



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

ALLAN FELIPE DA COSTA ROSSINI

**ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE TOTAL CONVERGENTE DAS
ESPIROTOAMIDAS A E B**

**CAMPINAS
2020**

ALLAN FELIPE DA COSTA ROSSINI

**ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE TOTAL CONVERGENTE DAS
ESPIROTOAMIDAS A E B**

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

O arquivo digital corresponde à versão final da Tese defendida pelo aluno Allan Felipe da Costa Rossini e orientada pelo Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

**CAMPINAS
2020**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Química
Simone Luiz Alves - CRB 8/9094

R736e Rossini, Allan Felipe da Costa, 1989-
Estudos visando à síntese total convergente das espirotoamidas A e B /
Allan Felipe da Costa Rossini. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Luiz Carlos Dias.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de
Química.

1. Síntese total. 2. Produtos biológicos. 3. Reação aldólica. 4. Reação
aldólica de Mukaiyama. 5. Espirotoamidas. I. Dias, Luiz Carlos, 1964-. II.
Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Studies aiming at the total convergent synthesis of spirotoamides
A and B

Palavras-chave em inglês:

Total synthesis

Biological products

Aldol reaction

Mukaiyama aldol reaction

Spirotoamides

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Luiz Carlos Dias [Orientador]

Igor Dias Jurberg

Airton Gonçalves Salles Junior

Cristiano Raminelli

Andréa Maria Aguilar

Data de defesa: 26-06-2020

Programa de Pós-Graduação: Química

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-0887-7398>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/2697800806494980>

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (Orientador)

Prof. Dr. Igor Dias Jurberg (IQ-UNICAMP)

Prof. Dr. Ailton Gonçalves Salles Junior (IQ-UNICAMP)

Prof. Dr. Cristiano Raminelli (UNIFESP – Campus Diadema)

Profa. Dra. Andréa Maria Aguiar (UNIFESP – Campus Diadema)

A Ata da defesa assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Este exemplar corresponde à redação final da Tese de Doutorado defendida pelo aluno **ALLAN FELIPE DA COSTA ROSSINI**, aprovada pela Comissão Julgadora em 26 de Junho de 2020.

Este trabalho é dedicado a todos da minha família e as pessoas próximas de mim, em especial a minha namorada, pois no período deste trabalho me ajudaram com paciência, carinho e compreensão, possibilitando alcançar meus objetivos.

"Na natureza nada se cria, nada se perde, tudo se transforma"

(Antoine Laurent Lavoisier, 1743-1794)

"O único lugar em que o sucesso vem antes do trabalho é no dicionário"

(Albert Einstein, 1879-1955)

Agradecimentos

Agradeço meu Pai Paulo, pelo apoio e ajuda em todos os momentos durante essa nova etapa da minha formação. Agradeço minha mãe pelo apoio e incentivo durante a minha formação acadêmica. Agradeço os meus pais pela educação que me deram.

Agradeço muito minha avó e meu avô, por sempre me incentivarem em todas as minhas escolhas para alcançar meus objetivos.

Agradeço muito meu orientador Prof. Dr. Luiz Carlos Dias, que sempre me ajudou durante o período de doutoramento, com inúmeras conversas e muitos conselhos, além de seminários de grupo, e todo nosso convívio. Obrigado por acreditar e confiar no meu trabalho, pelas palavras de apoio, incentivo, carinho e por todos os conselhos que me ensinaram a prosseguir, aprender e amar a química orgânica sintética.

Agradeço meus irmãos Ana Paula e Júlio, pela força, pela amizade e pelo companheirismo.

Agradeço em especial meus amigos e colegas de laboratório, por todos os momentos juntos, desde muitas conversas, cafés, muito aprendizado e momentos inesquecíveis.

Agradeço muito minha namorada Alessandra que sempre me ajudou com incentivos, apoiou e sempre me ouviu em todos os momentos.

Agradeço todos os Professores que diretamente ou indiretamente fizeram parte da minha formação.

À UNICAMP por possibilitar o desenvolvimento do meu projeto de pesquisa.

Agradeço a FAPESP (2015/50655-9) pelo apoio financeiro,

Agradeço ao apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CNPq) pela bolsa de doutorado concedida (160646/2014-6).

Resumo

Em 2012, Nogawa e colaboradores isolaram as espirotoamidas A e B e em 2017, Yang e colaboradores isolaram as espirotoamidas C e D, quatro novos policetídeos contendo anéis de 6,6-espirocetal com dois efeitos anoméricos, além de uma amida terminal. Estes compostos foram isolados a partir de uma fração do metabólito microbiano de *Streptomyces griseochromogenes* JC82-1223. A estrutura da espirotoamida A (**44**) consiste em um total de 9 centros estereogênicos, sendo que para um deles, a estereoquímica é desconhecida. Para esta tese, demos início à preparação da espirotoamida A, visando sua obtenção além da confirmação do centro estereogênico desconhecido. Até o presente momento, nós sintetizamos o esqueleto C(7)-C(20) de forma altamente régio-, diastereo- e enantiosseletiva, empregando como etapas determinantes a reação aldólica com indução do tipo 1,5-*anti* e a indução de Mukaiyama, fazendo uso de α -metil- β -hidroxicetonas e aldeídos, além da preparação do fosfonato que contém o esqueleto C(1)-C(5) (Figura 1).

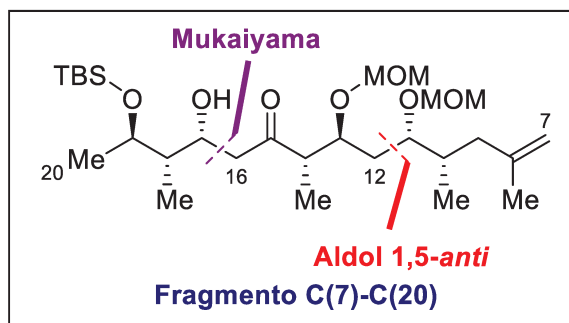


Figura 1. Estrutura do Fragmento C(7)-C(20).

Abstract

In 2012, Nogawa and coworkers isolated spirotoamides A and B and in 2017, Yang and collaborators isolated spirotoamides C and D, four new polyketides containing 6,6-spirocetal rings with two anomeric effects, in addition to a terminal amide. These compounds were isolated from a fraction of the microbial metabolite of *Streptomyces griseochromogenes* JC82-1223. The structure of spirotoamide A (**44**) consists of a total of 9 stereogenic centers, and for one of them, stereochemistry is unknown. For this thesis, we started the preparation of spirotoamide A, aiming to obtain it beyond the confirmation of the unknown stereogenic center. Up to the present moment, we have synthesized the C(7)-C(20) skeleton in a highly regal, diastereo- and enantioselective way, employing the aldol reactions using α -methyl- β -hydroxy ketones and aldehydes, in addition to the preparation of the phosphonate that contains the C(1)-C(5) skeleton (Figure 1).

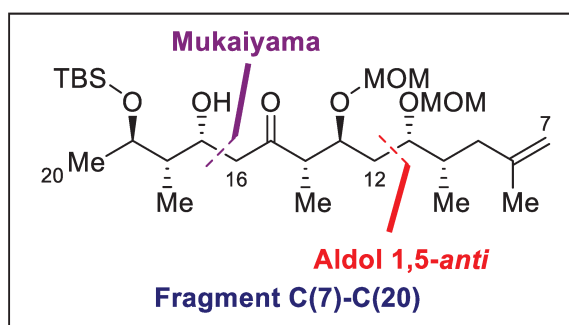


Figure 1. Fragment structure C(7)-C(20).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do Fragmento C(7)-C(20).	8
Figura 2. Estrutura geral dos espiroacetais.	22
Figura 3. Sistemas de anéis espiroacetais.	23
Figura 4. Efeito anomérico resultante da interação estabilizante entre os orbitais no $\rightarrow \sigma^*_{C-O}$	23
Figura 5. Efeitos anoméricos para os [6,6]-espirocetais.	24
Figura 6. Estrutura do Oleano (1a e 1b), Ácido Pterídico A (2), Ivermectina (3), Opaliferir (4), Espirotrelolídeo A (5) e Faeocaulisina A (6).	25
Figura 7. Espirocetais disponíveis comercialmente.	26
Figura 8. Medicamento que contem a Ivermectina (3).	26
Figura 9. Medicamento que contem a Moxidectina (7).	27
Figura 10. Espirocetais que tiveram sua síntese total concluída recentemente.	28
Figura 11. Estruturas das espirotoamidas A (44) e B (45).	36
Figura 12. Estruturas das espirotoamidas C (46) e D (47).	37
Figura 13. Correlações de RMN 2D para a espirotoamida A (44).	39
Figura 14. Correlações para análise de ROESY e constantes de acoplamento.	40

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Obtenção do fragmento C(5)-C(15) (15) via reação aldólica mediada por enolato de lítio.	29
Esquema 2. Estados de transição competitivos para a formação do fragmento C(5)-C(15) (15).	30
Esquema 3. Reação aldólica com indução do tipo 1,5- <i>anti</i> para a formação das ligações C(13)-C(14), C(25)-C(26) e C(30)-C(31).	30
Esquema 4. Reação aldólica com indução do tipo 1,5- <i>anti</i> para a formação das ligações C(13)-C(14), C(25)-C(26) e C(30)-C(31).	31
Esquema 5. Estados de transição competitivos para a reação aldólica com indução 1,5.	32
Esquema 6. Transformação promovida por metal de transição para formação do núcleo espirocetal.	33
Esquema 7. Transformação promovida por ouro para formação do núcleo espirocetal.	34
Esquema 8. Formação do esqueleto espirocetal via hemiacetalização intramolecular, seguida de uma adição de oxi-Michael.	35
Esquema 9. Síntese Total do (-)-Pestalopirano B (12) por Brimble e colaboradores.	35
Esquema 10. Rota biossintética para formação das espirotoamidas A, B, C e D.	38
Esquema 11. Análise retrossintética para a espirotoamida A (44).	43
Esquema 12. Preparação da etilcetona 57	44
Esquema 13. Mecanismo para a adição de EtMgBr na amida de Weinreb 60	44
Esquema 14. Rota alternativa para a preparação da etilcetona 57	45
Esquema 15. Preparação da oxazolidinona 65	45
Esquema 16. Preparação do composto 67	46
Esquema 17. Mecanismo proposto para reação diastereosseletiva levando a formação do produto de alquilação 67	46
Esquema 18. Preparação do aldeído 70	47
Esquema 19. Mecanismo proposto para a reação de oxidação de Swern.	48
Esquema 20. Tentativas de obtenção do aduto de aldol 1,2- <i>syn</i> (79a) com enolato de lítio.	48

Esquema 21. Estado de transição proposto para a formação do aduto de aldol 79a e 79b	49
Esquema 22. Tentativas de obtenção do aduto de aldol 1,2- <i>syn</i> (77a) com enolsilano.	50
Esquema 23. Mecanismo proposto para as condições de Mukaiyama para a formação do aduto 79a e 79b	50
Esquema 24. Síntese do aduto de aldol 79 e rota proposta para o aldeído 58 (fragmento C(7)-C(13)).....	51
Esquema 25. Reação aldólica mediada por metal para α -alcóxiacetonas.....	52
Esquema 26. Diastereosseletividade para a reação aldólica com metilcetonas mediada por boro.	53
Esquema 27. Estados de transição competitivos para formação dos adutos de aldol 1,4- <i>syn</i> e 1,4- <i>anti</i>	54
Esquema 28. Preparação do éter de silício 83	54
Esquema 29. Estado de transição competitivos para reação aldólica empregando (–)-DIPCI.....	55
Esquema 30. Nova proposta para a preparação do fragmento C(7)-C(16) (86).	56
Esquema 31. Preparação do aduto de aldol 88b	57
Esquema 32. Mecanismo proposto para a preparação do álcool 88b	58
Esquema 33. Preparação do éter de PMB 90	58
Esquema 34. Formação do éter de PMB.	59
Esquema 35. Proposta para a formação da metilcetona 87	59
Esquema 36. Preparação do aldeído 95	59
Esquema 37. Mecanismo proposto para a clivagem oxidativa.	60
Esquema 38. Preparação da metilcetona 87	60
Esquema 39. Preparação do aduto de aldol 98	61
Esquema 40. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H para o aduto de aldol 98	61
Esquema 41. Conformações dos adutos Felkin e anti-Felkin para β -hidroxicetonas e α -metilaldeídos não ramificados em β (“CH ₂ ”).	62
Esquema 42. Redução 1,3- <i>anti</i> da cetona 98	62
Esquema 43. Estado de transição para a redução seletiva da cetona 98	63
Esquema 44. Preparação e deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C do acetônio 100	63

Esquema 45. Conformações e deslocamentos químicos de ^{13}C para 1,3-acetonídeos <i>cis</i> e <i>trans</i> .	64
Esquema 46. Preparação do acetal de PMP 101 .	65
Esquema 47. Mecanismo proposto para a formação do acetal de PMP 101 .	66
Esquema 48. Constantes de acoplamento dos hidrogênios do acetal de PMP 101 e incrementos no experimento de NOE seletivo.	67
Esquema 49. Preparação do hidrofurano 105 em ácido concentrado.	67
Esquema 50. Preparação do hidrofurano 105 sob condição mais branda.	67
Esquema 51. Reação de adição ao alceno de acordo com regiosseletividade de Markovnikov.	68
Esquema 52. Acoplamento do hidrofurano 105 e incrementos no experimento de NOESY.	68
Esquema 53. Estereoquímica para o aduto de aldol 98 .	69
Esquema 54. Estados de transição competitivos para a reação aldólica com indução 1,5.	69
Esquema 55. Preparação do álcool 108 .	70
Esquema 56. Proposta de mecanismo para a formação do álcool 108 .	70
Esquema 57. Preparação da metilcetona 86 .	71
Esquema 58. Mecanismo proposto para a reação de oxidação de Dess-Martin.	71
Esquema 59. Preparação do aldeído éter de silício 117 .	72
Esquema 60. Preparação do aldeído 55 .	72
Esquema 61. Preparação do aduto de aldol 85 .	73
Esquema 62. Preparação da metilcetona 119 .	74
Esquema 63. Preparação do aduto de aldol 122 .	74
Esquema 64. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H para o aduto de aldol 122a .	75
Esquema 65. Conformações dos adutos Felkin e anti-Felkin para β -hidróxicetonas e β -hidróxi- α -metil-aldeídos.	75
Esquema 66. Estados de transição competitivos para a reação aldólica com indução do tipo 1,5.	76
Esquema 67. Estudo modelo para indução 1,3.	76
Esquema 68. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H para os adutos de aldol 124a e 124b .	77
Esquema 69. Nova rota proposta para a preparação do fragmento C(7)-C(20) (85).	79

Esquema 70. Preparação do enolsilano 127	79
Esquema 71. Estudo modelo para a reação de Mukaiyama.	80
Esquema 72. Modelos de Felkin-Ahn e Evans.....	81
Esquema 73. Aplicação da reação de Mukaiyama como etapa chave na síntese. ...	82
Esquema 74. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H para o aduto de aldol 85a	82
Esquema 75. Preparação do álcool 137	83
Esquema 76. Preparação do enolsilano 139	83
Esquema 77. Aplicação da reação de Mukaiyama como etapa chave na síntese. ...	83
Esquema 78. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H para o aduto de aldol 140	84
Esquema 79. Mecanismo proposto para a formação do fragmento C(7)-C(20) (140).	85
Esquema 80. Preparação do éster metílico 142	87
Esquema 81. Preparação do álcool 144	87
Esquema 82. Mecanismo para a formação do álcool 144	88
Esquema 83. Preparação do fosfonato 151	88
Esquema 84. Mecanismo proposto para a reação de Appel.	89
Esquema 85. Análise retrosintética visualizando o término da síntese total da espiroamida A (44).	90
Esquema 86. Tentativas para a preparação do éter de PMB 161	90
Esquema 87. Preparação do iodeto 164	91
Esquema 88. Proposta para a preparação do alceno 165	91
Esquema 89. Proposta para o estudo modelo da parte acíclica da espiroamida A (44).....	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Condições testadas visando a formação do espirocetal 125	78
Tabela 2. Condições testadas visando a formação do espirocetal 125	86

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Símbolo ou abreviatura	Significado
UV	Ultravioleta
RMN	Ressonância magnética nuclear
IV	Infravermelho
EMAR	Espectro de massas de alta resolução
RTA	Refletância total atenuada
eV	Elétron-volt
Hz	Hertz
MHz	Megahertz
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
R _f	Fator de retenção
p.f.	Ponto de fusão
t.a.	Temperatura ambiente
lit.	Literatura
ppm	Parte por milhão
g	Gramas
L	Litro
mL	Mililitros
ET	Estado de transição
cat.	Catalítico
mmHg	Milímetro de mercúrio
SET	Single elétron transfer
Nu	Nucleófilo

HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
(m/v)	Massa por volume
(m/z)	Razão massa carga
δ	Deslocamento químico
RMN ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio 1
RMN ^{13}H	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
DEPT	<i>Distortion less enhancement by polarization transfer</i>
COSY	<i>Correlation spectroscopy</i>
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum coherence</i>
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>
NOE	Nuclear overhouser effect
NOESY	Nuclear overhouser effect Spectroscopy
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
s	Singleto
sl	Singleto largo
d	Dubleto
t	Tripleto
q	Quarteto
dd	Duplo dubleto
ddd	Duplo duplo dubleto
dt	Dubleto de tripleto
dq	Dubleto de quarteto
ddt	Duplo dubleto de tripleto
td	Tripleto de dubleto

tt	Tripleto de tripleto
tq	Tripleto de quarteto
qdd	Quarteto de duplo dubleto
m	Multipletto
<i>J</i>	Constante de acoplamento
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
TMS	Tetrametilsilano
EtOAc	Acetato de etila
Et ₂ O	Éter etílico
MeCN	Acetonitrila
Hex	Hexano
THF	Tetraidrofurano
MeOH	Metanol
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
DMSO	Dimetilsulfóxido
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
Et ₃ N	Trietilamina
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Diisopropiletilamina
Me ₂ NEt	Dimetiletilamina
DIPEA	Diisopropiletilamina
DIPA	Diisopropilamina
LDA	<i>Lithium diisopropylamide</i>
TMSCl	Cloreto de trimetilsilano
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butilítio

DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
4-DMAP	4-Dimetilaminopiridina
TBSOTf	<i>Tert</i> -butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
(-)-DIP-Cl	(-)-Diisopinocampheyl chloroborane
CSA	Camphorsulfonic acid
2,2-DMP	2,2-Dimetoxipropano
PMP	<i>p</i> -methoxyphenyl
AcOH	Ácido acético
MEMCl	2-Methoxyethoxymethyl chloride
DMP	Dess–Martin periodinane
TFA	2,2,2-Trifluoroacetic acid
MOMCl	Chloromethyl methyl ether
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid
PPh ₃	Trifenilfosfina
PMBTCA	<i>p</i> -methoxybenzyltrichloroacetimidate
PMA	Phosphomolybdic acid – Solução reveladora para TLC

SUMÁRIO

1.	Introdução.....	21
1.1.	<i>Espirocetais.....</i>	21
1.2.	<i>Síntese Total do Ácido Pterídico A (2) por Dias e colaboradores.....</i>	27
1.3.	<i>Síntese Total do (-)-Marinisporolídeo C (8) por Dias e De Lucca Jr.....</i>	29
1.4.	<i>Síntese Total do Ascoespirocetal A (9) por Britton e colaboradores.....</i>	31
1.5.	<i>Síntese Total do EBC-23 (10) por Yadav e colaboradores....</i>	32
1.6.	<i>Síntese Total da (2S, 5S)-Chalcograna (11) por Matsubara e Fukata.....</i>	33
1.7.	<i>Síntese Total do (-)-Pestalopirano B (12) por Brimble e colaboradores.....</i>	34
1.8.	<i>As Espirotoamidas A (44) e B (45).....</i>	35
1.8.1.	<i>Isolamento.....</i>	35
1.8.2	<i>Biossíntese.....</i>	36
2.	Objetivos.....	40
3.	Estudo visando a síntese da Espirotoamida A.....	41
3.1.	<i>1ª Análise retrosintética.....</i>	41
3.2.	<i>Síntese do fragmento C(7)-C(16) (56).....</i>	42
3.3.	<i>Nova proposta, síntese do fragmento C(7)-C(16) (86).....</i>	55
3.4.	<i>Síntese do fragmento C(17)-C(19) (55).....</i>	71
3.5.	<i>Síntese do fragmento C(7)-C(20) (85).....</i>	72
3.6.	<i>Nova proposta, síntese do fragmento C(7)-C(20) (85).....</i>	77
3.7.	<i>Síntese do fragmento C(1)-C(4) (151).....</i>	86
3.8.	<i>Estudo modelo para a etapa de diidroxilação.....</i>	89
4.	Conclusões.....	91
5.	Parte experimental.....	92
5.1.	<i>Métodos.....</i>	92
5.1.1.	<i>Métodos gerais.....</i>	92
6.	Referências.....	142

7.	Anexos.....	148
----	--------------------	-----

1. INTRODUÇÃO

1.1. Espirocetais

A unidade espirocetal pode ser encontrada em muitos compostos naturais isolados a partir de metabólitos microbianos (procariotos e eucariotos), que em sua maioria, apresentam pronunciada atividade biológica. Espiroacetais são éteres cíclicos ligados pelo mesmo carbono, podendo variar de 3 a 6 carbonos por anel (Figura 2).¹

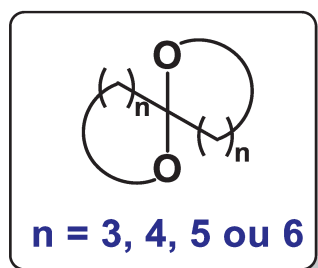


Figura 2. Estrutura geral dos espiroacetais.

Atualmente, se tem relatos de espirocetais encontrados naturalmente apenas em cinco diferentes sistemas básicos de anel, sendo os mais comuns os de estrutura [5,5], [5,6] e [6,6]-espirocetais (Figura 3).¹

¹ Sobre espirocetais, veja: (a) Zhang, F.-M.; Zhang, S.-Y.; Tu, Y.-Q. *Nat. Prod. Rep.* **2018**, 35, 75. (b) Booth, Y. K.; Kitching, W.; De Voss, J. J. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 490. (c) Raju, B. R.; Saikia, A. K. *Molecules* **2008**, 13, 1942.

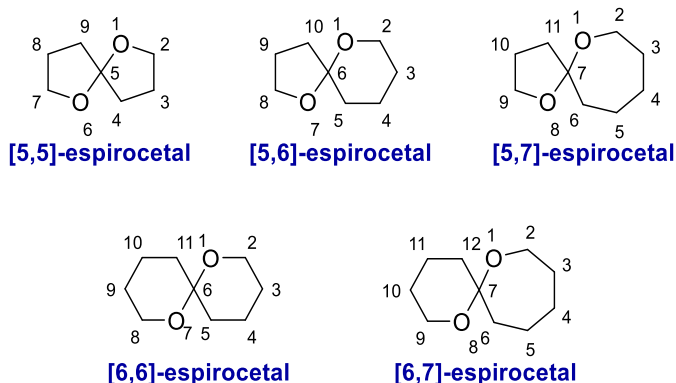


Figura 3. Sistemas de anéis espirocetais.

A estabilidade para essa classe de compostos está relacionada com a interação entre os substituintes do anel e essencialmente com o efeito anomérico. Tal efeito surge de uma interação estabilizante entre o orbital não-ligante do oxigênio e o orbital sigma anti-ligante (σ^*) da ligação C-O, que só ocorre para a estrutura que apresenta disposição antiperiplanar entre o par de elétrons não-ligante e a ligação C-O (Figura 4). Além do efeito anomérico, outros elementos como interações estéreas, ligações de hidrogênio e quelação com metais podem influenciar na conformação do espirocetal.²

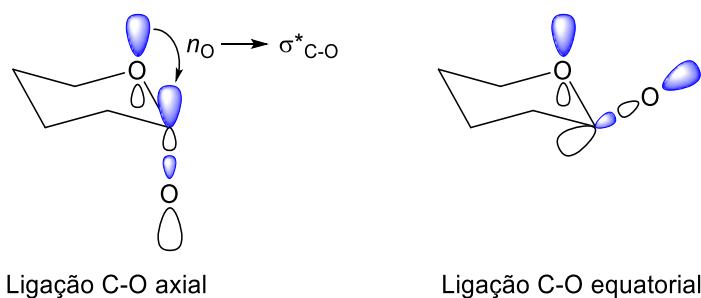


Figura 4. Efeito anomérico resultante da interação estabilizante entre os orbitais $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$.

Graças ao efeito anomérico, a conformação mais estável é sempre aquela na qual o número de interações anoméricas é maximizado e o número de interações

² Revisões sobre os fatores estéreos e eletrônicos que governam a estabilidade de espirocetais: (a) Aho, J. E.; Pihko, P. M.; Rissa, T. K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406. (b) Mead, K. T.; Brewer, B. N. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1. (c) Francke, W.; Kitching, W. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 233. (d) Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617.

estéreas minimizado. Sendo assim, para os [6,6]-espirocetais (mais comumente encontrados na natureza), podemos encontrar quatro diferentes formas, uma com dois efeitos anoméricos, duas com apenas um efeito anomérico e uma sem nenhum efeito anomérico (Figura 5).

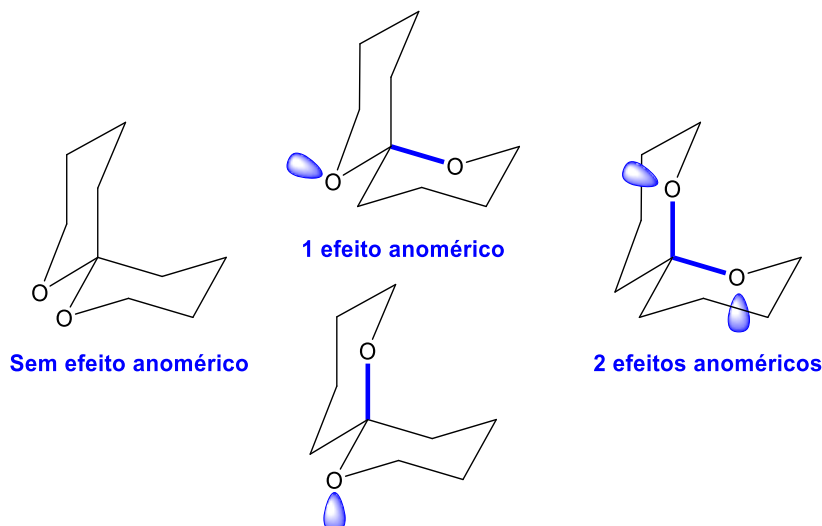


Figura 5. Efeitos anoméricos para os [6,6]-espirocetais.

Esta classe de compostos é encontrada facilmente na natureza e vem sendo bastante estudada nas últimas décadas,^{1,3} pois está diretamente relacionada à bioatividade dos produtos naturais que as contem.⁴

A Figura 6 apresenta alguns exemplos de compostos contendo o sistema de espirocetal, como o [6,6]-espirocetal, [5,5]-espirocetal e [5,6]-espirocetal, bem como suas atividades biológicas. O oleano (**1a** e **1b**) (mais simples), é o feromônio sexual da mosca da fruta verde-oliva.⁵ Outras estruturas mais complexas como o ácido pterídico A (**2**) tem atividade promotora de crescimento vegetal,⁶ a ivermectina

³ Cala, L.; Fañanás, F. J.; Rodríguez F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5324.

⁴ (a) Birkbeck, A. A.; Ley, S. V.; Prodger, J. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2637. (b) Mitsuhashi, S.; Shima, H.; Kawamura, T.; Kikuchi, K.; Oikawa, M.; Ichihara, A.; Oikawa, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2007. (c) Uckun, F. M.; Mao, C.; Vassilev, A. O.; Huang, H.; Jan, S. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 541. (d) Zinzalla, G.; Milroy, L.-G.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1977.

⁵ (a) Haniotakis, G.; Francke, W.; Mori, K.; Redlich, H.; Schurig, V. *J. Chem. Ecol.* **1986**, *12*, 1559. (b) Coric, I.; List, B. *Nature*, **2012**, *483*, 315.

⁶ Igarashi, Y.; Iida, T.; Yoshida, R.; Furumai, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 764.

(3) tem atividade pesticida para minhocas parasitas,⁷ o opaliferir (4) tem atividade antitumoral,⁸ o espirostrelolídeo A (5) contém mais de um espirocetal em sua estrutura e é capaz de acelerar a entrada de células na mitose de qualquer estágio do ciclo celular, antes de prendê-las na própria mitose.⁹ A faeocaulisina A (6) tem propriedade inibitória de NO no metabolismo.¹⁰

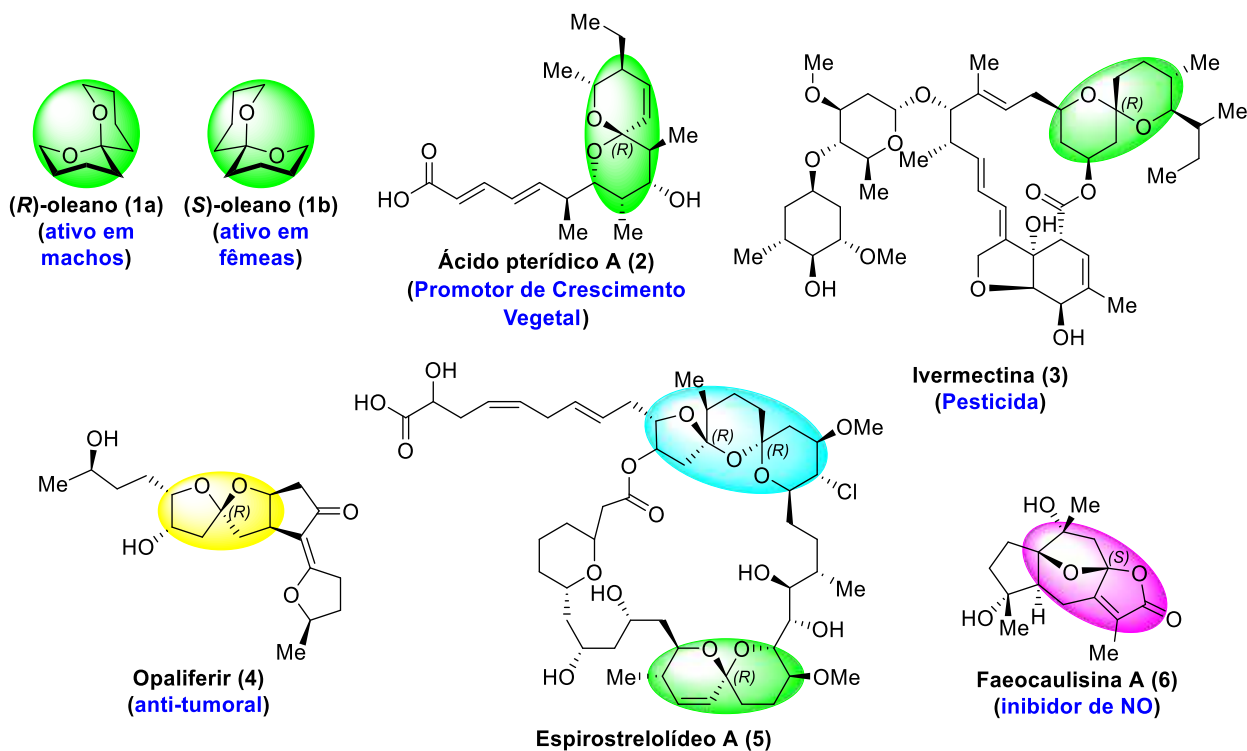


Figura 6. Estrutura do Oleano (1a e 1b), Ácido Pterídico A (2), Ivermectina (3), Opaliferir (4), Espirotrelolídeo A (5) e Faeocaulisina A (6).

Apesar dessa classe apresentar muitos compostos com pronunciada atividade biológica (Figura 6), apenas a Ivermectina (3) e a Moxidectina (7) são utilizados na indústria farmacêutica (Figura 7).

⁷ Campbell, W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 10184.

⁸ Grudniewska, A.; Hayashi, S.; Shimizu, M.; Kato, M.; Suenaga, M.; Imagawa, H.; Ito, T.; Asakawa, Y.; Ban, S.; Kumada, T.; Hashimoto, T.; Umeyama, A. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4695.

⁹ (a) Williams D. E.; Roberge, M.; Van Soest, R.; Andersen, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5296.

(b) Warabi, K.; Williams, D. E.; Patrick, B. O.; Roberge, M.; Andersen, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 508.

¹⁰ Liu, Y.; Ma, J.; Zhao, Q.; Liao, C.; Ding, L.; Chen, L.; Zhao, F.; Qiu, F. *Nat. Prod.* **2013**, 76, 1150.

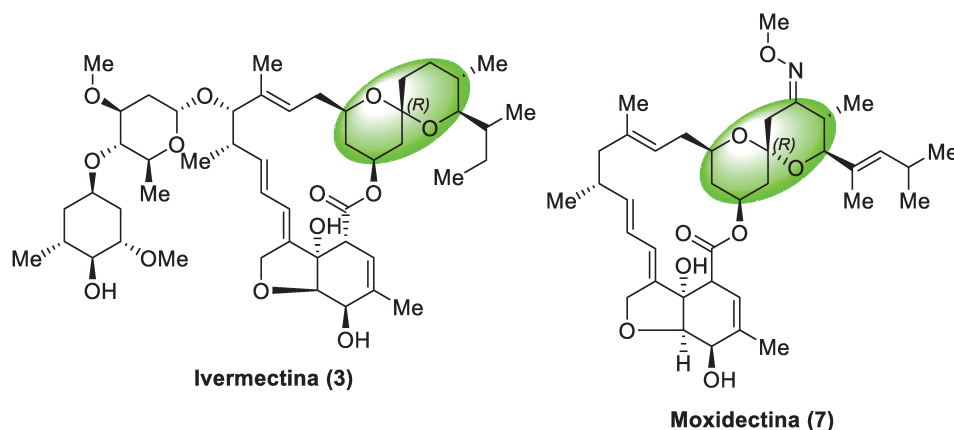


Figura 7. Espirocetais disponíveis comercialmente.

A ivermectina é um fármaco antiparasitário de ampla aplicação (Figura 7). Foi comercializado pela primeira vez sob o nome Stromectol® e usado contra vermes (exceto tênias). Em 2012, a Ivermectina foi aprovada para o tratamento tópico de infestações por piolhos em pacientes com 6 meses de idade ou mais e comercializado sob o nome Sklice™. Este medicamento é usado principalmente em humanos no tratamento da oncocercose, mas também é eficaz contra outras infestações por vermes (como a estrongiloidíase, ascaridíase, tricuriase e enterobiase).¹¹



Figura 8. Medicamentos que contém a Ivermectina (3).¹²

¹¹ Informações retiradas do DrugBank para Ivermectina.

¹² Imagens disponíveis em: <https://pharmcanada24.com/buy-stromectol-online-over-the-counter/> e <https://www.goodrx.com/sklice/what-is>

Os compostos da família da Avermectina, isolados da bactéria *Streptomyces avermitilis*, que deriva a ivermectina (**3**), foram descobertos por Satoshi Ōmura, da Kitasato University em Tóquio e William C. Campbell, do Instituto Merck de Pesquisa Terapêutica. Ōmura é o responsável pela descoberta dessa classe de compostos, já Campbell, liderou a pesquisa que levou a obtenção da Ivermectina (**3**), um derivado de maior potência e menor toxicidade. A Ivermectina (**3**) foi introduzida em 1981¹³ e em 2015, o trabalho recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, cujo resultados reduziram radicalmente a incidência de oncocercose e filaríase linfática, bem como demonstraram eficácia contra um número crescente de outras doenças parasitárias.

A Moxidectina (**7**) (Figura 7) apresenta estrutura bastante semelhante à Ivermectina (**3**) e é um potente endectocida (antiparasitário que é ativo contra endo e ectoparasitas) com atividade contra nematoides, insetos e ácaros. Foi usado pela primeira vez em bovinos, seguido de um uso aprovado em animais em geral. A comercialização da Moxidectina (**7**) foi aprovada em 2018 (Figura 9).¹⁴



Figura 9. Medicamento que contém a Moxidectina (**7**).¹⁵

Diante da alta complexidade molecular, unida a baixa ocorrência natural e grande potencial biológico, os epirocetais vem sendo escolhidos como alvos sintéticos bastante desafiadores por inúmeros grupos de pesquisa. Podemos destacar as sínteses do Ácido Pterídico A (**2**) e (-)-Marinisporolídeo C (**8**) realizadas em nosso

¹³ Shuet-Hing L. Chiu, Josephine R. Carlin, Rae Taub, "Ivermectin derivative compounds and process for preparing the same." U.S. Patent US4963667, issued June, 1982.

¹⁴ Informações retiradas do DrugBank para Moxidectina.

¹⁵ Imagem disponível em: <https://www.ebay.com/itm/Quest-Horse-Wormer-Gel-Paste-Equine-Moxidectin-1-Tube-Internal-Parasites/352169224685>

grupo, além do Ascoespirocetal A (**9**), EBC-23 (**10**), (2S,5S)-Chalcograna (**11**) e o Pestalopirano B (**12**), que tiveram suas sínteses totais concluídas nos últimos anos (Figura 10).

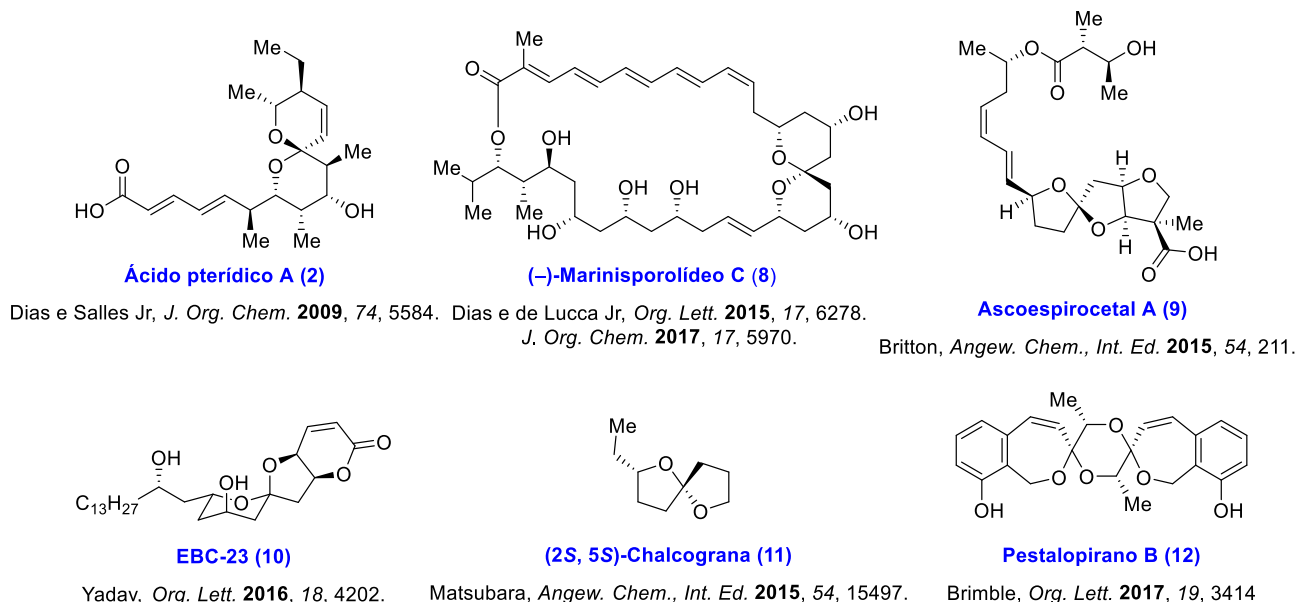
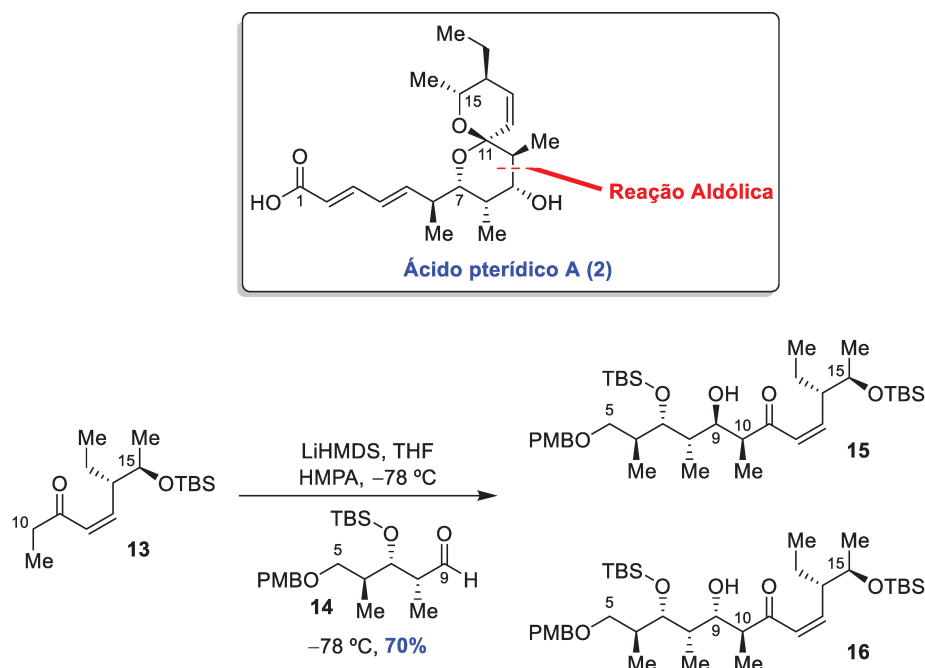


Figura 10. Espirocetais que tiveram sua síntese total concluída recentemente.

1.2. Síntese Total do Ácido Pterídico A (2) por Dias e colaboradores.^{16d}

O ácido pterídico A (**2**) foi isolado em 2002 por Igarashi e colaboradores, a partir da fermentação de uma cultura da bactéria *Streptomyces hygroscopicus* TP-A0451 obtida das raízes da planta *Pteridium aquilinum*.⁶ Até o momento, foram relatadas na literatura quatro síntese totais para o Ácido Pterídico A (**2**).¹⁶ Dentre essas sínteses, Dias e colaboradores realizaram a síntese do Ácido Pterídico A em 2,9% de rendimento global para 13 etapas.^{16d} Esta rota sintética teve com etapa chave a obtenção do fragmento C(5)-C(15) (**15**) via reação aldólica intermediada por enolato de Lítio (Esquema 1). A etapa de ciclização é realizada em meio ácido, resultando no espirocetal com maior número de efeitos anoméricos.

¹⁶ (a) Nakahata, T.; Kuwahara, S. *Chem. Commun.* **2005**, 1028. (b) Paterson, I.; Anderson, E. A.; Findlay, A. D.; Knappy, C. S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4768. (c) Yadav, J. S.; Rajender, V.; Gangadhara Rao, Y. *Org. Lett.* **2010**, 12, 348. (d) Dias, L. C.; Salles Jr., A. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5584.

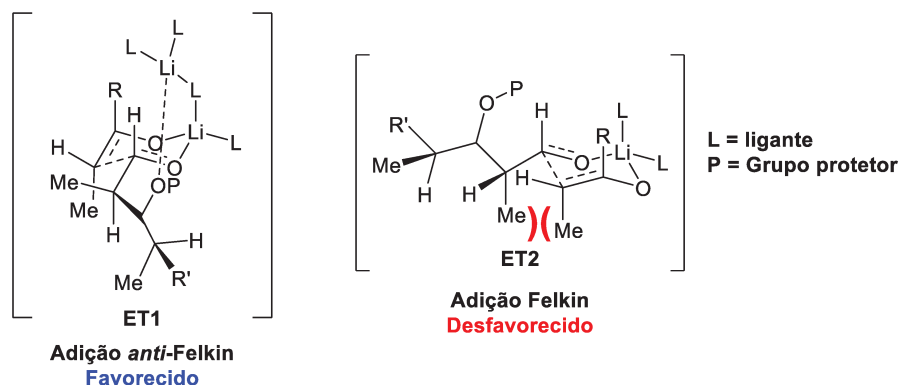


ds (syn, adição *anti*-Felkin, **15**: *anti*, adição Felkin **16**) = 80:20

Esquema 1. Obtenção do fragmento C(5)-C(15) (**15**) via reação aldólica mediada por enolato de lítio.

Esta rota sintética tem como abordagem a utilização de um enolato de lítio com geometria *Z*, o que resulta em estados de transição competitivos, no qual o estado de transição **ET1** tem diminuição de interações repulsivas, além de possibilitar uma possível quelação entre o oxigênio e o metal, o que favorece a formação do produto de adição *anti*-Felkin. Já o estado de transição **ET2**, que leva a formação do produto de adição Felkin, apresenta interação repulsiva do tipo 1,3 pentano (Esquema 2).¹⁷

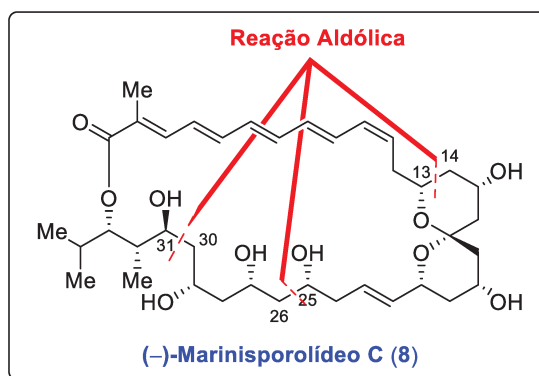
¹⁷ Evans, D. A.; Duffy, J. L.; Dart, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8537.



Esquema 2. Estados de transição competitivos para a formação do fragmento C(5)-C(15) (15).

1.3. Síntese Total do (–)-Marinisporolídeo C (8) por Dias e De Lucca Jr.¹⁸

Recentemente, Dias e De Lucca Jr realizaram a síntese total do (–)-Marinisporolídeo C (8), onde empregaram como uma das etapas chaves, a reação aldólica com indução do tipo 1,5-*anti* para a formação das ligações C(13)-C(14), C(25)-C(26) e C(30)-C(31) (Esquema 3). A etapa de ciclização é realizada em meio ácido, resultando no espirocetal com maior número de efeitos anoméricos.

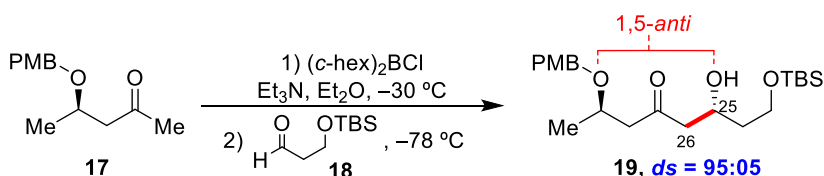


Esquema 3. Reações aldólicas com indução do tipo 1,5-*anti* para a formação das ligações C(13)-C(14), C(25)-C(26) e C(30)-C(31).

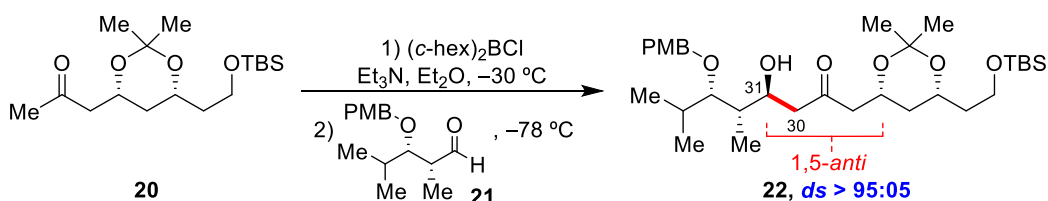
¹⁸ (a) Dias, L. C.; De Lucca Jr, E. C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6278. (b) Dias, L. C.; De Lucca, E. C. *J. Org. Chem.* **2017**, *17*, 5970.

A abordagem utilizada faz uso de um enolato de boro gerado *in situ* a partir da metilcetona correspondente, $(c\text{-Hex})_2\text{BCl}$ ¹⁹ como ácido de Lewis e Et_3N como base, que resulta na formação do aduto de aldol em alta diastereosseletividade, favorecendo o isômero 1,5-*anti* (Esquema 4).¹⁸

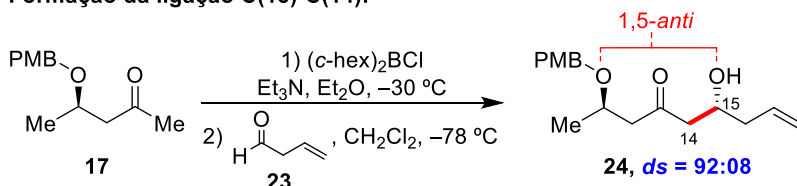
Formação da ligação C(25)-C(26):



Formação da ligação C(30)-C(31):



Formação da ligação C(13)-C(14):



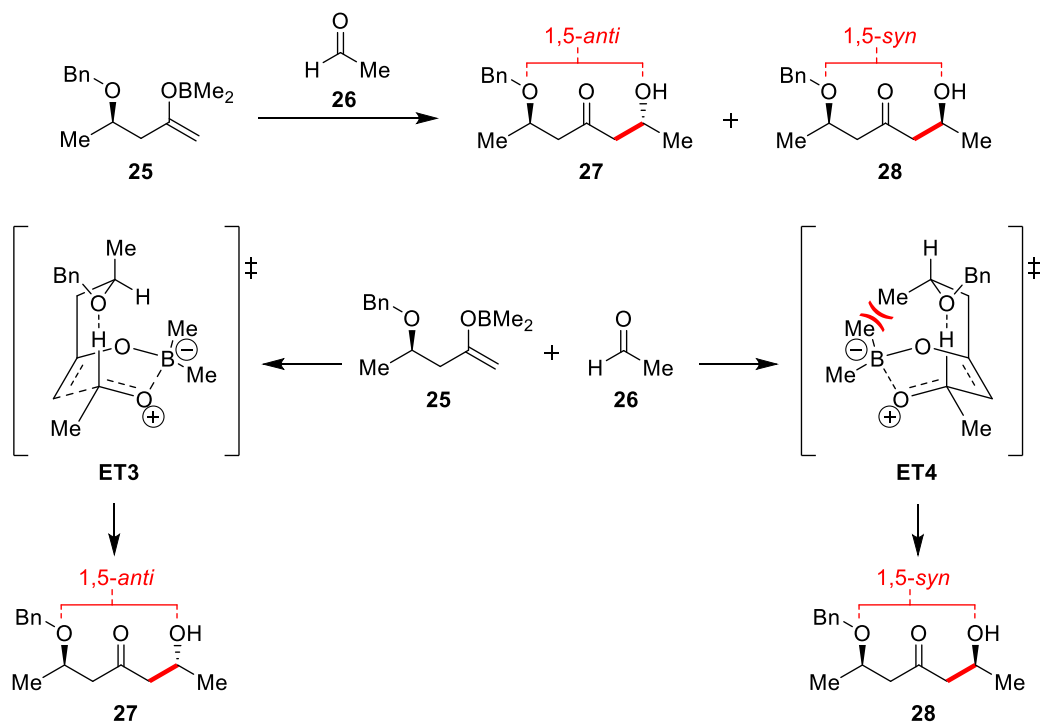
Esquema 4. Reação aldólica com indução do tipo 1,5-*anti* para a formação das ligações C(13)-C(14), C(25)-C(26) e C(30)-C(31).

A alta seletividade observada para esta reação pode ser explicada a partir dos estados de transição propostos por Paton e Goodman (Esquema 5).²⁰ De acordo com os autores, a reação aldólica entre enolatos de boro de β -alcoxi metilcetonas e aldeídos passam por estados de transição do tipo cíclicos, na forma de anéis de seis membros, com preferência pela conformação bote, minimizando interações 1,3-diaxiais 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

¹⁹ Para a preparação da $(c\text{-Hex})_2\text{BCl}$, ver: Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Ganesan, K.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 499.

²⁰ 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.

participa de uma ligação de hidrogênio estabilizante com o grupo C–H formil do aldeído complexado com o átomo de boro.²¹ A preferência pelo estado de transição **ET3** se deve à diminuição das interações estéreas desfavoráveis entre o substituinte alquílico na posição β e um dos ligantes da borana (Esquema 5).



Esquema 5. Estados de transição competitivos para a reação aldólica com indução 1,5.

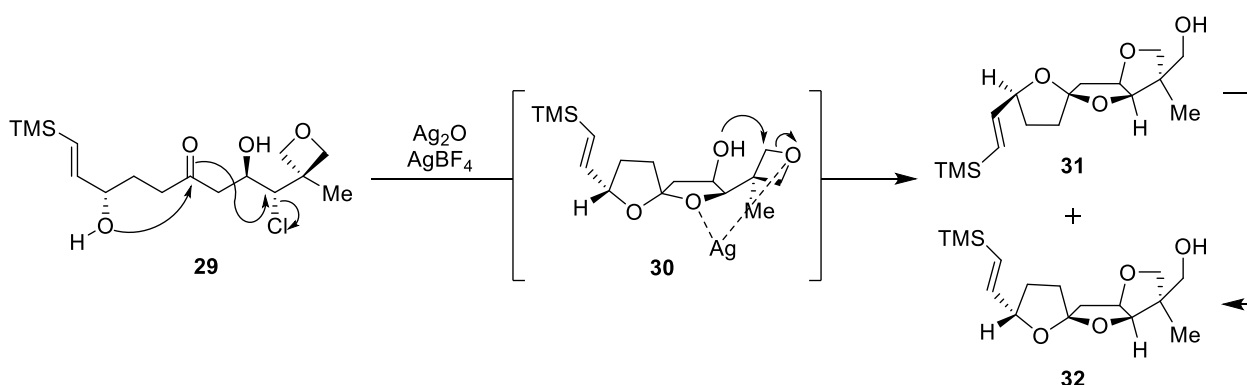
1.4. Síntese Total do Ascoespirocetal A (9) por Britton e colaboradores.²²

Além dos modos clássicos de ciclização a partir das hidroxicetonas comentadas nos exemplos anteriores, Britton e colaboradores realizaram a síntese total do Ascoespirocetal A (9), baseado na transformação promovida por metal de transição para obter o espirocetal.

²¹ a) Corey, E. J.; Rohde, J. J.; Fischer, A.; Azimioara, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 33. b) Corey, E. J.; Rohde, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 37. c) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1699.

²² Chang, S.; Hur, S.; Britton, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 211.

O Ascospirocetal A (**9**) foi isolado em 2007 por Kőonig e colaboradores e representa uma rara família contendo [5,5]-espirocetal.²³ No entanto, apenas em 2015, Britton e colaboradores descreveram uma abordagem eficiente para sintetizar o Ascospirocetal A (**9**).²² O núcleo tricíclico (**31/32**) do Ascospirocetal A foi convenientemente construído por ciclizações em cascata promovida por Ag(I). Embora com baixa seletividade, o isômero não desejado **31** pode ser facilmente transformado no isômero esperado **32** por epimerização utilizando as condições de Dudley (ZnCl₂ e MgO). (Esquema 6).



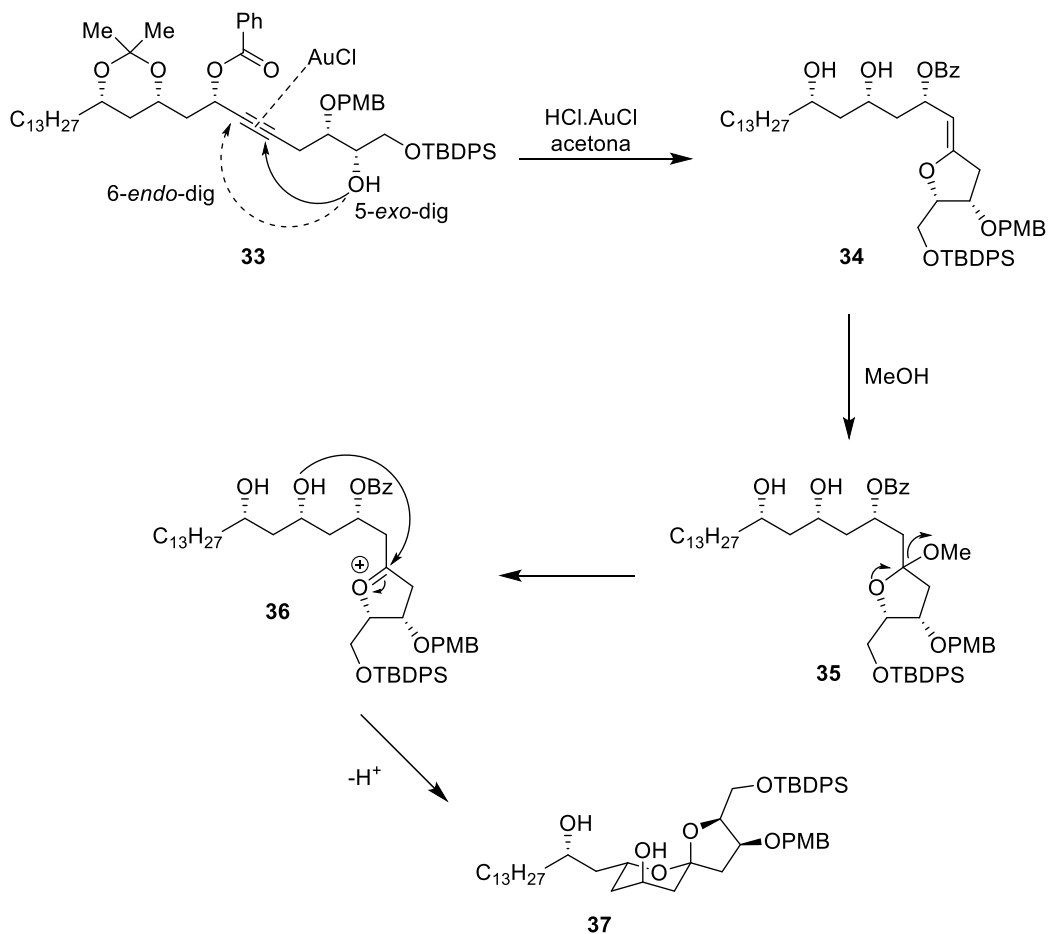
Esquema 6. Transformação promovida por metal de transição para formação do núcleo espirocetal.

1.5. Síntese Total do EBC-23 (**10**) por Yadav e colaboradores.²⁴

Em 2016, Yadav e colaboradores relataram a síntese total do EBC-23 (**10**), empregando uma espirocetalização catalisada por ouro (Esquema 7).²⁴ O intermediário **33** permite ciclização catalisada por ouro, proporcionando o hidrofurano **34** através de uma ciclização do tipo 5-*exo*-dig. O enol **34**, por sua vez, reage com metanol para fornecer o cetal **35**. Na sequência, o grupo hidroxila ataca a íon oxônio, resultando no esqueleto espirocetal desejado **37** (Esquema 7).

²³ Seibert, S. F.; Krick, A.; Eguereva, E.; Kehraus, S.; König, G. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 239.

²⁴ Reddy, D. V.; Sabitha, G.; Rao, T. P.; Yadav, J. S. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4202.

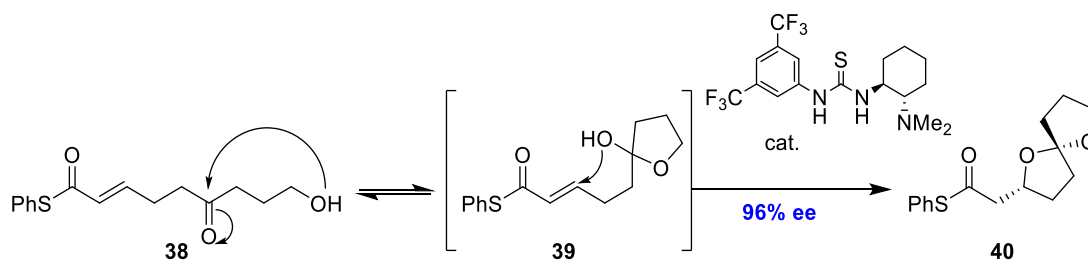


Esquema 7. Transformação promovida por ouro para formação do núcleo espirocetal.

1.6. Síntese Total da (2*S*, 5*S*)-Chalcograna (**11**) por Matsubara e Fukata.²⁵

Em 2015, Matsubara e colaboradores descobriram uma nova hemiacetalização intramolecular, seguida de uma adição de oxi-Michael promovida por um catalisador bifuncional de aminotiourea, resultando no esqueleto espirocetal em alta enantiosseletividade.²⁵ Com base neste novo método, o feromônio (2*S*, 5*S*)-Chalcograna (**11**) foi convenientemente sintetizado assimetricamente em três etapas a partir do álcool **38** (Esquema 8).

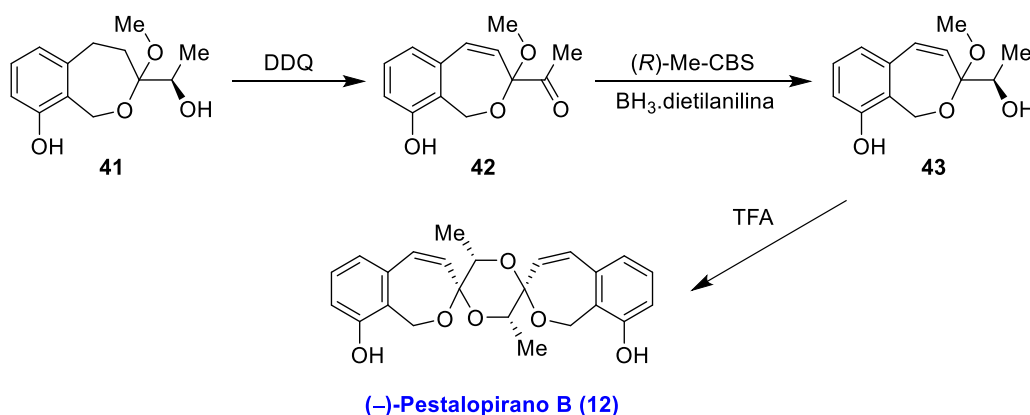
²⁵ Yoneda, N.; Fukata, Y.; Asano, K.; Matsubara, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15497.



Esquema 8. Formação do esqueleto espirocetal via hemicetalização intramolecular, seguida de uma adição de oxi-Michael.

1.7. Síntese Total do (–)-Pestalopirano B (12) por Brimble e colaboradores.²⁶

Baseado em novos processos para obter a porção espirocetal, Brimble e colaboradores completaram a primeira síntese total assimétrica do (–)-Pestalopirano B (**12**) usando uma reação de dimerização/espirocetalização em sequência como etapa chave.²⁶ Embora a oxidação do composto **41** não tenha sido seletiva, proporcionando a cetona **42**; perdendo o estereocentro no processo oxidativo. Uma redução enantiosseletiva da cetona **42** foi, portanto, investigada, empregando a combinação de (*R*)-Me-CBS e BH₃-dietilanilina, resultando no precursor esperado **43**. Este intermediário, por sua vez, foi submetido a reação de ciclização para produzir (–)-Palestalopirano B (**12**) com 97% ee e 49% de rendimento. A estereoquímica absoluta pôde ser confirmada por análise de raios-X de monocristal (Esquema 9).



Esquema 9. Síntese Total do (–)-Pestalopirano B (**12**) por Brimble e colaboradores.

²⁶ Badrinarayanan, S.; Squire, C. J.; Sperry, J.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3414.

1.8. As Espirotoamidas A (44) e B (45).

1.8.1. Isolamento.

Em 2012, Nogawa e colaboradores isolaram as espirotoamidas A e B (**44** e **45**, respectivamente), dois novos policetídeos contendo anéis de 6,6-espirocetal com dois efeitos anoméricos (Figura 11). Partindo de uma fração de biblioteca de metabólitos microbiano, a fermentação, utilizando o *Streptomyces griseochromogenes* JC82-1223 resultou em 27 frações, sendo duas delas responsáveis pelo isolamento das espirotoamidas A e B (4,0 mg e 1,6 mg, respectivamente).²⁷

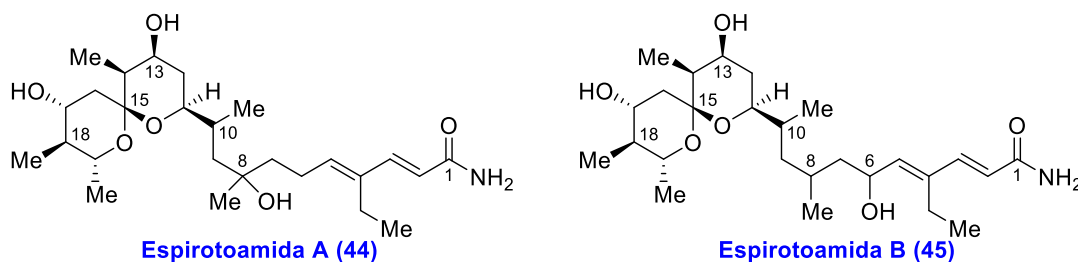


Figura 11. Estruturas das espirotoamidas A (**44**) e B (**45**).

As espirotoamidas A e B, foram submetidas a vários ensaios biológicos *in vitro* como atividades citotóxicas contra HL-60, HeLa, tsFT210 e tsNRK, e às atividades antibacterianas contra *Escherichia coli* HO-141 como uma bactéria gram-negativa e *Staphylococcus aureus* 209 como uma bactéria gram-positiva e às atividades antifúngicas contra *Candida albicans* JCM1542, *Aspergillus fumigatus* Af293 e *Magnaporthe oryzae* kita-1, porém, não foi observado nenhum efeito em baixas concentrações.²⁷

Recentemente, Yang e colaboradores isolaram as espirotoamidas C e D (**46** e **47**, respectivamente), os quais apresentam pequenas mudanças estruturais quando comparadas as espirotoamidas A e B (Figura 12).²⁸ Estes compostos também

²⁷ (a) Nogawa, T.; Takahashi, S.; Okano, A.; Kawatani, M.; Uramoto, M.; Saito, T.; Osada, H. *J. Antibiot.* **2012**, 65, 123. (b) Osada, H.; Nogawa, T. *Pure Appl. Chem.* **2012**, 6, 1407.

²⁸ Yang, D.; Rateb, M. E.; Wang, N.; Shen, B. *J. Antibiot.* **2017**, 70, 710.

foram isolados a partir de *Streptomyces griseochromogenes* em uma escala maior de fermentação, porém, também não apresentaram atividades antibacterianas até 100 μ M.

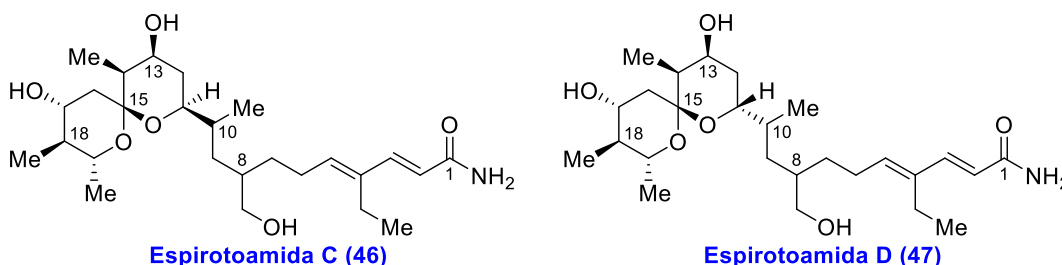
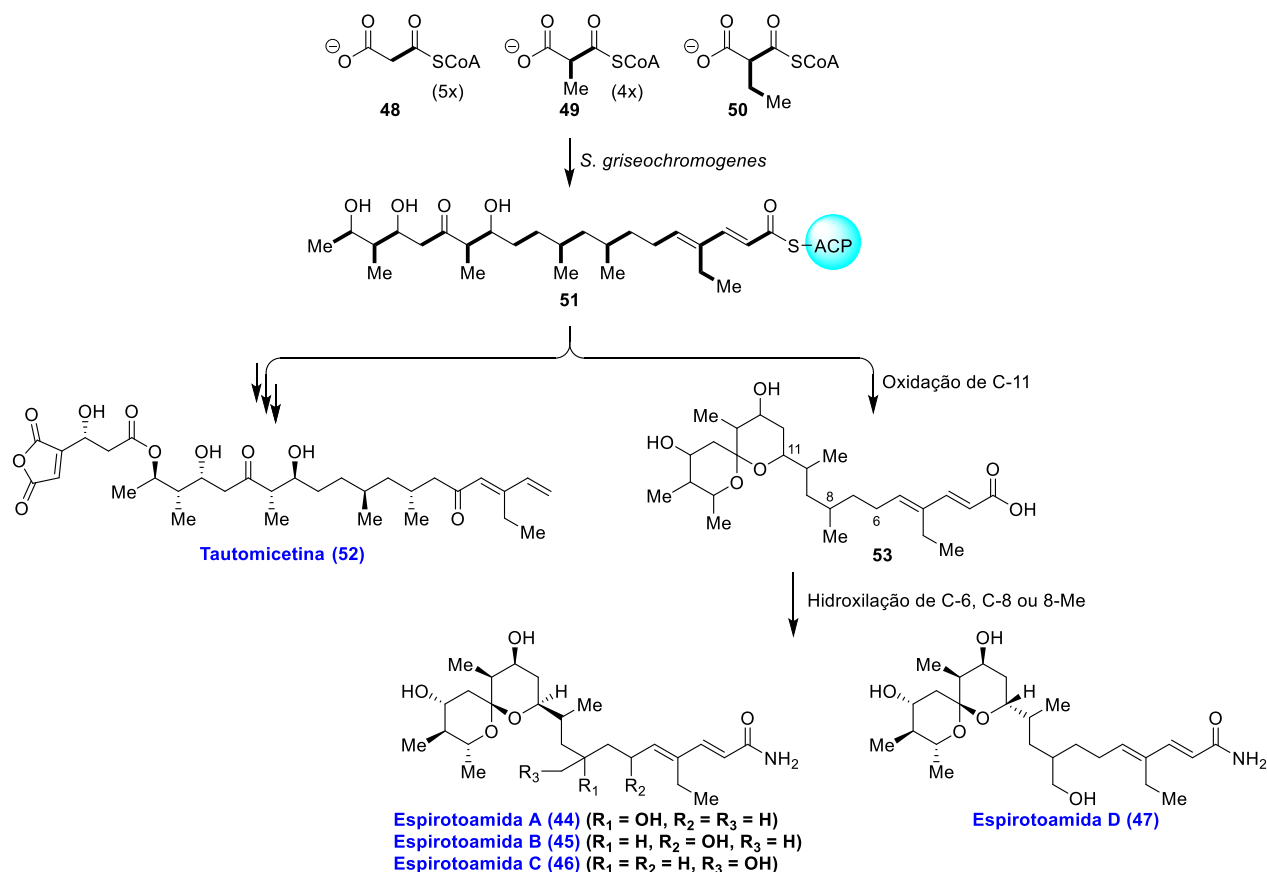


Figura 12. Estruturas das espirotoamidas C (46) e D (47).

1.8.2. *Biossíntese.*

As espirotoamidas A-D tem rota biossintética similar à da biossíntese da Tautomietina (52), partindo da condensação dos policetídeos 48, 49 e 50, passam por um intermediário comum 51, o qual sofre uma oxidação em C(11), seguido da ciclização e formação do espirocetal 53. As espirotoamidas A-D são formadas após hidroxilação em C(6), C(8) ou Me(8) pela enzima P450, seguido da formação da amida terminal (Esquema 10).



Esquema 10. Rota biossintética para formação das espirotoamidas A, B, C e D.

A determinação estrutural da espirotoamida A (**44**) foi determinado como $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO}_6$ por HRESIMS (encontrado: m/z 490,3136 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO}_6\text{Na}$, 490,3145). O espectro de IV deu indícios da presença de grupos hidroxila (3332 cm^{-1}) e um grupo amida (1664 e 1592 cm^{-1}). O espectro de RMN de ^1H em acetonitrila- d_3 sugere que a espirotoamida A (**44**) contem cinco grupos metil e um grupo etil, além de cinco hidrogênios que não foram observados em metanol- d_4 . O espectro RMN de ^{13}C mostrou 26 sinais atribuíveis a seis grupos metil, seis metilenos, dez metilas, incluindo quatro carbonos oxigenados, três olefínicos, e quatro carbonos quaternários, incluindo um carbonil, um olefínico, um carbono sp^3 oxigenado e um carbono acetal a $101,9\text{ ppm}$.

Essas atribuições foram verificadas pelo experimento DEPT e HSQC. A estrutura plana da espirotoamida A (**44**) foi determinada por análise de RMN 2D, como mostra a Figura 13. O espectro DQF-COSY demonstra os sistemas de hidrogênios de H-2 a H-3, de H-5 a H-7, de 10-Me a 14-Me com um grupo hidroxila em C-13, de H-16 a 19-Me com grupos hidroxila e metila em C-17 e C-18 e de H-1' a H-2'. A estrutura geral foi construída usando correlações de longo alcance no espectro HMBC. Essas

correlações de H-2 e H-3 a C-1 permitiram a atribuição do carbono carbonílico como C-1 e o grupo amida foi estabelecido pelo deslocamento químico de ^{13}C e pela fórmula molecular. O grupo etílico em C-4 e as conectividades de C-3 a C-5 foram confirmadas pelas correlações HMBC de H-2' a C-4, de H-1' a C-3 e C-5, de H-2 a C-4 e de H-5 a C-3.

As conectividades de C-8 a C-10 foram confirmadas pelas correlações HMBC de H-9 a C-8, 8-Me, C-10 e C-11 e de 10-Me a C-9. Os hidrogênios 14-Me, H-14 e H-16 mostraram correlações com C-15, estabelecendo as conectividades de C-14 a C-16 através do carbono cetol C-15. Um sistema de anéis 6,6-espirocetal foi construído considerando o valor do deslocamento químico ^{13}C de C-15 em 101,9 ppm. As correlações ROESY sugeriram que a conformação ao redor do C-15 é restrita, resultante da formação do sistema espiro. A geometria das ligações duplas em C(2)-C(3) foi atribuída como uma configuração *E*, com base na constante de acoplamento obtido a partir do espectro de RMN de ^1H ($J = 15,6$ Hz). A ligação dupla em C(4)-C(5) também foi determinada como uma configuração *E*, com base no valor de deslocamento químico típico de alto campo para C-1' de 20,5 ppm (Figura 13).

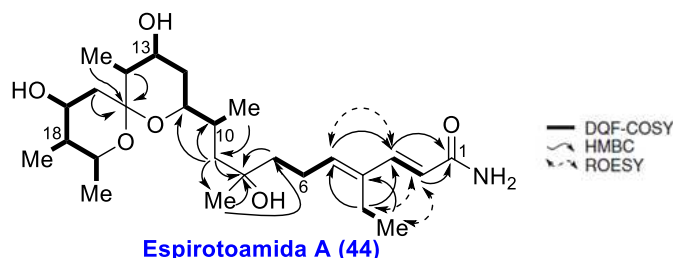


Figura 13. Correlações de RMN 2D para a espirotoamida A (44).

A determinação da estereoquímica relativa para a estrutura do núcleo 6,6-espirocetal foi realizada com base nas constantes de acoplamento obtidas a partir do espectro de RMN de ^1H e em dados de ROESY. A Figura 14a mostra as constantes de acoplamento de H-11 com os hidrogênios no C-12, com $J = 12,1$ e $2,4$ Hz. O hidrogênio H-12 também acopla com H-13 com um $J = 12,1$ Hz. Esses valores de acoplamento sugerem uma conformação em cadeira, na qual esses hidrogênios encontram-se em orientações axiais. O 14-Me apresenta orientação axial com uma constante de $J = 4,9$ Hz entre H-13 e H-14, o que indica que o H-14 está em uma orientação equatorial. Outro anel tetraidropirano também foi atribuído com uma

conformação do tipo cadeira, com base nas constantes de acoplamento de $J = 10,8$ e $9,7$ Hz entre H-17 e H-18 e entre H-18 e H-19, o que sugeria que H-17, H-18 e H-19 estão em orientações axiais. H-16 axial tem uma orientação antiperiplanar com o H-17 axial, com $J = 10,8$ Hz. Essas configurações foram confirmadas pelos dados de ROESY (Figura 14b).

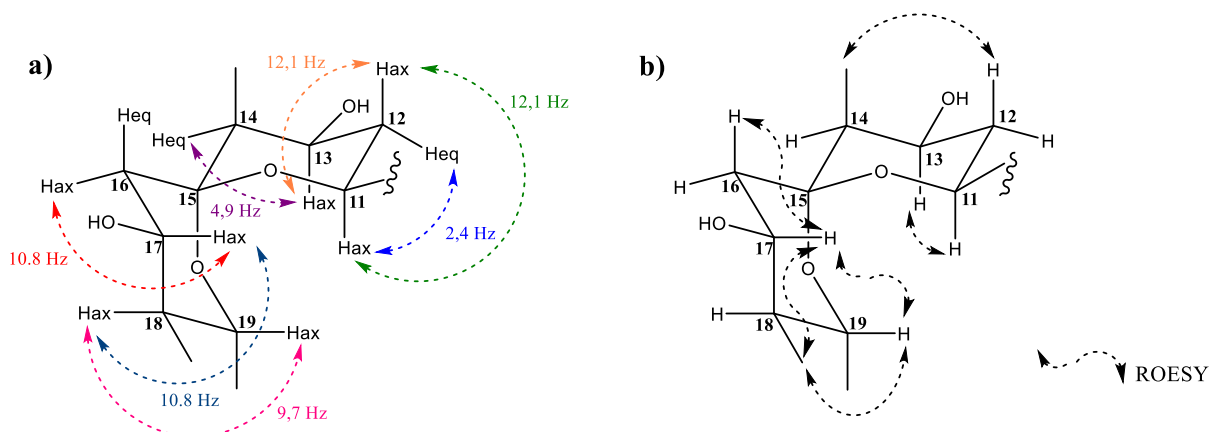


Figura 14. Correlações para análise de ROESY e constantes de acoplamento.

2. Objetivos

A alta complexidade estrutural, incluindo os vários centros estereogênicos, a baixa biodisponibilidade e a determinação parcial da estrutura das espirotoamidas, fazem destas moléculas alvos sintéticos desafiadores. Neste trabalho, pretendemos realizar estudos sintéticos que venham a permitir concluir a síntese total convergente da espirotoamida A, que contém grande semelhança estrutural com as demais espirotoamidas, empregando como etapa chave a reação aldólica assimétrica com indução do tipo 1,5-*anti*, de forma altamente régio-, diastereo- e enantiosseletiva.

Em paralelo, pretendemos identificar e caracterizar todas as substâncias sintetizadas por meio de suas propriedades físicas (estado físico, ponto de fusão e $[\alpha]_D$), bem como pelos seus espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono (RMN de ^1H e ^{13}C) e pelos seus espectros na região do infravermelho (IV). Adicionalmente, todas as substâncias inéditas serão submetidas à análise em espectrômetro de massas de alta resolução (EMAR).

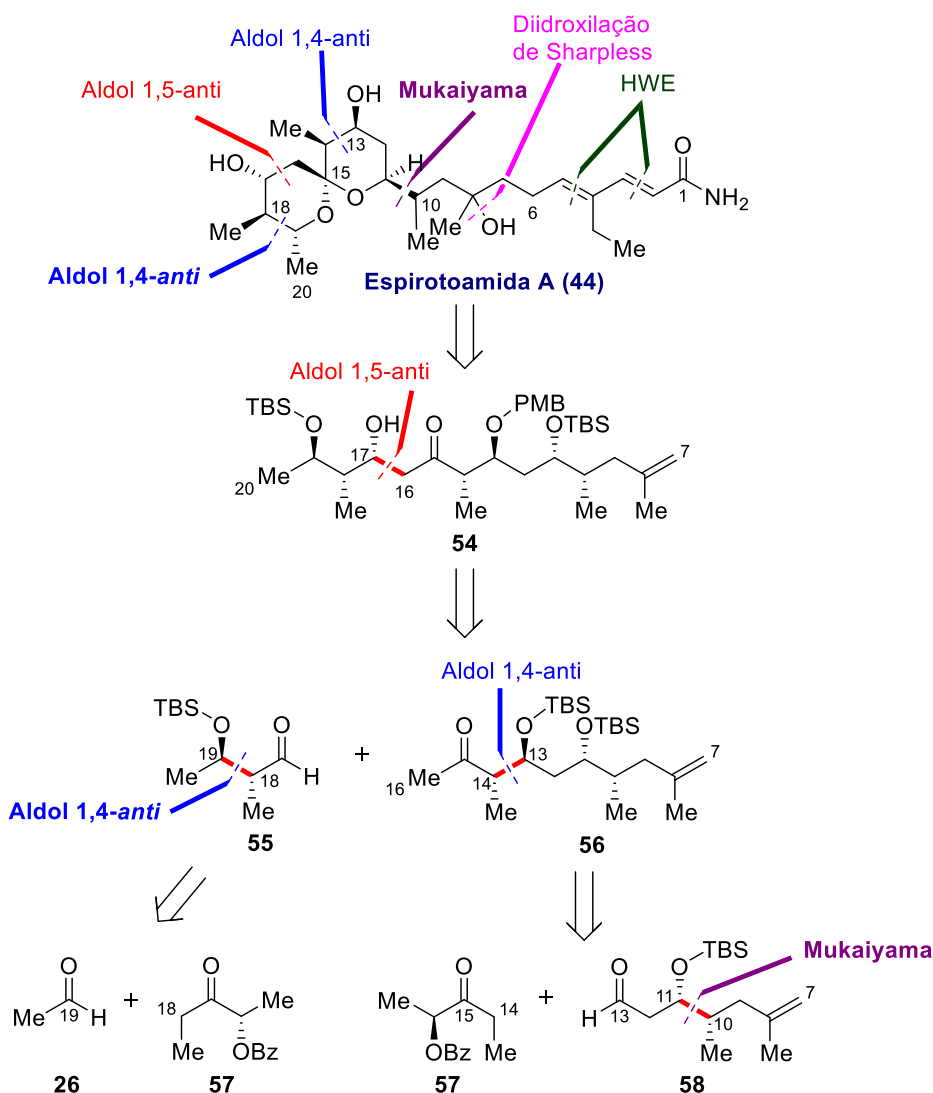
3. Estudos visando a síntese da espirotoamida A

3.1. 1ª Análise retrossintética²⁹

Tendo em vista o recente isolamento das espirotoamidas A, B, C e D (**44**, **45**, **46** e **47**, respectivamente),^{27,28} inicialmente, visamos à síntese do fragmento C7-C20 espirotoamida A, empregando como etapa chave a reação aldólica assimétrica do tipo 1,5-*anti*.³⁰ Em conformidade, por análise retrossintética representada no Esquema 11, a espirotoamida A (**44**) pode ser obtida por meio da ciclização do intermediário **54** seguido de duas reações de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) e o centro C8 pode ser definido via reação de diidroxilação de Sharpless do alceno **54**. O intermediário **54**, por sua vez, pode ser obtido por meio da reação aldólica do tipo 1,5-*anti* (etapa chave) entre o aldeído **55** e a metilcetona **56**. O aldeído **55** e a metilcetona **56** podem ser obtidos pela reação aldólica com indução do tipo 1,4-*anti*. O aldeído **58** pode ser preparado via reação aldólica de indução de Mukaiyama.

²⁹ Corey, E. J.; Cheng, X.-M. The Basis for Retrosynthetic Analysis. in *The Logic of Chemical Synthesis*; 1st Ed; Wiley-Interscience: New York, 1995, p 1.

³⁰ Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 541.



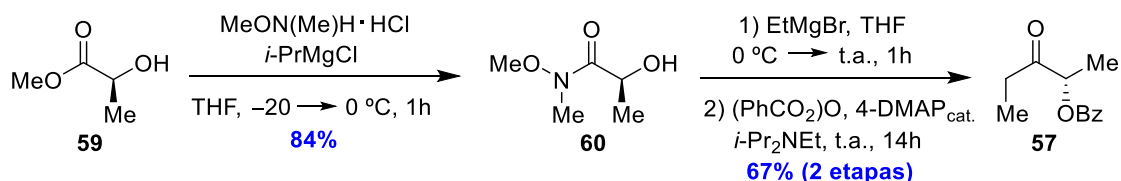
Esquema 11. Análise retrossintética para a espirotoamida A (**44**).

3.2. Síntese do fragmento C(7)-C(16) (**56**)

Inicialmente, o (*S*)-lactato de metila (**59**) foi submetido à reação na presença do cloridrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina, fazendo uso de excesso de cloreto de isopropilmagnésio em tetrahydrofurano (THF),³¹ resultando na formação da amida de Weinreb **60** em 84% de rendimento (Esquema 12). A amida **60** foi submetida à reação com EtMgBr, seguida de proteção com anidrido benzóico, na presença de

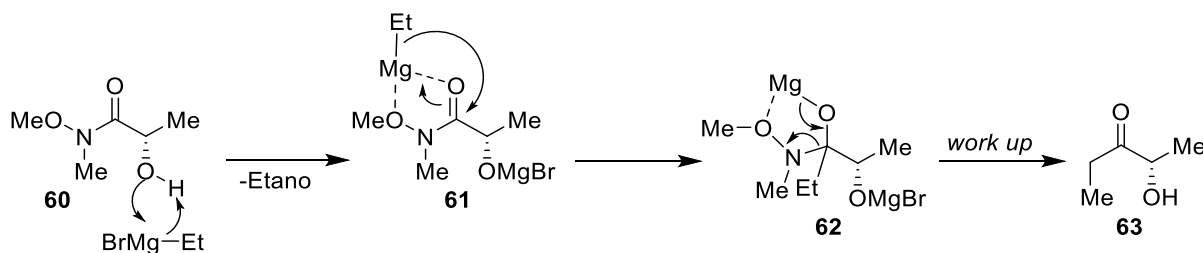
³¹ (a) Wang, S-Y., Chin, Y-J., Loh, T-P. *Synthesis* **2009**, 21, 3557. (b) Paterson, I.; Doughty, V. A. S.; McLeod, M. D.; Trieselmann, T. *Tetrahedron* **2011**, 67, 10119.

