

Emilio Carlos de Lucca Júnior

Marinisporolídeo A: Estratégia Sintética e Confirmação Estrutural

CAMPINAS 2015



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS INSTITUTO DE QUÍMICA

EMILIO CARLOS DE LUCCA JÚNIOR

MARINISPOROLÍDEO A: ESTRATÉGIA SINTÉTICA E CONFIRMAÇÃO ESTRUTURAL

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ CARLOS DIAS

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

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA POR EMILIO CARLOS DE LUCCA JÚNIOR, 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

L962m Lucca Júnior, Emilio Carlos de, 1986-Marinisporolídeo A: estratégia sintética e confirmação estrutural / Emilio Carlos de Lucca Júnior. – 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. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Marinisporolide A: synthetic strategy and structural confirmation Palavras-chave em inglês: Total synthesis Natural products Aldol reaction Área de concentração: Química Orgânica Titulação: Doutor em Ciências Banca examinadora: Luiz Carlos Dias [Orientador] Gustavo Seoane Muniz Peter Bakuzis Fábio Cesar Gozzo Fernando Antonio Santos Coelho Data de defesa: 31-07-2015 Programa de Pós-Graduação: Química

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (Orientador)

Duj Carlos Ilias

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

Prof. Dr. Peter Bakuzis (IQ-UnB)

Pt Bar

Prof. Dr. Fábio Cesar Gozzo (IQ-UNICAMP) -

Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho (IQ-UNICAMP)

Este exemplar corresponde à redação final da Tese de Doutorado defendida pelo aluno EMILIO CARLOS DE LUCCA JÚNIOR, aprovada pela Comissão Julgadora em 31 de Julho de 2015.

W

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

Dedico este trabalho aos meus pais, Sandra e Emilio, com todo amor e carinho

"The structure known, but not yet accessible by synthesis, is to the chemist what the unclimbed mountain, the unchartered sea, the untilled field, the unreached planet, are to other men."

Robert Burns Woodward

Agradecimentos

...Até antes do tempo de Nineve ou da construção do Templo do Rei Salomão - Antes dos egípcios construírem suas pirâmides e Jasão procurar o Velo Dourado, ou dos Soldados da Fortuna seguirem as Águias de Roma, era um costume antigo honrar aqueles a quem as honras eram devidas...

Concluir um trabalho de Doutorado certamente me deixa em débito com muitas pessoas. Mas sendo esta dívida uma dívida de gratidão, eu a aceito com muita alegria!

A Deus, nosso *Pai Celestial* e causa primária de todas as coisas, por me guiar e me dar a força necessária nos momentos de recomeço.

Ao Professor Luiz Carlos Dias, pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisas e poder realizar um projeto fantástico, pela orientação, amizade e incentivo durante todos estes anos! Sem você no comando, este trabalho não teria o desfecho que teve!

Aos meus pais, Sandra e Emilio, por toda a dedicação e apoio incondicional em todas as etapas da minha vida. Sem vocês, nada disto seria possível. Com a certeza de que laços eternos não se desfazem, amo vocês!

Ao meu irmão Enrico, pela amizade e companheirismo. A caminhada é muito mais agradável com você por perto!

À minha namorada Ellen, por todo amor, carinho e compreensão ao longo de todos esses anos! Tudo fica mais fácil com você ao meu lado! Amo você!

A minha segunda família, Angela e Renato, por todo o carinho e atenção.

Aos meus avós, Mirley, Angelina, Anagê e Pellegrino, por todo amor e apoio ao longo de todos estes anos! Amo vocês!

Á toda a minha família, por cada almoço, jantar e café da tarde. Estar com vocês resgata o equilíbrio necessário, não só para a execução deste trabalho, mas para a vida!

À Aninha, por cada iguaria de nível *Master Chef* que alegrou muitos cafés da tarde do laboratório!

Agradeço aos meus primos, Paulinho, Marina, Marcos, Welliton, Bruna, Anna Luiza e Aline, por dividirem, com o meu irmão e comigo, a nossa infância!

Agradeço carinhosamente aos meus primos, Julia, Luiza e João Pedro, por dividirem comigo a sua infância, ou seria a minha?!

xi

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

À Bárbara por todo o seu esforço e dedicação que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

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

Aos técnicos do Instituto de Química: Anderson, Gustavo, Paula e Sônia pelas incontáveis análises realizadas. Por nunca dizerem não para os incansáveis pedidos de: "Só cinco minutinhos! É só um hidrogênio! Tem como acumular um pouco mais?". O trabalho de vocês foi fundamental para que este trabalho pudesse ser realizado!

Ao Prof. Marcos Nogueira Eberlin e aos alunos Marcos e Pedro 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 nº 2011/06721-6) e auxílios financeiros.

À FAEPEX pelo auxílio ponte.

À CAPES e ao CNPq pelos demais auxílios financeiros.

Curriculum vitae

Emilio Carlos de Lucca Júnior

Formação Acadêmica

2011-2015 Instituto de Química – UNICAMP

Doutorado em Ciências

Título: Marinisporolídeo A: Estratégia Sintética e Confirmação Estrutural

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

Agência Financiadora: FAPESP (Processo nº 2011/06721-6)

- 2009–2011 Instituto de Química UNICAMP Mestrado em Química na Área de Química Orgânica Título: Estudo do efeito do substituinte em β nas reações aldólicas envolvendo enolatos de boro de metilcetonas Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias Agência Financiadora: FAPESP (Processo nº 2008/07457-8)
- 2005-2008 Departamento de Química FFCLRP– USP Bacharelado em Química e Bacharelado em Química com Atribuições Tecnológicas

Atividades Acadêmicas

2006–2008 Iniciação Científica – Departamento de Química – FFCLRP– USP
 Projeto: Estudos sobre Adições Conjugadas de Hidretos em Sistemas
 α,β–Insaturados: Ciclizações Aldólicas Intramoleculares
 Orientador: Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino
 Agência Financiadora: FAPESP (Processo nº 2006/57541-0)

Publicações em Periódicos e Capítulo de Livro

- Dias, L. C.; Kuroishi, P. K.; de Lucca, E. C., Jr. "Total Synthesis of (-)-cryptocaryol A" Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 3575-3584.
- 2. Dias, L. C.; Kuroishi, P. K.; Polo, E. C.; de Lucca, E. C., Jr. "*Enantioselective total synthesis of* (-)*-ericanone*" *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 980-982.

- Dias, L. C.; Polo, E. C.; de Lucca, E. C., Jr.; Ferreira, M. A. B. "Asymmetric Induction in Aldol Additions" In Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions; Mahrwald, R. Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2013; Chapter 5, 293-375.
- 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, 2137-2158.
- Dias, L. C.; de Lucca, E. C., Jr.; Ferreira, M. A. B.; Garcia, D. C.; Tormena, C. F. "The Role of β-Bulky Substituents in Aldol Reactions of Boron Enolates of Methylketones with Aldehydes: Experimental and Theoretical Studies by DFT Analysis" J. Org. Chem. 2012, 77, 1765-1788.
- Sass, D. C.; de Lucca, E. C., Jr.; Barbosa, J. S.; de Oliveira, K. T.; Constantino, M. G. "Tandem reduction + cyclization of ortho-substituted cinnamic esters" Tetrahedron Lett. 2011, 52, 5371-5374.
- Dias, L. C.; de Lucca, E. C., Jr.; Ferreira, M. A. B.; Garcia, D. C.; Tormena, C. F. *"Influence of β-Substituents in Aldol Reactions of Boron Enolates of β-Alkoxy Methylketones" Org. Lett.* 2010, *12*, 5056-5059.

Resumos em Congressos (4 selecionados de um total de 6)

- de Lucca, E. C., Jr.; Dias, L. C. "Synthesis of C10-C22 Fragment of Marinisporolide A" 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2013**, Campos do Jordão. Livro de Resumos.
- Kuroishi, P. K.; de Lucca, E. C., Jr.; Dias, L. C. "Synthesis of C7–C31 Fragment of (–)cryptocaryol A" 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2013, Campos do Jordão. Livro de Resumos.
- de Lucca, E. C., Jr.; Dias, L. C. "Síntese do Fragmento C23–C35 do Marinisporolídeo A" 36^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2013**, Águas de Lindóia. Livro de Resumos.
- de Lucca, E. C., Jr.; Dias, L. C. "The Role of beta-Bulky Substituents in Aldol Reactions of Boron Enolates of Methylketones with Aldehydes" 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2011, Brasília. Livro de Resumos.

Resumo

MARINISPOROLÍDEO A: ESTRATÉGIA SINTÉTICA E CONFIRMAÇÃO ESTRUTURAL. Este trabalho relata os nossos esforços sintéticos que culminaram com a primeira síntese total do macrolídeo oxopoliênico marinisporolídeo A com um número total de 56 etapas, sendo 25 o número de etapas para a rota linear mais longa. Onze ligações C-C foram construídas de maneira muito eficiente e nove dos onze centros estereogênicos foram instalados de maneira altamente estereosseletiva. As etapas chave desta síntese total são: cinco reações aldólicas (responsáveis pela construção das ligações C13-C14, C18-C19, C25-C26, C30-C31 e C32-C33), uma reação de olefinação de Julia-Kocieński (responsável pela construção da ligação C22-C23), uma reação de metátese cruzada de olefinas (responsável pela construção da ligação C10-C11), uma reação de acoplamento cruzado de Stille (responsável pela construção da ligação C4-C5). A maior dificuldade encontrada nesta síntese total foi a etapa de macrociclização. Após inúmeras tentativas de macrolactonização, este desafio foi vencido a partir da utilização do protocolo de Masamune-Roush para a reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons.



Abstract

MARINISPOROLIDE A: SYNTHETIC STRATEGY AND STRUCTURAL CONFIRMATION. This work describes our synthetic efforts that culminated with the first total synthesis of the oxopolyene macrolide marinisporolide A with a total of 56 steps and 25 steps for the longest linear sequence. Eleven C-C bonds were constructed in a very efficiently way and nine stereogenic centers were installed in a highly stereoselective manner. The key steps in this total synthesis are five aldol reactions (employed to form the C13-C14, C18-C19, C25-C26, C30-C31, and C32-C33 bonds), Julia-Kocieński olefination (to form the C22-C23 bond), a olefin cross-metathesis (to form the C10-C11 bond), a Stille cross-coupling (to form the C7-C8 bond), and a Horner-Wadsworth-Emmons olefination (responsible for building the C4-C5 bond). The greatest challenge in this total synthesis was the construction of the macrolactone. After numerous macrolactonization attempts, this challenge has been overcome by the use of the Masamune-Roush protocol for the Horner-Wadsworth-Emmons olefination.



Sumário

Lista de Abreviaturas e Acrônimos	xxi
	xxvii
Lista de Esquemas	XXXI
1. Introducão	1
1.1. Síntese Total da Anfotericina B por Nicolaou e Colaboradores	2
1.2. Síntese Total da Micoticina A por Schreiber e Colaboradores	13
 Síntese Total da (−)-Roxaticina por Rychnovsky e Hoye 	17
1.4. Síntese Total da (+)-Roxaticina por Mori e Colaboradores	21
1.5. Síntese Total da Roflamicoína por Rychnovsky e Colaboradores	28
1.6. Síntese Total da Filipina III por Richardson e Rychnovsky	32
1.7. Síntese Total da Dermostatina A por Sinz e Rychnovsky	37
1.8. Síntese Total da Roxaticina por Evans e Connell	42
1.9. Síntese Total do RK-397 por Burova e McDonald	47
1.10. Síntese Total do RK-397 por Denmark e Fujimori	53
1.11. Síntese Total do RK-397 por Sammakia e Colaboradores	56
1.12. Síntese Total da Roxaticina por Krische e Colaboradores	60
1.13. Síntese Total da Dermostatina A por Sammakia e Colaboradores	64
1.14. Marinisporolídeo A: Isolamento e Elucidação Estrutural	67
2. Objetivos	73
3. Análise Retrossintética	73
4. Resultados e Discussão	76
4.1. Síntese do Fragmento C23-C30 do Marinisporolídeo A	76
4.2. Síntese do Fragmento C31-C35 do Marinisporolídeo A	89
4.3. Síntese do Fragmento C23-C35 do Marinisporolídeo A	92

4.4. Primeira Síntese do Fragmento C10-C18 do Marinisporolídeo A
4.5. Primeira Síntese do Fragmento C19-C22 do Marinisporolídeo A
4.6. Tentativa de Síntese do Fragmento C10-C22 do Marinisporolídeo A
107

4.7.	Segunda Síntese do Fragmento C10-C18 do Marinisporolídeo A	111
4.8.	Segunda Síntese do Fragmento C19-C22 do Marinisporolídeo A	112
4.9.	Primeira Síntese do Fragmento C10-C22 do Marinisporolídeo A	114
4.10	. Síntese do Fragmento C10-C35 do Marinisporolídeo A	117
4.11	. Terceira Síntese do Fragmento C19-C22 do Marinisporolídeo A	122
4.12	. Segunda Síntese do Fragmento C10-C22 do Marinisporolídeo A	122
4.13	. Quarta Síntese do Fragmento C19-C22 do Marinisporolídeo A	127
4.14	. Terceira Síntese do Fragmento C10-C22 do Marinisporolídeo A	127
4.15	. Síntese do Fragmento C9-C35 do Marinisporolídeo A	130
4.16	. Primeira Síntese do Fragmento C1-C8 do Marinisporolídeo A	135
4.17	. Primeira Síntese do Fragmento C1-C35 do Marinisporolídeo A	139
4.18	. Tentativa de Síntese do Fragmento C1-C18 do Marinisporolídeo A	141
4.19	. Terceira Síntese do Fragmento C1-C8 do Marinisporolídeo A	146
4.20	. Segunda Síntese do Fragmento C1-C35 do Marinisporolídeo A	147
4.21	. Tentativas de Macrolactonização e de Conclusão da Síntese Total	151
4.22	. Síntese Total do Macrolídeo Oxopoliênico Marinisporolídeo A	174
4.23	Marinisporolídeo A: Análise Conformacional	189
5. Concl	usões e Perspectivas	191
6. Parte	Experimental	196
6.1.	Reagentes e Solventes	196
6.2.	Métodos Cromatográficos	196
6.3.	Métodos Analíticos	197
6.4.	Procedimentos Experimentais	198
7. Espec	tros Selecionados	299

Lista de Abreviaturas e Acrônimos

18-c-6: éter 18-coroa-6 2,2-DMP: 2,2-dimetoxipropano 9-BBN: 9-borabiciclo[3.3.1]nonano Ac: acetil AIBN: 2,2'-azobis(isobutironitrila) Atm: atmosfera BAIB: (bisacetoxiiodo)benzeno **BDTBF**₄: tetrafluorborato de 1,3-benzoditiolila BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil BIPHEP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-binaftil Bn: benzil **BOM:** benziloximetil BOP: bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinil **BSA:** *N*,*O*-bis(trimetilsilil)acetamida Bu: butil t-Bu: terc-butil Bz: benzoíl **cm**⁻¹: número de onda(s) **COSY:** correlation spectroscopy **d:** densidade (g/mL) cod: 1,5-ciclooctadienil **Cp:** ciclopentadienil CSA: ácido (±)-10-canforsulfônico dba: dibenzilidenoacetona DBU: 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno DCC: N.N'-dicicloexilcarbodiimida DCE: dicloroetano DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoguinona **DEAD:** dietilazadicarboxilato

DEPT: distorsionless enhancement by polarization transfer **DHP:** diidropirano DIBAL-H: hidreto de diisobutilalumínio **DIPEA:** diisopropiletilamina **DMAP:** 4-(*N*,*N*-dimetilamino)piridina **DMF:** dimetilformamida DMP: periodinana de Dess-Martin **DMS:** dimetilsulfeto DMPM: AAA 3.4-dimetoxibenzil **DMSO:** dimetil sulfóxido DVDS: 1,3-divinil-1,1,3,3-tetrametildisiloxano ed: excesso diastereoisomérico ee: excesso enantiomérico El: ionização por impacto de elétron equiv: equivalente **ESI:** ionização por electrospray Et: etil FT-ICR: Fourier transform ion cyclotron resonance **g**: grama(s) **h**: hora(s) c-Hex: cicloexil HMBC: heteronuclear multiple bond correlation HMDS: hexametildisilazida **HPLC:** high-performance liquid cromatography **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 LiDBB: di-terc-butilbifenileto de lítio **M:** molar (mols por litro) m: mili max: máximo m-CPBA: ácido meta-cloroperbenzóico Me: metil Mes: 2,4,6-trimetilfenil (mesitil) **MHz:** megaHertz **min:** minuto(s) MNBA: anidrido 2-metil-6-nitrobenzóico **MOM:** metoximetil MS: molecular sieves Ms: metanosulfonil (mesil) **MTPA:** α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacetil m/m: razão massa-massa *m/z*: razão massa-carga **NBS:** *N*-bromosuccinimida NCS: N-clorosuccinimida NMO: N-óxido de 4-metilmorfolina NOE: nuclear Overhauser effect PCC: piridínio clorocromato PDC: dicromato de piridínio pe: ponto de ebulição Ph: fenil **Piv:** pivaloil PMB: para-metoxibenzil

PMBTCA: 2,2,2-tricloroacetimidato de para-metoxibenzil ppm: partes por milhão PMP: para-metoxifenil Pom: pivaloiloximetil PPTS: para-tolueno sulfonato de piridínio py: piridina *i*-Pr: isopropil Q: quadrupolo quant: quantitativo rd: razão diastereoisomérica *R*_f: fator de retenção RMN: ressonância magnética nuclear **ROE:** rotating frame Overhauser effect ta: temperatura ambiente **TBAF:** fluoreto de tetrabutilamônio TBDPS: terc-butildifenilsilil **TBHP:** hidroperóxido de *terc*-butila TBS: terc-butildimetilsilil TCBC: cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla **TEMPO:** 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil **TES:** trietilsilil **Tf:** trifluorometanosulfonil (triflil) TFA: ácido trifluoroacético THF: tetraidrofurano **TIPS:** triisopropilsilil **TMEDA:** tetrametiletilenodiamina TMS: trimetilsilil ou tetrametilsilano **TOCSY:** total correlation spectroscopy **TOF:** time of flight **TPAP:** perrutenato de tetrapropilamônio Tr: trifenilmetil (tritil)

- TS: estado de transição
- **Ts:** *para*-toluenosulfonil (tosil)

V: volt

- °C: graus Celsius
- [α]: rotação específica
- δ : deslocamento químico
- μ: micro
- v: número de onda

Lista de Tabelas

Tabela 1: Indução assimétrica 1,3 em reações aldólicas envolvendo o aldeído 360	109
Tabela 2: Dados de RMN de ¹ H para o espirocetal 460 em MeCN- d_3	169
Tabela 3: Dados de RMN de ¹³ C para a macrolactona 298 em MeCN- d_3	184

xxviii

Lista de Figuras

Figura 1: Macrolídeos poliênicos disponíveis comercialmente.	1
Figura 2: Macrolídeos poliênicos que tiveram suas sínteses totais concluídas.	2
Figura 3: Derivado <i>N</i> -iodoacetato da anfotericina B 10 .	3
Figura 4: Marinisporolídeos A e B.	68
Figura 5: Conformação do sistema [6,6]espirocetal presente no marinisporolídeo A	60
(296).	09
Figura 6: Compostos artefato: marinisporolídeos C-E.	72
Figura 7: Interação estabilizante hiperconjugativa.	86
Figura 8: Deslocamentos químicos no espectro de RMN de ¹³ C para o acetonídeo	96
323.	00
Figura 9: Energias livres conformacionais para cicloexanos substituídos.	88
Figura 10: Enolatos Z- 327 e E- 327 .	89
Figura 11: Aduto de aldol desejado.	93
Figura 12: Base de dados proposta por Roush e colaboradores.	96
Figura 13: Expansão do espectro de RMN de ¹ H do aduto de aldol 335 (600 MHz,	00
CDCl ₃).	98
Figura 14: Aduto de aldol desejado.	108
Figura 15: Segunda proposta para o fragmento C10-C22 do marinisporolídeo A.	111
Figura 16: Heteroarilsulfonas comumente utilizadas.	119
Figura 17: Terceira proposta para o fragmento C10-C22 do marinisporolídeo A.	121
Figura 18: Base de dados proposta por Kishi e colaboradores.	123
Figura 19: Quarta proposta para o fragmento C10-C22 do marinisporolídeo A.	126
Figura 20: Catalisadores de Schrock e Grubbs.	134
Figura 21: Catalisadores de Hoveyda-Grubbs.	135
Figura 22: Propostas para o fragmento C1-C35 do marinisporolídeo A.	141
Figura 23: Solução do ânion do fosfonato 429 antes (esquerda) e após a adição do	4 4 4
aldeído 424 (direita).	144
Figura 24: Solução do ânion do fosfonato 437 em THF.	146
Figura 25: Derivado da penicilina.	149

Figura 26: Exaltolídeo (443): a primeira macrolactoria isolada	151
Figure 27: Espectre de PMN de 1 H de écide estrevílice 420 (500 MHz, CDCL)	155
Figure 29: Espectro de RMN de 1 L de anidaide miete 451 (200 MHz, CDCI ₃).	155
Figura 28: Espectro de Rivin de H do anidrido misto 451 (600 MHz, CDCl ₃).	100
Figura 29: Expansão da região de 3,0 a 5,2 ppm dos espectros de RMN de 'H do	
ácido carboxílico 420 (vermelho), anidrido misto 451 (azul) e macrolactona 452	156
(verde).	
Figura 30: Anidrido simétrico 453 .	157
Figura 31: Espectro de RMN de ¹ H do anidrido simétrico 453 (500 MHz, CDCl ₃).	159
Figura 32: Hidroxi ácido 454 utilizado por Evans e colaboradores.	160
Figura 33: Hidroxi ácidos com elevado impedimento estéreo.	161
Figura 34: Espirocetais 457-460 .	168
Figura 35: Espectro de RMN de ¹ H do composto 460 preparado neste trabalho (500	170
MHz, MeCN- d_3).	170
Figura 36: Espectro de RMN de ¹ H do composto 460 preparado por Fenical e	171
colaboradores (500 MHz, MeCN- <i>d</i> ₃).	171
Figura 37: Espectro de RMN de ¹³ C da mistura de compostos que inclui o	105
macrolídeo 298 preparado neste trabalho (125 MHz, MeCN- d_3).	185
Figura 38: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 298 preparado por Fenical e	100
colaboradores (75 MHz, MeCN- <i>d</i> ₃).	186
Figura 39: Espectro de massas de alta resolução do marinisporolídeo A sintético.	187
Figura 40: Espectro de RMN de ¹ H da mistura de compostos que inclui o	100
marinisporolídeo A sintético (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).	188
Figura 41: Expansão da região de 4,0 a 7,5 ppm do espectro de RMN de ¹ H do	100
marinisporolídeo A natural (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).	189
Figura 42: Conformação preferencial do marinisporolídeo A em DMSO.	190
Figura 43: Conformação preferencial do marinisporolídeo A em DMSO.	190
Figura 44: Marinisporolídeo A.	194
Figura 45: Sulfona 308 e aldeídos 402 e 405 .	194
Figura 46: Álcool 404 e iodeto vinílico 466 .	195

Lista de Esquemas

Esquema 1: Análise retrossintética para a anfotericina B (1) e o anfoterinolídeo B	5
(11)	
Esquema 2: Preparação do aldeído 16 .	6
Esquema 3: Preparação do aldeído 19 .	7
Esquema 4: Preparação do aldeído 17 .	8
Esquema 5: Preparação do cetofosfonato 18 .	8
Esquema 6: Preparação do aldeído 13 .	9
Esquema 7: Preparação do fosfonato 41 .	9
Esquema 8: Preparação do éster 43 .	10
Esquema 9: Preparação do composto 45 .	11
Esquema 10: Preparação do cetofosfonato 14 .	11
Esquema 11: Preparação da macrolactona 46 .	12
Esquema 12: Conclusão da síntese total do anfoterinolídeo B (11) e da anfotericina	13
B (1).	
Esquema 13: Preparação do diol 53 .	14
Esquema 14: Preparação da amida de Weinreb 55 .	15
Esquema 15: Preparação do composto 58 .	16
Esquema 16: Preparação do composto 61 .	16
Esquema 17: Conclusão da síntese total da micoticina A (4).	17
Esquema 18: Preparação do acetonídeo-cianoidrina 69 .	18
Esquema 19: Preparação do acetonídeo-cianoidrina 76 .	19
Esquema 20: Preparação do tetraacetonídeo 80 .	20
Esquema 21: Conclusão da síntese total da (−)-roxaticina (<i>ent-</i> 5).	21
Esquema 22: Análise retrossintética para a roxaticina (5).	22
Esquema 23: Preparação do epóxido 90 .	23
Esquema 24: Preparação dos compostos (S)-89 e (R)-89.	23
Esquema 25: Preparação do epóxido 99 .	24
Esquema 26: Preparação do epóxido 102 .	25
Esquema 27: Preparação do álcool 105 .	25

Esquema 28: Preparação da sulfona 60 .	26
Esquema 29: Preparação do aldeído 87 .	27
Esquema 30: Preparação do fosfonato 63 .	27
Esquema 31: Conclusão da síntese total da (+)-roxaticina (5).	27
Esquema 32: Preparação do epóxido 113 .	28
Esquema 33: Preparação do brometo 118 .	29
Esquema 34: Preparação do iodeto 120 .	29
Esquema 35: Preparação do composto 128 .	31
Esquema 36: Conclusão da síntese total da roflamicoína (6).	32
Esquema 37: Análise retrossintética para a filipina III (7).	33
Esquema 38: Preparação do acetonídeo-cianoidrina 136 .	34
Esquema 39: Preparação do iodeto 135 .	35
Esquema 40: Preparação do ácido carboxílico 134 .	35
Esquema 41: Preparação do hidroxialdeído 133 .	36
Esquema 42: Conclusão da síntese total da filipina III (7).	36
Esquema 43: Retrossíntese para a dermostatina A (8).	38
Esquema 44: Preparação do acetonídeo-cianoidrina 154 .	38
Esquema 45: Preparação do acetonídeo-cianoidrina 156 .	39
Esquema 46: Preparação do enolsilano 167 e do aldeído 169 .	40
Esquema 47: Preparação do composto 155 .	40
Esquema 48: Preparação do composto 153 .	41
Esquema 49: Conclusão da síntese total da dermostatina A (8).	41
Esquema 50: Análise retrossintética para a roxaticina (5).	42
Esquema 51: Preparação do fosfonato 63 .	43
Esquema 52: Preparação da metilcetona 175 .	44
Esquema 53: Preparação da sulfona 60 .	44
Esquema 54: Preparação do aldeído 174 .	45
Esquema 55: Preparação do aldeído 196 .	46
Esquema 56: Preparação do aldeído 173 .	46
Esquema 57: Conclusão da síntese total da roxaticina (5).	47
Esquema 58: Análise retrossintética para o RK-397 (9).	48

Esquema 59: Preparação do alcino 201 .	49
Esquema 60: Preparação do epóxido 202 .	50
Esquema 61: Preparação do epóxido 203 .	50
Esquema 62: Preparação do alcino 221 .	51
Esquema 63: Preparação do iodeto vinílico 223 .	52
Esquema 64: Conclusão da síntese total do RK-397 (9).	52
Esquema 65: Análise retrossintética para o RK-397 (9).	53
Esquema 66: Preparação da metilcetona 225 .	54
Esquema 67: Preparação do aldeído 208 .	54
Esquema 68: Preparação do aldeído 234 .	55
Esquema 69: Preparação do fosfonato 63 .	55
Esquema 70: Conclusão da síntese total do RK-397 (9).	56
Esquema 71: Análise retrossintética para o RK-397 (9).	57
Esquema 72: Preparação da metilcetona 243 .	57
Esquema 73: Preparação do aldeído 244 .	58
Esquema 74: Preparação do composto 242 .	59
Esquema 75: Preparação do aldeído 241 .	59
Esquema 76: Conclusão da síntese total do RK-397 (9).	60
Esquema 77: Análise retrossintética para a roxaticina (5).	61
Esquema 78: Preparação do diol 262 .	61
Esquema 79: Preparação do composto 280 .	63
Esquema 80: Preparação do fosfonato 259 .	63
Esquema 81: Conclusão da síntese total da roxaticina (5).	63
Esquema 82: Análise retrossintética para a dermostatina A (8).	65
Esquema 83: Preparação do composto 290 .	65
Esquema 84: Preparação do aldeído 285 .	66
Esquema 85: Conclusão da síntese total da dermostatina A (8).	67
Esquema 86: Preparação dos compostos 298 e 299 .	70
Esquema 87: Determinação da configuração absoluta do marinisporolídeo A.	71
Esquema 88: Análise retrossintética para o marinisporolídeo A (296).	74
Esquema 89: Análise retrossintética para o fosfonato 304 .	75

Esquema 90: Análise retrossintética para o aldeído 309 .	75
Esquema 91: Análise retrossintética para a sulfona 308 .	76
Esquema 92: Preparação do aldeído 317 .	76
Esquema 93: Preparação da metilcetona 315 .	77
Esquema 94: Mecanismo para a oxidação de Wacker.	79
Esquema 95: Preparação do aduto de aldol 321 .	80
Esquema 96: Estados de transição competitivos.	81
Esquema 97: Primeira reação aldólica mediada por enolato de boro.	81
Esquema 98: Geração direta de enolatos de boro.	82
Esquema 99: Preparação do diol 322 .	82
Esquema 100: Mecanismo da oxidação de trialquilboranas por oxigênio molecular.	83
Esquema 101: Preparação do acetonídeo 323 .	84
Esquema 102: Conformações e deslocamentos químicos para acetonídeos cis e	85
trans.	
Esquema 103: Preparação do acetal de PMP 324 .	87
Esquema 104: Preparação da metilcetona 316 .	88
Esquema 105: Preparação do aduto de aldol 326 .	89
Esquema 106: Estados de transição competitivos.	90
Esquema 107: Preparação da oxazolidinona 180 .	91
Esquema 108: Preparação do acetal de PMP 187 .	91
Esquema 109: Preparação do aldeído 231 .	92
Esquema 110: Abertura regiosseletiva do acetal de PMP 187 .	92
Esquema 111: Reação aldólica envolvendo a metilcetona 331.	94
Esquema 112: Reação aldólica envolvendo o aldeído ent-231.	94
Esquema 113: Preparação do aduto de aldol 335 .	95
Esquema 114: Conformações preferenciais para adutos de aldol derivados de	97
metilcetonas e aldeídos α-alquil β-alcoxi quirais.	
Esquema 115: Preparação do acetal de PMP 336 .	98
Esquema 116: Preparação do bis-acetonídeo 338.	99
Esquema 117: Preparação da sulfona 308 .	100
Esquema 118: Mecanismo proposto para a reação de Mitsunobu.	101

Esquema 119: Preparação do aldeído β,γ-insaturado 314 .	102
Esquema 120: Preparação do diol 346 .	103
Esquema 121: Estados de transição competitivos para a redução 1,3-anti.	103
Esquema 122: Preparação do acetonídeo 347 .	104
Esquema 123: Preparação do acetal de PMP 348 .	105
Esquema 124: Preparação da metilcetona 312 .	106
Esquema 125: Preparação do acetal de PMP 351 .	106
Esquema 126: Tentativa de preparação do álcool 354 .	107
Esquema 127: Preparação do aldeído 357 .	107
Esquema 128: Reação aldólica envolvendo a metilcetona 358 .	108
Esquema 129: Preparação do enolsilano 367 .	110
Esquema 130: Tentativa de preparação do aduto de aldol 368 .	110
Esquema 131: Preparação da metilcetona 372 .	111
Esquema 132: Preparação do éster 374 .	112
Esquema 133: Mecanismo para a redução quimiosseletiva do éster 373 .	113
Esquema 134: Preparação do aldeído 311 .	113
Esquema 135: Preparação do enolsilano 378 .	114
Esquema 136: Preparação do aduto de aldol 379 .	114
Esquema 137: Estados de transição competitivos TS7 e TS8 .	115
Esquema 138: Preparação do acetal de PMP 380 .	116
Esquema 139: Preparação do aldeído 382 .	117
Esquema 140: Preparação da olefina 383 .	118
Esquema 141: Mecanismo reacional para a olefinação clássica de Julia.	118
Esquema 142: Mecanismo proposto para a reação de olefinação de Julia-	120
Kocieński.	
Esquema 143: Indução assimétrica 1,3- <i>anti</i> em reações aldólicas de Mukaiyama.	121
Esquema 144: Preparação do aldeído 390 .	122
Esquema 145: Preparação do aduto de aldol 391 .	122
Esquema 146: Análise do hexaol 392 em três blocos de triol.	124
Esquema 147: Preparação do diol 393 .	124
Esquema 148: Preparação do acetonídeo 394 .	124

Esquema 149: Preparação do hexaol 392 .	125
Esquema 150: Preparação do álcool primário 395 .	126
Esquema 151: Preparação do aldeído 400 .	127
Esquema 152: Preparação do aduto de aldol 401 .	128
Esquema 153: Preparação do aldeído 402 .	128
Esquema 154: Preparação do composto 387 .	129
Esquema 155: Preparação do aldeído 405 .	131
Esquema 156: Mecanismo para a reação de metátese de olefinas.	133
Esquema 157: Preparação do álcool 412 .	135
Esquema 158: Segunda preparação do álcool 412 .	136
Esquema 159: Mecanismo proposto para a reação de Horner-Wadsworth-	137
Emmons.	
Esquema 160: Preparação do éster 416 .	138
Esquema 161: Preparação do fosfonato 304 .	138
Esquema 162: Preparação do éster 419 .	139
Esquema 163: Tentativa de preparação do ácido 420 .	140
Esquema 164: Preparação do aldeído modelo 424 .	142
Esquema 165: Preparação do fosfonato 425 .	142
Esquema 166: Preparação do fosfonato 429 .	143
Esquema 167: Tentativa de preparação do pentaeno 430 .	143
Esquema 168: Preparação do aldeído 431 .	144
Esquema 169: Preparação do aldeído 433 .	145
Esquema 170: Preparação do fosfonato 437 .	145
Esquema 171: Tentativa de preparação do pentaeno 430 .	146
Esquema 172: Preparação do éster fosfonato 438 .	147
Esquema 173: Preparação do fosfonato 441 .	147
Esquema 174: Preparação do éster 422 .	148
Esquema 175: Preparação do ácido carboxílico 420 .	149
Esquema 176: Mecanismo para a clivagem de ésteres metílicos por Me ₃ SnOH.	150
Esquema 177: Obtenção da lactona de anel médio 448 a partir do cromano.	152
Esquema 178: Primeira síntese de um macrolídeo a partir do hidroxi ácido	152
correspondente.

Esquema 179: Mecanismo para a macrolactonização de Yamaguchi.	153
Esquema 180: Preparação do anidrido misto 451 .	154
Esquema 181: Tentativa de preparação da macrolactona 452.	156
Esquema 182: Mecanismo para a formação do anidrido simétrico 453.	158
Esquema 183: Tentativa de preparação da macrolactona 452 via	162
macrolactonização de Shiina.	
Esquema 184: Mecanismo para a macrolactonização de Shiina.	163
Esquema 185: Tentativa de preparação da macrolactona 452 via protocolo de	164
Boden-Keck.	
Esquema 186: Mecanismo para a macrolactonização de Steglich.	165
Esquema 187: Reação lateral na macrolactonização de Steglich.	165
Esquema 188: Preparação dos espirocetais 457-460 .	166
Esquema 189: Preparação dos ácidos carboxílicos 461 e 462.	172
Esquema 190: Tentativa de preparação das macrolactonas 298 e 463.	172
Esquema 191: Nova análise retrossintética para o marinisporolídeo A (296).	173
Esquema 192: Preparação do iodeto vinílico 467.	174
Esquema 193: Mecanismo para a olefinação de Takai-Utimoto.	174
Esquema 194: Preparação do éster fosfonato 466 .	175
Esquema 195: Preparação da estanana 465 .	175
Esquema 196: Mecanismo para a reação de hidroestanação mediada por Bu $_3$ SnH e	176
AIBN.	
Esquema 197: Tentativa de preparação do tetraenol 472 .	177
Esquema 198: Preparação do tetraenol 472 .	177
Esquema 199: Mecanismo para a reação de acoplamento cruzado de Stille.	178
Esquema 200: Preparação do tetraenal 464 .	179
Esquema 201: Tentativa de preparação da macrolactona 452.	179
Esquema 202: Preparação da mistura de espirocetais 473-480 .	180
Esquema 203: Preparação dos alcoóis 481-488 .	181
Esquema 204: Preparação dos aldeídos 489-496.	181
Esquema 205: Preparação das macrolactonas 298 e 463.	183

Esquema 206: Conclusão da síntese total do macrolídeo oxopoliênico 187 marinisporolídeo A.

Esquema 207: Rota sintética resumida para o marinisporolídeo A. 191

1. Introdução

Os macrolídeos¹ poliênicos são uma classe de produtos naturais que são caracterizados por possuírem uma macrolactona que contém um sistema poliênico conjugado e uma porção poliol.² Em geral, a unidade poliênica possui de quatro a sete duplas ligações conjugadas. Já a porção poliol apresenta sequências 1,2-, 1,3- e/ou 1,4-dióis, sendo a unidade 1,3-diol a mais comum.

Apesar de muitos destes compostos serem conhecidos por sua notória atividade antifúngica, apenas três deles, anfotericina B (1), nistatina A1 (2) e natamicina (3), são utilizados na indústria farmacêutica (Figura 1).



Figura 1: Macrolídeos poliênicos disponíveis comercialmente.

Os macrolídeos poliênicos podem ser subdivididos em dois diferentes grupos: no primeiro deles, o sistema polieno não está conjugado com a carbonila da lactona. Já no segundo grupo, o sistema polieno está conjugado com a carbonila da lactona e os compostos desta classe são conhecidos como macrolídeos oxopoliênicos.

¹ O termo "macrolídeo" foi cunhado em 1957 por Robert B. Woodward para designar uma lactona macrocíclica: a) Woodward, R. B. *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 50. A IUPAC define macrolídeo como sendo uma "macrolactona cíclica com um anel de doze ou mais membros": b) IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2ª ed. (the "Gold Book"). Compilado por A. D. McNaught e A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML versão online corrigida: http://goldbook.iupac.org (2006-) criado por M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; atualizações compiladas por A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8, doi:10.1351/goldbook.

² a) Rychnovsky, S. D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2021. b) Thirsk, C.; Whiting, A. *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans.* 1, **2002**, 999. c) Madden, K. S.; Mosa, F. A.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7877.

Devido a sua arquitetura molecular complexa, aliada a baixa ocorrência natural e o potencial biológico, os macrolídeos poliênicos adquiriram o status de *cause-célèbre*, sendo escolhidos como alvo sintético por inúmeros grupos de pesquisa. Além da anfotericina B (1), a micoticina A (4), a roxaticina (5), a roflamicoína (6), a filipina III (7), a dermostatina A (8) e o RK-397 (9) tiveram suas sínteses totais concluídas (Figura 2).



Figura 2: Macrolídeos poliênicos que tiveram suas sínteses totais concluídas.

1.1. Síntese Total da Anfotericina B por Nicolaou e Colaboradores³

A anfotericina B (1) foi isolada em 1954 no delta do rio Orinoco em Tembladora, Venezuela, a partir da cultura de *Streptomyces nodosus* Trejo (Figura 1).⁴ A anfotericina B é uma macrolactona de 38 membros β -glicosilada com o amino açúcar micosamina na posição

³ Para um artigo de revisão sobre a anfotericina B, ver: Cereghetti, D. M.; Carreira, E. M. *Synthesis* **2006**, 914.

⁴ Para o isolamento da cepa, ver: a) Sternberg, T. H.; Wright, E. T.; Oura, M. *Antibiot. Annu.* **1955-1956**, *3*, 566. b) Sternberg, T. H.; Jambor, W. P.; Suydam, L. O. *Antibiot. Annu.* **1955-1956**, *3*, 574. c) Gold, W.; Stout, H. A.; Pagano, J. F.; Donovik, R. *Antibiot. Annu.* **1955-1956**, *3*, 579. d) Vandeputte, J.; Wachtel, J. L.; Stiller, E. T. *Antibiot. Annu.* **1955-1956**, *3*, 587. Para o isolamento da anfotericina B, ver: e) Dutcher, J. D.; Gold, W.; Pagano, J. F.; Vandeputte, J. US Patent 2.908.611, **1959**. Consideramos o ano de 1954 como sendo o de isolamento da anfotericina B, por ser o ano de depósito da patente.

C19. Além disto, a macrolactona contém um hemicetal de seis membros, sete grupos hidroxilas, um grupo carboxila e sete duplas ligações conjugadas. O nome anfotericina foi dado devido às propriedades anfóteras deste composto.

Os estudos para a caracterização estrutural da anfotericina B iniciaram já no trabalho de isolamento, a partir de manipulações químicas e espectrometria de massas. Em 1970, a elucidação estrutural⁵ foi concluída e a configuração absoluta⁶ foi estabelecida a partir da análise de difração de raios-X do derivado *N*-iodoacetato **10** (Figura 3).



Figura 3: Derivado *N*-iodoacetato da anfotericina B 10.

A anfotericina B possui atividade antibiótica contra fungos e leveduras sendo a droga mais utilizada no combate de infecções fúngicas em indivíduos com o sistema imunológico comprometido, tais como, pessoas com AIDS e pacientes durante tratamento com imunossupressores ou quimioterápicos.⁷ Curiosamente, os estudos relacionados ao mecanismo de ação foram iniciados antes mesmo de sua completa elucidação estrutural.

Em uma série de nove trabalhos publicados entre 1986 e 1988, Nicolaou e colaboradores detalharam a primeira síntese total da anfotericina B (1) e do anfoterinolídeo B (11), a aglicona correspondente da anfotericina B.⁸

⁵ a) Borowski, E.; Mechlinski, W.; Falkowski, L.; Ziminski, T.; Dutcher, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 473. b) Cope, A.; Axen, U.; Burrows, E. P.; Weinlich, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4228. c) Borowski, E.; Zielinski, J.; Ziminski, T.; Falkowski, L.; Kododziejczyk, P.; Golik, J.; Jereczek, E.; Adlercreutz, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3909.

⁶ a) Mechlinski, W.; Schaffner, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3873. b) Ganis, P.; Avitabile, G.; Mechlinski, W.; Schaffner, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4560.

⁷ Idemyor, V. *J. Natl. Med. Assoc.* **2003**, *95*, 1211.

⁸ a) Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Daines, R. A.; Simpkins, N. S. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1986, 413. b) Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Daines, R. A.; Ogawa, Y. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 686. c) Nicolaou, K. C.; Daines, R. A.; Uenishi, J.; Li, W. S.; Papahatjis, D. P.; Chakraborty, T. K. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 2205. d) Nicolaou, K. C.; Daines, R. A.; Chakraborty, T. K.; Chakraborty, T. K. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 2208. e) Nicolaou, K. C.; Daines, R. A.; Chakraborty, T. K.; Ogawa, Y. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 2821. f) Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Daines, R. A.; Simpkins, N. S.; Furst, G. T. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110,

De acordo com os autores, a anfotericina B e o anfoterinolídeo B poderiam ser preparados a partir de uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons intramolecular envolvendo o cetofosfonato 12 (Esquema 1). O composto 12 pode ser visualizado como sendo proveniente de uma reação de esterificação entre o álcool 13 e o ácido 14. O álcool 13 poderia ser gerado a partir do acoplamento sequencial de dois equivalentes do composto 15 e o aldeído 16. O ácido 14 poderia ser preparado a partir de 17, 18 e 19.

A síntese total da anfotericina B (1) e do anfoterinolídeo B (11) teve início com a preparação do aldeído 16 (Esquema 2). O tratamento do L-tartarato de dietila (20) com $CH(OEt)_3$ e AcOH, seguido por redução com LiAlH₄ e proteção das hidroxilas com BnBr (86,5%, 3 etapas) levou à formação do ortoformiato 21. O tratamento do composto 21 com PCl_5 (86%), que gerou o cloroformiato correspondente com inversão de configuração, e reação com K₂CO₃ e MeOH (88%) forneceu o epóxido 22.⁹

A reação de abertura do epóxido **22** utilizando-se Me₂CuLi, seguida por hidrogenólise dos éteres benzílicos (100%, 2 etapas), formação do acetonídeo de 5 membros (98%) e oxidação da hidroxila primária utilizando PCC (94%) forneceu o aldeído **23**. A reação aldólica envolvendo o enolato de boro da oxazolidinona **24** e o aldeído **23** levou à formação do aduto de aldol correspondente em 72% de rendimento e diastereosseletividade de 11:1, favorecendo o isômero Evans/1,2-*syn*.^{10,11} A remoção do auxiliar quiral utilizando LiBH₄ (100%), seguido por proteção seletiva da hidroxila primária utilizando PivCl (90%) forneceu o composto **25**.

A proteção da hidroxila do composto **25** utilizando TBSOTf (97%), seguida por remoção do grupo protetor acetonídeo (72%), formação seletiva do sulfeto de fenila primário (95%) e reação de desulfurização, forneceu o composto **26** em 98% de rendimento. O tratamento do álcool **26** com DHP e CSA (96%), seguido por remoção do pivalato com DIBAL-H (98%) e oxidação da hidroxila primária com PCC levou à formação do aldeído **16** (75%) que corresponde ao fragmento C33–C38 da anfotericina B.

¹⁰ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

^{4660.} g) Nicolaou, K. C.; Daines, R. A.; Uenishi, J.; Li, W. S.; Papahatjis, D. P.; Chakraborty, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4672. h) Nicolaou, K. C.; Daines, R. A.; Chakraborty, T. K.; Ogawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4685. i) Nicolaou, K. C.; Daines, R. A.; Ogawa, Y.; Chakraborty, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4696. ⁹Nicolaou, K. C.; Papahatjis, D. P.; Claremon, D. A.; Magolda, R. L.; Dolle, R. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1440.

¹¹ A nomenclatura *syn* e *anti* refere-se à estereoquímica relativa entre centros de uma mesma molécula acíclica conforme proposto por Satoro Masamune: Masamune, S.; Ali, S. A.; Snitman, D. L.; Garvey, D. S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 557.



Esquema 1: Análise retrossintética para a anfotericina B (1) e o anfoterinolídeo B (11).



Esquema 2: Preparação do aldeído 16.

Com o composto 16 em mãos, os autores voltaram sua atenção para a preparação do aldeído **19** (Esquema 3). A abertura do epóxido **22** utilizando o alano **27** (85%).¹² seguida por proteção da hidroxila secundária com BnBr (95%) e remoção do éter de silício levou à formação do álcool propargílico 28 em 87% de rendimento. A reação de redução estereosseletiva da tripla ligação utilizando Red-Al (93%), seguida por epoxidação assimétrica de Sharpless, utilizando (-)-tartarato de dietila (-)-20, forneceu o epóxido 29 em 95% de rendimento como um único isômero.¹³

A abertura regiosseletiva do epóxido 29 utilizando Red-Al (96%), seguida por proteção das hidroxilas com TBSCI (92%) e remoção dos grupos protetores benzílicos levou à formação do composto 30 em 95% de rendimento. A proteção do sistema 1,3-diol do triol 30 utilizando dimetil acetal do benzaldeído (80%), seguida por oxidação de Parikh-Doering forneceu o aldeído 19 (94%) que corresponde ao fragmento C14-C19 da anfotericina B.14

¹² Suzuki, T.; Saimoto, H.; Tomioka, H.; Oshima, K.; Nozaki, H. Tetrahedron Lett. **1982**, 23, 3597.

¹³ a) Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3710. b) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Kluder, J. M.; Soo, Y. K.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. J. Am. Chem. Soc. **1987**, *109*, 5765.

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



Com os aldeídos **16** e **19** em mãos, os autores voltaram sua atenção para a preparação do aldeído **17** e do cetofosfonato **18** (Esquemas 4 e 5). A epoxidação de Sharpless do álcool alílico **31** utilizando (–)-**20** (75%),¹³ seguida por oxidação de Swern (98%),¹⁵ olefinação de Wittig (77%) e redução da carbonila e abertura do epóxido com DIBAL-H (82%) levou à formação do álcool alílico **33**. A proteção da hidroxila primária do álcool **33** utilizando PivCl (95%), seguida por proteção da hidroxila secundária utilizando TBDPSCI (96%) e remoção do grupo protetor pivalato (90%) forneceu o álcool **34**.

A epoxidação de Sharpless do álcool alílico **34** utilizando (–)-**20** (60%, ds = 9:1) seguida por abertura regiosseletiva do epóxido com Red-Al forneceu o triol **35** em 85% de rendimento. A proteção da hidroxila primária do álcool **35** utilizando PivCl (88%), seguida por formação de um acetonídeo (93%), hidrogenólise do éter benzílico (85%) e proteção da hidroxila primária com TBDPSCl (85%) levou à formação do composto **36**. A remoção do grupo protetor pivalato (91%), seguida por proteção da hidroxila primária com BnBr (85%), remoção do éter de silício (92%) e oxidação de Parikh–Doering forneceu o aldeído **17** (92%) que corresponde ao fragmento C1–C6 da anfotericina B.

O tratamento do composto *ent*-**35** (obtido a partir do álcool alílico **31** via epoxidação de Sharpless utilizando-se o (+)-tartarato de dietila) com TBSCI (90%), seguida por proteção do sistema 1,3-diol com 2,2-DMP e CSA (95%) e hidrogenólise do éter benzílico (98%) levou à formação do álcool **37** (Esquema 5). A oxidação da hidroxila primária do composto **37**

¹⁵ a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651. b) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.

utilizando NalO₄ e RuO₄ forneceu o ácido carboxílico correspondente que,¹⁶ após esterificação com CH_2N_2 (76%, 2 etapas) e reação com LiCH₂PO(OMe)₂ levou à formação do cetofosfonato **18** (96%) que corresponde ao fragmento C7–C13 da anfotericina B.



Esquema 4: Preparação do aldeído 17.



Esquema 5: Preparação do cetofosfonato 18.

A reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o aldeído **16** (Esquema 2) e o fosfonato **15** (90%), seguida por redução com DIBAL-H (100%) e oxidação com MnO₂ (96%) forneceu o aldeído **38** (Esquema 6). A reação de olefinação entre o aldeído **38** e o fosfonato **15** (60%), seguida por remoção do grupo protetor THP com PPTS (82%), redução do grupo éster (100%) e oxidação do álcool alílico com MnO₂ (98%) levou à formação do aldeído **13**, que corresponde ao fragmento C21–C38 da anfotericina B.

¹⁶ Carlsen, H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. J. Org. Chem. **1981**, 46, 3936.

Tese de Doutorado – Emilio Carlos de Lucca Júnior



Esquema 6: Preparação do aldeído 13.

Na sequência, a reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o aldeído **17** (Esquema 4) e o cetofosfonato **18** (Esquema 5) levou à formação da cetona α , β -insaturada correspondente (94%) que, após hidrogenação catalítica da dupla ligação (100%) e redução estereosseletiva da carbonila utilizando L-Selectride (98%) forneceu o álcool **39** como único isômero (Esquema 7). A proteção da hidroxila secundária do composto **39** com TBDPSCI (96%), seguida pela remoção seletiva do éter de silício primário com TBAF forneceu o álcool correspondente em 84% de rendimento que foi, então, convertido no iodeto **40**, através do intermediário mesilado, em 98% de rendimento para duas etapas.

A reação entre o iodeto **40** e dimetilfosfito de sódio (97%), seguida pela reação com LDA e disulfeto de dimetila levou à formação do fosfonato **41**, que corresponde ao fragmento C1–C13 da anfotericina B, em 78% em uma proporção de aproximadamente 1:1 para o centro estereogênico da posição C13.



Esquema 7: Preparação do fosfonato 41.

A reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o fosfonato **41** (Esquema 7) e o aldeído **19** (Esquema 3) (90%), seguida por remoção dos éteres de silício (96%), formação do tiocetal (75%) e reação com NBS-MeOH (98%) forneceu o cetal **42** (Esquema 8). A proteção seletiva da hidroxila primária do composto **42** com PivCl (86%), seguida por proteção da hidroxila secundária com TBSCI (96%), remoção do grupo protetor pivalato (98%), oxidação da hidroxila primária e esterificação do ácido carboxílico correspondente, levou à formação do éster **43** (82%, 2 etapas) que corresponde ao fragmento C1–C19 da anfotericina B.



Esquema 8: Preparação do éster 43.

A remoção do éter benzílico por hidrogenólise catalítica, seguida por acetilação da hidroxila primária (67%, 2 etapas), remoção do acetal de fenila (76%) e formação da lactona de 6 membros na presença de imidazol (76%), forneceu o composto **44** (Esquema 9). A proteção da hidroxila secundária com TBSOTf (80%), seguida por abertura da lactona com LiOH, esterificação com CH₂N₂ (98%, 2 etapas), oxidação da hidroxila primária e esterificação do ácido correspondente levou à formação do composto **45** em 76% de rendimento para duas etapas.

A remoção do grupo protetor acetato do composto **45** com K_2CO_3 e MeOH (95%), seguida por oxidação da hidroxila primária com PDC (79%) e conversão quimiosseletiva do éster na posição C19 para o correspondente cetofosfonato (62%) levou à formação do composto **14** (Esquema 10).



Esquema 10: Preparação do cetofosfonato 14.

A esterificação de Steglich entre o ácido **14** (Esquema 10) e o álcool **13** (Esquema 6) (70%),¹⁷ seguida por olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons intramolecular mediada por K_2CO_3 e éter 18-coroa-6¹⁸ (70%) ou LiCl e DBU¹⁹ (70%) forneceu a macrolactona **46**, que é um intermediário comum às sínteses totais da anfotericina B e do anfoterinolídeo B (Esquema 11).

¹⁷ Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522.

¹⁸ Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Pavia, M. P. J. Am. Chem. Soc. **1982**, *104*, 2030.

¹⁹ Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essenfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. P.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183.



Esquema 11: Preparação da macrolactona 46.

A remoção dos éteres de silício do composto **46** (55%), seguida pela remoção dos grupos acetonídeos (50%), redução estereosseletiva da carbonila da cetona (95%, apenas um isômero), formação do hemicetal (97%) e hidrólise do grupo éster (80%) levou à formação do anfoterinolídeo B (**11**) (Esquema 12).

A redução estereosseletiva da carbonila do composto **46** com NaBH₄ (95%, apenas um isômero), seguida pelo acoplamento com o derivado da micosamina **47** através da glicosidação de Schmidt (40%),^{20,21} inversão do centro estereogênico na posição C2' (remoção do grupo acetil, oxidação da hidroxila e redução estereosseletiva da carbonila, 72% para três etapas), remoção dos éteres de silício (80%), redução do grupo azida, remoção dos grupos acetonídeos e, finalmente, hidrólise do grupo éster (80%) levou à formação da anfotericina B (**1**).

²⁰ a) Schmidt, R. R.; Michel, J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1980**, *19*, 731. b) Schmidt, R. R.; Michel, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 821.

²¹ A configuração β necessária foi assegurada através de assistência anquimérica pelo grupo acetoxi na posição C2'. Para um artigo de revisão sobre formação de ligações glicosídicas, ver: Paulsen, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 155.



Esquema 12: Conclusão da síntese total do anfoterinolídeo B (11) e da anfotericina B (1).

1.2. Síntese Total da Micoticina A por Schreiber e Colaboradores

A micoticina A (4) foi isolada em 1954 por Burke e colaboradores a partir da cultura de *Streptomyces ruber* (Figura 2).²² Alguns anos mais tarde, este composto foi reisolado por Uri e Békési a partir de uma cultura de *Streptomyces flavofungini* recebendo o nome de flavofungina A²³ e também a partir de *Streptomyces* sp. B1829 recebendo o nome de fulongmicina A.²⁴ O assinalamento estrutural da micoticina A (4) foi realizado por Schreiber e colaboradores a partir de derivatizações químicas, análise espectroscópica de RMN e síntese de fragmentos provenientes de estudos de degradação química.²⁵

²² Burke, R. C.; Swartz, J. H.; Chapman, S. S.; Huang, W.-Y. *J. Invest. Dermatol.* **1954**, *23*, 163.

²³ Uri, J.; Békési, I. *Nature* **1958**, *181*, 908.

²⁴ Wang, N.; Zhang, X.; Fu, Y.; Zhang, W.; Sun, J.; Huang, M. *Zhongguo Kangshengsu Zazhi* **1988**, *13*, 402. Citado a partir da referência 2.

 ²⁵ a) Schreiber, S. L.; Goulet, M. T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6001. b) Schreiber, S. L.; Goulet, M. T.; Sammakia, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6005. c) Schreiber, S. L.; Goulet, M. T.; Shulte, G. J. Am. Chem. Soc. **1987**, *109*, 4718. d) Schreiber, S. L.; Goulet, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8120.

A primeira síntese total da micoticina A (4) foi realizada por Schreiber e colaboradores em 1993.²⁶ Neste trabalho, os autores utilizaram uma estratégia de "síntese da cadeia em duas direções" que consiste na homologação estereosseletiva e simultânea das duas terminações de uma cadeia carbônica crescente.²⁷ Uma vez que a realização de duas transformações simultâneas cria elementos de simetria na molécula, esta estratégia será tanto mais eficiente quanto mais fácil for a diferenciação das terminações da cadeia carbônica.

A síntese total da micoticina A (4) teve início com a preparação do diol **53** (Esquema 13). A acilação do ânion de sódio do composto **48** com o anidrido misto **49**, seguida por redução com zinco metálico levou à formação do composto **50** em 64% de rendimento para duas etapas. A redução assimétrica da dicetona **50** utilizando o catalisador de Noyori–Akutagawa (59%),²⁸ seguida por formação de um acetal (90%), redução com Li e NH₃ e ozonólise forneceu o composto **51** em 60% de rendimento para duas etapas.²⁹



Esquema 13: Preparação do diol 53.

²⁶ Poss, C. S.; Rychnovsky, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3360.

²⁷ Poss, C. S.; Schreiber, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 9.

²⁸ Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856.

²⁹ Para utilizações anteriores de anisóis como β-ceto ésteres latentes, ver: a) Birch, A. J. *J. Chem. Soc.* **1944**, 430. b) Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A.; Carreira, E. M.; Charette, A. B, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 741.

Uma segunda redução assimétrica,²⁸ seguida por proteção das hidroxilas, redução dos grupos éster para o correspondente dialdeído utilizando DIBAL-H, reação de Grignard³⁰ e proteção das hidroxilas levou à formação do composto **52** em 30% de rendimento para quatro etapas. A ozonólise do composto **52**, seguida por uma epimerização mediada por base³¹ e redução dos grupos aldeído com NaBH₄ forneceu o diol **53** (81%) que possui eixo de simetria C_2 .

A diferenciação das terminações foi realizada a partir de uma monoproteção do diol **53** utilizando TBSCI que forneceu o álcool **54** em 49% de rendimento (67% após um reciclo) (Esquema 14). A oxidação da hidroxila do composto **54**,¹⁶ seguida por reação de amidação mediada por BOP levou à formação da amida de Weinreb **55** em 73% de rendimento.



Esquema 14: Preparação da amida de Weinreb 55.

A adição do ânion de lítio derivado do composto 56^{32} na amida de Weinreb 55 (71%), seguida por redução da cetona nas condições de Luche,³³ ozonólise e mesilação da hidroxila levou à formação do composto 57 em 86% de rendimento para três etapas (Esquema 15). Na sequência, tratamento do composto 57 com Li e NH₃ levando à clivagem redutiva do grupo mesiloxi, remoção do éter *p*-metoxibenzílico e redução diastereosseletiva da cetona, forneceu o diol correspondente em diastereosseletividade superior a 15:1 em favor do isômero 1,3-*syn* que, após tratamento com 2,2-DMP forneceu o composto 58 em 58% de rendimento para duas etapas.

³⁰ Os autores não especificam se foi utilizado brometo ou cloreto de vinilmagnésio.

³¹ Schreiber, S. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7200.

³² Os autores não detalham a preparação do composto **56**.

³³ a) Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226. b) Luche, J. L.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.



Esquema 15: Preparação do composto 58.

O composto **58** foi convertido no aldeído **59** em 39% de rendimento para três etapas a partir da remoção dos éteres de silício, monoproteção do álcool primário menos impedido e oxidação de Swern (Esquema 16).¹⁵ A reação de olefinação de Julia entre o aldeído **59** e a sulfona **60**³⁴ forneceu o composto **61** em 30% de rendimento para três etapas.³⁵



Esquema 16: Preparação do composto 61.

³⁴ Os autores não detalham a preparação do composto **60**.

³⁵ Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833.

O tratamento do composto **61** com TBAF, seguido por oxidação de Dess-Martin³⁶ e remoção do éter *p*-metoxibenzílico forneceu o aldeído **62** em 69% de rendimento para três etapas (Esquema 17). A reação de Horner-Wadsworth-Emmons entre o ânion de lítio do fosfonato **63**³⁷ e o aldeído **62**, seguida por hidrólise do éster etílico, macrolactonização de Yamaguchi³⁸ (20%, 3 etapas) e, finalmente, remoção dos grupos protetores com Dowex (75%) levou à formação da micoticina A (**4**).



Esquema 17: Conclusão da síntese total da micoticina A (4).

1.3. Síntese Total da (-)-Roxaticina por Rychnovsky e Hoye

A (+)-roxaticina (5) (Figura 2) foi isolada em 1989 por Maehr e colaboradores a partir da cultura de *Streptomyces* sp. X-14994.³⁹ A configuração relativa da roxaticina foi determinada a partir da análise de difração de raios-X do derivado heptaacetato de roxaticina enquanto que a configuração absoluta foi estabelecida a partir de estudos de degradação química.

³⁶ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.

³⁷ Os autores não detalham a preparação do composto **63**.

³⁸ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.

³⁹ Maehr, H.; Yang, R.; Hong, L.-N.; Liu, C.-M.; Hatada, M. H.; Todaro, L. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3816.

A primeira síntese total da (-)-roxaticina (*ent*-**5**) foi realizada por Rychnovsky e Hoye em 1994.⁴⁰ Neste trabalho, os autores utilizaram reações de alquilação em acetonídeoscianoidrinas para alongar a porção poliol.⁴¹

A síntese total da (–)-roxaticina teve início com a preparação do acetonídeo-cianoidrina **69** (Esquema 18). A redução assimétrica do β -ceto éster **64** (76%, 96% ee),⁴² seguida por alquilação de Fráter–Seebach (75%) forneceu o composto **65** com uma diastereosseletividade de 10:1 em favor do isômero 1,2-*anti*.⁴³ A redução do éster **65** utilizando LiAlH₄, seguida por tratamento com 2,2-DMP e CSA (90%, 2 etapas), remoção do grupo protetor benzílico (92%) e oxidação de Swern (94%) levou à formação do aldeído **66**.¹⁵



Esquema 18: Preparação do acetonídeo-cianoidrina 69.

O aldeído **66** foi submetido às condições de alilação enantiosseletiva de Brown na presença da borana (−)-**67**,⁴⁴ gerando o álcool homoalílico correspondente como um único isômero que, após tratamento com BSA forneceu o composto **68** em 77% de rendimento para duas etapas. A oxidação da dupla ligação terminal forneceu o aldeído correspondente (89%)

⁴⁰ Para a síntese total, ver: a) Rychnovsky, S. D.; Hoye, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1753. Para a síntese da porção poliol, ver: b) Rychnovsky, S. D.; Rodriguez, C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4793.

⁴¹ a) Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4982. b) Rychnovsky, S. D.; Zeller, S.; Skalitzky, D. J.; Griesgraber, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5550. c) Rychnovsky, S. D.; Griesgraber, G.; Zeller, S.; Skalitzky, D. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5161. d) Rychnovsky, S. D.; Griesgraber, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1559.

⁴² Ikariya, T.; Ishii, Y.; Kawano, H.; Aria, T.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Akutagawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 922.

⁴³ a) Fráter, G. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825. b) Seebach, D.; Wasmuth, D. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 197.

⁴⁴ a) Brown, H. C.; Jadhav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092. b) Jadhav, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, P. T: Brown H. C. / Org. Chem **1095**, *51*, 422, a) Basharla, H. S.; Brown H. C. / Org. Chem **1091**, *56*, 401

que, após tratamento com TMSCN⁴⁵ e 2,2-DMP levou à formação do acetonídeo-cianoidrina **69**, que corresponde ao fragmento C12–C19 da roxaticina, em 93% de rendimento para duas etapas.

Na sequência, a reação aldólica entre a oxazolidinotiona **70** e isobutiraldeído (**71**) levou à formação do aduto de aldol **72** em 56% de rendimento (Esquema 19). Proteção da hidroxila do composto **72** com TBSOTf, seguida por tratamento com DIBAL-H (74%), olefinação de Wittig (96%), redução com DIBAL-H e oxidação de Ley levou à formação do aldeído **73** em 88% de rendimento para as duas últimas etapas.⁴⁶

A reação de alilação assimétrica de Brown (84%),⁴⁴ seguida por proteção da hidroxila com TESOTf (100%), reação de diidroxilação de Upjohn,⁴⁷ hidrólise do grupo protetor TES (76%, 2 etapas) e clivagem oxidativa forneceu o aldeído **74**. O composto **74** foi convertido no acetonídeo-cianoidrina **76**, que corresponde ao fragmento C24–C32 da roxaticina, em 78% de rendimento para as três últimas etapas.



Esquema 19: Preparação do acetonídeo-cianoidrina 76.

A reação entre o ânion de lítio do acetonídeo-cianoidrina **69** (Esquema 18) e o composto dibromado **77**, que possui um eixo de simetria C_2 , levou à formação do composto **78** em 63% de rendimento (Esquema 20). Na sequência, a reação entre o ânion de lítio do acetonídeo-cianoidrina **76** e o composto bromado **78** forneceu o composto **79** em 91% de rendimento. A remoção redutiva dos grupos ciano foi realizada a partir do tratamento do

⁴⁵ Evans, D. A.; Truesdale, L. K.; Carroll, G. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 55.

⁴⁶ Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625.

⁴⁷ VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *23*, 1973.

composto **79** com LiDBB fornecendo o tetraacetonídeo **80**, que corresponde ao fragmento C12–C32 da roxaticina, em 63% de rendimento como um único isômero.⁴⁸



Esquema 20: Preparação do tetraacetonídeo 80.

Com a porção poliol em mãos, os autores voltaram sua atenção para a instalação do polieno e conclusão da síntese total da roxaticina (Esquema 21). A conversão do acetonídeo terminal do composto **80** no diol **81** foi realizada a partir do tratamento do composto **80** com TESOTf e DIPEA, gerando o éter de silício primário com a concomitante formação do éter metilciclopropílico na posição C14, seguido pela remoção do éter metilciclopropílico com OsO₄ (60%, 2 etapas), proteção da hidroxila com tetrafluorborato de benzotiazoil (72%) e tratamento com TBAF. O diol **81** foi esterificado com dois equivalentes do ácido dietilfosfonoacético (**82**), sendo que o éster menos impedido foi removido utilizando-se NH₃ em MeOH (93%, 3 etapas) e a hidroxila primária oxidada na presença de periodinana de Dess-Martin, fornecendo o aldeído **83** em 91% de rendimento.³⁶

O tetraenal **85** foi obtido a partir da utilização do protocolo de Wollenberg modificado (50%, 4 etapas), que consiste na adição do reagente de Grignard **84** no aldeído seguida por reação de eliminação com MsCI e Et₃N.⁴⁹ A reação de olefinação de Horner-Wadsworth-

⁴⁸ Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924.

⁴⁹ Wollenberg, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 717.

Emmons intramolecular $(20\%)^{19}$ seguida por remoção dos grupos protetores forneceu a (-)-roxaticina (*ent*-**5**) em 50% de rendimento.



Esquema 21: Conclusão da síntese total da (-)-roxaticina (ent-5).

1.4. Síntese Total da (+)-Roxaticina por Mori e Colaboradores

Alguns meses após a conclusão da síntese total da (-)-roxaticina por Rychnovsky e Hoye,⁴⁰ Mori e colaboradores relataram a sua síntese total da (+)-roxaticina.⁵⁰ Neste trabalho, os autores utilizaram sua estratégia de extensão de cadeia por quatro carbonos.⁵¹

⁵⁰ Para a síntese total, ver: a) Mori, Y.; Asai, M.; Kawade, J.-i.; Okumura, A.; Furukawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6503. b) Mori, Y.; Asai, M.; Okumura, A.; Furukawa, H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5299. c) Mori, Y.; Asai, M.; Kawade, J.-i.; Furukawa, H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5315. Para a síntese da porção poliol, ver: d) Mori, Y.; Asai, M.; Furukawa, H. *Heterocycles* **1992**, *34*, 1281.
⁵¹ a) Mori, Y.; Kuhara, M.; Takeuchi, A.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4519. b) Mori, Y.; Takeuchi, A.;

⁵¹ a) Mori, Y.; Kuhara, M.; Takeuchi, A.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4519. b) Mori, Y.; Takeuchi, A.; Kageyama, H. Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4523. c) Mori, Y.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4383. d) Mori, Y.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4387. e) Mori, Y.; Kawajiri, N.; Furukawa, H.; Moore, R. E. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11133.

De acordo com os autores, a roxaticina poderia ser preparada a partir de uma reação de macrolactonização de Yamaguchi envolvendo o seco ácido **86** (Esquema 22). O composto **86** poderia ser visualizado como sendo proveniente de uma reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o fosfonato **63** e o aldeído **87**. O composto **87** poderia ser gerado a partir de uma reação de olefinação de Julia entre a sulfona **60** e o aldeído **88**. O composto **88** pode ser originado pelo acoplamento sequencial dos compostos (*R*)-**89**, (*S*)-**89**, e o epóxido **90**.



Esquema 22: Análise retrossintética para a roxaticina (5).

A síntese total da roxaticina teve início com a preparação do epóxido **90** (Esquema 23). A reação de alquilação de Fráter-Seebach⁴³ envolvendo o malato de dietila (**91**), seguida por proteção da hidroxila com DHP e PPTS, redução dos grupos éster com LiAlH₄ e remoção do grupo protetor THP forneceu o triol **92** em 62% de rendimento para quatro etapas. A proteção do sistema 1,3-diol utilizando dimetilacetal do benzaldeído (88%), seguida por abertura do acetal com DIBAL-H (70%) levou à formação do diol **93**. O composto **93** foi convertido no epóxido **90**, que corresponde ao fragmento C12–C15 da roxaticina, em 65% de rendimento após reação de tosilação seletiva da hidroxila primária, seguida de tratamento com *t*-BuOK.



Esquema 23: Preparação do epóxido 90.

Com o composto **90** em mãos, os autores voltaram sua atenção para a preparação dos compostos (R)-**89** e (S)-**89** (Esquema 24). O tratamento do (R)-glicidol (**94**) com TESCI, seguido por abertura do epóxido com o ânion de lítio da ditiana **95** forneceu o composto **96** em 77% de rendimento para duas etapas. A remoção do grupo protetor TES, seguida por proteção do diol correspondente com dimetilacetal da benzofenona forneceu o composto (S)-**89** em 90% de rendimento para duas etapas. A utilização do (S)-glicidol (**94**) como material de partida forneceu o composto (R)-**89**.



Esquema 24: Preparação dos compostos (S)-89 e (R)-89.

