*Z* obtida foi de 7:1. Entretanto, em ambos os casos o rendimento reacional foi baixo (menor que 46%), independente da escala reacional e modificações nas quantidades de base ou de sal de Wittig (**171**) utilizado. Felizmente, o rendimento aumentou para 70% (razão *E*:*Z* 6:1) com o uso de 2 equiv. de NHMDS e 1,5 equiv. de **171** em PhMe (**Esquema 72**).

A razão diastereoisomérica do composto (5*S*)-**174** foi determinada pela análise do espectro de RMN de ¹H (500 MHz) onde observou-se os sinais δ 5,52-5,72 (m, 5H, H-13, H-6, H-12, H-9 e H-2) e δ 6,22 (dd, *J* = 15,3 e 10,5 Hz, 1H, H-7).

Esta seletividade pode ser explicada com base nos estudos de Tamura e colaboradores.¹⁴⁴ Embora o aldeído (5*S*)-**20** seja impedido estericamente, o ilídeo de **171** é classificado como pseudo-ativado e apresenta impedimento estérico mínimo. O somatório desses fatores favorece a configuração relativa *E*, porém com seletividade *E*:*Z* moderada.

O trieno resultante da reação de Wittig (5S)-**174** foi facilmente convertido no aldeído (5S)-**175** por remoção do grupo TBS com TBAF e subsequente oxidação do álcool alílico mediada por MnO_2 em 86% de rendimento para duas etapas (**Esquema 72**).



Esquema 72. Obtenção do fragmento C-1/C-14 dos isômeros (5S,16R,18R)- e (5S,16S,18S)-147.

1.4.2.4. Etapas Finais da Síntese dos Isômeros (5S,16R,18R) e (5S,16S,18S) da Coibacina A

A próxima etapa a ser estudada e o acoplamento entre o aldeído (5S)-**174** por olefinação de Julia com as benzotiazolo-sulfonas (BT-sulfonas) **173**.

Em 1973, M. Julia e J-M. Paris¹⁴⁶ reportaram uma nova síntese de olefinas na qual β -aciloxisulfonas sofreram eliminação redutiva para gerar os alquenos di-, tri-, ou tetrasubstituídos. Essa síntese de olefinas foi inicialmente realizada em três etapas: a) adição da α -metilsulfona metalada à aldeídos ou cetonas; b) acilação da β -alcoxisulfona resultante e c) eliminação redutiva da β -alcoxisulfona com a doação de um elétron levando ao alqueno correspondente (**Esquema 73**). Pouco tempo depois B. Lythgoe e P.J. Kocienski exploraram o escopo e as limitações desta reação.¹⁴⁷

¹⁴⁶ Julia, M., Paris, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833-4836.

¹⁴⁷ a) Kocienski, P. J., Lythgoe, B., Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 1978, 829-834. b) Kocienski, P. J., Lythgoe, B., Roberts, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 1978, 834-837. c) Kocienski, P. J., Lythgoe, B., Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 1979, 1290-1293. d) Kocienski, P. J., Lythgoe, B., Waterhouse, I. *J.Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 1980, 1045-1050.



 R_1 = H, alquila, arila; R_2 , R_3 = H, alquila, arila, alquenila; R_4 = alquila, arila; X = Cl, Br, OCOR

Esquema 73. Reação de Julia clássica.

Na reação de Julia clássica os produtos têm alta seletividade *E*, e esta seletividade aumenta de acordo com o aumento das ramificações em torno da ligação dupla recém-formada.

Julia e colaboradores descreveram uma modificação para realizar a reação "one-pot" permitindo maior conveniência sintética que o processo originalmente descrito em três etapas. Isso foi possível pela adição de α -heteroarilsulfonas metaladas a compostos carbonílicos ao invés das fenilsulfonas tradicionais.⁶³

O intermediário inicial β -alcoxi heteroarilsulfona é muito lábil e sofre facilmente rearranjo de Smiles no qual o heteroátomo é transferido do enxofre para o átomo de oxigênio para levar a outro intermediário instável, um sal sulfinato. Este último se decompõe para levar ao alqueno *E*, dióxido de enxofre e o sal metálico do benzotiazol-2-ol (**Esquema 74**).⁶³

A BT-sulfona reage com aldeído α , β -insaturados para fornecer alquenos conjugados *E* 1,2-disubstituídos. Kocienski¹⁴⁸ reportou que PT-sulfonas (sulfona 1-

¹⁴⁸ Blakemore, P. R., Cole, W. J., Kocienski, P. J., Morley, A. Synlett **1998**, 26-28.

fenil-1*H*,tetrazolo-5-il) levam a alquenos 1,2-disubstituídos não conjugados com alta seletividade *E*. (modificação de Kocienski).



R₁ = H, alquila, arila; R₂ = alquila, arila, alquenila;



O acoplamento final entre o aldeído (5*S*)-**175** e as sulfonilbenzotiazolas **173** exigiu extensiva otimização com o objetivo de aumentar a razão diastereoisomérica *E* da nova ligação dupla formada em C-14/C-15. Essa otimização foi realizada com a sulfona racêmica (\pm)-**173** (**Tabela 7**).

O uso de NHMDS em DMF ou THF, levou ao produto esejado como uma mistura de isômeros *E*:*Z* de 1,7:1 no C-14 e rendimentos de baixo a moderado (entradas 1-3). A utilização da mesma condição, porém com redução do tempo reacional, levou a um aumento do rendimento de 28% para 65%, provavelmente devido a diminuição da decomposição do produto no meio reacional (entradas 2 e 3) (**Tabela 7**).

A utilização de DME como solvente aumentou a razão *E*:Z em C-14 para 2,7:1 e o rendimento obtido foi de 95% (entrada 4). A adição de hexametilfosforamida (HMPA) não afetou a seletividade (entradas 5 e 6), embora

estudos da literatura demonstrem aumento da seletividade em favor do isômero *E* na presença deste aditivo.¹⁴⁹ O uso de LHMDS favoreceu o produto em uma razão diastereoisômerica de 10:1 em favor dos isômeros com configuração relativa *Z* (entrada 7) e KHMDS apresentou resultados semelhantes aos obtidos por NHMDS (**Tabela 7**).

¹⁴⁹ a) Liu, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772-10773. b) Smith, A. B.; Brandt, B. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1685-1688.

(5S)-175 $(5S)-175$ $(5S)-175$ $(5S)-175$ $(5S)-175$ $(5S)-175$ $(5S)-175$ $(5S)-175$ $(5S)-176 = (5S)-176 = (5S)-176$								
Entrada ^a	Solvente	MHMDS	Tempo	Razão <i>E:</i> Z (C-14) ^b	Rendimento (%)			
1	DMF	NHMDS	1,5 h (– 78 °C), 1,5 h (t.a.)	1,7:1	4 ^c			
2	THF	NHMDS	1,5 h (– 78 °C), 1,5 h (t.a.)	1,7:1	28 ^c			
3	THF	NHMDS	10 min	1,7:1	65 ^{<i>d</i>,<i>e</i>}			
4	DME	NHMDS	20 min	2,7:1	95 ^d			
5	THF/HMPA 4:1	NHMDS	1,5 h	1,7:1	66 ^d			
6	DME/HMPA 4:1	NHMDS	1,5 h	2:1	53 ^d			
7	DME	LHMDS	10 min	1:10	54 ^d			
8	DME	KHMDS	10 min	2,4:1	95 ^d			

Tabela 7. Reação de Julia modificada envolvendo a sulfona racêmica (±)-173 e o aldeído (5S)-175.

^{*a*} Escala: 0,06 mmol de (5*S*)-**15**; Volume de solvente: 2,5 mL. ^{*b*} Razão *E:Z* na dupla ligação em C-14. ^{*c*} Ordem de adição: sulfona, NHMDS e aldeído. ^{*d*} Ordem de adição: sulfona, aldeído e NHMDS. ^{*e*} Quando a escala foi duplicada o rendimento foi 70%.

Após otimização das condições reacionais utilizando a sulfona racêmica (±)- **173**, a próxima etapa foi o acoplamento do aldeído com as sulfonas quirais (1*S*,2*S*)- **173** e (1*R*,2*R*)-**173** para fornecer os tetraenos (5*S*,16*S*,18*S*)- e (5*S*,16*R*,18*R*)-**176**, respectivamente, como uma mistura de isômeros geométricos na qual o isômero majoritário apresenta todas as duplas ligações com configuração relativa *E*. É importante citar que a síntese do isômero (5*S*,16*S*,18*S*)-**176** foi realizada em paralelo aos estudos de otimização da reação de Julia, por este motivo foi empregado THF como solvente (**Esquema 75**).

A lactona foi regenerada após desproteção/oxidação "one-pot" utilizando PCC a $CaCO_3$,¹⁵⁰ para fornecer (5*S*,16*S*,18*S*)- e (5*S*,16*R*,18*R*)-**147**', em 22% e 29% de rendimento, respectivamente. Os isômeros majoritários foram separados em HPLC semi-preparativo¹⁵¹ para fornecer os isômeros da coibacina (5*S*,16*S*,18*S*)- e (5*S*,16*R*,18*R*)-**147** (**Esquema 75**).

Os isômeros obtidos apresentaram RMN de ¹H e ¹³C idênticos aos reportados para coibacina A natural e entre si, a despeito da sua relação diastereoisomérica. Isso se deve a distância entre os centros estereogênicos em C-5 e C-16/C-18, conferida pelos dienos conjugados com configuração relativa *E*, presentes na estrutura deste composto (**Figura 21**).

¹⁵⁰ Li, D.; Zhao, Y.; Ye, L.; Chen, C.; Zhang, J. *Synthesis* **2010**, *2010*, 3325-3331.

 ¹⁵¹ Condições: coluna SunFire[™] Prep C₁₈ OBD[™] (tamanho da partícula: 5 µm; dimensões:
 19 mmx100 mm); fase móvel: 60% MeCN/40% H₂O; fluxo: 17 mL/min).



Esquema 75. Etapas finas da síntese dos isômeros da coibacina (5*S*,16*S*,18*S*)- e (5*S*,16*R*,18*R*)-**147**.



Figura 20. Espectros de RMN de ¹³C dos isômeros (5*S*,16*S*,18*S*)-147 (A) e (5*S*,16*R*,18*R*)-147 (B).

A comparação da rotação óptica específica das amostras sintéticas (5S,16S,18S)-**147** ($[\alpha]_D^{20}$ - 10, *c* 0,1; CHCl₃) e (5S,16R,18R)-**147** ($[\alpha]_D^{20}$ - 100, *c* 0,1; CHCl₃) com a reportada para a coibacina A natural (**147**) ($[\alpha]_D^{20}$ + 46, *c* 0,1; CHCl₃)¹²⁰, indicou que os isômeros não apresentam a configuração absoluta do produto natural. Devido ao sinal oposto observado na rotação óptica específica dos compostos sintéticos e naturais, suspeitamos que a atribuição da configuração absoluta do centro estrogênico em C-5 da diidropiranona estava errada.

Diante disso, decidimos realizar a síntese total dos isômeros (5R,16S,18S)e (5R,16R,18R)-**147**, utilizando a mesma rota sintética descrita acima para os seus enantiômeros. Para isso, sintetizamos o aldeído (5R)-**20** (C1-C6) a partir do (S)glicidol [(S)-**156**] utilizando procedimentos sintéticos semelhantes ao realizado para seu enantiômero (5S)-**20**. O composto (5R)-**20** foi obtido em 8 etapas e 47% de rendimento global.

Como esperado, os novos isômeros sintetizados também apresentam os dados de RMN de ¹H e de ¹³C idênticos entre si e aos reportados para coibacina A natural (**147**). Embora sejam dextrorotatórios, os valores da rotação óptica específica de (5*R*,16*S*,18*S*)-**147** ($[\alpha]_D^{20}$ + 100, *c* 0,1; CHCl₃) e (5*R*,16*R*,18*R*)-**147** ($[\alpha]_D^{20}$ + 10, *c* 0,1; CHCl₃) são bastante diferentes do reportado para a coibacina A natural (**147**) ($[\alpha]_D^{20}$ + 46, *c* 0,1; CHCl₃) ¹²⁰ (**Figura 21**).





Devido à dificuldade de atribuição inequívoca da configuração absoluta da coibacina A (**147**) baseando-se apenas nos dados de RMN e da rotação óptica específica, decidimos comparar os tempos de retenção dos quatro isômeros preparados neste trabalho com uma amostra da coibacina A natural, que nos foi fornecida por Gerwick e colaboradores, utilizando HPLC quiral (**Figura 22**).

Dessa forma, foi preparada uma amostra analítica contendo os quatro estereoisômeros em quantidades equimolares e, após muitas tentativas, encontramos uma condição de separação.¹⁵² Após a co-injeção de uma amostra da coibacina A de origem natural verificou-se um aumento na intensidade do pico correspondente a (5R, 16S, 18S)-**147**, e assim, pudemos estabelecer a configuração absoluta do produto natural de forma inequívoca (**Figura 22**).



Figura 22. Cromatogramas da mistura dos quatro isômeros da coibacina A (A) e co-injeção dos quatro isômeros com uma amostra do produto natural (B).¹⁵⁰

Além disso, a curva de dicroísmo circular do isômero (5*R*,16*S*,18*S*)-**147** foi idêntica a descrita para coibacina A por Gerwick e colaboradores¹²⁰ (**147**), ambos

 $^{^{152}}$ Coluna Chiralpak® IA (tamanho de partícula: 5 µm; dimensões: 4,6 mm ϕ x 250 mm); fase móvel 90% MeCN/10% MeOH; fluxo: 0,7 mL/min).

exibindo um efeito Cotton positivo (λ 259 nm). Como esperado, o enantiômero (5*S*,16*R*,18*R*)-**147** apresentou um efeito Cotton negativo (**Figura 23**).

Esses resultados levaram a correção da configuração absoluta no C-5, atribuída originalmente como S,¹²⁰ possivelmente devido a uma aplicação errada das regras descritas por Beecham para a atribuição da estereoquímica absoluta de lactonas α , β -insaturadas por dicroísmo circular.¹⁵³



Figura 23. Curvas de CD dos isômeros (5*S*,16*R*,18*R*)-**147** (vermelha) e do seu enantiômero (5*R*,16*S*,18*S*)-**147** = Coibacina A (azul). A aquisição dos dados foi realizada em MeCN à concentração de 0,1 mg/mL.

Na **Tabela 8** estão descritos os deslocamentos químicos de ¹H e ¹³C para a Coibacina A (**147**) natural e sintética (5R, 16S, 18S)-147.

¹⁵³ Beecham, A. F. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5543–5554.

	Coibacina A Nat	ural (147) ^a	Coibacina A Sintética (5 <i>R</i> ,16 <i>S</i> ,18 <i>S</i>)- 147		
No.	δ _C , ^a mult	δ _H , ^a mult, <i>J</i> (Hz)	δ _c , ^b mult	δ _H , ^{<i>b</i>} mult, <i>J</i> (Hz)	
1	164,0 (C)		164,0 (C)		
2	121,7 (CH)	6,05, ^{<i>c</i>} m	121,6 (CH)	5,94-6,06, ^c m	
3	144,5 (CH)	6,88, dt (4,4 e 9,8)	144,6 (CH)	6,85-6,89, m	
4	29,8 (CH ₂)	2,45, m	29,8 (CH ₂)	2,43-2,45, m	
5	77,9 (CH)	4,94, dt (7,6 e 7,8)	77,9 (CH)	4,92-4,96, m	
6	126,7 (CH)	5,64, dd (6,7 e 15,5)	126,7 (CH)	5,64, dd (6,6 e 15,3)	
7	133,7 (CH)	6,30, dd (10,7 e 15,7)	133,7 (CH)	6,30, dd (10,4 e 15,3)	
8	129,1 (CH)	6,05, ^{<i>c</i>} m	129,1 (CH)	5,94-6,06, ^c m	
9	136,8 (CH)	5,77, dt (6,6 e 15,2)	136,8 (CH)	5,77, dt (6,6 e 15,2)	
10	32,6 (CH ₂)	2,16, m	32,6 (CH ₂)	2,14-2,18, m	
11	32,1 (CH ₂)	2,16, m	32,1 (CH ₂)	2,14-2,18, m	
12	129,9 (CH)	5,50, dt (7,3 e 14,5)	129,9 (CH)	5,50, dt (6,6 e 14,1)	
13	130,8 (CH)	5,97, m	130,8 (CH)	5,94-6,06, ^c m	
14	127,4 (CH)	6,05, ^{<i>c</i>} m	127,4 (CH)	5,94-6,06, ^c m	
15	136,3 (CH)	5,15, dd (9,4 e 14,9)	136,3 (CH)	5,15, dd (9,0 e 14,7)	
16	22,8 (CH)	1,07, m	22,8 (CH)	1,05-1,10, m	
17	15,7 (CH ₂)	0,49, ddd (4,7, 5,3 e 8,2)	15 7 (CU.)	0,47-0,51, m	
		0,55, ddd (4,7, 4,7 e 8,4)	10, 7 (0112)	0,54-0,58, m	
18	15,7 (CH)	0,76, m	15,7 (CH)	0,73-0,80, m	
19	18,5 (CH ₃)	1,05, d (6,0)	18,5 (CH ₃)	1,05, d (6,0)	

Tabela 8. Deslocamentos químicos de ¹H e ¹³C para a Coibacina A (**147**) natural e sintética.

^{*a*} Dados obtidos na referência **120**. δ_{C} a 100 MHz e δ_{H} a 400 MHz. ^{*b*} δ_{C} a 125 MHz e δ_{H} a 500 MHz. ^{*c*} Sobreposição de sinais.

2.3.2. Análise Retrossintética para o Isômero Correto da Coibacina B

Uma rota sintética similar a descrita para a síntese da coibacina A (**147**) foi aplicada na síntese total da coibacina B (**148, Figura 17**) apresentando configuração absoluta 5*R*,14*S*,16*S*, a mesma encontrada para **147**.

A proposta sintética para a preparação do isômero correto da coibacina B (148) está ilustrada no **Esquema 76**. Como diferença em relação a rota sintética explorada para a síntese total da Coibacina A (147) temos o fragmento C7-C12 177 que seria convertido no sal de tri-*n*-butilfosfônio correspondente para posterior acoplamento com o aldeído (5*R*)-20 por olefinação de Wittig. Este fragmento poderia ser obtido em duas etapas a partir do álcool 165, utilizado na síntese total da coibacina A (Tabela 6, pag. 101).



Esquema 76. Plano sintético para a preparação do isômero correto da coibacina B (148).

A preparação do sal de tri-*n*-butilfosfônio foi iniciada pela proteção de **165** com TBS-CI, seguida da redução do éster a álcool, utilizando DIBAL-H, em 94% de rendimento para duas etapas. O álcool **177** foi convertido no brometo **178** (91% de rendimento) e posteriormente tratado com tri-*n*-butilfosfina para fornecer o sal **179** em rendimento quantitativo (**Esquema 77**).



Esquema 77. Síntese do fragmento C7-C12 da coibacina B (148).

A olefinação de Wittig *E* seletiva entre o aldeído (5*R*)-**20** e o sal **179**, mediada por NHMDS em PhMe, forneceu o dieno (5*R*)-**71** em 69% de rendimento e razão E:Z de 6:1 na ligação dupla em C-6/C-7 (**Esquema 78**). O álcool (5*R*)-**181** foi obtido após remoção do grupo TBS utilizando TBAF em THF em 94% de rendimento.



Esquema 78. Síntese do fragmento C1-C12 da coibacina B (148).

Após a síntese do fragmento C1-C12 (5*R*)-**181**, a próxima etapa envolve a olefinação de Julia modificada. O álcool (5*R*)-**181** foi oxidado nas condições de Swern e o aldeído instável obtido foi utilizado imediatamente na olefinação de Julia com a sulfona (1*S*,2*S*)-**173** (**Esquema 70**, pag. 106), fornecendo (5*R*,14*S*,16*S*)-**182** em 41% de rendimento. Este rendimento baixo foi atribuído a instabilidade do aldeído derivado de (5*R*)-**181**. Neste caso, o uso de NHMDS em DME na etapa de olefinação de Julia levou a uma mistura 1:1 dos isômeros geométricos *E:Z* na ligação dupla C-12/C-13. Entretanto, uma seletividade um pouco melhor foi obtida com o uso de KHMDS (razão *E:Z* 2.2:1) (**Esquema 79**).

O isômero (5*R*,14*S*,16*S*)-**148** (coibacina B) foi obtido após regeneração da lactona usando PCC e CaCO₃ em 46% de rendimento, seguida da separação da mistura de isômeros geométricos por HPLC semi-preparativo.¹⁵⁴



Esquema 79. Síntese total do (5R,14S,16S)-148 (Coibacina B).

 $^{^{154}}$ Condições: coluna SunFire Prep C₁₈ OBD (tamanho da partícula: 5 µm, dimensão: 19 mm × 100 mm) Fase móvel: 55% MeCN/45% H₂O. Fluxo: 17 mL/min.

O isômero sintético (5*R*,14*S*,16*S*)-**148** e a coibacina B natural apresentam dados de RMN idênticos (**Tabela 9**). Assim como a coibacina A (**147**), o valor da rotação óptica especifica da amostra sintética ($[\alpha]_D^{20}$ + 95, *c* 0,1; CHCl₃) foi maior que o reportado para a amostra natural ($[\alpha]_D^{20}$ + 59, *c* 0,1; CHCl₃), o que se deve provalvelmente as diferenças de pureza das amostras em questão.

A curva de dicroísmo circular de (5*R*,14*S*,16*S*)-**148** assemelha-se a obtida para coibacina A natural (**147**), indicando que sintetizamos o isômero correto da coibacina B (**148**).



Figura 24. Curvas de CD do isômero (5*R*,16*S*,18*S*)-**147** = Coibacina A (azul) e (5*R*,14*S*,16*S*)-**148** = Coibacina B (verde). A aquisição dos dados foi realizada em MeCN à concentração de 0,1 mg/mL.

2.4. Conclusões

Neste trabalho foram preparados quatro estereoisômeros do produto natural coibacina A (**147**) por rota convergente que se mostrou reprodutível. Nesta rota podemos destacar três etapas chave: as olefinações de Wittig e Julia e ciclopropanação assimétrica de Charette.

A etapa de olefinação de Wittig exigiu uma otimização cuidadosa para aumento do rendimento. Conclui-se que a escala, a ordem de adição, a base utilizada, o número de equivalentes da base assim como do sal de fosfônio, influenciam no rendimento da reação. A melhor condição foi obtida quando se utilizou 2 equivalentes de NHMDS e 1,5 equivalentes do sal de fosfônio **171** em PhMe para fornecer o produto em 70% de rendimento e razão diastereoisomérica de 6:1 em favor do isômero *E*.

Na etapa de olefinação de Julia foram realizadas modificações pontuais para melhora do rendimento e razão E:Z. Inicialmente testou-se os solventes THF, DME e DMF e a partir da escolha do DME como melhor solvente avaliou-se o papel dos metais Na, Li e K como contra-íons. Em todos os experimentos realizados a razão E:Z foi baixa. A maior seletividade foi alcançada com o uso da base NHMDS em DME (E:Z 2,7:1).

Após comparação por HPLC, utilizando coluna quiral, dos tempos de retenção dos quatro estereoisômeros preparados neste trabalho com uma amostra da coibacina A natural (**147**) foi possível estabelecer inequivocamente a configuração absoluta da coibacina A como sendo 5R, 16S, 18S. A estereoquímica absoluta do centro estereogênico em C-5, previamente assinalada como S, foi corrigida para *R* e confirmou-se a estereoquímica relativa do anel metil ciclopropano como sendo *trans*. Dessa forma concluímos a primeira síntese total do policetídeo insaturado coibacina A em 13 etapas (etapa linear mais longa) e 3,4% de rendimento global.

Adicionalmente, sintetizamos o isômero correto da coibacina B (**148**) em 13 etapas (etapa linear mais longa) e 5,7% de rendimento global, baseando-se na atribuição estereoquímica encontrada para a coibacina A. Estes resultados foram publicados recentemente no *Journal of Organic Chemistry*.¹⁵⁵

¹⁵⁵ Carneiro, V. M. T.; Avila, C. M.; Balunas, M. J.; Gerwick, W. H.; Pilli, R. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 630-642.

	Coibacina B Na	tural (148) ^a	Coibacina B sintética (5 <i>R</i> ,14S,16S)- 148		
No.	δ _C , ^a mult	δ _н , ^a mult, <i>J</i> (Hz)	δ _C , ^{<i>b</i>} mult	δ _н , ^{<i>b</i>} mult, <i>J</i> (Hz)	
1	164,0 (C)		164,0 (C)		
2	121,7 (CH)	6,05, ^c m	121,7 (CH)	6,01-6,05, ^{<i>c</i>} m	
3	144,5 (CH)	6,88, dt (4,9 e 9,8)	144,6 (CH)	6,85-6,89, m	
4	29,8 (CH ₂)	2,45, m	29,8 (CH ₂)	2,43-2,45, m	
5	77,9 (CH)	4,95, m	77,9 (CH)	4,92-4,96, m	
6	126,6 (CH)	5,64, dd (6,7 e 15,3)	126,5 (CH)	5,64, dd (6,6 e 15,3)	
7	133,8 (CH)	6,31, dd (10,5 e 15,4)	133,7 (CH)	6,31, dd (10,5 e 15,4)	
8	129,0 (CH)	6,05, ^c m	128,9 (CH)	6,01-6,05, ^{<i>c</i>} m	
9	137,1 (CH)	5,78, dt (6,6 e 15,3)	137,1 (CH)	5,77, dt (6,6 e 15,2)	
10	32,8 (CH ₂)	2,15, m	32,8 (CH ₂)	2,10-2,16, m	
11	32,0 (CH ₂)	2,07, m	32,0 (CH ₂)	2,04-2,08, m	
12	126,4 (CH)	5,43, dt (6,9 e 15,3)	126,3 (CH)	5,43, dt (6,9 e 15,3)	
13	134,3 (CH)	5,00, m	134,3 (CH)	5,00, dd (8,6 e 15,2)	
14	22,4 (CH)	1,03, m	22,4 (CH)	0,99-1,05, m	
15		0,41, ddd (4,7, 5,6 e 8,2)		0,38-0,42, m	
	14,0 (CH2)	0,48, ddd (4,5, 4,5 e 8,2)	14,0 (U⊓2)	0,46-0,49, m	
16	14,8 (CH)	0,70, m	14,7 (CH)	0,66-0,71, m	
17	18,5 (CH ₃)	1,05, d (6,2)	18,5 (CH ₃)	1,04, d (6,2)	

Tabela 9. Deslocamentos químicos de ¹H e ¹³C para a Coibacina B (**148**) natural e sintética.

^{*a*} Dados obtidos na referência **120**. δ_C a 100 MHz e δ_H a 400 MHz. ^{*b*} δ_C a 125 MHz e δ_H a 500 MHz. ^{*c*} Sobreposição de sinais.

3. Parte Experimental

3.1 Informações Gerais

Os reagentes e os solventes empregados no decorrer do trabalho foram obtidos comercialmente através de diversas empresas fornecedoras, tais como Merck, Acros, Aldrich, Fluka, Synth, Vetec, dentre outras. Exceto quando mencionado, os mesmos foram utilizados sem tratamento prévio.

Os solventes Et₂O e dimetoxietano (DME) foram destilados na presença de fitas de sódio metálico e benzofenona. Tetrahidrofurano (THF) foi inicialmente destilado sob CaH₂ e redestilado na presença de fitas de sódio metálico e benzofenona. Diclorometano (DCM), dimetilfulfóxido (DMSO), *N*,*N*-dimetilformamida (DMF), hexametilfosforamida (HMPA), Et₃N e 2,6-lutidina foram destilados sob CaH₂.¹⁵⁶ PhMe, benzeno e CH₃CN foram secos sob peneira molecular 4 Å em frasco vedado e sob atmosfera de N₂ 48 h antes da utilização.¹⁵⁷

Análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas em cromatofolhas com sílica gel 60 F_{254} suportada em placa de alumínio Merck. As manchas foram reveladas usando UV e/ou as seguintes soluções: ácido fosfomolibdico 15% em EtOH, vanilina em EtOH/H₂SO₄, *p*-anisaldeído em EtOH/AcOH/H₂SO₄ e solução aquosa de permanganato de potássio.

As separações cromatográficas foram efetuadas empregando-se sílica gel Aldrich 70-230 Mesh (cromatografia *flash*) e 230-400 Mesh. Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações. Os solventes foram removidos em evaporadores rotatórios sob pressão reduzida e o solvente residual em bombas de alto vácuo.

Os espectros de massa foram determinados no aparelho GCT Premier Waters e LTQ FT (Thermo Scientific, Bremen, Germany), equipados com fonte EI ou ESI e analisador TOF.

¹⁵⁶ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*. Elsevier, 5rd Ed, **2003**.

¹⁵⁷ Williams, D. B. G.; Lawton, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351-8354.

As análises por HPLC (do inglês *High-Performance Liquid Chromatography*) foram realizadas no equipameto Waters 2695 Alliance® equipado com detector de arranjo de diôdos (PDA, modelo 2998) a temperatura ambiente. As separações em HPLC semi-preparativo foram realizadas no equipamento Waters 1525 contendo sistema de bombas binário a temperatura ambiente.

Espectros de RMN foram obtidos nos seguintes equipamentos: Bruker Avance DPX 250 MHz (5,87 T); Bruker Avance III 400 MHz (9,40 T); Bruker Avance III 500 MHz (11,7 T); e Bruker Avance III 600 MHz (14,09 T). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal residual do clorofórmio (7,26 ppm para RMN de ¹H e 77,0 ppm para RMN de ¹³C) ou do benzeno (7,16 ppm para RMN de ¹H e 128,4 ppm para RMN de ¹³C). A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de ¹H foi indicada segundo a convenção: s (sinpleto), sl (sinpleto largo), d (dupleto), dl (dupleto largo), t (tripleto), dt (duplo tripleto), dtd (duplo tripleto duplo), q (quarteto), dq (duplo quarteto), dd (duplo dupleto), ddd (duplo duplo dupleto), aconstante de acoplamento (*J*) foi dada em Hertz (Hz). Os espectros de RMN foram processados utilizando o programa ACD/NMR Processor Academic Edition; ACD/Labs versão 21.01.

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos no aparelho Thermo Nicolet iS5, onde as amostras foram aplicadas como filme diretamente sobre o cristal de Ge ou utilizando-se janelas de NaCI. As frequências de absorção foram expressas em cm⁻¹.

