



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
QUÍMICA**

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DA
IEODOMICINA D EMPREGANDO
ACOPLAMENTO *STILLE***

Tese de Doutorado

Gálber Santos Brito da Silva

Orientador: Prof. Dr. Maurício Moraes Victor

Salvador

2017

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM QUÍMICA**

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DA
IEODOMICINA D EMPREGANDO
ACOPLAMENTO *STILLE***

Gálber Santos Brito da Silva

Tese a ser avaliada pelo Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para à obtenção do grau de Doutor em Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Maurício Moraes Victor

Salvador

2017

Santos Brito da Silva, Galber
Estudos visando a síntese da Ieodomina D empregando
acoplamento Stille / Galber Santos Brito da Silva. --
Salvador, 2017.
175 f.

Orientador: Maurício Moraes Victor.
Tese (Doutorado - Pós-Graduação em Química) -- Universidade
Federal da Bahia, Universidade Federal da Bahia, 2017.

1. Acoplamento Stille. 2. Ieodomina D. 3. Síntese total.
4. Estanana. I. Moraes Victor, Maurício. II. Título.

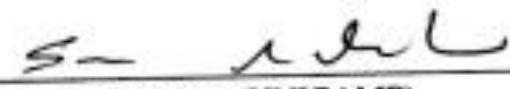
TERMO DE APROVAÇÃO

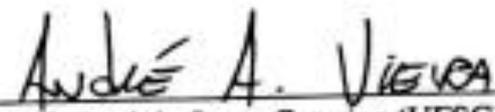
GÁLBER SANTOS BRITO DA SILVA

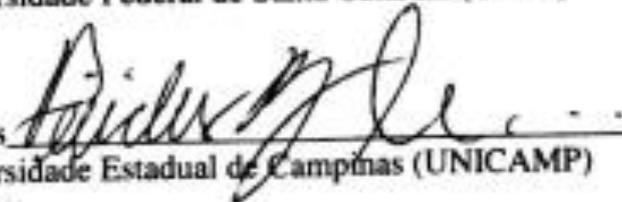
"Estudos visando a síntese das icodomicinas C e D empregando a reação de *Stille*"

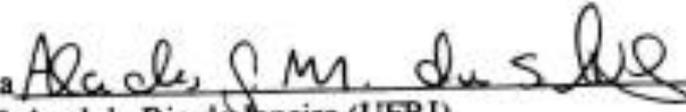
Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Mauricio Moraes Victor 
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha 
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. André Alexandre Vieira 
Doutorado em Química, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Péricles Barreto Alves 
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Alcides José Monteiro da Silva 
Doutorado em Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Salvador, 01 de dezembro de 2017.

Dedico esta dissertação a

Minha esposa Daniele

Que com seu amor consegui chegar ao final. O meu grande amor.

Aos meus pais, Aijalon e Ione, e meu irmão Aijalon Jr.

Estes me motivam a chegar sempre mais longe.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof^o. Maurício Victor, meu orientador, pelo incentivo, apoio, confiança, e sobre tudo, pela oportunidade de fazer um doutoramento em um campo tão desafiador como a Síntese Total, mesmo com tantas dificuldades encontradas no Instituto de Química e por se mostrar uma pessoa determinada e resiliente em meio aos "percalços científicos" encontrados na instituição. Meu muito obrigado!

Aos meus pais meus pais, Aijalon e Ione (obrigado por todo apoio e ajuda mãe, te amo muito) e meu irmão Júnior, valeu por tudo mesmo, não sei o que seria de minha vida sem vocês nesse tempo todo. Amo muito vocês. Minhas avós Maria e Nelita e demais familiares pelo apoio!

A minha linda esposa ajudadora, auxiliadora, Daniele, que tem sido meu porto seguro. Uma companheira maravilhosa. Obrigado meu amor, pelo carinho, atenção, companheirismo e compreensão. Te amo muito!! Minha vida sem você não seria a mesma. Minha sogra Norma e aos seus familiares.

A todos os colegas do Laboratório CIENAM 10 pelos bate-papos, convivência, incentivo e aprendizados compartilhados: Cíntia (boas resenhas), Kuliakita (Muito obrigado pelas inúmeras conversas e hinos cantados), Jaquinha (guerreira), Jaqueline Reis (boas resenhas e parceira), Sissa, Jaqueline França (Xirica, companheira para todos os momentos), Marcelo (batalhador), Fernando (parceiro), Uchôa (incentivador, determinado, trabalho, exemplo...), Maria Vitória ("minha IC"), Ana Clara e Nevinha. Agradeço muito a "boca de mamãe e boca de vovó" pelas inúmeras risadas e alimentos compartilhados!!!!

Agradecimento mais que especial para Elivana pela amizade que nutrimos nesse tempo, por todas conversas e risadas dadas. Muito obrigado Vaninha. Depois ao amigo Ravir, pois sem ele ficaria muito mais difícil conseguir entregar a tese. Muito obrigado pela sua amizade, pois sempre se mostrou prestativo e parceiro.

Aos colegas do GPSQ que sempre se mostraram solícitos e gentis, como a pessoa do professor Prof^o. Dr. Silvio Cunha pelo aprendizado que lhe é peculiar. Ao professor Dr. Jorge e os colegas de seu laboratório. O professor Dr. André pelas conversas e conselhos. A professora Dr(a) Valéria pelos ensinamentos passados.

Agradeço: ao Professor Dr. Kleber e seus alunos: Aloísio e Nicholas (UFSCar); professor Dr. Cláudio Viegas (Alfenas); ao professor Dr. Fernando Coelho e seu aluno André (Unicamp). Todos estes pelas análises de RMN. Sem eles o trabalho se tornaria impossível. O professor Dr. Marcos Eberlin e o Dr. Fábio pelas inúmeras análises de HRMS (ESI).

Aos meus amigos irmãos em Cristo da igreja Batista Maranata e da Igreja Batista Jesus Lírio dos Vales. Muito Obrigado pelas orações! Aos amigos da "Liga BOLA MURCHA OFICIAL" pelas resenhas que alegraram meus dias!!

À Coordenação do programa de pós-graduação em Química da UFBA, na pessoa do Prof^o Dr. Sérgio e Prof^o Dr. Jorge, que com tanta competência e dedicação vem coordenando este curso de doutorado.

Aos servidores Lu, Cris e Michel secretários do curso de pós-graduação em Química, pela simpatia, competência e dedicação no atendimento aos alunos. As "bocas" de mamãe e vovó pelo carinho, comida e resenhas.

Meu agradecimento às agências de fomento CNPq, CAPES e FAPESB pelo apoio financeiro.

A todos que contribuíram, de forma direta ou indireta, mesmo sem perceber, para a realização deste trabalho, meu muito obrigado mesmo e minha eterna gratidão!

"Dando-Te graças constantemente por todas as coisas"

"Gratidão não custa nada e tem um valor imenso" Augusto Branco

"A gratidão é a consciência de que ninguém vai a qualquer lugar significativo sozinho" Ed René Kivitz

DA SILVA, Gálber Santos Brito. Estudos visando a síntese da Ieodomicina D empregando acoplamento Stille. 2017. Tese (Doutorado) – Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2017.

RESUMO

Neste trabalho descreve-se estudos que visem a síntese convergente assimétrica do ácido linear Ieodomicina D, uma das quatro moléculas isoladas do micro-organismo marinho *Bacillus sp*, através da preparação de dois fragmentos e posterior reação de acoplamento Stille entre eles. O primeiro fragmento sintetizado, C1-C4, envolveu a preparação do ácido (*E*)-iodo-acrílico proveniente do álcool prop-2-in-1-ol envolvendo duas etapas e rendimento global de 37%, seguido por sua esterificação formando (*E*)-metil 3-iodoacrylate. O próximo passo foi a escolha da metodologia mais reprodutível para a proteção das hidroxilas primária e secundária do diol racêmico (\pm)-pentan-1,4-diol. Após inúmeras tentativas a rota mais eficiente e reprodutível encontrada foi a proteção seletiva primária do grupo funcional OH com o grupamento tritil, formando o monotritil álcool (\pm)-5-(tritilóxi)pentan-2-ol em 65% de rendimento. Após mais três etapas, o tosilado (\pm)-4-((*tert*-butildifenilsilil)óxi)pentil-4-metilbenzenossulfonato foi obtido. O próximo passo realizado foi a síntese do *pool* quiral (-)-pentan-1,4-diol, iniciado a partir do substrato ácido *L*-glutâmico natural em 4 etapas e 39% de rendimento global. Otimizadas as condições para o grupo protetor, seguiu-se a rota sintética para a formação do silil tosilado quiral TBDPS-OTs, proveniente do diol (-)-(*R*)-pentan-1,4-diol em 4 etapas. A molécula (+)-(*R*)-*tert*-butildifenil((5-(tritilóxi)pentan-2-il)óxi)silano foi submetido a uma homologação via S_N2 , de 5 para 7 carbonos, para formar o alcino quiral (+)-(*R*)-*tert*-butil(hept-6-in-2-ilóxi)difenilsilano. Com o alcino em mãos, foi feita uma reação de acoplamento Stille com a preparação da estanana (*R,E*)-*tert*-butildifenil((7-(tributilestanil)hept-6-en-2-il)óxi)silano *in situ* e consequente acoplamento com o (*E*)-metil 3-iodoacrilato, via micro-ondas, onde não foi observado a formação do produto de acoplamento. Então, a utilização da reação Stille convencional foi empregada, acoplando a estanana e o alcino, o qual formou uma mistura que não foi possível isolar o produto de acoplamento (*R,2E,4E*)-metil-9-((*tert*-butildifenilsilil)óxi)deca-2,4-dienoato de forma pura, mas foi possível perceber sua formação pela análise do espectro de RMN de ^{13}C . No intuito de otimizar a síntese da estanana de interesse e isolá-la para uma melhor identificação espectral, metodologias foram testadas, mas sem sucesso, não sendo possível concluir a síntese total da Ieodomicina D.

DA SILVA, Gálber Santos Brito. Studies towards the Total Synthesis of Ieodomycin D employing Stille coupling. 2017. Tese (Doutorado) – Chemistry Institute, Federal University of Bahia, Salvador, 2017.

ABSTRACT

In this work we describe studies that aim at the asymmetric convergent synthesis of linear acid Ieodomycin D, one of the four molecules isolated from the marine microorganism *Bacillus sp*, through the preparation of two fragments and consequent Stille coupling reaction. The first synthesized C1-C4 fragment involved the preparation of (*E*)-3-iodoacrylic acid from alcohol prop-2-yn-1-ol involving two steps and 37% overall yield, followed by esterification thereof to form (*E*)-methyl 3-iodoacrylate. The next step was the choice of the most reproducible methodology for the protection of the primary and secondary hydroxyl of the racemic diol (\pm)-pentane-1,4-diol. After numerous attempts at primary selective protection of the primary hydroxyl do not work, the most efficient and reproducible route was the primary selective protection of the OH functional group with the trityl group, forming the monotrityl alcohol (*R*)-5-(trityloxy)pentan-2-ol in 65% yield. For three more steps, the tosylated (\pm)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pentyl-4-methylbenzenesulfonate was obtained. Optimizing the best condition for the protecting groups, the next step was the synthesis of the chiral pool (-)-(*R*)-pentane-1,4-diol stannane from the natural *L*-glutamic acid in 4 steps and 39% overall yield. After the conditions for the protecting group were optimized, the chiral tosylated silyl TBDPS-OTs, from the diol (-)-pentane-1,4-diol in 4 steps. Compound (+)-(*R*)-*tert*-butyldiphenyl((5-(trityloxy)pentan-2-yl)oxy)silane was homologated via Sn₂, from 5 to 7 carbons, to synthesized (+)-(*R*)-*tert*-butyl(hept-6-yn-2-yloxy)diphenylsilane chiral alkyne. With this compound in hand, a Stille coupling reaction was made with the preparation of the in situ and (*R*, *E*)-*tert*-butyldiphenyl((7-(tributylstannyl)-hept-6-en-2-yl)oxy)silane resulting coupling with the (*E*)-methyl-3-iodoacrylate via microwaves where no formation of the coupling product was observed. Then, the use of the standard Stille reaction was employed by coupling the stannane and the alkyne, which formed a mixture that it was not possible to isolate the (*R*, 2*E*, 4*E*)-methyl-9-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxo)deca-2,4-dienoate in pure form, but its formation was observed by ¹³C NMR spectrum analysis. In order to optimize the synthesis of the stannane of interest and to isolate it for better spectral identification, methodologies were tested, but without success, and it was not possible to conclude the total synthesis of Ieodomycin D.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura molecular das Ieodomincinas A-D (1-4).....	10
Figura 2: Micro-organismo marinho <i>Bacillus sp.</i> 09ID194.	10
Figura 3: Correlação COSY e HMBC da molécula Ieodomincina A.	13
Figura 4: Dados da modificação de Mosher's para determinação dos centros estereogênicos C3-C5.	14
Figura 5: Correlação COSY, HMBC e ROESY da molécula Ieodomincina B.	16
Figura 6: Dados da modificação de Mosher's para determinação dos centros estereogênicos C3-C5 da Ieodomincina B.	16
Figura 7: Correlação COSY, HMBC e ROESY da molécula Ieodomincina C.	17
Figura 8: Dados da modificação de Mosher's para determinação dos centros estereogênicos C3-C11 da Ieodomincina C.....	18
Figura 9: Correlação COSY, HMBC e ROESY da molécula Ieodomincina D.	19
Figura 10: Dados da modificação de Mosher's para determinação dos centros estereogênicos C9 da Ieodomincina D.	19
Figura 11: Três enantiômeros da Ieodomincina B.	29
Figura 12: Ciclo catalítico geral simplificado baseado no Pd da reação de Stille.	43
Figura 13: Ciclo catalítico mais detalhado do acoplamento Stille (Adaptado de Espinet). ⁶⁸	44
Figura 14: Perfil da reação retrotransmetalção 79 e 80	46
Figura 15: Estrutura molecular do surfactante TPGS-750-M.	57
Figura 16: Estrutura molecular do (-)-Marinisporolida C (103).	60
Figura 17: Ponto de desconexão da molécula (4) entre os carbonos C3-C4.....	63
Figura 18: A) preparo do ácido E-110 . B) preparo do éster E-114	65
Figura 19: Espectro de infravermelho da heptil estanana 116	67
Figura 20: Espectro de RMN de ¹ H do 116 , (CDCl ₃ , 500MHz). (A) ampliação do espectro de RMN de ¹ H região olefínica. (B) ampliação do espectro de RMN de ¹³ C região olefínica.	67
Figura 21: Ampliação do espectro de RMN de ¹ H da molécula 116 na região olefínica. (a) AIBN, 90°C, 78% (E/Z : 1:2,5). (b) Peróxido de benzoíla, 90°C, 76% (E/Z : 1:7). (c) PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂ , 0°C, 60% (E/Z : 100:0).	69
Figura 22: Espectro de RMN de ¹ H e de ¹³ C da molécula 117	70

Figura 23: Espectro de de RMN de ^{13}C (90 MHz, CDCl_3) do diol (\pm)- 111	72
Figura 24: Ampliação do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do di-éter (\pm)- 120	74
Figura 25: Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do di-éter (\pm)- 120	74
Figura 26: Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3). (a) álcool (\pm)- 122 . (b) tosilado (\pm)- 123	76
Figura 27: Ampliação espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (\pm)- 128	78
Figura 28: Estruturas moleculares das moléculas 131 e 132	79
Figura 29: Ampliação do espectro de IV (Filme) dos alcinos (\pm)- 135 e (\pm)- 136	81
Figura 30: Ampliação dos espectros de IV (Filme) das lactonas (+)- 137 e (+)- 140 na região $2000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$	85
Figura 31: Ampliação do espectro de RMN (125 MHz, CDCl_3) de ^{13}C das lactonas (+)- 137 e (+)- 140	85
Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do diol (-)- 111	87
Figura 33: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcino (+)- 136	88
Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do alcino (+)- 136	89
Figura 35: Espectro de IV (Fillme) da estanana 143	90
Figura 36: Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do produto de acoplamento 144	91

LISTA DE TABELA

Tabela 1: Propriedades físico-químicas da Ieodomicina A.....	12
Tabela 2: Propriedades físico-químicas da Ieodomicina B.	15
Tabela 3: Propriedades físico-químicas da Ieodomicina C.	17
Tabela 4: Propriedades físico-químicas da Ieodomicina D.	18
Tabela 5: Alguns dados comparativos das Ieodomicinas sintetizadas.	40
Tabela 6: Reações de acoplamento Stille otimizadas. ^a (Adaptado).	58
Tabela 7: Condições reacionais da reação de esterificação do (E)-3-iodoacrilato de metila (E-114).	65
Tabela 8: Condições reacionais testadas para a melhor seletividade para a formação da alquil-estanana.	68
Tabela 9: Condições testadas para a monoproteção seletiva da hidroxila primária de (±)-111.	73
Tabela 10: Condições testadas para desproteção seletiva do grupo TBS primário de (±)-120.	75
Tabela 11: Comparação dos dados de RMN ¹³ C da Ieodomicina D (4) da literatura com os com os obtidos no presente trabalho da molécula 144.....	92
Tabela 12: Condições testadas para o preparo da estanana racêmica (±)-143.	93

Sumário

1. Introdução.....	10
1.1 - Ieodomicinas.....	10
1.2 - Isolamento e taxonomia.....	11
1.3 - Cultura em larga-escala	11
1.4 - Extração e isolamento.....	11
1.5 - Elucidação estrutural	12
1.5.1 - Ieodomicina A.....	12
1.5.2 - Ieodomicina B	14
1.5.3 - Ieodomicina C	17
1.5.4 - Ieodomicina D.....	18
1.6 – Ensaio antimicrobiano	19
1.7 - Sínteses descritas na literatura	20
1.7.1 - Sínteses da Ieodomicinas A e B descritas na literatura.....	21
1.7.1.1 - Sínteses da Ieodomicinas A e B descrita por Koul e colaboradores	21
1.7.1.2 - Sínteses da Ieodomicinas A e B descrita por Krishnaiah e colaboradores	23
1.7.1.3 - Sínteses da Ieodomicinas A e B descrita por Goswani e Das Sayantan...25	
1.7.1.4 - Sínteses da Ieodomicinas A e B descrita por Meshram e Rao.....	30
1.7.1.5 - Sínteses da Ieodomicinas A e B descrita por Wang e colaboradores.....	31
1.7.2 - Sínteses das Ieodomicinas C e D descritas na literatura	32
1.7.2.1 - Sínteses das Ieodomicinas C e D descrita por Venkateswarlu e colaboradores.....	32
1.7.3.1 - Síntese da Ieodomicina C descrita por Hansen e colaboradores.....	34
1.7.3.2 - Síntese da Ieodomicina D descrita por Maulide e colaboradores	36
1.7.3.3 - Síntese da Ieodomicina D descrita por Tungen e colaboradores.....	37
1.8 - Acoplamento Stille	41
1.8.1 - Ciclo catalítico do acoplamento Stille	42
1.8.1.1 - Adição Oxidativa	47
1.8.1.2 - Transmetalção.....	49
1.8.1.3 - Eliminação redutiva.....	51
1.8.2 - Utilização de cobre nas reações de acoplamento Stille	52
1.8.3 - Acoplamentos Stille em condições mais brandas	55
1.8.4 - Acoplamento Stille em água.....	57

1.8.4 - Síntese Total da (-)-Marinisporelida C	60
2 - Objetivos gerais.....	62
2.1 - Objetivos específicos.....	62
3 - Resultado e Discussão.....	63
3.1 - Análise Retrossintética	63
3.2 - Síntese do ácido-(<i>E</i>)-3-iodoacrílico (110) – Fragmento C1-C3	64
3.3 - Reação modelo de hidroestanição para a síntese da heptinil-estanana.....	66
3.4 – Reações para a determinação do melhor grupo protetor para o 1,4-pentanodiol [(±)- 111].....	71
3.4.1 – Síntese do (±)-1,4-pentanodiol [(±)- 111].....	71
3.4.2 - Proteção do 1,4-pentanodiol	72
3.4.3 – Proteção seletiva da OH primária de (±)- 111 com TIPSCl e TrCl	77
3.4.3.1 – Rota sintética para proteção seletiva da OH primária de (±)- 111 com TIPSCl.....	77
3.4.3.2 – Rota sintética para proteção seletiva da OH primária de (±)- 111 com TBDPSCl.....	79
3.4.3.3 – Reações para formação do alcino terminal a partir dos tosilados (±)- 129 e (±)- 134	80
3.5 – Síntese assimétrica do fragmento C4-C10 e acoplamento Stille	84
3.5.1 – Síntese do <i>pool quiral</i> (-)-1,4-pentanodiol (-)- 111	84
3.5.2 – Acoplamento Stille.....	87
4.0 – Conclusão	94
5.0 - Parte Experimental	96

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- 4-DMAP - 4-*N,N*-Dimetil aminopiridina
- Ac - Acetato
- AIBN – Azo *bis*-isobutironitrila
- APTS – Ácido *p*-tolueno sulfônico
- Bn - Benzil
- CCD - Cromatografia em Camada Delgada
- CG Cromatografia Gasosa
- CG-EM - Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas
- COSY Correlação homonuclear 1H-1H
- CSA - Ácido canforsulfônico
- DABCO - 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
- DDQ - Dicloro Diciano Benzoquinona
- DEAD - Azodicarboxilato de dietila
- DIBAL-H - Hidreto de diisobutilalumínio
- DIPEA – Diisopropiletilamina
- DFT – Teoria funcional de densidade
- DMF - Dimetilformamida
- e.e.* - Excesso enantiomérico
- HPLC – Cromatografia líquida de alta eficiência
- HRMS (EI) Espectrometria de massas de alta resolução (impacto eletrônico)
- H. J. S. - Hee Jae Shin
- IV - Infravermelho
- J* - Constante de acoplamento em Hz
- Lit - Literatura
- m*-CPBA - Ácido *m*-cloro perbenzóico
- M+ - Íon molecular
- Me – Metila
- MO – Micro-ondas
- Ms - Mesila
- NMP 1-Metil-2-pirrolidinona
- nOe Efeito nuclear *Overhauser*
- NOESY Espectroscopia de Efeito nuclear *Overhauser*

PCC - Clorocromato de piridina
Pd(dba)₂ - *Bis*(dibenzilideneacetona)paládio(0)
PdCl₂(PPh₃)₂ – Dicloreto de *bis*(trifenilfosfina)paládio(II)
PdCl₂(MeCN)₂ – Dicloreto de *bis*(acetonitrila)paládio(II)
PE - Ponto de ebulição
PF - Ponto de fusão
Ph - Fenil
ppm - Partes por milhão
PPTS - *p*-Tolueno sulfonato de pirídínio
p-TsOH - Ácido *p*-toluenosulfônico
R_f – Fator de retenção
RMN de ¹H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ¹³C - Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RQD – Reagentes de deretivação quiral
TBAF.3H₂O - Fluoreto de *n*-tetrabutylamônio trihidratado
TBDPS - *t*-Butildifenilsilil
TBS - *t*-Butildimetilsilil
TES - Trietilsilil
THF - Tetrahidrofurano
TIPS - Triisopropilsilil
TMS – Trimetilsilil
TPGS-750-M – Polifenol- α -tocoferilsuccinato
TsCl - Cloreto de *p*-toluenossulfonila
UV - Ultra violeta
 δ - Deslocamento químico

1. Introdução

1.1 - Ieodomicinas

As Ieodomicinas A-D (**Figura 1**), foram descobertas em 2011, por Shin e colaboradores¹ durante os seus estudos de fracionamento biomonitorado do extrato por AcOEt isolado a partir de micro-organismos marinhos, coletados em amostras de sedimentos na República da Coreia do Sul.

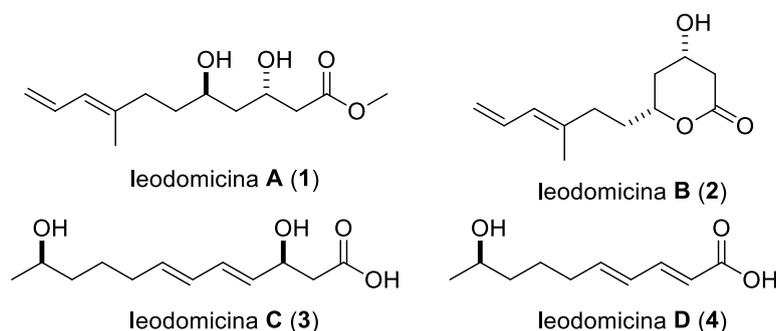


Figura 1: Estrutura molecular das Ieodomicinas A-D (1-4).

As quatro novas moléculas foram isolados da cepa *Bacillus sp.* (**Figura 2**) designada como 09ID194, obtida através de sequência genética. As ieodomicinas apresentaram potente atividade antimicrobiana *in vitro* contra o *Bacillus subtilis* e *Escherichia coli*, com concentração inibitória mínima (MICs) de 32-64 µg/mL. No mesmo artigo, os autores fizeram a determinação estrutural planar e a da configuração absoluta, através do método de Mosher's.



Figura 2: Micro-organismo marinho *Bacillus sp.* 09ID194.

¹ Shin, H. J.; Mondol, M. M.; Kim, J. H. Ieodomycins A-D, Antimicrobial Fatty Acids from a Marine *Bacillus sp.* *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1606-1612.

1.2 - Isolamento e taxonomia

A cepa 09ID194 foi isolada durante uma expedição em 2009 na República da Coreia do Sul, a partir de amostras de sedimentos coletados. Em resumo, um grama do sedimento foi diluído em água do mar esterilizada (10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , e 10^{-4}) sob condições assépticas e 100 μ L de cada diluição foi espalhada sobre agar modificado de Bennett (0,1% de extrato de levedura, 0,1% de extrato de carne, 0,2% de triptona, 1% de dextrose, 100% água do mar natural, e 1,8% de ágar, pH ajustado para 7,2 antes da esterilização). Então, as placas foram incubadas durante 14 dias a 30°C, formando a colônia resultante 09ID194, que foi isolada e mantida em agar de Bennett modificado, apresentando uma coloração amarelada. A cepa foi identificada como *Bacillus sp.* com base na análise sequencial 16S rDNA, que foi depositada no *GenBank* sob o número de acesso JN048684. Esta linhagem está preservada na coleção cultura microbiana, KORDI, com o nome de *Bacillus sp.* 09ID194 sob a curadoria de H.J.S.

1.3 - Cultura em larga-escala

Novamente utilizando o meio modificado de Bennett (0,1% de extrato de levedura, 0,1% de extrato de carne, 0,2% de triptona e 1% de dextrose, salinidade de 12 g/L e pH 7,6), foram preparadas as culturas em grande escala, adicionando 200 mL em um balão de 500 mL esterilizado e cônico. Apenas uma colônia da placa de agar linhagem 09ID194 foi inoculada assepticamente para o balão, e então incubada à 24°C durante 2 dias, num agitador rotativo a 120 rpm. Uma alíquota (0,2% v/v) a partir da cultura de sementeira foi inoculado assepticamente em balões de 2 L (total de 100 frascos) contendo 1 L do meio de cultura esterilizado. Assim, a cultura de produção foi incubada sob as mesmas condições que as culturas sementes, durante 7 dias e, em seguida, extraídas.

1.4 - Extração e isolamento

O extrato obtido (100 L) foi centrifugado e o sobrenadante extraído com EtOAc (2x100 L), sendo concentrada até à secura utilizando evaporadores rotativos a 40°C. A suspensão residual (20 g) foi submetida à cromatografia em coluna aberta ODS (Cosmosil 140C18-OPN) seguida por eluição com gradiente de MeOH/H₂O (v/v) (1:4, 2:3, 3:2, 4:1, e 100:0). A fração eluída com MeOH/H₂O (3:2, v/v), foi sujeita a mais fracionamentos por HPLC semipreparativa ODS (50% de MeOH em H₂O); taxa, 1,5

mL/min de fluxo; detector, UV) para obter nove frações (F-1_9). As novas moléculas de **1-4** foram purificados por fase normal HPLC semipreparativa (taxa de fluxo, 1,3 mL/min; detecção, UV) a partir de F-8, F-6, F-3, e F-4 utilizando as seguintes programações isocráticas: 13% MeOH/EtOAc; 5% de MeOH/CHCl₃; 10% de MeOH/CHCl₃; 6% de MeOH/CHCl₃, para obter as leodomincinas puras **1** (3,4 mg), **2** (3,4 mg), **3** (3,3 mg), e **4** (5,5 mg), respectivamente.

1.5 - Elucidação estrutural

1.5.1 - Ieodomincina A

A estrutura planar da Ieodomincina A (**1**) foi determinada após análise e combinação dos dados espectroscópicos de HRESIMS, RMN de ¹H e ¹³C e bidimensionais (HMBC, COSY e ROESY), apresentando fórmula molecular C₁₃H₂₂O₄, que indicou três graus de insaturação. A molécula **1** apresentou um aspecto como um sólido amorfo, de coloração amarelada, e sua nomenclatura determinada como sendo (3*S*,5*R*,8*E*)-metil 3,5-dihidróxi-8-metilundeca-8,10-dienoato.

Para chegar a essa conclusão, inicialmente foi analisado o espectro de radiação ultravioleta (UV), que apresentou banda de absorção máxima (λ_{\max}) em 232 e 201 nm, sendo atribuídas a um dieno conjugado. O espectro na região do infravermelho (IV), apresentou bandas de absorção característicos em 3400 cm⁻¹ (estiramento grupo OH de álcool) e 1715 cm⁻¹ (estiramento C=O de éster), (**Tabela 1**).

Tabela 1: Propriedades físico-químicas da Ieodomincina A.

Aparência	Sólido amorfo amarelado
$[\alpha]_D^{23}$	+19,0 (<i>c</i> 0,9, CHCl ₃)
Fórmula Molecular	C ₁₃ H ₂₂ O ₄
HRESIMS (<i>m/z</i>)	243,1587
[M + H] ⁺	243,1596
I.V. ν_{\max} . cm ⁻¹ (MeOH)	3400 (br), 2928, 1715, 1251, 1065, 839
U.V λ_{\max} nm	(log ϵ) 232 (4,08) e 201 (2,92)

Os espectros de RMN de ¹³C e HSQC, exibiram quatro sinais de carbonos olefínicos (C₈, C₉, C₁₀, C₁₁), incluindo um carbono metilênico olefínico terminal (C₁₁) -distinto dos demais CH₂ - quatro carbonos metilênicos (C₂, C₄, C₆, C₇), dois carbonos

metínicos oxigenados (C₃, C₅), dois carbonos metílico (C₁₂, C₁₃), sendo um oxigenado, (C₁₃ metoxila), além do carbono carbonílico de éster (C₁). A análise do espectro de COSY ¹H-¹H, sugere dois sistemas de *spin* isolados: um a partir do CH₂-2 até o CH₂-7, e outro a partir do CH-9 até o CH₂-11 (indicado pelas ligações destacadas na Figura 3).

A conectividade desses grupos foi confirmada com base nas correlações de HMBC:

- 1) a conectividade da metoxila (H₃CO, C₁₃) com carbono carbonílico (C₁) entre o cruzamento dos picos entre eles;
- 2) da mesma forma, o C₁₂ apresentou sinal de picos correlacionados com os carbonos C₇, C₈ e C₉, tendo a partir dessas correlações a conectividade com C₈ (**Figura 3**).

Sendo assim, os autores inferiram, a partir dos dados de correlação entre os picos, que a Ieodomicina A (**1**), apresentava uma estrutura aberta.

Seguindo com as análises bidimensionais, foram observadas as correlações ROESY, que consistem na determinação de sinais de hidrogênios próximos uns dos outros, mesmo se não estiverem ligados. Esta análise foi fundamental para a determinação da geometria (*E*) da ligação dupla C-8/C-9 trissubstituída. Foram observadas correlações entre H-10 e H₃-12, H-10 e H₃-11a e entre H-9 e H-11b, mas nenhuma correlação foi encontrada entre o H-9 e H₃-12 (**Figura 3**).

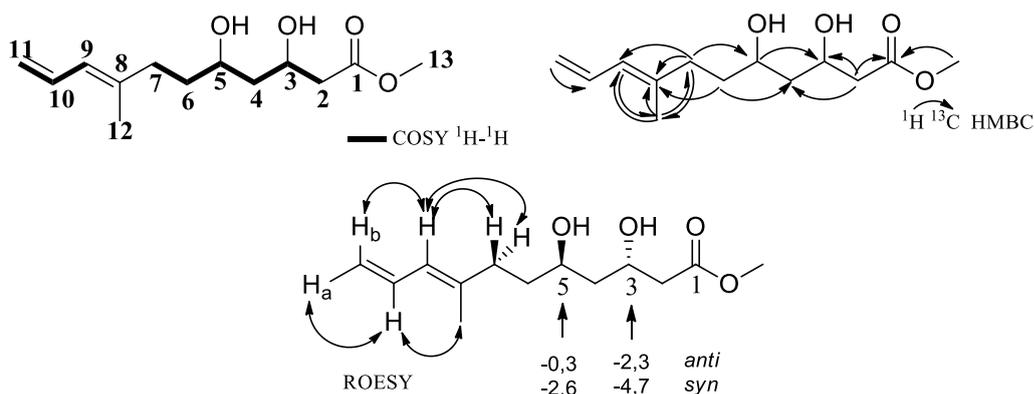


Figura 3: Correlação COSY e HMBC da molécula Ieodomicina A.

O próximo passo foi determinar a estereoquímica dos centros estereogênicos 3,5- diol, que foi atribuída pelo uso da base de dados de Kishi Universal RMN (base de

dados 2).^{2,3,4} Os resultados foram corroborados com os sinais de C-3/C-5 no espectros de RMN de ¹³C, que apresentaram concordância com um arranjo modelo *anti* 1,3-diol (**Figura 4**). Para a determinação da configuração absoluta dos centros estereogênicos do 3,5-diol, aplicou-se o método modificado de Mosher's,^{5,6,7,8} que consiste em utilizar reagentes de derivatização quiral (RDQ) com posterior análise no espectro de RMN de ¹H.⁹ Para essa análise, a molécula **1** foi tratado separadamente com cloreto de (*R*)-(-) e (*S*)-(+)-*α*-metóxi-*α*-(trifluorometil)fenilacetil (MTPA-Cl) em piridina seca para obter os derivados ésteres bis-(*S*) e (*R*)-MTPA **1a** e **1b**, respectivamente. Todos os sinais de hidrogênio dos dois derivados diésteres foram atribuídos pelo experimento COSY ¹H-¹H, e os valores dos desvios químicos de ¹H de **1b** foram subtraídos dos valores correspondentes do éster **1a**. Os valores $\Delta\delta_H$ [$\Delta\delta_H = \delta_S - \delta_R$] são mostradas na Figura 4. Os valores $\Delta\delta_H$ negativos para H-3 (-0,11), H-4 (-0,12/-0,13), e H-5 (-0,17), correspondem ao padrão $\Delta\delta_H$ para diésteres *anti*-1,3-dióis segundo relatou Riguera.⁷ Assim, a configuração absoluta de C-3 e C-5 são *S* e *R*, respectivamente.

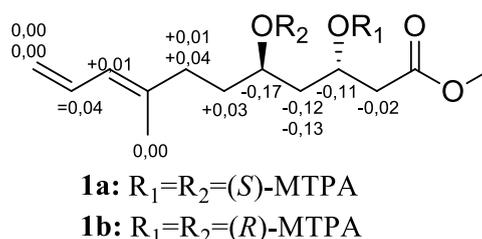


Figura 4: Dados da modificação de Mosher's para determinação dos centros estereogênicos C3-C5.

1.5.2 - Ieodomicina B

A Ieodomicina B seguiu os mesmos passos de identificação que a molécula

² Kobayashi, Y.; Tan, C.-H.; Kishi, Y. Toward Creation of a Universal NMR Database for Stereochemical Assignment: The Case of 1,3,5-Trisubstituted Acyclic Systems. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2562-2571.

³ Kobayashi, Y.; Tan, C.-H.; Kishi, Y. Stereochemical Assignment of the C21–C38 Portion of the Desertomycin/Oasomycin Class of Natural Products by Using Universal NMR. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4279-4281.

⁴ Kobayashi, Y.; Tan, C.-H.; Kishi, Y. Toward Creation of a Universal NMR Database for Stereochemical Assignment: Complete Structure of the Desertomycin/Oasomycin Class of Natural Products. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2076-2078.

⁵ Dale, J. A.; Mosher, H. S.; Kashman, Y. Nuclear magnetic resonance enantiomer reagents. Configurational correlations via nuclear magnetic resonance chemical shifts of diastereomeric mandelate, *O*-methylmandelate, and *α*-methoxy-*α*-trifluoromethylphenylacetate (MTPA) esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *24*, 512-519.

⁶ Arnone, A.; Nasini, G.; Pava, O. V. A hydroxytetradecatrienoic acid from *Mycosphaerella rubella*. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 507-510.

⁷ Freire, F.; Seco, J. M.; Emilio, Q.; Riguera, R. Determining the Absolute Stereochemistry of Secondary/Secondary Diols by ¹H NMR: Basis and Applications. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3778-3790.

⁸ Oh, D. C.; Scott, J. J.; Currie, C. R.; Clardy. Mycangimycin, a Polyene Peroxide from a Mutualist *Streptomyces* sp. *J. Org. Lett.* **2009**, *11*, 633-636.

⁹ David, J. P.; David, J. M.; Barreiros, M. L. Utilização de RMN de ¹H na Determinação da Configuração Absoluta de Álcoois. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 1061-1065.

anterior. A leodomina **2** foi isolado na forma de um sólido amorfo branco, opticamente ativo. O espectro HRESIMS apresentou um pico do íon molecular ($[M + Na]^+$) para m/z 233,1145, indicando uma fórmula molecular $C_{12}H_{18}O_3$ o qual mostrou um átomo de carbono, quatro hidrogênio e um átomo de oxigênio inferior a **1**. O seu espectro de IV indicou a presença de sinais de estiramento referentes ao grupo hidroxila (3365 cm^{-1}) e δ - lactona (1715 cm^{-1}).

Tabela 2: Propriedades físico-químicas da leodomina B.

Aparência	Sólido amorfo branco
$[\alpha]^{23}_D$	+21,0 (c 0,9, $CHCl_3$)
Fórmula Molecular	$C_{12}H_{18}O_3$
HRESIMS (m/z)	233,1145
$[M + Na]^+$	233,1154
I.V. $\nu_{\text{máx.}}\text{ cm}^{-1}$ (MeOH)	3365 (br), 2924, 1715, 1251, 1065
U.V $\lambda_{\text{máx}}\text{ nm}$	(log ϵ) 233 (3,17) e 201 (2,80)

Pela análise dos dados espectrais de UV, IV e RMN 1H e ^{13}C , os autores perceberam que **2** apresentava esqueleto semelhante a **1**, apresentando diferença no sinal referente a metoxila (OCH_3) em **1**, ausente nos espectros de RMN de 1H e ^{13}C . Ao invés disso, C-1 estava ligada ao oxigênio em C-5, formando um anel δ -lactona. A configuração relativa foi deduzida com base na constante de acoplamento $^3J_{H-H}$ e dos dados espectroscópicos de ROESY, em que as correlações ROE entre H-10 com H₃-12 e H-9 com H-11b e nenhuma correlação entre H-9 e H-10 sugeriram a geometria *E* da ligação dupla C-8/C-9 (**Figura 5**). O padrão de desdobramento e os desvios químicos de H₂-2 (δ_H 2,36, dd, $J = 16,8\ 7,3$ Hz, H-2ax, e δ_H 2,86, dd, $J = 16,8\ 1,3$ Hz H-2eq) demonstram claros indícios da configuração relativa *anti* do anel δ -lactona de C-3 e C-5.¹⁰ O grande valor da constante de acoplamento vicinal ($J = 7,3$ Hz) entre H-2ax e H-3ax indicou que o grupo 3-OH está presente na posição equatorial, sendo confirmado pela correlação entre H-2eq e H-3ax no experimento de ROESY. Além disso, foi observado um acoplamento *trans*- diaxial ($J = 10,4$ Hz) entre H-3ax e H-4ax, o que também confirmou a posição equatorial do grupo 3-OH (**Figura 5**). A posição axial de H-5 foi indicada pelas constantes de acoplamento com H-4ax ($J = 7,3$ Hz) e H-6ax (J

¹⁰ Oishi, T. Studies directed towards the stereoselective synthesis of polyene macrolide antibiotics. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 427-430.

= 10,4 Hz) e confirmada pelas correlações ROESY entre H-4eq e H-5ax (**Figura 5**). As correlações entre ROESY H-2ax e H-4ax e entre H-3ax e H-5ax confirmam as atribuições, corroborando na conformação cadeira para o anel δ -lactona.¹¹

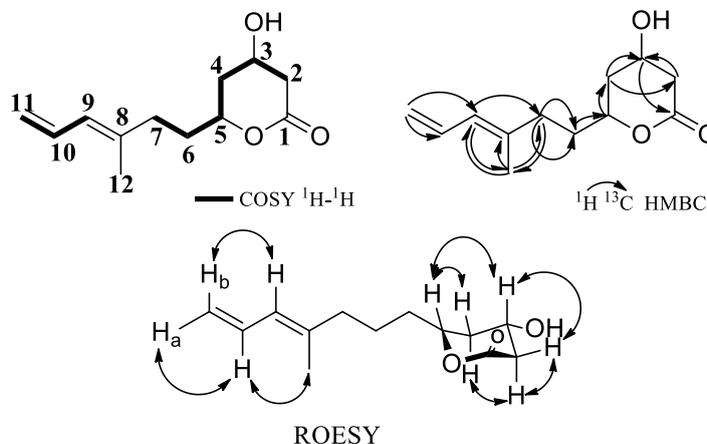


Figura 5: Correlação COSY, HMBC e ROESY da molécula Ieodomicina B.

Utilizando a modificação de Mosher's, foi possível determinar a configuração absoluta de **2** em C-3. A molécula **2** sofreu acilação com o ácido (*R*)-(-) e (*S*)-(+)-MTPA-Cl, formando os ésteres mono-(*S*) e (*R*)-MTPA (**2a** e **2b**), respectivamente. Os dados de RMN de ^1H (**Figura 6**) para estes ésteres de MTPA, indicaram que a configuração absoluta em C-3 seria *S*, *R* para C-5, apresentando relação *anti* entre eles, o qual foi sugerido pelas constantes de acoplamento e correlações ROESY (Figura 6).¹¹ A molécula **2** foi nomeada como (3*S*, 5*R*, 8*E*)-3-hidróxi-5-(8-metil-hexa-8,10-dienil)-tetra-hidro-1H- pirano-1-ona (Ieodomicina B).

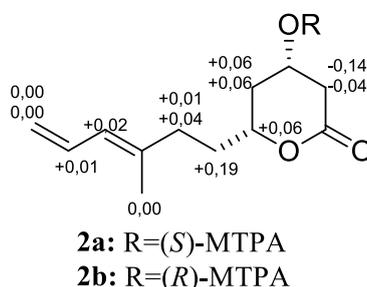


Figura 6: Dados da modificação de Mosher's para determinação dos centros estereogênicos C3-C5 da Ieodomicina B.

¹¹ Ronchetti, F.; Toma, L. *Cis* and *trans* β,γ -disubstituted δ -valerolactones: conformational studies and configurational assignments by molecular mechanics. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6535-6540.

1.5.3 - Ieodomicina C

A molécula **3** apresentou aspecto de um sólido amorfo pálido e com base no seu íon precursor de HRESIMS (m/z 227.1288 [M-H]) a Ieodomicina C (**3**) apresentou fórmula molecular $C_{12}H_{20}O_4$, indicando três graus de insaturação. Seu espectro de IV apresentou banda de absorções em 3349 e 1711 cm^{-1} sendo atribuídos aos grupos hidroxila (OH) e carboxila (C=O), respectivamente. O espectro de UV exibiu uma absorção máxima λ_{max} 230 nm, o que foi conferido a um dieno conjugado (**Tabela 3**).

Tabela 3: Propriedades físico-químicas da Ieodomicina C.

Aparência	Sólido amorfo pálido
$[\alpha]^{23}_D$	+18.00 (<i>c</i> 0.10, MeOH)
Fórmula Molecular	$C_{12}H_{19}O_4$
HRESIMS (m/z)	227,1288
[M-H] ⁻	227,1283
I.V. ν_{max} . cm^{-1} (MeOH)	3349 (br), 2924, 1711, 1407, 1278, 993
U.V λ_{max} nm	(log ϵ) 230 (4,00) e 201 (2,67)

Os espectros de RMN de 1H e de ^{13}C apresentaram sinais diferentes do que as duas moléculas citadas acima, sendo necessário a análise do espectro COSY de 1H - 1H no sistema de *spin* de H₂-2 (δ_H 2,45) à H₃-12 (δ_H 1,3) de **3**, (**Figura 7**). O sistema dieno, C-4/C-5 e C-6/C-7, apresentou geometria *E*, devido aos grandes valores da constante de acoplamento H-4 e H-5 ($J = 15,3$ Hz) e entre H-6 e H-7 ($J = 15,3$ Hz), sendo confirmada pelo experimento por ROESY nas correlações entre H-4 e H-6 e entre H-5 e H-7.

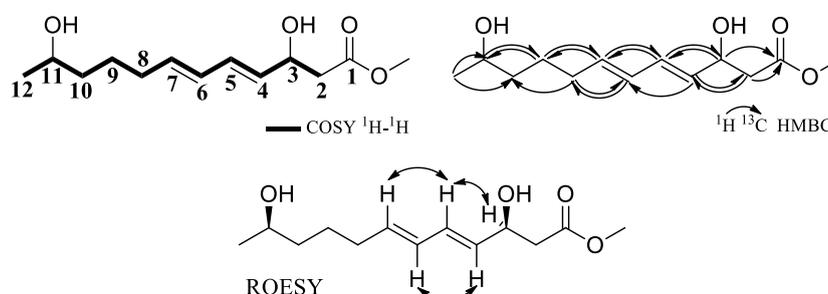


Figura 7: Correlação COSY, HMBC e ROESY da molécula Ieodomicina C.

Da mesma forma que nas moléculas **1** e **2**, a molécula **3** foi convertida em

diésteres de Mosher's, (*S*)-MTPA (**3b**) e (*R*)-MTPA (**3c**), seguido pela análise em de RMN (**Figura 8**), indicando configuração absoluta *S* e *R*, para os centros estereogênicos C-3 e C-11, respectivamente. A estrutura de **3** foi denominada de forma conclusiva de ácido (3*S*, 4*E*, 6*E*, 11*R*)-3,11-dihidroxi dodeca-4,6-dienóico (Ieodomícina C).

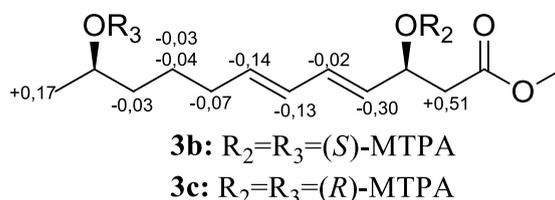


Figura 8: Dados da modificação de Mosher's para determinação dos centros estereogênicos C3-C11 da Ieodomícina C.

1.5.4 - Ieodomícina D

A Ieodomícina D (**4**), foi determinada com fórmula molecular C₁₀H₁₆O₃, apresentando dois átomos de carbono, quatro hidrogênios, e um átomo de oxigênio a menos que **3**, com os mesmos graus de insaturação. A molécula é opticamente ativa, com aspecto de sólido amorfo amarelado claro. Os espectros de UV e IV, são bastante semelhantes às de **3**, indicando a presença de um grupo carbonila (1684 cm⁻¹), um grupo hidroxila (3365 cm⁻¹) e dieno conjugado (λ_{max} 254 nm) (**Tabela 4**).

Tabela 4: Propriedades físico-químicas da Ieodomícina D.

Aparência	Sólido amorfo amarelo claro
[α] ²³ _D	+15,0 (c 0,8, CHCl ₃)
Fórmula Molecular	C ₁₀ H ₁₅ O ₃
HRESIMS (m/z)	183,1029
[M+H] ⁺	183,1021
I.V. ν _{máx.} cm ⁻¹ (MeOH)	3365 (br), 2932, 1684, 1255, 1004
U.V λ _{max} nm	(log ε) 254 (2,98)

As atribuições de todos os carbonos hidrogenados foram realizadas por meio da análise do espectro HSQC, além da análise de dados COSY ¹H-¹H revelando apenas um sistema de rotação a partir de H-2 (δ_H 5,78) e terminando no H₃-10 (δ_H 1,14). O fragmento carbonil α,β,γ,δ-insaturado foi estabelecido como H-2 em δ_H 5,78 e H-4 em δ_H 6,24, mostrando correlações de longa distância com o C-1 (δ_C 171,5) e C-3 (δ_C 146,5),

respectivamente. As geometrias das ligações duplas C-2/C-3 e C-4/C-5 foram determinadas como *E*, com base nos grandes valores das constantes de acoplamento entre H-2 e H-3 ($J = 15,3$ Hz) e entre H-4 e H-5 ($J = 15,3$ Hz) e confirmadas por correlações observadas no espectro de ROESY (**Figura 9**).

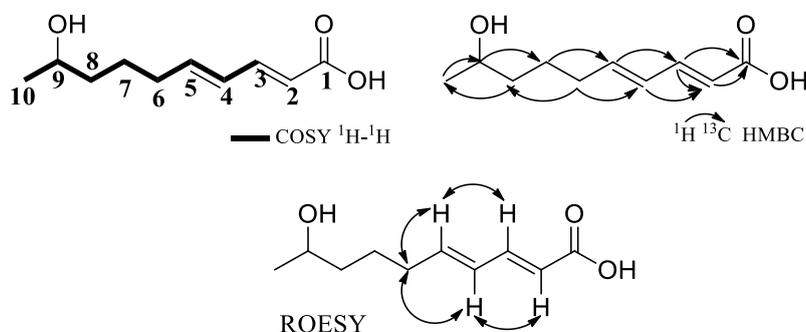


Figura 9: Correlação COSY, HMBC e ROESY da molécula leodomicina D.

Para a determinação da configuração absoluta do centro estereogênico em C-9, o método Mosher's modificado foi utilizado como nas três moléculas anteriores. Cada mono-*(S)* e *(R)*-MTPA foi preparado separadamente, seguido pela análise de RMN de ^1H . Então a configuração *R* em C-9 foi determinada, para a leodomicina **4**,⁵ nomeada como leodomicina D, e estabelecida sem ambiguidades como o ácido (2*E*, 4*E*, 9*R*)-9-hidróxideca 2,4-dienoico (**Figura 10**).

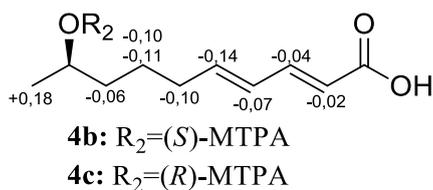


Figura 10: Dados da modificação de Mosher's para determinação dos centros estereogênicos C9 da leodomicina D.

1.6 – Ensaios antimicrobiano

Shin e colaboradores testaram as moléculas **1-4** para atividades antimicrobianas contra *Bacillus subtilis* (KCTC 1021), *Escherichia coli* (KCTC 1923) e *Saccharomyces cerevisiae* (KCTC 7913). As quatro moléculas apresentaram atividades apenas para *Bacillus subtilis* e *Escherichia coli*, com concentrações inibitórias mínimas (MICs) de 32-64 $\mu\text{g/mL}$, e mostraram fraca inibição de crescimento contra a levedura *Saccharomyces cerevisiae*, com uma MIC de 256 $\mu\text{g/mL}$.

Comparando-os com ácidos graxos poli-insaturados ramificados de cadeia longa, isolada de esponjas de água doce, não mostraram nenhuma atividade antimicrobiana contra *E. coli* e *S. cerevisiae*, além de apresentar fraca atividade contra *B. subtilis*.¹² Por apresentar estrutura semelhante a leodomycina **2**, um ácido dihidróxi- insaturado (ácido 6*S*,13*R*-di-hidróxi-2*E*,4*E*,8*E*-tetradecatrienoico), isolado a partir do fungo *Mycosphaerella rubella*, mostrou fraca atividade antibacteriana, mas não atividades antilevedura.⁶

Por ácidos graxos ramificados e poli-insaturados não ramificados serem amplamente encontrados em organismos marinhos, incluindo bactérias, cianobactérias, algas¹³ e dinoflagelados,¹⁴ a maioria deles são biologicamente inativos. A comparação da atividade antibacteriana dentre os diferentes tipos de ácidos graxos mostra que os ácidos graxos insaturados e que contêm grupos hidróxi, apresentaram melhores atividades antibacterianas.^{15,16,17} Apesar dos inúmeros relatórios sobre o modo de ação desses ácidos graxos de cadeia longa insaturadas, seu mecanismo preciso para a atividades antimicrobianas ainda permanece obscura. Um artigo publicado em 2005 por Zheng e colaboradores sugere que a atividade antimicrobiana desses ácidos está relacionada com a sua inibição de síntese de ácidos graxos na bactéria.¹⁸

1.7 - Sínteses descritas na literatura

Tendo as leodomycinas A-D (**1-4**) apresentado atividades antimicrobianas interessantes, e estruturas moleculares não muito complexas, as sínteses totais dessas substâncias vêm sendo explorada por alguns grupos de pesquisa.

Em função da semelhança e menor complexidade estrutural, em 2012, Chinnababu e colaboradores¹⁹ relataram a primeira síntese envolvendo **3** e **4**. No ano seguinte, no intervalo de três meses, quatro artigos foram publicados envolvendo a síntese

¹² Rezanka, T.; Dembitsky, V. M. Multibranching Polyunsaturated and Very-Long-Chain Fatty Acids of Freshwater Israeli Sponges. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 709-713.

¹³ Russell, N. J.; Nichols, D. S. Polyunsaturated fatty acids in marine bacteria — a dogma rewritten. *Microbiology* **1999**, *145*, 767-779.

¹⁴ Mansour, M. P.; Volkman, J. K.; Holdsworth, D. G.; Jackson, A. E.; Blackburn, S. I. Very-long-chain (C28) highly unsaturated fatty acids in marine dinoflagellates. *Phytochemistry* **1999**, *50*, 541-548.

¹⁵ Shin, S. Y.; Bajpai, V. K.; Kim, H. R.; Kang, S. C. *Int. J. Food Microbiol.* **2007**, *11*, 3233-3236.

¹⁶ Mundt, S.; Kreitlow, S.; Jansen, R. J. Fatty acids with antibacterial activity from the cyanobacterium *Oscillatoria redekei* HUB 051. *Appl. Phycol.* **2003**, *15*, 263-267.

¹⁷ Ouattara, B.; Simard, R. E.; Holley, R. A.; Piette, G. J. P.; Béggin, A. Antibacterial activity of selected fatty acids and essential oils against six meat spoilage organisms. *Int. J. Food Microbiol.* **1997**, *37*, 155-162.

¹⁸ Zheng, C. J.; Yoo, J.-S.; Lee, T.-G.; Cho, H.-Y.; Kim, Y.-H.; Kim, W. G. Fatty acid synthesis is a target for antibacterial activity of unsaturated fatty acids. *FEBS Lett.* **2005**, *579*, 5157-5162.

¹⁹ Chinnababu, B.; Reddy, S. P.; Reddy, D. K.; Rao, D. C.; Venkateswarlu, Y. Stereoselective Concise Total Synthesis of Leodomycin C and D. *Synthesis* **2012**, *44*, 311-315.

total de **1** e **2**.^{20,21,22,23} Em 2014 foi publicado uma síntese concisa de **3**.²⁴ As sínteses totais descritas recentemente são de **1** e **2**,²⁵ **3**²⁶ e **4**.²⁷

1.7.1 - Sínteses da Ieodomycinas A e B descritas na literatura

As Ieodomycinas A (**1**) e B (**2**), apresentam os mesmos fragmentos C-8/C-11, dienos conjugados, sendo que a primeira molécula é um álcool éster e a segunda apresenta uma lactona de seis membros dissubstituída. Até o momento foram descritas cinco sínteses totais de **1** e quatro de **2**.

1.7.1.1 - Sínteses da Ieodomycinas A e B descrita por Koul e colaboradores

A primeira síntese destas moléculas foi publicada em 2013, por Koul e colaboradores. Nela as principais características sintéticas são: olefinação de Wittig, reação de Barbier catalisada por índio, e desidratação de Martin catalisada por sulfurana, para obter a formação preferencial do isômero *E* desejado.

A síntese foi iniciada a partir do *chiral pool* *D*-glicose²⁸ (**5**) (disponível comercialmente) para a síntese do intermediário chave **6**, que serve como esqueleto para geração dos centros estereogênicos C-3 e C-5 em **1**. O intermediário **6** começou a ser sintetizado a partir do aldeído **7**^{28b}, seguido por uma olefinação de Wittig com o sal brometo de metiltrifenilfosfônio, levando ao alceno terminal **8**²⁹ em 81% de rendimento, que foi tratado com 9-BBN seguido por oxidação com peróxido de hidrogênio, fornecendo o álcool **9** em 78% de rendimento. Então, a molécula **9** foi rapidamente oxidado com TEMPO para se obter o ácido **10** puro em 65% de rendimento, que foi

²⁰ Koul, S.; Salunkhe, V. T.; Bhosale, S.; Punde, P.; Bhuniya, D. Ieodomycins A–D, Antimicrobial Fatty Acids from a Marine *Bacillus* sp. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 2489–2491.

²¹ Krishnaiah, A.; Rao, T. P.; Reddy, E. N. Stereoselective total synthesis of Ieodomycin A and B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 724–728.

²² Goswami, R. K.; Das, S. Stereoselective Total Synthesis of Ieodomycins A and B and Revision of the NMR Spectroscopic Data of Ieodomycin B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7274–7280.

²³ Meshram, H. M.; Rao, N. N. Protection-free, short, and stereoselective synthesis of Ieodomycin A and B. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 4544–4546.

²⁴ Tungen, J.E.; Aursnes, M.; Hasen, T.V. Stereoselective Total Synthesis of Ieodomycins A and B and Revision of the NMR Spectroscopic Data of Ieodomycin B. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3793–3797.

²⁵ Huang, S. P.; Wang, X. J.; Zhang, J. T.; Chen S. P.; Zhu, C. L.; Feng, J. M. Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry. *Synthesis Communication* **2015**, 1–6.

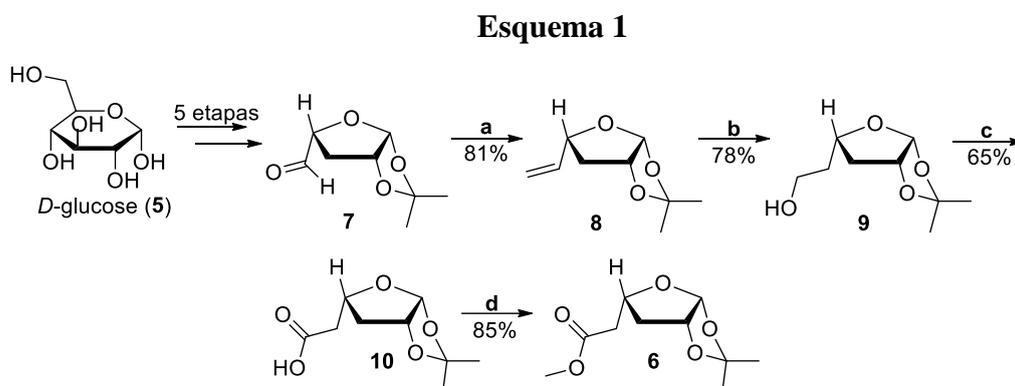
²⁶ Maulide, N.; Luparia, M.; Chen, Y.; Misale, A.; Souris, C. From Stereodefined Cyclobutenes to Dienes: Total Syntheses of Ieodomycin D and the Southern Fragment of Macrolactin A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4486–4489.

²⁷ Turgen, J. E.; Aursnes, M.; Vik, A. Synthesis of Ieodomycin D. *Synlett* **2016**, 27, A–C.

²⁸ (a) Bhosale, S.; Vyavahare, V. P.; Prasad, U. V.; Palle, V. P.; Bhuniya, D. Stereo-conserved synthesis of syn-diarylheptanoids, active principles of Zingiber, starting from *D*-glucose. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3397–3400. (b) Pawar, V. U.; Shinde, V. S. Chiron approach to the synthesis of yashabushidiol B, (3*S*, 5*S*)-1-(4'-hydroxyphenyl)-7-phenylheptane-3,5-diol, and its 4'-methoxy analogue. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 8–11.

²⁹ Petrignet, J.; Prathap, I.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. A Catalytic Method for Converting Vinylic Furanoses into Cyclopentenones. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6297–6300.

esterificado com diazometano TMS, formando o intermediário desejado **6** em rendimento de 85% (**Esquema 1**).



Reagentes e condições: (a) $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{Br}^-$, KO^tBu , THF, -10°C para t.a, 12h; (b) dímero 9-BBN, THF, 30% H_2O_2 , NaOH 6M EtOH, -10°C para t.a, 12h; (c) TEMPO, KBr, NaHCO_3 , NaOCl, THF/ H_2O , 25°C , 3h; (d) $\text{TMSCH}_2\text{N}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 25°C , 1h.

Tendo a molécula **6** em mãos, o próximo passo foi a formação dos centros estereogênicos C-3 e C-5. Assim, com a desproteção do acetonídeo **6** empregando solução de ácido sulfúrico formou-se o diol **11** em 81%, que com posterior olefinação de Wittig forneceu a diol-cetona α,β -insaturada **12** em 57%. As hidroxilas foram acetiladas por catálise básica formando o diacetato **13** em 75%, com posterior redução da dupla conjugada por hidrogenação, fornecendo o cetona-diacetato **14** em 94%. A reação de Barbier foi realizada, tendo o índio como catalisador³⁰ e a porção brometo alílico como nucleófilo (carbonos sp^2 C-10/C-11 de **1** e **2**), fornecendo o diacetato de hidroxila **15** em 79%. A hidroxila terciária foi desidratada com sulfurana de Martin³¹ fornecendo o dieno α,β -insaturado **16** como uma mistura de isômeros *E:Z* (70:30). Várias metodologias foram testadas a fim de melhorar a proporção *E:Z*, sendo a melhor condição conseguida quando a reação foi realizada a -40°C : *E:Z* (85:15) em 68% de rendimento. Na busca de uma melhor metodologia para a desproteção do grupo acetil, a utilização de K_2CO_3 a -20°C ³² mostrou-se satisfatória para sintetizar a molécula alvo em apenas 42% de rendimento **1**. Para se alcançar a síntese de **2**, foi realizada a reação de lactonização com APTS em benzeno,³³ fornecendo a molécula alvo em 87% de rendimento. O autor relatou que a

³⁰ (a) Preite, M. D.; Jorquera-Geroldi, H. A.; Pérez-Carvajal, A. Barbier allylation of aldehydes and ketones with aluminium and catalytic indium metal: an economical alternative. *Arkivoc* **2011**, 380–388. (b) Nair, V.; Jayan, C. N. Indium mediated Barbier reactions of 1,2-diones: a facile synthesis of α -hydroxy ketones. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1091–1094.

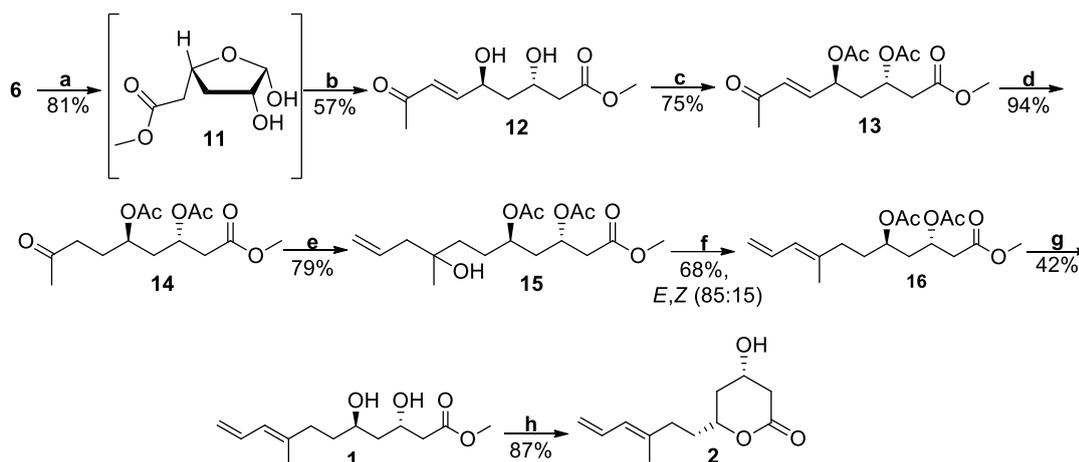
³¹ Martin, J. C.; Arhart, R. J. Sulfuranes. III. Reagent for the dehydration of alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4327–4329.

³² Sawant, P.; Maier, M. E. Synthesis of the C1–C13 Fragment of Biselyngbyaside. *Synlett* **2011**, 3002–3004.

³³ Loubinoux, B.; Sinnes, J.-L.; O'Sullivan, A. C.; Winkler, T. The enantioselective synthesis of simplified southern-half fragments of soraphen A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3549–3558.

leodomicina A (**1**) também lactonizava para leodomicina B (**2**), enquanto purificava o dieno em sílica gel preparativa. Assim, a síntese total estéreocontrolada apresentada por Koul e colaboradores de **1** e **2** foi realizada em 11 e 12 etapas respectivamente e rendimento global de 2% a partir do aldeído **7**.

Esquema 2



Reações e condições: (a) solução aquosa H₂SO₄ 4%, THF, 60°C, 4-6h; (b) acetilmetileno trifenil fosforano, THF, 5°C, 7h; (c) anidrido acético, piridina, CH₂Cl₂, 0°C, 2h; (d) Pd/C, H₂, EtOAc, 2h; (e) In(0), brometo de alila, MeOH/H₂O (1:4), t.a., 48h; (f) Sulfurana de Martin, CH₂Cl₂, -40°C, 1h; (g) K₂CO₃, MeOH, -20°C; (h) APTS, C₆H₆.

1.7.1.2 - Sínteses da leodomicinas A e B descrita por Krishnaiah e colaboradores

A segunda síntese total de **1** e **2** foi descrita por Krishnaiah e colaboradores.²¹ Como etapas chaves foram empregadas a epoxidação assimétrica de Sharpless, a formação de uma β -cetoéster, e a redução 1,3-*anti* de um β -ceto-ácido.

A síntese de **1** iniciou com a conversão do geraniol (**17**) para o correspondente alceno **18**, oxidação de Swern seguida pela reação de Wittig do aldeído resultante com brometo de metiltrifenilfosfônio na presença de *n*-BuLi em THF.³⁴ O alceno foi epoxidado³⁵ com AMCPB em CH₂Cl₂, obtendo-se o racemato **19**. A próxima etapa envolveu a clivagem de **19** usando periodato de sódio/ácido periodico³⁶ fornecendo o aldeído correspondente, o qual foi tratado com metilenotrifenil etóxi-carbonil fosforano

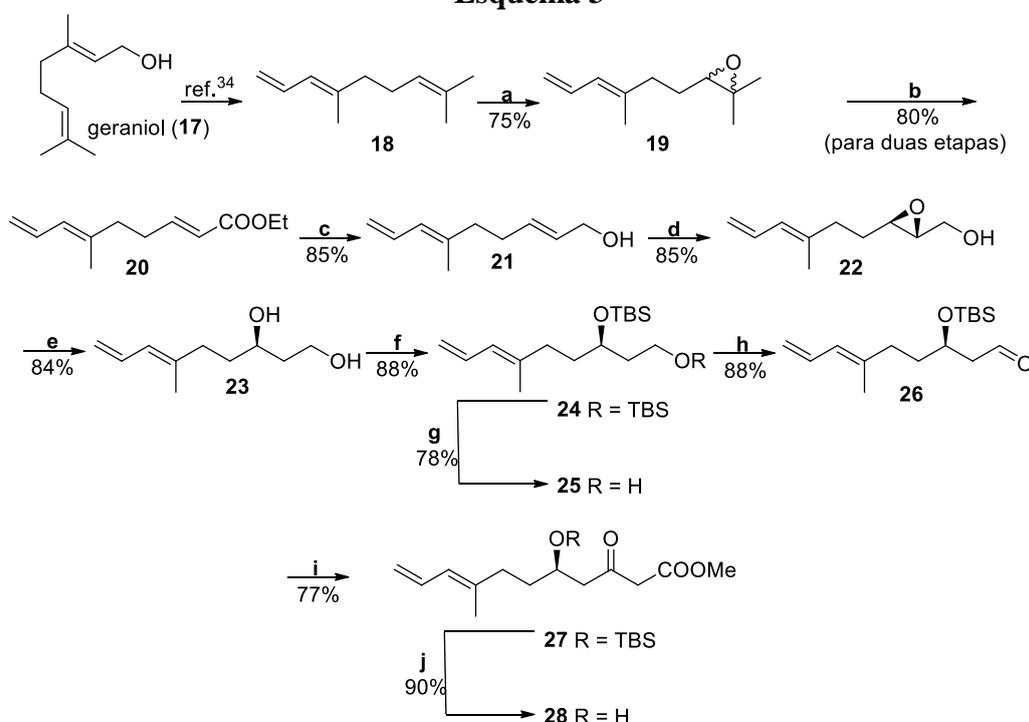
³⁴ (a) Yumiko, F.; Tomomi, E.; Hidemitsu, U.; Noboru, O. Synthesis of Pyrrolostatin and Its Analogues. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6518–6521. (b) Keiko, T.; Hiroshi, K. A Highly Stereoselective Synthesis of (*E*)- α -Bromoacrylates. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8825–8832.