DMAP catalítico,³¹ obtendo-se a etilcetona **57** em 67% de rendimento para duas etapas (Esquema 12).



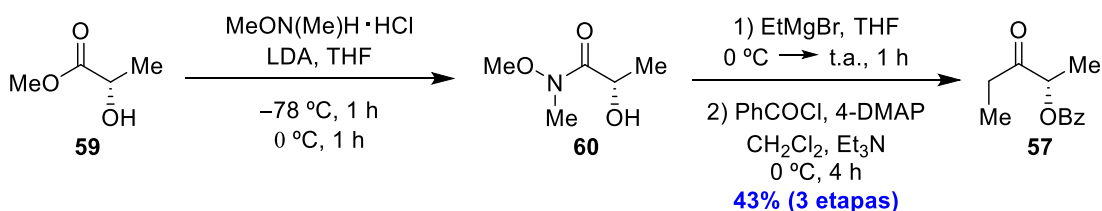
Esquema 12. Preparação da etilcetona **57**.

A vantagem na preparação de amidas de Weinreb permite o uso de excesso de EtMgBr devido a formação do intermediário cíclico **61**, resultante da dupla complexação do magnésio com os oxigênios da carbonila e metoxila ligada ao nitrogênio, possibilitando que todo o material de partida seja consumido e ocorra apenas a adição de um grupo etila. O intermediário cíclico **62** é transformado na etilcetona **63** após o processo de finalização (*work up*) da reação com solução aquosa de NH₄Cl (Esquema 13).



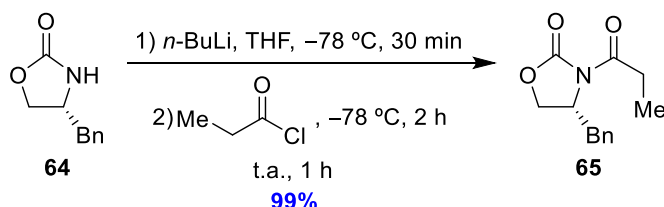
Esquema 13. Mecanismo para a adição de EtMgBr na amida de Weinreb **60**.

De forma análoga, a amida de Weinreb **60** pôde ser preparada utilizando LDA como base, porém, o rendimento após 3 etapas para obtenção da etilcetona **57** foi de apenas 43% (Esquema 14).



Esquema 14. Rota alternativa para a preparação da etilcetona **57**.

Paralelamente, foi dado início à síntese do aldeído **58** partindo-se do auxiliar de Evans³² **64** por meio de uma acilação com cloreto de propanoila,³³ levando a formação da oxazolidinona **65** em 99% de rendimento isolado (Esquema 15).



Esquema 15. Preparação da oxazolidinona **65**.

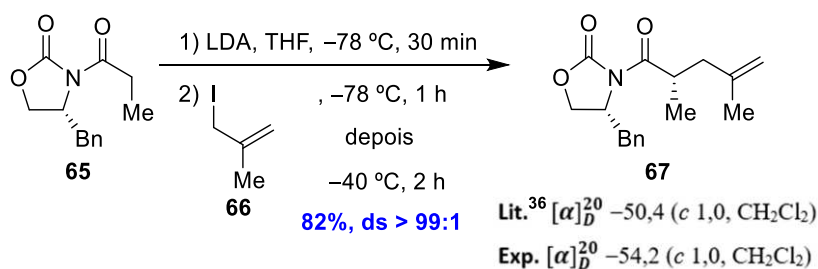
Para a reação de alquilação,³⁴ o 3-iodo-2-metilprop-1-eno (**66**) foi preparado a partir do seu cloreto por meio da reação de Finkelstein³⁵ em 67% de rendimento (Esquema 16). Na sequência, ele foi submetido à reação de alquilação com o auxiliar de Evans **65**, levando a formação diastereosseletiva do produto de alquilação **67** em 82% de rendimento e excesso diastereoisomérico superior a 99%.

³² Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

³³ (a) Fotiadou, A. D.; Zografos, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4592. (b) Falck, J. R.; He, A.; Fukui, H.; Tsutsui, H.; Radha, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4527.

³⁴ Smith, A. B.; Mesaros, E. F.; Meyer, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5292.

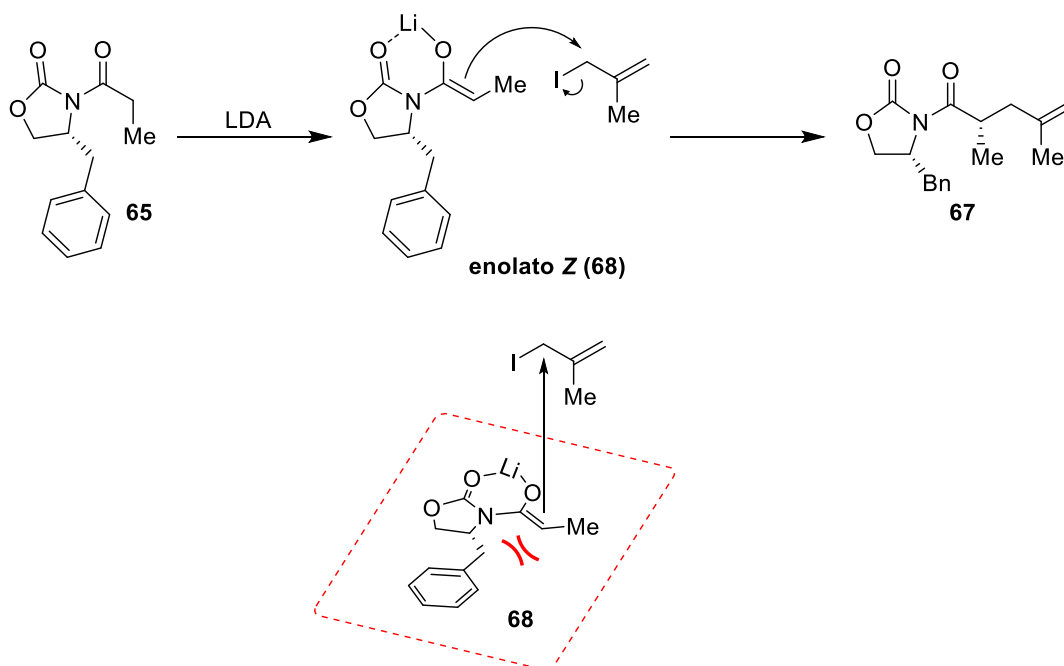
³⁵ Finkelstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528.



Esquema 16. Preparação do composto **67**.

A alta seletividade para a reação de alquilação pode ser justificada por dois fatores. A primeira etapa determinante no mecanismo é a formação do enolato **Z** (**68**), o qual é formado pela enolização da imida **65** com LDA, o segundo fator envolve a aproximação do haleto de alquila pela face menos impedida do enolato (Esquema 17).

37

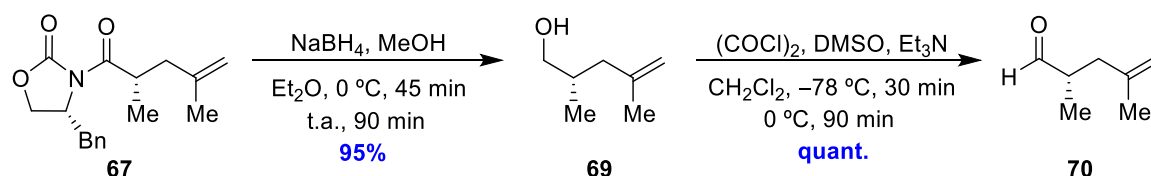


Esquema 17. Mecanismo proposto para reação diastereosseletiva levando a formação do produto de alquilação **67**.

³⁶ Botubol-Ares, J. M.; Durán-Penã, M. J.; Macías-Sánchez, A. J.; Hanson, J. R.; Collado, I. G.; Hernández-Galán, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 465.

³⁷ (a) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, 68, 77. (b) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737.

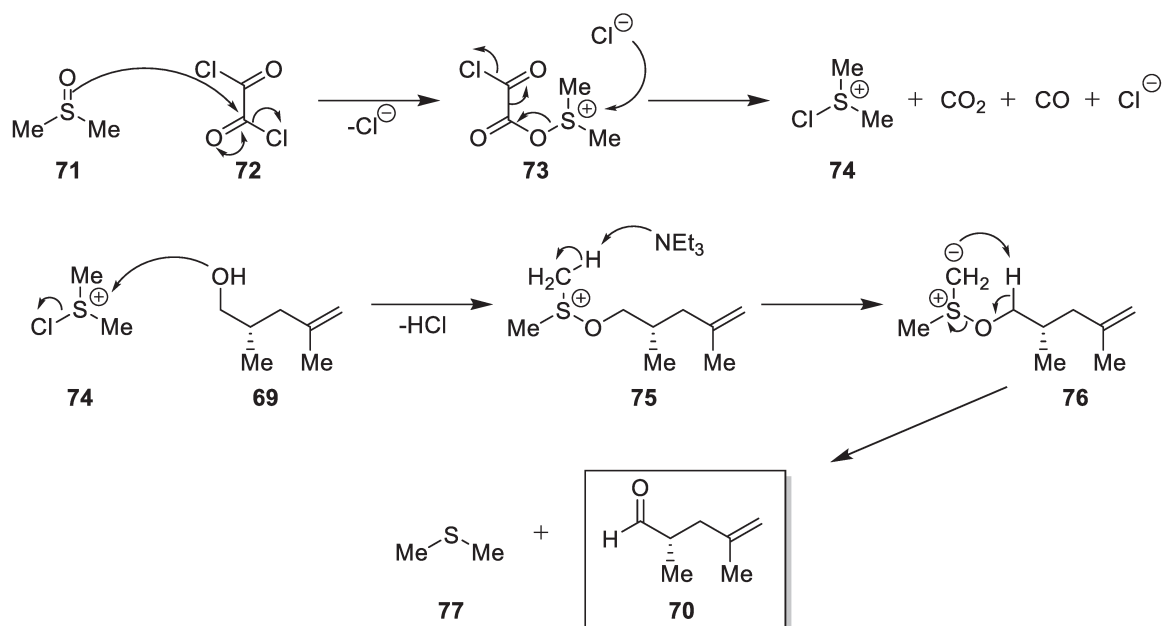
Na sequência, o tratamento de **67** na presença de LiAlH_4 levou à formação do álcool **69** em 95% de rendimento isolado, o qual foi submetido a oxidação através da reação de Swern,³⁸ conduzindo ao aldeído **70** em rendimento quantitativo (Esquema 18). O auxiliar quiral de Evans foi recuperado em 96% após a etapa de redução.



Esquema 18. Preparação do aldeído **70**.

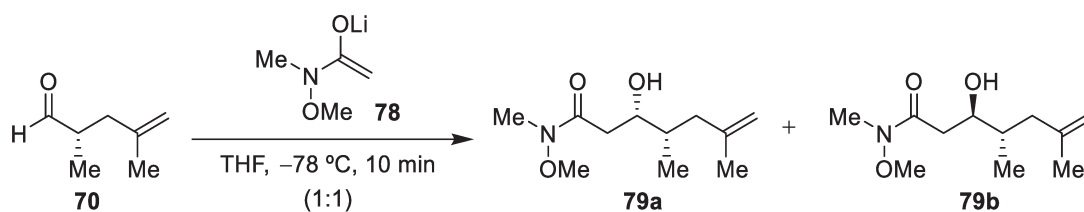
A reação de oxidação de Swern, além de dispensar a utilização de metais pesados, como o Cromo, emprega condições muito brandas. Esta reação permite a oxidação de álcoois primários e secundários nos seus correspondentes aldeídos e cetonas, sem que o aldeído continue sendo oxidado, resultando em ácidos carboxílicos. O mecanismo proposto para essa oxidação sugere a formação do cloreto de dimetilsufonio (**74**) gerado *in situ* pela reação entre dimetilsulfóxido (DMSO) e cloreto de oxalila, que após sua formação na presença do álcool **69**, gera o alcoxissulfônio **75**, o qual tem um hidrogênio da metila ligada ao enxofre abstraído após adição de base (Et_3N). Tal intermediário sofre uma desprotonação intramolecular, via um estado de transição cíclico de 5 membros, resultando no aldeído **70** e dimetilsulfureto (responsável pelo mal cheiro característico da reação) (Esquema 19).³⁸

³⁸ (a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651. (b) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.



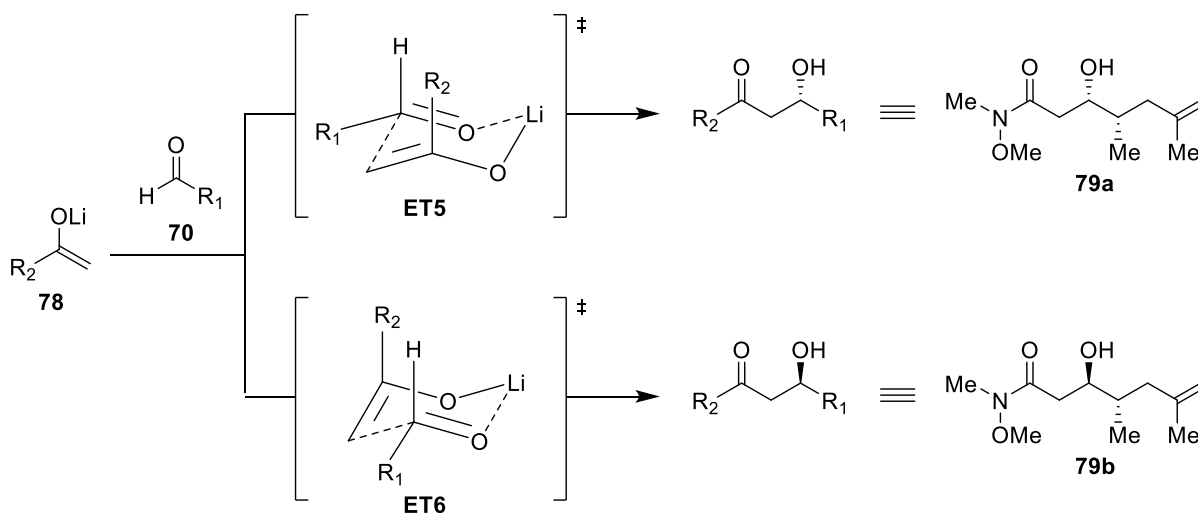
Esquema 19. Mecanismo proposto para a reação de oxidação de Swern.

Visando a obtenção do aldeído **58** (fragmento C(7)-C(13)), o aldeído **70** foi submetido à reação aldólica na presença do enolato de lítio **78**, porém a reação não se mostrou seletiva, resultando em uma mistura de diastereoisômeros na proporção 1:1 (Esquema 20).



Esquema 20. Tentativas de obtenção do aduto de aldol 1,2-*syn* (**79a**) com enolato de lítio.

A baixa seletividade pode ser racionalizada de acordo com o estado de transição cíclico de 6 membros (**ET5** ou **ET6**),³⁹ onde o centro C(10), único centro para indução, fica de fora do sistema cíclico (Esquema 21).

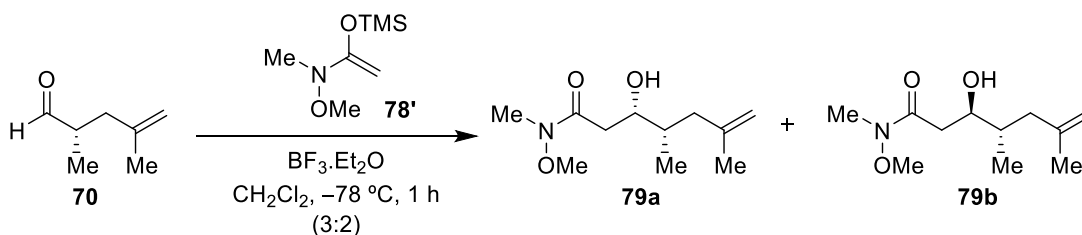


Esquema 21. Estado de transição proposto para a formação do aduto de aldol **79a** e **79b**.

De forma análoga, o enolsilano **78'** proveniente da mesma amida comercial **80** foi submetido à reação do tipo Mukaiyama,⁴⁰ resultando em uma mistura de diastereoisômeros (**79a** e **79b**) (3:2) (Esquema 22).

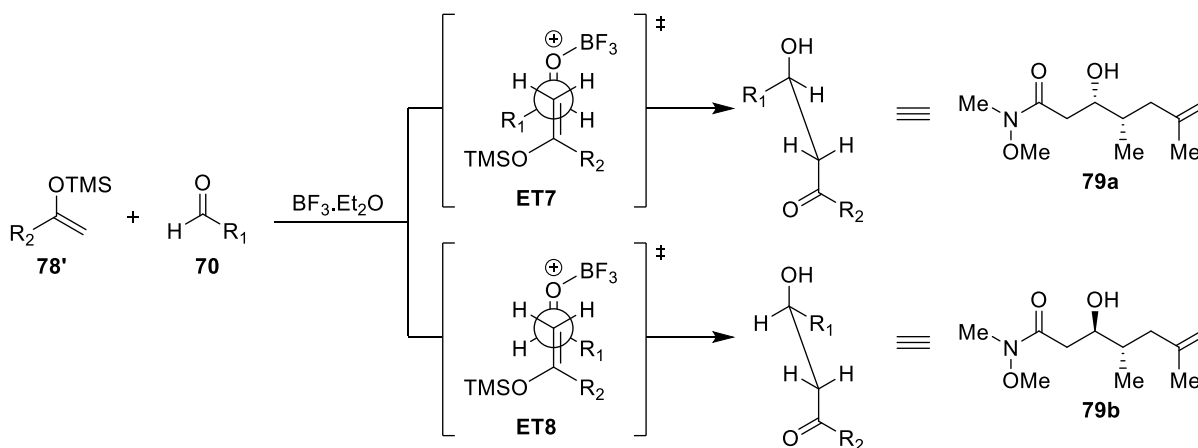
³⁹ (a) Moreland, D. W.; Dauben, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2264. (b) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868. (c) Narula, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4119.

⁴⁰ (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011. (b) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *214*, 7503.



Esquema 22. Tentativas de obtenção do aduto de aldol 1,2-*syn* (**79a**) com enolsilano.

Apesar do mecanismo proposto para as condições de Mukaiyama apresentar estado de transição aberto (**ET7** ou **ET8**), esta reação é dependente do tamanho dos substituintes do enolsilano, aldeído e do ácido de Lewis.⁴¹ Para a reação do Esquema 22, tanto o enolsilano **78'** proveniente da metilcetona **80** e o aldeído **70**, não apresentam grupos substituintes volumosos e o centro C(10), único centro para indução, não se mostrou ser o suficiente para uma boa diferenciação das faces do aldeído **70** (Esquema 23).

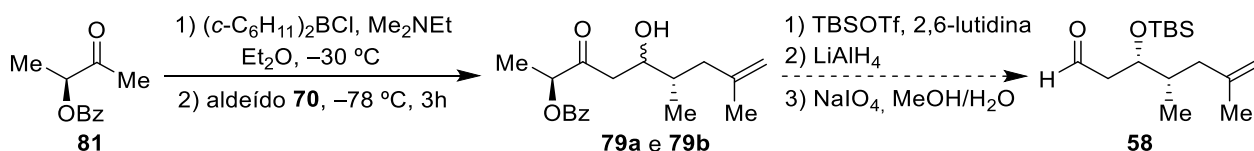


Esquema 23. Mecanismo proposto para as condições de Mukaiyama para a formação do aduto **79a** e **79b**.

Diante da falta de seletividade para reação representadas nos Esquema 20 e Esquema 21, visando a indução do tipo 1,2-*anti*, outra rota foi proposta com o objetivo de preparar o aldeído **58** (fragmento C(7)-C(13)), partindo da metilcetona **81**

⁴¹ Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248.

na presença do aldeído **70** por meio de reação aldólica, visando a indução do tipo 1,4-*anti* (Esquema 24). Porém, a reação também não se mostrou altamente seletiva para tais substratos, levando a uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 3:2.

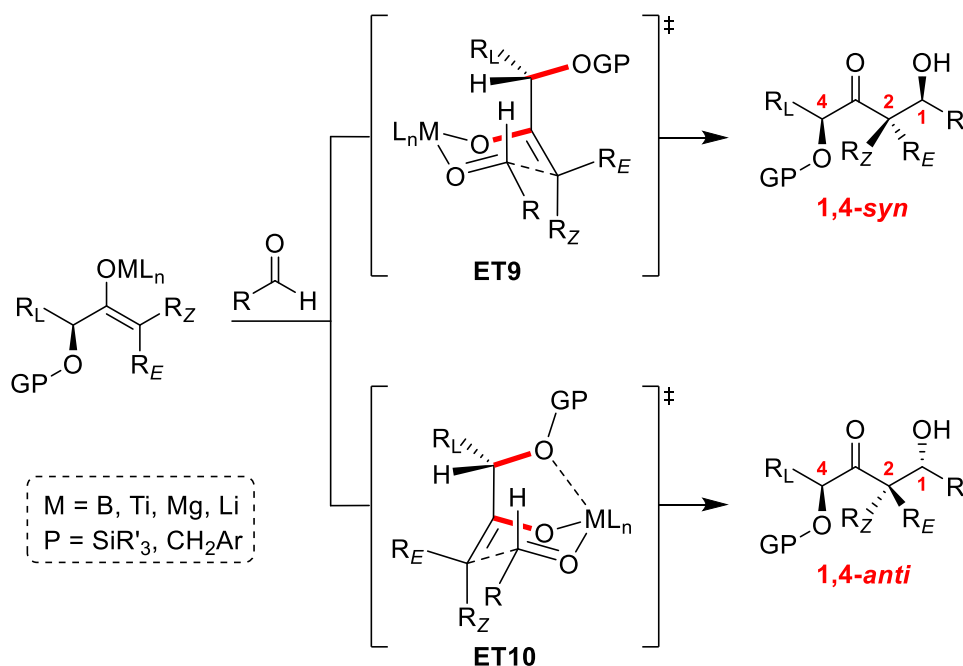


Esquema 24. Síntese do aduto de aldol **79** e rota proposta para o aldeído **58** (fragmento C(7)-C(13)).

O aldeído **58** deveria ser preparado após uma reação de proteção da hidroxila na presença de TBSOTf, seguida de uma redução com LiAlH_4 do aduto de aldol **79** e clivagem oxidativa com periodato de sódio (NaIO_4) (Esquema 24).

Para a indução do tipo 1,4-*syn*, enolatos de boro e titânio (IV), costumam levar a alta estereosseletividade através do estado de transição tipo cadeira Zimmerman-Traxler (Esquema 25, **ET9**), no qual ambas as ligações C-O assumem uma orientação antiperiplanar por razões dipolares. O substituinte R_L na posição α ao centro quiral fica disposto para fora dos estados de transição cíclicos para minimizar as interações 1,3-diaxiais e determina a aproximação do aldeído, levando a formação do aduto de aldol com relação 1,4-*syn* em alta diastereosseletividade. No caso das etilcetonas, a estereoquímica relativa 1,2 é determinada pela geometria do enolato. No entanto, metais como lítio e magnésio passam por um estado de transição do tipo quelado resultando na diastereosseletividade oposta (Esquema 25, **ET10**). Para grupos protetores benzílicos e condições específicas com titânio (IV),⁴² o produto de indução do tipo 1,4-*anti* é favorecido.

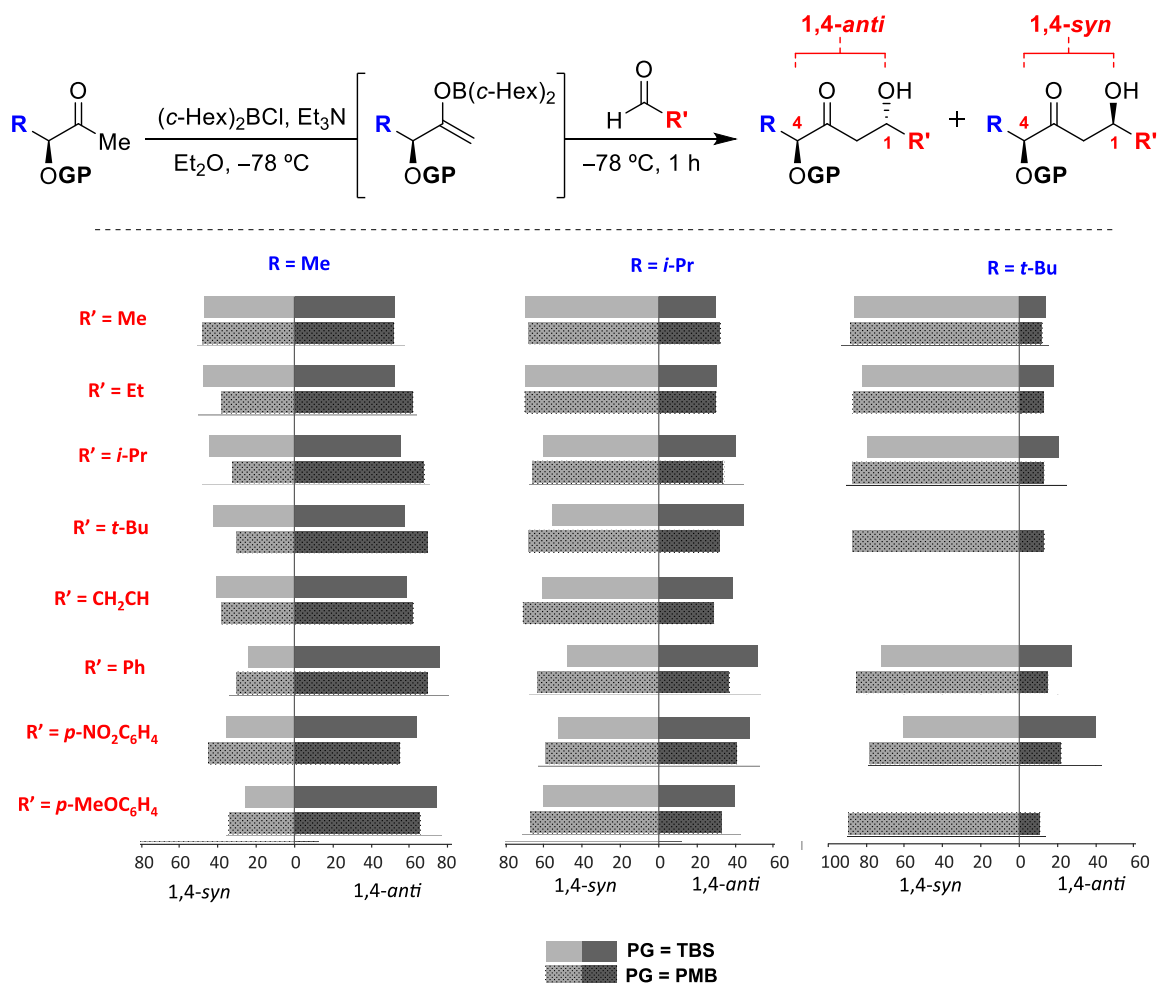
⁴² Rodríguez-Cisterna, V.; Villar, C.; Romea, P.; Urpí, F. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6631.



Esquema 25. Reação aldólica mediada por metal para α -alcóxi etilcetonas.

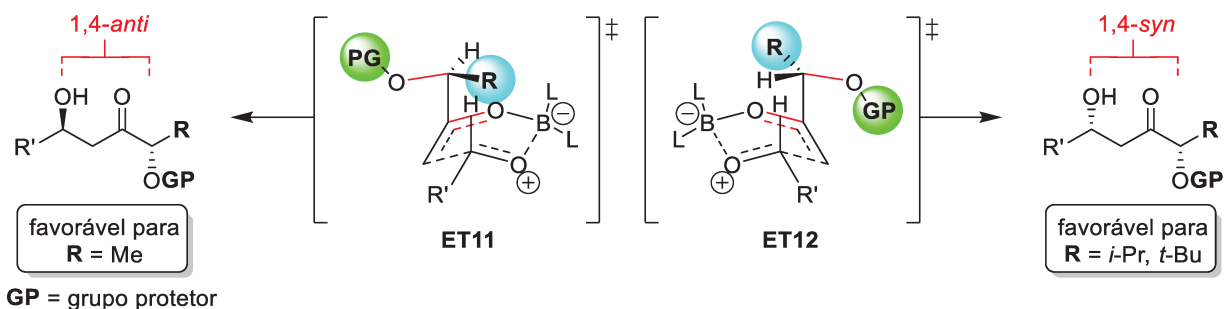
Diante da alta seletividade para indução do tipo 1,4, entre α -alcóxi etilcetonas e aldeídos e dos poucos relatos sobre a mesma indução, porém, com α -alcóxi metilcetonas, nosso grupo publicou um trabalho em 2019⁴³ sobre a indução assimétrica do tipo 1,4 para reação aldólica, fazendo uso de enolato de boro e α -alcóxi metilcetonas. Neste trabalho, foi avaliada a influência estérica do substituinte alquílico, bem como a influência estereoeletrônica dos grupos protetores de oxigênio na posição α -carbonila da metilcetona. Cálculos teóricos demonstram que a origem da indução assimétrica do tipo 1,4 está relacionada com a natureza dos substituintes na posição α -carbonila (Esquema 26).

⁴³ Fernandes, A. A. G.; Leonarczyk, I. A.; Ferreira, M. A. B.; Dias, L. C. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3167.



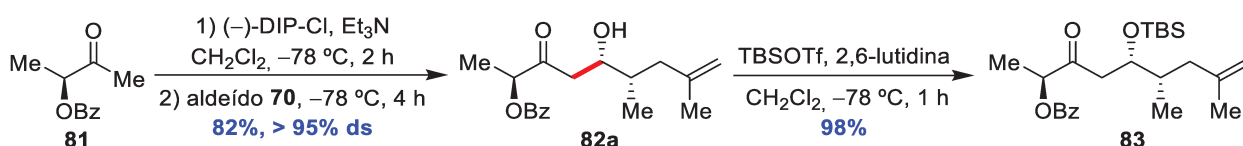
Esquema 26. Diastereosseletividade para a reação aldólica com metilcetonas mediada por boro.

Quando o grupo R alquílico é pequeno, a reação leva preferencialmente a formação do aduto com configuração 1,4-*anti*, via uma minimização de dipolo (Esquema 27, **ET12**), já para grupo volumosos, o efeito estérico se torna mais relevante, resultando na formação do aduto 1,4-*syn* (Esquema 27, **ET11**).



Esquema 27. Estados de transição competitivos para formação dos adutos de aldol 1,4-*syn* e 1,4-*anti*.

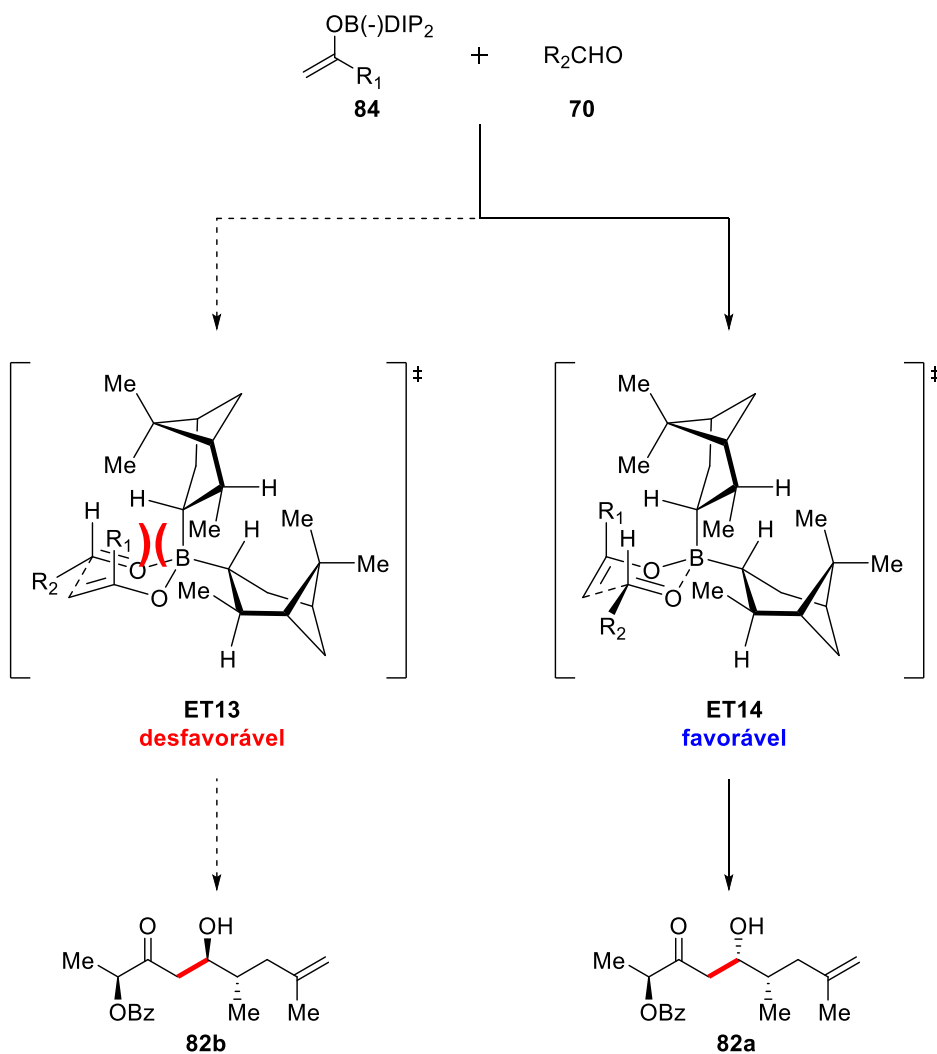
Embora a metilcetona utilizada no Esquema 24 leve à formação preferencial do aduto de aldol com indução 1,4-*anti*, não foi possível a separação dos adutos por cromatografia em coluna. Na tentativa de melhorar a diastereosseletividade da reação aldólica, outra condição reacional para indução assimétrica do tipo 1,4-*anti* foi testada fazendo uso de (–)-DIP-Cl,⁴⁴ resultando no aduto de aldol **82a** em 82% de rendimento e excesso diastereoisomérico superior a 95%. Posteriormente, o álcool **82a** foi protegido com TBSOTf levando a formação do composto **83** em 98% de rendimento isolado (Esquema 28).



Esquema 28. Preparação do éter de silício **83**.

O alto excesso diastereoisomérico pode ser justificado pelo mecanismo proposto para a preparação do composto **82a** (Esquema 29), no qual o estado de transição passa por uma conformação do tipo cadeira, onde o **ET14** tem minimização de repulsões estéricas do tipo 1,3-diaxiais entre o grupo R₁ do enolato e a metila do grupo quiral do auxiliar quiral, levando a formação exclusiva do centro C(11) com configuração *S* e relação 1,4-*anti*.

⁴⁴ Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, A. L.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4684.



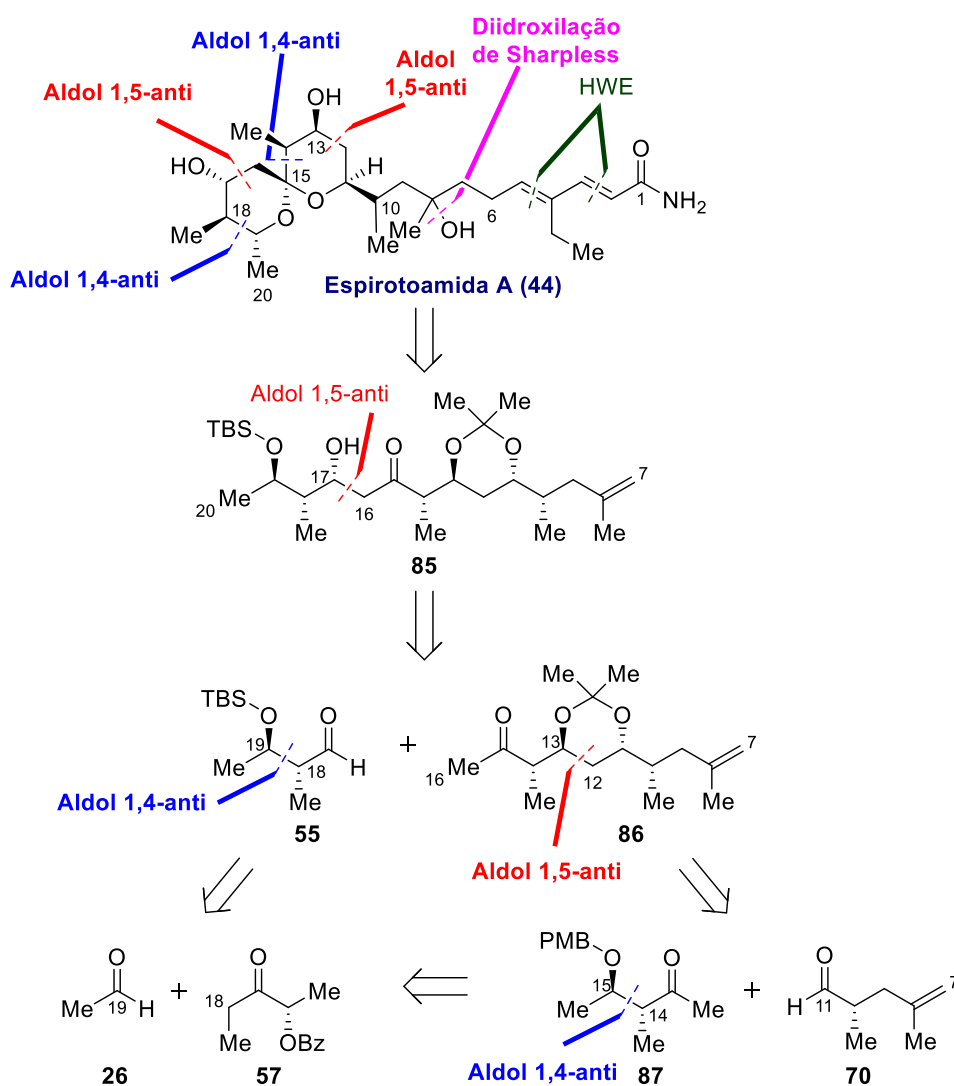
Esquema 29. Estado de transição competitivos para reação aldólica empregando $(-)\text{-DIPCl}$.

O aldeído **58** deveria ser preparado a partir do composto **82a** como mostrado no Esquema 24, porém, a utilização de um ligante quiral $(-)\text{-DIP-Cl}$, de alto custo, utilizado em excesso torna a rota menos atraente. Diante disso, uma nova rota foi proposta utilizando reação aldólica com indução do tipo 1,5-*anti*.⁴⁵

⁴⁵ Pinheiro, S. M. Tese de doutorado, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, 2010.

3.3. Nova proposta, síntese do fragmento C(7)-C(16) (86)

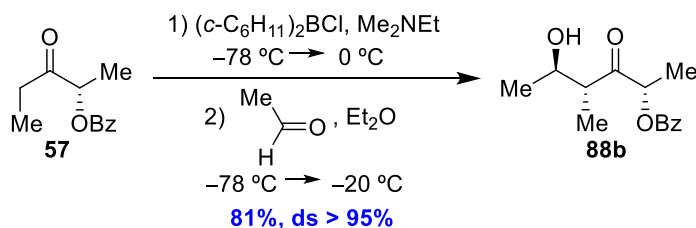
Para a nova rota sintética, o fragmento C(7)-C(16) pode ser preparado a partir da metilcetona **87** e do aldeído **70** utilizando reação aldólica com indução do tipo 1,5-*anti* (Esquema 30).



Esquema 30. Nova proposta para a preparação do fragmento C(7)-C(16) (**86**).

Inicialmente, a etilcetona **57**, preparada previamente (Esquema 14), foi submetida à reação aldólica com indução do tipo 1,4-*anti* na presença de acetaldeído

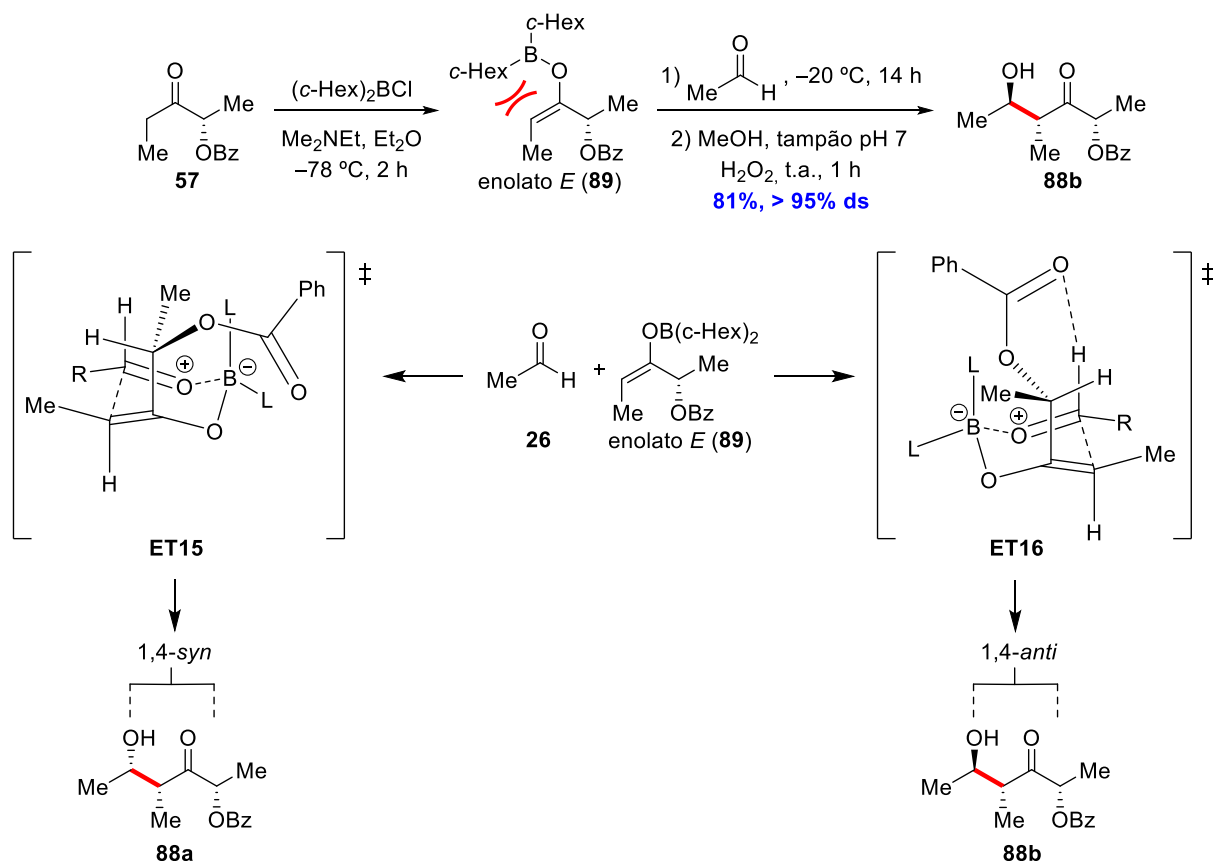
(**26**), levando a formação do produto de aldol **88b** em 81% de rendimento e excesso diastereoisomérico superior a 95%, em acordo com a literatura⁴⁶ (Esquema 31).



Esquema 31. Preparação do aduto de aldol **88b**.

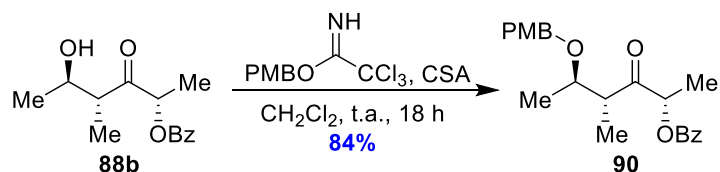
A seletividade é resultado da formação do enolato de boro *E* (**89**), seguido de um estado de transição cíclico de 6 membros, tipo cadeira, onde a metila do aldeído ocupa uma posição pseudo equatorial, sendo possível interações de hidrogênio entre o oxigênio do grupo OBz e o hidrogênio do aldeído complexado com boro (**ET16**) e evitando repulsões estéricas presentes em **ET15** (Esquema 32).

⁴⁶ Paterson, I.; Lombart, H-L.; Allerton, C. *Org. Lett.* **1999**, 1, 19.



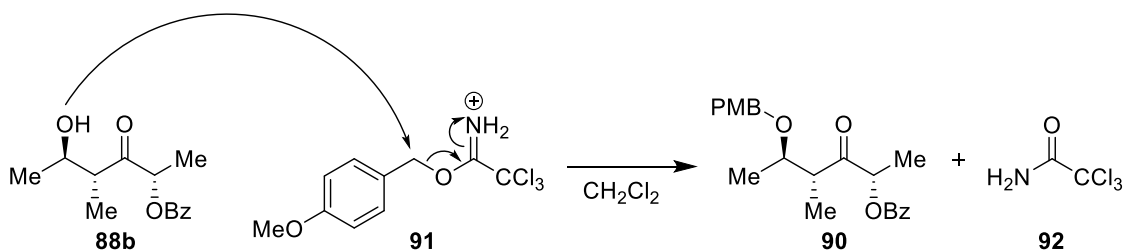
Esquema 32. Mecanismo proposto para a preparação do álcool **88b**.

Na sequência, o aduto de aldol **88b** foi submetido à reação de proteção com o tricloroacetimidato de PMB, resultando no éter de PMB **90** em 84% de rendimento (Esquema 33).⁴⁶



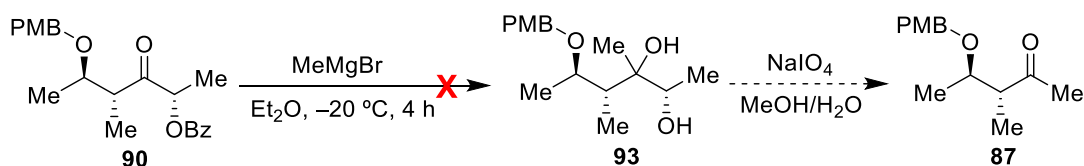
Esquema 33. Preparação do éter de PMB **90**.

A reação de proteção realizada em diclorometano como solvente permite o acompanhamento visual do andamento reacional, pois possibilita a visualização do precipitado da amida **92**, formada como subproduto da reação (Esquema 34).



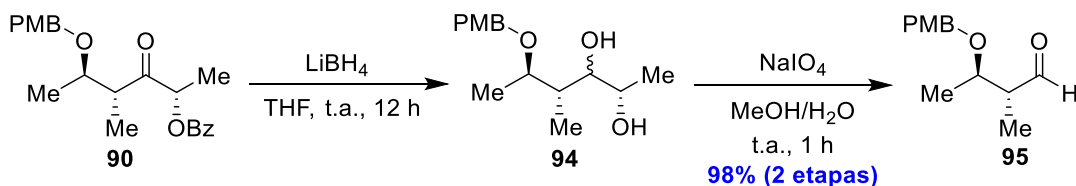
Esquema 34. Formação do éter de PMB.

Dando continuidade, o composto **90** foi submetido à reação de adição à carbonila com MeMgBr visando a formação de um diol para posterior clivagem resultando na metilcetona **87**.⁴⁷ Porém a reação de adição resultou em uma mistura complexa de diastereoisômeros (Esquema 35).



Esquema 35. Proposta para a formação da metilcetona **87**.

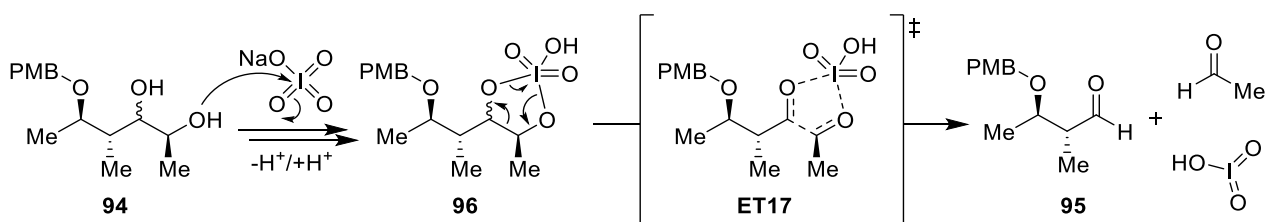
Diante deste resultado, preparamos o aldeído **95** para posteriormente chegar na metilcetona **87**. Primeiramente, o composto **90** foi reduzido na presença de LiBH₄, resultando em uma mistura de dióis **94**, os quais foram submetidos após a extração, à reação de clivagem oxidativa com NaIO₄,⁴⁷ levando a formação do aldeído **95** em 98% de rendimento isolado para duas etapas (Esquema 36).



Esquema 36. Preparação do aldeído **95**.

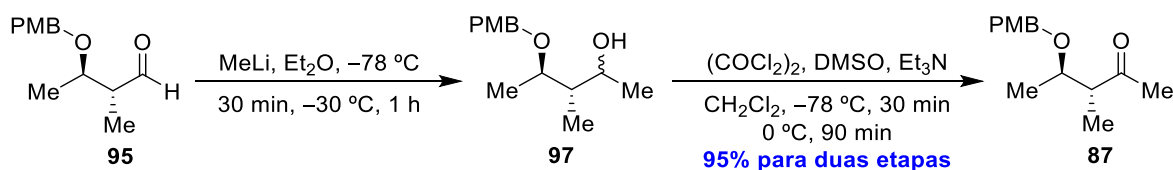
⁴⁷ Li, P.; Li, J.; Arian, F.; Ahlbrecht, W.; Dieckmann, M.; Menche, D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2429.

A formação do aldeído **95** e acetaldeído, pode ser justificada, primeiramente, pela formação do intermediário cíclico **96**, que após decomposição via o **ET17**, resulta na mistura de aldeídos, onde o ácido iódico é removido durante o processo de extração e o acetaldeído durante a concentração do bruto reacional (Esquema 37).⁴⁸



Esquema 37. Mecanismo proposto para a clivagem oxidativa.

Para a obtenção da metilcetona **87**, o aldeído **95** foi submetido a reação de adição na presença de MeLi,⁴⁹ resultando em uma mistura de diastereoisômeros **97**. Tal mistura foi submetida à reação de oxidação de Swern³⁸ na presença de cloreto de oxalila e DMSO, resultando na metilcetona **87** em 95% de rendimento para duas etapas (Esquema 38).



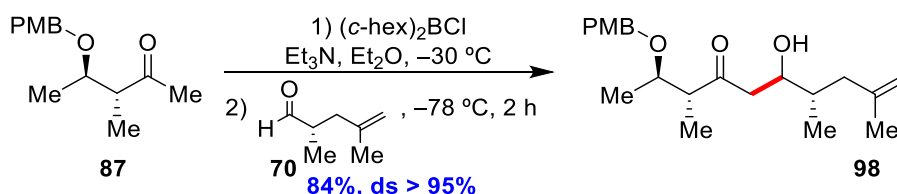
Esquema 38. Preparação da metilcetona **87**.

O aldeído **70**, preparado previamente, foi empregado na reação aldólica com o enolato de boro formado a partir da metilcetona **87**, utilizando $(c\text{-Hex})_2\text{BCl}$ como

⁴⁸ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2 ed, Oxford University Press Inc: New York, **2012**, pp 443.

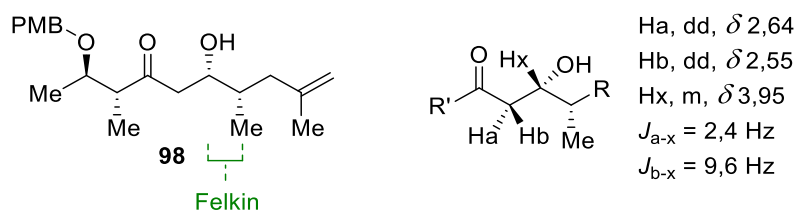
⁴⁹ Li, Z.; Parr, B. T.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10942.

ácido de Lewis e Et₃N como base, levando a formação do aduto de aldol **98** em bom rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 (Esquema 39).⁵⁰



Esquema 39. Preparação do aduto de aldol **98**.

Neste momento da síntese, seria possível a determinação da estereoquímica relativa entre a metila e a hidroxila presente do aduto de aldol **98**, por análise do método de ABX no espectro de RMN de ¹H.⁵¹ Pode-se observar que o aduto **98** apresenta o sistema necessário para tal determinação, porém, os valores de acoplamento para Ha deveriam estar entre 7,8-10,0 Hz e Hb entre 1,1-5,4 Hz. Os valores experimentais condizem com um composto *anti*-Felkin (Esquema 40).



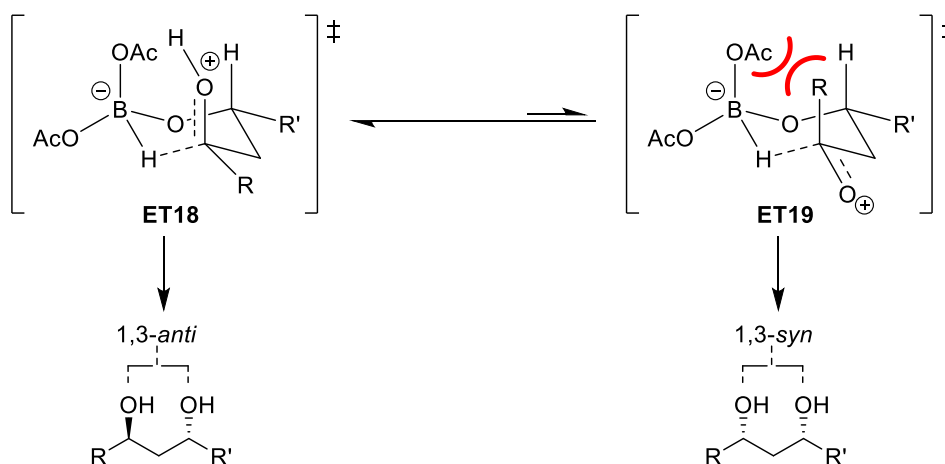
Esquema 40. Dados espectroscópicos de RMN de ¹H para o aduto de aldol **98**.

Pode-se observar que para este caso, o método de ABX⁵¹ se aplica para derivados de β -hidroxicetonas e α -metilaldeídos não ramificados em β ("CH₂"). Isto ocorre devido a uma diferença muito pequena da energia conformacional **A** e **B** para os adutos de aldol Felkin e **C** e **D** para o aduto *anti*-Felkin, dentro de cada par, de

⁵⁰ (a) Dias, L. C.; Polo, E. C.; de Lucca Jr., E. C.; Ferreira, M. A. B. In *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*, vol. 1; Mahrwald, R., ed.; Wiley-VCH Verlag: Weinheim, Germany, 2013. (b) Dias, L. C.; de Lucca Jr., E. C.; Ferreira, M. A. B.; Garcia, D. C.; Tormena, C. F. *Org. Lett.* **2010**, *21*, 5056.

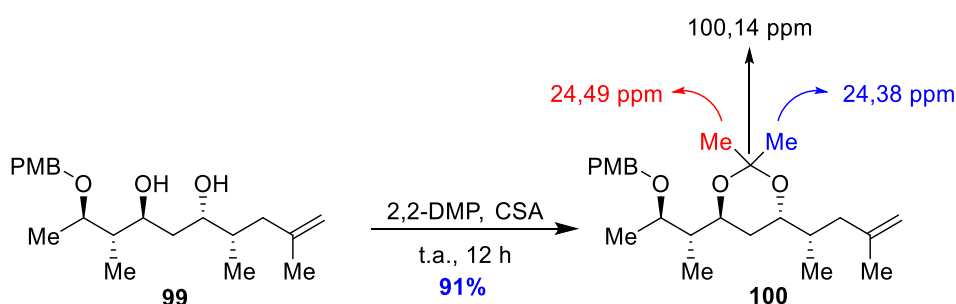
⁵¹ Roush, W. R.; Bannister, T. D.; Wendt, M. D.; VanNieuwenhze, M. S.; Gustin, D. J.; Dilley, G. J.; Lane, G. C.; Scheidt, K. A.; Smith, J. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4284.

A alta seletividade pode ser justificada pela diferença de energia entre os estados de transição **ET18** e **ET19** (Esquema 43). Pode-se observar que o **ET19**, que leva a formação do diol 1,3-*syn*, apresenta interações estéricas do tipo 1,3-diaxiais. Tais interações resultam em um aumento energético do **ET19**, favorecendo o **ET18**, levando a formação preferencial do diol 1,3-*anti*.



Esquema 43. Estado de transição para a redução seletiva da cetona **98**.

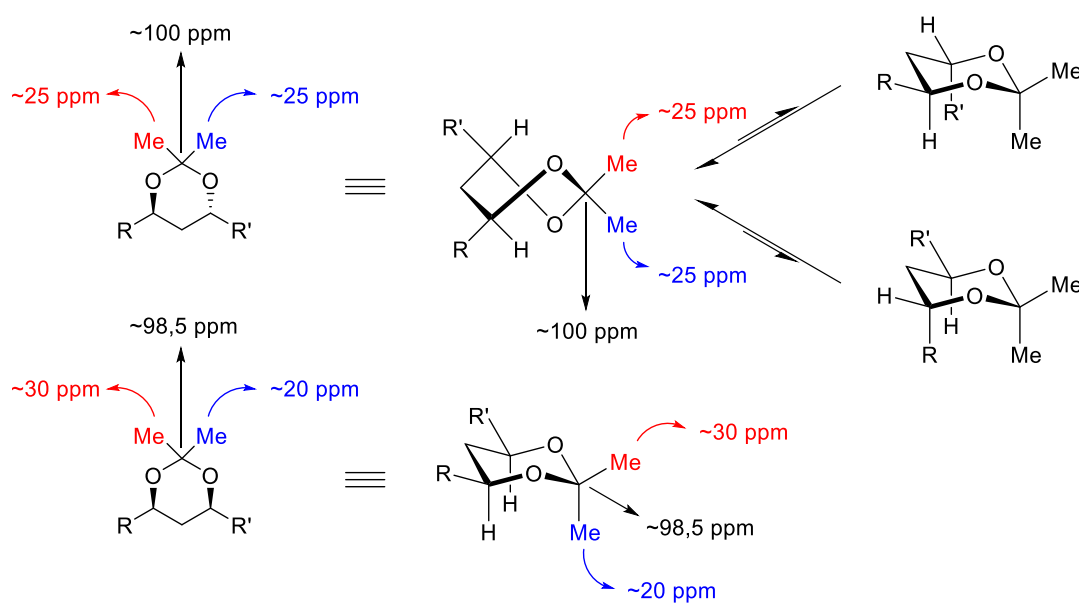
Na sequência, o diol **99** foi submetido à reação de proteção com 2,2-DMP na presença de CSA em quantidades catalíticas por 12 horas, resultando no acetonídeo **100** em 91% de rendimento isolado (Esquema 44).^{53c}



Esquema 44. Preparação e deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C do acetonídeo **100**.

O acetonídeo **100**, além de ser um intermediário proposto para a síntese, possibilitou a determinação da estereoquímica relativa das hidroxilas do diol **99**

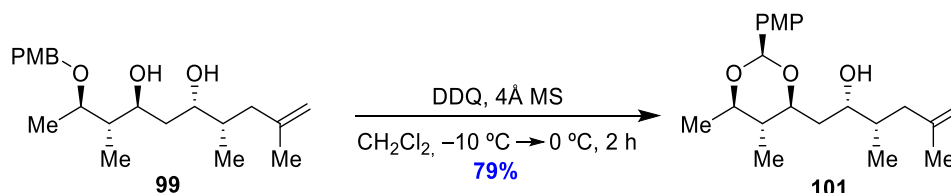
(Esquema 44) pelo método de Rychnovsky,⁵⁴ no qual acetonídeos *trans* apresentam-se preferencialmente em uma conformação do tipo bote torcido e os deslocamentos químicos para análise de RMN de ^{13}C são muito próximos para os grupos metílicos, aproximadamente 25 ppm. Para o acetonídeo *cis*, a conformação preferencial é do tipo cadeira, na qual uma das metilas encontra-se na posição equatorial e outra na posição axial, resultando em deslocamentos químicos de aproximadamente 30 e 20 ppm, respectivamente. Outra observação importante está no carbono quaternário, cujo deslocamento para o acetonídeo *cis* encontra-se perto de 98,5 ppm e para o *trans* em aproximadamente 100 ppm (Esquema 45). Os deslocamentos químicos observados para as metilas do acetonídeo **100** foram de 24,4 e 24,3 ppm, enquanto para o carbono quaternário foi de 100,1 ppm, confirmando se tratar de um acetonídeo 1,3-*trans*.



Esquema 45. Conformações e deslocamentos químicos de ^{13}C para 1,3-acetonídeos *cis* e *trans*.

⁵⁴ (a) Tormena, C. F.; Dias, L. C.; Rittner, R. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 6077. (b) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9. (c) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511. (d) Rychnovsky, S. D.; Skalitzy, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945.

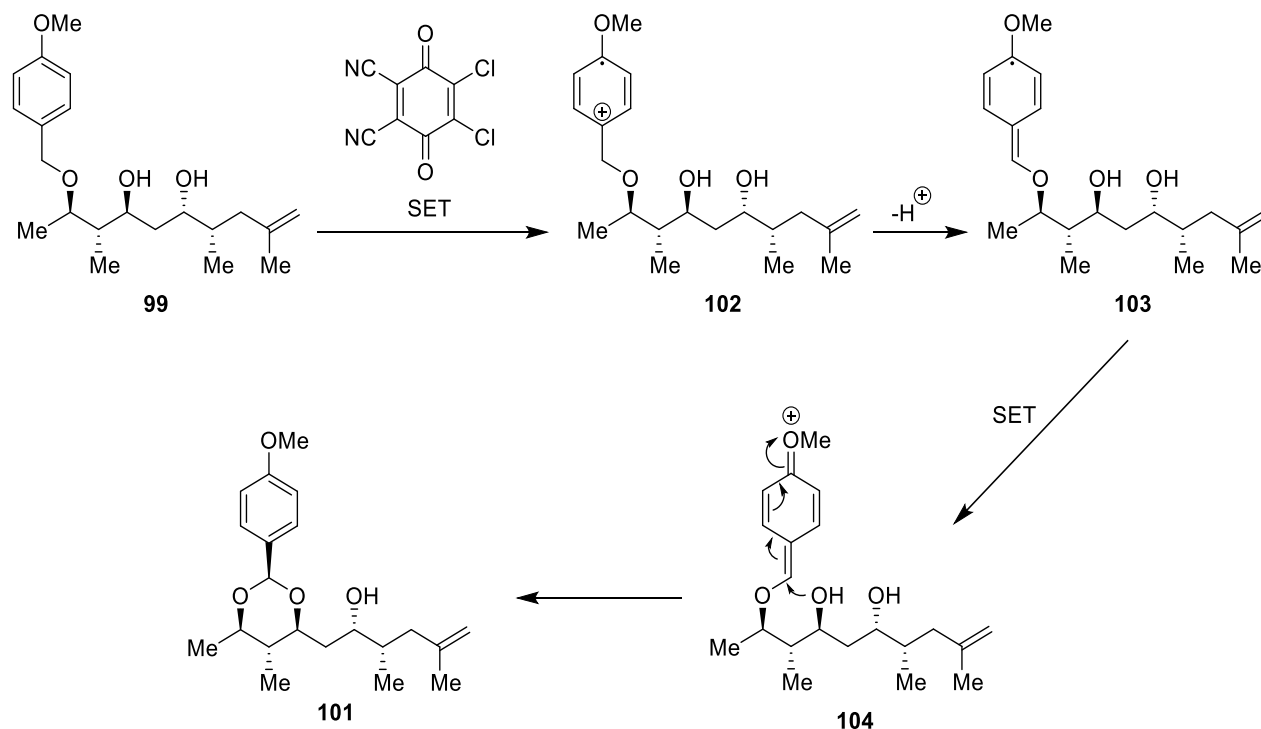
Após a confirmação da estereoquímica relativa do acetonídeo **100**, o diol **99** foi submetido à reação de ciclização na presença de DDQ e peneira molecular, levando a formação do acetal de PMP **101** em 79% de rendimento (Esquema 46).^{53c}



Esquema 46. Preparação do acetal de PMP **101**.

A etapa de ciclização de **99** pode ser justificada pela oxidação do grupo PMB na presença de DDQ, via complexação e transferência de elétron (SET – Single Electron Transfer), levando a formação do intermediário cátion radical **102**, que após uma perda de próton, seguida de uma nova transferência de elétron resulta na formação do intermediário **104**. A presença da hidroxila próxima a dupla ligação formada, favorece o ataque intramolecular, resultando no acetal de PMP **101**, termodinamicamente favorável (Esquema 47).⁵⁵ Embora a reação intramolecular seja mais rápida do que a intermolecular, a presença de peneira molecular evita a concorrência com possíveis moléculas de água, o que resultaria na desproteção do grupo PMB e formação de um triol.

⁵⁵ Kociensky, P. J. *Protecting Groups*, 3 ed, Thieme Verlag, Stuttgart **1994**, 10.

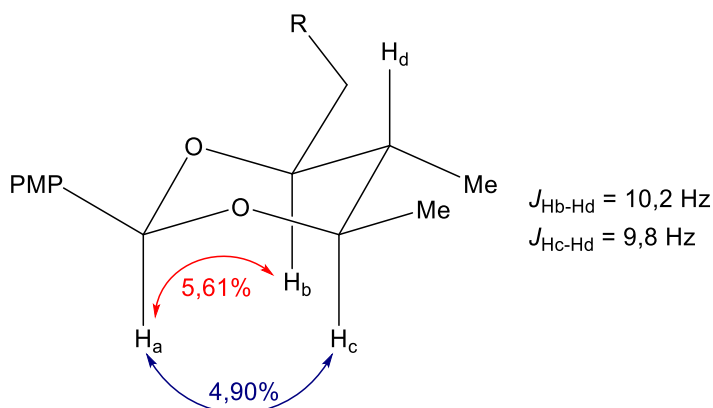


Esquema 47. Mecanismo proposto para a formação do acetal de PMP **101**.

Após a ciclização, foi possível observar que o acetal apresenta uma conformação cadeira, na qual a conformação de menor energia é quando todos os hidrogênios encontram-se em posições axiais e os substituintes alquílicos em posições equatoriais (Esquema 48). Tal conformação permite determinar a estereoquímica relativa de todos os centros presentes no anel.

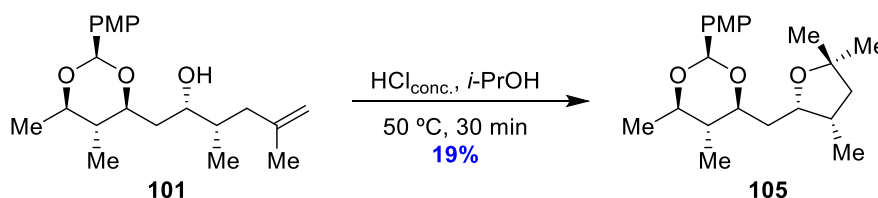
A partir da análise do espectro de RMN de ¹H, pode-se notar o acoplamento entre os hidrogênios H_b-H_d (10,2 Hz) e H_c-H_d (9,8 Hz), característicos de hidrogênios em relação *trans*-diaxial.

O experimento de NOE seletivo mostra incrementos de 5,61% entre H_a e H_b e de 4,90% entre H_a e H_c. A partir destes resultados, pode-se concluir que os átomos de hidrogênio se encontram em posições axiais, sendo assim, os oxigênios apresentam relação 1,3-*syn*. Consequentemente, a hidroxila apresenta relação 1,5-*anti*, proveniente da reação aldólica com indução 1,5.

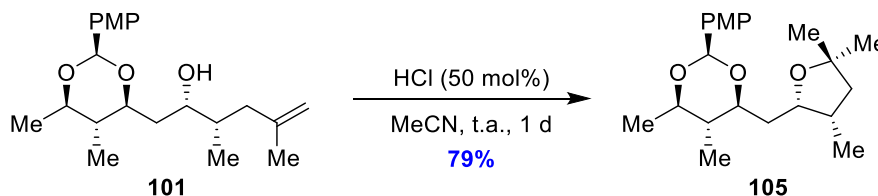


Esquema 48. Constantes de acoplamento dos hidrogênios do acetal de PMP **101** e incrementos no experimento de NOE seletivo.

Para determinar a relação Felkin do aduto de aldol **98** preparado anteriormente, o qual não pode ser determinado pelo método ABX, o acetal de PMP **101** foi submetido à reação de ciclização, na presença de HCl concentrado, levando a formação do hidrofurano **105** em baixo rendimento (Esquema 49).⁵⁶ No entanto, com o uso de HCl 50 mol%, o produto **105** foi obtido em 79% de rendimento (Esquema 50).⁵⁷



Esquema 49. Preparação do hidrofurano **105** em ácido concentrado.

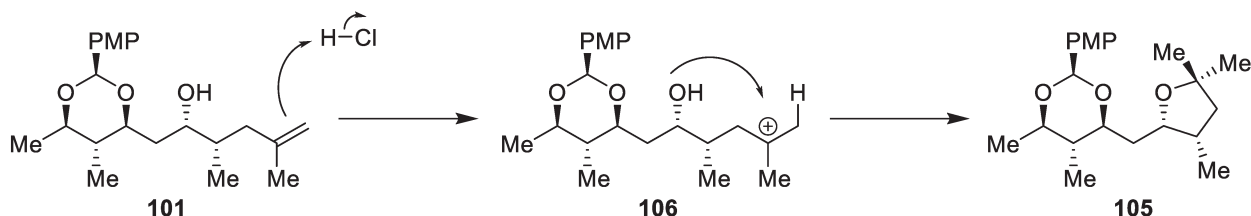


Esquema 50. Preparação do hidrofurano **105** sob condição mais branda.

⁵⁶ Yang, H.; Qiao, X.; Li, F.; Ma, H.; Xie, L.; Xu, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1110.

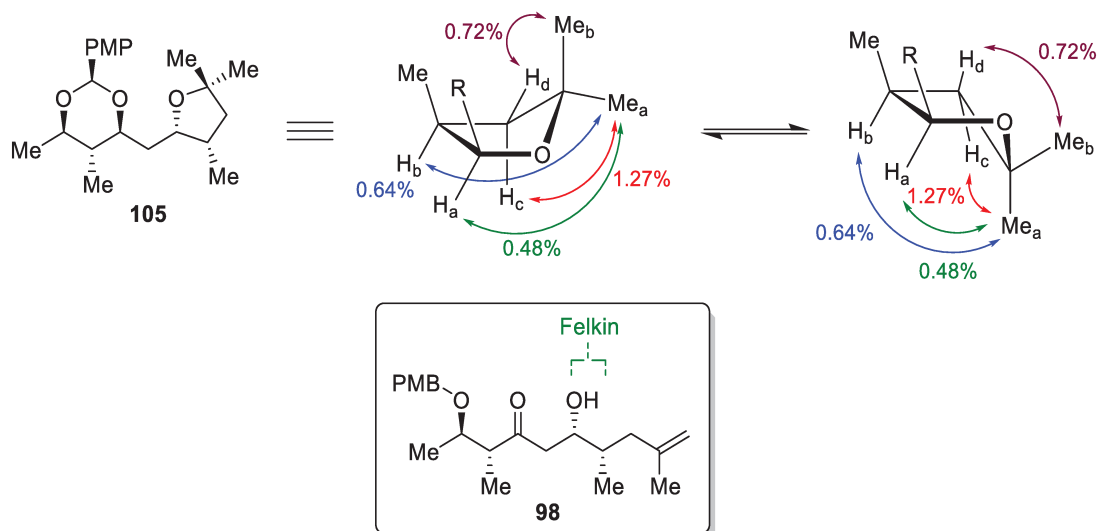
⁵⁷ Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6962.

A formação preferencial do hidrofurano **105** ocorre com regioseletividade de Markovnikov, resultante da reação de adição a alcenos, catalisada por ácido, a qual passa pela formação do carbocátion terciário **106**, mais estável, seguido do ataque intramolecular da hidroxila (Esquema 51).



Esquema 51. Reação de adição ao alceno de acordo com regioseletividade de Markovnikov.

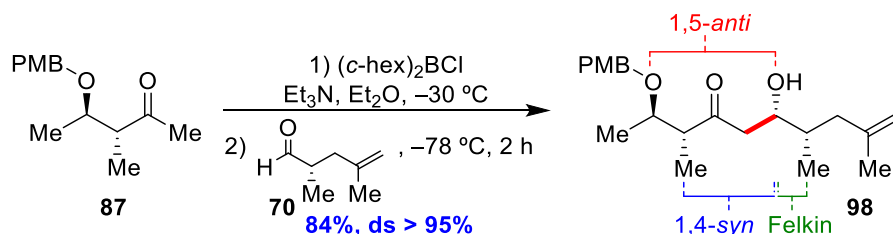
Com o hidrofurano **105** em mãos, ele foi submetido a análises de NOESY. Deste experimento de NOESY, duas faixas foram selecionadas (1,21 e 1,31 ppm), possibilitando visualizar incrementos de 0,48% entre H_a e Me_a , de 0,64% entre H_b e Me_a , de 1,27% entre H_c e Me_a e de 0,72% entre H_d e Me_b . A partir destes resultados, têm-se indícios de que o aduto de aldol **98** apresenta relação Felkin (Esquema 52).



Esquema 52. Acoplamento do hidrofurano **105** e incrementos no experimento de NOESY.

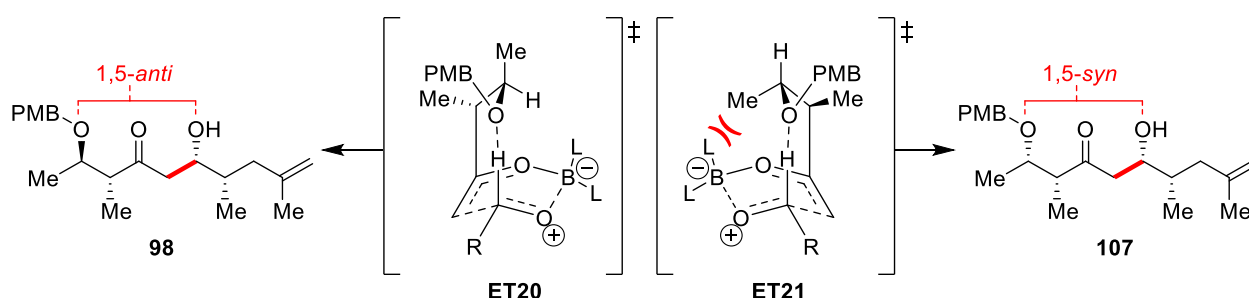
Após os experimentos para determinação da configuração relativa, foi possível a determinação da stereoquímica para a reação aldólica entre o aldeído **70**

e o enolato de boro proveniente da enolização da metilcetona **87**, utilizando (*c*-Hex)₂BCl como ácido de Lewis e Et₃N como base (Esquema 53).



Esquema 53. Estereoquímica para o aduto de aldol **98**.

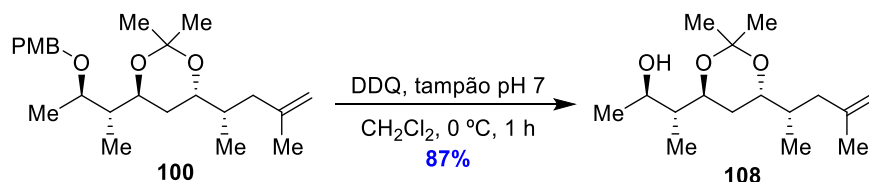
O alto nível de seletividade observado para a reação aldólica pode ser explicado a partir dos estados de transição competitivos propostos por Paton e Goodman, para qual a reação aldólica entre enolatos de boro de β-alcóxi metilcetonas e aldeídos passa por estados de transição cíclicos de seis membros (Esquema 54). Tais estados de transição tem como preferência a conformação do tipo bote, as interações 1,3-diaxiais são minimizadas entre um dos ligantes da borana e os substituintes do anel. Além disto, o grupo β-alcóxi 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. De modo geral, a preferência pelo estado de transição **ET20** é resultado da diminuição das interações estéreas desfavoráveis entre o substituinte alquílico na posição β e um dos ligantes da borana.⁵⁰



Esquema 54. Estados de transição competitivos para a reação aldólica com indução

1,5.

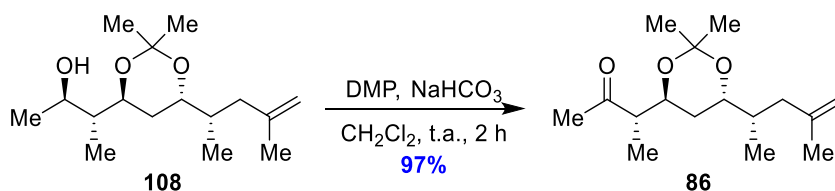
Após a determinação estrutural, foi dada continuidade a síntese, onde o acetonídeo **100** foi submetido à reação de desproteção, utilizando DDQ, levando a formação do álcool **108** em 87% de rendimento (Esquema 55).



Esquema 55. Preparação do álcool 108.

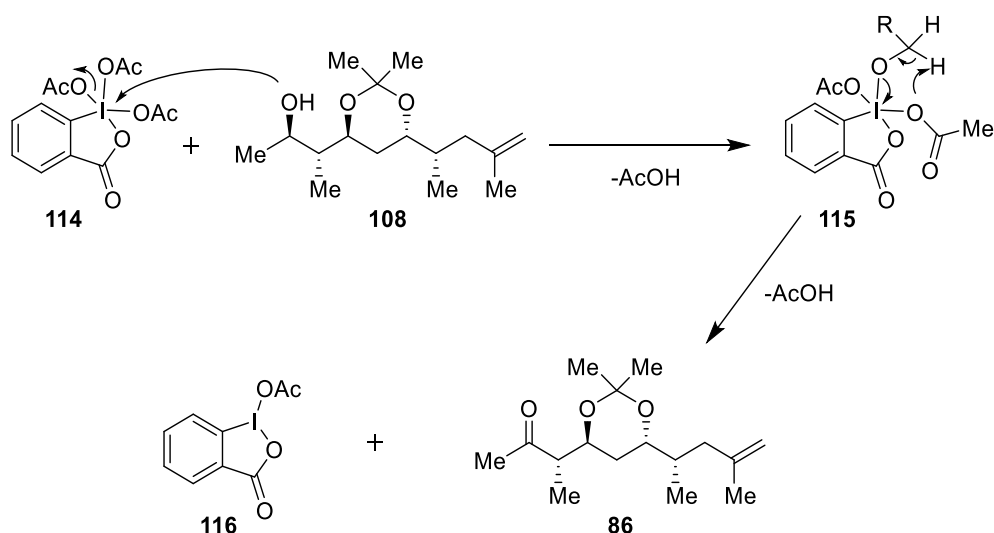
A desproteção do éter de PMB **100** ocorre de forma similar a apresentada no Esquema 47, primeiro ocorre a oxidação do grupo PMB na presença de DDQ, via transferência de elétron (SET – Single Electron Transfer), levando a formação do intermediário radical **109**, que após uma perda de próton, seguida de uma nova transferência de elétron resulta na formação do intermediário **111**. A presença de água da solução tampão favorece o ataque ao grupo PMB, resultando na formação do álcool **108** e do aldeído **113** (Esquema 56).⁵⁵

Posteriormente, o álcool **108** foi submetido à reação de oxidação de Dess-Martin,⁵⁸ levando à formação da metilcetona **86** em 97% de rendimento (Esquema 57).



Esquema 57. Preparação da metilcetona **86**.

O mecanismo de oxidação nas condições de Dess-Martin se inicia primeiramente pela adição do álcool a periodinana de Dess-Martin (**114**), resultando no intermediário **115**. Tal intermediário sofre uma decomposição intramolecular, levando a formação da metilcetona **86** (Esquema 58).



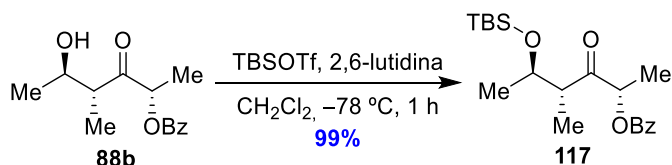
Esquema 58. Mecanismo proposto para a reação de oxidação de Dess-Martin.

Com o fragmento C(7)-C(16) (**86**) preparado, demos continuidade a síntese, dando início a preparação do fragmento C(17)-C(20) (Esquema 30).

⁵⁸ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.

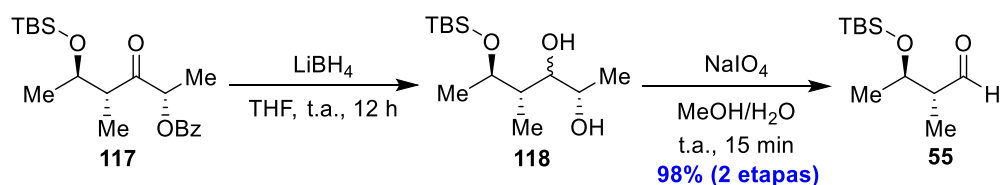
3.4. Síntese do fragmento C(17)-C(20) (55)

Dando sequência a síntese, o álcool **88b** foi submetido a reação de proteção com TBSOTf, levando a formação do **117** em 99% de rendimento isolado (Esquema 59).⁵⁹



Esquema 59. Preparação do aldeído éter de silício **117**.

Posteriormente, o éter de silício **117** foi reduzido na presença de LiBH₄, resultando em uma mistura de dióis **118**, os quais foram submetidos, após a extração, à reação de clivagem oxidativa com NaIO₄, levando a formação do aldeído **55** (fragmento C(17)-C(20)) em 98% de rendimento isolado para duas etapas (Esquema 60).⁴⁷



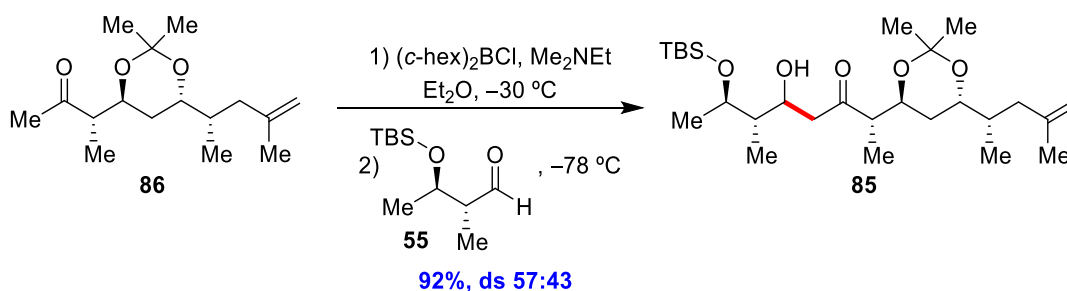
Esquema 60. Preparação do aldeído **55**.

Com o aldeído **55** e a metilcetona **86** em mãos, demos início a etapa chave da síntese, proposta neste trabalho, visando à preparação do fragmento C(7)-C(20) (**85**), empregando a reação aldólica com indução do tipo 1,5-*anti*.⁵⁰

⁵⁹ Evans, D. A.; Cee, V. J.; Siska, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433.

3.5. Síntese do fragmento C(7)-C(20) (85)

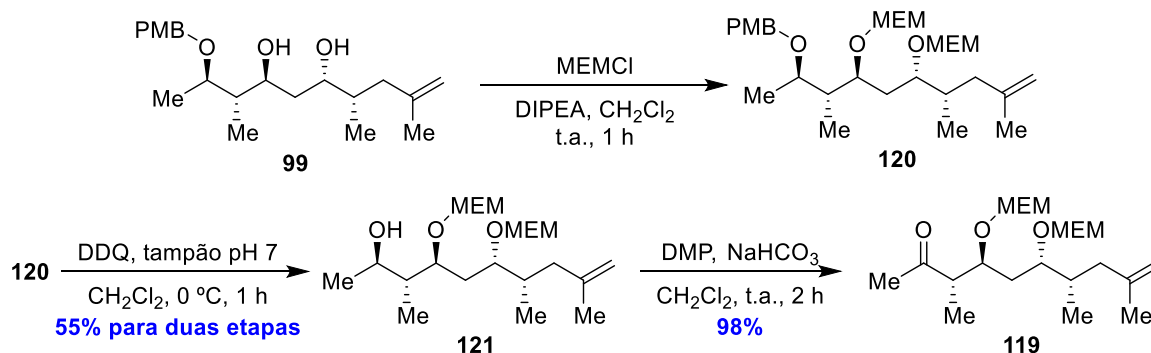
Com a metilcetona **86** e o aldeído **55** preparados, ambos foram submetidos a reação etapa chave do trabalho, utilizando $(c\text{-hex})_2\text{BCl}$, resultando na formação do aduto de aldol **85** em ótimo rendimento de 92%, porém, baixa seletividade (57:43), não sendo possível a determinação do produto majoritário por análise de RMN (Esquema 61).⁶⁰



Esquema 61. Preparação do aduto de aldol **85**.

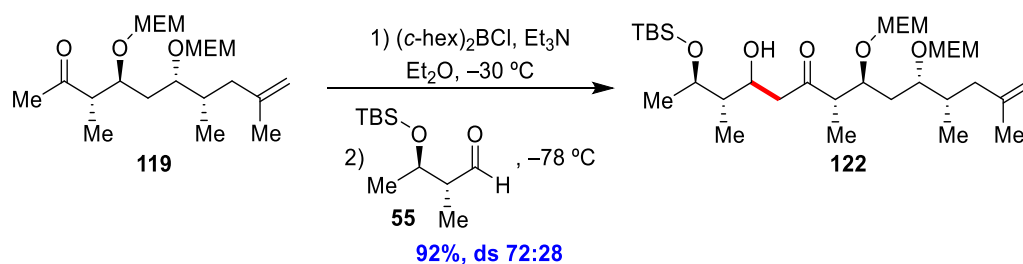
Diante da falta de seletividade utilizando grupo protetor cíclico (Esquema 61), decidimos preparar a metilcetona **119**, com grupos protetores acíclicos, visando um sistema menos rígido e com relatos de boa seletividade para substratos similares.⁶⁰ Para isso, o diol **99** foi submetido a reação de proteção com MEMCl e DIPEA em diclorometano, levando a formação do intermediário **120**, o qual na presença de DDQ foi transformado no álcool **121**, que após reação de oxidação nas condições de Dess-Martin forneceu o metilcetona de interesse **119** em 98% de rendimento (Esquema 62).