Os valores do desvio da rotação optica a 20 °C ($[\alpha]_D^{20}$) foram medidos no polarímetro PerkinElmer 34. Os valores de concentração (*c*) foram expressos em g.100 mL⁻¹. As análises por dicroísmo circular (CD) foram realizadas no espectropolarímetro J720- Jasco ORD 306. Os solventes utilizados no preparo das soluções estão descritos nas respectivas preparações.

Os pontos de fusão (PF) foram medidos nos equipamentos Electrothermal 9100 ou Perkin Elmer 341. Os valores não foram corrigidos.

A nomenclatura dos compostos foi feita utilizando-se o programa ChemDraw Ultra 12.0 versão para Windows e adaptadas para o português. A seguir, serão detalhados os procedimentos experimentais e as respectivas caracterizações.

3.2 Procedimentos Experimentais Referentes ao Capítulo 1

3.2.1. Síntese da Metilcetona 115



(*E*)-2-Metilbut-2-en-1-ol (99). À solução do tiglato de etila 111 (8,70 mL, 62,4 mmol) em DCM anidro (150 mL), sob atmosfera de N₂, foi adicionado uma solução de DIBAL-H recém preparada (72 mL, 143,5 mmol, solução 2M em DCM) a – 78 °C, via cânula. A reação permaneceu sob agitação por 1 h e então foi aquecida a 0 °C. Em seguida, adicionou-se cuidadosamente Et₂O (300 mL) e solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (150 mL). A emulsão resultante permaneceu sob agitação vigorosa a temperatura ambiente até separação total das fases. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 150 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida com aquecimento do banho em torno de 30 °C (PE = 130 °C, 760 mmHg)^{158a}. O produto foi filtrado em uma coluna de sílica gel utilizando Et₂O como eluente para fornecer o álcool tíglico **99**¹⁵⁸ (4,42 g, 51,4 mmol; 82%) como um óleo amarelo. Nota: devido a sua volatilidade, o produto não foi seco em bomba de alto vácuo.

R_f = 0,68 (hexanos:AcOEt 1:1). **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 1,63 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,67 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 5,49 (qd, J = 6,7 e 1,3 Hz, 1H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 13,1 (CH₃), 13,3 (CH₃), 69,1 (CH₂), 120,6 (CH), 135,5 (C).

¹⁵⁸ a) Faulkner, A.; Scott, J. S.; Bower, J. F. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1521-1523. b) Lorenz, M.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4371-4374.



(*E*)-(((2-Metilbut-2-en-1-il)oxi)metil)benzeno (112). À solução do álcool tíglico 99 (2,00 g, 23,2 mmol) em THF anidro (58 mL), foi adicionado NaH (1,85 g, 46,4 mmol; 60% dispersão em óleo mineral) a 0 °C. A suspensão resultante foi agitada por 30 min e após, foi adicionado brometo de benzila (5,50 mL, 46,4 mmol). O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 4 h. A mistura foi diluída com Et₂O (50 mL) e foi adicionado em seguida uma solução aquosa saturada de NH₄Cl (50 mL). As fases foram separadas e a aquosa extraída com Et₂O (2 x 50 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida (temperatura do banho em torno de 30 °C). O produto foi purificado por cromatografia *flash* utilizando inicialmente hexanos para a retirada do óleo mineral e o excesso de brometo de benzila e, após, 5% de AcOEt em hexanos para fornecer o éter benzílico **112**¹⁵⁹ (3,38 g, 19,2 mmol, 82%) como um óleo amarelo claro. Nota: devido a sua volatilidade, o produto não foi seco em bomba de alto vácuo.

R_f = 0,43 (hexanos:Et₂O 95:05). **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 1,72 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,76 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 5,59 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 13,0 (CH₃), 13,5 (CH₃), 71,3 (CH₂), 76,2 (CH₂), 122,5 (CH), 127,3 (CH), 127,6 (CH), 128,2 (CH), 132,8 (C), 138,6 (C).

¹⁵⁹ Zhou, J.; Ogle, J. W.; Fan, Y.; Banphavichit(Bee), V.; Zhu, Y.; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7162–7170.



(2R,3R)-1-(Benziloxi)-2-metilbutano-2,3-diol (113). À mistura 1:1 (v/v) de tercbutanol e H₂O (28 mL) foram adicionados K₂CO₃ (2,32 g, 16,8 mmol); K₃Fe(CN)₆ (5,54 g, 16,8 mmol); K₂OsO₄·2H₂O (0,019 g, 0,056 mmol); (DHQD)₂PHAL (0,044 g, 0.056 mmol) e CH₃SO₂NH₂ (0,534 g, 5,61 mmol).¹⁶⁰ A suspensão foi resfriada a 0 °C e deixada sob agitação vigorosa por 15 min guando adicionou-se a olefina 112 (0,990 g, 5,61 mmol) gota a gota. A mistura reacional bifásica foi agitada vigorosamente por 24 h a 0 °C. A reação foi interrompida pela adição de Na₂SO₃ sólido (2 g) e foi mantida sob agitação por mais 10 min. O banho foi removido e a mistura reacional foi filtrada à vácuo em funil sinterizado contendo uma pequena camada de Celite® e lavada com AcOEt. Ao filtrado foi adicionado salmoura (20 mL) e as fases foram separadas. A fase aguosa foi extraída com AcOEt (4 x 50 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com KOH 2M (1 x 50 mL), secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 1:1) fornecendo o diol **113** (1,05 g; 5,0 mmol; 89%) como um líquido incolor à temperatura ambiente que solidificou após congelamento.

*r***e** = 92:08 (t_R = 6,56 min.; coluna cromatográfica: Chiralpak IA®; fase móvel: hexanos:*i*-PrOH 80:20; fluxo: 1 mL.min⁻¹). **Rf** = 0,37 (hexanos: AcOEt 50:50). [α]_D²⁰ + 10 (*c* 1,45; CHCl₃). **IV (ATR)** v_{max}/cm⁻¹: 3416, 2978, 1454, 1373, 1093, 1076, 737. **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 1,07 (s, 3 H), 1,11 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H), 3,00 (sl, 1 H), 3,03 (sl, 1 H), 3,41 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 3,46 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 3,83 (q, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 4,50 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7,24 - 7,39 (m, 5 H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 16,6 (CH₃), 18,9 (CH₃), 70,6 (CH), 73,1

¹⁶⁰ O uso de 1 mol% de ligante na reação de diidroxilação assimétrica foi baseado na preparação da mistura comercial AD-mix. Veja: Noe, M. C.; Letavic, M. A.; Snow, S. L. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2004**, pag.183.

(CH₂), 73,7 (C), 76,0 (CH₂), 127,2 (CH), 127,3 (CH), 128,0 (CH), 137,4 (C). **HRMS (ESI-TOF)** m/z: (M + Na)⁺ calcd para C₁₂H₁₈NaO₃ 233,11482; encontrado 233,11482.



(2*R*\$,3*R*\$)-1-(Benziloxi)-2-metilbutano-2,3-diol [(±)-113]. À solução da olefina 112 (0,265 g, 1,5 mmol) em acetona/H₂O (3:1 v/v, 9 mL) adicionou-se *N*metilmorfolina-*N*-óxido (0,528 g, 3,15 mmol) e solução de tetróxido de ósmio em *terc*-butanol (0,15 mL, solução 0,2 M) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a solução marrom foi deixada sob agitação magnética por 30 min. Após esse período, a mistura reacional se tornou amarela e a CCD indicou o término da reação. A reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHSO₃ (3 mL) e AcOEt (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída AcOEt (4 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (20 mL), secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 1:1) fornecendo o diol racêmico (±)-113 (0, 237 mg, 1,12 mmol; 75%) como um sólido branco.¹⁶¹ **PF** = 49-51°C Os dados espectroscópicos encontrados para o diol racêmico (±)-113 são idênticos aqueles descritos para o diol enantiomericamente enriquecido 113.



(*R*)-4-(Benziloxi)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona (114). À solução do diol 113 (0,100 g, 0,47 mmol) em DCM e DMSO anidros (2:1 v/v, 6 mL) foram adicionados

¹⁶¹ Para descrição do protocolo experimental: Wright, B. J. D.; Hartung, J.; Peng, F.; Van de Water, R.; Liu, H.; Tan, Q.-H.; Chou, T.-C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16786–16790.

Et₃N (0,20 mL, 1,4 mmol) e o complexo SO₃·Py (0,227 g, 1,42 mmol) a 0 °C. A suspensão resultante foi agitada por 1 h a 0 °C e sob atmosfera de N₂. A mistura reacional foi aquecida a temperatura ambiente e a reação foi interrompida pela adição de água destilada (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas sob Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 1:1), para fornecer a metilcetona **114** (0,097 g, 0,45 mmol; 95%) como um óleo incolor. **Rf** = 0,65 (hexanos:AcOEt 50:50). [α]_D²⁰ – 8 (*c* 1,3; CHCl₃). **IV (ATR)** v_{max}/cm⁻¹: 3481, 3005, 2989, 1715, 1454, 1276, 1261, 1097, 763, 752. **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCl₃)** õ ppm: 1,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,46 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,41 (m, 5H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCl₃)** õ ppm: 21,5 (CH₃), 24,5 (CH₃), 73,5 (CH₂), 75,2 (CH₂), 78,9 (C), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 128,3 (CH), 137,4 (C), 211,0 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: (M + Na)⁺ calcd para C₁₂H₁₆NaO₃ 231,09917; encontrado 231,09917.



(*R*)-4-(Benziloxi)-3-metil-3-(trietilsililoxi)butan-2-ona (115). À solução da metilcetona 114 (0,175 g, 0,84 mmol) e 2,6-lutidina (292 μ L, 2,52 mmol) em THF anidro (10 mL) e sob atmosfera de N₂, foi adicionado trifluorometanosulfonato de trietilsilila (TESOTf) (475 μ L, 2,1 mmol) a – 78 °C. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a essa temperatura por 1 h. Após, o banho foi removido permitindo que a temperatura atingisse a ambiente e a reação foi interrompida pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (15 mL) e Et₂O (15 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 30 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (40 mL), secas sob MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 95:05) para fornecer a sililoxibutanona **115** (0,251 g, 0,78 mmol; 93%) como um óleo incolor.

Rf = 0,8 (hexanos:AcOEt 7:3). $[\alpha]_D^{20}$ + 7 (*c* 2,2; CHCl₃). **IV (ATR)** v_{max}/cm⁻¹: 2955, 2911, 2876, 1720, 1454, 110, 1016, 772, 737, 698. **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 0,64 (q, *J* = 7,8 Hz, 6 H), 0,97 (t, *J* = 7,7 Hz, 9 H), 1,32 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 3,46 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 3,57 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 7,24 - 7,39 (m, 5 H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 6,4 (CH₂), 6,9 (CH₃), 22,6 (CH₃), 25,9 (CH₃), 73,3 (CH₂), 76,4 (CH₂), 81,9 (C), 127,5 (CH), 128,2 (CH), 137,9 (C), 212,7 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z:* (M + Na)⁺ calcd para C₁₈H₃₀NaO₃Si 345,18564; encontrado 345,18566.

3.2.2. Preparação da Dicicloexilcloroborana



Dicicloexilcloroborana. Em um balão de 25 mL contendo uma solução de cicloexeno (4,6 ml; 45 mmol) em Et₂O anidro (15 mL), sob atmosfera de N₂, adicionou-se gota a gota o complexo $(CH_3)_2S \cdot BH_2CI$ (2,5 mL) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional permaneceu sob agitação por um tempo adicional de 2 h. Após esse período o Et₂O foi removido por destilação a pressão normal sob atmosfera de N₂. O resíduo foi então destilado sob pressão reduzida (temperatura do banho = 110 °C; 0,2 mmHg. Lit.¹⁶² pe = 100 °C; 3 mmHg, 80-90°C; 0,3 mmHg; d = 0,981 g.mL⁻¹), fornecendo a diclicloexilcloroborana como um óleo incolor. O reagente foi armazenado em recipiente selado, sob atmosfera de nitrogênio, em dessecador no freezer a – 20 °C por semanas sem decomposição visível.¹⁶³

¹⁶² a) Brown, H. C.; Ravindran, N.; Kulkarni, S. U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2417–2422. b)
Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Ganesan, K.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 499–504.
¹⁶³ Pollo, E. C. Dissertação de Mestrado. *Controle da estereoquímica remota 1,5 em adições de enolatos de boro de metilcetonas a aldeídos.* IQ-UNICAMP, 2011.

3.2.3. Obtenção dos Adutos Aldólicos Derivados da Reação entre a Metilcetona 115 e Aldeídos Aquirais

Procedimentos representativos das reações aldólicas entre o enolato de boro da metilcetona 115 e aldeído aquirais:



À solução da metilcetona **115** (161 μmol, 1 equiv.) em Et₂O anidro (1,6 mL, 0,1M), sob atmosfera de N₂ e a - 30 °C, foi adicionado (c-Hex)₂BCI (326 μ mol, 2 equiv.) gota a gota. Observou-se a formação de uma névoa branca no interior do balão. Em seguida adicionou-se Et₃N (342 μ mol, 2,1 eguiv.) também gota a gota. Observou-se a formação de um sólido branco no interior do balão. A mistura permaneceu sob agitação a – 30 °C por 30 min. Após esse período o meio reacional foi resfriado a – 78 °C e adicionou-se o aldeído (407 μ mol; 2,5 equiv.) gota a gota (Nota: Todos os aldeídos líguidos foram recém destilados antes do uso e adicionados sem diluição prévia. Os aldeídos sólidos foram diluídos em DCM anidro (0,6 mL) e adicionados via cânula). A mistura reacional permaneceu sob agitação a - 78 °C por um período de 40 min a 1 h. A reação foi interrompida pela adição de metanol (1 mL). O meio reacional foi aquecido a temperatura ambiente permanecendo sob agitação por um tempo adicional de 30 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o extrato bruto sólido resultante foi filtrado em funil sinterizado contendo uma pequena camada de sílica e lavado com AcOEt. O óleo resultante foi purificado por cromatografia fornecendo os respectivos adutos aldólicos.

138



(1R,4R)-5-(Benziloxi)-1-hidroxi-4-metil-1-fenil-4-((trietilsilil)oxi)pentan-3-ona

(118a). O aduto de aldol 118a (62 mg, 145 μ mol, 93%) foi obtido a partir da metilcetona 115 (50 mg, 155 μ mol) como um óleo amarelo claro após purificação por cromatografia radial (hexanos:AcOEt 90:10, placa de 2 mm). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) como sendo > 95:05 em favor do isômero 1,4-*anti*.

Rf = 0,4 (hexanos:AcOEt 90:10). $[α]_D^{20}$ + 15 (*c* 0,56; CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm⁻¹: 3498, 3064, 3031, 2955, 2912, 2875, 1713, 1604, 1454, 1368, 1202, 110, 1048, 699. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 0,56 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,88 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,24 (s, 3H), 2,97 (dd, *J* = 17,8 e 9,8 Hz, 1H), 3,09 (dd, *J* = 17,8 e 2,7 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 5,06 (dt, *J* = 9,5 e 2,9 Hz, 1 H), 7,13 - 7,34 (m, 10H). **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 6,4 (CH₂), 7,0 (CH₃), 22,7 (CH₃), 47,1 (CH₂), 69,8 (CH), 73,5 (CH₂), 76,7 (CH₂), 82,2 (C), 125,7 (CH), 127,3 (CH), 127,7 (CH), 127,7 (CH), 128,4 (CH), 137,6 (C), 143,2 (C), 215,6 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: (M + Na)⁺ calcd para C₂₅H₃₆NaO₄Si 451,22751; encontrado 451,22710.



118b

(1*R*,4*R*)-5-(Benziloxi)-1-hidroxi-4-metil-1-(4-nitrofenil)-4 (trietilsililoxi)pentan-3ona (118b). O aduto de aldol 118b (71 mg, 150 μmol, 95%) foi obtido a partir da metilcetona 115 (51 mg, 158 μmol), como um óleo amarelo, após purificação por cromatografia *flash* (DCM/hexanos 95:05). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) como sendo > 95:05 em favor do isômero 1,4-*anti*. **Rf** = 0,5 (DCM/Hex 95:05). $[α]_D^{20}$ + 9 (*c* 0,52; CHCl₃). **IV** (Filme) v_{max}/cm⁻¹: 3514, 2956, 2914, 2876, 1715, 1522, 1455, 1346, 1079, 735. **RMN de** ¹**H** (400 MHz, **CDCl**₃) δ ppm: 0,62 (q, *J* = 8,0 Hz, 6 H), 0,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 9H), 1,31 (s, 3H), 2,89 (dd, *J* = 17,8 e 9,5 Hz, 1H), 3,21 (dd, *J* = 17,8 e 2,8 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 5,16 (dd, *J* = 9,5 e 2,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,43 (m, 7H), 8,10 - 8,16 (m, 2H). **RMN de** ¹³**C** (63 **MHz, CDCl**₃) δ ppm: 6,4 (CH₂), 6,9 (CH₃), 22,5 (CH₃), 47,1 (CH₂), 69,0 (CH), 73,6 (CH₂), 77,1 (CH₂), 82,2 (C), 123,5 (CH), 126,3 (CH), 127,8 (CH), 127,9 (CH), 128,4 (CH), 137,4 (C), 147,1 (C), 150,6 (C), 215,3 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z:* (M + Na)⁺ calcd para C₂₅H₃₅NNaO₆Si 496,21259; encontrado 496,21213.



(1*R*,4*R*)-5-(Benziloxi)-1-(4-bromofenil)-1-hidroxi-4-metil-4 ((trietilsilil)oxi) pentan-3-ona (118c). O aduto de aldol 118c (72 mg, 142 μmol, 92%) foi obtido a partir da metilcetona 115 (50 mg, 155 μmol) como um óleo incolor viscoso, após purificação por cromatografia radial (hexanos:AcOEt 9:1; placa de 2 mm). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) como sendo > 95:05 em favor do isômero 1,4-*anti*.

Rf = 0,55 (hexanos:AcOEt 80:20). $[α]_D^{20}$ + 15 (*c* 0,53; CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm⁻¹: 3482, 3482, 2911, 2875, 1715, 1455, 1103, 743, 698. **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 0,61 (q, *J* = 8,0 Hz, 6H), 0,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 9H), 1,29 (s, 3H), 2,92 (dd, *J* = 17,9 e 9,5 Hz, 1H), 3,13 (dd, *J* = 17,9, 2,7 Hz, 1 H), 3,45 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,54 (sl, 1H), 3,59 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 4,44 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,24 - 7,36 (m, 5 H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCl**₃) δ ppm: 6,4 (CH₂), 7,0 (CH₃), 22,6 (CH₃), 47,1 (CH₂), 69,2 (CH), 73,5 (CH₂), 76,9 (CH₂), 82,2 (C), 121,1 (C), 127,4 (CH), 127,7 (CH), 127,8 (CH), 128,4 (CH), 131,4 (CH), 137,5 (C), 142,3 (C), 215,6 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z:* (M + Na)⁺ calcd para C₂₅H₃₅BrNaO₄Si 529,13802; encontrado 529,13839.



(1*R*,4*R*)-5-(Benziloxi)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-4-metil-4-((trietilsilil)oxi) pentan-3-ona (118d). O aduto de aldol 118d (69 mg, 150 μ mol) foi obtido a partir da metilcetona 115 (50 mg, 155 μ mol) após purificação por coluna cromatografia de sílica *flash* (DCM/hexanos 95:05) juntamente com resíduos de borana, em uma razão diastereoisomérica > 95:05 (determinada por RMN de ¹H, 500 MHz). Dessa forma, o produto foi repurificado por cromatografia *flash* (DCM/hexanos 95:05) para fornecer o produto puro (52 mg, 113 μ mol, 73%) como um óleo amarelo na mesma razão diastereoisomérica relatada acima.

Rf = 0,43 (DMC/hexanos 95:05). $[α]_D^{20}$ + 16 (*c* 0,63; CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm⁻¹: 3508, 2954, 2912, 2875, 1715, 1613, 1514, 1248, 1174, 1037, 1107, 831, 742. **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 0,53 (q, *J* = 7,8 Hz, 6H), 0,86 (t, *J* = 7,8 Hz, 9H), 1,22 (s, 3H), 2,94 (dd, *J* = 18,0 e 9,4 Hz, 1H), 3,04 (dd, *J* = 18,0 e 2,7 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,36 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,99 (dd, *J* = 9,4 e 2,5 Hz, 1H), 6,77 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H), 7,13 - 7,27 (m, 7H). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCl**₃) δ ppm: 6,4 (CH₂), 7,0 (CH₃), 22,6 (CH₃), 47,0 (CH₂), 55,2 (CH₃), 69,4 (CH), 73,4 (CH₂), 76,7 (CH₂), 82,2 (C), 113,7 (CH), 126,9 (CH), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 128,3 (CH), 135,4 (C), 137,6 (C), 158,9 (C), 215,6 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m*/*z*: (M + Na)⁺ calcd para C₂₆H₃₈NaO₅Si 481,23807; encontrado 481,23825.



(2*R*,5*R*,*E*)-1-(Benziloxi)-5-hidroxi-2-metil-7-fenil-2-((trietilsilil)oxi)hept-6-en-3-ona (118e). O aduto de aldol 118e (59 mg, 130 μmol, 90%) foi obtido a partir da metilcetona 115 (46 mg, 146 μmol), como um óleo amarelo claro, contendo traços de cinamaldeído, após purificação por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 80:20). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de 1 H (500 MHz, CDCl₃) como sendo > 95:05.

Rf = 0,5 (hexanos:AcOEt 80:20). $[α]_D^{20}$ + 4 (*c* 1; CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm⁻¹: 3468, 2954, 2933, 2875, 1716, 1454, 1101, 1139, 743, 694. **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 0,68 (q, *J* = 8,0 Hz, 6H), 1,00 (t, *J* = 8,0 Hz, 9H), 1,34 (s, 3 H), 2,95 (dd, *J* = 18,0 e 9,0 Hz, 1H), 3,11 (dd, *J* = 18,0 e 3,0 Hz, 1H), 3,34 (sl, 1H), 3,49 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,75 - 4,81 (m, 1H), 6,24 (dd, *J* = 15,9 e 5,9 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,41 (m, 10H). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 6,4 (CH₂), 7,0 (CH₃), 22,7 (CH₃), 45,2 (CH₂), 68,4 (CH), 73,5 (CH₂), 76,6 (CH₂), 82,2 (C), 126,5 (CH), 127,5 (CH), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 127,7 (CH), 128,3 (CH), 128,5 (CH), 129,9 (CH), 130,6 (CH), 136,8 (C), 137,6 (C), 215,6 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m*/*z*: (M + Na)⁺ calcd para C₂₇H₃₈NaO₄Si 477,24316; encontrado 477,24295.



118f

(2*R*,5*R*)-1-(Benziloxi)-5-hidroxi-2-metil-2-((trietilsilil)oxi)-7-(trimetilsilil)hept-6in-3-ona (118f). O aduto de aldol 118f (61,2 mg, 136 μ mol, 84%) foi obtido a partir da metilcetona 115 (52,4 mg, 162 μ mol), como um óleo incolor, após purificação por cromatografia*flash* (hexanos:AcOEt 90:10). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) como sendo > 95:05 em favor do isômero 1,4-*anti*.

Rf = 0,6 (hexanos:AcOEt 80:20). $[\alpha]_D^{20}$ + 5 (*c* 0,75; CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm⁻¹: 3469, 2957, 2911, 2876, 2174, 1720, 1454, 1250, 1207, 1103, 1046, 844, 743, 698. **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 0,16 (s, 9H), 0,64 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,97 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,29 (s, 3H), 3,04 (dd, *J* = 18,3 e 3,4 Hz, 1H), 3,2 (dd, *J* = 18,3 e 8,4 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,44 - 4,51 (m, 2H), 4,78 (dd, *J* = 8,3 e 3,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,37 (m, 5H). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ ppm: -0,2 (CH₃), 6,4 (CH₂), 7,0 (CH₃), 22,6 (CH₃), 45,5 (CH₂), 58,9 (CH), 73,4 (CH₂),

76,3 (CH₂), 82,1 (C), 89,1 (C), 105,3 (C), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 128,3 (CH), 137,6 (C), 214,3 (C). **HRMS (ESI-TOF)** m/z: (M + Na)⁺ calcd para C₂₄H₄₀NaO₄Si₂ 471,23573; encontrado 471,23528.



(2*R*,5*R*)-1-(Benziloxi)-5-hidroxi-2,6-dimetil-2-(trietilsililoxi)heptan-3-ona (118g) e (2*R*,5*S*)-1-(benziloxi)-5-hidroxi-2,6-dimetil-2-(trietilsililoxi)heptan-3-ona (119g). A mistura dos adutos de aldol **118g** e **119g** (90 mg, 114 μ mol, 74%) foi obtida a partir da metilcetona **115** (100 mg, 310 μ mol), como um óleo amarelo claro, após purificação por cromatografia*flash* (hexanos:AcOEt 9:1). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) como sendo 93:07 em favor do isômero 1,4-*anti*.

Rf = 0,48 (hexanos:AcOEt 80:20). $[α]_D^{20}$ + 27 (*c* 0,8; CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm⁻¹: 3537, 2957, 2910, 2876, 1712, 1456, 1367, 1238, 1103, 1042, 1008, 735. **RMN de** ¹**H (400 MHz, CDCl₃)** δ ppm (isômero majoritário, **118g**): 0,63 (q, *J* = 8,1 Hz, 6H), 0,90 (dd, *J* = 9,0 e 6,8 Hz, 6H), 0,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,61 - 1,74 (m, 1H), 2,66 (dd, *J* = 17,8 e 10,0 Hz, 1H), 2,94 (dd, *J* = 17,8 e 2,3 Hz, 1 H), 3,43 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,78 (ddd, *J*=10,0, 5,8 e 2,0 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,36 (m, 6 H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCl₃)** δ ppm (isômero majoritário, **118g**): 6,45 (CH₂), 6,97 (CH₃), 17,81 (CH₃), 18,24 (CH₃), 22,77 (CH₃), 33,10 (C), 42,04 (CH₂), 72,07 (CH), 73,43 (CH₂), 76,70 (CH₂), 82,34 (C), 127,60 (CH), 127,63 (CH), 128,27 (CH), 137,64 (C), 216,90 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z:* (M + Na)⁺ calcd para C₂₂H₃₈NaO₄Si 417,24316; encontrado 417,24320.



(2*R*,5*R*)-1-(Benziloxi)-5-hidroxi-2,6,6-trimetil-2-((trietilsilil)oxi)heptan-3-ona (118h). O aduto de aldol 118h (66 mg, 162 μ mol, 98%) foi obtido a partir da metilcetona 115 (53 mg, 164 μ mol), como um óleo incolor, após purificação por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 95:05). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) como sendo > 95:05 em favor do isômero 1,4-*anti*.

Rf = 0,5 (hexanos:AcOEt 80:20). $[α]_D^{20}$ + 24 (*c* 1,14; CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm⁻¹: 3533, 2955, 2911, 2875, 1710, 1621, 1455, 1479, 1365, 1239, 1207, 1103, 1011, 743, 698. **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 0,64 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,30 (s, 3H), 2,65 (dd, *J* = 17,6 e 10,5 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,36 (m, 6 H). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 6,5 (CH₂), 7,0 (CH₃), 22,8 (CH₃), 25,7 (CH₃), 34,2 (C), 40,3 (CH₂), 73,4 (CH₂), 74,7 (CH), 76,8 (CH₂), 82,5 (C), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 128,3 (CH), 137,7 (C), 217,3 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: (M + Na)⁺ calcd para C₂₂H₃₈NaO₄Si 431,25881; encontrado 431,25870.



(2R,5S)-1-(BenzIloxi)-5-hidroxi-2-metil-2-((trietilsilil)oxi)heptan-3-ona (118i) e (2R,5R)-1-(benzIloxi)-5-hidroxi-2-metil-2-((trietilsilil)oxi)heptan-3-ona (119i). A mistura dos adutos de aldol 118i e 119i (52 mg, 137 µmol, 85%) foi obtida a partir da metilcetona 115 (52 mg, 161 µmol), como um óleo incolor, após purificação por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 95:05). A razão diastereoisomérica foi
determinada por RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) e ¹³C (sem efeito NOE, 500 MHz, CDCl₃) como sendo 92:08 em favor do isômero 1,4-*anti*.

Rf = 0,5 (hexanos:AcOEt 80:20). $[α]_D^{20}$ + 11 (*c* 0,86; CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm⁻¹: 3497, 2958, 2936, 2876, 1712, 1455, 1412, 1238, 1189, 1104, 1018, 975, 743, 698. **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm (isômero majoritário, **118i**): 0,64 (q, *J* = 7,8 Hz, 6H), 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,8 Hz, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,44 (ddd, *J* = 13,5, 7,4 e 5,6 Hz, 1H), 1,53 (spt, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 18,0 e 9,5 Hz, 1H), 2,95 (dd, *J* = 18,0 e 2,3 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,95 (ddd, *J* = 9,5, 4,3 e 2,7 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,36 (m, 5H). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ ppm (isômero majoritário, **118i**): 6,4 (CH₂), 6,9 (CH₃), 9,7 (CH₃), 22,7 (CH₃), 29,4 (CH₂), 44,5 (CH₂), 68,9 (CH), 73,4 (CH₂), 76,6 (CH₂), 82,2 (C), 127,6 (CH), 127,6 (CH), 128,3 (CH), 137,6 (C), 216,4 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: (M + Na)⁺ calcd para C₂₁H₃₆NaO₄Si 403,22751; encontrado 403,22726.



(2*R*,5*S*)-1-(Benziloxi)-5-hidroxi-2-metil-2-((trietilsilil)oxi)octan-3-ona (118j) e (2*R*,5*R*)-1-(benziloxi)-5-hidroxi-2-metil-2-((trietilsilil)oxi)octan-3-ona (119j). A mistura dos adutos de aldol 118j e 119j (52 mg, 132 μ mol, 80%) foi obtida a partir da metilcetona 115 (52,8 mg, 164 μ mol), como um óleo incolor, após purificação por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 90:10). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) como sendo 94:06 em favor do isômero 1,4-*anti*.