³⁵ (a) Huang, H. J.; Yang, W. B. Synthesis of moenocinol and its analogs using BT-sulfone in Julia-Kocienski olefination. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1429–1433. (b) Wegner, R.; Schulz, S. Identification and synthesis of homoterpenoids emitted from elm leaves after elicitation by beetle eggs. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 315–320.

³⁶ Serandra, K.; Qiu, W.; Corey, E. J. A Powerful New Construction of Complex Chiral Polycycles by an Indium(III)-Catalyzed Cationic Cascade. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9724–9726.

em benzeno para se obter o éster conjugado **20**, seguido por uma redução utilizando DIBAL-H para fornecer o álcool alílico **21**.³⁷ Este último, submetido à epoxidação assimétrica de Sharpless, forneceu o epóxido álcool **22** com 93% *e.e.* Usando o Red-Al, o grupo epóxido de **22** foi reduzido regioselectivamente, fornecendo o 1,3-diol **23**.³⁸ Este teve suas duas hidroxilas protegidas com TBSCl, levando ao bis-silil éter **24**. Desproteção seletiva usando CSA como catalisador formou o álcool primário **25**.³⁹ Este álcool foi oxidado com IBX, formando o aldeído de interesse **26**, que tratado com diazoacetato de metila e cloreto de estanho(II) proporcionou o β -ceto-éster **27**, seguido pela desproteção do grupo silil com TBAF conseqüente formação do δ -hidróxi- β -ceto-éster **28** (Esquema 3).

Esquema 3



Reações e condições: (a) *m*-CPBA, CH₂Cl₂ seco, 0°C, 30min; (b) **1.** NaIO₄, HIO₄·2H₂O, THF:H₂O (10:1), 0°C para t.a, 1h **2.** Ph₃PCHCOOEt, benzeno, 80°C, 2h; (c) DIBAL-H, CH₂Cl₂ seco, 0°C, 1h; (d) (-)-DIPT, 4 Å MS, Ti(Oi-Pr)₄, cumeno hidroperóxido, -20°C, 3h; (e) Red-Al, THF seco, 0°C, 3h; (f) TBDMSCl, imidazol, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C para t.a, 4h; (g) CSA, CH₂Cl₂:MeOH (1:1), -20°C, 1h; (h) IBX, DMSO, CH₂Cl₂, 0°C para t.a, 10h; (i) N₂CHCOOMe, SnCl₂·2H₂O, 0°C, 30min; (j) TBAF, THF, 0°C para t.a, 3h.

³⁷ Marshall, J. A.; Dettloff, B. S. Cembranolid total synthesis. Anisomelic acid. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4849–4860.

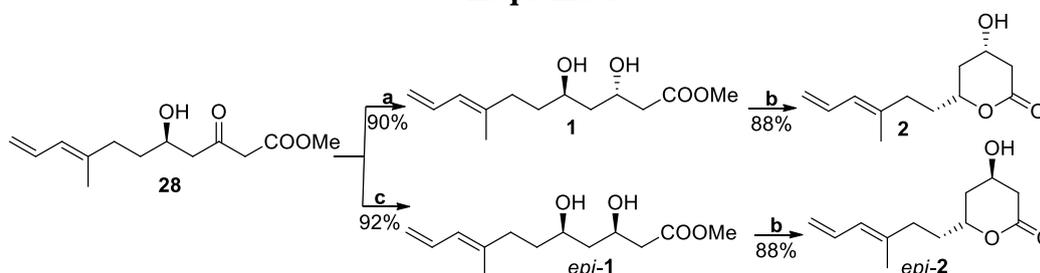
³⁸ Yadav, J. S.; Reddy, M. S.; Prasad, A. R. Stereoselective syntheses of (-)-tetrahydrolipstatin via Prins cyclisations. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4995–4998.

³⁹ (a) Sabine, H.; Stefan, B.; Ulrich, K. A Convergent Total Synthesis of (-)-Mucocin: An Acetogenin from *Annonaceae*. *Chem. A Eur. J.* **2000**, *6*, 2382–2391. (b) Stefan, B.; Ulrich, K.; Sabine, H. Total Synthesis of (-)-Mucocin. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1263–1266.

Com o esqueleto estrutural quase pronto, foi feita uma redução dirigida 1,3-*anti* da carbonila da **28**⁴⁰ com Me₄NBH(OAc)₃, fornecendo a leodomicina A (**1**) com diastereosseletividade de 96:4. No passo final, a leodomicina B (**2**) foi obtida por refluxo de **1** em benzeno, durante 1h, catalisada 4-tolunesulfonato de piridínio (PPTS) (**Esquema 4**). Ambas as estruturas epiméricas apresentaram propriedades físicas e espectroscópicas compatíveis com os produtos naturais. O epímero C-3 de **1** foi sintetizado por redução *syn*-1,3 do grupo carbonílico de **28** para produzir o epímero *epi-1*, que em refluxo em benzeno forneceu o epímero C-3 *epi-2*.

A síntese de Krishnaiah e colaboradores foi desenvolvida em 13 etapas a partir de **18**, com rendimento global de 8,3%.

Esquema 4



Reagentes e condições: (a) Me₄NBH(OAc)₃, CH₃CN:AcOH (1:1), -20°C, 2h; (b) PPTS, benzeno, 80°C, 2h, 88%, (c) (C₂H₅)₂BOMe, NaBH₄, THF:MeOH (4:1), -80°C, 3h.

1.7.1.3 - Sínteses da leodomicinas A e B descrita por Goswani e Das Sayantan

Na síntese total estereosseletiva de **1** e **2** descrita por Goswani e Das Sayantan,²² eles revisaram o espectro de RMN de ¹H da leodomicina B, a fim de dar a certeza que a molécula isolada condizia com o sintetizado. A estratégia sintética dos autores teve como etapas chaves as reações de Negishi e acoplamentos de Kumada e Crimmins.

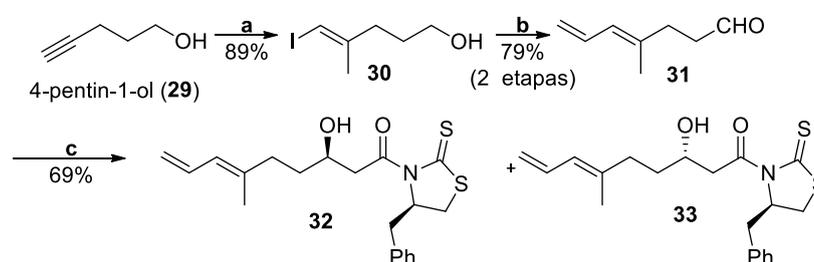
A síntese foi iniciada a partir do 4-pentin-1-ol (**29**), que foi submetido às condições da reação de Negishi, seguido de um tratamento com I₂ para produzir o iodeto **30**.⁴¹ Posteriormente, o acoplamento de Kumada foi realizado com brometo de vinilmagnésio e subsequente oxidação de Swern, fornecendo o aldeído **31** em duas etapas. O aldeído foi, em seguida, tratado com tetracloreto de titânio e o enolato da (*R*)-

⁴⁰ (a) Su, Y.; Xu, Y.; Han, J.; Zheng, J.; Qi, J.; Jiang, T.; Pan, X.; She, X. Total Synthesis of (-)-Bitungolide F and Determination of Its Absolute Stereochemistry. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1582–1585. (b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. Directed reduction of β -hydroxy ketones employing tetramethylammonium triacetoxyborohydride. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.

⁴¹ (a) Ichige, T.; Okano, Y.; Kanoh, N.; Nakata, M. Total Synthesis of Methyl Sarcophytoate, a Marine Natural Biscembranoid. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 230–243. (b) Clausen, D. J.; Wan, S.; Floreancig, P. E. Total Synthesis of the Protein Phosphatase 2A Inhibitor Lactodehydrothyransferol. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5178–5181.

fenilalanina N-acetilthiazolidineta,⁴² gerado *in situ* produzindo uma mistura **32:33**, majoritário e minoritário, respectivamente (*d.r.*, **32:33** = 4:1) (**Esquema 5**).

Esquema 5



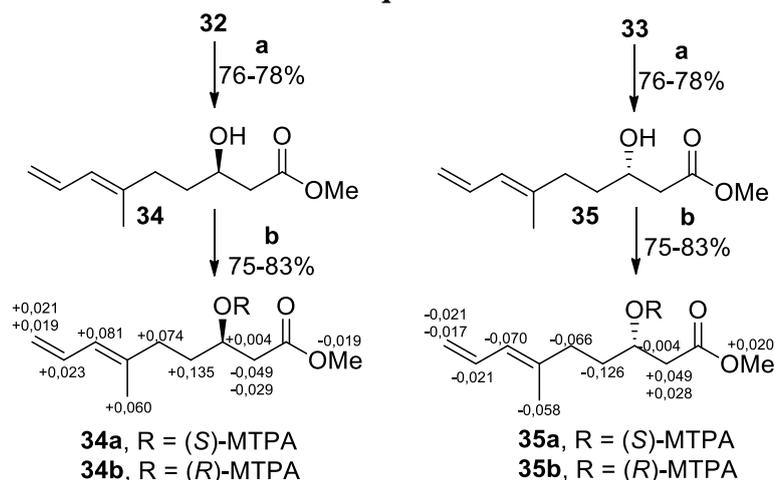
Reagentes e condições: (a) Me_3Al , Cp_2ZrCl_2 , DCE, 0°C para t.a., 24h então I_2 , THF, 0°C , 30min; (b) (i) brometo vinilmagnésio, $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, tolueno, 3h, 0°C para t.a., (ii) -78 para 0°C , 2h; (c) N-acetilthiazolidineta, TiCl_4 , DIPEA, CH_2Cl_2 , -40 para -78°C , 3h.

Os autores confirmaram a configuração absoluta do centro originado utilizando o método do Mosher's modificado. As moléculas **34** e **35** obtidas a partir da remoção dos auxiliares quirais de **32** e **33** respectivamente, foram tratadas separadamente com os ácidos (*S*) e (*R*)- α -metóxi- α -(triclorometil)fenilacético,⁴³ obtendo os ésteres (*S*)-(+ e (*R*)-(-)-MTPA **34a** e **34b**, provenientes da molécula **34**, e (*S*)-(+ e (*R*)-(-)-MTPA **35a** e **35b**, provenientes da molécula **35**. Com os dados de $\Delta\delta < 0$ [$\Delta\delta = \delta_S - \delta_R$], obtidos para os prótons H-2 a partir do conjunto de ésteres **34a** e **34b**, pode-se corroborar claramente a configuração-*(R)* do centro hidroxila formando. De igual modo, o centro estereogênico da hidroxila de **33** foi estabelecida como (*S*) por análise dos dados de $\Delta\delta > 0$ em H-2 a partir dos ésteres **35a** e **35b** (**Esquema 6**).

⁴² Delaunay, D.; Toupet, L.; Corre, M. L. Reactivity of β -Amino Alcohols with Carbon Disulfide Study on the Synthesis of 2-Oxazolidinethiones and 2-Thiazolidinethiones. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6604-6607.

⁴³ (a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. Nuclear magnetic resonance enantiomer reagents. Configurational correlations via nuclear magnetic resonance chemical shifts of diastereomeric mandelate, *O*-methylmandelate, and α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate (MTPA) esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519. (b) Mosher, H. S.; Dull, D. L.; Dale, J. A. α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid, a versatile reagent for the determination of enantiomeric composition of alcohols and amines. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549. (c) Seco, J. M.; Quiñoa, E.; Riguera, R. The Assignment of Absolute Configuration by NMR. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-118.

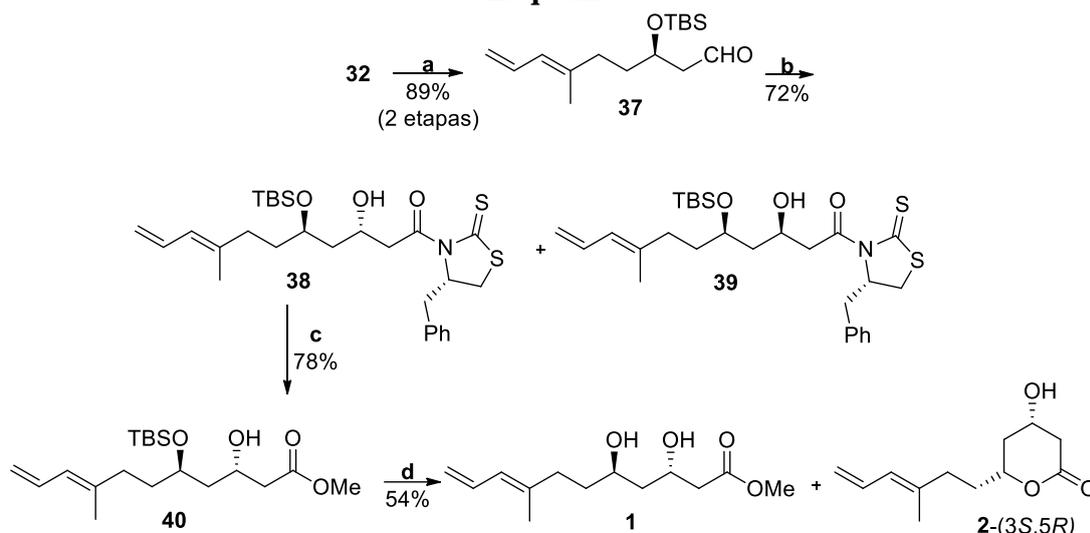
Esquema 6



Reagentes e condições: (a) MeOH, imidazol, t.a, *overnight*; (b) ácido (*S/R*)-Mosher, cloreto de 2,4,6-triclorobenzoila, DMAP, Et₃N, tolueno, t.a, 4h.

Com o álcool **32** em mãos, o próximo passo foi proteger a hidroxila livre com o éter-TBS e subsequente redução controlada com DIBAL-H, para formar o aldeído **37** em duas etapas. Este aldeído foi tratado com o enolato gerado a partir da (*S*)-fenilalanina N-acetiltiazolidinona para fornecer **38** como produto majoritário e **39** como produto minoritário (*d.r.*, **38:39** = 5:1). Confirmada a estereoquímica 1,3-diol de **38**, o mesmo transformado no éster metílico **40** por tratamento com MeOH catalisado pela base nucleofílica imidazol. Os autores fizeram várias tentativas para efetuar a desproteção do TBS e formar as ieodomincinas **1** e **2** em um único passo. Os melhores resultados para a desproteção foram com AcOH-H₂O (4:1) e CSA (CH₂Cl₂/MeOH), para fornecer **1** (majoritário) e **2** (minoritário) com proporção de >9:1 (**1:2**). No decorrer da pesquisa, eles adotaram a reação catalisada por CSA, devido ao seu curto tempo de reação e remoção mais fácil sob condições ambiente (**Esquema 7**).

Esquema 7



Reagentes e condições: (a) (i) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , 0°C , 15min, (ii) DIBAL-H, -78°C , 5min; (b) TiCl_4 , DIPEA, CH_2Cl_2 , -40 para -78°C , 3h, 72% no que diz respeito a ambos os compostos 38 e 39; (c) MeOH, imidazol, t.a, *overnight*; (d) CSA, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1), 0°C , 30 min, 54% em relação ao composto 2.

Uma das grandes dificuldades encontradas estava sendo a purificação dessas moléculas em sílica comum, mesmo com adição de Et_3N na fase estacionária. Vários sistemas de solventes (EtOAc/hexano, éter/hexano, de MeOH/ CH_2Cl_2) como fases móveis foram testados, mas falhava para a obtenção de **1**, devido a sua rápida conversão à δ -lactona **2** mais estável. Após várias tentativas, o uso de alumina neutra como fase estacionária e EtOAc/hexano como fase móvel foram empregadas como forma úteis para conseguir o resultado desejado. Goswani e Das relataram a impossibilidade de fazer as análises de espectro de RMN de ^{13}C , pois **1** era convertido em **2** *in situ*, tanto que os espectros de RMN de ^1H de **1** eram feitos logo após síntese e com pouco tempo apareciam sinais de **2**. Nem as análises de $[\alpha]_D$ foram feitas pelo mesmo motivo.

Um dos pontos relatados pelos autores foi que ao comparar os dados espectroscópicos de RMN de ^1H da molécula sintetizada como **2** com os dados relatados da literatura,¹ um sinal em δ 1,52 da δ -lactona sintética **2** não foi relatado por Shin e colaboradores, além dos dados de correlação espectroscópica (COSY, HSQC, HMBC) serem por esta razão a diferença dos originais. Nos dados relatados por Shin estes hidrogênios estavam entre δ 2,30-2,27, e não havia sinal relatando para δ 1,52. Por causa desse conflito, foi necessário sintetizar todos os outros três possíveis estereoisômeros da leodomicina B (**Figura 11**). Ao analisar os espectros dos isômeros **2**-(3R,5R), **2**-(3S,5S) e **2**-(3R,5S), nenhum dos espectros de RMN de ^1H desses isômeros combinaram

perfeitamente com o espectro referido, mantendo assim a atribuição original. Após análises detalhadas, foi observado que a diferença nos sinais estava relacionada com os hidrogênios diastereotópicos H-4 ligados a C-4. Os valores da constantes de acoplamento (H-4)_{ax} e (H-4)_{eq} pareciam não corresponder com a estrutura indicada inicialmente por Shin e colaboradores.

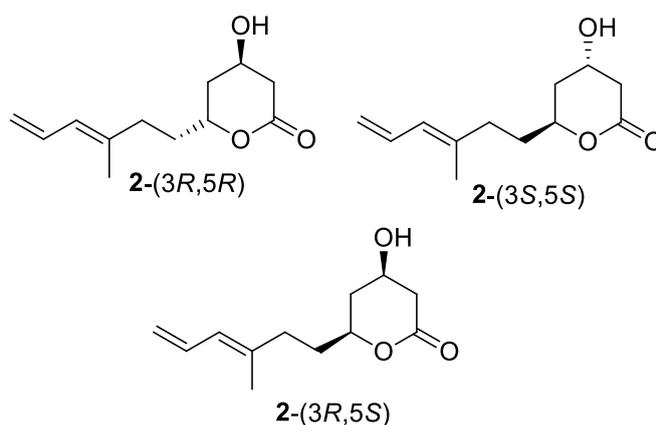


Figura 11: Três enantiômeros da Iedomicina B.

Com o intuito de dirimir esta dúvida, foi feita uma espectroscopia de correlação HSQC da δ -lactona **2** sintética, demonstrando claramente que um dos prótons em C-4 é observado na mesma região dos hidrogênios alílicos (H-7), enquanto o outro 1,52 ppm. Os grandes acoplamentos vicinais ($J = 11,5$ e $8,7$ Hz) do próton H-4 em δ 1,52 ppm com o (H-3)_{ax} e (H-5)_{ax} inequivocamente apoiam a sua relação diaxial trans e, portanto, foi designada como (H-4)_{ax}. Esta nova atribuição foi ainda confirmada por detalhes NOESY, bem como por espectroscopia de correlação ROESY, que claramente exibiu as correlações espaciais previstas na interação 3-*syn* diaxial entre os prótons (H-2)_{ax} e (H-4)_{ax}, sendo necessário a revisão dos dados publicados por Shin e colaboradores referentes à Iedomycin B.

A síntese estereosseletiva desenvolvida por Goswami e Das foi fundamental para fazer uma correção na geometria espacial da molécula **2**, além de fornecer a Iedomicina B em uma síntese linear, com 9 etapas e rendimento global de 13%. Os autores conseguiram demonstrar um importante problema relacionado com a existência acíclica da Iedomicina A em forma pura, além de demonstrar a possibilidade para a síntese de possíveis diastereoisômeros da Iedomicina B, simultaneamente demonstrando o efeito de reagentes na δ -lactonização entre **1** e **2**.

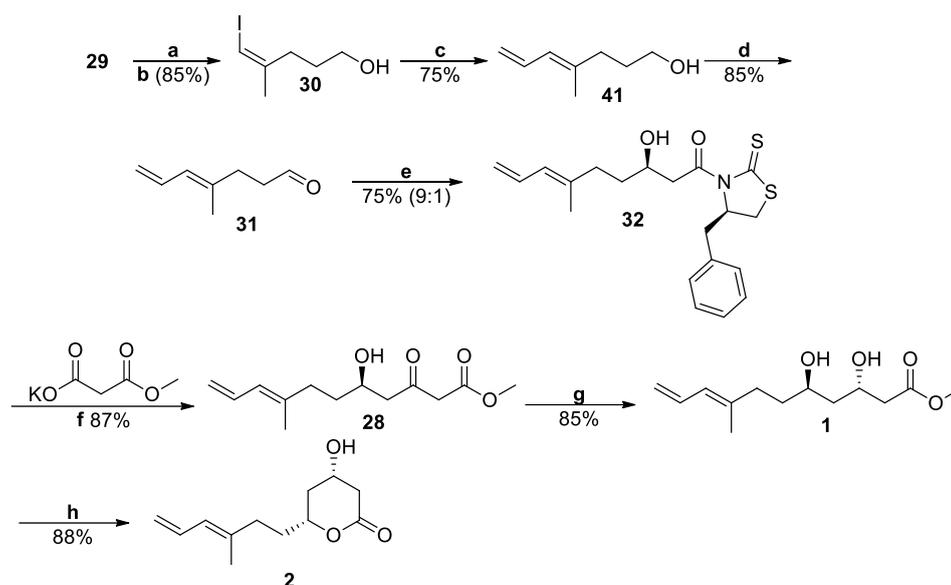
1.7.1.4 - Sínteses da leodomycininas A e B descrita por Meshram e Rao

Na tentativa de melhorar as sínteses anteriormente descritas, Meshram e Rao propuseram uma síntese estereoseletiva curta e livre de grupos protetores, diminuindo assim a quantidade de etapas. As principais etapas envolvidas na síntese são reação aldol tipo Evans e adição nucleofílica do sal de potássio mono metilmalonato. A síntese foi iniciada a partir de **29** disponível comercialmente, que após 2 etapas forneceu o iodeto vinílico pretendido **30**, seguido pelo acoplamento com vinil-estano catalisado por paládio, para proporcionar o álcool dieno **41**. A hidroxila primária foi submetida a oxidação de Swern para se obter o aldeído **31** que, sem purificação, foi utilizada na etapa subsequente formando o álcool secundário **32**, obtido por uma adição assimétrica aldólica do acetiltiazolidina-3-ona produzindo predominantemente o **32** (9:1).⁴⁴ O auxiliar tiazolidinediona foi deslocado por um nucleófilo de carbono, sem a necessidade de proteção do grupo hidroxila livre.⁴⁵ Assim, **32** foi tratado com o mono sal de potássio do malonato na presença de uma base originando o β -ceto-éster **28**, com posterior redução do grupamento cetona para formar o *anti*-1,3-diol **1**, seguido por lactonização catalisada por CSA, fornecendo a molécula **2** almejada (**Esquema 8**). Os dados físicos e espectroscópicos obtidos estavam em concordância com os do Shin.¹ Essa síntese mostrou-se muito eficiente, pois não foi necessário o uso de grupos protetores, realizada em somente em 7 etapas, e com rendimento global de 26,4%. Síntese mais curta e com maior rendimento global até aqui descritas.

⁴⁴ (a) Kanada, R. M.; Itoh, D.; Nagai, M.; Nijima, J.; Asai, N.; Mizui, Y.; Abe, S.; Kotake, Y. Total Synthesis of the Potent Antitumor Macrolides Pladienolide B and D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4350-4355. (b) Skaanderup, P. R.; Jensen, T. Synthesis of the Macrocyclic Core of (-)-Pladienolide B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2821-2824.

⁴⁵ (a) Smith, T. E.; Djang, M.; Velandar, A. J.; Downey, C. W.; Carroll, K. A.; Van Alphen, S. Versatile Asymmetric Synthesis of the Kavalactones: First Synthesis of (+)-Kavain. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2317-2320. (b) Brooks, D. W.; Lu, D.-L.; Masamune, S. C-Acylation under Virtually Neutral Conditions. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 72-74.

Esquema 8



Reagentes e condições: (a) Cp_2ZrCl_2 , AlMe_3 , CH_2Cl_2 -15°C para t.a, 12h; (b) I_2 , THF, -30°C , K_2CO_3 , 1h; (c) vinil tributilestanho, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, DMF, t.a, 8h; (d) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , -78°C , 2h; (e) *N*-acetiltiazolidinona, TiCl_4 , CH_2Cl_2 , DIPEA, -78°C ; 7h; (f) MgI_2 , imidazol, THF, 5h; (g) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, $\text{AcOH}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:2), -40°C , 10h; (h) (5 mol %) *p*-TsOH ou CSA, C_6H_6 , 0°C .

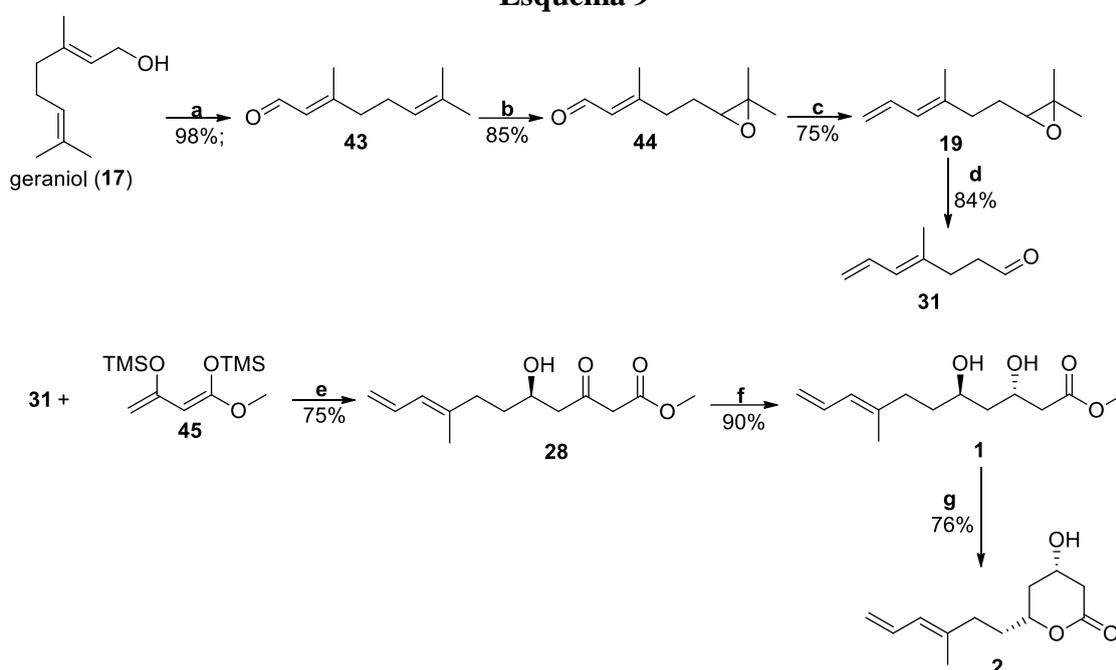
1.7.1.5 - Sínteses da leodomycinas A e B descrita por Wang e colaboradores

A síntese total concisa da leodomycinas A e B foi realizada por Wang e colaboradores em seis e sete etapas, respectivamente, a partir do geraniol (**17**). Ela envolveu a formação da hidroxila em C-5, através da reação aldólica assimétrica mediadas por $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ e (*S*)-BINOL como etapa chave (síntese com menor número de etapas até aqui). A síntese foi iniciada pela obtenção do fragmento aldeído **31** a partir do **17**: este último sofreu uma oxidação de Swern fornecendo o aldeído **43**, seguida de epoxidação regioseletiva do alceno *gem*-dimetila com ácido *m*-cloroperbenzoico (AMCPB) à 0°C , formando o epóxido **44** com um rendimento global de 83%. Posteriormente, olefinação de Wittig sobre **44** com $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ e *n*-BuLi à 0°C proporcionou a formação do dieno **19**, sendo a porção epóxido estável sob estas condições. O epóxido foi então clivado utilizando HIO_4 em THF/ H_2O , para se obter o aldeído **31**. Sendo este volátil, foi imediatamente utilizado na reação com dieno **45**, empregando $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (*S*)-BINOL, na presença de peneiras moleculares 4Å em THF a -78°C , fornecendo o éster δ -hidroxila- β -ceto desejado **28** com 86% de *e.e.*⁴⁶ Seguiu-se

⁴⁶ (a) Soriente, A.; De Rosa, M.; Villano, R.; Scettri, A. Enantioselective aldol condensation of 1,3-bis-(trimethylsilyloxy)-1-methoxybuta-1,3-diene promoted by chiral Ti(IV)/BINOL complex. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2255-2258. (b) Soriente, A.; De Rosa, M.; Stanzione, M.; Villano, R.; Scettri, A. An efficient asymmetric aldol reaction of Chan's diene promoted by chiral Ti(IV)-BINOL complex. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 959-963.

uma redução *anti* 1,3-dirigida, utilizando $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ em uma mistura ácido acético:acetonitrila (1:1) como solvente a -20°C , fornecendo o produto principal **1**. Para a obtenção de **2** a partir de **1**, inicialmente foi testada a lactonização intramolecular utilizando pTsoOH em diclorometano de acordo com a literatura. No entanto, foi observado baixo rendimento com decomposição do substrato. Sendo assim, foi feito um levantamento das diferentes condições ácidas, tendo o melhor resultado sido obtido na utilização catalítica de PPTS, o que proporcionou a preparação da Ieodomicina B em 76% de rendimento.¹⁹

Esquema 9



Reações e condições: (a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C para 0°C ; (b) AMCPB, CH_2Cl_2 , 0°C ; (c) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$, *n*-BuLi, THF, 0°C ; (d) HIO₄, THF=H₂O (5:3), 0°C ; (e) $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, (*S*)-BINOL, 4Å MS, THF, -78°C para t.a.; (f) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{AcOH}$ (1:1), -20°C ; (g) PPTS, benzeno, refluxo à 80°C .

1.7.2 - Sínteses das Ieodomincinas C e D descritas na literatura

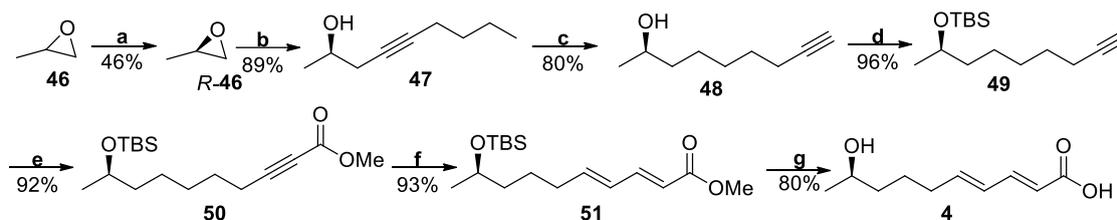
1.7.2.1 - Sínteses das Ieodomincinas C e D descrita por Venkateswarlu e colaboradores

Venkateswarlu e colaboradores, foram os primeiros a publicarem um artigo envolvendo a síntese total estereosseletiva das moléculas **3** e **4**. O artigo de 2011 teve como etapas principais: a resolução cinética hidrolítica de Jacobsen (HKR) do óxido de

propileno (**46**), reação zipper promovido por base; a isomerização éster enino (inoato) para dieno éster (dienoato), e redução com (*R*)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina.

O primeiro passo para a síntese foi realizado com **46**, que foi submetido a uma HKR, catalisada por (*R,R*)-salen-Co-(OAc), proporcionando o *R*-óxido de propileno (*R*-**46**).⁴⁷ O epóxido foi tratado com o ânion do hexino, fornecendo o alcinol **47**, que sofreu reação de zipper, formando o alcino terminal **48**.⁴⁸ O álcool foi protegido com TBS, formando o éter alcino **49**, que sofreu carboxilação com cloro-formeto de metila na presença de *n*-butillítio, obtendo o inoato **50**. Em seguida, **50** foi convertido no dieno éster **51** sob condições modificadas de Rychnovsky's para a isomerização.⁴⁹ Finalmente, a molécula **51** sofreu hidrólise usando KOH, reação sob refluxo, fornecendo a Ieodomicina D (**4**) (Esquema 10).

Esquema 10



Reagentes e condições: (a) (*R,R*)-salen-Co-(OAc) (0,5 mol%), dist. H₂O (0,55 equiv), 0°C, 14h; (b) hex-1-ino, *n*-BuLi, HMPA, -40°C para 0°C para -20°C, 16h; (c) NaH, 1,3-diaminopropano, 60°C para t.a., 8h; (d) TBSCl, imidazol, CH₂Cl₂, t.a., 3h; (e) cloroformato de metila, *n*-BuLi, THF, -78°C, 1h; (f) TPP, fenol, benzeno, 50°C, 6h; (g) KOH, EtOH-H₂O (4:1), 60°C, 6h, HCl 6 M.

Para a síntese Ieodomicina C (**3**), os trabalhos foram iniciados a partir do intermediário **51**, que foi reduzido com DIBAL-H para formar o álcool primário **52**. Posteriormente, o álcool alílico **52** foi oxidado pela reação Dess-Martin, fornecendo o aldeído **53**. Subsequentemente, foi submetido a uma reação de adição nucleofílica utilizando o ânion do AcOEt gerado a partir do fragmento com LiHMDS. O álcool racêmico assim obtido **54**, teve sua hidroxila secundária oxidada com Dess-Martin para

⁴⁷ Kumar Reddy, D.; Shekhar, V.; Prabhakar, P.; Chanti Babu, D.; Ramesh, D.; Siddhardha, B.; Murthy, U. S. N.; Venkateswarlu, Y. Stereoselective first total synthesis, confirmation of the absolute configuration and bioevaluation of botryolide-E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 997-1000.

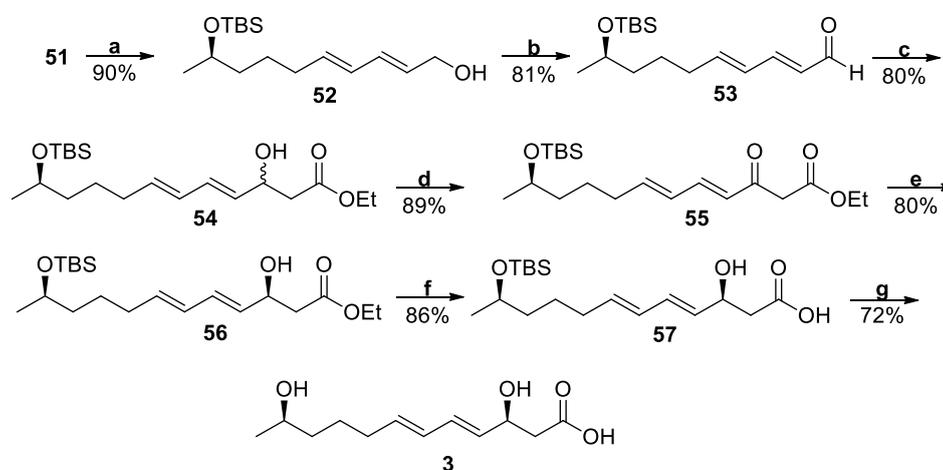
⁴⁸ a) Brown, C. A.; Yamashita, A. Saline hydrides and superbases in organic reactions. IX. Acetylene zipper. Exceptionally facile contrathermodynamic multipositional isomerization of alkynes with potassium 3-aminopropylamide *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 891-892. (b) Kimmel, T.; Becker, D. Superimposed lateral control of structure and reactivity exemplified by enantiospecific synthesis of (+)- and (-)-gabaculine. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2494-2496.

⁴⁹ (a) Rychnovsky, S. D.; Kim, J. Triphenylphosphine-Catalyzed Isomerizations of Enynes to (*E, E, E*)-Trienes: Phenol as a Cocatalyst *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2659-2660. (b) Trost, B. M.; Kazmaier, U. Internal redox catalyzed by triphenylphosphine. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7933-7935.

se obter a cetona **55**. Esta teve seu grupo carbonílico reduzido estereosseletivamente, empregando o redutor de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) para fornecer o álcool alílico quiral **56**, com 87% *d.e.*⁵⁰ O éster foi então hidrolisado com LiOH, formando o ácido **57**, seguido pela remoção do grupo protetor TBS utilizando HF.py, formando a desejada leodomicina C (**3**) (**Esquema 11**).

A síntese estereosseletiva dos autores mostrou-se eficiente, pois ao sintetizar a molécula **4**, o intermediário **51** serviu para dar continuidade na síntese de **3**. Essa última estratégia sintética envolveu 14 etapas e rendimento global de 5,5%.

Esquema 11



Reagentes e condições: **a**) DIBAL-H, -78°C, CH₂Cl₂, 2h; **b**) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 1,5h; **c**) LiHMDS, EtOAc, THF, -78°C para t.a., 4h; **d**) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 1h; **e**) (*R*)-CBS catalítico, DMS.BH₃, THF, -40°C, 1,5h; **f**) LiOH, THF-H₂O (1:1), t.a., 2,5h; **g**) HF.piridina, THF, 0°C para t.a., 6h.

1.7.3.1 - Síntese da leodomicina C descrita por Hansen e colaboradores

A síntese linear apresentada por Hansen e colaboradores apresentou 8 etapas e rendimento global de 14%, realizada a partir do sal de piridínio **58**, sintetizado por protocolos descritos na literatura.⁵¹ A síntese teve como etapas chaves da estratégia sintética o acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura e a reação aldólica de Evans-Nagao.

Inicialmente, o (1*E*,3*E*)-5-oxopenta-1,3-dien-1-olato de potássio (**59**) foi

⁵⁰ a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidines. Mechanism and synthetic implications. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553. (b) Corey, E. J.; Helal, C. J. Reduction of Carbonyl Compounds with Chiral Oxazaborolidine Catalysts: A New Paradigm for Enantioselective Catalysis and a Powerful New Synthetic Method. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.

⁵¹ (a) Aursnes, M.; Tungen, J. E.; Vik, A.; Dalli, J.; Hansen, T. V. Stereoselective synthesis of protectin D1: a potent anti-inflammatory and proresolving lipid mediator. *Org. Biol. Chem.* **2014**, *12*, 432-437. (b) Becher, J. Glutaconaldehyde Sodium salt from hydrolysis of pyridinium-1-sulfonate. *Org. Synth.* **1979**, *59*, 79-84.

preparado a partir do sal **58**, que posteriormente foi convertido no bromo aldeído **60**,⁵² que foi protegido pelo o auxiliar quiral **61**, sendo purificado e obtido diastereomericamente puro **62**. Subsequentemente, utilizando o protocolo de Mayer e colaboradores,^{53,54} o auxiliar quiral amida foi convertido na funcionalidade éster metílico **63** após duas etapas, formando o haleto do fragmento C1-C7. O próximo passo foi a síntese do fragmento C8-C12, para ser feito o acoplamento Suzuki-Miyaura. O primeiro passo foi a proteção da hidroxila secundária do (*R*)-pent-4-en-2-ol (**64**) formando o álcool homoalílico TBS-protégido (**65**). Então, este foi submetido a uma reação de hidroboração utilizando o 9-borabíciclo [3.3.1] nonano (9-BBN-H), disponível comercialmente, em THF à temperatura ambiente, fornecendo o fragmento alquil borana correspondente, o qual foi submetido sem problemas ao acoplamento Suzuki- Miyaura,⁵⁵ catalisada por paládio com o haleto éster **63**. Isto proporcionou o éster *bis*-TBS estereoisomericamente puro **66**, que apresenta todos os centros estereogênicos e quantidades de carbonos presentes na Ieodomicina C (**3**). Após duas etapas de desproteção, a molécula **3**, foi obtido (**Esquema 12**).

Contudo, os autores relataram que na comparação dos dados de RMN de ¹H descritos por Shin e colaboradores sobre o éster bis-(*S*)-Mosher's **67**, foram observadas pequenas diferenças nos valores de deslocamento químico para H-9 e H-10. Também foi notada a falta dos dados de deslocamento químico do hidrogênio diastereotópico H-10, mas os dados de RMN de ¹H dos ésteres bis-(*R,R*)-Mosher **67** apresentaram-se bastante semelhantes com a (*S,S*)-diastereoisômero da publicação original. Para sanar essa dúvida observada, foi então preparado o enantiômero de (-)-**3**, utilizando a mesma estratégia sintética, a partir dos enantiômeros (*S*)-**65a** e **63a**, proporcionando o isômero (-)-Ieodomicina C [(-)-**3**]. Com a análise dos resultados baseando-se na medida do valor de rotação óptica para (-)-**3**, constatou-se que a estrutura atribuída a **3**, estão corretas, mesmo apresentando diferenças nos sinais dos espectros de RMN de ¹H citados acima.

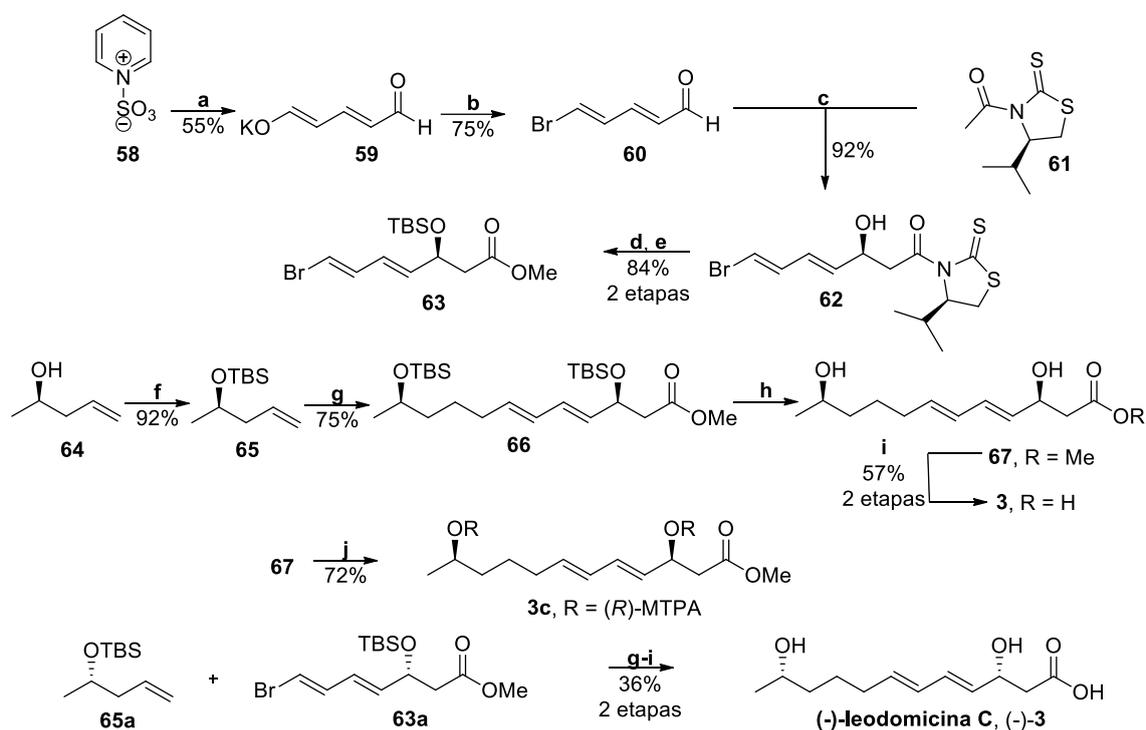
⁵² Soulez, D.; Ple, G.; Duhamel, L.; Duhamel, P. ω -Halogeno polyenals: preparation and application to a one-pot synthesis of polyenals from carbonyl compounds *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997**, *1*, 1639-1646.

⁵³ Muller, S.; Mayer, T.; Sasse, F.; Maier, M. E. Synthesis of a Pladienolide B Analogue with the Fully Functionalized Core Structure. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3940-3943.

⁵⁴ S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. The B-Alkyl Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction: Development, Mechanistic Study, and Applications in Natural Product Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568.

⁵⁵ Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Ishikawa, M.; Suzuki, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of β -alkyl-9-BBN or trialkylboranes with aryl and 1-alkenyl halides. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6369-6372.

Esquema 12

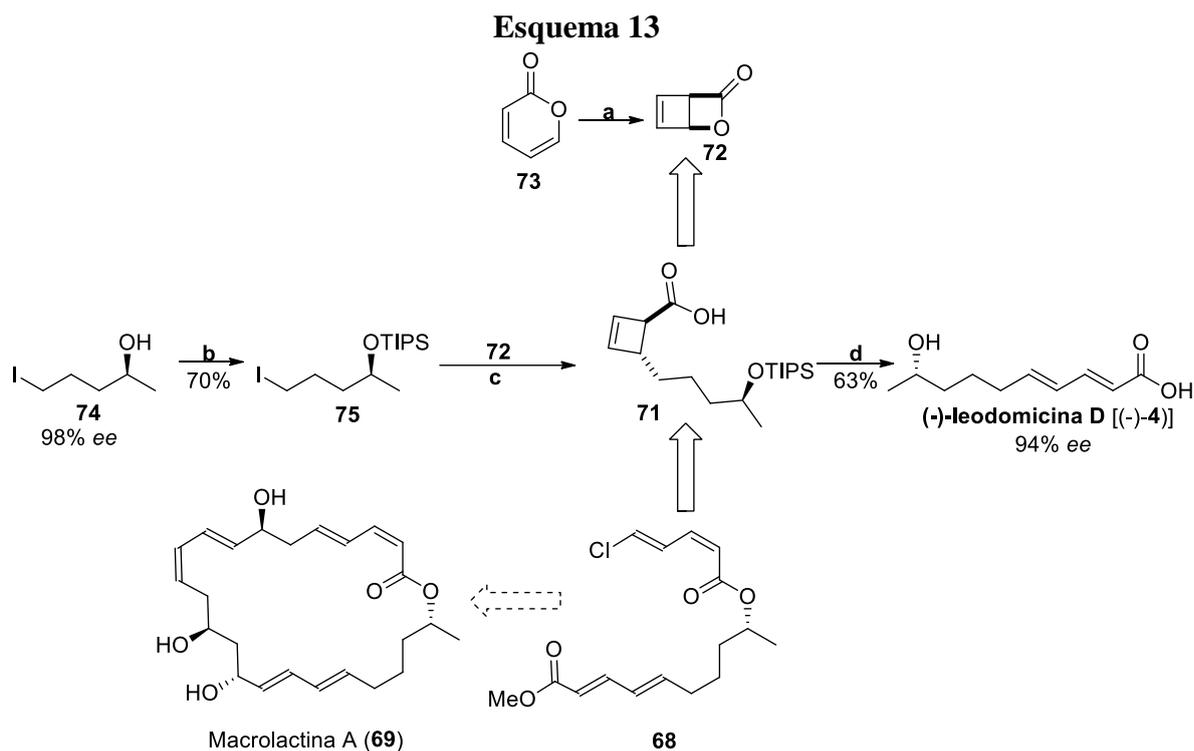


1.7.3.2 - Síntese da leodomicina D descrita por Maulide e colaboradores

Esse trabalho publicado por Maulide e colaboradores apresentou aspecto interessante, pois na busca da síntese total do fragmento **68** para a Macrolactina A (**69**), os autores foram atraídos para a síntese curta do produto natural **4**, que seria proveniente da abertura do anel de ciclobuteno presente no intermediário **71** e, portanto, precursor direto de **4**. A molécula **72** foi sintetizado a partir do 2-pirona (**73**) que foi irradiada à -15°C utilizando uma lâmpada de arco de mercúrio arrefecida com água (Hanovia, de 450 W) com um filtro de quartzo. Na sequência, o iodeto alcoólico **74**,⁵⁶ teve sua hidroxila protegida, formando haleto éter **75**. Para o passo seguinte, os autores propuseram a otimização da adição do grupo alquílico e abertura do anel lactona tensionado, utilizando sal de cobre (CuCN) combinado com EtMgBr e LiCl, sendo uma reação suave. Com o

⁵⁶ Hoge, G. Stereoselective Cyclization and Pyramidal Inversion Strategies for P-Chirogenic Phospholane Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9920–9921.

método otimizado, a lactona **72** foi alquilada com o reagente organometálico, preparado a partir da transmetalização de **75**, obtendo **71**. Subsequentemente, a remoção do grupo protetor TIPS sob condições ácidas brandas em metanol levou a esterificação concomitante da porção do ácido carboxílico. A hidrólise do éster metílico e termólise da porção ciclobuteno, permitiram a síntese de (-)-leodomina D (**4**), em 5 etapas e rendimento global de 48% a partir do iodeto alcoólico **74** (Esquema 13).



Reagentes e condições: (a) $h\nu$, Et₂O, -15°C; (b) TIPSOTf, 2,6-Lutidina, CH₂Cl₂, 0°C para t.a.; (c) Zn ativado, THF, refluxo, então ácido, CuCN.2LiCl, THF, -78°C; (d) (1) H₂SO₄ cat., MeOH, t.a, (2) LiOH, MeOH, t.a, (3) THF, MO, 100°C, 63%.

1.7.3.3 - Síntese da leodomina D descrita por Tungen e colaboradores

A síntese mais recente reportada até o momento para a leodomina D (**4**), foi publicada em 2016, por Tungen e colaboradores,²⁷ que envolveu 7 etapas com rendimento global de 16% a partir de **58**. A etapa chave da rota sintética foi o acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura. Da mesma forma que foi feita na síntese de **3**, os autores prepararam enantiômeros de **4** utilizando a mesma estratégia sintética.

A síntese foi iniciada a partir do sal piridínio **58** para obtenção do aldeído **59**, que subsequentemente forneceu o fragmento (2*E*, 4*E*)-5-bromopent-2,4-dienal (**60**). Então, este aldeído foi submetido a uma oxidação usando as condições Lindgren-

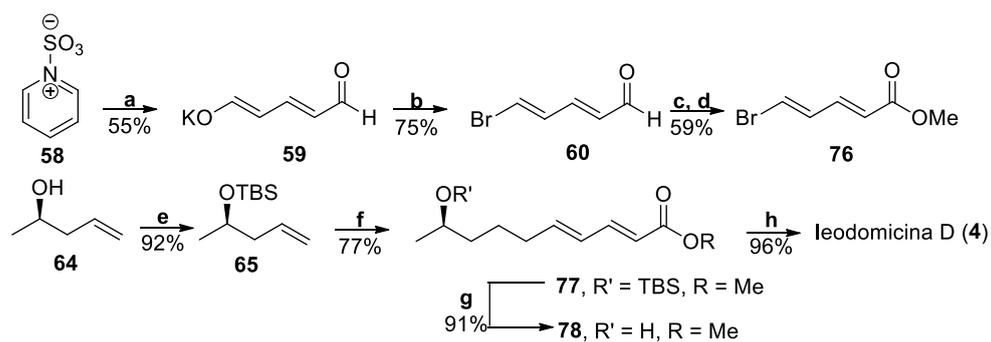
Pinnick, resultando no ácido que *in situ* reagiu com metanol e com quantidades catalíticas do CAS para se obter o haleto éster metílico **76**.⁵⁷ A síntese do fragmento C6-C10, deu início a partir do álcool alílico **64**, que teve sua hidroxila secundária protegida com TBS, fornecendo o alceno-TBS **65**. Posteriormente, o mesmo foi tratado com 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN-H) em THF à temperatura ambiente, submetendo o boro alquil formado a uma reação de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura, catalisada por paládio (Pd(dppf)Cl₂), na presença do brometo vinílico **76**, formando o éster metílico protegido TBS-**77**. O grupo silil foi removido utilizando CAS em metanol, formando o éster **78**, que submetido a uma hidrólise básica, forneceu a leodomicina D (**4**). Os dados de RMN de ¹H e ¹³C da molécula sintética, estavam de acordo com os dados do produto natural. No entanto, a rotação específica **4** sintetizada apresentou um valor de $[\alpha]_D -5,0$ (*c* 1,4; CHCl₃), diferenciando das de Shin $[\alpha]_D +15,0$ (*c* 0,8; CHCl₃) e Vankateswarlu de $[\alpha]_D +14,80$ (*c* 1,0; CHCl₃).

Devido esse antagonismo nos valores, os autores prepararam o enantiômero *ent*-ieodomicina D (*ent*-**4**) aplicando a mesma estratégia sintética, apresentado no Esquema 14, com enantiômero de **64**. O *ent*-**4** apresentou $[\alpha]_D +6,0$ (*c* 1,4; CHCl₃), o que apresenta valores opostos para **4** sintetizada $[\alpha]_D -5,0$ (*c* 1,4; CHCl₃). Por o *ent*-**4** não possuir seu valor de rotação específica relatado, os autores fizeram a correlação comparativa com o *ent*-**78** $[\alpha]_D +4,6$ (*c* 0,48; CH₂Cl₂),⁵⁸ que apresentou valores próximos para o *ent*-**78** sintetizado $[\alpha]_D +6,0$ (*c* 0,5; CH₂Cl₂). Infere-se que, o sinal da rotação específica de (*R*)-**4** é *levógiro* e não *disrotatório* como relatado anteriormente.

⁵⁷ Okada, M.; Miyagawa, H.; Ueno, T. Synthesis of the Methyl Ester of Tritium-labeled AK-toxin I, a Host-specific Toxin Produced by *Alternaria alternata* Japanese Pear Pathotype. *Biosci Biotechnol Biochem.* **1999**, *63*, 1253-1260.

⁵⁸ Souris, C. *Sequential photochemical and catalytic transformations: towards the total synthesis of polyenic natural products.* University of Vienna, **2014**, Ph.D. thesis.

Esquema 14



Reagentes e condições: (a) KOH(aq), H₂O, -20°C para t.a.; (b) Br₂, Ph₃P, CH₂Cl₂, 0°C; (c) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-metil-2-buteno, ^tBuOH; (d) H₂SO₄, MeOH; (e) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH₂Cl₂, -78°C; (f) 9-BBN-H, THF; K₃PO₄, DMF, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂; (g) ácido canforsulfônico, MeOH; (h) LiOH, THF, MeOH, H₂O.

Tabela 5: Alguns dados comparativos das leodomicinas sintetizadas.

Ieodomicinas	Autor Principal	Ano	Aspecto	[α]_D	R_f
A	- Koul	2013	- Sólido branco	+13,4 (<i>c</i> 1,0; MeOH)	- 0,14 (AcOEt40%:hexano)
	- Krishnaiah		- Sólido amorfo	+16,6 (<i>c</i> 0,9; CHCl ₃)	- NR
	- Goswami		- NR	NR	- 0,32 (AcOEt50%:hexano)
	- Meshram		- NR	+17,4 (<i>c</i> 0,7; CHCl ₃)	- NR
	- Wang	2015	- Sólido amorfo	+3,7 (<i>c</i> 1,0; CHCl ₃)	- NR
B	- Koul	2013	- Óleo viscoso	+19,7 (<i>c</i> 1,0; MeOH)	- 0,12 (AcOEt40%:hexano)
	- Krishnaiah		incolor	+23,5 (<i>c</i> 1,6; CHCl ₃)	- NR
	- Goswami		- Óleo amarelo claro	+25,8 (<i>c</i> 0,5; CHCl ₃)	- 0,16 (AcOEt50%:hexano)
	- Meshram	- Óleo incolor	+19,6 (<i>c</i> 0,0; CHCl ₃)	- NR	
	- Wang	2015	- NR	+22,6 (<i>c</i> 1,0; CHCl ₃)	- NR
C	- Venkateswarlu	- 2011	- NR;	+17,9 (<i>c</i> 0,35; MeOH)	- NR
	- Hansen.	- 2014	- Sólido amorfo incolor.	+17,0 (<i>c</i> 0,21; MeOH)	- 0,27 (NR)
D	- Venkateswarlu	- 2011	- Sólido incolor;	+14,8 (<i>c</i> 1,0; CHCl ₃)	- NR
	- Maulide	- 2015	- Óleo incolor;	+4,6 (<i>c</i> 0,48; CH ₂ Cl ₂)	- NR
	- Tugen	- 2016	- Óleo incolor que ficou sólido no <i>freezer</i> .	-5,0 (<i>c</i> 1,3; CHCl ₃)	- NR

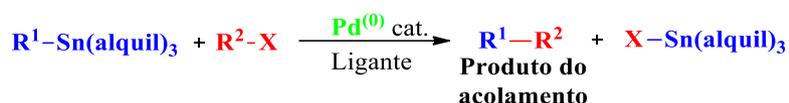
NR = Não Relatado.

1.8 - Acoplamento Stille

Na busca por novas metodologias para a formação da ligação C-C, as reações de acoplamento catalisadas por metais estão entre as mais importantes, por possibilitarem a síntese e transformação de várias moléculas complexas provenientes de moléculas simples.⁵⁹ Dentre às várias reações de acoplamento, a reação de acoplamento cruzado Stille catalisada por paládio, apresenta-se como uma das mais eficientes e úteis para formação da ligação C-C.

A reação Stille consiste em um acoplamento de uma substância organo-estanho com uma variedade de organo-eletrófilos catalisado por paládio, formando assim uma nova ligação sigma C-C (**Esquema 15**).^{60,61}

Esquema 15



$\text{R}^1 = \text{aril, alquênil, alquil}; \text{R}^2 = \text{alquênil, aril, acil}; \text{X} = \text{Cl, Br, I, OTf; OPO(OR)}_2$

Os primeiros a publicarem exemplos de acoplamentos desse tipo, foram Eaborn⁶² e Kosugi-Migita⁶³ que exploraram vários acoplamentos catalisados por paládio envolvendo reagentes organoestânicos, precedendo os manuscritos de Milstein e Stille⁶⁴ que desenvolveram um procedimento muito mais ameno e mais amplamente aplicável em 1978 sobre o tema. Os resultados experimentais destes tiveram uma maior repercussão, com destaque para o químico americano John Kenneth Stille (1930-1989) por seus estudos mecanísticos modernos sobre as diferentes etapas envolvidas no ciclo catalítico, tendo a reação sido identificada com seu nome. Suas contribuições foram tão expressivas nessa área que poderia ter lhe valido uma parte do Prêmio Nobel de 2010, concedidos a Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki pelas contribuições no

⁵⁹ Zarichta, N. T. *Síntese de diarilmetanos a partir de cloretos de benzila via reações de acoplamento Stille*. 2007. 94 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2007.

⁶⁰ Masanori, K.; Kazuo, S.; Yutaka, S.; Toshihiko, M. Reactions of allyltin compounds iii. allylation of aromatic halides with allyltributyltin in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0). *Chem. Letters* **1977**, *6*, 301-302.

⁶¹ Milstein, D.; Stille, J. K. A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638.

⁶² Azarian, D.; Dua, S. S.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. Reactions of organic halides with R₃MMR₃ compounds (M = Si, Ge, Sn) in the presence of tetrakis(triarylphosphine)palladium. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, C55-C57.

⁶³ (a) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. Reactions of allyltin compounds iii. allylation of aromatic halides with allyltributyltin in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 301-302. (b) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. Alkylation, arylation, and vinylation of acyl chlorides by means of organotin compounds in the presence of catalytic amounts of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 1423-1424.

⁶⁴ Milstein, D.; Stille, J. K. Previous Article Next Article Table of Contents A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638.

"Trabalho com reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio".⁶⁵ Entretanto, com sua morte em um acidente aéreo aos 59 anos isso não foi possível.⁶⁶ Durante todo esse tempo da utilização da reação Stille, alguns artigos de revisão foram publicados,⁶⁷ o qual destaco o artigo do Espinet e colaboradores de 2015⁶⁸ que trata dos 38 anos da reação Stille mostrando a evolução e o conhecimento das três possíveis vias de reação (cíclicas, abertas e iônica) respaldados por estudos experimentais e teóricos sinérgicos, novo conhecimento mecanístico e aspectos importantes como: a revolução com o uso de fosfinas volumosas, a enantiosseletividade nos processos Stille e reações sem paládio e possíveis abordagens para tornar o processo de acoplamento mais brando.

1.8.1 - Ciclo catalítico do acoplamento Stille

A representação do ciclo reacional Stille mais conhecida, encontradas na maioria dos livros didáticos, é apresentada de uma forma bem simplificada, sendo composta de três etapas: adição oxidativa, transmetalção e eliminação redutiva. As etapas prosseguem da seguinte forma: o haleto-orgânico é adicionado ao Pd(0) para formar um complexo Pd(II) na etapa da adição oxidativa. Em seguida, ocorre a transmetalção do organo-estanho, onde o grupo R² deste substitui o ânion halogeneto no complexo de paládio. A eliminação redutora fornece o produto final, regenerando o catalisador, podendo recomençar o ciclo catalítico novamente (**Figura 12**).⁶⁹

⁶⁵ Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew. Chem.* **2012**, *51*, 5062-5085.

⁶⁶ Hegedus, L. S. John K. Stille. John K. Stille. Biographical sketch. *Organometallics*. **1990**, *9*, 3007-3008.

⁶⁷ Artigos de revisão: a) Kousugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. Alkylation, arylation, and vinylation of acyl chlorides by means of organotin compounds in the presence of catalytic amounts of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0). *Chemistry letters* **1977**, *6*, 1423-1424. b) Stille, J. K. The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organotin Reagents with Organic Electrophiles. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 508-524. c) Mitchell, T. N. Transition-metal catalysis in organotin chemistry. *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *304*, 1-16. d) Mitchell, T. N. Palladium-Catalyzed Reactions of Organotin Compounds. *Synthesis*, **1992**, *9*, 803-815. e) Farina, V. New perspectives in the cross-coupling reactions of organostannanes. *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 73-78. f) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. "The Stille Reaction; *Wiley: Online*, 2004. g) Pattenden, G.; Sinclair, D. J. The intramolecular Stille reaction in some target natural product syntheses. *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *653*, 261-268. h) Espinet, P.; Echavarren, A. M. The Mechanisms of the Stille Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.

⁶⁸ Cordovilla, C.; Bartolome, C.; Martínez-Illarduya, J. M.; Espinet, P. The Stille Reaction, 38 Years Later. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040-3053.

⁶⁹ Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 5th ed.; Wiley: New York, 2009.

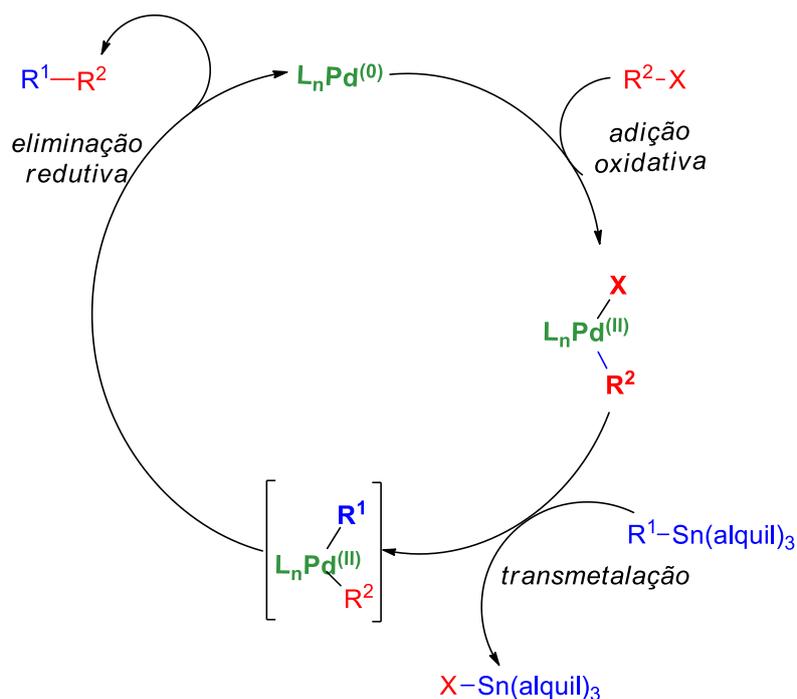


Figura 12: Ciclo catalítico geral simplificado baseado no Pd da reação de Stille.

Entretanto, o mecanismo detalhado do acoplamento Stille é extremamente complexo, podendo ocorrer através de inúmeras etapas reacionais. Por se tratar de uma reação com muitas possibilidades, faz-se necessário conhecer os detalhes mecanísticos do processo, tornando cada vez mais possível aplicar esta reação essencial e suas novas variantes de forma menos empírica. Espinet publicou dois excelentes artigos de revisão sobre os avanços da reação Stille. O primeiro foi em 2004,^{67h} em que os autores discutem de forma crítica o progresso reacional. Onze anos depois⁶⁸ em seu artigo de revisão, um ciclo catalítico mais completo que o ciclo da Figura 12, abordando o conhecimento das três possíveis vias de reação (às vezes concorrentes) (cíclicas, abertas e iônicas) com a ajuda dos estudos experimentais e teóricos, além da revolução na utilização de fosfinas volumosas, a alternativa bimetálica da reação de Stille, a enantioselectividade nos processos normais e sem paládio, o significado do efeito de cobre e possíveis abordagens para fazer o acoplamento de Stille um processo mais verde.

1.8.1 - Ciclo catalítico: estudos experimentais e teóricos

O ciclo catalítico em questão proposto por Espinet destaca três conceitos importantes, que muita das vezes são esquecidos: (i) o metal de transição presente no catalisador, deve obedecer às regras de coordenação, (ii) considerar, quando apropriado,

o processo de isomerização, a dissociação e a substituição do ligante e (iii) salienta que alguns passos no ciclo catalítico são facilmente reversíveis, o que pode formar subprodutos indesejados, como particularmente no passo de acoplamento irreversível C-C no fechando de ciclo, por ser uma etapa muito lenta, permitindo assim, a geração de novas espécies indesejadas através das transmetalagens reversíveis.

O autor ainda destaca que apesar das etapas abertas e cíclicas serem citadas na literatura, a etapa iônica é muita das vezes desconsiderada, devendo ser considerada dependendo do solvente utilizado, pois a mesma apresenta um papel fundamental na estereosseletividade da transmetalagem (Figura 13).

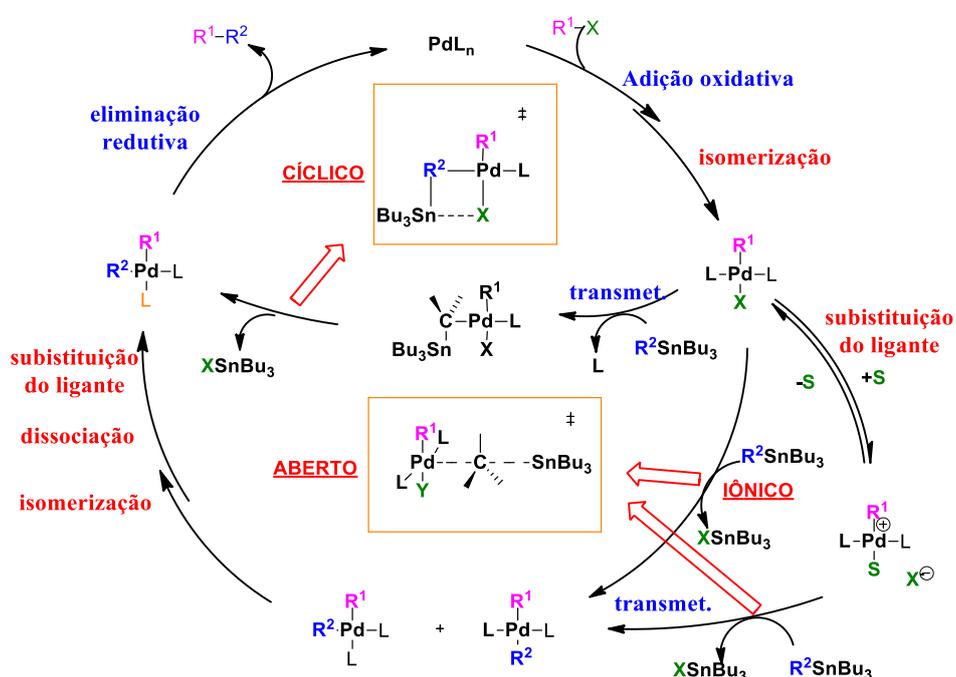


Figura 13: Ciclo catalítico mais detalhado do acoplamento Stille (Adaptado de Espinet).⁶⁸

A comprovação mecanística se deu através de estudos teóricos, usando Ph-Br e $Me_3Sn-CH=CH_2$, confirmando as vias de transmetalagem aberta e cíclica propostas. A transmetalagem ocorre em duas etapas: o ligante sendo substituído pelo grupo vinil que entra (usando a ligação dupla como o ligante de entrada), seguido de transmetalagem através do estado de transição (ET) mostrado na figura 13.⁷⁰ Estes resultados foram corroborados com a dependência cinética tanto para o ET antigo proposto,^{67h,71} como no

⁷⁰ Nova, A.; Ujaque, G.; Maseras, F.; Lledos, A.; Espinet, P. A Critical Analysis of the Cyclic and Open Alternatives of the Transmetalation Step in the Stille Cross-Coupling Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14571-14578.