O primeiro alongamento de quatro carbonos foi realizado a partir da reação entre o ânion de lítio da ditiana (*S*)-**89** e o epóxido **90** (74%) que, após tratamento com Hg(ClO₄)₂, forneceu a β -hidroxicetona **97** em 99% de rendimento (Esquema 25). O composto **97** foi submetido às condições de redução estereosseletiva de Narasaka⁵² fornecendo o diol 1,3-*syn*

⁵² a) Narasaka, K.; Pai, H. C. *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 1415. b) Narasaka, K.; Pai, F.-C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233.

correspondente em 97% de rendimento que, após tratamento com 2,2-DMP e PPTS, remoção do éter benzílico com H₂ e Pd(OH)₂ e proteção da hidroxila primária com TBSCI levou à formação do composto **98** em 88% de rendimento para a sequência de três etapas. A remoção do acetal terminal do composto **98** com Li e NH₃ (91%), seguida por reação de tosilação da hidroxila primária e tratamento com *t*-BuOK forneceu o epóxido **99**, que corresponde ao fragmento C12–C19 da roxaticina, em 68% de rendimento para duas etapas.



Esquema 25: Preparação do epóxido 99.

O segundo alongamento de quatro carbonos foi realizado a partir da reação de acoplamento entre o ânion de lítio do composto (*R*)-**89** e o epóxido **99** seguida da remoção da ditiana com Mel e CaCO₃ que forneceu o composto **100** em 84% de rendimento para duas etapas (Esquema 26). A redução estereosseletiva 1,3-*anti* do composto **100** (95%),⁵³ seguida por proteção do sistema 1,3-diol com 2,2-DMP e PPTS (100%) forneceu o composto **101**. A remoção do acetal terminal do composto **101** com Li e NH₃ (95%), seguida por proteção seletiva da hidroxila primária do diol correspondente com PivCl, reação de mesilação da hidroxila secundária e tratamento com *t*-BuOK levou à formação do epóxido **102** em 80% de rendimento para três etapas.

⁵³ a) Evans, D. A.; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5939. b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.



Esquema 26: Preparação do epóxido 102.

O terceiro alongamento de quatro carbonos foi realizado a partir da reação entre o ânion de lítio do composto (*R*)-**89** e o epóxido **102** seguido da remoção da ditiana com MeI e CaCO₃ que forneceu o composto **103** em 83% de rendimento para duas etapas (Esquema 27). A redução estereosseletiva 1,3-*anti* (81%),⁵³ seguida por tratamento com 2,2-DMP e PPTS forneceu o composto **104** em 93% de rendimento. A reação do composto **104** com Li e NH₃ (96%), seguida por proteção da hidroxila primária com PivCl, proteção da hidroxila secundária com DHP e PPTS e remoção do grupo protetor pivalato com LiAlH₄ forneceu o álcool **105** em 82% de rendimento para três etapas e proporção de 1:1 com relação ao centro anomérico do THP. Apesar dos dois composto sepiméricos poderem ser utilizados na síntese, os autores utilizaram apenas o composto menos polar, com o intuito de simplificar a análise dos espectros de RMN dos próximos intermediários sintéticos.



Esquema 27: Preparação do álcool 105.

Com o fragmento C12–C27 em mãos, os autores voltaram sua atenção para a preparação da sulfona **60** (Esquema 28). A reação aldólica entre a oxazolidinona **24** e isobutiraldeído (**71**) forneceu o aduto de aldol correspondente em 93% de rendimento.¹⁰ A reação de proteção da hidroxila com DHP e PPTS, seguida por redução com LiAlH₄ (81%, 2 etapas), remoção do grupo protetor THP e tosilação da hidroxila primária forneceu o composto **106** em 76% de rendimento. A reação de substituição nucleofílica entre o composto **106** e tiofenolato de sódio, seguida por proteção da hidroxila com PMBCI e KH (94%, 2 etapas) e oxidação do sulfeto resultante forneceu a sulfona **60**, que corresponde ao fragmento C28–C32 da roxaticina, em 96% de rendimento.



Esquema 28: Preparação da sulfona 60.

A oxidação de Parikh–Doering do composto **105** forneceu o aldeído **88** em 83% de rendimento (Esquema 29).¹⁴ A reação de olefinação de Julia entre o aldeído **88** e a sulfona **60** levou à formação do composto **107** em 51% de rendimento para três etapas.³⁵ A remoção do éter de silício, seguida por oxidação de Dess–Martin³⁶ e remoção do éter *p*-metoxibenzílico forneceu o aldeído **87**, que corresponde ao fragmento C12–C32 da roxaticina, em 81% de rendimento para três etapas.

Com a porção poliol em mãos, os autores voltaram sua atenção para a preparação do fosfonato **63** (Esquema 30). A reação de monoproteção do diol (*E*)-**108** (48%), seguida por oxidação da hidroxila com MnO₂ (74%) forneceu o aldeído **109**. A reação de Wittig entre o aldeído **109** e a fosforana **110** (33%), seguida por remoção do éter de silício e isomerização fotoquímica forneceu o álcool **111** em 63% de rendimento para duas etapas. O tratamento do composto **111** com PBr₃, seguido por reação do brometo correspondente com P(OEt)₃ forneceu o fosfonato **63**, que corresponde ao fragmento C2–C11 da roxaticina, em 75% de rendimento para duas etapas.

26





Esquema 30: Preparação do fosfonato 63.

A reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o aldeído **87** (Esquema 29) e o fosfonato **63** (94%), seguida por hidrólise do éster, macrolactonização de Yamaguchi³⁸ (24%, 2 etapas) e remoção dos grupos protetores (62%) forneceu a roxaticina (**5**) (Esquema 31).



Esquema 31: Conclusão da síntese total da (+)-roxaticina (5).

1.5. Síntese Total da Roflamicoína por Rychnovsky e Colaboradores

A roflamicoína (**6**) (Figura 2), inicialmente chamada de flavomicoína, foi isolada em 1968 por Schlegel e Thrum a partir de uma cultura de *Streptomyces roseoflavus*.⁵⁴ Anos mais tarde, este composto foi reisolado a partir de uma cultura de *Streptomyces maghwi*.⁵⁵ O esqueleto carbônico da roflamicoína foi estabelecido em 1981⁵⁶ enquanto que a configuração relativa e absoluta foi determinada em 1994 por Rychnovsky e colaboradores.⁵⁷

A primeira síntese total da roflamicoína (**6**) foi realizada por Rychnovsky e colaboradores em 1997.⁵⁸ Neste trabalho, os autores também utilizaram reações de alquilação para alongar a porção poliol.⁴¹

A síntese total da roflamicoína (6) teve início com a preparação do epóxido 113 (Esquema 32).^{41c} O tratamento da acetilacetona (112) com AlCl₃ e cloreto de cloroacetila (40%), seguido por redução assimétrica de Noyori (54%) e tratamento com KOH forneceu o epóxido 113, que possui eixo de simetria C_2 , em 89% de rendimento.



Esquema 32: Preparação do epóxido 113.

A abertura de um dos epóxidos do composto **113** com benziloximetillítio (**114**), seguida pela abertura do outro epóxido com o ânion de lítio da ditiana **115** forneceu o diol 1,3-*anti* **116** em 56% de rendimento para duas etapas (Esquema 33). A proteção das hidroxilas do

⁵⁴ a) Schlegel, R.; Thrum, H. *Experientia* **1968**, *24*, 11. b) Schlegel, R.; Thrum, H.; Bradler, G.; Fugner, R. *Z. Allg. Mikrobiol.* **1971**, *11*, 661 (citado a partir da referência 2). c) Schlegel, R.; Thrum, H. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 360. d) Schlegel, R.; Thrum, H. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 368.

⁵⁵ Afzal, M.; Nimer, N. D.; Nazar, M. Z. Allg. Mikrobiol. **1983**, 23, 411. Citado a partir da referência 2.

⁵⁶ Schlegel, R.; Thrum, H.; Zielinski, J.; Borowski, E. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 122.

⁵⁷ a) Rychnovsky, S. D.; Griesgraber, G.; Schlegel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2623. b) Rychnovsky, S. D.; Griesgraber, G.; Schlegel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 197.

⁵⁸ Para a síntese total, ver: a) Rychnovsky, S. D.; Khire, U. R.; Yang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2058. Para a síntese parcial de estereoisômeros da roflamicoína, ver: b) Lipshutz, B. H.; Kotsuki, H.; Lew, W. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4825. c) Lipshutz, B. H.; Moretti, R.; Crow, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 15. d) Rychnovsky, S. D.; Griesgraber, G.; Kim, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2621.

composto **116**, seguida por reação com o brometo **77** mediada por BuLi levou à formação do composto **117** em 60% de rendimento para a sequência de duas etapas.

A remoção da ditiana do composto **117** com Hg(ClO₄)₂, seguida por olefinação de Petasis,⁵⁹ diidroxilação de Upjohn⁴⁷ e proteção do sistema 1,2-diol com 2,2-DMP e CSA levou à formação do brometo **118**, que corresponde ao fragmento C11–C22, em 67% de rendimento para quatro etapas, como uma mistura de compostos em uma proporção de aproximadamente 2:1. Apesar dos dois compostos da mistura poderem ser úteis na síntese total, apenas o produto majoritário foi utilizado com o intuito de simplificar a análise dos espectros de RMN dos próximos intermediários sintéticos.



Esquema 33: Preparação do brometo 118.

A reação de alquilação entre o composto **118** e o ânion de lítio do composto **119** (85%), seguida por remoção do éter de silício (89%) e reação de Garegg–Samuelsson (92%) levou à formação do iodeto **120**, que corresponde ao fragmento C11–C26 da roflamicoína (Esquema 34).⁶⁰



Esquema 34: Preparação do iodeto 120.

⁵⁹ Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392.

⁶⁰ Garegg, P. J.; Samuelsson, B. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1979**, 978.

Com o iodeto **120** em mãos, os autores voltaram sua atenção para a preparação do composto **128** (Esquema 35). A conversão da olefina **121** no aldeído **123** (70%, 2 etapas) foi realizada a partir do acoplamento de Suzuki-Miyaura⁶¹ seguido pelo tratamento com OsO₄ e NalO₄. A reação de alilação de Brown do aldeído **123**,⁴⁴ seguida por proteção da hidroxila resultante com TBSOTf (75%, 2 etapas) e tratamento com OsO₄ e NalO₄ (76%) forneceu o aldeído **124**.

A reação aldólica de Mukaiyama entre o enolsilano **125** e o aldeído **124** mediada pelo catalisador de Carreira⁶² (*R*)-**126** levou à formação do composto **127** em 84% de rendimento.⁶³ Redução do éster **127** com DIBAL-H (82%), seguida por tratamento com TMSCN e 2,2-DMP forneceu o composto **128**, que corresponde ao fragmento C27–C37 da roflamicoína, em 47% de rendimento para duas etapas.

⁶¹ Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314. Akira Suzuki foi laureado com o Prêmio Nobel de Química de 2010 juntamente com Richard Fred Heck e Ei-ichi Negishi por suas contribuições na química de "acoplamentos cruzados em síntese orgânica catalisados por paládio"

⁶² Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837.

⁶³ Para artigos de revisão sobre reações aldólicas assimétricas catalisadas por metal, ver: a) Alcaide, B.; Almendros, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595. b) Denmark, S. E.; Heemstra, J. R., Jr.; Beutner, G. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682. c) Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600. d) Dias, L. C.; de Lucca, E. C., Jr.; Ferreira, M. A. B.; Polo, E. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 2137.



Esquema 35: Preparação do composto 128.

A reação de alquilação entre o ânion de lítio do composto **128** (Esquema 35) e o iodeto **120** (Esquema 34) (70%), seguida por remoção redutiva dos grupos cianeto com a concomitante clivagem dos éteres benzílicos (69%), esterificação das hidroxilas com o ácido 2-dietilfosfonopropiônico (**129**) e remoção do éster menos impedido levou à formação do composto **130** em 74% de rendimento para duas etapas (Esquema 36). Oxidação da hidroxila do composto **130** nas de Dess-Martin,³⁶ seguida por instalação do polieno forneceu o tetraenal **131** em 49% de rendimento para quatro etapas.⁴⁹ Reação de Horner-Wadsworth-Emmons intramolecular (44–51%),¹⁹ seguida por remoção dos grupos protetores (57%) e clivagem oxidativa mediada por NalO₄ (94%) levou à formação da roflamicoína (**6**).



Esquema 36: Conclusão da síntese total da roflamicoína (6).

1.6. Síntese Total da Filipina III por Richardson e Rychnovsky

A filipina III (7) foi isolada em 1955 por Whitfield e colaboradores a partir da cultura de um filtrado de células de *Streptomyces filipinensis* (Figura 2).⁶⁴ A estrutura planar da filipina III foi determinada a partir de uma série de estudos de degradação química⁶⁵ e a configuração relativa e absoluta foi determinada por Rychnovsky e Richardson.⁶⁶

⁶⁴ Whitfield, G. B.; Brock, T. D.; Ammann, A.; Gottlieb, D.; Carter, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4799.

⁶⁵ a) Berkoz, B.; Djerassi, C. *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 316. b) Djerassi, C.; Ishikawa, M.; Budzikiewicz, H.; Shoolery, J. N.; Johnson, L. F. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 383. c) Ceder, O.; Ryhage, R. *Acta Chem. Scand.* **1964**, *18*, 558.

⁶⁶ a) Rychnovsky, S. D.; Richardson, T. I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1227. b) Richardson, T. I.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4219.

A primeira síntese total da filipina III (**7**) foi concluída por Richardson e Rychnovsky em 1997.⁶⁷ Neste trabalho, os autores também utilizaram reações de alquilação em acetonídeoscianoidrinas para alongar a porção poliol.⁴¹

De acordo com os autores, a filipina III poderia ser preparada a partir da cetona **132** (Esquema 37). O composto **132** poderia ser visualizado como sendo proveniente da porção polieno **133** e da porção poliol **134** a partir de uma reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons intramolecular e uma reação de esterificação. O composto **134** poderia ser gerado a partir do iodeto **135** e do acetonídeo-cianoidrina **136**.



Esquema 37: Análise retrossintética para a filipina III (7).

A síntese total da filipina III teve início com a preparação do acetonídeo-cianoidrina **136** (Esquema 38). A redução do álcool propargílico **137** (98%), seguida por epoxidação assimétrica de Sharpless forneceu o epóxido **138** em 95% de rendimento e excesso enantiomérico de 99%.¹³ A abertura do epóxido com brometo de vinilmagnésio (**139**) forneceu

⁶⁷ a) Richardson, T. I.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12360. b) Richardson, T. I.; Rychnovsky, S. D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8977.

uma mistura de regioisômeros em uma proporção de aproximadamente 2:1. Esta mistura foi tratada com NalO₄ e o diol com relação 1,2 foi oxidado para o aldeído correspondente que pôde ser facilmente separado do composto **140** (60%, 2 etapas) por cromatografia em coluna de sílica. O diol **140** foi convertido no composto **141** em 82% de rendimento para três etapas a partir do tratamento da proteção seletiva da hidroxila primária com PivCl, seguido por proteção da hidroxila secundária com TBSOTf e remoção do grupo protetor pivalato com MeLi.

A oxidação de Dess-Martin do composto **141**,³⁶ seguida por reação com diazoacetato de etila (**142**)⁶⁸ catalisada por SnCl₂ (81%, 2 etapas) e redução com NaBH₄ forneceu o β -hidroxi éster **143** em 95% de rendimento e uma diastereosseletividade de 4:1 favorecendo o isômero 1,3-*syn*. A proteção da hidroxila, seguida por redução do grupo éster para o correspondente aldeído, tratamento com TMSCN e acetona e CSA levou à formação do composto **136** em 87% de rendimento para quatro etapas.



Esquema 38: Preparação do acetonídeo-cianoidrina 136.

A reação de alquilação entre o ânion de lítio do composto **144** e o iodeto **145** (70–80%), seguida por tratamento com KI forneceu o composto **146** em 90% de rendimento (Esquema 39). Uma nova reação de alquilação, agora entre o ânion de lítio do composto **144** e o iodeto **146** (70–80%), seguida por tratamento com KI levou à formação do iodeto **135**, que corresponde ao fragmento C6–C15 da filipina III, em 90% de rendimento.

⁶⁸ Holmquist, C. R.; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258.


Esquema 39: Preparação do iodeto 135.

A terceira reação de alquilação foi realizada entre o ânion de lítio do composto **136** e o iodeto **135** (70–80%) que, após remoção redutiva dos grupos cianeto com a concomitante remoção do éter benzílico (65%) e oxidação de Dess-Martin forneceu o aldeído **147** (Esquema 40).³⁶ A alquilação do composto **147** com o ânion de lítio do fosfonato **148**, seguida de oxidação de Dess-Martin³⁶ (60–70%, 3 etapas) e oxidação da dupla ligação terminal levou à formação do ácido carboxílico **134**, que corresponde ao fragmento C1–C16 da filipina III, em 90–100% de rendimento para duas etapas.



Esquema 40: Preparação do ácido carboxílico 134.

Com o composto **134** em mãos, os autores voltaram sua atenção para a síntese do álcool **133** (Esquema 41). O composto **149** foi tratado com CSA para a remoção do grupo protetor acetonídeo, seguido por proteção das hidroxilas com TBSOTf, remoção seletiva do éter de silício primário com PPTS (70%, 3 etapas) e oxidação de Dess-Martin (90%) levando à formação do aldeído **150**.³⁶ Então, o composto **150** foi convertido no tetraenal **151** através

do protocolo de Wollenberg modificado (65%, 4 etapas).⁴⁹ A formação do acetal do composto **151**, seguida por remoção do grupo éster com DIBAL-H e reação com Amberlyst forneceu o hidroxialdeído **133**, que corresponde ao fragmento C17–C28 da filipina III, em 70% de rendimento para três etapas.



Esquema 41: Preparação do hidroxialdeído 133.

A reação de esterificação de Yamaguchi entre o ácido **134** e o hidroxialdeído **133** (70%),³⁸ seguida pela reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons intramolecular (49%) levou à formação da macrolactona **132** (Esquema 42).¹⁸ Redução da cetona do composto **132** nas condições de Luche (70%, ds = 3:1),³³ seguida por tratamento com TIPSOTf (72%), remoção dos grupos acetonídeos com PPTS e remoção dos éteres de silício forneceu a filipina III (**7**) em 39% de rendimento para duas etapas. Tentativas de desproteção da filipina III com a hidroxila da posição C15 livre levaram à completa degradação do produto.



Esquema 42: Conclusão da síntese total da filipina III (7).

1.7. Síntese Total da Dermostatina A por Sinz e Rychnovsky

A dermostatina A (**8**) foi isolada em 1962 por Thirumalachar e Menon a partir de micélios de *Streptomyces virdigreseus Thirum* (Figura 2).⁶⁹ Uma conclusão errônea dos estudos de espectroscopia de UV-Vis considerou a dermostatina A como sendo um macrolídeo oxopentaênico.⁷⁰ Posteriormente, Pandey e colaboradores, através de uma combinação de experimentos espectroscópicos e derivatizações químicas, determinaram a estrutura planar da dermostatina A e concluíram que se tratava de um macrolídeo oxoexaênico.⁷¹ Em 1997, a configuração relativa e absoluta da dermostatina A foi estabelecida por Rychnovsky e colaboradores.⁷²

A primeira síntese total da dermostatina A (**8**) foi concluída por Sinz e Rychnovsky em 2001.⁷³ Neste trabalho, os autores também utilizaram reações de alquilação em acetonídeoscianoidrinas para alongar a porção poliol.⁴¹

De acordo com os autores, a dermostatina A poderia ser preparada a partir da porção polieno **152** e do poliol **153** (Esquema 43). O composto **153** poderia ser preparado a partir de reações de alquilação sucessivas envolvendo os acetonídeos-cianoidrinas **154** e **156** e o eletrófilo **155**, que possui um eixo de simetria C_2 .

A síntese total da dermostatina A teve início com a preparação do composto **154** (Esquema 44). O tratamento do diol **157** com dimetilacetal do benzaldeído, seguido por abertura do acetal correspondente com DIBAL-H (80%, 2 etapas), oxidação de Swern¹⁵ e reação de Wittig forneceu o éster α , β -insaturado **158** em 92% de rendimento para duas etapas e diastereosseletividade superior a 20:1 em favor da olefina *E*.

A redução da função éster do composto **158** com DIBAL-H (88%), seguida por oxidação com IBX forneceu o aldeído **159** em 99% de rendimento.⁷⁴ A reação aldólica entre a tiazolidinotiona **160** e o aldeído **159** levou à formação do aduto de aldol **161** em 88% de

⁶⁹ Thirumalachar, M. J.; Menon, S. K. *Hind. Antibiot. Bull.* **1962**, *4*, 106.

⁷⁰ Narasimhachari, N.; Swami, M. B. *Chemotherapy* **1968**, *13*, 181.

⁷¹ Pandey, R. C.; Rinehart, Jr. K. L.; Millington, D. S.; Swami, M. B. J. Antibiot. **1973**, *26*, 475.

⁷² Rychnovsky, S. D.; Richardson, T. I.; Rogers, B. N. J. Org. Chem. **1997**, *62*, 2925.

⁷³ a) Sinz, C. J.; Rychnovsky, S. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3224. b) Sinz, C. J.; Rychnovsky, S. D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6561.

⁷⁴ Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019.

rendimento e diastereosseletividade de 28:1.⁷⁵ O composto **161** foi convertido na amida de Weinreb correspondente (95%), sendo tratado na sequência com TMSCI, DIBAL-H, TMSCN e 2,2-DMP, fornecendo o acetonídeo-cianoidrina **154**, que corresponde ao fragmento C29–C37 da dermostatina A, em 80% de rendimento para quatro etapas.



Esquema 43: Retrossíntese para a dermostatina A (8).



Esquema 44: Preparação do acetonídeo-cianoidrina 154.

⁷⁵ Nagao, Y.; Hagiwara, Y.; Kumagai, T.; Ochiai, M.; Inoue, T.; Hashimoto, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391.

Com o acetonídeo-cianoidrina **154** em mãos, os autores voltaram sua atenção para a preparação do composto **156** (Esquema 45). A redução assimétrica de Noyori do β -ceto éster **162** (85%, *ee* = 91%),²⁸ seguida pela reação de alquilação de Fráter–Seebach (78%, *ds* = 14:1)⁴³ e proteção da hidroxila com TBSOTf (94%) levou à formação do composto **163**. A redução do éster **163** com DIBAL-H, seguida por reação com diazoacetato de etila (**142**) (74%, 2 etapas) e redução com NaBH₄ (84%) forneceu o β -hidroxi éster **164** com diastereosseletividade de 6,8:1. O composto **164** foi convertido no acetonídeo-cianoidrina **156**, que corresponde ao fragmento C13–C19 da dermostatina A, em 75% de rendimento para quatro etapas.



Esquema 45: Preparação do acetonídeo-cianoidrina 156.

Com o acetonídeo-cianoidrina **156** em mãos, os autores voltaram sua atenção para a preparação do composto **155** (Esquemas 46 e 47). O tratamento do diol **165** com HBr (70%), seguido por conversão para a amida de Weinreb correspondente e proteção da hidroxila com TBSOTf levou à formação do composto **166** em 75% de rendimento para duas etapas (Esquema 46). A reação entre a amida de Weinreb **166** e MeMgBr (90%), seguida por tratamento com LDA e TMSCI forneceu o enolsilano **167** em rendimento quantitativo para a última etapa. O aldeído **169** foi preparado a partir do tratamento do composto **168** com TBSOTf (95%) e redução com DIBAL-H (82%).

A reação aldólica de Mukaiyama entre o enolsilano **167** e o aldeído **169** (74%), seguida por redução de Evans-Tischenko⁷⁶ e remoção do éster resultante com DIBAL-H levou à formação do diol **170** em 70% de rendimento para duas etapas e excesso diastereoisomérico

⁷⁶ Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447.

superior a 95% (Esquema 47). O tratamento do composto **170** com Dowex, seguido por 2,2-DMP forneceu o composto **155**, que corresponde ao fragmento C20–C28 da dermostatina A, em 50% de rendimento para duas etapas.



Esquema 46: Preparação do enolsilano 167 e do aldeído 169.



Esquema 47: Preparação do composto 155.

A reação de alquilação entre o ânion de lítio do composto **156** e o composto **155** levou à formação do composto **171** em 65% de rendimento (Esquema 48). Uma segunda reação de alquilação, agora entre o ânion de lítio do composto **154** e o composto **171** (70%), seguida pela remoção redutiva dos grupos cianeto com a concomitante clivagem dos éteres benzílicos (75%),⁷⁷ oxidação seletiva da hidroxila primária (88%),⁷⁸ olefinação de Takai⁷⁹ (88%, *ds* =

⁷⁷ a) Cohen, T.; Matz, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4623. b) Shimshock, S. J.; Waltermire, R. E.; DeShong, P. J. Am. Chem. Soc. **1991**, *113*, 8791.

⁷⁸ Einhorn, J.; Einhorn, C.; Ratajczak, F.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452.

⁷⁹ a) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408. b) Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951.

11:1) e esterificação com ácido dietilfosfonoacético (82) forneceu o composto 153 em rendimento quantitativo.



Esquema 48: Preparação do composto 153.

A reação de acoplamento de Stille entre o iodeto vinílico **153** e a tributilestana **152** (77%),⁸⁰ preparada a partir da redução do éster **172** com DIBAL-H (53%), seguida por oxidação de Dess-Martin,³⁶ reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons intramolecular (50%, 2 etapas)¹⁹ e, finalmente, remoção dos grupos protetores com Dowex (75%) forneceu a dermostatina A (**8**).



Esquema 49: Conclusão da síntese total da dermostatina A (8).

⁸⁰ a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992. b) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.

1.8. Síntese Total da Roxaticina por Evans e Connell

Em 2003, Evans e Connell concluíram a terceira síntese total da roxaticina (**5**) (Figura 2).⁸¹ Neste trabalho, os autores utilizaram, como etapas chave, diversas reações aldólicas desenvolvidas e estudadas no grupo.

De acordo com os autores, a roxaticina (5) poderia ser visualizada como sendo proveniente do polieno 63 e da porção poliol 173 através de uma macrolactonização de Yamaguchi e uma reação de Horner–Wadsworth–Emmons (Esquema 50). O composto 173 poderia ser preparado a partir da sulfona 60, do aldeído 174 e da metilcetona 175.



Esquema 50: Análise retrossintética para a roxaticina (5).

A síntese total da roxaticina (5) teve início com a preparação do fosfonato 63 (Esquema 51). A reação *one-pot* de fechamento eletrocíclico de anel e acetoxilação *trans* catalisada por

⁸¹ Evans, D. A.; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10899.

mercúrio forneceu o composto **177** em 88% de rendimento.⁸² A remoção dos grupos acetato do composto **177** com LiAlH₄, seguida por oxidação do diol correspondente com O₂ levou à formação o dialdeído **178** em 60% de rendimento através de uma fragmentação de anel oxidativa de dois elétrons e isomerização das duplas ligações.

A reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons utilizando um equivalente de trietilfosfonoacetato (**179**), seguida por redução do grupo aldeído restante (60%, 2 etapas), tratamento com SOBr₂ e, finalmente, $P(OEt)_3$ forneceu o fosfonato **63**, que corresponde ao fragmento C2–C11 da roxaticina, em 60% de rendimento para duas etapas.



Esquema 51: Preparação do fosfonato 63.

Com o fragmento poliênico em mãos, os autores voltaram sua atenção para a preparação da metilcetona **175** (Esquema 52). A reação de alquilação entre o enolato de titânio da oxazolidinona **180** e BOMCI (99%, *ds* > 200:1),⁸³ seguida por remoção do auxiliar quiral com LiBH₄ e oxidação de Parikh-Doering¹⁴ forneceu o composto **181** em 85% de rendimento para duas etapas. Reação de alilação do aldeído **181** utilizando as condições de quelação de Keck (90%, *ds* = 35:1),⁸⁴ seguida por proteção da hidroxila com TESCI, reação de ozonólise, olefinação de Wittig e remoção do éter de sílicio levou à formação da amida de Weinreb α , β -insaturada **184** em 86% de rendimento para três etapas.

A amida de Weinreb α , β -insaturada **184** foi submetida às condições de adição conjugada intramolecular de hemiacetal mediada por KHMDS fornecendo o acetal **185** em

⁸² Cope, A. C.; Nelson, N. A.; Smith, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1100.

⁸³ Evans, D. A.; Urpi, F. P.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215.

⁸⁴ Keck, G. E.; Abbott, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1883.

76% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05.⁸⁵ Reação de remoção do acetal com Zn(OTf)₂ (97%), proteção do diol resultante com dimetilacetal da ciclopentanona (**186**) e PPTS e tratamento com MeLi forneceu a metilcetona **175**, que corresponde ao fragmento C12–C19 da roxaticina, em 92% de rendimento para duas etapas.



Esquema 52: Preparação da metilcetona 175.

A reação aldólica entre o enolato de boro da oxazolidinona **180** e isobutiraldeído (**71**) (99%, ds > 200:1),¹⁰ seguida por remoção do auxiliar quiral com LiBH₄ e tratamento com dimetilacetal do *p*-anisaldeído forneceu o acetal de PMP **187** em 93% de rendimento para duas etapas (Esquema 53). Abertura regiosseletiva do acetal de PMP **187** com DIBAL-H (98%), seguida por tratamento com MsCl, tiofenolato de lítio e oxidação com *m*-CPBA levou à formação da sulfona **60**, que corresponde ao fragmento C28–C32 da roxaticina, em 96% de rendimento para três etapas.



Esquema 53: Preparação da sulfona 60.

⁸⁵ Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446.

A versão enantiosseletiva da reação aldólica de Mukaiyama entre o aldeído **188** e o enolsilano **189**, mediada pelo catalisador (*S*,*S*)-**190**, forneceu o aduto de aldol **191** em 85% de rendimento e excesso enantiomérico superior a 99% (Esquema 54).⁸⁶ A reação de redução estereosseletiva de Narasaka (*ds* > 200:1),⁵² seguida por proteção das hidroxilas com TBSCI levou à formação do composto **192** em 87% de rendimento para duas etapas. Reação de remoção do éter benzílico do composto **192**, seguida pela oxidação de Dess-Martin, forneceu o aldeído **174**, que corresponde ao fragmento C22–C27 da roxaticina, em 97% de rendimento para duas etapas.³⁶



Esquema 54: Preparação do aldeído 174.

Reação de olefinação de Julia entre a sulfona **60** e o aldeído **174** (81%, 2 etapas, ds > 95:05),³⁵ seguida por remoção dos éteres de silício e tratamento com dimetilacetal da ciclopentanona (**186**) forneceu o composto **193** em 97% de rendimento para duas etapas (Esquema 55). Redução do grupo éster do composto **193**, seguida por oxidação de Dess-Martin levou à formação do aldeído **194** em 90% de rendimento para duas etapas.³⁶ Reação aldólica de Mukaiyama entre o enolsilano **195** e o aldeído **194** (ds = 5-7:1), seguida por proteção da hidroxila com TBSOTf (83%, 2 etapas) e redução com DIBAL-H forneceu o aldeído **196**, que corresponde ao fragmento C20-C32 da roxaticina, em 100% de rendimento.

⁸⁶ a) Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814. b) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893. c) Evans, D. A.; MacMillan, D. W. C.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10859. d) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S.; Campos, K. R.; Connell, B. T.; Staples, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669. e) Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Kozlowski, M. C.; Tregay, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 686. f) Evans, D. A.; Masse, C. E.; Wu, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3375.



Esquema 55: Preparação do aldeído 196.

A reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **175** e o aldeído **196** (79%, *ds* > 95:05),⁸⁷ seguida por redução estereosseletiva 1,3-*anti* (85%, *ds* > 95:05)⁵³ e tratamento com dimetilacetal da ciclopentanona (**186**) forneceu o composto **197** em rendimento quantitativo (Esquema 56). A remoção do éter benzílico do composto **197** com LiDBB, seguida por oxidação de Dess-Martin³⁶ (90%, 2 etapas) e tratamento com DDQ levou à formação do aldeído **173** em 77% de rendimento.



Esquema 56: Preparação do aldeído 173.

⁸⁷ Para o trabalho inicial, ver: a) Blanchette, M. A.; Malamas, M. S.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S.; Kageyama, M.; Tamura, T. J. Org. Chem. **1989**, *54*, 2817. Para trabalhos fundamentais nesta área, ver: b) Paterson, I.; Oballa, R. M.; Norcross, R. D. Tetrahedron Lett. **1996**, *37*, 8581. c) Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M. Tetrahedron Lett. **1996**, *37*, 8585. d) Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Côté, B. J. Org. Chem. **1997**, *62*, 788. e) Evans, D. A.; Côté, B.; Coleman, P. J.; Connell, B. T. J. Am. Chem. Soc. **2003**, *125*, 10893.

A reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o fosfonato **63** e o aldeído **173** (83%), seguida por hidrólise do grupo éster forneceu o ácido **198** (Esquema 57). Reação de macrolactonização de Yamaguchi³⁸ envolvendo o composto **198** (66%, 2 etapas) e, finalmente, remoção dos grupos protetores levou à formação da roxaticina (**5**) em 63% de rendimento.



Esquema 57: Conclusão da síntese total da roxaticina (5).

1.9. Síntese Total do RK-397 por Burova e McDonald

O RK-397 (**9**) foi isolado em 1993 por Osada e colaboradores a partir de uma cepa da bactéria de solo *Streptomyces* sp. 87-397 (Figura 2).⁸⁸ A estrutura planar do RK-397 foi determinada por Osada e colaboradores em um trabalho subsequente à publicação de isolamento.⁸⁹ Em 1997, Suenaga e colaboradores estabeleceram a configuração relativa e absoluta do RK-397 através de experimentos de derivatização química e espectroscopia de RMN.⁹⁰

⁸⁸ Kobinata, K.; Koshino, H.; Kudo, T.; Isono, K.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1616.

⁸⁹ Koshino, H.; Kobinata, K.; Isono, K.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1619.

⁹⁰ a) Suenaga, T.; Nakamura, H.; Koshino, H.; Kobinata, K.; Osada, H.; Nakata, T. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu* **1997**, *39*, 607. Citado a partir de: b) *Chem. Abstr.* **1997**, *131*, 129786.

A primeira síntese total do RK-397 (**9**) foi concluída por Burova e McDonald em 2004.⁹¹ Neste trabalho, os autores utilizaram diversos acoplamentos entre alcinos terminais e epóxidos.⁹²

De acordo com os autores, o RK-397 poderia ser visualizado como sendo proveniente da tributilestanana **199** e do iodeto vinílico **200** (Esquema 58). O composto **200** poderia ser preparado a partir de acoplamentos cruzados sucessivos entre os alcinos **201**, **202** e **203**.



Esquema 58: Análise retrossintética para o RK-397 (9).

A síntese total do RK-397 teve início com a preparação do alcino **201** (Esquema 59). A reação de crotilação assimétrica de Brown envolvendo isobutiraldeído (**71**) (50%, *ee* = 77%),⁹³ seguida por proteção da hidroxila com PMBTCA (67%) e reação de metátese de olefinas utilizando o catalisador de Hoveyda–Grubbs de segunda geração (**206**) (66%) forneceu o

⁹¹ Burova, S. A.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2495.

⁹² Burova, S. A.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8188.

⁹³ Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919.

éster α.β-insaturado **207**.⁹⁴ Reação de redução utilizando DIBAL-H (91%), seguida por oxidação de Parikh-Doering levou à formação do aldeído 208 em 89% de rendimento.¹⁴

A reação aldólica envolvendo o enolato de boro da metilcetona 209 e o aldeído 208.95 seguido por adição de NaBH₄ na solução do alcolato (97%, ds = 4:1), remoção do grupo de silício e tratamento com 2,2-DMP (75%, 2 etapas) levou à formação do alcino 201.



Esquema 59: Preparação do alcino 201.

Com o alcino 201 em mãos, os autores voltaram sua atenção para a preparação do epóxido 202 (Esquema 60). A reação de Grignard entre o aldeído 211 e brometo de alilmagnésio (212) (67%), seguida por resolução enzimática utilizando Pseudomonas sp. Amano AK 20 e acetato de vinila (213) forneceu o álcool 214 em 48% de rendimento e excesso enantiomérico de 98%.96 A proteção da hidroxila do composto 214 com PMBTCA (74%), seguida por epoxidação da dupla ligação com m-CPBA (79-83%, ds = 1:1) e

⁹⁴ a) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 8168. b) Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973.

a) Paterson, I.; Goodman, J. M. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 997. b) Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663.

Burgess, K.; Jennings L. D. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 6129.

resolução hidrolítica cinética utilizando o catalisador de Jacobsen (S,S)-**215** levou à formação do epóxido **202** em 42% de rendimento como um único isômero.⁹⁷



Esquema 60: Preparação do epóxido 202.

Com o epóxido **202** em mãos, os autores voltaram sua atenção para a preparação do epóxido **203** (Esquema 61). A abertura do epóxido da epicloridrina (**216**) com brometo de vinilmagnésio (**139**) (84%), seguida por tratamento com KOH forneceu o epóxido **217** em 81% de rendimento. A abertura do epóxido **217** com o ânion de lítio do composto **218** (75%), seguida por epoxidação da dupla ligação com *m*-CPBA levou à formação do epóxido **219** em 77% de rendimento e seletividade de 1,2:1. A reação de proteção da hidroxila do composto **219** com PMBCI (73%), seguida por resililação do alcino terminal (55%) e resolução hidrolítica cinética (32%) forneceu o epóxido **203**.⁹⁷



Esquema 61: Preparação do epóxido 203.

⁹⁷ a) Furrow, M. E.; Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6776. b) Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307.

A reação de acoplamento entre o ânion de lítio do composto **201** e o epóxido **202** (82%), seguida por tratamento com (Me₂SiH)₂NH e com o complexo Pt(DVDS)⁹⁸ forneceu o composto **220** (Esquema 62). A oxidação do siloxano **220** (43%, 3 etapas),⁹⁹ seguida por redução de Narasaka,⁵² remoção do grupo de silício e tratamento com 2,2-DMP e TsOH levou à formação do alcino **221** em 67% de rendimento para três etapas.



Esquema 62: Preparação do alcino 221.

Uma segunda reação de acoplamento, agora entre o ânion de lítio do composto **221** e o epóxido **203** (59%), seguida por tratamento com (Me₂SiH)₂NH, complexo Pt(DVDS), oxidação do siloxano correspondente (65%, 3 etapas) e redução de Narasaka⁵² forneceu o composto **222** (Esquema 63).⁹⁹ Remoção do grupo de silício do composto **222**, seguida pelo tratamento com 2,2-DMP e TsOH (80%, 3 etapas), e reação de hidrozirconação seguido de iodação (90%) levou à formação do iodeto vinílico **223**.¹⁰⁰

⁹⁸ Denmark, S. E.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1073.

⁹⁹ a) Tamao, K.; Maeda, K.; Tanaka, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6955. b) Marshall, J. A.; Yanik, M. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2173.

¹⁰⁰ a) Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333. b) Lipshutz, B. H.; Keil, R.; Ellsworth, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7257.



Esquema 63: Preparação do iodeto vinílico 223.

A remoção dos éteres de PMB do composto **223** (61%), seguida por tratamento com 2,2-DMP (86%), esterificação envolvendo o ácido dietilfosfonoacético (**82**) (91%) e acoplamento cruzado de Stille (32%) forneceu o tetraeno **224** em 32% de rendimento (Esquema 64). Reação de oxidação de Dess-Martin do composto **224**,³⁶ seguida por reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons intramolecular¹⁹ (29%, 2 etapas) e, finalmente, remoção dos grupos protetores com Dowex (73%) levou à formação do RK-397 (**9**).



Esquema 64: Conclusão da síntese total do RK-397 (9).

1.10. Síntese Total do RK-397 por Denmark e Fujimori

Em 2005. Denmark e Fujimori¹⁰¹ concluíram a segunda síntese total do RK-397 (9) (Figura 2) utilizando uma reação aldólica enantiosseletiva catalisada por base de Lewis¹⁰² e uma reação de acoplamento cruzado utilizando substrato sililado, como etapas chave.¹⁰³

De acordo com os autores, o RK-397 poderia ser preparado a partir do fosfonato 63, do aldeído 208 e da metilcetona 225 (Esquema 65). A metilcetona 225 pode ser visualizada como sendo proveniente de uma reação aldólica viníloga envolvendo o enolsilano 227 e o aldeído 228.



Esquema 65: Análise retrossintética para o RK-397 (9).

¹⁰¹ Denmark, S. E.; Fujimori, S. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 8971.

¹⁰² a) Denmark, S. E.; Winter, S. B. D.; Su, X.; Wong, K.-T. J. Am. Chem. Soc. **1996**, *118*, 7404. b) Denmark, S. E.; Beutner, G. B. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 7800. c) Denmark, S. E.; Beutner, G. B.; Wynn, T.; Eastgate, M.

D. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 3774. Para um artigo de revisão sobre reações aldólicas catalisadas por base de Lewis, ver: d) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560.

Denmark, S. E.; Tymonko, S. A. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 8004.

A síntese total do RK-397 teve início com a preparação da metilcetona **225** (Esquema 66). A redução estereosseletiva do álcool propargílico **229** (74%), seguida por oxidação de Swern¹⁵ (83%) e reação aldólica catalisada pela bisfosforamida (*R*,*R*)-**230** (75%) forneceu o aduto de aldol **226** com enantiosseletividade de 98:02.¹⁰² Reação de adição conjugada intramolecular de hemiacetal mediada por KHMDS⁸⁵ envolvendo o composto **226** (74%, *ds* > 19:1), seguida por tratamento com NHMe(OMe).HCl (87%) e brometo de metilmagnésio (90%) levou à formação da metilcetona **225**.



Esquema 66: Preparação da metilcetona 225.

O aldeído α,β-insaturado **208**, que corresponde ao fragmento C27–C33 do RK-397, foi preparado a partir do aldeído conhecido **231**¹⁰⁴ através da sequência de reações de Wittig (90%), redução com DIBAL-H (97%) e oxidação com MnO₂ (70%) (Esquema 67).



Esquema 67: Preparação do aldeído 208.

A reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **225** e o aldeído **208** (85%, *ds* > 19:1),⁸⁷ seguida por redução de Narasaka,⁵² tratamento com dimetilacetal do benzaldeído

¹⁰⁴ Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322.

(86%, 2 etapas, ds > 19:1) e oxidação do silano vinílico (73%) levou à formação do aldeído **233** (Esquema 68). Uma nova reação aldólica, agora entre o enolato de boro da metilcetona **225** e o aldeído **233** (88%, ds > 19:1),⁸⁷ seguida por redução estereosseletiva 1,3-*anti*,⁵³ tratamento com 2,2-DMP (87%, 2 etapas, ds > 19:1), oxidação do silano vinílico (86%) e remoção do éter de PMB (90%) forneceu o aldeído **234**.



Esquema 68: Preparação do aldeído 234.

A reação de acoplamento cruzado entre o silanol **235** e o iodeto vinílico **236** (77%, ds = 3:1),¹⁰³ seguida por um segundo acoplamento cruzado envolvendo o iodeto vinílico **237** (79%, ds = 5:1) levou à formação do composto **238** (Esquema 69). A remoção do grupo protetor THP do composto **238** (88%), seguida por tratamento com PBr₃ e P(OEt)₃ forneceu o fosfonato **63**, que corresponde ao fragmento C1–C10 do RK-397, em 93% de rendimento para duas etapas.



Esquema 69: Preparação do fosfonato 63.

A reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o aldeído **234** e o fosfonato **63** (77%), seguida por hidrólise do éster forneceu o ácido carboxílico **239** (Esquema 70). Reação de macrolactonização de Yamaguchi (71%, 2 etapas),³⁸ seguida por remoção dos grupos protetores com HCI (93%) levou à formação do RK-397 (**9**).



Esquema 70: Conclusão da síntese total do RK-397 (9).

1.11. Síntese Total do RK-397 por Sammakia e Colaboradores

Em 2007, Sammakia e colaboradores concluíram a terceira síntese total do RK-397.¹⁰⁵ Os autores utilizaram uma reação aldólica mediada por enolato de boro⁸⁷ e "síntese da cadeia em duas direções"²⁷ como estratégia para a construção da porção poliol.

De acordo com os autores, o RK-397 (9) poderia ser visualizado como sendo proveniente do fosfonato 240, do aldeído 241 e da olefina 242 (Esquema 71). A olefina 242 poderia ser preparada a partir da metilcetona 243 e do aldeído 244.

A síntese total do RK-397 teve início com a preparação da metilcetona **243** (Esquema 72). A reação de condensação aldólica entre isobutiraldeído (**71**) e propionato de etila (**245**) (64%, *ds* > 50:1), seguida por redução com LiAlH₄ e epoxidação assimétrica de Sharpless forneceu o composto **247** com excesso enantiomérico de 96%.¹³ O rearranjo do epóxido **247** mediado por TMSOTf e DIPEA (*ds* = 24:1), seguido pela reação aldólica envolvendo o enolato

¹⁰⁵ Mitton-Fry, M. J.; Cullen, A. J.; Sammakia, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1066.

de lítio da acetona (40%, 4 etapas, ds > 10:1) e proteção da hidroxila correspondente com MOMCI (73%) levou à formação do composto **248**.



Esquema 71: Análise retrossintética para o RK-397 (9).



Esquema 72: Preparação da metilcetona 243.

A reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **248** e o aldeído **249** (85%, *ds* = 4:1), seguida por eliminação do grupo OMOM na posição C29 (81%, *ds* > 50:1), redução de Narasaka e tratamento com FeCl₃,¹⁰⁶ responsável por gerar o acetonídeo nas posições C25 e C27 com a concomitante remoção dos grupos protetores nas posições C23 e C31, forneceu a metilcetona **243**, que corresponde ao fragmento C22–C33 do RK-397, em 68% de rendimento para duas etapas.

Com o composto **243** em mãos, os autores voltaram sua atenção para a preparação do aldeído **244** (Esquema 73). O tratamento do glutarato **250** com TBSCI (84%), seguido por redução com DIBAL-H, alilação assimétrica de Brown (53%, 2 etapas, *ee* > 98%, *ds* = 10:1),⁴⁴ remoção do éter de silício e tratamento com acetona e PPTS levou à formação do acetonídeo **252** com seletividade superior a 20:1. A reação de ozonólise das duplas ligações do composto **252**, utilizando NaBH₄ para clivagem do ozonídeo, seguida por tratamento com dimetilacetal do *p*-anisaldeído (73%, 4 etapas) e oxidação de Swern (94%) forneceu o aldeído **253**.¹⁵

Uma segunda alilação assimétrica de Brown envolvendo o composto **253** (87%, ds > 30:1),⁴⁴ seguida por tratamento com TBSCI (98%), abertura do acetal de PMP com DIBAL-H (81%) e oxidação de Swern (85%) levou à formação do aldeído **244**.¹⁵



Esquema 73: Preparação do aldeído 244.

A reação aldólica envolvendo o enolato de boro da metilcetona **243** e o aldeído **244** (83%, ds > 10:1),⁸⁷ seguida por redução de Narasaka⁵² e tratamento com 2-metoxipropeno

¹⁰⁶ Sem, S. E.; Roach, S. L.; Boggs, J. K.; Ewing, G. J.; Magrath, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6684.

(254) forneceu o composto 242 em 84% de rendimento para duas etapas e diastereosseletividade superior a 10:1 em favor do isômero 1,3-*syn* (Esquema 74).



Esquema 74: Preparação do composto 242.

Reação de redução do éster **255** com DIBAL-H (97%), seguida por oxidação de Dess-Martin (63%) levou à formação do aldeído **256** (Esquema 75).³⁶ A reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons entre o fosfonato **179** e o aldeído **256** (52%), seguida por redução com DIBAL-H (92%) e oxidação de Dess-Martin (93%) forneceu o aldeído **241** que corresponde ao fragmento C5-C11 do RK-397.³⁶



Esquema 75: Preparação do aldeído 241.

A reação de metátese de olefinas entre o composto **242** e o aldeído **241** utilizando o catalisador de Grubbs de primeira geração (**257**) (72%, ds = 4:1),¹⁰⁷ seguida por reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons (82%) e hidrólise do grupo éster levou à formação do ácido **258** em rendimento quantitativo (Esquema 76). A reação de macrolactonização de Yamaguchi,³⁸ seguida por remoção dos grupos protetores forneceu o RK-397 (**9**) em 70% de rendimento para duas etapas.

¹⁰⁷ a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 2039. b) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100. c) Belderrain, T. R.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1997**, *16*, 4001.



Esquema 76: Conclusão da síntese total do RK-397 (9).

1.12. Síntese Total da Roxaticina por Krische e Colaboradores

Em 2010, Krische e colaboradores concluíram a quarta síntese total da roxaticina (**5**) (Figura 2).¹⁰⁸ Neste trabalho, os autores utilizaram uma estratégia de "síntese da cadeia em duas direções"²⁷ a partir de uma série de reações de alilação e crotilação assimétricas envolvendo catalisadores de irídio.¹⁰⁹ Uma vez que estes catalisadores são capazes de oxidar alcoóis a aldeídos enquanto nucleófilos alílicos são gerados redutivamente, as reações de alilação e crotilação podem ser realizadas utilizando substratos no grau de oxidação de álcool.

De acordo com os autores, a roxaticina poderia ser visualizada como sendo proveniente do fosfonato **259**, da acroleína (**260**) e da olefina **261** (Esquema 77). A olefina **261** poderia ser gerada a partir da diferenciação do diol **262** que possui eixo de simetria C_2 .

A síntese total da roxaticina teve início com a preparação do diol **262** (Esquema 78). A reação de alilação assimétrica entre o 1,3-propanodiol (**263**) e o catalisador (*R*)-**267**, gerado *in*

¹⁰⁸ Han, S. B.; Hassan, A.; Kim, I. S.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15559.

¹⁰⁹ a) Kim, I. S.; Ngai, M.-Y.; Krische, M. J. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 6340. b) Kim, I. S.; Ngai, M.-Y.; Krische, M. J. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 14891. c) Lu, Y.; Kim, I. S.; Hassan, A.; Del Valle, D. J.; Krische, M. J. Angew. Chem., Int. Ed. 2009, 48, 5018. d) Lu, Y.; Krische, M. J. Org. Lett. 2009, 11, 3108. e) Kim, I. S.; Han, S. B.; Krische, M. J. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 2514. f) Han, S. B.; Kim, I. S.; Han, H.; Krische, M. J. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 6916. g) Itoh, J.; Han, S. B.; Krische, M. J. Angew. Chem., Int. Ed. 2009, 48, 6313. h) Hassan, A.; Lu, Y.; Krische, M. J. Org. Lett. 2009, 11, 3112. i) Han, S. B.; Han, H.; Krische, M. J. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 1760. j) Zhang, Y. J.; Yang, J. H.; Kim, S. H.; Krische, M. J. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 4562. k) Han, S. B.; Gao, X.; Krische, M. J. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 9153.

situ a partir de [lr(cod)Cl]₂, (*R*)-Cl,MeO-BIPHEP (**265**), ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico (**264**) e acetato de alila (**266**), levou à formação do diol **268** em 70% de rendimento, excesso enantiomérico superior a 99% e diastereosseletividade de 30:1.¹⁰⁹ O tratamento do composto **268** com 2,2-DMP e PPTS (91%), seguido por ozonólise das duplas ligações e clivagem redutiva do ozonídeo correspondente (86%) forneceu o diol **269**.



Esquema 77: Análise retrossintética para a roxaticina (5).



Esquema 78: Preparação do diol 262.

Uma segunda reação de alilação, agora envolvendo o diol **269** e o catalisador (*S*)-**267** (71%),¹⁰⁹ seguida por tratamento com TBSCI (85%) e reação de ozonólise com clivagem redutiva do ozonídeo (85%) levou à formação do diol **270**. Uma terceira reação de alilação (78%),¹⁰⁹ seguida por tratamento com 2,2-DMP e PPTS (93%) e reação de ozonólise com clivagem redutiva do ozonídeo (78%) forneceu o diol **262** que corresponde ao fragmento C14–C28 da roxaticina.

Com o diol **262** em mãos, os autores voltaram sua atenção para a diferenciação das terminações homotópicas (Esquema 79). A reação entre o composto **262**, 2-nitrofenil selenocianato (**271**) e PBu₃ (60%), seguida por tratamento com H_2O_2 levou à formação da olefina **272**.¹¹⁰ A reação de metátese de olefinas entre o composto **272** e o composto **273**, mediada pelo catalisador de Hoveyda–Grubbs de segunda geração (**206**),⁹⁴ forneceu o composto **274** em 53% de rendimento para esta última etapa. A reação de crotilação envolvendo o álcool **274** e o catalisador (*S*)-**277** forneceu o composto **279** em 85% de rendimento e diastereosseletividade de 14:1.

A reação de metátese de olefinas entre o composto **279** e acroleína (**260**) (74%),⁹⁴ seguida por tratamento com TESOTf (87%) e remoção do éter de PMB (85%) levou à formação do composto **280** que corresponde ao fragmento C10–C32 da roxaticina.

Com o composto **280** em mãos, os autores voltaram sua atenção para a preparação do fosfonato **259** (Esquema 80). A redução do diino **281** com LiAlH₄ (85%), seguida por tratamento com TBSCI (67%) e oxidação de Swern¹⁵ (64%) forneceu o aldeído **282**. A olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons entre trietilfosfonoacetato (**179**) e o aldeído **282** (73%), seguida por remoção do éter de silício (98%) levou à formação do álcool **283**. O tratamento do composto **283** com PBr₃, seguido por P(OEt)₃ forneceu o fosfonato **259**, que corresponde ao fragmento C2–C9 da roxaticina, em 70% de rendimento para duas etapas.

A reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o aldeído **280** e o fosfonato **259** (61%), seguida por hidrólise do grupo éster, macrolactonização de Yamaguchi³⁸ e remoção dos grupos protetores forneceu a roxaticina (**5**) em 31% de rendimento para três etapas (Esquema 81).

¹¹⁰ Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. J. Org. Chem. **1976**, *41*, 1485.





EtO₂C

Esquema 81: Conclusão da síntese total da roxaticina (5).

1.13. Síntese Total da Dermostatina A por Sammakia e Colaboradores

Em 2011, Sammakia e colaboradores concluíram a segunda síntese total da dermostatina A (8) (Figura 2),¹¹¹ a partir de uma estratégia muito semelhante à utilizada por estes autores na síntese total do RK-397.¹⁰⁵

De acordo com os autores, a dermostatina A poderia ser visualizada como sendo proveniente do fosfonato **15**, do aldeído **241** e da olefina **284** (Esquema 82). A olefina **284** poderia ser preparada a partir da metilcetona **243**, utilizada com sucesso na síntese total do RK-397 (**9**),¹⁰⁵ e do aldeído **285**.

A síntese total da dermostatina A teve início com a preparação do composto **290** (Esquema 83). O tratamento do glutarato **250** com TBSCI (84%), seguido por redução com DIBAL-H forneceu o aldeído **286**. A reação aldólica envolvendo o enolato de boro da acetiltiazolidinotiona (**287**) e o aldeído **286** levou à formação do composto **289** em 70% de rendimento para duas etapas e diastereosseletividade superior a 20:1.¹¹² A remoção do auxiliar quiral do composto **289** com NaBH₄ (80%), seguida por tratamento C17–C25 da dermostatina A.

A remoção do éter de silício do composto **290** com TBAF (87%), seguida por isomerização do acetal de PMP (82%)¹¹³ e oxidação de Dess-Martin³⁶ (90%) levou à formação do aldeído **291** (Esquema 84). Reação aldólica de Abiko-Masamune entre o enolato de boro da norefedrina **292** e o aldeído **291** forneceu o aduto de aldol **293** em 91% de rendimento e seletividade de 20:1.¹¹⁴

¹¹¹ Zhang, Y.; Arpin, C. C.; Cullen, A. J.; Mitton-Fry, M. J.; Sammakia, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7641.

¹¹² a) Zhang, Y; Phillips, A. J.; Sammakia, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 23. b) Zhang, Y.; Sammakia, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3139. c) Zhang, Y.; Sammakia, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6262.

¹¹³ Eliel, E. L.; Knoeber, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3444.

¹¹⁴ Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586.

Tese de Doutorado – Emilio Carlos de Lucca Júnior



Esquema 82: Análise retrossintética para a dermostatina A (8).



Esquema 83: Preparação do composto 290.

A proteção da hidroxila do composto **293** com TBSOTf (92%), seguida por tratamento com NHMe(OMe).HCl (88%), brometo de alilmagnésio (**212**) e redução com NaBH₄ levou à

formação do composto **294** em 80% de rendimento para duas etapas e diastereosseletividade de 10:1. A remoção do éter de silício do composto **294**, seguida por tratamento com 2,2-DMP e PPTS (80%, 2 etapas), abertura do acetal de PMP com DIBAL-H (81%) e oxidação de Dess-Martin (78%) forneceu o aldeído **285** que corresponde ao fragmento C12-C25 da dermostatina A (**8**).³⁶



Esquema 84: Preparação do aldeído 285.

A reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **243** e o aldeído **285** (93%, *ds* > 15:1), seguida por redução assimétrica 1,3-*anti*⁵³ e tratamento com 2,2-DMP e PPTS levou à formação do composto **284** em 96% de rendimento para duas etapas e diastereosseletividade superior a 20:1 (Esquema 85). Reação de metátese de olefinas entre o composto **284** e o aldeído **241** utilizando o catalisador de Grubbs de primeira geração (**257**) (88%), seguida por reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons (66%) e hidrólise do grupo éster forneceu o ácido **295**. Reação de macrolactonização de Yamaguchi (75%, 2 etapas),³⁸ seguida pela remoção dos grupos protetores com HCI (76%) levou à formação da dermostatina A (**8**).



Esquema 85: Conclusão da síntese total da dermostatina A (8).

1.14. Marinisporolídeo A: Isolamento e Elucidação Estrutural

Os macrolídeos oxopoliênicos marinisporolídeos A (**296**) e B (**297**) (Figura 4) foram isolados em 2009 por Fenical e colaboradores a partir da cultura fisiológica do actinomiceto marinho do gênero *Marinispora*, cepa CNQ-140.¹¹⁵ Este actinomiceto foi isolado a partir de amostras de sedimento coletado a 56 metros de profundidade no Oceano Pacífico e 1 milha a noroeste do píer do Instituto Oceanográfico Scripps, nas proximidades de La Jolla, Califórnia, Estados Unidos da América.¹¹⁶

¹¹⁵ Kwon, H. C.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 675.

¹¹⁶ Para o isolamento e taxonomia desta cepa, ver: a) Prieto-Davó, A.; Fenical, W.; Jensen, P. R. *Aquat. Microb. Ecol.* **2008**, *52*, 1. Para outros compostos isolados desta cepa, ver: b) Kwon, H. C.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1622.

O processo de isolamento dos marinisporolídeos A e B compreendeu uma série de etapas cromatográficas e de extração, sendo possível obter, a partir de 40 culturas de 1 L,¹¹⁷ 16 mg do marinisporolídeo A e 42 mg do marinisporolídeo B.



Figura 4: Marinisporolídeos A e B.

O marinisporolídeo A (**296**) foi isolado como um sólido amarelo amorfo. Uma análise de desvio de ângulo do plano da luz polarizada mostrou um $[\alpha]_D +1,3$ (*c* 0,15, MeOH). A análise de espectrometria de massas (HR–ESI–TOF) forneceu o íon molecular com relação *m/z* de $[M + Na]^+ = 697,3922$, o que corresponde a uma fórmula molecular de C₃₈H₅₈O₁₀. O espectro de UV apresentou bandas de absorção de 358 e 378 nm, o que corresponde a uma porção poliênica conjugada. Experimentos de COSY ¹H–¹H e TOCSY confirmaram a presença de um pentaeno conjugado e uma metila vinílica.

A estrutura planar do marinisporolídeo A (**296**) foi determinada através da análise conjunta dos espectros de RMN de uma e duas dimensões tais como, ¹H, ¹³C, COSY, HMBC, HMQC e TOCSY. A partir destas análises foi possível dividir a estrutura molecular do marinisporolídeo A em três partes: um pentaeno conjugado, uma unidade [6,6]espirocetal substituída e uma porção poliidroxilada.

A geometria da dupla ligação trissubstituída entre os carbonos C2 e C3 foi determinada como *E* com base em uma correlação entre os hidrogênios da metila vinílica e o hidrogênio H4 em um experimento de ROESY. A geometria *E* para as duplas ligações entre os carbonos C4 e C11 do sistema pentaeno conjugado foi determinada a partir dos valores das constantes de acoplamento no espectro de RMN de ¹H (J > 14,0 Hz). A posição da metila vinílica

¹¹⁷ *Marinispora* cepa CNQ-140 foi isolada a partir de 40 culturas contendo 10 g de amido, 4 g de peptona, 2 g de extrato de levedura, 1 g de CaCO₃, 18 g de agar e 1 L de água do mar. Esta cultura foi mantida sob agitação por 6 dias a 230 rpm.

(conectada ao carbono C2) foi determinada a partir da correlação entre os hidrogênios desta metila e o carbono carbonílico no espectro de HMBC.

A conexão entre o sistema pentaeno conjugado e a porção [6,6]espirocetal substituída foi determinada a partir de correlações nos experimentos de COSY ¹H–¹H e TOCSY.

A conformação do sistema [6,6]espirocetal foi determinada a partir de experimentos de ROESY (Figura 5). O carbono anomérico C17 possui deslocamento químico de 98,7 ppm no espectro de RMN de ¹³C. A presença de correlações entre os hidrogênios H13 e H15, H13 e H14_{eq} e H15 e H14_{eq}, indicam uma relação 1,3-diaxial entre os hidrogênios H13 e H15. De maneira semelhante, a presença de uma correlação entre os hidrogênios H19 e H21 indica uma relação 1,3-diaxial entre esses hidrogênios. Além disso, a presença de correlações entre um dos hidrogênios ligados ao carbono C18 e os hidrogênios H13 e H15 sugerem que o carbono C18 está em posição axial.



Figura 5: Conformação do sistema [6,6]espirocetal presente no marinisporolídeo A (296).

A partir destas observações, pode-se afirmar que o sistema [6,6]espirocetal apresenta apenas um efeito anomérico. A preferência por uma conformação com apenas um efeito anomérico pode ser explicada uma vez que desta forma todos os substituintes do espirocetal estão em posição equatorial.¹¹⁸

A porção poliidroxilada está conectada ao sistema [6,6]espirocetal através de uma dupla ligação entre os carbonos C22 e C23. A geometria *E* para esta dupla ligação foi

¹¹⁸ Para artigos de revisão sobre os fatores estéreos e eletrônicos que governam a estabilidade de espirocetais, ver: a) Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617. b) Francke, W.; Kitching, W. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 233. c) Aho, J. E.; Pihko, P. M.; Rissa, T. K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406.

atribuída a partir do valor da constante de acoplamento observada no espectro de RMN ¹H (J = 15,0 Hz).

A estereoquímica relativa entre os substituintes dos centros estereogênicos na região C25–C31 foi atribuída como sendo *syn* entre os carbonos C25 e C27, *anti* entre C27 e C29 e *syn* entre C29 e C31. Esta determinação foi realizada a partir da preparação dos compostos **298** e **299** (Esquema 86),¹¹⁹ seguida pela utilização das bases de dados propostas por Rychnovsky¹²⁰ e Kishi,¹²¹ respectivamente.



Esquema 86: Preparação dos compostos 298 e 299.

A relação dos substituintes dos centros estereogênicos na porção C31-C33 foi atribuída como sendo *anti* entre os carbonos C31 e C32 e *syn* entre C32 e C33, a partir da comparação dos deslocamentos químicos dos átomos de carbono relevantes no espectro de RMN de ¹³C do composto **299** com compostos previamente reportados na literatura.¹²²

¹¹⁹ Os autores não informam o rendimento reacional para a preparação dos compostos **298** e **299**.

¹²⁰ a) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945. b) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511. Para um artigo de revisão, ver: c) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. Acc. Chem. Res. **1998**, *31*, 9. Para um trabalho teórico, ver: Tormena, C. F.; Dias, L. C.; Rittner, R. J. Phys. Chem. A **2005**, *109*, 6077.

¹²¹ Kobayashi, Y.; Tan, C.-H.; Kishi, Y. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2562.

¹²² Kobayashi, Y.; Tan, C.-H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2076.
A conexão do sistema pentaeno conjugado ao sistema poliol através de um éster na posição C33 foi determinada a partir da correlação entre o hidrogênio H33 e o carbono carbonílico C1 no experimento de HMBC.

A configuração absoluta do marinisporolídeo A (296) foi determinada através da aplicação do método de Mosher.¹²³ O tratamento do composto **298** com MeONa, seguido por reação de esterificação com (R)- e (S)-MTPACI, piridina e DMAP forneceu os compostos 300a e **300b**, respectivamente (Esquema 87).¹²⁴



Esquema 87: Determinação da configuração absoluta do marinisporolídeo A.

Uma análise das diferenças de deslocamento químico de ¹H ($\Delta \delta_{S-R}$) entre os compostos 300a e 300b resultou em valores negativos para H11-H14 e valor positivo para H16 o que está de acordo com uma configuração S para o centro estereogênico na posição C15. Uma vez que H18 apresentou valor negativo e a região H20-H24 apresentou valores positivos, pode-se afirmar que a configuração absoluta do centro estereogênico da posição C19 é *R*. De maneira semelhante, a análise das diferenças de deslocamento guímico de ¹H na região H24-H32 (valores positivos) e a região H34-H35 (valores negativos) resulta em uma configuração absoluta S para o centro estereogênico da posição C33.

Devido à fotossensibilidade dos marinisporolídeos A e B, os autores também isolaram três compostos artefato: os marinisporolídeos C-E (301-303) (Figura 6). O marinisporolídeo C (301) possui uma dupla ligação com geometria Z entre os carbonos C10 e C11, o

¹²³ 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) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 4092. Para um artigo de revisão, ver: f) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. Chem. *Rev.* **2004**, *104*, 17. ¹²⁴ Os autores não informam o rendimento reacional para a preparação dos compostos **300a** e **300b**.

marinisporolídeo D (**302**) possui uma dupla ligação com geometria *Z* entre os carbonos C4 e C5, enquanto que o marinisporolídeo E (**303**) possui uma dupla ligação com geometria *Z* entre os carbonos C8 e C9.



Figura 6: Compostos artefato: marinisporolídeos C-E.

Com o objetivo de investigar a possibilidade de produção dos marinisporolídeos C-E durante as etapas de fermentação e extração, os autores realizaram uma cultura de *Marinispora*, cepa CNQ-140 no escuro, além de realizar as etapas de isolamento e purificação também no escuro, o que resultou na produção primária dos marinisporolídeos A e B em mais de 95%. Esta observação sugere fortemente que, de fato, os marinisporolídeos A e B são produtos naturais, enquanto que os marinisporolídeos C-E são produtos artefato.

2. Objetivos

Inspirados pelo desafio de construir uma macrolactona de 34 membros, contendo 11 centros estereogênicos, um espirocetal interno com apenas um efeito anomérico, uma metila na posição α carbonila, o oxigênio da posição C33 flanqueado por dois carbonos terciários, além de um pentaeno conjugado à carbonila, temos como objetivo sintetizar o marinisporolídeo A (Figura 4) a partir de uma rota sintética robusta e convergente que permita a construção de todas as ligações C-C em bons rendimentos, a criação de todos os centros estereogênicos de maneira altamente estereosseletiva, instalar a função lactona em uma região extremamente impedida, minimizando, ainda, a conhecida fotoisomerização das duplas ligações nas etapas finais.

Além disto, até o presente momento não há nenhuma síntese total para este composto descrita na literatura. Desta forma, esperamos confirmar as estereoquímicas relativa e absoluta do marinisporolídeo A (**296**) propostas por Fenical e colaboradores.

3. Análise Retrossíntética

A nossa análise retrossintética^{125,126} para o marinisporolídeo A (**296**) está apresentada nos esquemas 88–91. Visualizamos inicialmente que o marinisporolídeo A poderia ser obtido a partir de um acoplamento entre o fosfonato **304** e o aldeído **305** através de uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons. O fragmento **305** é visto como sendo proveniente de uma reação de metátese cruzada de olefinas entre crotonaldeído (**306**) e a olefina **307**. O

¹²⁵ A estratégia de análise retrossintética foi formalmente utilizada, pela primeira vez, na síntese total do terpeno longifoleno por Corey e colaboradores: a) Corey, E. J.; Ohno, M.; Vatakencherry, P. A.; Mitra, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1251. b) Corey, E. J.; Ohno, M.; Mitra, R. B.; Vatakencherry, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 478. Para um artigo de revisão sobre análise retrossintética, ver: c) Corey, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 111. Para a *Nobel Lecture*, ver: d) Corey, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 455. Para o livro que resume os principais conceitos de análise retrossintética, ver: e) Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1995. Elias James Corey foi laureado com o Prêmio Nobel de Química de 1990 "por seu desenvolvimento da teoria e metodologia da síntese orgânica".

¹²⁶ A utilização da análise retrossintética na síntese total de moléculas orgânicas é formalmente atribuída a Elias J. Corey. No entanto, em 1917, em sua síntese total da tropinona, *Sir* Robert Robinson fez menção a uma "hidrólise imaginária" para propor os materiais de partida a serem utilizados: Robinson, R. *J. Chem. Soc., Trans.* **1917**, *111*, 762. *Sir* Robert Robinson foi laureado com o Prêmio Nobel de Química de 1947 "por suas investigações sobre produtos de plantas de importância biológica, especialmente os alcaloides".

composto **307** poderia ser preparado a partir de uma reação de olefinação de Julia-Kocieński entre a sulfona **308** e o aldeído **309** (Esquema 88).



Esquema 88: Análise retrossintética para o marinisporolídeo A (296).

O fosfonato **304**, que corresponde ao fragmento C1–C8 do marinisporolídeo A, poderia ser gerado por uma reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o fosfonato **310** e o aldeído **282** (Esquema 89).

Tese de Doutorado – Emilio Carlos de Lucca Júnior



Esquema 89: Análise retrossintética para o fosfonato 304.

O aldeído **309**, que corresponde ao fragmento C10–C22 do marinisporolídeo A, poderia ser originado por uma reação aldólica de Mukaiyama entre o aldeído **311** e o enolsilano da metilcetona **312** (Esquema 90). O aldeído **311** poderia ser obtido a partir do ácido (*R*)-málico (**313**). O composto **312** pode ser gerado através de uma reação aldólica entre o aldeído **314** e o enolato de boro da metilcetona **315**.



Esquema 90: Análise retrossintética para o aldeído 309.

A sulfona **308**, que corresponde ao fragmento C23-C35 do marinisporolídeo A, poderia ser preparada através de uma reação aldólica entre o aldeído **231** e o enolato de boro da

metilcetona **316** (Esquema 91). O aldeído **231** pode ser gerado através de uma reação aldólica entre isobutiraldeído (**71**) e o enolato de boro da oxazolidinona **180**. A metilcetona **316** pode ser originada de uma reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **315** e o aldeído **317**.



Esquema 91: Análise retrossintética para a sulfona 308.

4. Resultados e Discussão

4.1. Síntese do Fragmento C23-C30 do Marinisporolídeo A

A síntese do fragmento C23-C30 do marinisporolídeo A teve início com a preparação do aldeído **317** (Esquema 92).



Esquema 92: Preparação do aldeído 317.

A monoproteção do 1.3-propanodiol (263), disponível comercialmente, com TBSCI e imidazol levou à formação do éter de silício **318** em 86% de rendimento.^{127,128} A oxidação da hidroxila primária de 318 nas condições de Swern forneceu o aldeído 317 em 98% de rendimento.15

Com o aldeído 317 em mãos, voltamos nossa atenção para a preparação da metilcetona 315 (Esquema 93).



Esquema 93: Preparação da metilcetona 315.