Rf = 0,55 (hexanos:AcOEt 80:20). $[\alpha]_D^{20}$ + 22 (*c* 1,3, CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm⁻¹: 3497, 2957, 2935, 2911, 2875, 1712, 1455, 1368, 1237, 1103, 1017, 742, 698. **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm (isômero majoritário, **118j**): 0,64 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,32 - 1,41 (m, 2H), 1,41 - 1,55 (m, 2H), 2,67 (dd, *J* = 18,0, 9,5 Hz, 1H), 2,94 (dd, *J* = 18,0 e 2,3 Hz, 1H), 3,11 (sl, 1H), 3,43 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,03 (sl, 1H), 4,46 (d,

J = 11,9 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,37 (m, 5H). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ ppm (isômero majoritário, **118j**): 6,4 (CH₂), 7,0 (CH₃), 14,0 (CH₃), 18,7 (CH₂), 22,8 (CH₃), 38,7 (CH₂), 45,1 (CH₂), 67,3 (CH), 73,4 (CH₂), 76,7 (CH₂), 82,2 (C), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 128,3 (CH), 137,6 (C), 216,6 (C). **HRMS (ESI-TOF)** m/z: (M + Na)⁺ calcd para C₂₂H₃₈NaO₄Si 417,24316; encontrado 417,24341.



(2*R*,5*R*,*E*)-1-(Benziloxi)-5-hidroxi-2,6-dimetil-2-((trietilsilil)oxi)oct-6-en-3-ona (118I) e (2*R*,5*S*,*E*)-1-(benziloxi)-5-hidroxi-2,6-dimetil-2-((trietilsilil)oxi)oct-6en-3-ona (119I). A mistura dos adutos de aldol 118I e 119I (52 mg, 128 μ mol, 80%) foi obtido a partir da metilcetona 115 (52,8 mg, 161 μ mol), como um óleo incolor, após purificação por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 90:10). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) como sendo 94:06 em favor do isômero 1,4-*anti*.

Rf = 0,6 (hexanos:AcOEt 80:20). $[α]_D^{20}$ + 16 (*c* 0,56; CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm⁻¹: 3493, 2955, 2913, 2876, 1715, 1587, 1454, 1368, 1238, 1205, 1103, 1017, 741, 698. **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm (isômero majoritário, **118I**): 0,64 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,97 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,86 (dd, *J* = 18,0 e 9,2 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 18,0 e 3,1 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J* = 9,6 e 3,1 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 5,49 - 5,56 (m, 1H), 7,25 - 7,31 (m, 3H), 7,31 - 7,36 (m, 2H). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ ppm (isômero majoritário, **118I**): 6,4 (CH₂), 7,0 (CH₃), 11,7 (CH₃), 13,0 (CH₃), 22,7 (CH₃), 43,8 (CH₂), 72,7 (CH), 73,4 (CH₂), 76,6 (CH₂), 82,3 (C), 120,4 (CH), 127,6 (CH), 127,6 (CH), 128,3 (CH), 136,4 (C), 137,6 (C), 216,0 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m*/*z*: (M + Na)⁺ calcd para C₂₃H₃₈NaO₄Si 429,24316; encontrado 429,24300. Procedimentos representativos das reações aldólicas entre o enolato de lítio da metilcetona 115 e aldeídos aquirais:



À solução da metilcetona **115** (160 μ mol; 1 equiv.) em THF anidro (1,6 mL, 0,1M), sob atmosfera de N₂, foi adicionado LHMDS (320 μ l, 2 equiv.; solução 1M em THF) gota a gota, a – 78 °C. A mistura reacional permaneceu sob agitação a – 78 °C por 2 h e então foi adicionado o aldeído (400 μ mol; 2,5 equiv.) também gota a gota. (Nota: Todos os aldeídos líquidos foram recém destilados antes do uso e adicionados sem diluição prévia). Os aldeídos sólidos foram diluídos em 0,6 mL de DCM anidro e adicionados via cânula). A mistura reacional permaneceu sob agitação a – 78 °C por um período adicional de 2 h. A reação foi interrompida pela adição de solução aquosa saturada de NH₄CI (3 mL) seguido da adição de AcOEt (4 mL). O meio reacional foi aquecido a temperatura ambiente permanecendo sob agitação por um tempo adicional de 30 min. As fases foram separadas e a aquosa extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por cromatografia para fornecer os adutos de aldol.¹⁶⁴

¹⁶⁴ É importante destacar que esses derivados foram preparados com o objetivo de auxiliar na determinação da *rd* por RMN de ¹H, das reações obtidas utilizando enolato de boro da metilcetona **115**. Dessa forma, não será descrita a caracterização completa dessas misturas de adutos.



(1*R*,4*R*)-5-(Benziloxi)-1-hidroxi-4-metil-1-(4-nitrofenil)-4 (trietilsililoxi)pentan-3ona (118b) e (1*S*,4*R*)-5-(benziloxi)-1-hidroxi-4-metil-1-(4-nitrofenil)-4 (trietilsililoxi)pentan-3-ona (119b). A mistura dos adutos de aldol 118b e 119b (5 mg, 10 μ mol, 10%) foi obtida a partir da metilcetona 115 (32 mg, 99 μ mol), como um óleo amarelo, após purificação por cromatografia *flash* (DCM/hexanos 95:05) seguida da purificação por placa preparativa (DCM/hexanos 95:05). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) como sendo 50:50.



(2*R*,5*R*,*E*)-1-(Benziloxi)-5-hidroxi-2-metil-7-fenil-2-((trietilsilil)oxi)hept-6-en-3ona (118e) e (2*R*,5*S*,*E*)-1-(benziloxi)-5-hidroxi-2-metil-7-fenil-2-((trietilsilil)oxi)hept-6-en-3-ona (119e). A mistura dos adutos de aldol 118e e 119e (31,2 mg, 68 μ mol, 43%) foi obtido a partir da metilcetona 115 (52 mg, 160 μ mol), como um óleo amarelo, após purificação por cromatografia *flash* (DCM/hexanos 95:5). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) como sendo 60:40.



(2*R*,5*R*)-1-(Benziloxi)-5-hidroxi-2,6,6-trimetil-2-((trietilsilil)oxi)heptan-3-ona (118h) e (2*R*,5*S*)-1-(benziloxi)-5-hidroxi-2,6,6-trimetil-2-((trietilsilil)oxi)heptan-3-ona (119h). A mistura dos adutos de aldol 118h e 119h (37 mg, 91 μmol, 56%) foi obtido a partir da metilcetona **115** (52,1 mg, 162 μmol), como um óleo incolor, após purificação por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 90:10). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) como sendo 54:46.



(2*R*,5*S*)-1-(Benziloxi)-5-hidroxi-2-metil-2-((trietilsilil)oxi)heptan-3-ona (118i) e (2*R*,5*R*)-1-(benziloxi)-5-hidroxi-2-metil-2-((trietilsilil)oxi)heptan-3-ona (119i). A mistura dos adutos de aldol 118i e 119i (29,4 mg, 77 μ mol) foi obtida a partir da metilcetona 115 (52,1 mg, 162 μ mol), juntamente com impurezas, após purificação por coluna cromatografia de sílica *flash* (hexanos:AcOEt 80:20). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) como sendo 56:44. Dessa forma, o produto foi repurificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 90:10) para fornecer a mistura dos adutos aldólicos (11,4 mg, 30 μ mol, 18%) na mesma proporção diastereoisomérica relatada acima.

3.2.4. Síntese dos Ésteres de Mosher 121 e 122



(*S*)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (3*R*,6*R*)-7-(benziloxi)-2,6dimetil-5-oxo-6-((trietilsilil)oxi)heptan-3-ila (121). À solução do aduto aldólico (22 mg, 55 μmol) e DMAP (6,7 mg, 55 μmol) em DCM anidro (0,3 mL), foi adicionado cloreto de (*R*)- α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético (23 µL, 121 µmol) gota a gota, seguido da adição de Et₃N (46 µL, 330 µmol), a temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por 15 min. Após, a reação foi aplicada diretamente sobre uma cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 80:20) para fornecer o éster de Mosher (33 mg, 54 µmol, 98%), como um óleo amarelo claro, em uma razão diastereoisomérica de 92:08; baseado na análise do espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃).

Rf = 0,6 (hexanos:AcOEt 80:20). $[\alpha]_D^{20} - 2$ (*c* 0,64; CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm^{-1} : 2959, 2913, 2877, 1747, 1723, 1497, 1453, 1370, 1270, 1185, 1120, 1018, 744, 698. **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm (isômero majoritário): 0,61 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,80 (dd, *J* = 6,9, 4,4 Hz, 6H), 0,94 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,21 (s, 3H), 1,95 - 2,06 (m, 1H), 2,91 (dd, *J* = 19,2, 3,8 Hz, 1H), 3,12 (dd, *J* = 19,2, 8,4 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,58 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 5,46 (dt, *J* = 8,2, 3,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,39 (m, 8H), 7,50 - 7,55 (m, 2H). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ ppm (isômero majoritário): 6,4 (CH₂), 7,0 (CH₃), 17,1 (CH₃), 17,4 (CH₃), 22,7 (CH₃), 30,7 (CH), 38,5 (CH₂), 55,3 (CH₃), 73,5 (CH₂), 76,3 (CH), 76,8 (CH₂), 82,4 (C), 122,3 (C), 124,6 (C), 127,5 (CH), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 129,4 (CH), 132,5 (C), 137,7 (C), 165,8 (C), 212,0 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: (M + Na)⁺ calcd para C₃₂H₄₅F₃NaO₆Si 633,28297; encontrado 633,28277.

(*R*)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (3*R*,6*R*)-7-(benziloxi)-2,6dimetil-5-oxo-6-((trietilsilil)oxi)heptan-3-ila (122). O éster de Mosher 122 foi preparado a partir do cloreto de (*S*)- α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético utilizando o mesmo protocolo experimental empregado na preparação do seu epímero (121). O produto desejado foi obtido como um óleo amarelo claro (32,8 mg, 53 µmol, 96%) em uma razão diastereoisomérica de 90:10; baseado na análise do espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃).

Rf = 0,6 (hexanos:AcOEt 80:20). $[\alpha]_D^{20}$ + 19 (*c* 0,68; CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm⁻¹: 2959, 2913, 2877, 1749, 1724, 1497, 1453, 1370, 1269, 1169, 1186, 1120, 1017, 743, 698. **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 0,60 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,13 (s, 3H), 1,96 - 2,07 (m, 1H), 2,84 (dd, *J* = 19,2 e 4,0 Hz, 1H), 3,12 (dd, *J* = 19,2 e 8,4 Hz, 1H), 3,38

150

(d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 5,49 (dt, J = 8,1 e 3,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,39 (m, 8H), 7,51 - 7,57 (m, 2H). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 6,4 (CH₂), 7,0 (CH₃), 17,2 (CH₃), 17,9 (CH₃), 22,6 (CH₃), 31,0 (CH), 38,6 (CH₂), 55,3 (CH₃), 73,4 (CH₂), 76,3 (CH), 76,7 (CH₂), 82,3 (C), 122,2 (C), 124,5 (C), 127,6 (CH), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 129,3 (CH), 132,5 (C), 137,7 (C), 165,7 (C), 211,5 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z:* (M + Na)⁺ calcd para C₃₂H₄₅F₃NaO₆Si 633,28297; encontrado 633,28245.

3.2.5. Síntese do (*R*)-(+)-1-Fenil-1,3-propanodiol (123)



(*R*)-(+)-1-Fenil-1,3-propanodiol (123). À solução do aduto aldólico 118a (0,100 g, 0,23 mmol) em metanol (2,3 mL), foi adicionado NaBH₄ (4,41 mg, 0,12 mmol) a 0 °C. Após 15 min. de agitação, o banho de gelo foi removido permitindo que a temperatura atingisse a ambiente. A reação foi finalizada pela adição de AcOEt (2 mL) e solução aquosa saturada de NH₄Cl (2 mL). As fases foram separadas e a aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas para fornecer o diol desejado como um óleo incolor viscoso que foi utilizado na próxima etapa sem purificação. **Rf** = 0,4 (hexanos:AcOEt 70:30).

A solução do diol em THF (1,8 mL) e água (0,5 mL), foi adicionado periodato de sódio (0,298 mg, 1,40 mmol) a temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 20 h. A reação foi finalizada pela adição de uma solução aquosa saturada de NaCl (2 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas para fornecer o (*R*)-3-hidroxi-3-fenilpropanal como um óleo incolor que foi utilizado na próxima etapa sem purificação. **Rf** = 0,36

(hexanos:AcOEt 70:30).

A solução do aldeído em metanol (2,3 mL), foi adicionado NaBH₄ (4,41 mg, 0,12 mmol) a 0 °C. Após 15 min. de agitação, o banho de gelo foi removido permitindo que a temperatura atingisse a ambiente. A reação foi finalizada pela adição de AcOEt (2 mL) e solução aquosa saturada de NH₄Cl (2 mL). As fases foram separadas e a aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 1:1), para fornecer o álcool desejado **123** (0,014 g, 0,092 mmol, 40%, 3 etapas) como um óleo incolor. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os descritos na literatura¹⁰⁶.

Rf = 0,10 (hexanos:AcOEt 70:30). $[\alpha]_D^{20}$ + 67 (*c* 1,2; CHCl₃); {Lit.¹⁰⁶ $[\alpha]_D^{20}$ + 69 ± 2 (*c* 1; CHCl₃)}. **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 1,8 - 2,1 (m, 2H), 2,9 (sl, 1H), 3,3 (sl, 1H), 3,8 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,9 (dd, *J* = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 5H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 40,4 (CH₂), 61,2 (CH₂), 74,0 (CH), 125,6 (CH), 127,5 (CH), 128,4 (CH), 144,3 (C).

3.2.6. Síntese da Metilcetona (±)-127



(*E*)-*terc*-Butil((2-metilbut-2-en-1-il)oxi)difenilsilano (124). A solução do tiglato de etila 111 (1,50 g, 11,7 mmol) em DCM anidro (39 mL) foi adicionado DIBAL-H (4,80 mL, 26,9 mmol) a – 78 °C. A reação permaneceu sob agitação nessa temperatura por 1 h. A solução foi aquecida a 0 °C e adicionou-se cuidadosamente Et₂O (80 mL) e uma solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (40 mL). A emulsão resultante permaneceu sob forte agitação até ser desfeita completamente. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (4 x 50 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas sob MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob

pressão reduzida com aquecimento do banho em torno de 30 °C (PE: 130 ° C, 760 mmHg)^{158a}. O produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

Á solução do álcool (*E*)-2-metilbut-2-en-1-ol (1,00 g, 11,7 mmol) e imidazol (1,03 g, 15,2 mmol) em THF anidro (23 mL), foi adicionado TBDPS-Cl (3,61 mL, 14,0 mmol) gota a gota a 0 °C. Após agitação a temperatura ambiente por 12 h o solvente foi removido sob pressão reduzida. Ao bruto reacional adicionou-se água destilada (20 mL) e de Et_2O (20 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com Et_2O (3 x 25 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 95:05) sendo obtido como um óleo amarelo (3,35 g, 10,3 mmol, 88% para 2 etapas).

Rf = 0,6 (hexanos:AcOEt 90:10). **IV (Filme)** v_{max}/cm^{-1} : 3071, 3050, 2959, 2931, 2857, 1472, 1462, 1428, 1390, 1112, 1063, 823, 739, 701. **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 1,25 (s, 9H), 1,77 (s, 6H), 4,24 (s, 2H), 5,61 - 5,79 (m, 1H), 7,40 - 7,65 (m, 6H), 7,78 - 8,00 (m, 5H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 13,0 (CH₃), 13,2 (CH₃), 19,3 (C), 26,9 (CH₃), 69,1 (CH₂), 118,7 (CH), 127,6 (CH), 129,5 (CH), 133,9 (C), 134,6 (C), 135,6 (CH). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z:* (M + Na)⁺ calcd para C21H28NaOSi 347,18071; encontrado 347,17928.



(2*RS*,3*RS*)-1-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-2-metilbutano-2,3-diol (125). À mistura 1:1 (v/v) de *terc*-butanol e água (100 mL) foram adicionadas K₂CO₃ (1,92 g, 13,9 mmol); K₃Fe(CN)₆ (4,57 g, 13,9 mmol); K₂OsO₄·2H₂O (17 mg, 46 µmol); (DHQD)₂PHAL (36 mg, 46 µmol) e CH₃SO₂NH₂ (0,44 g, 4,6 mmol).¹⁶⁰ A mistura reacional foi resfriada a 0 °C e deixada sob agitação vigorosa por 30 min. Após adicionou-se a olefina **124** (1,50 g, 4,6 mmol) gota a gota. A solução foi mantida a 0 °C por 16 h quando observou-se o consumo total do material de partida por CCD. A reação foi finalizada

pela adição de Na₂SO₃ sólido (1,50 g) e foi mantida sob agitação vigorosa por mais 30 min. O banho foi removido e a mistura reacional foi filtrada a vácuo em funil sinterizado contendo uma pequena camada de Celite® e lavada com AcOEt. Ao filtrado foi adicionado salmoura (50 mL) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (4 x 100 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de KOH 2M (1 x 100 mL), secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 7:3 e depois 1:1) fornecendo o diol **125** como um sólido branco (1,41 g; 3,9 mmol; 85%).

*r***e** = 56:44 (t_R = 14,39 min.; coluna cromatográfica: Chiralpak IC®; fase móvel: hexanos:*i*-PrOH 98:02; fluxo: 0,7 mL.min⁻¹). **Rf** = 0,48 (hexanos: AcOEt 1:1). **PF** = 72-73 °C. **IV (Filme)** v_{max}/cm^{-1} : 3440, 3071, 3050, 2960, 2931, 2858, 1589, 1472, 1391, 1362, 1265, 1113, 1008, 872, 823, 740, 702. **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 1,03 (s, 3H), 1,08 (s, 9H), 1,09 (s, 3H), 2,78 (sl, 1H), 2,96 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,90 (qd, *J* = 6,3 e 2,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,49 (m, 6H), 7,63-7,69 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 16,7 (CH₃), 18,7 (CH₃), 19,2 (C), 26,8 (CH₃), 70,3 (CH₂), 71,2 (CH), 74,2 (C), 127,9 (CH), 130,0 (CH), 132,4 (C), 132,6 (C), 135,5 (CH), 135,6 (CH). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z:* (M + Na)⁺ calcd para C₂₁H₃₀NaO₃Si 381,18564; encontrado 381,18549.



(2*RS*,3*RS*)-1-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)-2-metilbutano-2,3-diol [(±)-125]. À solução da olefina 124 (0,057 g, 0,17 mmol) em acetona/H₂O (3:1, 1,0 mL) adicionou-se *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (0,061 g, 0,52 mmol) e solução de tetróxido de ósmio em *terc*-butanol (0,035 mL, 0,1 M) a 0 °C.¹⁶¹ O banho de gelo foi removido e a solução marrom foi deixada sob agitação por 3 h. A mistura foi diluída com AcOEt (3 mL) e solução aquosa saturada de NaHSO₃(aq.) (3 mL). As fases foram separadas e a aquosa extraída com AcOEt (4 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCI (1 x 20 mL),

secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi utilizado sem purificação prévia.¹⁶¹

PF = 67-69 °C. Os dados espectroscópicos encontrados para o diol obtido por diidroxilação racêmica (±)-125 são idênticos àqueles descritos para o diol obtido por diidroxilação assimétrica 125.



(RS)-4-((terc-Butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona [(±)-126]. Α solução do diol (±)-125 (0,206 g, 0,57 mmol) em DCM/DMSO (2:1, 8,2 mL) foi adicionado Et₃N (0,400 mL, 0,29 mmol) e o complexo SO₃·Py (0,366 g, 2,3 mmol) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada por 2 h a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se água destilada (10 mL). As fases foram separadas e a fase aguosa foi extraída com DCM (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aguosa saturada de NaCl, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia flash (hexanos:AcOEt 7:3) sendo obtido como óleo amarelo (0,170 g, 0,48 mmol; 83%). **Rf** = 0,42 (hexanos:AcOEt 8:2). **IV (Filme)** v_{max}/cm^{-1} : 3482, 3072, 3050, 2958, 2932, 2858, 1717, 1589, 1472, 1428, 1390, 1360, 1187, 1113, 998, 938, 824, 809, 742, 703. **RMN de ¹H (250 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 1,07 (s, 9H), 1,27 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,67 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,51 (m, 6H), 7,68 (ddd, J = 7,2, 5,0 e 2,0 Hz, 4H). RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 19,1 (C), 20,9 (CH₃), 24,7 (CH₃), 26,7 (CH₃), 69,4 (CH₂), 79,7 (C), 127,7 (CH), 127,7 (CH), 129,8 (CH), 129,8 (CH), 132,5 (C), 132,7 (C), 135,5 (CH), 135,5 (CH), 211,2 (C). HRMS (ESI-**TOF)** m/z: (M + Na)⁺ calcd para C₂₁H₂₈NaO₃Si 379,16999; encontrado 379,16995.



(*RS*)-4-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)-3-metil-3-((trietilsilil)oxi)butan-2-ona [(±)-127]. À uma solução da metilcetona (±)-126 (0,150 g, 0,42 mmol) e 2,6-lutidina (0,181 mL, 1,56 mmol) em THF anidro (10 mL) e sob atmosfera de N₂, foi adicionado trifluorometanosulfonato de trietilsilila (0,260 mL, 1,14 mmol) a – 78 °C. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a essa temperatura por 1 h. Após, deixou-se a temperatura atingir a ambiente e foi adicionado solução aquosa saturada de NH₄Cl (5 mL). As fases foram separadas e a aquosa extraída com Et₂O (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 90:10) sendo obtido como um óleo incolor (0,165 g, 0,35 mmol, 83%).

Rf = 0,57 (hexanos:AcOEt 90:10). **IV (Filme)** v_{max}/cm^{-1} : 3072, 3050, 2956, 2934, 2876, 1720, 1720, 1472, 1428, 1199, 1113, 1017, 1017, 824, 740, 702. **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 0,64 (q, *J* = 7,8 Hz, 6H), 0,97 (t, *J* = 7,8 Hz, 9H), 1,08 (s, 9H), 1,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,62 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,52 (m, 6H), 7,62 - 7,75 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 6,6 (CH₂), 7,0 (CH₃), 19,1 (C), 21,7 (CH₃), 26,2 (CH₃), 26,7 (CH₃), 70,9 (CH₂), 82,4 (C), 127,6 (CH), 127,6 (CH), 129,7 (CH), 132,9 (C), 133,0 (C), 135,6 (CH), 135,7 (CH), 212,6 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z:* (M + Na)⁺ calcd para C₂₇H₄₂NaO₃Si₂ 493,25647; encontrado 493,25641.

3.2.7. Obtenção dos Adutos Aldólicos Derivados da Reação entre a Metilcetona (±)-127 e Aldeídos Aquirais

Procedimentos representativos das reações aldólicas entre o enolato de boro da metilcetona (±)-127 e aldeído aquirais:



À solução da metilcetona (±)-127 (106 µmol, 1 equiv.) em Et₂O anidro (1,6 mL, 0,07M), sob atmosfera de N₂ e a - 30 °C, foi adicionado (*c*-Hex)₂BCI (212 μ mol, 2 equiv.) gota a gota. Observou-se a formação de uma névoa branca no interior do balão. Em seguida adicionou-se Et₃N (223 μmol, 2,1 eguiv.) também gota a gota. Observou-se a formação de um sólido branco no interior do balão. A mistura permaneceu sob agitação a – 30 °C por 30 min. Após esse período o meio reacional foi resfriado a – 78 °C e foi adicionado o aldeído (266 µmol; 2,5 equiv.) gota a gota (Nota: Todos os aldeídos líguidos foram recém destilados antes do uso e adicionados sem diluição prévia. O p-nitrobenzaldeído foi diluído em DCM anidro (0,6 mL) e adicionado via cânula). A mistura reacional permaneceu sob agitação a - 78 °C por um período de 40 min a 1 h. A reação foi interrompida pela adição de metanol (1 mL). O meio reacional foi aquecido a temperatura ambiente permanecendo sob agitação por um tempo adicional de 30 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o extrato bruto sólido resultante foi filtrado em funil sinterizado contendo uma pequena camada de sílica e lavado com AcOEt. O óleo resultante foi purificado por cromatografia fornecendo os respectivos adutos aldólicos.



(1*R*,4*RS*)-5-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxi-4-metil-1-(4-nitrofenil)-4((trietilsilil) oxi)pentan-3-ona [(±)-129b] e (1*S*,4*RS*)-5-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxi-4-metil-1-(4-nitrofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-3-ona [(±)-130b]. A mistura dos adutos de aldol (±)-129b e (±)-130b (53 mg, 86 µmol, 81%) foi obtida a partir da metilcetona (±)-127 (50 mg, 106 µmol), como um óleo amarelo, após purificação por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 80:20). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) como sendo 64:34 em favor do isômero 1,4-*anti*.

Rf = 0,4 (hexanos:AcOEt 80:20). **IV** (Filme) v_{max}/cm^{-1} : 3546, 3072, 2956, 2934, 2876, 1713, 1606, 1523, 1428, 1347, 1113, 1006, 824, 740, 701, RMN de ¹H (400 **MHz, CDCI**₃) δ ppm (isômero majoritário, (±)-**129b**): 0,57 (q, J = 7,9 Hz, 6H), 0,90 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 1.05 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 18.7 e 9.8 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 18,7 e 2,4 Hz, 1 H), 3,59 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,78 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 5,18 (dd, J = 9.7 e 2.2 Hz, 1H, 7.34 - 7.53 (m, 8H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.62 - 7.68 (m, 2H), 7.62 - 7.68,15 - 8,23 (m, 2H). δ ppm (isômero minoritário, (±)-**130b**): 0,57 (g, J = 7,9 Hz, 6H), 0,90 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 1,05 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 2,97 (dd, J = 18,5 e 9,5 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 18,5 e 2,7 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 10,0 Hz, 1), 5,21 (dd, J = 9,8 e 2,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,54 (m, 8H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 7,62 - 7,69 (m, 2H), 8,15 - 8,23 (m, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCI₃) δ ppm (isômero majoritário, (±)-129b): 6,5 (CH₂), 7,0 (CH₃), 19,2 (C), 21,8 (CH₃), 26,9 (CH₃), 47,2 (CH₂), 69,0 (CH), 71,1 (CH₂), 82,8 (C), 123,7 (CH), 126,3 (CH), 127,7 (CH), 127,8 (CH), 129,9 (CH), 132,7 (C), 135,6 (CH), 135,7 (CH), 147,2 (C), 150,4 (C), 215,6 (C). δ ppm (isômero minoritário, (±)-**130b**): 6,5 (CH₂), 7,0 (CH₃), 19,2 (C), 21,7 (CH₃), 26,8 (CH₃), 46,8 (CH₂), 69,3 (CH), 70,7 (CH₂), 82,5 (C), 123,7 (CH), 126,4 (CH), 127,7 (CH), 130,0 (CH), 132,7 (C), 135,7 (CH), 147,2 (C), 150,5 (C), 214,7 (C). **HRMS (ESI-TOF)** m/z: (M + Na)⁺ calcd para C₃₄H₄₇NNaO₆Si₂ 644,28341; encontrado 644.28290.



(2*RS*,5*S*)-1-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)-5-hidroxi-2-metil-2-((trietilsilil)oxi) heptan-3-ona [(±)-129i] e (2*RS*,5*R*)-1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-5-hidroxi-2metil-2-((trietilsilil)oxi)heptan-3-ona [(±)-130i]. A mistura dos adutos de aldol (±)-129i e (±)-130i (36 mg, 68 µmol, 64%) foi obtida a partir da metilcetona (±)-127 (50 mg, 106 µmol), como um óleo incolor, após purificação por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 8:2). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) como sendo 78:22 em favor do isômero 1,4-*anti*.

Rf = 0,4 (hexanos:AcOEt 80:20). **IV (Filme)** v_{max}/cm^{-1} : 3547, 3072, 3050, 2959, 2933, 2876, 1710, 1625, 1590, 1462, 1428, 1190, 1113, 1008, 824, 740, 702. RMN **de** ¹**H (400 MHz, CDCI₃)** δ ppm (isômero majoritário, (±)-129i): 0,60 (g, J = 7,9 Hz, 6H), 0.90 - 0.98 (m, 12H), 1.03 (s, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.38 - 1.61 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 18,7 e 9,7 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 18,6 e 2,0 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.99 (m, 1H), 7.34 - 7.47 (m, 6H), 7.56 - 7.61 (m, 2H),7,64 - 7,69 (m, 2H). δ ppm (isômero minoritário, (±)-**130i**): 0,60 (g, J = 7,9 Hz, 6H), 0.90 - 0.98 (m, 12H), 1.04 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.38 - 1.61 (m, 2H), 2.63 (dd, J =18,3 e 9,4 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 18,3 e 2,4 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,90 - 3,99 (m, 1H), 7,34 - 7,47 (m, 6H), 7,56 - 7,61 (m, 2H).7,64 - 7,69 (m, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm (isômero majoritário, (±)-**129i**): 6,6 (CH₂), 7,0 (CH₃), 9,8 (CH₃), 19,1 (C), 21,8 (CH₃), 26,8 (CH₃), 29,3 (CH₂), 44,8 (CH₂), 68,8 (CH), 71,0 (CH₂), 82,7 (C), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 129,8 (CH), 129,8 (CH), 132,8 (C), 132,8 (C), 135,6 (CH), 135,7 (CH), 217,0 (C). δ ppm (isômero minoritário, (±)-130i): 6,6 (CH₂), 7,0 (CH₃), 9,8 (CH₃), 19,1 (C), 21,8 (CH₃), 26,8 (CH₃), 29,4 (CH₂), 44,0 (CH₂), 44,8 (CH₂), 69,0 (CH), 70,5 (CH₂), 82,5 (C), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 129,8 (CH), 129,8 (CH), 132,8 (C), 132,8 (C), 135,6 (CH), 135,7 (CH), 215,9 (C). HRMS (ESI-TOF) m/z: (M + Na)⁺ calcd para C₃₀H₄₈NaO₄Si₂ 551,29833; encontrado 551,29866.



(2*RS*,5*S*)-1-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)-5-hidroxi-2-metil-2-((trietilsilil)oxi)octan-3-ona [(±)-129j] e (2*RS*,5*R*)-1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-5-hidroxi-2-metil-2-((trietilsilil)oxi)octan-3-ona [(±)-130j]. A mistura dos adutos de aldol (±)-129j e (±)-130j (57 mg, 104 µmol, 95%) foi obtida a partir da metilcetona (±)-127 (51,6 mg, 110 µmol), como um óleo incolor, após purificação por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 9:1). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ¹H e ¹³C sem efeito Noe (500 MHz, CDCl₃) como sendo 80:20 em favor do isômero 1,4*anti*.