⁶⁰ Dias, L. C.; Pollo, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3766.



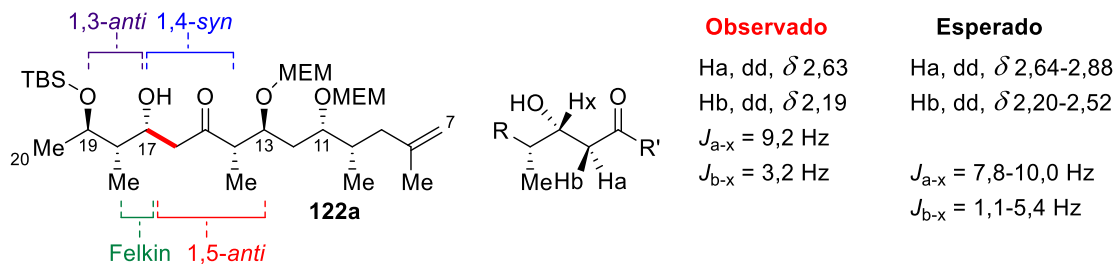
Esquema 62. Preparação da metilcetona **119**.

Na sequência, a metilcetona **119** foi submetida a reação de etapa chave com o aldeído **55**, na presença (c-hex)₂BCl resultando na formação do aduto de aldol **122** em ótimo rendimento (92%) e seletividade moderada (72:28) (Esquema 63).⁵⁰



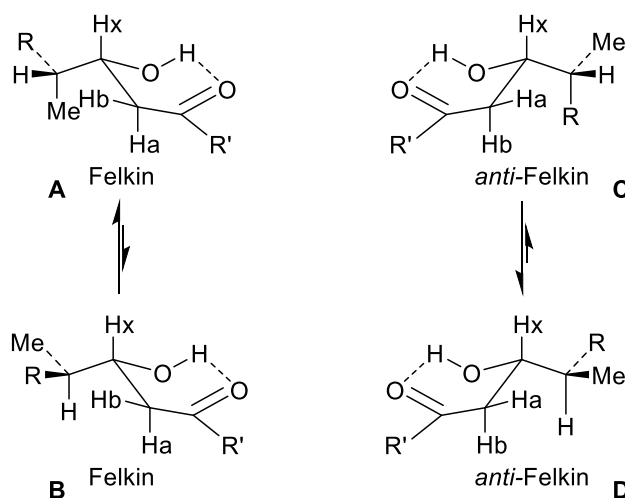
Esquema 63. Preparação do aduto de aldol **122**.

O aduto de aldol **122** permitiu a determinação da estereoquímica relativa entre a metila em C(18) e a hidroxila em C(17), por análise do método de ABX para RMN de ¹H.⁵¹ Pode-se observar que o aduto **122** apresenta o sistema necessário para tal determinação (β -hidróxicetonas e β -hidróxi- α -metil-aldeídos), tendo os valores de acoplamento para Ha de 9,2 Hz (esperado 7,8-10,0 Hz) e Hb de 3,2 Hz (esperado 1,1-5,4 Hz). Os valores experimentais condizem com um composto Felkin, logo, por relação temos também as induções 1,3-*anti*, 1,4-*syn* e 1,5-*anti* (Esquema 64).



Esquema 64. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H para o aduto de aldol **122a**.

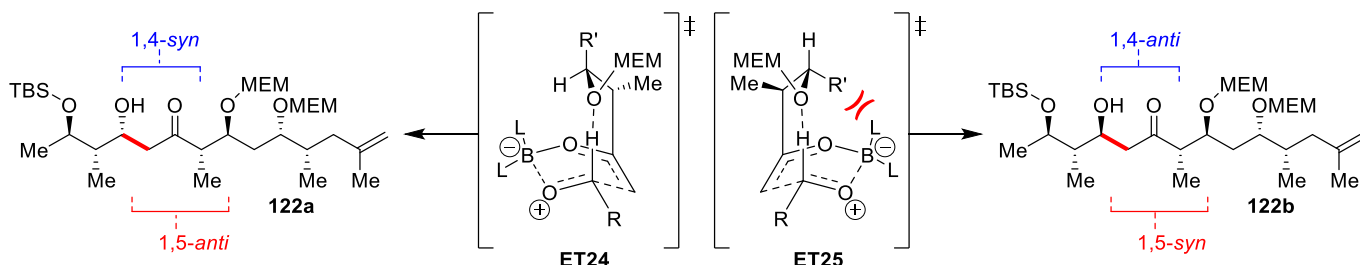
De acordo com Roush e colaboradores,^{51,52} adutos de aldol formados a partir de metilcetonas e β -hidróxi- α -metil-aldeídos quirais, em solução, existem preferencialmente em uma conformação do tipo bote, apresentando uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio da hidroxila e o oxigênio da carbonila, além da relação *anti* entre a ligação $\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$ e a ligação $\text{C}_\gamma\text{-R}$, resultando em ambientes químicos distintos e característicos para essa classe de compostos (Esquema 65).



Esquema 65. Conformações dos adutos Felkin e anti-Felkin para β -hidróxicetonas e β -hidróxi- α -metil-aldeídos.

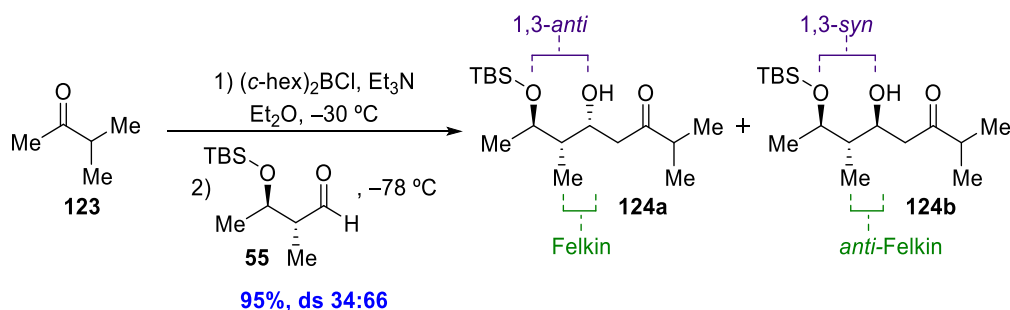
A modesta seletividade observada a favor do aduto 1,5-*anti* para a reação aldólica pode ser explicada de forma análoga a preparação do fragmento C(7)-C(16) (Esquema 53). Os estados de transição cíclicos têm como preferência a conformação do tipo bote, no qual, resulta na minimização de interações 1,3-diáxiais entre um dos ligantes da borana e os substituintes do anel. Além disto, o grupo β -alcóxi 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. Assim como no Esquema 53, a preferência pelo estado de transição **ET24** é resultado da diminuição das interações estéreas desfavoráveis entre o substituinte alquílico na posição β e um dos ligantes da borana (Esquema 66).⁵⁰



Esquema 66. Estados de transição competitivos para a reação aldólica com indução do tipo 1,5.

Diante de uma diastereosseletividade modesta a favor do aduto de aldol de interesse (**122a**), decidimos realizar um estudo modelo para compreender tal resultado, pois esperávamos uma melhor seletividade quando comparada a uma das etapas anteriores da síntese, a qual também aplicamos a mesma metodologia e obtivemos um resultado excelente (Esquema 53). Como a α -metil- β -hidróxi-cetona **87** leva a formação preferencial do aduto de aldol com indução 1,5-*anti*, então, submetemos o α -metil- β -hidróxi-aldeído **55** a reação aldólica na presença da metilcetona aquiral **123** (Esquema 67), afim de verificar se o grupo alcóxi é o responsável pelo resultado obtido na etapa chave e investigar sua preferência nas condições de reação com enolatos de boro aquiral (Esquema 63).



Esquema 67. Estudo modelo para indução 1,3.

A reação entre o aldeído quiral **55** e a metilcetona aquiral **123** resultou na formação dos diastereoisômeros **124a** e **124b** em uma diastereosseletividade de

34:66 a favor do aduto 1,3-*syn*, *anti*-Felkin, confirmado pelo método ABX de Roush⁵¹ (Esquema 68).

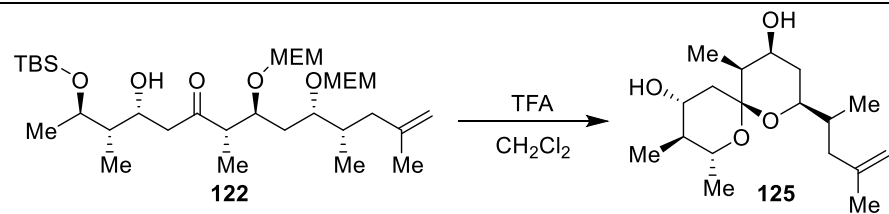
124a <i>Felkin</i>		Observado Ha, dd, δ 2,71 Hb, dd, δ 2,41 J_{a-x} = 8,5 Hz J_{b-x} = 4,8 Hz	Esperado Ha, dd, δ 2,64-2,88 Hb, dd, δ 2,20-2,52 J_{a-x} = 7,8-10,0 Hz J_{b-x} = 1,1-5,4 Hz
124b <i>anti-Felkin</i>		Observado Ha, dd, δ 2,73 Hb, dd, δ 2,49 J_{a-x} = 2,4 Hz J_{b-x} = 9,5 Hz	Esperado Ha, dd, δ 2,58-2,84 Hb, dd, δ 2,16-2,65 J_{a-x} = 1,5-2,8 Hz J_{b-x} = 9,2-12,5 Hz

Esquema 68. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H para os adutos de aldol **124a** e **124b**.

A combinação dos experimentos presentes no Esquema 63 e no Esquema 67, nos dá indícios de que a reação empregada na etapa chave do trabalho, é caso *mismatch* (par não combinado) com indução oposta àquela que desejávamos, justificando a formação de uma mistura de diastereoisômeros, porém, para nossa felicidade, o efeito indutor da metilcetona para a etapa chave é mais relevante, fornecendo o aduto de aldol com indução do tipo 1,5-*anti* como majoritário.

Mesmo diante de uma diastereosseletividade modesta a favor do aduto de adol com indução 1,5-*anti*, paralelamente ao estudo de indução, o aduto de aldol **122** foi submetido a reação de desproteção e ciclização na presença de TFA, porém, em concentrações diluídas do ácido, o material de partida foi recuperado, enquanto, quando submetido sob alta concentração de TFA, o material foi totalmente degradado (Tabela 1).

Tabela 1. Condições testadas visando a formação do espirocetal **125**.

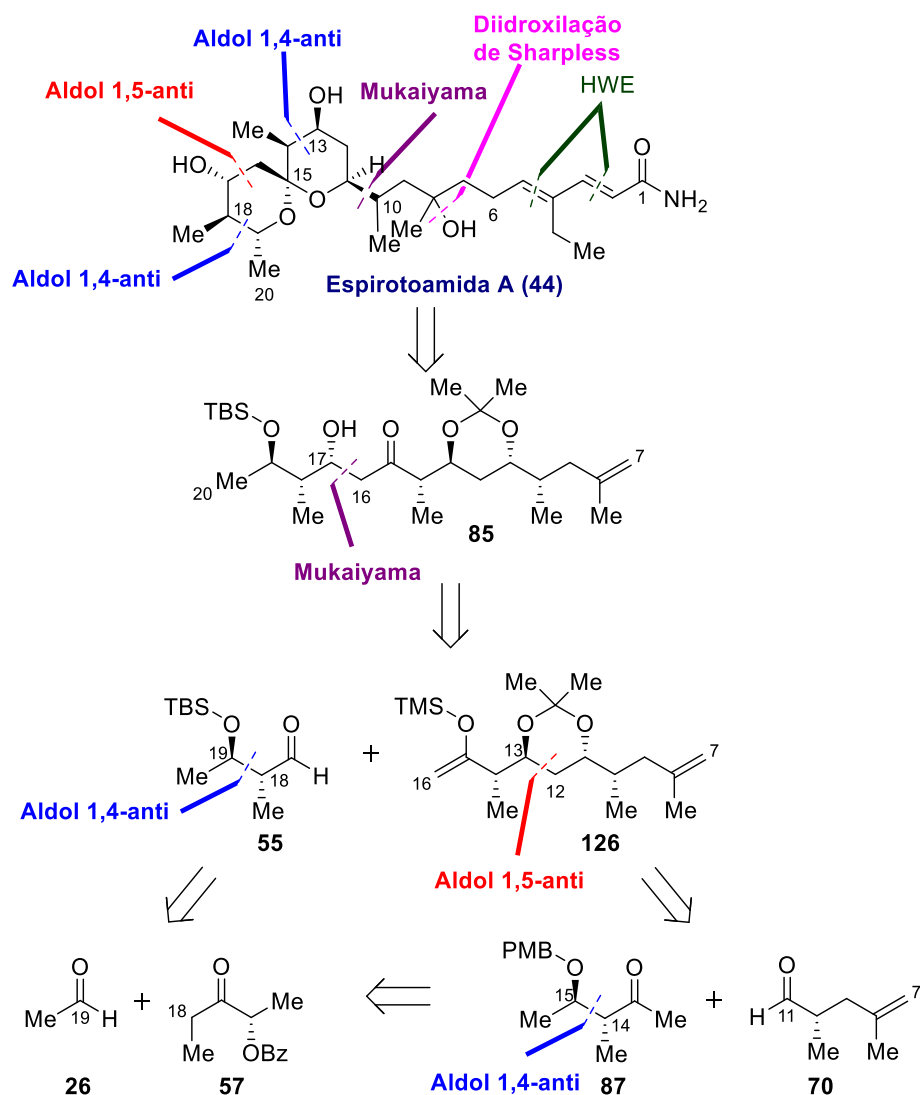
					
Exp.	TFA (equiv.) ^a	CH ₂ Cl ₂ (mL)	Tempo (h)	Temperatura	Rendimento
1	5	0,5	1	0 °C	b
2	5	0,5	3	0 °C	b
3	10	0,5	1	0 °C	b
4	10	0,5	12	t.a.	c
5	50	0,3	1	0 °C	d

^a testes realizados utilizando 0,03 mmol de **122** (1 equiv.). ^b apenas o material de partida foi observado por TLC. ^c material de partida recuperado. ^d degradação total do material de partida.

Diante da dificuldade de remover o grupo protetor MEM, visando a obtenção do espirocetal **125**, decidimos mudar a abordagem da etapa chave, fazendo uso da reação aldólica de Mukaiyama para a formação do fragmento C(7)-C(20).

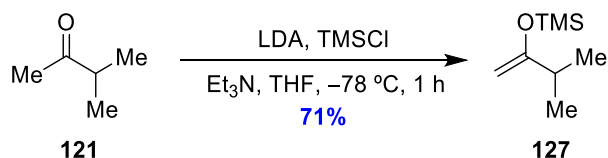
3.6. Nova proposta para a síntese do fragmento C(7)-C(20) (85)

Para a nova rota sintética, o fragmento C(7)-C(20) pode ser preparado a partir do enolsilano **126** e do aldeído **55** utilizando reação aldólica de Mukaiyama⁴⁰ (Esquema 69).



Esquema 69. Nova rota proposta para a preparação do fragmento C(7)-C(20) (**85**).

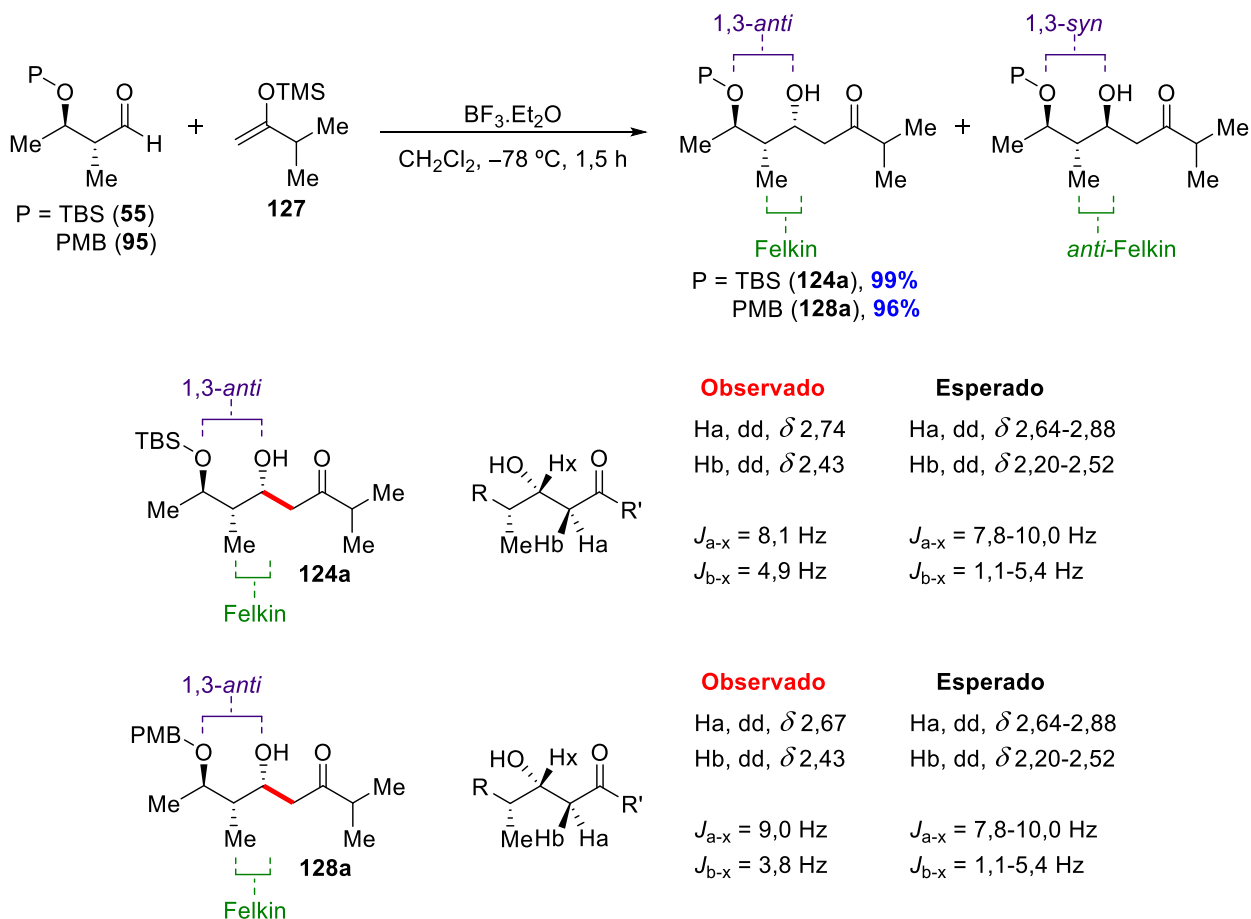
Inicialmente, submetemos a metilisopropilcetona (**121**) a reação de enolização na presença de LDA e TMSCl em THF, levando a formação do enolsilano **127** em 71% de rendimento (Esquema 70).⁶¹



Esquema 70. Preparação do enolsilano **127**.

⁶¹ Muratake, H.; Watanabe, M.; Goto, K.; Natsume, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4179.

Com o enolsilano **127** preparado, empregamos os aldeídos quirais **55** e **95** a um estudo modelo para reação de Mukaiyama, na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ em CH_2Cl_2 .⁶² A diastereosseletividade a favor do aduto 1,3-*anti*, Felkin, pôde ser confirmada pelo método ABX de Roush⁵¹ (Esquema 71).

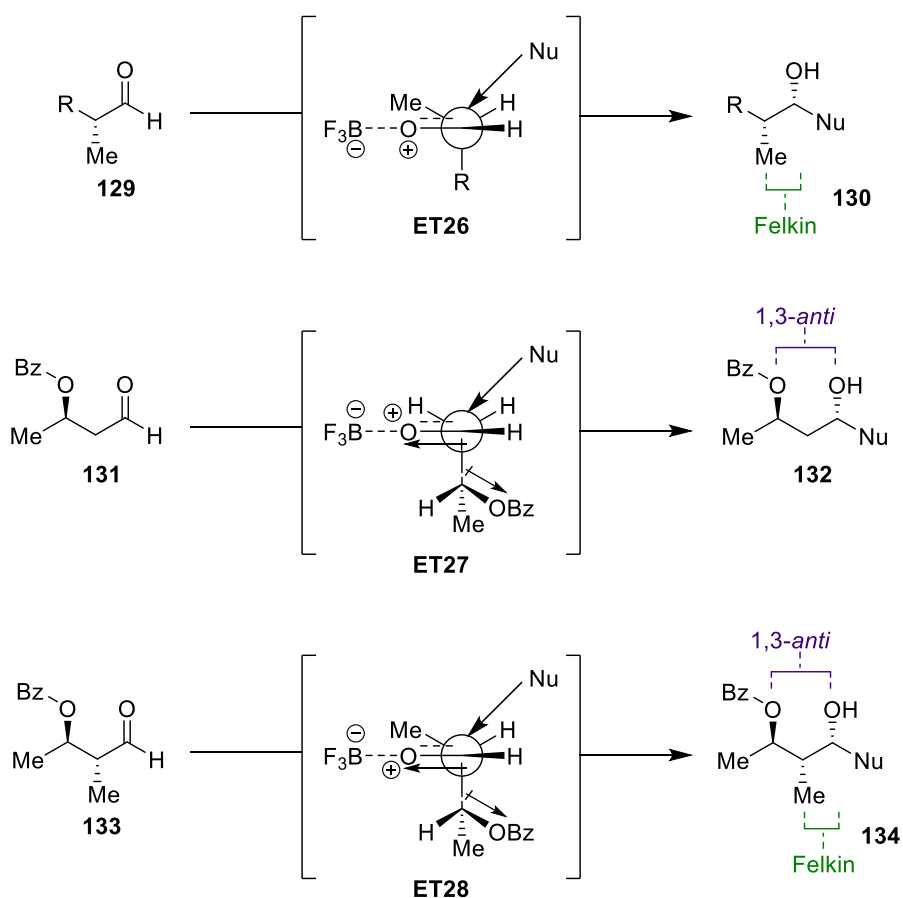


Esquema 71. Estudo modelo para a reação de Mukaiyama.

A seletividade preferencial a favor do aduto de aldol **124a** e **128a**, é controlada pelos dois centros estereogênicos presentes nos aldeídos **55** e **95**. Para cada centro estereogênico do aldeído, existe um modelo que explica a indução que resulta na formação do novo centro. De acordo com o modelo de Felkin-Ahn, para a utilização de BF_3 como ácido de Lewis monodentado com o aldeído **129**, a indução é governada pela metila alfa carbonila, onde a conformação alternada resulta no estado de transição com minimização de repulsões estéreas (Esquema 72, **ET26**). Tal conformação permite o ataque do nucleófilo na face menos impedida, levando em

⁶² Zhang, Z.; Ding, Y.; Xu, J.; Chen, Y.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2338.

consideração a trajetória de Burgi-Dunitz, originando o produto 1,2-*syn*. Para o grupo beta alcóxido (**131**), assim como no modelo anterior, a conformação alternada também minimiza os efeitos estéreis. Além disso, a minimização do momento dipolo entre o OBz e a carbonila, contribui para a formação do produto 1,3-*anti* (Esquema 72, **ET27**). Já Evans e colaboradores propuseram um modelo, de forma que os dois centros estereogênicos em alfa e beta, numa configuração *anti*, possam atuar conjuntamente para induzir o novo centro formado, com relação 1,2-*syn* e 1,3-*anti* (Esquema 72, **ET28**)⁶³

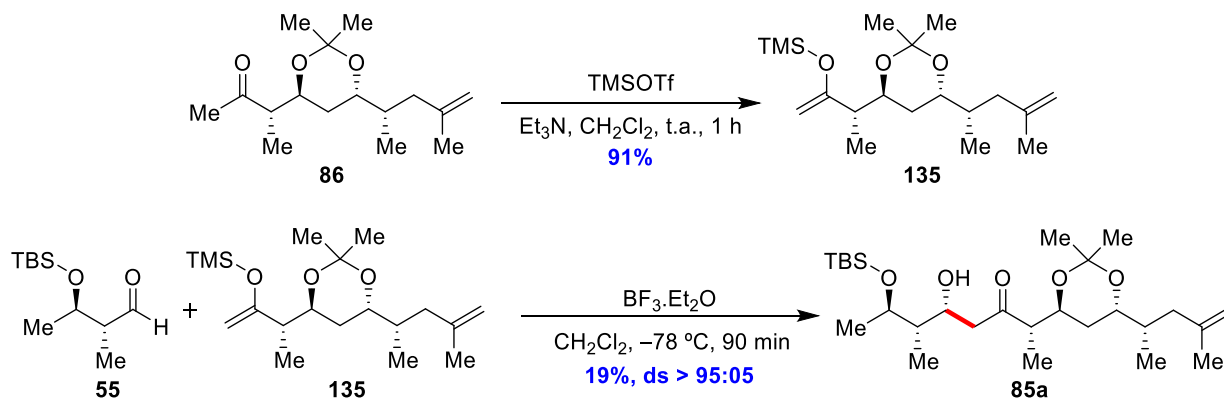


Esquema 72. Modelos de Felkin-Ahn e Evans.

Diante da alta diastereosseletividade a favor do aduto 1,3-*anti*, Felkin, para o estudo modelo, decidimos empregar a reação de Mukaiyama,⁴⁰ visando a indução 1,3-*anti* com o grupo alcóxi do aldeído **55**. Para isso, submetemos a metilcetona **86** a reação de enolização na presença de TMSOTf, seguida da reação de Mukaiyama na

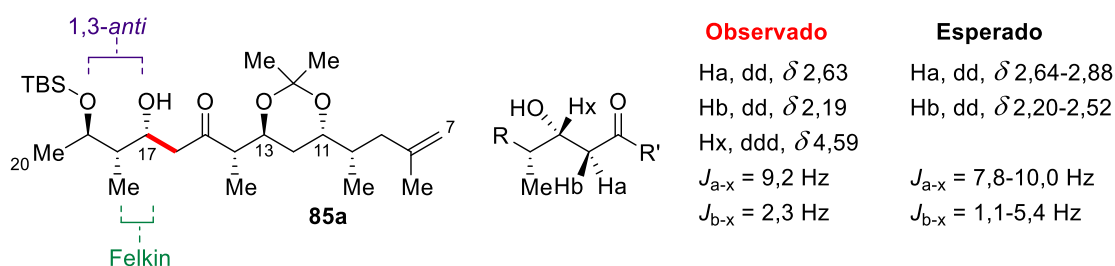
⁶³ Evans, D. A., Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322.

presença do aldeído **55** e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, levando a formação produto de interesse (**85a**) em 19% de rendimento e excesso diastereoisomérico > 95:05 (Esquema 73).



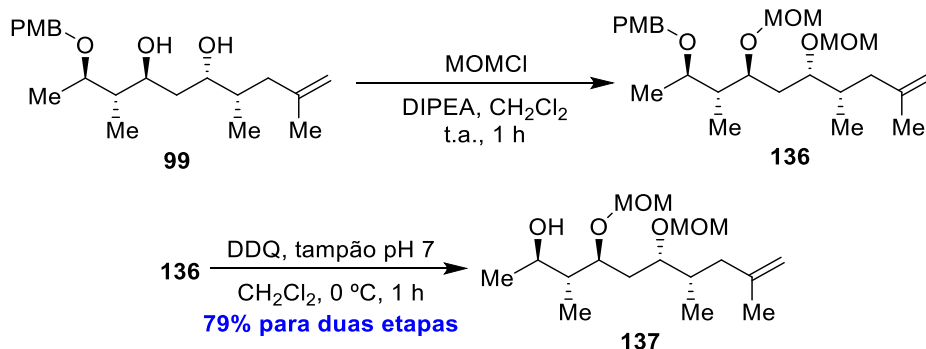
Esquema 73. Aplicação da reação de Mukaiyama como etapa chave na síntese.

Com o aduto de aldol **85a** em mãos, análises de RMN de ^1H , por meio do método de ABX,⁵¹ nos dão indícios de que a estereoquímica relativa entre a metila em C(18) e a hidroxila em C(17) é a favor do aduto 1,3-*anti*. Pode-se observar que o aduto **85a** tem os valores de acoplamento para Ha de 7,5 Hz (esperado 7,8-10,0 Hz) e Hb de 5,7 Hz (esperado 1,1-5,4 Hz). Os valores experimentais condizem com um composto Felkin, logo, por relação temos também a indução 1,3-*anti* (Esquema 74).



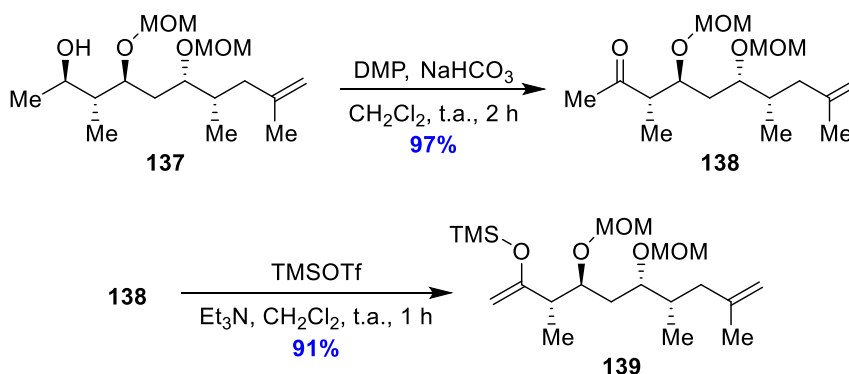
Esquema 74. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H para o aduto de aldol **85a**.

Devido ao baixo rendimento, porém, alta diastereosseletividade a favor da formação do aduto de aldol **85a**, decidimos preparar um enolsilano com grupos protetores acíclicos. Com esse objetivo, o diol **99** foi submetido a reação de proteção na presença de MOMCl. Na sequência, o grupo PMB do intermediário **136** foi removido na presença de DDQ e solução tampão pH 7, resultando no álcool **137** em 79% de rendimento para duas etapas (Esquema 75)



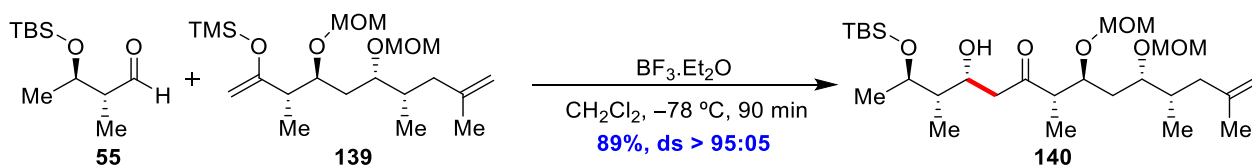
Esquema 75. Preparação do álcool **137**.

Dando continuidade, o álcool **137** foi submetido a reação de oxidação, nas condições de Dess-Martin, levando a formação metilcetona **138** em 97% de rendimento. A metilcetona, por sua vez, foi transformada no enolsilano **139** em 91% de rendimento (Esquema 76).



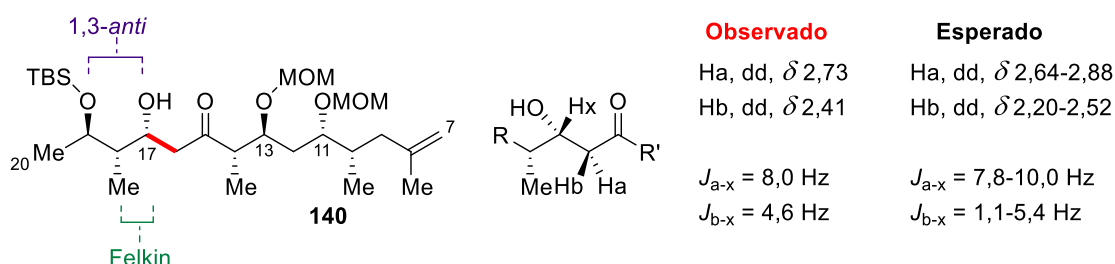
Esquema 76. Preparação do enolsilano **139**.

Com o enolsilano **139** contendo grupos protetores acíclicos em mãos, demos início à reação de Mukaiyama na presença do aldeído **55** e BF₃.Et₂O, levando a formação aduto de aldol **140**, desta vez em excelentes rendimento (89%) e excesso diastereoisomérico > 95:05 (Esquema 77).



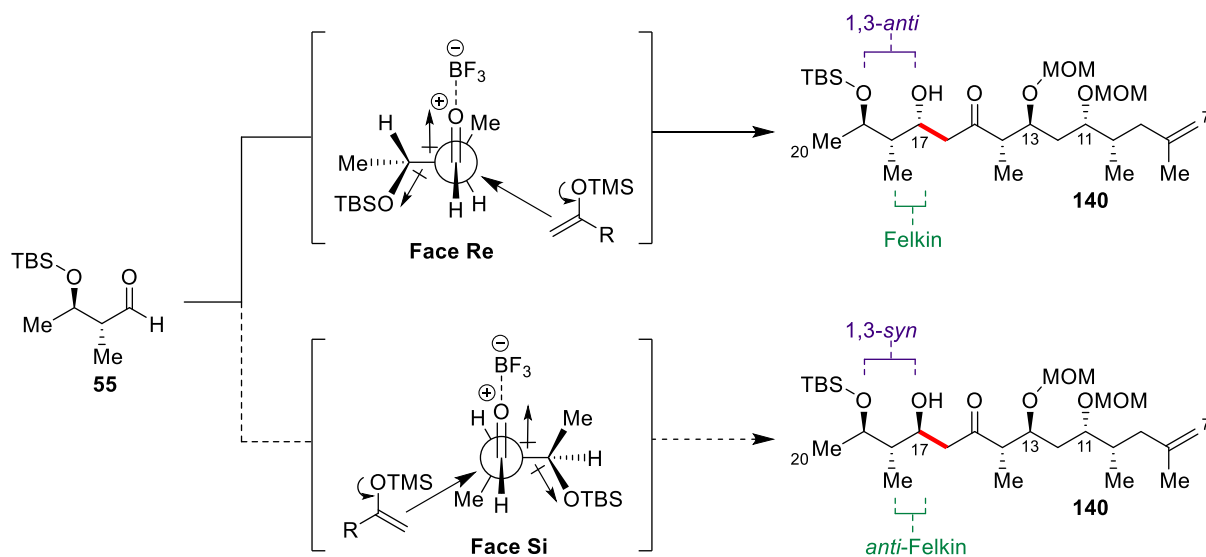
Esquema 77. Aplicação da reação de Mukaiyama como etapa chave na síntese.

Após a preparação do aduto de aldol **140**, por meio do método de ABX,⁵¹ análises de RMN de ^1H demonstram que a estereoquímica relativa entre a metila em C(18) e a hidroxila em C(17) é a favor do aduto 1,3-*anti*. Pode-se observar que o aduto **140** tem valores de acoplamento para Ha de 8,0 Hz (esperado 7,8-10,0 Hz) e Hb de 4,6 Hz (esperado 1,1-5,4 Hz). Os valores experimentais condizem com um composto Felkin, logo, por relação temos também a indução 1,3-*anti* (Esquema 78).



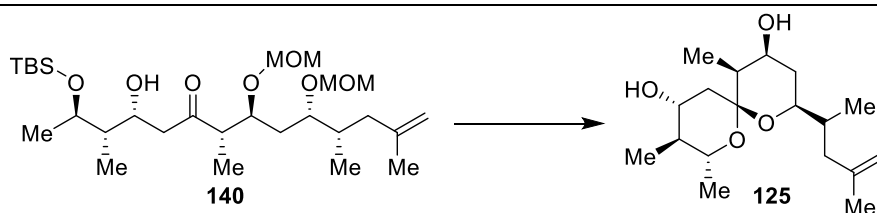
Esquema 78. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H para o aduto de aldol **140**.

A seletividade preferencial a favor do aduto de aldol **140**, é controlada pelos dois centros estereogênicos presentes no aldeído **55**. De acordo com o modelo de Felkin-Ahn, a utilização do Lewis monodentado (BF_3) com o aldeído **55**, somada com a minimização do momento dipolo entre o OTBS e a carbonila, resulta no estado de transição com minimização de repulsões estéreas. Tal conformação permite o ataque do nucleófilo na face Re, menos impedida, levando em consideração a trajetória de Burgi-Dunitz, de forma que os dois centros estereogênicos em alfa e beta, atuam conjuntamente, levando a formação do novo centro, com relação 1,2-*syn* e 1,3-*anti* (Esquema 79).



Esquema 79. Mecanismo proposto para a formação do fragmento C(7)-C(20) (**140**).

Com o fragmento C(7)-C(20) (**140**), demos início a etapa de desproteção/ciclização, visando a formação do espirocetal **125** (Tabela 2).

Tabela 2. Condições testadas visando a formação do espirocetal **125**.

Exp. ^a	Condições	Rend.	Ref.
1	TFA, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 24 h	d	64
2	HF-piridina, THF, 0 °C → t.a., 48 h	d	65
3	<i>p</i> -TsOH, MeOH, t.a., 12 h	d	66
4	HF-piridina, THF:H ₂ O (10:1), 0 °C → t.a., 8 h	c	16d
5	HCl (0,1M), THF, 0 °C, 24 h	b	67
6	HCl (1M), THF, t.a., 12 h	d	67
7	1) TMSBr, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 24 h. 2) HF-piridina, THF, 0 °C, 12 h	d	68

^a testes realizados utilizando 0,01 mmol de **140** (1 equiv.). ^b apenas o material de partida foi observado por TLC. ^c material de partida recuperado. ^d degradação total do material de partida.

Embora não tenhamos obtido o espirocetal **125** com as metodologias descritas na Tabela 2, algumas metodologias que levaram o consumo total ou parcial do aduto de aldol **140**, podem ser melhor avaliadas, levando em consideração condições mais brandas, bem como o acompanhamento reacional.

⁶⁴ Bauder, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4874.

⁶⁵ (a) Dias, L. C.; De Lucca Jr, E. C. *Org. Lett.* **2015**, 17, 6278. (b) Dias, L. C.; De Lucca Jr, E. C. *J. Org. Chem.* **2017**, 17, 5970.

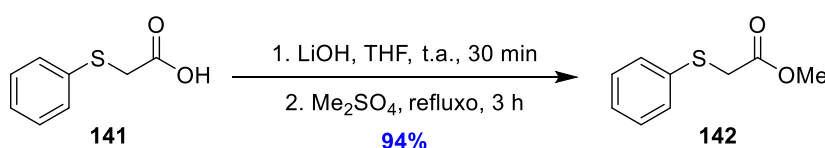
⁶⁶ Yadav, J. S.; Rahman, Md. A.; Reddy, M.; N.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 365.

⁶⁷ Kawai, N.; Mahadeo, H.; Uenishi, J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9049.

⁶⁸ Oikawa, M.; Ueno, T.; Oikawa, H.; Ichihara, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5048.

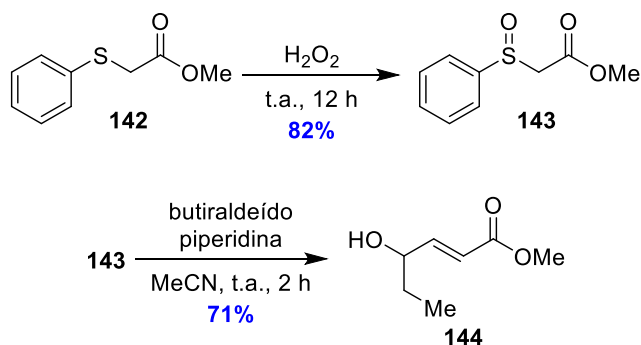
3.7. Síntese do fragmento C(1)-C(4) (151)

Paralelamente, demos início a síntese do fosfonato **151**. Inicialmente o ácido carboxílico **141**, foi submetido à reação de esterificação na presença de LiOH seguida de Me₂SO₄ sob refluxo, resultando no éster **142** em 94% de rendimento (Esquema 80).⁶⁹



Esquema 80. Preparação do éster metílico **142**.

Na sequência, o éster **142** foi oxidado, levando à formação do intermediário **143** em bom rendimento.⁷⁰ Tal intermediário foi submetido a reação de condensação na presença de butiraldeído e piperidina, levando a formação do álcool **144** em 71% de rendimento e configuração *E* para a dupla ligação formada baseado no valor de constante de acoplamento no espectro de RMN de ¹H (*J* = 15,7 Hz) (Esquema 81).



Esquema 81. Preparação do álcool **144**.

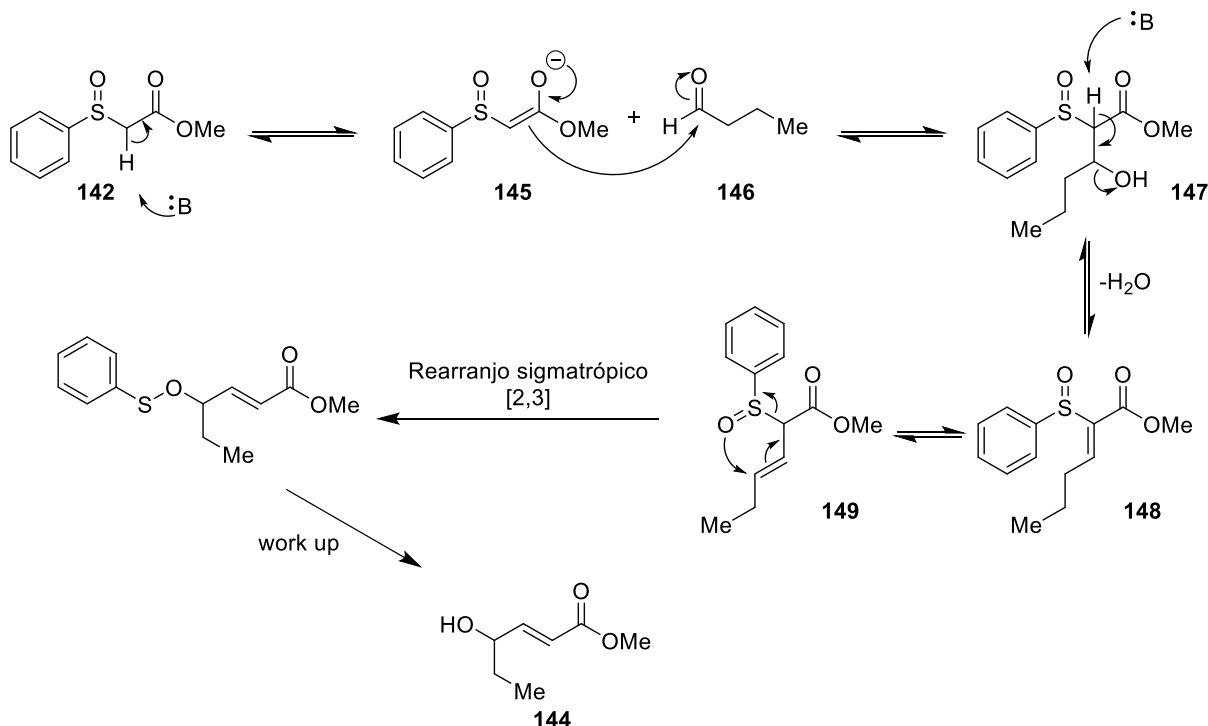
A configuração da dupla ligação *E* para o álcool **144** é justificada via reação de condensação de Knoevenagel⁷¹ do enol **145** com butiraldeído (**146**) seguida de um

⁶⁹ Chakraborti, A. K.; Basak, A.; Grover, V. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8014.

⁷⁰ Liu, Z.; Burgess, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6325.

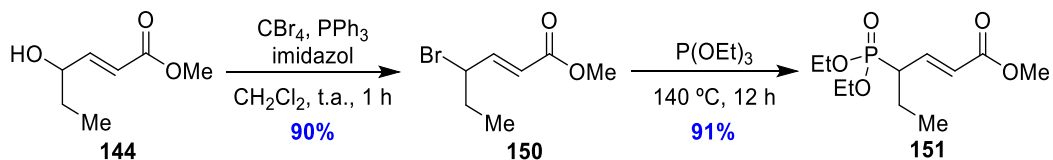
⁷¹ (a) Knoevenagel, E. *Ber.* **1894**, *27*, 2345. (b) Knoevenagel, E. *Ber.* **1896**, *29*, 172.

rearranjo sigmatrópico [2,3] do intermediário **147**, levando a formação exclusiva do álcool **144** (Esquema 82).⁷²



Esquema 82. Mecanismo para a formação do álcool **144**.

Na sequência, o álcool **144** foi submetido à reação de Appel na presença de CBr_4 , trifenilfosfina e imidazol, levando a formação do brometo **150** em 90% de rendimento, o qual foi transformado no fosfonato **151**,⁷³ fragmento C1-C4 da espirotoamida **A** (**44**), em 91% de rendimento (Esquema 83).

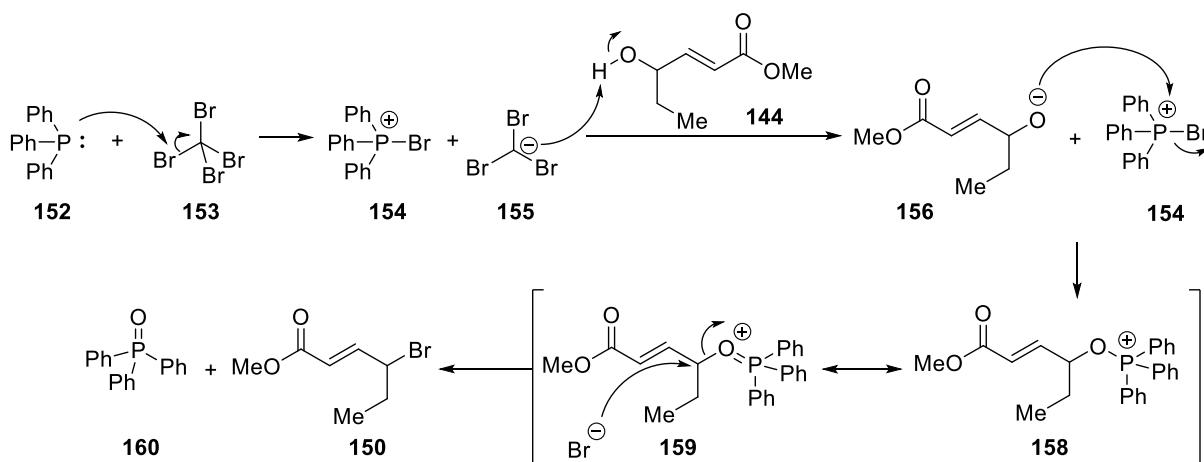


Esquema 83. Preparação do fosfonato **151**.

⁷² (a) Tanikaga, R.; Nozaki, Y.; Tamura, T.; Kaji, A. *Synthesis* **1983**, 2, 134. (b) Yamafuji, S.; Sato, H.; Hoshi, N.; Kosugi, H.; Uda, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 570. (c) Tanikaga, R.; Nozaki, Y.; Tamura, T.; Kan, A. *Synthesis*, **1983**, 134.

⁷³ (a) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14, 801. (b) Takamura, H.; Kikuchi, S.; Nakamura, Y.; Yamagami, Y.; Kishi, T.; Kadota, I.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2009**, 12, 2531. (c) Yadav, J. S.; Reddy, N. M.; Rahman, Md. A.; Prasad, A. R.; Reddy, B. V. S. *Tetrahedron* **2013**, 69, 8618.

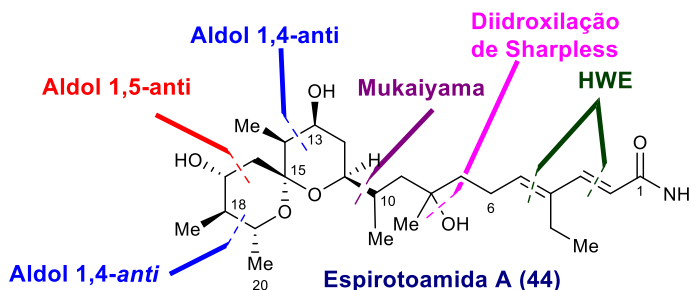
A reação de Appel tem semelhança com a reação de Mitsunobu, onde a combinação de trifenilfosfina, um composto diazo como reagente de acoplamento e um nucleófilo é usada para inverter a estereoquímica de um álcool ou substituí-lo. O mecanismo para a reação de Appel inicia-se com a ativação da trifenilfosfina (**152**) por meio da reação com o CBr_4 (**153**), na sequência, o ataque do oxigênio do álcool **144** ao átomo de fósforo resulta no intermediário de oxifosfônio **154**. O grupo trifenilfosfinóxido (bom grupo de partida) é substituído pelo íon brometo, via uma $\text{S}_{\text{N}}2$, levando a formação do brometo **150** (Esquema 84).⁷⁴



Esquema 84. Mecanismo proposto para a reação de Appel.

A espirotoamida **A** (**44**) deve ser preparada, empregando como uma das etapas adicionais a reação de dihidroxilação de Sharpless, sendo possível a preparação e determinação do centro C8, e o acoplamento do fosfonato **151** via reação de HWE (Esquema 85).

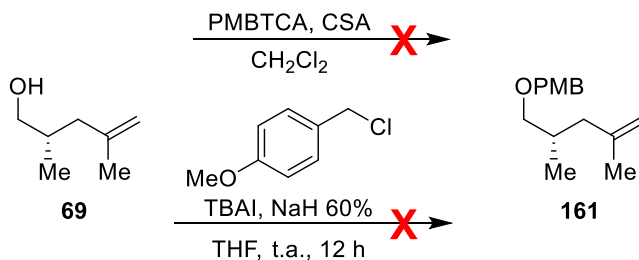
⁷⁴ (a) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14, 801. (b) Weiss, R. G.; Snyder, E. I. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1627.



Esquema 85. Análise retrossintética visualizando o término da síntese total da espiroteamida A (**44**).

3.8. Estudo modelo para a etapa de diidroxilação

Paralelamente à execução da etapa chave, iniciamos também um estudo modelo para a parte acíclica da espiroteamida A. Assim, o álcool **69**, preparado anteriormente, foi submetido à reação de proteção com PMBTCA e PMBCl, porém o éter de PMB **161** não foi obtido (Esquema 86).



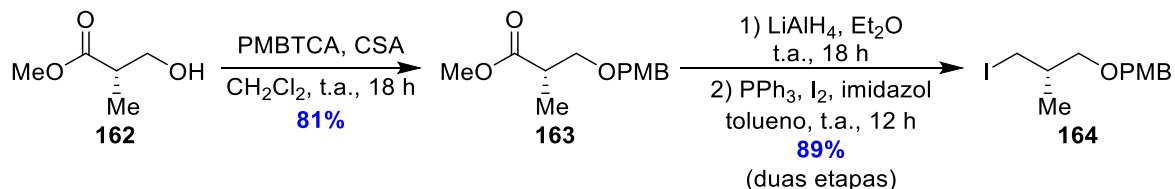
Esquema 86. Tentativas para a preparação do éter de PMB **161**.

Diante das tentativas frustradas de proteção, uma nova rota foi proposta visando à preparação do composto **165** partindo do éster de Roche (**162**), o qual pode ser protegido na presença de PMBTCA⁷⁵ e CSA em CH₂Cl₂,⁷⁶ resultando no éter **163** que foi reduzido na presença de hidreto de alumínio e lítio seguido da reação de

⁷⁵ Para a preparação de 2,2,2-tricloroacetimidato de PMB, ver: Walkup, R. D.; Kahl, J. D.; Kane, R. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113.

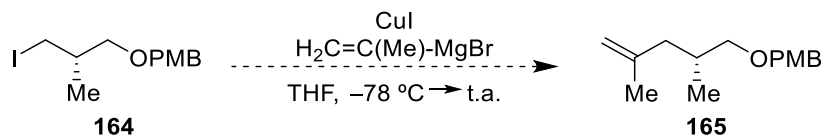
⁷⁶ Nicolaou, K. C.; Patron, A. P.; Ajito, K.; Richter, P. K.; Khatuya, H.; Bertinato, P.; Miller, R. A.; Tomaszewski, M. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 847.

halogenação fornecendo o iodeto **164** em 89% de rendimento para duas etapas (Esquema 87).



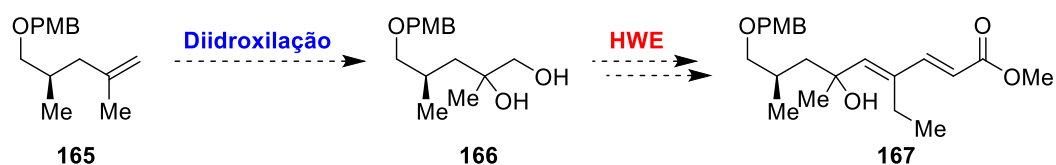
Esquema 87. Preparação do iodeto **164**.

Visando à preparação do alceno **165** (enantiômero do alceno **161**), o iodeto **164** pode ser alquilado na presença do alil Grignard correspondente (Esquema 88).



Esquema 88. Proposta para a preparação do alceno **165**.

A preparação do alceno **165** tem como objetivo de ser utilizado no estudo modelo para a reação de diidroxilação seguido da utilização do fosfonato previamente preparado na reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) (Esquema 89).



Esquema 89. Proposta para o estudo modelo da parte acíclica da espirotoamida A (**44**).

A avaliação da etapa de diidroxilação planejada não pôde ser concluída devido à dificuldade da aquisição do Grignard, necessário para a preparação do alceno **165**.

4. Conclusões

Como conclusão, a reação chave do trabalho quando utiliza a metilcetona **86**, se mostrou pouco seletiva, porém, quando utilizamos a metilcetona **119**, com grupos protetores acíclicos, a diastereosseletividade foi moderada a favor do aduto 1,5-*anti*, 1,4-*syn*, Felkin e 1,3-*anti*. Após a realização do estudo modelo com o aldeído quiral **55** e a metilcetona aquiral **123**, pudemos observar que o grupo β -alcóxi presente no aldeído deve ser o fator que resulta na baixa seletividade, pois quando comparada a reação aldólica utilizada durante a síntese, onde utilizamos substratos muito semelhantes, porém, sem o grupo β -alcóxi, a diastereosseletividade é excelente. Por outro lado, o emprego da reação de Mukaiyama entre o aldeído **55** e o enolsilano **126**, resultou em uma excelente diastereosseletividade e rendimento, porém, não foi possível realizar a etapa de desproteção e formação do espirocetal **125**.

Também, em paralelo, demos início a uma colaboração visando à preparação de alguns epóxidos, mas após a qualificação, acabamos deixando essa colaboração de lado para focar em finalizar a síntese total, porém, nesse período eu acabei sendo contratado pelo Cristália e decidindo abandonar a síntese total.

5. Parte experimental

5.1. Métodos

5.1.1. Métodos gerais

De acordo com a necessidade, os reagentes e solventes foram purificados e secos utilizando métodos descritos na literatura.⁷⁷ Tetraidrofurano (THF) e éter etílico (Et₂O) foram destilados de sódio/benzofenona antes do uso. Trietilamina (Et₃N), 2,6-lutidina, *N,N*-dimetiletilamina (DMEA), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), diclorometano (CH₂Cl₂), e acetonitrila (MeCN) foram destilados de hidreto de cálcio antes do uso. Ácido acético (AcOH) foi destilado fracionariamente de anidrido acético e óxido de cromo (VI) antes do uso. Ácido canforsulfônico (CSA) foi recristalizado de acetato de etila. Todos os outros reagentes foram utilizados sem purificação prévia. As reações foram executadas na ausência de umidade e/ou sob atmosfera inerte.⁷⁸ As purificações dos produtos foram realizadas por técnicas usuais.^{77,78} As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica-gel 60 Aldrich (230-400 mesh) como fase estacionária e para a escolha dos eluentes foram realizados testes de cromatografia em camada delgada realizada utilizando placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica-gel 60 F254 (5–40 µm) e fluoresceína. As pesagens foram realizadas em balança analítica eletrônica marca FischerScientific, modelo A-250. Os solventes orgânicos foram evaporados em evaporador rotativo marca Büchi, modelo R-215, B-491, à pressão reduzida. Os pontos de fusão foram obtidos com o aparelho da marca Büchi, modelo M-560. As análises de desvio de ângulos do plano da luz polarizada, $[\alpha]_D$, foram realizadas em polarímetro digital, modelo 341 da Perkin-Elmer, utilizando lâmpada de sódio e foram descritas como segue: $[\alpha]_D^{T(^{\circ}\text{C})}$ (c (g x 100 mL⁻¹), solvente). Espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram

⁷⁷ Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. Em *Purification of Laboratory Chemicals*; Butterworth-Heinemann: Oxford, **1996**.

⁷⁸ Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. Em *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*; Essdex: Longman Scientific & Technical, **1989**.

obtidos em um espectrômetro Bruker DPX250 (250 MHz para RMN ^1H e 62,5 MHz para RMN ^{13}C), Bruker Avance 400 (400 MHz para RMN ^1H e 100 MHz para RMN ^{13}C), Varian Inova 500 (500 MHz para RMN ^1H e 125 MHz para RMN ^{13}C) e Bruker Avance 600 (600 MHz para RMN ^1H e 150 MHz para RMN ^{13}C). CDCl_3 , foi utilizado como solvente, sendo os deslocamentos químicos (δ) dados em ppm, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna (para espectros de RMN de ^1H , 7,26 ppm para CHCl_3 e 0,00 ppm para TMS, para espectros de RMN de ^{13}C , 77,0 ppm para CDCl_3). Os dados de multiplicidade são relatados da seguinte forma: s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, dd = duplo dubleto, ddd = duplo dubleto, dt = dubleto de tripleto, dq = dubleto de quarteto, ddt = duplo dubleto de tripleto, td = tripleto de dubleto, tt = tripleto de tripleto, tq = tripleto de quarteto, qdd = quarteto de duplo dubleto, e m = multipletto. A multiplicidade é seguida pela(s) constante(s) de acoplamento em Hz e integração. Os espectros de infravermelho (IV) foram realizados em espectrômetro da marca Perkin Elmer modelo Spectrum Two, operando em transformada de Fourier, conectado ao computador. Os espectros de infravermelho foram obtidos na região de 4.000 a 400 cm^{-1} por Refletância Total Atenuada (RTA). Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram obtidos por injeção direta das amostras diluídas por elétron spray no equipamento Thermo Scientific Q Exactive Hybrid Quadrupole-Orbitrap Mass Spectrometer. Os experimentos de massas foram realizados por voltagem do spray de 3,5 kV, temperatura capilar de entrada de 320 $^\circ\text{C}$, 100 V S-lens com fluxo de injeção de 3,0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$. O programa ChemBioDraw Ultra[®] versão 14.0 foi utilizado para desenhar as estruturas das moléculas e para gerar seus nomes, a fim de se criar um padrão para a nomenclatura utilizada no procedimento experimental.

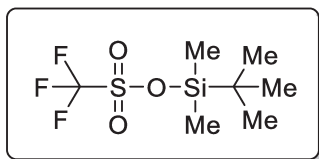
Procedimentos para preparação de reagentes

Procedimento para a preparação da dícicloexilcloroborana.⁷⁹



Em um balão de 25 mL, sob atmosfera inerte, contendo uma solução de cicloexeno (4,6 mL; 45,6 mmol) em éter etílico (15 mL) a 0 °C, adicionou-se lenta e cuidadosamente o complexo de monocloroborano-dimetilsulfeto (2,5 mL). A reação permaneceu sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente. O solvente foi removido por destilação simples e o resíduo, por destilação sob vácuo (120 °C, 0,5 mm Hg), obtendo-se um óleo incolor. O reagente foi armazenado em recipiente selado, por semanas, sem decomposição visível.

Procedimento para a preparação do *tert*-butildimetilsilil trifluorometanossulfonato.⁸⁰

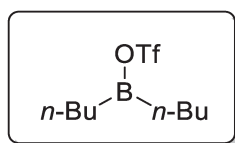


Em um balão de 25 mL, equipado com um condensador de refluxo sob atmosfera inerte, foi adicionado TBSCl (79,2 mmol, 12 g) e ácido trifílico (79,2 mmol, 7,0 mL). A mistura foi mantida sob agitação a temperatura de 50-60 °C por 16 horas. Posteriormente, a mistura foi destilada sob pressão reduzida (70 °C, 0,4 mm Hg), obtendo-se um líquido incolor. O reagente foi armazenado em recipiente selado, por semanas, sem decomposição visível.

⁷⁹ (a) Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Ganesan, K.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 499. (b) Brown, H. C.; Ravindran, N.; Kulkarni, S. U. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2417.

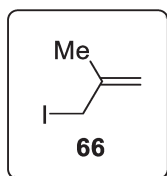
⁸⁰ Inoue, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 174.

*Procedimento para a preparação do di-*n*-butilborotriflato.*⁸¹



A um balão de 50 mL equipado com condensador de refluxo contendo tri-*n*-butilborana (1 equiv., 68,9 mmol, 16,8 mL), foi adicionado ácido triflico (1 equiv., 68,9 mmol, 6,1 mL), gota-a-gota, observando a liberação de gás (*n*-butano). A mistura reacional foi aquecida a 50 °C, sendo mantida sob agitação magnética a essa temperatura por 16 h. O di-*n*-butiltriflato foi destilado sob pressão reduzida (temperatura do banho de óleo = 65 °C, 0,5 mmHg) sendo obtida como líquido incolor.

Procedimento para a preparação do 3-iodo-2-metilprop-1-eno (66).



A um balão de 250 mL contendo o 3-choro-2-metilprop-1-eno (100 mmol, 9,000 g, 10 mL) em acetona (150 mL) à temperatura ambiente, foi adicionado iodeto de potássio (150 mmol, 24,90 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 12h. A mistura foi concentrada e lavada com solução de tiosulfato de sódio 10% (150 mL) e extraída com Et₂O (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida, fornecendo 12,19 g do iodeto **66** (óleo amarelado) em 67% de rendimento.

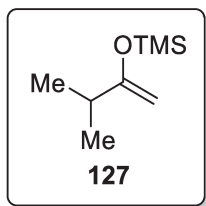
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 5,19 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 1,91 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 142,6, 114,4, 20,9, 12,1.

IV (RTA, cm⁻¹): 3082, 2976, 2941, 2917, 1639, 1439, 1003, 897, 567.

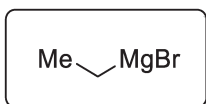
⁸¹ Garvey, David S.; Flamme, Eric; Methot, Joey *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2004**, 1.

Procedimento para a preparação do trimetil((3-metilbut-1-en-2-il)oxy)silano (127).



A um balão contendo DIPA (100 mmol, 14,8 mL) em THF (75 mL) a 0 °C, foi adicionado, lentamente, *n*-BuLi (90 mmol, 36,0 mL – 2,5 M). A mistura foi agitada por 10 min. Na sequência, a mistura foi resfriada a –78 °C, seguida da adição de TMSCl (140 mmol, 17,8 mL) e da metilisopropilcetona **121** (70 mmol, 7,5 mL) durante 15 minutos. Após este tempo, foi adicionado Et₃N (140 mmol, 19,4 mL) e a reação mantida sob agitação por 30 min a –78 °C. A mistura reacional foi aquecida a temperatura ambiente. Em seguida, solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) foi adicionada, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com pentano (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa concentrada de CuSO₄ (2 x 30 mL). O resíduo foi purificado por destilação a pressão atmosférica utilizando coluna de vigreux (20 cm), levando a formação de 7,87 g do enolsilano **127** em 71% de rendimento.

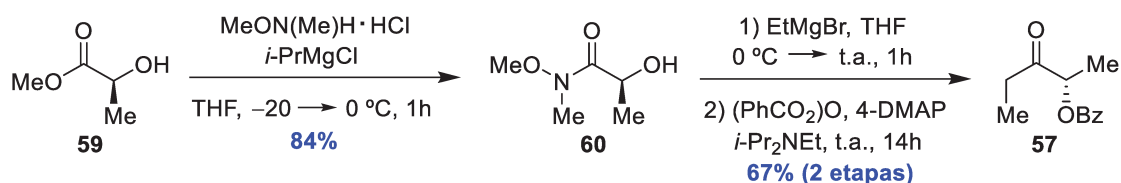
Procedimento para a preparação do brometo de etilmagnésio 3,0 M.



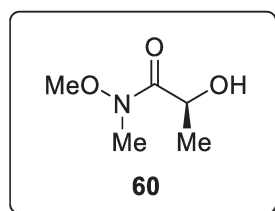
A um balão contendo aparas de magnésio (174,9 mmol, 4,2 g), foi adicionado, HCl (45,0 mL – 2,0 M). A mistura foi agitada por 60 min. Na sequência, a suspensão resultante foi filtrada e o magnésio, lavado com etanol (300 mL) e Et₂O (450 mL). O magnésio foi seco a vácuo durante duas horas a temperatura de 50 °C. Ao balão contendo o magnésio seco, foi adicionado Et₂O (45 mL) e posteriormente, fazendo uso de um funil de adição, bromoetano (184,2 mmol, 13,74 mL) em Et₂O (18,5 mL) foi adicionado lentamente (aproximadamente 20 minutos). A mistura foi aquecida sob refluxo, sendo mantida sob agitação por 30 minutos. A solução foi armazenada em recipiente selado, podendo ser usada por semanas, sem variação na concentração.

Procedimentos para preparação de fragmentos

Síntese e caracterização da etilcetona 57 (método 1).



Procedimento para a preparação da (*S*)-2-hidroxi-*N*-metoxi-*N*-metilpropanamida (**60**).⁸²



Em um balão de 250 mL foram adicionados o (*S*)-lactato de metila (**59**) (19,2 mmol, 2,0 g, 1,83 mL) e MeON(Me)H·HCl (2,5 eq., 48,0 mmol, 4,6574 g). O balão foi fechado com septo de borracha e sob atmosfera de argônio foi adicionado THF (50 mL). A mistura foi resfriada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e à esta solução, foi adicionado *i*-PrMgCl (5 eq., 96,0 mmol, 48 mL – 2M em Et₂O) gota a gota durante 30 minutos. A mistura foi mantida sob agitação a temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 minutos, em seguida foi aquecida a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e mantida a agitação por mais 30 minutos. Posteriormente, a mistura foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (NH₄Cl) (150 mL), que foi extraída com éter etílico (Et₂O) (4 x 50 mL) e diclorometano (CH₂Cl₂) (4 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (1:1) como eluente, fornecendo um óleo incolor (**60**) em 3,82 g, 84% de rendimento.

⁸² (a) Wang, S-Y., Chin, Y-J., Loh, T-P. *Synthesis* **2009**, 21, 3557. (b) Paterson, I.; Doughty, V. A. S.; McLeod, M. D.; Trieselmann, T. *Tetrahedron* **2011**, 67, 10119.

R_f: 0,17, PMA (Hex:AcOEt, 1:1).

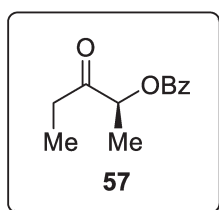
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4,49 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,41 (d l, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 175,6, 64,8, 61,2, 32,2, 20,8.

IV (RTA, cm⁻¹): 3435, 2980, 2940, 2824, 1651, 1449, 1363, 1133.

[α]_D²⁰ -49,2° (c 2,2, CHCl₃).

*Procedimento para a preparação do (S)-3-oxopentano-2-il benzoato (57).*⁸²



A um balão contendo a amida de Weinreb **60** (37,6 mmol, 5,000 g) em THF (150 mL) a 0 °C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado EtMgBr (3,2 eq., 120,3 mmol, 40,1 mL – 3M em Et₂O) gota a gota. A mistura reacional foi aquecida até a temperatura ambiente e mantida sob agitação por mais 1 hora a esta temperatura. A reação foi novamente resfriada a 0 °C, posteriormente, a mistura foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (200 mL), que foi extraída com éter etílico (Et₂O) (100 mL) e diclorometano (CH₂Cl₂) (2 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida até o volume aproximado de 100 mL. À mistura reacional, foram adicionados anidrido benzóico (Bz₂O) (1,5 eq., 56,4 mmol, 12,76 g), 4-DMAP (0,1 eq., 3,8 mmol, 0,4594 g) e DIPEA (1,9 eq., 71,4 mmol, 9,2277 g, 12,44 mL). A solução foi mantida sob agitação por 14 horas a temperatura ambiente. O excesso de Bz₂O foi removido pela adição de etilenodiamina (1,1 eq., 41,4 mmol, 2,4881 g, 2,77 mL). A mistura foi lavada com água destilada (200 mL) e extraída com Et₂O (4 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (9:1) como eluente, fornecendo 5,19 g da cetona **57** (óleo incolor) em 67% de rendimento para duas etapas.

R_r: 0,58, PMA (Hex:AcOEt, 4:1).

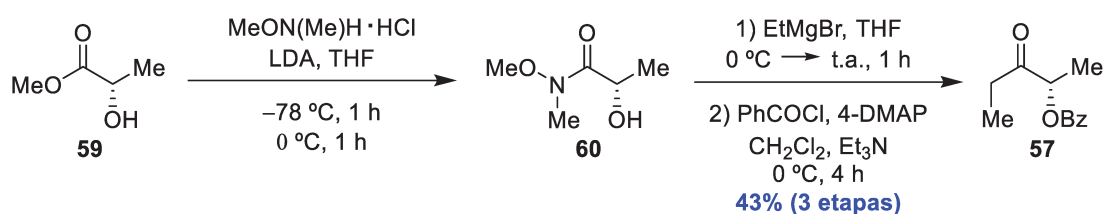
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,09 (dt, *J* = 8,4 e 1,5 Hz, 2H), 7,59 (tt, *J* = 7,4 e 1,3 Hz, 1H), 7,47 (td, *J* = 7,8 e 1,7 Hz, 2H), 5,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,66 (dq, *J* = 18,3 e 7,3 Hz, 1H), 2,53 (dq, *J* = 18,3 e 7,2 Hz, 1H), 1,53 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 208,5, 165,9, 133,3, 129,8, 129,5, 128,4, 75,1, 31,4, 16,5, 7,2.

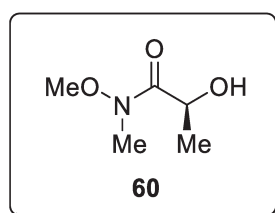
IV (RTA, cm⁻¹): 2984, 2941, 1715, 1265, 1095, 710.

[α]_D²² +26,7 (c 4,6, CHCl₃).

Síntese e caracterização da etilcetona 57 (método 2).



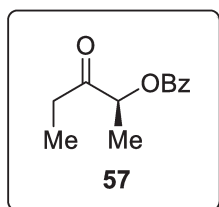
Procedimento para a preparação da (S)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilpropanamida (60).



Em um balão de 300 mL contendo THF (100 mL), foram adicionados o (S)-lactato de metila (59) (37,6 mmol, 3,9167 g, 3,58 mL) e MeON(Me)H·HCl (2,5 eq., 75,2 mmol, 7,2967 g). A mistura foi resfriada a -78 °C e à esta solução, foi adicionado LDA (5 eq., 188 mmol – 26,5 mL de DIPA em 65 mL de THF e 81 mL de *n*-BuLi (2,32 M)) gota a gota durante 30 minutos. A mistura foi mantida sob agitação a temperatura de -78 °C por 60 minutos e a 0 °C por mais 30 minutos. Posteriormente, a mistura foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (NH₄Cl) (200 mL), foi extraída com éter etílico (Et₂O) (4 x 100 mL) e

diclorometano (CH_2Cl_2) (4 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida. O resíduo foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

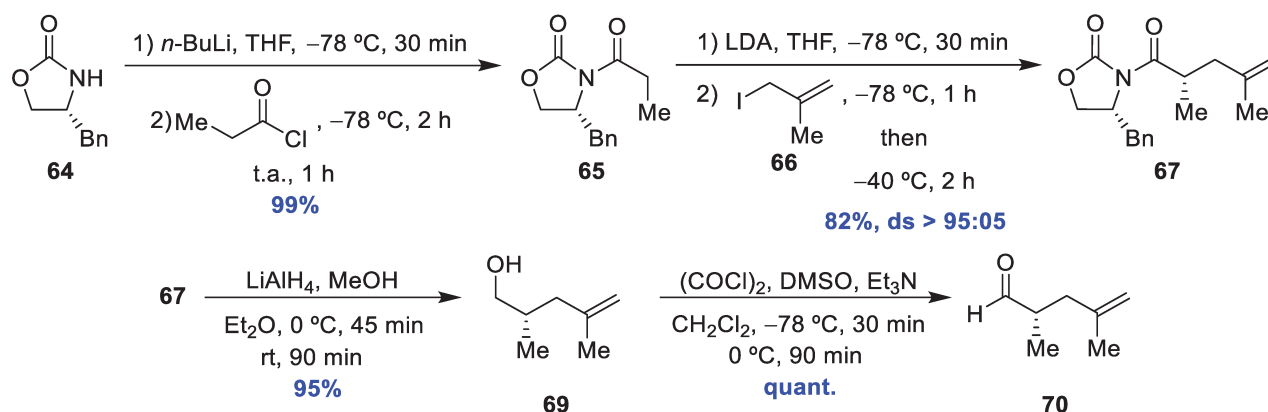
*Procedimento para a preparação do (S)-3-oxopentano-2-il benzoato (**57**).*



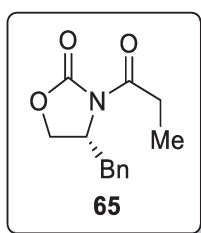
A um balão contendo a amida de Weinreb **60** (obtida na etapa anterior) em THF (150 mL) a 0 °C e atmosfera de argônio, foi adicionado EtMgBr (3,2 eq., 120,3 mmol, 40,1 mL – 3M em Et_2O) gota a gota. A mistura reacional foi aquecida até a temperatura ambiente e mantida sob agitação por mais 1 hora a esta temperatura. A reação foi novamente resfriada a 0 °C, posteriormente, a mistura foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (200 mL), foi extraída com éter etílico (Et_2O) (100 mL) e diclorometano (CH_2Cl_2) (2 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida até o volume aproximado de 100 mL.

Paralelamente, a um balão contendo DMAP (45,83 mmol, 4,58 g) em CH_2Cl_2 (250 mL) foi adicionado Et_3N (55 mL), seguindo da adição de cloreto de benzoila (45,83 mmol, 6,46 g, 5,3 mL) gota a gota e do álcool preparado previamente. A mistura foi mantida sob agitação por duas horas. A mistura foi lavada com solução de HCl 1,0 M (3 x 100 mL), na sequência, extraída com diclorometano (CH_2Cl_2) (250 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (100 mL) e seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (4:1) como eluente, fornecendo 3,3345 g da etilcetona **57** (óleo incolor) em 43% de rendimento para três etapas.

Síntese e caracterização do aldeído 70.



Procedimento para a preparação da (*R*)-4-benzil-3-propioniloxazolidin-2-ona (**65**).⁸³



Em um balão contendo oxazolidinona **64** (56,44 mmol, 10,0000 g) em THF (160 mL) à -78°C , foi adicionado *n*-BuLi (62,08 mmol, 24,8 mL - 2,5 M em hexano). A mistura foi mantida a -78°C por 30 minutos, seguida da adição de cloreto de propanoila (67,77 mmol, 6,2654 g, 24,8 mL). A reação foi mantida sob agitação à -78°C por mais 2 horas. A mistura reacional foi aquecida 0 $^{\circ}\text{C}$ e mantida sob agitação por mais 1 hora a esta temperatura. Posteriormente, a mistura foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (100 mL), foi extraída com acetato de etila (EtOAc) (3 x 80 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (3:1) como eluente, fornecendo o 13,0252 g do produto de acilação **65** (sólido esbranquiçado) em 99% de rendimento isolado.

R_f: 0,39, UV/PMA (Hex:AcOEt, 3:1).

⁸³ (a) Fotiadou, A. D.; Zagrados, A. L. *Org. Lett.* **2011**, 17, 4592. (b) Falck, J. R.; He, A.; Fukui, H.; Tsutsui, H.; Radha, A. *Angew. Chem.* **2007**, 46, 4527.

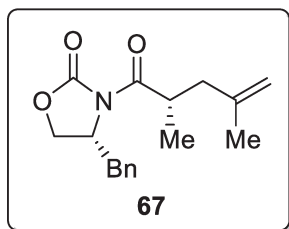
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,33 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,67 (ddt, $J = 9,6, 7,3$ e $3,2$ Hz, 1H), 4,23-4,13 (m, 2H), 3,29 (dd, $J = 13,4$ e $3,2$ Hz, 1H), 2,98 (dq, $J = 17,4$ e $7,4$ Hz, 1H), 2,92 (dq, $J = 17,4$ e $7,3$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J = 13,4$ e $9,6$ Hz, 1H), 1,20 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 174,0, 153,4, 135,3, 129,3, 128,9, 127,2, 55,1, 55,1, 37,9, 29,1, 8,2.

IV (RTA, cm^{-1}): 2983, 2941, 2920, 1778, 1699, 1456, 1362, 1212, 701.

$[\alpha]_D^{20}$ $-64,0$ (c 1,0, CHCl_3).

Procedimento para a preparação da (R)-4-Benzil-3-((S)-2,4-dimetilpent-4-enil)oxazolidin-2-ona (67).



A um balão de 250 mL contendo *n*-BuLi (47,7 mmol, 19,0 mL - 2,5 M em hexano) em THF (50 mL) à -78 °C foi adicionado diisopropilamina (DIPA) (47,7 mmol, 4,8234 g, 6,7 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 1 hora à -78 °C. Posteriormente, uma solução contendo a oxazolidinona **65** (44,6 mmol, 10,40 g em 20 mL de THF) foi adicionada à mistura via cânula e a mistura foi mantida sob agitação à -78 °C por mais 30 minutos. Em seguida, o iodeto de alquila **66** (90 mmol, 17,00 g, 10,4 mL) foi adicionado a mistura lentamente. A reação foi mantida sob agitação a -78 °C durante 1 hora e à -40 °C por mais 2 horas. A reação foi aquecida a 0 °C, posteriormente, a mistura foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (50 mL), foi extraída com diclorometano (CH_2Cl_2) (4 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (17:3) como eluente, fornecendo 10,39 g do correspondente produto de alquilação **67** (óleo amarelado) em 82% de rendimento (36,6 mmol).

Rf: 0,30, UV/PMA (Hex: EtOAc, 17:3).

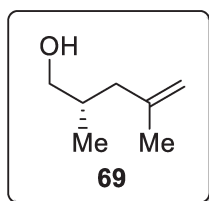
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,35-7,31 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 2H), 4,81 (sl, 1H), 4,76 (sl, 1H), 4,69 (ddt, $J = 7,4, 6,6, 3,2$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 8,9, 7,8$ Hz 1H), 4,15 (dd, $J = 9,1, 3,1$ Hz, 1H), 4,03 (sext apt, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,27 (dd, $J = 13,4, 3,2$ Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 13,4, 9,7$ Hz, 1H), 2,57 (dd, $J = 13,8, 7,0$ Hz, 1H), 2,09 (dd, $J = 13,8, 7,5$ Hz, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 176,9, 153,1, 142,9, 135,3, 129,4, 128,9, 127,3, 112,5, 65,9, 55,3 41,8, 37,9, 35,5, 22,2, 16,6.

IR (RTA, cm^{-1}): 3074, 3030, 2975, 2936, 1775, 1697, 1455, 1385, 1207, 1195, 701.

$[\alpha]_D^{20}$ $-54,2$ (c 1,0, CH_2Cl_2).

Procedimento para a preparação da (S)-2,4-dimetilpent-4-en-1-ol (69).



A um balão contendo o composto **67** (1 equiv., 28,0 mmol, 8,00 g), adicionou-se metanol (1,1 equiv., 32 mmol, 1,3 mL) em Et_2O (120 mL). A mistura foi resfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$, e à mistura foi adicionado LiBH_4 (1 equiv., 28,0 mmol, 16,0 mL – 2 M em tetraidrofurano)) sendo mantida sob agitação a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 45 minutos. Na sequência, a mistura foi mantida a temperatura ambiente sob agitação por mais 90 minutos, posteriormente, a reação foi finalizada na presença de NaOH (4,50 g em 50 mL de água) e extraída com éter etílico (Et_2O) (3 x 80 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e pentano/éter etílico (2:1) como eluente, fornecendo 3,4644 g do álcool **69** (óleo incolor) em 95% de rendimento (26,6 mmol).

Rf: 0,34, PMA (Hex: Et_2O , 2:1).

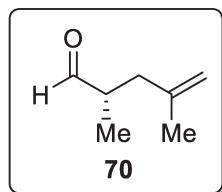
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 4,76 (sl, 1H), 4,71 (sl, 1H), 3,50 (dd, $J = 10,6, 5,5$ Hz, 1H), 3,43 (dd, $J = 10,6, 5,6$ Hz, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 0,90 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 144,4, 111,6, 68,2, 42,2, 33,5, 22,1, 16,5.

IR (RTA, cm^{-1}): 3338, 3075, 2956, 2918, 2873, 1651.

$[\alpha]_D^{20}$ $-5,7$ (c 2,0, CH_2Cl_2).

Procedimento para a preparação da (S)-2,4-dimetilpent-4-enal (70).



Em um balão de 15 mL contendo cloreto de oxalila (3 equiv., 3 mmol, 0,5908 g, 0,40 mL) em diclorometano (5 mL), foi adicionado DMSO (5,5 equiv., 5,5 mmol, 0,4297 g, 0,39 mL). A mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se o álcool (**69**) (1 equiv., 1 mmol, 0,1142 g) sendo mantida sob agitação a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por mais 30 minutos. A mistura foi aquecida a $0\text{ }^\circ\text{C}$ seguida de adição de trietilamina (12 equiv., 12 mmol, 1,1673 g, 1,6 mL), mantendo sob agitação a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 90 minutos. A reação foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl) (20 mL), que foi extraída com éter etílico (Et_2O) (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida, fornecendo 0,1122 g do aldeído **70** (óleo amarelado) em rendimento quantitativo (1 mmol).

R_f: 0,50, PMA (Hex: EtOAc, 9:1).

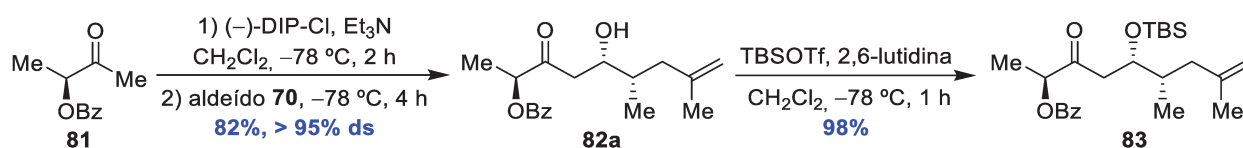
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 9,64 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,82 (sl, 1H), 4,73 (sl, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,17 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 2,03 (dd, $J = 14,3, 8,0$ Hz, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,08 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 204,8, 142,2, 112,8, 44,2, 38,8, 22,2, 13,4.

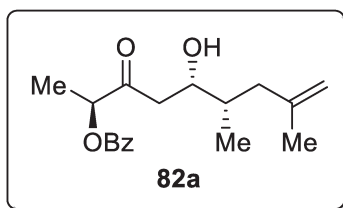
IR (RTA, cm^{-1}): 3074, 2955, 2920, 2871, 2855, 1724, 1650, 1457.

$[\alpha]_D^{20}$ $+3,7$ (c 2,0, CH_2Cl_2).

Síntese e caracterização do éter de silício **83**.



*Procedimento para a preparação do (2S,5S,6S)-5-hidroxi-6,8-dimetil-3-oxonon-8-en-2-il benzoato (82a).*⁸⁴



Em um balão contendo o (–)-DIP-Cl (1,48 eq., 0,74 mmol, 0,2374 g, 0,51 mL) em 2,5 mL de diclorometano à -78°C , foram adicionadas trietilamina (NEt_3) (1,52 equiv., 0,76 mmol, 0,0769 g, 0,11 mL) e a metilcetona **81** (1,56 equiv., 0,78 mmol, 0,1499 g em 1 mL de CH_2Cl_2 - via cânula), esta adicionada gota a gota. A mistura foi mantida sob agitação por 2 horas a -78°C . Em seguida, adicionou-se gota a gota o aldeído **70** (1,0 equiv., 0,5 mmol, 0,0561 g em 1 mL de CH_2Cl_2 - via cânula). Após 4 horas a -78°C , a temperatura foi elevada a 0°C , seguida da adição lenta de MeOH/solução tampão fosfato pH 7 (2 mL, 1:1) e solução H_2O_2 30%/MeOH (2 mL, 1:1). A reação foi mantida sob agitação a 0°C por 1 hora, posteriormente, a mistura foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) (10 mL), que foi extraída com diclorometano (CH_2Cl_2) (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (4:1) como eluente, fornecendo 0,4992 g do aduto de aldol **82a** (óleo amarelado) em 82% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95%.

R_f: 0,39, PMA ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:Et}_2\text{O}$, 4:1).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,09 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,60 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,33 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,95-3,96 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,75 (dd, $J = 16,3$ e $9,8$ Hz, 1H), 2,60 (dd, $J = 16,3$ e $2,1$ Hz, 1H), 2,26 (dd, $J = 13,0$ e $4,0$ Hz, 1H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,86 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 209,2, 166,2, 144,1 133,5, 129,8 , 129,1, 128,5, 112,0, 75,8, 71,6, 41,8, 41,1, 35,9, 22,0, 15,8, 14,9.

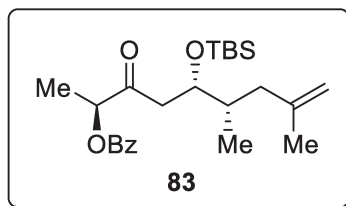
⁸⁴ Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7540.

IV (RTA, cm^{-1}): 3508, 3072, 2967, 2935, 1715, 1650, 1602, 1585, 1492, 1266, 1110, 710.

EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$ IES (+) = 305,17395; calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_4]^+$ = 305,17474.

$[\alpha]_D^{20}$ +63,1 (c 1,0, CHCl_3).