⁷¹ Casado, A. L.; Espinet, P. Mechanism of the Stille Reaction. 1. The Transmetalation Step. Coupling of R^1I and R^2SnBu_3 Catalyzed by $trans-[PdR^1IL_2]$ ($R^1 = C_6Cl_2F_3$; $R^2 = Vinyl, 4-Methoxyphenyl$; $L = AsPh_3$). *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978-8985.

artigo atual,⁶⁸ ilustrando a importância da combinação de estudos mecanísticos atrelados aos resultados experimentais e cálculos teórico para uma interpretação mais precisa dos dados. Ainda utilizando o método DFT, agora com hetero-estannanos (Me_3SnZR_3 , $Z = \text{P, As}$, $R = \text{Ph, Me}$) como nucleófilos, também suportam a validade da proposta mecanicista apresentada na Figura 13.⁷²

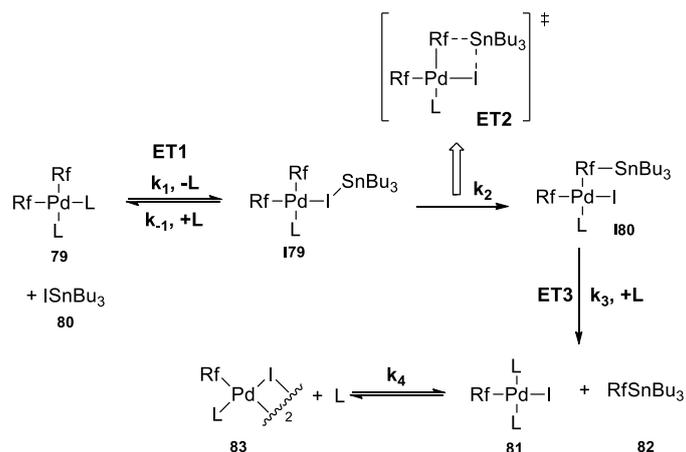
Para reafirmar o mecanismo cíclico, experimentos cinéticos monitorados por espectroscopia de RMN de ^{19}F com cálculos DFT foram realizados, utilizando o complexo $[\text{PdRf}_2(\text{AsPh}_3)_2]$ ($\text{Rf} = 3,5\text{-C}_6\text{Cl}_2\text{F}_3$) reagindo com Bu_3SnRf para produzir $[\text{PdRf}(\text{AsPh}_3)_2]$ e Bu_3SnRf . Para o esperado em uma reação Stille seria a formação do Rf-Rf , mas não foi possível pois o acoplamento dos fluoretos de arila possuem uma alta energia de ativação.⁷³ Essa negativa levou os autores a inferirem algumas observações interessantes: (i) a etapa de transmetalção é reversível, (ii) a transmetalção dos reagentes iniciais (**79** e **80**) é contra-termodinâmica (**81** + **82** é mais estável do que **79** + **80**), com isso, é necessário que o passo de acoplamento irreversível ocorra, tornando assim o processo global termodinamicamente favorável; (iii) A etapa de eliminação redutiva é lenta, pode ser determinante na velocidade da reação, sendo um agravante, porque o acoplamento lento propiciará a formação de subprodutos indesejados na transmetalção reversível. Esse fato explica, por exemplo, a observação de Bu_3SnPf ($\text{Pf} = \text{C}_6\text{F}_5$) no acoplamento Stille de PFI e Bu_3Sn (vinil);⁷⁴ (iv) O monitoramento da retrotransmetalção permitiu a observação experimental do complexo intermediário $[\text{PdRf}_2(\text{AsPh}_3)(\text{ISnBu}_3)]$ (**I79**), indicando que o mesmo precedia o estado determinante da velocidade no desenvolvimento da retro-Stille, tornando-se observável o intermediário **I79** (Esquema 16).

⁷² a) Sosa Carrizo, E. D.; Fernandez, I.; Martín, S. E. Stille Coupling of Alkynyl Stannane and Aryl Iodide, a Many-Pathways Reaction: The Importance of Isomerization. *Organometallics* **2015**, *34*, 159-166; b) Napolitano, E.; Farina, V.; Persico, M. The Stille Reaction: A Density Functional Theory Analysis of the Transmetalation and the Importance of Coordination Expansion at Tin. *Organometallics* **2003**, *22*, 4030-4037; c) Alvarez, R.; Faza, O. N.; Lopez, C. S.; de Lera, A. R. Computational Characterization of a Complete Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Process: The Associative Transmetalation in the Stille Reaction. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 35-38.

⁷³ Perez-Temprano, M. H.; Nova, A.; Casares, J. A.; Espinet, P. Observation of a Hidden Intermediate in the Stille Reaction. Study of the Reversal of the Transmetalation Step. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10518-10520.

⁷⁴ Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M. Mechanism of the Stille Reaction. 2. Couplings of Aryl Triflates with Vinyltributyltin. Observation of Intermediates. A More Comprehensive Scheme. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771-11782.

Esquema 16



Com base nos cálculos de DFT foi possível construir o perfil de energia e as estruturas dos ET na Figura 14. Pode ser observado que os valores teóricos de ΔE ‡ e os valores ΔG ‡ experimentais não apresentam as mesmas energias. O complexo **179** foi formado a partir da substituição do ligante de AsPh₃ por Bu₃SnI para fornecer o ET2 cíclico. Nesse estudo foi possível fundamentar os mecanismos cíclicos e abertos. Outro ponto analisado pelos autores foi que após a adição oxidativa, [PdR¹XL₂] que antecedem o ET de transmetalção cíclica ou aberta, eram formados: o *cis*-[PdR¹R²L₂], quando o subproduto (Bu₃SnX) é liberado do Pd por substituição do ligante que entra⁷⁴ e o *trans*-[PdR¹R²L₂], formados em competição com seu isômero *cis* após a etapa aberta.

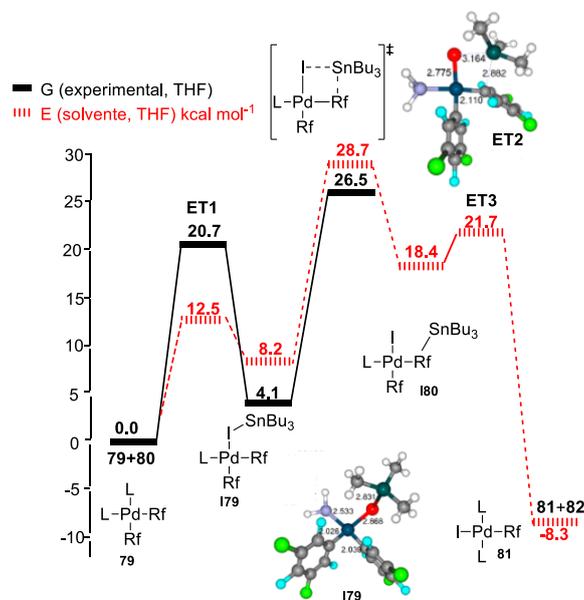


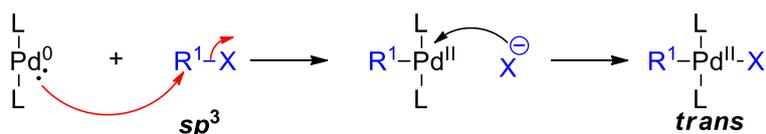
Figura 14: Perfil da reação retrotransmetalção **79** e **80**.

A partir desses resultados, eles inferiram que em um caso geral, a adição oxidativa pode fornecer complexos *cis* ou *trans* ou uma mistura de ambos, pois a isomerizações destes produtos podem ser mais lentas ou mais rápidas e, neste caso, a coexistência de transmetalizações nos complexos de adição oxidativa *cis* e *trans*, bem como a estereoquímica *cis* ou *trans* da transmetalização, podem ocorrer no mecanismo aberto. Por isso, no mecanismo em questão, aparecem dois complexos: *cis* e *trans*. Os autores fazem um destaque que a representação de todas essas conclusões converteria os ciclos em um “pesadelo inútil”, mas essas reações competitivas existem e precisam ser mantidas em mente ao usar a informação mecanicista simplificada na Figura 13.

1.8.1.1 - Adição Oxidativa

Nessa etapa do mecanismo, eletrófilos orgânicos (halogenetos, sulfonatos e moléculas relacionadas) são coordenados ao paládio, ocorrendo o aumento no estado de oxidação e no número de coordenação do metal. Por exemplo, a adição oxidativa C(sp^3)-X a Pd(0) complexos $[PdL_4]$ (L = fosfano) - geralmente um processo bimolecular (reação S_N2) - em que o ânion de saída é adicionado ao paládio para dar o produto, mudando seu estado de oxidação de zero para dois e coordenando as espécies R¹ e X (Esquema 17).⁷⁵

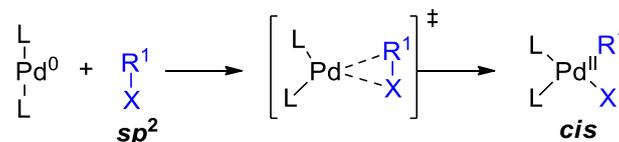
Esquema 17



Para a maioria dos haletos orgânicos com hidridização sp^2 , uma adição oxidativa no Pd(0) (14 elétrons) formará uma espécie *cis*-tetra-coordenada (Pd(II) com 16 elétrons) (Esquema 18).⁷⁵

⁷⁵ Perez-Temprano, MH; Gallego, AM; Casares, JA; Espinet, P. Stille Coupling of Alkynyl Stannane and Aryl Iodide, a Many-Pathways Reaction: The Importance of Isomerization. *Organometallics* **2011**, *30*, 611-617.

Esquema 18



Muitos trabalhos foram realizados para entender os mecanismos de adição oxidativa de halogenetos e triflatos de arilo e alcenilo (eletrófilos C (sp^2)-X), eletrófilos orgânicos mais comuns na reação de Stille,⁷⁶ mas estes estudos mostraram que essa transformação não é tão simples quanto parece, não podendo ser explicadas por esquemas mecanísticos gerais simplificados.⁷⁷

Mediante a exposto nesses dois últimos parágrafos, nota-se que a formação de intermediários *cis* e *trans* na etapa de adição oxidativa podem estar em equilíbrio, sendo que o segundo isômero é termodinamicamente mais estável que o primeiro.⁷⁸ Algumas razões são discutidas para indicar o porquê a isomerização é favorecida aqui. A primeira é que na utilização de um conjunto de ligantes volumosos (por exemplo, fosfinas) torna bastante desfavoráveis a formação do isômero *cis* devido a efeitos estéricos, resultando na formação do isômero *trans*.⁷⁹ Uma explicação alternativa para esse fenômeno é denominada *transphobia*,⁸⁰ interação desestabilizadora entre pares ligantes (neste caso um ligante de fosfina e um ligante doador C-*trans*) em complexos de Pd(II).⁸¹ Essa teoria indica a hipervalência do paládio, assim R¹ e os ligantes-*trans*, sendo *trans* um do outro (R¹ *trans* a L), competem pelo orbital do metal para formar a ligação. Fosfinas e C-doadores (R¹) são ligantes moles que formam ligações fortes com o Pd e competirão entre

⁷⁶ a) J. K. Stille in *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 2 (Eds.: F. R. Hartley, S. Patai), Wiley, Chichester, **1985**, chap. 9; b) “*Fundamentals of Molecular Catalysis*”: S. Komiyama, M. Hirano in *Current Methods in Inorganic Chemistry*, Vol. 3 (Eds.: H. Kurosawa, A. Yamamoto), Elsevier, Amsterdam, **2003**, chap. 3.

⁷⁷ a) J. K. Stille Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen organischer Elektrophile mit Organozinn-Verbindungen. *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504 – 519; b) Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen organischer Elektrophile mit Organozinn-Verbindungen. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508 – 524.

⁷⁸ Casado, AL; Espinet, P. On the Configuration Resulting from Oxidative Addition of RX to Pd(PPh₃)₄ and the Mechanism of the *cis*-to-*trans* Isomerization of [PdRX(PPh₃)₂] Complexes (R = Aryl, X = Halide). *Organometallics* **1998**, *17*, 954-959.

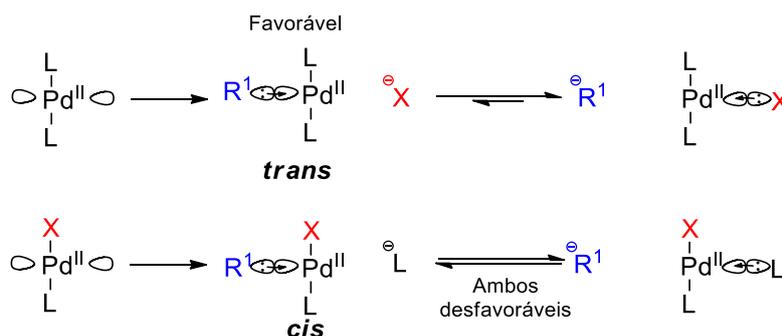
⁷⁹ Minniti, D. Uncatalyzed *Cis-Trans* Isomerization of bis-(pentafluorophenyl)bis(tetrahydrothiophene)palladium(II) Complexes in Chloroform: Evidence for a Dissociative Mechanism. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 2631-2634.

⁸⁰ Vicente, J.; Arcas, A.; Bautista, D.; Jones, P. G. The Difficulty of Coordinating Mutually *trans* Phosphine and Aryl Ligands in Palladium Complexes and Its Relation to Important Coupling Processes. Syntheses and Crystal Structures of a Family of Palladium Phosphino, Triflato, Perchlorato, and Aquo-2-(arylo)aryl Complexes. *Organometallics* **1997**, *16*, 2127-2138.

⁸¹ a) Vicente, J.; Arcas, A.; Blasco, M. A.; Lozano, J.; Arellano, M. C. Attempts To Prepare Palladium(II) Complexes with the O,C,O Pincer Aryl Ligand C₆(NO₂)₂-2,6-(OMe)₃-3,4,5. *Organometallics* **1998**, *17*, 5374 – 5383; b) Vicente, J.; Chicote, M. T.; Rubio, C.; Arellano, M. C.; Jones, P. G. Multidonor Ligands. 2. Room-Temperature C(sp^3)-H Activation of 2-(Alkylthio)pyridine by Gold(III) Complexes *Organometallics*. **1999**, *18*, 2750–2759; c) Vicente, J.; Abad, J. A.; Viviente, E. Study of the Reactivity of 2-Acetyl-, 2-Cyano-, 2-Formyl-, and 2-Vinylphenyl Palladium(II) Complexes. Mono- and Triinsertion of an Isocyanide into the Pd-C Bond. A 2-Cyanophenyl Palladium Complex as a Ligand. *Organometallics* **2002**, *21*, 4454-4467.

si para formar a ligação.⁸² Diferentemente, os halogenetos apresentam uma maior eletronegatividade, tornando sua ligação com o paládio altamente polarizada, com a maior parte da densidade de elétrons no grupo X, tornando-os ligantes *trans* com baixo efeito. Por conseguinte, será altamente favorável que R¹ seja *trans* para X, uma vez que o primeiro poderá formar uma ligação mais forte com o paládio (**Esquema 19**).⁸³

Esquema 19



1.8.1.2 - Transmetalização

De forma simples, a transmetalização é uma das etapas de uma reação organometálica que envolve a transferência de um ligante de um metal para outro. Essa transferência ocorre em um complexo de Pd(II)⁸⁴ que são geralmente espécies de 16 elétrons em um estado de transição quadrado planar tetra-coordenado.⁸⁵ Dois tipos mais comuns de transmetalização para o acoplamento Stille são o mecanismo dissociativo e associativo. O primeiro envolve um intermediário em forma de T com 14 elétrons **84**, tendo a posição determinada onde ocorre a substituição pelo ligante de maior influência *trans*, que enfraquece a ligação da mesma, determinando o equilíbrio da dissociação. Já a segunda, passa por um complexo trigonal bipyramidal de 18 elétrons (**85a** e **85b**), e a posição em que a substituição ocorre é determinada pelo ligante com maior efeito *trans*, o que determina o estado de transição de energia mais baixa. Em ambos mecanismos, o ligante substituído é finalmente liberado (**Esquema 20**).^{67h}

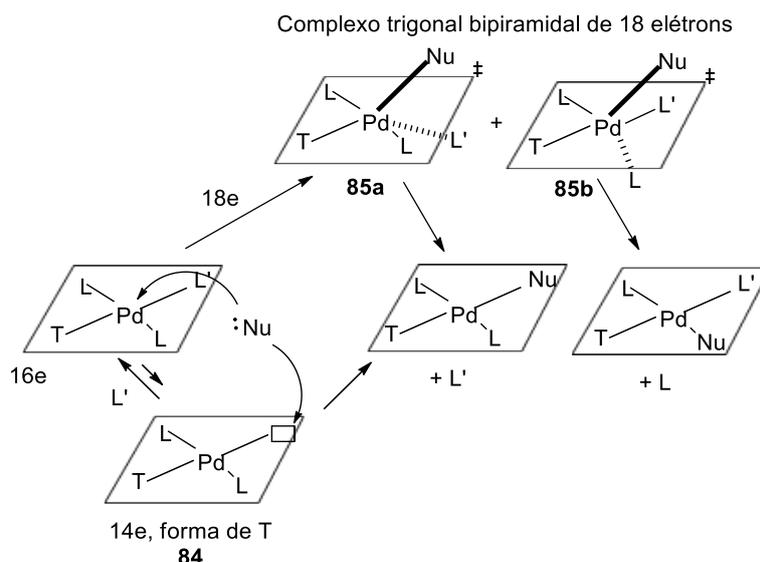
⁸² a) Vicente, J.; Arcas, A.; Bautista, D. The Difficulty of Coordinating Mutually *trans* Phosphine and Aryl Ligands in Palladium Complexes and Its Relation to Important Coupling Processes. Syntheses and Crystal Structures of a Family of Palladium Phosphino, Triflato, Perchlorato, and Aquo-2-(arylo)aryl Complexes. *Organometallics*, **1997**, *16*, 2127-2138; b) Pearson, R.G. Antisymbiosis and the *trans* effect. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 712-713.

⁸³ Landis, C.R.; Firman, T.K.; Root, D.M.; Cleveland, T. A Valence Bond Perspective on the Molecular Shapes of Simple Metal Alkyls and Hydrides. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1842-1854.

⁸⁴ Casares, J. A.; Espinet, P.; Salas, G. 14-Electron T-Shaped [PdRXL] Complexes: Evidence or Illusion? Mechanistic Consequences for the Stille Reaction and Related Processes. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4843-4853.

⁸⁵ Cross, R. An Appraisal of Square-Planar Substitution Reactions. *Adv. Inorg. Chem.* **1989**, *34*, 219 – 292.

Esquema 20



Para as reações de acoplamento Stille o mecanismo mais comum é o associativo, que implica em um organo-estanho (estannanas) - átomo de estanho ligado a um grupo alílico ou arílico - se coordenando ao paládio através dos orbitais π de suas ligações duplas. As estannanas são espécies bastante estáveis ao ar e umidade, além de tolerar muitos grupos funcionais. Isso se deve principalmente por sua baixa polaridade na ligação Sn-C.⁸⁶

Como discutido em parágrafos anteriores, acredita-se que ocorram dois mecanismos, o cíclico ou o aberto. Para o mecanismo cíclico, a espécie de organo-estanho se coordena ao complexo do metal formando, com o grupo X se coordenado ao estanho e o grupo R ao paládio formando um estado de transição cíclico. Em sequência, a ligação R²-Sn é rompida e a espécie Bu₃Sn-X é eliminada, completando a transmetalção. Para que a etapa de transmetalção neste mecanismo ocorra de uma forma mais rápida, necessita-se de: um bom ligante aniônico ponte (geralmente um haleto), pois estes sendo mais eletronegativos tornam o centro Pd(II) mais nucleofílico podendo usar sais alcalinos ou alquilamônios para promover a troca *in situ* dos halogenetos⁸⁷ e um ligante de fácil saída (por exemplo, AsPh₃ e fosfina).⁸⁸

No mecanismo aberto e iônico o grupo X não se coordena ao estanho, formando

⁸⁶ a) Stille, J. K. Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen organischer Elektrophile mit Organozinn-Verbindungen. *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504 – 519; b) Lee, A. S.-Y.; Dai, W.-C. A facile and highly efficient sonochemical synthesis of organostannane via Barbier reaction. *Tetrahedron* **1997**, 53, 859 – 868.

⁸⁷ Ariafard, A.; Lin, Z.; Fairlamb, I. J. S. Effect of the Leaving Ligand X on Transmetalation of Organostannanes (vinylSnR₃) with L_nPd(Ar)(X) in Stille Cross-Coupling Reactions. A Density Functional Theory Study. *Organometallics* **2006**, 25, 5788-5794.

⁸⁸ Casado, A. L.; Espinet, P. Mechanism of the Stille Reaction. 1. The Transmetalation Step. Coupling of R¹I and R²SnBu₃ Catalyzed by trans-[PdR¹IL₂] (R¹ = C₆Cl₂F₃; R² = Vinyl, 4-Methoxyphenyl; L = AsPh₃). *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8978-8985.

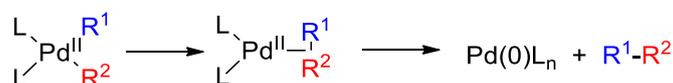
assim um estado de transição aberto. São favorecidos por ligantes aniônicos de baixa coordenação (por exemplo, triflato), que criam centros de Pd altamente eletrofílicos, levando à rápida transmetalção. Como as estananas são nucleófilos fracos em relação aos ligantes utilizados, ocorre uma clivagem heterolítica da ligação C-Sn e liberação do R_3Sn^+ , que se ligará ao íon haleto dissociado no meio.⁸⁹ Solventes de coordenação moderada, como THF, podem deslocar o contra íon total ou parcialmente para deixar o cátion-iônico Pd(II) mais eletrofílico e induzindo ao mecanismo iônico (ver **Figura 13**).^{67h}

Assim, em linhas gerais, bons grupos de saída (triflato em solventes polares) favorecem o mecanismo aberto, enquanto ligantes de fosfina volumosos favorecerão o mecanismo cíclico.

1.8.1.3 - Eliminação redutiva

Essa etapa do ciclo catalítico consiste na diminuição do estado de oxidação do paládio ao formar uma nova ligação covalente entre dois ligantes e formação do produto. A eliminação redutiva, que ocorre através de um estado de transição PdR^1R^2 de três membros, necessita que os grupos R^1 e R^2 ocupem mutuamente a posição *cis* nos locais de coordenação, o que requer isomerização para os produtos de transmetalção com estereoquímica *trans*.^{67h} Segundo Cooley e Brown⁹⁰ existe uma variedade de mecanismos para a eliminação, das quais serão apresentados as mais aplicadas. Primeiro, quando o intermediário tetravalente de 16 elétrons proveniente da etapa de transmetalção sofre a eliminação, pela coordenação da ligação sigma recém-formada entre R^1 e R^2 ao metal, produzindo o produto acoplado (**Esquema 21**).

Esquema 21



Uma forma para tornar o processo anterior mais rápido é pela dissociação de um ligante formando um intermediário com 14 elétrons na forma de T. Este então pode

⁸⁹ Garcia-Melchor, M.; Braga, AAC; Lledos, A.; Ujaque, G.; Maseras, F. Computational Perspective on Pd-Catalyzed C-C Cross-Coupling Reaction Mechanisms. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2626-2634.

⁹⁰ Brown, J. M.; Cooley, N. A. Carbon-Carbon Bond Formation through Organometallic Elimination Reactions. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1031-1046.

reorganizar-se para formar um complexo em forma de Y, que sofrerá uma eliminação redutiva mais rápida (**Esquema 22**).

Esquema 22



A função de ligantes auxiliares no acoplamento foi cuidadosamente estudada e quantificada por métodos DFT (B3LYP) auxiliadas por resultados cinéticos experimentais.⁹¹ Estes estudos avaliaram a influência dos grupos R e acoplamentos em complexos com diferentes ligantes auxiliares. Os resultados mostraram que o acoplamento Me-Me em complexos tri-coordenados foram mais rápidos, sendo vantajoso o uso de ligantes volumosos. Além disso, a maioria dos ligantes auxiliares acoplaram-se no complexo tetra-coordenado, apresentando energias de ativação superiores ou muito maiores do que para os complexos tri-coordenados.⁹¹ A presença de grupos volumosos (por exemplo fosfinas) podem aumentar a velocidade da eliminação pois causam uma repulsão estérica considerável entre os grupos R e L, diminuindo o ângulo entre R¹ e R², permitindo uma eliminação mais rápida.^{67h} Os estudos ainda mostraram que ligantes olefínicos (anidrido maléico) e que as olefinas π-aceptoras fortes (por exemplo, benzoquinonas) diminuem dramaticamente a barreira energética de acoplamento. Este último está presente em muitas reações encontradas na literatura sendo usado como catalisador [Pd(dba)₂] ou [Pd₂(dba)₃] mais algum ligantes adicionais.^{67h}

1.8.2 - Utilização de cobre nas reações de acoplamento Stille

A ideia da influência benéfica do Cu(I) como co-catalisador juntamente com paládio no acoplamento cruzado de Stille foi reconhecida na década de 90, e rapidamente estendida para muitas outras reações para a formação de C-C catalisadas com paládio, pois aquele apresentava aceleração no acoplamentos catalisados por [PdL₄] com sucesso

⁹¹ a) Perez-Rodríguez, M.; Braga, A. A. C.; Garcia-Melchor, M.; Perez-Temprano, M. H.; Casares, J. A.; Ujaque, G.; de Lera, A. R.; Álvarez, R.; Maseras, F.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3650-3657; b) Perez-Rodríguez, M.; Braga, A. A. C.; de Lera, A. R.; Maseras, F.; Álvarez, R.; Espinet, P. *Organometallics* **2010**, *29*, 4983-4991; c) Mendez, M.; Cuerva, J. M.; Gomez-Bengoa, E.; Cardenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3620-3628.

variável.⁹² Farina e Liebeskind foram os primeiros a estudar o “efeito do cobre” utilizando CuI ou outros sais de Cu(I).⁹³ Seus estudos indicaram que CuI em sistemas com ligantes “fortes”, como o PPh₃, eliminavam o ligante livre, já para os “ligantes moles” (como AsPh₃), a adição de Cu(I) levava a uma aceleração da taxa mínima pois, a dissociação do ligante do Pd(II) não é um problema. Assim, o “efeito de cobre” deixa mais branda a auto-retardação das fosfinas livres na transmetalização, com efeito forte para PPh₃ e fraco para o AsPh₃ por dois motivos: 1) A autoretardação é muito mais eficaz para L = PPh₃, e 2) CuI é um eliminador mais eficaz de PPh₃ do que AsPh₃.^{67h}

Farina e Liebeskind também propuseram que em reações acontecendo em solventes muito polares um outro fenômeno era percebido: uma transmetalização de Sn/Cu (espécie organo-cobre), indicando que a espécie participava da reação.⁹⁴ Essa proposta foi fundamental para o avanço das reações de acoplamento intramolecular de iodetos de alquenila com alcenilestananas, desenvolvido por Piers e Wong, em que as reações eram realizadas em quantidades estequiométricas de CuCl, obtendo melhores resultados com outros sais de Cu(I) sob condições catalíticas.⁹⁵

Além das contribuições citadas, a utilização de cobre como co-catalisador nas reações de acoplamentos cruzadas Stille ampliaram o conhecimento da enantiosseletividade destas, com relatos na literatura de reações catalisadas com cobre sem a necessidade do paládio, acreditando-se que funcionem através de um ciclo Cu(I)/Cu(II) semelhante ao ciclo clássico Stille de Pd(0)/Pd(II).⁹⁶ Contudo, por não apresentarem uma gama maior de reações testadas, autores consideram essa comparação inadequada.⁶⁸

Entre vários relatos encontrados na literatura com a utilização de sais cobre, dois exemplos serão representados. Primeiro a síntese total convergente do núcleo macrolítico percussor imediato da anfidinolida H1 (**86**), macrociclo de 26 membros que apresenta

⁹² Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W. 3-Stannylcyclobutenediones as nucleophilic cyclobutenedione equivalents. Synthesis of substituted cyclobutenediones and cyclobutenedione monoacetals and the beneficial effect of catalytic copper iodide on the Stille reaction *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359-5364.

⁹³ Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind L. S. On the Nature of the “Copper Effect” in the Stille Cross-Coupling. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905-5911.

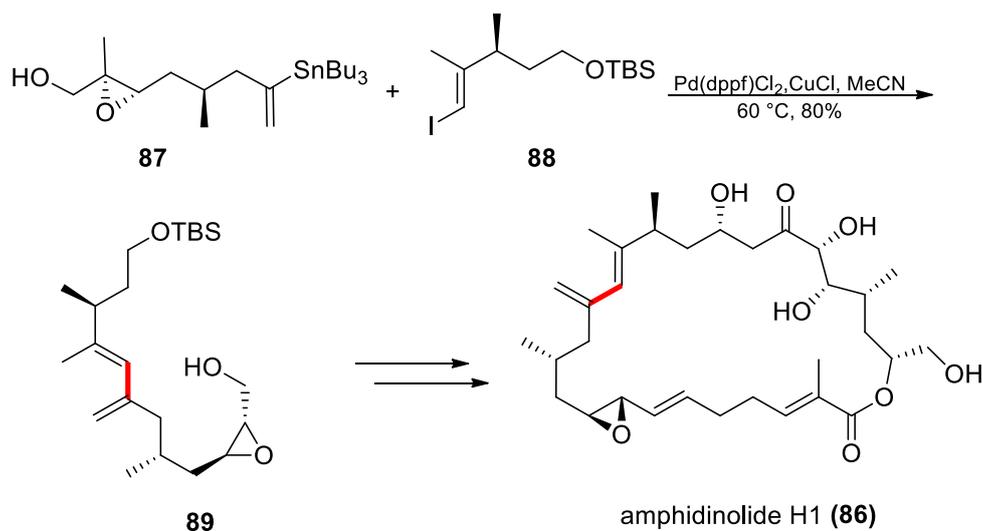
⁹⁴ a) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. Stille Coupling Made Easier—The Synergic Effect of Copper(I) Salts and the Fluoride Ion. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1152 – 1156; b) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. Stille Coupling Made Easier—The Synergic Effect of Copper(I) Salts and the Fluoride Ion *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132-1136.

⁹⁵ a) Piers, E.; Wong, T. Copper(I) chloride-mediated intramolecular coupling of vinyltrimethylstannane and vinyl halide functions. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3609–3610; b) Takeda, T.; Matsunaga, K. I.; Kabasawa, Y.; Fukiwara, T. The Copper(I) Iodide-promoted Allylation of Vinylstannanes with Allylic Halides. *Chem. Lett.* **1995**, *9*, 771 – 772; c) Mohapatra, S.; Bandyopadhyay, A.; Barma, D. K.; Capdevila, J. H.; Falck, J. R. Chiral α,β -Dialkoxy- and α -Alkoxy- β -aminostannanes: Preparation and Copper-Mediated Cross-Coupling. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4759 – 4762; d) Wittenberg, R.; Srogl, J.; Egi, M.; Liebeskind, L. S. Ketone Synthesis under Neutral Conditions. Cu(I) Diphenylphosphinate-Mediated, Palladium-Catalyzed Coupling of Thiol Esters and Organostannanes *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3033-3035.

⁹⁶ Wang, M.; Lin, Z. Stille Cross-Coupling Reactions of Alkenylstannanes with Alkenyl Iodides Mediated by Copper(I) Thiophene-2-carboxylate: A Density Functional Study. *Organometallics* **2010**, *29*, 3077-3084.

atividade biológica, sintetizado por Deng e colaboradores com 6.1% de rendimento global.⁹⁷ O acoplamento cruzado Stille catalisado por Pd entre a estanana **87** e o iodeto vinílico **88** com uma quantidade catalítica de Pd(dppf)Cl₂ na presença de CuCl em MeCN a 60°C permitiu formar o dieno conjugado **89** com 80% de rendimento (**Esquema 23**).

Esquema 23

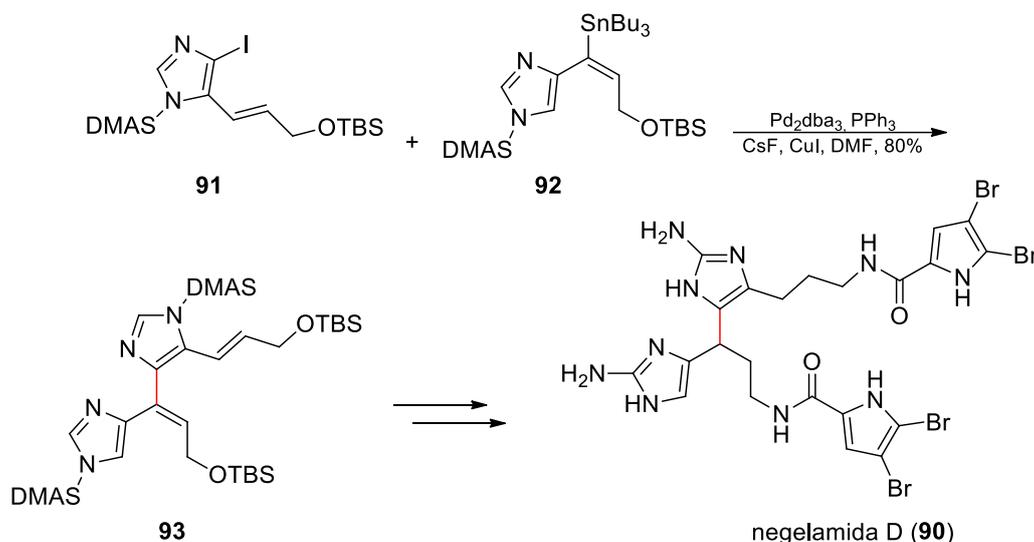


O segundo exemplo seria a síntese total da nagelamida D (**90**) descrita por Bhandari e colaboradores.⁹⁸ O acoplamento ocorreu entre o iodeto éter-silil **91** e a *E*-vinil-estanana **92** catalisada por Pd₂dba₃ em DMF para fornecer o bis vinil-imidazol **93** com 80% de rendimento (**Esquema 24**).

⁹⁷ Deng, L.; Ma, Z.; Zhao, G. Synthetic Studies toward the Total Synthesis of Amphidinolide H1. *Synlett* **2008**, 5, 0728-0732.

⁹⁸ Bhandari, M. R.; Sivappa, R.; Lovely, C. J. Total Synthesis of the Putative Structure of Nagelamide D. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1535-1538.

Esquema 24



1.8.3 - Acoplamentos Stille em condições mais brandas

Apesar das reações de acoplamento Stille ser uma metodologia bem consolidada para a formação da ligação C-C, faz-se necessário um estudo para tornar essa metodologia mais branda, principalmente, na purificação de subprodutos de estanho que apresentam alta toxicidade para animais e seres humanos.⁹⁹ Duas são as metodologias mais utilizadas para a remoção desses subprodutos. Uma consiste em lavar a fase orgânica com uma solução aquosa de fluoreto de potássio, seguido pela filtração do fluoreto de organoestanho insolúvel formado (consistindo na conversão de halogenetos de tributilestanho em fluoreto de tributilestanho insolúvel).¹⁰⁰ No entanto, uma porcentagem de ~5% de subprodutos de estanho são encontrados.¹⁰¹ Outra metodologia é lavagem da fase orgânica com uma solução 1M de NaOH para transformar os resquícios de estanho em óxidos mais polares, facilitando sua purificação por coluna cromatográfica de sílica gel.¹⁰²

Espinet e colaboradores⁶⁸ apresentam quatro abordagens para a resolução do

⁹⁹ a) Barnes, J. M.; Stoner, H. B. The Toxicology of Tin Compounds. *Pharmacol. Rev.* **1959**, *11*, 211-231; b) Boyer, I. J. Toxicity of Dibutyltin, Tributyltin and other Organotin Compounds to Humans and to Experimental Animals. *Toxicology* **1989**, *55*, 253-298.

¹⁰⁰ Grogneec, E. L.; Chretien, J. M.; Zammattio, F.; Quintard, J. P. Methodologies Limiting or Avoiding Contamination by Organotin Residues in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10207-10260.

¹⁰¹ a) Milstein, D.; Stille, J. K. A General, Selective, and Facile Method for Ketone Synthesis from Acid and Organotin Compounds Catalyzed by Palladium. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638; b) Leibner, J. E.; Jacobus, J. Facile Product Isolation from Organostannane Reductions of Organic Halides. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 449-450; c) Lapitskaya, M. A.; Vasiljeva, L. L.; Pivnitsky, K. K. Potassium fluoride on calcium fluoride – a practical reagent for removal of organotin residues from reaction mixtures. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23*, 257-259.

¹⁰² Renaud, P.; Lacôte, E.; Quaranta, L. Alternative and mild procedures for the removal of organotin residues from reaction mixtures. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2123-2126.

problema supracitado:

- 1) **Uso catalítico das estananas** – Este procedimento tem sido desenvolvido por Maleczka e colaboradores,¹⁰³ e apesar de apresentar aplicação limitada até o momento, baixos valores de contaminação de estanho têm sido observados, que estão na faixa de 5-60 ppm.¹⁰⁴
- 2) **Uso de estananas imobilizados em polímero** – O processo foi inicialmente utilizado por Kuhn e Newmann, e posteriormente aprimorado por Nicolaou.¹⁰⁵ Para as reações de acoplamentos cruzados de Stille entre grupos arila e halogenetos de heteroarilas, empregam-se os polímeros de vinil de poliestileno ou fenilestananas. O primeiro caso a reutilização dos polímeros diminui drasticamente o rendimento após quatro ciclos,¹⁰⁶ enquanto o segundo, sendo sintetizado em diferentes solubilidades e ao serem testados em algumas reações, apresentaram atividade após reciclagem de seis ciclos, em que os rendimentos caíram de 81 para 69%, apresentando apenas de 15 a 50 ppm de contaminação com estananas com o polímero insolúvel.¹⁰⁷
- 3) **Reações Stille líquido-iônico suportado e fosfônio suportado** – Esse procedimento apresenta semelhanças com o anterior, mas no quesito redução de subprodutos de estanho tem reduzido para valores inferiores à 3 ppm.¹⁰⁸
- 4) **Utilização de estananas moleculares totalmente recicláveis, ou menos tóxicas** – A utilização de azaestananas tem sido bastante utilizada por apresentar uma separação completa e reciclagem dos subprodutos de estanho. Recentemente, foram utilizadas para o acoplamento Stille sp^3 - sp^2 de alquil secundários quirais com halogenetos de arila.¹⁰⁹ Moléculas como $\text{Sn}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_2$ (que são menos

¹⁰³ a) Maleczka, R. E., Jr.; Gallagher, W. P.; Terstiege, I. Stille Couplings Catalytic in Tin: Beyond Proof-of-Principle. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 384–385; (b) Gallagher, W. P.; Terstiege, I.; Maleczka, R. E., Jr. Stille Couplings Catalytic in Tin: The “Sn–O” Approach. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3194–3204; (c) Maleczka, R. E., Jr.; Gallagher, W. P. Stille Couplings Catalytic in Tin: A “Sn–F” Approach. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4173–4176. (d) Gallagher, W. P.; Maleczka, R. E., Jr. Stille Reactions Catalytic in Tin: A “Sn–F” Route for Intermolecular and Intramolecular Couplings. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 841–846.

¹⁰⁴ Hernan, A. G.; Guillot, V.; Kuvshinov, A.; Kilburn, J. D. Polymer-supported organotin reagents in the catalytic Stille reaction. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8601–8603.

¹⁰⁵ a) Kuhn, H.; Neumann, W. P. Investigations on the Stille Reaction Carried Out with Polymer-Supported Organotin Reagents. *Synlett* **1994**, 123–124; b) Nicolaou, K. C.; Winssinger, N.; Pastor, J.; Murphy, F. Solid phase synthesis of complex natural products and libraries thereof. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2534–2537.

¹⁰⁶ Kerric, G.; Le Grogne, E.; Zammattio, F.; Paris, M.; Quintard, J.-P. Use of polymer-supported phenyltin for the creation of aryl–aryl or aryl–heteroaryl bonds via Stille cross-coupling reactions. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 103–110.

¹⁰⁷ Martínez-Arranz, S.; Carrera, N.; Albeniz, A. C.; Espinet, P.; Vidal-Moya, A. Batch Stille Coupling with Insoluble and Recyclable Stannylated Polynorbornenes. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3551–3560.

¹⁰⁸ (a) Vitz, J.; Mac, D. H.; Legoupy, S. Ionic liquid supported tin reagents for Stille cross coupling reactions. *Green Chem.* **2007**, *9*, 431–433; (b) Louaisil, N.; Pham, P. D.; Boeda, F.; Faye, D.; Castanet, A.-S.; Legoupy, S. Ionic Liquid Supported Organotin Reagents: Green Tools for Stille Cross-Coupling Reactions with Brominated Substrates. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 143–149; c) Poupon, J.C.; Marcoux, D.; Cloarec, J.-M.; Charette, A. B. Removal, Recovery, and Recycling of Triarylphosphonium-Supported Tin Reagents for Various Organic Transformations. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3591–3594.

¹⁰⁹ Li, L.; Wang, C.-Y.; Huang, R.; Biscoe, M. R. Stereoretentive Pd-catalysed Stille cross-coupling reactions of secondary alkyl azastannatranes and aryl halides. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 607–612.

tóxicos e menos reativos) estão sendo empregados nos acoplamentos, pois fornecem produtos relativamente livres de contaminação com estanho, que são facilmente removidos por simples filtração. Alguns trabalhos já têm sido relatados usando esse procedimento, com resultados satisfatórios.¹¹⁰

1.8.4 - Acoplamento Stille em água

Mesmo na busca por condições mais brandas (solventes menos tóxicos e temperaturas brandas) e que atendam aos 12 Princípios da Química Verde, o procedimento padrão para estas reações tem se perpetuado, como a utilização de solventes orgânicos (por exemplo, THF, DMF, NMP) e muitas vezes a temperaturas acima da temperatura ambiente, como reações em refluxo.¹¹¹

Na busca por um procedimento “Verde”, Lipshutz e colaboradores¹¹² realizaram acoplamentos Stille com à temperatura ambiente (na maioria dos casos), solução aquosa e o surfactante TPGS-750-M (polietanol- α -tocoferilsuccinato) (**Figura 15**). Este já foi relatado pelo Lipshutz que em meio aquoso forma nanomicelas, dentro das quais vários acoplamentos cruzados ocorrem de forma eficiente.¹¹³

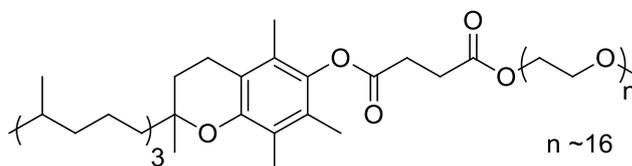


Figura 15: Estrutura molecular do surfactante TPGS-750-M.

Após levantamento na literatura, os autores iniciaram seus estudos utilizando Pd(P(*t*-Bu)₃)₂ (2% molar) como catalisador e brometos e cloretos de arilas para serem

¹¹⁰ (a) Fouquet, E.; Pereyre, M.; Rodriguez, A. L. New Monoorganostannanes as Efficient Reagents for Palladium-Catalyzed Coupling Reactions. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5242-5243; (b) Rodriguez, A. L.; Peron, G.; Duprat, C.; Vallier, M.; Fouquet, E.; Fages, F. The use of a monoorganotin derivative of pyrene in the palladium(0)-catalyzed synthesis of a new metal-cation complexing molecule displaying excited state charge transfer properties. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1179-1182; (c) Fouquet, E.; Rodriguez, A. L. Activated Monoorganotins for the Modified Stille Coupling Reaction with Triflates. *Synlett* **1998**, 1323-1324; (d) Herve, A.; Rodriguez, A. L.; Fouquet, E. Stille Cross-Coupling of Activated Alkyltin Reagents under “Ligandless” Conditions. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1953-1956.

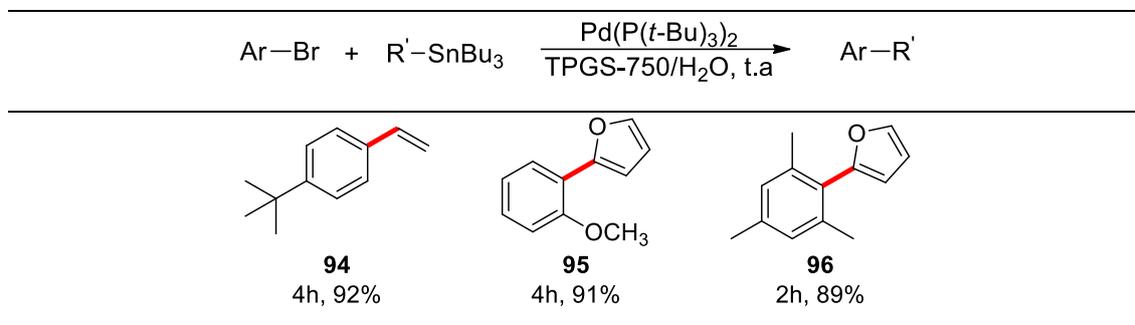
¹¹¹ a) Littke, A. F.; Fu, G. C. The First General Method for Stille Cross-Couplings of Aryl Chlorides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2411-2413; b) Li, J.H.; Liang, Y.; Wang, D.-P.; Liu, W.-J.; Xie, Y.-X.; Yin, D.-L. Efficient Stille Cross-Coupling Reaction Catalyzed by the Pd(OAc)₂/Dabco Catalytic System. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2832-2834.

¹¹² Lu, G.; Caib, C.; Lipshutz, B. H. Stille couplings in water at room temperature. *Green Chem.*, **2013**, *15*, 105-109.

¹¹³ a) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Abela, A. R.; Moser, R.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy, A.; Gaston, R. D.; Gadwood, R. C. TPGS-750-M: A Second-Generation Amphiphile for Metal-Catalyzed Cross-Couplings in Water at Room Temperature. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4379-4391; b) Lipshutz, B. H.; Taft, B. R.; Abela, A. R. Catalysis in the Service of Green Chemistry: Nobel Prize-Winning Palladium-Catalyzed Cross-Couplings, Run in Water at Room Temperature: Heck, Suzuki-Miyaura and Negishi reactions carried out in the absence of organic solvents, enabled by micellar catalysis. *Platin. Met. Rev.* **2012**, *56*, 62-74; c) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. “Designer”-Surfactant-Enabled Cross-Couplings in Water at Room Temperature. *Aldrichimica Acta*, **2012**, *45*, 3-16.

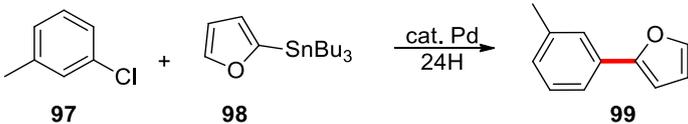
acoplados com vinil ou 2-furil-tributilestanho. Foi empregado solução aquosa 2% em peso de TPGS-750-M à temperatura ambiente (0,25 M), obtendo-se excelentes rendimentos com tempos de duas a quatro horas (**Esquema 25**).

Esquema 25



A partir dos resultados obtidos, os autores selecionaram tanto o 3-clorotolueno (**97**) como o 2-furiltributilestanho (**98**) para otimizar o acoplamento, com a adição de aditivos e a combinação entre Pd(P(*t*-Bu)₃)₂ e DABCO. Alguns resultados podem ser aqui destacados na tabela abaixo (**Tabela 6**).¹¹²

Tabela 6: Reações de acoplamento Stille otimizadas.^a (Adaptado).

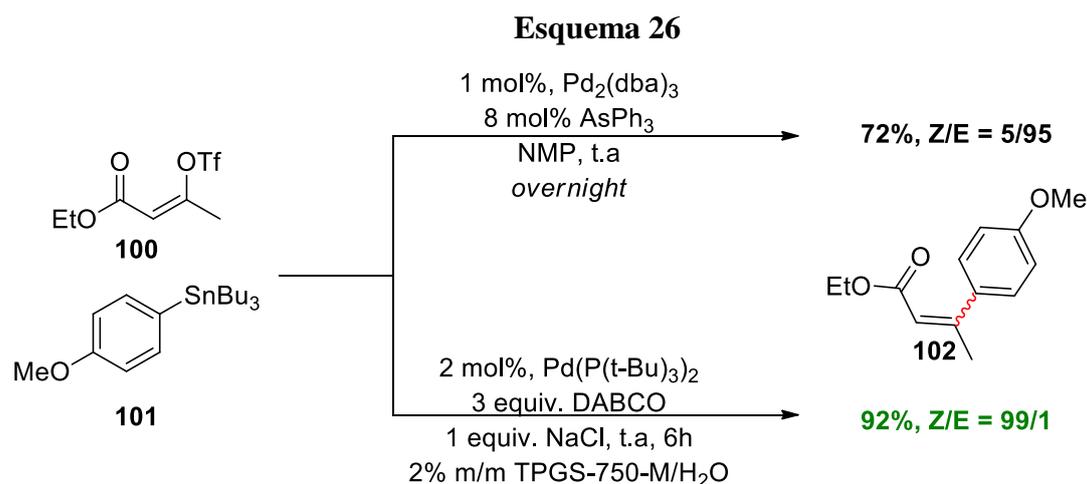


Entrada	Surfactante	Aditivo	Conversão (%) ^b
1	TPGS-750-M	DABCO	37
2	TPGS-750-M	NaCl ^c	32
3	TPGS-750-M	DABCO + NaCl ^c	50, 85 ^{d,e}
4	TPGS-750-M	DABCO + NaF ^c	35
5	-	DABCO + NaCl ^c	39
6	SDS	DABCO + NaCl ^c	50
7	Triton X-100	DABCO + NaCl ^c	40
8	Brij 30	DABCO + NaCl ^c	39
9	CTAB	DABCO + NaCl ^c	55

^aCondições: haleto de arila (0.250 mmol), reagente de organo-estanho (0.275 mmol), Pd(P(*t*-Bu)₃)₂ (0.005 mmol), solução aquosa do surfactante (2 p/p.%, 1 mL), aditivo (0.750 mmol) t.a, 24 h. ^bConversão determinada por CG. ^c1.0 equiv. ^d50 °C. ^eRendimento isolado.

Inicialmente, vários catalisadores e aditivos de uso comum foram testados, apresentando resultados satisfatórios na combinação Pd(P(*t*-Bu)₃)₂/DABCO (**Tabela 6**, entrada 1). Foi observado que na utilização do aditivo NaCl com DABCO a conversão era aumentada consideravelmente (**Tabela 6**, entrada 3) quando comparado com a conversão com apenas aditivo NaCl (**Tabela 6**, entrada 2), mas esse aumento não foi observado com a adição do aditivo NaF. Segundo os autores, o aditivo com íons cloretos proporcionam micelas maiores e reorganizadas, oferecendo uma maior superfície de contato, aumentando assim, ligações dos substratos e catalisadores. É possível notar na Entrada 3, que o rendimento de **99** atinge os 85% com um leve aquecimento a 50°C. Na ausência do surfactante, nota-se baixa conversão (**Tabela 6**, entrada 3 vs 5). Também foram testados outros surfactantes que mostraram-se ser igualmente eficazes para esta reação modelo (**Tabela 6**, entrada 6 a 9).

Várias outras reações de acoplamento foram testadas, com diferentes substratos e catalisadores, empregando o protocolo “Verde”. Assim, com as condições otimizadas, os autores propuseram comparar reações de acoplamento Stille entre condições convencionais com reações empregando os princípios da Química Verde. A que será apresentada envolve o acoplamento do *Z*-triflato (**100**) e o tributil-4-metóxilfenil-estannano (**101**) em NMP, levando ao produto **102** em uma mistura *Z/E* = 5/95¹¹⁴, seletividade com rendimento de 72%. Já no uso do protocolo “Verde” ocorre uma inversão, formando o **102** em 92% de rendimento e mistura *Z/E* = 99/1 (**Esquema 26**).



Os protocolos desenvolvidos por Lipshutz e colaboradores são ambientalmente amigáveis, uma vez que não é necessário a utilização de solventes orgânicos para o meio

¹¹⁴ Farina, V.; Roth, G. P.; Catalyst tailoring for palladium-mediated cross coupling of arylstannanes with vinyl triflates. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4243-4246.

reacional e sim pequenas quantidades do solvente água. Apresentam fácil extração com uma quantidade mínima recuperável de um único solvente. Além disso, essas reações ocorreram em altos rendimentos e estereoseletividade, sendo um procedimento considerável para aplicações em alvos complexos na síntese orgânica.

1.8.4 - Síntese Total da (-)-Marinisorolida C

Recentemente, Dias e De Lucca,¹¹⁵ publicaram a primeira síntese total da macrolactona de 34 membros e 11 centros estereogênicos, (-)-Marinisorolida C (**103**) em 25 etapas (sequência linear mais longa) e um rendimento global de 1%. A reação de acoplamento cruzado Stille foi empregada para montar o polieno e formar a ligação compreendida entre os carbonos C7-C8 (**Figura 16**).

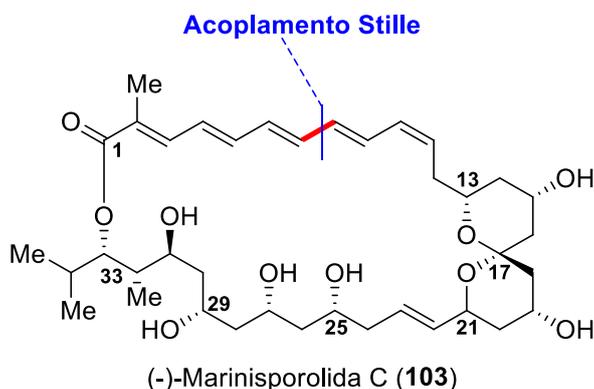


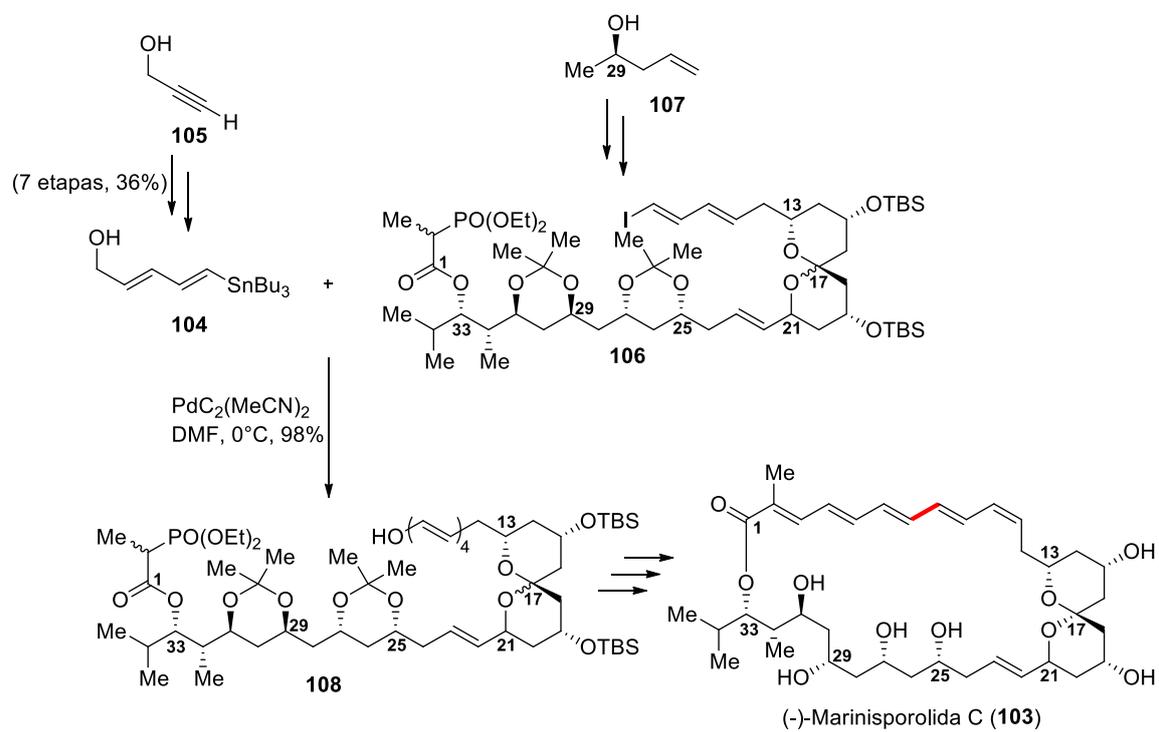
Figura 16: Estrutura molecular do (-)-Marinisorolida C (**103**).

Para a reação de acoplamento Stille cruzado foram construídos os fragmentos vinil estanana **104**, a partir do álcool propágico (**105**) em 7 etapas com rendimento global de 36% e o iodeto vinílico **106**, tendo como precursor o (*R*)-4-penten-2-ol (**107**) disponível comercialmente. A reação foi realizada à 0°C, em DMF, catalisada por PdCl₂(MeCN)₂ e rendimento de 98% para formar o álcool **108**.¹¹⁶ Após 4 etapas e rendimento de 15%, o produto alvo foi alcançando (**Esquema 27**).

¹¹⁵ a) Dias, L.C.; De Lucca Jr, E. C. Total Synthesis of the Oxopolyene Macrolide (-)-Marinisorolide C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6278–6281; b) Dias, L.C.; De Lucca Jr, E. C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3019–3045.

¹¹⁶ Stille, J. K.; Groh, B. L. Stereospecific cross-coupling of vinyl halides with vinyl tin reagents catalyzed by palladium. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813-817.

Esquema 27



2 - Objetivos gerais

Diante do exposto e do ponto de vista científico, o objetivo deste trabalho é alcançar a síntese total da Ieodomicina D, propondo uma nova rota sintética linear/convergente na síntese dos fragmentos estanana a partir do (*R*)-1,4-pentadiol e do iodeto vínlico, tendo o primeiro o ácido glutâmico natural como substrato de partida. Estes seriam então acoplados utilizando a reação de acoplamento de Stille nas versões convencional e direta com a utilização do micro-ondas, seguido pela determinação e identificação espectroscópicas das moléculas sintetizadas.

2.1 - Objetivos específicos

1. Contribuir para o conhecimento químico e propor uma síntese total da Ieodomincinas com menos etapas;
2. Utilizar reagentes presentes no laboratório, comercialmente disponíveis - álcool propargílico e ácido glutâmico – como reagentes de partidas, na produção de um intermediário comum as ieodomincinas C-D, empregando o acoplamento Stille;
3. Investigar as metodologias de proteção e desproteção do 1,4-pentanodiol para a preparação do fragmento C4-C10;
4. Fazer acoplamentos modelos de Stille para investigar as metodologias clássica e o acoplamento via radiação micro-ondas;
5. Aplicar a melhor metodologia no acoplamento do fragmento quiral e na síntese da molécula-alvo;
6. Determinar as estruturas das substâncias isoladas através de métodos espectrométricos e espectroscópicos.

3 - Resultado e Discussão

3.1 - Análise Retrossintética

Para a síntese da Ieodomicina D (**4**) e com análise de sua estrutura, escolhemos uma metodologia em que a molécula se conecta em dois fragmentos, ligados através dos C3-C4.

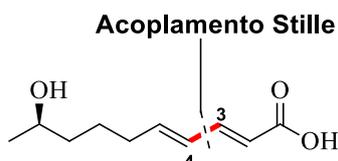


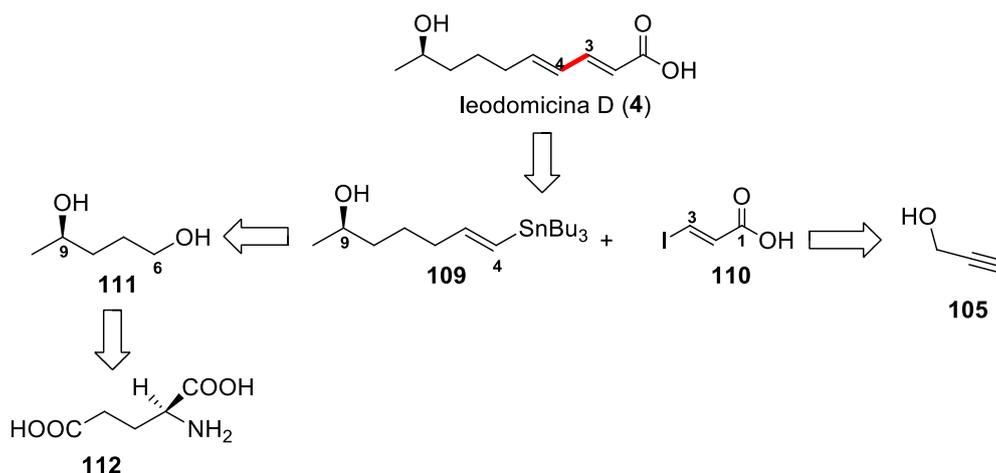
Figura 17: Ponto de desconexão da molécula (**4**) entre os carbonos C3-C4.

A partir desse ponto de desconexão, os dois fragmentos da nossa proposta sintética para uma reação de acoplamento Stille cruzado seriam os fragmentos estanana **109** (fragmento C4-C10) e o menor fragmento o iodeto vinílico **110** (fragmento C1-C3). Para a síntese de **109** a molécula de partida seria o (*R*)-1,4-pentanodiol (**111**),¹¹⁷ que seria proveniente do ácido glutâmico natural **112** (ácido-(*L*)-glutâmico),¹¹⁸ que forneceria o estereogênico *R*-C9 seria gerado. Essa escolha é de extrema importância para a obtenção do centro desejado, para a manutenção do centro estereogênico da ieodomicina **4**. O fragmento do iodeto vinílico **110** (fragmento C1-C3) seria obtido a partir do alquênol álcool propagílico (**105**) (**Esquema 28**).

¹¹⁷ Hollie, J.; Berryman, K.; Jones, J.; Gopalan, A. Bakers' yeast reductions of alkyl levulinates: synthesis of (*R*)-(+)- and (*S*)-(-)-4-methylbutyrolactones. *Synthetic Communication* **1990**, *20*, 999-1010.

¹¹⁸ Chooprayoon, S.; Kuhakarn, C.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. Asymmetric total synthesis of (+)-swainsonine. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 531-537.

Esquema 28

3.2 - Síntese do ácido-(*E*)-3-iodoacrílico (**110**) – Fragmento C1-C3

A síntese iniciou com o material de partida álcool propargílico (**105**), o qual foi oxidado via uma reação de Jones¹¹⁹ para formar o ácido propiônico (**113**) em 50% de rendimento, como um líquido incolor. Devido a sua instabilidade, foi destilado à vácuo (ponto de ebulição PE 58°C à 21mBar) e utilizado para o próximo passo imediatamente. A confirmação desse alquínico álcool foi confirmada pelo espectro de infravermelho apresentando uma banda larga de estiramento de hidroxila (O-H) em 3286 cm⁻¹, além da banda em 2123 cm⁻¹ característica da ligação tripla C-C.

A molécula **113** foi transformada no iodeto vinílico alvo a partir da reação de adição com HI sob aquecimento, em um processo com duração de 20h, formando um produto sólido branco com ponto de fusão 140-144°C (lit 147-149°C) (**Figura 18**).¹²⁰

¹¹⁹ Wolf, V. Notiz über die Darstellung der Propiolsäure. *Chemische Berichte*. **1953**, 86, 735-737.

¹²⁰ Cox, L.R.; Deboos, G.A.; Fullbrook, J.J.; Percy, J.M.; Spencer, N. Applying asymmetric dihydroxylation to the synthesis of difluorinated carbohydrate analogues: a 1,1-difluoro-1-deoxy-D-xylulose. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, 16, 347-359; b) Takeuchi, R.; Tanabe, K.; Tanaka, S. Stereodivergent Synthesis of (*E*)- and (*Z*)-2-Alken-4-yn-1-ols from 2-Propynoic Acid: A Practical Route via 2-Alken-4-ynoates. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1558-1561.

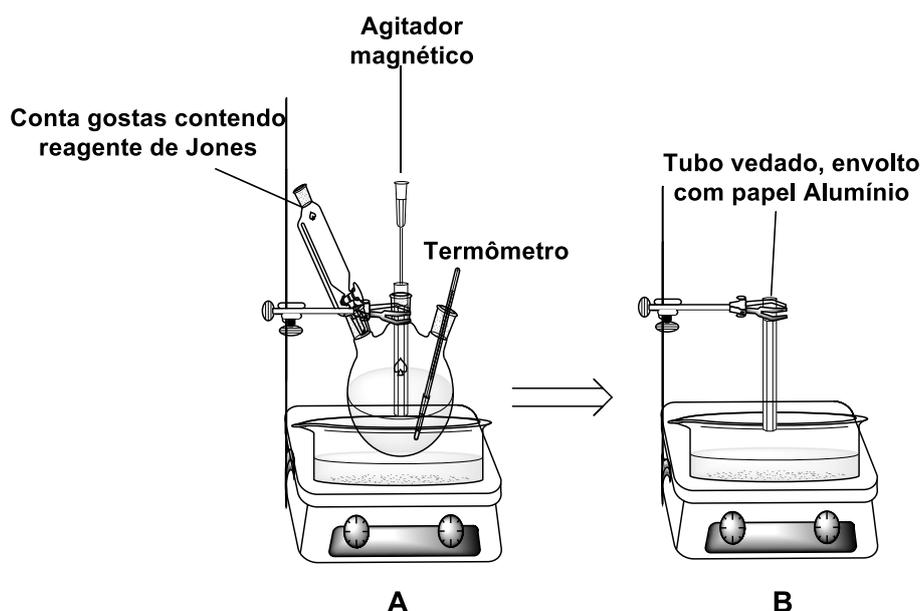


Figura 18: A) preparo do ácido *E*-110. B) preparo do éster *E*-114.

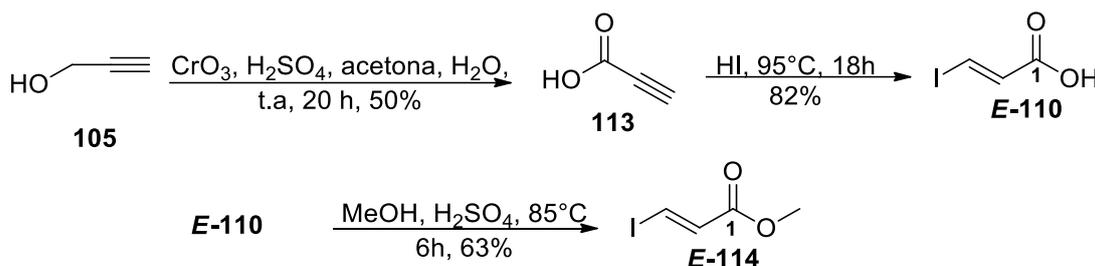
No espectro do IV foi observado o desaparecimento do sinal característico de ligação tripla e pelo espectro de RMN de ^1H foi possível ver sinais característicos dos hidrogênios olefínicos do *E*-110, onde os dois dubletos em 6,90 ppm e 8,10 ppm têm $^3J = 15,7\text{Hz}$, caracterizando assim o estereoisômero *trans*. Um dos maiores problemas encontrados para a síntese do fragmento C1-C3 foi a esterificação do ácido *E*-110 para o éster *E*-114. O éster apresentou elevada instabilidade, principalmente na evaporação à vácuo. Muitas metodologias foram testadas repetidamente, até otimizar a obtenção de *E*-114 em 65% de rendimento (Tabela 7, entrada 1).

Tabela 7: Condições reacionais da reação de esterificação do (*E*)-3-iodoacrilato de metila (*E*-114).

Entrada	Catalisador	Temp. °C	Tempo (h)	Solvente	Rend. (%)
1	H ₂ SO ₄	85	6	MeOH	20-65
2	APTS	t.a	22	MeOH	32
3	HPW	85	24	MeOH	25
4	DMAP/DIC	t.a	48	CH ₂ Cl ₂	-
5	SOCl ₂	85	1	MeOH	21

O éster apresentou aspecto na forma de sólido amarelo pálido pf: 42-45°C (lit. 42-45°C),¹²¹ sendo formação comprovada pelo desaparecimento da banda de estiramento OH no IV, com o aparecimento do singlete referente a metoxila (OCH₃) em 3,75 ppm no espectro de RMN de H¹ e 4 sinais no espectro de RMN de ¹³C (**Esquema 29**).

Esquema 29



3.3 - Reação modelo de hidroestanição para a síntese da heptinil-estanana

Antes de dar prosseguimento a síntese racêmica do fragmento C4-C10, foram feitas reações testes para avaliar a qualidade do hidreto de tributilestanho (HSnBu₃) que dispunha no laboratório e determinar uma metodologia que resultasse em bons rendimentos e seletividade (*E:Z*) na preparação da alquenil-estanana. A proposta sintética teve como material de partida o hept-1-ino (**115**) através da reação radicalar com excesso de HSnBu₃, na presença de AIBN catalítico em um tubo selado, à 90°C e 48h de reação, que levou a obtenção da vinil estanana **116** em 76% de rendimento.¹²² O desaparecimento das bandas de estiramento em 3200 cm⁻¹ (ν ≡C-H) e 2120 cm⁻¹ (ν C≡C) e aparecimento da banda de estiramento em 1597 cm⁻¹ referente a dupla ligação ligada ao estanho (**Figura 19**) corroboram a formação da alquenil-estanana.

¹²¹ Batsanov, A. S.; Knowles, J. P.; Whiting, A. Mechanistic Studies on the Heck–Mizoroki Cross-Coupling reaction of a hindered vinylboronate ester as a key approach to developing a highly stereoselective synthesis of a C1–C7 *Z, Z, E*-triene synthon for viridenomycin. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2525-2532.

¹²² Jung, M. E.; Light, L. A. Preparation of iodoallylic alcohols via hydrostannylation: spectroscopic proof of structures. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3851-3854.

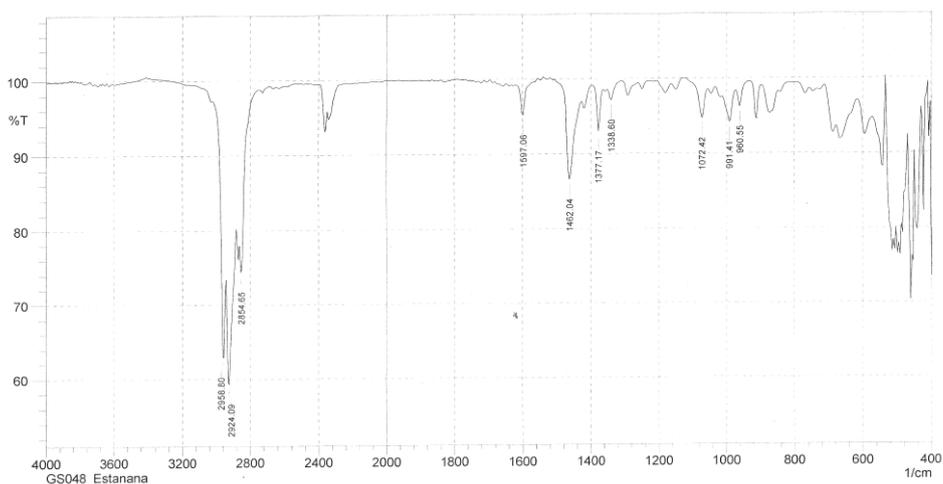


Figura 19: Espectro de infravermelho da heptil estanana **116**.

