

UNICAMP

Ellen Christine Polo

Síntese Total da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A e Análogos

Campinas 2015



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS INSTITUTO DE QUÍMICA

ELLEN CHRISTINE POLO

SÍNTESE TOTAL DA ESTRUTURA PROPOSTA PARA A NHATRANGINA A E ANÁLOGOS

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ CARLOS DIAS

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 ELLEN CHRISTINE POLO, E ORIENTADA PELO PROF. DR. LUIZ CARLOS DIAS.

Assinatura do Orientador

CAMPINAS 2015 Ficha catalográfica Universidade Estadual de Campinas Biblioteca do Instituto de Química Simone Lucas Gonçalves de Oliveira - CRB 8/8144

Polo, Ellen Christine, 1985-Síntese total da estrutura proposta para a nhatrangina A e análogos / Ellen Christine Polo. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.
Orientador: Luiz Carlos Dias. Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.
1. Síntese total. 2. Produtos naturais. 3. Reação aldólica. I. Dias, Luiz Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Total synthesis of the proposed structure of nhatrangin A and analogs Palavras-chave em inglês: Total synthesis Natural products Aldol reaction Área de concentração: Química Orgânica Titulação: Doutora em Ciências Banca examinadora: Luiz Carlos Dias [Orientador] Adriano Lisboa Monteiro Giuliano Cesar Clososki Carlos Roque Duarte Correia José Augusto Rosário Rodrigues Data de defesa: 30-04-2015 Programa de Pós-Graduação: Química

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (Orientador)

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro (IQ-UFRGS)

Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki (FCFRP-USP)

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

Prof. Dr. José Augusto Rosário Rodrigues (IQ-UNICAMP)

Este exemplar corresponde à redação final da Tese de Doutorado defendida pela aluna ELLEN CHRISTINE POLO, aprovada pela Comissão Julgadora em 30 de Abril de 2015.

Julano

los Ilias

onlu'

Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (Presidente da Banca)

Dedico este trabalho aos meus pais, Angela e Renato, com todo amor e carinho

"A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original"

Albert Einstein

Agradecimentos

À Deus, por estar sempre presente em minha vida, me protegendo, amparando e confortando nos momentos difíceis.

Ao Prof. Luiz Carlos Dias, pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisas, pela orientação, pelos ensinamentos valiosos, por todos esses anos de convivência, pela dedicação e amizade.

Aos meus pais, Angela e Renato, pelo amor incondicional, por sempre me apoiarem em todas as decisões, pela dedicação, pela oportunidade de estudar e por fazerem parte da minha vida. Sem vocês nada seria possível. Obrigada por tudo! Amo vocês!

À minha querida irmã Renata pelo amor e carinho. Amo você.

Ao meu namorado Emilio pelo amor incondicional, carinho, compreensão e companheirismo. Por sempre me dar forças nos momentos de dificuldade. Amo você.

À minha segunda família, Sandra e Emilio, por todo carinho e atenção.

Aos colegas e amigos do laboratório: Adriano, Alessandra, Allan, Bárbara, Brian, Carla, Celso, Danilo, Dessoy, Elsa, Emilio, Gustavo, Javier, Lui, Maitia, Marco, Pablo, Patrícia, Paula, Rafael, Ricardo, Robson, Rocío, Susann, Thiago e Ygor. Obrigada pelo convívio, pelas ajudas e boas risadas.

À Bárbara por todo o seu esforço e dedicação que foram fundamentais para o desenvolvimento do projeto no laboratório.

Aos funcionários da comissão de pós-graduação pelos esclarecimentos e ajudas fornecidas.

Aos técnicos do Instituto de Química: Anderson, Gustavo, Paula e Sônia pelas análises realizadas.

Ao Prof. Marcos Nogueira Eberlin e ao aluno Marcos Albieri Pudenzi pelas análises de HRMS.

A todos que participaram direta ou indiretamente da minha formação.

Ao Instituto de Química pela infraestrutura e suporte técnico.

À Fapesp pela bolsa concedida (Processo n° 2011/06722-2) e auxílios financeiros.

À Capes e CNPq pelos demais auxílios financeiros.

xi

Curriculum vitae

Ellen Christine Polo

Formação Acadêmica

2011–2015 Instituto de Química – Unicamp

Doutorado em Ciências

Projeto: Síntese Total da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A e Análogos.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

Agência Financiadora: FAPESP (Processo nº 2011/06722-2)

- 2009–2011 Instituto de Química Unicamp Mestrado em Química na Área de Química Orgânica Projeto: Controle da Estereoquímica Remota 1,5 em Adições de Enolatos de Boro de Metilcetonas a Aldeídos. Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias Agência Financiadora: FAPESP (Processo nº 2008/07459-0)
- 2004–2007 Departamento de Química FFCLRP– USP Bacharelado em Química e Bacharelado em Química com Atribuições Tecnológicas

Atividades Acadêmicas

 2006-2007 Iniciação Científica - Departamento de Química - FFCLRP- USP
 Projeto: Estudos Sobre o Uso de Pentacloreto de Nióbio em Reações de Friedel-Crafts.
 Orientador: Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino
 Agência Financiadora: FAPESP (Processo nº 2006/52437-0)

2005–2006 Iniciação Científica – Departamento de Química – FFCLRP– USP
 Projeto: Estudos Sobre a Síntese da (±)-Baquenolida A Através da Reação de Diels-Alder.
 Orientador: Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino
 Agência Financiadora: CNPq (Processo nº 110945/2005-0)

Publicações em Periódicos e Capítulo de Livro

- Constantino, M. G.; de Oliveira, K. T.; Polo, E. C.; Silva, G. V. J.; Brocksom, T. J. "Core structure of eremophilanes and bakkanes through niobium catalyzed Diels-Alder reaction: Synthesis of (±)-bakkenolide A" *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9880.
- Polo, E. C.; Silva Filho, L. C.; Silva, G. V. J.; Constantino, M. G. "Síntese de 1indanonas através da reação de acilação de Friedel-Crafts intramolecular utilizando NbCl₅ como ácido de Lewis" *Quim. Nova* 2008, *31*, 763.
- Dias, L. C.; Polo, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. "1,5-Stereoinduction in boronmediated aldol reactions of β,δ-bisalkoxy methylketones containing cyclic protecting groups" *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3766.
- 4. Dias, L. C.; de Lucca, E. C., Jr.; Ferreira, M. A. B.; Polo, E. C. "Metal-catalyzed asymmetric aldol reactions" *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 2137.
- Capítulo de Livro: Dias, L. C.; Polo, E. C.; de Lucca, E. C., Jr.; Ferreira, M. A. B. Em Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions, vol. 1; Mahrwald, R., ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2013.
- 6. Dias, L. C.; Kuroishi, P. K.; Polo, E. C.; de Lucca, E. C., Jr. "Enantioselective total synthesis of (–)-ericanone" *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 980.

Resumos em Congressos (5 selecionados de um total de 9)

- Silva Filho, L. C.; Polo, E. C.; Silva, G. V. J.; Constantino, M. G. "Síntese de 1indanonas através da reação de acilação de Friedel-Crafts intramolecular utilizando NbCl₅ como ácido de Lewis" 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2008**, Águas de Lindóia. Livro de Resumos.
- Polo, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Dias, L. C. "Indução assimétrica remota 1,5 em adições de enolatos de boro de metilcetonas a aldeídos aquirais" 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2010**, Águas de Lindóia. Livro de Resumos.
- 3. Polo, E. C.; Dias, L. C. "Boron-mediated aldol reactions of a methylketone containing a cyclic protecting group" 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2011**, Brasília.
- 4. Polo, E. C.; Dias, L. C. "Síntese do fragmento C1'–C5' na Natrangina A" 36^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2013**, Águas de Lindóia. Livro de Resumos.
- 5. Polo, E. C.; Dias, L. C. "Synthesis of the C1–C13 fragment of Nhatrangin A" 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2013**, Campos do Jordão.

Resumo

SÍNTESE TOTAL DA ESTRUTURA PROPOSTA PARA A NHATRANGINA A E ANÁLOGOS. A nhatrangina A foi isolada em 2010, por Orjala e colaboradores, a partir de uma coleção vietnamita da cianobactéria marinha *Lyngbya majuscula*. Este policetídeo apresenta seis centros estereogênicos e sua determinação estrutural foi realizada através da análise conjunta dos espectros de RMN 1D e 2D. O objetivo principal deste trabalho foi investigar uma rota sintética convergente e flexível para a obtenção deste produto natural e checar o assinalamento estrutural proposto pelos autores do isolamento. A estrutura proposta para a nhatrangina A foi sintetizada em 19 etapas, considerando a rota linear mais longa, e rendimento global de 6,7%. As etapas chave envolveram reação aldólica, reação de Corey-Fuchs, acoplamento entre alcino e amida de Weinreb mediado por lítio, redução estereosseltiva de Noyori e reação de esterificação de Yamaguchi. Além disso, sintetizamos seis diastereoisômeros da estrutura proposta para o produto natural, utilizando a mesma estratégia sintética empregada na síntese da estrutura proposta para a nhatrangina A, no entanto nenhum destes isômeros corresponderam ao produto natural.



Abstract

TOTAL SYNTHESIS OF THE PROPOSED STRUCTURE OF NHATRANGIN A AND ANALOGS. The nhatrangin A was isolated in 2010 by Orjala and co-workers, from a Vietnamese collection of marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. This polyketide containing six stereogenic centers and its structure was assigned based on spectrometric and spectroscopic methods including 1D and 2D NMR experiments. The aim of this work was to investigate the convergent and flexible synthetic route for obtaining this natural product and check the structural assignment proposed by the authors of isolation. The proposed structure of nhatrangin A was synthesized in 19 steps, considering the longest linear route, and overall yield of 6.7%. The key steps involved aldol reaction, Corey-Fuchs reaction, lithium-mediated coupling between alkyne and Weinreb amide, Noyori stereoselective reduction and Yamaguchi esterification. In addition, we synthesized six diastereoisomers of the proposed structure for the natural product, using the same synthetic strategy employed in the synthesis of the proposed structure of nhatrangin A, however none of these isomers correspond to the natural product.



Sumário

Lista de	Abreviaturas e Acrônimos	xxi
Lista de	Tabelas	xxv
Lista de	Figuras	xxvii
Lista de	Esquemas	xxix
1. Introd	lução	1
1.1.	Metabólitos Secundários Isolados de Cianobactérias Marinhas	2
1.2.	Determinação Estrutural da Nhatrangina A	3
1.3.	Estudos Sintéticos Envolvendo a Nhatrangina A	8
	1.3.1. Síntese Total da (+)-Nhatrangina A por Kamal e Vangala	8
	1.3.2. Síntese Total da (+)-Nhatrangina A por Yadav e Colaboradores	12
	1.3.3. Estudos Sintéticos Visando a Síntese da Nhatrangina A Realizados	16
	por Piva e Raffier	
2. Objet	ivos	21
3. Anális	se Retrossintética	22
4. Resul	ltados e Discussão	23
4.1.	Preparação do Fragmento C7−C13 da Estrutura Proposta para a	23
	Nhatrangina A	
4.2.	Preparação do Fragmento C1−C6 da Estrutura Proposta para a	23
	Nhatrangina A	
4.3.	Preparação do Fragmento C1−C13 da Estrutura Proposta para a	29
	Nhatrangina A	
4.4.	Preparação do Fragmento C1'−C5' da Estrutura Proposta para a	37
	Nhatrangina A	
4.5.	Conclusão da Síntese Total da Estrutura Proposta para a Natrangina A	40
4.6.	Síntese de Isômeros da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A	53
5. Concl	usões	84
6. Parte	Experimental	86
6.1.	Reagentes e solventes	86

6.2. Métodos cromatográficos	86
6.3. Métodos analíticos	87
6.4. Procedimentos experimentais	88
7. Espectros Selecionados	205
8. Permissões de Direitos Autorais	587

Lista de Abreviaturas e Acrônimos

Ac: acetila BAIB: (diacetoxiiodo)benzeno Bn: benzila brmp: baseado na recuperação do material de partida *n***-Bu:** Butila primária t-Bu: terc-butila Bz: benzoíla **CBS:** Corey-Bakshi-Shibata **cm**⁻¹: número de onda(s) **COSY:** correlation spectroscopy D: dimensão d: densidade (g/mL) CSA: ácido (±)-10-canforsulfônico DCC: N,N'-dicicloexilcarbodiimida DCE: dicloroetano DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona **DEPT:** distorsionless enhancement by polarization transfer **DEPTQ:** distorsionless enhancement by polarization transfer including the detection of quaternary nuclei (DHQD)₂PHAL: hidroguinidina 1,4-ftalazinodiil dieter **DIBALH:** hidreto de diisobutilalumínio **DIPEA:** diisopropiletilamina **DMAP:** 4-(*N*,*N*-dimetilamino)piridina DMF: dimetilformamida **DMP:** periodinana de Dess-Martin DMSO: dimetil sulfóxido ed: excesso diastereoisomérico ee: excesso enantiomérico El: ionização por elétron

equiv: equivalente ESI: ionização por electrospray Et: etila FT-ICR: Fourier transform ion cyclotron resonance **g**: grama(s) h: hora(s) c-Hex: cicloexil HG: Hoveyda-Grubbs HMBC: heteronuclear multiple bond correlation HRESI-FTMS: high-resolution electrospray ionization Fourier transform mass spectral analysis **HRMS:** high-resolution mass spectrometry HSQC: heteronuclear single quantum correlation **HWE:** Horner-Wadsworth-Emmons Hz: Hertz IBX: ácido 2-iodoxibenzóico **Ipc:** isopinocanfeil **IV:** infravermelho J: constante de acoplamento (em RMN) k: quilo L: litro(s) LDA: diisopropilamideto de lítio lit: valor da literatura M: molar (mols por litro) m: mili max: máximo Me: metila Mes: 2,4,6-trimetilfenil (mesitil) MHz: megaHertz **min:** minuto(s) **MTPA:** α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacetil m/m: razão massa-massa

m/z: razão massa-carga NMO: N-óxido de 4-metilmorfolina **NOE:** nuclear Overhauser effect pág.: página pe: ponto de ebulição Ph: fenila **Piv:** pivaloil PMB: para-metoxibenzila ppm: partes por milhão PPTS: para-tolueno sulfonato de piridínio i-Pr: isopropila Q: quadrupole quant: quantitativo rd: razão diastereoisomérica *R*_f: fator de retenção **RMN:** ressonância magnética nuclear **ROE:** rotating frame Overhauser effect t.a.: temperatura ambiente TBAF: fluoreto de tetrabutilamônio **TBAI:** iodeto de tetrabutilamônio TBDPS: terc-butildifenilsilil TBS: terc-butildimetilsilil TCBC: cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla **TEMPO:** 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil **Tf:** trifluorometanosulfonil (triflil) TFA: ácido trifluoroacético THF: tetraidrofurano TMS: trimetilsilil ou tetrametilsilano **TOCSY:** total correlation spectroscopy **TOF:** time of flight **TPAP:** perrutenato de tetrapropilamônio

- TS: estado de transição
- Ts: para-toluenosulfonil (tosil)
- V: volt
- °C: graus Celsius
- [α]: rotação específica
- δ: deslocamento químico
- μ: micro
- $\boldsymbol{\nu}$: número de onda

Lista de Tabelas

Tabela 1. Deslocamentos químicos, multiplicidade e constantes de acoplamento	36
dos hidrogênios utilizados na determinação da configuração absoluta de C7 de	
(7 <i>S</i>)- 78	
Tabela 2. Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 12 (Estrutura proposta) e da	43
nhatrangina A natural em DMSO- <i>d</i> 6	
Tabela 3. Deslocamentos químicos, multiplicidade e constantes de acoplamento	47
dos hidrogênios utilizados na determinação da configuração absoluta de C7 de	
(7 <i>R</i>)- 78	
Tabela 4. Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C da nhatrangina A natural e das sintéticas em	50
DMSO-d6	
Tabela 5. Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C de 2'<i>-epi-</i>3'<i>-epi-</i>12 em DMSO- <i>d</i> 6	56
Tabela 6. Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C de 7<i>-epi-</i>12 em DMSO- <i>d</i> 6	59
Tabela 7. Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C de 2'<i>-epi-</i>3'<i>-epi-</i>7<i>-epi-</i>12 em DMSO- <i>d</i> 6	62
Tabela 8. Deslocamentos químicos, multiplicidade e constantes de acoplamento	68
dos hidrogênios utilizados na determinação da configuração absoluta de C7 de 2-	
epi-(7S)-78	
Tabela 9. Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C de 2-<i>epi</i>-12 em DMSO- <i>d</i> 6	70
Tabela 10. Deslocamentos químicos, multiplicidade e constantes de acoplamento	75
dos hidrogênios utilizados na determinação da configuração absoluta de C7 de 3-	
epi-(7S)-78	
Tabela 11. Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C de 3-<i>epi</i>-12 em DMSO- <i>d</i> 6	77
Tabela 12. Deslocamentos químicos, multiplicidade e constantes de acoplamento	81
dos hidrogênios utilizados na determinação da configuração absoluta de C7 de 4-	
epi-(7S)-78	
Tabela 13. Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C de 4-<i>epi</i>-12 em DMSO- <i>d</i> 6	83

Lista de Figuras

Figura 1. Produtos naturais isolados de cianobactérias marinhas	2
Figura 2. Estrutura das nhatranginas A e B	3
Figura 3. Correlações de HMBC e COSY utilizadas na determinação da estutura	5
planar da nhatrangina A	
Figura 4. Conformações possíveis das projeções de Newman para as ligações	6
C2–C3 e C3–C4. O valor de J, se refere às constantes de acoplamento ${}^{3}J_{\rm H2,H3}$ e	
$^{3}J_{H3,H4}$. As correlações NOE se referem às interações entre H14-H4, H2-H15 e H14-	
H4	
Figura 5. Conformações possíveis das projeções de Newman para a ligação	7
C3-C4. O valor de J, se refere às constantes de acoplamento ${}^{3}J_{H3',H4'}$ e ${}^{3}J_{C2',H4'}$ e	
$^{3}J_{C5',H3'}$. As correlações NOE se referem às interações entre H5'-H2'	
Figura 6. Configurações relativa e absoluta da nhatrangina A e	8
anidrodebromoaplisiatoxina	
Figura 7. Método de Mosher para determinação da configuração absoluta de	35
alcoóis	
Figura 8. Espectro de RMN de ¹ H do composto 12 sintetizado neste trabalho	44
Figura 9. Espectro de RMN de ¹ H da nhatrangina A natural (figura maior) e espectro	44
de RMN de ¹ H no mapa de contorno do experimento de HSQC da nhatrangina A	
natural (figura menor). Figuras reproduzidas com permissão da American Chemical	
Society (Anexo 493)	
Figura 10. Espectro de RMN de ¹ H da nhatrangina A sintetizada por Kamal e	51
Vangala. Figura reproduzida com permissão da Royal Society of Chemistry (Anexo	
494)	
Figura 11. Espectro de RMN de ¹ H da nhatrangina A sintetizada por Yadav e	51
colaboradores. Figura reproduzida com permissão da American Chemical Society	
(Anexo 495)	
Figura 12. Isômeros da estrutura proposta para a nhatrangina A	53
Figura 13. Espectro de RMN de ¹ H de 2'-epi-3'-epi-12	57
Figura 14. Espectro de RMN de ¹ H de 7-<i>epi</i>-12	60

Figura 15. Espectro de RMN de ¹ H de 2'-<i>epi-</i>3'-<i>epi-</i>7-<i>epi-</i>12	63
Figura 16. Epímeros da estrutura proposta para a nhatrangina A	64
Figura 17. Dibromoolefinas utilizadas na preparação de 2-epi-12, 3-epi-12 e 4-epi-	64
12	
Figura 18. Espectro de RMN de ¹ H de 2-<i>epi-</i>12	71
Figura 19. Espectro de RMN de ¹ H de 3-<i>epi</i>-12	78
Figura 20. Espectro de RMN de ¹ H de 4-<i>epi-</i>12	84

Lista de Esquemas

Esquema 1. Rota sintética abreviada para a nhatrangina A, segundo Kamal e	9
Vangala	
Esquema 2. Preparação da olefina 17	10
Esquema 3. Preparação da olefina 16	10
Esquema 4. Preparação do éster 14	11
Esquema 5. Preparação do ácido 15	11
Esquema 6. Conclusão da síntese da nhatrangina A por Kamal e Vangala	12
Esquema 7. Rota sintética abreviada para a nhatrangina A, segundo Yadav e	13
colaboradores	
Esquema 8. Preparação da cetona 37	14
Esquema 9. Preparação do aldeído 32	14
Esquema 10. Preparação do β -hidroxiester 30	15
Esquema 11. Preparação do ácido 31	15
Esquema 12. Conclusão da síntese da nhatrangina A por Yadav e colaboradores	15
Esquema 13. Primeira proposta sintética para a nhatrangina A, segundo Piva e	17
Raffier	
Esquema 14. Preparação das olefinas 41 e 42	18
Esquema 15. Preparação de 40	18
Esquema 16. Segunda estratégia proposta para a preparação da nhatrangina A,	19
segundo Piva e Raffier	
Esquema 17. Preparação do ácido 15	19
Esquema 18. Preparação do aldeído 51	20
Esquema 19. Preparação do álcool 49	20
Esquema 20. Preparação do aldeído 47	21
Esquema 21. Tentativa de preparação de 58	21
Esquema 22. Análise retrossintética para a estrutura proposta para a nhatrangina A	22
Esquema 23. Preparação da amida de Weinreb 65	23
Esquema 24. Preparação do aldeído (S)-67	24
Esquema 25. Preparação do aduto de aldol 73	24

Esquema 26.	Enolatos de boro Z e E de oxazolidinonas <i>N</i> -aciladas	25
Esquema 27.	Modelo de Zimmerman-Traxler para reações aldólicas mediadas por	26
boro		
Esquema 28.	Estados de transição competitivos para reações aldólicas envolvendo	27
auxiliar quiral	do tipo oxazolidinona	
Esquema 29.	Preparação do álcool 74	27
Esquema 30.	Preparação do fragmento C1-C6 de 12	28
Esquema 31.	Mecanismo da reação de Corey-Fuchs	28
Esquema 32.	Preparação da cetona 76	29
Esquema 33.	Preparação do álcool (7 <i>S</i>)- 78	29
Esquema 34.	Reação de hidrogenação assimétrica de Noyori	30
Esquema 35.	Reação teste de hidrogenação assimétrica de Noyori de 76	30
Esquema 36.	Preparação do catalisador de Noyori (R,R)-77	30
Esquema 37.	Reação de hidrogenação assimétrica de Noyori de 76	31
Esquema 38.	Preparação do álcool (7 <i>S</i>)- 78	32
Esquema 39.	Preparação do catalisador de Noyori (S,S)-77	32
Esquema 40.	Mecanismo da reação de hidrogenação assimétrica de Noyori	33
Esquema 41.	Estados de transição competitivos para a hidrogenação assimétrica	34
de Noyori		
Esquema 42.	Preparação dos ésteres de Mosher de (7 <i>S</i>)- 78	35
Esquema 43.	Preparação do fragmento C1-C13 de 12	37
Esquema 44.	Preparação da oxazolidinona (S)- 62	37
Esquema 45.	Preparação do aduto de aldol 87	38
Esquema 46.	Preparação do acetal 88	38
Esquema 47.	Preparação de 61	39
Esquema 48.	Tentativa de preparação de 90	39
Esquema 49.	Preparação do fragmento C1'-C5' de 12	40
Esquema 50.	Síntese total da estrutura proposta para a nhatrangina A	41
Esquema 51.	Mecanismo da reação de esterificação de Yamaguchi	42
Esquema 52.	Preparação do composto (7 <i>S</i>)- 26	45
Esquema 53.	Hidrogenação assimétrica de Noyori de 81 com o catalisador (<i>R</i> , <i>R</i>)- 77	46

Esquema 54. Preparação dos ésteres de Mosher de	(7 <i>R</i>)- 78	46
Esquema 55. Preparação do composto (7 <i>R</i>)- 26		48
Esquema 56. Confirmação da configuração absoluta	e relativa do ácido 31	49
Esquema 57. Preparação do ácido <i>ent</i> - 31		54
Esquema 58. Síntese do isômero 2'-epi-3'-epi-12		55
Esquema 59. Síntese total do isômero 7-epi-12		58
Esquema 60. Síntese total do isômero 2'-epi-3'-epi-7	'-epi-12	61
Esquema 61. Preparação do aldeído (<i>R</i>)- 67		65
Esquema 62. Preparação do aduto de aldol 2-epi-73		65
Esquema 63. Preparação do alcino 2-<i>epi</i>-64		66
Esquema 64. Preparação de 2-epi-(7<i>S</i>)-78		66
Esquema 65. Preparação dos ésteres de Mosher de	2-epi-(7S)-78	67
Esquema 66. Síntese total do isômero 2-epi-12		69
Esquema 67. Preparação da cetona (S)- 109		72
Esquema 68. Preparação do aduto de aldol 111		72
Esquema 69. Estado de transição para reação aldo	ólica envolvendo o lactato (S)-	73
109		
Esquema 70. Preparação do alcino 3-<i>epi-</i>64		73
Esquema 71. Preparação de 3-epi-(7<i>S</i>)-78		74
Esquema 72. Preparação dos ésteres de Mosher de	3-epi-(7S)-78	74
Esquema 73. Síntese total do isômero 3-epi-12		76
Esquema 74. Preparação da cetona (<i>R</i>)- 109		78
Esquema 75. Preparação do aduto de aldol 114		79
Esquema 76. Preparação do alcino 4-epi-64		79
Esquema 77. Preparação de 4- epi-(7S)-78		80
Esquema 78. Preparação dos ésteres de Mosher de	4-epi-(7S)-78	80
Esquema 79. Síntese total do isômero 4-epi-12		82

1. Introdução

O marco inicial da síntese orgânica e de produtos naturais data do início do século 19 com a síntese da uréia, um composto de ocorrência natural, a partir de cianato de amônio, um composto inorgânico, realizada pelo alemão Friedrich Wöhler.¹

A partir desta descoberta revolucionária o homem se viu capaz de sintetizar moléculas da natureza em laboratório, sem utilizar organismos vivos, e não apenas isolá-las e avaliar suas propriedades. No entanto, foi somente após a Segunda Guerra Mundial que a síntese orgânica e a síntese de produtos naturais tiveram um crescimento explosivo. Uma série de conceitos como natureza da ligação química, mecanismos reacionais, reorganização de elétrons durante a formação e quebra de ligações químicas, importância das conformações de moléculas orgânicas e análise retrossintética, foram fundamentais para que os químicos sintéticos pudessem planejar longas sequências reacionais em uma síntese total com certo grau de confiabilidade e previsibilidade.²

Juntamente com esses conceitos, avanços nas técnicas cromatográficas e espectroscópicas permitiram a purificação e caracterização de compostos orgânicos com facilidade e velocidade incomparáveis. A descoberta e invenção de novas reações e reagentes foram estimuladas por esses avanços e pelas complexas e variadas estruturas moleculares apresentadas pelos produtos naturais, comumente chamados de metabólitos secundários.

A síntese de produtos naturais complexos está indiscutivelmente entre os desafios mais formidáveis enfrentados pelo químico sintético, desempenhando um papel crucial no surgimento e avanços da síntese orgânica até os dias de hoje.

A escolha de um determinado alvo para a síntese total depende do objetivo que se quer alcançar. Alguns químicos vêem na síntese total um caminho para descobrir e desenvolver novas reações para atender necessidades ainda não satisfeitas em síntese orgânica. Outros podem estar interessados em preparar produtos naturais isolados em quantidades extremamente restritas, ou análogos, com o objetivo de encontrar um candidato à fármaco. Outros ainda podem estar interessados no desafio intelectual e a emoção pura que a síntese

¹Wöhler, F. Ann. Phys. **1828**, 88, 253.

² Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J.; Winssinger, N. J. Chem. Educ. 1998, 75, 1226.

total proporciona. E até os dias de hoje, um dos principais objetivos da síntese total é a confirmação da estrutura molecular proposta para o produto natural.³

1.1. Metabólitos Secundários Isolados de Cianobactérias Marinhas

As cianobactérias marinhas são fontes muito ricas de metabólitos secundários com destacada atividade biológica.⁴ Dentre as inúmeras cianobactérias existentes, a *Lyngbya majuscula* tem sido extensivamente estudada, fornecendo uma série de produtos naturais com diversidade estrutural além de atividade biológica,⁵ tais como as aplisiatoxinas (1-3; 8-10, Figura 1). Relacionadas estruturalmente a estas toxinas estão o manauealídeo A (4), oscilatoxinas (5-7) e anidrooscilatoxina A (11), que foram isolados de outras cianobactérias marinhas.⁶



aplisiatoxina; $R_1 = Me$, $R_2 = Br$, $R_3 = H(1)$ debromoaplisiatoxina; $R_1 = Me$, $R_2 = H$, $R_3 = H(2)$ 19-bromoaplisiatoxina; $R_1 = Me$, $R_2 = Br$, $R_3 = Br(3)$ manauealídeo A; $R_1 = Me$, $R_2 = H$, $R_3 = CI(4)$ oscilatoxina A; $R_1 = H$, $R_2 = H$, $R_3 = H(5)$ 17-bromooscilatoxina; $R_1 = H$, $R_2 = Br$, $R_3 = H(6)$ 17,19-dibromooscilatoxina; $R_1 = H$, $R_2 = Br$, $R_3 = Br(7)$



anidroaplisiatoxina; $R_1 = Me$, $R_2 = Br$, $R_3 = H$ (8) anidrodebromoaplisiatoxina; $R_1 = Me$, $R_2 = H$, $R_3 = H$ (9) anidro-19-bromoaplisiatoxina; $R_1 = Me$, $R_2 = Br$, $R_3 = Br$ (10) anidrooscilatoxina A; $R_1 = H$, $R_2 = H$, $R_3 = H$ (11)

Figura 1. Produtos naturais isolados de cianobactérias marinhas.

³ Nicolaou, K. C. *Proc. R. Soc. A* **2014**, 470, 20130690.

⁴ a) Gademann, K.; Portmann, C. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 326. b) Kehr, J.-C.; Picchi, D. G.; Dittmann, E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1622. c) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. Nat. Prod. Rep. **2012**, *29*, 144.

⁵ a) Tan, L. T.; Chang, Y. Y.; Ashootosh, T. *Phytochemistry* **2008**, 69, 2067. b) Tripathi, A.; Puddick, J.; Prinsep, M. R.; Lee, P. P. F.; Tan, L. T. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 29.

⁶ a) Kato, Y.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2245. b) Mynderse, J. S.; Moore, R. E.; Kashiwagi, M.; Norton, T. R. Science **1977**, *196*, 538. c) Moore, R. E.; Blackman, A. J.; Cheuk, C. E.; Mynderse, J. S.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J.; Woodard, R. W.; Craig, J. C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2484. d) Nagai, H.; Yasumoto, T.; Hokama, Y. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 925.

Estudos de atividade biológica mostraram que muitas aplisiatoxinas estão associadas à promoção tumoral através da ativação da proteina quinase C.⁷ Foi relatado que a debromoaplisiatoxina (**2**) apresenta atividade antiproliferativa em uma linhagem de células cancerosas de leucemia (P-388).^{6b} A atividade biológica desses compostos têm sido muito estudada. Entretanto, a rota biossintética não foi descrita até o momento.

Recentemente, Orjala e colaboradores isolaram os policetídeos nhatranginas A e B (Figura 2) de uma coleção vietnamita da *Lyngbya majuscula*.⁸ A denominação nhatrangina é uma homenagem à baía de Nha Trang no Vietnã, local da coleta. Esses policetídeos foram isolados em pequenas quantidades (0,3 mg de **12** a partir de 2,5 g do primeiro extrato orgânico da cianobactéria e 2 mg de **12** e 0,8 mg de **13** a partir de 10,58 g do segundo extrato orgânico da cianobactéria). Até o momento, não foram realizados estudos de atividade biológica e de biossíntese para esses compostos.



Figura 2. Estrutura das nhatranginas A e B.

1.2. Determinação Estrutural da Nhatrangina A

A nhatrangina A foi obtida como um óleo alaranjado pálido. Os espectros de HRESI-FTMS no modo positivo e no modo negativo indicam a fórmula molecular $C_{21}H_{32}O_8$ ([M+Na]⁺ m/z 435,1984 e [M–H]⁻ m/z 411,2034), com seis insaturações. O espectro de RMN de ¹H é consistente com um anel aromático com padrão de substituição 1,3 (δ_H 6,63; 6,65; 6,67 e 7,10), quatro carbonos terciários ligados a heteroátomo (δ_H 3,48; 3,75; 3,93 e 4,74), uma

⁷ a) Arcoleo, J. P.; Weinstein, I. B. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1984**, *25*, 142. b) Kishi, Y.; Rando, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 163.

⁸ Chlipala, G. E.; Tri, P. H.; Hung, N. V.; Krunic, A.; Shim, S. H.; Soejarto, D. D.; Orjala, J. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 784.

metoxila (δ_H 3,07) e três grupos metílicos ligados a carbonos terciários (δ_H 0,74; 0,83 e 0,95). O espectro de DEPTQ está de acordo com as características descritas acima e indica a presença de uma carbonila (δ_C 171,1). O espectro de HSQC indica que os hidrogênios (δ_H 2,35 e 2,05) estão ligados ao mesmo carbono (δ_C 38,3) (Figura 3).

Os espectros de RMN de ¹H e DEPTQ contabilizam a fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_6$ e cinco insaturações, das seis presentes na molécula. O espectro de HMBC indica uma forte correlação entre o hidrogênio H14 e uma carbonila (δ_C 176,5). Essa carbonila adicional contabiliza a fórmula $C_{21}H_{29}O_8$ e satisfaz as seis insaturações. A análise dos experimentos de COSY, TOCSY e HMBC indica a presença de duas partes na molécula, C1–C15 e C1'–C5'.

A cadeia principal foi determinada a partir do experimento de COSY, sendo composta pelos carbonos C1 a C15. A cadeia de carbono que correponde à C14–C2–C7, com uma metila C15 ligada ao carbono C4, foi determinada por análise de COSY. Os deslocamentos químicos dos carbonos C3 e C7 (δ_C 78,0 e 83,3) e dos hidrogênios H3 e H7 (δ_H 4,74 e 3,93) em campo baixo mostram que estes carbonos estão ligados a oxigênio. Além disto, o espectro de HMBC mostrou que a metoxila está inserida na cadeia principal pelo carbono C7 e o hidrogênio H7 correlaciona com carbonos do anel aromático (C9 e C13). Logo, o anel aromático está ligado à cadeia principal através da ligação entre C7 e C8. O deslocamento químico do carbono C12 em campo baixo (δ_C 157,5) e a falta de correlações adicionais para além do anel aromático são consistentes com uma hidroxila fenólica no carbono C12. A correlação no HMBC entre o hidrogênio H14 e o carbono C1 indica que a carbonila está ligada ao carbono C2 (δ_C 40,4).

A cadeia lateral é composta pelos carbonos C1' a C5'. O espectro de COSY mostra que a cadeia lateral não é ramificada de C2'—C5'. Os deslocamentos químicos dos carbonos C3' e C4' (δ_C 70,6 e 68,4) e dos hidrogênios H3' e H4' (δ_H 3,75 e 3,48) em campo baixo indicam que estes carbonos estão ligados a oxigênio. O espectro de HMBC apresenta correlação entre os hidrogênios H2' (δ_H 2,35 e 2,05) e o carbono carbonílico C1' (δ_C 171,1). O deslocamento químico do hidrogênio H3 em campo baixo (δ_H 4,74) sugere um éster no carbono C3. A correlação entre o hidrogênio H3 e a carbonila C1' no experimento de HMBC semi-seletivo na região das carbonila (C1 e C1') confirmou que a cadeia lateral está conectada na cadeia principal por um éster entre C1' e C3.

4


Figura 3. Correlações de HMBC e COSY utilizadas na determinação da estutura planar da nhatrangina A.

A nhatrangina A apresenta seis centros estereogênicos (C2, C3, C4, C7, C3' e C4'). A configuração absoluta do carbono C7 foi determinada a partir da comparação entre os espectros de dicroísmo circular da nhatrangina A e da debromoaplisiatoxina (**2**).

A configuração relativa dos outros cinco carbonos foi determinada a partir da análise das constantes de acoplamento para três ligações ${}^{3}J_{H,H}$ e ${}^{3}J_{C,H}$ e correlações NOE obtidas através de experimentos ROE 1D seletivos.

Os hidrogênios H2 e H3 apresentam uma constante de acoplamento grande (${}^{3}J_{H2,H3}$ = 8,2 Hz), indicando que estes hidrogênios estão em uma conformação *anti*. Logo, apenas duas das seis conformações relativas possíveis para os carbonos C2 e C3 estão de acordo com este valor de constante de acoplamento. Experimento de ROE seletivo mostra uma correlação NOE entre os hidrogênios H14 e H4. Este resultado sugere uma configuração relativa 2*R** e 3*R** (Figura 4).

Os hidrogênios H3 e H4 apresentam uma constante de acoplamento pequena (${}^{3}J_{H3,H4}$ = 3,6 Hz), indicando que estes hidrogênios estão em uma conformação *gauche*. Logo, apenas quatro das seis conformações relativas possíveis para os carbonos C2 e C3 estão de acordo com este valor de constante de acoplamento. Três dessas conformações satisfazem a correlação NOE entre os hidrogênios H15 e H2. Entretanto, somente uma, ($3R^*, 4S^*$) pode satisfazer a correlação NOE entre os hidrogênios H14 e H4 já mencionada.

Estes resultados sugerem uma configuração relativa ($2R^*$, $3R^*$, $4S^*$), que é idêntica à configuração relativa entre os carbonos C10, C11 e C12 da anidrodebromoaplisiatoxina (**9**).



Figura 4. Conformações possíveis das projeções de Newman para as ligações C2–C3 e C3–C4. O valor de *J*, se refere às constantes de acoplamento ${}^{3}J_{H2,H3}$ e ${}^{3}J_{H3,H4}$. As correlações NOE se referem às interações entre H14-H4, H2-H15 e H14-H4.

Os hidrogênios H3' e H4' apresentam uma constante de acoplamento pequena (${}^{3}J_{H3',H4'}$ = 4,2 Hz), indicando que estes hidrogênios estão em uma conformação *gauche* (Figura 5). Logo, quatro das seis conformações relativas possíveis para os carbonos C3' e C4' estão de acordo com este valor de constante de acoplamento. Três dessas conformações satisfazem a correlação NOE entre os hidrogênios H5' e H2'. Entretanto, somente uma, (${}^{3}R^*,{}^{4}R^*$) pode satisfazer as constantes de acoplamento grandes (5-7 Hz) entre o carbono C2' e o hidrogênio H4' (${}^{3}J_{C2',H4'}$ = 4,6 Hz) e entre o carbono C5' e o hidrogênio H3' (${}^{3}J_{C5',H3'}$ = 5,0 Hz). Essa configuração relativa (${}^{3}R^*,{}^{4}R^*$) é idêntica à configuração relativa entre os carbonos C29 e C30 da anidrodebromoaplisiatoxina (**9**).



Figura 5. Conformações possíveis das projeções de Newman para a ligação C3–C4. O valor de *J*, se refere às constantes de acoplamento ${}^{3}J_{\text{H3',H4'}} \,\mathrm{e}\, {}^{3}J_{\text{C2',H4'}} \,\mathrm{e}\, {}^{3}J_{\text{C5',H3'}}$. As correlações NOE se referem às interações entre H5'-H2'.

Para determinação da estereoquímica relativa entre os diferentes clusters, os autores compararam a estrutura da nhatrangina A com a estrutura da anidrodebromoaplisiatoxina (Figura 6). Como as configurações relativas de C2, C3 e C4 e C3' e C4' da natrangina A são idênticas às configurações relativas de C10, C11 e C12 e C29 e C30 de 9, respectivamente, e como o carbono C7 da nhatrangina A possui a mesma configuração absoluta que o carbono C15 de 9, os autores assumiram que os carbonos C2, C3 e C4 e C3' e C4' da nhatrangina A possuem а mesma configuração absoluta dos carbonos correspondentes da anidrodebromoaplisiatoxina.



Figura 6. Configurações relativa e absoluta da nhatrangina A e anidrodebromoaplisiatoxina.

1.3. Estudos Sintéticos Envolvendo a Nhatrangina A

1.3.1. Síntese Total da (+)-Nhatrangina A por Kamal e Vangala⁹

A primeira síntese total da nhatrangina A foi realizada, em 2013, por Kamal e Vangala. As principais etapas da síntese envolvem uma crotilboração de Brown, diidroxilação assimétrica de Sharpless, metátese cruzada de olefinas e esterificação de Yamaguchi.

A rota sintética abreviada para a nhatrangina A está descrita no esquema 1.

A nhatrangina A foi obtida a partir da reação de esterificação de Yamaguchi entre o álcool **14** e o ácido **15**. O álcool **14** foi obtido a partir da reação de metátese cruzada entre as olefinas **16** e **17**. A olefina **16** foi obtida através da reação de crotilboração envolvendo o aldeído **18**. A olefina **17**, por sua vez, foi obtida a partir da reação entre o brometo de vinilmagnésio e o aldeído **19**. O ácido **15** foi obtido a partir da reação de diidroxilação de Sharpless do éster **20**. O éster **20** foi obtido a partir da reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) envolvendo o aldeído **21**.

⁹ Kamal, A.; Vangala, S. R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4442.



Esquema 1. Rota sintética abreviada para a nhatrangina A, segundo Kamal e Vangala.

A síntese da nhatrangina A foi iniciada com a preparação da olefina **17** (Esquema 2). O tratamento de **22** com TBSCI e imidazol seguido de brometo de vinilmagnésio forneceu o álcool racêmico *rac*-**23**. A resolução de *rac*-**23** mediada por lipase forneceu o enantiômero (*S*)-**23** que após tratamento com NaH e Mel forneceu a olefina **17**.



Esquema 2. Preparação da olefina 17.

Na sequência, foi realizada a preparação da olefina **16** (Esquema 3). A proteção da hidroxila do (*S*)-éster de Roche (**24**) com TBDPSCI e imidazol seguida da redução com DIBALH e oxidação de Ley levou à formação do aldeído **18**. A reação de crotilboração envolvendo o aldeído **18** forneceu a olefina **16** como único diastereoisômero.



Esquema 3. Preparação da olefina 16.

Na sequência, foi realizada a metátese cruzada entre as olefinas **16** e **17** utilizando o catalisador de Grubbs 2^a geração que forneceu o composto **25** (Esquema 4). A hidrogenação catalítica de **25** seguida do tratamento com TBAF levou à formação do triol (7*S*)-**26**. A oxidação da hidroxila primária de (7*S*)-**26** utilizando TEMPO e BAIB seguido de oxidação de Pinnick, esterificação utilizando diazometano e, por fim, tratamento com TBSCI e imidazol levou à formação do éster **14**.



Esquema 4. Preparação do éster 14.

Após a preparação do éster **14**, foi realizada a síntese do ácido **15** (Esquema 5). A monoproteção do diol **27**, seguida da oxidação de Swern e da reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) levou à formação do éster **20**. A diidroxilação de Sharpless de **20** utilizando ADmix- β forneceu o diol **28**, que após tratamento com 2,2-DMP e *p*-TsOH, redução do grupo éster com LiBH₄ e proteção da hidroxila primária com TsCl e Et₃N levou à formação do composto **29**. Por fim, o tratamento de **29** com LiAlH₄ seguido de TEMPO e BAIB forneceu o ácido **15**.



Esquema 5. Preparação do ácido 15.

A síntese da nhatrangina A foi concluída a partir do acoplamento entre o álcool **14** e o ácido **15** utilizando a condição de esterificação de Yamaguchi, seguido de tratamento com p-TsOH e Me₃SnOH (Esquema 6).



Esquema 6. Conclusão da síntese da nhatrangina A por Kamal e Vangala.

A síntese da (+)-nhatrangina A foi concluída com rendimento global de 5,8% a partir do (*S*)-éster de Roche (**24**) (14 etapas, rota linear mais longa). Os autores atribuíram a estrutura do produto sintético como sendo igual a do produto natural a partir da comparação dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C.

1.3.2. Síntese Total da (+)-Nhatrangina A por Yadav e Colaboradores¹⁰

A segunda síntese total da nhatrangina A foi realizada, em 2013, por Yadav e colaboradores. As principais etapas da síntese envolvem uma adição assimétrica de Michael, redução estereosseletiva de Corey-Bakshi-Shibata (CBS), reação aldólica cruzada catalisada por prolina, diidroxilação de Sharpless, oxidação aromática catalisada por RuO₄ e esterificação de Yamaguchi.

A rota sintética abreviada para a nhatrangina A está apresentada no esquema 7.

A nhatrangina A foi obtida a partir da reação de esterificação de Yamaguchi entre o β hidroxiester **30** e o ácido **31**. O β -hidroxiester **30** foi obtido a partir da reação aldólica cruzada catalisada por prolina entre o aldeído **32** e propionaldeído (**33**). O aldeído **32** foi obtido a partir de uma adição assimétrica de Michael entre (*R*)-4-benzil-3-propioniloxazolidin-2-ona (**34**) e a cetona **35**. A cetona **35**, por sua vez, foi obtida a partir da reação entre o brometo de

¹⁰ Yadav, J. S.; Rajendar, G.; Rao, R. S.; Pabbaraja, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8524.

vinilmagnésio e o aldeído **19**. O ácido **31** foi obtido a partir de uma reação de diidroxilação assimétrica de Sharpless envolvendo a olefina **36**.



Esquema 7. Rota sintética abreviada para a nhatrangina A, segundo Yadav e colaboradores.

A síntese da nhatrangina A teve início com a preparação da cetona **37** (Esquema 8). O tratamento do aldeído **19** com brometo de vinilmagnésio seguido de oxidação na presença de IBX levou à formação da cetona **35**. A reação de adição de Michael entre a cetona **35** e a oxazolidinona (*R*)-**34** mediada por TiCl₃(O*i*-Pr) e DIPEA forneceu a cetona **37** como único diastereoisômero.



Esquema 8. Preparação da cetona 37.

Na sequência, a redução estereosseletiva de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) da cetona **37** seguido de tratamento com MeOTf e 2,6-di-*terc*-butilpiridina forneceu o éter metílico **38** (Esquema 9). A remoção do auxiliar quiral de **38** utilizando NaBH₄ em THF e H₂O forneceu o álcool correspondente que após oxidação com IBX forneceu o aldeído **32**.



Esquema 9. Preparação do aldeído 32.

Na sequência, foi realizada a reação aldólica mediada por prolina entre o aldeído **32** e propionaldeído (**33**) que forneceu o β -hidroxialdeído **39** em excelente diastereosseletividade (Esquema 10). A oxidação de Pinnick do aldeído **39** seguido de tratamento com brometo de alila e K₂CO₃ forneceu o β -hidroxiester **30**.



Esquema 10. Preparação do β-hidroxiester **30**.

O ácido **31** foi preparado a partir da reação de diidroxilação de Sharpless da olefina **36** seguido de tratamento com TBSCI e DMAP e oxidação aromática catalisada por RuO_4 (gerado *in situ* a partir de $RuCl_3$ e $NaIO_4$) (Esquema 11).



Esquema 11. Preparação do ácido 31.

Por fim, a reação de esterificação de Yamaguchi entre o β-hidroxiester **30** e o ácido **31** seguido de tratamento com paládio tetraquistrifenilfosfina e morfolina, seguido de HCI 3N forneceu a nhatrangina A (Esquema 12).



Esquema 12. Conclusão da síntese da nhatrangina A por Yadav e colaboradores.

A síntese da (+)-nhatrangina A foi concluída com rendimento global de 6,6% a partir do aldeído **19** (12 etapas, rota linear mais longa). Os autores atribuíram a estrutura do produto sintético como sendo igual a do produto natural a partir da comparação dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C.

1.3.3. Estudos Sintéticos Visando a Síntese da Nhatrangina A Realizados por Piva e Raffier¹¹

Em 2013, estudos sintéticos visando à síntese da nhatrangina A foram realizados por Piva e Raffier. Foram propostas duas estratégias sintéticas, sendo que a primeira envolve metátese cruzada de olefinas e a segunda envolve reações de alquilação, reação aldólica e esterificação. Nenhuma das propostas levou à conclusão da síntese total da nhatrangina A.

A primeira proposta sintética para a nhatrangina A está apresentada no esquema 13.

A nhatrangina A pode ser obtida a partir de uma reação de esterificação entre o álcool **40** e o ácido **15**. O álcool **40** pode ser obtido a partir de uma reação de metátese cruzada entre as olefinas **41** e **42**. A olefina **41** pode ser obtida a partir de uma reação aldólica envolvendo a oxazolidinona (*S*)-**34** e metacroleína (**43**).

A olefina **42**, por sua vez, pode ser preparada a partir da reação de alilação de Brown envolvendo o aldeído **44**. Por fim, o ácido **15** pode ser preparado a partir da reação de diidroxilação de Sharpless envolvendo a olefina **45**.

¹¹ Raffier, L.; Piva, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1124.



Esquema 13. Primeira proposta sintética para a nhatrangina A, segundo Piva e Raffier.

Inicialmente, foi realizada a reação aldólica entre a oxazolidinona (*S*)-**34** e metacroleína (**43**) que levou à formação do aduto de aldol **46** (Esquema 14). Na sequência, a reação de metanólise do aduto de aldol **46** forneceu a olefina **41**.

A olefina **42** foi preparada a partir de uma reação de alilação enantiosseletiva do 3anisaldeído (**44**) seguida da reação de metilação utilizando NaH e MeI (Esquema 14).



Esquema 14. Preparação das olefinas 41 e 42.

Na sequência, os autores realizaram a reação de metátese entre as olefinas **41** e **42** utilizando o catalisador Hoveyda-Grubbs 2ª geração (HG II). No entanto, foi observado apenas 19% de conversão da olefina **41** no produto desejado **40** (Esquema 15). Além disto, os autores testaram diversas condições reacionais sem, contudo, obter sucesso.



Esquema 15. Preparação de 40.

Frente a esses resultados, os autores propuseram uma nova estratégia sintética para a preparação da nhatrangina A (Esquema 16).

Segundo os autores, a nhatrangina A poderia ser obtida a partir de uma reação de adição envolvendo o aldeído **47** e o haleto **48**. O aldeído **47** poderia ser obtido a partir de uma reação de esterificação entre o álcool **49** e o ácido **15**. O álcool **49** poderia ser obtido a partir de uma reação aldólica envolvendo o auxiliar **50** e o aldeído **51**. O aldeído **51** poderia ser obtido a partir obtido a partir de uma reação de alquilação do tipo Myers entre o auxiliar **52** e o haleto **53**.

Já o ácido **15** poderia ser preparado a partir da reação de diidroxilação de Sharpless envolvendo a olefina **45**.



A segunda proposta sintética para a nhatrangina A teve início com a preparação do ácido **15** (Esquema 17). A proteção da hidroxila de **54** com TBDPSCI e imidazol seguida da reação de diidroxilação de Sharpless levou à formação do diol **55**. O tratamento de **55** como 2,2-DMP e *p*-TsOH, seguido de TBAF e oxidações utilizando periodinana de Dess-Martin e condições de Pinnick levou à formação do ácido **15**.



Na sequência, foi realizada a preparação do aldeído **51** (Esquema 18). A monoproteção do diol **27** seguido do tratamento com PPh₃, l₂ e imidazol forneceu o haleto **53**. A reação de alquilação do tipo Myers entre o auxiliar **52** e o haleto **53** forneceu o composto **56** que após tratamento com o complexo BH₃·NH₃ seguido de oxidação com IBX levou à formação do aldeído **51**.



Na sequência, a reação aldólica entre o auxiliar **50** e o aldeído **51**, levou à formação do aduto de aldol **57**, que após tratamento com LiOH e trimetilsilildiazometano forneceu o éster **49** (Esquema 19).



Esquema 19. Preparação do álcool 49.

Na sequência, foi realizado o acoplamento entre os fragmentos **49** e **15** (Esquema 20). O tratamento do álcool **49** e do ácido **15** com DCC e DMAP seguido do tratamento com TBAF e oxidação com IBX levou à formação do aldeído **47**.



Esquema 20. Preparação do aldeído 47.

Com o objetivo de concluir a síntese da nhatrangina A os autores se propuseram a realizar o acoplamento entre o brometo de arila **48** e o aldeído **47** (Esquema 21). No entanto, em nenhuma das condições reacionais utilizadas (*t*-BuLi ou *n*-BuLi, ZnCl₂) o produto desejado **58** foi obtido.



Esquema 21. Tentativa de preparação de 58.

Desta forma, a síntese da nhatrangina A não pôde ser concluída por Piva e Raffier.

2. Objetivos

Os objetivos deste trabalho são investigar uma rota sintética convergente e flexível para a obtenção da nhatrangina A e checar o assinalamento estrutural proposto por Orjala e colaboradores no artigo de isolamento.

3. Análise Retrossintética

A nossa análise retrossintética para a síntese da estrutura proposta para a nhatrangina A tem início com a reação de esterificação entre o ácido **59** e o álcool (7*S*)-**60** (Esquema 22). O ácido **59** pode ser obtido a partir de uma reação de substituição nucleofílica entre o composto **61** e KCN. O composto **61** poderia ser obtido a partir de uma reação aldólica entre a oxazolidinona (*S*)-**62** e acetaldeído (**63**). O álcool (7*S*)-**60** seria proveniente do acoplamento mediado por lítio entre o alcino **64** e a amida de Weinreb **65**. O alcino **64** poderia ser obtido a partir de uma reação de Corey-Fuchs envolvendo o aldeído **66**, que seria originado de uma reação aldólica entre o aldeído (*S*)-**67** e a oxazolidinona (*R*)-**34**.



Esquema 22. Análise retrossintética para a estrutura proposta para a nhatrangina A.

4. Resultados e Discussão

4.1. Preparação do Fragmento C7-C13 da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A

Iniciamos nossos estudos com a preparação da amida de Weinreb **65** (Esquema 23). O tratamento do ácido 3-hidroxibenzóico (**68**) com MeOH e H_2SO_4 (98%)¹² seguido da proteção da hidroxila fenólica com BnBr e K_2CO_3 forneceu o éster **69** em 93% de rendimento¹³ que, por fim, foi tratado com *i*-PrMgCl¹⁴ e NH(Me)(OMe).HCl levando à formação da amida de Weinreb **65** em 96% de rendimento.¹⁵



Esquema 23. Preparação da amida de Weinreb 65.

4.2. Preparação do Fragmento C1-C6 da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A

A síntese do fragmento C1–C6 teve início com a preparação do aldeído (*S*)-**67** (Esquema 24). O tratamento do éster de Roche (*S*)-**24** com PMBTCA¹⁶ e CSA¹⁷ seguido de redução com LiAlH₄ em THF forneceu o álcool **70** em 88% de rendimento para 2 etapas. A oxidação do álcool **70** nas condições de Swern forneceu o aldeído (*S*)-**67** em 98% de rendimento.¹⁸

¹² Laungani, A. C.; Breit, B. Chem. Commun. **2008**, 844.

¹³ Khan, K. M.; Rasheed, M.; Zia-Ullah; Hayat, S.; Kaukab, F.; Choudhary, M. I.; Atta-ur-Rahman; Perveen, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1381.

¹⁴ Para preparação do reagente de Grignard *i*-PrMgCl, ver: Sapountzis, I.; Lin, W.; Fischer, M.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4364.

¹⁵ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.

¹⁶ Para a preparação de 2,2,2-tricloroacetimidato de PMB, ver: a) Walkup, R. D.; Kahl, J. D.; Kane, R. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113. b) Parte experimental desta tese.

¹⁷ Nicolaou, K. C.; Patron, A. P.; Ajito, K.; Richter, P. K.; Khatuya, H.; Bertinato, P.; Miller, R. A.; Tomaszewski, M. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 847.

¹⁸ a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651. b) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.



Esquema 24. Preparação do aldeído (S)-67.

A reação entre o auxiliar quiral (*R*)-**71** e cloreto de propionila mediada por *n*-BuLi levou à formação da oxazolidinona (*R*)-**34** em 98% de rendimento (Esquema 25).¹⁹

A próxima etapa consistiu na reação aldólica entre o enolato de boro da oxazolidinona (*R*)-**34** e o aldeído (*S*)-**67** (Esquema 25).²⁰ Sendo assim, a oxazolidinona (*R*)-**34** foi enolizada com *n*-Bu₂BOTf²¹ e DIPEA levando à formação *in situ* do enolato de boro (*R*)-**72**, com geometria *Z*. O acoplamento aldólico entre o enolato (*R*)-**72** e o aldeído (*S*)-**67** forneceu o aduto de aldol **73** em 74% de rendimento e *rd* > 95:05 em favor do isômero Evans 1,2-*syn*. A determinação da estereoquímica relativa de **73** foi realizada a partir da comparação dos dados de RMN de ¹H e de ¹³C com dados presentes na literatura.²⁰



Esquema 25. Preparação do aduto de aldol 73.