*Procedimento para a preparação do (2S,5S,6S)-5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-6,8-dimetil-3-oxonon-8-en-2-il benzoato (**83**).⁸⁵*



Em um balão contendo o álcool **82a** (1 equiv., 1,0 mmol, 0,3044 g) em CH_2Cl_2 (10 mL) à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, foi adicionada 2,6-lutidina (2 equiv., 2,0 mmol, 0,23 mL) seguida da adição imediata do TBSOTf (1,5 equiv., 1,5 mmol, 0,34 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 hora. A reação foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) (25 mL), que foi extraída com diclorometano (CH_2Cl_2) (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/ CH_2Cl_2 (1:1) como eluente, fornecendo o composto de protegido **83** (óleo incolor) em 98% de rendimento isolado.

R_f: 0,39, PMA (Hex: CH_2Cl_2 , 1:1).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,11-8,08 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 5,34 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,23 (dt, J = 7,6 e 3,7 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 17,0 e 7,8 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 17,0 e 3,8 Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 13,3 e 5,0 Hz, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,73 (dd, J = 13,3 e 9,2 Hz, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 206,3, 165,8, 143,7, 133,3, 129,8, 129,5, 128,5, 111,9, 75,5, 70,8, 41,1, 41,0, 36,5, 25,8, 22,1, 18,0, 16,1, 14,3, -4,6, -4,8.

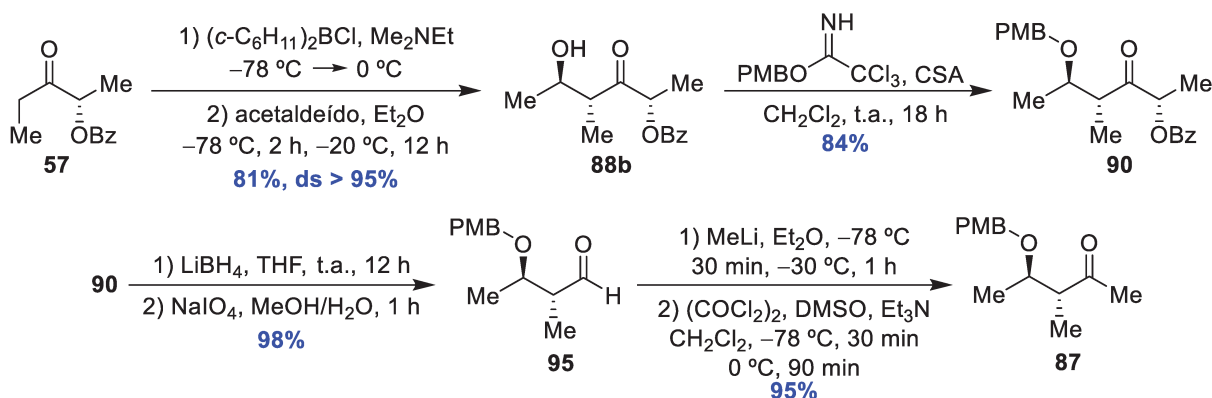
⁸⁵ Crossman, J. S.; Perkins, M. V. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 117.

IV (RTA, cm^{-1}): 3074, 2957, 2930, 2897, 2857, 1721, 1650, 1603, 1558, 1492, 1377, 1361, 1264, 1095, 711.

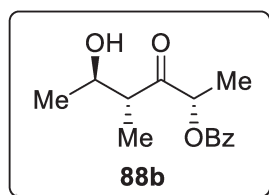
EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$ IES (+) = 419,26038; calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}]^+ = 419,26121$.

$[\alpha]_D^{20} +46,8$ (c 2,0, CHCl_3).

Síntese e caracterização da metilcetona **87**.



*Procedimento para a preparação do (2S,4R,5R)-5-hidroxi-4-metil-3-oxohexan-2-il benzoato (**88b**).*



A um balão de 100 mL contendo o cloreto de dicianoborano $((c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{BCl})$ (1,5 equiv., 7,2 mmol, 1,5270 g, 1,60 mL) em 20 mL de éter etílico à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, foram adicionadas dimetiletilamina (Me_2NEt) (11,8 equiv., 8,6 mmol, 0,2632 g, 0,38 mL) e a etilcetona **57** (4,8 mmol, 1,00 g em 20 mL de Et_2O – via cânula), esta adicionada gota a gota. A mistura foi aquecida a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e mantida sob agitação por 2 horas. Em seguida, a mistura reacional foi resfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, com a subsequente adição gota a gota do acetaldeído (5 equiv., 24,0 mmol, 1,0570 g, 1,3 mL em 20 mL de Et_2O – via cânula). Após 1 hora a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a mistura foi aquecida a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ (freezer) e mantida sob agitação por 14 horas. A temperatura foi elevada a $0\text{ }^\circ\text{C}$, seguida da adição lenta de MeOH (20 mL), solução tampão fosfato pH 7 (20 mL) e solução H_2O_2 30% (20 mL). A reação foi mantida sob agitação a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 hora e posteriormente, a mistura foi extraída com diclorometano (CH_2Cl_2) (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Após

a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e diclorometano/éter etílico (4:1) como eluente, fornecendo 0,9720 g do aduto de aldol **88b** (sólido esbranquiçado) em 81% de rendimento (3,9 mmol) e diastereosseletividade superior a 95%.

R_f: 0,49, PMA (CH₂Cl₂:Et₂O, 4:1).

mp: 85,2-86,7 °C.

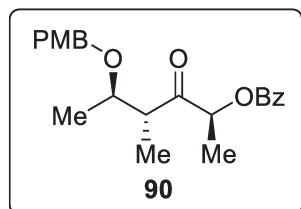
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,08 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 2H), 7,59 (t, *J* = 7,4 e 1,3 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,44 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,98 (pentet, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,81 (pentet, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,51 (sl, 1H), 1,57 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 211,7, 165,8, 133,3, 129,7, 129,4, 128,4, 74,5, 69,4, 49,9, 20,8, 15,8, 14,4.

IR (RTA, cm⁻¹): 3348, 2976, 2935, 2880, 1732, 1719, 1602, 1585, 1485, 1451, 1264, 1111, 1006, 706.

[α]_D²⁰ +38,1 (c 1,4, CHCl₃).

Procedimento para a preparação do (2S,4R,5R)-5-((4-metoxibenzil)oxi)-4-metil-3-oxohexan-2-il benzoato (90).



A uma mistura contendo o álcool *p*-metoxibenzílico (1,5 equiv., 36,0 mmol, 4,9740 g, 4,4 mL) em 19 mL de éter etílico (Et₂O) a temperatura ambiente sob atmosfera inerte, foi adicionado hidreto de sódio em óleo mineral (0,15 equiv., 3,6 mmol, 0,1440 g de NaH). A suspensão foi mantida sob agitação por 1 hora. A mistura foi resfriada a 0 °C seguido da adição durante 15 minutos de tricloroacetoneitrila (1,5 equiv., 36,0 mmol, 5,1980 g, 3,6 mL). A mistura foi mantida a 0 °C por 5 minutos e a temperatura ambiente por mais 18 horas. A reação foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃) (200 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO₄). Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida. Ao resíduo foi

adicionado o álcool **88b** (1 equiv., 24,0 mmol, 6,00 g), CSA (0,2 equiv., 4,8 mmol, 1,12 g) e diclorometano (CH_2Cl_2) (40 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 18 horas. Posteriormente, a reação foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (200 mL), que foi extraída com Et_2O (4 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (EtOAc) (9:1) como eluente, fornecendo 7,4683 g de um óleo incolor (**90**) em 84% de rendimento (20,2 mmol).

R_f: 0,12, PMA (Hex:EtOAc, 9:1).

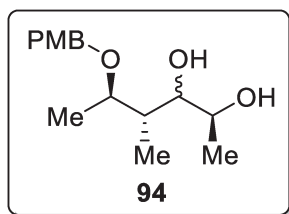
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,57 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,37 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,94 (dq, $J = 14,2, 7,1$ Hz, 1H), 1,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 209,9, 165,8, 159,0, 133,1, 130,5, 129,8, 129,3, 128,3, 113,6, 76,8, 75,1, 71,1, 55,2, 49,0, 16,7, 15,2, 13,6.

IR (RTA, cm^{-1}): 3064, 3034, 2975, 2937, 2909, 2879, 2837, 1716, 1613, 1513, 1451, 1246, 1114, 1028, 823, 712.

$[\alpha]_D^{20} -26,6$ (c 2,0, CHCl_3).

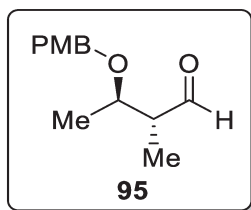
*Procedimento para a preparação do (2S,4S,5R)-5-((4-metoxibenzil)oxi)-4-metilhexano-2,3-diol (**94**).*



A um balão de 500 mL contendo o éster benzoato **90** (1 equiv., 20,0 mmol, 5,3670 g) em tetraidrofurano (THF) (20 mL) à -78 °C e atmosfera de argônio, foi adicionado boroidreto de lítio (LiBH_4) (10 equiv., 200,0 mmol, 100,0 mL – 2M em THF) gota a gota. A mistura foi mantida sob agitação a -78 °C por 10 minutos, seguido de aquecimento a temperatura ambiente e agitação por mais 12 horas. A reação foi resfriada a 0 °C, posteriormente, adicionou-se 100 ml de água e a

mistura foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl) (100 mL), que foi extraída com Et_2O (4 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida, fornecendo uma mistura de dióis (**94**) utilizada na próxima etapa sem purificação.

*Procedimento para a preparação do (2R,3R)-3-((4-metoxibenzil)oxi)-2-metilbutanal (**95**).*



Ao balão contendo a mistura de dióis **94**, foram adicionados metanol (200 mL) e água (100 mL) e periodato de sódio (NaIO_4) (5 equiv., 100,0 mmol, 21,4877 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, à reação foi adicionada água destilada (100 mL), que foi extraída com Et_2O (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/ EtOAc (4:1) como eluente, fornecendo 4,3567 g como um óleo incolor (**95**) em 98% de rendimento (19,6 mmol).

R_f: 0,32, PMA (Hex: EtOAc , 4:1).

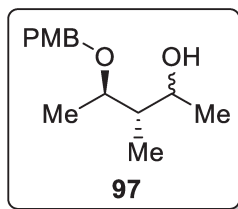
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 9,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,54 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78–3,74 (m, 1H), 2,53 (quint apt, J = 7,1 e 2,4 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 204,5, 159,1, 130,2, 129,2, 113,7, 74,8, 70,3, 55,2, 51,7, 16,8, 10,0.

IR (RTA, cm^{-1}): 2974, 2936, 2876, 2831, 2718, 1722, 1612, 1513, 1245, 1033, 819.

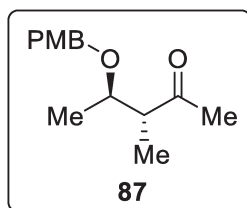
$[\alpha]_D^{20}$ –46,7 (c 2,0, CHCl_3).

Procedimento para a preparação do (3S,4R)-4-((4-metoxibenzil)oxi)-3-metilpentan-2-ol (97).



A um balão de 250 mL contendo o aldeído **95** (1 equiv., 20,0 mmol, 4,4456 g) em Et₂O (80 mL) à -78 °C e atmosfera de argônio, foi adicionado metilítio (MeLi) (3 equiv., 45,0 mmol, 28,1 mL – 1,6 M em THF) gota a gota. A mistura foi mantida sob agitação a -78 °C por 30 minutos, seguido de aquecimento a -30 °C e agitação por mais 1 hora. Posteriormente, adicionou-se uma solução tampão pH 7 (120 mL). A mistura foi extraída com Et₂O (4 x 80 mL), seguida de lavagem com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida, fornecendo o álcool (**97**) utilizado na próxima etapa sem purificação.

Procedimento para a preparação do (3R,4R)-4-((4-metoxibenzil)oxi)-3-metilpentan-2-ona (87).



Em um balão de 250 mL contendo cloreto de oxalila (1,5 equiv., 30,0 mmol, 3,8079 g, 2,4 mL) em diclorometano (120 mL, 0,25 M), foi adicionado DMSO (3,0 equiv., 60,0 mmol, 4,6878 g, 4,3 mL). A mistura foi agitada a -78 °C por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se a mistura contendo o álcool **97**, sendo mantida sob agitação a -78 °C por mais 30 minutos. A mistura foi aquecida a 0 °C seguida de adição de trietilamina (Et₃N) (5 equiv., 100,0 mmol, 10,1100 g, 14,0 mL), mantendo sob agitação a 0 °C por 90 minutos. A reação foi lavada com solução aquosa saturada de NH₄Cl (100 mL), que foi extraída com Et₂O (3 x 100 mL). A fase orgânica foi lavada com água (100 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), sendo seca com MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida, fornecendo um óleo amarelado (**87**) em 4,4899

g, 95% de rendimento para duas etapas (19,0 mmol), sendo utilizado na próxima etapa sem purificação.

R_f: 0,32, PMA (Hex:EtOAc, 4:1).

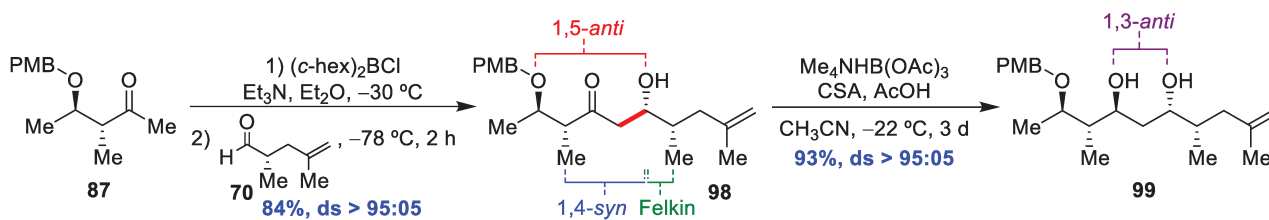
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,48 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (dq, *J* = 8,2, 6,1 Hz, 1H), 2,73 (quint, *J* = 7,2, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 212,1, 159,0, 130,4, 129,2, 113,7, 76,7 70,6, 55,2, 52,6, 30,0, 16,6, 12,6.

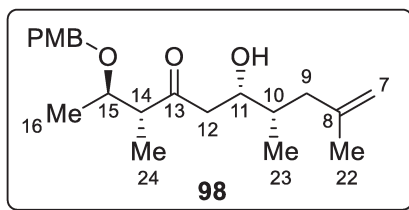
IR (RTA, cm⁻¹): 2973, 2936, 2911, 2878, 2837, 1711, 1613, 1513, 1456, 1377, 1355, 1245, 1033, 821.

[α]_D²⁰ -37,9 (*c* 2,4, CHCl₃).

Síntese e caracterização do diol **99**.



*Procedimento para a preparação do (2R,3R,6S,7S)-6-hidroxi-2-((4-metoxibenzil)oxi)-3,7,9-trimetildec-9-en-4-ona (**98**).*



A um balão contendo a metilcetona **87** (1,0 equiv., 8,5 mmol, 2,0086 g) em Et₂O (170 mL, 0,05 M) a -30 °C, foram adicionados lentamente (c-hex)₂BCl (2,0 equiv., 17,0 mmol, 3,6066 g, 3,7 mL) e Et₃N (2,1 equiv., 17,8 mmol, 1,7996 g, 2,5 mL), resultando em uma suspensão esbranquiçada. Após a adição de Et₃N, a mistura foi resfriada a -78 °C. Posteriormente, adicionou-se o aldeído **70** (3,0 equiv., 25,5 mmol, 2,8603 g), gota-a-gota. A mistura reacional foi mantida sob agitação a -78 °C. Após uma hora, metanol MeOH) (170 mL) foi adicionado a

mistura reacional, que foi aquecida a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (4:1) como eluente, fornecendo 2,4881 g do aduto de aldol **98** (óleo incolor) em 84% de rendimento (7,1 mmol) e diastereosseletividade superior a 95%.

R_f: 0,23, PMA (Hex:EtOAc, 4:1).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar*H*), 6,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar*H*), 4,76 (s, 1H, H-7), 4,68 (s, 1H, H-7), 4,48 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,95 (ddd, *J* = 9,5, 3,6, 2,7 Hz, 1H, H-11), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,68 (dq, *J* = 8,7, 6,1 Hz, 1H, H-15), 2,98 (sl, 1H, OH), 2,72 (dq, *J* = 8,7, 7,0 Hz, 1H, H-14), 2,64 (dd, *J* = 17,6, 2,4 Hz, 1H, H-12), 2,55 (dd, *J* = 17,6, 9,6 Hz, 1H, H-12), 2,15 (dd, *J* = 13,4, 5,3 Hz, 1H, H-9), 1,80 (dd, *J* = 13,5, 9,3 Hz, 1H, H-9), 1,68 (s, 1H, H-22), 1,66-1,60 (m, 1H, H-10), 1,20 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H, H-16), 1,01 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, H-23), 0,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, H-24).

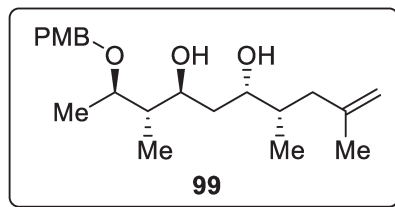
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 215,9, 159,2, 144,1, 130,2, 129,4, 113,7, 111,9, 77,6, 70,8, 70,0, 55,2, 52,2, 47,8, 41,4, 35,4, 22,1, 16,9, 13,8, 13,0.

IR (RTA, cm⁻¹): 3485, 3073, 2967, 2931, 2879, 1708, 1614, 1514, 1378, 1249, 1104, 1036, 824.

EMAR (IES, m/z): calculado para [M+Na]⁺ = 371,21983, encontrado = 371,21912.

[α]_D²⁰ -32,1 (c 1,0, CHCl₃).

*Procedimento para a preparação do (2R,3S,4S,6S,7S)-2-((4-metoxibenzil)oxi)-3,7,9-trimetildec-9-ene-4,6-diol (**99**).*



Em um balão contendo triacetoxiboroidreto de tetrametilamônio (4,0 equiv., 28,0 mmol, 7,3563 g) em acetonitrila (MeCN) (21,0 mL), foi adicionado ácido acético glacial (AcOH) (21,0 mL). A mistura foi mantida sob agitação por 30 minutos. Após esse tempo, a reação foi resfriada a -40 °C, seguido da adição do álcool **99** (1,0 equiv., 7,0 mmol, 2,4394 g) em AcOH (21,0 mL), gota-a-gota, via cânula

e uma mistura de CSA (0,5 equiv., 3,5 mmol, 0,8131 g), MeCN anidra (21,0 mL) e AcOH glacial (21,0 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 48 horas. Posteriormente, a mistura foi transferida para um erlenmeyer sob agitação com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (250 mL). Após a liberação total de gases, foi adicionado uma solução aquosa saturada de sal de Rochelle ($\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6$) (250 mL) e CH_2Cl_2 (250 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por mais 3 horas. Na sequência, a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (4 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária hexano/acetato de etila (3:2) como eluente, fornecendo 2,2817 g do diol **99** (óleo amarelado) em 93% de rendimento (6,5 mmol) e diastereosseletividade superior a 95%.

R_f: 0,31, UV/PMA (Hex:EtOAc, 3:2).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,59 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,36 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,55 (dq, J = 8,0, 6,1 Hz, 1H), 3,16 (sl, 1H), 2,20 (dd, J = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 1,82 (dt, J = 15,2, 9,1 Hz, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,53 (ddd, J = 14,5, 6,8, 1,9 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,79 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

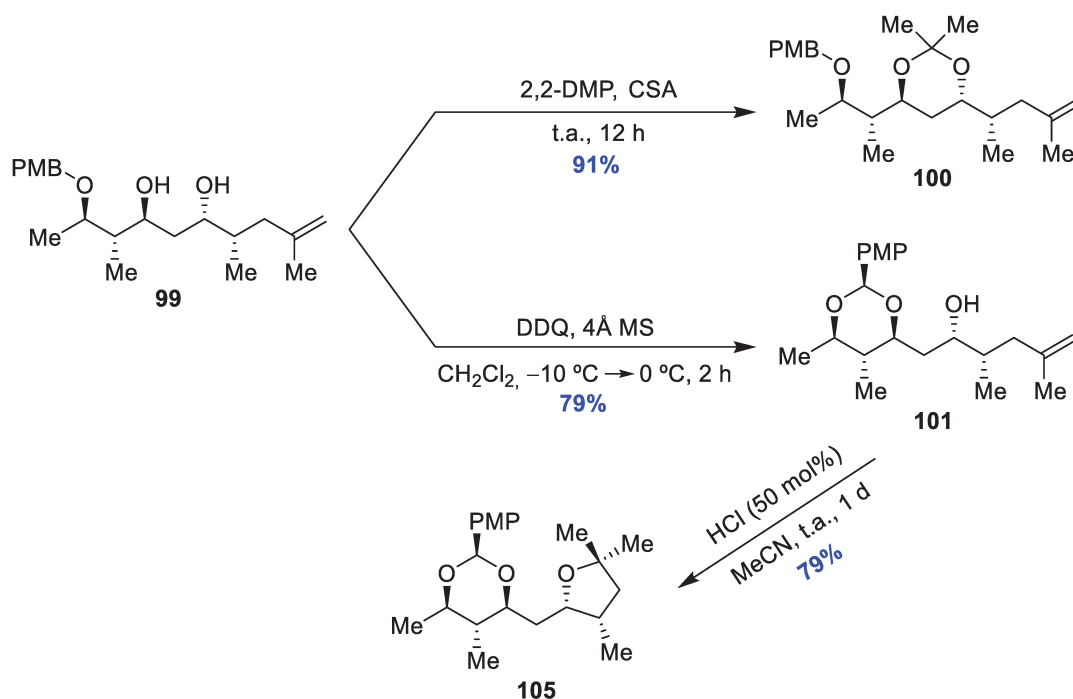
^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 159,3, 144,5, 129,9, 129,5, 113,9, 111,6, 80,3, 73,9, 71,3, 70,3, 55,2, 43,4, 41,5, 36,5, 22,1, 17,3, 13,9, 13,0.

IR (RTA, cm^{-1}): 3403, 3073, 2967, 2934, 2912, 2838, 1613, 1514, 1455, 1376, 1248, 1036, 888, 821.

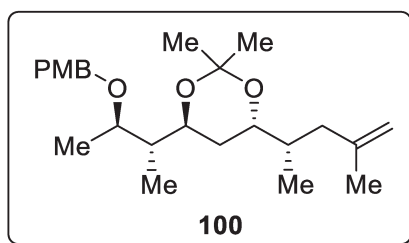
EMAR (IES, m/z): calculado para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 373,23548, encontrado = 373,23481.

$[\alpha]_D^{20}$ $-8,1$ (c 1,0, CHCl_3).

Síntese, caracterização do hidrofurano 105 e determinação da estereoquímica para o 99.



*Procedimento para a preparação do (4S,6S)-4-((2R,3R)-3-((4-metoxibenzil)oxi)butan-2-il)-2,2-dimetil-6-((S)-4-metilpent-4-en-2-il)-1,3-dioxano (**100**).*



A um balão de 250 mL contendo o diol **99** (1 equiv., 2,0 mmol, 0,7010 g) em 2,2-dimetoxipropano (70 mL), foi adicionado CSA (0,1 equiv., 0,2 mmol, 0,0465 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 horas à temperatura ambiente. Posteriormente, a reação foi diluída com Et₂O (50 mL), seguido da lavagem com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) e extração com Et₂O (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária hexano/EtOAc (9:1) como

eluente, fornecendo 0,7108 g do acetônídeo **100** (óleo incolor) em 91% de rendimento (1,8 mmol).

R_f: 0,43, UV/PMA (Hex:EtOAc, 9:1).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,63 (td, *J* = 9,1, 6,1 Hz, 1H), 3,53 (dt, *J* = 9,8, 6,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (dq, *J* = 6,2, 5,1 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 13,6, 4,8 Hz, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,74 (dd, *J* = 13,2, 9,8 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,70-1,52 (m, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,84 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

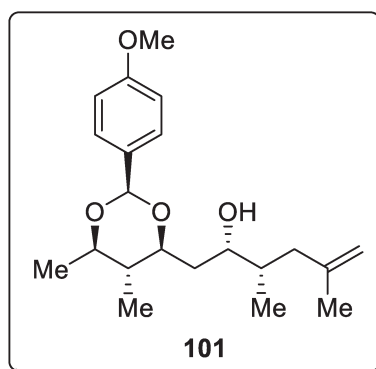
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 158,9, 144,0, 131,4, 129,1, 113,7, 111,8, 100,1, 74,4, 69,9, 69,8, 68,0, 55,2, 41,8, 40,9, 35,4, 34,6, 24,5, 24,4, 22,1, 14,7, 14,3, 8,9.

IR (RTA, cm⁻¹): 3074, 2982, 2968, 2836, 1613, 1513, 1457, 1376, 1240, 1224, 1108, 1038, 886, 820.

EMAR (IES, m/z): calculado para [M+Na]⁺ = 413,26592, encontrado = 413,26678.

[α]_D²⁰ -40,7 (c 1,0, CHCl₃).

*Procedimento para a preparação do (2S,3S)-1-((2R,4S,5R,6R)-2-(4-metoxifenil)-5,6-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-3,5-dimetilhex-5-en-2-ol (**101**).*



A um balão contendo o diol **99** (1 equiv., 57,1 μmol, 20 mg) em CH₂Cl₂ (2 mL, 0,03 M) sob atmosfera de argônio, foi adicionada peneira molecular ativada 4 Å (36 mg). Após 15 minutos em que a reação foi mantida sob agitação, a mistura foi resfriada a -10 °C seguida da adição de DDQ (1,25 equiv., 32,0 μmol, 32 mg). A mistura foi agitada por 5 minutos a -10 °C e por 2 horas a 0 °C. Em seguida, reação foi purificada por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como

fase estacionária e hexano/EtOAc (9:1) como eluente, fornecendo 15,7 mg do acetal **101** (óleo amarelado) em 79% de rendimento (45,1 μ mol).

R_f: 0,12, PMA (Hex:EtOAc, 9:1).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,91 (ddd, J = 9,9, 3,8, 1,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (ddd, J = 10,2, 7,7, 2,8 Hz, 1H), 3,58 (dq, J = 9,8, 6,1 Hz, 1H), 2,40 (sl, 1H), 2,20 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 5H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

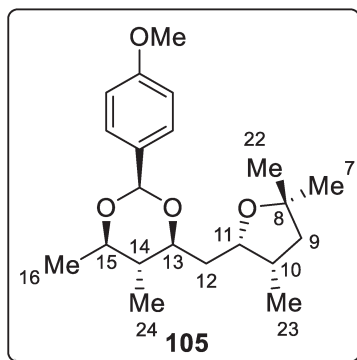
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 159,8, 144,4, 131,2, 113,6, 111,7, 100,5, 80,0, 78,5, 70,6, 55,3, 41,7, 39,7, 36,4, 36,2, 22,1, 19,4, 13,7, 12,3.

IR (RTA, cm⁻¹): 3497, 3073, 2968, 2933, 2892, 2840, 1615, 1518, 1455, 1401, 1250, 1075, 1035, 826.

EMAR (IES, m/z): calculado para [M+Na]⁺ = 371,21918, encontrado = 371,21983.

$[\alpha]_D^{20}$ -4,9 (c 0,5, CHCl₃).

*Procedimento para a preparação do (2R,4R,5R,6S)-2-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-6-(((2S,3S)-3,5,5-trimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)-1,3-dioxano (**105**).*



Método 1: Em um balão de 15 mL contendo acetal de PMP **101** (1 equiv., 9,4 μ mol, 3,3 mg) foi adicionado ácido clorídrico concentrado (HCl) (0,7 mL) em isopropanol (*i*PrOH) (7 mL). A reação foi aquecida a 50 °C, sendo mantida sob agitação por 30 minutos. A reação foi finalizada com a adição de carbonato de potássio (K₂CO₃) (0,5 g), e o solvente foi evaporado a pressão reduzida. Em seguida, a reação foi purificada por cromatografia em coluna flash usando sílica

gel como fase estacionária e hexano/EtOAc (9:1) como eluente, fornecendo 0,6 mg do hidrofurano **105** (óleo incolor) em 19% de rendimento.

Método 2: A uma solução contendo o acetal de PMP **101** (1 equiv., 9,4 μ mol, 3,3 mg) em MeCN (1 mL, 0,01 M), foi adicionado HCl_(aq) (37%) (0,5 equiv., 4,7 μ mol, 0,4 μ L). A mistura reacional foi mantida sob agitação durante 24 horas. Posteriormente, a reação foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), seguida de extração com Et₂O (3 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/EtOAc (9:1) como eluente, fornecendo 2,6 mg do hidrofurano **105** em 79% de rendimento (7,4 μ mol).

R_f: 0,16, PMA (Hex:EtOAc, 9:1).

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,44-7,41 (m, 2H, ArH), 6,89-6,85 (m, 2H, ArH), 5,56 (s, 1H, OC(H)O), 4,27 (ddd, J = 9,8, 6,6, 2,9 Hz, 1H, H-11), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,68 (td, J = 10,1, 1,4 Hz, 1H, H-13), 3,57 (dq, J = 9,7, 6,1 Hz, 1H, H-15), 2,43 (sexteto aparente, J = 7,2 Hz, 1H, H-10), 1,92 (dd, J = 12,3, 7,4 Hz, 1H, H-9), 1,75 (ddd, J = 13,9, 10,2, 1,5 Hz, 1H, H-12), 1,50-1,44 (m, 2H, H-9 e H-12), 1,39 (tq, J = 9,8, 6,7 Hz, 1H, H-14), 1,31 (d, J = 6,1 Hz, 3H, H-16), 1,31 (s, 3H, H-7), 1,21 (s, 3H, H-22), 0,95 (d, J = 7,0 Hz, 3H, H-23), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 3H, H-24).

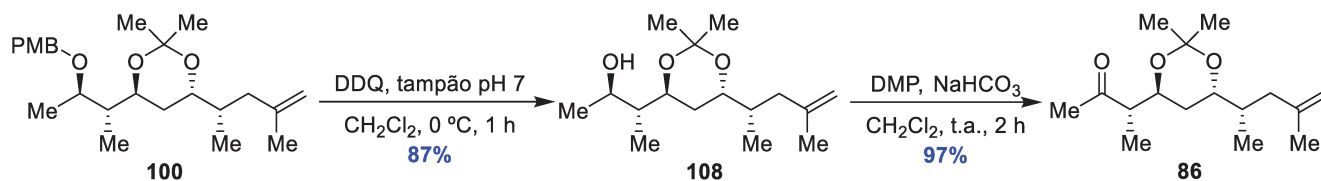
¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃, ppm): δ 159,6, 131,8, 127,3, 113,4, 99,9, 79,3, 78,9, 78,4, 76,8, 55,3, 46,6, 41,2, 36,5, 34,5, 30,8, 29,2, 19,5, 14,8, 12,5.

IR (RTA, cm⁻¹): 2967, 2931, 2889, 2838, 1615, 1518, 1457, 1379, 1248, 1036, 826.

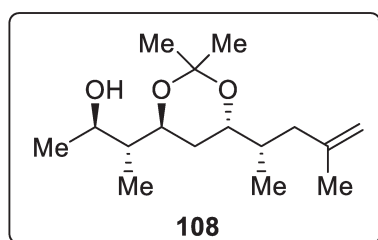
EMAR (IES, m/z): calculado para [M+Na]⁺ = 371,21909, encontrado = 371,21983.

$[\alpha]_D^{20}$ -54,7 (c 0,35, CHCl₃).

Síntese e caracterização da metilcetona **86**.



*Procedimento para a preparação do (2R,3R)-3-((4S,6S)-2,2-dimetil-6-((S)-4-metilpent-4-en-2-il)-1,3-dioxan-4-il)butan-2-ol (**108**).*



Em um balão de 50 mL contendo o éter de PMB **100** (1 equiv., 0,5 mmol, 0,1953 g) em uma mistura de CH₂Cl₂:tampão fosfato pH 7 (9:1) (10 mL, 0,5 M) a 0 °C, foi adicionado DDQ (1,5 equiv., 0,75 mmol, 0,1703 g). A reação foi mantida sob agitação a 0 °C por 90 minutos e posteriormente foi finalizada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ 10 mL. A mistura reacional foi filtrada em Celite e lavada com CH₂Cl₂ (6 x 10 mL). O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e CH₂Cl₂ como eluente, fornecendo 0,1122 g do álcool **108** (óleo incolor) em 87% de rendimento.

R_f: 0,21, vanilina (CH₂Cl₂).

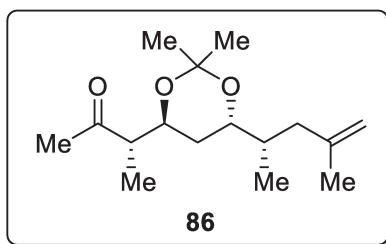
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4,77 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,76 – 3,64 (m, 2H), 3,59 (dt, *J* = 9,8 e 6,0 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 13,2 e 4,6 Hz, 1H), 1,84 – 1,66 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,63 – 1,48 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,87 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,78 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 143,3, 112,0, 100,6, 73,0, 72,3, 69,7, 46,7, 40,9, 36,0, 35,3, 24,4, 24,3, 22,0, 20,5, 14,5, 11,6.

IV (RTA, cm⁻¹): 3436, 3075, 2983, 2969, 2935, 2893, 1651, 1457, 1328, 1225, 1005, 887.

EMAR [M+Na]⁺ IES (+) = 293,20850; calculado para [C₁₆H₃₀O₃Na]⁺ = 293,20926.

Procedimento para a preparação do (S)-3-((4S,6S)-2,2-dimetil-6-((S)-4-metilpent-4-en-2-il)-1,3-dioxan-4-il)butan-2-ona (86).



Em um balão contendo o álcool **108** (1 equiv., 0,3 mmol, 0,0811 g) em CH₂Cl₂ (1 mL, 0,3 M), foi adicionado NaHCO₃ (2,4 equiv., 0,7 mmol, 0,0588 g) e DMP (1,2 equiv., 0,36 mmol, 0,1526 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 90 minutos. A reação foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) e solução aquosa saturada de Na₂SO₃ (5 mL), sendo extraída com diclorometano (CH₂Cl₂) (4 x 10 mL). A fase orgânica lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL) e seca com MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/EtOAc (9:1) como eluente, fornecendo 0,0781 g do composto oxidado **86** (óleo incolor) em 97% de rendimento isolado.

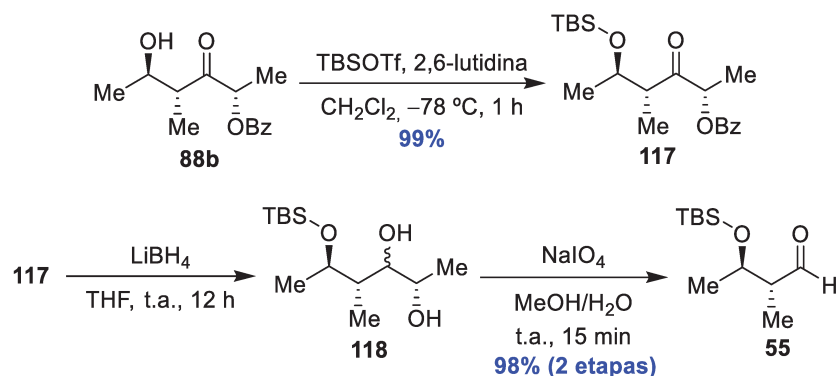
R_f: 0,31, PMA (Hex:EtOAc, 9:1).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4,76 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,88 (td, *J* = 9,5 e 6,0 Hz, 1H), 3,56 (dt, *J* = 9,7 e 6,1 Hz, 1H), 2,61 (dq, *J* = 14,1 e 7,0 Hz, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,79 - 1,67 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,52 (ddd, *J* = 12,6, 9,8 e 6,3 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,02 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,87 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

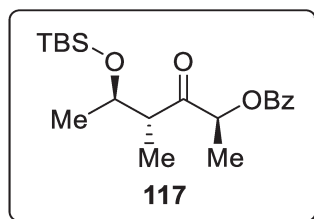
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 211,6, 143,9, 111,9, 100,4, 69,5, 68,9, 52,2, 40,9, 35,3, 34,4, 29,5, 24,2, 24,1, 22,1, 14,6, 12,0.

EMAR [M+Na]⁺ IES (+) = 291,19306; calculado para [C₁₆H₂₈O₃Na]⁺ = 291,19361.

Síntese e caracterização do aldeído 55.



*Procedimento para a preparação do (2S,4R,5R)-5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-4-metil-3-oxohexan-2-il benzoato (**117**).*



Em um balão contendo o álcool **88b** (1 equiv., 5,0 mmol, 1,2515 g) em CH_2Cl_2 (50 mL) à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, foi adicionada 2,6-lutidina (2,0 equiv., 10,0 mmol, 1,15 mL) seguida da adição imediata do TBSOTf (1,5 equiv., 7,5 mmol, 1,70 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 hora. A reação foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) (100 mL), que foi extraída com diclorometano (CH_2Cl_2) (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/ CH_2Cl_2 (1:1) como eluente, fornecendo 1,8028 g do composto protegido **117** (óleo incolor) em 99% de rendimento isolado (4,9 mmol).

R_f: 0,41, PMA (Hex: CH_2Cl_2 , 1:1).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,08 (dt, $J = 7,0, 1,5$ Hz, 2H), 7,57 (tt, $J = 7,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,45 (tt, $J = 6,4, 1,5$ Hz, 2H), 5,41 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,06 (dq, $J = 8,4, 6,1$ Hz, 1H), 2,85 (dq, $J = 14,1, 7,1$ Hz, 1H), 1,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), $-0,03$ (s, 3H).

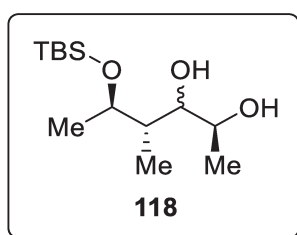
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 209,4, 165,7, 133,2, 129,8, 129,7, 128,4, 75,1, 70,1, 50,5, 25,8, 21,1, 17,9, 15,2, 13,8, -4,7, -4,9.

IR (RTA, cm^{-1}): 3065, 2956, 2930, 2886, 2858, 1721, 1603, 1586, 1472, 1452, 1380, 1266, 1116, 711.

EMAR (IES, m/z): calculado para $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 387,19621$, encontrado = 387,19548.

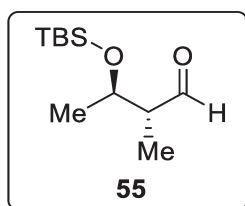
$[\alpha]_D^{20} -15,5$ (c 1,0, CHCl_3).

*Procedimento para a preparação do (2S,4S,5R)-5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-4-metilhexano-2,3-diol (**118**).*



A um balão de 50 mL contendo o éster benzoato **117** (1 equiv., 3,0 mmol, 1,3646 g) em THF (3 mL) à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e sob atmosfera de argônio, foi adicionado LiBH_4 (20 equiv., 60,0 mmol, 30,0 mL – 2M em THF) gota a gota. A mistura foi mantida sob agitação a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 10 minutos, com subsequente aquecimento a temperatura ambiente e agitação por mais 12 horas. A reação foi resfriada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e posteriormente, a mistura foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (30 mL), que foi extraída com éter etílico (Et_2O) (4 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida, fornecendo o diol (**118**) utilizado na próxima etapa sem purificação.

*Procedimento para a preparação do (2R,3R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutanal (**55**).*



Em um balão contendo a mistura de diois **118** (1 equiv., 2,5 mmol, 0,6555 g) em metanol (25 mL) e água (12,5 mL) a temperatura ambiente, foi adicionado

periodato de sódio (NaIO_4) (6 equiv., 15,0 mmol, 3,2215 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, à reação foi adicionada água destilada (50 mL), e a solução resultante foi extraída com éter etílico (Et_2O) (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (9:1) como eluente, fornecendo 0,5302 g do aldeído **55** (óleo incolor) em 98% de rendimento.

R_f: 0,40, PMA (Hex:EtOAc, 9:1).

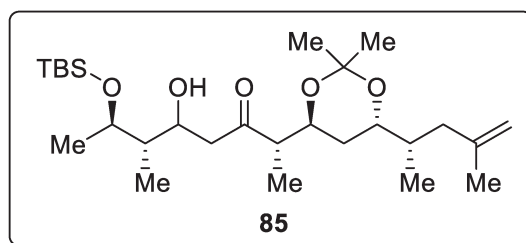
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 9,74 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,02 (quint, $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,36 (qdd, $J = 7,0, 5,8, 2,6$ Hz, 1H), 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 205,2, 69,8, 53,6, 26,0, 21,7, 17,9, 10,6, 8,9, -4,2, -5,0.

IR (RTA, cm^{-1}): 2957, 2931, 2886, 2858, 2711, 1727, 1473, 1463, 1253, 1115, 1005.

$[\alpha]_D^{20}$ -48,1 (c 1,0, benzeno).

*Procedimento para a preparação do (2S,6S,7R)-7-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-((4S,6S)-2,2-dimetil-6-((S)-4-metilpent-4-en-2-il)-1,3-dioxan-4-il)-5-hidroxi-6-metiloctan-3-ona (**85**).*



A um balão contendo a metilcetona **86** (1,0 equiv., 0,025 mmol, 7,2 mg) em Et_2O (1 mL, 0,025 M) a -30 °C, foram adicionados lentamente a $(c\text{-hex})_2\text{BCl}$ (2,0 equiv., 0,050 mmol, 11,2 mg, 11,4 μL) e Et_3N (2,1 equiv., 0,053 mmol, 5,6 mg, 7,6 μL), resultando em uma suspensão esbranquiçada. Após a adição de Et_3N , a mistura foi resfriada a -78 °C. Posteriormente, adicionou-se o aldeído **55** (2,0 equiv., 0,050 mmol, 10,8 mg), gota-a-gota. A mistura reacional foi mantida sob agitação a -78 °C. Após uma hora, metanol (MeOH , 1 mL) foi adicionado a reação, a qual foi aquecida a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado a

pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (4:1) como eluente, resultando em um óleo incolor (**85**) em 92% de rendimento isolado e razão diastereoisomérica de 57:43.

R_f: 0,48, PMA (Hex:EtOAc, 4:1).

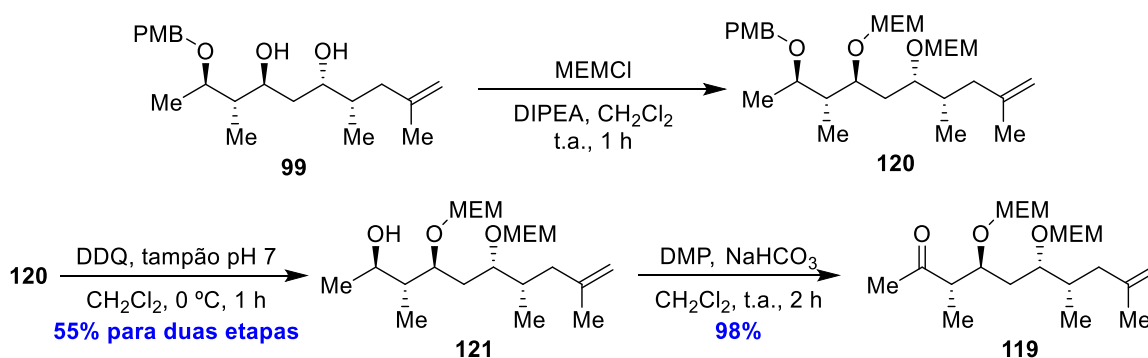
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4,75 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,58 (apt t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,03–3,81 (m, 5H), 3,56 (dt, *J* = 9,8 e 5,9 Hz, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,72–2,64 (m, 4H), 2,64–2,55 (m, 2H), 2,13 (dd, *J* = 13,3 e 4,8 Hz, 2H), 1,79–1,62 (m, 12H), 1,55–1,41 (m, 4H), 1,27–1,24 (m, 12H), 1,22 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,89–0,84 (m, 24H), 0,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,084 (s, 3H), 0,081 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 215,54, 213,37, 143,90, 143,86, 111,96, 111,93, 100,57, 100,46, 73,18, 69,86, 69,60, 69,54, 69,47, 69,42, 66,04, 51,96, 51,44, 48,64, 47,25, 45,06, 42,69, 40,89, 35,29, 34,39, 25,85, 25,82, 24,23, 24,08, 22,06, 17,99, 14,56, 14,53, 10,66, –4,30, –4,33, –4,86, –5,04.

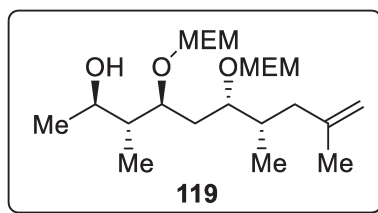
IV (RTA, cm⁻¹): 3504, 3075, 2958, 2931, 2895, 2858, 1711, 1379, 1226, 1006, 836.

EMAR [M+Na]⁺ IES (+) = 507,34737; calculado para [C₂₇H₅₂O₅SiNa]⁺ = 507,34017.

Síntese e caracterização da metilcetona 119.



Procedimento para a preparação do (2R,3R,4S,6S,7S)-4,6-bis((2-metoxietoxi)metoxi)-3,7,9-trimetildec-9-en-2-ol (121).



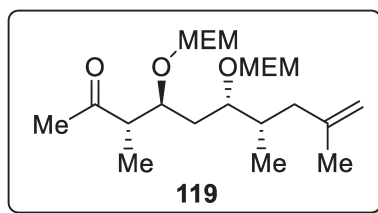
A um balão contendo o diol **99** (1 equiv., 0,2 mmol, 70,2 mg) em CH₂Cl₂ (2 mL, 0,1 M) a 0 °C, foi adicionado DIPEA (9 equiv., 3,6 mmol, 0,4652 g, 0,62 mL) e MEMCl (6 equiv., 2,4 mmol, 0,2990 g, 0,28 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 horas à temperatura ambiente. Posteriormente, adicionou-se solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL), seguido da extração com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida. À mistura contendo o éter de PMB **120**, foi adicionado uma mistura de CH₂Cl₂:tampão fosfato pH 7 (9:1) (4 mL, 0,5 M) a 0 °C, seguida da adição de DDQ (1,5 equiv., 0,3 mmol, 68,1 mg). A reação foi mantida sob agitação a 0 °C por 90 minutos e posteriormente, a reação foi finalizada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ 10 mL. A mistura reacional foi filtrada em Celite e lavada com CH₂Cl₂ (6 x 10 mL). O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (1:1) como eluente, fornecendo 45,4 mg do álcool **121** (óleo incolor) em 56% de rendimento para duas etapas.

R_f: 0,28, vanilina (hexano/acetato de etila, 1:1).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4,83–4,67 (m, 6H), 4,07 (ddd, *J* = 7,9, 6,0, 2,2 Hz, 1H), 3,86–3,79 (m, 2H), 3,74–3,64 (m, 4H), 3,58–3,54 (m, 5H), 3,39 (s, 6H), 2,23 (dd, *J* = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,94 (dq, *J* = 13,8, 6,9, 3,8 Hz, 1H), 1,85–1,73 (m, 2H), 1,70–1,58 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 144,2, 111,7, 94,8, 94,8, 94,6, 92,3, 78,0, 71,9, 71,7, 68,7, 67,5, 59,0, 58,9, 42,8, 40,1, 33,3, 32,4, 22,2, 21,6, 14,5, 10,7.

*Procedimento para a preparação do (3S,4S,6S,7S)-4,6-bis((2-metoxietoxi)metoxi)-3,7,9-trimetildec-9-en-2-ona (**119**).*



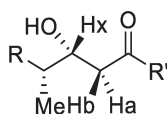
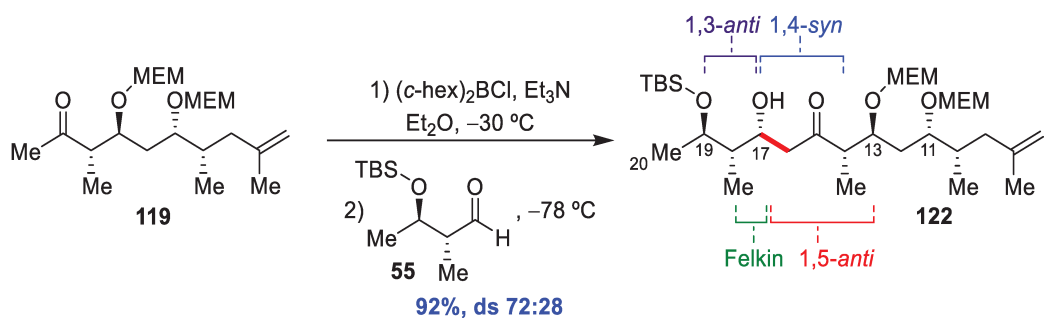
Em um balão contendo o álcool **121** (1 equiv., 0,05 mmol, 20,1 mg) em CH₂Cl₂ (1 mL), foi adicionado NaHCO₃ (2,4 equiv., 0,115 mmol, 9,7 mg) e DMP (1,2 equiv., 0,06 mmol, 25,5 mg). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 90 minutos. A reação foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) e Na₂SO₃ (5 mL) que foi extraída com diclorometano (4 x 10 mL). A fase orgânica lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL) e seca com MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/EtOAc (1:1) como eluente, fornecendo 19,8 mg da metilcetona **119** (óleo incolor) em 98% de rendimento.

R_f: 0,32, PMA (Hex:EtOAc, 1:1).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4,78–4,72 (m, 4H), 4,70–4,67 (d, 2H), 4,10–4,06 (m, 1H), 3,77–3,74 (m, 1H), 3,74–3,62 (m, 4H), 3,56–3,51 (m, 5H), 3,38 (s, 6H), 2,78 (qd, *J* = 7,0, 4,0 Hz, 2H), 2,23–2,20 (m, 1H), 2,22 9s, 3H), 1,96 (ddd, *J* = 10,3, 7,1, 3,6 Hz, 1H), 1,81 (dd, *J* = 13,5, 10,2 Hz, 1H), 1,76 (ddd, *J* = 14,2, 8,1, 5,9 Hz, 1H), 1,70–1,64 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃, ppm): δ 210,6, 144,1, 111,7, 94,9, 94,8, 78,4, 75,8, 71,8, 71,7, 67,5, 59,0, 49,7, 40,1, 33,5, 33,1, 29,3, 22,2, 14,4, 10,3.

Síntese e caracterização do aduto de aldol **122** (fragmento (C(7)-C(20))).



Observado

Ha, dd, δ 2,66

Hb, dd, δ 2,23

$J_{a-x} = 9,2$ Hz

$J_{b-x} = 3,2$ Hz

Esperado

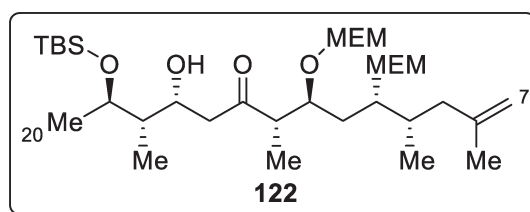
Ha, dd, δ 2,64-2,88

Hb, dd, δ 2,20-2,52

$J_{a-x} = 7,8-10,0$ Hz

$J_{b-x} = 1,1-5,4$ Hz

(8*S*,9*S*,12*R*,13*S*,14*R*)-12-hidroxi-8-((2*S*,3*S*)-2-((2-metoxietoxi)metil)-3,5-dimetilhex-5-en-1-il)-9,13,14,16,16,17,17-heptametil-2,5,7,15-tetraoxa-16-silaoctadecan-10-ona (**122**).



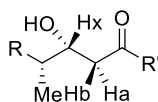
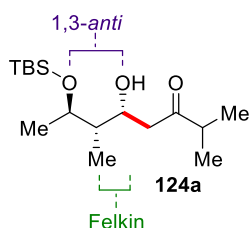
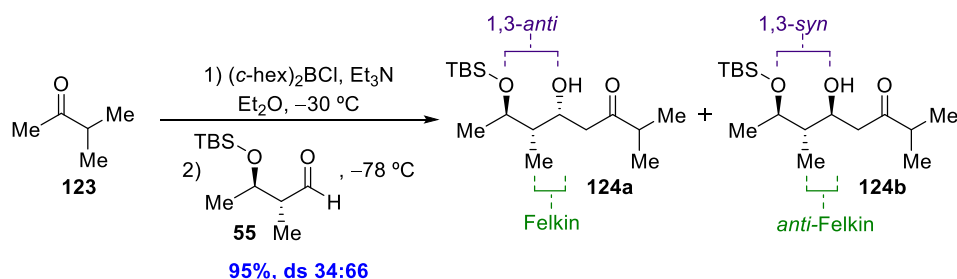
A um balão contendo a metilcetona **119** (1,0 equiv., 0,025 mmol, 7,2 mg) em Et₂O (1 mL, 0,025 M) a -30 °C, foram adicionados lentamente a (c-hex)₂BCl (2,0 equiv., 0,050 mmol, 11,2 mg, 11,4 μ L) e Et₃N (2,1 equiv., 0,053 mmol, 5,6 mg, 7,6 μ L), resultando em uma solução branca. Após a adição de Et₃N, a mistura foi resfriada a -78 °C. Posteriormente, adicionou-se o aldeído **55** (2,0 equiv., 0,050 mmol, 10,8 mg), gota-a-gota. A mistura reacional foi mantida sob agitação a -78 °C. Após uma hora, metanol (MeOH, 1 mL) foi adicionado a reação, a qual foi aquecida a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (19:1) como eluente, resultando em um óleo incolor (**122**) em 92% de rendimento isolado e razão diastereoisomérica de 72:28.

R_f: 0,42, PMA (Hex:EtOAc, 19:1).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 4,77–4,66 (m, 6H), 4,06–3,95 (m, 2H), 3,77–3,62 (m, 5H), 3,56–3,51 (m, 5H), 3,37 (s, 6H), 2,88–2,82 (m, 1H), 2,75 (dd, $J = 17,5, 1,9$ Hz, 1H), 2,63 (dd, $J = 17,4, 9,2$ Hz, 1H) (2,48 (dd, $J = 16,8, 4,5$ Hz, 1H)), 2,19 (dd, $J = 13,1, 2,3$ Hz, 1H), 1,98–1,90 (m, 1H), 1,85–1,68 (m, 4H), 1,69 (s, 3H), 1,09 (apt d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 0,85–0,89 (m, 10H), 0,81 (apt d, $J = 6,8$ Hz, 5H), (0,14–0,10 (m, 6H)) 0,08–0,04 (m, 6H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 213,9 (212,0), (144,13) 144,10, 111,7, 94,98, 94,96 (94,92), 78,6 (78,5), (76,2) 75,9, 71,8, 71,7, 69,7, 69,3, 67,6, 67,5, 66,5, 59,0, (50,1) 49,9, (47,2) 47,1, 46,2, 45,0, 42,8, (40,4) 40,3, 33,5, 33,3, 25,83 (25,79), 25,65 (25,62), 22,3 (22,0), 19,6, 18,0 (17,9), 14,3 (14,2), 10,7, 10,6, – 4,3, –4,9 (–5,1).

Síntese e caracterização do aduto de aldol 124a,b.



Observado

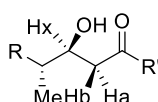
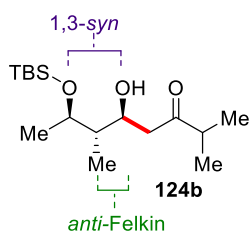
Ha, dd, δ 2,71
 Hb, dd, δ 2,41

$J_{a-x} = 8,5$ Hz
 $J_{b-x} = 4,8$ Hz

Esperado

Ha, dd, δ 2,64-2,88
 Hb, dd, δ 2,20-2,52

$J_{a-x} = 7,8-10,0$ Hz
 $J_{b-x} = 1,1-5,4$ Hz



Observado

Ha, dd, δ 2,73
 Hb, dd, δ 2,49

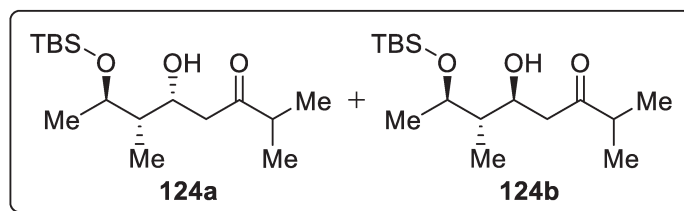
$J_{a-x} = 2,4$ Hz
 $J_{b-x} = 9,5$ Hz

Esperado

Ha, dd, δ 2,58-2,84
 Hb, dd, δ 2,16-2,65

$J_{a-x} = 1,5-2,8$ Hz
 $J_{b-x} = 9,2-12,5$ Hz

(5*R*,6*S*,7*R*)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxi-2,6-dimetiloctan-3-ona (**124a**) e (5*S*,6*S*,7*R*)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxi-2,6-dimetiloctan-3-ona (**124b**).



A um balão contendo a isopropilmetilcetona (**119**) (1,0 equiv., 2,7 mmol, 0,1732 g, 0,22 mL) em Et₂O (4 mL, 0,05 M) a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, foram adicionados lentamente a (*c*-hex)₂BCl (2,0 equiv., 4,0 mmol, 0,8103 g, 0,84 mL) e Et₃N (2,1 equiv., 4,2 mmol, 0,4250 g, 0,57 mL), resultando em uma solução branca. Após a adição de Et₃N, a mistura foi resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriormente, adicionou-se o aldeído **55** (3,0 equiv., 6,0 mmol, 1,2984 g), gota-a-gota. A mistura reacional foi mantida sob agitação a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após uma hora, metanol (MeOH, 40 mL) foi adicionado a reação, a qual foi aquecida a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (9:1) como eluente, resultando em um óleo incolor (**124**) em 95% de rendimento isolado e razão diastereoisomérica de 34:66.

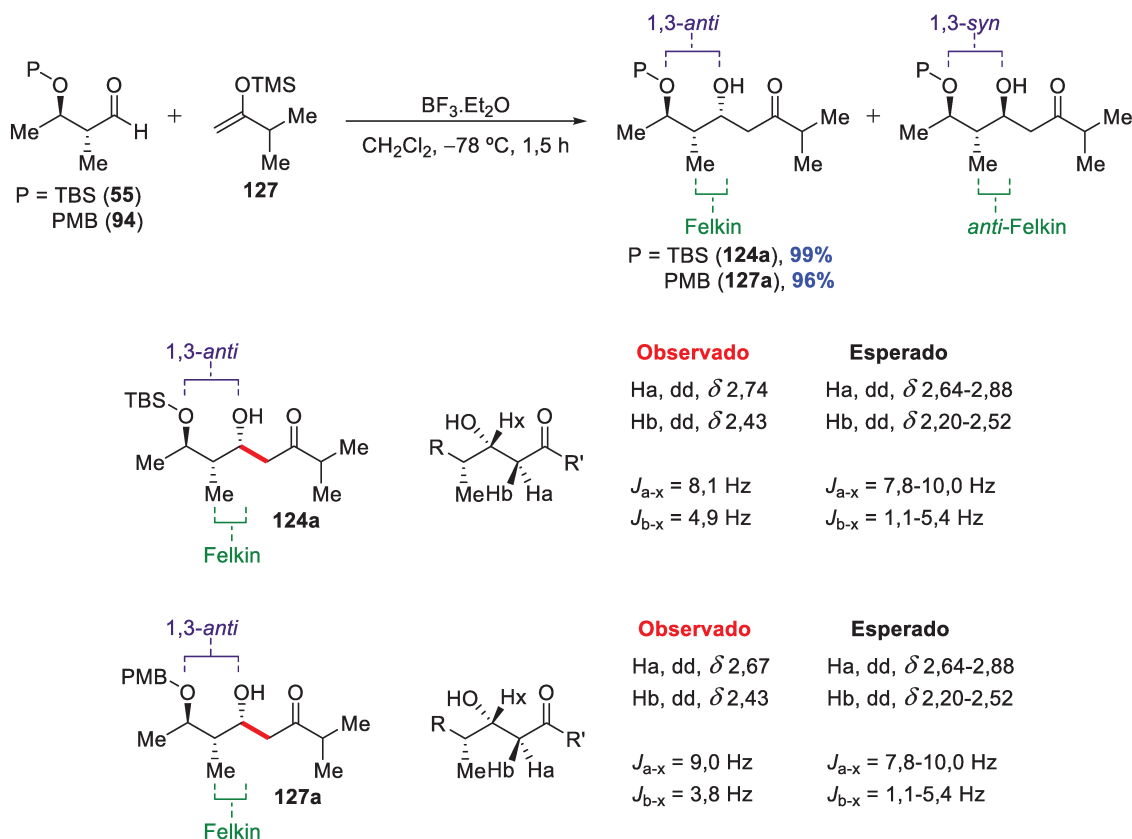
R_f: 0,45, PMA (Hex:EtOAc, 9:1).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ (4,56 (ddd, $J = 7,5, 5,1, 2,0$ Hz, 1H)) 4,00 (ddd, $J = 9,5, 7,0, 2,3$ Hz, 1H), 3,94 (apt quint, $J = 6,2$ Hz, 1H) (3,88 (qd, $J = 6,3, 3,9$ Hz, 1H)), (3,49 (s, 1H)) 3,46 (s, 1H), 2,73 (dd, $J = 17,4, 2,4$ Hz, 1H) (2,71 (dd, $J = 16,2, 8,5$ Hz, 1H)), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,49 (dd, $J = 17,4, 9,5$ Hz, 2H) (2,41 (dd, $J = 16,6, 4,8$ Hz, 1H)), 1,71 – 1,63 (m, 1H) (1,46 – 1,37 (m, 1H)), (1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H)), 1,08 (m, 9H), (0,94 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H)) 0,81 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,86 (s, 6H), 0,86 (s, 6H), 0,04 (m, 12H).

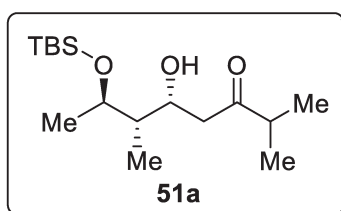
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 216,4 (214,2), 73,5 (71,9), 70,1 (70,0), 69,2 (66,5), (45,1) 45,0, 44,0 (42,7), 41,5 (41,4), 25,8 (25,8), 22,0 (21,3), 20,1, 18,1 (18,1), 18,0 (18,0), 17,9 (17,9), (11,1) 11,0, $-4,3$ ($-4,3$), $-4,9$ ($-5,1$).

IR (RTA, cm⁻¹): 3503, 2958, 2931, 2858, 1705, 1464, 1383, 1362, 1253, 1066, 835, 773.

Síntese e caracterização do aduto de aldol **124a** e **128a**.



(5*R*,6*S*,7*R*)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxi-2,6-dimetiloctan-3-ona (**124a**).



A um frasco contendo o enolsilano **127** (1 equiv., 0,25 mmol, 0,0547 g), e o aldeído **55** (1,25 equiv., 0,3 mmol, 0,0500 g) em CH_2Cl_2 (3,5 mL) a -78°C foi adicionado $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,25 equiv., 0,3 mmol, 0,4 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a -78°C por 90 min. A reação foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (5 mL), extraída com diclorometano (3 x 10 mL) e seca com MgSO_4 . Após filtração do solvente por evaporação a pressão reduzida, o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica usando sílica gel como fase estacionária e hexano/ EtOAc (9:1) como eluente, resultando em 0,0748 g do aduto de aldol **124a** (óleo incolor) em 99% de rendimento e ds > 95:05.

R_f: 0,27, PMA (Hex: EtOAc , 9:1).

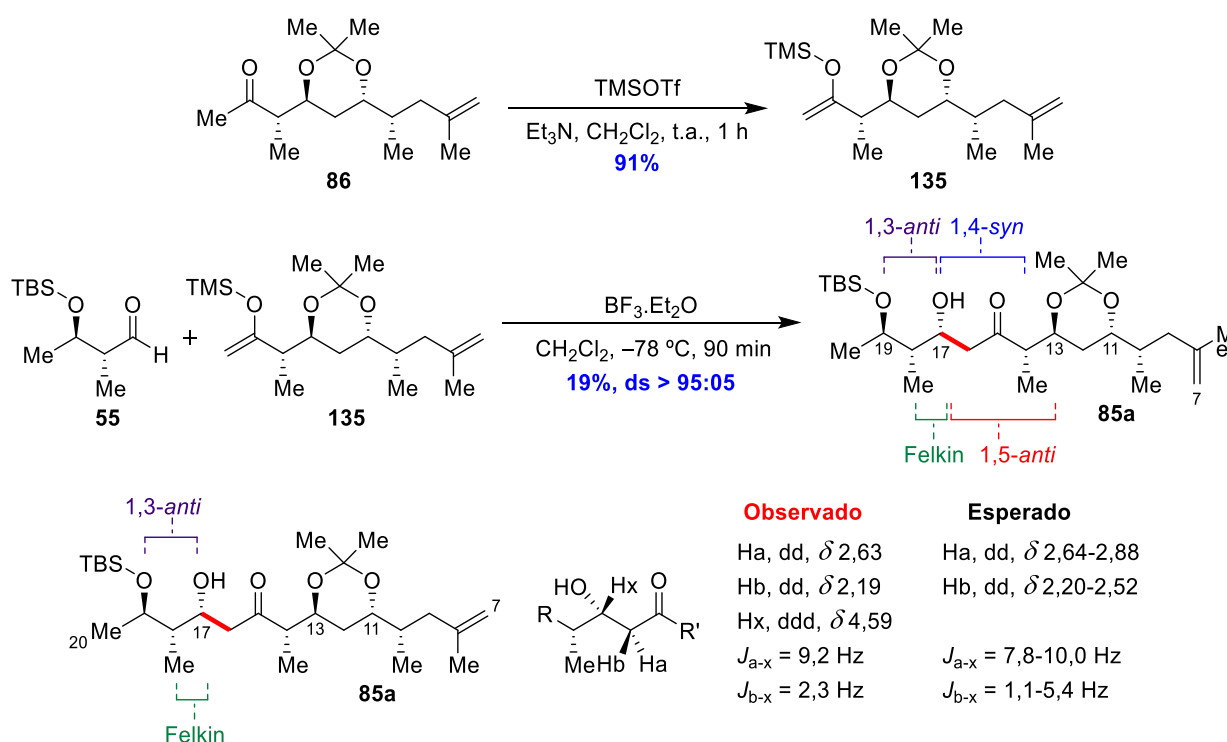
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 4,60 (ddd, $J = 7,6, 5,0, 2,0$, Hz, 1H), 3,92 (qd, $J = 6,3, 3,9$ Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 2,75 (dd, $J = 16,7, 8,0$ Hz, 1H), 2,64 (dp, $J = 13,9, 7,0$ Hz, 1H), 2,45 (dd, $J = 16,7, 4,9$ Hz, 1H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,12 (d, $J = 7,0$, 3H), 1,10 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 214,2, 73,6, 66,5, 45,1, 42,7, 41,4, 25,7, 22,0, 18,1, 17,9, 11,1, –4,4, –5,1.

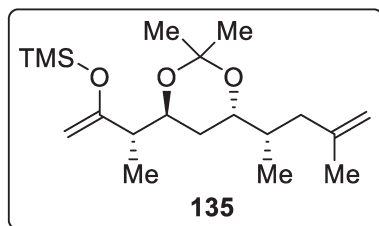
IR (RTA, cm^{-1}): 3503, 2958, 2931, 2858, 1705, 1464, 1383, 1362, 1253, 1066, 835, 773.

EMAR $[\text{M}+\text{Na}]^+$ IES (+) = 325,21922; calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{SiNa}]^+ = 325,21643$.

Síntese e caracterização do aduto de aldol 85a (fragmento (C(7)-C(20))).



(((S)-3-((4S,6S)-2,2-dimetil-6-((S)-4-metilpent-4-en-2-il)-1,3-dioxan-4-il)but-1-en-2-il)oxi)trimetilsilano (135).



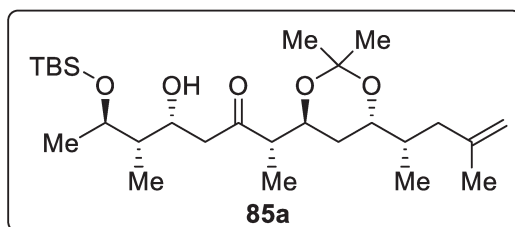
A um balão contendo a metilcetona **86** (1,0 equiv., 0,1 mmol, 26 mg) em diclorometano (2 mL) a 0 °C, foi adicionado Et₃N (4,0 equiv., 0,4 mmol, 0,055 mL), seguido da adição de TMSOTf (2,0 equiv., 0,2 mmol, 0,035 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 60 minutos. Após esse tempo, a essa mistura foi adicionado hexano (10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) e seca com MgSO₄. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, resultando em 0,0309 g do enolsilano **135** (óleo incolor) em 91% de rendimento.

R_f: 0,33, PMA (Hex:EtOAc, 9:1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4,75 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,05 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,83 (ddd, *J* = 9,4, 8,0, 6,6 Hz, 1H), 3,51 (dt, *J* = 9,4, 6,3 Hz, 1H), 2,26–2,13 (m, 2H), 1,79–1,70 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,61–1,54 (m, 3H), 1,30 (s, 6H), 0,97 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,20 (s, 9H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 160,5, 144,1, 111,8, 100,3, 88,8, 70,1, 67,6, 45,3, 40,9, 35,5, 33,7, 24,4, 24,4, 22,1, 14,8, 13,7, 0,1.

(2S,5R,6S,7R)-7-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-((4S,6S)-2,2-dimetil-6-((S)-4-metilpent-4-en-2-il)-1,3-dioxan-4-il)-5-hidroxi-6-metiloctan-3-ona (85a).



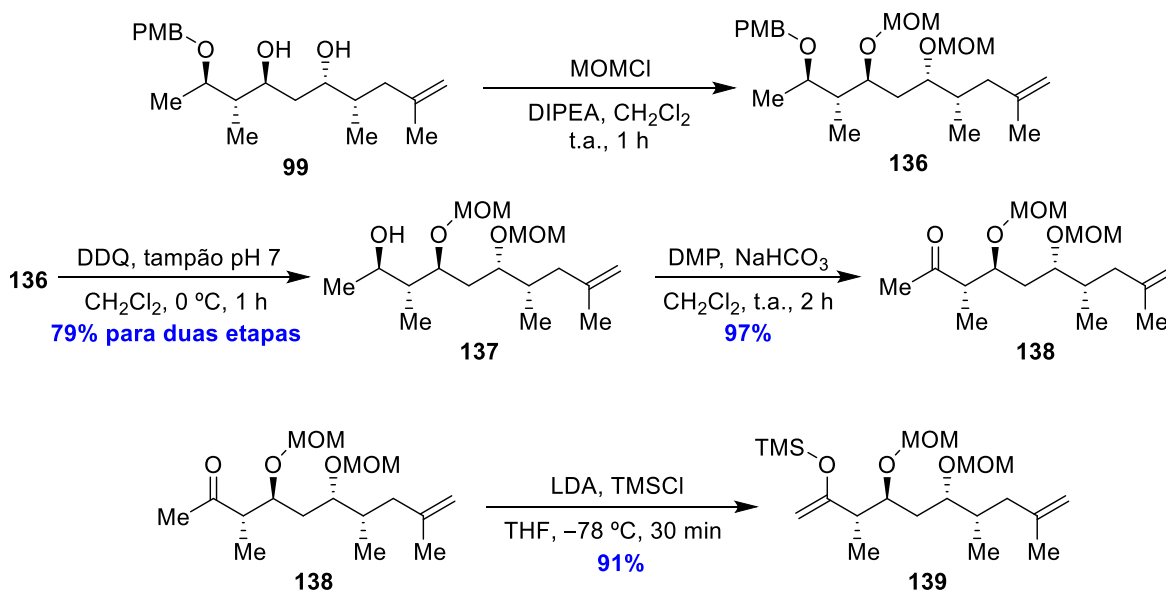
A um frasco contendo o enolsilano **135** (1 equiv., 0,085 mmol, 29 mg), e o aldeído **55** (1,25 equiv., 0,11 mmol, 24 mg) em CH₂Cl₂ (2 mL) a –78 °C foi adicionado BF₃.Et₂O (1,25 equiv., 1,1 mmol, 0,011 mL). A mistura reacional foi mantida sob

agitação a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 90 min. A reação foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (10 mL), extraída com diclorometano (3 x 10 mL) e seca com MgSO_4 . Após filtração do solvente por evaporação a pressão reduzida, o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica usando sílica gel como fase estacionária e hexano/ EtOAc (4:1) como eluente, resultando em 7,8 mg do aduto de aldol **85a** (óleo incolor) em 19% de rendimento e ds > 95:05.

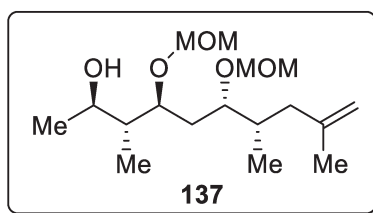
R_f: 0,35, PMA (Hex: EtOAc , 4:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 4,76 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,59 (ddd, $J = 7.5$, 5,8, 1,9 Hz, 1H), 3,93–3,82 (m, 2H), 3,56 (dt, $J = 9.5$, 6,0 Hz, 1H), 2,80–2,62 (m, 2H), 2,58 (dd, $J = 17.2$, 5,7 Hz, 1H), 2,14 (dd, $J = 12.9$, 4,4 Hz, 1H), 1,79–1,66 (m, 7H), 1,28–1,12 (m, 10H), 0,98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0,90–0,85 (m, 13H), 0,09 (d, $J = 0.9$ Hz, 6H).
2.80 – 2.62 (m, 2H)

Síntese e caracterização do enolsilano **139**.



(2*R*,3*R*,4*S*,6*S*,7*S*)-4,6-bis(metoximetoxi)-3,7,9-trimetildec-9-en-2-ol (**137**).



Em um balão contendo o diol **99** (1 equiv., 2,0 mmol, 0,702 g) em CH₂Cl₂ (20 mL, 0,1 M) a 0 °C, foi adicionado DIPEA (9 equiv., 36,0 mmol, 4,6520 g, 6,2 mL) e MOMCl (6 equiv., 24,0 mmol, 2,8980 g, 2,73 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 horas à temperatura ambiente. Posteriormente, adicionou-se solução aquosa saturada de NH₄Cl (100 mL), seguido da extração com CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida. À mistura contendo éter de PMB **136**, foi adicionado uma mistura de CH₂Cl₂:tampão fosfato pH 7 (9:1) (35 mL, 0,5 M) a 0 °C, seguida da adição de DDQ (1,5 equiv., 3,0 mmol, 0,7175 g). A reação foi mantida sob agitação a 0 °C por 90 minutos e posteriormente, a reação foi finalizada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ 10 mL. A mistura reacional foi filtrada em Celite e lavada com CH₂Cl₂ (6 x 70 mL). O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (7:3) como eluente, fornecendo 0,5031 g do álcool **137** (óleo incolor) em 79% de rendimento para duas etapas (1,6 mmol).

R_f: 0,16, vanilina (hex/EtOAc, 7:3).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4,78–4,63 (m, 6H), 4,01 (ddd, *J* = 8,5, 4,0, 1,4 Hz, 1H), 3,68 (dt, *J* = 7,4, 2,4 Hz, 1H), 3,57 (dq, *J* = 8,5, 6,2 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,27 (dd, *J* = 13,5, 3,7 Hz, 1H), 2,03–1,93 (m, 1H), 1,79–1,68 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,58 (ddd, *J* = 14,7, 9,5, 1,3 Hz, 1H), 1,48 (ddd, *J* = 15,0, 8,8, 1,8 Hz, 1H), 1,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,84 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

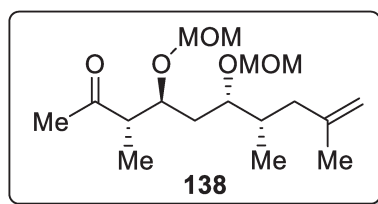
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 144,3, 111,6, 96,9, 96,1, 80,7, 76,9, 69,8, 55,9, 55,7, 44,5, 39,8, 34,6, 32,1, 22,2, 21,4, 14,9, 10,8.

IR (RTA, cm⁻¹): 3437, 3074, 2996, 2934, 2889, 1649, 1455, 1377, 1147, 1093, 1039, 918.

EMAR (IES, m/z): calculado para [M+Na]⁺ = 341,22985, encontrado = 341,2298.

$[\alpha]_D^{20} -37,1$ (c 1,0, CHCl_3).

(3*S*,4*S*,6*S*,7*S*)-4,6-bis(metoximetoxi)-3,7,9-trimetildec-9-en-2-ona (**138**).



A um balão contendo o álcool **137** (1 equiv., 0,9 mmol, 0,3180 g) em CH_2Cl_2 (3 mL) foi adicionado NaHCO_3 (2,4 equiv., 0,21 mmol, 0,1764 g) e DMP (1,2 equiv., 1,08 mmol, 0,4578 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 90 minutos. A reação foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (30 mL) e solução saturada de Na_2SO_3 (30 mL), sendo extraída com diclorometano (4 x 30 mL). A fase orgânica lavada com solução aquosa saturada de NaCl (20 mL) e seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/ EtOAc (4:1) como eluente, fornecendo 0,2761 g da metilcetona **138** (óleo incolor) em 0,2761 g, 97% de rendimento (0,9 mmol).

R_f: 0,17, PMA (Hex: EtOAc , 4:1).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 4,75 (s, 1H), 4,72–4,67 (m, 5H), 4,07 (ddd, $J = 9,4, 5,5, 1,5$ Hz, 1H), 3,65 (dt, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,98–2,91 (apt quint, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,27–2,18 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,00–1,92 (m, 1H), 1,76–1,68 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,50 (ddd, $J = 14,6, 9,7, 1,8$ Hz, 1H), 1,36 (ddd, $J = 14,7, 9,8, 1,6$ Hz, 1H), 1,08 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

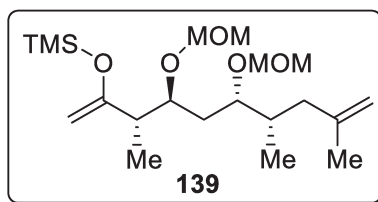
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 210,2, 144,3, 111,6, 97,1, 97,0, 79,5, 76,7, 55,9, 55,8, 51,7, 39,7, 34,7, 33,2, 29,6, 22,2, 14,9, 10,5.

IR (RTA, cm^{-1}): 3074, 2962, 2934, 2890, 2824, 1712, 1455, 1366, 1148, 1092, 917.

EMAR (IES, m/z): calculado para $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 339,21420$, encontrado = 339,2142.

$[\alpha]_D^{20} -5,1$ (c 1,0, CHCl_3).

(5*S*,6*S*,8*S*)-6-(metoximetoxi)-2,2,5-trimetil-4-metileno-8-((*S*)-4-metilpent-4-en-2-il)-3,9,11-trioxa-2-siladodecana (**139**).



A uma solução de LDA (2,0 equiv., 0,6 mmol, 1,2 mL - 0,5M em THF) em THF (5 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado TMSCl (6,0 equiv., 1,8 mmol, 0,2151 g, 0,25 mL), seguido da cetona **138** (1 equiv., 0,3 mmol, 0,9481 g) em THF (2 mL) via cânula. A mistura foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Após esse tempo, a reação foi aquecida a temperatura ambiente e a essa mistura foi adicionado hexano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (30 mL) e seca com MgSO_4 . Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, resultando em 0,1061 g do enolsilano **139** (óleo incolor), 91% de rendimento (0,55 mmol).

R_f: 0,57, PMA (Hex:EtOAc, 4:1).

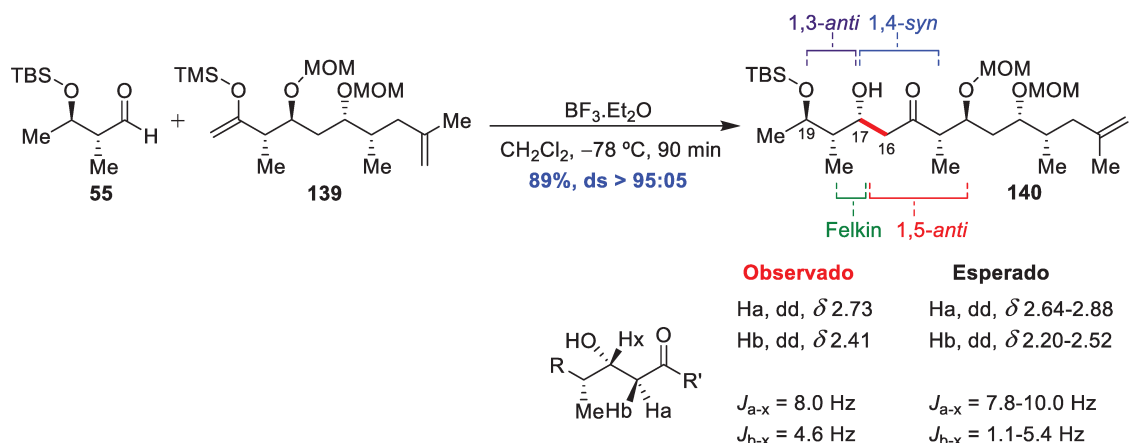
^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 4,77-4,65 (m, 6H), 4,12-4,06 (m, 2H), 3,90 (ddd, $J = 9,8, 4,8, 1,9$ Hz, 1H), 3,64 (dt, $J = 7,0, 3,0$, 1H), 3,39 (s, 6H), 2,50 (dq, $J = 6,9, 5,0$ Hz, 1H), 2,27 (dd, $J = 13,2, 3,4$ Hz, 1H), 1,97 (ddd, $J = 13,8, 6,9, 3,7$ Hz, 1H), 1,74 (dd, $J = 13,3, 10,5$ Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,47-1,34 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,21 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 160,5, 144,6, 111,5, 96,9, 89,9, 79,6, 77,4, 55,8, 55,7, 43,9, 39,9, 34,8, 32,1, 22,2, 14,9, 11,8, 5,4.

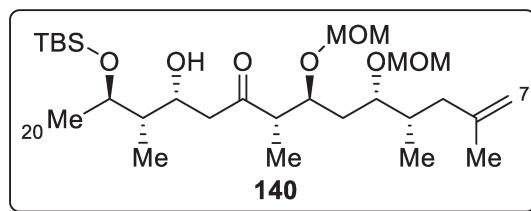
IR (RTA, cm^{-1}): 3074, 2958, 2989, 2822, 1651, 1619, 1456, 1376, 1252, 1149, 1096, 912, 841.

EMAR (IES, m/z): calculado para $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 411,25372$, encontrado = 411,2537. $[\alpha]_D^{20} -2,5$ (c 1,0, CHCl_3).

Síntese e caracterização do aduto de aldol **140** (fragmento (C(7)-C(20))).



(5*S*,7*S*,8*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-7-(metoximetoxi)-8,12,13,15,15,16,16-heptametil-5-((*S*)-4-metilpent-4-en-2-il)-2,4,14-trioxa-15-silaheptadecan-9-ona (**140**).



A um frasco contendo o enolsilano **139** (1 equiv., 0,85 mmol, 0,3303 g), e o aldeído **55** (1,25 equiv., 1,1 mmol, 0,2400 g) em CH₂Cl₂ (10 mL) a -78 °C foi adicionado BF₃.Et₂O (1,25 equiv., 1,1 mmol, 1,1 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a -78 °C por 90 min. A reação foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (30 mL), extraída com diclorometano (3 x 30 mL) e seca com MgSO₄. Após filtração do solvente por evaporação a pressão reduzida, o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica usando sílica gel como fase estacionária e hexano/EtOAc (4:1) como eluente, resultando em 0,4031 g do aduto de aldol **140** (óleo incolor) em 89% de rendimento (0,76 mmol) e ds > 95:05.

R_f: 0,30, PMA (Hex:EtOAc, 4:1).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4,70 (s, 1H), 4,66-4,58 (m, 5H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,01 (dd, $J = 7,8, 6,4$ Hz, 1H), 3,86 (dq, $J = 6,2, 4,0$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,93 (apt quint, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,73 (dd, $J = 16,8, 8,0$ Hz, 1H), 2,41 (dd, $J = 16,8, 4,6$ Hz, 1H), 2,19 (dd,

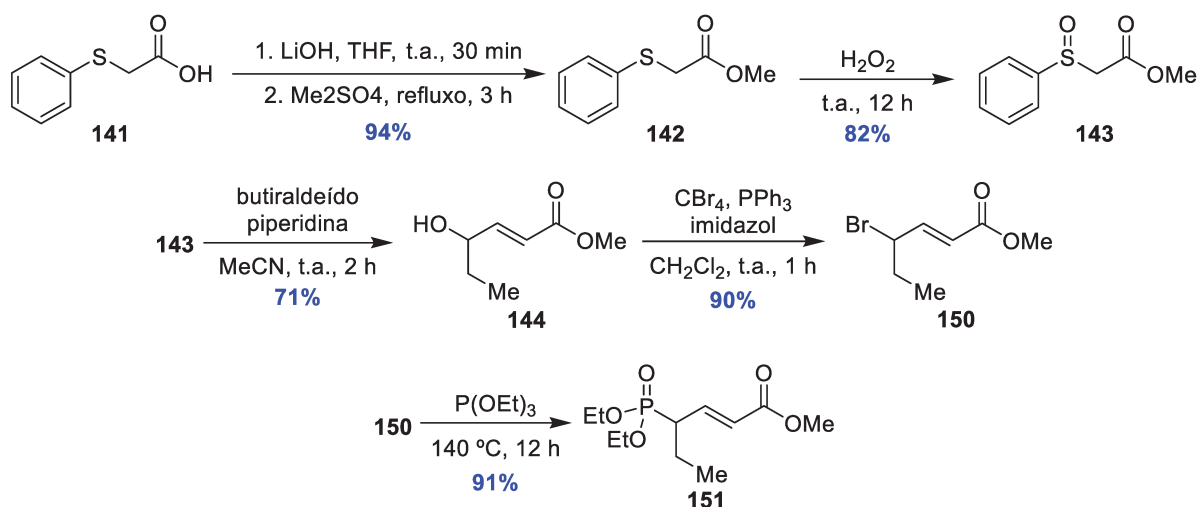
$J = 13,5, 3,4$ Hz, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,44 (ddd, $J = 14,4, 9,5, 1,3$ Hz, 1H), 1,41-1,35 (m, 1H), 1,31 (ddd, $J = 14,3, 9,9, 0,9$ Hz, 1H), 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,92 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,76 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,04 (s, 6H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 211,7, 144,1, 111,5, 96,9, 79,4, 76,6, 73,4, 66,2, 55,7, 55,7, 51,4, 47,7, 42,7, 39,5, 34,5, 33,1, 25,7, 22,1, 21,8, 17,8, 14,8, 11,0, 10,4, -4,4, -5,2.