Na análise dos espectros de RMN os resultados não foram animadores, pois a estrutura obtida se mostrou com uma mistura de isômeros com baixa seletividade para a estanana *E-116* de interesse (*E:Z* = 1:2,5). Esta mesma mistura pôde ser visualizada através dos 4 sinais que aparecem na região de carbonos olefínicos no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 20).

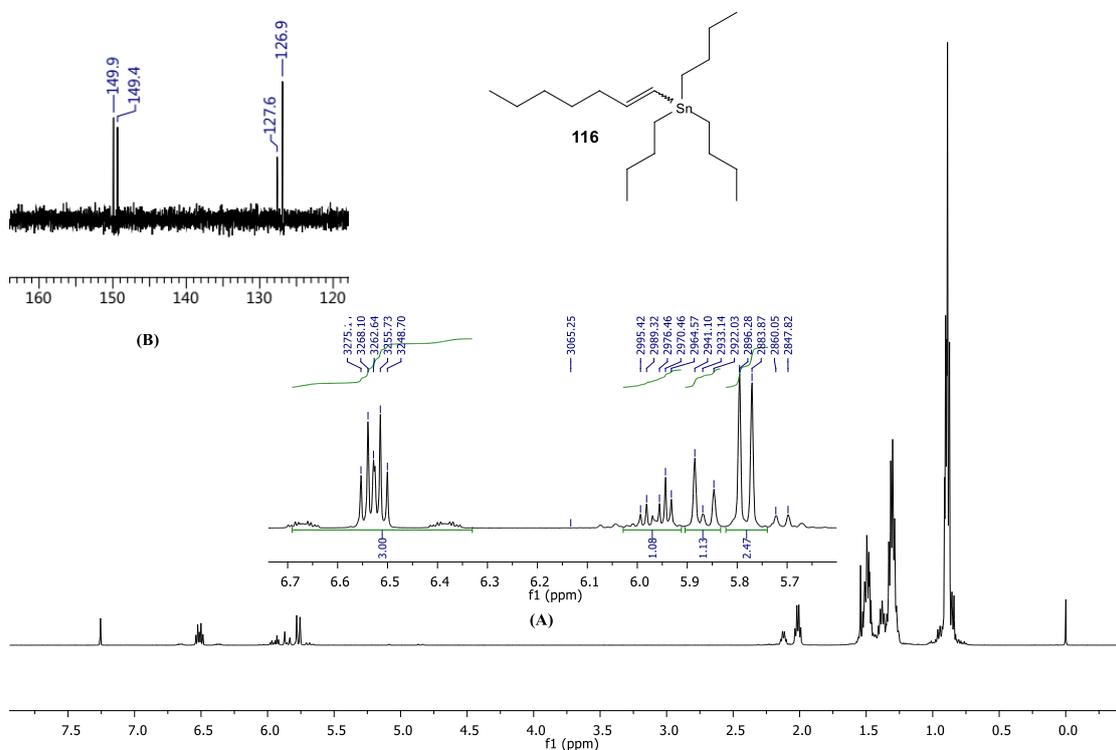
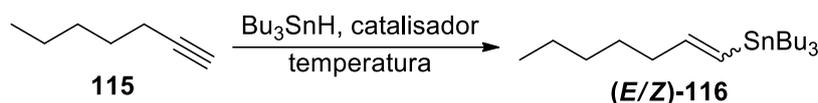


Figura 20: Espectro de RMN de ^1H do **116**, (CDCl_3 , 500MHz). (A) ampliação do espectro de RMN de ^1H região olefínica. (B) ampliação do espectro de RMN de ^{13}C região olefínica.

Mediante a este resultado indesejado, nossos esforços foram direcionados na busca de uma metodologia que proporcionasse uma melhora significativa na seletividade da ligação dupla. Com este intuito, testamos mais duas metodologias (**Tabela 8**).

Tabela 8: Condições reacionais testadas para a melhor seletividade para a formação da alquil-estanana.



Entrada	Catalisador	Temp. (°C)	Rendimento (%)	Proporção (E/Z)
1 ¹²³	AIBN	90	78	1:2,5
2 ¹²³	Per. Benzoíla	90	76	1:7
3 ¹²⁴	PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	0	60	100:0

Como pode ser visto na tabela 8, as entradas 1 e 2, com a utilização de iniciadores radiculares e aquecimento, apresentaram uma maior seletividade para o indesejado isômero **Z-116**, enquanto que a entrada 3, realizada à baixa temperatura e empregando catalisador de paládio, apresentou total seletividade para o isômero **E-116**.^{124b} A determinação das seletividades foi baseada nos sinais dos hidrogênios olefínicos (H₁ e H₂). Nitidamente nas figuras 16a e 16b temos uma mistura dos isômeros **Z** e **E-116**, tanto o isômero **Z-116** aparecendo em maior proporção que **E-116** (5,86 ppm (1H, d, *J* = 18,8 Hz, H₁)/ 5,95 ppm (1H, td, *J* = 18,8, 5,8 Hz, H₂)). Diferentemente, na figura 16c só visualizamos o isômero **E-116**. Sendo assim, os resultados encontrados confirmaram que a hidroestanição mediada por paládio (**Tabela 8**, entrada 3) a melhor metodologia a ser empregada, mesmo com menor rendimento quando comparado com as metodologias escritas nas entradas 1 e 2.

¹²³ Avalos, M.; Babiano, R.; Bravo, J.; Cintas, P.; Jiménez, J.; Palacios, J.C.; Ranu, B. C. Cycloadditions with clays and alumina without solvents. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2013-2016.

¹²⁴ a) Heravi, M. M.; Hashemi, E.; Azimian, F. Recent developments of the Stille reaction as a revolutionized method in total synthesis. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7-21; b) Betzer, J. F.; Delalogue, F.; Muller, B.; Pancrazi, A.; Prunet, J. Radical Hydrostannylation, Pd(0)-Catalyzed Hydrostannylation, Stannylicupration of Propargyl Alcohols and Enynols: Regio- and Stereoselectivities. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768-7780.

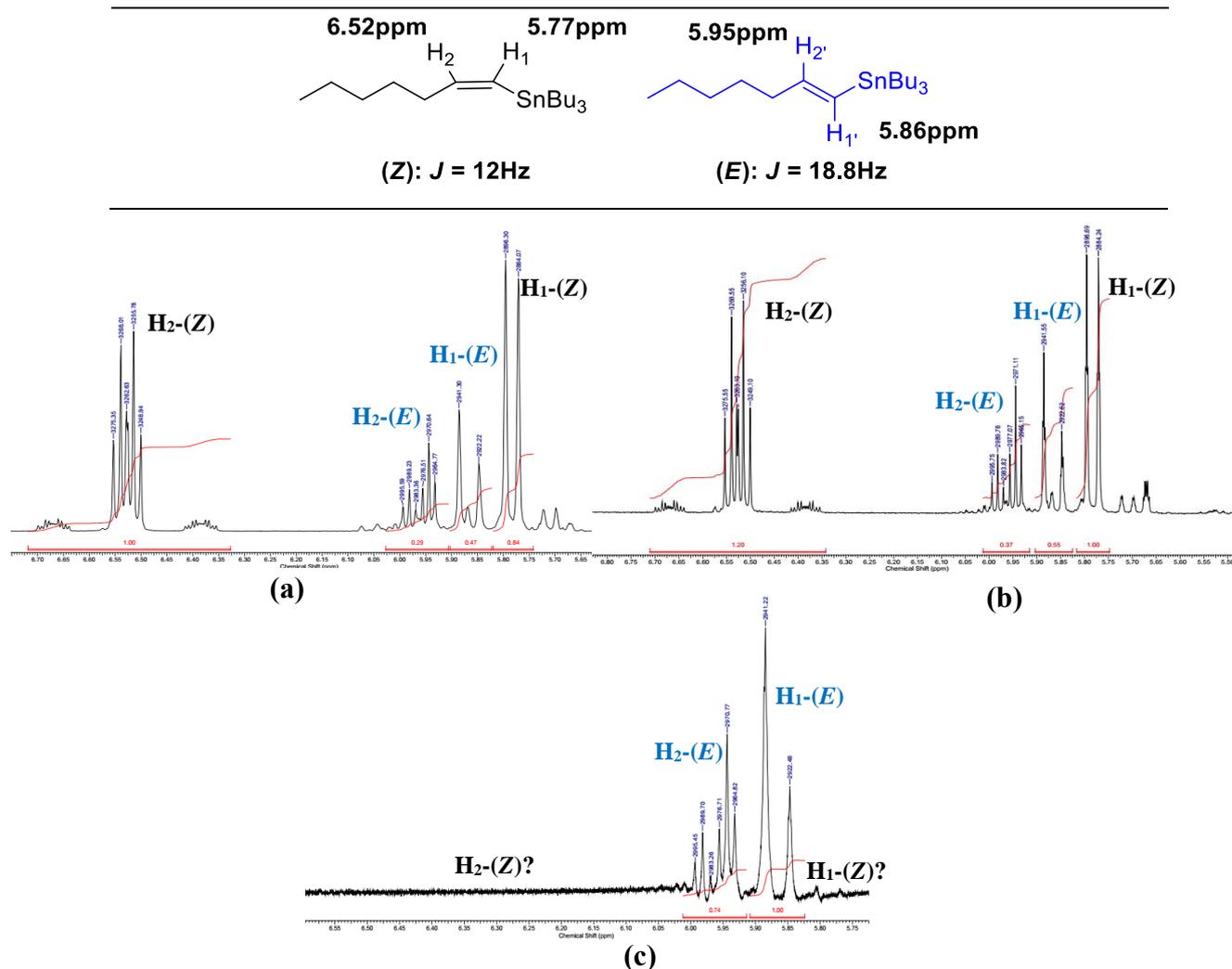
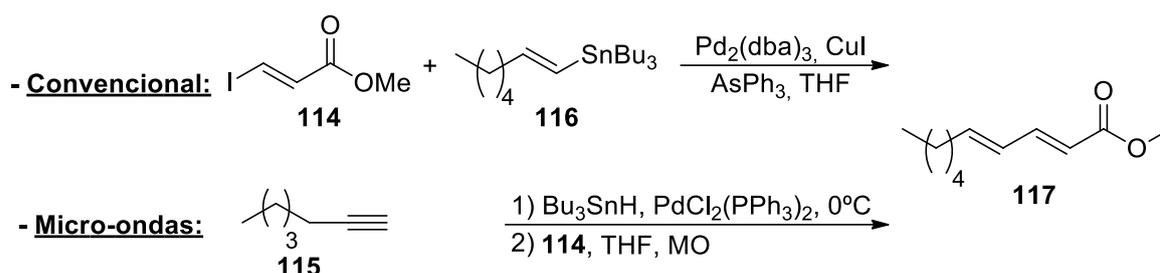


Figura 21: Ampliação do espectro de RMN de ^1H da molécula **116** na região olefínica. (a) AIBN, 90°C , 78% (E/Z : 1:2,5). (b) Peróxido de benzoíla, 90°C , 76% (E/Z : 1:7). (c) $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$, 0°C , 60% (E/Z : 100:0).

Sanado o problema da seletividade na formação da estanana, realizamos os testes iniciais de acoplamento modelo Stille entre o iodeto vinílico **E-114** e a heptil estanana **E-116**. O acoplamento foi realizado empregando a metodologia convencional¹²⁵ e, alternativamente, a metodologia em micro-ondas,¹²⁴ sendo feita a preparação da estanana *in situ* para formar o produto de acoplamento *O*-deóxi-ieodomicina **117** (Esquema 30).

¹²⁵ Costantino, V.; Fattorusso, E.; Mangoni, A.; Perinu, C.; Teta, R.; Panza, E.; Ianaro, A. Tedarenes A and B: Structural and Stereochemical Analysis of Two New Strained Cyclic Diarylheptanoids from the Marine Sponge *Tedania ignis*. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6377-6383.

Esquema 30



Os acoplamentos *Stille* apresentaram como resultados misturas complexas, e mesmo após serem purificados em coluna cromatográfica de sílica *flash*, não foi possível obter espectros sem sinais de impurezas. Assim os rendimentos não puderam ser estimados. Para o método convencional, o produto de acoplamento **117** foi obtido em 15% de rendimento, enquanto para a metodologia alternativa, empregando micro-ondas (programação do MO foi ajustada para 200W, em pulso de 15min à 100°C) com a produção da estanana *in situ*, obteve-se um rendimento de 30% de **117**. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C apresentaram sinais que confirmaram a formação do produto de acoplamento, apesar das impurezas presentes (**Figura 22**).

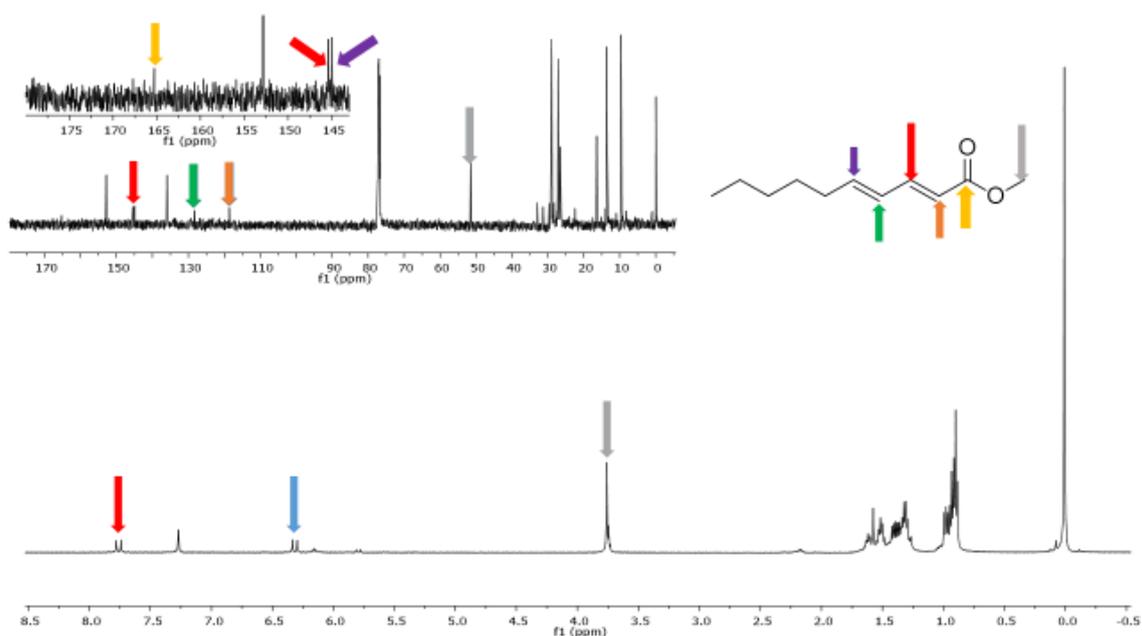
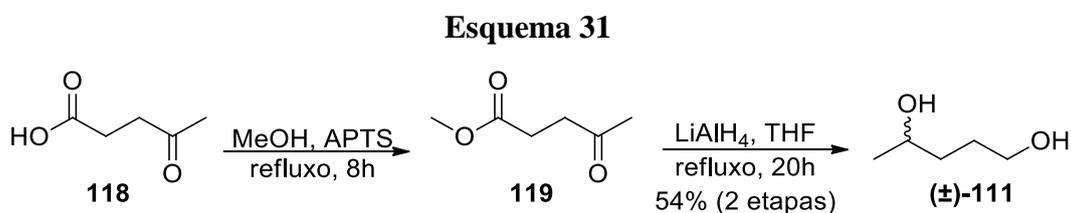


Figura 22: Espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C da molécula **117**.

3.4 – Reações para a determinação do melhor grupo protetor para o 1,4-pentanodiol [(±)-111]

3.4.1 – Síntese do (±)-1,4-pentanodiol [(±)-111]

A síntese total seguiu na busca por estratégias de proteção para o diol (±)-**111**, com os testes iniciados a partir do racemato (±)-**111**, disponível comercialmente (Sigma-Aldrich, 5g) e que alternativamente foi sintetizado em duas etapas, tendo o ácido levulínico (**118**) como material de partida. Esta etapa envolveu a esterificação com MeOH, formando o levulinato de metila **119** que, sem tratamento prévio, foi utilizado imediatamente na reação seguinte de redução e formação do diol racêmico (±)-**111** em 54% de rendimento para as duas etapas (**Esquema 31**).



A síntese diol racêmico foi confirmado pelos espectros de IV, onde observar-se o desaparecimento da banda de carbonila de éster (1741 cm^{-1} , $\nu\text{ C=O}$) e aparecimento da banda característica da hidroxila (3328 cm^{-1} , $\nu\text{ O-H}$), além dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C de 90 MHz das figuras 18 e 19 respectivamente.

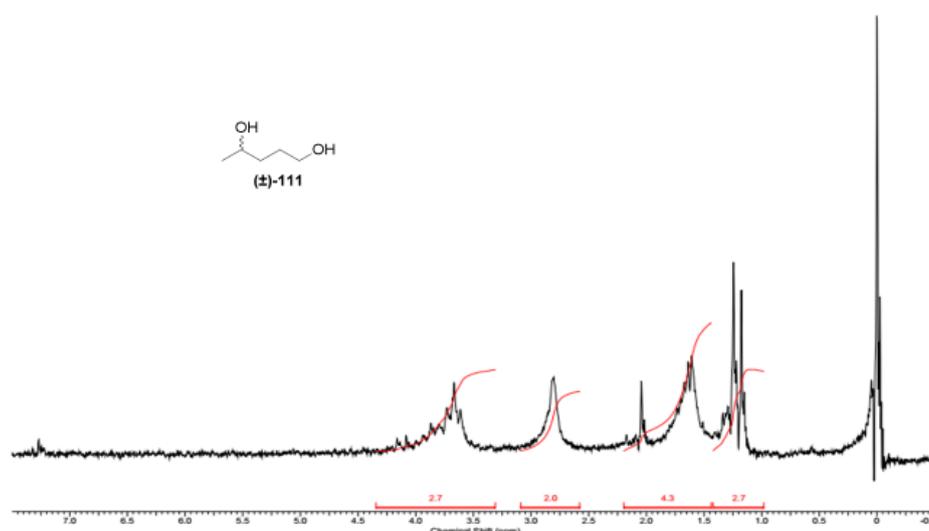


Figura 18: Espectro de de RMN de ^1H (90 MHz, CDCl_3) do diol (±)-**111**.

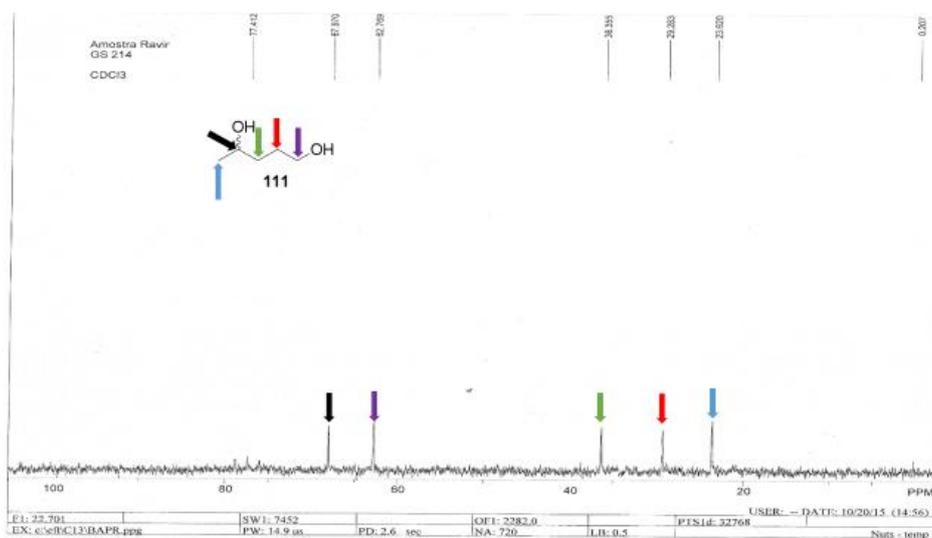


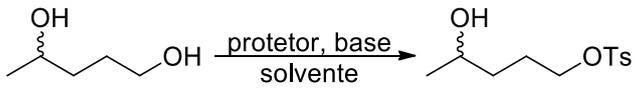
Figura 23: Espectro de de RMN de ^{13}C (90 MHz, CDCl_3) do diol (\pm)-**111**.

3.4.2 - Proteção do 1,4-pentanodiol

O passo inicial para a manipulação dos grupos protetores se deu pela busca do grupo protetor ideal para realizar uma proteção seletiva da hidroxila primária do diol (\pm)-**111**, em detrimento da di-proteção, o que proporcionaria uma diminuição significativa no número de etapas global da síntese total da molécula **4**. Deste modo, testou-se a utilização do cloreto de tosila (TsCl , 1,1 eq) na proteção seletiva da hidroxila primária de (\pm)-**111**, utilizando Et_3N dissolvido em CH_2Cl_2 à 0°C , com duração de 3h, sendo acompanhado por CCD.¹²⁶ No entanto, ao se fazer uma análise prévia no IV, esperava-se o aparecimento da banda característica do estiramento da hidroxila, mas o sinal característico não apareceu, indicado a provável proteção total das hidroxilas. Mesmo adicionando quantidade menores que 1 equivalente de TsCl e na temperatura de -20°C , os resultados foram insatisfatórios, levando a busca de outras metodologias como segue na tabela abaixo (**Tabela 9**).

¹²⁶ Yavad, J. S.; Narasimhulu, G.; Mallikarjuna, N.; Subba, B.V. Total synthesis of (+)-pseudohygroline. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1574-1577.

Tabela 9: Condições testadas para a monoproteção seletiva da hidroxila primária de (\pm)-**111**.

						
Entrada	Base	Temperatura (°C)	Solvente	Tempo (h)	Protetor	Catal.
1	piridina	0	CH ₂ Cl ₂	20	TsCl	-
2	Et ₃ N	0	CH ₂ Cl ₂	2	MsCl	DMAP
3	piridina	0	piridina	4	TsCl	-
4	Et ₃ N	-20	CH ₂ Cl ₂	24	MsCl	DMAP
5	Et ₃ N	-20	CH ₂ Cl ₂	24	MsCl	DMAP
6 ¹²⁷	DIPEA	t.a	tolueno	1	TsCl	Bu ₂ SnO
7	Et ₃ N	-15	CH ₂ Cl ₂	0,5	MsCl	-

Após inúmeros insucessos, o abandono dessa estratégia foi inevitável e a nova alternativa seria a proteção das duas hidroxilas. A síntese então foi retomada protegendo-se o diol (\pm)-**111** totalmente por reação com TBSCl e imidazol em DMF em rendimento de 93% (**Esquema 32**).¹²⁸

Esquema 32



A formação do di-éter sililado (\pm)-**120** foi confirmada pelo desaparecimento da banda referente à OH no espectro de IV, indicando a completa conversão das OH em éteres de silício. Já no espectro de RMN de ¹H a presença dos sinais em 0,05 ppm (integração 12H) e dois singletos em 0,88 ppm (integração 18H) indicaram a presença dos grupos TBS (**Figura 24**) e no espectro de RMN de ¹³C em 26,0 ppm (**Figura 25**).

¹²⁷ Guillaume, M.; Yolande Lang, Y. Further improvements of the dibutyl tin oxide-catalyzed regioselective diol tosylation. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 579-582.

¹²⁸ Corey, E. J.; Verkateswarlu, A. Protection of hydroxyl groups as tert-butyldimethylsilyl derivatives. *J. Am. Chem.* **1972**, *94*, 6190-6191.

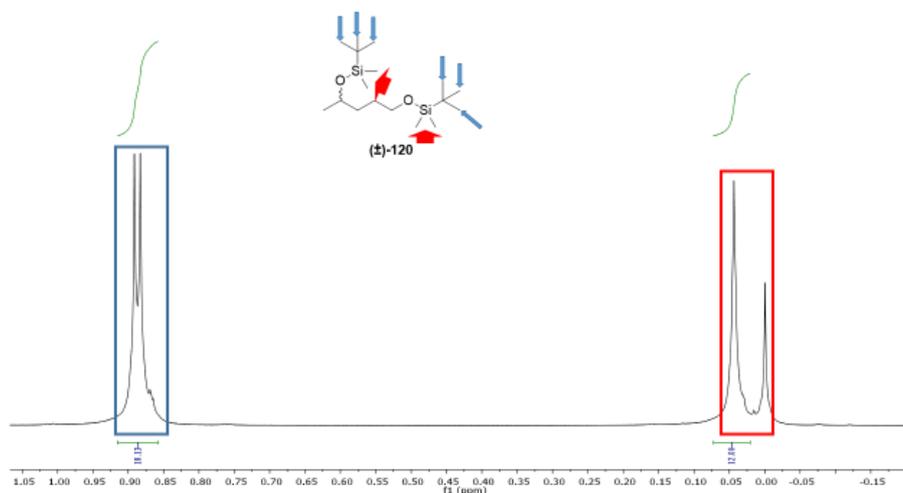


Figura 24: Ampliação do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do di-éter (\pm)-120.

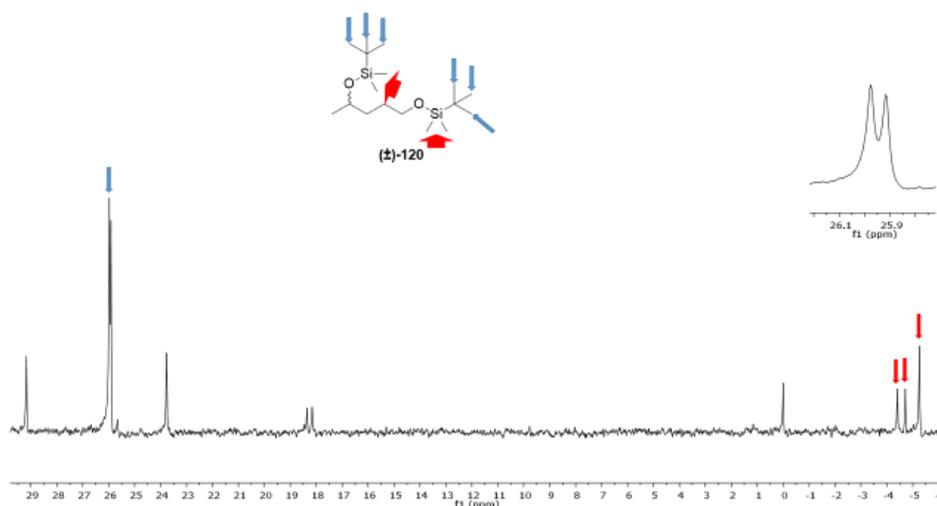


Figura 25: Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do di-éter (\pm)-120.

Apesar do excelente resultado na di-silação de (\pm)-120, não foi possível fazer a desproteção seletiva do grupamento TBS primário diante do TBS secundário, pois não se tinha controle da desproteção concomitante dos grupos TBS (**Esquema 33**).

Esquema 33



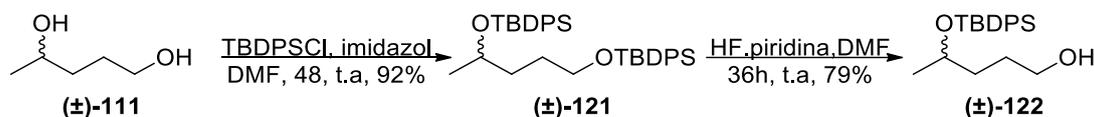
Algumas metodologias foram testadas para sanar o problema, mas não foi logrado êxito (**Tabela 10**).

Tabela 10: Condições testadas para desproteção seletiva do grupo TBS primário de (\pm)-**120**.

Entrada	Temperatura (°C)	Solvente	Tempo (h)	Catal.	Rend. (%)
1 ¹²⁹	t.a	CH ₂ Cl ₂ /MeOH	1	CSA	-
2	0	THF/py	3	HF.py	22
3 ¹³⁰	t.a	Piridina	24	HF.py	-
4 ¹³¹	40	MeOH	20	NH ₄ F.HF	10

Em função da não obtenção da desproteção do grupamento TBS primário, a escolha de outro grupo protetor estável fez-se necessário e o protetor escolhido foi TBDPSCl. Seguindo o procedimento descrito para (\pm)-**120**, a obtenção do di-silil TBDPS (\pm)-**121**, a partir da proteção dos dois grupos hidroxilas do diol (\pm)-**111**, foi alcançada em 92% de rendimento. Sua preparação foi confirmada pelo desaparecimento da banda referente ao grupo OH no espectro de IV indicando a completa proteção das OH e aparecimento das bandas harmônicas do grupo fenila em 1959-1824 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H pode-se observar sinais na região de aromático (7,70 a 7,29 ppm) e um singlete próximo de 1,0 ppm, referente aos grupos *terc*-butil do TBDPS, caracterizando a formação do disilil-éter (\pm)-**121**. Em seguida, foi realizada a desproteção seletiva do grupamento TBDPS primário frente ao TBDPS secundário com HF.piridina (adicionados em 3 intervalos de 12h) dissolvido em THF à temperatura ambiente, obtendo-se o mono-silil-éter (\pm)-**122** em 79% de rendimento (**Esquema 34**).¹³²

Esquema 34



O espectro no IV de (\pm)-**122** caracterizou-se pelo aparecimento da larga em 3331 cm⁻¹, proveniente do grupo OH primário e os harmônicos na região de aromáticos em 1964-1796 cm⁻¹ que permaneceram, indicando a presença dos sinais característicos de

¹²⁹ Ghosh, A. K.; Ren, G. B. Stereoselective Synthesis of Both Tetrahydropyran Rings of the Antitumor Macrolide, (–)-Lasonolide A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2559–2565.

¹³⁰ Jervis, P. J.; Cox, L. R. Total Synthesis and Proof of Relative Stereochemistry of (–)-Aureonitol. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7616–7624.

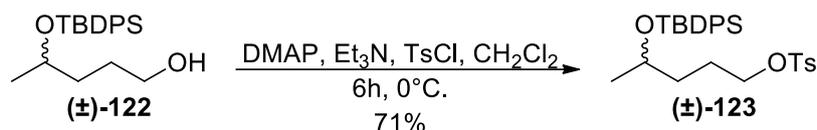
¹³¹ Kita, M.; Oka, H.; Usui, A.; Ishitsuka, T.; Mogi, Y.; Watanabe, H.; Tsunoda, M.; Kigoshi, H. Total Synthesis of Mycalolides A and B through Olefin Metathesis. *Angew. Chem. Int. ed.* **2015**, *54*, 14174–14178.

¹³² Brown, L. E.; Landaverry, Y. R.; Davies, J. R.; Milinkevich, K. A.; Ast, S.; Carlson, J. S.; Oliver, A. G.; Konopelski, J. P. Progress toward the Total Synthesis of Psymberin/Irciniastatin A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5405–5410.

pelo menos um grupamento TBDPS. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C confirmaram a estrutura.

Com a diferenciação nas duas hidroxilas a síntese seguiu com a tosilação da OH primária livre de (\pm)-**122** empregando-se TsCl, Et₃N e DMAP, dissolvidos em CH₂Cl₂ à 0°C, para formar (\pm)-**123** com rendimento de 71% (**Esquema 35**).

Esquema 35



O tosilado (\pm)-**123** no IV foi confirmado pelo desaparecimento da banda característica da função álcool em 3331 cm⁻¹ e aparecimento das bandas 1174 cm⁻¹ (ν_{as} SO₂) e 1103 cm⁻¹ (ν_{s} SO₂). No espectro de RMN de ^1H aparece um singlete (integração para 3H) em 2,44 ppm que indica os sinais de hidrogênio da metila que estão ligado ao grupo tosil (**Figura 26**).

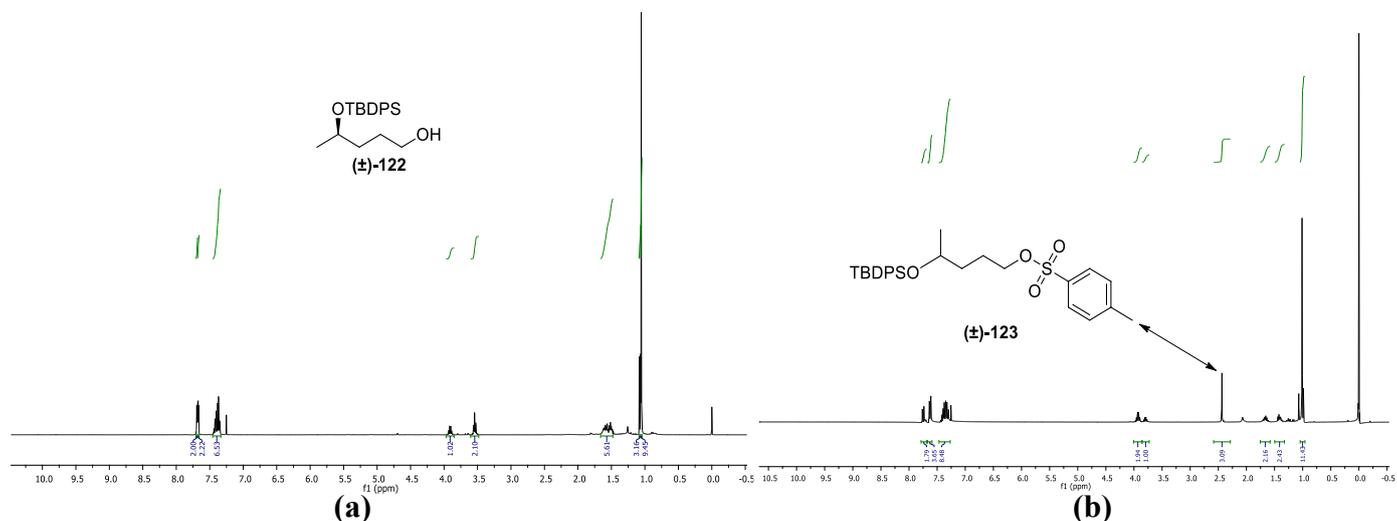
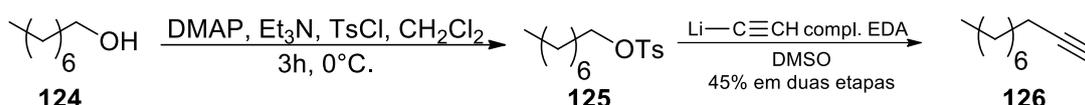


Figura 26: Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃). (a) álcool (\pm)-**122**. (b) tosilado (\pm)-**123**.

Com a preparação do tosilado (\pm)-**123**, antes de prosseguir com a síntese para a formação do alcino terminal, algumas reações testes foram realizadas para testar a qualidade do reagente acetileno de lítio. A reação teste foi realizada em duas etapas a partir do octan-1-ol (**124**). Na primeira etapa, **124** foi tosilado para formar o octil-tosil **125**, e pelo espectro de IV do bruto, foi possível observar que a banda de estiramento OH desapareceu e os sinais característicos do tosilado apareceram. Então, o bruto de **125** foi

usado imediatamente para a reação com acetileno de lítio dissolvido em DMSO para formar o conhecido dec-1-ino (**126**) em uma reação de substituição com aumento no número de carbono.¹³³ O produto obtido foi analisado através do espectro de IV, onde observou-se o aparecimento das bandas de estiramento H-C acetilênico em 3308 cm⁻¹ e da tripla ligação em 2108 cm⁻¹ (**Esquema 36**).

Esquema 36



Para dar prosseguimento a síntese, fez-se necessário nova preparação do monoálcool primário (\pm)-**122**. No entanto, a metodologia não se mostrou reprodutível, não sendo possível a obtenção da desproteção seletiva em rendimentos satisfatórios (rendimentos variaram de 10 a 40%). As metodologias presentes na Tabela 10 (página 75) foram testadas, mas não obtivemos êxito. Com isso, a desproteção seletiva proposta inicialmente foi abandonada e uma nova rota sintética foi buscada.

3.4.3 – Proteção seletiva da OH primária de (\pm)-**111** com TIPSCl e TrCl

Os resultados indesejados foram primordiais na busca de novas metodologias que consistiram na utilização dos grupos protetores TIPS (triisopropilsilil) e Tr (tritol). O primeiro já vem sendo aplicado em trabalhos realizados no grupo de pesquisa com metodologia já otimizada,¹³⁴ e o segundo foi muito útil para a aplicação em nossa síntese, pois 4 percussores utilizados por Niel e colaboradores¹³⁵ são idênticos aos nossos.

3.4.3.1 – Rota sintética para proteção seletiva da OH primária de (\pm)-**111** com TIPSCl

A proteção foi realizada com (\pm)-**111** tratada com TIPSCl dissolvida em CH₂Cl₂ e Et₃N à 0°C para formar o monoéter (\pm)-**127** em 90% de rendimento. A proteção foi

¹³³ Mortier, J.; Vaultier, M.; Carreaux, F.; Douin, J. M. Preparation of monolithium acetylide in tetrahydrofuran. Reaction with aldehydes and ketones. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3515-3516.

¹³⁴ Barbosa, J. R. C. Síntese visando a (8*R*, 16*R*)-pirenoforina através de uma metodologia de dimerização utilizando a reação de NozakiHiyama-Kishi. Dissertação (Mestre em Química Orgânica). Universidade Federal da Bahia, Salvador – BA. 2016.

¹³⁵ Niel, G.; Mouné, S. Total Synthesis of Dolatrienoic Acid: A Subunit of Dolastatin 14. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3332-3339.

confirmada pela continuação da banda de estiramento referente a OH no espectro de IV e, nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , apareceram sinais característicos dos grupos isopropil em, 1,2 ppm e 18,0 ppm, respectivamente. O passo seguinte foi a proteção da OH secundária de (\pm)-**127** com o grupamento MEM (metóxi-etóxi-metil)¹³⁶ na presença de DIPEA dissolvidos em CH_2Cl_2 , formando o grupo di-protégido (\pm)-**128**. No espectro de IV não foi mais observada a banda referente à OH, e no espectro de RMN de ^1H sinais característicos do grupamento MEM aparecerem em 3,39 ppm (OCH_3 do MEM) além de dois dubletos referentes aos hidrogênios diastereotópicos 4,77 e 4,72 ppm (**Figura 27**).

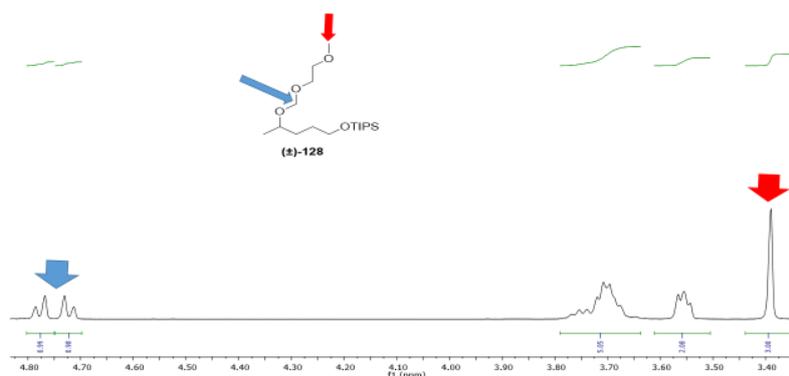


Figura 27: Ampliação espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de (\pm)-**128**.

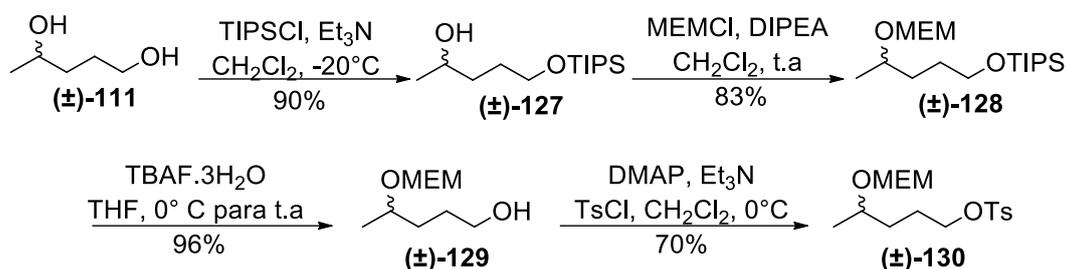
Com a preparação do TIPS-MEM diol, seguiu-se a síntese com a desproteção seletiva do grupamento TIPS, empregando-se $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ por se tratar de um derivado de fluoreto muito utilizado na desproteção de protetores de silício, devido a intensidade da força da ligação Si-F atuar como força diretora para a quebra da ligação C-Si nos éteres de silício.¹³⁷ Sendo assim, o álcool (\pm)-**129** foi sintetizado em 96% de rendimento,¹³⁸ e confirmado pelo aparecimento da banda de estiramento OH no IV e desaparecimento dos sinais em 1,10 e 1,70 ppm no espectro de RMN de ^1H referentes aos sinais característicos do grupo TIPS. O próximo passo foi a tosilção do álcool que foi alcançado formando o tosilado (\pm)-**130** e confirmada pelas análises espectroscópicas já descritos na síntese de (\pm)-**123**. No esquema abaixo segue a rota sugerida, que apesar do aumento no número de etapas, mostrou-se reprodutível e com bons resultados (**Esquema 37**).

¹³⁶ Tietze, L. F.; Brasche, G.; Grube, A.; Bçhnke, N.; Stadler, C. Synthesis of Novel Spinosyn A Analogues by Pd-Mediated Transformations. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8543-8563.

¹³⁷ Crouch, R.D. Selective deprotection of silyl ethers. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2383-2417.

¹³⁸ Tietze, L. F.; Brasche, G.; Grube, A.; Bçhnke, N.; Stadler, C. Synthesis of Novel Spinosyn A Analogues by Pd-Mediated Transformations. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8543-8563.

Esquema 37



3.4.3.2 – Rota sintética para proteção seletiva da OH primária de $(\pm)\text{-111}$ com TBDPSCI

Na busca por alternativas de metodologias reproduzíveis para a manipulação das hidroxilas do diol $(\pm)\text{-111}$, encontramos o artigo do Niel e colaboradores¹³⁶ que relata a síntese total do ácido dolatrienoico **131**, subunidade da dolastatina 14 (**132**), sendo que este macrocíclo apresenta atividade antiproliferativa contra uma mini painel de células tumorais humanas (**Figura 28**).¹³⁹

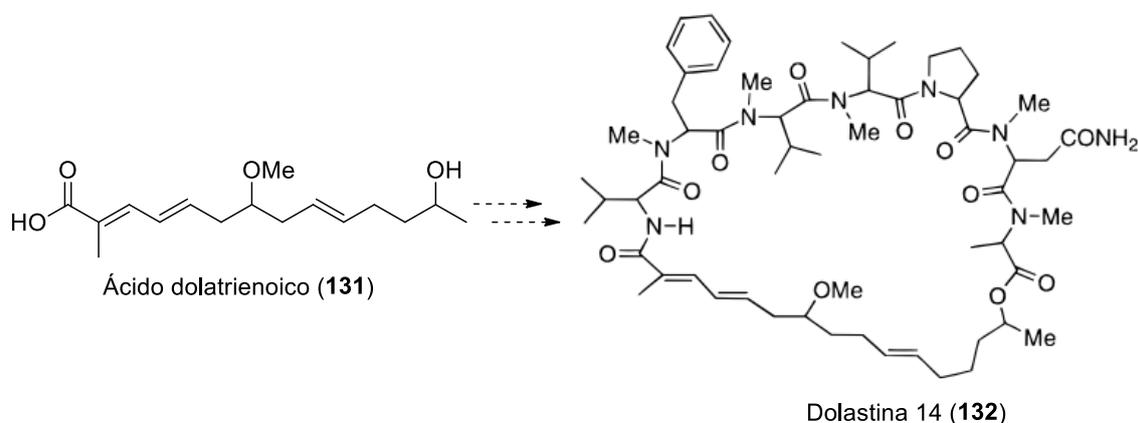


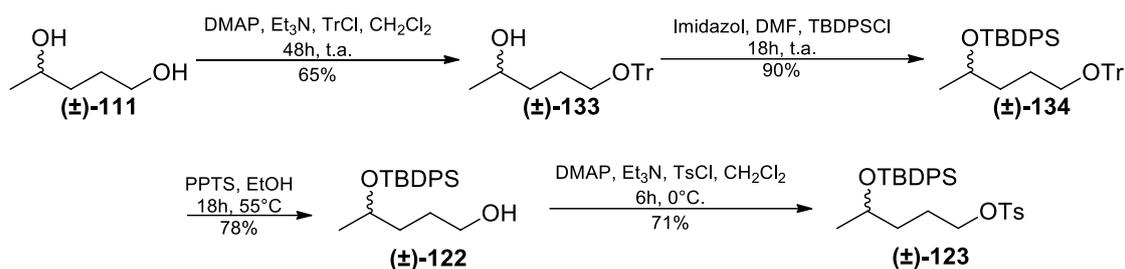
Figura 28: Estruturas moleculares das moléculas **131** e **132**.

Na síntese de Niel para o ácido **131**, o diol **111** é manipulado de forma a produzir o tosilado e com um protetor na hidroxila secundária, exatamente a mesma estratégia que tínhamos que seguir. Frente a este cenário, a síntese foi iniciada com a tritilação regioseletiva do álcool primário de $(\pm)\text{-111}$ para formar o álcool tritol $(\pm)\text{-133}$ com 65% de rendimento, seguido pela silição do diol secundário, proporcionando o TBDPS-Tr

¹³⁹ Pettit, G. R.; Kamano, Y.; Herald, C. L.; Fujii, Y.; Kizu, H.; Boyd, M. R.; Boettner, F. E.; Doubek, D. L.; Schmidt, J. M.; Chapuis, J. C.; Michel C. Isolation of dolastatins 10–15 from the marine mollusc *dolabella auricularia*. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9151-9170.

(±)-**134** (90% de rendimento). A molécula (±)-**134** foi então desprotegido seletivamente (PPTS em etanol quente) e o grupo hidroxila primário proveniente de (±)-**122** foi tosilado para fornecer (±)-**123** (71% de rendimento). Todas as moléculas sintetizadas apresentaram análise espectrocópica em concordância com a rota descrita por Niel na literatura. A rota utilizada segue representada abaixo (**Esquema 38**).

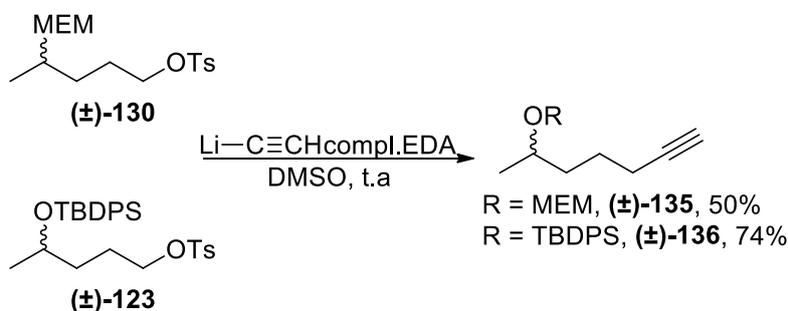
Esquema 38



3.4.3.3 – Reações para formação do alcino terminal a partir dos tosilados (±)-**129** e (±)-**134**

Com os tosilados finalmente em mãos partimos para a preparação dos alcinos e a concomitante homologação dos tosilados. Então os tosilados foram tratados com o complexo acetileno de lítio-etilenodiamina para o deslocamento do grupamento OTs e consequente aumento da cadeia carbônica de 5 para 7 carbonos (±)-**135** e (±)-**136** (**Esquema 39**).

Esquema 39



Nos testes iniciais, ambas reações apresentaram resultados satisfatórios para a reação de substituição nucleofílica e formação do C4-C10 que contém a ligação tripla C-C. A comprovação da reação de substituição nucleofílica pôde ser feita pela análise do

espectro de IV, onde podemos perceber o aparecimento de bandas agudas características de $\nu \equiv \text{C-H}$ ($\sim 3300 \text{ cm}^{-1}$) e $\nu \text{C}\equiv\text{C}$ (2100 cm^{-1}) no espectro de IV (**Figura 29**).

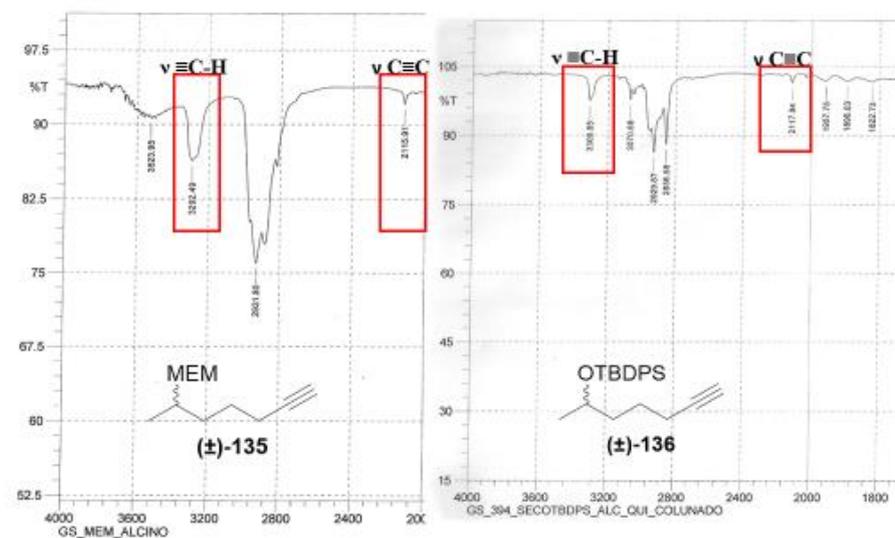
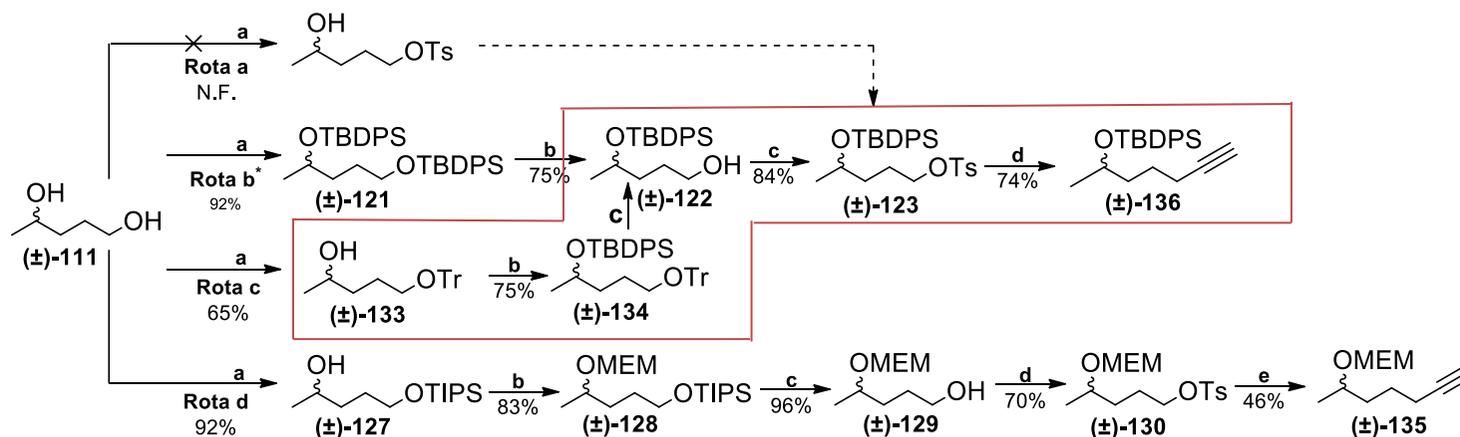


Figura 29: Ampliação do espectro de IV (Filme) dos alcinos (\pm)-135 e (\pm)-136.

A reprodutibilidade dessa etapa da reação com os tosilados foi testada e inicialmente, mostrou-se ineficiente. Esta não reprodutibilidade foi atribuída à degradação do complexo de acetileno de lítio, necessitando a compra de um novo reagente. A compra do novo reagente foi realizada e os bons resultados se mantiveram. Contudo, devido à dificuldade de rapidez nas análises de RMN e com a necessidade de realizá-las em outros estados, a rota sintética que envolveu os grupos MEM e TIPS foram deixadas de lado, seguindo a síntese com os grupos protetores Tr e TBDPS. Com isso, além de optarmos por um número maior de etapas, esta rota se mostrou reprodutível, o que nos assegurou sua utilização. Abaixo segue o Esquema 40 demonstrando um resumo das etapas realizadas na busca dos melhores grupos protetores para o diol (\pm)-111.

Esquema 40



*A partir da desproteção seletiva, a reação não se mostrou reprodutível.

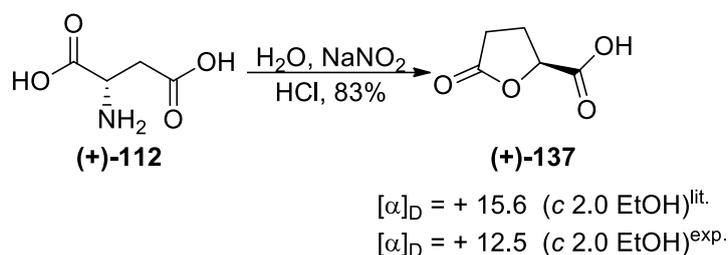
Condições reacionais: **Rota a** - DMAP, Et₃N, TsCl e CH₂Cl₂, 0°C, N.F.; **Rota b** - **a**) Imidazol, DMF, TBDPSCl, t.a (92%); **b**) HF.py, THF, t.a (75%); **c**) DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, TsCl, 0°C (84%); **d**) LiC₂H.EDA complexo, DMSO (35-74%); **Rota c** - **a**) Et₃N, DMAP, Ph₃Cl, CH₂Cl₂ (65%); **b**) Imidazol, DMF, TBDPSCl, t.a (75%); **Rota d** - **a**) DMAP, Et₃N, TIPSCl, CH₂Cl₂, 0°C (56-92%); **b**) DIPEA, MEMCl, CH₂Cl₂, t.a (51-83%); **c**) TBAH.3H₂O, THF seco, 0°C para t.a (73-96%); **d**) DMAP, Et₃N, TsCl e CH₂Cl₂, (66-70%); **e**) LiC₂H.EDA complexo, DMSO seco, (46%).

3.5 – Síntese assimétrica do fragmento C4-C10 e acoplamento Stille

3.5.1 – Síntese do *pool quiral* (-)-1,4-pentanodiol (-)-111.

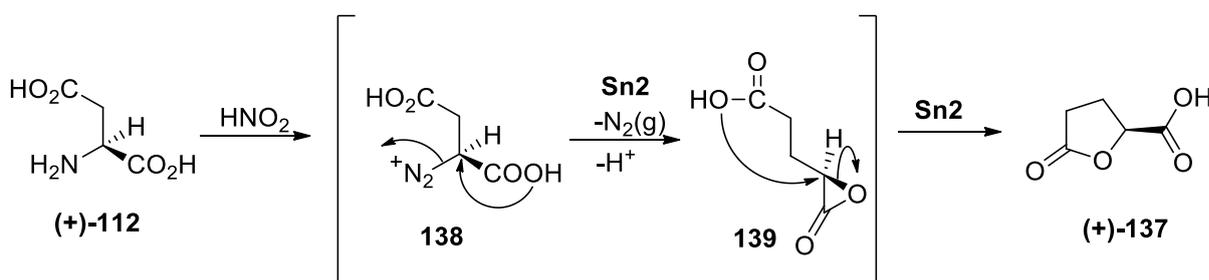
Devido ao gasto oneroso para a compra do diol quiral (-)-111, a síntese assimétrica do *pool quiral*, realizada em 4 etapas, foi iniciada a partir do ácido carboxílico quiral (+)-137, obtido a partir do ácido *L*-glutâmico (+)-112¹⁴⁰ (Esquema 41).

Esquema 41



Para a formação do ciclo da lactona (+)-137, a primeira etapa envolveu o tratamento do aminoácido (+)-112 com HNO_2 , em solução aquosa, para a formação da γ -butirolactona (+)-137. A reação ocorre via uma reação de diazotação, no qual o sal de diazônio 138 sofre um ataque nucleofílico intramolecular, gerando o grupo oxi-oxirano 139, que através de uma segunda reação de inversão forma a ácido lactona (+)-137 em 83% com retenção de configuração (Esquema 42).¹⁴¹

Esquema 42



A ácido lactona (+)-137 obtida foi tratada com o complexo de borana

¹⁴⁰ (a) P.-Q. Huang, L.-X. Liu, B.-G. Wei and Y.-P. Ruan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1927–1929; (b) Rabid, U.; Silverstein, R. M.; Smith, L. R. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1449–1452.

¹⁴¹ Červinka, O.; Hub, L. Asymmetric reactions. XXVII. Absolute configurations of γ -butyrolactone- γ -carboxylic acid and γ -valerolactone- γ -carboxylic acid. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1968**, *33*, 2927–2932.

dimetilsulfeto ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$), com a carboxila sendo reduzida quimiosseletiva para fornecer a álcool lactona (+)-**140** em 84% de rendimento e com pureza óptica adequada $\{[\alpha]_D^{25} +32,0$ (*c* 2,9, $\text{EtOH}_{\text{Abs.}}$) (Lit.:¹⁴⁰ $[\alpha]_D^{25} +31,3$ (*c* 2,9, EtOH)). A sua obtenção foi notada no espectro de IV com o aparecimento da banda típica de OH (**Figura 30**).

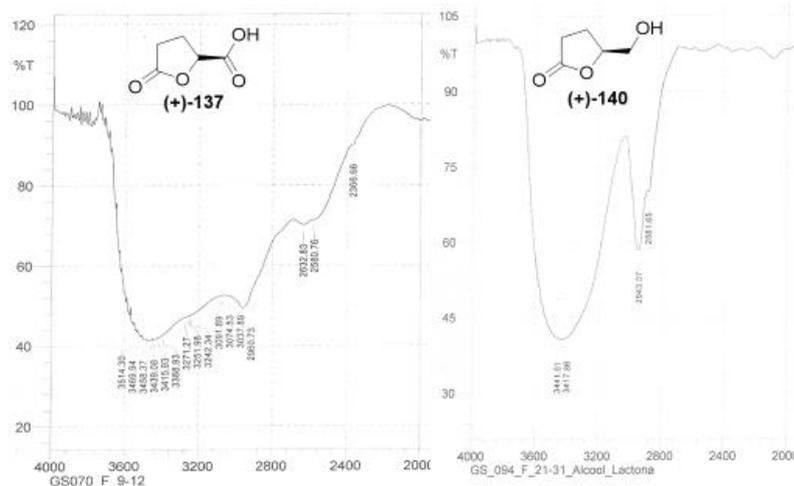


Figura 30: Ampliação dos espectros de IV (Filme) das lactonas (+)-**137** e (+)-**140** na região $2000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$.

Já a análise do espectro de RMN de ^{13}C da álcool lactona (+)-**140** ratificou sua formação, pois apenas um sinal de carbonila apareceu no espectro, além do aparecimento sinal do carbono metínico em 81,9 (**Figura 31**).

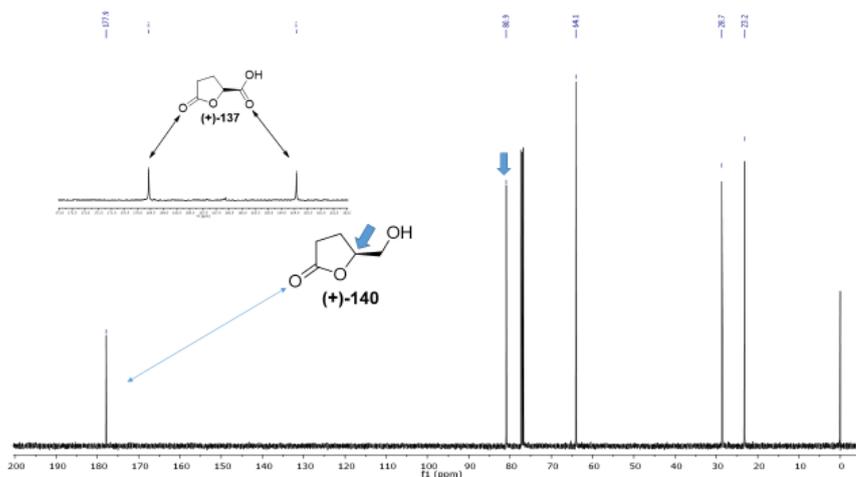
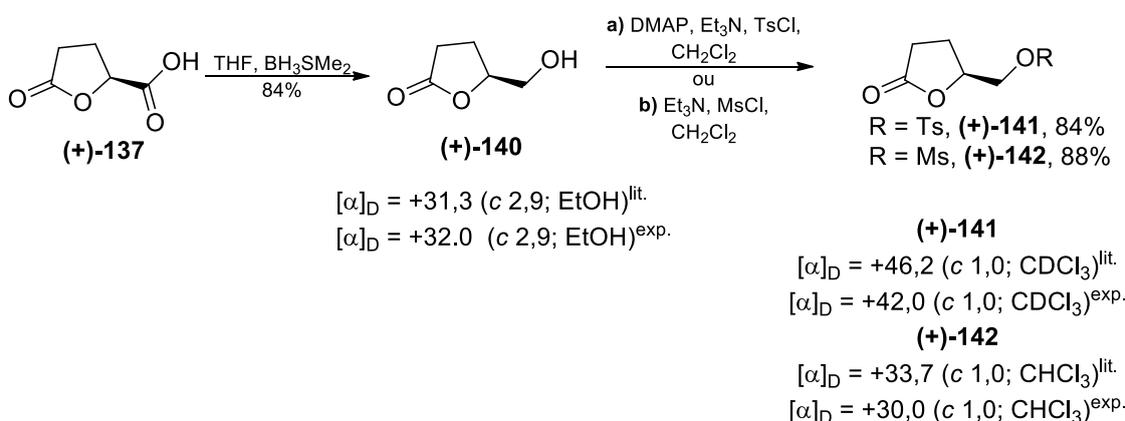


Figura 31: Ampliação do espectro de RMN (125 MHz , CDCl_3) de ^{13}C das lactonas (+)-**137** e (+)-**140**.

O próximo passo foi a proteção da hidroxila, da qual duas metodologias foram empregas: i) a da tosilção, já descrita, ii) e mesilação, formando a tosil e mesil lactonas,

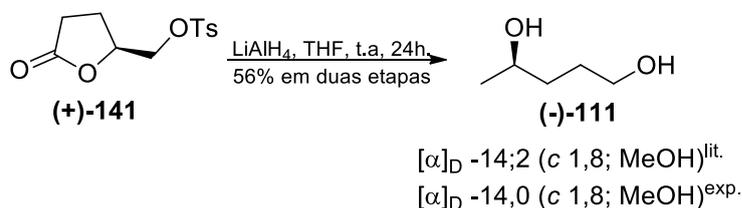
(+)-**141** e (+)-**142**, respectivamente.¹⁴² Ambas apresentaram resultados satisfatórios, sendo a obtenção do mesilado (+)-**142** obtido em menor tempo. No entanto, para a etapa seguinte, o tosilado apresentou maior reprodutibilidade e, por isso, foi o precursor escolhido para a etapa seguinte. As lactonas (+)-**141**¹⁴³ e (+)-**142** foram identificadas por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C, IV e rotação óptica, apresentado dados iguais aos descritos na literatura (**Esquema 43**).

Esquema 43



A síntese prosseguiu com a redução do tosilado (+)-**141** com LiAlH₄, fornecendo o (+)-1,4-pentanodiol [(+)-**111**] em 56% de rendimento em duas etapas (**Esquema 44**) e uma rotação específica de $[\alpha]_D -14,0$ (c 1,8; MeOH). (Lit.:¹⁴⁴ $[\alpha]_D +14,2$ (c 1,8; MeOH)).

Esquema 44



O diol foi confirmado pela análise do espectro de RMN ¹³C onde podemos observar 5 sinais referentes aos carbonos de (+)-**111**, sendo os carbonos mais

¹⁴² HERDEIS, C. Chiroselective Synthesis of (S)-(+)- and (R)-(-)-5-Amino-4-hydroxypentanoic Acid from L- and D-Glutamic Acid via (S)-(+)- and (R)-(-)-5-Hydroxy-2-oxopiperidine. *Synthesis*, **1985**, 3, 232-233.

¹⁴³ Zunszain, P. A.; Varela, O. Two approaches to the enantioselective synthesis of (4R)-(-)-4-hydroxymethyl-4-thiobutano-1,4-lactone *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 765-771.

¹⁴⁴ Hollie, J.; Berryman, K.; Jones, J.; Gopalan, A. Bakers' yeast reductions of alkyl levulinates: synthesis of (R)-(+)- and (S)-(-)-4-methylbutyrolactones. *Synthetic Communication*. **1990**, 20, 999-1010.

desprotegidos interligados em 67,8 ppm (C4 – carbono metínico - CH) e 62,7 ppm (C1 - carbono metilênico – CH₂) e os demais sinais (C5, C3 e C2) compreendidos na região entre 36-24 ppm (**Figura 32**). No espectro de IV sinal característico do estiramento OH também confirma a estrutura.

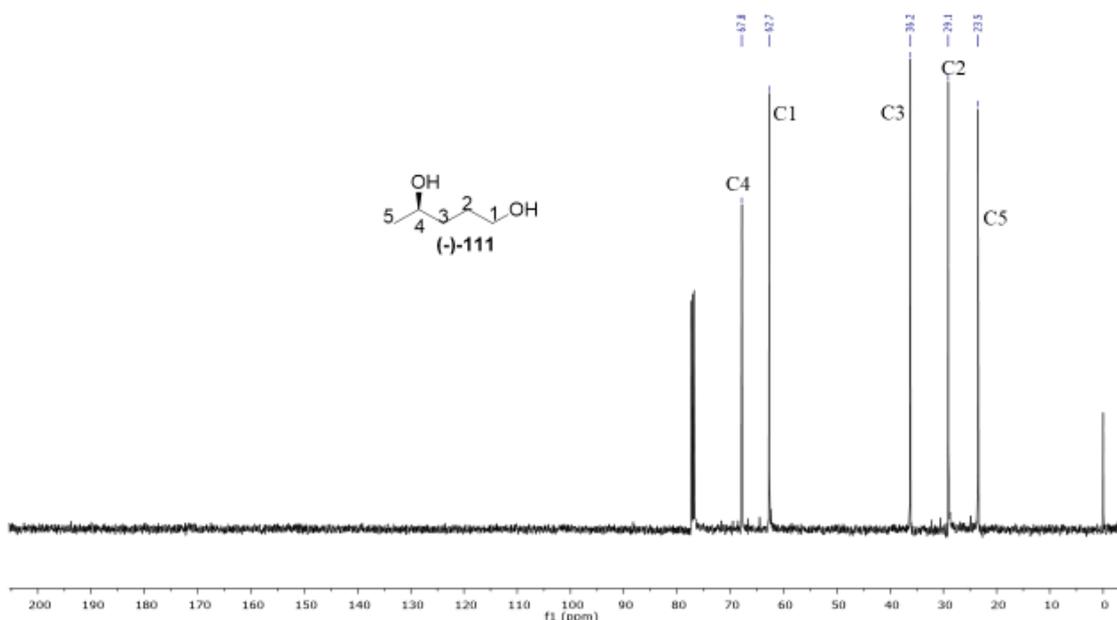
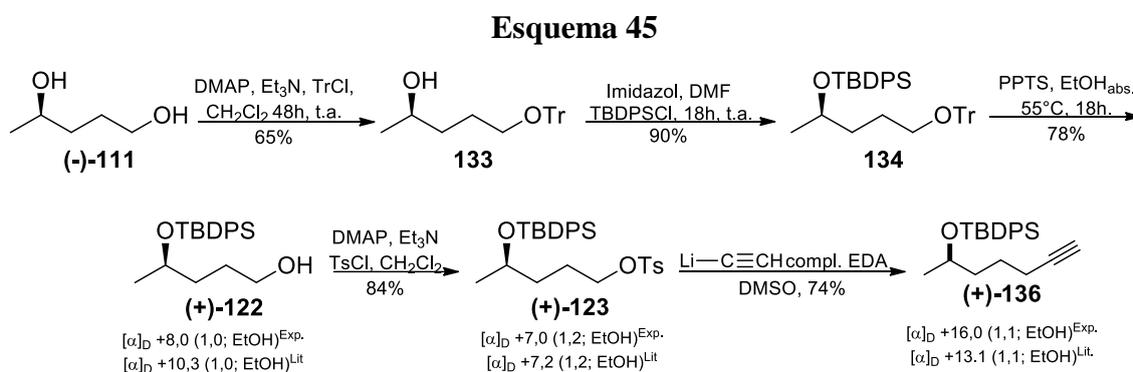


Figura 32: Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do diol (-)-111.

3.5.2 – Acoplamento Stille

A otimização da rota sintética visando a síntese do fragmento C4-C10, envolveu 5 etapas e rendimento global de 28% a partir de (-)-111 (**Esquema 45**).