Rf (isômero mais apolar) = 0.35 (hexanos:AcOEt 90:10): Rf (isômero mais polar) = 0,30 (hexanos:AcOEt 90:10). IV (Filme) v_{max}/cm⁻¹: 3551, 3072, 3050, 2957, 2933. 2875, 1709, 1590, 1462, 1428, 1380, 1189, 1113, 1008, 824, 740, 702. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm (isômero majoritário, (±)-129j): 0,60 (q, J = 7,9 Hz, 6H), 0,93 (t, J = 7,8 Hz, 12H), 1,03 (s, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,31 - 1,58 (m, 6H), 2,73 (dd, J = 18,8 e 9,6 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 18,8 e 2,0 Hz, 1H), 3,28 (sl, 1H), 3,54 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,03 (sl, 1H), 7,36 - 7,47 (m, 6H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,64 - 7,69 (m, 2 H). δ ppm (isômero minoritário, (±)-**130j**): 0,60 (q, J = 7,9 Hz, 6H), 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 12H), 1,03 (s, 9H), 1,27 (s, 3H), 1,30 - 1,60 (m, 6H), 2,64 (dd, J = 18,0 e 9,0 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 18,2 e 2,2 Hz, 1H), 3,18 (sl, 1H), 3,58 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,03 (sl, 1 H), 7,36 - 7,46 (m, 6H), 7,57 -7,62 (m, 2H), 7,64 - 7,69 (m, 2H). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCI₃) δ ppm (isômero majoritário, (±)-129j): 6,6 (CH₂), 7,0 (CH₃), 14,0 (CH₃), 18,6 (CH₂), 19,1 (C), 21,8 (CH₃), 26,7 (CH₃), 38,6 (CH₂), 45,3 (CH₂), 67,2 (CH), 71,0 (CH₂), 82,7 (C), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 129,8 (CH), 129,8 (CH), 132,8 (C), 132,8 (C), 135,6 (CH), 135,7 (CH), 217,0 (C). δ ppm (isômero minoritário, (±)-130j): 6,6 (CH₂), 7,0 (CH₃), 14,0 (CH₃), 18,6 (CH₂), 19,1 (C), 21,8 (CH₃), 26,8 (CH₃), 38,7 (CH₂), 44,5 (CH₂), 67,5 (CH), 70,5 (CH₂), 82,4 (C), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 129,8 (CH), 129,8 (CH), 132,8 (C), 132,8 (C), 135,7 (CH), 135,8 (CH), 215,9 (C). HRMS (ESI-TOF) m/z: (M + Na)⁺ calcd para C₃₁H₅₀O₄NaSi₂ 565,31398; encontrado 565,31466.



(2*RS*,5*R*,*E*)-1-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)-5-hidroxi-2,6-dimetil-2-((trietilsilil) oxi)oct-6-en-3-ona [(±)-129I] e (2*RS*,5*S*,*E*)-1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-5hidroxi-2,6-dimetil-2-((trietilsilil)oxi)oct-6-en-3-ona [(±)-130I]. A mistura dos adutos de aldol (±)-129I e (±)-130I (46 mg, 83 µmol, 72%) foi obtida a partir da metilcetona (±)-127 (54 mg, 115 µmol), como um óleo incolor juntamente com resíduos de borana, após purificação por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 80:20). A razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) como sendo 58:42 em favor do isômero 1,4-*anti*.

Rf (isômero mais apolar) = 0,45 (hexanos:AcOEt 80:20); Rf (isômero mais polar) = 0,4 (hexanos:AcOEt 80:20). IV (Filme) v_{max}/cm⁻¹: 3480, 3072, 3050, 2956, 2876, 2859, 1714, 1590, 1462, 1428, 1380, 1113, 1008, 824, 739, 702. RMN de ¹H (500 **MHz, CDCI**₃) δ ppm (isômero majoritário, (±)-**129I**): 0,63 (q, J = 7,8 Hz, 6H), 0,96 (t, J = 7,8 Hz, 9H), 1,06 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,63-1,68 (m, 6H), 2,96 - 3,08 (m, 1H), 3,27 (sl, 1H), 3,57 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,44 - 4,51 (m, 1H), 5,52 - 5,61 (m, 1H), 7,38 - 7,50 (m, 6H), 7,60 - 7,67 (m, 2H), 7,67 - 7,73 (m, 2 H). δ ppm (isômero minoritário, (\pm) -**130**): 0,63 (q, J = 7,7 Hz, 6H), 0,96 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 1,08 (s, 9H), 1,31 (s, 3H), 1,63-1,68 (m, 6H), 2,85 (dd, J = 18,2 e 9,9 Hz, 1 H), 3,19 (sl, 1H), 3,62 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,44 - 4,51 (m, 1H), 5.52 - 5.61 (m, 1H), 7.38 - 7.50 (m, 6H), 7.60 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.73 (m, 2 H). **RMN de** ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,5 (CH₂), 6,6 (CH₂), 7,0 (CH₃), 7,0 (CH₃), 11,6 (CH₃), 13,0 (CH₃), 19,1 (C), 21,7 (CH₃), 21,9 (CH₃), 26,7 (CH₃), 26,8 (CH₃), 43,5 (CH₂), 44,0 (CH₂), 70,5 (CH₂), 71,0 (CH₂), 72,7 (CH), 73,0 (CH), 82,5 (C), 82,8 (C), 120,6 (CH), 120,6 (CH), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 129,8 (CH), 132,7 (C), 132,8 (C), 135,7 (CH), 135,7 (CH), 135,7 (CH), 135,8 (CH), 136,2 (C), 136,3 (C), 215,5 (C), 216,4 (C). HRMS (ESI-TOF) m/z: (M + Na)⁺ calcd para C₃₂H₅₀NaO₄Si₂ 577,31398; encontrado 577,31367.

161

3.2.8. Síntese do Triol 131

1) Procedimento A:



(2*R*,5*S*)-1,5-Diidroxi-2-metil-2-((trietilsilil)oxi)octan-3-ona (131). A solução do éter benzílico 118j (22 mg, 56 μ mol) em AcOEt (1,0 mL) foi adicionado Pd/C (5%) (11,8 mg, 5,6 μ mol) a temperatura ambiente. A suspensão foi mantida sob agitação vigorosa sob atmosfera de H₂ por 30 min. Após, a mistura reacional foi filtrada em funil sinterizado contendo uma pequena camada de sílica e lavada com AcOEt. O produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação. **Rf** = 0,36 (hexanos:AcOEt 70:30).

A solução do diol (17 mg, 56 μ mol) em THF (1,0 ml) foi adicionado TBAF (67,0 μ l, 67 μ mol) a temperatura ambiente. A solução foi mantida sob agitação vigorosa na mesma temperatura por 1 h. Após, foi adicionado água (2 mL) e AcOEt (4 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:hexanos 80:20) para fornecer o triol desejado **131** (5,9 mg, 31 μ mol, 56%, 2 etapas) como um óleo amarelo.

Rf = 0,2 (AcOEt:hexanos 70:30). $[α]_D^{20}$ + 27 (*c* 0,84; CHCl₃). **IV** (Filme) v_{max}/cm⁻¹: 3412, 2959, 2929, 2873, 1711, 1624, 1459, 1378, 1260, 1051, 802. **RMN de** ¹**H** (400 **MHz, CDCl₃)** δ ppm: 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,33 - 1,59 (m, 4H), 2,60 (dd, *J* = 16,5 e 2,6 Hz, 1H), 2,82 (dd, *J* = 16,5 e 9,3 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,11 - 4,20 (m, 1H). **RMN de** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 13,9 (CH₃), 18,6 (CH₂), 20,9 (CH₃), 39,0 (CH₂), 43,6 (CH₂), 67,7 (CH₂), 68,5 (CH), 80,2 (C), 214,1 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m*/*z*: (M + Na)⁺ calcd para C₉H₁₈NaO₄ 213,11028; encontrado 213,10922.

2) Procedimento B:



(2*RS*,5*S*)-1,5-Diidroxi-2-metil-2-((trietilsilil)oxi)octan-3-ona [(±)-131] e (2*RS*,5*R*)-1,5-diidroxi-2-metil-2-((trietilsilil)oxi)octan-3-ona [(±)-132]. À solução da mistura dos éteres de silício (±)-129j e (±)-130j (10 mg, 18 µmol) em THF (1,0 ml) foi adicionado TBAF (22 µl, 22 µmol) a temperatura ambiente. A solução foi mantida sob agitação vigorosa na mesma temperatura por 1 h. Após foi adicionado água destilada (2 mL) e AcOEt (4 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:hexanos 80:20) para fornecer o triol (3,40 mg, 17,7 µmol, 95%) como um óleo amarelo. Os dados espectroscópicos obtidos para o isômero majoritário 1,4-*anti* [(±)-**131**] estão de acordo com aqueles descritos no procedimento A.

3.2.9. Síntese da Metilcetona 136



(*E*)-1-Metoxi-4-(((2-metilbut-2-en-1-il)oxi)metil)benzeno (133). À solução do álcool tíglico 99 (0,500 g, 5,80 mmol) em THF (5,8 mL), foi adicionada à suspensão do NaH (0,348 g, 8,7 mmol, 60% dispersão em óleo mineral) em DMF (5,8 mL) a 0 °C e sob atmosfera de N₂. A mistura reacional foi agitada por 30 min. Observou-se a formação de uma emulsão que difilcultou a agitação. Dessa forma foi adicionado

um volume adicional de DMF (5 mL). A emulsão não se desfez completamente. Foi adicionado ao meio reacional cloreto de *p*-metoxibenzila (1,00 mL, 7,0 mmol). O banho de gelo foi removido e a solução resultante foi mantida sob agitação por 4 h. A reação foi finalizada pela adição de Et₂O (15 mL) e solução aquosa saturada de NH₄Cl (15 mL), cuidadosamente, a 0 °C. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (2 x 30 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 50 mL), secas sob Na₂SO₄, filtradas e concentradas cuidadosamente sob pressão reduzida (pressão = 100 mbar, temperatura do banho = 30 °C). O extrato bruto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 95:05) para fornecer o produto desejado **133**¹⁶⁵ (0,861 g, 4,17 mmol, 72%) como um óleo incolor.

Rf = 0,4 (hexanos: AcOEt 9:1). **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 1,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 5,47 - 5,59 (m, 1H), 6,86 - 6,97 (m, 2H), 7,25 - 7,34 (m, 2H).



(2*R*,3*R*)-1-((4-Metoxibenzil) oxi)-2-metilbutano-2,3-diol (134). À solução de *terc*butanol e água (1:1, 142 mL) foram adicionadas K_2CO_3 (10,05 g, 72,7 mmol); $K_3Fe(CN)_6$ (23,94 g, 72,7 mmol); $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (0,268 g, 0,727 mmol); (DHQD)₂PHAL (0,566 g, 0,727 mmol) e CH₃SO₂NH₂ (2,305 g, 24,24 mmol). A mistura reacional foi resfriada a 0 °C e deixada sob agitação vigorosa por 30 min. Após adicionou-se a olefina **133** (5,00 g, 24,24 mmol), gota a gota. A solução foi mantida a 0 °C por 24 h quando observou-se o consumo total do material de partida por CCD. A reação foi finalizada pela adição de Na₂SO₃ sólido (1,0 g) e foi mantida sob agitação vigorosa por um período adicional de 30 min. O banho foi removido e a mistura reacional foi filtrada à vácuo em funil sinterizado contendo uma pequena

¹⁶⁵ Wennerberg, J.; Olofsson, C.; Frejd, T. J. *Org. Chem.* **1998**, *63*, 3595-3598.

camada de celite e lavada com AcOEt. Ao filtrado foi adicionada uma solução aquosa saturada de NaCl (50 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (4 x 100 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de KOH (2 M, 1 x 100 mL), secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 1:1) fornecendo o diol desejado **134** (4,610 g, 19,18 mmol, 79%) como um sólido branco.

*r***e** = 95:05. (t_{*R*} = 8,40 min; coluna cromatográfica: Chiralpak IA®; fase móvel: hexanos:*i*-PrOH 80:20; fluxo: 1 mL.min⁻¹). **Rf** = 0,3 (hexanos: AcOEt 50:50). **PF** = 38-40 °C. [α]_D²⁰ + 9 (*c* 3; CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm⁻¹: 3443, 2977, 2936, 2907, 2863, 1612, 1514, 1464, 1372, 1248, 1248, 1090, 1034, 820. **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 1,04 (s, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 2,92 (sl, 2H), 3,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,42 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 16,7 (CH₃), 19,2 (CH₃), 55,1 (CH₃), 71,4 (CH), 73,2 (CH₂), 73,6 (C), 76,6 (CH₂), 113,8 (CH), 129,2 (CH), 129,5 (C), 159,3 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z:* (M + Na)⁺ calcd para C₁₃H₂₀NaO₄ 263,12538; encontrado 263,12532.



(2RS,3RS)-1-((4-Metoxibenzil)oxi)-2-metilbutano-2,3-diol [(±)-134]. À solução da olefina (0,043 g, 0,21 mmol) em acetona/H₂O (3:1, 1,2 mL) adicionou-se *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (0,074 g, 4,19 mmol; 3 eq.) e solução de tetróxido de ósmio em *terc*-butanol (0,042 mL, 0,1M) a 0 °C.¹⁶¹ O banho de gelo foi removido e a solução marrom foi deixada sob agitação por 3 h; a mistura se tornou amarela e a CCD indicou o término da reação. A reação foi diluída com AcOEt (3 mL) e solução aquosa saturada de NaHSO₃ (3 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (4 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl, secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o diol racêmico (±)-**134** (0,044 g, 0,18 mmol,

85%) que foi utilizado sem purificação.Os dados espectroscópicos encontrados para o diol racêmico (±)-**134** são idênticos aqueles descritos para o diol enentiomericamente enriquecido **134**.



(*R*)-4-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona (135). A solução do diol enantiomericamente enriquecido 134 (2,00 g, 8,3 mmol) em DMSO (40 ml) e DCM (80 ml) foi adicionado Et₃N (5,80 ml, 41,6 mmol) e o complexo SO₃·Pyr (5,30 g, 33,3 mmol) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada por 2 h a temperatura ambiente e sob atmosfera de N₂. Em seguida, adicionou-se água destilada (50 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 100 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (2 x 100 mL), secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado em uma coluna de sílica *flash* (hexanos:AcOEt 60:40) para fornecer a cetona 135 (1,890 g, 7,93 mmol, 95 %) como um óleo amarelo claro. **Rf** = 0,6 (hexanos:AcOEt 50:50). [α]_D²⁰ – 4 (*c* 1,5; CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm⁻¹: 3479, 2936, 2908, 2862, 2838, 1716, 1612, 1612, 1464, 1356, 1248, 1093, 1035, 820, 757, 734. **RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 1,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,38 (d, *J* =

9,6 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,37 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 21,4 (CH₃), 24,4 (CH₃), 55,0 (CH₃), 73,0 (CH₂), 74,7 (CH₂), 78,8 (C), 113,6 (CH), 129,1 (CH), 129,4 (C), 159,1 (C), 211,0 (C). **HRMS (ESI-TOF)** m/z: (M + Na)⁺ calcd para C₁₃H₁₈NaO₄ 261,10973; encontrado 261,10963.



(R)-4-((4-Metoxibenzil)oxi)-3-metil-3-((trietilsilil)oxi)butan-2-ona (136). А solução da metilcetona **135** (0,408 g, 1,71 mmol) e 2,6-lutidina (0,74 mL, 0,7 mmol) THF anidro (17 mL) e sob atmosfera de N₂, foi adicionado em trifluorometanosulfonato de trietilsilila (1.05 mL, 1.2 mmol) a -78 °C. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a essa temperatura por 1 h. Após, deixou-se a temperatura atingir a ambiente e foi adicionado solução aquosa saturada de NH₄CI (20 mL). As fases foram separadas e a aguosa extraída com Et₂O (3×40 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sob MgSO₄ anidro. filtradas e concentradas em rotaevaporador. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 70:30), porém ainda apresentava impurezas provenientes do trifluorometanosulfonato de trietilsilila. Dessa forma o material foi repurificado em coluna de sílica flash (hexanos:AcOEt 80:20) para fornecer o produto desejado **136** como um óleo incolor (0,548 g, 1,55 mmol, 91%).

Rf = 0,5 (hexanos:AcOEt 70:30). $[α]_D^{20}$ + 8 (*c* 1,25; CHCl₃). **IV** (Filme) v_{max}/cm⁻¹: 2955, 2910, 2876, 1720, 1613, 1514, 1459, 1248, 1096, 1039, 743. **RMN de** ¹**H** (250 **MHz, CDCl₃**) δ ppm: 0,61 (q, *J* = 7,8 Hz, 6H), 0,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 9H), 1,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,41 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H). **RMN de** ¹³**C** (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,4 (CH₂), 7,0 (CH₃), 22,6 (CH₃), 25,9 (CH₃), 55,2 (CH₃), 73,0 (CH₂), 76,1 (CH₂), 81,9 (C), 113,6 (CH), 129,2 (CH), 130,0 (C), 159,1 (C), 212,9 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: (M + Na)⁺ calcd para C₁₉H₃₂O₄NaSi 375,19621; encontrado 375,19622.

3.2.10. Aplicação da Reação de Indução Aldólica 1,4-*anti* Utilizando Enolato de Boro na Síntese do Fragmento C5-C13 da Fostriecina e Análogos



(2*R*,5*R*)-5-Hidroxi-1-((4-metoxibenzil)oxi)-2-metil-2-((trietilsilil)oxi)-7 (trimetilsilil) hept-6-in-3-ona (138). À solução da metilcetona 136 (0,211 g, 0,60 mmol) em Et₂O anidro (6 mL), sob atmosfera de N₂ e a -30 °C, foi adicionado (*c*-Hex)₂BCl (262 µl, 1,2 mmol) gota a gota. Em seguida adicionou-se Et₃N (175 µl, 1,26 mmol) também gota a gota. Observou-se a formação de um sólido branco no interior do balão. A mistura permaneceu sob agitação a -30 °C por 30 min. Após esse período, o meio reacional foi resfriado a -78 °C e foi adicionado áldeído propargílico 117j recém destilado (310 µL, 2,01 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação a -78°C por 40 min. A reação foi interrompida pela adição de metanol (5 mL). O meio reacional foi aquecido a temperatura ambiente permanecendo sob agitação por 40 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e extrato bruto foi purificado por cromatografia em coluna sílica *flash* (hexanos:AcOEt 90:10) para fornecer o produto 138 como um óleo amarelo (0,140 g, 0,29 mmol, 50%) em uma razão diastereoisomérica > 95:05 (determinada por RMN de ¹H, 500 MHz, CDCl₃) em favor do isômero 1,4-*anti*.

Rf = 0,3 (hexanos:AcOEt 90:10). $[\alpha]_D^{20}$ + 7 (*c* 0,58; CHCl₃). **IV** (Filme) v_{max}/cm⁻¹: 3505, 2956, 2911, 2876, 2174, 1719, 1613, 1514, 1460, 1368, 1250, 1174, 1100, 1039, 844, 744. **RMN de** ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,16 (s, 9H), 0,62 (q, *J* = 8,0 Hz, 6H), 0,96 (t, *J* = 8,0 Hz, 9H), 1,27 (s, 3H), 3,02 (dd, *J* = 18,2 e 3,2 Hz, 1H), 3,16 (dd, *J* = 18,2, 8,2 Hz, 1H), 3,21 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,38 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,41 (m, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,77 (ddd, *J* = 8,5, 5,0 e 3,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H). **RMN de** ¹³**C** (125 MHz, CDCl₃) δ ppm: -0,2 (CH₃), 6,4 (CH₂), 7,0 (CH₃), 22,6

(CH₃), 45,5 (CH₂), 55,2 (CH₃), 58,9 (CH), 73,1 (CH₂), 75,9 (CH₂), 82,1 (C), 89,0 (C), 105,3 (C), 113,7 (CH), 129,3 (CH), 129,6 (C), 159,2 (C), 214,3 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z:* (M + Na)⁺ calcd para C₂₅H₄₂O₅NaSi₂ 501,24630; encontrado 501,24630.



(5*R*,8*R*)-3,3-Dietil-5-(((4-metoxibenzil)oxi)metil)-5,10,10,11,11-pentametil-8 ((trimetilsilil)etinil)-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-ona (139). A solução do aduto de aldol 138 (56,2 mg, 117 μmol) em THF (1,2 mL), foi adicionado 2,6-lutidina (55,0 μl, 470 μmol) e trifluorometanesulfonato de *terc*-butildimetilsilila (81,0 μl, 352 μmol) a – 78 °C. A reação foi mantida sob agitação vigorosa nesta temperatura por 1 h. Após, permitiu-se que a temperatura atingisse a ambiente e adicionou-se solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2 mL) e AcOEt (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 90:10) para fornecer **139** (61 mg, 103 μmol, 88%) como um óleo incolor.

Rf = 0,6 (hexanos:AcOEt 90:10). $[\alpha]_D^{20}$ + 34 (*c* 0,55, CHCl₃). **IV** (**Filme**) v_{max}/cm⁻¹: 2957, 2931, 2877, 2857, 1723, 1613, 1514, 1463, 1362, 1362, 1096, 1040, 842, 780, 743. **RMN de** ¹**H** (**500 MHz, CDCl₃**) $\bar{0}$ ppm: 0,10 (s, 3H), 0,14 (s, 9H), 0,15 (s, 3H), 0,62 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,95 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,24 (s, 3H), 2,75 (dd, *J* = 18,1 e 3,9 Hz, 1H), 3,33 (dd, *J* = 18,1 e 8,8 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,39 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,88 (dd, *J* = 8,7 e 3,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H). **RMN de** ¹³**C** (**125 MHz, CDCl₃**) $\bar{0}$ ppm: -5,1 (CH₃), -4,7 (CH₃), -0,2 (CH₃), 6,5 (CH₂), 7,1 (CH₃), 18,1 (C), 22,6 (CH₃), 25,7 (CH₃), 46,6 (CH₂), 55,2 (CH₃), 58,8 (CH), 73,0 (CH₂), 75,6 (CH₂), 82,0 (C), 88,5 (C), 107,3 (C), 113,6 (CH), 129,2 (CH), 130,1 (C), 159,1 (C), 210,3 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m*/*z*: (M + Na)⁺ calcd para C₃₁H₅₆NaO₅Si₃ 615,33332, encontrado 615,33118.



(3R,5R,6R)-7-((4-Metoxibenzil)oxi) -6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-1-(trimetilsilil)hept-

(3R,5S,6R)-7-((4-metoxibenzil)oxi)-6-metil-6-1-ino-3,5-diol (141)е ((trietilsilil)oxi)-1-(trimetilsilil)hept-1-ino-3,5-diol (142). À suspensão do triacetoxiborohidreto de tetrametilamônio (1,10 g, 4,2 mmol) em THF (7 mL) foi adicionado AcOH anidro (3,7 mL, 65 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 min a temperatura ambiente. Após, adicionou-se a solução do aduto de aldol 138 (0,200 g, 0,42 mmol) em THF (3,5 mL) via cânula a – 78 °C. A reação foi mantida sob agitação vigorosa por 40 h a - 60 °C. Observou-se por CCD que a reação não avançava. Dessa forma a temperatura do banho foi elevada a 0 °C e a mistura foi mantida sob agitação por um período adicional de 4 h. A reação foi adicionada gota a gota em um Erlenmeyer contendo uma solução aguosa saturada de NaHCO₃ (15 mL) e Et₂O (15 mL) a 0 °C. A mistura heterogênea foi agitada vigorosamente por 4 h. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (3 x 15 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sob Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o produto como um óleo amarelo (0.180 g. 0.37 mmol, 88%) em uma razão diastereoisomérica de 86:14 (determinada por RMN de ¹H, 500 MHz) em favor do isômero 1,3-*anti*. A mistura de diastereoisômeros foi separada por cromatografia flash (hexanos:AcOEt 90:10) para fornecer o diol 1,3anti 141 (0,129 g, 0,27 mmol, 64%) e o diol 1,3-syn 142 (0,015 g, 0,03 mmol, 7%) como óleos incolores.

(3*R*,5*R*,6*R*)-7-((4-Metoxibenzil)oxi)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-1-(trimetilsilil) hept-1-ino-3,5-diol (141). Rf = 0,3 (hexanos:AcOEt 80:20). $[α]_D^{20}$ +5 (*c* 0,4; CHCl₃). IV (Filme) v_{max}/cm⁻¹: 3443, 2956, 2910, 2875, 2171, 1613, 1514, 1458, 1249, 1173, 1086, 844, 760, 743. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,16 (s, 9H), 0,59 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,93 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 1,75 - 1,83 (m, 1H), 1,83 - 1,89 (m, 1H), 2,95 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,28 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,08 (ddd, *J* = 10,1, 7,3 e 2,3 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,67 (ddd, *J* = 8,4, 5,3 e 3,6 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ ppm: -0,1 (CH₃), 6,6 (CH₂), 7,0 (CH₃), 22,1 (CH₃), 37,0 (CH₂), 55,3 (CH₃), 61,7 (CH), 73,2 (CH₂), 74,6 (CH), 75,4 (CH₂), 76,1 (C), 89,1 (C), 106,7 (C), 113,8 (CH), 129,3 (CH), 129,7 (C), 159,3 (C). HRMS (ESI-TOF) *m*/*z*: (M + Na)⁺ calcd para C₂₅H₄₄NaO₅Si₂503,26195; encontrado 503,26176.

(*3R*,5*S*,6*R*)-7-((4-Metoxibenzil)oxi)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-1-(trimetilsilil) hept-1-ino-3,5-diol (142). Rf = 0,2 (hexanos:AcOEt 80:20). $[α]_D^{20}$ – 15 (*c* 0,45, CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm⁻¹: 3451, 2956, 2875, 2173, 1613, 1514, 1250, 1090, 1038, 844. **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 0,17 (s, 9H), 0,58 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,92 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,24 (s, 3H), 1,80 - 1,88 (m, 1H), 1,90 - 1,97 (m, 1H), 3,17 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 3,36 - 3,43 (m, 3H), 3,77 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,42 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 7,9 e 4,9 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ ppm: -0,1 (CH₃), 6,6 (CH₂), 7,0 (CH₃), 21,0 (CH₃), 38,5 (CH₂), 55,3 (CH₃), 63,0 (CH), 73,2 (CH₂), 76,0 (CH₂), 76,1 (C), 77,5 (CH), 88,8 (C), 106,4 (C), 113,8 (CH), 129,3 (CH), 129,7 (C), 159,3 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z:* (M + Na)⁺ calcd para C₂₅H₄₄NaO₅Si₂ 503,26195; encontrado 503,26144. Síntese dos acetonídeos 143 e 144 para determinação da estereoquímica relativa dos dióis 1,3-anti e 1,3-syn



(((*R*)-2-((4*R*,6*R*)-2,2-Dimetil-6-((trimetilsilil)etilnil)-1,3-dioxan-4-il)-1-((4metoxibenzil)oxi)propan-2-il)oxi)trietilsilano (143). A solução do diol 141 (21,0 mg, 44 µmol) em 2,2-dimetoxipropano (1,60 mL, 13,2 mmol), foi adicionado quantidades catalíticas de CSA (1,00 mg, 4,4 µmol) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante por um período de 20 h. Adicionou-se Et₂O (5 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). A mistura bifásica foi mantida sob agitação por um período adicional de 30 min. Após, as fases foram separadas e a aquosa extraída com Et₂O (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 95:05) para fornecer o acetonídeo desejado **143** (7,5 mg, 14 µmol, 33%).

Rf = 0,3 (hexanos:AcOEt 95:05). $[\alpha]_D^{20}$ + 4 (*c* 0,75; CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm⁻¹: 2956, 2875, 2169, 1613, 1514, 1415, 1380, 1250, 1107, 1058, 844, 743. **RMN de** ¹**H (500 MHz, C₆D₆)** δ ppm: 0,16 (s, 9H), 0,68 (qd, *J* = 7,9 e 2,4 Hz, 6H), 1,06 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,93 (ddd, *J* = 12,7, 5,5 e 4,2 Hz, 1H), 2,19 (ddd, *J* = 12,7, 10,8 e 6,3 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,38 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 10,7 e 4,1 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,81 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, C₆D₆)** δ ppm: -0,2 (CH₃), 7,6 (CH₂), 7,8 (CH₃), 23,0 (CH₃), 24,1 (CH₃), 28,7 (CH₃), 32,3 (CH₂), 55,1 (CH₃), 60,9 (CH), 71,0 (CH), 73,7 (CH₂), 75,1 (CH₂), 77,0 (C), 90,4 (C), 101,1 (C), 107,8 (C), 114,4 (CH), 129,7 (CH), 131,3 (C), 160,1 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z:* (M + Na)⁺ calcd C₂₈H₄₈O₄NaSi₂ calcd para 543,29325; encontrado 543,29290.



(((R)-2-((4S,6R)-2,2-Dimetil-6-((trimetilsilil)etilnil)-1,3-dioxan-4-il)-1-((4metoxibenzil)oxi)propan-2-il)oxi)trietilsilano (144). À solução do diol 142 (4,50 mg, 9,4 µmol) em 2,2-dimetoxipropano (1,50 mL, 11,9 mmol), foi adiciondo quantidades catalíticas de PPTS (1,0 mg, 4 µmol) a temperatura ambiente. A reação foi mantida sob agitação constante por um período de 20 h. Após este período, adicionou-se Et₂O (5 mL) e solução aguosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). A mistura bifásica foi mantida sob agitação por um período adicional de 30 min. As fases foram separadas e a aquosa extraída com Et₂O (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sob Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por placa preparativa de sílica gel (hexanos:AcOEt 95:05) para fornecer o acetonídeo desejado 144 (4,5 mg, 8,6 µmol, 92%) como um óleo incolor. **Rf** = 0,45 (hexanos:AcOEt 95:05). $[\alpha]_{D}^{20} + 2$ (*c* 0,53 CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm^{-1} : 2956, 2927, 2874, 2855, 2183, 1514, 1464, 1380, 1250, 1109, 1038, 844, 743. RMN de ¹H (600 MHz, C₆D₆) δ ppm: 0,13 (s, 9H), 0,67 (g, J = 7,8 Hz, 6H), 1,03 (t, J = 7,8 Hz, 9H), 1,21 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,94 (dt, J = 12,9 e 2,5 Hz, 1H), 2,09 - 2,17 (m, 1H), 3,29 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,39 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 11,9 e 2,3 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 11,9 e 2,6 Hz, 1H), 6,79 - 6,82 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H). **RMN de** ¹³C (125 MHz, C₆D₆) δ ppm: 0,2 (CH₃), 7,4 (CH₂), 7,8 (CH₃), 19,8 (CH₃), 21,1 (CH₃), 30,7 (CH₃), 32,0 (CH₂), 55,1 (CH₃), 62,0 (CH), 71,9 (CH), 73,6 (CH₂), 75,5 (CH₂), 76,9 (C), 88,9 (C), 99,6 (C), 106,4 (C), 114,4 (CH), 130,0 (CH), 131,1 (C), 160,2 (C). **HRMS (ESI-TOF)** m/z: (M + Na)⁺ calcd para C₂₈H₄₈NaO₅Si₂ 543,29380, encontrado 543,29181.