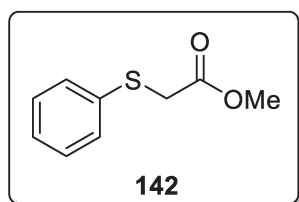
IR (RTA, cm^{-1}): 3503, 3074, 2957, 2931, 2888, 2857, 1709, 1649, 1462, 1377, 1254, 1148, 1094, 1036, 918, 836, 775.

EMAR (IES, m/z): calculado para $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 555,36875$, encontrado = 555,3688. $[\alpha]_D^{20} -7,1$ (c 1,0, CHCl_3).

Síntese e caracterização do fosfonato 151.



Metil 2-(feniltio)acetato (142).



A uma solução contendo ácido carboxílico **141** (1 equiv., 25,0 mmol, 4,2050 g) em THF (25 mL, 1 M), foi adicionado hidróxido de lítio (LiOH) (1 equiv., 25,0 mmol, 0,5988 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura

ambiente por 30 minutos. Na sequência, adicionou-se dimetil sulfato (Me_2SO_4) (1 equiv., 25,0 mmol, 3,1230 g, 2,4 mL). A reação foi mantida sob agitação por mais 3 horas. Posteriormente, a reação foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (100 mL) e extração com Et_2O (3 x 80 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/ EtOAc (4:1) como eluente, resultando em 4,2826 g do éster **142** (óleo incolor) em 94% de rendimento.

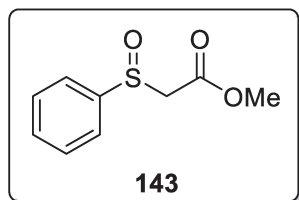
R_f: 0,44, PMA (Hex: EtOAc , 4:1).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (s, 2H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 170,1, 134,9, 129,8, 129,0, 126,9, 52,4, 36,4.

IV (RTA, cm^{-1}): 3059, 3003, 2952, 2843, 1733, 1583, 1482, 1437, 1270, 1132, 1007, 736, 689.

Metil 2-(fenilsulfinil)acetato (143).



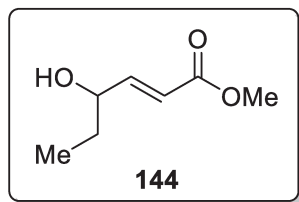
A um balão de 50 mL éster **142** (1 equiv., 15,0 mmol, 2,7340 g) em AcOH (30 mL, 0,5 M) à 0 °C, foi adicionado peróxido de hidrogênio 30% (H_2O_2) (1,0 equiv., 15,0 mmol, 0,5100 g, 1,7 mL). A mistura foi mantida sob agitação a 0 °C por 12 horas. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/ EtOAc (4:1) como eluente, fornecendo 2,4383 g do composto **143** (óleo incolor) em 82% de rendimento.

R_f: 0,42, PMA (Hex: AcOEt , 4:1).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,72-7,66 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 3H), 3,85 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (d, J = 14,8 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 165,1, 142,9, 131,7, 129,3, 124,0, 61,4, 52,6.

Metil (E)-4-hidroxihex-2-enoato (144).



Em um balão contendo o intermediário **143** (1,0 equiv., 7,0 mmol, 1,4335 g), piperidina (1,2 equiv., 8,4 mmol, 0,7240 g, 0,85 mL) em MeCN (14 mL, 0,5 M) foi adicionado durante o período de 1 hora, butanal (1,2 equiv., 8,4 mmol, 0,6130 g, 0,77 mL) em MeCN (8,5 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e CHCl_3 como eluente, fornecendo 1,0092 g do hidroxiéster **144** (óleo amarelado) em 71% de rendimento.

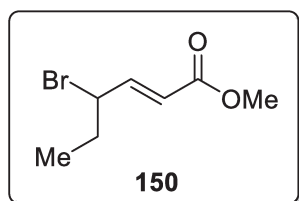
R_f: 0,26, PMA (CHCl_3).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 6,95 (dd, $J = 15,7$ e $4,9$ Hz, 1H), 6,04 (dd, $J = 15,7$ e $1,7$ Hz, 1H), 4,24 (qd, $J = 5,6$ e $1,5$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,39 (s, 1H), 1,71-1,54 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 167,0, 150,4, 119,8, 72,2, 51,6, 29,5, 9,4.

IV (RTA, cm^{-1}): 3424, 2967, 2936, 2879, 1722, 1705, 1660, 1437, 1273, 1171, 980.

Metil (E)-4-bromoex-2-enoato (150).



A uma solução contendo o hidroxiéster **144** (1,0 equiv., 0,57 mmol, 0,0820 g), imidazol (1,4 equiv., 0,8 mmol, 0,0545 g, 0,05 mL), trifenilfosfina (PPh_3)₃ (1,5 equiv., 0,85 mmol, 0,2229 g) em CH_2Cl_2 (5,7 mL, 0,1 M) à 0 °C, foi adicionado tetrabromometano (CBr_4) (1,4 equiv., 0,8 mmol, 0,2653 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Posteriormente, a reação foi lavada com solução aquosa saturada de sulfito de sódio (Na_2SO_3) (20

mL) que foi extraída com Et₂O (3 x 20 mL). A fase orgânica lavada com solução aquosa saturada de NaCl (20 mL) e seca com MgSO₄. Após a filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando sílica gel como fase estacionária e hexano/EtOAc (2:1) como eluente, fornecendo 0,1062 g do composto bromoéster **150** (óleo incolor) em 90% de rendimento.

R_f: 0,60, PMA (Hex:AcOEt, 2:1).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6,97 (dd, *J* = 15,5 e 9,1 Hz, 1H), 5,95 (dd, *J* = 15,4 e 0,8 Hz, 1H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 166,1, 146,6, 121,6, 52,9, 51,8, 31,2, 12,0.

IV (RTA, cm⁻¹): 2972, 2952, 2938, 2878, 2846, 1724, 1656, 1453, 1322, 1276, 1238, 1200, 1160, 978, 860.

6. Referências

1. Sobre espirocetais, veja: (a) Zhang, F.-M.; Zhang, S.-Y.; Tu, Y.-Q. *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 75. (b) Booth, Y. K.; Kitching, W.; De Voss, J. J. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 490. (c) Raju, B. R.; Saikia, A. K. *Molecules* **2008**, *13*, 1942.
2. Revisões sobre os fatores estéreo e eletrônicos que governam a estabilidade de espirocetais: (a) Aho, J. E.; Pihko, P. M.; Rissa, T. K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406. (b) Mead, K. T.; Brewer, B. N. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1. (c) Francke, W.; Kitching, W. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 233. (d) Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617.
3. Cala, L.; Fañanás, F. J.; Rodríguez F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5324.
4. (a) Birkbeck, A. A.; Ley, S. V.; Prodger, J. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2637. (b) Mitsuhashi, S.; Shima, H.; Kawamura, T.; Kikuchi, K.; Oikawa, M.; Ichihara, A.; Oikawa, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2007. (c) Uckun, F. M.; Mao, C.; Vassilev, A. O.; Huang, H.; Jan, S. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 541. (d) Zinzalla, G.; Milroy, L.-G.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1977.
5. (a) Haniotakis, G.; Francke, W.; Mori, K.; Redlich, H.; Schurig, V. *J. Chem. Ecol.* **1986**, *12*, 1559. (b) Coric, I.; List, B. *Nature*, **2012**, *483*, 315.
6. Igarashi, Y.; Iida, T.; Yoshida, R.; Furumai, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 764.
7. Campbell, W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10184.
8. Grudniewska, A.; Hayashi, S.; Shimizu, M.; Kato, M.; Suenaga, M.; Imagawa, H.; Ito, T.; Asakawa, Y.; Ban, S.; Kumada, T.; Hashimoto, T.; Umeyama, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4695.
9. (a) Williams D. E.; Roberge, M.; Van Soest, R.; Andersen, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5296. (b) Warabi, K.; Williams, D. E.; Patrick, B. O.; Roberge, M.; Andersen, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 508.
10. Liu, Y.; Ma, J.; Zhao, Q.; Liao, C.; Ding, L.; Chen, L.; Zhao, F.; Qiu, F. *Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1150.
11. Informações retiradas do DrugBank para Ivermectina.
12. Imagens disponíveis em: <https://pharmcanada24.com/buy-stromectol-online-over-the-counter/> e <https://www.goodrx.com/sklice/what-is>

13. Shuet-Hing L. Chiu, Josephine R. Carlin, Rae Taub, "Ivermectin derivative compounds and process for preparing the same." U.S. Patent US4963667, issued June, 1982.
14. Informações retiradas do DrugBank para Moxidectina.
15. Imagem disponível em: <https://www.ebay.com/itm/Quest-Horse-Wormer-Gel-Paste-Equine-Moxidectin-1-Tube-Internal-Parasites/352169224685>
16. (a) Nakahata, T.; Kuwahara, S. *Chem. Commun.* **2005**, 1028. (b) Paterson, I.; Anderson, E. A.; Findlay, A. D.; Knappy, C. S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4768. (c) Yadav, J. S.; Rajender, V.; Gangadhara Rao, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 348. (d) Dias, L. C.; Salles Jr., A. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5584.
17. Evans, D. A.; Duffy, J. L.; Dart, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537.
18. (a) Dias, L. C.; De Lucca Jr, E. C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6278. (b) Dias, L. C.; De Lucca, E. C. *J. Org. Chem.* **2017**, *17*, 5970.
19. Para a preparação da (c-Hex)₂BCl, ver: Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Ganesan, K.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 499.
20. 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.
21. a) Corey, E. J.; Rohde, J. J.; Fischer, A.; Azimioara, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 33. b) Corey, E. J.; Rohde, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 37. c) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1699.
22. Chang, S.; Hur, S.; Britton, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 211.
23. Seibert, S. F.; Krick, A.; Eguereva, E.; Kehraus, S.; Konig, G. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 239.
24. Reddy, D. V.; Sabitha, G.; Rao, T. P.; Yadav, J. S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4202.
25. Yoneda, N.; Fukata, Y.; Asano, K.; Matsubara, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15497.
26. Badrinarayanan, S.; Squire, C. J.; Sperry, J.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3414.
27. (a) Nogawa, T.; Takahashi, S.; Okano, A.; Kawatani, M.; Uramoto, M.; Saito, T.; Osada, H. *J. Antibiot.* **2012**, *65*, 123. (b) Osada, H.; Nogawa, T. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *6*, 1407.
28. Yang, D.; Rateb, M. E.; Wang, N.; Shen, B. *J. Antibiot.* **2017**, *70*, 710.

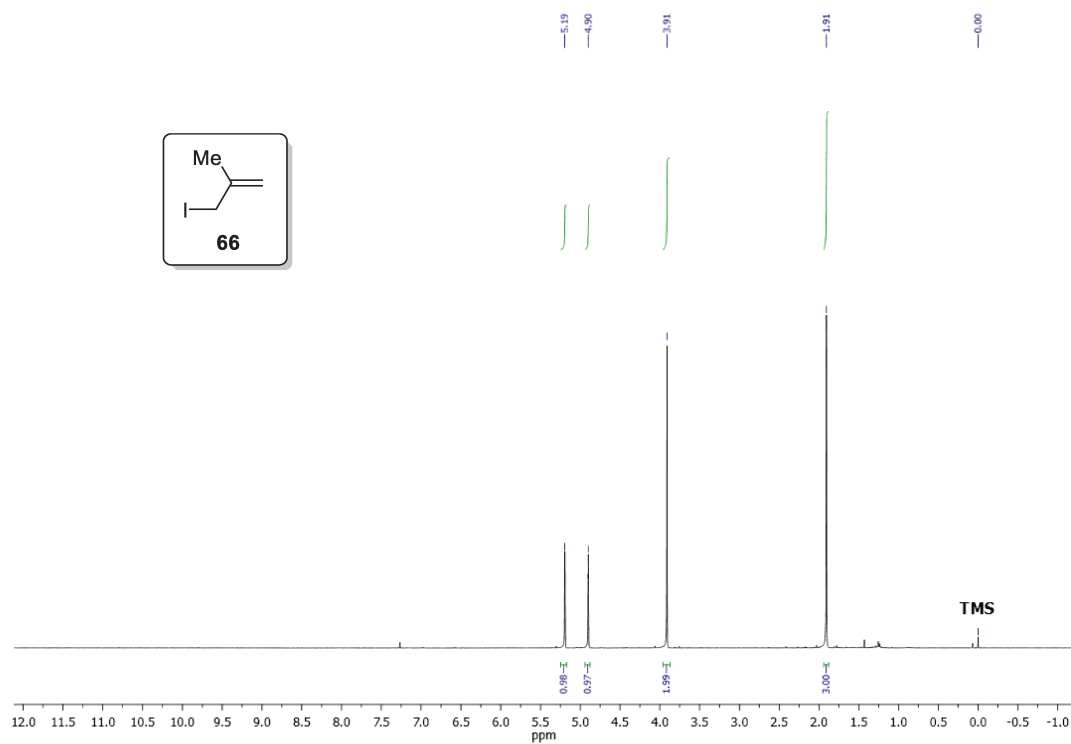
29. Corey, E. J.; Cheng, X.-M. The Basis for Retrosynthetic Analysis. in *The Logic of Chemical Synthesis*; 1st Ed; Wiley-Interscience: New York, 1995, p 1.
30. Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 541.
31. (a) Wang, S.-Y.; Chin, Y.-J.; Loh, T.-P. *Synthesis* **2009**, *21*, 3557. (b) Paterson, I.; Doughty, V. A. S.; McLeod, M. D.; Trieselmann, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10119.
32. Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
33. (a) Fotiadou, A. D.; Zografos, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4592. (b) Falck, J. R.; He, A.; Fukui, H.; Tsutsui, H.; Radha, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4527.
34. Smith, A. B.; Mesaros, E. F.; Meyer, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5292.
35. Finkelstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528.
36. Botubol-Ares, J. M.; Durán-Penã, M. J.; Macías-Sánchez, A. J.; Hanson, J. R.; Collado, I. G.; Hernández-Galán, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 465.
37. (a) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77. (b) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737.
38. (a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651. (b) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.
39. (a) Moreland, D. W.; Dauben, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2264. (b) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868. (c) Narula, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4119.
40. (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011. (b) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *214*, 7503.
41. Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248.
42. Rodríguez-Cisterna, V.; Villar, C.; Romea, P.; Urpí, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6631.
43. Fernandes, A. A. G.; Leonarczyk, I. A.; Ferreira, M. A. B.; Dias, L. C. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3167.
44. Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, A. L.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4684.
45. Pinheiro, S. M. Tese de doutorado, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, 2010.
46. Paterson, I.; Lombart, H.-L.; Allerton, C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 19.

47. Li, P.; Li, J.; Arikian, F.; Ahlbrecht, W.; Dieckmann, M.; Menche, D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2429.
48. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2 ed, Oxford University Press Inc: New York, **2012**, pp 443.
49. Li, Z.; Parr, B. T.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10942.
- 50 (a) Dias, L. C.; Polo, E. C.; de Lucca Jr., E. C.; Ferreira, M. A. B. In *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*, vol. 1; Mahrwald, R., ed.; Wiley-VCH Verlag: Weinheim, Germany, 2013. (b) Dias, L. C.; de Lucca Jr., E. C.; Ferreira, M. A. B.; Garcia, D. C.; Tormena, C. F. *Org. Lett.* **2010**, *21*, 5056.
51. 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, J. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4284.
52. Dias, L. C.; Aguilar, A. M.; Salles Jr., A. G.; Steil, L. J.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10461.
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. (c) Dias, L. C.; Kuroishi, P. K.; de Lucca Jr., E. C. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3575.
54. (a) Tormena, C. F.; Dias, L. C.; Rittner, R. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 6077. (b) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9. (c) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511. (d) Rychnovsky, S. D.; Skaltitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945.
55. Kociensky, P. J. *Protecting Groups*, 3 ed, Thieme Verlag, Stuttgart **1994**, 10.
56. Yang, H.; Qiao, X.; Li, F.; Ma, H.; Xie, L.; Xu, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1110.
57. Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6962.
58. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
59. Evans, D. A.; Cee, V. J.; Siska, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433.
60. Dias, L. C.; Pollo, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3766.
61. Muratake, H.; Watanabe, M.; Goto, K.; Natsume, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4179.
62. Zhang, Z.; Ding, Y.; Xu, J.; Chen, Y.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2338.

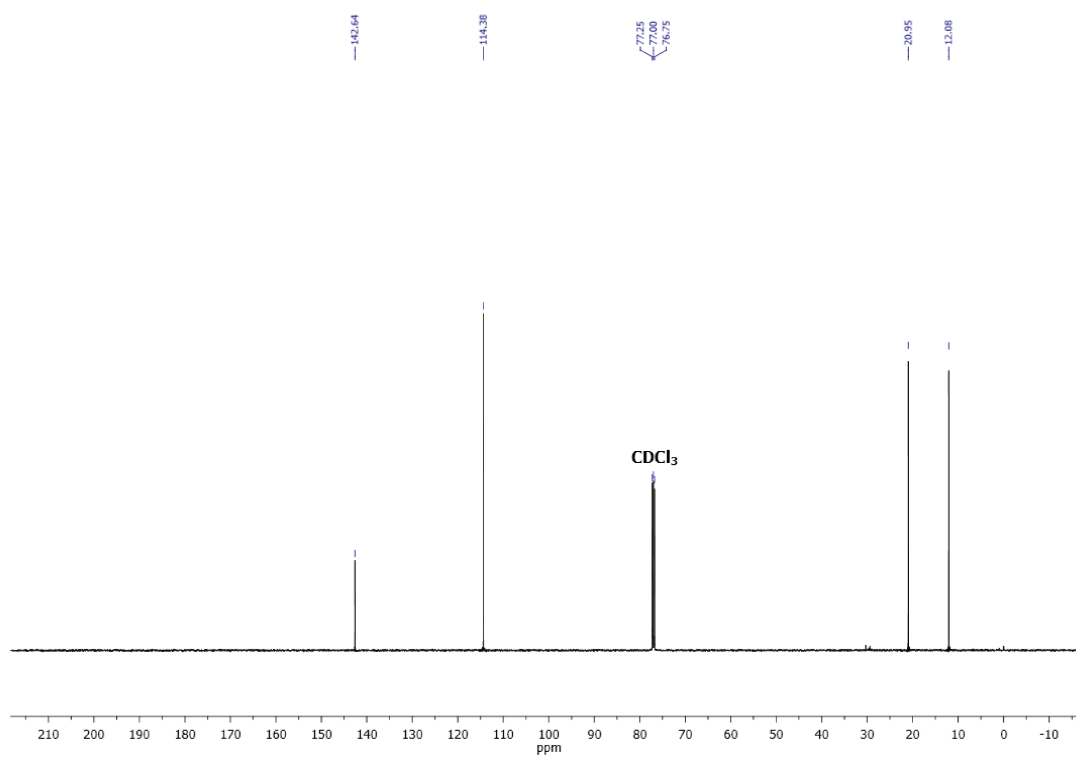
63. Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322.
64. Bauder, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4874.
65. (a) Dias, L. C.; De Lucca Jr, E. C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6278. (b) Dias, L. C.; De Lucca Jr, E. C. *J. Org. Chem.* **2017**, *17*, 5970.
66. Yadav, J. S.; Rahman, Md. A.; Reddy, M.; N.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 365.
67. Kawai, N.; Mahadeo, H.; Uenishi, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9049.
68. Oikawa, M.; Ueno, T.; Oikawa, H.; Ichihara, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5048.
69. Chakraborti, A. K.; Basak, A.; Grover, V. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8014.
70. Liu, Z.; Burgess, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6325.
71. (a) Knoevenagel, E. *Ber.* **1894**, *27*, 2345. (b) Knoevenagel, E. *Ber.* **1896**, *29*, 172.
72. (a) Tanikaga, R.; Nozaki, Y.; Tamura, T.; Kaji, A. *Synthesis* **1983**, *2*, 134. (b) Yamafiwa, S.; Sato, H.; Hoshi, N.; Kosugi, H.; Uda, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 570. (c) Tanikaga, R.; Nozaki, Y.; Tamura, T.; Kan, A. *Synthesis*, **1983**, 134.
73. (a) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801. (b) Takamura, H.; Kikuchi, S.; Nakamura, Y.; Yamagami, Y.; Kishi, T.; Kadota, I.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2009**, *12*, 2531. (c) Yadav, J. S.; Reddy, N. M.; Rahman, Md. A.; Prasad, A. R.; Reddy, B. V. S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8618.
74. (a) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801. (b) Weiss, R. G.; Snyder, E. I. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1627.
75. Para a preparação de 2,2,2-tricloroacetimidato de PMB, ver: Walkup, R. D.; Kahl, J. D.; Kane, R. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113.
76. Nicolaou, K. C.; Patron, A. P.; Ajito, K.; Richter, P. K.; Khatuya, H.; Bertinato, P.; Miller, R. A.; Tomaszewski, M. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 847.
77. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. Em *Purification of Laboratory Chemicals*; Butterworth-Heinemann: Oxford, **1996**.
78. Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. Em *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*; Essdex: Longman Scientific & Technical, **1989**.

79. (a) Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Ganesan, K.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 499. (b) Brown, H. C.; Ravindran, N.; Kulkarni, S. U. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2417.
80. Inoue, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 174.
81. Garvey, David S.; Flamme, Eric; Methot, Joey *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2004**, 1.
82. (a) Wang, S-Y., Chin, Y-J., Loh, T-P. *Synthesis* **2009**, 21, 3557. (b) Paterson, I.; Doughty, V. A. S.; McLeod, M. D.; Trieselmann, T. *Tetrahedron* **2011**, 67, 10119.
83. (a) Fotiadou, A. D.; Zagrados, A. L. *Org. Lett.* **2011**, 17, 4592. (b) Falck, J. R.; He, A.; Fukui, H.; Tsutsui, H.; Radha, A. *Angew. Chem.* **2007**, 46, 4527.
84. Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7540.
85. Crossman, J. S.; Perkins, M. V. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 117.

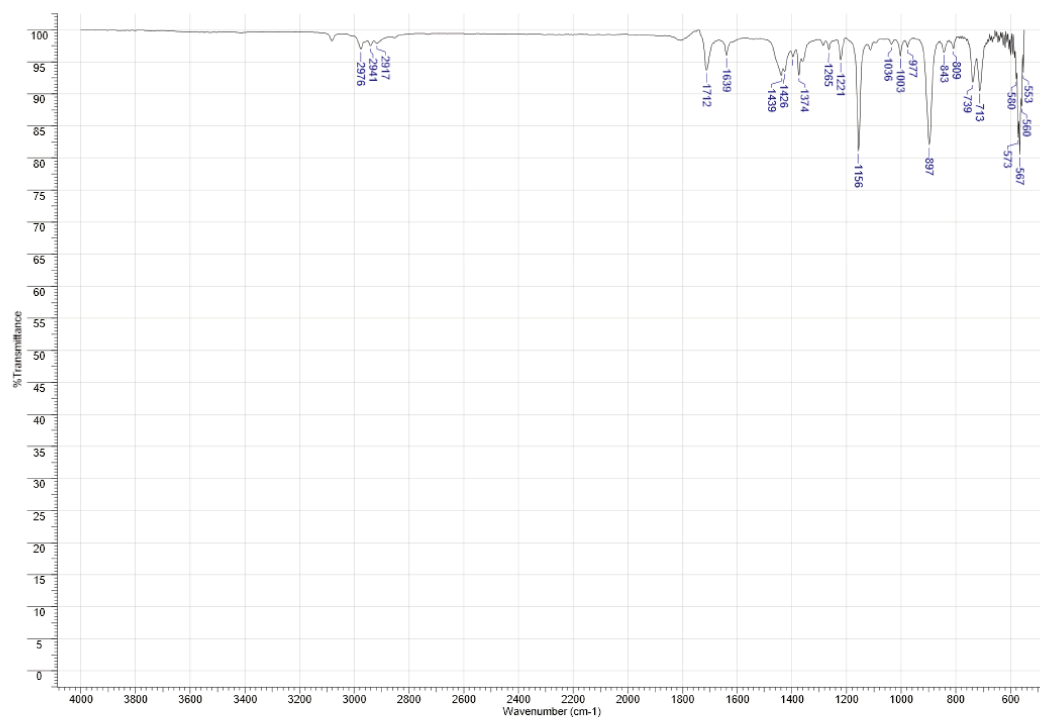
7. Anexos



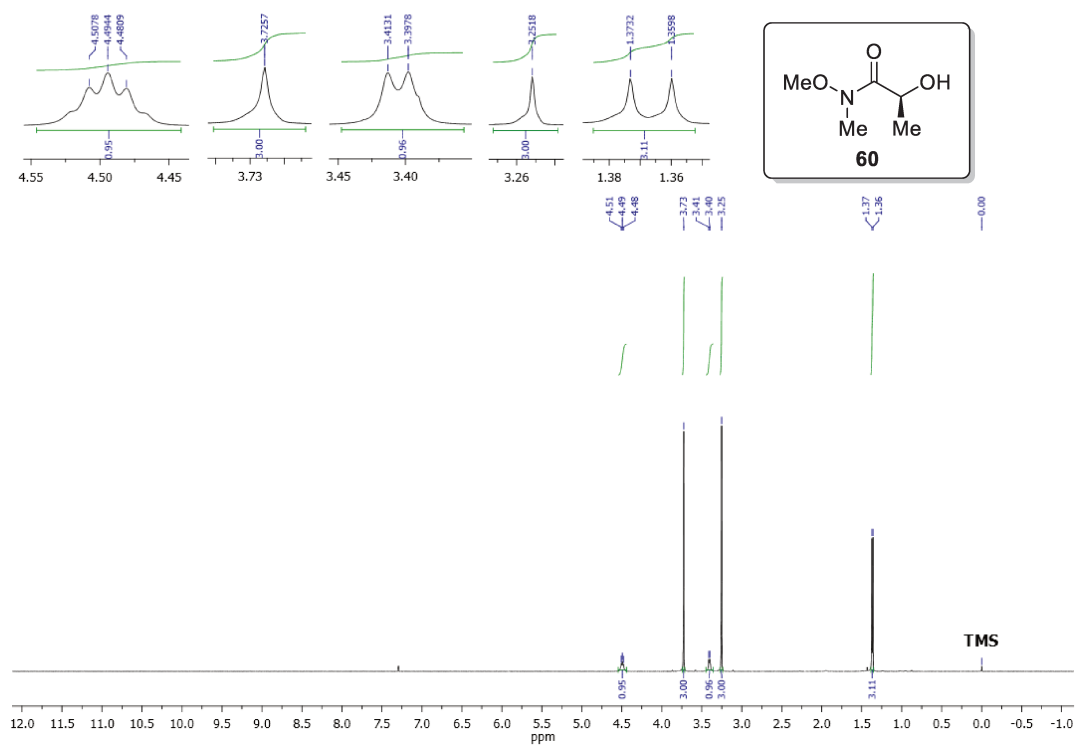
Anexo 1. Espetro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) para o composto **66**.



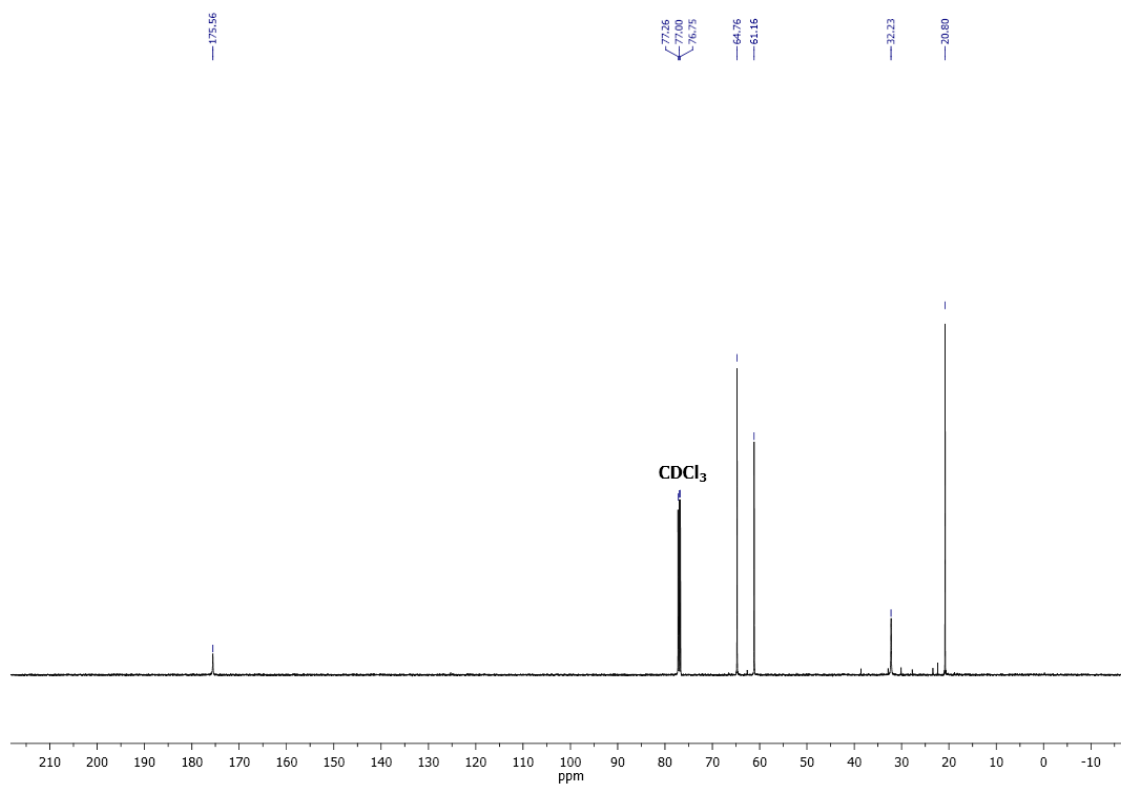
Anexo 15. Espetro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para o composto **66**.



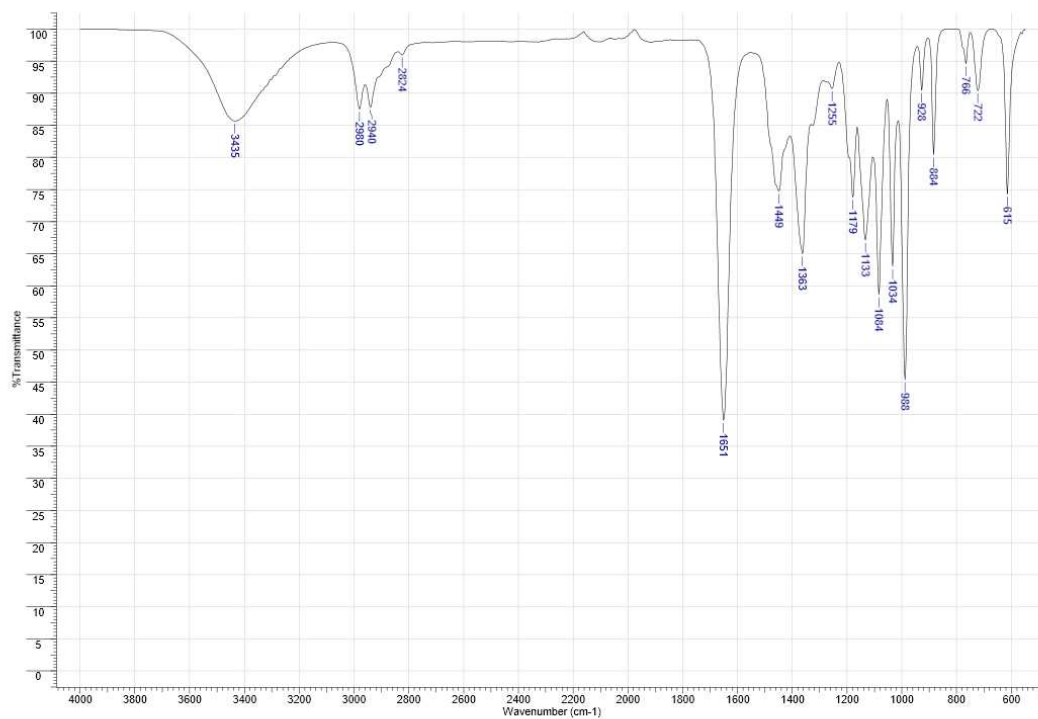
Anexo 16. Espetro de infravermelho (RTA, cm^{-1}) para ao composto **66**.



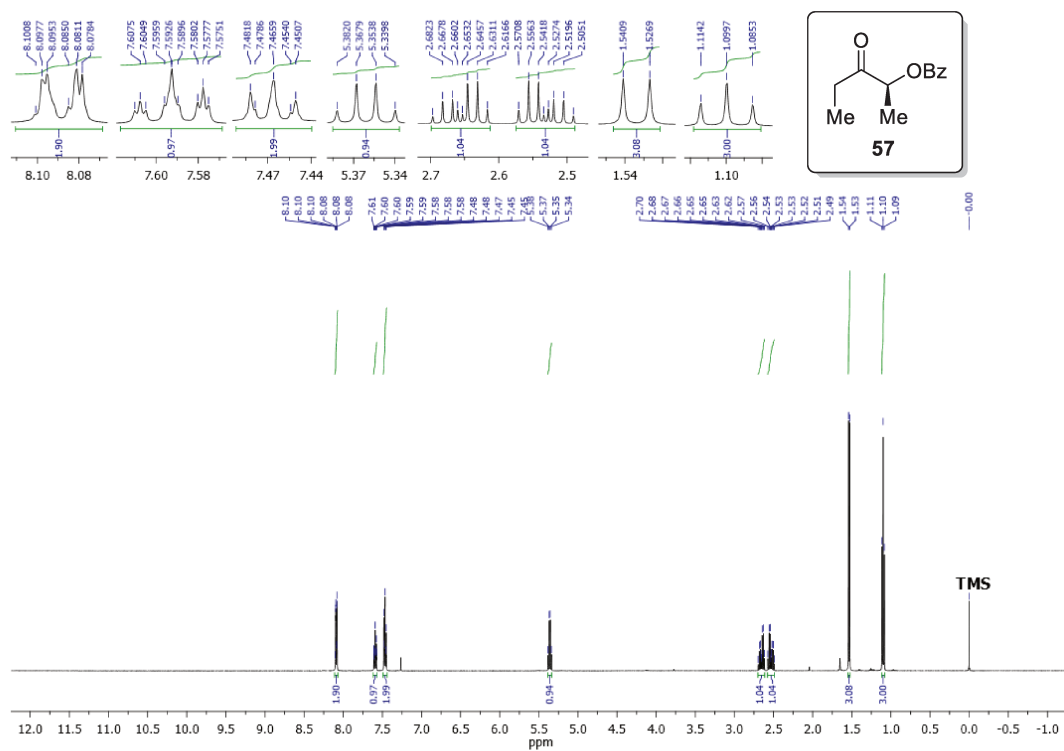
Anexo 4. Espetro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) para ao composto **60**.



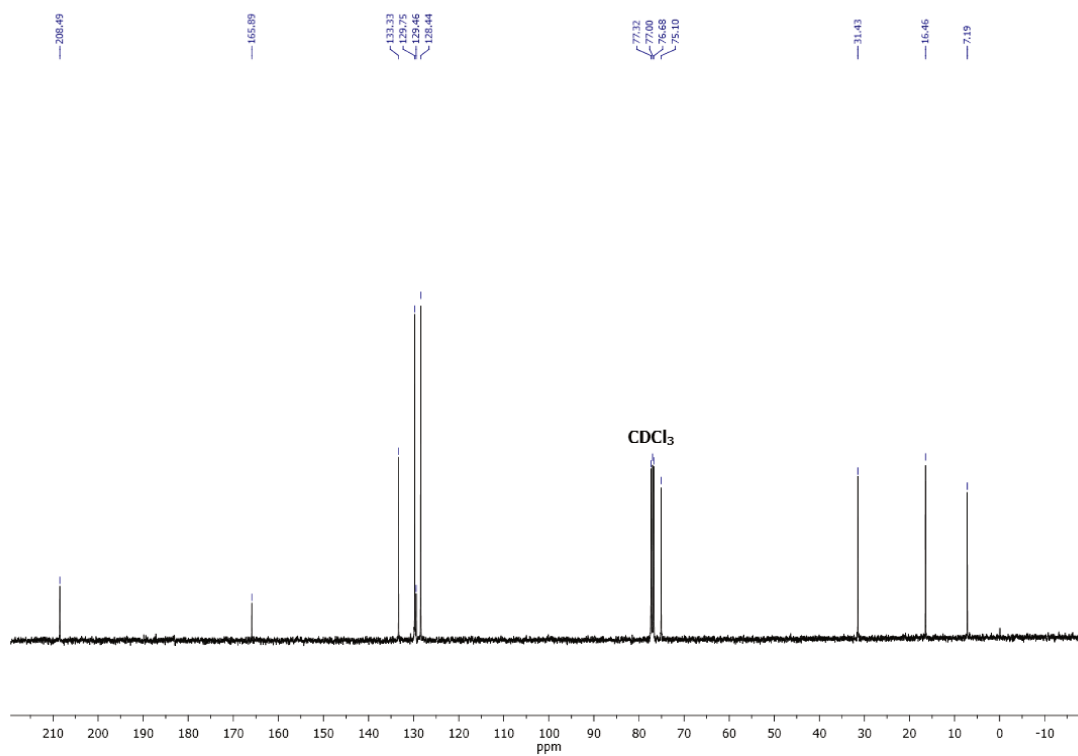
Anexo 5. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) para ao composto **60**.



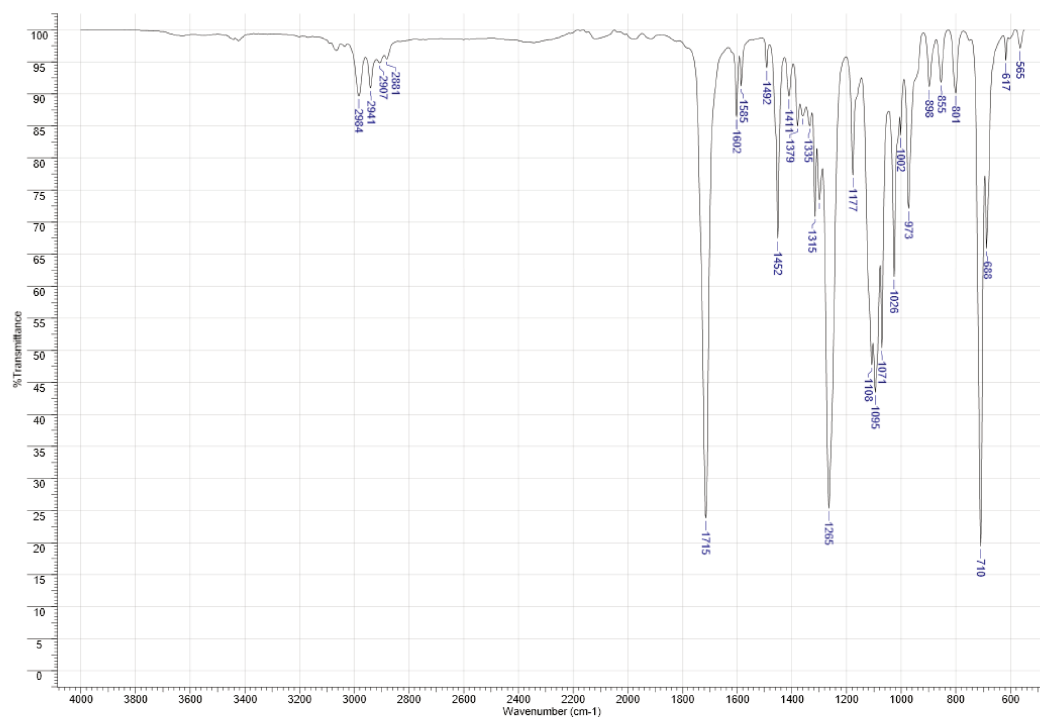
Anexo 6. Espectro de infravermelho (RTA, cm^{-1}) para ao composto **60**.



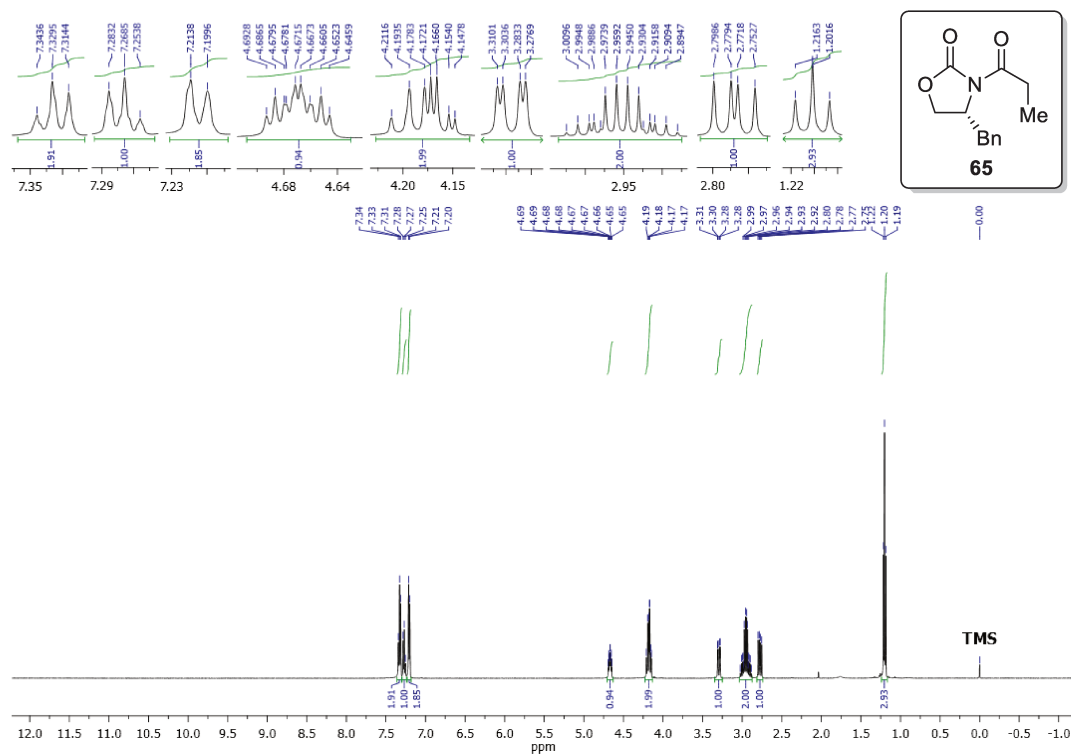
Anexo 7. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) para ao composto **57**.



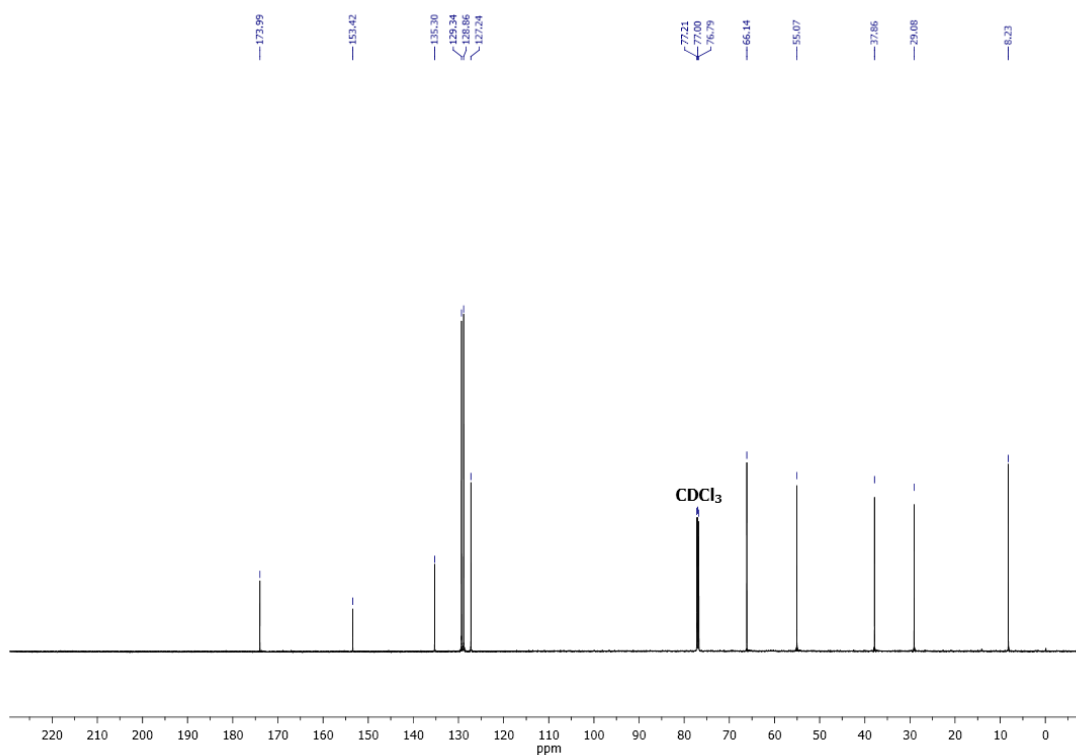
Anexo 8. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) para ao composto **57**.



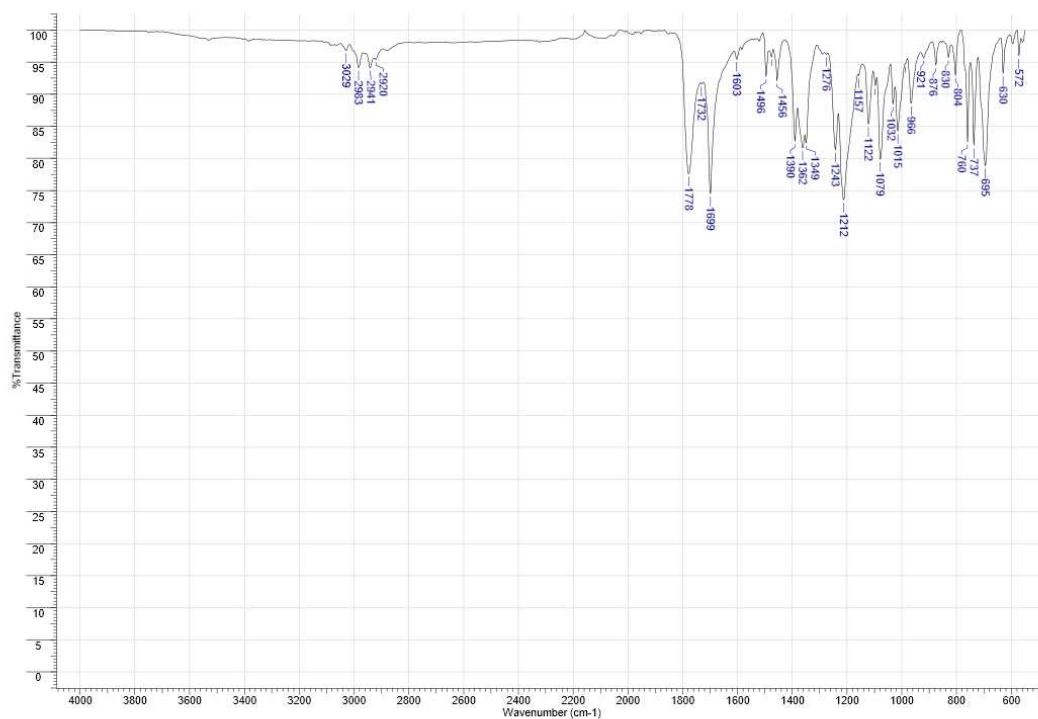
Anexo 9. Espectro de infravermelho (RTA, cm^{-1}) para ao composto **57**.



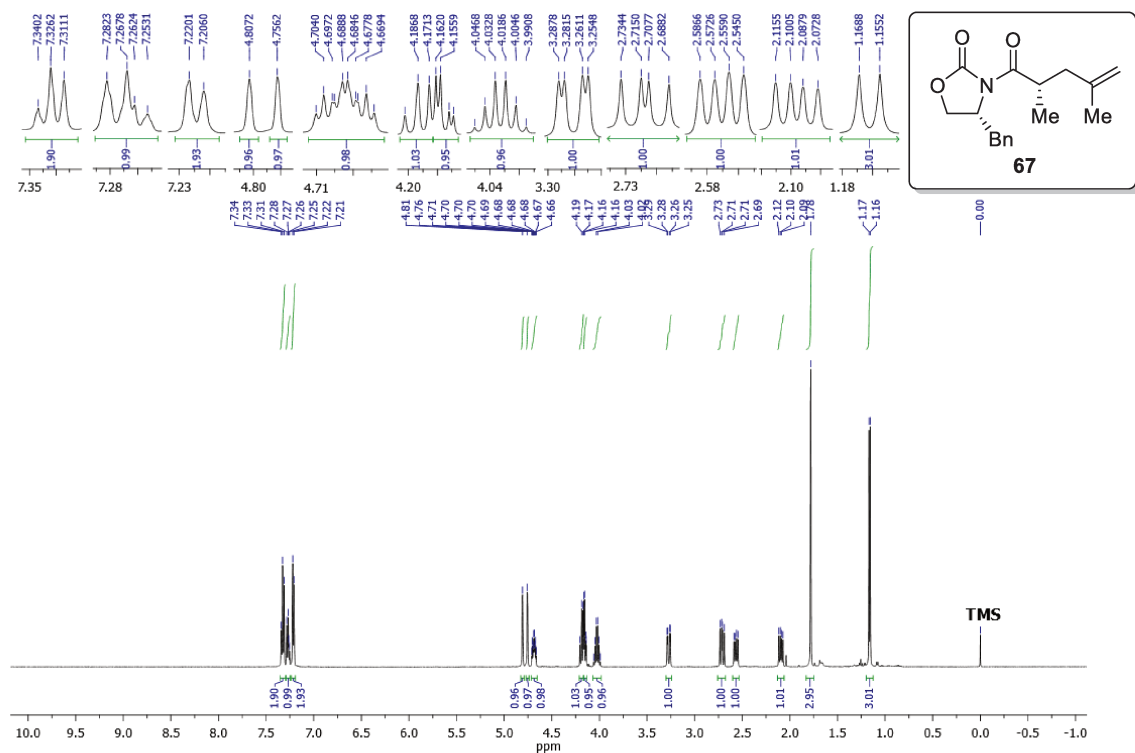
Anexo 10. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) para ao composto **65**.



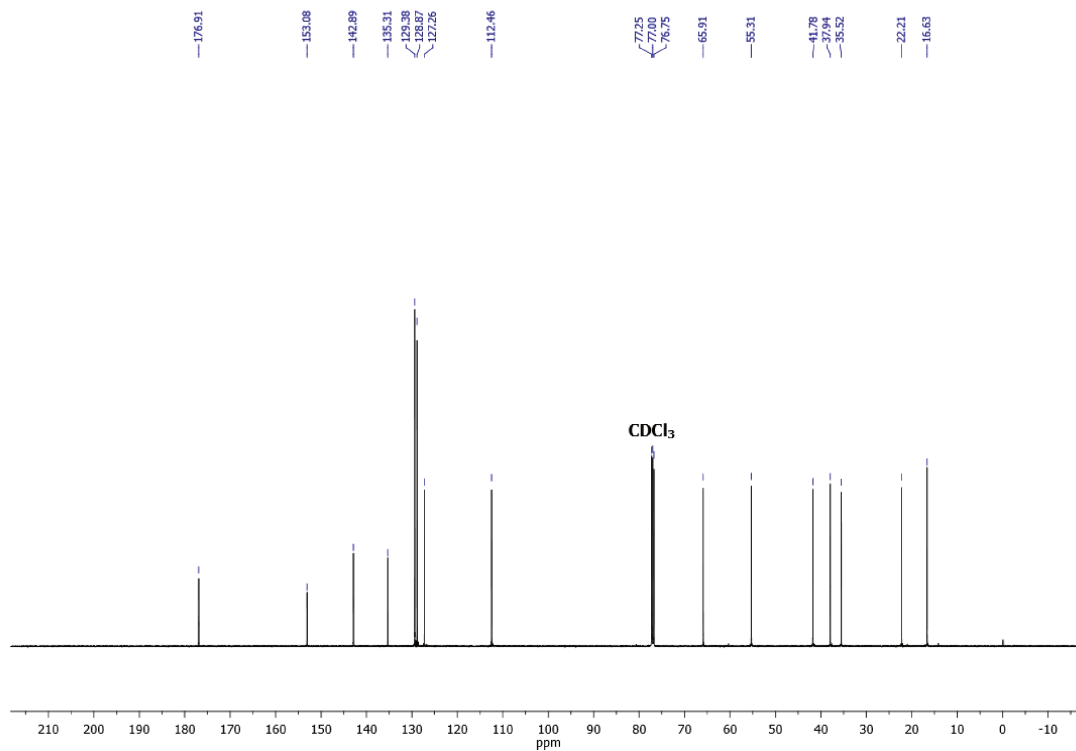
Anexo 11. Espectro de RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) para ao composto **65**.



Anexo 12. Espectro de infravermelho (RTA, cm⁻¹) para ao composto **65**.



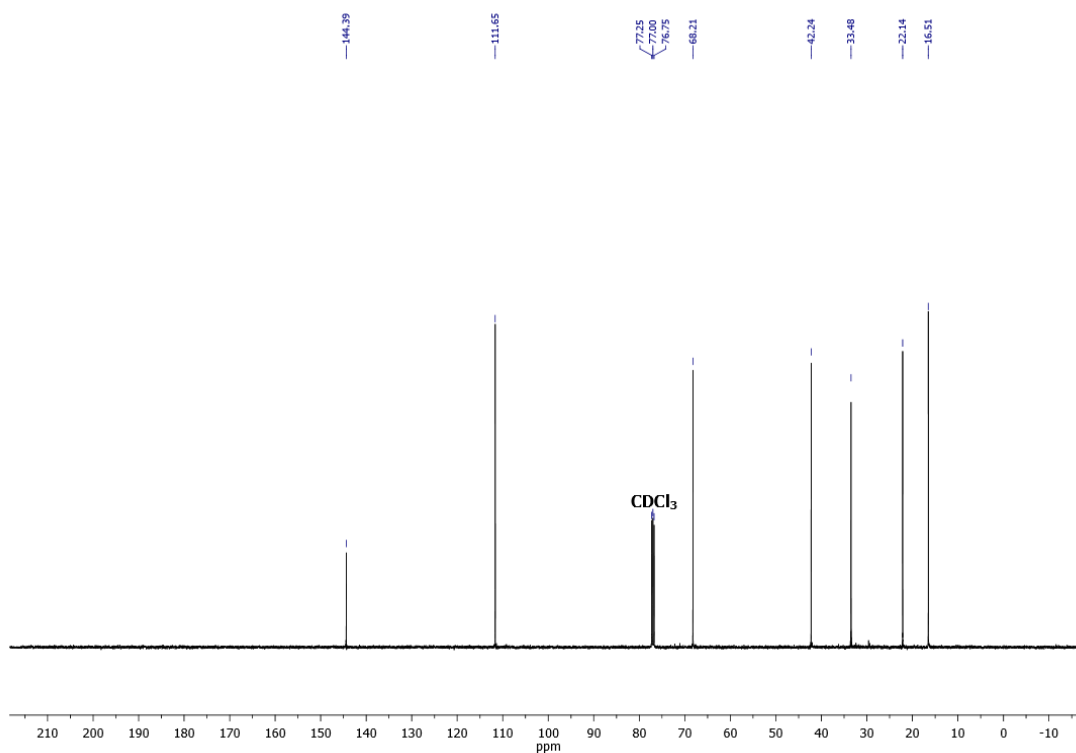
Anexo 13. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) para o composto **67**.



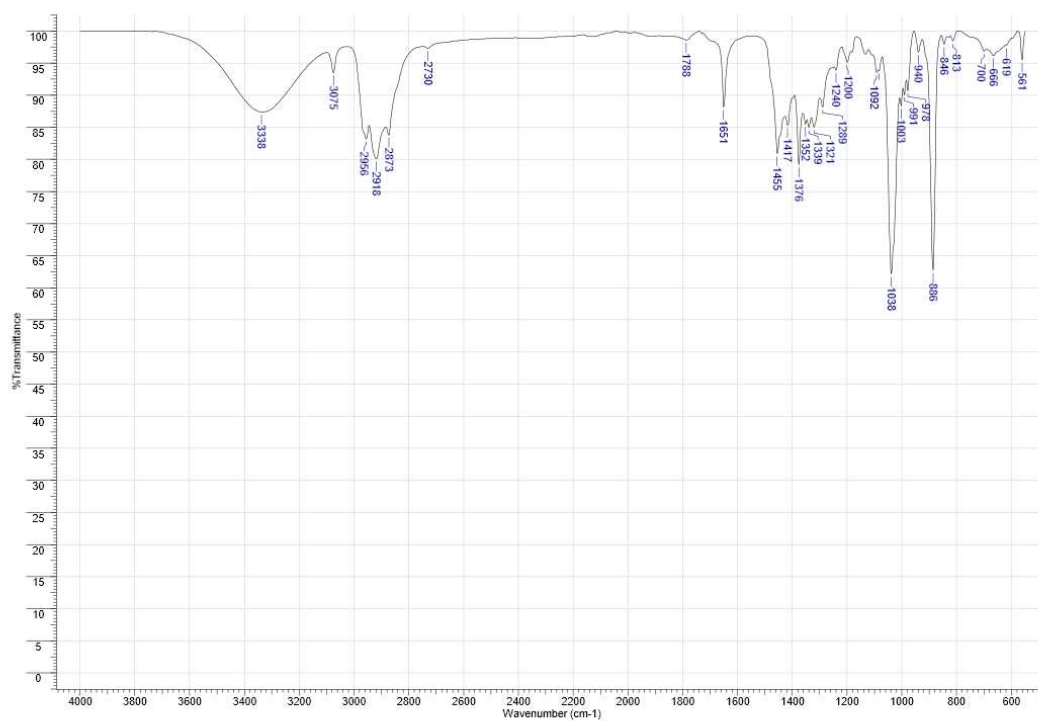
Anexo 14. Espectro de ¹³C de RMN (150 MHz, CDCl₃) para ao composto **67**.

[illegible]

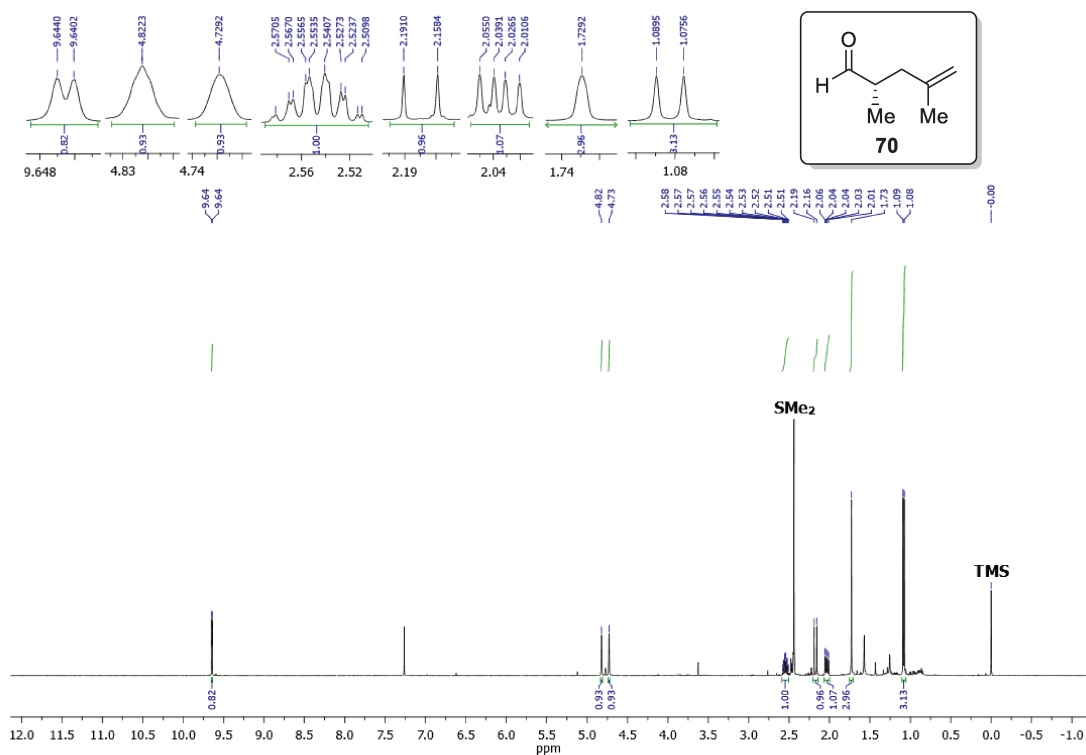
Anexo 16. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) para ao composto **69**.



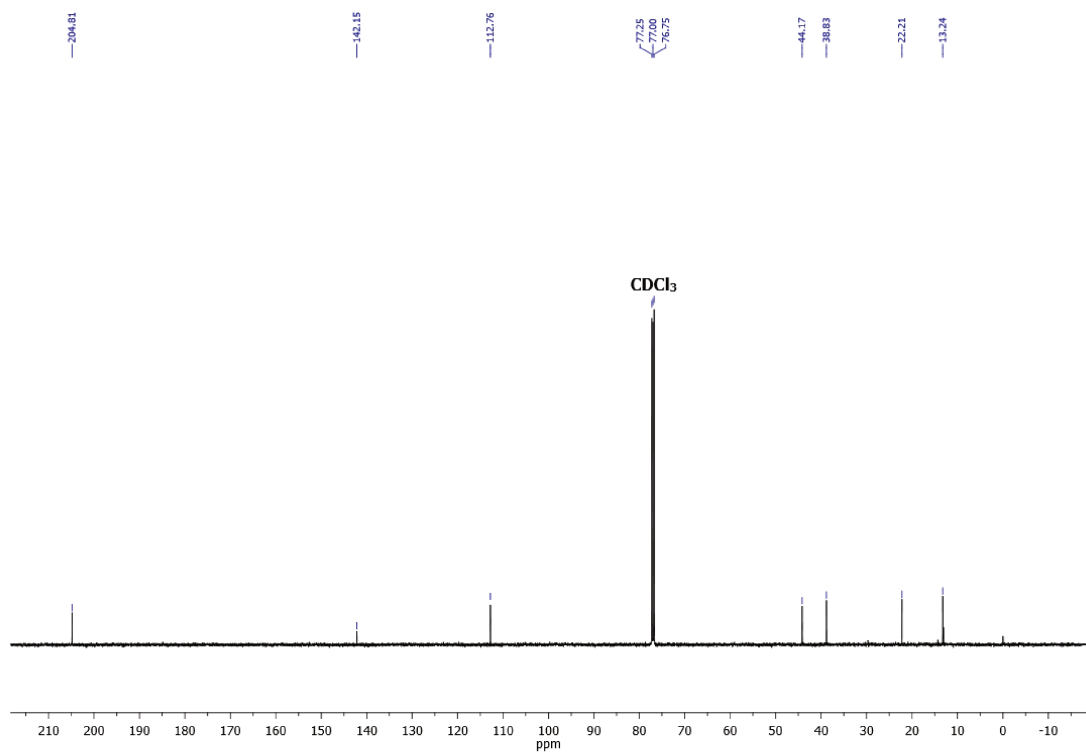
Anexo 17. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) para ao composto **69**.



Anexo 18. Espectro de infravermelho (RTA, cm^{-1}) para ao composto **69**.



Anexo 19. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) para ao composto **70**.



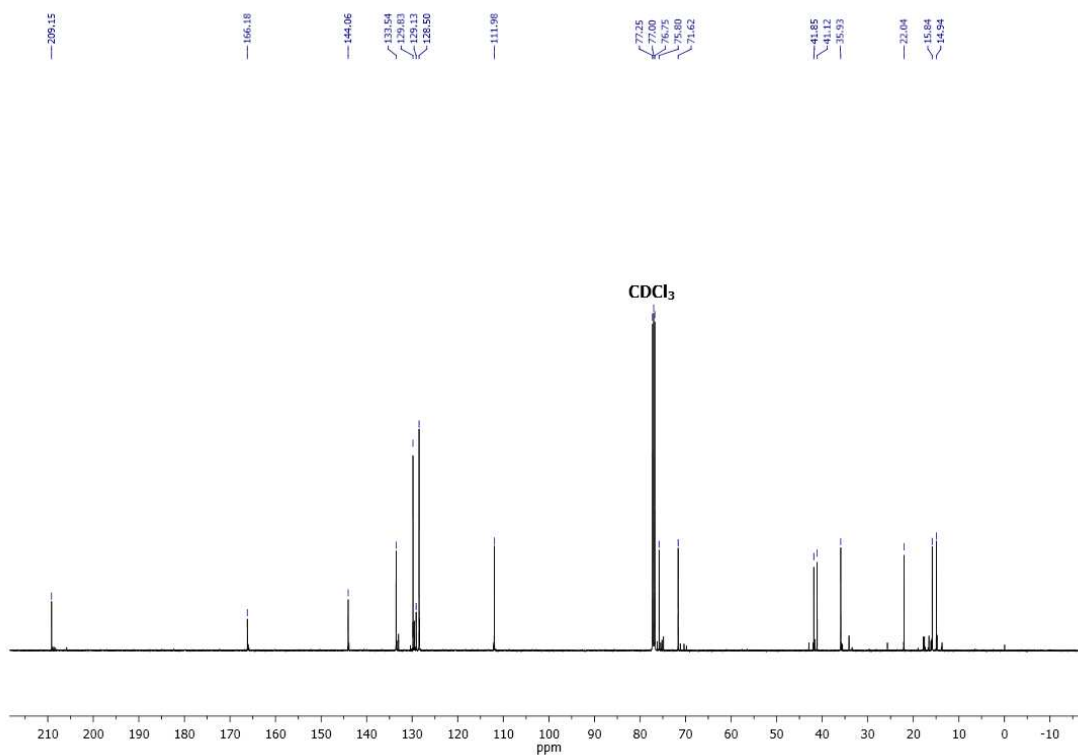
Anexo 20. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para ao composto **70**.

Chemical structure of 82a: CC(C)=CC[C@H](O)C[C@@H](OC(=O)c1ccccc1)C

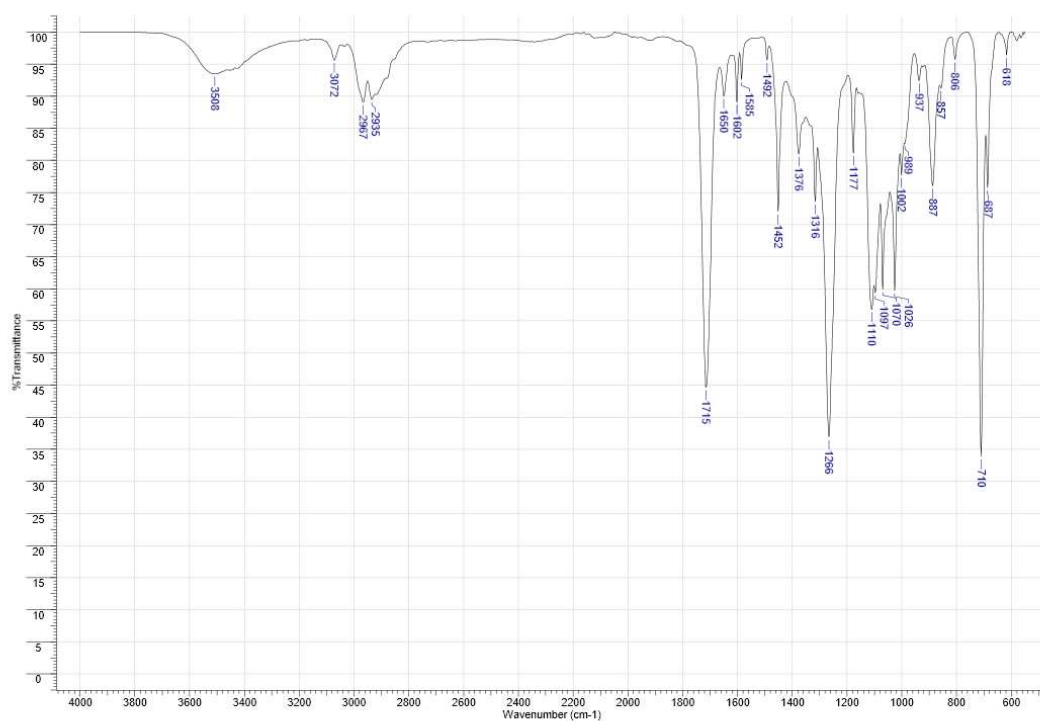
¹H NMR spectrum (CDCl₃):

Chemical Shift (ppm)	Integration
8.09, 8.07, 7.60, 7.58, 7.48, 7.47, 7.45	2.24
5.32, 5.28, 5.11, 5.10, 4.47, 4.46, 3.90, 3.98, 3.96, 3.92, 3.16, 3.19	1.15, 2.55
5.35, 5.33, 5.32, 5.31, 4.75, 4.67, 3.94, 3.94, 3.92, 3.91	1.13, 0.02, 0.94
2.25, 2.23, 2.22, 2.21, 2.20, 2.19, 2.18, 2.17, 2.16, 2.15, 2.14, 2.13, 2.12, 2.11, 2.10, 2.09, 2.08, 2.07, 2.06, 2.05, 2.04, 2.03, 2.02, 2.01, 2.00, 1.99, 1.98, 1.97, 1.96, 1.95, 1.94, 1.93, 1.92, 1.91, 1.90, 1.89, 1.88, 1.87, 1.86, 1.85, 1.84, 1.83, 1.82, 1.81, 1.80, 1.79, 1.78, 1.77, 1.76, 1.75, 1.74, 1.73, 1.72, 1.71, 1.70, 1.69, 1.68, 1.67, 1.66, 1.65, 1.64, 1.63, 1.62, 1.61, 1.60, 1.59, 1.58, 1.57, 1.56, 1.55, 1.54, 1.53, 1.52, 1.51, 1.50, 1.49, 1.48, 1.47, 1.46, 1.45, 1.44, 1.43, 1.42, 1.41, 1.40, 1.39, 1.38, 1.37, 1.36, 1.35, 1.34, 1.33, 1.32, 1.31, 1.30, 1.29, 1.28, 1.27, 1.26, 1.25, 1.24, 1.23, 1.22, 1.21, 1.20, 1.19, 1.18, 1.17, 1.16, 1.15, 1.14, 1.13, 1.12, 1.11, 1.10, 1.09, 1.08, 1.07, 1.06, 1.05, 1.04, 1.03, 1.02, 1.01, 1.00, 0.99, 0.98, 0.97, 0.96, 0.95, 0.94, 0.93, 0.92, 0.91, 0.90, 0.89, 0.88, 0.87, 0.86, 0.85, 0.84, 0.83, 0.82, 0.81, 0.80, 0.79, 0.78, 0.77, 0.76, 0.75, 0.74, 0.73, 0.72, 0.71, 0.70, 0.69, 0.68, 0.67, 0.66, 0.65, 0.64, 0.63, 0.62, 0.61, 0.60, 0.59, 0.58, 0.57, 0.56, 0.55, 0.54, 0.53, 0.52, 0.51, 0.50, 0.49, 0.48, 0.47, 0.46, 0.45, 0.44, 0.43, 0.42, 0.41, 0.40, 0.39, 0.38, 0.37, 0.36, 0.35, 0.34, 0.33, 0.32, 0.31, 0.30, 0.29, 0.28, 0.27, 0.26, 0.25, 0.24, 0.23, 0.22, 0.21, 0.20, 0.19, 0.18, 0.17, 0.16, 0.15, 0.14, 0.13, 0.12, 0.11, 0.10, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, 0.01, 0.00	0.92
2.78, 2.77, 2.76, 2.75, 2.74, 2.73, 2.72, 2.71, 2.70, 2.69, 2.68, 2.67, 2.66, 2.65, 2.64, 2.63, 2.62, 2.61, 2.60, 2.59, 2.58, 2.57, 2.56, 2.55, 2.54, 2.53, 2.52, 2.51, 2.50, 2.49, 2.48, 2.47, 2.46, 2.45, 2.44, 2.43, 2.42, 2.41, 2.40, 2.39, 2.38, 2.37, 2.36, 2.35, 2.34, 2.33, 2.32, 2.31, 2.30, 2.29, 2.28, 2.27, 2.26, 2.25, 2.24, 2.23, 2.22, 2.21, 2.20, 2.19, 2.18, 2.17, 2.16, 2.15, 2.14, 2.13, 2.12, 2.11, 2.10, 2.09, 2.08, 2.07, 2.06, 2.05, 2.04, 2.03, 2.02, 2.01, 2.00, 1.99, 1.98, 1.97, 1.96, 1.95, 1.94, 1.93, 1.92, 1.91, 1.90, 1.89, 1.88, 1.87, 1.86, 1.85, 1.84, 1.83, 1.82, 1.81, 1.80, 1.79, 1.78, 1.77, 1.76, 1.75, 1.74, 1.73, 1.72, 1.71, 1.70, 1.69, 1.68, 1.67, 1.66, 1.65, 1.64, 1.63, 1.62, 1.61, 1.60, 1.59, 1.58, 1.57, 1.56, 1.55, 1.54, 1.53, 1.52, 1.51, 1.50, 1.49, 1.48, 1.47, 1.46, 1.45, 1.44, 1.43, 1.42, 1.41, 1.40, 1.39, 1.38, 1.37, 1.36, 1.35, 1.34, 1.33, 1.32, 1.31, 1.30, 1.29, 1.28, 1.27, 1.26, 1.25, 1.24, 1.23, 1.22, 1.21, 1.20, 1.19, 1.18, 1.17, 1.16, 1.15, 1.14, 1.13, 1.12, 1.11, 1.10, 1.09, 1.08, 1.07, 1.06, 1.05, 1.04, 1.03, 1.02, 1.01, 1.00, 0.99, 0.98, 0.97, 0.96, 0.95, 0.94, 0.93, 0.92, 0.91, 0.90, 0.89, 0.88, 0.87, 0.86, 0.85, 0.84, 0.83, 0.82, 0.81, 0.80, 0.79, 0.78, 0.77, 0.76, 0.75, 0.74, 0.73, 0.72, 0.71, 0.70, 0.69, 0.68, 0.67, 0.66, 0.65, 0.64, 0.63, 0.62, 0.61, 0.60, 0.59, 0.58, 0.57, 0.56, 0.55, 0.54, 0.53, 0.52, 0.51, 0.50, 0.49, 0.48, 0.47, 0.46, 0.45, 0.44, 0.43, 0.42, 0.41, 0.40, 0.39, 0.38, 0.37, 0.36, 0.35, 0.34, 0.33, 0.32, 0.31, 0.30, 0.29, 0.28, 0.27, 0.26, 0.25, 0.24, 0.23, 0.22, 0.21, 0.20, 0.19, 0.18, 0.17, 0.16, 0.15, 0.14, 0.13, 0.12, 0.11, 0.10, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, 0.01, 0.00	0.82, 1.00, 0.97, 1.16, 1.91, 4.00, 3.51, 3.26

Anexo 22. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) para ao composto **82a**.

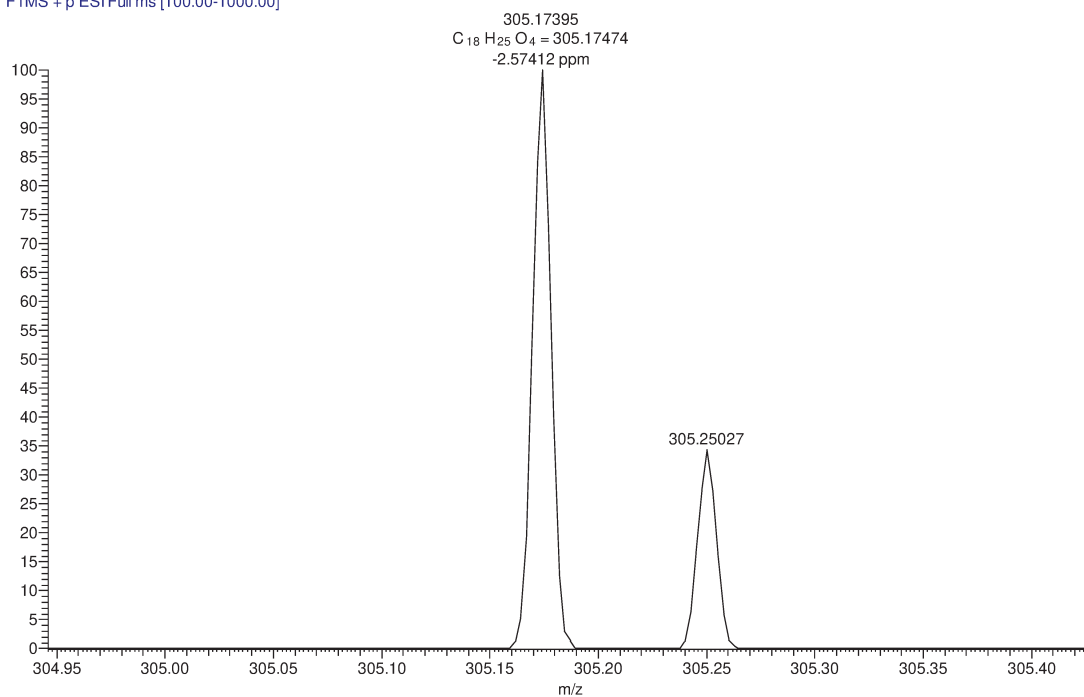


Anexo 23. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para ao composto **82a**.

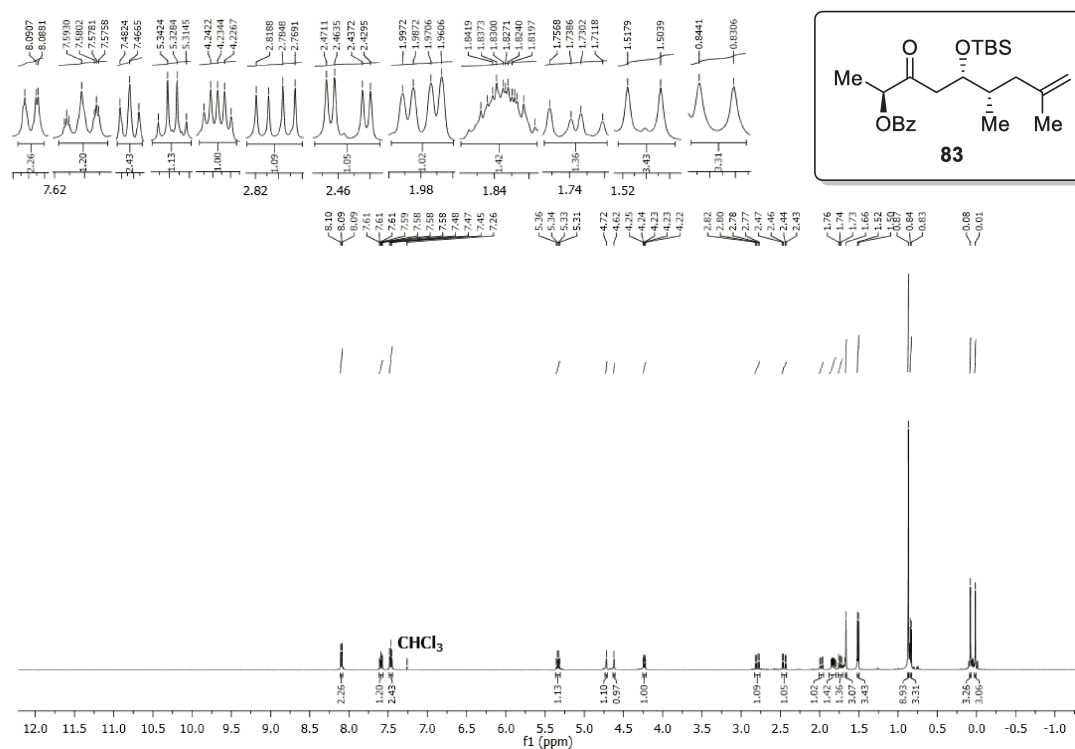


Anexo 24. Espectro de infravermelho (RTA, cm⁻¹) para ao composto **82a**.

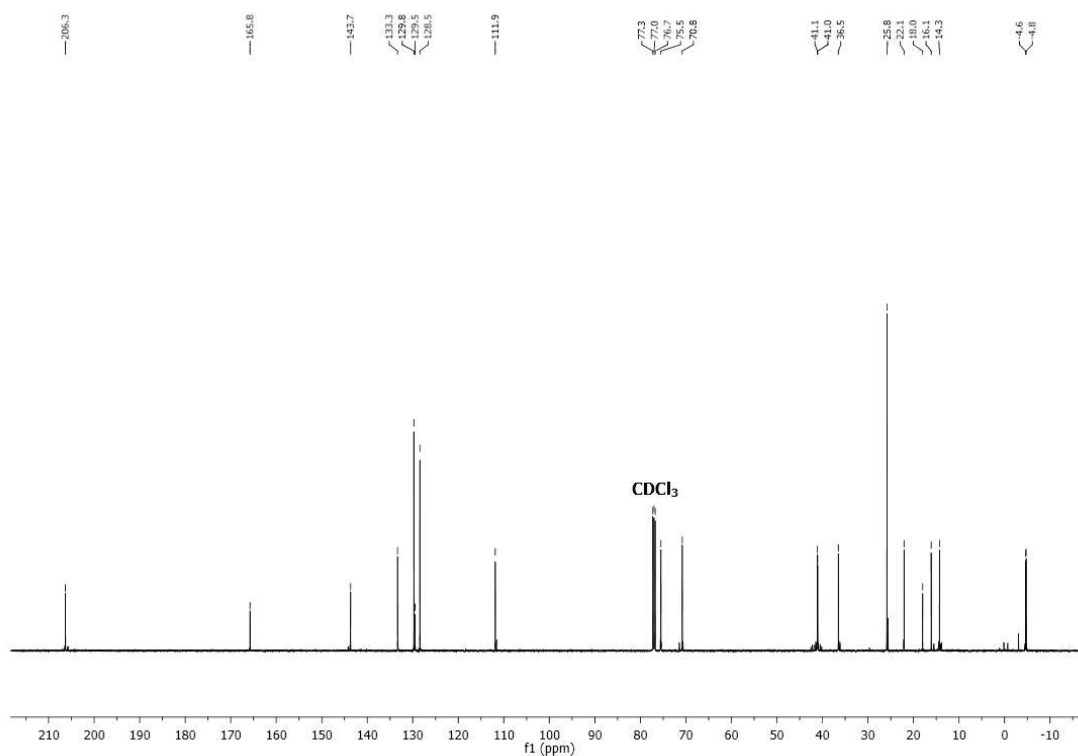
AFC01 #27 RT: 0.19 AV: 1 NL: 2.46E6
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-1000.00]



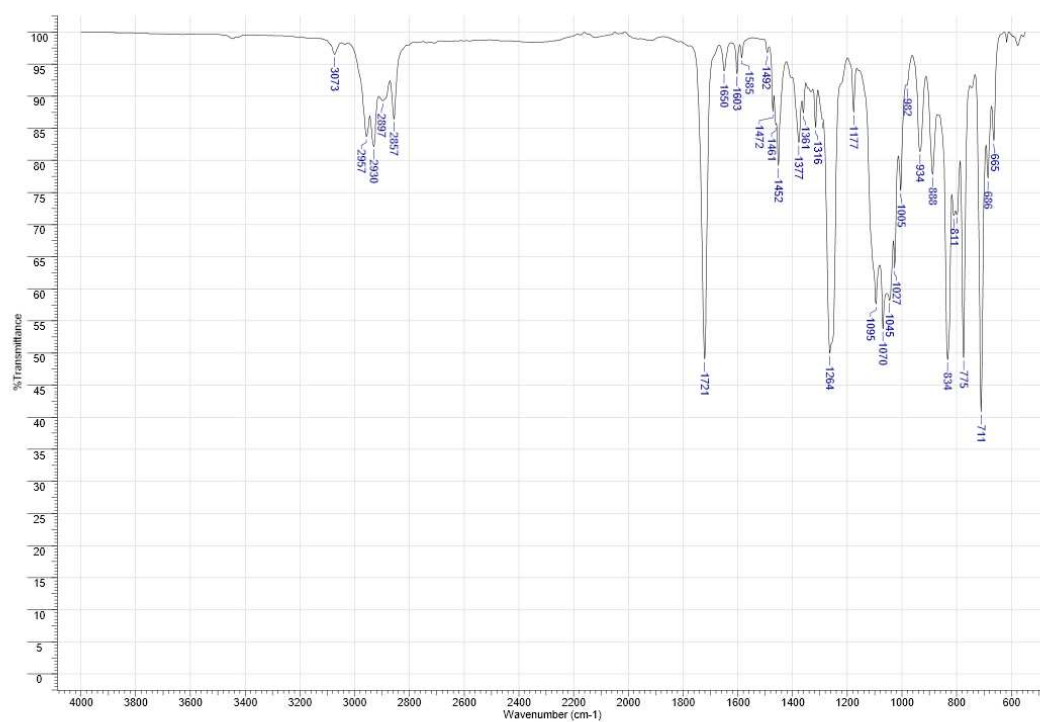
Anexo 25. Espectro de massas de alta resolução (IES (+)) para o composto **82a**.



Anexo 26. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) para ao composto **83**.