A proteção da hidroxila do álcool homoalílico **319**, disponível comercialmente, utilizando PMBTCA na presenca de guantidades catalíticas de ácido tríflico forneceu o composto 320^{129,130} que, após oxidação de Wacker, levou à formação da metilcetona 315 em 59% de rendimento para 2 etapas.¹³¹

O primeiro trabalho sobre a oxidação de etileno em meio aguoso utilizando guantidades estequiométricas de PdCl₂ data de 1894.¹³² Neste trabalho, Francis Phillips estuda a oxidação, pelo ar, de uma séria de gases na presença de metais e seus cloretos. No caso de etileno e PdCl₂, o autor afirma que o PdCl₂ é "rapidamente reduzido, o metal aparecendo como um pó preto. Dióxido de carbono não é formado." Phillips compreendeu que o etileno estava sendo

¹²⁷ Nilewski, C.; Deprez, N. R.; Fessard, T. C.; Li, D. B.; Geisser, R. W.; Carreira, E. M. Angew. Chem., Int. Ed. **2011**. *50*. 7940.

¹²⁸ Para o trabalho inicial sobre a proteção de hidroxilas utilizando TBSCI e imidazol, ver: Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6190.

a) Dakas, P.-Y.; Jogireddy, R.; Valot, G.; Barluenga, S.; Winssinger, N. Chem. Eur. J. 2009, 15, 11490. Para a preparação do 2,2,2-tricloroacetimidato de PMB, ver: b) Walkup, R. D.; Kahl, J. D.; Kane, R. R. J. Org. Chem. **1998**, *63*, 9113.

¹³⁰ Inicialmente, o grupo *p*-metoxibenzil foi utilizado como grupo protetor de ácidos carboxílicos, após o trabalho de Weygand e Hunger sobre a hidrólise seletiva de N-Boc glicinato de p-metoxibenzila: a) Weygand, F.; Hunger, K. Chem. Ber. 1962, 95, 1. Existem alguns estudos sobre a utilização do grupo p-metoxibenzil na proteção de hidroxilas entre 1970 e 1980, como por exemplo: b) Schmidt, W.; Steckhan, E. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1978, 17, 673. No entanto, foi apenas após o trabalho de Yonemitsu sobre clivagem de éteres p-metoxibenzílicos na presença de DDQ, que o grupo protetor PMB tornou-se sinteticamente atrativo: c) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. Tetrahedron Lett. 1982, 23, 885.

¹³¹ Li, D.-R.; Zhang, D.-H.; Sun, C.-Y.; Zhang, J.-W.; Yang, L.; Chen, J.; Liu, B.; Su, C.; Zhou, W.-S.; Lin, G.-Q. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1185. ¹³² Phillips, F. C. *Am. Chem. J.* **1894**, *16*, 255.

oxidado e, além disto, que o produto de oxidação não era dióxido de carbono. No entanto, ele não foi capaz de identificar o acetaldeído gerado nesta reação. Se isto houvesse ocorrido, ele teria descrito uma boa parte da química por trás do processo Wacker.¹³³

Seis décadas mais tarde, um grupo de pesquisas da Consortium für elecktrochemische Industrie GmbH., uma subsidiária da Wacker Chemie, liderados por Jürgen Smidt, mostrou que CuCl₂ poderia reoxidar Pd(0) para PdCl₂ e, desta forma, PdCl₂ poderia ser utilizado em quantidades catalíticas, tornando o processo economicamente viável.^{134,135}

Em 1964, Clement e Selwitz demonstraram que a oxidação de Wacker de olefinas terminais utilizando uma mistura de DMF e H₂O como solvente levava à formação preferencial das correspondentes metilcetonas.¹³⁶ No entanto, foi apenas após os trabalhos de Tsuji que a preparação de metilcetonas a partir da oxidação de Wacker passou a ser largamente utilizada em laboratório.^{137,138}

Estudos sobre o mecanismo da oxidação de Wacker começaram a ser realizados logo após a publicação de Smidt e colaboradores.^{139,140} Nos anos seguintes, uma série de abordagens foi realizada, incluindo estudos cinéticos e de efeito isotópico,¹⁴¹ de estereoquímica¹⁴² e teóricos.¹⁴³ Apesar do grande número de estudos realizados até o momento, alguns detalhes ainda permanecem obscuros.

¹³³ Hartings, M. R. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 764.

 ¹³⁴ Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer, H. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176.
 ¹³⁵ Para um ensaio sobre a descoberta do processo Wacker, ver: Jira, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9034.
 ¹³⁶ Clement, W. H.; Selwitz, C. M. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 241.

¹³⁷ a) Tsuji, J.; Shimizu, I.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2975. b) Takahashi, T.; Hashiguchi, S.; Kasuga, K.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7424. c) Tsuji, J.; Shimizu, I.; Suzuki, H.; Naito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5070. d) Takahashi, T.; Kasuga, K.; Takahashi, M.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5072. e) Tsuji, J.; Kobayashi, Y.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 39. f) Tsuji, J.; Yamakawa, T.; Mandai, T. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3741.

¹³⁸ Para referências anteriores aos trabalhos de Tsuji, ver: a) Lloyd, W. G.; Luberoff, B. J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3949. b) Fahey, D. R.; Zuech, E. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3276.

¹³⁹ Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sieber, R.; Sedlmeier, J.; Sabel, A. Angew. Chem., Int. Ed. **1962**, *1*, 80.

 ¹⁴⁰ Para artigos de revisão sobre o mecanismo da oxidação de Wacker, ver: a) Keith, J. A.; Henry, P. M. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 9038. b) Stirling, A.; Nair, N. N.; Lledós, A.; Ujaque, G. Chem. Soc. Rev. 2014, 43, 4940.
 ¹⁴¹ a) Henry, P. M. J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 3246. b) Henry, P. M. J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 1595. c) Moiseev, I. I.; Levanda, O. G.; Vargaftik, M. N. J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 1003. d) Hamed, O.; Thompson, C.; Henry, P. M. J. Org. Chem. 1997, 62, 7082.

¹⁴² a) James, D. E.; Stille, J. K. J. Am. Chem. Soc. **1976**, *98*, 1810. b) Stille, J. K.; James, D. E. J. Organomet. Chem. **1976**, *108*, 401. c) Stille, J. K.; Divakaruni, R. J. Am. Chem. Soc. **1978**, *100*, 1303. d) Stille, J. K.; Divakaruni, R. J. Organomet. Chem. **1979**, *169*, 239. e) Majima, T.; Kurosawa, H. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1977**, 610. f) Åkermark, B.; Söderberg, B. C.; Hall, S. S. Organometallics **1987**, *6*, 2608. g) Lee, H.-B.; Henry, P. M. Can. J. Chem. **1976**, *54*, 1726. h) Bäckvall, J.-E.; Åkermark, B.; Ljunggren, S. O. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1977**, 264. i) Bäckvall, J.-E.; Åkermark, B.; Ljunggren, S. O. J. Am. Chem. Soc. **1979**, *101*, 2411.

O mecanismo comumente aceito para a oxidação de Wacker inicia-se com a formação do complexo de $PdCl_4^{2-}$ (I) (Esquema 94). O complexo I coordena-se com a olefina gerando o complexo II. Após uma troca de ligantes (H₂O por Cl⁻) e um ataque nucleofílico da água, a estrutura III é formada. O complexo III sofre uma eliminação β de hidreto após perder um ligante Cl⁻ gerando o complexo IV. Então, IV liga-se covalentemente a olefina (através de uma inserção 1,2) e após uma segunda eliminação β de hidreto, seguida por uma eliminação redutiva, a metilcetona é formada. Nesta etapa também é formado Pd(0), que é regenerado no ciclo catalítico utilizando-se CuCl₂ como co-oxidante.



Esquema 94: Mecanismo para a oxidação de Wacker.

A reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **315** e o aldeído **317**, utilizando (*c*-Hex)₂BCl¹⁴⁴ como ácido de Lewis e Et₃N como base, levou à formação do aduto de aldol

¹⁴³ a) Eisentein, O.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4308. b) Siegbahn, P. E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5409. c) Siegbahn, P. E. M. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 14672. d) Nelson, D. J.; Li, R.; Brammer, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1564.

 ¹⁴⁴ Para a preparação da (*c*-Hex)₂BCl, ver: a) Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Ganesan, K.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 499. Herbert Charles Brown foi laureado com o Prêmio Nobel de Química de 1979 juntamente com

321 em uma diastereosseletividade de 95:05 favorecendo o isômero 1,5-*anti* (Esquema 95). ^{87,145}



Esquema 95: Preparação do aduto de aldol 321.

Os excelentes níveis de seletividade observados para esta reação podem ser explicados a partir dos estados de transição propostos por Paton e Goodman (Esquema 96).¹⁴⁶ De acordo com os autores, reações aldólicas entre enolatos de boro de β-alcoxi metilcetonas e aldeídos passam por estados de transição cíclicos de seis membros, com preferência pela conformação bote, uma vez que nesta conformação as interações 1,3-diaxiais são minimizadas entre um dos ligantes da borana e os substituintes do anel. Além disto, o grupo β-alcoxi do enolato de boro está voltado para dentro do anel de seis membros e participa de uma ligação de hidrogênio estabilizante com o grupo C-H formil do aldeído complexado com o átomo de boro.¹⁴⁷ A preferência pelo estado de transição **IN-1,5-***ANTI* se

Georg Wittig "por seus desenvolvimentos no uso de compostos contendo boro e fósforo em reagentes importantes na síntese orgânica."

^{145'} Para a contribuição de nosso laboratório nesta área, ver: a) Dias, L. C.; Baú, R. Z.; de Sousa, M. A.;
Zukerman-Schpector, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4325. b) Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4629. c) Dias, L. C.; Marchi, A. A.; Ferreira, M. A. B.; Aguilar, A. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4869. d) Dias, L. C.; Marchi, A. A.; Ferreira, M. A. B.; Aguilar, A. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6299. e) 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. f) Dias, L. C.; de Lucca, E. C., Jr.; Ferreira, M. A. B.; Garcia, D. C.; Tormena, C. F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5056. g) Dias, L. C.; de Lucca, E. C., Jr.; Ferreira, M. A. B.; Garcia, D. C.; Tormena, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1765. h) Dias, L. C.; Polo, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1765. h) Dias, L. C.; Polo, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1765. h) Dias, L. C.; Polo, E. C.; Ge Iucca, E. C., Jr.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. J. Org. Chem. **2012**, *77*, 1765. h) Dias, L. C.; Polo, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1765. h) Dias, L. C.; Polo, E. C.; Gerreira, M. A. B.; Tormena, C. F. J. Org. Chem. **2012**, *77*, 1765. h) Dias, L. C.; Polo, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. J. Org. Chem. **2012**, *77*, 3766. Para a nossa utilização desta estratégia na síntese total de produtos naturais, ver: j) Dias, L. C.; Kuroishi, P. K.; Polo, E. C.; de Lucca, E. C., Jr. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 980. k) Dias, L. C.; Kuroishi, P. K.; de Lucca, E. C., *30*, 2007. m) Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 451.

¹⁴⁶ a) Paton, R. S.; Goodman, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4299. b) Goodman, J. M.; Paton, R. S. *Chem. Commun.* **2007**, 2124. c) Paton, R. S.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1253.

¹⁴⁷ Para a primeira evidência de ligações de hidrogênio envolvendo hidrogênios ligados em carbono, ver: a) Glasstone, S. *Trans. Faraday Soc.* **1937**, *33*, 200. Este tipo de interação foi utilizado por Corey para explicar enantiosseletividades em reações catalisadas por ácidos de Lewis de boro quirais: b) Corey, E. J.; Rohde, J. J.; Fischer, A.; Azimioara, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 33. c) Corey, E. J.; Rohde, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**,

deve à diminuição das interações estéreas desfavoráveis entre o substituinte alquílico na posição β e um dos ligantes da borana.



Esquema 96: Estados de transição competitivos.

Apesar de a reação aldólica ser conhecida desde 1864 através do trabalho de Aleksandr Borodin,¹⁴⁸ reações aldólicas envolvendo enolatos de boro passaram a ser utilizadas apenas em 1971 com o trabalho de Teruaki Mukaiyama.¹⁴⁹ Neste trabalho, a reação entre um aldeído, dibutiltiobutilborana e ceteno levou à formação de β-hidroxi tioésteres em excelentes rendimentos (Esquema 97). A formação destes produtos pode ser explicada pela geração inicial de um enolato de boro a partir da reação entre ceteno e dibutiltiobutilborana.





³⁸, 37. d) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1699. Para um artigo de revisão, ver: e) Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 290.

¹⁴⁸ a) Borodin, A. *J. Prakt. Chem.* **1864**, *93*, 413. A condensação aldólica já era conhecida desde 1838, através dos estudos de Robert Kane: b) Kane, R. *J. Prakt. Chem.* **1838**, *15*, 129.

 ¹⁴⁹ a) Mukaiyama, T.; Inomata, K. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1971, 44, 3215. b) Mukaiyama, T.; Inomata, K.; Muraki, M. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 967. c) Inomata, K.; Muraki, M.; Mukaiyama, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973, 46, 1807.

Em 1976, Mukaiyama e colaboradores geraram enolatos de boro pré-formados a partir dos compostos carbonilados correspondentes (Esquema 98).¹⁵⁰ Neste trabalho, os autores utilizaram Bu₂BOTf como ácido de Lewis e 2,6-lutidina como base e os adutos de aldol foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a bons.



Esquema 98: Geração direta de enolatos de boro.

Dando continuidade à síntese do fragmento C23–C30 do marinisporolídeo A, o aduto de aldol **321** foi submetido às condições de redução estereosseletiva de Narasaka modificada,⁵² utilizando Et₂BOMe como complexante e LiBH₄ como agente redutor,¹⁵¹ levando à formação do diol **322** em 70% de rendimento para 2 etapas e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero 1,3-*syn* (Esquema 99).



Esquema 99: Preparação do diol 322.

¹⁵⁰ a) Mukaiyama, T.; Inoue T. *Chem. Lett.* **1976**, 559. b) Inoue T.; Uchimura, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1977**, 153. c) Inoue, T. Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 174.

¹⁵¹ Para o primeiro trabalho sobre a preparação de LiBH₄, ver: a) Schlesinger, H. I.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 3429. Para o primeiro trabalho sobre a redução de compostos carbonilados por LiBH₄, ver: b) Nystrom, R. F.; Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3245.

A excelente seletividade observada para esta reação pode ser explicada a partir de um ataque de hidreto pela posição axial levando à formação de um intermediário cíclico de seis membros do tipo cadeira.

Em seu trabalho original, Narasaka preparava dialquilalcoxiboranas a partir da oxidação de trialquilboranas por O₂ e, na sequência, utilizava NaBH₄ como agente redutor.¹⁵²

A reação de oxidação de organoboranas por O₂ é conhecida desde 1860, a partir da combustão de trietilborana por *Sir* Edward Frankland,¹⁵³ no entanto, seu mecanismo só foi completamente elucidado um século mais tarde.¹⁵⁴ Inicialmente, uma substituição homolítica entre oxigênio triplete e trialquilborana libera um radical alquila (Esquema 100). A reação deste radical com uma molécula de oxigênio leva à formação de um radical peróxido que, após uma nova substituição homolítica com uma molécula de trialquilborana, fornece uma molécula de monoperoxiborana. Finalmente, a reação entre uma molécula de monoperoxiborana e uma molécula de trialquilborana leva à formação de duas moléculas de dialquilalcoxiborana.



Esquema 100: Mecanismo da oxidação de trialquilboranas por oxigênio molecular.

 ¹⁵² Para o primeiro trabalho sobre a preparação de NaBH₄, ver: a) Schlesinger, H. I.; Brown, H. C.; Hoekstra, H. R.; Rapp, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 199. Para o primeiro trabalho sobre a redução de compostos carbonilados por NaBH₄, ver: b) Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 122.

¹⁵³ a) Frankland, E.; Duppa, B. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *115*, 319. b) Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1862**, *15*, 363.

¹⁵⁴ a) Davies, A. G.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 699. b) Davies, A. G.; Roberts, B. P. *J. Organomet. Chem.* **1969**, *19*, P17. c) Davies, A. G.; Griller, D.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc. B* **1971**, 1823. d) Krusic, P. J.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3942. e) Rensch, R.; Friebolin, H. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 2189. f) Huschens, R.; Rensch, R.; Friebolin, H. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3581. Para um artigo de revisão, ver: g) Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415.

Alguns anos após o trabalho de Narasaka, Prasad e colaboradores passaram a utilizar diretamente dialquilalcoxiboranas, obtendo resultados superiores aos de Narasaka.¹⁵⁵ Em 1994, Paterson e colaboradores substituíram NaBH₄ por LiBH₄, reduzindo drasticamente o tempo reacional da reação de redução.¹⁵⁶

A reação de proteção das hidroxilas do diol **322** utilizando 2,2-DMP e PPTS levou à formação do acetonídeo **323** em 81% de rendimento (Esquema 101).¹⁵⁷



Esquema 101: Preparação do acetonídeo 323.

Além da síntese do acetonídeo **323** ser uma das etapas da síntese, esta preparação permitiu a determinação de maneira inequívoca da estereoquímica relativa 1,3-*syn* do diol **322**.

De acordo com Rychnovsky e colaboradores,¹²⁰ acetonídeos *cis* existem em solução preferencialmente em uma conformação do tipo cadeira, na qual um dos grupos metílicos do anel do acetonídeo ocupa uma posição axial e o outro grupo metila ocupa uma posição equatorial (Esquema 102). Consequentemente, estes grupos possuem deslocamentos químicos no espectro de RMN de ¹³C com diferença de aproximadamente 10 ppm entre si. O carbono do grupo metila em posição axial possui deslocamento químico de aproximadamente 20 ppm e, para o carbono do grupo metila na posição equatorial, o deslocamento químico é da ordem de 30 ppm.

Diferentemente, acetonídeos *trans* existem em solução preferencialmente em uma conformação do tipo bote torcido e, desta forma, os carbonos dos grupos metílicos do

¹⁵⁵ Chen, K.-M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repič, K.; Shapiro, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155.

¹⁵⁶ Paterson, I.; Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287.

¹⁵⁷ Para a primeira preparação de acetais cíclicos, ver: a) Wurtz, A. *Compt. Rend.* **1861**, *53*, 378. Alguns anos mais tarde, Hermann Emil Fischer manipulava açúcares de maneira eficiente a partir da utilização de acetonídeos: Fischer, E. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 1145. Emil Fischer foi laureado com o Premio Nobel de Química de 1902 "em reconhecimento aos extraordinários serviços prestados por seu trabalho sobre a síntese de açúcares e purinas". Em sua autobiografia, Fischer conta que seu pai, após algumas tentativas de ensinar-lhe o negócio da família, concluiu que "Emil é estúpido demais para ser um homem de negócios, é melhor ele ir para a universidade". Informação retirada do site: http://www.nobelprize.org/ nobel_prizes/chemistry/laureates/1902/fischer-bio.html acessado em 05 de julho de 2015.

acetonídeo possuem deslocamentos químicos com valores muito próximos, na ordem de 25 ppm (Esquema 102).

A diferença entre acetonídeos *cis* e *trans* também pode ser observada no deslocamento químico do carbono quaternário, sendo que para acetonídeos *cis* o valor é de aproximadamente 98,5 ppm e para acetonídeos *trans* este valor é da ordem de 100 ppm (Esquema 102).



Esquema 102: Conformações e deslocamentos químicos para acetonídeos cis e trans.

Estudos realizados por Tormena, Dias e Rittner mostraram que, no caso do acetonídeo *cis*, a conformação cadeira permite uma grande estabilização energética entre os pares de elétrons não ligantes do oxigênio (LP₀) na posição axial, com o orbital sigma antiligante da ligação carbono-metila (LP₀ $\rightarrow \sigma^*_{C-Me}$), também em posição axial, levando a um aumento na densidade eletrônica no carbono da metila em posição axial, justificando, assim, os deslocamentos químicos em campo mais alto do carbono da metila em posição axial e do carbono quaternário (C₀) (Figura 7).^{120c}



Figura 7: Interação estabilizante hiperconjugativa.

O espectro de RMN de ¹³C do composto **323** apresenta deslocamentos químicos de 20,0 e 30,3 ppm para os carbonos dos grupos metílicos do acetonídeo e deslocamento químico de 98,4 ppm para o carbono quaternário do acetonídeo, o que está de acordo com a configuração *cis*, segundo o método de Rychnovsky e, consequentemente, a configuração relativa do diol **322** é 1,3-*syn* (Figura 8).





Neste ponto da síntese, optamos por determinar a configuração absoluta da hidroxila na posição C27. Desta forma, o diol **322** foi tratado com DDQ na presença de peneira molecular (4Å MS) levando à formação do acetal de PMP **324** em 67% de rendimento (Esquema 103).¹⁵⁸

A transformação do diol **322** no composto cíclico **324** nos permitiria determinar a configuração relativa entre os substituintes dos centros estereogênicos C27 e C29. Uma vez que a relação entre os substituintes nas posições C27 e C25 foi determinada através do

¹⁵⁸ Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 889.

método de Rychnovsky (análise do espectro de RMN de ¹³C do acetonídeo **323**), poderíamos determinar de maneira indireta a configuração relativa da hidroxila do carbono C25.



Esquema 103: Preparação do acetal de PMP 324.

A partir da análise do espectro de RMN de ¹H do acetal de PMP **324** podemos afirmar que este composto existe, em solução, preferencialmente em uma conformação do tipo cadeira com os substituintes PMP e metila em posição equatorial e o substituinte CH₂R na posição axial. Observou-se que o hidrogênio H29_{ax} apresenta uma constante de acoplamento de 12,1 Hz com o hidrogênio H28_{ax}, o que evidencia um acoplamento *trans*-diaxial. Já o hidrogênio H27_{eq} apresentou constante de acoplamento de 6,2 Hz com o hidrogênio H28_{ax}, o que mostra que o hidrogênio H27_{eq} está em uma posição equatorial.

Além disto, experimentos de NOE seletivo mostraram incrementos da ordem de 4,0% entre Ha e H29_{ax}, H_a e CH₂R e H29_{ax} e CH₂R. A partir destas informações, podemos concluir que os átomos de oxigênio nas posições C27 e C29 apresentam relação 1,3-*anti* e, consequentemente, a hidroxila na posição C25 apresenta relação 1,5-*anti* com o átomo de oxigênio da posição C29.

Curiosamente, o acetal de PMP **324** possui o grupo mais volumoso CH₂R em posição axial, enquanto o grupo metílico (menos volumoso) está em posição equatorial. Esta aparente

inconsistência pode ser explicada a partir das energias livres conformacionais do metilcicloexano e do etilcicloexano (Figura 9).¹⁵⁹



Figura 9: Energias livres conformacionais para cicloexanos substituídos.

A observação do mesmo valor de energia livre conformacional para estes dois compostos pode ser explicada pelo fato da rotação em torno da ligação carbono do anel-carbono do substituinte permitir ao etilcicloexano adotar uma conformação que minimize a presença de uma metila a mais em relação ao metilcicloexano. Desta forma, a preferência pelo grupo CH₂R em posição axial no composto **324** não representa nenhuma anormalidade.

A remoção do éter de PMB do composto **323** utilizando DDQ forneceu o álcool **325** em 91% de rendimento.^{130c,160} A oxidação da hidroxila do composto **325** nas condições de Swern levou à formação da metilcetona **316**, que corresponde ao fragmento C23–C30 do marinisporolídeo A, em 97% de rendimento.¹⁵



Esquema 104: Preparação da metilcetona 316.

¹⁵⁹ Allinger, N. L.; Freiberg, L. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 894.

¹⁶⁰ Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021.

4.2. Síntese do Fragmento C31-C35 do Marinisporolídeo A

A síntese do fragmento C31–C35 teve início com a reação aldólica entre o enolato de boro *Z* da oxazolidinona **180** e isobutiraldeído (**71**), utilizando Bu₂BOTf¹⁶¹ como ácido de Lewis e Et₃N como base, que levou à formação do aduto de aldol **326** em 89% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero Evans 1,2-*syn* (Esquema 105).^{162,163} A configuração relativa do aduto de aldol **326** foi determinada a partir da comparação dos dados de RMN de ¹H e ¹³C do composto preparado neste trabalho com dados presentes da literatura.¹⁶²



Esquema 105: Preparação do aduto de aldol 326.

A formação exclusiva do enolato *Z*-**327** pode ser explicada pela existência de fortes interações alílicas $A_{1,3}$ entre a metila vinílica e o grupo CHBn da oxazolidinona no enolato *E*-**327** (Figura 10).¹⁶⁴



Figura 10: Enolatos Z-327 e E-327.

¹⁶¹ Para a preparação da Bu₂BOTf, ver: a) Inoue, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 174. b) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.

¹⁶² Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840.

¹⁶³ A introdução de oxazolidinonas como auxiliares quirais em reações aldólicas foi realizada por David Evans em 1981: a) ref 10. Para a utilização de oxazolidinonas como auxiliares quirais em reações de alquilação, ver: b) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737. Para a utilização de oxazolidinonas como auxiliares quirais em reações de Diels-Alder, ver: c) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4261.

¹⁶⁴ Para um artigo de revisão sobre tensão alílica A_{1,3}, ver: Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.

A alta seletividade observada para esta transformação pode ser explicada através dos estados de transição competitivos **TS1** e **TS2** (Esquema 106).¹⁶⁵ De acordo com Evans e colaboradores, a reação aldólica envolvendo o enolato de boro *Z*-**327** passa por um estado de transição cíclico de seis membros do tipo cadeira. Tanto em **TS1** quanto em **TS2**, observa-se uma minimização do momento de dipolo entre a carbonila do aldeído e a carbonila da oxazolidinona. O estado de transição **TS2** é desfavorecido frente ao estado de transição **TS1** por apresentar interações estéreas desfavoráveis entre o grupo benzil do auxilar quiral e um dos ligantes da borana.



Esquema 106: Estados de transição competitivos.

A oxazolidinona **180** foi preparada em 99% de rendimento a partir da reação entre o composto **328** e cloreto de propanoíla (**329**) (Esquema 107).¹⁶⁶

90

 ¹⁶⁵ Evans, D. A.; Takacs, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartroli, J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109.
 ¹⁶⁶ Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83.



Esquema 107: Preparação da oxazolidinona 180.

A remoção do auxiliar quiral¹⁶⁷ foi realizada utilizando-se condições redutivas, através da reação entre o aduto de aldol **326** e LiBH₄, fornecendo o diol **157** que, após reação com dietilacetal do *p*-anisaldeído em meio ácido, forneceu o acetal de PMP **187** em 88% de rendimento para 2 etapas (Esquema 108). Além disto, neste ponto da síntese foi possível recuperar a oxazolidinona **328** em 85% de rendimento.



Esquema 108: Preparação do acetal de PMP 187.

A clivagem regiosseletiva do acetal de PMP **187**, utilizando DIBAL-H,¹⁶⁸ levou à formação do álcool primário **330** em 99% de rendimento.¹⁶⁹ A oxidação da hidroxila do composto **330** nas condições de Swern forneceu o aldeído **231**, que corresponde ao fragmento C31–C35 do marinisporolídeo A, em 99% de rendimento.¹⁵

¹⁶⁷ A IUPAC não define o significado da expressão auxiliar quiral. Ernest Eliel e Samuel Wilen afirmam, no livro *Stereochemistry of Organic Compounds*, que "Uma das estratégias mais confiáveis para se obter uma síntese enantiosseletiva é a incorporação temporária de um auxiliar quiral, que é finalmente removido após uma ou mais etapas diastereosseletivas". Apesar desta afirmação deixar de maneira clara o caráter transitório de um auxiliar quiral em uma estratégia sintética, ela nada fala sobre a necessidade de se recuperar o auxiliar quiral no momento de sua remoção.

¹⁶⁸ Para o primeiro trabalho sobre a preparação de DIBAL-H, ver: a) Ziegler, K.; Gellert, H. G.; Zosel, K.; Lehmkuhl, W.; Pfohl, W. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 424. Para os trabalhos iniciais sobre a redução de compostos carbonilados por DIBAL-H, ver: b) Ziegler, K.; Schneider, K.; Schneider, J. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 425. c) Miller, A. E. G.; Biss, J. W.; Schwartzman, L. H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 627.

¹⁶⁹ a) Johansson, R. S.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 201. b) Johansson, R. S.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 2371.



Esquema 109: Preparação do aldeído 231.

A clivagem regiosseletiva do acetal de PMP **187** pode ser explicada a partir do mecanismo descrito no esquema 110. Inicialmente, uma complexação entre o par de elétrons livre do oxigênio menos impedido e o átomo de alumínio do DIBAL-H leva à formação do intermediário I. Na sequência, a transferência de hidreto para o carbono anomérico fornece o alcóxido II que, após hidrólise, fornece o álcool primário **330**.



Esquema 110: Abertura regiosseletiva do acetal de PMP 187.

4.3. Síntese do Fragmento C23-C35 do Marinisporolídeo A

A próxima etapa da síntese consistiria na reação aldólica entre a metilcetona **316** (Esquema 104) e o aldeído **231** (Esquema 109) para a construção da ligação C30-C31 e instalação do centro estereogênico na posição C31. O centro estereogênico que se deseja obter na posição C31 deve possuir relação 1,5-*anti* com o centro estereogênico na posição C27, relação *anti*-Felkin com o centro estereogênico na posição C32 e relação 1,3-*anti* com o centro estereogênico na posição C33 (Figura 11).



Figura 11: Aduto de aldol desejado.

Uma vez que tanto o enolato guanto o aldeído possuem centros estereogênicos que podem influenciar na formação do centro estereogênico desejado, a previsão da diastereosseletividade desta reação aldólica torna-se mais complexa.¹⁷⁰

Para auxiliar na compreensão dos fatores que governam reacões com dupla inducão assimétrica.¹⁷¹ deve-se analisar este tipo de experimento em termos da combinação das induções assimétricas de cada substrato individualmente, ou seja, é necessário determinar a indução assimétrica da metilcetona 316 através de um experimento com um aldeído aquiral bem como da indução assimétrica do aldeído 231 com uma metilcetona aquiral.^{172,173,174}

A partir da combinação destes dois experimentos, obter-se-á duas possibilidades: na primeira delas, as induções assimétricas tanto da metilcetona guanto do aldeído se combinam e, desta forma, têm-se um caso matched (par combinado) onde a diastereosseletividade da reação com os dois substratos quirais será maior que a de uma reação utilizando estes reagentes individualmente. Já no segundo caso, as induções assimétricas da metilcetona e do aldeído são opostas e, assim, têm-se um caso mismatched (par não combinado) onde a diastereosseletividade da reação com os dois substratos guirais será menor que a de uma reação utilizando estes reagentes individualmente.

¹⁷⁰ 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.

¹⁷¹ A IUPAC define indução assimétrica como sendo "o termo tradicional que descreve a formação preferencial em uma reacão química de um enantiômero (ou diastereoisômero) sobre o outro como um resultado de uma característica guiral presente no substrato, reagente, catalisador ou no ambiente": IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2ª ed. (the "Gold Book"). Compilado por A. D. McNaught e A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML versão online corrigida: http://goldbook.iupac.org (2006-) criado por M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; atualizações compiladas por A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8, doi:10.1351/goldbook.

¹⁷² Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1985**, 24, 1.

¹⁷³ Para um trabalho de tripla diastereosseletividade, ver: Duplantier, A. J.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Short, R. P.; Somfai, P.; Masamune, S. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 7357. Neste trabalho, os autores utilizam enolato, aldeído e borana quirais.

¹⁷⁴ Evans e colaboradores consideram separadamente a influência do centro estereogênico na posição α e o centro estereogênico na posição β da carbonila do aldeído em reações aldólicas: Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Rieger, D. L. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 9073.

Um resultado recentemente publicado em nosso grupo de pesquisas mostra que a reação aldólica envolvendo o enolato de boro da metilcetona **331**, muito semelhante à metilcetona **316**, e isobutiraldeído (**71**) levou à formação do aduto de aldol **332** em 96% de rendimento e diastereosseletividade de 95:05 em favor do isômero 1,5-*anti* (Esquema 111).^{145h}



Esquema 111: Reação aldólica envolvendo a metilcetona 331.

Este resultado sugere que uma reação aldólica envolvendo o enolato de boro da metilcetona **316**, que corresponde ao fragmento C23–C30 do marinisporolídeo A, levará à formação de um aduto de aldol em excelentes níveis de seletividade em favor do isômero 1,5-*anti*.

De maneira semelhante, Evans e colaboradores mostraram que a reação aldólica entre o enolato de boro **333** e o aldeído *ent-***231** levou à formação do aduto de aldol **334** em 79% de rendimento e diastereosseletividade de 80:20 em favor do isômero *anti-*Felkin/1,3-*anti* (Esquema 112).¹⁷⁵



Esquema 112: Reação aldólica envolvendo o aldeído ent-231.

Os resultados obtidos para o aldeído *ent-231* aliados aos resultados para a metilcetona **331**, sugerem fortemente que a reação aldólica envolvendo o enolato de boro da metilcetona

¹⁷⁵ Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G.; Livingston, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6619.

316 e o aldeído **231** será um caso *matched* (par combinado) e o centro estereogênico na posição C31 seria instalado com alta diastereosseletividade.

Então, para a nossa inteira satisfação, a reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **316** e o aldeído **231** levou à formação do aduto de aldol **335** em 90% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero 1,5-*anti/anti-*Felkin/1,3-*anti* (Esquema 113).¹⁴⁵



Esquema 113: Preparação do aduto de aldol 335.

Para a determinação da configuração absoluta da hidroxila na posição C31 utilizamos o método proposto por Roush e colaboradores.¹⁷⁶ Este trabalho consiste na atribuição da estereoquímica relativa de adutos de aldol derivados de metilcetonas e aldeídos α-alquil-β-alcoxi quirais.

Neste método, a determinação da estereoquímica relativa do centro estereogênico contendo a hidroxila é feita, primeiramente, através da análise do espectro de RMN de ¹H, em CDCl₃ ou C₆D₆, do sistema ABX composto pelos hidrogênios na posição α à carbonila (H_a e H_b), bem como do hidrogênio carbinólico (H_x) e, posteriormente, comparação com uma base de dados (Figura 12).

¹⁷⁶ Para o trabalho original, ver: a) Roush, W. R.; Bannister, T. D.; Wendt, M. D.; VanNieuwenhze, M. S.; Gustin, D. J.; Dilley, G. J.; Lane, G. C.; Scheidt, K. A.; Smith, W. J., III *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4284. Para um refinamento deste trabalho, ver: b) Dias, L. C.; Aguilar, A. M.; Salles, A. G., Jr.; Steil, L. J.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10461.



Figura 12: Base de dados proposta por Roush e colaboradores.

De acordo com Roush e colaboradores, adutos de aldol Felkin apresentam deslocamentos químicos para o hidrogênio H_a na faixa de 2,64 a 2,88 ppm, enquanto que para o hidrogênio H_b os deslocamentos químicos variam entre 2,20 e 2,52 ppm. Já as constantes de acoplamento entre o hidrogênio H_a e o hidrogênio H_x variam entre 7,8 e 10,0 Hz, enquanto que as constantes de acoplamento entre os hidrogênios H_b e H_x estão entre 1,1 a 5,4 Hz.

Adutos de aldol *anti*-Felkin apresentam deslocamentos químicos para o hidrogênio H_a na faixa de 2,58 a 2,84 ppm, enquanto que para o hidrogênio H_b os deslocamentos químicos variam entre 2,16 e 2,65 ppm. Já as constantes de acoplamento entre o hidrogênio H_a e o hidrogênio H_x variam entre 1,5 e 2,8 Hz, enquanto que as constantes de acoplamento entre H_b e H_x estão entre 9,2 a 12,5 Hz.

As diferenças observadas para os hidrogênios $H_a \in H_b$ no espectro de RMN de 'H podem ser explicadas a partir da análise conformacional apresentada no esquema 114.

De acordo com Roush e colaboradores, adutos de aldol obtidos a partir de reações aldólicas entre metilcetonas e aldeídos α -alquil β -alcoxi quirais existem, em solução, preferencialmente em uma conformação do tipo bote e apresentam uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio da hidroxila e o oxigênio da carbonila. Além disto, existe uma relação *anti* entre a ligação C_{α}-C_{β} e a ligação C_{γ}-R³.

96



Esquema 114: Conformações preferenciais para adutos de aldol derivados de metilcetonas e aldeídos α-alquil β-alcoxi quirais.

Estas características fazem com que os hidrogênios $H_a \in H_b$ do aduto de aldol Felkin apresentem um ambiente magnético bastante diferente dos hidrogênios $H_a \in H_b$ do aduto de aldol *anti*-Felkin, originando os padrões de sinais para o sistema ABX resumidos na figura 12.

A partir da análise do espectro de RMN de ¹H do aduto de aldol **335** em CDCl₃, observou-se o valor de deslocamento químico de 2,77 ppm para o hidrogênio H_a e 2,46 ppm para o hidrogênio H_b. Além disto, observou-se uma constante de acoplamento de 2,4 Hz entre os hidrogênios H_a e H_x e de 9,5 Hz entre os hidrogênios H_b e H_x (Figura 13).¹⁷⁷

A partir destas observações, podemos concluir que a hidroxila da posição C31 do aduto de aldol **335** apresenta relação *anti* com o grupo metílico da posição C32 e, desta forma, a estereoquímica relativa do aduto de aldol **335** é *anti*-Felkin.

 $^{^{\}rm 177}$ Os hidrogênios $\rm H_a$ e $\rm H_b$ foram atribuídos através de experimentos bidimensionais de RMN (COSY, HSQC e HMBC)

Marinisporolídeo A: Estratégia Sintética e Confirmação Estrutural

Figura 13: Expansão do espectro de RMN de ¹H do aduto de aldol 335 (600 MHz, CDCl₃).

Com o objetivo de obter uma segunda confirmação para a estereoquímica absoluta do centro estereogênico presente na posição C31, o aduto de aldol **335** foi submetido às condições de ciclização oxidativa na presença de DDQ e peneira molecular levando à formação do acetal de PMP **336** em 66% de rendimento (Esquema 115).¹⁵⁸



Esquema 115: Preparação do acetal de PMP 336.

A partir da análise do espectro de RMN de ¹H do composto **336** podemos concluir que este acetal apresenta uma conformação do tipo cadeira onde os substituintes PMP e *iso*-propila ocupam posição equatorial, enquanto que os substituintes CH₂R e metila estão em posição axial. Observou-se que o hidrogênio H32_{eq} apresenta uma constante de acoplamento de 2,0 Hz com hidrogênio H33_{ax}, o que sugere um acoplamento equatorial-axial.

Além disto, experimentos de NOE seletivo mostraram incrementos de 6,6% entre os hidrogênios Ha e H33_{ax}, 3,5% entre o hidrogênio Ha e CH₂R e 2,7% entre o hidrogênio H33_{ax} e CH₂R. A partir destas informações, podemos concluir de maneira inequívoca que os átomos de oxigênio nas posições C31 e C33 apresentam relação 1,3-*anti*.

Dando continuidade à síntese do fragmento C23–C35, o aduto de aldol **335** foi submetido às condições de redução de Narasaka modificada que forneceu o diol **337** em 99% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero 1,3-*syn* (Esquema 116).⁵² A reação de proteção das hidroxilas do composto **337**, utilizando 2,2-DMP e PPTS, levou à formação do bis-acetonídeo **338** em 87% de rendimento.



Esquema 116: Preparação do bis-acetonídeo 338.

O espectro de RMN de ¹³C do composto **338** apresenta deslocamentos químicos de 20,2 e 30,3 ppm para os carbonos dos grupos metílicos do acetonídeo e deslocamento químico de 98,4 ppm para o carbono quaternário do acetonídeo, o que está de acordo com a configuração *cis*, segundo o método de Rychnovsky e, consequentemente, a configuração relativa das hidroxilas das posições C29 e C31 do diol **337** é 1,3-*syn*.

O tratamento do composto **338** com TBAF levou à formação do álcool primário **339** em 99% de rendimento (Esquema 117).^{178,179} O composto **339** foi submetido às condições de Mitsunobu, utilizando 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-tiol (**340**) (disponível comercialmente) como nucleófilo, fornecendo o sulfeto **341** em 87% de rendimento.¹⁸⁰ A oxidação do composto **341**, utilizando H_2O_2 e quantidades catalíticas de (NH₄)₆Mo₇O₂₄.4H₂O, levou à formação da sulfona **308**, que corresponde ao fragmento C23–C35 do marinisporolídeo A, em 92% de rendimento.¹⁸⁰



Esquema 117: Preparação da sulfona 308.

A síntese do fragmento C23–C35 do marinisporolídeo A foi concluída com um número total de 20 etapas, sendo 13 o número de etapas para a rota linear mais longa (a partir do álcool **319**) e um rendimento global de 18%, o que corresponde a uma média de 88% de rendimento para cada etapa.

Devido à convergência de nossa estratégia sintética, mais de um grama da sulfona **308** foi preparado. Além disto, todas as etapas sintéticas até a preparação do bis-acetonídeo **338** foram realizadas em escala de grama, mostrando que, de fato, a nossa estratégia é robusta e escalonável.

¹⁷⁸ Dias, L. C.; Perez, C. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2930.

¹⁷⁹ Para a primeira utilização de fluoreto na remoção de silanos, ver: a) Kraihanzel, C. S.; Poist, J. E. *J. Organometal. Chem.* **1967**, *8*, 239. Para a primeira utilização de TBAF na remoção de éteres de silício, ver: b) Corey, E. J.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2549. Neste trabalho, Corey e Snider sugerem que a escolha de fluoreto para a remoção do grupo protetor TMS se deve ao grande valor da energia de ligação da ligação Si-F (aproximadamente 135 kcal mol⁻¹).

¹⁸⁰ Smith, A. M., III; Wan, Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3738.

A reação de substituição de alcoóis primários ou secundários com nucleófilos mediada por trifenilfosfina e dialquil azodicarboxilato foi descoberta por Oyo Mitsunobu em 1967.¹⁸¹ Inicialmente, os autores demonstraram a possibilidade de preparação de ésteres. Nos anos seguintes, este protocolo foi estendido para a preparação de aminas e imidas,¹⁸² formação de ligações C-C¹⁸³ e lactonas e cicloalcanos.^{184,185}

O mecanismo proposto para a reação de Mitsunobu está apresentado no esquema 118.¹⁸⁶ Inicialmente, o par de elétrons livre do átomo de fósforo da trifenilfosfina ataca o átomo de nitrogênio do azodicarboxilato de dietila fornecendo a betaína de Morrison–Brunn–Huisgen (I).^{187,188} O intermediário I remove o próton do sulfeto fornecendo o intermediário II e o nucleófilo III. O par de elétrons livre do átomo de oxigênio do álcool ataca o átomo de fósforo do intermediário II levando à formação dos intermediários IV e V. Por fim, o nucleófilo III ataca o átomo de carbono carbinólico do intermediário V fornecendo trifenilfosfinóxido e o sulfeto de interesse.



Esquema 118: Mecanismo proposto para a reação de Mitsunobu.

¹⁸⁴ Kurihara, T.; Nakajima, Y.; Mitsunobu, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2455.

¹⁸⁶ a) Grochowski, E.; Hilton, B. D.; Kupper, R. J.; Michejda, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6876. b) Schenk, S.; Weston, J.; Anders, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12566.

¹⁸¹ a) Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935. b) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380.

¹⁸² a) Mitsunobu, O.; Wada, M.; Sano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679. b) Wada, M.; Sano, T.; Mitsunobu, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 2833.

¹⁸³ Wada, M.; Mitsunobu, O. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1279.

¹⁸⁵ Para um artigo de revisão, ver: Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551.

¹⁸⁷ a) Morrison, D. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1072. b) Brunn, E.; Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 513.

¹⁸⁸ Para a observação da betaína de Morrison-Brunn-Huisgen por espectroscopia de RMN de ³¹P, ver: a) von Itzstein, M.; Jenkins, I. D. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 557. Para a observação desta betaína por espectrometria de massas, ver: b) Wilson, S. R.; Perez, J.; Pasternak, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1994.

4.4. Primeira Síntese do Fragmento C10-C18 do Marinisporolídeo A

A síntese da metilcetona **312**, que corresponde ao fragmento C10–C18, teve início com a preparação do aldeído **314** (Esquema 119).

A reação de Barbier entre glioxal (**342**) e brometo de alila (**343**), mediada por SnCl₂, levou à formação do diol **344** em 89% de rendimento (Esquema 119).¹⁸⁹ Em seguida, o composto **344** foi submetido às condições de clivagem oxidativa mediada por NalO₄ levando à formação do aldeído β , γ -insaturado **314**.¹⁹⁰



Esquema 119: Preparação do aldeído β,γ-insaturado **314**.

A reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **315** e o aldeído **314** levou à formação do aduto de aldol **345** em 88% de rendimento e diastereosseletividade de 92:08 em favor do isômero 1,5-*anti* (Esquema 120).^{87,145} O composto **345** foi submetido às condições de redução estereosseletiva de Saksena–Evans, utilizando triacetoxiboroidreto de tetrametilamônio (Me₄NBH(OAc)₃) como agente redutor, levando à formação do diol **346** em 99% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero 1,3-*anti*.^{53,191}

A redução de β-hidroxi cetonas utilizando triacetoxiboroidreto foi descrita em 1983 por Saksena e Mangiaracina e, posteriormente, investigada por Evans e colaboradores em 1986. Esta estratégia aproveita-se da baixa reatividade do triacetoxiboroidreto frente a cetonas simples devido à natureza volumosa do redutor bem como do efeito indutivo retirador de

¹⁸⁹ a) Crimmins, M. T.; Kirincich, S. J.; Wells, A. J.; Choy, A. L. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3675. b) Airiau, E.; Spangenberg, T.; Girard, N.; Breit, B.; Mann, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 528.

¹⁹⁰ Para o primeiro relato da utilização de NalO₄ para clivagem de diois vicinais, ver: a) Malaprade, M. Bull. Soc. Chim. Fr. **1934**, *1*, 833. Esta referência foi citada a partir de: b) Nicolet, B. H.; Shinn, L. A. J. Am. Chem. Soc. **1939**, *61*, 1615.

⁹¹ Saksena, A. K.; Mangiaracina, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273.

elétrons dos grupos acetóxi, que estabilizam a ligação B-H.¹⁹² Para que o triacetoxiboroidreto torne-se um bom agente redutor, é necessário que haja, inicialmente, uma troca entre um dos grupos acetato do agente redutor pelo grupo hidroxila da β-hidroxi cetona para que, em seguida, uma transferência intramolecular de hidreto possa ocorrer.¹⁹³



Esquema 120: Preparação do diol 346.

A alta diastereosseletividade observada para esta reação pode ser explicada a partir da diferença de energia entre os estados de transição competitivos **TS3** e **TS4** (Esquema 121).



Esquema 121: Estados de transição competitivos para a redução 1,3-anti.

¹⁹² Gribble, G. W.; Ferguson, D. C. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1975**, 535.

¹⁹³ Esta informação foi primeiramente postulada por Nutaitis e Gribble: Nutaitis, C. F.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4287.

Como pode ser observado, o estado de transição **TS4**, que leva à formação do diol 1,3*syn*, apresenta interações estéreas 1,3-diaxiais entre o substituinte alquílico R¹ e um dos ligantes do boro.⁵³

A reação de proteção das hidroxilas do diol **346** com 2,2-DMP e CSA levou à formação do acetonídeo **347** em 74% de rendimento (Esquema 122). Além da síntese do acetonídeo **347** ser uma das etapas da síntese, esta preparação permitiu a determinação da estereoquímica relativa das hidroxilas das posições C13 e C15 do diol **346**. O espectro de RMN de ¹³C do composto **347** apresenta deslocamentos químicos de 24,8 e 24,8 ppm para os carbonos dos grupos metílicos do acetonídeo e deslocamento químico de 100,2 ppm para o carbono quaternário do acetonídeo, o que está de acordo com a configuração *trans*, segundo o método de Rychnovsky (Esquema 102) e, consequentemente, a configuração relativa do diol **346** é 1,3-*anti*.



Esquema 122: Preparação do acetonídeo 347.

Neste ponto da síntese, optamos por determinar a configuração absoluta da hidroxila na posição C15. Desta forma, o diol **346** foi tratado com DDQ na presença de peneira molecular levando à formação do acetal de PMP **348** em 60% de rendimento (Esquema 123).

A transformação do diol **346** no composto cíclico **348** nos permitiria determinar a configuração relativa entre os substituintes dos centros estereogênicos C15 e C17. Uma vez que a relação entre os substituintes nas posições C13 e C15 foi determinada através do método de Rychnovsky (análise do espectro de RMN de ¹³C do acetonídeo **347**), poderíamos determinar de maneira indireta a configuração relativa dos substituintes do carbono C13.

A partir da análise do espectro de RMN de ¹H do acetal de PMP **348** podemos afirmar que este composto existe, em solução, preferencialmente em uma conformação do tipo cadeira com os substituintes PMP, metila e CH₂R em posição equatorial. Observou-se que o hidrogênio H17_{ax} apresenta uma constante de acoplamento de 10,7 Hz com o hidrogênio

H16_{ax}, o que evidencia um acoplamento *trans*-diaxial. Já o acoplamento entre os hidrogênios H17_{ax} e H16_{eq} possui constante de acoplamento de 2,9 Hz, característico de um sistema equatorial-axial.



Esquema 123: Preparação do acetal de PMP 348.

Além disto, observou-se que o hidrogênio $H15_{ax}$ apresenta uma constante de acoplamento de 10,7 Hz com hidrogênio $H16_{ax}$, o que evidencia um acoplamento *trans*-diaxial. Já o acoplamento entre os hidrogênios $H15_{ax}$ e $H16_{eq}$ possui constante de acoplamento de 2,9 Hz, característico de um sistema equatorial-axial.

Experimentos de NOE seletivo mostraram incrementos de 5,3% entre H17_{ax} e H_a e de 4,2% entre H15_{ax} e H_a. A partir destas informações, podemos concluir que os átomos de oxigênio nas posições C15 e C17 apresentam relação 1,3-*syn* e, consequentemente, a hidroxila na posição C13 apresenta relação 1,5-*anti* com o átomo de oxigênio na posição C17.

A remoção do éter de PMB do composto **347** utilizando DDQ forneceu o álcool **349** em 80% de rendimento.¹⁶⁰ A oxidação da hidroxila do composto **349** nas condições de Swern levou à formação da metilcetona **312**, que corresponde ao fragmento C10–C18 do marinisporolídeo A, em 83% de rendimento.¹⁵



Esquema 124: Preparação da metilcetona 312.

4.5. Primeira Síntese do Fragmento C19-C22 do Marinisporolídeo A

A síntese do fragmento C19–C22 teve início com a redução do ácido (*R*)-málico (**313**) pelo complexo borana dimetilsulfeto (BH₃.Me₂S) levando à formação do triol **350** em 98% de rendimento (Esquema 125).^{194,195} A proteção do diol com relação 1,3 presente no composto **350**, utilizando dimetilacetal do *p*-anisaldeído, levou à formação do acetal de PMP **351** em 81% de rendimento e seletividade de 90:10 (**351:352**).¹⁹⁶



Esquema 125: Preparação do acetal de PMP 351.

A proteção da hidroxila primária do composto **351** com TBSCI e imidazol levou à formação do éter de silício **353** em 98% de rendimento (Esquema 126).^{197,198} Em seguida, o acetal de PMP **353** foi submetido às condições de clivagem regiosseletiva utilizando DIBAL-H e, para nosso desapontamento, uma mistura complexa de produtos foi obtida. Em virtude

¹⁹⁴ Hanessian, S.; Ugolini, A.; Dubé, D.; Glamyan, A. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2146.

¹⁹⁵ Para os trabalhos iniciais sobre redução de ácidos com BH₃, ver: a) Brown, H. C.; Rao, B. C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 681. b) Brown, H. C.; Korytnyk, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3866. c) Brown, H. C.; Bigley, D. B.; Arora, S. K.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7161. d) Yoon, N. M.; Pak, C. S.; Brown, H. C.; Krishnamurthy, S.; Stocky, T. P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2786. Para o primeiro trabalho sobre a redução de compostos carbonílicos por BH₃, ver: e) Brown, H. C.; Schlesinger, H. I.; Burg, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 673.

¹⁹⁶ a) Shiina, I.; Kikuchi, T.; Sasaki, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4955. b) Shiina, I.; Sasaki, A.; Kikuchi, T.; Fukui, H. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 462.

¹⁹⁷ Toshima, H.; Maru, K.; Saito, M.; Ichihara, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5793.

¹⁹⁸ Note que apenas os compostos derivados do acetal de PMP **351** foram representados nos esquemas 126 e 127. No entanto, utilizamos a mistura de 90:10 até a preparação do aldeído **357**.
deste problema, optamos por substituir o éter *terc*-butildimetilsilil por um éter *terc*-butildifenilsilil.¹⁹⁹



Esquema 126: Tentativa de preparação do álcool 354.

A proteção da hidroxila primária do composto **351** com TBDPSCI e imidazol levou à formação do éter de silício **355** em 99% de rendimento (Esquema 127).¹⁹⁷ A clivagem regiosseletiva do acetal de PMP **355** utilizando DIBAL-H levou à formação do álcool primário **356** em 45% de rendimento. A oxidação do composto **356** nas condições de Swern forneceu o aldeído **357**, que corresponde ao fragmento C19–C22 do marinisporolídeo A, em 99% de rendimento.¹⁵



Esquema 127: Preparação do aldeído 357.

4.6. Tentativa de Síntese do Fragmento C10-C22 do Marinisporolídeo A

A próxima etapa da síntese consistiria na reação aldólica entre a metilcetona **312** (Esquema 124) e o aldeído **357** (Esquema 127) para a construção da ligação C18-C19 e instalação do centro estereogênico na posição C19. O centro estereogênico que se deseja

¹⁹⁹ Para o trabalho inicial sobre a proteção de hidroxilas utilizando TBDPSCI e imidazol, ver: Hanessian, S.; Lavallee, P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975.

obter na posição C19 deve possuir relação 1,5-*syn* com o centro estereogênico na posição C15 e relação 1,3-*anti* com o centro estereogênico na posição C21 (Figura 14).



Figura 14: Aduto de aldol desejado.

Um resultado recentemente publicado em nosso grupo de pesquisas mostra que a reação aldólica envolvendo o enolato de boro da metilcetona **358** e isobutiraldeído (**71**) levou à formação do aduto de aldol **359** em 88% de rendimento e diastereosseletividade de 78:22 em favor do isômero 1,5-*anti* (Esquema 128).^{145h}



Esquema 128: Reação aldólica envolvendo a metilcetona 358.

Este resultado sugere que uma reação aldólica envolvendo o enolato de boro da metilcetona **312**, que corresponde ao fragmento C10–C18 do marinisporolídeo A, não fornecerá o aduto de aldol 1,5-*syn* desejado.

Evans e colaboradores mostraram que a diastereosseletividade em reações aldólicas envolvendo diversos enolatos e o β -alcoxi aldeído **360** é dependente da natureza do enolato utilizado (Tabela 1).^{104,200}

²⁰⁰ Evans, D. A.; Duffy, J. L.; Dart, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537.

PMBO Me Me 360	O Me H <u>361–364</u>	1,3-anti PMBO OH O Me Me Me 365	1,3- <i>syn</i> HBO OH O + Me Me 366 Me
Entrada	Metal (M)	Rendimento (%)	ds (1,3- <i>anti</i> :1,3- <i>syn</i>)
1	361 , M = Li	99	71:29
2	$\textbf{362}, M = TiCI_n$	98	60:40
3	363 , M = 9-BBN	82	42:58
4	364 , M = TMS ^a	91	92:08

Tabela 1: Inducão assimétrica 1.3 em reacões aldólicas envolvendo o aldeído 360

^a BF₃.Et₂O foi utilizado como ácido de Lewis.

OM

As reacões aldólicas entre o aldeído 360 e os enolatos de lítio 361²⁰¹ e de titânio 362²⁰² levaram à formação preferencial do aduto de aldol 1,3-anti 365 com seletividades modestas. A reação aldólica entre o enolato de boro 363 e o aldeído 360 forneceu os isômeros 1,3-syn e 1.3-anti em uma proporção de 58:42. Por fim, a reação aldólica de Mukaiyama entre o enolsilano 364 e o aldeído 360 levou à formação preferencial do aduto de aldol 1.3-anti 365 em excelentes níveis de seletividade.

Uma vez que reações aldólicas de Mukaiyama passam por estados de transição acíclicos.²⁰³ os centros estereogênicos do enolato não induzem a formação do novo centro estereogênico e, desta forma, os resultados apresentados no esquema 128 e na tabela 1 sugerem que a melhor opção para a correta instalação do centro estereogênico na posição C19 é a reação aldólica de Mukaiyama.

²⁰¹ Para os trabalhos pioneiros sobre reações aldólicas envolvendo enolatos de lítio, ver: a) Wittig, G.; Schmidt, H. J.; Renner, H. Chem. Ber. 1962, 95, 2377. b) Wittig, G.; Frommeld, H. D.; Suchanek, P. Angew. Chem., Int. Ed. 1963, 2, 683. c) Wittig, G.; Hesse, A. Org. Synth. 1970, 50, 66. d) House, H. O.; Crumrine, D. S.; Teranishi, A. Y.; Olmstead, H. D. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 3310.

²⁰² Para os trabalhos pioneiros sobre reações aldólicas envolvendo enolatos de titânio, ver: a) Lehnert, W. Tetrahedron Lett. 1970, 11, 4723. b) Harrison, C. R. Tetrahedron Lett. 1987, 28, 4135. c) Brocchini, S. J.; Eberle, M.; Lawton, R. G. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 5211. Existem alguns trabalhos anteriores a 1987, onde enolatos de titânio eram gerados a partir dos correspondentes enolatos de lítio como, por exemplo: d) Reetz, M. T.; Peter, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4691.

Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 3248.

Desta forma, a metilcetona 312 foi convertida no enolsilano 367.²⁰⁴ a partir do tratamento com LiHMDS e TMSCI, em 99% de rendimento (Esquema 129).²⁰⁵ O composto **367** foi isolado e utilizado na seguência sem prévia purificação.



Esquema 129: Preparação do enolsilano 367.

Com o enolsilano 367 e o aldeído 357 em mãos, voltamos nossa atenção para a reação aldólica de Mukaiyama (Esquema 130). Nas duas condições utilizadas (BF₃.Et₂O²⁰⁶ ou MaBr₂.Et₂O^{205,207} como ácido de Lewis), o enolsilano **367** foi completamente degradado, levando à formação de uma mistura complexa de produtos.



Esquema 130: Tentativa de preparação do aduto de aldol 368.

Apesar de estes resultados serem desapontadores, eles não eram de todo inesperados. Sabe-se que acetonídeos trans são mais lábeis que acetonídeos cis frente a

²⁰⁴ Para a primeira preparação de um enolsilano, ver: a) Gilman, H.; Clark, R. N. J. Am. Chem. Soc. 1947, 69, 967. Apesar de os enolsilanos serem conhecidos desde 1947, foi apenas com os trabalhos de Stork e House que estes compostos encontraram grande aplicação sintética: b) Stork, G.; Hudrlik, P. F. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 4462. c) House, H. O.; Czuba, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D. J. Org. Chem. 1969, 34, 2324.

²⁰⁵ Dias, L. C.; Ferreira, M. A. B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4046.

²⁰⁶ Su, Q.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2.

²⁰⁷ Para a preparação do MgBr₂.Et₂O, ver: Evans, D. A.; Kværnø, L.; Dunn, T. B.; Beauchemin, A.; Raymer, B.; Mulder, J. A.; Olhava, E. J.; Juhl, M.; Kagechika, K.; Favor, D. A. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 16295. A utilização de MgBr₂.Et₂O comercial levou ao mesmo resultado.

condições ácidas.²⁰⁸ Esta diferença de reatividade pode ser explicada considerando o alívio na tensão do anel de seis membros do tipo bote torcido com a clivagem de acetonídeos *trans*.

Em virtude da instabilidade do enolsilano **367** frente às condições aldólicas de Mukaiyama, decidimos substituir o grupo protetor acetonídeo nos oxigênios das posições C13 e C15 por dois éteres *terc*-butildimetilsilil. Além disto, antecipando a remoção do grupo protetor do oxigênio na posição C22 na presença dos grupos protetores nas posições C13 e C15, optamos por substituir o grupo protetor *terc*-butildifenilsilil (TBDPS) por um éter *terc*-butildimetilsilil (Figura 15).



Figura 15: Segunda proposta para o fragmento C10-C22 do marinisporolídeo A.

4.7. Segunda Síntese do Fragmento C10-C18 do Marinisporolídeo A

A proteção das hidroxilas do diol **346** (Esquema 120) utilizando TBSOTf e 2,6-lutidina forneceu o composto **370** em 91% de rendimento (Esquema 131).^{209,210} A remoção do éter de PMB do composto **370** utilizando DDQ levou à formação do álcool **371** em 97% de rendimento.¹⁶⁰ A oxidação de Swern do composto **371** forneceu a metilcetona **372**, que corresponde ao fragmento C10-C18 do marinisporolídeo A, em 95% de rendimento.¹⁵



Esquema 131: Preparação da metilcetona 372.

²⁰⁸ Bode, S. E.; Muller, M.; Wolberg, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 619.

²⁰⁹ Arlt, A.; Benson, S.; Schulthoff, S.; Gabor, B.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3596.

²¹⁰ Para o trabalho inicial sobre a proteção de hidroxilas utilizando TBSOTf e 2,6-lutidina, ver: Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455.

4.8. Segunda Síntese do Fragmento C19-C22 do Marinisporolídeo A

A esterificação do ácido (*R*)-málico (**313**) levou à formação do éster **373** (Esquema 132).²¹¹ A redução quimiosseletiva do composto **373**, utilizando BH₃.Me₂S e quantidades catalíticas de NaBH₄, levou à formação do diol **165**.²¹² A monoproteção seletiva da hidroxila primária do composto **165**, utilizando TBSCI, levou à formação do éter de silício **374** em 77% de rendimento para 3 etapas.²¹³



Esquema 132: Preparação do éster 374.

De acordo com Saito, Moriwake e colaboradores, a quimiosseletividade na etapa de preparação do diol **165** pode ser explicada a partir da diferença de energia dos estados de transição competitivos **TS5** e **TS6** (Esquema 133).

Como pode ser observado, o estado de transição **TS6**, que leva à formação do diol **376**, apresenta interações estéreas 1,3-diaxiais entre o substituinte metoxila e um dos hidretos do boro. Além disto, fatores entrópicos favorecem a formação do estado de transição **TS5** que possui um anel de cinco membros.²¹²

²¹¹ Tararov, V. I.; König, G.; Börner, A. Adv. Synth. Catal. **2006**, *348*, 2633.

²¹² a) Saito, S.; Hasegawa, T.; Inaba, M.; Nishida, R.; Fujii, T.; Nomizu, S.; Moriwake, T. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 1389. b) Saito, S.; Ishikawa, T.; Kuroda, A.; Koga, K.; Moriwake, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4067. ²¹³ Pospíšil, J.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1523.



Esquema 133: Mecanismo para a redução quimiosseletiva do éster 373.

A proteção da hidroxila do álcool **374** utilizando PMBTCA e ácido tríflico levou à formação do composto **377** em 62% de rendimento (Esquema 134).²¹⁴ A redução do éster **377** utilizando LiAlH₄²¹⁵ forneceu o álcool **354** em 62%.²¹⁶ A oxidação de Swern do composto **354** forneceu o aldeído **311**, que corresponde ao fragmento C19–C22 do marinisporolídeo A, em 99% de rendimento.¹⁵



Esquema 134: Preparação do aldeído 311.

²¹⁴ Yoshida, M.; Takikawa, H.; Mori, K. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2001, 1007.

²¹⁵ Para os trabalhos iniciais sobre a preparação e utilização de LiAlH₄, ver: a) Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1197. b) Finholt, A. E.; Bond, A. C., Jr.; Schlesinger, H. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1199.

²¹⁶ Roush, W. R.; Champoux, J. A.; Peterson, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8989.

4.9. Primeira Síntese do Fragmento C10-C22 do Marinisporolídeo A

A reação entre a metilcetona **372**, TMSOTf e Et₃N levou à formação do enolsilano **378** em 99% de rendimento (Esquema 135).²¹⁷



Esquema 135: Preparação do enolsilano 378.

Com o enolsilano **378** e o aldeído **311** em mãos, voltamos nossa atenção para a reação aldólica de Mukaiyama, utilizando BF₃.Et₂O como ácido de Lewis,²⁰⁶ que levou à formação do aduto de aldol **379** em 66% de rendimento e diastereosseletividade de 85:15 em favor do isômero 1,3-*anti* (Esquema 136). Nesta etapa não foi possível separar a mistura de diastereoisômeros.



Esquema 136: Preparação do aduto de aldol 379.

A boa seletividade observada para esta transformação pode ser explicada a partir dos estados de transição **TS7** e **TS8** (Esquema 137).^{104,200}

De acordo com Evans e colaboradores, a reação aldólica entre um enolsilano (Nu) e um aldeído com centro estereogênico na posição β passa por um estado de transição aberto. Efeitos torcionais impõem ao aldeído uma conformação escalonada entre a ligação formada e os substituintes na posição α. Além disto, a ligação formada está numa relação *anti* com a

²¹⁷ Zhang, Z.; Ding, Y.; Xu, J.; Chen, Y.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2338.

ligação $C\alpha$ - $C\beta$, uma vez que esta conformação minimiza interações não-ligantes desfavoráveis entre os substituintes na posição α e o nucleófilo. A formação preferencial do isômero 1,3-*anti* pode ser explicada a partir de uma minimização do momento de dipolo entre as ligações C-OPMB e C=O presente no estado de transição **TS7**.



Esquema 137: Estados de transição competitivos TS7 e TS8.

A reação aldólica entre um enolsilano e um aldeído catalisada por um ácido de Lewis foi desccrita, inicialmente, por Teruaki Mukaiyama e colaboradores em 1973.²¹⁸ Neste trabalho inicial, os autores sugerem a formação de um enolato de titânio a partir do enolsilano e TiCl₄, sendo que a reação passaria por um estado de transição cíclico de seis membros.^{218a} No entanto, foi somente em 1980 com o trabalho de Noyori e colaboradores, que um mecanismo envolvendo um estado de transição acíclico passou a ser aceito.²⁰³

Neste ponto da síntese, optamos por determinar a configuração absoluta da hidroxila na posição C19. Desta forma, o aduto de aldol **379** foi tratado com DDQ na presença de peneira molecular levando à formação do acetal de PMP **380** em 79% de rendimento (Esquema 138).

A transformação do aduto de aldol **379** no composto cíclico **380** nos permitiria determinar a configuração relativa entre os substituintes dos centros estereogênicos C19 e C21.

²¹⁸ a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 1011. b) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.



Esquema 138: Preparação do acetal de PMP 380.

A partir da análise do espectro de RMN de ¹H do acetal de PMP **380** podemos afirmar que este composto existe, em solução, preferencialmente em uma conformação do tipo cadeira com os substituintes PMP e CH₂OTBS em posição equatorial e o substituinte CH₂R na posição axial. Observou-se que o hidrogênio H19_{eq} apresenta uma constante de acoplamento de 6,8 Hz com o hidrogênio H20_{ax}, o que sugere um acoplamento equatorial-axial. Já o hidrogênio H21_{ax} apresentou constante de acoplamento de 11,5 Hz com o hidrogênio H20_{ax}, o que evidencia um acoplamento *trans*-diaxial e uma constante de acoplamento de 5,5 Hz com o hidrogênio H20_{eq}, valor característico para um acoplamento axial-equatorial.

Além disto, experimentos de NOE seletivo mostraram incrementos de 7,3% entre H_a e $H21_{ax}$, 4,4% entre $H21_{ax}$ e CH_2R e 8,2% entre H_a e CH_2R . A partir destas informações, podemos concluir que os átomos de oxigênio nas posições C19 e C21 apresentam relação 1,3-*anti*.

O tratamento do aduto de aldol **379** com TBSOTf e 2,6-lutidina levou à formação do éter de silício **369** em 86% de rendimento (Esquema 139).²⁰⁹ A remoção seletiva do éter de silício primário do composto **369** utilizando TBAF e ácido acético forneceu o álcool **381** em 60% de rendimento.²¹⁹ Neste ponto da síntese, optamos por uma oxidação mais branda devido à possibilidade de epimerização da posição α carbonila do produto de oxidação. Então, a oxidação da hidroxila primária do composto **381** nas condições de Ley forneceu o aldeído

²¹⁹ Hollowood, C. J.; Yamanoi, S.; Ley, S. V. Org. Biomol. Chem. 2003, 1, 1664.

382,⁴⁶ que corresponde ao fragmento C10–C22 do marinisporolídeo A, em 57% de rendimento.²²⁰ Esta condição mostrou-se, de fato, branda, e não foi observado epimerização da posição C21 no aldeído **382**. Além disto, até este ponto não foi possível separar a mistura de 85:15 obtida na reação aldólica de Mukaiyama.



Esquema 139: Preparação do aldeído 382.

4.10. Síntese do Fragmento C10-C35 do Marinisporolídeo A

Com a sulfona **308** (Esquema 117) e o aldeído **382** em mãos, voltamos nossa atenção para a instalação da dupla ligação C22-C23 a partir de uma reação de olefinação de Julia-Kocieński (Esquema 140).²²¹

O tratamento da sulfona **308** com hexametildissilazida de potássio (KHMDS), seguido da adição do aldeído **382** forneceu a olefina **383** em 53% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E*.¹⁸⁰ Esta transformação procedeu com completa quimiosseletividade, sendo que nenhum produto de condensação à carbonila da posição C17 foi obtido. Além disto, não foi observada epimerização do centro estereogênico na posição C21.

²²⁰ Note que apenas os compostos derivados do aduto de aldol 1,3-*anti* **379** foram representados no esquema 139. No entanto, utilizamos a mistura de 85:15 até a preparação do aldeído **382**.

²²¹ Para alguns artigos de revisão, ver: a) Blakemore, P. R. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 2002, 2563. b) Aïssa,

C. Eur. J. Org. Chem. 2009, 1831. c) Chatterjee, B.; Bera, S.; Mondal, D. Tetrahedron: Asymmetry 2014, 25, 1.



Esquema 140: Preparação da olefina 383.

A síntese de olefinas a partir da eliminação redutiva de β -aciloxi sulfonas (preparadas a partir de fenilsulfonas e aldeídos) foi desenvolvida há mais de 40 anos por Marc Julia e Jean-Marc Paris.²²² Tipicamente, a olefinação clássica de Julia exige três operações sintéticas distintas: metalação da fenilsulfona e adição do ânion a um aldeído, acilação da β -alcoxi sulfona resultante e eliminação redutiva da β -aciloxi sulfona utilizando um transferidor de um elétron (Esquema 141).²²³



Esquema 141: Mecanismo reacional para a olefinação clássica de Julia.

²²² Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833.

²²³ a) Kocieński, P. J.; Lithgoe, B.; Waterhouse, I *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1980**, 1045. b) Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3194.

Após o trabalho inicial de Mark Julia, Basil Lythgoe e Philip Kocieński estudaram sistematicamente esta reação e, por isto, em algumas referências a reação clássica de Julia é conhecida como reação de Julia–Lithgoe–Kocieński ou Julia–Lithgoe.²²⁴

Na década de 90, os grupos de pesquisa de Sylvestre Julia²²⁵ e Philip Kocieński²²⁶ substituíram a fenilsulfona por heteroarilsulfonas como, por exemplo, benzotiazol-2-il sulfona (**384**), 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-il sulfona (**385**) e 1-*t*-butil-1*H*-tetrazol-5-il sulfona (**386**) (Figura 16). Esta mudança trouxe alterações profundas no mecanismo reacional: com a utilização de heteroarilsulfonas, a formação de compostos olefínicos passou a exigir apenas uma operação reacional.



Figura 16: Heteroarilsulfonas comumente utilizadas.