(5*R*,6*R*,8*R*)-3,3-Dietil-5-(((4-metoxibenzil)oxi)metil)-5,10,10,11,11-pentametil-8-((trimetilsilil)etinil)-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-ol (140). A solução do diol 1,3-*anti* 141 (80 mg, 167 µmol) em THF (3,4 ml) foram adicionados 2,6-lutidina (50,5 µL, 434 µmol) e (46 µL, 200 µmol), utilizando microseringa, a 0 °C. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 20 min. Após, permitiu-se que a reação atingisse a temperatura ambiente e então, adicionado-se AcOEt (2 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sob Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 90:10) para fornecer o produto desejado **140** (84,5 mg, 142 µmol, 85%) como um óleo incolor. (Nota: Quando o trifluorometanosulfonato de *terc*butildimetilsilila foi adicionado ao meio reacional utilizando seringa convencional, foi obtido 10% do produto bis-sililado.)

Rf = 0,4 (hexanos:AcOEt 90:10). $[\alpha]_D^{20}$ + 36 (*c* 0,52; CHCl₃). **IV** (**Filme**) v_{max}/cm⁻¹: 3529, 2956, 2935, 2876, 2857, 2172, 1613, 1514, 1464, 1250, 1094, 842, 743. **RMN** de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,13 (s, 3H), 0,16 (s, 12H), 0,58 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,88 - 0,96 (m, 18H), 1,24 (s, 3H), 1,56 - 1,66 (m, 1H), 2,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 10,6 e 6,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,41 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H). **RMN de** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -5,1 (CH₃), -4,6 (CH₃), -0,2 (CH₃), 6,6 (CH₂), 7,1 (CH₃), 18,2 (C), 22,1 (CH₃), 25,8 (CH₃), 40,1 (CH₂), 55,2 (CH₃), 60,7 (CH), 72,3 (CH), 73,0 (CH₂), 75,3 (CH₂), 76,8 (C), 88,3 (C), 108,2 (C), 113,7 (CH), 129,1 (CH), 130,3 (C), 159,1 (C). HRMS (ESI-TOF) *m/z*: (M + Na)⁺ calcd para C₃₁H₅₈NaO₅Si₃ 617,34843; encontrado 617,34835.



(5*R*,7*R*,8*R*)-10,10-Dietil-8-(((4-metoxibenzil)oxi)metil)-2,2,3,3,8-pentametil-7 ((trietilsilil)oxi)-5-((trimetilsilil)etinil)-4,9-dioxa-3,10-disiladodecano (145). À solução do diol 1,3-*anti* 141 (66,9 mg, 0,139 mmol) em THF (2,8 mL) foi adicionado 2,6-lutidina (0,105 mL, 0,904 mmol) trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsilila (0,038 mL, 0,167 mmol) a – 78 °C. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 20 min quando verificou-se por CCD a formação do produto monoprotegido. Após, adicionou-se trifluorometanosulfonato de trietilsilila (0,085 mL, 0,376 mmol) e a reação foi mantida sob agitação vigorosa por um período adicional de 40 min. Permitiu-se que a reação atingisse a temperatura ambiente e, então foi adicionado solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 98:02) para fornecer o produto desejado 145 (83 mg, 0,117 mmol, 84%) como um óleo incolor.

Rf = 0,27 (hexanos:AcOEt 98:02). $[α]_D^{20}$ + 13 (*c* 0,6; CHCl₃). **IV** (**Filme**) v_{max}/cm⁻¹: 2955, 2911, 2876, 2171, 1614, 1514, 1463, 1250, 1172, 1095, 841, 743. **RMN de** ¹**H (600 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 0,13 (s, 3H), 0,16 (s, 12H), 0,57 - 0,64 (m, 12 H), 0,89 (s, 9H), 0,93 (td, *J* = 8,0 e 5,2 Hz, 18H), 1,23 (s, 3H), 1,61 (dt, *J* = 13,8 e 6,3 Hz, 1H), 2,17 (ddd, *J* = 13,8, 8,5 e 5,2 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J* = 6,4 e 5,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,40 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 8,5 e 5,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H). **RMN de** ¹³**C (150 MHz, CDCl₃)** δ ppm: -4,3 (CH₃), -3,8 (CH₃), -0,2 (CH₃), 5,5 (CH₂), 6,7 (CH₂), 7,0 (CH₃), 7,2 (CH₃), 18,2 (C), 23,8 (CH₃), 25,9 (CH₃), 42,7 (CH₂), 55,2 (CH₃), 61,2 (CH), 72,9 (CH₂), 74,2 (CH₂), 75,4 (CH), 78,1 (C), 88,9 (C), 108,5 (C), 113,6 (CH), 129,0 (CH), 130,9 (C), 159,0 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z:* (M + Na)⁺ calcd para C₃₇H₇₂NaO₅Si₄ 731,43490; encontrado 731,43451.



(2*R*,3*R*,5*R*)-5-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-2-metil-2,3-bis((trietilsilil)oxi)-7 (trimetilsilil)hept-6-in-1-ol (146). À solução do éter de *p*-metoxibenzila 145 (63,0 mg, 89 μ mol) em DCM (1,6 mL) e tampão fosfato pH 7 (0,18 mL), foi adicionado DDQ (40,3 mg, 178 μ mol) a 0 °C. A reação foi mantida sob agitação por 2 h a 0 °C. Após, a mistura reacional foi filtrada em funil sinterizado contendo uma pequena camada de Celite® e lavada com DCM. O solvente foi evaporado e o bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 95:05) para fornecer o álcool desejado 146 (50 mg, 85 μ mol, 96%) como um óleo incolor.

Rf = 0,35 (hexanos:AcOEt 95:05). $[α]_D^{20}$ + 27 (*c* 1,67; CHCl₃). **IV (Filme)** v_{max}/cm⁻¹: 3520, 2957, 2878, 2171, 1462, 1362, 1250, 1153, 1091, 1005, 841, 778, 744, 669. **RMN de** ¹**H (500 MHz, C₆D₆)** δ ppm: 0,18 (s, 9H), 0,32 (s, 3H), 0,37 (s, 3H), 0,60 - 0,73 (m, 12H), 1,00 (td, *J* = 7,9 e 4,7 Hz, 18H), 1,06 (s, 9H), 1,40 (s, 3H), 2,11 (dt, *J* = 13,8 e 6,3 Hz, 1H), 2,39 (dd, *J* = 8,2 e 2,7 Hz, 1H), 2,63 (ddd, *J* = 13,9, 8,4 e 5,5 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 10,6 e 8,5 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 10,8 e 2,3 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* = 8,3 e 6,2 Hz, 1H). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, C₆D₆)** δ ppm: -3,6 (CH₃), -3,1 (CH₃), 0,2 (CH₃), 6,1 (CH₂), 7,5 (CH₂), 7,6 (CH₃), 7,8 (CH₃), 18,9 (C), 24,8 (CH₃), 26,5 (CH₃), 43,9 (CH₂), 62,1 (CH), 68,3 (CH₂), 77,5 (C), 77,6 (CH), 90,1 (C), 109,2 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m*/*z*: (M + Na)⁺ calcd para C₂₉H₆₄O₄NaSi₄ 611,37739 encontrado 611,37740.



(4*R*,5*R*,7*R*,*E*)-7-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-4-metil-4,5-bis((trietilsilil)oxi)-9-(trimetilsilil)non-2-en-8-inoato de etila (56). À solução do álcool 146 (19,0 mg, 32 µmol) em DCM (0,3 mL), foi adicionado NaHCO₃ (5,7 mg, 68 µmol) e periodinana de Dess-Martin (27,4 mg, 64 µmol) a 0 °C. A reação foi mantida sob agitação vigorosa por 1 h a 0 °C. Após, adicionou-se solução aquosa saturada de NaHCO₃ (1 mL) e Et₂O (2 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 5 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas. O aldeído bruto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia. **Rf** = 0,6 (hexanos:AcOEt 95:05).

A suspensão do NaH (5,2 mg, 129 μ mol) em THF (190 μ l) e DMF (32 μ l) foi adicionado fosfonoacetato de trietila (26,5 μ l, 132 μ mol) a 0 °C. A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 30 min. Após, adicionou-se o aldeído em THF (100 μ l) via cânula a 0 °C. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 18 h. A reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (2 mL) e Et₂O (2 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 5 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sob Na₂SO₄, filtradas e conentradas. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 98:02) para fornecer a olefina desejada **56** (13,5 mg, 21 μ mol, 64%, 2 etapas) como um óleo incolor.

Rf = 0,3 (hexanos:AcOEt 98:02). $[\alpha]_D^{20}$ + 15 (*c* 1,36; CHCl₃); {Lit.^{37j} $[\alpha]_D^{25}$ + 14 (*c* 1; CHCl₃)}. **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 0,11 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,15 (s, 9H), 0,65 (q, *J* = 7,9 Hz, 12H), 0,88 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,9 Hz, 18H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,53 (dd, *J* = 13,9 e 6,9 Hz, 1H),1,93 (ddd, *J* = 13,8, 7,7 e 6,2 Hz, 1H), 3,73 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,20 (dtt, *J* = 10,6, 7,1, 7,1, 3,6 e 3,6 Hz, 2H), 4,47 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H). **RMN de** ¹³**C** (125 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,4 (CH₃), -4,1 (CH₃), -0,3 (CH₃), 5,4 (CH₂), 6,9 (CH₂),

177

7,0 (CH₃), 7,2 (CH₃), 14,2 (CH₃), 18,2 (C), 25,3 (CH₃), 25,9 (CH₃), 43,6 (CH₂), 60,2 (CH₂), 60,8 (CH), 76,0 (CH), 78,7 (C), 89,1 (C), 108,1 (C), 120,0 (CH), 152,1 (CH), 166,7 (C).

3.3 Procedimentos Experimentais Referentes ao Capítulo 2

3.2.1. Síntese do Aldeído (5S)-20



(*S*)-1-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)pent-4-en-2-ol [(*S*)-159]. À solução do (*R*)-glicidol [(*R*)-156] (3,35 g, 45,2 mmol) e imidazol (4,00 g, 58,8 mmol) em DCM anidro (100 mL), foi adicionado TBDPS-Cl (15,4 mL, 54,3 mmol) a 0 °C e sob atmosfera de N₂. O banho foi removido e a mistura reacional foi mantida sob agitação constante a temperatura ambiente por 2 h. A reação foi interrompida pela adição de água destilada (100 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), secas sob Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:Et₂O 9:1) para fornecer o éter de silício (*S*)-159¹⁶⁶ (13,5 g, 43,3 mmol; 87%) como um óleo incolor.

Rf = 0,5 (hexanos:Et₂O 90:10). $[\alpha]_D^{20} - 2,6$ (*c* 9,4; CHCl₃); {Lit.¹⁶⁶ $[\alpha]_D^{23} - 2,46$ (*c* 9,07; CHCl₃)}. **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 1,15 (s, 9H), 2,63 (dd, *J* = 5,2 e 2,7 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 5,2 e 4,1, 1H), 3,13-3,27 (m, 1H), 3,78 (dd, *J* = 11,7 e 4,7 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 11,8 e 3,2 Hz, 1H), 7,39-7,54 (m, 6H), 7.73-7.87 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 19,1 (C), 26,7 (CH₃), 44,3 (CH₂), 52,1 (CH), 64,2 (CH₂), 127,6 (CH), 129,7 (CH), 133,1 (CH), 135,5 (CH), 135,6 (CH).



(S)-1-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)pent-4-en-2-ol [(S)-160]. À solução do éter de silício (S)-159 (13 g, 42 mmol) em THF anidro (19 mL) e sob atmosfera de N₂ foi

¹⁶⁶ Guivisdalsky, P. N.; Bittman, R. J. Org. Chem. **1989**, 54, 4637-4642.

adicionado Cul (0,634 g, 3,32 mmol; 8 mol%) à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi mantida sob agitação constante por 15 min. Após esse período a reação foi resfriada a – 30 °C e brometo de vinilmagnésio (100 mL, 100 mmol; 1M in THF) foi adicionado por seringa de *pump* (tempo de adição: 1 h). A mistura reacional foi mantida sob agitação por um tempo adicional de 1 h. A reação foi interrompida cuidadosamente pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl gota a gota (100 mL) a – 30 °C, o banho foi removido e a mistura reacional foi mantida sob agitação por um tempo adicional de 20 min. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (2 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), secas sob Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:Et₂O 70:30) para fornecer o álcool (*S*)-**160**¹⁶⁷ (13,4 g, 39,4 mmol; 94%) como um óleo incolor.

Rf = 0,51 (hexanos:Et₂O 70:30). $[\alpha]_D^{20} - 2,4$ (*c* 9,6; CHCl₃); {Lit.¹⁶⁷ $[\alpha]_D^{20} - 2,6$ (*c* 9,17; CHCl₃)}. **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 1,12 (s, 9H), 2,28 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,44 (sl, 1H), 3,59 (dd, *J* = 10,1 e 6,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J* = 10,1 e 3,8 Hz, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 5,04-5,23 (m, 2H), 5,83 (ddt, *J* = 17,1; 10,1 e 7 Hz, 1H), 7,38-7,51 (m, 6H), 7,67-7,77 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 19,2 (C), 26,8 (CH₃), 37,5 (CH₂), 67,3 (CH₂), 71,2 (CH), 117,4 (CH₂), 127,7 (CH), 129,8 (CH), 133,1 (CH), 134,3 (CH), 135,5 (C).



Acrilato de (S)-1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)pent-4-en-2-il [(S)-162]. À solução do álcool (S)-160 (12,97 g, 38,08 mmol) e Et₃N (10,6 mL, 76,2 mmol) em DCM anidro (131 mL) fio adicionado cloreto de acriloíla recém preparado¹⁶⁸ (4,6 mL, 57,1 mmol) gota a gota a 0 °C e sob atmosfera de N₂. Neste momento observou-se a mudança da coloração da mistura reacional de amarelo claro para amarelo escuro. A reação

¹⁶⁷ Huckins, J. R.; De Vicente, J.; Rychnovsky, S. D. Org. Lett. **2007**, *9*, 4757-4760.

¹⁶⁸ Stempel, G. H.; Cross, R. P.; Mariella, R. P. J. Am. Chem. Soc. **1950**, 72, 2299-2300.
foi mantida sob agitação constante por 1 h a 0 °C e, após este período a reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa saturada de NaCl (50 mL) e solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (50 mL). A emulsão resultante foi agitada até separação completa das fases (~ 3 h). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (2 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:Et₂O 70:30) para fornecer o acrilato (*S*)-**162**¹⁶⁹ (12,92 g, 32,74 mmol; 86%) como um óleo amarelo.

R_f: 0,7 (hexanos:Et₂O 70:30). $[\alpha]_D^{20} - 9$ (*c* 1,05; CHCl₃); {Lit.¹⁶⁹ (antípoda) $[\alpha]_D^{26} + 8,3$ (*c* 1; CHCl₃)}. **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 1,08 (s, 9H), 2,31-2,66 (m, 2H), 3,78 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,97-5,29 (m, 3H), 5,68-5,94 (m, 2H), 6,15 (dd, *J* = 17,3 e 10,3 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 17,3 e 1,5 Hz, 1H), 7,30-7,53 (m, 6H), 7,63-7,78 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 19,2 (C), 26,7 (CH₃), 35,0 (CH₂), 64,34 (CH₂), 73,7 (CH), 117,9 (CH₂), 127,7 (CH), 128,7 (CH), 129,7 (CH), 130,5 (CH₂), 133,3 (CH), 135,6 (C), 135,6 (C), 165,6 (C).



(*S*)-6-(((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)metil)-5,6-diidro-2*H*-piran-2-ona [(*S*)-26]. À solução do acrilato (*S*)-162 (4,00 g, 10,1 mmol) em DCM anidro (1 L) sob refluxo foi adicionado catalisador de Grubbs de primeira geração (0,823 g, 1,03 mmol, 10 mol%) em três porções (275 mg, a cada hora) dissolvido em DCM anidro¹⁷⁰ (10 mL). A mistura reacional foi refluxada por 20 h. Após este período o aquecimento foi retirado permitindo que a temperatura atingisse a ambiente e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia

¹⁶⁹ Kamal, A. Balakrishna, M. Reddy, P. V.; Faazil, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2517-2523.

¹⁷⁰ O uso de solvente não anidro e adição do catalizador de Grubbs em uma única porção não alteraram o rendimento reacional.

flash (hexanos:AcOEt 60:40) para fornecer a lactona (*S*)- 26^{169} (3,08 g, 8,40 mmol; 83%) como um óleo marrom.

R_f: 0,38 (hexanos:AcOEt 7:3). $[\alpha]_D^{20} - 48$ (*c* 1,03; CHCl₃); {Lit.¹⁶⁹ (antípoda) $[\alpha]_D^{26} + 47,8$ (*c* 1; CHCl₃)}. **RMN de**¹**H (400 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 1,08 (s, 9H), 2,35-2,71 (m, 2H), 3,86 (d, *J* = 5,1, 2H), 4,53 (dq, *J* = 10,2 e 4,9 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 9,6 e 1,9 Hz, 1H), 6,84-6,97 (m, 1H), 7,36-7,50 (m, 6H), 7,62-7,73 (m, 4H). **RMN de**¹³**C (63 MHz, CDCl₃)** δ ppm: 19,2 (C), 25,9 (CH₂), 26,7 (CH₃), 64,7 (CH₂), 77,5 (CH), 121,1 (CH), 127,7 (CH), 129,9 (CH), 132,7 (C), 132,9 (C), 135,5 (CH), 135,5 (CH) 144,8 (CH), 163,7 (C).



terc-Butil(((2*S*)-6-isopropoxi-3,6-diidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)difenilsilano [(5*S*)-27]. À solução da lactona (*S*)-26 (1,2 g, 3,27 mmol) em DCM anidro (40 mL) e sob atmosfera de N₂ foi adicionada uma solução de DIBAL-H (4 mL, 1,2 M em PhMe) a – 78 °C. A reação foi mantida sob agitação constante por 1 h a – 78 °C e, após este período, a reação foi interrompida pela adição cuidadosa de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (40 mL) e solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (60 mL). A emulsão formada foi agitada vigorosamente até a separação completa das fases (~ 3 h). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi usado na próxima etapa sem purificação prévia.

O lactol bruto obtido na etapa anterior foi solubilizado em PhMe (16 mL). Foram adicionados álcool isopropílico (8,00 mL, 105 mmol) e PPTS (0,025 g, 0,098 mmol, 3 mol%) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação vigorosa por 12 h a temperatura ambiente. A reação foi interrompida pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação vigorosa por um tempo adicional de 30 min. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 40 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 60:40) para fornecer (5*S*)-**27**¹⁷¹ (1,16 g, 2,82 mmol; 86%, 2 etapas) como um óleo marrom claro e como um único isômero. **Rf** = 0,68 (hexanos:AcOEt 6:4). $[\alpha]_D^{20} - 28$ (*c* 0,66; DCM); {Lit.¹⁷¹ (antípoda) $[\alpha]_D^{24} + 28,2$ (*c* 0,68; DCM)}. **RMN de** ¹**H** (**250 MHz**, **CDCI**₃) ō ppm: 1,09 (s, 9H), 1,2 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 2,03 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3,67 (dd, *J* = 10,5 e 4,8 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 10,6 e 6,0 Hz, 1H), 4,05 (sept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 5,10-5,17 (m, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10 e 2,2 Hz, 1H), 6,02 (m, 1H), 7,35-7,50 (m, 6H), 7,73 (dt, *J* = 7,2 e 2,2 Hz, 4H). **RMN de** ¹³**C** (**63 MHz, CDCI**₃) ō ppm: 19,2 (C), 21,8 (CH₃), 23,9 (CH₃), 26,8 (CH₃), 27,0 (CH₂), 66,8 (CH₂), 67,0 (CH), 68,9 (CH), 92,6 (CH), 126,1 (CH), 127,6 (CH), 128,4 (CH), 129,6 (CH), 133,6 (CH), 133,6 (CH), 135,6 (C).



((2*S*)-6-Isopropoxi-3,6-diidro-2*H*-piran-2-iI)metanol [(5*S*)-163]. À solução do diidropirano (5*S*)-27 (1,41 g; 3,43 mmol) em THF anidro (35 mL) a 0 °C e sob atmosfera de N₂ foi adicionado uma solução de TBAF (3,6 mL, 1 M em THF). O banho foi removido e a solução foi mantida sob agitação constante por 3 h. A reação foi interrompida pela adição de água destilada (35 mL) e AcOEt (35 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (5 x 40 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 6:4) para fornecer o álcool (5*S*)-163¹⁷¹ (0,492 g; 2,85 mmol, 83%) como um sólido branco. **Rf** = 0,57 (hexanos:AcOEt 60:40). **PF** = 43-45 °C. $[\alpha]_D^{20}$ - 47 (*c* 1; DCM); {Lit.¹⁷¹ (antípoda) $[\alpha]_D^{24}$ + 40,4 (*c* 0,47; DCM)}. **RMN de ¹H (250 MHz**,

¹⁷¹ Crimmins, M. T.; King, B. W. J. Am. Chem. Soc. **1998**, 120, 9084-9085.

C₆**D**₆**)** δ ppm: 1,05 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,48-1,71 (m, 1H), 1,86-2,07 (m, 1H), 2,88 (sl, 1H), 3,45-3,65 (m, 2H), 3,9 (sept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,94-4,00 (m, 1H), 5,04 (sl, 1H), 5,53-5,83 (m, 2H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, C**₆**D**₆**)** δ ppm: 22,5 (CH₃), 24,4 (CH₃), 26,7 (CH₂), 65,8 (CH₂), 67,5 (CH), 69,8 (CH), 93,7 (CH), 127,2 (CH), 128 (CH).



(2S)-6-Isopropoxi-3,6-diidro-2H-piran-2-carbaldeído [(5S)-20]. À solução do cloreto de oxalila (0,192 mL, 2,23 mmol) em DCM anidro (10 mL) a – 78 °C e sob atmosfera de N₂, foi adicionado DMSO (0,227 mL, 3,12 mmol) gota a gota. Após um tempo de agitação de 15 min, a solução do álcool (5S)-163 (0,240 g, 1,39 mmol) em DCM anidro (4 mL) foi adicionado gota a gota via cânula. A emulsão branca resultante foi mantida sob agitação constante por mais 15 min e então foi adicionado Et₃N (1,0 mL, 6,9 mmol). Após 5 min de agitação o banho foi removido permitindo que a temperatura atingisse a ambiente. A reação foi interrompida pela adição de solução aguosa saturada de NH₄Cl (15 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (20 mL), secas sob Na₂SO₄, filtradas e concentradas cuidadosamente (temperatura do banho: 30 °C, pressão 400-420 mbar) deixando restar aproximadamente 2 mL de éter no balão, para prevenir a perda do aldeído por volatilidade. O aldeído bruto (5S)-**20**¹⁷¹ foi usado diretamente na próxima etapa sem purificação prévia devido a sua instabilidade. Rf = 0,57 (hexanos:AcOEt 70:30).

3.2.2. Síntese do Aldeído (5R)-20



(*R*)-1-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)pent-4-en-2-ol [(*R*)-159]. O éter de silício (*R*)-159 foi preparado a partir do (*S*)-glicidol [(*S*)-156] (3,66 g, 49,5 mmol) por um processo similar ao descrito para seu enantiômero (*S*)-159. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* (gradiente de eluição, 2 a 4% de AcOEt em hexanos) para fornecer o (*R*)-159¹⁷² (13,6 g, 43,5 mmol; 88%) como um óleo incolor. Os dados espectroscópicos foram idênticos aos descritos para o composto (*S*)-159 $[\alpha]_D^{20}$ + 2.5 (*c* 2; CHCl₃); {Lit.¹⁷² $[\alpha]_D^{20}$ + 2,3 (*c* 2; CHCl₃)}.



(*R*)-1-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)pent-4-en-2-ol [(*R*)-160]. O álcool (*R*)-160 foi obtido a partir de (*R*)-159 (13,4 g, 42,9 mmol) em processo similar ao descrito para (*S*)-160. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 75:25) para fornecer (*R*)-160¹⁷² (12,8 g, 37,6 mmol; 87%) como um óleo incolor. Os dados espectroscópicos foram idênticos aos descritos para (*S*)-160. $[\alpha]_D^{20}$ + 3 (*c* 1; CHCl₃); {Lit. ¹⁷² $[\alpha]_D^{23}$ + 2,9 (*c* 1; CHCl₃)}.



Acrilato de (*R*)-1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)pent-4-en-2-il [(*R*)-162]. O acrilato (*R*)-162 foi preparado a partir de (*R*)-160 (12,7 g, 37,3 mmol) usando um processo similar ao reportado para (*S*)-162. O bruto reacional foi purificado por cromatografia

¹⁷² Hansen, T. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 547-550.

flash (hexanos:Et₂O 80:20) para fornecer o (*R*)-**162**¹⁶⁹ (13,9 g, 35,2 mmol; 94%) como um óleo amarelo. Os dados espectroscópicos foram idênticos aos descritos para (*S*)-**162**. $[\alpha]_{D}^{20}$ + 11 (*c* 1; CHCl₃); {Lit.¹⁶⁹ $[\alpha]_{D}^{26}$ + 8,3 (*c* 1; CHCl₃)}.



(*R*)-6-(((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)metil)-5,6-diidro-2*H*-piran-2-ona [(*R*)-26]. A lactona (*R*)-26 foi obtida a partir do acrilato (*R*)-162 (5,0 g, 13 mmol) por um processo similar ao descrito na preparação de (*S*)-26. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 70:30) para fornecer (*R*)-26^{169,171} (3,81 g, 10,4 mmol; 82%) como um óleo marrom. Os dados espectroscópicos foram idênticos aos descritos para (*S*)-26. [α]_D²⁰ + 41 (*c* 1; CHCl₃). Lit.¹⁶⁹ [α]_D²⁶ + 47,8 (*c* 1; CHCl₃); {Lit.¹⁷¹ [α]_D²³ + 34,2 (*c* 1,5; CHCl₃)}.



terc-Butil(((2*R*)-6-isopropoxi-3,6-diidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)difenilsilano [(5*R*)-27]. O composto (5*R*)-27 foi preparado a partir do (*R*)-26 (3,0 g, 8,4 mmol) como descrito para (5*S*)-27. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 60:40) fornecendo (5*R*)-27¹⁷¹ (3,05 g, 7,42 mmol, 88%, 2 etapas) como um óleo marrom claro e como um único isômero. Os dados espectroscópicos foram idênticos aos reportados para (5*S*)-27. $[\alpha]_D^{20}$ + 30 (*c* 0,65; DCM); {Lit.¹⁷¹ $[\alpha]_D^{24}$ + 28,2 (*c* 0,68; DCM)}.



((2*R*)-6-Isopropoxi-3,6-diidro-2*H*-piran-2-il)metanol [(5*R*)-163]. O álcool (5*R*)-163 foi sintetizado a partir do composto (5*R*)-27 (3,05 g; 7,31 mmol) por um processo similar ao descrito anteriormente para (5*S*)-163. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 60:40) para fornecer (5*R*)-163¹⁷¹ (1,14 g; 6,62 mmol, 90%) como um sólido branco. Os dados espectroscópicos foram idênticos aos reportados para (5*S*)-163. PF = 42-44 °C; (Lit.¹⁷³ 39-41 °C). $[\alpha]_D^{20}$ + 46 (*c* 1; DCM), {Lit.¹⁷¹ $[\alpha]_D^{24}$ + 40,4 (*c* 0,47; DCM)}.



(2*R*)-6-lsopropoxi-3,6-diidro-2*H*-piran-2-carbaldeído [(5*R*)-20]. O aldeído (5*R*)-20 foi preparado a partir do álcool (5*R*)-163 (0,205 g, 1,19 mmol) utilizando procedimento experimental similar ao descrito para a obtenção de (5*S*)-20. O produto foi utilizado diretamente na próxima etapa sem purificação devido a sua instabilidade.

¹⁷³ Dias, L. C.; Meira, P. R. R. J. Org. Chem. **2005**, 70, 4762-4773.



3.2.3. Síntese do Sal de Tri-*n*-butilfosfônio 171

(*E*)-6-Hidroxiex-2-enoato de etila (165). À solução do 1,4-butanodiol 157 (3,10 g, 34,3 mmol) em DCM (1,2 L) foi adicionado (etoxicarbonilmetileno)trifenilfosforana (14,3 g, 41,2 mmol) e MnO₂ (10,0 g, 115 mmol) e a mistura foi mantida sob agitação constante a temperatura ambiente. Após 24 e 48 h, respectivamente, foram adicionadas outras duas porções de dióxido de manganês (2 x 10,0 g, 2 x 115 mmol). A mistura reacional foi agitada por um tempo adicional de 5 dias e, após, foi filtrada sob Celite® usando DCM para lavagem. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi tratado com éter para precipitação do óxido de trifenilfosfina. Após filtração e remoção do solvente, o bruto reacional foi purificado sob cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 1:1), para fornecer o isômero *E* 165¹⁷⁴ (4,595 g, 25,92 mmol, 75%) como produto majoritário, juntamente com o isômero *Z* 166¹⁷⁴ (622 mg, 3,93 mmol, 11%) e o diéster 164 (316 mg, 1,40 mmol; 4%) como subprodutos. Todos os compostos foram obtidos como óleos incolores.

Isômero *E* (165): Rf = 0,42 (hexanos:AcOEt 1:1). **IV (ATR)** v_{max}/cm^{-1} : 3392, 2940, 1717, 1653, 1270, 1197, 1040, 980. RMN de ¹H (250 MHz, CDCI₃) δ ppm: 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,57-1,68 (m, 2H), 2,21 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,82 (sl, 1H), 3,55 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,75 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,89 (dt, *J* = 15,6 e 7,1 Hz, 1H). RMN de ¹³C (63 MHz, CDCI₃) δ ppm: 14,0 (CH₃), 28,3 (CH₂), 30,6 (CH₂), 60,0 (CH₂), 61,3 (CH₂), 121,3 (=CH), 148,6 (=CH), 166,6 (CO).

Isômero Z (166): *Z*:*E* 12:1. **Rf** = 0,48 (hexanos:AcOEt 1:1). **IV (ATR)** v_{max}/cm⁻¹: 3419, 2938, 1717, 1652, 1272, 1193, 1137. **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,66-1,76 (m, 2H), 2,42 (sl, 1H), 2,67-2,76 (m, 2H), 3,60 (t,

¹⁷⁴ Phillips, D. J.; Pillinger, K. S.; Li, W.; Taylor, A. E.; Graham, A. E. *Chem. Comm.* **2006**, 2280-2282.