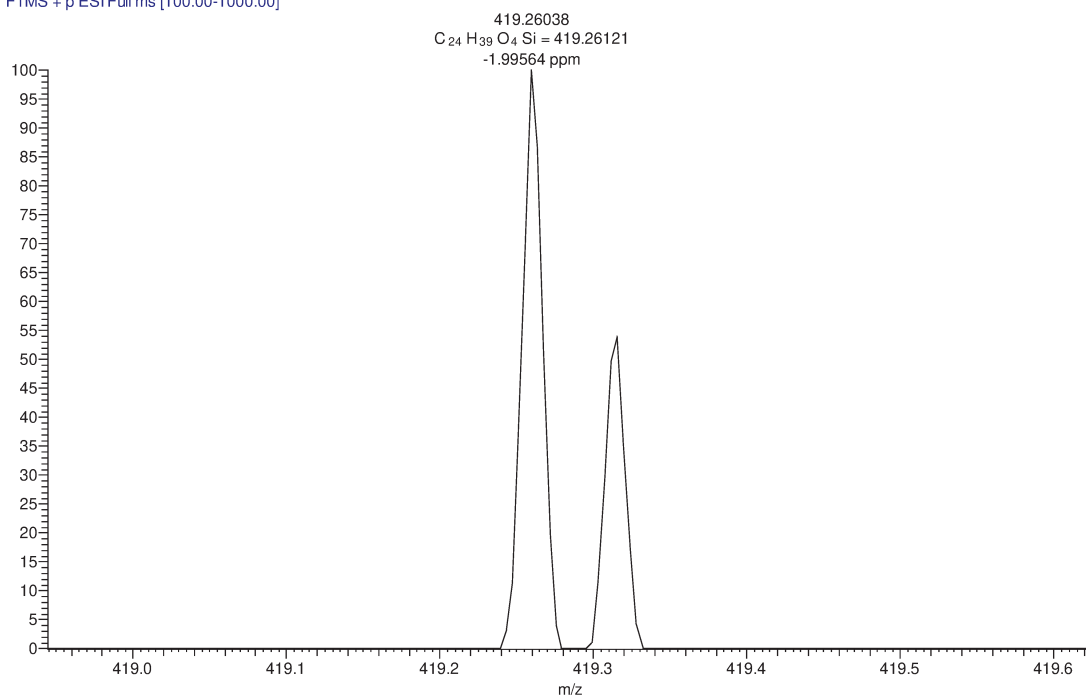


Anexo 27. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) para o composto **83**.

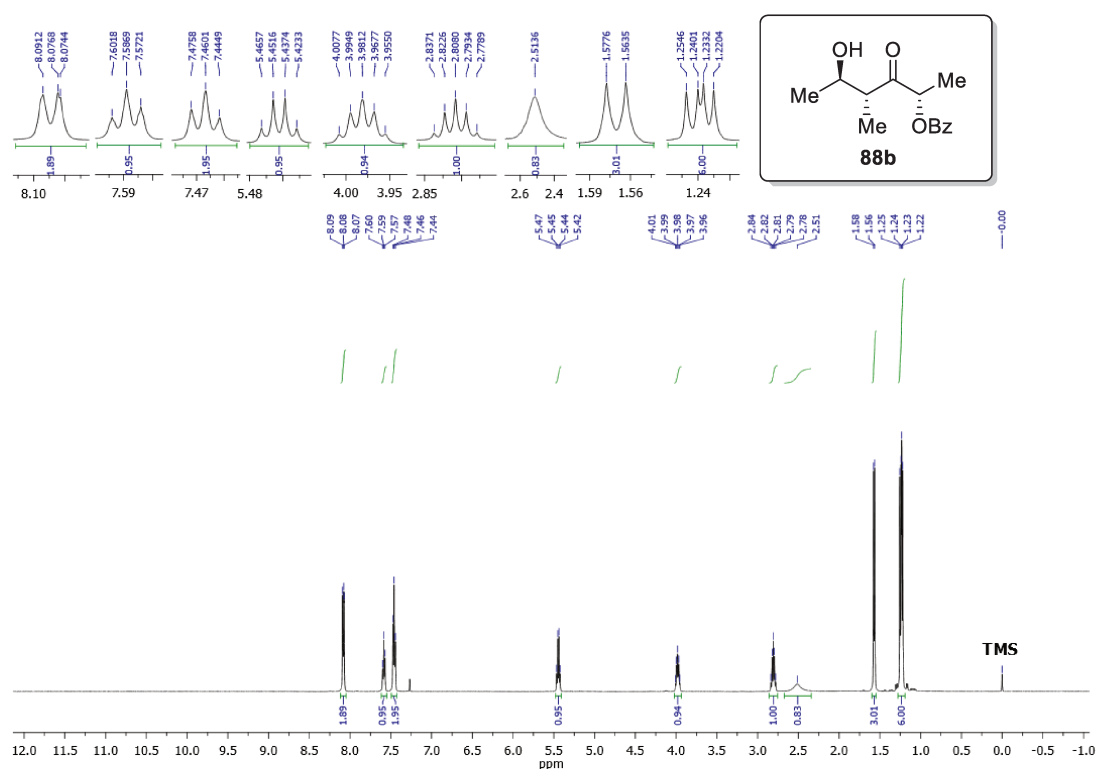


Anexo 28. Espectro de infravermelho (RTA, cm^{-1}) para o composto **83**.

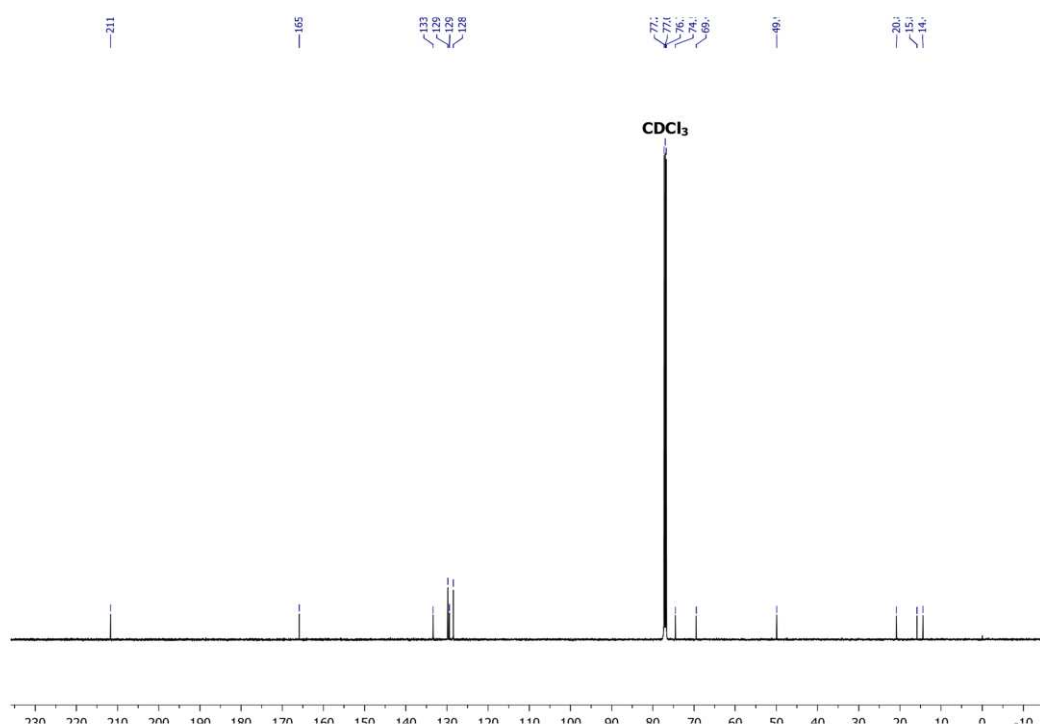
AFC01 #22 RT: 0.15 AV: 1 NL: 6.37E5
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-1000.00]



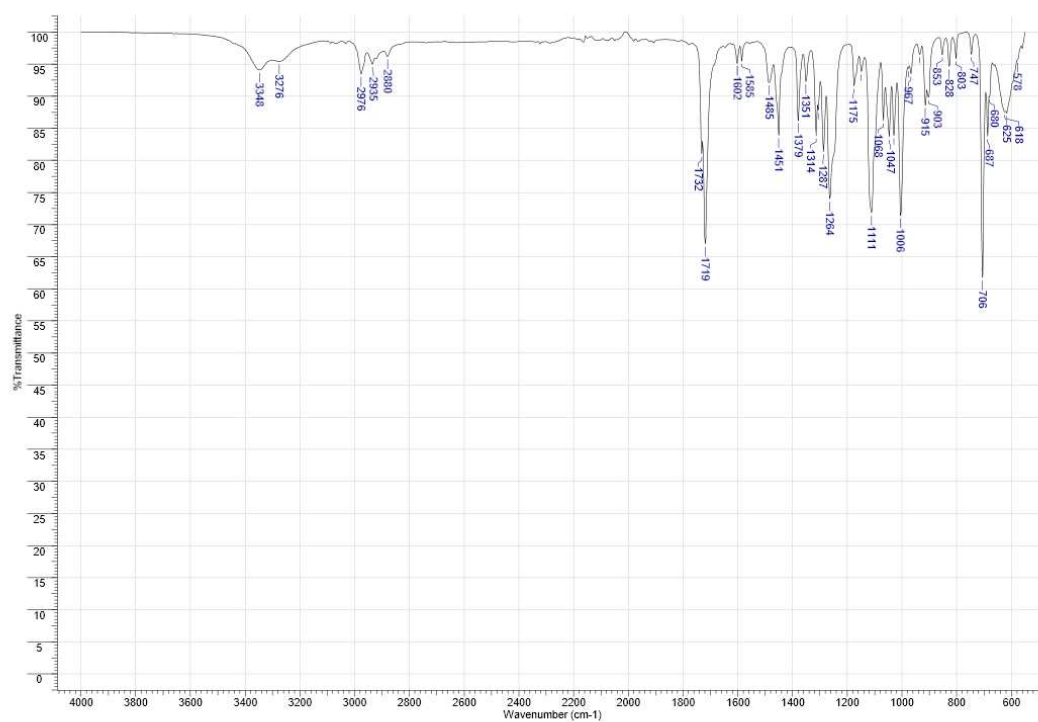
Anexo 29. Espectro de massas de alta resolução (IES (+)) para o composto **83**.



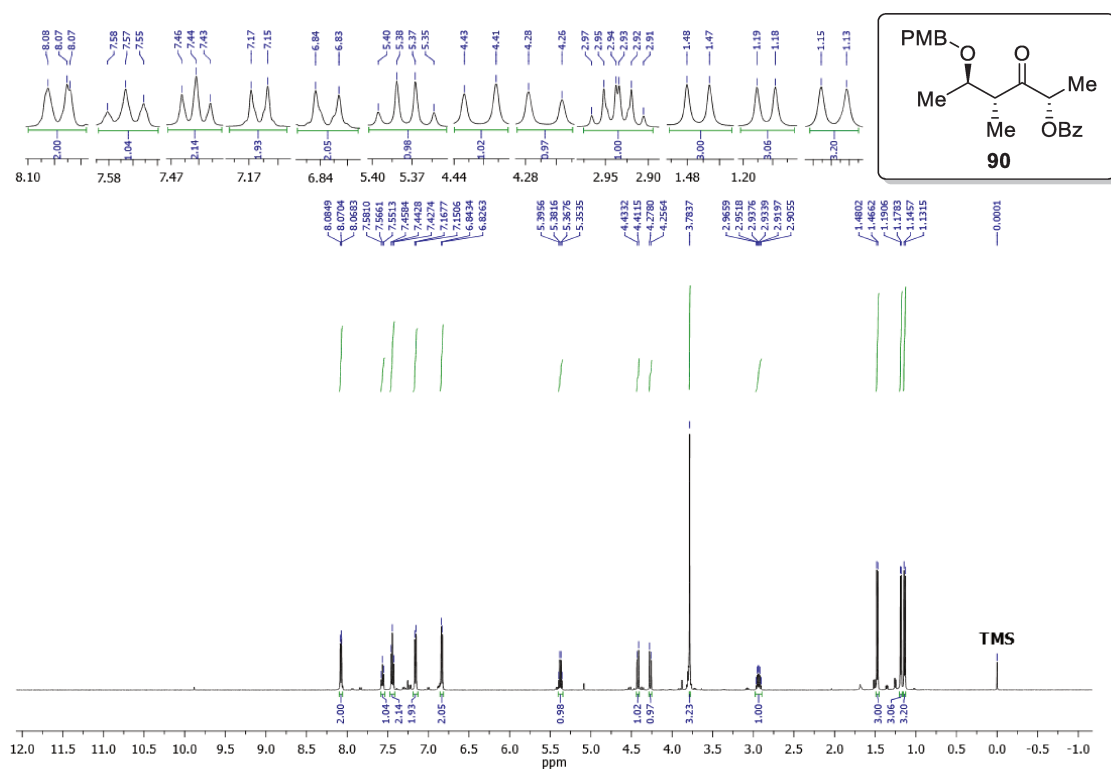
Anexo 30. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) para ao composto **88b**.



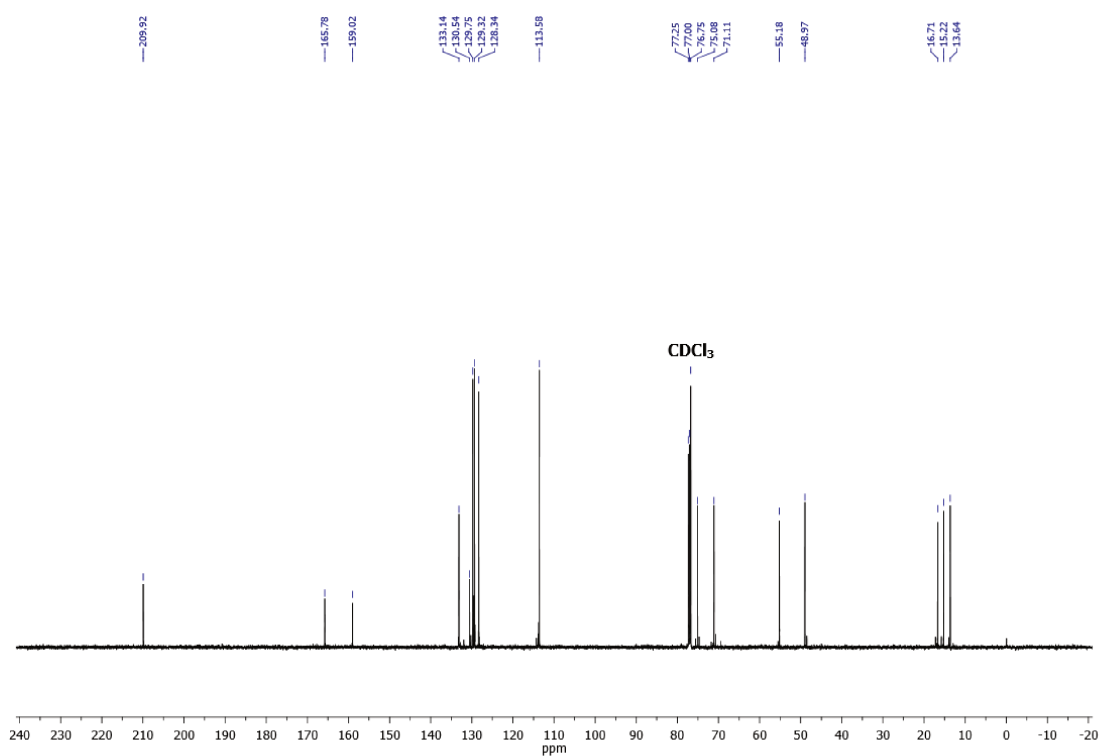
Anexo 31. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) para ao composto **88b**.



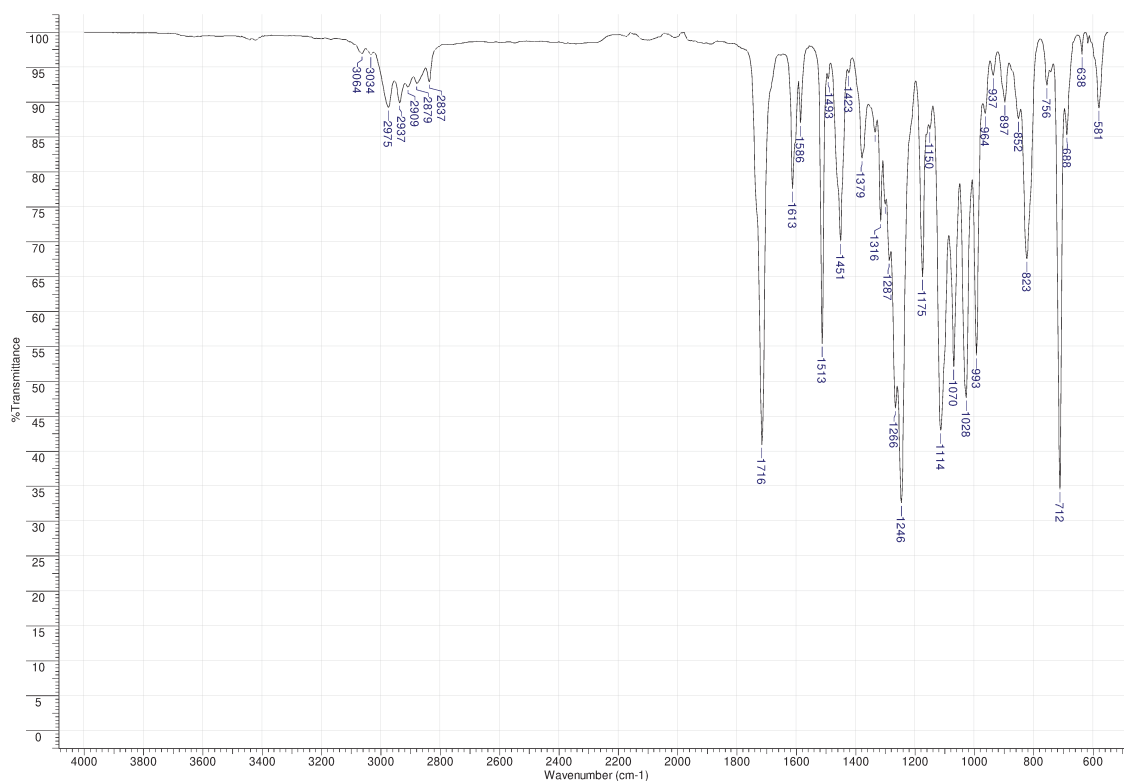
Anexo 32. Espectro de infravermelho (RTA, cm^{-1}) para ao composto **88b**.



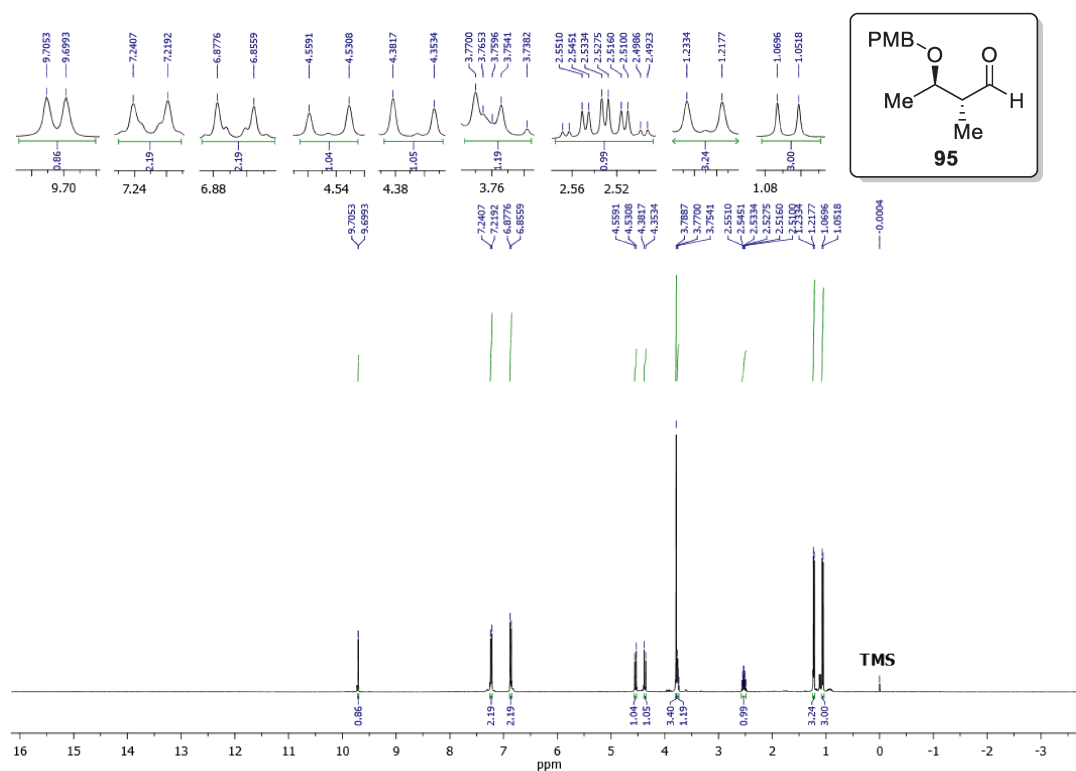
Anexo 33. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) para ao composto **90**.



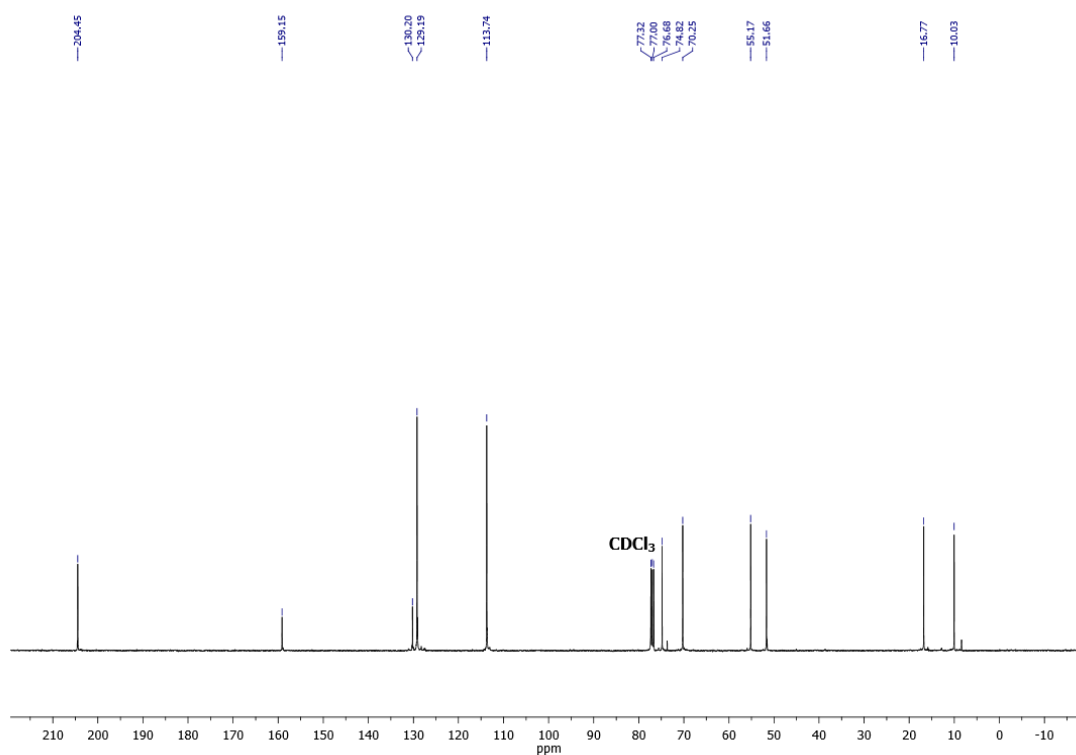
Anexo 34. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para ao composto **90**.



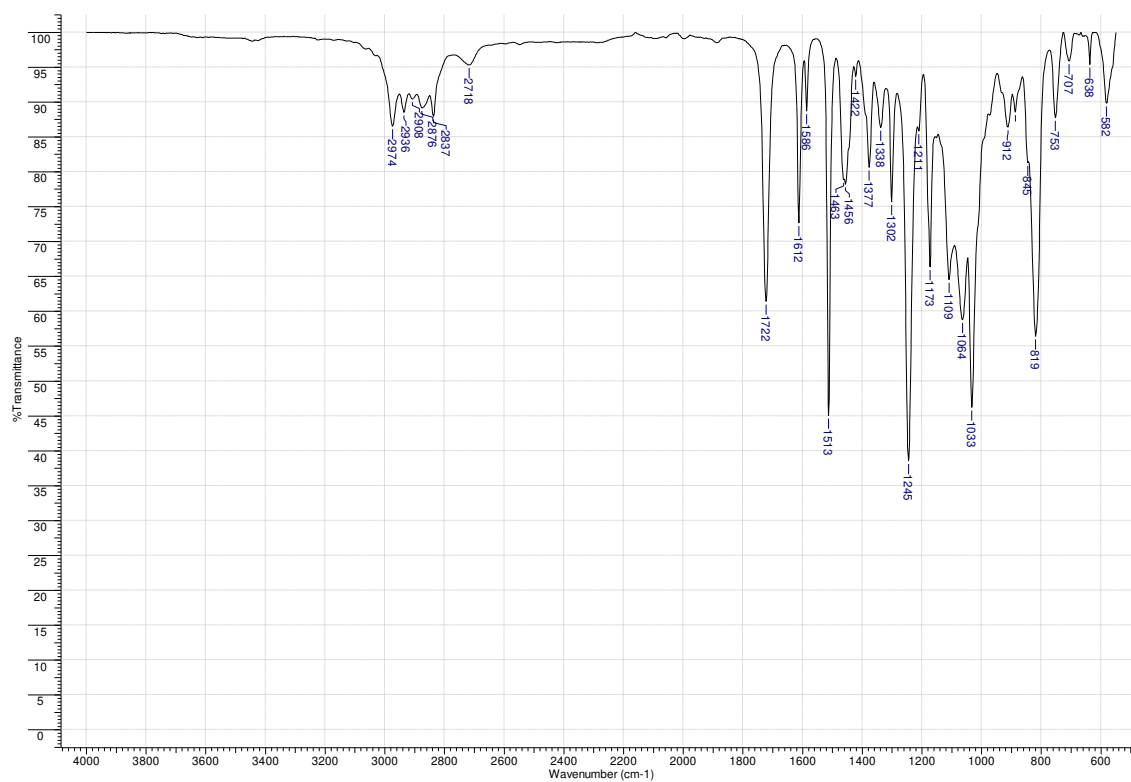
Anexo 35. Espectro de infravermelho (RTA, cm^{-1}) para ao composto **90**.



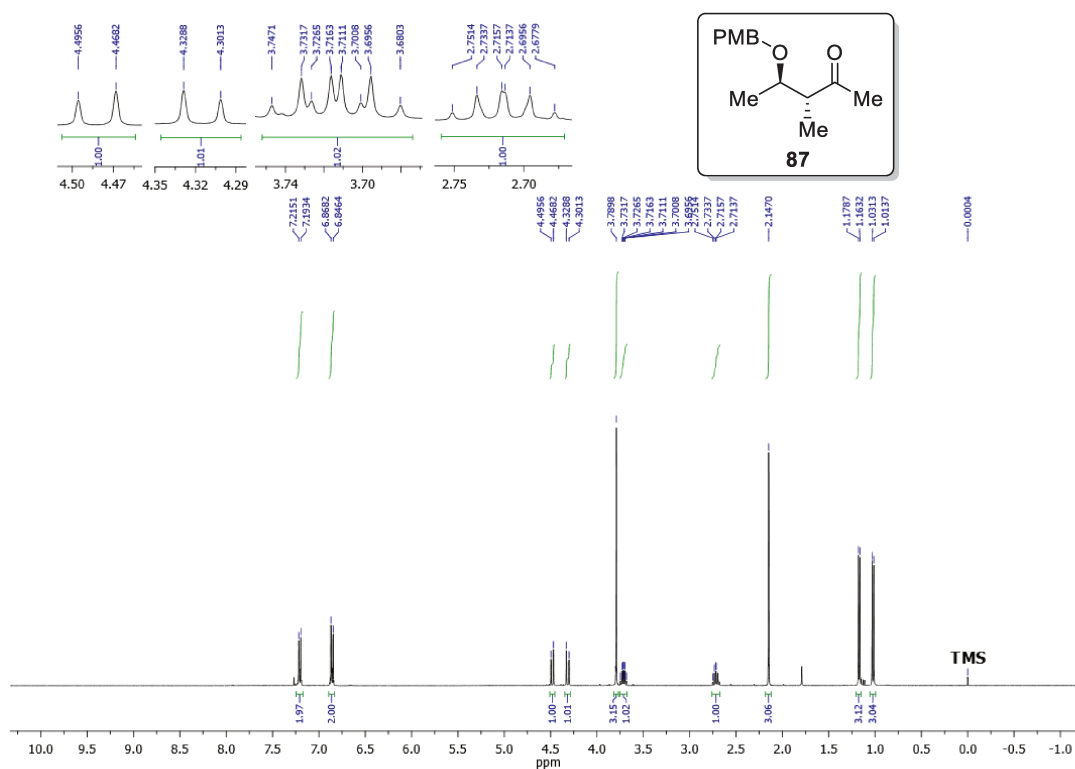
Anexo 36. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para ao composto **95**.



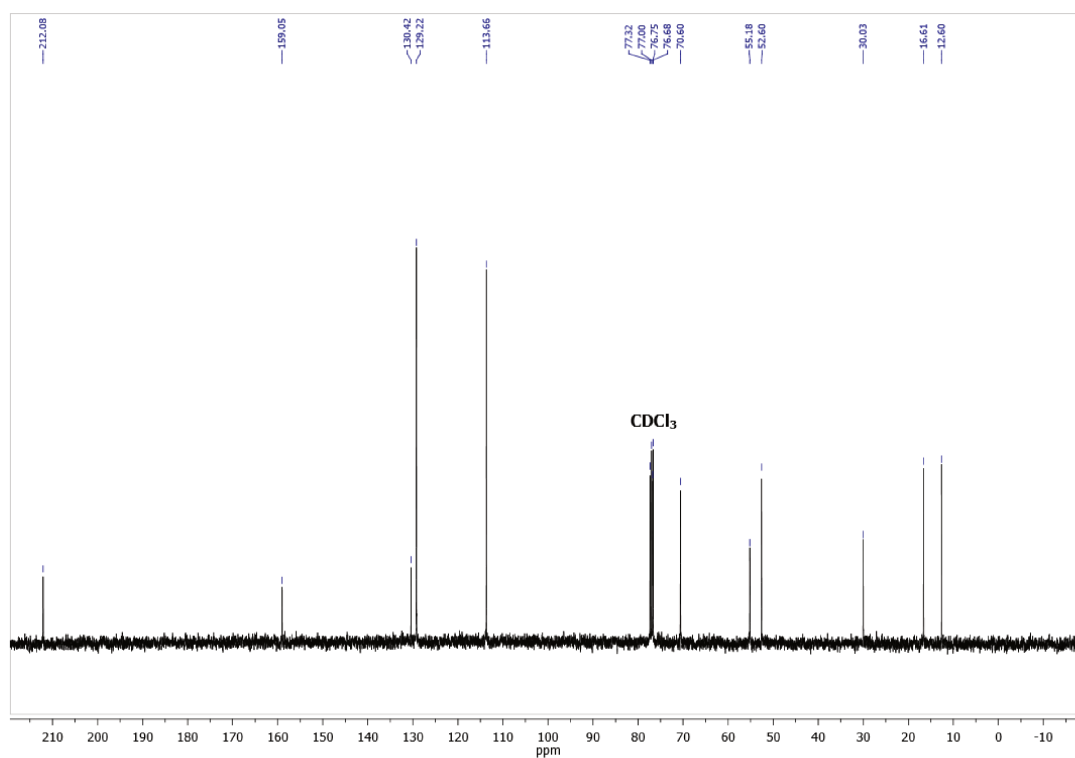
Anexo 37. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **95**.



Anexo 38. Espectro de infravermelho (RTA, cm^{-1}) para o composto **95**.



Anexo 39. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) para ao composto **87**.



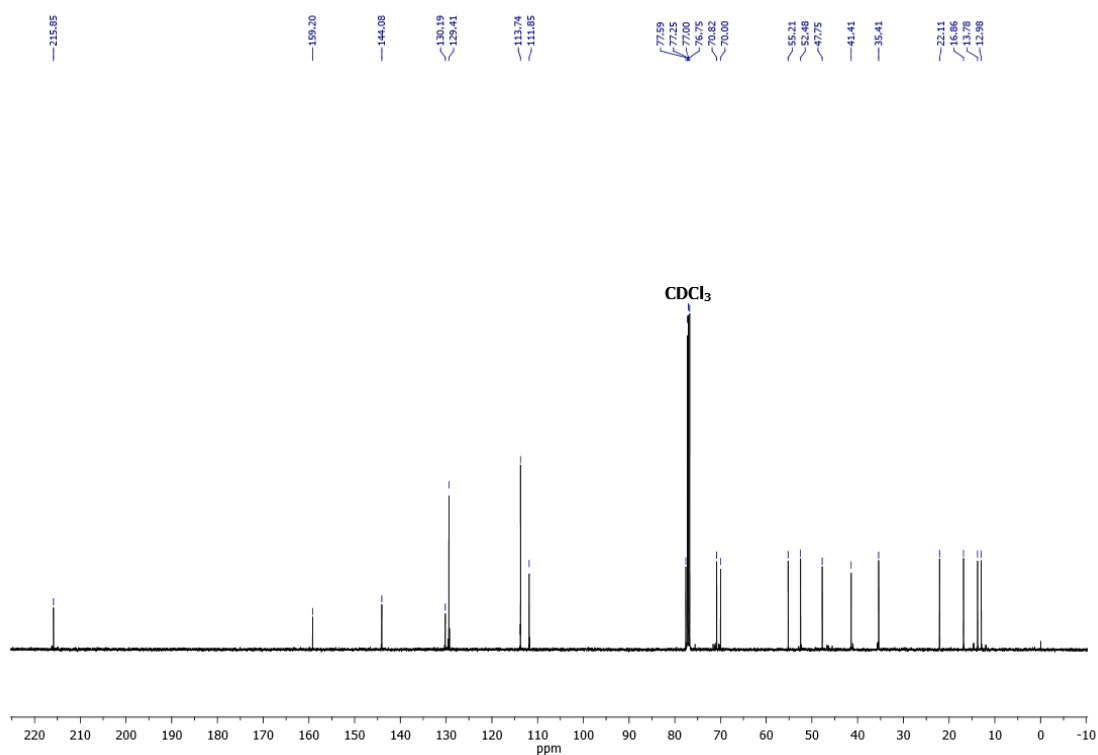
Anexo 40. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) para ao composto **87**.

Chemical structure of 98: CC(C)C[C@H](O)C(=O)[C@H](C)COP(=O)(C)C

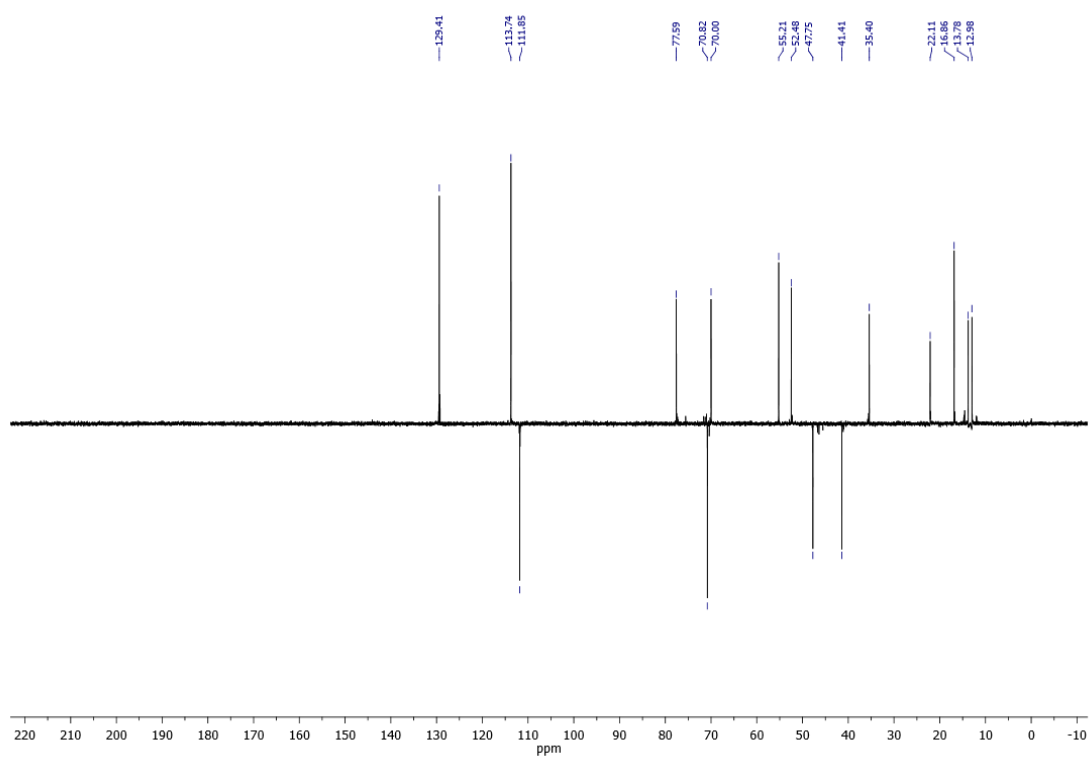
¹H NMR spectrum (CDCl₃):

- Chemical shift (ppm):** 7.1803, 7.1534, 7.1524, 6.8374, 4.7599, 4.6886, 4.4669, 4.3207, 4.3107, 3.9416, 3.8959, 3.7111, 3.7101, 3.6648, 3.6743, 3.6515, 3.6570, 2.7174, 2.7139, 2.6238, 2.6233, 2.5814, 2.5622, 2.1441, 2.1335, 1.8755, 1.8755, 1.8693, 1.8191, 1.0157, 1.0018, 0.8111, 0.7975, -0.0000.
- Integration values:** 1.86, 2.07, 0.98, 0.95, 1.01, 0.97, 1.03, 0.84, 1.14, 1.07, 1.00, 1.10, 1.10, 1.10, 1.03, 3.04, 2.99, 2.99.

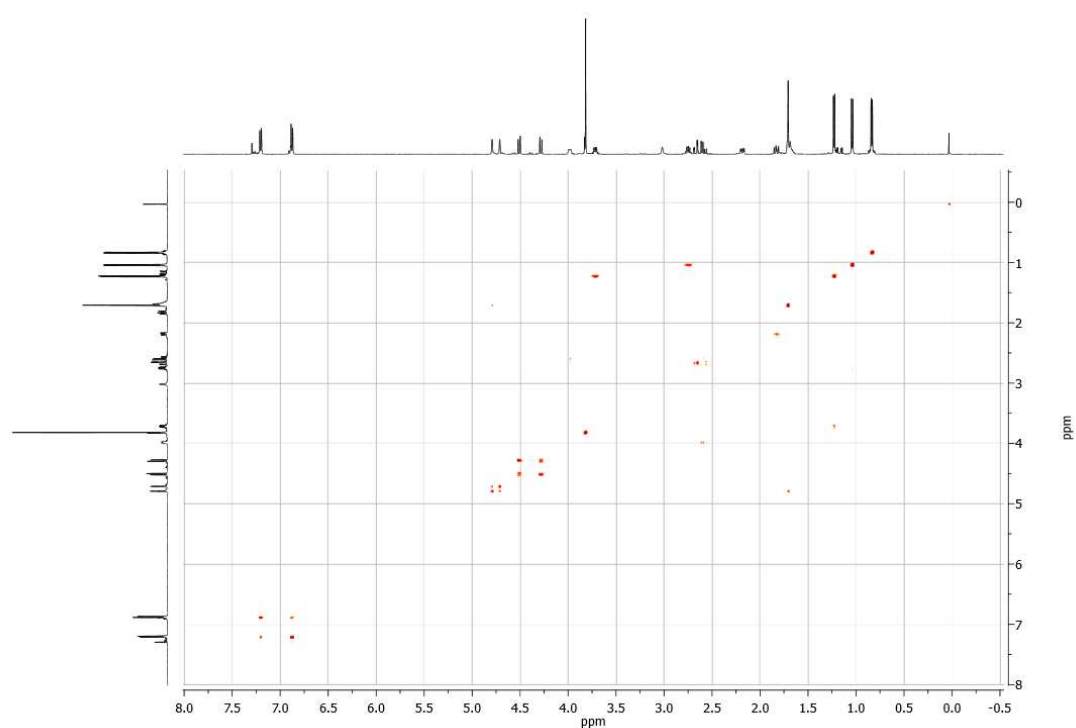
Anexo 42. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) para ao composto **98**.



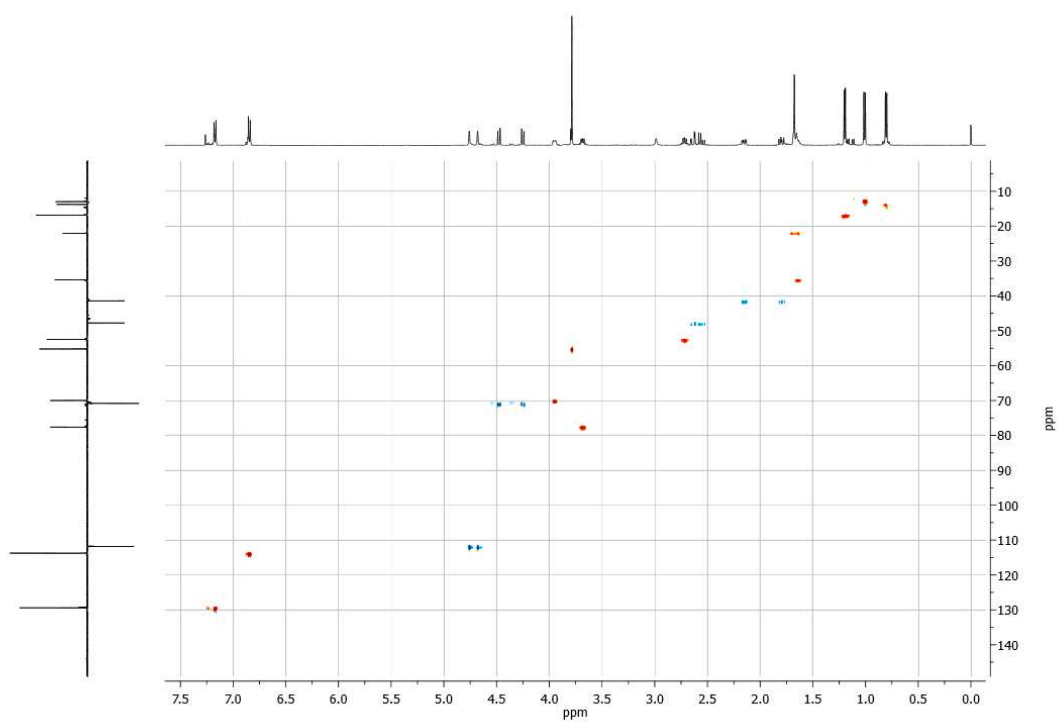
Anexo 43. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para ao composto **98**.



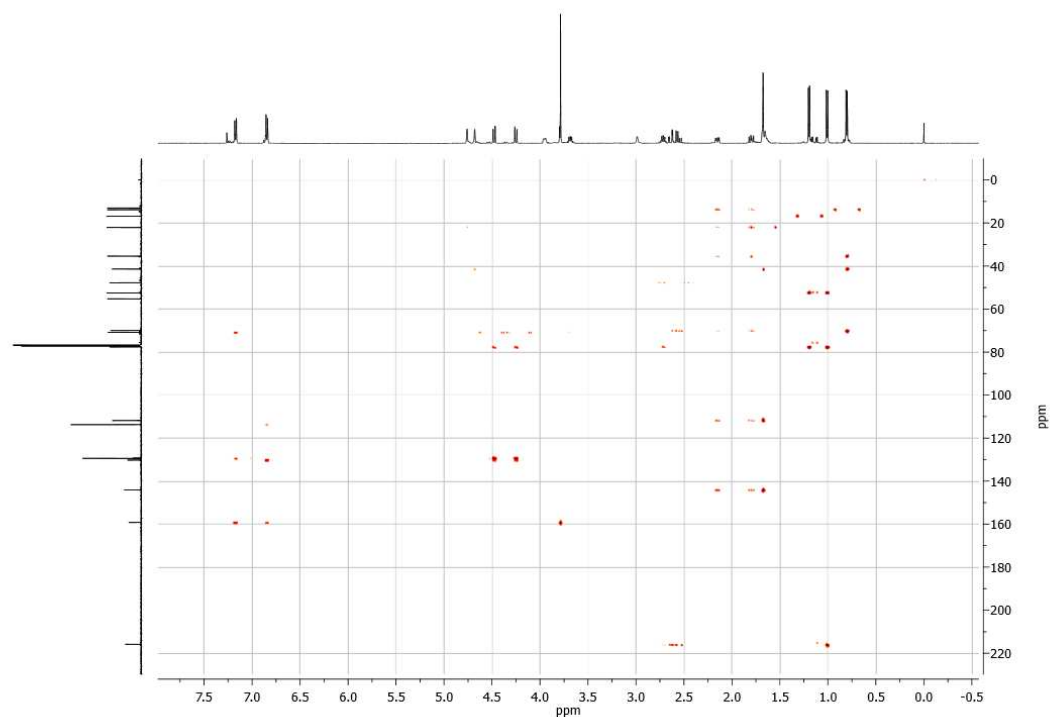
Anexo 44. Espectro de RMN de ¹³C (DEPT 135) (125 MHz, CDCl₃) para ao composto **98**.



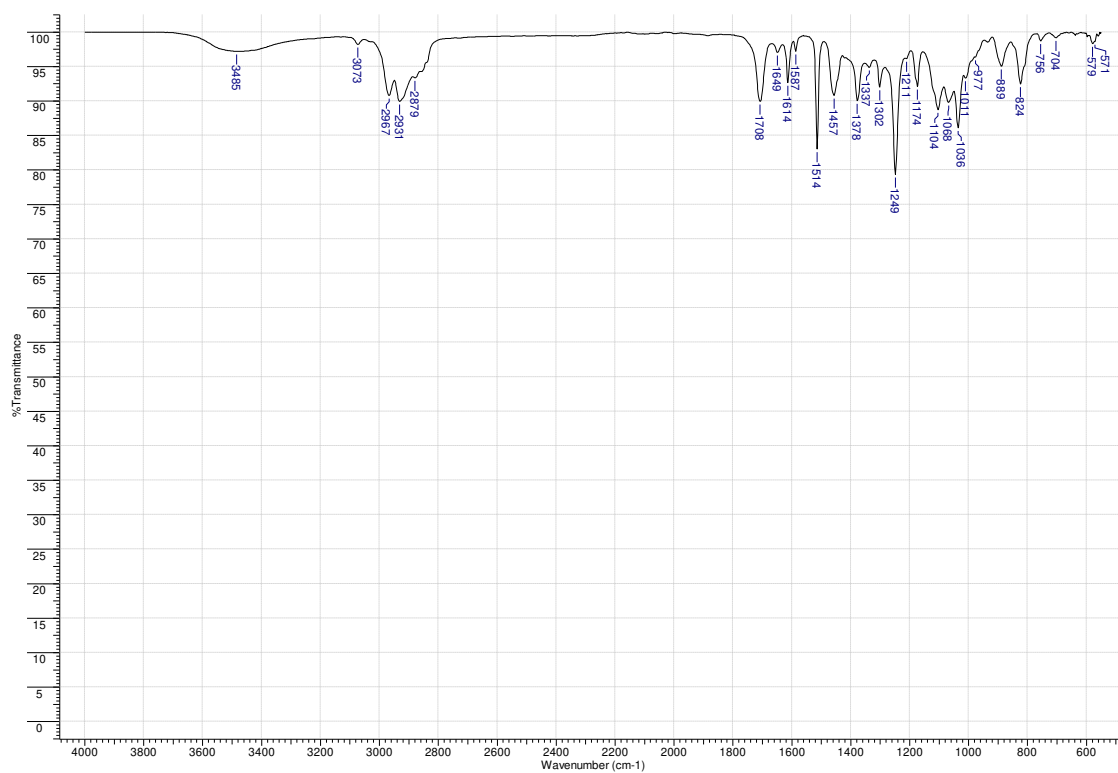
Anexo 45. Mapa de contorno COSY (500 MHz, CDCl₃) para ao composto **98**.



Anexo 46. Mapa de contorno HSQC (500 MHz, CDCl₃) para ao composto **98**.

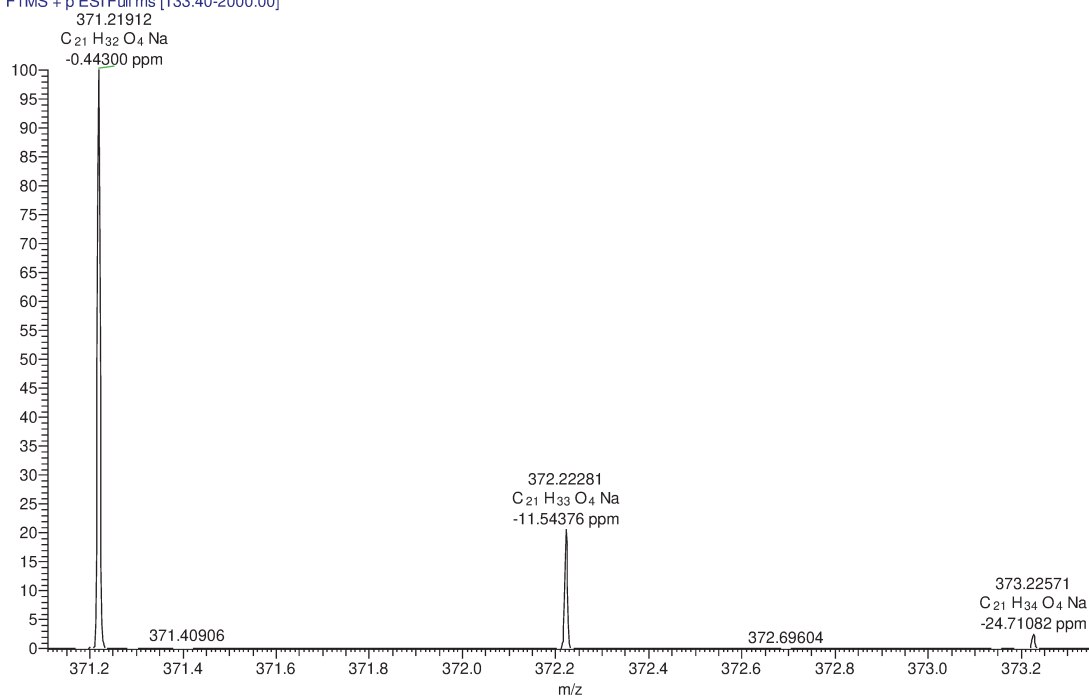


Anexo 47. Mapa de contorno HMBC (500 MHz, CDCl_3) para ao composto **98**.

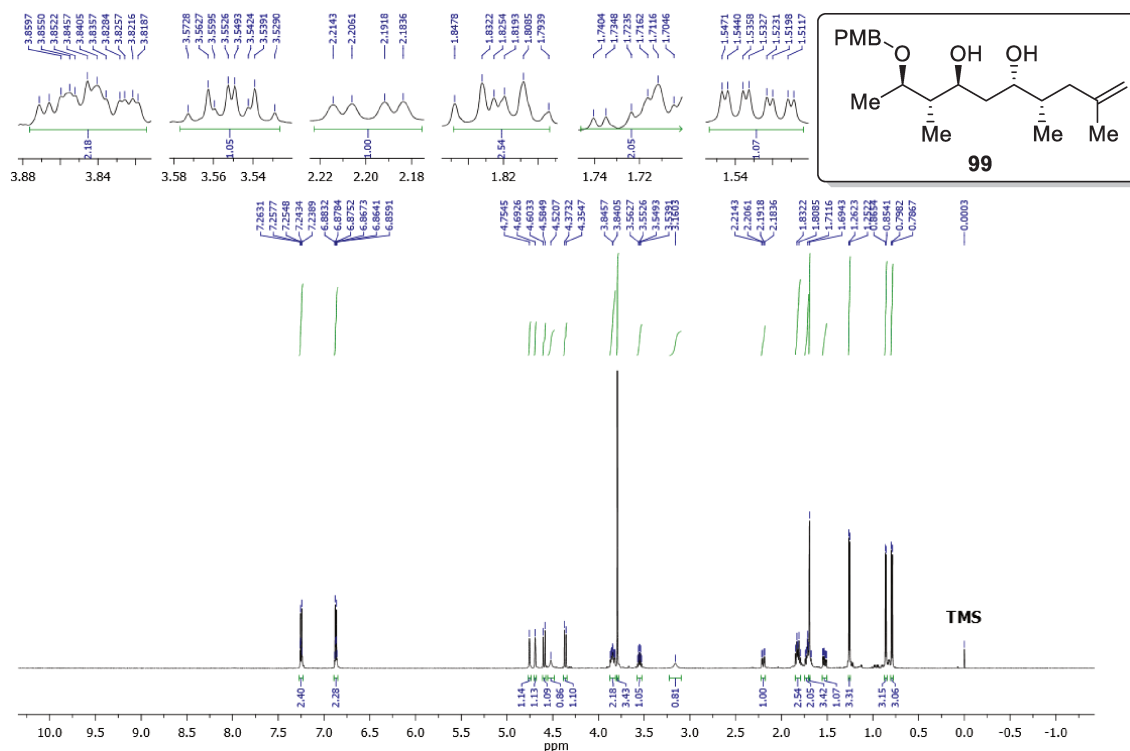


Anexo 48. Espectro de infravermelho (RTA, cm^{-1}) para ao composto **98**.

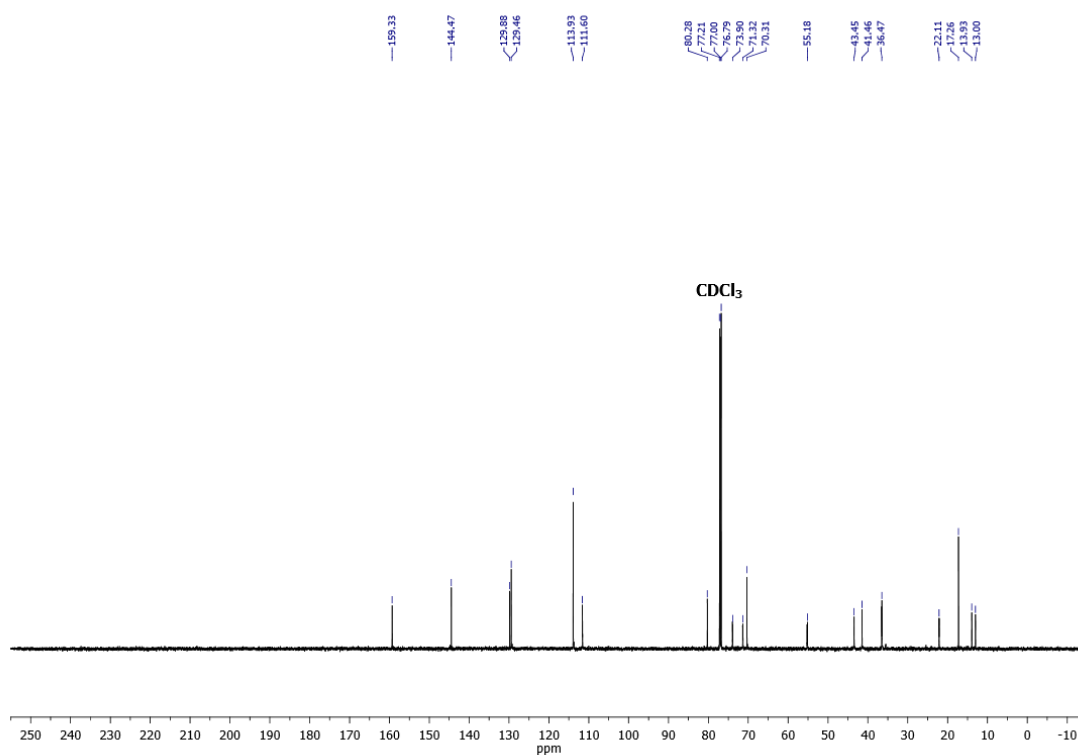
AAGF01 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 1.38E8
T: FTMS + p ESIFull.ms [133.40-2000.00]



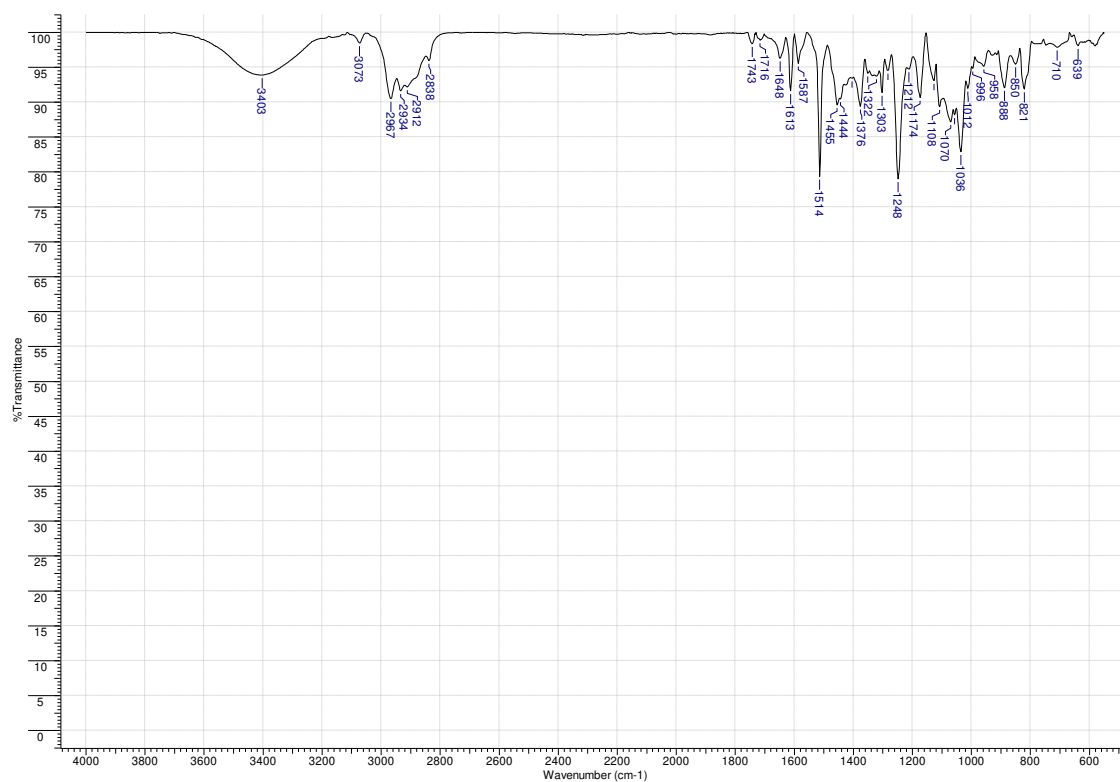
Anexo 49. Espectro de massas de alta resolução (IES (+)) para o composto **98**.



Anexo 50. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) para o composto **99**.

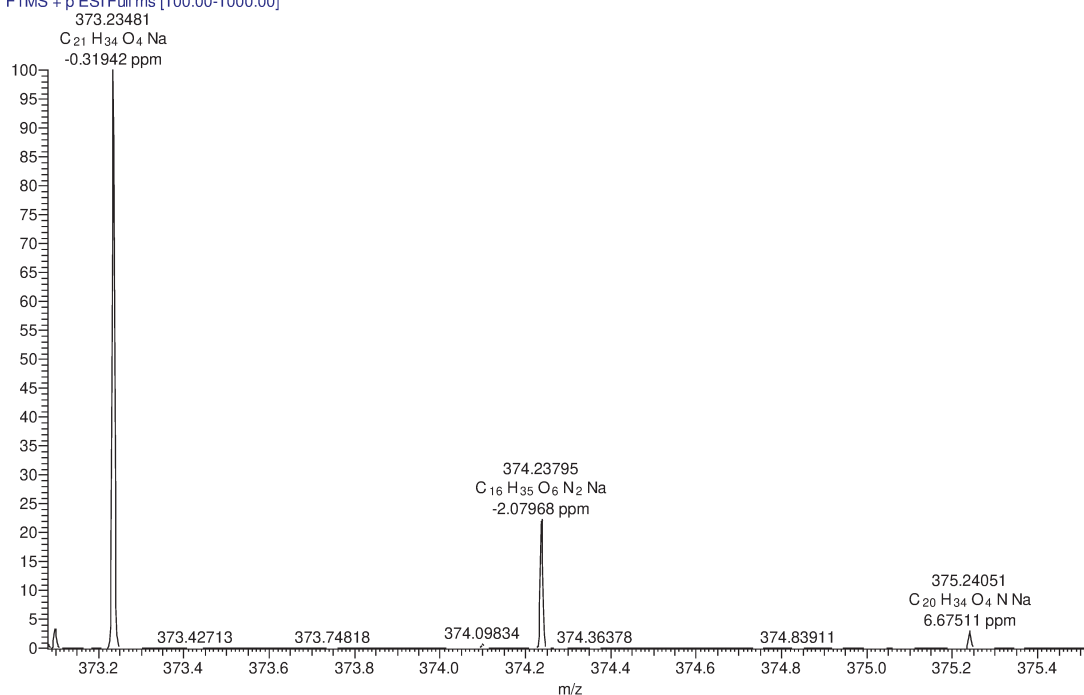


Anexo 51. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) para ao composto **99**.

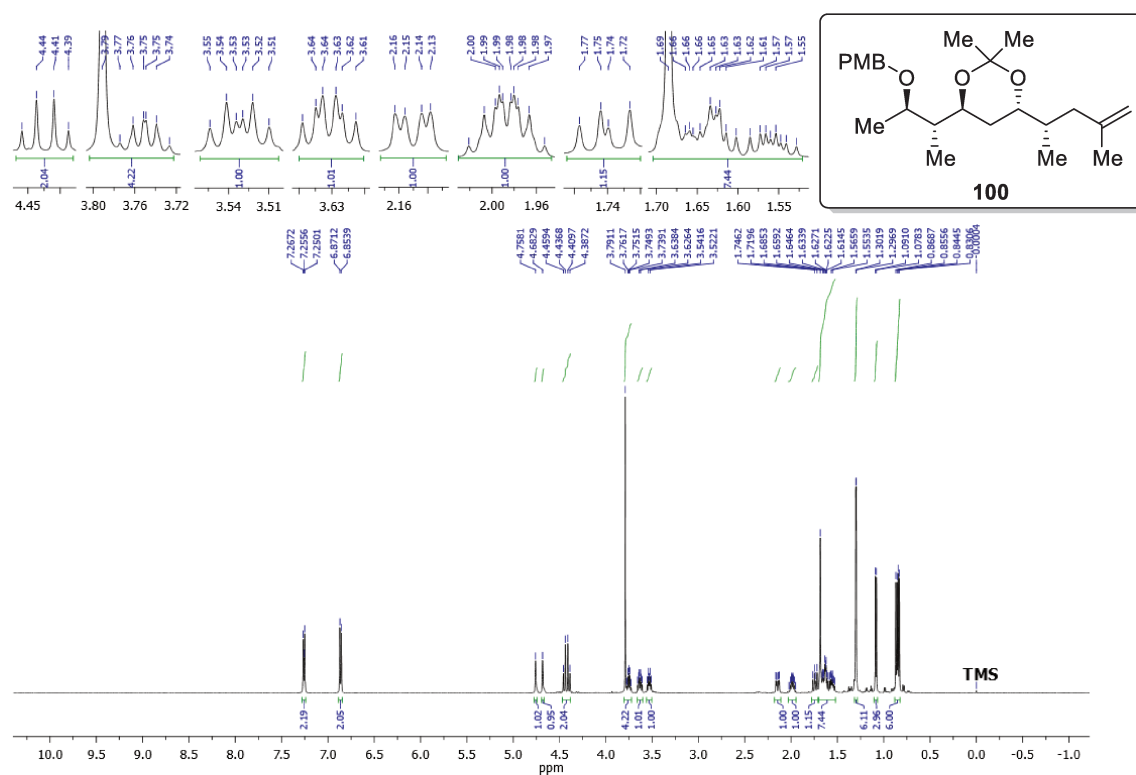


Anexo 52. Espectro de infravermelho (RTA, cm^{-1}) para ao composto **99**.

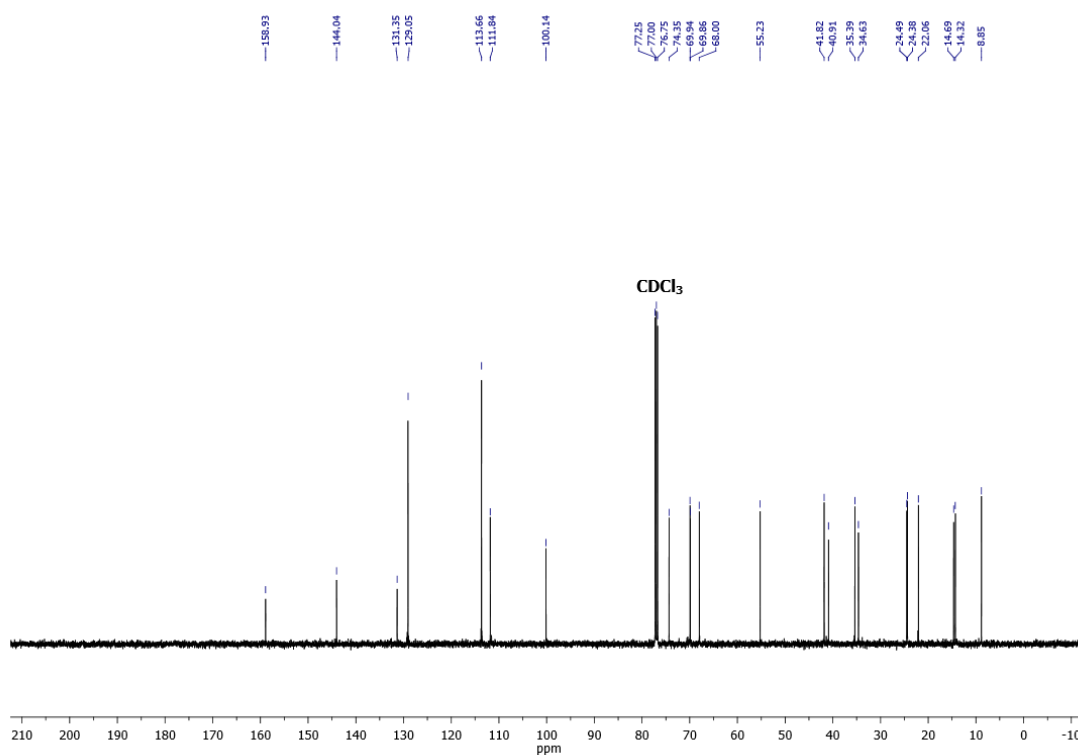
AAGF01_160401100034 #272-369 RT: 1.45-1.98 AV: 98 NL: 5.94E7
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-1000.00]



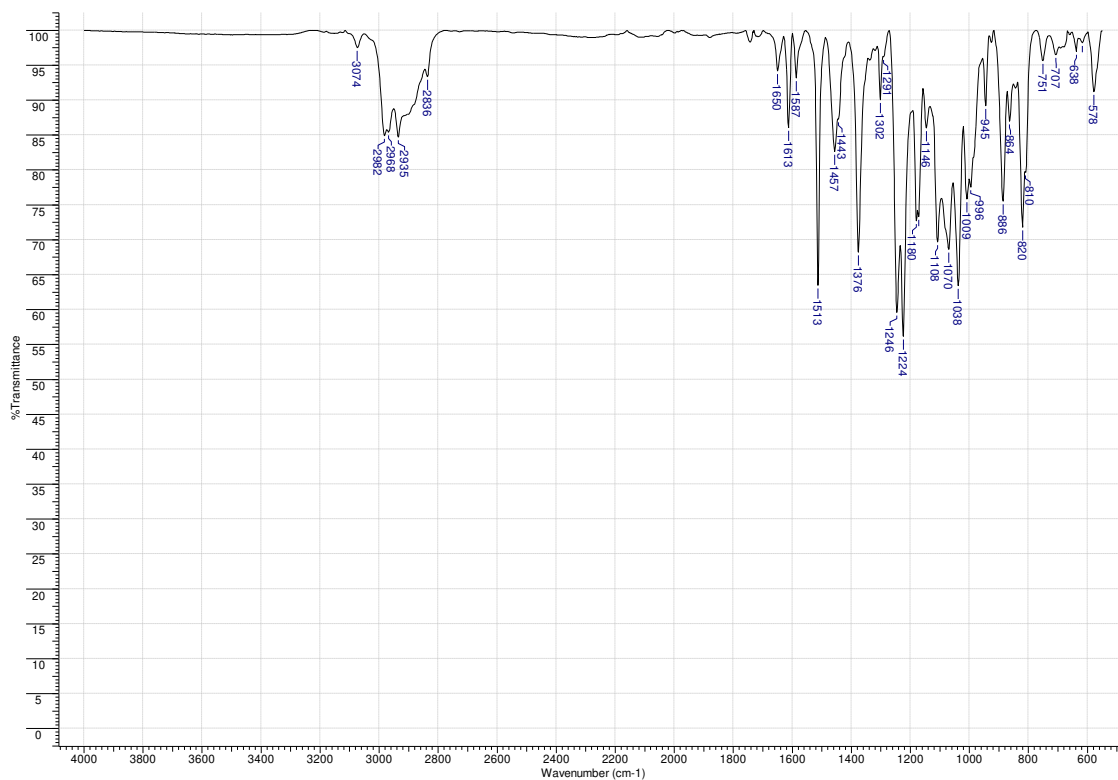
Anexo 53. Espetro de massas de alta resolução (IES (+)) para o composto **99**.



Anexo 54. Espetro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) para ao composto **100**.

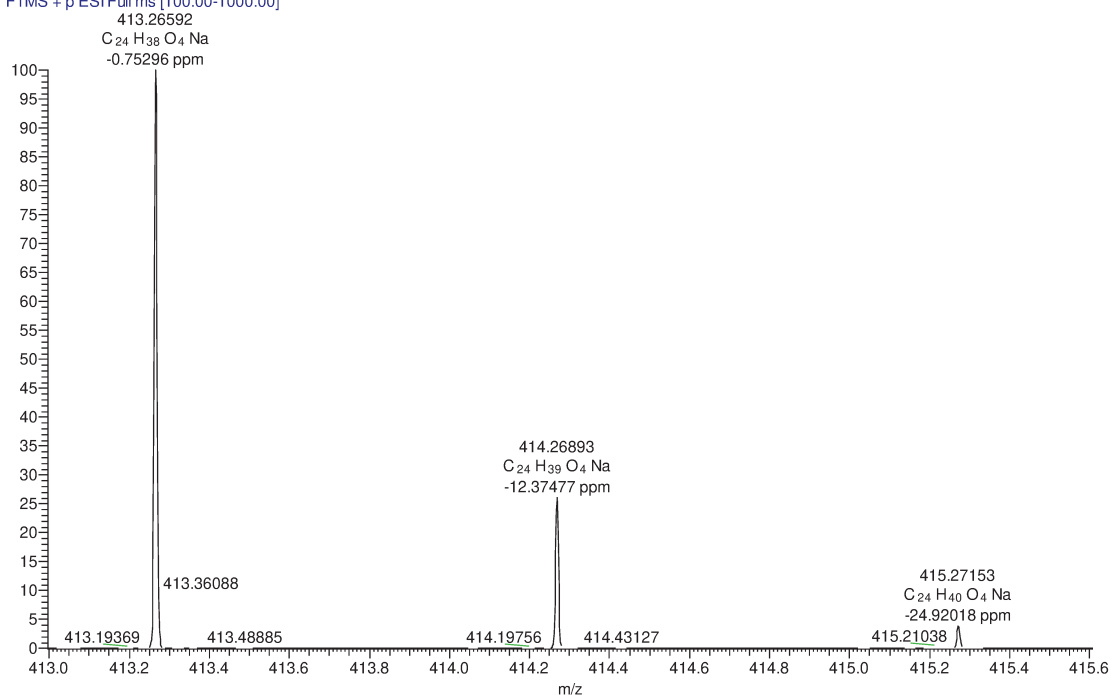


Anexo 55. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para ao composto **100**.

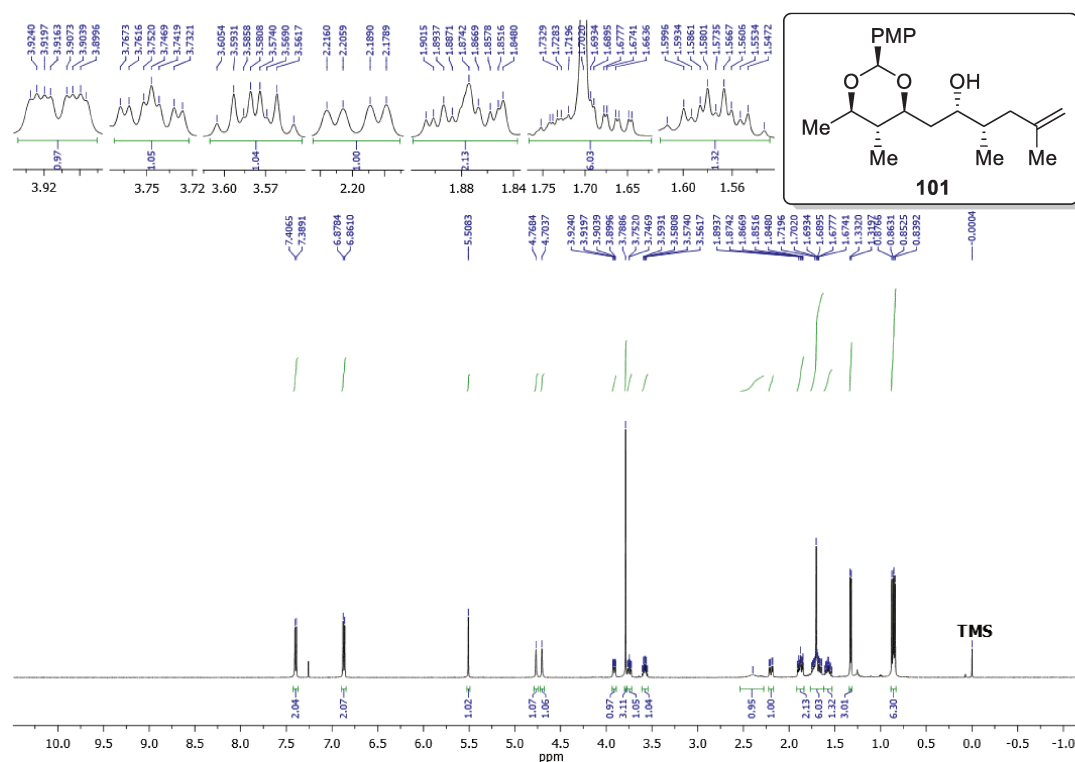


Anexo 56. Espectro de infravermelho (RTA, cm⁻¹) para ao composto **100**.

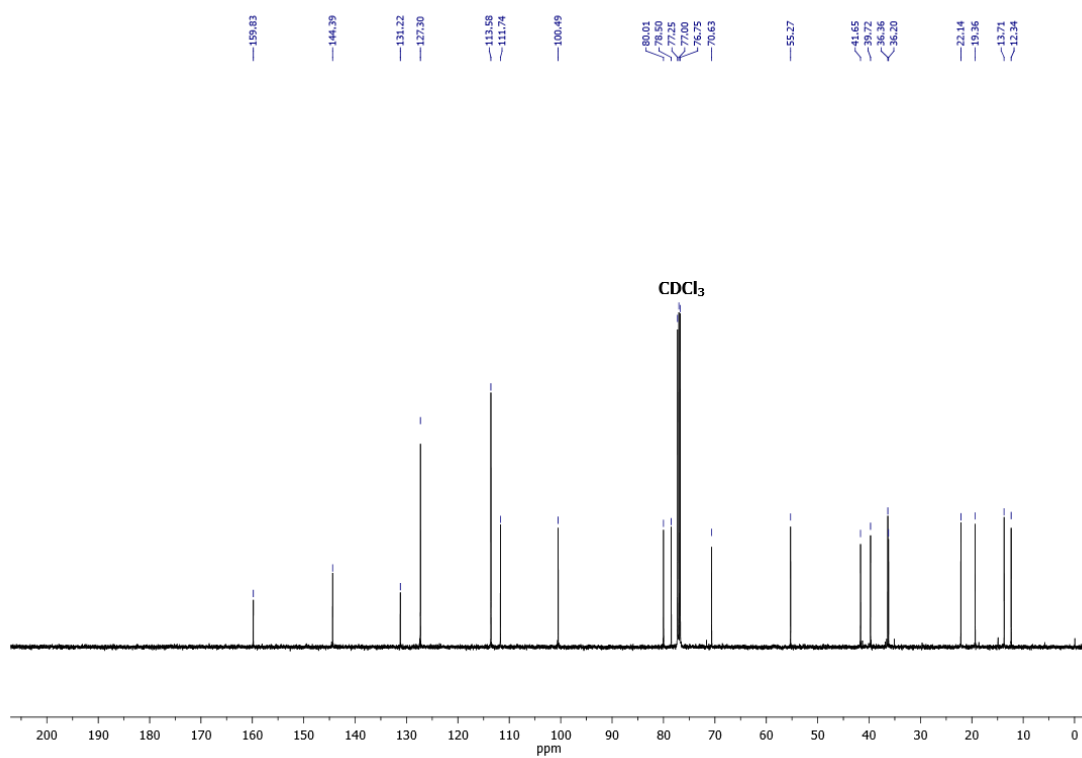
AFC01 #272-350 RT: 1.45-1.87 AV: 79 NL: 8.38E7
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-1000.00]



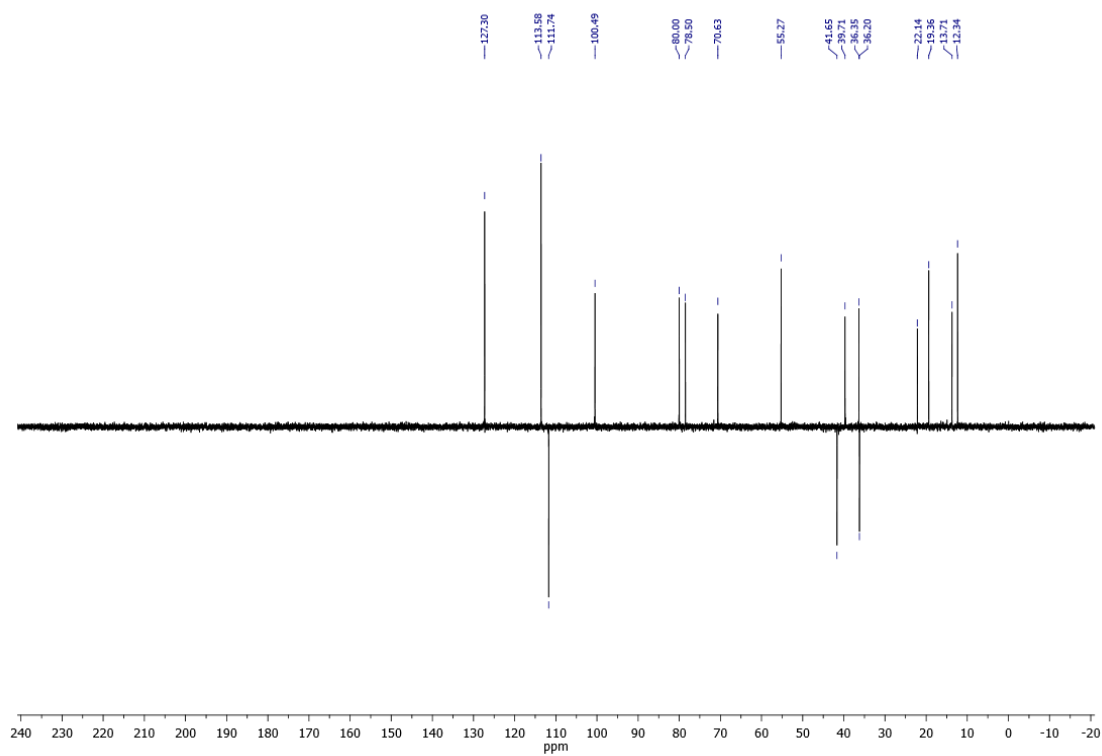
Anexo 57. Espectro de massas de alta resolução (IES (+)) para o composto **100**.



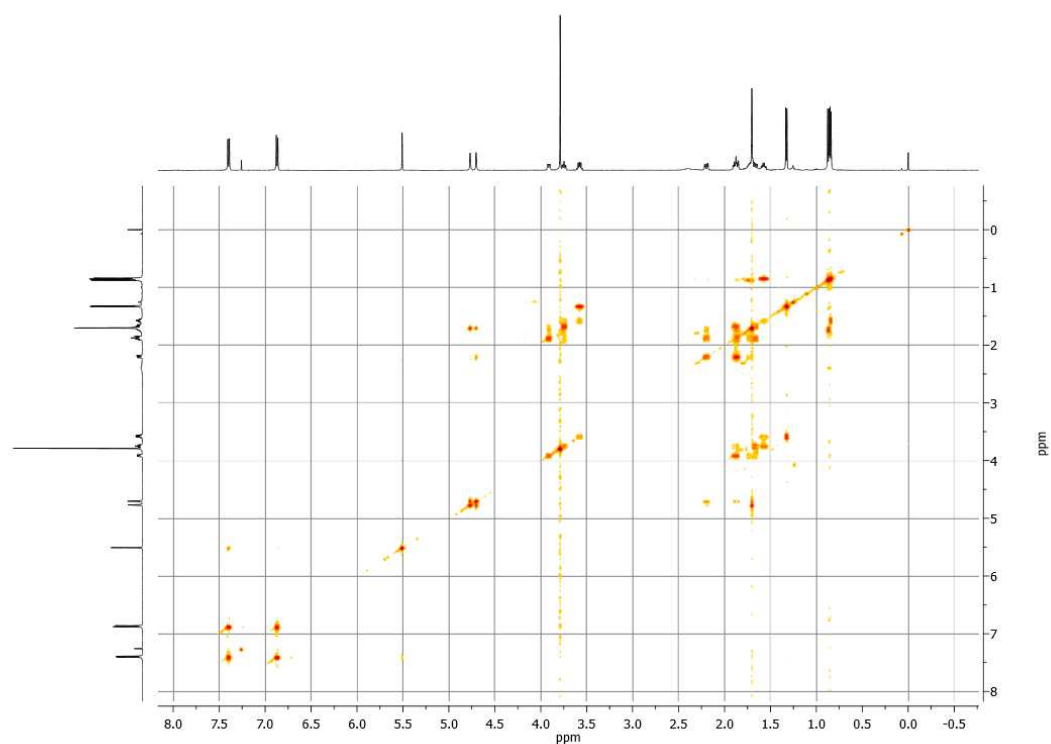
Anexo 58. Espectro de RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) para o composto **101**.



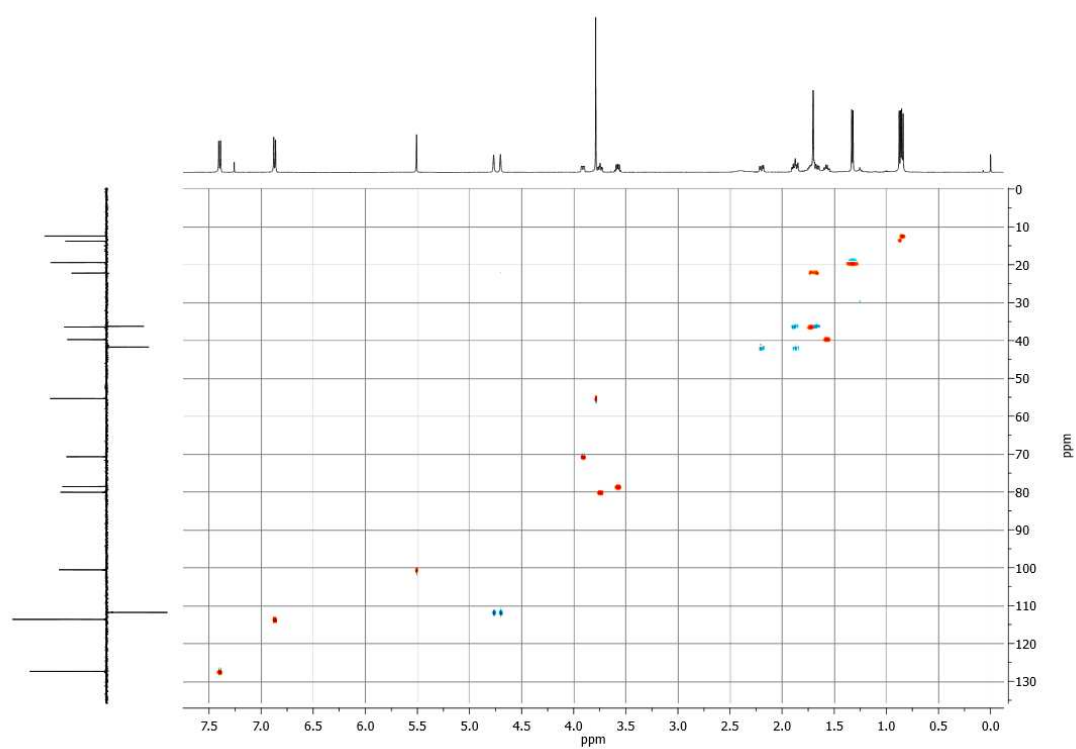
Anexo 59. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) para o composto **101**.