Além disso, com a compra do novo reagente do complexo acetileno de lítio, a reação entre as moléculas (+)-123 e (+)-136 apresentou-se reprodutível, sendo possível

fazer às análises de identificação da homologação do alcino terminal (+)-**136**. A sua formação pôde ser confirmada pelo espectro de RMN de ^1H com o desaparecimento do singlete em 2,45 ppm, referente a metila do grupamento tosil, e o consequente aparecimento do tripleto em 1,91 ppm referente ao hidrogênio acetilênico ($\text{RH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) (**Figura 33**). Já no espectro de RMN de ^{13}C , o aparecimento do sinal em 69,2 ppm indicando a presença do carbono acetilênico ($\text{RH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) próximo ao carbono oxigenado, e do sinal em 84,5 ppm do C_{sp} quaternário configuram a formação do alcino terminal (+)-**136** almejado (**Figura 34**). Além disso, os valores uma rotação específica de $[\alpha]_{\text{D}} +16,0$ (c 1,1; EtOH) (Lit. $[\alpha]_{\text{D}} +13,1$ (c 1,1; EtOH) estão correlatos com o valor encontrado por Niel e colaboradores.

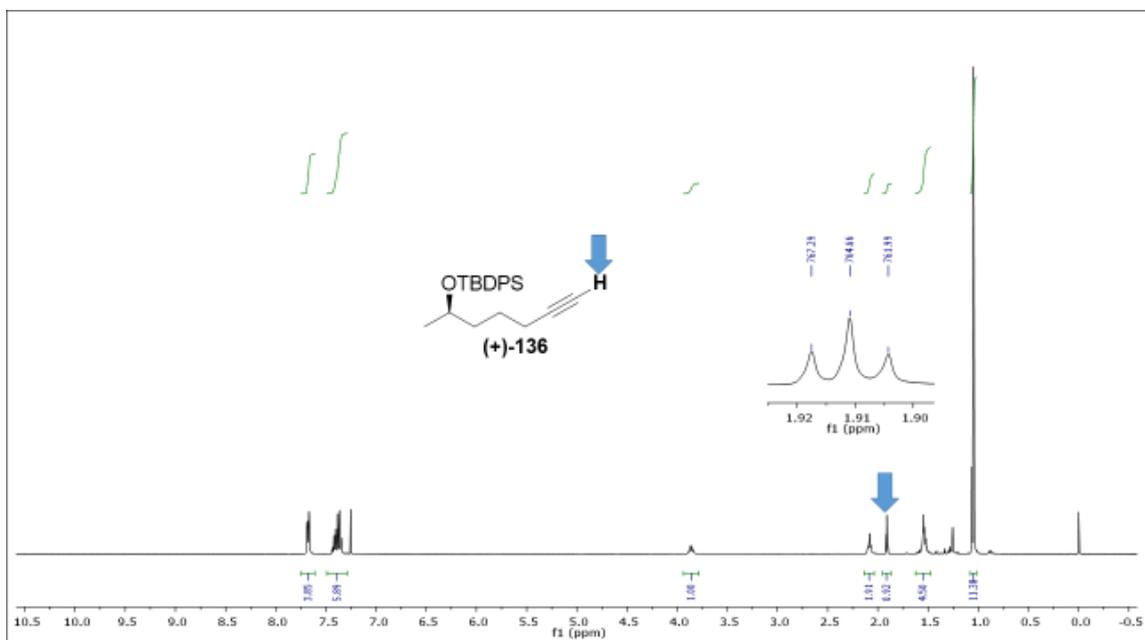


Figura 33: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alcino (+)-**136**.

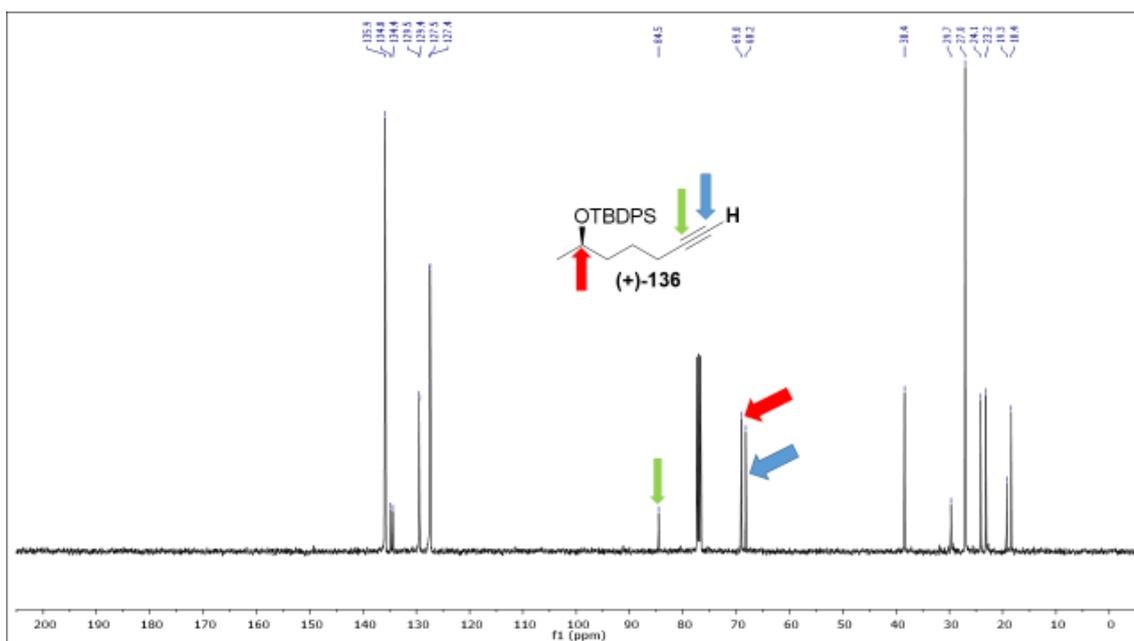
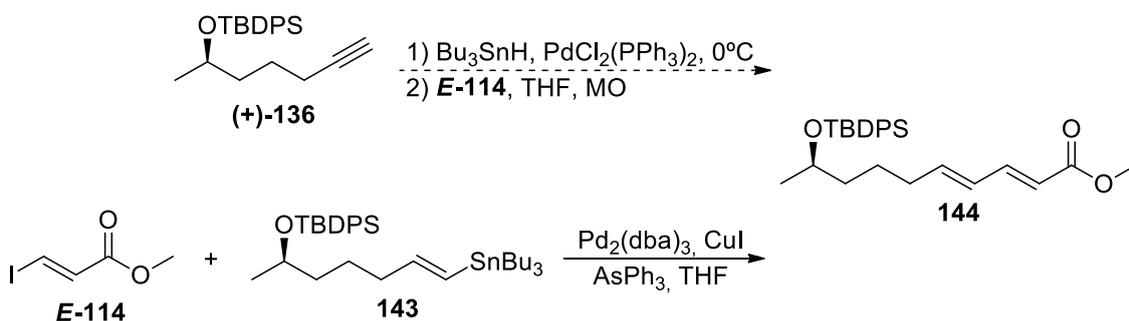


Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do alcino (+)-**136**.

Com os precursores necessários para a reação de acoplamento Stille sintetizados - **E-114** e (+)-**136** - foram realizadas duas metodologias para tal: a primeira um acoplamento Stille direto, partindo-se de (+)-**136** para formar a estanana **143** *in situ* e consequente acoplamento com o fragmento **E-114**, e a segunda metodologia de preparo da estanana **143** proveniente de (+)-**136** e posterior acoplamento Stille com **E-114** (Esquema 46).

Esquema 46



No entanto, como demonstrando pela seta pontilhada na reação com MO no esquema 45 e mesmo após de várias tentativas, não foi possível alcançar o produto de acoplamento Stille **144** através da metodologia *in situ*. Então decidimos preparar separadamente a estanana **143** para então empregá-la na metodologia tradicional de

acoplamento. Então o alcino (+)-**136** foi tratado com Bu_3SnH , catalisado por $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, dissolvidos em THF degaseificado. Nas análises de IV e de ressonância não foi possível identificar a formação da estanana **143**. Devido ao resultado negativo para a preparação de **143** à 0°C , como apontava a reação modelo (ver **Figura 21**), seguimos para a preparação da estanana **143** a partir da hidroestanição do alcino (+)-**136** tratado com hidreto de *t*-butil estanho na presença de AIBN catalítico (**Esquema 47**).^{123,145} Após tratamento prévio da estanana, foi feita apenas uma caracterização no IV, devido às dificuldades pelas análises de ressonância, que demonstrou sinais em 1598 cm^{-1} referentes ao estiramento Sn-C e presença dos grupos aromáticos do grupamento TBDPS em 3070 cm^{-1} e as bandas harmônicas aromáticas em 1955 cm^{-1} (**Figura 35**).

Esquema 47

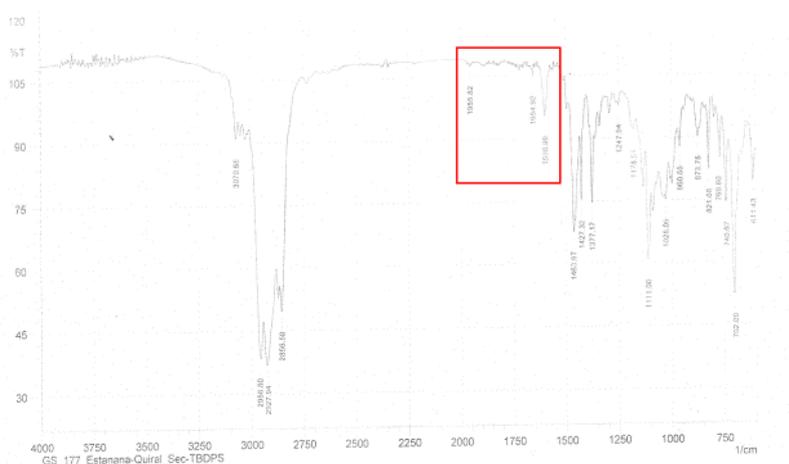
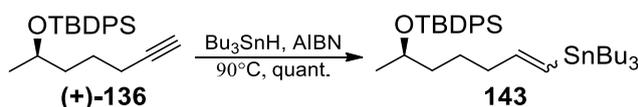


Figura 35: Espectro de IV (Filme) da estanana **143**.

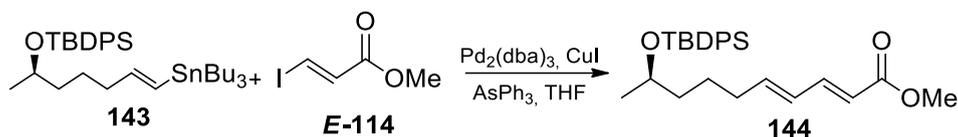
Com os fragmentos **E-144** e **143** necessários em mãos, o método de acoplamento Stille convencional foi feito de acordo com o procedimento descrito por Dias e colaboradores¹⁴⁶ em condições e atmosfera inerte e temperatura ambiente, utilizando o

¹⁴⁵ Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. Nucleophilic ethynyl group equivalent and its use in conjugate addition to α , β -enones. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5581–5583.

¹⁴⁶ Dias, L. C.; Oliveira, L. G.; Vilcachagua, J. D.; Nigsch, F. Total Synthesis of (+)-Crocacin D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2225–2234.

iodeto de cobre (CuI), trifenil arsenito (AsPh₃) e o catalisador Pd₂(dba)₃ dissolvidos em THF (**Esquema 48**) para fornecer o produto de acoplamento **144**.

Esquema 48



Após realizado o acoplamento para a síntese da cadeia carbônica da Ieodomina D do produto natural, encontramos dificuldades na etapa de purificação, além da pouca quantidade de material. Mesmo assim, enviamos o produto para que a análise de RMN fosse realizada. Pela análise do espectro de RMN de ¹³C, alguns sinais de carbono do produto de acoplamento de **144**, indicam a formação do produto, como o sinal de carbonila em 168 ppm e carbono oxigenado em 70 ppm (**Figura 36**) (**Tabela 11**).

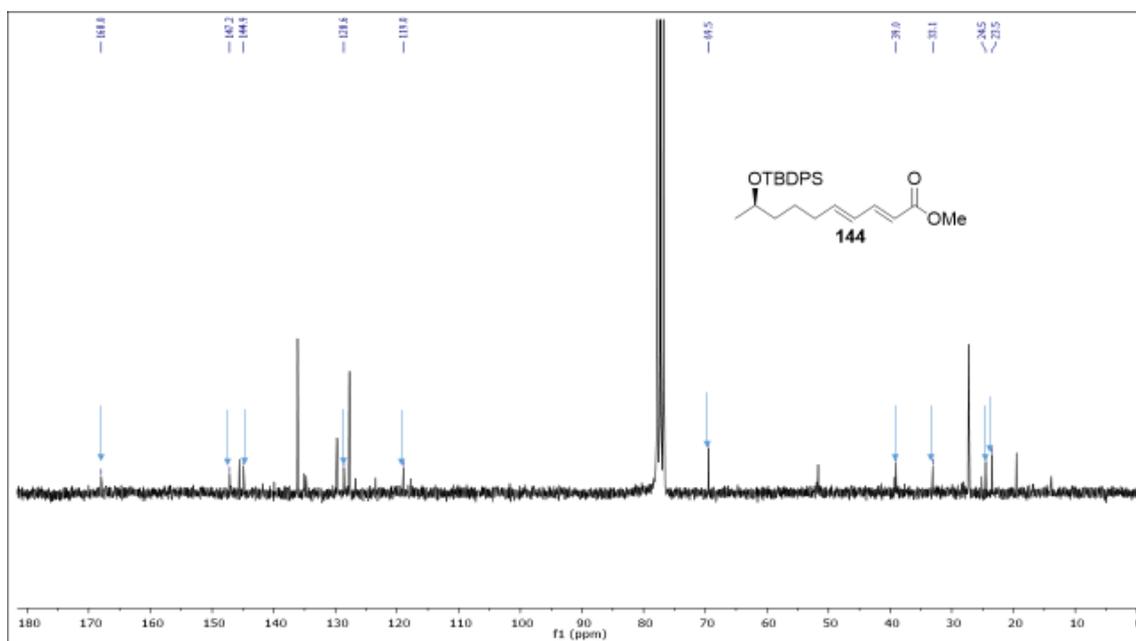


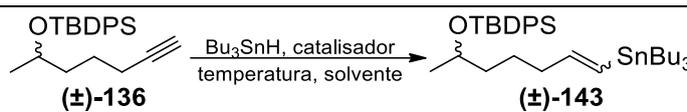
Figura 36: Espectro de RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) do produto de acoplamento **144**.

Tabela 11: Comparação dos dados de RMN ^{13}C da Ieodomicina D (**4**) da literatura com os obtidos no presente trabalho da molécula **144**.

Carbonos	Literatura (125 MHz, CD_3OD)	144 (100 MHz, CDCl_3)
1	171.5	168.0
2	121.3	119.0
3	146.5	147.2
4	130.0	128.6
5	145.3	144.9
6	34.0	33.1
7	26.2	24.5
8	39.7	39.0
9	68.4	69.5
10	23.6	23.5

Com a confirmação da formação da cadeia carbônica da Ieodomicina D, empregamos esforços em melhores rendimentos e seletividade para a síntese e isolamento da estanana **143**. Então testamos algumas metodologias variando o catalisador e temperatura, utilizando substratos racêmicos e, no entanto, não foi possível a formação da estanana **143**. Esta dificuldade além de impossibilitar a realização das reações de acoplamento, nos impediu de concluir a síntese total da Ieodomicina D (**4**).

Tabela 12: Condições testadas para o preparo da estanana racêmica (\pm)-143.

				
Entrada	Catalisador	Temperatura (°C)	Solvente	Rendimento (%)
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	0	THF	-
2	PdCl ₂ (MeCN) ₂	0	CH ₂ Cl ₂	-
3	Pd ₂ (dba) ₃	90	THF	-
4	AIBN	90	-	-
5	AIBN	90	-	-

4.0 – Conclusão

O objetivo inicial desse trabalho foi a síntese total da Ieodomicina D através do uso da reação de acoplamento Stille. A busca de uma rota sintética mais eficaz para o produto natural em rendimento satisfatórios, contudo, não foi possível devido a impossibilidade sintética na formação eficiente da estanana **143**, que seria de fundamental importância para o prosseguimento da síntese da molécula alvo **4**. No entanto, essas dificuldades nos possibilitaram algumas alternativas viáveis para contornar os resultados indesejáveis, como por exemplo: na falta do reagente comercial diol (\pm)-**111**, sintetizamos este em duas etapas com rendimento global de 54% de forma eficiente a partir do ácido levulínico (**118**); também confirmamos a eficiência para a preparação do fragmente C1-C3 (*E*-**110**) proveniente do álcool propargílico (**105**) com rendimento global de 37% em duas etapas, seguido pela otimização da reação de esterificação de *E*-**110** e formação do éster *E*-**114**; e por fim, além de confirmamos a reprodutibilidade da rota sintética proposta por Niel e colaboradores na manipulação de grupo protetores do diol **111**.

A presença dos sinais no espectro de RMN de ^{13}C do produto de acoplamento Stille **144** provenientes do acoplamento entre *E*-**114** e **143**, quando comparados com o espectro de RMN de ^{13}C , permitiram evidenciar a presença de alguns sinais que caracterizam que a reação ocorreu. Porém, devido a pequena quantidade do material, além das impurezas, nós podemos considerar que este acoplamento, etapa chave da síntese, foi realizado de modo efetivo para a formação da deóxi-ieodomicina **144**.

Finalmente, não foi possível concluir a síntese total da Ieodomicina D (**4**). Sendo assim, faz-se-ia necessária a repetição dos experimentos a partir do alcino (+)-**136**, na busca da formação da estanana *E*-**143** e o consequente acoplamento Stille com o fragmento C1-C4, para alcançar a obtenção da Ieodomicina D (**4**).

PARTE EXPERIMENTAL

5.0 - Parte Experimental

As reações nas quais foram utilizados THF, LiAlH_4 , complexo de acetileno de lítio e das reações de acoplamento Stille foram realizadas em condições anidras, sob atmosfera de argônio e balão previamente flambado.

Os solventes utilizados nas reações foram previamente destilados e armazenados em recipientes de vidro âmbar, sob peneira molecular 4A e purgado com argônio, e mantidos lacrados e refrigerados em um *freezer* à -20°C . Nas reações de acoplamento Stille convencional o DMF e THF foram degaseificados em quatro ciclos com solidificação em nitrogênio líquido sob vácuo.

O THF foi destilado sob sódio e benzofenona, enquanto que o diclorometano foi destilado sob CaH_2 e utilizados logo após a destilação. A trietilamina foi destilada sob CaH_2 e a DIPEA e piridina foram destiladas e armazenadas em recipientes de vidro âmbar, sob peneira molecular 4A e purgado com argônio, e mantido lacrado e refrigerado em um *freezer* à -20°C .

O DMF foi tratado com pentóxido de fósforo e hidreto de cálcio e, após destilado, armazenado em recipiente de vidro âmbar com peneira molecular, e purgado com argônio. O sistema foi mantido à temperatura ambiente.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H (500, 400, 300 e 250 MHz), ^{13}C (125, 100, 75 e 62,5 MHz) foram adquiridos em um equipamento *Varian INOVA 500, Bruker Analytische Messtechnik, Bruker 250 MHz Avance* e os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm. Tetrametilsilano (TMS) ou o sinal do CHCl_3 residual foram usados como referências internas. O espectro da ácido lactona (+)-**137** foi realizado em DMSO deuterado (DMSO-d_6).

Os pontos de fusão (P.F.) foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF 301 e não foram corrigidos. As análises de infravermelho foram realizadas através de pastilhas de KBr (sólidos) e sela de NaCl (óleos e líquidos) utilizando um aparelho FTIR da *Shimatzu IRAffinity-1*, com as frequências de absorção expressas em número de ondas (cm^{-1}). Os dados de rotação óptica foram obtidos a partir de um equipamento *Perkin Elmer*, modelo 343, utilizando uma lâmpada de sódio ($D=589\text{nm}$) à uma temperatura de 20°C . As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando o R_f como parâmetro de comparação, e reveladas em solução de KMnO_4 ou vanilina e revelação em câmara de ultravioleta. As purificações das reações, em sua maioria, foram realizadas por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel.

Ácido propinoico (113) - (C₃H₂O₂).¹⁴⁷



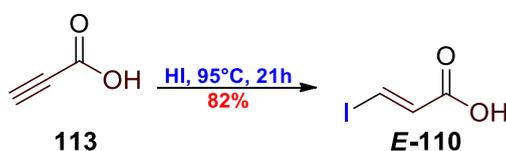
Em um balão de três vias, sob banho de gelo, contendo uma solução de álcool **105** (12,2 g, 217,6 mmol) em 100 mL de acetona foi adicionado o reagente de Jones, gota a gota. O reagente de Jones foi preparado a partir de: 89,2 g de CrO₃ (901 mmol); 25 mL de H₂SO₄ concentrado; e o volume da solução foi completado com H₂O destilada até atingir 150 mL. O reagente foi adicionado lentamente de modo que a temperatura do sistema não ultrapassasse 20°C, em que foi observado a mudança de coloração do laranja para o verde. A reação ficou 20h sob agitação mecânica, após o solvente foi evaporado e a mistura reacional foi extraída com éter dietílico e lavada com salmoura. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e filtrada. O produto bruto foi purificado através de uma destilação à pressão reduzida em 22 mBar à 58°C, obtendo-se **113** 6,84 g (45%) como um líquido incolor de odor irritante.

IV (filme) 3286, 2123, 1712 cm⁻¹.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,66 (1H, s, H-3), 3,06 (1H, s, OH).

RMN de ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ 156,9 (C-1), 76,6 (C-2), 73,9 (C-3).

Ácido (E)-iodo-acrílico (E-110) - (C₃H₃IO₂).¹⁴⁸



Em um tubo selado contendo 1,1mL (18,67 mmol) do ácido propinoico (**113**) foram adicionados 4 mL de HI 57% m/m. O sistema foi aquecido por 21h à 95°C. A mistura resultante foi resfriada até temperatura ambiente. A pressão foi aliviada, a mistura foi diluída adicionando-se 0,5 mL de água destilada e filtrada à vácuo e o sólido bruto

¹⁴⁷ Wolf, V. Notiz über die Darstellung der Propiolsäure. *Chemische Berichte*. **1953**, 86, 735-737.

¹⁴⁸ Takeuchi, R.; Tanabe, K.; Tanaka, S. Stereodivergent Synthesis of (E)- and (Z)-2-Alken-4-yn-1-ols from 2-Propynoic Acid: A Practical Route via 2-Alken-4-ynoates *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1558-1561.

formado **E-110** foi lavado com 2 mL de éter de petróleo. Após este processo o sólido foi recristalizado em clorofórmio, levando a obtenção de **E-110** em 3,041 g (82%) de um sólido branco na forma de agulhas. Exp. pf: 143,1-144,7°C, (lit. 147–148°C, 144–147°C).

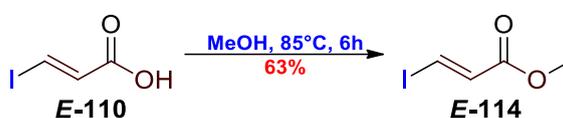
IV (filme) 3455, 3058, 1655, 1431 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,06 (1H, sl, OH), 8,10 (1H, d, $J = 15,6$ Hz, H-3), 6,90 (1H, d, $J = 15,6$ Hz, H-2).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 169,1 (C-1), 135,7 (C-2), 103,1 (C-3).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_3\text{H}_3\text{IO}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 220,90754, encontrado 220,93429.

(E)-3-Iodoacrilato de metila E-114 - ($\text{C}_4\text{H}_5\text{IO}_2$).¹⁴⁹



O ácido **E-110** (193,2 mg, 0,98 mmol) foi dissolvido em MeOH (2,5 mL) e quatro gotas de H_2SO_4 foram adicionados à mistura reacional, que ficou sobre refluxo banho à 85°C por 6h. Decorrido o tempo, a reação foi resfriada para temperatura ambiente e 50 mg de NaHCO_3 foram adicionados e agitando-se por mais 30min. O produto bruto foi então concentrado à pressão reduzida, redissolvido em AcOEt, filtrado e seco sob MgSO_4 . Seguiu-se com filtração e pré-concentração, fornecendo um sólido amarelo pálido **E-114** (130,8 mg, 0,62 mmol, 63%). pf: 42-45°C (lit. 42-45°C). R_f 0,80 (20% AcOEt em hexano).

IV (filme) 3062, 1662, 1581, 1431 cm^{-1} .

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (1H, d, $J = 14,8$ Hz, H-3), 6,89 (1H, d, $J = 14,8$ Hz, H-2), 3,75 (s, 3H, OCH_3).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 164,6 (C-1), 136,1 (C-2), 99,6 (C-3), 52,0 (OCH_3).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_4\text{H}_5\text{IO}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 220,90754, encontrado 220,93429.

¹⁴⁹ Batsanov, A. S.; Knowles, J. P.; Whiting, A. Mechanistic Studies on the Heck–Mizoroki Cross-Coupling reaction of a hindered vinylboronate ester as a key approach to developing a highly stereoselective synthesis of a C1–C7 Z,Z,E-triene synthon for viridenomycin. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2525-2532.

Ácido (+)-(S)-5-oxo-tetrahydrofuran-2-carboxílico [(+)-137] - (C₅H₆O₄).



A uma solução de ácido *L*-glutâmico [(+)-112] (5,0 g, 34 mmol) em H₂O destilada (50 mL), à temperatura ambiente e sob agitação, foram adicionados NaNO₂ (3,05 g, 44,2 mmol), sendo observado a formação de um gás castanho. A mistura reacional foi resfriada à 0°C e uma solução de HCl 2 M (22,1 mL, 44,2 mmol) foi adicionada lentamente por 40min. A reação prosseguiu na temperatura ambiente e agitação contínua durante 16h. A solução incolor resultante foi pré-concentrada à vácuo com temperatura do banho <40°C, levando à secagem e formação de um resíduo branco. A mistura foi diluída em acetona à quente, seguida por filtração à vácuo, secagem sob MgSO₄ e evaporação do solvente por pressão reduzida. Foi feita a purificação por cromatografia (50% CH₂Cl₂ em acetona), formando o ácido (+)-137 como um líquido amarelo viscoso (3,66 g, 83%). [α]_D +14,0 (c 2,0; EtOH) (lit.¹⁵⁰ [α]_D +15,6 (c 2,0; EtOH); lit.¹⁵¹ [α]_D +9,2 (c 1,1; MeOH).

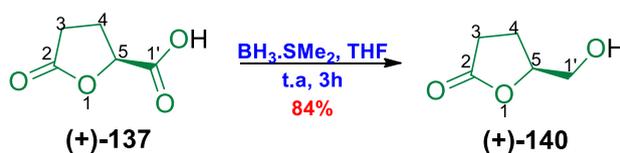
IV (filme) 3490-2952 (COO-H), 1769 (C=O) cm⁻¹.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 4,21–4,17 (1H, m, H-5), 4,14 (1H, sl, OH), 1,85–1,46 (4H, m, H-3 e H-4).

RMN de ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ 179,0 (C-1'), 173,4 (C-2), 77,4 (C-5), 28,3 (C-3), 26,4 (C-4).

HRMS (ESI) calculado para C₅H₆O₄ [M + H]⁺ 130,02661, encontrado 130,15665.

(+)-(S)-2-(Hidro-ximetil)-tetrahydro-furan-5-ona [(+)-140] - (C₅H₈O₃).



¹⁵⁰Ravid, U.; Silverstein, R. M.; Smith, L. R. Synthesis of the enantiomers of 4-substituted γ -lactones with known absolute configuration *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1449-1452.

¹⁵¹Chooprayoon, S.; Kuhakam, C.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. Asymmetric total synthesis of (+)-swainsonine. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 531-537.

A uma solução da lactona (+)-**137** (2,57 g, 22,12 mmol) em THF seco (20 mL), resfriada à 0°C, foi adicionado BH₃.SMe₂ (2,70 mL, 28,76 mmol) gota a gota em um intervalo de 50min. A reação foi deixada sob banho de gelo à 0°C até alcançar à temperatura ambiente e agitada por mais 3h. Novamente a reação foi resfriada à 0°C e diluída com MeOH (35 mL) vagarosamente e sob forte agitação. O THF e MeOH foram removidos sob pressão reduzida formando um líquido amarelo viscoso, o qual foi purificado por coluna cromatográfica (AcOEt100%) fornecendo a álcool lactona (+)-**140**, como líquido viscoso amarelo (2,16 g, 84%). R_f 0,35 (100% AcOEt). [α]_D +32 (c 2,9; EtOH_{Abs.}) (Lit.: [α]_D +31,3 (c 2,9; EtOH).

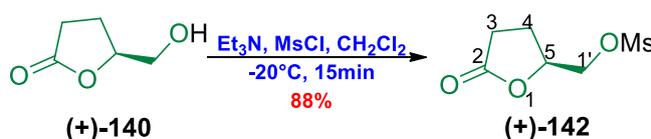
IV (filme) 3441 (O-H), 1766 (C=O) cm⁻¹.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,64 (1H, dddd, *J* = 7.5, 6.8, 4.6 e 2.9 Hz, H-5), 3,90 (1H, dd, *J* = 12.5 e 2.9 Hz, H-1'), 3,65 (1H, dd, *J* = 12.5 e 4.4 Hz, H'-1'), 2,85 (1H, sl, OH), 2,63 (1H, ddd, *J* = 17.9, 10.0 e 5.7 Hz, H-3), 2,55 (1H, ddd, *J* = 17.9, 9.9 e 8.1 Hz, H-3'), 2,28 (1H, dddd, *J* = 12.9, 9.9, 7.6 e 5.7 Hz, H-4), 2,16 (1H, dddd, *J* = 12.9, 10.0, 8.1 e 6.8 Hz, H-4').

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 177,9 (C-2), 80,9 (C-5), 64,1 (C-1'), 28,7 (C-3), 23,2 (C-4).

HRMS (ESI) calculado para C₅H₈O₃Na [M + Na]⁺ 139,03711, encontrado 139,03591.

Metanossulfonato de (+)-(S)-(5-oxotetrahidrofurano-2-il)metila [(+)-142] - (C₆H₁₀O₅S).



O MsCl (350 μL, 4,52 mmol) foi adicionado lentamente em CH₂Cl₂ (3 mL) contendo Et₃N (784 μL, 5,65 mmol) e a álcool lactona (+)-**140** (437,6 mg, 3,77 mmol) à -20°C. A mistura reacional foi agitada por 15min sendo acompanhada por CCD. Decorrido este tempo, verteu-se gelo e na mesma mistura reacional extraiu-se com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram lavados com uma solução saturada de NaH₄Cl (10 mL) e salmoura (10 mL) e secos sobre MgSO₄. Após passar em uma coluna filtrante (80% AcOEt em hexano) forneceu a lactona mesilada (+)-**142** (644,3 mg, 88%) como um líquido amarelo viscoso. Depois que ficou armazenado no freezer, o mesilado ficou

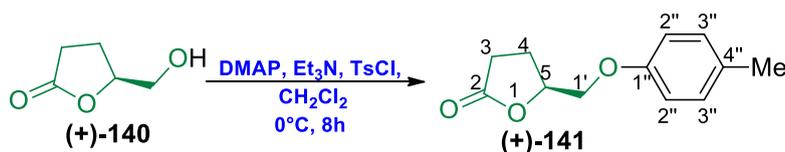
sólido. R_f 0,40 (AcOEt 100%). Exp. pf 40-42°C; $[\alpha]_D +30$ (c 1,0; CHCl_3); (Lit.:¹⁵² pf 43-44°C; $[\alpha]_D +33,7$ (c 1,0; CHCl_3)).

IV 1770 (C=O), 1346 e 1165 (S=O) cm^{-1} .

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 4,77 (1H, dddd, $J = 9.8, 7.7, 4.8$ e 2.9 Hz, H-5), 4,43 (1H, dd, $J = 11.6$ e 2.9 Hz, H-1'), 4,29 (1H, dd, $J = 11.6$ e 4.8 Hz, H'-1'), 3,07 (3H, s, SO_2CH_3), 2,63 (1H, ddd, $J = 18.0, 10.0$ e 6.0 , H-3), 2,57 (1H, ddd, $J = 18.0, 9.0$ e 6.8 Hz, H-3'), 2,39 (1H, dddd, $J = 13.1, 9.6, 7.8$ e 6.0 Hz, H-4), 2,14 (1H, dddd, $J = 13.1, 10.0, 8.0$ e 6.8 Hz, H-4').

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 176,2 (C-2), 76,8 (C-5), 69,9 (C-4), 37,8 (C-1' - SO_2CH_3), 28,6 (C-3), 23,5 (C-4).

5S-(+)-Tosilóxi-metil- γ -butirolactona [(+)-141] - ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$).



A uma solução da lactona (+)-**140** (2,57 g, 22,12 mmol) em CH_2Cl_2 (40 mL) foram adicionados DMAP (257 mg, 0,21 mmol, 10 mol%) e Et_3N seca (3,4 mL, 24,3 mmol) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi resfriada à 0°C, e então o cloreto de toсила (4,63 g, 24,3 mmol) foi adicionado em três porções com intervalos de 10 min. O banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida à temperatura ambiente por 8h e posteriormente diluída com CH_2Cl_2 (20 mL). A fase orgânica foi separada e lavada necessariamente com água destilada (15 mL), solução de HCl 10% (10 mL), solução aquosa de NaHCO_3 saturada (15 mL) e salmoura (10 mL). O extrato orgânico foi seco (MgSO_4), filtrado e concentrado para fornecer o tosilado (+)-**141** como um sólido branco (5,05 g), sem a necessidade de purificação. R_f 0,56 (100% AcOEt). Exp. pf 80-82°C; $[\alpha]_D +45,0$ (c 1,0; CHCl_3); (Lit.:¹⁵³ pf 85-86 °C; $[\alpha]_D +46,7$ (c 1,0; CHCl_3)).

IV 1766 (C=O), 1595, 1365 e 1172 (S=O) cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, H-2''), 7,35 (2H, d, $J = 8.0$

¹⁵² HERDEIS, C. Chiroselective Synthesis of (S)-(+)- and (R)-(-)-5-Amino-4-hydroxypentanoic Acid from L- and D-Glutamic Acid via (S)-(+)- and (R)-(-)-5-Hydroxy-2-oxopiperidine. *Synthesis*, **1985**, 3, 232-233.

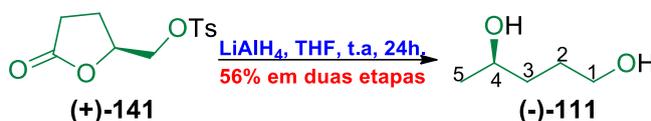
¹⁵³ Zunszain, P. A.; Varela, O. Two approaches to the enantioselective synthesis of (4R)-(-)-4-hydroxymethyl-4-thiobutyro-1,4-lactone *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 765-771.

Hz, H-3''), 4,69 (1H, dddd, $J = 7.8, 6.3, 4.2$ e 3.4 Hz, H-5), 4,19 (1H, dd, $J = 11.0$ e 3.4 Hz, H-1'), 4,13 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 4.2 Hz, H'-1'), 2,55 (2H, ddd, $J = 9.7, 7.4, 6.5, 9.7$ e 10.0 , H-4 e H-4'), 2,41 (3H, s, CH₃), 2,35 (1H, dddd, $J = 13.0, 9.8, 7.8$ e 6.5 , H-3), 2,12 (1H, dddd, $J = 13.0, 10.0, 7.3$ e 6.3 , H-3').

RMN de ¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ 176,0 (C-2), 146,4 (C-4''), 132,2 (C-1''), 130,0 (C-3''), 127,9 (C-2''), 76,4 (C-5), 69,9 (C-1'), 27,8 (C-3), 23,5 (C-4), 21,6 (Ar-CH₃).

HRMS (ESI) calculado para C₁₂H₁₄O₅SNa [M + Na]⁺ 293,04596, encontrado 293,04483.

(R)-Pentan-1,4-diol [(-)-111] - (C₅H₁₂O₂).



A uma solução do tosilado (+)-**141** (928,1 mg, 3,43 mmol) em THF seco (4 mL) foi canulada gota a gota a uma suspensão de LiAlH₄ (260,3 mg, 6,86 mmol) em THF (8 mL) à 0°C. Em seguida, a mistura foi agitada temperatura ambiente por 24h. Depois diluiu-se com Et₂O (10 mL) e, a mistura foi resfriada a 0°C. Adicionou-se cuidadosamente água destilada (261 μ L), solução de NaOH 10% (261 μ L) e H₂O destilada (783 μ L) em intervalos de 30min sob forte agitação. Em seguida, a suspensão foi aquecida em refluxo com AcOEt (10 mL) duas vezes e filtrada. Os extratos orgânicos foram secos (MgSO₄), filtrados e evaporados a pressão reduzida, seguido de purificação por cromatografia (AcOEt 100%) obtendo-se o diol (-)-**111** como um líquido incolor viscoso (275,8 mg; 56% em duas etapas). R_f 0,25 (AcOEt 100%). [α]_D -14,0 (c 1,8; MeOH). (Lit.:¹⁵⁴ [α]_D +14,2 (c 1,8; MeOH).

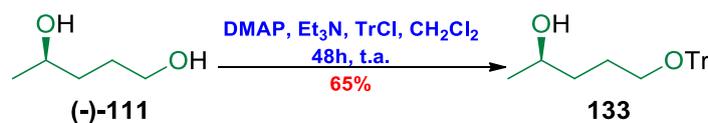
IV 3314 (OH), 1064 (C-O) cm⁻¹.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3,82 (1H, dqd, $J = 7.9, 6.2$ e 4.0 Hz, H-4), 3,69–3,58 (2H, m, H-2), 3,46 (2H, sl, OH), 1,70–1,46 (4H, m, H-2 e H-3), 1,19 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-5).

RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 67,8 (C-4), 62,7 (C-1), 36,2 (C-3), 29,1 (C-2), 23,5 (C-5).

HRMS (ESI) calculado para C₁₂H₁₄O₅SNa [M + Na]⁺ 127,07350, encontrado 127,02395.

¹⁵⁴ Hollie, J.; Berryman, K.; Jones, J.; Gopalan, A. Bakers' yeast reductions of alkyl levulinates: synthesis of (R)-(+)- and (S)-(-)-4-methylbutyrolactones. *Synthetic Communication*. **1990**, 20, 999-1010.

(R)-5-(Tritilóxi)pentan-2-ol (133) - (C₂₄H₂₆O₂).

A uma solução de diol **(-)-111** (383,2 mg, 3,68 mmol), DMAP (42 mg, 0,37 mmol) e Et₃N (1,02 mL, 7,36 mol) em CH₂Cl₂ seco (3,1 mL), resfriada em banho de água fria, foi adicionado o TrCl (1,10 g, 4,05 mmol) em duas porções, tendo uma mudança de coloração de marrom para roxa e, após 10min, marrom. A mistura reacional foi agitada por 48h e a reação foi interrompida pela adição de água gelada (4 mL). As fases foram separadas, e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secaS sobre MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida, formando um resíduo sólido branco. Foi feito uma com sílica para a purificação do produto em coluna cromatográfica de sílica (30% AcOEt em hexano), fornecendo o álcool **133** (825,5 mg, 2,45 mmol, 65%) como um líquido incolor. R_f 0,58 (50% AcOEt em hexano).

IV 3363 (OH), 3057 (aromático), 1070 (C-O) cm⁻¹.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46–7,39 (6H, m, H-orto), 3,76 (1H, sex, *J* = 6.2 Hz, H-4), 3,09 (2H, A₂B₂, Δ_v = 10.3 Hz, dt, *J* = 9.1 e 6.3 Hz, H-1), 1,82–1,43 (4H m, H-2 e H-3), 1,16 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, H-5).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 144,4 (C-*ipso*), 128,8 (C-*meta*), 127,9 (C-*orto*), 127,0 (C-*para*), 86,8 (C-Ar CH₂), 68,1 (C-4), 63,9 (C-1), 36,4 (C-2), 26,5 (C-3), 23,6 (C-5).
 HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₆O₂Na [M + Na]⁺ 369,18305, encontrado 369,18196.

(R)-4-[(*terc*-Butildifenilsilil) óxi]-1-[(trifenil)óxi]pentane (134) - (C₄₀H₄₄O₂Si).

A uma solução do álcool **133** (825,0 mg, 2,38 mmol) e imidazol (405,1 mg, 5,95 mmol) em DMF destilado (2 mL), foi adicionado o TBDPSCI (928 μL, 3,57 mmol). A mistura reacional foi agitada por 17h, acompanhada por CCD. Decorrido esse tempo, reação foi finalizada pela adição do AcOEt (10 mL) e a reação foi lavada com H₂O (10 mL) e

salmoura (10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada para dar o produto **134** (1,25 g, 2,14 mmol, 90%) como um líquido incolor após purificação em coluna cromatográfica em sílica gel (15% AcOEt em hexano). R_f 0,49 (5% AcOEt em hexano).

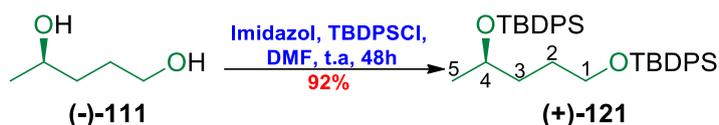
IV 3061, 2945, 2856, 1959, 1577, 1444, 1052 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68–7,63 (4H, m), 7,44–7,17 (21H, m), 3,83 (1H, sex, $J = 5.9$ Hz, H-4), 2,97 (2H, A_2B_2 , $\Delta\nu = 10.3$ Hz, dt, $J = 8.9$ e 6.1 Hz, H-1), 1,69–1,43 (4H m, H-2 e H-3), 1,13–0,98 (12H, m, H-5 e $-\text{SiCC}_3\text{H}_9$).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 144,6, 136,0, 135,0, 134,7, 129,5, 128,8, 128,1–127,3, 126,9, 86,4, 69,6, 63,9, 36,2, 27,2, 25,9, 23,3, 19,4.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 584,31106, encontrado 584,37683.

(R)-2,2,5,11,11-Pentametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-dissiladodecano [(+)-121] - ($\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{Si}_2$).



Uma solução do diol (401,2 mg, 3,85 mmol), imidazol (1,31 g, 68,1 mmol) em DMF destilado (0,4 mL) foi resfriada à 0°C e TBDPSCI (2,8 mL, 11,6 mmol) foi adicionado gota a gota, deixando-se agitar durante 48h à temperatura ambiente. A reação foi então diluída com água destilada (5 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 8 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas à pressão reduzida. Purificação por cromatografia (20% AcOEt em hexano) forneceu o di-éter TBDPS [(+)-121] (2,10 g, 92%) como um óleo incolor viscoso. $[\alpha]_D^{+7,0}$ (c 1,0; CHCl_3 R_f 0,71 (20% AcOEt em hexano)).

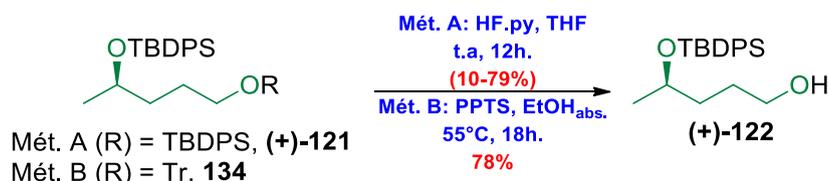
IV (filme) 3070, 2972, 2858, 1959–1824, 1589, 1111 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70–7,61 (8H, m, 8H-*orto*), 7,44–7,29 (12H, m, 8H-*meta* e 4H-*para*), 3,89–3,79 (1H, m, h), 3,62–3,51 (2H, m, H-1), 1,60–1,46 (4H, m, H-2 e H-3), 1,12–0,94 (21H, sobreposição do sinal CH_3CHO com $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$). **RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 135,9x2 e 135,6x2 (CHOSiArH-orto), 134,9, 134,6 e 134,1x2 (CHOSiArH-ipso), 134,2 ($\text{CH}_2\text{OSiArH-ipso}$), 129,5 ($\text{CH}_2\text{OSiArH-para}$), 129,4x2 ($\text{CH}_2\text{OSiArH-para}$), 127,9x4 (CHOSiArH-meta), 127,1x4 ($\text{CH}_2\text{OSiArH-meta}$), 69,4 (C-

4), 64,1 (C-1), 35,7 (C-3), 27,1x3 e 26,9x3 ((CH₃)₃CSi), 23,2 (C-5), 19,3 e 19,2 (2(CH₃)₃CSi).

HRMS (ESI) calculado para C₃₇H₄₈O₂Si₂H [M + H]⁺ 581.32711, encontrado 581.32550.

(4R)-4-((*tert*-Butildifenilsilil)óxi)pentan-1-ol [(+)-122] - (C₂₁H₃₀O₂Si).



Método A: Em um frasco PETF contendo o éter di-silil **(+)-121** (640,7 mg, 1,10 mmol) e uma mistura de THF e piridina (10,8:2 mL), foi adicionado o complexo HF.py (80 µL, solução de HF a 70%) à t.a, e a reação foi agitada durante 12h. Então a reação foi diluída com AcOEt (10 mL), as fases foram separadas, a fase orgânica foi lavada sucessivamente com a solução HCl 10%, solução saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄, filtrada e pré-concentrada à pressão reduzida. O bruto foi purificado em coluna em cromatografia em gel de sílica (AcOEt) fornecendo o álcool **(+)-122** (296,2 mg, 79%) como um óleo incolor viscoso.

Método B: Como o método acima não foi reprodutivo, seguiu-se outra metodologia.¹⁵⁵ Uma solução do silil-tritil **134** (1,25 g, 2,14 mmol) e PPTS (135,5 mg, 0,69 mmol) em EtOH absoluto (48 mL) foi agitada à 55°C por 18h. Então o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo resultante foi dissolvido em AcOEt e lavado sequencialmente com água, salmoura e então seco sobre Na₂SO₄. A fase orgânica foi então filtrada e concentrada à pressão reduzida, fornecendo o álcool **(+)-122** com aspecto viscoso e coloração amarela (571,8 mg, 78%) após purificação em coluna cromatográfica (10% AcOEt em hexano).

R_f 0.27 (20% AcOEt em hexano). [α]_D +6,0 (c 1,0; EtOH) (lit.: [α]_D +10,3 (c 1,0; EtOH)) e [α]_D +3,0 (c 2,10; CHCl₃) (lit.:¹⁵⁶ [α]_D +5,41 (c 2,10; CHCl₃)).

IV (filme) 3331, 3075, 1964-1796, 1584, 1108 cm⁻¹.

¹⁵⁵ Niel, G.; et. al. Total Synthesis of Dolatrienoic Acid: A Subunit of Dolastatin 14. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3332-3339.

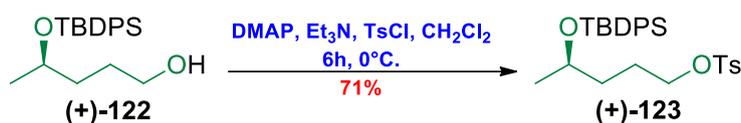
¹⁵⁶ Motozaki, T.; Sawamura, K.; Suzuki, A.; Yoshida, K.; Ueki, T.; Ohara, A.; Munakata, R.; Takao, K.; Tadano, K. Total Synthesis of (+)-Tubelactomicin A. 2. Synthesis of the Upper-Half Segment and Completion of the Total Synthesis. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2265-226

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (2H, dd, $J = 3.4$ e 1.5 Hz, 2H-*para*), 7,67 (2H, dd, $J = 3.4$ e 1.6 Hz, 2H-*para*) 7,46–7,33 (6H, m, 6H-*meta*), 3,91 (1H, sex, H-4), 3,54 (2H, td, $J = 6.2$ e 1.7 Hz, H-1), 1,67–1,46 (4H, m, H-3 e H-2), 1,07 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-5), 1,06 [(9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$)].

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 136,0x2 (CHOSiArH-*orto*), 134,8 (CHOSiArH-*ipso*), 134,5 (CH_2 OSiArH-*ipso*), 129,7 (CH_2 OSiArH-*para*), 129,6 (CHOSiArH-*meta*), 127,7 e 127,6 (CH_2 OSiArH-*meta*), 69,4 (C-4), 63,2 (C-1), 35,7 (C-3), 28,4 (C-2) e 27,2x3 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 23,0 (C-5), 19,4 (2 $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{Si}_2\text{H} [\text{M} + \text{H}]^+$ 343,20933, encontrado 343,20811.

(*R*)-4-((*tert*-Butildifenilsilil)óxi)pentil-4-metilbenzonessulfonato [(+)-**123**] -
($\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SSi}$).



A uma solução do álcool (+)-**122** (207,8 mg, 0,61 mmol) dissolvido em CH_2Cl_2 (1,4 mL), foi adicionado DMAP (35 mg, 0,31 mmol) e a Et_3N seca (210 μL , 1,52 mmol) à temperatura ambiente. A solução então foi resfriada à 0°C e cloreto de toсила (163 mg, 0,85 mmol) foi adicionado em três porções. Após 6h de agitação a 0°C , foi adicionado água (2 mL) gota a gota, e a agitação foi mantida durante 10min. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com HCl 0,5 M, água destilada, solução saturada de NaHCO_3 e salmoura, sendo seca sobre MgSO_4 e pré-concentrada para fornecer o tosilado (+)-**123** como um líquido amarelo viscoso (215,12 mg, 0,43 mmol, 71%) após purificação em coluna cromatográfica (15% AcOEt em hexano). $[\alpha]_{\text{D}}^{+7,0}$ (1,2; EtOH)^{Exp.}; $[\alpha]_{\text{D}}^{+7,2}$ (1,2; EtOH)^{Lit.}

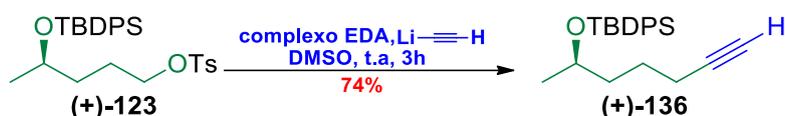
IV 3070, 1174 e 1103 (S=O) cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, SArH-*orto*), 7,63 (4H, dd, $J = 7.9$ e 1.3 Hz, SiArH-*orto*), 7,46 (8H, m, SiArH-*meta e para*), 3,94 (2H, A2B2, $\Delta\nu = 16$ Hz, dt, $J = 10$ e 6.5 Hz, H-1), 3,81 (1H, sex, $J = 6$ Hz, H-4), 2,44 (3H, s, H_3C do grupo toсила), 1,75–1,62 (2H, m, H-3), 1,47–1,35 (2H, m, H-2), 1,03 [(9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$] e 1,01 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-5).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 145,0 (C-S), 136,3 e 136,2 (C-Si), 135,0, 134,6, 133,7, 130,2, 130,1 e 130,0, 129,4, 128,8, 128,6, 128,3, 128,0, 127,9, 126,5, 126,0, 71,3 (C-4), 69,1 (C-1), 36,9 (C-3), 27,5 [(SiC(CH₃)₃), 25,0 [(SiC(CH₃)₃), 23,5 (C-5), 22,1 (C-2), 19,7 (CH₃ grupo Ts).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SSiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 519,20013, encontrado 519,22872.

(R)-7-[(*tert*-Butildifenilsilil)óxi]hept-1-ino [(+)-136] - ($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{OSi}$).



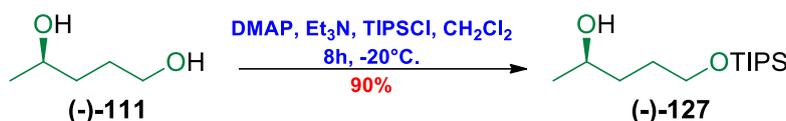
Em uma suspensão do acetileno de lítio (41,5 mg, 0,45 mmol) em DMSO destilado (300 μL), em banho de água fria, foi adicionado lentamente a solução do tosilado **123** (89,6 mg, 0,18 mmol) em DMSO destilado (2 x 300 μL), formando uma solução castanha. O banho foi retirado e a reação seguiu à temperatura ambiente. Após 3h de reação e com acompanhamento por CCD, foi adicionado salmoura (2 mL) cuidadosamente, finalizando a reação. Em seguida, as fases foram separadas, extraiu-a vigorosamente a fase aquosa com hexano (4 x 4 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e pré-concentradas, formando um óleo amarelo **136** após passar por uma coluna filtrante de sílica gel (2% AcOEt em hexano). Os solventes foram evaporados a pressão reduzida, formando o alcino (47 mg, 74%). R_f 0,63 (mancha verde, 20% AcOEt em hexano; revelador vanilina). $[\alpha]_D^{+17,0}$ (1,1; EtOH)^{Exp.} $[\alpha]_D^{+13,1}$ (1,1; EtOH)^{Lit.}

IV 3309 (H- C_{sp}), 3070 (aromáticos), 2117 (C_{sp} - C_{sp}) cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75–7,61 (4H, m, SiArH-orto), 7,49–7,29 (6H, m, SiArH-meta e para), 3,94–3,78 (1H, m, H-6), 2,14–2,04 (2H, m, H-3), 1,91 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, H-1), 1,63–1,48 (4H, m, H-4 e H-5), 1,08–1,02 (12H, m, SiC(CH₃)₃ e CH₃).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 135,9, 134,8, 134,4, 129,5x2, 127,5x2, 84,6 (C-2), 69,0 (C-6), 68,2 (C-1), 38,4, 29,7, 27,0x3 [(SiC(CH₃)₃), 24,2, 23,2, 19,3 (CH₃), 18,4 (C-3).

(R)-5-((Tri-isopropilsilil)óxi)pentan-2-ol [(-)-127] - (C₁₄H₃₂O₂Si).

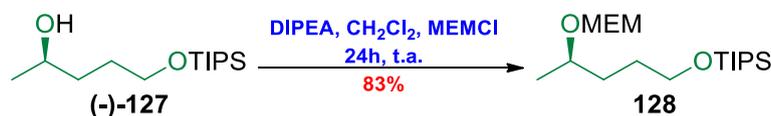


Em um balão contendo uma solução do diol (-)-**111** (102,6 mg, 0,99 mmol) em CH₂Cl₂ seco (1,5 mL) foi adicionado DMAP (20 mol%). O sistema foi colocado sob agitação à 0°C e atmosfera de argônio. Em seguida, foram adicionados Et₃N (309,2 µl, 2,22 mmol) e na sequência, gota a gota, TIPSCl (316,2 µl, 1,48 mmol). A reação ficou sob agitação por 8h à 0°C e 10h no *freezer* à -20°C. O *workup* da mistura reacional foi realizado pelo tratamento com solução saturada de NH₄Cl. A mistura foi extraída com éter dietílico e a fase orgânica foi tratada com salmoura e seca com sulfato de magnésio. A suspensão foi filtrada e o solvente foi evaporado, seguido por purificação em coluna cromatográfica (AcOEt10%/hexano) para então obter o álcool silil-éter (-)-**127** como um óleo amarelado 232.1 mg (0,89 mmol, 90%). R_f 0,40 (20% AcOEt em hexano). [α]_D -5,5 (c 1,0; CHCl₃). IV 3354 (OH) cm⁻¹.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3,89–3,80 (1H, m, H-2), 3,79–3,69 (2H, m, H-5), 2,68 (1H, sl, OH), 1,72–1,46 (4H, m, H-3 e H-4), 1,19 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, H-1), 1,16–1,03 (m, 21H, Si(CH)₃(CH₃)₃).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 67,8 (C-2), 63,8 (C-5), 36,8 (C-3), 29,6 (C-4), 23,5 (C-1), 18,0(6) Si(CH)₃(CH₃)₃, 12,0(3) Si(CH)₃(CH₃)₃.

(R)-13,13-Di-isopropil-8,14-dimetil-2,5,7,12-tetraoxa-13-silapentadecano (128) - (C₁₈H₄₀O₄Si).¹⁵⁷



A uma solução do álcool (-)-**127** (349,7 mg, 1,34 mmol) em CH₂Cl₂ (3,7 mL), foi adicionado DIPEA (584,6 µL, 3,36 mmol) gota a gota e a agitação ficou por 5 min à t.a. Em seguida, a mistura reacional foi resfriada à 0°C e o MEMCl (306,0 µL, 2,68 mmol)

¹⁵⁷ Tietze, L. F.; Brasche, G.; Grube, A.; Bçhnke, N.; Stadler, C. Synthesis of Novel Spinosyn A Analogues by Pd-Mediated Transformations. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8543-8563.

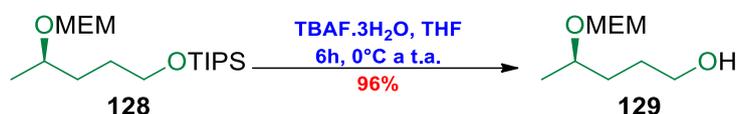
foi adicionado, mantendo-se a reação nessa temperatura por 10min. O banho de gelo foi retirado, e a reação seguiu por 24h à t.a, sendo acompanhado por CCD. A reação foi encerrada adicionando-se solução saturada de NH_4Cl (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 3 mL) sendo então lavadas com salmoura, seca em MgSO_4 , filtrada e pré-concentrada à pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (10% AcOEt em hexano) fornecendo o éter-silício **128** (390,0 mg, 83%) como um óleo amarelo claro viscoso. R_f 0,44 (20% AcOEt em hexano).

IV (filme) 2943, 2752, 1462, 1381, 1045 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,77 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, H-6), 4,72 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, H'-6), 3,79–3,64, [5H, m, (2H-3, 2H-4 e 1H-8)], 3,56 (2H, t, $J = 4.7$ Hz, H-11), 3,39 (3H, s, H-1), 1,68–1,50 [4H, m, (2H-9 e 2H-10)], 1,18 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, 3H, H-5), 1,06 [21H, m, $\text{Si}(\text{CH})_3(\text{CH}_3)_3$].

RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 93,8 (MEM-OCH₂O), 73,1 e 71,9 (MEM-OCH₂CH₂O), 66,8 (C-4), 63,4 (C-1), 59,0 (MEM-OCH₃), 33,2 (C-3), 29,1 (C-2), 20,2 (CH₃CHO), 18,1(6) ($\text{Si}(\text{CH})_3(\text{CH}_3)_3$), 12,1(3) ($\text{Si}(\text{CH})_3(\text{CH}_3)_3$).

(R)-4-((2'-Metóxi-etóxi)metóxi)pentan-1-ol (129) - ($\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_4$).¹⁵



A uma solução do diol protegido **128** (388,3 mg, 1,10 mmol) em THF (6 mL), foi adicionado à 0°C TBAF.3H₂O (703 mg, 2,20 mmol), e a mistura reacional foi agitada durante 2h nessa temperatura e mais 4h à t.a. Então foi adicionada sílica gel (2 g) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, seguido pela purificação em cromatografia em coluna (Et₂O100%) fornecendo o álcool **129** (203 mg, 1,06 mmol, 96%) como óleo incolor. R_f 0,33 (Et₂O).

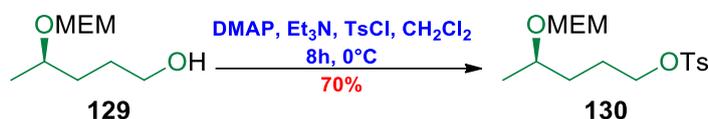
IV (filme) 3443, 2874, 1648, 1462, 1381, 1035 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,79 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, OCH₂O), 4,71 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, OCH₂O), 3,83–3,61 (m, 5H, OCH₂CH₂O e H-4), 3,56 (2H, t, $J = 4.8$ Hz, H-1), 3,39 (3H, s, OCH₃), 2,04 (1H, sl, OH), 1,70–1,56 (4H, m, H-2 e H-3), 1,18 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 93,9 (MEM-OCH₂O), 73,2 e 71,9 (MEM-

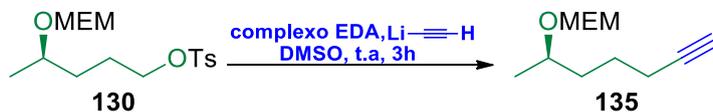
OCH₂CH₂O), 67,0 (C-4), 62,9 (C-1), 59,0 (MEM-OCH₃), 33,4 (C-3), 28,6 (C-2), 20,1 (C-5).

(R)-4-((2-Metóxi-etóxi)metóxi)pentil-4-metilbenzenosulfonato (130) - (C₁₆H₂₆O₆S).



A uma solução do álcool **129** (41 mg, 0,22 mmol) em CH₂Cl₂ (1,5 mL), DMAP (9,75 mg, 0,09 mmol) e Et₃N (75 µL, 0,54 mmol) resfriadas a 0°C, foi adicionado o cloreto de tosila (70 mg, 0,37 mmol). Após 4h de agitação a 0°C, a reação ficou no *freezer* por 12h à -26°C. Então CH₂Cl₂ (2 mL) e raspas de gelo foram adicionados e a agitados durante 30min. Em seguida, a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 2 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NH₄Cl e salmoura. Posteriormente, foram secas sobre MgSO₄, filtradas e pré-concentradas para fornecer um líquido viscoso amarelo claro **130** (51,7 mg, 0,15 mmol e 70% rendimento bruto). O substrato, sem purificação, foi utilizado para próxima reação. R_f 0,82 (Et₂O). **IV (filme)** 1598, 1359, 1176, 1097cm⁻¹.

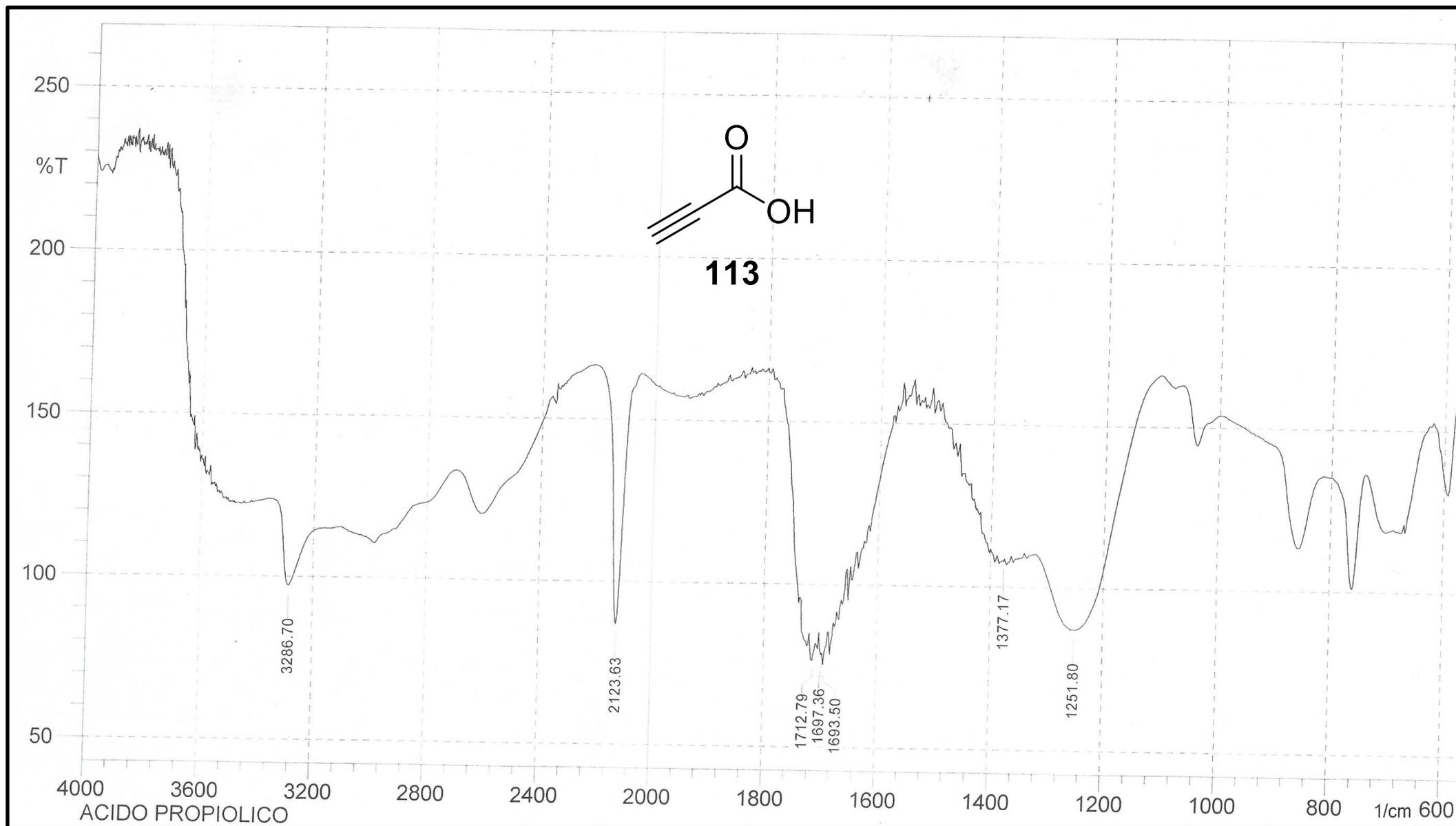
(R)-6-((2-Metóxi-etóxi)metóxi)hept-1-ino (135) (C₁₁H₂₀O₃).

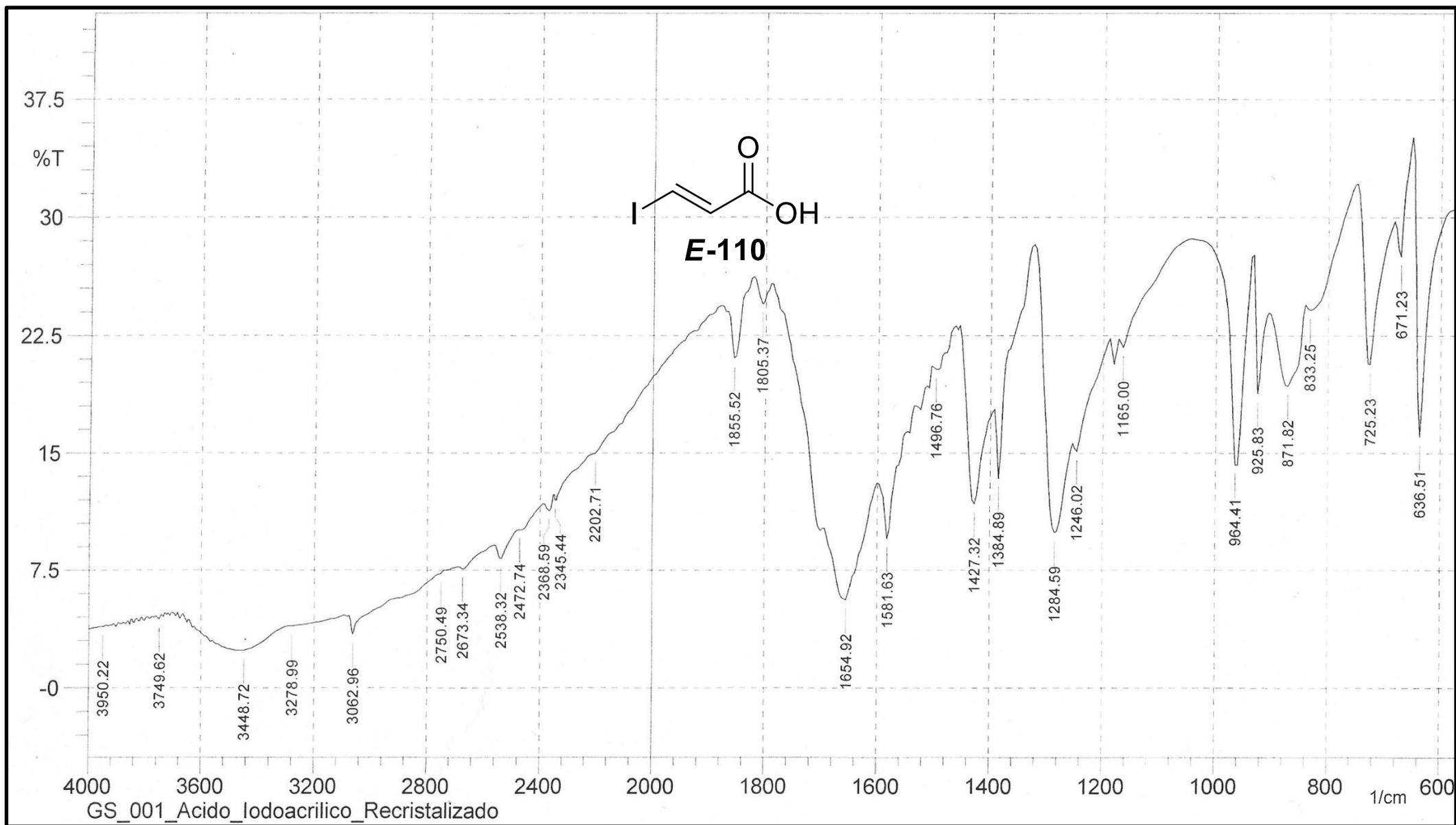


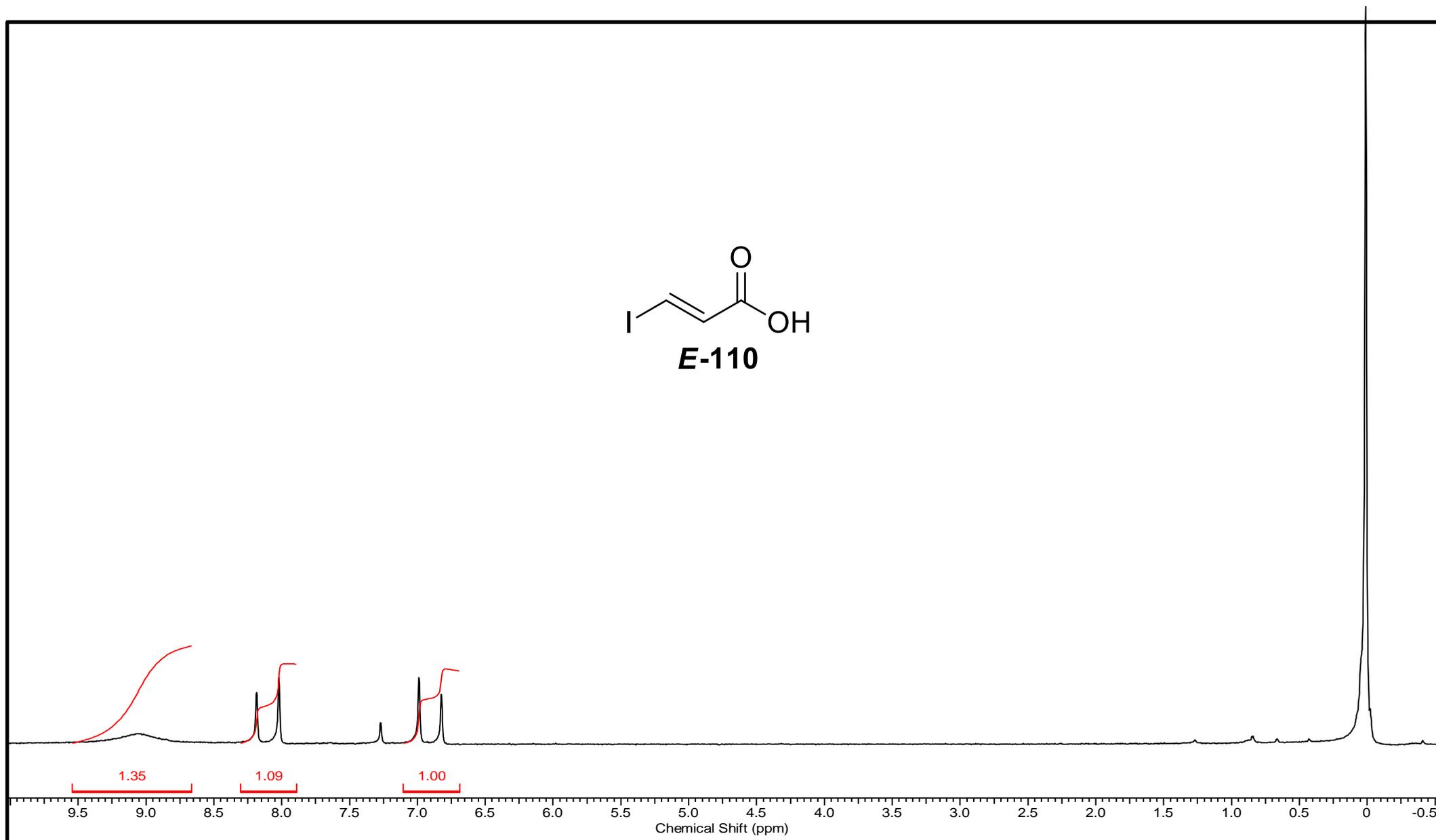
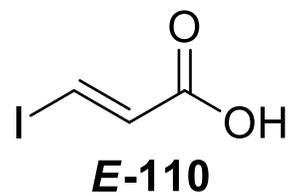
Uma solução do tosilado **130** (52.1 mg, 0.15 mmol) em DMSO (100 µL) foi adicionada para uma suspensão do acetileto de lítio (27.6 mg, 0.30 mmol) em DMSO (200 µL), com auxílio de uma cânula lentamente à temperatura ambiente. A agitação foi mantida na mesma temperatura durante 4h, sendo acompanhada por CCD. Em seguida, água destilada foi adicionada cuidadosamente a mistura reacional castanha. A fase aquosa foi extraída vigorosamente com hexano (3 x 2 mL) e os extratos orgânicos foram lavados

com salmoura e seca com Na_2SO_4 . O extrato foi filtrado e pré-concentrado dando o alcino **135**, como um óleo amarelo pálido, que foi purificado por uma coluna filtrante (2% AcOEt em hexano). O substrato, sem purificação, foi utilizado para próxima reação. **IV (filme)** 3292, 2115 cm^{-1} .