¹⁹ Gage, J. R.; Evans, D. A. Org. Synth. **1990**, 68, 83.

²⁰ Dias, L. C.; Salles, A. G., Jr. J. Org. Chem. **2009**, 74, 5584.

²¹ Para preparação de *n*-Bu₂BOTf, ver: a) Inoue, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 174. b) Parte experimental desta tese.

Os auxiliares quirais do tipo oxazolidinonas *N*-aciladas sofrem enolização altamente estereosseletiva quando tratados com aminas terciárias e *n*-Bu₂BOTf levando à formação de enolatos com geometria *Z*. A formação do enolato *E* é desfavorecida devido a interações alílicas do tipo $A_{1,3}$ entre a metila e o grupo benzila (Esquema 26).



Esquema 26. Enolatos de boro Z e E de oxazolidinonas N-aciladas.

A configuração relativa do aduto de aldol, 1,2-*syn* ou 1,2-*anti*, é controlada pela geometria do enolato de boro, sendo que enolatos *Z* levam a formação preferencial de produtos 1,2-*syn* e enolatos *E* de produtos 1,2-*anti* (Esquema 27).²²

Segundo o modelo de Zimmerman-Traxler, reações aldólicas mediadas por boro passam por um estado de transição cíclico quelado de seis membros do tipo cadeira sendo, portanto, a diastereosseletividade dependente da demanda estérea dos substituintes do enolato e do aldeído.²³

O substituinte R³ do aldeído ocupa preferencialmente a posição *pseudo*-equatorial eliminando as interações desfavoráveis 1,3-diaxiais entre o grupo R³ e os substituintes R¹ e L do enolato, proporcionando assim um estado de transição de menor energia.

No caso do enolato *Z*, o estado de transição **TS2**, que leva a formação do aduto de aldol 1,2-*anti*, é desfavorecido devido às interações estéreas 1,3-diaxiais presentes. Desta forma, adutos de aldol 1,2-*syn* são formados preferencialmente uma vez que estas interações são minimizadas no estado de transição **TS1**.

Para o caso do enolato *E*, o aduto de aldol 1,2-*anti* é formado preferencialmente, uma vez que no estado de transição **TS3**, as interações estéreas 1,3-diaxiais são minimizadas em relação ao estado de transição **TS4**, que leva a formação do aduto de aldol 1,2-*syn*.

²² A nomenclatura *syn* e *anti* refere-se à estereoquímica relativa entre centros de uma mesma molécula acíclica conforme proposto por Masamune, ver referência: Masamune, S.; Ali, S. A.; Snitman, D. L.; Garvey, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 557.

²³ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.



Esquema 27. Modelo de Zimmerman-Traxler para reações aldólicas mediadas por boro.

A formação preferencial do isômero Evans é racionalizada a partir dos estados de transição competitivos **TS5** e **TS6** (Esquema 28). Nos dois estados de transição é observada uma minimização do momento de dipolo carbonila-carbonila. No entanto, o estado de transição **TS5**, que leva à formação do aduto de aldol Evans, é favorecido por apresentar minimização das interações estéreas 1,3-diaxiais entre o substituinte do auxiliar quiral (–CHBn) e um dos ligantes do boro.²⁴

²⁴ Evans, D. A.; Takacs, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartroli, J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109.



Esquema 28. Estados de transição competitivos para reações aldólicas envolvendo auxiliar quiral do tipo oxazolidinona.

A proteção da hidroxila do aduto de aldol **73** com TBSOTf e 2,6-lutidina (72%) seguido da redução com LiBH₄ em MeOH e THF levou à formação do álcool **74** em 71% de rendimento (Esquema 29).²⁵



Esquema 29. Preparação do álcool 74.

A síntese do fragmento C1–C6 foi concluída com oxidação do álcool **74** seguida da reação de Corey-Fuchs (Esquema 30). A oxidação de Swern de **74**, seguido do tratamento com CBr₄, PPh₃ e 2,6-lutidina forneceu a dibromoolefina **75** em 97% de rendimento para 2 etapas. A reação da dibromoolefina **75** com *n*-BuLi levou à formação do alcino **64** em rendimento quantitativo.²⁶

²⁵ Shin, Y.; Fournier, J.-H.; Brückner, A.; Madiraju, C.; Balachandran, R.; Raccor, B. S.; Edler, M. C.; Hamel, E.; Sikorski, R. P.; Vogt, A.; Day, B. W.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8537.

²⁶ Para reação de Corey-Fuchs, ver: a) Desai, N. B.; McKelvie, N.; Ramirez, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745. b) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769. c) referência 25. d) Jung, W.-H.; Harrison,



Esquema 30. Preparação do fragmento C1–C6 de **12**.

A reação de Corey-Fuchs consiste na formação de alcino a partir da homologação de um átomo de carbono a um aldeído (Esquema 31). A primeira etapa dessa transformação envolve a preparação da dibromoolefina a partir de uma reação de Wittig entre o aldeído e a ilida de fósforo. A ilida de fósforo é preparada a partir da reação entre tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina. A segunda etapa da reação de Corey-Fuchs envolve a remoção de um próton da dibromoolefina com *n*-BuLi seguida da eliminação do ânion brometo levando à formação do bromoalcino. O segundo equivalente de *n*-BuLi remove o átomo de bromo levando à formação de acetileto de lítio que após adição de água resulta no alcino terminal.²⁷



Esquema 31. Mecanismo da reação de Corey-Fuchs.

C.; Shin, Y.; Fournier, J.-H.; Balachandran, R.; Raccor, B. S.; Sikorski, R. P.; Vogt, A.; Curran, D. P.; Day, B. W. J. Med. Chem. **2007**, *50*, 2951.

²⁷ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*; Elsevier: EUA, 2005, pág. 104.

4.3. Preparação do Fragmento C1-C13 da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A

O acoplamento entre o alcino **64** e a amida de Weinreb **65**, mediado por *n*-BuLi, forneceu a cetona **76** em 71% de rendimento (Esquema 32).²⁸



Esquema 32. Preparação da cetona 76.

As próximas etapas da síntese consistem na hidrogenação catalítica da ligação tripla da cetona **76** seguida pela hidrogenação assimétrica de Noyori²⁹ (Esquema 33).



Esquema 33. Preparação do álcool (7S)-78.

Na hidrogenação assimétrica de Noyori, cetonas α , β -acetilênicas são convertidas em alcoóis propargílicos de maneira quimio- e enantiosseletiva a partir de catalisadores quirais de Ru(II) e na presença de *i*-PrOH (Esquema 34). Além disto, este método se mostrou muito eficiente para a redução enantiosseletiva de derivados da acetofenona. O catalisador (*R*,*R*)-**77** pode ser gerado *in situ* a partir da mistura do pré-catalisador (*R*,*R*)-**79** (disponível

²⁸ Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. Org. Lett. **2003**, *5*, 3197.

²⁹ a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562. b) Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285. c) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738. d) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931. e) Sandoval, C. A.; Ohkuma, T.; Utsumi, N.; Tsutsumi, K.; Murata, K.; Noyori, R. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 102.

comercialmente) e KOH, ou no caso de substratos sensíveis a base, o catalisador (R,R)-**77** é preparado separadamente e depois utilizado.



Esquema 34. Reação de hidrogenação assimétrica de Noyori.

Uma vez que não há precedentes na literatura para reação de hidrogenação assimétrica de Noyori envolvendo cetonas substituídas com $-C \equiv C = -Ph$, testamos a reação da cetona **76** frente ao catalisador (*R*,*R*)-**77** com o objetivo de verificar qual isômero, (*7R*)-**80** ou (*7S*)-**80**, seria formado preferencialmente (Esquema 35).



Esquema 35. Reação teste de hidrogenação assimétrica de Noyori de 76.

O catalisador (R,R)-**77** foi preparado, em 95% de rendimento, a partir do tratamento do pré-catalisador (R,R)-**79** com KOH (Esquema 36).



Esquema 36. Preparação do catalisador de Noyori (R,R)-77.

Curiosamente, o tratamento da cetona **76** com o catalisador (R,R)-**77** em *i*-PrOH levou à formação dos alcoóis (7R)-**80**, (7S)-**80** e (7R)-**78** em uma proporção de 1:1:2, respectivamente (Esquema 37).³⁰ Uma vez que (7R)-**80** e (7S)-**80** foram formados em quantidades equimolares podemos concluir que não houve uma diferenciação entre as faces da carbonila de **76**. A formação de (7R)-**78** pode ser explicada a partir da hidrogenação inicial da ligação tripla, possivelmente favorecida pela conjugação da carbonila com o anel aromático, seguida da redução da carbonila. Este resultado mostra a necessidade da redução inicial da ligação tripla para a obtenção de bons níveis de seletividade. A configuração absoluta do carbono C7 de (7R)-**78** foi determinada posteriormente (pág. 47).



Esquema 37. Reação de hidrogenação assimétrica de Noyori de 76.

Frente a esses resultados, realizamos a hidrogenação catalítica de **76** utilizando H₂ e Pd/C (5% m/m) na presença de 2,6-lutidina e tolueno que levou à formação da cetona **81** em 98% de rendimento (Esquema 38). É conhecido que a utilização de 2,6-lutidina como base e tolueno como solvente minimiza reações laterais de hidrogenólise de éteres benzílicos (-OBn e -OPMB).³¹

³⁰ Proporção determinada a partir dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C sem efeito NOE da mistura.

³¹ Para efeito da base na hidrogenólise de éteres benzílicos, ver: a) Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13981. b) Dias, L. C.; Campano, P. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 97. Para efeito do solvente na hidrogenólise de éteres benzílicos, ver: c) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2006, pág. 106-107.

A hidrogenação assimétrica de Noyori da cetona **81** com o catalisador (*S*,*S*)-**77** na presença de *i*-PrOH levou à formação do álcool (7*S*)-**78** em 94% de rendimento e rd = 94:06.



Esquema 38. Preparação do álcool (7S)-78.

O catalisador (S,S)-**77** foi preparado, em rendimento quantitativo, a partir do tratamento do pré-catalisador (S,S)-**79** com KOH (Esquema 39).



Esquema 39. Preparação do catalisador de Noyori (S,S)-77.

O mecanismo da reação de hidrogenação assimétrica de Noyori está apresentado no esquema 40. O pré-catalisador **79** na presença de KOH é transformado no catalisador **77**. Na sequência, ocorre a complexação de **77** a uma molécula de *i*-PrOH, que é responsável pelo fornecimento de hidrogênio, levando à formação do estado de transição **TS7**. Após eliminação de acetona, a espécie **Ru-H** é formada. Após a complexação da hidroamina da espécie **Ru-H** ao oxigênio da carbonila da acetofenona, ocorre a transferência do hidreto ligado ao rutênio para a carbonila da cetona passando pelo estado de transição **TS8**. Por fim o álcool benzílico é formado e o catalisador de rutênio **77** é regenerado. Todos os processos envolvidos no ciclo catalítico são reversíveis, sendo assim as reações são conduzidas em uma solução de *i*-PrOH 0,1 M para evitar uma possível erosão na seletividade da reação.

A espécie **Ru-H** age como um sistema 1,4-dipolo que interage com o dipolo da carbonila. A reação entre a espécie **Ru-H** e a acetofenona ocorre a partir de um estado de transição pericíclico de seis membros **TS8** em vez de um mecanismo clássico 2+2 envolvendo um intermediário alcóxido metálico. Neste mecanismo pericíclico, ambos material de partida e produto, cetona e álcool respectivamente, não interagem como o átomo de rutênio. A cetona utiliza a face π em vez do plano σ no estado de transição.



Esquema 40. Mecanismo da reação de hidrogenação assimétrica de Noyori.

A seletividade da reação de hidrogenação assimétrica de Noyori pode ser explicada a partir dos estados de transição competitivos **TS9** e **TS10** (Esquema 41). O estado de transição **TS9**, que leva à formação do isômero *S*, é favorecido devido à interação atrativa estabilizante entre o $C(sp^2)H$ do cumeno presente no catalisador de rutênio e os carbonos *orto* e *meta* do anel aromático da cetona. A face preferencial da carbonila será determinada pela configuração dos centros estereogênicos presentes na diamina.



Esquema 41. Estados de transição competitivos para a hidrogenação assimétrica de Noyori.

Neste ponto, voltamos nossa atenção para a determinação da configuração absoluta do centro estereogênico na posição C7 de (7*S*)-**78**. Para isso, utilizamos o método de Mosher,³² que consiste na esterificação do álcool de configuração absoluta desconhecida com os dois enantiômeros (*R*) e (*S*) do MTPA-CI (cloreto de α -metoxi- α -trifluorometilfenilacetil).³³

 ³² a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3732. b) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543. c) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512. d) Sullivan, G. R.; Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143. e) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.

^{17.} É importante lembrar que a derivatização do álcool com o reagente (*R*)-MTPA-CI leva à formação do correspondente (*S*)-MTPA-éster. Isto se deve apenas à aplicação da nomenclatura estabelecida pelas regras de precedência de Cahn, Ingold e Prelog (Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385).

Na sequência, os espectros de RMN de ¹H dos dois diastereoisômeros formados são analisados e a diferença de deslocamento químico ($\Delta \delta^{SR}$) para os hidrogênios dos substituintes L₁ e L₂ é medida (Figura 7).³⁴

A configuração absoluta R/S do centro estereogênico do álcool é determinada a partir do efeito de blindagem seletiva que o grupo aromático do derivado MTPA exerce sobre os substituintes L₁ e L₂ do álcool. Assim, o substituinte que estiver do mesmo lado que o grupo aromático (L₁ no caso do (*S*)-MTPA-éster) será blindado e, consequentemente, terá menores valores de deslocamento químico em relação à L₁ no caso do (*R*)-MTPA-éster.



Figura 7. Método de Mosher para determinação da configuração absoluta de alcoóis.

O tratamento do álcool (7*S*)-**78** com (*R*)-MTPA-CI, Et₃N e DMAP levou à formação do éster de Mosher **82a** em 98% de rendimento. De maneira semelhante, o tratamento do álcool (7*S*)-**78** com (*S*)-MTPA-CI, Et₃N e DMAP levou à formação do éster de Mosher **82b** em 74% de rendimento (Esquema 42).³⁵



Esquema 42. Preparação dos ésteres de Mosher de (7S)-78.

 $^{^{34}}$ $\Delta \delta^{SR}$ é definido como a diferença entre o deslocamento químico do hidrogênio no derivado (S)-MTPA-éster e o deslocamento químico do hidrogênio no derivado (R)-MTPA-éster.

³⁵ Dias, L. C.; Ferreira, M. A. B. J. Org. Chem. **2012**, 77, 4046.

Na sequência, os espectros de RMN de ¹H dos ésteres de Mosher **82a** e **82b** foram analisados e as diferenças de deslocamento químico $\Delta \delta^{SR}$ dos hidrogênios foram medidas (Tabela 1).

A partir do sinal e da magnitude de $\Delta \delta^{SR}$, podemos concluir que o substituinte do carbono C7 que apresenta valores negativos para $\Delta \delta^{SR}$ (que corresponde a L₁) é o substituinte C1–C6. Já o substituinte do carbono C7 que apresenta valores positivos para $\Delta \delta^{SR}$ (que corresponde a L₂) é o substituinte C8–C13. Desta forma, o centro estereogênico C7 de (7*S*)-**79** apresenta configuração absoluta *S*.

Tabela 1. Deslocamentos químicos, multiplicidade e constantes de acoplamento doshidrogênios utilizados na determinação da configuração absoluta de C7 de (7S)-78



(S)-MTPA-éster (82a)			(R)-MTPA-éster (82b)		
posição	δH (ppm) ^a	multip. H (<i>J</i> em Hz)	posição	δH (ppm) ^a	multip. H (<i>J</i> em Hz)
2	2,00	m	2	2,02	m
3	3,52	dd (<i>J</i> = 6,2 e 2,6)	3	3,56	dd (<i>J</i> = 6,1 e 2,7)
4	1,51	m	4	1,53	m
5	1,23 1,32	m m	5	1,35 1,41	m m
9	6,94	m	9	6,84	m
10	7,06	m	10	7,02	m
13	7,12	t (<i>J</i> = 1,9)	13	6,95	t (<i>J</i> = 2,0)
15	0,84	d (<i>J</i> = 6,8)	15	0,88	d (<i>J</i> = 6,6)

a) O deslocamento químico dos multipletos corresponde ao centro do sinal. As atribuições dos núcleos foram feitas a partir dos experimentos de RMN de ¹H, ¹³C, ¹³C (DEPT 135), COSY, HMBC e HSQC.

A síntese do fragmento C1–C13 foi concluída a partir da metilação do álcool (7*S*)-**78** com Me₃OBF₄ e próton esponja (90%)³⁶ seguido da remoção do grupo protetor TBS com o complexo HF·piridina, que forneceu o álcool (7*S*)-**60** em 92% de rendimento (Esquema 43).³⁷

³⁶ Evans, D. A.; Ratz, A. M.; Huff, B. E.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448.

³⁷ Prusov, E.; Röhm, H.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1025.



Esquema 43. Preparação do fragmento C1–C13 de 12.

4.4. Preparação do Fragmento C1'-C5' da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A

A síntese do fragmento C1'-C5' teve início com a preparação da oxazolidinona (*S*)-**62** (Esquema 44). O tratamento do ácido bromoacético (**83**) com NaH, BnOH e TBAI levou à formação do ácido **84** em 98% de rendimento. A reação entre o ácido **84** e cloreto de pivaloíla na presença de Et₃N, seguido pela reação com o ânion de lítio (*S*)-**85** forneceu a oxazolidinona (*S*)-**62** em 85% de rendimento. O ânion de lítio (*S*)-**85** foi obtido a partir da reação de (*S*)-**71** com *n*-BuLi.³⁸



Esquema 44. Preparação da oxazolidinona (S)-62.

Na sequência, o auxiliar (*S*)-**62** foi enolizado com *n*-Bu₂BOTf e Et₃N, levando à formação *in situ* do enolato de boro (*S*)-**86**, com geometria *Z* (Esquema 45). O acoplamento aldólico entre o enolato (*S*)-**86** e acetaldeído (**63**) forneceu o aduto de aldol **87** em 85% de rendimento e *rd* > 95:05 em favor do isômero Evans 1,2-*syn*.³⁹

³⁸ Wullschleger, C. W.; Gertsch, J.; Altmann, K.-H. Org. Lett. **2010**, *12*, 1120.

³⁹ Evans, D. A.; Cee, V. J.; Siska, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433.



Esquema 45. Preparação do aduto de aldol 87.

A redução do aduto de aldol **87** com LiBH₄ em H₂O e Et₂O seguido do tratamento com benzaldeído dimetil acetal e CSA⁴⁰ levou à formação do acetal **88** em 75% de rendimento para 2 etapas (Esquema 46).



Esquema 46. Preparação do acetal 88.

A partir da análise do espectro de RMN de ¹H do acetal **88** podemos concluir que este acetal apresenta uma conformação do tipo cadeira com os substituintes Ph e Me em posição equatorial e o substituinte OBn em posição axial. Observou-se que o hidrogênio $H_{3eq'}$ apresentou-se como um quarteto, possuindo constante de acoplamento de 1,6 Hz com os hidrogênios $H_{4ax'}$, $H_{2ax'}$ e $H_{2eq'}$, sugerindo uma relação equatorial-axial, equatorial-axial e equatorial-equatorial, respectivamente.

Além disto, experimentos de NOE seletivo mostraram incrementos de 3,3% entre H_{1ax} e H_{4ax'}, 2,6% entre H_{1ax} e H_{2ax'} e 2,6% entre H_{4ax'} e H_{3eq'}.

⁴⁰ a) Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840. b) Para preparação de PhCH(OMe)₂, ver: parte experimental desta tese.

A partir do acetal **88** foi possível determinar a estereoquímica relativa entre os centros estereogênicos C3' e C4' como sendo 1,2-*syn* e, consequentemente, a esteroquímica relativa entre os centros estereogênicos C3' e C4' do aduto de aldol **87** é 1,2-*syn*. A configuração absoluta do aduto de aldol **87** foi determinada posteriormente (pág. 40).

Dando continuidade na preparação do fragmento C1'-C5', o acetal **88** foi submetido às condições de clivagem regiosseletiva utilizando DIBALH, fornecendo o álcool **89** em 97% de rendimento (Esquema 47). A proteção da hidroxila de **89** com TsCl, Et₃N e DMAP levou à formação do composto **61** em 99% de rendimento.⁴¹



Esquema 47. Preparação de 61.

A próxima etapa consiste na substituição nucleofílica do grupo tosil pelo grupo cianeto. No entanto, o tratamento de **61** com KCN em DMSO resultou na degradação do material de partida (Esquema 48).⁴²



Esquema 48. Tentativa de preparação de 90.

Em virtude desse resultado, optamos pela substituição do grupo protetor Bn por TBS. A reação de hidrogenólise do aduto de aldol **87** catalisada por Pd(OH)₂/C (20% m/m) (catalisador de Pearlman) seguida da proteção das hidroxilas com TBSOTf e 2,6-lutidina levou à formação de **91** em 87% de rendimento para 2 etapas (Esquema 49).

⁴¹ Garcia-Fortanet, J.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. Org. Lett. **2006**, *8*, 2695.

⁴² Barrow, R. A.; Hemscheidt, T.; Liang, J.; Paik, S.; Moore, R. E.; Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2479.

A redução de **91** com LiBH₄ e H₂O em Et₂O (92%) seguido do tratamento com TsCl, Et₃N e DMAP levou à formação do composto **93** em 94% de rendimento. O tratamento de **93** com KCN em DMSO, seguido do tratamento com DIBALH⁴³ e oxidação de Pinnick⁴⁴ levou à formação do ácido **31**, que corresponde ao fragmento C1'-C5', em 74% de rendimento para 3 etapas. A determinação da estereoquímica relativa e absoluta de **31** foi realizada a partir de comparação dos dados de RMN de ¹H e de ¹³C e dos valores de [α]_D com dados presentes na literatura.¹⁰



Esquema 49. Preparação do fragmento C1'-C5' de 12.

4.5. Conclusão da Síntese Total da Estrutura Proposta para a Natrangina A

Na sequência, foi realizado o acoplamento entre o fragmento C1–C13 ((7*S*)-**60**) e o fragmento C1'–C5' (**31**) a partir da reação de esterificação de Yamaguchi (Esquema 50). A reação entre o álcool (7*S*)-**60** e o ácido **31** mediada por TCBC, Et₃N e DMAP levou à formação do éster **94** em 62% de rendimento.⁴⁵

⁴³ Pommier, A.; Pons, J.-M.; Kocienski, P. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7334.

⁴⁴ a) Lindgren, B. O.; Nilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888. b) Kraus, G. A.; Taschner, M. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175. c) Kraus, G. A.; Roth, B. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4825. d) Bal, B. S.; Childers, W. E., Jr.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091. e) Hijikuro, I.; Doi, T.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3716.

 ⁴⁵ a) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989. b) Xuan, M.; Paterson, I.; Dalby, S. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5492. c) Lister, T.; Perkins, M. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2560.


Esquema 50. Síntese total da estrutura proposta para a nhatrangina A.

A reação de esterificação de Yamaguchi consiste na preparação de ésteres e lactonas via alcóolise dos correspondentes anidridos mistos (Esquema 51). Inicialmente, o anidrido misto é formado a partir da reação entre o ácido carboxílico e o cloreto de ácido (TCBC). Na sequência, o ataque do par de elétrons livre do nitrogênio do DMAP ao anidrido misto seguido de eliminação do ânion carboxilato leva à formação da amida. Por fim, o ataque do par de elétrons livre do oxigênio do álcool à amida seguido de eliminação de DMAP e H⁺ resulta na formação do éster.⁴⁶

⁴⁶ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*; Elsevier: EUA, 2005, pág. 500.



Esquema 51. Mecanismo da reação de esterificação de Yamaguchi.

O tratamento de **94** com DDQ^{47} em solução tampão fosfato pH 7/CH₂Cl₂ seguido de oxidação utilizando TEMPO e BAIB em H₂O/MeCN (1:1)⁴⁸ levou à formação do ácido **95** em 85% de rendimento para 2 etapas.

A hidrogenólise seletiva do éter benzílico de **95** utilizando Rh/Al₂O₃ (5% m/m) como catalisador $(74\%)^{49}$ seguido da remoção dos protetores de silício utilizando o complexo HF·piridina forneceu o composto **12** em rendimento quantitativo.

Como pode ser observado na tabela 2 e figuras 8 e 9, para nossa surpresa, os dados de RMN de ¹H e de ¹³C de **12** não estão de acordo com os dados relatados para a nhatrangina A natural. As principais diferenças encontram-se nas posições 2, 3, 14 e 2'.

A diferença de deslocamento químico de RMN de ¹³C nas posições 11 e 13 se deve, provavelmente, à atribuição incorreta pelos autores que realizaram o isolamento do produto natural.

⁴⁷ Dias, L. C.; Polo, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3766.

⁴⁸ Epp, J. B.; Widlanski, T. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293.

⁴⁹ Foi utilizado Rh/Al₂O₃ (5% m/m) como catalisador e MeOH como solvente a fim de evitar a hidrogenólise na posição C7. A escolha desse catalisador foi baseada nas referências: a) Llàcer, E.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5815. b) Cosp, A.; Llàcer, E.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5815. b) Cosp, A.; Llàcer, E.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5815. b) Cosp, A.; Llàcer, E.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5815.

Tabela 2. Dados de RMN de ¹H e ¹³C do composto **12** (Estrutura proposta) e da nhatrangina A natural em DMSO-*d*6



	composto	12 - sintétic	0 [°]	nhatrangina A natural ^e				
posição	δC ppm (multipl.)	δH (ppm)	multipl. H (<i>J</i> em Hz)	posição	δC ppm (multipl.)	δH (ppm)	multip. H (<i>J</i> em Hz)	
1	178,1 (C)	-	-	1	176,5 (C)	-	-	
2	43,1 (CH)	2,42	quint (7,3)	2	40,4 (CH) ^c	2,26	dq (8,3 e 7,0)	
3	77,3 (CH)	4,88	dd (7,9 e 3,8)	3	78,0 (CH)	4,74	dd (8,3 e 3,6)	
4	33,2 (CH)	1,71	m	4	33,3 (CH)	1,67	qd (6,7 e 3,6)	
5	29,7 (CH ₂)	1,24	m	5	30,0 (CH ₂)	1,23	m	
6	35,2 (CH ₂)	1,56 1.61	m m	6	35,2 (CH ₂)	1,60	m	
7	83,2 (CH)	3,93	dd (7,9 e 4,9)	7	83,3 (CH)	3,93	dd (7,4 e 5,4)	
7-OMe	56,0 (CH ₃)	3,06	S	7-OMe	56,0 (CH ₃)	3,07	S	
8	144,0 (C)	-	-	8	144,0 (C)	-	-	
9	113,1 (CH)	6,66	m	9	113,1 (CH)	6,65	m	
10	129,2 (CH)	7,10	t (7,8)	10	129,2 (CH)	7,10	t (7,8)	
11	114,2 (CH)	6,63	m	11	116,9 (CH)	6,63	m	
12	157,4 (C)	-	-	12	157,5 (C)	-	-	
13	117,0 (CH)	6,65	m	13	114,3 (CH)	6,67	m	
14	14,5 (CH ₃)	0,92	d (7,2)	14	15,1 (CH₃)	0,83	d (7,0)	
15	14,0 (CH ₃)	0,76	d (6,8)	15	14,0 (CH ₃)	0,74	d (6,7)	
1'	171,1 (C)	-	-	1'	171,1 (C)	-	-	
2a' 2b'	37,9 (CH ₂)	2,38 2,14	dd (14,9 e 3,2) dd (14,9 e 9,8)	2a' 2b'	38,3 (CH ₂)	2,35 2,05	dd (14,3 e 3,2) dd (14,3 e 10,5)	
3'	70,8 (CH)	3,74	dt (9,5 e 3,8)	3'	70,6 (CH)	3,75	ddd (10,5; 4,2 e 3,2)	
4' 5'	68,4 (CH) 18.0 (CH ₃)	3,51 0.98	qd (6,3 e 4,7) d (6,4)	4' 5'	68,4 (CH) 18.0 (CH ₃)	3,48 0.95	qd (6,4 e 4,2) d (6,4)	

a) RMN de ¹³C (125 MHz) e RMN de ¹H (600 MHz). Os hidrogênios e carbonos foram atribuídos a partir de experimentos de RMN bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC). b) DEPTQ (226 MHz) e RMN de ¹H (900 MHz). c) A partir do mapa de contorno do experimento de HSQC foi possível verificar que o deslocamento químico correto para esse carbono é ~43 ppm. Os autores do artigo de isolamento cometeram um equívoco ao atribuir o sinal em 40,4 ppm (DMSO-*d*5) à posição C2.

A fim de avaliar o efeito da concentração do composto **12** nos valores de deslocamento químico no espectro de RMN de ¹H, realizamos um experimento com o dobro de solvente deuterado e, nos dois casos, os espectros de RMN de ¹H se mostraram idênticos.



Figura 8. Espectro de RMN de ¹H do composto **12** sintetizado neste trabalho.



Figura 9. Espectro de RMN de ¹H da nhatrangina A natural (figura maior) e espectro de RMN de ¹H no mapa de contorno do experimento de HSQC da nhatrangina A natural (figura menor).

Figuras reproduzidas com permissão da American Chemical Society (Anexo 493).

A princípio, acreditávamos que pelo menos um dos centros estereogênicos não havia sido corretamente instalado durante a síntese de **12** e, consequentemente, a determinação da estereoquímica relativa e absoluta deste centro estereogênico também não havia sido determinada corretamente.

Para resolver este problema, inicialmente propusemos preparar o composto (7*S*)-**26**, intermediário da síntese da nhatrangina A realizada por Kamal e Vangala,⁹ a partir do composto (7*S*)-**96**, intermediário da nossa síntese, e verificar se havia correlação entre os dados de RMN de ¹H e de ¹³C bem como do valor de [α]_D (Esquema 52).

Então, o tratamento de (7*S*)-**96** com DDQ em solução tampão fosfato pH 7/CH₂Cl₂ seguido do complexo HF·piridina levou à formação do diol (7*S*)-**97** em 94% de rendimento para 2 etapas. A hidrogenólise seletiva do éter benzílico de (7*S*)-**97** utilizando Rh/Al₂O₃ (5% m/m) como catalisador levou à formação de (7*S*)-**26** em 73% de rendimento.



Esquema 52. Preparação do composto (7S)-26.

A partir da comparação dos dados de RMN de ¹H e de ¹³C bem como dos valores de $[\alpha]_D$ do composto (7*S*)-**26**, preparado a partir de (7*S*)-**96**, com o composto (7*S*)-**26** preparado por Kamal e Vangala podemos afirmar que estes compostos possuem as mesmas configurações relativa e absoluta. Consequentemente, as configurações relativa e absoluta da cadeia principal (C1–C13) do composto **12**, preparado por nós, estão corretas.

Apesar da concordância entre os dados de (7*S*)-**26** resolvemos investigar a influência da mudança na configuração absoluta do carbono C7 nos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C. Então, a redução da cetona **81** com o catalisador de Noyori (*R*,*R*)-**77** e *i*-PrOH levou à formação do álcool (7*R*)-**78** em 99% de rendimento e *rd* = 91:09 (Esquema 53).



Esquema 53. Hidrogenação assimétrica de Noyori de 81 com o catalisador (R,R)-77.

Na sequência foi realizada a determinação da configuração absoluta do centro estereogênico C7 de (7*R*)-**78** a partir do método de Mosher. O tratamento do álcool (7*R*)-**78** com (*R*)-MTPA-CI, Et₃N e DMAP levou à formação do éster de Mosher **98a** em 99% de rendimento. De maneira semelhante, o tratamento do álcool (7*R*)-**78** com (*S*)-MTPA-CI, Et₃N e DMAP levou à formação do éster de Mosher **98b** em rendimento quantitativo (Esquema 54).



Esquema 54. Preparação dos ésteres de Mosher de (7*R*)-78.

Na sequência, os espectros de RMN de ¹H dos ésteres de Mosher **98a** e **98b** foram analisados e as diferenças de deslocamento químico $\Delta \delta^{SR}$ dos hidrogênios foram medidas (Tabela 3).

A partir do sinal e da magnitude de $\Delta \delta^{SR}$, podemos concluir que o substituinte do carbono C7 que apresenta valores negativos para $\Delta \delta^{SR}$ (que corresponde a L₁) é o substituinte C8–C13. Já o substituinte do carbono C7 que apresenta valores positivos para $\Delta \delta^{SR}$ (que corresponde a L₂) é o substituinte C1–C6. Desta forma, o centro estereogênico C7 de (7*R*)-**78** apresenta configuração absoluta *R*.

Tabela 3. Deslocamentos químicos, multiplicidade e constantes de acoplamento dos hidrogênios utilizados na determinação da configuração absoluta de C7 de (7*R*)-**78**

н

	РМ	BO OTBS + 0,12 OP + 0,02 - + 0,06 / 7 -0,10 + 0,03 / - + 0,03 / (R) Me Me 14 15 + 0,04 / 19 OBn	$MTPA_{O} \downarrow_{I}$ $\Delta \delta^{SR}L_{1} < 0$ $\Delta \delta^{SR}L_{2} > 0$		
	(S)-MTPA-é	ster (98a)		(<i>R</i>)-MTPA-és	ster (98b)
posição	δH (ppm) ^a	multip. H (<i>J</i> em Hz)	posição	δH (ppm) ^a	multip. H (<i>J</i> em Hz)
2	2,01	m	2	1,98	m
3	3,56	dd (<i>J</i> = 6,3 e 2,5)	3	3,54	dd (<i>J</i> = 6,4 e 2,5)
4	1,55	m	4	1,52	m
5	1,47	m	5	1,35	m
•	1,18	m	•	1,12	m
9	6,84	m	9	6,94	m
10	7,02	m	10	7,05	m
13	6,95	m	13	7,11	m
15	0,84	d (<i>J</i> = 6,6)	15	0,80	d (<i>J</i> = 6,8)

a) O deslocamento químico dos multipletos corresponde ao centro do sinal. As atribuições dos núcleos foram feitas a partir dos experimentos de RMN de ¹H, ¹³C, ¹³C (DEPT 135), COSY, HMBC e HSQC.

Na sequência, o tratamento de (7R)-**78** com Me₃OBF₄ e próton esponja forneceu o composto (7R)-**96** em 88% de rendimento (Esquema 55). O tratamento de (7R)-**96** com DDQ em solução tampão fosfato pH 7/CH₂Cl₂ seguido do complexo HF·piridina levou à formação do diol (7R)-**97** em rendimento quantitativo para 2 etapas. Por fim, a hidrogenólise seletiva do éter benzílico de (7R)-**97** utilizando Rh/Al₂O₃ (5% m/m) levou à formação de (7R)-**26** em 67% de rendimento.



Esquema 55. Preparação do composto (7*R*)-26.

A partir da comparação dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C do composto (7*R*)-**26** e (7*S*)-**26** podemos observar diferenças significativas nos valores de deslocamento químico com a mudança na configuração absoluta do centro estereogênico na posição C7. Além disso, pode se observar uma grande diferença entre os valores de $[\alpha]_D$ de (7*R*)-**26** e (7*S*)-**26**.

Na sequência, voltamos nossa atenção para a confirmação da estereoquímica da cadeia lateral (C1'-C5') do composto **12** (Esquema 56). Para isto, o diol **99**, descrito por Krische e colaboradores,⁵⁰ foi preparado a partir do composto **93**, intermediário da nossa síntese. Então, o tratamento de **93** com KCN em DMSO, seguido do tratamento com TBAF forneceu o diol **99** em 47% de rendimento para 2 etapas.

A partir da comparação dos dados de RMN de ¹H e de ¹³C bem como os valores de $[\alpha]_D$ do composto **99**, preparado a partir de **93**, com os dados de **99** presentes na literatura, podemos afirmar que estes compostos possuem as mesmas configurações relativa e absoluta.

Outra confirmação da estereoquímica da cadeia lateral (C1'–C5') do composto **12** foi realizada a partir da preparação do diol **100**. Então, o tratamento de **93** com HF levou à formação do diol **100** em rendimento quantitativo.⁵¹

⁵⁰ Lu, Y.; Woo, S. K.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13876.

⁵¹ Barros, M. T.; Januário-Charmier, M. A.; Maycock, C. D.; Michaud, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1519.

A partir da comparação dos dados de RMN de ¹H e de ¹³C bem como os valores de $[\alpha]_D$ do composto **100**, preparado a partir de **93**, com os dados de *ent*-**100** presentes na literatura,⁵² podemos afirmar que as configurações relativa e absoluta de **100**, preparado neste trabalho, estão de acordo com as de *ent*-**100** descrito na literatura.



Esquema 56. Confirmação da configuração absoluta e relativa do ácido 31.

Frente a esses resultados, podemos afirmar que as configurações relativa e absoluta da cadeia lateral (C1'-C5') do composto **12**, preparado por nós, estão corretas.

Em resumo, as configurações relativa e absoluta do composto **12** são exatamente as descritas desde o princípio e assim podemos afirmar que realizamos a síntese da estrutura proposta para a nhatrangina A.⁵³

Curiosamente, o composto (7*S*)-**26** (Esquema 52, pág. 45), intermediário da síntese da nhatrangina A realizada por Kamal e Vangala, e o composto **31** (Esquema 49, pág. 40), intermediário da síntese da nhatrangina A realizada por Yadav e colaboradores, possuem exatamente as mesmas configurações relativa e absoluta dos compostos (7*S*)-**26** e **31** preparados neste trabalho. No entanto, os dados de RMN de ¹H e de ¹³C do composto **12**, preparado por nós, não são os mesmos descritos para a nhatrangina A nas sínteses realizadas por Kamal e Vangala e por Yadav e colaboradores.

⁵² Ortuño, R. M.; Alonso, D.; Cardellach, J.; Font, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2191.

⁵³ Para artigos de revisão sobre produtos naturais assinalados incorretamente e suas revisões por síntese total, ver: a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. Angew. Chem. Int. Ed. **2005**, 44, 1012. b) Maier, M. E. Nat. Prod. Rep. **2009**, 26, 1105. c) Suyama, T. L.; Gerwick, W. H.; McPhail, K. L. Bioorg. Med. Chem. **2011**, 19, 6675.

Então, analisamos cuidadosamente os dados de RMN de ¹H e de ¹³C da nhatrangina A relatados por Kamal e Vangala e por Yadav e colaboradores e comparamos com os dados relatados para a nhatrangina A natural no trabalho de isolamento (Tabela 4 e figuras 10 e 11). O espectro de RMN de ¹H da nhatrangina A natural está na página 44, figura 9.

Tabela 4. Dados de RMN de ¹H e ¹³C da nhatrangina A natural e das sintéticas em DMSO-d6



(Estrutura proposta - nhatrangina A (12))

	nhatrangina A natural ^a		nhatrangina A (Kamal e Vangala) ^b			nhatrangina A (Yadav e col.) ^c			
posição	δC	δН	multip. H	δC	δΗ	multipl. H	δC	δH nnm	multipl. H
poolĝao	ppm	ppm	(<i>J</i> em Hz)	ppm	ppm	(<i>J</i> em Hz)	ppm	on ppin	(<i>J</i> em Hz)
1	176,5	-	-	176,5	9,31	S	176,1	9,29	S
2	40,4 ^d	2,26	dq (8,3 e 7,0)	40,6	2,25	d (7,8)	40,5	2,25	d (7,7)
3	78,0	4,74	dd (8,3 e 3,6)	78,0	4,79	dd (7,8 e 4,4)	78,6	4,94	dd (4,3 e 4,4)
4	33,3	1,67	qd (6,7e 3,6)	33,3	1,67	m	33,5	1,68-1,74	m
5	30,0	1,23	m	29,9	1,23	m	29,9	1,22-1,30	m
6	35,2	1,60	m	35,3	1,62	m	35,3	1,51-1,67	m
7	83,3	3,93	dd (7,4 e 5,4)	83,2	3,94	dd (7,6 e 4,4)	83,2	3,95	dd (5,4 e 4,3)
7-OMe	56,0	3,07	S	55,9	3,08	S	55,9	3,08	S
8	144,0	-	-	144,0	-	-	144,0	-	-
9	113,1	6,65	m	113,0	6,65	m	112,9	6,63-6,71	m
10	129,2	7,10	t (7,8)	129,1	7,11	t (7,8)	129,1	7,11	t (7,7)
11	116,9	6,63	m	116,9	6,63	m	116,9	6,63-6,71	m
12	157,5	-	-	157,4	-	-	157,2	-	-
13	114,3	6,67	m	114,2	6,66	m	114,1	6,63-6,71	m
14	15,1	0,83	d (7,0)	15,2	0,82	d (7,8)	15,3	0,83	d (7,3)
15	14,0	0,74	d (6,7)	13,9	0,72	d (6,6)	13,9	0,72	d (6,8)
1'	171,1	-	-	171,0	-	-	171,0	-	-
2a'	20.0	2,35	dd (14,3 e 3,2)	38,3	2,36	dd (15,4 e 4,4)	20 E	2,38	dd (15,4 e 4,3)
2b'	38,3	2,05	dd (14,3 e 10,5)		2,17	dd (15,4 e 5,5)	30,5	2,19	dd (15,4 e 5,4)
3'	70,6	3,75	ddd (10,5; 4,2 e 3,2)	70,9	3,74	m	70,9	3,68-3,74	m
4'	68,4	3,48	qd (6,4 e 4,2)	68,4	3,50	qd (6,5 e 4,2)	68,4	3,49-3,56	m
5'	18,0	0,95	d (6,4)	18,0	0,93	d (6,6)	18,0	0,94	d (6,2)

a) DEPTQ (226 MHz) e RMN de ¹H (900 MHz). b) RMN de ¹³C (125 MHz) e RMN de ¹H (500 MHz). c) RMN de ¹³C (75 MHz) e RMN de ¹H (500 MHz). d) A partir do mapa de contorno do experimento de HSQC foi possível verificar que o deslocamento químico correto para esse carbono é ~43 ppm. Os autores do artigo de isolamento cometeram um equívoco ao atribuir o sinal em 40,4 ppm (DMSO-*d*5) à posição C2.



Figura 10. Espectro de RMN de ¹H da nhatrangina A sintetizada por Kamal e Vangala. Figura reproduzida com permissão da *Royal Society of Chemistry* (Anexo 494).



Figura 11. Espectro de RMN de ¹H da nhatrangina A sintetizada por Yadav e colaboradores. Figura reproduzida com permissão da *American Chemical Society* (Anexo 495).

Comparando inicialmente os dados de RMN de ¹H da nhatrangina A natural e da nhatrangina A sintetizada por Kamal e Vangala, pode se observar uma diferença significativa para o hidrogênio H2b' (nhatrangina A natural: $\delta_{H2b'}$ = 2,05 ppm (dd, *J* = 14,3 e 10,5 Hz) e nhatrangina A sintética: $\delta_{H2b'}$ = 2,17 ppm (dd, *J* = 15,4 e 5,5 Hz)). Outra diferença observada nos dois espectros de RMN de ¹H é com relação ao hidrogênio H2 (nhatrangina A natural: δ_{H2} = 2,26 ppm (dq, *J* = 8,3 e 7,0 Hz) e nhatrangina A sintética: δ_{H2} = 2,25 ppm (d, *J* = 7,8 Hz)).

Os dados de RMN de ¹³C da nhatrangina A natural e da nhatrangina A sintetizada por Kamal e Vangala apresentam boa concordância entre si.

Comparando os dados de RMN de ¹H da nhatrangina A natural e da nhatrangina A sintetizada por Yadav e colaboradores, pode se observar uma diferença significativa no deslocamento químico do hidrogênio H2b' (nhatrangina A natural: $\delta_{H2b'}$ = 2,05 ppm (dd, *J* = 14,3 e 10,5 Hz) e nhatrangina A sintética: $\delta_{H2b'}$ = 2,19 ppm (dd, *J* = 15,4 e 5,4 Hz)). Outra diferença observada entre os dois espectros é com relação ao hidrogênio H2 (nhatrangina A natural: δ_{H2} = 2,26 ppm (dq, *J* = 8,3 e 7,0 Hz) e nhatrangina A sintética: δ_{H2} = 2,25 ppm (d, *J* = 7,7 Hz)). Além disso, pode se observar uma diferença significativa para o hidrogênio H3 (nhatrangina A natural: δ_{H3} = 4,74 ppm (dd, *J* = 8,3 e 3,6 Hz) e nhatrangina A sintética: δ_{H3} = 4,94 ppm (dd, *J* = 4,3 e 4,4 Hz)) e para o hidrogênio H7 (nhatrangina A natural: δ_{H7} = 3,93 ppm (dd, *J* = 7,4 e 5,4 Hz) e nhatrangina A sintética: δ_{H7} = 3,95 ppm (dd, *J* = 5,4 e 4,3 Hz)).

Uma comparação entre os dados de RMN de ¹³C da nhatrangina A natural com a nhatrangina A sintetizada por Yadav e colaboradores, mostra uma diferença nos valores de deslocamento químico do carbono C3 (nhatrangina A natural: δ_{C3} = 78,0 ppm e nhatrangina A sintética: δ_{C3} = 78,6 ppm).

Os dois artigos de síntese da nhatrangina A não apresentam espectros de RMN bidimensionais para o produto final. O deslocamento químico descrito para o carbono C2 está sobreposto com o sinal do solvente deuterado, logo não foi possível afirmar exatamente qual é o deslocamento químico para o carbono C2.

Com base nestas observações podemos concluir que nem Kamal e Vangala e nem Yadav e colaboradores sintetizaram a nhatrangina A natural. Além disso, ambos os grupos não sintetizaram a estrutura proposta para a nhatrangina A (**12**), uma vez que os dados de RMN de ¹H e ¹³C não correspondem aos dados de **12** sintetizado por nós (Tabela 2, pág. 43).

52

É importante mencionar que concluímos a síntese do composto **12** em fevereiro de 2013, ou seja, antes da publicação do primeiro trabalho de síntese total da nhatrangina A.

4.6. Síntese de Isômeros da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A

Diante destes resultados, remetemos nossa atenção à análise configuracional da nhatrangina A realizada por Orjala e colaboradores no trabalho de isolamento.

Como já mencionado na introdução, a configuração relativa e absoluta do produto natural foi realizada a partir da comparação da estrutura da nhatrangina A com a estrutura da anidrodebromoaplisiatoxina (**9**), uma vez que a estereoquímica relativa entre os diferentes clusters não pôde ser determinada de outra maneira (Figura 6, pág. 8).

Considerando que não há nenhuma comprovação de que a nhatrangina A e a anidrodebromoaplisiatoxina (**9**) apresentam a mesma rota biossintética, propusemos preparar três diastereoisômeros da estrutura proposta para a nhatrangina A (Figura 12). Para os três compostos manteve-se a configuração relativa dos clusters 1 e 2 (cluster $1 \rightarrow C1$, C2 e C3 – *anti/syn* e cluster $2 \rightarrow C3'$ e C4' – *syn*).



Figura 12. Isômeros da estrutura proposta para a nhatrangina A.

Os compostos 2'-epi-3'-epi-12, 7-epi-12 e 2'-epi-3'-epi-7-epi-12 foram preparados utilizando a mesma estratégia sintética empregada na síntese do composto 12.

Para a modificação no cluster 2, o ácido *ent*-**31** foi preparado a partir da oxazolidinona (*R*)-**62** (Esquema 57). A reação entre o ácido **84** e cloreto de pivaloíla na presença de Et_3N , seguido pela reação com o ânion de lítio (*R*)-**85** forneceu a oxazolidinona (*R*)-**62** em 94% de rendimento. O ânion de lítio (*R*)-**85** foi obtido a partir da reação de (*R*)-**71** com *n*-BuLi.

A reação aldólica entre o enolato de boro da oxazolidinona (*R*)-**62** e acetaldeído (**63**) forneceu o aduto de aldol *ent*-**87** em 87% de rendimento e *rd* > 95:05 em favor do isômero Evans 1,2-*syn*. A reação de hidrogenólise do aduto de aldol *ent*-**87** catalisada por Pd(OH)₂/C (20% m/m) seguida da proteção das hidroxilas com TBSOTf e 2,6-lutidina levou à formação de *ent*-**91** em 82% de rendimento para 2 etapas.

A redução de *ent*-**91** com LiBH₄ (76%) seguido do tratamento com TsCl, Et₃N e DMAP levou à formação de *ent*-**93** em 87% de rendimento. O tratamento de *ent*-**93** com KCN em DMSO, seguido do tratamento com DIBALH e oxidação de Pinnick levou à formação do ácido *ent*-**31** em 41% de rendimento para 3 etapas.



Esquema 57. Preparação do ácido ent-31.

A síntese do isômero **2'-epi-3'-epi-12** está apresentada no esquema 58. A reação de esterificação de Yamaguchi entre o álcool (7*S*)-**60** e o ácido *ent*-**31** levou à formação do éster **101** em rendimento quantitativo.

O tratamento de **101** com DDQ em solução tampão fosfato pH $7/CH_2Cl_2$ seguido de oxidação utilizando TEMPO e BAIB em H₂O/MeCN (1:1) levou à formação do ácido **102** em 79% de rendimento para 2 etapas.

A hidrogenólise seletiva do éter benzílico de **102** utilizando Rh/Al₂O₃ (5% m/m) (61%) seguido da remoção dos protetores de silício utilizando o complexo HF·piridina forneceu o composto **2'-epi-3'-epi-12** em 85% de rendimento.



Esquema 58. Síntese do isômero 2'-epi-3'-epi-12.

Como podemos observar pela tabela 5 e figura 13, não há uma boa correlação entre os dados de RMN de ¹H e de ¹³C do isômero **2'-epi-3'-epi-12** e da nhatrangina A natural. As principais diferenças encontram-se nas posições 2, 3, 14, 2' e 3'.

Tabela 5. Dados de RMN de ¹H e ¹³C de 2'-epi-3'-epi-12 em DMSO-d6



	composto	2'-epi-3'-epi	-12 ^a	nhatrangina A natural ^o				
posição	δC ppm (multipl.)	δH (ppm)	multipl. H (<i>J</i> em Hz)	posição	δC ppm (multipl.)	δH (ppm)	multip. H (<i>J</i> em Hz)	
1	176,9	-	-	1	176,5	-	-	
2	42,6	2,46	quint (7,5)	2	40,4 ^c	2,26	dq (8,3 e 7,0)	
3	76,7	4,92	dd (8,2 e 3,4)	3	78,0	4,74	dd (8,3 e 3,6)	
4	33,1	1,70	m	4	33,3	1,67	qd (6,7 e 3,6)	
5	29,6	1,23	m	5	30,0	1,23	m	
6	35,2	1,57 1,60	m m	6	35,2	1,60	m	
7	83,1	3,92	dd (7,4 e 5,2)	7	83,3	3,93	dd (7,4 e 5,4)	
7-OMe	56,0	3,06	S	7-OMe	56,0	3,07	S	
8	144,0	-	-	8	144,0	-	-	
9	113,0	6,64	m	9	113,1	6,65	m	
10	129,2	7,10	t (7,8)	10	129,2	7,10	t (7,8)	
11	114,2	6,63	m	11	116,9	6,63	m	
12	157,4	-	-	12	157,5	-	-	
13	117,0	6,64	m	13	114,3	6,67	m	
14	14,2	0,94	d (7,1)	14	15,1	0,83	d (7,0)	
15	13,8	0,78	d (6,6)	15	14,0	0,74	d (6,7)	
1'	171,1	-	-	1'	171,1	-	-	
2a' 2b'	37,8	2,38 2,15	dd (14,5 e 3,6) dd (14,5 e 9,0)	2a' 2b'	38,3	2,35 2,05	dd (14,3 e 3,2) dd (14,3 e 10,5)	
3'	71,3	3,70	dt (8,3 e 3,8)	3'	70,6	3,75	ddd (10,5; 4,2 e 3,2)	
4'	68,5	3,52	qd (6,1 e 4,3)	4'	68,4	3,48	qd (6,4 e 4,2)	
5'	18,0	0,98	d (6,4)	5'	18,0	0,95	d (6,4)	

a) RMN de ¹³C (125 MHz) e RMN de ¹H (500 MHz). Os hidrogênios e carbonos foram atribuídos a partir de experimentos de RMN bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC). b) DEPTQ (226 MHz) e RMN de ¹H (900 MHz). c) A partir do mapa de contorno do experimento de HSQC foi possível verificar que o deslocamento químico correto para esse carbono é ~43 ppm. Os autores do artigo de isolamento cometeram um equívoco ao atribuir o sinal em 40,4 ppm (DMSO-*d*5) à posição C2.



Figura 13. Espectro de RMN de ¹H de 2'-epi-3'-epi-12.

A fim de avaliar o efeito da concentração de água nos valores de deslocamento químico no espectro de RMN de ¹H do composto **2'-epi-3'-epi-12**, realizamos três experimentos com a adição de 10 μ L, 20 μ L e 30 μ L de água. Nos três experimentos, os espectros de RMN de ¹H do composto **2'-epi-3'-epi-12** se mostraram idênticos ao espectro de RMN de ¹H sem adição de água.

Na sequência, realizamos a síntese do isômero **7-epi-12** (Esquema 59). A remoção do grupo protetor TBS de (7R)-**96** com o complexo HF·piridina forneceu o álcool (7R)-**60** em 95% de rendimento.

A reação de esterificação de Yamaguchi entre o álcool (7*R*)-60 e o ácido 31 levou à formação do éster 103 em 95% de rendimento.

O tratamento de **103** com DDQ em solução tampão fosfato pH $7/CH_2Cl_2$ seguido de oxidação utilizando TEMPO e BAIB em H₂O/MeCN (1:1) levou à formação do ácido **104** em 83% de rendimento para 2 etapas.

57

A hidrogenólise seletiva do éter benzílico de **104** utilizando Rh/Al₂O₃ (5% m/m) (72%) seguido da remoção dos protetores de silício utilizando o complexo HF·piridina forneceu o composto **7**-*epi*-**12** em rendimento quantitativo.



Esquema 59. Síntese total do isômero 7-epi-12.

Como podemos observar pela tabela 6 e figura 14, não há uma boa correlação entre os dados de RMN de ¹H e de ¹³C do isômero **7-epi-12** e da nhatrangina A natural. As principais diferenças encontram-se nas posições 2, 3, 5, 6, 14 e 2'.

Tabela 6. Dados de RMN de ¹H e ¹³C de 7-epi-12 em DMSO-d6



composto 7 <i>-epi-</i> 12ª					nhatrangina A natural ^b				
posição	δC ppm (multipl.)	δH (ppm)	multipl. H (<i>J</i> em Hz)	posição	δC ppm (multipl.)	δH (ppm)	multip. H (<i>J</i> em Hz)		
1	175,7	-	-	1	176,5	-	-		
2	42,0	2,52	quint (7,5)	2	40,4 ^c	2,26	dq (8,3 e 7,0)		
3	76,6	4,88	dd (8,1 e 3,7)	3	78,0	4,74	dd (8,3 e 3,6)		
4	33,0	1,71	m	4	33,3	1,67	qd (6,7 e 3,6)		
5	29,3	0,99 1,36	m m	5	30,0	1,23	m		
6	34,8	1,51 1,71	m m	6	35,2	1,60	m		
7	83,0	3,93	t (6,6)	7	83,3	3,93	dd (7,4 e 5,4)		
7-OMe	55,9	3,06	S	7-OMe	56,0	3,07	S		
8	143,8	-	-	8	144,0	-	-		
9	113,1	6,66	m	9	113,1	6,65	m		
10	129,2	7,11	t (7,7)	10	129,2	7,10	t (7,8)		
11	114,3	6,65	m	11	116,9	6,63	m		
12	157,4	-	-	12	157,5	-	-		
13	117,2	6,66	m	13	114,3	6,67	m		
14	14,0	0,97	d (7,5)	14	15,1	0,83	d (7,0)		
15	13,7	0,75	d (6,8)	15	14,0	0,74	d (6,7)		
1'	171,1	-	-	1'	171,1	-	-		
2a'	07.5	2,36	dd (15,0 e 3,4)	2a'	<u> </u>	2,35	dd (14,3 e 3,2)		
2b'	37,5	2,16	dd (15,1 e 9,4)	2b'	38,3	2,05	dd (14,3 e 10,5)		
3'	70,9	3,70	dt (9,3 e 3,8)	3'	70,6	3,75	ddd (10,5; 4,2 e 3,2)		
4'	68,4	3,50	qd (6,3 e 4,4)	4'	68,4	3,48	qd (6,4 e 4,2)		
5'	18,0	0,97	d (6,1)	5'	18,0	0,95	d (6,4)		

a) RMN de ¹³C (125 MHz) e RMN de ¹H (500 MHz). Os hidrogênios e carbonos foram atribuídos a partir de experimentos de RMN bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC). b) DEPTQ (226 MHz) e RMN de ¹H (900 MHz). c) A partir do mapa de contorno do experimento de HSQC foi possível verificar que o deslocamento químico correto para esse carbono é ~43 ppm. Os autores do artigo de isolamento cometeram um equívoco ao atribuir o sinal em 40,4 ppm (DMSO-*d*5) à posição C2.