J = 6,0 Hz, 2H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 5,83 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,21 (dt, J = 11,5 e 8,2 Hz, 1H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 14,2 (CH₃), 24,9 (CH₂), 31,0 (CH₂), 60,2 (CH₂), 61,0 (CH₂), 120,8 (=CH), 149,1 (=CH), 167,0 (CO).

Diéster (164): Os dados espectroscópicos referentes ao composto 18 serão mostrados à frente.



(2E,6E)-Octa-2,6-dienedioato de dietila (164). À mistura de 165 (2,35 g, 14,9 mmol) e PCC (6,5 g, 30,1 mmol, masserado com 2 equiv. em massa de sílica, 12,9 g) em DCM (0,6 L) foi mantida sob agitação constante por 5 h. Após este período foi adicionado imidazol (2,02 g, 29,7 mmol) e a mistura reacional foi agitada por um de 1 h. foi adicionado trifenilfosforano tempo adicional Então de etoxicarbonilmetileno (12,4 g, 35,6 mmol), e a mistura reacional foi mantida sob agitação constante por mais 24 h. A mistura foi filtrada sob Celite® usando DCM para lavagem. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi tratado com Et₂O para promover a precipitação do óxido de trifenilfosfina. Após filtração, o solvente foi evaporado e o bruto reacional foi purificado por cromatografia flash (hexanos:AcOEt 8:2) para fornecer o diéster E:E 164¹⁷⁴ (2,598 g, 11,48 mmol, 77%) e o isômero $Z:E^{174}$ (228 mg, 1,00 mmol; 7%) como óleos incolores.

Diéster *E:E* **164**: **Rf** = 0,47 (hexanos:AcOEt 8:2). **IV (ATR)** v_{max}/cm^{-1} : 2982, 1717, 1654, 1266, 1202, 1180, 1152, 1141, 668. **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H), 2,32-2,35 (m, 4H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 5,81 (d, *J* = 15,6 Hz, 2H), 6,89 (dt, *J* = 15,6 e 6,3 Hz, 2H). **RMN de** ¹³**C** (63 MHz, CDCI₃) δ ppm: 14,1 (2 CH₃), 30,3 (2 CH₂), 60,2 (2 CH₂), 122,3 (2 =CH), 146,7 (2 =CH), 166,2 (2 CO). **Diéster** *E:Z*: **Rf** = 0,56 (hexanos:AcOEt 8:2). **IV (ATR)** v_{max}/cm^{-1} : 2982, 2937, 2904, 1717, 1654, 1266, 1181, 1037. **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 1,20-1,26 (m, 6H), 2,26-2,35 (m, 2H), 2,73-2,82 (m, 2H), 4,08-4,17 (m, 4H), 5,73-5,83 (m, 2H), 6,13 (dt, *J* = 11,5 e 7,4 Hz, 1H), 6,91 (dt, *J* = 15,6 e 6,8 Hz, 2H).

189



(2*E*,6*E*)-Octa-2,6-dieno-1,8-diol (167). À solução de 164 (2,598 g, 11,48 mmol) em DCM anidro (50 mL) foi adicionada lentamente uma solução de DIBAL-H (9 mL, 50,5 mmol) em DCM (15 mL) via cânula, a – 78 °C e sob atmosfera de N₂. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante a – 78 °C por 2 h. A reação foi interrompida pela adição de Et₂O (150 mL) e solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (50 mL), e mantida sob agitação vigorosa por 1 h. Após a separação das fases, a fase aquosa foi extraída com Et₂O (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt) para fornecer o diol desejado 167¹⁷⁵ (1,539 g, 10,82 mmol, 94%) como um óleo amarelo claro.

Rf = 0,51 (AcOEt). **IV (ATR)** v_{max}/cm⁻¹: 3323, 2920, 2843, 1435, 1189, 978, 967. **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 1,13 (sl, 4H), 2,24 (sl, 2H), 4,04 (d, *J* = 3,7 Hz, 4H), 5,54-5,69 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 31,5 (2 CH₂), 63,4 (2 CH₂), 129,6 (2 =CH), 132,0 (2 =CH).



(2*E*,6*E*)-8-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)octa-2,6-dien-1-ol (168). À solução de 167 (1,27 g, 8,93 mmol) em DMF anidro (18 mL) foi adicionado TBS-CI (897 mg, 5,95 mmol) e imidazol (608 mg, 8,93 mmol). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 24 h e a reação foi interrompida pela adição de água

¹⁷⁵ Fox, R. J.; Lalic, G.; Bergman, R. G. J. Am. Chem. Soc. **2007**, 129, 14144-14145.

destilada (50 mL). Após extração da fase aquosa com AcOEt (3 x 100 mL), as fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (gradiente de eluição, 10 a 100% de AcOEt em hexanos) fornecendo o produto mono-protegido **168**¹⁷⁵ (894 mg, 3,49 mmol, 59%) e o produto bis-protegido **169**¹⁷⁵ (251 mg, 0,677 mmol, 11%) como subproduto, e recuperação de **167** (532 mg, 3,74 mmol, 42%).

Composto 168: **Rf =** 0,85 (hexanos:AcOEt 1:1). **IV (ATR)** v_{max}/cm⁻¹: 3334, 2951, 2929, 2857, 1254, 968, 835, 777. **RMN de** ¹**H** (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,06 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 2,13 (sl, 4H), 4,08 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,11 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 5,49-5,73 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C** (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: – 5,1 (2 CH₃), 18,4 (C), 26,0 (3 CH₃), 31,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 63,7 (CH₂), 63,9 (CH₂), 129,4 (=CH), 129,8 (=CH), 130,3 (=CH), 132,5 (=CH).

Composto 169: **Rf** = 1,0 (hexanos:AcOEt 1:1). **IV (ATR)** v_{max}/cm⁻¹: 2955, 2929, 2857, 1254, 1197, 835, 775. **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 0,06 (s, 12H), 0,90 (s, 18H), 2,11 (sl, 4H), 4,11 (d, *J* = 4,5 Hz, 4H), 5,48-5,68 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCI₃)** δ ppm: – 5,1 (4 CH₃), 18,4 (2 C), 26,0 (6 CH₃), 31,8 (2 CH₂), 64,0 (2 CH₂), 129,6 (2 =CH), 130,5 (2 =CH).



(((2*E*,6*E*)-8-Bromoocta-2,6-dien-1-il)oxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (**170**). À solução de **168** (611 mg, 2,38 mmol) em MeCN anidra (14 mL) foi adicionada trifenilfosfina (1,25 mg, 4,77 mmol), 2,6-lutidina (0,55 mL, 4,75 mmol) e tetrabromometano (1,58 g, 4,76 mmol), respectivamente, a 0 °C. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 10 min. A reação foi interrompida pela adição de água destilada (50 mL) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com Et₂O (2 x 100 e 1 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 95:05) para fornecer **170** (744 mg, 2,3 mmol, 98%) como um óleo incolor. **Rf** = 0,64 (hexanos:AcOEt 95:05). **IV (ATR)** v_{max}/cm⁻¹: 2928, 2856, 1472, 1254, 966, 835, 775. **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 0,06 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 2,14 (sl, 4H), 3,93 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 5,49-5,73 (m, 4H). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ ppm: – 5,1 (2 CH₃), 18,4 (C), 26,0 (3 CH₃), 31,4 (CH₂), 31,6 (CH₂), 33,3 (CH₂), 63,8 (CH₂), 126,8 (=CH), 129,7 (=CH), 130,3 (=CH), 135,6 (=CH). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M +Na]⁺ calcd para C₁₄H₂₇BrNaOSi 341,09067; encontrado 341,09049.



Brometo de tributil((2*E*,6*E*)-8-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)octa-2,6-dien-1il)fosfônio (171). À solução de 170 (664 mg, 2,08 mmol) em MeCN anidra (9,5 mL) foi adicionada tri-*n*-butilfosfina (0,77 mL, 3,1 mmol) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 12 h. Após esse períodoo excesso de solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi mantido em bomba de alto vácuo (0,2 mmHg) por 8 h. O sal de tri-*n*-butilfosfônio 171 foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

3.2.4. Síntese das Sulfonas (1S,2S)-173, (1R,2R)-173 e (±)-173



2-((((1*S***,2***S***)-2-Metilciclopropil)metil)sulfonil)benzo[***d***]-tiazola [(1***S***,2***S***)-173]. À mistura de DME (2 mL, 19 mmol) e DCM anidros (18 mL) foi adicionado uma solução de dietilzinco (1 M em hexanos, 19 mL) a - 10 °C e sob atmosfera de N₂. Diiodometano (3 mL, 37 mmol) foi adicionado gota a gota e a solução foi agitada a**

– 10 °C por 20 min. A solução recém preparada do complexo $Zn(CH_2I)_2$ ·DME foi adicionada via cânula sob a solução do álcool (*E*)-crotílico **158** (540 mg, 7,50 mmol) e do ligante quiral (4*R*,5*R*)-2-Butil-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametil-1,3,2-dioxaborolana-4,5-dicarboxamida [(4*R*,5*R*)-**155**] (2,2 g, 8,1 mmol) em DCM (37 mL) a – 10 °C e a mistura reacional foi mantida sob agitação constante a 0 °C por 4 h. A reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa saturada de NH₄Cl (50 mL) e após, a mistura foi extraída com Et₂O (4 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram agitadas com NaOH 2 M (100 mL) durante a noite. Após separação das fases, a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (50 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida (450 mbar). O bruto reacional (1*S*,2*S*)-**154** foi obtido como um óleo amarelo claro sendo utilizado na próxima etapa sem purificação para evitar perdas devido a sua volatilidade. O excesso enantiomérico (86% *ee*) foi determinado após análise do correspondente éster de Mosher por RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃).

À solução do (1S,2S)-**154** em THF (15 mL) foi sucessivamente adicionado 2mercaptobenzotiazola (1,0 g, 6,0 mmol), trifenilfosfina (1,57 g, 5,97 mmol) e DIAD (1,3 mL, 6,6 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 h e o excesso de solvente foi removido sob pressão reduzida. Foi adicionado Et₂O e o precipitado foi removido por filtração. Após a evaporação do solvente, o produto bruto foi parcialmente purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 95:05) para fornecer (1*S*,2*S*)-**172** (1,033 g) como um óleo amarelo claro. Este intermediário não foi caracterizado pois ainda apresentava impurezas.

À solução do (1S,2S)-**172** (1,033 g) em EtOH (40 mL) foi adicionado uma solução de molibdato de amônio tetra-hidratado (540 mg, 0,437 mmol) em H₂O₂ 30% v/v (2 mL) a 0°C. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 18 h e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água destilada (50 mL) e extraído com DCM (5 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secas com MgSO₄, evaporado e purificado por coluna cromatográfica de sílcia *flash* (hexanos:AcOEt

193

8:2) para fornecer (1*S*,2*S*)-**173**¹⁷⁶ (890 mg, 3,33 mmol, 39% para 3 etapas) como um sólido branco. **Rf** = 0,45 (hexanos:AcOEt 80:20). *re* = 94:06 (determinado por HPLC); condições: Chiralpak® IA (tamanho da partícula: 5 µm; dimensões: 4,6 mm¢ x 250 mm); fase móvel: 98% hexanos:2% *i*-PrOH; fluxo:1 mL/min. **PF** = 77-80 °C. (Lit.¹⁷⁶ 94-96 °C). $[\alpha]_D^{20}$ + 8 (*c* 1,13; CHCl₃); {Lit.¹⁷⁶ $[\alpha]_D^{20}$ + 7 (*c* 1,14; CHCl₃)}. **IV (ATR)** v_{max}/cm⁻¹: 2928, 2856, 1472, 1329, 1312, 1143, 769. **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** õ ppm: 0,35-0,44 (m, 2H), 0,59-0,66 (m, 1H), 0,81-0,88 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 3,42 (dd, *J* = 14,6 e 7,6 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 14,6 e 7,0 Hz, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** õ ppm: 12,2 (CH), 12,7 (CH₂), 13,1 (CH), 18,1 (CH₃), 59,7 (CH₂), 122,3 (CH), 125,4 (CH), 127,6 (CH), 127,9 (CH), 136,9 (C), 152,8 (C), 166,2 (C).

2-((((1*R*,2*R*)-2-Metilciclopropil)metil)sulfonil)benzo[*d*]-tiazola [(1*R*,2*R*)-173]. A sulfona (1*R*,2*R*)-173 foi preparada a partir do álcool (*E*)-crotílico 158 em 31% de rendimento global e razão enantiomérica de 93:07, aplicando metodologia experimental similar a descrita para (1*S*,2*S*)-173, mas usando (4*S*,5*S*)-2-Butil-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametil-1,3,2-dioxaborolana-4,5-dicarboxamida [(4*S*,5*S*)-155]. Os dados espectroscópicos do (1*R*,2*R*)-173 são idênticos aos reportados para o (1*S*,2*S*)-173 no experimental acima e por Charette e colaboradores.¹⁷⁶ PF = 79-82 °C. $[\alpha]_D^{20} - 8$ (*c* 1,11; CHCl₃); {Lit.¹⁷⁶ $[\alpha]_D^{20}$ (antípoda) + 7 (*c* 1,14; CHCl₃)}.

2-((((trans)-2-Metilciclopropil)metil)sulfonil)benzo[d]-tiazola [(±)-173]. A sulfona racêmica (±)-173 foi preparada a partir do álcool álcool (*E*)-crotílico 158 em 83% de rendimento global usando um processo similar ao descrito para (1*S*,2*S*)-173, explorando a ciclopropanação de Simmons-Smith. Os dados espectroscópicos da sulfona (±)-173 foram idênticos aos descritos para os isômeros (1*S*,2*S*)-173 e (1*R*,2*R*)-173. PF = 84-86 °C.

¹⁷⁶ Charette, A. B.; Lebel, H. J. Am. Chem. Soc. **1996**, *118*, 10327–10328.

3.2.5. Síntese do Aldeído (5S)-175



terc-Butil(((2E,6E,8E)-9-((2S)-6-isopropoxi-3,6-diidro-2H-piran-2-il)nona-2,6,8trien-1-il)oxi)dimetilsilano [(5S)-174]. Á solução do aldeído recém-preparado (5S)-20 (236 mg, 1,39 mmol) e do sal tri-*n*-butilfosfônio 171 (2,08 mmol) em PhMe anidro (25 mL) foi adicionado gota a gota uma solução de hexametildisilazida de sódio (2,8 mL, 2,8 mmol, 1 M em THF) a – 78 °C e sob atmosfera de N₂. A mistura foi aquecida lentamente e mantida sob agitação por 6 h. A reação foi interrompida pela adição de água (50 mL) e extraída com AcOEt (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado em cromatografia flash (hexanos:AcOEt 95:05) para fornecer (5S)-174 (383 mg, 0,975 mmol, 70% a partir de (5S)-20) como um óleo amarelo claro e mistura dos diastereoisômeros E:Z 6:1 na ligação dupla C-6/C-7. Rf = 0,50 (hexanos:AcOEt 95:5). IV (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2958, 2926, 2895, 2851, 1254, 1125, 1099, 1028, 988, 836, 776. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCI₃)** δ ppm: (isômero majoritário) 0,06 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0,90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,60 (d, J = 5,0 Hz, 3H, H-1'), 1,22 (d, J = 5,0 Hz, 3H, H-3'), 1,97-2,26 (m, 6H, H-4, H-10 e H-11), 4,00 (sept, J = 5,0 Hz, 1H, H-2'), 4,11 (d, J = 4,7 Hz, 2H, H-14), 4,42-4,46 (m, 1H, H-5), 5,10 (sl, 1H, H-1), 5,52-5,72 (m, 5H, H-13, H-6, H-12, H-9 e H-2), 5,97-6,08 (m, 2H, H-3 e H-8), 6,22 (dd, J = 15,3 e 10,5 Hz, 1H, H-7). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ ppm: (isômero majoritário) - 5,1 (2 CH₃, Si(CH₃)₂), 18,4 (C, Si-C), 22,0 (CH₃, C-1'), 23,8 (CH₃, C-3'), 26,0 (3 CH₃, C(CH₃)₃), 30,7 (CH₂, C-4), 31,8 (CH₂, C-11), 32,2 (CH₂, C-10), 63,9 (CH₂, C-14), 66,4 (CH, C-5), 69,4 (CH, C-2'), 93,1 (CH, C-1), 126,1 (CH, C-2), 128,4 (CH, C-3), 129,7 (CH, C-13), 130,0 (CH, C-8), 130,2 (CH, C-12*), 130,8 (CH, C-6*), 131,1 (CH, C-7), 134,5 (CH, C-9); *indica gue as atribuições podem estar invertidas. **HRMS (ESI-TOF)** m/z: $[M - OCH(CH_3)_2]^+$ calcd para C₂₀H₃₃O₂Si 333,22443; encontrado 333,22458.



(2E,6E,8E)-9-((2S)-6-isopropoxi-3,6-diidro-2H-piran-2-il)nona-2,6,8-trienal [(5S)-175]. Á solução do (5S)-174 (0,375 g, 0,95 mmol) em THF anidro (48 mL) foi adicionado uma solução de TBAF (1 mL, 1 mmol, 1 M em THF) a 0 °C e sob atmosfera de N₂. A solução amarela resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e mantida sob agitação por 2 h. A reação foi interrompida pela adição de água destilada (30 mL) e AcOEt (60 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (4 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

Å solução do álcool em DCM anidro (95 mL) foi adicionado dióxido de manganês (5 g, 57,3 mmol, ≥ 85% ativado, Sigma-Aldrich) em 3 porções (1 a cada 24 h). A reação foi mantida sob agitação constante por um período adicional de 24 h. A mistura reacional foi filtrada diretamente sob uma camada de sílica gel, eluída com uma mistura de hexanos:AcOEt 1:1 e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 60:40) para fornecer (5*S*)-**175** (227 mg, 0,821 mmol, 86%, 2 etapas) como um óleo amarelo claro e uma mistura 6:1 dos isômeros *E*:*Z* na ligação dupla C-6/C-7. **Rf** = 0,54 (hexanos:AcOEt 1:1). **IV (ATR)** v_{max}/cm⁻¹: 2959, 2922, 2850, 1691, 1124, 1099, 1026, 993, 668, 651. **RMN de** ¹**H** (**500 MHz, CDCI₃) \delta ppm: (isômero majoritário) 1,19 (d,** *J* **= 6,1 Hz, 3H, H-1'), 1,25 (d,** *J* **= 6,1 Hz, 3H, H-3'), 2,01-2,14 (m, 2H, H-4), 2,32-2,36 (m, 2H, H-10), 2,45-2,49 (m, 2H, H-11), 4,02 (sept,** *J* **= 6,1 Hz, 1H, H-2'), 4,46-4,49 (m, 1H, H-5), 5,13 (s,br, 1H, H-1), 5,66-5,79 (m, 3H, H-6, H-9 e H-2), 6,00-6,03 (m, 1H, H-3), 6,09-6,17 (m, 2H, H-8 e H-13), 6,25 (dd,** *J* **= 15,4 e 10,5 Hz, 1H, H-7), 6,85 (dd,** *J* **= 15,6 e 6,7 Hz, 1H, H-12), 9,52 (d,** *J* **= 7,9 Hz, 1H, H-14). RMN de** ¹³**C (125 MHz**,

CDCI₃) δ ppm: (isômero majoritário) 22,0 (CH₃, C-1'), 23,8 (CH₃, C-3'), 30,6 (CH₂, C-4), 30,7 (CH₂, C-10), 32,2 (CH₂, C-11), 66,2 (CH₂, C-5), 69,5 (CH, C-2'), 93,1 (CH, C-1), 126,1 (CH, C-2), 128,3 (CH, C-3), 130,5 (CH, C-7), 131,1 (CH, C-8), 131,9 (CH, C-9*), 132,5 (CH, C-6*), 133,3 (CH, C-13), 157,4 (CH, C-12), 193,9 (CHO, C-14); *indica que as atribuições podem estar invertidas. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M + Na]⁺ calcd para C₁₇H₂₄O₃ 299,1623; encontrado 299,1637.



3.2.6. Síntese do Isômero (5S,16S,18S)-147

(2S)-6-Isopropoxi-2-((1E,3E,7E,9E)-10-((1S,2S)-2-metilciclopropil)deca-1,3,7,9tetraen-1-il)-3,6-diidro-2*H*-pirano [(5S,16S,18S)-176] (Olefinação de Julia utilizando THF). Á solução do aldeído (5S)-175 (16 mg, 0,058 mmol) e da sulfona (1S,2S)-173 (23 mg, 0,086 mmol) em THF anidro (2,5 mL) foi adicionada gota a gota uma solução de NHMDS (120 μ L, 0,12 mmol, 1 M em THF) a – 78 °C e sob atmosfera de N₂. A mistura resultante amarela clara foi mantida sob agitação constante por 10 min a – 78 °C e a reação foi interrompida pela adição de água destilada (6 mL). A mistura foi extraída com AcOEt (30 + 10 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), seca sob MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado em coluna de sílica *flash* (hexanos:AcOEt 95:5) para fornecer (5S,16S,18S)-**176** como mistura dos isômeros *E*:*Z* 1,7:1 na ligação dupla C-14/C-15 (12,4 mg, 0,0377 mmol, 65%), contaminado com pequenas quantidades do isômero com configuração relativa *Z* na ligação dupla C-6/C-7 como um óleo amarelo claro. **Rf** = 0,67 (hexanos:AcOEt

90:10). IV (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2969, 2925, 1654, 1447, 1380, 1316, 1181, 1099, 1027, 985, 718. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm: (isômero majoritário) 0,47-0,50 (m, 1 H), 0,53-0,57 (m, 1H), 0,72-0,79 (m, 1H), 1,04-1,10 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 2,03-2,25 (m, 6H), 4,01 (sept, J = 6,2 Hz, 1H), 4,42-4,47 (m, 1H), 5,10 (sl, 1H), 5,15 (dd, J = 14,8 e 8,9 Hz, 1H), 5,48-5,56 (m, 1H), 5,62 (d, J = 15,3 e 6,1 Hz, 1H), 5,68-5,76 (m, 2H), 5,94-6,09 (m, 4H); 6,22 (dd, J = 15,3 e 10,2 Hz, 1H); (segundo isômero majoritário) 0,53-0,57 (m, 2H), 0,72-0,79 (m, 1H), 1,04-1,10 (m, 1H), 1,09 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 2,03-2,25 (m, 6H), 4,01 (sept, J = 6,2 Hz, 1H), 4,42-4,47 (m, 1H), 4,72 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 5,10 (sl, 1H), 5,48-5,56 (m, 1H), 5,68-5,76 (m, 2H), 5,87 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 5,94-6,09 (m, 4H); 6,47 (dd, J = 14,8 e 11,2 Hz, 1H). RMN de ¹³C (63 MHz, CDCI₃) δ ppm: (isômero majoritário) 15,6 (2 C), 18,5, 22,0, 22,9, 23,9, 30,7, 32,3, 32,6, 66,4, 69,4, 93,1, 126,1, 127,5, 128,5, 130,0, 130,1, 130,7, 130,9, 131,2, 134,6, 136,1; (segundo isômero majoritário) 15,8, 16,0, 18,5, 19,3, 21,9, 23,9, 30,8, 32,2, 32,7, 62,7, 69,3, 92,8, 126,3, 126,5, 128,6, 130,0, 130,9, 131,2, 132,8, 134,2, 134,6, 136,2. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ calcd para C₂₂H₃₂NaO₂ 351,2300; encontrado 351,2288.



(*S*)-6-((1*E*,3*E*,7*E*,9*E*)-10-((1*S*,2*S*)-2-Metilciclopropil)deca-1,3,7,9-tetraen-1-il)-5,6diidro-2*H*-piran-2-ona [(5*S*,16*S*,18*S*)-147]. À mistura do PCC (323 mg, 1,50 mmol) e CaCO₃ (600 mg, 6 mmol) em DCM anidro (6 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 30 min. Então uma solução do (5*S*,16*S*,18*S*)-176 (100 mg, 0,304 mmol) em DCM (13 mL) foi adicionado por cânula e a mistura reacional foi adicionado a temperatura ambiente por 1 h. Após a filtração em sílica gel e evaporação do solvente sob pressão reduzida, o bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* (gradiente de eluição: 20 a 30% de AcOEt em hexanos) para fornecer uma mistura dos isômeros *E*:*Z* 1,7:1 na ligação dupla C-14/C-15 (19 mg, 0,067 mmol, 22%), contaminado com traços do isômero com configuração relativa Z na ligação dupla C-6/C-7 como um óleo incolor. A mistura dos isômeros foi separada por HPLC semi-preparativo utilizando coluna SunFire[™] Prep C₁₈ OBD[™] (tamanho da partícula: 5 µm; dimensões: 19 mmx100 mm; fase móvel: 60% MeCN/40% H₂O; fluxo: 17 mL/min) para fornecer o isômero (5S,16S,18S)-147 (6,7 mg, $t_{\rm R}$ 18,4 min) como um óleo incolor. **Rf** = 0,41 (hexanos:AcOEt 70:30). $[\alpha]_{\rm D}^{20}$ – 10 (c 0,1; CHCl₃). **IV (ATR)** v_{max}/cm⁻¹: 2995, 2918, 1720, 1658, 1381, 1244, 986, 816. **RMN de** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,47-0,51 (m, 1H, H-17), 0,54-0,58 (m, 1H, H-17'), 0,73-0,80 (m, 1H, H-18), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H, H-19), 1,05-1,10 (m, 1H, H-16), 2,14-2,18 (m, 4H, H-10 e H-11), 2,43-2,45 (m, 2H, H-4), 4,92-4,96 (m, 1H, H-5), 5,15 (dd, J = 14,7 e 9,0 Hz, 1H, H-15), 5,50 (dt, J = 14,1 e 6,6 Hz, 1H, H-12), 5.64 (dd, J = 15.3 e 6.6 Hz, 1H, H-6), 5.77 (dt, J = 15.2 e 6.6 Hz, 1H, H-9), 5.94-6.06 (m, 4H, H-2, H-7, H-13 e H-14), 6,30 (dd, J = 15,3 e 10,4 Hz, 1H, H-7), 6,30 (m, 1H, H-3). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ ppm: 15,7 (CH₂, C-17; CH, C-18), 18,5 (CH₃, C-19), 22,8 (CH, C-16), 29,8 (CH₂, C-4), 32,1 (CH₂, C-11), 32,6 (CH₂, C-10), 77,9 (CH, C-5), 121,6 (CH, C-2), 126,7 (CH, C-6), 127,4 (CH, C-14), 129,1 (CH, C-8), 129,9 (CH, C-12), 130,8 (CH, C-13), 133,7 (CH, C-7), 136,3 (CH, C-15), 136,8 (CH, C-9), 144,6 (CH, C-3), 164,0 (CO, C-1). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M + Na]⁺ calcd para C₁₉H₂₄NaO₂ 307,1674; encontrado 307,1663.



3.2.7. Síntese do Isômero (5S,16R,18R)-147

(2S)-6-Isopropoxi-2-((1E,3E,7E,9E)-10-((1R,2R)-2-metilciclopropil)deca-1,3,7,9tetraen-1-il)-3,6-diidro-2H-pirano [(5S,16R,18R)-176] (Olefinação de Julia com DME). À solução do aldeído (5S)-175 (103 mg, 0,373 mmol) e sulfona (1R,2R)-173 (150 mg, 0,561 mmol) em DME anidro (17 mL) foi adicionado uma solução de hexametildisilazida de sódio (0,78 mL, 0,78 mmol, 1 M em THF) gota a gota à - 78 °C e sob atmosfera de N₂. A mistura reacional amarela clara resultante foi agitada por 10 min a – 78 °C e a reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa saturada de NaCI (50 mL). A mistura foi extraída com AcOEt (3 x 50 mL) e a fase orgânica foi seca sob MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por coluna cromatografia de sílica flash (hexanos:AcOEt 95:05) para fornecer (5S,16R,18R)-176 como uma mistura dos isômeros E:Z 2,7:1 na ligação dupla C-14/C-15 (116 mg, 0,353 mmol, 95%), contaminado com pequenas guantidades do isômero com configuração relativa Z na ligação dupla C-6/C-7 como um óleo amarelo claro. Rf: 0,67 (hexanos:AcOEt 90:10). Os dados de RMN e IV do composto (5S,16R,18R)-176 são idênticos aos descritos para (5S,16S,18S)-176, a despeito da relação diastereoisômérica entre eles. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + K]⁺ calcd para C₂₂H₃₂KO₂ 367,2039; encontrado 367,2030.



(S)-6-((1E,3E,7E,9E)-10-((1R,2R)-2-Metilciclopropil)deca-1,3,7,9-tetraen-1-il)-5,6-diidro-2H-piran-2-ona [(5S,16R,18R)-147]. À mistura de PCC (361 mg, 1,67 mmol) e CaCO₃ (670 mg, 6,70 mmol) em DCM anidro (7 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 2 h. Então a solução do (5S,16R,18R)-176 (111 mg, 0,338 mmol) em DCM (12 mL) foi adicionado por cânula e a mistura reacional foi mantida sob agitação constante por 2 h. Após filtração em sílica gel e evaporação do solvente sob pressão reduzida, o bruto reacional foi purificado por cromatografia flash (gradiente de eluição: 20 a 30% de AcOEt em hexanos) para fornecer uma mistura dos isômeros E:Z 2,7:1 na ligação dupla C-14/C-15 (28 mg, 0,098 mmol, 29%), contaminado com traços do isômero com configuração relativa Z na ligação dupla C-6/C-7 como um óleo incolor. A mistura foi separada por HPLC semipreparativo usando coluna SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM (tamanho da partícula: 5 μ m; dimensões: 19 mmx100 mm; fase móvel: 60% MeCN/40% H₂O; fluxo: 17 mL/min) para fornecer o isômero majoritário que contêm todas as ligações duplas exocíclicas com configuração relativa E (5S,16R,18R)-147 (12,9 mg, t_R 18,4 min) como um óleo incolor. **Rf** = 0,41 (hexanos:AcOEt 70:30). $[\alpha]_{D}^{20}$ – 100 (*c* 0,1; CHCl₃). Os dados de RMN e IV do composto (5S,16R,18R)-147 são idênticos aos descritos para (5S,16S,18S)-147 a despeito da relação diastereoisomérica entre eles. HRMS (ESI-**TOF)** m/z: $[M + H]^+$ calcd para C₁₉H₂₅O₂ 285,1855; encontrado 285,1866.