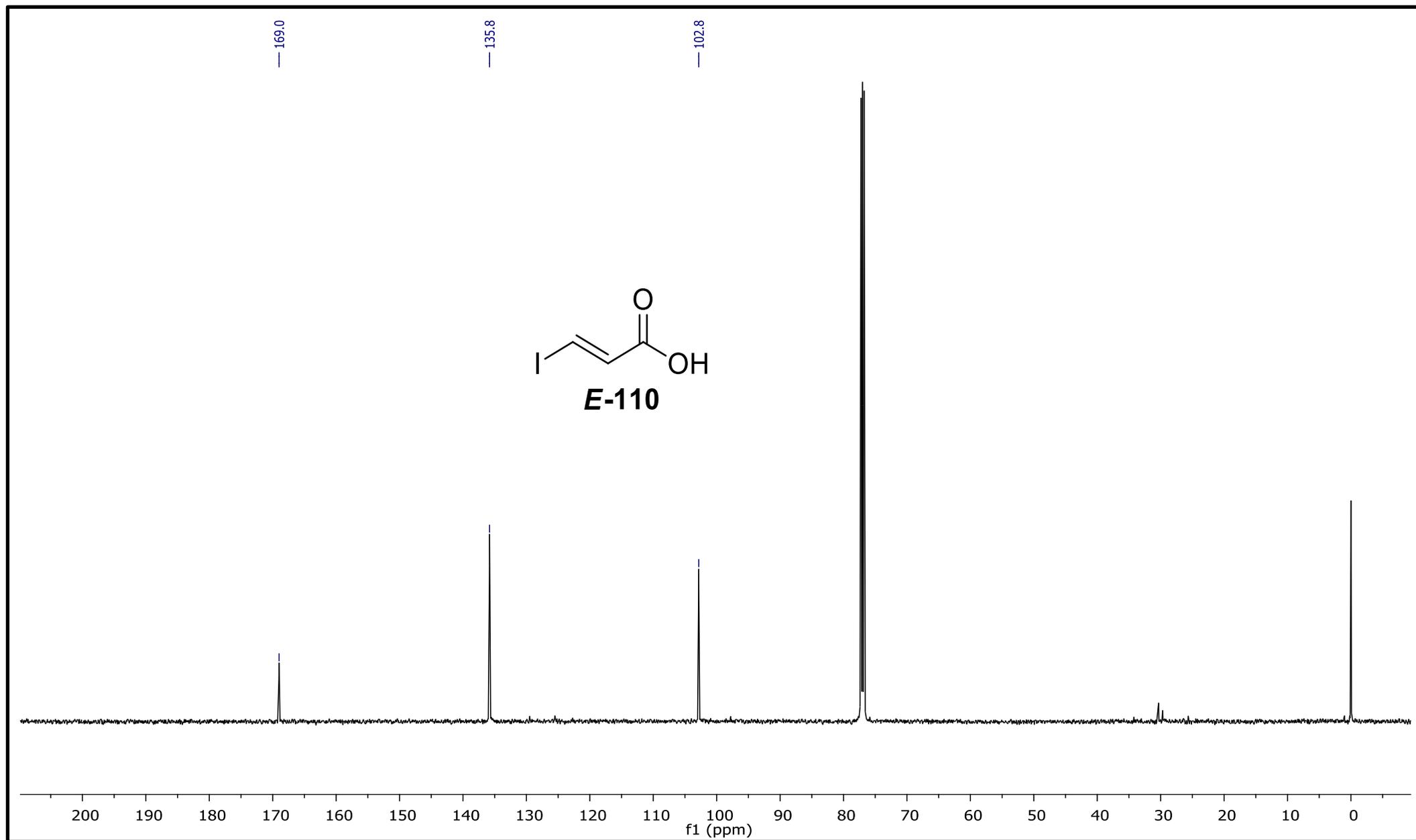
ESPECTROS

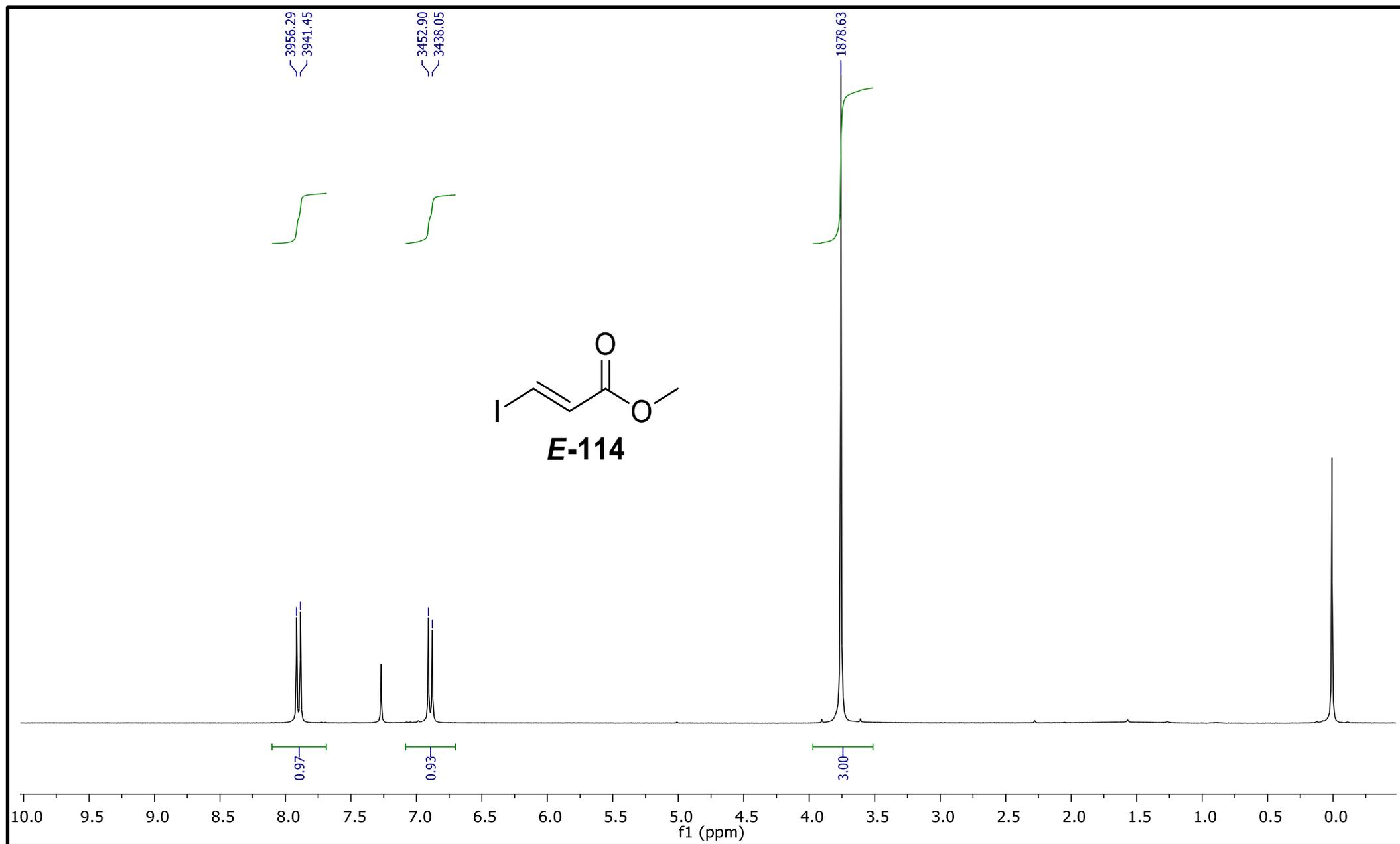
Espectro de IV de **113**.

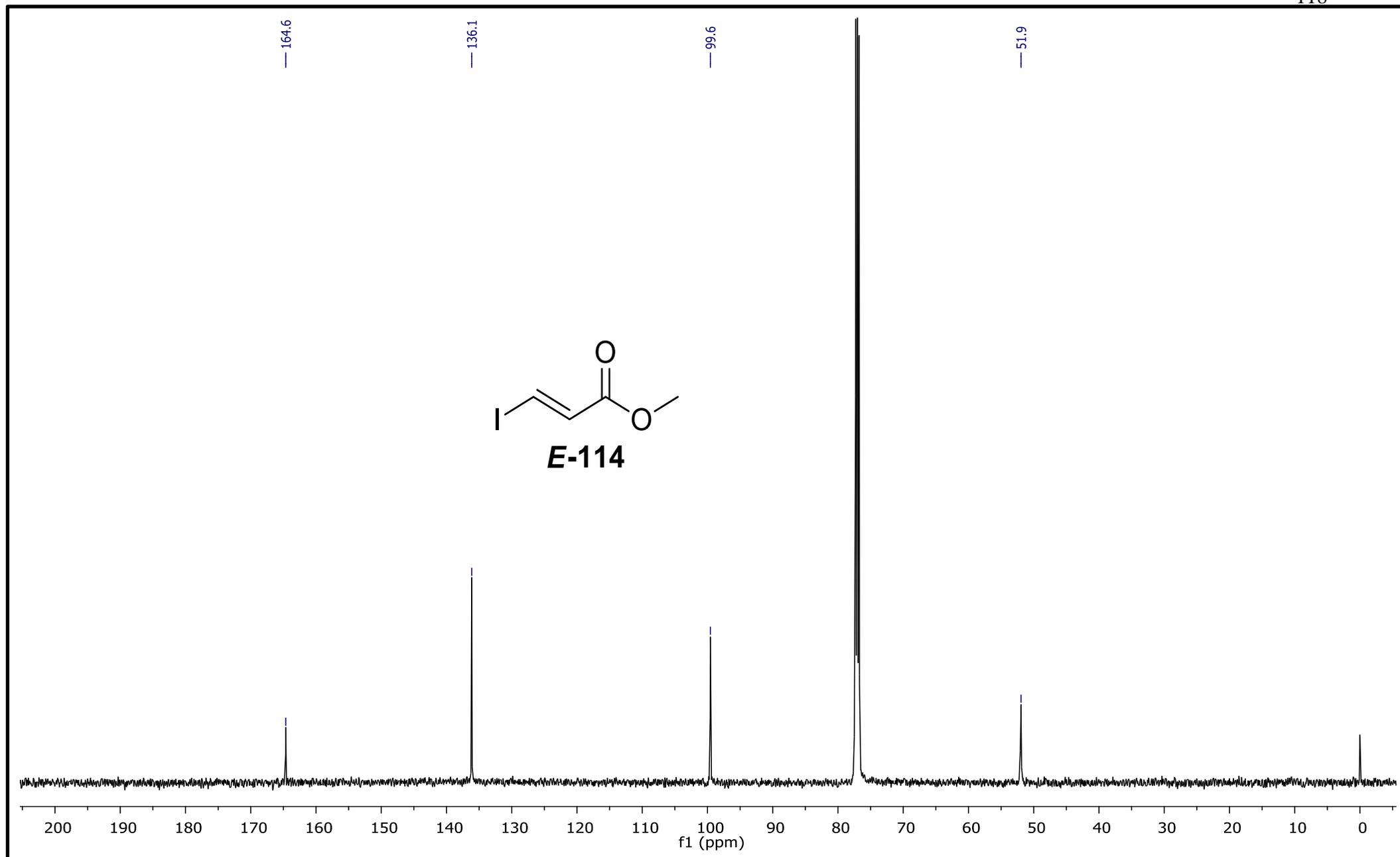
Espectro de IV de *E*-110.



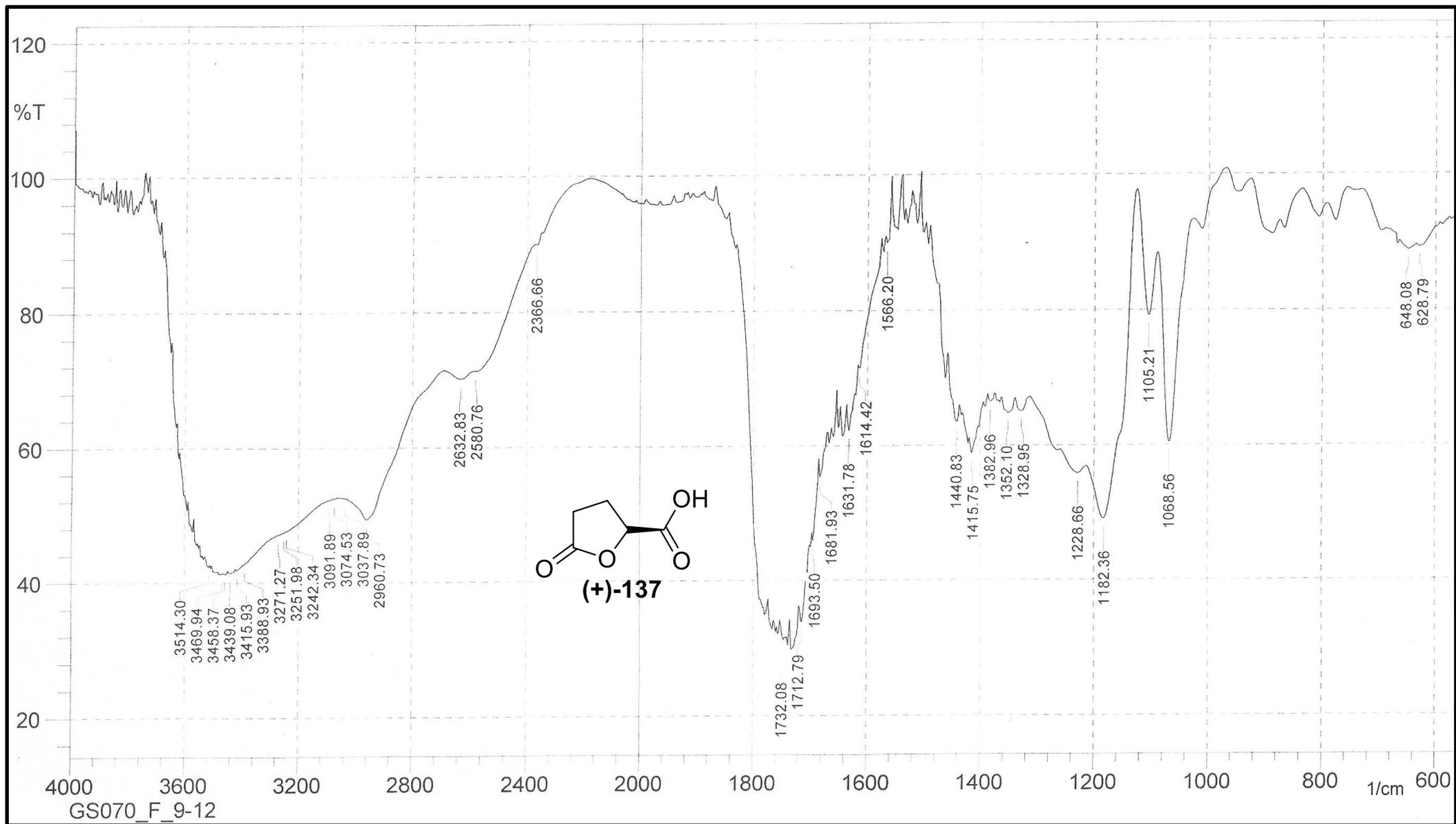
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 90 MHz de *E*-110).

Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) de *E*-110.

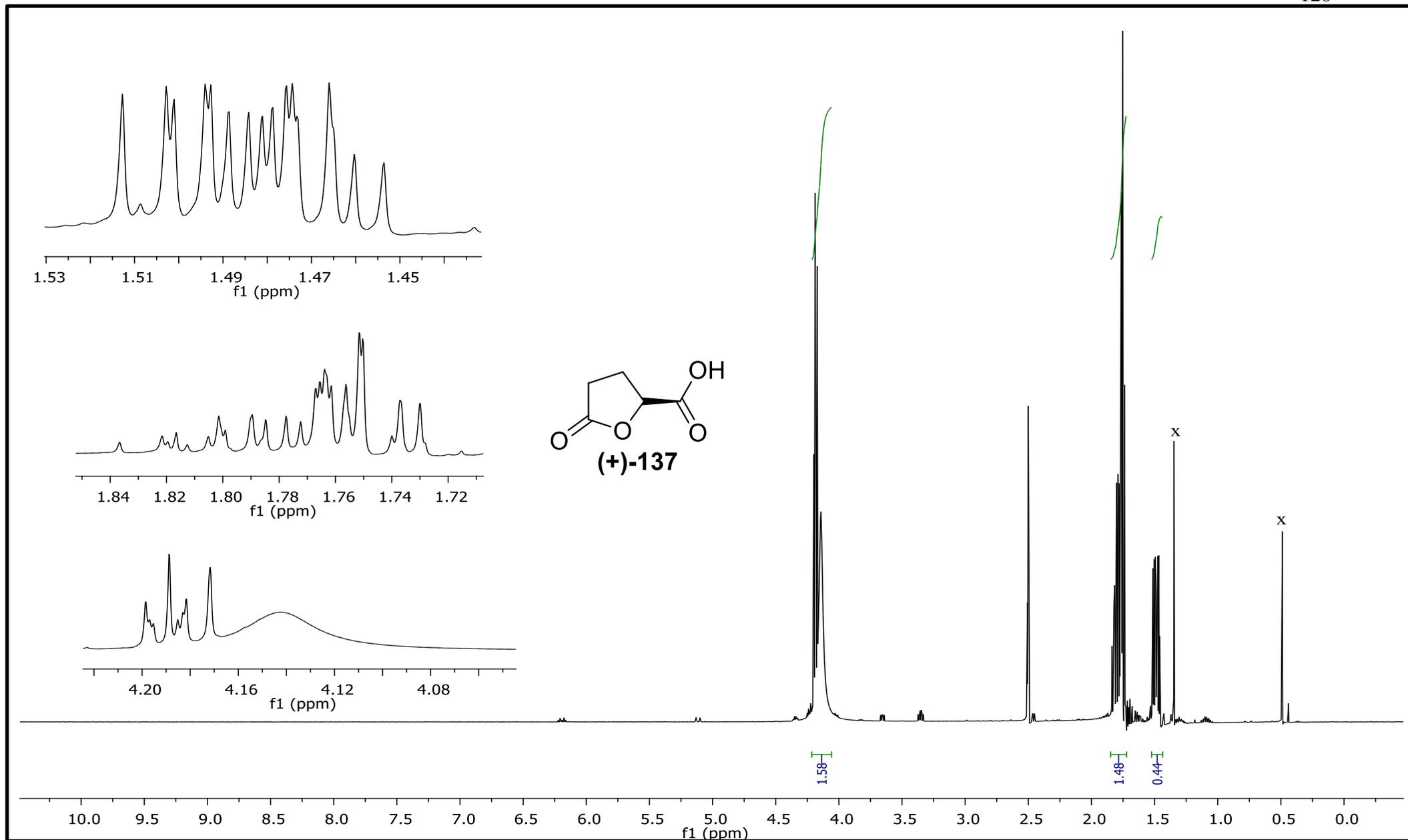
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **E-114**.

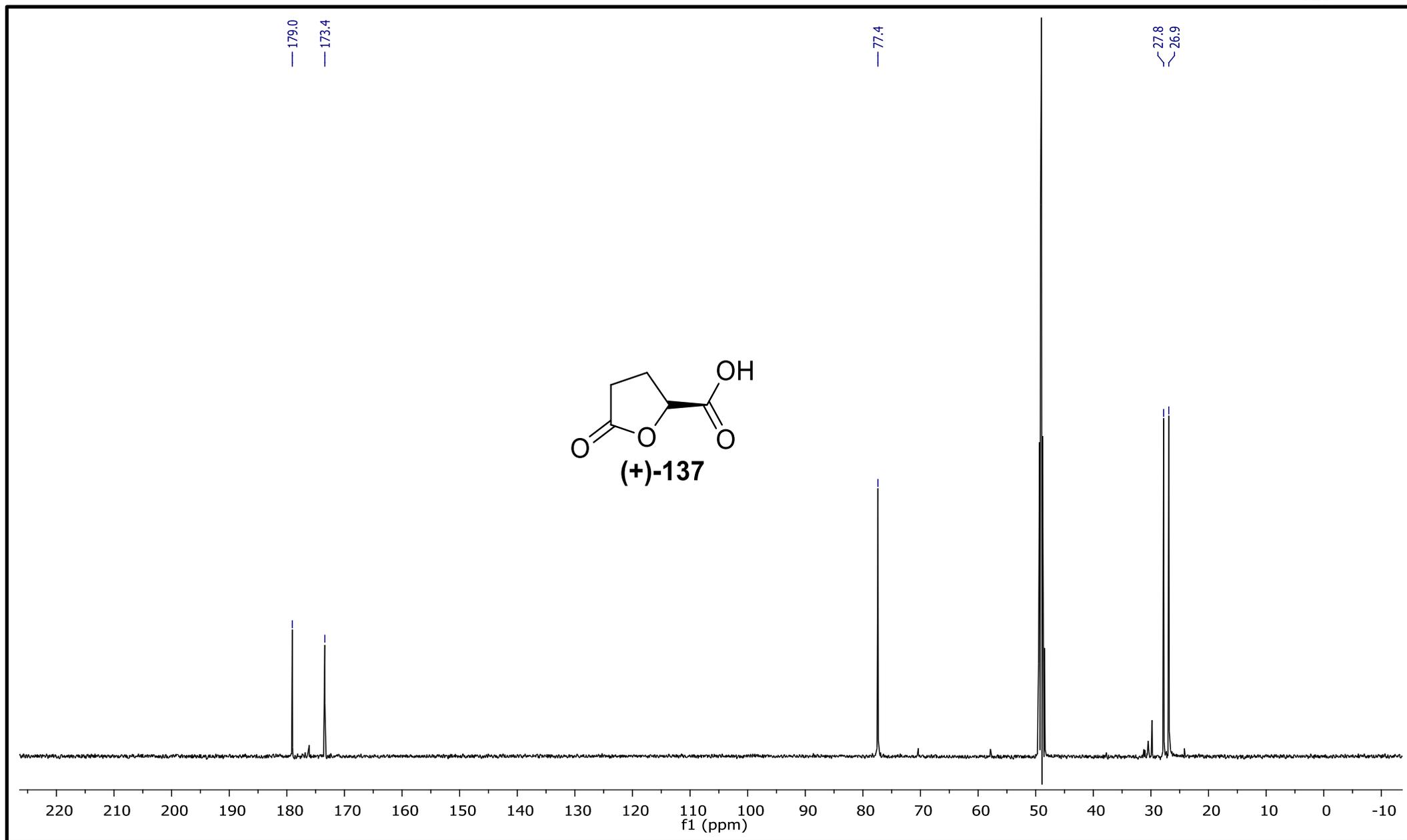


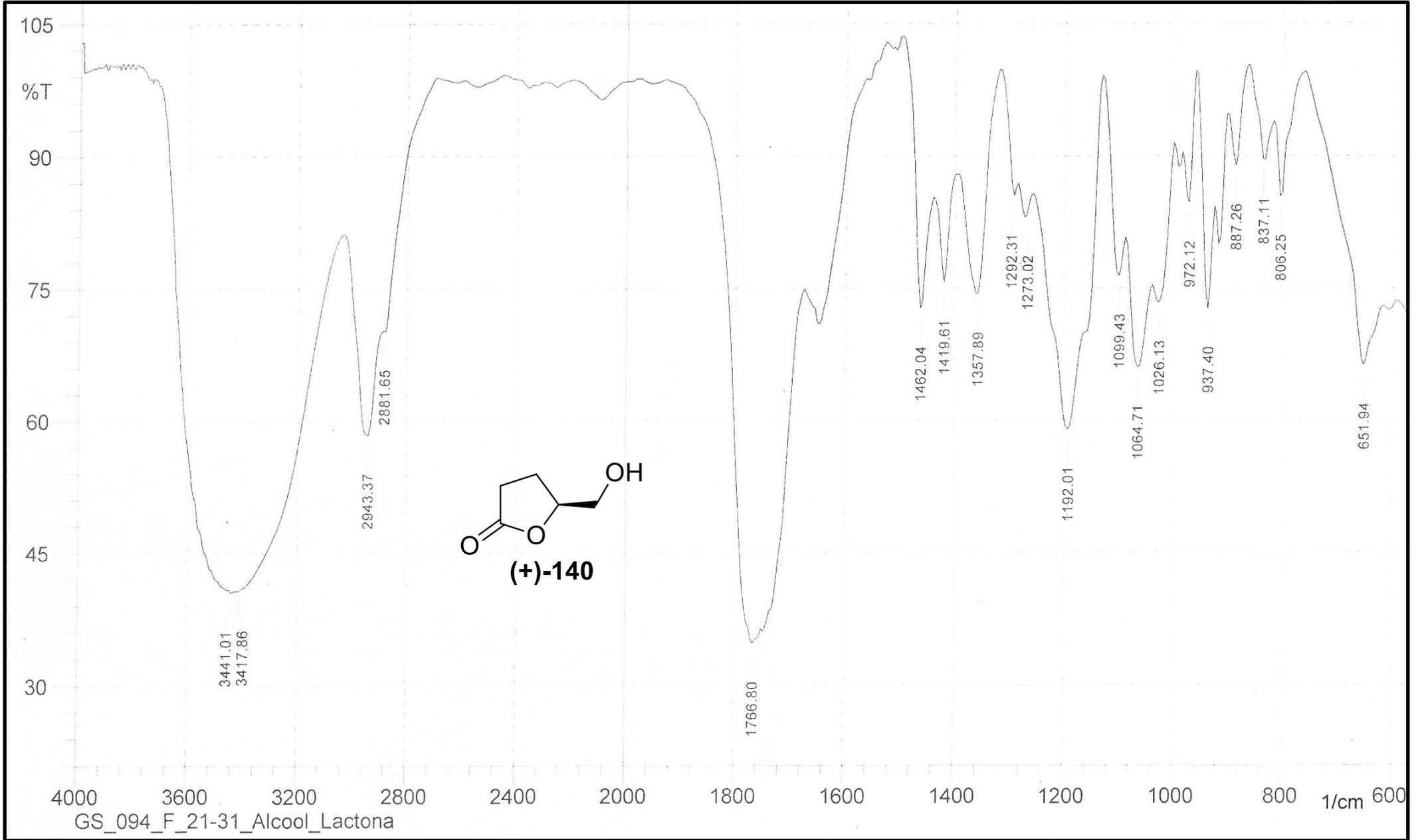
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 125 MHz) de **E-114**.



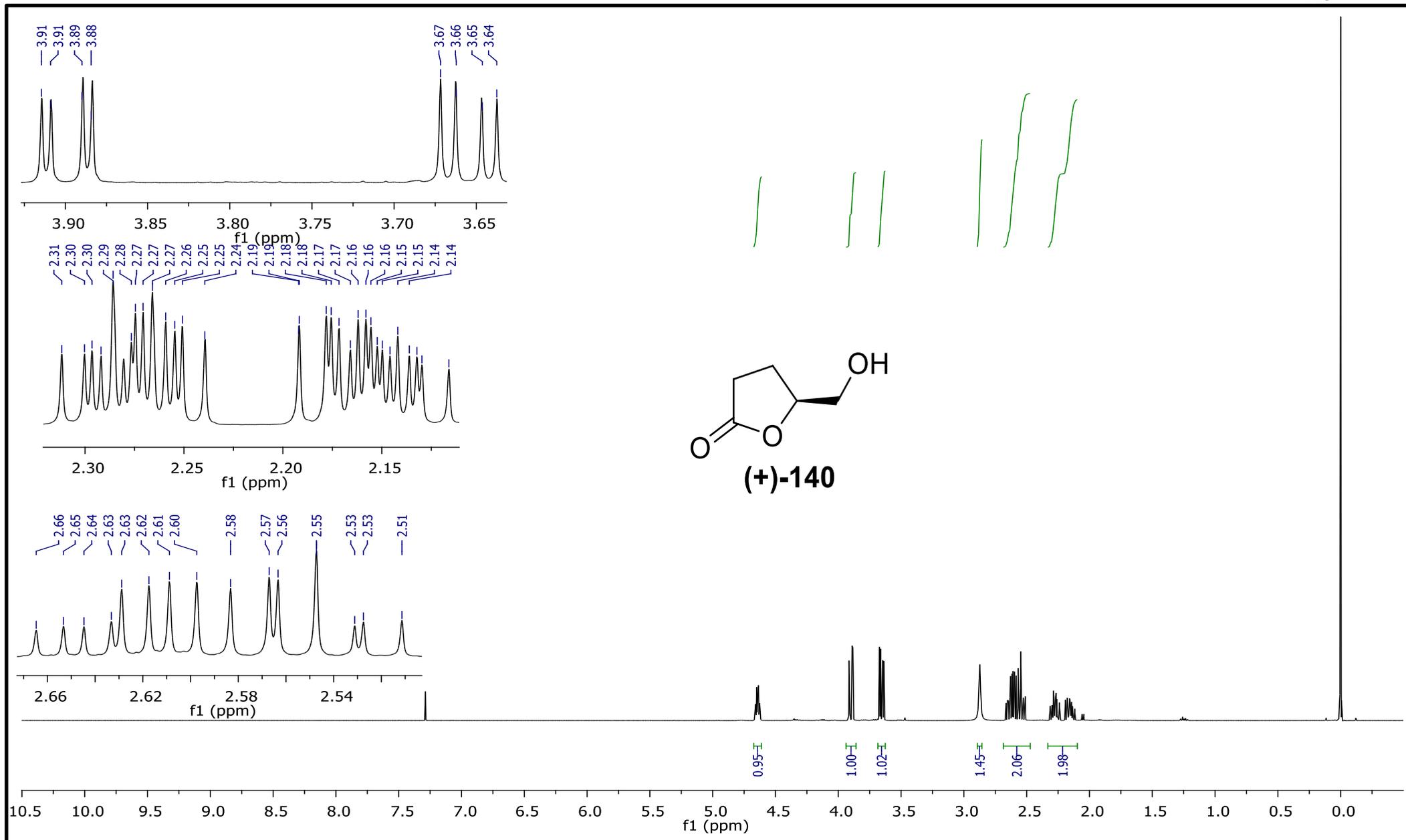
Espectro de IV de (+)-137.

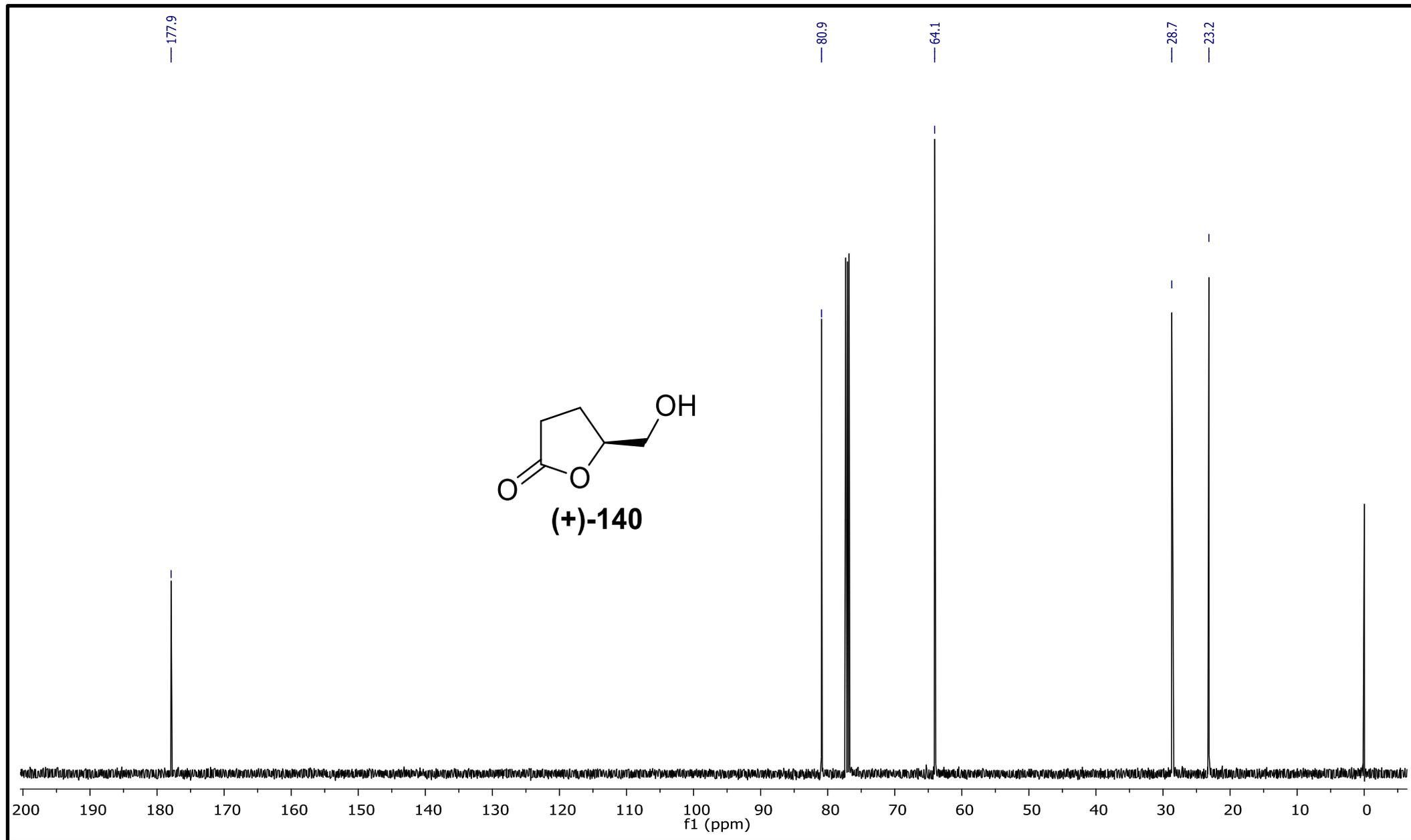
Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) de (+)-137.

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) de (+)-137.

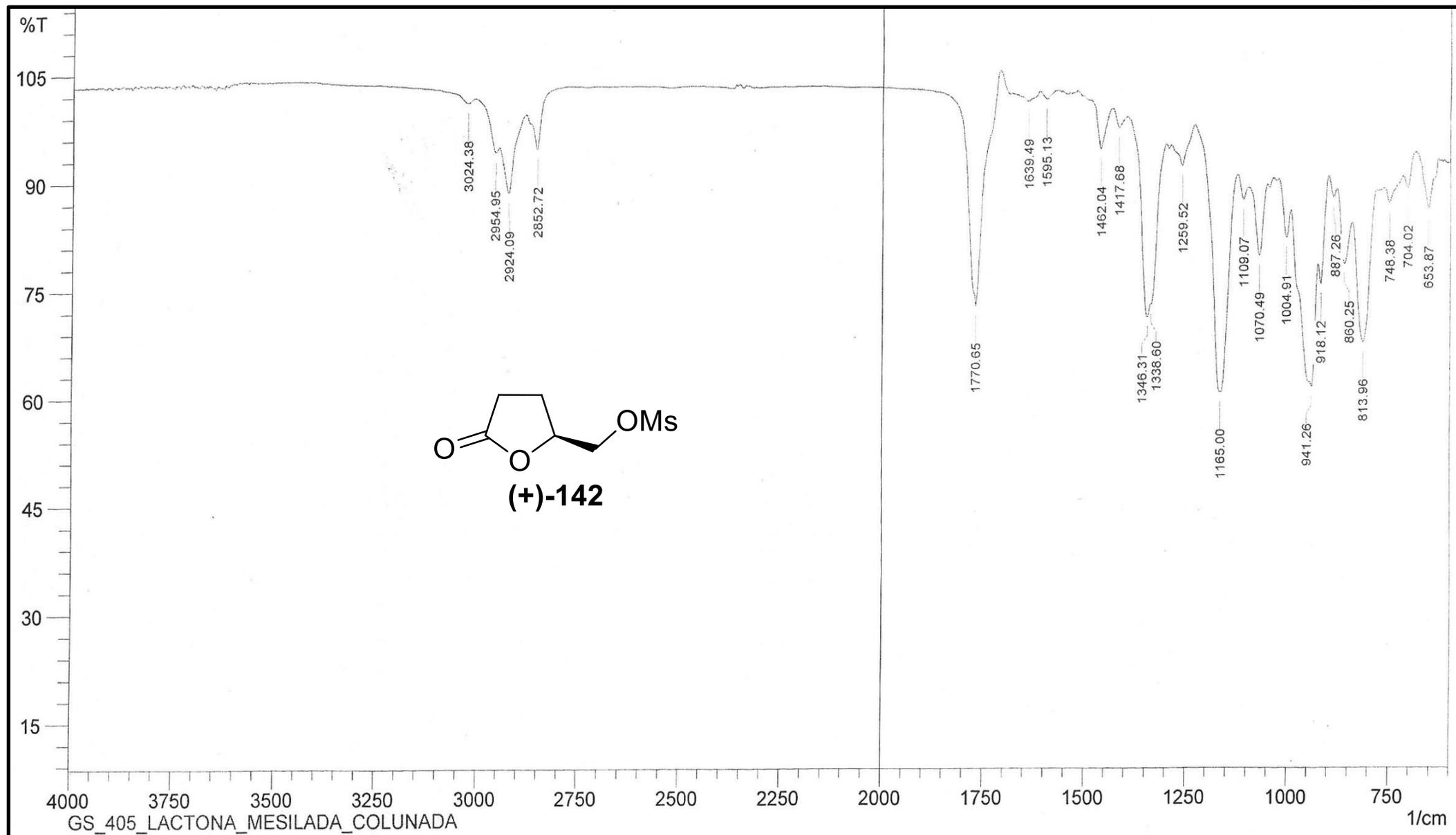


Espectro de IV de (+)-140.

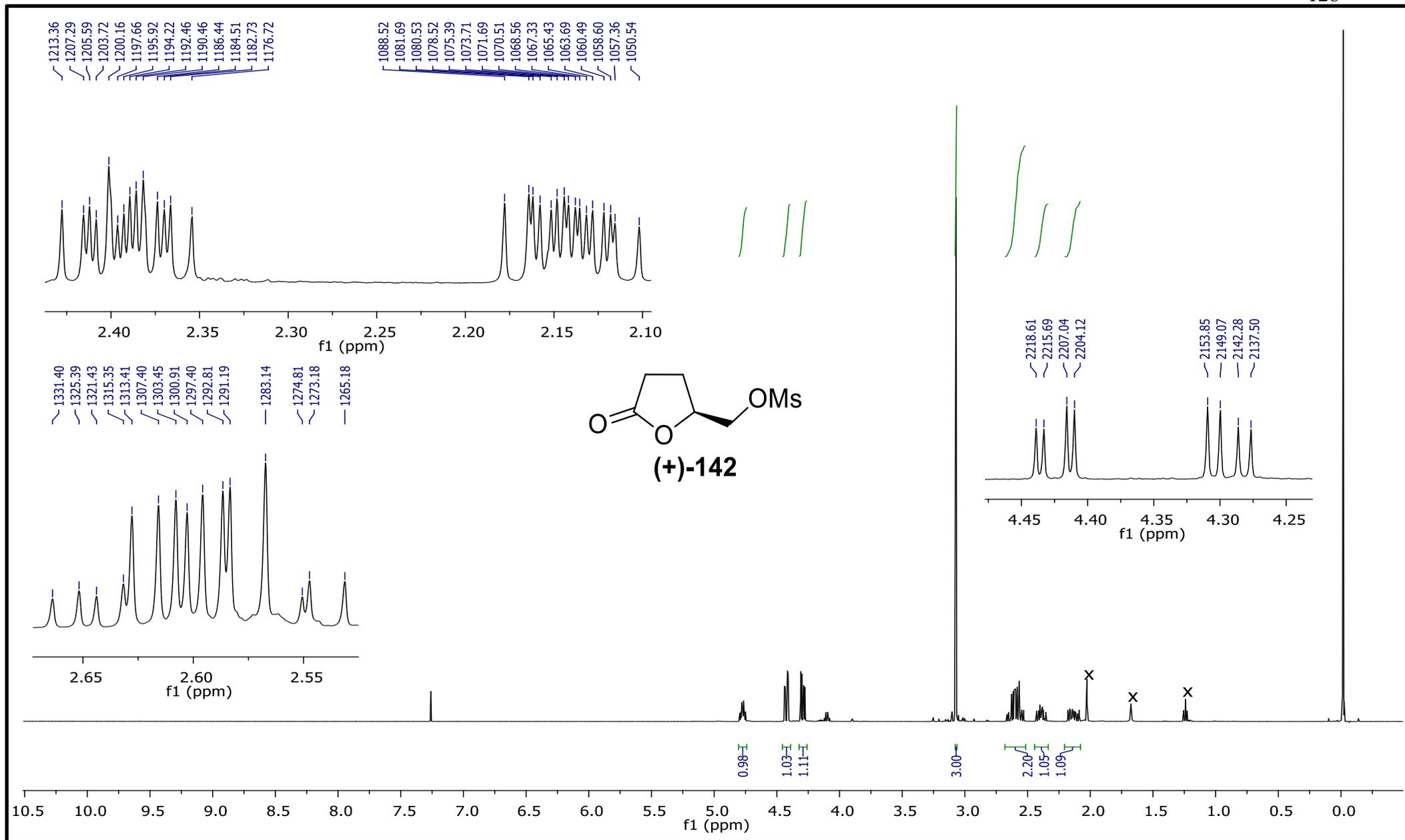
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de (+)-140.

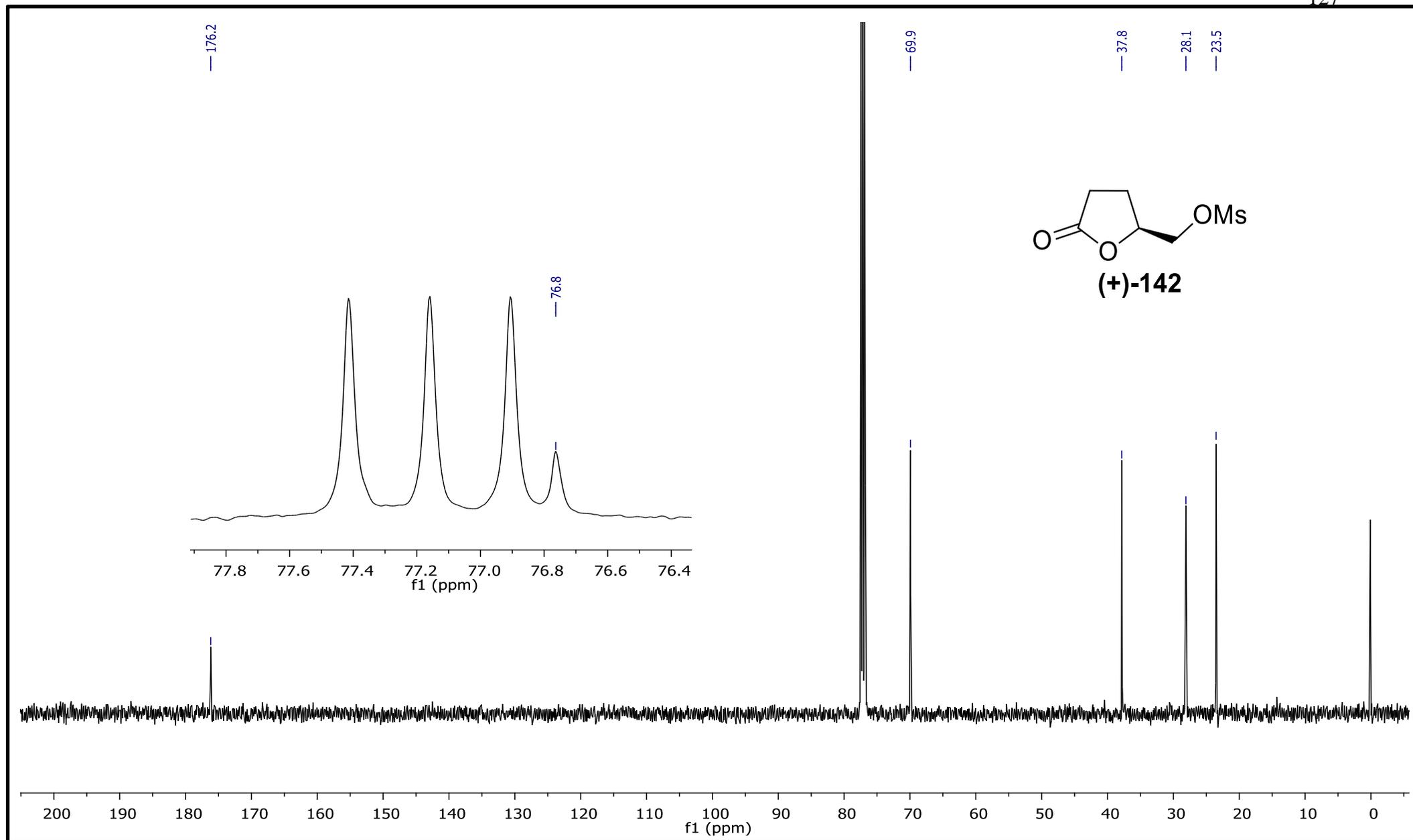


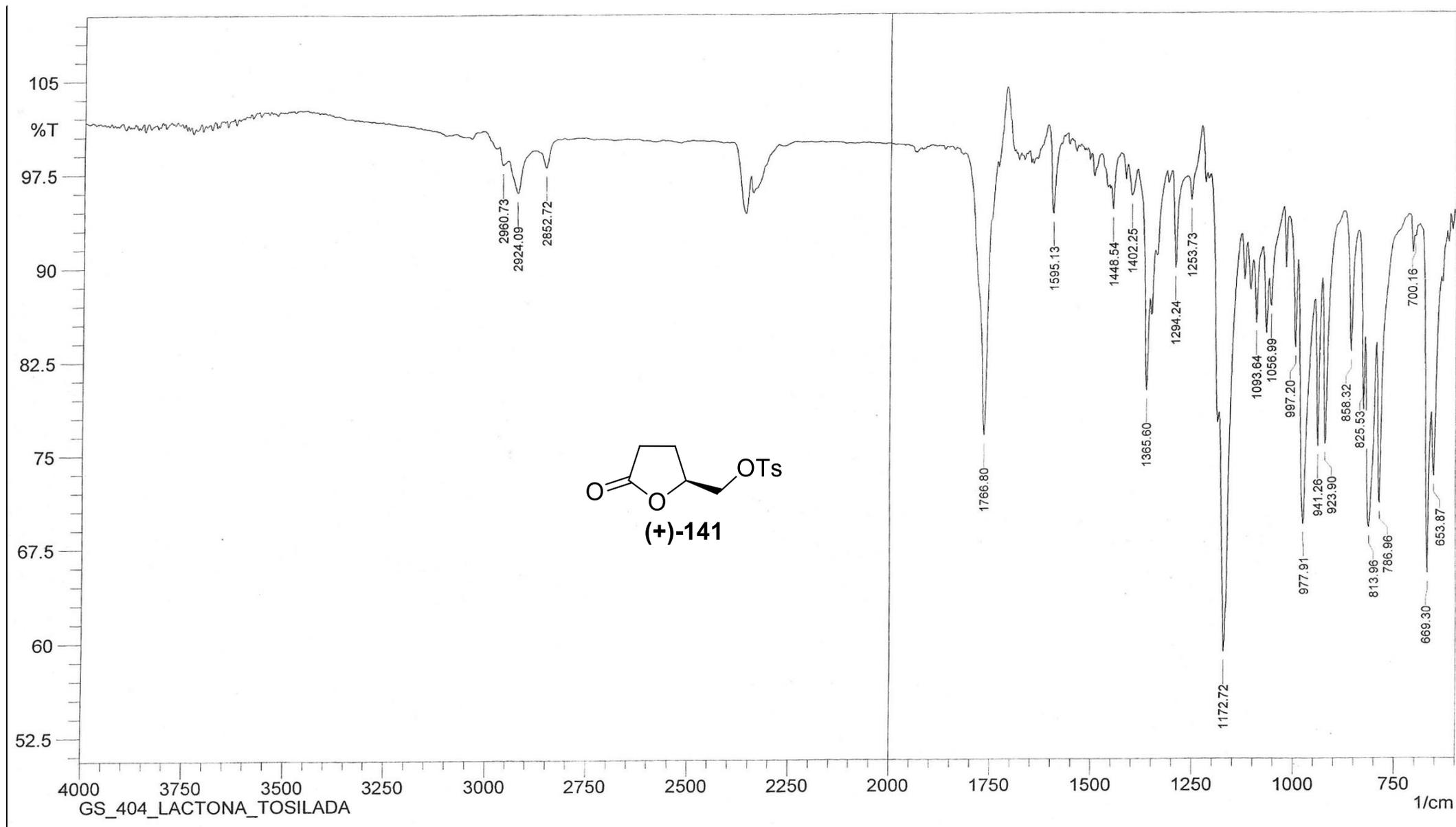
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de (+)-140.



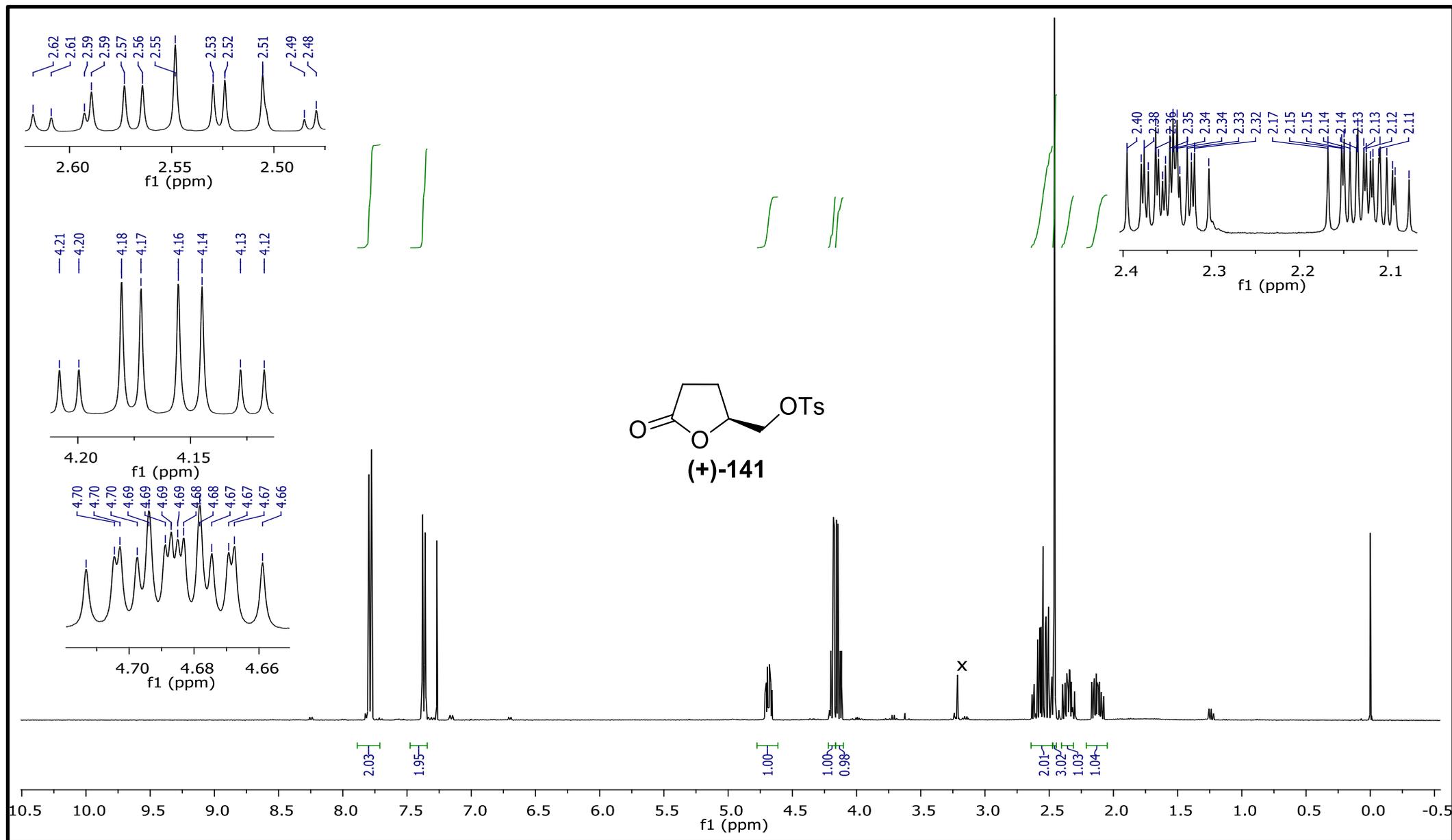
Espectro de IV de (+)-142.

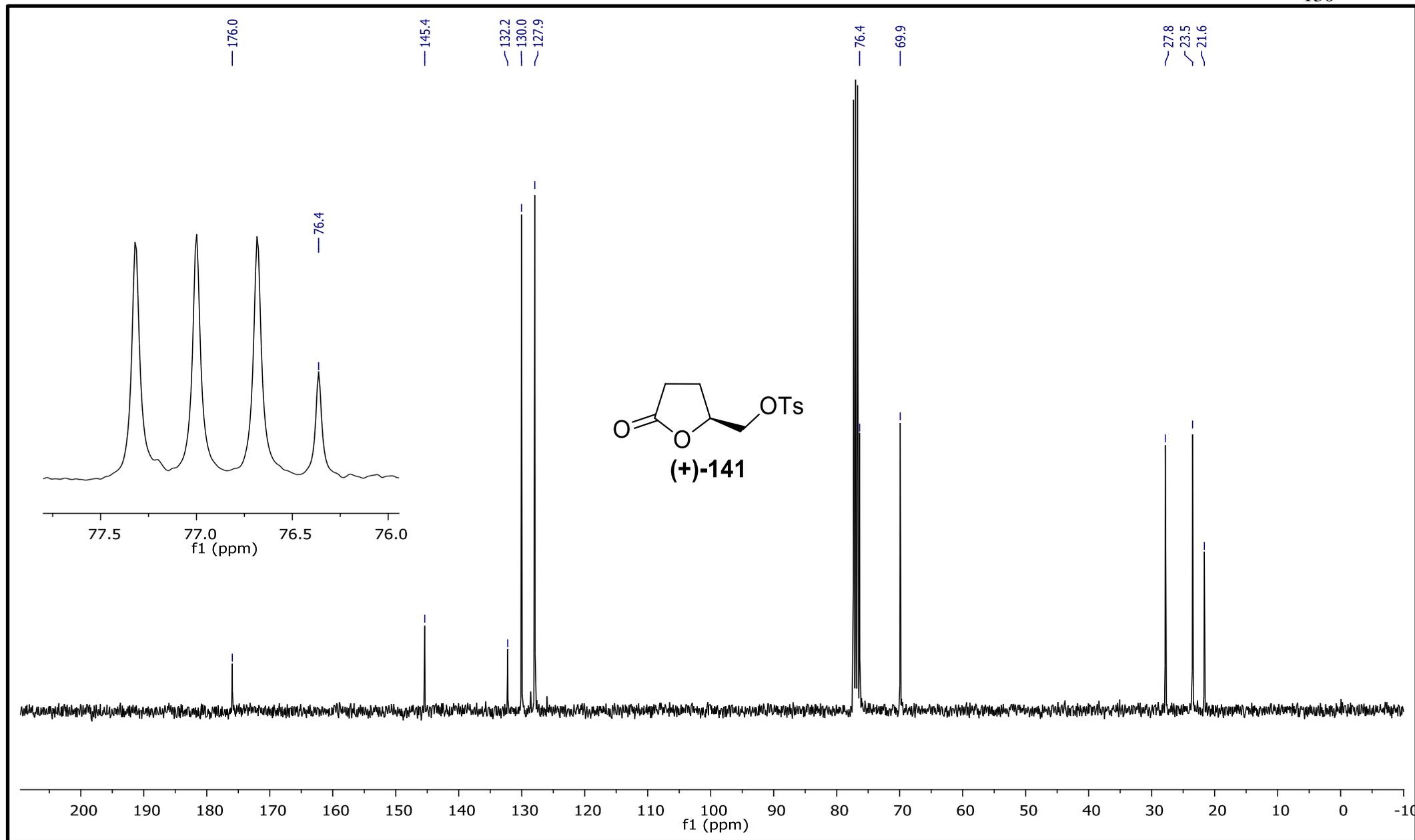
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (+)-142.

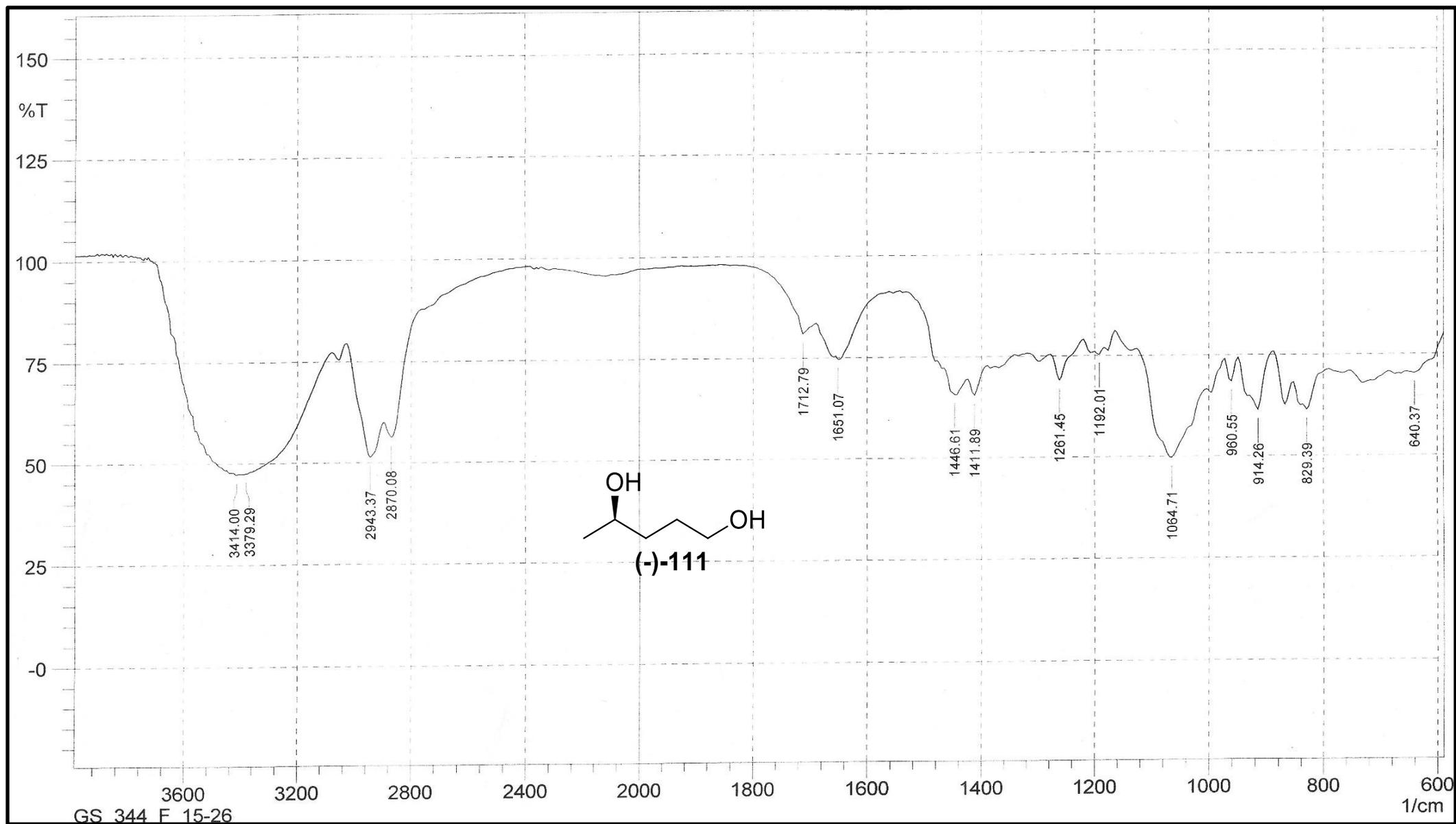
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (+)-142.



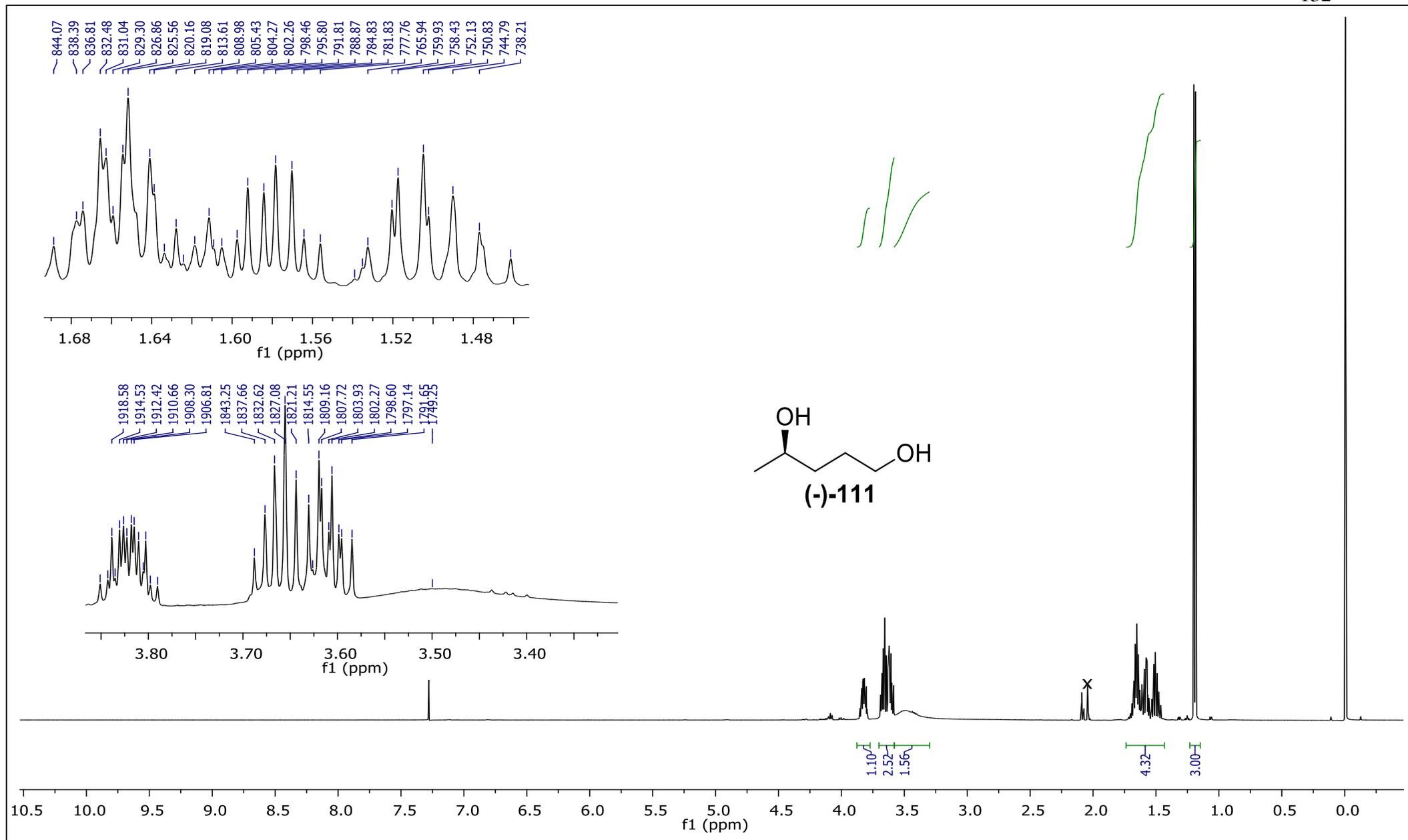
Espectro de IV de (+)-147.

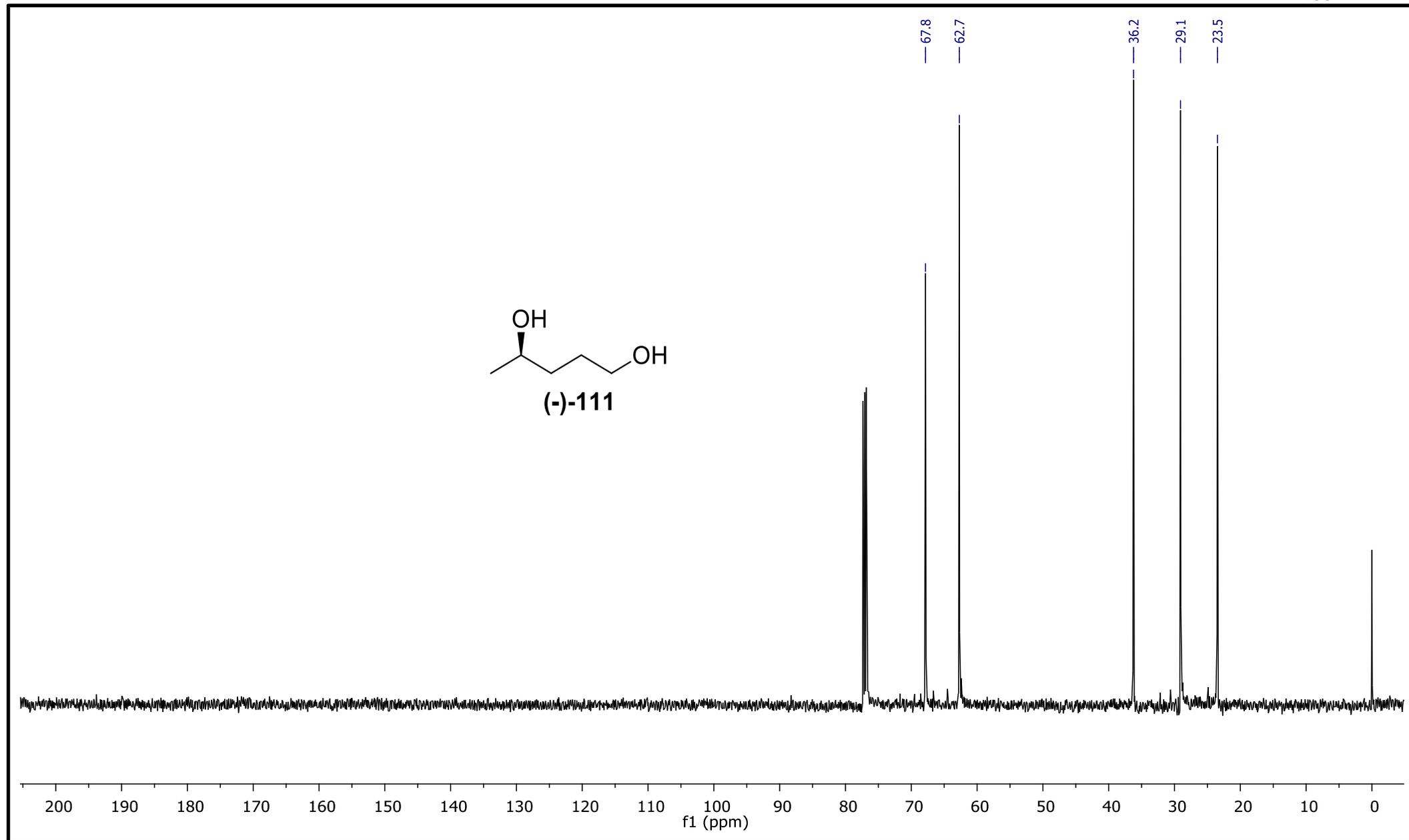
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de (+)-141.