Figura 14. Espectro de RMN de ¹H de 7-epi-12.

Na sequência, realizamos a síntese do isômero **2'-epi-3'-epi-7-epi-12** (Esquema 60). A reação de esterificação de Yamaguchi entre o álcool (7*R*)-**60** e o ácido *ent*-**31** levou à formação do éster **105** em rendimento quantitativo.

O tratamento de **105** com DDQ em solução tampão fosfato pH $7/CH_2Cl_2$ seguido de oxidação utilizando TEMPO e BAIB em H₂O/MeCN (1:1) levou à formação do ácido **106** em 81% de rendimento para 2 etapas.

A hidrogenólise seletiva do éter benzílico de **106** utilizando Rh/Al₂O₃ (5% m/m) (66%) seguido da remoção dos protetores de silício utilizando o complexo HF·piridina forneceu o composto **2'-epi-3'-epi-7-epi-12** em rendimento quantitativo.



Esquema 60. Síntese total do isômero 2'-epi-3'-epi-7-epi-12.

Como podemos observar pela tabela 7 e figura 15, não há uma boa correlação entre os dados de RMN de ¹H e de ¹³C do isômero **2'-epi-3'-epi-7-epi-12** e da nhatrangina A natural. As principais diferenças encontram-se nas posições 2, 3, 5, 6, 14, 2' e 3'.

Tabela 7. Dados de RMN de ¹H e ¹³C de 2'-epi-3'-epi-7-epi-12 em DMSO-d6



2'-epi-	3'-epi-	7-epi-12
---------	---------	----------

composto 2'-epi-3'-epi-7-epi-12ª				nhatrangina A natural [⊳]				
posição	δC ppm (multipl.)	δH (ppm)	multipl. H (<i>J</i> em Hz)	posição	δC ppm (multipl.)	δH (ppm)	multip. H (<i>J</i> em Hz)	
1	176,8	-	-	1	176,5	-	-	
2	42,5	2,46	quint (7,5)	2	40,4 ^c	2,26	dq (8,3 e 7,0)	
3	76,8	4,91	dd (8,2 e 3,6)	3	78,0	4,74	dd (8,3 e 3,6)	
4	33,1	1,71	m	4	33,3	1,67	qd (6,7 e 3,6)	
5	29,4	0,98 1,34	m m	5	30,0	1,23	m	
6	34,9	1,50 1,70	m m	6	35,2	1,60	m	
7	83,1	3,92	t (6,6)	7	83,3	3,93	dd (7,4 e 5,4)	
7-OMe	55,9	3,05	S	7-OMe	56,0	3,07	S	
8	143,8	-	-	8	144,0	-	-	
9	113,2	6,65	m	9	113,1	6,65	m	
10	129,2	7,11	t (7,8)	10	129,2	7,10	t (7,8)	
11	114,3	6,64	m	11	116,9	6,63	m	
12	157,4	-	-	12	157,5	-	-	
13	117,1	6,65	m	13	114,3	6,67	m	
14	14,2	0,95	d (7,3)	14	15,1	0,83	d (7,0)	
15	13,8	0,76	d (6,8)	15	14,0	0,74	d (6,7)	
1'	171,1	-	-	1'	171,1	-	-	
2a'	27.7	2,38	dd (14,5 e 3,8)	2a'	20.2	2,35	dd (14,3 e 3,2)	
2b'	57,7	2,14	dd (14,5 e 9,0)	2b'	30,3	2,05	dd (14,3 e 10,5)	
3'	71,2	3,70	dt (8,5 e 3,9)	3'	70,6	3,75	ddd (10,5; 4,2 e 3,2)	
4'	68,5	3,52	qd (6,3 e 4,4)	4'	68,4	3,48	qd (6,4 e 4,2)	
5'	18,0	0,96	d (6,4)	5'	18,0	0,95	d (6,4)	

a) RMN de ¹³C (125 MHz) e RMN de ¹H (500 MHz). Os hidrogênios e carbonos foram atribuídos a partir de experimentos de RMN bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC). b) DEPTQ (226 MHz) e RMN de ¹H (900 MHz). c) A partir do mapa de contorno do experimento de HSQC foi possível verificar que o deslocamento químico correto para esse carbono é ~43 ppm. Os autores do artigo de isolamento cometeram um equívoco ao atribuir o sinal em 40,4 ppm (DMSO-*d*5) à posição C2.



Frente a esses resultados, propusemos preparar mais três isômeros da estrutura proposta para o produto natural **12** (**2**-*epi*-**12**, **3**-*epi*-**12** e **4**-*epi*-**12**), só que agora mudando os centros estereogênicos das posições 2, 3 e 4, uma vez que as principais diferenças entre os deslocamentos químicos da estrutura proposta **12** e do produto natural foram nas posições 2, 3, 14 e 2' (Figura 16).



Figura 16. Epímeros da estrutura proposta para a nhatrangina A.

Para a preparação dos epímeros 2-epi-12, 3-epi-12 e 4-epi-12 foram sintetizadas as estereotríades dibromoolefinas 2-epi-75, 3-epi-75 e 4-epi-75, respectivamente (Figura 17). A partir das dibromoolefinas foi empregada a mesma estratégia sintética para a preparação do composto 12.



Figura 17. Dibromoolefinas utilizadas na preparação de 2-epi-12, 3-epi-12 e 4-epi-12.

A síntese do isômero **2-epi-12** teve início com o tratamento do éster de Roche (*R*)-**24** com PMBTCA e CSA seguido de redução com LiAlH₄ que forneceu o álcool *ent*-**70** em 93% de rendimento para 2 etapas. A oxidação do álcool *ent*-**70** nas condições de Swern forneceu o aldeído (*R*)-**67** em rendimento quantitativo (Esquema 61).



Esquema 61. Preparação do aldeído (*R*)-67.

O tratamento do auxiliar (*R*)-**34** com *n*-Bu₂BOTf e DIPEA seguido do aldeído (*R*)-**67** forneceu o aduto de aldol **2-epi-73** em 70% de rendimento e *rd* > 95:05 em favor do isômero Evans 1,2-*syn* (Esquema 62). A determinação da estereoquímica relativa de **2-epi-73** foi realizada a partir da comparação dos dados de RMN de ¹H e ¹³C com dados presentes na literatura.⁵⁴



Esquema 62. Preparação do aduto de aldol 2-epi-73.

A proteção da hidroxila de **2-epi-73** com TBSOTf e 2,6-lutidina (68%) seguido da redução com LiBH₄ levou à formação do álcool **2-epi-74** em 67% de rendimento (Esquema 63). A oxidação da hidroxila de **2-epi-74** nas condições de Swern seguido do tratamento com CBr₄, PPh₃ e 2,6-lutidina forneceu a dibromoolefina **2-epi-75** em 95% de rendimento para 2 etapas. A reação da dibromoolefina **2-epi-75** com *n*-BuLi levou à formação do alcino **2-epi-64** em 98% de rendimento.

⁵⁴ Dias, L. C.; Pinheiro, S. M.; de Oliveira, V. M.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F.; Aguilar, A. M.; Zukerman-Schpector, J.; Tiekink, E. R. T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8714.



Esquema 63. Preparação do alcino 2-epi-64.

O acoplamento entre o alcino **2-***epi***-64** e a amida de Weinreb **65**, mediado por *n*-BuLi, forneceu o composto **2-***epi***-76** em 73% de rendimento (Esquema 64). A hidrogenação catalítica de **2-***epi***-76** utilizando H_2 e Pd/C (5% m/m) na presença de 2,6-lutidina e tolueno levou à formação da cetona **2-***epi***-81** em 96% de rendimento.

A hidrogenação assimétrica de Noyori da cetona **2-***epi*-**81** com o catalisador (*S*,*S*)-**77** na presença de *i*-PrOH levou à formação do álcool **2-***epi*-(**7S**)-**78** em 95% de rendimento e *rd* = 93:07.



Esquema 64. Preparação de 2-epi-(7S)-78.

Neste ponto, voltamos nossa atenção para a determinação da configuração absoluta do centro estereogênico C7 de 2-epi-(7S)-78 a partir do método de Mosher. O tratamento do

álcool **2-epi-(7S)-78** com (*R*)-MTPA-CI, Et₃N e DMAP levou à formação do éster de Mosher **107a** em 90% de rendimento. De maneira semelhante, o tratamento do álcool **2-epi-(7S)-78** com (*S*)-MTPA-CI, Et₃N e DMAP levou à formação do éster de Mosher **107b** em 78% de rendimento (Esquema 65).



Esquema 65. Preparação dos ésteres de Mosher de 2-epi-(7S)-78.

Na sequência, os espectros de RMN de ¹H dos ésteres de Mosher **107a** e **107b** foram analisados e as diferenças de deslocamento químico $\Delta \delta^{SR}$ dos hidrogênios foram medidas (Tabela 8).

A partir do sinal e da magnitude de $\Delta \delta^{SR}$, podemos concluir que o substituinte do carbono C7 que apresenta valores negativos para $\Delta \delta^{SR}$ (que corresponde a L₁) é o substituinte C1–C6. Já o substituinte do carbono C7 que apresenta valores positivos para $\Delta \delta^{SR}$ (que corresponde a L₂) é o substituinte C8–C13. Desta forma, o centro estereogênico C7 de **2**-*epi*-(**7***S*)-**78** apresenta configuração absoluta *S*.

Tabela 8. Deslocamentos químicos, multiplicidade e constantes de acoplamento doshidrogênios utilizados na determinação da configuração absoluta de C7 de 2-epi-(7S)-78



	(S)-MTPA-é	ster (107a)	(<i>R</i>)-MTPA-éster (107b)				
posição	δ ¹ H (ppm) ^a	δ ¹ H (ppm) ^a multip. H (<i>J</i> em Hz)		δ ¹ Η (ppm) ^a	multip. H (<i>J</i> em Hz)		
2	1,96	m	2	1,97	m		
3	3,68	dd (<i>J</i> = 4,4 e 3,5)	3	3,72	t (<i>J</i> = 3,8)		
4	1,54	m	4	1,56	m		
5	1,46 1,16	m m	5	1,52 1,26	m m		
9	7,11	m	9	6,83	m		
10	7,05	m	10	7,02	m		
11	6,79	ddd (<i>J</i> = 8,2; 2,6 e 0,8)	11	6,78	dd (<i>J</i> = 8,0 e 1,8)		
15	0,84	d (<i>J</i> = 6,7)	15	0,87	d (<i>J</i> = 6,8)		

a) O deslocamento químico dos multipletos corresponde ao centro do sinal. As atribuições dos núcleos foram feitas a partir dos experimentos de RMN de ¹H, ¹³C, ¹³C (DEPT 135), COSY, HMBC e HSQC.

Na sequência, a metilação do álcool **2-***epi*-(**7***S*)-**78** com Me₃OBF₄ e próton esponja (92%) seguido da remoção do grupo protetor TBS com o complexo HF·piridina forneceu o álcool **2-***epi*-(**7***S*)-**60** em 94% de rendimento (Esquema 66).

A reação de esterificação de Yamaguchi entre o álcool **2-***epi*-(**7S**)-**60** e o ácido **31** levou à formação do éster **2-***epi*-**94** em 99% de rendimento.

O tratamento de **2-epi-94** com DDQ em solução tampão fosfato pH $7/CH_2CI_2$ seguido de oxidação utilizando TEMPO e BAIB em H₂O/MeCN (1:1) levou à formação do ácido **2-epi-95** em 79% de rendimento para 2 etapas.

A hidrogenólise seletiva do éter benzílico de **2-epi-95** utilizando Rh/Al₂O₃ (5% m/m) (63%) seguido da remoção dos protetores de silício utilizando o complexo HF·piridina forneceu o composto **2-epi-12** em 98% de rendimento.

68



Esquema 66. Síntese total do isômero 2-epi-12.

Como pode ser observado na tabela 9 e figura 18, não há uma boa correlação entre os dados de RMN de ¹H e de ¹³C do isômero **2-epi-12** e da nhatrangina A natural. As principais diferenças encontram-se nas posições 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 2' e 3'.

Tabela 9. Dados de RMN de ¹H e ¹³C de 2-epi-12 em DMSO-d6



composto 2 <i>-epi-</i> 12ª					nhatrangina A natural ^⁰			
posição	δC ppm (multipl.)	δH (ppm)	multipl. H (<i>J</i> em Hz)	posição	δC ppm (multipl.)	δH (ppm)	multip. H (<i>J</i> em Hz)	
1	175,6	-	-	1	176,5	-	-	
2	41,9	2,54	quint (7,4)	2	40,4 ^c	2,26	dq (8,3 e 7,0)	
3	75,6	5,00	dd (8,3 e 3,8)	3	78,0	4,74	dd (8,3 e 3,6)	
4	34,4	1,61	m	4	33,3	1,67	qd (6,7 e 3,6)	
5	29,4	1,19	m	5	30,0	1,23	m	
6	34,9	1,51 1,61	m m	6	35,2	1,60	m	
7	82,8	3,94	dd (7,7 e 5,2)	7	83,3	3,93	dd (7,4 e 5,4)	
7-OMe	56,0	3,06	S	7-OMe	56,0	3,07	S	
8	143,9	-	-	8	144,0	-	-	
9	113,0 ^d	6,64	m	9	113,1	6,65	m	
10	129,2	7,11	m	10	129,2	7,10	t (7,8)	
11	114,3	6,63	m	11	116,9	6,63	m	
12	157,4	-	-	12	157,5	-	-	
13	117,1 ^d	6,64	m	13	114,3	6,67	m	
14	13,6	0,98	d (7,1)	14	15,1	0,83	d (7,0)	
15	14,1	0,82	d (6,8)	15	14,0	0,74	d (6,7)	
1'	171,5	-	-	1'	171,1	-	-	
2a'	27.4	2,44	dd (14,9 e 3,5)	2a'	20.2	2,35	dd (14,3 e 3,2)	
2b'	37,4	2,22	dd (14,9 e 9,4)	2b'	38,3	2,05	dd (14,3 e 10,5)	
3'	71,1	3,72	dt (9,6 e 3,7)	3'	70,6	3,75	ddd (10,5; 4,2 e 3,2)	
4'	68,5	3,51	qd (6,1 e 4,5)	4'	68,4	3,48	qd (6,4 e 4,2)	
5'	18,1	0,98	d (6,3)	5'	18,0	0,95	d (6,4)	

a) RMN de ¹³C (125 MHz) e RMN de ¹H (500 MHz). Os hidrogênios e carbonos foram atribuídos a partir de experimentos de RMN bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC). b) DEPTQ (226 MHz) e RMN de ¹H (900 MHz). c) A partir do mapa de contorno do experimento de HSQC foi possível verificar que o deslocamento químico correto para esse carbono é ~43 ppm. Os autores do artigo de isolamento cometeram um equívoco ao atribuir o sinal em 40,4 ppm (DMSO-*d*5) à posição C2. d) Podem estar trocados.



Figura 18. Espectro de RMN de ¹H de 2-epi-12.

Na sequência, realizamos a síntese do isômero **3-epi-12** (Figura 16, pág. 64). Para isto, a reação aldólica empregando o lactato como indutor de quiralidade foi utilizada para a construção da relação *syn/anti* entre os carbonos C2-C3/C3-C4.

A cetona (*S*)-**109** foi preparada a partir do tratamento do lactato (*S*)-**108** com *i*-PrMgCl e NH(Me)(OMe).HCl levando à formação da amida de Weinreb correspondente (Esquema 67). A reação da amida de Weinreb com EtMgBr seguido de anidrido benzóico, DIPEA e DMAP levou à formação da cetona (*S*)-**109** em 50% de rendimento para 3 etapas.⁵⁵

⁵⁵ Paterson, I.; Doughty, V. A. S. N.; McLeod, M. D.; Trieselmann, T. *Tetrahedron* **2011**, 67, 10119.



Esquema 67. Preparação da cetona (S)-109.

A cetona (*S*)-**109** foi enolizada com *c*-Hex₂BCl⁵⁶ e Me₂NEt, levando à formação seletiva do enolato de boro (*S*)-**110**, com geometria *E*, *in situ* (Esquema 68). O acoplamento aldólico entre o enolato (*S*)-**110** e o aldeído (*S*)-**67** forneceu o aduto de aldol **111** em 67% de rendimento e *rd* > 95:05 em favor do isômero 1,4-*syn*-1,3-*anti*. A determinação da estereoquímica relativa de **111** foi realizada a partir da comparação dos dados de RMN de ¹H e de ¹³C com dados presentes na literatura.⁵⁷



Esquema 68. Preparação do aduto de aldol 111.

A formação preferencial do isômero 1,4-*syn*-1,3-*anti* é racionalizada a partir do estado de transição bicíclico do tipo bote **TS11**, no qual há uma ligação de hidrogênio estabilizante entre o hidrogênio formil do aldeído e o átomo de oxigênio da carbonila do benzoato (Esquema 69). Além disso, há uma minimização da interação alílica do tipo $A_{1,3}$ entre o centro estereogênico em alfa do enolato e o substituinte metil.⁵⁸

⁵⁶ Para preparação de *c*-Hex₂BCl, ver: a) Brown, H. C.; Ravindran, N.; Kulkarni, S. U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2417. b) Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Ganesan, K.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 499. c) Parte experimental desta tese.

⁵⁷ Crossman, J. S.; Perkins, M. V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4852.

⁵⁸ Paterson, I.; Britton, R.; Delgado, O.; Gardner, N. M.; Meyer, A.; Naylor, G. J.; Poullennec, K. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6534.



Esquema 69. Estado de transição para reação aldólica envolvendo o lactato (S)-109.

A proteção da hidroxila de **111** com TBSOTf e 2,6-lutidina levou à formação do composto **112** em 89% de rendimento (Esquema 70). A redução da cetona e do éster de **112** com LiBH₄ seguido de clivagem oxidativa com NaIO₄ e por fim, tratamento com CBr₄, PPh₃ e 2,6-lutidina levou à formação da dibromoolefina **3**-*epi*-**75** em 91% de rendimento para 3 etapas. A reação da dibromoolefina **3**-*epi*-**75** com *n*-BuLi levou à formação do alcino **3**-*epi*-**64** em rendimento quantitativo.



Esquema 70. Preparação do alcino 3-epi-64.

O acoplamento entre o alcino **3**-*epi*-**64** e a amida de Weinreb **65**, mediado por *n*-BuLi, forneceu o composto **3**-*epi*-**76** em 35% de rendimento (62% brmp) (Esquema 71). A hidrogenação catalítica de **3**-*epi*-**76** utilizando H₂ e Pd/C (5% m/m) na presença de 2,6-lutidina e tolueno levou à formação da cetona **3**-*epi*-**81** em 90% de rendimento.

A hidrogenação assimétrica de Noyori da cetona **3-***epi*-**81** com o catalisador (*S*,*S*)-**77** na presença de *i*-PrOH levou à formação do álcool **3-***epi*-(**7S**)-**78** em 94% de rendimento e *rd* = 92:08.



Esquema 71. Preparação de 3-epi-(7S)-78.

A determinação da configuração absoluta do centro estereogênico C7 de **3**-*epi*-(**7S**)-**78** foi realizada a partir do método de Mosher. O tratamento do álcool **3**-*epi*-(**7S**)-**78** com (R)-MTPA-CI, Et₃N e DMAP levou à formação do éster de Mosher **113a** em 99% de rendimento. De maneira semelhante, o tratamento do álcool **3**-*epi*-(**7S**)-**78** com (S)-MTPA-CI, Et₃N e DMAP levou à formação do éster de Mosher **113b** em 94% de rendimento (Esquema 72).



Esquema 72. Preparação dos ésteres de Mosher de 3-epi-(7S)-78.

Na sequência, os espectros de RMN de ¹H dos ésteres de Mosher **113a** e **113b** foram analisados e as diferenças de deslocamento químico $\Delta \delta^{SR}$ dos hidrogênios foram medidas (Tabela 10).

A partir do sinal e da magnitude de $\Delta \delta^{SR}$, podemos concluir que o substituinte do carbono C7 que apresenta valores negativos para $\Delta \delta^{SR}$ (que corresponde a L₁) é o substituinte C1–C6. Já o substituinte do carbono C7 que apresenta valores positivos para $\Delta \delta^{SR}$ (que

corresponde a L₂) é o substituinte C8–C13. Desta forma, o centro estereogênico C7 de **3**-*epi*-(**7***S*)-**78** apresenta configuração absoluta S.

Tabela 10.Deslocamentos químicos, multiplicidade e constantes de acoplamento doshidrogênios utilizados na determinação da configuração absoluta de C7 de 3-epi-(7S)-78



	(S)-MTPA-éste	r (113a)		(<i>R</i>)-MTPA-éster (113b)			
posição	δ ¹ H (ppm) ^a	multip. H (<i>J</i> em Hz)	posição	δ ¹ H (ppm) ^a	multip. H (<i>J</i> em Hz)		
2	1,94	m	2	1,96	m		
4	1,56	m	4	1,60	m		
5	1,46 1,10	m m	5	1,53 1,22	m m		
9	7,11	m	9	6,82	d (<i>J</i> = 7,4)		
10	7,05	m	10	7,01	m		
11	6,79	m	11	6,78	dd (<i>J</i> = 8,1 e 2,3)		
13	6,94	m	13	6,93	m		
15	0,82	d (<i>J</i> = 6,8)	15	0,85	d (<i>J</i> = 6,7)		

a) O deslocamento químico dos multipletos corresponde ao centro do sinal. As atribuições dos núcleos foram feitas a partir dos experimentos de RMN de ¹H, ¹³C, ¹³C (DEPT 135), COSY, HMBC e HSQC.

Na sequência, a metilação do álcool **3**-*epi*-(**7***S*)-**78** com Me₃OBF₄ e próton esponja (86%) seguido da remoção do grupo protetor TBS com o complexo HF·piridina forneceu o álcool **3**-*epi*-(**7***S*)-**60** em 89% de rendimento.

A reação de esterificação de Yamaguchi entre o álcool **3-***epi*-(**7S**)-**60** e o ácido **31** levou à formação do éster **3-***epi*-**94** em 99% de rendimento.

O tratamento de **3-epi-94** com DDQ em solução tampão fosfato pH $7/CH_2CI_2$ seguido de oxidação utilizando TEMPO e BAIB em H₂O/MeCN (1:1) levou à formação do ácido **3-epi-95** em 99% de rendimento para 2 etapas.

A hidrogenólise seletiva do éter benzílico de **3-***epi***-95** utilizando Rh/Al₂O₃ (5% m/m) (62%) seguido da remoção dos protetores de silício utilizando o complexo HF·piridina forneceu o composto **3-***epi***-12** em 86% de rendimento.



Esquema 73. Síntese total do isômero 3-epi-12.

Como pode ser observado na tabela 11 e figura 19, não há uma boa correlação entre os dados de RMN de ¹H e de ¹³C do isômero **3-epi-12** e da nhatrangina A natural. As principais diferenças encontram-se nas posições 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 15, 2' e 3'.
Tabela 11. Dados de RMN de ¹H e ¹³C de 3-epi-12 em DMSO-d6



composto 3- <i>epi-</i> 12 ^a				nhatrangina A natural [⊳]				
posição	δC ppm (multipl.)	δH (ppm)	multipl. H (<i>J</i> em Hz)	posição	δC ppm (multipl.)	δH (ppm)	multip. H (<i>J</i> em Hz)	
1	175,8	-	-	1	176,5	-	-	
2	41,4	2,53	quint (7,2)	2	40,4 ^c	2,26	dq (8,3 e 7,0)	
3	77,2	4,98	dd (7,8 e 4,8)	3	78,0	4,74	dd (8,3 e 3,6)	
4	34,6	1,65	m	4	33,3	1,67	qd (6,7 e 3,6)	
5	26,6	1,16 1,41	m m	5	30,0	1,23	m	
6	35,1	1,38 1,70	m m	6	35,2	1,60	m	
7	82,9	3,95	dd (7,9 e 4,7)	7	83,3	3,93	dd (7,4 e 5,4)	
7-OMe	55,9	3,07	S	7-OMe	56,0	3,07	S	
8	143,9	-	-	8	144,0	-	-	
9	113,0	6,65	m	9	113,1	6,65	m	
10	129,1	7,10	t (7,9)	10	129,2	7,10	t (7,8)	
11	114,2	6,63	m	11	116,9	6,63	m	
12	157,4	-	-	12	157,5	-	-	
13	117,0	6,64	m	13	114,3	6,67	m	
14	13,2	0,98	d (7,2)	14	15,1	0,83	d (7,0)	
15	16,2	0,80	d (6,8)	15	14,0	0,74	d (6,7)	
1'	171,5	-	-	1'	171,1	-	-	
2a'	37,5	2,44	dd (14,7 e 3,6)	2a' 2b'	38,3	2,35	dd (14,3 e 3,2)	
2b'		2,20	dd (14,8 e 9,3)			2,05	dd (14,3 e 10,5)	
3'	71,2	3,70	dt (9,3 e 3,9)	3'	70,6	3,75	ddd (10,5; 4,2 e 3,2)	
4'	68,5	3,52	qd (6,4 e 4,3)	4'	68,4	3,48	qd (6,4 e 4,2)	
5'	18,1	0,98	d (6,4)	5'	18,0	0,95	d (6,4)	

a) RMN de ¹³C (150 MHz) e RMN de ¹H (600 MHz). Os hidrogênios e carbonos foram atribuídos a partir de experimentos de RMN bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC). b) DEPTQ (226 MHz) e RMN de ¹H (900 MHz). c) A partir do mapa de contorno do experimento de HSQC foi possível verificar que o deslocamento químico correto para esse carbono é ~43 ppm. Os autores do artigo de isolamento cometeram um equívoco ao atribuir o sinal em 40,4 ppm (DMSO-*d*5) à posição C2.



Figura 19. Espectro de RMN de ¹H de 3-epi-12.

Na sequência, realizamos a síntese do isômero **4-epi-12** (Figura 16, pág. 64). Para isto, a reação aldólica empregando o lactato como indutor de quiralidade foi utilizada para a construção da relação *anti/anti* entre os carbonos C2-C3/C3-C4.

A cetona (*R*)-**109** foi preparada a partir do tratamento do lactato (*R*)-**108** com *i*-PrMgCl e NH(Me)(OMe).HCl levando à formação da amida de Weinreb correspondente (Esquema 74). A reação da amida de Weinreb com EtMgBr seguido de anidrido benzóico, DIPEA e DMAP levou à formação da cetona (*R*)-**109** em 57% de rendimento para 3 etapas.



Esquema 74. Preparação da cetona (*R*)-109.

O tratamento da cetona (*R*)-**109** com *c*-Hex₂BCl e Me₂NEt seguido do aldeído (*S*)-**67** forneceu o aduto de aldol **114** em 73% de rendimento e *rd* > 95:05 em favor do isômero 1,4*syn*-1,3-*anti* (Esquema 75). A determinação da estereoquímica relativa de **114** foi realizada a partir da comparação dos dados de RMN de ¹H e de ¹³C com dados presentes na literatura.⁵⁹



Esquema 75. Preparação do aduto de aldol 114.

A proteção da hidroxila de **114** com TBSOTf e 2,6-lutidina levou à formação do composto **115** em 97% de rendimento (Esquema 76). A redução da cetona e do éster de **115** com LiBH₄ seguido de clivagem oxidativa com NaIO₄ e por fim, tratamento com CBr₄, PPh₃ e 2,6-lutidina levou à formação da dibromoolefina **4**-*epi*-**75** em 94% de rendimento para 3 etapas. A reação da dibromoolefina **4**-*epi*-**75** com *n*-BuLi levou à formação do alcino **4**-*epi*-**64** em rendimento quantitativo.



Esquema 76. Preparação do alcino 4-epi-64.

O acoplamento entre o alcino **4**-*epi*-**64** e a amida de Weinreb **65**, mediado por *n*-BuLi, forneceu o composto **4**-*epi*-**76** em 41% de rendimento (68% brmp) (Esquema 77). A

⁵⁹ Paterson, I.; Blakey, S. B.; Cowden, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6005. Os dados de RMN de ¹H e ¹³C de *ent-***114** foram gentilmente cedidos pelo Prof. Ian Paterson.

hidrogenação catalítica de **4-***epi*-**76** utilizando H_2 e Pd/C (5% m/m) na presença de 2,6-lutidina e tolueno levou à formação da cetona **4-***epi*-**81** em 88% de rendimento.

A hidrogenação assimétrica de Noyori da cetona **4-***epi*-**81** com o catalisador (*S*,*S*)-**77** na presença de *i*-PrOH levou à formação do álcool **4-***epi*-(**7***S*)-**78** em 92% de rendimento e *rd* = 94:06.



Esquema 77. Preparação de 4-epi-(7S)-78.

Neste ponto, voltamos nossa atenção para a determinação da configuração absoluta do centro estereogênico C7 de **4**-*epi*-(**7***S*)-**78** a partir do método de Mosher. O tratamento do álcool **4**-*epi*-(**7***S*)-**78** com (*R*)-MTPA-CI, Et₃N e DMAP levou à formação do éster de Mosher **116a** em 94% de rendimento. De maneira semelhante, o tratamento do álcool **4**-*epi*-(**7***S*)-**78** com (*S*)-MTPA-CI, Et₃N e DMAP levou à formação do éster **116b** em 88% de rendimento (Esquema 78).



Esquema 78. Preparação dos ésteres de Mosher de 4-epi-(7S)-78.

Na sequência, os espectros de RMN de ¹H dos ésteres de Mosher **116a** e **116b** foram analisados e as diferenças de deslocamento químico $\Delta \delta^{SR}$ dos hidrogênios foram medidas (Tabela 12).

A partir do sinal e da magnitude de $\Delta \delta^{SR}$, podemos concluir que o substituinte do carbono C7 que apresenta valores negativos para $\Delta \delta^{SR}$ (que corresponde a L₁) é o substituinte C1–C6. Já o substituinte do carbono C7 que apresenta valores positivos para $\Delta \delta^{SR}$ (que corresponde a L₂) é o substituinte C8–C13. Desta forma, o centro estereogênico C7 de **4**-*epi*-(**7S**)-**78** apresenta configuração absoluta *S*.

Tabela 12. Deslocamentos químicos, multiplicidade e constantes de acoplamento dos hidrogênios utilizados na determinação da configuração absoluta de C7 de **4-***epi*-(**7S**)-**78**



	(S)-MTPA-ést	ter (116a)	(<i>R</i>)-MTPA-éster (116b)			
posição	δ ¹ H (ppm) ^a	multip. H (<i>J</i> em Hz)	posição	δ ¹ H (ppm) ^a	multip. H (<i>J</i> em Hz)	
2	1,96	m	2	2,02	m	
3	3,44	dd (<i>J</i> = 5,8 e 3,4)	3	3,48	m	
4	1,58	m	4	1,62	m	
5	1,55 1,09	m m	5	1,69 1,15	m m	
9	7,10	m	9	6,84	m	
10	7,04	m	10	7,03	m	
11	6,79	dd (<i>J</i> = 8,2 e 2,4)	11	6,78	dd (<i>J</i> = 8,2 e 2,3)	
14	0,99	d (<i>J</i> = 7,2)	14	1,02	d (<i>J</i> = 7,0)	
15	0,84	d (<i>J</i> = 6,7)	15	0,85	d (<i>J</i> = 6,8)	

a) O deslocamento químico dos multipletos corresponde ao centro do sinal. As atribuições dos núcleos foram feitas a partir dos experimentos de RMN de ¹H, ¹³C, ¹³C (DEPT 135), COSY, HMBC e HSQC.

Na sequência, a metilação do álcool **4**-*epi*-(**7***S*)-**78** com Me₃OBF₄ e próton esponja (92%) seguido da remoção do grupo protetor TBS com o complexo HF·piridina forneceu o álcool **4**-*epi*-(**7***S*)-**60** em 93% de rendimento (Esquema 79).

A reação de esterificação de Yamaguchi entre o álcool **4-***epi*-(**7S**)-**60** e o ácido **31** levou à formação do éster **4-***epi*-**94** em rendimento quantitativo.

O tratamento de **4-epi-94** com DDQ em solução tampão fosfato pH $7/CH_2CI_2$ seguido de oxidação utilizando TEMPO e BAIB em H₂O/MeCN (1:1) levou à formação do ácido **4-epi-95** em 74% de rendimento para 2 etapas.

A hidrogenólise seletiva do éter benzílico de **4-***epi*-**95** utilizando Rh/Al₂O₃ (5% m/m) (56%) seguido da remoção dos protetores de silício utilizando o complexo HF·piridina forneceu o composto **4-***epi*-**12** em 78% de rendimento.



Esquema 79. Síntese total do isômero 4-epi-12.

Como pode ser observado na tabela 13 e figura 20, não há uma boa correlação entre os dados de RMN de ¹H e de ¹³C do isômero **4-epi-12** e da nhatrangina A natural. As principais diferenças encontram-se nas posições 2, 3, 4, 5, 6, 14, 15 e 2'.

Tabela 13. Dados de RMN de ¹H e ¹³C de 4-epi-12 em DMSO-d6



composto 4- <i>epi</i> -12 ^a				nhatrangina A natural ^⁰			
posição	δC ppm (multipl.)	δH (ppm)	multipl. H (<i>J</i> em Hz)	posição	δC ppm (multipl.)	δH (ppm)	multip. H (<i>J</i> em Hz)
1	176,1	-	-	1	176,5	-	-
2	41,9	2,52	quint (7,0)	2	40,4 ^c	2,26	dq (8,3 e 7,0)
3	78,1	4,83	t (6,3)	3	78,0	4,74	dd (8,3 e 3,6)
4	33,5	1,77	m	4	33,3	1,67	qd (6,7 e 3,6)
5	26,8	0,91 1,47	m m	5	30,0	1,23	m
6	34,6	1,56	m	6	35,2	1,60	m
7	83,3	3,95	t (6,4)	7	83,3	3,93	dd (7,4 e 5,4)
7-OMe	55,9	3,06	S	7-OMe	56,0	3,07	S
8	143,8	-	-	8	144,0	-	-
9	113,1 ^d	6,64	m	9	113,1	6,65	m
10	129,2	7,10	m	10	129,2	7,10	t (7,8)
11	114,3	6,64	m	11	116,9	6,63	m
12	157,4	-	-	12	157,5	-	-
13	117,2 ^d	6,65	m	13	114,3	6,67	m
14	13,9	0,95	d (6,4)	14	15,1	0,83	d (7,0)
15	16,1	0,81	d (6,7)	15	14,0	0,74	d (6,7)
1'	171,2	-	-	1'	171,1	-	-
2a'	37,6	2,34	dd (15,0 e 3,3)	2a' 2b'	38,3	2,35	dd (14,3 e 3,2)
2b'		2,14	dd (15,0 e 9,8)			2,05	dd (14,3 e 10,5)
3'	70,9	3,70	dt (9,7 e 3,8)	3'	70,6	3,75	ddd (10,5; 4,2 e 3,2)
4'	68,5	3,50	qd (6,3 e 4,5)	4'	68,4	3,48	qd (6,4 e 4,2)
5'	18,0	0,97	d (6,2)	5'	18,0	0,95	d (6,4)

a) RMN de ¹³C (100 MHz) e RMN de ¹H (400 MHz). Os hidrogênios e carbonos foram atribuídos a partir de experimentos de RMN bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC). b) DEPTQ (226 MHz) e RMN de ¹H (900 MHz). c) A partir do mapa de contorno do experimento de HSQC foi possível verificar que o deslocamento químico correto para esse carbono é ~43 ppm. Os autores do artigo de isolamento cometeram um equívoco ao atribuir o sinal em 40,4 ppm (DMSO-*d*5) à posição C2. d) Podem estar trocados.



Figura 20. Espectro de RMN de ¹H de 4-epi-12.

5. Conclusões

A estrutura proposta para a nhatrangina A (**12**) foi sintetizada a partir do éster de Roche (*S*)-**24** em 19 etapas e rendimento global de 6,7% (média de 87% de rendimento para cada etapa). A partir da síntese da estrutura proposta foi possível verificar que o assinalamento do produto natural no artigo de isolamento está incorreto.

Uma análise detalhada dos dados de RMN de ¹H e de ¹³C da nhatrangina A descritos tanto por Kamal e Vangala quanto por Yadav e colaboradores mostram que ambos os grupos de pesquisa não realizaram a síntese da nhatrangina A natural e nem da estrutura proposta para a nhatrangina A.

Diante destas conclusões, remetemos novamente à análise configuracional da nhatrangina A realizada por Orjala e colaboradores no artigo de isolamento e então, sintetizamos três diastereoisômeros da estrutura proposta para o produto natural, mantendo

apenas a configuração relativa em cada um dos clusters (cluster 1 \rightarrow C1, C2 e C3 – *anti/syn* e cluster 2 \rightarrow C3' e C4' – *syn*).

Os dados de RMN de ¹H e ¹³C dos isômeros **2'-epi-3'-epi-12**, **7-epi-12** e **2'-epi-3'-epi-7-epi-12** mostraram que nenhum deles corresponde ao produto natural.

Os compostos **2'-epi-3'-epi-12**, **7-epi-12** e **2'-epi-3'-epi-7-epi-12** foram preparados em rendimento global de 7,0%, 10% e 9,7%, respectivamente, a partir do éster de Roche (*S*)-**24** (19 etapas).

Além disso, sintetizamos outros três diastereoisômeros do composto **12** (**2**-*epi*-**12**, **3***epi*-**12** e **4**-*epi*-**12**), uma vez que os dados de RMN de ¹H e de ¹³C da estrutura proposta para a nhatrangina A sintetizada neste trabalho (composto **12**) apresentaram diferenças dos dados de RMN de ¹H e de ¹³C do produto natural mais pronunciadamente nas posições 2, 3, 14 e 2'.

Os dados de RMN de ¹H e de ¹³C dos isômeros **2-epi-12**, **3-epi-12** e **4-epi-12** mostraram que nenhum deles corresponde ao produto natural.

O composto **2-***epi*-**12** foi preparado em rendimento global de 7,7% a partir do éster de Roche (R)-**24** (19 etapas).

O composto **3**-*epi*-**12** foi preparado em rendimento global de 2,0% a partir do lactato (*S*)-**108** (19 etapas).

O composto **4**-*epi*-**12** foi preparado em rendimento global de 3,5% a partir do lactato (R)-**108** (19 etapas).

A nossa rota sintética é extremamente flexível uma vez que é possível acessar todos os isômeros possíveis da estrutura proposta para a nhatrangina A (32 compostos, excluindo os enantiômeros).

85

6. Parte Experimental

6.1. Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes disponíveis comercialmente foram previamente purificados e secos conforme procedimentos descritos na literatura.⁶⁰ Trietilamina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, dimetiletilamina, diclorometano, tolueno e benzeno foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Acetona foi destilada na presença de K₂CO₃. Ácido canforsulfônico foi recristalizado com acetato de etila. Tetrabrometo de carbono foi recristalizado com etanol. Trifenilfosfina foi recristalizada com hexano. Tetraidrofurano e éter dietílico foram tratados com sódio metálico e benzofenona e destilados antes do uso. Acetaldeído foi destilado sob hidroquinona imediatamente antes do uso. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio. Todas as reações foram realizadas sob atmosfera de argônio em ambiente anidro, sendo que condições diferentes destas estão descritas nos respectivos procedimentos.

6.2. Métodos Cromatográficos

Utilizou-se cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia flash), cuja fase estacionária foi sílica-gel (35-70 µm Merck ou 220-440 mesh Aldrich), para a purificação dos compostos. Os eluentes empregados como fase móvel estão descritos nos procedimentos experimentais.

O método utilizado para o acompanhamento das reações foi a cromatografia em camada delgada utilizando placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck). A visualização se deu através de luz ultravioleta (254 nm) e/ou através de revelação com solução etanólica de ácido fosfomolíbdico ou vanilina seguido de aquecimento.

⁶⁰ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemical*; Elsevier, Cornwall, 5^a ed., 2003.

6.3. Métodos Analíticos

As análises de ponto de fusão foram realizadas nos aparelho Buchi M-565, sendo que os valores não são corrigidos.

Os espectros no infravermelho foram obtidos no aparelho PerkinElmer, modelo Spectrum Two, com frequências de absorção expressas em cm⁻¹.

Os valores dos ângulos de desvio do plano da luz polarizada ($[\alpha]_D$) foram medidos em polarímetro digital da PerkinElmer, modelo 341, utilizando cela de 1 cm, com lâmpada de Na e temperatura de 20 °C, sendo descritos como: $[\alpha]_D^{20}$ (c (g/100 mL); solvente).

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos no aparelho Waters Xevo Q-Tof, equipado com fonte de ionização do tipo nanoelectrospray, as análises foram realizadas por electrospray no modo positivo ESI(+), sendo a voltagem de capilar de 3000 V, a voltagem do cone de 40 V, temperatura de fonte de 100 °C e o fluxo do gás nebulizante de 0,5 L h⁻¹. As amostras foram diluídas em concentrações adeguadas de água/acetonitrila (1:1) contendo 0.1% de ácido fórmico e injetadas por infusão direta em um fluxo de 1 µL min⁻¹. Antes de cada análise, o aparelho foi calibrado (para m/z de 100 a 2000) com solução 0,005% de H₃PO₄ água/acetonitrila (1:1). Os espectros de massas de alta resolução também foram obtidos através de um espectrômetro de massas de ressonância ciclotrônica de íons com transformada de Fourier (híbrido 7T) equipado com uma fonte de ionização nanoelectrospray com infusão direta baseado em chip. As condições de nanoelectrospray são: taxa de fluxo de 200 nL min⁻¹, contrapressão de cerca de 0,4 psi e voltagem do electrospray de 1,5 a 2,0 kV durante 60 s, controlado pelo software ChipSoft. A resolução da massa foi fixada em 100.000 em m/z 400. As amostras foram analisadas no modo positivo ESI(+) e os espectros foram adquiridos na faixa de m/z 150 a 1500. As amostras foram analisadas diretamente em uma solução de 10 µg/mL em metanol.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H), de carbono 13 desacoplado (RMN de ¹³C), carbono 13 sem efeito NOE, DEPT 135, RMN de ¹H NOE seletivo, COSY, HSQC e HMBC foram obtidos nos aparelhos Bruker 250, Bruker 400, Bruker 500 ou Bruker 600. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), tendo como referência interna TMS, clorofórmio, benzeno ou DMSO deuterados para os espectros de RMN de ¹H (0,00, 7,25, 7,16 e 2,49 ppm, respectivamente) e para os

87

espectros de RMN de ¹³C (77,0, 128,0 e 39,5 ppm, respectivamente). A multiplicidade das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN de ¹H foi descrita como: s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, quint = quinteto, sext = sexteto, hept = hepteto, dd = dubleto de dubleto, dt = dubleto de tripleto, dq = dubleto de quarteto, dquint = dubleto de quinteto, ddd = dubleto de dubleto de dubleto, dqd = dubleto de quarteto de dubleto, td = tripleto de dubleto, qd = quarteto de dubleto, quintd = quinteto de dubleto, sextd = sexteto de dubleto, m = multipleto. As constantes de acoplamento foram descritas em Hz. Os valores das constantes de acoplamento foram medidos diretamente nos espectros de RMN de ¹H.

6.4. Procedimentos Experimentais

2,2,2-Tricloroacetimidato de 4-metoxibenzila



Em uma suspensão de NaH 60% em óleo mineral (0,140 g; 3,50 mmol; 0,1 equiv.) em Et₂O (50 mL), à temperatura ambiente, foi adicionado gota a gota álcool 4-metoxibenzílico (4,35 mL; 35,0 mmol). A suspensão resultante permaneceu sob agitação por cerca de 1 h. Então, a mistura foi resfriada a 0 °C e tricloroacetonitrila (3,50 mL; 35,0 mmol; 1 equiv.) foi adicionada gota a gota durante 15 min. Deixou-se por um tempo adicional de 5 min a 0 °C e a temperatura ambiente por 20 min. A mistura foi transferida para um funil de separação, lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo o 2,2,2-tricloroacetimidato de 4-metoxibenzila como um óleo amarelo claro.

Trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsilila



Em um balão reacional de 50 mL, equipado com condensador de refluxo, contendo TBSCI (12 g; 79,2 mmol) foi adicionado ácido tríflico (7,0 mL; 79,2 mmol; 1 equiv.) gota a gota. A mistura

reacional foi aquecida a 50 °C e mantida sob agitação magnética nesta temperatura por 16 h. O TBSOTf foi destilado sob pressão reduzida (temperatura do banho de óleo = 70 °C; 0,4 mmHg) sendo obtido como um líquido incolor.

(Dimetoximetil)benzeno



A uma mistura de benzaldeído (20 mL; 197 mmol) e CH(OMe)₃ (32,3 mL; 295,5 mmol; 1,5 equiv.), à temperatura ambiente, foi adicionado CSA (334 mg; 1,44 mmol; 0,0073 equiv.) em porções. A reação permaneceu sob agitação por 18 h. Após esse período foi adicionado Na₂CO₃ (305 mg; 2,88 mmol; 0,0146 mmol) e a mistura foi agitada por mais 1 h. Após esse período a mistura foi filtrada em funil de placa sinterizada e o sólido foi lavado com Et₂O. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o benzaldeído dimetil acetal foi destilado sob pressão reduzida (temperatura do banho de óleo = 90 °C; 0,5 mmHg) sendo obtido como um líquido incolor.

Dibutil((trifluorometil)sulfoniloxi)borana

n-Bu <u>TfOH, 50 °C</u> OTf *n*-Bu [−] n-Bu n-Bu[−] n-Bu

Em um balão reacional de 50 mL, equipado com condensador de refluxo, foi adicionado tri-*n*-butilborana (16,8 mL; 68,9 mmol). Em seguida, foi adicionado ácido tríflico (2,0 mL; 22,6 mmol; 0,33 equiv.), gota a gota. Foi observado a evolução de gás. Então, ácido tríflico (4,1 mL; 46,3 mmol; 0,67 equiv.) foi novamente adicionado gota a gota. A mistura reacional foi aquecida a 50 °C e mantida sob agitação magnética nesta temperatura por 16 h. A borana foi destilada sob pressão reduzida (temperatura do banho de óleo = 65 °C; 0,5 mmHg) sendo obtida como um líquido incolor.

Clorodicicloexilborana



Em um balão de 25 mL contendo uma solução de cicloexeno (4,6 mL; 45,4 mmol; 2 equiv.) em Et₂O (15 mL), a 0 °C, foi adicionado BH₂Cl.SMe₂ (2,4 mL; 22,7 mmol) gota a gota. A mistura foi levada lentamente à temperatura ambiente permanecendo por um tempo adicional de 2 h sob agitação constante. Após esse período o solvente foi removido por destilação à pressão normal. O resíduo foi destilado sob pressão reduzida (temperatura do banho de óleo = 140 °C, 0,5 mmHg; lit. pe = 100 °C, 3 mmHg; 80-90 °C, 0,3 mmHg, d = 0,981 g mL⁻¹). A borana foi obtida como um líquido incolor e armazenada em recipiente selado, sob atmosfera de argônio, por semanas, sem decomposição visível.

$(N-((1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil)-4-metilbenzenosulfonamidato)-(\eta^6-1-metil-4-(1-metiletil)benzeno)-rutênio(II) ((S,S)-77)$



A uma solução do pré-catalisador (*S*,*S*)-**79** (454 mg; 0,714 mmol) em CH_2CI_2 (5,1 mL) foi adicionado KOH em pó (80 mg; 1,43 mmol; 2 equiv.) à temperatura ambiente. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 10 min. Após esse período foi adicionado H_2O (4 mL) e a mistura permaneceu sob agitação até a observação de mudança de coloração de laranja escuro para púrpura. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com H_2O (5 mL), secada com CaH_2 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O catalisador (*S*,*S*)-**77** (quant.; 429 mg; 0,715 mmol) foi obtido como um sólido púrpura.

 $(N-((1R,2R)-2-amino-1,2-difeniletil)-4-metilbenzenosulfonamidato)-(\eta^6-1-metil-4-(1-metiletil)benzeno)-rutênio(II) ((R,R)-77)$



A uma solução do pré-catalisador (R,R)-**79** (445 mg; 0,699 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi adicionado KOH em pó (78 mg; 1,40 mmol; 2 equiv.) à temperatura ambiente. A mistura

reacional permaneceu sob agitação por 10 min. Após esse período foi adicionado H₂O (4 mL) e a mistura permaneceu sob agitação até a observação de mudança de coloração de laranja escuro para púrpura. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com H₂O (5 mL), secada com CaH₂, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O catalisador (*R*,*R*)-**77** (95%; 399 mg; 0,665 mmol) foi obtido como um sólido púrpura.

Ácido 2-(benziloxi)acético (84)



A uma suspensão de NaH 60% em óleo mineral (3,70 g; 92,5 mmol; 2,6 equiv.) em THF (180 mL), a 0 °C, foi adicionado uma solução de ácido bromoacético (83) (5,00 g; 36,0 mmol) em THF (25 mL). A suspensão foi levada à temperatura ambiente e agitada até cessar a evolução de H₂ (~5 min). Álcool benzílico (3,8 mL; 36,7 mmol; 1,02 equiv.) foi adicionado gota a gota, a 0 °C, e a suspensão resultante cinza/leite foi agitada à temperatura ambiente até cessar a evolução de H₂ novamente. Na sequência foi adicionado TBAI (798 mg; 2,16 mmol; 0,06 equiv.) e a mistura resultante branca/leite foi aquecida a refluxo por 3¹/₂ h. A mistura reacional foi resfriada a 0 °C e EtOH (15 mL) foi adicionado. O meio reacional foi concentrado sob pressão reduzida fornecendo um óleo amarelo pálido, que então foi diluído como solução aquosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) e Et₂O (100 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3×100 mL). A fase aquosa foi reunida e acidificada a pH 2 com solução aquosa de H₂SO₄ 10% e solução aquosa de HCl 2 M. Et₂O (100 mL) foi adicionado e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com Et₂O (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada como solução aguosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo o ácido 84 (98%; 5,85 g; 35,2 mmol) como um óleo amarelo.

R_f 0,23 (30% de AcOEt em hexano)

RMN ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ 4,15 (s, 2H); 4,65 (s, 2H); 7,36 (m, 5H); 7,68 (sl, 1H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ 66,5; 73,3; 128,0; 128,1; 128,5; 136,5; 175,3.

IV v_{max} (filme) 3033, 2917, 1733, 1455, 1209, 1118, 910, 748, 699.



(+)-(S)-4-Benzil-3-(2-(benziloxi)acetil)oxazolidin-2-ona ((S)-62)

A uma solução do ácido **84** (5,50 g; 33,1 mmol; 1,2 equiv.) em THF (200 mL), a -78 °C, foi adicionado cloreto de pivaloíla (4,4 mL; 35,6 mmol; 1,3 equiv.) seguido de Et₃N (6,9 mL; 49,7 mmol; 1,8 equiv.). A suspensão resultante branca foi agitada 10 min a -78 °C e 1 h à temperatura ambiente, para formar o anidrido misto, e então resfriada a -78 °C. Em um balão reacional separado contendo uma solução da oxazolidinona (S)-**71** (4,90 g; 27,6 mmol) em THF (40 mL), a -78 °C, foi adicionado *n*-BuLi (2,5 M em hexano; 12,2 mL; 30,4 mmol; 1,1 equiv.). A solução amarela foi agitada por 20 min e então transferida para o balão contendo o anidrido misto *via* cânula. A mistura reacional resultante foi agitada por 3 h a -78 °C e então levada à temperatura ambiente lentamente e agitada por 12 h. Após esse período foi adicionado solução aquosa saturada de NH₄Cl (150 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com AcOEt (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada como solução aquosa de NaOH 0,5 M, solução aquosa saturada de NaCl e secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A oxazolidinona (S)-**62** (85%; 7,66 g; 23,5 mmol) foi recristalizada com AcOEt/hexano e obtida como um sólido branco.

R_f 0,68 (40% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +62 (c 1,6; CHCl₃) [lit.⁶¹ $[\alpha]_{D}^{25}$ +56 (c 1,71; CHCl₃)]

Ponto de fusão: 65-67 °C [lit.⁶¹ 67-69 °C]

RMN ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ 2,82 (dd, *J* = 13,4 e 9,5 Hz, 1H); 3,34 (dd, *J* = 13,4 e 3,1 Hz, 1H); 4,20-4,32 (m, 2H); 4,65-4,75 (m, 5H); 7,19-7,43 (m, 10H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ 37,6; 54,7; 67,2; 69,6; 73,4; 127,3; 127,9; 128,0; 128,4; 128,9; 129,3; 134,9; 137,1; 153,3; 170,0.

⁶¹ Haigh, D.; Birrell, H. C.; Cantello, B. C. C.; Eggleston, D. S.; Haltiwanger, R. C.; Hindley, R. M.; Ramaswamy, A.; Stevens, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1353.

IV v_{max} (filme) 3063, 3030, 2919, 2865, 1780, 1715, 1455, 1394, 1351, 1264, 1215, 1129, 980, 736, 700.

(-)-(S)-4-Benzil-3-((2S,3R)-2-(benziloxi)-3-hidroxibutanoil)oxazolidin-2-ona (87)



A uma solução da oxazolidinona (S)-62 (4,76 g; 14,6 mmol) em CH₂Cl₂ (81 mL), a -78 °C, foi adicionada uma solução de *n*-Bu₂BOTf (4,8 mL; 19,0 mmol; 1,3 equiv.) em CH₂Cl₂ (19 mL) lentamente via syringe pump por 15 min. À solução resultante amarelo claro foi adicionado Et₃N (3,0 mL; 21,9 mmol; 1,5 equiv.), gota a gota, por 7 min. A solução foi agitada por 30 min a -78 °C, 50 min a 0 °C e então resfriada a -78 °C. Após 10 min, acetaldeído (63) (3,3 mL; 58,4 mmol; 4 equiv.) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi agitada por 2 h a -78 °C e 13 h a -20 °C. A reação foi finalizada com a adição de 16 mL de uma solução MeOH: tampão fosfato pH 7 (2:1) e foi levada a 0 °C. Em seguida foi adicionado uma solução de 17 mL de H₂O₂ (30%) em 21 mL de MeOH, lentamente. A mistura foi agitada vigorosamente a 0 °C por 1 h e à temperatura ambiente por 1 h. O material volátil foi removido sob pressão reduzida. À mistura foi adicionado 50 mL de tampão fosfato pH 7 e 150 mL de uma mistura AcOEt:hexano (1:1). As fases foram separadas e a fase aguosa extraída com uma mistura AcOEt:hexano (1:1) (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, solução aguosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 20% de hexano e 10% de AcOEt em $CH_2CI_2 \rightarrow 10\%$ de hexano e 20% de AcOEt em CH₂Cl₂, fornecendo o aduto de aldol 87 (85%; 4,57 g; 12,4 mmol, *rd* > 95:05) como um óleo incolor muito viscoso.

 R_f 0,24 (20% de hexano e 10% de AcOEt em CH₂Cl₂)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –11 (c 2,7; CHCl₃)

RMN ¹**H (400 MHz, CDCI₃)** δ 1,30 (d, J = 6,3 Hz, 3H); 2,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 2,74 (dd, J = 13,5 e 9,5 Hz, 1H); 3,24 (dd, J = 13,4 e 3,2 Hz, 1H); 4,08-4,13 (m, 1H); 4,15 (dd, J = 9,2 e 2,4

Hz, 1H); 4,19-4,23 (m, 1H); 4,54 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H); 4,64-4,70 (m, 1H); 4,74 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 5,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 7,18-7,20 (m, 2H); 7,23-7,42 (m, 8H).

RMN ¹³**C (100 MHz, CDCI₃)** δ 19,6; 37,5; 55,4; 66,8; 68,5; 73,0; 80,3; 127,3; 128,0; 128,2; 128,4; 128,8; 129,3; 135,0; 137,0; 153,4; 170,6.

IV ν_{max} (filme) 3416, 3063, 3030, 2979, 2930, 2872, 1778, 1706, 1455, 1392, 1351, 1290, 1213, 1148, 1114, 1076, 1052, 986, 821, 736, 701, 592.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₁H₂₃NO₅Na, calculado: 392,14739; encontrado: 392,14664.