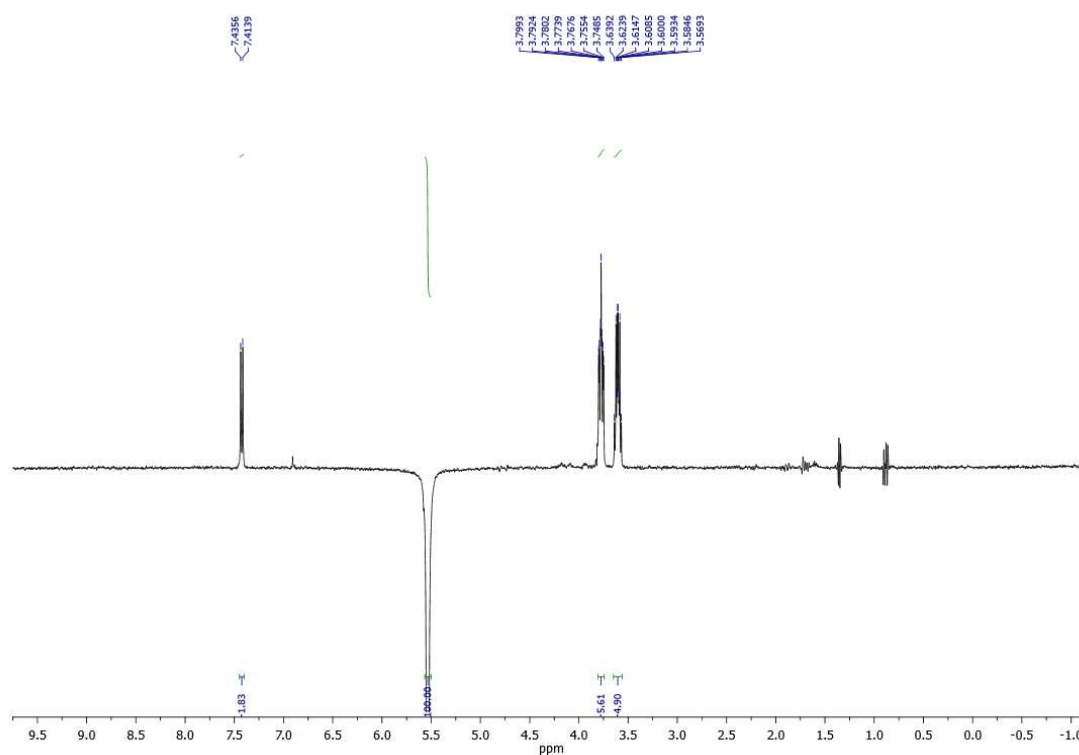
Anexo 60. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT 135) (125 MHz, CDCl_3) para o composto **101**.



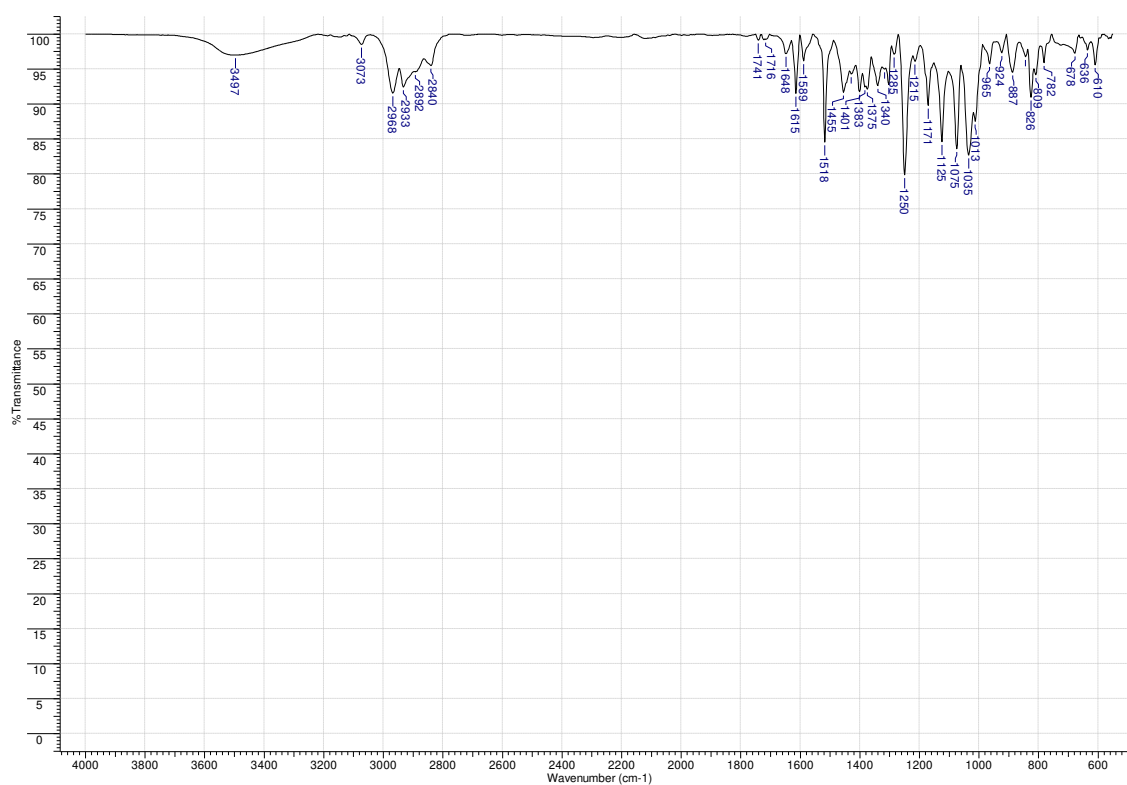
Anexo 61. Mapa de contorno COSY (500 MHz, CDCl₃) para ao composto **101**.



Anexo 62. Mapa de contorno HSQC (500 MHz, CDCl₃) para ao composto **101**.

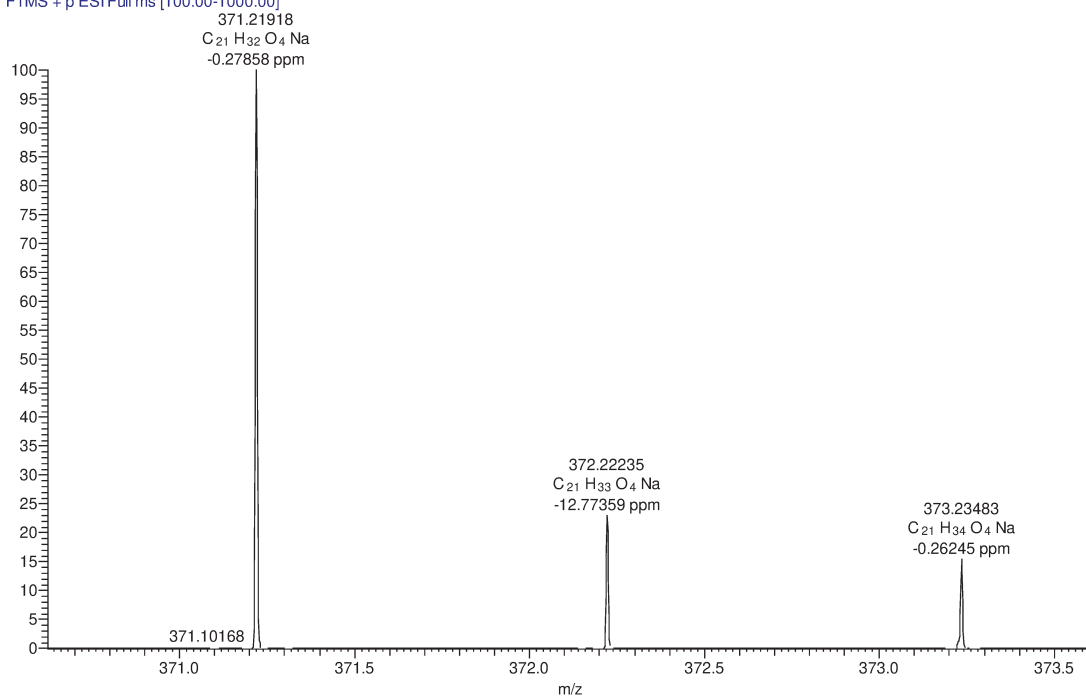


Anexo 63. Espectro de RMN de ¹H (NOE seletivo em 5,51 ppm - 400 MHz, CDCl₃) para ao composto **101**.

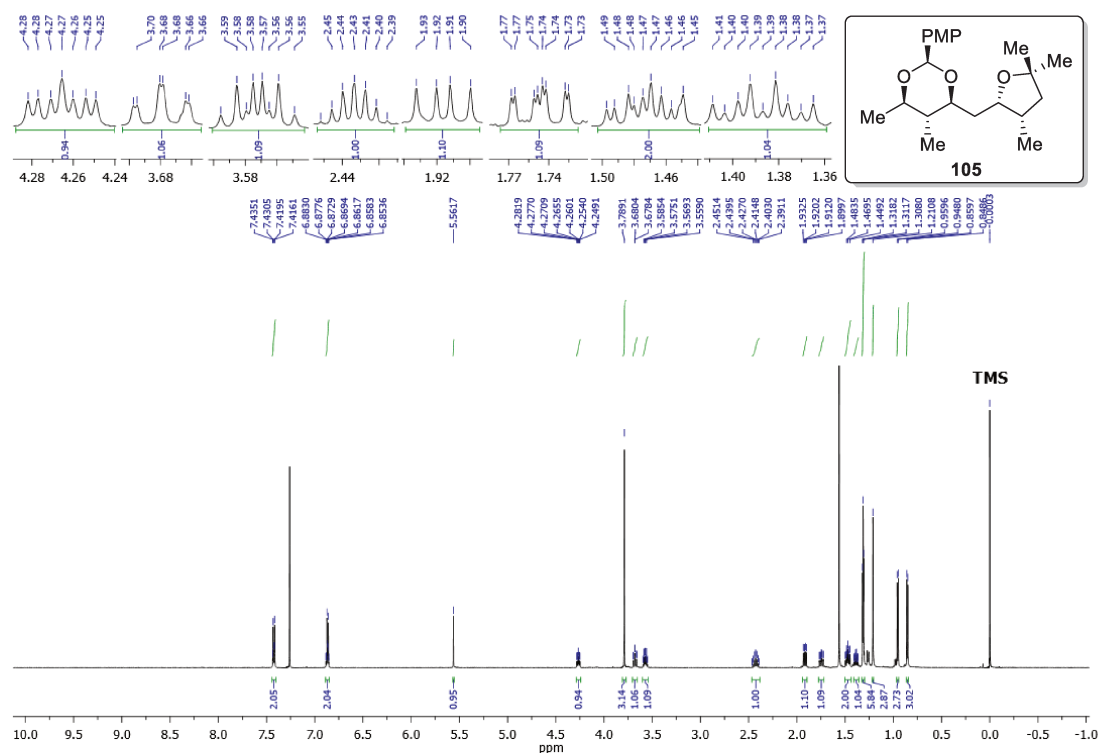


Anexo 64. Espectro de infravermelho (RTA, cm⁻¹) para ao composto **101**.

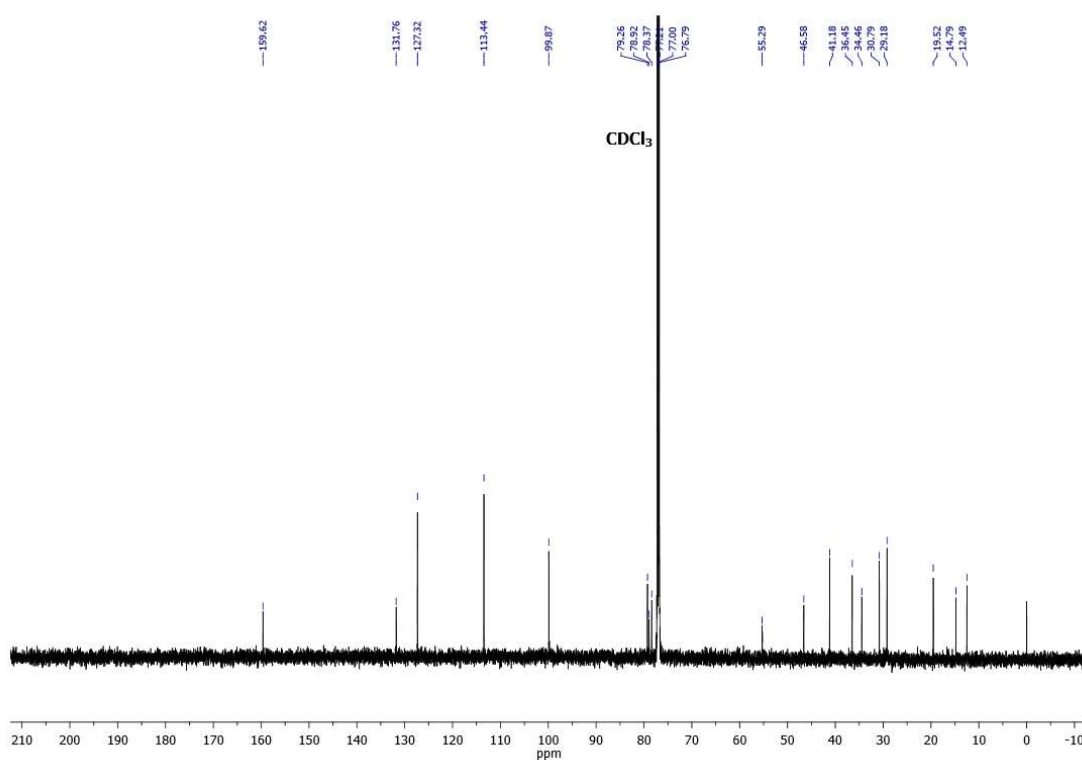
AFC72 e 90 #295 RT: 1.57 AV: 1 NL: 4.76E7
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-1000.00]



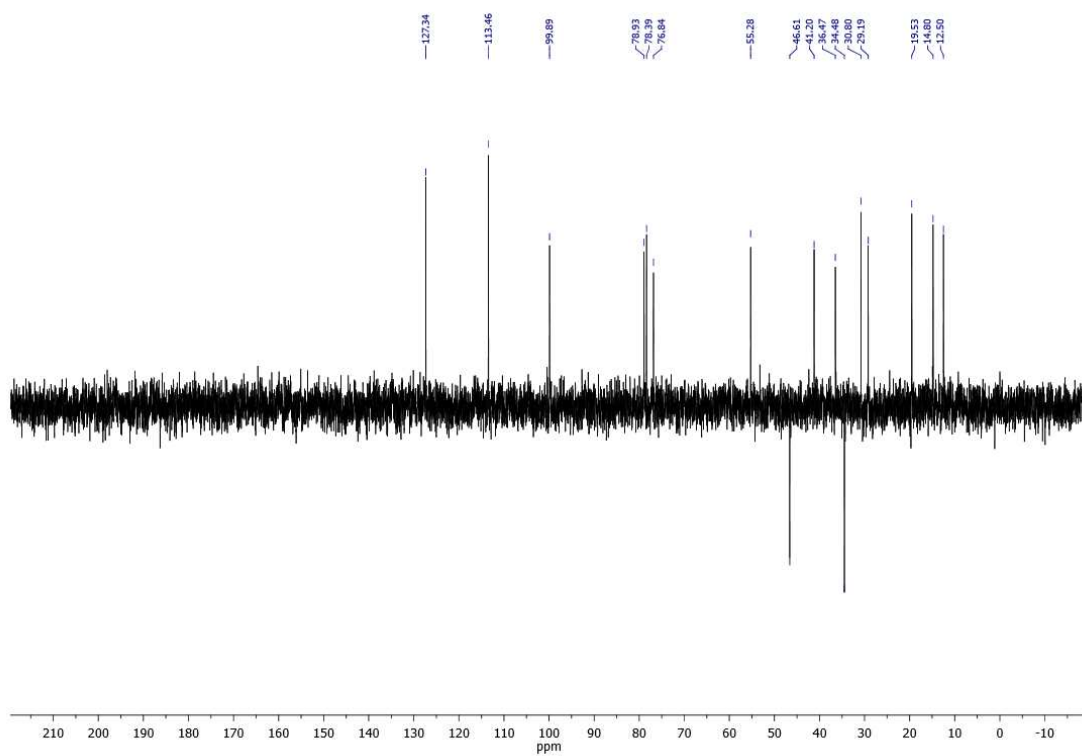
Anexo 65. Espectro de massas de alta resolução (IES (+)) para o composto **101**.



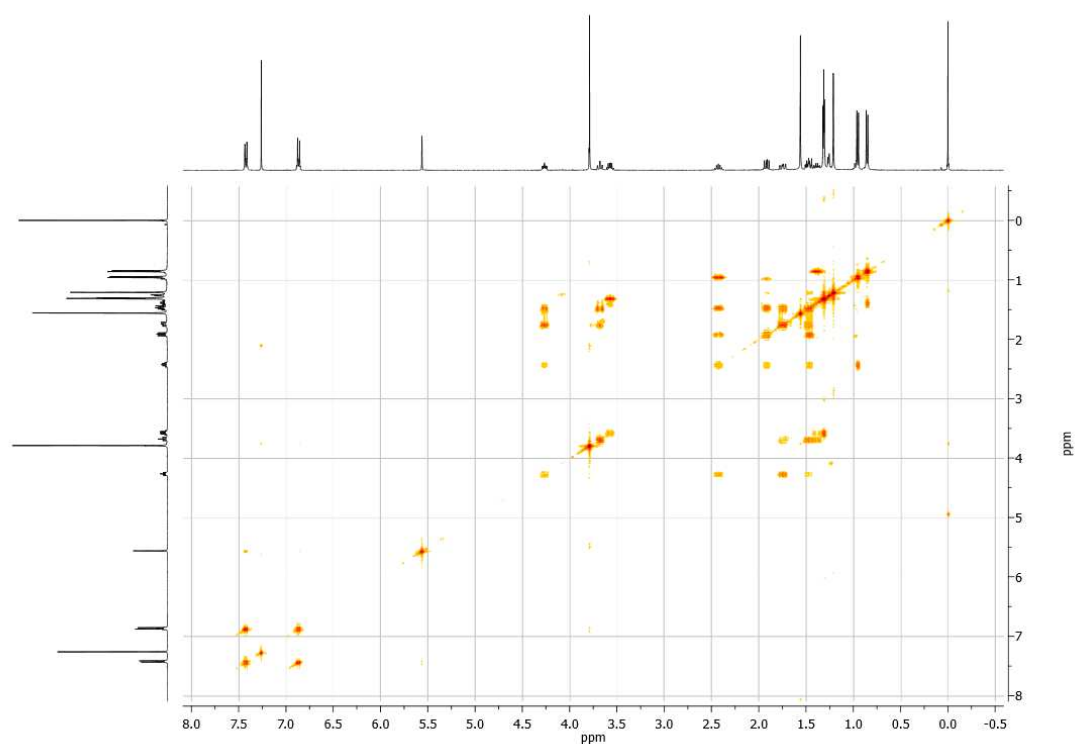
Anexo 66. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) para o composto **105**.



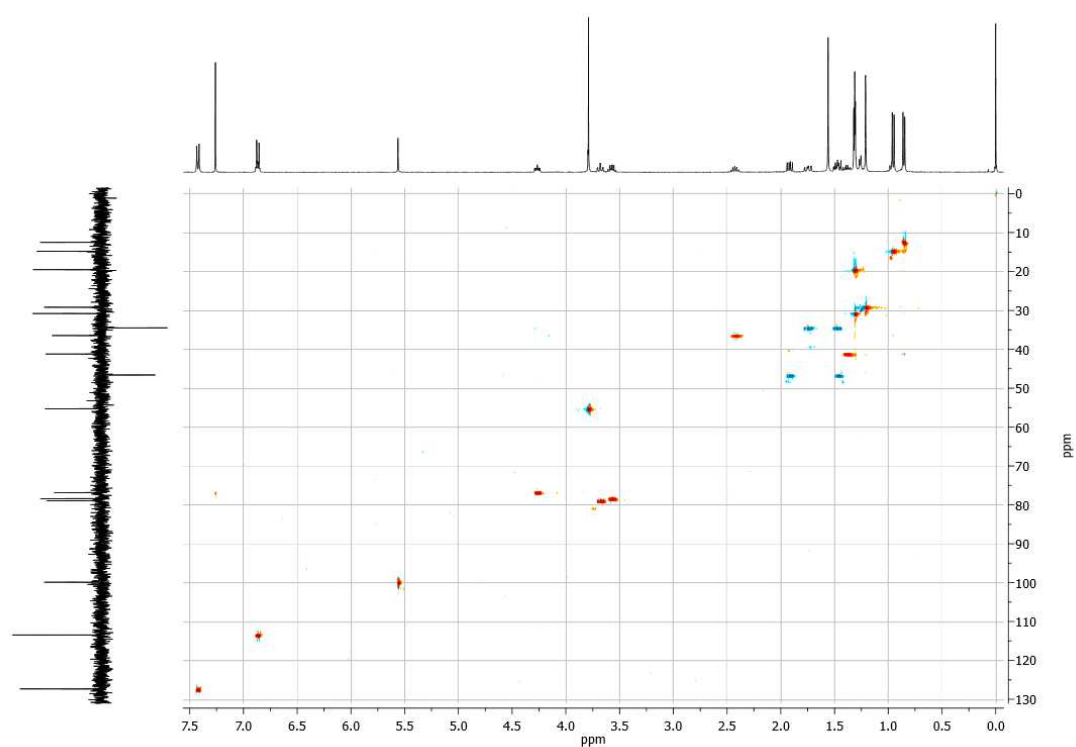
Anexo 67. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) para o composto **105**.



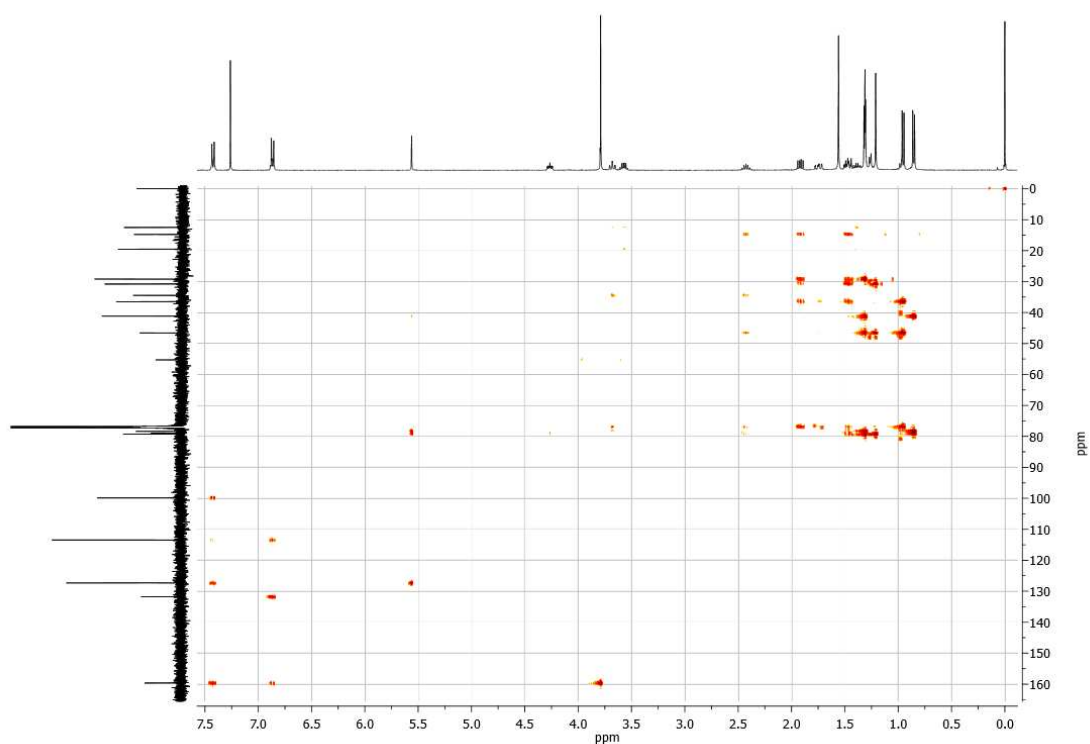
Anexo 68. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT 135) (100 MHz, CDCl_3) para o composto **105**.



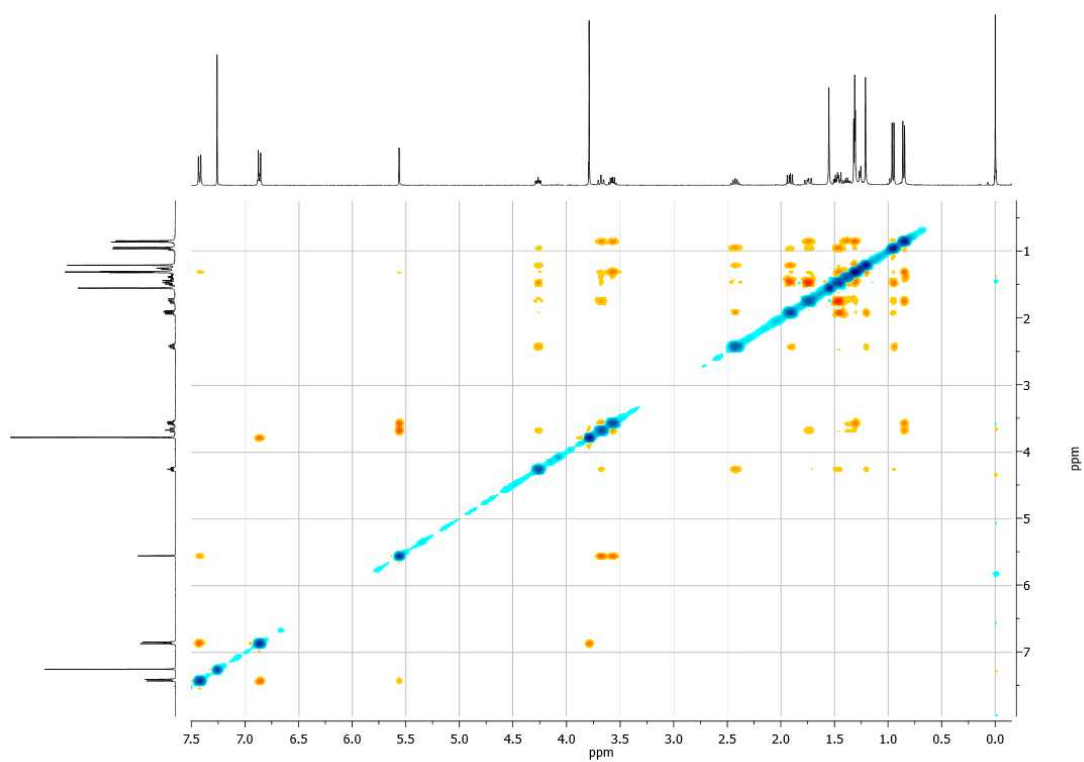
Anexo 69. Mapa de contorno COSY (400 MHz, CDCl₃) para o composto **105**.



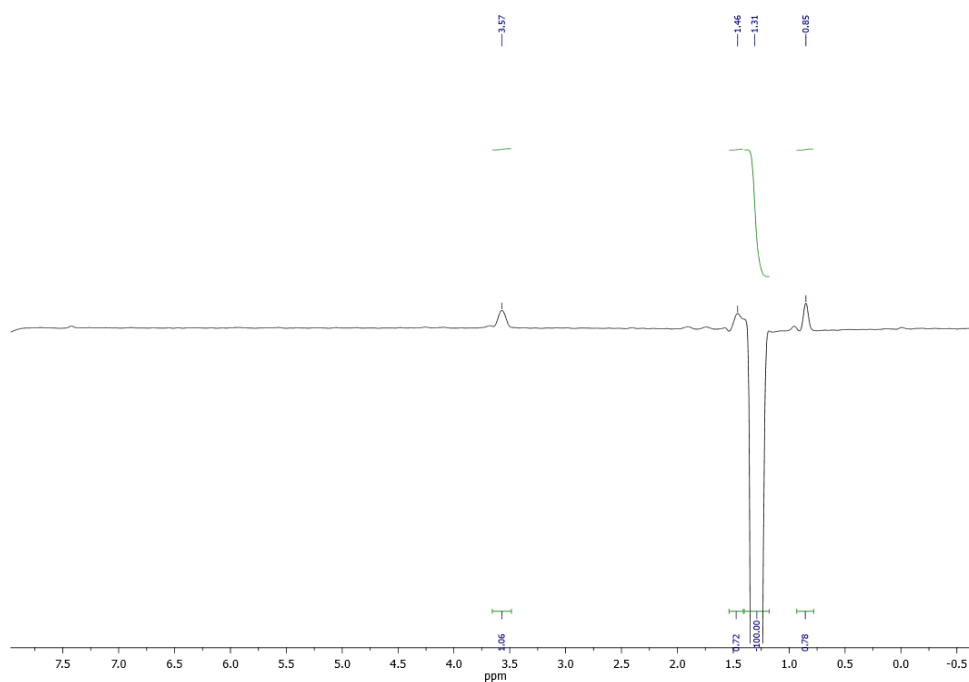
Anexo 70. Mapa de contorno HSQC (400 MHz, CDCl₃) para o composto **105**.



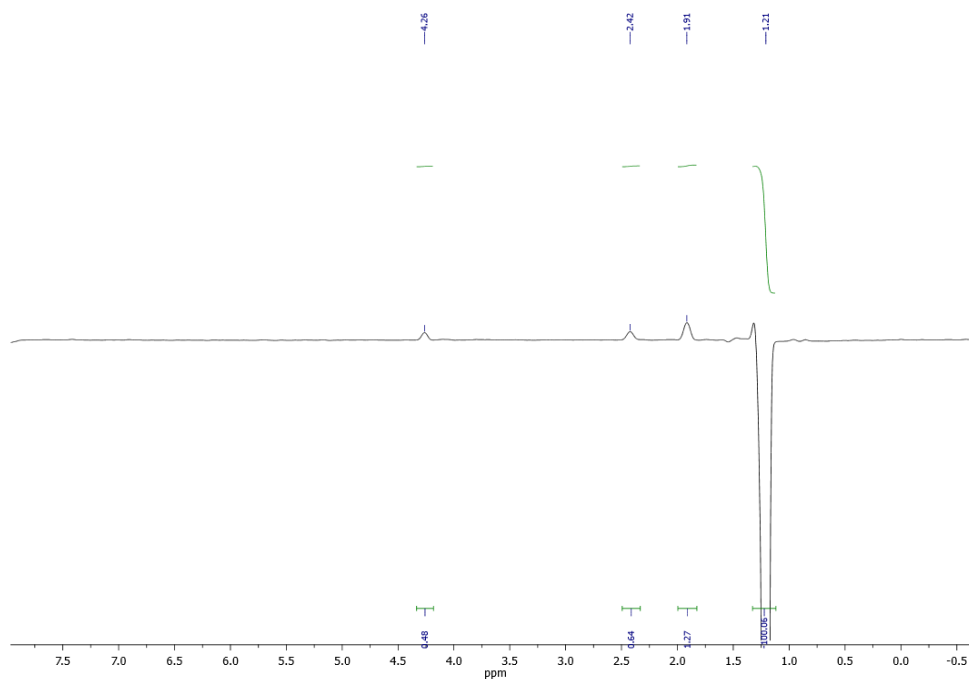
Anexo 71. Mapa de contorno HMBC (400 MHz, CDCl₃) para o composto **105**.



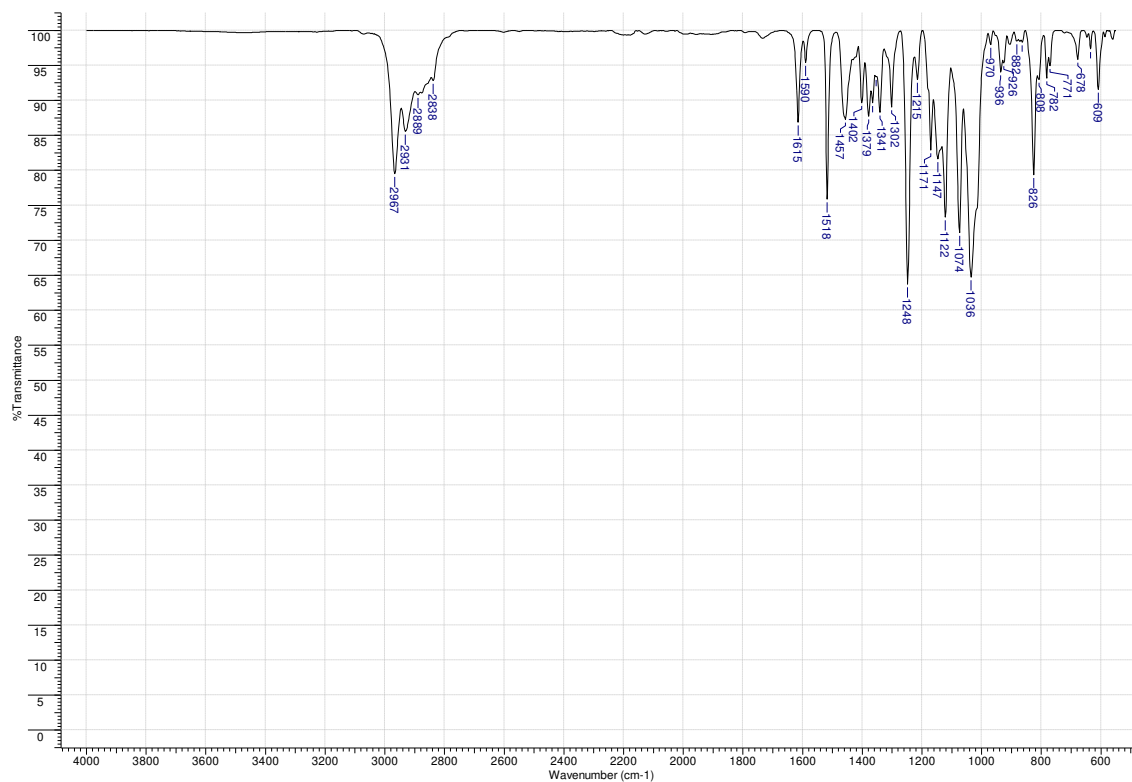
Anexo 72. Mapa de contorno NOESY (400 MHz, CDCl₃) para o composto **105**.



Anexo 73. Espectro de RMN de ^1H (NOE seletivo em 1,31 ppm - 400 MHz, CDCl_3) para ao composto **105**.

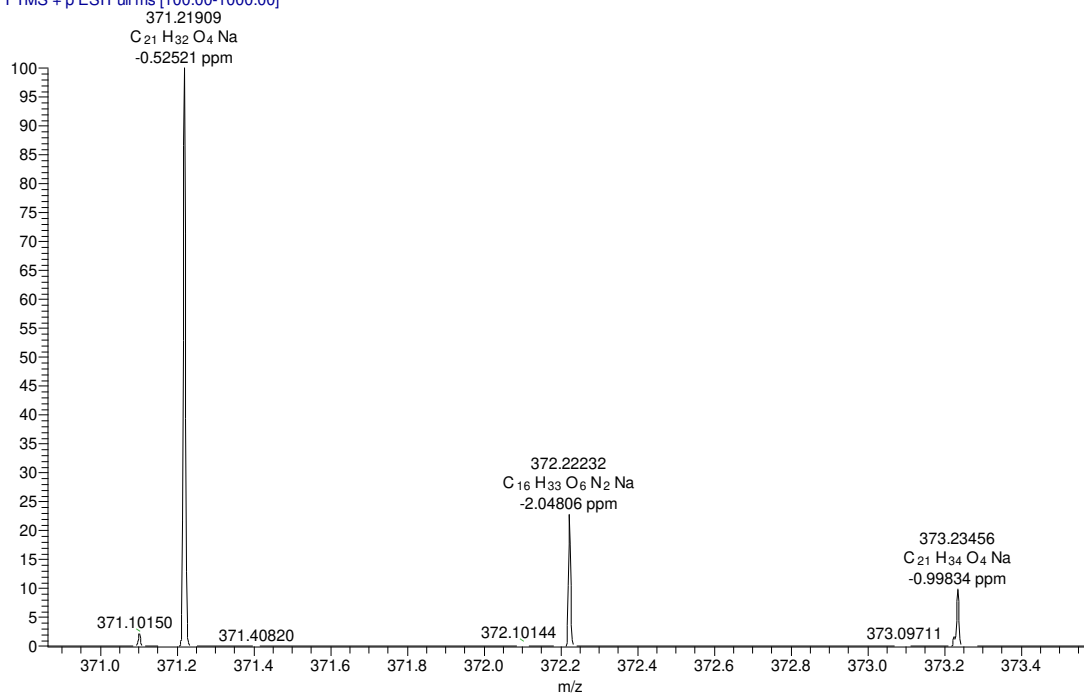


Anexo 74. Espectro de RMN de ^1H (NOE seletivo em 1,21 ppm - 400 MHz, CDCl_3) para ao composto **105**.

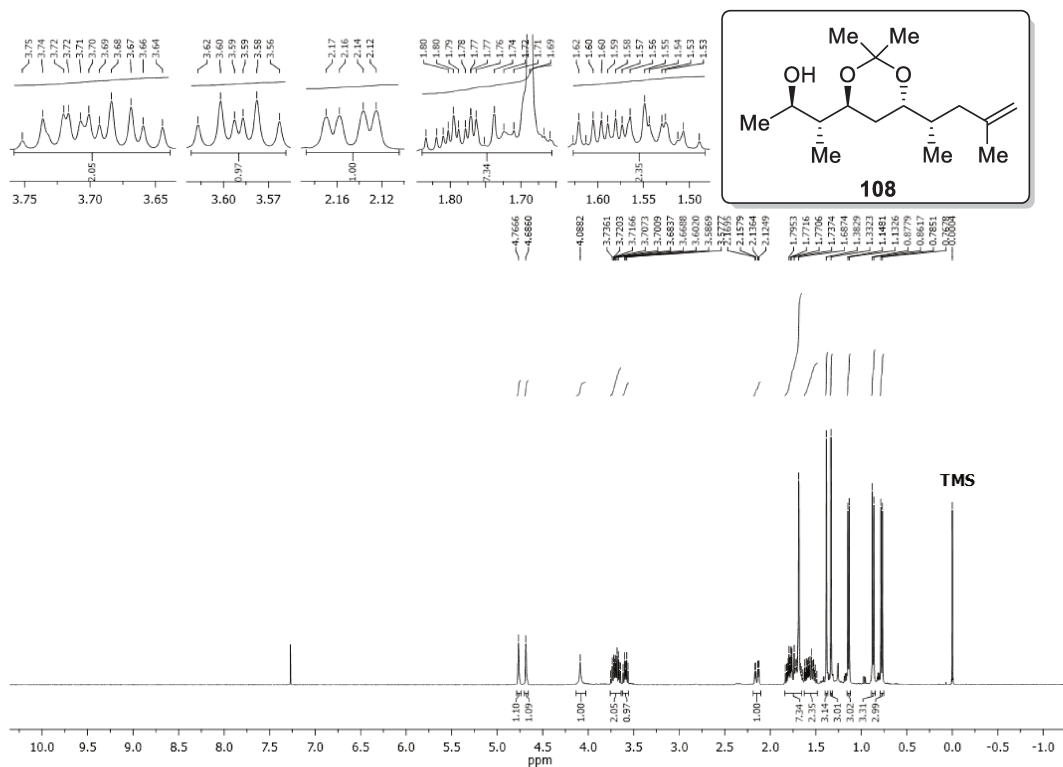


Anexo 75. Espectro de infravermelho (RTA, cm^{-1}) para o composto **105**.

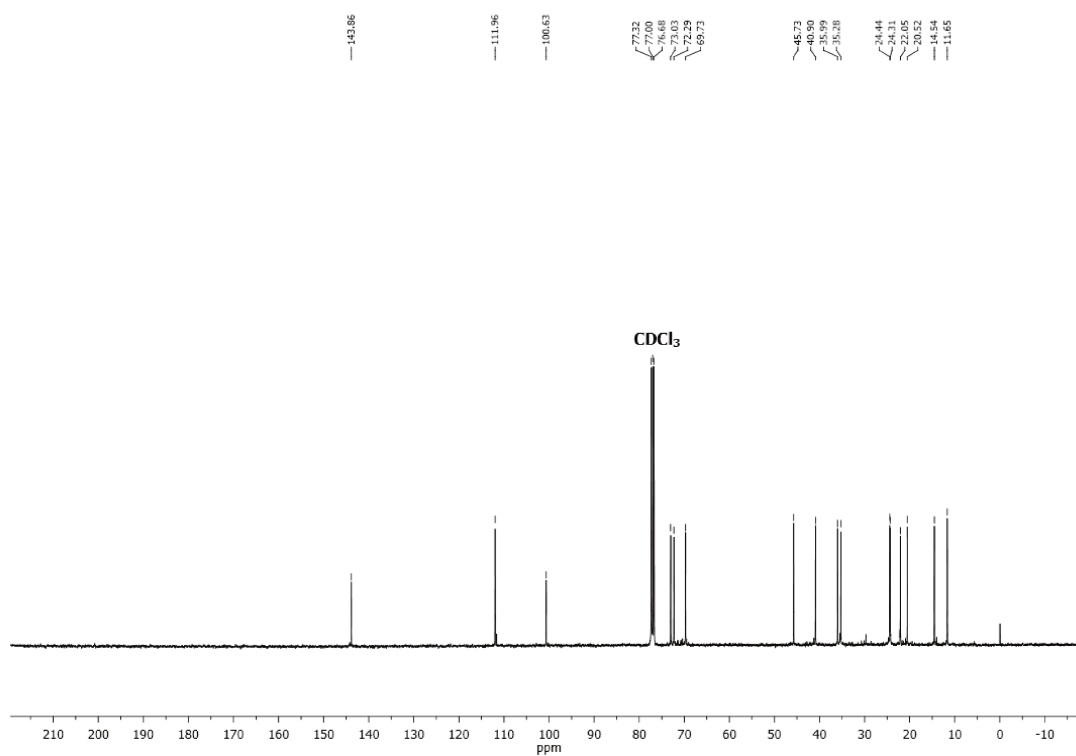
AFC02 #284 RT: 1.51 AV: 1 NL: 3.71E7
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-1000.00]



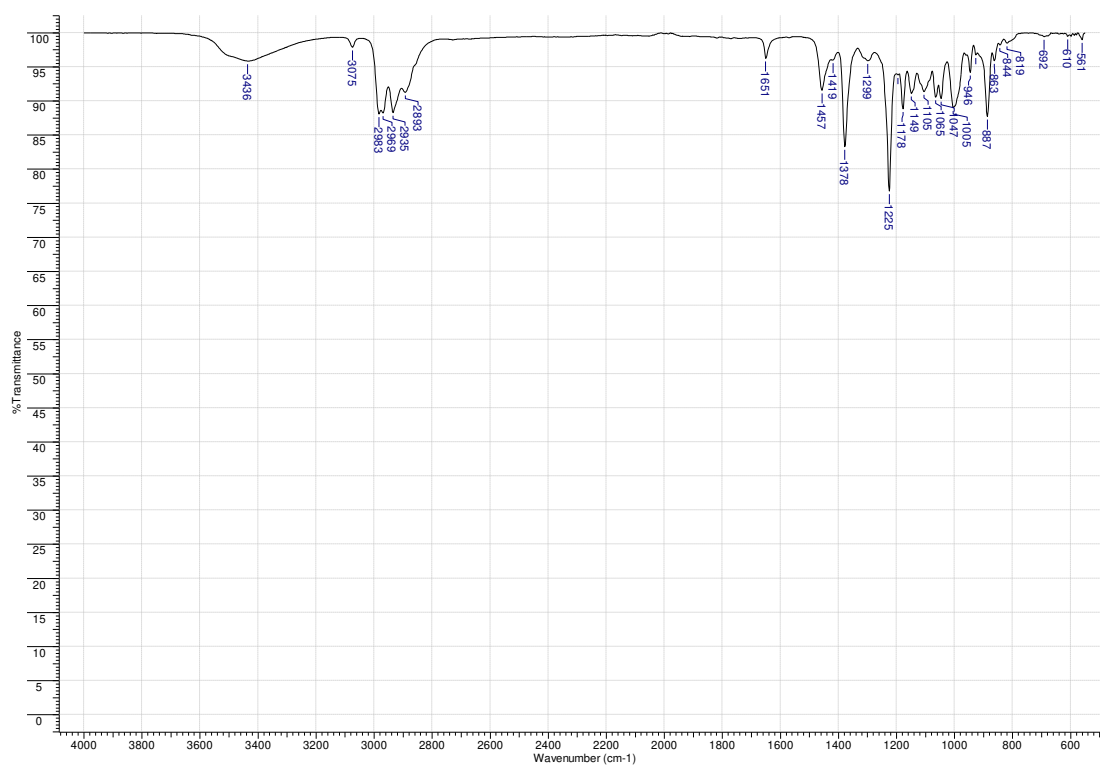
Anexo 76. Espectro de massas de alta resolução (IES (+)) para o composto **105**.



Anexo 77. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para ao composto **108**.

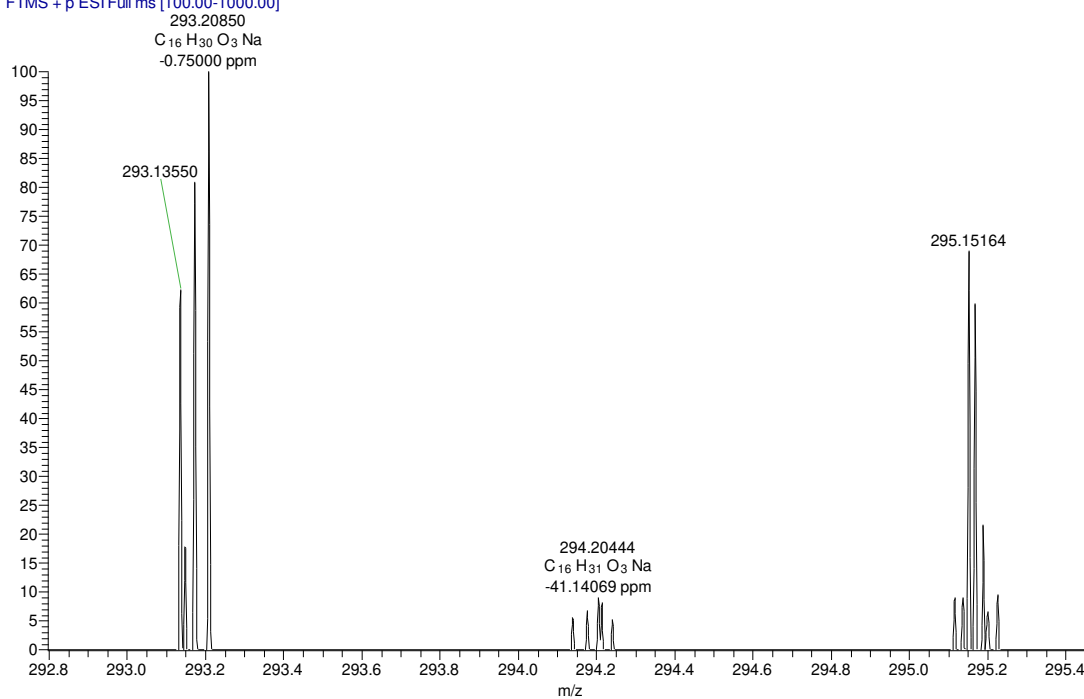


Anexo 78. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para ao composto **108**.

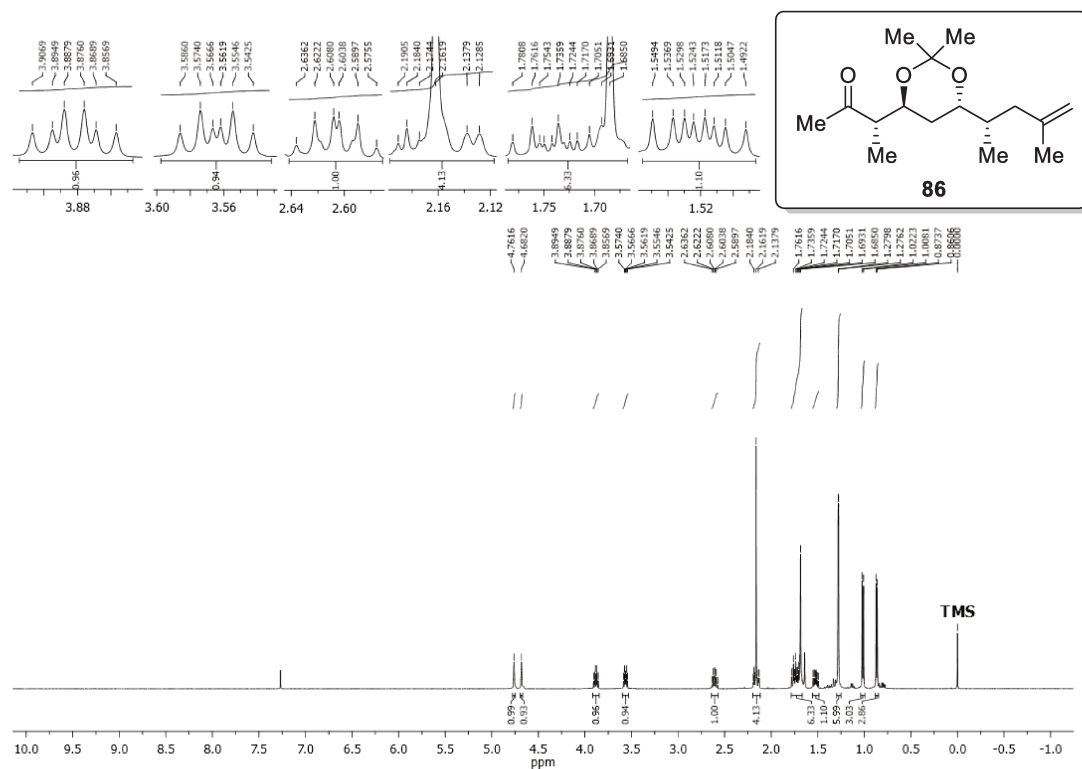


Anexo 79. Espectro de infravermelho (RTA, cm⁻¹) para o composto **108**.

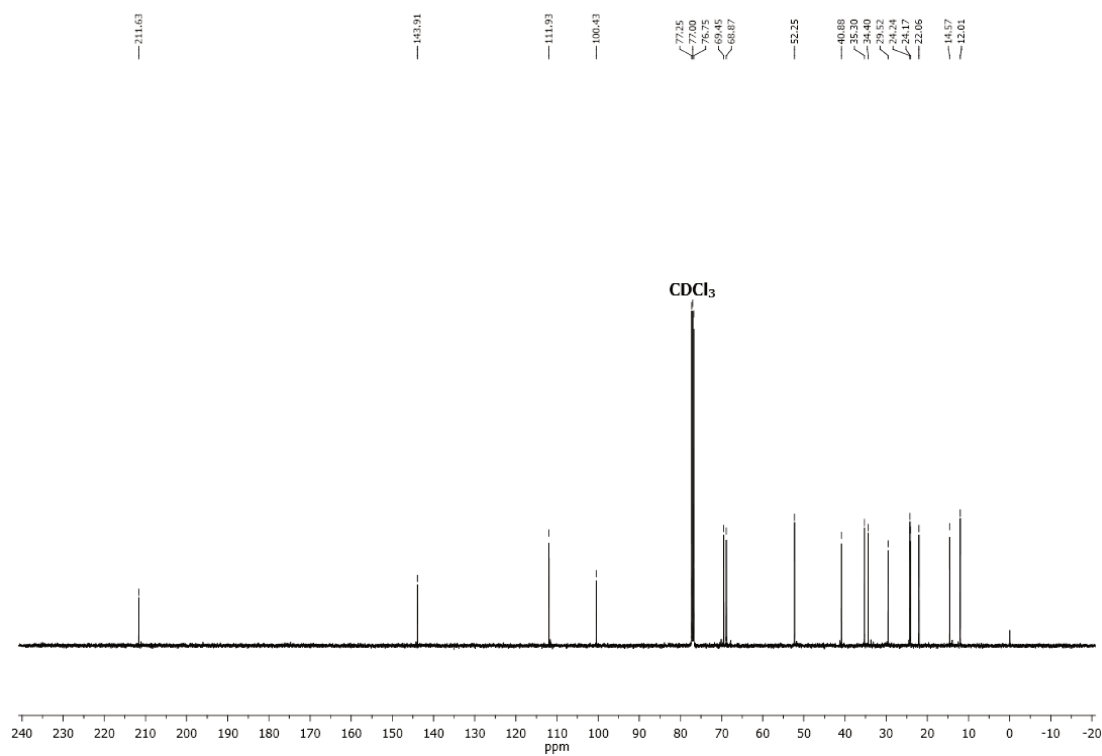
AFG01 #266 RT: 1.88 AV: 1 NL: 2.83E4
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-1000.00]



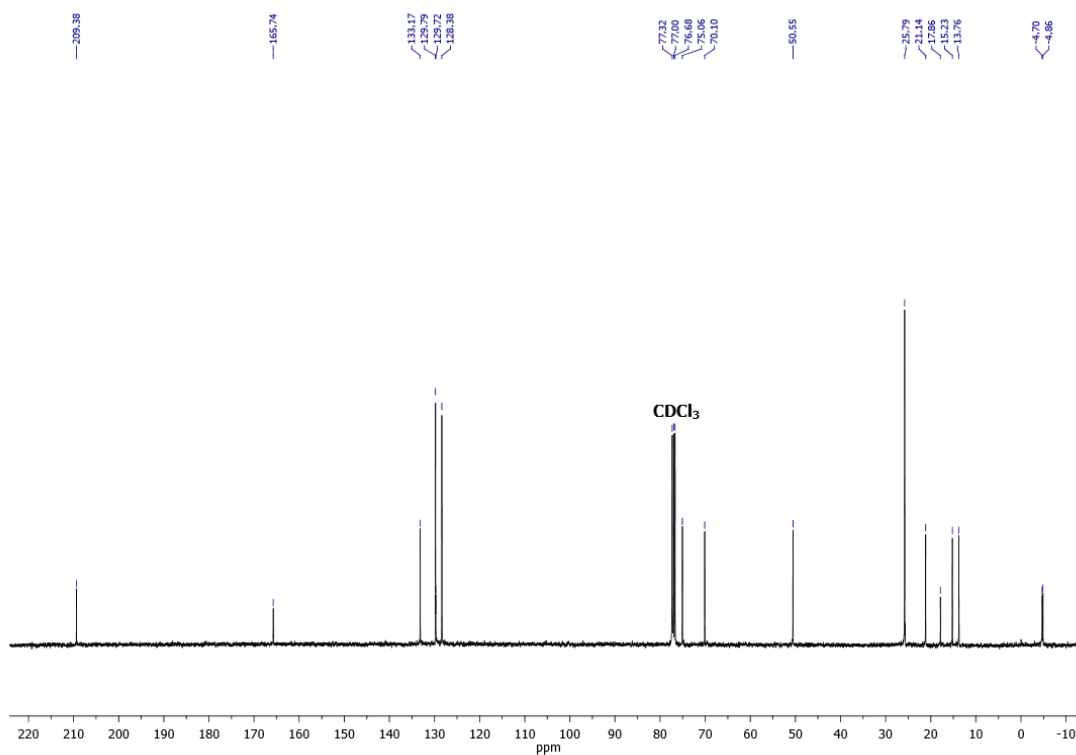
Anexo 80. Espectro de massas de alta resolução (IES (+)) para o composto **108**.



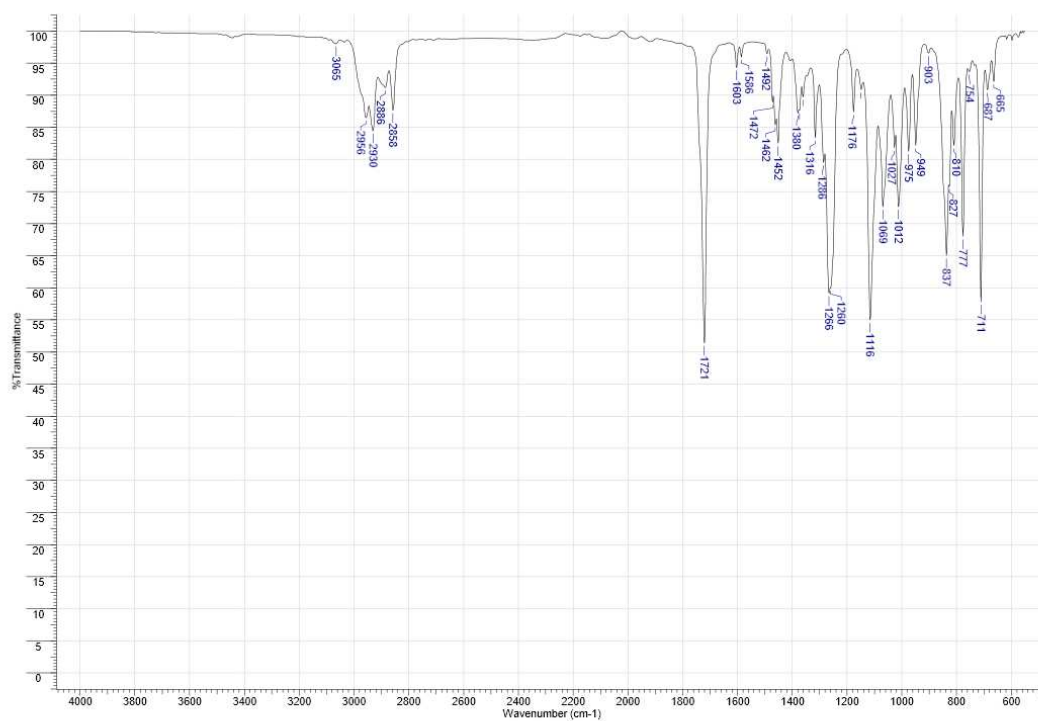
Anexo 81. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) para ao composto **86**.



Anexo 82. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para ao composto **86**.

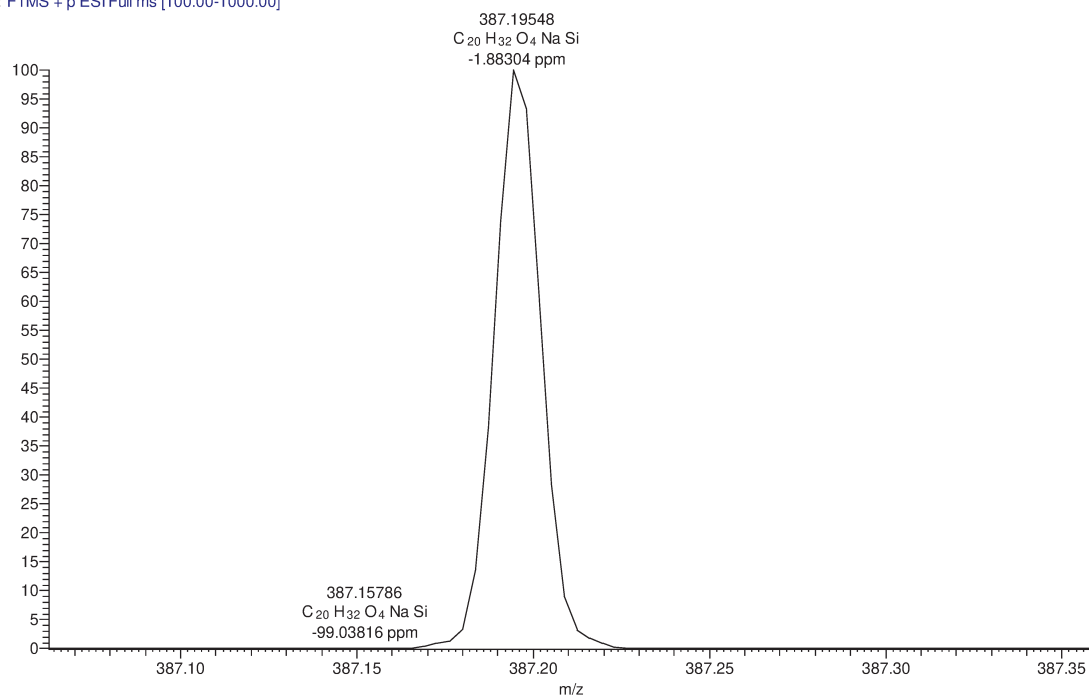


Anexo 85. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para ao composto **117**.

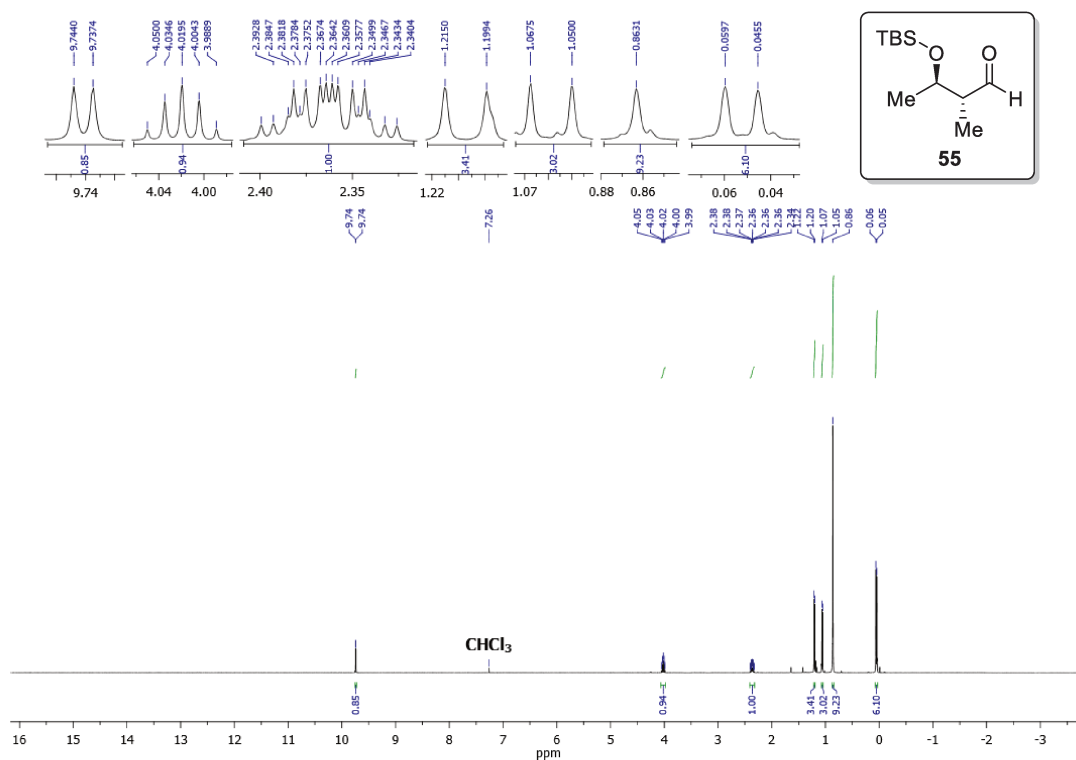


Anexo 86. Espectro de infravermelho (RTA, cm^{-1}) para ao composto **117**.

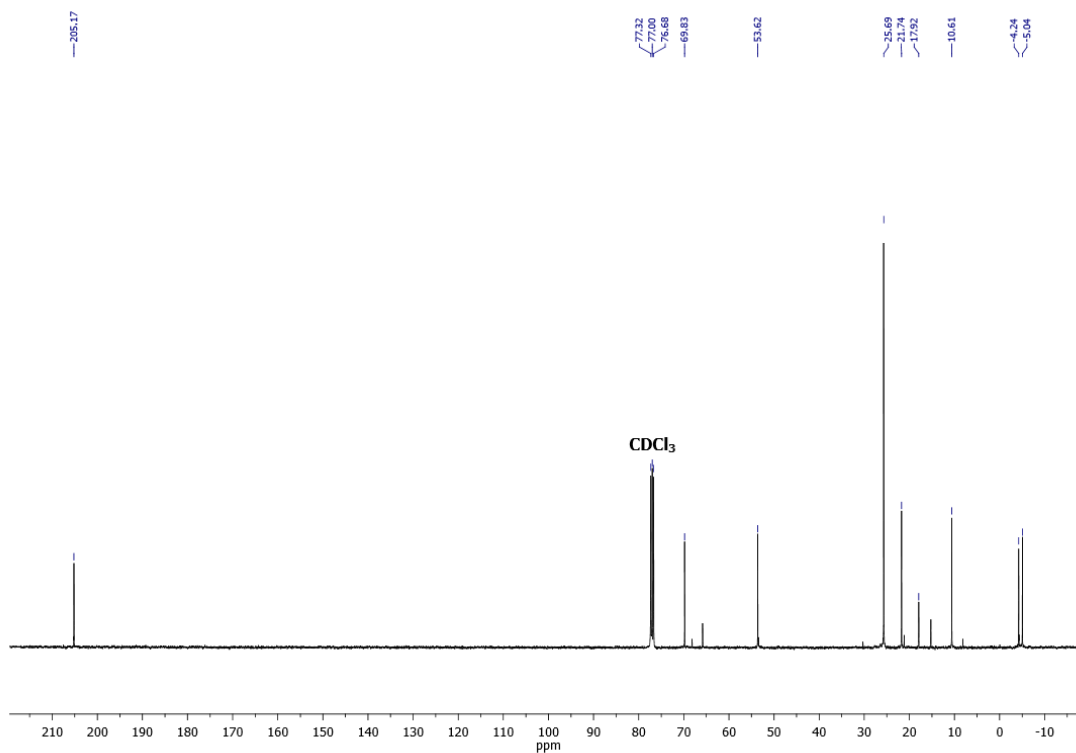
AFC03 #8-32 RT: 0.06-0.22 AV: 25 NL: 6.79E7
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-1000.00]



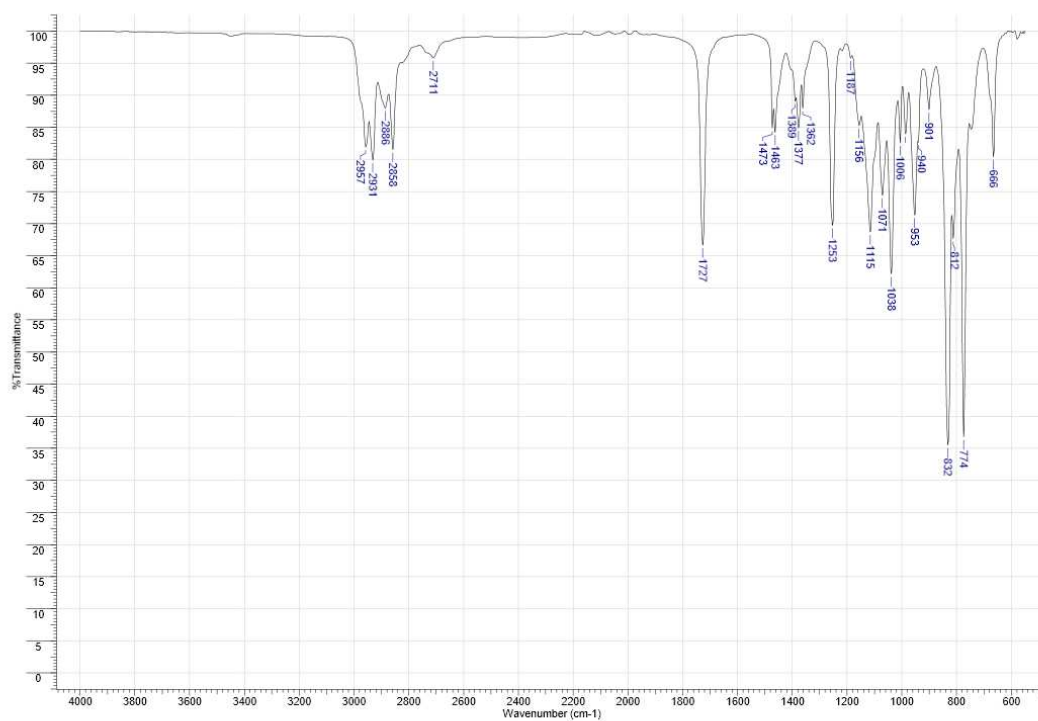
Anexo 87. Espectro de massas de alta resolução (IES (+)) para o composto **117**.



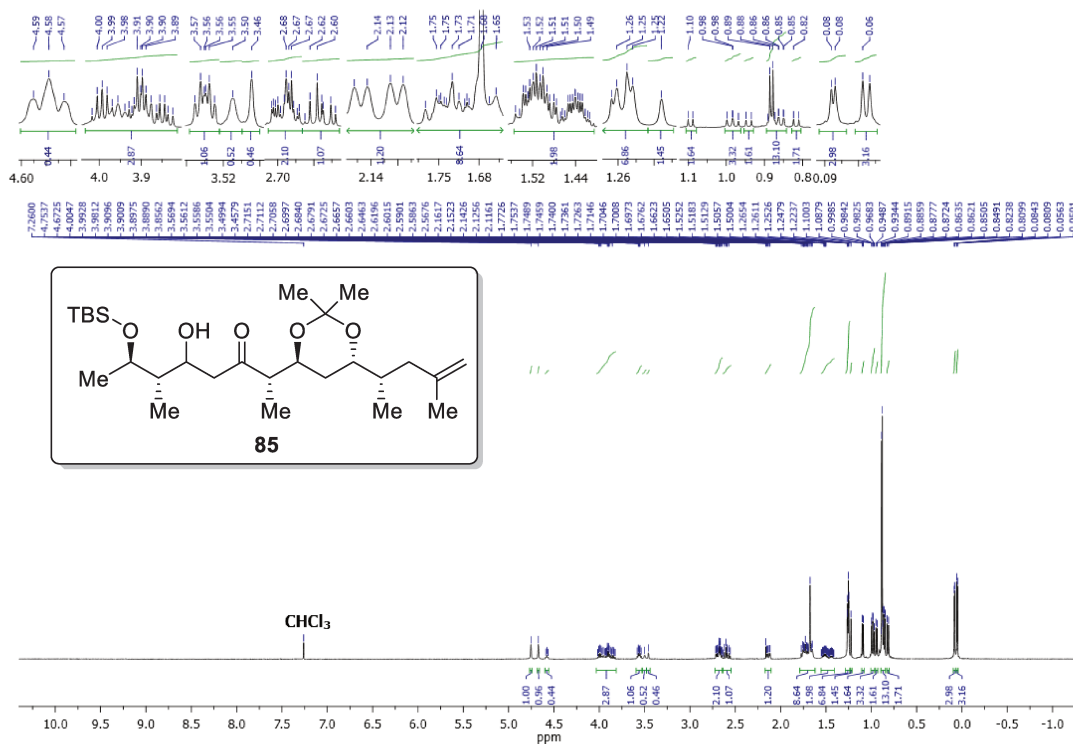
Anexo 88. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) para ao composto **55**.



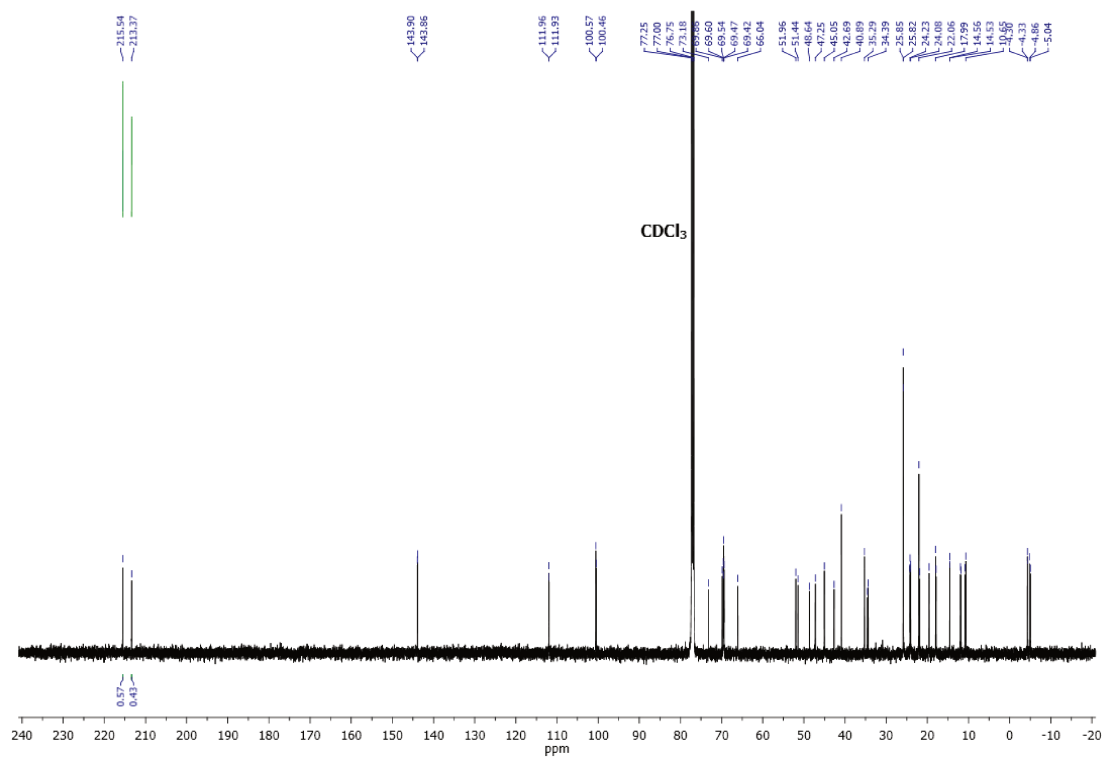
Anexo 89. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para ao composto **55**.



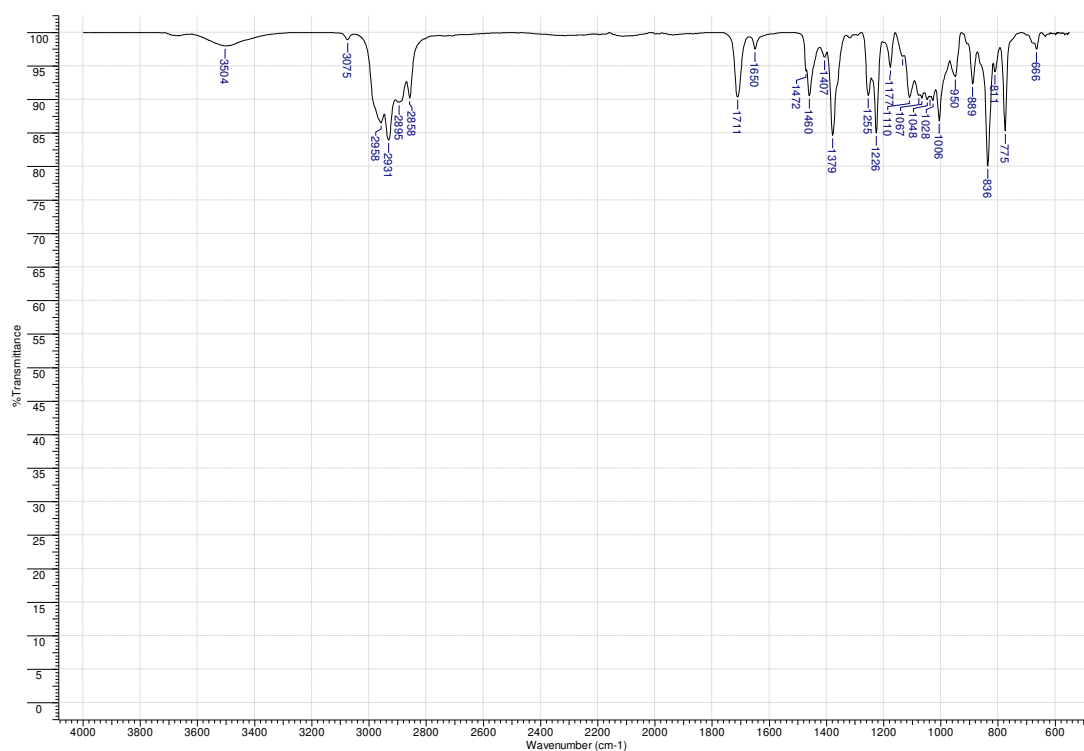
Anexo 90. Espectro de infravermelho (RTA, cm^{-1}) para ao composto **55**.



Anexo 91. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) para ao composto **85**.

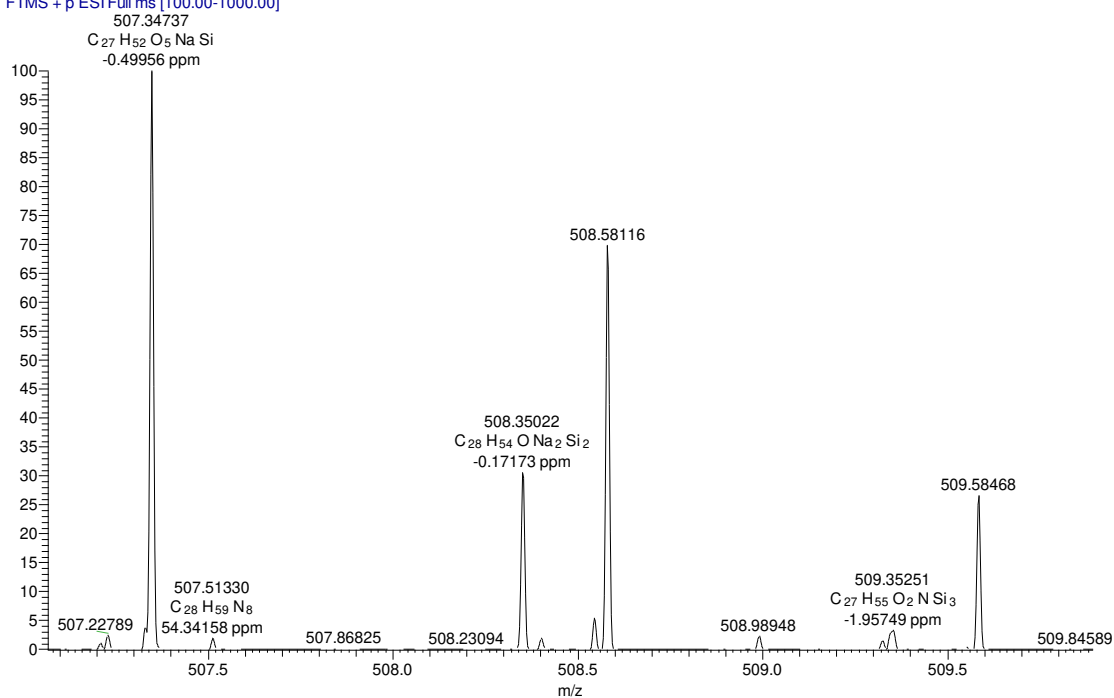


Anexo 92. Espectro de RMN de ^{13}C (sem NOE) (125 MHz, CDCl_3) para ao composto **85**.

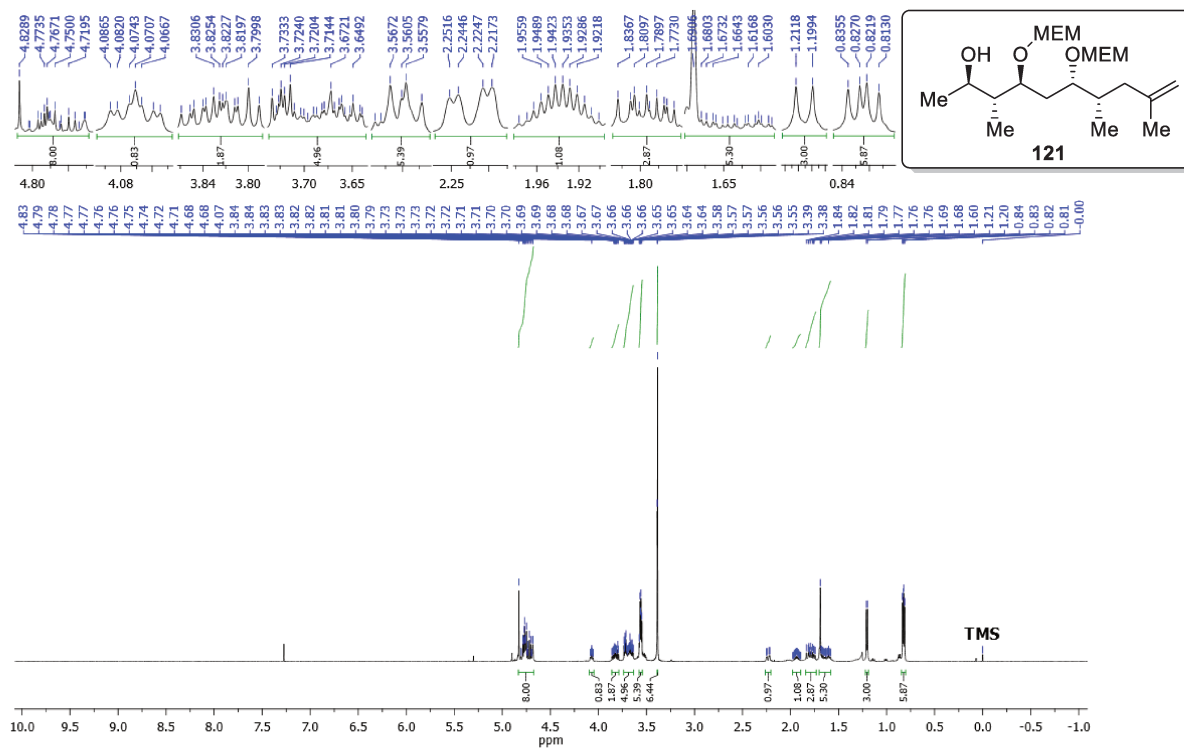


Anexo 93 Espectro de infravermelho (RTA, cm^{-1}) para o composto **85**.

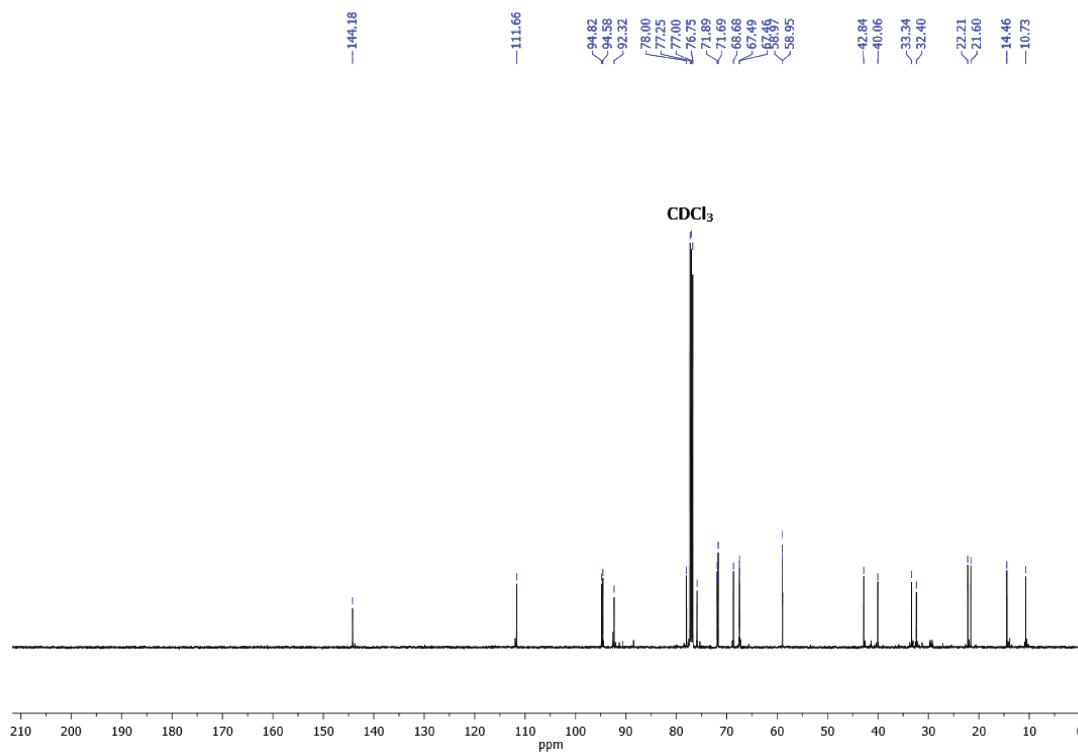
AFC105_160617103049 #222-435 RT: 1.51-2.72 AV: 214 NL: 5.76E5
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-1000.00]



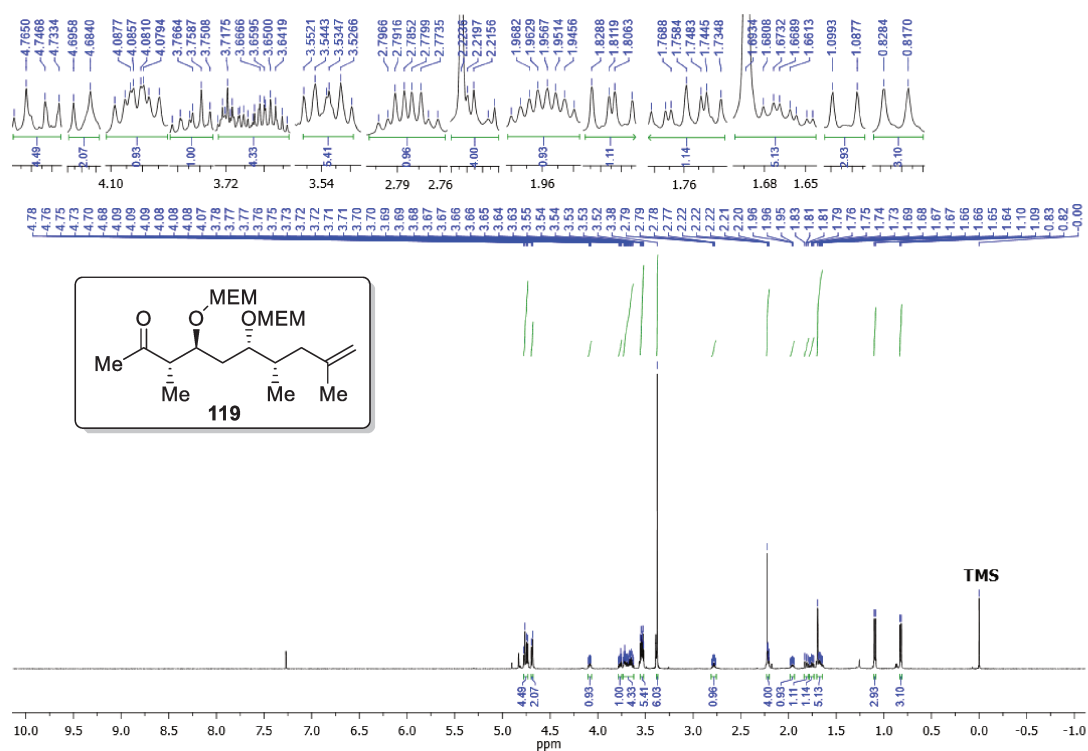
Anexo 94. Espectro de massas de alta resolução (IES (+)) para o composto **85**.