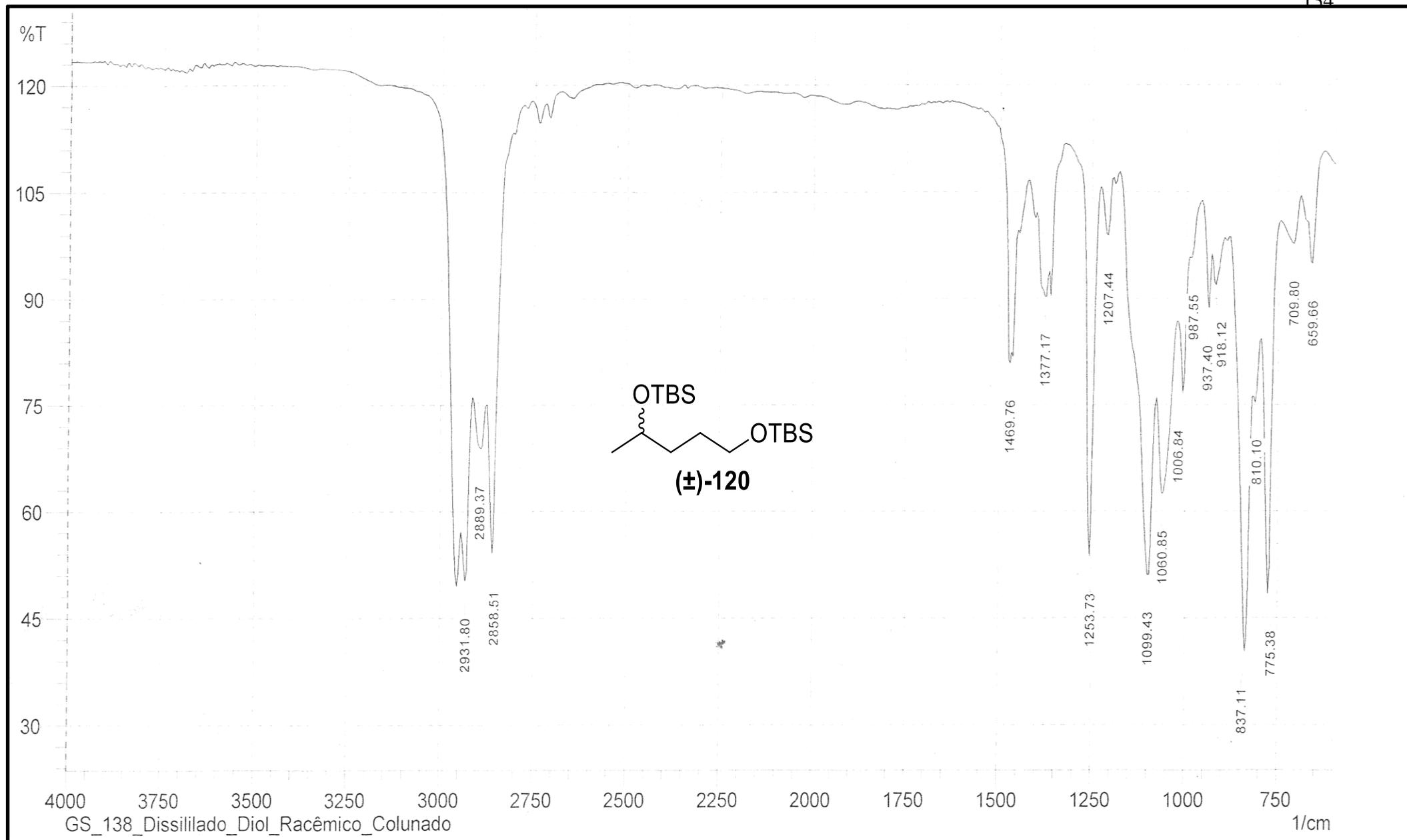
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 125 MHz) de **(+)-141**.



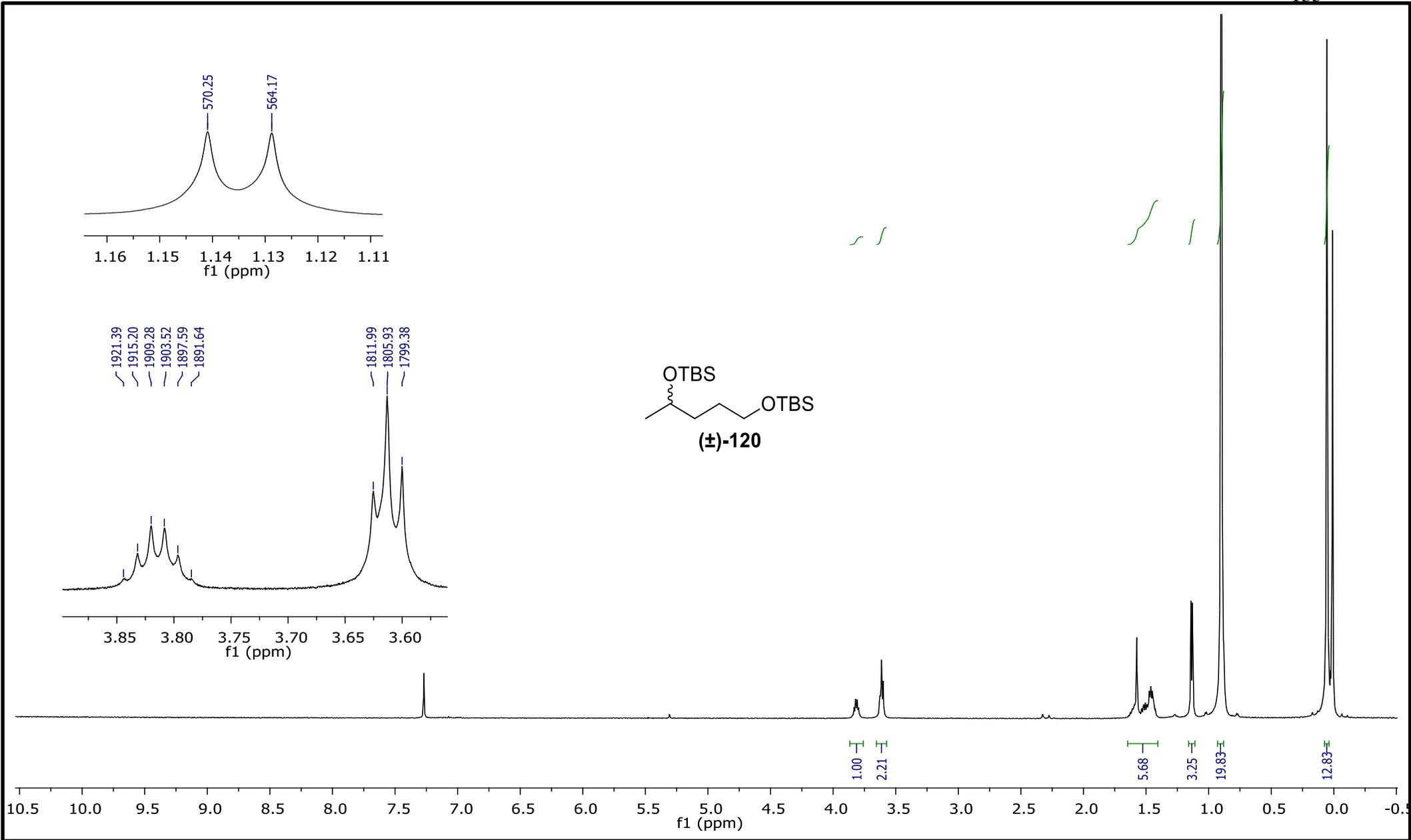
Espectro de IV de (-)-111.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de (-)-111.

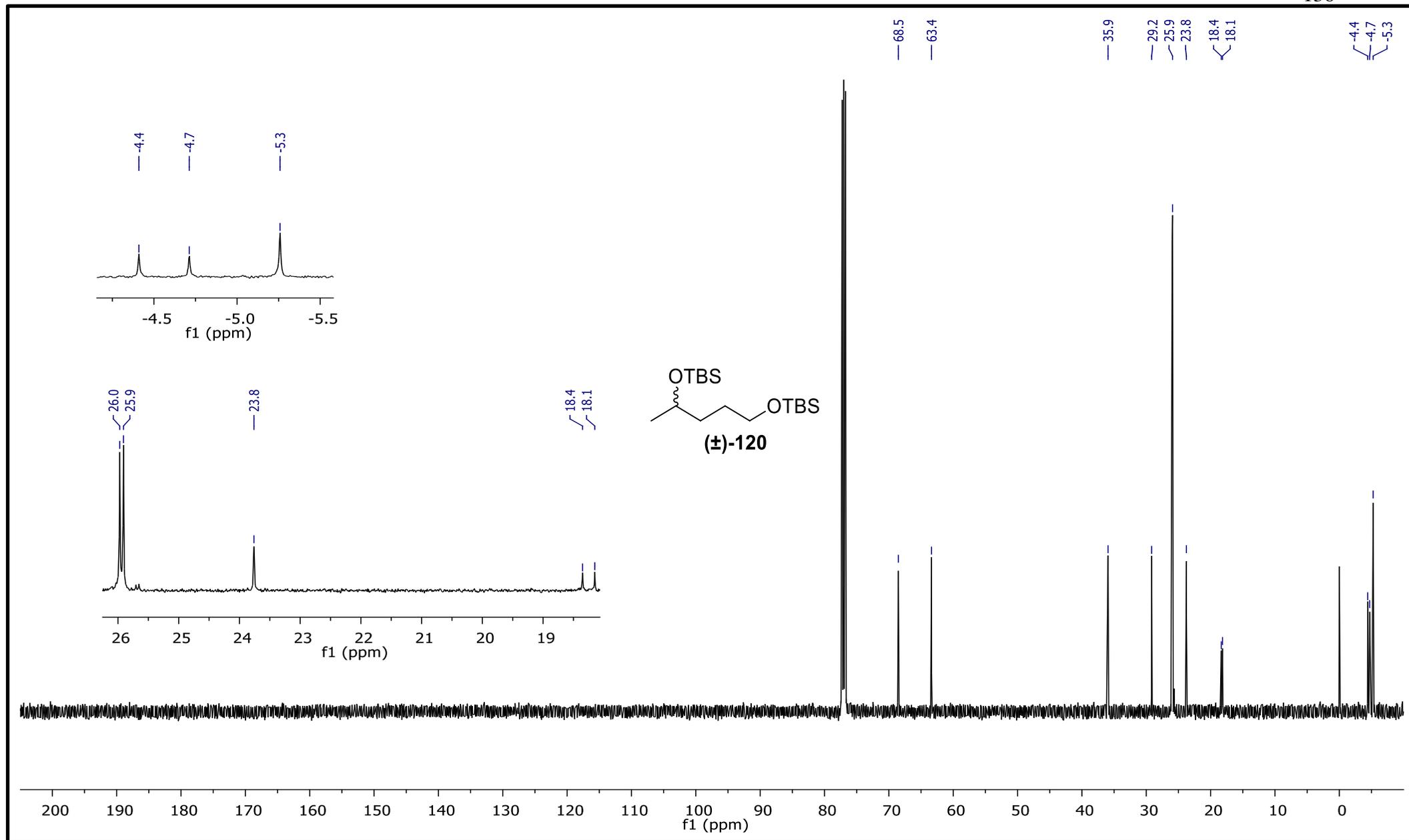
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (-)-111.



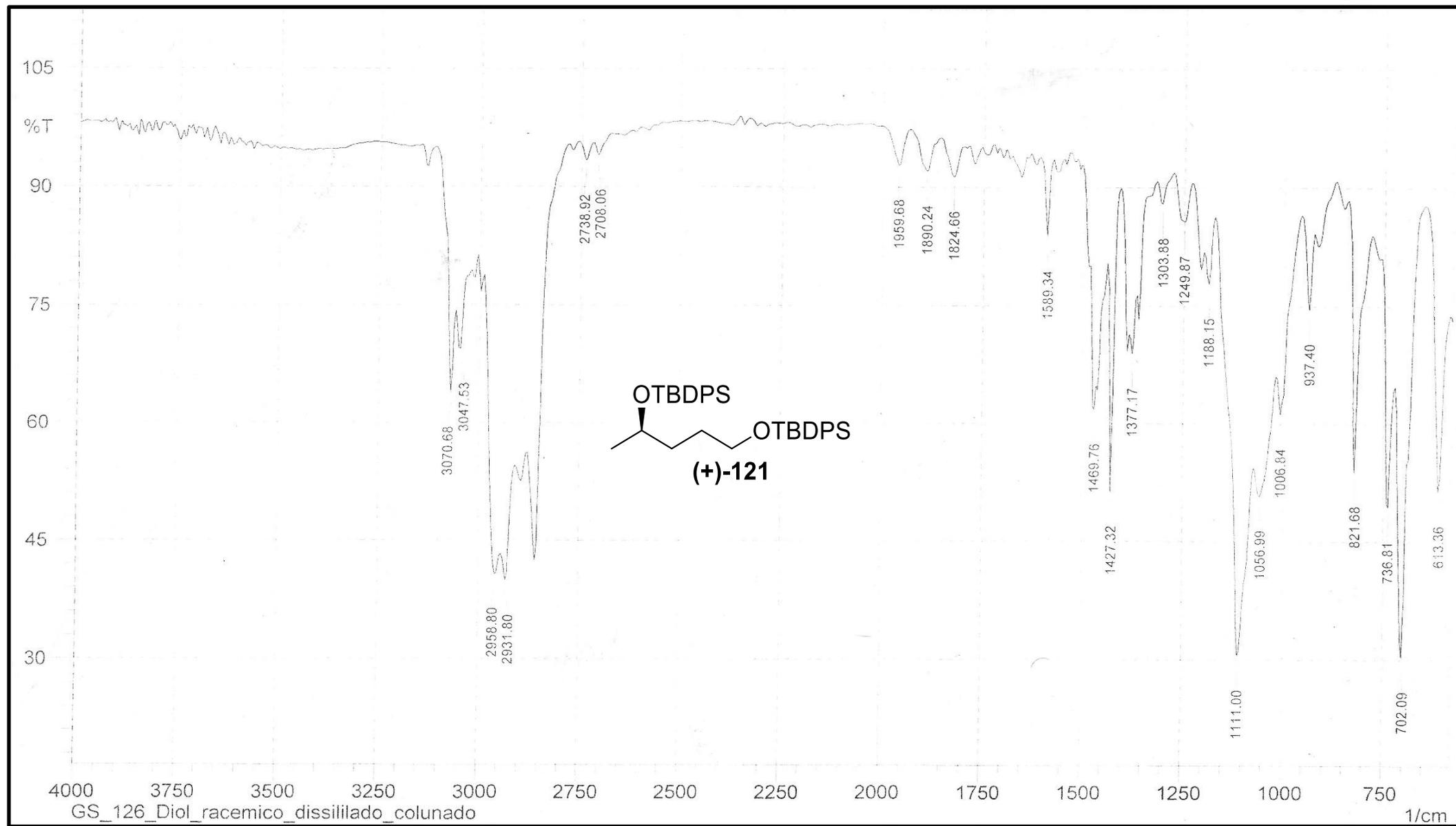
Espectro de IV de (+)-120.



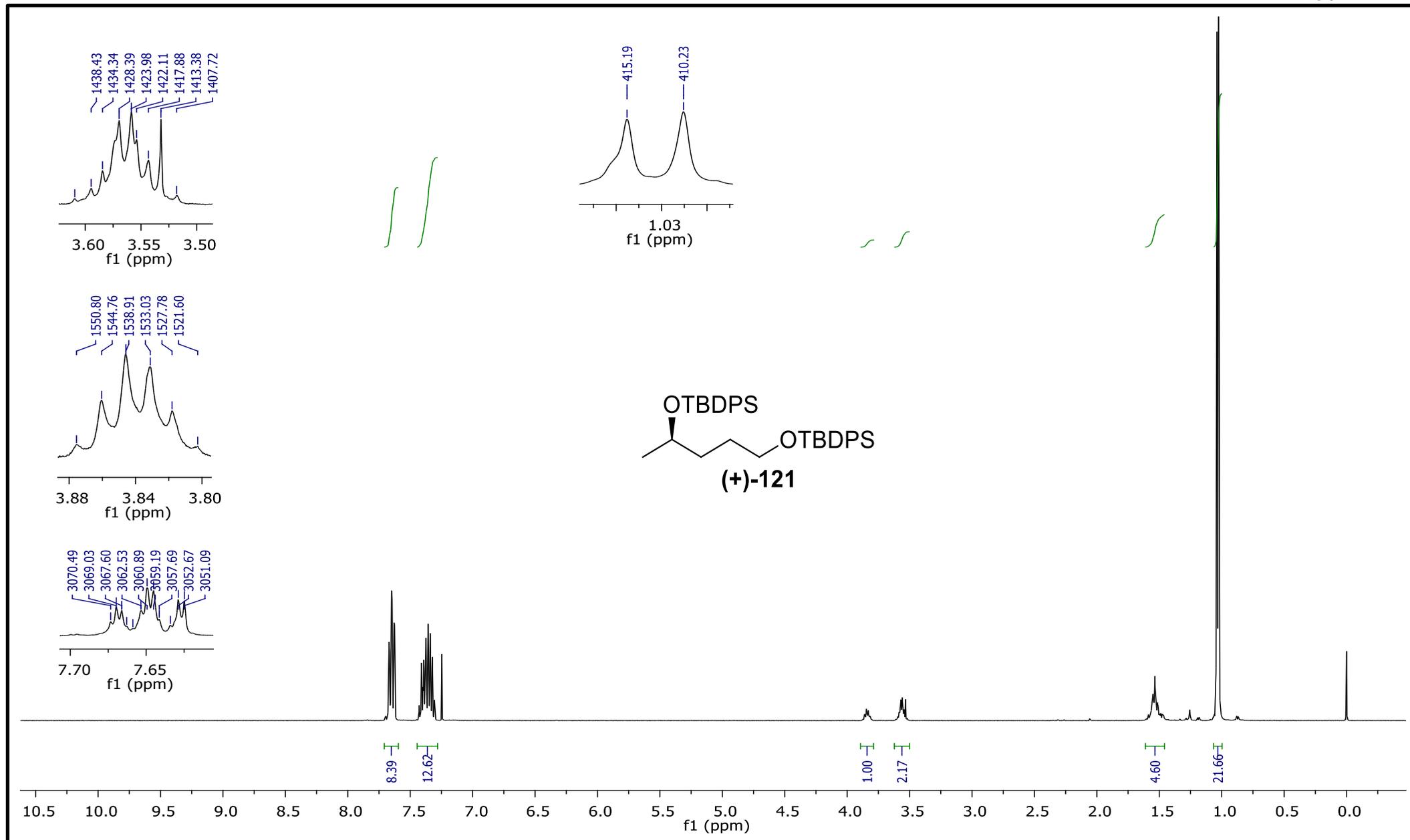
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (-)-120.

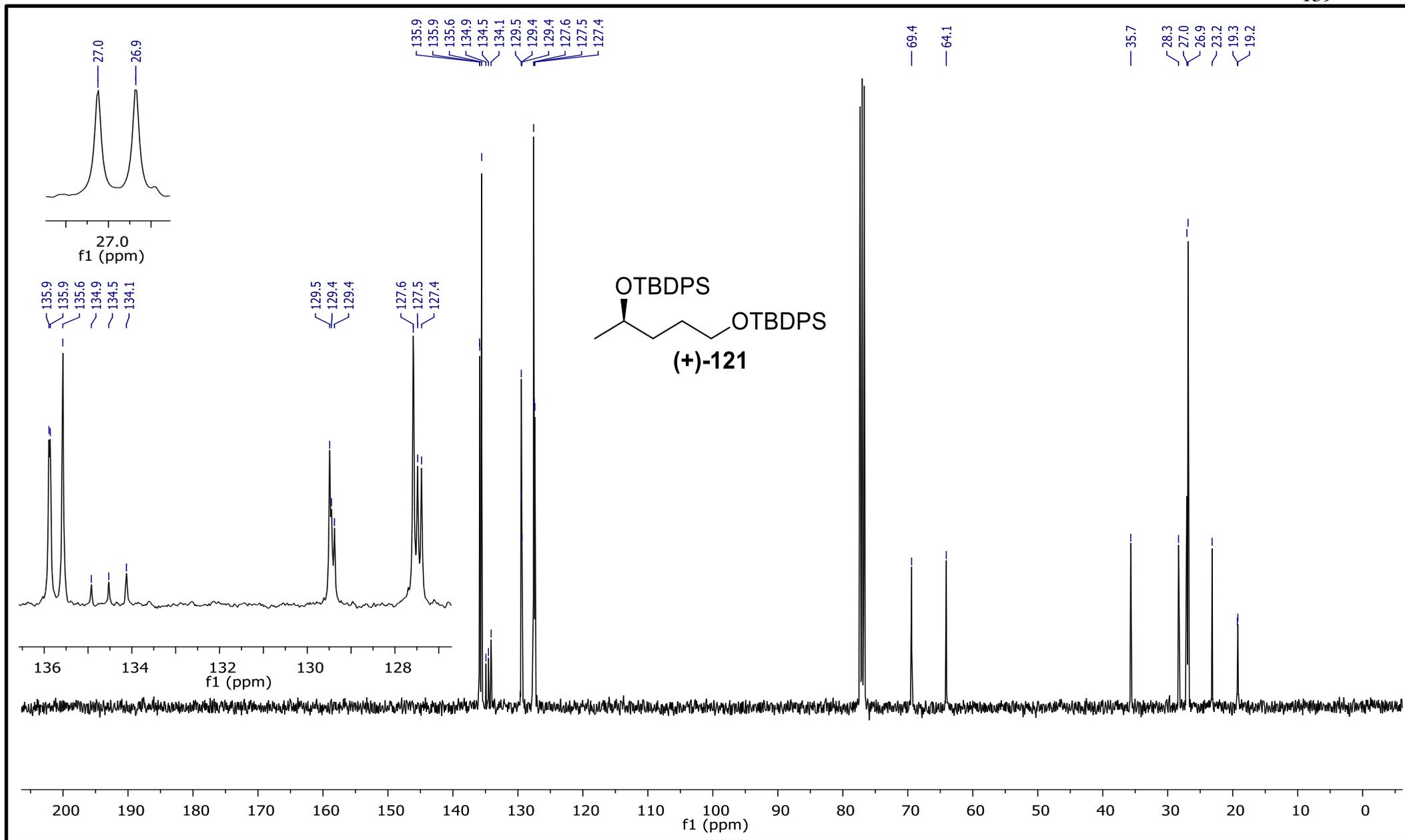


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (-)-120.

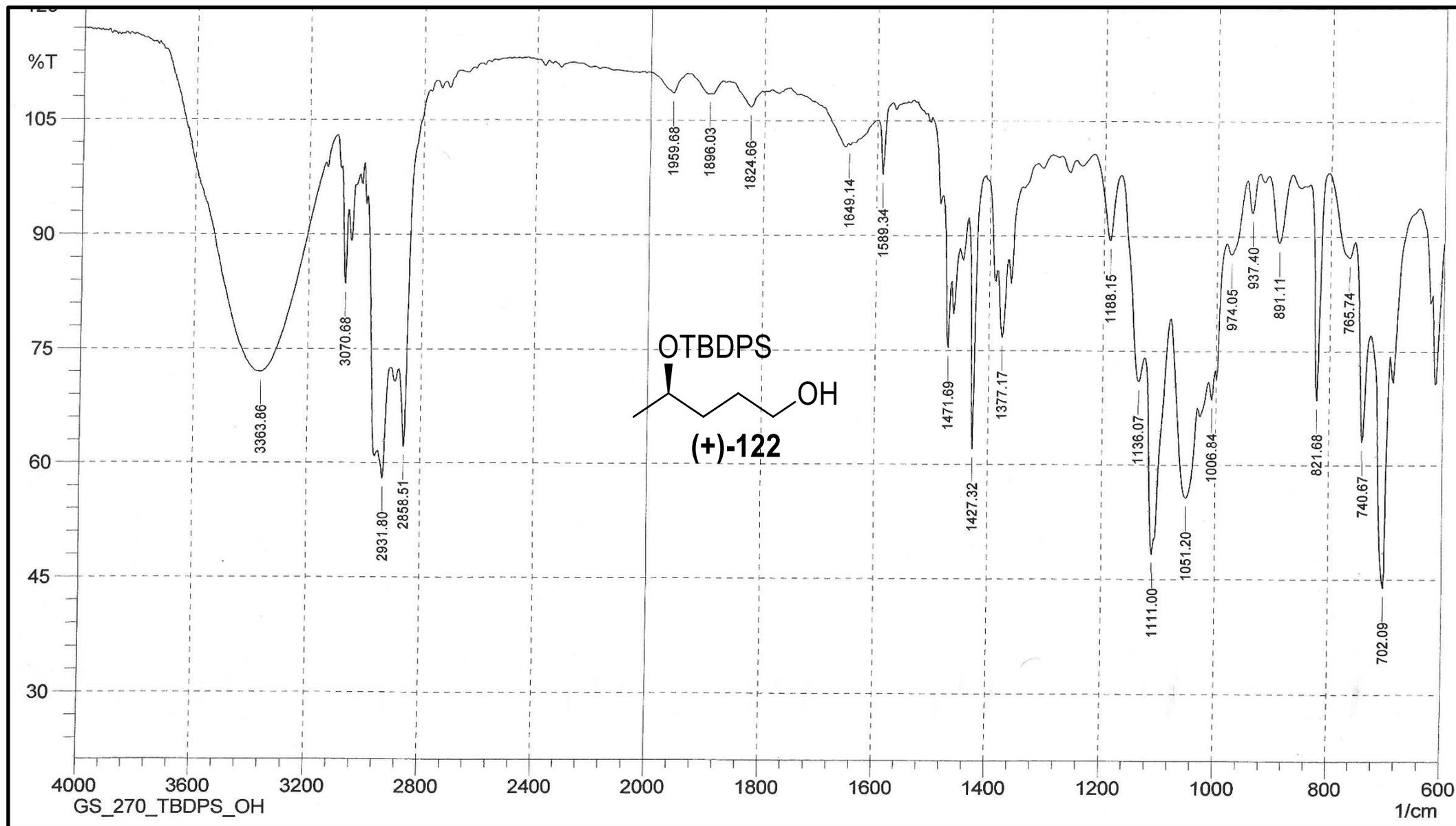


Espectro de IV de (+)-121.

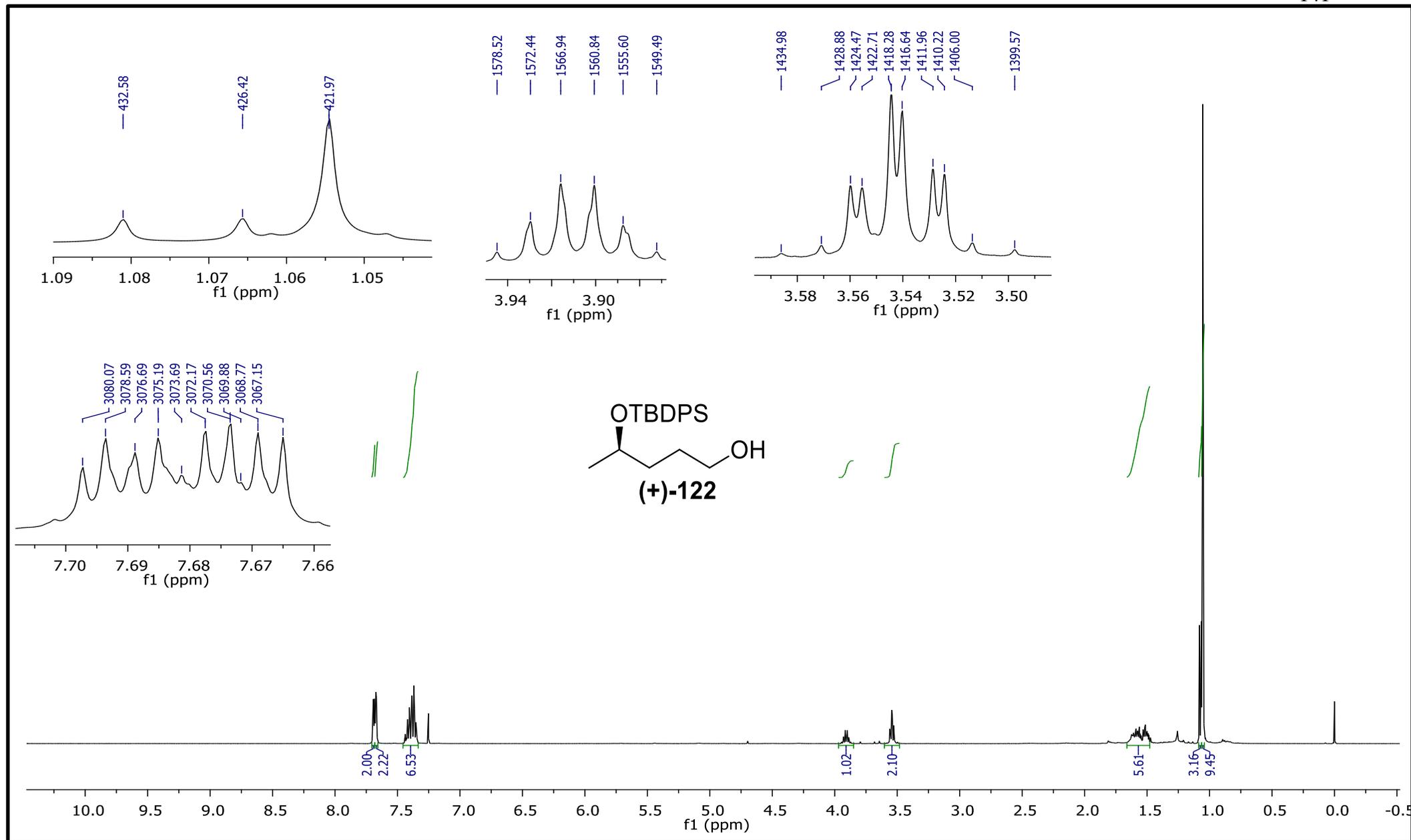
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **(+)-121**.

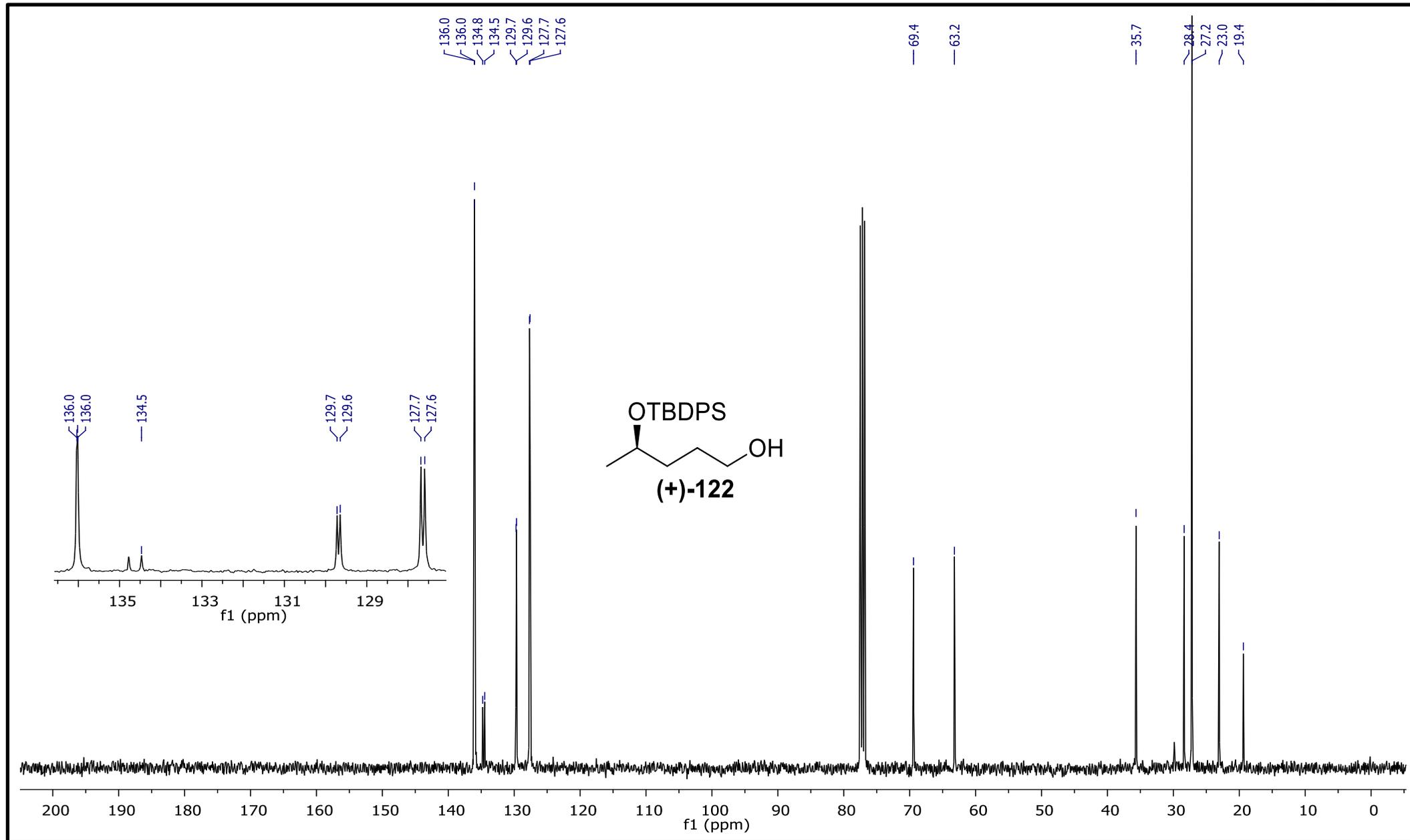


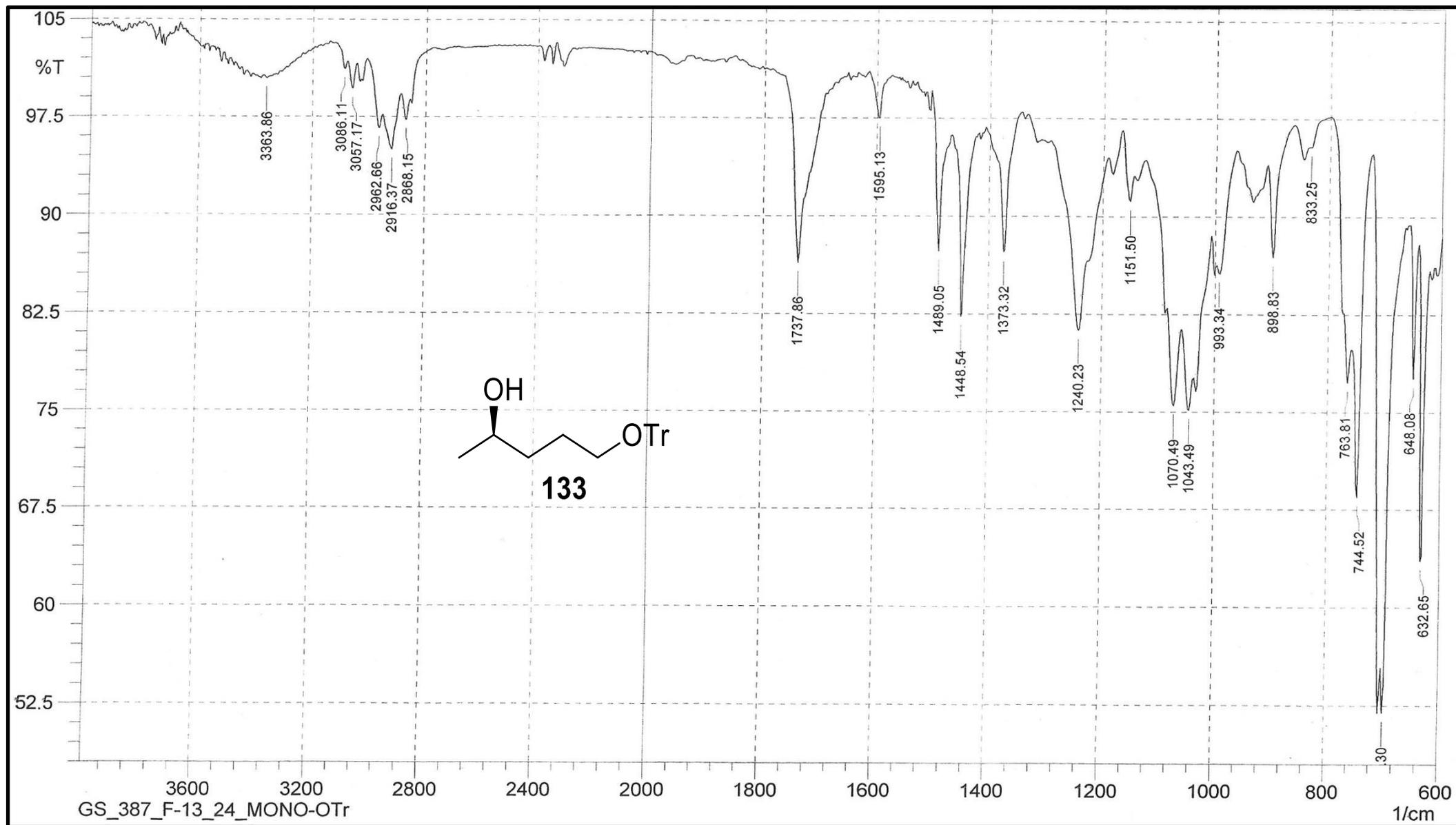
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de (+)-121.

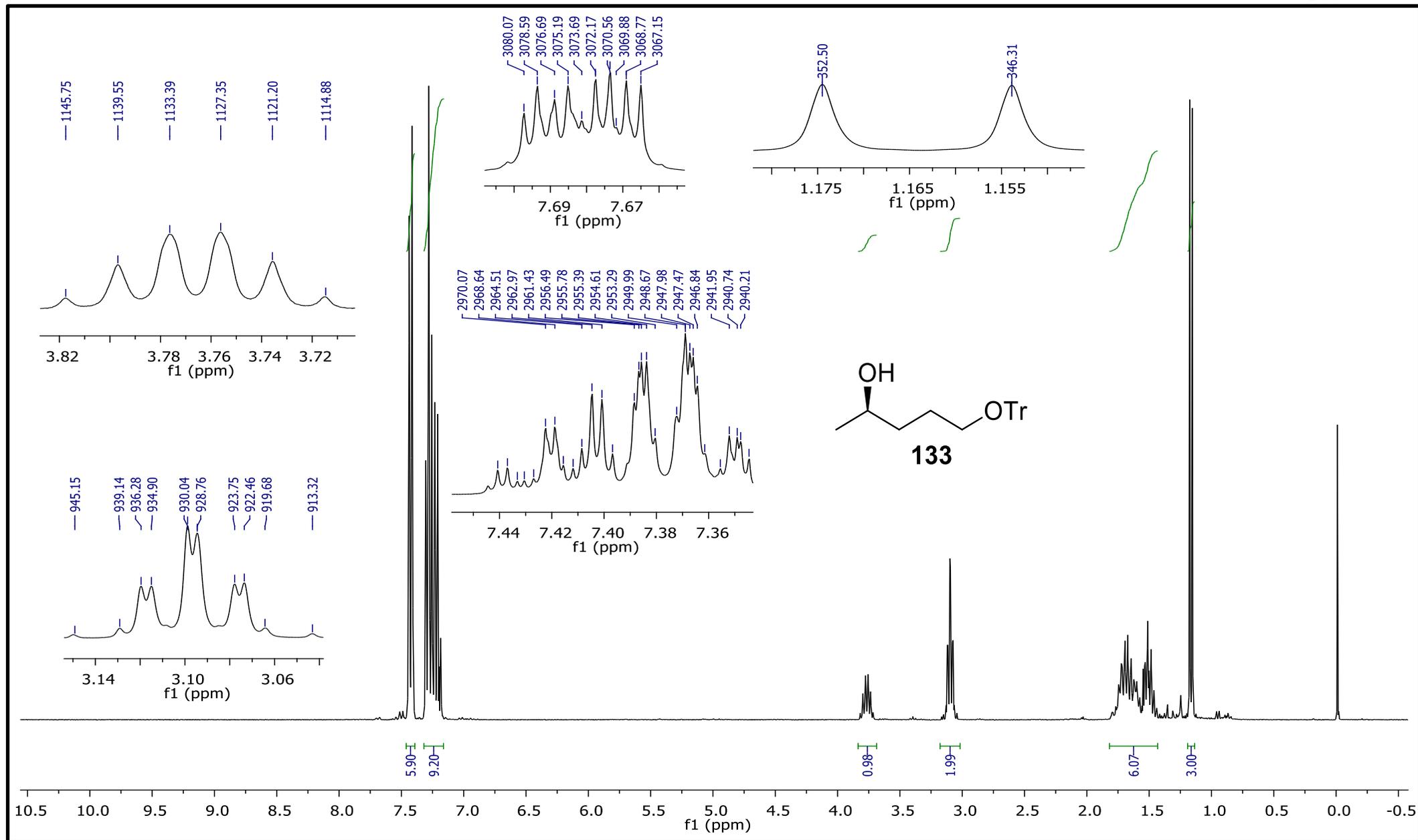


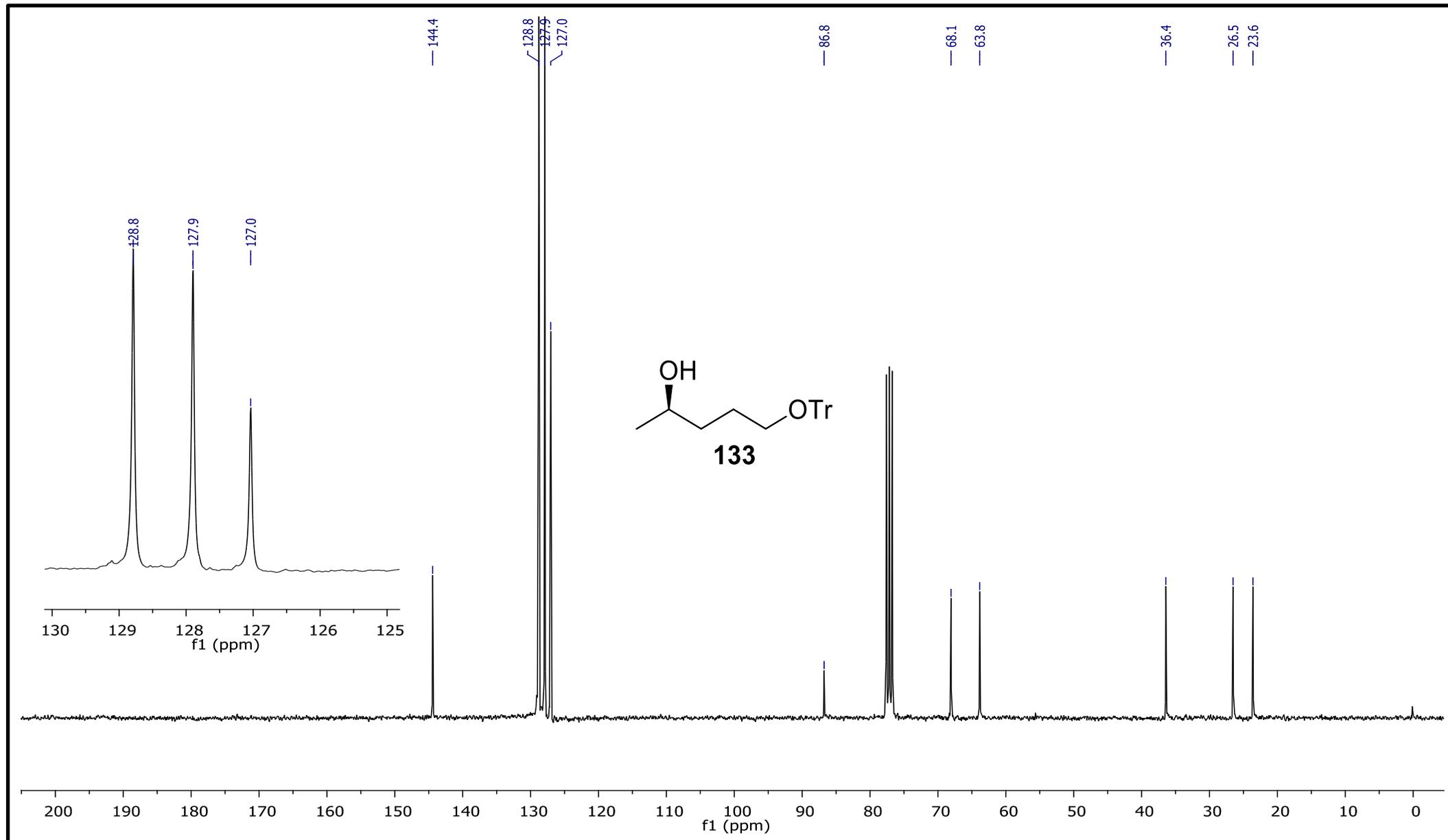
Espectro de IV de (+)-122.

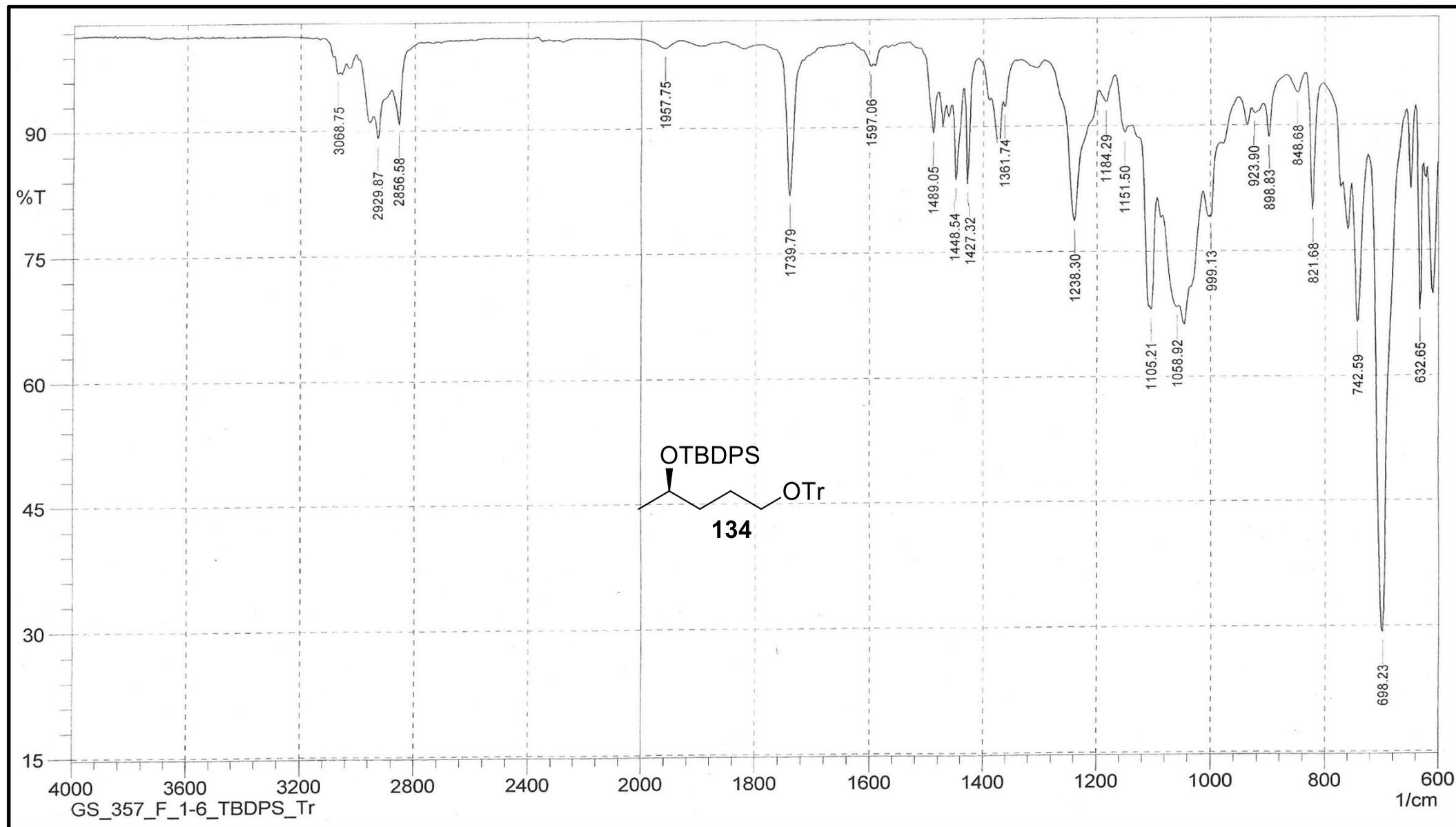
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de (+)-122.

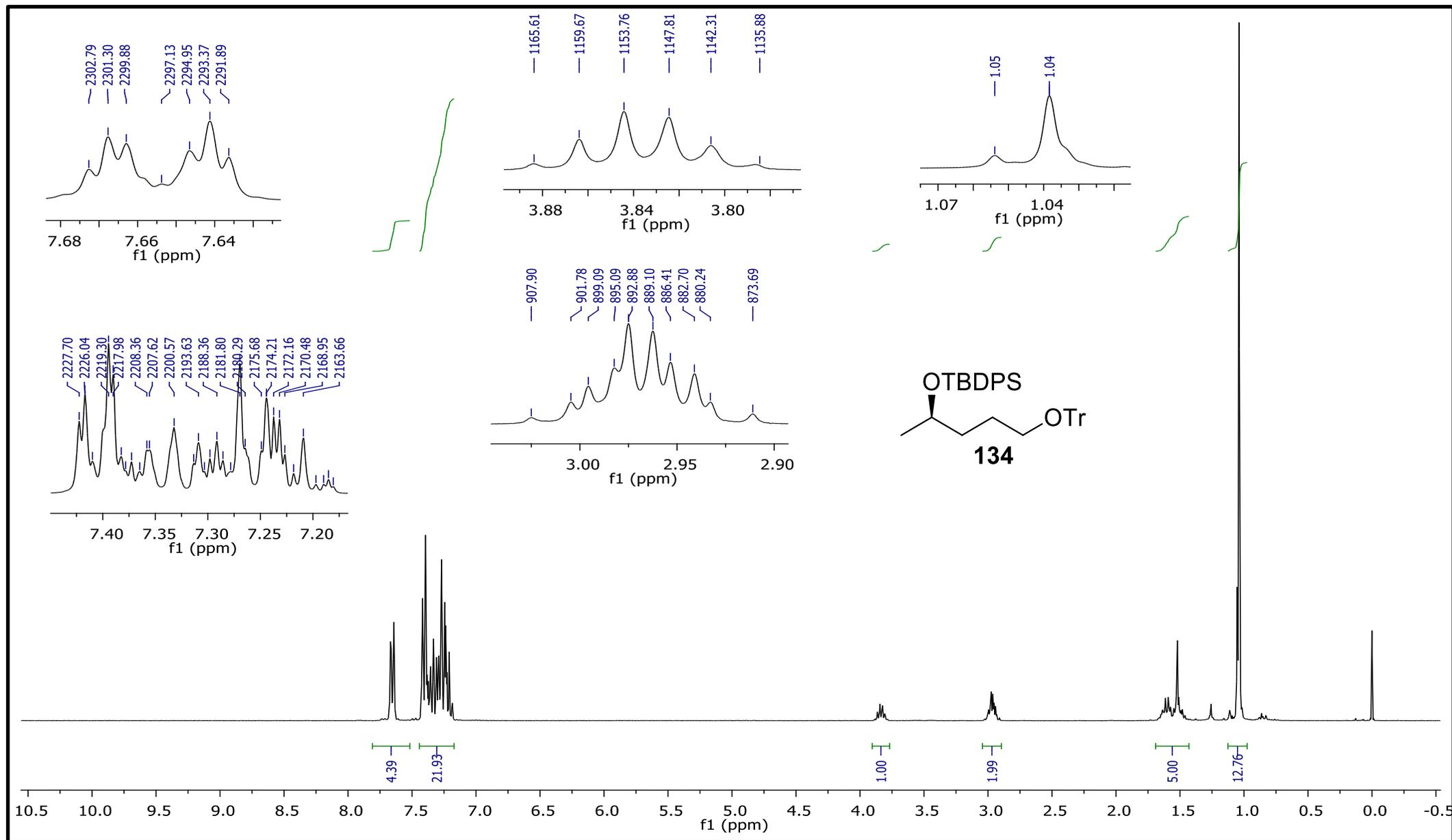
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de (+)-122.

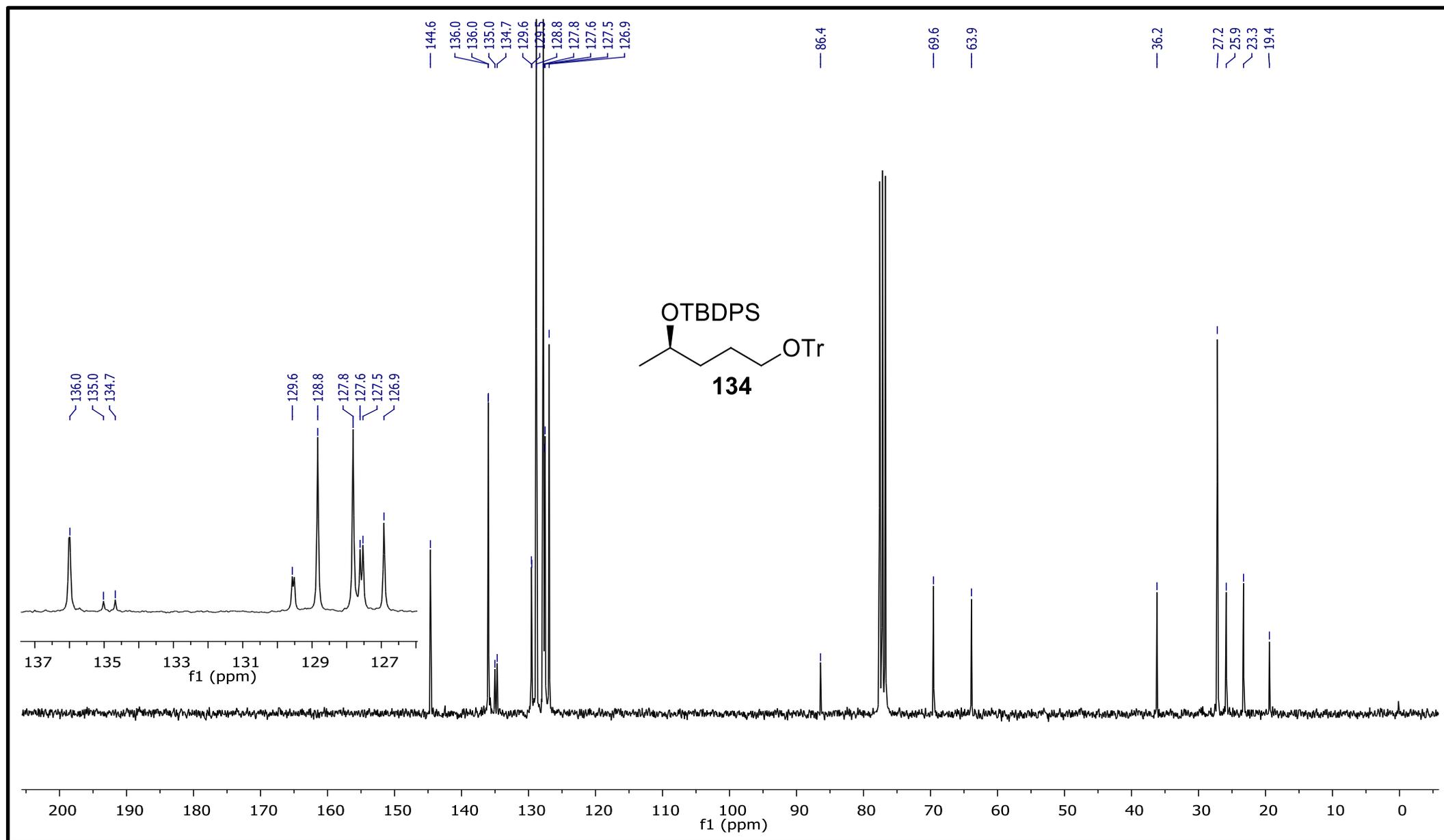
Espectro de IV de **133**.

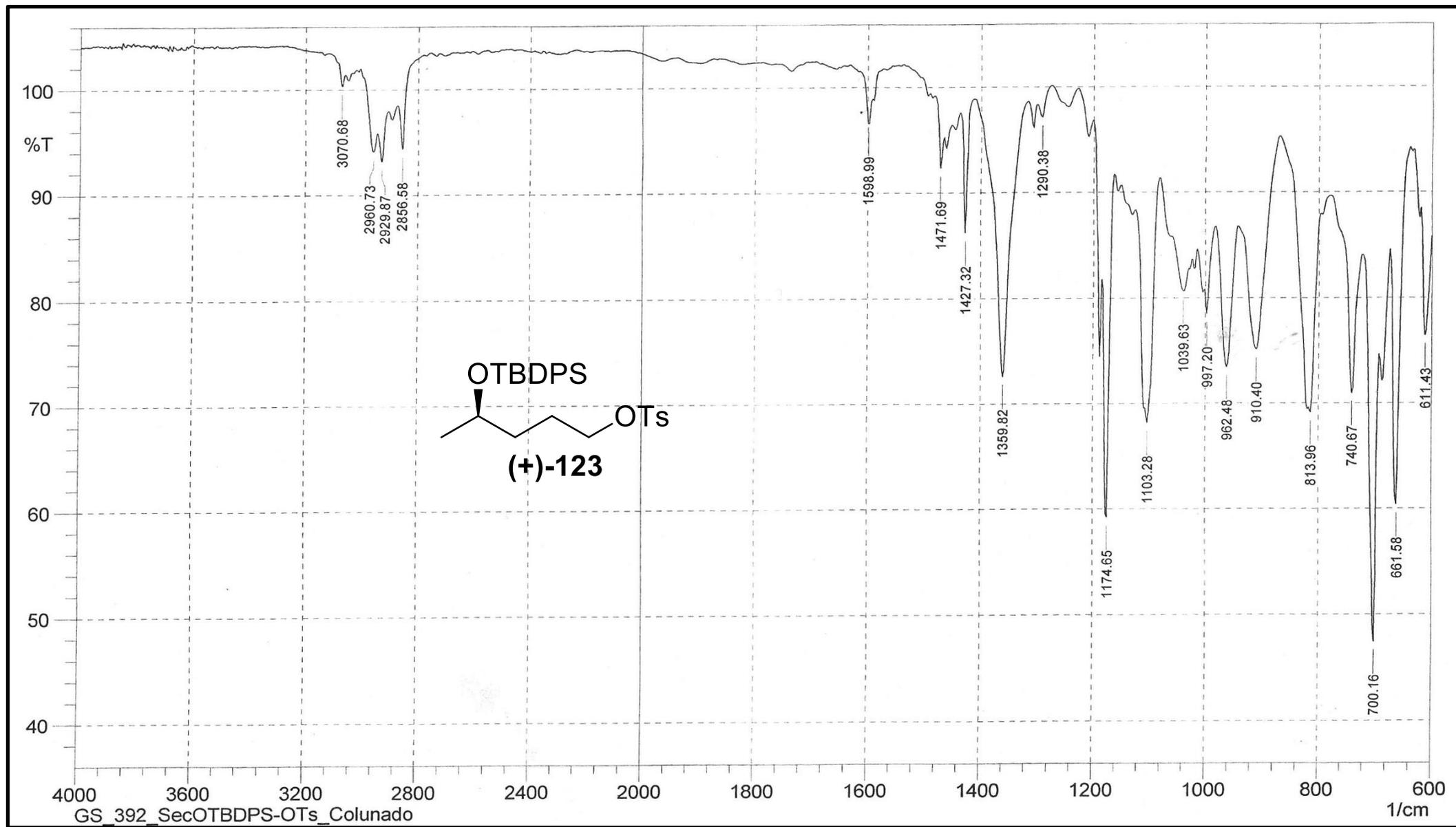
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **133**.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **133**.

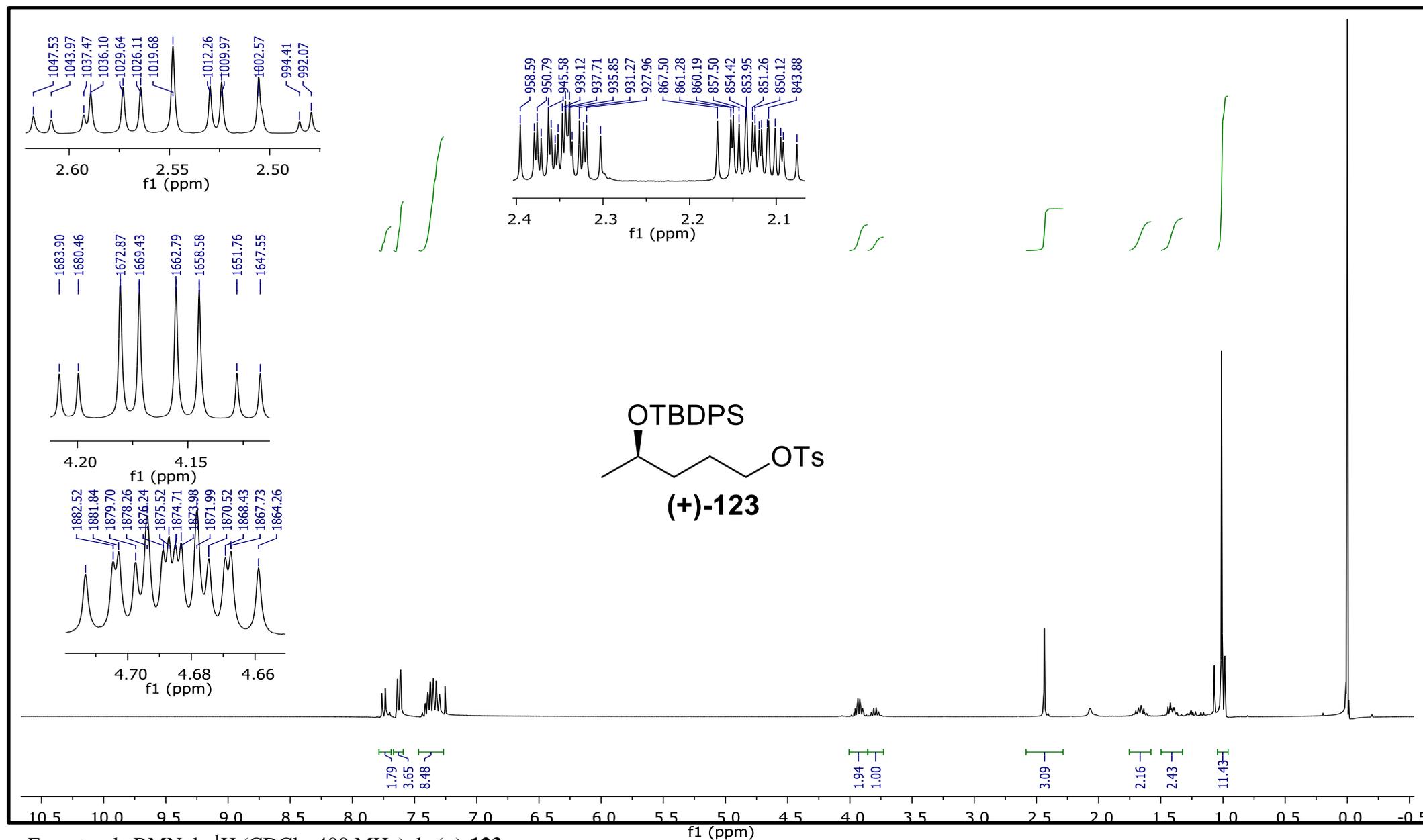
Espectro de IV de **134**.

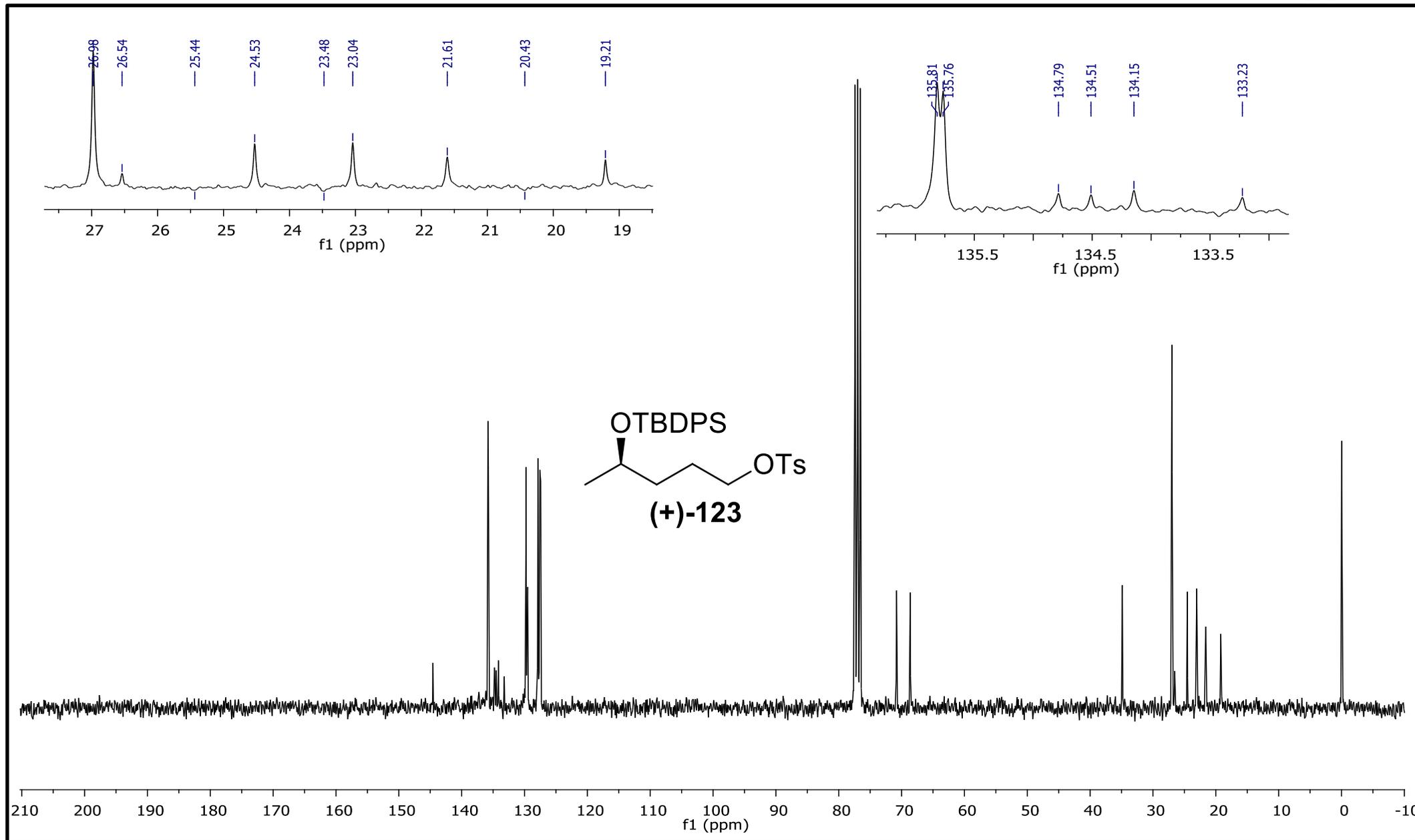
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **134**.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **134**.