(+)-(S)-4-Benzil-3-((2S,3R)-2,3-bis(terc-butildimetilsililoxi)butanoil)oxazolidin-2-ona (91)



Uma solução do aduto de aldol **87** (4,25 g; 11,5 mmol) e Pd(OH)₂/C (20% m/m) (14 mol%; 1,13 g; 1,61 mmol) em EtOH (42 mL) foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente e sob atmosfera de H₂ por 2 h. A mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo o diol correspondente. A uma solução do diol e 2,6-lutidina (9,6 mL; 82,6 mmol; 7,2 equiv.) em THF (45 mL), a –78 °C, foi adicionado TBSOTf (12,2 mL; 53,1 mmol; 4,6 equiv.), gota a gota. A mistura branca resultante foi agitada por 1 h a –78 °C. Após esse período foi adicionado solução aquosa saturada de NH₄Cl. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo **91** (87% para 2 etapas; 5,08 g; 10,0 mmol) como um sólido branco.

 $R_f 0,83 (20\% \text{ de AcOEt em hexano})$

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +42 (c 2,4; CHCl₃)

Ponto de fusão: 76-77 °C

RMN ¹**H** (**250 MHz, CDCI**₃) δ 0,00 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,09 (s, 6H); 0,83 (s, 9H); 0,93 (s, 9H); 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 3H); 2,72 (dd, J = 13,1 e 10,1 Hz, 1H); 3,40 (dd, J = 13,1 e 2,5 Hz, 1H); 4,02-4,15 (m, 3H); 4,54-4,61 (m, 1H); 5,65 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 7,22-7,34 (m, 5H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ −5,1; −5,0; −4,8; 18,0; 18,2; 25,8; 37,6; 56,1; 66,1; 70,6; 72,2; 127,3; 128,9; 129,5; 135,4; 153,2; 172,0.

IV v_{max} (filme) 2957, 2929, 2887, 2857, 1772, 1709, 1472, 1412, 1390, 1354, 1287, 1245, 1227, 1211, 1183, 1102, 1073, 1006, 971, 894, 874, 835, 778, 759, 748, 700, 668, 591. HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+H]⁺ para C₂₆H₄₆NO₅Si₂, calculado: 508,2914; encontrado:

508,2889.

(+)-(2R,3R)-2,3-bis(terc-Butildimetilsililoxi)butan-1-ol (92)



A uma solução de **91** (2,00 g; 3,94 mmol) em Et₂O (80 mL), a 0 °C, foram adicionados H₂O (0,08 mL; 4,33 mmol; 1,1 equiv.) e LiBH₄ (2 M em THF; 2,2 mL; 4,33 mmol; 1,1 equiv.), gota a gota. A mistura branca resultante foi agitada por 40 min a 0 °C e 3 h 20 min à temperatura ambiente. Após esse período, a reação foi resfriada a 0 °C e solução aquosa de NaOH 2 M (14 mL) foi adicionada. O banho de gelo foi removido e a solução foi agitada por 15 min à temperatura ambiente. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com AcOEt (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 10% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool **92** (92%; 1,21 g; 3,62 mmol) como um óleo amarelo pálido.

 R_f 0,67 (10% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +13 (c 2,3; CHCl₃)

RMN ¹**H** (250 MHz, CDCl₃) δ 0,06 (s, 9H); 0,07 (s, 3H); 0,87 (s, 18H); 1,14 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); 2,49-2,52 (m, 1H); 3,48-3,59 (m, 1H); 3,69-3,79 (m, 2H); 3,84-3,94 (m, 1H). **RMN** ¹³**C** (62,5 MHz, CDCl₃) δ -5,0; -4,8; 16,7; 17,9; 18,0; 25,7; 63,0; 71,4; 73,4. **IV** ν_{max} (filme) 3461, 2956, 2931, 2887, 2859, 1473, 1464, 1362, 1257, 1103, 1017, 939, 836, 776, 669.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₁₆H₃₈O₃Si₂Na, calculado: 357,2257; encontrado: 357,2243.

(+)-4-Metilbenzenosulfonato de (2R,3R)-2,3-bis(terc-butildimetilsililoxi)butila (93)



A uma solução do álcool **92** (1,16 g; 3,47 mmol) em CH_2CI_2 (39 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados Et_3N (1,4 mL; 10,4 mmol; 3 equiv.), DMAP (424 mg; 3,47 mmol; 1 equiv.) e TsCl (1,32 g; 6,94 mmol; 2 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 13 h. Após esse período foi adicionado H_2O . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2CI_2 (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica flash utilizando com eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo **93** (94%; 1,60 g; 3,27 mmol) como um óleo amarelo pálido.

 $R_f 0,83$ (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +29 (c 2,6; CHCl₃)

RMN ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ -0,03 (s, 3H); -0,01 (s, 3H); 0,02 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,79 (s, 9H); 0,84 (s, 9H); 1,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); 2,42 (s, 3H); 3,69-3,79 (m, 2H); 3,84-3,91 (m, 1H); 4,18-4,22 (m, 1H); 7,29-7,32 (m, 2H); 7,75-7,78 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ −5,1; −5,0; −4,7; −4,6; 17,1; 17,8; 17,9; 21,6; 25,6; 69,4; 71,4; 73,6; 127,9; 129,7; 133,1; 144,6.

IV v_{max} (filme) 2956, 2930, 2888, 2858, 1599, 1472, 1370, 1258, 1109, 1008, 974, 889, 811, 778, 668.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₃H₄₄O₅SSi₂Na, calculado: 511,23457; encontrado: 511,23325.

(+)-Ácido (3R,4R)-3,4-bis(terc-butildimetilsililoxi)pentanóico (31)



A uma solução de 93 (689 mg; 1,41 mmol) em DMSO (20 mL), à temperatura ambiente, foi adicionado KCN (275 mg; 4,23 mmol; 3 equiv.). A mistura foi agitada a 55 °C (temperatura do banho de óleo) por 24 h. Após esse período, o meio reacional foi resfriado a 0 °C e diluído com Et₂O e tampão fosfato pH 7. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com H₂O, solução aguosa saturada de NaCl, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo a nitrila correspondente. À solução da nitrila em CH₂Cl₂ (24 mL), a –78 °C, foi adicionado uma solução de DIBALH (0,4 mL; 2,12 mmol; 1,5 equiv.) em tolueno (1,4 mL). A mistura foi agitada por 10 min a -78 °C. A reação foi finalizada com a adição de H₂O (1 gota) e AcOH glacial (1 gota). A mistura resultante foi levada a 0 °C durante 15 min e então diluída com CH₂Cl₂ (30 mL) e H₂O (5 mL). As fases foram separadas e a fase aguosa extraída com CH₂Cl₂ (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo o aldeído correspondente. A uma solução do aldeído em t-BuOH (11 mL) e H₂O (3 mL) foram adicionados NaH₂PO₄ (169 mg; 1,41 mmol; 1 equiv.) e 2-metil-2-buteno (0,6 mL; 5,64 mmol; 4 equiv.). A mistura foi resfriada a 0 °C e NaClO₂ 80% (558 mg; 4,94 mmol; 3,5 equiv.) foi adicionado. Após 30 min, o meio reacional foi diluído com H₂O (15 mL) e acidificado a pH 4-3 com solução aguosa de HCI 1 M. Na seguência foi adicionado AcOEt e as fases foram separadas. A fase aguosa foi extraída com AcOEt (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aguosa saturada de NaCl, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 10% de AcOEt em hexano \rightarrow 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o ácido **31** (74% para 3 etapas; 379 mg; 1,04 mmol) como um sólido branco.

 R_f 0,36 (10% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ +30 (*c* 1,0; CHCl₃) [lit.¹⁰ [α]_D³⁰ +23,1 (*c* 1,0; CHCl₃)]

Ponto de fusão: 43-45 °C

RMN ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ 0,03 (s, 3H); 0,05 (s, 9H); 0,85 (s, 9H); 0,86 (s, 9H); 1,06 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 2,32 (dd, *J* = 15,3 e 9,0 Hz, 1H); 2,68 (dd, *J* = 15,3 e 3,0 Hz, 1H); 3,76-3,85 (m, 1H); 4,06-4,13 (m, 1H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ −5,0; −4,9; −4,7; 16,2; 17,9; 18,0; 25,7; 25,8; 35,9; 70,0; 72,2; 179,0.

IV ν_{max} (filme) 3420, 2956, 2931, 2889, 2859, 1714, 1473, 1435, 1408, 1384, 1296, 1258, 1205, 1108, 1007, 950, 882, 837, 809, 777, 669.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₁₇H₃₈O₄Si₂Na, calculado: 385,22063; encontrado: 385,22026.

(-)-(R)-4-Benzil-3-(2-(benziloxi)acetil)oxazolidin-2-ona ((R)-62)



A uma solução do ácido **84** (5,47 g; 32,9 mmol; 1,2 equiv.) em THF (200 mL), a –78 °C, foi adicionado cloreto de pivaloíla (4,4 mL; 35,4 mmol; 1,3 equiv.) seguido de Et₃N (6,9 mL; 49,3 mmol; 1,8 equiv.). A suspensão resultante branca foi agitada 10 min a –78 °C e 1 h à temperatura ambiente, para formar o anidrido misto, e então resfriada a –78 °C. Em um balão reacional separado contendo uma solução da oxazolidinona (*R*)-**71** (4,86 g; 27,4 mmol) em THF (40 mL), a –78 °C, foi adicionado *n*-BuLi (2,5 M em hexano; 12,0 mL; 30,1 mmol; 1,1 equiv.). A solução amarela foi agitada por 20 min e então transferida para o balão contendo o anidrido misto *via* cânula. A mistura reacional resultante foi agitada por 3 h a –78 °C e então levada à temperatura ambiente lentamente e agitada por 12 h. Após esse período foi adicionado solução aquosa saturada de NH₄Cl (150 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com AcOEt (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada como solução aquosa de NaOH 0,5 M, solução aquosa saturada de NaCI e secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada

sob pressão reduzida. A oxazolidinona (*R*)-**62** (94%; 8,38 g; 25,8 mmol) foi recristalizada com AcOEt/hexano e obtida como um sólido branco.

*R*_f 0,68 (40% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –52 (c 1,8; CHCl₃) [lit.⁶¹ enantiômero $[\alpha]_{D}^{25}$ +56 (c 1,71; CHCl₃)]

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ 2,82 (dd, J = 13,4 e 9,5 Hz, 1H); 3,33 (dd, J = 13,4 e 3,2 Hz, 1H); 4,22 (dd, J = 9,1 e 2,9 Hz, 1H); 4,26-4,29 (m, 1H); 4,67-4,72 (m, 5H); 7,20-7,43 (m, 10H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ 37,8; 54,8; 67,2; 69,6; 73,5; 127,4; 128,0; 128,1; 128,5; 129,0; 129,4; 134,9; 137,2; 153,4; 170,1.

IV ν_{max} (filme) 3063, 3030, 2920, 2865, 1779, 1714, 1497, 1455, 1393, 1352, 1264, 1215, 1129, 1074, 1051, 1029, 980, 912, 736, 700.

(+)-(R)-4-Benzil-3-((2R,3S)-2-(benziloxi)-3-hidroxibutanoil)oxazolidin-2-ona (ent-87)



A uma solução da oxazolidinona (*R*)-**62** (5,00 g; 15,4 mmol) em CH₂Cl₂ (85 mL), a –78 °C, foi adicionada uma solução de *n*-Bu₂BOTf (5,1 mL; 20,0 mmol; 1,3 equiv.) em CH₂Cl₂ (20 mL) lentamente *via* syringe pump por 15 min. À solução resultante amarelo claro foi adicionado Et₃N (3,2 mL; 23,1 mmol; 1,5 equiv.), gota a gota, por 7 min. A solução foi agitada por 30 min a –78 °C, 50 min a 0 °C e então resfriada a –78 °C. Após 10 min, acetaldeído (**63**) (1,5 mL; 26,7 mmol; 1,7 equiv.) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi agitada por 2 h a –78 °C e 13 h a –20 °C. A reação foi finalizada com a adição de 17 mL de uma solução MeOH: tampão fosfato pH 7 (2:1) e foi levada a 0 °C. Em seguida foi adicionado uma solução de 15 mL de H₂O₂ (30%) em 18 mL de MeOH, lentamente. A mistura foi agitada vigorosamente a 0 °C por 1 h e à temperatura ambiente por 1 h. O material volátil foi removido sob pressão reduzida. À mistura foi adicionado 50 mL de tampão fosfato pH 7 e 150 mL de uma mistura AcOEt:hexano (1:1) (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, solução aquosa saturada de NaCI, secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash

utilizando como eluente um gradiente de 20% de hexano e 10% de AcOEt em $CH_2Cl_2 \rightarrow 10\%$ de hexano e 20% de AcOEt em CH_2Cl_2 , fornecendo o aduto de aldol *ent*-**87** (87%; 4,94 g; 13,4 mmol, *rd* > 95:05) como um óleo incolor muito viscoso.

 R_f 0,24 (20% de hexano e 10% de AcOEt em CH₂Cl₂)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +13,3 (c 3,1; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCI₃) δ 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 2,43 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 2,74 (dd, J = 13,4 e 9,6 Hz, 1H); 3,26 (dd, J = 13,5 e 3,3 Hz, 1H); 4,07-4,13 (m, 1H); 4,18 (dd, J = 9,1 e 2,4 Hz, 1H); 4,21-4,25 (m, 1H); 4,55 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 4,66-4,70 (m, 1H); 4,74 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 5,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 7,19-7,21 (m, 2H); 7,26-7,42 (m, 8H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ 19,8; 37,6; 55,5; 66,9; 68,7; 73,1; 80,3; 127,4; 128,2; 128,4; 128,5; 129,0; 129,4; 135,0; 137,0; 153,4; 170,7.

IV v_{max} (filme) 3436, 3031, 2980, 2930, 2873, 1778, 1705, 1498, 1455, 1392, 1351, 1291, 1213, 1148, 1114, 1075, 1052, 986, 821, 736, 701.

(−)-(*R*)-4-Benzil-3-((2*R*,3*S*)-2,3-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)butanoil)oxazolidin-2-ona (*ent*-91)



Uma solução do aduto de aldol *ent*-**87** (4,94 g; 13,4 mmol) e Pd(OH)₂/C (20% m/m) (14 mol%; 1,31 g; 1,87 mmol) em EtOH (49 mL) foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente e sob atmosfera de H₂ por 2 h. A mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo o diol correspondente. A uma solução do diol e 2,6-lutidina (11,0 mL; 93,8 mmol; 7 equiv.) em THF (51 mL), a –78 °C, foi adicionado TBSOTf (13,8 mL; 60,3 mmol; 4,5 equiv.), gota a gota. A mistura branca resultante foi agitada por 1 h a –78 °C. Após esse período foi adicionado solução aquosa saturada de NH₄Cl. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como

eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo *ent-***91** (82% para 2 etapas; 5,57 g; 11,0 mmol) como um sólido branco.

R_f 0,83 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ -37 (c 2,5; CHCl₃)

Ponto de fusão: 75-77 °C

RMN ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** δ 0,02 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,10 (s, 3H); 0,11 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 0,94 (s, 9H); 1,22 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H); 2,73 (dd, *J* = 13,2 e 10,2 Hz, 1H); 3,40 (dd, *J* = 13,2 e 3,0 Hz, 1H); 4,05-4,12 (m, 2H); 4,15 (dd, *J* = 9,0 e 1,8 Hz, 1H); 4,57-4,62 (m, 1H); 5,66 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 7,25-7,29 (m, 3H); 7,32-7,35 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ -5,1; -4,99; -4,95; -4,8; 18,0; 18,2; 25,76; 25,79; 37,6; 56,1; 66,2; 70,6; 72,2; 127,3; 128,9; 129,5; 135,4; 153,2; 172,0.

IV ν_{max} (filme) 2956, 2931, 2887, 2858, 1785, 1713, 1473, 1382, 1348, 1251, 1193, 1105, 1007, 971, 837, 778, 735, 702.

(-)-(2S,3S)-2,3-bis(terc-Butildimetilsililoxi)butan-1-ol (ent-92)



A uma solução de *ent*-**91** (150 mg; 0,295 mmol) em Et₂O (6 mL), a 0 °C, foram adicionados H₂O (0,03 mL; 1,48 mmol; 5 equiv.) e LiBH₄ (2 M em THF; 0,74 mL; 1,48 mmol; 5 equiv.), gota a gota. A mistura branca resultante foi agitada por 15 min a 0 °C e 30 min à temperatura ambiente. Após esse período, a reação foi resfriada a 0 °C e solução aquosa de NaOH 2 M (4 mL) foi adicionada. O banho de gelo foi removido e a solução foi agitada por 15 min à temperatura ambiente. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com AcOEt (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 10% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool *ent*-**92** (76%; 75 mg; 0,224 mmol) como um óleo amarelo pálido.

 R_{f} 0,67 (10% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ -11 (c 2,2; CHCl₃)

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ 0,061 (s, 3H); 0,064 (s, 6H); 0,07 (s, 3H); 0,87 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); 2,51-2,53 (m, 1H); 3,51-3,57 (m, 1H); 3,72-3,77 (m, 2H); 3,87-3,92 (m, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ -5,0; -4,8; 16,7; 17,9; 18,0; 25,7; 63,0; 71,4; 73,4.

IV v_{max} (filme) 3461, 2956, 2931, 2887, 2859, 1473, 1362, 1257, 1103, 1006, 939, 837, 776, 669.

(-)-4-Metilbenzenosulfonato de (2S,3S)-2,3-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)butila (*ent*-93)



A uma solução do álcool *ent*-**92** (42 mg; 0,126 mmol) em CH_2Cl_2 (1,4 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados Et₃N (0,05 mL; 0,378 mmol; 3 equiv.), DMAP (15 mg; 0,126 mmol; 1 equiv.) e TsCl (48 mg; 0,252 mmol; 2 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 15 h. Após esse período foi adicionado H₂O. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica flash utilizando com eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo *ent*-**93** (87%; 54 mg; 0,110 mmol) como um óleo amarelo pálido.

R_f 0,83 (20% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ -28 (c 2,7; CHCl₃)

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ -0,03 (s, 3H); -0,01 (s, 3H); 0,02 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,79 (s, 9H); 0,84 (s, 9H); 1,00 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 2,42 (s, 3H); 3,71-3,76 (m, 2H); 3,88 (dd, *J* = 9,6 e 7,8 Hz, 1H); 4,20 (dd, *J* = 9,6 e 1,8 Hz, 1H); 7,30-7,32 (m, 2H); 7,76-7,77 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -5,1; -5,0; -4,7; -4,6; 17,1; 17,8; 17,9; 21,6; 25,6; 69,3; 71,4; 73,6; 127,9; 129,7; 133,0; 144,6.

IV ν_{max} (filme) 2956, 2931, 2888, 2859, 1600, 1473, 1371, 1258, 1179, 1109, 974, 889, 838, 778, 668.





A uma solução de ent-93 (726 mg; 1,48 mmol) em DMSO (21 mL), à temperatura ambiente, foi adicionado KCN (289 mg; 4,44 mmol; 3 equiv.). A mistura foi agitada a 55 °C (temperatura do banho de óleo) por 25 h. Após esse período, o meio reacional foi resfriado a 0 °C e diluído com Et₂O e tampão fosfato pH 7. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com H₂O, solução aguosa saturada de NaCl, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo a nitrila correspondente. À solução da nitrila em CH₂Cl₂ (25 mL), a –78 °C, foi adicionado uma solução de DIBALH (0,4 mL; 2,22 mmol; 1,5 equiv.) em tolueno (1,5 mL). A mistura foi agitada por 10 min a –78 °C. A reação foi finalizada com a adição de H₂O (1 gota) e AcOH glacial (1 gota). A mistura resultante foi levada a 0 °C durante 15 min e então diluída com CH₂Cl₂ (30 mL) e H₂O (5 mL). As fases foram separadas e a fase aguosa extraída com CH₂Cl₂ (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo o aldeído correspondente. A uma solução do aldeído em t-BuOH (12 mL) e H₂O (3,2 mL) foram adicionados NaH₂PO₄ (178 mg; 1,48 mmol; 1 equiv.) e 2-metil-2-buteno (0,6 mL; 5,92 mmol; 4 equiv.). A mistura foi resfriada a 0 °C e NaClO₂ 80% (586 mg; 5,18 mmol; 3,5 equiv.) foi adicionado. Após 30 min, o meio reacional foi diluído com H₂O (15 mL) e acidificado a pH 4-3 com solução aguosa de HCI 1 M. Na seguência foi adicionado AcOEt e as fases foram separadas. A fase aguosa foi extraída com AcOEt (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aguosa saturada de NaCl, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 10% de AcOEt em hexano \rightarrow 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o ácido ent-31 (41% para 3 etapas; 219 mg; 0,604 mmol) como um sólido branco.

 R_f 0,36 (10% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ -33 (*c* 1,0; CHCl₃) [lit.¹⁰ enantiômero $[\alpha]_{D}^{30}$ +23,1 (*c* 1,0; CHCl₃)]

Ponto de fusão: 36-38 °C

RMN ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 9H); 0,85 (s, 9H); 0,86 (s, 9H); 1,05 (d, J = 6,3 Hz, 3H); 2,32 (dd, J = 15,4 e 8,9 Hz, 1H); 2,68 (dd, J = 15,4 e 3,1 Hz, 1H); 3,80 (qd, J = 6,2 e 4,6 Hz, 1H); 4,10 (ddd, J = 8,8, 4,4 e 3,3 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ −5,0; −4,9; −4,7; 16,3; 17,9; 18,0; 25,7; 25,8; 35,9; 70,0; 72,2; 178,8.

IV v_{max} (filme) 3514, 2957, 2931, 2893, 2860, 1714, 1473, 1384, 1296, 1258, 1108, 1007, 950, 837, 810, 777.

(−)-(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(Benziloxi)-4-metil-2-fenil-1,3-dioxano (88)



A uma solução do aduto de aldol 87 (2,22 g; 6,01 mmol) em Et₂O (120 mL), a 0 °C, foram adicionados H₂O (0,13 mL; 7,21 mmol; 1,2 equiv.) e LiBH₄ (2 M em THF; 3,6 mL; 7,21 mmol; 1,2 equiv.), gota a gota. A mistura resultante turva foi agitada por 20 min a 0 °C e 1 h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi resfriada a 0 °C e solução aguosa de NaOH 1 M (100 mL) foi adicionada. O banho de gelo foi removido e a solução foi agitada por 20 min à temperatura ambiente. A solução foi diluída com AcOEt e as fases foram separadas. A fase aguosa foi extraída com AcOEt (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aguosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida fornecendo o diol correspondente. À solução do diol em CH₂Cl₂ (25 mL) foi adicionado PhCH(OMe)₂ (1,1 mL; 7,21 mmol; 1,2 equiv.) e CSA em quantidade catalítica. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 4 h e então foi diluída com CH₂Cl₂ e solução aguosa saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas e a fase aguosa extraída com CH₂Cl₂ ($3\times$). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 10% de AcOEt em hexano, fornecendo o acetal 88 (75% para 2 etapas; 1,28 g; 4,50 mmol) como um sólido branco. $R_f 0.32$ (10% de AcOEt em hexano) $[\alpha]_{D}^{20} - 70 (c 1, 0; CHCl_{3})$

Ponto de fusão: 78-79 °C

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 3,16 (q, J = 1,6 Hz, 1H); 3,91 (dd, J = 12,5 e 1,5 Hz; 1H); 4,05 (qd, J = 6,4 e 1,9 Hz, 1H); 4,44 (dd, J = 12,5 e 1,4 Hz, 1H); 4,58 (d, J = 12,4 Hz, 1H); 4,84 (d, J = 12,4 Hz, 1H); 5,57 (s, 1H); 7,27-7,37 (m, 6H); 7,39-7,41 (m, 2H); 7,52-7,54 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ 17,3; 68,2; 71,0; 71,7; 75,6; 101,4; 126,2; 127,6; 127,9; 128,1; 128,3; 128,7; 138,2; 138,3.

IV v_{max} (filme) 3063, 3029, 2985, 2961, 2936, 2862, 1497, 1452, 1401, 1374, 1340, 1251, 1219, 1175, 1152, 1093, 1063, 1048, 1014, 979, 916, 846, 815, 749, 732, 694, 642, 575.
HRMS (ESI TOF-MS) *m*/*z* [M+H]⁺ para C₁₈H₂₁O₃, calculado: 285,1491; encontrado: 285,1497.

(−)-(2*R*,3*R*)-2,3-bis(Benziloxi)butan-1-ol (89)



A uma solução do acetal **88** (1,21 g; 4,25 mmol) em CH₂Cl₂ (21 mL), a 0 °C, foi adicionado uma solução de DIBALH (1,9 mL; 10,6 mmol; 2,5 equiv.) em tolueno (10,6 mL), gota a gota. Após 3 h de agitação a 0 °C foi adicionado uma mistura de solução aquosa de HCI (1 M) e CH₂Cl₂ (1:1) (18 mL). A mistura resultante foi levada à temperatura ambiente e permaneceu sob agitação vigorosa por 30 min. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 30% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool **89** (97%; 1,18 g; 4,12 mmol) como um óleo incolor.

 $R_f 0,50 (30\% \text{ de AcOEt em hexano})$

 $[\alpha]_{D}^{20} - 17 (c 1,6; CHCl_3)$

RMN ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 2,23 (m, 1H); 3,56 (quint, J = 5,0, 1H); 3,58-3,65 (m, 1H); 3,72-3,82 (m, 2H); 4,51 (d, J = 11,8 Hz, 1H); 4,62 (d, J = 11,7 Hz, 1H); 4,64 (d, J = 11,8 Hz, 1H); 4,70 (d, J = 11,7 Hz, 1H); 7,23-7,32 (m, 10H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ 15,1; 61,6; 71,3; 72,9; 75,4; 81,2; 127,6; 127,70; 127,74; 127,8; 128,37; 128,41; 138,4.

IV ν_{max} (filme) 3436, 3031, 2974, 2931, 2875, 1497, 1454, 1376, 1208, 1156, 1096, 1058, 1028, 737, 698.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+H]⁺ para C₁₈H₂₃O₃, calculado: 287,1647; encontrado: 287,1650.

(-)-4-Metilbenzenosulfonato de (2R,3R)-2,3-bis(benziloxi)butila (61)



A uma solução do álcool **89** (979 mg; 3,42 mmol) em CH_2Cl_2 (38 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados Et_3N (1,4 mL; 10,3 mmol; 3 equiv.), DMAP (6 mg; 0,05 mmol; 0,015 equiv.) e TsCl (1,30 g; 6,84 mmol; 2 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 18 h. Após esse período, a mistura foi levada a 0 °C e H₂O foi adicionada. Após a adição, o banho de gelo foi removido e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica flash utilizando com eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo **61** (99%; 1,50g; 3,40 mmol) como um óleo incolor.

R_f 0,44 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20} - 13 (c 1, 8; CHCl_3)$

RMN ¹**H** (250 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 3H); 2,40 (s, 3H); 3,58-3,68 (m, 2H); 4,12 (dd, $J = 10,5 \ e 6,4 \ Hz, 1H$); 4,26 (dd, $J = 10,4 \ e 3,3 \ Hz, 1H$); 4,38 (d, $J = 11,8 \ Hz, 1H$); 4,51 (d, $J = 11,7 \ Hz, 1H$); 4,52 (d, $J = 11,7 \ Hz, 1H$); 4,62 (d, $J = 11,7 \ Hz, 1H$); 7,20-7,34 (m, 12H); 7,73-7,76 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ 15,0; 21,5; 70,0; 71,2; 73,2; 73,7; 78,6; 127,5; 127,6; 127,7; 127,86; 127,88; 128,2; 129,8; 132,8; 137,8; 138,1; 144,7.

IV ν_{max} (filme) 3064, 3032, 2977, 2926, 2873, 1598, 1496, 1454, 1362, 1190, 1177, 1097, 966, 815, 789, 737, 699, 668.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₅H₂₈O₅SNa, calculado: 463,1555; encontrado: 463,1534.

(+)-(3R,4R)-3,4-diidroxipentanonitrila (99)



A uma solução de **93** (1,00 g; 2,05 mmol) em DMSO (30 mL) foi adicionado KCN (400 mg; 6,15 mmol; 3 equiv.). A mistura foi agitada a 55 °C (temperatura do banho de óleo) por 24 h. Após esse período, o meio reacional foi resfriado a 0 °C e diluído com Et₂O e tampão fosfato pH 7. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com H₂O, solução aquosa saturada de NaCl, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo a nitrila correspondente. À solução da nitrila em THF (8 mL), a 0 °C, foi adicionado TBAF (1 M em THF; 4,8 mL; 4,83 mmol; 2,4 equiv.). O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada por 3 h à temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionado solução aquosa saturada de NH₄Cl. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com AcOEt (4×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente AcOEt, fornecendo a nitrila **99** (47% para 2 etapas; 110 mg; 0,955 mmol) como um sólido branco.

R_f0,22 (66% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +3 (c 2,0; CHCl₃) [lit.⁵⁰ $[\alpha]_{D}^{25}$ +2,0 (c 2,00; CHCl₃), ee = 86%]

Ponto de fusão: 47-49 °C

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 3H); 2,57 (dd, J = 16,8 e 6,7 Hz, 1H); 2,62 (dd, J = 16,7 e 5,1 Hz, 1H); 2,77 (sl, 1H); 3,50 (sl, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,77 (quint, J = 5,3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCI₃) δ 19,3; 22,7; 69,2; 71,2; 117,9.

IV ν_{max} (filme) 3409, 2979, 2922, 2256, 1637, 1455, 1417, 1277, 1141, 1067, 1000, 935, 904, 867, 830, 687.

(+)-4-Metilbenzenosulfonato de (2R,3R)-2,3-diidroxibutila (100)



A uma solução de **93** (42 mg; 0,0859 mmol) em acetonitrila (2 mL), à temperatura ambiente, foi adicionado uma solução de HF 40% em H₂O (61 μ L). A mistura resultante foi agitada por 4 h 40 min. Após esse período foi adicionado NaHCO₃ sólido até cessar efervescência. A mistura foi filtrada em sílica e o resíduo sólido foi lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo o diol **100** (quant.; 23 mg; 0,0884 mmol) como um sólido amarelo pálido.

Rf0,37 (66% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ +5 (*c* 0,4; CHCl₃) [lit.⁵² enantiômero [α]_D²⁰ -1,97 (*c* 0,40; CHCl₃)]

Ponto de fusão: 70-73 °C [lit.⁵² enantiômero 82-83 °C]

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ 1,18 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H); 2,43 (s, 3H); 2,84 (sl, 2H); 3,64 (sl, 1H); 3,79 (sl, 1H); 4,01-4,11 (m, 2H); 7,33-7,35 (m, 2H); 7,77-7,79 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ 19,3; 21,6; 67,0; 71,2; 73,0; 128,0; 130,0; 132,4; 145,2.

IV v_{max} (filme) 3306, 2974, 2921, 1598, 1450, 1350, 1190, 1178, 1156, 1097, 1084, 1062, 1008, 966, 888, 870, 850, 805, 786, 660, 581.

3-Hidroxibenzoato de metila (117)



A uma solução do ácido 3-hidroxibenzóico (**68**) (5,00 g; 36,2 mmol) em MeOH (110 mL) foi adicionado H_2SO_4 concentrado (2,2 mL). A mistura resultante permaneceu sob agitação sob refluxo por 20 h. Após esse período, parte do MeOH foi removido por destilação. A solução foi diluída com H_2O (80 mL) e Et₂O (80 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (4×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, com solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente

removido sob pressão reduzida. O éster **117** (98%; 5,40 g; 35,5 mmol) foi obtido como um sólido branco.

 R_f 0,68 (40% de AcOEt em hexano)

Ponto de fusão: 69-71 °C [lit.¹² 67 °C]

RMN ¹**H (250 MHz, CDCl₃)** δ 3,92 (s, 3H); 6,54 (sl, 1H); 7,09 (dd, *J* = 7,9 e 2,4 Hz, 1H); 7,30 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,58-7,62 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ 52,4; 116,4; 120,5; 121,8; 129,7; 131,2; 156,0; 167,6.

IV v_{max} (filme) 3396, 3057, 3001, 2955, 1701, 1601, 1591, 1456, 1439, 1298, 1265, 1232, 1105, 1078, 999, 893, 798, 758, 741, 704, 683.

3-(Benziloxi)benzoato de metila (69)



A uma solução de **117** (5,11 g; 33,6 mmol) em acetona (60 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados K_2CO_3 (13,7 g; 99,1 mmol; 3 equiv.) e BnBr (4,0 mL; 33,6 mmol; 1 equiv.). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 2 h. Após esse período, parte da acetona foi removida sob pressão reduzida. Foram adicionados H_2O (50 mL) e CHCl₃ (60 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CHCl₃ (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O composto **69** (93%; 7,59 g; 31,3 mmol) foi recristalizado em hexano, sendo obtido como um sólido branco.

R_f 0,82 (40% de AcOEt em hexano)

Ponto de fusão: 76-78 °C [lit.¹³ 70 °C]

RMN ¹**H (250 MHz, DMSO-d6)** δ 3,83 (s, 3H); 5,16 (s, 2H); 7,27-7,56 (m, 9H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, DMSO-***d***6)** δ 52,2; 69,4; 114,8; 120,1; 121,6; 127,7; 127,9; 128,4; 130,0; 131,0; 136,7; 158,4; 166,0.

IV v_{max} (filme) 3065, 3034, 2953, 1722, 1587, 1489, 1445, 1383, 1290, 1279, 1230, 1101, 1078, 1026, 993, 893, 793, 756, 739, 698.

3-(Benziloxi)-N-metoxi-N-metilbenzamida (65)



Em um balão reacional de 250 mL, equipado com funil de adição e condensador de refluxo, foram adicionados magnésio (3,50 g; 145,1 mmol; 5 equiv.) e THF (65 mL). Uma solução de i-PrCl (12,0 mL; 131,9 mmol; 4,5 equiv.) em THF (65 mL) foi adicionada lentamente à temperatura ambiente. A reação começou em poucos minutos. Após o término da adição, a mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por 12 h à temperatura ambiente. A solução acinzentada de *i*-PrMgCl foi adicionada gota a gota em um balão reacional contendo o estér 69 (7,09 g; 29,3 mmol) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (5,72 g; 58,6 mmol; 2 equiv.) em THF (65 mL) a -15 °C. Após o término da adição, a temperatura foi elevada para -5 °C e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 5 min nesta temperatura. Então, solução aquosa saturada de NH₄CI (50 mL) foi adicionada e parte do solvente foi removido sob pressão reduzida. Foram adicionados H₂O (50 mL) e AcOEt (100 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 30% de AcOEt em hexano, fornecendo a amida de Weinreb 65 (96%; 7,65 g; 28,2 mmol) como um óleo amarelo pálido.

R_f 0,31 (30% de AcOEt em hexano)

RMN ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ 3,33 (s, 3H); 3,53 (s, 3H); 5,09 (s, 2H); 7,06 (ddd, *J* = 7,7, 2,6 e 1,7 Hz, 1H); 7,24-7,45 (m, 8H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ 33,9; 61,0; 70,1; 114,2; 117,5; 120,7; 127,4; 128,0; 128,6; 129,1; 135,4; 136,7; 158,3; 169,6.

IV v_{max} (filme) 3055, 2972, 2935, 1645, 1580, 1439, 1381, 1288, 1265, 1186, 1157, 1026, 995, 854, 795, 739, 702.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+H]⁺ para C₁₆H₁₈NO₃, calculado: 272,1287; encontrado: 272,1284.

110





A uma solução do (S)-éster de Roche 24 (2,75 g; 23,3 mmol) em CH₂Cl₂ (60 mL) foi adicionado PMBTCA (9.90 g; 35.0 mmol; 1.5 equiv.) e CSA (0.541 g; 2.33 mmol; 0.1 equiv.). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 20 h. Após esse período, a mistura foi diluída com Et₂O (200 mL) e lavada com solução aguosa saturada de NaHCO₃, com solução aguosa saturada de NaCl e água. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O éster **118** foi parcialmente purificado por cromatografia em coluna de sílica flash, utilizando como eluente uma mistura de 10% de AcOEt em hexano (foi separada uma alíguota do produto puro para caracterização, sendo este um óleo incolor). A uma suspensão de LiAlH₄ (3,00 g; 79,0 mmol; 3,4 equiv.) em THF (195 mL), a -40 °C, foi adicionado via cânula uma solução do estér **118** em THF (36 mL). A mistura resultante permaneceu sob agitação nesta temperatura por 2 h e a temperatura ambiente por 19 h. Após esse período, a mistura foi levada a 0°C e Et₂O (20 mL) e AcOEt (50 mL) foram adicionados gota a gota. Na seguência, solução aguosa de NaOH 0,1 M foi adicionada gota a gota até a formação de uma suspensão resultante branca/leite. A suspensão resultante foi filtrada em funil de placa sinterizada contendo celite e o sólido foi lavado com CH₂Cl₂. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 35% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool 70 (88% para 2 etapas; 4,30 g; 20,4 mmol) como um óleo amarelo pálido.

(+)-(S)-3-(4-Metoxibenziloxi)-2-metilpropanoato de metila (118)

 R_f 0,30 (10% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +10,0 (c 1,1; CHCl₃) [lit.¹⁷ $[\alpha]_{D}^{25}$ +11,2 (c 1,1; CHCl₃)]

RMN ¹**H** (**250 MHz, CDCI**₃) δ 1,16 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H); 2,70-2,83 (m, 1H); 3,45 (dd, *J* = 9,1 e 6,0 Hz, 1H); 3,62 (dd, *J* = 9,1 e 7,3 Hz, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,45 (m, 2H); 6,84-6,90 (m, 2H); 7,20-7,26 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ 14,0; 40,1; 51,6; 55,2; 71,6; 72,7; 113,7; 129,2; 130,2; 159,2; 175,3.

111

IV v_{max} (filme) 2953, 2908, 2862, 1738, 1612, 1514, 1462, 1437, 1364, 1302, 1248, 1202, 1175, 1092, 1036, 822, 737, 704.

(+)-(R)-3-(4-Metoxibenziloxi)-2-metilpropan-1-ol (70)

Rf 0,45 (35% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +15 (c 1,0; CHCl₃) [lit.⁶² $[\alpha]_{D}^{20}$ +14,82 (c 1,01; CHCl₃)]

RMN ¹**H (250 MHz, CDCl₃)** δ 0,87 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,96-2,15 (m, 1H); 2,39 (s, 1H); 3,35-3,42 (m, 1H); 3,49-3,65 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,45 (m, 2H); 6,86-6,90 (m, 2H); 7,23-7,26 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ 13,4; 35,5; 55,2; 67,9; 73,0; 75,2; 113,8; 129,2; 130,1; 159,2. **IV** v_{max} (filme) 3412, 2958, 2933, 2908, 2873, 1613, 1586, 1514, 1464, 1363, 1302, 1248, 1174, 1091, 1036, 820.

(S)-3-(4-Metoxibenziloxi)-2-metilpropanal ((S)-67)



A uma solução de cloreto de oxalila (1,2 mL; 14,3 mmol; 1,2 equiv.) em CH_2Cl_2 (60 mL), a -78 °C, foi adicionado DMSO (2,0 mL; 28,6 mmol; 2,4 equiv.), gota a gota. Após 30 min, foi adicionada uma solução do álcool **70** (2,50 g; 11,9 mmol) em CH_2Cl_2 (30 mL), permanecendo sob agitação por 30 min. Transcorrido esse período, foi adicionado Et_3N (8,3 mL; 59,5 mmol; 5 equiv.), gota a gota. A suspensão resultante foi lentamente levada a 0 °C, permanecendo sob agitação nesta temperatura por 1 h. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi diluída com Et_2O (35 mL) e solução aquosa saturada de NH_4Cl (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et_2O (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com água, com solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O aldeído (*S*)-**67** (98%; 2,44 g; 11,7 mmol) foi obtido como um óleo amarelo.

 R_f 0,62 (30% de AcOEt em hexano)

⁶² Bülow, L.; Naini, A.; Fohrer, J.; Kalesse, M. Org. Lett. **2011**, *13*, 6038.
RMN ¹**H** (**250 MHz, CDCI₃**) δ 1,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 2,57-2,71 (m, 1H); 3,57-3,69 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,45 (m, 2H); 6,86-6,91 (m, 2H); 7,22-7,25 (m, 2H); 9,71 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H). **RMN** ¹³**C** (62,5 MHz, CDCI₃) δ 10,7; 46,8; 55,3; 69,8; 73,0; 113,8; 129,2; 130,0; 159,3; 203,9.

(-)-(R)-4-Benzil-3-propioniloxazolidin-2-ona ((R)-34)



A uma solução da oxazolidinona (*R*)-**71** (4,75 g; 26,8 mmol) em THF (85 mL), a -78 °C foi adicionado *n*-BuLi (1,6 M em hexano; 16,9 mL; 27,1 mmol; 1,01 equiv.), gota a gota. Em seguida, foi adicionado cloreto de propionila (2,60 mL; 29,5 mmol; 1,1 equiv.). O meio reacional foi mantido sob agitação a -78 °C por 30 min e a temperatura ambiente por 1½ h. A reação foi finalizada com a adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (20 mL) e o solvente removido sob pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa de NaOH 1 M, solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e solvente removido sob pressão reduzida como um sólido branco.

*R*_f 0,77 (40% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ –88 (*c* 1,0; EtOH) [lit.¹⁹ enantiômero [α]_D²² +99,5 (*c* 1,01; EtOH)]

Ponto de fusão: 40-42 °C [lit.¹⁹ enantiômero 45-46 °C]

RMN ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ 1,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 2,78 (dd, *J* = 13,3 e 9,6 Hz, 1H); 2,86-3,05 (m, 2H); 3,30 (dd, *J* = 13,4 e 3,1 Hz, 1H); 4,13-4,24 (m, 2H); 4,62-4,72 (m, 1H); 7,19-7,36 (m, 5H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ 8,2; 29,1; 37,8; 55,1; 66,1; 127,2; 128,9; 129,3; 135,3; 153,4; 174,0.

IV ν_{max} (filme) 3030, 2982, 2941, 1783, 1704, 1455, 1391, 1375, 1291, 1250, 1214, 1119, 1080, 1052, 1009, 762, 744, 704.

(−)-(*R*)-4-Benzil-3-((2*R*,3*S*,4*S*)-3-hidroxi-5-(4-metoxibenziloxi)-2,4dimetilpentanoil)oxazolidin-2-ona (73)



A uma solução da oxazolidinona (*R*)-**34** (2,26 g; 9,69 mmol) em CH₂Cl₂ (20 mL), a -10 °C, foi adicionado *n*-Bu₂OTf (3,70 mL; 14,5 mmol; 1,5 equiv.) seguido por DIPEA (2,90 mL; 16,5 mmol; 1,7 equiv.), gota a gota. A solução resultante foi levada a -78 °C e em seguida uma solução do aldeído (*S*)-**67** (2,62 g; 12,6 mmol; 1,3 equiv.) em CH₂Cl₂ (13 mL) foi adicionada gota a gota durante 5 min. A solução permaneceu sob agitação nesta temperatura por 20 min e a 0 °C por 2 h. A reação foi finalizada com a adição de tampão fosfato pH 7 (22 mL) e MeOH (61 mL). Uma solução gelada de MeOH:H₂O₂ 30% (2:1) (85 mL) foi adicionada à suspensão branca resultante. A mistura foi mantida sob agitação por 1 h e o material volátil removido sob pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com Et₂O (4×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, com solução aquosa saturada de NaCI, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 5% de AcOEt e 20% de hexano em CH₂Cl₂, fornecendo o aduto de aldol **73** (74%; 3,18 g; 7,20 mmol; *rd* > 95:05) como um óleo incolor.

 R_f 0,38 (5% de AcOEt e 20% de hexano em CH₂Cl₂)

[α]_D²⁰ -23 (*c* 1,4; CHCl₃) [lit.²⁰ [α]_D²³ -21,0 (*c* 1,24; CHCl₃)]

RMN ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,88-2,04 (m, 1H); 2,76 (dd, *J* = 13,3 e 9,7 Hz, 1H); 3,32 (dd, *J* = 13,3 e 3,2 Hz, 1H); 3,48-3,60 (m, 2H); 3,74 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,83-4,00 (m, 2H); 4,13-4,17 (m, 2H); 4,43 (m, 2H); 4,62-4,75 (m, 1H); 6,83-6,89 (m, 2H); 7,19-7,37 (m, 7H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ 9,6; 13,5; 36,0; 37,8; 40,7; 55,3; 55,6; 66,1; 73,2; 74,7; 75,5; 113,8; 127,3; 128,9; 129,3; 129,4; 129,9; 135,4; 153,2; 159,3; 176,2.

IV ν_{max} (filme) 3488, 2968, 2936, 2915, 1779, 1698, 1613, 1586, 1514, 1455, 1386, 1361, 1302, 1246, 1211, 1111, 1034, 985, 971, 821, 761, 704.

(−)-(*R*)-4-Benzil-3-((2*R*,3*S*,4*S*)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-(4-metoxibenziloxi)-2,4dimetilpentanoil)oxazolidin-2-ona (119)



A uma solução do aduto de aldol **73** (3,03 g; 6,86 mmol) em CH₂Cl₂ (14 mL), a 0 °C, foram adicionados 2,6-lutidina (1,20 mL; 10,28 mmol; 1,5 equiv.) e TBSOTf (1,9 mL; 8,22 mmol; 1,2 equiv.). O meio reacional foi mantido sob agitação por 1 h a 0 °C. A reação foi finalizada com a adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (4×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 10% de AcOEt em hexano \rightarrow 20% de AcOEt em hexano, fornecendo **119** (72%; 2,76 g; 4,97 mmol) como um óleo incolor.

R_f 0,52 (20% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ -61,5 (*c* 7,3; CHCl₃) [lit.²⁵ [α]_D²⁰ -8,1 (*c* 7,6; CHCl₃)]

RMN ¹**H** (**250 MHz, CDCI**₃) δ 0,06 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 1,00 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,89-2,04 (m, 1H); 2,71 (dd, *J* = 13,3 e 9,6 Hz, 1H); 3,15 (dd, *J* = 9,2 e 6,0 Hz, 1H); 3,21 (dd, J = 13,3 e 3,2 Hz, 1H); 3,53 (dd, *J* = 9,2 e 5,6 Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,78-3,82 (m, 1H); 3,93-4,06 (m, 3H); 4,32 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H); 4,38 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H); 4,43-4,52 (m, 1H); 6,80-6,86 (m, 2H); 7,17-7,36 (m, 7H).

RMN ¹³**C** (62,5 MHz, CDCl₃) δ -3,9; -3,8; 14,9; 15,0; 18,4; 26,1; 37,7; 38,9; 41,6; 55,2; 55,4; 65,8; 71,7; 72,6; 75,3; 113,7; 127,3; 128,9; 129,0; 129,4; 130,7; 135,4; 152,8; 159,0; 176,1. **IV** v_{max} (filme) 2956, 2931, 2857, 1783, 1694, 1613, 1514, 1463, 1385, 1351, 1249, 1210, 1111, 1043, 972, 872, 837, 775, 739, 703.

(−)-(2*S*,3*R*,4*S*)-3-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-5-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilpentan-1-ol (74)



A uma solução de **119** (1,29 g; 2,32 mmol) em THF (23 mL), a 0 °C, foram adicionados MeOH (0,3 mL; 6,96 mmol; 3 equiv.) e LiBH₄ (2 M em THF; 3,50 mL; 6,96 mmol; 3 equiv.). A solução permaneceu sob agitação por 45 min a 0 °C e $2\frac{1}{2}$ h à temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionada solução aquosa saturada de tartarato Na/K (12 mL) e a mistura foi mantida sob agitação por 2 h à temperatura ambiente. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 30% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool **74** (71%; 0,637 g; 1,66 mmol) como um óleo incolor.

R_f 0,43 (20% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ -0,6 (*c* 3,1; CHCl₃) [lit.²⁵ [α]_D²⁰ -0,76 (*c* 2,9; CHCl₃)]

RMN ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ 0,04 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,85-0,88 (m, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,95 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,80-1,95 (m, 1H); 1,96-2,11 (m, 2H); 3,28 (dd, *J* = 9,1 e 7,0 Hz, 1H); 3,42-3,59 (m, 3H); 3,74 (dd, *J* = 5,7 e 2,8 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,40 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H); 4,44 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H); 6,84-6,90 (m, 2H); 7,23-7,27 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCl₃)** δ −4,2; 11,9; 15,0; 18,3; 26,0; 37,6; 38,9; 55,2; 66,2; 72,6; 72,7; 74,8; 113,7; 129,2; 130,6; 159,1.

IV v_{max} (filme) 3435, 2957, 2931, 2857, 1613, 1587, 1514, 1472, 1361, 1302, 1250, 1173, 1092, 1038, 837, 774, 674.

(+)-*terc*-Butil((2S,3R,4S)-6,6-dibromo-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilex-5-en-3iloxi)dimetilsilano (75)



A uma solução de cloreto de oxalila (0,4 mL; 4,98 mmol; 1,5 equiv.) em CH₂Cl₂ (17 mL), a -78 °C, foi adicionado DMSO (0,7 mL; 9,96 mmol; 3 equiv.), gota a gota. Após 30 min, foi adicionada uma solução do álcool **74** (1,27 g; 3,32 mmol) em CH₂Cl₂ (8 mL), permanecendo sob agitação por 30 min. Transcorrido esse período, foi adicionado Et₃N (2,3 mL; 16,6 mmol; 5 equiv.), gota a gota. A suspensão resultante foi lentamente levada a 0 °C, permanecendo sob agitação nesta temperatura por 1 h. O banho de gelo foi removido, a mistura reacional foi diluída com Et₂O (35 mL) e solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL). As fases foram separadas e a fase aguosa extraída com Et₂O (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com água, com solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo o aldeído correspondente. A uma solução de PPh₃ (3,48 g; 13,3 mmol; 4 equiv.) em CH₂Cl₂ (12 mL), a 0 °C, foi adicionado CBr₄ (2,20 g; 6,64 mmol; 2 equiv.) em porções durante 7 min. Após 10 min, 2,6-lutidina (1,9 mL; 16,6 mmol; 5 equiv.) foi adicionada à mistura resultante vermelha escura permanecendo sob agitação por 10 min. Uma solução do aldeído em CH₂Cl₂ (7 mL) foi adicionada à mistura resultante marrom escuro, permanecendo sob agitação por 15 min. Após esse período, foi adicionado solução aquosa saturada de NH₄CI (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 5% de AcOEt em hexano, fornecendo a dibromoolefina 75 (97% para 2 etapas; 1,73 g; 3,22 mmol) como um óleo amarelo pálido.

R_f 0,84 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +2 (c 2,6; CHCl₃)

RMN ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,88-2,03 (m, 1H); 2,56-2,70 (m, 1H); 3,25 (dd, *J* = 9,1 e 7,4 Hz, 1H); 3,45 (dd, *J* = 9,0 e 5,5 Hz, 1H); 3,61 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,38 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H); 4,42 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H); 6,30 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H); 6,86-6,90 (m, 2H); 7,24-7,27 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ −4,1; 14,0; 14,1; 18,3; 26,0; 38,6; 41,3; 55,2; 72,2; 72,6; 75,6; 87,6; 113,7; 129,1; 130,7; 142,8; 159,1.

IV v_{max} (filme) 2956, 2931, 2856, 1613, 1514, 1463, 1361, 1302, 1249, 1172, 1086, 1039, 838, 775, 674.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+H]⁺ para C₂₂H₃₇Br₂O₃Si, calculado: 535,0879; encontrado: 535,0872.

(-)-*terc*-Butil((2S,3R,4S)-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilex-5-in-3-iloxi)dimetilsilano (64)



A uma solução da dibromoolefina **75** (1,73 g; 3,22 mmol) em THF (16 mL), a -78 °C, foi adicionado *n*-BuLi (2,5 M em hexano; 3,2 mL; 8,05 mmol; 2,5 equiv.). A solução permaneceu sob agitação nesta temperatura por 20 min. Após esse período, solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL) foi adicionada. A mistura foi diluída com Et₂O (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (4×). A fase orgânica foi reunida, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O alcino **64** (quant.; 1,23 g; 3,27 mmol) foi obtido como um óleo amarelo pálido.

R_f 0,51 (5% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –15 (c 1,9; CHCl₃)

RMN ¹**H** (250 MHz, CDCI₃) δ 0,05 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,87 (s, 9H); 0,98 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,15 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 2,02 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 2,12-2,27 (m, 1H); 2,66 (quintd, *J* = 7,0 e 2,5 Hz, 1H); 3,30 (dd, *J* = 9,3 e 7,6 Hz, 1H); 3,60 (dd, *J* = 6,5 e 4,0 Hz, 1H); 3,67 (dd, *J* = 9,3 e 5,2 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,41 (m, 2H); 6,84-6,88 (m, 2H); 7,23-7,27 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCl₃)** δ −4,1; −3,8; 15,0; 17,4; 18,3; 26,1; 30,1; 38,2; 55,2; 69,8; 72,0; 72,5; 77,4; 87,8; 113,7; 129,1; 131,0; 159,0.

IV v_{max} (filme) 3309, 2957, 2931, 2857, 1613, 1587, 1514, 1463, 1361, 1302, 1249, 1172, 1087, 1040, 1006, 837, 776, 673, 635.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₂H₃₆O₃SiNa, calculado: 399,2332; encontrado: 399,2320.

(−)-(4S,5*R*,6S)-1-(3-(Benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6dimetilept-2-in-1-ona (76)



A uma solução do alcino **64** (2,88 g; 7,64 mmol) em THF (60 mL), a –78 °C, foi adicionado *n*-BuLi (1,6 M em hexano; 5,70 mL; 9,17 mmol; 1,2 equiv.) gota a gota. Após 5 min, a mistura foi levada a 0 °C e mantida sob agitação por 40 min. Após esse período, a mistura foi resfriada a –78 °C e uma solução da amida **65** (2,69 g; 9,92 mmol; 1,3 equiv.) em THF (21 mL) foi adicionada lentamente. Após 5 min, a solução foi levada a 0 °C e mantida sob agitação por 1 h. A reação foi finalizada com solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NA₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 5% de AcOEt em hexano, fornecendo **76** (71%; 3,20 g; 5,45 mmol) como um óleo amarelo pálido.

Rf 0,27 (5% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ -20 (c 2,3; CHCl₃)

RMN ¹**H** (250 MHz, CDCI₃) δ 0,08 (s, 3H); 0,11 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 1,02 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 2,16-2,31 (m, 1H); 3,01 (quint, *J* = 6,9 Hz, 1H); 3,34 (dd, *J* = 9,2 e 6,9 Hz, 1H); 3,70 (dd, *J* = 9,2 e 5,7 Hz, 1H); 3,72-3,79 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 4,40 (m, 2H); 5,10 (s, 2H); 6,80-6,83 (m, 2H); 7,19-7,45 (m, 9H); 7,71-7,78 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ −4,1; −3,9; 15,1; 16,7; 18,3; 26,0; 31,1; 38,4; 55,2; 70,2; 71,7; 72,6; 76,8; 81,0; 99,2; 113,7; 113,8; 121,5; 123,1; 127,5; 128,1; 128,6; 129,0; 129,5; 130,7; 136,4; 138,3; 158,9; 159,0; 177,7.

IV v_{max} (filme) 2956, 2931, 2857, 2210, 1645, 1582, 1513, 1440, 1379, 1270, 1250, 1084, 1038, 838, 776, 740, 699, 677.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₆H₄₆O₅SiNa, calculado: 609,3012; encontrado: 609,3051.

(−)-(4*S*,5*R*,6*S*)-1-(3-(Benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6dimetileptan-1-ona (81)



Uma solução de **76** (3,16 g; 5,38 mmol) em tolueno (44 mL), 2,6-lutidina (63 μ L; 0,538 mmol; 0,1 equiv.) e Pd/C (5% m/m) (1 mol%; 119 mg; 0,056 mmol) foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente e sob atmosfera de H₂ por 1 h. A mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 10% de AcOEt em hexano, fornecendo a cetona **81** (98%; 3,10 g; 5,25 mmol) como um óleo incolor.