Devido à grande simplificação que a introdução de heteroarilsulfonas trouxe para a síntese de olefinas, a olefinação de Julia modificada também é conhecida como olefinação de Julia-Kocieński.²²⁷

O mecanismo para a olefinação de Julia-Kocieński foi originalmente proposto no trabalho de Sylvestre Julia e está reproduzido no esquema 142.^{225,228}

Inicialmente, a adição da sulfona metalada no aldeído leva à formação das β alcoxissulfonas I e II. Os intermediários I e II sofrem um rearranjo de Smiles²²⁹ fornecendo os sulfinatos espirocíclicos III e IV, com a transferência do heterociclo do átomo de enxofre para

²²⁴ Kocieński, P. J.; Lithgoe, B.; Ruston, S. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1978, 829.

²²⁵ Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175.

²²⁶ a) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocieński, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26. b) Kocienski, P. J.; Bell, A.; Blakemore, P. R. *Synlett* **2000**, 365.

²²⁷ Note que o nome Julia na expressão olefinação de Julia modificada, refere-se à Mark Julia e o nome Julia na expressão olefinação de Julia-Kocieński refere-se à Sylvestre Julia.

²²⁸ Pospíšil, J. *Teťrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2348.

²²⁹ Para os trabalhos iniciais sobre o rearranjo de Smiles, ver: a) Henriques, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1894, *27*, 2993. b) Hinsberg, O. *J. Prakt. Chem.* 1914, *90*, 345. c) Hinsberg, O. *J. Prakt. Chem.* 1915, *91*, 307. d) Hinsberg, O. *J. Prakt. Chem.* 1916, *93*, 277. e) Warren, L. A.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* 1930, 1327. f) Levy, A. A.; Rains, H. C.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* 1931, 3264. g) Evans, W. J.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* 1935, 181. h) Evans, W. J.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* 1936, 329.

o átomo de oxigênio. Após a eliminação espontânea de SO₂ e tetrazolona nos intermediários **V** e **VI**, o alceno é formado.



Esquema 142: Mecanismo proposto para a reação de olefinação de Julia-Kocieński.

Mais recentemente, Legnani, Vidari e colaboradores contestaram a existência dos espirocíclos III e IV como intermediários.²³⁰ Estudos teóricos mostraram que o espirocíclo está presente apenas no estado de transição para a formação dos intermediários V e VI. De acordo com os autores, não há transferência de carga para o átomo de nitrogênio e a formação da ligação C-O ocorre de maneira concertada e não sincronizada com a quebra da ligação C-S.

Como pode ser observada, a olefinação de Julia-Kocieński é uma reação estereoespecífica, ou seja, a β -alcoxi sulfona 1,2-*anti* I levará à formação exclusiva da olefina *E*, enquanto que a β -alcoxi sulfona 1,2-*syn* II fornecerá exclusivamente o isômero *Z*. Desta forma, podemos concluir que a seletividade observada na formação do composto **383** é reflexo da razão diastereoisomérica entre os intermediários I e II.

²³⁰ Legnani, L.; Porta, A.; Caramella, P.; Toma, L.; Zanoni, G.; Vidari, G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3092.

Apesar de a olefina **383**, que corresponde ao fragmento C10–C35 do marinisporolídeo A, ser o intermediário mais avançado já apresentado neste trabalho, este composto apresenta uma desvantagem sintética com relação à ortogonalidade dos grupos protetores.²³¹

De acordo com o nosso planejamento sintético, a próxima etapa da síntese consistiria na remoção do éter *p*-metoxibenzílico na posição C33 para posterior construção do pentaeno conjugado. Procedendo desta maneira, o éter *p*-metoxibenzílico na posição C21 também seria removido. A exposição da hidroxila nesta posição poderia culminar com a formação de um hemicetal, um composto instável com relação às etapas planejadas na sequência. Além disto, é conhecido que alcoóis alílicos podem ser oxidados aos correspondentes compostos carbonílicos na presença de DDQ.²³²

Desta forma, optamos por substituir o éter de PMB na posição C21 por um éter *terc*butildimetilsilil, como no composto **387** (Figura 17).



Figura 17: Terceira proposta para o fragmento C10-C22 do marinisporolídeo A.

Um éter de silício na posição C21 pareceria a escolha mais lógica para a nossa estratégia sintética. No entanto, estudos realizados por Evans e colaboradores mostram que os níveis de indução assimétrica 1,3-*anti* em reações aldólicas de Mukaiyama envolvendo β -sililoxi aldeídos são menores que para β -benziloxi aldeídos (Esquema 143).^{104,200} Mesmo assim, decidimos prosseguir com a mudança proposta.



Esquema 143: Indução assimétrica 1,3-anti em reações aldólicas de Mukaiyama.

²³¹ Para um artigo de revisão sobre ortogonalidade em química de grupos protetores, ver: Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056.

²³² Para um exemplo, ver: Trost, B. M.; Chung, J. Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4586.

4.11. Terceira Síntese do Fragmento C19-C22 do Marinisporolídeo A

A proteção da hidroxila do álcool **374** (Esquema 132) utilizando TBSOTf e 2,6-lutidina levou à formação do composto **388** em 96% de rendimento (Esquema 144).²⁰⁹ A redução do éster **388** utilizando DIBAL-H forneceu o álcool **389** em 78% de rendimento.²³³ A oxidação da hidroxila primária do composto **389** nas condições de Swern levou à formação do aldeído **390** em 94% de rendimento.¹⁵



Esquema 144: Preparação do aldeído 390.

4.12. Segunda Síntese do Fragmento C10-C22 do Marinisporolídeo A

A reação aldólica de Mukaiyama entre o enolsilano **378** e o aldeído **390**, catalisada por BF₃.Et₂O,²⁰⁶ levou à formação do aduto de aldol **391** em 72% de rendimento e diastereosseletividade de 80:20 em favor do isômero 1,3-*anti* (Esquema 145). Nesta etapa não foi possível separar a mistura de diastereoisômeros.



Esquema 145: Preparação do aduto de aldol 391.

²³³ a) Marshall, J. A.; Piettre, A.; Paige, M. A.; Valeriote, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1780. De acordo com Zhang e colaboradores, a utilização de LiAlH₄ nesta redução leva à remoção do éter de silício da posição C21: b) Li, D.; Zhao, Y.; Ye, L.; Chen, C.; Zhang, J. *Synthesis* **2010**, 3325.

Como esperado, a reação aldólica de Mukaiyama envolvendo o aldeído **390** (Esquema 145) levou à formação do aduto de aldol 1,3-*anti* em seletividade inferior à observada para o aldeído **311** (Esquema 136) sem, contudo, deixar de ser sinteticamente atrativa.

Para a determinação da configuração relativa da hidroxila na posição C19 utilizamos o método proposto por Kishi e colaboradores.¹²¹ Este trabalho consiste na atribuição da estereoquímica relativa de sistemas do tipo poliacetato que contenham, pelo menos, uma tríade 1,3,5-triol.

Neste método, a determinação da estereoquímica relativa do centro estereogênico contendo a hidroxila central C3 é feita, primeiramente, através da análise do espectro de RMN de ¹³C, em MeOD- d_4 ou DMSO- d_6 , e, posteriormente, comparação com uma base de dados (Figura 18).



Figura 18: Base de dados proposta por Kishi e colaboradores.

De acordo com Kishi e colaboradores, o átomo de carbono central C3 de sistemas do tipo 1,3,5-trióis acíclicos possui um deslocamento químico característico no espectro de RMN de ¹³C que é dependente da configuração relativa 1,3 e 3,5 e independente das outras funcionalidades presentes na molécula.

Os valores de deslocamento químico no espectro de RMN ¹³C para o átomo de carbono central C3 para um sistema *anti/anti* são de aproximadamente 66,3 ppm (MeOD- d_4) e 63,9 ppm (DMSO- d_6), para um sistema *anti/syn* ou *syn/anti* são de aproximadamente 68,6 ppm (MeOD- d_4) e 66,2 ppm (DMSO- d_6) e para um sistema *syn/syn* são de aproximadamente 70,7 ppm (MeOD- d_4) e 68,2 ppm (DMSO- d_6).

A estereoquímica relativa da hidroxila na posição C19 do aduto de aldol **391** pode ser determinada através da conversão do composto **391** no hexaol **392**. Este hexaol pode ser analisado em três blocos distintos: 1,3,5-triol, 3,5,7-triol e 5,7,9-triol (Esquema 146).

123



Esquema 146: Análise do hexaol 392 em três blocos de triol.

O aduto de aldol **391** foi submetido às condições de redução estereosseletiva de Narasaka modificada, utilizando Et₂BOMe como agente complexante e LiBH₄ como agente redutor, levando à formação do diol **393** em 62% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero 1,3-*syn* (Esquema 147).^{52,234}



Esquema 147: Preparação do diol 393.

A estereoquímica relativa do diol **393** foi confirmada a partir da conversão do composto **393** no acetonídeo **394**, utilizando 2,2-DMP e PPTS, em 63% de rendimento (Esquema 148).²³⁴



Esquema 148: Preparação do acetonídeo 394.

O espectro de RMN de ¹³C do composto **394** apresenta deslocamentos químicos de 20,2 e 30,2 ppm para os carbonos dos grupos metílicos do acetonídeo e deslocamento químico de 98,3 ppm para o carbono quaternário do acetonídeo, o que está de acordo com a

²³⁴ Neste experimento foi utilizada a mistura de adutos de aldol na proporção de aproximadamente 80:20 em favor do isômero 1,3-*anti*.

configuração *cis*, segundo o método de Rychnovsky e, consequentemente, a configuração relativa do diol **393** é 1,3-*syn*.¹²⁰

A remoção dos éteres de silício do composto **393**, utilizando HF.piridina,²³⁵ levou à formação do hexaol **392** em 99% de rendimento (Esquema 149).^{234,236}



Esquema 149: Preparação do hexaol 392.

A partir da análise do espectro de RMN de ¹³C do hexaol **392** em MeOH- d_4 , observouse o valor de deslocamento químico de 68,1 ppm para o carbono C19,²³⁷ o que está de acordo com uma relação *anti/syn* ou *syn/anti*. Uma vez que a relação entre as hidroxilas dos carbonos C17 e C19 foi determinada como sendo *syn*, podemos afirmar que a relação entre as hidroxilas dos carbonos C19 e C21 é *anti*. Além disto, o valor de deslocamento químico para o carbono C17 é de 70,1 ppm, o que está de acordo com uma relação *syn/syn*. O valor de deslocamento químico para o carbono C15 é de 68,0 ppm. Este valor de deslocamento químico corresponde a uma relação *anti/syn* ou *syn/anti*. Como a relação entre as hidroxilas dos carbonos C13 e C15 foi determinada como sendo *anti*, podemos afirmar que a relação entre as hidroxilas dos carbonos C15 e C17 é *syn*.

Dando continuidade à síntese do fragmento C10-C22, o tratamento do aduto de aldol **391** com TBSOTf e 2,6-lutidina levou à formação do composto **387** em 89% de rendimento (Esquema 150).^{209,234} A próxima etapa da síntese consistiria na remoção do éter de silício primário do composto **387**. A reação entre o composto **387** e HF.piridina levou à formação do álcool **395** em apenas 22% de rendimento sendo que todo o material de partida havia sido

²³⁵ Para os trabalhos iniciais sobre a remoção de éteres de silício por HF.piridina, ver: a) Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Pavia, M. R.; Petasis, N. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4011. b) Trost, B. M.; Caldwell, C. G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4999.

²³⁶ Dias, L. C.; de Oliveira, L. G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2587.

²³⁷ Os carbonos C13, C15, C17, C19 e C21 foram atribuídos através de experimentos bidimensionais de RMN (HMBC e HSQC).

consumido. Por outro lado, o tratamento do composto **387** com TBAF e AcOH levou à recuperação completa do material de partida.



Esquema 150: Preparação do álcool primário 395.

Devido ora à baixa seletividade associada à remoção do grupo protetor na posição C22 e ora a total inércia do composto **387**, optamos por substituir o éter *terc*-butildimetilsilil nesta posição por um éter trifenilmetílico, como no composto **396** (Figura 19).



Figura 19: Quarta proposta para o fragmento C10-C22 do marinisporolídeo A.

Além disto, o álcool **395** foi obtido em uma mistura diastereoisomérica de aproximadamente 80:20. Uma vez que o rendimento reacional foi de apenas 22%, não havia mais garantia de que o produto majoritário teria a relação 1,3-*anti* desejada entre os substituintes dos centros estereogênicos das posições C19 e C21.

Posteriormente, a estereoquímica relativa 1,3-*anti* entre os substituintes dos carbonos C19 e C21 do álcool **395** foi reassegurada. No entanto, no momento em que este álcool foi obtido a partir do composto **387**, não podíamos mais garantir que o produto majoritário tinha a estereoquímica relativa 1,3-*anti*.

4.13. Quarta Síntese do Fragmento C19-C22 do Marinisporolídeo A

A monoproteção seletiva da hidroxila primária do composto **165** (Esquema 132) utilizando TrCl e piridina, levou à formação do éter de tritila **397** em 93% de rendimento para 3 etapas a partir do ácido *R*-málico (**313**) (Esquema 151).^{238,239}



Esquema 151: Preparação do aldeído 400.

A proteção da hidroxila do álcool **397** utilizando TBSCI e imidazol levou à formação do composto **398** em 89% de rendimento.²⁴⁰ A redução do éster **398** utilizando DIBAL-H forneceu o álcool **399** em 85% de rendimento. A oxidação da hidroxila primária do composto **399** nas condições de Swern levou à formação do aldeído **400** em 99% de rendimento.¹⁵

4.14. Terceira Síntese do Fragmento C10-C22 do Marinisporolídeo A

A reação aldólica de Mukaiyama entre o enolsilano **378** e o aldeído **400** catalisada por BF₃.Et₂O levou à formação do aduto de aldol **401** em 86% de rendimento e diastereosseletividade de 79:21 em favor do isômero 1,3-*anti* (Esquema 152).²⁰⁶ Nesta etapa não foi possível separar a mistura de diastereoisômeros.

²³⁸ Éteres de tritila são utilizados desde o início da década de 20 para a manipulação de açúcares: a) Helferich, B.; Speidel, P. E.; Toeldte, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B* 1923, *56*, 766. b) Helferich, B.; Koester, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B* 1924, *57*, 587.

²³⁹ Banfi, L.; Cascio, G.; Martin, W. H. C.; Guanti, G.; Manghisi, E.; Narisano, E.; Riva, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11967.

²⁴⁰ a) White, J. D.; Martin, W. H. C.; Lincoln, C.; Yang, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3481. b) White, J. D.; Lincoln, C. M.; Yang, J.; Chan, D. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4139.



Esquema 152: Preparação do aduto de aldol 401.

O tratamento do aduto de aldol **401** com TBSOTf e 2,6-lutidina levou à formação do composto **396** em 91% de rendimento (Esquema 153).^{209,241} A remoção do éter de tritila do composto **396** utilizando DDQ levou à formação do álcool **395** em 52% de rendimento.²⁴² Neste ponto da síntese foi possível separar os diastereoisômeros obtidos na reação aldólica de Mukaiyama e o álcool **395** foi obtido como um único isômero. A oxidação da hidroxila primária do composto **395** nas condições de Swern forneceu o aldeído **402**, que corresponde ao fragmento C10–C22 do marinisporolídeo A, em 99% de rendimento.⁵ A nossa preocupação inicial com uma possível epimerização da posição C21 em uma oxidação de Swern (Esquema 139) mostrou-se desnecessária e não observamos epimerização da posição C21 no aldeído **402**.



A síntese do fragmento C10-C22 do marinisporolídeo A foi concluída com um número total de 18 etapas, sendo 12 o número de etapas para a rota linear mais longa (a partir do

²⁴¹ Neste experimento foi utilizada a mistura de adutos de aldol na proporção de aproximadamente 79:21 em favor do isômero 1,3-*anti.*

²⁴² Ghosh, A. K.; Anderson, D. D. Org. Lett. **2012**, 14, 4730.

álcool **319**) e um rendimento global de 17%, o que corresponde a uma média de 86% de rendimento para cada etapa.

Devido à convergência de nossa estratégia sintética, mais de um grama do aldeído **402** foi preparado. Além disto, todas as etapas sintéticas até a preparação do composto **396** foram realizadas em escala de grama, mostrando, mais uma vez, que a nossa estratégia é robusta e escalonável.

Neste ponto da síntese, optamos por determinar a configuração absoluta do carbono da posição C19. O álcool **395**, obtido a partir da remoção do grupo protetor tritila na posição C22 (Esquema 153) apresenta espectros de RMN de ¹H e ¹³C idênticos aos espectros de RMN de ¹H e ¹³C para o álcool **395** obtido a partir da remoção do grupo protetor TBS na posição C22 (Esquema 150). Uma vez que, neste momento, não havia mais a garantia da relação 1,3-*anti* no composto **395** obtido no esquema 150, a semelhança entre os compostos **395** preparados no esquema 150 e 153 não era suficiente para assegurar a estereoquímica relativa do composto **395** obtido no esquema 153.

Desta forma, o tratamento do álcool **395** (obtido a partir da remoção do grupo protetor tritila na posição C22) com TBSOTf e 2,6-lutidina levou à formação do composto **387** em 95% de rendimento (Esquema 154).



Esquema 154: Preparação do composto 387.

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C do composto **387**, obtido a partir da proteção da hidroxila na posição C22 (Esquema 154), estão em excelente concordância com os dados espectroscópicos para o composto **387** obtido a partir da proteção da hidroxila na posição C19 (Esquema 150). A partir desta informação, podemos concluir que os átomos de oxigênio nas posições C19 e C21 no álcool **395** apresentam relação 1,3-*anti*.

4.15. Síntese do Fragmento C9-C35 do Marinisporolídeo A

A reação de Julia-Kocieński entre a sulfona **308** e o aldeído **402**, utilizando KHMDS como base, levou à formação da olefina **403** em 73% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E* (Esquema 155).¹⁸⁰ O rendimento desta transformação mostrou-se superior aos 53% de rendimento observados para a reação de Julia-Kocieński entre a sulfona **308** e o aldeído **382** (Esquema 140). Este aumento substancial no rendimento pode ser justificado a partir de uma mudança na estequiometria reacional: enquanto utilizamos 1,3 equivalentes da sulfona **308** e 1,7 equivalentes de KHMDS em relação ao aldeído **382** (Esquema 140), no experimento do esquema 155 utilizamos 1 equivalente da sulfona **308** e 1,1 equivalentes de KHMDS em relação ao aldeído **402**. Além disto não observamos epimerização do centro estereogênico da posição C21.

A remoção do éter *p*-metoxibenzílico do composto **403** utilizando DDQ forneceu o álcool **404** em 91% de rendimento.¹⁶⁰ Nós ficamos muito satisfeitos em verificar que a reação de metátese cruzada de olefinas²⁴³ entre o composto **404** e crotonaldeído (**306**), mediada pelo catalisador de Hoveyda–Grubbs de segunda geração (**206**), forneceu o aldeído **405**, que corresponde ao fragmento C9–C35 do marinisporolídeo A, em 89% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E*.^{94,244}

²⁴³ A expressão metátese de olefinas foi cunhada por pesquisadores da *Goodyear Tire and Ruber Company*: Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327. Metátese é uma palavra grega que quer dizer troca de posição.

²⁴⁴ Para um modelo geral de seletividade em reações de metátese cruzada de olefinas, ver: Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.



Esquema 155: Preparação do aldeído 405.

A reação de Julia-Kocieński para a síntese da olefina **403** nos oferece a oportunidade de avaliar o balanço harmonioso com que a nossa rota sintética foi traçada: de um lado, a sulfona **308** (13 etapas pela rota linear mais longa) contendo seis centros estereogênicos e 13 átomos de carbonos da cadeia principal, do outro lado, o aldeído **402** (12 etapas pela rota linear mais longa) contendo quatro centros estereogênicos e 13 átomos de carbono da cadeia principal.

Com o alto grau de convergência assegurado pela união de dois fragmentos equipotentes, nos restava escrutinar a robustez de nossa síntese e, para nossa satisfação, ao longo deste trabalho foi possível preparar mais de 1,5 gramas da olefina **403**. Além disto, rendimento e seletividade foram reproduzidos em um experimento realizado com uma escala de 400 mg da sulfona **308**. A olefina **403** se mostrou bastante estável, sendo possível armazená-la no freezer (temperatura de aproximadamente –20 °C) por quase seis meses sem apresentar nenhuma degradação.

Os primeiros estudos sobre a reação de metátese de olefinas datam de meados da década de 50 e início da década de 60.²⁴⁵ Nestes trabalhos, o departamento de poliquímica da E. I. Du Pont de Nemours and Company desenvolveu a reação de polimerização por metátese de abertura de anel do norborneno catalisada por compostos de titânio de baixa valência, preparados a partir de LiAl(hept)₄ e TiCl₄.²⁴⁶

Alguns anos mais tarde, Robert Banks e Grant Bailey, da *Phillips Petroleum Company*, descreveram reações de desproporção de olefinas catalisadas por Mo(CO)₆ suportado em alumina.²⁴⁷ Na verdade, o termo desproporção refere-se ao processo global da reação de metátese de olefinas.

Os primeiros estudos sobre o mecanismo da reação de metátese de olefinas tiveram início no final da década de 60 e início da década de 70.248 Em 1971, Jean-Louis Hérrison e Yves Chauvin,²⁴⁹ do Institut Français du Pétrole, evocaram a presença de um intermediário metalociclobutano na reação de metátese de olefinas, sendo este o mecanismo aceito até hoje.250

O mecanismo geral para a reação de metátese de olefinas inicia-se com a formação do metalociclobuteno III a partir de uma reação de cicloadição [2 + 2] entre o alguilideno metálico I e a olefina II (Esquema 156). Após uma reação de cicloreversão, etileno (IV) e o alguilideno metálico V são formados. Uma nova reação de cicloadição [2 + 2], agora entre o intermediário V e a olefina VI, fornece o metalociclobuteno III. Após uma nova reacão de cicloreversão, o produto VIII é formado e o alguilideno metálico I é regenerado.

²⁴⁵ a) Anderson, A. W.; Merckling, N. G. (Du Pont de Nemours & Co.) U.S. Patent 2,721,189, 1955. b) Truett, W. L.; Johnson, D. R.; Robinson, I. M.; Montague, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2337.

Ludlum, D. B.; Anderson, A. W.; Ashby, C. E. J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 1380.

²⁴⁷ Banks, R. L.; Bailey, G. C. Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Dev. 1964, 3, 170.

²⁴⁸ a) Calderon, N.; Ofstead, E. A.; Ward, J. P.; Judy, W. A.; Scott, K. W. J. Am. Chem. Soc. **1968**, *90*, 4133. b) Clark, A.; Cook, C. J. Catal. **1969**, *15*, 420. c) Lewandos, G. S.; Pettit, R. J. Am. Chem. Soc. **1971**, *93*, 7087.

a) Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. Makromol. Chem. 1971, 141, 161. Para a Nobel Lecture, ver: b) Chauvin, Y. Angew. Chem., Int. Ed. 2006, 45, 3740. Yves Chauvin foi laureado com o Prêmio Nobel de Química de 2005 juntamente com Robert Howard Grubbs e Richard Royce Schrock "pelo desenvolvimento do método de metátese em síntese orgânica".

²⁵⁰ Após a publicação do trabalho de Hérisson e Chauvin, uma série de estudos mecanísticos considerando a hipótese de um metalociclobutano surgiram: a) Katz, T. J.; McGinnis, J. J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 1592. b) Grubbs, R. H.; Burk, P. L.; Carr, D. D. J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 3265. c) Katz, T. J.; Rothchild, R. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 2519. d) Grubbs, R. H.; Carr, D. D.; Hoppin, C.; Burk, P. L. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 3478. e) Katz, T. J.; McGinnis, J. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 1903.



Esquema 156: Mecanismo para a reação de metátese de olefinas.

Estudos mecanísticos aliados às inúmeras tentativas de sintetizar alquilidenos metálicos e metalociclobutenos culminaram com o desenvolvimento de uma série de catalisadores para reações de metátese de olefinas a base de tântalo,²⁵¹ tungstênio²⁵² e molibdênio²⁵³ pelo grupo de pesquisas de Richard Schrock²⁵⁴ e catalisadores a base de rutênio²⁵⁵ pelo grupo de pesquisas de Robert Grubbs.²⁵⁶

²⁵¹ a) Schrock, R. R. J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 6577. b) Wood, C. D.; McLain, S. J.; Schrock, R. R. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 3210. c) Rocklage, S. M.; Fellmann, J. D.; Rupprecht, G. A.; Messerle, L. W.; Schrock, R. R. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 1440. d) Wallace, K. C.; Liu, A. H.; Dewan, J. C.; Schrock, R. R. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 4964.

²⁵² a) Katz, D. J.; Lee, S. J.; Acton, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *47*, 4247. b) Kress, J.; Wesolek, M.; Osborn, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 514. c) Katz, T. J.; Sivavec, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 737. d) Quignard, F.; Leconte, M.; Basset, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1816. e) Kress, J.; Aguero, A.; Osborn, J. A. *J. Mol. Catal.* **1986**, *36*, 1. f) Schaverien, C. J.; Dewan, J. C.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2771. g) Kress, J.; Osborn, J. A.; Greene, R. M. E.; Ivin, K. J.; Rooney, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 899. h) Schrock, R. R.; DePue, R. T.; Feldman, J.; Schaverien, C. J.; Dewan, J. C.; Liu, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1423.

²⁵³ a) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; Dimare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875. b) Bazan, G. C.; Khosravi, E.; Schrock, R. R.; Feast, W. J.; Gibson, V. C.; O'Regan, M. B.; Thomas, J. K.; Davis, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8378. c) Bazan, G. C.; Oskam, J. H.; Cho, H. N.; Park, L.; Schrock, R. R. J. Am. Chem. Soc. **1991**, *113*, 6899.

²⁵⁴ Para a Nobel Lecture, ver: Schrock, R. R. Angew. Chem., Int. Ed. 2006, 45, 3748.

²⁵⁵ Para a primeira geração do catalisador de Grubbs, ver: a) Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. J. Am. Chem. Soc. **1993**, *115*, 9856. b) ref 107. Para a segunda geração do catalisador de Grubbs, ver: c) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. Org. Lett. **1999**, *1*, 953. d) Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. Angew. Chem., Int. Ed. **2000**, *39*, 2903. e) Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Sanford, M. S.; Wilhelm, T. E.; Scholl, M.; Choi, T.-L.; Ding, S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. J. Am. Chem. Soc. **2003**, *125*, 2546. f) Love, J. A.; Sanford, M. S.; Day, M. W.;

O catalisador de Schrock 406 possui a vantagem de ser altamente reativo frente a diversos substratos com diferentes variações estéreas e eletrônicas, sendo capaz de reagir com olefinas internas e terminais. No entanto, demonstra sensibilidade frente a grupos funcionais polares, umidade, oxigênio e impurezas presentes no solvente restringindo sua utilização a condições experimentais pouco convenientes (Figura 20).

Os catalisadores de Grubbs de primeira geração (407 e 257) são utilizados na síntese de olefinas contendo grupos funcionais polares. Apesar de os catalisadores 407 e 257 serem menos reativos que o catalisador de Schrock 406, sua maior tolerância a grupos funcionais polares aliada a estabilidade ao ar levaram, definitivamente, a reação de metátese de olefinas, antes restrita à indústria, para a academia.

Em 1999, o grupo de pesquisas de Grubbs desenvolveu a segunda geração de catalisadores a base de rutênio, onde um dos ligantes tricicloexilfosfina foi substituído por um carbeno N-heterocíclico (NHC).²⁵⁷ O catalisador 408 é tolerante ao ar e a água, além de apresentar uma maior reatividade guando comparado com os catalisadores de primeira geração.



Figura 20: Catalisadores de Schrock e Grubbs.

Entre 1999 e 2000, o grupo de pesquisas de Amir Hoveyda desenvolveu os catalisadores de Hovevda–Grubbs de primeira geração²⁵⁸ (**409**) e de segunda geração (**206**) (Figura 21).⁹⁴ O catalisador 206 também foi sintetizado pelo grupo de pesquisas de Siegfried Blechert de maneira independente e quase simultaneamente.^{94c} Os catalisadores **409** e **206** são ainda mais tolerantes a oxigênio, umidade e condições térmicas do que os catalisadores

Grubbs, R. H. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 10103. Para um artigo de revisão, ver: g) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. Chem. Rev. 2010, 110, 1746.

²⁵⁶ Para a *Nobel Lecture*, ver: Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760.

²⁵⁷ Para um artigo de revisão sobre catalisadores contendo carbenos *N*-heterocíclicos como ligantes, ver: Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Quím. Nova* **2008**, *31*, 872. ²⁵⁸ Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J., Jr.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791.

de Grubbs. Por outro lado, os catalisadores de Hoveyda-Grubbs possuem uma menor taxa de iniciação.



Figura 21: Catalisadores de Hoveyda-Grubbs.

4.16. Primeira Síntese do Fragmento C1-C8 do Marinisporolídeo A

Com o fragmento C9–C35 em mãos, optamos por realizar a síntese do fragmento C1–C8 do marinisporolídeo A a partir de uma estratégia semelhante à adotada por Krische e colaboradores na síntese total da roxaticina (**5**) (Esquema 80).¹⁰⁸

O homoacoplamento de Glaser-Hay do álcool propargílico (**410**) forneceu o diino **281** em 70% de rendimento (Esquema 157).²⁵⁹ A redução do diino **281** utilizando LiAlH₄ levou à formação do dieno **411** que,²⁶⁰ após tratamento com TBSCI e imidazol, forneceu o álcool **412** em apenas 15% de rendimento para duas etapas.



Esquema 157: Preparação do álcool 412.

O acoplamento de alcinos terminais mediado por cobre foi descoberto por Carl Glaser em 1869.²⁶¹ Neste trabalho, o autor utilizava amônia como ligante. Em 1962, Allan Hay

²⁵⁹ Roush, W. R.; Reilly, M. L.; Koyama, K.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8708.

²⁶⁰ Para a redução de alcoóis propargílicos por LiAlH₄, ver: Chanley, J. D.; Sobotka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 4140.

²⁶¹ a) Glaser, C. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1869**, *2*, 422. b) Glaser, C. Justus Liebigs Ann. Chem. **1870**, 154, 137.

modificou o procedimento original introduzindo TMEDA como ligante.²⁶² Diinos assimétricos podem ser preparados utilizando-se dois alcinos diferentes, sendo um deles em excesso.²⁶³

Em nossas mãos, a síntese do álcool **412** a partir do diino **281** se mostrou problemática e, devido ao baixo rendimento reacional, optamos por preparar este composto por uma rota sintética diferente (Esquema 158).

A monoproteção do diol (*Z*)-108 utilizando TBSCI e imidazol forneceu o álcool 413 em 88% de rendimento (Esquema 158).²⁶⁴ O tratamento do composto 413 com clorocromato de piridínio (PCC), levando à oxidação da hidroxila livre e isomerização da dupla ligação, forneceu o aldeído 414 em 78% de rendimento.²⁶⁵ A reação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o fosfonato 179 e o aldeído 414 levou à formação do composto 415 em 83% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E*. A redução do éster 415 utilizando DIBAL-H forneceu o álcool 412 em 99% de rendimento.



Esquema 158: Segunda preparação do álcool 412.

Apesar da preparação do álcool **412** a partir do diol (*Z*)-**108** (Esquema 158) possuir uma etapa a mais comparada à preparação do composto **412** a partir do álcool propargílico (**410**) (Esquema 157), esta síntese mostrou-se mais simples de se executar e, como consequência, foi possível obter o álcool **412** em escala de grama.

A olefinação de compostos carbonilados utilizando ilidas de trifenilfosfônio foi desenvolvida por Georg Wittig e colaboradores em 1953.²⁶⁶ Alguns anos mais tarde, Leopold

²⁶² Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320.

²⁶³ Além disto, diinos assimétricos podem ser preparados a partir do acoplamento de Cadiot-Chodkiewicz entre um alcino terminal e um haloalquino mediado por cobre.

²⁶⁴ Hwang, M.h.; Han, S.-J.; Lee, D.-H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3318.

²⁶⁵ Para o desenvolvimento do clorocromato de piridínio, ver: Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647.

²⁶⁶ a) Wittig, G.; Geissler, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44. b) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318. Georg Wittig foi laureado com o Prêmio Nobel de Química de 1979 juntamente com Herbert

Horner²⁶⁷ e William S. Wadsworth Jr. e William D. Emmons²⁶⁸ modificaram esta reação, passando a utilizar ilidas de fosfonatos.²⁶⁹

A reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons utilizando dialquilfosfonatos estabilizados leva à formação majoritária de olefinas com configuração *E*. A aproximação do carbânion fosfonato ao aldeído ocorre rapidamente devido à alta nucleofilicidade do ânion, levando à formação dos estados de transição **TS9** e **TS10** (Esquema 159). Como a etapa lenta da reação é a formação da oxafosfetana, e há uma reversibilidade dos intermediários, ocorre um equilíbrio no sistema onde a oxafosfetana *trans* é formada mais rapidamente, levando à formação preferencial da olefina termodinâmica *E*.²⁷⁰



Esquema 159: Mecanismo proposto para a reação de Horner-Wadsworth-Emmons.

Charles Brown "por seus desenvolvimentos no uso de compostos contendo boro e fósforo em reagentes importantes na síntese orgânica."

²⁶⁷ a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61. b) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499.

²⁶⁸ Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.

²⁶⁹ Para um artigo de revisão, ver: Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

²⁷⁰ a) Brandt, P.; Norrby, P.-O.; Martin, I.; Rein, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1280. b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6815.

A oxidação da hidroxila do composto **412** nas condições de Swern forneceu o aldeído **282** em 99% de rendimento (Esquema 160).¹⁵ A reação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o fosfonato **310**, disponível comercialmente, e o aldeído **282** levou à formação do composto **416** em 61% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E*.



Esquema 160: Preparação do éster 416.

A remoção do éter de silício do composto **416** utilizando TBAF forneceu o composto **417** em 92% de rendimento (Esquema 161). A reação de substituição nucleofílica do álcool **417** com PBr₃ levou à formação do brometo **418** que, após uma reação de Michaelis–Arbuzov forneceu o fosfonato **304**,²⁷¹ que corresponde ao fragmento C1–C8 do marinisporolídeo A, em 99% de rendimento para duas etapas.



Esquema 161: Preparação do fosfonato 304.

²⁷¹ a) Michaelis, A.; Becker, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 1003. b) Michaelis, A.; Kaehne, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048. c) Arbuzov, A. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 687. d) Arbuzov, A. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1910**, *42*, 395. As duas últimas referências foram citadas a partir de: e) Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415.

4.17. Primeira Síntese do Fragmento C1-C35 do Marinisporolídeo A

Neste ponto do trabalho, nosso objetivo era concluir a síntese total de maneira semelhante aos trabalhos de: Schreiber e colaboradores sobre a síntese da micoticina A (4) (Esquema 17),²⁶ Mori e colaboradores sobre a síntese total da roxaticina (5) (Esquema 31),⁵⁰ Evans e Connell sobre a síntese total da roxaticina (5) (Esquema 57),⁸¹ Denmark e Fujimori sobre a síntese total do RK-397 (9) (Esquema 70),¹⁰¹ Sammakia e colaboradores sobre as sínteses totais do RK-397 (9) (Esquema 76)¹⁰⁵ e da dermostatina A (8) (Esquema 85)¹¹¹ e Krische e colaboradores sobre a síntese total da roxaticina (5) (Esquema 81).¹⁰⁸ Isto é, nossa meta era realizar uma reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons, seguida por hidrólise do grupo éster, reação de macrolactonização de Yamaguchi e, finalmente, remoção dos grupos protetores.

Desta forma, demos início ao estágio final da síntese a partir de uma reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o fosfonato **304** e o aldeído **405** (Esquema 155) que levou à formação do éster **419**, que corresponde ao fragmento C1–C35 do marinisporolídeo A, em modestos 28% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E* (Esquema 162).



Esquema 162: Preparação do éster 419.

Este experimento foi realizado no início de abril de 2014 e, neste momento, o baixo rendimento reacional desta etapa não nos preocupava, uma vez que acreditávamos ser possível concluir a síntese total a partir da estratégia planejada.

Dando sequência às etapas planejadas, o composto **419** foi submetido às condições para hidrólise do grupo éster, utilizando LiOH e, para nosso completo desapontamento, esta reação levou à completa degradação do material de partida (Esquema 163).²⁷²



Esquema 163: Tentativa de preparação do ácido 420.

A degradação do éster **419** aliada ao baixo rendimento reacional associado à reação de Horner–Wadsworth–Emmons nos levou a especular sobre a instabilidade do nosso sistema frente a condições básicas. Mais especificamente, acreditávamos que a presença de uma carbonila na posição C17 e dois éteres de silício nas posições C15 e C19 eram os responsáveis pela intolerância a condições básicas.

Uma vez que este trabalho encontra-se em estágio avançado (já possuíamos 10 de 11 centros estereogênicos e todos os átomos de carbonos da molécula) e ainda acreditávamos que possivelmente a última barreira a ser transposta para a conclusão da síntese total era a hidrólise do grupo éster, optamos por manter a reação de olefinação de Horner–Wadsworth– Emmons para a instalação do pentaeno conjugado. No entanto, optou-se por substituir o éster etílico por um éster contendo o grupo tri-*iso*-propilsilil (TIPS), um éster metílico ou um éster alílico, uma vez que estes grupos podem ser removidos em condições neutras (Figura 22).

²⁷² Para um artigo de revisão sobre a remoção de grupos protetores de ácidos carboxílicos, ver: Salomon, C. J.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3691.



Figura 22: Propostas para o fragmento C1-C35 do marinisporolídeo A.

4.18. Tentativa de Síntese do Fragmento C1–C18 do Marinisporolídeo A²⁷³

Nosso primeiro alvo na busca por solucionar o problema de hidrólise do grupo éster foi o composto **421** que contém o grupo TIPS. De acordo com resultados presentes na literatura, ésteres de TIPS podem ser removidos seletivamente na presença de éteres de TBS utilizando-se KF.²⁷⁴

Ao invés de utilizarmos o aldeído **405** para a otimização da reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons e hidrólise do grupo éster, preparamos o aldeído modelo **424** (Esquema 164).

A reação de metátese cruzada de olefinas entre o composto **372** e crotonaldeído (**306**), mediada pelo catalisador de Hoveyda–Grubbs de segunda geração (**206**), forneceu o aldeído modelo **424** em 91% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero E.⁹⁴

²⁷³ Os experimentos contidos nesta seção foram realizados entre abril e outubro de 2014. Além disto, neste período foi necessário retornar nas etapas iniciais do trabalho para a preparação de maiores quantidades da olefina **403** (Esquema 155).

<sup>a) Paterson, I.; Britton, R.; Delgado, O.; Meyer, A.; Poullennec, K. G. Angew. Chem., Int. Ed. 2004, 43, 4629.
b) Paterson, I.; Britton, R.; Delgado, O.; Gardner, N. M.; Meyer, A.; Naylor, G. J.; Poullennec, K. G. Tetrahedron 2010, 66, 6534.</sup>



Esquema 164: Preparação do aldeído modelo 424.

Com o aldeído modelo em mãos, voltamos nossa atenção para a síntese dos fosfonatos **425** e **429** (Esquemas 165 e 166).



Esquema 165: Preparação do fosfonato 425.

A hidrólise do éster **310** utilizando NaOH forneceu o ácido **129** (99%) que, após esterificação de Yamaguchi, levou à formação do éster fosfonato **425** em 94% de rendimento (Esquema 165).³⁸

A reação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o fosfonato **425** e o aldeído **282** levou à formação do éster **426** em 74% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E* (Esquema 166). A remoção do éter de silício do composto **426** utilizando TBAF forneceu o álcool **427** em 94% de rendimento. A reação de substituição nucleofílica do álcool **427** com PBr₃ seguida por uma reação de Michaelis–Arbuzov forneceu o fosfonato **428** em 88% de rendimento para duas etapas. A remoção do grupo TIPS com TFA e Et₃SiH,²⁷⁵

²⁷⁵ Mehta, A.; Jaouhari, R.; Benson, T. J.; Douglas, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5441.
seguida por reação com TIPSCI e Et₃N levou à formação do fosfonato **429** em 84% de rendimento para duas etapas.²⁷⁶



Esquema 166: Preparação do fosfonato 429.

Para o nosso desapontamento, o material de partida foi recuperado na tentativa de síntese do pentaeno **430** a partir da reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons entre o fosfonato **429** e o aldeído **424** (Esquema 167).



Esquema 167: Tentativa de preparação do pentaeno 430.

A partir deste experimento, especulamos sobre uma menor acidez do hidrogênio na posição C8 do fosfonato **429** em relação ao fosfonato **304**.

Tanto a reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons apresentada no esquema 162 quanto a do esquema 167 utilizam três equivalentes de fosfonato. Para verificar a nossa hipótese, realizamos um experimento de caráter qualitativo. Sabendo que a solução do ânion do fosfonato **429** em THF apresenta coloração vermelho bem intenso, repetimos a reação do esquema 167 com apenas um equivalente de fosfonato e, para nossa surpresa, a coloração vermelho intenso desapareceu instantaneamente após a adição de uma solução do aldeído **424** (Figura 23). A partir desta observação, acreditamos que o hidrogênio da posição

²⁷⁶ Seike, H.; Ghosh, I.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3865.

C8 apresenta valor de pKa superior ao dos hidrogênios da posição C18 e o ânion do fosfonato estaria abstraindo o hidrogênio da posição C18 do composto **424**.



Figura 23: Solução do ânion do fosfonato 429 antes (esquerda) e após a adição do aldeído 424 (direita).

Em nossas mãos, as reações de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons envolvendo aldeídos α,β-insaturados e fosfonatos com conjugação estendida necessitavam de várias horas a temperatura ambiente para se completarem. Com o intuído de diminuir o tempo reacional da reação para instalar o pentaeno conjugado, decidimos remover a insaturação do aldeído da porção poliol e aumentar uma insaturação do fosfonato da porção poliênica.

A reação de diidroxilação de Upjohn do composto **372**,⁴⁷ seguida por clivagem oxidativa por NalO₄ forneceu o aldeído **431** em 95% de rendimento para duas etapas (Esquema 168).



Esquema 168: Preparação do aldeído 431.

Com o aldeído **431** em mãos, voltamos nossa atenção para a preparação do fosfonato **437** (Esquemas 169 e 170).

A reação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o fosfonato **179** e o aldeído **282** levou à formação do éster **432** em 91% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E* (Esquema 169). A reação de redução do éster **432** utilizando DIBAL-H (99%), seguida por oxidação nas condições de Swern forneceu o aldeído **433** em 96% de rendimento.¹⁵



A reação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o fosfonato **425** e o aldeído **433** levou à formação do éster **434** em 79% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E* (Esquema 170). A remoção do éter de silício do composto **434** utilizando TBAF forneceu o álcool **435** em 95% de rendimento. A reação de substituição nucleofílica do álcool **435** com PBr₃ seguida por uma reação de Michaelis–Arbuzov forneceu o fosfonato **436** em 71% de rendimento para duas etapas. A remoção do grupo TIPS com TFA e Et₃SiH,²⁷⁵ seguida por reação com TIPSCI e Et₃N levou à formação do fosfonato **437** em 77% de rendimento para duas etapas.²⁷⁶



Esquema 170: Preparação do fosfonato 437.

Surpreendentemente, a tentativa de preparação do pentaeno **430** a partir da reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o fosfonato **437** e o aldeído **431** levou à completa degradação do material de partida em menos de cinco minutos (Esquema 171).



Esquema 171: Tentativa de preparação do pentaeno 430.

Apesar de não apresentar utilidade sintética, não ficamos menos encantados em observar o efeito causado pelo aumento de uma dupla ligação: enquanto a solução do ânion do fosfonato **429** apresentou uma coloração vermelho intenso, a solução do ânion do fosfonato **437** apresentou uma coloração azul intenso (Figura 24).



Figura 24: Solução do ânion do fosfonato 437 em THF.

Em virtude dos problemas encontrados, em outubro de 2014 decidimos abandonar a estratégia utilizando um éster de TIPS e voltamos nossa atenção para o segundo alvo: o composto **422** contendo um éster metílico (Figura 22).

4.19. Terceira Síntese do Fragmento C1-C8 do Marinisporolídeo A

A esterificação de Yamaguchi entre o ácido **129** e MeOH levou à formação do éster fosfonato **438** em 80% de rendimento (Esquema 172).³⁸



Esquema 172: Preparação do éster fosfonato 438.

A reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o fosfonato **438** e o aldeído **282** levou à formação do composto **439** em 81% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E* (Esquema 173). A remoção do éter de silício do composto **439** utilizando TBAF forneceu o álcool **440**. A reação de substituição nucleofílica do álcool **440** com PBr₃ seguida por uma reação de Michaelis–Arbuzov forneceu o fosfonato **441**, que corresponde ao fragmento C1–C8 do marinisporolídeo A, em 88% de rendimento para três etapas.



Esquema 173: Preparação do fosfonato 441.

4.20. Segunda Síntese do Fragmento C1–C35 do Marinisporolídeo A

Uma vez que nenhum aldeído modelo poderia traduzir de maneira fiel os desafios sintéticos que o aldeído **405**, que corresponde ao fragmento C9–C35 do marinisporolídeo A, nos oferecia, optamos por realizar a reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons diretamente entre o fosfonato **441** e o aldeído **405**. Uma vez que havia uma suspeita da instabilidade do nosso sistema em condições básicas, diminuímos o tempo da reação de olefinação de 15 horas a temperatura ambiente (Esquema 162) para 12 horas na mesma temperatura.

A reação de Horner-Wadsworth-Emmons entre o fosfonato 441 e o aldeído 405 levou à formação do éster 422, que corresponde ao fragmento C1-C35 do marinisporolídeo A, em respeitáveis 50% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero E (Esquema 174). Ao longo deste trabalho, cerca de 250 mg do éster 422 foram preparados.



Esquema 174: Preparação do éster 422.

Ficamos satisfeitos em observar um aumento de 28% para 50% de rendimento com a diminuição do tempo reacional. Este resultado sugere que um melhor controle de tempo, temperatura e esteguiometria dos reagentes pode contribuir favoravelmente para um melhor desempenho desta reação.

A clivagem do éster metílico do composto 422 utilizando Me₃SnOH²⁷⁷ sob refluxo de dicloroetano levou à formação do ácido carboxílico 420, que corresponde ao fragmento C1-C35 do marinisporolídeo A, em 79% de rendimento (Esquema 175).^{278,279}

²⁷⁷ Para as primeiras preparações de Me₃SnOH, ver: a) Cahours, A. Justus Liebigs Ann. Chem. **1860**, 114, 354. b) Kraus, C. A.; Bullard, R. H. J. Am. Chem. Soc. 1929, 51, 3605.

a) Furlán, R. L. E.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 5229. b) Nicolaou, K. C.; Safina, B. S.; Zak, M.; Estrada, A. A.; Lee, S. H. Angew. Chem., Int. Ed. 2004, 43, 5087. c) Nicolaou, K. C.; Zak, M.; Safina, B. S.; Lee, S. H.; Estrada, A. A. Angew. Chem., Int. Ed. 2004, 43, 5092. d) Nicolaou, K. C.; Estrada, A. A.; Zak, M.; Lee, S. H.; Safina, B. S. Angew. Chem., Int. Ed. 2005, 44, 1378. Para um artigo de revisão, ver: Furlán, R. L. E.; Mata, E. G. Trimethyltin Hydroxide. e-ROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 2011.

Seis meses de trabalho separam a proposta apresentada na figura 22 e o resultado do esquema 175.



Esquema 175: Preparação do ácido carboxílico 420.

Para nosso imenso contentamento, este resultado comprovou a nossa hipótese de que a escolha de uma condição neutra para a exposição do ácido carboxílico seria o suficiente para que o material de partida não fosse degradado.

O ácido carboxílico **420** foi preparado com um número total de 53 etapas, sendo 18 o número de etapas para a rota linear mais longa. O rendimento global para a preparação do composto **420** é de 4%, o que corresponde a uma média de 83% de rendimento para cada etapa.

A descoberta da clivagem de ésteres metílicos por Me₃SnOH é frequentemente associada à Kyriacos C. Nicolaou. No entanto, esta reação foi descoberta alguns anos antes pelo grupo de pesquisas de Oreste A. Mascaretti.²⁸⁰

No final da década de 80, o grupo de pesquisas do Prof. Mascaretti trabalhava com derivados da penicilina, como por exemplo, o composto **442** (Figura 25).



Figura 25: Derivado da penicilina.

Em uma tentativa de remover um dos átomos de bromo do composto **442** utilizando Bu₃SnH de um frasco antigo, observou-se a formação de um produto minoritário, identificado como sendo proveniente de clivagem do grupo éster. Acreditava-se que o responsável por

²⁸⁰ Os detalhes da descoberta da clivagem de ésteres metílicos por Me₃SnOH nos foram gentilmente contados pelo Prof. Teodoro S. Kaufman com o auxílio do Prof. Ernesto G. Mata, ambos da *Universidad Nacional de Rosario*, Argentina.

este produto lateral seria algum óxido de estanho. A partir desta hipótese, Mascaretti e colaboradores publicaram uma série de trabalhos sobre a clivagem de ésteres (inclusive ésteres metílicos) utilizando (Bu₃Sn)₂O.²⁸¹

Após os trabalhos iniciais com (Bu₃Sn)₂O, Mascaretti e colaboradores investigaram uma série de óxidos e hidróxidos de estanho como, por exemplo, (Bu₂ClSn)O, (Ph₃Sn)₂O, Bu₂SnO, Ph₃SnOH e Me₃SnOH.^{281a} Posteriormente, Mascaretti e colaboradores estenderam a clivagem de ésteres por Me₃SnOH para uma série de outros substratos.²⁸²

Um possível mecanismo para a clivagem de ésteres metílicos por Me₃SnOH está apresentado no esquema 176. Uma complexação entre o par de elétrons livre do átomo de oxigênio da carbonila e o átomo de estanho do Me₃SnOH leva à formação do intermediário I. O ataque do par de elétrons livre do oxigênio de uma segunda molécula de Me₃SnOH na carbonila do intermediário I fornece o intermediário tetraédrico II. O intermediário III é formado a partir de uma migração de próton. Após a perda de Me₃SnOH e MeOH, o intermediário IV é formado. Por fim, o ácido V é obtido a partir de uma hidrólise em meio levemente ácido.



Esquema 176: Mecanismo para a clivagem de ésteres metílicos por Me₃SnOH.

²⁸¹ a) Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6893. b) Salomon, C. J.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4239. c) Salomon, C. J.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7259.

²⁸² a) Furlán, R. L. E.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 355. b) Furlán, R. L. E.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A.; Peña, C.; Coba, M. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13023.

4.21. Tentativas de Macrolactonização e de Conclusão da Síntese Total²⁸³

Após um número total de 53 etapas sintéticas (sendo 18 etapas considerando a rota linear mais longa), estávamos a apenas duas (ou três) etapas para a conclusão da síntese total: restava-nos realizar a reação de macrolactonização de Yamaguchi e, finalmente, a remoção dos grupos protetores, sendo que esta última reação poderia ser realizada em uma ou duas etapas.

O interesse por macrolactonas teve início com o isolamento do exaltolídeo (443) a partir de excrementos de cervos em 1927 por Kerschbaum (Figura 26).²⁸⁴



exaltolídeo (443)

Figura 26: Exaltolídeo (443): a primeira macrolactona isolada.

A síntese de anéis com menos de seis membros era conhecida desde 1883, a partir dos trabalhos de Perkin e Baeyer.²⁸⁵ No entanto, a preparação de anéis com mais de seis membros exigiu muito mais esforço.

Nas décadas seguintes ao isolamento do exaltolídeo (443), macrolactonas eram sintetizadas, por exemplo, a partir de oxidações de Baever-Villiger²⁸⁶ de cetonas macrocíclicas por Ruzicka e colaboradores.²⁸⁷

Nas décadas de 50 e 60, reações de fragmentação se mostraram uteis na obtenção de lactonas de anel médio como, por exemplo, os estudos de Borowitz e colaboradores sobre a obtenção da lactona de 10 membros 448 a partir do cromano 444 (Esquema 177).²⁸⁸ A

²⁸³ Os experimentos contidos nesta seção foram realizados entre o final de outubro de 2014 e o final de maio de 2015. ²⁸⁴ Kerschbaum, M. *Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B* **1927**, *60*, 902.

²⁸⁵ Para a *Pedler lecture*, onde Perkin conta com detalhes os experimentos iniciais para a síntese de anéis com menos de seis membros, ver: Perkin, W. H. J. Chem. Soc. 1929, 1347.

²⁸⁶ Baeyer, A.; Villiger, V. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1899, 32, 3625. Johann Friedrich Wilhelm Adolf von Baeyer foi laureado com o Prêmio Nobel de Química de 1905 "em reconhecimento aos seus serviços no avanço da química orgânica e a indústria química, através de seu trabalho sobre corantes orgânicos e compostos hidroaromáticos." a) Ruzicka, L.; Stoll, M. Helv. Chim. Acta 1928, 11, 1159. Citado a partir da referência 3.

²⁸⁸ Borowitz, I. J.; Gonis, G.; Kelsey, R.; Rapp, R.; Williams, G. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3032.

redução do cromano **444** com Li em EtNH₂ e Me₂NH forneceu o composto **445** em 84,5% de rendimento. A conversão da olefina **445** no glicol **447** (86%), seguida pela clivagem do diol com Pb(OAc)₄ levou à formação da lactona de 10 membros **448** em 83% de rendimento.



Esquema 177: Obtenção da lactona de anel médio 448 a partir do cromano.

Foi somente em 1968, através dos estudos de um grupo de pesquisas da *Merck and Company*, que o acesso a macrolídeos foi obtido a partir dos correspondentes hidroxi ácidos acíclicos.²⁸⁹ Neste trabalho, a macrolactona **450** foi obtida em baixos rendimentos a partir do tratamento do hidroxi ácido **449** com anidrido trifluoroacético (Esquema 178). A formação do composto **450** pode ser explicada a partir da formação inicial de um anidrido misto derivado do ácido carboxílico **449**, seguida por um ataque do par de elétrons livre do oxigênio da hidroxila.



Esquema 178: Primeira síntese de um macrolídeo a partir do hidroxi ácido correspondente.

Nos anos seguintes, uma série de estudos sobre a síntese de macrolactonas a partir dos correspondentes hidroxi ácidos foi publicada.²⁹⁰ Estes trabalhos incluíam, por exemplo, a utilização de hidroxi tioésteres, como equivalentes de hidroxi ácidos, por Corey e Nicolaou²⁹¹ e

²⁸⁹ Taub, D.; Girotra, N. N.; Hoffsommer, R. D.; Kuo, C. H.; Slates, H. L.; Weber, S.; Wendler, N. L. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2443.

²⁹⁰ Para alguns artigos de revisão, ver: a) Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J.-M. *Chem Rev.* 2006, *106*, 911.
b) Parenty, A.; Moreau, X.; Niel, G.; Campagne, J.-M. *Chem Rev.* 2013, *113*, PR1.
²⁹¹ Comp. E. de Nicolaure K. C. de Campagne, J.-M. Chem Rev. 2013, *113*, PR1.

²⁹¹ Corey, E. J.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614.

a ativação da carboxila a partir da conversão em espécies aciloxipiridínio por Mukaiyama e colaboradores.²⁹²

Em 1979, Masaru Yamaguchi e colaboradores publicaram os seus estudos sobre a preparação de macrolactonas, onde a ativação do ácido carboxílico era feita pela conversão em um anidrido misto derivado do cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla.³⁸ No procedimento clássico, o anidrido misto é preparado inicialmente a partir da reação entre o hidroxi ácido, TCBC e Et₃N em THF. Após remoção do Et₃N.HCl por filtração, o anidrido misto é diluído em tolueno e adicionado, lentamente, a uma solução de DMAP altamente diluída.²⁹³

O mecanismo para a macrolactonização de Yamaguchi inicia-se com a remoção do hidrogênio do ácido carboxílico pela Et₃N levando à formação do carboxilato I (Esquema 179). O intermediário I ataca a carbonila do TCBC fornecendo o intermediário II. Após a eliminação de cloreto, o anidrido misto III é obtido. O ataque do par de elétrons do nitrogênio do DMAP fornece o intermediário tetraédrico IV que, após perda do carboxilato V leva à formação da amida VI. O ataque do par de elétrons livre do oxigênio da hidroxila na carbonila da amida, seguido por perda de DMAP fornece a macrolactona.



Esquema 179: Mecanismo para a macrolactonização de Yamaguchi.

²⁹² Mukaiyama, T.; Usui, M.; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 49.

²⁹³ Para discussões iniciais sobre a necessidade de se utilizar altas diluições para favorecer ciclizações intramoleculares, ver: a) Ruggli, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *392*, 92. b) Ziegler, K.; Eberle, H.; Ohlinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1933**, *504*, 94. Citadas a partir da referência 3.

Retomando o nosso trabalho na tentativa de concluir a síntese total do marinisporolídeo A, o anidrido misto **451** foi preparado a partir do tratamento do ácido carboxílico **420** com TCBC e Et₃N (Esquema 180).



Esquema 180: Preparação do anidrido misto 451.

A formação do anidrido misto **451** pôde ser facilmente acompanhada por cromatografia em camada delgada e, após uma filtração em um pequeno *plug* de Celite e remoção do THF, o composto **451** foi caracterizado por RMN de ¹H. Vale a pena destacar que a filtração remove apenas o Et₃N.HCl, sendo que a amostra caracterizada por RMN de ¹H e utilizada na próxima etapa continha excesso de TCBC e Et₃N.

A maneira mais simples de diferenciar o anidrido misto **451** do ácido carboxílico **420** foi por cromatografia em camada delgada. Enquanto o anidrido misto **451** possuía fator de retenção $R_f = 0.51$, o ácido carboxílico **420** possuía fator de retenção $R_f = 0.36$.²⁹⁴

Como pode ser observado, os espectros de RMN de ¹H do ácido carboxílico **420** (Figura 27) e do anidrido misto **451** (Figura 28) são muito semelhantes.

Dando sequência aos nossos esforços na tentativa de concluir a síntese total do marinisporolídeo A, uma solução de aproximadamente 6 mM do anidrido misto **451** em tolueno foi adicionada, por um período de 4 horas, a uma solução de DMAP em 20 mL de tolueno a 60 °C, sendo que a concentração final do composto **451** foi de aproximadamente 0,5 mM. Para nossa surpresa, após a finalização e purificação desta reação, obtivemos apenas traços da macrolactona **452** (Esquema 181).³⁸

²⁹⁴ Cromatografia em camada delgada foi realizada utilizando-se uma mistura de 20% de acetato de etila em hexano como fase móvel.



Figura 27: Espectro de RMN de ¹H do ácido carboxílico 420 (500 MHz, CDCl₃).



Figura 28: Espectro de RMN de ¹H do anidrido misto 451 (600 MHz, CDCl₃).



Esquema 181: Tentativa de preparação da macrolactona 452.

O deslocamento químico do hidrogênio H33, no espectro de RMN de ¹H, foi utilizado para diagnosticar a formação da macrolactona **452**. Enquanto os espectros de RMN de ¹H do ácido carboxílico **420** e do anidrido misto **451** revelam deslocamentos químicos de aproximadamente 3,5 ppm para o hidrogênio H33, o deslocamento químico para H33 na macrolactona **452** é de aproximadamente 4,9 ppm (Figura 29).



Figura 29: Expansão da região de 3,0 a 5,2 ppm dos espectros de RMN de ¹H do ácido carboxílico **420** (vermelho), anidrido misto **451** (azul) e macrolactona **452** (verde).

O aparecimento do hidrogênio H33 em campo mais baixo no espectro de RMN de ¹H da macrolactona **452** em relação aos espectros de RMN de ¹H do ácido carboxílico **420** e do anidrido misto **451** pode ser facilmente explicado pela menor disponibilidade do par de

elétrons livre do oxigênio da posição C33 da macrolactona **452**, que está em ressonância com a carbonila da posição C1.

O baixo rendimento reacional observado na preparação da macrolactona **452** pode ser explicado pela formação do anidrido simétrico **453**, que foi obtido em 80% de rendimento (Figura 30). Curiosamente, o composto **453** se mostrou estável em coluna cromatográfica de sílica *flash* e pôde ser caracterizado por experimentos de RMN uni e bidimensionais (¹H, ¹³C, COSY, HSQC e HMBC).



Figura 30: Anidrido simétrico 453.

A formação do anidrido simétrico pode ser explicada pelo mecanismo apresentado no esquema 182. O ataque do par de elétrons do nitrogênio do DMAP à carbonila do triclorobenzoato do anidrido misto **451** leva à formação do carboxilato I e da amida II. Um ataque do par de elétrons livre do oxigênio do carboxilato I na carbonila do anidrido misto **451** fornece o anidrido simétrico **453** e o carboxilato III. Alternativamente, o carboxilato I pode ser formado pelo ataque de uma molécula de H₂O residual à carbonila do triclorobenzoato do anidrido misto **451**.



Marinisporolídeo A: Estratégia Sintética e Confirmação Estrutural

Esquema 182: Mecanismo para a formação do anidrido simétrico 453.

Quando o composto **453** foi isolado não tínhamos ideia de sua real identidade. Os sinais no espectro de RMN de ¹H eram muito semelhantes ao éster metílico **422**, ao ácido carboxílico **420**, e ao anidrido misto **451**. No entanto, o composto **453** nitidamente não era nenhum destes compostos (Figura 31).



Figura 31: Espectro de RMN de ¹H do anidrido simétrico 453 (500 MHz, CDCl₃).

Após alguns dias de incertezas,²⁹⁵ nos deparamos com um trabalho do grupo de pesquisas de David Evans sobre a síntese total da oasomicina A, onde os autores enfrentaram problemas com a formação majoritária de um anidrido simétrico em uma reação utilizando condições clássicas de macrolactonização de Yamaguchi.²⁹⁶

²⁹⁵ Esta incerteza perdurou entre os dias 30 de outubro e 4 de novembro de 2014.

²⁹⁶ a) Evans, D. A.; Nagorny, P.; McRae, K. J.; Reynolds, D. J.; Sonntag, L.-S.; Vounatsos, F.; Xu, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 537. b) Evans, D. A.; Nagorny, P.; Reynolds, D. J.; McRae, K. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 541. c) Evans, D. A.; Nagorny, P.; McRae, K. J.; Sonntag, L.-S.; Reynolds, D. J.; Vounatsos, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 541. c) Evans, D. A.; Nagorny, P.; McRae, K. J.; Sonntag, L.-S.; Reynolds, D. J.; Vounatsos, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 545.

O hidroxi ácido **454**, utilizado por Evans e colaboradores, apresentava algumas semelhanças com o hidroxi ácido **420** obtido neste trabalho: uma dupla ligação conjugada com o ácido carboxílico, além de uma metila vinílica conectada ao carbono α (Figura 32).



Figura 32: Hidroxi ácido 454 utilizado por Evans e colaboradores.

Os espectros de RMN de ¹³C em CDCl₃ do hidroxi ácido **454** e seu anidrido simétrico correspondente apresentaram valores de deslocamento químico de 172,6 e 164,5 ppm, respectivamente, para o carbono da carbonila conjugada com a dupla ligação. Já os espectros de RMN de ¹³C em CDCl₃ do ácido carboxílico **420** e do composto **453** apresentaram valores de deslocamento químico para a carbonila da posição C1 de 172,7 e 167,9 ppm, respectivamente. A partir desta semelhança, afirmamos, por analogia, que o composto **453** corresponde ao anidrido simétrico do ácido carboxílico **420**.

Em face da semelhança estrutural entre o composto **420** e o hidroxi ácido **454** e o relato, de Evans e colaboradores, a cerca do mesmo problema observado neste trabalho, especulamos sobre a dificuldade adicional imposta por uma metila vinílica na posição α carbonila para que o DMAP pudesse atacar a carbonila da posição C1.

No experimento apresentado nos esquemas 180 e 181, utilizamos 8,1 equivalentes de TCBC, 11,9 equivalentes de Et₃N e 40 equivalentes de DMAP em relação ao ácido carboxílico **420** e uma concentração final de 0,5 mM a uma temperatura de 60 °C. No trabalho de Evans e colaboradores, foram utilizados 17 equivalentes de TCBC, 43 equivalentes de Et₃N e 91 equivalentes de DMAP em relação ao ácido carboxílico **454** e uma concentração final de 0,7 mM a temperatura ambiente.²⁹⁶

De acordo com Evans e colaboradores, o grande excesso de TCBC e Et₃N na etapa de adição do anidrido misto à solução de DMAP em tolueno é responsável pela supressão da

formação do anidrido simétrico. Em um experimento de controle, onde foi conseguida uma amostra do anidrido misto livre de TCBC e Et₃N, os autores observaram a formação exclusiva de anidrido simétrico após a adição do anidrido misto na solução de DMAP em tolueno.²⁹⁷

Em posse desta nova condição, repetimos a reação de macrolactonização de Yamaguchi, agora utilizando as condições de Evans e colaboradores e, para nosso desapontamento, apenas o anidrido simétrico **453** foi obtido.

Em uma busca minuciosa na literatura, nos deparamos com dois trabalhos onde o avanço da síntese total foi freado pela formação inesperada de um anidrido simétrico utilizando-se condições padrão de macrolactonização de Yamaguchi. Nestes casos, o hidroxi ácido utilizado possuía, além de uma dupla ligação conjugada com o ácido carboxílico, um substituinte na posição α carbonila.

Na síntese total da higrolidina por Hashimoto, Yonemitsu e colaboradores, os autores observaram a formação preferencial de um anidrido simétrico utilizando o hidroxi ácido **455** (Figura 33).²⁹⁸ De maneira semelhante, Roush e colaboradores, na síntese total da bafilomicina A₁, foram surpreendidos pela formação preferencial de um anidrido simétrico a partir do hidroxi ácido **456**.²⁹⁹



Figura 33: Hidroxi ácidos com elevado impedimento estéreo.

No primeiro caso, o problema foi contornado ao realizar a reação de macrolactonização de Yamaguchi com uma concentração de 7,5 mM do hidroxi ácido **455**. Já no trabalho de Roush e colaboradores, a macrolactona desejada foi obtida pela inversão da adição dos reagentes: neste caso, DMAP foi adicionado a uma solução 2,1 mM do hidroxi ácido **456** em

²⁹⁷ Nós obtivemos os detalhes experimentais deste trabalho a partir da tese de doutorado de Pavel Nagorny, gentilmente cedida pelo Prof. David Evans, da *Harvard University*.

²⁹⁸ Makino, K.; Nakajima, N.; Hashimoto, S.-i.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9077.

²⁹⁹ Scheidt, K. A.; Bannister, T. D.; Tasaka, A.; Wendt, M. D.; Savall, B. M.; Fegley, G. J.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6981.

tolueno. A adição de DMAP diretamente na solução do anidrido misto é conhecida como protocolo de Yamaguchi modificado e foi desenvolvido por Yonemitsu e colaboradores.³⁰⁰

Em nossas mãos, a utilização dos dois protocolos não favoreceu a formação da macrolactona 452, sendo que o material de partida foi recuperado.

Uma vez que reações de macrolactonização são normalmente realizadas em substratos muito avançados, estudos metodológicos se tornam raros e, desta forma, não existe uma regra com relação à melhor condição a ser utilizada. Em virtude disto, resolvemos investigar, inicialmente, as condições de macrolactonização de Shiina³⁰¹ e, posteriormente, o protocolo de Boden-Keck para a macrolactonização de Steglish.³⁰²

A macrolactonização de Shiina foi realizada a partir da adição de uma solução do hidroxi ácido 420 em THF a uma solução de MNBA (comercialmente disponível) e DMAP em CH₂Cl₂ a refluxo (Esquema 183).³⁰¹ Para o nosso desapontamento, a macrolactonização de Shiina levou à completa degradação do material de partida e uma mistura complexa de produtos foi obtida.





³⁰⁰ a) Tone, H.; Nishi, T.; Oikawa, Y.; Hikota, M.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4569. b) Hikota, M.; Tone, H.; Horita, K.; Yonemitsu, O. J. Org. Chem. 1990, 55, 7.

³⁰¹ a) Shiina, I.; Kubota, M.; Ibuka, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7535. b) Shiina, I.; Kubota, M.; Oshiumi, H.; Hashizume, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822.

Boden, E. P.; Keck, G. E. J. Org. Chem. 1985, 50, 2394.

A macrolactonização de Shiina foi desenvolvida por Isamu Shiina e colaboradores em 2002.³⁰¹ De maneira semelhante à macrolactonização de Yamaguchi, a macrolactonização de Shiina utiliza um anidrido misto como equivalente ativado de hidroxi ácidos. No caso da macrolactonização de Shiina, os autores encontraram resultados superiores à macrolactonização de Yamaguchi utilizando o anidrido 2-metil-6-nitrobenzóico como fonte para a geração do anidrido misto.

A maior diferença apresentada no protocolo da macrolactonização de Shiina reside no fato de não haver uma etapa inicial de formação do anidrido misto. Neste caso, uma solução do hidroxi ácido é adicionada a uma solução de MNBA e DMAP. Esta diferença no protocolo reacional trás implicações no mecanismo da reação (Esquema 184).

Inicialmente o DMAP remove o hidrogênio do hidroxi ácido. O ataque do carboxilato formado à carbonila do MNBA fornece o anidrido misto I. Experimentos de RMN de ¹H realizados por Shiina e colaboradores, mostram que o anidrido misto I está em equilíbrio com MNBA e o anidrido simétrico II. Após ataque do DMAP na carbonila do anidrido misto I, carboxilato III e a amida IV são formados. A amida IV, que levará à formação da macrolactona, é um intermediário comum à macrolactonização de Yamaguchi.



Esquema 184: Mecanismo para a macrolactonização de Shiina.

De maneira semelhante ao resultado observado para a macrolactonização de Shiina, o protocolo de Boden-Keck para a macrolactonização de Steglish do hidroxi ácido **420**, utilizando DCC, DMAP e PPTS em refluxo de dicloroetano, levou à completa degradação do material de partida e uma mistura complexa de produtos foi obtida (Esquema 185).³⁰²



Esquema 185: Tentativa de preparação da macrolactona 452 via protocolo de Boden-Keck.

A combinação de dicicloexilcarbodiimida e piridina foi utilizada em uma reação de lactonização, pela primera vez, por Woodward e colaboradores em 1958.³⁰³ Duas décadas mais tarde, Neises e Steglich mostraram que resultados superiores eram obtidos ao se substituir piridina por DMAP.¹⁷

O mecanismo para a macrolactonização de Steglich inicia-se com a abstração do hidrogênio do hidroxi ácido pelo DMAP fornecendo o carboxilato I (Esquema 186). O par de elétrons do carboxilato I ataca o carbono do DCC levando à formação do intermediário II que é, então, protonado, gerando o intermediário III. O par de elétrons do nitrogênio do DMAP ataca a carbonila do intermediário III levando à formação da dicicloexilureia (IV) e a amida V. A amida V, que levará à formação da macrolactona, é um intermediário comum à macrolactonização de Yamaguchi e de Shiina.

A grande desvantagem da macrolactonização de Steglich é a possibilidade do iintermediário *O*-acil ureia **III** sofrer um rearranjo 1,3 levando à formação do intermediário inerte *N*-acil ureia (Esquema 187). Em 1985, Boden e Keck mostraram que, a utilização de um transferidor de próton (PPTS, por exemplo) minimizava a formação do produto lateral *N*-acil ureia.³⁰²

³⁰³ Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. *Tetrahedron* **1958**, *2*, 1.



Esquema 186: Mecanismo para a macrolactonização de Steglich.



Esquema 187: Reação lateral na macrolactonização de Steglich.