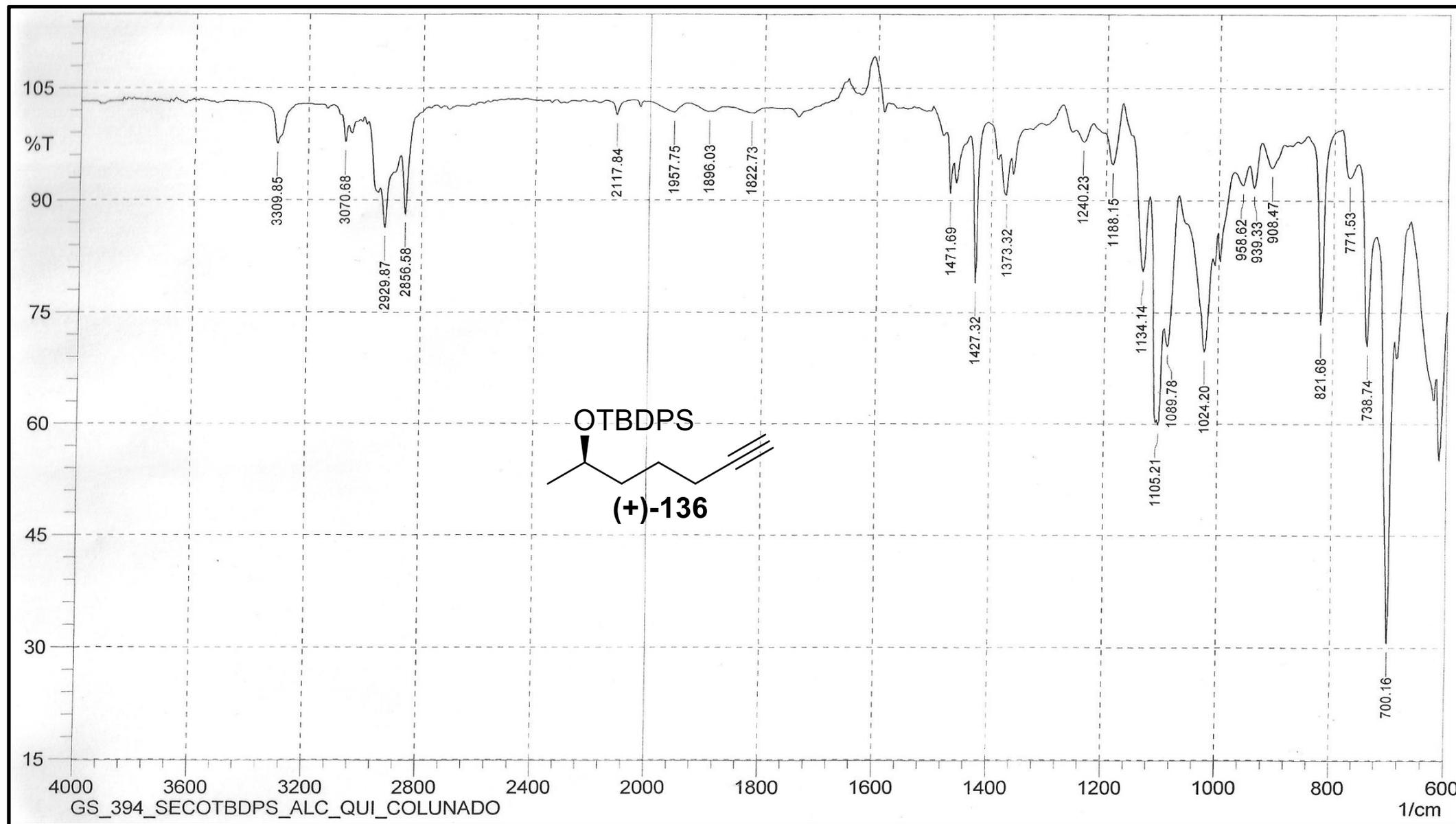


Espectro de IV de (+)-123.

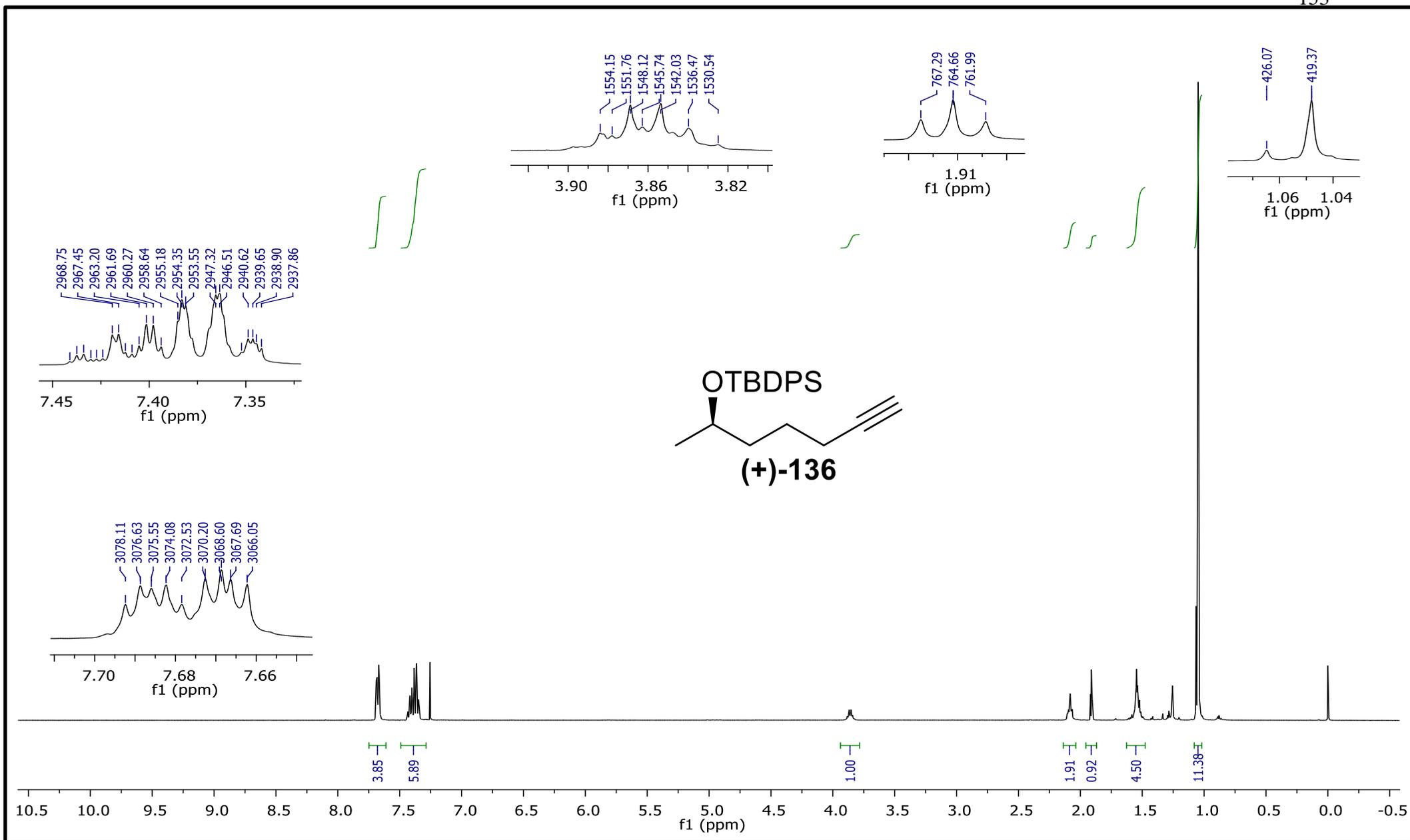
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de (+)-123.

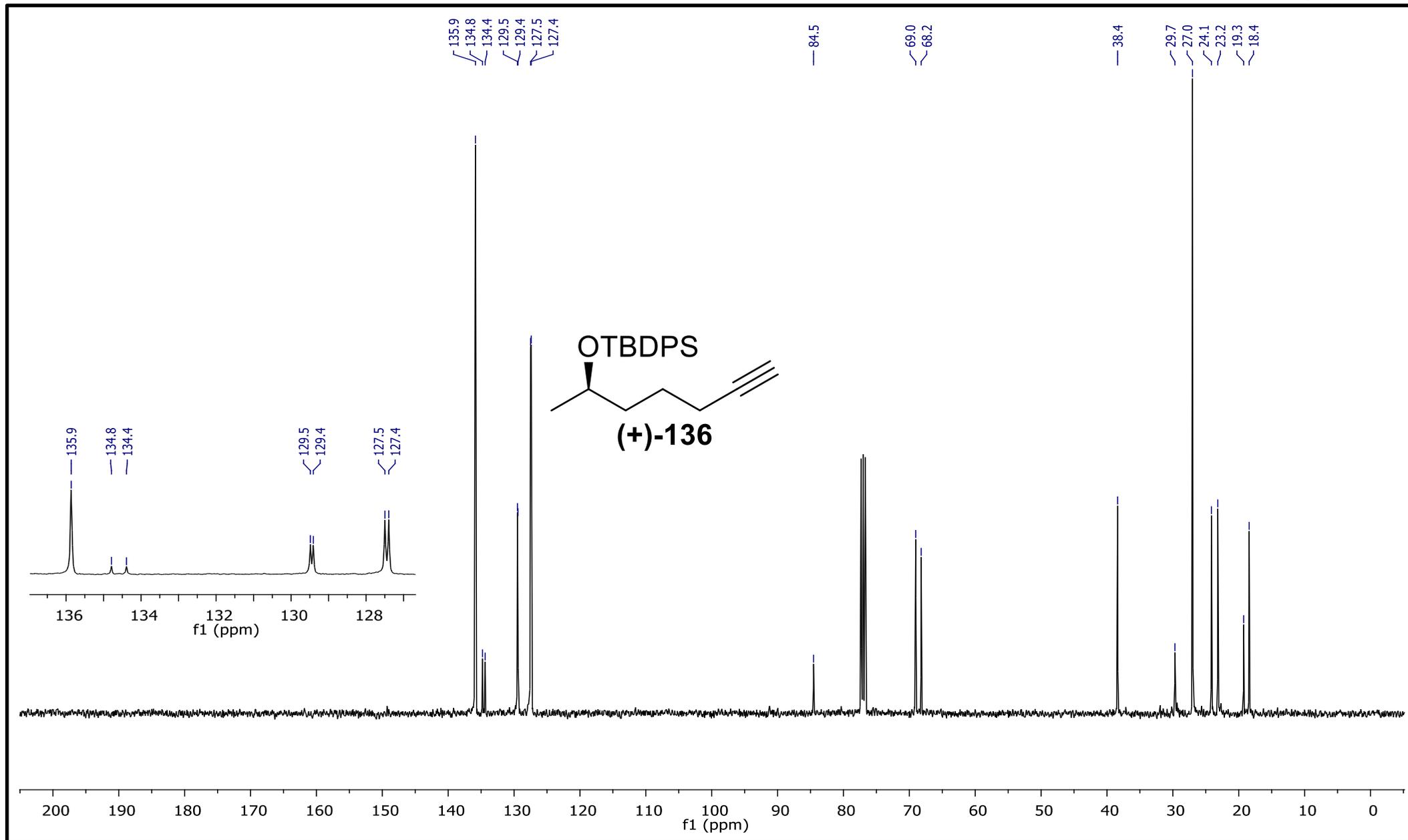


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de (+)-123.

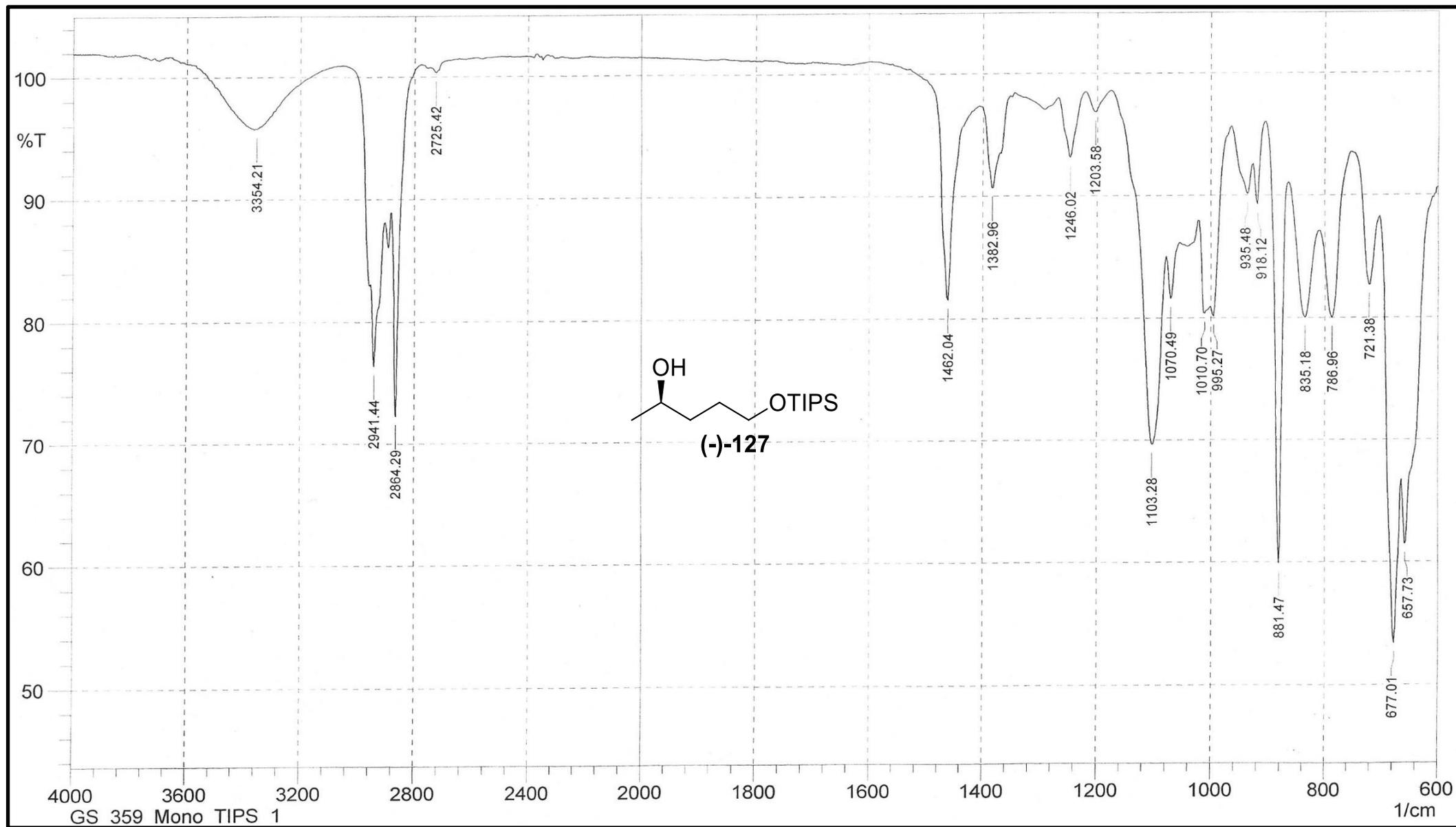


Espectro de IV de (+)-136.

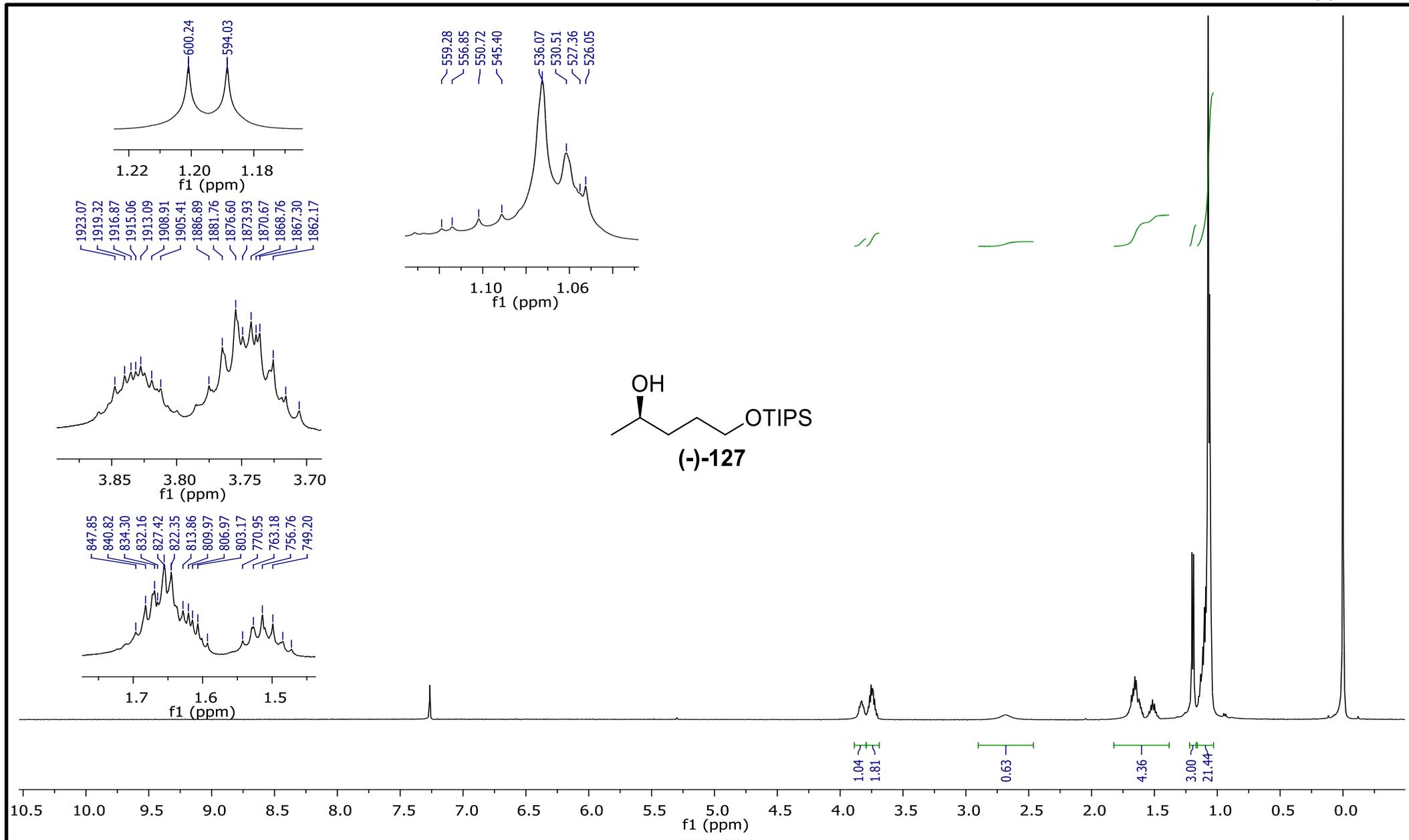
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de (+)-136.

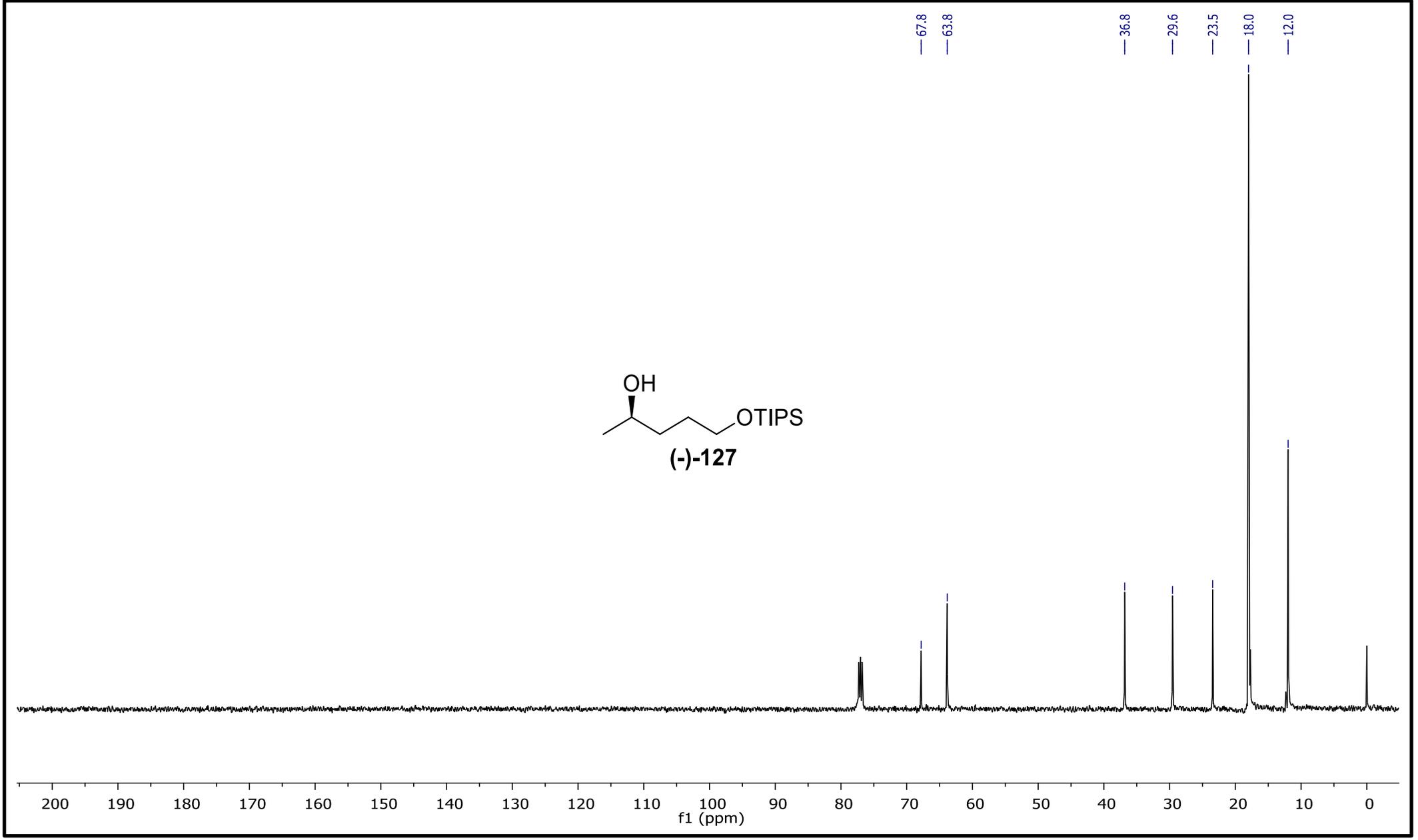


Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) de (+)-136.

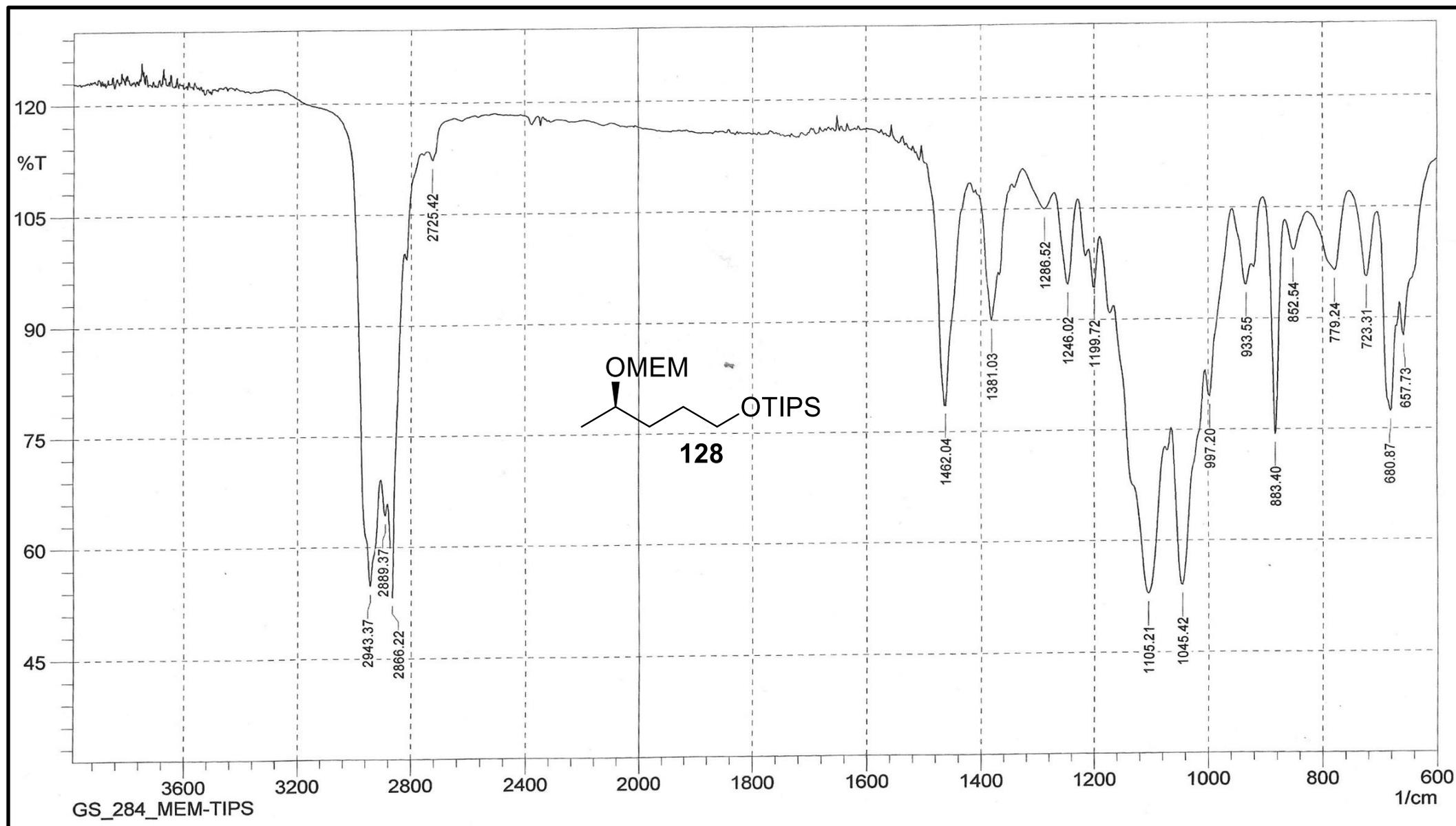


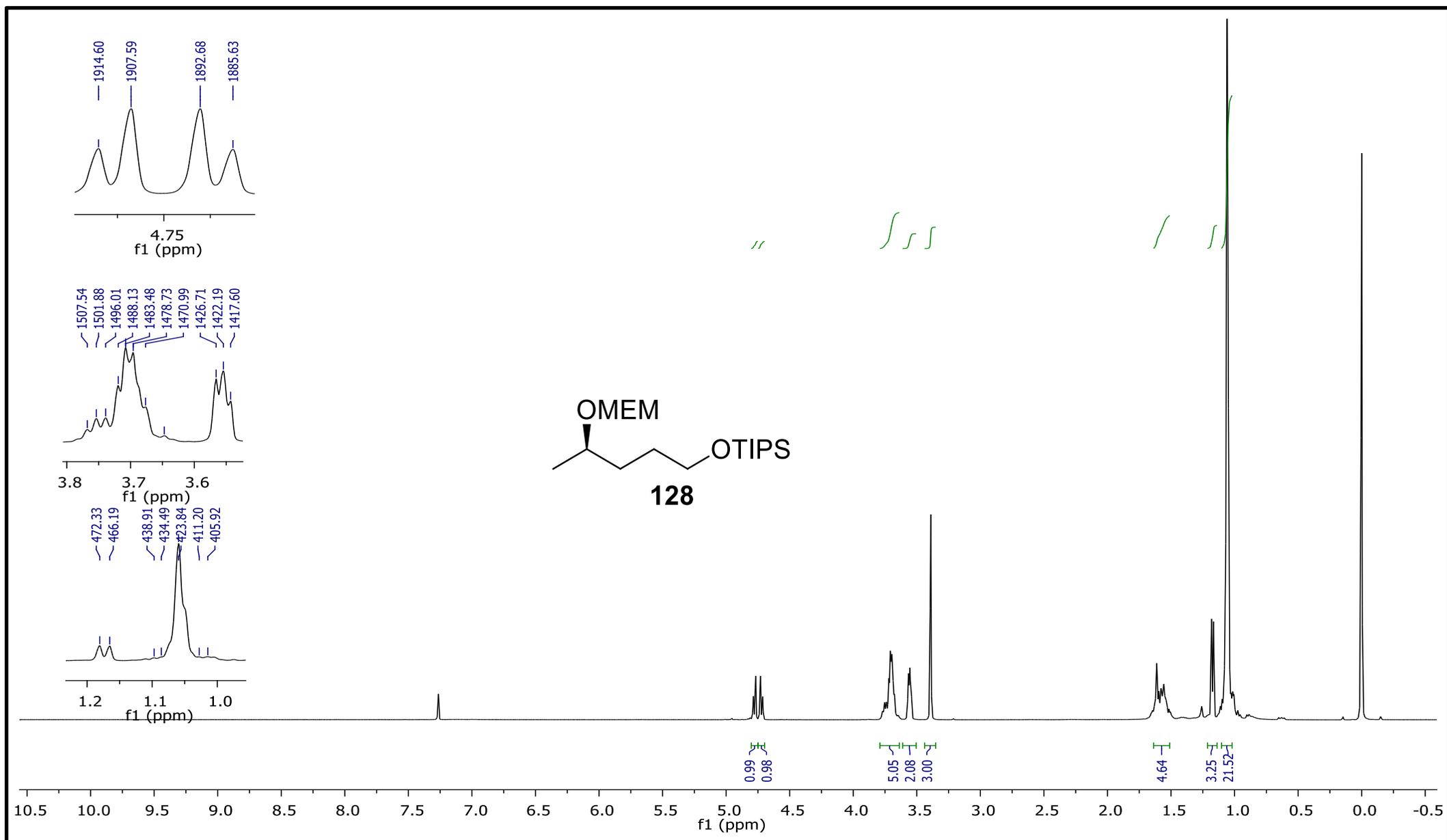
Espectro de IV de (-)-127.

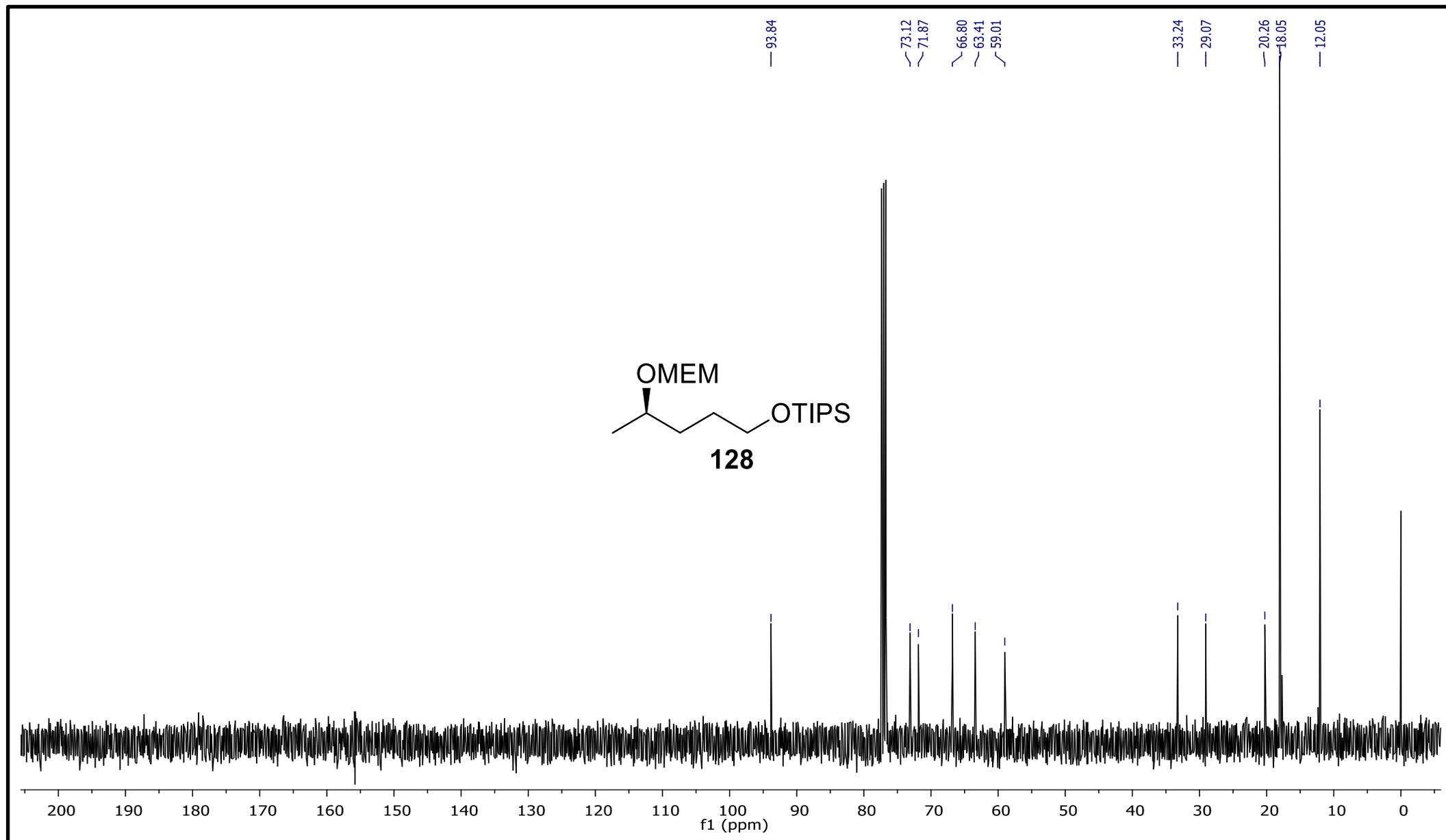
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de (-)-127.

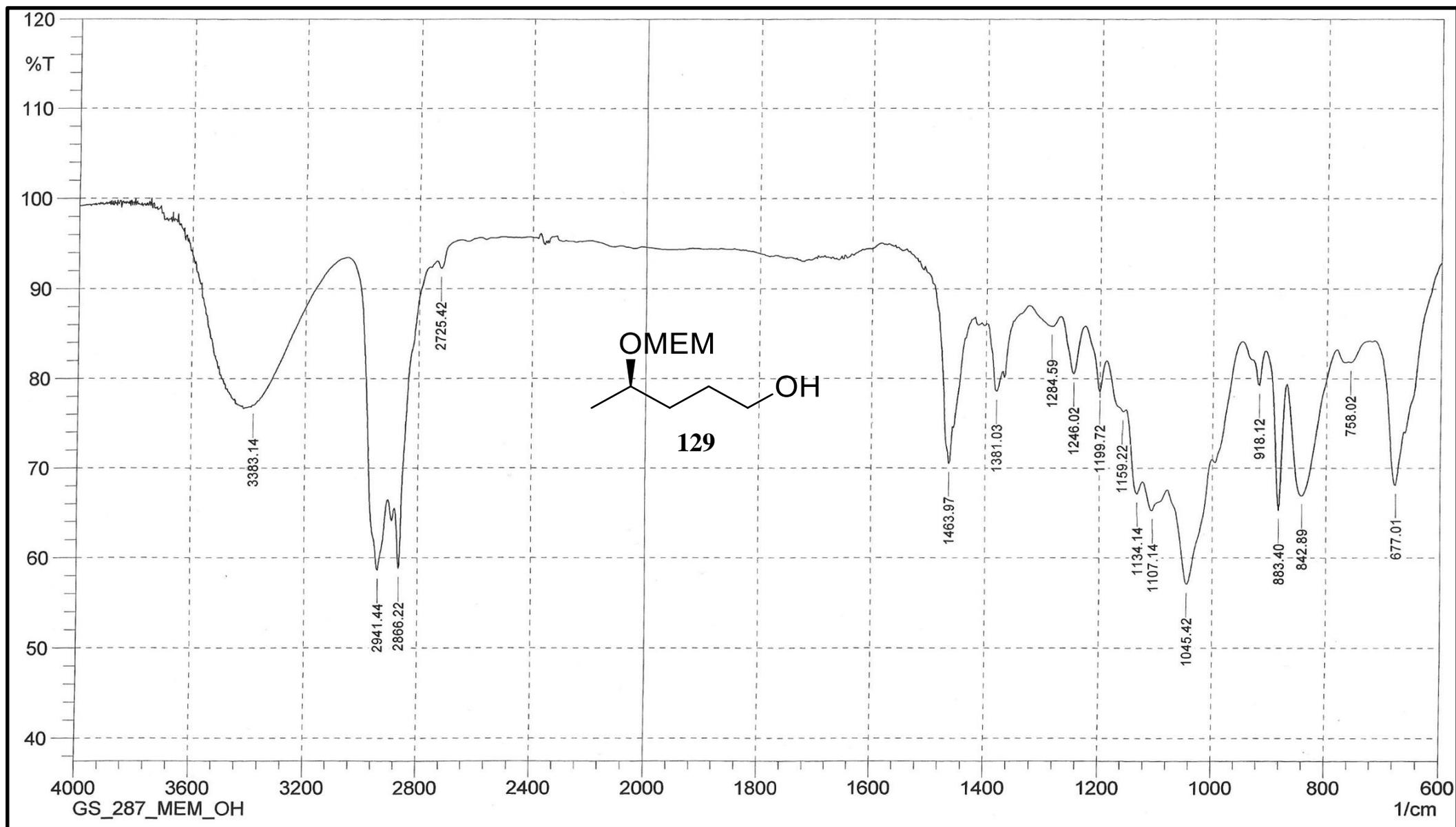


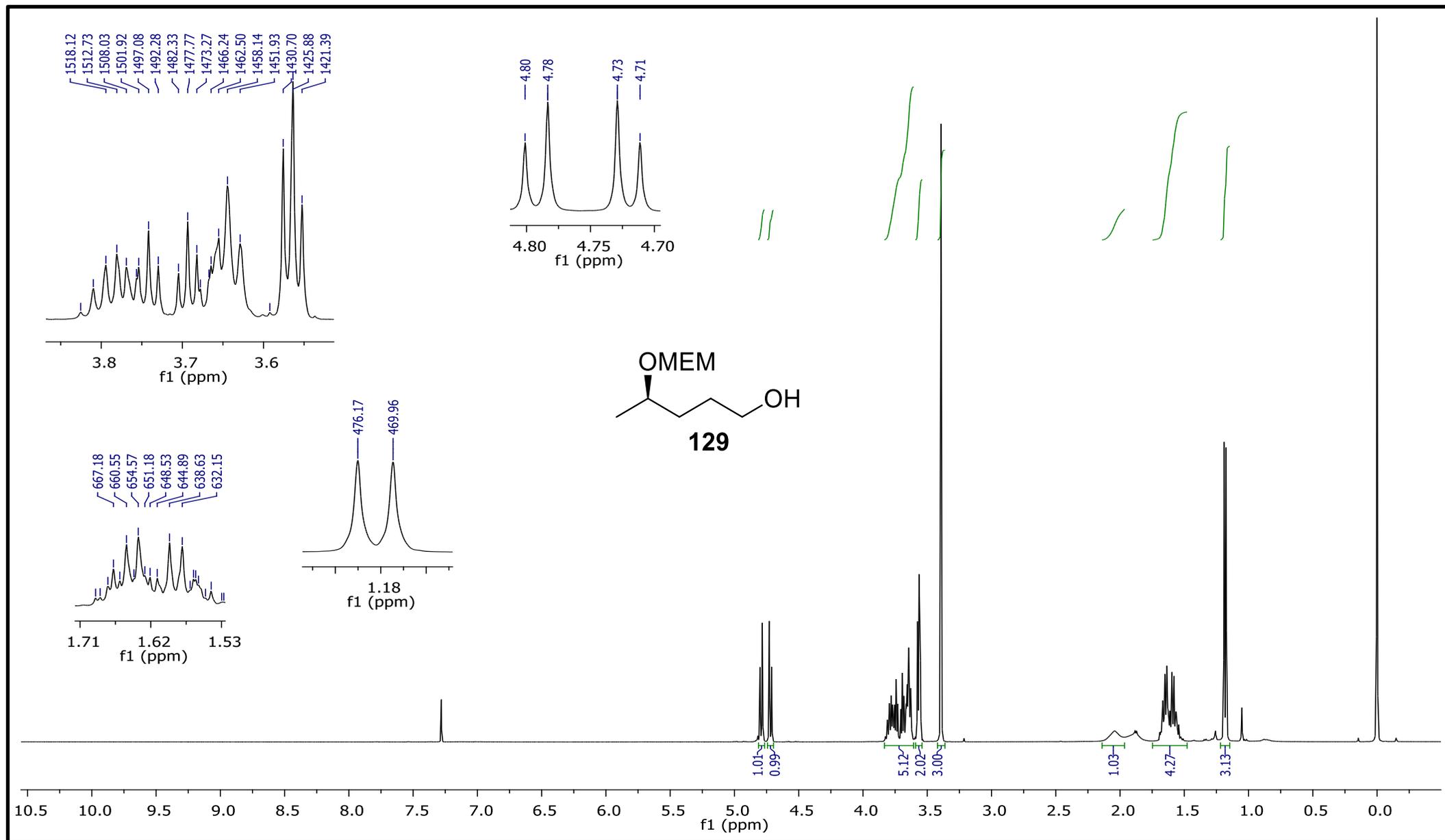
Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) de (-)-127.

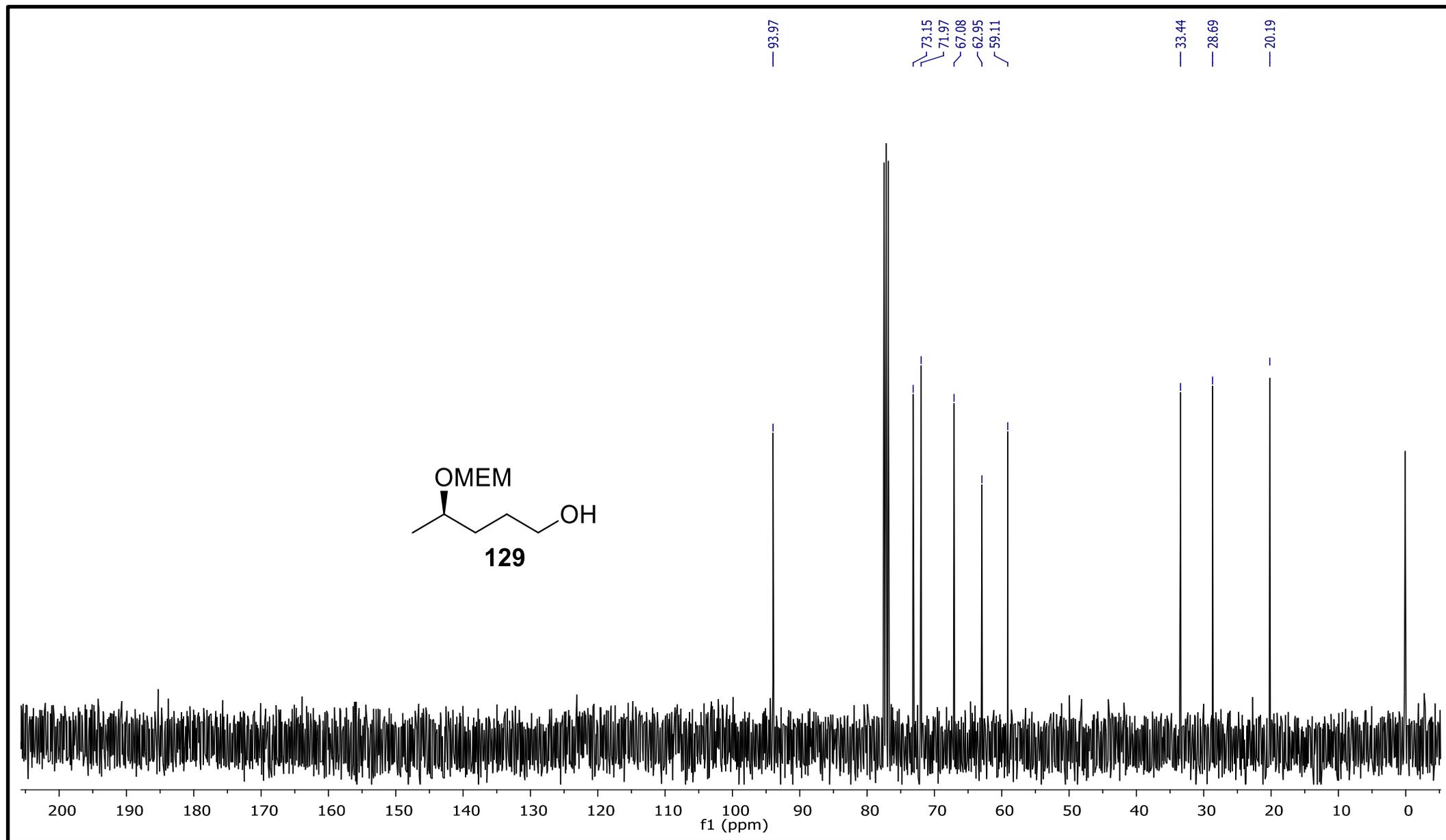
Espectro de IV de **128**.

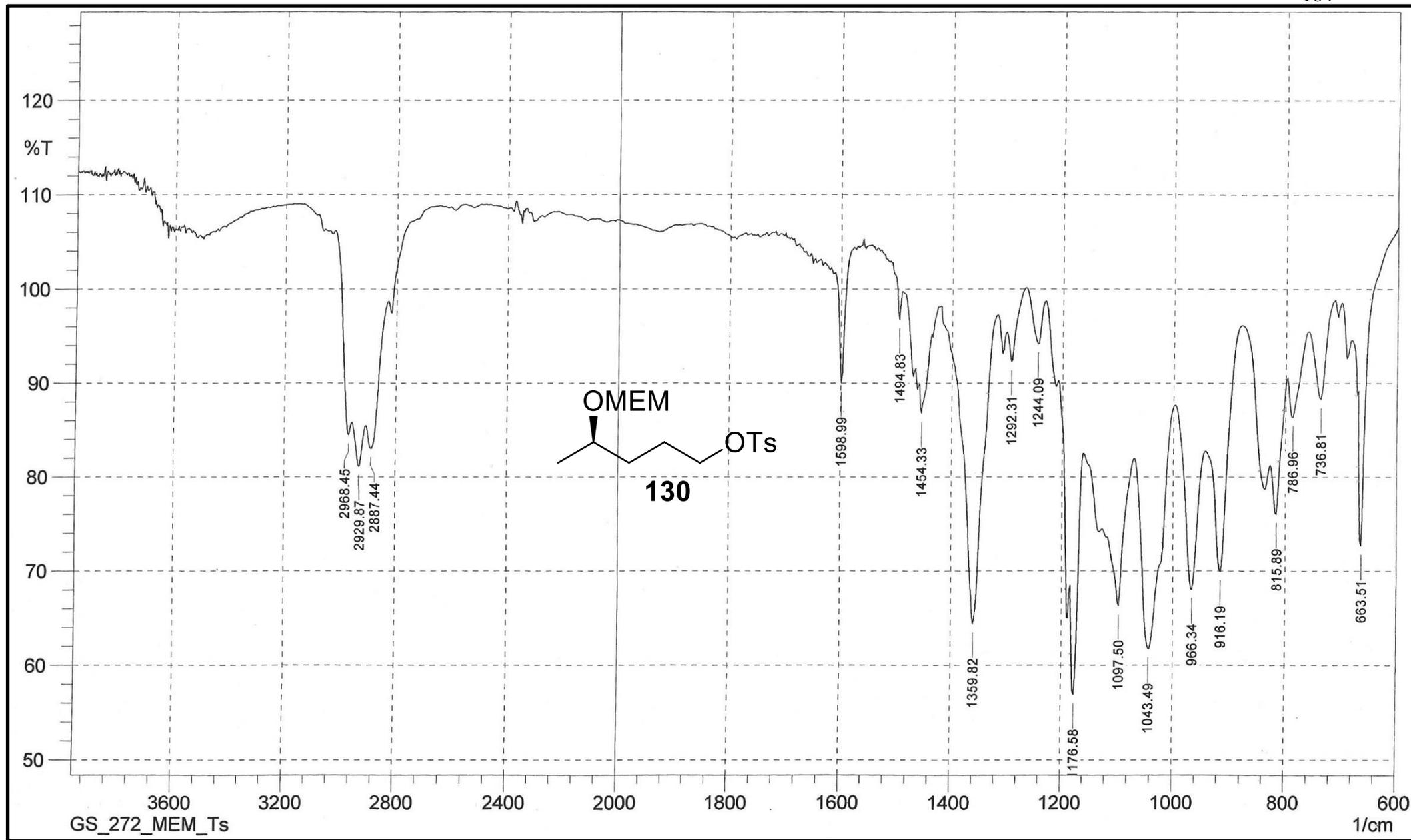
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **128**.

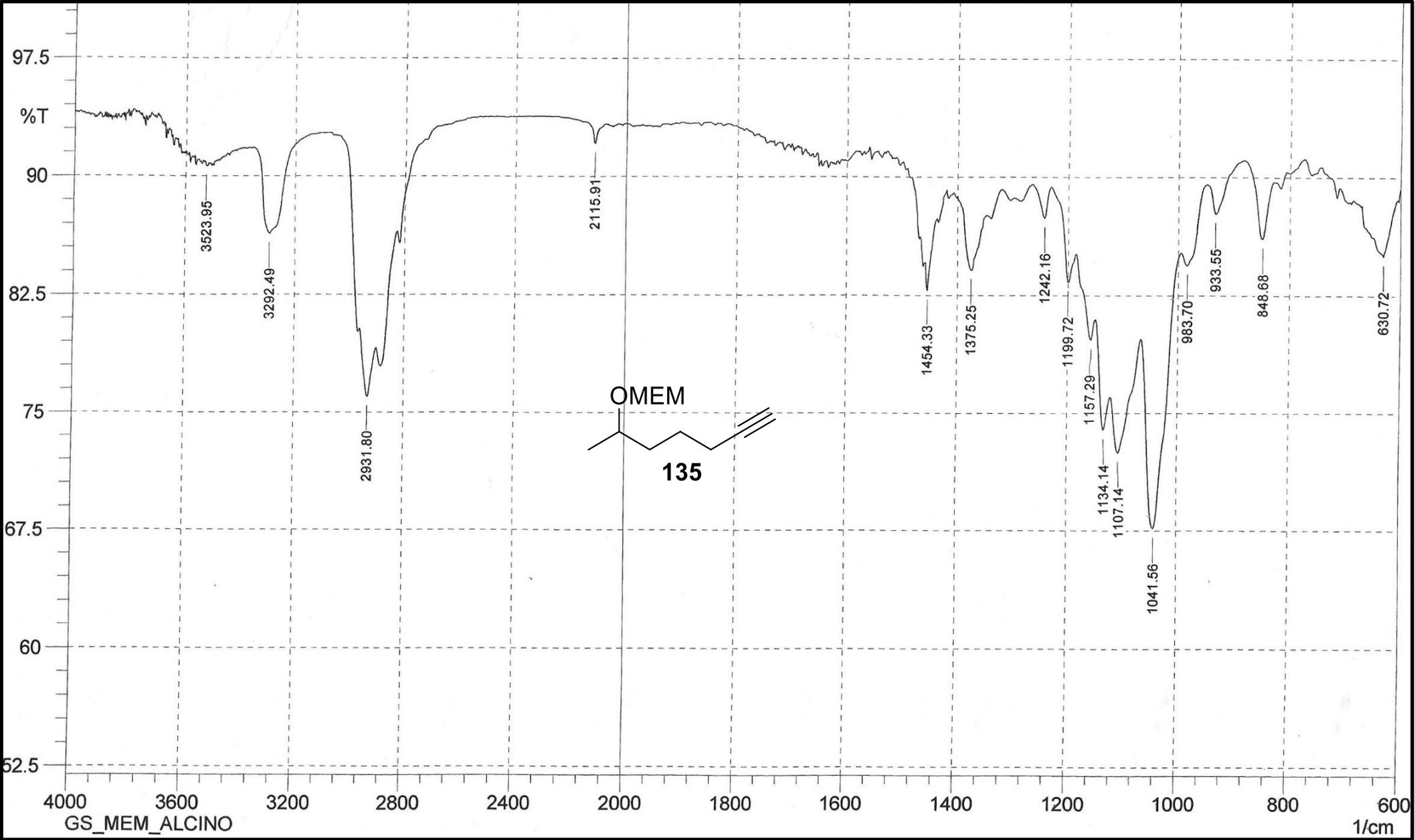
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **128**.

Espectro de IV de **129**.

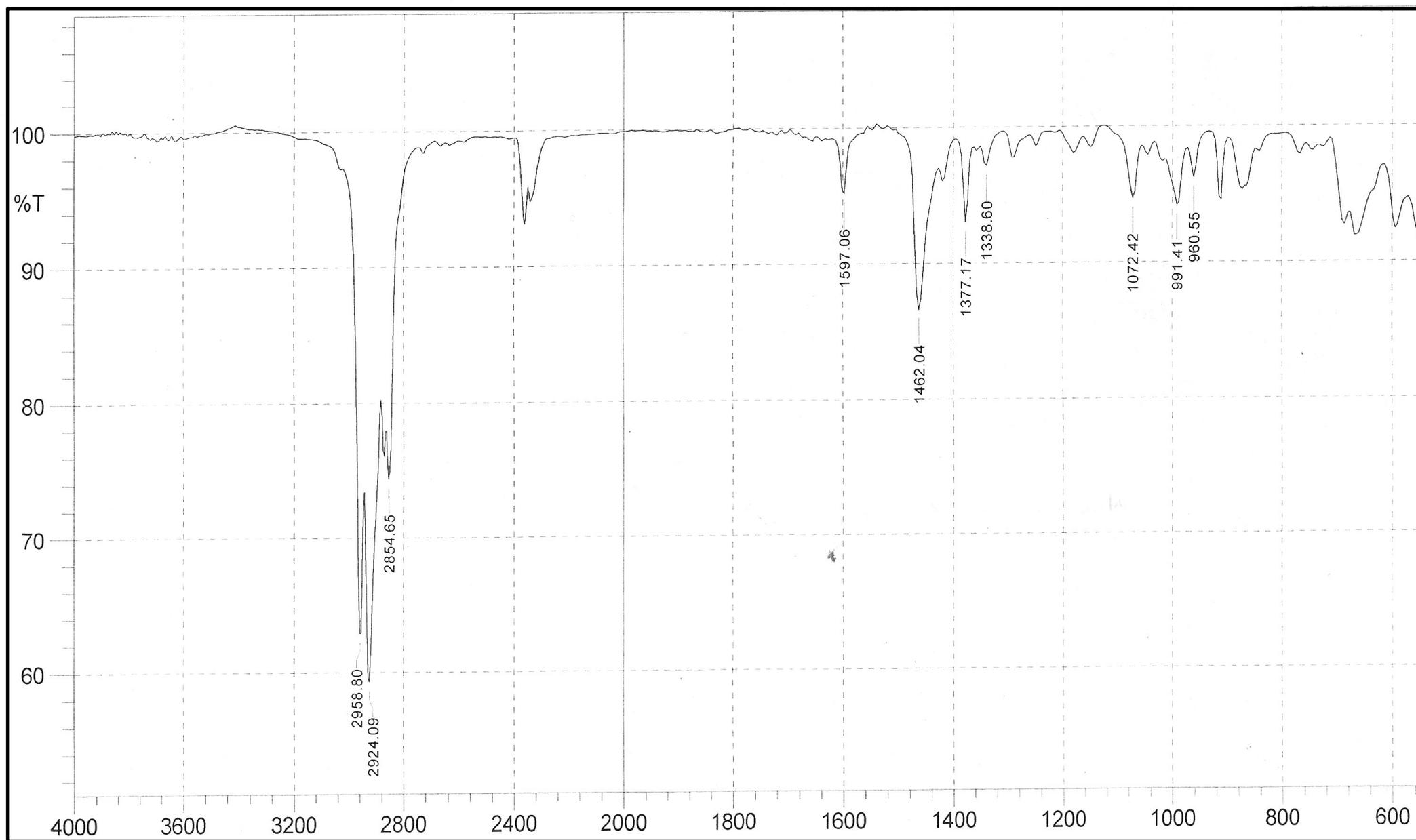
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **129**.

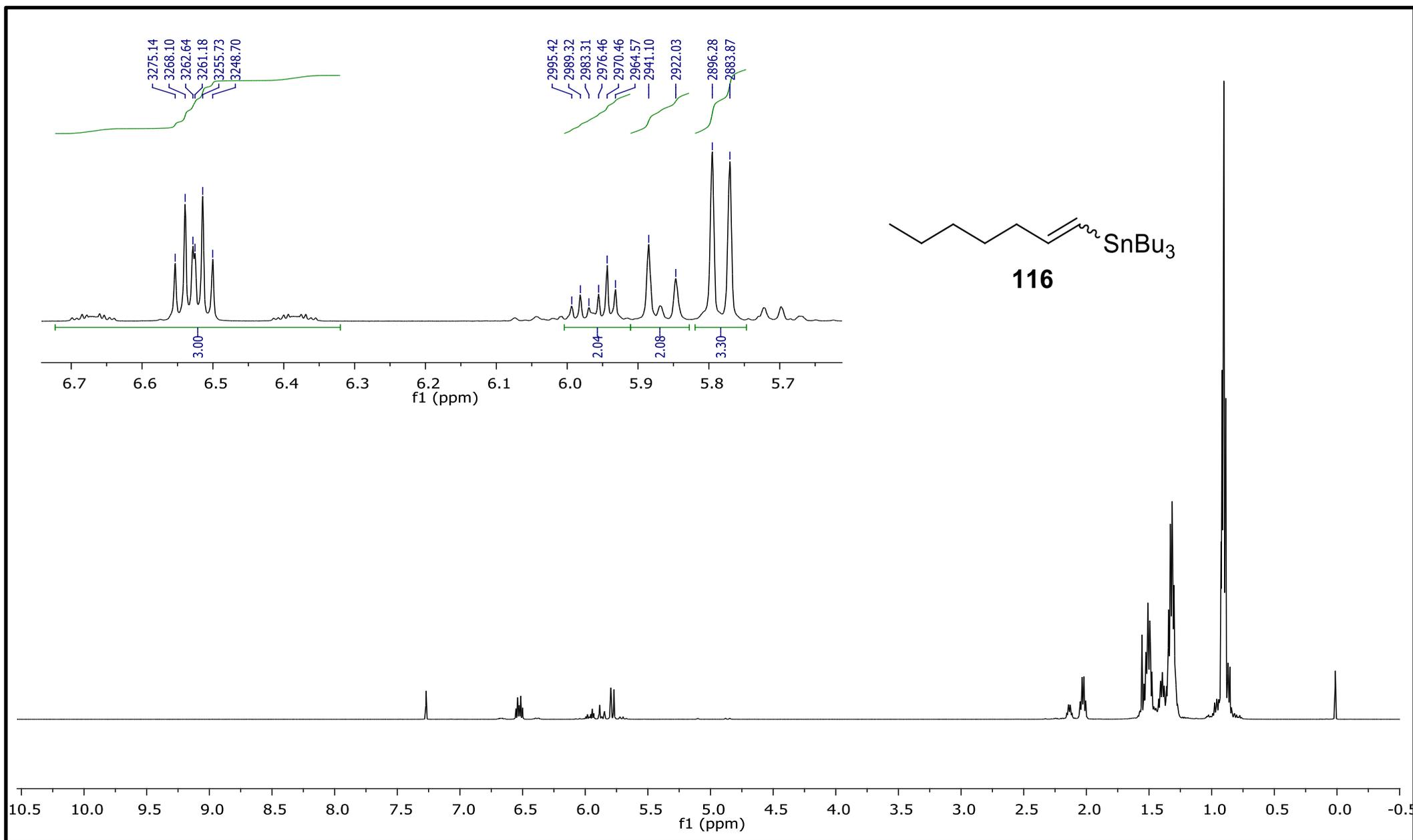
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **129**.

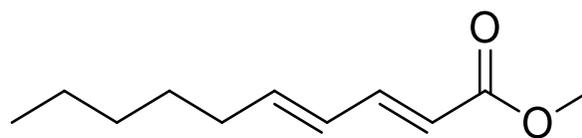
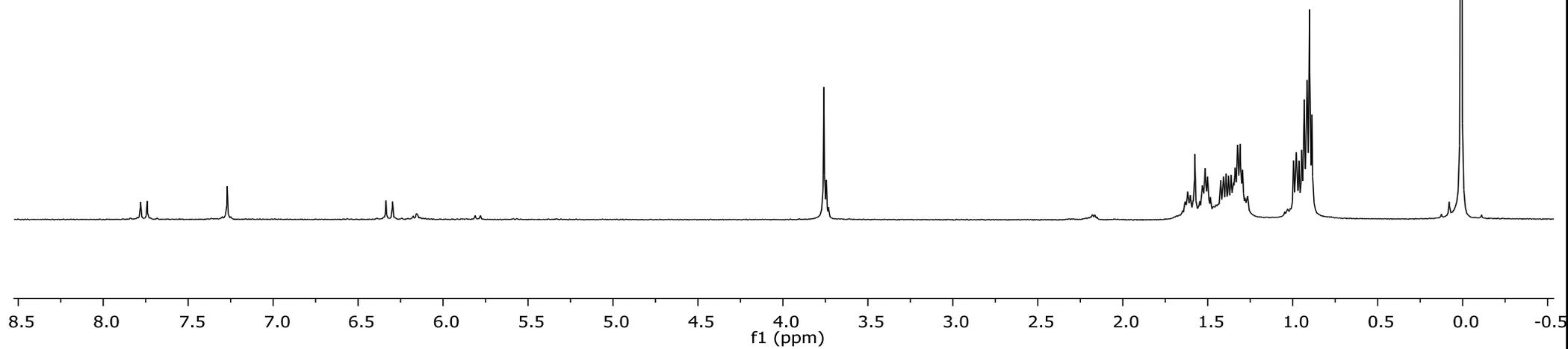
Espectro de IV de **130**.



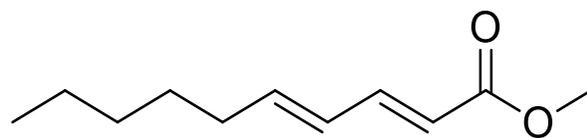
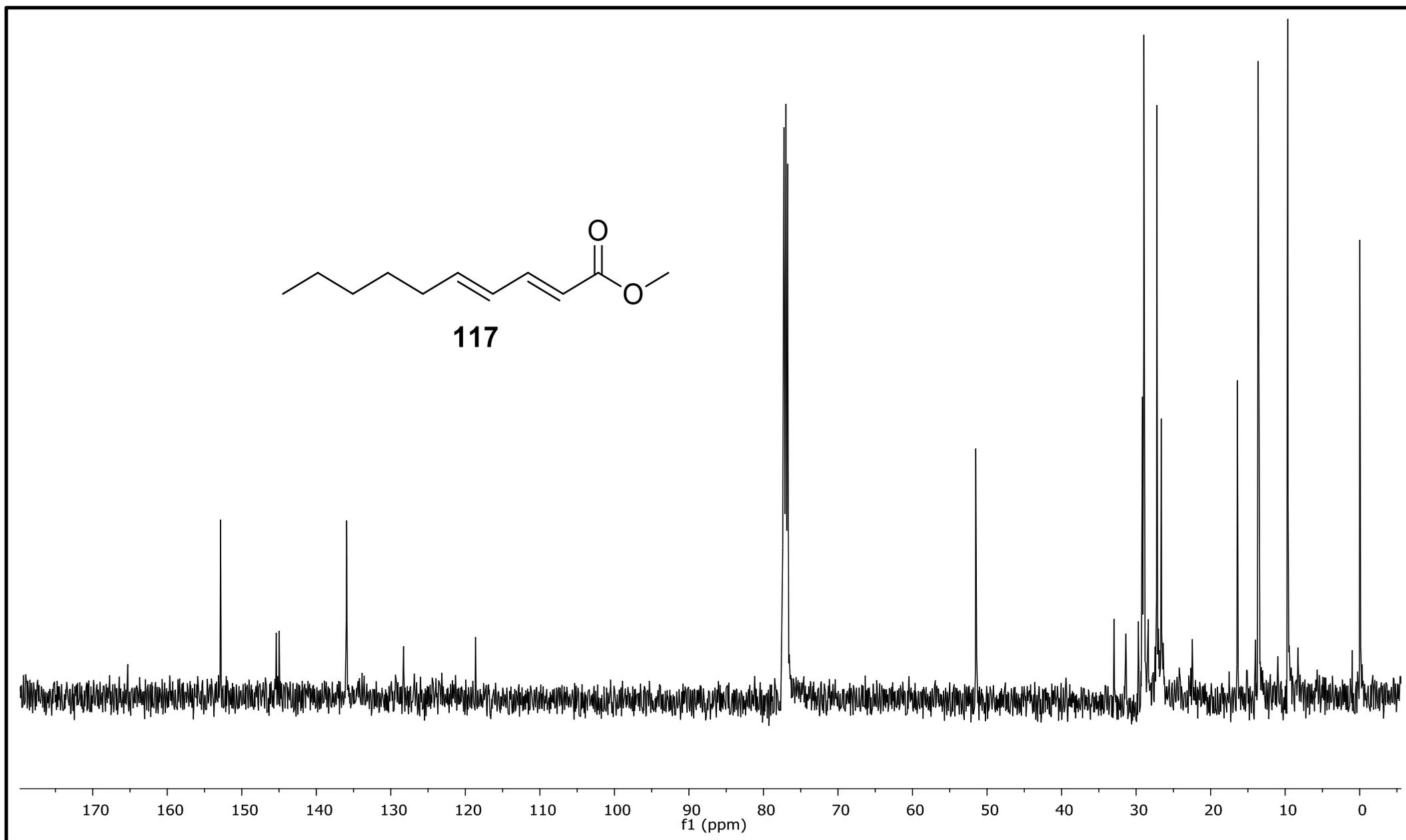
Espectro de IV de 135.

Espectro de IV de **116**.

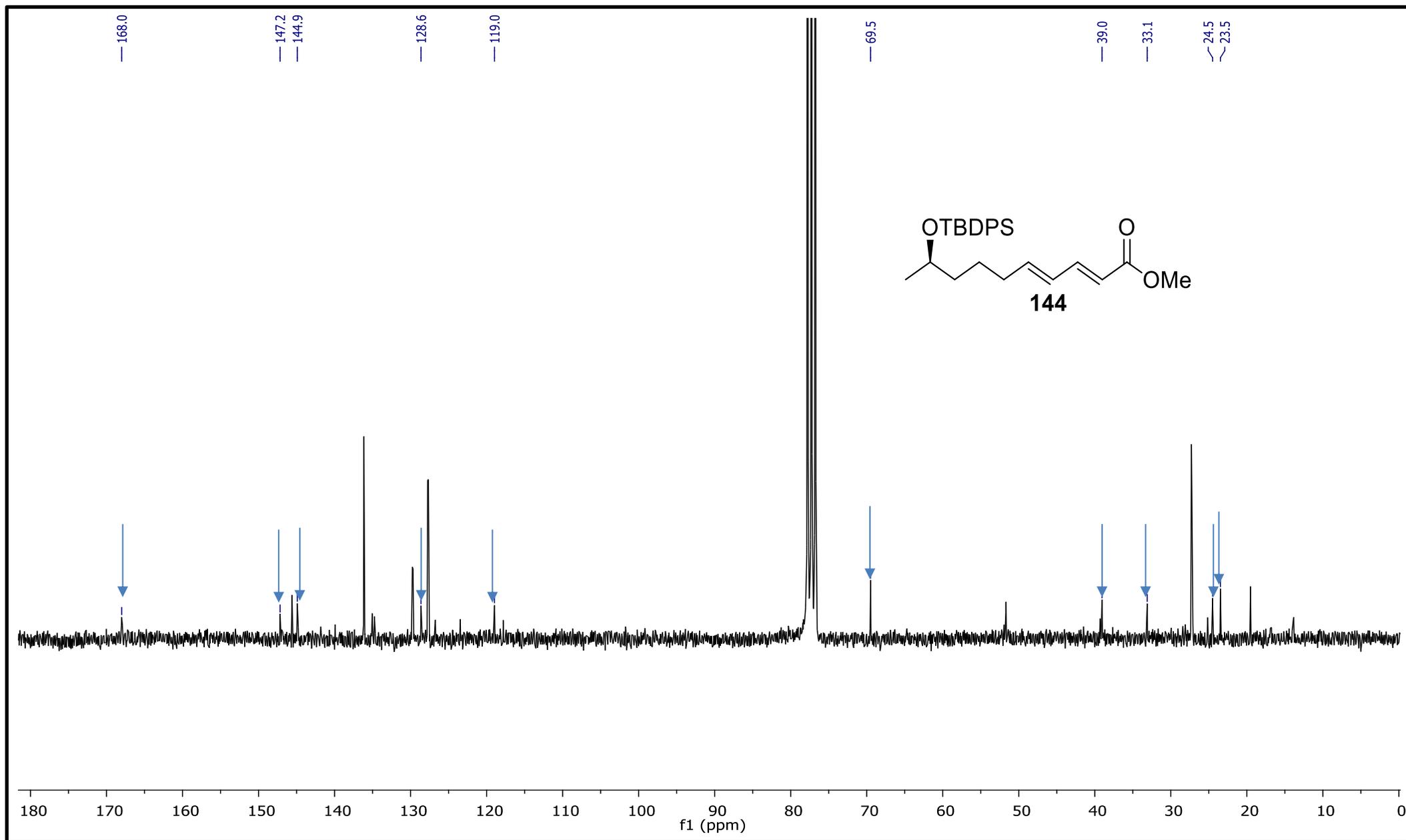
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 500 MHz) de **116** com misturas.

**117**

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 500 MHz) de **117** com impurezas.

**117**

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 125 MHz) de **117** com impurezas.



Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 62,5 MHz) de **144** com impurezas.