*R*_f 0,38 (10% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20} - 8 (c 2,7; CHCl_{3})$

RMN ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 0,94 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,52-1,71 (m, 2H); 1,73-1,88 (m, 1H); 1,90-2,04 (m, 1H); 2,81-3,04 (m, 2H); 3,25 (dd, *J* = 8,9 e 7,5 Hz, 1H); 3,49-3,57 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 4,36 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H); 4,42 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H); 5,10 (s, 2H); 6,83-6,86 (m, 2H); 7,14-7,57 (m, 11H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCl₃)** δ -4,1; -3,8; 14,3; 15,0; 18,4; 26,1; 29,3; 36,0; 37,0; 38,0; 55,2; 70,2; 72,6; 72,7; 77,3; 113,4; 113,7; 120,0; 120,9; 127,5; 128,1; 128,6; 129,1; 129,6; 130,9; 136,5; 138,4; 158,98; 159,01; 200,1.

IV v_{max} (filme) 2957, 2930, 2856, 1686, 1612, 1583, 1514, 1463, 1439, 1381, 1249, 1174, 1089, 1037, 836, 774, 738, 697.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+H]⁺ para C₃₆H₅₁O₅Si, calculado: 591,3506; encontrado: 591,3511.

120

(−)-(1*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-1-(3-(Benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetileptan-1-ol ((7*S*)-78)



A uma solução da cetona **81** (388 mg; 0,657 mmol) em *i*-PrOH (7 mL) foi adicionado o catalisador de Noyori (*S*,*S*)-**77** (15 mol%; 59 mg; 0,0985 mmol) à temperatura ambiente. A mistura permaneceu sob agitação por 20 h. Após esse período, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool (7*S*)-**78** (94%; 368 mg; 0,621 mmol, *rd* = 94:06) como um óleo incolor.

Rf 0,55 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –12 (c 3,8; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ -0,05 (s, 3H); -0,01; (s, 3H); 0,84-0,85 (m, 3H); 0,85 (s, 9H); 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,23-1,37 (m, 2H); 1,56-1,66 (m, 2H); 1,76-1,83 (m, 1H); 1,93 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H); 2,01 (sl, 1H); 3,20-3,23 (m, 1H); 3,43 (dd, *J* = 5,7 e 3,1 Hz, 1H); 3,50 (dd, *J* = 9,1 e 4,6 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 4,36 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,40 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,57 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H); 5,05 (s, 2H); 6,84-6,90 (m; 4H); 6,98 (m; 1H); 7,22-7,24 (m, 3H); 7,30-7,43 (m, 5H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,1; -3,8; 14,4; 15,3; 18,4; 26,1; 30,6; 36,2; 37,4; 37,8; 55,2; 69,9; 72,6; 72,7; 74,5; 77,4; 112,2; 113,68; 113,72; 118,4; 127,5; 127,9; 128,5; 129,2; 129,4; 130,8; 137,0; 146,7; 158,95; 159,00.

IV v_{max} (filme) 3436, 2956, 2930, 2856, 1612, 1586, 1514, 1455, 1380, 1250, 1173, 1093, 1038, 837, 774, 738, 698.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₆H₅₂O₅SiNa, calculado: 615,3481; encontrado: 615,3483.

121

(−)-(S)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (1S,4S,5R,6S)-1-(3-(benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetileptila (82a)



A uma solução do álcool (7*S*)-**78** (12 mg; 0,0202 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) foram adicionados 1 cristal de DMAP, (*R*)-MTPA-CI (5,8 µL; 0,031 mmol; 1,5 equiv.) e Et₃N (20 µL; 0,145 mmol; 7 equiv.). Após 40 min sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **82a** (98%; 16 mg; 0,0198 mmol) como um óleo amarelo pálido.

*R*_f 0,71 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –42 (c 1,6; CHCl₃)

RMN ¹**H** (600 MHz, C_6D_6) δ -0,03 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,96 (s, 9H); 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 1,23 (m, 1H); 1,32 (m, 1H); 1,51 (m, 1H); 1,76 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,38 (s, 3H); 3,42 (dd, J = 8,8 e 5,3 Hz, 1H); 3,52 (dd, J = 6,2 e 2,6 Hz; 1H); 4,32 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 4,37 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 4,70 (s, 2H); 6,10 (dd, J = 7,5 e 6,0 Hz, 1H); 6,78 (dd, J = 8,2 e 1,8 Hz, 1H); 6,81-6,84 (m, 2H); 6,94 (m; 1H); 7,00-7,09 (m, 4H); 7,06 (m, 1H); 7,12 (t, J = 1,9 Hz, 1H); 7,13-7,16 (m, 2H); 7,24-7,25 (m, 4H); 7,64-7,65 (m, 2H).

RMN ¹³**C** (125 MHz, C_6D_6) δ -3,9; -3,8; 14,5; 14,9; 18,6; 26,3; 30,8; 34,7; 35,9; 38,9; 54,7; 55,4; 70,0; 72,7; 73,0; 77,0; 78,8; 85,1 (q, J_{CF} = 27,1 Hz); 113,8; 114,1; 115,1; 119,7; 124,3 (q, J_{CF} = 288,1 Hz); 127,7; 127,9; 128,1; 128,6; 128,7; 129,4; 129,6; 130,0; 131,3; 133,2; 137,3; 141,5; 159,6; 159,7; 166,2.

IV ν_{max} (filme) 2956, 2930, 2856, 1748, 1613, 1587, 1514, 1489, 1454, 1381, 1251, 1171, 1082, 1037, 837, 774, 736, 719, 698.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₆H₅₉F₃O₇SiNa, calculado: 831,38799; encontrado: 831,38710.

(−)-(*R*)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (1*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-1-(3-(benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetileptila (82b)



A uma solução do álcool (7*S*)-**78** (11 mg; 0,0185 mmol) em CH_2Cl_2 (0,9 mL) foram adicionados 1 cristal de DMAP, (*S*)-MTPA-Cl (5,2 µL; 0,028 mmol; 1,5 equiv.) e Et₃N (18 µL; 0,129 mmol; 7 equiv.). Após 2 h sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **82b** (74%; 11 mg; 0,0136 mmol) como um óleo amarelo pálido.

*R*_{*f*} 0,69 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20} - 4 (c 1, 1; CHCl_{3})$

RMN ¹**H** (600 MHz, C_6D_6) δ -0,02 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 0,96 (s, 9H); 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 1,35 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 1,53 (m, 1H); 1,77 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 3,30 (dd, J = 9,0 e 6,6 Hz, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,43 (dd, J = 9,0 e 5,3 Hz, 1H); 3,48 (s, 3H); 3,56 (dd, J = 6,1 e 2,7 Hz, 1H); 4,31 (d, J = 11,7 Hz, 1H); 4,38 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 4,63 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 4,66 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 5,98 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 6,78 (ddd, J = 8,3, 2,5 e 0,85 Hz, 1H); 6,81-6,83 (m, 2H); 6,84 (m, 1H); 6,95 (t, J = 2 Hz, 1H); 6,99-7,17 (m, 6H); 7,02 (m, 1H); 7,23-7,26 (m, 4H); 7,60 (m, 2H).

RMN ¹³**C** (125 MHz, C_6D_6) δ -3,9; -3,8; 14,6; 14,9; 18,6; 26,3; 31,2; 35,0; 36,1; 38,9; 54,7; 55,6; 69,9; 72,7; 73,0; 77,1; 79,2; 85,2 (q, J_{CF} = 28,1 Hz); 113,2; 114,1; 115,1; 119,5; 124,3 (q, J_{CF} = 288,1 Hz); 127,7; 127,9; 128,1; 128,5; 128,6; 129,4; 129,6; 129,8; 131,2; 132,9; 137,4; 141,5; 159,5; 159,7; 165,8.

IV ν_{max} (filme) 2955, 2930, 2856, 1749, 1613, 1587, 1514, 1489, 1454, 1381, 1361, 1251, 1171, 1122, 1037, 837, 774, 737, 720, 697.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₆H₅₉F₃O₇SiNa, calculado: 831,38799; encontrado: 831,38762.

(−)-((2S,3R,4S,7S)-7-(3-(Benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3-iloxi)(*terc*-butil)dimetilsilano ((7S)-96)



A um balão reacional contendo o álcool (7*S*)-**78** (2,00 g; 3,37 mmol), sob ausência de luz, foram adicionados próton-esponja (3,61 g; 16,8 mmol; 5 equiv.) e Me₃OBF₄ (2,49 g; 16,8 mmol; 5 equiv.). Em seguida, foi adicionado CH₂Cl₂ (84 mL) na mistura reacional. O meio reacional permaneceu sob agitação por 3 h à temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionado CH₂Cl₂ (10 mL) e solução de HCl 1% gelada (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo (7*S*)-**96** (90%; 1,83 g; 3,02 mmol) como um óleo amarelo pálido.

Rf 0,75 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ -24 (c 2,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCI₃) δ -0,07 (s, 3H); -0,03 (s, 3H); 0,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 0,84 (s, 9H); 0,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,25-1,30 (m, 2H); 1,49-1,58 (m, 2H); 1,78-1,84 (m, 1H); 1,86-1,93 (m, 1H); 3,18 (s, 3H); 3,18-3,21 (m, 1H); 3,41 (dd, *J* = 6,2 e 2,8 Hz, 1H); 3,48 (dd, *J* = 9,0 e 4,3 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,99 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H); 4,36 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H); 4,39 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H); 5,05 (s, 2H); 6,84-6,86 (m, 3H); 6,88 (dd, *J* = 8,2 e 2,4 Hz, 1H); 6,91 (m, 1H); 7,22-7,24 (m, 3H); 7,30-7,32 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,43-7,44 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCl₃)** δ −4,1; −3,8; 14,2; 15,2; 18,4; 26,1; 30,8; 36,3; 36,5; 37,9; 55,2; 56,7; 69,9; 72,6; 72,8; 77,3; 84,3; 112,8; 113,7; 113,8; 119,4; 127,5; 127,9; 128,5; 129,1; 129,3; 130,9; 137,0; 144,3; 159,0.

IV v_{max} (filme) 2956, 2930, 2856, 1612, 1586, 1514, 1485, 1455, 1380, 1250, 1097, 1039, 837, 774, 736, 698, 673.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₇H₅₄O₅SiNa, calculado: 629,3638; encontrado: 629,3632.

(−)-(2*S*,3*R*,4*S*,7*S*)-7-(3-(Benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3ol ((7*S*)-60)



A uma solução de (7*S*)-**96** (502 mg; 0,827 mmol) em THF (16 mL), a 0 °C, foi adicionado complexo HF·piridina (65-70% HF) (148 gotas). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. MeOTMS (60 mL) foi adicionado lentamente a 0 °C. Após a adição o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 15 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 30% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool (7*S*)-**60** (92%; 373 mg; 0,757 mmol) como óleo incolor.

R_f 0,35 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –2,1 (c 5,5; CHCl₃)

RMN ¹**H** (250 MHz, CDCI₃) δ 0,77 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 0,85 (d, J = 6,0 Hz, 3H); 1,31-1,99 (m, 6H); 3,19 (s, 3H); 3,33-3,47 (m, 3H); 3,54 (dd, J = 9,1 e 4,0 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,02 (dd, J = 7,2 e 5,8 Hz, 1H); 4,40 (d, J = 12,0 Hz, 1H); 4,44 (d, J = 11,8 Hz, 1H); 5,06 (s, 2H); 6,84-6,93 (m, 5H); 7,21-7,46 (m, 8H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCl₃)** δ 12,4; 13,6; 30,2; 35,2; 35,8; 36,2; 55,2; 56,7; 69,9; 73,1; 76,0; 78,7; 84,3; 112,8; 113,8; 119,4; 127,5; 127,9; 128,5; 129,3; 129,8; 137,0; 144,4; 158,9; 159,2.

IV ν_{max} (filme) 3488, 2960, 2933, 2861, 1611, 1586, 1514, 1484, 1454, 1380, 1249, 1174, 1155, 1094, 1036, 981, 821, 783, 737, 700.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+H]⁺ para C₃₁H₄₁O₅, calculado: 493,2954; encontrado: 493,2941.

(+)-(3R,4R)-3,4-bis(*terc*-Butildimetilsililoxi)pentanoato de (2S,3R,4S,7S)-7-(3-

(benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3-ila (94)



A uma solução do álcool (7*S*)-**60** (85 mg; 0,172 mmol) e do ácido **31** (125 mg; 0,344 mmol; 2 equiv.) em benzeno (8,6 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados Et₃N (0,09 mL; 0,619 mmol; 3,6 equiv.), TCBC (0,09 mL; 0,585 mmol; 3,4 equiv.) e DMAP (160 mg; 1,31 mmol; 7,6 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 21 h. Após esse período, foram adicionados CH_2Cl_2 , solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) e H_2O (5mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **94** (62%; 90 mg; 0,107 mmol e quant. baseado na recuperação do álcool (7*S*)-**60**) como um óleo incolor.

Rf 0,77 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +2 (c 1,8; CHCl₃)

RMN ¹**H** (**250 MHz, CDCI**₃) δ 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,10 (s, 3H); 0,84-0,92 (m, 24H); 1,06 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,28-1,38 (m, 2H); 1,53-1,86 (m, 3H); 2,02-2,15 (m, 1H); 2,30 (dd, *J* = 16,9 e 9,0 Hz, 1H); 2,71 (dd, *J* = 16,8 e 1,8 Hz, 1H); 3,12-3,19 (m, 1H); 3,17 (s, 3H); 3,40 (dd, *J* = 9,0 e 4,1 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,78-3,85 (m, 1H); 3,98 (dd, *J* = 8,2 e 4,6 Hz, 1H); 4,11-4,16 (m, 1H); 4,30 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H); 4,36 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H); 4,80 (dd, *J* = 7,6 e 4,2 Hz, 1H); 5,06 (s, 2H); 6,83-6,92 (m, 5H); 7,20-7,46 (m, 8H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCl₃)** δ -4,8; -4,71; -4,66; -4,4; 13,8; 14,7; 16,6; 17,9; 18,0; 25,79; 25,85; 30,1; 34,0; 35,4; 35,5; 36,2; 55,2; 56,7; 69,88; 69,93; 71,5; 72,2; 72,8; 78,0; 84,0; 112,7; 113,7; 113,9; 119,3; 127,5; 127,9; 128,5; 129,1; 129,4; 130,6; 137,0; 144,4; 158,98; 159,05; 172,5.

IV ν_{max} (filme) 2955, 2931, 2858, 1737, 1612, 1514, 1463, 1379, 1281, 1182, 1102, 1039, 1006, 963, 879, 837, 778, 736, 699.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+H]⁺ para C₄₈H₇₇O₈Si₂, calculado: 837,5157; encontrado: 837,5190.

(+)-Ácido (2*R*,3*R*,4*S*,7*S*)-7-(3-(benziloxi)fenil)-3-((3*R*,4*R*)-3,4-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)pentanoiloxi)-7-metoxi-2,4-dimetileptanóico (95)



A uma solução do éster **94** (63 mg; 0,0752 mmol) em CH₂Cl₂ (0,75 mL), a 0 °C, foram adicionados tampão fosfato pH 7 (2 gotas) e DDQ (34 mg; 0,15 mmol; 2 equiv.). Após 1 h sob agitação a 0 °C, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool correspondente. A uma solução do álcool em MeCN (0,3 mL) e H₂O (0,3 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados BAIB (97 mg; 0,301 mmol; 4 equiv.) e TEMPO (8 mg; 0,0512 mmol; 0,7 equiv.). A mistura permaneceu sob agitação por 14 h. Após esse período a mistura foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool 20% de AcOEt em hexano).

Rf 0,28 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +9 (c 1,1; CHCl₃)

RMN ¹**H** (**250 MHz, CDCI**₃) δ 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 6H); 0,08 (s, 3H); 0,857 (s, 9H); 0,861 (s, 9H); 0,86-0,88 (m, 3H); 1,05 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,12 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,33-1,47 (m, 2H); 1,56-1,86 (m, 3H); 2,28 (dd, *J* = 16,8 e 9,2 Hz, 1H); 2,67 (dd, *J* = 16,6 e 1,6 Hz, 1H); 2,79 (quint, *J* = 7,0 Hz, 1H); 3,18 (s, 3H); 3,71-3,86 (m, 1H); 4,00 (dd, *J* = 8,2 e 4,4 Hz, 1H); 4,08-4,13 (m, 1H); 5,02-5,07 (m, 1H); 5,07 (s, 2H); 6,85-6,92 (m, 3H); 7,21-7,46 (m, 6H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ -4,8; -4,7; -4,5; 13,8; 14,1; 16,6; 17,9; 18,0; 25,77; 25,82; 29,7; 34,1; 35,4; 35,9; 41,6; 56,7; 69,8; 69,9; 71,5; 76,7; 83,8; 112,6; 113,9; 119,3; 127,5; 127,9; 128,5; 129,4; 137,0; 144,3; 159,0; 172,1; 178,9.

IV ν_{max} (filme) 3461, 2955, 2930, 2858, 1743, 1713, 1600, 1463, 1379, 1281, 1257, 1175, 1104, 1006, 966, 941, 879, 837, 810, 778, 736, 698, 669.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+H]⁺ para C₄₀H₆₇O₈Si₂, calculado: 731,4374; encontrado: 731,4410.

(+)-Ácido (2*R*,3*R*,4*S*,7*S*)-3-((3*R*,4*R*)-3,4-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)pentanoiloxi)-7-(3hidroxifenil)-7-metoxi-2,4-dimetileptanóico (120)



A uma solução do ácido **95** (137 mg; 0,187 mmol) em MeOH (5 mL), à temperatura ambiente, foi adicionado Rh/Al₂O₃ (5% m/m) (6 mol%; 25 mg; 0,012 mmol). A mistura foi agitada sob atmosfera de H₂ por 2 h. A mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 20% de AcOEt em hexano \rightarrow AcOEt, fornecendo **120** (74%; 89 mg; 0,139 mmol) como um óleo incolor muito viscoso.

R_f 0,34 (30% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +11 (c 0,4; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ 0,01 (s, 3H); 0,02 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,84-0,86 (m, 3H); 0,84 (s, 18H); 1,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,10 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,23-1,37 (m, 2H); 1,64-1,84 (m, 3H); 2,28 (dd, *J* = 16,7 e 9,1 Hz, 1H); 2,66 (dd, *J* = 16,7 e 2,0 Hz, 1H); 2,78 (quint, *J* = 7,1 Hz, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,78 (qd, *J* = 6,2 e 4,6 Hz, 1H); 4,00 (dd, *J* = 7,5 e 5,7 Hz, 1H); 4,08 (ddd, *J* = 9,0, 4,2 e 2,1 Hz, 1H); 5,07 (dd, *J* = 6,8 e 5,3 Hz, 1H); 6,74-6,81 (m, 3H); 7,17-7,20 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,8; -4,7; -4,5; 13,4; 14,4; 16,6; 17,9; 18,0; 25,76; 25,81; 29,5; 34,2; 35,5; 35,6; 41,5; 56,6; 69,8; 71,7; 76,8; 83,9; 113,1; 114,8; 119,0; 129,6; 143,9; 156,1; 172,6; 177,5.

IV ν_{max} (filme) 3436, 2955, 2930, 2858, 1742, 1714, 1603, 1462, 1379, 1282, 1257, 1178, 1102, 1005, 966, 941, 879, 837, 810, 778, 702.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+H]⁺ para C₃₃H₆₁O₈Si₂, calculado: 641,3905; encontrado: 641,3929.

(+)-Ácido (2*R*,3*R*,4*S*,7*S*)-3-((3*R*,4*R*)-3,4-diidroxipentanoiloxi)-7-(3-hidroxifenil)-7-metoxi-2,4-dimetileptanóico (12)



A uma solução do ácido **120** (84 mg; 0,131 mmol) em THF (13 mL), a 0 °C, foi adicionado complexo HF·piridina (65-70% HF) (52 gotas). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 38 h. MeOTMS (21 mL) foi adicionado lentamente a 0 °C. Após a adição o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 15 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de MeOH em CHCl₃, fornecendo o ácido **12** (quant.; 54 mg; 0,131 mmol) como um sólido branco.

R_f 0,42 (20% de MeOH em CHCl₃)

[α]_D²⁰ +4 (*c* 0,25; MeOH)

Ponto de fusão: 47-71 °C

RMN ¹**H (600 MHz, DMSO-***d***6)** δ 0,76 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 0,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); 1,24 (m, 2H); 1,56 (m, 1H); 1,61 (m, 1H); 1,71 (m, 1H); 2,14 (dd, *J* = 14,9 e 9,8 Hz, 1H); 2,38 (dd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 2,42 (quint, *J* = 7,3 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 2,42 (quint, *J* = 7,3 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 2,42 (quint, *J* = 7,3 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 14,9 e 3,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, J); 3,51 (s, 3H); 3,51 (s, 3H);

= 6,3 e 4,7 Hz, 1H); 3,74 (dt, J = 9,5 e 3,8 Hz, 1H); 3,93 (dd, J = 7,9 e 4,9 Hz, 1H); 4,88 (dd, J = 7,9 e 3,8 Hz, 1H); 6,63 (m, 1H); 6,65 (m, 1H); 6,66 (m, 1H); 7,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, DMSO-d6)** δ 14,0; 14,5; 18,0; 29,7; 33,2; 35,2; 37,9; 43,1; 56,0; 68,4; 70,8; 77,3; 83,2; 113,1; 114,2; 117,0; 129,2; 144,0; 157,4; 171,1; 178,1.

IV ν_{max} (ATR) 3378, 2973, 2936, 1713, 1559, 1457, 1409, 1373, 1276, 1063, 966, 870, 788, 752, 702.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₁H₃₂O₈Na, calculado: 435,1995; encontrado: 435,1982.

(−)-(3*S*,4*S*)-3,4-bis(*terc*-Butildimetilsililoxi)pentanoato de (2*S*,3*R*,4*S*,7*S*)-7-(3-(benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3-ila (101)



A uma solução do álcool (7*S*)-**60** (127 mg; 0,258 mmol) e do ácido *ent*-**31** (111 mg; 0,305 mmol; 1,2 equiv.) em benzeno (13 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados Et₃N (0,13 mL; 0,914 mmol; 3,6 equiv.), TCBC (0,14 mL; 0,864 mmol; 3,4 equiv.) e DMAP (236 mg; 1,93 mmol; 7,6 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 3 h. Após esse período, foram adicionados CH_2Cl_2 , solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) e H_2O (5mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **101** (quant.; 218 mg; 0,260 mmol) como um óleo incolor.

R_f 0,70 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ -37 (c 1,7; CHCl₃)

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ 0,057 (s, 6H); 0,064 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,84 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 0,87 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,06 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); 1,26-1,37 (m,

2H); 1,56-1,63 (m, 1H); 1,66-1,79 (m, 2H); 2,04-2,13 (m, 1H); 2,28 (dd, *J* = 16,9 e 9,2 Hz, 1H); 2,70 (dd, *J* = 16,9 e 2,0 Hz, 1H); 3,14-3,18 (m, 1H); 3,17 (s, 3H); 3,46 (dd, *J* = 9,0 e 4,1 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,78-3,83 (m, 1H); 3,95 (dd, *J* = 8,3 e 4,7 Hz, 1H); 4,11 (ddd, *J* = 9,0, 4,4 e 2,0 Hz, 1H); 4,33 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H); 4,38 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H); 4,78 (dd, *J* = 7,5 e 4,5 Hz, 1H); 5,06 (s, 2H); 6,83-6,89 (m, 4H); 6,91 (m, 1H); 7,22-7,25 (m, 3H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,43-7,45 (m, 2H).

RMN ¹³**C** (**125** MHz, CDCl₃) δ -4,8; -4,7; -4,6; -4,5; 13,8; 14,8; 16,6; 17,9; 18,0; 25,79; 25,85; 30,1; 34,2; 35,2; 35,3; 36,0; 55,2; 56,7; 69,86; 69,92; 71,6; 72,2; 72,7; 77,9; 84,1; 112,6; 113,7; 113,8; 119,3; 127,6; 127,9; 128,5; 129,1; 129,4; 130,7; 137,0; 144,4; 158,97; 159,04; 172,5. **IV v**_{max} (filme) 2955, 2931, 2896, 2858, 1734, 1612, 1587, 1514, 1463, 1379, 1361, 1281, 1251, 1182, 1153, 1101, 1039, 1006, 963, 941, 906, 880, 837, 810, 778, 736, 699, 669. **HRMS (ESI FT-ICR-MS)** *m*/*z* [M+Na]⁺ para C₄₈H₇₆O₈Si₂Na, calculado: 859,49764; encontrado: 859,49698.





A uma solução do éster **101** (198 mg; 0,236 mmol) em CH_2Cl_2 (2,4 mL), a 0 °C, foram adicionados tampão fosfato pH 7 (6 gotas) e DDQ (107 mg; 0,472 mmol; 2 equiv.). Após 1 h sob agitação a 0 °C, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool correspondente. A uma solução do álcool em MeCN (1 mL) e H₂O (1 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados BAIB (304 mg; 0,944 mmol; 4 equiv.) e TEMPO (26 mg; 0,165 mmol; 0,7 equiv.). A mistura permaneceu sob agitação por 17 h. Após esse período foi adicionado AcOEt e H₂O à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com AcOEt (4×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna

de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 20% de AcOEt em hexano \rightarrow 40% de AcOEt em hexano, fornecendo o ácido **102** (79% para 2 etapas; 136 mg; 0,186 mmol) como um óleo incolor.

 R_f 0,23 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ -30 (c 1,1; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,85-0,87 (m, 3H); 1,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,32-1,43 (m, 2H); 1,61-1,68 (m, 1H); 1,73-1,82 (m, 2H); 2,28 (dd, *J* = 16,8 e 8,8 Hz, 1H); 2,72 (dd, *J* = 16,8 e 2,3 Hz, 1H); 2,82 (quint, *J* = 6,9 Hz, 1H); 3,18 (s, 3H); 3,79 (qd, *J* = 6,2 e 4,4 Hz, 1H); 3,99 (dd, *J* = 8,2 e 4,6 Hz, 1H); 4,09 (ddd, *J* = 8,5, 4,3 e 2,4 Hz, 1H); 5,05 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H); 5,07 (s, 2H); 6,85-6,89 (m, 2H); 6,92 (m, 1H); 7,23-7,26 (m, 1H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,37-7,40 (m, 2H); 7,44-7,45 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,8; -4,7; -4,6; 13,8; 14,2; 16,7; 17,9; 18,0; 25,8; 29,7; 34,3; 35,5; 35,7; 41,4; 56,7; 69,8; 69,9; 71,6; 76,8; 83,9; 112,6; 113,9; 119,3; 127,6; 127,9; 128,5; 129,4; 137,0; 144,3; 159,0; 172,1; 177,9.

IV v_{max} (filme) 3468, 2955, 2930, 2981, 2858, 1743, 1713, 1600, 1472, 1381, 1282, 1258, 1177, 1152, 1103, 1006, 967, 941, 837, 810, 778, 737, 698, 670.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) *m*/*z* [M+Na]⁺ para C₄₀H₆₆O₈Si₂Na, calculado: 753,41939; encontrado: 753,41844.

(-)-Ácido (2*R*,3*R*,4S,7*S*)-3-((3*S*,4*S*)-3,4-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)pentanoiloxi)-7-(3hidroxifenil)-7-metoxi-2,4-dimetileptanóico (121)



A uma solução do ácido **102** (123 mg; 0,168 mmol) em MeOH (4,5 mL), à temperatura ambiente, foi adicionado Rh/Al₂O₃ (5% m/m) (6 mol%; 22 mg; 0,011 mmol). A mistura foi agitada sob atmosfera de H₂ por 2 h. A mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi

lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 20% de AcOEt em hexano \rightarrow AcOEt, fornecendo **121** (61%; 65 mg; 0,102 mmol) como um óleo incolor muito viscoso.

 R_f 0,23 (30% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ -60 (c 0,25; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ 0,01 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,85 (s, 9H); 0,83-0,85 (m, 3H); 1,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,11 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,21-1,38 (m, 2H); 1,62-1,69 (m, 1H); 1,71-1,83 (m, 2H); 2,28 (dd, *J* = 16,6 e 8,7 Hz, 1H); 2,70 (dd, *J* = 16,6 e 2,4 Hz, 1H); 2,81 (quint, *J* = 6,9 Hz, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,77 (qd, *J* = 6,1 e 4,4 Hz, 1H); 3,99 (dd, *J* = 7,5 e 5,5 Hz, 1H); 4,08 (ddd, *J* = 8,4, 4,1 e 2,5 Hz, 1H); 5,06 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H); 6,75-6,80 (m, 3H); 7,17-7,20 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ -4,8; -4,71; -4,68; -4,6; 13,4; 14,5; 16,7; 17,9; 18,0; 25,8; 29,4; 34,4; 35,5; 35,7; 41,4; 56,6; 69,9; 71,7; 76,9; 83,9; 113,2; 114,8; 118,9; 129,6; 143,9; 156,0; 172,5; 177,6.

IV v_{max} (filme) 3436, 2955, 2930, 2858, 1742, 1715, 1603, 1463, 1384, 1281, 1257, 1180, 1151, 1102, 1005, 967, 940, 837, 777, 702, 669.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₃H₆₀O₈Si₂Na, calculado: 663,37244; encontrado: 663,37078.

(−)-Ácido (2*R*,3*R*,4*S*,7*S*)-3-((3*S*,4*S*)-3,4-diidroxipentanoiloxi)-7-(3-hidroxifenil)-7-metoxi-2,4-dimetileptanóico (2'-*epi*-3'-*epi*-12)



A uma solução do ácido **121** (60 mg; 0,0937 mmol) em THF (9,3 mL), a 0 °C, foi adicionado complexo HF·piridina (65-70% HF) (37 gotas). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 40 h. MeOTMS (15 mL) foi

adicionado lentamente a 0 °C. Após a adição o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 15 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de MeOH em CHCl₃, fornecendo o ácido **2'-epi-3'-epi-12** (85%; 33 mg; 0,0800 mmol) como um sólido branco.

*R*_f 0,39 (20% de MeOH em CHCl₃)

[α]_D²⁰ –13 (*c* 0,25; MeOH)

Ponto de fusão: 49-75 °C

RMN ¹**H** (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 0,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 0,94 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H); 0,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); 1,23 (m, 2H); 1,57 (m, 1H); 1,60 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 2,15 (dd, *J* = 14,5 e 9,0 Hz, 1H); 2,38 (dd, *J* = 14,5 e 3,6 Hz, 1H); 2,46 (quint, *J* = 7,5 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,52 (qd, *J* = 6,1 e 4,3 Hz, 1H); 3,70 (dt, *J* = 8,3 e 3,8 Hz, 1H); 3,92 (dd, *J* = 7,4 e 5,2 Hz, 1H); 4,92 (dd, *J* = 8,2 e 3,4 Hz, 1H); 6,63 (m, 1H); 6,64 (m, 1H); 6,64 (m, 1H); 7,10 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, DMSO-d6)** δ 13,8; 14,2; 18,0; 29,6; 33,1; 35,2; 37,8; 42,6; 56,0; 68,5; 71,3; 76,7; 83,1; 113,0; 114,2; 117,0; 129,2; 144,0; 157,4; 171,1; 176,9.

IV v_{max} (ATR) 3412, 2976, 2938, 1727, 1591, 1560, 1459, 1409, 1383, 1269, 1222, 1179, 1090, 1066, 962, 874, 788, 737, 703.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₁H₃₂O₈Na, calculado: 435,19949; encontrado: 435,19859.

(−)-(1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-1-(3-(Benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetileptan-1-ol ((7*R*)-78)



A uma solução da cetona **81** (200 mg; 0,338 mmol) em *i*-PrOH (3,4 mL) foi adicionado o catalisador de Noyori (R,R)-**77** (15 mol%; 30 mg; 0,0507 mmol) à temperatura ambiente. A mistura permaneceu sob agitação por 22 h. Após esse período, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool (7R)-**78** (99%; 198 mg; 0,334 mmol, *rd* = 91:09) como um óleo incolor.

Rf 0,53 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20} - 5 (c 1, 1; CHCl_3)$

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ -0,04 (s, 3H); -0,02; (s, 3H); 0,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,03-1,10 (m, 1H); 1,41-1,48 (m, 1H); 1,51-1,57 (m, 1H); 1,66-1,77 (m, 2H); 1,81 (m, 1H); 1,86-1,95 (m, 1H); 3,21 (dd, *J* = 9,0 e 7,7 Hz, 1H); 3,44 (dd, *J* = 6,3 e 2,8 Hz, 1H); 3,48 (dd, *J* = 9,0 e 4,6 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,36 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,39 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H); 4,58 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H); 5,05 (s, 2H); 6,84-6,91 (m; 4H); 6,97-6,98 (m; 1H); 7,22-7,24 (m, 3H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,42-7,43 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCl₃)** δ -4,0; -3,8; 14,2; 15,2; 18,4; 26,1; 30,8; 36,3; 37,2; 38,0; 55,2; 70,0; 72,6; 72,8; 74,9; 77,4; 112,4; 113,7; 113,8; 118,6; 127,5; 127,9; 128,5; 129,1; 129,5; 130,9; 137,0; 146,5; 159,00; 159,02.

IV ν_{max} (filme) 3436, 2956, 2930, 2856, 1612, 1514, 1454, 1380, 1250, 1172, 1093, 1038, 837, 774, 737, 698.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+H]⁺ para C₃₆H₅₃O₅Si, calculado: 593,3662; encontrado: 593,3679.

(−)-(S)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-1-(3-(benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetileptila (98a)



A uma solução do álcool (7*R*)-**78** (10 mg; 0,0169 mmol) em CH_2Cl_2 (0,85 mL) foram adicionados 1 cristal de DMAP, (*R*)-MTPA-Cl (4,7 µL; 0,0254 mmol; 1,5 equiv.) e Et₃N (16 µL; 0,118 mmol; 7 equiv.). Após 40 min sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **98a** (99%; 13,5 mg; 0,0167 mmol) como um óleo incolor.

 R_f 0,75 (20% de AcOEt em hexano) [α]_D²⁰ -15 (*c* 1,3; CHCl₃) **RMN** ¹**H** (500 MHz, C_6D_6) δ -0,01 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 0,95 (s, 9H); 1,00 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 1,18 (m, 1H); 1,47 (m, 1H); 1,55 (m, 1H); 1,88 (m, 2H); 2,01 (m, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,33 (dd, J = 9,0 e 6,4 Hz, 1H); 3,44 (dd, J = 9,0 e 5,2 Hz, 1H); 3,48 (s, 3H); 3,56 (dd, J = 6,3 e 2,5 Hz, 1H); 4,32 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 4,40 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 4,65 (s, 2H); 5,98 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 6,78 (dd, J = 8,2 e 2,0 Hz, 1H); 6,82-6,84 (m, 2H); 6,84 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,00-7,16 (m, 6H); 7,02 (m, 1H); 7,24-7,26 (m, 4H); 7,60-7,62 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, C₆D₆)** δ -3,8; -3,7; 14,1; 15,0; 18,6; 26,4; 31,1; 34,9; 36,1; 38,8; 54,8; 55,6; 69,9; 72,7; 73,0; 77,3; 79,1; 85,2 (q, J_{CF} = 27,3 Hz); 113,3; 114,1; 115,1; 119,6; 124,3 (q, J_{CF} = 288,4 Hz); 127,7; 127,9; 128,1; 128,5; 128,7; 129,4; 129,6; 129,8; 131,2; 132,9; 137,4; 141,4; 159,5; 159,7; 165,8.

IV ν_{max} (filme) 2955, 2929, 2856, 1749, 1613, 1514, 1454, 1381, 1361, 1251, 1171, 1122, 1019, 837, 774, 738, 720, 697.

HRMS (ESI TOF-MS) $m/z [M+Na]^+$ para C₄₆H₅₉F₃O₇SiNa, calculado: 831,3880; encontrado: 831,3878.

(+)-(*R*)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-1-(3-(benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetileptila (98b)



A uma solução do álcool (7*R*)-**78** (8 mg; 0,0135 mmol) em CH₂Cl₂ (0,7 mL) foram adicionados 1 cristal de DMAP, (*S*)-MTPA-Cl (3,8 μ L; 0,0202 mmol; 1,5 equiv.) e Et₃N (13 μ L; 0,0945 mmol; 7 equiv.). Após 40 min sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **98b** (quant.; 11 mg; 0,0136 mmol) como um óleo incolor.

 R_f 0,75 (20% de AcOEt em hexano) [α]_D²⁰ +25 (c 1,2; CHCl₃) **RMN** ¹**H** (500 MHz, C_6D_6) δ -0,01 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,95 (s, 9H); 0,98 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 1,12 (m, 1H); 1,35 (m, 1H); 1,52 (m, 1H); 1,89 (m, 2H); 1,98 (m, 1H); 3,33 (m, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,38 (s, 3H); 3,44 (dd, J = 9,0 e 5,2 Hz, 1H); 3,54 (dd, J = 6,4 e 2,5 Hz, 1H); 4,32 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 4,39 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 4,70 (s, 2H); 6,09 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 6,78 (dd, J = 7,5 e 1,7 Hz, 1H); 6,83-6,85 (m, 2H); 6,94 (m, 1H); 7,02-7,16 (m, 6H); 7,05 (m, 1H); 7,11 (m, 1H); 7,23-7,26 (m, 4H); 7,65-7,66 (m, 2H).

RMN ¹³**C** (125 MHz, C_6D_6) δ -3,9; -3,7; 14,0; 15,0; 18,6; 26,4; 30,9; 34,4; 35,9; 38,8; 54,7; 55,3; 70,0; 72,7; 73,0; 77,2; 78,9; 85,1 (q, J_{CF} = 28,1 Hz); 113,9; 114,1; 115,2; 119,8; 124,3 (q, J_{CF} = 289,1 Hz); 127,7; 127,9; 128,1; 128,6; 128,7; 129,4; 129,7; 130,0; 131,3; 133,2; 137,3; 141,2; 159,6; 159,7; 166,2.

IV v_{max} (filme) 2955, 2929, 2855, 1748, 1613, 1514, 1454, 1381, 1251, 1171, 1122, 1019, 837, 774, 737, 698.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₆H₅₉F₃O₇SiNa, calculado: 831,3880; encontrado: 831,3869.

(+)-((2S,3R,4S,7R)-7-(3-(Benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3-iloxi)(*terc*-butil)dimetilsilano ((7R)-96)



A um balão reacional contendo o álcool (7*R*)-**78** (943 mg; 1,59 mmol), sob ausência de luz, foram adicionados próton-esponja (1,70 g; 7,95 mmol; 5 equiv.) e Me₃OBF₄ (1,18 g; 7,95 mmol; 5 equiv.). Em seguida, foi adicionado CH₂Cl₂ (40 mL) na mistura reacional. O meio reacional permaneceu sob agitação por 3 h à temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionado CH₂Cl₂ (10 mL) e solução de HCl 1% gelada (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo (7*R*)-**96** (88%; 852 mg; 1,40 mmol) como um óleo incolor. *R*_f 0,75 (20% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ +3 (c 1,8; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ -0,04 (s, 3H); -0,02 (s, 3H); 0,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,91 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,00-1,07 (m, 1H); 1,38-1,45 (m, 1H); 1,51-1,57 (m, 1H); 1,62-1,76 (m, 2H); 1,85-1,92 (m, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,21 (dd, *J* = 9,0 e 7,9 Hz, 1H); 3,42 (dd, *J* = 6,3 e 2,8 Hz, 1H); 3,48 (dd, *J* = 9,0 e 4,5 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,00 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H); 4,36 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H); 4,40 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 5,05 (s, 2H); 6,85-6,89 (m, 4H); 6,91-6,92 (m, 1H); 7,23-7,24 (m, 3H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,43-7,44 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ -4,0; -3,8; 13,9; 15,1; 18,4; 26,1; 31,0; 36,19; 36,21; 38,0; 55,2; 56,6; 69,9; 72,6; 72,8; 77,5; 84,4; 112,9; 113,7; 113,8; 119,5; 127,5; 127,9; 128,5; 129,1; 129,3; 130,9; 137,0; 144,1; 158,98; 159,00.

IV v_{max} (filme) 2956, 2930, 2856, 1612, 1586, 1514, 1455, 1380, 1250, 1097, 1039, 837, 774, 736, 698, 674.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+H]⁺ para C₃₇H₅₅O₅Si, calculado: 607,3819; encontrado: 607,3817.

(+)-(2*S*,3*R*,4*S*,7*R*)-7-(3-(Benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3ol ((7*R*)-60)



A uma solução de (7*R*)-**96** (251 mg; 0,414 mmol) em THF (8 mL), a 0 °C, foi adicionado complexo HF·piridina (65-70% HF) (74 gotas). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. MeOTMS (30 mL) foi adicionado lentamente a 0 °C. Após a adição o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 15 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 30% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool (7*R*)-**60** (95%; 194 mg; 0,394 mmol) como óleo incolor.

R_f 0,29 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +38 (c 5,3; CHCl₃)

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ 0,78 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 0,82 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 1,17-1,25 (m, 1H); 1,48-1,70 (m, 3H); 1,76-1,83 (m, 1H); 1,86-1,95 (m, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,39-3,41 (m, 1H);

3,43 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H); 3,48 (sl, 1H); 3,54 (dd, *J* = 9,1 e 4,0 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,02 (dd, *J* = 7,2 e 5,9 Hz, 1H); 4,42 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 4,45 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 5,06 (s, 2H); 6,85-6,90 (m, 4H); 6,93 (m, 1H); 7,23-7,25 (m, 3H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,43-7,45 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ 12,2; 13,6; 30,4; 35,2; 35,8; 36,2; 55,2; 56,6; 69,9; 73,1; 76,1; 78,9; 84,4; 112,9; 113,8; 119,5; 127,5; 127,9; 128,5; 129,3; 129,8; 137,0; 144,3; 159,0; 159,3. **IV** v_{max} (filme) 3487, 2961, 2934, 2862, 1612, 1586, 1514, 1485, 1454, 1380, 1250, 1174, 1156, 1094, 1036, 982, 821, 784, 738, 699.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₁H₄₀O₅Na, calculado: 515,27734; encontrado: 515,27633.

(+)-(3*R*,4*R*)-3,4-bis(*terc*-Butildimetilsililoxi)pentanoato de (2*S*,3*R*,4*S*,7*R*)-7-(3-(benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3-ila (103)



A uma solução do álcool (7*R*)-**60** (131 mg; 0,266 mmol) e do ácido **31** (116 mg; 0,319 mmol; 1,2 equiv.) em benzeno (13 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados Et₃N (0,13 mL; 0,958 mmol; 3,6 equiv.), TCBC (0,14 mL; 0,904 mmol; 3,4 equiv.) e DMAP (247 mg; 2,02 mmol; 7,6 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 5½ h. Após esse período, foram adicionados CH_2Cl_2 , solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) e H_2O (5mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **103** (95%; 212 mg; 0,253 mmol) como um óleo incolor.

 $R_f 0,69 (20\% \text{ de AcOEt em hexano})$ $[\alpha]_D^{20} + 19 (c 2,0; CHCl_3)$ **RMN** ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ 0,047 (s, 3H); 0,053 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,82 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 0,866 (s, 9H); 0,868 (s, 9H); 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 1,02-1,12 (m, 1H); 1,06 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,47-1,54 (m, 1H); 1,61-1,68 (m, 1H); 1,70-1,79 (m, 2H); 2,04-2,09 (m, 1H); 2,28 (dd, *J* = 16,8 e 9,2 Hz, 1H); 2,70 (dd, *J* = 16,8 e 1,8 Hz, 1H); 3,15-3,18 (m, 1H); 3,16 (s, 3H); 3,40 (dd, *J* = 9,1 e 4,2 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,78-3,82 (m, 1H); 3,96 (dd, *J* = 7,2 e 6,0 Hz, 1H); 4,11-4,14 (m, 1H); 4,32 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 4,37 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 4,80 (dd, *J* = 7,8 e 4,3 Hz, 1H); 5,06 (s, 2H); 6,84-6,91 (m, 5H); 7,21-7,26 (m, 3H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,43-7,45 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ -4,8; -4,71; -4,66; -4,5; 13,6; 14,8; 16,5; 17,9; 18,0; 25,78; 25,85; 30,0; 34,0; 35,4; 35,5; 35,8; 55,2; 56,6; 69,8; 69,9; 71,5; 72,2; 72,8; 78,2; 84,0; 112,8; 113,7; 113,9; 119,4; 127,5; 127,9; 128,5; 129,1; 129,4; 130,7; 137,0; 144,2; 159,00; 159,04; 172,4.

IV v_{max} (filme) 2955, 2930, 2858, 1737, 1612, 1514, 1463, 1379, 1281, 1251, 1181, 1140, 1102, 1039, 1006, 963, 863, 778, 737, 699, 669.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₈H₇₆O₈Si₂Na, calculado: 859,49764; encontrado: 859,49708.

(+)-Ácido (2R,3R,4S,7R)-7-(3-(benziloxi)fenil)-3-((3R,4R)-3,4-bis(*terc*-

butildimetilsililoxi)pentanoiloxi)-7-metoxi-2,4-dimetileptanóico (104)



A uma solução do éster **103** (191 mg; 0,228 mmol) em CH_2Cl_2 (2,2 mL), a 0 °C, foram adicionados tampão fosfato pH 7 (6 gotas) e DDQ (103 mg; 0,456 mmol; 2 equiv.). Após 1½ h sob agitação a 0 °C, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool correspondente. A uma solução do álcool em MeCN (1,0 mL) e H₂O (1,0 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados BAIB (294 mg; 0,912 mmol; 4 equiv.) e TEMPO (25 mg; 0,160

mmol; 0,7 equiv.). A mistura permaneceu sob agitação por 18 h. Após esse período foi adicionado AcOEt e H₂O à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com AcOEt (4×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 20% de AcOEt em hexano \rightarrow 30% de AcOEt em hexano, fornecendo o ácido **104** (83% para 2 etapas; 138 mg; 0,189 mmol) como um óleo incolor.

*R*_f 0,23 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +27 (c 2,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCI₃) δ 0,04 (s, 6H); 0,05 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,84 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,85 (s, 9H); 0,86 (s, 9H); 1,04-1,09 (m, 1H); 1,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,14 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,53-1,60 (m, 1H); 1,62-1,70 (m, 1H); 1,75-1,84 (m, 2H); 2,28 (dd, *J* = 16,7 e 9,2 Hz, 1H); 2,66 (dd, *J* = 16,7 e 1,8 Hz, 1H); 2,76 (quint, *J* = 7,2 Hz, 1H); 3,17 (s, 3H); 3,78 (qd, *J* = 6,2 e 4,7 Hz, 1H); 3,98-4,00 (m, 1H); 4,10 (ddd, *J* = 9,2, 4,3 e 1,9 Hz, 1H); 5,04 (dd, *J* = 6,9 e 5,2 Hz, 1H); 5,07 (s, 2H); 6,84-6,92 (m, 3H); 7,23-7,26 (m, 1H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,37-7,39 (m, 2H); 7,44-7,45 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,8; -4,7; -4,6; 13,8; 13,9; 16,5; 17,9; 18,0; 25,77; 25,82; 29,7; 34,1; 35,4; 35,6; 41,5; 56,6; 69,8; 69,9; 71,5; 77,0; 84,0; 112,8; 114,0; 119,4; 127,5; 127,9; 128,5; 129,4; 137,0; 144,0; 159,0; 172,1; 178,2.

IV v_{max} (filme) 3445, 2955, 2930, 2896, 2858, 1743, 1713, 1600, 1463, 1380, 1281, 1257, 1175, 1153, 1104, 1006, 966, 952, 941, 880, 837, 810, 778, 736, 698.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₀H₆₆O₈Si₂Na, calculado: 753,41939; encontrado: 753,41823.

141





A uma solução do ácido **104** (118 mg; 0,161 mmol) em MeOH (4,3 mL), à temperatura ambiente, foi adicionado Rh/Al₂O₃ (5 %m/m) (7 mol%; 22 mg; 0,0107 mmol). A mistura foi agitada sob atmosfera de H₂ por 1½ h. A mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 20% de AcOEt em hexano \rightarrow AcOEt, fornecendo **122** (72%; 74 mg; 0,116 mmol) como um óleo incolor muito viscoso.

Rf 0,30 (30% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +31 (c 1,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ 0,019 (s, 3H); 0,025 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,85 (s, 9H); 0,83-0,85 (m, 3H); 1,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,03-1,07 (m, 1H); 1,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,45-1,52 (m, 1H); 1,66-1,73 (m, 1H); 1,75-1,82 (m, 2H); 2,28 (dd, *J* = 16,6 e 9,3 Hz, 1H); 2,66 (dd, *J* = 16,6 e 1,8 Hz, 1H); 2,77 (quint, *J* = 6,9 Hz, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,78 (qd, *J* = 6,1 e 4,7 Hz, 1H); 3,99 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H); 4,10 (ddd, *J* = 9,2, 4,3 e 2,1 Hz, 1H); 5,04 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H); 6,75-6,76 (m, 2H); 6,80-6,81 (m, 1H); 7,18-7,21 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ -4,8; -4,7; -4,6; 13,2; 14,3; 16,5; 17,9; 18,0; 25,77; 25,81; 29,1; 33,9; 35,2; 35,5; 41,5; 56,6; 69,8; 71,6; 77,1; 83,8; 113,6; 114,8; 118,7; 129,7; 143,8; 156,0; 172,4; 178,1.

IV v_{max} (filme) 3411, 2956, 2931, 2888, 2858, 1743, 1714, 1603, 1463, 1379, 1281, 1257, 1178, 1102, 1006, 966, 941, 879, 837, 810, 778, 739, 702, 669.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₃H₆₀O₈Si₂Na, calculado: 663,37244; encontrado: 663,37122.

(+)-Ácido (2*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-3-((3*R*,4*R*)-3,4-diidroxipentanoiloxi)-7-(3-hidroxifenil)-7-metoxi-2,4-dimetileptanóico (7-epi-12)



A uma solução do ácido **122** (64 mg; 0,0999 mmol) em THF (10 mL), a 0 °C, foi adicionado complexo HF·piridina (65-70% HF) (40 gotas). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 62 h. MeOTMS (16 mL) foi adicionado lentamente a 0 °C. Após a adição o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 15 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de MeOH em CHCl₃, fornecendo o ácido **7-epi-12** (quant.; 46 mg; 0,112 mmol) como um óleo incolor muito viscoso.

R_f 0,36 (20% de MeOH em CHCl₃)

[α]_D²⁰ +23 (*c* 0,29; MeOH)

RMN ¹**H** (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 0,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H); 0,97 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H); 0,99 (m, 1H); 1,36 (m, 1H); 1,51 (m, 1H); 1,71 (m, 2H); 2,16 (dd, *J* = 15,1 e 9,4 Hz, 1H); 2,36 (dd, *J* = 15,0 e 3,4 Hz, 1H); 2,52 (quint, *J* = 7,5 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,50 (qd, *J* = 6,3 e 4,4 Hz, 1H); 3,70 (dt, *J* = 9,3 e 3,8 Hz, 1H); 3,93 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H); 4,88 (dd, *J* = 8,1 e 3,7 Hz, 1H); 6,65 (m, 1H); 6,66 (m, 1H); 6,66 (m, 1H); 7,11 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, DMSO-***d***6)** δ 13,7; 14,0; 18,0; 29,3; 33,0; 34,8; 37,5; 42,0; 55,9; 68,4; 70,9; 76,6; 83,0; 113,1; 114,3; 117,2; 129,2; 143,8; 157,4; 171,1; 175,7.

IV v_{max} (filme) 3417, 2974, 2931, 1727, 1592, 1459, 1384, 1274, 1092, 1065, 999, 964, 874, 788, 737, 703.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₁H₃₂O₈Na, calculado: 435,19949; encontrado: 435,19856.

 (\neg) -(3S,4S)-3,4-bis(*terc*-Butildimetilsililoxi)pentanoato de (2S,3R,4S,7R)-7-(3-

(benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3-ila (105)



A uma solução do álcool (7*R*)-**60** (109 mg; 0,221 mmol) e do ácido *ent-***31** (95 mg; 0,265 mmol; 1,2 equiv.) em benzeno (11 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados Et₃N (0,11 mL; 0,796 mmol; 3,6 equiv.), TCBC (0,12 mL; 0,751 mmol; 3,4 equiv.) e DMAP (205 mg; 1,68 mmol; 7,6 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 3 h. Após esse período, foram adicionados CH_2Cl_2 , solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) e H_2O (5mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **105** (quant.; 192 mg; 0,229 mmol) como um óleo incolor.

*R*_{*f*} 0,78 (20% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ -16 (*c* 1,7; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ 0,050 (s, 3H); 0,054 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,80 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 0,86 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,96-1,05 (m, 1H); 1,06 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); 1,42-1,50 (m, 1H); 1,61-1,69 (m, 1H); 1,71-1,79 (m, 2H); 2,04-2,12 (m, 1H); 2,26 (dd, *J* = 16,8 e 9,2 Hz, 1H); 2,68 (dd, *J* = 16,8 e 2,0 Hz, 1H); 3,15-3,19 (m, 1H); 3,16 (s, 3H); 3,48 (dd, *J* = 9,1 e 4,2 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,78-3,82 (m, 1H); 3,94 (dd, *J* = 7,0 e 6,2 Hz, 1H); 4,11 (ddd, *J* = 9,0, 4,5 e 2,0 Hz, 1H); 4,34 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H); 4,39 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H); 4,77 (dd, *J* = 7,2 e 4,9 Hz, 1H); 5,06 (s, 2H); 6,83-6,91 (m, 5H); 7,22-7,26 (m, 3H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,43-7,45 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ -4,8; -4,7; -4,6; -4,5; 13,8; 14,9; 16,6; 17,9; 18,0; 25,79; 25,84; 29,8; 34,2; 35,2; 35,4; 35,5; 55,2; 56,6; 69,86; 69,93; 71,6; 72,2; 72,7; 78,2; 84,1; 112,8; 113,7; 114,0; 119,5; 127,6; 127,9; 128,5; 129,1; 129,3; 130,7; 137,0; 144,1; 159,00; 159,04; 172,4.

144

IV v_{max} (filme) 2955, 2930, 2980, 2858, 1737, 1612, 1514, 1463, 1380, 1281, 1251, 1181, 1153, 1101, 1039, 1006, 964, 879, 837, 810, 778, 736, 699, 669.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₈H₇₆O₈Si₂Na, calculado: 859,49764; encontrado: 859,49718.

(−)-Ácido (2*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-7-(3-(benziloxi)fenil)-3-((3*S*,4*S*)-3,4-bis(*terc*butildimetilsililoxi)pentanoiloxi)-7-metoxi-2,4-dimetileptanóico (106)



A uma solução do éster **105** (172 mg; 0,205 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL), a 0 °C, foram adicionados tampão fosfato pH 7 (5 gotas) e DDQ (93 mg; 0,410 mmol; 2 equiv.). Após 11/2 h sob agitação a 0 °C, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool correspondente. A uma solução do álcool em MeCN (0,9 mL) e H₂O (0,9 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados BAIB (264 mg; 0,820 mmol; 4 equiv.) e TEMPO (22 mg; 0,144 mmol; 0,7 equiv.). A mistura permaneceu sob agitação por 16 h. Após esse período foi adicionado AcOEt e H₂O à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com AcOEt (4×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 20% de AcOEt em hexano \rightarrow 30% de AcOEt em hexano, fornecendo o ácido **106** (81% para 2 etapas; 122 mg; 0,167 mmol) como um óleo incolor.

*R*_f 0,20 (20% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ -6 (*c* 1,1; CHCl₃)

RMN ¹**H** (**500 MHz, CDCI**₃) δ 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,82 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 0,85 (s, 9H); 0,86 (s, 9H); 0,99-1,07 (m, 1H); 1,04 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); 1,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,51-1,59 (m, 1H); 1,63-1,70 (m, 1H); 1,76-1,87 (m, 2H); 2,28 (dd, *J* = 16,8 e 8,7

145

Hz, 1H); 2,70 (dd, J = 16,8 e 2,3 Hz, 1H); 2,79 (quint, J = 6,9 Hz, 1H); 3,18 (s, 3H); 3,78 (qd, J = 6,4 e 4,4 Hz, 1H); 3,98 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,08 (ddd, J = 8,5, 4,3 e 2,4 Hz, 1H); 5,02 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 5,07 (s, 2H); 6,84-6,85 (m, 1H); 6,88-6,91 (m, 2H); 7,23-7,26 (m, 1H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,37-7,40 (m, 2H); 7,44-7,45 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,8; -4,7; -4,6; 13,8; 14,2; 16,7; 17,9; 18,0; 25,8; 29,5; 34,4; 35,3; 35,5; 41,3; 56,6; 69,8; 70,0; 71,6; 77,1; 84,1; 112,8; 114,0; 119,5; 127,6; 127,9; 128,5; 129,4; 137,0; 144,0; 159,0; 172,1; 177,6.