3.2.8. Síntese do Aldeído (5*R*)-175



terc-Butil(((2*E*,6*E*,8*E*)-9-((2*R*)-6-isopropoxi-3,6-diidro-2*H*-piran-2-il)nona-2,6,8trien-1-il)oxi)dimetilsilano [(5*R*)-174]. O composto (5*R*)-174 foi obtido a partir do aldeído recém preparado (5*R*)-20 (202 mg, 1,19 mmol) e o sal tri-*n*-butilfosfônio 171 (2,08 mmol) seguindo o processo experimental descrito na preparação de (5*S*)-174. O brutor reacional foi purificado por cromatografia *flash* (gradiente de eluição, 0 a 10% de AcOEt em hexanos) para fornecer (5*R*)-174 (368 mg, 0,937 mmol, 79% a partir de (5*R*)-20) como um óleo amarelo claro e mistura dos isômeros *E*:*Z* 5:1 na ligação dupla C-6/C-7. **Rf** = 0,50 (hexanos:AcOEt 95:05). Os dados de RMN e IV do composto (5*R*)-174 são idênticos aos descritos para seu enantiômero (5*S*)-174. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M + Na]⁺ calcd para C₂₃H₄₀NaO₃Si 415,2644; encontrado 415,2633.



(2*E*,6*E*,8*E*)-9-((2*R*)-6-isopropoxi-3,6-diidro-2*H*-piran-2-il)nona-2,6,8-trienal [(5*R*)-175]. O aldeído (5*R*)-175 foi obtido a partir de (5*R*)-174 (0,699 g, 1,78 mmol) utilizando o processo experimental descrito para (5*S*)-175 com pequenas modificações na etapa de oxidação com MnO₂ no qual o tempo foi reduzido de 96 h para 72 h pela utilização de um outro lote de MnO₂ (6,19 g, 71,2 mmol, \ge 90% ativado, Fluka Analytical). O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 6:4) para fornecer (5*R*)-175 (371 mg, 1,34 mmol, 75 %, 2 etapas) como um óleo amarelo claro e mistura dos isômeros *E*:*Z* 5:1 na ligação dupla C-6/C-7. **Rf** = 0,54 (hexanos:AcOEt 1:1). Os dados de RMN e IV de (5*R*)-175 são idênticos aos descritos para o enantiômero (5*S*)-**175**. **HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M + Na]⁺ calcd para C₁₇H₂₄NaO₃ 299,1623; encontrado 299,1618.



3.2.9. Síntese do Isômero (5*R*,16S,18S)-147 (Coibacina A)

(2R)-6-Isopropoxi-2-((1E,3E,7E,9E)-10-((1S,2S)-2-metilciclopropil)deca-1,3,7,9tetraen-1-il)-3,6-diidro-2*H*-pirano [(5*R*,16*S*,18*S*)-176]. 0 intermediário (5*R*,16*S*,18*S*)-**176** foi preparado a partir do aldeído (5*R*)-**175** (105 mg, 0,380 mmol) e a sulfona (1S,2S)-173 (150 mg, 0,561 mmol) utilizando o procedimento experimental descrito para (5S,16R,18R)-176. O bruto reacional foi purificado por cromatografia flash (hexanos:AcOEt 95:05) para fornecer (5R,16S,18S)-176 como mistura dos isômeros E:Z 2,7:1 na ligação dupla C-14/C-15 (117 mg, 0,356 mmol, 94%), contaminado com pequenas quantidades do isômero com configuração relativa Z na ligação dupla C-6/C-7 como um óleo amarelo claro. Rf = 0,67 (hexanos:AcOEt 90:10). Os dados de RMN e IV de (5R,16S,18S)-176 são idênticos aqueles descritos para (5S,16S,18S)-176 a despeito da relação diastereoisomérica entre eles. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ calcd para C₂₂H₃₂NaO₂ 351,2300; encontrado 351,2306.



(R)-6-((1E,3E,7E,9E)-10-((1S,2S)-2-Metilciclopropil)deca-1,3,7,9-tetraen-1-il)-5,6diidro-2H-piran-2-ona [(5R,16S,18S)-147]. O composto (5R,16S,18S)-147 foi preparado a partir de (5R,16S,18S)-176 (111 mg, 0,338 mmol) usando um processo experimental similar ao descrito para (5S, 16R, 18R)-147. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (gradiente de eluição: 20 a 30% de AcOEt em hexanos) para fornecer o produto como uma mistura dos isômeros E:Z 2,7:1 na ligação dupla C-14/C-15 (31 mg, 0,11 mmol, 33%), contaminado com traços do isômero com configuração relativa Z na ligação dupla C-6/C-7 como um óleo incolor. Após separação por HPLC semi-preparativo utilizando coluna SunFire[™] Prep C₁₈ OBD[™] (tamanho da partícula: 5 µm; dimensões: 19 mmx100 mm; fase móvel: 60% MeCN/40% H₂O; fluxo 17 mL/min) para fornecer para fornecer o isômero majoritário que contêm todas as ligações duplas exocíclicas com configuração relativa E (5R, 16S, 18S)-**147** foi obtido como um óleo incolor (11,9 mg, t_R 18,4 min). **Rf** = 0,41 (hexanos:AcOEt 70:30). $[\alpha]_{D}^{20}$ + 100 (c 0,1, CHCl₃). **IV (ATR)** v_{max}/cm⁻¹: 2995, 2918, 1720, 1658, 1381, 1244, 986, 816. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 0,47-0,51 (m, 1H, H-17), 0,54-0,58 (m, 1H, H-17'), 0,73-0,80 (m, 1H, H-18), 1,05 (d, J = 6,0Hz, 3H, H-19), 1,05-1,10 (m, 1H, H-16), 2,14-2,18 (m, 4H, H-10 e H-11), 2,43-2,45 (m, 2H, H-4), 4,92-4,96 (m, 1H, H-5), 5,15 (dd, J = 14,7 e 9,0 Hz, 1H, H-15), 5,50 (dt, J = 14,1 e 6,6 Hz, 1H, H-12), 5,64 (dd, J = 15,3 e 6,6 Hz, 1H, H-6), 5,77 (dt, J = 15,2 e 6,6 Hz, 1H, H-9), 5,94-6,06 (m, 4H, H-2, H-7, H-13 e H-14), 6,30 (dd, J = 15,3 e 10,4 Hz, 1H, H-7), 6,30 (m, 1H, H-3). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ ppm: 15,7 (CH₂, C-17; CH, C-18), 18,5 (CH₃, C-19), 22,8 (CH, C-16), 29,8 (CH₂, C-4), 32,1 (CH₂, C-11), 32,6 (CH₂, C-10), 77,9 (CH, C-5), 121,6 (CH, C-2), 126,7 (CH, C-6), 127,4 (CH, C-14), 129,1 (CH, C-8), 129,9 (CH, C-12), 130,8 (CH, C-13), 133,7 (CH, C-7), 136,3 (CH, C-15), 136,8 (CH, C-9), 144,6 (CH, C-3), 164,0 (CO, C-1). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ calcd para C₁₉H₂₄NaO₂ 307,1674; encontrado 307,1678.





(2*R*)-6-Isopropoxi-2-((1*E*,3*E*,7*E*,9*E*)-10-((1*R*,2*R*)-2-metilciclopropil)deca-1,3,7,9tetraen-1-il)-3,6-diidro-2*H*-pirano [(5*S*,16*R*,18*R*)-176]. O intermediário (5*R*,16*R*,18*R*)-176 foi sintetizado a partir do aldeído (5*R*)-175 (105 mg, 0,380 mmol) e sulfona (1*R*,2*R*)-173 (145 mg, 0,543 mmol) utilizando o procedimento experimental descrito para (5*S*,16*R*,18*R*)-176. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 95:05) para fornecer (5*R*,16*R*,18*R*)-176 como mistura dos isômeros *E*:*Z* 2,7:1 na ligação dupla C-14/C-15 (118 mg, 0,359 mmol, 95%), contaminado com pequenas quantidades do isômero com configuração relativa *Z* na ligação dupla C-6/C-7 como um óleo amarelo claro. **Rf** = 0,67 (hexanos:AcOEt 90:10). Os dados de RMN e IV de (5*R*,16*R*,18*R*)-176 são idênticos aos descritos para (5*S*,16*S*,18*S*)-176. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]+ calcd para C₂₂H₃₂Na O₂ 351,2300; encontrado 351,2294.



(*R*)-6-((1*E*,3*E*,7*E*,9*E*)-10-((1*R*,2*R*)-2-Metilciclopropil)deca-1,3,7,9-tetraen-1-il)-5,6-diidro-2*H*-piran-2-ona [(5*R*,16*R*,18*R*)-147]. O composto (5*R*,16*R*,18*R*)-147 foi sintetizado a partir do composto (5*R*,16*R*,18*R*)-176 (110 mg, 0,335 mmol) utilizando procedimento experimental semelhante ao descrito para (5*S*,16*R*,18*R*)-**147**. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (gradiente de eluição: 20 a 30% de AcOEt em hexanos) para fornecer o produto desejado como uma mistura dos isômeros *E*:*Z* 2,7:1 na ligação C-14/C-15 (23 mg, 0,081 mmol, 24%), contaminado com traços do isômero com configuração relativa *Z* na ligação dupla C-6/C-7 como um óleo incolor. Após separação por HPLC semi-preparativo utilizando coluna SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM (tamanho da partícula: 5 µm; dimensões: 19 mmx100 mm; fase móvel: 60% MeCN/40% H₂O; fluxo: 17 mL/min) foi obtido o composto (5*R*,16*R*,18*R*)-147 como um óleo incolor (6,2 mg, *t*_R 18,4 min). **Rf** = 0,41 (hexanos:AcOEt 7:3). $[\alpha]_D^{20}$ + 10 (*c* 0,1, CHCl₃). Os dados de RMN e IV (5*R*,16*R*,18*R*)-147 são idênticos aos descritos para (5*S*,16*S*,18*S*)-147. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: $[M + Na]^+$ calcd para calcd for C₁₉H₂₄NaO₂ 307,1674; encontrado 307,1663.

3.2.11. Síntese do Sal de Tri-n-butilfosfônio 179



(*E*)-6-Hidroxiex-2-enoato de etila. À solução de 165 (1,54 g, 9,74 mmol) em DCM anidro (40 mL) foi adicionado Et₃N (3,3 mL, 23,4 mmol), DMAP (120 mg, 1,15 mmol) e TBS-CI (1,76 g, 11,7 mmol), respectivamente, sob atmosfera de N₂. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 4,5 h e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 95:05) fornecendo (*E*)-6-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)hex-2-enoato de etila (2,54 g, 9,32 mmol, 96%) como um óleo incolor. Os dados espectroscópicos (RMN de ¹H e ¹³C) estão de acordo com aqueles relatados na literatura.¹⁷⁷

À solução do (*E*)-6-hidroxiex-2-enoato de etila (2,35 g, 8,63 mmol) em DCM anidro (40 mL) foi adicionada uma solução de DIBAL-H (3,9 mL, 21,6 mmol) em

¹⁷⁷ Kelly, B. D.; Lambert, T. H. Org. Lett. **2011**, *13*, 740-743.

DCM (10 mL), a – 78 °C e sob atmosfera de N₂. A mistura resultante foi agitada a temperatura reduzida por 2 h. Após, foi adicionado Et₂O (100 mL) e solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (50 mL). A emulsão resultante foi mantida sob agitação vigorosa por 30 min a 0 °C e por 1 h a temperatura ambiente. Após a separação das fases, a fase aquosa foi extraída com Et₂O (2 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 70:30) para fornecer **177** (1,95 g, 8,46 mmol, 98%) como um óleo incolor.

RMN de ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 0,0 (s, 6H), 0,9 (s, 9H), 1,5 (sl, 1H), 1,6 - 1,7 (m, 2H), 2,0 - 2,2 (m, 2H), 3,6 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,1 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 5,6 - 5,8 (m, 2H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCI₃)** δ ppm: -5,3, 18,3, 25,9, 28,5, 32,2, 62,5, 63,7, 129,2, 132,8.



(*E*)-((6-Bromoex-4-en-1-il)oxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (**178**). À solução do álcool **177** (1,00 g, 4,34 mmol) em MeCN anidra (14 mL) foi adicionado 2,6-lutidina (1,0 mL, 8,9 mmol), Ph₃P (2,28 mg, 8,69 mmol) e CBr₄ (2,88 g, 8,68 mmol), respectivamente, a 0 °C. A mistura reacional foi agitada por 10 min e então, a reação foi finalizada pela adição de H₂O (50 mL) e extraída com Et₂O (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secas sob MgSO₄, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (gradiente de eluição: 0 a 5% de AcOEt em hexanos) para fornecer o composto **178** (1,16 g, 3,97 mmol, 91%) como um óleo incolor.

Rf = 0,64 (hexanos:AcOEt 95:05). **IV (ATR)** v_{max}/cm^{-1} : 2929, 2857, 1472, 1255, 1104, 835, 775. **RMN de** ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 0,04 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,54-1,65 (m, 2H), 2,04-2,17 (m, 2H), 3,60 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 5,63-5,85 (m, 2H). **RMN de** ¹³**C (63 MHz, CDCI₃)** δ ppm: – 5,3 (2 C), 18,3, 25,9

207

(3 C), 28,4, 31,9, 33,5, 62,3, 126,6, 136,1. Não foi possível obter o dado de HRMS do composto **178** usando as técnicas de espectrometria de massas ESI-TOF e APCI.



Brometo de (E)-tributil(6-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)hex-2-en-1-il)fosfônio (179). A uma solução de 178 (912 mg, 3,12 mmol) em MeCN anidra (17,2 mL) foi adicionado *n*-Bu₃P (1,15 mL, 4,66 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 12 h. Depois disso, o excesso de solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi mantido sob alto vácuo (0,2 mmHg) durante 8 h. O sal de tri-*n*-butilfosfônio 179 foi empregado na reação de Wittig, sem purificação.

3.2.12. Síntese do Álcool (5*R*)-181



terc-Butil(((4*E*,6*E*)-7-((2*R*)-6-isopropoxi-3,6-dilidro-2*H*-piran-2-il)hepta-4,6-dien-1-il)oxi)dimetilsilano [(5*R*)-180]. À solução do aldeído recém preparado (5*R*)-20 (354 mg, 2,08 mmol) e do sal 179 (3,12 mmol) em PhMe (38 mL) foi adicionado uma solução de NHMDS gota a gota (4,2 mL, 4,2 mmol, 1 M em THF) a –78 °C e sob atmosfera de N₂. A mistura foi agitada durante 13 h a –78 °C e por 1 h a temperatura ambiente. A reação foi finalizada pela adição de H₂O (50 mL) e extraída com AcOEt (100 mL e 2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secas sob MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 95:5) para fornecer (5*R*)-**180** (526 mg, 1,43 mmol, 69%) como um óleo incolor e como uma razão diastereoisômerica de 6:1 em favor do isômero *E* na ligação dupla C-6/C-7.

Rf = 0,50 (hexanos:AcOEt 95:05). **IV (ATR)** v_{max}/cm^{-1} : 2955, 2929, 2893, 2857, 1255, 1181, 1100, 1028, 988, 835, 775. **RMN de** ¹**H (600 MHz, CDCI₃)** δ ppm: (isômero majoritário) 0,04 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0,89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, C(CH₃)₂), 1,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, C(CH₃)₂), 1,57-1,63 (m, 2H, H-11), 1,99-2,04 (m, 1H, H-4), 2,07-2,10 (m, 1H, H-4), 2,12-2,16 (m, 2H, H-10), 3,61 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H, H-12), 4,01 (sept, *J* = 6,2 Hz, 1H, C<u>H</u>(CH₃)₂), 4,43-4,47 (m, 1H, H-5), 5,11 (s,br, 1H, H-1), 5,62 (dd, *J* = 15,4 e 6,3 Hz, 1H, H-6), 5,70-5,75 (m, 2H, H-9 e H-2), 5,99-6,01 (m, 1H, H-3), 6,05 (dd, *J* = 15,4 e 10,6 Hz, 1H, H-8), 6,23 (dd, *J* = 15,4 e 10,6 Hz, 1H, H-7). **RMN de** ¹³C (150 MHz, CDCI₃) δ ppm: (isômero majoritário) –5,3 (2 CH₃, Si(CH₃)₂), 18,3 (C, Si-C), 22,0 (CH₃, C(<u>CH₃)₂</u>), 23,9 (CH₃, C(<u>CH₃)₂</u>), 26,0 (3 CH₃, C(<u>CH₃)₃</u>), 28,9 (CH₂, C-10), 30,7 (CH₂, C-4), 32,3 (CH₂, C-11), 62,5 (CH₂, C-12), 66,4 (CH, C-5), 69,5 (CH, <u>C</u>(CH₃)₂), 93,1 (CH, C-7), 135,0 (CH, C-9). **HRMS (ESI-TOF)** *m*/*z*: [M - C(CH₃)₂ + Na]⁺ calcd para C₁₈H₃₂NaO₃Si 347,20129; encontrado 347,20134.



(4*E*,6*E*)-7-((2*R*)-6-Isopropoxi-3,6-diidro-2*H*-piran-2-iI)hepta-4,6-dien-1-ol [(5*R*)-181]. À solução do (5*R*)-180 (520 mg, 1,42 mmol) em THF anidro (71 mL) foi adicionada uma solução de TBAF (1,5 mL, 1,5 mmol, 1 M em THF) a 0 °C e sob atmosfera de N₂. A solução amarela foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 5,5 h. A reação foi finalizada pela adição de H₂O (50 mL) e AcOEt (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanos:AcOEt 70:30) para fornecer (5*R*)-181 (334,5 mg, 1,326 mmol, 94%) como um óleo incolor e como uma razão diastereoisômerica de 6:1 em favor do isômero *E* na ligação dupla C-6/C-7.

Rf = 0,30 (hexanos:AcOEt 70:30). **IV (ATR)** v_{max}/cm^{-1} : 3409, 2971, 2930, 2887, 1657, 1181, 1099, 1027, 989. **RMN de** ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ ppm: (isômero majoritário) 1,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, C(CH₃)₂), 1,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, C(CH₃)₂), 1,64-1,70 (m, 2H, H-11), 1,98-2,04 (m, 1H, H-4), 2,06-2,13 (m, 1H, H-4), 2,16-2,20 (m, 2H, H-10), 3,66 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H, H-12), 4,00 (sept, *J* = 6,2 Hz, 1H, C<u>H</u>(CH₃)₂), 4,43-4,47 (m, 1H, H-5), 5,10 (s,br, 1H, H-1), 5,63 (dd, *J* = 15,4 and 6,3 Hz, 1H, H-6), 5,69-5,75 (m, 2H, H-9 and H-2), 5,99-6,01 (m, 1H, H-3), 6,07 (dd, *J* = 14,8 and 10,5 Hz, 1H, H-8), 6,23 (dd, *J* = 15,4 and 10,5 Hz, 1H, H-7). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ ppm: (isômero majoritário) 22,0 (CH₃, C(<u>C</u>H₃)₂), 23,8 (CH₃, C(<u>C</u>H₃)₂), 28,9 (CH₂, C-10), 30,7 (CH₂, C-4), 32,1 (CH₂, C-11), 62,4 (CH₂, C-12), 66,4 (CH, C-5), 69,5 (CH, <u>C</u>(CH₃)₂), 93,1 (CH, C-1), 126,1 (CH, C-2), 128,4 (CH, C-3), 130,2 (CH, C-8), 131,0 (CH, C-6)*, 131,1 (CH, C-7)*, 134,4 (CH, C-9). *indica que o assinalamento pode estar invertido. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M - CH₂(CH₃)₂ + H]⁺ calcd para C₁₂H₁₇O₃ 209,11722; encontrado 209,11709.

3.2.13. Síntese do Isômero (5R,14S,16S)-148 (Coibacina B)



(2*R*)-6-Isopropoxi-2-((1*E*,3*E*,7*E*)-8-((1*S*,2*S*)-2-metilciclopropil)octa-1,3,7-trien-1-il)-3,6-diidro-2*H*-piran [(5*R*,14*S*,16*S*)-182]. À solução do cloreto de oxalila (133 μ L, 1,54 mmol) em DCM (16 mL) foi adicionado DMSO (160 μ L, 2,19 mmol) a –78 °C e sob atmosfera de N₂. Após 15 min, foi adicionado gota a gota (5*R*)-181 (240 mg, 0,951 mmol) em DCM (7 mL) anidro via cânula e a mistura reacional foi agitada por mais 15 min. Adicionou-se Et₃N (0,7 mL, 4,8 mmol) e após 5 min permitiu-se que a temperatura atingisse a ambiente. A reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (20 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (20 mL), secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto, obtido como um óleo amarelo, foi utilizado na próxima etapa sem purificação devido a sua instabilidade. **Rf** = 0,67 (hexanes:AcOEt 70:30).

À solução do aldeído obtido na etapa anterior e da sulfona (1*S*,2*S*)-**173** (390 mg, 1,46 mmol) em DME anidro (40 mL) foi adicionada gota a gota uma solução de NHMDS (1,9 mL, 1,9 mmol, 1 M em THF) a -78 °C e sob atmosfera de N₂. A mistura castanha escura resultante foi agitada durante 30 min e a reação foi finalizada pela adição de salmoura (100 mL). A mistura reacional foi extraída com AcOEt (3 x 100 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secas sob MgSO₄, e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (hexanes:AcOEt 90:10) para fornecer (5*R*,14*S*,16*S*)-**182** (119,3 mg, 0,394 mmol, 41%) como óleo amarelo claro e como uma mistura 2.2:1 *E*:*Z* na ligação dupla C-12, contaminado com pequenas quantidades do isômero com configuração relativa *Z* na ligação dupla C-6/C-7.

Rf = 0,58 (hexanos:AcOEt 90:10). **IV (ATR)** v_{max}/cm^{-1} : 2969, 2924, 1659, 1400, 1380, 1316, 1181, 1099, 1027, 988. **RMN de** ¹**H (600 MHz, CDCI₃)** δ ppm: (isômero majoritário) 0,39-0,41 (m, 1H), 0,46-0,49 (m, 1H), 0,66-0,72 (m, 1H), 1,00-1,10 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,99-2,28 (m, 6H), 4,01 (sept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,43-4,47 (m, 1H), 5,01 (dd, *J* = 15,3 and 8,6 Hz, 1H), 5,11 (s,br, 1H), 5,44 (dt *J* = 15,3 and 6,7 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* = 15,3 and 6,2 Hz, 1H), 5,68-5,76 (m, 2H), 5,99-6,11 (m, 2H), 6,23 (dd, *J* = 15,3 and 10,2 Hz, 1H); (segundo isômero majoritário) 0,46-0,49 (m, 2H), 0,76-0,72 (m, 1H), 1,00-1,10 (m, 1H), 1,07 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,99-2,28 (m, 6H), 4,01 (sept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,43-4,47 (m, 1H), 4,79 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,11 (s,br, 1H), 5,26 (dt, *J* = 10,3 and 7,4 Hz, 1H), 5,60-5,65 (m, 1H), 5,68-5,76 (m, 2H), 6,21-6,27 (m, 1H). **RMN de** ¹³**C (150 MHz, CDCI**₃) δ ppm: (isômero majoritário) 15,1, 15,5, 18,5, 22,0, 22,4, 23,9, 30,7, 32,2, 32,8, 66,4, 69,5, 93,1, 126,1, 126,6, 128,5, 129,8, 130,8, 131,3, 134,1, 134,9; (segundo isômero

majoritário) 15,1, 15,5, 18,6, 18,7, 22,0, 23,9, 27,3, 30,7, 32,8, 66,5, 69,5, 93,1, 126,1, 126,5, 128,5, 129,9, 130,8, 131,3, 134,2, 135,0. **HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M + Na]⁺ calcd para C₂₀H₃₀ NaO₂ 325,21380; encontrado 325,21354.



(R)-6-((1E,3E,7E)-8-((1S,2S)-2-Metilciclopropil)octa-1,3,7-trien-1-il)-5,6-diidro-2H-piran-2-ona [(5R,14S,16S)-148]. A mistura de PCC (395 mg, 1,82 mmol) e CaCO₃ (730 mg, 7,28 mmol) em DCM anidro (10 mL) foi agitada a temperature ambiente por 2 h. Então a solução de (5R,14S,16S)-182 (110 mg, 0,364 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionada via cânula e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 2 h. A reação foi filtrada sob sílica gel e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (hexanes/AcOEt 7:3) para fornecer (5R,14S,16S)-148' (43 mg, 0,166 mmol, 46%) como uma mistura E:Z dos isômeros na ligação dupla C-12/C-13 contaminado com pequenas quantidades do isômero com configuração relativa Z na ligação dupla C-6/C-7. A mistura foi separada por HPLC semi-preparativo usando a coluna SunFire[™] Prep C₁₈ OBD[™] (tamanho da partícula: 5 µm, dimensão 19 mm x 100 mm; fase móvel: 55% MeCN/45% H₂O; fluxo: 17 mL/min) para fornecer o isômero majoritário que contêm todas as ligações duplas exocíclicas com configuração relativa E (5R,14S,16S)-148 (Coibacina B) (14,5 mg, t_R 18,6 min) como um óleo incolor. Rf = 0,64 (hexanos:AcOEt 70:30). $[\alpha]_D^{20}$ + 95 (c 0,1, CHCl₃). IV (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2996, 2925, 1720, 1382, 1244, 991, 961, 816. RMN de ¹H (500 MHz, **CDCI**₃) δ ppm: 0,38-0,42 (m, 1H, H-15), 0,46-0,49 (m, 1H, H-15), 0,66-0,71 (m, 1H, H-16), 0,99-1,05 (m, 1H, H-14), 1,04 (d, J = 6,2 Hz, 3H, H-17), 2,04-2,08 (m, 2H, H-11), 2,10-2,16 (m, 2H, H-10), 2,43-2,45 (m, 2H, H-4), 4,92-4,96 (m, 1H, H-5), 5,00 (dd, J = 15.2 and 8.6 Hz, 1H, H-13), 5.43 (dt, J = 15.3 and 6.9 Hz, 1H, H-12), 5.64 (dd, J = 15,3 and 6,6 Hz, 1H, H-6), 5,77 (dt, J = 15,2 and 6,6 Hz, 1H, H-9), 6,01-6,05 (m, 2H, H-2, H-8), 6,31 (dd, J = 15,4 and 10,5 Hz, 1H, H-7), 6,85-6,89 (m, 1H, H-3). **RMN de** ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ ppm: 14,7 (CH, C-16), 14,8 (CH₂, C-15), 18,5 (CH₃, C-17), 22,4 (CH, C-14), 29,8 (CH₂, C-4), 32,0 (CH₂, C-11), 32,8 (CH₂, C-10), 77,9 (CH, C-5), 121,7 (CH, C-2), 126,3 (CH, C-12), 126,5 (CH, C-6), 128,9 (CH, C-8), 133,7 (CH, C-7), 134,3 (CH, C-13), 137,1 (CH, C-9), 144,6 (CH, C-3), 164,0 (CO, C-1). **HRMS (ESI-TOF)** *m*/*z*: [M + Na]⁺ calcd para C₁₇H₂₂NaO₂ 281,15120; encontrado 281,15065.

4. Seção de Anexos

4.1. Espectros de RMN e Cromatogramas


Anexo 1: Espectro de RMN de ¹H do composto **99** (250 MHz, CDCl₃,).



Anexo 2: Espectro de RMN de ¹³C do composto **99** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 3: Espectro de RMN de ¹H do composto **112** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 4: Espectro de RMN de ¹³C do composto **112** (125 MHz, CDCl₃).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment CMA196	CDCI3 250 MHz			Date	29 Nov 2012 17:31:12				
Date Stamp	29 Nov 2012 17:31:12										
File Name	nov29cmaH1\1\pdata\1\1r										
Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect				
Original Points Count	16384	Owner	root	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30				
Receiver Gain	128.00	SW(cyclical) (Hz)	5175.98	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	1750.4702				
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	5175.83	Temperature (degree C)	25.160						
7.28 7.23 7.23 7.23 7.23 7.23 7.23 7.23 7.23	L7.26		4.55 4.55 4.55 4.48	2,3,3,2,85 2,4,4,48 2,4,4,48 2,4,4,48 2,4,4,48 2,4,48 2,4,48 2,4,48 2,4,48 2,4,48 2,4,48 2,4,48 2,4,48 2,4,48 2,4,48 2,4,48 2,448 2,							
BnO			– – – – – – – – – – – – – – – – – – –								
	Ō	+ 	1.00 1.03 4.6 4.5	1.00		1.02 1.00 3.5 3.4	¹ 1				
4.90					0 2.02		2.98 2.92				
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0 Chemical Shift (ppm)											

Anexo 5: Espectro de RMN de ¹H do composto **113** (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 6: Espectro de RMN de ¹³C do composto **113** (CDCl₃, 63 MHz).



Anexo 7: Quantificação da razão enantiomérica do composto **113**. Condições: coluna cromatográfica: Chiralpak IA®; fase móvel: hexanos:*i*-PrOH 80:20; fluxo: 1 mL.min⁻¹).



Anexo 8: Espectro de RMN de ¹H do composto **114** (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 9: Espectro de RMN de ¹³C do composto **114** (63 MHz, CDCl₃)



Anexo 10: Espectro de RMN de ¹H do composto **115** (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 11: Espectro de RMN de ¹³C do composto **115** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 12: Espectro de RMN de ¹H do composto **118a** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 13: Espectro de RMN de ¹³C do composto **118a** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 14: Espectro de DEPT135 do composto **118a** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 15: Espectro de RMN de ¹H do composto **118b** (400 MHz, CDCl₃).