A partir dos resultados desanimadores obtidos até o momento com relação às tentativas de macrolactonização a partir do ácido carboxílico **420**, decidimos alterar ligeiramente o planejamento inicial. Ao invés de tentarmos a reação de macrolactonização com a cetona da posição C17 livre, iríamos remover seletivamente os éteres de silício das posições C13, C15, C19 e C21, o que levaria à formação de um espirocetal, um composto que, certamente, possui menos graus de liberdade que o ácido carboxílico **420**.³⁰⁴

³⁰⁴ A desproteção total do fragmento C1–C35 não nos parecia uma boa ideia. A presença de cinco hidroxilas entre as posições C25 a C33 poderia favorecer a formação de macrolactonas diferentes da desejada.

Uma vez que uma maior proximidade de dois centros reativos aumenta a chance de uma interação produtiva, seja por uma questão meramente estatística ou por diminuição da energia de ativação, acreditávamos que este espirocetal poderia favorecer o acesso a conformação reativa na reação de macrolactonização.^{305,306}

Neste momento, esta escolha nos pareceu mais lógica, mesmo que a criação do espirocetal em um estágio anterior à formação da macrolactona pudesse gerar uma mistura de espirocetais com um e dois efeitos anoméricos.³⁰⁷

Uma possível mistura inicial de espirocetais não nos preocupava neste momento, já que a etapa final da síntese total consistiria na remocão dos grupos protetores acetonídeos em condições ácidas, havendo, assim, a possibilidade de reequilibração e/ou isomerização desta mistura de espirocetais.

O tratamento do éster metílico 422 com HF.piridina levou à formação de uma mistura equimolar dos guatro espirocetais possíveis 457-460 em 85% de rendimento (Esquema 188 e Figura 34).³⁰⁸



Esquema 188: Preparação dos espirocetais 457-460.

³⁰⁵ Blankenstein, J.; Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1949.

³⁰⁶ Esta estratégia é conhecida desde a síntese total da eritromicina por Woodward e colaboradores em 1981: Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B.-W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H.; Chênevert, R. B.; Fliri, A.; Frobel, K.; Gais, H.-J.; Garratt, D. G.; Havakawa, K.; Heggie, W.; Hesson, D. P.; Hoppe, D.; Hoppe, I.; Hyatt, J. A.; Ikeda, D.; Jacobi, P. A.; Kim, K. S.; Kobuke, Y.; Kojima, K.; Krowicki, K.; Lee, V. J.; Leutert, T.; Malchenko, S.; Martens, J.; Matthews, R. S.; Ong, B. S.; Press, J. B.; Rajan Babu, T. V.; Rousseau, G.; Sauter, H. M.; Suzuki, M.; Tatsuta, K.; Tolbert, L. M.; Truesdale, E. A.; Uchida, I.; Ueda, Y.; Uyehara, T.; Vasella, A. T.; Vladuchick, W. C.; Wade, P. A.; Williams, R. M.; Wong, H. N.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213.

De acordo com Fenical e colaboradores, o marinisporolídeo A possui um espirocetal com apenas um efeito anomérico e todos os substituintes em posição equatorial (Figura 5). ³⁰⁸ Naysmith, B. J.; Furkert, D.; Brimble, M. A. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1199.

Durante o processo de purificação por cromatografia em coluna de sílica *flash*, foi possível isolar duas frações, sendo que cada fração possuía uma mistura de dois espirocetais em proporção equimolar.

O espectro de RMN de ¹³C da fração menos polar, com fator de retenção $R_f = 0,53$, apresentou valores de deslocamentos químicos de 97,2 e 97,9 ppm para os carbonos da posição C17. Já no espectro de RMN de ¹³C da fração mais polar, com fator de retenção $R_f = 0,38$, observou-se valores de deslocamentos químicos de 100,4 e 100,5 ppm para os carbonos da posição C17.^{309,310}

A partir da diferença nos valores de deslocamento químico observados nas duas frações, podemos afirmar que a alíquota menos polar contém dois espirocetais com dois efeitos anoméricos cada, enquanto que a fração mais polar apresenta dois espirocetais com um efeito anomérico cada.

O espirocetal **457** (configuração absoluta 17*S*) e o espirocetal **458** (configuração absoluta 17*R*) possuem dois efeitos anoméricos e uma ligação de hidrogênio intramolecular cada (Figura 34). Por sua vez, o espirocetal **459** (configuração absoluta 17*S*) e o espirocetal **460** (configuração absoluta 17*R*) possuem um efeito anomérico cada.³¹¹

A obtenção de uma mistura de quatro espirocetais, em princípio, foi inesperada. No entanto, a formação e estabilidade de espirocetais são governadas por um balanço tênue entre efeitos estéreos e eletrônicos.¹¹⁸

Uma vez que os espirocetais **457–460** foram obtidos em proporção equimolar e condições termodinâmicas, podemos afirmar que estes quatro compostos apresentam estabilidades semelhantes.

Os espirocetais **459** e **460** possuem todos os substituintes em posição equatorial, enquanto que o espirocetal **457** possui o substituinte da posição C21 em posição axial e o espirocetal **458** possui o substituinte da posição C13 em axial, o que pode ser traduzido em menor estabilidade para os compostos **457** e **458** devido a fatores estéreos.

³⁰⁹ A purificação por cromatografia em coluna de sílica *flash* foi realizada utilizando-se uma mistura de 95:05 de CHCl₃:MeOH, como fase móvel.

³¹⁰ A análise de RMN de ¹³C foi realizada utilizando-se MeCN- d_3 como solvente.

³¹¹ Para uma discussão sobre a formação de espirocetais em condições termodinâmicas, ver: Pothier, N.; Goldstein, S.; Deslongchamps, P. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 604.

Por outro lado, os espirocetais **457** e **458** possuem um efeito anomérico e uma ligação de hidrogênio a mais do que os espirocetais **459** e **460**, o que pode ser traduzido em maior estabilidade para os compostos **457** e **458** devido a fatores eletrônicos.



Figura 34: Espirocetais 457-460.

Desta forma, podemos concluir que a menor estabilidade devido a fatores estéreos nos espirocetais **457** e **458** é compensada pela ligação de hidrogênio e por um efeito anomérico adicional.

Para nossa inteira satisfação, o espirocetal **460** também foi preparado por Fenical e colaboradores na síntese dos ésteres de Mosher **300a** e **300b** (Esquema 87).¹¹⁵

Como pode ser observado pela tabela 2 e pelas figuras 35 e 36, o espectro de RMN de ¹H do espirocetal **460** preparado por nós está em excelente concordância com o composto preparado por Fenical e colaboradores. Desta forma, podemos afirmar, de maneira inequívoca, que as estereoquímicas relativa e absoluta do marinisporolídeo A (**296**) propostas por Fenical e colaboradores estão corretas.

Tabela 2: Dados de RMN de ¹H para o espirocetal 460 em MeCN-*d*₃



Posição	Espirocetal 460 obtido neste trabalho ^a		Espirocetal 460 obtido por Fenical ^a	
	δ ¹ Η (ppm)	multiplicidade, J em Hz	δ^{1} H (ppm)	multiplicidade, J em Hz
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	7,19	dq, <i>J</i> = 11,3 e 1,2	7,18	d, <i>J</i> = 11,0
4	6,58	dd, <i>J</i> = 14,5 e 11,2	6,58	dd, <i>J</i> = 14,5 e 11,0
5	6,66	dd, <i>J</i> = 14,6 e 10,1	6,65	dd, <i>J</i> = 14,5 e 11,0
6	6,40	dd, <i>J</i> = 14,9 e 10,1	6,40	dd, <i>J</i> = 15,0 e 10,0
7	6,46	dd, <i>J</i> = 14,8 e 10,3	6,46	dd, <i>J</i> = 15,0 e 10,5
8	6,28	dd, <i>J</i> = 14,9 e 10,3	6,27	dd, <i>J</i> = 15,0 e 10,5
9	6,38	m	6,36	dd, <i>J</i> = 15,0 e 10,5
10	6,19	dd, <i>J</i> = 15,1 e 10,2	6,19	dd, <i>J</i> = 15,0 e 10,5
11	5,81	dt, <i>J</i> = 14,9 e 7,4	5,81	dt, <i>J</i> = 15,0 e 7,5
10	2,25	m	2,24	m
12	2,31	m	2,28	m
13	3,73	m	3,73	m
1/	1,06	m	1,06	m
14	2,28	m	2,28	m
15	3,72	m	3,72	m
16	1,06	m	1,06	m
10	1,89	m	1,87	m
17	-	-	-	-
18	1,28	m	1,27	m
10	1,91	m	1,91	m
19	3,88	m	3,88	m
20	1,16	m	1,15	m
20	1,89	m	1,89	m
21	3,95	m	3,95	m
22	5,46	dd, <i>J</i> = 15,6 e 6,0	5,31	dd, <i>J</i> = 15,5 e 5,5
23	5,63	dd, <i>J</i> = 15,3 e 6,9	5,63	dd, <i>J</i> = 15,5 e 6,5
24	2,10	m	2,12	m
25	4,03	m	4,02	m
26	1,45	m	1,45	m
27	4,03	m	4,02	m
28	1,16	m	1,16	m
	1,45	m	1,46	m
29	3,95	m	3,95	m
20	1,01	m	1,01	ddd, <i>J</i> = 12,0; 12,0 e 12,0
50	1,45	m	1,45	m
31	3,87	m	3,87	m

Continuação da Tabela 2: Dados de RMN de ¹H para o espirocetal 460 em MeCN-d₃

32	1,58	m	1,58	m
33	3,38	d, <i>J</i> = 8,5	3,37	ddd, <i>J</i> = 8,5; 5,0 e 2,0
34	1,58	m	1,58	m
35	0,78	d, <i>J</i> = 6,8	0,76	d, <i>J</i> = 7,0
36	0,94	d, <i>J</i> = 6,6	0,93	d, <i>J</i> = 7,0
37	0,80	d, <i>J</i> = 6,9	0,80	d, <i>J</i> = 7,0
38	1,93	sl	1,93	-
Ме	1,28	S	1,26	S
Ме	1,28	S	1,27	S
Ме	1,39	S	1,38	S
Ме	1,39	S	1,38	S
OMe	3,70	S	3,69	S

^a RMN de ¹H (500 MHz). Os hidrogênios foram atribuídos a partir de experimentos de RMN bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC).



Figura 35: Espectro de RMN de ¹H do composto **460** preparado neste trabalho (500 MHz, MeCN- d_3).



Figura 36: Espectro de RMN de ¹H do composto **460** preparado por Fenical e colaboradores (500 MHz, MeCN-*d*₃).

Este foi um resultado fantástico obtido em nosso trabalho. Deu-nos ainda mais confiança para seguir com o nosso objetivo inicial! Com a estereoquímica relativa e absoluta do marinisporolídeo A (296) assegurada, voltamos nossa atenção para a tentativa de conclusão de sua síntese total. A mistura de espirocetais 459 e 460 foi submetida às condições para hidrólise do grupo éster, utilizando LiOH e, desta vez, os ácidos carboxílicos 461 e 462 foram obtidos em rendimento quantitativo (Esquema 189).



Esquema 189: Preparação dos ácidos carboxílicos 461 e 462.

O excelente rendimento associado com esta etapa em comparação com a completa degradação observada no esquema 163 pode ser justificado pela ausência da carbonila na posição C17 e dos éteres de silício nas posições C15 e C19.

Os ácidos carboxílicos **461** e **462** foram submetidos às condições de macrolactonização de Yamaguchi, utilizando 18 equivalentes de TCBC e 43 equivalentes de Et₃N para formação do anidrido misto, seguido por adição da solução do anidrido misto em uma solução de 91 equivalentes de DMAP em tolueno a 60 °C, sendo a concentração final dos ácidos carboxílicos **461** e **462** de 0,8 mM (Esquema 190). Para o nosso total desapontamento, esta condição levou à completa degradação do material de partida.



Esquema 190: Tentativa de preparação das macrolactonas 298 e 463.

O experimento apresentado no esquema 190 foi realizado entre os dias 28 e 30 de maio de 2015. É verdade que ainda existia uma série de alternativas para a etapa de macrolactonização. No entanto, este resultado desanimador nos fez abandonar a estratégia inicial de macrociclização a partir de macrolactonização e investir os nossos esforços finais em uma tentativa de macrociclização a partir de uma reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons intramolecular.

Esta estratégia foi utilizada com sucesso por Nicolaou e colaboradores na síntese total da anfotericina B (Esquema 11),⁸ por Rychnovsky e colaboradores nas sínteses totais da

roxaticina (Esquema 21),⁴⁰ da roflamicoína (Esquema 36),⁵⁸ da filipina III (Esquema 42)⁶⁷ e da dermostatina A (Esquema 49)⁷³ e por Burova e McDonald na síntese total do RK-397 (Esquema 64).⁹¹

A nova análise retrossintética^{125,126} para o marinisporolídeo A (**296**) está apresentada no esquema 191. O marinisporolídeo A poderia ser obtido a partir de uma reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons intramolecular envolvendo o aldeído-fosfonato **464**. O composto **464** é visto como sendo proveniente de uma reação de acoplamento cruzado de Stille entre a estanana **465** e o iodeto vinílico **466**. O composto **466** pode ser obtido a partir do aldeído **405**, intermediário comum à nossa primeira estratégia sintética.



Esquema 191: Nova análise retrossintética para o marinisporolídeo A (296).

4.22. Síntese Total do Macrolídeo Oxopoliênico Marinisporolídeo A³¹²

Dando início a nova estratégia sintética, o aldeído **405** (obtido no esquema 155) foi submetido às condições de olefinação de Takai–Utimoto,⁷⁹ utilizando $CrCl_2 e CHI_3$, levando à formação do iodeto vinílico **467** em 82% de rendimento e diastereosseletividade de 89:11 em favor do isômero *E* (Esquema 192).³¹³



Esquema 192: Preparação do iodeto vinílico 467.

O mecanismo para a olefinação de Takai–Utimoto está apresentado no esquema 193. Inicialmente, dois equivalentes de Cr(II) são oxidados para Cr(III) a partir de duas inserções oxidativas em duas ligação C–I do iodofórmio levando à formação do intermediário dicromio geminal I. Após um ataque do diânion I à carbonila do aldeído, a espécie oxocromio II é formada. Esta espécie existe em equilíbrio onde os grupos volumosos são preferencialmente mantidos em direções opostas. A olefina com geometria *E* é obtida como produto de eliminação do intermediário II.



Esquema 193: Mecanismo para a olefinação de Takai-Utimoto.

³¹² Os experimentos contidos nesta seção foram realizados entre o final de março e o começo de julho de 2015. ³¹³ a) Li, P.; Li, J.; Arikan, F.; Ahlbrecht, W.; Dieckmann, M.; Menche, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11678. b)

Li, P.; Li, J.; Arikan, F.; Ahlbrecht, W.; Dieckmann, M.; Menche, D. J. Org. Chem. 2010, 75, 2429.

A reação de esterificação de Yamaguchi entre o álcool **467** e o ácido carboxílico **129** levou à formação do éster fosfonato **466** em 92% de rendimento e mistura diastereoisomérica de aproximadamente 1:1 com relação ao centro estereogênico da posição C2, como esperado (Esquema 194).³⁸



Esquema 194: Preparação do éster fosfonato 466.

Com o composto **466** em mãos, voltamos nossa atenção para a preparação da estanana **465** (Esquema 195). A reação de proteção da hidroxila do álcool propargílico (**410**) com TBSCI e imidazol levou à formação do composto **468** em 99% de rendimento.³¹⁴ A reação de hidroestanação do alcino **468**, utilizando Bu₃SnH e AIBN, seguida por remoção do éter de silício com TBAF forneceu a estanana **469** em 52% de rendimento para duas etapas.³¹³ A oxidação da hidroxila do composto **469** nas condições de Swern levou à formação do aldeído **470** em 99% de rendimento.¹⁵



³¹⁴ Higashino, M.; Ikeda, N.; Shinada, T.; Sakaguchi, K.; Ohfune, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 422.

A reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons entre o fosfonato **179** e o aldeído **470** forneceu o composto **471** em 78% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E*. A reação de redução do éster **471** utilizando DIBAL-H levou à formação do álcool **465** em 90% de rendimento.

O mecanismo para a reação de hidroestanação utilizando Bu₃SnH e AIBN foi inicialmente proposto por Leusink e colaboradores em 1968 (Esquema 196).³¹⁵ A clivagem homolítica do AIBN fornece dois equivalentes do radical isobutironitrílico I com a concomitante liberação de nitrogênio. Este radical abstrai o átomo de hidrogênio do Bu₃SnH levando à formação do radical II e isobutironitrila. Um ataque do radical II ao carbono terminal do alcino III fornece o radical IV. Por fim, o intermediário IV abstrai um átomo de hidrogênio do Bu₃SnH fornecendo a estanana V e o radical II.



Esquema 196: Mecanismo para a reação de hidroestanação mediada por Bu₃SnH e AIBN.

A próxima etapa de nossa estratégia sintética consistiria na reação de acoplamento cruzado de Stille entre o iodeto vinílico **466** e a estanana **465**. Esta reação foi utilizada com sucesso por Sins e Rychnovsky na síntese total da dermostatina A (Esquema 49)⁷³ e por Burova e McDonald na síntese total do RK-397 (Esquema 64).⁹¹

Nos dois casos, os autores utilizaram o protocolo de Farina, que consiste na utilização de Pd₂(dba)₃.CHCl₃ e AsPh₃ em THF. Além disto, DIPEA foi utilizada como aditivo para prevenir uma possível decomposição do produto, um polieno com uma hidroxila alílica, conhecido por sua instabilidade em meio ácido.

³¹⁵ a) Leusink, A. J.; Budding, H. A. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 533. b) Leusink, A. J.; Budding, H. A.; Drenth, W. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 541.

Em nossas mãos, o protocolo de Farina para o acoplamento de Stille não foi mais encorajador do que as nossas tentativas de macrolactonização. O tratamento do iodeto vinílico **466** e da estanana **465** com Pd₂(dba)₃.CHCl₃, AsPh₃ e DIPEA levou à completa degradação do material de partida e a formação do tetraenol **472** não foi observada (Esquema 197).



Esquema 197: Tentativa de preparação do tetraenol 472.

Suspeitando da qualidade do nosso Pd₂(dba)₃.CHCl₃, obtido comercialmente, optamos por prepará-lo a partir de PdCl₂ e dibenzilidenoacetona, seguido por recristalização em CHCl₃.³¹⁶ Infelizmente, utilizando o Pd₂(dba)₃.CHCl₃ recentemente preparado, o resultado foi o mesmo: degradação completa do material de partida.

Com o objetivo de contornar este problema, decidimos substituir o protocolo reacional e, para nossa satisfação, o acoplamento cruzado de Stille entre o iodeto vinílico **466** e a estanana **465**, utilizando PdCl₂(MeCN)₂, levou à formação do tetraenol **472** em 80% de rendimento (Esquema 198).³¹⁷



Esquema 198: Preparação do tetraenol 472.

³¹⁶ Zalesskiy, S. S.; Ananikov, V. P. *Organometallics* **2012**, *31*, 2302.

³¹⁷ Stille, J. K.; Groh, B. L. J. Am. Chem. Soc. **1987**, *109*, 813.

Em 1976, Eaborn e colaboradores prepararam ariltrialquilestananas a partir de haletos de arila e hexaalquildiestananas, utilizando Pd(PPh₃)₄ como catalisador.³¹⁸ Mesmo que, no ano seguinte, Kosugi, Migita e colaboradores³¹⁹ reportaram a primeira reação de formação de ligação C–C entre uma organoestanana e um haleto de arila catalisada por paládio, foi apenas com os trabalhos de John K. Stille que esta reação tornou-se sinteticamente útil.³²⁰

O mecanismo comumente aceito para o acoplamento de Stille inicia-se com a formação de Pd(0) a partir da redução do catalisador de Pd(II) pela tributilestanana (Esquema 199).³²¹ A inserção oxidativa de Pd(0) na ligação C-X leva à formação do intermediário I. Após uma transmetalação, o intermediário II é formado. A eliminação redutiva do intermediário II fornece o produto de acoplamento III e Pd(0).



Esquema 199: Mecanismo para a reação de acoplamento cruzado de Stille.

A oxidação da hidroxila do álcool **472** utilizando a periodinana de Dess-Martin levou à formação do tetraenal **464** (Esquema 200).³⁶ Como sugerido por Rychnovsky e colaboradores^{40,58,67,73} e Burova e McDonald,⁹¹ utilizamos NaHCO₃ como aditivo, afim de evitar uma possível degradação do material de partida ou do produto.

³¹⁸ Azarian, D.; Dua, S. S.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, C55.

³¹⁹ Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 301.

³²⁰ Para um artigo de revisão, ver: Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 508. John Kenneth Stille faleceu em 1989, vítima de um trágico acidente de avião. Em 2010, quando a Academia Real de Ciências da Suécia anunciou os nomes de Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki como ganhadores do Prêmio Nobel de Química daquele ano, por suas contribuições na química de "acoplamentos cruzados em síntese orgânica catalisados por paládio", Ei-ichi Negishi afirmou, para um de seus antigos alunos de graduação, que, se Stille ainda estivesse vivo, certamente ele também teria ganhado o Prêmio Nobel daquele ano. Informação retirada do site: http://today-archive.colostate.edu/ story.aspx?id=4642 acessado em 16 de julho de 2015.

³²¹ Para um artigo de revisão sobre o mecanismo da reação de acoplamento cruzado de Stille, ver: Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4705.


Esquema 200: Preparação do tetraenal 464.

A reação de formação do aldeído **464** pôde ser facilmente acompanhada por cromatografia em camada delgada. Após a conclusão da reação, o meio reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* pré-tratada com Et₃N e o produto obtido foi utilizado imediatamente na próxima etapa e não teve a sua caracterização espectroscópica realizada.

Para o nosso desapontamento, o protocolo de Masamune-Roush para a reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons do fosfonato-aldeído **464** levou à formação de traços da macrolactona **452** (Esquema 201).¹⁹ Neste caso, todo o material de partida foi consumido e uma grande mistura de compostos de degradação foi observada.



Esquema 201: Tentativa de preparação da macrolactona 452.

A complexação de Li⁺ com o éster-fosfonato do composto **464** aumenta a acidez do hidrogênio na posição C2 e, desta forma, pode-se utilizar uma base fraca como, por exemplo, DBU para a remoção deste hidrogênio.

O protocolo de Masamune-Roush é conhecido por sua efetividade em sistemas sensíveis à base. A grande decomposição observada nesta condição nos fez especular sobre uma possível complexação de Li⁺ com a carbonila da posição C17 como iniciadora de reações laterais.

Com o objetivo de resolver este problema, a opção de criar um espirocetal antes da reação de macrociclização tornou-se atrativa. No entanto, uma série de problemas deve ser considerada.

Como demonstrado no esquema 188 e figura 34, a criação do espirocetal em um estágio anterior à macrociclização leva à formação de uma mistura de quatro compostos. Agora, porém, como já temos uma mistura equimolar de dois compostos epiméricos com relação ao centro estereogênico da posição C2, deveríamos esperar uma mistura de até oito compostos na preparação de um espirocetal envolvendo, por exemplo, o composto **466**.

Além disto, a criação do espirocetal nesta etapa nos traria um problema um pouco mais à frente. Após a reação de acoplamento de Stille, teríamos a necessidade de realizar uma oxidação seletiva da hidroxila na posição C3 em relação às hidroxilas das posições C15 e C19.

A possibilidade de criação de um espirocetal neste estágio surgiu para nós no dia 10 de junho de 2015 e não havia tempo hábil para a otimização de condições reacionais ou escolher uma estratégia mais elegante. Neste momento, optamos por um caminho mais longo, no entanto com maiores chances de trazer bons resultados.

Então, o composto **466** foi tratado com HF.piridina levando à formação de uma mistura de espirocetais que, após tratamento com TBSOTf e 2,6-lutidina, forneceu os espirocetais **473–480** em 83% de rendimento para duas etapas (Esquema 202).





A reação de acoplamento cruzado de Stille entre a mistura de iodetos vinílicos **473–480** e a estanana **465**, utilizando PdCl₂(MeCN)₂, levou à formação da mistura de alcoóis **481–488** em 77% de rendimento (Esquema 203).³¹⁷ A análise do espectro de RMN de ¹H da mistura dos espirocetais **481–488** mostrou-se realmente desafiadora. Enquanto as integrais e as regiões onde deveríamos esperar sinais eram consistentes, não foi possível identificar um único sinal com multiplicidade diferente de multipleto.



Esquema 203: Preparação dos alcoóis 481-488.

A oxidação da mistura de compostos **481–488**, utilizando a periodinana de Dess-Martin, procedeu como o esperado, fornecendo a mistura de aldeídos **489–496** (Esquema 204).³⁶ Esta reação pôde ser facilmente acompanhada por cromatografia em camada delgada.



Esquema 204: Preparação dos aldeídos 489-496.

A próxima etapa da síntese consistia na utilização do protocolo de Masamune-Roush para a reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons. Uma vez que o centro estereogênico da posição C2 seria destruído neste ponto, a mistura inicial de oito compostos deveria ser reduzida para quatro.

Ao realizarmos a reação de olefinação nas condições de Masamune-Roush, observamos, por cromatografia em camada delgada, a formação de um composto promissor. Enquanto a mistura de aldeídos-fosfonatos apresentava fator de retenção $R_f = 0,14$, o

composto promissor possuía fator de retenção $R_f = 0,65$.³²² Além disto, a reação procedeu sem a formação de produtos de degradação.

Ao isolarmos o que seria o composto de interesse ou, pelo menos, a mistura de até quatro compostos, nos deparamos com uma mistura de, pelo menos, dez compostos. A conhecida fotoisomerização de polienos havia, finalmente, se revelado!

Apesar da grande mistura de compostos observada pelo espectro de RMN de ¹H, ainda assim, foi possível ficar feliz. A ausência de sinais na região de 8–10 ppm (característico de aldeídos) e na região de 3 ppm (característico do hidrogênio na posição C2, α carbonila e α ao grupo fosfonato) nos trazia grandes indícios que, de fato, a reação de macrociclização havia ocorrido.

Ao longo de todas as etapas sintéticas onde havíamos manipulado compostos tetraênicos ou pentaênicos, tomamos alguns cuidados especiais. As reações eram realizadas sob o abrigo de luz, protegidas por folha de alumínio. Além disto, as etapas de extração, isolamento e purificação eram realizadas com iluminação reduzida, com as lâmpadas internas da capela desligadas.

Estes cuidados mostraram-se extremamente eficientes até este ponto e nunca observamos fotoisomerização em uma extensão superior a 5%, assegurada por RMN de ¹H. Em face da grande fotossensibilidade observada neste ponto, se fez imperativo a adoção de cuidados ainda mais especiais.

A partir deste momento, as reações foram realizadas com proteção por folha de alumínio e com quase todas as luzes do laboratório desligadas.³²³ Além disto, as etapas de extração, isolamento e purificação foram realizadas após as 18 horas, quando não havia mais a entrada de iluminação solar no laboratório.

Ficamos felizes em observar, que a utilização do protocolo de Masamune-Roush na mistura de aldeídos-fosfonatos **489–496**,¹⁹ seguida por tratamento com HF.piridina levou à formação majoritária das macrolactonas **298** e **463** em modestos 25% de rendimento para duas etapas (Esquema 205). Apesar de todos os cuidados tomados, ainda assim, observamos alguns compostos proveniente de fotoisomerização.

³²² Cromatografia em camada delgada foi realizada utilizando-se uma mistura de 20% de acetato de etila em hexano como fase móvel.

³²³ A única iluminação do laboratório era realizada por uma luz próxima às nossas estufas.



Esquema 205: Preparação das macrolactonas 298 e 463.

O baixo rendimento reacional associado com esta sequência de reações pode ser explicado pela formação de uma fração menos polar que corresponde a 74% de rendimento para três etapas. Acreditamos que esta fração corresponda majoritariamente a uma mistura de espirocetais com dois efeitos anoméricos.

Até o momento, esta fração não foi analisada e, se de fato, confirmarmos nossa hipótese, poderemos utilizá-la em um experimento de reequilibração em meio ácido.

Para nossa inteira satisfação, a macrolactona **298** também foi preparada por Fenical e colaboradores (Esquema 86).¹¹⁵

Como pode ser observado pela tabela 3 e pelas figuras 37 e 38, os dados de RMN de ¹³C da macrolactona **298** preparada por nós estão em excelente concordância com os dados do composto preparado por Fenical e colaboradores. Desta forma, pudemos afirmar, mais uma vez, que as estereoquímicas relativa e absoluta do marinisporolídeo A (**296**) propostas por Fenical e colaboradores estão corretas. Além disto, com este resultado, tivemos certeza da proximidade da conclusão da síntese total!

Tabela 3: Dados de RMN de ¹³C para a macrolactona **298** em MeCN-*d*₃



Posição	Este trabalho	Fenical	Posição	Este trabalho	Fenical
	δ ¹³ C	δ ¹³ C		δ ¹³ C	δ ¹³ C
1	169,0	169,0	23	126,8	126,8
2	127,2	127,3	24	39,9	39,9
3	140,6	140,6	25	69,6	69,7
4	127,5	127,5	26	37,6	37,6
5	142,3	142,3	27	65,0	65,0
6	131,9	131,9	28	46,1	44,0
7	139,1	139,1	29	66,7	66,7
8	131,3	131,4	30	35,6	35,7
9	137,4	137,4	31	72,0	72,1
10	132,3	132,3	32	40,9	40,9
11	136,1	136,1	33	80,2	80,4
12	40,0	40,0	34	20,1	21,1
13	72,4	72,4	35	20,5	20,5
14	41,6	41,6	36	19,2	19,2
15	64,2	64,2	37	8,4	8,4
16	42,0	42,1	38	13,1	13,1
17	100,5	100,5	Ме	19,7	19,7
18	45,4	45,3	Ме	20,2	20,2
19	66,0	66,0	Ме	30,6	30,6
20	40,1	40,1	Ме	30,6	30,6
21	71,4	71,4	C ₀ acetonídeo	99,2	99,2
22	134,1	134,1	C ₀ acetonídeo	99,2	99,4



Figura 37: Espectro de RMN de ¹³C da mistura de compostos que inclui o macrolídeo **298** preparado neste trabalho (125 MHz, MeCN-*d*₃).



Figura 38: Espectro de RMN de ¹³C do composto **298** preparado por Fenical e colaboradores (75 MHz, MeCN- d_3).

Com a mistura de macrolactonas **298** e **463** em mãos, só nos restava a remoção dos grupos protetores acetonídeo para a conclusão da síntese total. Utilizamos, inicialmente, PPTS e MeOH e, após 24 horas de reação, o material de partida foi recuperado intacto. Esta condição foi utilizada com sucesso por Richardson e Rychnovsky na síntese total da filipina III (Esquema 42)⁶⁷ e por Evans e Connell na síntese total da roxaticina (Esquema 57).⁸¹

A nossa segunda alternativa, utilizada com sucesso por Denmark e Fujjimori na síntese total do RK-397 (Esquema 70),¹⁰¹ e por Sammakia e colaboradores nas sínteses totais do RK-397 (Esquema 76)¹⁰⁵ e da dermostatina A (Esquema 85),¹¹¹ envolveu o tratamento da mistura de macrolactonas **298** e **463** com HCI e MeOH.

Ficamos imensamente satisfeitos em observar que o tratamento da mistura de macrolactonas **298** e **463** com HCI e MeOH levou à formação de uma mistura equimolar contendo o macrolídeo oxopoliênico marinisporolídeo A (**296**) e um outro composto que acreditamos ser o epímero na posição C17 em 25% de rendimento (Esquema 206). Além

186

disto, esta mistura apresenta outros compostos em menor proporção, provavelmente derivados de fotoisomerização.



Esquema 206: Conclusão da síntese total do macrolídeo oxopoliênico marinisporolídeo A.

Até o momento, o marinisporolídeo A foi purificado apenas por cromatografia em coluna de sílica *flash* e uma purificação adicional por HPLC será necessária para que alcancemos pureza analítica.

Apesar disto, com a pureza obtida até o momento é possível afirmar que a primeira síntese total do macrolídeo oxopoliênico marinisporolídeo A foi concluída.

A análise de espectrometria de massas de alta resolução forneceu o íon molecular com relação m/z de $[M + Na]^+ = 697,3912$, o que corresponde a fórmula molecular de C₃₈H₅₈O₁₀, com um erro de 1,46 ppm, proposta para o marinisporolídeo A (Figura 39).



Figura 39: Espectro de massas de alta resolução do marinisporolídeo A sintético.

Além disto, o espectro de RMN de ¹H da amostra sintética do marinisporolídeo A, apesar das impurezas presentes, apresenta bastante semelhança com o espectro de RMN de ¹H da amostra natural, particularmente se considerarmos a região entre 4,0 e 7,5 ppm (Figuras 40 e 41).



Figura 40: Espectro de RMN de ¹H da mistura de compostos que inclui o marinisporolídeo A sintético (500 MHz, DMSO-*d*₆).



Figura 41: Expansão da região de 4,0 a 7,5 ppm do espectro de RMN de ¹H do marinisporolídeo A natural (500 MHz, DMSO-*d*₆).

4.23. Marinisporolídeo A: Análise Conformacional

De acordo com Fenical e colaboradores, a unidade espirocetal do marinisporolídeo A possui os dois anéis tetraidropirânicos em conformação cadeira, com todos os substituintes em posição equatorial (Figura 5).¹¹⁵

Movidos pela primeira evidência da conclusão da síntese total do marinisporolídeo A e pelo fascínio que o nosso grupo de pesquisas tem pela química de espirocetais,³²⁴ estabelecemos uma colaboração com o grupo de pesquisas do Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira, da Universidade Federal de São Carlos, com o objetivo de obter mais informações sobre a conformação do espirocetal do marinisporolídeo A.

³²⁴ Para a contribuição de nosso laboratório na síntese de espirocetais, ver: a) referência 236. b) de Oliveira, L. G.; Dias, L. C.; Sakauchi, H.; Kiyota, H. *Tetrahedron Lett.* 2006, *47*, 2413. c) Dias, L. C.; Correia, V. G.; Finelli, F. G. *Tetrahedron Lett.* 2007, *48*, 7683. d) Dias, L. C.; Salles, A. G.; Jr. *J. Org. Chem.* 2009, *74*, 5584. e) referência 178.

Inicialmente, foi realizada uma busca conformacional a partir de mecânica molecular, utilizando o algoritmo *Macrocycle sampling*, com o programa Macromodel. Neste primeiro estágio foram gerados 1729 confôrmeros.

Na sequência, foi realizada uma análise de *cluster*, no mesmo programa, que levou à obtenção de 176 *clusters*. Para cada um destes 176 *clusters*, escolheu-se uma estrutura representativa de menor energia. Para cada uma destas 176 estruturas, realizou-se um cálculo de refino da geometria utilizando o nível de teoria HF/3-21G, no vácuo. Para a energia eletrônica, o nível de teoria utilizado foi M06-2X/6-31+G(d,p). Neste caso, o efeito do solvente (DMSO) foi considerado.

A partir deste estudo teórico ainda preliminar, obtivemos uma única estrutura representativa que está apresentada nas figuras 42 e 43.



Figura 42: Conformação preferencial do marinisporolídeo A em DMSO.



Figura 43: Conformação preferencial do marinisporolídeo A em DMSO.

Para nossa total satisfação, os estudos teóricos mostraram que o marinisporolídeo A possui o anel tetraidropirânico C13–C17 em conformação bote (Figura 42). A adoção de uma conformação bote faz com a hidroxila da posição C15 fique em uma posição pseudo-axial. Uma vez que o átomo de oxigênio conectado nos carbonos C17 e C21 também está em posição pseudo-axial, a preferência pela conformação bote pode ser justificada pela presença de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila da posição C15 e o átomo de oxigênio conectado aos carbonos C17 e C21.

Além disto, o estudo conformacional nos revelou que o sistema pentaeno conjugado não é totalmente planar, apresentando uma ligeira torção (Figura 43).

Neste momento, os estudos teóricos estão em fase de validação a partir de cálculos de RMN.

5. Conclusões e Perspectivas

A primeira síntese total do macrolídeo oxopoliênico marinisporolídeo A (**296**) foi concluída com um número total de 56 etapas, sendo 25 o número de etapas para a rota linear mais longa (Esquema 207).



Esquema 207: Rota sintética resumida para o marinisporolídeo A.



Esquema 207 (Continuação): Rota sintética resumida para o marinisporolídeo A.



Esquema 207 (Continuação): Rota sintética resumida para o marinisporolídeo A.

Ao longo deste trabalho onze ligações C–C foram construídas de maneira muito eficiente e nove centros estereogênicos foram instalados de maneira altamente estereosseletiva (Figura 42). As etapas chave desta síntese total são: cinco reações aldólicas (responsáveis pela construção das ligações C13–C14, C18–C19, C25–C26, C30–C31 e C32–C33), uma reação de olefinação de Julia–Kocieński (responsável pela construção da ligação C22–C23), uma reação de metátese cruzada de olefinas, uma reação de acoplamento cruzado de Stille (responsável pela construção da ligação C7–C8) e uma reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons (responsável pela construção da ligação C4–C5).

A maior dificuldade encontrada nesta síntese total foi a etapa de macrociclização. Após inúmeras tentativas de macrolactonização, este desafio foi vencido a partir da utilização do protocolo de Masamune-Roush para a reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons. A partir desta protocolo foi possível enclausurar os 11 centros estereogênicos e o espirocetal interno em um único macrociclo.



Figura 44: Marinisporolídeo A.

No estágio final da síntese total a fotoisomerização tornou-se uma barreira a ser transposta e este desafio só foi vencido quando decidimos trabalhar no escuro.

O alto grau de convergência e robustez de nossa estratégia sintética permitiu o acesso a intermediários avançados como, por exemplo, a sulfona **308** e os aldeídos **402** e **405** em quantidades de grama (Figura 45).



Figura 45: Sulfona 308 e aldeídos 402 e 405.

Todos os centros estereogênicos formados ao longo desta síntese total tiveram suas estereoquímicas relativas e absolutas determinadas por técnicas de RMN uni e bidimensionais, bem como pela utilização metodologias desenvolvidas por Rychnovsky, Roush e Kishi. Desta forma, a partir da consistência e solidez dos nossos resultados, foi possível confirmar as estereoquímicas relativa e absoluta do macrolídeo oxopoliênico marinisporolídeo A propostas por Fenical e colaboradores de maneira inequívoca.

Com o término da escrita desta tese, ainda nos resta aproximadamente 100 mg do álcool **404** e 100 mg do iodeto vinílico **466** (Figura 46). Acreditamos que esta quantidade de material seja suficiente para repetir e otimizar as reações finais da síntese total, com o objetivo de obtermos maiores quantidades de marinisporolídeo A para efetuar a devida purificação e caracterização com a obtenção de espectros de RMN de ¹H e ¹³C, IV, UV–Vis e dicroísmo circular, além de valor do desvio de ângulo do plano da luz polarizada, [α]_D.





6. Parte Experimental

6.1. Reagentes e Solventes

Tetraidrofurano, éter dietílico e dioxano foram tratados com sódio metálico e benzofenona e destilados antes do uso. Trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2.6-lutidina, diclorometano, benzeno, tolueno, hexano e 1,2-dicloroetano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Cloreto de oxalila, acetonitrila, cicloexeno, isobutiraldeído e crotonaldeído foram destilados antes do uso. Ácido acético foi destilado na presenca de anidrido acético e óxido de crômio (III) antes do uso. Metanol foi destilado na presença de Mg(OMe)₂ e armazenado sob peneira molecular. N,N-dimetilformamida e dimetilsulfóxido foram destilados na presenca de hidreto de cálcio e armazenados sob peneira molecular. Ácido canforsulfônico foi recristalizado em acetato de etila.³²⁵ Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio, a menos que o mesmo esteja especificado no procedimento representativo de seu uso. 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

Cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia flash) foi realizada utilizando-se sílica-gel Aldrich (200-400 mesh).³²⁶ Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações. Cromatografia em camada delgada foi realizada utilizando-se 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, seguido de aquecimento.

 ³²⁵ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *"Purification of Laboratory Chemical"* Elsevier, Cornwall, 5^a ed., 2003.
³²⁶ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

6.3. Métodos Analíticos

As análises de ponto de fusão foram realizadas no aparelho Microquímica MQAPF-301, sendo que os valores não são corrigidos.

As análises de desvio de ângulo do plano da luz polarizada [α]_D foram realizadas em polarímetro digital, modelo 341 da Perkin-Elmer, equipado com lâmpadas de sódio e reportadas, a saber: [α]_D (*c* (g.100⁻¹mL), solvente).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) e de carbono 13 (RMN ¹³C) foram obtidos nos aparelhos Bruker DPX250 (250 MHz para RMN ¹H e 62.5 MHz para RMN ¹³C), Bruker Avance 400 (400 MHz para RMN ¹H e 100 MHz para RMN ¹³C), Bruker Avance 500 (500 MHz para RMN ¹H e 125 MHz para RMN ¹³C) e Bruker Avance 600 (600 MHz para RMN ¹H e 150 MHz para RMN ¹³C). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna o clorofórmio deuterado (7,26 ppm para RMN ¹H; 77,0 ppm para RMN ¹³C), benzeno deuterado (7,16 ppm para RMN ¹H e 128,0 ppm para RMN ¹³C), metanol deuterado (3,30 ppm para RMN ¹H e 49,0 ppm para RMN¹³C), acetona deuterada (2,04 ppm para RMN¹H e 29,80 ppm para RMN¹³C), acetonitrila deuterada (1,94 ppm para RMN ¹H e 1,30 ppm para RMN ¹³C), dimetilsulfóxido deuterado (2.49 ppm para RMN ¹H e 39.50 ppm para RMN ¹³C) e tetrametilsilano (0.00 ppm para RMN¹H). A multiplicidade dos sinais de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN ¹H foi indicada segundo a convenção: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), quint (quinteto), dd (duplo dubleto), dt (duplo tripleto), dq (duplo quarteto) e m (multipleto). Os dados espectrométricos referentes aos espectros de RMN ¹H estão organizados segundo a convenção: deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios). Os valores das constantes de acoplamento foram medidas diretamente nos espectros de RMN de ¹H.

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em um aparelho Perkin Elmer modelo Spectrum Two com as frequências de absorção expressas em cm⁻¹.

Os espectros de massa de alta resolução (HRMS) foram obtidos utilizando-se ionização por electrospray (ESI) ou ionização por impacto de elétrons (EI). No aparelho Waters Xevo Q-Tof, equipado com fonte de ionização do tipo nanoESI e analisador por tempo de voo (TOF) foram realizadas análises por electrospray no modo positivo ESI-(+), sendo a voltagem do

197

capilar de 3000 V, a voltagem do cone de 40V, temperatura da 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 μ L min⁻¹. Antes de cada análise, o aparelho foi calibrado (para m/z de 100 a 2000) com solução 0.005 % de H₃PO₄ em água/acetonitrila (1:1). No aparelho GCT Premier Waters, equipado com fonte de ionização do tipo EI e analisador TOF, foram realizadas as análises por ionização por impacto de elétrons, sendo a voltagem da fonte de ionização de 70 eV e temperatura da fonte de 70 °C. As amostras foram injetadas diretamente no aparelho e realizada uma varredura de 40-400 m/z. No aparelho Thermo LTQ - FT - Ultra, equipado com fonte de ionização do tipo nanoESI e analisador de ressonância ciclotrônica de íons com transformada de Fourier (FT-ICR) foram realizadas análises por electrospray no modo positivo ESI-(+), sendo a 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 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⁻¹ em metanol.

6.4. Procedimentos Experimentais

3-(terc-Butildimetilsililoxi)propan-1-ol (318):



A uma solução de 1,3-propanodiol (**263**) (22 mL; 300 mmol; 1000 mol%) e imidazol (2,45 g; 36,0 mmol; 120 mol%) em DMF (80 mL; 0,45 M) a 0 °C, adicionou-se, lentamente, TBSCI (4,52 g; 30 mmol; 100 mol%) em DMF (40 mL; 0,75 M) com o auxílio de uma cânula. O meio reacional foi aquecido a temperatura ambiente e mantido sob agitação por 18 horas. A reação foi diluída em Et₂O (100 mL) e finalizada pela adição de água (100 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 100 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com H₂O (3 × 100 mL), solução aquosa saturada de NaCI (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia

em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o éter de silício **318** (4,91 g; 25,8 mmol) como um óleo amarelo pálido em 86% de rendimento.

*R*_{*f*} 0,38 (20% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H (250 MHz; CDCl₃)** δ 0,04 (s, 6H); 0,86 (s, 9H); 1,73 (quint, *J* = 5,7 Hz, 2H); 2,76 (sl, 1H); 3,72–3,81 (m, 4H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; CDCl₃)** *δ* –5,6; 18,1; 25,8; 34,2; 62,0; 62,6.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3398, 2955, 2930, 2885, 2858, 1472, 1464, 1389, 1362, 1257, 1090, 1007, 966, 837, 777, 714, 663.

3-(*terc*-Butildimetilsililoxi)propanal (317):



A uma solução de cloreto de oxalila (4,2 mL; 51,6 mmol; 150 mol%) em CH₂Cl₂ (200 mL; 0,25 M) a -78 °C, adicionou-se, lentamente, DMSO (7,4 mL; 103 mmol; 300 mol%). Após 30 minutos, adicionou-se uma solução do álcool **318** (6,51 g; 34,2 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (85 mL; 0,40 M) com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos, adicionou-se Et₃N (24 mL; 172 mmol; 500 mol%). A temperatura do meio reacional foi levada, lentamente, a 0 °C permanecendo nestas condições por 1 hora. A reação foi diluída em Et₂O (100 mL) e finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (100 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 100 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com água (3 × 100 mL), solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O aldeído **317** (6,28 g; 33,4 mmol) foi obtido como um óleo amarelo em 98% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

Rf 0,64 (20% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H (250 MHz; CDCI₃)** δ 0,03 (s, 6H); 0,85 (s, 9H); 2,56 (td, *J* = 6,0 e 2,0 Hz, 2H); 3,96 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 9,77 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; CDCl₃)** *δ* –5,5; 18,2; 25,8; 46,5; 57,4; 201,9.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2955, 2930, 2885, 2858, 2739, 2712, 1726, 1472, 1464, 1389, 1362, 1256, 1101, 939, 837, 775, 665.

2,2,2-Tricloroacetimidato de 4-metoxibenzila



A uma suspensão de NaH 60% em óleo mineral (0,14 g; 3,50 mmol; 10 mol%) em Et₂O (50 mL; 0,07 M) a temperatura ambiente, adicionou-se, lentamente, álcool 4-metoxibenzílico (4,35 mL; 35,0 mmol; 100 mol%). Após 1 hora, a solução resultante foi resfriada a 0 °C e adicionou-se tricloroacetonitrila (3,5 mL; 35,0 mmol; 100 mol%) por um período de 15 minutos. Após 5 minutos a 0 °C e 20 minutos a temperatura ambiente, a mistura foi transferida para um funil de separação, lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida, fornecendo o 2,2,2-tricloroacetimidato de 4-metoxibenzila como um óleo amarelo claro.

(-)-(*R*)-4-(4-Metoxibenziloxi)pentan-2-ona (315):



ATENÇÃO: o composto 320 é volátil e sua permanência por mais de 5 minutos na bomba de alto vácuo (aproximadamente 0,5 mmHg) reduz drasticamente o rendimento reacional.

A uma solução do álcool homoalílico **319** (2,0 g; 23,2 mmol; 100 mol%) e 2,2,2tricloroacetimidato de PMB (9,83 g; 34,8 mmol; 150 mol%) em Et₂O (110 mL; 0,20 M) a 0 °C, adicionou-se, lentamente, TfOH (1,05 mL; 0,12 mmol; 0,11 M em Et₂O; 0,5 mol%). O meio reacional permaneceu sob agitação por 30 minutos a 0 °C e a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (25 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 25 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com H₂O (50 mL), solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi parcialmente purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano. As frações contendo os compostos com *R_f* entre 0,56 e 0,88 foram reunidas e concentradas à pressão reduzida fornecendo uma mistura do éter de PMB **320** e derivados do tricloroacetimidato de PMB. A uma solução de PdCl₂ (411 mg; 2,32 mmol; 10 mol%) e CuCl (2,30 g; 23,2 mmol; 100 mol%) em DMF:H₂O 7:1 (440 mL; 0,05 M) a temperatura ambiente, borbulhou-se O₂ durante 30 minutos. O composto **320** (23,2 mmol teórico; 100 mol%) em DMF (24 mL; 0,97 M) foi adicionado e o meio reacional foi mantido sob agitação vigorosa por 16 horas sob atmosfera de O₂. A reação foi diluída em Et₂O (300 mL) e finalizada pela adição de H₂O (90 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 100 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com H₂O (3 × 100 mL), solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo a metilcetona **315** (3,06 g; 13,8 mmol) como um óleo amarelo pálido em 59% de rendimento para 2 etapas.

*R*_{*f*} 0,31 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -30 (*c* 1,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (**250 MHz; C**₆**D**₆) δ 1,04 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); 1,74 (s, 3H); 2,04 (dd, *J* = 15,8 e 5,4 Hz, 1H); 2,44 (dd, *J* = 15,8 e 7,3 Hz, 1H); 3,34 (s, 3H); 3,82–3,95 (m, 1H); 4,23 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 4,35 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 6,75–6,81 (m, 2H); 7,17–7,21 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; C₆D₆)** δ 19,8; 30,5; 50,6; 54,8; 70,5; 71,4; 114,0; 129,3; 131,4; 159,6; 205,4.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2970, 2934, 2905, 2870, 2837, 1715, 1614, 1587, 1514, 1466, 1373, 1302, 1248, 1175, 1136, 1090, 1036, 822.

Dicicloexilcloroborana



A uma solução de cicloexeno (4,6 mL; 45,4 mmol; 200 mol%) em Et₂O (15 mL; 3 M) a 0 °C, adicionou-se, lentamente, BH₂Cl.Me₂S (2,4 mL; 22,7 mmol; 100 mol%). O meio reacional foi aquecido a temperatura ambiente. Após 2 horas, 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.

(-)-(2*R*,6*R*)-8-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-6-hidroxi-2-(4-metoxibenziloxi)octan-4-ona (321):



A uma solução da metilcetona **315** (1,12 g; 5,02 mmol; 100 mol%) em Et₂O (50 mL; 0,10 M) a $-30 \degree$ C, adicionou-se, lentamente, (*c*-Hex)₂BCI (2,17 mL; 10,0 mmol; 200 mol%) e Et₃N (1,47 mL; 10,5 mmol; 210 mol%). Após a adição de Et₃N, observou-se a formação de uma névoa branca e a solução límpida tornou-se uma suspensão branca. Após 30 minutos, a temperatura do meio reacional foi resfriada a $-78 \degree$ C e adicionou-se, com o auxílio de uma *syringe pump*, o aldeído **317** (1,23 g; 6,53 mmol; 130 mol%) em Et₂O (8,0 mL, 0,80 M) por um período de 30 minutos. Após 3 horas, a reação foi finalizada pela adição de MeOH (20 mL) e aquecida a temperatura ambiente. O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila e 35% de diclorometano em hexano, fornecendo uma mistura entre o aduto de aldol **321** e cicloexanol como um óleo amarelo pálido e diastereosseletividade de 95:05 em favor do isômero 1,5-*anti*.

 R_f 0,59 (10% AcOEt e 35% de CH₂Cl₂ em Hexano)

[α]_D²⁰ -24 (*c* 1,5; CH₂Cl₂)

RMN ¹**H** (500 MHz; C_6D_6) δ 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,94 (s, 9H); 1,02 (d, J = 6,1 Hz, 3H); 1,49–1,54 (m, 1H); 1,59–1,64 (m, 1H); 2,08 (dd, J = 15,7 e 4,9 Hz, 1H); 2,25 (dd, J = 16,8 e 3,8 Hz, 1H); 2,38 (dd, J = 16,8 e 8,5 Hz, 1H); 2,52 (dd, J = 15,7 e 7,7 Hz, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 3,66 (ddd, J = 10,2; 6,4 e 5,4 Hz, 1H); 3,72 (ddd, J = 10,2; 6,8 e 5,2 Hz, 1H); 3,91–3,98 (m, 1H); 4,23 (d, J = 11,2 Hz, 1H); 4,29–4,34 (m, 1H); 4,35 (d, J = 11,2 Hz, 1H); 6,79–6,82 (m, 2H); 7,20–7,22 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz; C₆D₆)** δ -5,4 (2 × CH₃); 18,4; 19,8; 26,0; 39,2; 50,7; 51,1; 54,7; 61,1; 66,3; 70,6; 71,4; 114,0; 129,5; 131,2; 159,7; 209,0.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3460, 2955, 2930, 2856, 1711, 1614, 1514, 1472, 1375, 1250, 1094, 1036, 837, 777, 737.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + K]^+$ para C₂₂H₃₈O₅SiK, calculado: 449,2126; encontrado: 449,2157.

202

(-)-(3*R*,5*R*,7*R*)-1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)octan-3,5-diol (322):



A uma solução do aduto de aldol 321 e cicloexanol obtidos na etapa anterior (5,02 mmol teórico; 100 mol%) em THF:MeOH 4:1 (24 mL; 0,21 M) a -78 °C, adicionou-se, lentamente, dietilmetoxiborana (0.84 mL; 6.02 mmol; 120 mol%). Após 15 minutos, adicionou-se, com o auxilio de uma syringe pump, uma solução de LiBH₄ (3,0 mL; 6,00 mmol; 2,0 M em THF; 120 mol%) por um período de 1 hora. Após 1 hora, a mistura foi aquecida a -40 °C e a reação finalizada pela adição de solução tampão fosfato pH 7 (58 mL). Em seguida, MeOH (110 mL) e H₂O₂ 30% (44 mL) foram adicionados, gota a gota, a 0 °C. Após 1 hora a 0 °C, os voláteis foram removidos à pressão reduzida e a fase aguosa foi extraída com AcOEt (3 × 100 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aguosa saturada de NaHCO₃ (2 × 100 mL), solução aguosa saturada de NaCl (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida fornecendo uma mistura do diol 322 e resíduos de borana como um óleo amarelo pálido. Esta mistura foi diluída em metanol (50 mL) e o solvente foi removido à pressão reduzida em rotaevaporador (temperatura do banho = 55 °C). Este procedimento foi repetido por seis vezes, fornecendo o diol 322 (1,45 g; 3,51 mmol) como um óleo amarelo pálido em 70% de rendimento para 2 etapas e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero 1,3-syn.

*R*_f 0,59 (40% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -32 (*c* 2,2; CH₂Cl₂)

RMN ¹**H** (600 MHz; CDCl₃) δ 0,09 (s, 6H); 0,91 (s, 9H); 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 3H); 1,50 (dt, J = 14,1 e 2,6 Hz, 1H); 1,58–1,76 (m, 5H); 3,79–3,83 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,84–3,89 (m, 2H); 3,94 (sl, 1H); 4,06–4,10 (m, 1H); 4,15–4,18 (m, 2H); 4,41 (d, J = 11,2 Hz, 1H); 4,56 (d, J = 11,2 Hz, 1H); 6,88–6,89 (m, 2H); 7,27–7,29 (m, 2H).

RMN ¹³**C (150 MHz; CDCl₃)** *δ* -5,5; -5,5; 18,1; 19,6; 25,8; 39,0; 43,6; 44,0; 55,2; 61,9; 69,2; 70,4; 72,1 (2 × CH); 113,8; 129,4; 130,6; 159,2.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3454, 2955, 2932, 2858, 1641, 1614, 1514, 1265, 1250, 1086, 1036, 837, 739.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + H]^+$ para C₂₂H₄₁O₅Si, calculado: 413,2723; encontrado: 413,2719.

(-)-*terc*-Butil(2-((4*R*,6*S*)-6-((*R*)-2-(4-metoxibenziloxi)propil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4il)etoxi)dimetilsilano (323):



A uma solução do diol **322** (1,36 g; 3,29 mmol; 100 mol%) em 2,2-dimetoxipropano (37 mL; 0,09 M) a temperatura ambiente, adicionou-se PPTS (416 mg; 1,65 mmol; 50 mol%) e a suspensão formada foi mantida sob agitação por 20 horas. A reação foi filtrada em sílica gel e celite e o resíduo lavado com CH_2Cl_2 (5 × 50 mL). O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo o acetonídeo **323** (1,21 g; 2,68 mmol) como um óleo amarelo pálido em 81% de rendimento.

Rf 0,46 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -27 (*c* 0,9; CH₂Cl₂)

RMN ¹**H** (250 MHz; CDCl₃) δ 0,04 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 1,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,42–1,69 (m, 6H); 3,60–3,77 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,97–4,15 (m, 2H); 4,35 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H); 4,52 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H); 6,84–6,90 (m, 2H); 7,24–7,28 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; CDCI₃)** δ -5,4 (2 × CH₃); 18,3; 20,0; 20,1; 25,9; 30,3; 37,7; 39,5; 44,5; 55,2; 58,9; 65,5; 65,7; 70,5; 70,7; 98,4; 113,8; 129,3; 131,1; 159,1.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2993, 2951, 2935, 2856, 1614, 1514, 1472, 1464, 1379, 1250, 1200, 1171, 1101, 1038, 960, 835, 775, 739.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + H]^+$ para C₂₅H₄₅O₅Si, calculado: 453,3036; encontrado: 453,3026.

204

(+)-(*R*)-4-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-1-((2*R*,4*R*,6*R*)-2-(4-metoxifenil)-6-metil-1,3-dioxan-4il)butan-2-ol (324):



A uma solução do diol **322** (50 mg; 0,12 mmol; 100 mol%) em CH_2Cl_2 (2,5 mL; 0,05 M) a temperatura ambiente, adicionou-se peneira molecular 4 Å em pó ativada (37 mg). Após 15 minutos, o meio reacional foi resfriado a -10 °C e DDQ (34 mg, 0,15 mmol; 125 mol%) foi adicionado. O meio reacional foi mantido sob agitação por 5 minutos a -10 °C e 2 horas a 0 °C. O meio reacional foi aplicado diretamente em uma coluna cromatográfica, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano fornecendo o acetal de PMP **324** (33 mg; 0,08 mmol) como um sólido amarelo pálido em 67% de rendimento.

Rf 0,39 (30% AcOEt em Hexano)

pf 39-41 °C

[α]_D²⁰ +10 (*c* 1,5; CH₂Cl₂)

RMN ¹**H** (600 MHz; CDCl₃) δ 0,06 (s, 6H); 0,88 (s, 9H); 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H); 1,46–1,49 (m, 1H); 1,61 (dt, J = 14,3 e 4,9 Hz, 1H); 1,69–1,74 (m, 2H); 1,98 (ddd, J = 13,6; 11,8 e 6,2 Hz, 1H); 2,42 (ddd, J = 14,4; 10,2 e 7,6 Hz, 1H); 3,60 (sl, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,77–3,83 (m, 1H); 3,84–3,89 (m, 1H); 4,05 (quint, J = 6,0 Hz, 1H); 4,13 (dqd, J = 12,1; 6,2 e 2,5 Hz, 1H); 4,42 (quint, J = 5,3 Hz, 1H); 5,81 (s, 1H); 6,85–6,87 (m, 2H); 7,38–7,41 (m, 2H).

RMN ¹³**C (100 MHz; CDCl₃)** *δ* -5,5; -5,5; 18,1; 21,9; 25,8; 35,9; 37,6; 38,4; 55,2; 61,8; 68,6; 69,8; 71,4; 94,4; 113,6; 127,4; 131,3; 159,9.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3468, 2953, 2932, 2856, 1616, 1518, 1464, 1377, 1304, 1250, 1173, 1122, 1094, 1036, 837, 777, 737.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + Na]^+$ para C₂₂H₃₈O₅SiNa, calculado: 433,2386; encontrado: 433,2373.

(-)-(*R*)-1-((4*S*,6*R*)-6-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)propan-2-ol (325):



A uma solução do éter de PMB **323** (2,03 g; 4,48 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂:tampão fosfato pH 7 9:1 (75 mL; 0,06 M) a 0°C, adicionou-se DDQ (1,21 g; 5,33 mmol; 120 mol%) e o meio reacional foi mantido sob agitação por 45 minutos. A reação foi finalizada pela adição de uma solução de H₂O:solução aquosa saturada de NaHCO₃ 1:1 (16 mL). A suspensão foi filtrada em Celite e o resíduo lavado com CH₂Cl₂ (5 × 50 mL). O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **325** (1,36 g; 4,09 mmol) como um óleo amarelo pálido em 91% de rendimento.

Rf 0,33 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -1,6 (*c* 3,7; CHCl₃)

RMN ¹**H** (250 MHz; C_6D_6) δ 0,07 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,99 (s, 9H); 1,05–1,12 (m, 1H); 1,10 (d, J = 6,3 Hz, 3H); 1,17–1,31 (m, 1H); 1,34 (s, 3H); 1,39–1,77 (m, 4H); 1,43 (s, 3H); 2,17 (sl, 1H); 3,59–3,67 (m, 1H); 3,72–3,82 (m, 1H); 3,93–4,05 (m, 3H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; C₆D₆)** δ -5,3; -5,2; 18,5; 19,8; 24,0; 26,1; 30,5; 37,3; 40,0; 44,8; 59,1; 64,3; 65,8; 67,0; 98,6.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3443, 2993, 2955, 2930, 2883, 2858, 1637, 1472, 1381, 1265, 1257, 1200, 1167, 1101, 1020, 1005, 959, 837, 777, 739.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + H]^+$ para C₁₇H₃₇O₄Si, calculado: 333,2461; encontrado: 333,2472.

(+)-1-((4*R*,6*R*)-6-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)propan-2-ona (316):



A uma solução de cloreto de oxalila (0,43 mL; 4,81 mmol; 120 mol%) em CH₂Cl₂ (23 mL; 0,21 M) a -78 °C, adicionou-se, lentamente, DMSO (0,66 mL; 9,35 mmol; 240 mol%). Após 30 minutos, adicionou-se uma solução do álcool **325** (1,30 g; 3,91 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (9,5 mL; 0,41 M) com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos, adicionou-se Et₃N (2,8 mL; 20,0 mmol; 510 mol%). A temperatura do meio reacional foi levada, lentamente, a 0 °C permanecendo nestas condições por 1 hora. A reação foi diluída em Et₂O (20 mL) e finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (20 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 50 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com água (3 × 50 mL), solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo a metilcetona **316** (1,25 g; 3,78 mmol) como um óleo amarelo pálido em 97% de rendimento.

*R*_f 0,61 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +18 (*c* 1,4; CH₂Cl₂)

RMN ¹**H** (250 MHz; C_6D_6) δ 0,06 (s, 6H); 0,98 (s, 9H); 1,04 (q, J = 12,6 Hz, 1H); 1,22 (dt, J = 12,6 e 2,6 Hz, 1H); 1,35 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,52–1,70 (m, 2H); 1,73 (s, 3H); 1,97 (dd, J = 15,9 e 4,9 Hz, 1H); 2,38 (dd, J = 15,9 e 7,4 Hz, 1H); 3,58–3,67 (m, 1H); 3,70–3,80 (m, 1H); 3,91–4,01 (m, 1H); 4,16–4,27 (m, 1H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; C₆D₆)** δ -5,3; -5,2; 18,4; 19,8; 26,1; 30,4; 30,5; 37,3; 40,0; 50,0; 59,1; 65,6; 65,9; 98,7; 204,5.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2995, 2955, 2930, 2858, 1717, 1472, 1381, 1362, 1265, 1257, 1200, 1171, 1097, 957, 837, 777, 739.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + K]^+$ para C₁₇H₃₄O₄SiK, calculado: 369,1863; encontrado: 369,1852.

(-)-(*R*)-4-Benzil-3-propioniloxazolidin-2-ona (180):



A uma solução da oxazolidinona **328** (4,75 g; 26,8 mmol; 100 mol%) em THF (85 mL; 0,32 M) a -78 °C, adicionou-se, lentamente, BuLi (16,9 mL; 27,1 mmol; 1,6 M em hexano; 101 mol%) e cloreto de propanoila (**329**) (2,6 mL; 29,5 mmol; 110 mol%). O meio reacional permaneceu sob agitação por 30 minutos a -78 °C e 1,5 horas a temperatura ambiente. A reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (20 mL), os voláteis foram removidos à pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa 1 M de NaOH (3 × 25 mL), solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. A oxazolidinona **180** (6,20 g; 26,6 mmol) foi obtida como um sólido branco em 99% de rendimento e utilizada na próxima etapa sem prévia purificação.

*R*_{*f*} 0,66 (40% AcOEt em Hexano)

pf 43–45 °C

[α]_D²⁰ -97 (*c* 1,0; EtOH)

RMN ¹**H** (250 MHz; CDCI₃) δ 1,20 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 2,78 (dd, J = 13,3 e 9,5 Hz, 1H); 2,86–3,05 (m, 2H); 3,30 (dd, J = 13,3 e 3,3 Hz, 1H); 4,13–4,24 (m, 2H); 4,63–4,72 (m, 1H); 7,19–7,37 (m, 5H).

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

IV (filme) v_{max} /cm⁻¹ 3063, 3030, 2982, 2941, 2922, 2881, 1782, 1703, 1499, 1454, 1391, 1375, 1352, 1250, 1213, 1119, 1080, 1051, 1009, 957, 804, 762, 743, 704.

Dibutil(trifluorometanosulfonato)borana



A um balão reacional de 50 mL, equipado com condensador de refluxo, adicionou-se tributilborana (16,8 mL; 68,9 mmol; 100 mol%). Em seguida, adicionou-se, lentamente, ácido tríflico (2,0 mL; 22,6 mmol; 33 mol%) onde foi possível observar a evolução de gás. Então,

adicionou-se, lentamente, ácido tríflico (4,1 mL; 46,3 mmol; 67 mol%). O meio reacional foi aquecida a 50 °C e mantido nestas condições por 16 horas. A borana foi destilada a pressão reduzida (temperatura do banho de óleo = 65 °C; 0,5 mmHg) sendo obtida como um líquido incolor.

(−)-(*R*)-4-Benzil-3-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2,4-dimetilpentanoil)oxazolidin-2-ona (326):



A uma solução da oxazolidinona 180 (4,0 g; 17,2 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (34 mL; 0,51 M) a -10 °C, adicionou-se, lentamente, Bu2BOTf (5,7 mL; 22,4 mmol; 130 mol%). Após 5 minutos, adicionou-se Et₃N (3,6 mL; 25,8 mmol; 150 mol%). Após a adição de Et₃N, a solução incolor tornou-se amarelada. Após 5 minutos, a temperatura do meio reacional foi resfriada a -78 °C e adicionou-se, lentamente, isobutiraldeído (71) (3,2 mL; 34,4 mmol; 200 mol%). O meio reacional foi mantido sob agitação por 1 hora a -78 °C e 2,5 horas a 0 °C, resfriado a -10 °C e a reação foi finalizada pela adição cuidadosa de solução tampão fosfato pH 7 (22 mL) e MeOH (62 mL). Uma solução de H₂O₂ 30% (22 mL) em MeOH (40 mL) foi adicionada lentamente. A mistura resultante permaneceu sob agitação por 1 hora a 0 °C, os voláteis foram removidos à pressão reduzida (temperatura do banho = 25 °C) e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 100 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aguosa saturada de NaHCO₃ (3 × 100 mL), solução aguosa saturada de NaCl (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica flash, eluindo-se 30% de acetato de etila em hexano, fornecendo o aduto de aldol 326 (4,69 g; 15,4 mmol) como um sólido branco em 89% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero Evans/1.2-syn.

Rf 0,46 (30% AcOEt em Hexano)

pf 58–60 °C

[α]_D²⁰ -39 (*c* 0,9; CHCl₃)

RMN ¹**H** (250 MHz; CDCl₃) δ 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,72 (oct, J = 6,8 Hz, 1H); 2,80 (dd, J = 13,4 e 9,4 Hz, 1H); 3,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H);

209

3,23 (dd, *J* = 13,4 e 3,2 Hz, 1H); 3,53–3,57 (m, 1H); 3,96 (qd, *J* = 7,0 e 2,8 Hz, 1H); 4,13–4,24 (m, 2H); 4,64–4,74 (m, 1H); 7,18–7,35 (m, 5H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; CDCl₃)** *δ* 9,9; 18,7; 18,9; 30,6; 37,5; 39,6; 54,9; 65,9; 76,4; 127,2; 128,7; 129,2; 134,9; 152,7; 177,4.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3508, 3063, 3030, 2964, 2876, 1780, 1695, 1456, 1387, 1354, 1236, 1211, 1117, 1097, 984, 974, 764, 737, 702.





A uma solução do aduto de aldol **326** (8,62 g; 28,2 mmol; 100 mol%) em THF (112 mL; 0,25 M) e MeOH (1,2 mL) a 0 °C, adicionou-se, lentamente, uma solução de LiBH₄ (14,8 mL; 29,6 mmol; 2,0 M em THF; 105 mol%) e o meio reacional foi mantido sob agitação por 45 minutos. A reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (100 mL) e mantida sob agitação por 15 minutos a temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos à pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 × 100 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida fornecendo uma mistura de oxazolidinona **328** e do diol **157** como um sólido branco.

A uma solução do sólido branco (28,2 mmol teórico; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (68 mL; 0,41 M) a temperatura ambiente, adicionou-se uma solução de dietilacetal do *p*-anisaldeído (6,54 g; 31,1 mmol; 110 mol%) em CH₂Cl₂ (43 mL; 0,72 M), com o auxílio de uma cânula, e CSA (10 mg; 43 µmol; 0,2 mol%). O meio reacional permaneceu sob agitação por 3 horas e a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (100 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 × 100 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi diluído em hexano (43 mL) e mantido sob agitação por 20 minutos a 0 °C. A mistura foi filtrada e o sólido branco foi lavado com hexano gelado (43 mL). O sólido foi seco em alto vácuo fornecendo a oxazolidinona **328** (4,26

g; 24,0 mmol) em 85% de rendimento. O filtrado foi concentrado à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 5% de acetato de etila em hexano, fornecendo o acetal de PMP **187** (6,24 g; 24,9 mmol) como um sólido branco em 88% de rendimento para 2 etapas.

R_f 0,50 (5% AcOEt em Hexano)

pf 60-62 °C

[α]_D²⁰ -29 (*c* 1,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (250 MHz; CDCl₃) δ 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 1,61–1,85 (m, 2H); 3,35 (dd, J = 9,9 e 2,2 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,97–4,06 (m, 2H); 5,42 (s, 1H); 6,86–6,89 (m, 2H); 7,41–7,44 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; CDCl₃)** *δ* 10,9; 17,3; 19,5; 29,4; 30,0; 55,2; 73,9; 85,7; 101,5; 113,4; 127,2; 131,7; 159,7.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3053, 2964, 2937, 2916, 2839, 1616, 1518, 1466, 1385, 1265, 1250, 1167, 1103, 1034, 1003, 831, 739, 704.