IV v_{max} (filme) 3456, 2955, 2930, 2888, 2858, 1743, 1713, 1599, 1463, 1383, 1281, 1257, 1177, 1152, 1103, 1006, 967, 940, 880, 837, 810, 778, 736, 698, 663.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₀H₆₆O₈Si₂Na, calculado: 753,41939; encontrado: 753,41952.

(-)-Ácido (2*R*,3*R*,4S,7*R*)-3-((3S,4S)-3,4-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)pentanoiloxi)-7-(3hidroxifenil)-7-metoxi-2,4-dimetileptanóico (123)



A uma solução do ácido **106** (109 mg; 0,149 mmol) em MeOH (4 mL), à temperatura ambiente, foi adicionado Rh/Al₂O₃ (5% m/m) (6 mol%; 20 mg; 0,0097 mmol). A mistura foi agitada sob atmosfera de H₂ por 3 h. A mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 20% de AcOEt em hexano \rightarrow AcOEt, fornecendo **123** (66%; 63 mg; 0,0984 mmol) como um óleo incolor muito viscoso.

R_f 0,11 (20% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ -10 (*c* 0,8; CHCl₃)

RMN ¹**H** (**500 MHz**, **CDCI**₃) δ 0,01 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,82-0,83 (m, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,85 (s, 9H); 0,98-1,04 (m, 1H); 1,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,45-1,53 (m, 1H); 1,66-1,73 (m, 1H); 1,75-1,85 (m, 2H); 2,28 (dd, *J* = 16,6 e 8,8 Hz,

1H); 2,70 (dd, *J* = 16,5 e 2,2 Hz, 1H); 2,81 (quint, *J* = 6,9 Hz, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,78 (qd, *J* = 6,1 e 4,6 Hz, 1H); 3,98 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H); 4,08 (ddd, *J* = 8,5, 4,1 e 2,4 Hz, 1H); 5,02 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H); 6,75-6,76 (m, 2H); 6,79-6,81 (m, 1H); 7,17-7,21 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ -4,8; -4,73; -4,70; -4,6; 13,3; 14,5; 16,6; 17,9; 18,0; 25,8; 29,0; 34,2; 35,0; 35,6; 41,4; 56,6; 69,9; 71,6; 77,2; 83,8; 113,6; 114,8; 118,8; 129,7; 143,7; 156,0; 172,4; 177,8.

IV v_{max} (filme) 3410, 2955, 2930, 2888, 2858, 1741, 1714, 1603, 1462, 1384, 1281, 1253, 1179, 1152, 1102, 1005, 967, 940, 880, 837, 810, 777, 737, 702, 669.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₃H₆₀O₈Si₂Na, calculado: 663,37244; encontrado: 663,37123.

(+)-Ácido (2*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-3-((3*S*,4*S*)-3,4-diidroxipentanoiloxi)-7-(3-hidroxifenil)-7-metoxi-2,4-dimetileptanóico (2'-epi-3'-epi-7-epi-12)



A uma solução do ácido **123** (55 mg; 0,0859 mmol) em THF (8,5 mL), a 0 °C, foi adicionado complexo HF·piridina (65-70% HF) (34 gotas). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 71 h. MeOTMS (14 mL) foi adicionado lentamente a 0 °C. Após a adição o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 15 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de MeOH em CHCl₃, fornecendo o ácido **2'-epi-3'-epi-12** (guant.; 37 mg; 0,0897 mmol) como um óleo incolor muito viscoso.

R_f 0,40 (20% de MeOH em CHCl₃)

[α]_D²⁰ +14 (c 0,24; MeOH)

RMN ¹**H (500 MHz, DMSO-***d***6)** δ 0,76 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H); 0,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); 0,98 (m, 1H); 1,34 (m, 1H); 1,50 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,71 (m, 1H); 2,14 (dd, *J* =

14,5 e 9,0 Hz, 1H); 2,38 (dd, J = 14,5 e 3,8 Hz, 1H); 2,46 (quint, J = 7,5 Hz, 1H); 3,05 (s, 3H); 3,52 (qd, J = 6,3 e 4,4 Hz, 1H); 3,70 (dt, J = 8,5 e 3,9 Hz, 1H); 3,92 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,91 (dd, J = 8,2 e 3,6 Hz, 1H); 6,64 (m, 1H); 6,65 (m, 1H); 6,65 (m, 1H); 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H). **RMN** ¹³**C (125 MHz, DMSO-***d***6)** δ 13,8; 14,2; 18,0; 29,4; 33,1; 34,9; 37,7; 42,5; 55,9; 68,5; 71,2; 76,8; 83,1; 113,2; 114,3; 117,1; 129,2; 143,8; 157,4; 171,1; 176,8.

IV v_{max} (filme) 3392, 2973, 2931, 1723, 1591, 1567, 1457, 1410, 1384, 1279, 1223, 1181, 1092, 1066, 999, 963, 873, 787, 703, 569.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₁H₃₂O₈Na, calculado: 435,19949; encontrado: 435,19854.

(-)-(2S,3R,4S,7S)-7-(3-(Benziloxi)fenil)-7-metoxi-2,4-dimetileptano-1,3-diol ((7S)-97)



A uma solução de (7*S*)-**96** (59 mg; 0,0972 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL), a 0 °C, foi adicionado tampão fosfato pH 7 (5 gotas) e DDQ (44 mg; 0,194 mmol; 2 equiv.). Após 1 h sob agitação a 0 °C, a mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 5% de AcOEt, 45% de hexano em CH₂Cl₂ fornecendo o álcool correspondente. A uma solução do álcool em THF (1,6 mL), a 0 °C, foi adicionado complexo HF·piridina (65-70% HF) (13 gotas). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. A mistura foi resfriada a 0 °C e MeOTMS (6,5 mL) foi adicionado. Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação por 15 min à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida fornecendo o diol (7*S*)-**97** (94% para 2 etapas; 34 mg; 0,0913 mmol) como um óleo incolor.

Rf 0,47 (50% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –20 (c 0,9; CHCl₃)

RMN ¹**H (250 MHz, CDCI₃)** δ 0,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 1,26-1,48 (m, 2H); 1,53-1,72 (m, 2H); 1,72-1,89 (m, 2H); 3,20 (s, 3H); 3,42 (dd, J = 8,8 e 2,1 Hz, 1H); 3,60
(dd, *J* = 10,6 e 7,6 Hz, 1H); 3,68 (dd, *J* = 10,6 e 3,6 Hz, 1H); 4,03-4,08 (m, 1H); 5,07 (s, 2H); 6,86-6,92 (m; 3H); 7,22-7,45 (m, 6H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCl₃)** δ 12,2; 13,5; 29,9; 35,1; 35,8; 37,2; 56,7; 68,6; 69,9; 79,8; 84,1; 112,9; 113,8; 119,3; 127,5; 127,9; 128,5; 129,4; 136,9; 144,0; 158,9.

IV ν_{max} (filme) 3409, 2962, 2931, 2877, 1599, 1586, 1485, 1454, 1382, 1349, 1315, 1282, 1259, 1156, 1099, 1027, 975, 871, 785, 737, 698.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₃H₃₂O₄Na, calculado: 395,2198; encontrado: 395,2176.

(-)-(2S,3R,4S,7S)-7-(3-Hidroxifenil)-7-metoxi-2,4-dimetileptano-1,3-diol ((7S)-26)



A uma solução do diol (7*S*)-**97** (63 mg; 0,169 mmol) em MeOH (4 mL), à temperatura ambiente, foi adicionado Rh/Al₂O₃ (5% m/m) (7 mol%; 23 mg; 0,0112 mmol). A mistura foi agitada sob atmosfera de H₂ por 3 h. A mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 50% de AcOEt em hexano \rightarrow AcOEt, fornecendo (7*S*)-**26** (73%; 35 mg; 0,124 mmol) como um óleo incolor muito viscoso.

*R*_f 0,19 (50% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –27 (c 0,2; CHCl₃) [lit.⁹ $[\alpha]_{D}^{25}$ –14,8 (c 0,2; CHCl₃)]

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCI₃) δ 0,74 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,22-1,33 (m, 1H); 1,33-1,40 (m, 1H); 1,50-1,57 (m, 1H); 1,61-1,68 (m, 1H); 1,76-1,83 (m, 2H); 2,60 (sl, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,41 (dd, *J* = 9,1 e 2,0 Hz, 1H); 3,59 (dd, *J* = 10,4 e 7,8 Hz, 1H); 3,68 (dd, *J* = 10,6 e 3,6 Hz, 1H); 3,97 (sl, 1H); 4,03 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H); 6,73-6,78 (m; 3H); 7,16 (t, *J* = 7,8 Hz; 1H); 7,61 (sl, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ 12,2; 13,4; 29,8; 35,0; 35,5; 37,1; 56,6; 68,3; 79,5; 84,3; 113,3; 114,8; 118,6; 129,6; 143,5; 156,5.

IV ν_{max} (filme) 3400, 2963, 2934, 2878, 1602, 1592, 1483, 1459, 1381, 1266, 1234, 1156, 1096, 1026, 975, 871, 788, 739, 703.



A uma solução de (7*R*)-**96** (121 mg; 0,199 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL), a 0 °C, foi adicionado tampão fosfato pH 7 (10 gotas) e DDQ (90 mg; 0,398 mmol; 2 equiv.). Após 1 h sob agitação a 0 °C, a mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi lavado com CH₂Cl₂. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 5% de AcOEt, 45% de hexano em CH₂Cl₂ fornecendo o álcool correspondente. A uma solução do álcool em THF (4 mL), a 0 °C, foi adicionado complexo HF·piridina (65-70% HF) (31 gotas). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. A mistura foi resfriada a 0 °C e MeOTMS (15 mL) foi adicionado. Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação por 15 min à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida fornecendo o diol (7*R*)-**97** (quant. 2 etapas; 83 mg; 0,223 mmol) como um óleo amarelo pálido viscoso.

*R*_{*f*} 0,47 (50% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +44 (c 1,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (250 MHz, CDCI₃) δ 0,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 0,84 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 1,19-1,91 (m, 6H); 3,20 (s, 3H); 3,48 (dd, J = 8,9 e 1,8 Hz, 1H); 3,56-3,73 (m, 2H); 4,04 (dd, J = 7,7 e 5,2 Hz, 1H); 5,07 (s, 2H); 6,85-6,92 (m; 3H); 7,23-7,46 (m, 6H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCl₃)** δ 12,4; 13,5; 30,1; 35,2; 35,8; 37,3; 56,7; 69,0; 70,0; 79,5; 84,4; 112,9; 113,9; 119,3; 127,5; 128,0; 128,6; 129,4; 137,0; 144,0; 159,0.

IV v_{max} (filme) 3418, 2960, 2930, 2876, 1599, 1586, 1485, 1454, 1381, 1349, 1316, 1282, 1259, 1156, 1098, 1027, 974, 869, 783, 737, 699.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₃H₃₂O₄Na, calculado: 395,2198; encontrado: 395,2187.





A uma solução do diol (7*R*)-**97** (71 mg; 0,191 mmol) em MeOH (4,5 mL), à temperatura ambiente, foi adicionado Rh/Al₂O₃ (5% m/m) (7 mol%; 26 mg; 0,0126 mmol). A mistura foi agitada sob atmosfera de H₂ por 3 h. A mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 50% de AcOEt em hexano \rightarrow AcOEt, fornecendo (7*R*)-**26** (67%; 36 mg; 0,128 mmol) como um óleo incolor muito viscoso.

*R*_f 0,19 (50% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +68 (c 0,2; CHCl₃)

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ 0,73 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 0,82 (d, J = 6,1 Hz, 3H); 1,19-1,31 (m, 1H); 1,50-1,57 (m, 2H); 1,57-1,68 (m, 1H); 1,75-1,86 (m, 2H); 3,21 (s, 3H); 3,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 3,61 (dd, J = 10,6 e 7,6 Hz, 1H); 3,68 (dd, J = 10,5 e 3,7 Hz, 1H); 4,04 (dd, J = 7,8 e 5,0 Hz, 1H); 6,74-6,78 (m; 2H); 6,81 (m, 1H); 7,16 (t, J = 7,8 Hz; 1H); 7,79 (sl, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ 12,6; 13,4; 30,0; 35,0; 35,7; 37,0; 56,6; 68,4; 78,6; 84,5; 113,0; 114,9; 118,5; 129,6; 143,5; 156,6.

IV v_{max} (filme) 3400, 2964, 2936, 2879, 1602, 1592, 1483, 1460, 1381, 1267, 1233, 1156, 1090, 1026, 974, 871, 788, 738, 703.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₁₆H₂₆O₄Na, calculado: 305,1729; encontrado: 305,1733.

(-)-(S)-3-(4-Metoxibenziloxi)-2-metilpropan-1-ol (*ent*-70)



A uma solução do (*R*)-éster de Roche **24** (5,00 g; 42,3 mmol) em CH_2CI_2 (109 mL) foi adicionado PMBTCA (15,5 g; 55,0 mmol; 1,3 equiv.) e CSA (0,983 g; 4,23 mmol; 0,1 equiv.). A

mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 20 h. Após esse período, a mistura foi diluída com Et₂O (200 mL) e lavada com solução aguosa saturada de NaHCO₃, com solução aquosa saturada de NaCl e H₂O. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O éster *ent*-**118** foi parcialmente purificado por cromatografia em coluna de sílica flash, utilizando como eluente uma mistura de 10% de AcOEt em hexano (foi separada uma alíguota do produto puro para caracterização, sendo este um óleo incolor). A uma suspensão de LiAlH₄ (5,46 g; 143,8 mmol; 3,4 equiv.) em THF (350 mL), a -40 °C, foi adicionado via cânula uma solução do estér ent-118 em THF (65 mL). A mistura resultante permaneceu sob agitação nesta temperatura por 1 h e a temperatura ambiente por 13 h. Após esse período, a mistura foi levada a 0°C e H₂O (7 mL) foi adicionada gota a gota. Na seguência, solução aguosa de NaOH 16% (7 mL) e H₂O (16 mL) foi adicionada gota a gota. Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura agitada até a formação de uma suspensão resultante branca/leite. A suspensão resultante foi filtrada em funil de placa sinterizada contendo celite e o sólido foi lavado com CH₂Cl₂. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 35% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool ent-70 (93% para 2 etapas; 8,26 g; 39,3 mmol) como um óleo incolor.

(-)-(R)-3-(4-Metoxibenziloxi)-2-metilpropanoato de metila (ent-118)

 R_f 0,30 (10% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ -8 (*c* 1,0; CHCl₃) [lit.¹⁷ enantiômero [α]_D²⁵ +11,2 (*c* 1,1; CHCl₃)]

RMN ¹**H (250 MHz, CDCI**₃) δ 1,16 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 2,76 (sext, *J* = 7,0 Hz, 1H); 3,45 (dd, *J* = 9,2 e 6,0 Hz, 1H); 3,63 (dd, *J* = 9,2 e 7,3 Hz, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,45 (m, 2H); 6,85-6,90 (m, 2H); 7,22-7,26 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ 14,0; 40,1; 51,7; 55,2; 71,6; 72,7; 113,7; 129,2; 130,2; 159,2; 175,3.

IV v_{max} (filme) 2952, 2907, 2861, 1739, 1613, 1586, 1462, 1437, 1364, 1302, 1249, 1201, 1176, 1091, 1035, 991, 821, 759, 580.

(-)-(S)-3-(4-Metoxibenziloxi)-2-metilpropan-1-ol (ent-70)

 $R_f 0,45 (35\% \text{ de AcOEt em hexano})$

[α]_D²⁰ –18 (*c* 1,0; CHCl₃) [lit.⁶² enantiômero [α]_D²⁰ +14,82 (*c* 1,01; CHCl₃)]

RMN ¹**H (250 MHz, CDCl₃)** δ 0,86 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,96-2,14 (m, 1H); 2,62 (m, 1H); 3,39 (dd, *J* = 8,9 e 8,2 Hz, 1H); 3,52 (dd, *J* = 9,1 e 4,8 Hz, 1H); 3,57-3,59 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,44 (m, 2H); 6,86-6,89 (m, 2H); 7,23-7,26 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz, CDCI₃)** δ 13,4; 35,5; 55,2; 67,8; 73,0; 75,1; 113,8; 129,2; 130,1; 159,2. **IV** v_{max} (filme) 3412, 2958, 2933, 2909, 2873, 1613, 1587, 1514, 1464, 1363, 1302, 1248, 1174, 1091, 1036, 820, 757, 584.

(−)-(*R*)-4-Benzil-3-((2*R*,3*S*,4*R*)-3-hidroxi-5-(4-metoxibenziloxi)-2,4dimetilpentanoil)oxazolidin-2-ona (2-*epi*-73)



A uma solução da oxazolidinona (*R*)-**34** (1,69 g; 7,24 mmol) em CH₂Cl₂ (14 mL), a -10 °C, foi adicionado *n*-Bu₂OTf (2,80 mL; 10,9 mmol; 1,5 equiv.) seguido por DIPEA (2,10 mL; 12,3 mmol; 1,7 equiv.), gota a gota. A solução resultante foi levada a -78 °C e em seguida uma solução do aldeído (*R*)-**67** (1,96 g; 9,42 mmol; 1,3 equiv.) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionada gota a gota durante 15 min. A solução permaneceu sob agitação nesta temperatura por 1 h e a 0 °C por 2 h. A reação foi finalizada com a adição de tampão fosfato pH 7 (17 mL) e MeOH (47 mL). Uma solução gelada de MeOH:H₂O₂ 30% (2:1) (65 mL) foi adicionada à suspensão branca resultante. A mistura foi mantida sob agitação por 1 h e o material volátil removido sob pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com Et₂O (4×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, com solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 25% de AcOEt em hexano \rightarrow 30% de AcOEt em hexano, fornecendo o aduto de aldol **2-epi-73** (70%; 2,24 g; 5,07 mmol; *rd* > 95:05) como um óleo amarelo pálido viscoso.

R_f 0,23 (25% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ -36 (*c* 1,4; CHCl₃) [lit.⁵⁴ [α]_D²⁰ -32 (*c* 1,2; CHCl₃)]

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ 1,02 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 1,85-1,92 (m, 1H); 2,77 (dd, J = 13,4 e 9,5 Hz, 1H); 3,01 (sl, 1H); 3,24 (dd, J = 13,4 e 3,2 Hz, 1H); 3,43-3,50

(m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,94-4,00 (m, 2H); 4,16-4,21 (m, 2H); 4,43 (m, 2H); 4,64-4,69 (m, 1H); 6,86-6,88 (m, 2H); 7,20-7,35 (m, 7H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ 12,4; 12,8; 36,2; 37,8; 40,6; 55,1; 55,2; 66,0; 73,0; 73,9; 74,0; 113,8; 127,4; 128,9; 129,2; 129,4; 130,3; 135,1; 152,8; 159,1; 177,0.

IV ν_{max} (filme) 3490, 2961, 2920, 2853, 1780, 1694, 1613, 1586, 1514, 1455, 1384, 1354, 1302, 1247, 1210, 1180, 1110, 1080, 1033, 972, 820, 763, 749, 702.

(−)-(*R*)-4-Benzil-3-((2*R*,3*S*,4*R*)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-(4-metoxibenziloxi)-2,4dimetilpentanoil)oxazolidin-2-ona (2-*epi*-119)



A uma solução do aduto de aldol **2-epi-73** (2,24 g; 5,07 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL), a 0 °C, foram adicionados 2,6-lutidina (0,90 mL; 7,61 mmol; 1,5 equiv.) e TBSOTf (1,40 mL; 6,08 mmol; 1,2 equiv.). O meio reacional foi mantido sob agitação por 2 h a 0 °C. A reação foi finalizada com a adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (4×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 10% de AcOEt em hexano \rightarrow 20% AcOEt em hexano, fornecendo **2-epi-119** (68%; 1,92 g; 3,45 mmol) como um óleo incolor.

 $R_f 0,53 (25\% \text{ de AcOEt em hexano})$

 $[\alpha]_{D}^{20}$ -32 (c 1,9; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCI₃) δ 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,90 (s, 9H); 0,90-0,91 (m, 3H); 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,88 (sextd, *J* = 6,9 e 2,6 Hz, 1H); 2,75 (dd, *J* = 13,3 e 9,6 Hz, 1H); 3,22-3,26 (m, 2H); 3,45 (dd, *J* = 9,0 e 6,4 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,98 (quint, *J* = 7,1 Hz, 1H); 4,09-4,15 (m, 3H); 4,40 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,43 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,59-4,63 (m, 1H); 6,86-6,88 (m, 2H); 7,19-7,21 (m, 2H); 7,26-7,28 (m, 3H); 7,31-7,34 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,1; -3,9; 11,8; 15,0; 18,3; 26,0; 37,6; 38,8; 41,8; 55,2; 55,4; 65,8; 72,4; 72,8; 73,4; 113,6; 127,3; 128,9; 129,2; 129,4; 130,7; 135,2; 152,8; 159,0; 175,9.

IV ν_{max} (filme) 3055, 2958, 2931, 2857, 1780, 1696, 1613, 1514, 1463, 1384, 1353, 1265, 1210, 1118, 1083, 1037, 971, 839, 738, 704.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₁H₄₅NO₆SiNa, calculado: 578,29138; encontrado: 578,29083.

(+)-(2*S*,3*R*,4*R*)-3-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-5-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilpentan-1-ol (2epi-74)



A uma solução de **2-***epi***-119** (2,26 g; 4,07 mmol) em THF (41 mL), a 0 °C, foram adicionados MeOH (0,50 mL; 12,2 mmol; 3 equiv.) e LiBH₄ (2 M em THF; 6,10 mL; 12,2 mmol; 3 equiv.). A solução permaneceu sob agitação por 40 min a 0 °C e 4 h à temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionada solução aquosa saturada de tartarato Na/K (21 mL) e a mistura foi mantida sob agitação por 2 h a temperatura ambiente. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 30% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool **2-***epi-***74** (67%; 1,05 g; 2,74 mmol) como um óleo incolor.

R_f 0,32 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +1 (c 0,6; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCI₃) δ 0,02 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,83 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,90-1,98 (m, 1H); 1,98 (sextd, *J* = 6,8 e 2,9 Hz, 1H); 2,37 (sl, 1H); 3,22 (dd, *J* = 9,0 e 6,4 Hz, 1H); 3,34 (dd, *J* = 9,0 e 7,3 Hz, 1H); 3,46-3,49 (m, 1H); 3,64 (dd, *J* = 10,5 e 8,1 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,85 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H); 4,38 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,41 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 6,85-6,88 (m, 2H); 7,22-7,25 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,4; -4,2; 12,8; 13,0; 18,2; 26,0; 35,9; 40,1; 55,2; 66,3; 72,5; 73,4; 74,4; 113,7; 129,2; 130,6; 159,0.

IV ν_{max} (filme) 3436, 2957, 2931, 2885, 2858, 1614, 1587, 1515, 1463, 1361, 1303, 1250, 1173, 1097, 1038, 837, 774, 675.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) *m*/*z* [M+Na]⁺ para C₂₁H₃₈O₄SiNa, calculado: 405,24371; encontrado: 405,24276.

(+)-*terc*-Butil((2*R*,3*R*,4*S*)-6,6-dibromo-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilex-5-en-3iloxi)dimetilsilano (2-*epi*-75)



A uma solução de cloreto de oxalila (0,50 mL; 5,58 mmol; 1,2 equiv.) em CH₂Cl₂ (24 mL), a -78 °C, foi adicionado DMSO (0,80 mL; 11,2 mmol; 2,4 equiv.), gota a gota. Após 30 min, foi adicionada uma solução do álcool 2-epi-74 (1,78 g; 4,65 mmol) em CH₂Cl₂ (11 mL), permanecendo sob agitação por 30 min. Transcorrido esse período, foi adicionado Et₃N (3,20 mL; 23,2 mmol; 5 equiv.), gota a gota. A suspensão resultante foi lentamente levada a 0 °C, permanecendo sob agitação nesta temperatura por 1 h. O banho de gelo foi removido, a mistura reacional foi diluída com Et₂O (35 mL) e solução aguosa saturada de NH₄Cl (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com água, com solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo o aldeído correspondente. A uma solução de PPh₃ (4,88 g; 18,6 mmol; 4 equiv.) em CH₂Cl₂ (17 mL), a 0 °C, foi adicionado CBr₄ (3,08 g; 9,30 mmol; 2 equiv.) em porções durante 7 min. Após 10 min, 2,6-lutidina (2,70 mL; 23,2 mmol; 5 equiv.) foi adicionada à mistura resultante vermelha escura permanecendo sob agitação por 10 min. Uma solução do aldeído em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionada à mistura resultante marrom escuro, permanecendo sob agitação por 15 min. Após esse período, foi adicionado solução aquosa saturada de NH4CI (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 10% de AcOEt em hexano, fornecendo a dibromoolefina 2-epi-75 (95% para 2 etapas; 2,38 g; 4,44 mmol) como um óleo incolor.

*R*_{*f*} 0,80 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +6,4 (c 3,1; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,89-0,90 (m, 3H); 0,90 (s, 9H); 1,00 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,88 (sextd, *J* = 6,9 e 2,9 Hz, 1H); 2,61 (dquint, *J* = 9,8 e 6,8 Hz, 1H); 3,22 (dd, *J* = 9,0 e 6,4 Hz, 1H); 3,37 (dd, *J* = 9,0 e 7,5 Hz, 1H); 3,66 (dd, *J* = 7,0 e 3,1 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,38 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,44 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 6,23 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H); 6,87-6,90 (m, 2H); 7,25-7,27 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ −4,0; −3,8; 11,7; 15,6; 18,4; 26,1; 37,8; 42,8; 55,3; 72,6; 72,8; 74,6; 87,8; 113,7; 129,2; 130,5; 142,2; 159,1.

IV v_{max} (filme) 2957, 2931, 2857, 1614, 1587, 1514, 1463, 1361, 1303, 1250, 1173, 1105, 1039, 838, 774, 675.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₂H₃₆Br₂O₃SiNa, calculado: 557,06982; encontrado: 557,06898.

(+)-*terc*-Butil((2*R*,3*R*,4*S*)-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilex-5-in-3-iloxi)dimetilsilano (2*epi-*64)



A uma solução da dibromoolefina **2-epi-75** (2,26 g; 4,21 mmol) em THF (21 mL), a –78 °C, foi adicionado *n*-BuLi (1,6 M em hexano; 6,60 mL; 10,5 mmol; 2,5 equiv.). A solução permaneceu sob agitação nesta temperatura por 20 min. Após esse período, solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL) foi adicionada. A mistura foi diluída com Et₂O (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (4×). A fase orgânica foi reunida, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O alcino **2-epi-64** (98%; 1,56 g; 4,14 mmol) foi obtido como um óleo amarelo.

*R*_f 0,76 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +1 (c 2,3; CHCl₃)

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ 0,04 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,91 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 2,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 2,32 (sextd, *J* = 6,9 e 2,0 Hz, 1H); 2,58 (quintd, *J* = 7,1 e 2,4 Hz, 1H); 3,22 (dd, *J* = 9,2 e 6,4 Hz, 1H); 3,37 (dd, *J* = 9,1 e 8,0 Hz, 1H);

3,74 (dd, *J* = 7,7 e 2,1 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,40 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,44 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 6,86-6,89 (m, 2H); 7,25-7,28 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,2; -3,7; 10,6; 18,2; 18,4; 26,1; 30,9; 36,9; 55,2; 70,0; 72,3; 73,0; 74,8; 87,3; 113,7; 129,2; 130,7; 159,0.

IV v_{max} (filme) 3311, 2957, 2932, 2885, 2858, 1614, 1587, 1515, 1463, 1362, 1302, 1250, 1173, 1110, 1087, 1040, 1006, 939, 873, 838, 775, 674, 636.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₂H₃₆O₃SiNa, calculado: 399,23314; encontrado: 399,23224.

(+)-(4*S*,5*R*,6*R*)-1-(3-(Benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6dimetilept-2-in-1-ona (2-*epi*-76)



A uma solução do alcino **2-epi-64** (1,54 g; 4,09 mmol) em THF (32 mL), a -78 °C, foi adicionado *n*-BuLi (1,6 M em hexano; 3,10 mL; 4,91 mmol; 1,2 equiv.) gota a gota. Após 5 min, a mistura foi levada a 0 °C e mantida sob agitação por 40 min. Após esse período, a mistura foi resfriada a -78 °C e uma solução da amida **65** (1,44 g; 5,32 mmol; 1,3 equiv.) em THF (12 mL) foi adicionada lentamente. Após 5 min, a solução foi levada a 0 °C e mantida sob agitação por 1 h. A reação foi finalizada com solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 10% de AcOEt em hexano, fornecendo **2-epi-76** (73%; 1,76 g; 3,00 mmol) como um óleo amarelo pálido.

*R*_{*f*} 0,62 (20% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ +2,2 (*c* 3,1; CHCl₃)

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ 0,07 (s, 3H); 0,10 (s, 3H); 0,91 (s, 9H); 0,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 2,25-2,33 (m, 1H); 2,93 (quint, *J* = 7,1 Hz, 1H); 3,25 (dd, *J* = 9,2 e 6,0

Hz, 1H); 3,38 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,92 (dd, *J* = 7,3 e 2,1 Hz, 1H); 4,39 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,44 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 5,10 (s, 2H); 6,84-6,87 (m, 2H); 7,19-7,21 (m, 1H); 7,22-7,25 (m, 2H); 7,31-7,34 (m, 2H); 7,37-7,40 (m, 2H); 7,42-7,44 (m, 2H); 7,70-7,71 (m, 1H); 7,78-7,79 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,3; -3,8; 10,8; 17,2; 18,3; 26,0; 32,0; 37,1; 55,2; 70,1; 72,4; 72,6; 74,1; 81,3; 98,7; 113,5; 113,7; 121,5; 123,2; 127,5; 128,1; 128,6; 129,2; 129,5; 130,5; 136,4; 138,3; 158,8; 159,0; 177,8.

IV ν_{max} (filme) 3067, 3035, 2956, 2932, 2884, 2857, 2211, 1645, 1582, 1514, 1441, 1383, 1270, 1251, 1209, 1173, 1117, 1084, 1039, 839, 776, 741, 698, 678.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₆H₄₆O₅SiNa, calculado: 609,30122; encontrado: 609,30117.

(−)-(4*S*,5*R*,6*R*)-1-(3-(Benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6dimetileptan-1-ona (2-*epi*-81)



Uma solução de **2-epi-76** (1,73 g; 2,95 mmol) em tolueno (25 mL), 2,6-lutidina (34 μ L; 0,295 mmol; 0,1 equiv.) e Pd/C (5% m/m) (1 mol%; 64 mg; 0,030 mmol) foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente e sob atmosfera de H₂ por 3 h. A mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 10% de AcOEt em hexano, fornecendo a cetona **2-epi-81** (96%; 1,67 g; 2,83 mmol) como um óleo incolor.

 R_f 0,63 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –5 (c 2,8; CHCl₃)

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ 0,02 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 1,49-1,56 (m, 1H); 1,64-1,70 (m, 1H); 1,87-1,94 (m, 1H); 1,97 (sextd, *J* = 6,7 e 3,3 Hz, 1H); 2,88 (ddd, *J* = 16,6, 9,6 e 5,8 Hz, 1H); 2,98 (ddd, *J* = 16,6, 9,9 e 5,3 Hz, 1H); 3,22 (dd, *J* = 8,9 e 6,5 Hz, 1H); 3,37 (dd, *J* = 8,9 e 7,0 Hz, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,78 (s, 3H);

4,38 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,42 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 5,10 (s, 2H); 6,85-6,87 (m, 2H); 7,16 (dd, *J* = 8,2 e 2,0 Hz, 1H); 7,23-7,25 (m, 2H); 7,32-7,41 (m, 4H); 7,43-7,45 (m, 2H); 7,53-7,54 (m, 1H); 7,57 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ -4,2; -3,7; 12,6; 15,6; 18,4; 26,1; 28,4; 36,7; 37,0; 37,4; 55,2; 70,1; 72,5; 73,4; 75,8; 113,4; 113,6; 120,0; 120,9; 127,5; 128,1; 128,6; 129,1; 129,6; 130,7; 136,5; 138,4; 158,9; 159,0; 200,2.

IV v_{max} (filme) 3067, 3035, 2957, 2931, 2885, 2857, 1683, 1613, 1584, 1514, 1463, 1440, 1384, 1250, 1174, 1094, 1038, 837, 774, 738, 697.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₆H₅₀O₅SiNa, calculado: 613,33252; encontrado: 613,33175.

(−)-(1*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-1-(3-(Benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetileptan-1-ol (2-*epi*-(7*S*)-78)



A uma solução da cetona **2-epi-81** (900 mg; 1,52 mmol) em *i*-PrOH (15 mL) foi adicionado o catalisador de Noyori (*S*,*S*)-**77** (15 mol%; 137 mg; 0,228 mmol) à temperatura ambiente. A mistura permaneceu sob agitação por 17 h. Após esse período, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool **2-epi-(7 S)-78** (95%; 860 mg; 1,45 mmol, *rd* = 93:07) como um óleo incolor.

R_f 0,46 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ -8,2 (c 3,8; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ -0,04 (s, 3H); -0,02; (s, 3H); 0,84-0,87 (m, 6H); 0,85 (s, 9H); 1,20-1,27 (m, 1H); 1,40-1,47 (m, 1H); 1,53-1,62 (m, 2H); 1,77-1,85 (m, 1H); 1,89-1,96 (m, 2H); 3,18 (dd, *J* = 8,8 e 6,7 Hz, 1H); 3,34 (dd, *J* = 8,9 e 6,8 Hz, 1H); 3,57 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 4,36 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,40 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H); 5,04 (s, 2H); 6,84-6,91 (m; 4H); 6,98 (m; 1H); 7,22-7,24 (m, 3H); 7,30-7,32 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,42-7,43 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,2; -3,8; 12,6; 15,6; 18,4; 26,1; 29,8; 36,8; 37,4; 37,7; 55,2; 69,9; 72,5; 73,6; 74,8; 75,8; 112,2; 113,7; 113,8; 118,4; 127,5; 127,9; 128,5; 129,1; 129,4; 130,8; 137,0; 146,7; 158,95; 159,01.

IV v_{max} (filme) 3436, 3034, 2956, 2930, 2857, 1612, 1586, 1514, 1455, 1383, 1250, 1173, 1155, 1099, 1039, 837, 774, 737, 698, 675.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₆H₅₂O₅SiNa, calculado: 615,34817; encontrado: 615,34757.

(-)-(S)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (1S,4S,5R,6R)-1-(3-(benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetileptila (107a)



A uma solução do álcool **2-epi-(7S)-78** (13 mg; 0,0219 mmol) em CH_2Cl_2 (1,1 mL) foram adicionados 1 cristal de DMAP, (*R*)-MTPA-Cl (6,2 µL; 0,0329 mmol; 1,5 equiv.) e Et₃N (21 µL; 0,154 mmol; 7 equiv.). Após 30 min sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **107a** (90%; 16 mg; 0,0198 mmol) como um óleo incolor.

R_f 0,68 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –42 (c 1,5; CHCl₃)

RMN ¹**H** (400 MHz, C_6D_6) δ -0,01 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 0,95 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 0,97 (s, 9H); 1,16 (m, 1H); 1,46 (m, 1H); 1,54 (m, 1H); 1,71 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 3,18 (dd, J = 8,9 e 5,7 Hz, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,36 (dd, J = 8,9 e 7,3 Hz, 1H); 3,38 (s, 3H); 3,68 (dd, J = 4,4 e 3,5 Hz; 1H); 4,32 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 4,35 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 4,70 (s, 2H); 6,08 (dd, J = 7,9 e 5,6 Hz, 1H); 6,79 (ddd, J = 8,2, 2,6 e 0,8 Hz, 1H); 6,81-6,85 (m, 2H); 6,95 (m; 1H); 7,00-7,04 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 7,07-7,10 (m, 2H); 7,11 (m, 1H); 7,12-7,16 (m, 3H); 7,23-7,27 (m, 4H); 7,63-7,65 (m, 2H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, C_6D_6) δ -4,0; -3,6; 12,8; 15,8; 18,6; 26,4; 29,8; 34,6; 37,0; 37,9; 54,8; 55,4; 70,0; 72,8; 73,4; 75,8; 79,0; 85,1 (q, J_{CF} = 27,5 Hz); 113,8; 114,1; 115,2; 119,7; 124,3 (q, J_{CF} = 288,3 Hz); 127,7; 127,9; 128,1; 128,5; 128,7; 129,4; 129,6; 130,0; 131,2; 133,2; 137,3; 141,5; 159,6; 159,7; 166,2.

IV ν_{max} (filme) 2956, 2930, 2856, 1748, 1613, 1587, 1514, 1454, 1384, 1250, 1171, 1106, 1038, 837, 773, 735, 718, 697.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₆H₅₉F₃O₇SiNa, calculado: 831,38799; encontrado: 831,38596.

(+)-(*R*)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (1*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-1-(3-(benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetileptila (107b)



A uma solução do álcool **2-epi-(7S)-78** (14 mg; 0,0238 mmol) em CH_2CI_2 (1,2 mL) foram adicionados 1 cristal de DMAP, (*S*)-MTPA-CI (6,7 µL; 0,0357 mmol; 1,5 equiv.) e Et₃N (23 µL; 0,166 mmol; 7 equiv.). Após 30 min sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **107b** (78%; 15 mg; 0,0185 mmol) como um óleo incolor.

*R*_{*f*} 0,68 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +3 (c 0,6; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, C_6D_6) δ 0,00 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,95-0,96 (m, 3H); 0,96 (s, 9H); 1,26 (m, 1H); 1,52 (m, 1H); 1,56 (m, 1H); 1,71 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 3,18 (dd, J = 9,0 e 5,8 Hz, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,35 (dd, J = 8,6 e 7,5 Hz, 1H); 3,47 (s, 3H); 3,72 (t, J = 3,8 Hz, 1H); 4,32 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 4,35 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 4,62 (d, J = 11,8 Hz, 1H); 4,66 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 5,96 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 6,78 (dd, J = 8,0 e 1,8 Hz, 1H); 6,81-6,84 (m, 2H); 6,83 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,02 (m, 1H); 7,01-7,17 (m, 6H); 7,23-7,26 (m, 4H); 7,59-7,61 (m, 2H).

RMN ¹³**C** (125 MHz, C_6D_6) δ -4,0; -3,7; 12,8; 15,8; 18,6; 26,3; 30,0; 35,0; 37,1; 38,1; 54,7; 55,6; 69,9; 72,8; 73,4; 75,8; 79,3; 85,2 (q, J_{CF} = 27,1 Hz); 113,1; 114,1; 115,1; 119,5; 124,3 (q, J_{CF} = 288,1 Hz); 127,7; 127,9; 128,1; 128,5; 128,6; 129,4; 129,6; 129,8; 131,2; 132,9; 137,4; 141,6; 159,5; 159,7; 165,8.

IV ν_{max} (filme) 2955, 2930, 2856, 1749, 1613, 1588, 1514, 1454, 1384, 1250, 1170, 1038, 837, 774, 697.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₆H₅₉F₃O₇SiNa, calculado: 831,38799; encontrado: 831,38803.

(−)-((2*R*,3*R*,4*S*,7*S*)-7-(3-(Benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3-iloxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (2-*epi*-(7*S*)-96)



A um balão reacional contendo o álcool **2-epi-(7S)-78** (792 mg; 1,34 mmol), sob ausência de luz, foram adicionados próton-esponja (1,44 g; 6,7 mmol; 5 equiv.) e Me₃OBF₄ (991 mg; 6,7 mmol; 5 equiv.). Em seguida, foi adicionado CH_2CI_2 (34 mL) na mistura reacional. O meio reacional permaneceu sob agitação por 3 h à temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionado CH_2CI_2 (10 mL) e solução de HCl 1% gelada (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2CI_2 (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo **2-epi-(7S)-96** (92%; 746 mg; 1,23 mmol) como um óleo amarelo pálido.

 R_f 0,68 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –18 (c 2,3; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ -0,04 (s, 3H); -0,02 (s, 3H); 0,84-0,85 (m, 3H); 0,85 (s, 9H); 0,87 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,19-1,29 (m, 1H); 1,37-1,44 (m, 1H); 1,48-1,55 (m, 2H); 1,80-1,88 (m, 1H); 1,89-1,96 (m, 1H); 3,17-3,20 (m, 1H); 3,20 (s, 3H); 3,36 (dd, *J* = 9,0 e 6,6 Hz, 1H); 3,55 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,01 (dd, *J* = 7,2 e 6,0 Hz, 1H); 4,38 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,42 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 5,06 (s, 2H); 6,86-6,93 (m, 5H); 7,23-7,27 (m, 3H); 7,31-7,34 (m, 1H); 7,37-7,40 (m, 2H); 7,44-7,45 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,2; -3,8; 12,7; 15,5; 18,4; 26,1; 29,9; 36,6; 36,8; 37,6; 55,2; 56,7; 69,9; 72,5; 73,7; 75,9; 84,3; 112,8; 113,7; 113,8; 119,4; 127,5; 127,9; 128,5; 129,1; 129,3; 130,8; 137,0; 144,3; 158,98; 159,02.

IV ν_{max} (filme) 3066, 3034, 2956, 2930, 2857, 1612, 1587, 1514, 1455, 1382, 1250, 1172, 1154, 1099, 1040, 837, 774, 736, 698, 674.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₇H₅₄O₅SiNa, calculado: 629,36382; encontrado: 629,36303.

(−)-(2*R*,3*R*,4*S*,7*S*)-7-(3-(Benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3ol (2-epi-(7*S*)-60)



A uma solução de **2-epi-(7S)-96** (400 mg; 0,659 mmol) em THF (13 mL), a 0 °C, foi adicionado complexo HF·piridina (65-70% HF) (118 gotas). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 45 h. MeOTMS (48 mL) foi adicionado lentamente a 0 °C. Após a adição o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 15 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 30% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool **2-epi-(7S)-60** (94%; 306 mg; 0,621 mmol) como óleo incolor.

*R*_{*f*} 0,25 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –24 (c 2,6; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCI₃) δ 0,93 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 1,18-1,27 (m, 1H); 1,32-1,39 (m, 1H); 1,51-1,60 (m, 2H); 1,76-1,84 (m, 1H); 1,88-1,95 (m, 1H); 2,40 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 3,18 (s, 3H); 3,43-3,48 (m, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,02 (dd, *J* = 8,1 e 5,0 Hz, 1H); 4,40 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,43 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 5,06 (s, 2H); 6,85-6,92 (m, 5H); 7,22-7,26 (m, 3H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,43-7,44 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ 10,7; 15,2; 29,0; 35,2; 35,3; 35,4; 55,2; 56,7; 69,9; 73,0; 74,9; 77,5; 83,9; 112,8; 113,76; 113,82; 119,3; 127,5; 127,9; 128,5; 129,1; 129,4; 130,2; 137,0; 144,3; 158,9; 159,2.

IV ν_{max} (filme) 3486, 3034, 2933, 2862, 1611, 1586, 1514, 1485, 1454, 1381, 1249, 1173, 1155, 1094, 1036, 976, 820, 783, 737, 698.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₁H₄₀O₅Na, calculado: 515,27734; encontrado: 515,27636.

(+)-(3*R*,4*R*)-3,4-bis(*terc*-Butildimetilsililoxi)pentanoato de (2*R*,3*R*,4*S*,7*S*)-7-(3-(benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3-ila (2-*epi*-94)



A uma solução do álcool **2-epi-(7S)-60** (120 mg; 0,244 mmol) e do ácido **31** (106 mg; 0,293 mmol; 1,2 equiv.) em benzeno (12 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados Et₃N (0,12 mL; 0,878 mmol; 3,6 equiv.), TCBC (0,13 mL; 0,830 mmol; 3,4 equiv.) e DMAP (226 mg; 1,85 mmol; 7,6 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 2 h 20 min. Após esse período, foram adicionados CH_2Cl_2 , solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) e H₂O (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **2-epi-94** (99%; 202 mg; 0,241 mmol) como um óleo incolor.

*R*_{*f*} 0,68 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +5 (c 1,6; CHCl₃)

RMN ¹**H** (**500 MHz, CDCI**₃) δ 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 6H); 0,09 (s, 3H); 0,84-0,86 (m, 3H); 0,858 (s, 9H); 0,863 (s, 9H); 0,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,06 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,23-1,38 (m, 2H); 1,53-1,62 (m, 1H); 1,65-1,73 (m, 1H); 1,75-1,83 (m, 1H); 2,02-2,10 (m, 1H); 2,29 (dd, *J* = 16,8 e 9,0 Hz, 1H); 2,70 (dd, *J* = 16,7 e 1,9 Hz, 1H); 3,17 (s, 3H); 3,18 (dd, *J* = 9,0 e 6,9 Hz, 1H); 3,30 (dd, *J* = 9,0 e 5,6 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,78-3,82 (m, 1H); 3,98 (dd, *J* = 8,4 e 4,7 Hz, 1H); 4,12 (ddd, *J* = 9,0, 4,4 e 2,0 Hz, 1H); 4,32 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 4,39 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 4,90

(t, *J* = 5,8 Hz, 1H); 5,06 (s, 2H); 6,83-6,92 (m, 5H); 7,21-7,26 (m, 3H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,43-7,45 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ -4,8; -4,69; -4,66; -4,5; 12,2; 14,9; 16,6; 17,9; 18,0; 25,77; 25,82; 29,5; 34,3; 35,2; 35,4; 35,8; 55,2; 56,7; 69,8; 69,9; 71,6; 72,8; 73,0; 77,5; 83,9; 112,7; 113,7; 113,9; 119,3; 127,6; 127,9; 128,5; 129,2; 129,4; 130,6; 137,0; 144,4; 159,0; 159,1; 172,4.

IV v_{max} (filme) 2955, 2930, 2891, 2857, 1734, 1612, 1587, 1514, 1463, 1382, 1281, 1251, 1180, 1153, 1102, 1038, 964, 837, 810, 777, 736, 698, 669.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₈H₇₆O₈Si₂Na, calculado: 859,49764; encontrado: 859,49676.

(+)-Ácido (2S,3R,4S,7S)-7-(3-(benziloxi)fenil)-3-((3R,4R)-3,4-bis(*terc*-

butildimetilsililoxi)pentanoiloxi)-7-metoxi-2,4-dimetileptanóico (2-epi-95)



A uma solução do éster **2-epi-94** (182 mg; 0,217 mmol) em CH₂Cl₂ (2,1 mL), a 0 °C, foram adicionados tampão fosfato pH 7 (6 gotas) e DDQ (98 mg; 0,434 mmol; 2 equiv.). Após 1½ h sob agitação a 0 °C, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool correspondente. A uma solução do álcool em MeCN (1 mL) e H₂O (1 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados BAIB (280 mg; 0,868 mmol; 4 equiv.) e TEMPO (24 mg; 0,152 mmol; 0,7 equiv.). A mistura permaneceu sob agitação por 17 h. Após esse período foi adicionado AcOEt e H₂O à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com AcOEt (4×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 20% de AcOEt em hexano \rightarrow 30% de AcOEt em hexano, fornecendo o ácido **2-epi-95** (79% para 2 etapas; 125 mg; 0,171 mmol) como um óleo amarelo pálido muito viscoso.

R_f 0,21 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +3 (c 0,4; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 6H); 0,08 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 1,05 (d, J = 6,3 Hz, 3H); 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 1,32-1,37 (m, 2H); 1,59-1,70 (m, 2H); 1,75-1,83 (m, 1H); 2,30 (dd, J = 16,8 e 9,2 Hz, 1H); 2,70 (dd, J = 16,8 e 1,5 Hz, 1H); 2,75 (quint, J = 7,2 Hz, 1H); 3,17 (s, 3H); 3,80 (qd, J = 6,1 e 4,8 Hz, 1H); 4,00 (dd, J = 8,4 e 4,5 Hz, 1H); 4,09-4,13 (m, 1H); 5,06 (s, 2H); 5,16 (dd, J = 7,5 e 4,4 Hz, 1H); 6,84-6,89 (m, 2H); 6,91 (m, 1H); 7,22-7,26 (m, 1H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,43-7,45 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ -4,8; -4,73; -4,69; -4,5; 13,0; 14,1; 16,5; 17,9; 18,0; 25,7; 25,8; 29,8; 35,1; 35,3; 35,8; 41,6; 56,7; 69,8; 69,9; 71,5; 75,9; 83,8; 112,7; 113,9; 119,3; 127,6; 127,9; 128,5; 129,4; 137,0; 144,2; 159,0; 172,3; 178,7.

IV ν_{max} (filme) 3436, 2955, 2930, 2887, 2858, 1743, 1713, 1600, 1463, 1383, 1281, 1258, 1175, 1153, 1104, 1006, 964, 940, 880, 837, 810, 777, 735, 698, 669.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₀H₆₆O₈Si₂Na, calculado: 753,41939; encontrado: 753,41820.

(+)-Ácido (2S,3R,4S,7S)-3-((3R,4R)-3,4-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)pentanoiloxi)-7-(3hidroxifenil)-7-metoxi-2,4-dimetileptanóico (2-*epi*-120)



A uma solução do ácido **2-epi-95** (111 mg; 0,152 mmol) em MeOH (4 mL), à temperatura ambiente, foi adicionado Rh/Al₂O₃ (5% m/m) (7 mol%; 21 mg; 0,0102 mmol). A mistura foi agitada sob atmosfera de H₂ por 1½ h. A mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 20% de AcOEt em hexano \rightarrow AcOEt, fornecendo o ácido **2-epi-120** (63%; 61 mg; 0,0953 mmol) como um óleo incolor muito viscoso.

R_f 0,07 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +9 (c 0,9; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ -0,08 (s, 3H); 0,00 (s, 3H); 0,02 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,73 (s, 9H); 0,84 (s, 9H); 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 1,02 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,14 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,34-1,42 (m, 1H); 1,60-1,87 (m, 4H); 2,34 (dd, *J* = 16,7 e 9,8 Hz, 1H); 2,68 (dd, *J* = 16,6 e 1,5 Hz, 1H); 2,83 (quint, *J* = 6,7 Hz, 1H); 3,25 (s, 3H); 3,76 (qd, *J* = 6,1 e 4,7 Hz, 1H); 4,04 (dd, *J* = 8,8 e 2,4 Hz, 1H); 4,12 (ddd, *J* = 9,6, 4,3 e 1,6 Hz, 1H); 5,35 (dd, *J* = 7,0 e 5,5 Hz, 1H); 6,66-6,68 (m, 1H); 6,74-6,80 (m, 2H); 7,14-7,17 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ -5,0; -4,9; -4,7; -4,6; 11,0; 15,1; 16,3; 17,81; 17,85; 25,6; 25,8; 29,5; 33,6; 33,8; 35,5; 40,5; 56,3; 69,6; 71,5; 76,2; 85,2; 111,7; 115,5; 118,8; 129,5; 143,0; 157,3; 173,8; 177,2.

IV ν_{max} (filme) 3417, 2955, 2930, 2888, 2858, 1743, 1714, 1603, 1462, 1383, 1281, 1258, 1178, 1103, 1006, 964, 940, 880, 837, 810, 777, 739, 702, 669.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₃H₆₀O₈Si₂Na, calculado: 663,37244; encontrado: 663,37153.

(-)-Ácido (2S,3R,4S,7S)-3-((3R,4R)-3,4-diidroxipentanoiloxi)-7-(3-hidroxifenil)-7-metoxi 2,4-dimetileptanóico (2-epi-12)



A uma solução do ácido **2-epi-120** (51 mg; 0,0796 mmol) em THF (8 mL), a 0 °C, foi adicionado complexo HF·piridina (65-70% HF) (32 gotas). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 39 h. MeOTMS (13 mL) foi adicionado lentamente a 0 °C. Após a adição o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 15 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de MeOH em CHCl₃, fornecendo **2-epi-12** (98%; 32 mg; 0,0776 mmol) como um óleo incolor muito viscoso.

*R*_{*f*} 0,35 (20% de MeOH em CHCl₃)

[α]_D²⁰ -12 (*c* 0,23; MeOH)

RMN ¹**H** (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 0,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,98 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H); 0,98 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,19 (m, 2H); 1,51 (m, 1H); 1,61 (m, 2H); 2,22 (dd, *J* = 14,9 e 9,4 Hz, 1H); 2,44 (dd, *J* = 14,9 e 3,5 Hz, 1H); 2,54 (quint, *J* = 7,4 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,51 (qd, *J* = 6,1 e 4,5 Hz, 1H); 3,72 (dt, *J* = 9,6 e 3,7 Hz, 1H); 3,94 (dd, *J* = 7,7 e 5,2 Hz, 1H); 5,00 (dd, *J* = 8,3 e 3,8 Hz, 1H); 6,63 (m, 1H); 6,64 (m, 2H); 7,11 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, DMSO-***d***6)** δ 13,6; 14,1; 18,1; 29,4; 34,4; 34,9; 37,4; 41,9; 56,0; 68,5; 71,1; 75,6; 82,8; 113,0; 114,3; 117,1; 129,2; 143,9; 157,4; 171,5; 175,6.

IV v_{max} (filme) 3435, 2981, 2939, 1713, 1634, 1459, 1383, 1277, 1174, 1063, 964, 755, 703.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₁H₃₂O₈Na, calculado: 435,19949; encontrado: 435,19866.

(+)-Benzoato de (S)-3-oxopentan-2-ila ((S)-109)



A uma mistura do (S)-lactato **108** (2,00 g; 19,2 mmol) e NH(Me)(OMe).HCl (4,68 g; 48,0 mmol; 2,5 equiv.) em THF (57 mL), a -20 °C, foi adicionado *i*-PrMgCl (2 M em THF; 48 mL; 96,0 mmol; 5 equiv.), lentamente, *via* syringe pump por 30 min. A mistura reacional foi agitada por 30 min a -20 °C e 30 min a 0 °C. Após esse período, solução aquosa saturada de NH₄Cl (170 mL) foi adicionada lentamente a 0 °C. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (4 × 50 mL) e CH₂Cl₂ (4 × 50 mL). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo a amida correspondente. A uma solução da amida em THF (77 mL) foi adicionado EtMgBr (3 M em Et₂O; 20,5 mL; 61,4 mmol; 3,2 equiv.) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. Após esse período, solução aquosa saturada de NH₄Cl (102 mL) foi adicionada lentamente a 0 °C. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com 1 h à temperatura ambiente. Após esse período, solução aquosa saturada de NH₄Cl (102 mL) foi adicionada lentamente a 0 °C. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (1 × 30 mL) e CH₂Cl₂ (2 × 30 mL). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄,

filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida até cerca de 60 mL. A essa solução foi adicionado anidrido benzóico (6,52 g; 28,8 mmol; 1,5 equiv.), DMAP (235 mg; 1,92 mmol; 0,1 equiv.) e DIPEA (6,4 mL; 36,5 mmol; 1,9 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 15 h à temperatura ambiente. Após esse período, o excesso de anidrido benzóico foi removido pela adição de etilenodiamina (1,4 mL; 21,1 mmol; 1,1 equiv.). Na sequência, H_2O (100 mL) foi adicionado. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et_2O (4×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 10% de AcOEt em hexano \rightarrow 20% de AcOEt em hexano, fornecendo a etilcetona (*S*)-**109** (50% para 3 etapas; 1,99 g; 9,65 mmol) como um óleo amarelo pálido.

 $R_f 0,52$ (20% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ +26,8 (*c* 5,0; CHCl₃) [lit.⁵⁵ [α]_D²² +25,1 (*c* 4,6; CHCl₃)]

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 2,52 (dq, J = 18,3 e 7,2 Hz, 1H); 2,64 (dq, J = 18,3 e 7,3 Hz, 1H); 5,34 (q, J = 7,0 Hz, 1H); 7,44-7,47 (m, 2H); 7,56-7,60 (m, 1H); 8,08 (dd, J = 8,3 e 1,3 Hz, 2H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 7,2; 16,5; 31,4; 75,1; 128,4; 129,5; 129,8; 133,3; 165,9; 208,5.
IV v_{max} (filme) 3065, 2984, 2941, 2916, 2882, 1723, 1715, 1603, 1585, 1493, 1453, 1411, 1380, 1361, 1335, 1316, 1300, 1269, 1178, 1110, 1097, 1072, 1027, 1002, 974, 898, 855, 801, 713, 688.