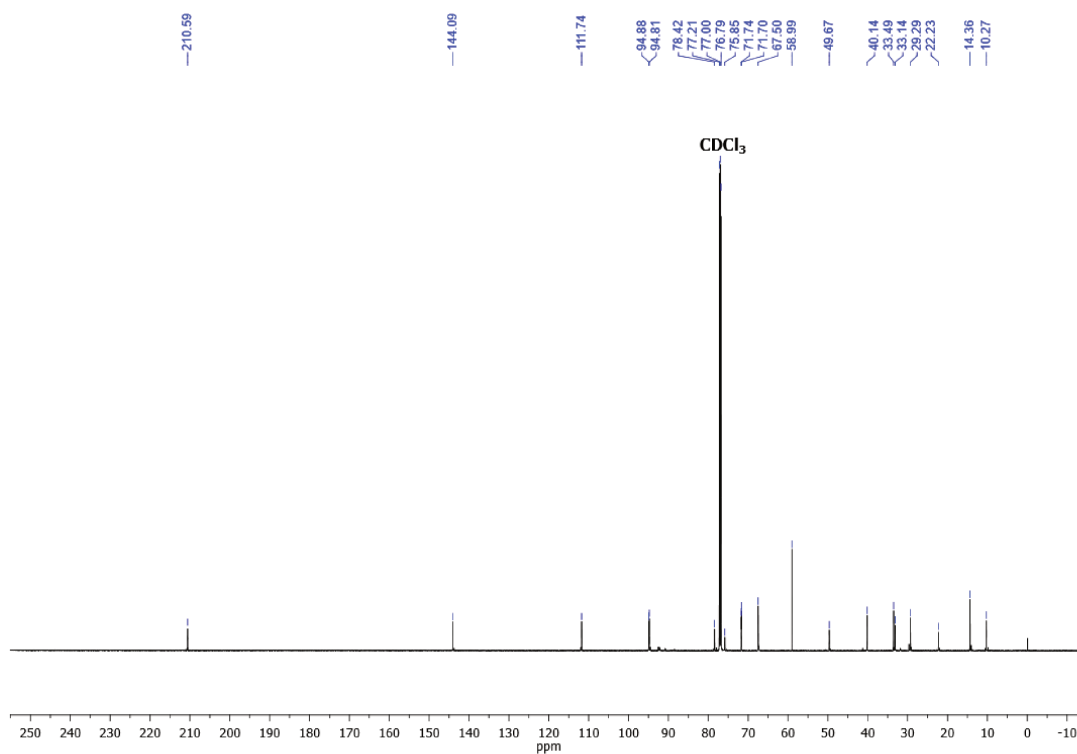
Anexo 95. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) para ao composto **121**.



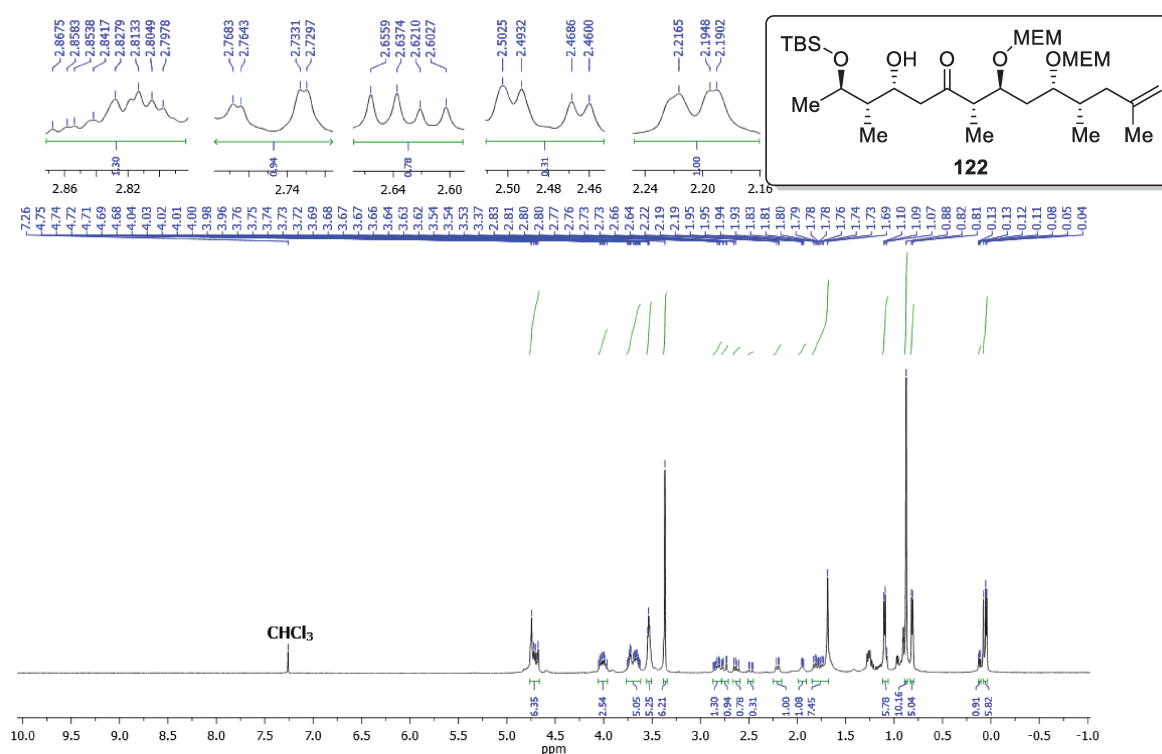
Anexo 96. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para ao composto **121**.



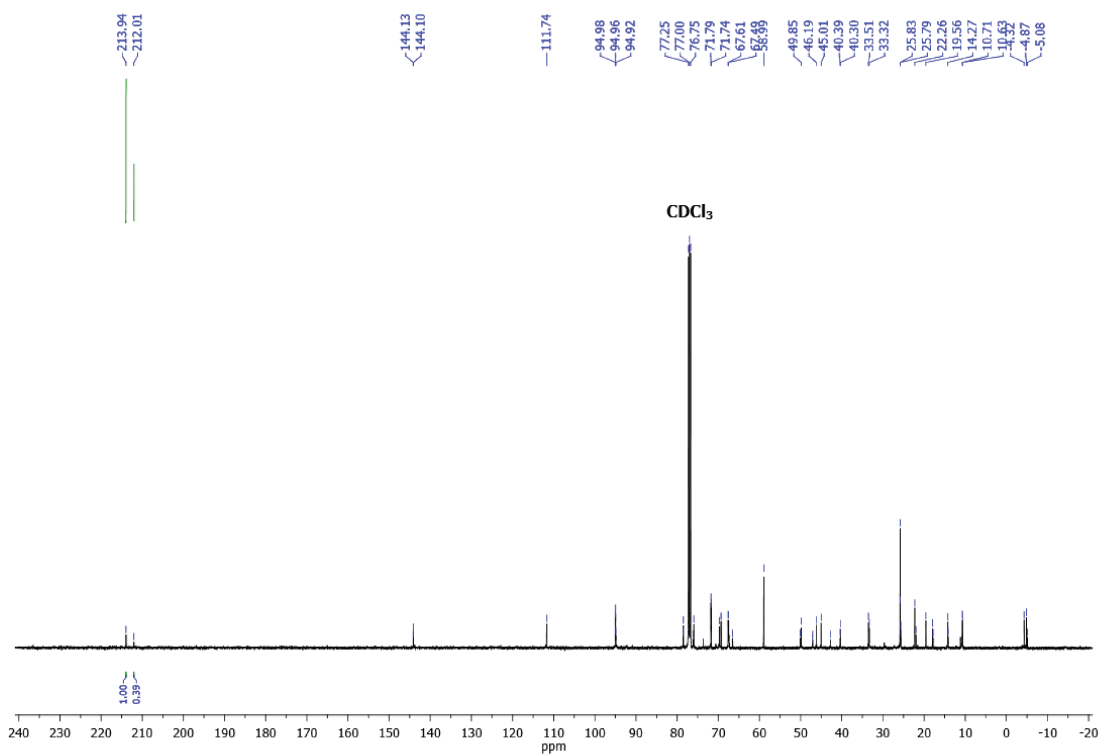
Anexo 97. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) para ao composto **119**.



Anexo 98. Espectro de RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) para ao composto **119**.



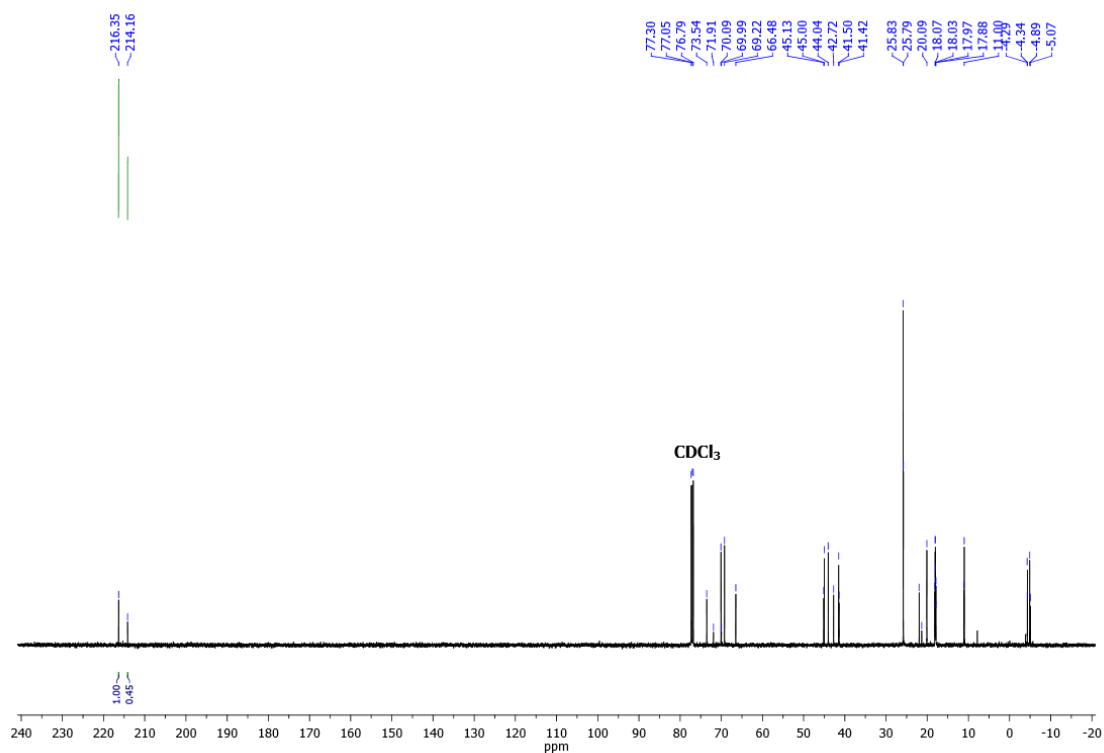
Anexo 99. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) para ao composto **122**.



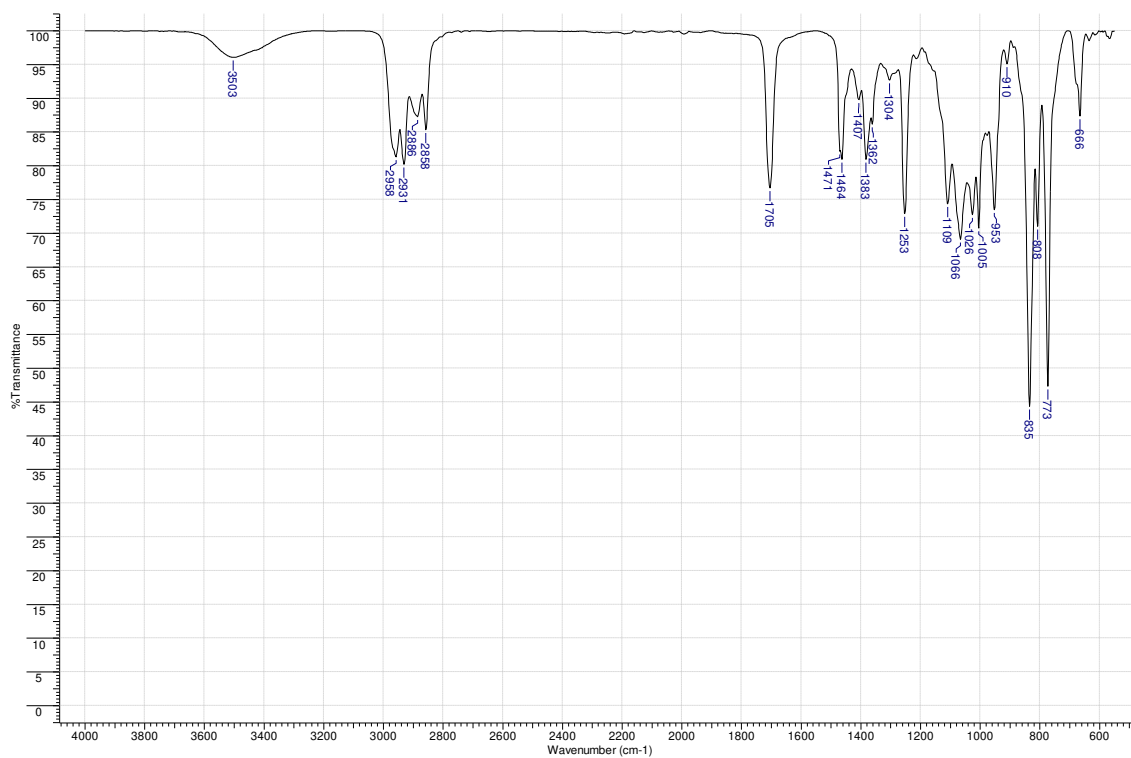
Anexo 100. Espectro de RMN de ¹³C (sem NOE) (125 MHz, CDCl₃) para ao composto **122**.

Chemical structure of **124b** is shown in a box. The structure is a substituted cyclohexane derivative. The spectrum shows peaks for **124b** in CDCl_3 . The solvent peak for CHCl_3 is visible at approximately 7.26 ppm. The spectrum includes integration values and peak labels.

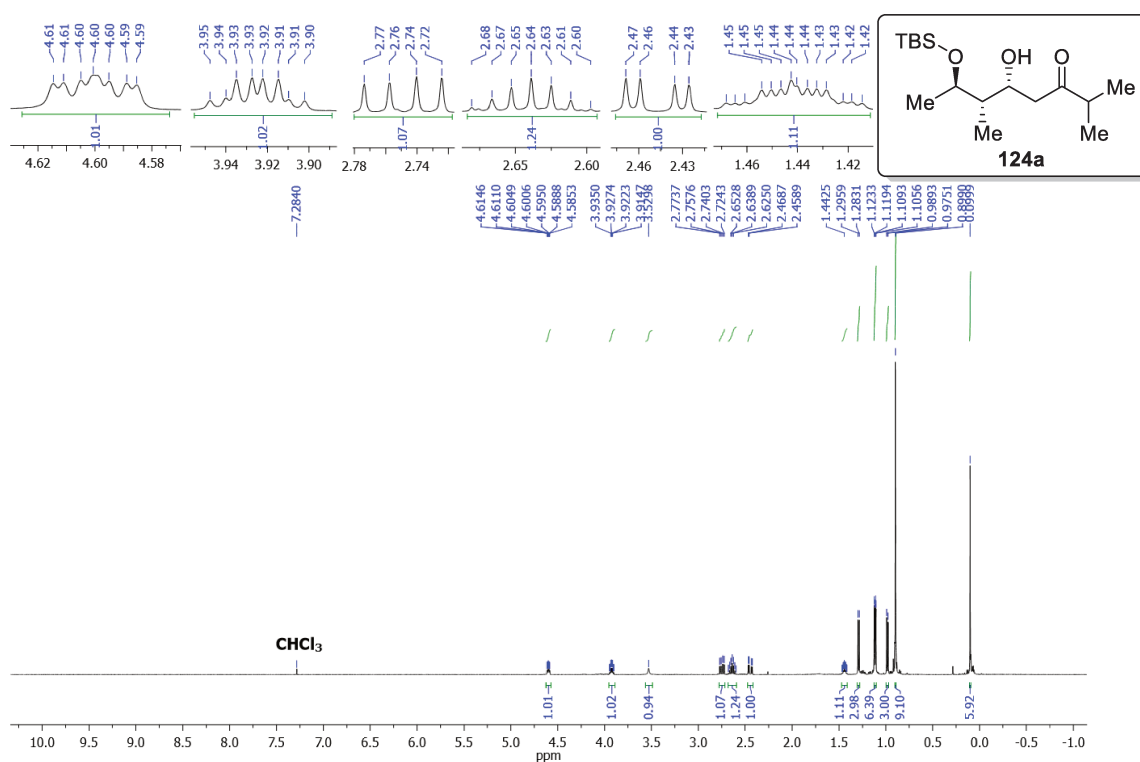
Anexo 102. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) para ao composto **124a,b**.



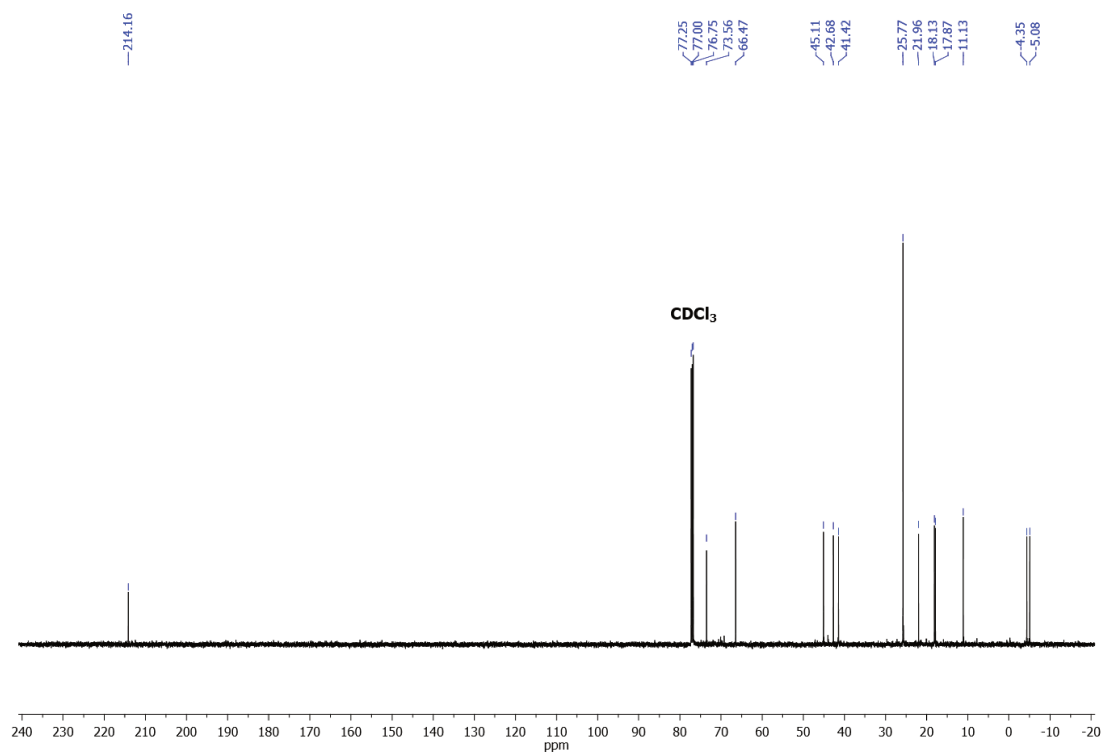
Anexo 103. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para ao composto **124a,b**.



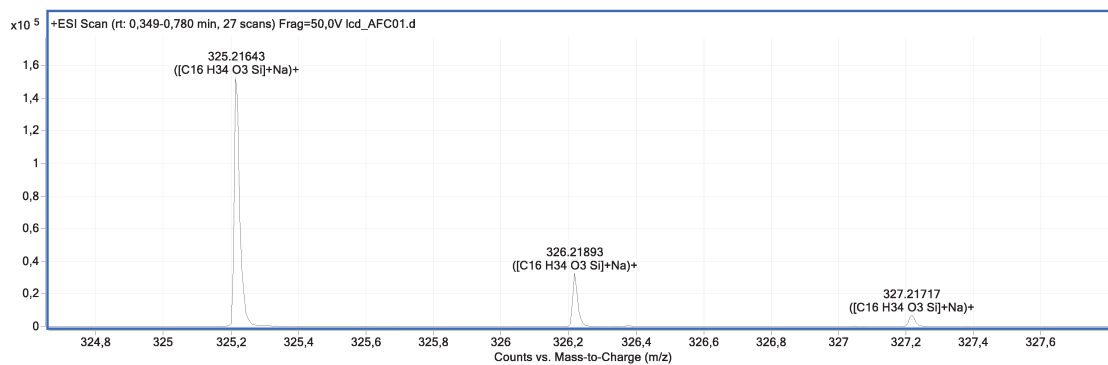
Anexo 104. Espectro de infravermelho (RTA, cm⁻¹) para ao composto **124a,b**.



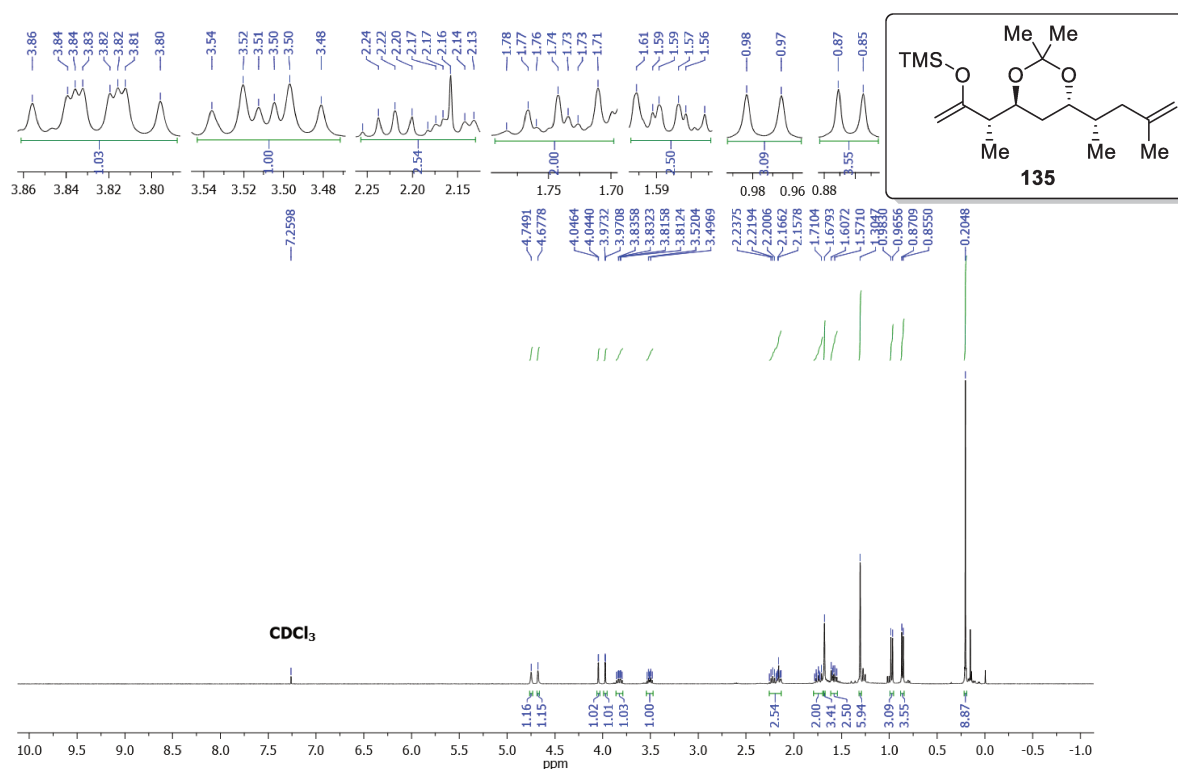
Anexo 105. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) para ao composto **124a**.



Anexo 106. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para ao composto **124a**.



Anexo 107. Espectro de massas de alta resolução (IES (+)) para o composto **124a**.



Anexo 108. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) para o composto **135**.

Chemical structure of 85a:

CC(C)C#CC(OC(C)(C)C#CC(OC(C)(C)C#CC(C)C)C(C)C)C(C)C

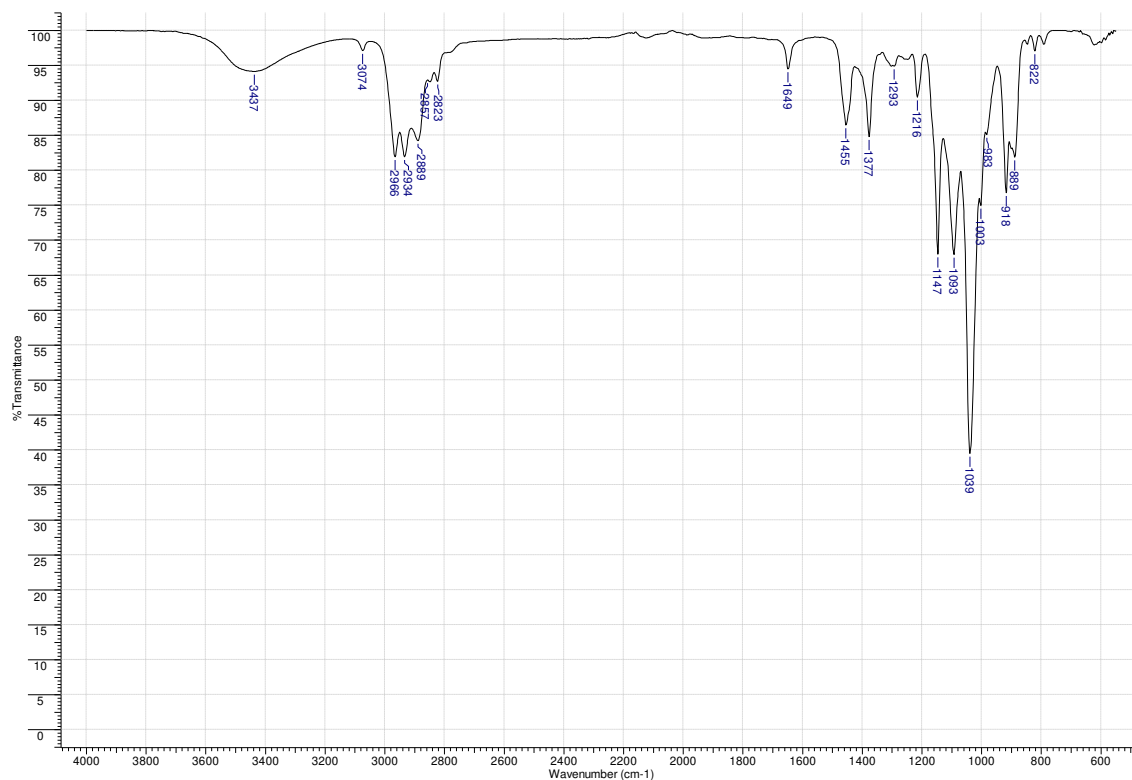
¹H NMR spectrum (CDCl₃):

Chemical Shift (ppm)	Integration
7.26	1.00
4.60-4.61	1.08
4.57-4.58	1.00
3.91-3.92	2.10
3.87-3.88	1.17
3.85-3.86	3.43
3.83-3.84	1.30
3.81-3.82	7.08
3.79-3.80	10.50
3.77-3.78	2.88
3.75-3.76	13.21
3.73-3.74	6.06

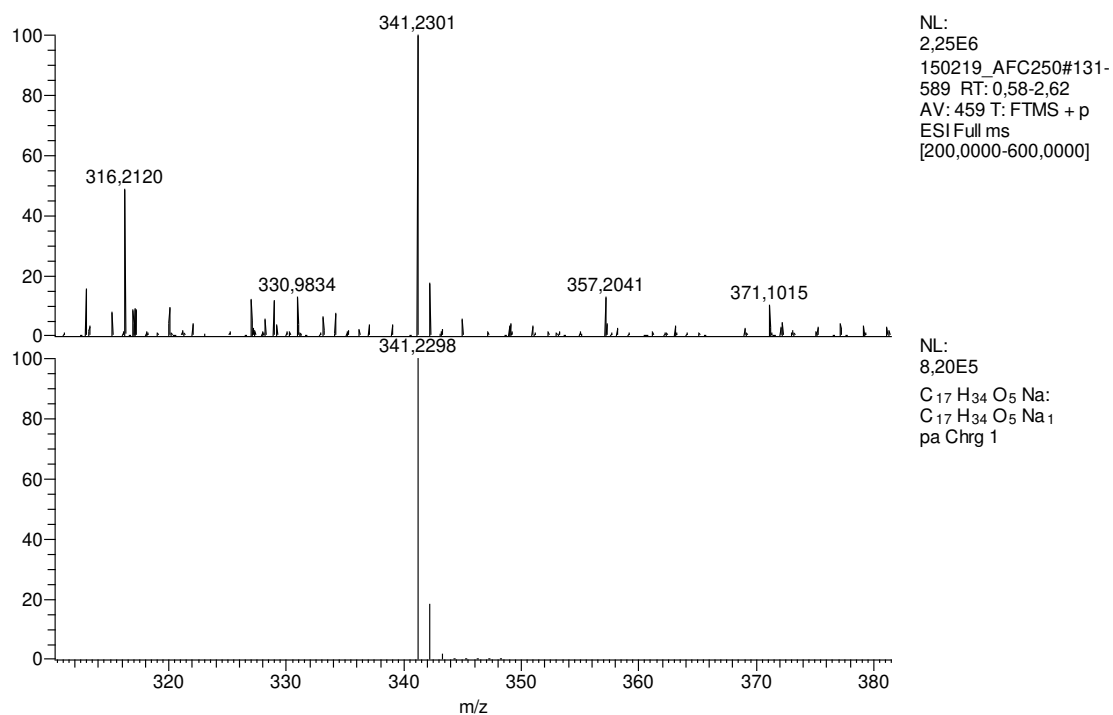
Anexo 110. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para ao composto **85a**.

^{13}C NMR spectrum of compound **10** in CDCl_3 . The x-axis represents chemical shift in ppm, ranging from 200 to -10. The spectrum shows several peaks, with a prominent triplet for the solvent CDCl_3 at 77.00 ppm. An inset provides a magnified view of the solvent region, showing three distinct peaks at 77.25, 77.00, and 76.75 ppm. Other labeled peaks include 144.28, 111.64, 96.86, 96.14, 80.70, 77.25, 77.00, 76.92, 76.75, 69.82, 55.90, 55.68, 44.45, 39.77, 34.59, 32.05, 22.18, 21.41, 14.89, and 10.77 ppm.

Anexo 112. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) para ao composto **137**.



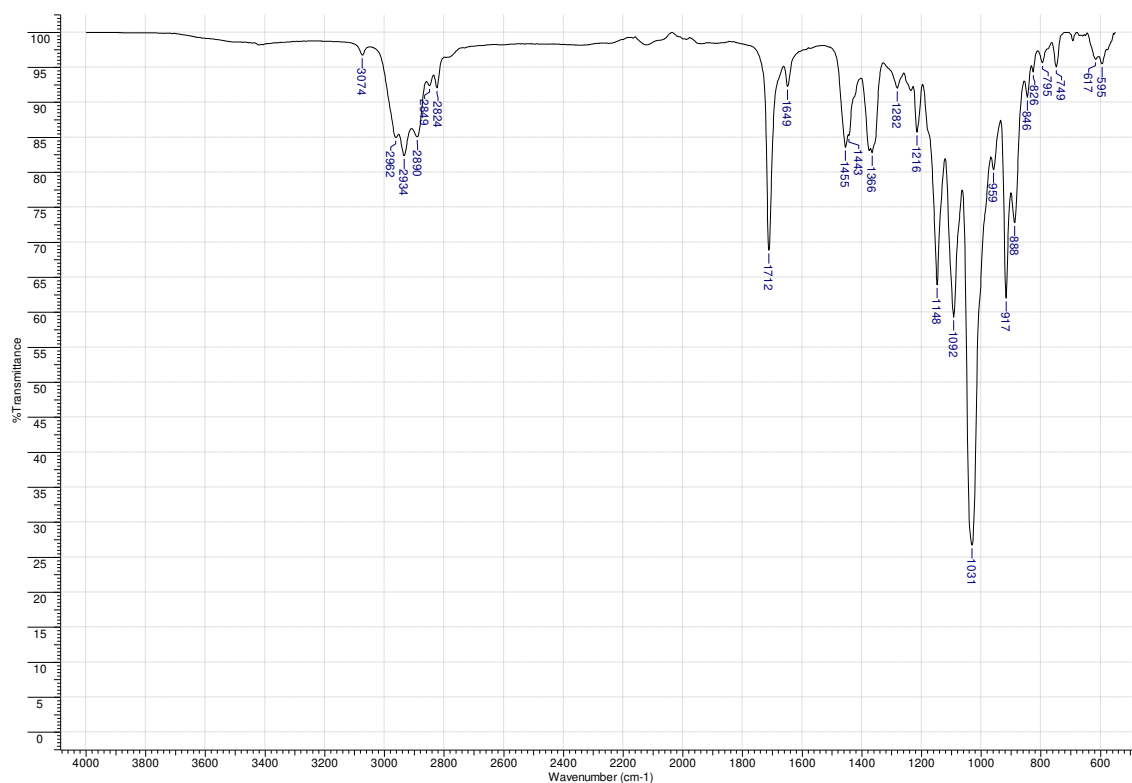
Anexo 113. Espectro de infravermelho (RTA, cm⁻¹) para o composto **137**.



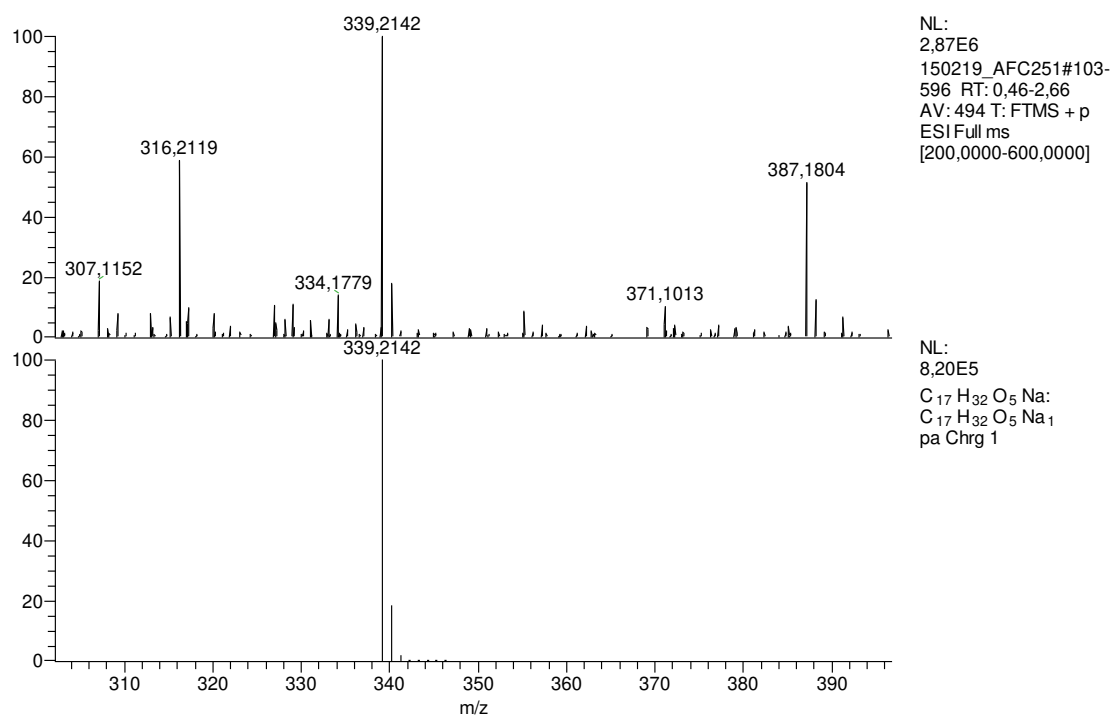
Anexo 114. Espectro de massas de alta resolução (IES (+)) para o composto **137**.

^{13}C NMR spectrum of compound **1** in CDCl_3 . The x-axis represents chemical shift in ppm, ranging from -20 to 240. The spectrum shows several peaks, with a prominent triplet for the solvent CDCl_3 at 77.00 ppm. An inset provides a magnified view of the solvent region from 76.8 to 77.2 ppm, showing the three peaks of the triplet at 77.25, 77.00, and 76.75 ppm. Other labeled peaks include 210.22, 144.29, 111.58, 97.02, 97.00, 79.52, 77.25, 76.75, 76.50, 55.90, 55.80, 51.66, 39.69, 39.56, 33.24, 29.56, 22.19, 14.87, and 10.51 ppm.

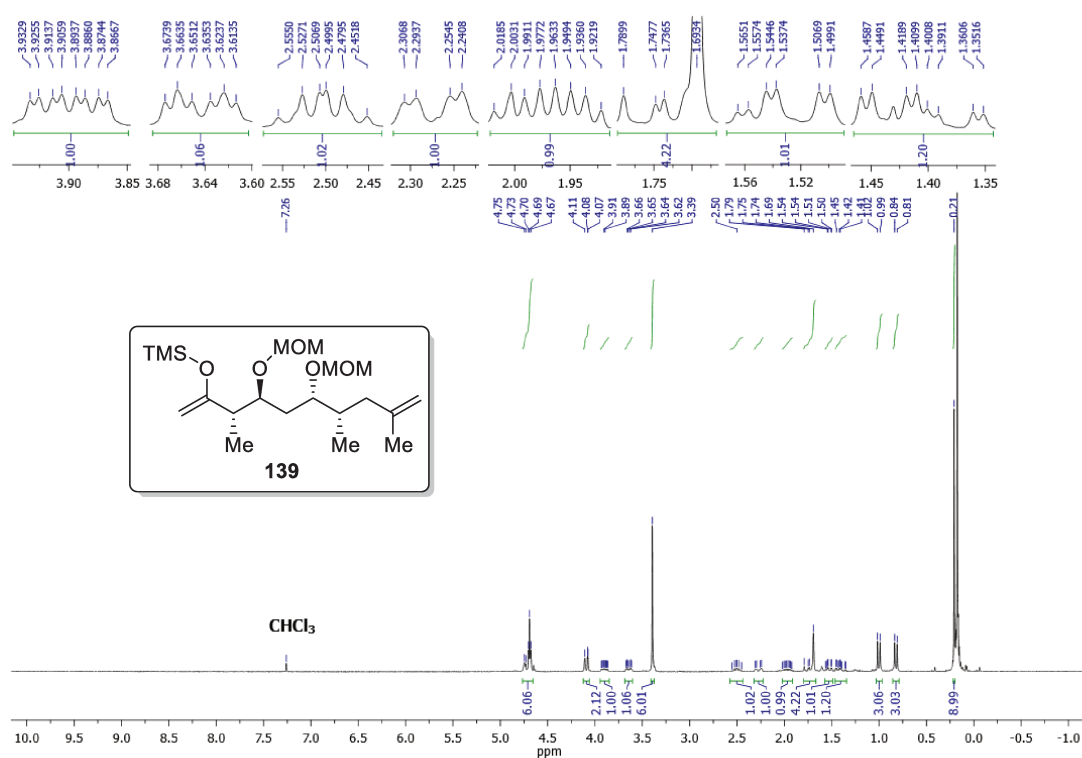
Anexo 116. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) para ao composto **138**.



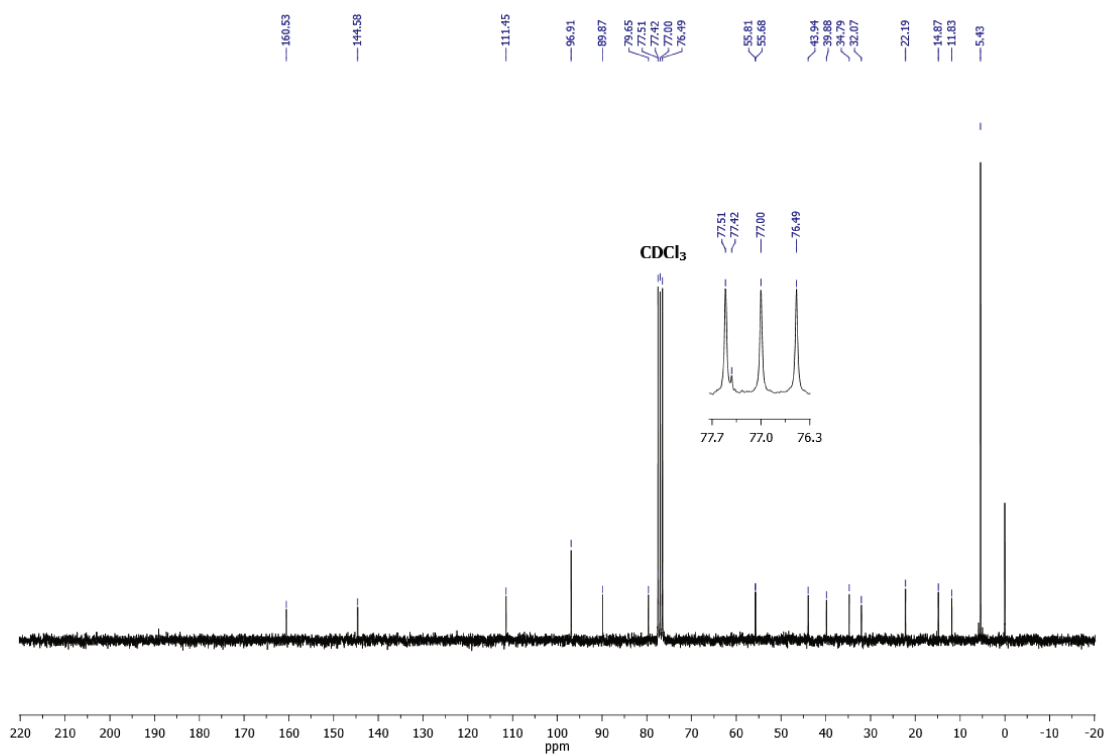
Anexo 117. Espectro de infravermelho (RTA, cm⁻¹) para o composto **138**.



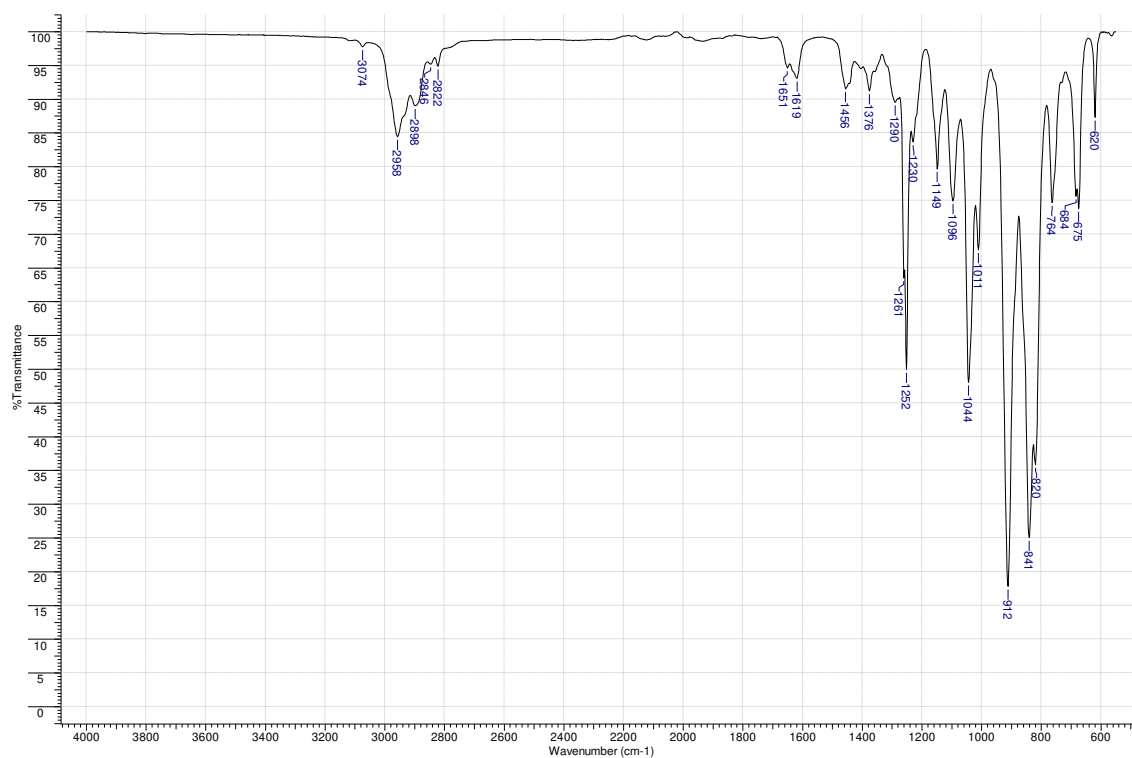
Anexo 118. Espectro de massas de alta resolução (IES (+)) para o composto **138**.



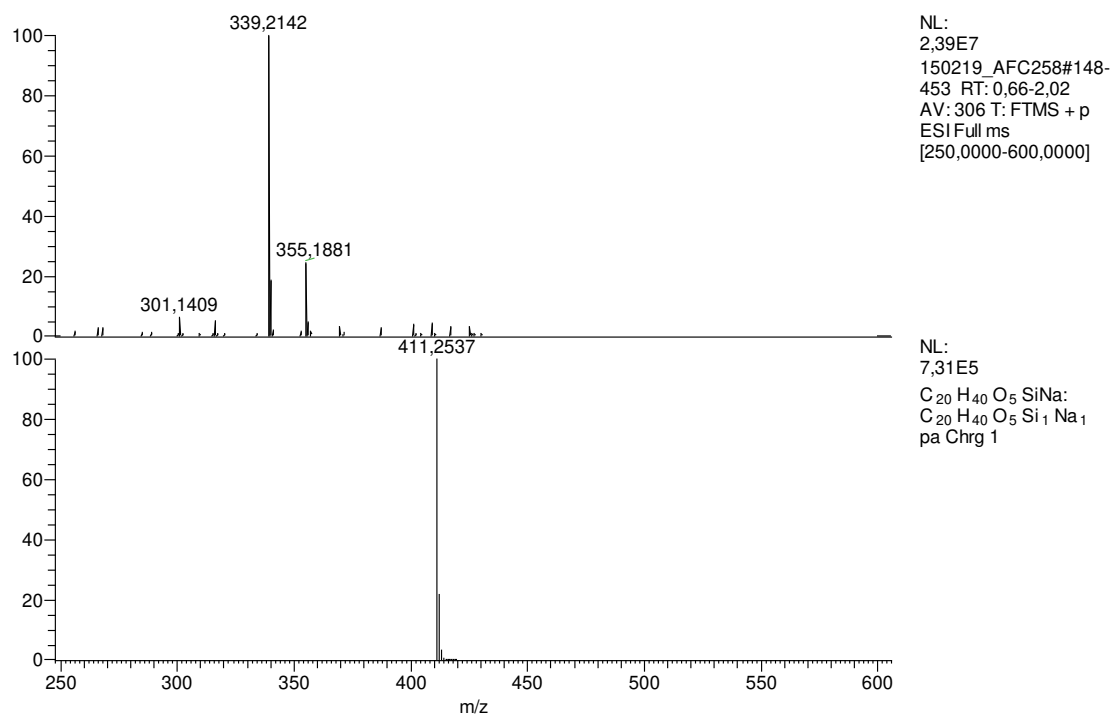
Anexo 119. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) para ao composto **139**.



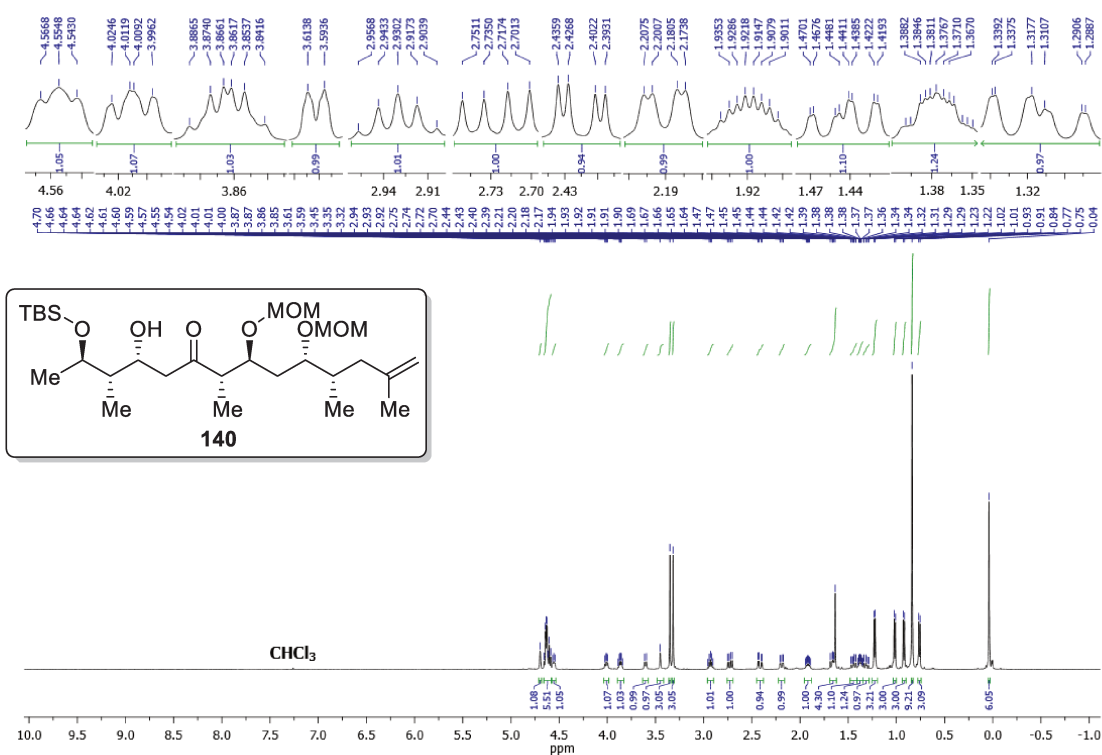
Anexo 120. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) para ao composto **139**.



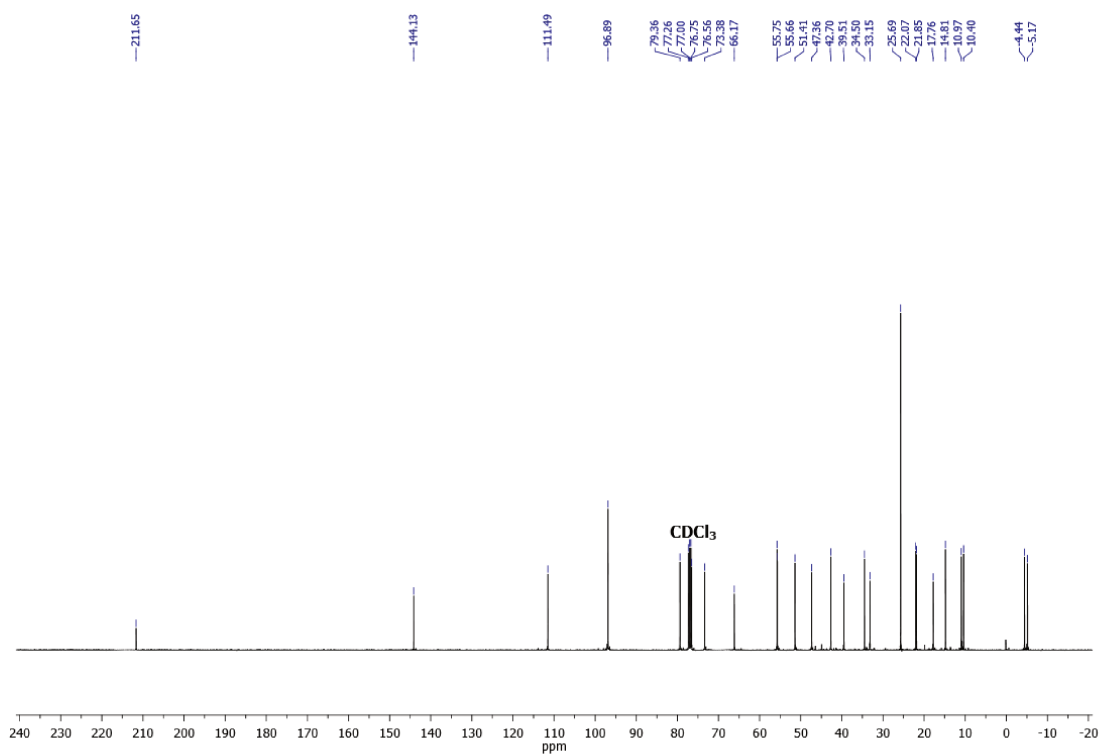
Anexo 121. Espectro de infravermelho (RTA, cm⁻¹) para o composto **139**.



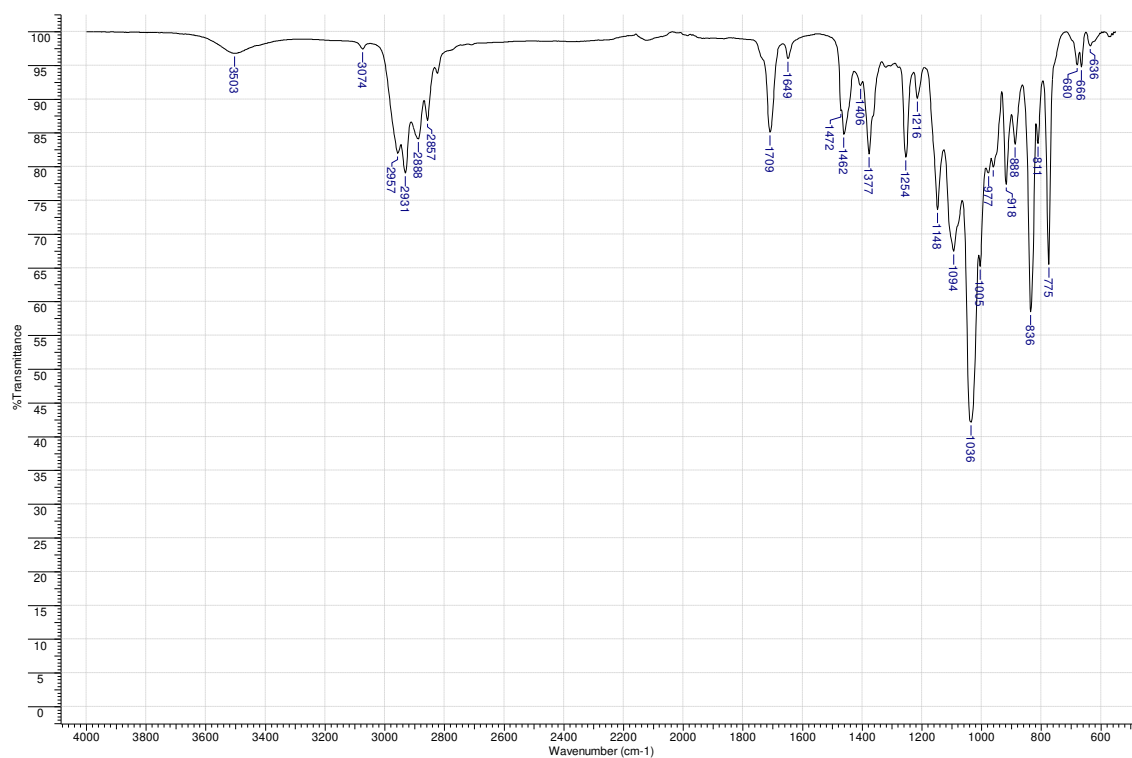
Anexo 122. Espectro de massas de alta resolução (IES (+)) para o composto **139**.



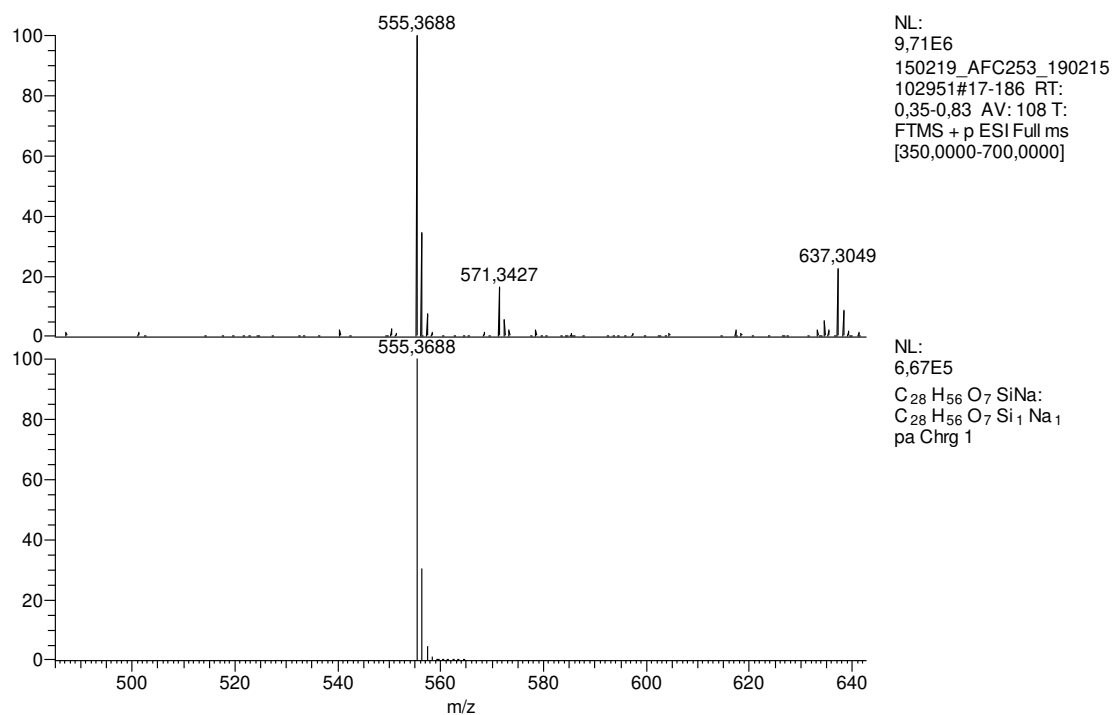
Anexo 123. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) para ao composto **140**.



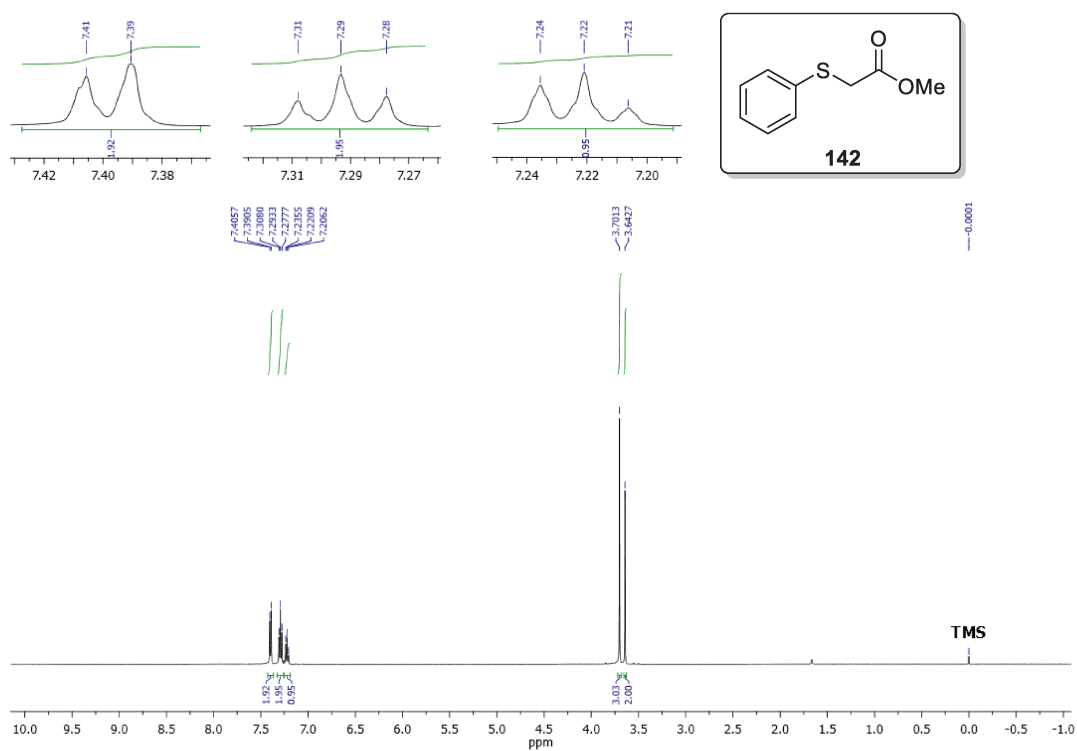
Anexo 124. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para ao composto **140**.



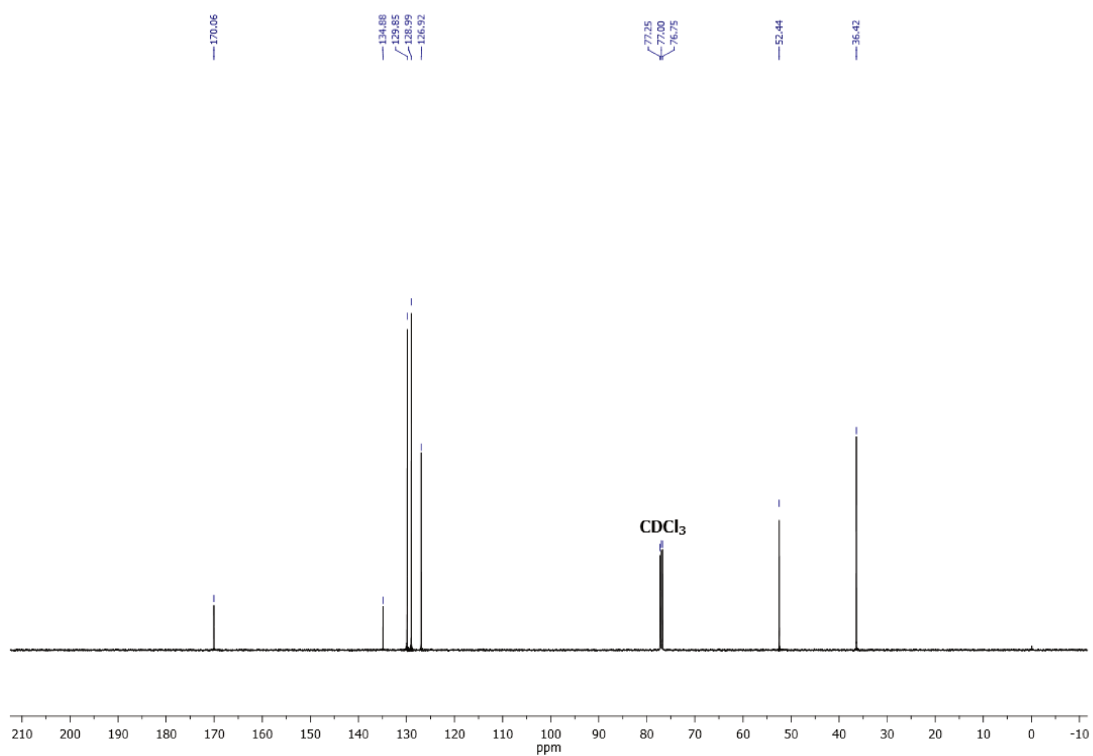
Anexo 125. Espectro de infravermelho (RTA, cm⁻¹) para o composto **140**.



Anexo 126. Espectro de massas de alta resolução (IES (+)) para o composto **140**.



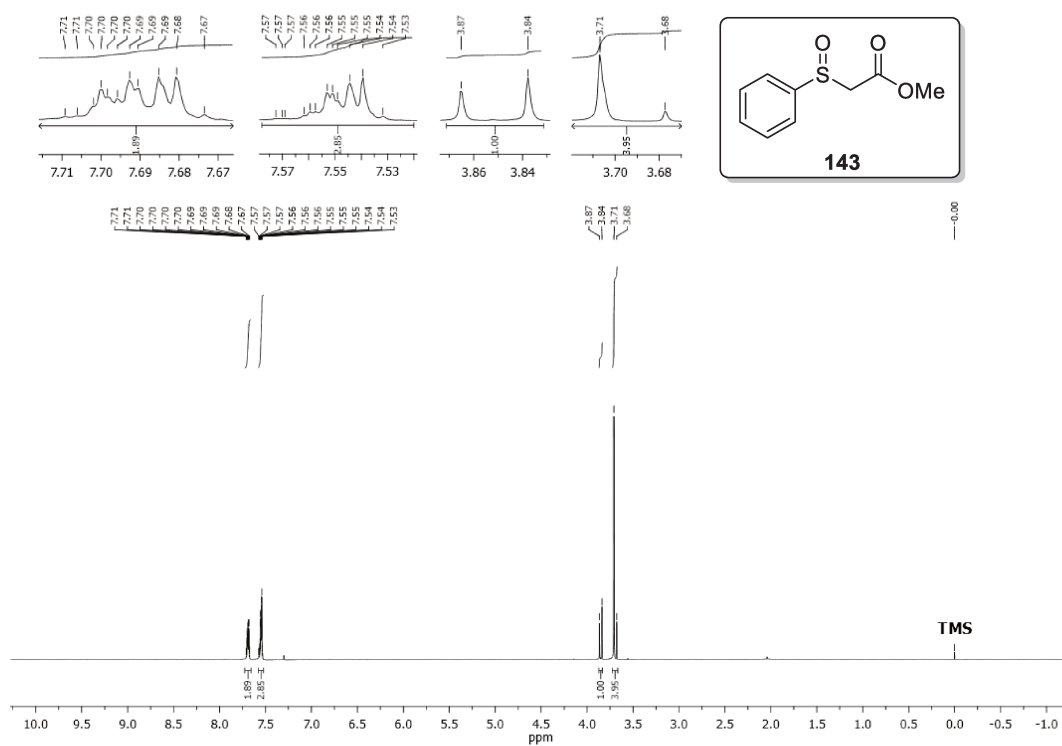
Anexo 127. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) para ao composto **142**.



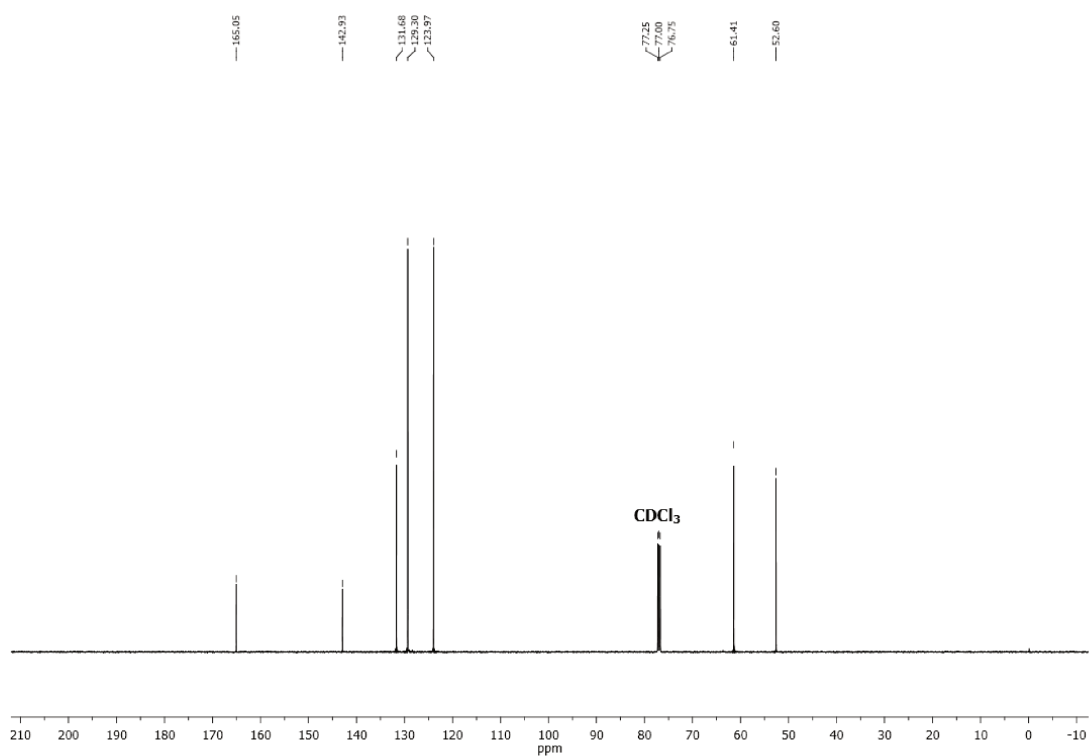
Anexo 128. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para ao composto **142**.



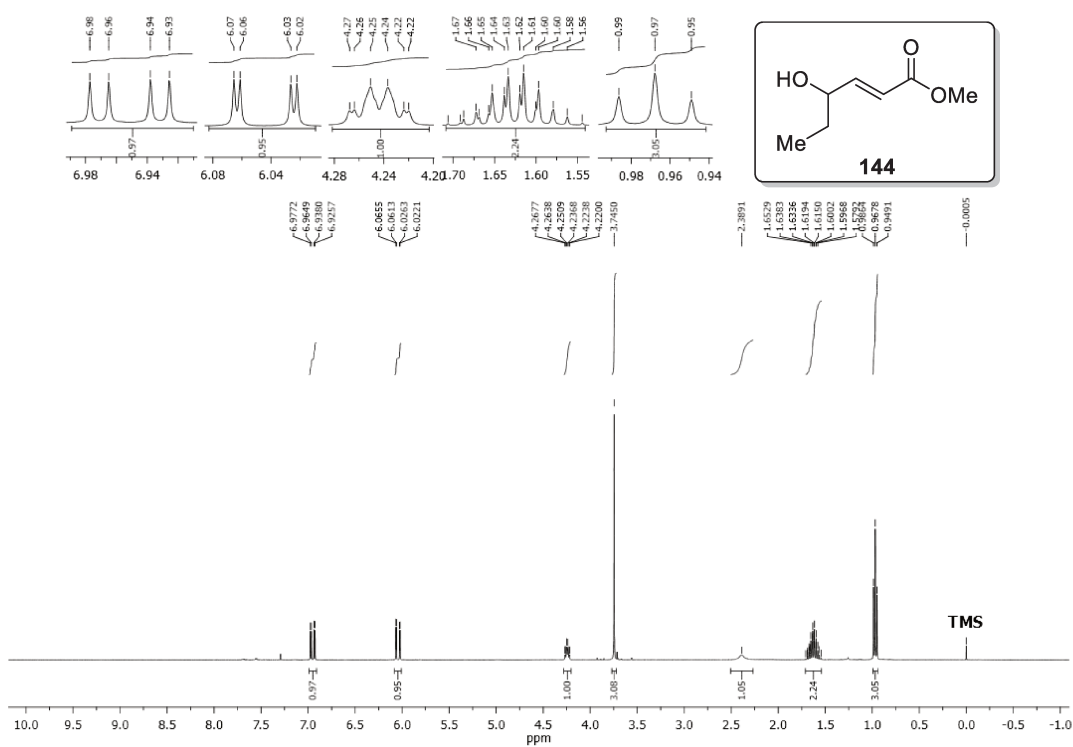
Anexo 129. Espectro de infravermelho (RTA, cm^{-1}) para ao composto **142**.



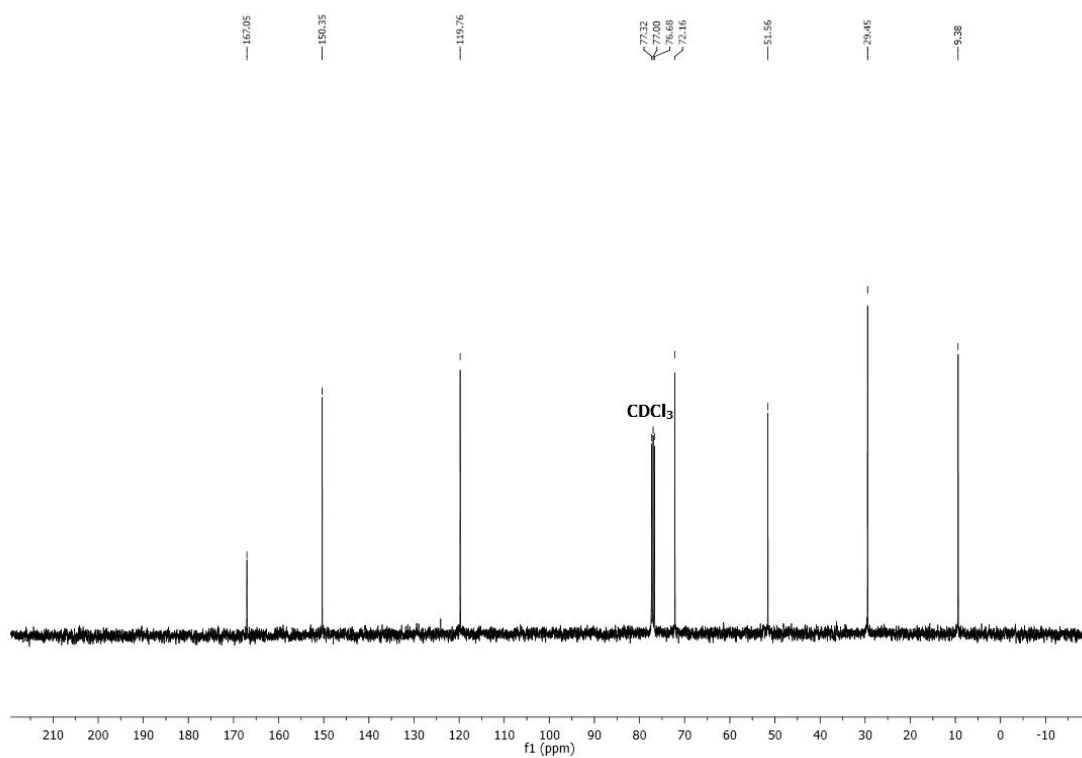
Anexo 130. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) para ao composto **143**.



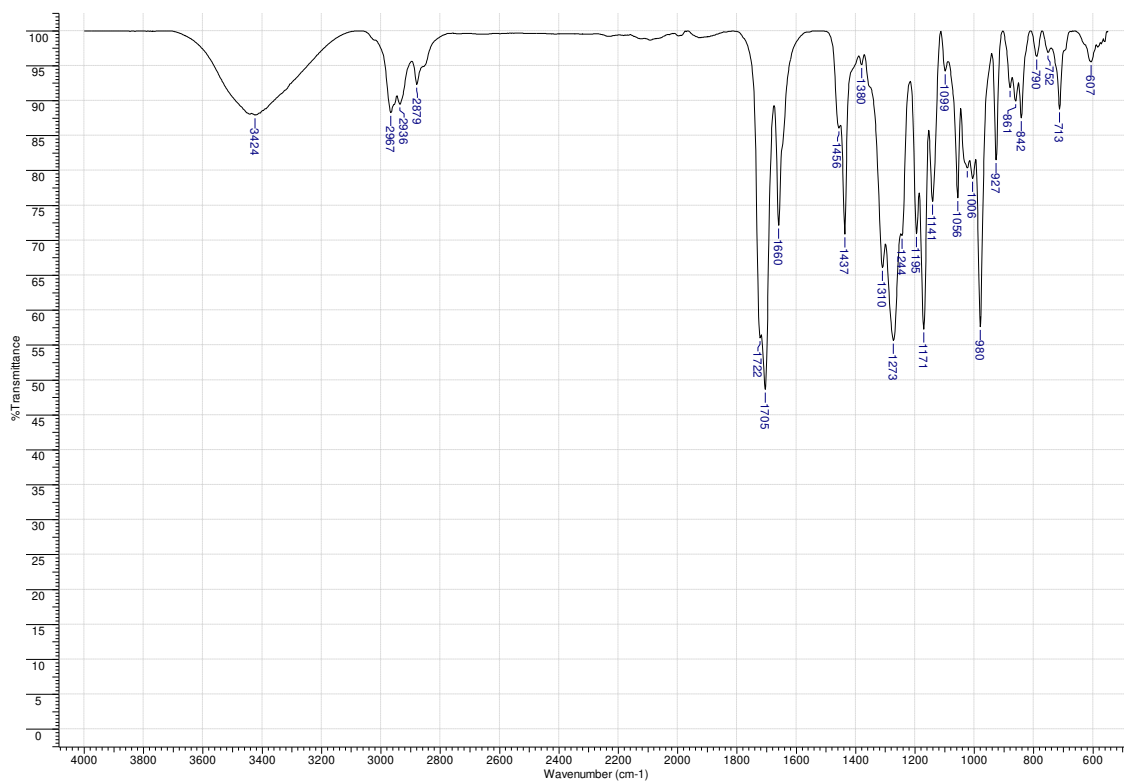
Anexo 131. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) para ao composto **143**.



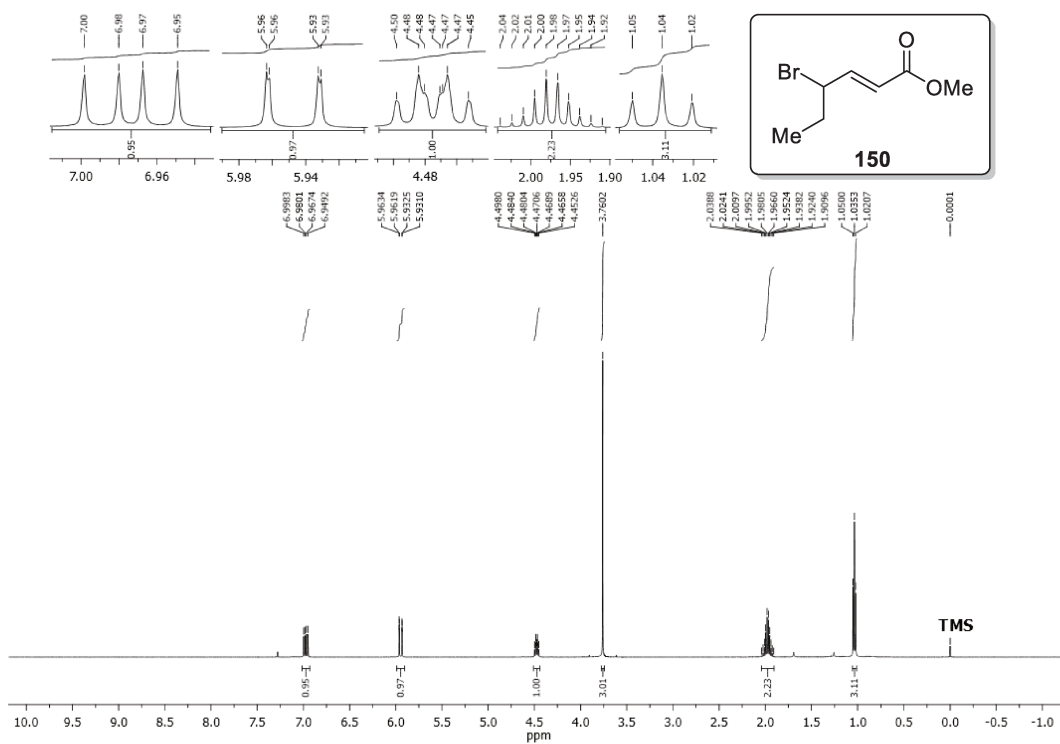
Anexo 132. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para ao composto **144**.



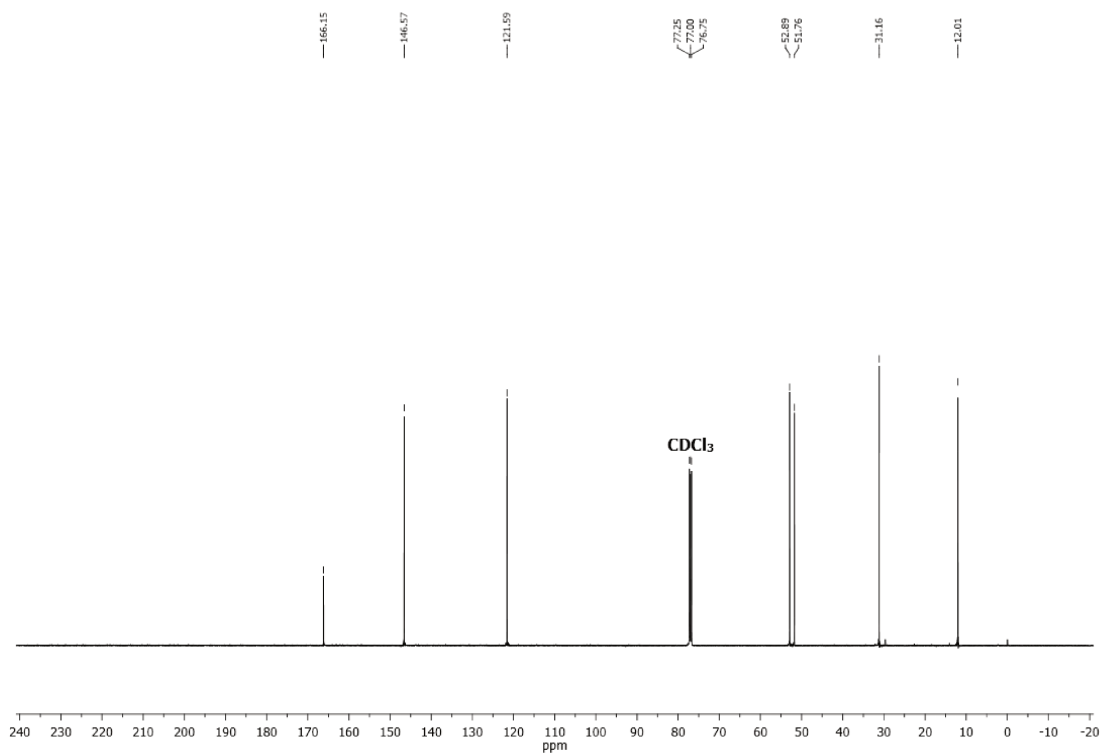
Anexo 133 Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para ao composto **144**.



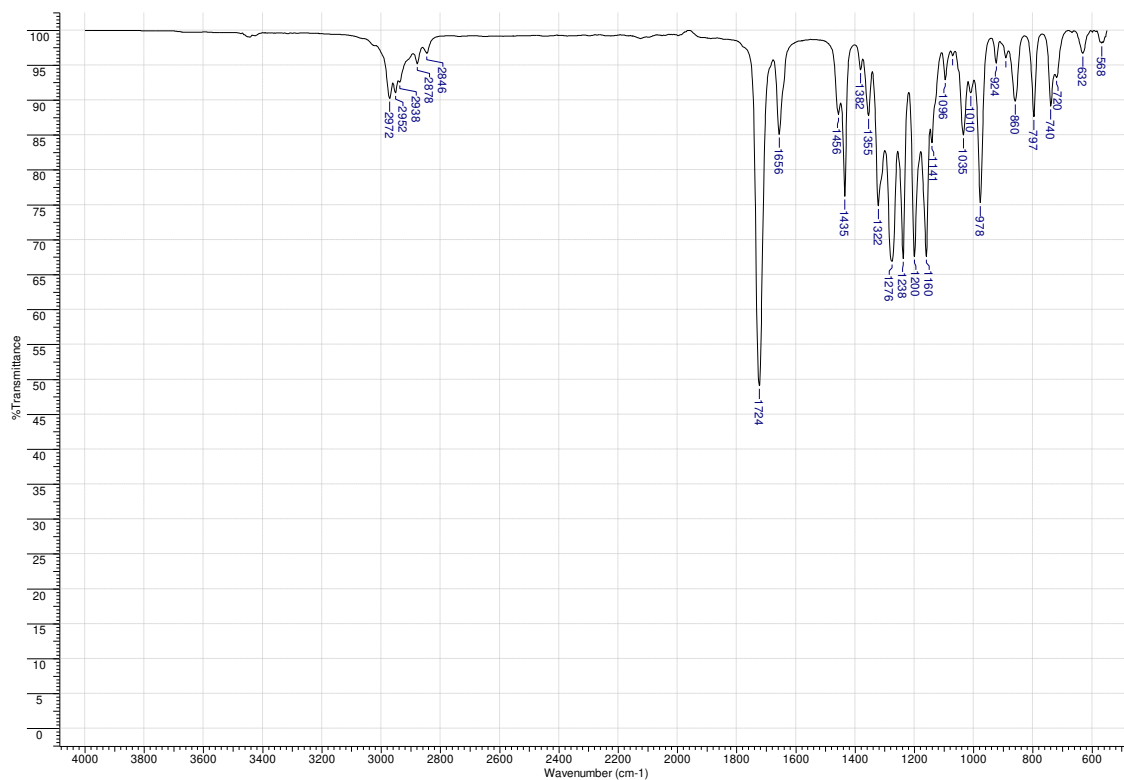
Anexo 134. Espectro de infravermelho (RTA, cm^{-1}) para ao composto **144**.



Anexo 135. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) para ao composto **150**.



Anexo 136. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para ao composto **150**.



Anexo 137. Espectro de infravermelho (RTA, cm⁻¹) para o composto **150**.