(+)-(2*S*,3*S*)-3-(4-Metoxibenziloxi)-2,4-dimetilpentan-1-ol (330):



A uma solução do acetal de PMP **187** (6,10 g; 24,4 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (122 mL; 0,20 M) a 0 °C, adicionou-se, com o auxilio de uma *syringe pump*, uma solução de DIBAL-H (40,6 mL; 60,9 mmol; 1,5 M em tolueno; 250 mol%) por um período de 30 minutos. Após 1 hora, o meio reacional foi vertido, lentamente, em uma solução aquosa 1,0 M de HCl (150 mL) e CH₂Cl₂ (150 mL). A mistura foi mantida sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 × 100 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida fornecendo o éter de PMB **330** (6,16 g; 24,4 mmol) como um óleo incolor em 99% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

R_f 0,16 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +12 (*c* 1,1; CHCl₃)

RMN ¹**H (250 MHz; CDCI₃)** δ 0,92 (d, J = 7,0 Hz, 6H); 1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 1,81–1,99 (m, 3H); 3,22 (dd, J = 7,6 e 3,2 Hz, 1H); 3,50–3,64 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 4,49 (d, J = 10,7 Hz, 1H); 4,56 (d, J = 10,7 Hz, 1H); 6,84–6,89 (m, 2H); 7,26–7,29 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; CDCl₃)** δ 10,9; 19,4; 19,8; 30,8; 37,6; 55,2; 66,3; 74,2; 85,4; 113,7; 129,2; 131,0; 159,1.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3414, 2962, 2935, 2914, 2874, 1612, 1514, 1466, 1302, 1265, 1250, 1175, 1068, 1034, 825, 739, 704.

(-)-(2*R*,3*S*)-3-(4-Metoxibenziloxi)-2,4-dimetilpentanal (231):



A uma solução de cloreto de oxalila (0,85 mL; 9,60 mmol; 120 mol%) em CH₂Cl₂ (47 mL; 0,20 M) a -78 °C, adicionou-se, lentamente, DMSO (1,4 mL; 19,2 mmol; 240 mol%). Após 30 minutos, adicionou-se uma solução do álcool **330** (2,02 g; 8,00 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (20 mL; 0,40 M) com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos, adicionou-se Et₃N (5,6 mL; 40,0 mmol; 500 mol%). A temperatura do meio reacional foi levada, lentamente, a 0 °C permanecendo nestas condições por 1 hora. A reação foi diluída em Et₂O (50 mL) e finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (50 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 50 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com água (3 × 50 mL), solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O aldeído **231** (1,98 g; 7,91 mmol) foi obtido como um óleo amarelo pálido em 99% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

*R*_f 0,68 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -36 (*c* 1,4; CHCl₃)

RMN ¹**H** (400 MHz; CDCl₃) δ 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,89 (oct, J = 6,8 Hz, 1H); 2,58 (qdd, J = 7,0; 3,5 e 1,0 Hz, 1H); 3,58 (dd, J = 7,3 e 3,5 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,37–4,43 (m, 2H); 6,83–6,87 (m, 2H); 7,19–7,23 (m, 2H); 9,77 (d, J = 1,0 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (100 MHz; CDCl₃)** *δ* 8,1; 19,0; 19,6; 31,2; 49,2; 55,2; 73,5; 83,3; 113,7; 129,3; 130,4; 159,2; 204,9.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2962, 2874, 1722, 1613, 1514, 1465, 1248, 1088, 1066, 1035, 823, 736.

(+)-(4*S*,5*S*,6*S*)-1-((4*R*,6*R*)-6-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-4hidroxi-6-(4-metoxibenziloxi)-5,7-dimetiloctan-2-ona (335):



A uma solução da metilcetona **316** (1,20 g; 3,63 mmol; 100 mol%) em Et₂O (50 mL; 0,07 M) a -30 °C, adicionou-se, lentamente, (*c*-Hex)₂BCI (1,7 mL; 7,26 mmol; 200 mol%) e Et₃N (2,3 mL; 9,20 mmol; 250 mol%). Após a adição de Et₃N, observou-se a formação de uma névoa branca e a solução límpida tornou-se uma suspensão branca. Após 30 minutos, a temperatura do meio reacional foi resfriada a -78 °C e adicionou-se, com o auxílio de uma *syringe pump*, o aldeído **231** (1,18 g; 4,72 mmol; 130 mol%) em Et₂O (5,0 mL, 0,94 M) por um período de 30 minutos. Após 3 horas, a reação foi finalizada pela adição de MeOH (20 mL) e aquecida a temperatura ambiente. O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o aduto de aldol **335** (1,90 g; 3,26 mmol) como um óleo amarelo pálido em 90% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero 1,5-*anti/anti*-Felkin/1,3-*anti*.

R_f 0,36 (20% AcOEt em Hexano)

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

RMN ¹**H** (600 MHz; CDCl₃) δ 0,03 (s, 6H); 0,84 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,88 (s, 9H); 1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 1,18 (q, J = 12,7 Hz, 1H); 1,33 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 1,54 (dt, J = 12,7 e 2,4 Hz, 1H); 1,58–1,65 (m, 2H); 1,71–1,76 (m, 1H); 1,81–1,89 (m, 1H); 2,37 (dd, J = 15,6 e 4,4 Hz, 1H); 2,46 (dd, J = 16,8 e 9,5 Hz, 1H); 2,69 (dd, J = 15,6 e 8,1 Hz, 1H); 2,77 (dd, J = 16,8 e 2,4 Hz, 1H); 3,42 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 3,47 (dd, J = 8,7 e 2,1 Hz, 1H); 3,63 (dt, J = 10,4 e 5,5 Hz, 1H); 3,70 (ddd, J = 10,2; 8,1 e 5,3 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,99–4,07 (m, 2H);

4,32–4,37 (m, 1H); 4,56 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H); 4,58 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H); 6,85–6,87 (m, 2H); 7,27–7,28 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* -5,4; -5,4; 10,0; 18,3; 19,6; 19,7; 20,0; 25,9; 30,0; 31,1; 36,9; 39,3; 40,3; 49,1; 49,5; 55,2; 58,7; 65,4; 66,1; 69,4; 74,2; 83,8; 98,8; 113,7; 129,2; 131,4; 159,0; 210,6.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3441, 2957, 2930, 2856, 1705, 1645, 1614, 1514, 1464, 1381, 1265, 1250, 1094, 1036, 837, 739.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + Na]^+$ para C₃₂H₅₆O₇SiNa, calculado: 603,3693; encontrado: 603,3720.

(−)-1-((4*R*,6*R*)-6-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-3-((2*R*,4*S*, 5*S*,6*S*)-6-isopropil-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxan-4-il)propan-2-ona (336):



A uma solução do aduto de aldol **335** (50 mg; 86 µmol; 100 mol%) em CH_2CI_2 (1,8 mL; 0,05 M) a temperatura ambiente, adicionou-se peneira molecular 4 Å em pó ativada (27 mg). Após 15 minutos, o meio reacional foi resfriado a -10 °C e DDQ (25 mg, 0,11 mmol; 130 mol%) foi adicionado. O meio reacional foi mantido sob agitação por 5 minutos a -10 °C e 1,5 horas a 0 °C. O meio reacional foi aplicado diretamente em uma coluna cromatográfica, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano fornecendo o acetal de PMP **336** (33 mg; 57 µmol) como um óleo amarelo pálido em 66% de rendimento.

Rf 0,76 (30% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -21 (*c* 3,3; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,03 (s, 6H); 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,88 (s, 9H); 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 1,14 (q, J = 11,9 Hz, 1H); 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 1,52–1,62 (m, 4H); 1,75–1,82 (m, 1H); 2,47 (dd, J = 15,6 e 5,1 Hz, 1H); 2,70 (dd, J = 15,6 e 7,2 e Hz, 1H); 2,92 (dd, J = 16,0 e 7,2 Hz, 1H); 3,17 (dd, J = 16,0 e 7,1 Hz, 1H); 3,44 (dd, J = 9,7 e 2,0 Hz, 1H); 3,62 (dt, J = 10,2 e 5,2 Hz, 1H); 3,70 (ddd, J = 10,2; 8,0 e 5,4 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,01–4,06 (m, 1H); 4,30–4,35 (m, 1H); 4,42 (t, J = 7,1 Hz, 1H); 5,66 (s, 1H); 6,85–6,87 (m, 2H); 7,37–7,39 (m, 2H).
RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* -5,4; -5,4; 12,9; 17,4; 18,2; 19,8 (2 × CH₃); 25,9; 29,2; 30,1; 32,3; 36,9; 39,3; 45,5; 49,8; 55,3; 58,7; 65,4; 65,9; 75,8; 80,8; 95,4; 98,7; 113,5; 127,3; 131,5; 159,8; 206,7.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2957, 2930, 2856, 1715, 1616, 1518, 1472, 1464, 1381, 1250, 1171, 1101, 1038, 960, 835, 777, 739.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + H]^+$ para $C_{32}H_{55}O_7Si$, calculado: 579,3717; encontrado: 579,3720.

(+)-(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-1-((4*S*,6*R*)-6-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-6-(4-metoxibenziloxi)-5,7-dimetiloctan-2,4-diol (337):



A uma solução do aduto de aldol 335 (1.20 g; 2.06 mmol; 100 mol%) em THF:MeOH 4:1 (10 mL; 0,21 M) a -78 °C, adicionou-se, lentamente, dietilmetoxiborana (0,35 mL; 2,50 mmol; 120 mol%). Após 15 minutos, adicionou-se, com o auxilio de uma syringe pump, uma solução de LiBH₄ (1.26 mL; 2.52 mmol; 2.0 M em THF; 120 mol%) por um período de 1 hora. Após 1 hora, a mistura foi aquecida a -40 °C e a reação finalizada pela adição de solução tampão fosfato pH 7 (28 mL). Em seguida, MeOH (52 mL) e H₂O₂ 30% (21 mL) foram adicionados, gota a gota, a 0 °C. Após 1 hora a 0 °C, os voláteis foram removidos à pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 × 50 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aguosa saturada de NaHCO₃ (2 × 50 mL), solução aguosa saturada de NaCI (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida fornecendo uma mistura do diol 337 e resíduos de borana como um óleo amarelo pálido. Esta mistura foi diluída em metanol (50 mL) e o solvente foi removido à pressão reduzida em rotaevaporador (temperatura do banho = 55 °C). Este procedimento foi repetido por seis vezes, fornecendo o diol 337 (1,20 g; 2,06 mmol) como uma goma branca em 99% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero 1,3-syn. *R*_f 0.30 (20% AcOEt em Hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +7 (*c* 2,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,03 (s, 6H); 0,86–0,88 (m, 6H); 0,88 (s, 9H); 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 1,30–1,50 (m, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,58–1,67 (m, 5H); 1,70–1,76 (m, 1H); 1,88 (oct, J = 6,9 Hz, 1H); 3,44 (dd, J = 7,9 e 1,9 Hz, 1H); 3,64 (dt, J = 10,3 e 5,3 Hz, 1H); 3,69–3,74 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,78–3,83 (m, 1H); 3,91–4,22 (m, 5H); 4,54 (d, J = 10,8 Hz, 1H); 4,62 (d, J = 10,8 Hz, 1H); 6,85–6,86 (m, 2H); 7,26–7,28 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; CDCl₃)** δ -5,4 (2 × CH₃); 10,8; 18,3; 19,8 (2 × CH₃); 19,9; 25,9; 30,2; 30,8; 36,8; 39,4; 41,0; 41,1; 43,0; 55,3; 58,7; 65,6; 67,0; 70,2; 73,7; 75,0; 84,4; 98,7; 113,7; 129,2; 131,3; 159,0.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3441, 3055, 2986, 2957, 2930, 2856, 1659, 1645, 1614, 1514, 1421, 1265, 1095, 897, 837, 739, 706.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + H]^+$ para $C_{32}H_{59}O_7Si$, calculado: 583,4030; encontrado: 583,4047.

(+)-*terc*-Butil(2-((4*R*,6*R*)-6-(((4*S*,6*S*)-6-((2*S*,3*S*)-3-(4-metoxibenziloxi)-4-metilpentan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)etoxi)dimetilsilano (338):



A uma solução do diol **337** (1,20 g; 2,06 mmol; 100 mol%) em 2,2-dimetoxipropano (25 mL; 0,08 M) a temperatura ambiente, adicionou-se PPTS (260 mg; 1,03 mmol; 50 mol%) e a suspensão formada foi mantida sob agitação por 24 horas. A reação foi filtrada em sílica gel e celite e o resíduo lavado com CH_2Cl_2 (5 × 50 mL). O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o acetonídeo **338** (1,12 g; 1,80 mmol) como um óleo amarelo pálido em 87% de rendimento.

Rf 0,74 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +10 (*c* 1,6; CHCl₃)

RMN ¹**H** (600 MHz; CDCl₃) δ 0,03 (s, 6H); 0,82 (d, J = 7,2 Hz, 3H); 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,88 (s, 9H); 1,02 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 1,06 (q, J = 12,2 Hz, 1H); 1,15 (q, J = 12,2 Hz, 1H); 1,36 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,45 (dt, J = 12,8 e 2,3 Hz, 1H); 1,50 (dd, J = 6,4 e 5,8 Hz, 2H); 1,57–1,68 (m, 4H); 1,79–1,85 (m, 1H); 3,41 (dd, J = 9,0 e 1,7 Hz, 1H); 3,64

(dt, *J* = 10,3 e 5,3 Hz, 1H); 3,71 (ddd, *J* = 10,3; 8,3 e 5,3 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,79–3,83 (m, 1H); 4,00–4,09 (m, 3H); 4,50 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H); 4,52 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H); 6,85–6,87 (m, 2H); 7,25–7,26 (m, 2H).

RMN ¹³**C (150 MHz; CDCl₃)** δ -5,4 (2 × CH₃); 8,8; 18,3; 19,4; 19,9; 20,1; 20,2; 25,9; 30,3; 30,4; 31,2; 35,9; 37,7; 39,5; 41,3; 43,4; 55,2; 58,9; 64,9; 64,9; 65,8; 70,1; 74,0; 82,7; 98,4; 98,4; 113,7; 128,7; 131,8; 158,9.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2991, 2953, 2937, 2858, 1614, 1514, 1472, 1464, 1379, 1248, 1202, 1171, 1107, 1092, 959, 835, 775, 739.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + H]^+$ para C₃₅H₆₃O₇Si, calculado: 623,4343; encontrado: 623,4360.

(+)-2-((4*R*,6*R*)-6-(((4*S*,6*S*)-6-((2*S*,3*S*)-3-(4-Metoxibenziloxi)-4-metilpentan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)etanol (339):



A uma solução do éter de silício **338** (300 mg; 0,48 mmol; 100 mol%) em THF (3,2 mL; 0,15 M) a temperatura ambiente, adicionou-se uma solução de TBAF (0,96 mL; 0,96 mmol; 1 M em THF; 200 mol%). Após 2,5 horas, os voláteis foram removidos à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 50% de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **339** (244 mg; 0,48 mmol) como um óleo incolor em 99% de rendimento.

Rf 0,50 (50% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +5 (*c* 1,4; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCI₃) δ 0,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,84 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 1,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 1,07 (q, *J* = 12,5 Hz, 1H); 1,25–1,32 (m, 2H); 1,37 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); 1,42–1,45 (m, 1H); 1,44 (s, 3H); 1,50–1,53 (m, 2H); 1,60 (dt, *J* = 12,5 e 2,3 Hz, 1H); 1,63–1,77 (m, 2H); 1,80–1,87 (m, 1H); 2,60 (sl, 1H); 3,42 (dd, *J* = 9,0 e 1,9 Hz, 1H); 3,73–3,84 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,03–4,14 (m, 3H); 4,52–4,54 (m, 2H); 6,86–6,88 (m, 2H); 7,26–7,27 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** δ 8,7; 19,4; 19,9; 20,1; 20,2; 30,3; 30,4; 31,2; 35,9; 37,1; 38,0; 41,3; 43,2; 55,3; 61,0; 64,8 (2 × CH); 69,8; 70,1; 74,0; 82,7; 98,4; 98,7; 113,7; 128,7; 131,7; 158,9.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3463, 2991, 2944, 2916, 2874, 1614, 1515, 1465, 1380, 1248, 1203, 1170, 1105, 1037, 956, 917, 874, 831, 738.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + Na]^+$ para C₂₉H₄₈O₇Na, calculado: 531,3298; encontrado: 531,3328.

(+)-5-((2-((4*S*,6*S*)-6-(((4*S*,6*S*)-6-((2*S*,3*S*)-3-(4-Metoxibenziloxi)-4-metilpentan-2-il)-2,2dimetil-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)etil)tio)-1-fenil-1*H*-tetrazol (341):



A uma solução do álcool **339** (115 mg; 0,23 mmol; 100 mol%) em THF (2,0 mL; 0,11 M) a 0 °C, adicionou-se PPh₃ (89 mg; 0,34 mmol; 150 mol%), 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-tiol **(340)** (81 mg; 0,45 mmol; 200 mol%) e DEAD (64 μ L; 0,41 mmol; 180 mol%), gota a gota. O meio reacional foi mantido sob agitação por 30 minutos a 0 °C, diluído em Et₂O (5 mL) e a reação finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3x 10 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o sulfeto **341** (131 mg; 0,196 mmol) como um óleo incolor viscoso em 87% de rendimento.

*R*_{*f*} 0,33 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +20 (*c* 1,2; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCI₃) δ 0,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,84 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H); 1,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 1,06 (q, *J* = 12,5 Hz, 1H); 1,20 (q, *J* = 12,5 Hz, 1H); 1,37 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,46 (dt, *J* = 12,5 e 2,2 Hz, 1H); 1,49–1,52 (m, 2H); 1,60 (dt, *J* = 12,5 e 2,2 Hz, 1H); 1,64–1,68 (m, 1H); 1,80–1,87 (m, 1H); 1,88–1,96 (m, 1H); 1,99–2,07 (m, 1H); 3,41–3,54 (m, 3H); 3,79–3,84 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,97–4,11 (m, 3H); 4,52–4,54 (m, 2H); 6,86–6,88 (m, 2H); 7,25–7,27 (m, 2H); 7,52–7,59 (m, 5H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* 8,7; 19,4; 19,8; 20,1; 20,2; 29,2; 30,2; 30,4; 31,2; 35,5; 35,8; 37,1; 41,3; 43,2; 55,2; 64,8; 64,8; 67,5; 70,1; 74,0; 82,7; 98,3; 98,7; 113,7; 123,8; 128,7; 129,8; 130,1; 131,7; 133,7; 154,4; 158,8.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2991, 2953, 2943, 2915, 2873, 1613, 1598, 1514, 1501, 1464, 1381, 1248, 1203, 1170, 1036, 979, 943, 873, 829, 761, 738, 695.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + H]^+$ para $C_{36}H_{53}O_6N_4S$, calculado: 669,3686; encontrado: 669,3727.

(+)-5-((2-((4*S*,6*S*)-6-(((4*S*,6*S*)-6-((2*S*,3*S*)-3-(4-Metoxibenziloxi)-4-metilpentan-2-il)-2,2dimetil-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)etil)sulfonil)-1-fenil-1*H*-tetrazol (308):



A uma solução do sulfeto **341** (107 mg; 0,16 mmol; 100 mol%) em EtOH (1,2 mL; 0,13 M) a 0 °C, adicionou-se uma solução de (NH₄)₆Mo₇O₂₄.4H₂O (20 mg; 16 µmol; 10 mol%) em H₂O₂ (0,3 mL; 0,05 M), gota a gota. O meio reacional foi lentamente aquecido a temperatura ambiente. Após 15 horas, a mistura foi diluída em Et₂O (10 mL) e finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaCl (10 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3x 10 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo a sulfona **308** (104 mg; 0,15 mmol) como um sólido branco em 92% de rendimento.

*R*_{*f*} 0,43 (20% AcOEt em Hexano)

pf 46–48 °C

[α]_D²⁰ +11 (*c* 2,3; CHCl₃)

RMN ¹**H** (600 MHz; CDCI₃) δ 0,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 0,84 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 1,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 1,07 (q, *J* = 12,0 Hz, 1H); 1,19 (q, *J* = 12,0 Hz, 1H); 1,36 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); 1,47–1,52 (m, 3H); 1,59–1,61 (m, 1H); 1,64–1,69 (m, 1H); 1,79–1,87 (m, 1H); 1,99–2,06 (m, 1H); 2,12–2,18 (m, 1H); 3,42 (dd, *J* = 9,0 e 1,5 Hz, 1H); 3,78–3,83 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,92 (ddd, *J* = 14,8; 10,1 e 5,1 Hz, 1H); 4,01–4,11 (m, 3H); 4,52 (s, 2H); 6,86–6,88 (m, 2H); 7,26–7,27 (m, 2H); 7,59–7,64 (m, 3H); 7,68–7,69 (m, 2H).

RMN ¹³**C (150 MHz; CDCl₃)** *δ* 8,8; 19,4; 19,8; 20,1; 20,2; 28,6; 30,1; 30,4; 31,2; 35,8; 37,0; 41,3; 43,1; 52,4; 55,3; 64,6; 64,8; 66,9; 70,1; 74,0; 82,7; 98,4; 98,9; 113,7; 125,1; 128,6; 129,7; 131,5; 131,7; 133,0; 153,4; 158,9.

IV (filme) v_{max} /cm⁻¹ 2992, 2955, 2943, 2916, 2873, 1614, 1514, 1499, 1464, 1381, 1346, 1248, 1204, 1171, 1153, 1104, 1077, 1036, 981, 941, 873, 830, 763, 738, 689.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + H]^+$ para $C_{36}H_{53}O_8N_4S$, calculado: 701,3584; encontrado: 701,3583.

Octa-1,7-dien-4,5-diol (344):



A uma solução de brometo de vinila (9,0 mL; 103 mmol; 300 mol%) em H₂O (200 mL; 0,52 M) a 45 °C, adicionou-se KI (28,6 g; 172 mmol; 500 mol%) e o meio reacional turvo tornou-se amarelado. Adicionou-se SnCl₂ (19,6 g; 103 mmol; 300 mol%) e o meio reacional tornou-se laranja intenso. Após 5 minutos o meio reacional tornou-se amarelado novamente e adicionou-se, com o auxílio de uma *syringe pump*, uma solução de glioxal (**342**) (5,0 mL; 34,5 mmol; 40% em H₂O; 100 mol%) em H₂O (50 mL; 0,69 M) por um período de 30 minutos. Após 1 hora, a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa 1 M de HCI (50 mL) e diluída com AcOEt (200 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3×200 mL). A fase orgânica reunida foi secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 50% de acetato de etila em hexano, fornecendo o diol **344** (4,36 g; 30,6 mmol) como um óleo incolor em 89% de rendimento.

*R*_{*f*} 0,22 (20% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H (250 MHz; CDCl₃)** δ 2,18–2,37 (m, 6H); 3,49–3,69 (m, 2H); 5,10–5,18 (m, 4H); 5,76–5,92 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; CDCI₃)** δ (36,4); 38,2; 72,7; (72,8); 118,1; (118,3); 134,4; (134,7).³²⁷

³²⁷ Os sinais entre parênteses correspondem ao diastereoisômero obtido em menor proporção.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3404, 3078, 3003, 2980, 2935, 2910, 1641, 1435, 1418, 1207, 1053, 995, 916, 868.

But-3-enal (314):



ATENÇÃO: este procedimento deve ser realizado imediatamente antes da enolização da metilcetona 315.

A uma suspensão do diol **344** (1,07 g; 7,52 mmol; 100 mol%) em $CH_2Cl_2:H_2O$ 1:1 (7,5 mL; 1,0 M) a 0 °C, adicionou-se NalO₄ (1,61 g; 7,53 mmol; 100 mol%). O meio reacional foi mantido sob agitação por 2 horas a 0 °C. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 × 1 mL). A fase orgânica reunida foi secada sobre MgSO₄ e filtrada. A solução do aldeído **314** foi mantida sob atmosfera de argônio a 0 °C até o momento de adição na solução do enolato de boro.

(-)-(2R,6R)-6-Hidroxi-2-(4-metoxibenziloxi)non-8-en-4-ona (345):



A uma solução da metilcetona **315** (2,53 g; 11,4 mmol; 100 mol%) em Et₂O (110 mL; 0,10 M) a -30 °C, adicionou-se, lentamente, (*c*-Hex)₂BCI (4,9 mL; 22,7 mmol; 200 mol%) e Et₃N (3,4 mL; 24,4 mmol; 210 mol%). Após a adição de Et₃N, observou-se a formação de uma névoa branca e a solução límpida tornou-se uma suspensão branca. Após 30 minutos, a temperatura do meio reacional foi resfriada a -78 °C e adicionou-se, com o auxílio de uma *syringe pump*, o aldeído **314** (34,0 mmol teórico; 300 mol%) em CH₂Cl₂ (6,0 mL, 5,7 M) por um período de 30 minutos. Após 1 hora; a reação foi finalizada pela adição de tampão fosfato pH 7 (22 mL), MeOH (67 mL) e uma solução de H₂O₂ 30% (22 mL) em MeOH (45 mL). O meio reacional foi aquecido a 0 °C e mantido sob agitação por 1 hora, os voláteis foram removidos à pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com Et_2O (3 × 50 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2 × 50 mL), solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 30% de acetato de etila em hexano, fornecendo o aduto de aldol **345** (2,93 g; 10,0 mmol) como um óleo amarelo pálido em 88% de rendimento e diastereosseletividade de 92:08 em favor do isômero 1,5-*anti*.

R_f 0,46 (40% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -49 (*c* 2,5; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; C_6D_6) δ 1,01 (d, J = 6,1 Hz, 3H); 1,98–2,08 (m, 2H); 2,11–2,27 (m, 3H); 2,46 (ddd, J = 15,5; 7,7 e 4,1 Hz, 1H); 2,97–3,04 (m, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,88–3,94 (m, 1H); 4,00–4,09 (m, 1H); 4,21 (d, J = 11,2 Hz, 1H); 4,35 (d, J = 11,2 Hz, 1H); 4,98–5,01 (m, 2H); 5,73–5,81 (ddt, J = 16,7; 9,6 e 7,1 Hz, 1H); 6,79–6,81 (m, 2H); 7,19–7,21 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz; C₆D₆)** *δ* 19,7; 41,4; 50,0; 50,6; 54,7; 67,2; 70,6; 71,4; 114,0; 117,3; 129,5; 131,1; 135,1; 159,7; 209,4.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3448, 3076, 2972, 2932, 2907, 2837, 1709, 1641, 1614, 1587, 1514, 1466, 1375, 1302, 1248, 1175, 1080, 1034, 918, 824, 754.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + K]^+$ para $C_{17}H_{24}O_4K$, calculado: 331,1312; encontrado: 331,1299.

(-)-(4*R*,6*S*,8*R*)-8-(4-Metoxibenziloxi)non-1-en-4,6-diol (346):



A uma suspensão de Me₄NHB(OAc)₃ (16,7 g; 63,6 mmol; 400 ml%) em MeCN (45 mL; 1,4 M) a temperatura ambiente, adicionou-se AcOH (45 mL). A mistura foi mantida sob agitação por 30 minutos. O meio reacional foi resfriado a -40 °C e adicionou-se, cuidadosamente, uma solução do aduto de aldol **345** (4,66 g; 15,9 mmol; 100 mol%) em MeCN (45 mL; 0,35 M), com o auxílio de uma cânula, e uma solução de CSA (1,85 g; 8,0 mmol; 50 mol%) em MeCN:AcOH 1:1 (90 mL). O meio reacional foi aquecido a -20 °C e mantido sob agitação por 20 horas. Após este período, o meio reacional foi vertido, lentamente, em um erlenmeyer contendo solução aquosa saturada de NaHCO₃ (1400 mL). Após cessar a efervescência, adicionou-se solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (800 mL) e Et₂O (800 mL). A mistura resultante foi mantida sob agitação vigorosa por 8 horas. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 500 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (500 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida fornecendo o diol **346** (4,68 g; 15,9 mmol) como um óleo amarelo em 99% de rendimento, diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero 1,3-*anti* e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

*R*_{*f*} 0,47 (50% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -49 (*c* 2,5; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 1,24 (d, J = 6,1 Hz, 3H); 1,51–1,58 (m, 3H); 1,80 (dt, J = 14,6 e 10,1 Hz, 1H); 2,19–2,29 (m, 2H); 3,17 (sl, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,79–3,85 (m, 1H); 3,96 (quint, J = 6,2 Hz, 1H); 4,11–4,15 (m, 1H); 4,18 (sl, 1H); 4,34 (d, J = 11,0 Hz, 1H); 4,60 (d, J = 11,0 Hz, 1H); 5,07–5,11 (m, 2H); 5,82 (ddt, J = 17,3; 10,2 e 7,1 Hz, 1H); 6,87–6,88 (m, 2H); 7,24–7,25 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; CDCI₃)** δ 19,6; 42,0; 42,3; 43,5; 55,2; 67,9; 69,7; 70,0; 75,9; 113,9; 117,4; 129,4; 129,9; 135,0; 159,3.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3437, 3053, 2972, 2937, 2914, 2872, 2839, 1641, 1614, 1587, 1514, 1466, 1441, 1377, 1302, 1265, 1250, 1175, 1090, 1034, 918, 824, 739, 704.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + Na]^+$ para $C_{17}H_{26}O_4Na$, calculado: 317,1729; encontrado: 317,1718.

(-)-(4R, 6R)-4-Alil-6-((R)-2-(4-metoxibenziloxi)propil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano (347):



A uma solução do diol **346** (1,07 g; 3,64 mmol; 100 mol%) em 2,2-dimetoxipropano (43 mL; 0,08 M) a temperatura ambiente, adicionou-se CSA (85 mg; 0,36 mmol; 10 mol%). Após 17 horas, a reação foi finalizada pela adição de NaHCO₃ (100 mg), filtrada e concentrada a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo o acetonídeo **347** (895 mg; 2,68 mmol) como um óleo incolor em 74% de rendimento.

Rf 0,77 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -43 (*c* 2,4; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 1,20 (d, J = 6,1 Hz, 3H); 1,33 (s, 6H); 1,48 (dt, J = 13,9 e 6,2 Hz, 1H); 1,51–1,58 (m, 2H); 1,94 (dt, J = 14,0 e 6,9 Hz, 1H); 2,16 (dt, J = 14,0 e 6,8 Hz, 1H); 2,28 (dt, J = 14,0 e 6,9 Hz, 1H); 3,62 (sext, J = 6,3 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,81–3,87 (m, 1H); 3,90–3,96 (m, 1H); 4,36 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 4,49 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 5,03–5,10 (m, 2H); 5,78 (ddt, J = 17,1; 10,2 e 6,8 Hz, 1H); 6,86–6,89 (m, 2H); 7,25–7,26 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* 19,5; 24,8; 24,8; 38,0; 40,1; 42,8; 55,2; 63,7; 66,1; 69,9; 71,1; 100,2; 113,7; 116,8; 129,3; 131,0; 134,4; 159,1.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3074, 2984, 2937, 2837, 1643, 1614, 1587, 1514, 1464, 1443, 1379, 1302, 1248, 1225, 1173, 1117, 1036, 995, 947, 912, 822, 754.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + Na]^+$ para $C_{20}H_{30}O_4Na$, calculado: 357,2042; encontrado: 357,2037.

(−)-(*R*)-1-((2*R*,4*S*,6*R*)-2-(4-Metoxifenil)-6-metil-1,3-dioxan-4-il)pent-4-en-2-ol (348):



A uma solução do diol **346** (52 mg; 0,18 mmol; 100 mol%) em CH_2Cl_2 (3,8 mL; 0,05 M) a temperatura ambiente, adicionou-se peneira molecular 4 Å em pó ativada (56 mg). Após 15 minutos, o meio reacional foi resfriado a -10 °C e DDQ (51 mg, 0,22 mmol; 120 mol%) foi adicionado. O meio reacional foi mantido sob agitação por 5 minutos a -10 °C e 1,5 horas a 0 °C. O meio reacional foi aplicado diretamente em uma coluna cromatográfica, eluindo-se 40% de acetato de etila em hexano fornecendo o acetal de PMP **348** (32 mg; 0,11 mmol) como um óleo amarelo pálido em 60% de rendimento.

R_f 0,57 (40% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -35 (*c* 3,2; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 1,30 (d, J = 6,1 Hz, 3H); 1,50 (dt, J = 13,1 e 10,7 Hz, 1H); 1,56 (dt, J = 13,1 e 2,7 Hz, 1H); 1,66 (ddd, J = 14,5; 9,3 e 3,4 Hz, 1H); 1,76 (ddd, J = 14,5; 8,2 e 2,6 Hz, 1H); 2,19–2,30 (m, 2H); 2,39 (sl, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,92–3,97 (m, 1H); 3,99–4,03 (m, 1H);

4,10-4,15 (m, 1H); 5,10-5,14 (m, 2H); 5,49 (s, 1H); 5,82 (ddt, *J* = 17,2; 10,3 e 7,2 Hz, 1H); 6,86-6,88 (m, 2H); 7,40-7,42 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* 21,6; 38,4; 42,0; 42,2; 55,2; 67,0; 72,9; 74,0; 100,7; 113,6; 117,9; 127,4; 131,2; 134,7; 159,8.

IV (filme) v_{max} /cm⁻¹ 3439, 3076, 2974, 2935, 2914, 2851, 1641, 1616, 1589, 1518, 1340, 1304, 1250, 1155, 1111, 1061, 1034, 1011, 912, 825, 775, 737.

(R)-1-((4R,6R)-6-Alil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)propan-2-ol (349):



A uma solução do éter de PMB **347** (870 mg; 2,60 mmol; 100 mol%) em CH_2CI_2 :tampão fosfato pH 7 9:1 (43 mL; 0,06 M) a 0°C, adicionou-se DDQ (708 mg; 3,12 mmol; 120 mol%) e o meio reacional foi mantido sob agitação por 45 minutos. A reação foi finalizada pela adição de uma solução de H_2O :solução aquosa saturada de NaHCO₃ 1:1 (10 mL). A suspensão foi filtrada em Celite e o resíduo lavado com CH_2CI_2 (5 × 50 mL). O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **349** (445 mg; 2,08 mmol) como um óleo amarelo pálido em 80% de rendimento.

*R*_{*f*} 0,39 (20% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H** (500 MHz; C_6D_6) δ 1,16 (d, J = 6,1 Hz, 3H); 1,21 (dt, J = 14,3 e 3,1 Hz, 1H); 1,21 (s, 3H); 1,25–1,36 (m, 2H); 1,28 (s, 3H); 1,56 (dt, J = 14,3 e 9,6 Hz, 1H); 2,04–2,09 (m, 1H); 2,20–2,25 (m, 1H); 3,14 (sl, 1H); 3,72 (ddt, J = 17,3; 10,6 e 6,8, 1H); 3,79–3,90 (m, 2H); 5,02–5,06 (m, 2H); 5,75–5,84 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; C₆D₆)** *δ* 23,8; 24,7; 25,0; 38,3; 40,5; 44,8; 66,2; 67,6; 67,7; 100,4; 116,9; 134,8.

HRMS (EI TOF-MS) m/z $[M - CH_3]^+$ para $C_{11}H_{19}O_3$, calculado: 199,1334; encontrado: 199,1323.

1-((4*S*,6*R*)-6-Alil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)propan-2-ona (312):



A uma solução de cloreto de oxalila (0,21 mL; 2,36 mmol; 120 mol%) em CH₂Cl₂ (12 mL; 0,20 M) a -78 °C, adicionou-se, lentamente, DMSO (0,33 mL; 4,69 mmol; 240 mol%). Após 30 minutos, adicionou-se uma solução do álcool **349** (420 mg; 1,96 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (4,8 mL; 0,41 M) com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos, adicionou-se Et₃N (1,5 mL; 10,7 mmol; 500 mol%). A temperatura do meio reacional foi levada, lentamente, a 0 °C permanecendo nestas condições por 1 hora. A reação foi diluída em Et₂O (20 mL) e finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (20 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 25 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com água (3 × 25 mL), solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo a metilcetona **312** (344 mg; 1,62 mmol) como um óleo amarelo pálido em 83% de rendimento.

*R*_{*f*} 0,55 (20% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCI₃) δ 1,30 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,54 (ddd, J = 12,8; 9,2 e 6,1 Hz, 1H); 1,68 (ddd, J = 12,8; 9,2 e 6,1 Hz, 1H); 2,14 (s, 3H); 2,14–2,20 (m, 1H); 2,26–2,31 (m, 1H); 2,44 (dd, J = 15,9 e 4,9 Hz, 1H); 2,66 (dd, J = 15,9 e 8,3 Hz, 1H); 3,83 (ddd, J = 15,5; 9,2 e 6,7 Hz, 1H); 4,22–4,28 (m, 1H); 5,01–5,09 (m, 2H); 5,76 (ddt, J = 17,1; 10,2 e 6,7 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCI₃)** δ 24,6; 24,7; 30,7; 37,5; 40,0; 49,5; 63,1; 66,0; 100,5; 117,0; 134,2; 206,8.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3078, 2989, 2939, 2926, 2858, 1718, 1643, 1381, 1364, 1225, 1171, 1117, 1026, 1001, 910.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + Na]^+$ para $C_{12}H_{20}O_3Na$, calculado: 235,1310; encontrado: 235,1323.

(+)-(*R*)-Butan-1,2,4-triol (350):



A uma solução do complexo borana-dimetilsulfeto (48 mL; 96 mmol; 2 M em THF; 320 mol%) e B(OMe)₃ (10 mL) a 0 °C, adicionou-se, lentamente, uma solução do ácido (*R*)-málico (**313**) (4,0 g; 29,8 mmol; 100 mol%) em THF (20 mL; 1,5 M) com o auxílio de uma cânula. O meio reacional foi mantido sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 18 horas a temperatura ambiente. A reação foi finalizada pela adição, com o auxílio de uma *syringe pump*, de metanol (24 mL) por um período de 1 hora. Os voláteis foram removidos à pressão reduzida. Com o objetivo de remover compostos de boro, o resíduo foi dissolvido em MeOH (20 mL) e concentrado à pressão reduzida, está etapa foi repetida por 3 vezes. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de metanol em CH₂Cl₂, fornecendo o triol **350** (3,09 g; 29,1 mmol) como um óleo amarelo pálido em 98% de rendimento.

R_f 0,32 (10% MeOH em CH₂Cl₂)

[α]_D²⁰ +27 (*c* 1,1; MeOH)

RMN ¹**H (250 MHz; MeOD)** δ 1,52–1,79 (m, 2H); 3,40–3,53 (m, 2H); 3,67–3,79 (m, 3H). **RMN** ¹³**C (125 MHz; MeOD)** δ 37,0; 59,9; 67,4; 70,7.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3418, 2929, 2895, 1654, 1417, 1059, 871.

(-)-((2*R*,4*R*)-2-(4-Metoxifenil)-1,3-dioxan-4-il)metanol (351):



A uma solução do triol **350** (1,0 g; 9,42 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (10 mL; 0,94 M) a temperatura ambiente, adicionou-se dimetilacetal do *p*-anisaldeído (3,2 mL; 18,8 mmol; 200 mol%) e CSA (218 mg; 0,94 mmol; 10 mol%). O meio reacional permaneceu sob agitação por 3,5 dias e a reação foi finalizada pela adição de Et₃N (1,0 mL). O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 50%

de acetato de etila em hexano, fornecendo o acetal PMP **351** (1,72 g; 7,66 mmol) como um óleo amarelo pálido em 81% de rendimento e seletividade de 90:10 (**351:352**).

*R*_{*f*} 0,33 (50% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -7 (*c* 0,2; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; C_6D_6) δ 0,76–0,79 (m, 1H); 1,63 (qd; J = 12,6 e 5,0 Hz, 1H); 2,03–2,28 (m, 1H); 3,27 (s, 3H); 3,43–3,48 (m, 3H); 3,53–3,55 (m, 1H); 3,92 (dd, J = 11,3 e 4,9 Hz, 1H); 5,33 (s, 1H); 6,82–6,84 (m, 2H); 7,55–7,57 (m, 2H).

RMN ¹³**C** (125 MHz; C_6D_6) δ 27,1; 54,7; 65,7; 66,5; 77,8; 101,5; 113,7; 128,0; 132,0; 160,4. **IV (filme)** $v_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3424, 2958, 2930, 2859, 1615, 1589, 1519, 1464, 1431, 1395, 1365, 1304, 1250, 1173, 1104, 1069, 1032, 829, 778.

(-)-*terc*-Butil(((2*R*,4*R*)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxan-4-il)metoxi)dimetilsilano (353):



A uma solução do álcool **351** (1,67 g; 7,45 mmol; 100 mol%) em DMF (17 mL; 0,44 M) a temperatura ambiente, adicionou-se imidazol (812 mg; 11,9 mmol; 160 mol%) e TBSCI (1,24 g; 8,20 mmol; 110 mol%). Após 2 horas, o meio reacional foi vertido em um funil de separação contendo H_2O (55 mL) e AcOEt (30 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 × 50 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com H_2O (3 × 50 mL), solução aquosa saturada de NaCI (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 15% de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **353** (2,48 g; 7,34 mmol) como um óleo incolor em 98% de rendimento.

R_f 0,63 (15% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -1 (*c* 1,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (250 MHz; CDCl₃) δ 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 1,60–1,64 (m, 1H); 1,71–1,88 (m, 1H); 3,60 (dd, J = 10,3 e 6,2 Hz, 1H); 3,77–3,83 (m, 1H); 3,87–4,00 (m, 2H); 4,24–4,30 (m, 1H); 5,47 (s, 1H); 6,85–6,89 (m, 2H); 7,39–7,42 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* –5,4; –5,3; 18,3; 25,9; 28,2; 55,2; 66,2; 66,9; 77,6; 101,1; 113,5; 127,4; 131,2; 159,8.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2955, 2929, 2856, 1616, 1519, 1464, 1387, 1302, 1250, 1152, 1111, 1037, 836, 778.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + H]^+$ para C₁₈H₃₁O₄Si, calculado: 339,1992; encontrado: 339,1995.

(+)-terc-Butil(((2R,4R)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxan-4-il)metoxi)difenilsilano (355):



A uma solução do álcool **351** (1,47 g; 6,57 mmol; 100 mol%) em DMF (15 mL; 0,44 M) a temperatura ambiente, adicionou-se imidazol (719 mg; 10,6 mmol; 160 mol%) e TBDPSCI (1,9 mL; 7,26 mmol; 110 mol%). Após 1,5 horas, o meio reacional foi vertido em um funil de separação contendo H₂O (50 mL) e AcOEt (30 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3×50 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com H₂O (3×50 mL), solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **355** (3,04 g; 6,57 mmol) como um óleo incolor em 99% de rendimento.

R_f 0,64 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +1 (*c* 0,65; CHCl₃)

RMN ¹**H** (250 MHz; CDCl₃) δ 1,06 (s, 9H); 1,58–1,64 (m, 1H); 1,86 (qd, J = 11,9 e 4,9 Hz, 1H); 3,68 (dd, J = 10,4 e 5,7 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,84 (dd, J = 10,4 e 5,3 Hz, 1H); 3,90–4,05 (m, 2H); 4,27 (dd, J = 11,3 e 4,8 Hz, 1H); 5,46 (s, 1H); 6,85–6,88 (m, 2H); 7,31–7,41 (m, 8H); 7,67–7,70 (m, 4H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; CDCl₃)** δ 19,3; 26,8; 28,0; 55,2; 66,8; 66,9; 77,4; 101,0; 113,5; 127,4; 127,6 (2 × CH); 129,6 (2 × CH); 131,3; 133,5 (2 × CH); 135,6 (2 × CH); 159,8.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3071, 3050, 2958, 2930, 2856, 1615, 1589, 1518, 1463, 1428, 1389, 1362, 1302, 1249, 1150, 1112, 1035, 824, 741, 702.





A uma solução do acetal de PMP **355** (1,0 g; 2,16 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (11 mL; 0,20 M) a -78 °C, adicionou-se, com o auxílio de uma *syringe pump*, uma solução de DIBAL-H (10,8 mL; 10,8 mmol, 1 M em CH₂Cl₂; 500 mol%) por um período de 1 hora. Após 30 minutos, a reação foi finalizada pela adição de MeOH (20 mL) e o meio reacional foi vertido em um funil de separação contendo solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (20 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 30% de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **356** (450 mg; 0,97 mmol) como um óleo incolor em 45% de rendimento.

Rf 0,52 (30% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +30 (*c* 0,6; CHCl₃)

RMN ¹**H** (250 MHz; CDCl₃) δ 1,07 (s, 9H); 1,76–1,88 (m, 2H); 2,39 (sl, 1H); 3,64–3,74 (m, 5H); 3,79 (s, 3H); 4,41 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 4,60 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 6,83–6,87 (m, 2H); 7,18–7,22 (m, 2H); 7,35–7,43 (m, 6H); 7,66–7,69 (m, 4H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; CDCl₃)** δ 19,2; 26,8; 34,2; 55,2; 60,5; 65,9; 71,8; 78,4; 113,8; 127,7 (3 × CH); 129,4; 129,8; 130,4; 133,2; 133,3; 135,6; 135,6; 159,2.

IV (filme) v_{max} /cm⁻¹ 3413, 3071, 3050, 2999, 2955, 2931, 2840, 1613, 1588, 1514, 1472, 1428, 1302, 1248, 1174, 1112, 1084, 1037, 823, 741, 703.

(-)-(*R*)-4-(*terc*-Butildifenilsililoxi)-3-(4-metoxibenziloxi)butanal (357):



A uma solução de cloreto de oxalila (0,14 mL; 1,58 mmol; 160 mol%) em CH₂Cl₂ (5,9 mL; 0,27 M) a −78 °C, adicionou-se, lentamente, DMSO (0,22 mL; 3,12 mmol; 320 mol%). Após 30 minutos, adicionou-se uma solução do álcool **356** (450 mg; 0,97 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂

(2,6 mL; 0,37 M) com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos, adicionou-se Et₃N (1,0 mL; 7,14 mmol; 740 mol%). A temperatura do meio reacional foi levada, lentamente, a 0 °C permanecendo nestas condições por 1 hora. A reação foi diluída em Et₂O (20 mL) e finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (20 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 50 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com água (3 × 50 mL), solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O aldeído **357** (449 mg; 0,97 mmol) foi obtido como um óleo amarelo pálido em 99% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

*R*_f 0,58 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -20 (*c* 0,7; CHCl₃)

RMN ¹**H** (250 MHz; CDCI₃) δ 1,05 (s, 9H); 2,68 (dd, J = 6,0 e 2,0 Hz, 2H); 3,66 (dd, J = 10,6 e 5,7 Hz, 1H); 3,77 (dd, J = 10,6 e 4,9 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,97–4,07 (m, 1H); 4,42 (d, J = 11,2 Hz, 1H); 4,52 (d, J = 11,2 Hz, 1H); 6,81–6,86 (m, 2H); 7,16–7,19 (m, 2H); 7,34–7,47 (m, 6H); 7,64–7,68 (m, 4H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; CDCl₃)** *δ* 19,2; 26,8; 46,3; 55,2; 65,1; 71,7; 74,5; 113,8; 127,8 (3 × CH); 129,4; 129,8; 133,1; 133,1; 135,6; 135,6; 159,2; 201,3.

Trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsilil

A um balão reacional de 50 mL, equipado com condensador de refluxo, contendo TBSCI (12 g; 79,2 mmol; 100 mol%), adicionou-se, lentamente, ácido tríflico (7,0 mL; 79,2 mmol; 100 mol%). O meio reacional foi aquecido a 50 °C e mantido nestas condições por 16 horas. O TBSOTf foi destilado sob pressão reduzida (temperatura do banho de óleo = 70 °C; 0,4 mmHg) sendo obtido como um líquido incolor.

(−)-(5*R*,7*R*)-5-Alil-7-((*R*)-2-(4-metoxibenziloxi)propil)-2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecano (370):



A uma solução do diol **346** (1,19 g; 4,04 mmol; 100 mol%) em CH_2Cl_2 (58 mL; 0,07 M) a 0 °C, adicionou-se, cuidadosamente, 2,6-lutidina (2,82 mL; 24,2 mmol; 600 mol%) e TBSOTf (2,8 mL; 12,1 mmol; 300 mol%). Após 1,5 horas, a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (30 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 × 50 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **370** (1,93 g; 3,69 mmol) como um óleo incolor em 91% de rendimento.

R_f 0,81 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -12 (*c* 2,4; CHCl₃)

RMN ¹**H** (250 MHz; CDCI₃) δ 0,02 (s, 3H); 0,05 (s, 9H); 0,85 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 1,18 (d, J = 6,0 Hz, 3H); 1,48 (dt, J = 13,8 e 6,1 Hz, 1H); 1,60–1,65 (m, 2H); 1,86 (dt, J = 13,8 e 6,4 Hz, 1H); 2,12–2,31 (m, 2H); 3,63 (sext, J = 6,2 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,79–3,93 (m, 2H); 4,38 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 4,47 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 5,00–5,06 (m, 2H); 5,81 (ddt, J = 17,8; 9,5 e 7,0 Hz, 1H); 6,83–6,87 (m, 2H); 7,24–7,27 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; CDCl₃)** *δ* -4,3; -4,1; -4,0; -3,9; 18,0; 18,1; 19,8; 25,9 (2 × (CH₃)₃); 42,3; 45,2; 45,5; 55,2; 67,5; 69,5; 69,9; 71,7; 113,7; 116,9; 129,1; 131,1; 135,0; 159,0.

IV (filme) $v_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3076, 2955, 2930, 2888, 2857, 1614, 1514, 1472, 1463, 1374, 1249, 1061, 913, 836, 774.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + Na]^+$ para C₂₉H₅₄O₄Si₂Na, calculado: 545,3458; encontrado: 545,3439.

(+)-(2R,4R,6R)-4,6-bis(terc-Butildimetilsililoxi)non-8-en-2-ol (371):



A uma solução do éter de PMB **370** (7,40 g; 14,1 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂:tampão fosfato pH 7 9:1 (235 mL; 0,06 M) a 0°C, adicionou-se DDQ (3,84 g; 16,9 mmol; 120 mol%) e o meio reacional foi mantido sob agitação por 1 hora. A reação foi finalizada pela adição de uma solução de H₂O:solução aquosa saturada de NaHCO₃ 1:1 (60 mL). A suspensão foi filtrada em Celite e o resíduo lavado com CH₂Cl₂ (5 × 100 mL). O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **371** (5,50 g; 13,7 mmol) como um óleo amarelo pálido em 97% de rendimento.

R_f 0,59 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +11 (*c* 2,3; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,05 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,87 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3H); 1,52 (dt, J = 14,2 e 8,9 Hz, 1H); 1,58–1,74 (m, 3H); 2,12–2,24 (m, 2H); 3,11 (sl, 1H); 3,74 (quint, J = 6,1 Hz, 1H); 3,87–3,95 (m, 2H); 5,02–5,06 (m, 2H); 5,75–5,83 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* -4,5; -4,4; -4,2; -3,8; 17,9; 18,0; 23,5; 25,8; 25,8; 42,0; 45,9 (2 × CH₂); 67,0; 69,7; 71,4; 117,3; 134,6.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3445, 3078, 2957, 2931, 2896, 2858, 1642, 1473, 1463, 1362, 1256, 1070, 1005, 913, 836, 807, 774.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + H]^+$ para C₂₁H₄₇O₃Si₂, calculado: 403,3064; encontrado: 403,3055.

(+)-(4*S*,6*R*)-4,6-bis(*terc*-Butildimetilsililoxi)non-8-en-2-ona (372):



A uma solução de cloreto de oxalila (1,42 mL; 16,5 mmol; 120 mol%) em CH_2Cl_2 (80 mL; 0,21 M) a -78 °C, adicionou-se, lentamente, DMSO (2,34 mL; 33,0 mmol; 240 mol%). Após 30

minutos, adicionou-se uma solução do álcool **371** (5,50 g; 13,7 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (33 mL; 0,42 M) com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos, adicionou-se Et₃N (11,5 mL; 82,5 mmol; 600 mol%). A temperatura do meio reacional foi levada, lentamente, a 0 °C permanecendo nestas condições por 1 hora. A reação foi diluída em Et₂O (100 mL) e finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (100 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 100 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com água (3 × 100 mL), solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo a metilcetona **372** (5,23 g; 13,1 mmol) como um óleo incolor em 95% de rendimento.

*R*_{*f*} 0,68 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +1 (*c* 2,7; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,01 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 6H); 0,84 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 1,54 (dt, J = 13,7 e 6,8 Hz, 1H); 1,66 (dt, J = 13,7 e 5,8 Hz, 1H); 2,13 (s, 3H); 2,16–2,26 (m, 2H); 2,51 (dd, J = 15,0 e 5,0 Hz, 1H); 2,59 (dd, J = 15,0 e 7,1 Hz, 1H); 3,76 (quint, J = 6,0 Hz, 1H); 4,21 (quint, J = 6,2 Hz, 1H); 5,02–5,05 (m, 2H); 5,78 (ddt, J = 17,7; 9,5 e 7,1 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* -4,4 (2 × CH₃); -4,3; -4,1; 18,0; 18,0; 25,8; 25,9; 31,5; 42,2; 45,3; 51,9; 67,2; 69,6; 117,2; 134,6; 207,5.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3079, 2956, 2930, 2896, 2858, 1721, 1642, 1473, 1464, 1361, 1256, 1092, 1005, 914, 836, 775.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + H]^+$ para $C_{21}H_{45}O_3Si_2$, calculado: 401,2907; encontrado: 401,2891.



(+)-(*R*)-4-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-3-hidroxibutanoato de metila (374):

Adicionou-se cloreto de acetila (0,4 mL) em MeOH (4,0 mL) a temperatura ambiente. Após 30 minutos, adicionou-se ácido (R)-málico (**313**) (2,0 g; 14,9 mmol; 100 mol%) e CH(OMe)₃ (3,2 mL; 29,2 mmol; 200 mol%). O meio reacional permaneceu sob agitação por 24 horas. Após este período, o solvente foi removido à pressão reduzida e o éster metílico **373** foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

A uma solução do éster **373** (14,9 mmol teórico; 100 mol%) em THF (6,4 mL; 2,3 M) a 0 °C, adicionou-se NaBH₄ (6 mg, 0,16 mmol; 1 mol%) e, cuidadosamente, complexo BH₃.Me₂S (1,5 mL; 15,3 mmol; 103 mol%). O meio reacional permaneceu sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 3 horas a temperatura ambiente. O meio reacional foi resfriado a 0 °C e a reação foi finalizada pela adição cuidadosa de MeOH (15 mL). O solvente foi removido à pressão reduzida. Com o objetivo de remover compostos de boro, o resíduo foi dissolvido em MeOH (2 × 15 mL) e concentrado à pressão reduzida e em tolueno (15 mL) e concentrado à pressão reduzida e temperatura da pressão reduzida e o diol **165** foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

A uma solução do diol **165** (14,9 mmol teórico; 100 mol%) em CH_2CI_2 (30 mL; 0,50 M) a temperatura ambiente, adicionou-se DMAP (90 mg; 0,74 mmol; 5 mol%). O meio reacional foi resfriado a 0 °C e adicionou-se Et₃N (2,9 mL; 20,9 mmol; 140 mol%). Após 5 minutos, adicionou-se, com o auxílio de uma *syringe pump*, uma solução de TBSCI (2,80 g; 18,6 mmol; 125 mol%) em CH_2CI_2 (4,5 mL; 4,1 M) por um período de 30 minutos. O meio reacional foi mantido sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 15 horas a temperatura ambiente. A reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2CI_2 (3 × 25 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCI (25 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica

235

flash, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **374** (2,84 g; 11,4 mmol) como um óleo amarelo pálido em 77% de rendimento para 3 etapas.

*R*_{*f*} 0,57 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +10 (*c* 2,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (250 MHz; CDCI₃) δ 0,05 (s, 6H); 0,88 (s, 9H); 2,42–2,49 (m, 1H); 2,51–2,58 (m, 1H); 2,85 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 3,56 (dd, J = 10,0 e 5,6 Hz, 1H); 3,62 (dd, J = 10,0 e 4,8 Hz, 1H); 3,69 (s, 3H); 4,01–4,12 (m, 1H).

RMN ¹³**C** (62,5 MHz; CDCl₃) δ -5,5 (2 × CH₃); 18,2; 25,8; 37,8; 51,7; 66,1; 68,5; 172,5. **IV (filme)** $v_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3470, 2955, 2931, 2858, 1740, 1473, 1439, 1362, 1257, 1171, 1121, 1074, 1006, 838, 779, 669.

(+)-(*R*)-4-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-3-(4-metoxibenziloxi)butanoato de metila (377):



A uma solução do álcool **374** (1,0 g; 4,03 mmol; 100 mol%) e 2,2,2-tricloroacetimidato de PMB (1,7 mL; 8,06 mmol; 200 mol%) em Et₂O (19 mL; 0,21 M) a temperatura ambiente, adicionouse, lentamente, TfOH (0,35 mL; 40 µmol; 0,11 M em Et₂O; 1 mol%). Após 40 minutos, a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3×25 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com H₂O (50 mL), solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **377** (921 mg; 2,50 mmol) como um óleo amarelo pálido em 62% de rendimento.

R_f 0,48 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +19 (*c* 1,8; CHCl₃)

RMN ¹**H** (250 MHz; CDCl₃) δ 0,04 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 2,50 (dd, J = 15,6 e 7,8 Hz, 1 H); 2,63 (dd, J = 15,6 e 4,9 Hz, 1 H); 3,56 (dd, J = 10,4 e 6,2 Hz, 1 H); 3,67 (s, 3H); 3,70–3,77 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,89–3,99 (m, 1H); 4,53 (d, J = 11,0 Hz, 1 H); 4,59 (d, J = 11,0 Hz, 1 H); 6,83–6,89 (m, 2H); 7,21–7,26 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; CDCl₃)** *δ* -5,5; -5,4; 18,2; 25,8; 37,3; 51,6; 55,2; 64,7; 72,2; 76,4; 113,7; 129,4; 130,6; 159,2; 172,2.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2999, 2954, 2931, 2858, 1741, 1614, 1514, 1464, 1438, 1362, 1302, 1250, 1173, 1082, 1037, 838, 778, 669.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + Na]^+$ para C₁₉H₃₂O₅SiNa, calculado: 391,1917; encontrado: 391,1909.

(+)-(*R*)-4-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-3-(4-metoxibenziloxi)butan-1-ol (354):



A uma suspensão de LiAlH₄ (122 mg; 3,22 mmol; 140 mol%) em THF (5,8 mL; 0,56 M) a 0 °C, adicionou-se, cuidadosamente, uma solução do éster **377** (846 mg; 2,30 mmol; 100 mol%) em THF (5,8 mL; 0,40 M) com o auxílio de uma cânula. O meio reacional foi mantido sob agitação por 15 minutos a 0 °C. A reação foi finalizada pela adição de 4 gotas de H₂O, 6 gotas de solução aquosa 2 M de NaOH e 6 gotas de H₂O. O meio reacional foi mantido sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente, a suspensão foi filtrada em Celite e o resíduo lavado com Et₂O (5 × 50 mL). O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 30% de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **354** (488 mg; 1,43 mmol) como um óleo incolor em 62% de rendimento.

Rf 0,48 (30% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +35 (*c* 2,5; CHCl₃)

RMN ¹**H** (250 MHz; CDCl₃) δ 0,06 (s, 6H); 0,90 (s, 9H); 1,67–1,90 (m, 2H); 2,58 (sl, 1H); 3,58–3,75 (m, 5H); 3,78 (s, 3H); 4,50 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 4,64 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 6,83–6,89 (m, 2H); 7,23–7,27 (m, 2H).

RMN ¹³**C (62,5 MHz; CDCl₃)** *δ* –5,5; –5,4; 18,2; 25,8; 34,3; 55,2; 60,3; 65,4; 71,8; 78,5; 113,8; 129,4; 130,5; 159,2.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3430, 2954, 2930, 2858, 1614, 1515, 1464, 1303, 1250, 1174, 1089, 1038, 837, 778, 668.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + Na]^+$ para C₁₈H₃₂O₄SiNa, calculado: 363,1967; encontrado: 363,1984.

(+)-(*R*)-4-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-3-(4-metoxibenziloxi)butanal (311):



A uma solução de cloreto de oxalila (0,13 mL; 1,44 mmol; 160 mol%) em CH₂Cl₂ (5,4 mL; 0,27 M) a -78 °C, adicionou-se, lentamente, DMSO (0,20 mL; 2,82 mmol; 320 mol%). Após 30 minutos, adicionou-se uma solução do álcool **354** (300 mg; 0,88 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (2,4 mL; 0,37 M) com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos, adicionou-se Et₃N (0,91 mL; 6,50 mmol; 740 mol%). A temperatura do meio reacional foi levada, lentamente, a 0 °C permanecendo nestas condições por 1 hora. A reação foi diluída em Et₂O (25 mL) e finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (25 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 25 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com água (3 × 25 mL), solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O aldeído **311** (298 mg; 0,88 mmol) foi obtido como um óleo amarelo pálido em 99% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

Rf 0,64 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +25 (*c* 1,2; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,04 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 2,61–2,63 (m, 2H); 3,60 (dd, J = 10,4 e 6,1 Hz, 1H); 3,74 (dd, J = 10,4 e 5,0 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,98 (quint, J = 5,8 Hz, 1H); 4,51 (d, J = 11,2 Hz, 1H); 4,59 (d, J = 11,2 Hz, 1H); 6,84–6,87 (m, 2H); 7,22–7,25 (m, 2H); 9,75 (t, J = 2,1 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* –5,5; –5,5; 18,2; 25,8; 46,3; 55,2; 64,6; 71,8; 74,6; 113,8; 129,4; 130,2; 159,3; 201,2.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2954, 2929, 2857, 2724, 1725, 1613, 1514, 1464, 1302, 1247, 1173, 1088, 1034, 834, 776, 668.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + H]^+$ para C₁₈H₃₁O₄Si, calculado: 339,1992; encontrado: 339,2016.

(6*S*,8*R*)-8-Alil-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2,2,10,10,11,11-hexametil-4-metileno-3,9-dioxa-2,10-disiladodecano (378):



A uma solução da metilcetona **372** (1,0 g; 2,50 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (20 mL; 0,12 M) a temperatura ambiente, adicionou-se Et₃N (1,0 mL; 7,50 mmol; 300 mol%). Após 5 minutos, o meio reacional foi resfriado a -20 °C e adicionou-se, cuidadosamente, TMSOTf (1,0 mL; 5,00 mmol; 200 mol%). Após 30 minutos, o meio reacional foi diluído em Et₂O (20 mL), transferido para um funil de separação, lavado com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado à pressão reduzida. O enolsilano **378** (1,18 g; 2,50 mmol) foi obtido como um óleo amarelo em 99% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

Rf 0,81 (5% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H** (250 MHz; C_6D_6) δ 0,13 (s, 3H); 0,17 (s, 6H); 0,19 (s, 3H); 0,21 (s, 9H); 1,02 (s, 18H); 1,77 (ddd, J = 14,1; 8,1 e 4,4 Hz, 1H); 1,93 (ddd, J = 14,1; 7,4 e 4,1 Hz, 1H); 2,22 (dd, J = 13,5 e 7,6 Hz, 1H); 2,33–2,38 (m, 2H); 2,44 (dd, J = 13,5 e 5,4 Hz, 1H); 4,03–4,12 (m, 1H); 4,14–4,15 (m, 2H); 4,23–4,33 (m, 1H); 5,06–5,14 (m, 2H); 5,94 (ddt, J = 17,2; 10,1 e 7,0 Hz, 1H).

(+)-(5*R*,7*S*,11*R*,13*R*)-5-Alil-7-(*terc*-butildimetilsililoxi)-11-hidroxi-13-(4-metoxibenziloxi)-2,2,3,3,16,16,17,17-octametil-4,15-dioxa-3,16-disilaoctadecan-9-ona (379):



A uma solução do enolsilano **378** (331 mg; 0,70 mmol; 100 mol%) e do aldeído **311** (298 mg; 0,88 mmol; 125 mol%) em CH₂Cl₂ (9,0 mL; 0,08 M) a −78 °C, adicionou-se BF₃.Et₂O (0,11 mL; 0,88 mmol; 125 mol%). Após 1,5 horas, a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) e o meio reacional foi aquecido a temperatura ambiente. As fases

formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o aduto de aldol **379** (343 mg; 0,46 mmol) como um óleo incolor em 66% de rendimento e diastereosseletividade de 85:15 em favor do isômero 1,3-*anti*.

R_f 0,60 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +6 (*c* 1,6; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; C_6D_6) δ 0,09 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,11 (s, 3H); 0,12 (s, 3H); 0,15 (s, 3H); 0,16 (s, 3H); 0,97 (s, 9H); 1,00 (s, 9H); 1,01 (s, 9H); 1,64 (ddd, J = 14,1; 8,5 e 2,7 Hz, 1H); 1,69–1,76 (m, 2H); 1,82 (dt, J = 14,1 e 5,9 Hz, 1H); 2,22–2,32 (m, 3H); 2,36 (dd, J = 15,7 e 4,9 Hz, 1H); 2,41 (dd, J = 17,3 e 8,8 Hz, 1H); 2,49 (dd, J = 15,7 e 7,1 Hz, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,66 (dd, J = 10,4 e 5,4 Hz, 1H); 3,72 (dd, J = 10,4 e 5,2 Hz, 1H); 3,86–3,92 (m, 2H); 4,39–4,48 (m, 2H); 4,52 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 4,66 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 5,07–5,10 (m, 2H); 5,86–5,94 (m, 1H); 6,81–6,84 (m, 2H); 7,29–7,31 (m, 2H).

RMN ¹³**C** (125 MHz; C_6D_6) δ -5,2 (2 × CH₃); -4,1 (2 × CH₃); -4,1; -3,9; 18,2; 18,3; 18,5; 26,1 (3 × (CH₃)₃); 39,3; 42,7; 45,8; 51,6; 51,8; 54,7; 64,8; 66,0; 67,1; 70,0; 72,5; 77,0; 114,1; 117,4; 129,6; 131,5; 134,9; 159,7; 209,3.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3502, 3077, 2955, 2930, 2897, 2858, 1710, 1614, 1515, 1472, 1252, 1095, 837, 776.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + Na]^+$ para $C_{39}H_{74}O_7Si_3Na$, calculado: 761,4640; encontrado: 761,4666.

(-)-(4*S*,6*R*)-4,6-bis(*terc*-Butildimetilsililoxi)-1-((2*R*,4*R*,6*R*)-6-((*terc*-butildimetilsililoxi) metil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxan-4-il)non-8-en-2-ona (380):



A uma solução do diol **379** (30 mg; 40,6 μ mol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (0,9 mL; 0,04 M) a temperatura ambiente, adicionou-se peneira molecular 4 Å em pó ativada (15 mg). Após 15 minutos, o meio reacional foi resfriado a -10 °C e DDQ (12 mg, 52,9 μ mol; 130 mol%) foi

adicionado. O meio reacional foi mantido sob agitação por 5 minutos a -10 °C e 1 hora a 0 °C. O meio reacional foi aplicado diretamente em uma coluna cromatográfica, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano fornecendo o acetal de PMP **380** (24 mg; 32,0 µmol) como um óleo incolor em 79% de rendimento.

Rf 0,44 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -3 (*c* 2,4; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,00 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 6H); 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,84 (s, 9H); 0,86 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 1,51–1,57 (m, 2H); 1,66 (dt, *J* = 13,9 e 5,7 Hz, 1H); 1,99–2,05 (m, 1H); 2,14–2,24 (m, 2H); 2,55 (dd, *J* = 15,2 e 4,6 Hz, 1H); 2,68 (dd, *J* = 15,2 e 7,4 Hz, 1H); 2,92 (dd, *J* = 15,7 e 7,6 Hz, 1H); 3,11 (dd, *J* = 15,7 e 7,1 Hz, 1H); 3,58 (dd, *J* = 10,5 e 5,5 Hz, 1H); 3,73–3,79 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 4,04 (dtd, *J* = 11,5; 5,5 e 2,5 Hz, 1H); 4,21–4,26 (m, 1H); 4,77 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H); 5,02–5,07 (m, 2H); 5,69 (s, 1H); 5,72–5,81 (m, 1H); 6,83–6,85 (m, 2H); 7,34–7,36 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* -5,3; -5,2; -4,4; -4,4; -4,3; -4,1; 17,9; 18,0; 18,3; 25,8; 25,9; 25,9; 30,3; 42,2; 45,2; 46,2; 51,0; 55,2; 66,4; 67,1; 68,3; 69,5; 72,9; 94,7; 113,5; 117,2; 127,4; 131,1; 134,6; 159,8; 206,7.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3077, 2955, 2930, 2857, 1715, 1616, 1518, 1472, 1252, 1108, 837, 777, 739.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + H]^+$ para $C_{39}H_{73}O_7Si_3$, calculado: 737,4664; encontrado: 737,4719.

(+)-(5*R*,7*S*,11*R*,13*R*)-5-Alil-7,11-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)-13-(4-metoxibenziloxi)-2, 2,3,3,16,16,17,17-octametil-4,15-dioxa-3,16-disilaoctadecan-9-ona (369):



A uma solução do aduto de aldol **379** (285 mg; 0,39 mmol; 100 mol%) em CH_2Cl_2 (5,5 mL; 0,07 M) a 0 °C, adicionou-se, cuidadosamente, 2,6-lutidina (0,13 mL; 1,12 mmol; 290 mol%) e TBSOTf (0,13 mL; 0,58 mmol; 150 mol%). Após 40 minutos, a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com

solução aquosa saturada de NaCl (25 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 5% de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **369** (282 mg; 0,33 mmol) como um óleo incolor em 86% de rendimento.

R_f 0,73 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +8 (*c* 3,8; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,01 (s, 3H); 0,01 (s, 3H); 0,04 (s, 6H); 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 6H); 0,06 (s, 3H); 0,84 (s, 9H); 0,85 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 0,89 (s, 9H); 1,54 (dt, *J* = 13,6 e 6,4 Hz, 1H); 1,58–1,71 (m, 3H); 2,15–2,26 (m, 2H); 2,48 (dd, *J* = 15,6 e 5,5 Hz, 1H); 2,54–2,59 (m, 3H); 3,52–3,59 (m, 2H); 3,66–3,70 (m, 1H); 3,74–3,78 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,22 (quint, *J* = 6,1 Hz, 1H); 4,30–4,35 (m, 1H); 4,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H); 4,64 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H); 5,02–5,05 (m, 2H); 5,74–5,82 (m, 1H); 6,84–6,87 (m, 2H); 7,25–7,27 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** δ -5,4; -5,4; -4,6; -4,3 (2 × CH₃); -4,3; -4,2; -4,1; 18,0; 18,0; 18,1; 18,2; 25,9; 25,9 (3 × (CH₃)₃); 40,5; 42,2; 45,3; 52,3; 52,6; 55,2; 65,8; 66,5; 66,7; 69,5; 71,3; 77,1; 113,7; 117,1; 129,0; 131,2; 134,8; 159,0; 207,4.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3077, 2955, 2930, 2896, 2858, 1716, 1614, 1515, 1472, 1464, 1252, 1099, 837, 776.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + Na]^+$ para C₄₅H₈₈O₇Si₄Na, calculado: 875,5505; encontrado: 875,5531.

(−)-(5*R*,9*S*,11*R*)-11-Alil-9-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-((*R*)-3-hidroxi-2-(4-metoxibenziloxi) propil)-2,2,3,3,13,13,14,14-octametil-4,12-dioxa-3,13-disilapentadecan-7-ona (381):



A uma solução do composto **369** (190 mg; 0,22 mmol; 100 mol%) em THF (5,8 mL; 0,04 M) a 0 °C, adicionou-se ácido acético (0,03 mL; 0,50 mmol; 230 mol%) e uma solução de TBAF (0,50 mL; 0,50 mmol; 1 M em THF; 230 mol%). O meio reacional foi mantido sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 20 horas a temperatura ambiente. A reação foi diluída em Et₂O (5 mL) e finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 10 mL). A fase orgânica reunida

foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **381** (99 mg; 0,13 mmol) como um óleo incolor em 60% de rendimento.