(+)-Benzoato de (2*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-5-hidroxi-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetil-3-oxoeptan-2ila (111)



A uma solução de *c*-Hex₂BCI (1,9 mL; 8,7 mmol; 1,5 equiv.) em Et₂O (21 mL), a -78 °C, foi adicionado Me₂NEt (1,15 mL; 10,5 mmol; 1,8 equiv.), gota a gota, seguido por uma solução da etilcetona (*S*)-**109** (1,20 g; 5,82 mmol) em Et₂O (23 mL), gota a gota. A mistura branca resultante foi levada lentamente a 0 °C e agitada por 2 h nesta temperatura. A mistura foi

novamente levada a -78 °C e uma solução do aldeído (*S*)-**67** (1,82 g; 8,73 mmol; 1,5 equiv.) em Et₂O (10 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura resultante foi agitada por 1 h a -78 °C e 18 h a -20 °C. Após esse período, a mistura foi levada a 0 °C e agitada por 30 min. Na sequência MeOH (17 mL), tampão fosfato pH 7 (17 mL) e H₂O₂ (30%, 17 mL) foram adicionados. O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. O material volátil foi removido sob pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (4×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, com solução aquosa saturada de NaCl, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 5% de Et₂O em CH₂Cl₂, fornecendo o aduto de aldol **111** (67%; 1,62 g; 3,91 mmol; *rd* > 95:05) como um sólido branco.

 $R_f 0,57 (5\% \text{ de Et}_2 \text{O em CH}_2 \text{Cl}_2)$

[α]_D²⁰ +13 (*c* 0,71; CHCl₃) [lit.⁵⁷ [α]_D²⁰ +11,3 (*c* 0,7; CHCl₃)]

Ponto de fusão: 78-81 °C [lit.⁵⁷ 74-76 °C]

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,12 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,54 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,83-1,90 (m, 1H); 2,83 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H); 3,00 (dq, *J* = 9,2 e 7,1 Hz, 1H); 3,48 (dd, *J* = 9,0 e 5,3 Hz, 1H); 3,52 (dd, *J* = 9,2 e 4,3 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,05 (dt, J = 9,2 e 2,6 Hz, 1H); 4,38 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,42 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 5,42 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H); 6,84-6,87 (m, 2H); 7,20-7,21 (m, 2H); 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,55-7,58 (m, 1H); 8,08 (dd, *J* = 8,4 e 1,4 Hz, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ 9,5; 13,8; 15,5; 34,4; 45,7; 55,2; 73,0; 74,6; 75,12; 75,14; 113,8; 128,4; 129,2; 129,6; 129,8; 130,0; 133,2; 159,2; 165,9; 211,1.

IV v_{max} (filme) 3501, 3064, 2970, 2937, 2880, 2861, 1716, 1613, 1586, 1514, 1454, 1381, 1361, 1268, 1250, 1176, 1116, 1072, 1034, 1006, 821, 714.

(−)-Benzoato de (2*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6dimetil-3-oxoeptan-2-ila (112)



A uma solução do aduto de aldol **111** (1,58 g; 3,81 mmol) em CH₂Cl₂ (38 mL), a –78 °C, foram adicionados 2,6-lutidina (0,90 mL; 7,62 mmol; 2 equiv.) e TBSOTf (1,30 mL; 5,72 mmol; 1,5 equiv.). O meio reacional foi mantido sob agitação por 1½ h a –78 °C e levada a 0 °C durante 40 min. A mistura reacional foi vertida em um funil de separação contendo solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (4×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de CH₂Cl₂ \rightarrow 5% de Et₂O em CH₂Cl₂, fornecendo **112** (89%; 1,79 g; 3,38 mmol) como um óleo incolor.

R_f 0,73 (5% de Et₂O em CH₂Cl₂)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ -5 (c 0,76; CHCl₃) [lit.⁵⁷ $[\alpha]_{D}^{20}$ -6,5 (c 0,77; CHCl₃)]

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ -0,09 (s, 3H); 0,01 (s, 3H); 0,82 (s, 9H); 0,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,50 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,92 (sextd, *J* = 7,0 e 1,2 Hz, 1H); 3,10 (dq, J = 8,4 e 7,1 Hz, 1H); 3,24 (dd, *J* = 8,8 e 6,7 Hz, 1H); 3,38 (dd, *J* = 8,8 e 7,4 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,20 (dd, *J* = 8,5 e 1,4 Hz, 1H); 4,35 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 4,43 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 5,46 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H); 6,84-6,87 (m, 2H); 7,23-7,24 (m, 2H); 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,56-7,59 (m, 1H); 8,06-8,07 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -5,0; -3,6; 10,5; 14,0; 15,6; 18,5; 26,2; 36,1; 46,9; 55,3; 72,5; 72,7; 72,9; 75,0; 113,7; 128,4; 129,2; 129,7; 129,8; 130,6; 133,2; 159,1; 165,6; 209,0.

IV v_{max} (filme) 3066, 3035, 2957, 2931, 2885, 2857, 1723, 1613, 1586, 1514, 1453, 1383, 1361, 1302, 1265, 1250, 1175, 1115, 1098, 1039, 1005, 833, 777, 712.

(+)-*terc*-Butil((2S,3S,4S)-6,6-dibromo-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilex-5-en-3iloxi)dimetilsilano (3-epi-75)



A uma solução de **112** (1,77 g; 3,35 mmol) em THF (18 mL), a −78 °C, foi adicionado LiBH₄ (2 M em THF; 28 mL; 56 mmol; 17 equiv.) gota a gota. A solução foi levada à temperatura ambiente lentamente e agitada por 18 h. Após esse período, a mistura reacional foi levada a 0

°C e H₂O (21 mL) e solução saturada de sal de Rochelle (21 mL) foram adicionados lentamente. A mistura foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi particionada com CH₂Cl₂ e solução aquosa saturada de NH₄Cl. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3×) e Et_2O (4×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida fornecendo os dióis correspondentes. Os dióis foram diluídos em MeOH (24 mL) e H₂O (9 mL). Na seguência NalO₄ (4,30 g; 20,1 mmol; 6 equiv.) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 25 min. À mistura resultante leite foi adicionado H₂O (40 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 30% de hexano em $CH_2CI_2 \rightarrow 20\%$ de hexano em CH_2CI_2 , fornecendo o aldeído correspondente. A uma solução de PPh₃ (3,52 g; 13,4 mmol; 4 equiv.) em CH₂Cl₂ (17 mL), a 0 °C, foi adicionado CBr₄ (2,22 g; 6,70 mmol; 2 equiv.) em porções durante 7 min. Após 10 min, 2,6-lutidina (2,0 mL: 16.8 mmol: 5 equiv.) foi adicionada à mistura resultante vermelha escura permanecendo sob agitação por 10 min. Uma solução do aldeído em CH₂Cl₂ (9 mL) foi adicionada à mistura resultante marrom escuro, permanecendo sob agitação por 15 min. Após esse período, foi adicionado solução aguosa saturada de NH₄CI (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 30% de hexano em CH₂Cl₂, fornecendo a dibromoolefina **3-epi-75** (91% para 3 etapas; 1,64 g; 3,06 mmol) como um óleo incolor.

*R*_{*f*} 0,77 (20% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ +2 (*c* 0,28; CHCl₃) [lit.^{26d} [α]_D²⁰ +3,7 (*c* 0,27; CHCl₃)]

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCI₃) δ 0,03 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,90 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 0,98 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 1,85-1,92 (m, 1H); 2,57-2,64 (m, 1H); 3,18 (dd, J = 8,8 e 7,0 Hz, 1H); 3,38 (dd, J = 9,0 e 6,1 Hz, 1H); 3,67 (t, J = 4,1 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,38 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 4,42 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 6,37 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 6,86-6,88 (m, 2H); 7,24-7,25 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ −4,0; −3,9; 12,6; 17,2; 18,3; 26,0; 38,4; 42,5; 55,3; 72,3; 72,6; 75,7; 87,9; 113,8; 129,3; 130,6; 141,6; 159,1.

IV ν_{max} (filme) 2957, 2930, 2884, 2857, 1614, 1587, 1514, 1463, 1362, 1302, 1249, 1172, 1094, 1038, 1006, 838, 774, 675.

(+)-*terc*-Butil((2S,3S,4S)-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilex-5-in-3-iloxi)dimetilsilano (3*epi-*64)



A uma solução da dibromoolefina **3-***epi***-75** (1,62 g; 3,02 mmol) em THF (15 mL), a –78 °C, foi adicionado *n*-BuLi (1,6 M em hexano; 4,7 mL; 7,55 mmol; 2,5 equiv.). A solução permaneceu sob agitação nesta temperatura por 20 min. Após esse período, solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL) foi adicionada. A mistura foi diluída com Et₂O (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (4×). A fase orgânica foi reunida, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O alcino **3-***epi***-64** (quant; 1,14 g; 3,02 mmol) foi obtido como um óleo amarelo pálido.

R_f 0,49 (5% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +5 (c 0,22; CHCl₃) [lit.^{26d} $[\alpha]_{D}^{20}$ +2,2 (c 0,23; CHCl₃)]

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCI₃) δ 0,04 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 2,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 2,10 (sextd, *J* = 6,8 e 3,2 Hz, 1H); 2,59-2,64 (m, 1H); 3,28 (dd, *J* = 9,2 e 6,6 Hz, 1H); 3,43 (dd, *J* = 9,2 e 6,8 Hz, 1H); 3,76 (dd, *J* = 5,1 e 3,4 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,40 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H); 4,42 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H); 6,86-6,88 (m, 2H); 7,24-7,26 (m, 2H).

RMN ¹³**C (150 MHz, CDCI₃)** δ -4,2; -3,9; 12,1; 17,4; 18,4; 26,1; 31,7; 36,9; 55,3; 70,0; 72,4; 73,2; 74,5; 87,4; 113,7; 129,2; 130,8; 159,1.

IV v_{max} (filme) 3311, 2956, 2930, 2885, 2857, 1614, 1587, 1514, 1463, 1383, 1362, 1302, 1249, 1173, 1085, 1057, 1007, 939, 865, 836, 775, 673, 636, 579.

(−)-(4S,5S,6S)-1-(3-(Benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6dimetilept-2-in-1-ona (3-epi-76)



A uma solução do alcino **3**-*epi*-**64** (1,14 g; 3,02 mmol) em THF (24 mL), a -78 °C, foi adicionado *n*-BuLi (1,6 M em hexano; 2,3 mL; 3,6 mmol; 1,2 equiv.) gota a gota. Após 5 min, a mistura foi levada a 0 °C e mantida sob agitação por 40 min. Após esse período, a mistura foi resfriada a -78 °C e uma solução da amida **65** (1,06 g; 3,90 mmol; 1,3 equiv.) em THF (10 mL) foi adicionada lentamente. Após 5 min, a solução foi levada a 0 °C e mantida sob agitação por 1 h. A reação foi finalizada com solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 10% de AcOEt em hexano, fornecendo **3-***epi***-76** (35%; 616 mg; 1,05 mmol (62% baseado na recuperação do alcino **3-***epi***-64**)) como um óleo amarelo.

R_f 0,53 (15% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20} - 9 (c 2, 1; CHCl_3)$

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCI₃) δ 0,06 (s, 3H); 0,10 (s, 3H); 0,90 (s, 9H); 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 2,11 (sextd, *J* = 6,7 e 3,9 Hz, 1H); 2,92 (qd, *J* = 7,2 e 4,3 Hz, 1H); 3,32 (dd, *J* = 9,1 e 6,3 Hz, 1H); 3,46 (dd, *J* = 9,2 e 6,6 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,85 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H); 4,38 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H); 4,40 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H); 5,10 (s, 2H); 6,81-6,83 (m, 2H); 7,19-7,21 (m, 3H); 7,31-7,35 (m, 2H); 7,37-7,39 (m, 2H); 7,42-7,44 (m, 2H); 7,71 (dd, *J* = 2,4 e 1,5 Hz, 1H); 7,80 (dt, *J* = 7,5 e 1,2 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (150 MHz, CDCI₃)** δ -4,1; -4,0; 12,7; 17,5; 18,4; 26,0; 32,2; 38,2; 55,2; 70,2; 72,5; 72,6; 74,9; 81,4; 98,8; 113,7; 121,4; 123,4; 127,5; 128,1; 128,6; 129,2; 129,5; 130,6; 136,5; 138,4; 158,9; 159,1; 177,8.

IV ν_{max} (filme) 3067, 3034, 2955, 2930, 2884, 2856, 2212, 1645, 1582, 1514, 1440, 1384, 1269, 1251, 1208, 1173, 1082, 1038, 837, 775, 741, 697, 678.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₆H₄₆O₅SiNa, calculado: 609,30122; encontrado: 609,30095.

(−)-(4S,5S,6S)-1-(3-(Benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6dimetileptan-1-ona (3-*epi*-81)



Uma solução de **3-***epi*-**76** (592 mg; 1,01 mmol) em tolueno (9 mL), 2,6-lutidina (12 μ L; 0,101 mmol; 0,1 equiv.) e Pd/C (5% m/m) (1 mol%; 22 mg; 0,010 mmol) foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente e sob atmosfera de H₂ por 3 h. A mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 10% de AcOEt em hexano, fornecendo a cetona **3-***epi*-**81** (90%; 534 mg; 0,904 mmol) como um óleo incolor.

 $R_f 0,58 (15\% \text{ de AcOEt em hexano})$

 $[\alpha]_{D}^{20} - 1$ (c 1,8; CHCl₃)

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCl₃) δ 0,00 (s, 3H); 0,02 (s, 3H); 0,87 (s, 9H); 0,87-0,88 (m, 3H); 0,94 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,46-1,52 (m, 1H); 1,64-1,70 (m, 1H); 1,86-1,92 (m, 1H); 1,98 (sextd, *J* = 7,0 e 2,0 Hz, 1H); 2,90 (ddd, *J* = 16,6, 9,6 e 6,0 Hz, 1H); 2,97 (ddd, *J* = 16,6, 9,8 e 5,5 Hz, 1H); 3,22 (dd, *J* = 8,8 e 6,2 Hz, 1H); 3,34 (dd, *J* = 8,8 e 7,5 Hz, 1H); 3,70 (dd, *J* = 5,3 e 2,6 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 4,38 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H); 4,41 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H); 5,10 (s, 2H); 6,82-6,84 (m, 2H); 7,15 (ddd, *J* = 8,2, 2,6 e 0,8 Hz, 1H); 7,22-7,24 (m, 2H); 7,31-7,35 (m, 2H); 7,37-7,40 (m, 2H); 7,43-7,44 (m, 2H); 7,50 (dt, *J* = 7,5 e 1,1 Hz, 1H); 7,56 (dd, *J* = 2,4 e 1,5 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (150 MHz, CDCI₃)** δ -4,3; -3,9; 12,1; 16,1; 18,4; 26,1; 27,7; 35,8; 36,9; 38,1; 55,2; 70,2; 72,5; 73,8; 75,3; 113,5; 113,7; 120,0; 120,9; 127,5; 128,1; 128,6; 129,1; 129,6; 130,8; 136,6; 138,5; 159,0; 159,1; 200,3.

IV ν_{max} (filme) 3067, 3034, 2956, 2929, 2884, 2855, 1684, 1613, 1583, 1514, 1463, 1439, 1384, 1249, 1173, 1085, 1037, 836, 773, 739, 697.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₆H₅₀O₅SiNa, calculado: 613,33252; encontrado: 613,33202.

(−)-(1S,4S,5S,6S)-1-(3-(Benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetileptan-1-ol (3-*epi*-(7S)-78)



A uma solução da cetona **3-epi-81** (320 mg; 0,542 mmol) em *i*-PrOH (5,4 mL) foi adicionado o catalisador de Noyori (*S*,*S*)-**77** (15 mol%; 49 mg; 0,0813 mmol) à temperatura ambiente. A mistura permaneceu sob agitação por 17 h. Após esse período, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool **3-epi-(7S)-78** (94%; 301 mg; 0,508 mmol, *rd* = 92:08) como um óleo incolor.

*R*_{*f*} 0,50 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –5 (c 2,4; CHCl₃)

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCl₃) δ -0,02 (s, 3H); -0,01; (s, 3H); 0,84 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 0,85 (s, 9H); 0,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,13-1,20 (m, 1H); 1,42-1,48 (m, 1H); 1,54-1,61 (m, 1H); 1,62-1,67 (m, 1H); 1,80-1,87 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 1,92 (sextd, *J* = 6,8 e 2,3 Hz, 1H); 3,18 (dd, *J* = 8,9 e 6,3 Hz, 1H); 3,30 (dd, *J* = 8,8 e 7,5 Hz, 1H); 3,62 (dd, *J* = 5,5 e 2,4 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,36 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H); 4,40 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H); 4,58 (dd, *J* = 7,4 e 5,7 Hz, 1H); 5,05 (s, 2H); 6,84-6,91 (m; 4H); 6,99 (m; 1H); 7,22-7,24 (m, 3H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,42-7,43 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,2; -3,8; 11,9; 16,1; 18,3; 26,0; 29,0; 35,6; 37,1; 38,2; 55,2; 69,9; 72,5; 73,9; 74,6; 75,4; 112,2; 113,66; 113,70; 118,5; 127,5; 127,9; 128,5; 129,2; 129,4; 130,7; 137,0; 146,6; 158,9; 159,0.

IV v_{max} (filme) 3436, 3066, 3034, 2956, 2930, 2883, 2856, 1612, 1586, 1514, 1486, 1455, 1382, 1250, 1172, 1155, 1097, 1039, 836, 774, 737, 697, 674.

177

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₆H₅₂O₅SiNa, calculado: 615,34817; encontrado: 615,34765.

(−)-(S)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (1S,4S,5S,6S)-1-(3-(benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetileptila (113a)



A uma solução do álcool **3-***epi-(7S)***-78** (14 mg; 0,0236 mmol) em CH_2Cl_2 (1,2 mL) foram adicionados 1 cristal de DMAP, (*R*)-MTPA-CI (6,6 µL; 0,0354 mmol; 1,5 equiv.) e Et₃N (23 µL; 0,165 mmol; 7 equiv.). Após 30 min sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **113a** (99%; 19 mg; 0,0235 mmol) como um óleo incolor.

R_f 0,63 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –33 (c 2,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (400 MHz, C_6D_6) δ 0,05 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,98 (s, 9H); 1,10 (m, 1H); 1,46 (m, 1H); 1,56 (m, 1H); 1,74 (m, 1H); 1,94 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 3,16 (dd, *J* = 8,9 e 5,6 Hz, 1H); 3,33 (m, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,38 (s, 3H); 3,78 (dd, *J* = 5,4 e 2,2 Hz; 1H); 4,32 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,36 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,69 (s, 2H); 6,08 (dd, *J* = 8,2 e 5,6 Hz, 1H); 6,79 (m, 1H); 6,82-6,85 (m, 2H); 6,94 (m; 1H); 7,00-7,04 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 7,06-7,10 (m, 2H); 7,11 (m, 1H); 7,12-7,16 (m, 3H); 7,23-7,27 (m, 4H); 7,64-7,66 (m, 2H).

RMN ¹³**C (100 MHz, C₆D₆)** δ -4,1; -3,8; 12,1; 16,0; 18,6; 26,3; 29,4; 34,6; 35,8; 38,9; 54,8; 55,4; 70,0; 72,8; 73,7; 75,1; 79,0; 85,1 (q, J_{CF} = 27,5 Hz); 113,9; 114,1; 115,2; 119,8; 124,4 (q, J_{CF} = 288,7 Hz); 127,7; 127,9; 128,1; 128,6; 128,7; 129,4; 129,6; 130,0; 131,2; 133,2; 137,3; 141,5; 159,5; 159,8; 166,2.

IV v_{max} (filme) 3066, 3034, 2955, 2930, 2890, 2856, 1748, 1613, 1587, 1514, 1489, 1454, 1383, 1361, 1250, 1171, 1107, 1082, 1038, 837, 774, 734, 718, 697.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₆H₅₉F₃O₇SiNa, calculado: 831,38799; encontrado: 831,38749.

(+)-(*R*)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (1*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-1-(3-(benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetileptila (113b)



A uma solução do álcool **3-***epi-(7S)-78* (14 mg; 0,0236 mmol) em CH_2CI_2 (1,2 mL) foram adicionados 1 cristal de DMAP, (*S*)-MTPA-CI (6,6 µL; 0,0354 mmol; 1,5 equiv.) e Et_3N (23 µL; 0,165 mmol; 7 equiv.). Após 30 min sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **113b** (94%; 18 mg; 0,0222 mmol) como um óleo incolor.

R_f 0,58 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +3 (c 1,8; CHCl₃)

RMN ¹**H** (400 MHz, C_6D_6) δ 0,04 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 0,98 (s, 9H); 1,22 (m, 1H); 1,53 (m, 1H); 1,60 (m, 1H); 1,74 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 3,15 (dd, J = 8,8 e 5,7 Hz, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,49 (s, 3H); 3,78 (dd, J = 5,2 e 2,2 Hz, 1H); 4,32 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 4,35 (d, J = 11,7 Hz, 1H); 4,60 (d, J = 11,7 Hz, 1H); 4,64 (d, J = 11,7 Hz, 1H); 5,98 (dd, J = 7,8 e 5,9 Hz, 1H); 6,78 (dd, J = 8,1 e 2,3 Hz, 1H); 6,81-6,84 (m, 2H); 6,82 (m, 1H); 6,93 (m, 1H); 7,01 (m, 1H); 7,00-7,18 (m, 6H); 7,23-7,26 (m, 4H); 7,59-7,61 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, C₆D₆)** δ -4,1; -3,8; 12,2; 16,1; 18,6; 26,3; 29,4; 34,8; 36,0; 38,7; 54,7; 55,7; 69,8; 72,8; 73,6; 75,2; 79,2; 85,2 (q, J_{CF} = 27,2 Hz); 113,1; 114,1; 115,1; 119,5; 124,3 (q, J_{CF} = 287,9 Hz); 127,7; 127,9; 128,1; 128,5; 128,6; 129,4; 129,6; 129,8; 131,1; 132,9; 137,4; 141,5; 159,4; 159,7; 165,8.

IV v_{max} (filme) 3066, 3034, 2956, 2930, 2856, 1748, 1613, 1587, 1514, 1489, 1454, 1383, 1361, 1251, 1171, 1107, 1082, 1038, 837, 773, 735, 719, 697.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₆H₅₉F₃O₇SiNa, calculado: 831,38799; encontrado: 831,38730.

(−)-((2S,3S,4S,7S)-7-(3-(Benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3-iloxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (3-*epi*-(7S)-96)



A um balão reacional contendo o álcool **3**-*epi*-(**7S**)-**78** (240 mg; 0,405 mmol), sob ausência de luz, foram adicionados próton-esponja (434 mg; 2,02 mmol; 5 equiv.) e Me₃OBF₄ (300 mg; 2,02 mmol; 5 equiv.). Em seguida, foi adicionado CH_2Cl_2 (10 mL) na mistura reacional. O meio reacional permaneceu sob agitação por 3 h à temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionado CH_2Cl_2 (10 mL) e solução de HCl 1% gelada (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo **3**-*epi*-(**7S**)-**96** (86%; 211 mg; 0,348 mmol) como um óleo incolor.

Rf 0,66 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20} - 17 (c 1,4; CHCl_3)$

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCI₃) δ -0,024 (s, 3H); -0,019 (s, 3H); 0,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,85 (s, 9H); 0,85-0,86 (m, 3H); 1,13-1,19 (m, 1H); 1,39-1,45 (m, 1H); 1,51-1,57 (m, 2H); 1,82-1,88 (m, 1H); 1,92 (sextd, *J* = 6,8 e 2,2 Hz, 1H); 3,16 (dd, *J* = 8,9 e 6,7 Hz, 1H); 3,18 (s, 3H); 3,30 (dd, *J* = 8,8 e 7,3 Hz, 1H); 3,58 (dd, *J* = 5,7 e 2,2 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,00 (dd, *J* = 7,5 e 5,6 Hz, 1H); 4,36 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H); 4,40 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H); 5,05 (s, 2H); 6,85-6,89 (m, 4H); 6,92-6,93 (m, 1H); 7,21-7,25 (m, 3H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,42-7,44 (m, 2H).

RMN ¹³**C (150 MHz, CDCI₃)** δ -4,2; -3,9; 11,8; 16,0; 18,4; 26,1; 29,5; 35,7; 36,4; 38,4; 55,3; 56,7; 70,0; 72,5; 74,0; 75,5; 84,4; 112,9; 113,7; 113,9; 119,5; 127,5; 127,9; 128,5; 129,1; 129,4; 130,9; 137,1; 144,4; 159,0; 159,1.

IV ν_{max} (filme) 3066, 3034, 2955, 2929, 2855, 1611, 1586, 1514, 1455, 1383, 1361, 1249, 1172, 1155, 1098, 1039, 836, 773, 736, 698, 673.

180

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₇H₅₄O₅SiNa, calculado: 629,36382; encontrado: 629,36282.

(−)-(2S,3S,4S,7S)-7-(3-(Benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3ol (3-*epi*-(7S)-60)



A uma solução de **3**-*epi*-(**7***S*)-**96** (195 mg; 0,321 mmol) em THF (7 mL), a 0 °C, foi adicionado complexo HF·piridina (65-70% HF) (58 gotas). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 45 h. MeOTMS (23 mL) foi adicionado lentamente a 0 °C. Após a adição o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 15 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 30% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool **3**-*epi*-(**7***S*)-**60** (89%; 141 mg; 0,286 mmol) como óleo incolor.

*R*_f 0,44 (30% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –29 (c 1,4; CHCl₃)

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCI₃) δ 0,78 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 1,31-1,37 (m, 1H); 1,48-1,56 (m, 2H); 1,60 (sl, 1H); 1,65-1,70 (m, 1H); 1,85-1,93 (m, 2H); 3,20 (s, 3H); 3,45 (dd, J = 9,0 e 2,1 Hz, 1H); 3,50 (d, J = 4,9 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 4,04 (dd, J = 8,1 e 5,1 Hz, 1H); 4,41 (d, J = 11,7 Hz, 1H); 4,44 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 5,06 (s, 2H); 6,85-6,89 (m, 4H); 6,93-6,94 (m, 1H); 7,22-7,24 (m, 3H); 7,30-7,32 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,43-7,44 (m, 2H).

RMN ¹³**C (150 MHz, CDCl₃)** δ 9,6; 15,6; 29,2; 34,9; 35,5; 36,0; 55,3; 56,7; 70,0; 73,1; 75,3; 77,4; 84,6; 112,9; 113,8; 113,9; 119,4; 127,5; 127,9; 128,5; 129,1; 129,3; 130,3; 137,1; 144,5; 159,0; 159,2.

IV ν_{max} (filme) 3461, 3065, 3033, 2961, 2924, 2861, 1611, 1586, 1513, 1485, 1454, 1381, 1248, 1173, 1155, 1093, 1035, 986, 820, 782, 737, 698.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₁H₄₀O₅Na, calculado: 515,27734; encontrado: 515,27651.

(+)-(3R,4R)-3,4-bis(terc-Butildimetilsililoxi)pentanoato de (2S,3S,4S,7S)-7-(3-

(benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3-ila (3-epi-94)



A uma solução do álcool **3-***epi*-(**7***S*)-**60** (124 mg; 0,252 mmol) e do ácido **31** (110 mg; 0,302 mmol; 1,2 equiv.) em benzeno (12 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados Et₃N (0,13 mL; 0,907 mmol; 3,6 equiv.), TCBC (0,13 mL; 0,857 mmol; 3,4 equiv.) e DMAP (234 mg; 1,92 mmol; 7,6 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 3 h. Após esse período, foram adicionados CH_2Cl_2 , solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) e H_2O (5mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **3-***epi*-**94** (99%; 209 mg; 0,250 mmol) como um óleo incolor.

Rf 0,62 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +8 (c 1,2; CHCl₃)

RMN ¹**H** (600 MHz, CDCl₃) δ 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,84 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 0,86 (s, 9H); 0,89 (s, 9H); 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 1,23-1,29 (m, 1H); 1,36-1,47 (m, 2H); 1,65-1,69 (m, 1H); 1,80-1,87 (m, 1H); 2,02-2,09 (m, 1H); 2,28 (dd, J = 16,7 e 9,1 Hz, 1H); 2,70 (dd, J = 16,7 e 2,0 Hz, 1H); 3,17 (s, 3H); 3,19 (dd, J = 9,0 e 7,2 Hz, 1H); 3,34 (dd, J = 9,1 e 5,6 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,81 (qd, J = 6,2 e 4,5 Hz, 1H); 3,95 (dd, J = 8,2 e 4,8 Hz, 1H); 4,14 (ddd, J = 9,1, 4,4 e 2,1 Hz, 1H); 4,32 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 4,87 (dd, J = 6,3 e 4,8 Hz, 1H); 5,06 (s, 2H); 6,82-6,88 (m, 4H); 6,91 (m, 1H); 7,22-7,25 (m, 3H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,43-7,44 (m, 2H).

RMN ¹³**C (150 MHz, CDCl₃)** δ -4,7; -4,64; -4,61; -4,5; 12,3; 16,1; 16,6; 17,9; 18,0; 25,8; 25,9; 27,8; 34,8; 35,0; 35,5; 36,0; 55,2; 56,7; 69,96; 70,00; 71,7; 72,8; 73,4; 78,2; 84,1; 112,8; 113,8; 114,0; 119,4; 127,5; 127,9; 128,5; 129,1; 129,3; 130,8; 137,1; 144,5; 159,08; 159,13; 172,4.

IV v_{max} (filme) 3067, 3034, 2955, 2930, 2896, 2858, 1737, 1612, 1587, 1514, 1463, 1380, 1280, 1251, 1181, 1153, 1101, 1039, 1006, 964, 941, 907, 879, 837, 810, 777, 736, 698, 669. HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₈H₇₆O₈Si₂Na, calculado: 859,49764; encontrado: 859,49702.

(+)-Ácido (2*R*,3*S*,4*S*,7*S*)-7-(3-(benziloxi)fenil)-3-((3*R*,4*R*)-3,4-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)pentanoiloxi)-7-metoxi-2,4-dimetileptanóico (3-*epi*-95)



A uma solução do éster **3-***epi***-94** (196 mg; 0,234 mmol) em CH_2CI_2 (2,3 mL), a 0 °C, foram adicionados tampão fosfato pH 7 (7 gotas) e DDQ (106 mg; 0,468 mmol; 2 equiv.). Após 1½ h sob agitação a 0 °C, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool correspondente. A uma solução do álcool em MeCN (1 mL) e H₂O (1 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados BAIB (302 mg; 0,936 mmol; 4 equiv.) e TEMPO (26 mg; 0,164 mmol; 0,7 equiv.). A mistura permaneceu sob agitação por 17 h. Após esse período foi adicionado AcOEt e H₂O à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com AcOEt (4×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 20% de AcOEt em hexano \rightarrow 30% de AcOEt em hexano, fornecendo o ácido **3-***epi*-**95** (62% para 2 etapas; 107 mg; 0,146 mmol) como um óleo incolor muito viscoso.

Rf 0,22 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +11 (c 1,1; CHCl₃)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,02 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,83 (s, 9H);
0,87 (s, 9H); 0,87-0,88 (m, 3H); 1,05 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,14 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,28-1,35 (m,
1H); 1,44-1,52 (m, 2H); 1,66-1,73 (m, 1H); 1,80-1,87 (m, 1H); 2,29 (dd, *J* = 16,6 e 9,2 Hz, 1H);

183

2,70 (dd, *J* = 16,6 e 2,3 Hz, 1H); 2,75 (quint, *J* = 7,1 Hz, 1H); 3,17 (s, 3H); 3,79 (qd, *J* = 6,3 e 4,4 Hz, 1H); 4,00 (dd, *J* = 8,4 e 4,1 Hz, 1H); 4,10 (ddd, *J* = 9,0, 4,3 e 2,2 Hz, 1H); 5,06 (s, 2H); 5,14 (dd, *J* = 7,6 e 4,6 Hz, 1H); 6,83-6,89 (m, 2H); 6,91 (m, 1H); 7,22-7,24 (m, 1H); 7,29-7,32 (m, 1H); 7,36-7,38 (m, 2H); 7,43-7,44 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ -4,8; -4,70; -4,67; 13,4; 16,2; 16,5; 17,9; 18,0; 25,77; 25,79; 27,2; 35,4; 35,5; 36,0; 41,0; 56,7; 69,8; 70,0; 71,6; 77,0; 83,8; 112,7; 113,9; 119,3; 127,6; 127,9; 128,5; 129,4; 137,0; 144,3; 159,0; 172,2; 178,7.

IV ν_{max} (filme) 3436, 3035, 2955, 2930, 2887, 2858, 1743, 1712, 1600, 1463, 1384, 1281, 1258, 1175, 1154, 1103, 1006, 965, 941, 880, 837, 810, 777, 736, 698, 669.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₀H₆₆O₈Si₂Na, calculado: 753,41939; encontrado: 753,41868.

(+)-Ácido (2*R*,3*S*,4*S*,7*S*)-3-((3*R*,4*R*)-3,4-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)pentanoiloxi)-7-(3hidroxifenil)-7-metoxi-2,4-dimetileptanóico (3-*epi*-120)



A uma solução do ácido **3-***epi*-**95** (92 mg; 0,126 mmol) em MeOH (3,3 mL) à temperatura ambiente foi adicionado Rh/Al₂O₃ (5% m/m) (7 mol%; 18 mg; 0,0087 mmol). A mistura foi agitada sob atmosfera de H₂ por 2 h. A mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 30% de AcOEt em hexano \rightarrow AcOEt, fornecendo o ácido **3-***epi*-**120** (62%; 50 mg; 0,0781 mmol) como um óleo amarelo muito viscoso.

R_f 0,07 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +20 (c 0,34; CHCl₃)

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ 0,01 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 6H); 0,83 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 1,20-1,28 (m, 1H);
1,36-1,44 (m, 1H); 1,47-1,54 (m, 1H); 1,63-1,71 (m, 1H); 1,85-1,92 (m, 1H); 2,28 (dd, J = 16,5 e 9,2 Hz, 1H); 2,67-2,74 (m, 2H); 3,19 (s, 3H); 3,80 (qd, J = 6,3 e 4,6 Hz, 1H); 3,99 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,12 (ddd, J = 9,1, 4,4 e 2,1 Hz, 1H); 5,12 (dd, J = 7,5 e 4,7 Hz, 1H); 6,75-6,81 (m, 3H); 7,18-7,21 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,8; -4,7; 13,4; 16,0; 16,5; 17,9; 18,1; 25,76; 25,81; 27,1; 35,5; 35,6; 35,7; 40,8; 56,6; 70,0; 71,6; 77,1; 84,0; 113,2; 114,8; 119,0; 129,6; 143,9; 156,1; 172,4; 178,5.

IV v_{max} (filme) 3424, 2956, 2931, 2895, 2859, 1743, 1715, 1603, 1463, 1385, 1281, 1258, 1178, 1154, 1102, 1005, 966, 941, 880, 837, 810, 778, 740, 702, 669, 664.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) *m*/*z* [M+Na]⁺ para C₃₃H₆₀O₈Si₂Na, calculado: 663,37244; encontrado: 663,37167.

(−)-Ácido (2R,3S,4S,7S)-3-((3R,4R)-3,4-diidroxipentanoiloxi)-7-(3-hidroxifenil)-7-metoxi 2,4-dimetileptanóico (3-epi-12)



A uma solução do ácido **3-epi-120** (45 mg; 0,0703 mmol) em THF (7 mL), a 0 °C, foi adicionado complexo HF·piridina (65-70% HF) (28 gotas). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 66 h. MeOTMS (12 mL) foi adicionado lentamente a 0 °C. Após a adição o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 15 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de MeOH em CHCl₃, fornecendo **3-epi-12** (86%; 25 mg; 0,0606 mmol) como um óleo incolor muito viscoso.

 $R_f 0,35 (20\% \text{ de MeOH em CHCl}_3)$

[α]_D²⁰ -10 (*c* 0,28; MeOH)

RMN ¹**H** (600 MHz, DMSO-*d*6) δ 0,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,975 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 0,985 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); 1,16 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 1,65 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 2,20 (dd, *J* = 14,8 e 9,3 Hz, 1H); 2,44 (dd, *J* = 14,7 e 3,6 Hz, 1H); 2,53 (quint, *J* = 7,2 Hz, 1H); 3,07 (s, 3H); 3,52 (qd, *J* = 6,4 e 4,3 Hz, 1H); 3,70 (dt, *J* = 9,3 e 3,9 Hz, 1H); 3,95 (dd, *J* = 7,9 e 4,7 Hz, 1H); 4,98 (dd, *J* = 7,8 e 4,8 Hz, 1H); 6,63 (m, 1H); 6,64 (m, 1H); 6,65 (m, 1H); 7,10 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (150 MHz, DMSO-***d***6)** δ 13,2; 16,2; 18,1; 26,6; 34,6; 35,1; 37,5; 41,4; 55,9; 68,5; 71,2; 77,2; 82,9; 113,0; 114,2; 117,0; 129,1; 143,9; 157,4; 171,5; 175,8.

IV v_{max} (filme) 3435, 2977, 2934, 1715, 1637, 1458, 1383, 1279, 1221, 1179, 1065, 963, 756, 703.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₁H₃₂O₈Na, calculado: 435,19949; encontrado: 435,19861.

(-)-Benzoato de (R)-3-oxopentan-2-ila ((R)-109)



A uma mistura do (*R*)-lactato **108** (1,76 g; 16,9 mmol) e NH(Me)(OMe).HCl (4,12 g; 42,2 mmol; 2,5 equiv.) em THF (50 mL), a -20 °C, foi adicionado *i*-PrMgCl (2 M em THF; 42,2 mL; 84,5 mmol; 5 equiv.), lentamente, *via* syringe pump por 30 min. A mistura reacional foi agitada por 30 min a -20 °C e 30 min a 0 °C. Após esse período, solução aquosa saturada de NH₄Cl (150 mL) foi adicionada lentamente a 0 °C. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (4 × 50 mL) e CH₂Cl₂ (4 × 50 mL). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo a amida correspondente. A uma solução da amida em THF (68 mL) foi adicionado EtMgBr (3 M em Et₂O; 18 mL; 54,1 mmol; 3,2 equiv.) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. Após esse período, solução aquosa saturada de NH₄Cl (90 mL) foi adicionada lentamente a 0 °C. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com 1 k à temperatura ambiente. Após esse período, solução aquosa saturada de NH₄Cl (90 mL) foi adicionada lentamente a 0 °C. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída por 1 h à temperatura ambiente. Após esse período, solução aquosa saturada de NH₄Cl (90 mL) foi adicionada lentamente a 0 °C. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (1 × 30 mL) e CH₂Cl₂ (2 × 30 mL). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida até cerca de 60 mL. A essa solução foi adicionado

anidrido benzóico (5,74 g; 25,4 mmol; 1,5 equiv.), DMAP (206 mg; 1,69 mmol; 0,1 equiv.) e DIPEA (5,6 mL; 32,1 mmol; 1,9 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 18 h à temperatura ambiente. Após esse período, o excesso de anidrido benzóico foi removido pela adição de etilenodiamina (1,2 mL; 18,6 mmol; 1,1 equiv.). Na sequência, H₂O (90 mL) foi adicionado. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (4×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 10% de AcOEt em hexano \rightarrow 20% de AcOEt em hexano, fornecendo a etilcetona (*R*)-**109** (57% para 3 etapas; 1,98 g; 9,6 mmol) como um óleo amarelo pálido.

 $R_f 0,52$ (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ -25,7 (*c* 4,4; CHCl₃) [lit.⁵⁵ enantiômero $[\alpha]_{D}^{22}$ +25,1 (*c* 4,6; CHCl₃)]

RMN ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** δ 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 2,52 (dq, J = 18,3 e 7,2 Hz, 1H); 2,64 (dq, J = 18,3 e 7,3 Hz, 1H); 5,34 (q, J = 7,0 Hz, 1H); 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 7,56-7,59 (m, 1H); 8,08 (dd, J = 8,4 e 1,2 Hz, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ 7,2; 16,5; 31,4; 75,1; 128,4; 129,5; 129,8; 133,4; 165,9; 208,5. **IV v**_{max} (filme) 3065, 2985, 2942, 1723, 1716, 1603, 1585, 1493, 1453, 1411, 1380, 1316, 1270, 1178, 1110, 1097, 1072, 1027, 974, 898, 855, 801, 713, 688.

(−)-Benzoato de (2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetil-3-oxoeptan-2ila (114)



A uma solução de *c*-Hex₂BCI (1,0 mL; 4,5 mmol; 1,5 equiv.) em Et₂O (11 mL), a -78 °C, foi adicionado Me₂NEt (0,6 mL; 5,4 mmol; 1,8 equiv.), gota a gota, seguido por uma solução da etilcetona (*R*)-**109** (618 mg; 3,00 mmol) em Et₂O (12 mL), gota a gota. A mistura branca resultante foi levada lentamente a 0 °C e agitada por 2 h nesta temperatura. A mistura foi novamente levada a -78 °C e uma solução do aldeído (*S*)-**67** (937 mg; 4,5 mmol; 1,5 equiv.) em Et₂O (5 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura resultante foi agitada por 2 h a -78 °C e 18 h a -20 °C. Após esse período, a mistura foi levada a 0 °C e agitada por 30 min. Na

sequência MeOH (8 mL), tampão fosfato pH 7 (8 mL) e H₂O₂ (30%, 8 mL) foram adicionados. O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. O material volátil foi removido sob pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com CH_2CI_2 (4×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, com solução aquosa saturada de NaCl, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 5% de Et₂O em CH_2CI_2 , fornecendo o aduto de aldol **114** (73%; 905 mg; 2,18 mmol; *rd* > 95:05) como um óleo incolor viscoso.

*R*_f 0,26 (20% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ -9 (*c* 1,5; CHCl₃) [lit.⁵⁹ enantiômero [α]_D²² +1,1 (*c* 1,5; CHCl₃)]

RMN ¹**H (500 MHz, CDCl₃)** δ 1,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,90-1,97 (m, 1H); 3,08-3,14 (m, 2H); 3,52 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H); 3,68 (td, *J* = 7,8 e 4,3 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,38 (s, 2H); 5,43 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H); 6,84-6,86 (m, 2H); 7,20-7,21 (m, 2H); 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,55-7,58 (m, 1H); 8,07 (dd, *J* = 8,4 e 1,2 Hz, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ 14,3; 15,6; 15,7; 35,0; 46,3; 55,2; 71,7; 73,0; 75,0; 77,2; 113,8; 128,4; 129,2; 129,5; 129,8; 130,0; 133,3; 159,2; 165,8; 211,4.

IV ν_{max} (filme) 3490, 2965, 2936, 2918, 2878, 1716, 1613, 1586, 1514, 1453, 1380, 1267, 1249, 1176, 1116, 1082, 1033, 990, 819, 713.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₄H₃₀O₆Na, calculado: 437,19401; encontrado: 437,19305.

(+)-Benzoato de (2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6dimetil-3-oxoeptan-2-ila (115)



A uma solução do aduto de aldol **114** (874 mg; 2,11 mmol) em CH₂Cl₂ (21 mL), a −78 °C, foram adicionados 2,6-lutidina (0,50 mL; 4,2 mmol; 2 equiv.) e TBSOTf (0,73 mL; 3,2 mmol; 1,5 equiv.). O meio reacional foi mantido sob agitação por 1½ h a −78 °C e levada a 0 °C durante 40 min. A mistura reacional foi vertida em um funil de separação contendo solução

aquosa saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2CI_2 (4×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de $CH_2CI_2 \rightarrow 5\%$ de Et_2O em CH_2CI_2 , fornecendo **115** (97%; 1,08 g; 2,04 mmol) como um óleo incolor.

*R*_f 0,56 (20% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ +7 (*c* 2,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ -0,07 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,82 (s, 9H); 0,97 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,10 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,49 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 2,05 (sextd, *J* = 6,9 e 2,1 Hz, 1H); 3,17-3,24 (m, 2H); 3,55 (dd, *J* = 9,3 e 6,4 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,02 (dd, *J* = 8,7 e 2,1 Hz, 1H); 4,37 (s, 2H); 5,44 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H); 6,83-6,84 (m, 2H); 7,19-7,21 (m, 2H); 7,42-7,45 (m, 2H); 7,55-7,58 (m, 1H); 8,06 (dd, *J* = 8,4 e 1,2 Hz, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,8; -3,8; 14,2; 14,9; 15,5; 18,4; 26,2; 37,1; 46,3; 55,2; 71,4; 72,6; 74,9; 76,0; 113,7; 128,4; 129,0; 129,7; 129,8; 130,6; 133,2; 159,0; 165,7; 209,1.

IV v_{max} (filme) 2957, 2933, 2884, 2857, 1723, 1613, 1586, 1514, 1463, 1453, 1378, 1361, 1301, 1266, 1250, 1175, 1116, 1091, 1039, 1006, 834, 777, 712, 687.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₀H₄₄O₆SiNa, calculado: 551,28049; encontrado: 551,28016.

(+)-*terc*-Butil((2*S*,3*R*,4*R*)-6,6-dibromo-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilex-5-en-3iloxi)dimetilsilano (4-*epi*-75)



A uma solução de **115** (1,02 g; 1,93 mmol) em THF (10 mL), a –78 °C, foi adicionado LiBH₄ (2 M em THF; 17,4 mL; 34,7 mmol; 18 equiv.) gota a gota. A solução foi levada à temperatura ambiente lentamente e agitada por 18 h. Após esse período, a mistura reacional foi levada a 0 °C e H₂O (12 mL) e solução saturada de sal de Rochelle (12 mL) foram adicionados lentamente. A mistura foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi particionada com CH_2Cl_2 e solução aquosa saturada de NH₄Cl. As fases foram separadas e a

fase aguosa extraída com CH₂Cl₂ (3×) e Et₂O (4×). A fase orgânica foi reunida, secada com MqSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida fornecendo os dióis correspondentes. Os dióis foram diluídos em MeOH (14 mL) e H₂O (5 mL). Na sequência NalO₄ (2,48 g; 11,6 mmol; 6 equiv.) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 25 min. À mistura resultante leite foi adicionado H₂O (23 mL). As fases foram separadas e a fase aguosa extraída com Et₂O (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 30% de hexano em $CH_2CI_2 \rightarrow 20\%$ de hexano em CH_2CI_2 , fornecendo o aldeído correspondente. A uma solução de PPh₃ (2,02 g; 7,72 mmol; 4 equiv.) em CH₂Cl₂ (10 mL), a 0 °C, foi adicionado CBr₄ (1,28 g; 3,86 mmol; 2 equiv.) em porções durante 7 min. Após 10 min, 2,6-lutidina (1,1 mL; 9,65 mmol; 5 equiv.) foi adicionada à mistura resultante vermelha escura permanecendo sob agitação por 10 min. Uma solução do aldeído em CH₂Cl₂ (5 mL) foi adicionada à mistura resultante marrom escuro, permanecendo sob agitação por 15 min. Após esse período, foi adicionado solução aquosa saturada de NH4CI (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 30% de hexano em CH₂Cl₂, fornecendo a dibromoolefina 4-epi-75 (94% para 3 etapas; 972 mg; 1,81 mmol) como um óleo incolor.

*R*_{*f*} 0,70 (20% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ +13 (*c* 2,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCI₃) δ 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,88 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,94 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H); 2,59 (dqd, *J* = 9,6, 6,9 e 2,6 Hz, 1H); 3,28 (dd, *J* = 9,3 e 6,6 Hz, 1H); 3,40 (dd, *J* = 9,2 e 6,6 Hz, 1H); 3,64 (dd, *J* = 5,6 e 2,6 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,36 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,44 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 6,48 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H); 6,86-6,88 (m, 2H); 7,23-7,25 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,2; -4,1; 13,2; 17,7; 18,3; 26,0; 39,1; 41,0; 55,3; 72,3; 72,7; 76,3; 87,1; 113,7; 129,2; 130,6; 141,2; 159,1.

IV v_{max} (filme) 2957, 2931, 2898, 2857, 1614, 1587, 1514, 1463, 1362, 1302, 1249, 1172, 1151, 1086, 1038, 1006, 885, 862, 838, 773, 677.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₂H₃₆Br₂O₃SiNa, calculado: 557,06982; encontrado: 557,06903.

(−)-*terc*-Butil((2*S*,3*R*,4*R*)-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetilex-5-in-3-iloxi)dimetilsilano (4*epi-*64)



A uma solução da dibromoolefina **4-epi-75** (1,76 g; 3,28 mmol) em THF (16 mL), a −78 °C, foi adicionado *n*-BuLi (1,6 M em hexano; 5,1 mL; 8,2 mmol; 2,5 equiv.). A solução permaneceu sob agitação nesta temperatura por 20 min. Após esse período, solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL) foi adicionada. A mistura foi diluída com Et₂O (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (4×). A fase orgânica foi reunida, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O alcino **4-epi-64** (quant.; 1,25 g; 3,32 mmol) foi obtido como um óleo amarelo.

Rf 0,69 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ -5 (c 2,8; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCI₃) δ 0,03 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,18 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 2,02 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 2,02-2,10 (m, 1H); 2,60-2,66 (m, 1H); 3,31 (dd, *J* = 9,1 e 7,0 Hz, 1H); 3,50 (dd, *J* = 9,0 e 4,7 Hz, 1H); 3,58 (dd, *J* = 6,2 e 3,6 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,37 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,42 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 6,86-6,87 (m, 2H); 7,23-7,25 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,2; -4,1; 15,0; 17,5; 18,3; 26,0; 30,7; 38,0; 55,2; 70,0; 72,3; 72,6; 76,2; 86,7; 113,7; 129,1; 130,8; 159,0.

IV ν_{max} (filme) 3310, 2957, 2931, 2857, 1614, 1587, 1514, 1463, 1362, 1302, 1249, 1172, 1081, 1040, 1007, 836, 775, 673, 636.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) *m*/*z* [M+Na]⁺ para C₂₂H₃₆O₃SiNa, calculado: 399,23314; encontrado: 399,23229.

(+)-(4*R*,5*R*,6*S*)-1-(3-(Benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6dimetilept-2-in-1-ona (4-*epi*-76)



A uma solução do alcino **4-epi-64** (1,23 g; 3,27 mmol) em THF (26 mL), a -78 °C, foi adicionado *n*-BuLi (1,6 M em hexano; 2,50 mL; 3,92 mmol; 1,2 equiv.) gota a gota. Após 5 min, a mistura foi levada a 0 °C e mantida sob agitação por 40 min. Após esse período, a mistura foi resfriada a -78 °C e uma solução da amida **65** (1,15 g; 4,25 mmol; 1,3 equiv.) em THF (10 mL) foi adicionada lentamente. Após 5 min, a solução foi levada a 0 °C e mantida sob agitação por 1 h. A reação foi finalizada com solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et₂O (3×). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 10% de AcOEt em hexano, fornecendo **4-epi-76** (41%; 794 mg; 1,35 mmol (68% baseado na recuperação do alcino **4-epi-64**)) como um óleo amarelo.

Rf 0,54 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +4 (c 2,9; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCI₃) δ 0,07 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,06 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 2,12 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1H); 2,92 (qd, *J* = 7,1 e 2,8 Hz, 1H); 3,38 (dd, *J* = 9,2 e 6,1 Hz, 1H); 3,46 (dd, *J* = 9,2 e 5,6 Hz, 1H); 3,72 (dd, *J* = 6,1 e 2,8 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,35 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,44 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 5,10 (s, 2H); 6,85-6,87 (m, 2H); 7,18-7,21 (m, 1H); 7,22-7,23 (m, 2H); 7,31-7,40 (m, 4H); 7,42-7,44 (m, 2H); 7,70-7,71 (m, 1H); 7,82-7,83 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,2; -4,1; 14,2; 17,8; 18,3; 26,0; 30,8; 39,0; 55,2; 70,2; 72,0; 72,7; 75,9; 81,5; 98,6; 113,5; 113,7; 121,4; 123,5; 127,6; 128,1; 128,6; 129,1; 129,5; 130,6; 136,5; 138,4; 158,9; 159,1; 177,9.

IV ν_{max} (filme) 3067, 3034, 2956, 2931, 2857, 2212, 1645, 1582, 1514, 1441, 1382, 1269, 1251, 1172, 1082, 1039, 1005, 836, 775, 741, 698, 678.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₆H₄₆O₅SiNa, calculado: 609,30122; encontrado: 609,30059.

(+)-(4*R*,5*R*,6*S*)-1-(3-(Benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6dimetileptan-1-ona (4-*epi*-81)



Uma solução de **4-epi-76** (763 mg; 1,30 mmol) em tolueno (11 mL), 2,6-lutidina (15 μ L; 0,13 mmol; 0,1 equiv.) e Pd/C (5% m/m) (1 mol%; 28 mg; 0,013 mmol) foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente e sob atmosfera de H₂ por 3 h. A mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 10% de AcOEt em hexano, fornecendo a cetona **4-epi-81** (88%; 675 mg; 1,14 mmol) como um óleo amarelo pálido.

*R*_f 0,61 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +3 (c 0,45; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCI₃) δ 0,01 (s, 3H); 0,02 (s, 3H); 0,86 (s, 9H); 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,45-1,52 (m, 1H); 1,65-1,72 (m, 1H); 1,90-2,01 (m, 2H); 2,85 (ddd, *J* = 16,6, 9,3 e 6,3 Hz, 1H); 3,00 (ddd, *J* = 16,6, 9,6 e 5,2 Hz, 1H); 3,25 (dd, *J* = 9,0 e 7,9 Hz, 1H); 3,46 (dd, *J* = 5,3 e 4,2 Hz, 1H); 3,54 (dd, *J* = 9,2 e 4,3 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,38 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 4,41 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H); 5,10 (s, 2H); 6,85-6,86 (m, 2H); 7,15 (dd, *J* = 7,8 e 2,0 Hz, 1H); 7,23-7,25 (m, 2H); 7,31-7,40 (m, 4H); 7,43-7,44 (m, 2H); 7,52-7,54 (m, 1H); 7,56 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,2; -3,8; 15,7; 16,9; 18,4; 26,1; 26,4; 36,6; 37,0; 37,3; 55,2; 70,2; 72,6; 78,8; 113,4; 113,7; 120,0; 120,9; 127,5; 128,1; 128,6; 129,1; 129,6; 130,9; 136,5; 138,5; 158,98; 159,01; 200,3.

IV v_{max} (filme) 3067, 3034, 2956, 2929, 2856, 1687, 1613, 1583, 1514, 1463, 1439, 1383, 1361, 1249, 1173, 1085, 1037, 836, 774, 738, 697.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₆H₅₀O₅SiNa, calculado: 613,33252; encontrado: 613,33197.

(−)-(1*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-1-(3-(Benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetileptan-1-ol (4-*epi*-(7*S*)-78)



A uma solução da cetona **4-epi-81** (332 mg; 0,562 mmol) em *i*-PrOH (5,6 mL) foi adicionado o catalisador de Noyori (*S*,*S*)-**77** (15 mol%; 51 mg; 0,0843 mmol) à temperatura ambiente. A mistura permaneceu sob agitação por 22 h. Após esse período, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool **4-epi-(7S)-78** (92%; 308 mg; 0,520 mmol, *rd* = 94:06) como um óleo amarelo pálido.

*R*_{*f*} 0,39 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –5 (c 2,7; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ -0,02 (s, 3H); -0,01; (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,95-1,03 (m, 1H); 1,56-1,69 (m, 3H); 1,74-1,83 (m, 2H); 1,90-1,96 (m, 1H); 3,21 (dd, *J* = 9,0 e 8,2 Hz, 1H); 3,39 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H); 3,54 (dd, *J* = 9,2 e 4,3 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,36-4,41 (m, 2H); 4,57-4,59 (m, 1H); 5,06 (s, 2H); 6,84-6,92 (m; 4H); 6,98 (m; 1H); 7,22-7,24 (m, 3H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,42-7,44 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,1; -3,9; 16,1; 16,7; 18,3; 26,1; 28,1; 37,0; 37,2; 37,4; 55,2; 69,9; 72,58; 72,62; 75,0; 78,9; 112,3; 113,7; 113,8; 118,6; 127,5; 127,9; 128,5; 129,1; 129,5; 130,9; 137,0; 146,5; 158,97; 158,99.

IV v_{max} (filme) 3436, 3066, 3034, 2956, 2930, 2883, 2856, 1612, 1586, 1514, 1486, 1455, 1381, 1249, 1172, 1155, 1091, 1038, 836, 774, 737, 697, 674.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₆H₅₂O₅SiNa, calculado: 615,34817; encontrado: 615,34748.

(−)-(S)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (1*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-1-(3-(benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetileptila (116a)



A uma solução do álcool **4-epi-(7S)-78** (14 mg; 0,0236 mmol) em CH_2Cl_2 (1,2 mL) foram adicionados 1 cristal de DMAP, (*R*)-MTPA-Cl (6,6 µL; 0,0354 mmol; 1,5 equiv.) e Et₃N (23 µL; 0,165 mmol; 7 equiv.). Após 30 min sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **116a** (94%; 18 mg; 0,0222 mmol) como um óleo incolor.