Α -8.19 -8.14 -8.14 -8.14 -8.14 -7.52 -7.39 -7.333 -7.33 $\begin{array}{c} -1.32\\ -0.96\\ -0.65\\ -0.63\\ -0.63\\ -0.61\\ -0.61\\ \end{array}$ 5 18 -1.32 3 20 £ £ 8 6 1.00 1.67 0.65 3.28 3.2 3.1 3.0 1.4 1.3 1.2 5.25 5.20 5.15 5.10 2.9 2.8 1.5 1.92 0.92 6.52 1.00 2.09 1.12 1.10 1.67 0.65 3.28 9.18 6.08 ЦL \square \square ЦĿ Ц Ш 6.0 111 4.5 1.0 0 7.5 6.5 5.5 2.5 2.0 7.0 3.0 1.5 5.0 4.0 3.5 0.5 8.0 В Chemical Shift (ppm) $\begin{array}{c} -3.63\\ -3.61\\ -3.64\\ -3.24\\ -3.24\\ -3.24\\ -3.24\\ -3.23\\ -3$ $\begin{array}{c} 112 \\ 112 \\ 233 \\ 233 \\ 333 \\$ 15 15 15 51 45 45 42 96 92 92 63 63 59 31 4444 وووووو 80808077777777777 ບ ບ ບ ບ NO₂ OTES 13 BnO. -3.24 ήġ 88 88 Ö ŌΗ 3.23 1.3 1.2 0.99 1.01 1.00 5.25 5.20 5.15 5.10 3.2 3.1 3.0 2.9 2.8 1.5 1.4 0.99 1.07 1.01 1.10 1.16 1.01 1.00 3.23 9.31 6.20 1.92 7.11 7.5 Ц Ш Ц Ц \square Ц \square Ц Ш \square 3.5 3.0 7.0 4.5 2.0 1.5 0 8.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.0 2.5 0.5 Chemical Shift (ppm)

Anexo 16: Comparação entre os espectros de RMN de ¹H da mistura de composto **118b** e **119b**, obtida por reação aldólica utilizando enolato de lítio (**A**) e do composto **118b**, obtido por reação com enolato de boro (**B**) (400 MHz, CDCl₃).



Anexo 17: Espectro de ¹H-¹H-COSY do composto **118b** (400 MHz, CDCl₃).



Anexo 18: Espectro de RMN de ¹³C do composto **118b** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 19: Espectro de ¹H-¹³C-HSQC do composto **118b** (400 e 100 MHz, CDCl₃).



Anexo 20: Espectro de RMN de ¹H do composto **118c** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 21: Espectro de RMN de ¹³C do composto **118c** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 22: Espectro de DEPT135 do composto **118c** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 23: Espectro de RMN de ¹H do composto **118d** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 24: Espectro de RMN de ¹³C do composto **118d** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 25: Espectro de DEPT135 do composto **118d** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 26: Espectro de RMN de ¹H do composto **118e** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 27: Comparação entre os espectros de RMN de ¹H da mistura dos compostos **118e** e **119e**, obtida por reação aldólica utilizando enolato de lítio (**A**, 600 MHz, CDCl₃) e do composto **118e**, obtido por reação com enolato de boro (**B**, 500 MHz, CDCl₃).

4. Seção de Anexos



Anexo 28: Comparação entre os espectros de RMN de ¹³C da mistura dos compostos **118e** e **119e**, obtida por reação aldólica utilizando enolato de lítio (**A**, 150 MHz, CDCl₃) e do composto **118e**, obtido por reação com enolato de boro (**B**, 125 MHz, CDCl₃).



Anexo 29: Espectro de RMN de ¹³C do composto **118e** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 30: Espectro de DEPT135 do composto **118e** (125 MHz, CDCl₃).

Acquisition Time (sec)	3.2768	Comment	CMA296 ALDOL AL	LDEIDO PROPARGILICO	CDCL3	Date	01 Mar 2014 05:1	7:04	
Date Stamp	01 Mar 2014 05:17:	04							
File Name	C:\USERS\CAROL	NA\DESKTOP\ESPECTRC	0S-2014\2014\500MH	Z\FEV28CMAH8\1\PDATA	A\1\1R	Frequency (MHz)	499.87		
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768		
Owner	nmrsu	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	71.80		
SW(cyclical) (Hz)	10000.00	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	3072.3391	Spectrum Type	STANDARD		
Sweep Wigth (HZ)	OTES	TMS	4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4	1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.	2336666880	N 		0.97 0.95 0.66 0.63 0.63	
		DH	-√3.59 -3.57			-3.16 €_3.06 -3.03 -3.03 -3.02			
	 4.	1.01 800 4.750	1.02 	2 1.06 3.5 3.4	1.16 3.3 3.2		2.9		r
5.52			1.01 2.14	1.021	.06 1.16 1.13	· · · · ·	3.05	9.36 6.51 8	.99
7.5 7.0	6.5	6.0 5.5	5.0 4.5	4.0 3.5 Chemical Shift (ppn	iii iii ii 5 3.0 n)	2.5 2.0	1.5 1		U

Anexo 31: Espectro de RMN de ¹H do composto **118f** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 32: Espectro de RMN de ¹³C do composto **118f** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 33: Espectro de DEPT135 do composto **118f** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 34: Espectro de RMN de ¹H da mistura dos compostos **118g** e **119g** (400 MHz, CDCl₃).



Anexo 35: Espectro de RMN de ¹³C da mistura dos compostos **118g** e **119g** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 36: Espectro de DEPT135 da mistura dos compostos **118g** e **119g** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 37: Espectro de RMN de ¹H do composto **118h** (500 MHz, CDCl₃).

Α -7.33 -7.33 -7.32 -7.32 -7.29 -7.29 4,450 4,4474,447 4,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,447 4,4474,447 4,4474,447 4,447 4,447 -1.21 -1.20 -0.98 -0.95 -0.95 -0.95 -0.95 33 -2.71 -2.68 -2.67 -2.66 31 8 8 3.69 3.67 1.00 1.06 1.08 2.02 1.02 3.06 3.6 3.5 3.4 1.350 1.300 1.250 3.00 2.75 IIIII Martti 3.06 1.14 9.52 9.98 6.35 U U U U U 1.5 1.0 0.5 5.26 2.03 1.00 1.06 1.08 1.02 2.02 ЦЦ Ц Ш Πī 2.0 1.5 7.0 6.5 4.5 Т 7.5 2.5 6.0 5.5 5.0 4.0 3.5 3.0 Ó Chemical Shift (ppm) В OTES -3.69 -3.67 -3.67 -3.59 -3.45 -3.45 -3.45 ____3.01 ____2.97 3 4 4 4 BnO. 4444 وَوَوَ Ģ \vec{Q} ŌΗ Ö 9.01 12.01 30 8 3.69 -3.67 1.00 1.02 3.06 1.02 1.00 1.13 3.5 3.4 1.300 1.250 3.6 3.00 1.350 2.75 IIII 5.75 1.09 0.98 1.00 1.02 1.02 1.00 1.13 3.06 9.46 9.30 1.0 Ц Ц Ц ЦЦ Ш \square Ц Ц 7.5 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 3.5 3.0 2.0 0.5 0 7.0 2.5 1.5 4.0 Chemical Shift (ppm)

Anexo 38: Comparação entre os espectros de RMN de ¹H da mistura de composto **118h** e **119h**, obtida por reação aldólica utilizando enolato de lítio (**A**) e do composto **118h**, obtido por reação com enolato de boro (**B**) (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 39: Comparação entre os espectros de RMN de ¹³C da mistura de composto **118h** e **119h**, obtida por reação aldólica utilizando enolato de lítio (**A**) e do composto **118h**, obtido por reação com enolato de boro (**B**) (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 40: Espectro de RMN de ¹³C do composto **118h** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 41: Espectro de DEPT135 do composto **118h** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 42: Espectro de RMN de ¹H da mistura dos compostos **118i** e **119i** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 43: Espectro de RMN de ¹³C da mistura dos compostos **118i** e **119i** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 44: Espectro de RMN de ¹³C da mistura de compostos **118i** e **119i** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 45: Espectro de RMN de ¹H da mistura dos compostos **118j** e **119j** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 46: Espectro de RMN de ¹³C da mistura dos compostos **118j** e **119j** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 47: Espectro de DEPT135 da mistura dos compostos **118j** e **119j** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 48: Espectro de RMN de ¹H da mistura dos compostos **118I** e **119I** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 49: Espectro de RMN de ¹³C da mistura dos compostos **118I** e **119I** (125 MHz, CDCI₃).



Anexo 50: Espectro de DEPT135 da mistura dos compostos **118I** e **119I** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 51: Espectro de RMN de ¹H do composto **121** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 52: Espectro de RMN de ¹H-¹H-COSY do composto **121** (400 MHz, CDCl₃).






Anexo 55: Espectro de RMN de ¹H do composto **122** (500 MHz, CDCI₃).

Acquisition Time (sec)	(0.5104, 0.1276)	Comment	5 mm TBI 1H/13C/D-BB Z-GRD Z8277/0029		
Date	23 Sep 2013 07:37:18	File Name	C:\USERS\CAROLINA\DESKTOP\ESPECTROS-2014\MOSHER-CMA236\SET20CMAH1\3\PDATA\1\2RR		
Frequency (MHz)	(400.18, 400.18)	Nucleus	(1H, 1H)	Number of Transients	8
Origin	spect	Original Points Count	(2048, 512)	Owner	avance
Points Count	(4096, 1024)	Pulse Sequence	cosygpqf	Solvent	CDCl3
Spectrum Type	COSY	Sweep Width (Hz)	(4011.86, 4008.92)	Temperature (degree C) 25.160	
The					



Anexo 56: Espectro de RMN de ¹H-¹H-COSY do composto **122** (400 MHz, CDCl₃).



Anexo 57: Espectro de RMN de ¹³C do composto **122** (125 MHz, CDCl₃)



Anexo 58: Espectro de RMN de ¹H do composto **123** (250 MHz, CDCl₃).







Anexo 60: Espectro de RMN de ¹H do composto **124** (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 61: Espectro de RMN de ¹³C do composto **124** (63 MHz, CDCl₃).

4. Seção de Anexos



Anexo 62: Espectro de RMN de ¹H do composto **125** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 63: Espectro de RMN de ¹³C do composto **125** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 64: Quantificação da razão enantiomérica do composto **125**. Condições: coluna cromatográfica: Chiralpak IC®; fase móvel: hexanos:*i*-PrOH 98:02; fluxo: 0,7 mL.min⁻¹).



Anexo 65: Espectro de RMN de ¹H do composto (±)-**126** (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 66: Espectro de RMN de ¹³C do composto (±)-**126** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 67: Espectro de RMN de ¹H do composto (±)-**127** (250 MHz, CDCl₃).







Anexo 69: Espectro de RMN de ¹H da mistura dos compostos (±)-**129b** e (±)-**130b** (400 MHz, CDCl₃).



Anexo 70: Espectro de RMN de 13 C da mistura dos compostos (±)-**129b** e (±)-**130b** (100 MHz, CDCl₃).



Anexo 71: Espectro de DEPT135 da mistura dos compostos (±)-**129b** e (±)-**130b** (100 MHz, CDCl₃).



Anexo 72: Espectro de RMN de ¹H da mistura dos compostos (±)-**129i** e (±)-**130i** (400 MHz, CDCl₃).



Anexo 73: Espectro de RMN de ¹³C da mistura dos compostos (\pm)-**129i** e (\pm)-**130i** (100 MHz, CDCl₃).



Anexo 74: Espectro de DEPT135 da mistura dos compostos (±)-**129i** e (±)-**130i** (100 MHz, CDCl₃).



Anexo 75: Espectro de RMN de ¹H da mistura dos compostos (±)-**129j** e (±)-**130j** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 76: Espectro de RMN de ¹³C da mistura dos compostos (\pm)-**129j** e (\pm)-**130j** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 77: Espectro de DEPT135 da mistura dos compostos (±)-**129j** e (±)-**130j** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 78: Espectro de RMN de ¹H da mistura dos compostos (±)-**129I** e (±)-**130I** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 79: Espectro de RMN de ¹³C da mistura dos compostos(±)-**129I** e (±)-**130I** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 80: Espectro de DEPT135 da mistura dos compostos (±)-**129I** e (±)-**130I** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 81: Espectro de RMN de ¹H do composto **131** (400 MHz, CDCl₃).



Anexo 82: Espectro de RMN de ¹³C do composto **131** (100 MHz, CDCl₃).



Anexo 83: Comparação entre os espectros de RMN de ¹H do composto **131** (600 MHz, CDCl₃), sintetizado utilizando o procedimento A (**A**) e da mistura dos compostos (±)-**131 e** (±)-**132** obtida pelo procedimento B (**B**).



Anexo 84: Espectro de RMN de ¹H do composto **133** (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 85: Espectro de RMN de ¹H do composto **134** (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 86: Espectro de RMN de ¹³C do composto **134** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 87. Quantificação da razão enantiomérica do composto **134**. Condições: coluna cromatográfica: Chiralpak IA®; fase móvel: hexanos:*i*-PrOH 80:20; fluxo: 1 mL.min⁻¹).



Anexo 88: Espectro de RMN de 1H do composto 135 (250 MHz, CDCl₃).







Anexo 90: Espectro de RMN de ¹H do composto **136** (250 MHz, CDCl3).



Anexo 91: Espectro de RMN de ¹³C do composto **136** (63 MHz, CDCl₃).

4. Seção de Anexos



Anexo 92: Espectro de RMN de ¹H do composto **138** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 93: Espectro de RMN de ¹³C do composto **138** (125 MHz, CDCI₃).



Anexo 94: Espectro de DEPT135 do composto 138 (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 95: Espectro de RMN de ¹H do composto **139** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 96: Espectro de RMN de ¹³C do composto **139** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 97: Espectro de RMN de ¹H do composto **141** (500 MHz, CDCl₃).

279



Anexo 98: Espectro de RMN de ¹³C do composto **141** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 99: Espectro de DEPT135 do composto 141 (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 100: Espectro de RMN de ¹H do composto **142** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 101. Espectro de ¹H-¹H-COSY do composto **142** (400 MHz, CDCl₃).



Anexo 102: Espectro de RMN de ¹³C do composto **142** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 103: Espectro de ${}^{1}H{}^{-13}C{}$ -HSQC do composto **142** (CDCl₃, 400 e 100 MHz, CDCl₃).



Anexo 104: Espectro de HMBC do composto 142 (CDCl₃, 400 e 100 MHz. CDCl₃).



Anexo 105: Espectro de RMN de ¹H do composto **143** (500 MHz, C₆D₆).



Anexo 106: Espectro de RMN de ¹H-¹H-COSY do composto **143** (500 MHz, C₆D₆).



Anexo 107: Espectro de RMN de ¹³C do composto **143** (125 MHz, C₆D₆).



Anexo 108: Espectro de ¹H-¹³C-HSQC do composto **143** (400 e 100 MHz, C₆D₆).



Anexo 109: Espectro de HMBC do composto **143** (400 e 100 MHz, C₆D₆).


Anexo 110: Espectro de ¹H-¹H-NOESY do composto **143** (400 MHz, C₆D₆).

4. Seção de Anexos



Anexo 111: Espectro de RMN de ¹H do composto **144** (600 MHz, C₆D₆).



Anexo 112: Espectro de RMN de ¹H-¹H-COSY do composto **144** (600 MHz, C₆D₆).



Anexo 113: Espectro de RMN de 13 C do composto **144** (125 MHz, C₆D₆).



Anexo 114: Espectro de ¹H-¹³C-HSQC do composto **144** (600 e 150 MHz, C₆D₆).



Anexo 115: Espectro de HMBC do composto 144 (600 e 150 MHz, C₆D₆).



Anexo 116: Espectro de ¹H-¹H-NOESY do composto **144** (600 MHz, C₆D₆).



Anexo 117: Espectro de RMN de ¹H do composto **140** (400 MHz, CDCl₃).



Anexo 118: Espectro de RMN de ¹H-¹H-COSY do composto **140** (400 MHz, CDCl₃).



Anexo 119: Espectro de RMN de ¹³C do composto **140** (100 MHz, CDCl₃).



Anexo 120: Espectro de $^{1}H-^{13}C-HSQC$ do composto **140** (400 e 100 MHz, CDCl₃).



Anexo 121: Espectro de HMBC do composto 140 (400 e 100 MHz, CDCl₃).



Anexo 122: Espectro de RMN de ¹H do composto **145** (600 MHz, CDCl₃).



Anexo 123: Espectro de RMN de ¹³C do composto **145** (150 MHz, CDCl₃).



Anexo 124: Espectro de DEPT135 do composto 145 (150 MHz, CDCl₃).



Anexo 125: Espectro de RMN de ¹H do composto **146** (500 MHz, C₆D₆).



Anexo 126: Espectro de RMN de ¹³C do composto **146** (125 MHz, C₆D₆).



Anexo 127: Espectro de RMN de ¹H do composto **56** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 128: Espectro de RMN de ¹³C do composto **56** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 129: Espectro de RMN de ¹H do composto (S)-**159** (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 130: Espectro de RMN de ¹³C do composto (S)-**159** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 131: Espectro de RMN de ¹H do composto (S)-160 (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 132: Espectro de RMN de ¹³C do composto (S)-160 (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 133: Espectro de RMN de ¹H do composto (S)-162 (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 134: Espectro de RMN de ¹³C do composto (S)-162 (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 135: Espectro de RMN de ¹H do composto (S)-**26** (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 136: Espectro de RMN de ¹³C do composto (S)-**26** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 137: Espectro de RMN de ¹H do composto (5S)-27 (400 MHz, CDCl₃).



Anexo 138: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5S)-27 (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 139: Espectro de RMN de ¹H-¹H-COSY do composto (5*S*)-**27** (400 MHz, CDCl₃).

4. Seção de Anexos



Anexo 140: Expansão do espectro de ¹H-¹H-COSY do composto (5*S*)-**27** (400 MHz, CDCl₃).



Anexo 141: Espectro de ¹H-¹³C-HSQC do composto (5*S*)-**27** (400 MHz, CDCl₃).



Anexo 142: Espectro de ¹H-¹H-NOESY do composto (5S)-**27** (400 MHz, CDCl₃).



Anexo 143: Expansão do espectro de ¹H-¹H-NOESY do composto (5S)-**27** (400 MHz, CDCl₃).



Anexo 144: Espectro de RMN de ¹H do composto (5S)-**163** (250 MHz, C₆D₆).



Anexo 145: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5S)-163 (63 MHz, C₆D₆).



Anexo 146: Espectro de RMN de ¹H do composto (*R*)-159 (250 MHz, CDCl₃).





Anexo 148: Espectro de RMN de ¹H do composto (*R*)-160 (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 149: Espectro de RMN de ¹³C do composto (R)-**160** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 150: Espectro de RMN de ¹H do composto (*R*)-**162** (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 151: Espectro de RMN de ¹³C do composto (*R*)-**162** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 152: Espectro de RMN de ¹H do composto (R)-**26** (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 153: Espectro de RMN de ¹³C do composto (*R*)-**26** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 154: Espectro de RMN de ¹H do composto (5*R*)-**27** (400 MHz, CDCl₃).



Anexo 155: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5*R*)-27 (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 156: Espectro de RMN de ¹H do composto (5*R*)-**163** (500 MHz, C₆D₆).



Anexo 157: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5*R*)-**163** (125 MHz, C_6D_6).



Anexo 158: Espectro de RMN de ¹H do composto **165** (250 MHz, CDCI₃).



Anexo 159: Espectro de RMN de ¹³C do composto **165** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 160: Espectro de RMN de ¹H do composto **164** (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 161: Espectro de RMN de ¹³C do composto **164** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 162: Espectro de RMN de ¹H do composto **167** (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 163: Espectro de RMN de ¹³C do composto **167** (63 MHz, CDCl₃).


Anexo 164: Espectro de RMN de ¹H do composto **168** (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 165: Espectro de RMN de ¹³C do composto **168** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 166: Espectro de RMN de ¹H do composto **170** (250 MHz, CDCl₃).



Anexo 167: Espectro de RMN de ¹³C do composto **170** (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 168: Espectro de RMN de ¹H do composto (1S,2S)-**173** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 169: Espectro de RMN de ¹³C do composto (1*S*,2*S*)-**173** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 170: Espectro de RMN de ¹H do composto (1*R*,2*R*)-**173** (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 171: Espectro de RMN de ¹³C do composto (1*R*,2*R*)-**173** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 172. Quantificação do excesso enantiomérico das sulfonas (1S,2S)-173 e

(1*R*,2*R*)-**173**.



Anexo 173: Espectro de RMN de ¹H do composto (5S)-**174** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (500 MHz, CDCl₃).

Acquisition Time (sec)	0.4981	Comment	Vania W-CA-NHMDS	S AV 500MHz CDCl3 mar0	5vmtH1-13 C	Date	05 Mar 2013 10:11:28	
Date Stamp	05 Mar 2013 10:11:2	8		File Name	mar05vmtH1\4\pda	ita\1\1r		
Frequency (MHz)	125.69	Nucleus	13C	Number of Transients	1815	Origin	spect	
Original Points Count	16384	Owner	nmrsu	Points Count	131072	Pulse Sequence	zgpg30	
Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	32894.74	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	13821.4033	
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	32894.49	Temperature (degree C)	25.138			
134.59 134.59 130.90 130.27 130.27 130.27	128.10	- 93.10		-76.75 -69.46 -66.42 -63.94		32.28 31.81 ~_30.69	-25.98 -23.87 -18.43 -18.43	5.12
		OTBS						
						11 1 		I hunded by comments
136 128	120 112	104 96	88 80	72 64 Chemical Shift (ppm	56 48)	40 32	24 16 8 0	-8

Anexo 174: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5*S*)-**174** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 175: Espectro de ¹H-¹H-COSY do composto (5*S*)-**174** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (400 MHz, CDCl₃).

4. Seção de Anexos



Anexo 176: Expansão do espectro ¹H-¹H-COSY do composto (5*S*)-**174** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 177: Espectro ¹H-¹³C-HSQC do composto (5*S*)-**174** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (500 e 125 MHz, CDCl₃).



Anexo 178: Expansão do espectro ¹H-¹³C-HSQC do composto (5*S*)-**174** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (500 e 125 MHz, CDCl₃).



Anexo 179: Espectro de RMN de ¹H do composto (5S)-**175** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (600 MHz, CDCl₃).



Anexo 180: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5S)-**175** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 181: Espectro de ¹H-¹H-COSY do composto (5*S*)-**175** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (600 MHz, CDCl₃).



Anexo 182: Expansão do espectro de ¹H-¹H-COSY do composto (5*S*)-**175** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (600 MHz, CDCl₃).



Anexo 183: Espectro de ¹H-¹³C-HSQC do composto (5S)-**175** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (600 e 150 MHz, CDCl₃).



Anexo 184: Expansão do espectro de ¹H-¹³C-HSQC do composto (5S)-**175** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (600 e 150 MHz, CDCl₃).



Anexo 185: Espectro de RMN de ¹H do composto (5*S*,16*S*,18*S*)-**176** (*E*:*Z* = 6:1 (C-6) e 1,7:1 (C-14)) (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 186: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5*S*,16*S*,18*S*)-**176** (*E*:*Z* = 6:1 (C-6) e 1,7:1 (C-14)) (63 MHz, CDCl₃).



Anexo 187: Espectro de RMN de ¹H do composto (5S,16S,18S)-147 (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 188: Espectro de RMN de 13 C do composto (5S,16S,18S)-**147** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 189: Espectro de RMN de ¹H do composto (5*S*,16*R*,18*R*)-**176** (*E*:*Z* = 6:1 (C-6) e 2,7:1 (C-14)) (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 190: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5*S*,16*R*,18*R*)-**176** (*E*:*Z* = 6:1 (C-6) e 2,7:1 (C-14)) (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 191: Espectro de RMN de ¹H do composto (5S, 16R, 18R)-**147** (500 MHz, CDCl₃).

Acquisition Time (sec)	1.1010	Comment	CA-SRR-E 500M	Hz CDCl3		Date	13 Apr 201	3 16:37:36			
Date Stamp	13 Apr 2013 16:3	37:36		File Name							
Frequency (MHz)	125.69	Nucleus	13C	Number of Transients	10240	Origin	spect				
Original Points Count	32768	Owner	nmrsu	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30				
Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	29761.90	Solvent	CHLOROFORM-	d					
Spectrum Offset (Hz)	12564.3154	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	29761.00	Temperature (degree C)	25.145				
	—144.58 ₇ 136.81	н страницати и страниц С страницати и страни С страницати и страни С страницати и страни С страницати и страниц		78.77				<u>32.57</u> 32.10 29.76	22.84	—18.50 —15.67	
	(E)										
	152 144		112 10	4 96 88 Chemical Shift	80 72 (ppm)	64 56 48	40	32	24	16	

Anexo 192: Espectro de RMN de 13 C do composto (5*S*,16*R*,18*R*)-**147** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 193: Espectro de RMN de ¹H do composto (5*R*)-**174** (*E*:*Z* 5:1 na ligação dupla C-6/C-7) (500 MHz, CDCl₃).

Acquisition Time (sec)	0.4544	Comment	Vania "CA-R-NHM	PS-10/04" cdcl3/Avance 6	00 MHz - abr22vmt0	21		
Date	23 Apr 2013 07:40:0	00		Date Stamp	23 Apr 2013 07:40	0:00		
File Name	abr22vmtC1\1\pda	ta\1\1r				Frequency (MHz)	150.91	
Nucleus	13C	Number of Transients	19260	Origin	spect	Original Points Count	16384	
Owner	nmrsu	Points Count	131072	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	203.00	
SW(cyclical) (Hz)	36057.69	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	15087.4932	Spectrum Type	STANDARD	
Sweep Width (Hz)	36057.42	Temperature (degree C)	25.149					
134.59 131.20 130.27	130.02 129.76 128.48 126.10			77.21 77.00 76.79 69.46 66.43 63.94 63.34		∫_32.28 31.81 30.69		5.11
	~~~~	OTBS						
144 136	128 120	112 104 96	88 8 ¹	0 72 64 Chemical Shift (ppr	56 48 n)	40 32	24 16 8 0	

Anexo 194: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5*R*)-**174** (*E*:*Z* 5:1 na ligação dupla C-6/C-7) (150 MHz, CDCl₃).



Anexo 195: Espectro de RMN de ¹H do composto (5*R*)-**175** (*E*:*Z* 5:1 na ligação dupla C-6/C-7) (500 MHz, CDCl₃).

Acquisition Time (sec)	0.5505	Comment Carolina -	CMA 77PC - CDCI3	- abr23cmaH1 - 13C			
Date	23 Apr 2013 07:27:1	12		Date Stamp	23 Apr 2013 07:27:	12	
File Name	abr23cmaH1\2\pda	ta\1\1r				Frequency (MHz)	125.69
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384
Owner	nmrsu	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
SW(cyclical) (Hz)	29761.90	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	12562.5000	Spectrum Type	STANDARD
Sweep Width (Hz)	29761.00	Temperature (degree C)	25.162				
- 193.92 H	7	0 0 0 0 0 0 0 0 0	126.10	- 93.09	77.25	- 66.24	∠32.18 ₹30.75 ~30.60 ~23.85 ~22.00
		1	15 1				
190 180	170 160	150 140	130 120	110 100 90 Chemical Shift (ppr	80 70 n)	60 50	40 30 20 10 0

Anexo 196: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5*R*)-**175** (*E*:*Z* 5:1 na ligação dupla C-6/C-7) (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 197: Espectro de RMN de ¹H do composto (5*R*,16*S*,18*S*)-**176** (*E*:*Z* = 5:1 (C-6) e 2,7:1 (C-14)) (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 198: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5*R*,16*S*,18*S*)-**176** (*E*:*Z* = 5:1 (C-6) e 1,7:1 (C-14)) (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 199: Espectro de RMN de ¹H do composto (5R, 16S, 18S)-**147** = Coibacina A (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 200: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5*R*,16*S*,18*S*)-**147** = Coibacina A (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 201: Espectro de RMN de ¹H do composto (5*R*,16*R*,18*R*)-**176** (*E*:*Z* = 5:1 (C-6) e 2,7:1 (C-14)) (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 202: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5*R*,16*R*,18*R*)-**176** (*E*:*Z* = 5:1 (C-6) e 2,7:1 (C-14)) (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 203: Espectro de RMN de ¹H do composto (5*R*,16*R*,18*R*)-**147** (600 MHz, CDCl₃).


Anexo 204: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5*R*,16*R*,18*R*)-**147** (125 MHz, CDCl₃).



Anexo 205: Espectro de RMN de ¹H do composto (*E*)-6-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)hex-2-enoato de etila (CDCl₃, 250 MHz).



Anexo 206: Espectro de RMN de ¹³C do composto (*E*)-6-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)hex-2-enoato de etila (CDCl₃, 63 MHz)



Anexo 207: Espectro de RMN de ¹H do composto **177** (CDCl₃, 250 MHz).



Anexo 208: Espectro de RMN de ¹³C do composto **177** (CDCl₃, 63 MHz)



Anexo 209: Espectro de RMN de ¹H do composto **178** (CDCl₃, 250 MHz).



Anexo 210: Espectro de RMN de ¹³C do composto **178** (CDCl₃, 63 MHz).



Anexo 211: Espectro de RMN de ¹H do composto (5*R*)-**180** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (CDCl₃, 600 MHz).



Anexo 212: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5*R*)-180 (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (CDCl₃, 150 MHz).



Anexo 213: Espectro de ¹H-¹H-COSY do composto (5*R*)-**180** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 214: Expansão do espectro de ¹H-¹H-COSY do composto (5*R*)-**180** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 215: Espectro de ¹H-¹³C-HSQC do composto (5*R*)-**180** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (500 e 125 MHz, CDCl₃).

4. Seção de Anexos



Anexo 216: Expansão do espectro de ¹H-¹³C-HSQC do composto (5*R*)-**180** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (500 e 125 MHz, CDCl₃).



Anexo 217: Espectro de RMN de ¹H do composto (5*R*)-**181** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (CDCl₃, 500 MHz).



Anexo 218: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5*R*)-**181** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (CDCl₃, 125 MHz).



Anexo 219: Espectro de ¹H-¹H-COSY do composto (5*R*)-**181** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (600 MHz, CDCl₃).

4. Seção de Anexos



Anexo 220: Expansão do espectro de ¹H-¹H-COSY do composto (5*R*)-**181** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (600 MHz, CDCl₃).



Anexo 221: Espectro de ¹H-¹³C-HSQC do composto (5*R*)-**181** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (600 e 150 MHz, CDCl₃).

4. Seção de Anexos



Anexo 222: Expansão do espectro de ¹H-¹³C-HSQC do composto (5*R*)-**181** (*E*:*Z* 6:1 na ligação dupla C-6/C-7) (600 e 150 MHz, CDCl₃).



Anexo 223: Espectro de RMN de ¹H do composto (5*R*,14*S*,16*S*)-**182** (*E*:*Z* = 6:1 (C-6) e 2,2:1 (C-12)) (600 MHz, CDCl₃).



Anexo 224: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5*R*,14*S*,16*S*)-**182** (*E*:*Z* = 6:1 (C-6) e 2,2:1 (C-12)) (150 MHz, CDCl₃).



Anexo 225: Espectro de RMN de ¹H do composto (5R, 14S, 16S)-**148** = Coibacina B (500 MHz, CDCl₃).



Anexo 226: Espectro de RMN de ¹³C do composto (5R,14S,16S)-**148** = Coibacina B (125 MHz, CDCI₃).