R_f 0,40 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -2 (*c* 1,7; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,01 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 6H); 0,84 (s, 9H); 0,86 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 1,53 (dt, J = 13,7 e 6,7 Hz, 1H); 1,60–1,66 (m, 2H); 1,82 (ddd, J = 14,5; 6,3 e 4,6 Hz, 1H); 2,15–2,25 (m, 3H); 2,47 (dd, J = 15,6 e 5,0 Hz, 1H); 2,54–2,60 (m, 2H); 2,68 (dd, J = 16,5 e 7,0 Hz, 1H); 3,48 (dd, J = 11,7 e 5,2 Hz, 1H); 3,58–3,62 (m, 1H); 3,72 (dd, J = 11,8 e 3,7 Hz, 1H); 3,73–3,78 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,19–4,24 (m, 1H); 4,28–4,33 (m, 1H); 4,47 (d, J = 11,2 Hz, 1H); 4,51 (d, J = 11,2 Hz, 1H); 5,02–5,05 (m, 2H); 5,73–5,82 (m, 1H); 6,86–6,88 (m, 2H); 7,25–7,27 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** δ -4,6; -4,4; -4,4; -4,3; -4,3; -4,1; 17,9; 18,0; 18,1; 25,8 (2 × (CH₃)₃); 25,9; 39,0; 42,2; 45,2; 52,2; 52,2; 55,2; 64,2; 66,4; 66,7; 69,5; 70,5; 76,8; 113,9; 117,2; 129,2; 130,5; 134,6; 159,2; 207,4.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3436, 2954, 2929, 2895, 2857, 1710, 1641, 1514, 1472, 1251, 1100, 836, 775.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + Na]^+$ para C₃₉H₇₄O₇Si₃Na, calculado: 761,4640; encontrado: 761,4670.

(2*R*,4*R*,8*S*,10*R*)-4,8,10-tris(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-(4-metoxibenziloxi)-6-oxotridec-12enal (382):



A uma solução do álcool **381** (93 mg; 0,13 mmol; 100 mol%) em CH_2Cl_2 (2,1 mL; 0,06 M) a temperatura ambiente, adicionou-se peneira molecular 4 Å em pó ativada (8 mg). Após 15 minutos, adicionou-se NMO (22 mg; 0,19 mmol; 150 mol%) Após 15 minutos, adicionou-se TPAP (2 mg; 6,3 µmol; 5 mol%). O meio reacional foi mantido sob agitação por 30 minutos, filtrado em sílica *flash* e o resíduo lavado com CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). O aldeído **382** (53 mg; 72

µmol) foi obtido como um óleo incolor em 57% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

(+)-(5*R*,9*S*,11*R*)-11-Alil-9-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-((*R*,*E*)-2-(4-metoxibenziloxi)-5-((4*R*,6*R*)-6-(((4*S*,6*S*)-6-((2*S*,3*S*)-3-(4-metoxibenziloxi)-4-metilpentan-2-il)-2,2-dimetil-1,3dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)pent-3-en-1-il)-2,2,3,3,13,13,14,14-octametil-4,12-dioxa-3,13-disilapentadecan-7-ona (383):



A uma solução da sulfona **308** (28 mg; 40 µmol; 130 mol%) em THF (0,5 mL; 0,08 M) a -78 °C, adicionou-se, cuidadosamente, KHMDS (0,05 mL; 50 µmol; 1 M em THF; 170 mol%). Após 2 minutos, adicionou-se, cuidadosamente, uma solução do aldeído **382** (22 mg; 30 µmol; 100 mol%) em THF (0,5 mL; 0,06 M) com o auxílio de uma cânula. Após 1 hora, o meio reacional foi diluído em Et₂O (5 mL) e a reação finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaCl (5 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 10 mL). A fase orgânica reunida foi secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **383** (25 mg; 21 µmol) como um óleo incolor em 53% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E*.

*R*_{*f*} 0,57 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +6 (*c* 0,9; CHCl₃)

RMN ¹**H** (600 MHz; CDCl₃) δ -0,01 (s, 3H); 0,00 (s, 3H); 0,00 (s, 3H); 0,02 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,82 (d, J = 7,2 Hz, 3H); 0,82 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,84 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 1,06 (q, J = 12,1 Hz, 1H); 1,15 (q, J = 12,1 Hz, 1H); 1,36 (s, 6H); 1,38 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,44–1,67 (m, 8H); 1,76 (ddd, J = 13,9; 8,7 e 5,1 Hz, 1H); 1,80–1,85 (m, 1H); 2,13–2,29 (m, 4H); 2,48 (dd, J = 15,5 e 5,4 Hz, 1H); 2,53–2,58 (m, 3H); 3,41 (dd, J = 9,0 e 1,9 Hz, 1H); 3,73–3,76 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,78–3,88 (m,

244

3H); 4,03-4,09 (m, 2H); 4,20 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H); 4,19-4,22 (m, 1H); 4,27-4,31 (m, 1H); 4,46 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H); 4,50 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H); 4,52 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H); 5,02-5,05 (m, 2H); 5,37 (dd, *J* = 15,4 e 8,5 Hz, 1H); 5,60 (dt, *J* = 15,4 e 7,0 Hz, 1H); 5,74-5,81 (m, 1H); 6,83-6,87 (m, 4H); 7,21-7,24 (m, 2H); 7,25-7,26 (m, 2H).

RMN ¹³**C** (150 MHz; CDCl₃) δ -4,7; -4,4; -4,3; -4,2 (2 × CH₃); -4,1; 8,8; 18,0; 18,0; 18,1; 19,5; 19,9; 20,1; 20,2; 25,9; 25,9 (2 × (CH₃)₃); 30,3; 30,4; 31,2; 35,9; 37,0; 39,2; 41,3; 42,2; 43,3; 44,2; 45,3; 52,3; 52,4; 55,2; 55,3; 64,7; 64,8; 66,0; 66,8; 68,8; 69,1; 69,5; 70,2; 74,0; 76,6; 82,7; 98,4; 98,5; 113,7 (2 × CH); 117,1; 128,7; 129,2; 129,4; 131,0; 131,8; 133,4; 134,8; 158,9; 158,9; 207,5.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2991, 2954, 2929, 2856, 1713, 1637, 1618, 1514, 1379, 1249, 1089, 836, 776.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z $[M + Na]^+$ para $C_{68}H_{118}O_{12}Si_3Na$, calculado: 1233,7829; encontrado: 1233,7805.

(+)-(*R*)-3,4-bis(*terc*-Butildimetilsililoxi)butanoato de metila (388):



A uma solução do diol **374** (500 mg; 2,01 mmol; 100 mol%) em CH_2Cl_2 (27 mL; 0,07 M) a 0 °C, adicionou-se, cuidadosamente, 2,6-lutidina (0,70 mL; 6,00 mmol; 300 mol%) e TBSOTf (0,69 mL; 3,00 mmol; 150 mol%). Após 1 hora, a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 × 20 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **388** (701 mg; 1,93 mmol) como um óleo amarelo pálido em 96% de rendimento.

*R*_f 0,73 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +30 (*c* 0,9; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCI₃) δ 0,03 (s, 3H); 0,03 (s, 6H); 0,05 (s, 3H); 0,84 (s, 9H), 0,87 (s, 9H); 2,36 (dd, J = 14,6 e 8,3 Hz, 1 H); 2,63 (dd, J = 14,6 e 4,3 Hz, 1 H); 3,38 (dd, J = 9,8 e 7,3 Hz, 1 H); 3,58 (dd, J = 9,8 e 5,2 Hz, 1 H); 3,65 (s, 3H); 4,10–4,15 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* -5,4; -5,4; -5,1; -4,5; 18,0; 18,3; 25,7; 25,9; 40,0; 51,4; 66,9; 70,3; 172,4.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2955, 2930, 2896, 2858, 1744, 1473, 1437, 1362, 1257, 1172, 1121, 1085, 1006, 837, 778.

(+)-(*R*)-3,4-bis(*terc*-Butildimetilsililoxi)butan-1-ol (389):



A uma solução do éster **388** (671 mg; 1,85 mmol; 100 mol%) em hexano (4,0 mL; 0,46 M) a -78 °C, adicionou-se, com o auxílio de uma *syringe pump*, uma solução de DIBAL-H (4,7 mL; 4,7 mmol; 1 M em hexano; 250 mol%) por um período de 40 minutos. Após 30 minutos, a reação foi finalizada pela adição cuidadosa de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (17 mL) e aquecida a temperatura ambiente. Após 3 horas, as fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 25 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (25 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **389** (484 mg; 1,45 mmol) como um óleo incolor em 78% de rendimento.

R_f 0,50 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +20 (*c* 0,9; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,05 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,87 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 1,70–1,76 (m, 1H); 1,87 (ddt, J = 14,4; 8,0 e 4,9 Hz, 1H); 2,72 (sl, 1H); 3,49 (dd, J = 10,1 e 7,2 Hz, 1H); 3,60 (dd, J = 10,1 e 4,9 Hz, 1H); 3,72–3,78 (m, 2H); 3,84–3,89 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* -5,5; -5,4; -5,0; -4,5; 18,0; 18,3; 25,8; 25,9; 36,7; 59,7; 66,8; 72,2.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3414, 2955, 2930, 2886, 2858, 1638, 1472, 1464, 1256, 1094, 1026, 1006, 836, 777.

(+)-(*R*)-3,4-bis(*terc*-Butildimetilsililoxi)butanal (390):



A uma solução de cloreto de oxalila (0,17 mL; 2,00 mmol; 150 mol%) em CH₂Cl₂ (8,0 mL; 0,25 M) a -78 °C, adicionou-se, lentamente, DMSO (0,28 mL; 4,00 mmol; 300 mol%). Após 30 minutos, adicionou-se uma solução do álcool **389** (454 mg; 1,36 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (3,5 mL; 0,39 M) com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos, adicionou-se Et₃N (1,4 mL; 10,0 mmol; 730 mol%). A temperatura do meio reacional foi levada, lentamente, a 0 °C permanecendo nestas condições por 1 hora. A reação foi diluída em Et₂O (25 mL) e finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (25 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 25 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com água (3 × 25 mL), solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O aldeído **390** (426 mg; 1,28 mmol) foi obtido como um óleo amarelo pálido em 94% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

R_f 0,76 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +14 (*c* 2,4; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,04 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,85 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 2,50 (ddd, J = 15,8; 6,5 e 2,4 Hz, 1H); 2,62 (ddd, J = 15,8; 5,1 e 2,4 Hz, 1H); 3,44 (dd, J = 9,9 e 7,0 Hz, 1H); 3,62 (dd, J = 9,9 e 4,9 Hz, 1H); 4,16-4,21 (m, 1H); 9,80 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* -5,5; -5,5; -5,0; -4,4; 18,0; 18,3; 25,7; 25,8; 48,8; 67,0; 69,0; 201,8.

IV (filme) $v_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2956, 2930, 2887, 2859, 2714, 1730, 1634, 1473, 1389, 1362, 1257, 1101, 1006, 836, 778, 669.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + Na]^+$ para C₁₆H₃₆O₃Si₂Na, calculado: 355,2101; encontrado: 355,2099.

(+)-(5*R*,7*S*,11*R*,13*R*)-5-Alil-7,13-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)-11-hidroxi-2,2,3,3,16,16, 17,17-octametil-4,15-dioxa-3,16-disilaoctadecan-9-ona (391):



A uma solução do enolsilano **378** (118 mg; 0,25 mmol; 100 mol%) e do aldeído **390** (125 mg; 0,38 mmol; 150 mol%) em CH_2Cl_2 (3,2 mL; 0,08 M) a –78 °C, adicionou-se BF₃.Et₂O (0,05 mL; 0,38 mmol; 150 mol%). Após 1 hora, a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) e o meio reacional foi aquecido a temperatura ambiente. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 5% de acetato de etila em hexano, fornecendo o aduto de aldol **391** (132 mg; 0,18 mmol) como um óleo incolor em 72% de rendimento e diastereosseletividade de 80:20 em favor do isômero 1,3-*anti*.

R_f 0,38 (5% AcOEt em Hexano)

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +4 (*c* 1,5; CHCl₃)

RMN ¹**H** (600 MHz; CDCl₃) δ 0,02 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,05 (s, 6H); 0,07 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,84 (s, 9H); 0,87 (s, 18H); 0,88 (s, 9H); 1,49–1,56 (m, 2H); 1,64–1,69 (m, 2H); 2,16–2,26 (m, 2H); 2,53–2,56 (m, 3H); 2,60 (dd, J = 15,2 e 7,2 Hz, 1 H); 3,48 (dd, J = 10,1 e 6,8 Hz, 1 H); 3,55 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); 3,58 (dd, J = 10,1 e 5,3 Hz, 1 H); 3,76 (quint, J = 5,8 Hz, 1 H); 3,92–3,96 (m, 1H); 4,19–4,23 (m, 1H); 4,24–4,28 (m, 1H); 5,03–5,05 (m, 2H); 5,78 (ddt, J = 17,7; 9,7 e 7,0 Hz, 1 H).

RMN ¹³**C (150 MHz; CDCI₃)** δ -5,4; -5,4; -4,9; -4,4; -4,4 (2 × CH₃); -4,3; -4,1; 17,9; 18,0 (2 × C₀); 18,3; 25,8; 25,9; 25,9; 25,9; 40,7; 42,2; 45,2; 51,6; 51,7; 64,3; 66,9; 67,2; 69,6; 70,9; 117,2; 134,6; 209,6.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3467, 3078, 2955, 2930, 2895, 2858, 1709, 1642, 1473, 1388, 1369, 1256, 1096, 939, 914, 836, 776, 667.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + H]^+$ para $C_{37}H_{81}O_6Si_4$, calculado: 733,5110; encontrado: 733,5134.

(+)-(6*R*,8*S*,10*R*,12*R*,14*R*)-14-Alil-6,12-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)-2,2,3,3,16,16,17,17octametil-4,15-dioxa-3,16-disilaoctadecan-8,10-diol (393):



A uma solução do aduto de aldol **391** (100 mg; 0,14 mmol; 100 mol%) em THF:MeOH 4:1 (0,68 mL; 0,21 M) a -78 °C, adicionou-se, lentamente, dietilmetoxiborana (0,02 mL; 0,16 mmol; 114 mol%). Após 15 minutos, adicionou-se, lentamente, uma solução de LiBH₄ (0,08 mL; 0,16 mmol; 2,0 M em THF; 114 mol%). Após 1 hora, a mistura foi aquecida a -40 °C e a reação finalizada pela adição de solução tampão fosfato pH 7 (1,7 mL). Em seguida, MeOH (3,3 mL) e H₂O₂ 30% (1,3 mL) foram adicionados, gota a gota, a 0 °C. Após 1 hora a 0 °C, os voláteis foram removidos à pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 × 10 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2 × 10 mL), solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 5% de acetato de etila em hexano, fornecendo o diol **393** (61 mg; 84 µmol) como um óleo incolor em 62% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero 1,3-*syn*.

Rf 0,37 (5% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +8 (*c* 0,6; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,05 (s, 12H); 0,06 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,87 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 1,46–1,77 (m, 8H); 2,13–2,19 (m, 1H); 2,21–2,26 (m, 1H); 3,52 (dd, J = 10,1 e 7,3 Hz, 1 H); 3,60 (dd, J = 10,1 e 5,3 Hz, 1 H); 3,78 (quint, J = 5,9 Hz, 1H); 3,87–4,12 (m, 6H); 5,02–5,05 (m, 2H); 5,80 (ddt, J = 17,8; 9,4 e 7,1 Hz, 1 H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** δ -5,4; -5,4; -5,0; -4,5; -4,3; -4,2; -4,2; -3,9; 18,0; 18,0; 18,1; 18,3; 25,8; 25,9 (2 × (CH₃)₃); 25,9; 41,4; 42,1; 44,3; 45,0; 45,6; 66,6; 69,0; 69,5; 69,7; 70,2; 71,8; 117,0; 134,9.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3468, 3078, 2955, 2930, 2897, 2858, 1642, 1472, 1463, 1256, 1101, 836, 775.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + H]^+$ para $C_{37}H_{83}O_6Si_4$, calculado: 735,5267; encontrado: 735,5273.

(+)-(5*R*,7*R*)-5-Alil-7-(((4*R*,6*S*)-6-((*R*)-2,3-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)propil)-2,2-dimetil-1,3dioxan-4-il)metil)-2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecano (394):



A uma solução do diol **393** (10 mg; 13,6 µmol; 100 mol%) em 2,2-dimetoxipropano (0,2 mL; 0,07 M) a temperatura ambiente, adicionou-se 1 cristal de PPTS. Após 24 horas, o meio reacional foi aplicado diretamente em uma coluna cromatográfica, eluindo-se 5% de acetato de etila em hexano fornecendo o acetonídeo **394** (7 mg; 8,51 µmol) como um óleo incolor em 63% de rendimento.

*R*_f 0,84 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +8 (*c* 0,7; CHCl₃)

RMN ¹**H** (600 MHz; CDCl₃) δ 0,03 (s, 6H); 0,04 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,05 (s, 6H); 0,06 (s, 3H); 0,86 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 1,12 (q, J = 12,0 Hz, 1H); 1,33 (s, 3H); 1,38–1,46 (m, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,50–1,72 (m, 4H); 2,15–2,20 (m, 1H); 2,24 (dt, J = 13,8 e 6,4 Hz, 1H); 3,42 (dd, J = 10,2 e 5,8 Hz, 1H); 3,52 (dd, J = 10,2 e 5,2 Hz, 1H); 3,75–4,05 (m, 5H); 5,02–5,04 (m, 2H); 5,80 (ddt, J = 17,6; 9,5 e 7,0 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (150 MHz; CDCl₃)** δ -5,3 (2 × CH₃); -4,7; -4,3; -4,0; -4,0; -3,9 (2 × CH₃); 18,0; 18,1; 18,1; 18,4; 20,2; 25,9 (2 × (CH₃)₃); 25,9; 26,0; 30,2; 38,0; 42,2; 42,4; 44,6; 45,2; 65,2; 65,9; 66,6; 68,0; 69,3; 69,5; 98,3; 116,9; 135,0.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3078, 2992, 2955, 2929, 2858, 1746, 1642, 1473, 1463, 1379, 1256, 1200, 1102, 835, 775.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z $[M + Na]^+$ para C₄₀H₈₆O₆Si₄Na, calculado: 797,5399; encontrado: 797,5393.
(+)-(2*R*,4*S*,6*S*,8*S*,10*R*)-Tridec-12-en-1,2,4,6,8,10-hexaol (392):



A uma solução do diol **393** (40 mg; 54,4 µmol; 100 mol%) em THF (1,0 mL; 0,05 M) a 0 °C, adicionou-se HF.piridina (4 gotas). A mistura resultante foi mantida sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 24 horas a temperatura ambiente. O meio reacional foi resfriado a 0 °C e a reação foi finalizada pela adição de TMSOMe (0,2 mL), mantida sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 15 minutos a temperatura ambiente. O solvente foi removido à pressão reduzida e o composto **392** (15 mg; 53,9 µmol) foi obtido como um sólido branco em 99% de rendimento.

R_f 0,38 (20% MeOH em CHCl₃)

[α]_D²⁰ +3 (*c* 0,76; MeOH)

RMN ¹**H (500 MHz; MeOD-***d*₄) δ 1,51–1,54 (m, 8H); 2,19–2,25 (m, 2H); 3,42–3,49 (m, 2H); 3,82–3,90 (m, 2H); 3,95–4,08 (m, 3H); 5,02–5,08 (m, 2H); 5,85 (ddt, *J* = 17,2; 10,1 e 7,2 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; MeOD-** d_4) δ 41,9; 43,8; 45,0; 45,9; 46,0; 67,9; 68,0; 68,1; 68,7; 70,1; 70,1; 117,3; 136,4.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3435, 2921, 2852, 1640, 1435, 1337, 1092, 749.

HRMS (ESI TOF-MS) m/z $[M + H]^+$ para $C_{13}H_{27}O_6$, calculado: 279,1808; encontrado: 279,1828.

(+)-(5*R*,7*S*,11*R*,13*R*)-5-Alil-7,11,13-tris(*terc*-butildimetilsililoxi)-2,2,3,3,16,16,17,17-octa metil-4,15-dioxa-3,16-disilaoctadecan-9-ona (387):



A uma solução do aduto de aldol **391** (132 mg; 0,18 mmol; 100 mol%) em CH_2Cl_2 (2,4 mL; 0,08 M) a 0 °C, adicionou-se, cuidadosamente, 2,6-lutidina (0,06 mL; 0,54 mmol; 300 mol%) e TBSOTf (0,06 mL; 0,27 mmol; 150 mol%). Após 1 hora, a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução

aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 5% de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **387** (140 mg; 0,16 mmol) como um óleo incolor em 89% de rendimento.

Rf 0,77 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +2 (*c* 2,2; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,01 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 6H); 0,06 (s, 3H); 0,07 (s, 6H); 0,84 (s, 9H); 0,84 (s, 9H); 0,87 (s, 27H); 1,48 (ddd, J = 13,6; 7,1 e 6,1 Hz, 1H); 1,54–1,58 (m, 1H); 1,63 (dt, J = 13,6 e 6,1 Hz, 1H); 1,74 (ddd, J = 13,8; 6,4 e 4,7 Hz, 1H); 2,15–2,26 (m, 2H); 2,50 (dd, J = 15,6 e 5,5 Hz, 1H); 2,55–2,61 (m, 3H); 3,38 (dd, J = 10,1 e 6,0 Hz, 1H); 3,52 (dd, J = 10,1 e 5,3 Hz, 1H); 3,71–3,78 (m, 2H); 4,21 (quint, J = 6,2 Hz, 1H); 4,29 (quint, J = 6,1 Hz, 1H); 5,02–5,05 (m, 2H); 5,74–5,82 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** δ -5,4; -5,3; -4,5; -4,3; -4,3 (2 × CH₃); -4,2 (2 × CH₃); -4,1; -3,9; 18,0; 18,0; 18,1; 18,1; 18,4; 25,9 (2 × (CH₃)₃); 25,9; 26,0; 26,0; 42,2; 43,3; 45,4; 52,2; 52,6; 66,8; 66,8; 67,8; 69,5; 71,1; 117,1; 134,8; 207,2.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3079, 2956, 2930, 2889, 2858, 1717, 1641, 1473, 1463, 1256, 1101, 836, 775.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z $[M + Na]^+$ para $C_{43}H_{94}O_6Si_5Na$, calculado: 869,5794; encontrado: 869,5786.

(−)-(5*R*,7*S*,11*R*,13*R*)-5-Alil-7,11-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)-13-(hidroximetil)-2,2,3,3, 15,15,16,16-octametil-4,14-dioxa-3,15-disilaeptadecan-9-ona (395):



A uma solução do composto **387** (140 mg; 0,16 mmol; 100 mol%) em THF (2,1 mL; 0,08 M) a 0 °C, adicionou-se uma solução de HF.piridina:piridina:THF 1:4:5 (0,42 mL). O meio reacional foi mantido sob agitação por 30 minutos a 0 °C e 20 horas a temperatura ambiente. A mistura foi resfriada a 0 °C e a reação foi finalizada pela adição de TMSOMe (0,53 mL). O meio reacional foi mantido sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 15 minutos a temperatura ambiente. O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em

sílica *flash*, eluindo-se 15% de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **395** (25 mg; 35,2 µmol) como um óleo incolor em 22% de rendimento.

R_f 0,43 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -5 (*c* 1,7; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,01 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,05 (s, 6H); 0,07 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,84 (s, 9H); 0,85 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,89 (s, 9H); 1,54 (dt, J = 13,9 e 6,5 Hz, 1H); 1,61–1,73 (m, 3H); 2,10 (sl, 1H); 2,15–2,26 (m, 2H); 2,50 (dd, J = 15,6 e 5,2 Hz, 1H); 2,55–2,59 (m, 2H); 2,62 (dd, J = 16,2 e 6,3 Hz, 1H); 3,44–3,46 (m, 1H); 3,57–3,59 (m, 1H); 3,76 (quint, J = 6,0 Hz, 1H); 3,80 (quint, J = 5,2 Hz, 1H); 4,22 (m, 2H); 5,02–5,05 (m, 1H); 5,78 (ddt, J = 17,7; 9,5 e 7,1 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCI₃)** δ -4,5; -4,4 (3 × CH₃); -4,3; -4,3; -4,3; -4,1; 17,9; 18,0; 18,1 (2 × C₀); 25,8; 25,8 (2 × (CH₃)₃); 25,9; 42,0; 42,2; 45,3; 52,1; 52,3; 66,6; 66,6; 66,8; 69,5; 70,9; 117,2; 134,7; 207,3.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3445, 2955, 2930, 2888, 2858, 1715, 1641, 1473, 1463, 1256, 1101, 836, 808, 775.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z $[M + Na]^+$ para $C_{37}H_{80}O_6Si_4Na$, calculado: 755,4930; encontrado: 755,4917.

(+)-(*R*)-3-Hidroxi-4-(tritiloxi)butanoato de metila (397):



A uma solução do diol **165** (37,3 mmol teórico; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (76 mL; 0,49 M) a 0 °C, adicionou-se piridina (4,5 mL; 56,0 mmol; 150 mol%) e TrCl (12,5 g; 44,8 mmol; 120 mol%). O meio reacional foi mantido sob agitação por 15 minutos a 0 °C e 16 horas a temperatura ambiente. A reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaCl (50 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 50 mL). A fase orgânica reunida foi secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 40% de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **397** (13,0 g; 34,6 mmol) como um óleo turvo em 93% de rendimento para 3 etapas.

*R*_f 0,55 (40% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +4 (*c* 2,1; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 2,51 (dd, J = 16,2 e 8,1 Hz, 1H); 2,57 (dd, J = 16,2 e 4,4 Hz, 1H); 3,00 (d, J = 4,1 Hz, 1H); 3,14–3,19 (m, 2H); 3,64 (s, 3H); 4,20–4,23 (m, 1H); 7,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 7,28 (t, J = 7,3 Hz, 6H); 7,42 (d, J = 7,3 Hz, 6H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** δ 38,3; 51,7; 66,5; 67,5; 86,7; 127,0; 127,8; 128,6; 143,6; 172,6. **IV (filme)** $v_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3461, 3087, 3059, 3028, 3024, 2951, 2925, 2874, 1732, 1637, 1598, 1491, 1449, 1266, 1219, 1173, 1073, 1033, 1002, 900, 765, 747, 707, 700, 633.

(+)-(*R*)-3-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-4-(tritiloxi)butanoato de metila (398):



A uma solução do álcool **397** (12,9 g; 34,3 mmol; 100 mol%) em DMF (52 mL; 0,66 M) a 0 °C, adicionou-se imidazol (2,57 g; 37,8 mmol; 110 mol%) e TBSCI (5,70 g; 37,8 mmol; 110 mol%). O meio reacional foi mantido sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 15 horas a temperatura ambiente. A reação foi diluída em AcOEt (100 mL) e finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄CI (50 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 × 100 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com água (3 × 50 mL), solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **398** (15,0 g; 30,6 mmol) como um sólido branco em 89% de rendimento.

R_f 0,70 (20% AcOEt em Hexano)

pf 67–69 °C

[α]_D²⁰ +20 (*c* 1,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,01 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 2,56 (dd, $J = 14,8 \ e \ 8,0 \ Hz, 1H$); 2,84 (dd, $J = 14,8 \ e \ 4,4 \ Hz, 1H$); 3,10 (dd, $J = 9,2 \ e \ 6,9 \ Hz, 1H$); 3,22 (dd, $J = 9,2 \ e \ 4,7 \ Hz, 1H$); 3,71 (s, 3H); 4,31–4,36 (m, 1H); 7,31 (t, $J = 7,3 \ Hz, 3H$); 7,37 (t, $J = 7,3 \ Hz, 6H$); 7,52 (d, $J = 7,3 \ Hz, 6H$).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* –5,2; –4,6; 17,9; 25,6; 40,7; 51,4; 67,2; 68,9; 86,6; 127,0; 127,7; 128,7; 143,9; 172,2.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3087, 3060, 3033, 3024, 2953, 2930, 2885, 2857, 1741, 1598, 1491, 1472, 1449, 1256, 1172, 1123, 1076, 1003, 837, 777, 745, 706, 633.

(+)-(*R*)-3-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-4-(tritiloxi)butan-1-ol (399):



A uma solução do éster **398** (2,5 g; 5,10 mmol; 100 mol%) em hexano (11 mL; 0,46 M) a -78 °C, adicionou-se, com o auxílio de uma *syringe pump*, uma solução de DIBAL-H (12,8 mL; 12,8 mmol; 1 M em hexano; 250 mol%) por um período de 40 minutos. Após 3 horas, a reação foi finalizada pela adição cuidadosa de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (20 mL) e aquecida a temperatura ambiente. Após 3 horas, as fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et_2O (3 × 25 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (25 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **399** (2,02 g; 4,36 mmol) como um óleo incolor em 85% de rendimento.

Rf 0,44 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +16 (*c* 1,4; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCI₃) δ -0,06 (s, 3H); 0,02 (s, 3H); 0,84 (s, 9H); 1,78-1,84 (m, 1H); 2,00 (ddt, J = 14,1, 8,1 e 4,7 Hz, 1H); 2,37 (m, 1H); 3,08 (dd, J = 9,3 e 7,2 Hz, 1H); 3,15 (dd, J = 9,3 e 4,7 Hz, 1H); 3,67-3,75 (m, 2H); 3,98-4,03 (m, 1H); 7,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 6H); 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 6H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* –5,1; –4,6; 17,9; 25,7; 36,6; 59,9; 66,8; 70,8; 86,7; 127,0; 127,8; 128,6; 143,9.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3436, 3087, 3060, 3034, 3028, 2954, 2929, 2884, 2857, 1598, 1491, 1472, 1449, 1256, 1075, 1032, 837, 776, 745, 706, 633.

(+)-(*R*)-3-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-4-(tritiloxi)butanal (400):



A uma solução de cloreto de oxalila (0,50 mL; 5,80 mmol; 150 mol%) em CH₂Cl₂ (23 mL; 0,25 M) a -78 °C, adicionou-se, lentamente, DMSO (0,82 mL; 11,6 mmol; 300 mol%). Após 30 minutos, adicionou-se uma solução do álcool **399** (1,80 g; 3,89 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (10 mL; 0,39 M) com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos, adicionou-se Et₃N (4,0 mL; 29,0 mmol; 750 mol%). A temperatura do meio reacional foi levada, lentamente, a 0 °C permanecendo nestas condições por 1 hora. A reação foi diluída em Et₂O (50 mL) e finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (25 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 50 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com água (3 × 50 mL), solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O aldeído **400** (1,77 g; 3,85 mmol) foi obtido como um sólido branco em 99% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

R_f 0,33 (5% AcOEt em Hexano)

pf 70–72 °C

 $[\alpha]_{D}^{20}$ +10 (*c* 1,3; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; C_6D_6) δ -0,05 (s, 3H); -0,01 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 2,38 (ddd, J = 16,0; 6,6 e 2,0 Hz, 1H); 2,44 (ddd, J = 16,0; 4,8 e 2,0 Hz, 1H); 3,15 (dd, J = 9,3 e 6,6 Hz, 1H); 3,22 (dd, J = 9,3 e 4,8 Hz, 1H); 4,17 (tt, J = 6,6 e 4,8 Hz, 1H); 7,03 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 7,12 (t, J = 7,3 Hz, 6H); 7,50-7,52 (m, 6H); 9,53 (t, J = 2,0 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; C₆D₆)** *δ* -4,9; -4,4; 18,1; 25,9; 49,3; 67,8; 67,8; 87,3; 127,3; 128,1; 129,1; 144,4; 199,7.

IV (filme) $v_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3087, 3060, 3033, 3024, 2955, 2929, 2885, 2857, 2724, 1727, 1648, 1634, 1491, 1472, 1449, 1254, 1088, 1077, 1016, 836, 776, 762, 746, 706, 632.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z $[M + Na + MeOH]^+$ para C₃₀H₄₀O₄SiNa, calculado: 515,2594; encontrado: 515,2584.

(+)-(5*R*,7*S*,11*R*,13*R*)-5-Alil-7-(*terc*-butildimetilsililoxi)-11-hidroxi-2,2,3,3,15,15,16,16-octa metil-13-((tritiloxi)metil)-4,14-dioxa-3,15-disilaeptadecan-9-ona (401):



A uma solução do enolsilano **378** (946 mg; 2,00 mmol; 100 mol%) e do aldeído **400** (1,13 g; 2,46 mmol; 125 mol%) em CH₂Cl₂ (25 mL; 0,08 M) a –78 °C, adicionou-se BF₃.Et₂O (0,30 mL; 2,40 mmol; 120 mol%). Após 1 hora, a reação foi finalizada pela adição de tampão fosfato pH 7 (10 mL) e o meio reacional foi aquecido a temperatura ambiente. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 × 25 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo o aduto de aldol **401** (1,48 g; 1,72 mmol) como um óleo incolor em 86% de rendimento e diastereosseletividade de 79:21 em favor do isômero 1,3-*anti*.

R_f 0,49 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +6 (*c* 1,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ -0,08 (s, 3H); 0,02 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,06 (s, 9H); 0,81 (s, 9H); 0,84 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 1,51–1,61 (m, 2H); 1,65–1,70 (m, 1H); 1,77 (ddd, *J* = 13,6; 10,4 e 3,0 Hz, 1H); 2,16–2,27 (m, 2H); 2,49–2,63 (m, 4H); 3,04 (dd, *J* = 9,2 e 6,8 Hz, 1H); 3,12 (dd, *J* = 9,2 e 4,7 Hz, 1H); 3,38–3,40 (m, 1H); 3,77 (quint, *J* = 5,8 Hz, 1H); 4,05–4,10 (m, 1H); 4,20–4,25 (m, 2H); 5,03–5,06 (m, 2H); 5,75–5,83 (m, 1H); 7,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); 7,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H); 7,44 (d, *J* = 7,5 Hz, 6H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** δ -5,0; -4,6; -4,4 (2 × CH₃); -4,3; -4,1; 17,9; 18,0; 18,0; 25,8; 25,8; 25,9; 40,9; 42,2; 45,2; 51,5; 51,6; 64,1; 66,9; 67,2; 69,1; 69,6; 86,6; 117,2; 126,9; 127,7; 128,7; 134,6; 144,0; 209,8.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3449, 3087, 3062, 3034, 2954, 2929, 2888, 2857, 1706, 1641, 1472, 1256, 1076, 836, 775, 706, 633.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z $[M + Na]^+$ para $C_{50}H_{80}O_6Si_3Na$, calculado: 883,5160; encontrado: 883,5152.

(+)-(5*R*,7*S*,11*R*,13*R*)-5-Alil-7,11-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)-2,2,3,3,15,15,16,16-octametil-13-((tritiloxi)metil)-4,14-dioxa-3,15-disilaeptadecan-9-ona (396):



A uma solução do aduto de aldol **401** (1,26 g; 1,46 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (19 mL; 0,08 M) a 0 °C, adicionou-se, cuidadosamente, 2,6-lutidina (0,51 mL; 4,38 mmol; 300 mol%) e TBSOTf (0,50 mL; 2,19 mmol; 150 mol%). Após 1 hora, a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 × 25 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (25 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 5% de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **396** (1,30 g; 1,33 mmol) como um óleo incolor em 91% de rendimento.

Rf 0,74 (5% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +5 (*c* 1,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ -0,08 (s, 3H); 0,00 (s, 3H); 0,01 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,06 (s, 9H); 0,07 (s, 3H); 0,84 (s, 9H); 0,84 (s, 9H); 0,86 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 1,50-1,57 (m, 2H); 1,63 (dt, *J* = 13,4 e 5,8 Hz, 1H); 1,94 (dt, *J* = 13,7 e 5,8 Hz, 1H); 2,16-2,27 (m, 2H); 2,41-2,63 (m, 4H); 2,90 (dd, *J* = 9,0 e 6,4 Hz, 1H); 3,03 (dd, *J* = 9,0 e 4,7 Hz, 1H); 3,76 (quint; *J* = 5,8 Hz, 1H); 3,92 (quint; *J* = 5,8 Hz, 1H); 4,21 (quint; *J* = 5,8 Hz, 1H); 5,02-5,05 (m, 2H); 5,75-5,83 (m, 1H); 7,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); 7,28 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H); 7,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 6H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** δ -4,6; -4,3; -4,3; -4,2; -4,2; -4,2; -4,2; -4,1; 18,0; 18,0; 18,0; 18,1; 25,9 (3 × (CH₃)₃); 25,9; 42,2; 43,9; 45,4; 52,2; 52,4; 66,7; 66,7; 67,9; 69,5 (2 × CH); 86,5; 117,1; 126,9; 127,7; 128,7; 134,8; 144,1; 207,0.

IV (filme) v_{max} /cm⁻¹ 3086, 3062, 3034, 2955, 2929, 2891, 2857, 1717, 1641, 1491, 1472, 1463, 1449, 1387, 1361, 1256, 1099, 1076, 1005, 836, 808, 775, 745, 705, 633.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z $[M + Na]^+$ para C₅₆H₉₄O₆Si₄Na, calculado: 997,6025; encontrado: 997,6029.

(−)-(5*R*,7*S*,11*R*,13*R*)-5-Alil-7,11-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)-13-(hidroximetil)-2,2,3,3, 15,15,16,16-octametil-4,14-dioxa-3,15-disilaeptadecan-9-ona (395):



A uma solução do composto **396** (800 mg; 0,82 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂:tampão fosfato pH 7 9:1 (76 mL; 0,01 M) a 0 °C, adicionou-se DDQ (617 mg; 2,72 mmol; 330 mol%). O meio reacional foi mantido sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 24 horas a temperatura ambiente. A reação foi finalizada pela adição de solução H₂O:solução aquosa saturada de NaHCO₃ (11 mL). A suspensão foi filtrada em Celite e o resíduo lavado com CH₂Cl₂ (5 × 50 mL). O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **395** (309 mg; 0,42 mmol) como um óleo incolor em 52% de rendimento.

R_f 0,43 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -5 (*c* 1,7; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,01 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,05 (s, 6H); 0,07 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,84 (s, 9H); 0,85 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,89 (s, 9H); 1,54 (dt, J = 13,9 e 6,5 Hz, 1H); 1,61–1,73 (m, 3H); 2,10 (sl, 1H); 2,15–2,26 (m, 2H); 2,50 (dd, J = 15,6 e 5,2 Hz, 1H); 2,55–2,59 (m, 2H); 2,62 (dd, J = 16,2 e 6,3 Hz, 1H); 3,44–3,46 (m, 1H); 3,57–3,59 (m, 1H); 3,76 (quint, J = 6,0 Hz, 1H); 3,80 (quint, J = 5,2 Hz, 1H); 4,22 (m, 2H); 5,02–5,05 (m, 1H); 5,78 (ddt, J = 17,7; 9,5 e 7,1 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCI₃)** δ -4,5; -4,4 (3 × CH₃); -4,3; -4,3; -4,3; -4,1; 17,9; 18,0; 18,1 (2 × C₀); 25,8; 25,8 (2 × (CH₃)₃); 25,9; 42,0; 42,2; 45,3; 52,1; 52,3; 66,6; 66,6; 66,8; 69,5; 70,9; 117,2; 134,7; 207,3.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3445, 2955, 2930, 2888, 2858, 1715, 1641, 1473, 1463, 1256, 1101, 836, 808, 775.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z $[M + Na]^+$ para $C_{37}H_{80}O_6Si_4Na$ calculado: 755,4930; encontrado: 755,4917.





A uma solução de cloreto de oxalila (0,12 mL; 1,38 mmol; 300 mol%) em CH₂Cl₂ (6,6 mL; 0,21 M) a -78 °C, adicionou-se, lentamente, DMSO (0,20 mL; 2,88 mmol; 610 mol%). Após 30 minutos, adicionou-se uma solução do álcool **395** (343 mg; 0,47 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (2,9 mL; 0,16 M) com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos, adicionou-se Et₃N (0,98 mL; 7,04 mmol; 1500 mol%). A temperatura do meio reacional foi levada, lentamente, a 0 °C permanecendo nestas condições por 1 hora. A reação foi diluída em Et₂O (25 mL) e finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (25 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 50 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com água (3 × 50 mL), solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O aldeído **402** (344 mg; 0,47 mmol) foi obtido como um óleo amarelo em 99% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

*R*_{*f*} 0,60 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +7 (*c* 2,2; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,00 (s, 3H); 0,02 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,05 (s, 6H); 0,06 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,84 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,91 (s, 9H); 1,53 (dt, J = 13,7 e 6,6 Hz, 1H); 1,64 (dt, J = 13,7 e 6,1 Hz, 1H); 1,86 (dt, J = 14,2 e 6,0 Hz, 1H); 1,92 (dt, J = 14,2 e 5,3 Hz, 1H); 2,15–2,26 (m, 2H); 2,46 (dd, J = 15,6 e 4,9 Hz, 1H); 2,56 (dd, J = 15,6 e 7,2 Hz, 1H); 2,59 (dd, J = 16,7 e 5,5 Hz, 1H); 2,78 (dd, J = 16,7 e 7,2 Hz, 1H); 3,74 (quint, J = 5,9 Hz, 1H); 4,13–4,15 (m, 1H); 4,21 (quint, J = 5,3 Hz, 1H); 4,31–4,36 (m, 1H); 5,02–5,05 (m, 2H); 5,74–5,82 (m, 1H); 9,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** δ -4,8; -4,5; -4,4; -4,4 (3 × CH₃); -4,3; -4,1; 18,0 (2 × C₀); 18,1; 18,2; 25,8 (2 × (CH₃)₃); 25,8; 25,9; 40,2; 42,1; 45,4; 51,9 (2 × CH₂); 65,8; 66,6; 69,5; 75,9; 117,2; 134,7; 202,8; 207,0.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2955, 2930, 2896, 2858, 2710, 1737, 1717, 1472, 1463, 1362, 1256, 1103, 1005, 836, 808, 776.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z $[M + Na]^+$ para $C_{37}H_{78}O_6Si_4Na$, calculado: 753,4773; encontrado: 753,4768.

(+)-(5*R*,7*S*,11*R*,13*R*)-5-Alil-7,11,13-tris(*terc*-butildimetilsililoxi)-2,2,3,3,16,16,17,17-octa metil-4,15-dioxa-3,16-disilaoctadecan-9-ona (387):



A uma solução do álcool **395** (20 mg; 27,3 µmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (0,4 mL; 0,07 M) a 0 °C, adicionou-se, cuidadosamente, 2,6-lutidina (0,01 mL; 81,9 µmol; 300 mol%) e TBSOTf (0,01 mL; 41,0 µmol mmol; 150 mol%). Após 15 minutos, o meio reacional foi aplicado diretamente em uma coluna cromatográfica, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano fornecendo o composto **387** (22 mg; 26,0 µmol) como um óleo incolor em 95% de rendimento. \mathbf{R}_{f} 0,77 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +2 (*c* 2,2; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,01 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 6H); 0,06 (s, 3H); 0,07 (s, 6H); 0,84 (s, 9H); 0,84 (s, 9H); 0,87 (s, 27H); 1,48 (ddd, J = 13,6; 7,1 e 6,1 Hz, 1H); 1,54–1,58 (m, 1H); 1,63 (dt, J = 13,6 e 6,1 Hz, 1H); 1,74 (ddd, J = 13,8; 6,4 e 4,7 Hz, 1H); 2,15–2,26 (m, 2H); 2,50 (dd, J = 15,6 e 5,5 Hz, 1H); 2,55–2,61 (m, 3H); 3,38 (dd, J = 10,1 e 6,0 Hz, 1H); 3,52 (dd, J = 10,1 e 5,3 Hz, 1H); 3,71–3,78 (m, 2H); 4,21 (quint, J = 6,2 Hz, 1H); 4,29 (quint, J = 6,1 Hz, 1H); 5,02–5,05 (m, 2H); 5,74–5,82 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** δ -5,4; -5,3; -4,5; -4,3; -4,3 (2 × CH₃); -4,2 (2 × CH₃); -4,1; -3,9; 18,0; 18,0; 18,1; 18,1; 18,4; 25,9 (2 × (CH₃)₃); 25,9; 26,0; 26,0; 42,2; 43,3; 45,4; 52,2; 52,6; 66,8; 66,8; 67,8; 69,5; 71,1; 117,1; 134,8; 207,2.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3079, 2956, 2930, 2889, 2858, 1717, 1641, 1473, 1463, 1256, 1101, 836, 775.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z $[M + Na]^+$ para $C_{43}H_{94}O_6Si_5Na$, calculado: 869,5794; encontrado: 869,5786.

(+)-(5*R*,7*S*,11*R*,13*R*)-5-Alil-7,11-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)-13-((*E*)-3-((4*R*,6*R*)-6-(((4*S*,6*S*)-6-(((2*S*,3*S*)-3-(4-metoxibenziloxi)-4-metilpentan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)prop-1-en-1-il)-2,2,3,3,15,15,16,16-octametil-4,14-dioxa-3,15-disilaeptadecan-9-ona (403):



A uma solução da sulfona **308** (296 mg; 0,42 mmol; 100 mol%) em THF (5,0 mL; 0,08 M) a -78 °C, adicionou-se, cuidadosamente, KHMDS (0,46 mL; 0,46 mmol; 1 M em THF; 110 mol%). Após 5 minutos, adicionou-se, cuidadosamente, uma solução do aldeído **402** (344 mg; 0,47 mmol; 100 mol%) em THF (2,6 mL; 0,18 M) com o auxílio de uma cânula. Após 20 minutos, o meio reacional foi diluído em Et₂O (10 mL) e a reação finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaCl (10 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 25 mL). A fase orgânica reunida foi secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **403** (370 mg; 0,31 mmol) como um óleo incolor em 74% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E*.

R_f 0,48 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +2 (*c* 0,7; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,01 (s, 9H); 0,03 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 9H); 0,82 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 0,83 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 0,84 (s, 9H); 0,85 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 1,06 (q, J = 12,2 Hz, 1H); 1,06 (q, J = 12,2 Hz, 1H); 1,35 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); 1,42 (dt, J = 12,2 e 2,0 Hz, 1H); 1,48–1,70 (m, 8H); 1,78–1,85 (m, 1H); 2,09 (dt, J = 13,8 e 6,4 Hz, 1H); 2,15–2,26 (m, 3H); 2,48–2,59 (m, 4H); 3,41 (dd, J = 8,9 e 1,7 Hz, 1H); 3,76 (quint, J = 5,8 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,79–3,87 (m, 2H); 4,03–4,09 (m, 2H); 4,10 (q, J = 7,2 Hz, 1H); 4,18–4,23 (m, 2H); 4,50 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 4,52 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 5,02–5,05 (m, 2H); 5,43 (dd, J = 15,4 e 7,2 Hz; 1H); 5,52 (dt, J = 15,4 e 6,9 Hz, 1H); 5,74–5,82 (m, 1H); 6,84–6,87 (m, 2H); 7,24–7,26 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** δ -4,6; -4,3 (3 × CH₃); -4,2 (2 × CH₃); -4,1; -3,6; 8,8; 18,0 (2 × C₀); 18,1; 18,2; 19,5; 19,8; 20,1; 20,2; 25,9 (2 × (CH₃)₃); 25,9; 26,0; 30,2; 30,4; 31,2; 35,9; 37,1; 39,3; 41,3; 42,2; 43,3; 45,4; 46,8; 52,1; 52,3; 55,3; 64,7; 64,8; 66,4; 66,8; 69,0; 69,5; 70,2; 71,2; 74,0; 82,7; 98,4; 98,5; 113,7; 117,1; 126,5; 128,7; 131,8; 134,8; 135,9; 158,9; 207,3.

IV (filme) v_{max} /cm⁻¹ 2991, 2954, 2930, 2857, 1717, 1641, 1615, 1515, 1472, 1463, 1379, 1250, 1203, 1169, 1088, 1040, 836, 775.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z $[M + Na]^+$ para $C_{66}H_{124}O_{11}Si_4Na$, calculado: 1227,8118; encontrado: 1227,8110.

(-)-(5R,7S,11R,13R)-5-Alil-7,11-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)-13-((*E*)-3-((4R,6R)-6-(((4S,6S)-6-(((2R,3S)-3-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)prop-1-en-1-il)-2,2,3,3,15,15,16,16-octametil-4,14-dioxa-3,15-disilaeptadecan-9-ona (404):



A uma solução do éter de PMB **403** (370 mg; 0,31 mmol; 100 mol%) em CH_2Cl_2 :tampão fosfato pH 7 9:1 (5,0 mL; 0,06 M) a 0°C, adicionou-se DDQ (104 mg; 0,46 mmol; 150 mol%) e o meio reacional foi mantido sob agitação 1 hora. A reação foi finalizada pela adição de uma solução de H_2O :solução aquosa saturada de NaHCO₃ 1:1 (5 mL). A suspensão foi filtrada em Celite e o resíduo lavado com CH_2Cl_2 (5 × 25 mL). O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **404** (305 mg; 0,28 mmol) como um óleo amarelo pálido em 91% de rendimento.

R_f 0,72 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -5 (*c* 1,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,01 (s, 9H); 0,03 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,05 (s, 9H); 0,78 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,84 (s, 9H); 0,85 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,92 (d, J = 7,1 Hz, 3H); 1,01

263

(d, J = 6,4 Hz, 3H); 1,13 (q, J = 12,0 Hz, 1H); 1,32–1,44 (m, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,39 (s, 6H); 1,47–1,70 (m, 8H); 2,09 (dt, J = 14,0 e 6,4 Hz, 1H); 2,15–2,26 (m, 3H); 2,48–2,58 (m, 4H); 2,99 (sl, 1H); 3,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 3,76 (quint, J = 5,7 Hz, 1H); 3,82–3,87 (m, 1H); 3,90–3,93 (m, 1H); 4,02–4,12 (m, 3H); 4,19–4,23 (m, 2H); 5,02–5,05 (m, 2H); 5,43 (dd, J = 15,4 e 7,1 Hz, 1H); 5,52 (dt, J = 15,4 e 6,7 Hz, 1H); 5,74–5,82 (m, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** δ -4,6; -4,3 (3 × CH₃); -4,2 (2 × CH₃); -4,1; -3,6; 10,0; 18,0 (2 × C₀); 18,1; 18,2; 19,0; 19,5; 19,8; 19,9; 25,9 (2 × (CH₃)₃); 25,9; 26,0; 30,2 (2 × CH₃); 30,9; 35,1; 37,1; 38,7; 39,2; 42,2; 43,0; 45,4; 46,8; 52,1; 52,3; 64,6; 65,0; 66,4; 66,8; 69,0; 69,5; 71,2; 74,0; 76,1; 98,5; 98,9; 117,1; 126,5; 134,8; 136,0; 207,3.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3526, 2991, 2954, 2930, 2858, 1717, 1473, 1468, 1380, 1256, 1203, 1168, 1095, 836, 775.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z $[M + Na]^+$ para $C_{58}H_{116}O_{10}Si_4Na$, calculado: 1107,7543; encontrado: 1107,7534.

(-)-(2*E*,5*R*,7*S*,11*R*,13*R*,14*E*)-5,7,11,13-tetraquis(*terc*-Butildimetilsililoxi)-16-((4*R*,6*R*)-6-(((4*S*,6*S*)-6-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2dimetil-1,3-dioxan-4-il)-9-oxoexadeca-2,14-dienal (405):



ATENÇÃO: esta reação foi realizada em tubo selado para evitar evaporação do solvente.

A uma solução da olefina **404** (200 mg; 0,184 mmol; 100 mol%) e crotonaldeído (**306**) (0,05 mL; 0,550 mmol; 300 mol%); em CH₂Cl₂ (1,8 mL; 0,10 M) a temperatura ambiente, purgou-se argônio por 10 minutos. Adicionou-se catalisador de Hoveyda–Grubbs de 2ª geração (11 mg; 18,4 µmol; 10 mol%) e o meio reacional foi aquecido a refluxo. Após 24 horas, o meio reacional foi resfriado a temperatura ambiente e o solvente foi removido à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em

hexano, fornecendo o aldeído **405** (181 mg; 0,163 mmol) como um óleo incolor em 89% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E*.

R_f 0,66 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -8 (*c* 1,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,01 (s, 6H); 0,01 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 6H); 0,07 (s, 3H); 0,78 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,86 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 1,12 (q, J = 12,2 Hz, 1H); 1,34 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,38 (s, 6H); 1,38–1,68 (m, 11H); 2,08 (dt, J = 14,0 e 6,7 Hz, 1H); 2,20 (dt, J = 14,0 e 6,7 Hz, 1H); 2,41–2,62 (m, 6H); 2,99 (sl, 1H); 3,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,88–3,92 (m, 2H); 4,03–4,12 (m, 3H); 4,19 (quint, J = 6,1 Hz, 2H); 5,42 (dd, J = 15,3 e 7,0 Hz, 1H); 5,52 (dt, J = 15,3 e 6,7 Hz, 1H); 6,13 (dd, J = 15,9 e 7,9 Hz, 1H); 6,84 (dt, J = 15,9 e 7,9 Hz, 1H); 9,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** δ -4,6; -4,3; -4,3; -4,3 (2 × CH₃); -4,3; -4,2; -3,6; 10,0; 17,9; 18,0; 18,2; 19,0; 19,5; 19,8; 19,9; 25,8 (2 × (CH₃)₃); 25,9; 26,0; 30,2 (2 × CH₃); 30,9; 35,1; 37,0; 38,7; 39,2; 41,0; 43,0; 45,7; 46,7; 52,1; 52,3; 64,6; 65,0; 66,5 (2 × CH); 68,8; 68,9; 71,2; 74,0; 76,1; 98,5; 98,9; 126,5; 135,0; 135,9; 154,8; 193,8; 207,1.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3452, 2954, 2929, 2857, 1691, 1650, 1633, 1472, 1463, 1379, 1256, 1202, 1167, 1095, 836, 776.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z $[M + Na]^+$ para $C_{59}H_{116}O_{11}Si_4Na$, calculado: 1135,7492; encontrado: 1135,7488.

Hexa-2,4-diin-1,6-diol (281):



A uma suspensão de CuCl (2,13 g; 21,5 mmol; 5 mol%) em acetona (150 mL; 0,14 M) a 40 °C, adicionou-se TMEDA (3,4 mL; 23,0 mmol; 5,4 mol%). Borbulhou-se O_2 por 30 minutos e adicionou-se, com o auxílio de uma *syringe pump*, o álcool propargílico (**410**) (25 mL; 429 mmol; 100 mol%) por um período de 30 minutos. Após 24 horas, o meio reacional foi diluído em Et₂O (150 mL), transferido para um funil de separação, lavado com solução aquosa saturada de NH₄Cl, solução aquosa saturada de NaCl, seco sobre MgSO₄, filtrado e

concentrado à pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado em uma mistura de acetato de etila e benzeno fornecendo o diino **281** (16,4 g; 150 mmol) como um sólido laranja claro em 70% de rendimento.

pf 111–113 °C

RMN ¹**H** (400 MHz; acetona- d_6) δ 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 4H); 4,37 (t, J = 6,1 Hz, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz; acetona-*d*₆) δ 50,8; 68,9; 79,4.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3443, 2918, 1634, 1033.

(2E,4E)-6-(terc-Butildimetilsililoxi)exa-2,4-dien-1-ol (412):



A uma solução do diino **281** (3,0 g; 27,2 mmol; 100 mol%) em THF (300 mL; 0,09 M) a 0°C, adicionou-se, cuidadosamente, LiAlH₄ (5,16 g; 136 mmol; 500 mol%). O meio reacional foi mantido sob agitação por 30 minutos a 0 °C e 22 horas a refluxo. A reação foi resfriada a temperatura ambiente, diluída em Et₂O (300 mL) e finalizada pela adição de H₂0 (6 mL), solução aquosa de NaOH 15% (6 mL) e H₂0 (15 mL). A suspensão foi filtrada em Celite e o resíduo lavado com acetato de etila (5 × 100 mL). O solvente foi removido à pressão reduzida e o diol **411** foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

A uma solução do diol **411** (27,2 mmol teórico; 100 mol%) e imidazol (1,88 g; 27,6 mmol; 101 mol%) em DMF (42 mL; 0,65 M) a temperatura ambiente, adicionou-se, TBSCI (4,10 g; 27,2 mmol; 100 mol%). Após 14 horas, a reação foi diluída em Et₂O (50 mL) e finalizada pela adição de água (50 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3×50 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com H₂O (3×50 mL), solução aquosa saturada de NaCI (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o éter de silício **412** (923 mg; 4,04 mmol) como um óleo amarelo em 15% de rendimento para 2 etapas.

*R*_{*f*} 0,37 (20% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H (500 MHz; CDCI₃)** δ 0,06 (s, 6H); 0,90 (s, 9H); 1,38 (sl, 1H); 4,18 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H); 4,22 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H); 5,74–5,83 (m, 2H); 6,20–6,28 (m, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCI₃)** δ –5,2; 18,4; 25,9; 63,4; 63,4; 128,9; 131,0; 131,4; 133,3. **IV (filme)** $v_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3390, 3029, 2955, 2930, 2857, 1662, 1630, 1472, 1463, 1256, 1083, 989, 836, 777.

(Z)-4-(*terc*-Butildimetilsililoxi)but-2-en-1-ol (413):



A uma solução do diol (*Z*)-**108** (7,0 mL; 85,2 mmol; 330 mol%) e imidazol (1,92 g; 28,2 mmol; 110 mol%) em THF (75 mL; 0,38 M) a temperatura ambiente, adicionou-se TBSCI (3,86 g; 25,6 mmol; 100 mol%). Após 18 horas, a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (50 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 50 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com H₂O (3 × 50 mL), solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 40% de acetato de etila em hexano, fornecendo o éter de silício **413** (4,55 g; 22,5 mmol) como um óleo amarelo pálido em 88% de rendimento.

*R*_f 0,73 (40% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H (400 MHz; CDCI₃)** δ 0,07 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 2,15 (sl, 1H); 4,18 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H); 4,24 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H); 5,62–5,73 (m, 2H).

RMN ¹³**C (100 MHz; CDCl₃)** *δ* –5,3; 18,3; 25,9; 58,8; 59,6; 130,0; 131,3.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3353, 3025, 2956, 2931, 2886, 2858, 1472, 1464, 1255, 1088, 1036, 838, 777.

(E)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)but-2-enal (414):



A uma suspensão de PCC (4,0 g; 18,6 mmol; 150 mol%) e K₂CO₃ (2,57 g; 18,6 mmol; 150 mol%) em CH₂Cl₂ (50 mL; 0,37 M) a temperatura ambiente, adicionou-se peneira molecular 4 Å em pó ativada (4,0 g). Após 30 minutos, adicionou-se, lentamente, uma solução do álcool

413 (2,50 g; 12,4 mmol; 100 mol%) em CH_2CI_2 (12 mL; 1,0 M) com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos, a suspensão foi filtrada em Celite e o resíduo lavado com Et_2O (5 × 50 mL). O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o aldeído **414** (1,54 g; 7,71 mmol) como um óleo amarelo pálido em 78% de rendimento.

*R*_f 0,57 (20% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,08 (s, 6H); 0,91 (s, 9H); 4,44 (dd, J = 3,2 e 2,2 Hz, 2H); 6,39 (ddt, J = 15,4; 8,1 e 2,2 Hz, 1H); 6,88 (dt, J = 15,4 e 3,2 Hz, 1H); 9,59 (d, J = 8,1 Hz).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* –5,5; 18,3; 25,8; 62,2; 130,5; 156,6; 193,4.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2956, 2931, 2887, 2859, 2723, 1694, 1472, 1299, 1257, 1140, 1116, 968, 837, 780, 674.

(2*E*,4*E*)-6-(*terc*-Butildimetilsililoxi)hexa-2,4-dienoato de etila (415):



A uma suspensão de NaH 60% (868 mg; 21,7 mmol; 140 mol%) em THF (47 mL; 0,46 M) a 0 °C, adicionou-se, cuidadosamente, fosfonato **179** (3,9 mL; 19,7 mmol; 130 mol%). Após 1 hora, a temperatura do meio reacional foi resfriada a -40 °C e adicionou-se, cuidadosamente, uma solução do aldeído **414** (3,03 g; 15,1 mmol; 100 mol%) em THF (12 mL; 1,3 M). Após 15 minutos, a reação foi finalizada pela adição cuidadosa de H₂O (15 mL) e aquecida a temperatura ambiente. Após 15 minutos, os voláteis foram removidos à pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 25 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo o éster **415** (3,41 g; 12,6 mmol) como um óleo amarelo pálido em 83% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E*.

R_f 0,50 (10% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,07 (s, 6H); 0,91 (s, 9H); 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 4,28–4,29 (m, 2H); 5,86 (d, J = 15,4 Hz, 1H); 6,16 (dt, J = 15,1 e 4,3 Hz, 1H); 6,36–6,41 (m, 1H); 7,28 (dd, J = 15,4 e 11,2 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* –5,3; 14,3; 18,4; 25,9; 60,2; 62,9; 120,8; 126,8; 141,8; 144,0; 167,1.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2956, 2932, 2887, 2859, 1721, 1650, 1621, 1472, 1368, 1304, 1259, 1229, 1181, 1129, 1000, 838, 780.

(2E,4E)-6-(terc-Butildimetilsililoxi)exa-2,4-dien-1-ol (412):



A uma solução do éster **415** (3,41 g; 12,6 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (26 mL; 0,48 M) a -78 °C, adicionou-se, com o auxilio de uma *syringe pump*, uma solução de DIBAL-H (31,5 mL; 31,5 mmol; 1 M em hexano; 250 mol%) por um período de 40 minutos. Após 30 minutos, o meio reacional foi aquecido a 0 °C e a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (50 mL). O meio reacional foi aquecido a temperatura ambiente e mantido sob agitação por 3 horas. As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 50 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida fornecendo o álcool **412** (2,94 g; 12,6 mmol) como um óleo amarelo em 99% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

*R*_{*f*} 0,37 (20% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H (500 MHz; CDCI₃)** δ 0,06 (s, 6H); 0,90 (s, 9H); 1,38 (sl, 1H); 4,18 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H); 4,22 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H); 5,74–5,83 (m, 2H); 6,20–6,28 (m, 2H).

RMN ¹³**C** (**125** MHz; CDCl₃) δ –5,2; 18,4; 25,9; 63,4; 63,4; 128,9; 131,0; 131,4; 133,3. **IV (filme)** $v_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3390, 3029, 2955, 2930, 2857, 1662, 1630, 1472, 1463, 1256, 1083, 989, 836, 777.





A uma solução de cloreto de oxalila (1,6 mL; 18,9 mmol; 150 mol%) em CH₂Cl₂ (75 mL; 0,25 M) a -78 °C, adicionou-se, lentamente, DMSO (2,7 mL; 37,8 mmol; 300 mol%). Após 30 minutos, adicionou-se uma solução do álcool **412** (2,94 g; 12,6 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (33 mL; 0,38 M) com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos, adicionou-se Et₃N (13 mL; 94,6 mmol; 750 mol%). A temperatura do meio reacional foi levada, lentamente, a 0 °C permanecendo nestas condições por 1 hora. A reação foi diluída em Et₂O (50 mL) e finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (50 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 50 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com água (3 × 50 mL), solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O aldeído **282** (2,85 g; 12,6 mmol) foi obtido como um óleo amarelo em 99% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

R_f 0,63 (20% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,08 (s, 6H); 0,91 (s, 9H); 4,32–4,33 (m, 2H); 6,13 (dd, J = 15,3 e 8,0 Hz, 1H); 6,30 (dt, J = 15,1 e 4,1 Hz, 1H); 6,51–6,57 (m, 1H); 7,12 (dd, J = 15,3 e 11,0 Hz, 1H); 9,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

RMN ¹³**C** (**125** MHz; CDCl₃) δ –5,4; 18,4; 25,8; 62,8; 126,8; 131,2; 144,3; 151,6; 193,8. **IV (filme)** $v_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2956, 2930, 2886, 2857, 2729, 1686, 1646, 1603, 1472, 1254, 1162, 1108, 1012, 987, 961, 838, 778.

(2E,4E,6E)-8-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-metilocta-2,4,6-trienoato de etila (416):



A uma suspensão de NaH 60% (48 mg; 1,21 mmol; 140 mol%) em THF (4,0 mL; 0,30 M) a 0 °C, adicionou-se, cuidadosamente, o fosfonato **310** (0,24 mL; 1,10 mmol; 125 mol%). Após 1 hora, adicionou-se, cuidadosamente, uma solução do aldeído **282** (199 mg; 0,88 mmol; 100 mol%) em THF (1,0 mL; 0,88 M) com o auxílio de uma cânula. Após 15 minutos, a reação foi

finalizada pela adição cuidadosa de H₂O (1 mL) e aquecida a temperatura ambiente. Após 15 minutos, os voláteis foram removidos à pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com Et_2O (3 × 5 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo o éster **416** (212 mg; 0,68 mmol) como um óleo amarelo pálido em 78% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E*.

*R*_{*f*} 0,54 (10% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,07 (s, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,94 (s, 3H); 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 4,26 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H); 5,92 (dt, *J* = 15,0 e 4,9 Hz, 1H); 6,36 (ddt, *J* = 15,0; 10,7 e 1,8 Hz, 1H); 6,44 (dd, *J* = 14,8 e 11,2 Hz, 1H); 6,52 (dd, *J* = 14,8 e 10,7 Hz, 1H); 7,20 (dt, *J* = 11,2 e 0,9 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCI₃)** *δ* -5,3; 12,7; 14,3, 18,4; 25,9; 60,5; 63,2; 126,9; 127,2; 129,2; 136,6; 138,1; 138,8; 168,4.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3034, 2956, 2930, 2897, 2886, 2857, 1704, 1616, 1472, 1463, 1367, 1309, 1240, 1211, 1099, 991, 837, 777, 748.

(2E,4E,6E)-8-Hidroxi-2-metilocta-2,4,6-trienoato de etila (417):



A uma solução do éter de silício **416** (190 mg; 0,61 mmol; 100 mol%) em THF (2,9 mL; 0,21 M) a 0 °C, adicionou-se uma solução de TBAF (0,92 mL; 0,92 mmol; 1 M em THF; 150 mol%). O meio reacional foi mantido sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 1 hora a temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 50% de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **417** (115 mg; 0,59 mmol) como um óleo amarelo em 96% de rendimento.

*R*_{*f*} 0,62 (50% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,68 (sl, 1H); 1,94 (s, 3H); 4,20 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 4,24 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 5,99 (dt, J = 15,2 e 5,6 Hz, 1H); 6,38 (ddt, J = 15,2; 10,0

e 1,5 Hz, 1H); 6,48 (dd, *J* = 14,6 e 10,8 Hz, 1H); 6,52 (dd, *J* = 14,6 e 10,0 Hz, 1H); 7,19 (dt, *J* = 10,8 e 1,2 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* 12,7; 14,3; 60,6; 63,1; 127,5; 127,9; 130,6; 135,7; 137,8; 138,3; 168,4.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3436, 3032, 2984, 2932, 2870, 1696, 1683, 1614, 1368, 1254, 1105, 1082, 990, 749.

(2E,4E,6E)-8-(Dietoxifosforil)-2-metilocta-2,4,6-trienoato de etila (304):



A uma solução do álcool **417** (446 mg; 2,28 mmol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (8,0 mL; 0,28 M) a 0 °C, adicionou-se, cuidadosamente, piridina (0,02 mL; 0,27 mmol; 12 mol%) e uma solução de PBr₃ (3,4 mL; 3,40 mmol; 1 M em CH₂Cl₂; 150 mol%). Após 15 minutos, a reação foi finalizada pela adição de H₂O (5 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 10 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com H₂O (5 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O brometo **418** foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

ATENÇÃO: o brometo 418 decompõe-se rapidamente e foi utilizado imediatamente após sua preparação.

A uma solução do brometo **418** (2,28 mmol teórico, 100 mol%) em tolueno (15 mL; 0,15 M) a temperatura ambiente, adicionou-se $P(OEt)_3$ (1,2 mL; 6,84 mmol; 300 mol%) e o meio reacional foi aquecido a refluxo. Após 15 horas, o meio reacional foi resfriado a temperatura ambiente, diluído em Et_2O (20 mL) e transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com H₂O (10 mL), solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se acetato de etila, fornecendo o fosfonato **304** (721 mg; 2,28 mmol) como um óleo amarelo pálido em 99% de rendimento para 2 etapas.

R_f 0,64 (AcOEt)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 6H); 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,93 (s, 3H); 2,68 (dd, J = 23,0 e 7,7 Hz, 2H); 4,05–4,13 (m, 4H); 4,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 5,76–5,84 (m, 1H); 6,29 (ddd, J = 15,1; 10,1 e 5,0 Hz, 1H); 6,42 (ddq, J = 14,8; 10,9 e 2,1 Hz, 1H); 6,50 (dd, J = 14,9 e 10,0 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 10,8 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCI₃)** δ 12,7; 14,3; 16,4 (d, J = 6,4 Hz); 31,1 (d, J = 139,9 Hz); 60,6; 62,1 (d, J = 6,4 Hz); 126,0 (d, J = 13,6 Hz); 127,5 (d, J = 4,5 Hz); 127,5 (d, J = 1,8 Hz); 134,8 (d, J = 15,4 Hz); 137,7 (d, J = 2,7 Hz); 138,2 (d, J = 5,4 Hz); 168,3.

(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*,13*R*,15*S*,19*R*,21*R*,22*E*)-13,15,19,21-tetraquis(*terc*-Butildimetilsililoxi)-24-((4*R*,6*R*)-6-(((4*S*,6*S*)-6-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-2-metil-17-oxotetracosa-2,4,6,8,10,22-hexaenoato de etila (419):



ATENÇÃO: esta reação foi realizada sob o abrigo de luz. Extração e purificação foram realizadas com iluminação reduzida.

A uma solução do fosfonato **304** (76 mg; 0,24 mmol; 300 mol%) em THF (2,0 mL; 0,12 M) a -78 °C, adicionou-se, cuidadosamente, LiHMDS (0,24 mL; 0,24 mmol; 1 M em THF; 300 mol%). Após 30 minutos, adicionou-se, cuidadosamente, uma solução do aldeído **405** (89 mg; 80 µmol; 100 mol%) em THF (1,2 mL; 0,07 M) com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos, o meio reacional foi aquecido a temperatura ambiente por um período de 3 horas. Após 12 horas, a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (2 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 5 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o éster **419** (29 mg; 22,4 µmol) como um óleo amarelo em 28% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E*.

Rf 0,57 (20% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,00 (s, 3H); 0,01 (s, 6H); 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,84 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,92 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 1,12 (q, *J* = 12,1 Hz, 1H); 1,28–1,72 (m, 11H); 1,35 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,38 (s, 6H); 1,95 (s, 3H); 2,08 (dt, *J* = 14,3 e 5,8 Hz, 1H); 2,18–2,25 (m, 2H); 2,28–2,32 (m, 1H); 2,44–2,61 (m, 4H); 2,99 (sl, 1H); 3,50 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); 3,76 (quint, *J* = 5,8 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, *J* = 12,6 e 3,7 Hz, 1H); 4,03–4,13 (m, 3H); 4,17–4,22 (m, 4H); 5,43 (dd, *J* = 15,4 e 7,2 Hz, 1 Hz); 5,51 (dt, *J* = 15,4 e 6,7 Hz, 1H); 5,74 (dt, *J* = 15,1 e 7,2 Hz, 1H); 6,01–6,58 (m, 7H); 7,22 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H).