*R*_f 0,56 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –35 (c 1,8; CHCl₃)

RMN ¹**H** (400 MHz, C_6D_6) δ 0,00 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 0,95 (s, 9H); 0,99 (d, J = 7,2 Hz, 3H); 1,09 (m, 1H); 1,55 (m, 1H); 1,58 (m, 1H); 1,88 (m, 2H); 1,96 (m, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,34 (dd, J = 8,8 e 7,0 Hz, 1H); 3,37 (s, 3H); 3,44 (dd, J = 5,8 e 3,4 Hz, 1H); 3,50 (dd, J = 8,9 e 4,5 Hz; 1H); 4,34 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 4,40 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 4,70 (s, 2H); 6,07 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 6,79 (dd, J = 8,2 e 2,4 Hz, 1H); 6,81-6,85 (m, 2H); 6,95 (m; 1H); 7,00-7,07 (m, 3H); 7,04 (m, 1H); 7,08-7,16 (m, 3H); 7,10 (m, 1H); 7,23-7,27 (m, 4H); 7,63-7,65 (m, 2H).

RMN ¹³**C** (125 MHz, C_6D_6) δ -4,0; -3,7; 15,7; 17,2; 18,6; 26,4; 27,5; 34,4; 36,8; 38,0; 54,7; 55,4; 70,0; 72,7; 73,0; 78,8; 79,1; 85,1 (q, J_{CF} = 28,2 Hz); 113,9; 114,1; 115,2; 119,8; 124,3 (q, J_{CF} = 288,8 Hz); 127,7; 127,9; 128,1; 128,6; 128,7; 129,3; 129,6; 129,9; 131,4; 133,2; 137,3; 141,3; 159,5; 159,7; 166,2.

IV ν_{max} (filme) 3066, 3034, 2956, 2930, 2856, 1748, 1613, 1587, 1514, 1489, 1454, 1381, 1250, 1171, 1082, 1038, 837, 774, 735, 718, 698, 675.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₆H₅₉F₃O₇SiNa, calculado: 831,38799; encontrado: 831,38760.

(+)-(*R*)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (1*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-1-(3-(benziloxi)fenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetileptila (116b)



A uma solução do álcool **4-epi-(7S)-78** (15 mg; 0,0253 mmol) em CH_2Cl_2 (1,3 mL) foram adicionados 1 cristal de DMAP, (*S*)-MTPA-Cl (7,1 µL; 0,0380 mmol; 1,5 equiv.) e Et₃N (25 µL; 0,177 mmol; 7 equiv.). Após 30 min sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **116b** (88%; 18 mg; 0,0222 mmol) como um óleo incolor.

 R_f 0,59 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +4 (c 1,9; CHCl₃)

RMN ¹**H** (400 MHz, C_6D_6) δ 0,02 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,85 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 0,95 (s, 9H); 1,02 (d, J = 7.0 Hz, 3H); 1,15 (m, 1H); 1,62 (m, 1H); 1,69 (m, 1H); 1,89 (m, 2H); 2,02 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,33 (dd, J = 8.9 e 7,0 Hz, 1H); 3,48 (m, 1H); 3,47 (s, 3H); 3,52 (dd, J = 8.9 e 4,8 Hz; 1H); 4,34 (d, J = 11.7 Hz, 1H); 4,40 (d, J = 11.7 Hz, 1H); 4,62 (d, J = 12.2 Hz, 1H); 4,66 (d, J = 12.1 Hz, 1H); 5,97 (t, J = 6.8 Hz, 1H); 6,78 (dd, J = 8.2 e 2,3 Hz, 1H); 6,81-6,85 (m, 2H); 6,84 (m, 1H); 6,95 (m; 1H); 7,00-7,18 (m, 6H); 7,03 (m, 1H); 7,24-7,26 (m, 4H); 7,59-7,60 (m, 2H).

RMN ¹³**C** (125 MHz, C_6D_6) δ -4,0; -3,7; 15,6; 17,4; 18,6; 26,3; 27,6; 34,7; 36,7; 38,3; 54,7; 55,6; 69,9; 72,6; 73,0; 78,8; 79,3; 85,2 (q, J_{CF} = 27,2 Hz); 113,3; 114,1; 115,1; 119,6; 124,3 (q, J_{CF} = 288,8 Hz); 127,7; 127,9; 128,1; 128,5; 128,6; 129,3; 129,6; 129,8; 131,3; 132,9; 137,4; 141,4; 159,5; 159,7; 165,8.

IV ν_{max} (filme) 3066, 3034, 2956, 2930, 2856, 1749, 1613, 1587, 1514, 1489, 1454, 1382, 1361, 1251, 1171, 1082, 1038, 837, 774, 720, 697, 674.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₆H₅₉F₃O₇SiNa, calculado: 831,38799; encontrado: 831,38780.

(−)-((2S,3R,4R,7S)-7-(3-(Benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3-iloxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (4-*epi*-(7S)-96)



A um balão reacional contendo o álcool **4**-*epi*-(**7***S*)-**78** (252 mg; 0,425 mmol), sob ausência de luz, foram adicionados próton-esponja (455 mg; 2,12 mmol; 5 equiv.) e Me₃OBF₄ (314 mg; 2,12 mmol; 5 equiv.). Em seguida, foi adicionado CH₂Cl₂ (11 mL) na mistura reacional. O meio reacional permaneceu sob agitação por 3 h à temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionado CH₂Cl₂ (10 mL) e solução de HCl 1% gelada (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo **4**-*epi*-(**7***S*)-**96** (92%; 238 mg; 0,392 mmol) como um óleo amarelo.

Rf 0,64 (20% de AcOEt em hexano)

[α]_D²⁰ -16 (*c* 2,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCI₃) δ -0,03 (s, 3H); -0,02 (s, 3H); 0,81-0,85 (m, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,91-0,95 (m, 1H); 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,54-1,62 (m, 2H); 1,64-1,71 (m, 2H); 1,89-1,96 (m, 1H); 3,18 (s, 3H); 3,18-3,22 (m, 1H); 3,37 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H); 3,54 (dd, *J* = 9,2 e 4,3 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,98 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H); 4,38 (m, 2H); 5,05 (s, 2H); 6,84-6,88 (m, 4H); 6,91 (m, 1H); 7,22-7,24 (m, 3H); 7,30-7,32 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,43-7,44 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ -4,1; -3,9; 16,2; 16,5; 18,3; 26,1; 28,3; 36,3; 36,9; 37,5; 55,2; 56,6; 69,9; 72,6; 72,7; 79,0; 84,5; 112,8; 113,7; 113,9; 119,5; 127,5; 127,9; 128,5; 129,1; 129,3; 131,0; 137,0; 144,2; 158,97; 159,01.

IV ν_{max} (filme) 3066, 3034, 2956, 2929, 2856, 1612, 1586, 1514, 1485, 1455, 1381, 1360, 1249, 1172, 1154, 1096, 1039, 836, 774, 736, 698, 674.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₇H₅₄O₅SiNa, calculado: 629,36382; encontrado: 629,36326.

(−)-(2S,3R,4R,7S)-7-(3-(Benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3ol (4-epi-(7S)-60)



A uma solução de **4**-*epi*-(**7***S*)-**96** (218 mg; 0,359 mmol) em THF (7 mL), a 0 °C, foi adicionado complexo HF·piridina (65-70% HF) (65 gotas). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. MeOTMS (26 mL) foi adicionado lentamente a 0 °C. Após a adição o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 15 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 30% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool **4**-*epi*-(**7***S*)-**60** (93%; 165 mg; 0,335 mmol) como óleo incolor.

*R*_f 0,25 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ –2 (c 2,8; CHCl₃)

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ 0,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,04-1,14 (m, 1H); 1,49-1,59 (m, 1H); 1,64-1,78 (m, 3H); 1,91-1,98 (m, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,23-3,28 (m, 1H); 3,30 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); 3,43 (dd, *J* = 9,0 e 6,9 Hz, 1H); 3,58 (dd, *J* = 9,1 e 4,1 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,00-4,03 (m, 1H); 4,43 (m, 2H); 5,06 (s, 2H); 6,85-6,89 (m, 4H); 6,93 (m, 1H); 7,22-7,26 (m, 3H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,43-7,45 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCI₃)** δ 14,5; 16,8; 26,3; 35,3; 35,9; 36,1; 55,2; 56,6; 69,9; 73,2; 74,9; 80,9; 84,7; 112,9; 113,8; 113,9; 119,5; 127,5; 127,9; 128,5; 129,30; 129,32; 129,8; 137,0; 144,3; 158,9; 159,3.

IV v_{max} (filme) 3487, 3065, 3033, 2958, 2931, 2873, 1611, 1586, 1514, 1484, 1454, 1380, 1359, 1249, 1173, 1155, 1085, 1035, 988, 821, 783, 738, 699.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₁H₄₀O₅Na, calculado: 515,27734; encontrado: 515,27644.

198

(+)-(3*R*,4*R*)-3,4-bis(*terc*-Butildimetilsililoxi)pentanoato de (2*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-(3-(benziloxi)fenil)-7-metoxi-1-(4-metoxibenziloxi)-2,4-dimetileptan-3-ila (4-*epi*-94)



A uma solução do álcool **4-epi-(7S)-60** (131 mg; 0,266 mmol) e do ácido **31** (116 mg; 0,319 mmol; 1,2 equiv.) em benzeno (13 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados Et₃N (0,13 mL; 0,958 mmol; 3,6 equiv.), TCBC (0,14 mL; 0,904 mmol; 3,4 equiv.) e DMAP (247 mg; 2,02 mmol; 7,6 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 2 h. Após esse período, foram adicionados CH_2Cl_2 , solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) e H_2O (5mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o éster **4-epi-94** (quant.; 226 mg; 0,270 mmol) como um óleo incolor.

R_f 0,63 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +2 (c 1,6; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCI₃) δ 0,038 (s, 3H); 0,043 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,83-0,87 (m, 3H); 0,85 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 0,97-1,12 (m, 1H); 1,06 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); 1,60-1,79 (m, 4H); 2,04-2,13 (m, 1H); 2,27 (dd, *J* = 16,9 e 9,2 Hz, 1H); 2,68 (dd, *J* = 16,9 e 2,0 Hz, 1H); 3,14-3,18 (m, 1H); 3,17 (s, 3H); 3,42 (dd, *J* = 9,1 e 4,2 Hz, 1H); 3,78-3,82 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,97-4,00 (m, 1H); 4,12 (ddd, *J* = 9,2, 4,4 e 2,0 Hz, 1H); 4,34 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 4,35 (dd, *J* = 7,6 e 4,7 Hz, 1H); 5,06 (s, 2H); 6,85-6,90 (m, 4H); 6,92 (m, 1H); 7,22-7,26 (m, 3H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,43-7,45 (m, 2H). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCI₃) δ -4,8; -4,7; -4,65; -4,57; 14,9; 16,52; 16,55; 17,9; 18,0; 25,79; 25,82; 26,6; 34,0; 35,30; 35,33; 35,9; 55,2; 56,7; 69,8; 69,9; 71,5; 72,3; 72,8; 79,3; 84,3; 112,8; 113,7; 113,9; 119,4; 127,6; 127,9; 128,5; 129,1; 129,4; 130,7; 137,0; 144,2; 158,99; 159,05; 172,5.

199

IV v_{max} (filme) 3067, 3034, 2955, 2930, 2887, 2857, 1737, 1612, 1587, 1514, 1463, 1379, 1281, 1251, 1181, 1152, 1101, 1039, 1006, 964, 941, 879, 836, 810, 777, 736, 698, 669. HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₄₈H₇₆O₈Si₂Na, calculado: 859,49764; encontrado: 859,49724.

(+)-Ácido (2*R*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-(3-(benziloxi)fenil)-3-((3*R*,4*R*)-3,4-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)pentanoiloxi)-7-metoxi-2,4-dimetileptanóico (4-*epi*-95)



A uma solução do éster **4-epi-94** (206 mg; 0,246 mmol) em CH_2Cl_2 (2,4 mL), a 0 °C, foram adicionados tampão fosfato pH 7 (7 gotas) e DDQ (112 mg; 0,492 mmol; 2 equiv.). Após 1½ h sob agitação a 0 °C, a mistura reacional foi aplicada diretamente em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de AcOEt em hexano, fornecendo o álcool correspondente. A uma solução do álcool em MeCN (1,1 mL) e H₂O (1,1 mL), à temperatura ambiente, foram adicionados BAIB (317 mg; 0,984 mmol; 4 equiv.) e TEMPO (27 mg; 0,172 mmol; 0,7 equiv.). A mistura permaneceu sob agitação por 20 h. Após esse período foi adicionado AcOEt e H₂O à mistura reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com AcOEt (4×). A fase orgânica foi reunida, secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 20% de AcOEt em hexano \rightarrow 30% de AcOEt em hexano, fornecendo o ácido **4-epi-95** (74% para 2 etapas; 132 mg; 0,181 mmol) como um óleo amarelo pálido muito viscoso.

R_f 0,21 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +3 (c 1,8; CHCl₃)

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ 0,030 (s, 3H); 0,035 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,84 (s, 9H); 0,86 (s, 9H); 0,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,98-1,07 (m, 1H); 1,04 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); 1,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,59-1,75 (m, 3H); 1,79-1,89 (m, 1H); 2,26 (dd, *J* = 16,7 e 9,3 Hz, 1H); 2,64

(dd, *J* = 16,7 e 2,1 Hz, 1H); 2,82 (quint, *J* = 7,0 Hz, 1H); 3,18 (s, 3H); 3,78 (qd, *J* = 6,2 e 4,6 Hz, 1H); 4,00 (dd, *J* = 7,0 e 5,8 Hz, 1H); 4,10 (ddd, *J* = 9,2, 4,4 e 2,1 Hz, 1H); 5,01 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H); 5,07 (s, 2H); 6,85-6,90 (m, 2H); 6,92 (m, 1H); 7,24-7,27 (m, 1H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,37-7,39 (m, 2H); 7,44-7,45 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ -4,8; -4,7; -4,6; 13,5; 16,0; 16,5; 17,9; 18,0; 25,77; 25,81; 27,3; 34,2; 35,4; 35,6; 41,3; 56,6; 69,8; 69,9; 71,6; 77,7; 84,2; 112,8; 114,0; 119,4; 127,5; 127,9; 128,5; 129,4; 137,0; 144,0; 159,0; 172,1; 178,2.

IV ν_{max} (filme) 3435, 3067, 3035, 2955, 2930, 2896, 2858, 1743, 1713, 1600, 1463, 1381, 1281, 1257, 1176, 1153, 1103, 1006, 965, 941, 880, 837, 810, 778, 736, 698, 663.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) *m*/*z* [M+Na]⁺ para C₄₀H₆₆O₈Si₂Na, calculado: 753,41939; encontrado: 753,41889.

(+)-Ácido (2*R*,3*R*,4*R*,7*S*)-3-((3*R*,4*R*)-3,4-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)pentanoiloxi)-7-(3-hidroxifenil)-7-metoxi-2,4-dimetileptanóico (4-epi-120)



A uma solução do ácido **4-epi-95** (115 mg; 0,157 mmol) em MeOH (4,1 mL), à temperatura ambiente, foi adicionado Rh/Al₂O₃ (5% m/m) (7 mol%; 22 mg; 0,0107 mmol). A mistura foi agitada sob atmosfera de H₂ por 2 h. A mistura foi filtrada em celite e o resíduo sólido foi lavado com AcOEt. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente um gradiente de 20% de AcOEt em hexano \rightarrow AcOEt, fornecendo o ácido **4-epi-120** (56%; 56 mg; 0,0874 mmol) como um óleo incolor muito viscoso.

R_f 0,07 (20% de AcOEt em hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +7 (c 1,0; CHCl₃)

RMN ¹**H (500 MHz, CDCI₃)** δ 0,02 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,84 (s, 9H); 0,85 (s, 9H); 0,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,96-1,06 (m, 1H); 1,05 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,12 (d, *J* =

201

7,0 Hz, 3H); 1,49-1,56 (m, 1H); 1,63-1,75 (m, 2H); 1,80-1,87 (m, 1H); 2,27 (dd, *J* = 16,8 e 9,2 Hz, 1H); 2,66 (dd, *J* = 16,8 e 1,8 Hz, 1H); 2,81 (quint, *J* = 6,7 Hz, 1H); 3,18 (s, 3H); 3,79 (qd, *J* = 6,3 e 4,6 Hz, 1H); 4,01 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H); 4,11 (ddd, *J* = 9,2, 4,4 e 1,8 Hz, 1H); 5,00 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H); 6,74-6,78 (m, 3H); 7,17-7,20 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz, CDCl₃)** δ -4,82; -4,75; -4,7; -4,5; 13,3; 15,9; 16,5; 18,0; 25,75; 25,84; 27,1; 34,0; 34,7; 35,2; 41,3; 56,5; 69,8; 71,8; 77,7; 83,9; 113,1; 114,9; 119,3; 129,6; 143,7; 156,1; 172,4; 177,8.

IV ν_{max} (filme) 3412, 2955, 2930, 2891, 2858, 1742, 1714, 1604, 1463, 1385, 1282, 1257, 1180, 1154, 1102, 1006, 965, 941, 879, 836, 810, 777, 739, 702, 669.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₃₃H₆₀O₈Si₂Na, calculado: 663,37244; encontrado: 663,37249.

(−)-Ácido (2R,3R,4R,7S)-3-((3R,4R)-3,4-diidroxipentanoiloxi)-7-(3-hidroxifenil)-7-metoxi 2,4-dimetileptanóico (4-epi-12)



A uma solução do ácido **4-epi-120** (46 mg; 0,0718 mmol) em THF (7,5 mL), a 0 °C, foi adicionado complexo HF·piridina (65-70% HF) (29 gotas). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 62 h. MeOTMS (12 mL) foi adicionado lentamente a 0 °C. Após a adição o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 15 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando como eluente uma mistura de 20% de MeOH em CHCl₃, fornecendo **4-***epi-*12 (78%; 23 mg; 0,0558 mmol) como um óleo incolor muito viscoso.

*R*_{*f*} 0,23 (20% de MeOH em CHCl₃)

[α]_D²⁰ –10 (*c* 0,22; MeOH)

RMN ¹**H (400 MHz, DMSO-***d***6)** δ 0,81 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 0,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); 0,97 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); 0,91 (m, 1H); 1,47 (m, 1H); 1,56 (m, 2H); 1,77 (m, 1H); 2,14 (dd, *J* = 15,0 e 9,8

Hz, 1H); 2,34 (dd, *J* = 15,0 e 3,3 Hz, 1H); 2,52 (quint, *J* = 7,0 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,50 (qd, *J* = 6,3 e 4,5 Hz, 1H); 3,70 (dt, *J* = 9,7 e 3,8 Hz, 1H); 3,95 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H); 4,83 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H); 6,64 (m, 2H); 6,65 (m, 1H); 7,10 (m, 1H).

RMN ¹³**C (100 MHz, DMSO-***d***6)** δ 13,9; 16,1; 18,0; 26,8; 33,5; 34,6; 37,6; 41,9; 55,9; 68,5; 70,9; 78,1; 83,3; 113,1; 114,3; 117,2; 129,2; 143,8; 157,4; 171,2; 176,1.

IV v_{max} (filme) 3435, 1634, 1458, 1278, 1064, 755.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z [M+Na]⁺ para C₂₁H₃₂O₈Na, calculado: 435,19949; encontrado: 435,19855.

7. Espectros Selecionados

Síntese Total da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A e Análogos

Tese de Doutorado - Ellen Christine Polo



Anexo 1. Espectro de RMN de ¹H de 84 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 2. Espectro de RMN de ¹³C de 84 (62,5 MHz; CDCl₃).







Anexo 4. Espectro de IV de 84.



Síntese Total da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A e Análogos

Anexo 5. Espectro de RMN de ¹H de (S)-**62** (250 MHz; CDCl₃).









Anexo 8. Espectro de IV de (S)-62.



Tese de Doutorado - Ellen Christine Polo

Anexo 9. Espectro de RMN de ¹H de 87 (400 MHz; CDCl₃).



Síntese Total da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A e Análogos

Anexo 10. Espectro de RMN de ¹³C de 87 (100 MHz; CDCl₃).





Anexo 12. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 87.



Síntese Total da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A e Análogos

Anexo 13. Espectro de RMN de ¹H de 91 (250 MHz; CDCl₃).





Anexo 15. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 91 (62,5 MHz; CDCl₃).



Síntese Total da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A e Análogos

Anexo 16. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 91.



Tese de Doutorado - Ellen Christine Polo

Anexo 17. Espectro de RMN de ¹H de 92 (250 MHz; CDCl₃).



Síntese Total da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A e Análogos






Anexo 20. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 92.



Anexo 21. Espectro de RMN de ¹H de 93 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 23. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 93 (62,5 MHz; CDCl₃).





Anexo 24. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 93.



Tese de Doutorado - Ellen Christine Polo

Anexo 25. Espectro de RMN de ¹H de 31 (250 MHz; CDCl₃).





Anexo 27. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 31 (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 28. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 31.



Anexo 29. Espectro de RMN de ¹H de (R)-**62** (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 32. Espectro de RMN de ¹H de *ent*-87 (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 35. Espectro de RMN de ¹H de *ent*-91 (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 37. Espectro de IV de ent-91.



Anexo 38. Espectro de RMN de ¹H de *ent*-92 (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 40. Espectro de IV de ent-92.



Anexo 41. Espectro de RMN de ¹H de *ent*-93 (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 43. Espectro de IV de ent-93.



Anexo 44. Espectro de RMN de ¹H de *ent*-31 (250 MHz; CDCl₃).









Anexo 47. Espectro de RMN de ¹H de 88 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 50. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 88.



Ellen "ecp-52D" cdcl3/Avance400 ago02ecpH1

Anexo 51. Mapa de contorno COSY de 88 (400 MHz; CDCl₃).



Anexo 52. Espectro de RMN de ¹H NOE seletivo de 88 (400 MHz; CDCl₃).

Tese de Doutorado - Ellen Christine Polo



Anexo 53. Espectro de RMN de ¹H NOE seletivo de 88 (400 MHz; CDCl₃).



Anexo 54. Espectro de RMN de ¹H de 89 (250 MHz; CDCl₃).







Anexo 57. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 89.

Acquisition Time (sec) 3.1654 Date 07 May 2013 09:42:18 C:\Users\Ellen Polo\Desktop\Doutorado_ellen\RMN\2013\mai07ecpH_001001r Frequency (MHz) 250.13 Original Points Count 16384 Points Count 32768 1H Number of Transients 16 Pulse Sequence zg30 Solvent CHLOROFORM-D Sweep Width (Hz) 5175.98 Temperature (degree C) 25.160 OBn 1.12 -3.68 -3.64 -3.62 -2.40 7.76 7.73 7.73 7.34 7.30 7.30 7.30 7.28 7.27 7.26 7.26 7.26 7.24 Ме ŌΒn -4.40 -4.35 -4.28 -4.23 -4.23 -4.23 64 55 55 53 50 49 44 4444

тмз

-00.00

Tese de Doutorado - Ellen Christine Polo

File Name

Nucleus

TsO[®]



Anexo 58. Espectro de RMN de ¹H de 61 (250 MHz; CDCl₃).







Anexo 61. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 61.



Anexo 62. Espectro de RMN de ¹H de 99 (500 MHz; CDCl₃).



 Date
 04 Oct 2013 15:59:34

 Frequency (MHz)
 125:69

 Points Count
 32768

 Temperature (degree C) 25:155

 Acquisition Time (sec)
 0.5505

 File Name
 C:User

 Nucleus
 13C

 Pulse Sequence
 dept135
Comment out04ecpH1 ECP-162D dept135 500mhz 2013
 Science
 Number of Transients
 128
 Original Points Count
 16384

 dept135
 Solvent
 CHLOROFORM-D
 Sweep Width (Hz)
 29761
29761.90 --22.67 --19.32 112 104 96 88 Chemical Shift (ppm)





Anexo 65. Espectro de IV de 99.



Tese de Doutorado - Ellen Christine Polo

Anexo 66. Espectro de RMN de ¹H de 100 (500 MHz; CDCl₃).





256


Anexo 69. Espectro de IV de 100.



Anexo 70. Espectro de RMN de ¹H de 117 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 72. Espectro de RMN de 13 C (dept 135) de 117 (62,5 MHz; CDCl₃).





Anexo 73. Espectro de IV de 117.



Anexo 74. Espectro de RMN de ¹H de 69 (250 MHz; DMSO-*d*6).



Anexo 76. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 69 (62,5 MHz; DMSO-*d*6).



Anexo 77. Espectro de IV de 69.



Anexo 78. Espectro de RMN de ¹H de 65 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 80. Espectro de RMN de 13 C (dept 135) de **65** (62,5 MHz; CDCl₃).



Síntese Total da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A e Análogos

Anexo 81. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 65.



Anexo 82. Espectro de RMN de ¹H de 118 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 83. Espectro de RMN de ¹³C de 118 (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 84. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de **118** (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 85. Espectro de IV de 118.



Anexo 86. Espectro de RMN de ¹H de 70 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 88. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 70 (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 89. Espectro de IV de 70.



Anexo 90. Espectro de RMN de ¹H de (S)-67 (250 MHz; CDCl₃).





Anexo 93. Espectro de RMN de ¹H de (R)-**34** (250 MHz; CDCl₃).









Anexo 96. Espectro de IV de (R)-34.



Anexo 97. Espectro de RMN de ¹H de 73 (250 MHz; CDCI₃).





Anexo 100. Espectro de IV de 73.



Anexo 101. Espectro de RMN de ¹H de 119 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 103. Espectro de RMN de 13 C (dept 135) de 119 (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 104. Espectro de IV de 119.



Anexo 105. Espectro de RMN de ¹H de 74 (250 MHz; CDCl₃).





Anexo 108. Espectro de IV de 74.



Anexo 109. Espectro de RMN de ¹H de 75 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 111. Espectro de RMN de 13 C (dept 135) de 75 (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 112. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 75.



Anexo 113. Espectro de RMN de ¹H de 64 (250 MHz; CDCl₃).







Anexo 116. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 64.


Anexo 117. Espectro de RMN de ¹H de 76 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 119. Espectro de RMN de 13 C (dept 135) de **76** (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 120. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 76.



Anexo 121. Espectro de RMN de ¹H de 81 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 123. Espectro de RMN de 13 C (dept 135) de **81** (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 124. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 81.



Anexo 125. Espectro de RMN de ¹H de (7S)-**78** (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 126. Espectro de RMN de ¹³C (sem efeito NOE) de (7S)-78 (125 MHz; CDCl₃).





Anexo 128. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de (7S)-78.



Anexo 129. Espectro de RMN de ¹H de 82a (600 MHz; C₆D₆).







Anexo 132. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 82a.



Anexo 133. Mapa de contorno COSY de 82a (500 MHz; C₆D₆).

Síntese Total da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A e Análogos



Ellen ECP-79D c6d6/Av500 out29ecpH1 - HMBC

Anexo 134. Mapa de contorno HMBC de 82a.



Ellen ECP-79D c6d6/Av500 out29ecpH1 - HSQC

Anexo 135. Mapa de contorno HSQC de 82a.



Anexo 136. Espectro de RMN de ¹H de **82b** (600 MHz; C_6D_6).



72 64 56 48 40 32 24 16 104 96 88 Chemical Shift (ppm) 192 184 176 168 160 152 144 136 128 120 112 80 8 0 -8 Anexo 137. Espectro de RMN de 13 C de 82b (125 MHz; C₆D₆).







Anexo 139. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 82b.



Anexo 140. Mapa de contorno COSY de 82b (500 MHz; C₆D₆).



Ellen "ECP-80D" c6d6/Av500 out29ecpH2 - HMBC

Anexo 141. Mapa de contorno HMBC de 82b.



Ellen "ECP-80D" c6d6/Av500 out29ecpH2 - HSQC

Anexo 142. Mapa de contorno HSQC de 82b.



Anexo 143. Espectro de RMN de ¹H de (7S)-96 (600 MHz; CDCl₃).







Anexo 146. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de (7S)-96.



Anexo 147. Espectro de RMN de ¹H de (7S)-60 (250 MHz; CDCl₃).







Anexo 150. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de (7S)-60.



Anexo 151. Espectro de RMN de ¹H de 94 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 153. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de **94** (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 154. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 94.



Anexo 155. Espectro de RMN de ¹H de 95 (250 MHz; CDCl₃).







Anexo 158. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 95.



Anexo 159. Espectro de RMN de ¹H de 120 (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 161. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 120 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 162. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 120.


Anexo 163. Espectro de RMN de ¹H de 12 (600 MHz; DMSO-*d*6).







Anexo 166. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 12.



Anexo 167. Mapa de contorno COSY de 12 (600 MHz; DMSO-d6).



Ellen - ECP-105D - dmso - Avance 400MHz - fev14ecpH1 - HMBC

Anexo 168. Mapa de contorno HMBC de 12.



Ellen - ECP-105D - dmso - Avance 400MHz - fev14ecpH1 - HSQC

Anexo 169. Mapa de contorno HSQC de 12.



Anexo 170. Espectro de RMN de ¹H de 101 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 172. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 101 (125 MHz; CDCl₃).

96 88 nical Shift (ppm) 80 72 64 56 48 40 32

-8

104 Cher

192

184 176 168 160 152 144 136 128 120 112



Anexo 173. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 101.



Anexo 174. Espectro de RMN de ¹H de 102 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 177. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 102.



Anexo 178. Espectro de RMN de ¹H de 121 (500 MHz; CDCl₃).



Comment esktop\Doutorado_ellen\RM Number of Transients Ellen ECP 216D - cdcl3 - av500MHz - jan14ecpH2 - Dept 135 ellen\RMN/2014\jan13ecpH2_003001r Acquisition Time (sec) 0.5505 File Name C:\Users\E Date Frequency (MHz) 14 Jan 2014 09:16:22 125.69 Nucleus Pulse Sequ **Original Points Count** 16384 13C 1600 Points Count 32768 Solven Sweep Width (Hz) 29761.90 dept135 CHLOROFORM-D Temperature (degree C) 25.146 -129.61 -41.37 35.72 35.52 34.43 -29.43 -25.77 -76.92 -71.67 -69.87 ~16.68 ~14.50 ~13.43 -83.91 -56.64 L4.63 192 184 176 168 160 152 144 136 128 120 112 104 96 88 80 Chemical Shift (ppm) 64 56 48 40 32 --10 -8 72 24 16 8 0





Anexo 181. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 121.



Anexo 182. Espectro de RMN de ¹H de 2'-epi-3'-epi-12 (500 MHz; DMSO-d6).



Anexo 183. Espectro de RMN de ¹³C de 2'-epi-3'-epi-12 (125 MHz; DMSO-d6).



Anexo 184. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 2'-epi-3'-epi-12 (125 MHz; DMSO-d6).





Anexo 185. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 2'-epi-3'-epi-12.



Ellen "ECP-217D" DMSO / Av 500MHz mai06ecpH1 COSY

Anexo 186. Mapa de contorno COSY de 2'-epi-3'-epi-12 (500 MHz; DMSO-d6).



Ellen "ECP-217D" DMSO / Av 500MHz mai06ecpH1 HMBC

Anexo 187. Mapa de contorno HMBC de 2'-epi-3'-epi-12.



Ellen "ECP-217D" DMSO / Av 500MHz mai06ecpH1 HSQC

Anexo 188. Mapa de contorno HSQC de 2'-epi-3'-epi-12.



Anexo 189. Espectro de RMN de ¹H de (7R)-**78** (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 190. Espectro de RMN de ¹³C (sem efeito NOE) de (7*R*)-78 (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 191. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de (7*R*)-78 (62,5 MHz; CDCl₃).





Anexo 192. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de (7*R*)-78.



Anexo 193. Espectro de RMN de ¹H de 98a (500 MHz; C₆D₆).





Anexo 196. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 98a.



Anexo 197. Mapa de contorno COSY de 98a (500 MHz; C₆D₆).



Ellen "ECP-169D" c6d6/av500 MHz set02ecpH1 - HMBC

Anexo 198. Mapa de contorno HMBC de 98a.



Ellen "ECP-169D" c6d6/av500 MHz set02ecpH1 - HSQC

Anexo 199. Mapa de contorno HSQC de 98a.



Anexo 200. Espectro de RMN de ¹H de **98b** (500 MHz; C_6D_6).



160 152 144 136 128 104 96 88 Chemical Shift (ppm) 64 56 48 40 32 24 -8 Anexo 201. Espectro de RMN de 13 C de 98b (125 MHz; C₆D₆).





Anexo 203. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 98b.



Síntese Total da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A e Análogos

Anexo 204. Mapa de contorno COSY de 98b (500 MHz; C₆D₆).



Ellen "ECP-170D" c6d6/av500 MHz set03ecpH2 - HMBC

Anexo 205. Mapa de contorno HMBC de 98b.



Ellen "ECP-170D" c6d6/av500 MHz set03ecpH2 - HSQC

Anexo 206. Mapa de contorno HSQC de 98b.


Anexo 207. Espectro de RMN de ¹H de (7R)-**96** (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 210. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de (7*R*)-96.



Anexo 211. Espectro de RMN de ¹H de (7R)-**60** (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 214. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de (7R)-60.



Anexo 215. Espectro de RMN de ¹H de 103 (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 218. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 103.



Anexo 219. Espectro de RMN de ¹H de 104 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 221. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 104 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 222. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 104.



Anexo 223. Espectro de RMN de ¹H de 122 (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 225. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 122 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 226. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 122.



Anexo 227. Espectro de RMN de ¹H de 7-epi-12 (500 MHz; DMSO-d6).



¹⁹² 184 176 168 160 152 144 136 128 120 112 104 96 88 80 72 64 56 48 40 32 24 16 8 0 Chemical Shift (ppm) **Anexo 228.** Espectro de RMN de 13 C de **7-epi-12** (125 MHz; DMSO-*d*6).



Anexo 229. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 7-epi-12 (125 MHz; DMSO-d6).



Anexo 230. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 7-epi-12.



Anexo 231. Mapa de contorno COSY de 7-epi-12 (500 MHz; DMSO-d6).



Ellen "ECP-239D" dmso/ Av500MHz abr29ecpH1 - HMBC

Anexo 232. Mapa de contorno HMBC de 7-epi-12.



Ellen "ECP-239D" dmso/ Av500MHz abr29ecpH1 - HSQC

Anexo 233. Mapa de contorno HSQC de 7-epi-12.



Anexo 234. Espectro de RMN de ¹H de 105 (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 237. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 105.



Anexo 238. Espectro de RMN de ¹H de 106 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 240. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 106 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 241. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 106.



Anexo 242. Espectro de RMN de ¹H de 123 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 244. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 123 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 245. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 123.



Anexo 246. Espectro de RMN de ¹H de 2'-epi-3'-epi-7-epi-12 (500 MHz; DMSO-d6).



Anexo 247. Espectro de RMN de ¹³C de 2'-epi-3'-epi-7-epi-12 (125 MHz; DMSO-d6).





Anexo 249. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 2'-epi-3'-epi-7-epi-12.



Anexo 250. Mapa de contorno COSY de 2'-epi-3'-epi-7-epi-12 (500 MHz; DMSO-d6).



Ellen "ECP-230D" dmso/ Av500MHz mai05ecpH1 - HMBC

Anexo 251. Mapa de contorno HMBC de 2'-epi-3'-epi-7-epi-12.



Ellen "ECP-230D" dmso/ Av500MHz mai05ecpH1 - HSQC

Anexo 252. Mapa de contorno HSQC de 2'-epi-3'-epi-7-epi-12.


Anexo 253. Espectro de RMN de ¹H de (7S)-97 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 255. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de (7*S*)-97 (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 256. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de (7S)-97.



Anexo 257. Espectro de RMN de ¹H de (7S)-26 (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 260. Espectro de IV de (7S)-26.



Anexo 261. Espectro de RMN de ¹H de (7R)-**97** (250 MHz; CDCl₃).







Anexo 264. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de (7*R*)-97.



Anexo 265. Espectro de RMN de ¹H de (7*R*)-26 (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 268. Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de (7*R*)-26.



Anexo 269. Espectro de RMN de ¹H de *ent*-118 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 270. Espectro de RMN de ¹³C de *ent*-118 (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 271. Espectro de IV de ent-118.



Anexo 272. Espectro de RMN de ¹H de *ent*-70 (250 MHz; CDCl₃).









Anexo 275. Espectro de RMN de ¹H de 2-epi-73 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 278. Espectro de IV de 2-epi-73.



Anexo 279. Espectro de RMN de ¹H de 2-epi-119 (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 282. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 2-epi-119.



Anexo 283. Espectro de RMN de ¹H de 2-epi-74 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 286. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 2-epi-74.



Anexo 287. Espectro de RMN de ¹H de 2-epi-75 (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 290. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 2-epi-75.



Anexo 291. Espectro de RMN de ¹H de 2-epi-64 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 293. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 2-epi-64 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 294. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 2-epi-64.



Anexo 295. Espectro de RMN de ¹H de 2-epi-76 (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 297. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 2-epi-76 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 298. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 2-epi-76.



Anexo 299. Espectro de RMN de ¹H de 2-epi-81 (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 301. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 2-epi-81 (125 MHz; CDCl₃).


Anexo 302. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 2-epi-81.



Anexo 303. Espectro de RMN de ¹H de 2-epi-(7S)-78 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 304. Espectro de RMN de ¹³C (sem efeito NOE) de 2-epi-(7S)-78 (125 MHz; CDCl₃).







Anexo 306. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 2-epi-(7S)-78.



Anexo 307. Espectro de RMN de ¹H de **107a** (400 MHz; C_6D_6).



Anexo 309. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 107a (100 MHz; C₆D₆).



Anexo 310. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 107a.



Anexo 311. Mapa de contorno COSY de 107a (400 MHz; C₆D₆).



Ellen - ECP 285 D - C6D6 -AVance 400 MHz - jul24ecpH1 - HMBC

Anexo 312. Mapa de contorno HMBC de 107a.



Ellen - ECP 285 D - C6D6 -AVance 400 MHz - jul24ecpH1 - HSQC

Anexo 313. Mapa de contorno HSQC de 107a.



Anexo 314. Espectro de RMN de ¹H de **107b** (500 MHz; C_6D_6).



56 48 40 32 24 16 192 184 176 168 160 152 144 136 128 120 112 104 96 88 Chemical Shift (ppm) 80 72 64 8 0 -8 Anexo 315. Espectro de RMN de 13 C de 107b (125 MHz; C₆D₆).







Anexo 317. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 107b.



Anexo 318. Mapa de contorno COSY de 107b (500 MHz; C₆D₆).



Ellen "ECP-286D" c6d6/ Av500MHz jul28ecpH1 - HMBC

Anexo 319. Mapa de contorno HMBC de 107b.



Anexo 320. Mapa de contorno HSQC de 107b.



Anexo 321. Espectro de RMN de ¹H de 2-epi-(7S)-96 (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 324. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 2-epi-(7S)-96.



Anexo 325. Espectro de RMN de ¹H de 2-epi-(7S)-60 (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 328. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 2-epi-(7S)-60.



Anexo 329. Espectro de RMN de ¹H de 2-epi-94 (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 331. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 2-epi-94 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 332. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 2-epi-94.



Anexo 333. Espectro de RMN de ¹H de 2-epi-95 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 336. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 2-epi-95.



Anexo 337. Espectro de RMN de ¹H de 2-epi-120 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 339. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 2-epi-120 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 340. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 2-epi-120.



Anexo 341. Espectro de RMN de ¹H de 2-epi-12 (500 MHz; DMSO-d6).



¹⁹² 184 176 168 160 152 144 136 128 120 112 104 96 88 80 72 64 56 48 40 32 24 16 8 0 Chemical Shift (ppm) **Anexo 342.** Espectro de RMN de ¹³C de **2-epi-12** (125 MHz; DMSO-*d*6).



Anexo 343. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 2-epi-12 (125 MHz; DMSO-d6).





Anexo 344. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 2-epi-12.



Anexo 345. Mapa de contorno COSY de 2-epi-12 (500 MHz; DMSO-d6).



Ellen "ECP-284D" dmso/ Avance 500 MHz - ago05ecpH1 - HMBC

Anexo 346. Mapa de contorno HMBC de 2-epi-12.


Ellen "ECP-284D" dmso/ Avance 500 MHz - ago05ecpH1 - HSQC

Anexo 347. Mapa de contorno HSQC de 2-epi-12.



Anexo 348. Espectro de RMN de ¹H de (S)-109 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 350. Espectro de IV de (S)-109.



Anexo 351. Espectro de RMN de ¹H de 111 (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 354. Espectro de IV de 111.



Anexo 355. Espectro de RMN de ¹H de 112 (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 358. Espectro de IV de 112.



Anexo 359. Espectro de RMN de ¹H de 3-epi-75 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 361. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 3-epi-75 (125 MHz; CDCl₃).



Síntese Total da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A e Análogos

Anexo 362. Espectro de IV de 3-epi-75.



Anexo 363. Espectro de RMN de ¹H de 3-epi-64 (600 MHz; CDCl₃).



Anexo 365. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 3-epi-64 (150 MHz; CDCl₃).



Anexo 366. Espectro de IV de 3-epi-64.



Anexo 367. Espectro de RMN de ¹H de 3-epi-76 (600 MHz; CDCl₃).







Anexo 370. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 3-epi-76.



Anexo 371. Espectro de RMN de ¹H de 3-epi-81 (600 MHz; CDCl₃).



Anexo 372. Espectro de RMN de ¹³C de 3-epi-81 (150 MHz; CDCl₃).



Anexo 373. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 3-epi-81 (150 MHz; CDCl₃).



Anexo 374. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 3-epi-81.



Anexo 375. Espectro de RMN de ¹H de 3-epi-(7S)-78 (600 MHz; CDCl₃).











Anexo 378. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 3-epi-(7S)-78.



Anexo 379. Espectro de RMN de ¹H de **113a** (400 MHz; C_6D_6).







Anexo 382. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 113a.



Anexo 383. Mapa de contorno COSY de 113a (400 MHz; C₆D₆).



Ellen "ECP-326D" c6d6/ Av 400 MHz - out09ecpH1 - HMBC

Anexo 384. Mapa de contorno HMBC de 113a.



Ellen "ECP-326D" c6d6/ Av 400 MHz - out09ecpH1 - HSQC

Anexo 385. Mapa de contorno HSQC de 113a.



Anexo 386. Espectro de RMN de ¹H de **113b** (400 MHz; C_6D_6).



Anexo 388. Espectro de RMN de 13 C (dept 135) de **113b** (125 MHz; C₆D₆).



Anexo 389. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 113b.



Anexo 390. Mapa de contorno COSY de 113b (400 MHz; C₆D₆).



Ellen - ECP 327D - C6D6 - Avance 400 MHz - out16ecpH1 - HMBC

Anexo 391. Mapa de contorno HMBC de 113b.



Ellen - ECP 327D - C6D6 - Avance 400 MHz - out16ecpH1 - HSQC

Anexo 392. Mapa de contorno HSQC de 113b.


Anexo 393. Espectro de RMN de ¹H de 3-epi-(7S)-96 (600 MHz; CDCl₃).



Anexo 395. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 3-*epi-(7S)-96* (150 MHz; CDCI₃).



Anexo 396. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 3-epi-(7S)-96.



Anexo 397. Espectro de RMN de ¹H de 3-epi-(7S)-60 (600 MHz; CDCl₃).



Anexo 399. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 3-epi-(7S)-60 (150 MHz; CDCl₃).





Anexo 400. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 3-epi-(7S)-60.



Anexo 401. Espectro de RMN de ¹H de 3-epi-94 (600 MHz; CDCl₃).







Anexo 404. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 3-epi-94.



Anexo 405. Espectro de RMN de ¹H de 3-epi-95 (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 407. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 3-epi-95 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 408. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 3-epi-95.



Anexo 409. Espectro de RMN de ¹H de 3-epi-120 (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 412. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 3-epi-120.



Anexo 413. Espectro de RMN de ¹H de 3-epi-12 (600 MHz; DMSO-d6).



104 96 88 Chemical Shift (ppm) 184 176 160 152 144 136 128 32 24 Anexo 414. Espectro de RMN de ¹³C de 3-epi-12 (150 MHz; DMSO-d6).



Anexo 415. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 3-epi-12 (150 MHz; DMSO-d6).



Anexo 416. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 3-epi-12.



Anexo 417 Mapa de contorno COSY de 3-epi-12 (600 MHz; DMSO-d6).



Ellen - ECP 332D - DMSO - Avance 600 MHz - out22ecpH1 - HMBC

Anexo 418. Mapa de contorno HMBC de 3-epi-12.



Ellen - ECP 332D - DMSO - Avance 600 MHz - out22ecpH1 - HSQC

Anexo 419. Mapa de contorno HSQC de 3-epi-12.



Anexo 420. Espectro de RMN de ¹H de (R)-**109** (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 421. Espectro de RMN de 13 C de (*R*)-109 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 422. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de (*R*)-109 (125 MHz; CDCl₃).





Anexo 423. Espectro de IV de (R)-109.



Anexo 424. Espectro de RMN de ¹H de 114 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 427. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 114.



Anexo 428. Espectro de RMN de ¹H de 115 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 430. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 115 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 431. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 115.



Anexo 432. Espectro de RMN de ¹H de 4-epi-75 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 435. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 4-epi-75.



Anexo 436. Espectro de RMN de ¹H de 4-epi-64 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 438. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 4-epi-64 (125 MHz; CDCl₃).





Anexo 439. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 4-epi-64.


Anexo 440. Espectro de RMN de ¹H de 4-epi-76 (500 MHz; CDCl₃).



A 176 168 160 152 144 136 128 120 112 104 96 88 80 72 64 56 48 40 32 24 16 8 Chemical Shift (ppm) **Anexo 441.** Espectro de RMN de ¹³C de **4-epi-76** (125 MHz; CDCl₃).







Anexo 443. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 4-epi-76.



Anexo 444. Espectro de RMN de ¹H de 4-epi-81 (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 446. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 4-epi-81 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 447. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 4-epi-81.



Anexo 448. Espectro de RMN de ¹H de 4-epi-(7S)-78 (500 MHz; CDCl₃).



CDCl₃).







Anexo 451. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 4-epi-(7S)-78.



Anexo 452. Espectro de RMN de ¹H de **116a** (400 MHz; C_6D_6).



192 184 176 168 160 152 144 136 128 120 112 104 96 88 Chemical Shift (ppm) 72 64 56 48 40 32 24 16 80 0 --1717 -8 8 Anexo 453. Espectro de RMN de ¹³C de 116a (125 MHz; C₆D₆).



Anexo 454. Espectro de RMN de 13 C (dept 135) de **116a** (125 MHz; C₆D₆).





Anexo 455. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 116a.



Anexo 456. Mapa de contorno COSY de 116a (400 MHz; C₆D₆).



Ellen - ECP-311D - C6D6 - Av 400 MHz - set08ecpH1 - HMBC

Anexo 457. Mapa de contorno HMBC de 116a.



Ellen - ECP-311D - C6D6 - Av 400 MHz - set08ecpH1 - HSQC

Anexo 458. Mapa de contorno HSQC de 116a.



Anexo 459. Espectro de RMN de ¹H de 116b (400 MHz; C₆D₆).



-8

192







Anexo 462. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 116b.



Anexo 463. Mapa de contorno COSY de 116b (400 MHz; C₆D₆).



Ellen - ECP-312D - C6D6 - Av 400 MHz - set08ecpH2 - HMBC

Anexo 464. Mapa de contorno HMBC de 116b.



Ellen - ECP-312D - C6D6 - Av 400 MHz - set08ecpH2 - HSQC

Anexo 465. Mapa de contorno HSQC de 116b.



Anexo 466. Espectro de RMN de ¹H de 4-epi-(7S)-96 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 469. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 4-epi-(7S)-96.



Anexo 470. Espectro de RMN de ¹H de 4-epi-(7S)-60 (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 472. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 4-epi-(7S)-60 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 473. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 4-epi-(7S)-60.



Anexo 474. Espectro de RMN de ¹H de 4-epi-94 (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 477. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 4-epi-94.



Anexo 478. Espectro de RMN de ¹H de 4-epi-95 (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 480. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 4-epi-95 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 481. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 4-epi-95.



Anexo 482. Espectro de RMN de ¹H de 4-epi-120 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 484. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 4-epi-120 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 485. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 4-epi-120.


Tese de Doutorado - Ellen Christine Polo

Anexo 486. Espectro de RMN de ¹H de 4-epi-12 (400 MHz; DMSO-d6).



Anexo 487. Espectro de RMN de ¹³C de 4-epi-12 (100 MHz; DMSO-d6).



Anexo 488. Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 4-epi-12 (100 MHz; DMSO-d6).



Anexo 489. Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 4-epi-12.



Síntese Total da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A e Análogos

Anexo 490. Mapa de contorno COSY de 4-epi-12 (400 MHz; DMSO-d6).



Ellen - ECP-310D - DMSO - AV 400MHz - set10ecpH1 HMBC

Anexo 491. Mapa de contorno HMBC de 4-epi-12.

Síntese Total da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A e Análogos



Ellen - ECP-310D - DMSO - AV 400MHz - set10ecpH1 HSQC

Anexo 492. Mapa de contorno HSQC de 4-epi-12.

8. Permissões de Direitos Autorais

Síntese Total da Estrutura Proposta para a Nhatrangina A e Análogos

Rightslink® by Copyright Clearance Center

Página 1 de 1



PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE

This type of permission/license, instead of the standard Terms & Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your request. No additional
 uses are granted (such as derivative works or other editions). For any other uses, please
 submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested, permission must be obtained from that source.



Copyright © 2015 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. Privacy statement. Terms and Conditions. Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customercare@copyright.com

https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet

14/04/2015

Anexo 493. Permissão para figura 9.

RightsLink - Your Account

Página 1 de 3

ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Apr 14, 2015

This is a License Agreement between Ellen C Polo ("You") and Royal Society of Chemistry ("Royal Society of Chemistry") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Royal Society of Chemistry, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	3607390541510
License date	Apr 13, 2015
Order Content Publisher	Royal Society of Chemistry
Order Content Publication	Organic & Biomolecular Chemistry
Order Content Title	The first total synthesis of nhatrangin A
Order Content Author	Ahmed Kamal,Saidi Reddy Vangala
Order Content Date	Mar 26, 2013
Volume number	11
Issue number	27
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/educational
Portion	figures/tables/images
Number of figures/tables/images	1
Format	print and electronic
Distribution quantity	100
Will you be translating?	no
Order reference number	None
Title of the thesis/dissertation	Total synthesis of the proposed structure of Nhatrangin A and analogs
Expected completion date	Apr 2015
Estimated size	600
Total	0.00 USD

Terms and Conditions

This License Agreement is between {Requestor Name} ("You") and The Royal Society of Chemistry ("RSC") provided by the Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by the Royal Society of Chemistry, and the payment terms and conditions.

RSC / TERMS AND CONDITIONS

INTRODUCTION

The publisher for this copyrighted material is The Royal Society of Chemistry. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by CCC, at the time that you opened your RightsLink account and that are available at any time at .

LICENSE GRANTED

The RSC hereby grants you a non-exclusive license to use the aforementioned material anywhere in the world subject

https://s100.copyright.com/MyAccount/viewPrintableLicenseDetails?ref=a2d19e7f-79f2-... 14/04/2015

RightsLink - Your Account

to the terms and conditions indicated herein. Reproduction of the material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

RESERVATION OF RIGHTS

The RSC reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by your and accepted in the course of this licensing transaction; (ii) these terms and conditions; and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

REVOCATION

The RSC reserves the right to revoke this license for any reason, including, but not limited to, advertising and promotional uses of RSC content, third party usage, and incorrect source figure attribution. THIRD-PARTY MATERIAL DISCLAIMER

If part of the material to be used (for example, a figure) has appeared in the RSC publication with credit to another source, permission must also be sought from that source. If the other source is another RSC publication these details should be included in your RightsLink request. If the other source is a third party, permission must be obtained from the third party. The RSC disclaims any responsibility for the reproduction you make of items owned by a third party. PAYMENT OF FEE

If the permission fee for the requested material is waived in this instance, please be advised that any future requests for the reproduction of RSC materials may attract a fee.

ACKNOWLEDGEMENT

The reproduction of the licensed material must be accompanied by the following acknowledgement:

Reproduced ("Adapted" or "in part") from {Reference Citation} (or Ref XX) with permission of The Royal Society of Chemistry.

If the licensed material is being reproduced from New Journal of Chemistry (NJC), Photochemical & Photobiological Sciences (PPS) or Physical Chemistry Chemical Physics (PCCP) you must include one of the following acknowledgements:

For figures originally published in NJC:

Reproduced ("Adapted" or "in part") from {Reference Citation} (or Ref XX) with permission of The Royal Society of Chemistry (RSC) on behalf of the European Society for Photobiology, the European Photochemistry Association and the RSC.

For figures originally published in PPS:

Reproduced ("Adapted" or "in part") from {Reference Citation} (or Ref XX) with permission of The Royal Society of Chemistry (RSC) on behalf of the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) and the RSC. For figures originally published in PCCP:

Reproduced ("Adapted" or "in part") from {Reference Citation} (or Ref XX) with permission of the PCCP Owner Societies.

HYPERTEXT LINKS

With any material which is being reproduced in electronic form, you must include a hypertext link to the original RSC article on the RSC's website. The recommended form for the hyperlink is http://dx.doi.org/10.1039/DOI suffix, for example in the link http://dx.doi.org/10.1039/b110420a the DOI suffix is 'b110420a'. To find the relevant DOI suffix for the RSC article in question, go to the Journals section of the website and locate the article in the list of papers for the volume and issue of your specific journal. You will find the DOI suffix quoted there.

LICENSE CONTINGENT ON PAYMENT

While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Secribed in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and the RSC reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

WARRANTIES

The RSC makes no representations or warranties with respect to the licensed material. INDEMNITY

You hereby indemnify and agree to hold harmless the RSC and the CCC, and their respective officers, directors, trustees, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this licence.

https://s100.copyright.com/MyAccount/viewPrintableLicenseDetails?ref=a2d19e7f-79f2-... 14/04/2015

RightsLink - Your Account

NO TRANSFER OF LICENSE

This license is personal to you or your publisher and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without the RSC's written permission.

NO AMENDMENT EXCEPT IN WRITING

This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of "Other Conditions, v1.2", by CCC on the RSC's behalf).

OBJECTION TO CONTRARY TERMS

You hereby acknowledge and agree that these terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and the RSC (and CCC) concerning this licensing transaction, to the exclusion of all other terms and conditions, written or verbal, express or implied (including any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you). In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control. JURISDICTION

This license transaction shall be governed by and construed in accordance with the laws of the District of Columbia. You hereby agree to submit to the jurisdiction of the courts located in the District of Columbia for purposes of resolving any disputes that may arise in connection with this licensing transaction.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply to specific license types:

Translation

This permission is granted for non-exclusive world English rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

Intranet

If the licensed material is being posted on an Intranet, the Intranet is to be password-protected and made available only to bona fide students or employees only. All content posted to the Intranet must maintain the copyright information line on the bottom of each image. You must also fully reference the material and include a hypertext link as specified above. Copies of Whole Articles

All copies of whole articles must maintain, if available, the copyright information line on the bottom of each page. Other Conditions

v1.2

Gratis licenses (referencing \$0 in the Total field) are free. Please retain this printable license for your reference. No payment is required.

If you would like to pay for this license now, please remit this license along with yourpayment made payable to "COPYRIGHT CLEARANCE CENTER" otherwise you will be invoiced within 48 hours of the license date. Payment should be in the form of a check or money order referencing your account number and this invoice number {Invoice Number}.

Once you receive your invoice for this order, you may pay your invoice by credit card. Please follow instructions provided at that time. Make Payment To: Copyright Clearance Center Dept 001 P.O. Box 843006 Boston, MA 02284-3006 For suggestions or comments regarding this order, contact Rightslink Customer Support: customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Gratis licenses (referencing \$0 in the Total field) are free. Please retain this printable license for your reference. No payment is required.

https://s100.copyright.com/MyAccount/viewPrintableLicenseDetails?ref=a2d19e7f-79f2-... 14/04/2015

Anexo 494. Permissão para figura 10.

Rightslink® by Copyright Clearance Center

Página 1 de 1



PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE

This type of permission/license, instead of the standard Terms & Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any other uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested, permission must be obtained from that source.



Copyright © 2015 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. Privacy statement. Terms and Conditions. Comments? We would like to hear from you. E-mail us at <u>customercare@copyright.com</u>

https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet

14/04/2015

Anexo 495. Permissão para figura 11.