RMN ¹³**C** (125 MHz; CDCl₃) δ -4,6; -4,3; -4,3 (2 × CH₃); -4,3 (2 × CH₃); -4,1; -3,6; 10,0; 12,7; 14,3; 18,0; 18,0; 18,1; 18,2; 19,0; 19,5; 19,8; 19,9; 25,9 (3 × (CH₃)₃); 26,0; 30,2 (2 × CH₃); 30,9; 35,1; 37,0; 38,7; 39,2; 41,3; 43,0; 45,6; 46,7; 52,1; 52,2; 60,5; 64,6; 65,0; 66,5; 66,7; 69,0; 69,7; 71,2; 74,0; 76,1; 98,5; 98,9; 126,5; 126,7; 127,5; 130,9; 131,9; 132,6; 132,9; 135,1; 136,0; 136,5; 138,2; 139,5; 168,4; 207,3.

Ácido 2-(dietoxifosforil)propanóico (129):



A uma solução do fosfonato **310** (5,0 g; 21,0 mmol; 100 mol%) em H₂O (8,0 mL; 2,6 M) a 0 °C, adicionou-se uma solução de NaOH (2,2 mL; 22 mmol; 10 M em H₂O; 105 mol%). Após 1 hora, o meio reacional foi aquecido a temperatura ambiente e mantido sob agitação por 3 horas. O meio reacional foi resfriado a 0 °C e acidificado até pH = 1 pela adição de HCl concentrado. O banho de gelo foi removido, a solução foi saturada com NaCl sólido e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica reunida foi secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O ácido **129** (4,42 g; 21,0 mmol) foi obtido como um sólido branco em 99% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

*R*_{*f*} 0,00 (AcOEt)

pf 42-44 °C

RMN ¹**H (500 MHz; CDCl₃)** δ 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 6H); 1,40 (dd, J = 18,1 e 7,2 Hz, 3H); 3,04 (dq, J = 23,8 e 7,2 Hz, 1H); 4,13-4,20 (m, 4H); 8,84 (sl, 1H).

RMN ¹³**C (100 MHz; CDCI₃)** δ 11,6 (d, J = 6,2 Hz); 16,2 (d, J = 5,9 Hz, 2 × CH₃); 39,2 (d, J = 133,2 Hz); 63,0 (d, J = 7,0 Hz); 63,4 (d, J = 6,6 Hz); 171,7 (d, J = 3,4 Hz).

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3452, 2988, 2945, 2914, 2576, 1731, 1716, 1645, 1459, 1394, 1298, 1229, 1023, 975, 863, 819.

2-(Dietoxifosforil)propanoato de metila (438):



A uma solução do ácido **129** (2,0 g; 9,52 mmol; 100 mol%) em benzeno (50 mL; 0,19 M) a temperatura ambiente, adicionou-se MeOH (0,48 mL; 11,9 mmol; 125 mol%), Et₃N (2,7 mL; 19,0 mmol; 200 mol%), TCBC (2,2 mL; 14,3 mmol; 150 mol%) e DMAP (4,6 g; 38,0 mmol; 400 mol%). Após 4 horas, a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (25 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 25 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (25 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se acetato de etila, fornecendo o éster **438** (1,70 g; 7,57 mmol) como um óleo incolor em 80% de rendimento.

Rf 0,60 (AcOEt)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCI₃) δ 1,30 (td, J = 7,1 e 2,6 Hz, 6H); 1,42 (dd, J = 17,9 e 7,2 Hz, 3H); 3,02 (dq, J = 23,5 e 7,3 Hz, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,09–4,16 (m, 4H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** δ 11,7 (d, J = 6,4 Hz); 16,3 (d, J = 5,4 Hz); 16,3 (d, J = 4,5 Hz); 39,2 (d, J = 133,5 Hz); 52,4; 62,7 (d, J = 7,3 Hz, 2 × CH₂); 170,2 (d, J = 4,6 Hz).

(2E,4E,6E)-8-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-metilocta-2,4,6-trienoato de metila (439):



A uma suspensão de NaH 60% (120 mg; 3,01 mmol; 140 mol%) em THF (8,7 mL; 0,35 M) a 0 °C, adicionou-se, cuidadosamente, uma solução do fosfonato **438** (614 mg; 2,74 mmol; 125 mol%) em THF (2,2 mL; 1,2 M) com o auxílio de uma cânula. Após 1 hora, o meio reacional foi

resfriado a -78 °C e adicionou-se, cuidadosamente, uma solução do aldeído **282** (496 mg; 2,19 mmol; 100 mol%) em THF (2,1 mL; 1,0 M) com o auxílio de uma cânula. Após 15 minutos, a reação foi finalizada pela adição cuidadosa de H₂O (5 mL) e aquecida a temperatura ambiente. Após 15 minutos, os voláteis foram removidos à pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 10 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo o éster **439** (527 mg; 1,78 mmol) como um sólido branco em 81% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E*.

*R*_{*f*} 0,53 (10% AcOEt em Hexano)

pf 43–45 °C

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCI₃) δ 0,07 (s, 6H); 0,91 (s, 9H); 1,95 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 4,26 (d, J = 4,6 Hz, 2H); 5,94 (dt, J = 15,0 e 4,6 Hz, 1H); 6,36 (ddt, J = 15,0; 10,6 e 1,5 Hz, 1H); 6,44 (dd, J = 14,7 e 11,2 Hz, 1H); 6,52 (dd, J = 14,7 e 10,6 Hz, 1H); 7,20 (dq, J = 11,2 e 1,0 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** *δ* –5,3; 12,7; 18,4; 25,9; 51,8; 63,2; 126,6; 127,1; 129,1; 136,8; 138,4; 139,0; 168,9.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 2952, 2929, 2886, 2856, 1711, 1610, 1462, 1434, 1382, 1302, 1245, 1099, 1004, 957, 836, 776, 748.





A uma solução do éter de silício **439** (945 mg; 3,19 mmol; 100 mol%) em THF (15 mL; 0,21 M) a temperatura ambiente, adicionou-se uma solução de TBAF (4,8 mL; 4,80 mmol; 1 M em THF; 150 mol%). Após 1 hora, os voláteis foram removidos à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 50% de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **440**.

ATENÇÃO: o álcool 440 decompõe-se rapidamente e foi utilizado imediatamente após sua purificação.

A uma solução do álcool **440** (3,19 mmol teórico; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (11 mL; 0,29 M) a 0 °C, adicionou-se, cuidadosamente, piridina (0,03 mL; 0,32 mmol; 10 mol%) e uma solução de PBr₃ (4,8 mL; 4,80 mmol; 1 M em CH₂Cl₂; 150 mol%). Após 15 minutos, a reação foi finalizada pela adição de H₂O (5 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 10 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com H₂O (5 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo obtido foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

ATENÇÃO: o brometo obtido na etapa anterior decompõe-se rapidamente e foi utilizado imediatamente após sua preparação.

A uma solução do brometo obtido na etapa anterior (3,19 mmol teórico, 100 mol%) em tolueno (21 mL; 0,15 M) a temperatura ambiente, adicionou-se P(OEt)₃ (1,6 mL; 9,57 mmol; 300 mol%) e o meio reacional foi aquecido a refluxo. Após 24 horas, o meio reacional foi resfriado a temperatura ambiente, diluído em Et₂O (20 mL) e transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com H₂O (25 mL), solução aquosa saturada de NaCl (25 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se acetato de etila, fornecendo o fosfonato **441** (852 mg; 2,82 mmol) como um óleo amarelo pálido em 88% de rendimento para 3 etapas.

Rf 0,60 (AcOEt)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 6H); 1,92 (s, 3H); 2,67 (dd, J = 23,0 e 7,7 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,04–4,12 (m, 4H); 5,80 (dq, J = 15,4 e 7,7 Hz, 1H); 6,28 (ddd, J = 15,4; 10,0 e 4,9, 1H); 6,41 (ddd, J = 14,8; 11,0 e 2,1 Hz, 1H); 6,48 (dd, J = 14,8 e 10,0 Hz, 1H); 7,16 (d, J = 11,0 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** δ 12,7; 16,4 (d, J = 5,4 Hz); 31,1 (d, J = 139,9 Hz); 51,8; 62,0 (d, J = 7,3 Hz); 126,1 (d, J = 13,6 Hz); 127,1; 127,4 (d, J = 5,4 Hz); 134,7 (d, J = 14,5 Hz); 138,0 (d, J = 2,7 Hz); 138,3 (d, J = 5,4 Hz); 168,7.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3030, 2986, 2952, 2908, 1712, 1699, 1615, 1436, 1392, 1367, 1326, 1268, 1230, 1100, 1024, 994, 964, 852, 788, 751.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z $[M + Na]^+$ para $C_{14}H_{23}O_5PNa$, calculado: 325,1181; encontrado: 325,1174.

(-)-(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*,13*R*,15*S*,19*R*,21*R*,22*E*)-13,15,19,21-tetraquis(*terc*-Butildimetilsililoxi)-24-((4*R*,6*R*)-6-(((4*S*,6*S*)-6-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2,2dimetil-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-2-metil-17-oxotetracosa-2,4,6,8,10,22-hexaenoato de metila (422):



ATENÇÃO: esta reação foi realizada sob o abrigo de luz. Extração e purificação foram realizadas com iluminação reduzida.

A uma solução do fosfonato **441** (172 mg; 0,57 mmol; 300 mol%) em THF (4,8 mL; 0,12 M) a -78 °C, adicionou-se, cuidadosamente, LiHMDS (0,57 mL; 0,57 mmol; 1 M em THF; 300 mol%). Após 30 minutos, adicionou-se, cuidadosamente, uma solução do aldeído **405** (213 mg; 0,19 mmol; 100 mol%) em THF (2,9 mL; 0,07 M) com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos, o meio reacional foi aquecido a temperatura ambiente por um período de 3 horas. Após 9 hora, a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (5 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 10 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o éster **422** (120 mg; 95 µmol) como um óleo amarelo em 50% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E*.

Rf 0,48 (20% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -9 (*c* 1,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,00 (s, 3H); 0,01 (s, 6H); 0,03 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,78 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,84 (s, 9H); 0,86 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,92 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 1,12 (q, *J* = 12,0 Hz, 1H); 1,33–1,70 (m, 11H); 1,35 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,38 (s, 6H); 1,95 (s, 3H); 2,09 (dt, *J* = 14,1 e 6,1 Hz, 1H); 2,18–2,25 (m, 2H); 2,30 (dt, *J* = 14,1 e 6,1 Hz); 2,47–2,59 (m, 4H); 3,03 (sl, 1H); 3,50 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,74–3,78 (m, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, *J* = 11,6 e 3,0 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H)

1H); 4,03-4,12 (m, 3H); 4,18-4,21 (m, 2H); 5,42 (dd, J = 15,4 e 7,2 Hz, 1H); 5,51 (dt, J = 15,4 e 6,7 Hz, 1H); 5,74 (dt, J = 15,1 e 7,3 Hz, 1H); 6,12 (dd, J = 15,0 e 10,7 Hz, 1H); 6,18 (dd, J = 14,7 e 10,4 Hz, 1H); 6,28 (dd, J = 15,9 e 10,5 Hz, 1H); 6,32 (dd, J = 15,2 e 10,4 Hz, 1H); 6,38 (dd, J = 14,8 e 10,3 Hz, 1H); 6,46 (dd, J = 14,5 e 11,6 Hz, 1H); 6,56 (dd, J = 14,5 e 10,4 Hz, 1H); 7,22 (d, J = 10,4 Hz, 1H).

RMN ¹³**C** (125 MHz; CDCl₃) δ -4,6; -4,4; -4,3 (2 × CH₃); -4,3; -4,3; -4,1; -3,6; 10,0; 12,8; 18,0 (2 × C₀); 18,1; 18,2; 19,0; 19,5; 19,8; 19,9; 25,9 (3 × (CH₃)₃); 26,0; 30,2 (2 × CH₃); 30,9; 35,1; 37,0; 38,7; 39,2; 41,2; 43,0; 45,6; 46,7; 51,8; 52,1; 52,2; 64,6; 64,9; 66,4; 66,7; 68,9; 69,7; 71,1; 74,1; 76,1; 98,5; 98,9; 126,3; 126,5; 127,4; 130,8; 131,8; 132,6; 132,9; 135,2; 135,9; 136,6; 138,5; 139,7; 168,9; 207,4.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3460, 2991, 2953, 2930, 2857, 1708, 1638, 1472, 1380, 1256, 1100, 1004, 836, 776.

HRMS (ESI FT-ICR-MS) m/z $[M + Na]^+$ para $C_{69}H_{128}O_{12}Si_4Na$, calculado: 1283,8381; encontrado: 1283,8376.

(-)-Ácido (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*,13*R*,15*S*,19*R*,21*R*,22*E*)-13,15,19,21-tetraquis(*terc*-butildimetilsililoxi)-24-((4*R*,6*R*)-6-(((4*S*,6*S*)-6-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-2-metil-17-oxotetracosa-



ATENÇÃO: esta reação foi realizada em tubo selado para evitar evaporação do solvente. Esta reação foi realizada sob o abrigo de luz. Extração e purificação foram realizadas com iluminação reduzida.

A uma solução do éster **422** (20 mg; 15,8 µmol; 100 mol%) em DCE (2,0 mL; 8 mM) a temperatura ambiente, adicionou-se Me₃SnOH (30 mg; 0,17 mmol; 1000 mol%) e o meio reacional foi aquecido a refluxo. Após 3 dias, o meio reacional foi resfriado a temperatura ambiente e o solvente foi removido à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

279

cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 40% de acetato de etila em hexano, fornecendo o ácido **420** (16 mg; 12,4 µmol) como um óleo amarelo em 79% de rendimento.

*R*_{*f*} 0,50 (40% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -11 (*c* 1,0; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,00 (s, 3H); 0,01 (s, 6H); 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,78 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,84 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,87 (s, 9H); 0,92 (d, J = 7,2 Hz, 3H); 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 1,12 (q, J = 12,0 Hz, 1H); 1,33–1,70 (m, 11H); 1,35 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,38 (s, 6H); 1,95 (s, 3H); 2,09 (dt, J = 14,0 e 6,2 Hz, 1H); 2,18–2,26 (m, 2H); 2,28–2,35 (m, 1H); 2,47–2,59 (m, 4H); 3,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 3,76 (quint, J = 5,5 Hz, 1H); 3,82–3,86 (m, 1H); 3,92 (dt, J = 11,6 e 2,8 Hz, 1H); 4,03–4,12 (m, 3H); 4,19–4,20 (m, 2H); 5,42 (dd, J = 15,4 e 7,3 Hz, 1H); 5,51 (dt, J = 15,4 e 6,8 Hz, 1H); 5,76 (dt, J = 15,0 e 7,5 Hz, 1H); 6,12 (dd, J = 15,0 e 10,7 Hz, 1H); 6,20 (dd, J = 14,6 e 10,7 Hz, 1H); 6,30 (dd, J = 15,0 e 10,7 Hz, 1H); 6,33 (dd, J = 14,8 e 10,8 Hz, 1H); 6,42 (dd, J = 14,6 e 10,7 Hz, 1H); 6,48 (dd, J = 14,5 e 11,5 Hz, 1H); 6,60 (dd, J = 14,5 e 10,7 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 11,5 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCI₃)** δ -4,6; -4,4; -4,3 (3 × CH₃); -4,3; -4,1; -3,6; 10,0; 12,4; 18,0 (2 × C₀); 18,1; 18,2; 19,0; 19,5; 19,8; 19,9; 25,9 (3 × (CH₃)₃); 26,0; 30,2 (2 × CH₃); 30,9; 35,1; 37,0; 38,6; 39,2; 41,2; 43,0; 45,6; 46,7; 52,1; 52,2; 64,6; 64,9; 66,4; 66,7; 68,9; 69,6; 71,2; 74,1; 76,1; 98,5; 98,9; 125,4; 126,5; 127,3; 130,8; 131,7; 132,9 (2 × CH); 135,6; 135,9; 137,2; 140,4; 140,6; 172,7; 207,4.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3442, 2992, 2954, 2929, 2857, 1707, 1674, 1575, 1472, 1463, 1417, 1381, 1257, 1203, 1167, 1095, 1004, 977, 939, 836, 775.

Anidrido (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*,13*R*,15*S*,19*R*,21*R*,22*E*)-13,15,19,21-tetraquis((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-24-((4*R*,6*R*)-6-(((4*S*,6*S*)-6-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-2-metil-17-oxotetracosa-2,4,6,8,10,22-hexaenoico e 2,4,6-triclorobenzoico (451):



ATENÇÃO: esta reação foi realizada sob o abrigo de luz. Extração e purificação foram realizadas com iluminação reduzida.

A uma solução do ácido **420** (13,3 mg; 10,7 μ mol; 100 mol%) em THF (1,5 mL; 7,1 mM) a temperatura ambiente, adicionou-se Et₃N (20 μ L; 0,127 mmol; 1190 mol%) e TCBC (13,6 μ L; 86,8 μ mol; 810 mol%). Após 1 hora, o meio reacional foi filtrado em um *plug* de Celite (pré lavado com THF) e o resíduo lavado com THF (25 mL). O solvente foi removido a pressão reduzida fornecendo o anidrido misto **451** como um óleo amarelo.

Rf 0,54 (20% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H** (600 MHz; CDCl₃) δ 0,01–0,05 (m, 24H); 0,78 (d, J = 5,7 Hz, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,84 (s, 9H); 0,86 (s, 18H); 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 1,00 (d, J = 5,7 Hz, 3H); 1,12 (m, 1H); 1,33–1,70 (m, 21H); 1,95–2,31 (m, 6H); 2,00 (s, 3H); 2,54 (m, 4H); 3,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,04–4,11 (m, 3H); 4,20 (m, 2H); 5,41–5,45 (m, 1H); 5,50–5,53 (m, 1H); 5,79 (m, 1H); 6,10–6,22 (m, 2H); 6,32–6,36 (m, 2H); 6,44–6,51 (m, 2H); 6,62–6,66 (m, 1H); 7,33–7,39 (m, 1H); 7,39 (s, 2H).

(1*R*,3*S*,7*S*,8*S*,9*S*,12*E*,14*E*,16*E*,18*E*,20*E*,23*R*,25*S*,29*R*,31*R*,32*E*,35*R*)-23,25,29,31tetraquis((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-9-isopropil-5,5,8,12,37,37-hexametil-4,6,10,36,38pentaoxatriciclo[33.3.1.13,7]tetraconta-12,14,16,18,20,32-hexaen-11,27-diona (452):



ATENÇÃO: esta reação foi realizada sob o abrigo de luz. Extração e purificação foram realizadas com iluminação reduzida.

A uma solução de DMAP (52 mg; 0,428 mmol; 4000 mol%) em tolueno (20 mL; 0,02 M) a 60 °C, adicionou-se, com o auxílio de uma *syringe pump*, o anidrido misto **451** (10,7 µmol teórico; 100 mol%) em tolueno (1,8 mL, 6 µM) por um período de 4 horas. A seringa foi lavada com 0,2 mL de tolueno e adicionada, com o auxílio de uma *syringe pump*, por um período de 30 minutos. Após 18 horas, o solvente foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo a macrolactona **452** como um óleo amarelo.

Rf 0,89 (20% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ -0,03-0,08 (m, 24H); 0,82-0,99 (m, 45H); 1,31-1,67 (m, 24H); 1,89-2,58 (m, 11H); 3,76-4,28 (m, 8H); 4,91 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H); 5,38-5,43 (m, 1H); 5,50-5,56 (m, 1H); 5,75-5,82 (m, 2H); 6,07-6,35 (m, 6H); 6,39-6,47 (m, 2H); 6,58 (dd, *J* = 14,5 e 10,7 Hz, 1H); 7,18 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H).

Anidrido (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*,13*R*,15*S*,19*R*,21*R*,22*E*)-13,15,19,21-tetraquis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-24-((4*R*,6*R*)-6-(((4*S*,6*S*)-6-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-2-metil-17-oxotetracosa-2,4,6,8,10,22-hexaenóico (453):



*R*_f 0,82 (20% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,01 (s, 6H); 0,01 (s, 12H); 0,04 (s, 6H); 0,04 (s, 6H); 0,04 (s, 6H); 0,05 (s, 6H); 0,06 (s, 6H); 0,78 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 0,84 (s, 18H); 0,85 (s, 18H); 0,87 (s, 18H); 0,87 (s, 18H); 0,92 (d, J = 7,2 Hz, 6H); 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 6H); 1,09–1,17 (m, 4H); 1,34–1,70 (m, 16H); 1,34 (s, 6H); 1,35 (s, 6H); 1,39 (s, 12H); 1,94 (s, 6H); 1,97–2,35 (m, 12H); 2,47–2,63 (m, 8H); 2,99 (sl, 2H); 3,51 (d, J = 9,2 Hz, 2H); 3,70–3,78 (m, 2H); 3,82–3,87 (m, 2H); 3,90–3,94 (m, 2H); 4,02–4,13 (m, 6H); 4,16–4,25 (m, 4H); 5,43 (dd, J = 15,4 e 7,2 Hz, 2H); 5,52 (dt, J = 15,4 e 6,7 Hz, 2H); 5,74 (dt, J = 15,0 e 7,8 Hz, 2H); 6,12 (dd, J = 15,0 e 10,6 Hz, 2H); 6,18 (dd, J = 14,8 e 10,4 Hz, 2H); 6,26–6,41 (m, 6H); 6,46 (dd, J = 14,5 e 11,6 Hz, 2H); 6,56 (dd, J = 14,6 e 10,4 Hz, 2H); 7,20 (d, J = 11,6 Hz, 2H).

RMN ¹³**C (125 MHz; CDCl₃)** δ -4,6; -4,3; -4,3 (3 × CH₃); -4,2; -4,1; -3,6; 10,0; 12,8; 18,0 (2 × C₀); 18,1; 18,2; 19,0; 19,5; 19,8; 19,9; 25,9 (3 × (CH₃)₃); 26,0; 30,2 (2 × CH₃); 30,9; 35,1; 37,1; 38,7; 39,3; 43,0; 45,6; 46,8; 52,1; 52,2; 64,6; 65,0; 66,5; 66,8; 69,0; 69,7; 71,2; 74,0; 76,1; 98,5; 98,9; 126,5; 130,9; 132,9; 135,1; 135,9; 136,0; 136,4; 137,9; 139,3; 139,8; 167,9; 207,3.

283

(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*)-12-((2*R*,4*S*,8*R*,10*R*)-4,10-Diidroxi-8-((*E*)-3-((4*R*,6*R*)-6-(((4*S*,6*S*)-6-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3dioxan-4-il)prop-1-en-1-il)-1,7-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)-2-metildodeca-2,4,6,8,10pentaenoato de metila (457–460):



ATENÇÃO: esta reação foi realizada sob o abrigo de luz. Extração e purificação foram realizadas com iluminação reduzida.

A uma solução do composto **422** (79 mg; 62,6 µmol; 100 mol%) em THF (3,4 mL; 0,02 M) a 0 °C, adicionou-se HF.piridina (90 µL; 3,47 mmol; 5540 mol%). A mistura resultante foi mantida sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 48 horas a temperatura ambiente. O meio reacional foi resfriado a 0 °C e a reação foi finalizada pela adição de TMSOMe (0,45 mL), mantida sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 15 minutos a temperatura ambiente. O solvente foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 5% de MeOH em CHCl₃, fornecendo uma fração menos polar, com fator de retenção $R_f = 0,53$ (espirocetais **457** e **458**) e uma fração mais polar, com fator de retenção $R_f = 0,38$ (espirocetais **459** e **460**).

Espirocetais 457 e 458:

*R*_{*f*} 0,53 (5% MeOH em CHCl₃)

RMN ¹**H** (400 MHz; MeCN-*d*₃) δ 0,77–0,82 (m, 6H); 0,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); 0,87–1,47 (m, 14H); 1,28 (s, 6H); 1,38 (s, 6H); 1,54–1,63 (m, 2H); 1,86–2,38 (m, 4H); 1,93 (s, 3H); 2,66 (sl, 1H); 2,67 (sl, 1H); 2,80 (sl, 1H); 3,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,71–4,39 (m, 8H); 5,44–5,64 (m, 2H); 5,77–5,96 (m, 2H); 6,06–6,69 (m, 6H); 7,20 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H).

RMN ¹³**C (125 MHz; MeCN-***d***₃)** δ 9,2; 9,2; 13,0; 19,4; 20,0; 20,2; 20,2; 29,8; 30,1; 30,2; 30,4; 30,6; 30,6; 30,7; 31,8; 36,1; 36,1; 37,7; 37,9; 39,4; 39,9; 40,2; 40,4; 40,4; 40,5; 41,1; 41,6; 42,1; 43,5; 44,1; 44,1; 44,2; 52,3; 64,5; 65,8; 65,8; 65,9; 66,0; 66,1; 69,5; 69,6; 69,8; 71,0; 71,5; 72,2; 72,8; 72,9; 75,9; 76,0; 97,2; 97,9; 99,2; 99,3; 126,6; 127,2; 127,5; 127,5; 127,9;

128,0; 128,2; 128,5; 128,5; 131,2; 131,2; 131,9; 132,0; 133,0; 133,2; 133,4; 133,6; 133,7; 134,0; 134,1; 134,2; 134,3; 136,2; 136,4; 137,6; 137,7; 139,0; 139,0; 140,8; 140,8; 169,3.

Espirocetais 459 e 460:

*R*_f 0,38 (5% MeOH em CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; MeCN-*d*₃) δ 0,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,81 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H); 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz); 0,99–1,49 (m, 14H); 1,28 (s, 6H); 1,39 (s, 6H); 1,55–1,65 (m, 2H); 1,85–1,94 (m, 2H); 1,93 (s, 3H); 2,04–2,11 (m, 1H); 2,25–2,38 (m, 1H); 2,69 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H); 2,81 (sl, 1H); 2,90 (sl, 1H); 3,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 3,47–4,39 (m, 8H); 3,70 (s, 3H); 5,46 (dd, *J* = 15,6 e 6,6 Hz, 1H); 5,56–5,67 (m, 1H); 5,78–5,91 (m, 1H); 6,18–6,50 (m, 5H); 6,58 (dd, *J* = 14,6 e 11,2 Hz, 1H); 6,66 (dd, *J* = 14,6 e 10,1 Hz, 1H); 7,20 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H).

RMN ¹³**C** (125 MHz; MeCN-*d*₃) δ 9,2; 13,0; 19,4; 20,0; 20,2; 20,2; 30,6; 30,7; 31,8; 36,1; 37,8; 39,3; 39,9; 40,0; 40,2; 40,2; 40,3; 40,4; 41,4; 41,5; 41,6; 42,1; 44,1; 45,7; 46,1; 52,3; 64,0; 64,1; 65,2; 65,4; 65,8; 65,9; 66,1; 66,1; 69,5; 70,0; 71,0; 71,1; 71,9; 72,8; 76,0; 99,2; 99,3; 100,4; 100,5; 127,5; 127,8; 128,0; 128,5; 132,0; 132,1; 133,0; 133,1; 133,5; 133,6; 133,7; 133,9; 134,0; 134,1; 136,1; 136,2; 137,6; 139,0; 140,8; 169,3.

Ácido (2E, 4E, 6E, 8E, 10E)-12-((2R, 4S, 8R, 10R)-4, 10-diidroxi-8-((E)-3-((4R, 6R)-6-(((4S, 6S)-6-((2R, 3S)-3-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2, 2-dimetil-1, 3-dioxan-4-il) metil)-2, 2-dimetil-1, 3-dioxan-4-il) prop-1-en-1-il)-1, 7-dioxaespiro[5.5] undecan-2-il)-2-metildodeca-2, 4, 6, 8, 10-pentaenóico (461 e 462):



ATENÇÃO: esta reação foi realizada sob o abrigo de luz. Extração e purificação foram realizadas com iluminação reduzida.

A uma solução dos espirocetais **459** e **460** (20,5 mg; 26,0 μ mol; 100 mol%) em THF:MeOH:H₂O 4:1:1 (1,3 mL; 0,02 M) a temperatura ambiente, adicionou-se, lentamente, uma solução de LiOH (0,26 mL; 0,26 mmol; 1 M em H₂O; 1000 mol%). Após 24 horas, o meio

reacional foi diluído em Et₂O (5 mL) e a reação finalizada pela adição de solução aquosa 1 M de HCl (1 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 5 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a pressão reduzida. A mistura de ácidos carboxílicos **461** e **462** (20 mg; 26,0 µmol) foi obtido como um óleo amarelo em 100% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

RMN ¹**H** (600 MHz; MeCN-*d*₃) δ 0,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 0,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); 0,99–1,31 (m, 13H); 1,27 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 1,39 (s, 6H); 1,42–1,48 (m, 3H); 1,56–1,65 (m, 2H); 1,80–1,91 (m, 2H); 1,91 (s, 3H); 2,05–2,34 (m, 2H); 2,68 (sl, 1H); 2,77 (sl, 1H); 2,88 (sl, 1H); 3,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 3,47–4,39 (m, 8H); 5,46 (dd, *J* = 15,5 e 6,8 Hz, 1H); 5,57–5,68 (m, 1H); 5,79–5,90 (m, 1H); 6,16–6,51 (m, 5H); 6,59 (dd, *J* = 14,5 e 11,5 Hz, 1H); 6,66 (dd, *J* = 14,5 e 10,4 Hz. 1H); 7,21 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H).

RMN ¹³**C** (150 MHz; MeCN-*d*₃) δ 9,2; 12,9; 19,4; 20,0; 20,2; 20,2; 30,6; 30,7; 31,8; 36,1; 37,8; 37,8; 39,3; 39,9; 40,0; 40,2; 40,2; 40,3; 40,5; 41,4; 41,5; 41,6; 42,1; 44,1; 45,7; 46,1; 64,0; 64,1; 65,2; 65,4; 65,9; 65,9; 66,1; 66,1; 69,5; 70,0; 71,0; 71,1; 71,9; 72,9; 76,0; 99,2; 99,4; 100,4; 100,5; 127,2; 127,8; 128,0; 128,6; 132,0; 132,1; 133,0; 133,1; 133,5; 133,6; 133,8; 133,9; 134,0; 134,1; 136,1; 136,3; 137,6; 139,5; 140,8; 169,6.

(-)-(5R,7R,11S,13R)-7,11-bis((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-5-((*E*)-3-((4R,6R)-6-(((4S,6S)-6-(((2R,3S)-3-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)prop-1-en-1-il)-13-((2E,4E)-5-iodopenta-2,4-dien-1-il)-2,2,3,3,15,15,16,16-octametil-4,14-dioxa-3,15-disilaeptadecan-9-ona (467):



A uma solução de $CrCl_2$ (141 mg; 1,15 mmol; 3000 mol%) em dioxano:THF 6:1 (1,8 mL; 0,64 M) a 0 °C, adicionou-se uma solução do aldeído **405** (42 mg; 38,3 µmol; 100 mol%) e CHI₃ (122 mg; 0,31 mmol; 800 mol%) em dioxano:THF 6:1 (1,2 mL; 0,03 M) com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos, o meio reacional foi aquecido a temperatura ambiente. Após 1,5
hora, o meio reacional foi diluído em AcOEt (5 mL) e a reação finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄CI (5 mL) e solução aquosa saturada de Na₂S₂O₃ (5 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3×10 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCI (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo o iodeto vinílico **467** (39 mg; 31,5 µmol) como um óleo amarelo pálido em 82% de rendimento e diastereosseletividade de 89:11.

*R*_{*f*} 0,30 (10% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ -6 (*c* 0,5; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,01 (s, 3H); 0,01 (s, 3H); 0,01 (s, 3H); 0,03 (s, 6H); 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,78 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 0,84 (s, 9H); 0,85 (s, 9H); 0,87 (s, 18H); 0,92 (d, J = 7,2 Hz, 3H); 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 1,13 (q, J = 12,0 Hz, 1H); 1,34–1,46 (m, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,39 (s, 6H); 1,47–1,70 (m, 8H); 2,07–2,27 (m, 4H); 2,24–2,64 (m, 4H); 2,99 (s, 1H); 3,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 3,73–3,79 (m, 1H); 3,82–3,87 (m, 1H); 3,90–3,94 (m, 1H); 4,02–4,13 (m, 3H); 4,16–4,22 (m, 2H); 5,43 (dd, J = 15,4 e 7,2 Hz, 1H); 5,52 (dt, J = 15,4 e 6,9 Hz, 1H); 5,69 (dt, J = 15,2 e 7,2 Hz, 1H); 5,98 (dd, J = 15,2 e 10,5 Hz, 1H); 6,18 (d, J = 14,3 Hz, 1H); 6,98 (dd, J = 14,3 e 10,5 Hz, 1H).

RMN ¹³**C** (125 MHz; CDCl₃) δ -4,6; -4,3; -4,3 (2 × CH₃); -4,3; -4,2; -4,1; -3,6; 10,0; 18,0; 18,0; 18,0; 18,2; 19,0; 19,5; 19,8; 19,9; 25,9 (3 × (CH₃)₃); 26,0; 30,2 (2 × CH₃); 30,9; 35,1; 37,0; 38,7; 39,2; 40,7; 43,0; 45,5; 46,7; 52,2; 52,2; 64,6; 65,0; 66,5; 66,7; 69,0; 69,3; 71,2; 74,1; 76,1; 77,0; 98,5; 98,9; 126,5; 131,8; 132,6; 136,0; 145,3; 207,3.

IV (filme) *v*_{max}/cm⁻¹ 3508, 2991, 2954, 2930, 2897, 2857, 1716, 1642, 1472, 1463, 1380, 1256, 1202, 1168, 1094, 979, 939, 836, 808, 776, 740.

287

2-(Dietoxifosforil)propanoato de (2S,3S)-2-((4S,6S)-6-(((4R,6R)-2,2-dimetil-6-((2E,4R,6R,10S,12R,14E,16E)-4,6,10,12-tetraquis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-17-iodo-8oxoeptadeca-2,14,16-trien-1-il)-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-4metilpentan-3-il (466):



A uma solução do álcool **467** (62 mg; 50,1 μ mol; 100 mol%) e do ácido **129** (111 mg; 0,53 mmol; 1060 mol%) em benzeno (2,8 mL; 0,02 M) a temperatura ambiente, adicionou-se Et₃N (0,24 mL; 1,71 mmol; 3400 mol%), TCBC (0,13 mL; 0,80 mmol; 1600 mol%) e DMAP (131 mg; 1,07 mmol; 2100 mol%). Após 1 hora, a reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 10 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 40% de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **466** (66 mg; 46,2 μ mol) como um óleo amarelo pálido em 92% de rendimento em uma mistura de aproximadamente 1:1 com relação ao centro estereogênico da posição C2.

*R*_f Composto menos polar 0,60 (40% AcOEt em Hexano)

Rf Composto mais polar 0,48 (40% AcOEt em Hexano)

[α]_D²⁰ +2 (*c* 0,5; CHCl₃)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,00 (s, 3H); 0,01 (s, 6H); 0,03 (s, 6H); 0,04 (s, 3H); 0,05 (s

(dd, J = 15,4 e 7,2 Hz, 1 H); 5,51 (dt, J = 15,4 e 6,8 Hz, 1 H); 5,69 (dt, J = 15,3 e 7,3 Hz, 1 H); 5,98 (dd, J = 15,2 e 10,6 Hz, 1 H); 6,18 (d, J = 14,3 Hz, 1 H); 6,98 (dd, J = 14,3 e 10,6 Hz, 1 H). **RMN** ¹³**C (125 MHz; CDCI**₃) δ -4,6; -4,3; -4,3 (2 × CH₃); -4,3; -4,2; -4,1; -3,6; 8,5; 12,2 (d, J = 6,4 Hz); 16,4 (d, $J = 5,4 \text{ Hz}, 2 \times \text{ CH}_3$); 18,0; 18,0; 18,1; 18,2; 19,0; 19,5; 19,8; 19,9; 25,9 (3 × (CH₃)₃); 26,0; 30,2; 30,2; 30,9; 35,3; 37,1; 39,3; 39,7 (d, J = 134,4 Hz); 39,9; 40,7; 43,3; 45,6; 46,7; 52,2; 52,2; 62,4 (d, J = 7,3 Hz); 62,5 (d, J = 6,4 Hz); 64,8; 64,8; 66,5; 66,7; 68,9; 69,3; 71,2; 77,0; 78,4; 98,5; 98,6; 126,5; 131,8; 132,6; 135,9; 145,3; 168,9 (d, J = 4,5 Hz); 207,3. **IV (filme)** $v_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2990, 2954, 2930, 2907, 2857, 1732, 1644, 1634, 1472, 1463, 1380, 1256, 1204, 1168, 1098, 1053, 1027, 977, 836, 776.

terc-Butildimetil(prop-2-in-1-iloxi)silano (468):



A uma solução do álcool propargílico (**410**) (2,0 g; 35,7 mmol; 100 mol%) e imidazol (3,65 g; 53,6 mmol; 150 mol%) em CH₂Cl₂ (100 mL; 0,36 M) a 0 °C, adicionou-se TBSCI (8,08 g; 53,6 mmol; 150 mol%). O meio reacional foi aquecido a temperatura ambiente e mantido sob agitação por 18 horas. A reação foi diluída em Et₂O (100 mL) e finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄CI (100 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3×100 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 2% de acetato de etila em hexano, fornecendo o éter de silício **468** (6,09 g; 35,7 mmol) como um óleo incolor em 99% de rendimento.

Rf 0,58 (2% AcOEt em Hexano)

(E)-3-(Tributilestanil)prop-2-en-1-ol (469):



A uma solução do alcino **468** (6,0 g; 35,2 mmol, 100 mol%) em Bu₃SnH (11,4 mL; 42,2 mmol; 120 mol%) a temperatura ambiente, adicionou AIBN (174 mg; 1,06 mmol; 3 mol%). O meio reacional foi aquecido a 85 °C e mantido sob agitação por 2 horas. A solução foi diluída em THF (70 mL) e adicionou-se TBAF (70 mL; 70, 0 mmol; 1 M em THF; 200 mol%) a 0 °C. O meio reacional foi mantido sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 2 horas a temperatura ambiente. A reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (50 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 100 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo a estanana **469** (6,33 g; 18,2 mmol) como um óleo amarelo pálido em 52% de rendimento para duas etapas.

R_f 0,34 (10% AcOEt em Hexano)

(E)-3-(Tributilestanil)acrilaldeído (470):



A uma solução de cloreto de oxalila (1,5 mL; 17,3 mmol; 150 mol%) em CH_2Cl_2 (69 mL; 0,25 M) a -78 °C, adicionou-se, lentamente, DMSO (2,4 mL; 34,6 mmol; 300 mol%). Após 30 minutos, adicionou-se uma solução do álcool **469** (4,0 g; 11,5 mmol; 100 mol%) em CH_2Cl_2 (30 mL; 0,38 M) com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos, adicionou-se Et_3N (12 mL; 86,8 mmol; 750 mol%). A temperatura do meio reacional foi levada, lentamente, a 0 °C permanecendo nestas condições por 1 hora. A reação foi diluída em Et_2O (100 mL) e finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NH_4Cl (100 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et_2O (3 × 100 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com água (3 × 100 mL), solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre

MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O aldeído **470** (3,93 mg; 11,4 mmol) foi obtido como um óleo amarelo em 99% de rendimento e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

*R*_{*f*} 0,88 (10% AcOEt em Hexano)

(2E,4E)- 5-(Tributilestanil)penta-2,4-dienoato de etila (471):



A uma suspensão de NaH 60% (104 mg; 2,60 mmol; 180 mol%) em THF (4,0 mL; 0,65 M) a 0 °C, adicionou-se, cuidadosamente, o fosfonato **179** (0,43 mL; 2,16 mmol; 150 mol%). Após 1 hora, adicionou-se, cuidadosamente, uma solução do aldeído **470** (497 mg; 1,44 mmol; 100 mol%) em THF (1,2 mL; 1,2 M) com o auxílio de uma cânula. Após 1 hora, a reação foi finalizada pela adição cuidadosa de H₂O (5 mL) e aquecida a temperatura ambiente. Após 15 minutos, os voláteis foram removidos à pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 10 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 5% de acetato de etila em hexano, fornecendo o éster **471** (463 mg; 1,12 mmol) como um óleo amarelo pálido em 78% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 em favor do isômero *E*. *R***_f 0.68 (5% AcOEt em Hexano)**

(2E,4E)-5-(Tributilestanil)penta-2,4-dien-1-ol (465):



A uma solução do éster **471** (463 mg; 1,12 mmol; 100 mol%) em CH_2Cl_2 (2,4 mL; 0,47 M) a –78 °C, adicionou-se, com o auxílio de uma *syringe pump*, uma solução de DIBAL-H (2,8 mL; 2,8 mmol; 1 M em hexano; 250 mol%) por um período de 40 minutos. Após 30 minutos, a reação foi finalizada pela adição cuidadosa de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (10 mL) e aquecida a temperatura ambiente. Após 3 horas, as fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 25 mL). A fase orgânica reunida

foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (25 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **465** (376 mg; 1,01 mmol) como um óleo incolor em 90% de rendimento.

*R*_f 0,53 (20% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H** (500 MHz; CDCl₃) δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 9H); 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 6H); 1,26–1,35 (m, 6H); 1,46–1,52 (m, 6H); 4,19 (t, J = 5,8 Hz, 2H); 5,78 (dt, J = 15,1 e 5,8 Hz, 1H); 6,22 (dd, J = 15,1 e 10,0 Hz, 1H); 6,25 (d, J = 18,8 Hz, 1H); 6,52 (dd, J = 18,8 e 10,0 Hz, 1H). **RMN** ¹³**C** (125 MHz; CDCl₃) δ 9,5; 13,7; 27,2; 29,1; 63,4; 130,7; 134,6; 135,1; 145,9. **IV** (filme) v_{max}/cm^{-1} 3347, 2956, 2924, 2852, 1566, 1464, 1418, 1376, 1083, 999, 659.

2-(Dietoxifosforil)propanoato de (2S,3S)-2-((4S,6S)-6-(((4R,6R)-2,2-dimetil-6-((2E,4R,6R,10S,12R,14E,16E,18E,20E)-4,6,10,12-tetraquis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-22hidroxi-8-oxodocosa-2,14,16,18,20-pentaen-1-il)-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3dioxan-4-il)-4-metilpentan-3-il (472):



ATENÇÃO: esta reação foi realizada sob o abrigo de luz. Extração e purificação foram realizadas com iluminação reduzida.

A uma solução do iodeto vinílico **466** (30 mg; 21,0 μ mol; 100 mol%) e da estanana **465** (23 mg; 63,0 μ mol; 300 mol%) em DMF (2,3 mL; 9 mM) a 0 °C, adicionou-se, lentamente, uma solução de PdCl₂(MeCN)₂ (1,6 mg; 6,3 μ mol; 30 mol%) em DMF (0,7 mL; 9 mM). Após 30 minutos, a reação foi diluída em Et₂O (10 mL) e finalizada pela adição de solução tampão fosfato pH 7 (5 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 10 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 38% de acetato de etila e 2% de Et₃N

em hexano, fornecendo o álcool **472** (23 mg; 16,7 μ mol) como um óleo amarelo pálido em 80% de rendimento.

*R*_f 0,37 (40% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H** (600 MHz; C_6D_6) δ 0,17–0,24 (m, 24H); 0,92 (d, J = 7,2 Hz, 3H); 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,00–1,11 (m, 42H); 1,13–1,62 (m, 15H); 1,66 (s, 3H); 1,84–1,89 (m, 5H); 1,95–2,00 (m, 1H); 2,05–2,08 (m, 1H); 2,24–2,28 (m, 1H); 2,33–2,31 (m, 2H); 2,40–2,45 (m, 1H); 2,57–2,69 (m, 4H); 2,94–3,05 (m, 1H); 3,59–3,73 (m 1H); 3,89–4,08 (m, 7H); 4,16–4,41 (m, 3H); 4,49–4,57 (m, 2H); 5,54 (dd, J = 9,3 e 1,6 Hz, 1H); 5,58–5,86 (m, 5H); 5,95–6,34 (m, 5H).

2-(Dietoxifosforil)propanoato de (2S,3S)-2-((4S,6S)-6-(((4R,6R)-2,2-dimetil-6-((2E,4R,6R,10S,12R,14E,16E,18E,20E)-4,6,10,12-tetraquis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-8,22dioxodocosa-2,14,16,18,20-pentaen-1-il)-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-4-metilpentan-3-il (464):



ATENÇÃO: esta reação foi realizada sob o abrigo de luz. Extração e purificação foram realizadas com iluminação reduzida.

A uma solução do álcool **472** (23 mg; 16,7 μ mol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (4,2 mL; 4 mM) a temperatura ambiente, adicionou-se NaHCO₃ (29 mg; 0,350 mmol; 2100 mol%) e DMP (35 mg; 83,5 μ mol; 500 mol%). Após 1,5 horas, o fluxo de argônio foi aumentado para a remoção do solvente. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 48% de acetato de etila e 2% de Et₃N em hexano, fornecendo o aldeído **464** como um óleo amarelo pálido.

Rf 0,74 (50% AcOEt em Hexano)

2-(Dietoxifosforil)propanoato de (2S,3S)-2-((4S,6S)-6-(((4R,6R)-6-((E)-3-((2R,4R,8R,10S)-4,10-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-8-((2E,4E)-5-iodopenta-2,4-dien-1-il)-1,7-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)alil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-4-metilpentan-3-il (473-480):



A uma solução do composto **466** (43 mg; 30,1 µmol; 100 mol%) em THF (1,6 mL; 0,02 M) a 0 °C, adicionou-se HF.piridina (43,3 µL; 1,67 mmol; 5550 mol%). A mistura resultante foi mantida sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 24 horas a temperatura ambiente. O meio reacional foi resfriado a 0 °C e a reação foi finalizada pela adição de TMSOMe (0,43 mL), mantida sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 15 minutos a temperatura ambiente. O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

A uma solução do diol resultante (30,1 µmol teórico; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (0,5 mL; 0,06 M) a 0 °C, adicionou-se, cuidadosamente, 2,6-lutidina (0,04 mL; 0,30 mmol; 1000 mol%) e TBSOTf (0,04 mL; 0,15 mmol; 500 mol%). Após 1 hora, o meio reacional foi aplicado diretamente em uma coluna cromatográfica, eluindo-se 50% de acetato de etila em hexano fornecendo a mistura de espirocetais **473–480** (30 mg; 25,0 µmol) como um óleo amarelo pálido em 83% de rendimento para duas etapas.

*R*_f 0,67 (50% AcOEt em Hexano)

294

2-(Dietoxifosforil)propanoato de (2S,3S)-2-((4S,6S)-6-(((4R,6R)-6-((E)-3-((2R,4R,8R,10S)-4,10-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-8-((2E,4E,6E,8E)-10-hidroxideca-2,4,6,8-tetraen-1-il)-1,7-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)alil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-4-metilpentan-3-il (481–488):



ATENÇÃO: esta reação foi realizada sob o abrigo de luz. Extração e purificação foram realizadas com iluminação reduzida.

A uma solução da mistura de compostos **473–480** (30 mg; 25,0 μ mol; 100 mol%) e da estanana **465** (28 mg; 75,0 μ mol; 300 mol%) em DMF (2,8 mL; 8,9 mM) a 0 °C, adicionou-se, lentamente, uma solução de PdCl₂(MeCN)₂ (1,9 mg; 7,5 μ mol; 30 mol%) em DMF (0,8 mL; 9 mM). Após 30 minutos, a reação foi diluída em Et₂O (10 mL) e finalizada pela adição de solução tampão fosfato pH 7 (5 mL). As fases formadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 × 10 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 48% de acetato de etila e 2% de Et₃N em hexano, fornecendo a mistura de compostos **481–488** (22 mg; 19,3 μ mol) como um óleo amarelo pálido em 77% de rendimento.

*R*_{*f*} 0,37 (50% AcOEt em Hexano)

RMN ¹**H (400 MHz; C₆D₆)** δ 0,01–0,15 (m, 12H); 0,81–2,50 (m, 68H); 2,92–3,04 (m, 1H); 3,41–4,45 (m, 14H); 5,48–6,77 (m, 11H).

2-(Dietoxifosforil)propanoato de (2S,3S)-2-((4S,6S)-6-(((4R,6R)-6-((E)-3-((2R,4R,8R,10S)-4,10-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-8-((2E,4E,6E,8E)-10-oxodeca-2,4,6,8-tetraen-1-il)-1,7-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)alil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-4-metilpentan-3-il (489-496):



ATENÇÃO: esta reação foi realizada sob o abrigo de luz. Extração e purificação foram realizadas com iluminação reduzida. Devido a instabilidade do tetraenal, este composto foi utilizado imediatamente após a sua purificação.

A uma solução da mistura de compostos **481–488** (16 mg; 14,0 μ mol; 100 mol%) em CH₂Cl₂ (3,7 mL; 4 mM) a temperatura ambiente, adicionou-se NaHCO₃ (25 mg; 0,294 mmol; 2100 mol%) e DMP (30 mg; 70,0 μ mol; 500 mol%). Após 2,5 horas, o fluxo de argônio foi aumentado para a remoção do solvente. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 48% de acetato de etila e 2% de Et₃N em hexano, fornecendo a mistura de compostos **489–496** como um óleo amarelo pálido.

Rf 0,46 (50% AcOEt em Hexano)



Macrolídeos 298 e 463:



A solução da mistura de aldeídos **489-496** (14,0 μmol teórico; 100 mol%) em MeCN (11 mL; 1,3 mM) foi adicionada a um balão contendo LiCl (12 mg; 0,294 mmol; 2100 mol%) a

temperatura ambiente com o auxílio de uma cânula.³²⁸ Após 30 minutos, adicionou-se, lentamente, DBU (33 μL; 0,224 mmol; 1600 mol%). Após 48 horas, o meio reacional foi diluído em Et₂O (50 mL), transferido para um funil de extração, lavado com solução tampão fosfato pH 7, solução aquosa de NaCl, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 18% de acetato de etila e 2% de Et₃N em hexano, fornecendo uma mistura de macrolídeos como um óleo amarelo pálido.

A uma solução dos macrolídeos obtidos (14,0 μmol teórico; 100 mol%) em THF (1,5 mL; 9,3 mM) a 0 °C, adicionou-se HF.piridina (28,6 μL; 1,10 mmol; 7860 mol%). A mistura resultante foi mantida sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 48 horas a temperatura ambiente. O meio reacional foi resfriado a 0 °C e a reação foi finalizada pela adição de TMSOMe (12 gotas), mantida sob agitação por 5 minutos a 0 °C e 15 minutos a temperatura ambiente. O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 5% de MeOH em CHCl₃, fornecendo os macrolídeos **298** e **463** (2,7 mg; 3,6 μmol) como um sólido amarelo em 25% de rendimento para três etapas.

*R*_{*f*} 0,38 (5% MeOH em CHCl₃)

RMN ¹³**C (125 MHz; MeCN-***d***₃)** *δ* 8,4; 13,1; 19,2; 19,7; 20,1; 20,2; 20,5; 30,6; 35,7; 37,6; 39,9; 40,0; 40,1; 40,9; 41,6; 42,0; 45,4; 46,0; 64,2; 65,0; 66,0; 66,7; 69,6; 71,4; 72,0; 72,4; 80,2; 99,2; 99,2; 100,5; 126,8; 127,2; 127,5; 131,4; 131,9; 132,3; 134,1; 136,1; 137,4; 139,1; 140,6; 142,3; 169,0.

³²⁸ LiCl foi secado em alto vácuo por 18 horas a 140 °C.



Marinisporolídeo A (296) e Isômeros:

ATENÇÃO: esta reação foi realizada sob o abrigo de luz. Extração e purificação foram realizadas com iluminação reduzida.

A uma solução dos macrolídeos **298** e **463** (2,7 mg; 3,6 µmol; 100 mol%) em MeOH (3,0 mL; 1,2 mM) a temperatura ambiente, adicionou-se solução aquosa 12 M de HCI (30 µL; 0,36 mmol; 10000 mol%). Após 12 horas, adicionou-se Et₃N (5 gotas) e o solvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo foi purificado e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica *flash*, eluindo-se 20% de MeOH em CHCl₃, fornecendo o marinisporolídeo A (**296**) e alguns isômeros (0,6 mg; 0,89 µmol) como um sólido amarelo em 25% de rendimento. \mathbf{R}_{f} 0,45 (20% MeOH em CHCl₃)

7. Espectros Selecionados

Tese de Doutorado – Emilio Carlos de Lucca Júnior



Anexo 1: Espectro de RMN de ¹H de **318** (250 MHz; CDCl₃).







Anexo 4: Espectro de IV de 318.



Anexo 5: Espectro de RMN de ¹H de **317** (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 7: Espectro de RMN de 13 C (dept 135) de 317 (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 8: Espectro de IV de 317.



Tese de Doutorado – Emilio Carlos de Lucca Júnior







Anexo 12: Espectro de IV de 318.



Anexo 13: Espectro de RMN de ¹H de **321** (500 MHz; C_6D_6).



216 208 200 192 184 176 168 160 152 144 136 128 120 112 104 96 88 80 72 64 56 48 40 32 24 16 8 0 -8 Chemical Shift (ppm)

Anexo 14: Espectro de RMN de ¹³C (sem efeito NOE) de 321 (125 MHz; C₆D₆).







Anexo 16: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 321.

Tese de Doutorado – Emilio Carlos de Lucca Júnior



Anexo 17: Espectro de RMN de ¹H de 322 (600 MHz; CDCl₃).



Anexo 19: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 322 (150 MHz; CDCl₃).



Anexo 20: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 322.



Anexo 21: Espectro de RMN de ¹H de 323 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 23: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 323 (62,5 MHz; CDCl₃).





Anexo 24: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 323.

Tese de Doutorado – Emilio Carlos de Lucca Júnior



Anexo 25: Espectro de RMN de ¹H de **324** (600 MHz; CDCl₃).



Anexo 27: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 324 (100 MHz; CDCl₃).



Anexo 28: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 324.



Anexo 29: Mapa de contorno COSY de 324 (400 MHz; CDCl₃).


Anexo 30: Mapa de contorno HSQC de 324.



Anexo 31: Mapa de contorno HMBC de 324.



Anexo 32: Espectro de RMN de ¹H NOE seletivo de 324 (400 MHz; CDCl₃).



Anexo 33: Espectro de RMN de ¹H NOE seletivo de 324 (400 MHz; CDCl₃).



Anexo 34: Espectro de RMN de ¹H de **325** (250 MHz; C_6D_6).







Anexo 37: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 325.



Anexo 38: Espectro de RMN de ¹H de **316** (250 MHz; C_6D_6).



Anexo 40: Espectro de RMN de 13 C (dept 135) de 316 (62,5 MHz; C₆D₆).



Anexo 41: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 316.



Anexo 42: Espectro de RMN de ¹H de 180 (250 MHz; CDCl₃).







Anexo 45: Espectro de IV de 180.





Anexo 46: Espectro de RMN de ¹H de 326 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 48: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 326 (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 49: Espectro de IV de 326.



Anexo 50: Espectro de RMN de ¹H de 187 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 52: Espectro de RMN de 13 C (dept 135) de 187 (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 53: Espectro de IV de 187.



Anexo 54: Espectro de RMN de ¹H de 330 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 56: Espectro de RMN de 13 C (dept 135) de 330 (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 57: Espectro de IV de 330.



Anexo 58: Espectro de RMN de ¹H de 231 (400 MHz; CDCl₃).



Anexo 60: Espectro de RMN de 13 C (dept 135) de 231 (100 MHz; CDCl₃).



Anexo 61: Espectro de RMN de ¹H de 335 (600 MHz; CDCl₃).



Anexo 63: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 335 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 64: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 335.



Anexo 65: Mapa de contorno COSY de 335 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 66: Mapa de contorno HSQC de 335.



Emilio - EJR-071P - CDC13 - Avance 500 MHz - set18ejrH1 - HMBC

Anexo 67: Mapa de contorno HMBC de 335.



Anexo 68: Espectro de RMN de ¹H de 336 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 70: Espectro de RMN de 13 C (dept 135) de 336 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 71: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 336.



Anexo 72: Mapa de contorno COSY de 336 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 73: Mapa de contorno HSQC de 336.



Anexo 74: Espectro de RMN de ¹H NOE seletivo de 336 (400 MHz; CDCl₃).


Anexo 75: Espectro de RMN de ¹H NOE seletivo de 336 (400 MHz; CDCl₃).

Acquisition Time (sec) 3.5652 Date 20 Sep 2012 12:36:34 Frequency (MHz) 400.18 File Name C:\Users\Emílio\Desktop\Doutorado\RMN\2012\set20ejrH1_008001r Points Count 32768 Nucleus 1H Number of Transients 256 Original Points Count 16384 Pulse Sequence selnogp CHLOROFORM-D Sweep Width (Hz) 4595.59 Solvent Temperature (degree C) 22.460 5.94 2.35 -100.00 21.13 4.5 7.0 6.5 3.5 3.0 2.5 0 6.0 5.5 2.0 1.5 1.0 0.5 5.0 4.0 Chemical Shift (ppm)

Anexo 76: Espectro de RMN de ¹H NOE seletivo de 336 (400 MHz; CDCl₃).



Anexo 77: Espectro de RMN de ¹H de **337** (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 79: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 337 (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 80: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 337.



Anexo 81: Espectro de RMN de ¹H de 338 (600 MHz; CDCl₃).



Anexo 83: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 338 (150 MHz; CDCl₃).



Anexo 84: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 338.



Anexo 85: Espectro de RMN de ¹H de 339 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 87: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 339 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 88: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 339.



Anexo 89: Espectro de RMN de ¹H de 341 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 91: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 341 (125 MHz; CDCl₃).





Anexo 92: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 341.



Anexo 93: Espectro de RMN de ¹H de **308** (600 MHz; CDCl₃).



Anexo 95: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 308 (150 MHz; CDCl₃).

Tese de Doutorado – Emilio Carlos de Lucca Júnior



Anexo 96: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 308.



Anexo 97: Espectro de RMN de ¹H de 344 (250 MHz; CDCl₃).







Anexo 100: Espectro de IV de 344.



Anexo 101: Espectro de RMN de ¹H de **345** (500 MHz; C_6D_6).



Anexo 103: Espectro de RMN de 13 C (dept 135) de 345 (125 MHz; C₆D₆).



Anexo 104: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 345.



Anexo 105: Espectro de RMN de ¹H de 346 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 108: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 346.



Anexo 109: Espectro de RMN de ¹H de 347 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 112: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 347.



Anexo 113: Espectro de RMN de ¹H de 348 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 116: Espectro de IV de 348.



Anexo 117: Mapa de contorno COSY de 348 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 118: Mapa de contorno HSQC de 348.



Emílio - EJR 083P - CDCl3 - Avance 500 MHz - out31ejrH1 - HMBC

Anexo 119: Mapa de contorno HMBC de 348.



Anexo 120: Espectro de RMN de ¹H NOE seletivo de 348 (400 MHz; CDCl₃).


Anexo 121: Espectro de RMN de ¹H de 349 (500 MHz; C₆D₆).









Anexo 125: Espectro de RMN de ¹H de **312** (500 MHz; $CDCl_3$).







Anexo 128: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 312.



Anexo 129: Espectro de RMN de ¹H de **350** (250 MHz; MeOD- d_4).







Anexo 132: Espectro de IV de 350.



Anexo 133: Espectro de RMN de ¹H de **351** (500 MHz; C_6D_6).







Anexo 136: Espectro de IV de 351.



Anexo 137: Espectro de RMN de ¹H de 353 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 139: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 353 (125 MHz; CDCl₃).





Anexo 140: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 353.



Anexo 141: Espectro de RMN de ¹H de 355 (250 MHz; CDCl₃).









Anexo 144: Espectro de IV de 355.



Anexo 145: Espectro de RMN de ¹H de 356 (250 MHz; CDCl₃).







Anexo 148: Espectro de IV de 356.



Anexo 149: Espectro de RMN de ¹H de 357 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 150: Espectro de RMN de ¹³C de 357 (62,5 MHz; CDCl₃).



Anexo 151: Espectro de RMN de ¹H de **370** (250 MHz; $CDCI_3$).







Anexo 154: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 370.



Anexo 155: Espectro de RMN de ¹H de **371** (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 158: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 371.



Anexo 159: Espectro de RMN de ¹H de **372** (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 160: Espectro de RMN de ¹³C de 372 (125 MHz; CDCl₃).







Anexo 162: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 372.



Anexo 163: Espectro de RMN de ¹H de 374 (250 MHz; CDCl₃).



Anexo 165: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 374 (62,5 MHz; CDCl₃).





Anexo 166: Espectro de IV de 374.



Anexo 167: Espectro de RMN de ¹H de 377 (250 MHz; CDCl₃).






Anexo 170: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 377.



Anexo 171: Espectro de RMN de ¹H de **354** (250 MHz; CDCl₃).







Anexo 174: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 354.



Anexo 175: Espectro de RMN de ¹H de 311 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 178: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 311.



Anexo 179: Espectro de RMN de ¹H de 378 (250 MHz; C₆D₆).



Anexo 180: Espectro de RMN de ¹H de **379** (500 MHz; C_6D_6).



Anexo 182: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 379 (125 MHz; C₆D₆).



Anexo 183: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 379.



Anexo 184: Espectro de RMN de ¹H de 380 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 187: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 380.



Anexo 188: Mapa de contorno COSY de 380 (400 MHz; CDCl₃).



Anexo 189: Mapa de contorno HSQC de 380.



Anexo 190: Mapa de contorno HMBC de 380.



Anexo 191: Espectro de RMN de ¹H NOE seletivo de **380** (400 MHz; CDCl₃).



Anexo 192: Espectro de RMN de ¹H NOE seletivo de **380** (400 MHz; CDCl₃).





Anexo 193: Espectro de RMN de ¹H de **369** (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 196: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 369.



Anexo 197: Espectro de RMN de ¹H de 381 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 200: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 381.



Anexo 201: Espectro de RMN de ¹H de **383** (600 MHz; CDCl₃).







Anexo 204: Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 383.



Anexo 205: Espectro de RMN de ¹H de 388 (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 207: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 388 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 208: Espectro de IV de 388.



Anexo 209: Espectro de RMN de ¹H de 389 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 212: Espectro de IV de 389.



Anexo 213: Espectro de RMN de ¹H de 390 (500 MHz; CDCl₃).


Anexo 215: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 390 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 216: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 390.



Anexo 217: Espectro de RMN de ¹H de **391** (600 MHz; CDCl₃).



Anexo 218: Espectro de RMN de ¹³C de 391 (150 MHz; CDCl₃).



Anexo 219: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 391 (150 MHz; CDCl₃).



Anexo 220: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 391.



Anexo 221: Espectro de RMN de ¹H de 393 (500 MHz; CDCl₃).



104 96 88 Chemical Shift (ppm) 144 136 128 120 112 72 64

Anexo 222: Espectro de RMN de ¹³C de 393 (125 MHz; CDCl₃).







Anexo 224: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 393.



Anexo 225: Espectro de RMN de ¹H de **394** (600 MHz; CDCl₃).



Anexo 226: Espectro de RMN de ¹³C de 394 (150 MHz; CDCl₃).







Anexo 228: Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 394.



Anexo 229: Espectro de RMN de ¹H de **392** (500 MHz; MeOD- d_4).



200 192 184 175 168 160 152 144 136 128 120 112 104 95 88 80 72 64 56 48 40 32 24 16 8 0 Chemical Shift (ppm)

Anexo 230: Espectro de RMN de ¹³C de **392** (125 MHz; MeOD-*d*₄).







Anexo 232: Espectros de IV e HRMS (ESI TOF-MS) de 392.



Anexo 233: Mapa de contorno COSY de 392 (400 MHz; MeOD-d₄).



Emilio - EJR 203 - MeOD - Avance 400 MHz - fev19ejrH1 - HSQC

Anexo 234: Mapa de contorno HSQC de 392.



Anexo 235: Mapa de contorno HMBC de 392.



Anexo 236: Espectro de RMN de ¹H de 387 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 237: Espectro de RMN de ¹³C de 387 (125 MHz; CDCl₃).







Anexo 239: Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 387.



Anexo 240: Espectro de RMN de ¹H de 395 (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 243: Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 395.



Anexo 244: Espectro de RMN de ¹H de **397** (500 MHz; CDCl₃).







Anexo 247: Espectro de IV de 397.



Anexo 248: Espectro de RMN de ¹H de **398** (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 250: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 398 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 251: Espectro de IV de 398.



Anexo 252: Espectro de RMN de ¹H de 399 (500 MHz; CDCl₃).





Anexo 254: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 399 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 255: Espectro de IV de 399.



Anexo 256: Espectro de RMN de ¹H de 400 (500 MHz; C_6D_6).



Anexo 258: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 400 (125 MHz; C₆D₆).



Anexo 259: Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 400.



Anexo 260: Espectro de RMN de ¹H de **401** (500 MHz; CDCl₃).


лициппириниципириниципириниципириниципириниципириниципириниципириниципириниципириниципириниципириниципириницип 216 208 200 192 184 176 168 160 152 144 136 128 120 112 104 96 88 80 72 64 56 48 40 32 24 16 8 0 -8 Chemical Shift (ppm)

Anexo 261: Espectro de RMN de ¹³C de 401 (125 MHz; CDCl₃).







Anexo 263: Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 401.



Anexo 264: Espectro de RMN de ¹H de 396 (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 267: Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 396.



Anexo 268: Espectro de RMN de ¹H de 402 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 270: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 402 (125 MHz; CDCl₃).





Anexo 271: Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 402.



Anexo 272: Espectro de RMN de ¹H de **403** (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 275: Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 403.



Anexo 276: Espectro de RMN de ¹H de 404 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 277: Espectro de RMN de 13 C de **404** (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 278: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 404 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 279: Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 404.



Anexo 280: Espectro de RMN de ¹H de 405 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 282: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 405 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 283: Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 405.



Anexo 284: Espectro de RMN de ¹H de **281** (400 MHz; acetona- d_6).



Anexo 285: Espectro de RMN de ¹³C de **281** (100 MHz; acetona- d_6).







Anexo 287: Espectro de RMN de ¹H de 412 (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 290: Espectro de IV de 412.



Anexo 291: Espectro de RMN de ¹H de 413 (400 MHz; CDCl₃).



 Emilio - EJR-340P - CDCI3 - Av 400 MHz - ago13ejrD3 DEPT135

 MN/2014/ago13ejrD3_001001r
 Frequency (MHz)
 100.63

 rts Count
 32768
 Points Count
 32768
Acquisition Time (sec) 1.3631 File Name C:\Use Date Nucleu Comment 13 Aug 2014 12:56:12 Number of Transients Original Points Count 32768 25 Temperature (degree C) 27.260 CHI OBOEOBM 24038.46 2 131.31 - 130.06 7-59.56 7-58.80 -25.87 --5.27 200 192 160 104 96 88 Chemical Shift (ppm) 72 184 176 168 152 144 136 128 64 56 48 40 32 24







Anexo 294: Espectro de IV de 413.



Anexo 295: Espectro de RMN de ¹H de 414 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 297: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 414 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 298: Espectro de IV de 414.



Anexo 299: Espectro de RMN de ¹H de **415** (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 302: Espectro de IV de 415.



Anexo 303: Espectro de RMN de ¹H de 282 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 305: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 282 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 306: Espectro de IV de 282.



Anexo 307: Espectro de RMN de ¹H de **416** (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 309: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 416 (125 MHz; CDCl₃).


Anexo 310: Espectro de IV de 416.



Anexo 311: Espectro de RMN de ¹H de 417 (500 MHz; $CDCI_3$).







Anexo 314: Espectro de IV de 417.



Anexo 315: Espectro de RMN de ¹H de 304 (500 MHz; CDCl₃).









Anexo 318: Espectro de RMN de ¹H de 419 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 320: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 419 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 321: Espectro de RMN de ¹H de 129 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 322: Espectro de RMN de ¹³C de 129 (100 MHz; CDCl₃).



Anexo 323: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 129 (100 MHz; CDCl₃).



Anexo 324: Espectro de IV de 129.



Anexo 325: Espectro de RMN de ¹H de 438 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 326: Espectro de RMN de ¹³C de 438 (125 MHz; CDCl₃).







Anexo 328: Espectro de RMN de ¹H de 439 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 330: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 439 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 331: Espectro de IV de 439.



Anexo 332: Espectro de RMN de ¹H de **441** (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 334: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 441 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 335: Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 441.



Anexo 336: Espectro de RMN de ¹H de **422** (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 337: Espectro de RMN de ¹³C de 422 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 338: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 422 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 339: Espectros de IV e HRMS (ESI FT-ICR-MS) de 422.



Tese de Doutorado – Emilio Carlos de Lucca Júnior

Anexo 340: Espectro de RMN de ¹H de 420 (500 MHz; CDCl₃).



120 112 104 96 Chemical Shift (ppm) 152 144 136 128 -8

Anexo 341: Espectro de RMN de ¹³C de 420 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 342: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 420 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 343: Espectro de IV de 420.



Anexo 344: Espectro de RMN de ¹H de 451 (600 MHz; CDCl₃).



Anexo 345: Espectro de RMN de ¹H de 452 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 346: Espectro de RMN de ¹H de **453** (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 347: Espectro de RMN de ¹³C de 453 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 348: Mapa de contorno COSY de 453 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 349: Mapa de contorno HSQC de 453.



Anexo 350: Mapa de contorno HMBC de 453.



Anexo 351: Espectro de RMN de ¹H de **457** e **458** (400 MHz; MeCN- d_3).



Anexo 352: Espectro de RMN de ¹³C de 457 e 458 (125 MHz; MeCN-*d*₃).



Tese de Doutorado – Emilio Carlos de Lucca Júnior

Anexo 353: Espectro de RMN de ¹H de **459** e **460** (500 MHz; MeCN- d_3).



Anexo 354: Espectro de RMN de ¹³C de 459 e 460 (125 MHz; MeCN-*d*₃).


Anexo 355: Espectro de RMN de ¹H de **461** e **462** (600 MHz; MeCN- d_3).



Anexo 356: Espectro de RMN de ¹³C de 461 e 462 (150 MHz; MeCN-*d*₃).



Anexo 357: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 461 e 462 (150 MHz; MeCN-*d*₃).



Tese de Doutorado – Emilio Carlos de Lucca Júnior

Anexo 358: Espectro de RMN de ¹H de **467** (500 MHz; $CDCI_3$).



216 208 200 112 104 96 Chemical Shift (ppm) 80 72 64 56 48 40 32 24 16 0 -8 192 184 176 168 160 152 144 136 128 120 88 8

Anexo 359: Espectro de RMN de ¹³C de 467 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 360: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 467 (125 MHz; CDCl₃).

Tese de Doutorado – Emilio Carlos de Lucca Júnior



Anexo 361: Espectro de IV de 467.



Marinisporolídeo A: Estratégia Sintética e Confirmação Estrutural

Anexo 362: Espectro de RMN de ¹H de 466 (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 363: Espectro de RMN de ¹³C de 466 (125 MHz; CDCl₃).







Anexo 365: Espectro de IV de 466.

Tese de Doutorado – Emilio Carlos de Lucca Júnior



Anexo 366: Espectro de RMN de ¹H de **465** (500 MHz; CDCl₃).



Anexo 368: Espectro de RMN de ¹³C (dept 135) de 465 (125 MHz; CDCl₃).



Anexo 369: Espectro de IV de 465.



Marinisporolídeo A: Estratégia Sintética e Confirmação Estrutural

Anexo 370: Espectro de RMN de ¹H de **472** (600 MHz; C_6D_6).

Tese de Doutorado – En	nilio Carlos de Lucca Júnior
------------------------	------------------------------



Anexo 371: Espectro de RMN de ¹H de **481–488** (400 MHz; C₆D₆).



Marinisporolídeo A: Estratégia Sintética e Confirmação Estrutural

Anexo 372: Espectro de RMN de ¹³C de 298 e 463 (125 MHz; MeCN-*d*₃).